



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



SIDNEY GUSTAVO DINIZ FEITOSA

**2-TIOPIRIMIDINONAS: Síntese, funcionalização e avaliação do potencial de inibição
para a enzima aldose redutase**

Recife

2020

SIDNEY GUSTAVO DINIZ FEITOSA

**2-TIOPIRIMIDINONAS: Síntese, funcionalização e avaliação do potencial de inibição
para a enzima aldose redutase**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientadora: Prof^a. Janaína Versiani dos Anjos.

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária Arabelly Ascoli CRB4-2068

F311d Feitosa, Sidney Gustavo Diniz
 2-tiopirimidinonas: síntese, funcionalização e avaliação do
 potencial de inibição para a enzima aldose redutase / Sidney
 Gustavo Diniz Feitosa. – 2020.
 131 f.: il., fig., tab.

 Orientadora: Janaína Versiani dos Anjos
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de
 Pernambuco. CCEN. Química. Recife, 2020.
 Inclui referências e apêndice.

 1. 2-tiopirimidinonas. 2. Reação “click” tiol-maleimida. 3.
 Reação de Mitsunobu. 4. Aldose Redutase. I. Anjos, Janaína
 Versiani dos (orientadora). II. Título.

547

CDD (22. ed.)

UFPE-CCEN 2020-46

SIDNEY GUSTAVO DINIZ FEITOSA

**2-TIOPIRIMIDINONAS: SÍNTESE, FUNCIONALIZAÇÃO E
AVALIAÇÃO DOS POTENCIAL DE INIBIÇÃO PARA A ENZIMA
ALDOSE REDUTASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovada em: 20/02/2020

BANCA EXAMINADORA

Profa. Janaína Versiani dos Anjos (Orientadora)

Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Química Fundamental

Prof. Celso de Amorim Camara

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Departamento de Química

Profa. Audrey Nunes de Andrade

Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Física

*Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos, familiares
e amigos por todo o apoio, força e motivação.*

AGRADECIMENTOS

À professora Janaína Versiani pela oportunidade de participar deste projeto, pela orientação, discussões e ensinamentos exemplares no decorrer desse ciclo acadêmico.

À doutoranda Larissa Maciel e a mestrande Ilária Martina pelo auxílio na realização dos ensaios enzimáticos.

Aos meus pais, irmãos, familiares e amigos por todo apoio, carinho e afeto recebido.

Aos integrantes do Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal: Michael, Sayonara, Ilária e Hélder pelas discussões, auxílios nos experimentos e amizades.

Aos técnicos da Central Analítica e secretários da Pós-Graduação.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Ao CNPq, pelo auxílio financeiro.

RESUMO

Dentre diversas reações de funcionalização para a obtenção de candidatos a fármacos, as reações “click” tiol-eno e a reação de Mitsunobu cativaram a atenção dos pesquisadores, graças às suas qualidades reacionais frente às demais. A reação “click” tiol-maleimida permite a conjugação regioseletiva e enantiosseletiva de diferentes moléculas com a função tiol e uma maleimida em condições brandas e altos rendimentos. Já a reação de Mitsunobu apresenta as mesmas qualidades reacionais, mas viabiliza a substituição de álcoois por diferentes tipos de nucleófilos. Essas qualidades, tornam as duas metodologias atrativas para funcionalização de 2-tiopirimidinonas. As 2-tiopirimidinonas têm conquistado espaço na área farmacológica ao longo dos anos, como na inibição da enzima aldose redutase, o que pode ser útil no tratamento de complicações do diabetes. Diante disso, o objetivo desse trabalho foi investigar o grau de funcionalização de 2-tiopirimidinonas usando as metodologias de Mitsunobu e reação tiol-maleimida e ainda avaliar o potencial de inibição da enzima aldose redutase de novas 2-tiopirimidinonas funcionalizadas. Foram sintetizadas 35 substâncias inéditas a partir da reação tiol-maleimida entre cinco diferentes 2-tiopirimidinonas e sete diferentes maleimidas e suas estruturas foram confirmadas utilizando RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Já a funcionalização das 2-tiopirimidinonas via reação de Mitsunobu não forneceu os produtos desejados, sendo a reação intramolecular mais prevalente para estes sistemas. Com o sucesso da funcionalização das 2-tiopirimidinonas via reação tiol-maleimida, foram selecionadas cinco substâncias com a porção carbonila de éster na cadeia lateral para o teste preliminar de inibição da aldose redutase, numa triagem inicial com concentrações fixas a 25 μM ou 50 μM . Estes testes preliminares revelaram que as substâncias sintetizadas têm um bom potencial de inibição para a enzima, com valores iguais ou superiores a 60%. O melhor protótipo para esta série, até o momento é o éster metílico do ácido 4-{3-[5-ciano-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-yl-sulfanil]-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il} benzóico, com um percentual de inibição igual a 68,5% a 25 μM . Estes resultados incentivam a continuação dos trabalhos na busca de melhores candidatos a inibidores da enzima aldose redutase.

Palavras-chave: 2-Tiopirimidinonas. Reação “click” tiol-maleimida. Reação de Mitsunobu. Aldose Redutase.

ABSTRACT

Several reactions are used to functionalize and modify drug candidates, such as click thiol-ene and Mitsunobu reactions. These reactions have a lot of qualities, pleasing researchers' attention in the last years. Thiol-maleimide “click” reactions are regioselective and enantioselective and enable the conjugation of different thiols to various maleimides, under mild conditions and high yields. Similarly, in relation to the chemical characteristics, the Mitsunobu reaction allows the substitution of alcohols by different types of nucleophiles. These good attributes have made these methodologies attractive for the functionalization of 2-thiopyrimidinones. 2-Thiopyrimidinones have been described in literature presenting a wide range of pharmacological activities, such as the inhibition of aldose reductase, which may be useful in the treatment of some complications of diabetes. This way, the main goal of this work is to investigate the extent of functionalization of 2-thiopyrimidinones using Mitsunobu and thiol-maleimide methodologies and also to evaluate aldose reductase inhibition by some new functionalized 2-thiopyrimidinones. Thirty-five new substances were synthesized from the thiol-maleimide reaction between five different 2-thiopyrimidinones and seven different maleimides, and their structures were confirmed by using ^1H NMR and ^{13}C NMR. The functionalization of 2-thiopyrimidinones via Mitsunobu reaction did not provide the desired products, and the intramolecular conjugation took place instead of hetero-conjugation. Once the functionalization of 2-thiopyrimidinones via thiol-maleimide reaction was successful, five substances with an ester portion in the side chain were selected for the preliminary aldose reductase inhibition tests. This initial screening was performed with fixed concentrations at 25 μM or 50 μM . These preliminary tests revealed that the synthesized substances have a good enzyme inhibition potential, with percentages of inhibitions equal to or greater than 60%. The best prototype for this series was 4-{3-[5-cyano-4-(4-methoxy-phenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-ylsulfanyl]-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl}-benzoic acid methyl ester, with an inhibition of 68,5% at 25 μM . These results encouraged us to continue working on finding better candidates for aldose reductase inhibition.

Keywords: 2-Thiopyrimidinones. “Click” thiol-maleimide reaction. Mitsunobu reaction. Aldose Reductase.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura da tiouracila.....	15
Figura 2	Estrutura da maleimida.....	21
Figura 3	Adesivo ósseo feito a partir de reação tiol-eno.....	25
Figura 4	Filme polimérico obtido a partir de reação tiol-eno.....	26
Figura 5	Estrutura representativa do Brentuximabe vedotina.....	26
Figura 6	Estrutura representativa do Ado-trastuzumabe entansina.....	27
Figura 7	(-)-Neoplanocina A.....	30
Figura 8	Exemplos de inibidores da aldose redutase.....	31
Figura 9	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO_{d6}) de 10a	42
Figura 10	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO_{d6}) de 10a	43
Figura 11	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO_{d6}) de 12a	44
Figura 12	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO_{d6}) de 12a	45
Figura 13	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DSMO_{d6}) de 14b	46
Figura 14	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO_{d6}) de 14b	47
Figura 15	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DSMO_{d6}) de 17a	49
Figura 16	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO_{d6}) de 17a	50
Figura 17	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 20a	53
Figura 18	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de 20a	54
Figura 19	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto da reação de Mitsunobu entre a tiopirimidinona metilada e a morfolina.....	56
Figura 20	Série testada na atividade inibitória para a enzima aldose redutase.....	57
Figura 21	Pirimidinas inibidoras da AR relatadas por Ellingboe e cols. (1990).....	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Equilíbrio tautomérico em 2-tiopirimidin-4-onas.....	15
Esquema 2	Mecanismo radicalar da reação do tipo tiol-ino.....	18
Esquema 3	Mecanismos propostos para reações tiol-eno e tiol-ino via base.....	18
Esquema 4	Mecanismo via catálise nucleofílica proposto para as reações tiol-eno e tiol-ino.....	19
Esquema 5	Mecanismo via catalise básica proposto para a reação tiol-maleimida...	22
Esquema 6	Mecanismo via catálise nucleofílica para a reação tiol-maleimida.....	22
Esquema 7	Polímero funcionalizado via reação tiol-eno.....	23
Esquema 8	Reação tiol-eno na formação de dendrímeros.....	24
Esquema 9	Modificação de polissulfonas via tiol-eno.....	25
Esquema 10	Mecanismo geral proposto para a reação de Mitsunobu.....	28
Esquema 11	Representação da funcionalização da 2-tiol-pirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona.....	29
Esquema 12	Síntese das 2-tiopirimidin-4-onas 4a-e	33
Esquema 13	Formação da 2-tiopirimidin-4-ona.....	34
Esquema 14	Síntese das maleimidas 7a-f	35
Esquema 15	Formação das maleimidas.....	36
Esquema 16	Síntese das 2-[(dioxopirrolidin-3-il)tio]-2-tiopirimidin-4-onas 10a-y	36
Esquema 17	Síntese das 2-[(dioxopirrolidin-3-il)tio]-2-tiopirimidin-4-onas com um grupo éster 12a-e	37
Esquema 18	Síntese das 2-[(dioxopirrolidin-3-il)tio]-2-tiopirimidin-4-onas 14a-e	37
Esquema 19	Equilíbrio tautomérico na 2-tiopirimidin-4-ona 4a	39
Esquema 20	Formação da 2-[(dioxopirrolidin-3-il)tio]-2-tiopirimidin-4-ona.....	40
Esquema 21	Síntese das 2-[(2-hidróxietil)tio]-2-tiopirimidin-4-onas 17a-e	47
Esquema 22	Formação da 2-[(2-hidróxietil)tio]-2-tiopirimidin-4-ona.....	50
Esquema 23	Proposta de síntese de pirimidinonas contendo uma porção amida secundária na cadeia lateral.....	51
Esquema 24	Síntese das pirimidinonas fundidas com um anel tiazolidina 20a-e	52
Esquema 25	Mecanismo plausível para a reação de Mitsunobu intramolecular em 17a	55
Esquema 26	Nova estratégia de síntese para a reação de Mitsunobu.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados experimentais das substâncias 4a-e	33
Tabela 2	Dados experimentais das substâncias 7a-f	35
Tabela 3	Dados experimentais das substâncias 10a-y	37
Tabela 4	Dados experimentais das substâncias 12a-e e 14a-e	38
Tabela 5	Dados experimentais dos compostos 17a-e	48
Tabela 6	Dados experimentais das substâncias 20a-e	52
Tabela 7	Porcentagens dos compostos 12a-e no ensaio de inibição da aldose redutase.....	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AKR	Superfamília de aldo-ceto redutases (<i>aldo-keto reductase</i>)
AR	Aldose Redutase
APAA	Ácido 3-(alilóxi)-2-[(alilóxi)metil]-2-metilpropanóico
CCD	Cromatografia de camada delgada
CI ₅₀	Concentração inibitória média
CuAAC	Cicloadições alcino-azida catalisadas por cobre
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DEAD	Dietil-azodicarboxilato
DEAD-H ₂	Dietil-hidrazina dicarboxilato
DIAD	Diisopropil-azodicarboxilato
DIAD-H ₂	Diisopropil-hidrazina dicarboxilato
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropil-etil-amina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DTT	Ditiotreitol
E.C.	<i>Enzyme comission number</i> (classificação numérica para enzimas)
EtOH	Etanol
ETTMP	Tri-3-mercaptopropionato de trimetilol-propano etoxilado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IR	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multipleto
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NuH	Nucleófilos com próton ácido
P.A.	Para análise
P.F.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
PSU	Polissulfonas

PTSA	Ácido 4-toluenossulfônico
q	Quadruplete
R _f	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RuAAc	Cicloadições alcino-azida catalisadas por rutênio
s	Simpleto
t	Triplete
t. a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
UV-Vis	Ultravioleta visível
v/v	Volume/volume
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1	Visão geral das 2-tiopirimidin-4-onas	15
1.2	Uma breve discussão sobre as reações do tipo "click"	16
1.3	Reações "click" do tipo tiol-eno e tiol-ino	17
1.4	Reações do tipo tiol-maleimida	21
1.5	Heterociclos em reações tiol-eno	23
1.6	Aplicações da reação tiol-eno	24
1.7	Reação de Mitsunobu	27
1.8	Reação de Mitsunobu aplicada à funcionalização de pirimidinonas	29
1.9	Importância da síntese de inibidores para a aldose redutase (AR)	30
2	OBJETIVOS	32
2.1	Objetivo Geral	32
2.2	Objetivos Específicos	32
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
3.1	Síntese das 6-aril-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carbonitrilas (4a-e)	33
3.2	Síntese das <i>N</i> -aril-maleimidas	34
3.3	Síntese das 2-[(aril-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidina-5-carbonitrilas via reação do tipo tiol-eno	36
3.4	Caracterização dos 2-[(aril-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidina-5-carbonitrilas	42
3.5	Síntese das 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrilas	47
3.6	Reação de Mitsunobu entre 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrilas (17a-e) e amidas diversas	51
3.7	Ensaio de inibição enzimático dos compostos 12a-e	57
4	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	60
4.1	Conclusões	60
4.2	Perspectivas	61
5	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	62
5.1	Procedimentos gerais	62

5.2	Equipamentos utilizados	62
5.3	Síntese das 6- <i>aril</i> -4- <i>oxo</i> -2- <i>tioxo</i> -1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carbonitrilas	62
5.4	Síntese do 4-aminobenzoato de metila (6f)	63
5.5	Síntese das <i>N</i> - <i>aril</i> -maleimidas (7a-f)	63
5.6	Síntese das 2-[(<i>aril</i> -2,5-dioxopirrolidin-3-il) <i>tio</i>]-6- <i>oxo</i> -4- <i>aril</i> -1,6-diidropirimidina-5-carbonitrilas (10a-y), (12a-e), (14a-e)	64
5.7	Síntese das 2-[(2-hidróxi-etil) <i>tio</i>]-6- <i>oxo</i> -4- <i>aril</i> -1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrilas (17a-e)	73
5.8	Síntese da 2-furamida (19)	74
5.9	Reação de Mitsunobu entre 2-[(2-hidróxi-etil) <i>tio</i>]-6- <i>oxo</i> -4- <i>aril</i> -1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrilas e amidas diversas	75
5.10	Ensaio de inibição enzimático para a Aldose Redutase via método colorimétrico	76
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN	86

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Visão geral das 2-tiopirimidin-4-onas

As tiopirimidinonas e seus derivados são compostos com um anel pirimidínico que contém ao menos um grupo carbonila (C=O) e um grupo tiocarboxila (C=S) ligados diretamente ao anel de seis membros, sendo que os átomos de nitrogênio estão nas posições 1 e 3 (KATRITZKY et al., 2008). As tiopirimidinonas abordadas nesse trabalho apresentam um anel pirimidínico semelhante ao da tiouracila (Figura 1) e pirimidinonas com relevância biológica, em que o grupo ceto encontra-se na posição C₄ do anel e o grupo tiona na posição C₂ do anel (KATRITZKY et al., 2008).

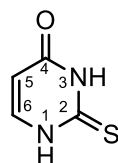
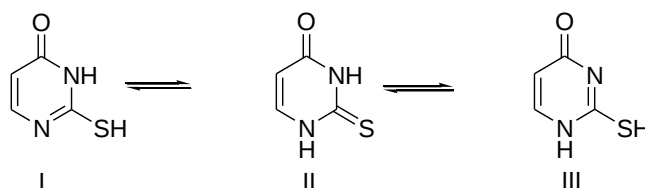


Figura 1 – Estrutura da tiouracila.

As tiopirimidinonas, de um modo geral, apresentam um equilíbrio tautomérico muito peculiar devido à presença dos heteroátomos dentro e fora do anel e da posição das insaturações. Dados teóricos e espectroscópicos de UV-Vis, IR e RMN de ¹H revelam a existência desse equilíbrio, em que a forma tiona (II) encontra-se em maior quantidade no estado sólido e em solventes com alta constante dielétrica, tais como água, etanol e dimetilsulfóxido. Por outro lado, as formas tióis são favorecidas em solventes com baixa constante dielétrica (como, por exemplo, hexano, diclorometano e éte), porém os dados teóricos apontam que a estrutura (I) é a de mais baixa energia e é a forma tiol predominante dentre as formas tióis possíveis. (STOYANOV et al., 1990; MARTOS-CALVENTE et al., 2003; ALLEGRETTI et al., 2004; FU; LI; DU, 2006; EL-FATAH et al., 2017a). As três possíveis formas tautoméricas estão representadas no Esquema 1.



Esquema 1 – Equilíbrio tautomérico em 2-tiopirimidin-4-onas.

As primeiras pirimidinonas sintetizadas foram obtidas pela reação de Biginelli, por uma reação multicomponente para obter diferentes 2-(1*H*)-pirimidinonas a partir de aldeídos aromáticos, um *beta*-ceto éster e ureia, catalisada por ácido (HERAVI; GHAVIDEL; HEIDARI, 2016). No entanto, a estratégia de síntese das 2-tiopirimidin-4-onas citadas neste trabalho foi inicialmente descrita no trabalho de Kambe, Saito e Kishi (1979), em que um aldeído, um composto metileno ativo, tiouréia e carbonato de potássio reagem, a quente. Esta metodologia é fomentada por trabalhos com reações multicomponente para a formação de pirimidinas diversas, como o trabalho de Sakurai, Motomura e Midorikawa (1972).

Nos primeiros trabalhos, a síntese de derivados de pirimidinonas ocorria por aquecimento convencional em refluxo, com baixos rendimentos e longos períodos de duração (HERAVI; GHAVIDEL; HEIDARI, 2016). Porém, técnicas como sonicação e irradiação de micro-ondas podem ser utilizados para contornar esses problemas (AKBAŞ et al., 2013; MEHRABI; ALIZADEH-BAMI; ZADEH, 2015) e melhorar o rendimento dos produtos a serem obtidos.

1.2 Reações do tipo "click"

Inspirado pela natureza em sintetizar grandes moléculas a partir de pequenas unidades moleculares conectadas por ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo por meio de estratégias específicas e seletivas, K. Barry Sharpless definiu uma nova filosofia de síntese, a chamada "click chemistry" (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001a).

Sharpless estabeleceu que a "click reaction" deve ser de fácil execução, fornecer rendimentos satisfatórios, gerar apenas subprodutos inofensivos, ter natureza regio e estereoespecífica, utilizar nenhum solvente ou apenas solventes amigáveis para o meio ambiente, e ter como produto principal algo estável sob condições fisiológicas (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001a). Alguns outros autores, no entanto, criticaram os requisitos estabelecidos por Sharpless, contra-argumentando que além de serem regras subjetivas, seria altamente improvável encontrar uma reação que atenda a todos esses padrões. Ficou então consolidado que os critérios para ser classificada como uma reação "click" são flexíveis e não princípios rigorosos (CHATURVEDI et al., 2011). Exemplos de reações enquadradas como "click", incluem as famosas cicloadições alcino-azida catalisadas por cobre (CuAAC), rutênio (RuAAC) ou promovidas pela tensão anelar de alcinos cíclicos; cicloadições hetero-Diels-Alder; reações carbonílicas do tipo não-aldol (BOGA et al., 1999; ISHIDA et al., 2001; KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001a; BOUREL-BONNET et al., 2005; HEIN; LIU; WANG,

2008); aberturas anelares nucleofílicas como abertura de aziridinas, epóxidos, sulfatos cíclicos, e sulfamidatos cíclicos (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001a); adições a ligações carbono-carbono como epoxidações, aziridinações, bis-hidroxilações, adições de halogeneto de nitrosila e adições de Michael como reações tiol-eno e tiol-ino.

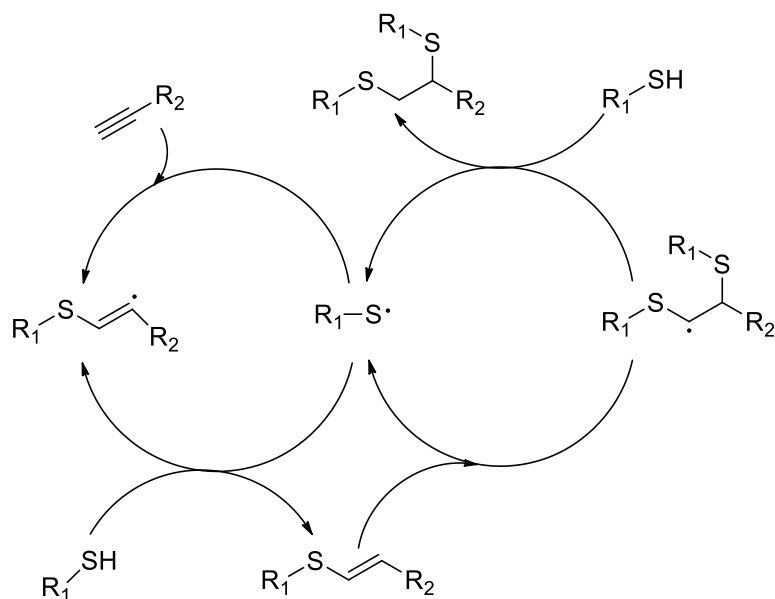
Neste trabalho será dada ênfase às reações do tipo click tiol-eno, que foi a principal forma de derivatização das 2-tiopirimidinonas aqui sintetizadas.

1.3 Reações "click" do tipo tiol-eno e tiol-ino

Conforme mencionado anteriormente, as reações tiol-eno e tiol-ino estão incluídas no escopo da "click chemistry" definido por Sharpless e colaboradores no ano de 2001. As reações "click" tiol-eno e tiol-ino normalmente são rápidas, tem bons rendimentos e são mediadas por condições simples de reação (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001a). Elas podem acontecer auxiliadas por algum iniciador radicalar ou fotoiniciador radicalar, ou ainda via adição de Michael catalisada por base ou nucleófilo fraco (HOYLE; LOWE; BOWMAN, 2010).

O iniciador radicalar (uma substância química, ou luz num comprimento de onda específico) tem papel fundamental nas reações tiol-eno radicalares, já que este promove a quebra da ligação S-H e forma o radical tiol. Este radical produzirá reações de propagação diferentes ao reagir com alcenos e alcinos. Para as reações tiol-eno, o radical tiol é adicionado à ligação dupla do reagente e forma um novo radical intermediário no átomo de carbono. Este radical abstrai um átomo de hidrogênio de uma molécula de tiol do meio e produz uma molécula de tioéter (produto) e um novo radical tiol, que entra novamente no ciclo (CHAN, 2009; HOYLE; LOWE; BOWMAN, 2010; LOWE; HOYLE; BOWMAN, 2010).

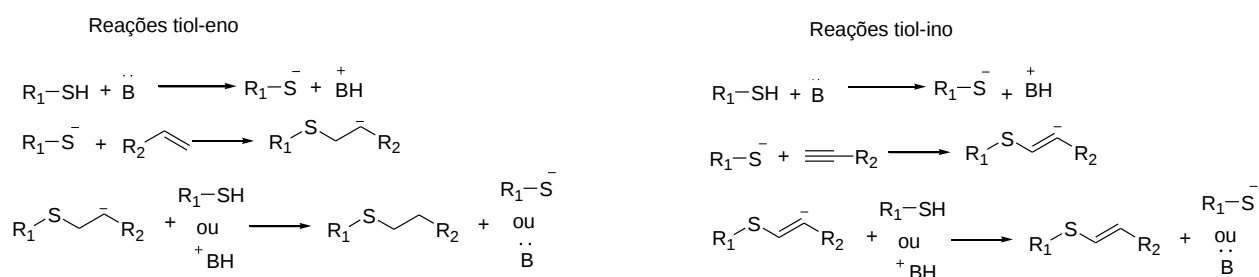
De modo bem semelhante à reação tiol-eno, nas reações tiol-ino, o radical tiol adiciona-se à ligação tripla do reagente e gera o radical tioéter vinila que, por ser mais reativo, abstrai um átomo de hidrogênio de uma molécula de tiol e produz o intermediário vinil-tioéter. Esse novo intermediário, mediante a condições do meio, sofrerá uma nova adição radicalar para formar o produto da dupla adição de duas molécula de tiol e outro radical tiol, reiniciando o ciclo (Esquema 2) (CHAN, 2009; HOYLE; LOWE; BOWMAN, 2010; LOWE; HOYLE; BOWMAN, 2010).



Esquema 2 – Mecanismo radicalar da reação do tipo tiol-ino.

Fonte: (LOWE; HOYLE; BOWMAN, 2010)

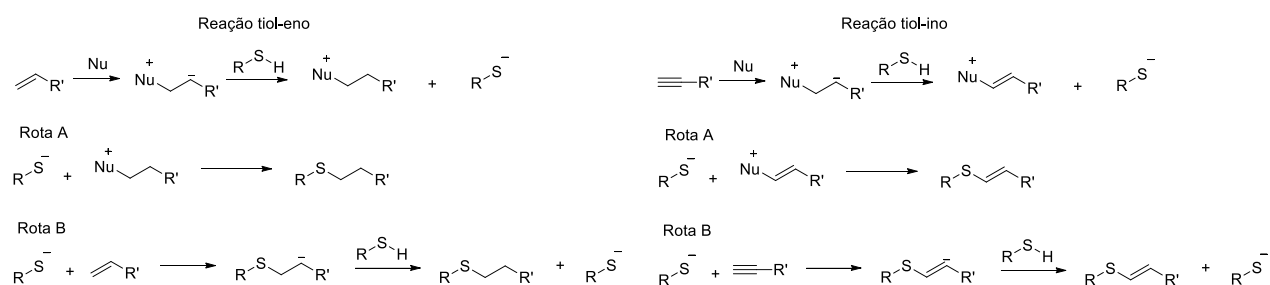
As adições do tipo Michael em tiol-eno e tiol-ino também são semelhantes entre si, seja por via básica, seja por via nucleofílica. As reações catalisadas por base iniciam-se com a base desprotonando o tiol e originando o ânion tiolato. O ânion tiolato é reativo o suficiente para atacar a dupla ligação de um alceno ou a tripla ligação de um alcino sem dificuldades, produzindo um carbânion como intermediário. Em consequência da sua instabilidade, o carbânion desprotona a base ou o tiol para formar um novo ânion tiolato e um tioéter (para reações tiol-eno) ou um viniltioéter (para reações tiol-ino). O viniltioéter reage com o ânion tiolato novamente para formar um produto da dupla adição à ligação do alcino (CHAN, 2009; HOYLE; LOWE; BOWMAN, 2010; LOWE; HOYLE; BOWMAN, 2010; CHANDRASEKARAN, 2016). O seguinte esquema aborda essas informações utilizando uma reação genérica do tipo tiol-eno e tiol-ino (Esquema 3).



Esquema 3 – Mecanismos propostos para reações tiol-eno e tiol-ino via base.

Fonte: (CHANDRASEKARAN, 2016)

As reações tiol-eno e tiol-ino catalisadas por nucleófilo seguem um mecanismo bastante similar às reações catalisadas por base. O nucleófilo adiciona-se à ligação insaturada do reagente, gerando um intermediário zwitteriônico instável e muito reativo que abstrai um próton. A reação deste com uma molécula de tiol gera um ânion tiolato e um novo intermediário mais estável. Nesse momento, a reação propaga-se por dois mecanismos. No primeiro (**A**), o ânion tiolato formado age como nucleófilo e adiciona-se ao novo intermediário e substitui o catalisador, produzindo o tioéter ou viniltioéter (se tiol-ino) e restabelece o nucleófilo. No segundo (**B**), o ânion tiolato atua como base e reage com a ligação insaturada do alceno ou alcino, conduzindo à formação do intermediário reativo que abstrai um próton de uma molécula de tiol para fornecer o tioéter ou viniltioéter (se tiol-ino) e um novo ânion tiolato que desencadeia uma nova reação (CHAN, 2009; HOYLE; LOWE; BOWMAN, 2010; LOWE; HOYLE; BOWMAN, 2010; CHANDRASEKARAN, 2016) (Esquema 4).



Esquema 4 – Mecanismo via catálise nucleofílica proposto para as reações tiol-eno e tiol-ino.

Fonte: (CHANDRASEKARAN, 2016)

As reações tiol-eno e tiol-ino são um ótimo exemplo de reação do tipo "click", porém alguns fatores podem influenciar no rendimento e na cinética das reações, tais como o pKa do tiol, a acessibilidade estérica do tiol, a natureza do grupo retirador de elétrons vizinho à ligação insaturada, a força e a concentração do catalisador básico, a nucleofilicidade do catalisador e o efeito do solvente (LOWE; HOYLE; BOWMAN, 2010; NAIR et al., 2014).

O valor de pKa do tiol está diretamente ligado à velocidade da reação, uma vez que quanto menor esse valor de pKa, maior será o Ka e mais facilmente se formará o ânion tiolato. Neste sentido, grupos funcionais ligados diretamente ou próximos ao átomo de enxofre influenciam a densidade eletrônica do ânion formado após a desprotonação. Por exemplo, grupos retiradores de elétrons estando próximos ao átomo de enxofre fragilizam a ligação enxofre-hidrogênio e consequentemente aumentam a possibilidade do próton ser abstraído,

aumentando a velocidade da reação. Já grupos que doam densidade eletrônica para o átomo de enxofre fortalecem a carga parcial negativa do mesmo e dificultam a abstração do próton. De modo semelhante, os grupos funcionais próximos ao átomo de enxofre podem estabilizar a carga no átomo do ânion tiolato e deixá-lo com uma maior tendência a ser um bom nucleófilo, como os grupos doadores de densidade eletrônica, ou deslocar a densidade eletrônica do átomo de enxofre e torná-lo pior nucleófilo. Já grupos volumosos próximos ao átomo de enxofre dificultam a aproximação do par de elétrons do ânion tiolato à ligação insaturada do alceno ou alcino, diminuindo também a velocidade da reação (ABEL; MCCORMICK, 2016; NGUYEN et al., 2013; NORTHROP et al., 2015; NAIR et al., 2014; TRUONG; DOVE, 2013; CHAN, 2009).

A natureza dos grupos retiradores de elétron acoplados à ligação insaturada dos alcenos ou alcinos é um fator tão importante quanto o pKa dos tióis, uma vez que “quanto mais deficiente em elétrons é a ligação C=C, mais susceptível ela é a uma reação de adição de Michael” (NAIR et al., 2014, p.730). Esse fator é muito bem explorado nos trabalhos de Nguyen e colaboradores e Chan e colaboradores (CHAN et al., 2010; NGUYEN; GOKMEN; DU PREZ, 2013), em que ambos realizam estudos cinéticos que corroboram com a afirmação acima.

A força e a concentração da base utilizada ou ainda a nucleofilicidade do catalisador são condições importantes, visto que a utilização da base ou nucleófilo adequado determina o sucesso na formação do ânion tiolato, etapa fundamental na formação do tioéter como produto (CHAN et al., 2010; NGUYEN; GOKMEN; DU PREZ, 2013).

O solvente desempenha um papel importante nas reações tiol-eno e tiol-ino. Diversos estudos mostram que solventes polares (DMF, etanol, DMSO), estabilizam os intermediários reacionais que se encontram carregados, conduzindo a reação para melhores rendimentos do que em solventes menos polares (hexano, benzeno, acetonitrila) (KILAMBI; STANSBURY; BOWMAN, 2009; TRUONG et al., 2010; NGUYEN; GOKMEN; DU PREZ, 2013; TRUONG; DOVE, 2013; DESMET et al., 2017). No entanto, este argumento só é válido para tióis com estruturas que não possibilitem o equilíbrio tiol-tiona após a formação do ânion tiolato. Este aspecto deve ser considerado no planejamento reacional, uma vez que dados experimentais e teóricos indicam que solventes polares favorecem a formação do tautômero tiona no equilíbrio. Por outro lado, solventes apolares favorecem a formação do tiol, sendo mais adequados em reações que envolvam o átomo de enxofre, no caso de existir a possibilidade de tautomerização (MARTOS-CALVENTE et al., 2003; FU; LI; DU, 2006; AOUAD; REZKI; EL AHSRY, 2008).

1.4 Reações do tipo tiol-maleimida

As maleimidas são uma classe especial entre as diferentes imidas cíclicas. Elas apresentam em geral uma estrutura semelhante a figura 2, em que o heterociclo apresenta duas carbonilas ligadas diretamente ao átomo de nitrogênio e mais uma ligação insaturada entre as carbonilas (COSTA, 2012). Essa estrutura torná-las em ótimas reagentes em reações de adição de Michael com diferentes compostos, entre eles os tióis.

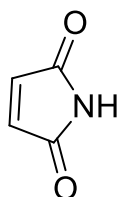
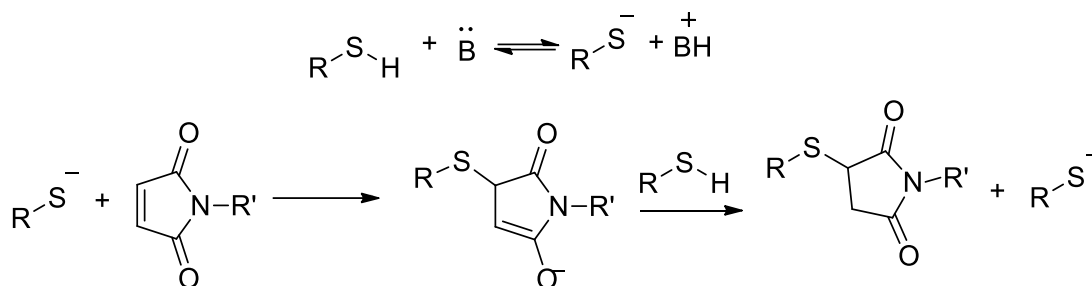


Figura 2 – Estrutura da maleimida.

As reações entre tióis e maleimidas estão entre as mais eficientes no escopo das reações tiol-eno. Uma possível explicação para essa eficiência está na estrutura das maleimidas. O efeito de deslocamento da densidade eletrônica da dupla ligação proveniente das duas carbonilas ligadas a ela e a liberação da tensão do anel alcançada na formação do produto saturado proporcionam uma força motriz significativa para este tipo específico de reação "click" (NORTHROP; FRAYNE; CHOUDHARY, 2015).

As reações tiol-maleimida ocorrem principalmente via adição do tipo Michael, seja utilizando base ou nucleófilo (FRAYNE, 2018). Reações radiculares também são possíveis para esse tipo específico de reação "click", em que se faz uso mais frequentemente de alcenos com duplas ligações ricas em elétrons, ocorrendo mais lentamente que as reações via adição Michael (HOYLE; LEE; ROPER, 2004).

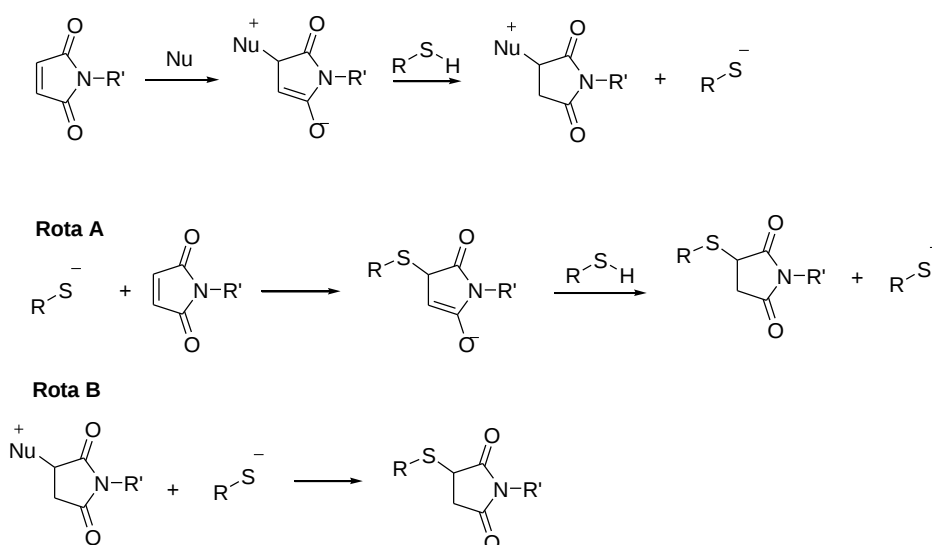
As reações de adição Michael via catalise básica, conforme ilustrado no esquema 5, ocorrem na presença de uma base genérica (como, por exemplo trietilamina, *N,N*-diisopropil-etil-amina ou 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene), em que o próton do tiol é abstraído para formar um ânion tiolato. O ânion tiolato é um bom nucleófilo, iniciando a adição em um dos carbonos da ligação dupla, que é deficiente em elétrons, produzindo assim um ânion intermediário. Este último é uma base forte que abstrai um hidrogênio do ácido conjugado da base utilizada ou de uma molécula de tiol, formando então o tioéter e novamente o ânion tiolato, que reiniciará o ciclo reacional.



Esquema 5 – Mecanismo via catalise básica proposto para a reação tiol-maleimida.

Fonte: (FRAYNE, 2018)

Já as reações catalisadas por nucleófilo operam por um mecanismo ligeiramente diferente, esses nucleófilos podem ser trifenilfosfina, tripropilfosfina ou difenil-metil-fosfina. O nucleófilo adiciona-se à dupla ligação da maleimida gerando um ânion intermediário com caráter básico forte. Esse intermediário pode seguir por duas rotas. Em **A** (Esquema 6), o intermediário abstrai um próton de uma molécula de tiol para produzir o ânion tiolato que, por sua vez, adiciona-se ao carbono da ligação dupla da maleimida, fornecendo um segundo intermediário que remove um próton do tiol, formando um tioéter e novamente o ânion tiolato. A outra rota (**B**) inicia-se de forma semelhante à rota **A**, com a remoção do próton de um tiol gerando um ânion tiolato e um intermediário. O tiolato então ataca o intermediário succinimida, conduzindo a uma reação de substituição, em que o nucleófilo é o grupo de saída. Ao fim tem-se a formação do tioéter e a restauração do nucleófilo, que pode reiniciar o ciclo catalítico.



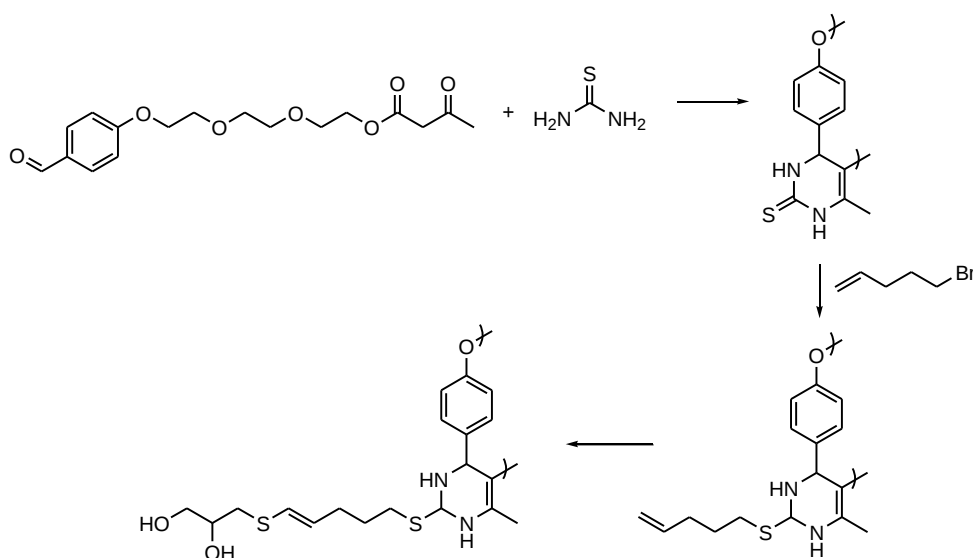
Esquema 6 – Mecanismo via catálise nucleofílica para a reação tiol-maleimida.

Fonte: (FRAYNE, 2018)

A reação tiol-maleimida tem sua eficiência baseada na estrutura da maleimida, alceno pobre em elétrons devido ao efeito retirador das carbonilas, aliado à tensão anelar no anel de 5 membros insaturado. Porém, outros fatores tais como o caráter ácido dos tióis, a nucleofilicidade dos ânions tiolatos, solventes e ainda o tipo de catalisador, exercem influência na eficiência e velocidade da reação, como já mencionado anteriormente (NGUYEN; GOKMEN; DU PREZ, 2013; ABEL; MCCORMICK, 2016).

1.5 Heterociclos em reações tiol-eno

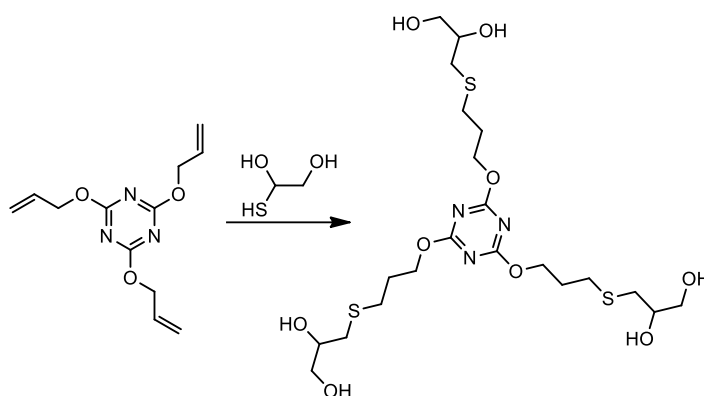
Não há muitos relatos envolvendo reações do tipo tiol-eno em química de heterociclos. Porém, há trabalhos que agregam e enriquecem essa estratégia de síntese envolvendo os compostos heterocíclicos. Entre alguns exemplos está o trabalho de Zhao e colaboradores (2015), que sintetizou novos polímeros funcionalizados através de três metodologias, em que uma delas usou a estratégia tiol-eno (Esquema 7). O precursor do polímero é uma 2-tiopirimidina obtida pela reação multicomponente entre a tiouréia e um monômero bifuncional com um grupo aldeído em uma extremidade e um grupo beta-cetoéster na outra extremidade. Embora as reações de funcionalização do heterociclo tenham ocorrido inicialmente no enxofre, a reação tiol-eno ocorreu entre o polímero alquilado e o 3-tiol-propano-1,2-diol.



Esquema 7 – Polímero funcionalizado via reação tiol-eno.

Fonte: (ZHAO, et al., 2015)

Killops, Campos e Hawker (2008) descrevem a síntese de dendrímeros usando a estratégia sintética tiol-eno para construir o *backbone* molecular e também funcionalizar extremidades de cadeias. O *backbone* foi sintetizado a partir de 2,4,6-trialilóxi-1,3,5-triazinas e o 3-tiol-propano-1,2-diol, por via radicalar. A cadeia foi aumentada ao reagir este produto com anidrido 4-pentenóico e 4-dimetilaminopiridina em piridina, seguida da funcionalização do dendrímero com três diferentes tióis via radicalar. A primeira etapa dessa reação é exemplificada no Esquema 8.



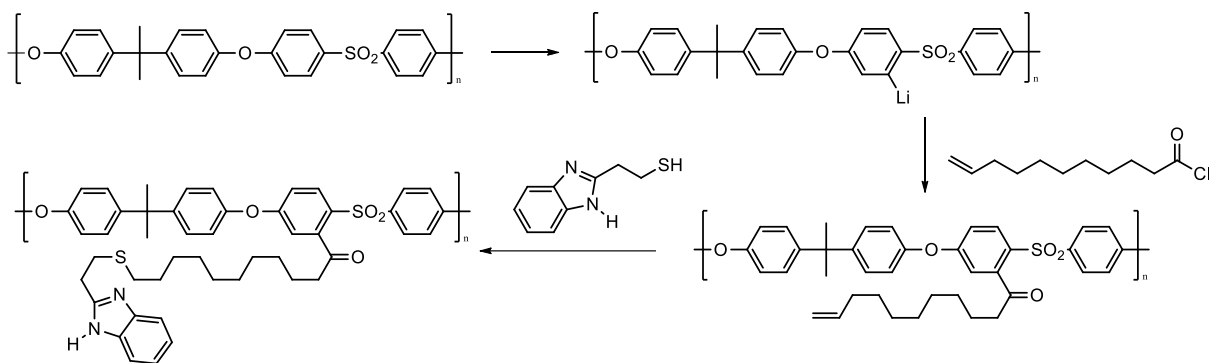
Esquema 8 – Reação tiol-eno na formação de dendrímeros.

Fonte: (KILLOPS; CAMPOS; HAWKER, 2008)

1.6 Aplicações da reação tiol-eno

As reações tiol-eno ganharam espaço e destaque em diversas áreas do conhecimento, tendo uma grande aplicação na área da Farmacologia e Ciência dos Materiais, devido a alguns aspectos como estereoespecificidade, condições reacionais brandas e produtos estáveis sob condições fisiológicas (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001a).

Persson, Josefsson e Jannasch (2006) desenvolveram uma metodologia para modificar polissulfonas (PSU) em que a etapa final é o acoplamento do anel de benzimidazol ao polímero via reação tiol-eno. Este novo material funcionalizado tem melhores características mecânicas, térmicas e químicas para serem aplicadas em membranas de células de combustível (Esquema 9).



Esquema 9 – Modificação de polissulfonas via tiol-eno.

Fonte: (PERSSON; JOSEFSSON; JANNASCH, 2006)

Granskog e colaboradores (2018), inspirados nas resinas adesivas utilizadas na reparação dentária, desenvolveram um adesivo para fixação de fraturas em ossos utilizando reações tiol-eno. Este novo adesivo apresentou bons resultados nos testes pré-clínicos de biocompatibilidade e nos testes de resistência mecânica dos ossos fixados com o produto. Esse último é constituído de camadas intercaladas de adesivo (formado pela reação tiol-eno via radicalar) e camadas e fibra de poli(tereftalato de etileno) para proporcionar uma maior resistência (Figura 3). O adesivo é composto por moléculas de ácido 3-(alilóxi)-2-[(alilóxi)metil]-2-metilpropanóico (APAA) como um dos fornecedores os grupos alcenos. Derivadas do APAA, mais duas moléculas com porções ácido fosfônico e grupos alceno (APAA1 e APAA2), foram preparadas com grupos alceno terminais, constituindo a primeira camada do adesivo. A essas é então incorporada, via reação radicalar tiol-eno, a molécula do tri-3-mercaptopropionato de trimetilol-propano etoxilado (ETTMP, Thiocure®), que contém as porções tióis livres (GRANSKOG et al., 2018).

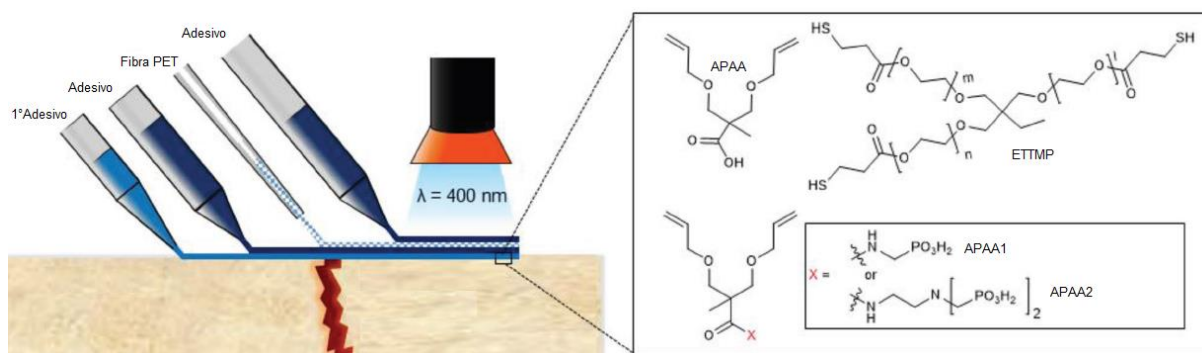


Figura 3 – Adesivo ósseo feito a partir de reação tiol-eno.

Fonte: (GRANSKOG et al., 2018)

A reação tiol-eno foi usada por Yin e colaboradores (2017) na síntese de diversos filmes poliméricos com eficácia antimicrobiana contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. A porção tiol dos filmes poliméricos é constituída de tetra-(3-tiol-propionato) de pentaeritritol, enquanto que as porções eno variaram entre 2,4,6-tri(alilóxi)-1,3,5-triazina, brometo de *N,N*-1-alil-3-octil-imidazólio e brometo de *N,N*-di(alil)-imidazólio, com a finalidade de obter polímeros com diferentes densidades de cargas e graus de hidrofobicidade. Por exemplo, o filme polimérico da Figura 4 representa um dos filmes poliméricos obtidos por Yin e colegas (2017).

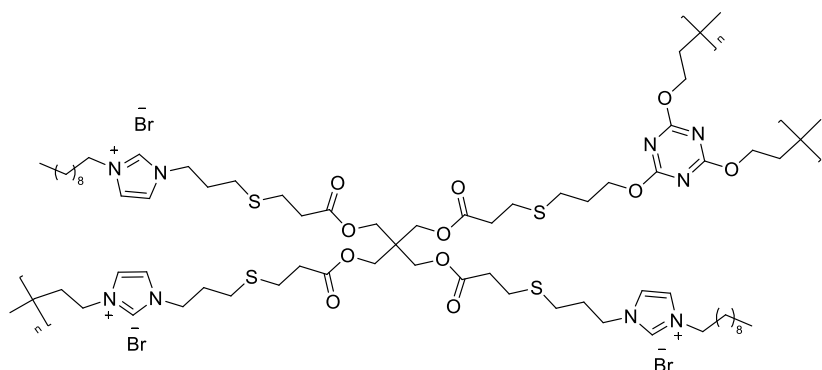


Figura 4 – Filme polimérico obtido a partir de reação tiol-eno.

Fonte: (YIN, *et al.*, 2017)

Outro bom exemplo da aplicação da reação tiol-eno são os fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) o Brentuximabe vedotina (Adcetris®) e Ado-trastuzuma beentansina (Kadcyla®), que são anticorpos conjugados a drogas via reação tiol-maleimida. O Brentuxima bevedotina (Figura 5) foi aprovado para o tratamento de linfomas, enquanto o Ado-trastuzumabe entansina (Figura 6) foi aprovado para o tratamento de câncer de mama precoce (FDA, 2018; 2019).

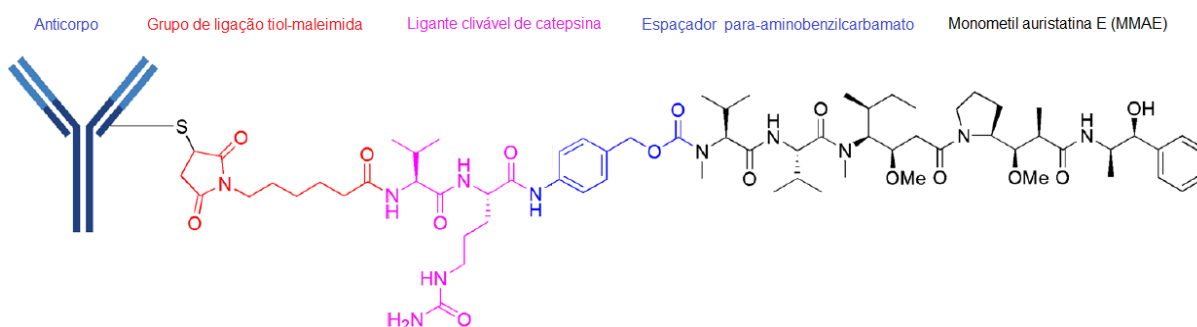


Figura 5 – Estrutura representativa do Brentuximabe vedotina.

Fonte: (JAIN *et al.*, 2015)

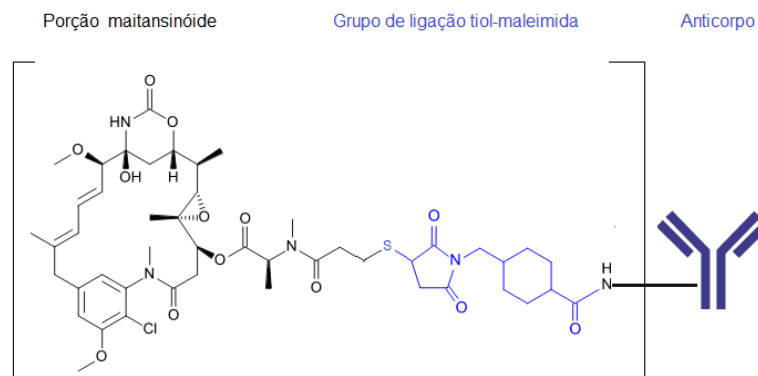


Figura 6 – Estrutura representativa do Ado-trastuzumabe entansina.

