



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

## **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**NOVAS PIRIMIDINONAS: SÍNTESE, ESTUDO DA REATIVIDADE  
QUÍMICA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA**

***JANAÍNA VERSIANI DOS ANJOS***

RECIFE – PE  
MARÇO, 2004

**JANAÍNA VERSIANI DOS ANJOS**

**NOVAS PIRIMIDINONAS: SÍNTESE, ESTUDO DA REATIVIDADE  
QUÍMICA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como requisito final à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Síntese e Planejamento de Fármacos.

**ORIENTADOR: PROF. DR. SEBASTIÃO JOSÉ DE MELO**

RECIFE – PE

MARÇO, 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**REITOR:**

Prof. Dr. Amaro Henrique Lins

**VICE-REITOR EM EXERCÍCIO:**

Prof. Dr. Geraldo José Pereira

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE:**

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO:**

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

**VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE:**

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS:**

Profa. Silvana Cabral Maggi

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS:**

Prof. Dr. Davi Pereira de Santana



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS

Recife, 19 de Março de 2004.

Dissertação de Mestrado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 19 de Março de 2004 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

**PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO:** Prof. Dr. Sebastião José de Melo (**Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco**).

Assinatura:

**EXAMINADOR INTERNO:** Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria (**Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco**).

Assinatura:

**EXAMINADOR EXTERNO:** Profa. Dra. Silene Carneiro do Nascimento (**Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco**).

Assinatura:

Aos meus pais, pela educação, apoio, incentivo e pelo carinho que sempre tiveram comigo.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar saúde durante todos os dias, por ter me guiado e permitindo com que eu chegasse até aqui.

Aos meus pais, Carlos e “Kika”, pelo incentivo e paciência, pelo amor e compreensão, pela educação e por tudo que até hoje fazem e fizeram para que eu siga meu caminho.

Aos meus irmãos Helena, Tatiana e Vinícius, que mesmo distantes torcem por mim.  
À minha avó e madrinha, Éder, que sempre me incentivou e aconselhou.

Ao meu companheiro, o mestrando João Henrique, que sempre foi o meu “porto seguro” durante esses quase dois anos, me dando suporte nos momentos difíceis e por ter sempre tido muita paciência e carinho.

À minha família “postiça”, que não são parentes “de sangue”, mas são parentes do coração, Sr Antônio, D. Gina e Gininha, que me acolheram quando cheguei ao Recife e sem os quais não teria chegado até aqui.

Ao Prof. Dr. Sebastião José de Melo, que me aceitou e me acolheu em seu laboratório, quem muito me ensinou e com quem ainda pretendo aprender muitas coisas.

Aos membros da banca examinadora por contribuírem no meu aprendizado e tornarem este trabalho melhor.

Ao amigo e companheiro de laboratório Francisco Jaime Bezerra Mendonça Jr, vulgo Chico “Nuts”, pelo seu jeito irreverente, com quem muito aprendi e que sempre me ajudou e de quem pretendo ser amiga por muitos anos.

Ao amigo e também companheiro de laboratório Dr Emerson Peter da Silva Falcão, pelos ensinamentos, pelo convívio, pelos conselhos e pelo apoio.

Às alunas Ana Paula Yamamoto e Leonela Walnei (Léa), bolsistas do laboratório, e aos recém-chegados alunos de Mestrado, Renata e Walkirdes pela agradável convivência em laboratório durante o período experimental.

À Profa. Dra. Ivone Antônia de Sousa e ao mestrando Aldo pelos ensinamentos e pela realização dos testes de toxicidade aguda e avaliação da atividade antiinflamatória

À Profa. Dra. Márcia Nascimento e à Dra. Lourinalda Dantas (Louri) e sua equipe pelo apoio, amizade, ensinamentos e por sempre deixar com que fizéssemos do seu laboratório uma extensão do nosso.

À Profa. Dra. Maria do Carmo (Nena) e sua equipe pelo incentivo e apoio sempre que solicitado.

Ao Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria e sua equipe pelos ensinamentos, apoio e momentos descontraídos no decorrer desta dissertação.

À Central Analítica do Departamento de Química Fundamental – UFPE e os técnicos: Juliana, Ricardo, Severino e Eliete pela realização dos espectros de RMN, infravermelho, massas e análise elementar.

Aos Professores Regina Célia Monteiro de Paula e Edilberto da Silveira do CENAUREMN/ UFC pela ótima receptividade e realização de alguns espectros de infravermelho e RMN.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

À secretária Iguacy Duque pelo apoio dado durante esse período.

Aos colegas de mestrado, Nádia Cabral, Livia Barreto, Daniele Lordão, Rosali, Líbia, Lúcio, Ana Paula, Célio Ricardo, Tereza Raquel, Valderes, Rosiel e Janaína Melo pelo agradável convívio.

Às minhas companheiras de apartamento: Helga Lins e Janaína Melo; especialmente à mestranda Janaína Melo pela amizade, confiança e incentivo.

Aos amigos que estão no Ceará: Ana Elizabeth, Aline, Kelly Sivocy, Mônica Helena e tantos outros que torcem pelo meu sucesso.

À Rede de Farmácias Independente, principalmente minha equipe de trabalho, Elizângela, Melque e Shirley e à supervisora Daniele Nobre, pela amizade e incentivo durante o período de realização da dissertação.

A todas as pessoas que, de uma maneira ou de outra, contribuíram para o bom andamento deste trabalho.

**“A melhor maneira de ser feliz é contribuir para a felicidade dos outros”.**

**Confúcio**

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                            | <b>Página</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>LISTA DE SIMBOLOGIAS E ABREVIACÕES</b>                                                                                                                  | X             |
| <b>LISTA DE FIGURAS</b>                                                                                                                                    | XI            |
| <b>LISTA DE ESQUEMAS</b>                                                                                                                                   | XII           |
| <b>RESUMO</b>                                                                                                                                              | XIII          |
| <b>ABSTRACT</b>                                                                                                                                            | XIV           |
| <b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA</b>                                                                                                                  | 1             |
| 1.1 – INTRODUÇÃO                                                                                                                                           | 2             |
| 1.2 – GENERALIDADES                                                                                                                                        | 3             |
| 1.3 – ROTAS DE SÍNTESE                                                                                                                                     | 4             |
| 1.4 - FORMAS “DEWAR” DE 4-PIRIMIDINONAS                                                                                                                    | 14            |
| 1.5 - TAUTOMERISMO E DIMERIZAÇÃO EM 4-(3H)-PIRIMIDINONAS                                                                                                   | 16            |
| 1.6 - REATIVIDADE DAS 4-(3H)-PIRIMIDINONAS: OBTENÇÃO DE DERIVADOS ISOSTÉRICOS                                                                              | 19            |
| 1.7 – AÇÕES FARMACOLÓGICAS ATRIBUÍDAS ÀS PIRIMIDINONAS                                                                                                     | 24            |
| OBJETIVOS                                                                                                                                                  | 31            |
| <b>2.1 - GERAIS</b>                                                                                                                                        | 32            |
| <b>2.2 - ESPECÍFICOS</b>                                                                                                                                   | 32            |
| <b>ARTIGOS</b>                                                                                                                                             | 33            |
| “Synthesis of New 3,4-Dihydro-2,6-Diaril-4-Oxo-Pyrimidine-5-Carbonitriles”<br>(Submetido ao Journal of the Brazilian Chemical Society)                     | 34            |
| “Synthesis of new 4-(3H)-pyrimidinone derivatives bearing modifications in the nitrile group present on carbon-5 and nitrogen-3 of the pyrimidinone ring.” | 39            |
| “Avaliação da Toxicidade Aguda e Determinação da DL <sub>50</sub> da 3,4-dihidro-2-fenila-6-( <i>para</i> -flúor-fenila)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila”  | 41            |
| <b>CONCLUSÕES</b>                                                                                                                                          | 46            |
| <b>PERSPECTIVAS</b>                                                                                                                                        | 48            |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                                                                                                                          | 50            |
| <b>ANEXOS</b>                                                                                                                                              | 59            |

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ANEXO 01: OBTENÇÃO DAS 3,4-DIHIIDRO-2,6-DIARIL-4-OXO-PIRIMIDINA-5-CARBONITRILAS                               | 60 |
| ANEXO 02: REATIVIDADE DA 3,4-DIHIIDRO-2-FENILA-6-( <i>PARA</i> -FLÚOR-FENILA)-4-OXO-PIRIMIDINA-5-CARBONITRILA | 61 |
| ANEXO 03: TESTE DO EDEMA DE PATA INDUZIDA PELA CARRAGENINA (ATIVIDADE ANIINFLAMATÓRIA)                        | 63 |
| ANEXO 04: ESPECTROS DE MASSAS DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS                                                    | 66 |
| ANEXO 05: ESPECTROS DE $^1\text{H}$ RMN DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS                                          | 70 |
| ANEXO 06: ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS                                             | 74 |

## LISTA DE SIMBOLOGIAS E ABREVIACÕES

|                           |                                                   |
|---------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>ABPP:</b>              | 2-amino-5-bromo-6-fenil-4-(3H)-pirimidinona       |
| <b>Boc:</b>               | <i>Tert</i> -butóxi-carbonil                      |
| <b>DABOs:</b>             | 3,4-dihidro-2-alkilóxi-6-benzil-4-oxo-pirimidinas |
| <b>DL<sub>50</sub>:</b>   | Dose letal para 50% da população em estudo        |
| <b>DNA:</b>               | Ácido desoxirribonucléico                         |
| <b>ECA:</b>               | Enzima conversora da angiotensina                 |
| <b>hν:</b>                | Radiação ultravioleta                             |
| <b>HIV:</b>               | Vírus da imunodeficiência humana                  |
| <b>HSV – 1 e 2:</b>       | Vírus do herpes simples tipos 1 e 2.              |
| <b>IgG:</b>               | Imunoglobulina G                                  |
| <b>IgM:</b>               | Imunoglobulina M                                  |
| <b>NBS:</b>               | <i>N</i> -bromo-succinimida                       |
| <b>PCA:</b>               | Anafilaxia cutânea passiva                        |
| <b>Pi :</b>               | Piperidina                                        |
| <b>Rf:</b>                | Fator de retenção                                 |
| <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> | Ressonância magnética nuclear de hidrogênio       |
| <b>SAR:</b>               | Relação estrutura-atividade                       |
| <b>SPS:</b>               | Síntese em fase sólida                            |
| <b>TEA:</b>               | Trietilamina                                      |
| <b>THF:</b>               | Tetrahidrofurano                                  |
| <b>v/v:</b>               | Volume/volume                                     |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                          | Página |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Figura 1:</b> Estrutura geral das 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas             | 3      |
| <b>Figura 2:</b> Estrutura geral das moléculas da pirimidina e pirimidinona                              | 4      |
| <b>Figura 3:</b> Localizações mais comuns do grupamento cetônico em pirimidinonas                        | 4      |
| <b>Figura 4:</b> Formas tautoméricas de 4-(3H)-pirimidinonas                                             | 17     |
| <b>Figura 5:</b> Associação entre moléculas do derivado ácido da 2-amino-4-(1H)-pirimidinona             | 18     |
| <b>Figura 6:</b> Dimerização de 2-(1H)-piridinonas e 4-(3H)-pirimidinonas                                | 18     |
| <b>Figura 7:</b> Tolrestat e seu bioisómero Oxo-Tolrestat                                                | 21     |
| <b>Figura 8:</b> Estruturas da 5-Fluorouracil e da Uracila                                               | 24     |
| <b>Figura 9:</b> Estrutura da 2-amino-5-bromo-6-fenil-4-(3H)-pirimidinona                                | 24     |
| <b>Figura 10:</b> Estrutura das 6-oxiranyl-pirimidinonas                                                 | 26     |
| <b>Figura 11:</b> Estrutura das DABOs                                                                    | 26     |
| <b>Figura 12:</b> Estrutura da 2-alquiltio-4-(3H)-pirimidinonas com ação contra o vírus da rubéola       | 27     |
| <b>Figura 13:</b> Estruturas do losartan e da ciclopentanoespiro-3H-dihidro-pirimidinona                 | 28     |
| <b>Figura 14:</b> Pirimidinonas com ação anticoagulante                                                  | 28     |
| <b>Figura 15:</b> Pirimidinonas com ação antialérgica                                                    | 29     |
| <b>Figura 16:</b> Estrutura do composto 2-aril-4-oxo-pirimidina-5-ácido carboxílico                      | 29     |
| <b>Figura 17:</b> Estrutura de pirimidinonas com ação antagonista nos receptores $\alpha_1$ adrenérgicos | 30     |
| <b>Figura 18:</b> Estrutura da 3,4-dihidro-4-bromofenila-5-acetil-6-metil-2-(1H)-pirimidinona            | 30     |

## LISTA DE ESQUEMAS

|                                                                                                                    | <b>Página</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Esquema 1:</b> Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através do método de Pinner                                      | 5             |
| <b>Esquema 2:</b> Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através dos métodos de Saladino e Botta                          | 5             |
| <b>Esquema 3:</b> Síntese da série derivada da ABPP                                                                | 6             |
| <b>Esquema 4:</b> Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através de SPS                                                   | 7             |
| <b>Esquema 5:</b> Condensação de derivados do éster malônico com amidinas substituídas                             | 8             |
| <b>Esquema 6:</b> Condensação do etóxi metileno malonato de dietila com amidinas                                   | 8             |
| <b>Esquema 7:</b> Síntese de 5-flúor-4-(3H)-pirimidinonas e bispirimidinonas                                       | 9             |
| <b>Esquema 8:</b> Síntese de pirimidinonas trifluorometiladas                                                      | 10            |
| <b>Esquema 9:</b> Síntese de 2-amino-4-pirimidinonas a partir de cianoiminas                                       | 10            |
| <b>Esquema 10:</b> 4-(3H)-pirimidinonas a partir de pirimidinas                                                    | 11            |
| <b>Esquema 11:</b> Síntese de pirimidinonas via cicloadição [4+2]                                                  | 11            |
| <b>Esquema 12:</b> Reações de cicloadição utilizando 1,3-diazabuta-1,3-dienos                                      | 12            |
| <b>Esquema 13:</b> Síntese de 2,6-diaril-4-amino-pirimidina-5-carbonitrilas                                        | 13            |
| <b>Esquema 14:</b> Síntese de 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas                              | 14            |
| <b>Esquema 15:</b> Formação e reatividade de 4-Dewar pirimidinonas                                                 | 15            |
| <b>Esquema 16:</b> Outras reações fotoquímicas de 4-(3H)-pirimidinonas                                             | 16            |
| <b>Esquema 17:</b> Obtenção de regioisômeros N-1 e N-3 alquilados                                                  | 20            |
| <b>Esquema 18:</b> Isômeros N-3, N-1 (rendimentos de 50% e 27%, respectivamente) e O-metilados (rendimento de 23%) | 20            |
| <b>Esquema 19:</b> Reação de O-alkilação em 4-(3H)-pirimidinonas                                                   | 21            |
| <b>Esquema 20:</b> O-acetilação de 4-(3H)-pirimidinonas                                                            | 22            |
| <b>Esquema 21:</b> Obtenção de pirrolo-4-cloro-pirimidinas                                                         | 22            |
| <b>Esquema 22:</b> Hidrólise da função éster na posição C-5 de 4-(3H)-pirimidinonas                                | 23            |

## RESUMO

A síntese de compostos pirimidinônicos tem ganho destaque devido à sua grande relevância biológica. Atividades antiviral, antitumoral, antiinflamatória, anti-histamínica, indutora de interferon, hipotensiva, entre outras são atribuídas ao núcleo pirimidinônico. Diante dessas considerações, nosso interesse tem se voltado para a obtenção de compostos heterocíclicos potencialmente ativos, resultantes da síntese e de modificações estruturais nas posições N-3 do anel aromático, do grupo carbonila presente em C-4 e da função nitrila ligada ao carbono C-5 da 3,4-dihidro-2-fenila-6-*para*-flúor-fenila-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila. São várias as vias sintéticas para a obtenção do anel piridinônico. Através da metodologia desenvolvida por Mendonça Jr (2003), obtiveram-se 4 novas 4-(3H)-pirimidinonas (**60a-d**). A estratégia de síntese consiste na condensação de benzilidenos aromáticos derivados do ciano acetato de etila (intermediários de Michael) com cloridratos de arilamidinas, em presença de quantidades catalíticas de base. A substância **60a** teve sua reatividade avaliada frente a alguns reativos. A oxidação, com ácido sulfúrico fumegante, da nitrila em C-5 forneceu uma pirimidinona contendo uma porção amida (rendimento: 88%); sua posterior hidrólise ácida forneceu um derivado ácido carboxílico (rendimento: 43%). Além disto, a pirimidinona **60a** foi submetida à reação de metilação utilizando-se o sulfato de dimetila, fornecendo o derivado metilado na posição N-3 (rendimento: 38%). Tais compostos derivados do núcleo base pirimidinona mostraram possuir melhor solubilidade que o composto protótipo, com exceção da amida, que demonstrou ser tão pouco solúvel quanto a pirimidinona que lhe deu origem. Do composto protótipo (**60a**) foi determinada a DL<sub>50</sub> em camundongos, bem como, avaliada a atividade antiinflamatória. A DL<sub>50</sub> calculada foi de 329,43mg do composto **60a** por quilo de peso do animal. A substância **60a** teve sua atividade antiinflamatória comparada à da indometacina, inibindo o edema em até 82,76%.

## ABSTRACT

The synthesis of pyrimidinone compounds has gained importance due its biological relevance. Antiviral, antitumor, anti-inflammatory, antiallergic, interferon inducer, hypotensive activities, among others, are attributed to the pirimidinone nucleus. Based on these considerations, our interest was the obtention of potentially actives heterocyclic compounds, resultants of synthesis and structural modifications on the N-3 ring position, carbonyl group linked to the C-4 and nitrile linked to the C-5 of the 3,4-dihydro-2-phenyl-6-*para*-fluorophenyl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile. There are many synthetic ways in order to achieve the pyrimidinonic ring. Based on the methodology described by Mendonça Jr (2003), four new 4-(3H)-pyrimidinones were obtained (**60a-d**). The synthesis consists of the condensation of benzilidines derived from ethyl cyano acetate (Michael's intermediates) to arylamidines chloridrates, under presence of a few drops of base. The compound **60a** had its reactivity evaluated towards some reactants. The oxidation of the nitrile present on C-5 was carried out by using aqueous solution of sulfuric acid at 75% and gave a pyrimidinone compound with an amide moiety (yield: 88%). The acidic hydrolysis of this amide gave the carboxylic acid derivative (yield: 43%). In addition, the compound **60a** was submitted to a methylation reaction using dimethylsulfate as methylating agent, giving the derivative methylated on N-3 (yield: 38%). The modified compounds showed better solubility than their parent compound, in exception of the amide that showed to be as low soluble as the prototype. The compound **60a** had its LD<sub>50</sub> determined in mice, as well as it had its anti-inflammatory activity evaluated. The calculated LD<sub>50</sub> of the compound **60a** was in 329,43mg per kilogram of the animal weight. The anti-inflammatory activity of the pyrimidinone **60a** was compared to indomethacin and it was observed a maximum peak of edema volume inhibition of 82,76%.

**INTRODUÇÃO**  
**E**  
**REVISÃO DA LITERATURA**

## 1 – INTRODUÇÃO

A busca por novos fármacos tem se tornado crescente, já que os avanços científicos trouxeram não somente progressos, conquistas e descobertas, mas também novos hábitos, novos ambientes e, por conseguinte, novas doenças.

Inicialmente o homem recorreu às fontes naturais para o alívio e a cura de seus males. Entretanto, graças aos avanços da Química Orgânica, a síntese química contribui cada vez mais com novos fármacos, sendo este crescimento devido à aplicação de conhecimentos de outras áreas à química, dispondo de métodos analíticos mais eficientes e rápidos.

Desta forma, com o objetivo de descobrir novos compostos bioativos, são conhecidos alguns processos na introdução de um fármaco na terapêutica tais como triagem empírica, planejamento racional e, o mais utilizado atualmente, a modificação molecular de um composto protótipo. A modificação molecular é um método que fornece inúmeras vantagens entre as quais podemos citar: a possibilidade de obtenção de produtos farmacologicamente superiores; a síntese semelhante à do protótipo, gerando economia na produção e a possibilidade de elucidação da relação estrutura-atividade (Korolkovas, 1988).

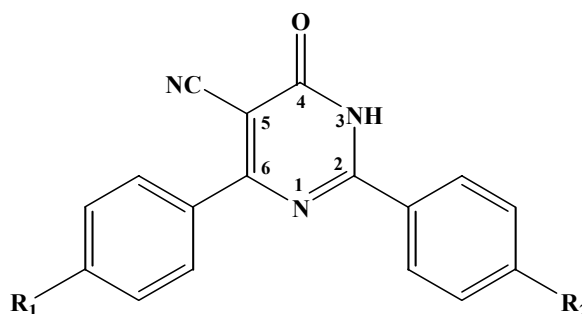
A síntese de derivados pirimidinônicos tem ganho destaque devido à sua grande relevância biológica. Propriedades antiviral (Wierenga & Skulnick, 1980, Wierenga, 1985, Skulnick *et al.*, 1985, Botta *et al.*, 1993, Saladino *et al.*, 1998, Botta *et al.*, 1999, Botta *et al.*, 2001, Saladino *et al.*, 2001, Saladino *et al.*, 2002), antitumoral (Strinfellow, 1981, Li *et al.*, 1985, Wierenga, 1985, Lotzova & Savary, 1986, Li *et al.*, 1987, Botta *et al.*, 1988), indutora de interferon (Wierenga & Skulnick, 1980, Lotzova *et al.*, 1983, Skulnick *et al.*, 1985, Wierenga, 1985, Sidky *et al.*, 1986, Vroegop *et al.*, 1999) e indutora de células “natural killers” (Wierenga, 1985, Lotzova *et al.*, 1986, Lotzova & Savary, 1986) são atribuídas ao núcleo pirimidinônico e seus derivados.

As ações das pirimidinonas sobre o sistema cardiovascular são igualmente mencionadas na literatura, tais como atividades diurética e hipotensora (Skulnick *et al.*, 1986), antagonista dos receptores da angiotensina II (Bernhart *et al.*, 1994, Salimbeni *et al.*, 1995, Chou *et al.*, 1999), antagonista dos receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha_1$  (Lagu *et al.*, 2000), antagonista dos canais de cálcio (Yarim *et al.*, 1999) e antiarrítmica (Ranise *et al.*, 1994).

Propriedades antiinflamatória (Wierenga, 1985, Skulnick *et al.*, 1986), anti-histamínica (Temple *et al.*, 1979, Juby *et al.*, 1979), anticoagulante (Tamura *et al.*, 1997, Ranise *et al.*, 1994) e antihiperlipidêmica (Ranise *et al.*, 1994) são descritas para esta classe de compostos.

Outras ações como atividades herbicida (Jezewski *et al.*, 2001), moluscicida e larvicida (Hosni *et al.*, 1999), antimicrobiana (Barot, 1996, Botta *et al.*, 1988) e citotóxica (Benneche *et al.*, 1993) são analogamente descritas, demonstrando o quão amplo é o espectro de ação das pirimidinonas.

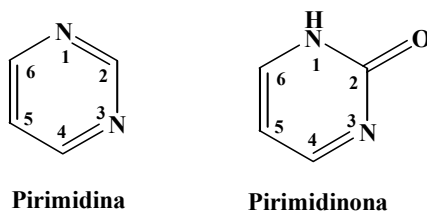
Diante dessas considerações, nosso interesse tem se voltado para a obtenção de compostos heterocíclicos potencialmente ativos, resultantes da síntese e de modificações estruturais na posição N-3 do anel aromático, no grupo carbonila presente em C-4 e na função nitrila ligada ao carbono C-5 das 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas (Figura 1).



