UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área Insumos Farmacêuticos

**Funcionalização de 2-(S)-isopropil-pirimidinonas através
de reações de Suzuki-Miyaura, Sonogashira e cicloadição
azida-acetileno: síntese de derivados triazólicos e
precursores de β -aminoácidos**

Mônica Franco Zannini Junqueira Amaral

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo
2010

Mônica Franco Zannini Junqueira Amaral

Funcionalização de 2-(S)-isopropil-pirimidinonas através de reações de Suzuki-Miyaura, Sonogashira e cicloadição azida-acetileno: síntese de derivados triazólicos e precursores de β -aminoácidos

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Aos meus avôs e avós, por todo apoio concebido e pelo imenso esforço em me proporcionar uma educação de qualidade, sempre estando do meu lado nos momentos de glória e tristeza, meus eternos agradecimentos.

Aos meus pais Luís Fernando e Carla, pela compreensão, carinho e principalmente pelo apoio incondicional em todos os momentos. Vocês são a minha maior inspiração e incentivo para sempre continuar lutando.

Esta conquista é de vocês e a vocês dedico esta dissertação.

Ao Fabiano, meu namorado, meu amigo, minha luz! Meu porto seguro onde encontro a paz, o apoio e o aconchego necessário para que eu siga sempre adiante.

Obrigada por encher minha vida de alegria, amor, felicidade, ternura e por ter ampliado meus horizontes. Esta conquista, com certeza, também é tua.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Ao prof. Hélio A. Stefani pela orientação, oportunidades e apoio nas situações adversas.

Ao Prof. Dr. Eusébio Juaristi, pela contribuição a minha qualificação/dissertação e pelos seus conhecimentos concedidos.

Ao Adriano (Biro-Biro), pelos conhecimentos concedidos e todo apoio tanto dentro como fora do laboratório, você é um espelho para todos.

Ao amigo Alexandre por todo auxílio, suporte e apoio em todos os momentos deste trabalho.

Aos colegas de trabalho que passaram pelo laboratório durante estes anos: Minéia, Jesus, Gian, Rafael, Pedro, Thomas, Pedrinho (Raphael), Carlos, Diego, Flávio, Karina, Kemila, Victória, Hugo e Nathalia pela amizade, excelente convivência e a troca de aprendizado constante. Em especial ao Fezão pela transmissão de ensinamentos e paciência durante todo o processo de aprendizagem.

A Ana Dionéia pela amizade, apoio, dedicação e conselhos durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Fica aqui o meu eterno reconhecimento por tudo que ela fez e faz por mim.

Ao Prof. Diogo, pelos conhecimentos transmitidos e aos amigos do laboratório: Adriele, Hugo, Renato, Felipe, Lucas e Ana.

Aos colegas e amigos do laboratório do professor João V. Comasseto e do professor Leandro H. Andrade, em especial ao Tico (Rogério), Piovan e Paty pelos conselhos e ensinamentos transmitidos por vocês.

Á minha madrinha Viviane, pela maravilhosa acolhida e apoio incondicional durante a minha estadia em São Paulo. Sempre incentivando e acreditando em mim, até mais do que eu mesma. Fica aqui expresso o meu reconhecimento e a minha admiração.

Aos Professores da UFG que com certeza fizeram toda a diferença para esta conquista, sempre incentivando a pesquisa e a busca por novos horizontes. Meus eternos agradecimentos.

Aos meus irmãos, Marília, João Henrique, Fernanda e Mariany, pelo carinho e por acreditarem e torcerem por mim.

As minhas (meus) amigas (os): Mara, Maisa, Raquel, Leonardo, Daniel e Emmanuel, obrigado pela amizade, conversas e momentos de conforto que vocês, às vezes sem ao menos saber, me proporcionaram. Obrigada pela parceria ao longo desses anos.

A Denise e Adilson pelo carinho e aconchegante acolhimento em tua casa e em tuas vidas. Nunca esquecerei como vocês me ajudaram.

A todos da minha família que não foram citados, mas que sempre me incentivaram e me deram força para continuar estudando.

A todos os amigos que ficaram fora desta lista, mas que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

À DEUS, muito obrigada por iluminar o meu caminho.

“Loucura? Sonho? Tudo é loucura ou sonho no começo.

*Nada do que o homem fez no mundo teve
início de outra maneira, mas tantos sonhos se realizaram
que não temos o direito de duvidar de nenhum.”*

Monteiro Lobato

Sumário

Agradecimentos.....	v
Lista de figuras.....	xi
Lista de tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas e siglas.....	xiii
Resumo.....	xvii
Abstract.....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	22
1.1. Principais sínteses de pirimidinonas.....	24
1.1.1. Síntese de Biginelli.....	25
1.1.2. Condensação de Pinner.....	26
1.1.3. Síntese do ácido 6-carboxílico-peridropirimidin-4-ona.....	28
1.2. Formação de ligações carbono-carbono.....	30
1.2.1. Reação de Heck.....	31
1.2.2. Reação de Negishi.....	34
1.2.3. Reação de Stille.....	36
1.2.4. Reação de Sonogashira.....	38
1.2.5. Reação de Suzuki-Miyaura.....	42
1.3. Aminoácidos.....	47
1.3.1. Principais metodologias para a preparação de β -aminoácidos.....	49
1.3.1.1. Acervo quiral ou homologação de α -aminoácidos.....	49
1.3.1.2. Adição nucleofílica a duplas ligações C=N.....	50
1.3.1.3. Adição conjugada a sistemas α,β -insaturados.....	50

1.3.1.4. A partir da asparagina e derivados.....	51
1.4. Triazóis.....	54
1.4.1. Oxidação de hidrazonas.....	56
1.4.2. Ciclização [2N + 1N].....	56
1.4.3. Metodologia via cicloadição 1,3-dipolar.....	58
2. OBJETIVOS.....	63
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	65
3.1. Materiais.....	65
3.1.1. Reagentes e solventes.....	65
3.1.2. Equipamentos.....	66
3.2. Métodos.....	67
3.2.1. Obtenção de 1-benzoil-2(S)-isopropil-6-carboxi-peridropirimidin-4- ona ((2S,6S)- 2).....	67
3.2.2. Obtenção de 1-benzoil-2(S)-isopropil-5-iodo-2,3-dihidro-4(H)- pirimidin-4-ona ((S)- 3).....	68
3.2.3. Procedimento geral para a síntese de ariltrifluoroboratos de potássio (4a-b).....	69
3.2.4. Procedimento geral para a síntese de alquiltrifluoroboratos de potássio (5).....	70
3.2.5. Procedimento geral para as reações de acoplamento de Suzuki- Miyaura com sais de ariltrifluoroboratos de potássio ((S)- 6).....	76
3.2.6. Procedimento geral para as reações de acoplamento de Suzuki- Miyaura com sais de alquiltrifluoroboratos de potássio ((S)- 7).....	84
3.2.7. Procedimento para reação de acoplamento Sonogashira ((S)- 9)...	90
3.2.8. Procedimento geral para a síntese das azidas orgânicas ((S)- 10)..	94

3.2.9. Procedimento geral para a reação de cicloadição azida-acetileno utilizando cobre ((S)- 11).....	97
3.2.10. Procedimento geral para a hidrogenação dos produtos de acoplamento de Suzuki-Miyaura.....	103
3.2.11. Procedimento geral para a hidrólise.....	107
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	114
4.1. Síntese da 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinonas.....	114
4.2. Síntese dos ariltrifluoroboratos e alquiltrifluoroboratos de potássio.....	117
4.3. Síntese das 2-(S)-isopropil-5-arilpirimidinonas.....	120
4.4. Síntese das 2-(S)-isopropil-5-alquiltrifluoroboratos.....	131
4.6. Preparação de derivados triazólicos.....	140
4.7. Proposta mecanística para a reação de cicloadição azida-acetileno utilizando cobre (CAACu).....	147
4.8. Síntese de aminoácidos.....	152
4.8.1. Biotransformação dos produtos de acoplamento de Suzuki-Miyaura 5-aril-pirimidinonas.....	151
4.8.2. Hidrogenação e subsequente hidrólise dos produtos de acoplamento de Suzuki-Miyaura 5-aril-pirimidinonas.....	154
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	161
6. BIBLIOGRAFIA.....	164
7. ESPECTROS SELECIONADOS.....	172
8. ANEXOS.....	246

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Moléculas com atividades biológicas que contêm pirimidinona em sua estrutura	23
Figura 2: Principais blocos construtores pirimidinônicos.....	24
Figura 3: Ciclo catalítico da reação de Heck.....	33
Figura 4: Ciclo catalítico da reação de Negishi.....	35
Figura 5: Ciclo catalítico da reação de Sonogashira.....	40
Figura 6: Compostos com atividades biológicas que contêm β -aminoácidos em sua estrutura.....	48
Figura 7: Fármacos que contêm em sua estrutura anéis triazólicos.....	54
Figura 8: Formas tautoméricas do 1,2,3-triazol.....	55
Figura 9: Sais de ariltrifluoroboratos de potássio obtidos comercialmente.....	117
Figura 10: Espectro RMN ^1H do composto (S)- 6e em CDCl_3 a 300 MHz.....	127
Figura 11: Espectro RMN ^{13}C do composto (S)- 6e em CDCl_3 a 75 MHz.....	128
Figura 12: Espectro de RMN 2D HMQC do composto (S)- 6e em CDCl_3 a 300 MHz.....	129
Figura 13: Espectro de RMN 2D HMQC do composto (S)- 6e em CDCl_3 a 300 MHz.....	130
Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto (S)- 7c em CDCl_3 a 75 MHz.....	138
Figura 15: Ciclo catalítico da reação de cicloadição azida-acetileno catalisado por cobre.....	148
Figura 16: Estrutura de raio-X do composto (2S,5S)- 12a	156

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese dos alquíniltrifluoroboratos de potássio 5a-5q	118
Tabela 2: Teste da condição reacional ideal - catalisadores.....	120
Tabela 3: Teste da condição reacional ideal – bases.....	121
Tabela 4: Reações de Suzuki-Miyaura catalisadas por Pd(OAc) ₂	123
Tabela 5: Teste da condição reacional ideal - catalisadores.....	131
Tabela 6: Teste da condição reacional ideal – bases.....	132
Tabela 7: Teste da condição reacional ideal – % Pd(OAc) ₂	133
Tabela 8: Reações de Suzuki-Miyaura catalisadas por Pd(OAc) ₂	134
Tabela 9: Dados referentes ao acoplamento de Sonogashira.....	139
Tabela 10: Síntese das azidas orgânicas.....	143
Tabela 11: Reação de cicloadição azida-acetileno utilizando cobre.....	146
Tabela 12: Reação de cicloadição azida-acetileno sem o uso da base.....	151
Tabela 13: Reação de hidrogenação para obtenção dos epímeros (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 12 e (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 12	157
Tabela 14: Reação de hidrólise para obtenção dos α-aril-substituídos β- aminoácidos.....	158

Lista de Abreviaturas e Siglas

aa		Aminoácido
Ar		Arila
Asp		Asparagina
BF ₃ .OEt ₂		Dietileterato de trifluoreto de boro
Boc		<i>tert</i> -Butoxicarbonila
Bn		Benzila
Bz		Benzoíla
<i>n</i> -Bu		Butila
CAACu		Cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre
Cbz		Benziloxicarbonila
CG/MS		Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrometro de massas
CCD		Cromatografia em camada delgada
CuTC		Cobre (I) tiofeno-2-carboxilato
<i>d</i>		Dupleto
<i>dd</i>		Duplo dupleto

dba		Dibenzilidenoacetona
DNA		Ácido desoxirribonucléico
DIB		Diacetoxiiodo benzeno
DIPEA		Diisopropiletilamina
DMA		<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF		Dimetilformamida
DMSO		Dimetilsulfóxido
dppe		1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppf		1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
ed		Excesso diastereoisomérico
ee		Excesso enantiomérico
Et ₃ N		Trietilamina
Fmoc		9-Fluorenilmetoxicarbonila

Glu		Ácido glutâmico
Hz		Hertz
(<i>i</i> Pr) ₂ NH		Diisopropilamina
<i>J</i>		Constante de acoplamento
LDA		Diisopropilamida de lítio
Leu		Leucina
M.O.		Micro-ondas
<i>m</i>		Multiplete
OTf		Triflato
PCY-3		Triciclohexilfosfina
p.f.		Ponto de fusão
Ph		Fenila
Phe		Fenilalanina
ppm		Partes por milhão
<i>q</i>		Quarteto
RBF ₃ K		Organotrifluoroborato de potássio

RNA		Ácido ribonucléico
RMN ^1H		Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ^{13}C		Ressonância magnética nuclear de carbono 13
s		Singlete
S-PHOS		2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenil
t		Tripleto
TBAF		Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
<i>t</i> -Bu		<i>terc</i> -Butila
THF		Tetraidrofurano
PMDETA		1,1,4,7,7-pentametildietilenetriamina
TMEDA		<i>N,N</i> -Tetrametiletenodiamina
TMS		Trimetilsilano
Val		Valina
δ		Deslocamento químico

RESUMO

Amaral, M. F. Z. J.; Stefani, H. A. “Funcionalização de 2-(S)-isopropil-pirimidinonas através de reações de Suzuki-Miyaura, Sonogashira e cicloadição azida-acetileno: síntese de derivados triazólicos e precursores de β -aminoácidos”. 2010. 248 p. Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo.

Nesta monografia foram desenvolvidas metodologias sintéticas para a funcionalização das 2-(S)-isopropil-5-iodo-pirimidinonas, utilizando a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e a reação de cicloadição azida-acetileno com cobre, através de estratégias simples e eficientes que permitiram a preparação de uma série de compostos com grande diversidade estrutural.

Inicialmente descreve-se a síntese da 2-(S)-isopropil-5-iodo-pirimidinona (S)-**3**, a partir da (S)-asparagina enantiomericamente pura **1**, um aminoácido barato e de fácil acesso, produzindo na primeira etapa o 2-(S)-isopropil-peridropirimidinona-6-ácido carboxílico (2S,6S)-**2**, que reagindo com diacetoxiiodo benzeno/iodo e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, gera a pirimidinona (S)-**3**.

Em seguida, preparou-se uma série de 2-(S)-isopropil-5-aryl-pirimidinonas (S)-**6a-q** e 2-(S)-isopropil-5-alkinil-pirimidinonas (S)-**7a-q**, através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, sob catálise de paládio, utilizando aril- (**4a-q**) e alquiniltrifluoroboratos de potássio (**5a-q**), respectivamente. Desta forma sintetizou-se uma variedade de pirimidinonas com alterações programadas de substituintes na posição 5 do anel, com rendimentos de 15% a 95%. Ainda a fim de obter algumas pirimidinonas com substituintes acetilênicos alquílicos **9a-f**, utilizou-se a metodologia de acoplamento de Sonogashira. Em todos os casos obtiveram-se bons rendimentos.

Dando sequência ao projeto, sintetizou-se as 2-(*S*)-isopropil-pirimidinonas funcionalizadas na posição C5 com anéis triazólicos substituídos na posição N1 (*S*)-**11a-k**, através da reação de cicloadição azida-acetileno utilizando CuI como fonte de cobre e ondas ultra-sônicas como fonte de energia. Preparou-se diversos compostos, todos com rendimentos variando de 79% a 87% em 5 minutos de reação.

Por último, através da redução da dupla ligação endocíclica dos compostos (*S*)-**6a**, **6b**, **6g**, **6l** e **6n** e posterior hidrólise utilizando radiação microondas proporcionou a obtenção de α -aril β -aminoácidos altamente enantioenriquecidos.

Palavras-chaves: Pirimidinonas. Suzuki-Miyaura. Organotrifluoroboratos. Triazóis. β -aminoácidos.

ABSTRACT

Amaral, M. F. Z. J.; Stefani, H. A. **Functionalization of 2-(S)-isopropyl pyrimidinones through reactions Suzuki-Miyaura, Sonogashira and azide-acetylene cycloaddition: synthesis of triazole derivatives and precursors of β -amino acids**. 2010. 248 p. Dissertation – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This monograph shows the development of a synthetic methodology for the functionalization of 2-(S)-isopropyl-5-iodo-pyrimidinones using either Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions or cycloaddition reactions of azide-acetylenes with copper, through a simple and efficient pathway enabling the preparation of a series of structurally diverse compounds.

This paper begins by describing the synthesis of 2-(S)-isopropyl-5-iodo-pyrimidinones (S)-**3**, from enantiomerically pure (S)-asparagine **1**. This inexpensive and readily available amino acid forms 2-(S)-isopropyl-perhidropyrimidinone-6-carboxylic acid (2S, 6S)-**2**, which is reacted with DIB / iodine and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ to form pyrimidinone (S)-**3**.

Using palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions, a series of 2-(S)-isopropyl-5-arylpymidinones (S)-**6a-q** and 2-(S)-isopropyl-5-alkynylpyrimidinones (S)-**7a-q** were prepared using potassium aryl- (**4a-q**) and alkynyltrifluoroborates (**5a-q**), respectively. With this reaction, a variety of pyrimidinones with different substituents at position 5 of the ring were synthesized, with yields ranging from 15% to 95%. The Sonogashira coupling reaction was used to prepare pyrimidinones with alkyl acetylenic substituents (S)-**9a-f**, giving good yields in all cases.

2-(*S*)-Isopropylpyrimidinones were then functionalized in the C5 position with N1 (*S*)-**11a-k** substituted triazole rings. These functionalizations were performed by the cycloaddition of azide-acetylenes using CuI and ultrasonic waves, which provided enough energy to reduce the reaction time to only five minutes. Several different variations of this compound were prepared, all with yields between 78% and 87%.

Finally, the endocyclic double bonds in compounds (*S*)-**6a**, **6b**, **6g**, **6l** and **6n** were reduced, followed by a hydrolysis using microwave radiation to afford the highly enantioenriched α -aryl β -amino acids.

Keywords: Pyrimidinone. Suzuki-Miyaura. Organotrifluoroborates. Triazole. β -Amino acids.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos compõem o maior grupo dos compostos orgânicos e um dos mais relevantes, dominando a química orgânica moderna com pelo menos 55% das publicações e estando presente em mais da metade das moléculas químicas registradas nos últimos tempos (Eicher & Hauptmann, 2003). A importância destes compostos vai além da sua abundância, já que normalmente são moléculas vitais ou com atividade fisiológica ou terapêutica, sendo que a maioria dos fármacos inclui em sua estrutura pelo menos um heterociclo (Joule *et al*, 2000).

Entretanto a dificuldade de se isolar a maioria destes compostos da natureza e em alta escala, faz da química sintética, um dos melhores caminhos para obtê-los e derivatizá-los, tornando possível a síntese de milhares de intermediários e produtos de interesse farmacêutico, químico e biológico (Eicher & Hauptmann, 2003; Joule *et al*, 2000)

As pirimidinonas estão entre os heterocíclicos mais importantes sendo utilizados como blocos para a construção de moléculas alvos (Lead) por diversos grupos de pesquisas (Wannberg *et al*, 2005). Elas estão presentes em diversas moléculas fisiológicas, como as bases nitrogenadas, componentes essenciais dos ácidos ribonucleicos (RNA) e desoxirribonucleico (DNA), e em diversos produtos farmacêuticos com atividade biológica, como fármacos antiretrovirais (Zidovudina **15**, Lamivudina **16**, Emtricitabina **17** e Estavudina **18**) como os barbitúricos, classe de fármacos com atividades calmantes e sedativas (Fenobarbital **19**, Tiopental **20**, Secobarbital **21**) e como fármacos antialérgicos (Pemirolaste **22**) (Figura 1).

Figura 1. Moléculas com atividades biológicas que contém pirimidinona em sua estrutura.

Além desta vasta aplicabilidade, as pirimidinonas têm sido utilizadas para sintetizar β -aminoácidos **24** através de uma reação de hidrólise das mesmas (Juaristi *et al*, 1996; Juaristi *et al*, 1998) (Esquema 1).

Esquema 1

As pirimidinonas são os núcleos heterocíclicos utilizados neste estudo e como mostrado acima, apresentam diversas utilidades, sendo alvo deste trabalho a funcionalização da mesma, seguida de posterior síntese de β -aminoácidos e derivados triazólicos. Então, a fim de compreender melhor o tema, abaixo são discutidos alguns conceitos relevantes para compreensão desta dissertação.

1.1. Principais sínteses de pirimidinonas

Pirimidinonas são derivados de pirimidinas que têm pelo menos um grupo ceto (=O) adicional, sendo que as pirimidinas contêm dois átomos de nitrogênio localizados na posição 1 e 3 de um anel de seis membros. Dependendo da disposição do grupo ceto, graus de substituições e saturação do anel pode-se considerar diversos padrões de pirimidinonas.

Existem pirimidinonas com o grupo ceto na posição 2 e/ou 4 e/ou 6 (-ona, -diona e -triona), com diversos graus de saturação (tetraidro-, diidro- e sem saturação) e diferentes substituintes (arila, vinila, alquila, halogênio, éster, amida, amina, ácido carboxílico, dentre outros) nas posições (N1, C2, N3, C4, C5 e C6). Abaixo são descritos alguns dos principais blocos construtores pirimidinônicos (Figura 2).

Figura 2. Principais blocos construtores pirimidinônicos.

Conseqüentemente há na literatura uma gama gigantesca de metodologias sintéticas para este anel, a escolha da melhor estratégia sintética dependerá da necessidade estrutural da molécula desejada. Abordaremos as principais sínteses descritas até o momento.

1.1.1. Reação de Biginelli

A combinação de um aldeído, um β -ceto éster e uma uréia sobre catálise ácida para gerar uma diidropirimidinona foi primeiramente descrita por Pietro Biginelli em 1893 (Eicher & Hauptmann, 2003; Kürti & Czakó, 2005). Denominada reação de Biginelli, esta reação de condensação “one pot” produz compostos de alto interesse para a indústria farmacêutica, uma vez que seu esqueleto base está presente em compostos com notáveis atividades biológicas como bloqueadores do canal de cálcio, agentes anti-hipertensivos, antivirais, dentre outros (Eicher & Hauptmann, 2003, Joule *et al*, 2000).

Embora as condições reacionais originais da reação produzam rendimentos baixos e imponha limitações para alguns substratos, com o aumento do interesse por estes anéis nos últimos tempos, estas condições começaram a ser exploradas, revelando uma grande variedade de solventes e catalisadores ácidos compatíveis, tornando possível a reação para uma variedade de substratos em rendimentos razoáveis (Kürti & Czakó, 2005).

Exemplificando o exposto acima, em 2009, Ramalingam e Kumar realizaram uma reação de catálise ácida utilizando ítrio-zircônio para ciclocondensar compostos 1,3-dicarbonílicos **27** com aldeído **25** e uréia **26** (Esquema 2). Esta reação proporcionou fácil acesso a diidropirimidin-2-onas **28** com diferentes grupos funcionais e rendimentos de bons a ótimos, sendo uma ótima opção para a preparação de produtos de Biginelli (Ramalingam & Kumar, 2009).

Esquema 2

1.1.2. Condensação de Pinner

Caracterizado pela condensação de 1,3-dicetonas com uréia, catalisada por ácidos ou bases, fornecendo pirimidin-2-onas substituídas nas posições C4 e C6 com grupamentos arílicos, alquílicos e/ou benzílicos. Este método é muito prático, fácil e barato, entretanto reduz o número de grupos funcionais que podem ser utilizados, devido às reações cruzadas que podem ocorrer entre eles (Eicher & Hauptmann, 2003; Joule *et al*, 2000).

Em 2007, utilizando esta metodologia, Goswami e colaboradores sintetizaram algumas pirimidinonas **30**, sob condição livre de solvente e com uso de radiação microondas, obtendo rendimentos que variaram de moderados a ótimos, em um intervalo de tempo relativamente curto, de 2 a 20 min, demonstrando a praticidade deste método (Goswami *et al*, 2007) (Esquema 3).

Esquema 3

Uma variação desta técnica é a utilização de β -ceto ésteres reagindo com amidinas para gerar pirimidin-4-onas. Neste caso podemos variar os substituintes nas posições C2 e C6, com a mesma praticidade descrita anteriormente (Eicher & Hauptmann, 2003).

Nagamuna *et al*, em 2009 mostraram a aplicabilidade deste método ao sintetizar diversas pirimidinonas **33**, utilizadas como intermediários chaves para a síntese do inibidor seletivo da PDE4B (fosfodiesterases), uma enzima hidrolítica responsável pela degradação do segundo mensageiro cAMP, agindo assim como um agente antiinflamatório (Naganuma *et al*, 2009). Para tanto foi utilizado NaH como base, em metanol a 55 °C (Esquema 4).

Esquema 4

Ainda seguindo esta metodologia, ao substituir 1,3-dicetonas por 1,3-diésteres, pode-se produzir de maneira simples diversos derivados do ácido barbitúrico, ou seja, pirimidina-2,4,6-trionas (Eicher & Hauptmann, 2003). Esta é uma das maneiras mais simples de sintetizar barbitúricos, potentes agentes calmantes e sedativos.

Em 2009, Jagodzinska e colaboradores, utilizando o procedimento descrito anteriormente, sintetizaram uma variedade de barbitúricos **35** com rendimentos de moderados a ótimos, utilizando *t*BuOK como base e DMSO como solvente (Jagodzinska & Huguenot, 2009) (Esquema 5). O objetivo do grupo foi utilizar a estratégia de bioisosterismo, trocando o grupamento metila de uma molécula já

descrita na literatura como sendo boa inibidora dos MMPs (Metaloproteases), pelo grupamento trifluorometila e avaliar a atividade inibitória destas moléculas. O grupo pode concluir com este estudo que o grupo trifluorometil é bioisostericamente equivalente ao grupamento metila, podendo ser trocado em moléculas onde as características farmacocinéticas necessitem de melhoras, sem alterar substancialmente o IC₅₀.

Esquema 5

1.1.3. Síntese do ácido 6-carboxílico-peridropirimidin-4-ona.

A condensação da asparagina enantiomericamente pura (*S*) ou (*R*), um aminoácido quiral barato e de fácil acesso, com um aldeído e posterior *N*-benzilação *in situ* com um cloreto de ácido em meio básico aquoso, gera a respectiva 6-carboxílico-peridropirimidin-4-ona em bons rendimentos (Juaristi & Quintana, 1992; Juaristi *et al*, 1996; Castellanos *et al*, 2004) (Esquema 6).

Esquema 6

Este procedimento além de fornecer pirimidin-4-onas em bons rendimentos, ainda nos permite a obtenção enantiosseletiva da mesma. Sendo que este substrato através de uma descarboxilação, pode formar a respectiva enona, e por meio de uma descarboxilação seguida por uma iodação *in situ*, gera a respectiva iodoenona (Díaz-Sanchez *et al*, 2007; Castellanos *et al*, 2004; Iglesias-Arteaga *et al*, 2002; Iglesias-Arteaga *et al*, 2003) (Esquema 7).

Esquema 7

Como descrito anteriormente, a escolha da síntese da pirimidinona depende especificamente de qual pirimidinona o grupo de pesquisa necessita. Durante este trabalho, esforços foram dedicados para a síntese de 6-carboxílico-peridropirimidin-4-ona, seguida da síntese da iodoenona, composto de partida usado para formação das novas ligações carbono-carbono.