Fonte: (POON et al., 2013)

1.7 Reação de Mitsunobu

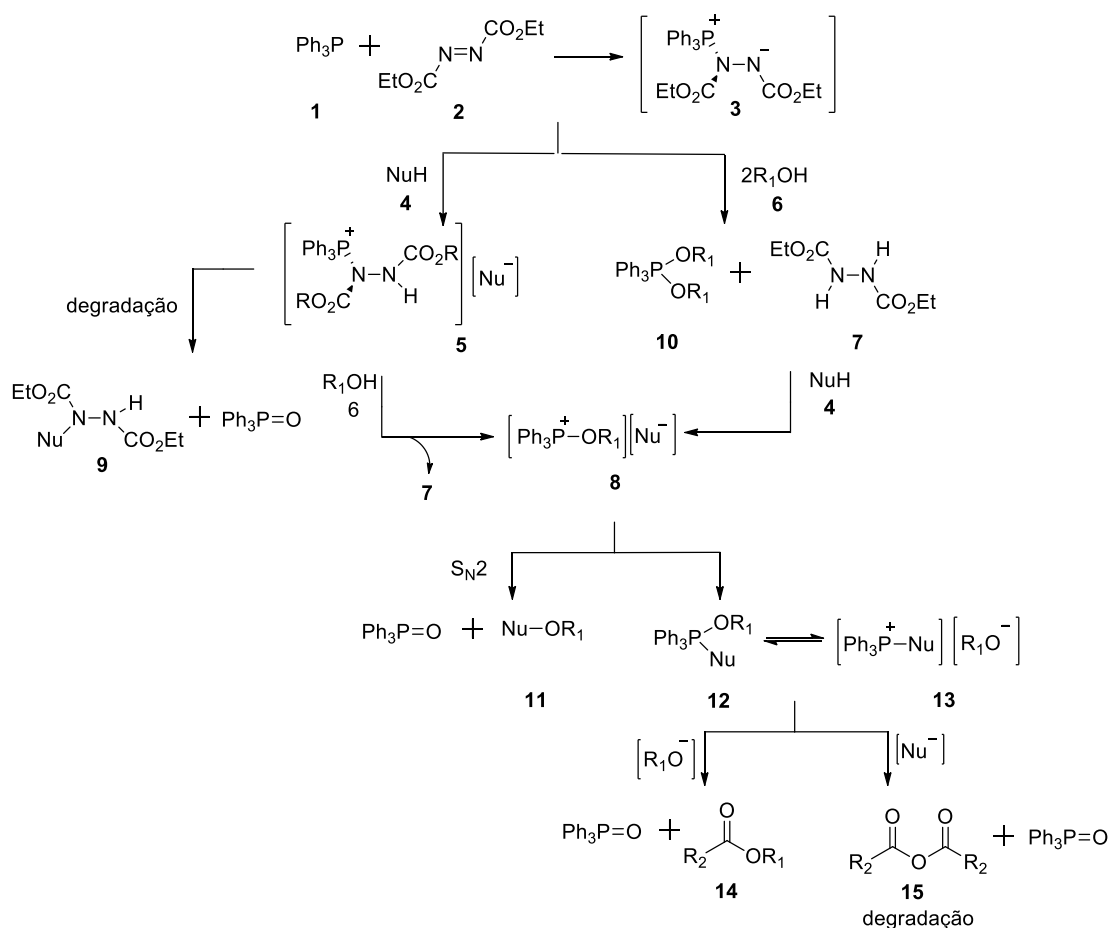
Oyo Mitsunobu reportou pela primeira vez, em 1967, a reação de acoplamento entre álcoois e nucleófilos com um próton ácido (NuH) mediadas por dialquilazodicarboxilatos e triarquil ou triarilfosfinas. Como homenagem a sua descoberta, a reação recebeu o seu nome (FLETCHER, 2015).

Nesta metodologia, utilizam-se álcoois desimpedidos estericamente a inversão de configuração no centro assimétrico de álcoois quirais em decorrência da etapa de substituição nucleofílica na reação. Os nucleófilos empregados geralmente são compostos contendo grupos O-H, N-H e S-H com $pK_a \leq 15$, o que abrange, por exemplo, ácidos carboxílicos, fenóis, tióis, e até mesmo carbânions advindos de compostos metileno ativos. No entanto, as reações tem resultados mais satisfatórios quando se utilizam nucleófilos com pK_a inferior a 12. Normalmente, as condições reacionais são brandas, e os solventes mais utilizados para este fim são oxaciclopentano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida e acetonitrila, desde que estejam com baixo teor de água, o que se denomina comumente em síntese orgânica de "solvente seco" (SWAMY et al., 2009).

O mecanismo atualmente mais aceito para a reação de Mitsunobu inicia-se com o ataque nucleofílico da fosfina ao átomo de nitrogênio do grupo dietilazodicarboxilato formando, irreversivelmente, o aduto zwitteriônico (3). O aduto formado desprotona o nucleófilo (4), dando origem ao intermediário iônico (5). O intermediário (5) então reage com o álcool (6) para produzir um derivado de hidrazina (7) como subproduto e um novo intermediário: um sal de alcóxi-fosfônio (8). Eventualmente pode ocorrer a degradação desse sal e prejudicar o rendimento da reação, gerando o subproduto 9 (SWAMY et al., 2009).

Uma outra proposta mecanística para formação do sal de alcóxi-fosfônio (**8**) parte da possibilidade do aduto zwitteriônico (**3**) desprotonar duas moléculas do álcool (**6**) e conduzir à formação de um fosforano pentacoordenado (**10**) e um derivado de hidrazina (**7**). Este novo intermediário reage com o nucleófilo (**4**) produzindo o sal de alcóxi-fosfônio (**8**).

Na etapa final, o nucleófilo desprotonado ataca o carbono ligado ao oxigênio da porção do álcool correspondente em uma reação de substituição formando o produto desejado (**11**) e óxido da trifenilfosfina como subproduto. Em casos raros, o sal de alcóxi-fosfônio (**8**) forma o produto desejado com retenção da conformação do álcool (**14**), ou ainda pode-se formar o subproduto (**15**), a partir de um equilíbrio entre um novo fosforano (**12**) e um novo sal (**13**) (SWAMY et al., 2009) (Esquema 10).



Esquema 10 – Mecanismo geral proposto para a reação de Mitsunobu.

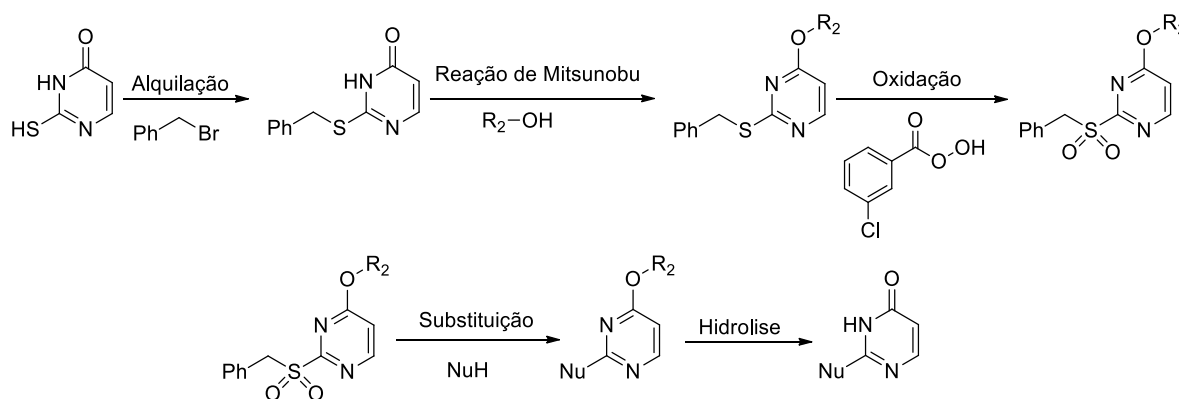
Fonte: (SWAMY et al., 2009)

Hughes (1992) e Swamy et al., (2009) descrevem nos seus trabalhos que os dois mecanismos para a formação do sal de alcóxi-fosfônio são possíveis e que há um equilíbrio

entre as concentrações do intermediário iônico e o fosforano regido pelas condições do meio. Solventes polares tendem a formar mais intermediário iônicos (5) no meio reacional do fosforano (10), o que também é observado com respeito à utilização de espécies nucleofílicas mais ácidas. Já espécies menos ácidas tendem a formar os dois intermediários, iônico (5) e fosforano (10), que coexistem em equilíbrio. Ainda, álcoois impedidos tendem a desfavorecer a formação do fosforano, formando, portanto, maiores quantidades de intermediário iônico (CAMP; JENKINS, 1989; WATANABE; GRIDNEV; IMAMOTO, 2000).

1.8 Reação de Mitsunobu aplicada à funcionalização de pirimidinonas

Como pôde ser visto, a reação de Mitsunobu é uma versátil estratégia de síntese para inserir diferentes grupos nucleofílicos em diferentes tipos de álcoois livres de impedimento estérico (SWAMY et al., 2009). Desfrutando dessa praticidade, Font, Heras e Villalgordo (2002) conseguiram realizar a substituição na porção cetona de uma 2-tiol-pirimidin-4(3H)-ona, através da reação de Mitsunobu, em condições brandas, para construir intermediários menos reativos que a cetona usual e assim promoverem uma substituição na porção sulfona (Esquema 11).



Esquema 11 – Representação da funcionalização da 2-tiol-pirimidin-4(3H)-ona.

Fonte: (FONT; HERAS; VILLALGORDO, 2002)

O trabalho de Michel e Strazewski (2007) exemplifica a aplicação das reações de Mitsunobu, em que eles sintetizaram a (-)-neplanocina A (Figura 7), um nucleosídeo carbocíclico, de ocorrência natural em fungos da espécie *Ampullariella regularis*. Este nucleosídeo é um potente agente antiviral e antitumoral, que foi sintetizado com alto grau de pureza enantiomérica e a etapa chave da síntese consistia de uma reação de Mitsunobu.

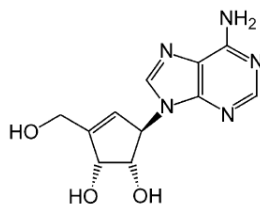


Figura 7 – (-)-Neoplanocina A

Fonte: (MICHEL; STRAZEWSKI, 2007)

1.9 Importância da síntese de inibidores para a aldose redutase (AR)

A aldose redutase (E.C. 1.1.1.21) é uma enzima dependente do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) e que pertence à superfamília de aldo-ceto redutases (AKR) (RAMANA, 2011).

A principal função da aldose redutase (AR) consiste na redução de aldeídos tóxicos gerados por espécies reativas de oxigênio para álcoois não-reativos. A aldose redutase é uma enzima ubíqua, estando presente em vários organismos e tecidos. Ela desempenha papel importante em situações de hiperglicemia quando, juntamente com a sorbitol desidrogenase, promove a degradação da glicose em sorbitol (poliol) e frutose, respectivamente, acarretando estresse oxidativo celular (GREWAL et al., 2016).

A via dos polióis é um dos mecanismos conhecidos pelo qual se originam complicações da diabetes. Em condições normais, a maior parte da glicose é fosforilada pela hexoquinase. Entretanto, em pacientes com hiperglicemia, há acúmulo de sorbitol nos tecidos, conduzindo ao estresse osmótico da célula, já que o sorbitol é impermeável às membranas biológicas, promovendo desequilíbrio iônico e diminuindo a solubilidade de algumas proteínas no meio celular, gerando a complicações diabéticas secundárias, como cataratogênese, retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas (RAMANA, 2011).

Como efeito secundário, a alta demanda de NADPH, causado pela hiperglicemia, provoca estresse oxidativo celular, visto que a baixa oferta de NADPH no meio celular leva à redução na produção da glutatona, um importante antioxidante, e na produção de óxido nítrico, mediador de vasodilatação e neurotransmissor inibitório (SCHMID, 2007; GREWAL et al., 2016).

Com o intuito de amenizar os problemas causados pela hiperglicemia, diferentes tipos de inibidores da aldose redutase foram desenvolvidos. A figura 8 mostra alguns desses inibidores com seus valores de CI_{50} (concentração inibitória média). Pode ser observado que o zenarestat, um dos inibidores mais potentes, consiste em um heterocíclico que compreende

um anel de pirimidinona. Outro inibidor, o ácido 2-{3-[(4-bromo-2-flúor-benzil)-5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidrotieno-[2,3-*d*]pirimidin-1-il)-acético é uma tienopirimidinona bastante eficaz na inibição da AR.

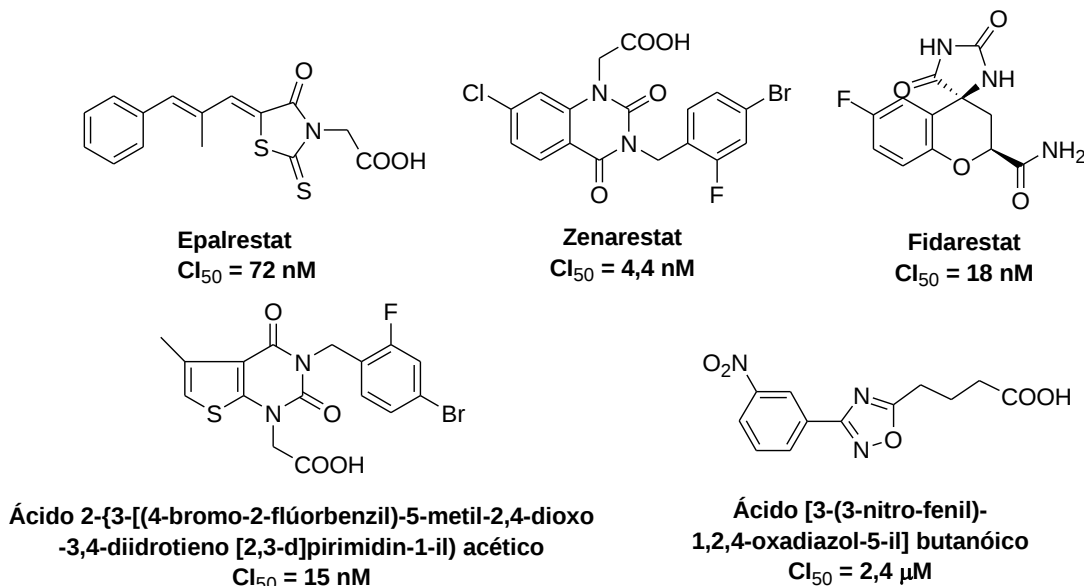


Figura 8 – Exemplos de inibidores da aldose redutase.

Fonte: (GREWAL et al., 2016)

Bons inibidores para aldose redutase já foram desenvolvidos alguns já foram utilizados em vários países, como é o caso do alrestatin, do sorbinil e do tolrestat. Porém, estes mesmos inibidores foram rejeitados pela terapêutica atual devido a efeitos colaterais como hepatotoxicidade, ocorrência de linfadenopatias e pancitopenia (SCHMID, 2007). Outro exemplo é o fidarestat, que não pareceu ser clinicamente muito eficaz num primeiro momento, mas foi considerado seguro após ensaios clínicos (ZHU, 2013). Esses fatos revelam a importância da síntese de novos inibidores e de ensaios que constatem segurança na utilização a curto e logo prazo.

Diante do que foi exposto até o momento, a principal finalidade deste trabalho é sintetizar e funcionalizar 2-tiopirimidinonas através das reações "click" tiol-maleimida e de Mitsunobu e testar alguns dos derivados obtidos frente à inibição da aldose redutase, o que poderá gerar candidatos a fármacos para o tratamento de complicações da diabetes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver novos derivados de 2-tiopirimidin-4-onas a partir de funcionalização com reações “click” do tipo tiol-maleimida e de Mitsunobu, além de investigar a possibilidade de inibição da enzima aldose redutase por alguns dos produtos sintetizados.

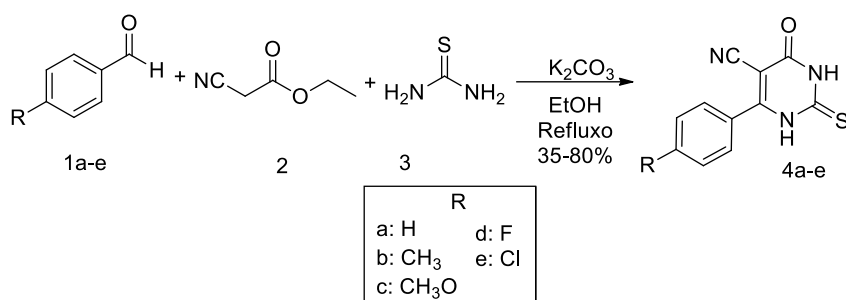
2.2 Objetivos Específicos

- Funcionalizar tiopirimidinonas por meio da reação tiol-maleimida entre cinco diferentes 6-aryl-4-oxo-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilas e sete diferentes maleimidas;
- Funcionalizar tiopirimidinonas por meio da reação de Mitsunobu entre 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aryl-1,6-dihidropirimidinona-5-carbonitrilas e 3 amidas (acetamida, benzamida e furamida);
- Realizar ensaios preliminares de inibição da enzima aldose redutase, a partir do método colorimétrico *in vitro* com cinco substâncias sintetizadas e inéditas, com a finalidade de prospectar novos candidatos a inibidores desta enzima.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese das 6-aryl-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carbonitrilas (4a-e)

A estratégia de síntese escolhida para preparar as 2-tiopirimidin-4-onas foi uma rota multicomponente, na qual três ou mais reagentes são agrupados para formar um único produto (ROGERIO et al., 2016) (Esquema 12).



Esquema 12 – Síntese das 2-tiopirimidin-4-onas **4a-e**.

A Tabela 1 mostra os rendimentos das 2-tiopirimidin-4-onas, que oscilaram entre 35 a 80%, com os seus respectivos pontos de fusão. Esses derivados de pirimidinona foram obtidos a partir de aldeídos aromáticos (**1a-e**), cianoacetato de etila (**2**) e tiouréia (**3**), na presença de carbonato de potássio como base e em refluxo (KAMBE; SAITO; KISHI, 1979).

Tabela 1 – Dados experimentais das substâncias **4a-e**.

Substância	Rendimento (%)	Rendimento (%) Lit.	P.F (°C)	P.F (°C) Lit.	Solvente de Recristalização
4a	51	45 ^a	293-298	296-298 ^a	DMF:Metanol:Gelo
4b	80	40 ^b	290-296	290-291 ^b	DMF:Metanol:Gelo
4c	61	78 ^c	251-256	252-254 ^c	DMF:Metanol:Gelo
4d	35	87 ^c	266-270	270-272 ^c	DMF:Metanol:Gelo
4e	53	74 ^d	246-250	260-261 ^d	DMF:Metanol:Gelo

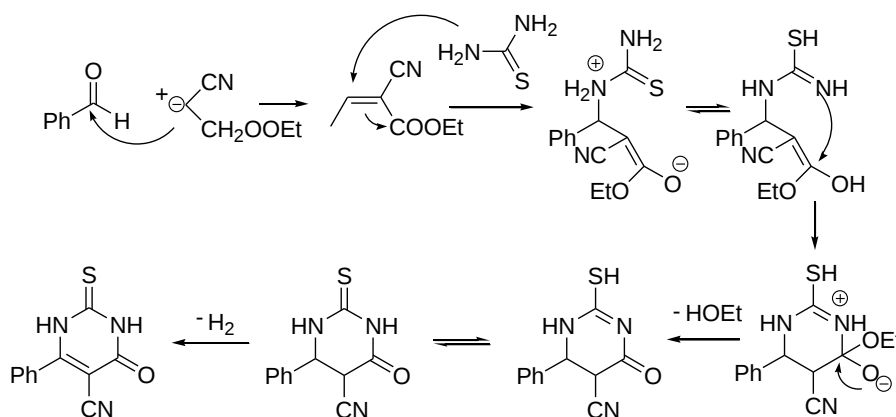
Fonte: ^a: Ramiz et al., (2011).

^b: Kambe, Saito e Kishi (1979).

^c: Chitre e Bothara (2011).

^d: Ramesh et al., (2008).

De Andrade e colaboradores (2017) e da Silva (2014) apresentaram o mecanismo de formação do anel pirimidinônico em condições análogas às nossas e sob a ótica multicomponente. A primeira etapa é uma reação de Knoevenagel que prossegue entre um composto metileno ativo, neste caso o cianoacetato de etila, e um aldeído aromático, sendo esta etapa mediada pela base fraca. O intermediário formado (um composto carbonilado α,β -insaturado), é hábil para ser atacado pelo par de elétrons livres do nitrogênio da molécula que contém a porção urônio, a tiouréia. Posteriormente ocorre uma sequência de etapas de adição e ciclização que direcionam à formação do anel. Mendonça Junior e colaboradores (2005) relatam que a oxidação do anel é promovida pelo oxigênio atmosférico. O esquema a seguir ilustra esse mecanismo utilizando como exemplo a formação da 6-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carbonitrila (Esquema 13).



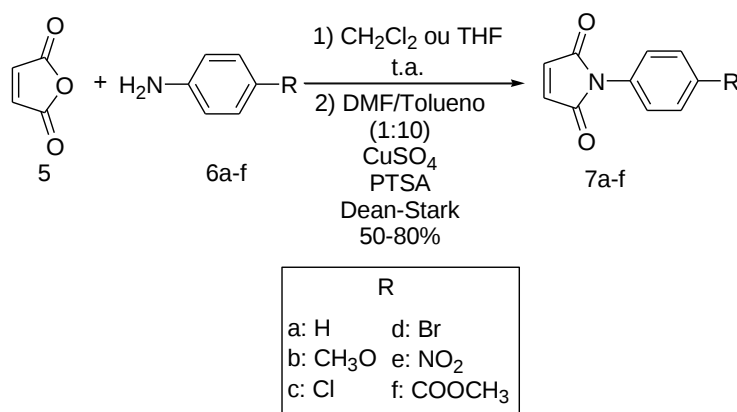
Esquema 13 – Formação da 2-tiopirimidin-4-ona.

3.2 Síntese das *N*-aril-maleimidas

Para funcionalização das tiopirimidinonas via reação do tipo click tiol-eno, foi preciso sintetizar diversas maleimidas. As *N*-aril-maleimidas foram preparadas por meio de síntese em duas etapas entre o anidrido maléico e 6 aminas aromáticas (TAO et al., 2015), conforme o esquema abaixo (Esquema 14).

A primeira etapa utilizou como solvente o diclorometano, com exceção da síntese da *N*-4-nitro-fenil-maleimida, em que a amina de partida se mostrou insolúvel em diclorometano, sendo necessário mudar o solvente para tetraidrofurano. A segunda etapa reacional decorreu sob refluxo e em armadilha de Dean-Stark em *N,N*-dimetilformamida/tolueno (1:10) e empregou dois catalisadores, o ácido 4-toluenossulfônico e o sulfato de cobre, que minimizaram a formação de subprodutos, como a polimerização das maleimidas (TAO et al.,

2015). A armadilha de Dean-Stark foi utilizada nessa etapa reacional para aumentar a velocidade de formação do produto, uma vez que a água produzida é “capturada” na armadilha, sendo removida do meio reacional e deslocando o equilíbrio no sentido da formação do produto cicлизado, a maleimida.



Esquema 14 – Síntese das maleimidas **7a-f**.

Os rendimentos das maleimidas sintetizadas variaram entre 40 a 67%. Estes dados e os valores de ponto de fusão para cada um dos derivados estão compilados na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados experimentais das substâncias **7a-f**.

Substância	Rendimento (%)	Rendimento (%) Lit.	P.F (°C)	P.F (°C) Lit.	Solvente de Recristalização
7a	43	85	83-85	89-90 ^a	Etanol:Gelo
7b	46	84	145-147	136-138 ^b	CH ₂ Cl ₂ :Hexano
7c	56	87	119-120	128-130 ^b	CH ₂ Cl ₂ :Hexano
7d	59	94	114-115	114-115 ^b	CH ₂ Cl ₂ :Hexano
7e	40	74	158-160	162-164 ^c	CH ₂ Cl ₂ :Hexano
7f	67	93	153-156	161-163 ^d	Metanol:Éter

Fonte: ^a: Trujillo-Ferrara et al., (2014).

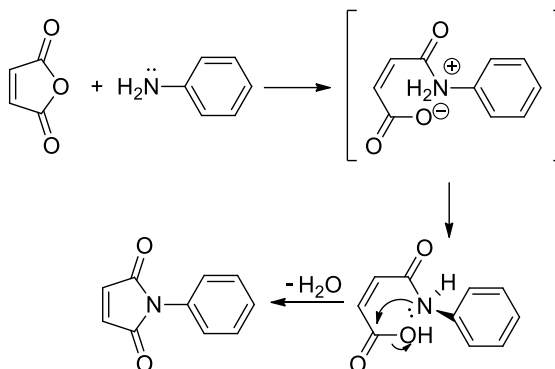
^b: Matuszak et al., (2009).

^c: Fruk e Graham (2003).

^d: Kolyamshin e Danilov e Kol'tsov(2007).

O mecanismo que explica a formação das *N*-aril-maleimidas pode ser dividido em duas etapas, como Tao e colaboradores (2015) mencionaram no seu trabalho. A primeira inclui o ataque do par de elétrons da amina aromática (**6a-f**) ao carbono deficiente em elétrons de um

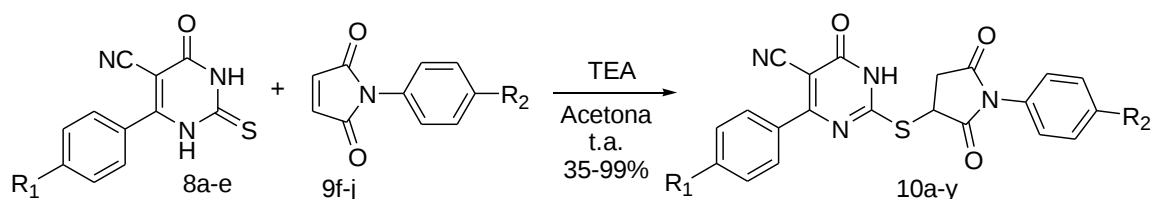
dos grupos carbonílicos do anidrido maléico (7), o que provoca a abertura no anel e a formação de um derivado do ácido maléico, o ácido maleânico. A segunda etapa consiste da ciclização intramolecular do ácido maleânico através do ataque nucleofílico da amida à carbonila com a consequente eliminação de uma molécula de água. O esquema 15 demonstra os fatos apresentados utilizando o mecanismo de síntese da *N*-fenil-maleimida como exemplo.



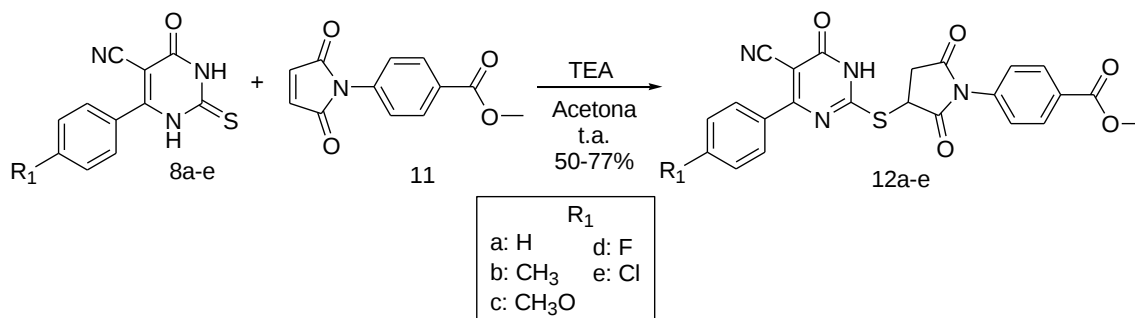
Esquema 15 – Formação das maleimidas.

3.3 Síntese das 2-[(aril-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidina-5-carbonitrilas via reação do tipo tiol-eno

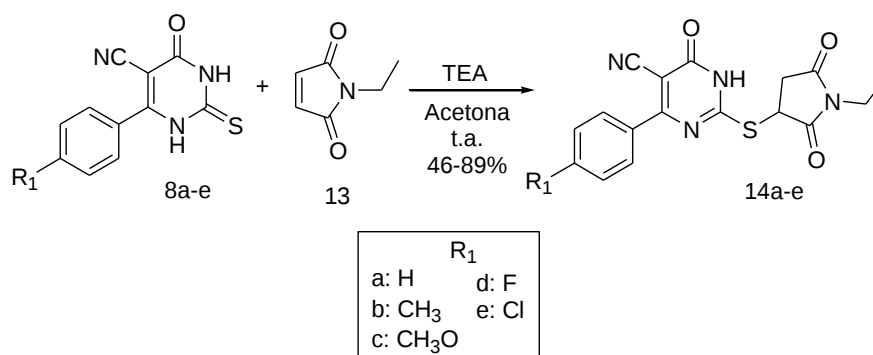
As 2-[(aril-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidina-5-carbonitrilas foram preparadas por meio de síntese semi-convergente entre as cinco 2-tiopirimidin-4-onas e as sete maleimidas, combinadas entre si para formar 35 produtos. Os esquemas a seguir mostram as equações químicas para a obtenção dos trinta e cinco produtos. O esquema 16 mostra a reação tiol-eno entre as pirimidinonas **4a-e** e as maleimidas **7a-e**, derivadas de anilinas comerciais (**6a-e**). Já o esquema 17 retrata a reação entre a maleimida sintetizada através da esterificação do ácido 4-aminobenzóico (**7f**) e as tiopirimidinonas **4a-e**. Por fim, o esquema 18 mostra a reação envolvendo os tions **4a-e** e a *N*-etil-maleimida (**11**). Nas tabelas 3 e 4 estão compilados os valores de rendimento e os pontos de função dos trinta e cinco produtos obtidos nesta parte do trabalho.



Esquema 16 – Síntese das 2-[(dioxopirrolidin-3-il)tio]-2-tiopirimidin-4-onas **10a-y**.



Esquema 17 – Síntese das 2-[(dioxopirrolidin-3-il)tio]-2-tiopirimidin-4-onas com um grupo éster **12a-e**.



Esquema 18 – Síntese das 2-[(dioxopirrolidin-3-il)tio]-2-tiopirimidin-4-onas **14a-e**.

Tabela 3 – Dados experimentais das substâncias **10a-y**.

Substância	R ₁	R ₂	Rendimento (%)	P.F. (°C)
10a	H	H	76	234-238*
10b	H	CH ₃	70	224-230*
10c	H	CH ₃ O	94	219-222*
10d	H	F	48	225-229
10e	H	Cl	66	233-239*
10f	CH ₃ O	H	81	210-216*
10g	CH ₃ O	CH ₃	60	230-234*
10h	CH ₃ O	CH ₃ O	95	230-237*
10i	CH ₃ O	F	69	195-200
10j	CH ₃ O	Cl	56	225-231*
10k	Cl	H	73	230-235*
10l	Cl	CH ₃	66	230-235*

Substância	R ₁	R ₂	Rendimento (%)	P.F. (°C)
10m	Cl	CH ₃ O	99	217-224
10n	Cl	F	90	155-161
10o	Cl	Cl	60	222-228
10p	Br	H	74	228-235*
10q	Br	CH ₃	70	215-218*
10r	Br	CH ₃ O	98	217-219*
10s	Br	F	32	218-224*
10t	Br	Cl	57	220-223
10u	NO ₂	H	68	218-225*
10v	NO ₂	CH ₃	44	203-205
10w	NO ₂	CH ₃ O	79	189-193*
10x	NO ₂	F	71	152-155
10y	NO ₂	Cl	35	219-222

*Decomposição

Fonte: Autor próprio (2020)

Tabela 4 – Dados experimentais das substâncias **12a-e** e **14a-e**.

Substância	R ₁	Rendimento (%)	P.F. (°C)
12a	H	66	208-213
12b	CH ₃	50	159-162
12c	CH ₃ O	50	205-210
12d	F	77	173-180
12e	Cl	52	212-218
14a	H	89	213-219
14b	CH ₃	63	228-232
14c	CH ₃ O	46	215-219
14d	F	84	185-192
14e	Cl	52	188-195

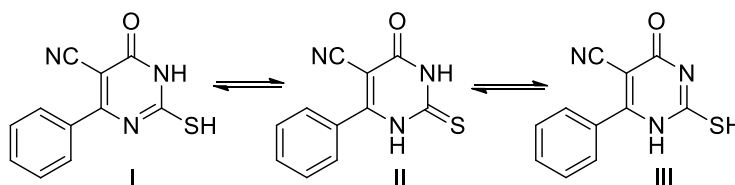
Fonte: Autor próprio (2020)

A reação entre a 2-tiopirimidin-4-ona e uma maleimida pertencem ao grupo das reações tiol-eno, relatadas como reações do tipo "click" por Kolb, Finn e Sharpless (2001). À primeira vista, as 2-tiopirimidin-4-onas não apresentam características que as definam como bons

reagentes para as reações tiol-eno, uma vez que se apresentam como tionas e não como tióis. Porém, fatores como o equilíbrio tautomérico tiol-tiona em diferentes solventes e a localização da densidade de carga nas 2-tiopirimidin-4-onas revelam a reatividade deste substrato para essa reação. As maleimidas também têm um importante papel para o sucesso da reação pois, de uma forma geral, são excelentes reagentes para reação tiol-eno por apresentarem uma dupla ligação carbono-carbono deficiente em elétrons (NAIR et al., 2014).

Allegretti e colaboradores (2004) apresentaram, através de dados de cálculos teóricos e experimentos, que a existência do equilíbrio tautomérico tiol-tiona para tiocetonas ocorre de forma semelhante ao equilíbrio ceto-enol para cetonas com estrutura semelhante. No entanto, os dados revelam que a taxa de conversão no equilíbrio tautomérico entre tiocetonas e tióis é maior que entre cetonas e álcoois, favorecendo a forma reduzida em tiocompostos.

Esse equilíbrio também é existente nas 2-tiopirimidin-4-onas, sendo comprovado tanto por cálculos teóricos, quanto por análises espectroscópicas de UV-Vis, IR e RMN de ^1H . A forma tiona é a majoritária no estado sólido e em solventes que possuem alta constante dielétrica; já a forma tiol é favorecida em solventes com baixa constante dielétrica (STOYANOV et al., 1990; MARTOS-CALVENTE et al., 2003; ALLEGRETTI et al., 2004; FU; LI; DU, 2006). As três possíveis formas tautoméricas para a substância **4a** estão representadas no esquema 19.



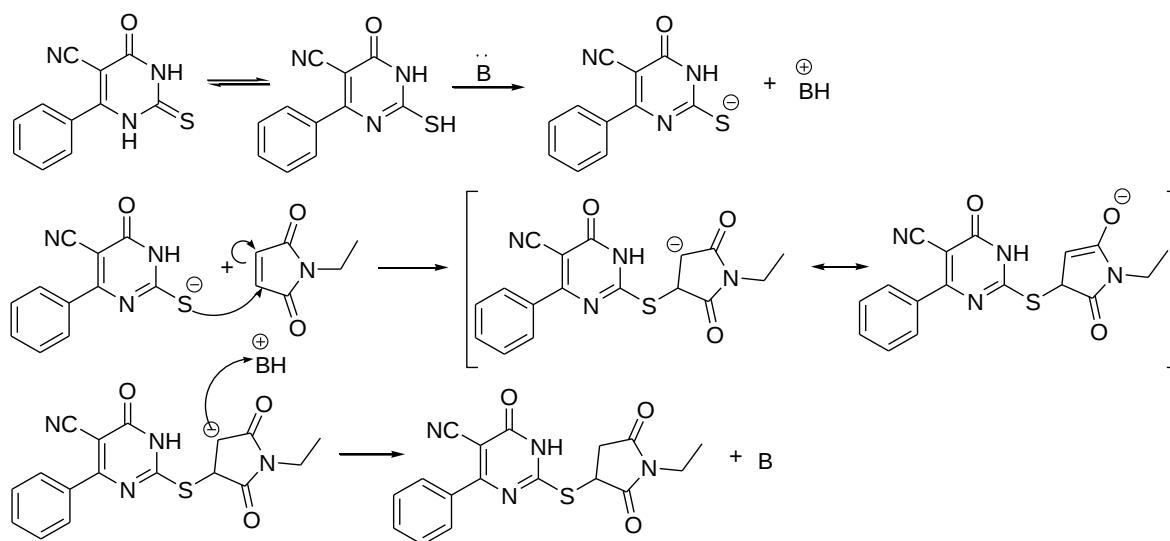
Esquema 19 – Equilíbrio tautomérico na 2-tiopirimidin-4-ona **4a**.

El-Fatah e colaboradores (2017) apresentaram dados que corroboram com os fatos já apresentados, demonstrando que o equilíbrio tautomérico tem dependência e acordo com a natureza do solvente: solventes polares favorecem a forma tiona, enquanto solvente apolares favorecem a forma tiol. Seus cálculos teóricos, em fase gasosa, revelam que a diferença de energia livre de Gibbs na conversão tautomérica da 6-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carbonitrila em suas formas tióis possíveis é bastante distinta. A forma mais favorável é tiol (I), com variação da energia de Gibbs em 9,47 kcal/mol, em relação a forma tiona (II), enquanto a forma tiol (III) apresenta uma variação de energia em relação a forma tiona (II) igual a 17,86 kcal/mol.

Outro argumento relevante apresentado por El-Fatah e colaboradores (2017) consiste que no fato de que o átomo de enxofre está mais susceptível ao ataque nucleofílico que os dois nitrogênios presentes no anel pirimidínico. Sendo assim, a desprotonação da 2-tiopirimidin-4-ona promovida por uma base terá densidade de carga mais fortemente localizada sobre o átomo do enxofre do que sobre os átomos de nitrogênio.

Em contraste à formação e à estabilidade do tautômero tiol da 2-tiopirimidin-4-ona em solventes com baixa constante dielétrica, experimentos confirmados por dados teóricos indicam que reações tiol-eno promovidas por base tem maiores rendimentos e tempos menores de reação em solventes com alta constante dielétrica, visto que estes solventes contribuem na estabilização das espécies iônicas reativas formadas *in situ* (NAIR et al., 2014; ABEL; MCCORMICK, 2016; FRAYNE, 2018).

O Esquema 20 exibe uma proposta de mecanismo de reação entre a 6-fenil-2-tiopirimidin-4-ona e a *N*-etil-maleimida, e este mecanismo pode ser generalizado para as outras reações tiol-eno realizadas neste trabalho.



Esquema 20 – Formação da 2-[(dioxopirrolidin-3-il)tio]-2-tiopirimidin-4-ona.

A base utilizada nas reações tiol-eno tem bastante influência no êxito da reação. Abel e McCormick (2016), assim como Northrop, Frayne e Choudhary (2015) sugerem que bases fortes propendem a desprotonar diretamente os tióis e formar íons tiolatos reativos com maior facilidade do que bases fracas, que podem formar adutos a partir de uma interação entre a base e o tiol. Além disso, a escolha da base empregada numa reação tiol-eno deve levar em conta fatores como a polaridade do solvente utilizado (NORTHROP; FRAYNE; CHOUDHARY, 2015; ABEL; MCCORMICK, 2016), o caráter ácido dos tióis (NAIR et al.,

2014; NORTHROP; FRAYNE; CHOUDHARY, 2015) e a sua nucleofilicidade (NAIR et al., 2014; NORTHROP; FRAYNE; CHOUDHARY, 2015; ABEL; MCCORMICK, 2016).

Tendo em vista todos fatores que interferem no resultado da reação tiol-eno, a escolha das condições reacionais empregadas nas sínteses deste tópico está respaldada em 13 experimentos diferentes envolvendo a 6-fenil-2-tiopirimidin-4-ona e a *N*-4-bromo-fenil-maleimida. A pobre solubilidade da 2-tiopirimidin-4-ona na maioria dos solventes orgânicos induziu ao uso de acetona, etanol, *N,N*-dimetilformamida ou 1,4-dioxano como solventes para a reação. As bases testadas foram: trietilamina ($pK_a = 10,75$); acetato de sódio ($pK_a = 4,75$); carbonato de potássio ($pK_a = 10,33$); 4-metil-morfolina ($pK_a = 7,38$) e *N,N*-diisopropil-etil-amina (DIPEA ou base de Hünig, $pK_a = 10,75$) (HAYNES, 2016). As condições reacionais testadas foram: agitação em temperatura ambiente, agitação a quente e ainda sob o efeito de sonicação.

Não foi necessário efetuar a combinação de todas as condições abordadas acima, bem como uma análise quantitativa de todos os testes, uma vez que as análises por CCD proporcionaram conclusões óbvias com relação às condições reacionais. Nas primeiras reações foi possível observar que a acetona proporcionou uma melhor solubilização do substrato tiona e promoveu uma reação com menos subprodutos e em menor tempo reacional do que os demais solventes, mesmo sendo um solvente com polaridade intermediária e com uma constante dielétrica média (HAYNES, 2016). Nesses mesmos testes preliminares, foi observado que as reações sob refluxo ou ultrassom favoreceram o surgimento de grande quantidade de subprodutos, em relação à agitação em temperatura ambiente.

As bases inorgânicas foram descartadas, visto que independente do solvente utilizado, com menos de uma hora de reação houve a formação de diversos subprodutos, através de acompanhamento por CCD. O mesmo foi observado com o uso das bases orgânicas, à exceção da trietilamina, que conduziu a reação sem a formação de muitos subprodutos detectáveis por CCD. Todas as bases orgânicas foram testadas utilizando acetona como solvente da reação.

Sendo assim, as reações foram realizadas usando acetona como solvente e trietilamina como base, todas sendo finalizadas após 48 horas de reação quando, por CCD, verificou-se o consumo da tiona de partida.

3.4 Caracterização dos 2-[(aril-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidina-5-carbonitrilas

Para as 35 succinimidas sintetizadas foram realizadas análises de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C . Os resultados discutidos aqui se aplicam para os compostos **10a**, **12a** e **14b**. Os demais compostos apresentaram padrões espectroscópicos semelhantes e não serão discutidos aqui em detalhes. Os espectros para estes compostos podem ser visualizados nos apêndices deste trabalho.

No espectro de RMN de ^1H obtido para a substância **10a**, verifica-se a presença de dois duplos dupletos muito próximos, o primeiro em 3,15 ppm, com constantes de acoplamento $^2J = 17,8\text{Hz}$ e $^3J = 6,0\text{ Hz}$; e o segundo em 3,35 ppm, com constantes de acoplamento $^2J = 17,8\text{ Hz}$ e $^3J = 9,6\text{ Hz}$, relativos aos dois hidrogênios na posição SCHCH_2 do anel pirrolidínico que estão próximos ao centro quiral. Percebe-se que há uma constante geminal (17,8 ppm), o que mostra que os dois prótons no grupo metileno são magneticamente diferentes, acoplando entre si com um 2J . O seguinte duplo duplete em 4,43 ppm, com constantes de acoplamento $J = 9,6\text{ Hz}$ e $J = 6,0\text{ Hz}$, corresponde ao hidrogênio ligado ao estereocentro, que fica próximo ao átomo de enxofre. Os seguintes três multipletos nos intervalos 7,15-7,16 ppm, 7,35-7,45 ppm e 7,65-7,67 ppm representam os 10 hidrogênios aromáticos dos anéis fenila (Figura 9). O sinal do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio não apareceu nos espectros de RMN de ^1H , pois o seu pico deve ter sido suprimido pela presença de água no solvente deuterado. Normalmente seu sinal ocorre entre 10 e 13 ppm (DE ANDRADE et al., 2017).

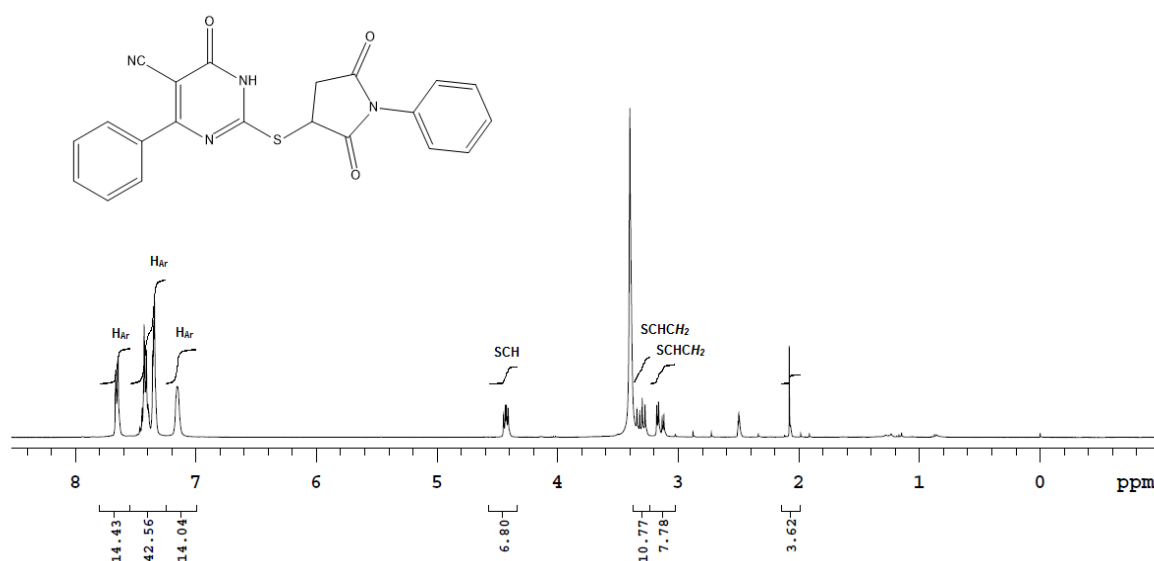


Figura 9 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de **10a**.

No espectro de RMN de ^{13}C de **10a**, figura 10, cada sinal não corresponde, necessariamente, a um carbono presente na estrutura do composto, visto que alguns carbonos aromáticos apresentam ambiente químico muito semelhante e, conseqüentemente, alguns sinais podem se referir a mais de um carbono. Os sinais em 36,8 ppm e 40,9 ppm correspondem aos dois carbonos do anel pirrolidínico, em que o primeiro carbono está ligado a dois hidrogênios, enquanto o segundo é o carbono quiral da molécula ligado ao átomo do enxofre. Os picos em 89,9 ppm e 119,6 ppm estão relacionados aos carbonos C_5 do anel pirimidínico e o carbono do grupo nitrila, respectivamente, enquanto que os sete sinais na região entre 127,6 ppm e 137,5 ppm correspondem aos doze átomos de carbonos aromáticos da molécula. Por fim, os três carbonos com deslocamento químico em 167,8 ppm, 169,9 ppm e 170,5 ppm estão relacionados aos carbonos do anel pirimidínico C_2 , C_6 e C_4 , respectivamente, enquanto os dois sinais 174,6 ppm e 175,4 ppm correspondem aos dois carbonos da carbonila do anel da succinimida.

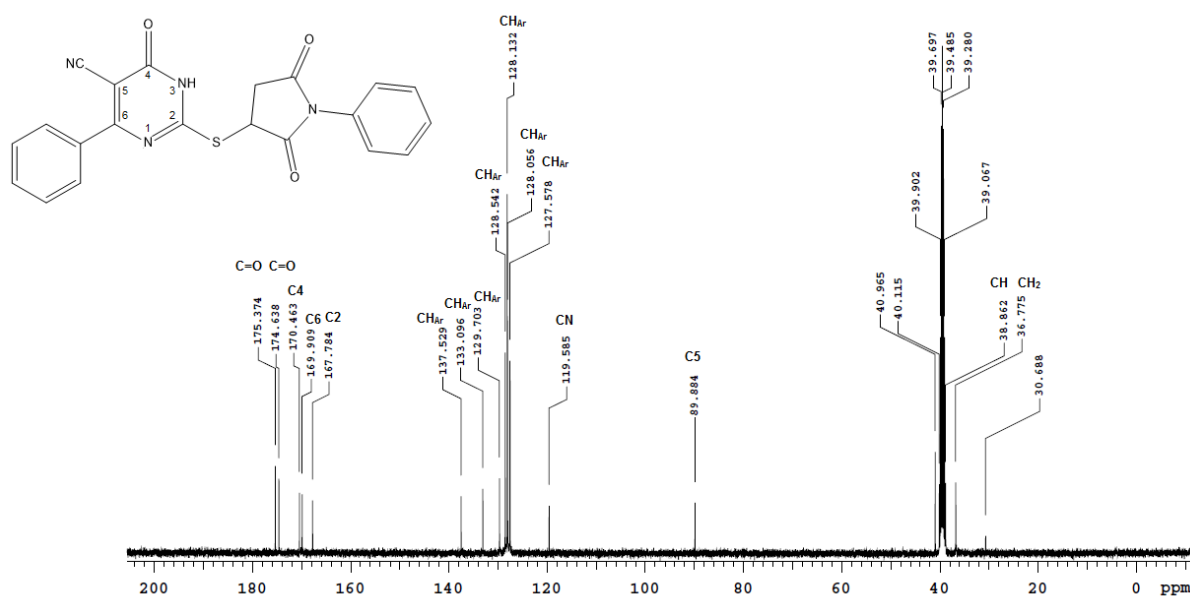


Figura 10 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de **10a**.

A figura 11 apresenta o espectro de RMN de ^1H para a substância **12a**, em que o padrão de picos para esse composto é bastante semelhante a **10a**. Os dois duplos dupletos com deslocamento químico em 3,17 ppm e 3,34 ppm correspondem aos dois hidrogênios na posição SCHCH_2 do anel pirrolidínico. O duplo duplete em 3,17 ppm apresenta constante de acoplamento $^2J = 17,8$ Hz, correlacionado ao acoplamento geminal, e uma segunda constante de acoplamento $^3J = 6,0$ Hz, relacionado ao acoplamento com o hidrogênio do carbono quiral.

Já o duplo duplete em 3,34 ppm apresenta a constante de acoplamento geminal $^2J = 17,8$ Hz e uma segunda constante de acoplamento $^3J = 9,6$ Hz com o hidrogênio do carbono vizinho, o estereocentro. O singlete em 3,87 ppm com integração para três átomos de hidrogênio corresponde ao grupo metila no éster aromático.

O duplo duplete em 4,45 ppm com constantes de acoplamento $J = 9,6$ Hz e $J = 6,0$ Hz, está associado ao hidrogênio do centro quiral do composto. Por fim, os últimos 4 picos, a serem descritos, representam os nove hidrogênios aromáticos. O padrão de deslocamento químico é típico de anéis aromáticos *para*-dissubstituídos (sistema AA'BB') e um anel monossubstituído (vizinho ao heterociclo pirimidinônico). Sendo assim, os dupletos em 7,29 ppm, 7,64 ppm e 7,93 ppm apresentam constante de acoplamento $J = 8,0$ Hz e cada um representa dois hidrogênios. O multiplete no intervalo 7,37-7,43 representa três hidrogênios.

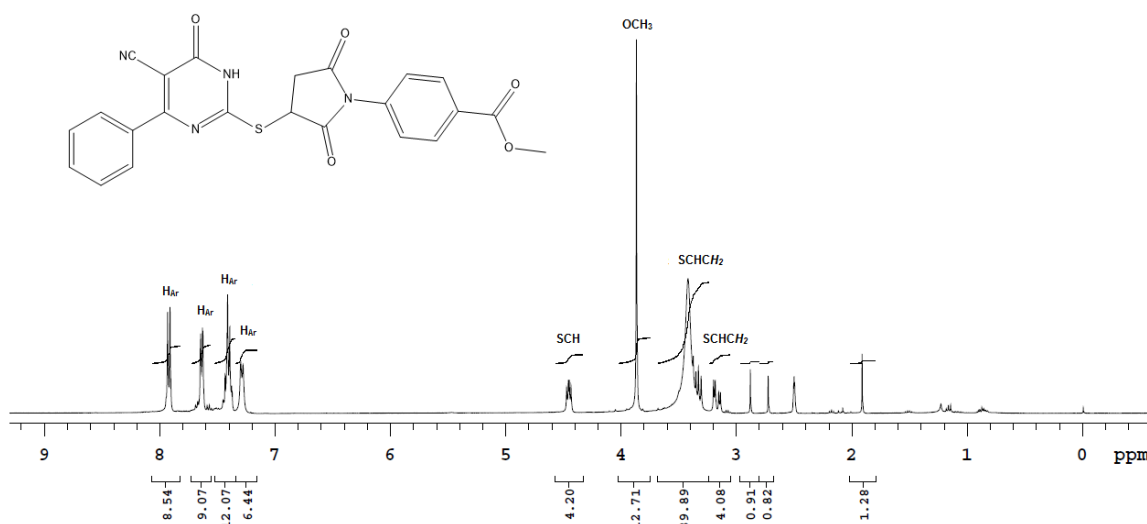


Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de **12a**.

A figura 12 mostra o espectro de RMN de ^{13}C da substância **12a**. O sinal em 21,1 ppm corresponde o carbono da metila na função éster do composto. Posteriormente, os sinais em 36,8 ppm e 41,0 ppm correlacionam-se com os átomos de carbono do anel pirrolidínico, em que o primeiro sinal corresponde ao carbono metilênico e o segundo sinal corresponde ao carbono quiral.

O sinal em 90,1 ppm corresponde ao carbono C_5 do anel pirimidínico, ligado à função nitrila da molécula, e esta última está representada pelo sinal em 119,4 ppm. Os dez sinais localizados na região entre 127,6 ppm e 137,5 ppm correspondem aos doze carbonos aromáticos. O sinal 165,7 ppm é referente ao carbono C_2 do anel pirimidínico, e o sinal em

167,9 ppm corresponde ao carbono da carbonila do éster. Os sinais 169,7 ppm e 170,3 ppm estão relacionados aos carbonos C₆ e C₄ do anel pirimidínico. Finalmente, os sinais em 174,3 ppm e 175,1 ppm estão relacionados aos carbonos carbonílicos do anel pirrolidínico.

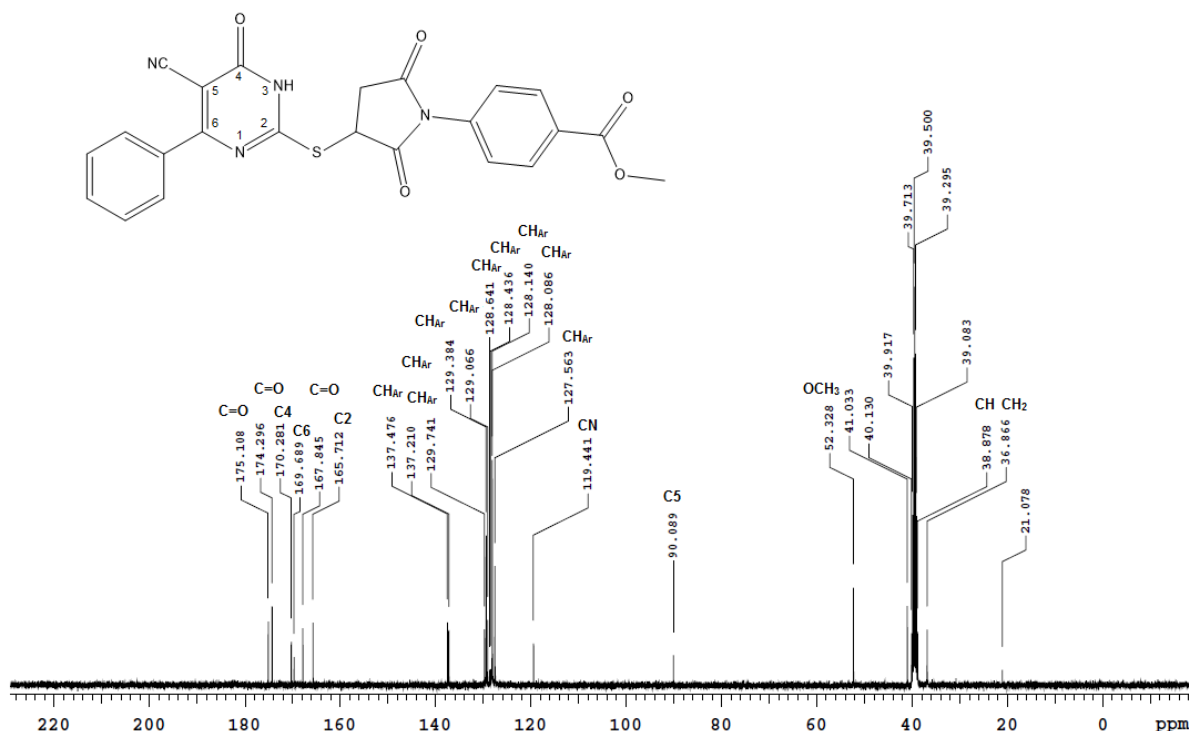


Figura 12 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de **12a**.

O espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **14b**, figura 13, constatou a presença do mesmo padrão de sinais para as outras substâncias já descritas anteriormente nesse trabalho. O tripleto em 0,85 ppm, com constante de acoplamento $J = 7,2$ Hz, corresponde aos hidrogênios da metila terminal da cadeia alifática ligada ao átomo de nitrogênio. Consecutivamente, o simpleto em 2,35 ppm refere-se ao grupo metílico ligado ao anel aromático.

O duplo duplete em 2,97 ppm com constantes de acoplamento $^2J = 17,8$ Hz e $^3J = 6,0$ Hz corresponde a um dos átomos de hidrogênio metilênico do anel pirrolidínico. O outro hidrogênio metilênico apresenta um deslocamento químico em 3,14 ppm, com constantes de acoplamento $^2J = 17,8$ Hz e $^3J = 9,4$ Hz. Esses hidrogênios apresentam padrão de deslocamento químico distintos por serem magneticamente diferentes. O quarteto em 3,25 ppm com constante de acoplamento de $J = 7,2$ Hz representa os dois hidrogênios metilênicos da cadeia alifática ligado diretamente ao átomo de nitrogênio do anel pirrolidínico. Em

seguida observa-se um duplo duplete em 4,39 ppm com constantes de deslocamento $J = 9,4$ Hz e $J = 6,0$ Hz correspondente ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono assimétrico.

Na região que corresponde ao anel aromático, tem-se dois dupletos em 7,24 e 7,51 ppm com integração para dois hidrogênios cada, ambos com constante de acoplamento $J = 8,4$ Hz. Este padrão de deslocamento químico é típico de anéis aromáticos *para*-dissubstituídos (sistemas AA'BB').

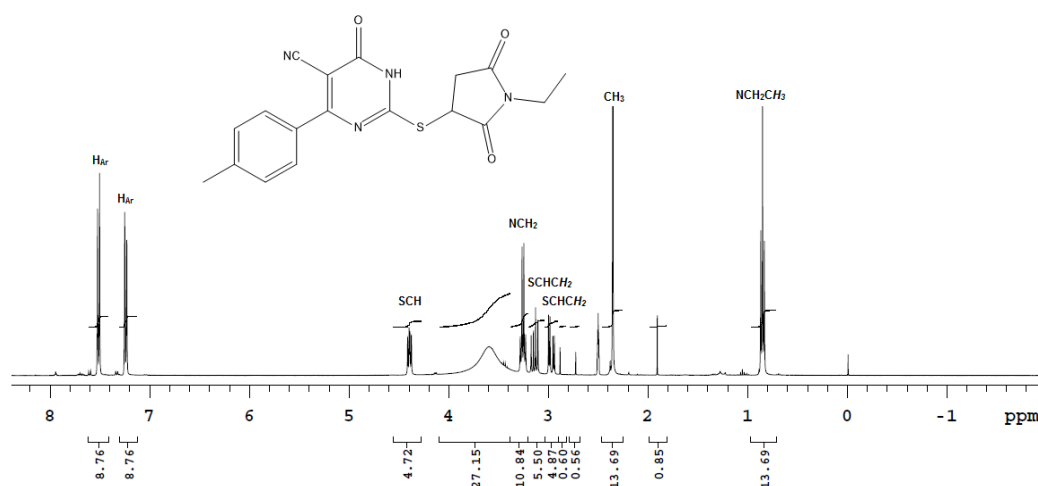


Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO_{d6}) de **14b**.

A figura 14 exibe o espectro de RMN de ^{13}C da substância **14b**, em que cada sinal representa um átomo de carbono presente em sua estrutura molecular, com exceção do sinal 128,1 ppm que representa a equivalência simétrica de dois carbonos presentes no anel aromático na posição *orto*, em que esse sinal é o menor em deslocamento químico devido ao efeito de blindagem do anel pirimidínico.

Os sinais em 12,2 e 33,4 ppm correspondem aos dois carbonos da cadeia alifática ligada ao átomo de nitrogênio e o sinal 20,9 ppm refere ao carbono do grupo metila ligado ao anel aromático. Os sinais em 36,4 e 40,7 ppm são atribuídos os carbonos anel pirrolidínico. O sinal em 90,3 ppm refere-se ao carbono C₅ do anel pirimidínico, em que o carbono está ligado à função nitrila que, por sua vez, aparece em 118,9 ppm.

Os sinais em 128,5 e 128,6 ppm são atribuídos aos carbonos na posição *meta* no anel aromático, enquanto que os sinais em 134,2 e 139,9 ppm são, respectivamente, do carbono aromático quaternário ligado ao anel pirimidínico e do carbono aromático quaternário ligado ao substituinte metila na posição *para*. Por fim, os sinais 167,4 e 168,6 e 169,4 ppm estão

relacionados com os átomos C₂, C₆ e C₄ do anel pirimidínico, respectivamente. Já os sinais em 175,1 e 175,5 ppm estão relacionados aos carbonos carbonílicos do anel pirrolidínico.

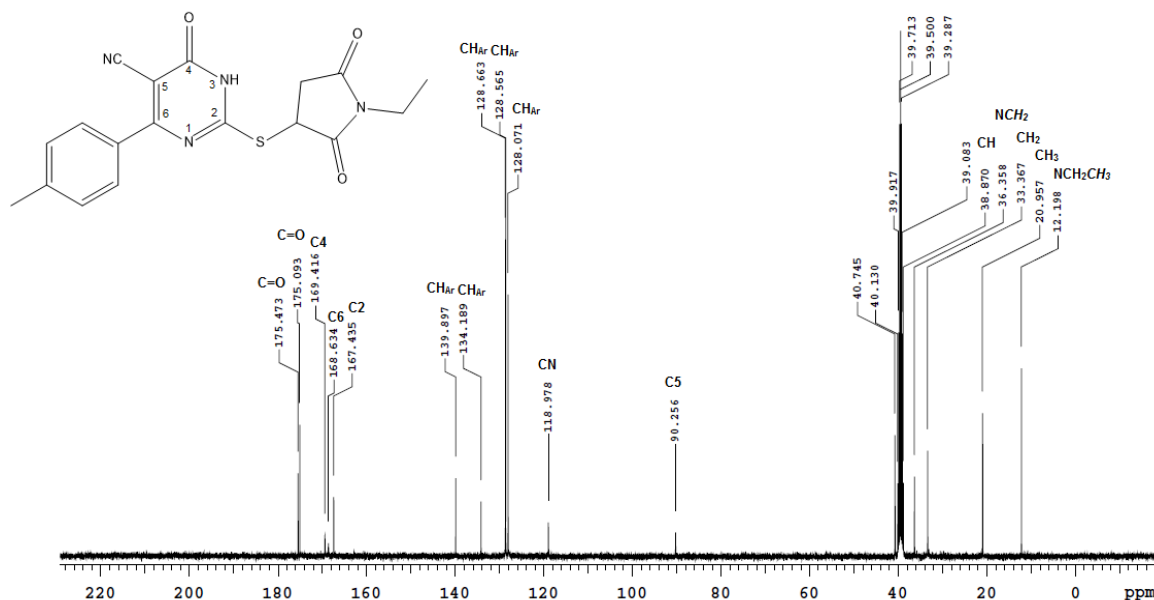
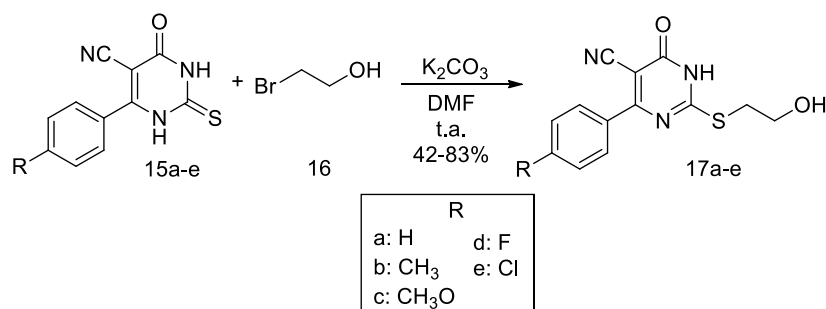


Figura 14 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) de **14b**.

3.5 Síntese das 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aryl-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrilas

O procedimento sintético para a formação das 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aryl-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrilas decorreu através do método clássico de alquilação [método adaptado do trabalho de Patel, Pasha e Kothari (2015)], em que utiliza-se um solvente polar e uma base para promover a reação (Esquema 21). Os rendimentos obtidos na síntese desses compostos variaram entre 42 a 84%, e a tabela 5 apresenta os valores de rendimento e ponto de fusão para os álcoois terminais sintetizados.



Esquema 21 – Síntese das 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-2-tiopirimidin-4-onas **17a-e**.

Tabela 5 – Dados experimentais dos compostos **17a-e**.

Substância	R	Rendimento (%)	P.F. (°C)
17a	H	83	279-282
17b	CH ₃	83	275-280*
17c	OCH ₃	84	235-242
17d	F	62	2295-297*
17e	Cl	42	297-300*

*Decomposição

Fonte: Autor próprio (2020)

As 2-[(2-hidróxi)etil]tio]-6-oxo-4-aryl-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrilas **17a-e** não são descritas na literatura e sua caracterização espectroscópica está relatada na seção de Procedimentos Experimentais, mostrando que os álcoois foram obtidos com sucesso.

Os cinco compostos foram submetidos às análises de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C, em que a caracterização apresentada a seguir para o composto **17a** é representativa para os demais desta série. O espectro de RMN de ¹H do composto **17a** revela a presença de dois tripletos próximos em 3,21 ppm e 3,64 ppm, ambos apresentando a constante de acoplamento $J = 7,0$ Hz, correspondendo aos hidrogênios metilênicos em SCH₂ e CH₂OH respectivamente. Em seguida há o multiplete no intervalo de 7,48-7,55 ppm, que está relacionado aos três hidrogênios aromáticos do anel fenila, assim como o duplo duplete em 7,85 ppm com integração para dois hidrogênios e constantes de acoplamento $J = 8,0$ Hz e $J = 2,0$ Hz. Os demais picos observados são impurezas e estão relacionadas ao acetato de etila residual na amostra, solvente usado na sua purificação (Figura 15).

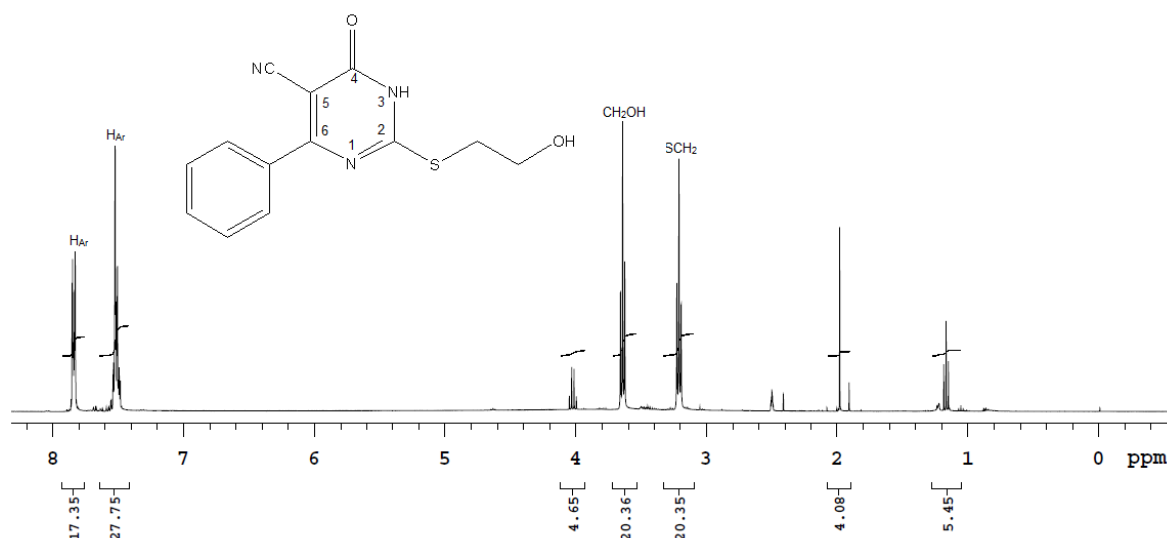


Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DSMO_{d6}) de **17a**.

Os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C para o composto **17a**, figura 16, não retratam, necessariamente, cada carbono presente na sua estrutura, pois alguns carbonos aromáticos possuem deslocamentos químicos muito próximos e, conseqüentemente, mais de um carbono pode ser representado pelo mesmo sinal. Os sinais em 32,9 ppm e 59,7 ppm correspondem aos dois carbonos metilênicos da cadeia alifática ligada ao heterociclo, em que o primeiro sinal relaciona-se ao carbono da porção SCH_2 e o segundo sinal ao carbono da porção CH_2OH . Os picos em 90,8 ppm e 118,1 ppm estão relacionados aos carbonos C_5 do anel pirimidínico e o carbono do grupo nitrila, respectivamente.

Os quatro sinais seguintes na região entre 128,3 ppm e 136,5 ppm descrevem os seis átomos de carbonos aromáticos da molécula. Por fim, os três sinais com deslocamento químico em 166,1 ppm, 167,1 ppm e 169,3 ppm são relativos aos carbonos C_2 , C_6 e C_4 do anel pirimidínico, na devida ordem (Figura 16).

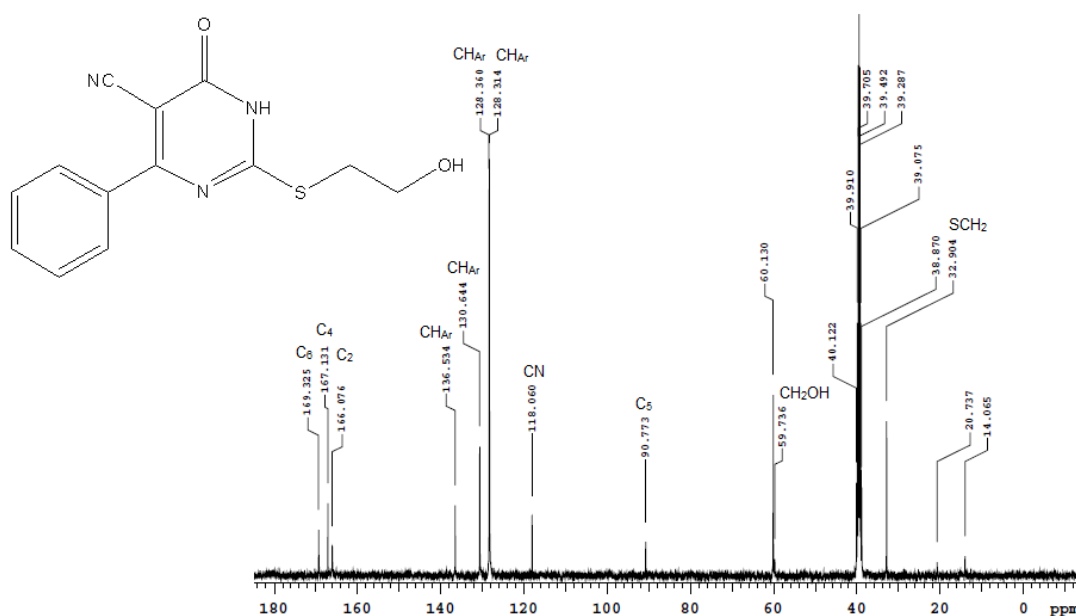
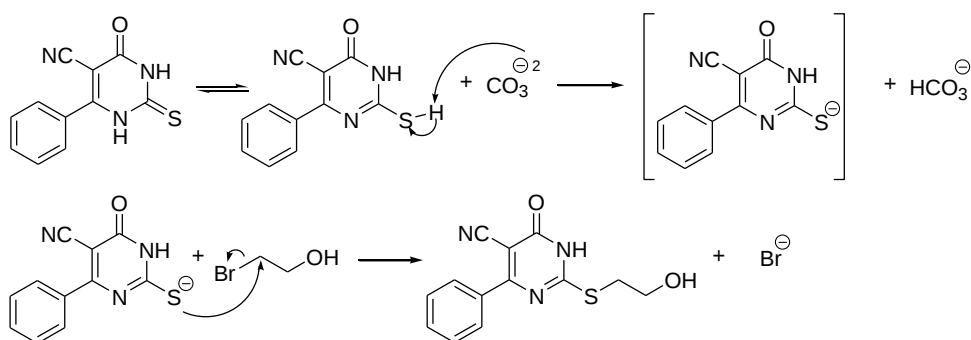


Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de **17a**.

O esquema 22 mostra uma proposição mecanística para a reação entre a 6-aryl-2-tiopirimidin-4-ona (**15**) e o 2-bromo-etanol (**16**), em que a etapa inicial ocorre com a desprotonação da 6-aryl-2-tiopirimidin-4-ona propiciada pelo carbonato de potássio. O íon tiolato formado então ataca o carbono vizinho ao bromo e produz a 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (**17a**).

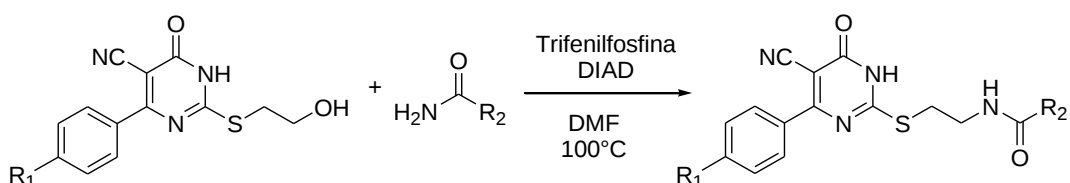


Esquema 22 – Formação da 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-2-tiopirimidin-4-ona.

A reação de S-alkilação de uma tio-pirimidinona é possível pelos mesmos motivos já apresentados anteriormente com relação ao equilíbrio tautomérico tiol-tiona da 2-tiopirimidin-4-ona. O equilíbrio favorece a formação do tiol, possibilitando a alquilação sobre o átomo de enxofre e também a maior densidade de carga sobre o enxofre, tornando-o mais nucleófilo e uma base melhor que o átomo de nitrogênio do anel pirimidínico.

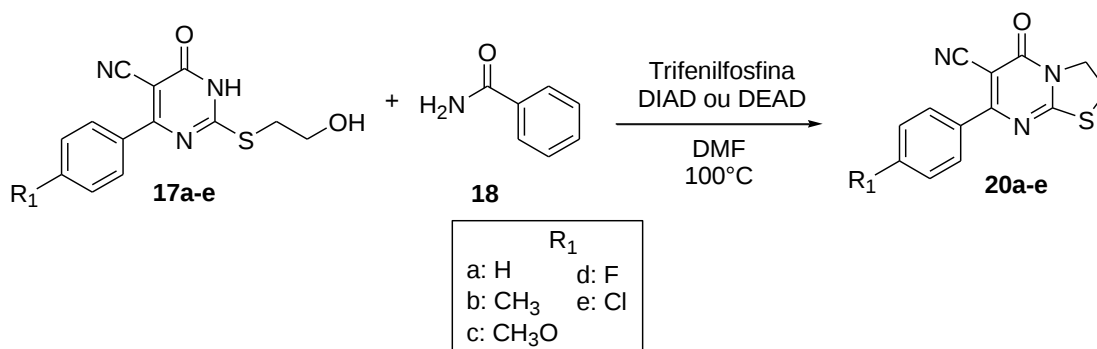
3.6 Reação de Mitsunobu entre 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-*aril*-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrilas (**17a-e**) e amidas diversas

As *N*-[2-(5-ciano-6-oxo-4-fenil-1,6-diidro-pirimidin-2-il-sulfanil)-etil] amidas foram almeçadas pela estratégia da reação de Mitsunobu, em que álcoois primários podem reagir com diferentes nucleófilos que contém prótons ácidos, mediado pela combinação redox de fosfina e dialquil-azodicarboxilatos (SWAMY et al., 2009). Seguindo este princípio, pretendeu-se sintetizar quinze novas amidas secundárias, sendo cinco benzamidas, cinco acetamidas e cinco furamidas monossubstituídas e o processo reacional está descrito no esquema a seguir de forma genérica (Esquema 23).



Esquema 23 – Proposta de síntese de pirimidinonas contendo uma porção amida secundária na cadeia lateral.

Foram sintetizados 15 compostos seguindo essa metodologia, no entanto, após a obtenção dos primeiros dados espectroscópicos de RMN de cinco compostos frutos da reação entre as tiopirimidinonas-álcoois e a benzamida, verificou-se uma inconsistência nos resultados esperados e com isso os demais compostos não foram realizados. Os cinco produtos esperados seriam resultantes da reação entre as cinco 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-2-tiopirimidin-4-onas (**17a-e**) e a benzamida, porém os espectros de RMN de ¹H revelam a formação de 7-*aril*-5-oxo-3,5-diidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila, obtida a partir do ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio na posição 3 do anel de pirimidinona ao carbono vizinho à hidroxila terminal, num ataque intramolecular. O esquema 24 mostra a reação que provavelmente aconteceu em detrimento dos produtos desejados. Os valores dos rendimentos para esses cinco novos compostos variaram entre 27% a 92%. A tabela 6 exhibe esses valores por substância, além dos valores de ponto de fusão.



Esquema 24 – Síntese das pirimidinonas fundidas com um anel tiazolidina **20a-e**.

Tabela 6 – Dados experimentais das substâncias **20a-e**.

Substância	R ₁	Rendimento (%)	P.F. (°C)
20a	H	92	98-100
20b	CH ₃	81	188-190
20c	OCH ₃	37	128-130
20d	F	27	217-220
20e	Cl	31	240-241

Fonte: Autor próprio (2020)

No espectro de RMN de ¹H obtido para a substância **20a**, verifica-se a presença de uma mistura de duas substâncias distintas, a tiazolidina **20a** e o diisopropil-hidrazina dicarboxilato (DIAD-H₂) que é uma ureia subproduto do DIAD, em que a razão entre as moléculas é 4,8 moléculas de ureia para 1 molécula de pirimidinona, segundo a integração no espectro de RMN de ¹H. Os picos do subproduto do DIAD estão de acordo com o da literatura (ZHANG et al., 2015).

O espectro apresenta um duplete em 1,23 ppm, com constante de acoplamento $J = 7,0$ Hz, relativo aos doze hidrogênios da molécula DIAD-H₂ dos grupos CH₃. Posteriormente, os tripletos em 3,56 ppm e 4,57 ppm, ambos com constante de acoplamento de $J = 8,0$ Hz, refere-se aos dois hidrogênios na posição SCH₂ e NCH₂ da ponte da tiazolo[3,2-*a*]pirimidina respectivamente. Um fato interessante é que observa-se um deslocamento em campo baixo em quase 1 ppm em relação ao álcool de partida, **17a** (o sinal cai em 3,64 ppm para **17a** e 4,58 para **20a**), corroborando com a mudança de vizinhança (os prótons estão próximos da carbonila da pirimidinona) e tensão anelar no anel fundido de 5 membros à pirimidinona, causando um efeito de desblindagem nos prótons ligados ao grupo NCH₂.

Em seguida, observa-se o multiplete entre 4,91 e 4,97 ppm relativo aos dois hidrogênios dos grupos CH da molécula DIAD- H_2 . O sinal largo em 6,60 ppm está relacionado aos dois hidrogênios do grupo NH da ureia. O próximo multiplete em 7,45 e 7,54 ppm representa os três hidrogênios do anel aromático, seguido de um duplo duplete em 7,95 ppm, relacionado aos outros dois hidrogênios do anel aromático (Figura 17).

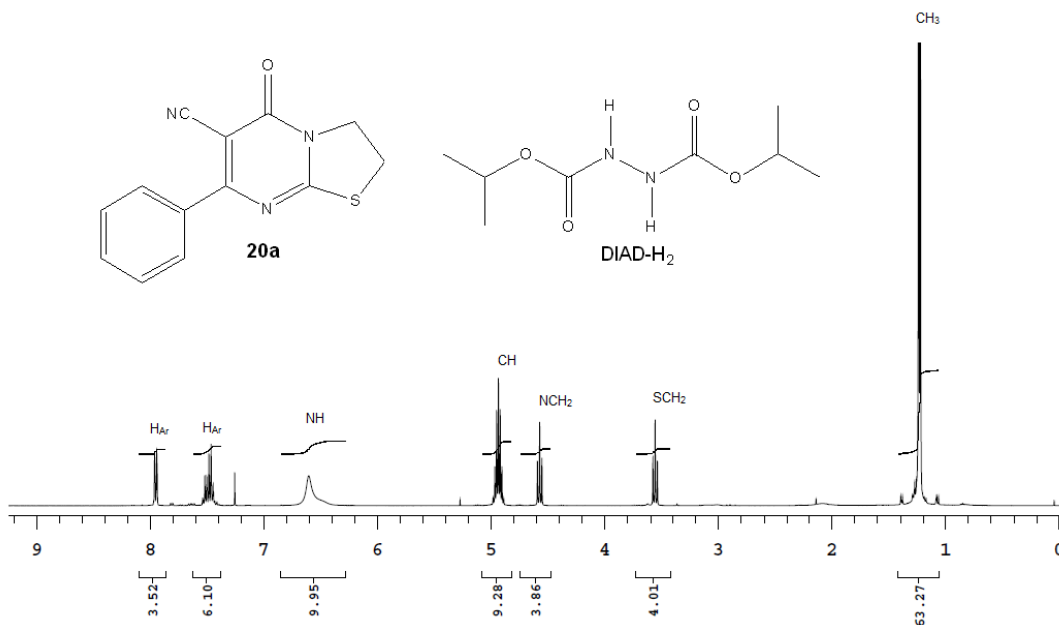


Figura 17 – Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de **20a**.

A figura 18 mostra o espectro de RMN de ^{13}C da substância **20a**. O sinal em 21,8 ppm corresponde aos carbonos metila do DIAD- H_2 . Posteriormente, os sinais 26,6 ppm e 49,2 ppm correspondem aos carbonos metilênicos do anel tiazolidina, em que o primeiro sinal é conferido ao metileno próximo ao átomo de enxofre e o segundo sinal refere-se carbono mais próximo ao átomo de nitrogênio. O sinal em 69,9 ppm representa os carbonos metínicos do DIAD- H_2 .

O sinal em 114,9 ppm refere-se ao carbono da função nitrila ligado ao anel heterocíclico. Os quatros sinais localizados na região entre 128,9 ppm e 134 ppm correspondem aos carbonos aromáticos. Os sinais 156,4 ppm e 158,8 ppm estão relacionados aos dois carbonos das carbonilas do composto DIAD- H_2 e ao carbono C_2 do anel pirimidínico, respectivamente. Finalmente, os sinais em 168,9 ppm e 169,0 ppm estão relacionados aos carbonos C_6 e C_4 do anel da pirimidinona.

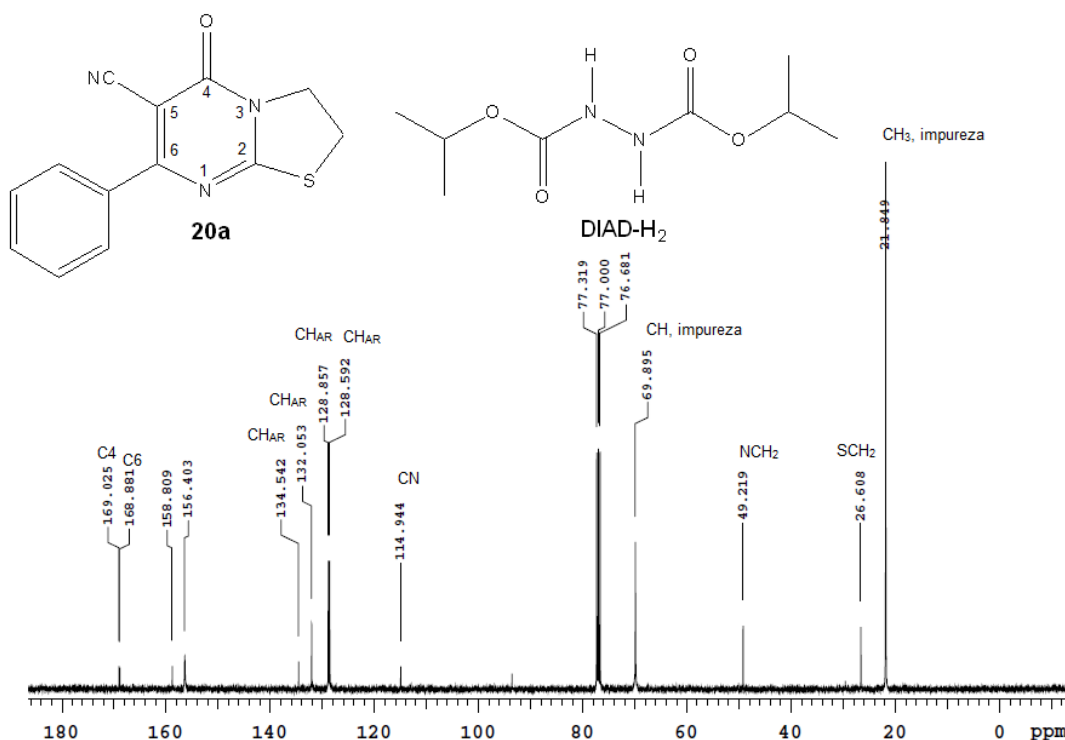


Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **20a**.

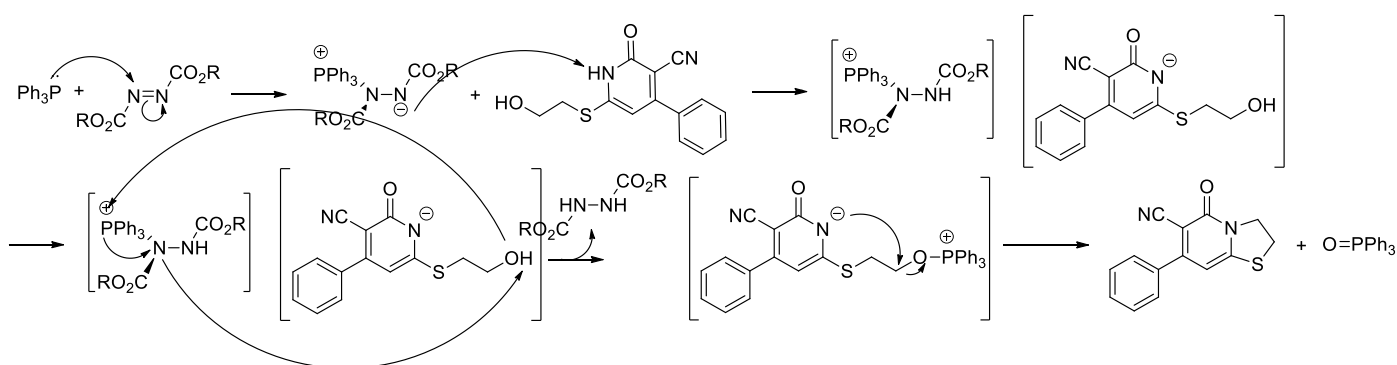
O trabalho de Hughes (1992) faz um estudo detalhado do mecanismo da reação de Mitsunobu e fornece subsídios para um melhor entendimento para a formação do anel fundido e não formação das amidas desejadas. Segundo o autor, a primeira etapa da reação de Mitsunobu consiste no ataque nucleofílico da trifenilfosfina ao átomo de nitrogênio do grupo azodicarboxilato (DIAD) formando, irreversivelmente, o aduto zwitteriônico.

A segunda etapa pode se desenrolar por dois possíveis intermediários para a formação do sal de alcóxi-fosfônio, o que levará a formação do produto final e o óxido da trifenilfosfina, através de uma reação de substituição nucleofílica entre os íons. Segundo alguns trabalhos, os dois intermediários da segunda etapa, o intermediário iônico e o fosforanopentacoordenado, podem existir em equilíbrio dinâmico, mas alguns fatores podem alterar as suas concentrações, como polaridade do solvente, o carácter ácido do nucleófilo e o arranjo espacial do álcool (CAMP; JENKINS, 1989; WATANABE; GRIDNEV; IMAMOTO, 2000).

Considerando esses fatos, a formação do produto **20a** procedeu com a formação do aduto zwitteriônico na primeira etapa da reação, seguida da formação do intermediário iônico formado pela desprotonação do 2-tiopirimidinona-álcool (**17a**) pelo aduto zwitteriônico. Essa desprotonação foi possivelmente favorecida, devido à diferença de acidez da benzamida (**18**) e da 2-tiopirimidinona-álcool (**17a**). A benzamida (**18**) tem pKa igual a 13 (HAYNES, 2016).

A 2-tiopirimidinona-álcool não tem seu pKa experimental determinado, mas como esta é uma derivada da 2-tiouracila, que tem seu pKa igual a 7,46 (KHALIL et al., 2019), pode-se assumir que o valor do pKa oscile em torno deste valor. Uma vez que o pKa da 2-tiopirimidinona-álcool é menor, sendo portando mais ácida, esta pode ser desprotonada pelo aduto zwitteriônico, deixando o nitrogênio livre para atacar intramolecularmente e produzir o heterociclo fundido.

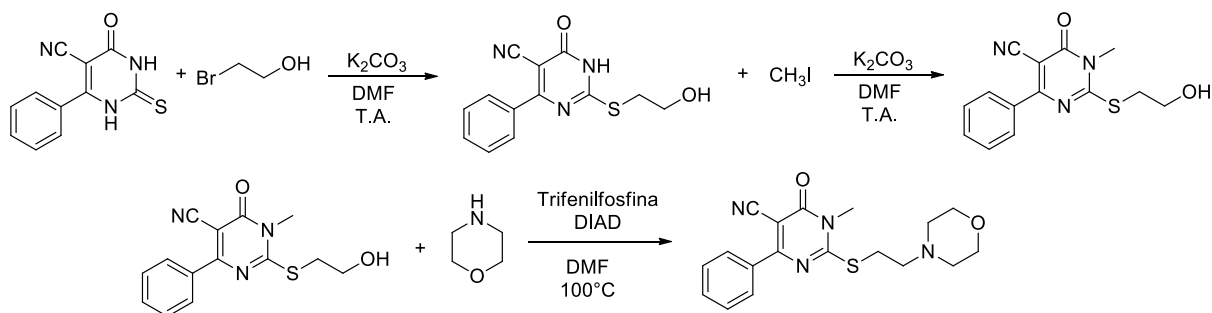
O intermediário iônico pode reagir com o grupo álcool para produzir uma ureia derivada do DIAD e um novo intermediário: um sal de alcóxi-fosfônio. Na etapa final, o átomo de nitrogênio com um par livre de elétrons ataca o carbono do grupo álcool da sua própria molécula formando a tiazolidina[3,2-*a*]pirimidina e óxido da trifenilfosfina como subproduto. O esquema 25 exibe esse mecanismo com maior clareza utilizando o álcool primário, a 2-[(2-hidróxi-1-etil)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila (**17a**), como produto de partida.



Esquema 25 – Mecanismo plausível para a reação de Mitsunobu intramolecular em **17a**.

Para tentar superar essa adversidade e buscando a reação intermolecular entre a tiopirimidinona álcool e as amidas, a 2-tiopirimidinona-álcool foi alquilada com iodo-metano, em condições reacionais semelhantes à alquilação da 2-tiopirimidinona com bromo-etanol, eliminando assim o sítio de desprotonação no nitrogênio da pirimidinona.

O produto da reação entre a 2-[(2-hidróxi-1-etil)tio]-4-fenil-2-tiopirimidin-4-ona e o iodo-metano foi submetido à reação de Mitsunobu com a morfolina sob as mesmas condições reacionais [a morfolina é um nucleófilo melhor que a benzamida e tem pKa igual a 8,21 (HAYNES, 2016)] como mostra o esquema 26 a seguir.



Esquema 26 – Nova estratégia de síntese para a reação de Mitsunobu

Ainda assim, essa nova estratégia não conduziu ao produto almejado, como mostra o espectro mostrado na figura 19.

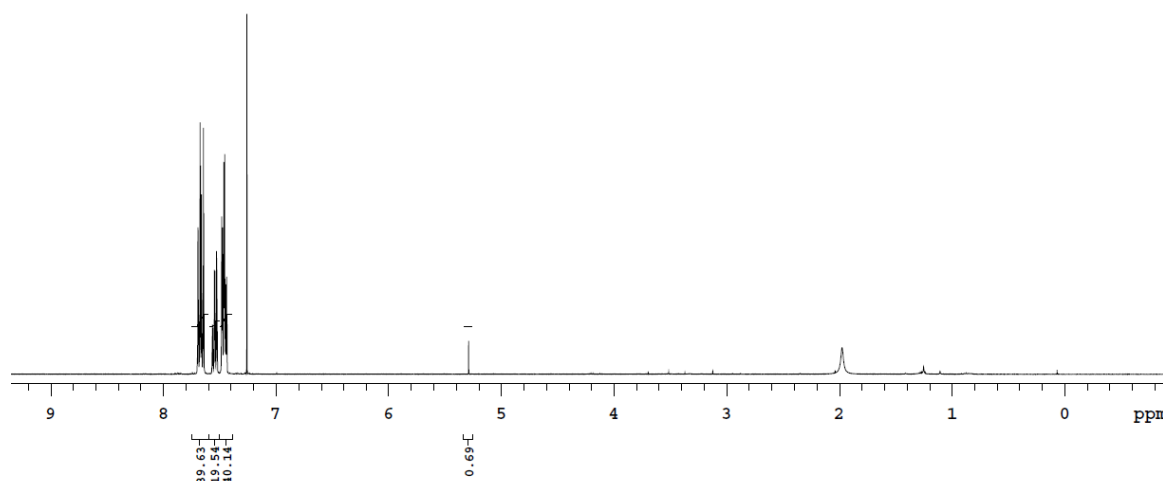


Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto da reação de Mitsunobu entre a tiopirimidinonametilada e a morfolina.

Não foi possível elucidar a estrutura do composto obtido e não foi possível efetuar outras análises assessorias para auxiliar na identificação do composto. Como só são observados prótons aromáticos na estrutura, é possível que as condições das reações de metilação e/ou Mitsunobu tenham promovido a saída do grupamento lateral substituído no enxofre, já que não se observam os dois tripletos em campo alto característicos da cadeia lateral destes compostos. Torna-se plausível que a reação de metilação com iodo-metano ocorreu no átomo de enxofre da tiopirimidinona-álcool, ao invés do átomo de nitrogênio do anel pirimidínico. Na reação de Mitsunobu, a morfolina promoveu a desprotonação no sítio do átomo de nitrogênio, acarretando na eliminação do 2-metiltio-etanol e explicando a ausência de sinais de hidrogênio em campo alto do espectro.

Não foi possível repetir alquilação da 2-tiopirimidinona-álcool com o iodo-metano, tampouco a reação de Mitsunobu para tentar encontrar respostas mais claras para os resultados obtidos, sendo uma das perspectivas deste trabalho repetir tais experimentos futuramente para melhor entender como se processam tais reações nestes sistemas heterocíclicos.

3.7 Ensaio de inibição enzimático dos compostos 12a-e

A atividade de inibição da enzima aldose redutase (AR) dos cinco produtos da reação tiol-maleimida derivados da 2-tiopirimidinona foi investigada a partir de um método colorimétrico *in vitro* descrito por BioVisionIncorporated© (Milpitas, CA, N° K174-100).

Realizou-se uma triagem preliminar dos compostos **12a-e** (Figura 20) com apenas uma única concentração, 50 μ M, em duplicata. Estes compostos foram escolhidos baseados nas estruturas dos inibidores mais eficientes relatados na literatura, em que estes contêm ao menos uma carbonila, seja de éster, seja de ácido carboxílico, em que compostos que possuem a função ácido carboxílico são mais potentes que os ésteres correspondentes (ZHU, 2013). Sendo assim, a escolha dos compostos dentre os aqui sintetizados foi norteadada pela presença do grupo carbonila de éster.

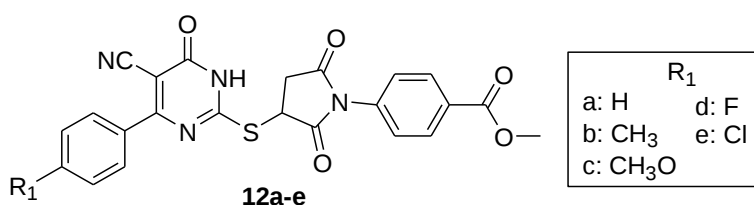


Figura 20 – Série testada na atividade inibitória para a enzima aldose redutase.

Os valores obtidos a partir do ensaio enzimático estão ordenados na Tabela 7. Os compostos foram testados em concentração de 50 μ M, com exceção da molécula **12c** que foi testada na concentração de 25 μ M, já que o ensaio na concentração de 50 μ M resultou em uma inibição enzimática maior que 100%.

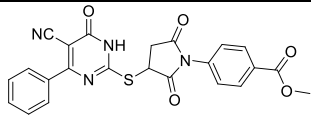
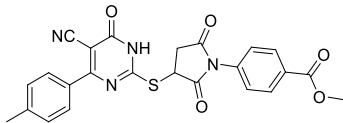
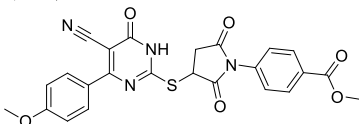
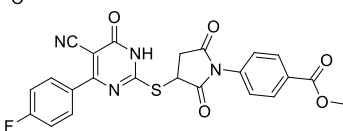
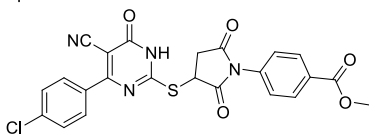
De maneira geral, os testes foram promissores já que todos os compostos apresentaram percentual de inibição maior que 60%. Para os compostos testados na concentração igual a 50 μ M, pode-se inferir que a substituição por grupos no anel aromático na posição *para* conduz a piores candidatos a inibidores da aldose redutase, já que o percentual de inibição para o composto **12a** é o maior para a série testada nesta concentração. Um outro dado

importante é a atividade de **12c**, substituído com um grupo metóxi, que foi na ordem de 68,5%, mesmo sendo testado na concentração igual a 25 μ M, podendo ser considerado, até o momento e preliminarmente, como o mais promissor candidato a inibidor desta série.

A substituição por halogênios não é benéfica, uma vez que tanto **12d** e **12e** foram menos ativos que **12a**. Isto mostra que a presença de substituintes fortemente eletronegativos não conduz à melhores candidatos a inibidores. Pode ser ainda observado que, dentre os compostos substituídos com halogênios, o composto substituído com o átomo de flúor é mais promissor que aquele substituído com o átomo de cloro. Isto pode estar associado a fatores estéricos, já que o cloro é mais volumoso que o flúor.

Por outro lado, existe a perspectiva que a substituição por grupos ativadores conduza a melhores protótipos, uma vez que o composto com o grupo metóxi teve o melhor resultado entre todos os demais, sendo ativo em testes com a metade da concentração. De qualquer maneira, estes testes são preliminares e futuramente pretende-se calcular a CI_{50} (concentração que inibe 50% dos receptores em relação à inibição máxima) para todos os compostos desta série, e somente com estes dados poderá ser atribuída uma relação estrutura-atividade mais completa e conclusiva.

Tabela 7 – Porcentagens dos compostos **12a-e** no ensaio de inibição da aldose redutase.

Amostra	Estrutura química	Percentual de inibição (%)
12a		76,9
12b		62,3
12c		68,5 ^a
12d		67,7
12e		60

^a: Testado na concentração 25 μ M.

Fonte: Autor próprio (2020)

Os trabalhos de Del-Corso e cols. (2013) e Ellingboe e cols. (1990) apresentam resultados para ensaios enzimáticos para a inibição da aldose redutase de compostos contendo o anel pirimidínico. Seus resultados exibem fatores estruturais muito importantes e que podem nortear nossos experimentos futuros. Ellingboe e cols. (1990), por exemplo, relata a necessidade de ter um próton ácido na molécula em tiopirimidinas, embora não informando a sua posição exata na estrutura molecular. Além disto, parece ser importante a presença de um grupo nitrila na posição C₅ do heterociclo em bons inibidores. Na figura 21 estão dois exemplos de inibidores da AR contendo o anel da pirimidina. Os dois compostos foram os mais promissores, tendo inibido a AR *in vivo* em 80% numa concentração igual a 10 μ M.

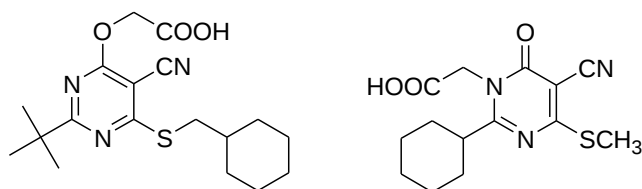


Figura 21 – Pirimidinas inibidoras da AR relatadas por Ellingboe e cols. (1990).

Dados como esses inspiram a possibilidade de obter melhores candidatos a inibidores que o **12c**, o que será feito em trabalhos futuros.

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4.1 Conclusões

Foram sintetizados trinta e cinco 2-[(*aryl*-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-*aryl*-1,6-diidropirimidina-5-carbonitrilas, a partir da reação tiol-maleimida entre cinco diferentes 2-tiopirimidin-4-onas e seis diferentes maleimidas, entre estas seis *N-aryl*-maleimidas e a *N*-etil-maleimida. Esses produtos foram obtidos em três etapas: síntese das 2-tiopirimidin-4-ona, síntese das *N-aryl*-maleimidas e reação tiol-maleimida entre as 2-tiopirimidin-4-ona e maleimidas. Os rendimentos variaram entre 32 e 98%. Estes produtos foram caracterizados a partir de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , e as estruturas foram confirmadas.

A funcionalização via reação de Mitsunobu não aconteceu como o previsto. A reação entre as tiopirimidinona-álcoois e as amidas não formou os produtos esperados, obtendo-se um produto fruto da reação intramolecular da 2-tiopirimidinona-álcool. A alquilação da 2-tiopirimidinona-álcool para bloquear o sítio reacional N-H, somada ao uso de um nucleófilo mais forte (morfolina), não solucionou o problema da reação de Mitsunobu. Isto será investigado mais fortemente no futuro.

Dentre os compostos obtidos, foram escolhidos cinco produtos da reação tiol-maleimida com a porção carbonila de éster na cadeia lateral, substâncias **12a-e**, para o teste preliminar de inibição da aldose redutase e assim investigar o potencial de inibição desses compostos.

Os testes foram promissores com todos os compostos testados; todos apresentando um percentual de inibição igual ou maior que 60%. Os testes revelam, de maneira geral e preliminar, que a substituição por grupos no anel aromático na posição *para* conduz a piores candidatos a inibidores da aldose redutase. Por outro lado, a substituição por um grupo metóxi conduziu ao melhor candidato desta série, o que fornece subsídios para continuar a investigação por melhores protótipos futuramente.

4.2 Perspectivas

- Repetir a reação de alquilação da 2-tiopirimidinona-álcool com o iodo-metano e a reação de Mitsunobu, com a finalidade de superar os problemas encontrados nesta parte do trabalho;
- Realizar ensaios de espectrometria de massas ou análise elementar com todos os compostos aqui sintetizados, além de submetê-los à ensaios de infravermelho;
- Calcular a CI_{50} para todos os compostos testados no ensaio de inibição, e assim atribuir uma possível relação estrutura-atividade;
- Sintetizar novas (2,5-dioxopirrolidin-3-il)tiopirimidinas modificando os grupos substituintes dos anéis aromáticos com a finalidade de alcançar inibidores melhores que os já testados, como introduzir uma carbonila de ácido carboxílico.

5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 Procedimentos gerais

Os reagentes e solventes usados neste trabalho foram adquiridos pelos fornecedores Aldrich®, Vetec®, Dinâmica®, Merck®. A técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placas de sílica em suporte de alumínio contendo indicador fluorescente F₂₅₄ do fornecedor Fluka® e para a revelação das manchas utilizou-se lâmpada ultravioleta ($\lambda = 366$ nm). A sílica gel usada nas purificações via cromatografia em coluna foi da marca Merck, com granulometria 70-230 mesh. Alguns reagentes comerciais usados necessitaram de purificação, como o anidrido maléico, as aminas aromáticas e o benzaldeído. As metodologias utilizadas foram descritas por Armarego e Chai (2003).

5.2 Equipamentos utilizados

A determinação dos pontos de fusão dos compostos foi através do aparelho Electro-thermal modelo Mel-Temp do tipo analógico, e não são corrigidos. Alguns testes reacionais utilizaram o equipamento ultrassom da marca Branson modelo BRANSONIC 2510E-DTH, que possui uma potência de 100 W. Os espectros de ¹H e ¹³C foram obtidos em Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) Varian UNRMS 400 MHz. Utilizou-se 30 mg de cada substância na obtenção dos espectros, e os solventes foram clorofórmio ou dimetilsulfóxido deuterados, segundo o caso. Os resultados adquiridos no ensaio enzimático para inibição da aldose redutase foram obtidos no espectrofotômetro de absorbância BIOTEK ELx800®.

5.3 Síntese das 6-aril-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carbonitrilas

As 6-aril-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carbonitrilas(**4a-e**) foram sintetizados segundo a metodologia de Kambe, Saito e Kishi (1979), e todos os reagentes desta preparação são de fontes comerciais. Foram adicionados 10 mmol do aldeído aromático correspondente, 15 mmol de cianoacetato de etila, 15 mmol de tiouréia, 15 mmol de carbonato de potássio e 25 mL de etanol em um balão de reação de 100 mL. A reação prosperou sob refluxo por doze horas, período no qual, verificou-se por meio de CCD, o

consumo total do aldeído de partida.

Após o término da reação, o meio reacional foi conduzido para um béquer, em que foram adicionados 10 mL de água destilada e ácido clorídrico concentrado até pH ácido, seguida da adição de gelo para forçar a precipitação do produto. O meio foi filtrado a vácuo e o precipitado foi recristalizado com uma mistura de *N,N*-dimetilformamida, metanol e gelo.

5.4 Síntese do 4-aminobenzoato de metila (6f)

A metodologia utilizada para sintetizar o 4-aminobenzoato de metila foi descrita por Alexander e colaboradores (2014), em que se adiciona 22 mmol de ácido 4-aminobenzóico em um balão de fundo redondo de 100 mL e 25 mL de metanol sob agitação em banho de gelo. A este sistema, acrescenta-se, vagarosamente, 110 mmol de cloreto de tionila. Após a adição de todos os reagentes, a reação prossegue sob refluxo durante doze horas.

Ao término da reação, o solvente foi retirado por destilação e o precipitado formado foi recristalizado com metanol e éter. O produto obtido, 4-aminobenzoato de metila, foi utilizado na síntese de uma das maleimidas, sem necessidade de purificação adicional.

5.5 Síntese das *N*-aril-maleimidas (7a-f)

Todas as maleimidas utilizadas nesse trabalho foram sintetizadas através da metodologia descrita por Tao et al., (2015) a partir de reagentes comercialmente disponíveis. Apenas a *N*-etil-maleimida foi obtida de fonte comercial. Em um erlenmeyer de 125 mL, foram adicionados 10 mmol de anidrido maléico e 10 mL de diclorometano sob agitação a temperatura ambiente. Após a solubilização do anidrido maléico, foi adicionado, vagarosamente, 12 mmol da amina primária aromática apropriada solubilizada em 15 mL de diclorometano. Após 2 horas, em média, verificou o término da reação por meio da CCD, em que todo o anidrido maléico foi consumido.

O meio foi filtrado a vácuo e o precipitado formado, o ácido malêânico, transferido para um balão de fundo redondo de 100 mL e solubilizado com a menor quantidade possível de *N,N*-dimetilformamida. Posteriormente foi adicionado ao balão, 0,01 mmol de ácido 4-toluenossulfônico, 0,005 mmol de sulfato de cobre e 60 mL de tolueno. A reação ocorreu sob refluxo com o auxílio de uma armadilha de Dean-Stark, por aproximadamente oito horas, em que se verificou o seu término com o consumo total do intermediário ácido malêânico.

Foram então adicionados 20 mL de uma solução de bicarbonato de sódio saturado e 15 mL de acetato de etila. A extração sucedeu sob agitação por 10 minutos e, ao término deste período, as fases foram separadas com o auxílio de um funil de separação. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido foi recristalizado com o solvente apropriado.

5.6 Síntese das 2-[(*aril*-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-*aril*-1,6-diidropirimidina-5-carbonitrilas (10a-y), (12a-e), (14a-e)

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 25 mL, foram adicionados 0,4 mmol da 6-*aril*-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carbonitrila correspondente, 10 mL de acetona e 0,2 mL de trietilamina (2,7 mmol). Após a solubilização dos reagentes, foi adicionado 0,48 mmol da *N*-*aril*-maleimida correspondente e deixou-se a reação ocorrer sob agitação em temperatura ambiente por 48 horas. Após este período, verificou-se o término da reação com o consumo total da pirimidinona de partida através de CCD. O solvente foi então evaporado do meio reacional sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado via coluna de sílica gel 60 (0,063-0,200mm), utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e metanol (9:1, v/v).

Compostos da série 10a-y:

2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10a): sólido branco; rendimento 76%; P.F.: 234-238 °C; Rf. 0,25 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,15 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 6,0Hz, SCHCH $_2$); 3,35 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 9,6Hz, SCHCH $_2$); 4,43 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, 6,0Hz, SCH); 7,15-7,16 (m, 2H, H_{aromatic}); 7,35-7,45 (m, 6H, H_{aromatic}); 7,65-7,67 (m, 2H, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,8; 40,9; 89,9; 119,6; 127,6; 128; 128,1; 128,5; 129,7; 133,1; 137,5; 167,8; 169,9; 170,5; 174,6; 175,4.