**Figura 1:** Estrutura geral das 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas

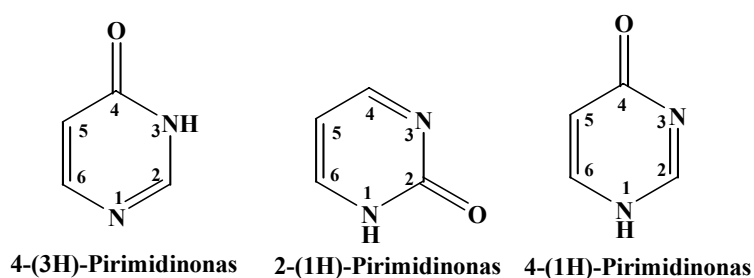
## 1.2 - GENERALIDADES

As pirimidinonas são derivadas das pirimidinas nas quais uma carbonila está substituída no anel, apresentando, portanto, algumas propriedades químicas em comum. A troca de duas unidades do grupamento CH no benzeno por átomos de nitrogênio fornece o anel de pirimidina, resultando em diminuição da simetria (Brown, 1984). Considerando a distribuição de densidades eletrônicas e os híbridos de ressonância da pirimidina, o carbono C-5 corresponde ao mais susceptível sítio de ataque eletrofílico (Singh, 1982). Já os ataques nucleofílicos seriam confinados às posições C-2, C-4 e C-6 do anel pirimidínico (Brown, 1984) (Figura 2).



**Figura 2:** Estrutura geral das moléculas da pirimidina e pirimidinona

A carbonila pode estar ligada mais frequentemente a três posições no anel aromático, como ilustrado a seguir (Figura 3):



**Figura 3:** Localizações mais comuns da carbonila em pirimidinonas

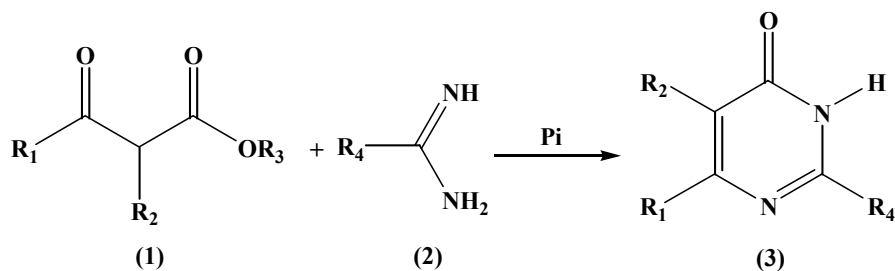
Para este trabalho daremos ênfase às reações de formação e estudo da reatividade química das 4-(3H)-pirimidinonas.

### 1.3 – ROTAS DE SÍNTESE

São inúmeras as metodologias sintéticas para a formação do heterociclo pirimidinônico (Brown, 1962; Brown, 1984). Alguns destes esquemas reacionais estão descritos a seguir.

#### 1.3.1 – Pirimidinonas a partir de $\beta$ -ceto ésteres

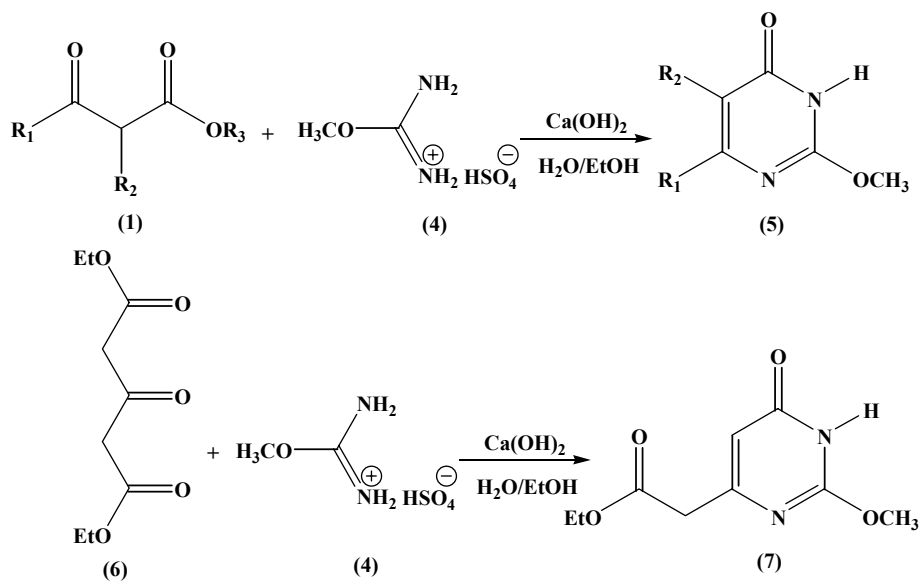
Esta rota sintética caracteriza-se por ser uma das mais antigas reações de condensação para a formação do anel pirimidinônico. Pinner (1889) descreveu a condensação de  $\beta$ -ceto ésteres (**1**) com amidinas (**2**), em presença catalítica de piperidina fornecendo 4-(3H)-pirimidinonas (**3**) (Esquema 1).



**Esquema 1:** Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através do método de Pinner

Botta *et al.* (1984) e Saladino *et al.* (2002) descreveram a condensação de  $\beta$ -ceto ésteres (1) com a *O*-metil-isouréia (4) gerada *in situ* através da utilização de seu sal bissulfato, em presença de excesso de hidróxido de cálcio, em solução hidroetanólica, objetivando a formação de 2-metóxi-4-(3H)-pirimidinonas (5).

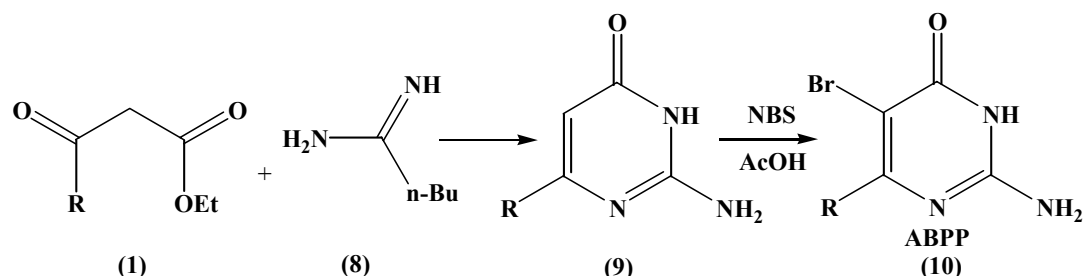
Em outra ocasião, Botta e colaboradores (1999) descreveram uma síntese análoga a esta, porém com a utilização de uma acetona do ácido dicarboxílico dietil éter (6) em lugar do  $\beta$ -ceto éster convencional, fornecendo os derivados pirimidinônicos substituídos em C-6 com uma função éster (7) (Esquema 2).



**Esquema 2:** Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através dos métodos de Saladino e Botta

Os  $\beta$ -ceto ésteres (1) também podem ser condensados a guanidinas (8), substituídas ou não, fornecendo 2-amino-4-(3H)-pirimidinonas (9). Tais pirimidinonas fornecem ainda derivados halogenados como a série liderada pelo composto 2-amino-5-bromo-6-fenil-4-

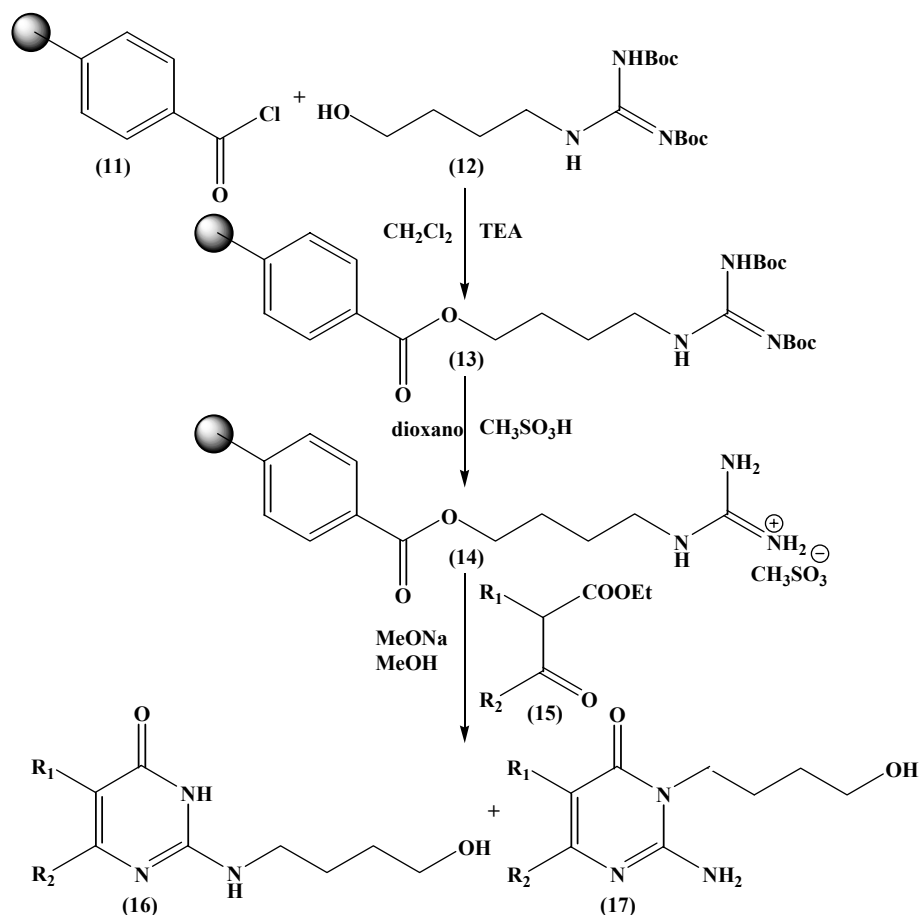
(3H)-pirimidinona (ABPP) (**10**), que exibiu diversas atividades biológicas, as quais serão discutidas posteriormente (Skulnick *et al*, 1985, Wierenga, 1985) (Esquema 3).



**Esquema 3:** Síntese da série derivada da ABPP

Uma inovação da síntese de pirimidinonas a partir de β-ceto ésteres é a síntese em fase sólida (SPS) (Botta, 2001). Este método apresenta algumas vantagens em relação à síntese em fase líquida, entre as quais: facilidade química; possibilidade de utilização de altas concentrações de reagentes, dirigindo a reação à depleção dos produtos de partida; eliminação dos processos de purificação, já que as impurezas e o excesso de reagentes podem ser removidos por lavagem da fase sólida; além da possibilidade de automação.

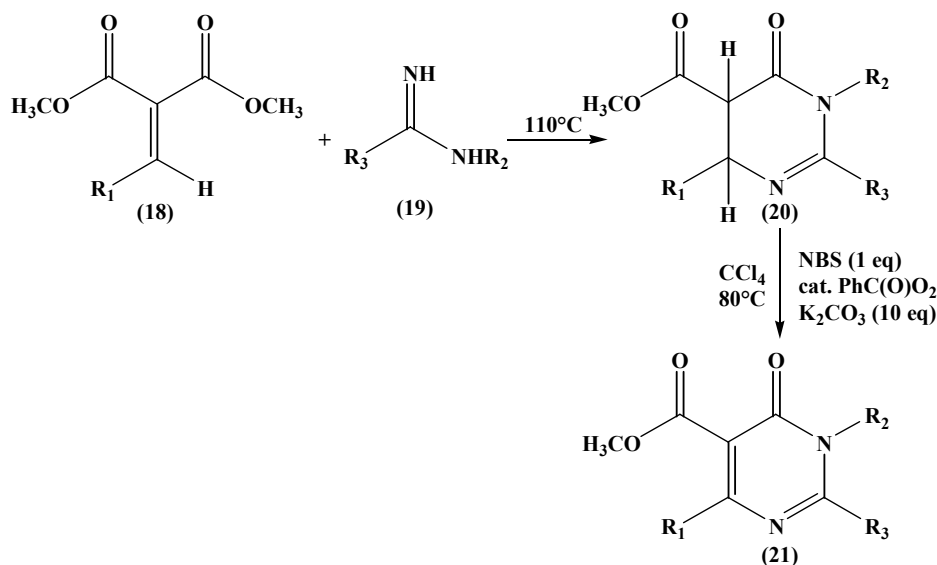
Nesta rota sintética, a formação do anel pirimidinônico se dá através da condensação entre β-ceto ésteres e derivados guanidínicos. Com o intuito de sintetizar compostos pirimidinônicos com uma porção hidroxila livre na posição 2 do anel da pirimidinona, foi utilizado um derivado guanidínico substituído com uma cadeia lateral contendo uma hidroxila livre. Porém, a presença desta hidroxila não é compatível com as condições de uma reação de condensação. Sendo assim, foi decidido empregar a *N*-4-(hidróxibutil)-guanidina *O*-imobilizada, em que o grupo de “imobilização” liga a guanidina ao suporte sólido e serve como grupo protetor do oxigênio. O suporte utilizado foi a resina de Merrifield modificada (**11**), que reage com 3 equivalentes de *N,N*-bis-(*tert*-butoxi-carbonil)-*N*-(4-hidróxibutil)-guanidina (**12**), em presença de trietilamina (TEA) para dar o produto (**13**). A remoção dos grupamentos Boc (*tert*-butoxi-carbonil) se dá através da ação do ácido metanossulfônico, deixando a resina (**14**) que, por sua vez, reage com o β-ceto éster 3-oxobutanoato de etila (**15**) em presença de metóxido de sódio/metanol sob refluxo, fornecendo as pirimidinonas 2,6-dissubstituídas (**16**) e 2,3,6-trissubstituídas (**17**) (Esquema 4).



**Esquema 4:** Síntese de 4-(3H)-pirimidinonas através de SPS

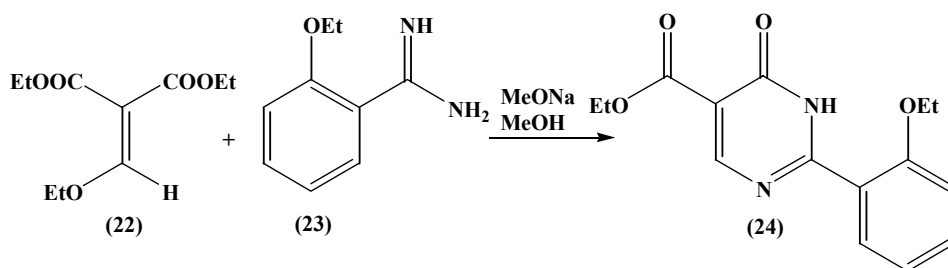
### 1.3.2 – Pirimidinonas a partir de outros intermediários de Michael

Veale e colaboradores (1993) descreveram a condensação de derivados do éster malônico (18), com amidinas substituídas (19), a quente, formando 4-oxo-5,6-dihidropirimidinas (20). Vários reativos foram testados a fim de oxidar tais compostos a pirimidinonas. A oxidação foi alcançada através da utilização de *N*-bromosuccinimida, em presença de carbonato de potássio finamente dividido sob catálise de peróxido de benzoíla, que forneceu então 4-(3H)-pirimidinonas (21) (Esquema 5).



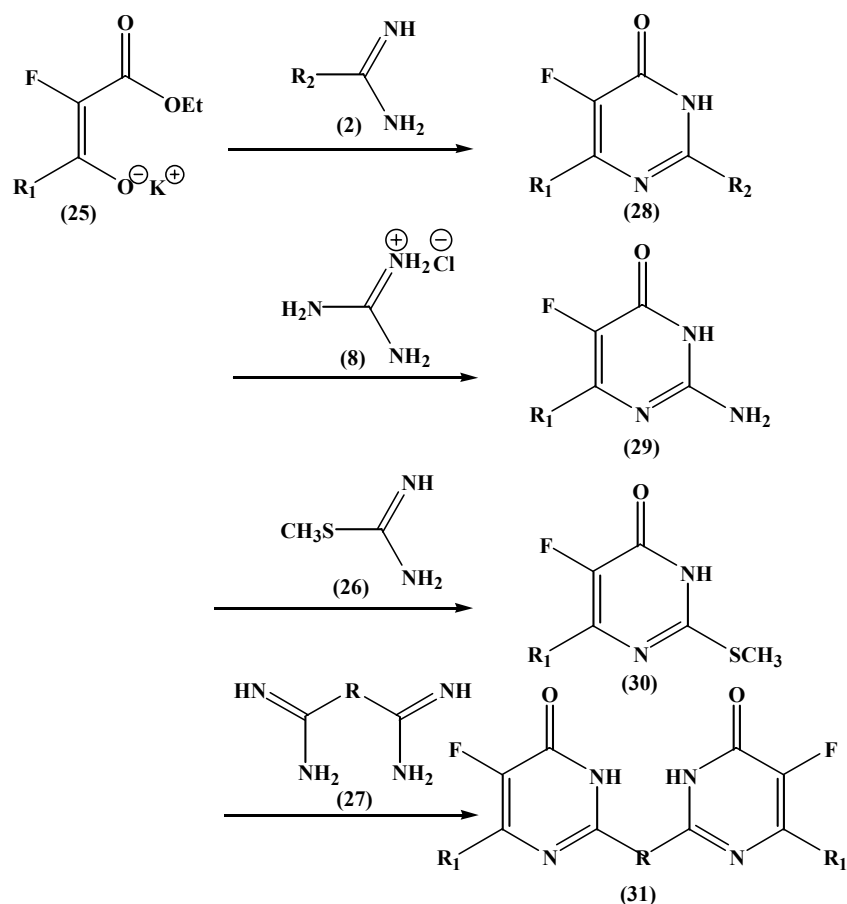
**Esquema 5:** Condensação de derivados do éster malônico com amidinas substituídas

Analogamente, o etóxi metileno malonato de dietila (22) reage com as benzamidinas orto-substituídas (23), em presença de base, fornecendo 4-(3H)-pirimidinonas com uma função éster em C-5 (24) (Juby *et al*, 1979) (Esquema 6).



**Esquema 6:** Condensação do etóxi metileno malonato de dietila com amidinas

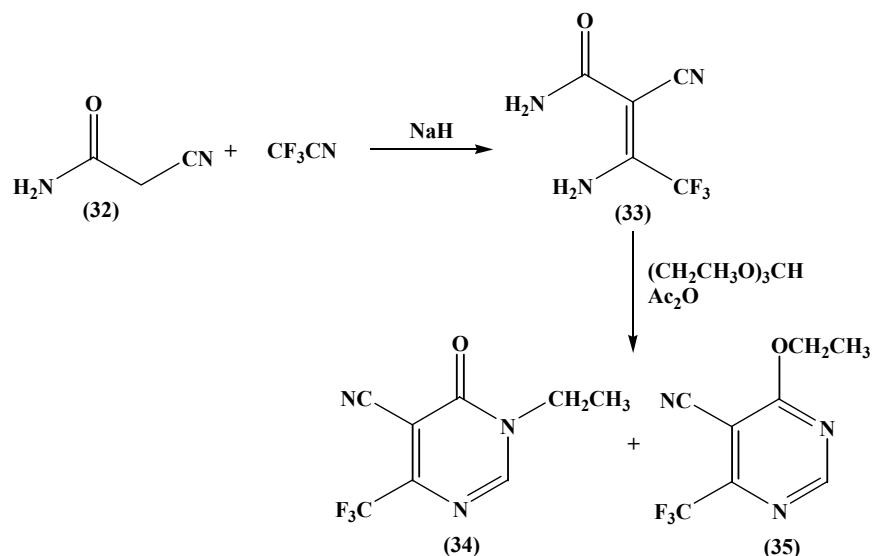
Melo e colaboradores (1992) fizeram uso de amidinas (2), cloridrato de guanidina (8), *S*-alquil tiouréia (26) e bisamidinas (27), que ao reagirem com o sal potássico de fluoromalonaldeidato de etila (25) forneceram 5-flúor-4-(3H)-pirimidinonas (28, 29, 30) e bispirimidinonas (31) (Esquema 7).



**Esquema 7:** Síntese de 5-flúor-4-(3H)-pirimidinonas e bispirimidinonas

### 1.3.3 – Síntese de pirimidinonas trifluorometiladas

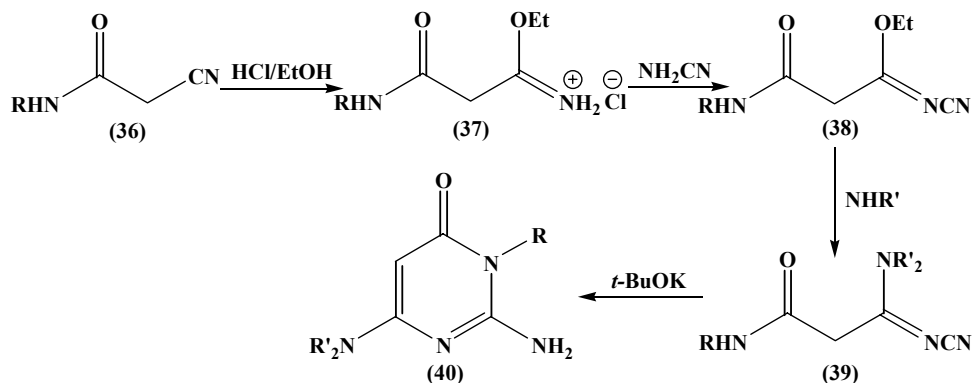
Pirimidinonas trifluorometiladas podem ser preparadas através da reação mostrada no esquema abaixo (Esquema 8). O tratamento da cianoacetamida (**32**) com hidreto de sódio e trifluoroacetonitrila gasosa dá o aduto (**33**), que reage com uma mistura de ortoformiato de trietila/anidrido acético sob refluxo, fornecendo a pirimidinona N-acetilada (**34**) e a pirimidinona O-acetilada (**35**) (Lee & Sing, 1990).



Esquema 8: Síntese de pirimidinonas trifluorometiladas

### 1.3.4 – Pirimidinonas a partir de cianoiminas

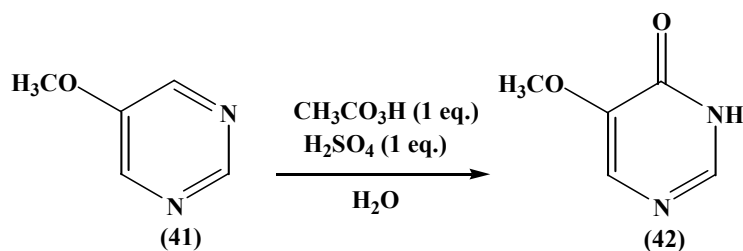
Também é descrita na literatura, a síntese de pirimidinonas através da ciclização de cianoiminas (McCall *et al*, 1979). *N*-alquil-2-cianoacetamidas (36) reagem com ácido clorídrico/etanol seco produzindo cloridrato de *N*-alquil-3-imino-3-etóxiopropanamidas (37). Estas últimas reagem com a cianamida, fornecendo *N*-alquil-3-cianimino-3-etóxiopropanamidas (38), que por sua vez perdem etanol através da reação com aminas secundárias, fornecendo o composto (39). Essas cianoiminas ciclizam-se em presença de *tert*-butóxido de potássio, fornecendo as 2-amino-4-pirimidinonas (40) (Esquema 9).



Esquema 9: Síntese de 2-amino-4-pirimidinonas a partir de cianoiminas

### 1.3.5 – Pirimidinonas a partir de pirimidinas

Apesar de o anel pirimidínico ser mais susceptível às reações de hidrólise, decomposição e, até mesmo, abertura do anel, Kress (1985) relatou a obtenção de 4-(3H)-pirimidinonas (**42**) através do tratamento da 5-metóxi-pirimidina (**41**) com solução aquosa de ácido peracético/ácido sulfúrico (Esquema 10).