1.2. Formação de ligações carbono-carbono

A formação de novas ligações carbono-carbono é um dos maiores desafios em qualquer plano sintético, já que requerem a construção de esqueletos carbônicos complexos a partir de moléculas relativamente pequenas e simples. A introdução de novos grupos funcionais e compatibilidade com os grupos funcionais já existentes tornam o problema ainda mais complicado. Além disso, ao se escolher uma rota sintética apropriada, deve-se analisar cuidadosamente a regioseletividade, a estereosseletividade, a quimiosseletividade e a enantioseletividade.

Dentro deste contexto, a formação de ligações carbono-carbono de forma seletiva vem sendo um dos alvos principais em química orgânica sintética. Metodologias para formar estas ligações são de extrema importância na construção de moléculas de alta complexidade e intensos esforços são direcionados a novas abordagens do tema. Reagentes organometálicos emergiram como uma das ferramentas mais versáteis e eficientes para a construção de ligações carbono-carbono. Deste modo, os metais de transição estão inseridos na química de organometálicos, apresentando diversas características que constituem um diferencial em relação aos metais alcalinos terrosos, como por exemplo, a presença de orbitais *d* na camada de valência e a habilidade de variar o seu número de

coordenação e de oxidação, tornando-os reagentes importantes na catálise organometálica (Bochmann, 1994, Smith, 1994).

Dos metais de transição mais importantes, o paládio se encontra como um dos principais, sendo amplamente utilizado, tanto na indústria como nos laboratórios acadêmicos, em reações que ocorrem em curtos períodos e fáceis de serem transponíveis para larga escala. A variedade de reações que podem ser catalisadas juntamente com a gama de grupos funcionais tolerados e geralmente excelentes quimio- e regioseletividade, fez com que uma quantidade crescente de grupos de pesquisas se interessasse por esta área da química (Clayden *et al*, 2001).

Durante as ultimas décadas, inúmeras reações e estudos envolvendo o uso de catalisadores de paládio em síntese orgânica foram realizados. Estes catalisadores tornaram-se ferramentas indispensáveis em síntese orgânica, especialmente nas reações de acoplamento tipo Heck (Heck & Dieck, 1974; Heck, 1985), Negishi (King *et al*, 1977), Stille (Stille, 1986), Suzuki-Miyaura (Suzuki & Miyaura, 1979, Suzuki, 1999) e Sonogashira (Sonogashira *et al*, 1975), todas exemplificadas ao longo do texto, mostrando o uso destas para funcionalizar pirimidinonas.

1.2.1. Reação de Heck

A reação de Heck foi descoberta no início dos anos 70, onde os pesquisadores Heck & Mizoroki descobriram que haletos de arila, benzila e vinila reagiam com olefinas sob temperaturas elevadas na presença de base e catalisador de paládio, para formar olefinas aril-, benzil-, e vinil- substituídas (Heck, 1968; Mizoroki *et al*, 1971; Heck & Nolley, 1972) (Esquema 8). Este método é muito

eficiente e realiza uma transformação que é difícil por técnicas tradicionais (Smith, 1994). Todavia o rendimento e a velocidade desta reação dependem da natureza e quantidade dos grupamentos ligados a olefina, sendo que olefinas mais substituídas e que possuem grupamentos doadores de elétrons usualmente conduzem a rendimentos baixos (Clayden *et al*, 2001).

R_1 : arila, benzila, vinila, alquila (sem H no carbono β)

R_2, R_3, R_4 : alquila, arila, vinila

X: Cl, Br, I, OTf, OTs, N_2^+ , Te

Esquema 8

O mecanismo proposto na literatura para esta reação inicia-se pela adição oxidativa do haleto ou triflato orgânico, seguido pela inserção da olefina geralmente ativada através do processo de carbopaladação e eliminação do produto pelo processo de β eliminação de hidreto. A base promove a regeneração do catalisador de paládio através da eliminação redutiva, que reinicia o ciclo catalítico (Clayden *et al*, 2001; Heck & Dieck, 1974, Heck, 1985). O produto gerado é preferencialmente de conformação *trans*, já que na etapa de carbopaladação e de β eliminação de hidreto ocorre por mecanismo *syn* (Clayden *et al*, 2001) (Figura 3).

Figura 3. Ciclo catalítico da reação de Heck.

Recentemente Wannberg e colaboradores utilizaram esta metodologia para funcionalizar derivados 4-aryl-diidropirimidinona **36** tendo como alceno de partida o acrilato de metila **37**, com o objetivo de produzir novos e diversos derivados da diidropirimidinona **38** (Wannberg *et al*, 2005). Nesta reação foi utilizada o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador, tri(*o*-tolil)fosfina como fosfina, DIPEA como base e acetonitrila como solvente, a 180 °C por 30 minutos sob radiação de microondas (Esquema 9).

Esquema 9

Inspirado pelo sucesso da reação descrita anteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores realizou uma reação de Heck endocíclica, fornecendo um anel benzodiazepínico fundido com o anel diidropirimidinona **42**. O material de partida

para esta reação de Heck intramolecular, a diidropirimidinona **41**, foi preparada através de uma N3-acilação seletiva do 4-(o-bromofenil)-diidropirimidinona **39** com cloreto de acrilóila **40** (Wannberg *et al*, 2005) (Esquema 10).

Esquema 10

1.2.2. Reação de Negishi

Em 1977 foi publicado o acoplamento de Negishi, uma das primeiras reações que permitiu a preparação de compostos biarílicos assimétricos com bons rendimentos (King *et al*, 1977). Esta reação é caracterizada pelo acoplamento de haletos orgânicos com compostos organozinco, na presença de catalisador de paládio ou níquel, sendo que os melhores rendimentos são obtidos quando se usa catalisador de paládio (Esquema 11). Um inconveniente desta reação é a necessidade de se gerar os compostos organozinco *in situ*, já que estes são facilmente degradáveis (Kürti & Czakó, 2005).

Esquema 11

O mecanismo proposto para esta reação é apresentado na Figura 4, onde inicialmente ocorre a adição oxidativa do haleto ou triflato orgânico resultando no

complexo intermediário de paládio (II), $L_2R^1Pd^{(II)}X$. Em seguida, juntamente com o composto de zinco passam pela etapa de transmetalização, em que o composto de zinco troca sua porção orgânica pelo haleto ou triflato contido no complexo de paládio. O novo complexo intermediário formado $L_2R^1Pd^{(II)}R^2$ por reação de eliminação redutiva, forma o produto de interesse regenerando a espécie de paládio (0) ativa no ciclo catalítico (Kürti & Czakó, 2005).

Figura 4. Ciclo catalítico da reação de Negishi.

Em 2008, Chacko *et al* utilizaram o acoplamento de Negishi para sintetizar derivados nucleosídeos 5-alkilados **45**, potenciais agentes terapêuticos contra o vírus causador do Herpes (Esquema 12). Diversos compostos organozinco **44** foram utilizados, e os produtos foram gerados com rendimentos razoáveis (Chacko *et al*, 2008).

Esquema 12

1.2.3. Reação de Stille

A reação de acoplamento catalisada por complexos de paládio entre compostos de estanho e eletrófilos orgânicos para formar novas ligações carbono-carbono são conhecidas como reação de Stille. (Stille, 1986) (Esquema 13).

Esquema 13

Apesar de suportar diversos grupos funcionais (ácido carboxílico, amida, éster, hidroxila, dentre outros) e representar 50% de todas as reações de acoplamento cruzado utilizadas ultimamente (Clayden *et al*, 2001), a alta toxicidade dos compostos de estanho e a dificuldade em remover subprodutos da mistura reacional fazem desta reação um problema para os químicos sintéticos (Kürti & Czakó, 2005).

Entretanto, apesar das desvantagens aparentes, este tipo de acoplamento se torna uma alternativa atraente para a síntese de moléculas com estruturas complexas, onde, outros tipos de reações são inviáveis, ou geram rendimentos extremamente baixos (Clayden *et al*, 2001).

O mecanismo proposto na literatura para esta reação é o mesmo apresentado anteriormente para a reação de Negishi, onde o ciclo catalítico é composto por três etapas, a adição oxidativa, a transmetalização e a eliminação redutiva. A diferença está na etapa de transmetalização, em que ao invés do composto de zinco, temos o composto de estanho, que troca sua porção orgânica pelo haleto ou triflato contido no complexo de paládio (Stille, 1986).

Uma alteração no mecanismo ocorre quando o ligante X contido no intermediário $\text{LnR}^1\text{Pd}^{(\text{III})}\text{X}$ é triflato ($^-\text{OSO}_2\text{CF}_3$). Neste caso é necessário o uso de uma fonte externa de íons haleto (LiCl) para a realização da reação, já que ocorre um aumento da reatividade do complexo intermediário, $\text{LnR}^1\text{Pd}^{(\text{III})}\text{X}$, através da substituição do ligante $\text{X} = ^-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ por um íon haleto (Cl^-) (Stille, 1986) (Esquema 14).

Esquema 14

Em 2007, Hennecke e colaboradores, a fim de produzir compostos de alto interesse farmacológico, sintetizaram diversos nucleosídeos pirimidínicos substituídos no C-4 **48** através do acoplamento cruzado de Stille de compostos de estanho *sp* e *sp*² **47** com nucleosídeos pirimidínicos arilssulfonados **46** (Hennecke *et al*, 2007) (Esquema 15).

Esquema 15

1.2.4. Reação de Sonogashira

O acoplamento catalisado por paládio e co-catalisado por sais de cobre na presença de base (aminas) com haletos vinílicos ou arílicos para gerar eninos ou arilalquinos é conhecida como reação de Sonogashira (Esquema 16).

R¹: arila, benzila, vinila

R²: alquila, arila, vinila

X: Cl, Br, I, OTf, OTs, TeR

Esquema 16

Apesar da dificuldade em se realizar o acoplamento de acetilenos que possuem grupos retiradores de elétrons conjugados, este procedimento é atualmente o método mais utilizado para acoplamento de acetilenos devido a simplicidade dos materiais de partida, condições suaves para o acoplamento e velocidade da reação (Clayden *et al*, 2001).

Deste modo, a reação de acoplamento de Sonogashira tem encontrado emprego na síntese de eninos e enediinos, bem como na síntese de produtos naturais de importância biológica, como a Cassiarina A **54**, um alcalóide isolado da *Cassia Siamea*, que exhibe potente atividade antiplasmodial, e em sua rota sintética se utiliza duas vezes o acoplamento de Sonogashira, sendo esta reação primordial para o sucesso desta síntese (Rudyanto, 2008) (Esquema 17).

Esquema 17

A fim de esclarecer a função e importância dos sais de cobre e da base na reação de Sonogashira, o mecanismo proposto para esta catálise é apresentado na Figura 5. O ciclo inicia com a espécie de paládio(0) sofrendo uma adição oxidativa na presença do haleto orgânico, resultando no complexo intermediário de paládio(II). Este perde um íon haleto (X^-) por dissociação e posterior coordenação com um acetileno de cobre do meio, forma um novo intermediário de paládio(II). Este complexo intermediário forma o acetileno de interesse através da reação de eliminação redutiva, regenerando o complexo de paládio(0). Ao mesmo tempo, os ânions acetiletos são gerados no meio reacional através da reação do acetileno terminal correspondente com CuX na presença de uma amina. Presumivelmente, esta reação leva a formação de uma espécie orgânica de cobre(I), capaz de participar da etapa de transmetalização (Sonogashira *et al*, 1975).

Figura 5. Ciclo catalítico da reação de Sonogashira.

Na década de 80, Robins e col., relataram o acoplamento de Sonogashira com diferentes acetilenos terminais **56** e o 5-iodo uracil nucleosídeo **55** a uma temperatura de 50 °C (Esquema 18). A reação realizou-se na presença de $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, CuI e trietilamina sob atmosfera inerte, com tempos reacionais que oscilam de 1 a 18h. Deste modo, a reação gera compostos substituídos com alcinos no C-5 **57** e os rendimentos obtidos vão de moderados a excelentes (Robins & Barr, 1981).

Esquema 18

Outro exemplo onde se aplica o acoplamento de Sonogashira é descrito por Tanaka *et al.* A reação ocorre entre o **59** e vários acetilenos **60** (1-propino, fenilacetileno, trimetilsilil acetileno) em MeCN e Et₃N a 60 °C, na presença de (Ph₃P)₂PdCl₂, obtendo-se os derivados C-5 acetilênicos **61** (Tanaka *et al.*, 1991) (Esquema 19).

Esquema 19

Utilizando a metodologia anterior, os mesmos autores efetuaram a substituição no C-6 **64**, obtendo rendimentos que vão de 58% a 82%, como representado no esquema 20.

Esquema 20

Outro acoplamento de Sonogashira realizado com sucesso em substratos nucleosídeos **65** foi mostrado por Hobbs, reagindo estes com *N*-alquilnitrofluoroacetamida **66** utilizando Pd(PPh₃)₄ na presença de CuI, trietilamina e DMF (Hobbs, 1989) (Esquema 21).

Esquema 21

1.2.5. Reação de Suzuki-Miyaura

Cada uma destas reações descritas anteriormente que utilizam compostos organometálicos impõe dificuldades inerentes como incompatibilidade com certos grupos funcionais, resíduos altamente poluentes, reagentes quimicamente instáveis ou limitações quanto a sua disponibilidade.

Dentre todos os compostos organometálicos possíveis, os de organoestanho e os de organoboro são os mais utilizados, isto por causa de sua tolerância a uma ampla variedade de grupos funcionais (Clayden *et al*, 2001). O uso de compostos de organoboro é especialmente interessante devido ao fácil acesso por várias rotas, grupos não transferíveis podem ser facilmente incorporados e os subprodutos inorgânicos da reação são atóxicos e podem ser prontamente removidos; enquanto muitos dos compostos de estanho, como dito anteriormente, são tóxicos e a remoção completa dos subprodutos é um problema bem conhecido.

A reação de acoplamento catalisada por paládio entre haletos orgânicos e pseudo haletos com organoboranas, sob condições básicas, é conhecida por Suzuki-Miyaura e é um método versátil para a formação de ligações carbono-carbono que tolera a presença de muitos grupos funcionais (Suzuki & Miyaura, 1979; Suzuki, 1999) (Esquema 22).

R^1 = alquila, alquinila, arila, benzila, vinila

R^2 = alquila, alquinila, arila, vinila

X = Br, Cl, I, OP(=O)(OR₂), OTf, OTs

Esquema 22

A reação de Suzuki-Miyaura é particularmente importante porque os compostos de boro possuem algumas vantagens em relação aos outros organometálicos, incluindo acessibilidade e facilidade de extração do produto, alta compatibilidade com grupos funcionais, disponibilidade dos reagentes via hidroboração e transmetalização, toxicidade mínima, sendo que seus resíduos não causam danos ao meio ambiente (Darses & Genet, 2008, Stefani *et al*, 2007).

Dentre os compostos de organoboro, os mais utilizados nas reações de acoplamento estão os ácidos e ésteres borônicos. Porém, estes compostos apresentam alguns problemas, tais como: baixa estabilidade sob condições atmosféricas (devido ao orbital vazio do boro que pode ser atacado pelo oxigênio ou água, resultando na decomposição dos reagentes), alto custo de alguns reagentes empregados na preparação destes, difícil determinação da estequiometria da reação, entre outros (Darses & Genet, 2008, Stefani *et al*, 2007, Molander & Ellis, 2007).

Assim, para contornar estes problemas, os compostos de organoboro vêm sendo substituídos por sais de organotrifluoroborato de potássio, pois estes sais apresentam muitas vantagens, tais como: alta estabilidade em presença de ar e água, podem ser estocados por tempo indefinido, não são higroscópicos, são sólidos cristalinos que podem ser facilmente purificados por recristalização, os reagentes empregados na sua preparação possuem baixo custo, são mais nucleofílicos e seus

subprodutos inorgânicos são ambientalmente amigáveis e facilmente removidos na finalização (workup) da reação (Darses & Genet, 2008, Stefani *et al*, 2007, Molander & Ellis, 2007, Molander & Figueroa, 2005)

Geralmente são solúveis em solventes polares tais como metanol, acetonitrila, acetona, DMF ou DMSO e alguns são ligeiramente solúveis em tolueno, THF e água. São insolúveis em solventes apolares tais como diclorometano, éter dietílico e hidrocarbonetos (Darses & Genet, 2008).

Estas vantagens fazem dos organotrifluoroboratos de potássio uma alternativa importante em relação a outros compostos organometálicos usados em reações de formação de ligações carbono-carbono promovida por catálise de paládio, sendo reagentes promissores em síntese orgânica.

Um marco importante na síntese dos organotrifluoroboratos aconteceu em 1995, quando Vedejs e col descreveram uma metodologia sintética extremamente eficiente e conveniente a partir de um sal simples, de baixo custo e disponível comercialmente, o hidrogeno difluoreto de potássio (KHF_2), permitindo a utilização destes sais por diversos grupos de pesquisa, porque até o momento, a preparação destes compostos empregava o uso de dihaloboranas (RBX_2), compostos altamente instáveis e de difícil manipulação (Esquema 23).

Esquema 23

O mecanismo proposto na literatura para esta reação é o mesmo apresentado acima para a reação de Negishi e Stille, composto por três etapas, a adição oxidativa, a transmetalização e a eliminação redutiva (Stefani *et al.* 2007).

A fim de exemplificar a aplicabilidade deste método, Molander e Dehmel (Molander & Dehmel, 2004) utilizaram as vantagens desta metodologia para sintetizar a Oximidina II **70**, uma enamídica macrolactona com alta atividade citotóxica. Os autores utilizaram a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura para macrociclar a molécula de interesse. Algumas condições foram testadas e a melhor condição encontrada foi com $\text{Pd(PPh}_3)_4$ como catalisador, Cs_2CO_3 como base, THF:H₂O (10: 1) como solvente, sob refluxo e atmosfera inerte, obtendo em 20 horas o produto desejado com 42% de rendimento (Esquema 24).

Esquema 24

Em 2003, Kusturin e col. funcionalizaram através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, a pirimidinona **71** com diferentes ácidos borônicos arílicos **72** obtendo rendimentos que variaram de 68% a 80% (Kusturin *et al.*, 2003) (Esquema 25). O objetivo deste trabalho era sintetizar moléculas que pudessem se tornar alvos (Lead) para os químicos medicinais, já que moléculas que contêm pirimidinonas em sua estrutura têm larga importância para a indústria.

Esquema 25

Em 2006, Colarusso *et al* também funcionalizaram pirimidinonas **74** utilizando a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, tendo Pd₂(dba)₃ como catalisador e [(*t*-Bu)₃PH]BF₄ como ligante, para obter pirimidinonas com diferentes substituintes na posição 2 **76**, com rendimentos variando de 10% a 99%, em 16 horas de reação (Colarusso *et al*, 2006) (Esquema 26). Os pesquisadores ainda repetiram a mesma reação utilizando micro-ondas em temperatura de 135 °C, fazendo com que o tempo reacional de 16 horas diminuísse para 10 minutos, sem variação significativa do rendimento.

Esquema 26

Em 2000, Hannah e colaboradores a fim de sintetizar pequenas moléculas com possível propriedade imunomoduladora, utilizaram a reação de Suzuki-Miyaura para funcionalizar na posição 5 a pirimidinona **77** (Hannah *et al*, 2000) (Esquema 27).

Esquema 27

Entretanto, não foi encontrada nenhuma reação de Suzuki-Miyaura envolvendo sais de organotrifluoroboratos de potássio e pirimidinonas na literatura. Mostrando que esta ainda é um campo a ser explorado pelos pesquisadores.

Até o momento, descrevemos as diferentes formas de funcionalização das pirimidinonas, que podem ser utilizadas para preparar diferentes compostos, como por exemplo, β -aminoácidos e derivados triazólicos. Os próximos tópicos explanarão estes assuntos.

1.3. Aminoácidos

Embora bem menos abundantes que seus α -análogos, β -aminoácidos também estão presentes na natureza como constituintes de peptídeos, ciclopeptídeos, glicopeptídeos, alcalóides, terpenoídes ou na sua forma livre (Nussbaum & Spiteller, 2004). Bactérias, cianobactérias, fungos e plantas normalmente incorporam β -aminoácidos ou compostos que os contêm como metabólitos secundários para atuarem como ferramentas que assegurem sua

sobrevivência em competição com outros organismos (Nussbaum & Spiteller, 2004; Buchwaldt & Gree, 1992).

Com frequência estes compostos apresentam atividades biológicas importantes, que são baseadas em suas subestruturas contendo β -aminoácidos (Juaristi & Soloshonok, 2005), por exemplo, o paclitaxel (Taxol®) **80** - um potente agente antitumoral isolado da planta *Taxus Brevifolia* muito utilizado no tratamento do câncer de ovário, mama e sarcoma de Kaposi (Juaristi & Soloshonok, 2005); a onchidina **81** - que recentemente apresentou atividade citotóxica (Rodríguez *et al*, 1994); a criptoficina **82** - um depsipeptídeo macrocíclico que apresenta atividade antitumoral (Shih *et al*, 1999); a cispentacina **83** - um β -aminoácido livre que possui atividade antifúngica (Fülöp, 2001) e o metilfenidato **84** (Ritalina®) - usado no tratamento do déficit de atenção com hiperatividade e depressão (Matsumura *et al*, 2000) (Figura 6).

Figura 6. Compostos com atividades biológicas que contêm β -aminoácidos em sua estrutura.

Os β -aminoácidos ainda são precursores sintéticos de β -lactamas, compostos com potenciais atividades biológicas, por exemplo, a cefalexina e oxacilina, potentes antibióticos (Steer *et al*, 2002, Seebach & Gardiner, 2008, Horne & Gellman, 2008).

Além disso, a substituição de α -aminoácidos por β -aminoácidos em cadeias peptídicas aumenta sua estabilidade contra degradação por peptidases. Este aumento da estabilidade é gerado pela falta de enzimas que permitem clivar as ligações peptídicas entre α -aminoácidos e β -aminoácidos (Aguilar *et al*, 2007).

Como descrito acima, β -aminoácidos vêm demonstrando ser compostos de alta importância na química orgânica, nas sínteses de peptídeos e na medicina. Deste modo, nos últimos anos têm-se desenvolvido um grande número de metodologias para sua obtenção. Abaixo são descritos alguns dos principais representantes de acordo com a sua rota sintética.

1.3.1. Principais metodologias para a preparação de β -aminoácidos

1.3.1.1. Acervo quiral (quiral pool) ou homologação de α -aminoácidos

Este tipo de método se refere à utilização de produtos naturais (econômicos e amplamente disponíveis) como substratos que são convertidos em derivados enantiopuros através da síntese orgânica convencional. Os α -aminoácidos são ideais como substratos quirais para a obtenção de β -aminoácidos. Relacionado a isto, a homologação de α -aminoácidos a β -aminoácidos pode ser realizada mediante o protocolo de Arndt-Eistert. Neste procedimento o ácido carboxílico **85** ativado reage com o diazometano formando uma diazocetona **86**, que através do rearranjo

de Wolff, gera o desejado β -aminoácido **87** (Seebach *et al*, 1998, Nischi & Mirisawa, 1989, Seebach & Podlech, 1995) (Esquema 28).

Esquema 28

1.3.1.2. Adição nucleofílica a duplas ligações C=N

A adição nucleofílica estereosseletiva de carbânions a bases de Shiff, proporciona um método geral para obtenção de β -aminoácidos. Nesta metodologia se pode usar um enolato quiral ou uma imina quiral, ou ambos reagentes quirais. Kunz e colaboradores descreveram a reação de Mannich catalisada por cloreto de zinco, entre *N*-galactosil-aldoimina **88** e o bis(O-trimetilsilil) **89** em THF, obtendo-se bom rendimento e alta diastereosseletividade do composto **90**, que submetido a hidrólise ácida gera o aminoácido **91** (Kunz *et al*, 1997) (Esquema 29).

Esquema 29

1.3.1.3. Adição conjugada a sistemas α,β -insaturados

Uma das estratégias potenciais para a obtenção de β -aminoácidos enantio-enriquecidos é a adição de Michael estereoseletiva. Uma grande variedade de

métodos tem sido empregada, entre eles encontra-se (a) a adição de um nucleófilo nitrogenado a um aceptor quiral, (b) adição de um nucleófilo nitrogenado quiral a um aceptor aquiral e (c) mediante catálise assimétrica.

Por exemplo, Davies *et al* realizaram um procedimento com sucesso de adição diastereosseletiva de aminas quirais a aceptores de Michael aquirais, onde um éster α,β -insaturado **92** reage com uma amida litiada quiral **93** proporcionando os produtos de adição conjugada em bons rendimentos e excelentes diastereosseletividades **94** (Davies & Ichihara, 1991) (Esquema 30).

Esquema 30

1.3.1.4. A partir da asparagina e derivados

Neste caso temos como material de partida a asparagina, que após sua ciclização gera a respectiva 6-carboxílico-peridropirimidinona (procedimento descrito no tópico 1.1.3) que pode ser convertida na respectiva enona ou iodopirimidinona, ambas com capacidade de serem funcionalizadas e submetidas à reação de hidrólise ácida para formar diferentes β -aminoácidos α ou α,α -disubstituídos (Juaristi & Quintana, 1992; Juaristi *et al*, 1996; Juaristi *et al*, 1998; Díaz-Sanchez *et*

al, 2007; Castellanos *et al*, 2004; Iglesias-Arteaga *et al*, 2002, Iglesias-Arteaga *et al*, 2003).

O grupo Juaristi e col foram o primeiro a relatar este tipo de reação (Juaristi & Quintana, 1992, Juaristi *et al*, 1996, Juaristi *et al*, 1998). A sequência reacional publicada pelos autores, utilizando a enona, se encontra descrita no esquema 31. A alquilação no C-5 foi realizada com alta seletividade, mostrando uma marcada preferência pelo diastereoisômero *trans* **101**. A alta diastereosseletividade se deve a preferência do grupo *t*-butila pela posição axial na pirimidinona (*S*)-**100**, fazendo que o enolato por efeito estérico tenha uma dos lados bloqueados formando assim exclusivamente o isômero *trans*. Adicionalmente uma grande variedade de β -aminoácidos α -alquilados **102** e α,α -dialquilados **104** foram obtidos.

Esquema 31

Posteriormente encontrou-se uma forma de descarboxilação que consiste na reação da pirimidinona (*S*)-**2** com iodo, DIB e $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, formando

consequentemente a 5-iodopirimidinona (S)-**3** com 78% de rendimento (Díaz-Sanchez *et al*, 2007). Com este material de partida em mãos os autores puderam através de reação de Sonogashira obter os produtos (S)-**105**. Para obter os β -aminoácidos **109** os pesquisadores reagiram os produtos de Sonogashira (S)-**105** com Pd/C a 60 psi sob atmosfera de H₂, para hidrogenação da cadeia lateral, seguida de uma segunda reação com níquel de Raney a 1800 psi sob atmosfera de H₂, para redução da dupla endocíclica e posterior hidrólise ácida em microondas. O esquema reacional esta exemplificado abaixo (Esquema 32).

Esquema 32

1.4. Triazóis

Como já descrito no início deste manuscrito, os compostos heterocíclicos são compostos de extrema importância, principalmente pelos inúmeros usos como medicamentos. Da mesma forma que os núcleos pirimidinônicos, os triazóis têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um amplo campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos (Katritzky & Rees, 1984).