2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10b): sólido marrom; rendimento 70%; P.F.: 224-230 °C; Rf. 0,24 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,33 (s, 3H, CH $_3$ Ph); 3,14 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 6Hz, SCHCH $_2$); 3,30 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 9,6Hz, SCHCH $_2$); 4,42 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, 6,0Hz, SCH); 7,14-7,15 (m, 2H, H_{aromatic}); 7,21 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,34-7,36 (m, 3H, H_{aromatic}); 7,56 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz)

δ (ppm): 20,9; 40,9; 36,8; 89,6; 119,7; 127,6; 128,0; 128,1; 128,5; 128,7; 133,1; 134,7; 139,5; 167,7; 170,1; 170,4; 174,6; 175,4.

2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10c): sólido marrom; rendimento 94%; P.F.: 219-222 °C; Rf. 0,37 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,31 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,78 (s, 3H, OCH $_3$); 4,44 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 6,95 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$ H $_{\text{aromatic}}$); 7,20-7,22 (m, 2H, H $_{\text{aromatic}}$); 7,35-7,37 (m, 3H, H $_{\text{aromatic}}$); 7,67 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H $_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,8; 40,9; 55,3; 89,1; 113,5; 119,8; 127,6; 128,1; 128,5; 129,7; 133,1; 160,6; 167,1; 169,9; 170,1; 174,7; 175,3.

2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila(10d): sólido laranja; rendimento 48%; P.F.: 225-229 °C; Rf. 0,19 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,13 (dd, 1H, $J=18,0\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,31 (dd, 1H, $J=18,0\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 4,42 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,19-7,25 (m, 2H, H $_{\text{aromatic}}$); 7,35-7,39 (m, 3H, H $_{\text{aromatic}}$); 7,71-7,74 (m, 4H, H $_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,8; 40,9; 89,7; 114,9; 115,1; 119,5; 127,5; 128,1; 128,5; 130,4; 130,5; 133,1; 133,9; 134,0; 161,7; 164,1; 166,6; 169,8; 170,5; 174,7; 175,3.

2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10e): sólido amarelo; rendimento 66%; P.F.: 233-239 °C; Rf. 0,22 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,13 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,30 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 4,42 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,16-7,17 (m, 2H, H $_{\text{aromatic}}$); 7,34-7,38 (m, 3H, H $_{\text{aromatic}}$); 7,46 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H $_{\text{aromatic}}$); 7,67 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H $_{\text{aromatic}}$); 7,95 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): (DMSO) 36,7; 40,9; 89,9; 119,4; 127,5; 128,1; 128,2; 128,5; 129,9; 133,1; 134,5; 136,3; 166,5; 169,7; 170,6; 174,7; 175,3.

2-[(4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10f): sólido branco; rendimento 81%; P.F.: 210-216 °C; Rf. 0,22 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,11 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,28 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,76 (s, 3H, OCH $_3$); 4,40 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 6,89 (dd, 2H, $J=8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H $_{\text{aromatic}}$); 7,09 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, H $_{\text{aromatic}}$); 7,40-7,47 (m, 3H, H $_{\text{aromatic}}$); 7,66 (dd, $J=8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H $_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,7; 40,9; 55,3; 89,9; 113,8; 119,6; 125,7; 128,0; 128,1; 128,8; 129,7; 137,5; 158,9; 167,8; 169,9; 170,5; 174,9; 175,6.

2-[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10g): sólido branco; rendimento 60%; P.F.: 230-234 °C; Rf. 0,21 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 2,34 (s, 3H, CH_3Ph); 3,10 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 6,0Hz, SCHCH_2); 3,28 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 6Hz, SCHCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,39 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, 6,0Hz, SCH); 6,89 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,08 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,22 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,57 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 20,9; 36,7; 40,9; 55,3; 89,5; 113,8; 119,7; 125,7; 128,0; 128,7; 128,8; 134,7; 139,5; 158,8; 167,7; 169,9; 170,4; 174,9; 175,6.

2-[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10h): sólido branco; rendimento 95%; P.F.: 230-237 °C; Rf. 0,27 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,1 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 6,0Hz, SCHCH_2); 3,28 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 9,2Hz, SCHCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 4,4 (dd, 1H, $J=9,2\text{Hz}$, 6,0Hz, SCH); 6,9 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 6,95 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,14 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,67 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,8; 40,9; 55,2; 55,3; 89,0; 113,5; 113,8; 119,9; 125,7; 128,8; 129,6; 129,7; 158,8; 160,6; 167,1; 170,1; 170,2; 174,9; 175,6.

2-[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10i): sólido marrom; rendimento 69%; P.F.: 195-200 °C; Rf. 0,22 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,12 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 6,0Hz, SCHCH_2); 3,3 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 9,6Hz, SCHCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,47 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, 6,0Hz, SCH); 6,9 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, 2,0Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,06 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,22-7,26 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,71-7,75 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,6; 40,9; 55,3; 90,3; 113,8; 115,0; 115,3; 119,0; 125,6; 128,6; 130,5; 130,6; 133,6; 133,7; 158,9; 161,8; 164,3; 166,7; 169,7; 174,8; 175,3.

2-[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10j): sólido branco; rendimento 56%; P.F.: 225-231 °C; Rf. 0,29 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,08 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 6,0Hz, SCHCH_2); 3,28 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 9,6Hz, SCHSCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,38 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, 6,0Hz, SCH); 6,90 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, 2,0Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,10 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,47 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, 2,0Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,67 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, 2,0Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,7; 40,8; 55,3; 89,8;

113,8; 119,4; 125,7; 128,2; 128,7; 129,9; 134,5; 136,3; 158,8; 166,5; 169,6; 170,3; 170,6; 174,9; 175,5.

2-[(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10k): sólido branco; rendimento 73%; P.F.: 230-235 °C; Rf. 0,25 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,12 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,31 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 4,42 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,22 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,39-7,45 (m, 5H, H_{aromatic}); 7,63-7,66 (m, 2H, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,8; 40,9; 89,9; 119,5; 128,0; 128,1; 128,6; 129,4; 129,7; 131,9; 132,7; 137,5; 167,8; 169,9; 170,5; 174,5; 175,2.

2-[(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10l): sólido marrom; rendimento 66%; P.F.: 230-235 °C; Rf. 0,19 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,32 (s, 3H, CH $_3$ Ph); 3,1 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,31 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 4,38 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,20 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,24 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,42 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,54 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 20,8; 36,8; 40,9; 89,5; 119,7; 128,0; 128,5; 128,6; 129,3; 131,9; 132,6; 134,7; 139,4; 167,7; 169,9; 170,3; 174,5; 175,2.

2-[(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10m): sólido marrom; rendimento 99%; P.F.: 217-224 °C; Rf. 0,22 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,09 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,31 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,78 (s, 3H, OCH $_3$); 4,4 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 6,93 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,31 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,44 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,65 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,8; 40,9; 55,2; 89,1; 113,4; 119,9; 128,6; 129,4; 129,6; 129,7; 131,9; 132,7; 160,5; 167,1; 169,8; 170,0; 174,5; 175,2.

2-[(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (10n): sólido marrom; rendimento 90%; P.F.: 155-161 °C; Rf. 0,26 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,11 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 3,32 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH $_2$); 4,43 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,21-7,29 (m, 4H, H_{aromatic}); 7,44-7,46 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, H_{aromatic}); 7,70-7,74 (m, 2H, H_{aromatic}); 9,1 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 41,9; 46,1; 120,4; 124,5; 133,8; 134,5; 135,6; 135,7; 137,1; 137,9; 138,9; 139,0; 166,9; 169,4; 171,8; 174,4; 175,2; 179,7; 180,3.

2-[(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10o): sólido branco; rendimento 60%; P.F.: 222-228 °C; Rf. 0,24 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,10 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,30 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 4,40 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,26 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,42-7,47 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,66 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, 2Hz , $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,95 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,8; 40,9; 89,8; 119,4; 128,2; 128,6; 129,2; 129,9; 131,9; 132,7; 134,5; 136,3; 166,5; 169,6; 170,5; 174,5; 175,2.

2-[(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-

carbonitrila (10p): sólido bege; rendimento 74%, P.F: 228-235 °C Rf. 0,24 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,11 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,31 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 4,40 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,17 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,38-7,45 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,56 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,64 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,8; 40,9; 89,8; 119,5; 121,2; 128,0; 128,1; 129,7; 131,5; 132,4; 137,5; 167,8; 169,9; 170,4; 174,4; 175,2.

2-[(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10q): sólido marrom; rendimento 70%; P.F.: 215-218 °C; Rf. 0,25(9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 2,32 (s, 3H, CH_3Ph); 3,10 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, 6Hz , SCHCH_2); 3,30 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 4,38 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,15 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,19 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,53 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,55 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$).RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 20,9; 36,9; 40,9; 89,5; 119,7; 121,1; 128,0; 128,6; 129,6; 131,5; 132,3; 134,7; 139,4; 167,7; 169,9; 170,3; 174,4; 175,2.

2-[(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10r): sólido bege; rendimento 98%; P.F.: 217-219 °C; Rf. 0,37 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,1 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,31 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 4,39 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 6,93 (dd, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,23 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,57 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,65 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,8; 40,9; 55,2; 89,0; 113,4; 119,9; 121,2; 129,6; 129,7; 131,5; 132,3; 160,5; 167,1; 170,0; 170,1; 174,4; 175,2.

2-[(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10s): sólido amarelo; rendimento 32%; P.F.: 218-224

°C; Rf. 0,32 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,06-3,12 (m, 1H, SCHCH_2); 3,32 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 4,42 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,20-7,25 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,58 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,71-7,73 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 9,1 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,8; 40,7; 89,9; 114,9; 115,2; 119,4; 121,2; 129,6; 130,4; 130,5; 131,5; 132,3; 133,8; 161,7; 164,2; 166,7; 169,4; 170,2; 174,4; 175,1.

2-[(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10t): sólido branco; rendimento 57%; P.F.: 220-223 °C; Rf. 0,24 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,09 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,31 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 4,39 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,19 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,45 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,57 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,66 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,95 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,8; 40,9; 89,8; 119,4; 121,2; 128,2; 129,5; 129,9; 131,5; 132,3; 134,5; 136,2; 162,3; 166,5; 169,7; 170,5; 174,4; 175,2.

2-[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-

carbonitrila (10u): sólido marrom; rendimento 68%; P.F.: 218-225 °C; Rf. 0,33 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,14 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,33-3,40 (m, 1H, SCHCH_2); 4,44 (dd, 1H, $J=9,4\text{Hz}$, 6Hz , SCH); 7,36-7,41 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,54 (d, 2H, $J=8,4$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,63 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 8,23 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 36,9; 40,9; 89,9; 119,5; 123,8; 128,0; 128,1; 128,4; 129,6; 137,5; 138,7; 146,6; 167,8; 169,8; 170,2; 170,3; 174,1; 175,0.

2-[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10v): sólido marrom; rendimento 44%; P.F.: 203-205 °C; Rf. 0,19 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH_3Ph); 3,13 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,34-3,4 (m, 1H, SCHCH_2); 4,42 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,15 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,51 (d, 4H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 8,21 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 20,8; 36,9; 40,8; 89,6; 119,6; 123,7; 128,0; 128,3; 128,6; 134,7; 138,7; 139,4; 146,5; 167,7; 169,9; 170,2; 174,2; 175,0.

2-[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-

dihidropirimidinona-5-carbonitrila (10w): sólido marrom; rendimento 79%; P.F.: 189-193 °C; Rf. 0,21 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,12 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,35-3,41 (m, 1H, SCHCH_2); 3,74 (s, 3H, OCH_3);

4,44 (dd, 1H, J=9,6Hz, 6,0Hz, SCH); 6,88 (d, 2H, J=8,8Hz, H_{aromatic}); 7,56 (d, 2H, J=8,8Hz, H_{aromatic}); 7,61 (d, 2H, J=8,8Hz, H_{aromatic}); 8,22 (d, 2H, J=8,8Hz, H_{aromatic}). RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ(ppm): 37,0; 40,9; 55,2; 89,2; 113,4; 119,8; 123,7; 128,2; 129,7; 138,7; 146,4; 160,5; 167,2; 170,0; 170,1; 174,2; 175,1.

2-[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10x): sólido marrom; rendimento 71%; P.F.: 152-155 °C; Rf. 0,19 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ(ppm): 3,08 (dd, 1H, J=17,8Hz, 6,0Hz, SCHCH₂); 3,31 (dd, 1H, J=17,8Hz, 9,6Hz, SCHCH₂); 4,40 (dd, 1H, J=9,6Hz, 6,0Hz, SCH); 6,92-6,95 (m, 2H, H_{aromatic}); 7,31 (d, 2H, J=8,0Hz, H_{aromatic}); 7,42-7,46 (m, 2H, H_{aromatic}); 7,63-7,67 (m, 2H, H_{aromatic}). RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ(ppm): 36,8; 40,9; 90,2; 114,9; 115,1; 119,1; 123,7; 128,2; 130,5; 133,6; 133,7; 138,6; 146,5; 161,7; 164,2; 166,7; 168,9; 169,8; 174,1; 174,8.

2-[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-

diidropirimidinona-5-carbonitrila (10y): sólido marrom; rendimento 35%; P.F.: 219-222 °C; Rf. 0,29 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ(ppm): 3,12 (dd, 1H, J=17,8Hz, 6,0Hz, SCHCH₂); 3,35-3,41 (m, 1H, SCHCH₂); 4,43 (dd, 1H, J=9,6Hz, 6,0Hz, SCH); 7,39 (dd, 2H, J=8,8Hz, 2,0Hz, H_{aromatic}); 7,53 (d, 2H, J=8,8Hz, H_{aromatic}); 7,62 (dd, 2H, J=8,8Hz, 2,0Hz, H_{aromatic}); 8,2 (dd, 2H, J=8,8Hz, 2,0Hz, H_{aromatic}). RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ(ppm): 36,9; 40,9; 89,9; 119,3; 123,7; 128,0; 128,1; 129,9; 134,5; 136,3; 138,6; 146,4; 166,6; 169,7; 170,4; 174,2; 175,0.

Compostos da série 12a-e:

4-{3-[(4-Fenil-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-

il}benzoato de metila (12a): sólido amarelo; rendimento 66%; P.F.: 208-213 °C; Rf. 0,33 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ(ppm): 3,17 (dd, 1H, J=17,8Hz, 6,0Hz, SCHCH₂); 3,34 (dd, 1H, J=17,8Hz, 9,6Hz, SCHCH₂); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,45 (dd, 1H, J=9,6Hz, 6,0Hz, SCH); 7,29 (d, 2H, J=8,0Hz, H_{aromatic}); 7,37-7,43 (m, 3H, H_{aromatic}); 7,64 (d, 2H, J=8,0Hz, H_{aromatic}); 7,93 (d, 2H, J=8,0Hz, H_{aromatic}). RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ(ppm): 21,1; 36,8; 41,0; 90,1; 119,4; 127,6; 128,0; 128,1; 128,4; 128,6; 129,1; 129,4; 129,7; 137,2; 137,5; 165,7; 167,9; 169,7; 170,3; 174,3; 175,1.

4-{3-[(4-(4-Metil-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-

dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila (12b): sólido branco; rendimento 50%; P.F.: 159-162 °C; Rf. 0,3 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ(ppm): 2,27 (s, 3H, CH₃); 3,23 (dd, 1H, J=17,8Hz, 6,0Hz, SCHCH₂); 3,36 (dd, 1H,

$J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,61 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,13-7,17 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,53 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,87 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 20,8; 36,5; 41,0; 52,3; 91,2; 118,0; 127,0; 128,2; 128,7; 128,8; 129,2; 133,8; 136,8; 140,2; 165,6; 167,9; 168,1; 174,0, 174,5.

4-{3-[(4-(4-Metóxi-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-

dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila (12c): sólido marrom; rendimento 50%; P.F.: 205-210 °C; Rf. 0,26 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,21 (dd, 1H, $J=18,0\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,36 (dd, 1H, $J=18,0\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 6,94 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 6,89 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,23 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,64 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,90 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,6; 41,0; 52,3; 55,2; 113,6; 127,1; 128,9; 129,2; 129,9; 136,9; 160,9; 165,6; 167,2; 174,1; 175,6.

4-{3-[(4-(4-Flúor-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-

dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila(12d): sólido marrom; rendimento 77%; P.F.: 173-180 °C; Rf. 0,29 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,15 (dd, 1H, $J=18,0\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,34 (dd, 1H, $J=18,0\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,47 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,18-7,22 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,33-7,35 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,68-7,72 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,92-7,96 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,8; 40,9; 52,3; 90,1; 114,9; 115,2; 119,3; 127,5; 129,0; 129,4; 130,5; 130,6; 133,8; 133,9; 137,2; 161,7; 164,2; 165,7; 166,7; 169,2; 170,1; 174,3; 175,0.

4-{3-[(4-(4-Cloro-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-

dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila(12e): sólido branco; rendimento 52%; P.F.: 212-218 °C; Rf. 0,32 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,14 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,31-3,4 (m, 1H, SCHCH_2); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,44 (dd, 1H, $J=9,4\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,32 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,42 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,64 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,93 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 36,8; 40,9; 52,3; 90,0; 119,3; 127,3; 128,2; 128,9; 129,3; 129,9; 134, 5; 136,2; 137,1; 165,7; 166,6; 116,9; 170,3; 174,3; 175,0.

Compostos da série 14a-e:

2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila (14a): sólido amarelo; rendimento 89%; P.F.: 213-219 °C; Rf. 0,15 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0,82 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$, NCH_2CH_3);

2,97 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,14 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,22 (q, 2H, $J=7,2\text{Hz}$, NCH_2); 4,37 (dd, 1H, $J=9,0\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,41-7,47 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,59 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 12,2; 33,4; 36,4; 40,7; 90,4; 119,0; 128,0; 128,1; 129,9; 137,1; 167,6; 168,9; 169,8; 175,1; 175,5.

2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-

carbonitrila (14b): sólido bege; rendimento 63%; P.F.: 228-232 °C; Rf. 0,3 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0,85 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$, NCH_2CH_3); 2,35 (s, 3H, CH_3); 2,97 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,14 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,4\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,25 (q, 2H, $J=7,2\text{Hz}$, NCH_2); 4,39 (dd, 1H, $J=9,4\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,24 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,51 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 12,2; 20,9; 33,4; 36,4; 40,7; 90,3; 118,9; 128,1; 128,5; 128,6; 134,2; 139,9; 167,4; 168,6; 169,4; 175,1; 175,5.

2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-

carbonitrila (14c): sólido amarelo; rendimento 46%; P.F.: 215-219 °C; Rf. 0,26 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0,9 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$, NCH_2CH_3); 2,94 (dd, 1H, $J=17,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,14 (dd, 1H, $J=17,6\text{Hz}$, $9,2\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,29 (q, 2H, $J=7,6\text{Hz}$, NCH_2); 3,8 (s, 3H, OCH_3); 4,36-4,4 (m, 1H, SCH); 6,98 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,61 (dd, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 12,3; 33,4; 36,5; 40,7; 55,3; 89,4; 113,5; 119,6; 129,4; 129,7; 160,7; 166,8; 169,6; 169,8; 175,2; 175,6.

2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-

carbonitrila (14d): sólido amarelo; rendimento 84%; P.F.: 185-192 °C; Rf. 0,21 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0,83 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$, NCH_2CH_3); 3,07 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,18 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,4\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,25 (q, 2H, $J=7,2\text{Hz}$, NCH_2); 4,71 (dd, 1H, $J=9,4\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,03 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,68 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 12,1; 33,5; 35,7; 40,9; 91,9; 113,8; 116,5; 127,5; 130,4; 161,8; 162,6; 165,1; 167,0; 174,4; 174,7.

2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-

carbonitrila (14e): sólido verde, rendimento 52%; P.F.: 188-195 °C; Rf. 0,33 (9:1 acetato de etila: metanol, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0,78 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$, NCH_2CH_3); 3,05 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,16 (dd, 1H, $J=17,8\text{Hz}$, $9,6\text{Hz}$, SCHCH_2); 3,23 (q, 2H, $J=7,2\text{Hz}$, NCH_2); 4,57 (dd, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$, SCH); 7,55 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,64 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, $2,0\text{Hz}$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,94 (s, 1H, NH). RMN de

^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 12,0; 33,4; 35,9; 40,9; 116,9; 128,4; 130,1; 134,9; 135,6; 166,6; 167,2; 174,7; 174,8.

5.7 Síntese das 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aryl-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrilas (17a-e)

Para a síntese das 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aryl-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrilas foi utilizada uma adaptação da metodologia de Patel, Pasha e Kothari (2015), na qual 3,06 mmol da tiopirimidina apropriada foi adicionada a um balão de 25 mL contendo 6,12 mmol de carbonato de potássio, 6,12 mmol de 2-bromo-etanol e 10 mL de *N,N*-dimetilformamida. Esta reação ocorreu sob agitação em temperatura ambiente por doze horas, período em que se observou o consumo total da pirimidinona de partida por CCD.

Terminada a reação, o meio reacional foi vertido em um béquer, e a este foram adicionados 10 mL de água destilada e o meio acidificado até pH ácido, por meio da adição de ácido clorídrico concentrado. Adicionou-se gelo ao meio para forçar a precipitação do produto e então o meio reacional foi filtrado a vácuo e o precipitado obtido foi recristalizado com uma mistura de metanol e gelo. Os produtos **17a-e** foram usados na etapa de amidificação via reação de Mitsunobu sem purificação adicional.

2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila (17a): sólido amarelo claro; rendimento 83%; P.F.: 279-282°C; Rf: 0,38(8:2 acetato de etila: hexano, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,21 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, SCH_2); 3,64 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2OH); 7,48-7,55 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,85 (dd, 2H, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 32,9; 59,7; 90,8; 118,1; 128,3; 128,4; 130,6; 136,5; 166,1; 167,1; 169,3.

2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila (17b): sólido amarelo claro; rendimento 49%; P.F.: 275-280°C; Rf: 0,41(8:2 acetato de etila: hexano, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 2,39 (s, 3H, CH_3); 3,34 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, SCH_3); 3,68 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2OH); 7,37 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,86 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 21,1; 33,4; 59,3; 92,4; 116,0; 128,7; 129,2; 132,4; 142,1; 161,0; 162,3; 165,9; 167,0.

2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila (17c): sólido branco; rendimento 85%; P.F.: 235-242°C; Rf: 0,41(8:2 acetato de etila: hexano,

v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,35 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, SCH_2); 3,69 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2OH); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 7,11 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,99 (d, 2H, $J = 8,4$, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 33,3; 55,5; 59,3; 91,3; 114,0; 114,8; 116,3; 127,2; 130,8; 161,1; 162,2; 165,4; 166,1.

2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila (17d):

sólido branco; rendimento 59%; P.F.: 295-296°C; Rf: 0,4(8:2 acetato de etila: hexano, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,35 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, SCH_2); 3,68 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2OH); 7,40-7,44 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 8,00-8,04 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 33,4; 59,3; 92,9; 115,6; 115,8; 115,9; 131,4; 131,5; 131,7; 160,9; 162,8; 166,1; 166,2.

2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila (17e):

sólido amarelo claro; rendimento 66%; P.F.: 297-300°C; Rf: 0,39(8:2 acetato de etila: hexano, v/v). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3,34 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, SCH_2); 3,67 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2OH); 7,64 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,95 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 33,4; 59,3; 93,2; 115,7; 128,6; 128,7; 130,5; 134,0; 136,7; 160,8; 166,0; 166,4.

5.8 Síntese da 2-furamida (19)

A 2-furamida foi sintetizada através da metodologia apresentada por Wu e colaboradores (2016), em que se adicionou a um balão de fundo redondo de 100 mL, 10 mmol de cloreto de 2-furoíla e 10 mL de diclorometano. Após a solubilização, foram adicionados 20 mL de solução comercial de hidróxido de amônio P.A. (164 mmol) sob gotejamento e em banho de gelo. Após o término da adição da solução de hidróxido de amônio, o banho de gelo foi retirado e a reação sucedeu por trinta minutos.

Seguidamente ao fim da reação, o balão foi conduzido ao rotaevaporador para remover o diclorometano sob pressão reduzida. O resíduo balão foi transferido para um funil de separação e foram realizadas extrações com água destilada e acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). Por fim, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto, a 2-furamida, foi usado na reação de Mitsunobu sem purificação adicional.

5.9 Reação de Mitsunobu entre 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrilas e amidas diversas

A metodologia utilizada para tentar obter as amidas via reação de Mitsunobu foi a descrita por Hai Hung e Jun Yong Kang (2017) e as amidas primárias utilizadas foram obtidas comercialmente (acetamida e benzamida), com exceção da furamida, que foi sintetizada conforme metodologia descrita acima. Em um frasco do tipo Schlenk com capacidade 60 mL foram adicionados, em atmosfera inerte, 0,35 mmol da 2-[(2-hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-aril-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila correspondente (**17a-e**), 0,525 mmol da amida apropriada e 0,525 mmol de trifenilfosfina. Em seguida, foram adicionados 5 mL de *N,N*-dimetilformamida seca e degasada e 0,525 mmol de diisopropil-azodicarboxilato (DIAD) ou ainda dietil-azodicarboxilato (DEAD). A reação foi realizada sob agitação em banho de óleo à 100°C durante doze horas, período em que se verificou o consumo total da pirimidinona-álcool de partida por CCD.

Ao término da reação, foi adicionado ao frasco de Schlenk, 15 mL de água destilada e a solução final foi transferida para um funil de separação, em que foram realizadas extrações com acetato de etila (2 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de coluna de sílica gel 60 utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (9,5:0,5; v/v).

7-Fenil-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila (20a): sólido branco, rendimento 92%; P.F.: 98-100°C; Rf. 0,57 (9,5:0,5diclorometano: metanol, v/v). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1,23 (d, 12H, $J = 7,0$ Hz, CH_3 , DIAD- H_2 , impureza); 3,56 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, SCH_2); 4,57 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, NCH_2); 4,91-4,97 (m, 2H, CH, DIAD- H_2 , impureza); 6,6 (m, 2H, NH, DIAD- H_2 , impureza); 7,45-7,54 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromatic}}$); 7,95 (dd, 2H, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, $\text{H}_{\text{aromatic}}$). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21,8 (DIAD- H_2 , impureza); 26,6; 49,2; 69,9 (DIAD- H_2 , impureza); 114,9; 128,6; 128,9; 132,1; 134,5; 156,4 (DIAD- H_2 , impureza); 158,8; 168,9; 169,0.

7-(4-Metil-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila(20b): sólido amarelo, rendimento 80%; P.F.: 188-190°C; Rf. 0,57 (9,5:0,5diclorometano: metanol, v/v). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1,25 (d, 12H, $J = 7,0$ Hz, CH_3 , DIAD- H_2 , impureza); 2,4 (s, 3H, CH_3); 3,56 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, SCH_2); 4,57 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, NCH_2); 4,92-4,98 (m, 2H, CH, DIAD- H_2 , impureza); 6,5 (m, 2H, NH, DIAD- H_2 , impureza); 7,27 (dd, 2H, $J =$

8,4 Hz, H_{aromatic}); 7,9 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 21,5; 21,8 (DIAD- H_2 , impureza); 26,6; 49,2; 69,9 (DIAD- H_2 , impureza); 92,9; 115,2; 128,9; 129,3; 131,7; 142,9; 156,4 (DIAD- H_2 , impureza); 158,9; 168,5; 168,9.

7-(4-Metóxi-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-6-carbonitrila(20c):

sólido amarelo, rendimento 37%; P.F.: 128-130°C; Rf. 0,69 (9,5:0,5diclorometano: metanol, v/v). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1,23 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz, CH_3 , DEAD- H_2); 3,53 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, SCH_2); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,16 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz, CH_2 , DEAD- H_2); 4,54 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz NCH_2); 6,85-6,97 (m, 2H, H_{aromatic}); 8,02-8,04 (m, 2H, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 14,0 (DEAD- H_2 , impureza); 14,3 (DEAD- H_2 , impureza); 26,5; 49,1; 55,4; 61,9 (DEAD- H_2 , impureza); 113,9; 115,5; 126,7; 131,0; 156,8 (DEAD- H_2 , impureza); 159,1; 162,8; 167,9; 168,1.

7-(4-Flúor-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-6-carbonitrila(20d): sólido

branco, rendimento 27%; P.F.: 220-222°C; Rf. 0,58 (9,5:0,5diclorometano: metanol, v/v). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,56 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, SCH_2); 4,56 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, NCH_2); 7,12-7,26 (m, 2H, H_{aromatic}); 7,99-8,03 (m, 2H, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 26,6; 49,2; 93,2; 114,9; 115,7; 115,9; 130,6; 130,7; 131,3; 131,4; 158,6; 163,6; 166,2; 167,6; 168,8.

7-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-6-carbonitrila(20e): sólido

branco, rendimento 31%; P.F.: 240-241°C; Rf. 0,58 (9,5:0,5diclorometano: metanol, v/v). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1,25-1,58 (m, 6H, CH_3 , DEAD- H_2); 3,58 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, SCH_2); 4,3-4,32 (m, 4H, CH_2 , DEAD- H_2); 4,6 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, NCH_2); 7,37 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, H_{aromatic}); 7,97 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, H_{aromatic}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 26,7; 49,2; 93,7; 114,8; 129,0; 130,4; 132,9; 138,6; 158,5; 167,7; 168,8.

5.10 Ensaio de inibição enzimático para a Aldose Redutase via método colorimétrico

Todos os testes de inibição da enzima aldose redutase foram realizados no Instituto Aggeu Magalhães – Fiocruz PE, pelas pesquisadoras Larissa Gonçalves Maciel e Ilária Martina Silva Lins.

O ensaio para estimar a atividade inibitória dos compostos **12a-e** em relação à enzima Aldose Redutase foi efetuado usando o kit da BioVision Incorporated© (Milpitas, CA, N° K174-100). Os ensaios foram realizados em uma placa transparente de 96 poços e com leitura

em comprimento de onda igual a 340 nm. Foram adicionadas à placa as soluções diluídas recomendadas do kit e as soluções das amostras, seguindo a metodologia do fabricante.

O protocolo experimental do ensaio recomenda que inicialmente sejam preparadas as seguintes soluções:

Solução de DTT (ditiotreitól)

- Solução estoque de DTT: Adicionar 2 μL de DTT (originalmente no kit na concentração igual a 1M) em 198 μL de água Milli-Q, ficando com uma concentração final de 10 mM.
- Solução de uso de DTT diluído em tampão (pH 7,0): O tampão é contido no kit. Adicionar 2 μL da solução estoque de DTT a 1998 μL de tampão, resultando numa solução de concentração igual a 10 μM de DTT em tampão.

Soluções da enzima Aldose Redutase:

- Solução estoque de Aldose Redutase: Adicionar 100 μL da solução de uso de DTT ao tubo-mãe que contém a enzima aldose redutase liofilizada (original do kit). Fazer alíquotas de 6 μL e armazenar a -80°C ;
- Solução de uso da Aldose Redutase: Diluir 6 μL da solução estoque em 534 μL da solução de uso de DTT. O volume final de 540 μL permite realizar os testes em até 6 poços. Manter as alíquotas a 0°C durante o uso.

Soluções do NADPH:

- Solução estoque do NADPH: Adicionar 440 μL de água Milli-Q ao tubo-mãe que contém o cofator NADPH (original do kit), resultando numa concentração final igual a 20mM. Separar em alíquotas de 20 μL e armazená-las a -20°C ;
- Solução de uso do NADPH: Diluir 20 μL da solução estoque em 340 μL de tampão (concentração = 900 μM). O volume final de 360 μL permite realizar os testes em até 6 poços. Manter as alíquotas a 0°C durante o uso.

Soluções das amostras:

- Solução padrão das amostras: Solubilizar 10 μmol de cada amostra em 200 μL de DMSO afim de obter uma solução com concentração igual a 50 mM;
- Solução estoque: Diluir 5 μL da solução padrão em 45 μL de DMSO, a fim de obter uma solução com concentração = 5 mM. Esta solução deve ter concentração 100 vezes superior à concentração desejada no poço do ensaio;

- Solução de uso: Diluir 10 µL da solução estoque em 40 µL da solução tampão do kit para obter uma solução com concentração igual a 1 mM. Esta solução deve ter concentração 20 vezes superior à concentração desejada no poço do ensaio.

Após a preparação das soluções, as seguintes amostras foram pipetadas nos poços para a realização do ensaio:

1. Amostra teste [S], consiste em 10 µL da solução de uso para cada composto a ser testado, em que concentração final do ensaio é de 50 µM;
2. Controle de Inibição [IC] ou controle positivo, consiste em 10 µL da solução de Epalrestat preparada a partir da diluição de 2 µL da solução padrão de Epalrestat em 198 µL da solução tampão;
3. Controle Enzimático [EC] ou controle negativo, contendo somente 10 µL da solução tampão indicado pelo kit;
4. Solução Branco [BC], contendo 100 µL da solução tampão indicado pelo kit;
5. Controle do Solvente [SC], consiste em 10 µL de uma mistura entre DMSO e tampão na razão de 1:5 (razão no poço da Amostra teste [S]). Essa amostra é necessária para observar se o solvente orgânico usado reduz a atividade da Aldose Redutase como indicado pelo kit.

Em seguida, as seguintes soluções foram adicionadas a cada poço na seguinte ordem: 60 µL da Solução de uso de NADPH e 90 µL da Solução de uso da Aldose Redutase. Vale ressaltar que nos poços relativos ao Branco [BC] não foi adicionada a solução da enzima Aldose Redutase. Até aqui o volume final em cada poço deve ser igual a 160 µL.

Após a homogeneização dos poços, a placa foi incubada a 37°C por 20 minutos, protegida da luz. Em seguida, foram adicionados 40 µL da solução de uso do Substrato em cada poço. Essa solução de uso foi preparada a partir da diluição de 4 µL do tubo-mãe do Substrato em 36 µL da solução tampão para cada poço. Após a adição de todos os componentes da reação aos seus respectivos poços, o volume final foi igual a 200 µL.

A aquisição dos dados de absorbância iniciou-se imediatamente após a adição do substrato em seus respectivos poços na placa. A leitura foi feita em modo cinético a cada 1 minuto no tempo total de 60 minutos. Posteriormente à aquisição dos dados, foram plotados os dados de absorbância em relação ao tempo e dois pontos de tempo ($t_1 = 40$ minutos e $t_2 = 50$ minutos) foram escolhidos na faixa linear do gráfico para estimar a porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição foi calculada através da seguinte fórmula:

$$\% \text{inibição} = \frac{|\text{Inclinação de [EC]} - \text{Inclinação de [S]}|}{|\text{Inclinação de [EC]}|} \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

A inclinação de cada componente foi calculada a partir da divisão entre a variação dos valores de absorbância nos dois pontos escolhidos pela variação do tempo.

$$\text{Inclinação} = \frac{(A_1 - A_2)}{(t_2 - t_1)} \quad (\text{Equação 2})$$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, B. A.; MCCORMICK, C. L. "One-pot" aminolysis/thiol-maleimide end-group functionalization of RAFT polymers: Identifying and preventing Michael addition side reactions. **Macromolecules**, v. 49, n. 17, p. 6193–6202, 2016.
- AKBAŞ, E. et al. Microwave-Assisted Synthesis of New Dihydropyrimidine Derivatives and Mechanism of the Reactions. **Letters in Organic Chemistry**, v. 10, n. 9, p. 651–656, 2013.
- ALLEGRETTI, P. E. et al. Enol and enethiol occurrence for some ketones and thioketones. Mass spectrometry and theoretical calculations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 5, n. 11–12, p. 294–300, 2004.
- ALEXANDER, M. D. et al. **MK2 inhibitors and uses thereof**. Depositante: Celgene Avilomics Research. WO2014/149164A1. Depósito: 15 mar. 2013. Concessão: 24 set. 2014.
- AOUAD, M. R.; REZKI, N.; EL AHSRY, E. S. H. Regioselectivity of the reactions of 4,5-diphenylimidazole-2-thione with 1-chloro-2,3-epoxy-propane and 1-bromo-propene, efficient precursors for imidazo[2,1-b]thiazine and thiazole. Effect of microwave and solid support. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1321–1327, 2008.
- ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of laboratory chemicals**. 5. ed. Bodmin: Butterworth-Heinemann, 2003. 655p.
- BOGA, C. et al. Condensation of thiourea derivatives with carbonyl compounds: One-pot synthesis of N-alkyl-1, 3-thiazol-2-amines and of 3-alkyl-1, 3-thiazolines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 10, p. 1363–1368, 1999.
- BOUREL-BONNET, L. et al. Anchorage of synthetic peptides onto liposomes via hydrazone and alpha-oxo hydrazone bonds. Preliminary functional investigations. **Bioconjugate Chemistry**, v. 16, n. 2, p. 450–457, 2005.
- CAMP, D.; JENKINS, I. D. Mechanism of the Mitsunobu Esterification Reaction. 1. The Involvement of Phosphoranes and Oxyphosphonium Salts. **Journal of Organic Chemistry**, v. 54, n. 13, p. 3045–3049, 1989.
- CHAN, J. W. **Investigation of Novel Thiol " Click " Reactions**. 2009. The University of Southern Mississippi, 2009.
- CHAN, J. W. et al. Nucleophile-initiated thiol-michael reactions: Effect of organocatalyst, thiol, and Ene. **Macromolecules**, v. 43, n. 15, p. 6381–6388, 2010.
- CHANDRASEKARAN, S. **Click Reactions in Organic Synthesis**. Wiley-VCH ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2016.

- CHATURVEDI, P. et al. Click chemistry: A new approach for drug discovery. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 10, n. 2, p. 111–117, 2011.
- CHITRE, T. S.; BOTHARA, K. G. Synthesis of some uracil derivatives using ionic liquid. **Pelagia Research Library**, v. 2, n. 2, p. 187–193, 2011.
- COSTA, Normando Alexandre da Silva. **Síntese, caracterização e avaliação biológica de novas imidas planejadas a partir do safrol**. 2012. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.
- DA SILVA, I. E. A. et al. Simple, multicomponent, ecofriendly, microwave-mediated route for the synthesis of antimicrobial 2-amino-6-aryl-4-(3H)-pyrimidinones. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 3, p. 374–380, 2014.
- DE ANDRADE, A. N. et al. Vasoactive thiomethyl-pyrimidines: Promising drug candidates with vascular activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 7, p. 1266–1273, 2017.
- DEL-CORSO, A. et al. A New Approach to Control the Enigmatic Activity of Aldose Reductase. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. 1–8, 2013.
- DESMET, G. B. et al. Thiol-Michael addition in polar aprotic solvents: nucleophilic initiation or base catalysis? **Polymer Chemistry**, v. 8, n. 8, p. 1341–1352, 2017.
- EL-FATAH, N. A. A. et al. Experimental and theoretical study on the regioselective bis- and polyalkylation of 2-mercaptocytosine nitrile and 2-mercaptopyrimidine-5-carbonitrile derivatives. **Tetrahedron**, v. 73, n. 11, p. 1436–1450, 2017.
- ELLINGBOE, J. et al. (Pyrimidinyl)oxyacetic Acids and Pyrimidineacetic Acids as a Novel Class of Aldose Reductase Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 10, p. 2892–2899, 1990.
- FDA – Food and Drug Administration. Department of Health & Human Services. Disponível em <<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/brentuximab-vedotin>>. Acesso em: 01 dez. 2019.
- FDA – Food and Drug Administration. Department of Health & Human Services. Disponível em <<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ado-trastuzumab-emtansine-early-breast-cancer>>. Acesso em: 01 dez. 2019.
- FLETCHER, S. The Mitsunobu reaction in the 21st century. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 2, n. 6, p. 739–752, 2015.
- FONT, D.; HERAS, M.; VILLALGORDO, J. M. Development of an efficient and straightforward methodology toward the synthesis of molecularly diverse 2,6-disubstituted 3,4-dihydropyrimidin-4(3H)-ones. **Synthesis**, v. 4, n. 13, p. 1833–1842, 2002.

- FRAYNE, S. H. **The Thiol-Michael Reaction : From First Principles to Applications in Macromolecular Synthesis**. 2018. Universidade de Wesleyan, 2018.
- FRUK, L.; GRAHAM, D. The electronic effects on the formation of. **Heterocycles**, v. 60, n. 10, p. 2305–2313, 2003.
- FU, A.; LI, H.; DU, D. Thiol-thione tautomerism in 2-pyridinethione: Effect of hydration. **Journal of Molecular Structure**, v. 767, n. 1–3, p. 51–60, 2006.
- GRANSKOG, V. et al. High-Performance Thiol–Ene Composites Unveil a New Era of Adhesives Suited for Bone Repair. **Advanced Functional Materials**, v. 28, n. 26, p. 1–10, 2018.
- GREWAL, A. S. et al. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 2, p. 120–162, 2016.
- HAYNES, W. M. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 97. ed. Boca Raton: CRC Press, 2017. 2643p.
- HEIN, C. D.; LIU, X. M.; WANG, D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 10, p. 2216–2230, 2008.
- HERAVI, M. M.; GHAVIDEL, M.; HEIDARI, B. Microwave-Assisted Biginelli Reaction: An Old Reaction, a New Perspective. **Current Organic Synthesis**, v. 13, n. 4, p. 569–600, 2016.
- HOYLE, C. E.; LEE, T. Y.; ROPER, T. Thiol-enes: Chemistry of the past with promise for the future. **Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry**, v. 42, n. 21, p. 5301–5338, 2004.
- HOYLE, C. E.; LOWE, A. B.; BOWMAN, C. N. Thiol-click chemistry: A multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1355–1387, 2010.
- HUANG, H.; KANG, J. Y. Mitsunobu Reaction Using Basic Amines as Pronucleophiles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 13, p. 6604–6614, 2017.
- HUGHES, D. L. The Mitsunobu Reaction. In: PAQUETTE, L. A.; et al. **Organic Reactions**. v. 42. New York: WILEY, 1992. Cap. 2, p. 335–656.
- ISHIDA, O. et al. Liposomes bearing polyethyleneglycol-coupled transferrin with intracellular targeting property to the solid tumors in vivo. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 7, p. 1042–1048, 2001.
- JAIN, N. et al. Current ADC Linker Chemistry. **Pharmaceutical Research**, v. 32, n. 11, p. 3526–3540, 2015.

- KAMBE, S.; SAITO, K.; KISHI, H. A one-step synthesis of 4-oxo-2-thioxopyrimidine derivatives by the ternary condensation of ethyl cyanoacetate, aldehydes and thiourea. **The British Journal of Psychiatry**, p. 287–289, 1979.
- KATRITZKY, A. R. et al. **Comprehensive heterocyclic chemistry III**. 3. ed. v. 8. Amsterdã: Elsevier, 2008. 899p.
- KHALIL, N. Y. et al. Thiouracil: Comprehensive profile. In: PRESS, A. (Ed.). **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**. [s.l: s.n.]44p. 293–331.
- KILAMBI, H.; STANSBURY, J. W.; BOWMAN, C. N. Enhanced Reactivity of Monovinyl Acrylates Characterized by Secondary Functionalities Toward Photopolymerization and Michael Addition: Contribution of Intramolecular Effects. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 47, n. 10, p. 3452–3458, 2009.
- KILLOPS, K. L.; CAMPOS, L. M.; HAWKER, C. J. Robust, Efficient, and Orthogonal Synthesis of Dendrimers via Thiol-ene “Click” Chemistry. **The Journal of American Chemical Society**, v. 130, n. 15, p. 5062–5064, 2008.
- KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 40, n. 35, p. 2004–2021, 2001.
- KOLYAMSHIN, O. A.; DANILOV, V. A.; KOL'TSOV, N. I. 4-(3-Dialkylamino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)benzoic acid esters. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 3, p. 393–396, 2007.
- LOWE, A. B.; HOYLE, C. E.; BOWMAN, C. N. Thiol-yne click chemistry: A powerful and versatile methodology for materials synthesis. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 23, p. 4745–4750, 2010.
- MARTOS-CALVENTE, R. et al. The usefulness of density functional theory to describe the tautomeric equilibrium of 4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine in solution. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 107, n. 38, p. 7490–7495, 2003.
- MATUSZAK, N. et al. Synthesis and in vitro evaluation of N-substituted maleimide derivatives as selective monoglyceride lipase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 23, p. 7410–7420, 2009.
- MEHRABI, H.; ALIZADEH-BAMI, F.; ZADEH, A. B. Microwave-assisted efficient synthesis of new dihydropyrimidinone and tetrahydro-2-thioxopyrimidinone derivatives. **Journal of Chemical Research**, v. 39, n. 6, p. 360–362, 2015.
- MENDONÇA JUNIOR, F. J. B. et al. A simple approach for the synthesis of 2,6-diaryl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carbonitriles. **Heterocyclic Communications**, v. 11, n. 6, p.

479–484, 2005.

MICHEL, B. Y.; STRAZEWSKI, P. Synthesis of (-)-neplanocin A with the highest overall yield via an efficient Mitsunobu coupling. **Tetrahedron**, v. 63, n. 39, p. 9836–9841, 2007.

NAIR, D. P. et al. The Thiol-Michael addition click reaction: A powerful and widely used tool in materials chemistry. **Chemistry of Materials**, v. 26, n. 1, p. 724–744, 2014.

NGUYEN, L. T. T.; GOKMEN, M. T.; DU PREZ, F. E. Kinetic comparison of 13 homogeneous thiol-X reactions. **Polymer Chemistry**, v. 4, n. 22, p. 5527–5536, 2013.

NORTHROP, B. H.; FRAYNE, S. H.; CHOUDHARY, U. Thiol-maleimide “click” chemistry: Evaluating the influence of solvent, initiator, and thiol on the reaction mechanism, kinetics, and selectivity. **Polymer Chemistry**, v. 6, n. 18, p. 3415–3430, 2015.

PATEL, A.; PASHA, T.; KOTHARI, R. Synthesis and biological evaluation of some novel heterocyclic compounds as protein tyrosine phosphatase (PTP-1B) Inhibitor. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 10, p. 509–517, 2015.

PERSSON, J. C.; JOSEFSSON, K.; JANNASCH, P. Polysulfones tethered with benzimidazole. **Polymer**, v. 47, n. 4, p. 991–998, 2006.

POON, K. A. et al. Preclinical safety profile of trastuzumab emtansine (T-DM1): Mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 273, n. 2, p. 298–313, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2013.09.003>>.

RAMANA, K. V. Aldose reductase: New insights for an old enzyme. **Biomolecular Concepts**, v. 2, n. 1–2, p. 103–114, 2011.

RAMESH, B. et al. Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-formylphenyl-N-phenylcarbamates. **Asian Journal of Chemistry**, v. 20, n. 4, p. 2591–2596, 2008.

RAMIZ, M. M. M. et al. Synthesis and antiviral activity of new substituted pyrimidine glycosides. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 48, p. 1028–1038, 2011.

ROGERIO, K. R. et al. Reações Multicomponentes: Um breve histórico e a versatilidade destas reações na sínteses de moléculas bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.

SAKURAI, A.; MOTOMURA, Y.; MIDORIKAWA, H. Substituted benzopyranopyridopyrimidine ring syntheses by the ternary condensation of malononitrile, salicylaldehyde and aromatic ketones in the presence of ammonium acetate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 1523–1526, 1972.

SCHMID, H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 2, p. 232–243, 2007.

- STOYANOV, S. et al. Thione-thiol tautomerism and stability of 2- and 4-mercaptopyridines and 2-mercaptopyrimidines. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 68, n. 9, p. 1482–1489, 1990.
- SWAMY, K. C. K. et al. Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 6, p. 2551–2651, 2009.
- TAO, G. et al. Synthesis of an Epoxy Resin Curing Agent Containing Maleimide Group. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON MATERIAL, MECHANICAL AND MANUFACTURING ENGINEERING, 3., 2015, Guangzhou. **Anais...** Guangzhou: Atlantis Press, 2015. p. 1799-1804.
- TRUJILLO-FERRARA, J. et al. Solvent-free synthesis of arylamides and arylimides, analogues of acetylcholine. **Synthetic Communications**, v. 35, n. 15, p. 2017–2023, 20014.
- TRUONG, V. X. et al. Nucleophile-initiated thiol-michael reactions: Effect of organocatalyst, thiol, and Ene. **Macromolecules**, v. 43, n. 15, p. 627–645, 2010.
- TRUONG, V. X.; DOVE, A. P. Organocatalytic, regioselective nucleophilic “click” addition of thiols to propiolic acid esters for polymer-polymer coupling. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, n. 15, p. 4132–4136, 2013.
- WATANABE, T.; GRIDNEV, I. D.; IMAMOTO, T. Synthesis of a new enantiomerically pure P-chiral phosphine and its use in probing the mechanism of the Mitsunobu reaction. **Chirality**, v. 12, n. 5–6, p. 346–351, 2000.
- WU, Y. et al. Rh(III)-Catalyzed Redox-Neutral Annulation of Primary Benzamides with Diazo Compounds: Approach to Isoquinolinones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 5, p. 2166–2173, 2016.
- YIN, L. H. et al. Preparation of highly efficient antibacterial polymeric films: Via the modulation of charge density and hydrophobicity. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 7, n. 10, p. 6006–6012, 2017.
- ZHANG, X. et al. Synthesis of diisopropyl azodicarboxylate. **Chinese Journal of Applied Chemistry**, v. 32, n. 3, p. 261–266, 2015.
- ZHAO, Y. et al. Postpolymerization Modification of Poly(dihydropyrimidin-2(1 H)-thione)s via the Thiourea–Haloalkane Reaction to Prepare Functional Polymers. **American Chemical Society Macro Letters**, v. 4, n. 8, p. 843–847, 2015.
- ZHU, C. J. Aldose reductase inhibitors as potential drugs for diabetic complications. **Chinese Journal of New Drugs**, v. 18, n. 4, p. 302–306, 2013.

APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN

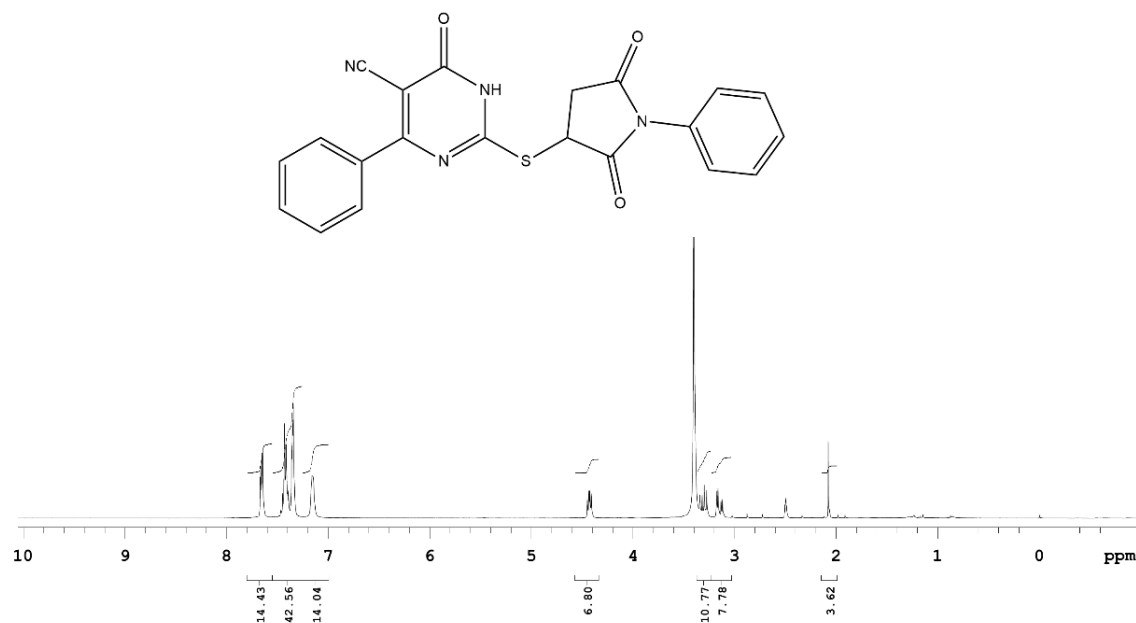


FIGURA 22 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10a**.

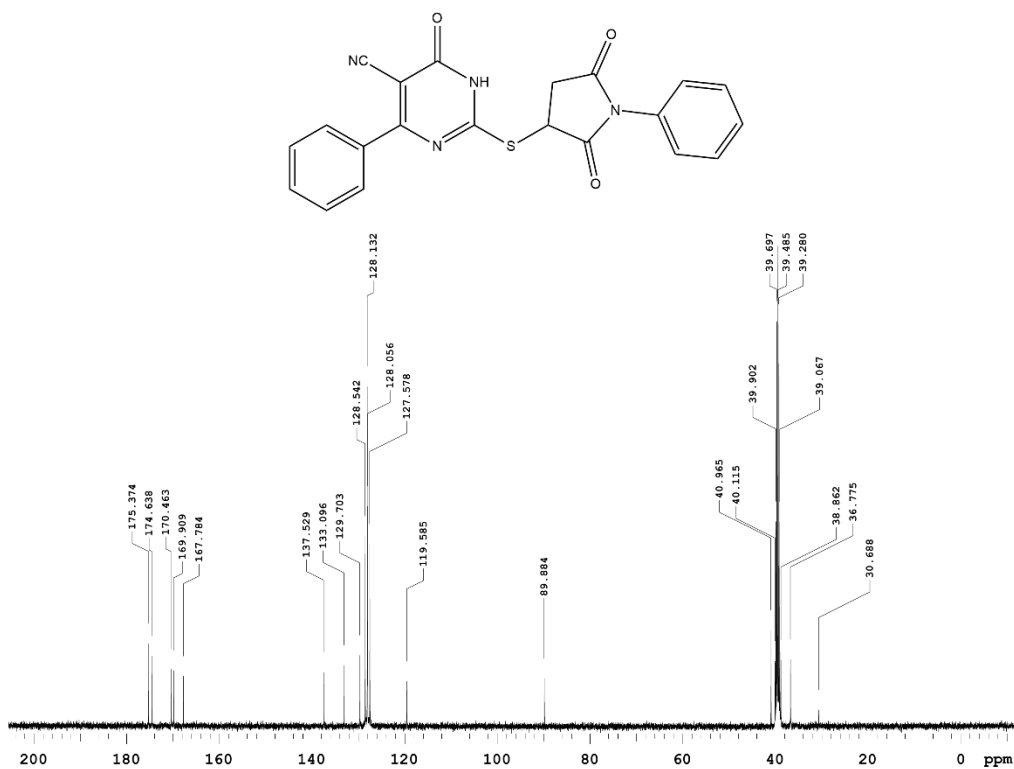


FIGURA 23 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10a**.