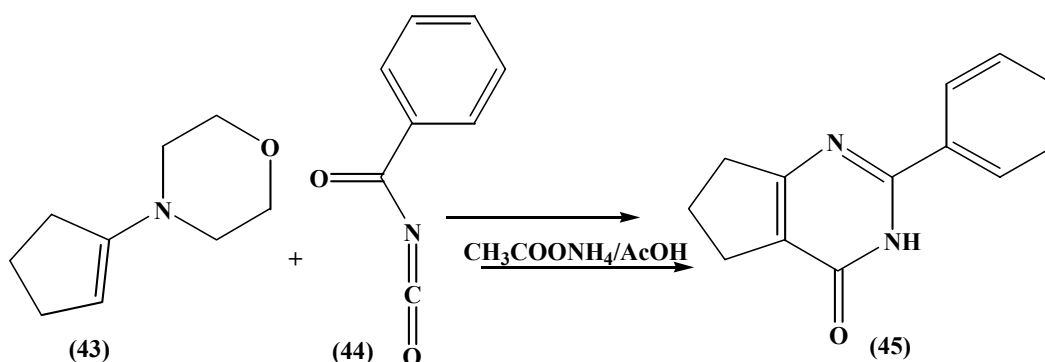


**Esquema 10:** 4-(3H)-pirimidinonas a partir de pirimidinas

### 1.3.6 – Pirimidinonas a partir de reações de cicloadição

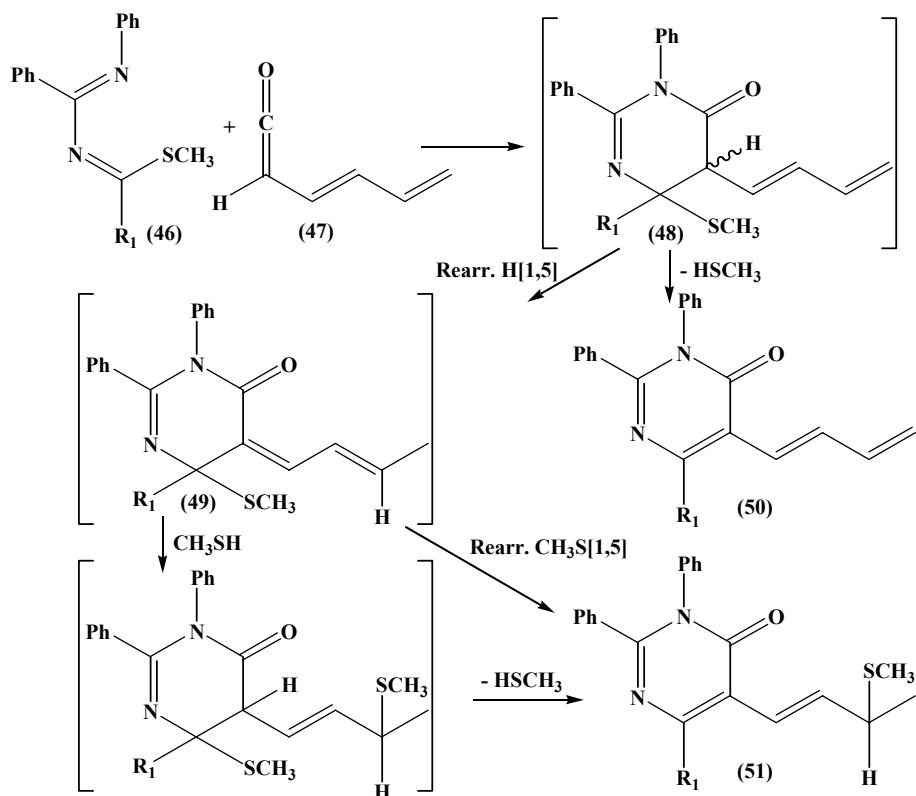
São descritas também reações de cicloadição [4+2] em que um dieno e um dienófilo fornecem uma mistura de pirimidinonas (Kawamura *et al*, 1993, Dey *et al.*, 1997; Sharma *et al*, 1998; Marwaha *et al*, 2002).

Reações de cicloadição envolvendo 1-morfolino-1-ciclopenteno (dienófilo) (**43**) e isocianato de benzoíla (dieno) (**44**) em tetrahydrofurano (THF) foram bem sucedidas e, após tratamento com acetato de amônio/ácido acético forneceu a 4-(3H)-pirimidinona (**45**) com 93% de rendimento (Kawamura *et al.*, 1993) (Esquema 11).



**Esquema 11:** Síntese de pirimidinonas via cicloadição [4+2]

São descritas também reações de cicloadição envolvendo 1,3-diazabuta-1,3-dienos (**46**) e cetenos (**47**), em presença catalítica de trietilamina, produzem uma mistura de 4-pirimidinonas (**50**) e (**51**). O intermediário (**48**), além de fornecer a pirimidinona (**50**), sofre rearranjo sigmatrópico [1,5] fornecendo outro intermediário (**49**) que, por sua vez, resultará em (**51**), também através de deslocamento [1,5] (Esquema 12) (Sharma *et al.*, 1998).



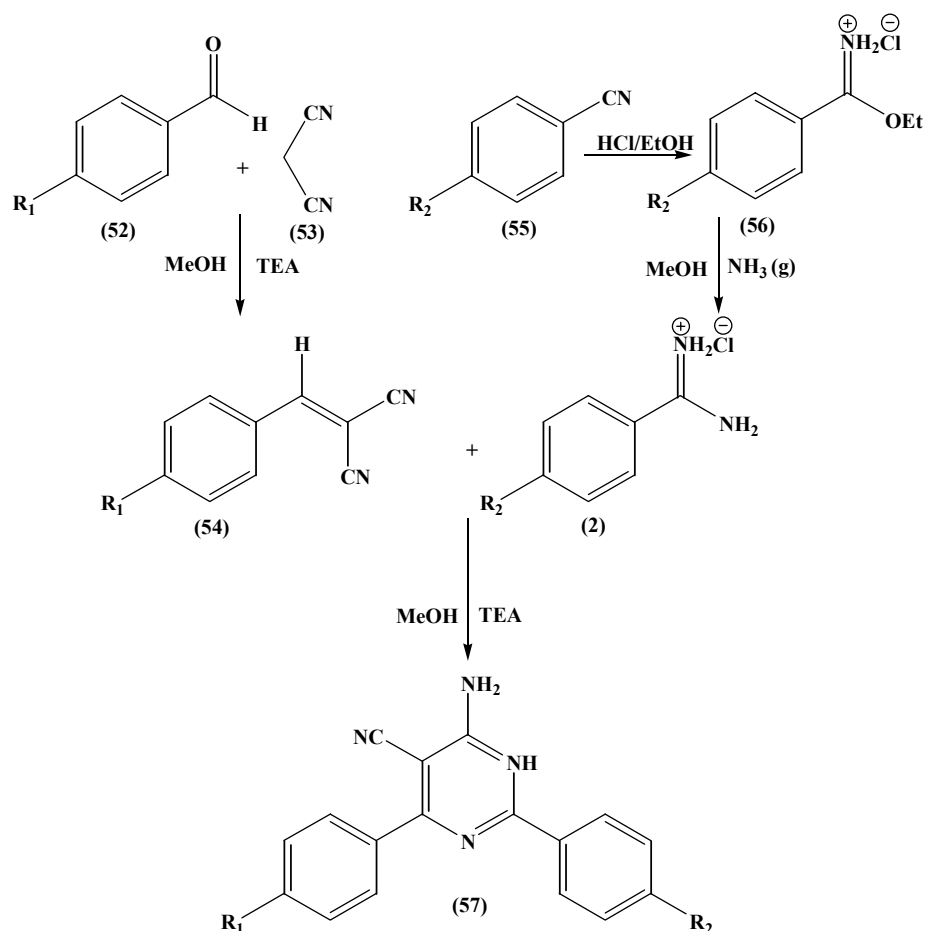
**Esquema 12:** Reações de cicloadição utilizando 1,3-diazabuta-1,3-dienos

### 1.3.7 – Síntese de pirimidinonas via formação de benzilidenos

Um método que tem se mostrado eficaz e com bons rendimentos é o método preconizado por Nicolle (1990) e modificado por Melo e colaboradores (2002). Tal método consiste da condensação de intermediários de Michael, aqui representados por benzilidenos derivados da malonitrila (**54**), a cloridrato de arilamidinas (**2**), fornecendo 2,6-diaril-4-amino-pirimidina-5-carbonitrilas (**57**).

Os intermediários de Michael (**54**) são preparados a partir da reação de aldeídos aromáticos (**52**) com malonitrila (**53**), em presença catalítica de base (Patai, 1960).

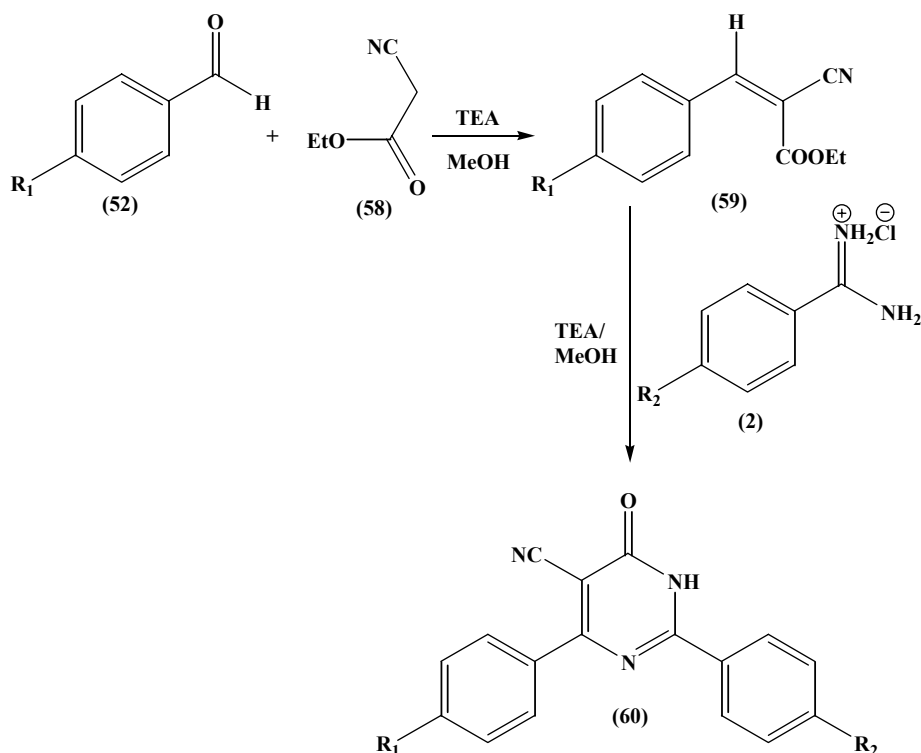
A síntese das amidinas consiste em duas etapas. Primeiramente é feita a síntese do iminoéter **(56)**, através da reação de nitrilas aromáticas substituídas **(55)**, com ácido clorídrico gasoso em etanol seco. O produto formado nesta primeira reação é então submetido em uma segunda etapa à reação com amônia gasosa em metanol, para a obtenção das amidinas sob a forma de cloridrato **(2)** (Pinner, 1892) (Esquema 13).



**Esquema 13:** Síntese de 2,6-diaril-4-amino-pirimidina-5-carbonitrilas

Com base nesta metodologia, Mendonça Jr (2003), descreveu a síntese de novas 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas **(60)**. As pirimidinonas são fornecidas através da condensação de benzilidenos derivados do cianoacetato de etila **(59)** (intermediários de Michael) e cloridrato de arilamidinas **(2)**, em presença catalítica de base. Os intermediários de Michael são obtidos através da reação de Knoevenagel, em que

aldeídos aromáticos **(52)** reagem com o cianoacetato de etila **(58)** em meio básico de trietilamina (Esquema 14).



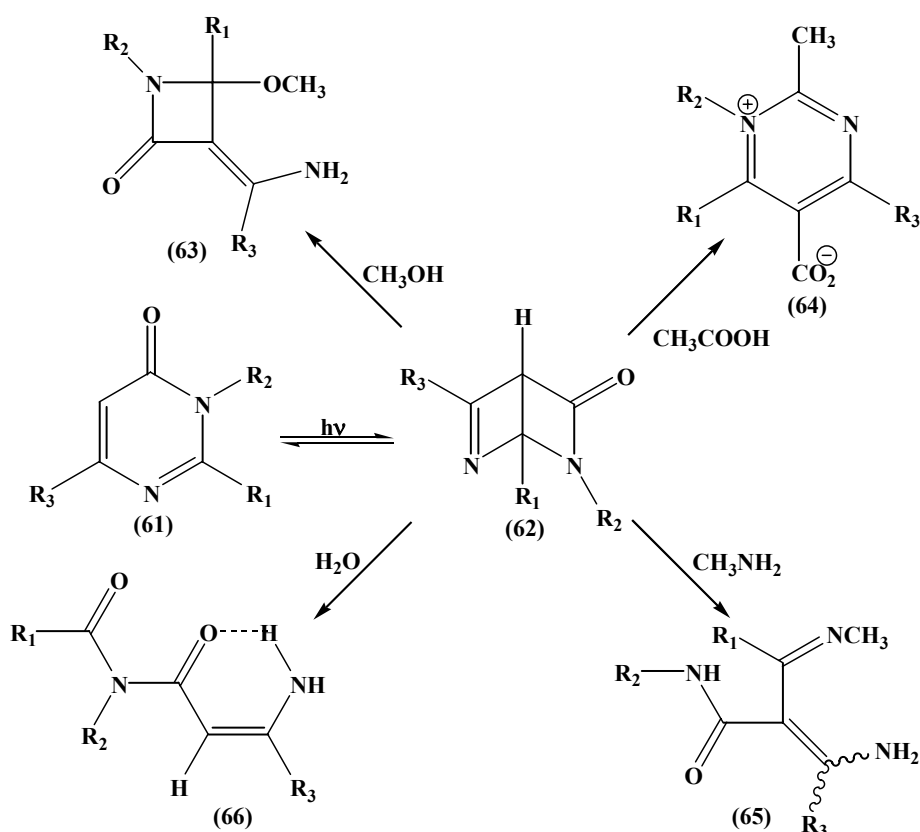
**Esquema 14:** Síntese de 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas

#### 1.4 – FORMAS “DEWAR” DE 4-PIRIMIDINONAS

A fotoquímica dos ácidos nucleicos têm sido estudada há alguns anos e já é sabido que a uracila e a uridina sofrem reações de fotólise em solução aquosa. Os produtos dessas reações são denominados fotohidratos e estes desempenham papéis na inativação e mutação de células em organismos vivos através da irradiação ultravioleta (Takahashi *et al.*, 1985).

Desta forma, foi estudado o comportamento fotoquímico de 4-pirimidinonas (**61**) em diferentes solventes, tais como água/acetonitrila (Takahashi *et al.*, 1985), em éter/amônia líquida (Hirokami *et al.*, 1985, Hirokami *et al.*, 1981), metanol (Hirokami *et al.*, 1985) e ácido acético (Hirokami *et al.*, 1983). Em todos os solventes utilizados, os produtos provenientes das reações fotoquímicas, denominadas Dewar pirimidinonas (**62**), convertiam-se nos produtos de partida (**61**) horas depois da irradiação.

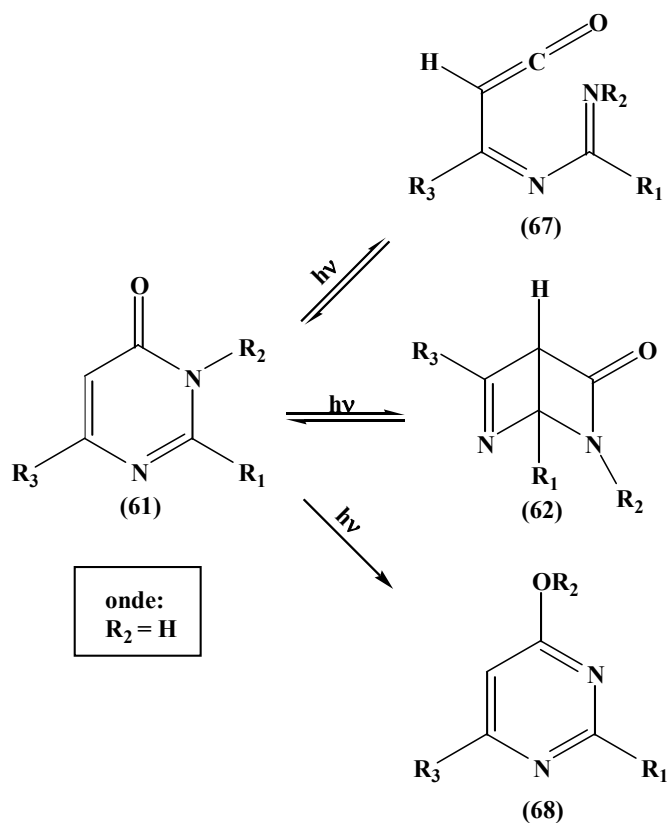
As pirimidinonas Dewar (**62**) são espécies instáveis e bastante reativas e reagem com uma variedade de solventes próticos, como demonstrado no esquema 15. Quando a pirimidinona Dewar (5-oxo-2,6-diazabicyclo[2,2,0]hex-2-enos) reage com metanol fornece 4-metóxi-2-azetidinona (**63**), em ácido acético produz pirimidínio-5-carboxilato (**64**), já com metilamina fornece uma imina (**65**) e, em água, uma enamida (**66**) (Hirokami, 1997).



**Esquema 15:** Formação e reatividade de 4-Dewar pirimidinonas

Entretanto, Lapinski e colaboradores (1994) descreveram que 4-(3H)-pirimidinonas não somente sofrem conversão a Dewar pirimidinonas (**62**) quando em presença de irradiação ultravioleta, mas também sofrem reações de abertura do anel, formando cetenos (**67**) e reações fototautoméricas, levando a conversão da forma ceto (**61**) à forma enólica (**68**) (Esquema 16). O aparecimento de reações fototautoméricas pode ser solucionado ao se

utilizar pirimidinonas N-3-metiladas, já que estas últimas não sofreriam interconversão para a forma enólica.

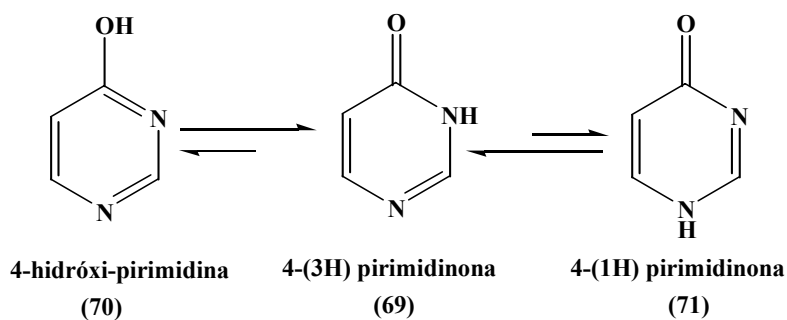


**Esquema 16:** Outras reações fotoquímicas de 4-(3H)-pirimidinonas

## 1.5 – TAUTOMERISMO E DIMERIZAÇÃO EM 4-(3H)-PIRIMIDINONAS

Estudos preliminares em espectros de infravermelho demonstram que pirimidinonas também existem como pirimidinóis, sugerindo a existência de formas tautoméricas ceto-enólicas para estes heterociclos, a 4-(3H)-pirimidinona (69) e a 4-hidróxi-pirimidina (70) respectivamente (Brown, 1984; Boucher *et al.*, 1995; Liao *et al.*, 1996).

Juby e colaboradores (1979) admitiram ainda a existência de uma terceira forma tautomérica, proveniente da ligação do hidrogênio ao nitrogênio N-1, ou seja, outra forma lactâmica, uma 4-(1H)-pirimidinona (71) (Figura 4).

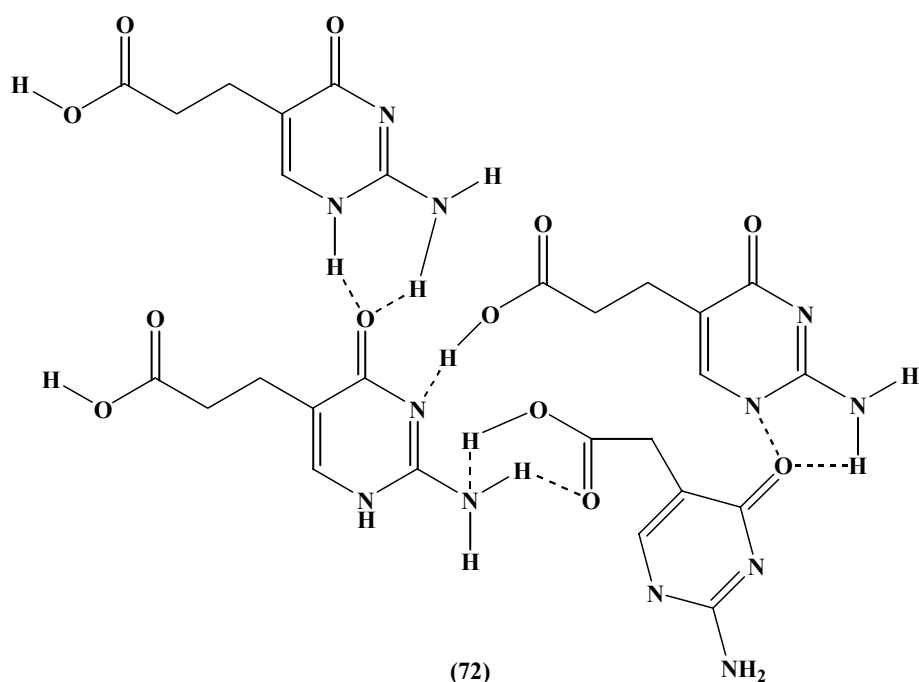


**Figura 4:** Formas tautoméricas de 4-(3H)-pirimidinonas

No entanto, é consenso geral que a forma predominante é a 4-(3H)-pirimidinona. Isto pode ser verificado, além dos estudos de espectroscopia no infravermelho, principalmente em reações de metilação envolvendo o anel pirimidinônico. Observa-se que o produto prevalente neste tipo de reação consiste no produto N-3-metilado, podendo também ser obtido o produto N-1-metilado em rendimentos modestos. Porém, o produto O-metilado, quando obtido, o é em rendimentos muito baixos (Juby *et al.*, 1979; Brown, 1984; Skulnick *et al.*, 1986).

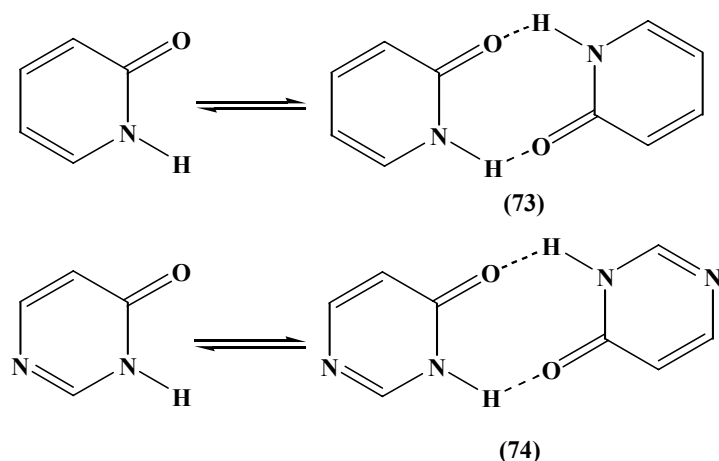
Estruturas supramoleculares são de fundamental importância para a função biológica, sendo responsáveis por todas as propriedades dos materiais conhecidos. Enquanto os átomos em uma molécula estão ligados entre si por ligações covalentes fortes, as moléculas em uma estrutura supramolecular estão unidas por numerosas, porém fracas, ligações de hidrogênio e interações de van der Waals (Liao *et al.*, 1996).

Já é sabido da associação entre moléculas de 2-amino-4-(1H)-pirimidinonas e ácidos dicarboxílicos tais como o ácido succínico, ácido glutárico e ácido adípico. Tal associação consiste em cristais em que 2 moléculas de pirimidinona interagem com 1 molécula de ácido. Ainda, há relatos de derivados ácidos da 2-amino-4-(1H)-pirimidinona interagindo intermolecularmente, formando dímeros **(72)** (Liao *et al.*, 1996) (Figura 5).



**Figura 5:** Associação entre moléculas do derivado ácido da 2-amino-4-(1H) pirimidinona

Similarmente, moléculas de 2-(1H)-piridinonas e moléculas de 4-(3H)-pirimidinonas associam-se formando, respectivamente, os dímeros (73) e (74) no estado sólido. As ligações envolvidas são pontes de hidrogênio, formando dímeros cíclicos (Vaillancourt *et al*, 1998) (Figura 6).