Alguns dos fármacos mundialmente consumidos, contendo o núcleo triazólico, são: tazobactam **110** (inibidor da β -lactamase), fluconazol **111** (antifúngica) e ribavirina **112** (antiviral), outros ainda estão na fase de pesquisa, demonstrando possuir atividades contra o vírus do herpes e do sarampo **113**, potente atividade contra a maioria das β -lactamases **114** e atividade inibitória do crescimento de linhagens de células tumorais **115** (Figura 7).

Figura 7. Fármacos que contém em sua estrutura anéis triazólicos.

Os triazóis são compostos hetero-aromáticos que possuem 6 elétrons π podendo apresentar três formas tautoméricas quando o átomo de nitrogênio não apresenta substituinte, denominado tautomerismo anular. No 1,2,3-triazol, as duas formas 1H são idênticas, e o equilíbrio esta na direção do triazol simétrico 1,2,3-2H-triazol (Figura 8). A desestabilização da forma 1H provém da própria força repulsiva entre os pares de elétrons não ligantes das posições N2 e N3 (Eicher & Hauptmann, 2003).

Figura 8. Formas tautoméricas do 1,2,3-triazol.

Os derivados 1,2,4-triazólicos são os mais investigados e pesquisados na literatura, quando comparados com os derivados 1,2,3-triazólicos (Clayden *et al*, 2001). Todavia devido às recentes descobertas de métodos eficientes para sua obtenção, diversos estudos sobre suas atividades biológicas e aplicações para os 1,2,3-triazóis, o interesse por este núcleo vem aumentando gradativamente nos últimos anos. Particularmente pela indústria farmacêutica que usa estes compostos como bioisósteros dos anéis heterocíclicos imidazólico, 1,2,4-triazólico e tetrazólico (Barreiro & Fraga, 2008).

Os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados por diversas rotas sintéticas tradicionais ou recentes, como: via oxidação de hidrazonas, via ciclização [2N + 1N], cicloadição 1,3-dipolar, dentre outras. A seguir destacamos algumas destas rotas.

1.4.1. Oxidação de hidrazonas

Este método clássico, se baseia na reação de hidrazonas com agentes oxidantes para gerar derivados 1,2,3-triazólicos. Uma variedade de agentes oxidantes pode ser utilizada para se obter os triazóis desejados, como por exemplo: CuSO_4 , NiO_2 , MnO_2 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, HgO , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (Katritzky & Rees, 1984). Esta reação constitui um método de fácil execução e baixo custo para a preparação destes compostos azo. Todavia limita a um número baixo a diversidade de 1,2,3-triazóis que podem ser preparados, devido a reatividade com outros grupos funcionais.

Hauptman e colaboradores exemplificaram bem o uso desta reação ao preparar aril-glioxal-bis-hidrazonas **118** a partir de α,α' -dibromoacetofenonas **116** por tratamento com hidrazina **117**. Em seguida, a oxidação com óxido de mercúrio leva à formação do diazocomposto **119**, que por ciclização produz os triazóis correspondentes **120** (Hauptman *et al*, 1967) (Esquema 33).

Esquema 33

1.4.2. Ciclização [2N + 1N]

A combinação de um reagente contendo dois átomos de nitrogênio com outro que possui um átomo de nitrogênio é denominada metodologia [2N + 1N]. A primeira reação utilizando esta metodologia foi proposta por Wolff, em 1902, com a reação de

uma diazo acetoacetato de etila **121** e uma semicarbazida **122**, formando uma semicarbazona **123** que cicliza rapidamente para gerar o ureído triazólico **124** podendo ser hidrolisado e descarboxilado produzindo o 1-aminotriazol **125** (Katritzky & Rees, 1984) (Esquema 34).

Esquema 34

Uma aplicação desta metodologia foi descrita por Barreiro e colaboradores, através da produção de uma série de acil-hidrazonas triazólicas **130**, que apresentaram expressiva atividade anti-agregante plaquetária (Cunha *et al*, 2003) (Esquema 35).

Esquema 35

1.4.3. Metodologia via cicloadição 1,3-dipolar.

Também conhecida como cicloadição de Huisgen, é caracterizada pela reação entre um dipolarófilo (acetileno) com compostos 1,3-dipolares (azidas) formando anéis heterocíclicos de cinco membros (triazóis) (Moses & Moorhouse, 2007) (Esquema 36). Outros compostos 1,3-dipolares como: óxido de nitrila, ílideo de nitrila, diazo, ozônio e nitro e outros dipolarófilos como alquenos podem ser usados para formar outros tipos de anéis heterocíclicos (isotiazol, isoxazol, tetrazol, pirazol, dentre outros) (Katritzky & Rees, 1984)

Esquema 36

De modo geral, as cicloadições entre azidas e acetilenos são extremamente favorecidas sob aquecimento, sendo um dos métodos mais versáteis para a preparação de 1,2,3-triazóis. A desvantagem desta reação está no uso de acetilenos não simétricos, devido à produção de dois produtos triazólicos isoméricos, já que a reação não é regioseletiva.

Entretanto, somente após a descoberta de Sharpless em 2002, com o uso de cobre como catalisador, é que suas aplicações se tornaram realmente vantajosas (Rostovtsev *et al*, 2002) (Esquema 37). A catálise com cobre acelera drasticamente a reação de azidas com alquinos terminais sem a necessidade de aquecimento e confere regioseletividade a reação, produzindo unicamente o regioisômero 1,4-substituído-1,2,3-triazol (Rostovtsev *et al*, 2002, Moses & Moorhouse, 2007).

Esquema 37

Diversos fatores colaboram para o emprego desta reação, como (Rostovtsev *et al*, 2002, Himo *et al*, 2005):

- A reação não é significativamente afetada por efeito estérico ou eletrônico de grupos ligados aos centros reativos da azida e do acetileno. Como exemplo, vemos que azidas contendo grupos primários, secundários ou terciários, grupos elétron-deficientes ou elétron-doadores, alifáticos ou aromáticos, substituintes heteroaromáticos, normalmente reagem bem com vários alquinos terminais substituídos;
- Água ou grupos funcionais orgânicos ou inorgânicos não afetam a reação, desta forma eliminando a necessidade de grupos protetores;
- A velocidade do processo catalisado por cobre é aproximadamente 10^7 vezes mais rápido que o não catalisado, tornando a reação convenientemente rápida em temperaturas entre 0 a 25 °C. Além disto, a presença de um ligante acelera a catálise, resultando em um maior aumento da velocidade reacional.

As reações de cicloadição 1,3-dipolar, principalmente esta última catalisada por cobre, situam-se entre as reações mais importantes no critério de “click chemistry”. O conceito de “click chemistry” foi introduzido por Kolb, Finn e Sharpless em 2001, sendo definido como uma abordagem para a síntese de diversos compostos com base em reações de formação de ligação carbono-heteroátomo “quase perfeitas”. Alguns requisitos para reações “click” são: reações de largo

espectro reacional, altamente eficiente, com elevados rendimentos, subprodutos inofensivos, estereoespecíficas, materiais de partida simples ou de fácil acesso e técnicas de purificação simples (Kolb *et al*, 2001).

Desta forma, estas reações se tornaram extremamente importantes nos últimos anos para a síntese de 1,2,3-triazóis, sendo cada vez mais utilizadas pelos pesquisadores como, uma estratégia simples, prática, que gera produtos com ótimos rendimentos, toleráveis a diversos grupos funcionais, realizada em temperatura ambiente e em curtos intervalos de tempo.

Para exemplificar o desempenho desta metodologia, Xia e colaboradores utilizaram a reação de Huisgen catalisada por cobre para sintetizar uma variedade de nucleosídeos bitriazólicos **133** e testar a atividade antiviral destes compostos contra o vírus mosaico do tabaco (Xia *et al*, 2007) (Esquema 38). Através de uma metodologia simples, rápida e geradora de produtos em bons rendimentos, os pesquisadores mostraram que muitos dos bitriazóis sintetizados evidenciaram atividade antiviral equiparável a ribavirina (Xia *et al*, 2007).

Esquema 38

Na literatura, não encontrou-se nenhuma pirimidinona funcionalizada com anéis 1,2,3-triazólicos, somente com anéis 1,2,4-triazólicos (Farghaly, 2008, Elwan *et al*, 2003, Miles *et al*, 1995), sendo portanto uma oportunidade para sintetizar estes compostos e se buscar modelos para testar atividades biológicas destes, já que conterà dois anéis heterocíclicos que são caracterizados pelas suas elevadas aplicações farmacológicas.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Neste projeto planejou-se a funcionalização da 2-(S)-isopropil-pirimidinona na posição 5, utilizando a metodologia de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura sob catálise de paládio e a reação de cicloadição azida-acetileno com cobre. Desta forma objetivou-se:

1. Obtenção da 2-(S)-isopropil-5-iodo-pirimidin-4-ona a partir de (S)-asparagina enantiomericamente pura;
2. Síntese de diferentes sais de alquiltrifluoroboratos de potássio para serem utilizados nas reações de acoplamento, sendo muitos destes sais inéditos.
3. Obtenções das 2-(S)-isopropil-5-aryl-pirimidin-4-onas mediante reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com sais de ariltrifluoroboratos de potássio;
4. Obtenção das 2-(S)-isopropil-5-alquiltrifluoroborato-pirimidin-4-onas mediante reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com sais de alquiltrifluoroboratos de potássio;
5. Obtenção de algumas 2-(S)-isopropil-5-alquiltrifluoroborato-pirimidin-4-onas utilizando a reação de Sonogashira;
6. Obtenção das 2-(S)-isopropil-5-(1-substituído-1,2,3-triazol-4-il)-pirimidin-4-onas mediante reação de cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre;
7. Obtenção dos β -aminoácidos α -substituídos mediante redução da dupla endocíclica das pirimidinonas e posterior hidrólise utilizando radiação de micro-ondas;

Materiais e Métodos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Materiais

3.1.1. Reagentes e solventes

Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme PERRIN, ARMAREGO, (1980). Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona como indicador e destilado antes do uso. Metanol foi refluxado sob magnésio/iodo e em seguida destilado e armazenado sob peneira molecular 4A. Diclorometano (CH_2Cl_2) e dimetilformamida (DMF) foram tratados sob CaH_2 e agitação magnética por 2 horas, e em seguida destilados sob pressão reduzida e armazenados sob peneira molecular. Diisopropiletilamina (DIPEA), 4-(dimetilamina)piridina (DMAP), piridina e trietilamina foram tratadas conforme PERRIN, ARMAREGO, (1980).

As placas de cromatografia em camada delgada de sílica gel UV_{254} (0,20 mm), foram obtidas comercialmente. Para o método de revelação dos produtos obtidos, foi utilizado cuba contendo iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

Soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e tiosulfato de sódio foram utilizadas para extração de diversos produtos.

3.1.2. Equipamentos

- Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e RMN 2D-HMQC foram medidos em espectrômetro Bruker DPX que opera na frequência de 300 MHz e Jeol Eclipse que opera na frequência de 400 MHz. Os deslocamentos químicos estão descritos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), aplicado com padrão interno;
- Os espectros de massa foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrômetro de massa Shimadzu GC/MS-QP5050A (70eV) ou Hewlett-Packard 5989.
- Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex (70eV) (Bruker Daltonics) operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Instituto de Luz Sincrotron (Campinas-SP) ou HPLC acoplado a MSD TOF Agilent Technologies Mod. 1969A.
- A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos foi realizada em um cromatógrafo gasoso Hewlett Packard GC/HP 6890 equipado com coluna HP-5, utilizando-se N_2 como fase móvel e detectores por ionização de chama;
- Os valores de ponto de fusão foram determinados em aparelho Büchi B-545, não aferidos;
- Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foi utilizado rotaevaporador Büchi Vac® V-511;
- As rotações ópticas foram medidas em um aparelho Jasco DIP-370 Digital Polarimeter. As análises foram realizadas no Instituto de Química da USP.

- Espectros de Infravermelho (IR) foram obtidos usando o espectrofotômetro FT-IR Varian 3100 ou Perkin-Elmer GX.
- As análises elementares foram obtidas usando o equipamento Thermo Finigan CHNS-1112.
- As estruturas cristalográficas e dados correspondentes foram obtidos do difratômetro Enraf-Nonius Kappa CCD.

3.2. Métodos

3.2.1. Obtenção de 1-benzoil-2-(S)-isopropil-6-carboxi-peridropirimidin-4-ona ((2S,6S)-2).

Preparado de acordo com o esquema 39 página 114 (Castellanos *et al*, 2004). Em um balão de uma boca de 500 mL, equipado com agitador magnético, KOH (6,6 g; 0,1 mol) foi dissolvido em 150 mL de água destilada. Então, sobre a mistura adicionou-se (S)-asparagina (15 g; 0,2 mol) e isobutiraldeído (18,15 mL; 0,2 mmol), e a mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 6 hs. A mistura foi resfriada à 0°C e foram adicionados NaHCO₃ (4,2 g; 0,05 mol) e cloreto de benzoíla (5,8 mL; 0,05 mol). Após 30 minutos de reação, porções adicionais de NaHCO₃ e cloreto de benzoíla (4,2 g e 5,8 mL, respectivamente) foram adicionados e o resultado da mistura foi deixado à 0°C por 1 h e então a temperatura ambiente por mais 1 h. O isobutiraldeído e o cloreto de benzoíla que não reagiram foram removidos por extração com CH₂Cl₂ (100 mL). A fase aquosa foi ajustada para pH 2,0 com 10% de sol. HCl e o produto desejado foi extraído com CH₂Cl₂ (3 x 250 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄) e o solvente foi removido sob vácuo. O

sólido resultante foi recristalizado em hexano/acetona (8:2) para fornecer o composto puro.

O produto foi obtido como um sólido branco em 81% de rendimento; $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1$, MeOH): +151,0; literatura $[\alpha]_D^{28}$ ($c=1$, MeOH): +156,0 (Juaristi *et al*, 1998); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 70°C) δ (ppm) 8,23 (s, 1H); 7,41 (m, 5H); 4,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,74 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 2,71 (dd, $J^1 = 16,5$ Hz, $J^2 = 8,5$ Hz, 2H); 2,02 (m, 1H); 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 70°C) δ (ppm) 172,1; 171,0; 168,0; 129,9; 128,7 (2C); 126,7 (2C); 70,5; 53,5; 33,9; 19,5; 19,2; pf: 174-175 °C; literatura pf: 175-177 °C (Juaristi *et al*, 1998).

3.2.2. Obtenção de 1-benzoil-2(S)-isopropil-5-iodo-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona ((S)-3).

Preparado de acordo com o esquema 40 página 115 (Diaz-Sanchez *et al*, 2007). Uma suspensão do ácido carboxílico (1,45 g; 5,0 mmol), DIB (3,22 g; 10,0 mmol), e iodo (1,26 g; 5,0 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi deixada a temperatura ambiente até o desaparecimento do material de partida, acompanhada por CCD (4-4,5 hs). $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,25 mL; 10 equiv.) foi adicionado e a mistura resultante foi deixada por 1 h. Em seguida adicionou-se CH_2Cl_2 (100 mL) e a mistura reacional foi lavada com solução aquosa de 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4x15 mL), solução aquosa de 3% NaHCO_3 (2x10 mL), e solução saturada de cloreto de sódio (2x10 mL). A fase orgânica resultante foi seca (MgSO_4) e o solvente removido sob vácuo, fornecendo um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica.

O produto foi obtido como um sólido branco em 78% de rendimento; $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1$, CHCl_3): +381,4; literatura $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1$, CHCl_3): +389,2 (Díaz-Sánchez *et al*,

2007); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,50-7,59 (m, 6H); 6,95 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,6 (t, $J = 6$ Hz, 1H); 2,26-2,36 (m, 1H); 1,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 161,2; 142,0; 132,7; 131,4; 128,7 (2C); 128,1 (2C); 68,7; 32,4; 18,3; 17,6; p.f. = 214-216 °C; literatura p.f. = 218-220 °C (Díaz-Sánchez *et al*, 2007).

3.2.3. Procedimento geral para a síntese de ariltrifluoroboratos de potássio (4a-b).

Preparado de acordo com o esquema 42 página 117 (MOLANDER & BIOLATTO, 2002, MOLANDER & BIOLATTO, 2003).

Uma solução de brometo de arilmagnésio 0,5 M (10 mmol, 1,0 equiv) em THF seco (20 mL) foi resfriada à -30 °C sob atmosfera de nitrogênio, em seguida adicionou-se trimetilborato (1,24 g, 12 mmol, 1,2 equiv) gota-a-gota. A solução foi deixada à -30 °C por 1 h, e a temperatura ambiente por mais 1 h. Após este período adicionou-se a solução aquosa saturada de KHF_2 (3,12 g, 40 mmol, 4,0 equiv) à -10 °C sobre rigorosa agitação. A mistura permaneceu por mais 1 h a -10 °C e mais 1 h a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi seco sob vácuo por 2 h para remoção de toda água. O sólido foi então lavado com acetona quente. A solução orgânica resultante foi filtrada, e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco. Este sólido foi dissolvido em acetona quente e precipitado com dietil éter, e então resfriado à -20°C para completa precipitação do sólido.

Feniltrifluoroborato de potássio (4a).

O produto foi obtido como um sólido branco em 83% de rendimento; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm) 7,51-7,49 (m, 2H); 7,34-7,33 (m, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ (ppm) 134,0 (2C); 130,9; 130,7 (2C); 130,5.

(4-Metoxifenil)trifluoroborato de potássio (4b).

O produto foi obtido como um sólido branco em 74% de rendimento; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 7,19 (d, $J = 6,45$ Hz, 2H); 6,62 (d, $J = 6,80$ Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{Acetona}-d_6$) δ (ppm) 158,9; 133,5 (2C); 122,1; 112,8 (2C); 55,1.

3.2.4. Procedimento geral para a síntese de alquinitrifluoroboratos de potássio (5).

Preparado de acordo com o esquema descrito na tabela 1 página 118 (Molander *et al*, 2002).

Em um balão de 100 mL, duas bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de N_2 contendo uma solução do acetileno (20 mmol) em THF (60 mL) adicionou-se uma solução de $n\text{-BuLi}$ em hexano (1,6 M; 12,5 mL; 20 mmol) gota a gota à -78°C e agitou-se à esta temperatura por 1 h. Em seguida, à -78°C adicionou-se B(OMe)_3 (3,12 g; 30 mmol) gota a gota. Agitou-se a solução a esta temperatura por 1 h e a -20°C por mais 1 h. Deixou-se subir a temperatura à -10°C e adicionou-se uma solução saturada de KHF_2 (4,68 g; 60 mmol), agitou-se rigorosamente a mistura reacional por 1 h a esta temperatura e mais 1 h a temperatura ambiente. Em seguida todo o solvente foi removido sob pressão reduzida. O sólido acinzentado resultante foi lavado com acetona (100 mL) a quente

e filtrado. Este filtrado foi concentrado até aproximadamente 15% do volume total e adicionou-se éter etílico (40 mL) para efetuar a cristalização do produto.

Etinilbenzenotrifluoroborato de potássio (5a).

O produto foi obtido como um sólido branco em 72% de rendimento; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7,29-7,24 (m, 5H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 130,84; 128,17; 126,6; 125,4; 89,3; RMN ^{11}B (DMSO- d_6 , 96 MHz) δ (ppm) -0,78 (q, J = 32,0 Hz); RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) - 137,7 (q, J = 62,5 Hz).

1-Octiniltrifluoroborato de potássio (5b).

O produto foi obtido como um sólido branco em 63% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 3,31 (t, J = 3,9 Hz; 2H); 1,98-1,94 (m, 2H); 1,33-1,24 (m, 6H); 0,85 (t, J = 6,0 Hz, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 129,2; 30,8; 28,8; 27,9; 21,9; 18,7; 13,8.

Etinil-4-metilbenzenotrifluoroborato de potássio (5c).

O produto foi obtido como um sólido branco em 74% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 3,59 (s, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 136; 130,7; 128,8; 122,4; 89,4; 20,7.

Etinilciclo-1-hexenotrifluoroborato de potássio (5d).

O produto foi obtido como um sólido branco em 68% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 5,67 (s, 1H); 1,97-1,96 (m, 4H); 1,51-1,49 (m, 4H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 130,1; 122,1; 91,2; 29,4; 24,8; 20; 21,2.

2-Etinil-6-metoxi-naftalenotrifluoroborato de potássio (5e).

O produto foi obtido como um sólido branco em 76% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7,77 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,33 (dd, $J^1 = 8,4$ Hz; $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,14 (dd, $J^1 = 9,0$ Hz; $J^2 = 2,7$ Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 157,2; 132,8; 129,6; 129; 128,8; 128,1; 126,4; 120,4; 118,7; 105,8; 55,1.

Etinilciclopropano trifluoroborato de potássio (5f).

O produto foi obtido como um sólido branco em 45% de rendimento. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 1,02 (s, 1H); 0,51-0,56 (m, 2H); 0,35-0,36 (m, 2H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 88,7; 11,0 (2C); 2,9.

3-Metoxi-1-propiniltrifluoroborato de potássio (5g).

O produto foi obtido como um sólido branco em 65% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 3,88 (s, 1H); 3,19 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 84,4; 59,8; 56,1.

1-etinil-2-nitrobenzenotrifluoroborato de potássio (5h).

O produto foi obtido como um sólido branco em 8% de rendimento. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm) 8,0 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H); 7,65-7,74 (m, 2H); 7,53-7,60 (m, 1H); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm) 150,7; 134,7; 133,0; 128,18; 124,4; 119,7.

3-(tiofenil)-1-propiniltrifluoroborato de potássio (5i).

O produto foi obtido como um sólido branco em 65% de rendimento. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm) 7,25-7,34 (m, 4H); 7,17-7,11 (m, 1H); 3,63 (s, 2H); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm) 137,0; 129,3 (2C); 128,0 (2C); 126,0; 84,3; 22,4.

1-Etinil-4-fluorobenzenotrifluoroborato de potássio (5j).

O produto foi obtido como um sólido branco em 53% de rendimento. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm) 7,09 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,32 (dd, $J^1 = 8,61$ Hz, $J^2 = 5,7$ Hz, 2H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm) 161,0 (d, $^1J = 243$ Hz); 133,43 (d, $^3J = 8,12$ Hz); 122,37 (d, $^4J = 3,09$ Hz); 115,7 (d, $^2J = 21,67$ Hz); RMN ^{11}B ($\text{DMSO}-d_6$, 96 MHz) δ (ppm) -0,61 (d, $J = 25,2$ Hz); RMN ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$, 282 MHz) δ (ppm) - 37,19 (sext, $J = 4,37$ Hz); -55,25.

1-Etinil-6-metoxibenzenotrifluoroborato de potássio (5k).

O produto foi obtido como um sólido branco em 55% de rendimento. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm) 7,20 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H); 6,83 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H); 3,74 (s, 3H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm) 158,5; 132,7 (2C); 118,1; 114.3 (2C); 89,5; 55,5; RMN ^{11}B

(DMSO- d_6 , 96 MHz) δ (ppm) -0,84 (d, $J = 21,5$ Hz); RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) - 54,1.

1-Etinil-2,4-difluorobenzenotrifluoroborato de potássio (5l).

O produto foi obtido como um sólido branco em 40% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7,42 (dd, $J^1 = 15,3$ Hz, $J^2 = 8,79$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 7,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 163,2 (dd, $J^1 = 245,1$ Hz, $J^2 = 12,5$ Hz), 162,0 (dd, $J^1 = 255,2$ Hz, $J^2 = 11,76$ Hz); 134,8 (dd, $J^1 = 9,76$ Hz, $J^2 = 2,7$ Hz); 112,1 (dd, $J^1 = 21,8$ Hz, $J^2 = 3,9$ Hz); 110,5 (dd, $J^1 = 16,4$, $J^2 = 4,4$ Hz); 104,5 (t, $J = 25,7$ Hz); 89,5; RMN ^{11}B (DMSO- d_6 , 96 MHz) δ (ppm) -0,84 (d, $J = 21,5$ Hz); RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) - 54,1.

1-Etinil-4-pentilbenzenotrifluoroborato de potássio (5m).

O produto foi obtido como um sólido branco em 65% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 1,52 (quin, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,25-1,31 (m, 4H); 0,85 (t, $J = 7,9$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 141,4; 131,3 (2C); 128,6 (2C); 123,3; 89,5; 35,5; 31,3; 30,8; 22,3; 14,3; RMN ^{11}B (DMSO- d_6 , 96 MHz) δ (ppm) -0,52; RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) - 55,1.

1-Etinil-2-metil-4-metoxibenzenotrifluoroborato de potássio (5n).

O produto foi obtido como um sólido branco em 80% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7,04 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,54 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H); 3,59 (s, 3H); 2,18

(s, 3H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 158,3; 140,9; 132,8; 118,1; 115,1; 111,6; 88,0; 55,4; 21,1; RMN ^{11}B (DMSO- d_6 , 96 MHz) δ (ppm) -0,87; RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) - 53,8 .

3-etiniltiofeno trifluoroborato de potássio (5o).

O produto foi obtido como um sólido branco em 75% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7,45-7,41 (m, 2H); 7,00-6,98 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 130,3; 127,0; 126,0; 125,1; 84,7; RMN ^{11}B (DMSO- d_6 , 96 MHz) δ (ppm) -1,11 (d, J = 31,7 Hz); RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) - 54,4.

1-Etinil-4-(Trifluorometil)benzenotrifluoroborato de potássio (5p).

O produto foi obtido como um sólido branco em 45% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7,48 (d, J = 8.01 Hz, 2H); 7,61 (d, J = 7.43 Hz, 2H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 132,1 (2C); 130,1; 127,4 (q, J = 31.7 Hz); 125,6 (q, J = 3,8 Hz, 2C); 125,2 (q, J = 271 Hz); 88,7; RMN ^{11}B (DMSO- d_6 , 96 MHz) δ (ppm) -0,89 (d, J = 32.7 Hz); RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) 16,1; - 54,7.

3-etinilpiridina trifluoroborato de potássio (5q).

O produto foi obtido como um sólido branco em 70% de rendimento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 8,49-8,53

(m, 1H); 8,43-8,47 (m, 1H); 7,67-7,73 (m, 1H); 7,28-7,33 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 151,8; 147,6; 138,4; 123,7; 122,6; 86,7; RMN ^{11}B (DMSO- d_6 , 96 MHz) δ (ppm) -1,16 (d, $J = 31,7$ Hz); RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) - 54,7.

3.2.5. Procedimento geral para as reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura com sais de ariltrifluoroboratos de potássio.

Preparado de acordo com o esquema descrito na tabela 4 página 123.

Em um balão de 50 mL, munido de um condensador de refluxo, sob agitação e atmosfera de N_2 , adicionou-se o sal de ariltrifluoroborato de potássio (1,2 mmol), (S)-5-iodopirimidinona (1,0 mmol; 0,37 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mol%; 20,02 mg), K_2CO_3 (2 mmol; 0,276g) e 16 mL de dioxano/ H_2O degaseificado (3/1). A mistura reacional foi deixada sob refluxo à 110 °C e acompanhada por CCD e CG. Após consumo de toda (S)-5-iodopirimidinona, a mistura reacional foi resfriada e então extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos orgânicos foram então combinados, secados (MgSO_4) e o solvente removido sob vácuo, fornecendo um óleo viscoso. Este foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano, 1:1), fornecendo um produto sólido.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-fenil-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (6a).