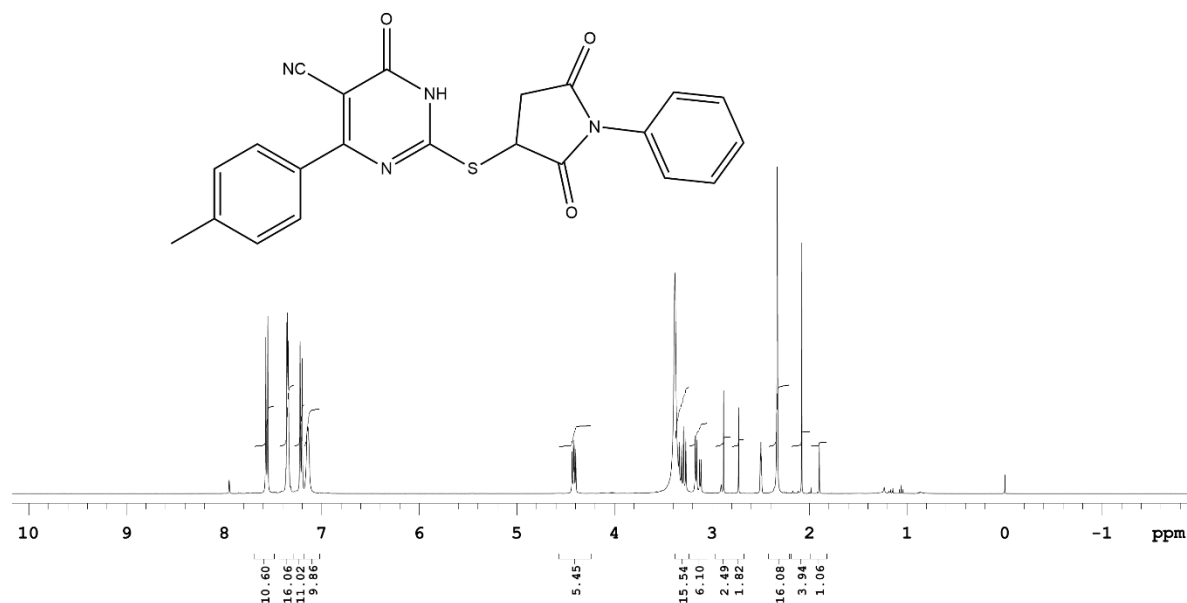


FIGURA 24 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10b**.

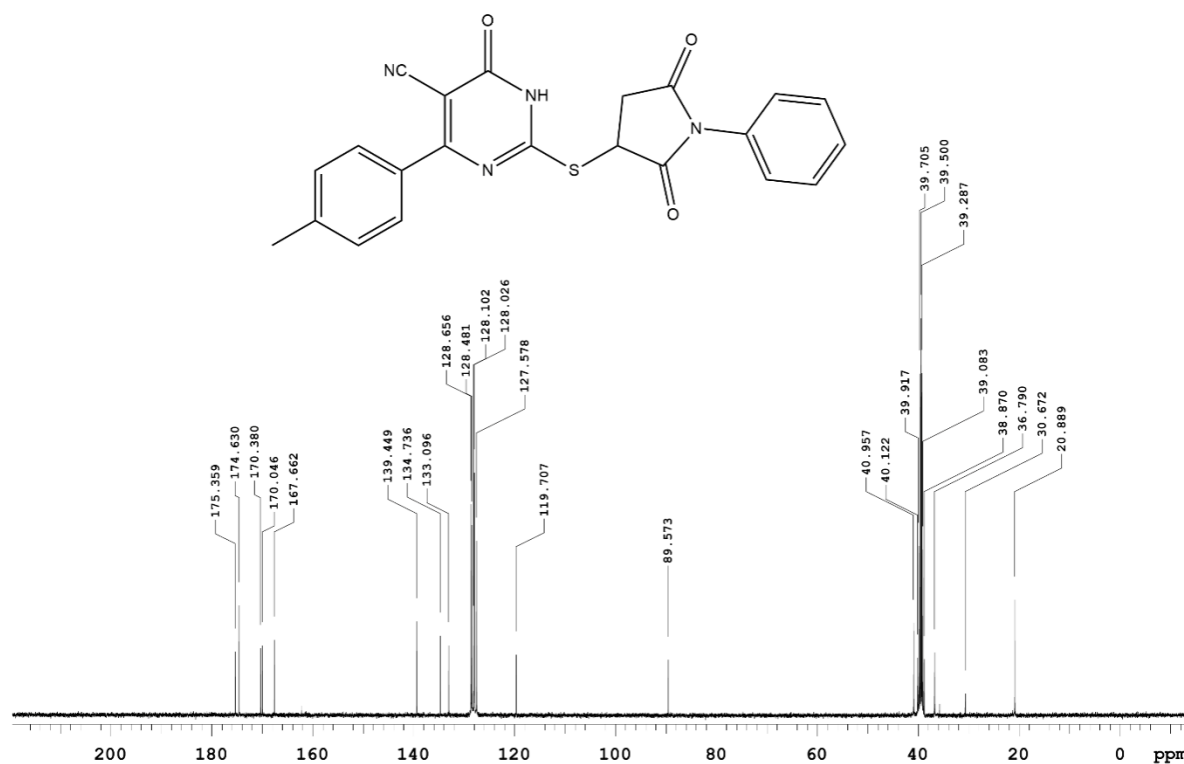


FIGURA 25 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10b**.

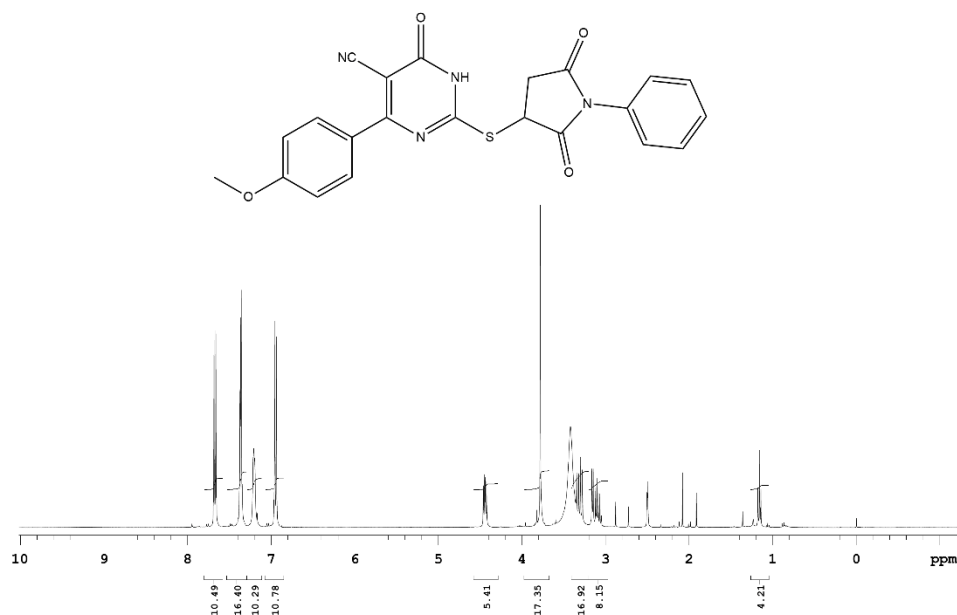


FIGURA 26 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10c**.

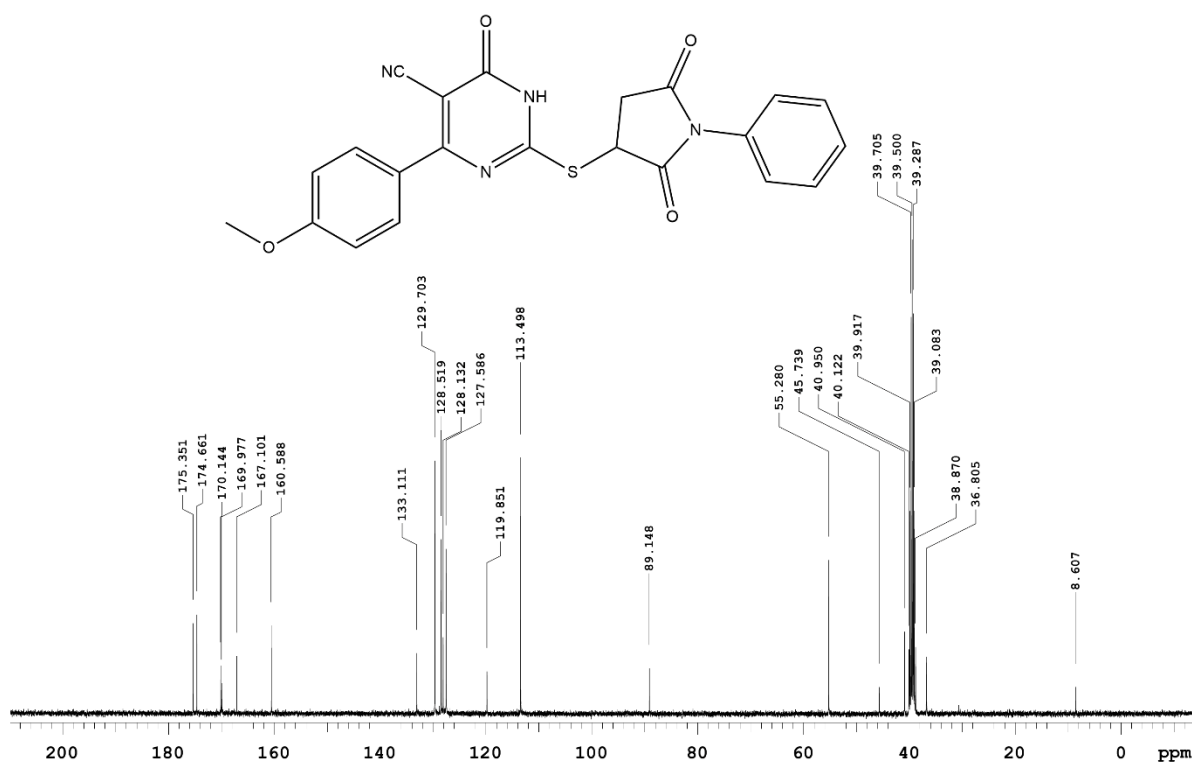


FIGURA 27 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10c**.

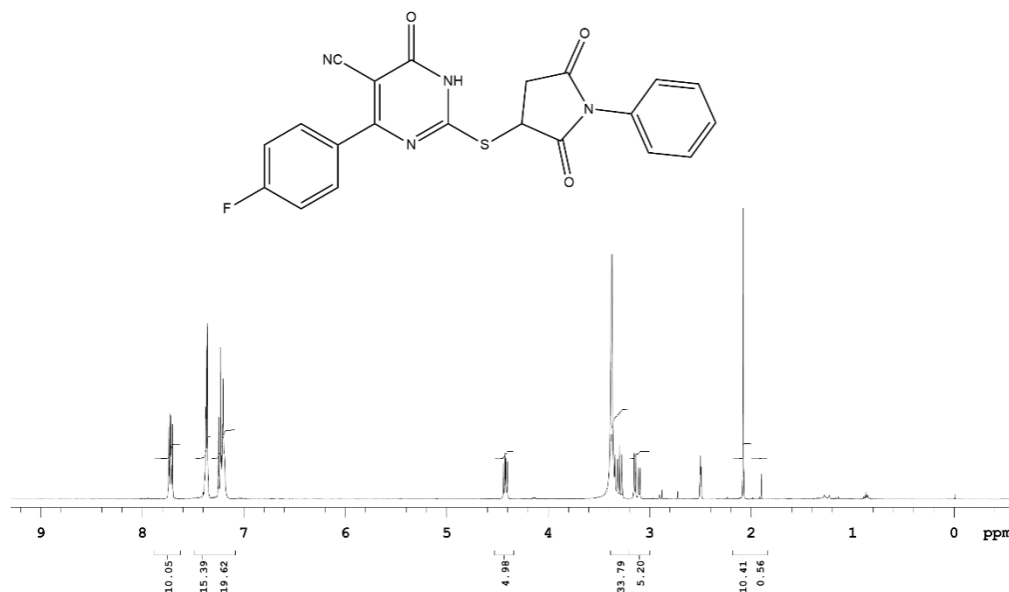


FIGURA 28 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10d**.

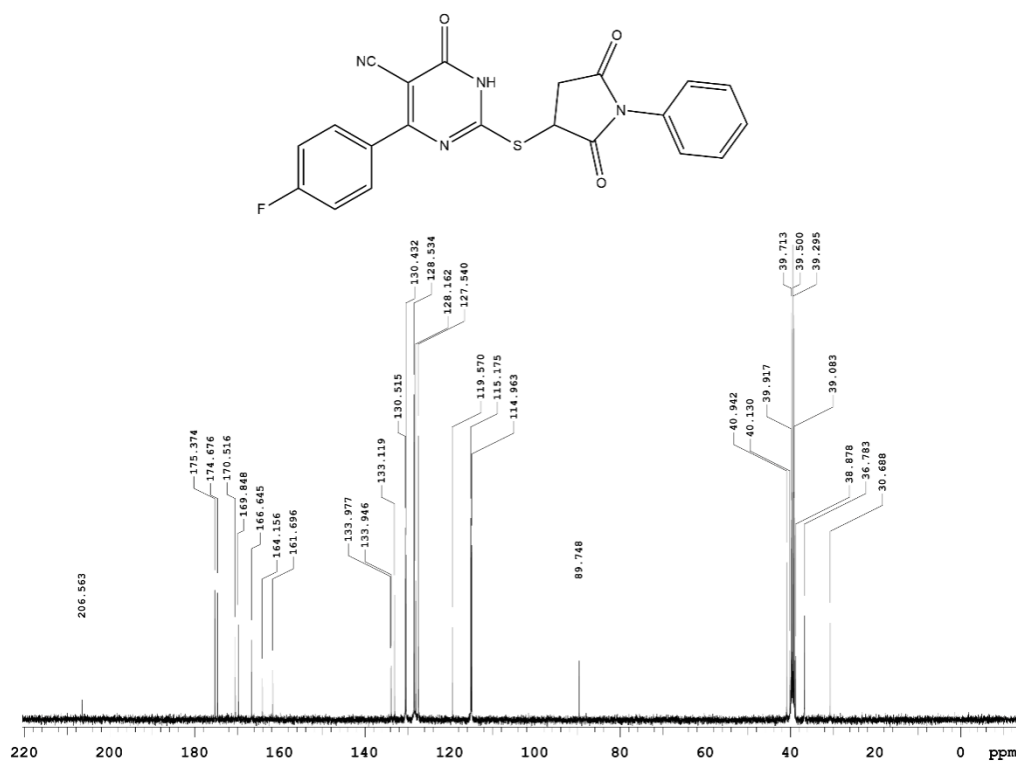


FIGURA 29 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10d**.

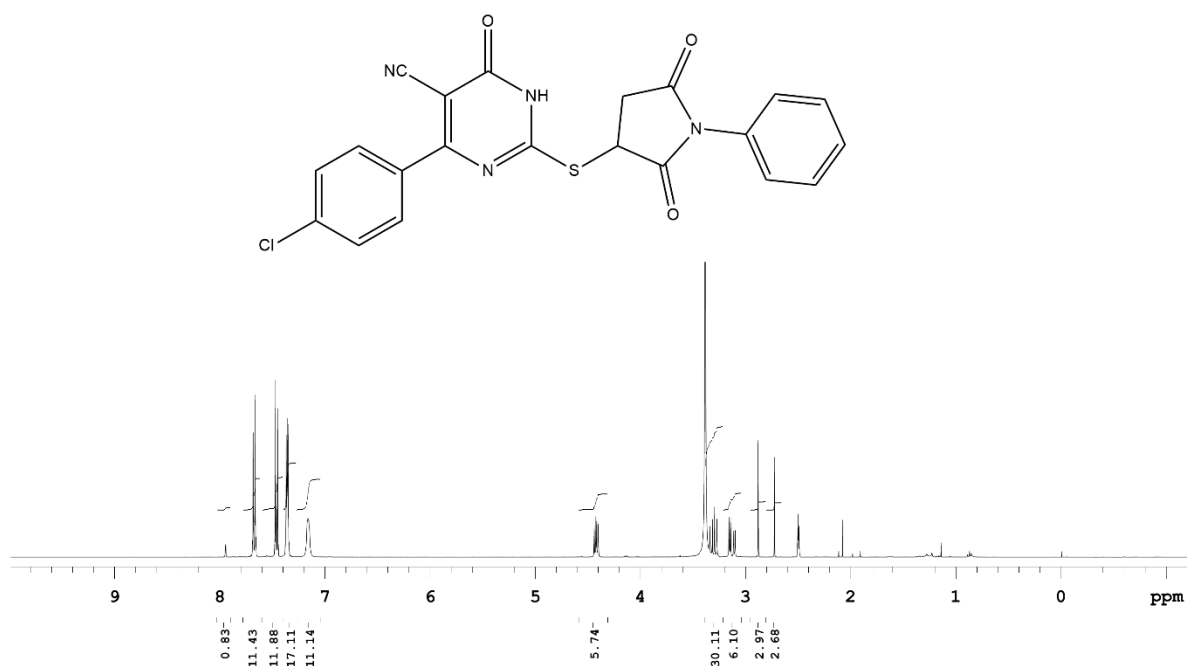


FIGURA 30 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10e**.

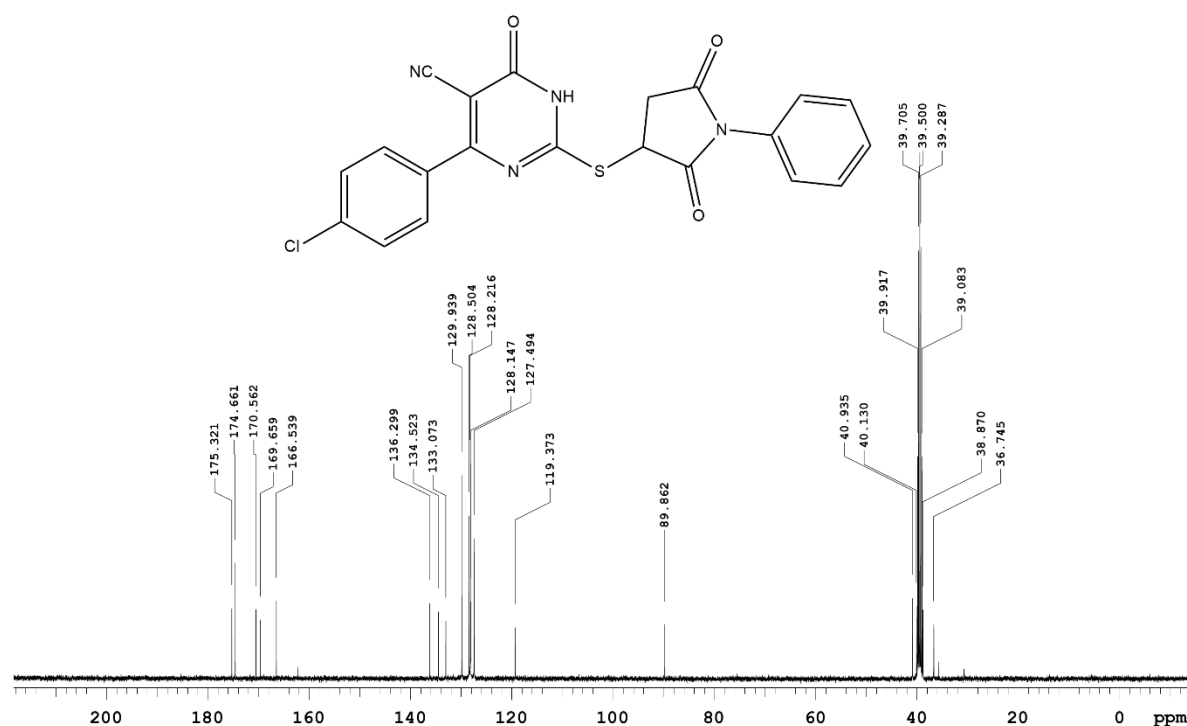


FIGURA 31 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10e**.

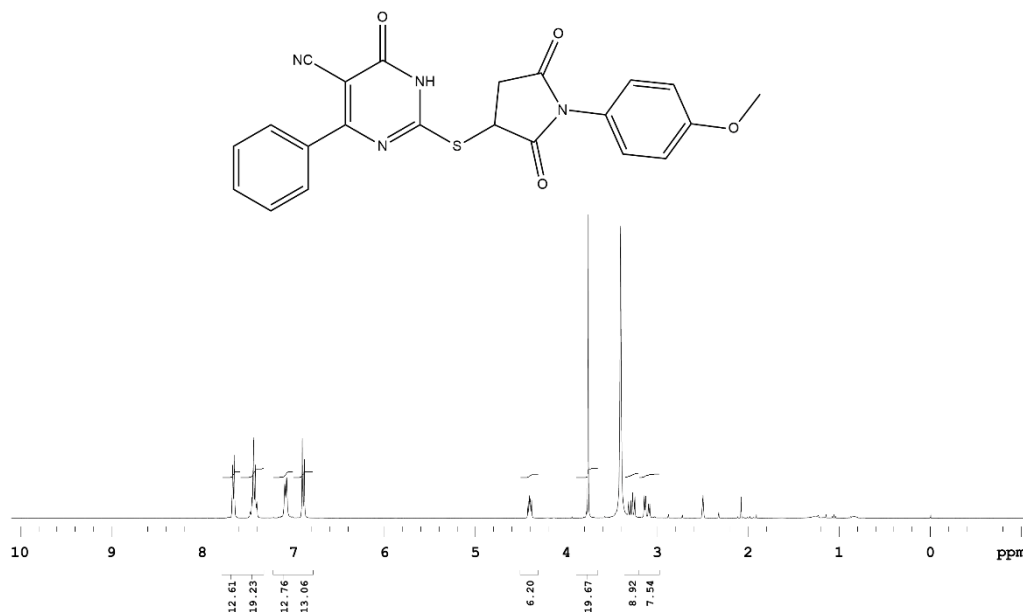


FIGURA 32 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10f**.

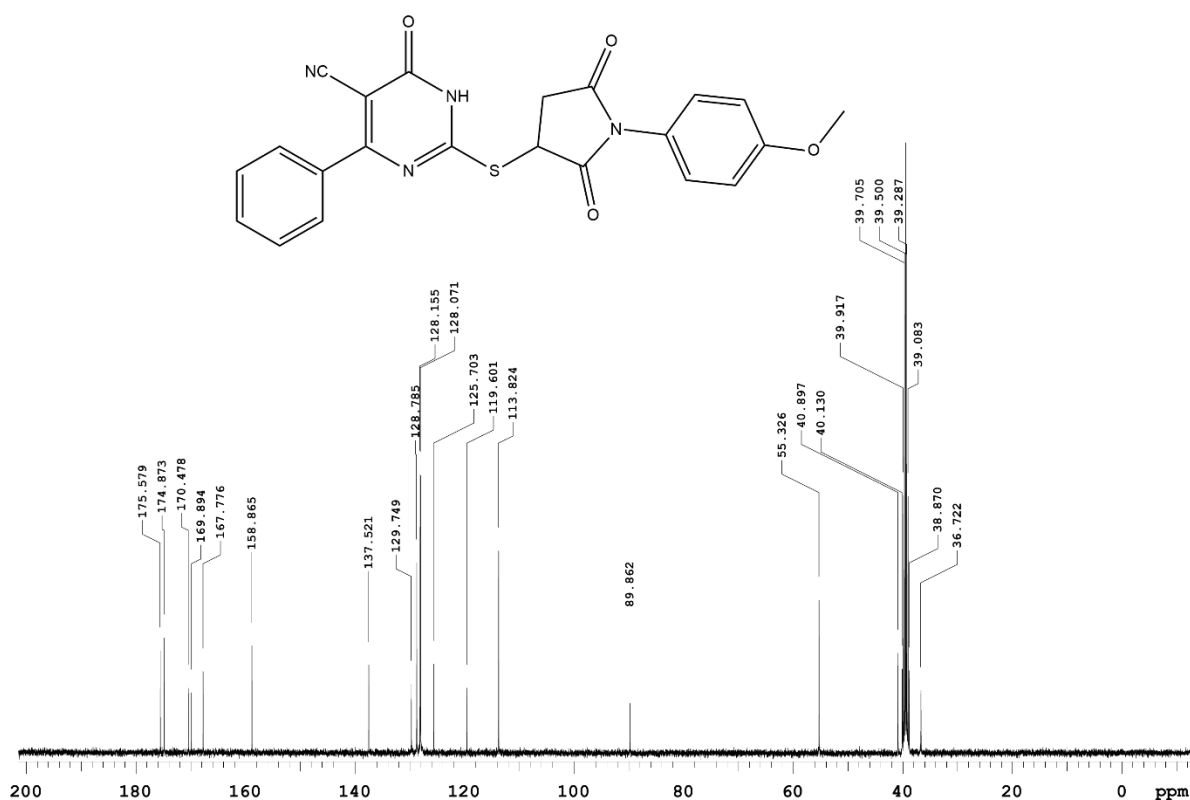


FIGURA 33 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10f**.

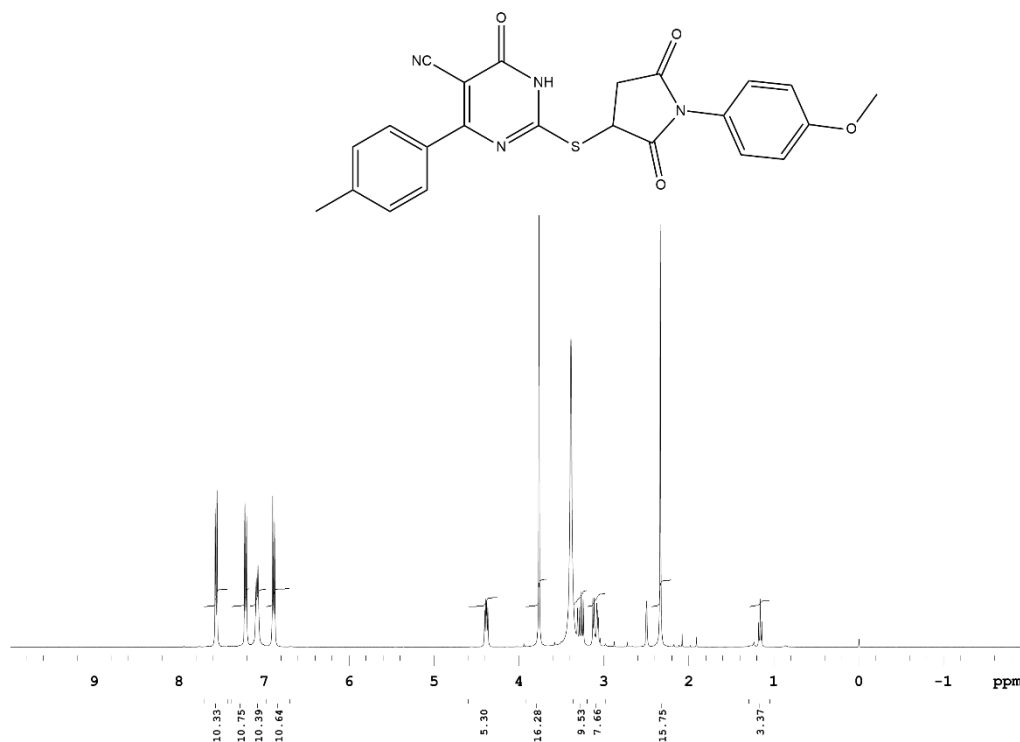


FIGURA 34 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10g**.

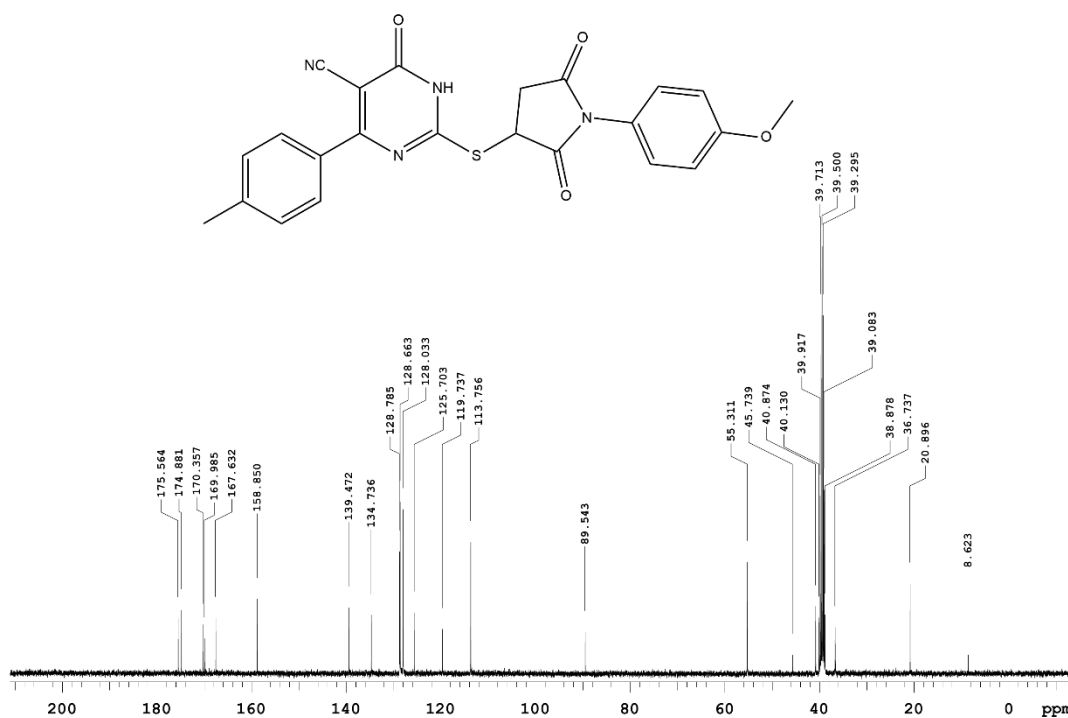


FIGURA 35 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10g**.

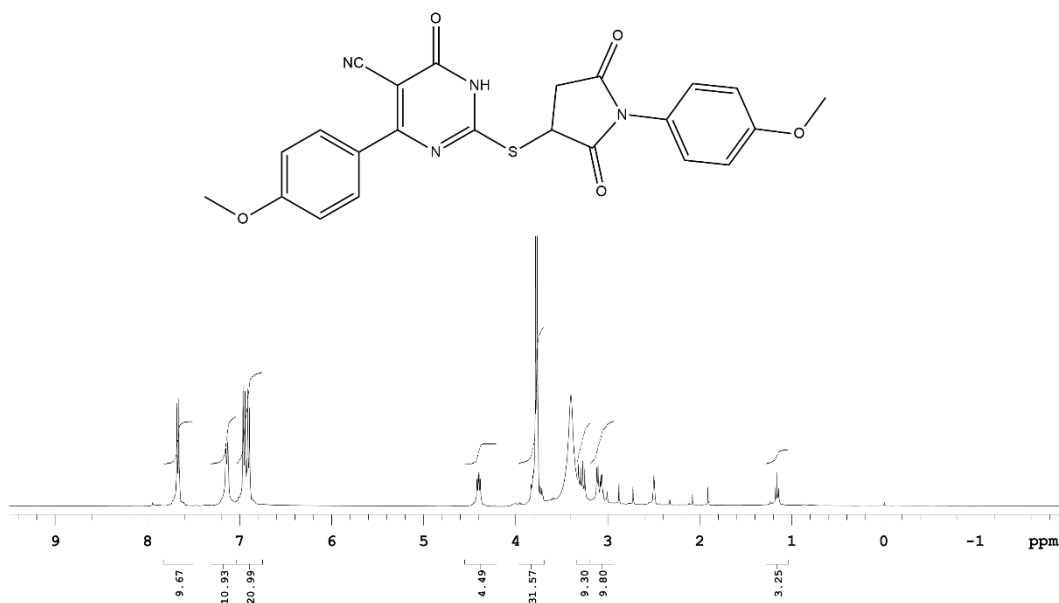


FIGURA 36 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[4-(4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10h**.

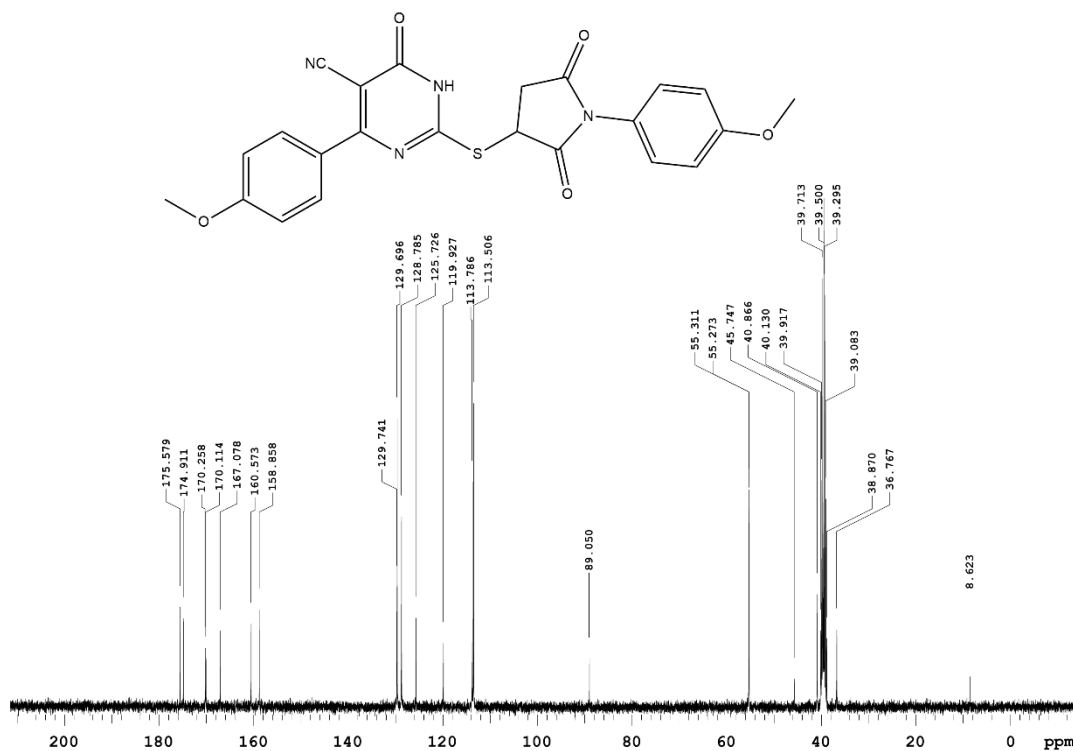


FIGURA 37 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[4-(4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10h**.

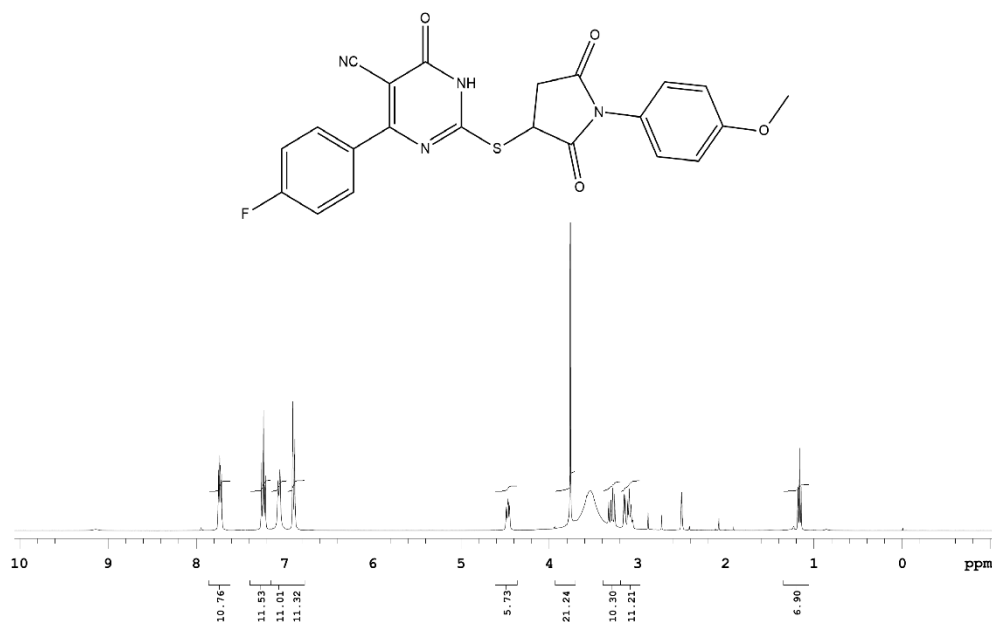


FIGURA 38 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10i**.

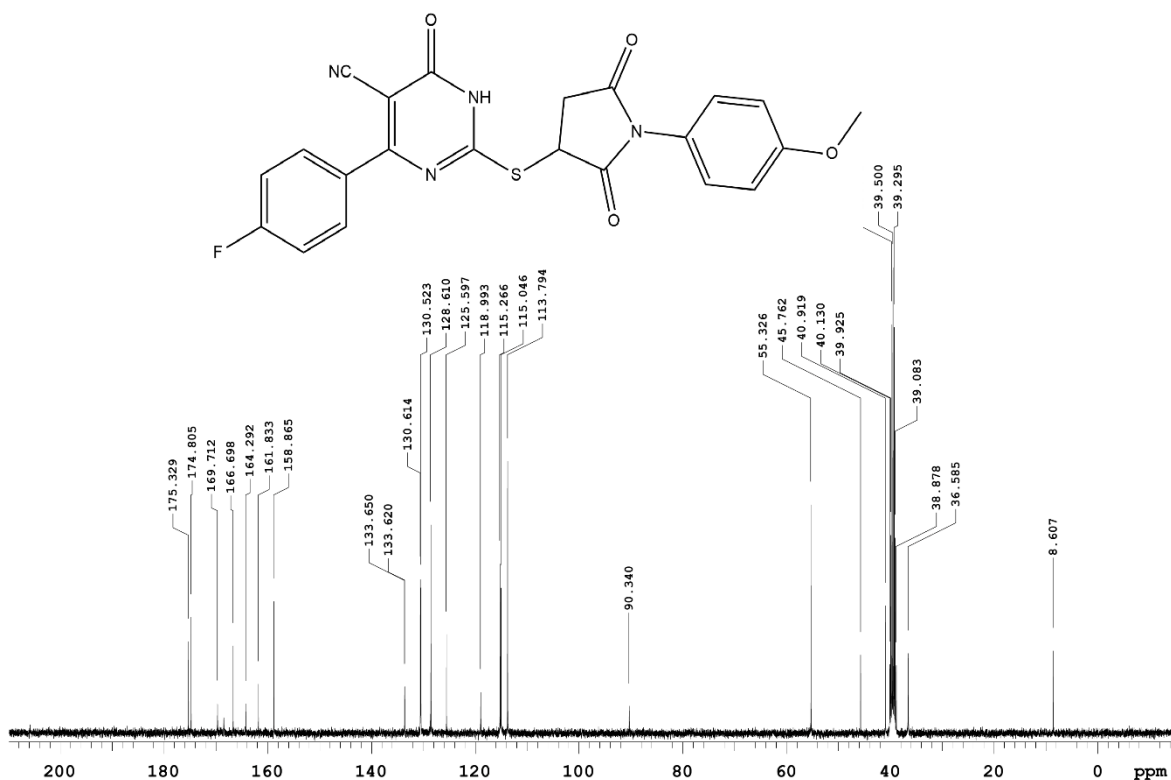


FIGURA 39 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10i**.



FIGURA 40 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio)-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10j**.

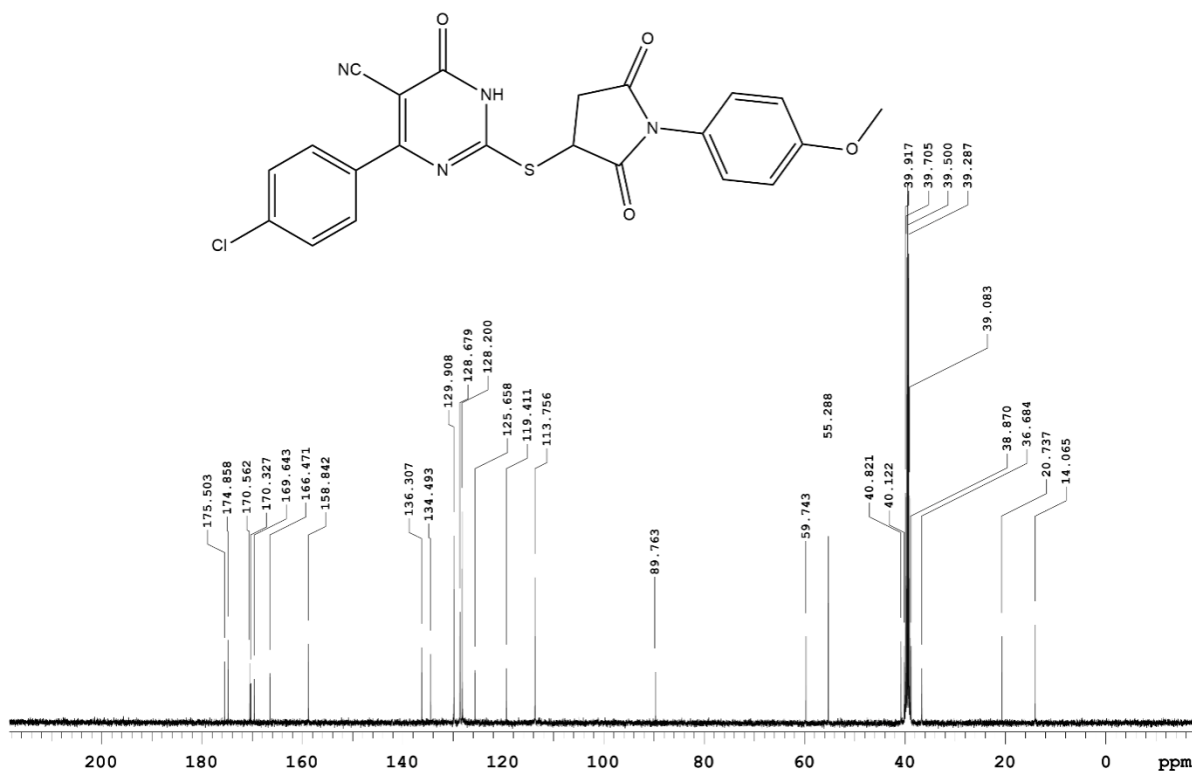


FIGURA 41 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-Metóxi-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio)-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10j**.

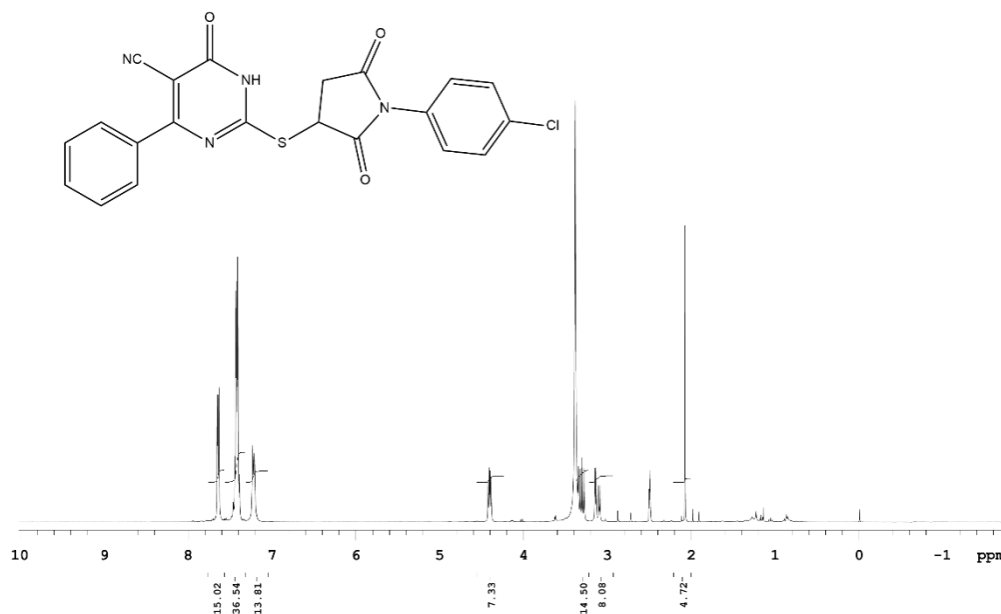


FIGURA 42 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10k**.

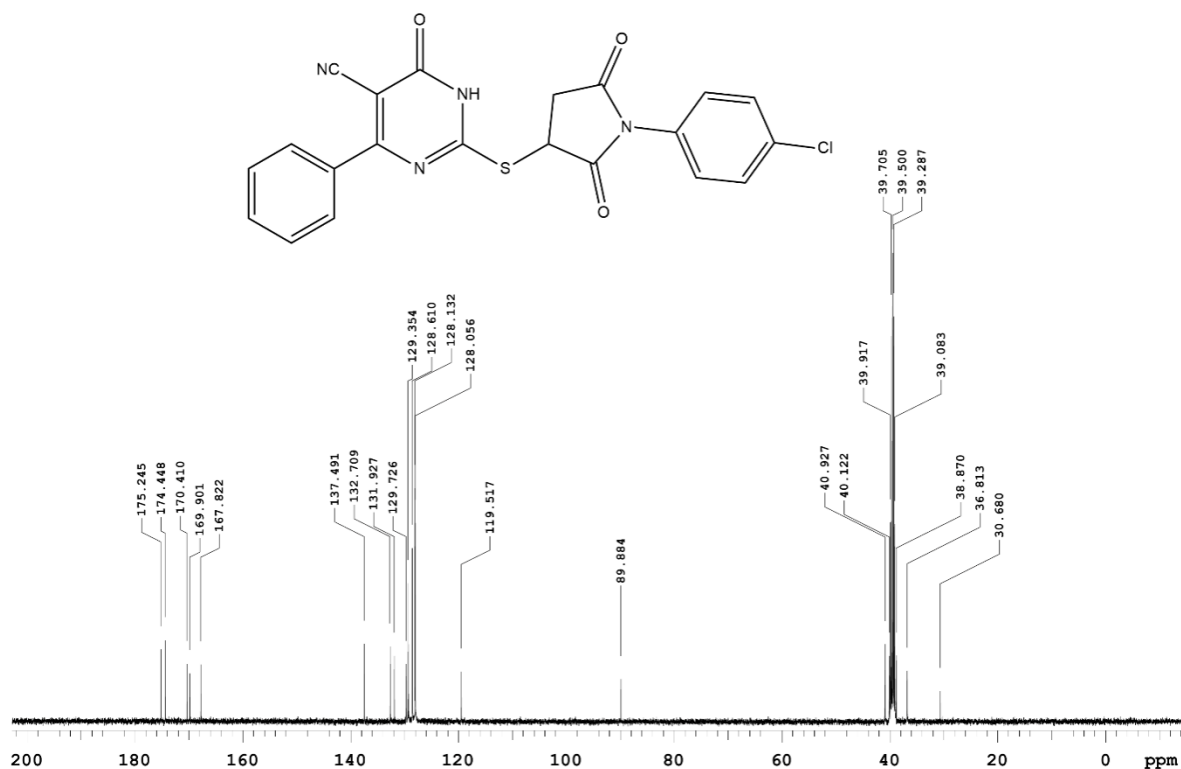


FIGURA 43 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10k**.

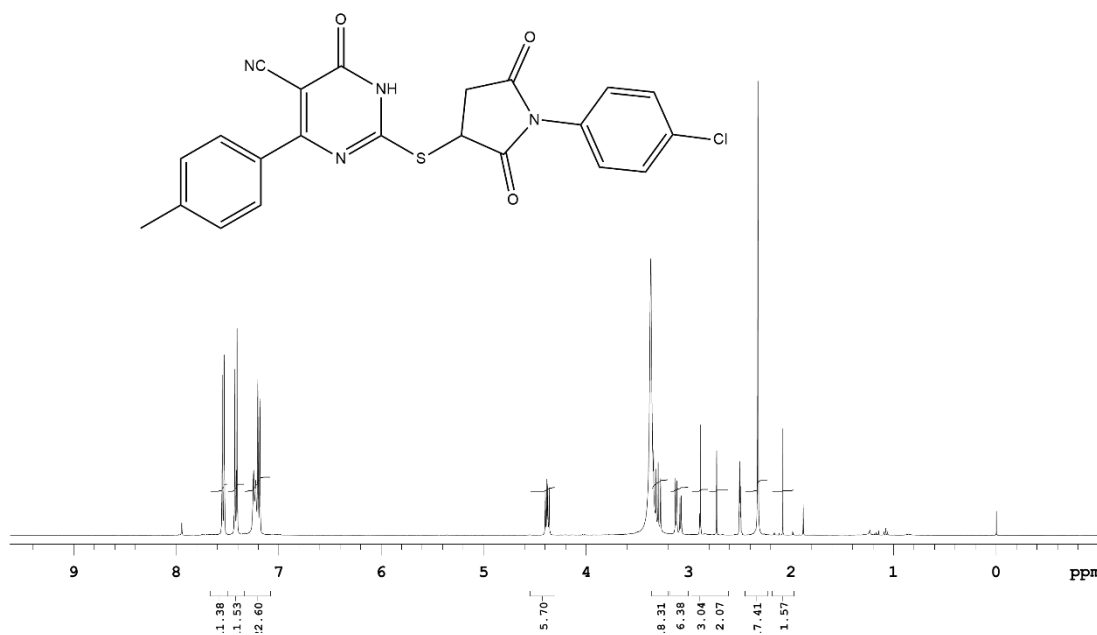


FIGURA 44 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **101**.

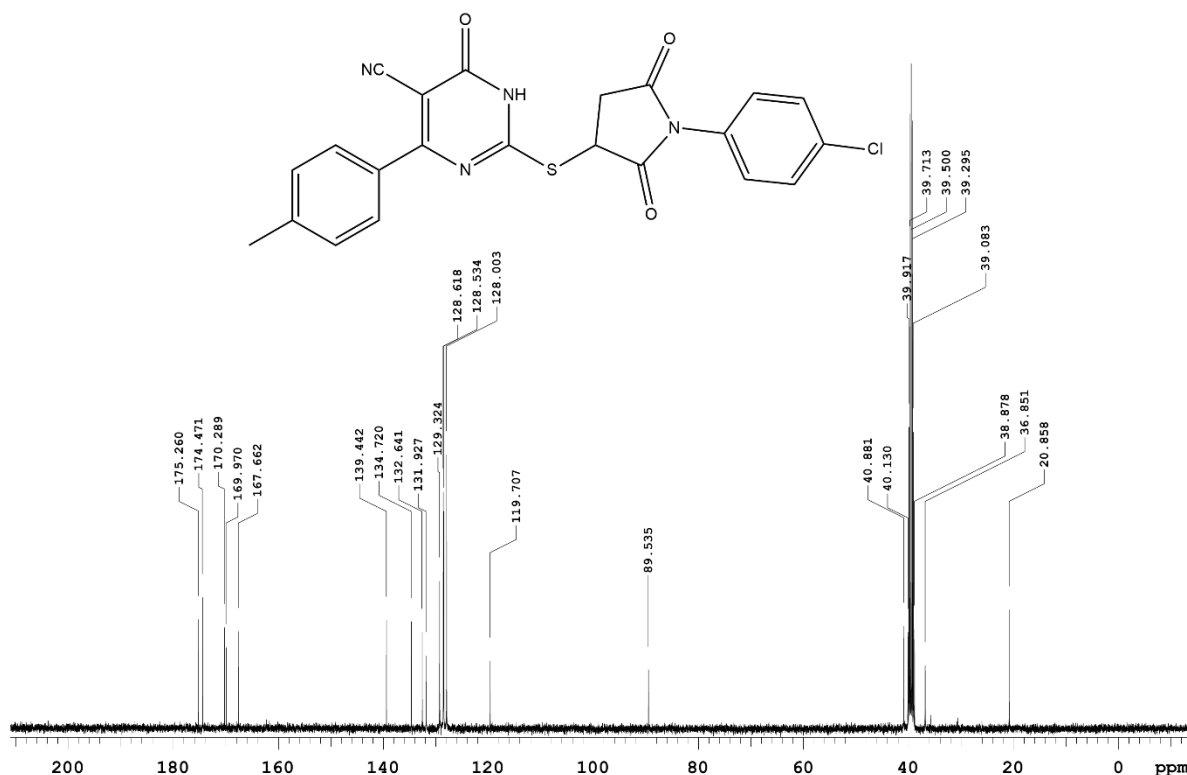


FIGURA 45 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **101**.

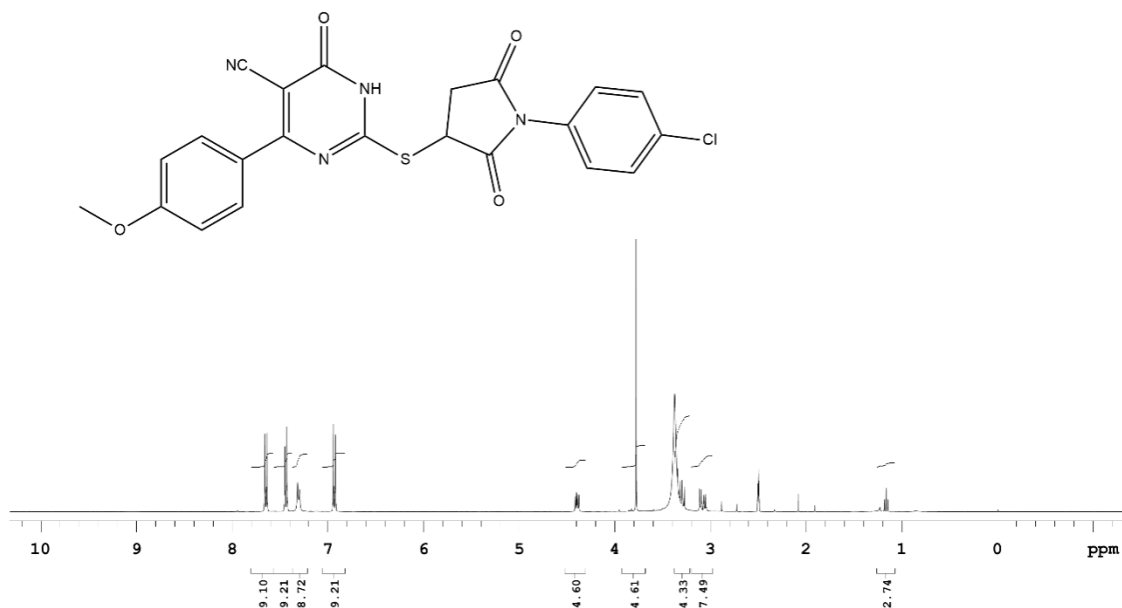


FIGURA 46 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10m**.