**Figura 6:** Dimerização de 2-(1H)-piridinonas e 4-(3H)-pirimidinonas

## **1.6 – REATIVIDADE DAS 4-(3H)-PIRIMIDINONAS: OBTENÇÃO DE DERIVADOS ISOSTÉRICOS.**

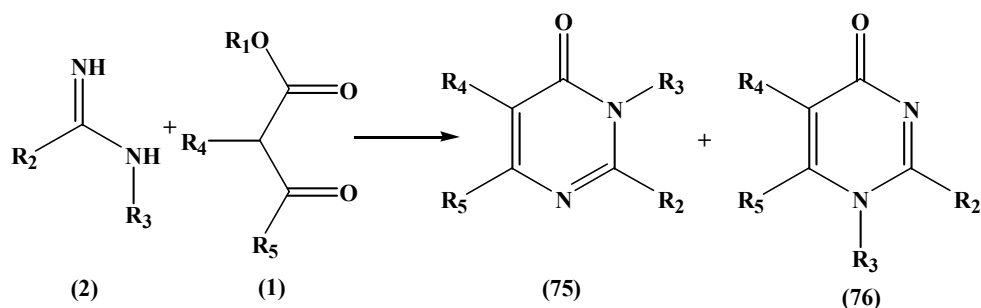
Diversas estratégias são conhecidas no tocante à modificação estrutural de um composto protótipo, objetivando sua otimização farmacocinética ou farmacodinâmica (Barreiro & Fraga, 2001). A modificação molecular é um método que fornece inúmeras vantagens entre as quais podemos citar: a possibilidade de obtenção de produtos farmacologicamente superiores; a síntese semelhante à do protótipo, gerando economia na produção e a possibilidade de elucidação da relação estrutura-atividade (Korolkovas & Burckhalter, 1988).

O bioisosterismo representa uma ferramenta que pode ser utilizada pelo químico para a modificação racional de um composto protótipo a agentes terapêuticos mais seguros e clinicamente mais efetivos (Patani & LaVoie, 1996). O termo bioisosterismo foi introduzido por Friedman que definiu este como sendo o fenômeno observado entre substâncias estruturalmente relacionadas que apresentam propriedades biológicas similares ou antagônicas (Barreiro & Fraga, 2001).

Os bioisósteros podem ser classificados em clássicos e não-clássicos. Isósteros clássicos compreendem espécies em que as camadas periféricas de elétrons podem ser consideradas semelhantes. Já os não-clássicos não obedecem às definições estéricas e eletrônicas dos isósteros clássicos, nem mesmo possuem o mesmo número de átomos que o substituinte ou porção aos quais substituem (Korolkovas & Burckhalter, 1988; Patani & LaVoie, 1996).

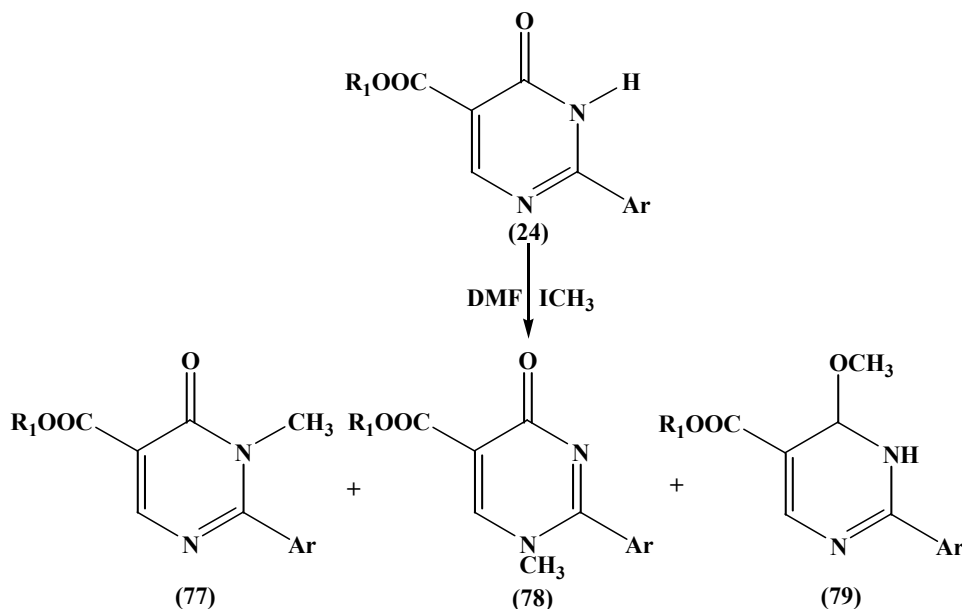
Diante dos relatos supracitados, vários autores já realizaram substituições em grupos funcionais presentes nas 4-(3H)-pirimidinonas com o objetivo de aumentar seu potencial terapêutico.

Com o objetivo de sintetizar exclusivamente derivados N-3 substituídos das 4-(3H)-pirimidinonas, Tice e Bryman (2001), utilizaram amidinas (**2**) substituídas e  $\beta$ -ceto ésteres (**1**), porém os produtos obtidos foram regioisômeros N-1 (**76**) e N-3 (**75**) substituídos, que foram separados através de cromatografia (Esquema 17).



**Esquema 17:** Obtenção de regioisômeros N-1 e N-3 alquilados

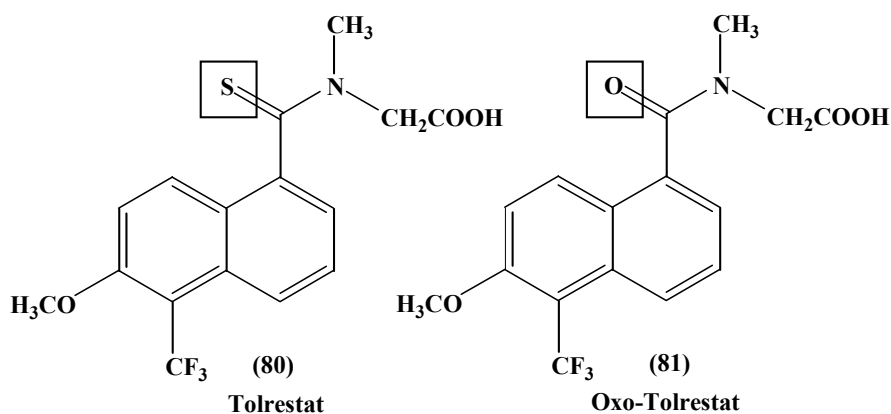
Outros autores (Juby *et al.*, 1979; Skulnick *et al.*, 1986), no entanto, realizaram a síntese de pirimidinonas (**24**) e somente então realizaram reações de alquilação (metilação), das quais se obtêm, além dos regioisômeros N-1 (**78**) e N-3 metilados (**77**), o isômero O-metilado (**79**), porém os isômeros N-metilados são obtidos quase que exclusivamente (Esquema 18). Segundo Brown (1984), uma explicação plausível para a regioespecificidade desta reação ao N-3 do anel é o fato de que a forma tautomérica predominante nas 4-(3H)-pirimidinonas é a forma cetônica, sendo a reação de metilação confinada aos sítios de ligação do hidrogênio na molécula. A reação de metilação em 4-(3H)-pirimidinonas pode ser alcançada fazendo-se uso de reagentes metilados como o iodometano (Juby *et al.*, 1979; Skulnick *et al.*, 1986) ou o dimetil sulfato (Botta *et al.*, 1984; Skulnick *et al.*, 1986).



**Esquema 18:** Isômeros N-3, N-1 (rendimentos de 50% e 27%, respectivamente) e O-metilados (rendimento de 23%)

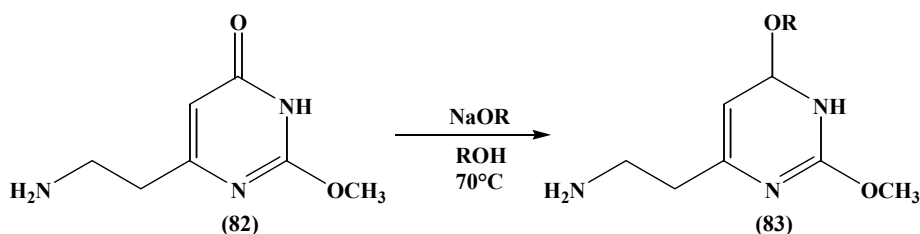
Outro sítio de substituição é a carbonila presente em C-4. A substituição isostérica mais comumente realizada consiste na troca de um átomo de oxigênio por um átomo de enxofre (Brown, 1984, Jones & Bradshaw, 1984). Tal substituição divalente dificulta o processo de tautomerismo e torna a molécula mais apolar, já que há perda de um sítio doador de pontes de hidrogênio (Patani & La Voie, 1996).

Um exemplo é a troca de um átomo de enxofre por oxigênio no tolrestat (**80**), dando origem ao oxo-tolrestat (**81**) (Figura 7). O tolrestat consiste em um fármaco inibidor da aldose redutase e atualmente é utilizado para o tratamento de complicações nos diabetes (neuropatia, retinopatia). Esta substituição diminuiu a atividade intrínseca da molécula, tanto *in vivo*, quanto *in vitro* (Wrobel *et al.*, 1989).



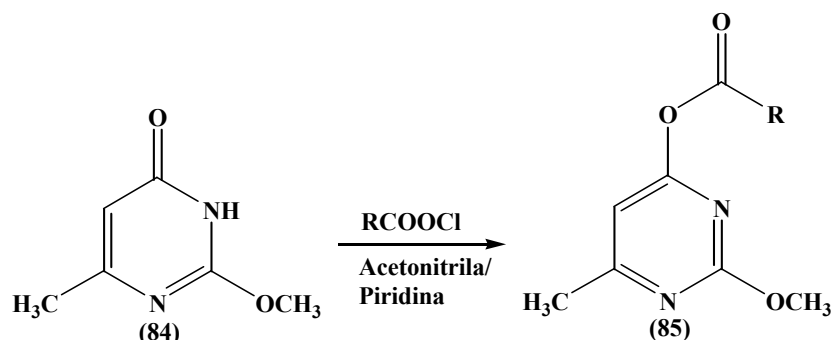
**Figura 7:** Tolrestat e seu bioisóstero Oxo-Tolrestat

Ainda na carbonila, outras substituições podem ser realizadas. É o caso das pirimidinonas O-alkiladas (**83**) como produtos principais da reação de 2-metóxi-4-(3H)-pirimidinonas (**82**) em presença de alcóxidos de sódio (Botta *et al.*, 1997; Saladino *et al.*, 2002) (Esquema 19).



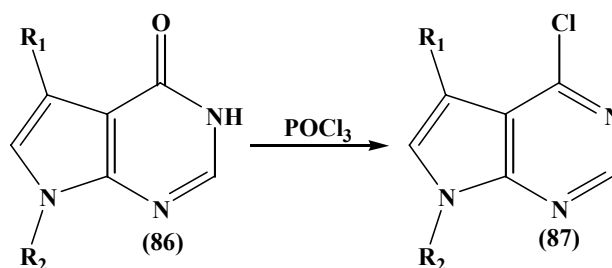
**Esquema 19:** Reação de O-alkilação em 4-(3H)-pirimidinonas

Botta e colaboradores (1984) descreveram a síntese e a acetilação de pirimidinonas (**84**) com ações antimicrobiana e antitumoral, nas quais a acetilação é efetuada através da utilização do cloreto de acetila em solução de acetonitrila/piridina (5:1 v/v), fornecendo regiosseletivamente 4-*O*-acil-pirimidinas (**85**) (Esquema 20). Variações deste método incluem a utilização de outros cloretos de acila tais como os cloretos de piperonila e benzoíla (Cruickshank *et al.*, 1984).



**Esquema 20:** O-acetilação de 4-(3H)-pirimidinonas

Pirrolo-4-cloro-pirimidinas (**87**) podem ser obtidas através da reação entre pirrolopirimidinonas (**86**) fundidas e oxiclreto de fósforo, demonstrando novamente a versatilidade do grupamento carbonila na posição C-4 do anel pirimidinônico (Dave & Shah, 1998; Melo *et al.*, 1992) (Esquema 21).

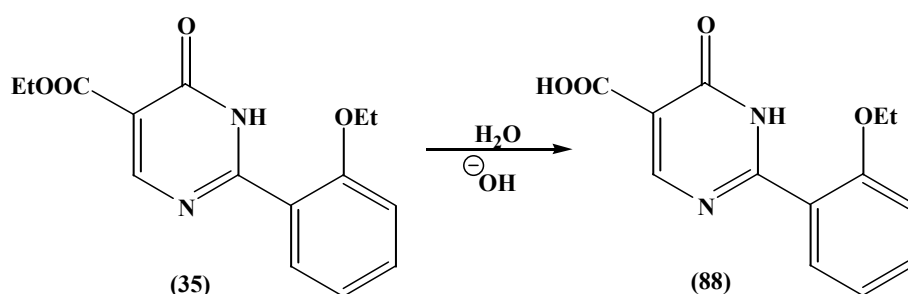


**Esquema 21:** Obtenção de pirrolo-4-cloro-pirimidinas

Outra ilustração no tocante às substituições no anel pirimidinônico são as substituições realizadas no carbono C-5 do dado heterociclo. Vários autores realizaram a condensação para a formação do anel com substituintes elétron-retiradores nesta posição (Juby *et al.*, 1979; Lee & Sing, 1990; Veale *et al.*, 1993; Melo *et al.*, 2002; Mendonça Jr,

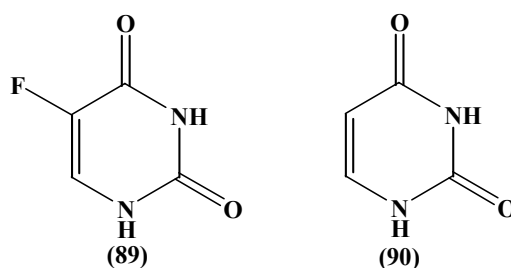
2003). Já outros sintetizaram 4-(3H)-pirimidinonas livres de substituintes nesta posição (Botta *et al.*, 1999; Wierenga, 1985; McCall *et al.*, 1979).

Juby e colaboradores (1979) sintetizaram pirimidinonas com uma função éster em C-5 (**35**) e que, posteriormente, foi hidrolisada em meio básico, fornecendo derivados com uma função ácida (**88**). Tais compostos contendo o grupamento ácido carboxílico em C-5 mostraram ser mais ativos nos testes de atividade antialérgica *in vivo* (Esquema 22). Também é igualmente relatada na literatura a hidrólise de ésteres a ácidos e descarboxilação de 2-(1H)-pirimidinonas, fornecendo derivados não-substituídos em C-5 (Steele *et al.*, 1998).



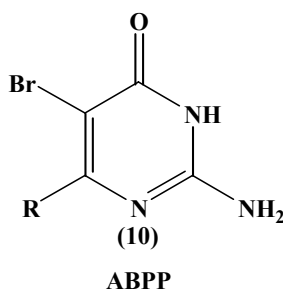
**Esquema 22:** Hidrólise da função éster na posição C-5 de 4-(3H)-pirimidinonas

A introdução de halogênios no carbono C-5 de 4-(3H)-pirimidinonas deu origem ao fármaco 5-fluorouracil (**89**), utilizado no tratamento de neoplasias malignas. Esta droga representa como o átomo de flúor na posição C-5 pode alterar o substrato de uma enzima a ponto de modificar todo um processo bioquímico. Este derivado fluorado é transformado *in vivo* em ácido 5-flúor-2'-deoksiuridílico, precursor que inibe a síntese de timidilato sintase, uma enzima envolvida na conversão do ácido uridílico a ácido timidílico, inibindo então a síntese do DNA celular. Esta enzima atua metilando a uracila (**90**) em C-5, logo, ao se adicionar o flúor nesta posição, a ligação covalente torna-se mais curta e, por conseguinte, mais forte, devido ao fato de o átomo de flúor ser mais eletronegativo de que substituinte anterior, o hidrogênio, não ocorrendo a metilação (Patani & LaVoie, 1996; Rang *et al.*, 1997) (Figura 8).



**Figura 8:** Estruturas da 5-Fluorouracil e da Uracila

Outras pirimidinonas tiveram suas atividades intrínsecas melhoradas com a introdução de halogênios na molécula. A ABPP (2-amino-5-bromo-6-fenil-4-(3H)-pirimidinona) (**10**), por exemplo, consiste em uma pirimidinona halogenada com ações indutora de interferon e antiviral, dentre outras (Skulnick *et al.*, 1985; Wierenga, 1985; Li *et al.*, 1987) (Figura 9).



**Figura 9:** Estrutura da 2-amino-5-bromo-6-fenil-4-(3H)-pirimidinona

## 1.7 – AÇÕES FARMACOLÓGICAS ATRIBUÍDAS ÀS PIRIMIDINONAS

As pirimidinonas estão intimamente relacionadas a uma das mais importantes classes de macromoléculas biológicas, os ácidos nucleicos. Tais moléculas são responsáveis por inúmeras propriedades biológicas, encerrando em si toda a informação genética dos seres vivos. Desta forma, é natural se esperar que os citados heterociclos tenham grande relevância farmacológica.

Alguns autores descreveram a síntese e a triagem farmacológica de uma série de derivados halogenados das 4-(3H)-pirimidinonas, a já citada série da ABPP (Figura 9), que dentre todas as pirimidinonas já sintetizadas por este grupo de pesquisadores, mostrou ter a melhor performance no tocante às ações biológicas (Wierenga & Skulnick, 1980;

Stringfellow, 1981; Lotzová *et al.*, 1983; Skulnick *et al.*, 1985; Wierenga, 1985; Lotzová *et al.*, 1986; Lotzová & Savary, 1986; Skulnick *et al.*, 1986; Li *et al.*, 1987).

A atividade mais pronunciada desta série de compostos é a indução na produção de interferon (Wierenga & Skulnick, 1980; Stringfellow, 1981; Lotzová *et al.*, 1983; Skulnick *et al.*, 1985; Wierenga, 1985). É esperado que moléculas com tal atividade exibam conseqüentemente outras ações biológicas como atividade antiviral e atividade antineoplásica.

Os compostos demonstraram exibir atividade antiviral contra um amplo espectro de vírus incluindo vírus do herpes simples (HSV-1 e 2), influenza, citomegalovírus, dentre outros (Skulnick *et al.*, 1985; Wierenga, 1985).

Uma análise das relações estrutura-atividade (SAR) destes compostos demonstrou que, para a atividade indutora de interferon, não existe uma correlação entre a atividade intrínseca da molécula e o átomo de halogênio a ser escolhido em C-5, bastando que este não seja menor que o átomo de cloro, ou seja, não seja substituído com o átomo de flúor, que demonstrou ter pouca atividade quando comparado aos demais derivados halogenados. Ainda, pode haver perda da atividade intrínseca ao se introduzir substituintes na posição *para* do anel fenila ligado em C-6 do heterociclo, a exceção é o substituinte *para*-flúor-fenila (Wierenga & Skulnick, 1980; Wierenga, 1985).

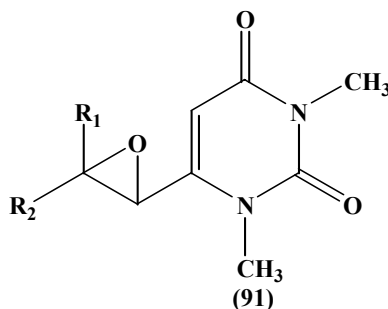
As citadas pirimidinonas também mostraram possuir atividade antineoplásica tanto em monoterapia (Stringfellow, 1981; Wierenga, 1985) quanto em associação com a ciclofosfamida (Lotzová & Savary, 1986; Li *et al.*, 1987). As drogas não só se mostraram eficazes na diminuição dos tumores, mas também mostraram ter atividade anti-metastática, sendo esta ação mediada por mecanismos de resistência do hospedeiro, os quais envolvem estímulos na produção de macrófagos e células “natural killers” (Wierenga, 1985; Lotzová & Savary, 1986; Lotzová *et al.*, 1986).

Outros efeitos ligados ao sistema imunológico incluem aumento nos níveis plasmáticos das imunoglobulinas IgG e IgM e esplenomegalia reversível com a descontinuação do tratamento (Wierenga, 1985).

Ainda, com a finalidade de aumentar o leque terapêutico das citadas pirimidinonas halogenadas, Skulnick e colaboradores (1986) realizaram reações de *N*-alquilação na série liderada pela ABPP. Estas moléculas modificadas exibiram atividade antiinflamatória

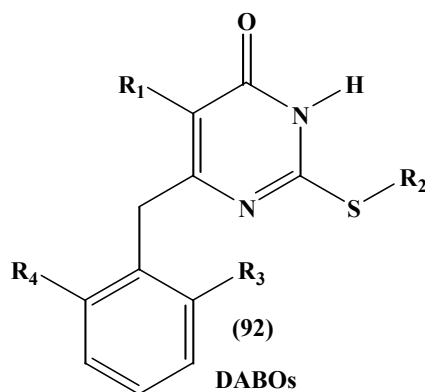
frente ao modelo de artrite induzida, bem como demonstraram ter ação diurética e hipotensora.

Outros derivados pirimidinônicos substituídos em C-5 e C-6 têm emergido no campo da quimioterapia antiviral (Saladino *et al.*, 1998; Saladino *et al.*, 2001). Botta e colaboradores (1993) sintetizaram 6-oxiranil-pirimidinonas (**91**) que exibiram atividade contra o vírus Sendai (parainfluenza), inibindo a replicação deste (Figura 10).



**Figura 10:** Estrutura das 6-oxiranil-pirimidinonas

Novos compostos oxo-pirimidinônicos têm surgido como uma nova classe de drogas inibidoras da transcriptase reversa, minimizando a multiplicação do vírus HIV do tipo 1, as quais são denominadas DABOs (**92**) (3,4-dihidro-2-alkilóxi-6-benzil-4-oxo-pirimidinas) (Botta *et al.*, 1999) (Figura 11).

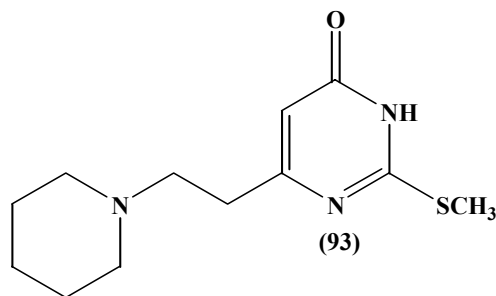


**Figura 11:** Estrutura das DABOs

Estudos quanto à relação estrutura-atividade (SAR) realizados nas DABOs mostraram que a presença de grupos alkilóxi em C-2 são determinantes para uma significativa atividade antiviral nesta classe de compostos. Mai e colaboradores (1999)

sintetizaram DABOs contendo átomos de halogênios nas posições 2 e 6 do grupo benzila ligado à C-6 no referido heterociclo. Foi verificado que derivados difluoro substituídos demonstraram ser mais potentes que os derivados dicloro substituídos.

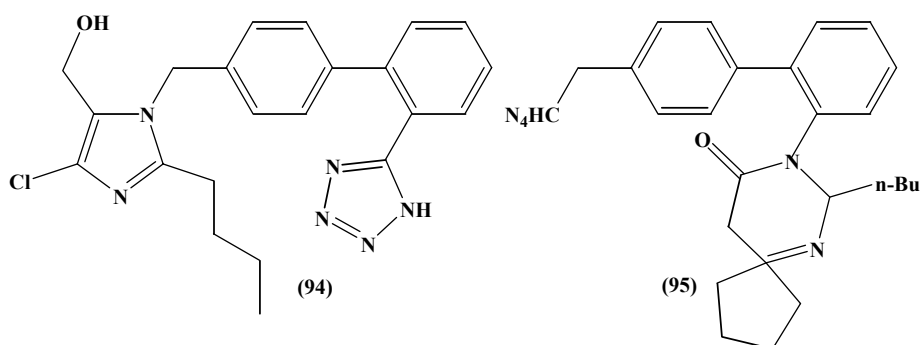
Atividade antiviral contra o vírus da rubéola também é atribuída ao utilizar-se pirimidinonas C-6 substituídas como as 2-alciltilio-6-substituídas-4-(3H)-pirimidinonas (**93**) (Botta *et al.*, 1999) (Figura 12).