O produto foi obtido como um sólido amarelo pálido em 86% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CHCl_3): +325,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,48-7,59 (m, 6H); 7,42 (dd, $J^1 = 8,1$, $J^2 = 1,5$ Hz, 2H); 7,27-7,34 (m, 3H); 6,66 (d, $J = 4,38$ Hz, 1H); 5,68 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 2,36-2,43 (m, 1H); 1,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168,6; 163,7; 134,5; 133,6; 133,1; 131,6; 128,8 (2C); 128,4 (2C); 128,3 (2C);

128,2; 127,7 (2C); 116,9; 69,1, 33,0; 18,4; 17,6; EM m/z (%): 320 (1, M^+); 277 (14); 105 (100); 89 (2); 77 (28); 51 (4); 43 (2); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_2 + H^+$ 321,1603, encontrado 321,1611; p.f. = 173,2 – 174,8 °C; IR (cm^{-1}): 3396; 3053; 2992; 2859; 1652; 1607.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-ona (6b).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 95% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +315,2; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,45-7,59 (m, 5H); 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,16 (s, 1H); 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,47 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 5,66 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,33-2,42 (m, 1H); 1,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168,6; 164,0; 159,3; 137,5; 133,5; 133,2; 131,6; 129,5 (2C); 128,8 (2C); 128,4 (2C); 116,6; 113,8 (2C); 69,0; 55,3; 32,9; 18,4; 17,7; EM m/z (%): 350 (4, M^+); 307 (4); 105 (100); 77 (25); 51 (3); 43 (2); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_3 + H^+$ 351,1709, encontrado 351,1740; p.f. = 188,1 – 189,7 °C; IR (cm^{-1}): 3422; 3027; 3995; 2875; 1670; 1617; 1245.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(tiofen-3-il)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (6c).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 78% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +476,6; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,75 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 7,46-7,59 (m, 5H); 7,36 (s, 1H); 7,24-7,26 (m, 1H); 7,13 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 6,9 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 2,31-2,43 (m, 1H); 1,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168,3; 163,4; 133,3; 132,9; 132,8; 131,4; 128,6 (2C); 128,3 (2C); 125,7; 125,0; 123,0; 112,0; 68,7; 32,6; 18,2; 17,5; EM m/z (%): 326 (1, M^+); 283 (15); 105

(100); 77 (30); 51 (4); 43 (3); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_2S + H^+$ 327,1167, encontrado 327,1193; p.f. = 163.5-165.0 °C; IR (cm^{-1}): 3398; 3045; 2989; 2862; 1670; 1608.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (6e).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 73% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +461,2; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,59-7,49 (m, 5H); 7,39 (dd, $J^1 = 8,4$, $J^2 = 5,76$ Hz, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,01 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,8 (s, 1H); 5,67 (s, 1H); 2,32-2,43 (m, 1H); 1,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168,6; 163,6; 162,1 (d, $J^1 = 247$ Hz, C-F); 134,5; 133,0; 131,7; 130,05 (d, $J^3 = 8,4$ Hz, C-F); 129,6 (d, $J^4 = 2,77$ Hz, C-F); 128,8 (2C); 128,4 (2C); 115,8, 115,2 (d, $J^2 = 21,82$ Hz, C-F), 69,2, 33,0; 18,4; 17,6; EM m/z (%): 338 (2, M^+); 295 (16); 105

(100); 77 (37); 51 (5); 43 (2); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{19}FN_2O_2 + H^+$ 339,1509, encontrado 339,1529; p.f. = 152,0 – 153,0 °C; IR (cm^{-1}): 3398; 3042; 2990; 2857; 1663; 1624.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (6f).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 72% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +227,5; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,47-7,64 (m, 9H); 7,32 (s, 1H); 6,72 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 2,33-2,44 (m, 1H); 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168,5; 163,1; 137,0; 135,6; 132,5; 131,7; 129,4 (q, $J = 32,4$ Hz); 128,7 (2C); 128,3 (2C); 128,2 (2C);;

125,0 (q, $J = 3,75$ Hz); 123,8 (q, $J = 271$ Hz); 115,0; 69,1; 32,9; 18,1; 17,3; EM m/z (%): 388 (1, M^+); 345 (9); 105 (100); 77 (26); 51 (4); 43 (10); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{21}H_{19}F_3N_2O_2 + H^+$ 389,1477, encontrado 389,1495; p.f. = 212,5–214,0 °C; IR (cm^{-1}): 3403; 3023; 2995; 2863; 1684; 1646; 1311.

1-Benzoil-2(*S*)-isopropil-5-*p*-toluila-2,3-diidro-4(*H*)-pirimidin-4-ona (6g).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 72% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +355,9; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,45-7,54 (m, 5H); 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,13 (d, $J=8,1$ Hz, 2H); 6,61 (d, $J=3,3$ Hz, 1H); 5,66 (s, 1H); 2,35-2,42 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168,3; 163,3; 137,4; 133,8; 132,9; 131,3; 130,4; 128,7 (2C); 128,6 (2C); 128,2 (2C); 128,0 (2C); 116,6; 68,9; 32,7; 20,9; 18,2; 17,4; EM m/z (%): 334 (3, M^+); 291 (14); 105 (100); 77 (27); 51 (3); 43 (2); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_2 + H^+$ 335,1760, encontrado 335,1789; p.f. = 161,0 – 162,8 °C; IR (cm^{-1}): 3404; 3025; 2994; 2940; 2886; 1670; 1624.

1-Benzoil-2(*S*)-isopropil-5-(4(etiltio)fenil)-2,3-diidro-4(*H*)-pirimidin-4-ona (6h).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 65% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +356,7; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,46-7,59 (m, 5H); 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,24-7,27 (m, 3H); 6,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,66 (s, 1H); 2,92 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,31-2,43 (m, 1H); 1,23-1,36 (m, 3H); 1,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168,3; 163,2; 136,2; 134,0; 132,8; 131,4; 130,7; 128,6 (2C); 128,4 (2C); 128,3 (2C); 128,2 (2C); 115,9; 68,9; 32,7; 27,2;

18,1; 17,4; 14,1; EM m/z (%): 380 (5, M^+); 337 (7); 105 (100); 77 (26); 51 (3); 43 (3); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_2S + H^+$ 381,1637, encontrado 381,1605; p.f. = 182,8 – 184,5 °C; IR (cm^{-1}): 3393; 3058; 2991; 2945; 2898; 1668; 1630.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(4-(CBZ)-fenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (6i).

O produto foi obtido como um sólido amarelo-esverdeado em 62% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +316,5; 1H

RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0,96 (d, $J = 6.81$ Hz, 3H);

1,03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); 2,28-2,39 (m, 1H), 5,17 (s, 2H); 5,59 (s, 1H); 6,20 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,30-7,35 (m, 9H); 7,44-7,54 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168,6; 163,8; 153,4; 137,6; 136,0; 134,0; 133,1; 131,7; 128,9; 128,8; 128,6 (3C); 128,48 (2C); 128,40 (2C); 128,3 (2C); 118,5; 116,3; 69,0; 67,0; 32,9; 18,4; 17,6; EM m/z (%) 469 (1, M^+); 318 (6); 105 (100); 77 (32); 71 (25); 56 (4); 44 (19); 43 (10); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{28}H_{27}N_3O_4 + H^+$ 470,2080, encontrado 470,2099; p.f. = 114.5–116.3 °C; IR (cm^{-1}): 3403; 3029; 2990; 2889; 1734; 1697; 1663.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(4-formilfenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (6j).

O produto foi obtido como um sólido bege em 62% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +266,4; 1H RMN (300 MHz,

$CDCl_3$) δ (ppm): 1,02 (d, $J = 6,84$ Hz, 3H); 1,09 (d, $J = 6,69$

Hz, 3H); 2,34-2,45 (m, 1H); 5,69 (t, $J = 5,64$ Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 4,56$ Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,49-7,64 (m, 7H); 7,84 (d, $J = 8.01$ Hz, 2H); 9,98 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 191,7; 168,6; 162,9; 139,8; 136,1; 135,3; 132,7; 131,9; 129,6

(2C); 128,9 (2C); 128,6 (2C); 128,5 (2C); 115,2; 69,4; 33,1; 18,4; 17,5; EM m/z (%) 348 (2, M^+); 305 (9); 278 (3); 105 (100); 77 (32); 71 (32); 56 (4); 51 (4); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_3 + H^+$ 349,1552, encontrado 349,1537; p.f. = 170.1 – 172.0 °C; IR (cm^{-1}): 3420; 3055; 2952; 2883; 1699; 1647; 1593.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-*o*-toluila-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (6k).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 66% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +338,9; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,46-7,57 (m, 5H); 7,12-7,22 (m, 3H); 7,06 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 6,27 (d, J = 4,74 Hz, 1H); 5,69 (s, 1H); 2,48-2,57 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 1,16 (d, J = 6,69 Hz, 3H); 1,03 (d, 6,84 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 17,7; 18,4; 20,4; 32,8; 69,3; 117,6; 125,8; 128,2 (2C); 128,2; 128,7 (2C); 129,9; 130,2; 131,5; 133,23; 133,29; 135,8; 137,6; 163,1; 168,6; EM m/z (%): 334 (1, M^+); 291 (12); 105 (100); 77 (28); 71 (7); 43 (38); 40 (8); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_2 + H^+$ 335,1760, encontrado 335,1748; p.f. = 198,7 – 200,5 °C; IR (cm^{-1}): 3403; 3041; 2985; 2943; 2886; 1670; 1616.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(2-naftil)-2,3-diidro-4(H)-pyrimidin-4-ona (6l).

O produto foi obtido como um sólido amarelo-esverdeado em 66% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +405,1; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,9 (s, 1H); 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 3 H); 7,43-7,63 (m, 8H); 7,36 (s, 1H); 6,87 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 5,7 (s, 1H); 2,39-2,50 (m, 1H); 1,12 (d, J = 6,69 Hz, 3 H); 1,04 (d, J = 6,84 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168,6; 163,6; 134,8; 133,19; 133,11; 132,7; 131,7; 131,1; 128,8 (2C); 128,5 (2C); 128,0; 127,7; 127,5; 127,4; 126,1 (3C); 116,8; 69,3; 33,0; 18,4; 17,7; EM m/z

(%): 370 (4, M^+); 327 (6); 105 (92); 77 (28); 71(6); 44 (100); 43 (30); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_2 + H^+$ 371,1760, encontrado 371,1790; p.f. = 189,2 – 191,0 °C; IR (cm^{-1}): 3413; 3028; 2940; 2895; 1680; 1635.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(3-hidroxifenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4ona (6m).

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 72% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +405,1 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 9,31 (d, $J=1,2$ Hz, 1H); 8,54 (d, $J=4,44$ Hz, 1H); 7,54 – 7,58 (m, 5H); 7,17(s, 1H); 7,07 (t, $J=7,98$ Hz, 1H); 6,9 (s, 1H); 6,78 (d, $J=7,17$ Hz, 2H); 6,65 (d, $J=8,01$ Hz, 1H); 5,39 (s, 1H); 2,14 – 2,26 (m, 1H); 0,97 (d, $J=6,27$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J=6,45$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 168,4; 162,5; 157,3; 135,8; 134,2; 133,7; 131,8; 129,3; 129,2 (2C); 128,7 (2C); 119,1; 116,6; 115,6; 114,7; 68,5; 33,2; 18,8; 18,1; EM m/z (%): 336 (1, M^+); 293 (10); 105 (100); 77 (27); 44 (16); 41 (4); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_3 + H^+$ 337,1552, encontrado 337,1599; p.f. = 123,2 – 125,0 °C.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(4-tert-butilfenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin -4-ona (6n).

O produto foi obtido como um sólido branco em 75% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, $CHCl_3$): +382,6; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,35-7,59 (m, 1H); 7,22 (m, 5H); 6,23 (s, 1H); 5,67 (s, 1H); 2,35-2,42 (m, 1H); 1,27 (s, 9H); 1,08 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); 1,00 (d, $J=6,78$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 17,6; 18,4; 31,3 (3C); 33,0; 34,5; 69,2; 115,4; 125,3 (2C); 127,9 (2C); 128,4 (2C); 128,8 (2C); 130,6; 131,6; 133,2; 134,1; 150,8; 163,4; 168,6; EM m/z (%): 376 (1, M^+); 233 (10); 105 (100); 77 (19); 57 (3); 43 (4); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{24}H_{28}N_2O_2 + H^+$ 377,2229,

encontrado 377,2211; p.f. = 220,5 – 222,4 °C; IR (cm⁻¹): 3409; 3028; 2992; 2895; 2835; 1675; 1632.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(4-clorofenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4ona (6o).

O produto foi obtido como um sólido amarelo pálido em 59% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ (c=1, CHCl₃): +362,1; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,01 (d, *J* = 6,84 Hz, 3H); 1,08 (d, *J* = 6,69 Hz, 3H); 2,32-2,42 (m, 1H); 5,66 (s, 1H); 6,47 (d, *J* = 4,47 Hz, 1H); 7,26-7,30 (m, 3H); 7,37 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H); 7,47-7,59 (m, 5H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 17,6; 18,4; 33,0; 69,3; 115,5; 128,4; 128,46; 128,49; 128,9; 129,5; 131,8; 132,0; 132,9; 133,7; 134,7; 163,1; 168,6; EM *m/z* (%): 354 (1, M⁺); 311 (6); 277 (1); 105 (100); 77 (26); 51 (4); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C₂₀H₁₉ClN₂O₂ + H⁺ 355,1213, encontrado 355,1215; p.f. = 161,9 – 162,6 °C; IR (cm⁻¹): 3495; 3026; 2964; 2915; 2869; 1685; 1664.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5-(4-cianofenil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (6q).

O produto foi obtido como um sólido amarelo pálido em 60% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ (c=1, CHCl₃): +160,8; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,51-7,58 (m, 9H); 7,36 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 5,68 (s, 1H); 2,33-2,40 (m, 1H); 1,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168,7; 163,1; 153,8; 138,4; 136,3; 132,6; 132,0 (2C); 129,0 (2C); 128,7 (2C); 128,4 (2C); 118,7; 114,6; 111,0; 69,3; 33,2; 18,3; 17,5; EM *m/z* (%): 345 (4, M⁺); 302 (7); 105 (100); 77 (28); 51 (5); 43 (3); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C₂₁H₁₉N₃O₂ + H⁺ 346,1556, encontrado 346,1593; p.f. = 194,9 – 196,2 °C. IR (cm⁻¹): 3410; 3055; 2951; 2898; 2227; 1688; 1625.

3.2.6. Procedimento geral para as reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura com sais de alquiltrifluoroboratos de potássio.

Preparado de acordo com o esquema descrito na tabela 8 página 134.

Em um balão de 50 mL, munido de um condensador de refluxo, sob agitação e atmosfera de N₂, adicionou-se o sal de alquiltrifluoroborato de potássio (1,2 mmol), (S)-5-iodopirimidinona (1,0 mmol; 0,37 g), Pd(OAc)₂ (5 mol%; 10,01 mg), (iPr)₂NH (2 mmol; 0,3 mL) e 10 mL de acetonitrila degaseificada. A mistura reacional foi deixada sob refluxo à 80 °C e acompanhada por CCD e CG. Após consumo de toda (S)-5-iodopirimidinona, a mistura reacional foi resfriada e então extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos orgânicos foram então combinados, secados (MgSO₄) e o solvente removido sob vácuo, fornecendo um óleo viscoso. Este foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano, 1:1), fornecendo um produto sólido.

1-benzoil-5-(feniletinil)-2(S)-isopropil-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7a).

O produto foi obtido como um sólido marron em 78% de rendimento; $[\alpha]_D^{25}$ (c=1, CHCl₃): +659,0; literatura $[\alpha]_D^{20}$ (c=1, CHCl₃): +652,8 2 (Díaz-Sánchez *et al*, 2007); ¹H RMN (300

MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,45 – 7,59 (m, 7H); 7,27-7,29 (m, 4H); 6,74 (d, *J* = 3.96 Hz, 1H); 5,66 (t, *J* = 6,21 Hz 1H); 2,36-2,43 (m, 1H); 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,2; 162,1; 140,7; 132,4; 131,9; 131,6 (2C); 129,0 (2C); 128,6; 128,4 (2C); 128,2 (2C); 122,7; 101,3; 92,4; 82,1; 69,4; 33,0; 18,3; 17,5; EM: *m/z* (%): 344 (4, M⁺); 239 (5); 274 (5); 207 (5); 105 (100); 77 (50); 71 (37); 43 (61); p.f. = 248,2-249,5 °C (dec); literatura p.f. = 249-251 °C (dec) 2 (Díaz-Sánchez *et al*, 2007).

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-(p-toliletilnil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7c).

O produto foi obtido como um sólido marron em 65% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,1$, CH_2Cl_2): +34,1; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,49 – 7,59 (m, 5H); 7,45 (s, 1H); 7,35 (d, $J = 8,01$ Hz, 2H); 7,09 (d, $J = 7,92$ Hz, 2H); 6,49 (d, $J = 4,26$ Hz, 1H); 5,65 (t, $J = 6,21$ Hz, 1H); 2,32-2,43 (m, 4H); 1,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168,2; 161,9; 140,4; 138,6; 132,5; 131,8; 131,5 (2C); 129,0 (4C); 128,4 (2C); 119,6; 101,5; 92,6; 81,4; 69,4; 32,9; 21,5; 18,3; 17,5; EM m/z (%): 358 (6, M^+); 343 (8); 253 (6); 105 (100); 77 (41); 71 (39); 43 (4); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 359,1760, encontrado 359,1750; p.f. = 212,4-213,5 °C (dec). IR (cm^{-1}): 3329, 3060, 2963, 2213, 1671, 1634, 1599.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-((6-metoxi-naf-2-il)etnil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7e).

O produto foi obtido como um sólido marron em 85% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,1$, CH_2Cl_2): +17,5; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,46 – 7,67 (m, 8H); 7,26-7,28 (m, 1H); 7,08-7,15 (m, 3H); 6,77 (s, 1H); 5,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 2,37-2,44 (m, 1H); 1,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,0 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168,2; 161,8; 158,4; 140,4; 134,2; 132,5; 131,9; 131,5; 129,3; 129,0 (2C); 128,9; 128,4 (2C); 128,3; 126,7; 119,3; 117,6; 115,8; 101,5; 93,1; 81,8; 69,5; 55,3; 33,0; 18,3; 17,5; EM m/z (%): 424 (1, M^+); 303 (63); 288 (21); 262 (100); 219 (26); 163 (14); 121 (14); 105 (30); 77 (28); 44 (71); HRMS (ESI-TOF) m/z

calculado para $C_{27}H_{24}N_2O_3 + H^+$ 425,1865, encontrado 425,1861; p.f. = 186,6-188,2 °C (dec). IR (cm^{-1}): 3315, 3057, 2961, 2215, 1666, 1630, 1594, 1028.

1-benzoil-5-((4-fluorofenil)etnil)-2(S)-isopropil-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7j).

O produto foi obtido como um sólido marron em 35% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,167$, CH_2Cl_2): +28,5; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,51 – 7,56 (m, 5H); 7,41-7,46 (m, 4H); 6,97 (t, $J = 8,61$ Hz, 2H); 5,68 (s, 1H); 2,31-2,40 (m, 1H); 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168,0; 162,5 (d, $^1J = 280$ Hz); 162,2; 140,6; 133,35 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2C); 131,7; 128,7 (2C); 128,0 (2C); 127,1; 118,64 (d, $^4J = 3,4$ Hz); 115,3 (d, $^2J = 22$ Hz, 2C); 100,8; 91,1; 81,6; 69,2; 32,8; 18,1; 17,2; EM m/z (%): 362 (5, M^+); 319 (10); 105 (100); 77 (43); 71 (40); 43 (4); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{22}H_{19}FN_2O_2 + H^+$ 363,1509, encontrado 363,1507; p.f.= 291,0-292,3 °C (dec). IR (cm^{-1}): 3311, 2966, 2213, 1682, 1639, 1228.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-((4-metoxifenil)etnil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7k).

O produto foi obtido como um sólido marron em 65% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,1$, CH_2Cl_2): +54,7; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,49 – 7,57 (m, 5H); 7,40-7,44 (m, 3H); 7,22 (s, 1H); 6,81 (d, $J = 7,62$ Hz, 2H); 5,69 (s, 1H); 3,79 (s, 1H); 2,34-2,41 (m, 1H); 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168,1; 162,4; 159,7; 140,1; 133,5 (2C); 132,6; 131,4; 128,9 (2C); 128,4 (2C); 114,8; 113,8 (2C); 101,6; 92,4; 80,8; 69,3; 55,3; 32,9; 18,3; 17,5; EM m/z (%)

374 (5, M^+); 269 (5); 105 (68); 77 (34); 71 (15); 44 (100); 43 (11); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_3 + H^+$ 375,1709, encontrado 375,1715; p.f. = 183,3-184,9 °C (dec). IR (cm^{-1}): 3321, 3197, 2964, 2209, 1684, 1605, 1027.

1-benzoil-5-((2,4-difluorofenil)etnil)-2(S)-isopropil-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7l).

O produto foi obtido como um sólido marron em 30% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,2$, CH_2Cl_2): +105,5; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,53 – 7,57 (m, 7H); 7,6 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 6,82 (t, $J = 7,23$ Hz, 2H); 5,7 (s, 1H); 2,37-2,44 (m, 1H); 1,10 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,01 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168,2; 163,2 (d, $J = 250,5$ Hz); 163,1 (d, $J = 250,5$ Hz); 141,2; 134,48 (dd, $J^1 = 9,8$ Hz, $J^2 = 2,1$ Hz); 132,4; 131,9; 129,0 (2C); 128,4 (2C); 111,52 (dd, $J^1 = 22$ Hz, $J^2 = 3,7$ Hz); 107,8 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 4,4$ Hz); 104,1 (t, $J = 25,2$ Hz); 100,8; 86,9; 84,6; 69,5; 33,0; 18,3; 17,5; EM m/z (%): 380 (4, M^+); 337 (8); 275 (5); 105 (100); 77 (41); 71 (38); 43 (4); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{22}H_{18}F_2N_2O_2 + H^+$ 381,1415, encontrado 381,1414; p.f. = 188,5-189,6 °C (dec). IR (cm^{-1}): 3331, 3066, 2960, 2222, 1673, 1636, 1272.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-((4-pentilfenil)etnil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7m).

O produto foi obtido como um sólido marron claro em 60% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,2$, CH_2Cl_2): +28,2; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,35-7,56 (m, 9H); 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,33 (s, 1H); 5,66 (t, $J = 6,1$ Hz 1H); 2,56 (t, J

= 7.6 Hz, 2H); 2,36-2,44 (m, 1H); 1.58 (t, $J = 7,14$ Hz, 2H); 1,23-1,30 (m, 4H); 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,87 (t, d, $J = 6,5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,2; 162,4; 143,6; 140,4; 133,3; 132,6; 131,9 (2C); 128,9 (2C); 128,5 (2C); 128,3 (2C); 119,8; 102,2; 93,0; 81,5; 69,4; 35,8; 33,0; 31,3; 30,7; 22,4; 18,3; 17,5; 13,9; EM m/z (%): 415 (1, M^+); 372 (1); 105 (52); 77 (13); 71 (10); 44 (100); 43 (8); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 415,2386, encontrado 415,2376; p.f. = 139,3-140,4 °C (dec). IR (cm^{-1}): 3311, 3067, 2967, 2856, 2212, 1674, 1638.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-((2-metil-4-metoxifenil)etnil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7n).

O produto foi obtido como um sólido marron claro em 87% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c=0,13$, CH_2Cl_2): +62,0; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,47 – 7,59 (m, 5H); 7,38-7,41 (m, 2H); 7,33 (d, $J = 8,49$ Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 2,49$ Hz, 1H); 6,64 (dd, $J^1 = 8,49$ Hz, $J^2 = 2,61$ Hz, 1H); 5,65 (t, $J = 6,36$ Hz, 1H); 3,78 (s, 1H); 2,33-2,43 (m, 4H); 1,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,1; 162,2; 159,6; 142,3; 139,4; 133,1; 132,7; 131,8; 128,9 (2C); 128,4 (2C); 115,0; 114,9; 111,1; 102,0; 91,7; 84,5; 69,5; 58,3; 33,0; 20,9; 18,4; 17,5; EM m/z (%): 388 (7, M^+); 318 (13); 267 (7); 105 (100); 77 (25); 43 (3); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$ 389,1865, encontrado 389,1875; p.f. = 176,1-177,4 °C (dec). IR (cm^{-1}): 3281, 3063, 2963, 2208, 1682, 1631, 1044.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-(tiofen-3-iletinil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (7o).

O produto foi obtido como um sólido marron claro em 78% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,1$, CH_2Cl_2): +31,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,46 – 7,54 (m, 7H); 7,21- 7,26 (m, 2H); 7,12 (d, $J = 4,89$ Hz, 1H); 5,66 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,31-2,43 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,3; 162,3; 140,6; 132,5; 131,4; 129,1; 128,9 (2C); 128,6 (2C); 127,3; 125,2; 121,7; 101,2; 87,5; 81,6; 69,3; 33,0; 18,4; 17,5; EM m/z (%): 350 (6, M^+); 307 (8); 245 (4); 105 (100); 77 (52); 71 (39); 43 (6); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$ 351,1167, encontrado 351,1161; p.f. = 122,9-123,8 °C. IR (cm^{-1}): 3314, 3079, 2965, 2212, 1666, 1600.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-((4-trifluorometil)-fenil)etnil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (4p).

O produto foi obtido como um sólido marron claro em 15% de rendimento, $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,1$, CH_2Cl_2): +92,5; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,35-7,43 (m, 8H); 7,14-7,21 (m, 3H); 5,65 (s, 1H), 2,22-2,33 (m, 1H); 1,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,2; 162,3; 141,6; 132,3; 132,0; 131,7 (2C); 129,8; 129,0 (2C); 128,7 (q, $^2J = 25$ Hz); 128,4 (2C); 128,1 (q, $^1J = 255$ Hz) 125,15 (q, $^3J = 3,8$ Hz, 2C); 100,5; 91,0; 84,6; 69,5; 33,5; 18,2; 17,2; EM m/z (%): 412 (2, M^+); 371 (1); 207 (4); 105 (100); 77 (42); 44 (47); 43 (7); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 413,1477, encontrado 413,1466; p.f. = 158,6-160,1 °C. IR (cm^{-1}): 3328, 3066, 2969, 2215, 1685, 1636, 1323.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-(piridin-3-iletinil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin -4-ona (4q).

O produto foi obtido como um sólido marron claro em 92% de rendimento, $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,367$, CH_2Cl_2): + 56,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,58 (s, 1H); 8,40 (d, $J = 6,54$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J = 7,95$ Hz, 1H); 7,41-7,48 (m, 5H); 7,09-7,17 (m, 3H); 5,65 (t, $J = 6,36$ Hz, 1H); 2,33-2,43 (m, 1H); 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,90 (d, $J = 6,84$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,2; 162,0; 152,0; 148,4; 141,5; 138,6; 132,0; 129,5; 128,8 (2C); 128,4 (2C); 122,9; 120,1; 100,6; 88,9; 85,7; 69,5; 33,1; 18,3; 17,5; EM m/z (%): 345 (10, M^+); 275 (21); 243 (5); 105 (100); 77 (50); 78 (5); 43 (4); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}^+$ 346,1556, encontrado 346,1545; p.f. = 112,3-113,7 °C. IR (cm^{-1}): 3443, 2966, 2215, 1682, 1601, 1083.