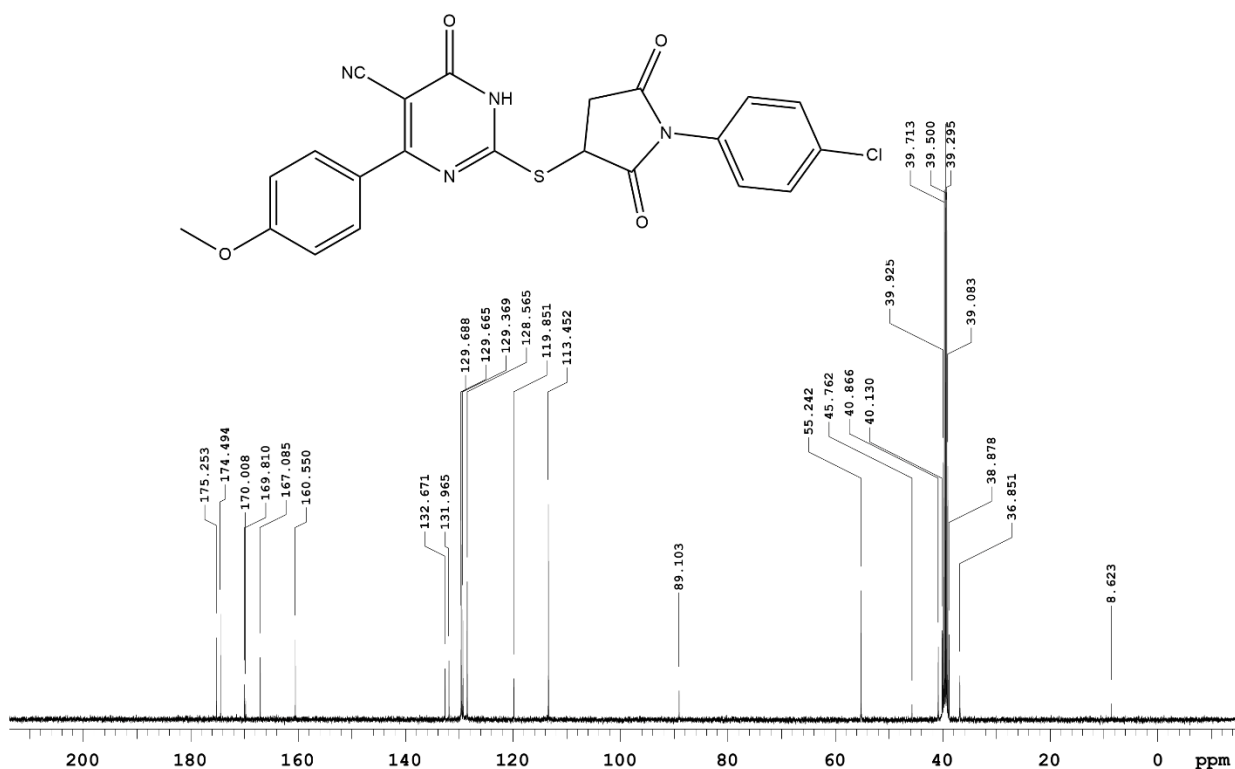


FIGURA 47 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10m**.

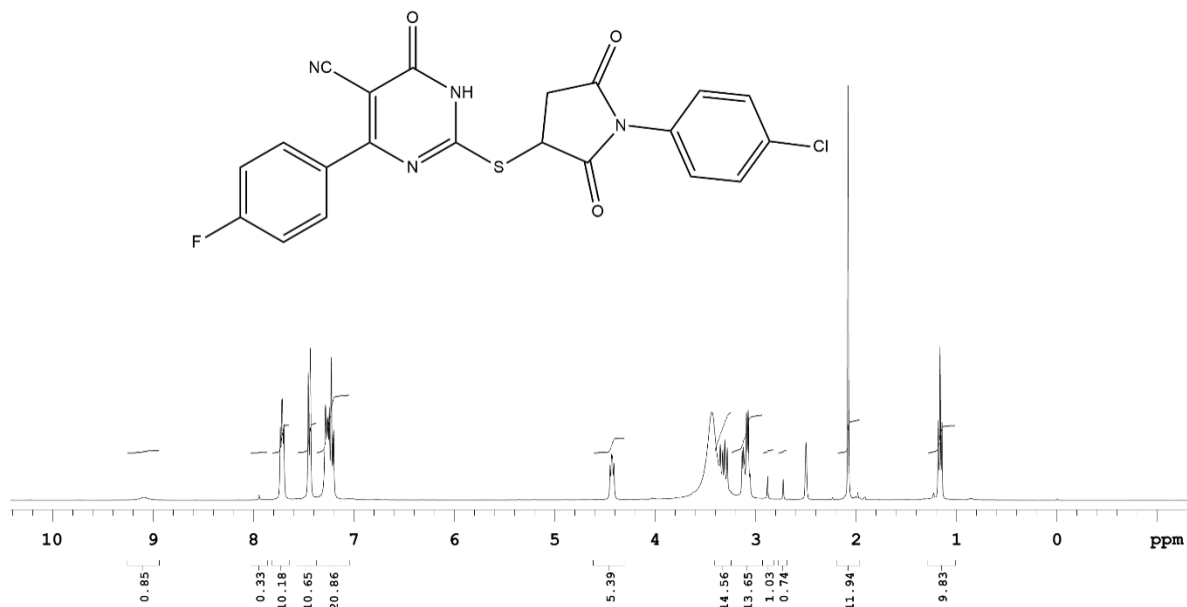


FIGURA 48 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10n**.

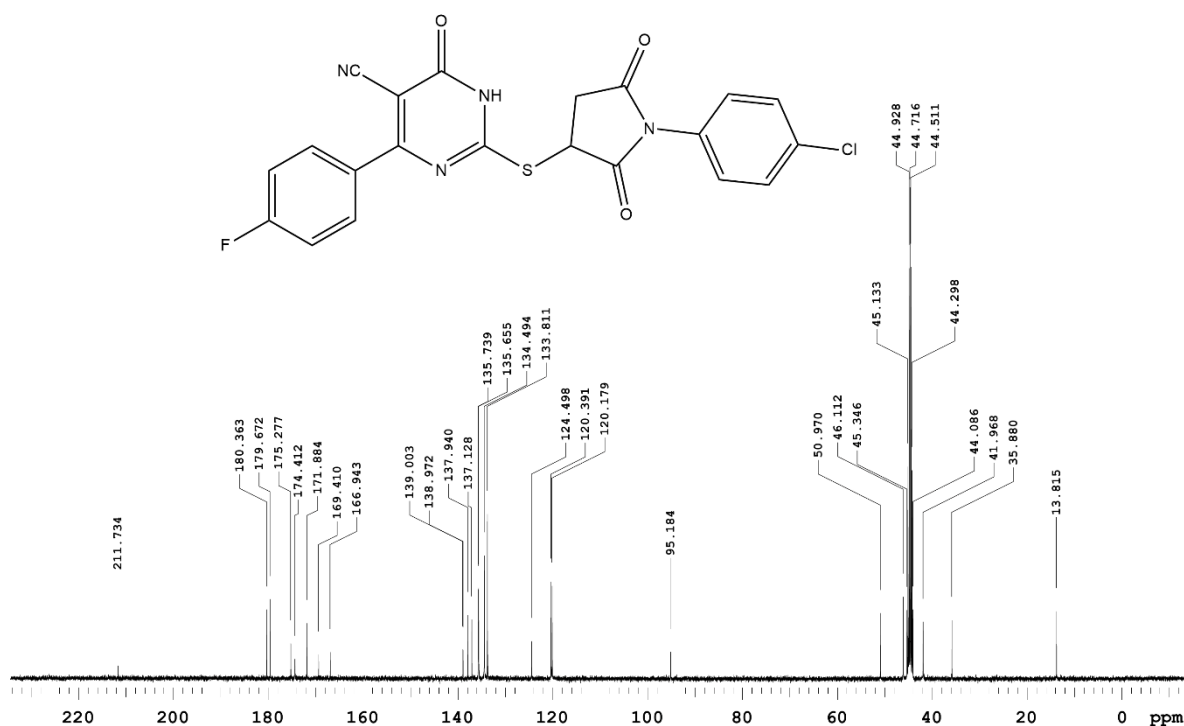


FIGURA 49 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10n**.

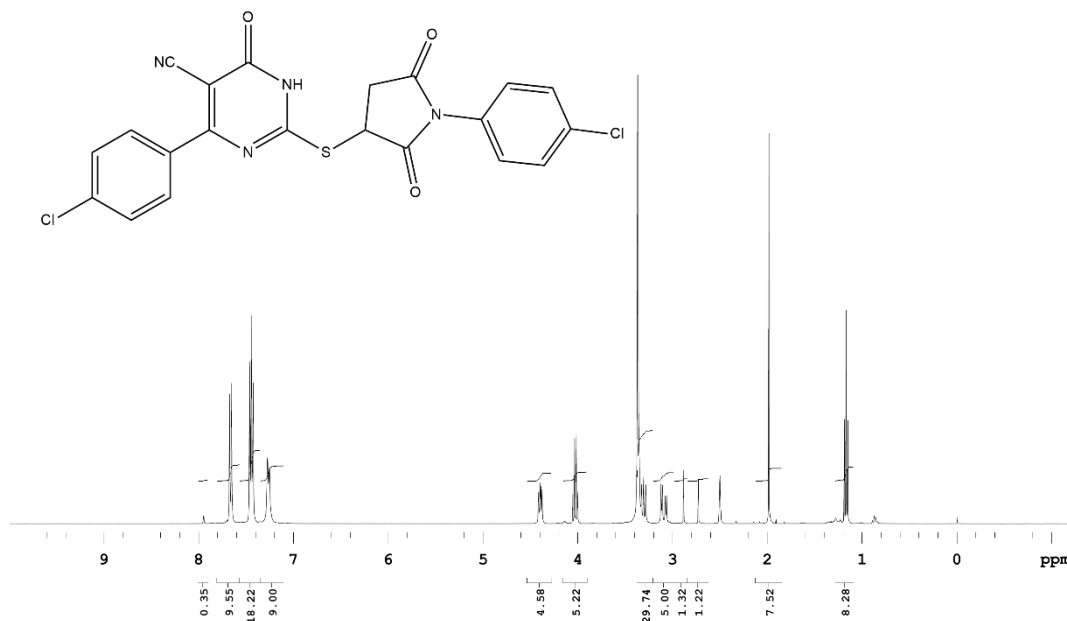


FIGURA 50 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10o**.

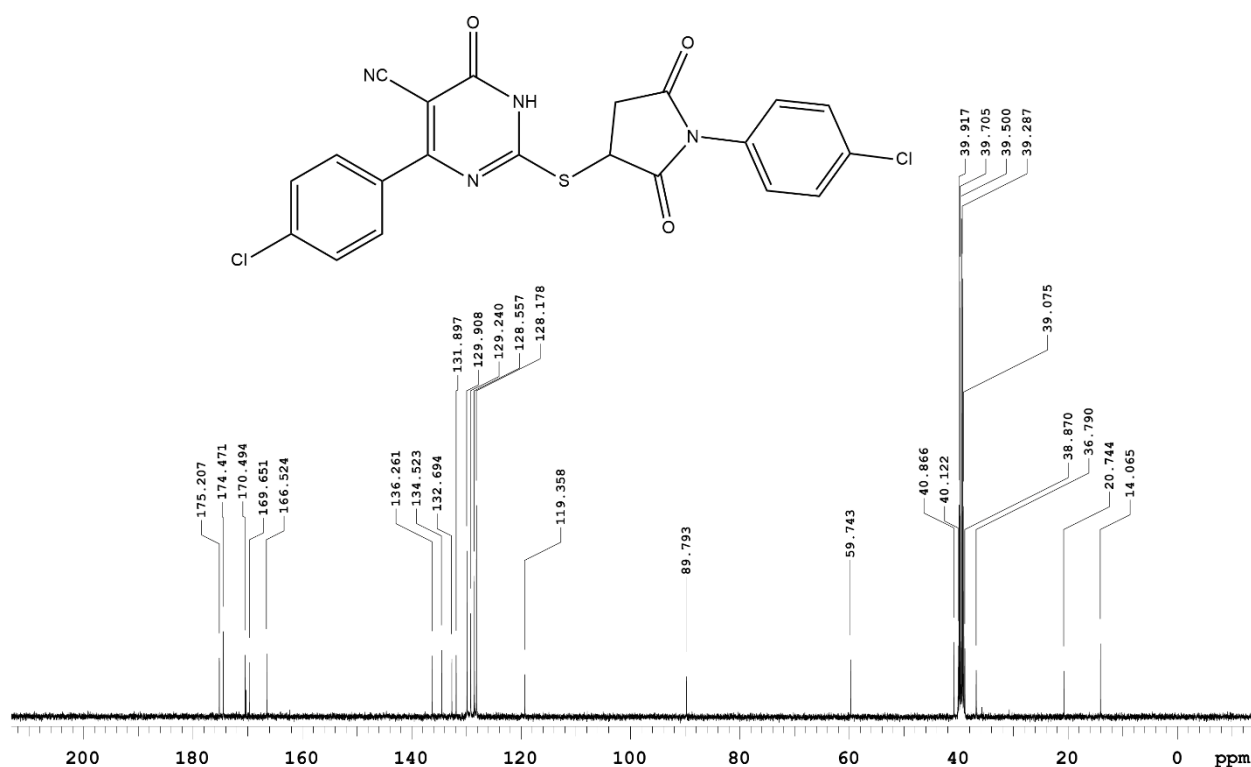


FIGURA 51 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10o**.

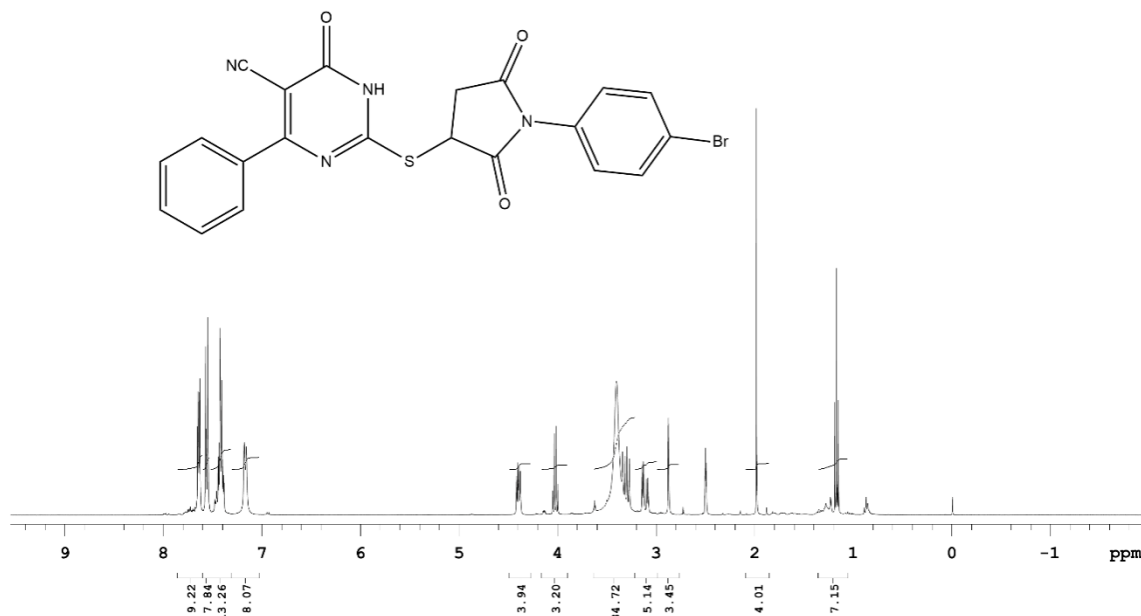


FIGURA 52 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[[4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10p**.

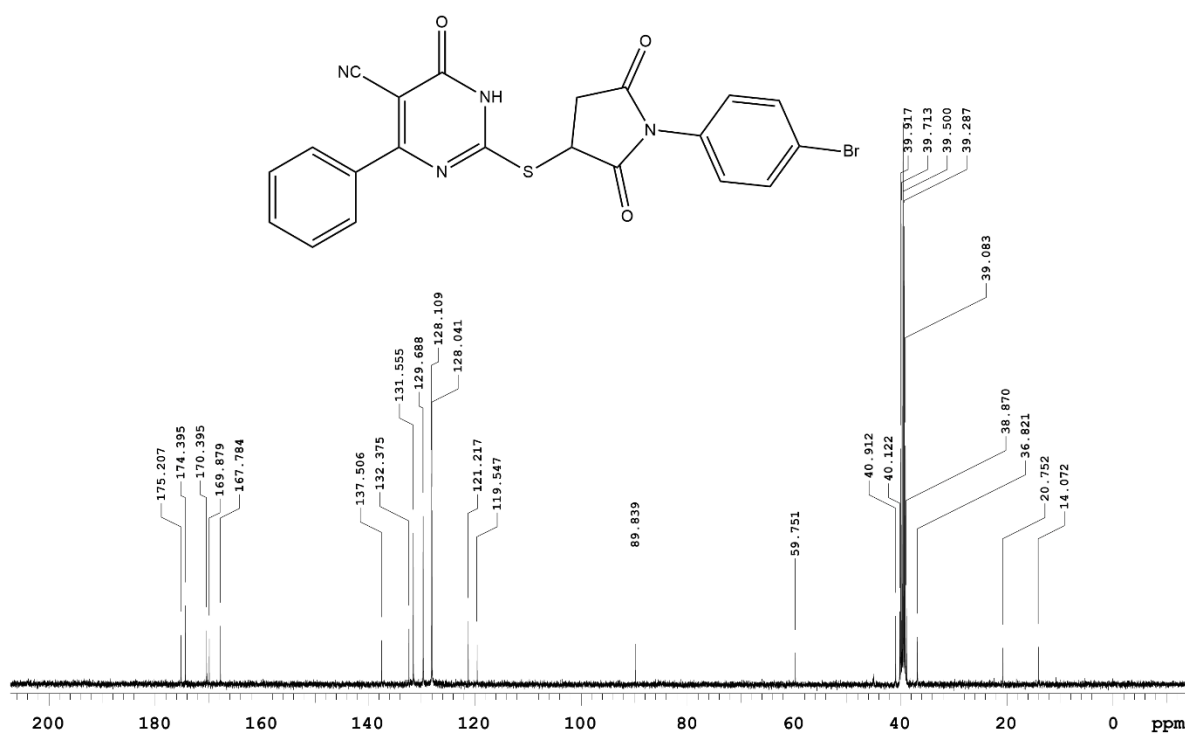


FIGURA 53 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[[4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10p**.

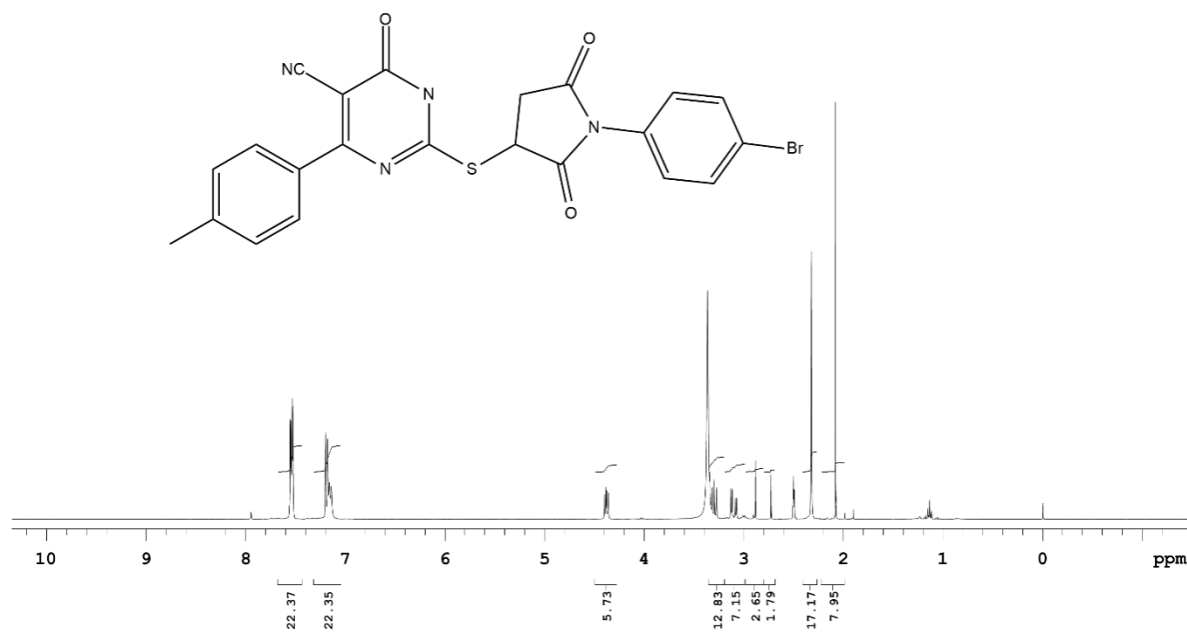


FIGURA 54 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10q**.

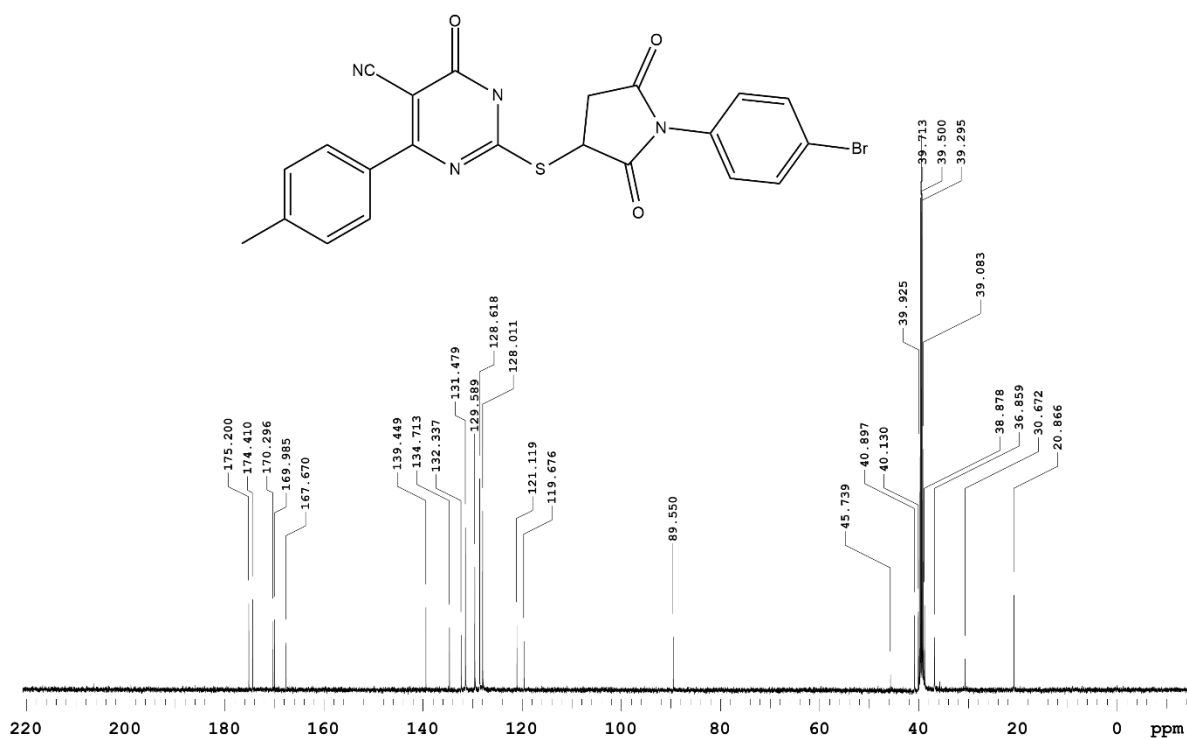


FIGURA 55 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio}-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10q**.

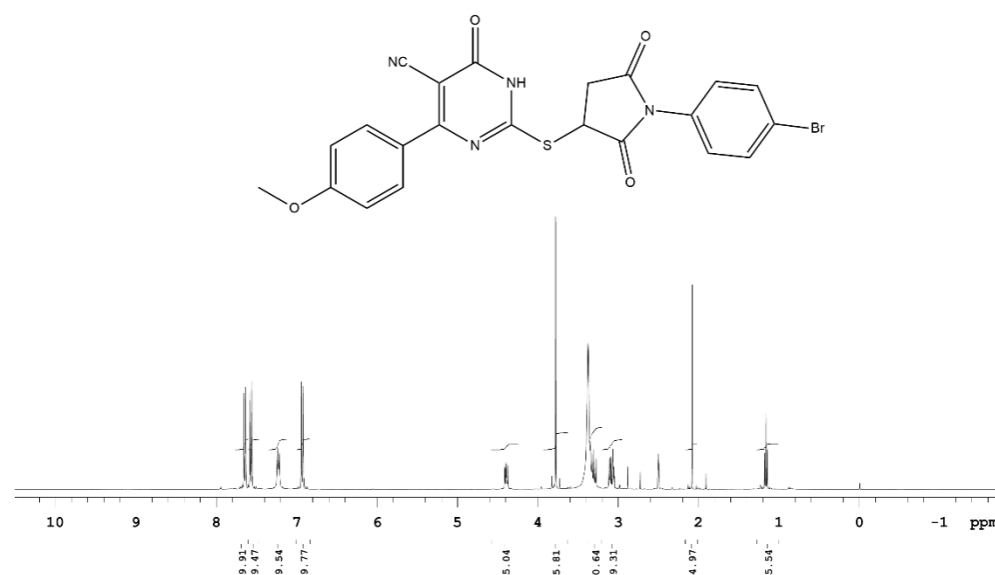


FIGURA 56 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10r**.

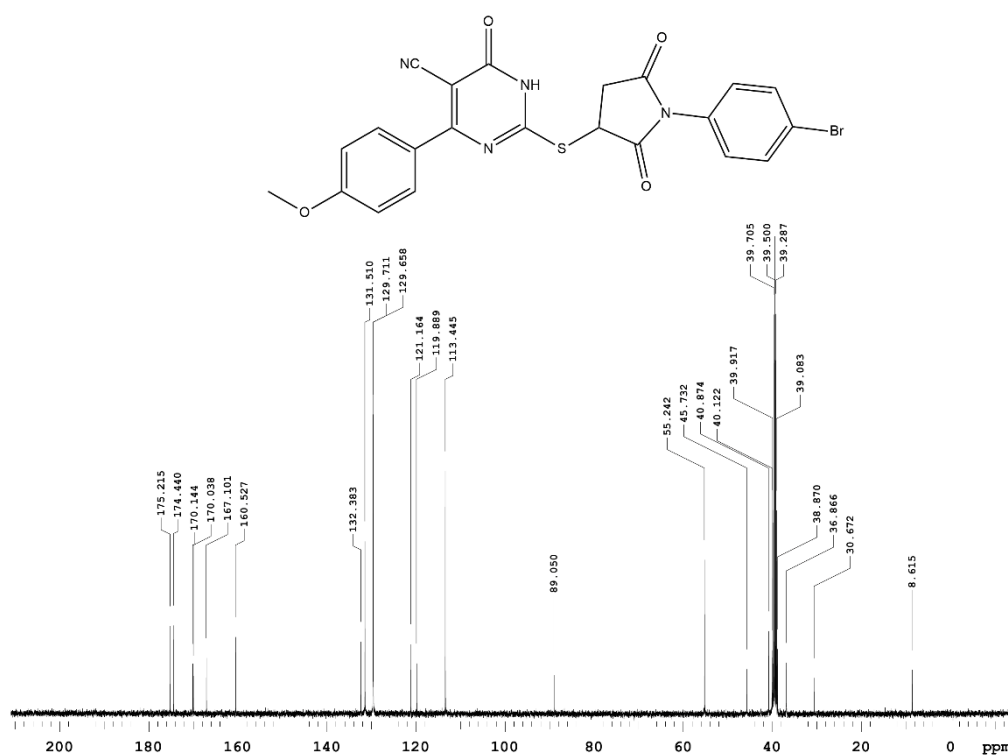


FIGURA 57 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[4-(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10r**.

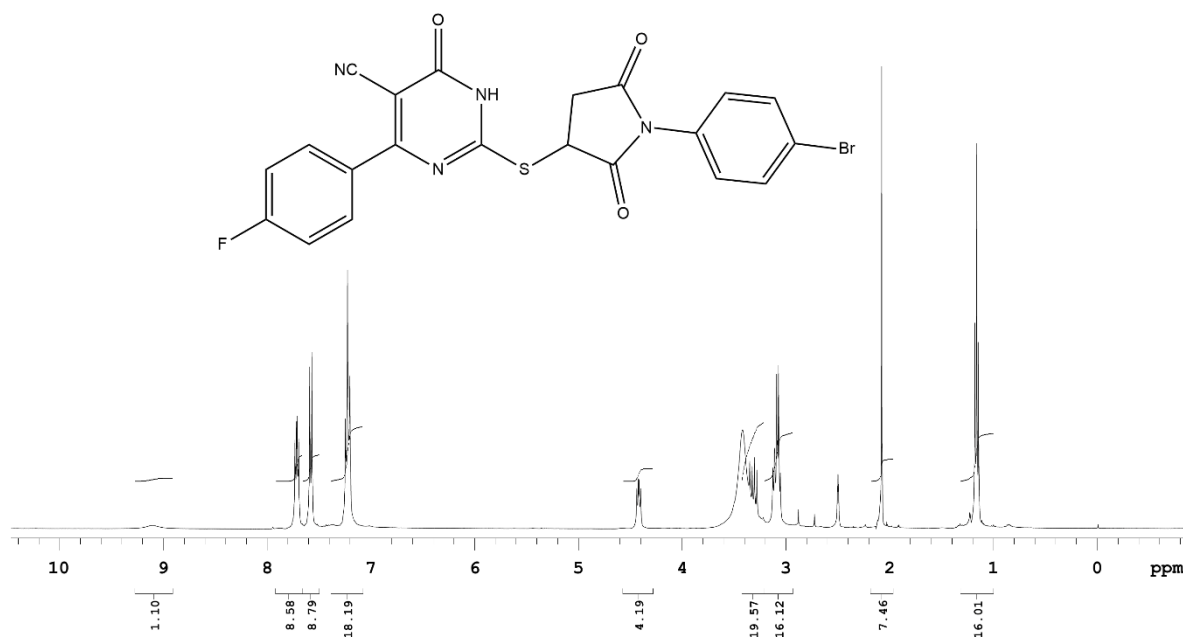


FIGURA 58 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10s**.

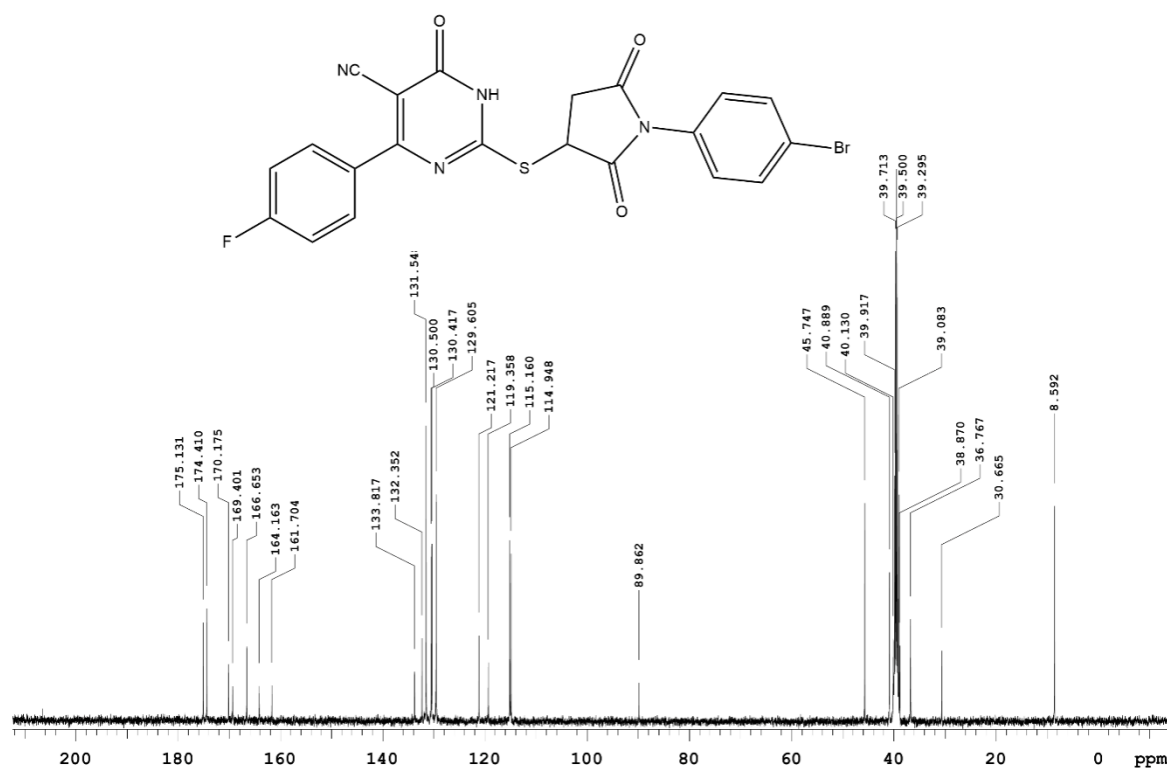


FIGURA 59 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10s**.

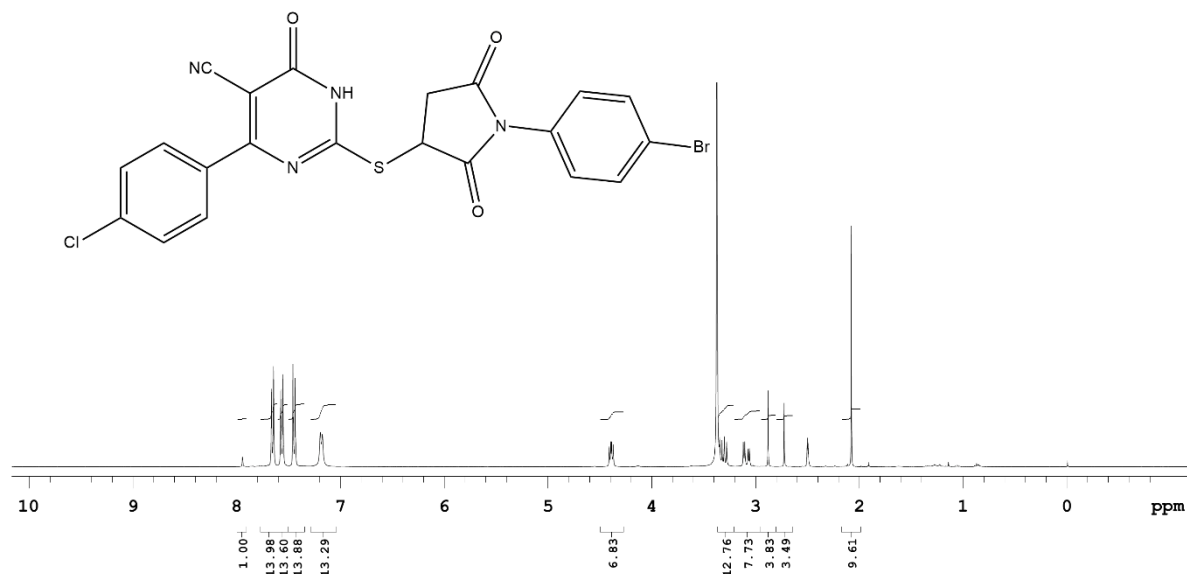


FIGURA 60 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[[(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10t**.

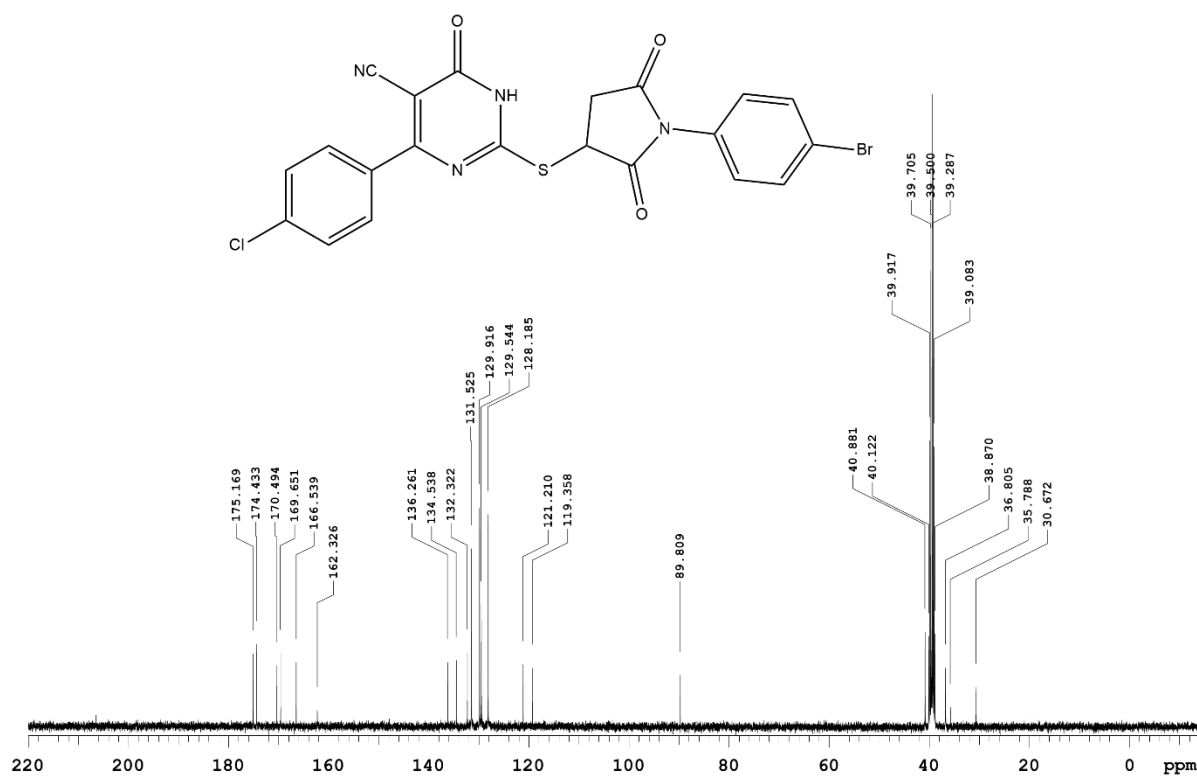


FIGURA 61 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[[(4-Bromo-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10t**.

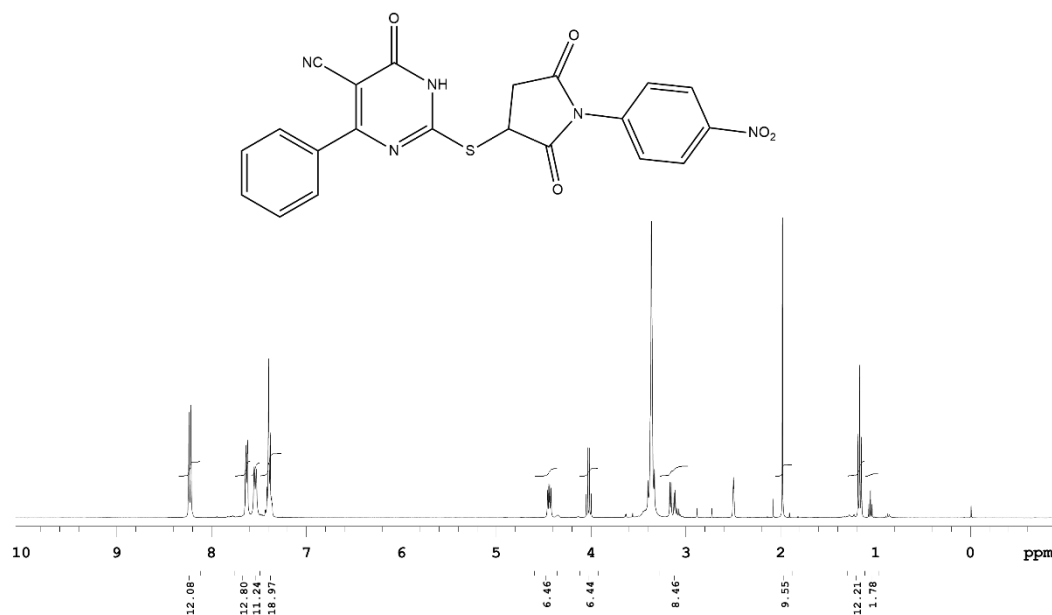


FIGURA 62 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10u**.

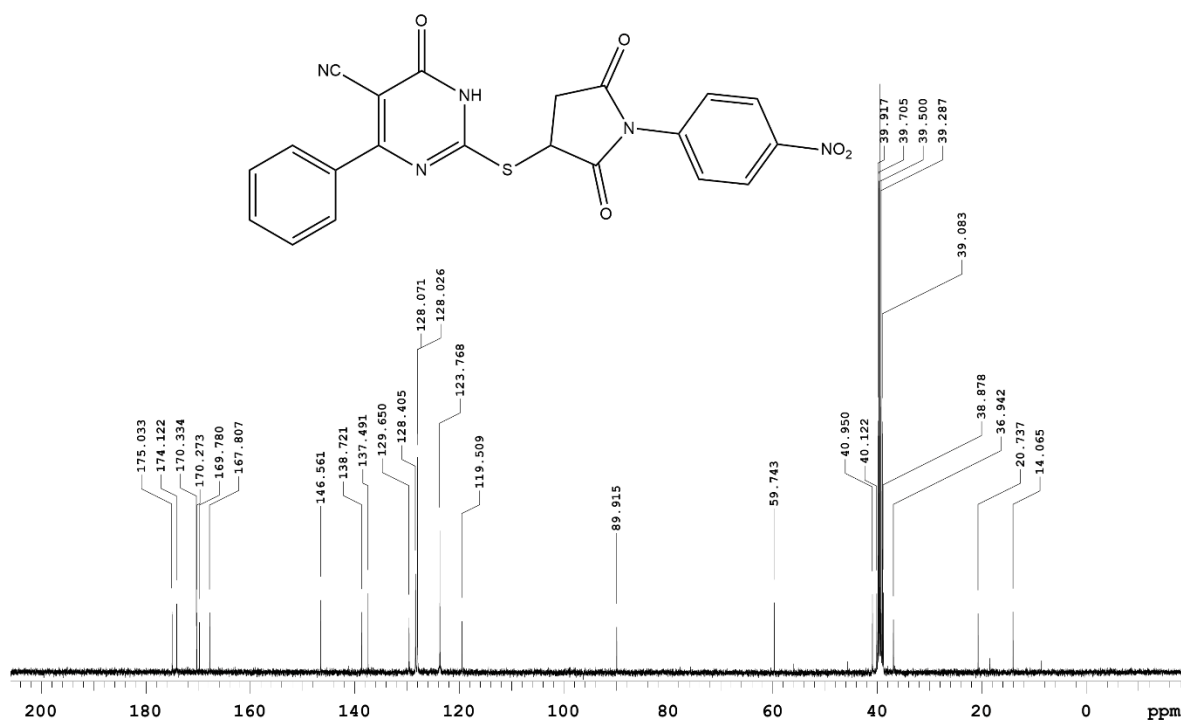


FIGURA 63 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10u**.

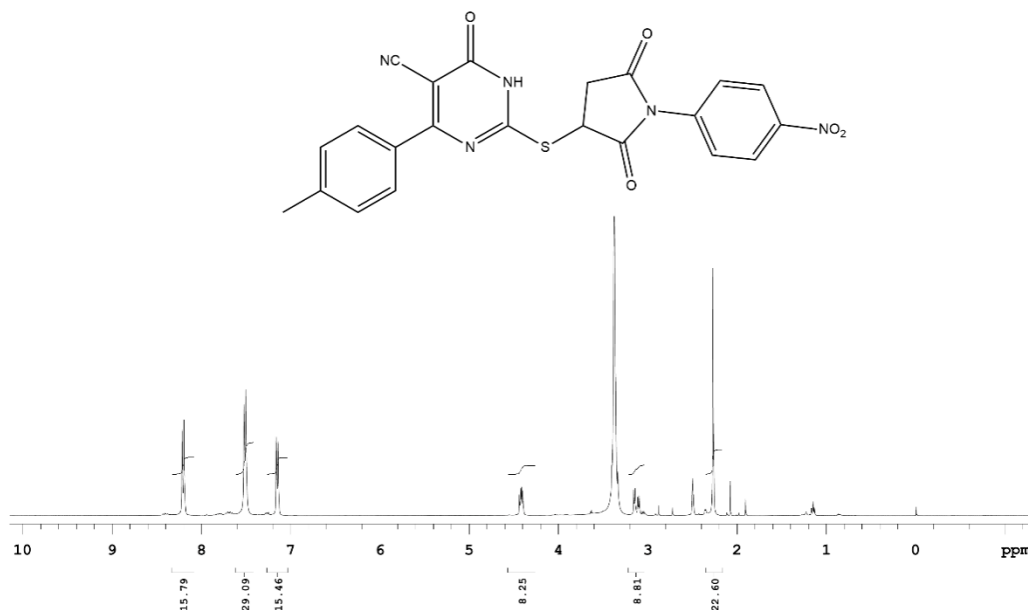


FIGURA 64 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[[4-Nitro-fenil]-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10v**.

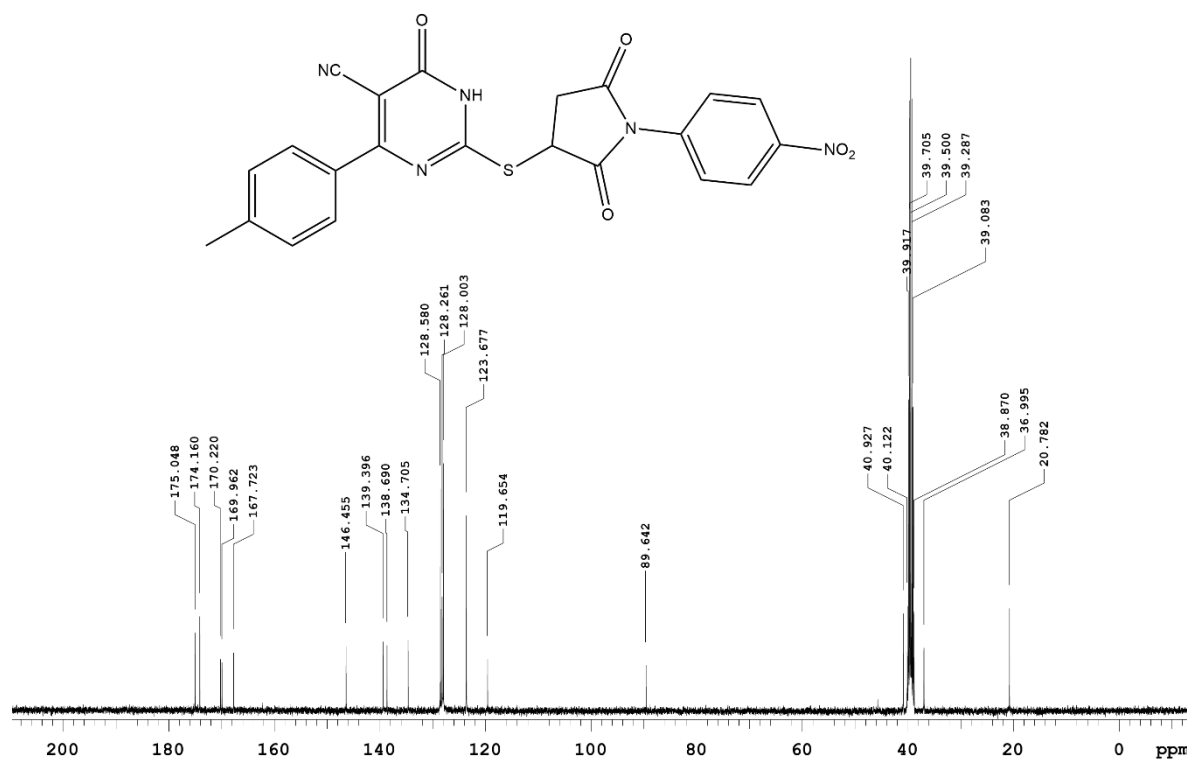


FIGURA 65 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[[4-Nitro-fenil]-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10v**.

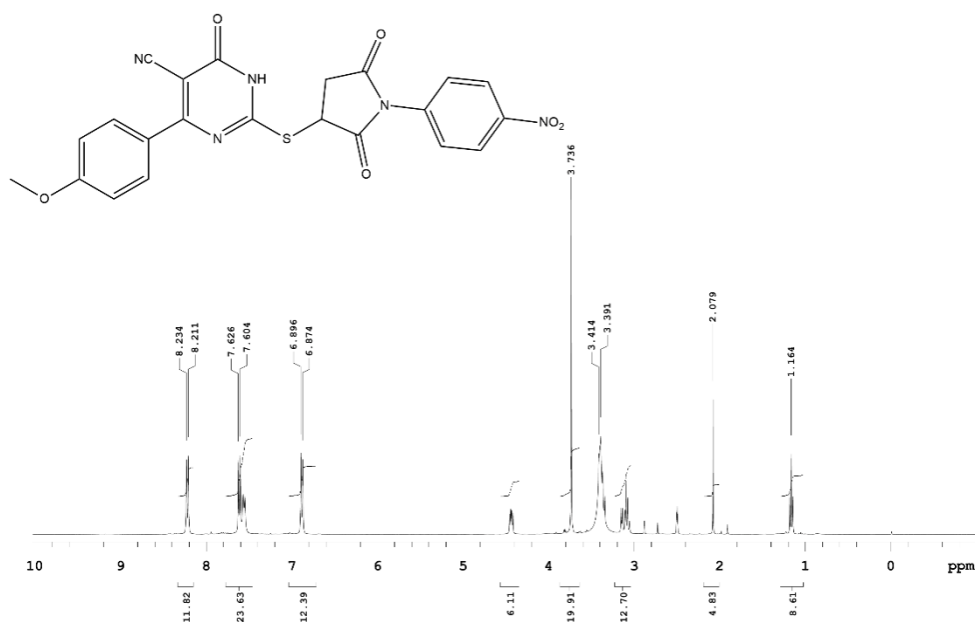


FIGURA 66 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-dihidropirimidinona-5-carbonitrila **10w**.

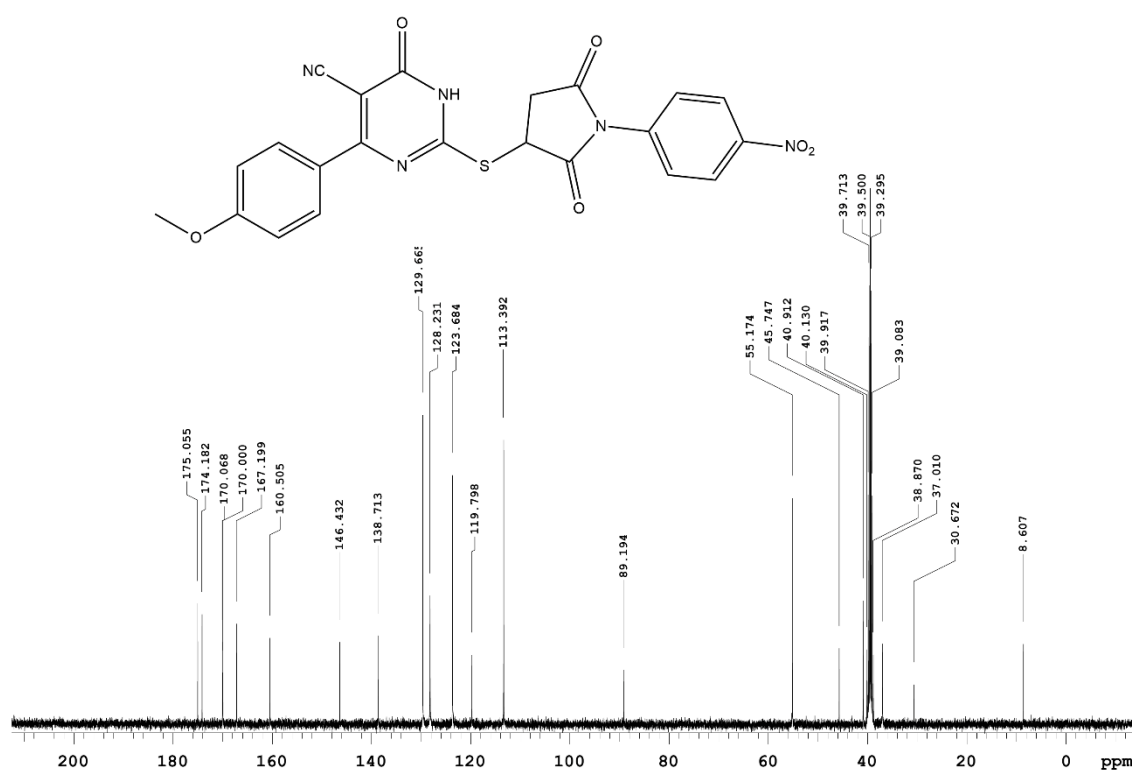


FIGURA 67 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[[[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-dihidropirimidinona-5-carbonitrila **10w**.