**Figura 12:** Estrutura da 2-alciltilio-4-(3H)-pirimidinonas com ação contra o vírus da rubéola

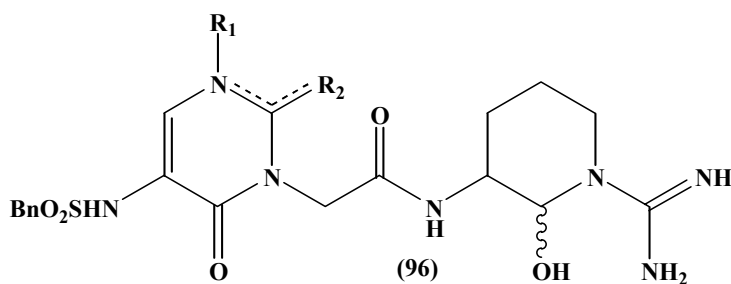
Estudos posteriores de SAR realizados por Saladino e colaboradores (2002) mostraram novamente que é essencial a presença de um átomo de enxofre em C-2 para que seja conferida atividade contra o vírus da rubéola a esta classe de compostos. Além disso, é importante a presença de um substituinte largo em C-4 como demonstrado na molécula **93**.

A angiotensina II é uma agente conhecidamente vasoconstritor que provém da angiotensina I através da ação da enzima conversora da angiotensina (ECA). Medicamentos que atuam neste sistema têm ação vasodilatadora, sendo utilizados na terapia anti-hipertensiva. Dois exemplos de fármacos inibidores da ECA são o captopril e o lisinopril. Porém, o uso de antagonistas diretos dos receptores da angiotensina II tem se mostrado um tipo de terapia mais específica, que já possui representantes no mercado como o losartan e o valsartan (Rang *et al.*, 1997). Tendo em vista a similaridade estrutural entre o losartan (**94**) e as ciclopentanoespiro-3H-dihidro-pirimidinonas (**95**), Bernhart e colaboradores (1994) testaram as referidas pirimidinonas quanto à inibição em receptores da angiotensina II em ratos. O composto que se mostrou mais ativo está relacionado na figura 13.



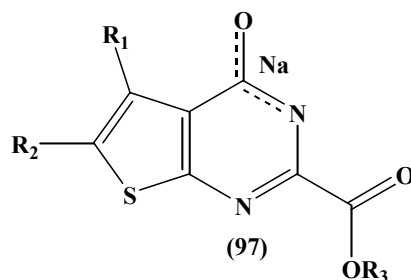
**Figura 13:** Estruturas do losartan e da ciclopentanoespiro-3H-dihidro-pirimidinona

Partindo de estudos de modelagem molecular, foram sintetizados inibidores da trombina oralmente biodisponíveis derivados de lactamas contendo pirimidinonas em suas estruturas (96) (Tamura *et al.*, 1997) (Figura 14).



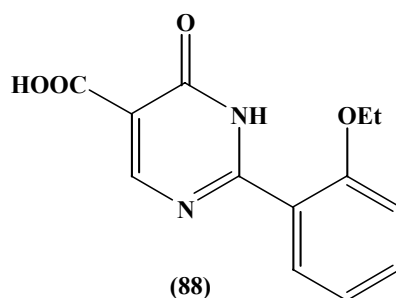
**Figura 14:** Pirimidinonas com ação anticoagulante

Temple e colaboradores (1979) sintetizaram uma série de 3,4-dihidro-4-oxotieno-[2,3-e]-pirimidina-2-carboxilatos (97) com atividade antialérgica comparável à do cromoglicato dissódico (Figura 15). Estudos de SAR mostraram que o aumento da cadeia lateral em R<sub>2</sub> do heterociclo fornece produtos menos ativos, bem como a introdução de grupos alquila, grupos fortemente elétron-doadores (como grupo amino) ou extremamente elétron-retiradores (como alquilóxi) em R<sub>1</sub>. A atividade antialérgica desta série de compostos foi testada frente ao modelo de PCA (anafilaxia cutânea passiva) em ratos.



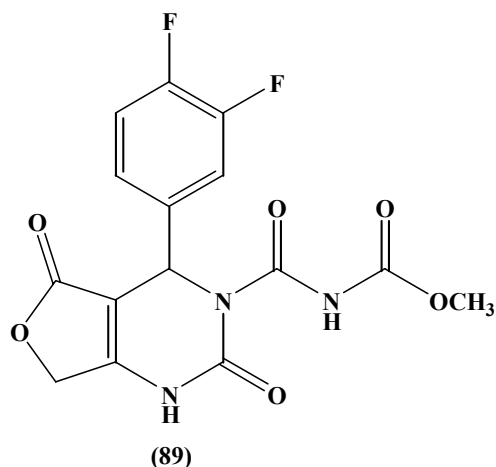
**Figura 15:** Pirimidinonas com ação antialérgica

Outras pirimidinonas também foram testadas quanto à atividade antialérgica e bons resultados foram obtidos (Juby *et al.*, 1979). Foram feitos estudos de SAR que mostraram que: 1) é importante a presença de um grupo amino ou hidroxila livre no núcleo do heterociclo para que haja uma ótima atividade, já que os derivados O e N-alquilados demonstraram baixa atividade; 2) ácidos carboxílicos como substituintes na posição C-5 são mais eficazes que os referidos ésteres. O composto 2-aryl-4-oxo-pirimidina-5-ácido carboxílico (**88**) mostrou ser cerca de quatro vezes mais potente que o cromoglicato dissódico (Figura 16).



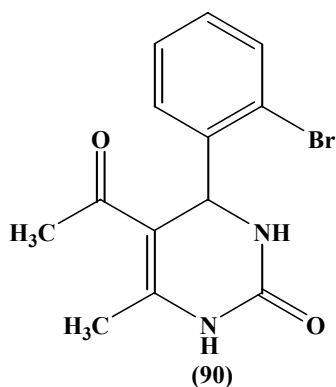
**Figura 16:** Estrutura do composto 2-aryl-4-oxo-pirimidina-5-ácido carboxílico

Atividade antagonista de receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos também é atribuída aos compostos pirimidinônicos. Antagonistas  $\alpha_1$  adrenérgicos têm sido bastante utilizados no tratamento da hiperplasia prostática benigna, uma desordem urológica prevalente na população masculina de idade avançada, que resulta em obstrução do fluxo urinário (Lagu *et al.*, 2000). O composto 4-difluorfenil-[3,4-*d*]-2-(1H)-pirimidinona (**89**) mostrou boa potência e seletividade ao reverter a contração induzida pela fenilefrina no tecido prostático de ratos (Figura 17).



**Figura 17:** Estrutura de pirimidinonas com ação antagonista nos receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos

Yarim e colaboradores (1999) sintetizaram e avaliaram 2-(1H)-pirimidinonas quanto à atividade antagonista em canais de cálcio. A atividade foi avaliada utilizando-se o modelo de contrações induzidas pelo cloreto de bário no íleo de ratos *in vitro*. Boa performance foi atingida pelo composto 3,4-dihidro-4-bromofenila-5-acetil-6-metil-2-(1H)-pirimidinona (**90**) (Figura 18).



**Figura 18:** Estrutura da 3,4-dihidro-4-bromofenila-5-acetil-6-metil-2-(1H)-pirimidinona

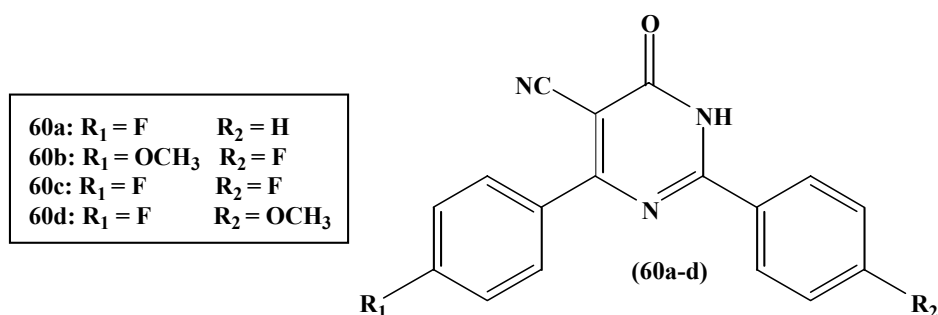
## **OBJETIVOS**

## 2.1 – GERAIS

- Sintetizar novos derivados 4-(3H)-pirimidinônicos, estudar sua reatividade química, avaliando suas propriedades farmacológicas.

## 2.2 – ESPECÍFICOS

- Sintetizar e isolar uma nova série de pirimidinonas (**60a-c**, que correspondem às pirimidinonas **5g-i** no 1º. artigo desta dissertação e **60d**).



- Determinar suas características físico-químicas tais como fator de retenção (Rf), ponto de fusão e solubilidade e os rendimentos obtidos.
- Elucidar as estruturas químicas desta série através de métodos físicos já estabelecidos como Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (<sup>1</sup>H - RMN), Infravermelho e Espectrometria de Massas e Análise de Elementos.
- Abordar a reatividade química do anel pirimidinônico quando da modificação nos grupos carbonila presente em C-4, nitrila presente em C-5 e nitrogênio N-3.
- Determinar a toxicidade de um dos compostos sintetizados (**60a**) através da determinação da DL<sub>50</sub>.
- Avaliar a atividade antiinflamatória do composto **60a**.

## **ARTIGOS**

## Synthesis of New 3,4-Dihydro-2,6-Diaryl-4-Oxo-Pyrimidine-5-Carbonitriles

Francisco Jaime B. Mendonça Junior<sup>a</sup>, Janaina Versiani dos Anjos<sup>c</sup>, Emerson Peter da Silva Falcão<sup>b</sup>,  
Ana Paula Yamamoto<sup>c</sup> and Sebastião José de Melo<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, 50670-901 Recife-PE, Brazil

<sup>b</sup>Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, 50670-901 Recife-PE, Brazil, Fax +55(81) 3271-8346; E-mail: [melosj@ibest.com.br](mailto:melosj@ibest.com.br)

<sup>c</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, 50670-901 Recife-PE, Brazil;

Uma síntese fácil e eficiente de 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas **5a-i** através de reação de heterociclicização de arilamidinas com intermediários de Michael a temperatura ambiente na presença de trietilamina é descrita. As estruturas dos compostos finais foram determinadas a partir de dados espectroscópicos.

A facile and efficient synthesis of 3,4-dihydro-2,6-diaryl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitriles **5a-i** through the reaction of heterocyclization of arylamidines with Michael intermediates in room temperature in the presence of triethylamine (TEA). The structures of the final compounds have been deduced from spectroscopic data.

**Key Words:** pyrimidinones, arylamidines, Michael intermediate.

### Introduction

The pyrimidinone heterocycle is known in therapeutics by the richness of its pharmacological potentials: antiinflammatory<sup>1</sup>, antitumoral<sup>2</sup>, antiviral<sup>3</sup>, interferon inducer<sup>4</sup>, antibiotics<sup>5</sup>, herbicidal<sup>6</sup> and diuretics<sup>7</sup>. The anti-histaminic properties anti-H<sub>2</sub> are equally mentioned in the literature<sup>8</sup>.

In general it has been verified that the substitute that is added to the C-5 is essential for many of these activities, especially the antiviral and interferon inducer. This effect is more pronounced when this position is occupied by electron-withdrawing groups especially halogen<sup>9</sup>. Just to show the importance of such pyrimidinones, 5-fluoro-uracil is considered as an example; it is a chemotherapeutic agent<sup>10</sup> and a number of uracil analogues as potential antiviral agents<sup>11</sup>.

The several reactions of heterocyclisation allowing access to pyrimidinones are described in the literature: Brown<sup>12,13</sup> presents seventeen of them in two different works.

Another very important route for the synthesis of these compounds is carried through the condensation of Michael intermediate with amidines, guanidines, urea, thiourea, methylisourea and methylisothiurea by base-catalysis<sup>6</sup>.

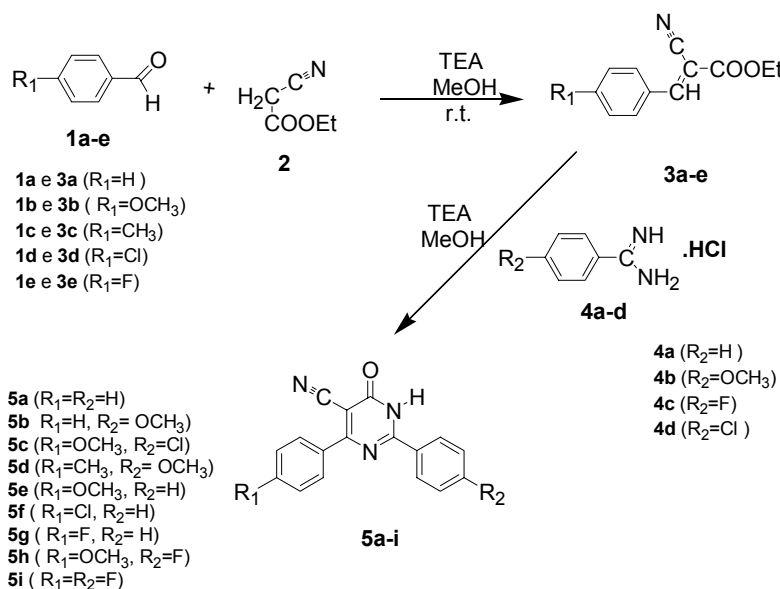
In our first reported, we have synthesised the 5-fluoro-pyrimidin-4(3H)-ones substituted in position 2 and the bis 5-fluoro-pyrimidin-4(3H)-ones by direct cycling of the potassium salt of the fluoro formylacetic ester to different amidines and bisamidines respectively<sup>14,15</sup>.

From the considerations mentioned above, come out the idea of synthesizing the new series of derivatives 3,4-dihydro-2,6-diaryl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitriles, through small modifications of last method<sup>16</sup>.

This present communication reports the synthesis and characterization of the nine new trisubstituted 4-(3H)-pyrimidinones **5a-i**.

## Results and Discussion

The synthesis of desired compounds, **5a-i** was achieved by the route depicted in the Scheme. The obtention of the Michael intermediates **3a-e** were achieved by the Knoevenagel reaction between aromatic aldehydes **1a-e** and ethyl cyanoacetate **2** in room temperature and presence of triethylamine as catalyst. The cyclisation reaction of each one of this Knoevenagel adducts **3a-e** with arilamidines hydrochloride **4a-d** in the presence of triethylamine results in the pyrimidinones **5a-i**. The amidines were synthesized by the Pinner's method<sup>17,18</sup>.



Scheme

All these compounds had been obtained with raised pureness degree and had presented blue fluorescence on thin layer chromatography (TLC).

The mass spectra of all the compounds showed the molecular ions and compatible spalling with those proposed in literature<sup>19-22</sup>. Mainly at intermediate ions obtained by N-3/C-4 and N-1/C-2 bond ruptures of the pyrimidinone ring.

The <sup>1</sup>H NMR spectra of all compounds present the corresponding signals of the aromatic hydrogens between  $\delta$  7.00 and 8.50 ppm. Some compounds show singlets integrating for three protons which belong to the methoxyl (**5b**, **5c**, **5d**, **5e** and **5h**) and methyl groups (**5d**). Eventually it is observed a large singlet at  $\delta$  13.50ppm, being this signal correspondent to the proton linked to the N-3 of the pyrimidinone ring (**5d**, **5e** and **5g**).

The infrared spectra of the compounds presents the carbonyl absorption band (C=O) at  $1650\text{cm}^{-1}$ , the nitrile absorption band (C $\equiv$ N) at  $2220\text{cm}^{-1}$  and the imine absorption band (C=N) at  $1600\text{cm}^{-1}$ . In the same

way, it is observed a complex absorption band at  $3050\text{--}3120\text{cm}^{-1}$  correspondent to the superposition of characteristic bands of the N-H groups and at  $1000\text{cm}^{-1}$  it is verified the absorption band of the vibrations of the pyrimidinone ring<sup>(23-25)</sup>.

## Experimental

Melting points were determined with a Thomas Hoover apparatus and are uncorrected. The infrared spectra (IR) were recorded using a Bruker spectrophotometer, model IFS66 (FT) utilising KBr pellets. The high-resolution mass spectra were obtained using an Autospec-Micromass-EBE mass spectrometer at an ionization potential of 70eV. The EI mass spectra were obtained with a Delsi-Nermag mass spectrometer, coupled to CG (HP 5890) at an ionization potential of 70eV. The  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at room temperature on a Varian 300MHz spectrometer model UNITY using  $\text{DMSO-d}_6$  as solvent and TMS as internal reference. Elemental analyses of compounds **5a-i** were performed in the Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco.

*General Procedure for the Synthesis of the Michael intermediates (3a-e):* A mixture of aldehyde **1** (10mmol), ethyl cyanoacetate **2** (10mmol) and triethylamine (3drops) in methanol was stirred at room temperature for periods varying from 1,5 to 6 hours. The reaction was monitored by thin chromatography. Solvent evaporation under reduced pressure left a solid residue, which was purified by column chromatography on silica gel using *n*-hexane-ethyl acetate (8:2) as eluent gave the desired compounds **3a-e**.

*General Procedure for the Synthesis of the 3,4-dihydro-2,6-diaryl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitriles (5a-i):* A mixture of **3** (7mmol), arylamidine hydrochloride, **4** (7mmol) and triethylamine (5drops) in methanol was stirred at room temperature for 16 to 24 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a solid mass. The solid residue was filtered and washed with ethyl acetate and methanol and recrystallized from DMSO to give the corresponding compounds **5a-i**.

*Data for 3,4-dihydro-2,6-diphenyl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (5a).* Colourless crystals (43% yield), mp  $> 300^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3084.2 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2954.3 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2221.4 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1655.9 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1602.2 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 974.2 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 7.53 (6H, m); 7.98 (2H, dd,  $J$  6.0 Hz,  $J$  1.8 Hz); 8.29 (2H, dd,  $J$  7.8 Hz,  $J$  1.8 Hz). MS:  $m/z$  (rel. int.) [found] 273.2954 ( $\text{M}^+$ , 100) [273.0952]; 245.2854 (65.72) [245.0992]; 170.1722 (74.36) [170.05153]. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} + \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$  - C 73.50%; N 15.12%; H 4.17%. Found C 73.47%; N 15.31%; H 4.01%.

*Data for 3,4-dihydro-2-(p-anisyl)-6-phenyl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (5b).* Colourless crystals (73% yield), mp  $> 300^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3074.5 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2947.7 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2220.2 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1656.5 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1604.8 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 975.5 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 3.87 (3H, s); 7.12 (2H, d,  $J$  9 Hz); 7.61 (3H, m); 8.02 (2H, dd,  $J$  7.5 Hz,  $J$  1.5Hz); 8.27 (2H, d,  $J$  9 Hz). MS:  $m/z$  (rel. int.) [found] 303.3196 ( $\text{M}^+$ , 100) [303.10462]; 275.3092 (32,58) [275.11147]; 170.1702 (55,85) [170.05161]. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  - C 71.28%; N 13.85%; H 4.32%. Found C 70.98%; N 14.18%; H 4.26%.

*Data for 3,4-dihydro-2-(p-chlorophenyl)-6-(p-anisyl)-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (5c).* Colourless crystals (65% yield), mp  $> 300^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3071.8 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2959.5 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2220.2 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1659.6 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1606.0 ( $\nu_{\text{C=N}}$ );

1014.9 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 3.82 (3H, s); 7.04 (2H, d,  $J$  9.0 Hz); 7.47 (2H, d,  $J$  8.4 Hz); 7.90 (2H, d,  $J$  8.7 Hz); 8.32 (2H, d,  $J$  8.1 Hz). MS:  $m/z$  (rel. int.) [found] 337.7647 ( $M^+$ , 90,38) [337.06301]; 309.7543 (32,86) [309.07245]; 200.1964 (100) [200.0601]. Anal. Calcd. for  $C_{18}H_{12}N_3O_2Cl$  - C 64.01%; N 12.44%; H 3.58%. Found C 64.03%; N 12.68%; H 3.52%.

Data for 3,4-dihydro-2-(*p*-anisyl)-6-(*p*-methylphenyl)-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (**5d**). Colourless crystals (62% yield), mp  $>300^\circ\text{C}$ . IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3080.1 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2950.9 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2220.4 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1654.1 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1607.7 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 1029.7 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 2.41 (3H, s); 3.87 (3H, s); 7.12 (2H, d,  $J$  9.0 Hz); 7.40 (2H, d,  $J$  7.8 Hz); 7.95 (2H, d,  $J$  7.8 Hz); 8.26 (2H, d,  $J$  8.4 Hz); 13.42 (1H, sl). MS:  $m/z$  (rel. int.) [found] 317.3464 ( $M^+$ , 100) [317.11887]; 289.336 (47,09) [289.11446]; 184.197 (68,65) [184.05883]. Anal. Calcd. for  $C_{19}H_{15}N_3O_2$  - C 71.91%; N 13.24%; H 4.76%. Found C 71.84%; N 13.46%; H 4.66%.

Data for 3,4-dihydro-2-phenyl-6-(*p*-anisyl)-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (**5e**). Colourless crystals (57% yield), mp  $>300^\circ\text{C}$ . IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3081.0 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2955.3 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2220.9 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1658.0 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1604.2 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 1025.5 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 3.87 (3H, s); 7.16 (2H, dd,  $J$  8.1 Hz); 7.63 (3H, m); 8.11 (2H, d,  $J$  8.1 Hz); 8.24 (2H, dd,  $J$  8.7 Hz,  $J$  0.6 Hz); 13.56 (1H, sl). MS:  $m/z$  (rel. int.) [found] 303.3196 ( $M^+$ , 100) [303.10087]; 275.3092 (39,72) [275.10795]; 200.1964 (62,57) [200.05664]. Anal. Calcd. for  $C_{18}H_{13}N_3O_2$  - C 71.28%; N 13.85%; H 4.32%. Found C 71.13%; N 14.02%; H 4.46%.

Data for 3,4-dihydro-2-phenyl-6-(*p*-chlorophenyl)-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (**5f**). Colourless crystals (90% yield), mp  $>300^\circ\text{C}$ . IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3085.9 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2957.1 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2220.4 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1660.5 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1594.5 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 973.9 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 7.64 (5H, m); 8.07 (2H, d,  $J$  8.7 Hz); 8.24 (2H, dd,  $J$  8.1 Hz,  $J$  1.5 Hz); MS:  $m/z$  (rel. int.) [found] 307.7385 ( $M^+$ , 100) [307.05258]; 279.7285 (69,77) [279.05697]; 204.6153 (81,84) [204.00775]. Anal. Calcd. for  $C_{17}H_{10}N_3OCl$  - C 66.35%; N 13.65%; H 3.28%. Found C 66.30%; N 13.59%; H 3.14%.

Data for 3,4-dihydro-2-(*p*-fluorophenyl)-6-phenyl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (**5g**). Colourless crystals (95% yield), mp  $>300^\circ\text{C}$ . IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3066.1 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2947.0 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2220.4 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1677.8 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1596.3 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 950.6 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 7.57 (5H, m); 8.17 (2H, dd,  $J$  8.0 Hz,  $J$  1.5 Hz); 8.25 (2H, d,  $J$  7.8 Hz); 13.80 (1H, sl). MS:  $m/z$  (rel. int.) 289 ( $M^+$ , 100); 262 (37.05); 187 (41.32). Anal. Calcd. for  $C_{17}H_{10}FN_3O + \frac{1}{2}H_2O$  - C 67.99%; N 13.99%; H 3.69%. Found C 67.69%; N 13.89%; H 3.78%.