3.2.7. Procedimento para a reação de acoplamento Sonogashira.

Preparado de acordo com o esquema descrito na tabela 9 página 139 (Diaz-Sanchez *et al*, 2007).

Em um balão de 25 mL de duas bocas acoplado com condensador de refluxo e sob agitação e atmosfera de N_2 , foram adicionados a (S)-5-iodopirimidinona (2,0 mmol; 0,74 g), PdCl_2 (0,16 mmol; 28,4 mg), PPh_3 (0,32 mmol; 34,62 mg) e CuI (0,16 mmol; 30,4 mg). Por último adicionou-se a Et_3N (6 mmol; 0,9 mL), a acetonitrila (40 mL), o acetileno (2,4 mmol) e a mistura reacional aquecida a 50 °C. A reação foi acompanhada por CCD. Após 30 minutos o foi solvente removido sob vácuo, fornecendo um óleo escuro viscoso. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila, 7:3).

1-benzoil-5-(ciclopropiletinil)-2(S)-isopropil-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (9a).

O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 81% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,2$, CH_2Cl_2): +23,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,49-7,56 (m, 5H); 7,28 (s, 1H); 7,0 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 5,6 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 2,28-2,36 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,03 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H); 0,94 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 0,75-0,80 (m, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,2; 162,5; 140,0; 132,3; 131,7; 128,9 (2C); 128,3 (2C); 101,8; 97,7; 69,2; 68,3; 32,8; 18,3; 17,5; 8,6; 0,35; EM m/z (%): 308 (30, M^+); 265 (3); 203 (13); 105 (100); 77 (40); 43 (4); 41 (7); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 309,1603, encontrado 309,1601; p.f.=178,8-180,1 °C. IR (cm^{-1}): 3315, 3186, 3079, 2925, 2227, 1682, 1663.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-(3-metoxiprop-1-inil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (9b).

O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 79% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,167$, CH_2Cl_2): +66,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,44-7,55 (m, 5H); 7,41 (s, 1H); 7,22 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,6 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 2,31-2,38 (m, 1H); 1,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,2; 162,3; 141,6; 132,1; 131,8; 128,9 (2C); 128,3 (2C); 100,4; 88,1; 79,1; 69,3; 60,4; 57,8; 33,0; 18,3; 17,4; EM m/z (%): 312 (5, M^+); 269 (7); 243 (5); 105 (100); 77 (31); 43 (3); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$ 313,1552, encontrado 313,1561; p.f. = 150,7-151,9 °C. IR (cm^{-1}): 3315, 3064, 2959, 2230, 1677, 1603, 1067.

1-benzoil-5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-2(S)-isopropil-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (9c).

O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 86% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,1$, CH_2Cl_2): +75,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,47-7,58 (m, 5H); 7,33 (s, 1H); 6,96 (d, $J = 4,62$ Hz, 1H); 5,62 (t, $J = 6,07$ Hz, 1H); 3,04 (s, 1H); 2,29-2,36 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,3; 162,5; 140,5; 132,4; 131,9; 128,6 (2C); 128,4 (2C); 100,8; 97,7; 74,4; 69,2; 65,0; 60,4; 32,8; 31,2; 31,1; 18,3; 17,5; EM m/z (%): 326 (1, M^+); 283 (5); 265 (5); 161 (31); 105 (100); 77 (36); 43 (7); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$ 327,1709, encontrado 327,1711; p.f. = 152,0-153,7 °C (dec). IR (cm^{-1}): 3502, 3062, 2966, 2215, 1685, 1610.

1-benzoil-5-(hex-1-inil)-2(S)-isopropil-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (9d).

O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 81% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,13$, CH_2Cl_2): +26,8; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,56 (s, 5H); 7,34 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 5,66 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H); 2,36-2,40 (m, 3H); 1,51-1,59 (m, 2H); 1,39-1,46 (m, 2H); 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,92-0,95 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,0; 162,7; 139,8; 132,7; 131,6; 128,8 (2C); 128,4 (2C); 102,0; 93,7; 72,9; 69,2; 32,8; 30,6; 22,0; 19,3; 18,3; 17,6; 13,5; EM m/z (%) 324 (5, M^+); 281 (9); 254 (13); 105 (100); 77 (43); 43 (3); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ 325,1916, encontrado 325,1918; p.f. = 157,1-158,5 °C. IR (cm^{-1}): 3323, 3281, 3059, 2930, 1678, 1655.

1-benzoil-5-((1-hidroxiciclohexil)etininil)-2(S)-isopropil-2,3-diidro-4(H)-pirimidin - 4-ona (9e).

O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 81% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,2$, CH_2Cl_2): +58,5; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,49-7,61 (m, 5H); 7,36 (s, 1H); 7,01 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 5,64 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 2,31-2,40 (m, 1H); 1,92 (s, 1H); 1,53-1,69 (m, 10H); 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,2; 162,2; 140,3; 132,5; 131,8; 128,9 (2C); 128,4 (2C); 101,0; 96,8; 69,3; 68,6; 60,3; 39,8; 39,6; 32,9; 25,2; 23,1; 18,3; 17,5; EM m/z (%): 366 (1, M^+); 348 (5); 243 (5); 105 (100); 77 (45); 43 (3); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$ 367,2022, encontrado 367,2023; p.f. = 179,0-181,2 °C. IR (cm^{-1}): 3525, 3073, 2933, 2219, 1682, 1598.

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-((trimetilsilil)etininil)-2,3-diidro-4(H)-pirimidin-4-ona (9f).

O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 85% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,35$, CH_2Cl_2): +176,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,48-7,58 (m, 5H); 7,42 (s, 1H); 6,87 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 2,28-2,37 (m, 1H); 1,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,2 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168,2; 162,1; 141,7; 132,6; 131,9; 129,0 (2C); 128,5 (2C); 101,4; 98,0; 97,4; 69,5; 33,0; 18,4; 17,6; 0,28 (3C); EM m/z (%): 340 (7, M^+); 297 (20); 270 (9); 105 (100); 77 (29); 43 (4); HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si} + \text{H}^+$ 341,1685, encontrado 341,1682; p.f. = 147,2-148,6 °C. IR (cm^{-1}): 3331, 3205, 3084, 2959, 2894, 2303, 1692, 1606.

3.2.8. Procedimento geral para a síntese das azidas orgânicas.

Preparado de acordo com o esquema descrito na tabela 10 procedimento A página 143 (Kamairaj *et al*, 2008) (**10 a-g**).

Em um balão de 50 mL de duas bocas, sob agitação e atmosfera de N₂ foram adicionados o DMSO (30 mL), o haleto orgânico (20 mmol) e a azida de sódio (40 mmol; 3,04 g), e deixada *overnight*. Após 12 horas foi adicionada a mistura reacional 30 mL de água gelada e extraída com dietil éter (3x20 mL). As fases orgânicas foram lavadas com 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, secas com MgSO₄ e concentradas em rotavapor, para fornecer o produto puro.

Azido-metil-benzeno (10a)

O produto foi obtido como um líquido transparente em 80% de rendimento; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,32 (s, 2H); 7,23-7,40 (m, 5H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 54,8; 128,2 (2C); 128,3; 128,8 (2C), 135,4;

1-azido-dodecano (10b)

O produto foi obtido como um líquido transparente em 98% de rendimento; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 1,59 (quin, J = 7,4 Hz, 2H); 1,26 (m, 18H); 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 51,5; 31,9; 29,61; 29,53; 29,47 (2C); 29, 32; 29,15; 28,8; 26,7; 22,6; 14,0;

Azido-ciclohexano (10c)

O produto foi obtido como um líquido transparente em 65% de

rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,28-3,36 (m, 1H); 1,87-1,92 (m, 2H); 1,73-1,79 (m, 2H); 1,17-1,43 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 59,8; 31,5 (2C); 25,2; 24,1 (2C);

1-azido-butano (10d)

O produto foi obtido como um líquido transparente em 66% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,54-1,61 (m, 2H); 1,37-1,44 (m, 2H); 0,94-0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 51,2; 30,9; 20,0; 13,6;

1-azido-hexano (10e)

O produto foi obtido como um líquido transparente em 75% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,59 (quin, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,29-1,37 (m, 6H); 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 33,8; 32,7; 30,8; 27,9; 22,5; 13,7;

1-azido-octano (10f)

O produto foi obtido como um líquido transparente em 80% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,59 (quin, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,35 (m, 10H); 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 51,4; 31,74; 29,13; 29,10; 28,8; 26,7; 22,6; 13,9;

1,8-diazido-octano (10g)

O produto foi obtido como um líquido transparente em 82% de

rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 4H); 1,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H); 1,13-1,23 (m, 8H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 51,4 (2C); 28,9 (2C); 28,7 (2C); 26,5 (2C);

Preparado de acordo com o esquema descrito na tabela 10 página 143 procedimento B (Cwiklicki & Rehse, 2004) (**10h-I**).

Em um balão de 100 mL sob agitação foi suspensa uma solução de anilina (20 mmol, 1,77 g) em H_2O . A mistura reacional foi então resfriada a 5°C e adicionada gota-a-gota o H_2SO_4 (7 g conc.) e em seguida o NaNO_2 (1,5 g em 8 mL de H_2O). Após a formação do sal de diazônio, adiciona-se gota-a-gota o NaN_3 (1,3 g em 5 mL de H_2O) e deixa a mistura reacional sob agitação durante 3 horas. Após este tempo, a mistura foi extraída com dietil éter (3x20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 e o solvente removido no rotavapor. O produto foi purificado por cromatografia flash (Hexano).

Azido-benzeno (10h)

O produto foi obtido como um líquido amarelo em 71% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,30-7,35 (m, 2H); 7,08-7,15 (m, 1H); 6,99-7,02 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140,0; 129,7 (2C), 124,8; 119,0 (2C);

1-azido-4-nitro-benzeno (10i)

O produto foi obtido como um sólido maron em 90% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,14 (d,

$J = 9,2$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,9; 144,7; 125,6 (2C); 119,4 (2C);

1-azido-4-iodo-benzeno (10j)

O produto foi obtido como um sólido maron em 75% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140,0; 138,1 (2C); 129,8; 121,1 (2C);

1-azido-3-cloro-benzeno (10k)

O produto foi obtido como um sólido maron em 60% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,9 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141,4; 130,6 (2C); 129,8; 125,0; 119,3; 117,2;

1-azido-4-metil-2-nitro-benzeno (10l)

O produto foi obtido como um sólido maron em 80% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,73 (s, 1H); 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H); 2,4 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140,6; 135,5; 134,8; 131,9; 126,2; 120,6; 20,5;

3.2.9. Procedimento geral para a reação de cicloadição azida-acetileno utilizando cobre.

Preparado de acordo com o esquema descrito na tabela 11 página 146.

Em um balão de 25 mL de duas bocas, sob atmosfera de N_2 foram adicionados o Cul (0,5 mmol; 96 mg), THF (5 mL), a azida orgânica (0,6 mmol) e o composto **9f**

(0,5 mmol; 170 mg), a PMDETA (0,6 mmol; 0,125 mL) e logo em seguida o TBAF (0,6 mmol; 0,6 mL), permanecendo durante 5 minutos sob ondas-ultrassônicas, acompanhada por CCD. À mistura reacional foi então adicionada 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila (3x30 mL). As fases orgânicas foram lavadas com 50 mL de H₂O, secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 1:1).

1-benzoil-5-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2(*S*)-isopropil-2,3-diidro-4(*H*)-pirimidin-4-ona (11a).

O produto foi obtido como um sólido branco em 87% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CH₂Cl₂): +349,1; ¹H RMN (300

MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,14 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,44-

7,56 (m, 5H); 7,26-7,36 (m, 5H); 7,22 (d, $J = 4,59$ Hz, 1H); 5,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 5,49 (s, 2H); 2,31-2,42 (m, 1H); 1,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169,0; 162,7; 140,7; 134,6; 134,0; 132,8; 131,8; 129,0 (2C); 128,9 (2C); 128,6; 128,5 (2C); 128,13 (2C), 122,5; 106,7; 68,9; 54,6; 32,6; 18,4; 17,6; p.f. = 217,1 – 218,4 °C;

1-benzoil-5-(1-dodecil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2(*S*)-isopropil-2,3-diidro-4(*H*)-pirimidin-4-ona (11b).

O produto foi obtido como um sólido branco em 84% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CH₂Cl₂): +406,8; ¹H RMN

(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,18 (s, 1H); 8,06 (s, 1H);

7,44-7,58 (m, 6H); 5,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 2,34-2,45 (m, 1H); 1,89 (m, 2H); 1,24-1,32

(m, 18H); 1,06 (d, $J = 6,63$ Hz, 3H); 1,0 (d, $J = 6,75$ Hz, 3H); 0,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,9; 140,2; 133,9; 132,8; 131,7; 128,9 (2C); 128,5 (2C); 122,4; 106,9; 68,9; 50,3; 32,6; 31,8; 30,2; 29,58 (2C); 29,51; 29,38; 29,31; 29,0; 26,5; 22,6; 18,4; 17,6; 14,1; p.f. = 163,9 – 165,1 °C;

1-benzoil-2(S)-isopropil-5-(1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2,3-diidro-4(H)- pirimidin-4-ona (11c).

O produto foi obtido como um sólido branco em 82% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +287,5; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,18 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,44-7,58 (m, 6H); 5,74 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,34-2,46 (m, 1H); 1,9 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,25-1,32 (m, 10H); 1,06 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); 1,0 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); 0,86 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,9; 140,2; 133,9; 132,8; 131,7; 128,9 (2C); 128,5 (2C); 122,4; 106,9; 68,9; 50,3; 32,6; 31,7; 30,2; 29,0; 28,9; 26,4; 22,4; 18,4; 17,6; 14,0; p.f. = 144,1 – 145,6 °C;

1-benzoil-5-(1-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2(S)-isopropil-2,3-diidro-4(H)- pirimidin-4-ona (11d).

O produto foi obtido como um sólido branco em 86% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +333,4; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,18 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,44-7,58 (m, 5H); 7,22 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 5,73 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); 2,34-2,45 (m, 1H); 1,9 (t, $J = 6,78$ Hz, 2H); 1,23-1,31 (m, 6H); 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,0 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); 0,87 (dd, $J^1 = 6,15$ Hz; $J^2 = 5,1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,8; 140,2;

133,9; 132,8; 131,7; 128,9 (2C); 128,5 (2C); 122,4; 106,9; 68,9; 50,3; 32,6; 31,1; 30,2; 26,1; 22,4; 18,4; 17,6; 13,9; p.f. = 151,2 – 152,6 °C;

1-benzoil-5-(1-ciclohexil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2(*S*)-isopropil-2,3-diidro-4(*H*)-pirimidin-4-ona (11e).

O produto foi obtido como um sólido branco em 83% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +411,6; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,20 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,44-7,58 (m, 6H); 5,75 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,42-4,47 (m, 1H); 2,32-2,44 (m, 1H); 2,20 (m, 2H); 1,76-1,94 (m, 5H); 1,26-1,51 (m, 3H); 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,0 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 163,0; 139,8; 133,7; 132,8; 131,7; 129,8; 128,9 (2C); 128,5 (2C); 120,4; 107,1; 68,8; 60,1; 33,5; 33,4; 32,6; 25,2 (2C); 18,4; 17,6; p.f. = 215,3 – 216,9 °C;

1-benzoil-5-(1-butil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2(*S*)-isopropil-2,3-diidro-4(*H*)-pirimidin-4-ona (11f).

O produto foi obtido como um sólido branco em 86% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +307,1; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,1 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,37-7,51 (m, 6H); 5,67 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,26 (t, $J = 7,15$ Hz, 2H); 2,27-2,38 (m, 1H); 1,77-1,86 (m, 2H); 1,23-1,35 (m, 2H); 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,93 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,9; 140,2; 133,9; 132,8; 131,7; 128,9 (2C); 128,5 (2C); 122,4; 106,9; 68,8; 50,0; 32,6; 32,2; 19,6; 18,4; 17,6; 13,4; p.f. = 181,4 – 183,2 °C;

1-benzoil-5-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2(*S*)-isopropil-2,3-diidro-4(*H*)- pirimidin-4-ona (11g).

O produto foi obtido como um sólido branco em 85% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +315,8; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,59 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,35-7,53 (m, 10H); 5,7 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H); 2,29-2,41 (m, 1H); 1,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 0,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,8; 141,0; 137,0; 134,5; 132,7; 131,9; 129,7 (2C); 128,9 (2C); 128,6; 128,5 (2C); 120,4; 120,3 (2C); 106,4; 69,0; 32,8; 18,4; 17,6; p.f. = 220,6 – 221,7 °C;

1-benzoil-2(*S*)-isopropil-5-(1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2,3-diidro-4(*H*)- pirimidin-4-ona (11h).

O produto foi obtido como um sólido branco em 80% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +178,8; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,7 (s, 1H); 8,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,13 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,41-7,53 (m, 5H); 6,94 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,7 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H); 2,29-2,40 (m, 1H); 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,95 (d, $J = 6,75$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,4; 147,1; 141,8; 141,1; 135,3; 132,5; 132,0; 129,0 (2C); 128,5 (2C); 125,5 (2C); 120,2 (2C); 120,0; 105,5; 69,1; 32,9; 18,3; 17,5; p.f. = 221,2 – 222,8 °C;

1-benzoil-5-(1-(3-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2(*S*)-isopropil-2,3-diidro-4(*H*)- pirimidin-4-ona (11i).

O produto foi obtido como um sólido branco em 78% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +362,7; ^1H RMN (300

MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,59 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,75 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,30-7,60 (m, 8H); 7,12 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,7 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H); 2,29-2,41 (m, 1H); 1,02 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,6; 141,2; 137,8; 135,5; 134,8; 132,6; 131,9; 130,8; 128,9 (2C); 128,6; 128,5 (2C); 120,6; 120,3; 118,2; 106,0; 69,1; 32,8; 18,4; 17,6; p.f. = 232,2 – 232,9 °C;

1-benzoil-5-(1-(4-iodofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2(*S*)-isopropil-2,3-diidro-4(*H*)-pirimidin-4-ona (11j).

O produto foi obtido como um sólido branco em 85% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +222,2; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,57 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,41-7,52 (m, 7H); 7,35 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); 5,7 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 2,28-2,40 (m, 1H); 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,95 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,7; 141,2; 138,8 (2C); 136,6; 134,8; 132,7; 131,9; 128,9 (2C); 128,5 (2C); 121,8 (2C); 120,0; 106,1; 69,0; 32,8; 18,4; 17,6; p.f. = 243,6 – 244,5 °C;

1-benzoil-2(*S*)-isopropil-5-(1-(4-metil-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2,3-diidro-4(*H*)-pirimidin-4-ona (11k).

O produto foi obtido como um sólido branco em 79% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c=1$, CH_2Cl_2): +334,0; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,41 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,38-7,53 (m, 8H); 5,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,32-2,38 (m, 1H); 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,95 (d, $J = 6,75$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169,0; 162,6; 144,2; 141,8; 140,8; 134,7; 134,2; 132,7; 131,9; 129,0 (2C); 128,5

(2C); 127,7; 127,4; 125,8; 123,7; 106,1; 69,0; 32,8; 21,1; 18,4; 17,6; p.f. = 225,2 – 226,9 °C;

3.2.10. Procedimento geral para a hidrogenação dos produtos de acoplamento de Suzuki-Miyaura

Preparado de acordo com o esquema descrito no Esquema 53 página 155.

Em um frasco de hidrogenação foi colocado sob atmosfera de nitrogênio, 100mg da 5-aryl-2(S)-isopropil-pirimidinona, 60 mL de metanol, 1,0 g de níquel de Raney e 1,5 mL de ácido acético. A mistura resultante foi pressurizada a 1500-1800 psi de hidrogênio e agitada mecanicamente a 80 °C por 24-48 h. O conteúdo reacional foi filtrado e o filtrado foi concentrado em rotavapor. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com solução saturada de tartarato de sódio e potássio. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em rotavapor para obter o produto bruto, que foi purificado por coluna cromatográfica.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5(S)-fenil-peridropirimidin-4-ona, (2S,5S)-12a.

Seguindo o procedimento geral (1500 psi, 24 horas) e purificando os diastereoisômeros *cis* e *trans* por cromatografia flash (hexano-acetato de etila, 70:30) obteve-se o produto majoritário como um sólido branco em 69% de rendimento. $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1$, CHCl₃): -84,5. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C) δ (ppm) 8,09 (s, 1H), 7,45 (s, 5H), 7,28–7,25 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,67 (dd, $J = 7,1, 11,7$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 12,0, 13,5$ Hz, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ¹³C RMN (125,76 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C) δ (ppm) 170,3, 169,5, 138,4, 136,1, 130,3, 130,2, 129,0, 128,8, 127,3, 127,1, 68,8, 48,3, 45,6, 34,6, 19,1,

18,7. IR (cm^{-1}) 3266, 2927, 1727, 1663, 1636, 1433, 1388, 1319, 1273. EM m/z (%) 322 (M^+ , 1), 279 (78), 216 (5), 175 (3), 118 (5), 105 (100), 77 (5); p.f. 217-218 °C HPLC: t_r = 29.63 min [Chiralcel OD-H, Hexane-EtOH (90:10 v/v), 220 nm, 1 mL/min]. Análise elementar calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (322.40): C 74,51, H 6,88, N 8,69; found: C 74,73, H 6,92, N 8,91.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5(R)-fenil-peridropirimidin-4-ona, (2S,5R)-12a.

O produto foi obtido como um sólido branco em 4% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c=0,63$, CHCl_3): +53,2; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8,65 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,35-7,05 (m, 6H), 6,93 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 3,0, 13,5$ Hz, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125,76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 170,8, 169,1, 140,1, 135,5, 129,8, 128,9, 128,6, 128,5, 127,4, 126,7, 66,3, 47,5 (2C), 34,1, 19,2, 18,6. EM m/z (%) 322 (M^+ , 3.2), 279 (73), 216 (11.6), 175 (1.9), 118 (3.5), 106 (7.5), 105 (100), 77 (4.3). IR (cm^{-1}) 3200, 2965, 2360, 2162, 1979, 1667, 1643, 1410, 1390, 698. HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 323,1754; encontrado: 323,1746. p.f. 86-88 °C; HPLC: t_r = 35,30 min [Chiralcel OD-H, Hexane-EtOH (90:10 v/v), 220 nm, 1 mL/min].

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5(S)-(4-toluil)tetraidropirimidin-4-ona, (2S,5S)-12b.

Seguindo o procedimento geral (1800 psi, 48 horas) obteve-se o único diastereoisômero *cis* como um sólido branco em 87% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c=1$, CHCl_3): -99. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) δ (ppm) 8,06 (s, 1H), 7,44 (s, 5H), 7,06(d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,17 (1H), 4,03 (1H), 3,60 (dd, $J = 7,1, 11,6$ Hz, 1H), 3,41

(dd, $J = 12,0, 12,75$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125,76 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C) δ (ppm) 170,3, 169,6, 136,6, 136,1, 135,4, 130,3, 129,4, 129,0, 127,1, 68,8, 47,9, 34,6, 20,9, 19,1, 18,7. IR (cm^{-1}): 3197, 3062, 2971, 2883, 1666, 1639, 1411, 1317, 1279, 1129, 1010. EM m/z (%) 336 (M^+ , 1.1), 294.1 (9.5), 293 (49.6), 230 (3), 132 (14.3), 105 (100), 77 (41); p.f. 168-170 °C; HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 337,1910; encontrado: 337,1916.

1-benzoil-5(S)-(4-*tert*-butilfenil)-2(S)-isopropiltetrahidropirimidin-4(1H)-ona, (2S,5S)-12c.

Seguindo o procedimento geral (1800 psi, 24 horas) e purificando os diastereoisômeros *cis* e *trans* por cromatografia flash (hexano-acetato de etila, 70:30) obteve-se o produto majoritário como um sólido branco em 60% de rendimento. $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1$, CHCl_3): -91.5; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C) δ (ppm) 8,06 (s, 1H), 7,47 (s, 5H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,20 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,05 (1H), 3,63 (dd, $J = 7,1; 11,6$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 11,9; 13,7$ Hz, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,94 (d, 6,8 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100,5 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C) δ (ppm) 170,3, 169,7, 150,1, 136,2, 135,4, 130,3, 129,0, 128,8, 127,1, 125,6, 89,9, 68,8, 47,9, 45,7, 34,6, 31,6, 19,1, 18,7. IR (cm^{-1}): 3199, 2961, 1668, 1650, 1403, 1277, 1209, 1012. EM m/z (%) 379 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 335 (66), 272(6), 159 (6), 145 (4), 105 (100), 77 (2); p.f. 140-141 °C; Análise elementar calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (378,51): C 76,16, H 7,99, N 7,40; encontrado: C 76,03, H 8,17, N 7,21.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5(S)-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)-peridro-pirimidin-4-ona, (2S,5S)-12d.

Seguindo o procedimento geral (1800 psi, 24 horas) e purificando os diastereoisômeros *cis* e *trans* por cromatografia flash (hexano-acetato de etila, 70:30) obteve-se o produto

majoritário como um sólido branco em 58% de rendimento; $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1$, CHCl_3) : -86. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) δ (ppm) 7,99 (s, 1H), 7,46 (s, 5H), 7,01-6,8 (m, 3H), 5,20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 6.0, 12.6$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 6,4; 11,5$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 11,7; 12,9$ Hz, 1H), 2,66 (s, 4H), 2,27-2,13 (m, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,94 (d, 6,6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75,5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) δ (ppm) 170,2, 169,86 137,2, 136,1, 136,0, 135,3, 130,2 129,4, 129,1, 128,9, 127,0, 126,1, 68,8, 48,0, 45,6, 34,5, 29,2, 28,9, 23,1, 19,0, 18,6. IR (cm^{-1}): 3209, 2932, 2162, 1667, 1639, 1430, 1361, 1313, 1216, 1014. EM m/z (%) 376 (M^+ , 5), 333 (100), 305 (9), 229 (42), 172 (12), 105 (98); p.f. 151-153 °C. HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 377,2223; encontrado: 377,2213.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5(R)-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)-peridro-pirimidin-4-ona, (2S,5R)-12d.

O produto foi obtido como um sólido branco em 19% de rendimento; $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0,1$, CHCl_3): +64; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 7,31-7,19 (m, 3H),

6,90 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,82-6,68 (m, 4H), 5,44 (s, 1H), 3,83 (dd, $J = 4,8, 14$ Hz, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,68-2,54 (m, 4H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 4H), 1,03 (d, $J = 6,75$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125,76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) δ (ppm) 170,7, 169,3, 137,2, 137,1, 136,04, 136,01, 129,0, 128,4, 128,3,

127,0, 126,9, 125,7, 67,7, 47,4, 47,0, 34,4, 29,4, 29,3, 28,9, 23,3, 23,2, 18,9, 18,6. IR (cm^{-1}): 3202, 2926, 2855, 1665, 1643, 1446, 1408, 1389, 1311, 1277, 1020. EM m/z (%) 376 (M^+ , 12), 333 (100), 305 (9), 270 (15), 229 (13), 172 (7), 105 (82). HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 377,2223; encontrado: 377,2225.

1-Benzoil-2(S)-isopropil-5(S)-(4-metoxifenil)-peridropirimidin-4-ona, (2S,5S)-12e.