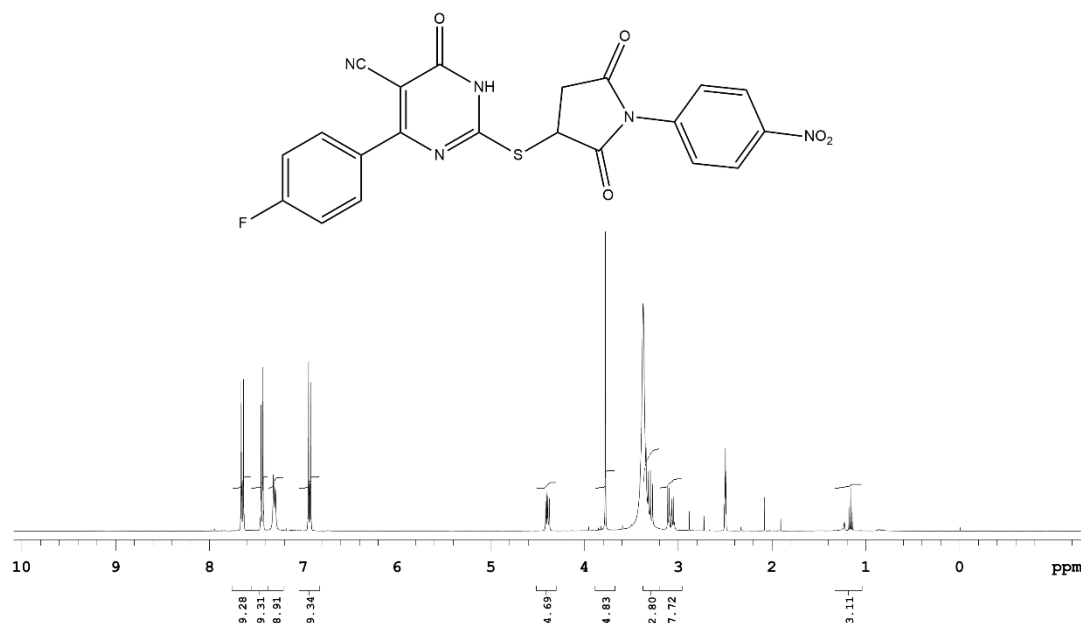


FIGURA 68 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10x**.

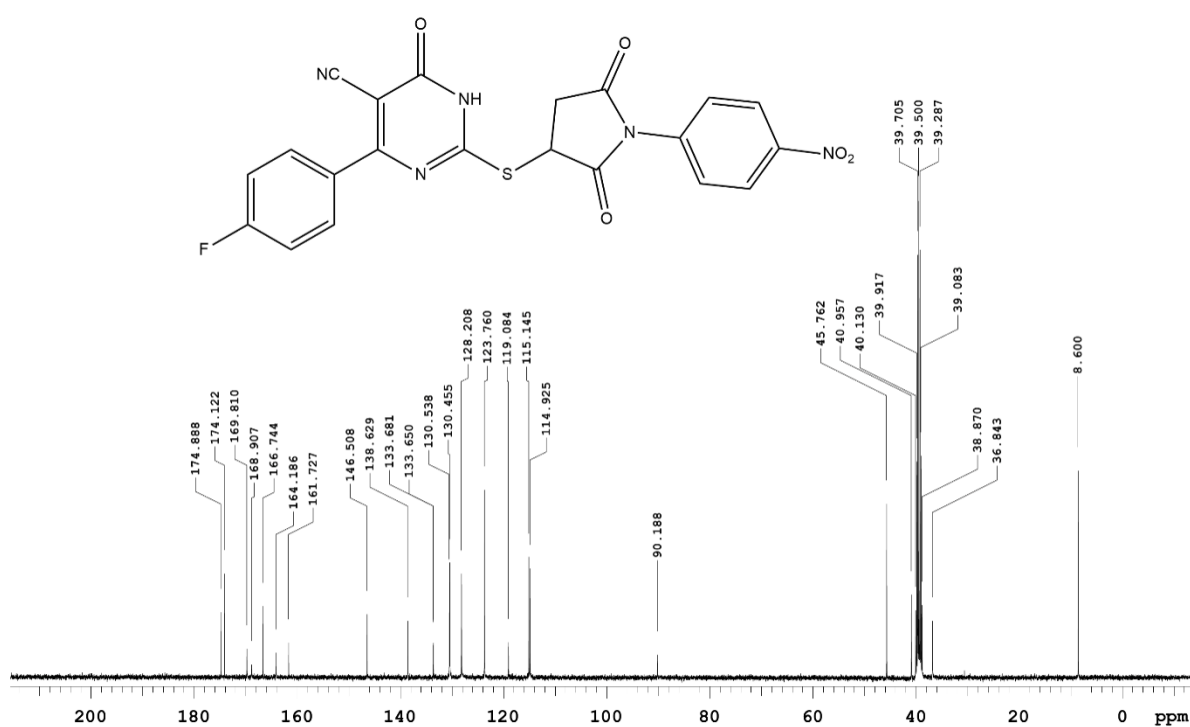


FIGURA 69 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[[[(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10x**.

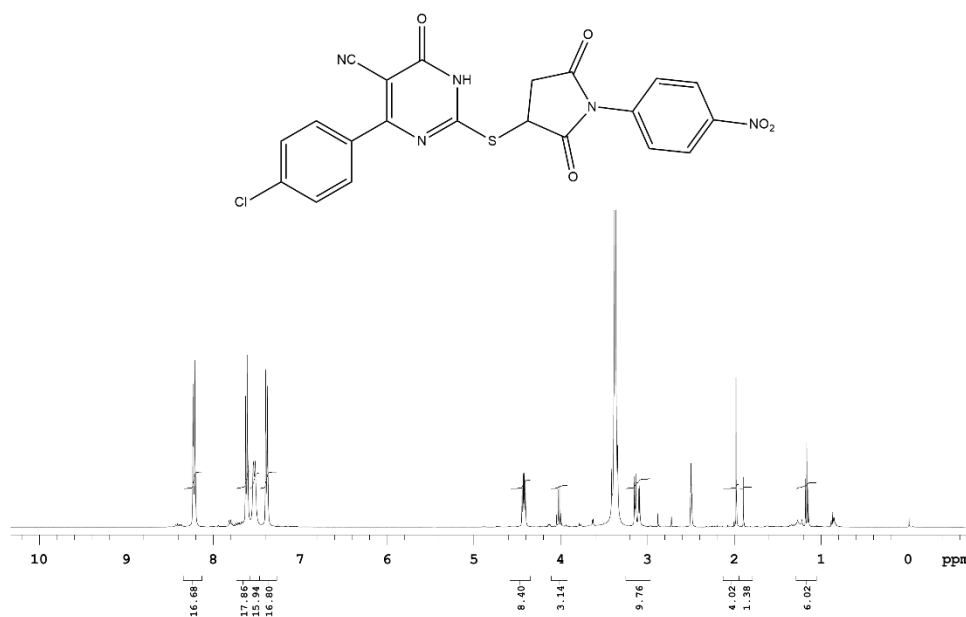


FIGURA 70 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do 2-[[[4-(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10y**.

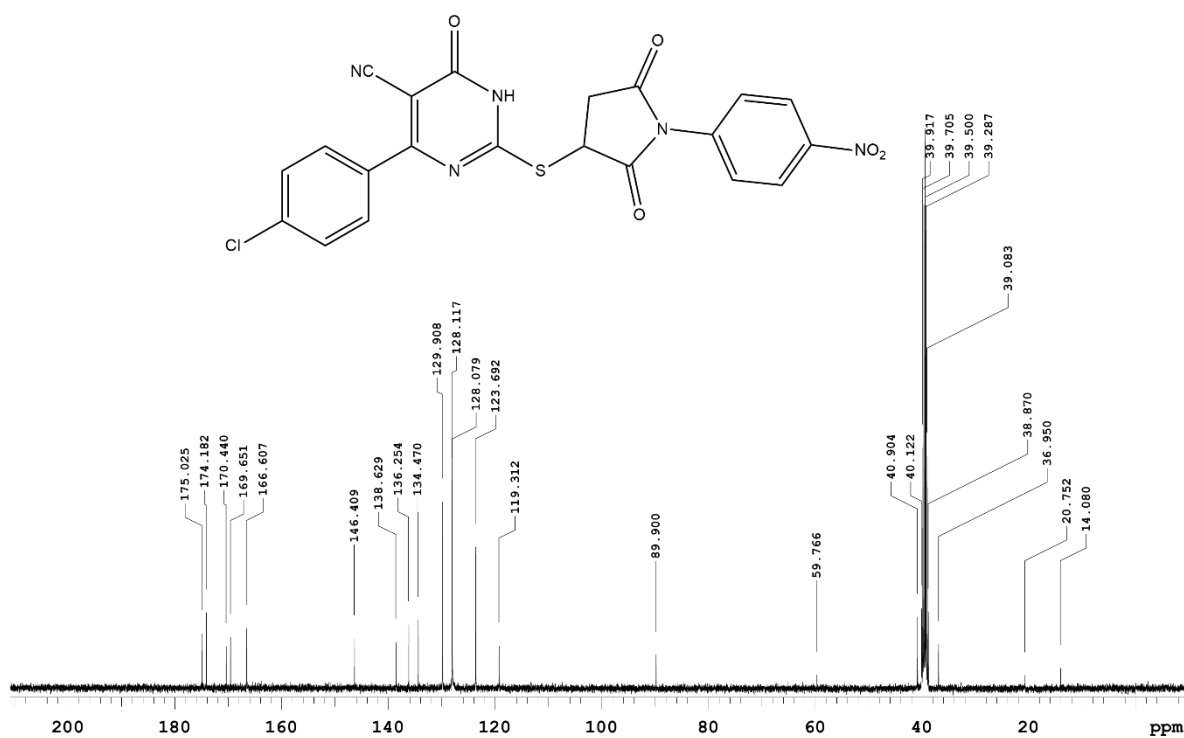


FIGURA 71 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do 2-[[[4-(4-Nitro-fenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **10y**.

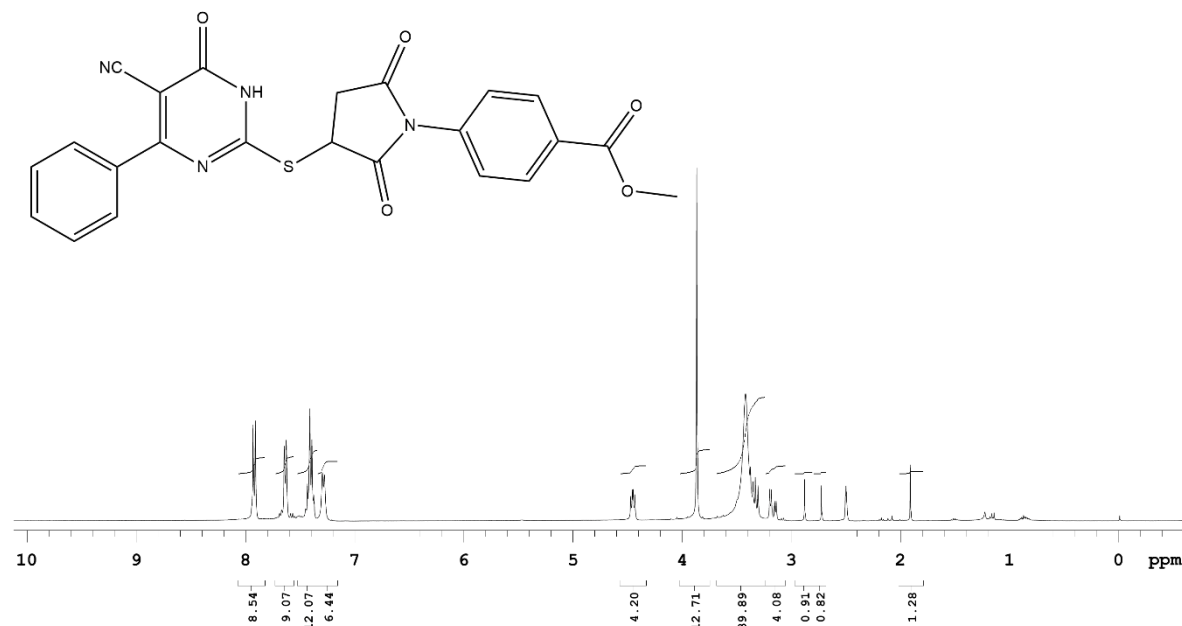


FIGURA 72 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_d₆) do 4-{3-[(4-Fenil-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12a**.

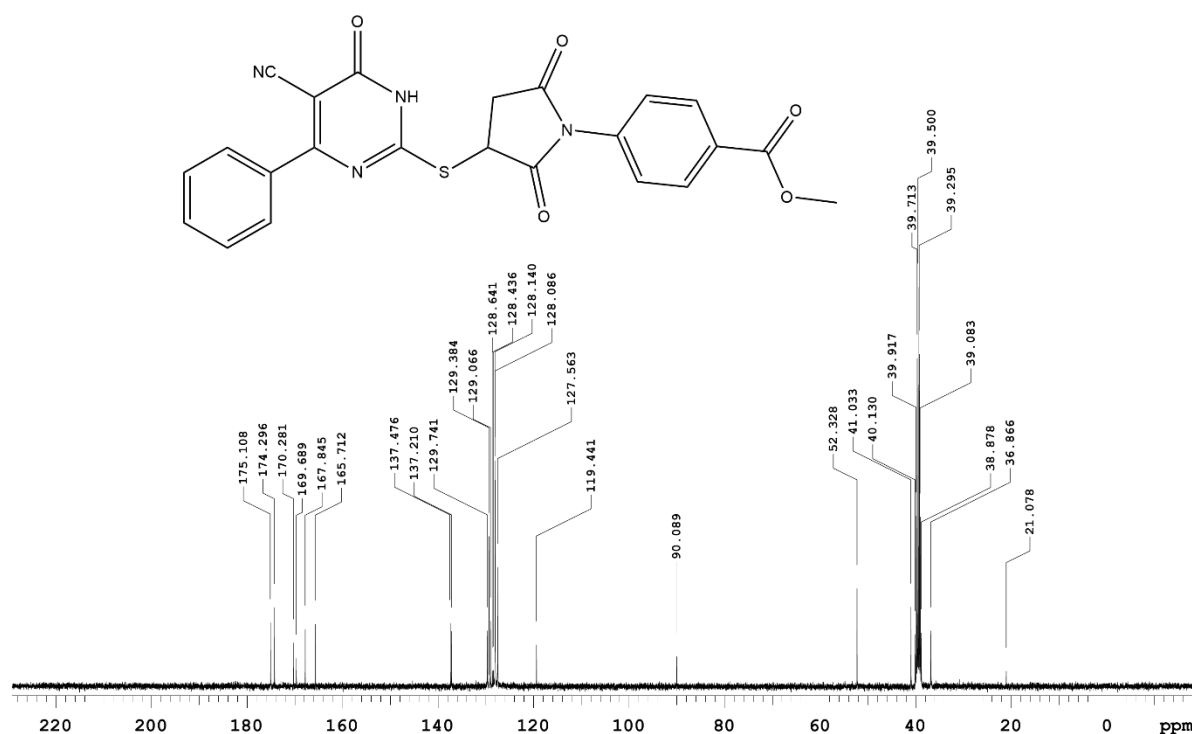


FIGURA 73 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_d₆) do 4-{3-[(4-Fenil-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12a**.

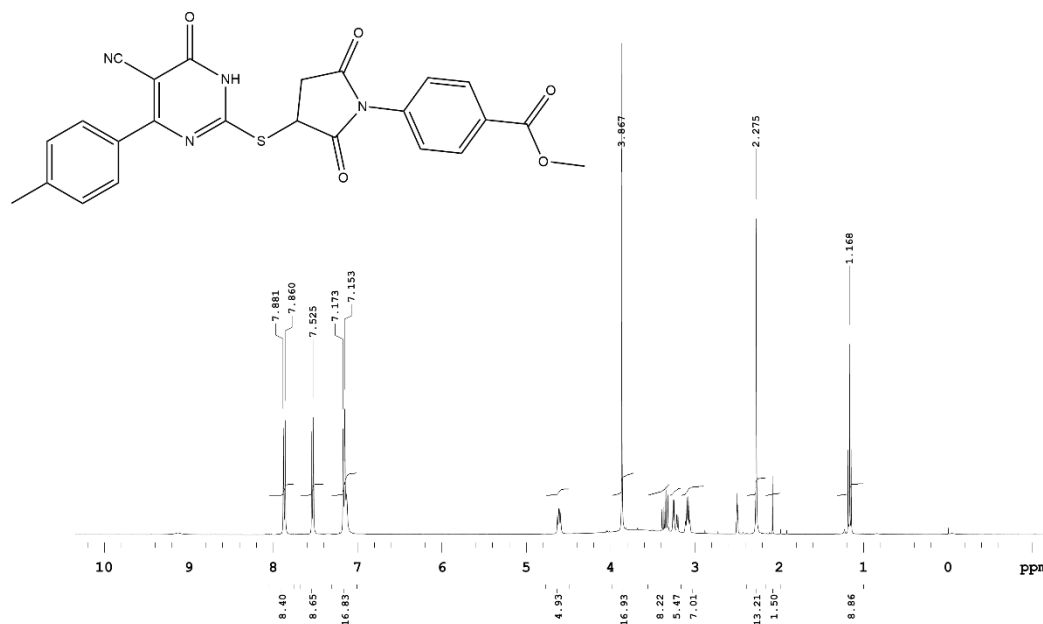


FIGURA 74 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 4-{3-[(4-(4-Metil-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12b**.

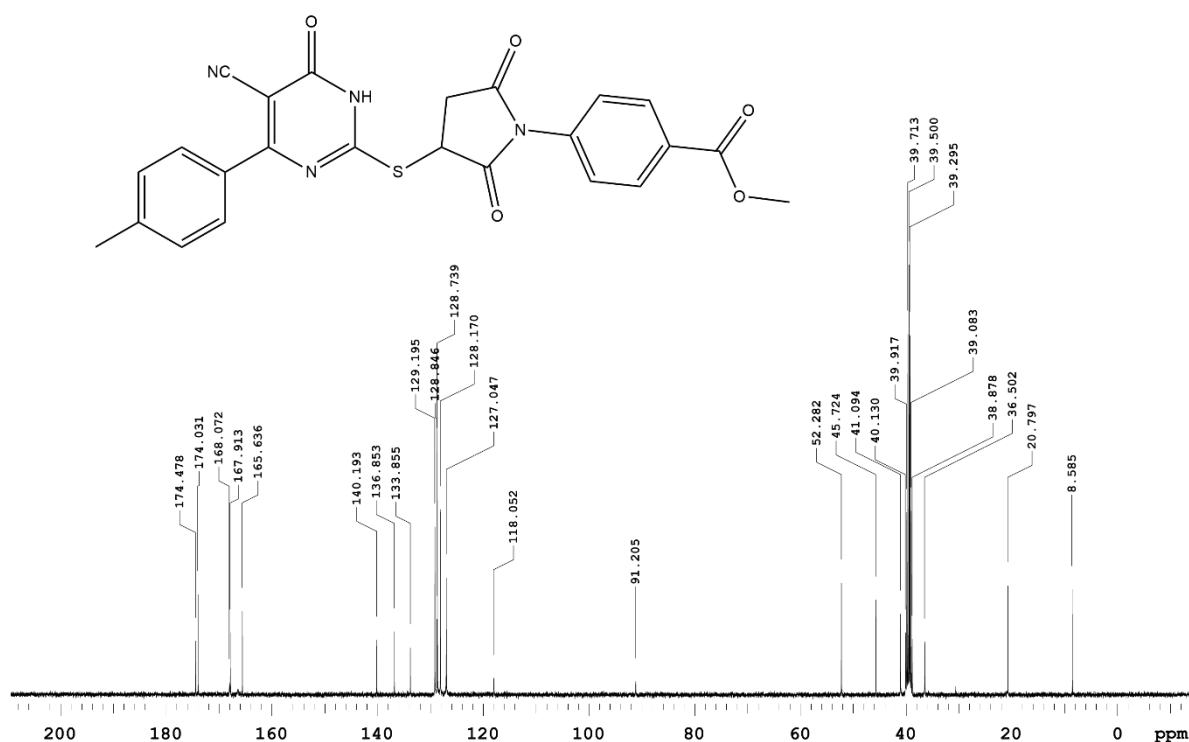


FIGURA 75 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 4-{3-[(4-(4-Metil-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12b**.

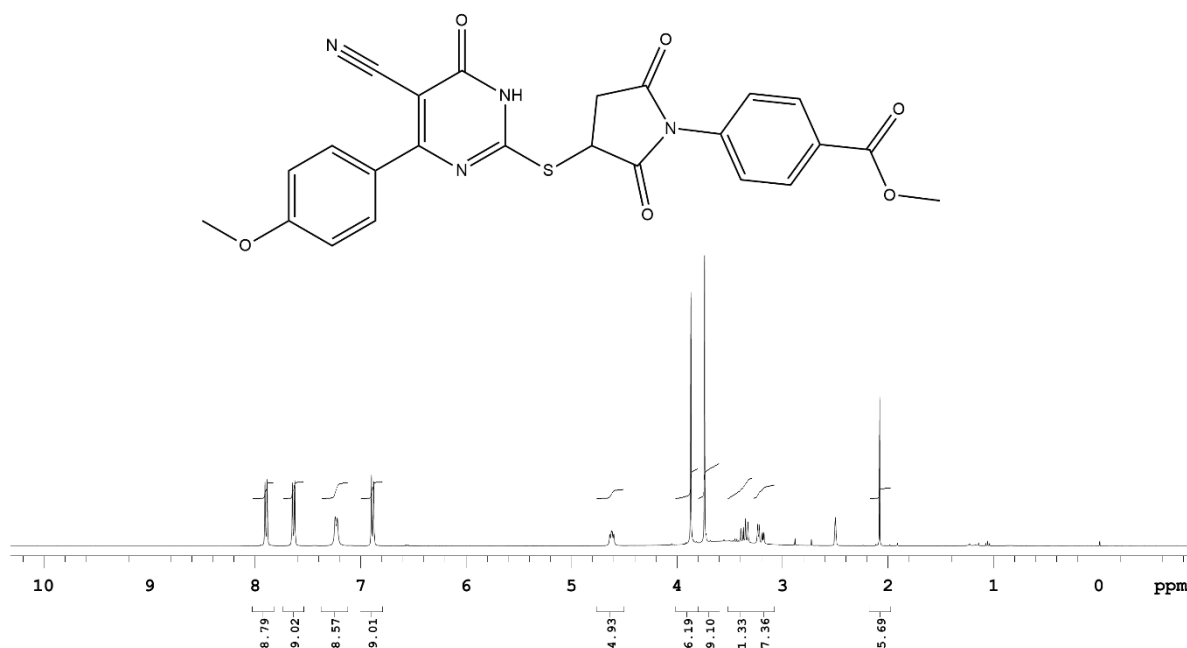


FIGURA 76 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 4-{3-[(4-(4-Metóxi-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12c**.

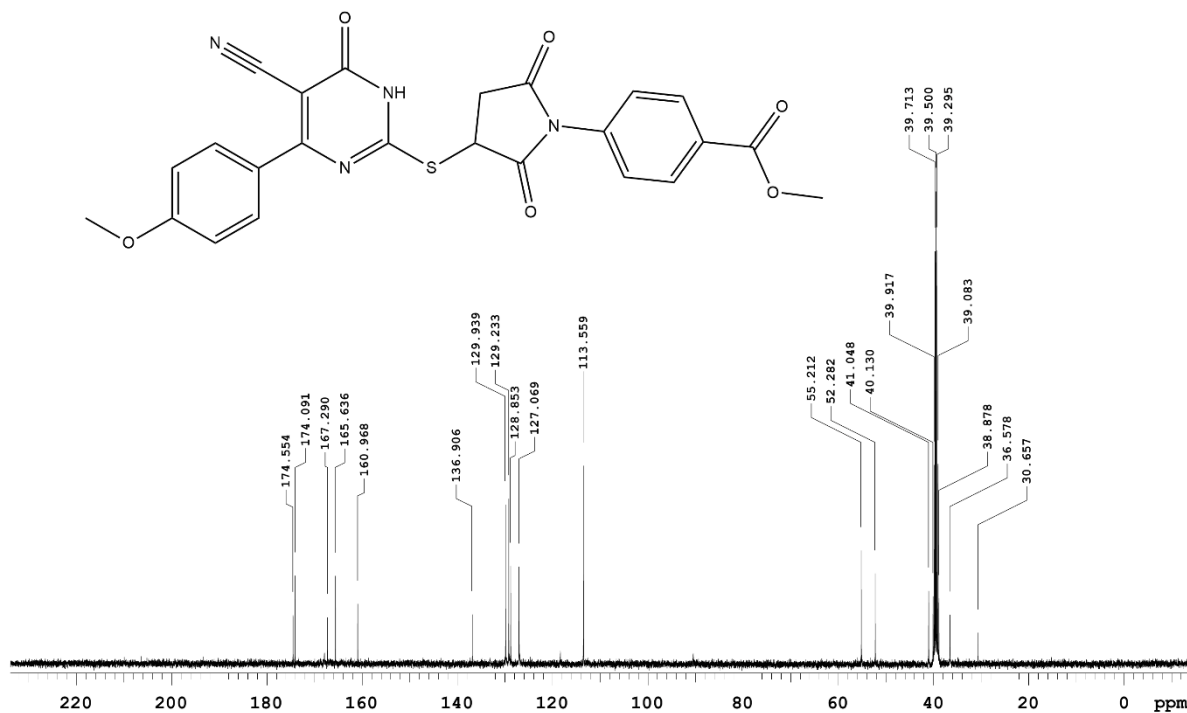


FIGURA 77 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 4-{3-[(4-(4-Metóxi-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12c**.

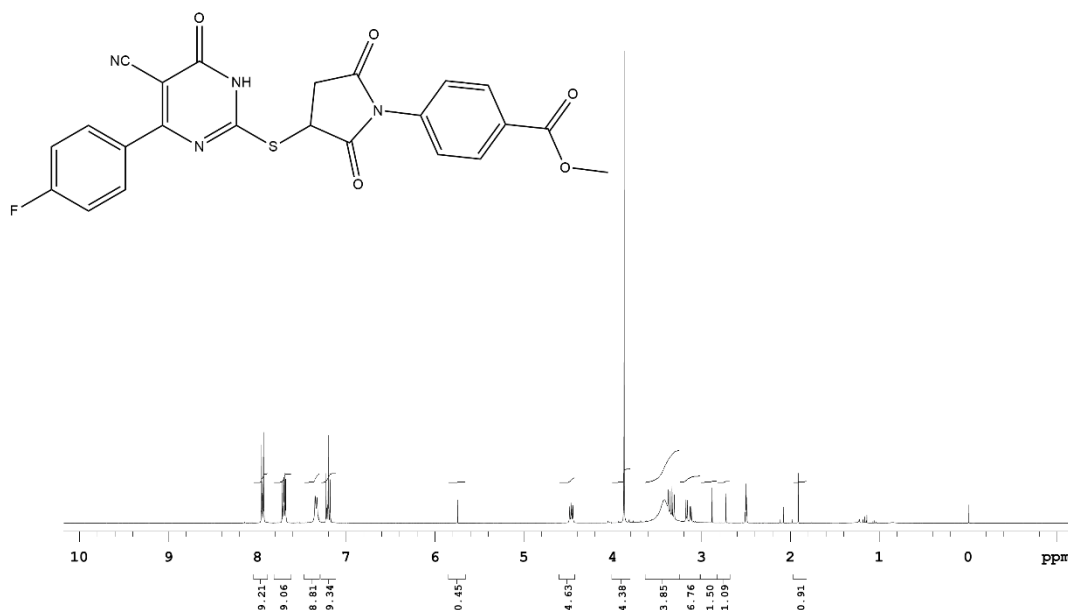


FIGURA 78 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 4-{3-[(4-(4-Flúor-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12d**.

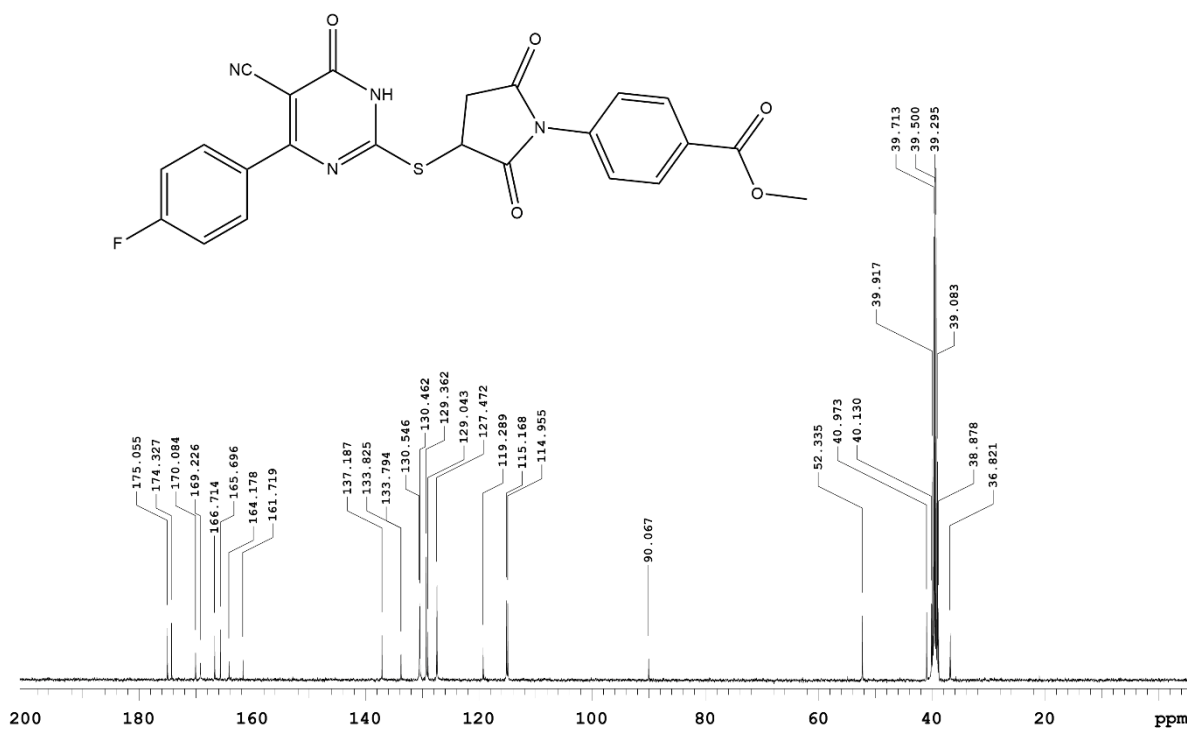


FIGURA 79 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 4-{3-[(4-(4-Flúor-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12d**.

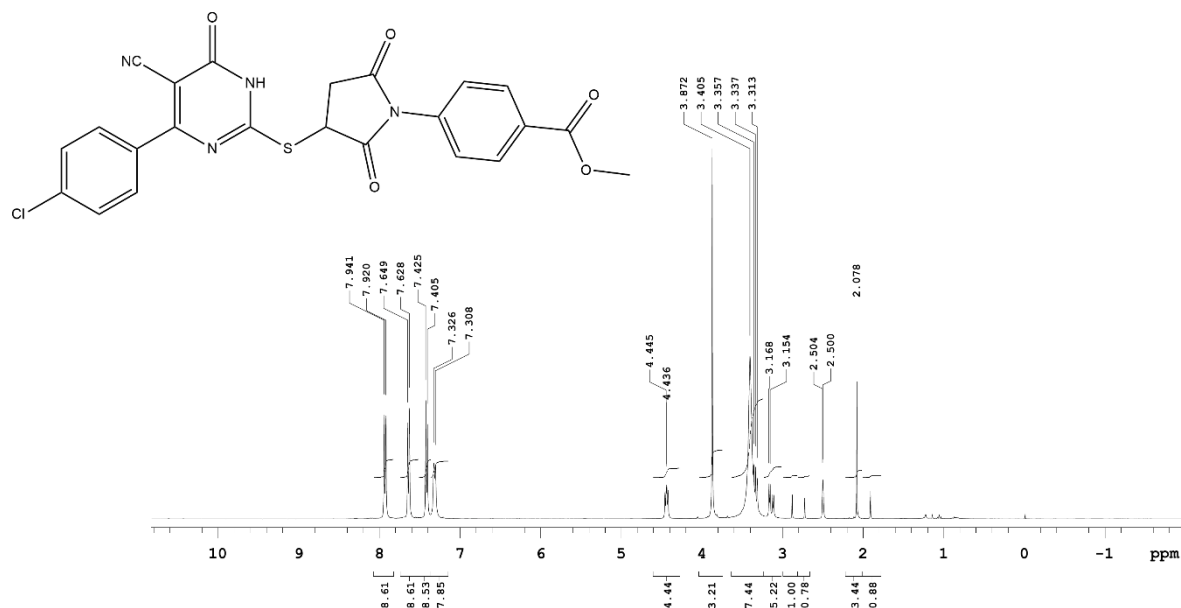


FIGURA 80 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 4-{3-[(4-(4-Cloro-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12e**.

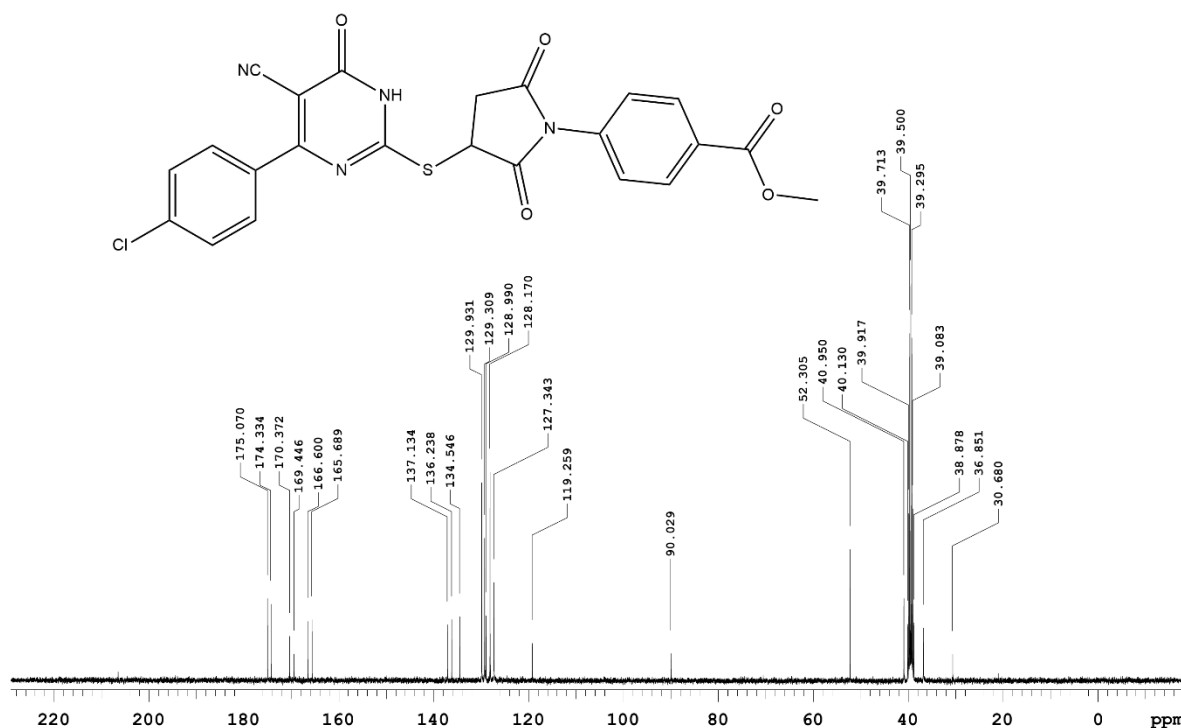


FIGURA 81 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 4-{3-[(4-(4-Cloro-fenil)-5-ciano-6-oxo-1,6-diidropirimidinona-2-il)tio]-2,5-dioxopirrolidin-1-il}benzoato de metila **12e**.

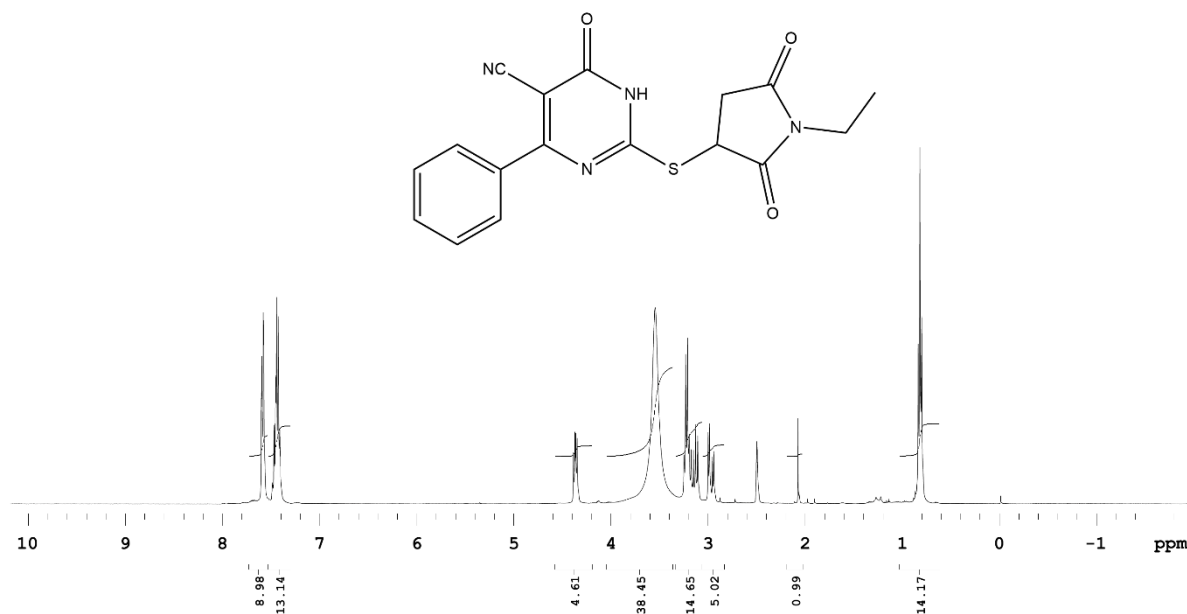


FIGURA 82 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14a**.

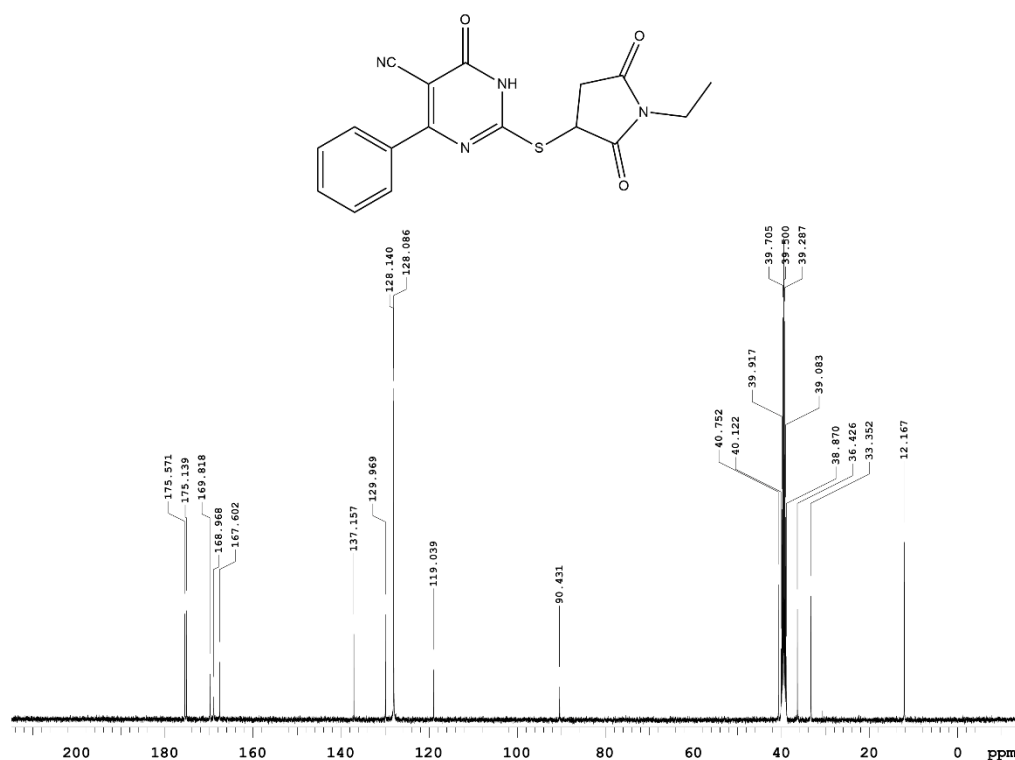


FIGURA 83 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14a**.

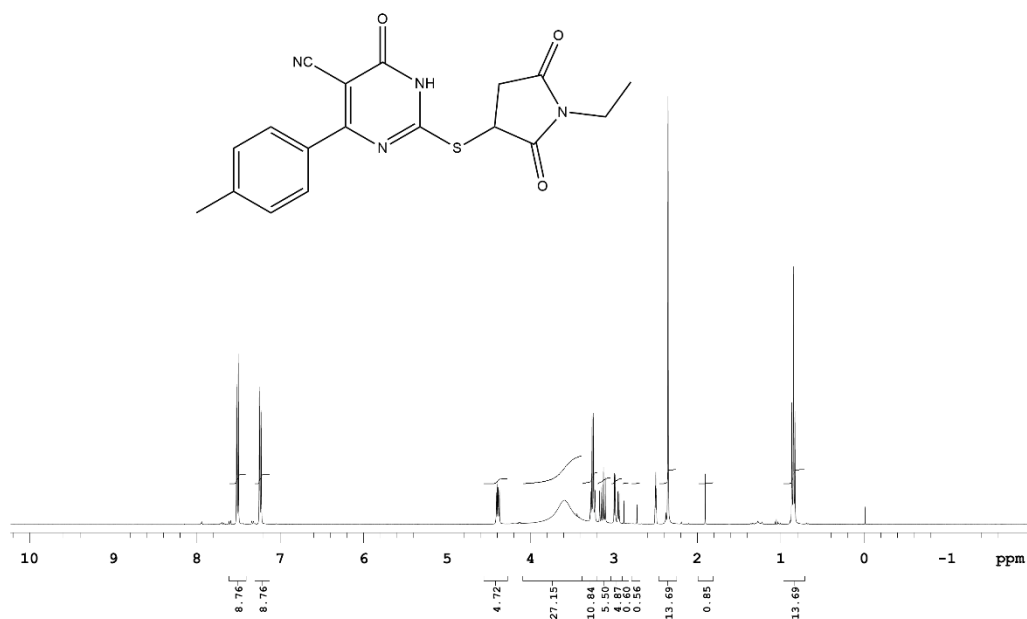


FIGURA 84 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14b**.

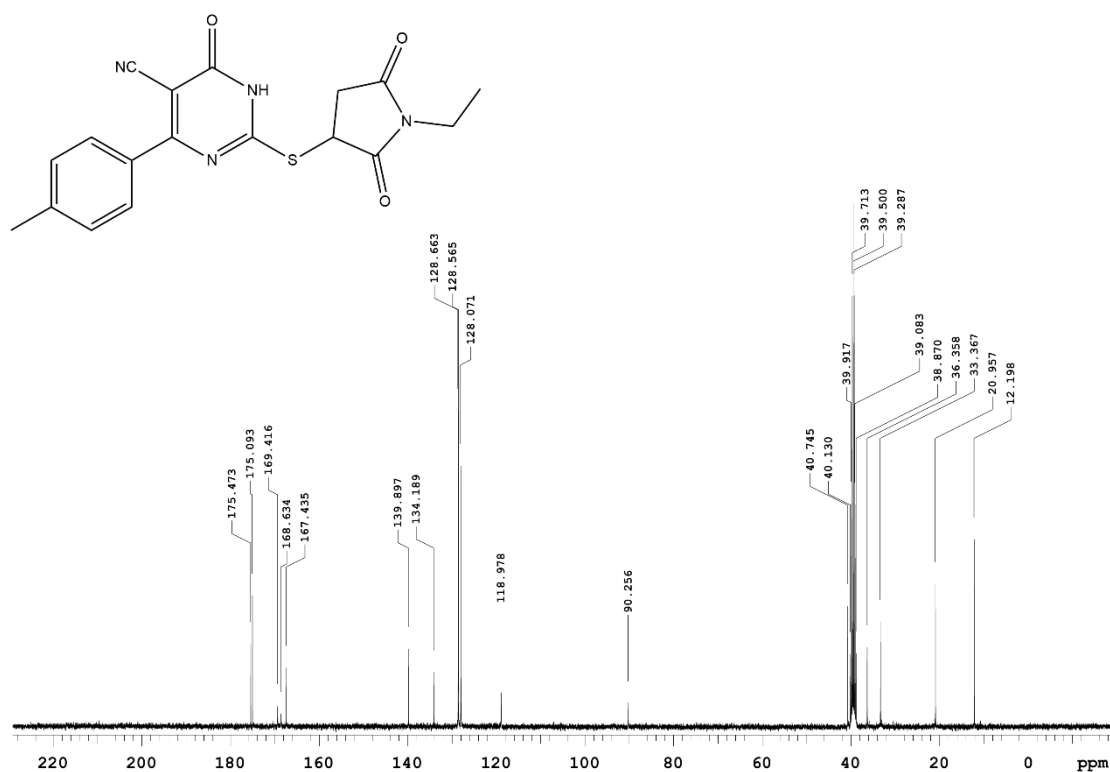


FIGURA 85 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14b**.

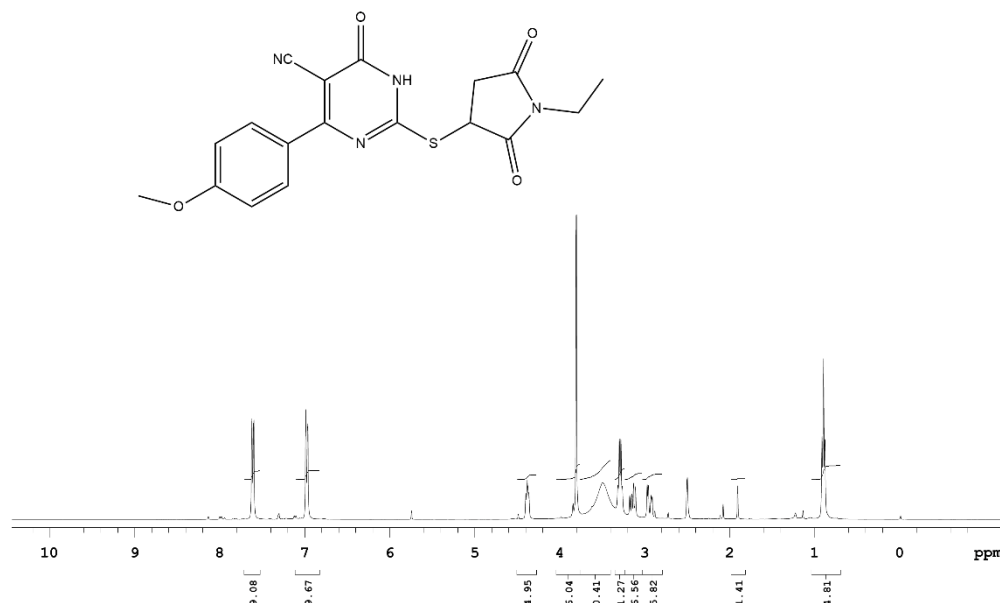


FIGURA 86 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14c**.

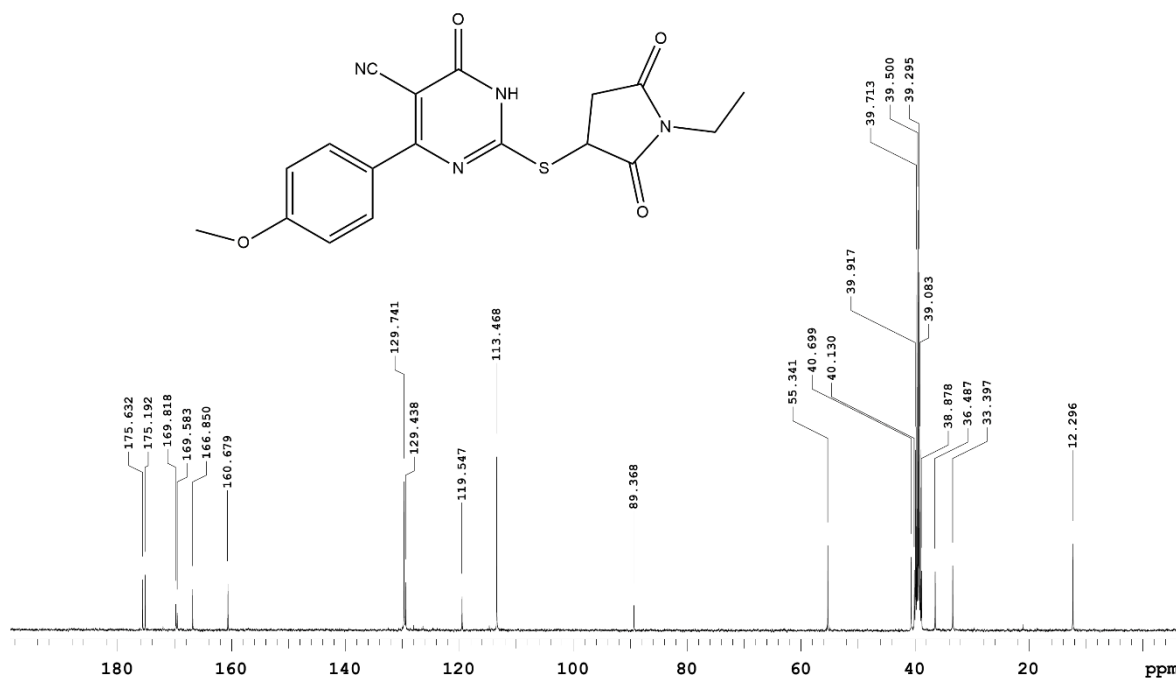


FIGURA 87 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14c**.

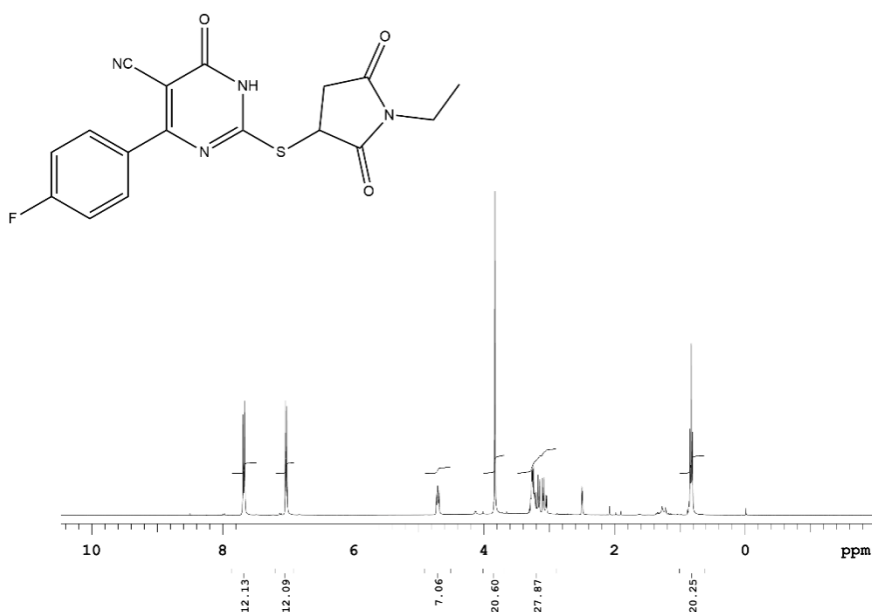


FIGURA 88 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14d**.

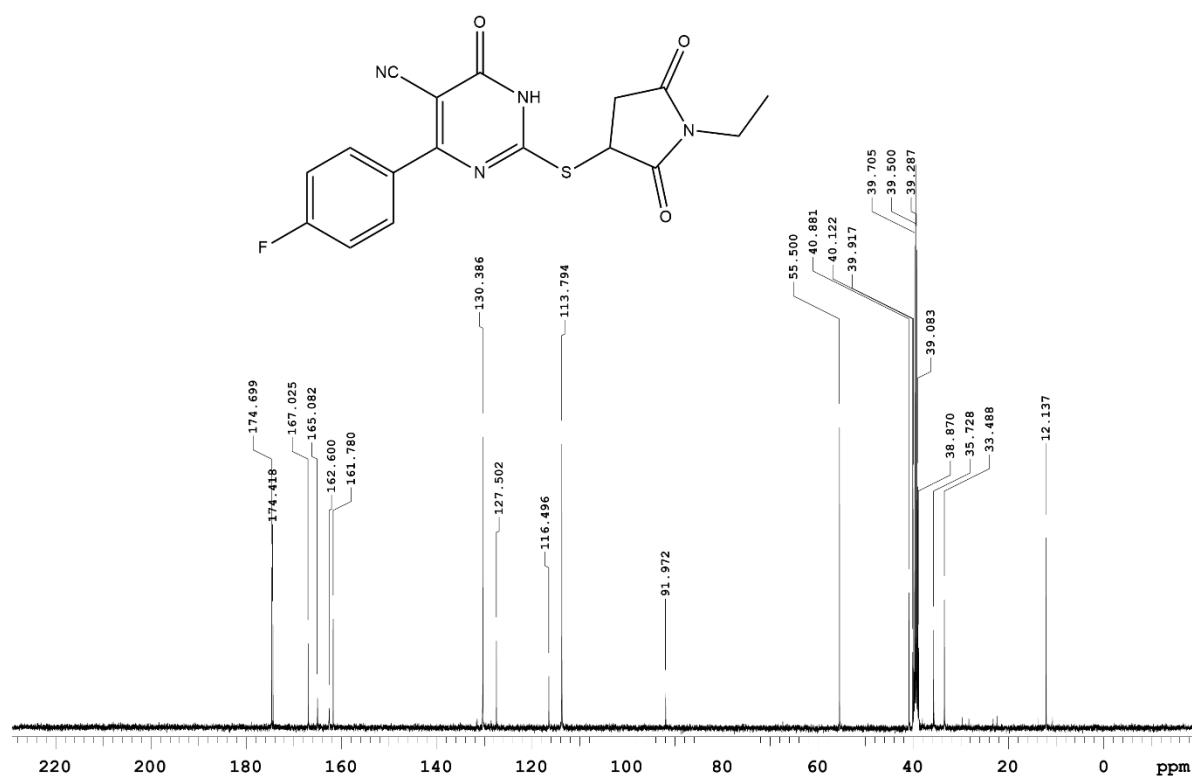


FIGURA 89 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14d**.