Data for 3,4-dihydro-2-(*p*-fluorophenyl)-6-(*p*-anisyl)-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (**5h**). Colourless crystals (70% yield), mp = 299.7-301.6 $^\circ\text{C}$ . IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3041.5 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); 2937.3 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2218.5 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1645.7 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1580.9 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 995.2 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 3.87 (3H, s); 7.12 (2H, d,  $J$  8.6); 7.43 (2H, d,  $J$  8.6 Hz); 8.10 (2H, d,  $J$  8.6 Hz); 8.31 (2H, d,  $J$  8.6 Hz). MS:  $m/z$  (rel. int.) 321 ( $M^+$ , 100); 293 (62.44); 201 (85.15). Anal. Calcd. for  $C_{18}H_{12}FN_3O_2 + \frac{1}{2}H_2O$  - C 65.45%; N 12.72%; H 3.97%. Found C 65.15%; N 13.03%; H 4.22%.

Data for 3,4-dihydro-2,6-di-(*p*-fluorophenyl)-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitrile (**5i**). Colourless crystals (42% yield), mp = 302.5-304.3 $^\circ\text{C}$ . IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3072.4 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2937.8 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2218.3 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1666.4 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1600.2 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 1004.7 ( $\nu_{\text{pyrimidinone ring}}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 7.43 (4H, m); 8.11 (2H, d,  $J$  8.2 Hz); 8.31 (2H, d,  $J$  8.3 Hz). MS:  $m/z$  (rel. int.) 309 ( $M^+$ , 66.35); 281 (22.09); 188 (48.74). Anal. Calcd. for  $C_{17}H_9F_2N_3O + \frac{1}{4}H_2O$  - C 65.07%; N 13.39%; H 3.05%. Found C 65.16%; N 13.19%; H 3.14%.

## Conclusion

In conclusion, it was possible to synthesize and prove nine new 3,4-dihydro-2,6-diaryl-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitriles in good yields. In addition to these findings, we intend to evaluate the pharmacological properties of this new series of 4-(3H)-pyrimidinones.

## Acknowledgments

We gratefully acknowledge to Conselho Nacional Científico e Tecnológico (CNPq) for financial support and to the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for a fellowship to F.J.B.M.Jr. We also thank the Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco for I.R, <sup>1</sup>H NMR and mass spectra. And we express our thanks to Prof. Dr. Carlos Roque and Msc. Kesia Peixoto, UNICAMP, São Paulo, Brazil for all the high-resolution mass spectra.

## References

1. Wierenga, W.; *Pharmac. Ther.*, **1985**, *30*, 67-89.
2. Stringfellow, D.A.; *Adv. Enz. Regul.*, **1981**, *19*, 335-348.
3. Saladino, R.; Ciambecchini, U.; Maga, G.; Mastromarino, P.; Conti, C.; Botta, M.; *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **2002**, *10*, 2143-53.
4. Vroegop, S.M.; Chapman, D.L.; Decker, D.E.; Galinet, L.A.; Brideau, R.J.; Ready, K.A.; Dunn, C.J.; Buxser, S.E.; *Int. J. Immunopharmacol.*, **1999**, *21*, 647-62.
5. Djekou, S.; Gellis, A.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Vanelle, P.; *Heterocycles*, **2001**, *55*, 535-44.
6. Taylor, E. C.; Zhou, P.; Tice, C. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38* (25), 4343-6.
7. Skulnick, H. I.; Weed, S. D.; Eidson, E. E.; Renis, H. E.; Wierenga, W.; Stringfellow, D.A.; *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1864-9.
8. Spengler, J. P.; Schunack, W.; *Arch. der Pharm.*, **1984**, *317*, 425-30.
9. Lotzová, E.; Savary, C.A.; Stringfellow, D.A.; *J. Immun.*, **1983**, *130*, 965-9.
10. Patani, G. A.; Lavoie, E.J.; *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 3147-76.
11. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J.M.; *Farmacologia*, 3<sup>a</sup> Ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, **1997**.
12. Brown, D. J. *Pyrimidines and their BenzoDerivatives*, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; **1984**, *3*, 57-155.
13. Brown, D. J.; Mason, S. F. *The Pyrimidines*; Intercience Publishers; New York, **1962**, 31-115.
14. Melo, S. J.; Luu-Duc, C.; *J. Chem. Res. (S)*, **1992**, 286-7.
15. Melo, S.J.; Luu-Duc, C.; Thomasson, F.; Narcisse, G.; Gaultier, C.; *Ann. Pharmaceutiques Françaises*, **1992**, *50*, 39-51.
16. Melo, S.J.; Santos, L.C.; Falcão, E.P.S.; Srivastava, R.M.; Luu-Duc, C.; *J. Chem. Res.(S)*, **2002**, 216-7.
17. Pinner, A.; *Die Iminoäther und ihre derivate*; *Oppenheim R.*; Berlin, **1892**.
18. Cabral dos Santos, L.; Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, **2000**.
19. Melo, S.J.; Luu-Duc, C.; *Spectrosc. Internat. J.*, **1989**, *7*, 325-30.
20. Melo, S.J.; Luu-Duc, C.; *Spectrosc.*, **1991**, *9*, 97-101.
21. Falch, E.; Natvig, T.; *Acta Chem. Scand.*, **1970**, *24*, 1423-30.
22. Maki, E.; Pihlaja, K.; Huber, I.; Fulop, F.; Bernath, G.; Vaimiotalo, P. *Org. Mass. Spectr.*, **1993**, *28*, 18-22.
23. Shvedov, V. I.; Ryzhkova, V. K.; Grinev, A. N.; *Chem. Heter. Comp.*, **1967**, *3*, 367-78.
24. Short, L. N.; Thompson, H. W.; *J. Chem Soc.*, **1952**, 168-187;
25. Melo, S. J., These de Docteur, Université Jouseph Fourier, Grenoble I, **1989**.

000 J. CHEM. RESEARCH (S), 200\_

## SHORT PAPER

### Synthesis of new 4-(3H)-pyrimidinone derivatives bearing modifications in the nitrile group present on carbon-5 and nitrogen-3 of the pyrimidinone ring.

Janaína Versiani dos Anjos, Francisco Jaime Bezerra Mendonça Jr, Emerson Peter da Silva Falcão, Ana Paula Yamamoto, Leonela Walnei Duarte Costa and Sebastião José de Melo\*.

Departamento de Antibióticos - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife -PE, Brazil.

In order to test the reactivity of the 2,6-diaryl-3,4-dihydro-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitriles, we decided to react the 6-fluorophenyl derivative with some known reactants, changing its solubility and doing some isosteric modifications. It is described the modifications on some positions of the pyrimidinone ring, such as oxidation of the nitrile function present on C<sub>5</sub>, providing an amide and hydrolysis of this amide giving place to an acid derivative and alkylation on the ring, giving a N-methylated derivative.

**Keywords:** 4-(3H)-pyrimidinones, methylation, oxidation, hydrolysis

The synthesis of new pyrimidinone derivatives has gained more importance over the past 30 years due its biological relevance, since these molecules are closely related to the nucleic acids. Several properties have been attributed to this class of compounds. Antiviral<sup>1</sup>, antineoplastic<sup>2</sup>, antiinflammatory<sup>3</sup>, antihistaminic<sup>4</sup>, interferon inducer<sup>5</sup> and hypotensive<sup>6</sup> activities are some of properties these heterocycles show in the biological system.

Making use of a adopted methodology<sup>7</sup>, Mendonça Jr<sup>8</sup> synthesized 2,6-diaryl-3,4-dihydro-4-oxo-pyrimidine-5-carbonitriles (**1**). This way of synthesis has showed facilities in obtaining and isolating 4-(3H)-pyrimidinones. However, these compounds presented very poor solubility in the usual laboratory solvents, being soluble just in organic polar solvents like dimethylsulfoxide and dimethylformamide, that has brought difficulties in testing the compounds towards pharmacological tests.

In addition to these findings, it was observed that 4-(3H)-pyrimidinones containing substitutions on carbon C-5 like the introduction of halogens<sup>9, 10</sup> or the presence of acids moieties<sup>11</sup>, as well as alkylation on the N-3 position<sup>12</sup> showed better intrinsic activity when compared to their parent compounds.

In this way, we idealized to synthesize compounds with small modifications in the nitrile present in the position C-5, nitrogen N-3 and in

the carbonyl group substituted on C-4, providing the compounds **2**, **3** and **4**.

The reactivity of the 6-fluorophenyl derivative was tested towards some reactants. Firstly, it was tested the reactivity of the nitrile present on C-5. The nitrile was hydrolysed using sulfuric acid aqueous solution at 75%, providing the amide derivative **2**. Then, this latter compound was treated with fuming sulfuric acid and sodium nitrite, generating nitrous acid *in situ*, giving place to the acid derivative **3**.

The compound **1** also reacted with dimethylsulfate providing the N-3-methylated (**4**) (see scheme 1).

All the compounds presented only one single spot on thin layer chromatography (TLC). The mass and infrared spectra, as well as the <sup>1</sup>H RMN of the compounds were compatible to their structures.

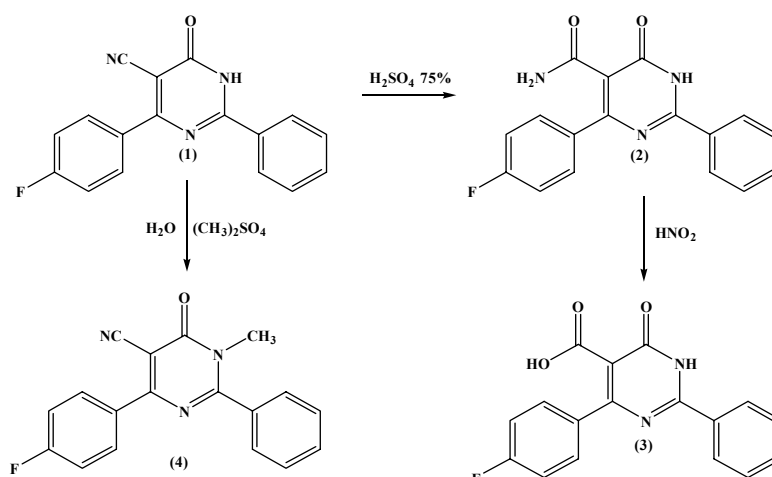
### Experimental

The infrared spectra (IR) were recorded with a Bruker spectrophotometer, model IFS 66 (Fourier transform) utilizing KBr pellets. The ES spectra were obtained with a Delsi-Nermag mass spectrometer, coupled to a GC (HP 5890) at an ionization potential of 70eV. The <sup>1</sup>H RMN spectra were performed with a 300MHz Varian spectrophotometer model UNITY.

*Preparation of 2-phenyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-fluorophenyl-pyrimidine-5-amide (2):* To 300 mg of 2-phenyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-fluorophenyl-pyrimidine-5-

\*To receive any correspondence, e-mail:

[melosj@ibest.com.br](mailto:melosj@ibest.com.br)



**Scheme 1**

carbonitrile (**1**) (1.03mmol) was added drop wise 15ml of sulfuric acid aqueous solution 75% at 0°C at stirring. When the addition was over, the mixture continued reacting at 100°C±10°C, until no trace of **1** could be detected at TLC. The mixture was neutralized with sodium hydroxide 50% until pH 7. The solids were washed with distilled water, filtered and dried under vacuum. **2**: white crystals (265mg); yield: 88%; m.p.>300 °C; R<sub>f</sub> = 0.55 (ethyl acetate);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (KBr) 3457,1691,1638,1585; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz):  $\delta$  7.31 (4H, t, J=9Hz); 7.56 (3H, m); 7.50 (1H, s); 7.84 (1H, s); 7.87 (2H, dd, J<sub>1</sub> = 5.7Hz, J<sub>2</sub>=9Hz); 8.11 (2H, d, J=7.2Hz); m/z (rel/int); 308 (100), 291(7), 263(3), 104(6). *Preparation of 2-phenyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-fluorophenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3)*: To 150mg of **2** (0.5mmol) was added drop wise at 0°C at stirring, 10ml of sulfuric acid aqueous solution at 75%. When the addition was complete, the mixture was heated at 100°C±10°C, adopted a reflux condenser and added drop wise 3g of sodium nitrite (0.043mols). The mixture reacted for 5 hours. The mixture was extracted with ethyl acetate and the solvent was evaporated in vacuum. The residue was eluted on a silica gel column using a mixture of hexane/ethyl acetate (6:4 v/v). The fractions containing **3** were combined, solvent evaporated and the solids dried under vacuum. **3**: white crystals (64mg), yield: 43%; m.p.277.5 °C; R<sub>f</sub> = 0.71(hexane/ethyl acetate 6:4 v/v);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (KBr) 3404,1739,1641,1599; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 8.22 (2H, d, J=6Hz); 7.77 (2H, m); 7.56 (3H,m); 7.31 (2H, t, J=9Hz); m/z (rel. int) 265 (100), 238 (58), 162 (91), 104 (64). *Preparation of 2-phenyl-3-methyl-4-hydro-4-oxo-6-fluorophenyl-pyrimidine-5-carbonitrile (4)*: To a mixture of 300mg of **1** and 10 ml of sodium hydroxide 10N was added 2 ml of dimethylsulfate drop wise at 60°C. When the addition was complete, there was no trace of **1** and a precipitate was formed. The solids were filtered, washed with distilled water and dried under vacuum. The residue was eluted on a silica gel column using a mixture of hexane/ethyl acetate (6:4 v/v). The first product (R<sub>f</sub> = 0.8) was **4**. The fractions were combined,

solvent evaporated and the solids dried under vacuum. **4**: white crystals (115mg); yield: 38%; m.p. 173.2;  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (KBr) 3093,2229,1612,1562; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 4.28 (3H,s); 8.57 (2H, dd, J<sub>1</sub>=1.8Hz,J<sub>2</sub>=6.0Hz); 8.22 (2H, dt, J<sub>1</sub>=2.1Hz, J<sub>2</sub>=5.4Hz); 7.54 (3H, m); 7.25 (2H, m); m/z (rel/int) 305(M<sup>+</sup>100),202(66), 173(62),103(18). [Found: C 70.50%, H 4.10%, N 14.05%; Calc. for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O: C 70.81%, H 3.96%, N 13.76%].

#### References

1. R. Saladino, U. Ciambecchini, G. Maga, P. Mastromarino, C. Conti, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2002, **10**, 2143-2153.
2. D.A Stringfellow, *Adv. Enz. Regul.*, 1981, **19**, 335-348.
3. W. Wierenga, *Pharmac. Ther.*, 1985, **30**, 67-89.
4. D.L. Temple, J. P. Yevich, C. Covington, R.J. Hanning, H. K. Seidehamel, H.K. Mackey, M.J. Bartek, *J. Med. Chem.*, 1979, **22**, 505-510.
5. S.M. Vroegop, D.L. Chapman, D.E. Decker, L.A. Galinet, R.J. Brideau, K.A. Ready, C.J. Dunn, S.E. Buxser, *Int. J. Immunopharmacol.*, 1999, **21**, 647-662.
6. C. A. Bernhart, F.B. Haudricourt, J.L. Assens, J. Gougat, C. Lacour, A. Roccon, C. Cazaubon, J.C. Brelière, G. Le Fur, D. Nisato, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 1994, **4**, 157-162.
7. S.J. Melo, L.C. Santos, E.P.S. Falcão, R.M. Srivastava, C. Luu-Duc, *J. Chem. Res. (S)*, 2002, 216-217.
8. Paper will be published on *J. Braz. Chem. Soc.*, 2004.
9. W. Wierenga & H.I. Skulnick, *J. Org. Chem.*, 1980, **23**, 237-239.
10. A.H. Li, T.L. Wallace, R.D. Hamilton, T.F. DeKoning, *Int. J. Immunopharmac.*, 1987, **9**, 31-39.
11. P. F. Juby, T.W. Hudyma, M. Brown, J. M. Essery, R.A. Partyka, *J. Med. Chem.*, 1979, **22**, 263-269.
12. H.I. Skulnick, J.H. Ludens, M. Wendling, E.M. Glenn, N.A. Rohloff, R.J. Smith, W. Wierenga, *J. Med. Chem.*, 1986,**29**, 1499-1504.

**“AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA E DETERMINAÇÃO DA DL<sub>50</sub> DA 3,4-DIHIDRO-2-FENILA-6-(*PARA*-FLÚOR-FENILA)-4-OXO-PIRIMIDINA-5-CARBONITRILA”.**

Janaina Versiani dos Anjos<sup>a</sup>, Francisco Jaime Bezerra Mendonça Jr<sup>b</sup>, Ivone Antônia de Souza<sup>c</sup>, Emerson Peter da Silva Falcão<sup>c</sup> e Sebastião José de Melo<sup>c\*</sup>.

<sup>a</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas, <sup>b</sup>Centro de Ciências Biológicas, <sup>c</sup>Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, 50670-901 Recife-PE, Brasil, Fax +55(81) 3271-8346. \*E-mail: melosj@ibest.com.br

**RESUMO:** Este trabalho relata a avaliação da toxicidade aguda de um derivado pirimidinônico, a 3,4-dihidro-2-fenila-6-(*para*-flúor-fenila)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila.

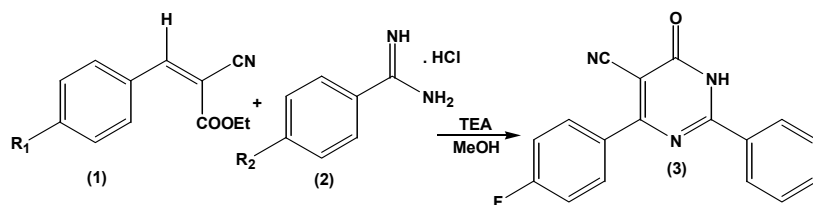
**PALAVRAS-CHAVE:** 4-(3H)-pirimidinonas, toxicidade aguda, DL<sub>50</sub>.

## INTRODUÇÃO

A avaliação da toxicidade aguda precede o estudo terapêutico de qualquer substância que venha a apresentar reações orgânicas observadas a partir de alterações comportamentais em um organismo vivo. A toxicidade aguda pode ser definida como os efeitos adversos que ocorrem dentro de um período curto após a administração de uma dose única ou doses múltiplas administradas dentro de 24 horas. Os estudos de toxicidade aguda têm por objetivo caracterizar a relação dose/resposta que conduz ao cálculo da DL<sub>50</sub>, parâmetro este que representa a probabilidade estatística de uma dose causar efeito letal em 50% dos animais de uma população.<sup>1,2</sup>

A síntese de compostos pirimidinônicos tem ganho destaque devido à sua grande relevância biológica. Atividades antiviral<sup>3</sup>, antitumoral<sup>4</sup>, antiinflamatória<sup>5</sup>, anti-histamínica<sup>6</sup>, indutora de interferon<sup>7</sup>, hipotensiva<sup>8</sup>, entre outras, são atribuídas ao núcleo pirimidinônico.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade aguda do composto 3,4-dihidro-2-fenila-6-(*para*-flúor-fenila)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila (**3**). Tal composto foi obtido através da condensação de um intermediário de Michael, o benzilideno derivado do ciano acetato de etila (**1**) com o cloridrato de benzamida (**2**), que em presença catalítica de trietilamina (TEA), fornece a pirimidinona (**3**)<sup>9</sup> (Esquema).



Esquema

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### ***Animais***

Foram utilizados camundongos albinos suíços machos (*Mus musculus*), com 60 dias de vida, pesando  $30 \pm 5$  g, provenientes do biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. Os animais, mantidos em gaiolas de polipropileno, cada uma contendo seis animais e a uma temperatura de  $25 \pm 3^\circ\text{C}$ , foram mantidos em jejum de 12 horas antes dos experimentos, com água *ad libitum*.

### ***Administração da substância 3***

A via de administração utilizada foi a intraperitoneal, sendo a substância **3** suspensa em solução fisiológica a 0,9% pelo agente tensoativo Tween 80 a 2,5%<sup>10</sup>.

### ***Triagem farmacológica comportamental***

A triagem farmacológica comportamental da substância **3** consistiu de duas fases, uma preliminar e outra definitiva. Na primeira fase, os animais foram divididos em lotes e receberam em uma única dose a droga teste, em concentrações crescentes, seguindo uma progressão geométrica de razão 2,0. A finalidade é se determinar qual a maior dose que não apresenta letalidade ( $D_1$ ) e a menor que apresenta 100% de letalidade ( $D_2$ ). A partir dos dados da fase preliminar, iniciou-se a fase definitiva. Os animais receberam doses da droga compreendidas entre  $D_1$  e  $D_2$ , seguindo uma progressão geométrica de razão 1,5. Em ambas as fases, os animais foram observados durante 4 horas (com anotações a cada 10 minutos) e acompanhados por períodos de 24, e 48 horas.

Na metodologia adotada foram estabelecidos alguns critérios comparativos para alguns efeitos comportamentais que, eventualmente, são exibidos pelos animais em condições normais, porém podem ser exacerbados sob a ação de agentes externos. Sendo assim, quaisquer alterações comportamentais em decorrência do tratamento com a substância **3**, podem ser relacionadas ao sistema nervoso central (SNC). Os parâmetros foram avaliados segundo metodologia proposta por Almeida e colaboradores (1999)<sup>11</sup>.

## **RESULTADOS**

Os efeitos observados quando da administração do composto **3** na fase preliminar, em diferentes doses, estão relacionados na tabela 1.

**Tabela 1:** Efeitos toxicológicos relacionados às doses de 1000; 500; 250 e 125mg/kg de peso do animal.

| DOSE DA SUBSTÂNCIA 3 | PERÍODO PÓS-TRATAMENTO (em minutos) | PRINCIPAIS EFEITOS COMPORTAMENTAIS OBSERVADOS                                                                     |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1000mg/Kg            | 30                                  | Contorções abdominais, Arrastamento das patas do trem posterior, Espasmos                                         |
|                      | 60                                  | Hiperatividade, Tremores, Convulsões, Perda do reflexo do endireitamento, Estereotipia, Cianose, Morte (6 óbitos) |
| 500mg/Kg             | 60                                  | Respiração forçada, Contorções abdominais, Alteração na ambulação, Arrastamento das patas do trem posterior       |
|                      | 120                                 | Tremores, Convulsões, Cianose, Morte (6 óbitos)                                                                   |
| 250mg/Kg             | 30                                  | Movimentos de vibrissas, Contorções abdominais, Arrastamento das patas do trem posterior, Estereotipia, Espasmos  |
|                      | 60                                  | Exoftalmia, Edema de focinho, Sangramento nasal, Respiração forçada, Morte (1 óbito)                              |
| 125mg/Kg             | 30                                  | Tremores, Piloereção, Estereotipia, Contorções abdominais                                                         |
|                      | 60                                  | Respiração forçada, Diminuição do tono muscular, Alteração na ambulação                                           |
|                      | 120                                 | Cianose                                                                                                           |

Concluída a fase preliminar, foram calculadas doses intermediárias entre as acima relatadas, iniciando-se então fase definitiva.