Seguindo o procedimento geral (1800 psi, 24 horas) e purificando os diastereoisômeros *cis* e *trans* por cromatografia flash (hexano-acetato de etila, 70:30) obteve-se o produto majoritário como um sólido branco em 51% de rendimento. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c=1$, CHCl_3): -107. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) δ (ppm) 8,04 (s, 1H), 7,46 (s, 5H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (dd, $J = 7,1, 11,6$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 12,0, 13,5$ Hz, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,94 (d, 6,8 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100,5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) δ (ppm) 170,3, 169,8, 159,2, 136,2, 130,5, 130,3, 130,2, 129,0, 127,1, 114,7, 68,9, 55,9, 47,5, 45,7, 34,6, 19,1, 18,7. IR (cm^{-1}): 3199, 3062, 2966, 1666, 1639, 1514, 1421, 1318, 1279, 1242. EM m/z (%) 352 (M^+ , 3), 309 (63), 281 (31), 205 (32), 148 (16), 105 (100), 83 (8); p.f 188-189 °C Análise elementar calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (352,43): C 71,57, H 6,86, N 7,95; encontrado: C 71,19, H 7,24, N 7,98.

3.2.11. Procedimento geral para a hidrólise.

Preparado de acordo com o esquema descrito no Esquema 54 página 157.

Método A: Em um balão de 50 mL foi colocado 100 mg da peridropirimidinona (2S,5S)-**12a-d**, 13 mL de HCl 4N e 2 mL de 1,4-dioxano. A mistura resultante foi colocada dentro de um aparelho de microondas, adaptado com um condensador de refluxo e irradiada com 200-250 W durante 1,5-12 h em 98-105 ° C, utilizando um sistema de arrefecimento de ar para controlar a temperatura. A mistura reacional a temperatura ambiente foi extraída com CH₂Cl₂ (3x20 mL). A fase aquosa foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica (230-400 mesh), utilizando isopropanol, metanol-NH₄OH (5:2:1) como eluente.

Método B: Uma solução de 100 mg da peridropirimidinona (2S,5S) **23a-d** em 2 mL de 1,4-dioxano e 3 mL de HCl 12N foi aquecido em uma ampola selada a 100 °C durante 8-12 dias. A mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, extraído com CH₂Cl₂ (3x10 mL) e a fase aquosa foi concentrada a pressão reduzida para proporcionar uma base sólida, que foi purificado por coluna cromatográfica utilizando isopropanol metanol-NH₄OH (5:2:1) como eluente (Mota *et al*, 2003).

Ácido-(S)-3-amino-2-fenilpropionico, (S)-**13a**.

Seguindo o procedimento “A” para a hidrólise (98 °C, 200 Watts, 6 horas), obteve-se o produto como um pó branco em 78 % de rendimento que foi recristalizado com metanol-éter. $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0,2$, H₂O): -81,7; [Lit. $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,2$, H₂O): -81, 94% ee para o enantiomero S] (Martin, Cheng, List, 2008); ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ (ppm) 7,23-7,15 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 3,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 13,1, 7,6 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 13,1, 7,4 Hz, 1H). ¹³C RMN (125,76 MHz, D₂O) δ (ppm) 174,6, 134,3, 129,6, 128,9, 128,3, 48,5, 41,1; p.f. 236-238 °C. HPLC condições: Coluna Chirobiotic T, EtOH-H₂O (50:50 v/v), 210 nm e 1

mL/min. Razão enantiomérica: 5:95 (*R*:*S*), t_r (menor, enantiômero *R*) = 6,93 min., t_r (maior, enantiômero *S*) = 11,32 min.

***rac*-Ácido-(*S*)-3-amino-2-fenilpropiónico, *rac*-13a.**

Este composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura (Prager & Schafer, 1997), obtendo-se *rac*-13a com 42% de rendimento. Dados físicos e espectroscópicos foram consistentes com os encontrados na literatura.

Ácido-(*S*)-3-amino-2-(4-toluil)-propiónico, (*S*)-13b.

Seguindo o procedimento “A” para a hidrólise (105 °C, 250 Watts, 90 minutos), obteve-se o produto como um pó branco em 48 % de rendimento que foi recristalizado com metanol-éter. $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0,48$, 1N HCl): $-54,2$. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ (ppm) 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,9 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 13,2, 7,7$ Hz, 1H), 3,0 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 2,0 (s, 3H). ^{13}C RMN (125,76 MHz, D_2O) δ (ppm) 174,7, 139,1, 131,0, 130,0, 128,1, 48,0, 41,0, 20,1. IR (cm^{-1}): 2922, 2858, 2756, 2624, 2162, 1624, 1570, 1512, 1380. HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_2 + \text{H}^+$: 180,1019; encontrado: 180,1026. p.f. 229-230 °C; HPLC condições: Coluna Chirobiotic T, EtOH- H_2O (50:50 v/v), 210 nm e 1 mL/min. Razão enantiomérica: 2,5:97,5 (*R*:*S*), t_r (menor, enantiômero *R*) = 6,46 min.; t_r (maior, enantiômero *S*) = 10,33 min.

***rac*-Ácido-3-amino-2-(4-toluil)-propiónico, *rac*-13b.**

Seguindo o procedimento “B” para a hidrólise (10 dias), obteve-se o produto como um pó branco em 53 % rendimento que foi

recristalizado com metanol-éter. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ (ppm) 6,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,5 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 13,02$, 7,7 Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 12,9$, 7,6 Hz, 1H), 1,7 (s, 3H). ^{13}C RMN (125,76 MHz, D_2O) δ (ppm) 174,4, 138,9, 130,8, 129,8, 127,9, 47,7, 40,8, 20,0. IR (cm^{-1}): 3125, 3026, 2956, 2923, 2184, 1727, 1647, 1622, 1568, 1512, 1394. HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_2 + \text{H}^+$: 180,1019; encontrado: 180,1030. p.f. 226-228 °C. HPLC condições: Coluna Chirobiotic T, EtOH- H_2O (50:50 v/v), 210 nm e 1 mL/min. , $t_r(\text{enantiômero } R) = 6,4$ min.; $t_r(\text{enantiômero } S) = 11,02$ min.

Ácido-(S)-3-amino-2-(4-*tert*-butilfenil)-propiónico, (S)-13c.

Seguindo o procedimento “A” para a hidrólise (98 °C, 200 Watts, 13 horas), obteve-se o produto como um pó branco em 65 % de rendimento, que foi recristalizado com metanol-éter. $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0,45$, 1N HCl): -78,22. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ (ppm) 7,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 13,0$, 7,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 12,88$, 7,0 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H). ^{13}C RMN (125,76 MHz, D_2O) δ (ppm) 174,6, 152,4, 131,3, 128,0, 126,5, 47,9, 41,0, 33,9, 30,3. IR (cm^{-1}): 2954, 2901, 2768, 2655, 2162, 1625, 1575, 1525, 1384. EM m/z (%) 221 (M^+ , 11), 192 (100), 177 (39), 174 (23), 159 (40), 136 (68), 131 (12), 57 (38). HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_2$: 222,1488; encontrado: 222,1493. p.f. 249-251 °C. HPLC condições: Coluna Chirobiotic T, EtOH- H_2O (50:50 v/v), 210 nm e 1 mL/min. Razão enantiomérica: 11:89 ($R:S$), $t_r(\text{menor, enantiômero } R) = 7,13$ min.; $t_r(\text{maior, enantiômero } S) = 15,57$ min.

***rac*-Ácido-3-amino-2-(4-*tert*-butilfenil)-propiónico, *rac*-13c.**

Seguindo o procedimento “B” para a hidrólise (8 dias), obteve-se o produto como um pó branco em 17 % de rendimento que foi recristalizado com metanol-éter. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ (ppm) 7,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 7,83$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J = 12,5, 8,0$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 12,8, 7,2$ Hz, 1H), 0,97(s, 9H). ^{13}C RMN (125,76 MHz, D_2O) δ (ppm) 174,6, 152,5, 131,4, 128,0, 126,5, 47,9, 41,1, 34,0, 30,4. IR (cm^{-1}): 2955, 2926, 2863, 2649, 2162, 1731, 1623, 1566, 1524, 1387. EM m/z (%) 222 ($\text{M}^+ + 1$, 8), 192 (100), 177 (50), 174 (25), 159 (39), 136 (64), 131 (12), 57 (34). HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_2$ 222,1488 encontrado: 22,1491. p.f. 244-246 °C HPLC condições: Coluna Chirobiotic T, EtOH- H_2O (50:50 v/v), 210 nm e 1 mL/min., t_r (enantiômero *R*) = 7,23 min.; t_r (enantiômero *S*) 16,50 min.

Ácido-(*S*)-3-amino-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)-propiónico, (*S*)-13d.

Seguindo o procedimento “A” para a hidrólise (98 °C, 200 Watts, 10 horas) obteve-se o produto como um pó branco em 17 % de rendimento que foi recristalizado com metanol-éter, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0,52$, 1N HCl) = - 28,8. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ (ppm) 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 3,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,12 (dd, $J = 13,1, 7.9$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 13,3, 6,85$ Hz, 1H), 2,25 (s, 4H), 1,31-1,22 (m, 4H). ^{13}C RMN (125,76 MHz, D_2O) δ (ppm) 174,6, 138,7, 138,1, 131,1, 130,0, 128,5, 125,0, 47,9, 40,9, 28,5, 28,3, 22,33, 2,30. IR (cm^{-1}): 2924, 2855, 2756, 2623, 1728, 1634, 1558, 1496, 1373. EM m/z (%) 220 ($\text{M}^+ + 1$, 11), 190 (100), 172 (57), 145 (30), 131 (12), 89 (6). HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_2 + \text{H}^+$: 220,1332; encontrado: 220,1343. p.f. 224-225 °C. HPLC condições: Coluna Chirobiotic T, EtOH- H_2O (50:50 v/v), 210 nm e 1 mL/min. Razão

enantiômerica: 12:88 (*R*:*S*), t_r (menor, enantiômero *R*) = 7,6 min.; t_r (maior, enantiômero *S*) = 10,4 min.

***rac*-Ácido-3-amino-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)-propiónico, *rac*-13d.**

Seguindo o procedimento “B” para a hidrólise (10 dias), obteve-se o produto como um pó branco em 56 % de rendimento que foi recristalizado com metanol-éter. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ (ppm) 6,9 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 8,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 13,1, 7,0$ Hz, 1H), 2,47 (s, 4H), 1,49 (s, 4H), ^{13}C RMN (125,76 MHz, D_2O) δ (ppm) 174,7, 138,9, 138,4, 131,4, 130,2, 128,7, 125,2, 48,1, 41,0, 28,7, 28,5, 22,5, 22,47. IR (cm^{-1}): 3015, 2926, 2855, 2362, 2176, 1728, 1629, 1560, 1500, 1396, 1288. EM m/z (%) 220 ($\text{M}^+ + 1$, 15), 190 (100), 172 (66), 145 (41), 131 (14), 89 (6). HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_2 + \text{H}^+$: 220,1332; encontrado 220,1339. p.f. 230-232 °C. HPLC condições: Coluna Chirobiotic T, EtOH- H_2O (50:50 v/v), 210 nm e 1 mL/min. t_r (enantiômero *R*) = 7,5 min.; t_r (enantiômero *S*) = 10,5 min.

Apresentação e discussão dos resultados

4. Apresentação e discussão dos resultados

4.1. Síntese da 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinonas

Primeiramente, focaram-se os estudos na preparação do material de partida, 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinonas (iodoenona) (S)-**3**, utilizando o método proposto por Díaz-Sanchez e colaboradores (Díaz-Sanchez *et al*, 2007). Deste modo, 2-(S)-isopropil-peridropirimidinona-6-ácido carboxílico (2S,6S)-**2** foi preparado via condensação da (S)-asparagina **1** com isobutiraldeído, seguido por uma *N*-benzoilação *in situ* (Castellanos *et al*, 2004) (Esquema 39).

Esquema 39

Conforme já descrito na literatura, quando se realizou a reação da (S)-asparagina com isobutiraldeído, obteve-se somente um isômero dos dois possíveis, sendo o isômero de configuração like (2S,6S) o que se forma (Avila-Ortiz *et al*, 2005, Juaristi *et al*, 1998, Juaristi *et al*, 1996, Juaristi & Quintana, 1992). Esta constatação foi obtida a partir do cálculo da rotação específica desta molécula $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +153.8$ ($c = 1$, MeOH), comparado com o encontrado na literatura $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +156.0$ ($c = 1$, MeOH) (Juaristi *et al*, 1998).

Na segunda etapa do processo, após a recristalização do ácido carboxílico **2** com metanol e hexano, adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 equiv) na mistura reacional tratada com o ácido **2** e DIB/l_2 , levando a rápida conversão da (S)-pirimidinona na

correspondente 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinona (S)-**3** (Diaz-Sanchez *et al*, 2007), com rendimento de 78% (Esquema 40).

Esquema 40

A formação das iodoenonas pode ser explicada mediante uma reação em cascata envolvendo radicais livres (Iglesias-Arteaga *et al*, 2003) (Esquema 41). Inicialmente pelo tratamento de DIB **135** e iodo, forma-se o radical carboxílico (I) o qual sofre perda de uma molécula de CO_2 (descarboxilação) para gerar um radical alquílico (II). Posteriormente propõe-se um processo de oxidação que gera o intermediário iminíio (III), seguido da β -eliminação de um próton produzindo a enona (S)-**134**. Nesta etapa o íon iodônio **138** se adiciona a enona (S)-**134**, para depois da β -eliminação de um próton (IV), gerar a iodoenona desejada (S)-**3**. O íon iodônio **138** pode ser gerado pela reação do DIB **135** com iodo produzindo o hipoiodeto de acetila **136** (Esquema 41b) o qual é ativado por BF_3 para liberar o íon iodo (Esquema 41c). O íon iodônio **138** também pode ser gerado a partir do ácido acético produzido no meio pelo DIB (Esquema 41a). O ácido acético reage com DIB e iodo para dar hipoiodeto de acetila **136** (Esquema 41d) seguido da liberação do íon iodo pelo BF_3 (Iglesias-Arteaga *et al*, 2003).

Esquema 41

4.2. Síntese dos ariltrifluoroboratos e alquiltrifluoroboratos de potássio.

Após a preparação da 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinona (**3**), sintetizou-se alguns ariltrifluoroboratos de potássio **4a-b** de acordo com o esquema 42 (Molander & Biolatto, 2002, Molander & Biolatto, 2003), já que a grande maioria foi obtida comercialmente da Sigma-Aldrich **4c-p** (Figura 9). Em seguida, também preparou-se uma série de alquiltrifluoroboratos de potássio **5a-q** de acordo com o procedimento proposto por Molander e colaboradores (Molander *et al*, 2002) (Tabela 1). Os rendimentos dos alquiltrifluoroboratos de potássio sintetizados se encontram descritos na tabela 1.

Esquema 42

Figura 9. Ariltrifluoroboratos de potássio obtidos comercialmente

Tabela 1. Síntese dos alquinitrifluoroboratos de potássio **5a-q**.

Item	Acetileno (8)	Produto (BF ₃ K) 5	Rend. (%) ^a
a			72
b			63
c			74
d			68
e			76
f			45
g			65
h			8
i			65
j			53
k			55

Continuação tabela 1

l			40
m			65
n			80
o			75
p			45
q			70

O acetileno derivado do álcool propargílico **4g**, foi previamente protegido para obter o éter correspondente, através, do tratamento do acetileno terminal com NaOH aquoso e Me₂SO₄ conforme descrito na literatura (Brandsma, 1988).

Dos alquinitrífliuoroboratos de potássio preparados, oito são inéditos (**5h**, **5i**, **5j**, **5l**, **5n**, **5o**, **5p**, **5q**) onde os rendimentos variaram de 8% a 80%. A diferença de reatividade pode ser explicada, em parte, pelo efeito dos substituintes nos anéis aromáticos. Sendo que o BF₃K com menor rendimento **5h** possui o grupo nitro, um substituinte retirador de elétrons, na posição *orto*, diminuindo assim a densidade eletrônica do anel e consecutivamente a sua nucleofilicidade. Já o BF₃K obtido com maior rendimento **5n**, possui dois grupos doadores de elétrons, um substituinte metila na posição *orto* e um grupo metoxila na posição *para*, que ativam

eletronicamente o sistema aromático e consecutivamente aumentam a nucleofilicidade do composto.

Os demais alquiniltrifluoroboratos de potássio foram obtidos com rendimentos comparáveis aos da literatura.

4.3. Síntese das 2-(S)-isopropil-5-arilpirimidinonas

Com os materiais de partida em mãos, iniciou-se a otimização das condições para o acoplamento cruzado da 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinona com os ariltrifluoroborato de potássio. Uma variedade de condições foi testada, utilizando diferentes catalisadores, bases, solventes, além do ultrassom e de líquido iônico. Para tanto utilizou-se como substrato padrão o feniltrifluoroborato de potássio **4a**. Todas as reações foram monitoradas por CCD e CG.

A fim de encontrar o catalisador apropriado para as reações de acoplamento, foram testadas algumas reações com diferentes catalisadores de paládio, com NiCl_2 , e sem catalisador (Tabela 2), usando a princípio, NaOH como base e 1,4-dioxano/ H_2O (3/1) como solvente. Somente houve reação quando catalisadores de paládio estavam presentes (9 mol%), com o tempo reacional de 3 hs. Os melhores resultados foram obtidos com $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (Tabela 2, ex. 4) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Tabela 2, ex. 5). Destes, escolheu-se o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como o melhor catalisador, por ser de menor custo.

Tabela 2. Teste da condição reacional ideal – catalisadores

Item	Catalisador	% CG
1	PdCl ₂	66
2	Pd(acac) ₂	74
3	Pd(PPh ₃) ₄	52
4	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	84
5	Pd(OAc) ₂	84
6	-	nr
7	NiCl ₂ (dppe)	nr

*9 mol % catalisador

A próxima etapa foi à determinação da melhor base. Para tanto utilizou-se bases orgânicas como a Et₃N, DIPEA e (*i*Pr)₂NH, bases inorgânicas fracas como K₂CO₃ e Cs₂CO₃, e também utilizou-se uma base inorgânica forte, o NaOH (Tabela 3). Verificamos que o menor rendimento foi obtido com NaOH, onde ocorre a desalogenação da 2-(*S*)-isopropil-5-iodopirimidinona gerando a sua respectiva (*S*)-pirimidinona **134**, fazendo com que assim tenhamos menos substrato disponível para o acoplamento. Bons resultados foram obtidos com as bases orgânicas Et₃N, DIPEA e (*i*Pr)₂NH (85 a 89%), entretanto, os melhores rendimentos foram obtidos com K₂CO₃ e Cs₂CO₃, 99% e 90%, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Teste da condição reacional ideal – bases

Item	Base ^a	% CG
1	Et ₃ N	89
2	DIPEA	86
3	Cs ₂ CO ₃	90
4	K ₂ CO ₃	99

5	(<i>i</i> Pr) ₂ NH	85
6	NaOH	84

Foram usados 2 equivalentes de base

Solvente foi o parâmetro final da investigação. Metanol, acetonitrila e α,α,α -trifluorotolueno foram examinados, mas não verificou-se nenhuma reação. O uso de água como co-solvente em misturas etéricas como, THF/H₂O (5:1) e 1,4-dioxano/H₂O (3:1), geraram 71% e 99% de rendimentos, respectivamente. O uso de H₂O como solvente levou ao produto esperado, entretanto, observou-se uma quantidade excessiva de (*S*)-pirimidinona **134** (produto da desalogenação).

Deste modo, constatou-se que a melhor condição para o acoplamento cruzado de 2-(*S*)-isopropil-5-iodopirimidinona (1,0 equiv) e ariltrifluoroboratos de potássio (1,2 equiv.) envolve o uso de Pd(OAc)₂ (9 mol%) como catalisador, K₂CO₃ como base e uma mistura 3:1 de 1,4-dioxano/H₂O à 110 °C (Tabela 4).

Após encontrar as condições ideais para as reações de acoplamento, explorou-se uma variedade de ariltrifluoroboratos **4a-q**. Os resultados estão na Tabela 4. Observou-se que a reação de Suzuki-Miyaura catalisada por Pd(0) é extremamente eficaz, tolerando tanto grupos retiradores de elétrons como doadores de elétrons nos anéis aromáticos. Assim, mesmo com a incorporação de um substituinte metil na posição *orto* do ariltrifluoroborato, a reação fornece o produto desejado com rendimento moderado (Tabela 4, ex. **6k**), onde a redução provável do rendimento seja devido ao impedimento estérico. Todavia nenhuma reação foi observada com os ariltrifluoroboratos **4d** e **4p**. A reação do 3-tiofeniltrifluoroborato forneceu o produto de acoplamento em 78% de rendimento (Tabela 4, ex. **6c**), enquanto o 4-cianofeniltrifluoroborato e 4-formifeniltrifluoroborato acoplado forneceu 60% e 62% de rendimento, respectivamente (Tabela 4, ex. **6q** e **6j**).

Tabela 4. Reações Suzuki-Miyaura catalisadas por Pd(OAc)₂

Item	RBF ₃ K (4)	Produto (6)	Tempo (min)	Rend. (%) ^a	[α] _D ²⁰ (c=1, CHCl ₃)
a			30	86	+325,2
b			30	95	+315,2
c			30	78	+476,6
d			360	n.r.	-
e			30	73	+461,2
f			30	72	+227,5

Continuação tabela 4

g			30	72	+355,9
h			30	65	+356,7
i			30	62	+316,5
j			30	62	+266,4
k			30	66	+338,9
l			30	70	+405,1
m			30	72	+323,2 ^b
n			30	75	+382,6

Continuação tabela 4

o			30	59	+362,1
p			360	n.r.	-
q			90	60	+160,8

^aRendimentos isolados^b Utilizou-se MeOH como solvente para o cálculo da rotação ótica.

De acordo com os resultados apresentados acima, propôs-se um estudo dos efeitos dos grupos substituintes na reatividade dos ariltrifluoroboratos de potássio.

Grupos substituintes retiradores de elétrons de um anel aromático, diminuem a densidade eletrônica do sistema. Desta forma, quando compostos ariltrifluoroboratos de potássio que contenham substituintes altamente retiradores de elétrons como carboxila, trifluorometila e cianeto, a densidade eletrônica do sistema aromático diminui, bem como a nucleofilicidade e a reatividade destes. Assim quando utilizados os ariltrifluoroboratos **4d e 4p**, os respectivos produtos **6d e 6p** não foram obtidos e o material de partida foi totalmente recuperado.

No entanto, grupos substituintes doadores de elétrons ativam eletronicamente um sistema aromático e por consequência a nucleofilicidade e reatividade de um ariltrifluoroborato de potássio. Desta maneira, quando utilizados os substratos **4b, 4g, 4k e 4n**, contendo grupos doadores de elétrons como metoxila, metila, *tert*-butila, hidroxila, os produtos **6b, 6g, 6k e 6n**, foram obtidos e isolados em rendimentos bons a ótimos.

Para substituintes de flúor ou cloro, que devido a sua eletronegatividade desativam eletronicamente um sistema aromático, observou-se uma exceção, obtivemos um rendimento bom para o produto **6e** com flúor na posição 4.

A título de exemplo e discutir as atribuições dos sinais, adiante se encontra os espectros expandidos de ressonância magnética nuclear para o composto **6e**.

No espectro de RMN ^1H (Figura 10), observa-se na região de 0,995-1,095 ppm dois dupletos, cada um com integral relativa a 3 hidrogênios e com constante de acoplamento $J = 6,9$ Hz e 6,6 Hz respectivamente, referentes aos hidrogênios 1 e 2 do grupamento isopropila. Na faixa de 2,323 ppm a 2,439 ppm encontra-se um multiplete com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio 3, também do grupamento isopropila. Em seguida visualiza-se em 5,676 ppm um singlete com integral relativa a 1 hidrogênio correspondente ao hidrogênio 4, ligado ao carbono que conecta as duas amidas. Adicionalmente, em 6,80 ppm observa-se um duplete com constante de acoplamento $J = 3,9$ Hz e com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio 6, ligado a amida secundária.

O hidrogênio vinílico 5 encontra-se como um singlete em 7,21 ppm com integral relativa a 1 hidrogênio. Nas faixas de 6,983-7,041 ppm e 7,376-7,423 ppm encontram-se dois duplos dupletos, com integral relativa a 2 hidrogênios para cada um, referentes aos hidrogênios aromáticos 7, 8 e 9, 10 respectivamente, com constantes de acoplamento de $J = 8,7$ e 6,0 Hz nesta ordem. Os demais hidrogênios aromáticos se encontram na faixa de 7,470 ppm a 7,593 ppm como um multiplete, com integral relativa para 5 hidrogênios, referentes aos hidrogênios da benzoíla.

Figura 10. Espectro RMN ^1H do composto **6e** em CDCl_3 a 300 MHz.

Por sua vez, no espectro de RMN ^{13}C (Figura 11), observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 20 sinais, conforme o esperado, já que a molécula modelo possui um átomo de flúor e consecutivamente gera a duplicação de quatro sinais, ou seja, dos carbonos em *ipso*, *orto*, *meta* e *para* do anel aromático que contém o átomo de flúor. Discute-se este assunto a seguir com mais atenção.

No deslocamento químico de 17,62 ppm e 18,43 ppm se encontram os carbonos A e B referentes aos grupamentos metila da isopropila. Os outros carbonos referentes ao grupamento isopropila encontram-se em um deslocamento químico de 33,03 ppm e 69,20 ppm, referentes aos carbonos C e D, respectivamente. Os carbonos do anel aromático que contém o flúor encontram-se em um deslocamento químico de: 115,2 ppm (carbono I em *orto*), 129,6 ppm (carbono K em *para*), 130,0 ppm (carbono H em *meta*) e 162, 0 ppm (carbono J em

ipso), com constantes de acoplamento de $J = 21,8$ Hz, $2,7$ Hz, $8,4$ Hz e 246 Hz, respectivamente, onde o sinal em $115,2$ ppm e o sinal em $130,0$ ppm são referentes a dois carbonos cada (equivalentes).

Os demais carbonos na região de $128,4$ ppm a $134,5$ ppm são referentes aos demais carbonos aromáticos (M, N, O, P) e ao carbono vinílico (F). E por último, os deslocamentos químicos em $163,6$ ppm e $168,6$ ppm são referentes aos carbonos das duas carbonilas.

Figura 11. Espectro RMN ^{13}C do composto **6e** em CDCl_3 a 75 MHz.

Adicionalmente, realizou-se experimento de RMN em duas dimensões, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono. Para tanto efetuou-se o experimento de HMQC, um experimento heteronuclear, onde são observados acoplamentos C-H, à distância de uma ligação.

Portanto, através da análise no espectro da figura 12, pode-se confirmar as atribuições descritas anteriormente, onde os hidrogênios 1 e 2 estão conectados diretamente aos carbonos A e B e assim sucessivamente. Para melhor visualização

da região dos aromáticos, realizou-se uma expansão desta faixa, presente na figura 13.

Figura 12. Espectro de RMN 2D HMQC do composto **6e** em CDCl₃ a 300 MHz.

Na figura 13, expansão da região aromática, pode-se confirmar as atribuições dadas aos hidrogênios do anel benzênico que contém o átomo de flúor e o da

benzoíla, já que sabendo o carbono correspondente de cada anel (devido às constantes de acoplamento com o flúor descrito anteriormente), fez-se a conexão com o espectro de hidrogênio para visualizar os carbonos que se relacionam com os hidrogênios. A partir deste experimento também comprovou-se que o hidrogênio 6 realmente refere-se ao hidrogênio conectado com o nitrogênio da amida secundária, já que este não se relaciona com nenhum carbono.