FIGURA 90 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14e**.

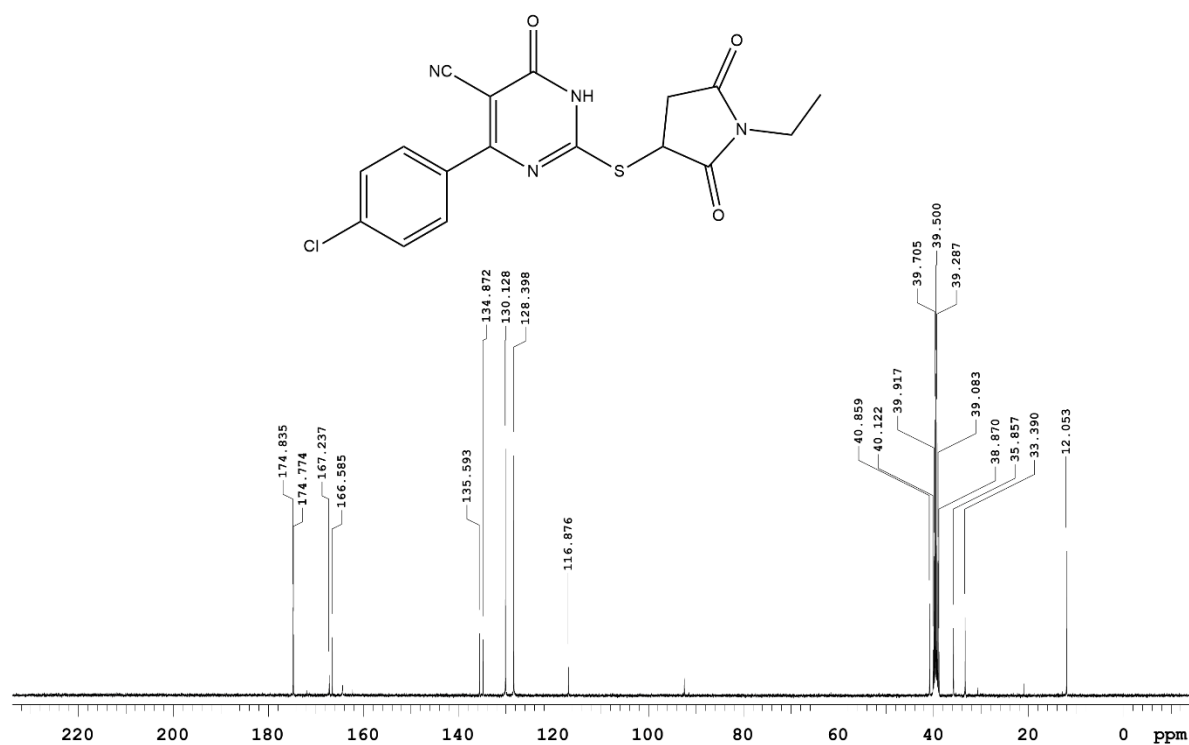


FIGURA 91 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(Etil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-carbonitrila **14e**.

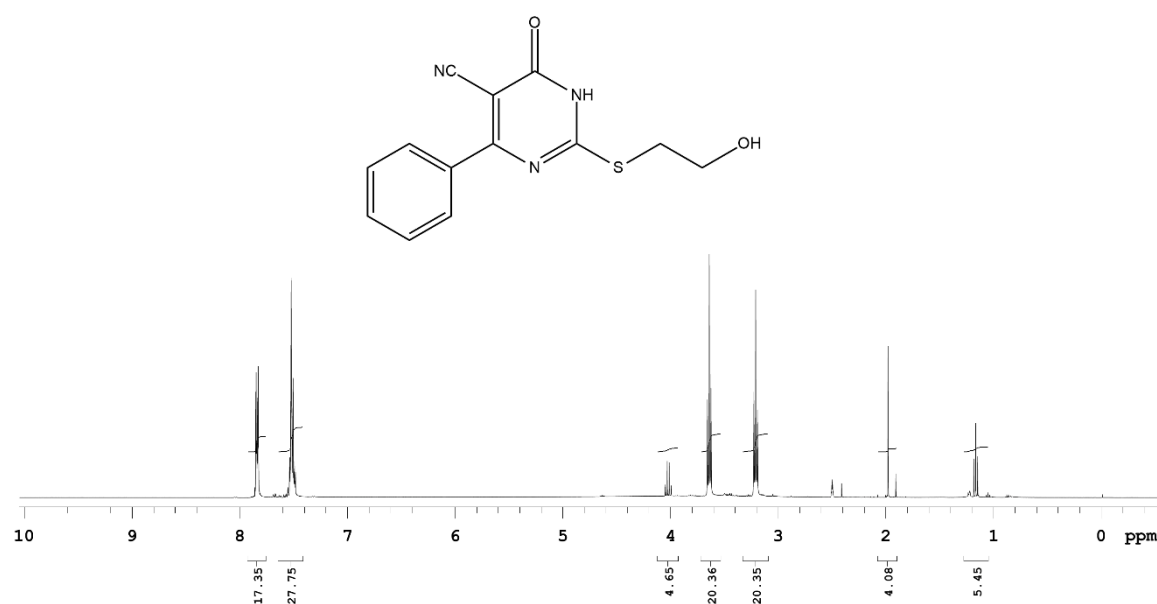


FIGURA 92 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17a**.

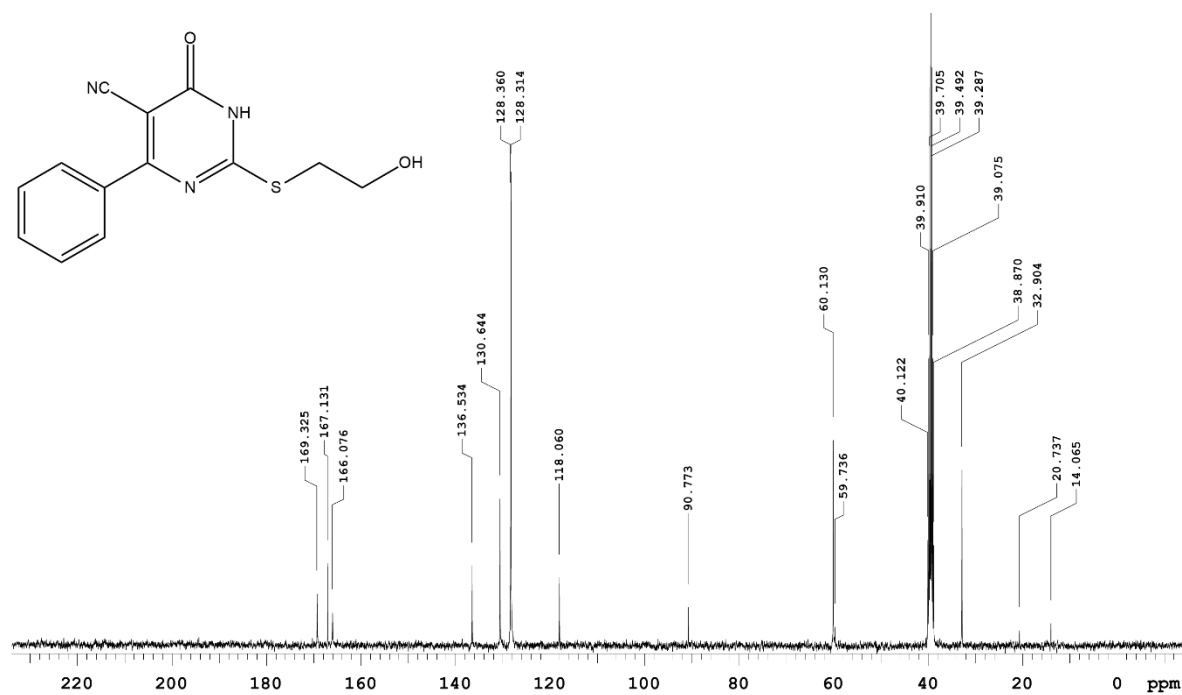


FIGURA 83 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-fenil-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17a**.

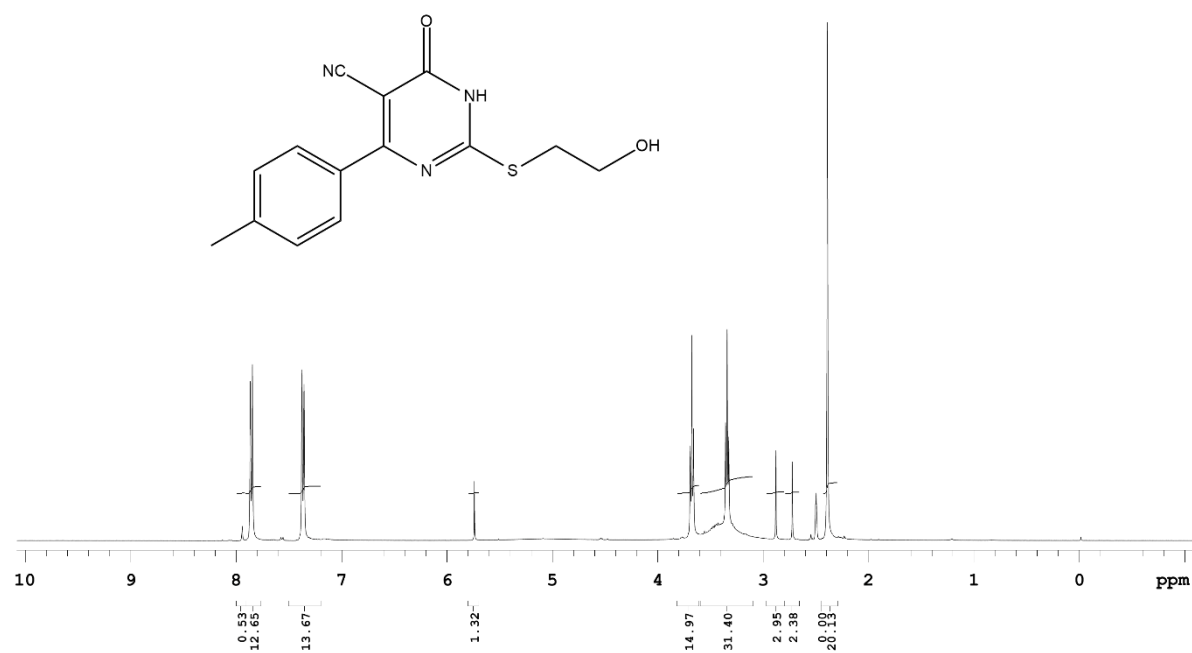


FIGURA 94 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(2-Hidroxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17b**.

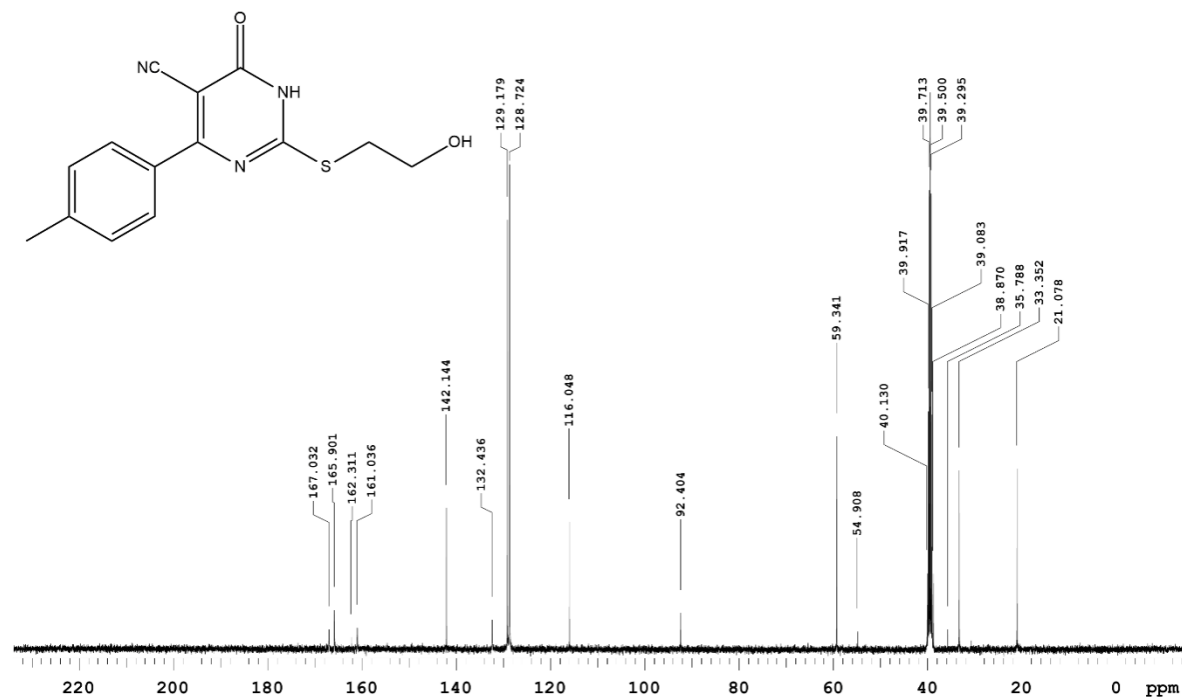


FIGURA 95 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 2-[(2-Hidroxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-metil-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17b**.

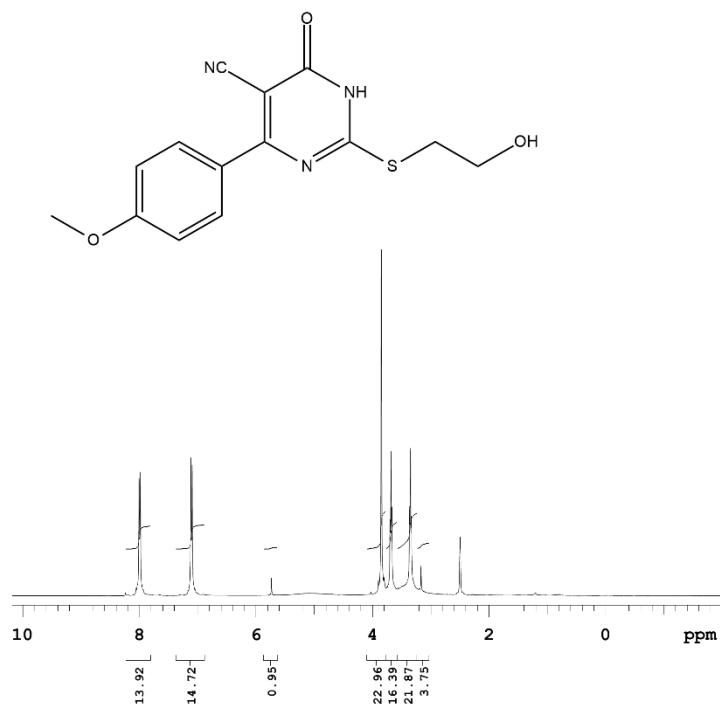


FIGURA 96 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(2-Hidroxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17c**.

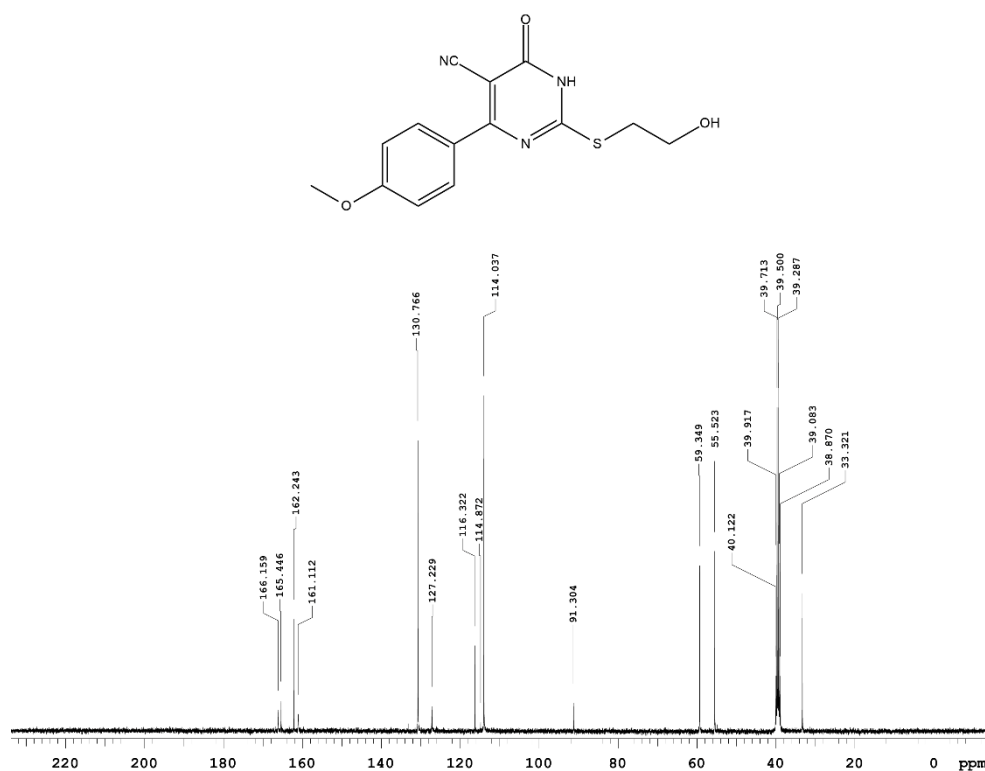


FIGURA 97 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(2-Hidroxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-metóxi-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17c**.

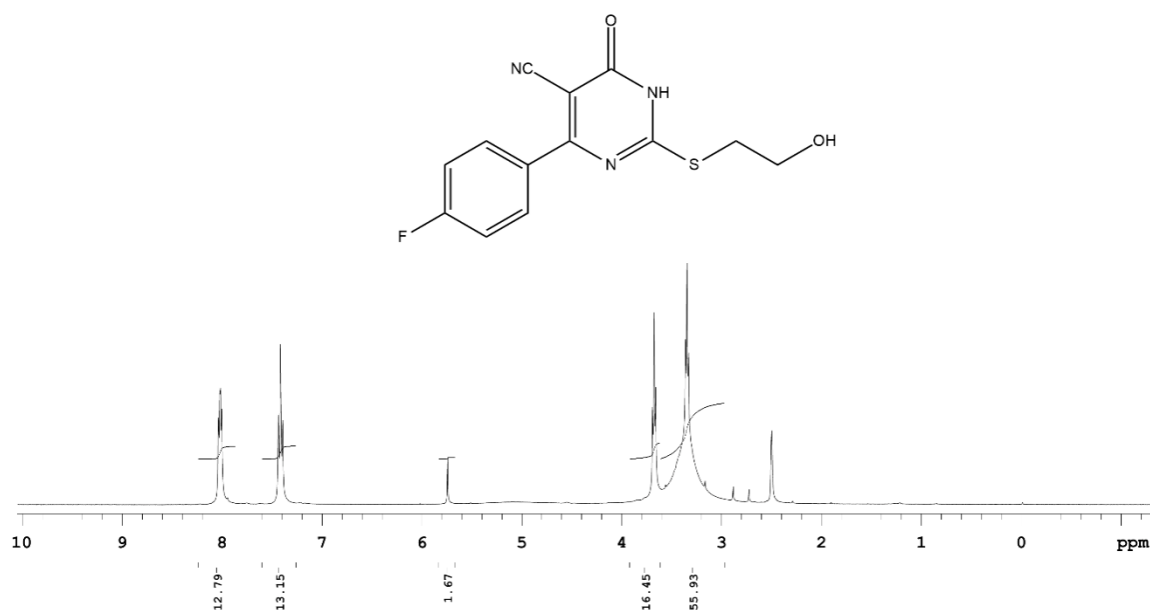


FIGURA 98 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17d**.

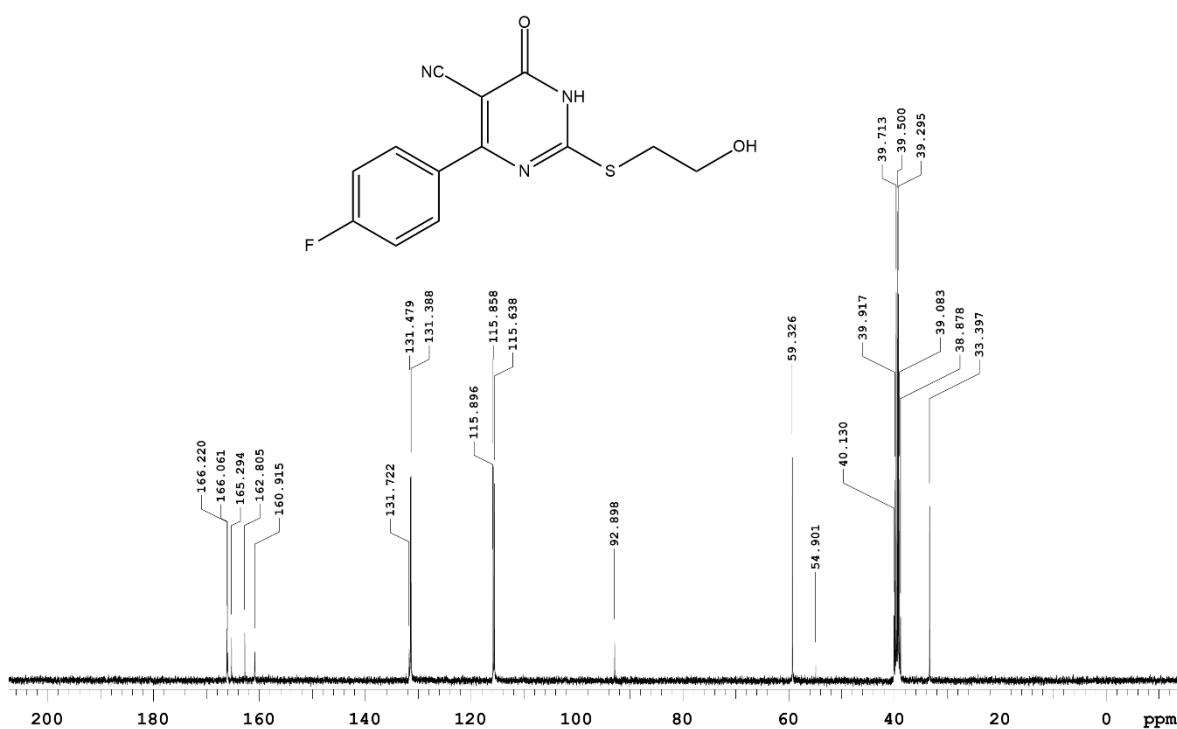


FIGURA 99 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-flúor-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17d**.

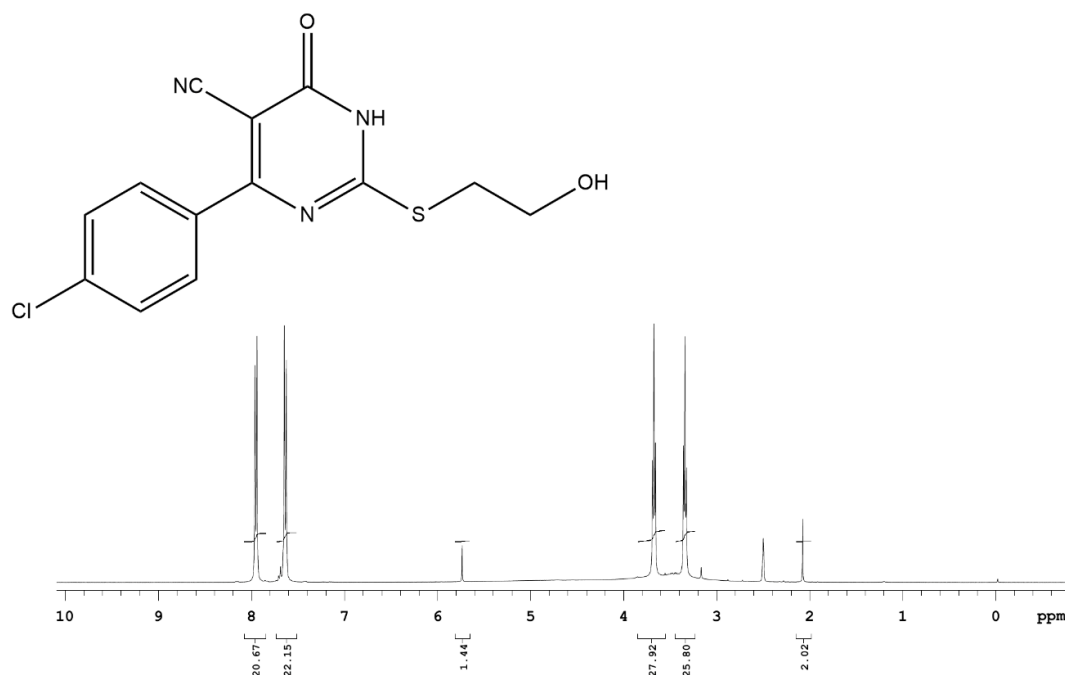


FIGURA 100 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17e**.

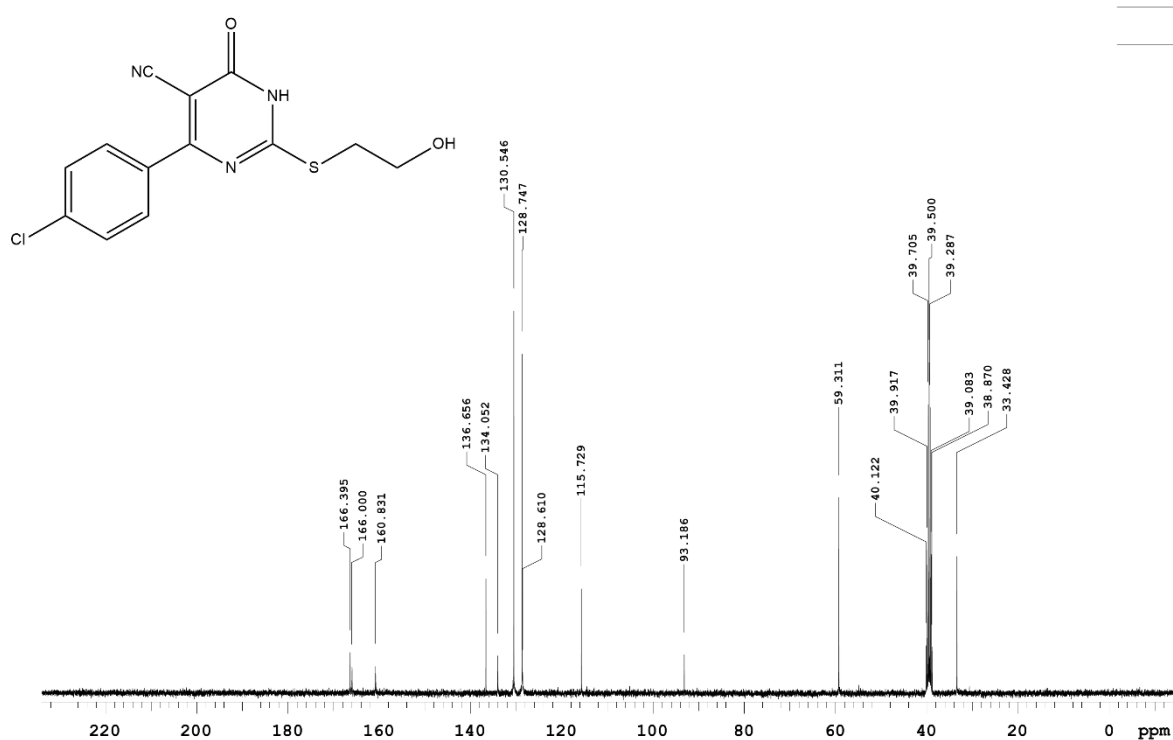


FIGURA 101 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 2-[(2-Hidróxi-etil)tio]-6-oxo-4-(4-cloro-fenil)-1,6-diidropirimidinona-5-cabonitrila **17e**.

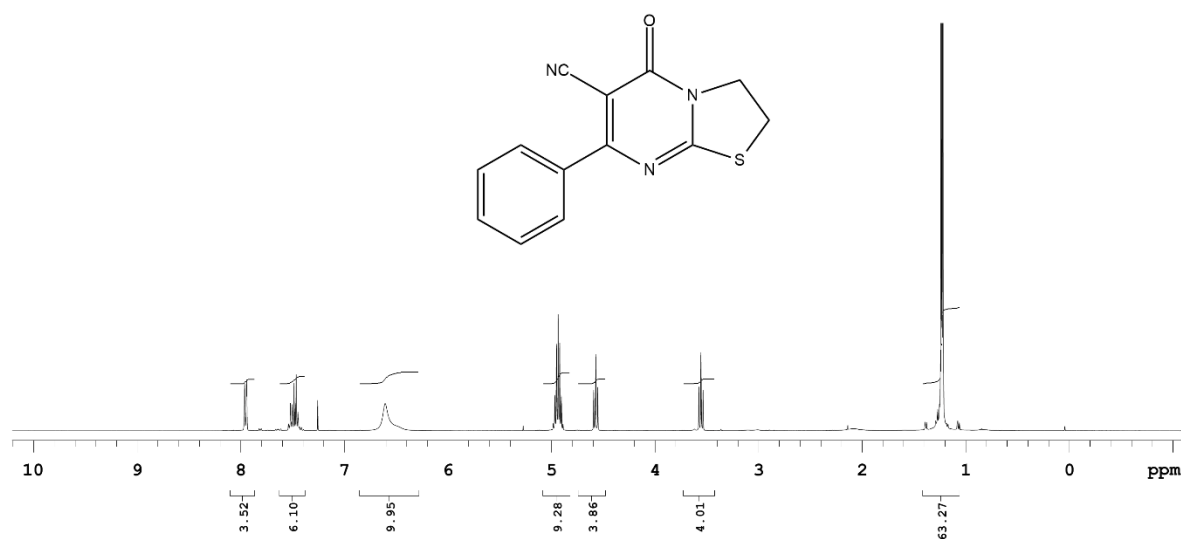


FIGURA 102 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 7-Fenil-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-6-carbonitrila **20a**.

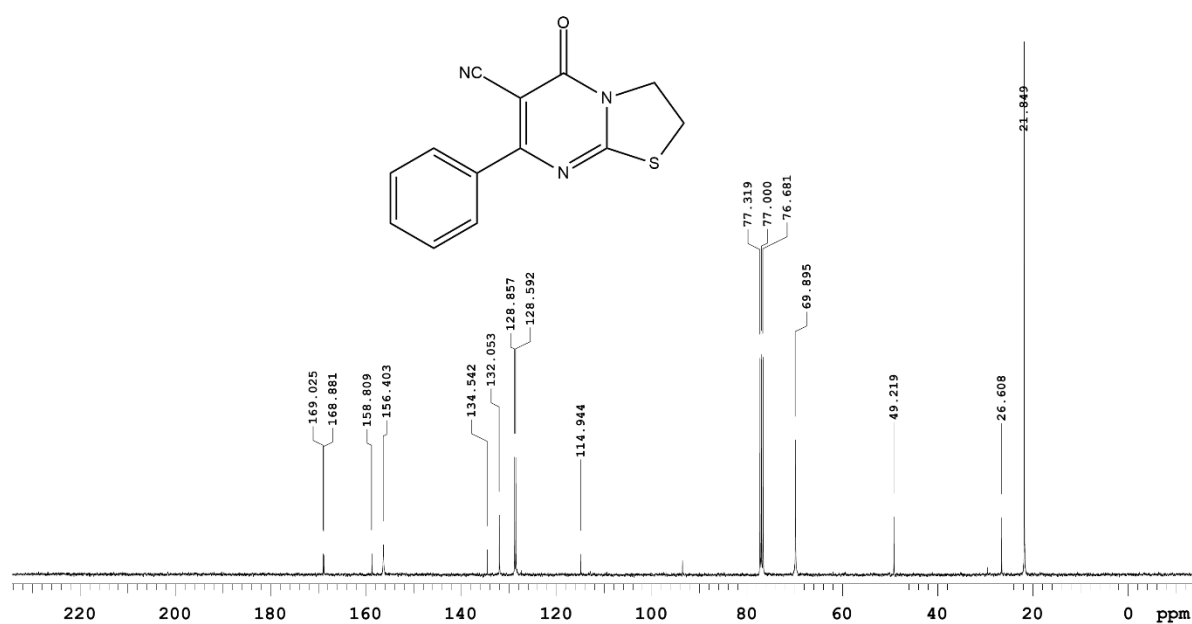


FIGURA 103 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 7-Fenil-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-6-carbonitrila **20a**.

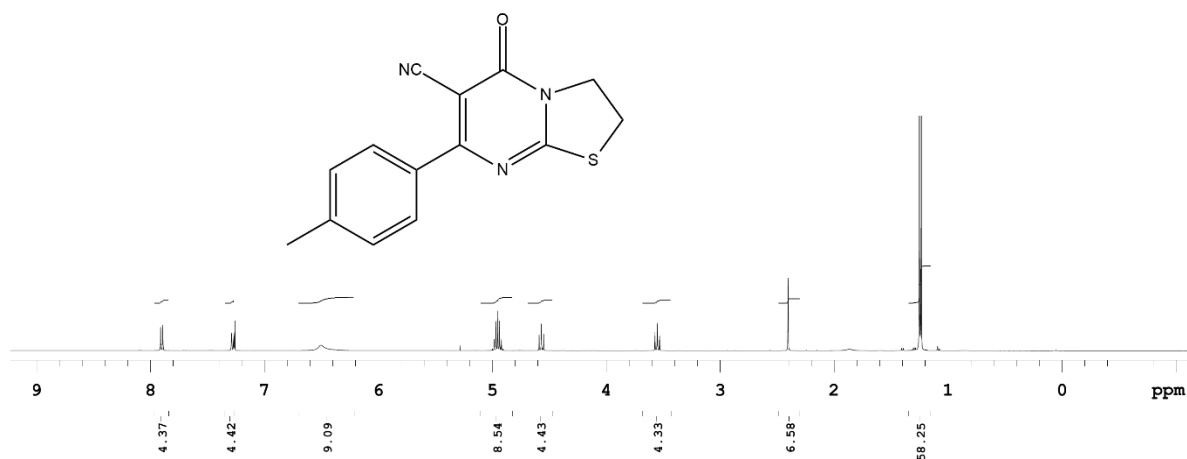


FIGURA 104 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 7-(4-Metil-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila **20b**.

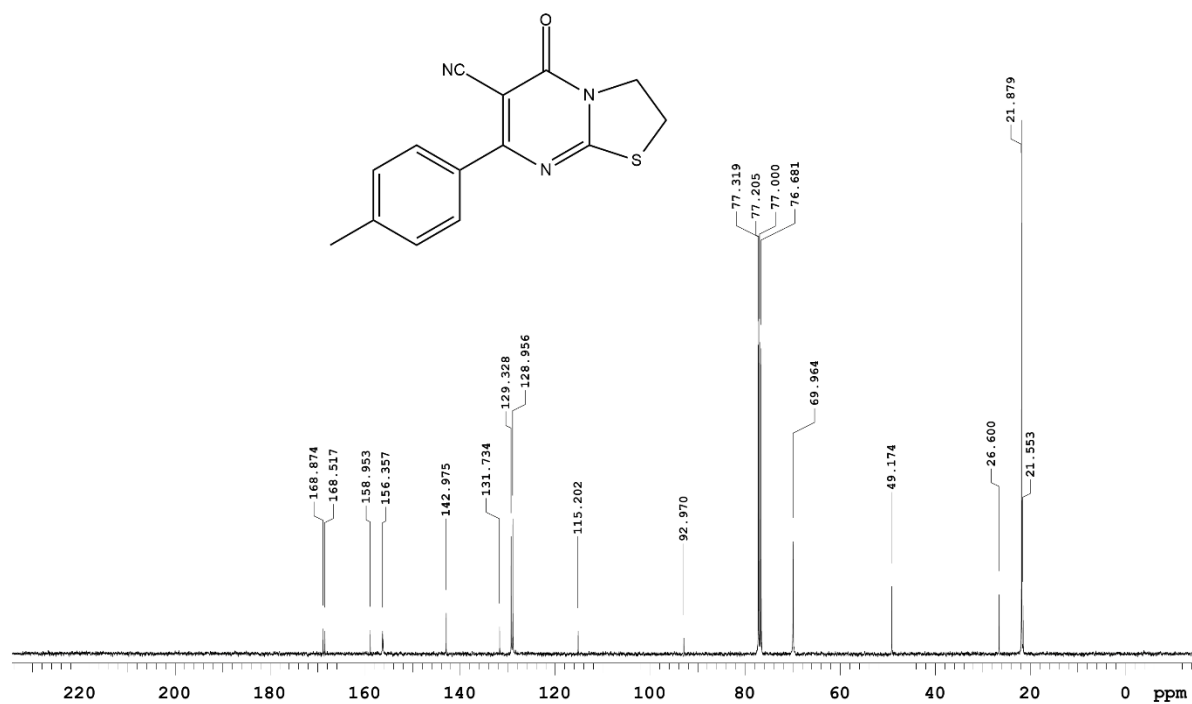


FIGURA 105 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 7-(4-Metil-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila **20b**.

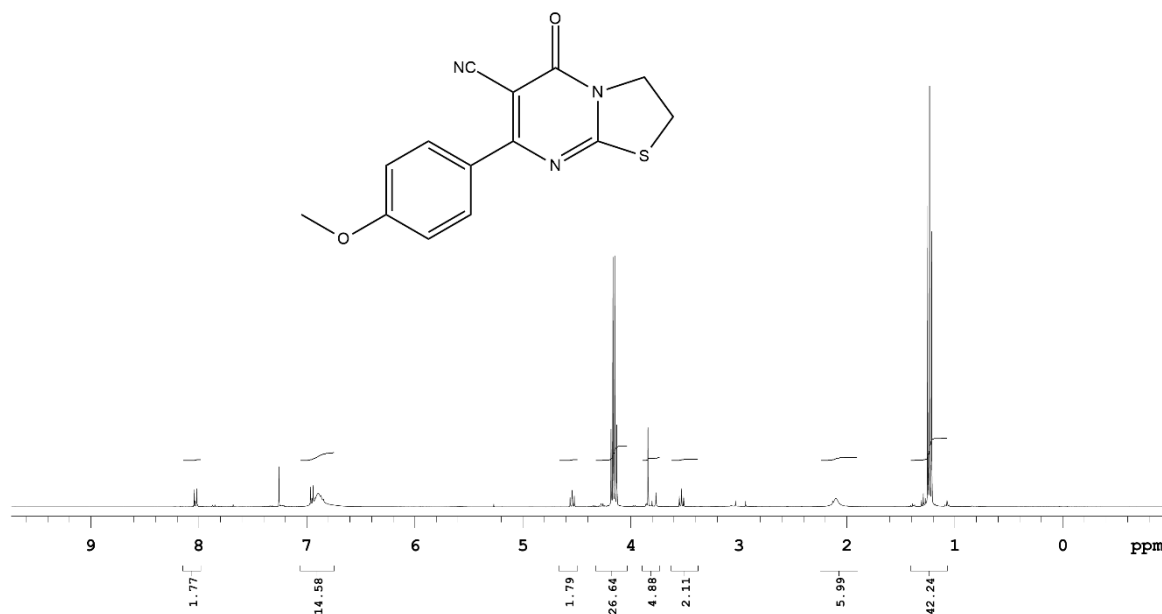


FIGURA 106 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 7-(4-Metóxi-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila **20c**.

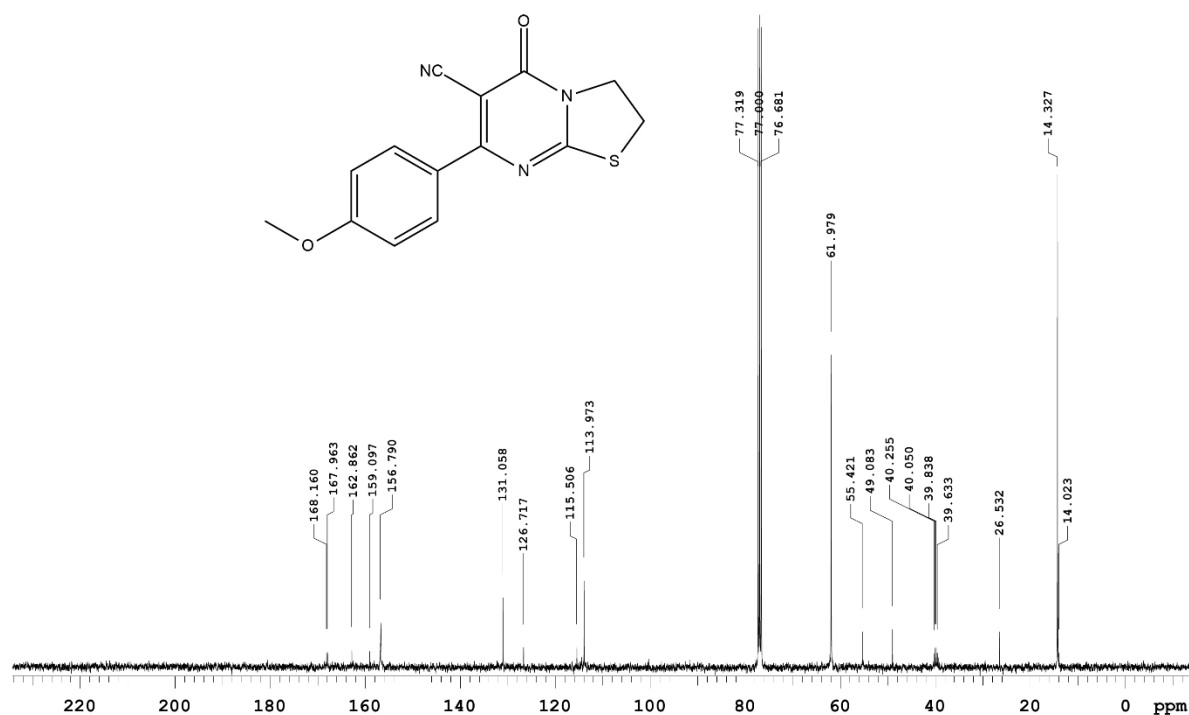


FIGURA 107 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 7-(4-Metóxi-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila **20c**.

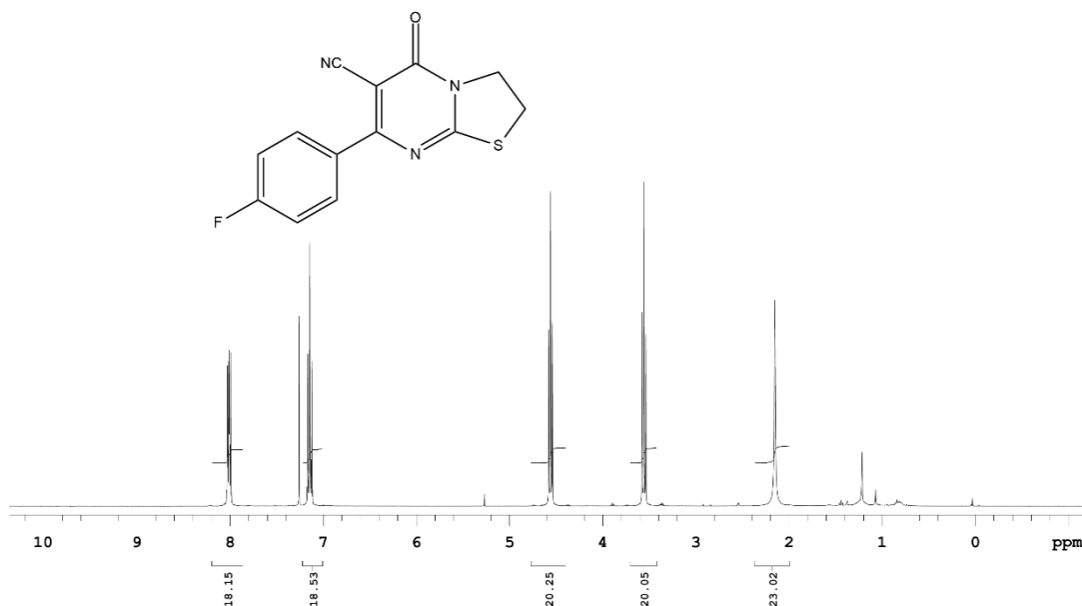


FIGURA 108 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 7-(4-Flúor-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila **20d**.

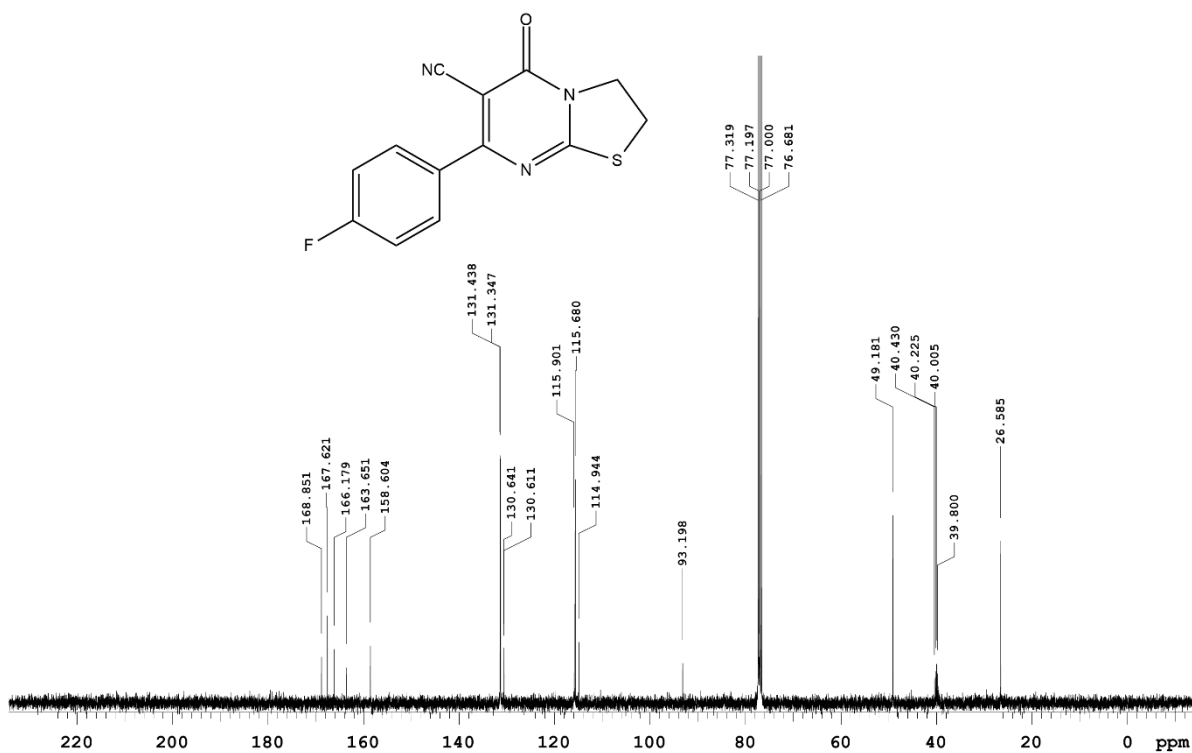


FIGURA 109 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 7-(4-Flúor-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidina-6-carbonitrila **20d**.

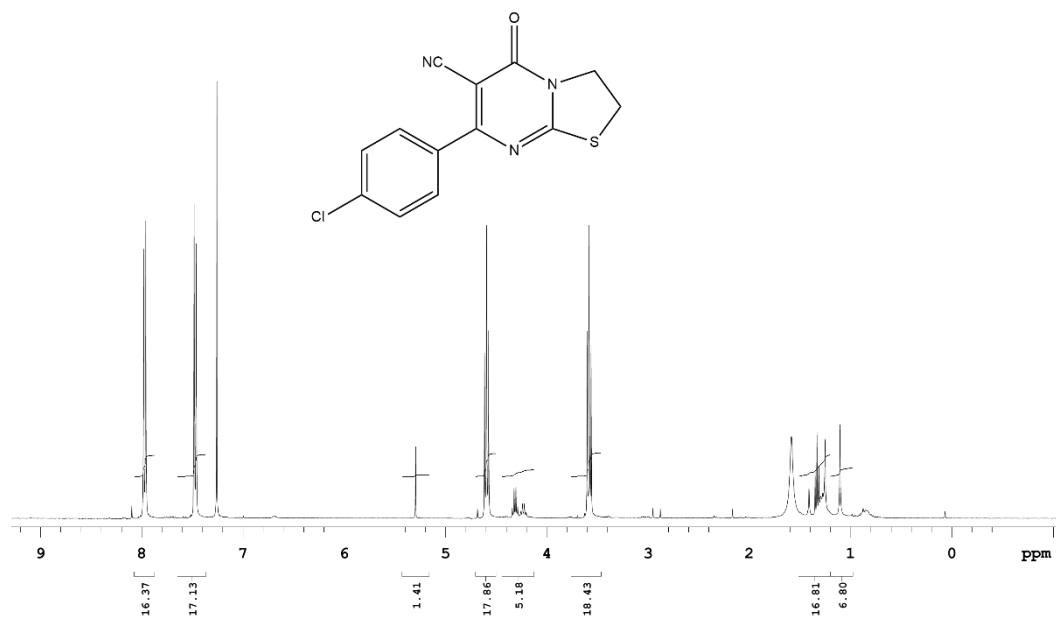


FIGURA 110 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 7-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-6-carbonitrila **20e**.

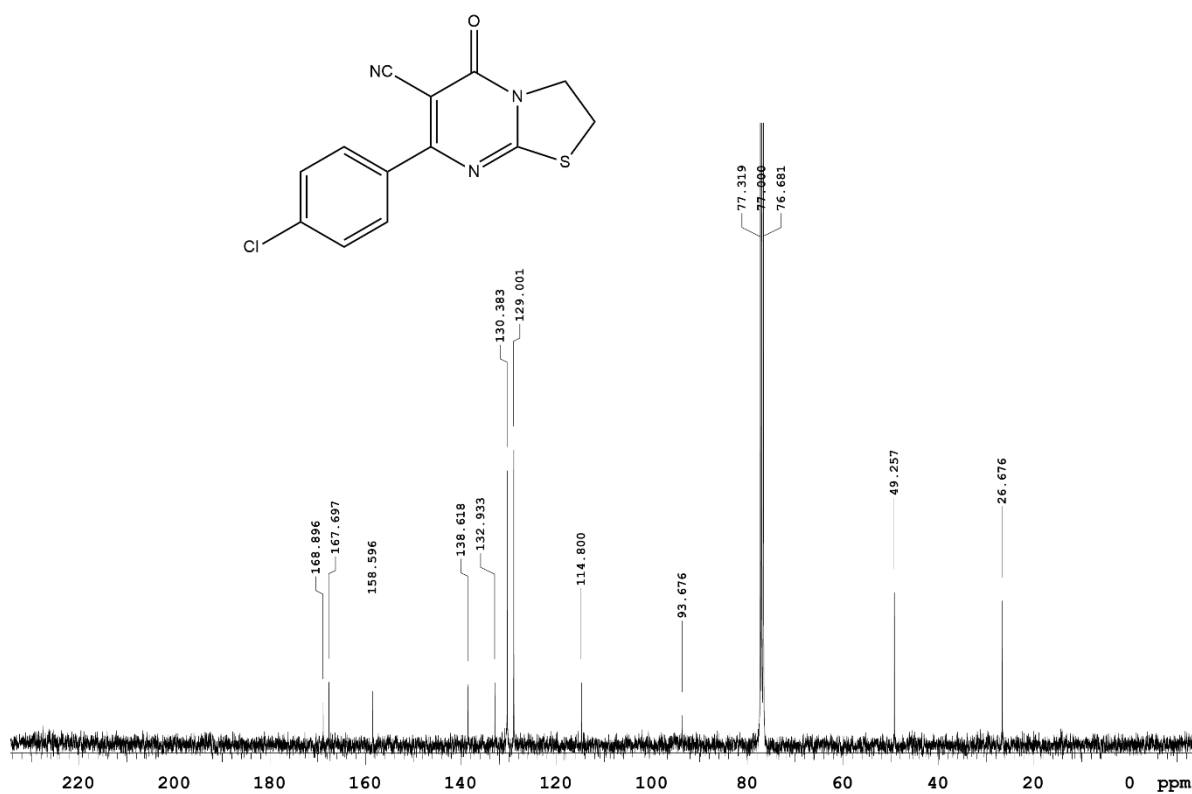


FIGURA 111 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 7-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-3,5-diidro-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-6-carbonitrila **20e**.

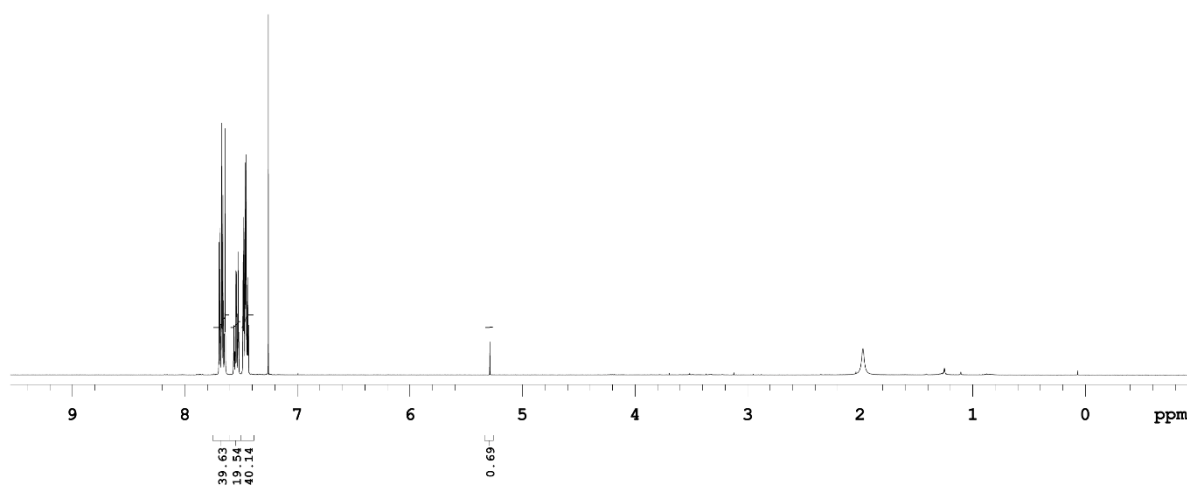


FIGURA 112 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto da reação de Mitsunobu entre a tiopirimidinona metilada e a morfolina.