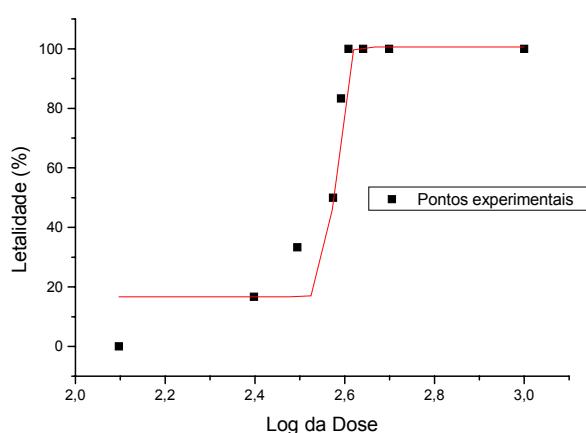
**Tabela 2:** Efeitos toxicológicos relacionados às doses de 437,5; 406,25; 390,63; 375 e 312,5mg/kg de peso do animal.

| DOSE DA SUBSTÂNCIA 3 | PERÍODO PÓS-TRATAMENTO (em minutos) | PRINCIPAIS EFEITOS COMPORTAMENTAIS OBSERVADOS                                                                                                                           |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 437,5mg/Kg           | 30                                  | Hiperatividade, Movimentos de vibrissas, Alteração na ambulação, Contorções abdominais, Arrastamento das patas do trem posterior, Estereotipia, Espasmos                |
|                      | 60                                  | Tremores, Convulsões, Perda do reflexo do endireitamento, Morte (6 óbitos)                                                                                              |
| 406,25mg/Kg          | 30                                  | Movimentos de vibrissas, Agressividade, Ereção de cauda, Sedação, Perda do reflexo do endireitamento, Levantar, Estereotipia, Respiração Forçada, Contorções abdominais |
|                      | 60                                  | Piloereção, Tremores, Convulsões, Morte (6 óbitos)                                                                                                                      |

|             |    |                                                                                                                                      |
|-------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 390,63mg/Kg | 30 | Agressividade, Piloereção, Contorções abdominais, Arrastamento das patas do trem posterior                                           |
|             | 60 | Tremores, Convulsões, Perda do reflexo do endireitamento, Respiração forçada, Cianose, Morte (5 óbitos)                              |
| 375mg/Kg    | 30 | Movimentos de vibrissas, Perda do reflexo do endireitamento, Espasmos, Estereotipia, Levantar ( <i>rearing</i> )                     |
|             | 60 | Edema de focinho, Piloereção, Ataxia, Tremores, Convulsões, Cianose, Morte (3 óbitos)                                                |
| 312,5mg/Kg  | 30 | Hiperatividade, Agressividade, Movimento de vibrissas, Contorções abdominais, Arrastamento das patas do trem posterior, Estereotipia |
|             | 60 | Acrobacias, Convulsões, Edema de focinho, Respiração forçada, Micção, Morte (2 óbitos)                                               |

De posse dos dados do teste de efeitos gerais com o composto **3**, foi possível construir uma curva dose-resposta, na qual é observado que, em doses superiores a 406,25mg/kg, todos os animais vão a óbito.

A relação dose/resposta é representada por uma curva gaussiana calculada estatisticamente a partir de observações de mortalidade após a exposição a doses relacionadas da substância testada. Esta curva é amplamente empregada para calcular na  $DL_{50}$ .<sup>12</sup>



**Figura:** Curva Dose-Resposta do composto **3**.

A triagem farmacológica comportamental, além de representar os principais efeitos que o composto **3** provoca na espécie estudada, também serve de alicerce para a determinação da  $DL_{50}$ , que foi calculada segundo a fórmula<sup>1</sup>:

$$DL_{50} = Df - \frac{\sum(a \cdot b)}{n}$$

onde:

Df = dose mínima capaz de matar todos os animais

a = diferença entre duas doses consecutivas administradas

b = média de animais mortos entre duas doses consecutivas

n = número de camundongos por lote

Desta forma, a DL<sub>50</sub> do composto **3**, nas condições definidas anteriormente, foi calculada em 329,43mg/kg de peso do animal.

## DISCUSSÃO

O teste de efeitos gerais principia a triagem farmacológica inicial do composto **3**, observando-se a ação da droga sobre importantes funções, tais como comportamento, locomoção e respiração e produção de sintomas mais intensos como tremores e convulsões.

Os dados experimentais obtidos a partir do estudo com a substância **3** indicam que esta possui um perfil comportamental compatível com o de drogas estimulantes do Sistema Nervoso Central.

Já outros efeitos como edema de focinho, diarreia e contorções abdominais, estes dois últimos característicos de substâncias irritantes, são igualmente observados em quimioterápicos como a 5-fluorouracila, uma pirimidinona de ação antitumoral.<sup>13</sup>

Ainda, segundo a equação proposta por Karber & Berhens (1964), a DL<sub>50</sub> da substância **3** foi calculada em 329,43mg/Kg, postulando a dose terapêutica da substância **3** em 10% da DL<sub>50</sub>, ou seja, 32,94mg/Kg de peso do animal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. G. Karber & B. Behrens, *Statistical Methods in Biological Assays*, Ed. Griffin Ch. and C., London, 1964.
2. M. Berlion, *Mise au point d'un system de selection de substances antitumorales: application a l'etude d'analogues structuraux de la geopetaline*, These Docteur de L'Université – JOSEPH FOURIER (Grenoble I), França, 1988.
3. R. Saladino, U. Ciambecchini, G. Maga, P. Mastromarino, C. Conti, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2002, **10**, 2143-2153.
4. D.A Stringfellow, *Adv. Enz. Regul.*, 1981, **19**, 335-348.
5. W. Wierenga, *Pharmac. Ther.*, 1985, **30**, 67-89.
6. D.L. Temple, J. P. Yevich, C. Covington, R.J. Hanning, H. K. Seidehamel, H.K. Mackey, M.J. Bartek, *J. Med. Chem.*, 1979, **22**, 505-510.
7. S.M. Vroegop, D.L. Chapman, D.E. Decker, L.A. Galinet, R.J. Brideau, K.A. Ready, C.J. Dunn, S.E. Buxser, *Int. J. Immunopharmacol.*, 1999, **21**, 647-662.
8. C. A. Bernhart, F.B. Haudricourt, J.L. Assens, J. Gougat, C. Lacour, A. Roccon, C. Cazaubon, J.C. Brelière, G. Le Fur, D. Nisato, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 1994, **4**, 157-162.
9. Paper will be published on *J. Braz. Chem. Soc.*, 2004.
10. E.P.S. Falcão, *Novas Pirimidinas: Síntese e Avaliação de suas Atividades Farmacológicas*, Tese de Doutorado em Ciências Biológicas, UFPE, Recife, 2003.
11. R. N. Almeida, A. C. G. M. Falcão, R. S. T. Diniz, L. J. Quintas-Jr, R. M. Polari, J. M. Barbosa-Filho, M. F. Agra, J. C. Duarte, C. D. Ferreira, A. R. Antonioli, C. C. Araújo, *Rev. Bras. Farm.*, 1999, **80**, 72-76.
12. S. Oga, *Fundamentos de Toxicologia*, Atheneu, São Paulo, 1996.
13. P. Silva, *Farmacologia*, 4ª. Ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1994.

## **CONCLUSÕES**

Com base na metodologia adaptada e descrita por Mendonça Jr (2003), foram sintetizadas quatro novas 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas, com rendimentos que variaram de 35% a 90%. Em todas as pirimidinonas foi observado um elevado ponto de fusão, o que pode ser atribuído à associação intermolecular destas substâncias.

Apesar dos bons rendimentos obtidos e da facilidade sintética, tais compostos apresentaram o inconveniente de serem pouco solúveis nos solventes usualmente utilizados em laboratório, sendo solúveis apenas em solventes ditos orgânicos polares como dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF) e em soluções fortemente ácidas e/ou básicas, dificultando a realização de testes biológicos e reações posteriores em que as pirimidinonas funcionavam como substrato.

Assim sendo, foi testada a reatividade química da protótipo 3,4-dihidro-2-fenila-6-(*para*-fluor-fenila)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila (**60a**) frente a alguns reativos. A função nitrila presente em C-5 deu lugar a uma função amida (**91**), que em seguida foi hidrolisada a ácido (**92**), este último com melhor perfil de solubilidade. Contudo a amida mostrou ser tão insolúvel quanto o composto protótipo (**60a**). A metilação forneceu um composto: o derivado N-3-metilado. Este composto mostrou possuir melhor solubilidade que o composto protótipo. Além disso, apresentou menor ponto de fusão quando comparado a **60a**, já que há quebra de um sítio doador de ligação de hidrogênio na molécula.

Algumas tentativas foram frustradas, como a obtenção de outros derivados substituídos em C-5 como um composto com uma porção amidoxima e de um derivado com uma porção amidina. Tionação da carbonila presente em C-4 também consistiu em uma tentativa de modificação de **60a**. Igualmente, a acetilação da carbonila e nitrogênio N-3 não resultou em produtos modificados. Estes insucessos podem ser atribuídos a pouca solubilidade das 4-(3H)-pirimidinonas sintetizadas.

Ainda, foram avaliadas a toxicidade aguda e a atividade antiinflamatória da substância **60a** frente ao modelo do edema de pata induzido pela carragenina. A DL<sub>50</sub> foi calculada em 329,43mg/kg de peso do animal. Desta forma, a dose terapêutica corresponde a 32,94mg/kg, ou seja, 10% da DL<sub>50</sub>. A atividade antiinflamatória foi comparada à da indometacina, em que a substância **60a** inibiu o edema em 82,76%, decorridas 5 horas do início do experimento.

## **PERSPECTIVAS**

A substância **60a** teve sua  $DL_{50}$  determinada e sua atividade antiinflamatória avaliada. Porém, foram sintetizadas outras três 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas, que não foram estudadas quanto suas atividades biológicas. Pretende-se então realizar estudos de determinação da toxicidade aguda destes compostos, bem como avaliar as atividades antiinflamatórias e antitumorais dos mesmos. Estudos de atividade antitumoral para **60a** já foram iniciados.

Como já mencionado anteriormente, houve uma melhoria da solubilidade das 4-(3H)-pirimidinonas quando da modificação molecular de alguns grupos funcionais da molécula. Além disso, houve troca de um grupo ciano presente em C-5 por um grupo amida e um grupo ácido carboxílico. Isto, teoricamente, melhoraria a performance biológica da molécula, já que o grupo ciano é reconhecidamente toxicofórico e melhores atividades antiinflamatórias são atribuídas a moléculas contendo funções ácido e/ou amida (Oga, 1996; Korolkovas, 1990).

Sendo assim, pretende-se ainda repetir as reações para que seja sintetizada quantidade suficiente para a realização dos testes biológicos. Desta maneira, poderá ser realizado um estudo da relação estrutura-atividade destes compostos substituídos.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- BAROT, V. M. - Synthesis and antibacterial activity of some new 2-aminopyrimidines and 2-(1H)-pyrimidinones, *Asian J. Chem.*, v. 8, pp. 802-804, 1996;
- BARREIRO, E. J. e FRAGA, C. A. M. - *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*. Porto Alegre, Editora ArtMed, 2001;
- BENNECHE, T., STRANDE, P., OFTEBRO, R., UNDHEIM, K. – Pyrimidinones as reversible metaphase arresting agents, *Eur. J. Med. Chem.*, v. 28, pp. 463 – 472, 1993;
- BERNHART, C. A., HAUDRICOURT, F.B., ASSENS, J.L., GOUGAT, J., LACOUR, C., ROCCON, A., CAZAUBON, C., BRELIÈRE, J. C., LE FUR, G., NISATO, D. – Cyclopentanespiro-3H-dihydro-pyrimidinones as angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, v. 4, pp. 157-162, 1994;
- BOTTA, M., CAVALIERI, M., CECI, D., DE ANGELIS, F., FINIZIA, G., NICOLETTI, R. – 6-Alkyl and 5,6-dialkyl-2-methoxy-4-(3H)-pyrimidinones in the transformations of pyrimidines – 2, *Tetrahedron*, v. 40, pp. 3313-3320, 1984;
- BOTTA, M., DE ANGELIS, F., NICOLETTI, R. – 6-Alkyl-2-methoxy-4-(3H)-pyrimidinones in the transformation of pyrimidines: Regioespecific preparation, antitumor and antimicrobial activity of 4-O-acylated pyrimidine derivatives. New agents for selective acylation of amines, *Tetrahedron Letters*, v. 29, pp. 2741-2744, 1988;
- BOTTA, M., SALADINO, R., LAMBA, D., NICOLETTI, R. – Researches on antiviral agents. 3. Synthesis and transformations of racemic and chiral 6-oxiranyl pyrimidinones, *Tetrahedron*, v. 49, pp. 6053-6070, 1993;
- BOTTA, M., OCCHIONERO, F., SALADINO, R., CRESTINI, C., NICOLETTI, R. – An unexpected and efficient direct nucleophilic C-4 hydroxy substitution on 2-methoxy- and 2-methylthio-4-(3H)-pyrimidinones bearing a diethylamino moiety on the C-6 side chain, *Tetrahedron Letters*, v. 38, pp. 8249-8252, 1997;
- BOTTA, M., OCCHIONERO, F., NICOLETTI, R., MASTROMARINO, P., CONTI, C., MAGRINI, M., SALADINO, S. – Synthesis and biological evaluation of 2-methoxy- and 2-methylthio-6-[(2'-alkylamino)ethyl]-4-(3H)-pyrimidinones with anti-rubella virus activity, *Bioorg. Med. Chem.*, v. 7, pp. 1925-1931, 1999;
- BOTTA, M., CORELLI, F., MAGA, G., MANETTI, F., RENZULLI, M., SPADARI, S. – Research on anti-HIV-1 agents. Part 2: Solid-phase synthesis, biological evaluation and

- molecular modeling studies of 2,5,6-trisubstituted-4-(3H)-pyrimidinones targeting HIV-1 reverse transcriptase, *Tetrahedron*, v. 57, pp. 8357- 8367, 2001;
- BOUCHER, E., SIMARD, M., WUEST, J. D. – Use of hydrogen bonds to control molecular aggregation. Behavior of dipyrindones and pyridone-pyrimidones designed to form cyclic triplexes, *J. Org. Chem.*, v. 60, pp. 1406 – 1412, 1995;
  - BROWN, D.J.- Pyrimidines and their benzoderivates, A.R. KATRITSKY & C.W. REES, Eds. – *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Oxford, Pergamon Press, vol. 3, pp. 57-155, 1984;
  - BROWN, D.J. & MASON, S.F., Edit., *The Pyrimidines*, Interscience Publishers, New York, pp.31-115, 1962;
  - CHOU, S.Y., YANG, P. H., WANG, C.L.J., LU, H.H., CHEN, Y., KAO, J.M. – The syntheses of triazinone and pyrimidinone biphenyltetrazoles as angiotensin II receptor antagonists, *J. Chin. Chem. Soc.*, v. 46, pp. 53-62, 1999;
  - CRUICKSHANK, K.A., JIRICNY, J., REESE, C.B. – The benzylation of uracil and thimine, *Tetrahedron Letters*, v. 25, pp. 681-685, 1984;
  - DAVE, C.G., SHAH, R.D. – Synthesis of 7H-tetrazolo[1,5-c]pyrrolo[3,2-e]pyrimidines and their reductive ring cleavage to 4-aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidines, *J. Heterocyclic Chem.*, v. 35, pp. 1295-1300, 1998;
  - DEY, P.D., SHARMA, A.K., BHARATAN. P.V., MAHAJAN, M. P. – Regioselective [4+2] Cycloaddition versus nucleophilic reactions of *N*-arylamino substituted 1,3-diaza-1,3-butadienes with ketenes: Synthesis of pyrimidinone and fused pyrimidinone derivatives. Part II, *Tetrahedron*, v. 53, pp. 13829-13840, 1997;
  - FALCÃO, E.P.S. – Novas Pirimidinas: Síntese e Avaliação de suas Atividades Farmacológicas, Tese de Doutorado em Ciências Biológicas, UFPE, Recife, 2003.
  - HIROKAMI, S., TAKAHASHI, T., NAGATA, M. – Photochemistry of 2,3,6-trialkyl-4-pyrimidinones in liquid ammonia-ether solution. Chemistry of Dewar 4-pyrimidinones, *J. Org. Chem.*, v. 46, pp. 1769-1777, 1981;
  - HIROKAMI, S., TAKAHASHI, T., NAGATA, M., YAMAZAKI, T. – Photochemical reactions of 4-pyrimidinones in acetic acid. Formation of 5-carboxypyrimidium betaines, *Tetrahedron Letters*, v. 24, pp. 5237-5240, 1983;

- HIROKAMI, S., TAKAHASHI, T., KUROSAWA, K., NAGATA, M., YAMAZAKI, T. – Photochemistry of 4-pyrimidinones: Isolation of Dewar isomers, *J. Org. Chem.*, v. 50, pp. 166-169, 1985;
- HIROKAMI, S., MURAO, A., KAKUDA, H. – X-Ray crystal structures and *ab initio* calculations on the photochemically formed Dewar isomers of the 4-(3H)-pyrimidinone derivatives, *J. Org. Chem.*, v. 62, pp. 2711-2719, 1997;
- HOSNI, H.M., BASYOUNI, W.M., EL-NAHAS, H.A. – Thienopyrimidines. Part III. Synthesis of novel substituted thieno[2,3-d]pyrimidinone derivatives and their condensed products with molluscicidal and larvicidal activities, *J. Chem. Res. (S)*, v. 11, pp. 646-647, 1999;
- JEREWSKI, A., JURCZAK, J., LIDERT, Z., TICE, C.M. – Synthesis of herbicidal 3-substituted-4-(3H)-pyrimidinones under high pressure, *J. Heterocyclic Chem.*, v. 38, pp. 645-648, 2001;
- JONES, B.A. & BRADSHAW, J.S. – Synthesis and reduction of thiocarboxylic *O*-esters, *Chem. Rev.*, v. 84, pp. 17-30, 1984;
- JUBY, P. F., HUDYMA, T.W., BROWN, M., ESSERY, J. M., PARTYKA, R.A. – Antiallergy agents. 1. 1,6-Dihydro-6-oxo-2-phenylpyrimidine-5-carboxylic acids and esters, *J. Med. Chem.*, v. 22, pp. 263-269, 1979;
- KAWAMURA, S. & SANEMITSU, Y. – A novel ring transformation of oxazinones and azetidones into pyrimidinones, *J. Org. Chem.*, v. 58, pp. 414-418, 1993;
- KOROLKOVAS, A. e BURCKHALTER, J.H. – *Química Farmacêutica*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1988.
- KRESS, T. J. – Chemistry of pyrimidine. 2. Synthesis of pyrimidine *N*-oxides and 4-pyrimidinones by reaction of 5-substituted pyrimidines with peracids. Evidence for covalent hydrates as reaction intermediates, *J. Org. Chem.*, v. 50, pp. 3073-3076, 1985;
- LAGU, B., TIAN, D., CHIU, G., NAGARATHNAM, D., FANG, J., SHEN, Q., FORRAY, C., RANSOM, R.W., CHANG, R.S.L., VYAS, K.P., ZHANG, K., GLUCHOWSKI, C. – Synthesis and evaluation of furo[3,4-d]pyrimidinones as selective  $\alpha_{1a}$ -adrenergic receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, v. 10, pp. 175-178, 2000;

- LAPINSKI, L., NOWAK, M.J., LÉS, A., ADAMOWICZ, L. – *Ab Initio* calculations of IR spectra of products of matrix isolation photochemistry: Dewar form of 4-(3H)-pyrimidinone, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 116, pp. 1461-1467, 1994;
- LEE, L.F & SING, L. - Syntheses of trifluoromethylated pyridinones and pyrimidinones, *J. Org. Chem.*, v. 55, pp. 380-384, 1990;
- LI, A.H., WALLACE, T.L., RICHARD, K.A., TRACEY, D.E. – Mechanisms of antitumor action of pyrimidinones in the treatment of B16 melanoma and P388 leukemia, *Cancer Res.*, v. 45, pp. 532-538, 1985;
- LI, A.H., WALLACE, T.L., HAMILTON, R.D., DEKONING, T.F. – Pharmacological evaluation of combination therapy of P388 leukemia with cyclofosfamide and pyrimidinones, *Int. J. Immunopharmac.*, v. 9, pp. 31-39, 1987;
- LIAO, R., LAUHER, J. W., FOWLER, F.W. – The application of the 2-amino-4-pyrimidones to supramolecular synthesis, *Tetrahedron*, v. 52, pp. 3153-3162, 1996;
- LOTZOVÁ, E., SAVARY, C.A., STRINGFELLOW, D.A. – 5-Halo-6-phenyl pyrimidinones: new molecules with cancer therapeutic potential and interferon –inducing capacity are strong inducers of murine natural killer cells, *J. Immun.*, v. 130, pp. 965-969, 1983;
- LOTZOVÁ, E., SAVARY, C.A., LOWLACHI, M., MURASKO, D.M. - Cytotoxic and morphologic profile of endogenous and pyrimidinone-activated murine NK cells, *J. Immun.*, v. 136, pp. 732-740, 1986;
- LOTZOVÁ, E. & SAVARY, C.A. – Pyrimidinones: inducers of NK cell activity and antitumor immunity, *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, v. 9, pp. 185-191, 1986;
- MAI, A., ARTICO, M., SBARDELLA, G., MASSA, S., NOVELLINO, E., GRECO, G., LOI, A.G., TRAMONTANO, E., MARONGIU, M. E., LA COLLA, P. – 5-Alkyl-2-(alkylthio)-6-(2,6-dihalophenylmethyl)-3,4-dihydropyrimidin-4-(3H)-ones: Novel potent and selective dihydro-alkoxy-benzyl-oxopyrimidine derivatives, *J. Med. Chem.*, v. 42, pp. 619-627, 1999;
- MARWAHA, A., ANAND, A., KUMAR, R.S., MAHAJAN, M.P. – Reactions of 1,3-diazabuta-1,3-dienes with ketenes: How crucial are the steric factors/ conformational preferences in influencing reaction pathways?, *Arkivoc*, pp. 382-390, 2002;

- McCALL, J.M., KLOOSTERMAN, D., KAMDAR, B.V. – Cyanoimine chemistry: new routes to pyrimidinones and (carbonylamino)-iminopropanamides, *J. Org. Chem.*, v. 44, pp. 1562-1563, 1979;
- MELO, S.J., LUU-DUC, C., THOMASSON, F., NARCISSE, G., GAULTIER, C. – 5-Fluoro-(3H)-pyrimidine-4-ones: synthèse, réactivité et propriétés pharmacologiques, *Ann. Pharmaceutiques Françaises*, v. 50, pp. 39-51, 1992;
- MELO, S.J., SANTOS, L.C., FALCÃO, E.P.S., SRIVASTAVA, R.M., LUU-DUC, C. – Synthesis of new 4-amino-5-ciano-2,6-diarylpyrimidines – *Journal of Chemical Research (S)*, pp. 216-217, 2002;
- MENDONÇA JR, F.J.B. – Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de novos 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas, Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, 2003;
- NICOLLE, E.J. – Nowelles thiazolidino[3,2-a]pyrimidinones, These Docteur de L'Université Joseph Fourier (Grenoble I), 1990;
- OGA, S. - *Fundamentos de Toxicologia*, São Paulo, Atheneu, 1996.
- PATAI, S.J.I. – The kinetics and mechanisms of carbonyl-methylene condensations – *Journal of the Chemical Society*, pp. 2020 – 2024, 1960;
- PATANI, G. A., LAVOIE, E.J. - Bioisosterism: A rational approach in drug design, *Chem. Rev.*, v. 96, pp. 3147-3176, 1996;
- PINNER, A. - *Chem. Ber.*, v.22, pp.1612-1635, 1889;
- PINNER, A. – Die Iminoäther und ihre derivate – *Oppenheim R.*, Berlin, 1892;
- RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J.M. - *Farmacologia*, 3<sup>a</sup>. Ed., Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1997;
- RANISE, A. BRUNO, O., BONDAVALLI, F., SCHENONE, S., DAMICO, M., FALCIANI, M., FILIPELLI, W., ROSSI, F. - 5-Substituted 2,3-dihydro-6-mercapto-1,3-diphenyl-2-thioxo-4-(3H)-pyrimidinones and their 6-(acylthio) derivatives with platelet antiaggregating, antiinflammatory, antiarrhythmic, antihyperlipidemic and other activities, *Il Farmaco*, v. 49, pp. 551-558, 1994;
- SALADINO, R., DANTI, M.C., MINCIONI, E., CRESTINI, C., PALAMARA, A.T., SAVINI, P., MARINI, S., BOTTA, M. – A potent and selective inhibition of