Figura 13. Espectro de RMN 2D HMQC do composto **6e** em CDCl₃ a 300 MHz.

4.4. Síntese das 2-(S)-isopropil-5-alquinilpirimidinona

A partir dos ótimos resultados obtidos com a síntese dos compostos 2-(S)-isopropil-5-arylpirimidinona estendemos a metodologia para a síntese dos 2-(S)-isopropil-5-alquinilpirimidinona utilizando organotrifluoroboratos de potássio. Iniciou-se a otimização das condições para o acoplamento cruzado da 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinona com alquiniltrifluoroborato de potássio **5**, seguindo um padrão utilizado na otimização das reações descritas no tópico anterior. Para tanto utilizamos como substrato padrão o etinilbenzenotrifluoroborato de potássio **5a**. Todas as reações foram monitoradas por CCD.

Na busca pelo melhor catalisador para estas reações de acoplamento, foram testadas algumas reações com diferentes catalisadores de paládio, com NiBr_2 , e sem catalisador (Tabela 5), usando a princípio, K_2CO_3 como base e 1,4-dioxano/ H_2O (3/1) como solvente. Somente houve reação quando catalisadores de paládio estavam presentes (9 mol%), com o tempo reacional de 3 horas. O melhor resultado foi obtido com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Tabela 5 ex. 4).

Tabela 5. Teste da condição reacional ideal – catalisadores

Item	Catalisador*	% Rendimento
1	PdCl_2	30
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	22
3	$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	20
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	45

5	Sem catalisador	nr
6	NiBr ₂ (dppe)	nr
7	PdCl ₂ (3-piridil)	20
8	Pd(PPh ₃) ₄	25

*9 mol % catalisador

A próxima etapa foi à determinação da melhor base. Para tanto, utilizou-se bases orgânicas como a Et₃N, DIPEA e (*i*Pr)₂NH, bases inorgânicas fracas como K₂CO₃ e Cs₂CO₃, e também utilizou-se uma base inorgânica forte, o NaOH. Verificou-se que o menor rendimento foi obtido com NaOH, pelo mesmo motivo já discutido no item 4.3. Os melhores rendimentos foram obtidos com (*i*Pr)₂NH e K₂CO₃, 53% e 45%, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6. Teste da condição reacional ideal – bases

Item	Base*	% Rendimento
1	Et ₃ N	44
2	K ₂ CO ₃	45
3	DIPEA	39
4	Cs ₂ CO ₃	32
5	(<i>i</i> Pr) ₂ NH	53
6	NaOH	22

*Foram usados 2 equivalentes de base

Para a análise do melhor solvente examinou-se metanol, H₂O e α,α,α-trifluorotolueno e H₂O/hidróxido de tetrabutilamônio, mas não visualizou-se nenhuma reação. O uso de água como co-solvente em misturas etéricas como, THF/H₂O (5:1)

e 1,4-dioxano/H₂O (3:1), geraram 12% e 53% de rendimentos, respectivamente. Deste modo, o melhor rendimento foi visualizado com o uso de acetonitrila, com 58% de rendimento.

Ainda em busca das melhores condições para as reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre 2-(*S*)-isopropil-5-iodopirimidinona com os sais de alquiltrifluoroborato de potássio, variou-se a porcentagem do catalisador de paládio Pd(OAc)₂ (5, 9 e 15 mol%). Observou-se que quanto maior a quantidade de catalisador no sistema (15 mol% de Pd(OAc)₂), maior era a quantidade de homo-acoplamento (29%) e consecutivamente menor a quantidade do produto desejado, provindo do acoplamento cruzado (43%). Utilizando 9 mol% de Pd(OAc)₂, visualizou-se a formação de 15% do produto de homo-acoplamento e 58% do produto de acoplamento cruzado. Deste modo ao diminuir a porcentagem do catalisador para 5 mol%, obteve-se a melhor condição, com menor quantidade do produto indesejado (5% de homo-acoplamento) e com maior quantidade o produto esperado do acoplamento cruzado (73%).

Tabela 7. Teste da condição reacional ideal – % Pd(OAc)₂

Item	%Pd(OAc) ₂	% Produto (<i>S</i>)-7a	% Produto 140
1	5	73	5
2	9	58	15
3	15	43	29

Por último, foram testados aditivos: AgOAc e Ag₂O, e algumas fosfinas: Ph₃P, PCY-3 e S-PHOS. Entretanto com os aditivos não visualizou-se nenhuma reação, provavelmente devido ao envenenamento do catalisador de paládio pela prata. Suspeita-se que a prata tenha oxidado o paládio, passando de Pd⁰ a Pd²⁺, que não promove reação de acoplamento. Já com as fosfinas, observou-se rendimentos moderados (59%, 63% e 61%, respectivamente), entretanto menores se comparados ao encontrado anteriormente (73%), sem o uso destas.

Deste modo, constatou-se que a melhor condição para o acoplamento cruzado de 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinona (1,0 equiv) e alquiltrifluoroboratos de potássio (1,2 equiv.) envolve o uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %) como catalisador, $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ como base e acetonitrila como solvente à 80 °C (Tabela 8).

Após encontrar as condições ideais para as reações de acoplamento, explorou-se uma variedade de alquiltrifluoroboratos **5a-q**. Os resultados estão na Tabela 8. Observou-se que a reação de Suzuki-Miyaura catalisada por Pd⁰ é extremamente eficaz quando se utiliza como substrato sais aromáticos de alquiltrifluoroboratos de potássio e heterocíclicos conjugados eletronicamente (Tabela 8, ex. **6a**, **6c**, **6e**, **6j**, **6k**, **6l**, **6m**, **6n**, **6o**, **6p** e **6q**). Todavia baixíssimos rendimentos (**6b** e **6f**) ou nenhuma reação (**6d**, **6g**, **6h**, e **6i**) foi observada com os alquílicos de alquiltrifluoroboratos de potássio.

Tabela 8. Reações Suzuki-Miyaura catalisadas por Pd(OAc)₂

Item	RBF ₃ K (5)	Produto (7)	Tempo (hs)	Rend. (%) ^a	[α] _D ²⁰
a			3	73	652,8 (c=1, CHCl ₃) ^c
b			24	25 ^b	-
c			3	65	+34,1 (c=0,1, CH ₂ Cl ₂)
d			24	n.r.	-
e			3	85	+17,5 (c=0,1, CH ₂ Cl ₂)
f			24	15 ^b	-
g			3	n.r.	-

Continuação tabela 8

h			24	n.r.	-
i			24	n.r.	-
j			3	35	+28,5 (c=0,16, CH ₂ Cl ₂)
k			2	65	+54,7 (c=0,1, CH ₂ Cl ₂)
l			3	30	+105,5 (c=0,2, CH ₂ Cl ₂)
m			3	60	+28,2 (c=0,2, CH ₂ Cl ₂)

Continuação tabela 8

n			2	87	+62,0 ($\epsilon=0,13$, CH_2Cl_2)
o			3	78	+31,2 ($\epsilon=0,1$, CH_2Cl_2)
p			3	15	+92,5 ($\epsilon=0,1$, CH_2Cl_2)
q			3	92	+56,2 ($\epsilon=0,36$, CH_2Cl_2)
r			24	n.r.	-

^aRendimentos isolados^bRendimento CG-MS^cRealizado a 25 °C

Os diferentes rendimentos das reações dos sais arílicos de alquínitrifluoroboratos de potássio frente à iodoenona, podem ser explicados, em parte, pelo efeito dos substituintes no anel aromático. Estes efeitos já foram discutidos no item 4.3. na formação dos produtos 2-(S)-isopropil-5-arilpirimidinona.

Logo para os sais alquílicos de alquínitrifluoroboratos de potássio, ao se pesquisar na literatura encontramos diversos artigos onde demonstram que estes

substratos reagem bem nas reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura, gerando produtos com rendimentos de bons a ótimos (Molander *et al*, 2002, Kabalka *et al*, 2007, Kabalka *et al*, 2005, Kabalka *et al*, 2004). Então suspeitamos que devido à diferença eletrônica entre os sais arílicos e os sais alquílicos, deveria ter sido realizado testes de condições separadamente a fim de se encontrar o melhor catalisador, base, solvente e fosfina para este substrato, já que foi utilizado o etinilbenzenotrifluoroborato de potássio como padrão para os testes de condição realizados.

A análise espectroscópica de RMN ^{13}C do composto **7c** determinou a formação da ligação C-C acetilênica na posição 5, como pode-se observar na figura 14, com a visualização dos deslocamentos químicos em 81,4 ppm e 92,6 ppm, referentes aos carbonos 1 e 2 respectivamente.

Figura 14. Espectro RMN ^{13}C do composto **7c** em CDCl_3 a 75 MHz.

A fim de se obter alguns produtos acetilênicos alquílicos com ênfase no produto **9f** que foi utilizado para as reações de cicloadição azida-acetileno (discutido

no tópico 4.5), realizaram-se alguns testes utilizando a metodologia de acoplamento de Sonogashira. Em todos os casos obteve-se bons rendimentos, mostrando que esta metodologia é simples e prática para a produção dos desejados 2-(S)-isopropil-5-alkinilpirimidinona (Tabela 9). Todavia, poucos ou nenhum métodos sintéticos funcionam bem em todas as situações imagináveis, e o acoplamento de Sonogashira não é exceção. Por conta disto, o objetivo do trabalho era funcionalizar e mostrar a aplicabilidade do método de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura para o substrato 2-(S)-isopropil-5-iodopirimidinona, mostrando assim que nas condições ideais pode-se obter produtos com rendimentos bons, utilizando substratos com diferentes grupos funcionais.

Tabela 9. Dados referentes a reação de acoplamento de Sonogashira

Item	Acetileno 8	Produto 9	Time (min)	Rend. (%) ^a	[α] _D ²⁰
a			30	81	+23,2 (c=0,2, CH ₂ Cl ₂)
b			30	79	+66,2 (c=0,167, CH ₂ Cl ₂)

Continuação tabela 9

c			30	86	+75,2 ($c=0,1$, CH_2Cl_2)
d			30	81	+26,8 ($c=0,13$, CH_2Cl_2)
e			30	81	+58,5 ($c=0,2$, CH_2Cl_2)
f			30	85	+176,2 ($c=0,35$, CH_2Cl_2)

4.5. Preparação de derivados triazólicos

Em 2002, Sharpless descreveu o uso de cobre como catalisador em reações 1,3-dipolares entre acetilenos terminais e azidas orgânica, apontando as diversas vantagens desta catálise para este tipo de reação, dentre elas se destacam: aumento da velocidade reacional, o uso de temperaturas brandas e formação de somente um régio-isômero (Rostovtsev *et al*, 2002, Moses & Moorhouse, 2007).

Com esta descoberta, as reações de cicloadição 1,3-dipolares na síntese de compostos 1,2,3-triazólicos se tornaram extremamente importantes, sendo cada vez mais utilizadas pelos pesquisadores. Desta forma, idealizou-se a síntese de

pirimidinonas funcionalizadas com anéis 1,2,3-triazólicos, utilizando a reação de cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre (CAACu), gerando produtos que conterão dois anéis heterocíclicos que são caracterizados pelas suas elevadas aplicações farmacológicas como discutidos na introdução deste manuscrito.

Desta forma primeiramente pensou-se em preparar a 2-(*S*)-isopropil-5-azidopirimidinona (**S**)-**140** para que esta pudesse reagir com diferentes acetilenos **8** e através de catálise por cobre, sintetizar diversas pirimidinonas funcionalizadas com anéis 1,2,3-triazólicos (**S**)-**11** (Esquema 43).

Esquema 43

Para tanto dois métodos foram utilizados na tentativa de se obter a 2-(*S*)-isopropil-5-azidopirimidinona (**S**)-**141**, um descrito por Ovchinnikov & Polukeev e o outro descrito por Hotha *et al*, ambos em 2005, com moléculas que possuíam características estruturais equivalentes a nossa (Ovchinnikov & Polukeev, 2005, Hotha *et al*, 2005). Com a primeira metodologia, não houve a formação de nenhum produto. O material de partida foi recuperado intacto, talvez devido a baixa solubilidade deste na mistura de solventes utilizada, H₂O/EtOH. No segundo método, houve a formação de 2 produtos, a (*S*)-enona (perda do átomo de iodo (**S**)-**134**) com 35% de rendimento e um segundo produto que não conseguiu-se identificar com 65% de rendimento (Esquema 44).

Esquema 44

Por conta da dificuldade encontrada para se preparar 2-(S)-isopropil-5-azidopirimidinona (S)-141, preferimos inverter os compostos, ou seja, utilizar a 2-(S)-isopropil-5-etinil-pirimidinona (S)-142 para reagir com diferentes azidas orgânicas **10** para se obter os 1,2,3-triazóis (S)-11 (Esquema 45).

Esquema 45

Assim continuamos nossas atividades para a síntese de pirimidinonas funcionalizadas com anéis 1,2,3-triazólicos preparando diversas azidas orgânicas **10** (Tabela 10). Sintetizaram-se dois grupos de azidas orgânicas, as alquílicas e as aromáticas, sendo que para cada grupo utilizou-se uma metodologia diferente, devido à reatividade dos substituintes (Tabela 10).

Para a preparação das azidas orgânicas alquílicas, fez-se mão de uma metodologia simples, a reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), utilizando brometos ou cloretos orgânicos como materiais de partida, azida de sódio como nucleófilo, DMSO como solvente polar aprótico, sob leve aquecimento de 50 °C (Tabela 10, procedimento a) (Kamairaj *et al*, 2008). Entretanto, como haletos aromáticos não sofrem reação de substituição nucleofílica, utilizou-se outra

metodologia para a preparação das respectivas azidas orgânicas aromáticas. Neste caso empregou-se a reação de formação de sais de diazônio *in situ*, para posterior adição da azida de sódio e formação das desejadas azidas aromáticas (Tabela 10, procedimento b) (Cwiklicki & Rehse, 2004). Todas as azidas orgânicas foram obtidas em rendimentos variando de bons a ótimos, equivalentes aos encontrados na literatura (Tabela 10).

Tabela 10. Síntese das azidas orgânicas

Item	Haletos orgânicos (142) e anilinas (143)	Azidas orgânicas (10)	Rend. (%)
a			80
b			98
c			65
d			66
e			75
f			80
g			82
h			71
i			90
j			75

Continuação tabela 10

k			60
l			80

Com as azidas orgânicas prontas, buscou-se sintetizar a pirimidinona funcionalizada na posição C5 com o acetileno terminal, para realizar a reação de CAACu. Desta forma, pensou-se em utilizar o composto **9f** sintetizado anteriormente, como material de partida para se obter o acetileno terminal, através de uma reação de desproteção para liberação do grupamento trimetilsilil, formando a desejada 2-(S)-isopropil-5-etinil-pirimidinonas (S)-**142**. Para tanto, investigou-se na literatura métodos para a liberação do grupo trimetilsilil. Nesta busca, encontrou-se um trabalho de Fiandanese e colaboradores, no qual eles preparam compostos 4,4'-bi-triazólicos assimétricos **146**, realizando em uma única etapa a desproteção com TBAF e a reação de CAACu, entretanto usando CuI como fonte de cobre e não como catalisador (1 equivalente) (Esquema 46) (Fiandanese, 2009).

Esquema 46

Utilizando as condições descritas pelos autores, realizamos um teste com a 2-(*S*)-isopropil-5-etinil(trimetilsilil)-pirimidinonas e benzil azida, a fim de visualizar a reprodutibilidade da reação utilizando estes derivados (Esquema 47). Portanto, empregando-se TBAF como agente desililante, Cu(I) como catalisador, na presença da amina 1,1,4,7,7-pentametildietilenetriamina (PMDETA), em THF á temperatura ambiente, obtivemos a desejada pirimidinona funcionalizada na posição C5 com o anel 1,2,3-triazol (*S*)-**11a** com rendimento de 65% em 90 minutos de reação.

Apesar do bom desempenho da reação acima, buscou-se melhorar o rendimento obtido e diminuir o tempo reacional, executando a mesma reação utilizando ondas ultra-sônicas como fonte de energia, processo físico denominado cavitação. Deste modo, reduzimos o tempo reacional de 90 minutos para menos de 5 minutos e o rendimento aumentou de 65% para 87%. Observou-se que a reação ocorria quase que instantaneamente ao se colocar no ultrassom. Entretanto considerou-se mais adequado descrever que esta ocorria com menos de 5 minutos e não em um tempo exato, devido à dificuldade de se averiguar através de CCD o consumo total do material de partida em um tempo menor que este descrito.

Com a descoberta desta nova condição reacional, explorou-se esta reação de desproteção com TBAF *in situ*, seguida da reação de CAACu, utilizando ondas ultra-sônicas como fonte de energia, para todos os substratos de azidas orgânicas sintetizadas anteriormente. Os resultados encontram-se descritos na tabela 11. Em

todos os exemplos, foram obtidos ótimos rendimentos em um tempo reacional menor que 5 minutos, mostrando a versatilidade e aplicabilidade desta reação, já que moléculas com diferentes grupos funcionais, em posições diversas foram utilizadas e não houve intolerância a nenhum deles.

Tabela 11. Reação de cicloadição azida-acetileno utilizando cobre.

Item	R-N ₃ (10)	Derivados triazólicos (11)	Rend. (%)	[α] _D ²⁰ (c=1, CH ₂ Cl ₂)
a			87	+ 349,1
b	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -N ₃		84	+ 406,8
c	CH ₃ (CH ₂) ₇ -N ₃		82	+287,5
d	CH ₃ (CH ₂) ₅ -N ₃		86	+333,4
e			83	+411,6

Continuação tabela 11

f	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}_3$		86	+307,1
g			85	+315,6
h			80	+178,8
i			78	+362,7
j			85	+222,2
k			79	+334,0

4.6. Proposta mecanística para a reação de cicloadição azida-acetileno utilizando cobre (CAACu)

A fim de compreender os resultados obtidos anteriormente, pesquisamos na literatura o mecanismo desta reação. Deste modo, algumas dúvidas começaram a surgir, porque não conseguíamos entender o motivo do uso da base 1,1,4,7,7-

pentametildietilenetriamina (PMDETA) e também a não utilização de quantidades catalíticas de CuI, já que os autores utilizavam um equivalente deste.

Com base no mecanismo proposto por Sharpless *et al* e Meldal *et al*, ambos em 2002, as autores sugerem que a base é utilizada para promover a inserção do Cu(I) no acetileno terminal, como na reação de Sonogashira e que a própria base com um próton retirado deste acetileno se torna fonte de próton (íons H^+) ao final da reação, ocorrendo uma proteólise e regenerando o Cu(I) para o ciclo catalítico, liberando o desejado 1,2,3-triazol (Figura 15) (Sharpless *et al*, 2002, Meldal *et al*, 2002)

Figura 15. Ciclo catalítico da reação de cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre

Desta forma constatamos que para o cobre retornar ao ciclo catalítico deve haver no meio alguma fonte de íons H^+ , e como na reação proposta por Fiandanese *et al* não havia nenhum composto que pudesse fornecer estes íons H^+ , os pesquisadores utilizaram o CuI como fonte de cobre, ou seja, um equivalente e não como catalisador, já que este não era regenerado para o ciclo catalítico.

Com relação à base, não conseguíamos ainda visualizar o motivo de sua utilização, já que o TBAF deveria possuir o mesmo papel que esta, promovendo a inserção do Cu(I) no acetileno após desililação do mesmo. Com estas constatações, realizamos uma reação teste, com as mesmas condições utilizadas anteriormente, entretanto sem o uso da PMDETA, e visualizamos que a reação ocorreu de maneira equivalente a realizada no item 6 da tabela 7, com rendimento de 88% (Esquema 48). Desta forma, constatamos que para a reação realizada por nosso grupo, onde o substrato é uma 2-(*S*)-isopropil-5-etinil(trimetilsilil)-pirimidinonas, não há necessidade do uso de base.

Esquema 48

Com estes dados em mãos pode-se propor um mecanismo para a reação da 2-(*S*)-isopropil-5-etinil(trimetilsilil)-pirimidinona e azida orgânicas, utilizando CuI como catalisador e TBAF como agente desililante. A reação inicia-se com o TBAF promovendo a desililação do composto (S)-**9f** com subsequente inserção do cobre ao acetileno, gerando o acetileto de cobre **157** e os subprodutos reacionais, o iodeto de tetrabutylamônio e fluoreto de trimetilsilil. Em seguida a azida é ativada pela coordenação com o cobre, formando o intermediário **158**. O evento chave para a formação da ligação ocorre no próximo passo, quando o **158** é convertido no metaciclo **159** de seis membros contendo cobre. A regioespecificidade é explicada pela ligação da azida e do acetileno com o cobre antes da formação da ligação carbono-carbono. Em sequência ocorre a contração do anel, a qual leva ao derivado

triazolil-cobre **160**, que através do “work-up” da reação libera o produto triazólico (S)-**11** (Esquema 49).

Esquema 49

Desta forma, sabendo que não havia necessidade do uso da base para que ocorresse a reação, repetimos todos os exemplos a fim de visualizar à reprodutibilidade dos rendimentos obtidos anteriormente. Desta forma conseguimos constatar que realmente não havia a necessidade do uso da base (PMDETA) em nenhum dos casos, já que os rendimentos se mantiveram equivalentes. Em nenhum exemplo a variação dos valores de rendimento foi maior que 4% (**11k**), sendo que a

majoria dos rendimentos foram maiores que os obtidos anteriormente (**11a**, **11c**, **11d**, **11e**, **11f**, **11i**, **11j**, **11k**) (tabela 12).

Tabela 12. Reação de cicloadição azida-acetileno utilizando cobre sem o uso da base.

Item	Derivados triazólicos	Rend. (%) Com base	Rend. (%) Sem base
a	11a	87	88
b	11b	84	82
c	11c	82	85
d	11d	86	89
e	11e	83	84
f	11f	86	87
g	11g	85	83
h	11h	80	79
i	11i	78	81
j	11j	85	87
k	11k	79	83

4.8. Síntese de aminoácidos

4.8.1. Biotransformação dos produtos de acoplamento de Suzuki-Miyaura 5-aril-pirimidinonas

Buscando na literatura métodos alternativos para a preparação dos β -aminoácidos, encontramos a via de degradação das pirimidinas - bases nitrogenadas - constituintes dos nucleotídeos (Esquema 50) (Nelson & Cox, 2008). Os nucleotídeos estão presentes em todas as células, já que são essenciais a composição dos ácidos nucléicos: ácido dioxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA). Os nucleotídeos têm três componentes em comum: uma base nitrogenada, uma pentose e um fosfato (Nelson & Cox, 2008). As bases nitrogenadas são derivadas da purina e pirimidina. O anel pirimidínico possui grande semelhança estrutural com o produto de acoplamento de Suzuki-Miyaura.

Esquema 50

Deste modo, buscou-se através do uso de fungos e bactérias a reprodução desta via de degradação para o produto de acoplamento de Suzuki-Miyaura (Esquema 51), através do uso da biotransformação. Já que esta via de degradação das pirimidinas é uma via geral para a deteriorização das bases nitrogenadas, diversos microorganismos podem possuir as enzimas necessárias para a formação do desejado β -aminoácido **156**. Para tanto as etapas que poderiam ocorrer estão detalhadas no esquema 51.

Esquema 51

Para tanto foram utilizados os seguintes microorganismos: *Aspergillus terreus* SSP 1498, *Rhizopus oryzae* CCT 4964, *Serratia marcescens* e *C. granulomatis*. Todavia, não ocorreu nenhuma biotransformação, talvez devido à diferença eletrônica entre a timidina **148** e 2-(S)-isopropil-5-fenil-pirimidinona **6a**, já que a primeira possui uma carbonila no carbono 2 do anel pirimidínico e a segunda possui um grupo isopropil.

Esquema 52

Apesar da tentativa descrita acima, a metodologia que nosso grupo pretendia utilizar desde a elaboração do projeto, era a proposta por Diaz-Sanchez e colaboradores, onde eles reagem as 2-(S)-isopropil-pirimidinonas-5-substituídas com níquel de Raney a 1800 psi sob atmosfera de H₂, para redução da dupla endocíclica e posterior hidrólise ácida em microondas para gerar os desejados β-aminoácidos α-

substituídos. Deste modo selecionaram-se algumas moléculas resultantes do acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com sais de ariltrifluoroboratos de potássio, para serem submetidas a estas reações.

4.8.2. Hidrogenação e subsequente hidrólise dos produtos de acoplamento de Suzuki-Miyaura 5-aril-pirimidinonas

Uma vez obtidos as 5-aril-pirimidinonas de interesse explorou-se condições reacionais para a redução da dupla ligação endocíclica para gerar um novo centro estereogênico. Como Juaristi e colaboradores já haviam realizado testes com diversos agentes redutores como $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$, Mg/ZnCl_2 , NaBH_3CN , Zn/AcOH , Li/NH_3 , Mg/MeOH , Rh-alumina, Ni-alumina, Pd/C e Pt sem obter êxito algum, utilizamos de imediato $\text{H}_2/\text{Ni Raney}/\text{AcOH}/\text{MeOH}$ a 80 °C, conforme já havia sido encontrado pelo mesmo grupo como a melhor condição reacional para estes substratos (Díaz-Sánchez *et al*, 2007).

Para realizar a redução de duplas ligações trissubstituídas são necessárias condições mais severas, pois, já é bem conhecido que os alcenos com maior número de substituintes são mais difíceis de reduzir, sendo o alceno tetrassubstituído o mais inativo para a redução, seguido do trissubstituído. Isto justifica a elevada pressão e temperatura utilizadas pelo grupo do Juaristi e colaboradores e reproduzidas para os nossos compostos 5-aril-pirimidinonas para a redução da dupla ligação endocíclica (Díaz-Sánchez *et al*, 2007).

Foram selecionados cinco produtos provenientes do acoplamento arílico de Suzuki-Miyaura (**6a**, **6b**, **6g**, **6l** e **6n**), submetidos à hidrogenação e subsequente hidrólise para se obter os desejados β -aminoácidos.

A hidrogenação da dupla ligação endocíclica das 5-*aril*-pirimidinonas com H₂/Ni Raney/AcOH/MeOH a 80 °C forneceu os epímeros (2*S*,5*S*)-**12** e (2*S*,5*R*)-**12** (*cis*-**12** e *trans*-**12**) com o primeiro produto sempre predominando, como já previsto em trabalhos anteriores, devido a aproximação mais fácil do agente redutor a dupla ligação pela face oposta do grupo isopropil (esquema 53) (Juaristi *et al*, 1996, Avila-Ortiz *et al*, 2005, Juaristi *et al*, 1998, Juaristi *et al*, 1999).

Esquema 53

Desta forma, o substrato **6a** (Ar = C₆H₅-) foi hidrogenado por 24 horas a 1500 psi de H₂ para fornecer o composto **12a** em 73% de rendimento, com uma mistura de 95:5 dos diastereoisômeros *cis* e *trans*, que foram separados por cromatografia flash. O produto majoritário, a peridropirimidin-4-ona (2*S*,5*S*)-**12a**, gerou adequados cristais para seu estudo mediante difração de raios-X. A estrutura obtida é mostrada na figura 16. Como podemos visualizar, o anel heterocíclico de seis membros adota a conformação de cadeira retorcida e grupo isopropila assim como o grupo fenila estão em conformação *cis*.

Figura 16. Estrutura de raios-X do composto (2S,5S)-**12a**.

O substrato **6g** (Ar = *p*-CH₃-C₆H₄-) foi hidrogenado durante 48 horas a 1800 psi de H₂ para fornecer o composto **12b** em 87% de rendimento, como essencialmente puro, o diastereoisômero *cis*. Similarmente, o substrato **6n** (Ar = *p*-*t*-Bu-C₆H₄-) foi hidrogenado por 24 horas a 1800 psi de H₂ para fornecer o composto **12c** em 67% de rendimento, com uma mistura de 89:11 dos diastereoisômeros *cis* e *trans*, que foram separados por cromatografia flash. Em outro exemplo, o substrato **6l** (Ar = 2-naftil) foi hidrogenado nas mesmas condições que o substrato anterior fornecendo o derivado tetraidro **12d** em 77% de rendimento, com uma mistura de 76:24 dos diastereoisômeros *cis* e *trans*, também separados por cromatografia flash. Para este substrato obtivemos um resultado inesperado, porque além redução da dupla ligação endocíclica observou-se a hidrogenação parcial do grupamento naftila. Finalmente, a hidrogenação do substrato **6b** nas mesmas condições que os dois últimos substratos forneceram o composto **12e** em

Item	Substratos	Condições reacionais	Rend. (%) (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-12 ^a	Rend. (%) (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-12 ^a
1	6a (Ar = C ₆ H ₅ -)	H ₂ , Ni Raney, AcOH, MeOH, 1500 psi, 80°C, 22 h	69	4
2	6g (Ar = <i>p</i> -CH ₃ - C ₆ H ₄ -)	H ₂ , Ni Raney, AcOH, MeOH, 1800 psi, 80°C, 48 h	87	0
3	6n (Ar = <i>p-t</i> -Bu- C ₆ H ₄ -)	H ₂ , Ni Raney, AcOH, MeOH, 1800 psi, 80°C, 24 h	60	7
4	6l (Ar = 2-naftil-)	H ₂ , Ni Raney, AcOH, MeOH, 1800 psi, 80°C, 24 h	58	19
5	6b (Ar = <i>p</i> - CH ₃ O-C ₆ H ₄ -)	H ₂ , Ni Raney, AcOH, MeOH, 1800 psi, 80°C, 24 h	51	5

Os produtos diastereoisoméricos obtidos com maior rendimento, *cis*-**12a-d**, foram então expostos a condições de hidrólise (4N HCl a aproximadamente 100 °C, temperatura controlada com ar) sobre irradiação de micro-ondas (200-250 W) para fornecer (2*S*)-arilsubstituído β-aminoácido (esquema 54).

Inicialmente a *cis*-dissubstituída peridropirimidinona (2*S*,5*S*)-**12a** (Ar= C₆H₅) foi hidrolisada sob irradiação de micro-ondas de 250 Watts, a 105 °C por 90 minutos fornecendo o ácido (S)-3-amino-2-fenilpropionico (**13a**) em 78% de rendimento e 90% de ee. Já o composto (2*S*,5*S*)-**12b** (Ar = *p*-CH₃-C₆H₄) foi hidrolisado sob irradiação de micro-ondas de 200 Watts, a 98 °C por 6 horas gerando o respectivo ácido (S)-3-amino-2-(4-toluil)-propionico (**13b**) em 48% de rendimento e 95% de ee. Similarmente, (2*S*,5*S*)-**12c** (Ar = *p*-*t*-Bu-C₆H₄) foi hidrolisado nas mesmas condições que o substrato anterior, por um tempo de 13 horas fornecendo o desejado ácido (S)-3-amino-2-(*tert*-butilfenil)-propionico (**13c**) em 65% de rendimento e 78% de ee. Por último, o composto (2*S*,5*S*)-**12d** ((Ar = 2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)) foi hidrolisado nas mesmas condições que os dois últimos substratos, por 10 horas para fornecer o ácido (S)-3-amino-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)-propionico (**13d**) em 17% de rendimento e 76% de ee. As análises da pureza enantiomérica dos produtos acima foi realizada por HPLC empregando uma coluna quiral (Coluna Chirobiotic T, eluente EtOH/H₂O (50:50 v/v), 210 nm e fluxo de 1 ml/min).

Tabela 14. Reação de hidrólise para obtenção dos α-aril-substituídos β-aminoácidos.

Item	Substratos	Condições reacionais	Rend. (%)	ee (%)
1	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 12a (Ar = C ₆ H ₅ -)	250 W, 105 °C, 90 min	79	90
2	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 12b (Ar = <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ -)	200 W, 98 °C, 6 hs	48	95
3	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 12c (Ar = <i>p</i> - <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄ -)	200 W, 98 °C, 13 hs	65	78
4	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 12d (Ar = 2-nafthyl-)	200 W, 98 °C, 10 hs	17	76

Uma vez obtidos os produtos de hidrólises foi necessário comparar os dados obtidos a partir de suas rotações ópticas com os dados relatados na literatura e

confirmar a estereoquímica dos β -aminoácidos. Com base neste argumento buscou-se na literatura encontrando somente um artigo de Benjamin List e colaboradores de 2008 para o composto (S)-**13a** (Martin, Cheng, List, 2008). O valor informado pelo grupo é $[\alpha]_D^{20} = -81$ ((c 0,2; H₂O), 94% de ee para o enantiômero S). Mediu-se o valor do ácido (S)-3-amino-2-fenilpropiónico e encontrou-se $[\alpha]_D^{25} = -81,7$. A comparação do valor encontrado com o relatado foi congruente e confirma a atribuição (S) predeterminada acima. Para o caso dos compostos (S)-**13b**, (S)-**13c** e (S)-**13d** não encontrou-se um valor de referência, assim, por analogia, como o precursor do β -aminoácido foi pró-ativo (produto *cis*), acreditamos que os β -aminoácidos provenientes destes também mantenham a configuração (S).

Considerações finais e conclusões

5. Considerações finais e conclusões

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho, podem-se tecer algumas considerações a respeito.

O foco principal do trabalho estava direcionado na funcionalização da 2-(S)-isopropil-pirimidinona através de reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura, Sonogashira e reação de ciclo/adição azida-acetileno. Em especial para obtenção de α -aril β -aminoácidos apartir dos produtos de acoplamento arílicos de Suzuki-Miyaura.

Dessa forma, desenvolvemos uma nova condição reacional para a funcionalização de 2-(S)-isopropil-pirimidin-4-onas, catalisada por paládio, através da reação de Suzuki-Miyaura, utilizando sais de aril- e alquíniltrifluoroboratos de potássio. Esta condição mostrou-se tolerante a uma variedade de grupos funcionais, proporcionando a obtenção de diversas pirimidin-4-onas substituídas na posição 5 do anel. Os bons rendimentos, juntamente com a facilidade do procedimento, proporcionaram a obtenção de produtos puros em até 95% de rendimento com intervalos de tempos reacionais que variaram de 30 minutos a 3 horas. Vale salientar que foram sintetizados 26 compostos inéditos utilizando esta metodologia, caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massa de alta resolução e infravermelho.

Também realizou-se de forma bastante eficaz a síntese de diversas 2-(S)-isopropil-5-(1-substituído-1,2,3-triazol-4-il)-pirimidin-4-onas, através de uma reação de desililação *in situ* seguida de uma cicloadição azida-acetileno com cobre, utilizando ondas ultra-sônicas como fonte de energia. Com esta metodologia conseguiu-se obter ótimos rendimentos para os desejados produtos, em um tempo

extremamente curto, 5 minutos, sem o uso da base (PMDETA) proposta inicialmente. Sendo todos os produtos inéditos.

A redução da dupla ligação endocíclica dos compostos **6a**, **6b**, **6g**, **6l** e **6n** conduziu a geração de novos centros estereogênicos no carbono C-5 com favorecimento na formação do epímero *cis*, devido à conformação do grupamento isopropil. A mistura diastereoisomérica pôde ser separada através de cromatografia flash. A hidrólise do diastereoisômero majoritário (*cis*) utilizando radiação de micro-ondas proporcionou a obtenção de α -aril β -aminoácidos altamente enantio-enriquecidos.

Finalizando, como as pirimidinonas e os triazóis estão presentes em vários produtos com atividades biológicas, como discutidas na introdução deste trabalho, é de grande valia o estudo de rotas sintéticas que proporcionem a funcionalização da pirimidinona com substituintes arílicos e acetilênicos, tão qual com triazóis. Assim, desenvolveram-se três metodologias para a obtenção fácil destes blocos construtores, que podem ser utilizados como intermediários em síntese orgânica na obtenção de produtos com possíveis atividades biológicas, bem como precursores de β -aminoácidos.

Bibliografia

6. BIBLIOGRAFIA

Aguilar, M. I.; Purcell, A. W.; Devi, R.; Lew, R.; Rossjohn, J.; Smith, A. I.; Perlmutter, P. **Org. Biomol. Chem.**, 5, 2884, 2007.

Avila-Ortiz, C.G.; Reyes-Rangel, G.; Juaristi, E. **Tetrahedron**, 61, 8372, 2005.

Brandsma, L. **Preparative Acetylene Chemistry**, 2^o ed. Elsevier: Amsterdam, 1988.

Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. **Química Medicinal** – As bases moleculares da ação dos fármacos, 2^o ed., Artmed, 2008.

Bochmann, M. **Organometallics 1 – Complexes with Transition Metal – Carbon σ Bonds**; Oxford Chemistry Primers: New York, Vol. 12, 1-91, **1994**.

Buchwaldt, L.; Gree, H. **Plant Pathol.**, 41, 55, 1992.

Castellanos, E.; Reyes-Rangel, G.; Juaristi, E. **Helv. Chim. Acta.**, 87, 1016, 2004.

Chacko, A. M.; Qu, W.; Kung, H. F. **J. Org. Chem.**, 73, 4874, 2008.

Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. **Organic Chemistry**; Oxford University Press: Oxford, 1-1512, 2001.

Cwiklicki, A.; Rehse, K. **Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.** 337, 156, 2004.

Colarusso, S.; Girardin, M.; Conte, I.; Narjes, F. **Synthesis**, 8, 1343, 2006.

Cunha, A. C.; Figueiredo, J. M.; Tributino, J.L.M.; Miranda, A. L. P.; Castro, H. C.; Zingali, R. B.; Fraga, C. A. M. ; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Barreiro, E. J.; **Bioorg. Med. Chem.**, 11, 2051, 2003.

Darses, S.; Genêt, J-P. **Chem. Rev.**, 108, 282, 2008.

Davies, S.G.; Ichihara, O. **Tetrahedron: Asymmetry**, 2, 183, 1991.

Díaz-Sánchez, B. R.; Iglesias-Arteaga, M. A.; Melgar-Fernández, R.; Juaristi, E. J. **Org. Chem.**, 72, 4822, 2007.

Eicher, T.; Hauptmann, S. **The Chemistry of Heterocycles: Structure, reactions, synthesis and Applications**, 2^o ed., Wiley-VCH, 2003.

Elwan, N. M.; Awad, E. M.; Hassaneen, H. M. **Helv. Chim. Acta**, 86, 739, 2003.

Farghaly, T. A. **Journal of Chemical Research**, 1, 152, 2008.

Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A.; Capuzzolo, F. **Tetrahedron**, 65, 10573, 2009.

Fülöp, F. **Chem. Rev.**, 101, 2181, 2001.

Goswami, S.; Jana, S.; Dey, S.; Adak, A. K. **Aust. J. Chem.**, 60, 120, 2007.

Hannah, R.D.; Sherer, E. C.; Davies, R. V.; Titman, R. B.; Laughton, C. A.; Stevens, M. F. G. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 8, 739, 2000.

Hauptman, S.; Wilde, H.; Moser, K. **Tetrahedron Lett.**, 8, 3295, 1967.

Heck, R. F.; Dieck, H. A. **J. Am. Chem. Soc.**, 96, 1133, 1974.

Heck, R. F. **Palladium in Organic Synthesis**, Academic Press: London, 1985.

Heck, R. F. **J. Am. Chem. Soc.**, 90, 5518, 1968.

Heck, R. F.; Nolley, J. P. **J.Org. Chem.**, 37, 2320, 1972.

Hennecke, U.; Kuch, D.; Carell, T. **Synthesis**, 6, 929, 2007.

Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. **J. Am. Chem. Soc.**, 127, 210, 2005.

Hobbs, F. W. **J. Org. Chem.**, 54, 3420, 1989.

Horne, W. S.; Gellman, S. H. **Acc. Chem. Res.**, 41, 1399, 2008.

Hotha, S.; Anegundi, R. I.; Natu, A. A. **Tetrahedron Letters**, 46, 4585, 2005.

Iglesias-Arteaga, M. A.; Ávila-Ortiz, C. G.; Juaristi, E. **Tetrahedron Letters**, 43, 5297, 2002.

Iglesias-Arteaga, M. A.; Castellanos, E.; Juaristi, E. **Tetrahedron: Asymmetric**, 14, 577, 2003.

Jagodzinska, M.; Huguenot, F.; **ChemMedChem.**, 4, 49, 2009.

Joule, J. A.; Milles, K.; Smith, G. F. **Heterocyclic Chemistry**. 4^{ed.}, Blackwell Publishing, 2000.

Juaristi, E.; Soloshonok, V. **Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids**. 2^{ed.}, Wiley: New York, 2005.

Juaristi, E.; Balderas, M.; Ramírez-Quiróz, Y. **Tetrahedron: Asymmetry**, 9, 3881, 1998.

Juaristi, E.; Balderas, M.; López-Ruiz, H.; Jiménez-Pérez, V. M.; Kaiser-Carril, M. L.; Ramírez-Quiróz, Y. **Tetrahedron: Asymmetry**, 10, 3493, 1999.

Juaristi, E.; López-Reiz, H.; Madrigal, D.; Ramirez-Quirós, Y.; Escalante, J. **J. Org. Chem.**, 63, 4706, 1998.

Juaristi, E.; Quintana, D. **Tetrahedron: Asymmetry**, 3, 723, 1992.

Juaristi, E.; Quintana, D.; Balderas, M.; García-Pérez, E. **Tetrahedron: Asymmetry**, 7, 2233, 1996.

Kabalka, G. W.; Naravane, A.; Zhao, L. L. **Tetrahedron Letters**, 48, 7091, 2007.

Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. **Tetrahedron Letters**, 46, 763, 2005.

Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. **Tetrahedron Letters**, 45, 5139, 2004.

Kamairaj, V. R.; Senthil, S.; Kannan, P. **Journal of Molecular Structure**, 892, 210, 2008.

Katritzky, A. R.; Rees, C. W. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry** – Five-membered rings with O, S or two or more N atoms, 1sted., Vol. 4, Pergamon Press, 1984.

King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. **J. Chem. Soc. Chem. Comm.**, 683, 1977.

Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. **Angew. Chem.**, 40, 2004, 2001.

Kunz, H.; Burgard, A.; Schanzenbach, D. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 36, 386, 1997.

Kürti, L.; Czakó, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**, Elsevier Academic Press: California, 1-758, 2005.

Kusturin, C.; Liebeskind, L. S.; Rahman, H.; Sample, K.; Schweitzer, B.; Srogi, J.; Neumann, W. **Organic Letters**, 5, 4349, 2003.

Martin, N. J. A.; Cheng, X.; List, B. **J. Am. Chem. Soc.** 130, 13862, 2008.

Matsumura, Y.; Kanda, Y.; Shirai, K.; Onamura, O.; Maki, T.; **Tetrahedron**, 56, 7411, 2000.

Miles, R. W.; Samano, V.; Robins, M. J. **J. Org. Chem.**, 60, 7066, 1995.

Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, 44, 581, 1971.

Molander, G. A.; Katona, B.W.; Machrouhi, F. **J. Org. Chem.**, 67, 8416, 2002.

Molander, G. A.; Ellis.; **Acc. Chem. Rev.**, 40, 275, 2007.

Molander, G. A.; Figueroa, R. **Aldrichimica Acta**, 38, 49, 2005.

Molander, G. A.; Dehmel, F. **J. Am. Chem. Soc.**, 126, 10313, 2004.

Molander, G. A.; Biolatto, B. **Org. Lett.**, 4, 1867, 2002.

Molander, G. A.; Biolatto, B. **J. Org. Chem.**, 68, 4302, 2003.

Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. **Chem. Soc. Rev.**, 36, 1249, 2007.

Mota, A.J.; Castellanos, E.; Juaristi, E. **Org. Prep. Proc. Int.** 35, 414, 2003.

Naganuma, K. et al. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.**, 19, 3174, 2009.

Nelson, L. D.; Cox, M. M. **Principles of Biochemistry**. 5^oed, Freeman: New York, 2008.

Nischi, T.; Mirisawa, T. **Heterocycles**, 29, 1835, 1989.

Nussbaum, F.; Spiteller, P. **β -Amino Acids in Nature in Highlights in Biorganic Chemistry: Methods and Applications**, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

Ovchinnikov, D.V.; Polukeev, V. A. **A method for preparing 3-azido-derivatives of rifamycin S, useful as antibiotics**. Russ. 2005, n^o patente: 224533.

Prager, R. H.; Schafer, K. **Aust. J. Chem.** 50, 813, 1997.

Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, Pergamon Press, Oxford, 1980.

Ramalingam, S.; Kumar, P. **Synthetic Communications**, 39, 1299, 2009.

Robins, M. J.; Barr, P. J. **Tetrahedron Lett.**, 22, 421, 1981.

Rodríguez, J.; Fernández, R.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; Debitus, C.; Bouchet, P. **Tetrahedron Lett.**, 35, 9239, 1994.

Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. **Angew. Chem., Int. Ed.**, 41, 2596, 2002.

Rudyanto, M.; Tomizawa, Y.; Morita, H.; Honda, T. **Organic Letters**, 10, 1921, 2008.

Seebach, D.; Podlech, J.; **Liebigs Ann.**, 1217, 1995.

Seebach, D.; Gardiner, J. **Acc. Chem. Res.**, 41, 1366, 2008.

Seebach, D.; Guichard, G.; Abele, S. **Helv. Chim. Acta**, 81, 187, 1998.

Shih, C.; Gossett, L. S.; Gruber, J. M.; Grossman, C. S.; Andis, S. L.; Schultz, R. M.; Worzalla, J. F.; Corbett, T. H.; Metz, J. T. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 9, 69, 1999.

Smith B. M. **Organic Synthesis**; McGRAW-HILL International Editions: New York, p. 1-1595, 1994.

Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihira, N. **Tetrahedron Lett.**, 50, 4467, 1975.

Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. **Tetrahedron**, 63, 3623, 2007.

Steer, D. L.; Lew, R. A.; Perlmutter, P.; Smith, A. I.; Aguilar, M.-I. **Curr. Med. Chem.**, 9, 811, 2002.

Stille, J. K. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 25, 508, 1986.

Suzuki, A.; Miyaura, N. **J. Chem Soc., Chem. Commun.**, 866, 1979.

Suzuki, A. **J. Organomet. Chem.**, 576, 147, 1999.

Tanaka, H.; Baba, M.; Hayakawa, H.; Sakamaki, T.; Miyasaka, T.; Ubasawa, M.; Takashima, H.; Sekiya, K.; Nitta, I.; Shigeta, S.; Walter, R. T.; Balzarini, J.; De Clercq, E. **J. Med. Chem.**, 34, 349, 1991.

Vedjes, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R.; **J. Org. Chem.**, 60, 3020, 1995.

Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Fan, Z.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. **Org. Biomol. Chem.**, 5, 1695, 2007.

Wannberg, J.; Dallinger, D.; Oliver Karpe, C.; Larhed, M. **J. Comb. Chem.**, 7, 574, 2005.

Espectros seleccionados

7. Espectros selecionados

Espectro RMN ^1H do composto **5a** em $\text{DMSO}-d_6$ a 300 MHz

Espectro RMN ^{13}C do composto **5a** em $\text{DMSO}-d_6$ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5a** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5a** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5c** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5c** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5d** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5d** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto **5e** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5e** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz

Espectro RMN ^1H do composto **5f** em DMSO- d_6 a 300 MHz.

Espectro RMN ^{13}C do composto **5f** em DMSO- d_6 a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **5g** em $\text{DMSO}-d_6$ a 300 MHz.

Espectro RMN ^{13}C do composto **5g** em $\text{DMSO}-d_6$ a 75 MHz.

Chemical structure: C#Cc1cccc([N+](=O)[O-])c1 (2-nitrophenylacetylene) reacting with Si(CH3)3 (trimethylsilyl group) to form C#Cc1cccc([N+](=O)[O-])c1Si(CH3)3 (2-nitro-3-(trimethylsilyl)phenylacetylene).

¹³C NMR peaks (ppm): 150.00, 144.00, 139.00, 138.10, 124.00, 119.70, 40.00.

Espectro RMN ^{13}C do composto **5h** em DMSO- d_6 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5i** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5i** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5j** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5j** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5j** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5j** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5k** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5k** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5k** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5k** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5I** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5I** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5I** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5I** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5m** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5m** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5m** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5m** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5n** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5n** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5n** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5n** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **5o** em DMSO- d_6 a 300 MHz.

Espectro RMN ^{13}C do composto **5o** em DMSO- d_6 a 75 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5o** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5o** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5p** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5p** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5p** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5p** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **5q** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **5q** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ^{11}B do composto **5q** em $\text{DMSO}-d_6$ a 96 MHz.

Espectro RMN ^{19}F do composto **5q** em $\text{DMSO}-d_6$ a 282 MHz.

Chemical structure of 2-ethyl-2-isopropyl-5-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide:

CC(C)C1(C(=O)N)C=C(C(=O)N)C(C1)C

¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks at 10.4 (NH), 7.4-7.2 (aromatic), 4.7 (CH), 2.9 (CH₂), 1.9 (CH₃), and 0.9 (CH₃).

Espectro RMN ^{13}C do composto **6a** em CHCl_3 a 75 MHz.

Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)-2-ethyl-6-phenyl-1H-pyrimidin-4(1H)-one is shown in the inset. The structure is a pyrimidine ring substituted with an ethyl group at position 2, a phenyl group at position 6, and a 4-methoxyphenyl group at position 4. The pyrimidine ring is numbered 1 to 6, and the phenyl ring is numbered 7 to 12. The 4-methoxyphenyl group is numbered 13 to 18, with the methoxy group numbered 19 to 21.

¹³C NMR spectrum (CDCl₃) showing chemical shifts (ppm) for the compound. The spectrum displays peaks corresponding to the structure, including aromatic and aliphatic carbons. The x-axis ranges from 150 to 15 ppm.

Chemical shifts (ppm) labeled on the spectrum:

- 155.313
- 153.871
- 150.927
- 137.488
- 135.529
- 133.220
- 132.520
- 131.520
- 129.512
- 128.692
- 126.455
- 125.903
- 113.000
- 35.800
- 32.952
- 18.407
- 17.618
- 0.000

Espectro RMN ^1H do composto **6b** em CHCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6c** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **6c** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **6e** em CHCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ^{13}C do composto **6e** em CHCl_3 a 75 MHz.

Chemical structure of 1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-phenyl-2-isopropyl-1H-imidazole-4-carboxamide is shown in the inset. The ¹³C NMR spectrum displays peaks corresponding to the structure, with the following chemical shifts (ppm) labeled on the left:

- 168.162
- 153.386
- 151.263
- 151.059
- 146.154
- 145.942
- 145.729
- 145.515
- 145.301
- 140.088
- 129.499
- 128.079
- 128.056
- 127.842
- 127.627
- 125.317
- 125.217
- 125.217
- 125.186
- 125.163
- 125.140
- 115.280
- 15.280
- 15.178
- 15.208
- 15.156
- 0.000

Espectro RMN ^1H do composto **6f** em CHCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6g** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **6g** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6h** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **6h** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6l** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **6l** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6m** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **6m** em DMSO-*d*₆ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6n** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **6n** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **6o** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **6o** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **7c** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **7c** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **7j** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **7j** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **7k** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **7k** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **7I** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **7I** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **7n** em CHCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ^{13}C do composto **7n** em CHCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **7p** em CHCl₃ a 300 MHz.

Chemical structure of compound 10: CC(C)N1C(=O)N(C(=O)CC)C(C#CC2=CC=CC=N2)=CN1

¹³C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10. The spectrum shows peaks at the following chemical shifts (ppm): 168.303, 162.883, 152.876, 149.305, 146.559, 138.636, 132.307, 132.862, 129.866, 128.690, 123.915, 123.149, 110.621, 88.940, 85.147, 85.527, 33.179, 18.391, 15.527, and 0.081.

Espectro RMN ^{13}C do composto **7q** em CHCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **9a** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **9a** em CHCl₃ a 75 MHz.

¹³C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10. The spectrum shows peaks at 168.260, 167.280, 144.386, 132.491, 131.303, 129.807, 128.862, 100.475, 79.179, 76.144, 68.373, 66.405, 51.853, 51.064, 18.342, 17.505, and 0.003 ppm. The chemical structure of compound 10 is shown in the inset: CC(C)[C@@H]1C(=O)N(C(=O)C2=CC=CC=C2)C=C(C#CCOC)C1=O.

Espectro RMN ^{13}C do composto **9b** em CHCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **9c** em CHCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ^{13}C do composto **9c** em CHCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **9d** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **9d** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **9f** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **9f** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **11a** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **11a** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **11b** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **11b** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **11c** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **11c** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **11d** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **11d** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **11e** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **11e** em CHCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ^1H do composto **11g** em CHCl_3 a 300 MHz.

Espectro RMN ^{13}C do composto **11g** em CHCl_3 a 75 MHz.

Chemical structure of compound 10 is shown in the inset:

CC(C)C1=C(C(=O)N1C(=O)C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3N2

Espectro RMN ^{13}C do composto **11i** em CHCl_3 a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **11j** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **11j** em CHCl₃ a 75MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **11k** em CHCl₃ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **11k** em CHCl₃ a 75MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (2S,5S)-12a em DMSO-*d*₆ a 500 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto (2S,5S)-12a em DMSO-*d*₆ a 125 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (2S,5R)-12a em DMSO-*d*₆ a 125 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto (2S,5R)-12a em DMSO-*d*₆ a 125 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (2S,5S)-12b em DMSO-*d*₆ a 500 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto (2S,5S)-12b em DMSO-*d*₆ a 125 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (2S,5S)-12c em DMSO-d₆ a 400 MHz.

Ampliação do espectro RMN ¹H do composto (2S,5S)-12c em DMSO-d₆ a 400 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto (2S,5S)-12c em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (2S,5S)-12d em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (2S,5S)-12e em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

Ampliação do espectro RMN ¹H do composto (2S,5S)-12e em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto (2S,5S)-12e em DMSO-d₆ a 125 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (S)-13a em D₂O a 500 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto **13a** em D₂O a 125 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto **(S)-13b** em D₂O a 500 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto (S)-13b em D₂O a 125 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (S)-13c em D₂O a 500 MHz.

Ampliação do espectro RMN ^1H do composto (S)-13c em D_2O a 500 MHz.

Espectro RMN ^{13}C do composto (S)-13c em D_2O a 125 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto (S)-13d em D₂O a 500 MHz.

Espectro RMN ¹³C do composto (S)-13d em D₂O a 125 MHz.

Anexos