- parainfluenza 1 (Sendai) virus by new 6-oxiranyl-, 6-methyloxiranyluracils, and 4-(3H)-pyrimidinone derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, v. 8, pp. 1833-1838, 1998;
- SALADINO, R., CRESTINI, C., PALAMARA, A.T., DANTI, M.C., MANETTI, F., CORELLI, F., GARACI, E., BOTTA, M. – Synthesis, biological evaluation and pharmacophore generation of uracil, 4-(3H)-pyrimidinone, and uridine derivatives as potent and selective inhibitors of parainfluenza 1 (Sendai) virus, *J. Med. Chem.*, v. 44, pp. 4554-4562, 2001;
  - SALADINO, R., CIAMBECCCHINI, U., MAGA, G., MASTROMARINO, P., CONTI, C., BOTTA, M. – A new and efficient synthesis of substituted 6-[(2'-dialkylamino)ethyl] pyrimidine and 4-*N,N*-dialkyl-6-vinyl-cytosine derivatives and evaluation of their anti-rubella activity, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, v. 10, pp. 2143-2153, 2002;
  - SALIMBENI, A., CANEVOTTI, R., PALEARI, F., POMA, D., CALIARI, S., FICI, F., CIRILLO, R., RENZETTI, A.R., SUBISSI, A., BELVISI, L., BRAVI, G., SCOLASTICO, C., GIACHETTI, A. – N-3-Substituted pyrimidinones as potent, orally active, AT<sub>1</sub> selective angiotensin II receptor antagonists, *J. Med. Chem.*, v. 38, pp. 4806-4820, 1995;
  - SHARMA, A.K., JAYAKUMAR, S., MAHAJAN, M. P. – Synthesis of 5-dienyl pyrimidinones and tandem [1,5] shifts in [4+2] cycloadditions of 1,3-diazabuta-1,3-dienes with butadienylketene, *Tetrahedron Letters*, v. 39, pp. 7205-7208, 1998;
  - SIDKY, Y.A., BORDEN, E.C., WIERENGA, W., BRYAN, G.T. – Inhibitory effects of interferon-inducing pyrimidinones on the growth of transplantable mouse bladder tumors, *Cancer Res.*, v. 46, pp. 3798-3802, 1986;
  - SINGH, A.K. – Analytical Reactions of Substituted Pyrimidines – *Talanta*, vol. 29, pp. 95-102, 1982;
  - SKULNICK, H. I., WEED, S.D., EIDSON, E.E., RENIS, H.E., WIERENGA, W., STRINFELLOW, D.A. – Pyrimidinones. 1. 2-Amino-5-halo-6-aryl-4-(3H)-pyrimidinones. Interferon-inducing antiviral agents, *J. Med. Chem.*, v. 28, pp. 1864-1869, 1985;
  - SKULNICK, H.I., LUDENS, J.H., WENDLING, M., GLENN, E.M., ROHLOFF, N.A., SMITH, R.J., WIERENGA, W. – Pyrimidinones. 3. N-Substituted 6-

- phenylpyrimidinones and pyrimidinediones with diuretic/ hypotensive and anti-inflammatory activity, *J. Med. Chem.*, v. 29, pp. 1499-1504, 1986;
- STEELE, T.G., COBURN, C.A., PATANE, M.A., BOCK, M.G. – Expedient synthesis of 5-Unsubstituted 3,4-dihydro-pyrimidin-2-(1H)-ones, *Tetrahedron Letters*, v. 39, pp. 9315-9318, 1998;
  - STRINGFELLOW, D.A. – Antineoplastic properties of pyrimidinone interferon inducers, *Adv. Enz. Regul.*, v. 19, pp. 335-348, 1981;
  - TAKAHASHI, T., HIROKAMI, S., KATO, K., NAGATA, M., YAMAZAKI, T. – Formation and reactions of Dewar 4-pyrimidinones in photochemistry of 4-pyrimidinones at low temperature, *J. Org. Chem.*, v. 48, pp. 2914-2920, 1983;
  - TAKAHASHI, T., HIROKAMI, S., KATO, K., NAGATA, M., YAMAZAKI, T. – Photochemistry of 4-pyrimidinones in aqueous solution. Isolation of reversible photohydrates, *Tetrahedron Letters*, v. 26, pp. 3247-3250, 1985;
  - TAMURA, S.Y., SEMPLE, J.E., REINER, J.E., GOLDMAN, E.A., BRUNCK, T.K., LIM-WILBY, M.S., CARPENTER, S.H., ROTE, W.E., OLDESHULTE, G.L., RICHARD, B.M., NUTT, R.F., RIPKA, W.C. – Design and synthesis of a novel class of thrombin inhibitors incorporating heterocyclic dipeptide surrogates, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, v. 7, pp. 1543-1548, 1997;
  - TEMPLE, D.L., YEVICH, J. P., COVINGTON, C., HANNING, R.J., SEIDEHAMEL, H. K., MACKEY, H.K., BARTEK, M.J. – Synthesis of 3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidine-2-carboxylates, a new series of orally active antiallergy agents, *J. Med. Chem.*, v. 22, pp. 505-510, 1979;
  - TICE, C.M. & BRYMAN, L.M. – Regiocontrolled synthesis of 3-substituted-6-trifluoromethyl-4-(3H)-pyrimidinones, *Tetrahedron*, v. 57, pp. 2689-2700, 2001;
  - VAILLANCOURT, L., SIMARD, M., WUEST, J.D. – Synthesis and self-association of 4-pyrimidinones, *J. Org. Chem.*, v. 63, pp. 9746-9752, 1998;
  - VEALE, C.A., STEELMAN, G.B., CHOW, M. – Efficient method for the synthesis of 1,4-disubstituted 5-carbomethoxypyrimidin-6-ones, *J. Org. Chem.*, v. 58, pp. 4490-4493, 1993;
  - VROEGOP, S.M., CHAPMAN, D.L., DECKER, D.E., GALINET, L.A., BRIDEAU, R.J., READY, K.A., DUNN, C.J., BUXSER, S.E. – Pharmacokinetic properties,

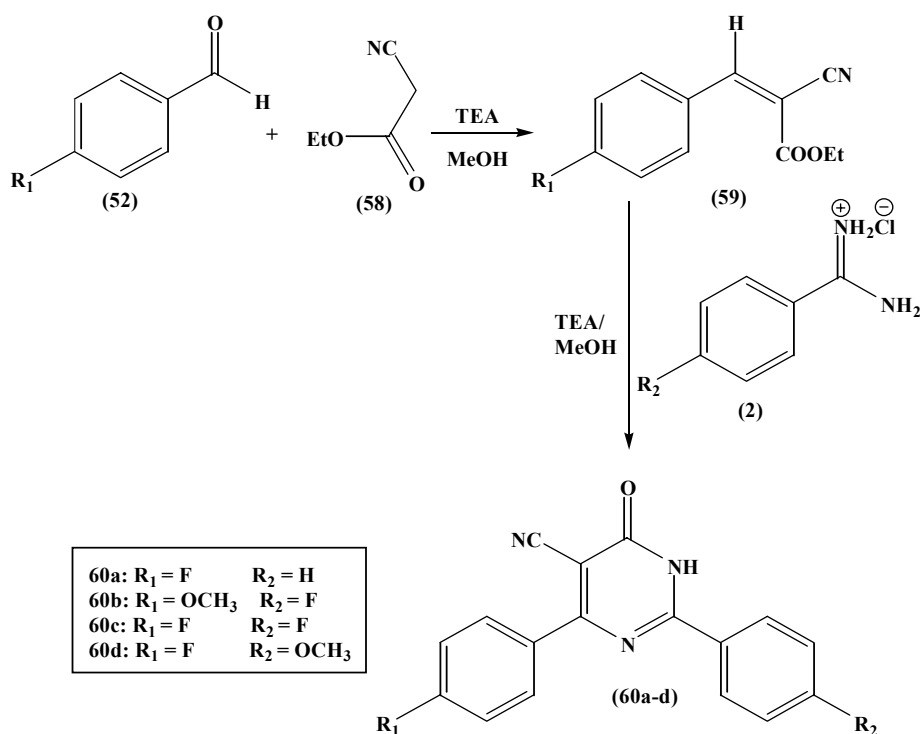
- induction of interferon and efficacy of selected 5-halo-6-phenyl pyrimidinones, bropirime analogues, in a model of severe experimental autoimmune encephalomyelitis, *Int. J. Immunopharmacol.*, v. 21, pp. 647-662, 1999;
- WIERENGA, W. & SKULNICK, H.I. – 5-Substituted 2-amino-6-phenyl-4-(3H)-pyrimidinones. Antiviral and Interferon inducing agents, *J. Org. Chem.*, v. 23, pp. 237-239, 1980;
  - WIERENGA, W. – Antiviral and other bioactivities of pyrimidinones, *Pharmac. Ther.*, v. 30, pp. 67-89, 1985;
  - WINTER, C.A., RISLEY, E.A., NUSS, G.W., *Proc. Soc. Exp. Biol.*, New York, pp.111-154, 1962.
  - WROBEL, J., MILLEN, J., SREDY, J., DIETRICH, A., KELLY, J.M., GORHAM, B.J., SESTANJ, K. – Orally active aldose reductase inhibitors derived from bioisosteric substitutions on tolrestat, *J. Med. Chem.*, v. 32, pp. 2493-2500, 1989;
  - YARIM, M., SARAÇ, S., ERTAN, M., BATU, Ö. S., EROL, K – Synthesis, structural elucidation and pharmacological properties of some 5-acetyl-3,4-dihydro-6-methyl-4-(substituted phenyl)-2-(1H)-pyrimidinones, *Il Farmaco*, v. 54, pp. 359-363, 1999.
  - ZHANG, Y., SHAFFER, A., PORTANOVA, J., SEIBERT, K., ISAKSON, P.C., *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, v. 283, pp. 1069-1075, 1997.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### OBTENÇÃO DAS 3,4-DIHIDRO-2,6-DIARIL-4-OXO-PIRIMIDINA-5-CARBONITRILAS

Seguindo a metodologia adaptada por Mendonça Jr (2003), quatro novas pirimidinonas foram sintetizadas segundo o esquema abaixo. Os benzilidenos (**59**) foram obtidos a partir da reação de aldeídos aromáticos (**52**) substituídos com o ciano acetato de etila (**58**) em presença de trietilamina (reação de Knoevenagel). Estes intermediários de Michael reagem com cloridratos de arilamidinas (**2**) fornecendo as pirimidinonas (**60a-d**), sob a presença da trietilamina.



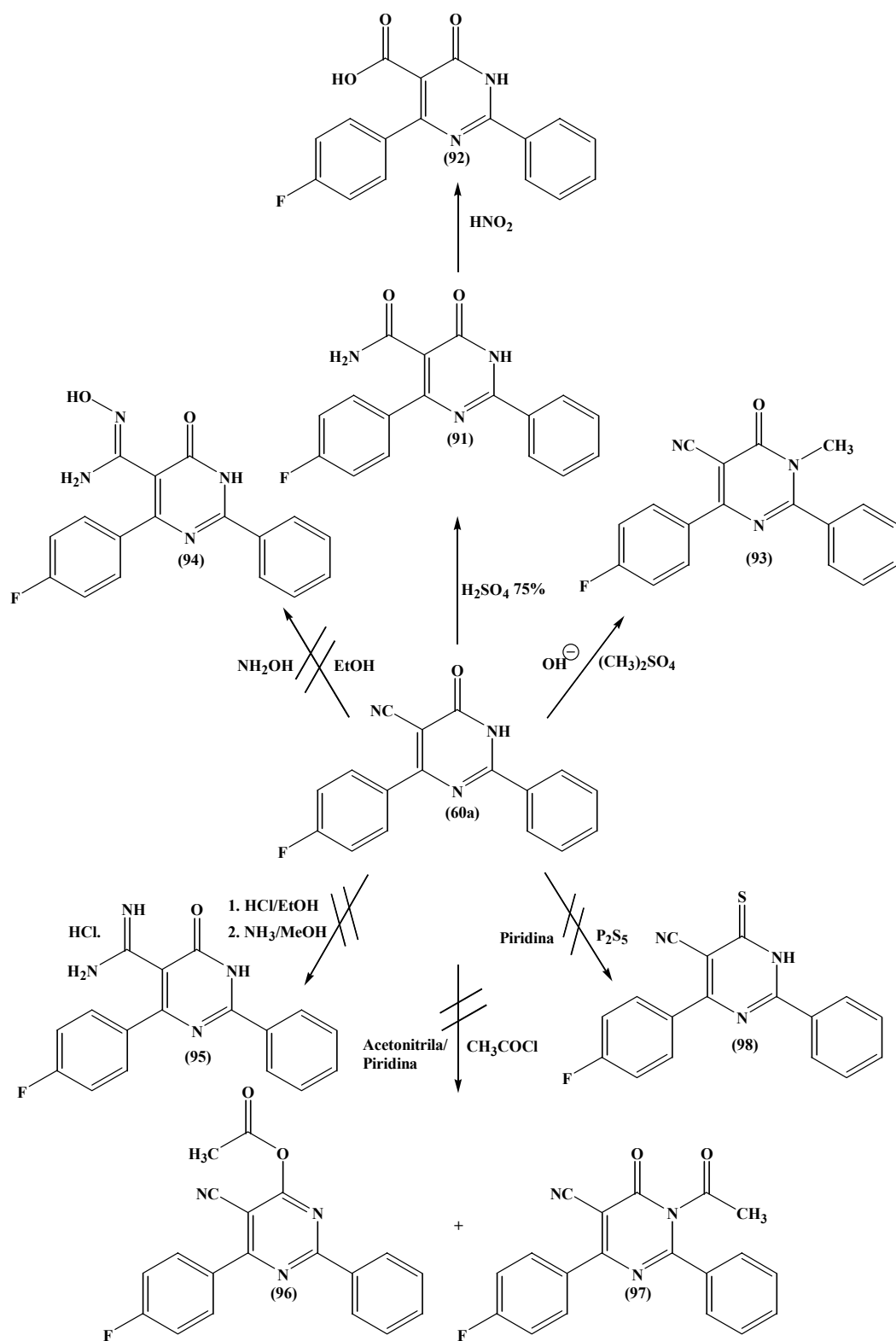
Esquema geral para a obtenção das 3,4-dihidro-2,6-diaril-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrilas

## ANEXO 2

### REATIVIDADE DA 3,4-DIHIIDRO-2-FENILA-6-(*PARA*-FLÚOR-FENILA)-4-OXO-PIRIMIDINA-5-CARBONITRILA

A reatividade da pirimidinona **60a** foi testada frente a alguns reativos. Primeiramente a pirimidinona **60a** foi submetida à ação do ácido sulfúrico a 75%, em banho de gelo, fornecendo a amida **91**. Esta última foi então hidrolisada pelo ácido nítrico gerado *in situ*, através da reação do ácido sulfúrico 75% e nítrico de sódio, produzindo a pirimidinona com uma função ácida **92**. A substância protótipo **60a** foi submetida a uma reação de metilação com o sulfato de dimetila, em presença de solução aquosa de hidróxido de sódio, fornecendo o derivado metilado em N-3 (**93**).

Algumas tentativas foram frustradas, como a obtenção de outros derivados substituídos em C-5 como a reação da pirimidinona **60a** com cloridrato de hidroxilamina e carbonato de sódio, formando hidroxilamina livre *in situ*, com o objetivo de introduzir uma porção amidoxima em C-5, mas o produto desejado (**94**) não foi obtido. Ainda em C-5, foi testada a reação para a formação de um derivado com uma porção amidina substituindo a nitrila, através do método de Pinner (1892) que, analogamente à reação anterior, não forneceu o produto esperado (**95**). O protótipo **60a** também foi submetido à reação de acetilação utilizando-se o cloreto de acetila em mistura de acetonitrila/piridina (5:1 v/v), fornecendo um resíduo que, após diversos tratamentos, não nos forneceu os produtos esperados O-acetilado (**96**) e N-acetilado (**97**). Tionação da carbonila presente em C-4 (**98**), utilizando reagente de Lawesson e pentassulfeto de fósforo, também consistiram em tentativas de modificação de **60a**. Alguns destes insucessos podem ser atribuídos a pouca solubilidade das 4-(3H)-pirimidinonas sintetizadas.



**Reatividade da 3,4-dihidro-2-fenila-6-(*para*-flúor-fenila)-4-oxo-pirimidina-5-carbonitrila**

### ANEXO 3

#### TESTE DO EDEMA DE PATA INDUZIDO PELA CARRAGENINA

O teste de atividade antiinflamatória foi realizado segundo o método de Winter e colaboradores (1962) e modificado por Zhang e colaboradores (1997), no qual foram utilizados ratos Wistar machos (*Ratus norvegicus*) com 60 a 90 dias de vida, pesando entre  $250 \pm 50$ g. Os animais foram mantidos em jejum de 12 horas antes dos experimentos, com água *ad libitum*, em temperatura de  $25 \pm 3^\circ\text{C}$ .

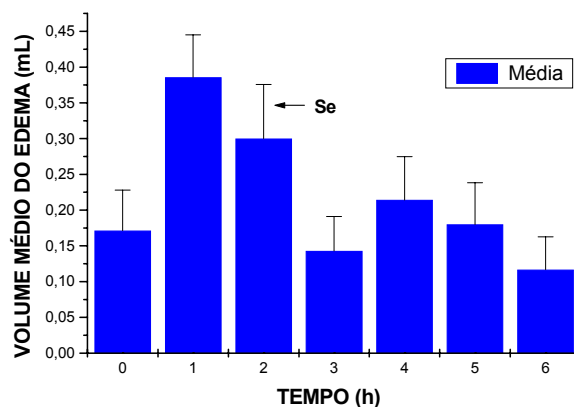
Os animais foram divididos em 3 lotes de 6 indivíduos, controle negativo, positivo e grupo teste. A ação inflamatória foi induzida pela carragenina, administrada a 0,1% em uma das patas posteriores. Trinta minutos após a administração da carragenina, administrou-se ao grupo controle positivo o fármaco padrão, a indometacina à dose de 10mg/Kg de peso. O grupo teste recebeu a droga experimental, a substância **60a** à dose de 32,94mg/Kg de peso (10% da  $DL_{50}$ ) suspensa em solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9% e Tween 80 a 2,5% (Falcão, 2003). O grupo controle negativo recebeu apenas o veículo em que a droga é administrada.

Após a administração das drogas, cada animal teve o volume da pata medido através da utilização de um pletismômetro manual a cada hora, durante 6 horas. O efeito antiinflamatório foi estimado em termos de percentual de inibição, sendo os resultados analisados segundo Análise de Variância (ANOVA) One-Way a 95% de confiança e comparados com dados obtidos de grupo controle na mesma data de experimentação. Os animais foram sacrificados 48 horas após o término do experimento.

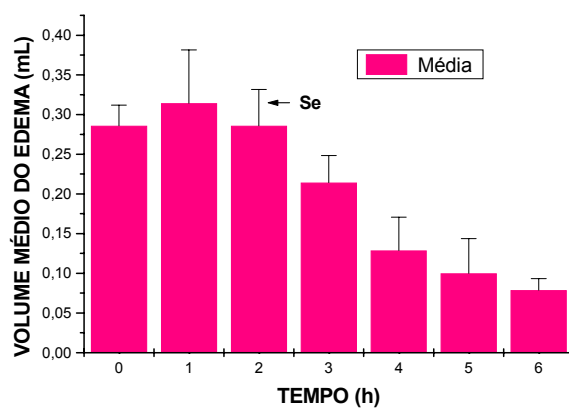
O composto **60a** teve sua atividade antiinflamatória comparada à da indometacina e foi observado um pico máximo de inibição de 82,76% em relação ao grupo controle positivo, decorridas 5 horas do início do experimento.

Segundo ANOVA One-Way não foi verificada diferença estatisticamente significativa a 95% de confiança entre os grupos teste e controle negativo (salina) e entre os grupos teste e controle positivo (indometacina). Porém, quando decorridas 4 horas do início do experimento, pôde ser verificada diferença estatisticamente significativa a 95% de confiança entre os grupos controles positivo (indometacina) e negativo (salina).

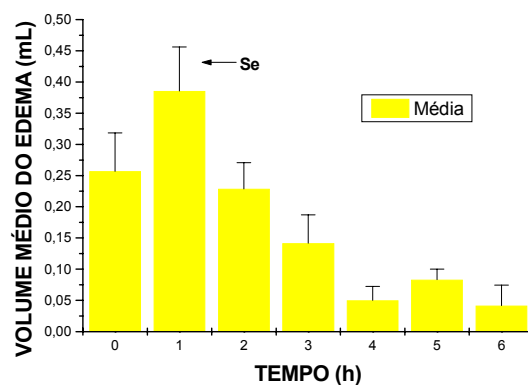
Os gráficos relacionados a seguir ilustram o volume médio do edema  $\pm$  erro padrão (Se) em função do tempo (em horas) nos grupos controle negativo, teste e controle positivo.



**Gráfico de inibição do edema em função do tempo para o grupo controle negativo  
(solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9%)**

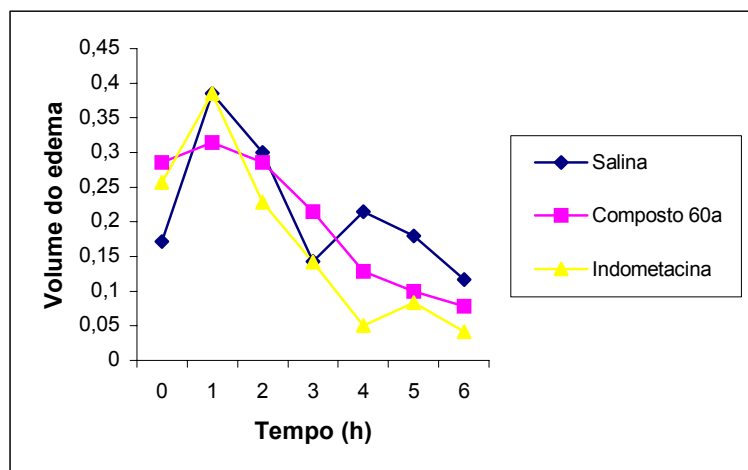


**Gráfico de inibição do edema em função do tempo para o grupo teste (composto 60a)**



**Gráfico de inibição do edema em função do tempo para o grupo controle positivo (indometacina)**

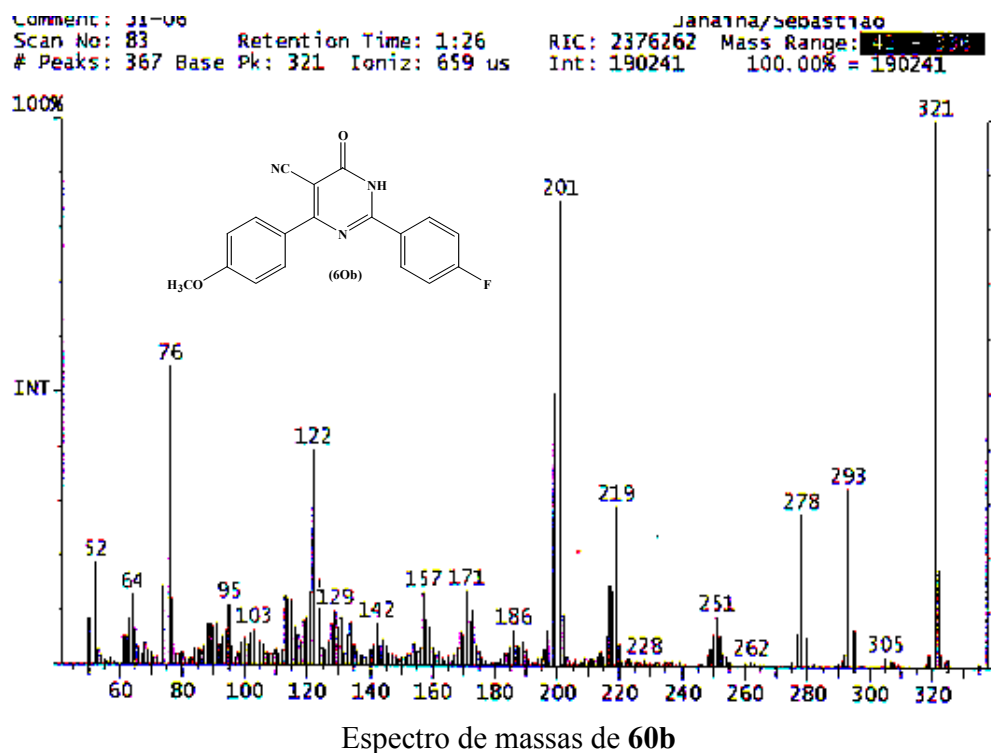
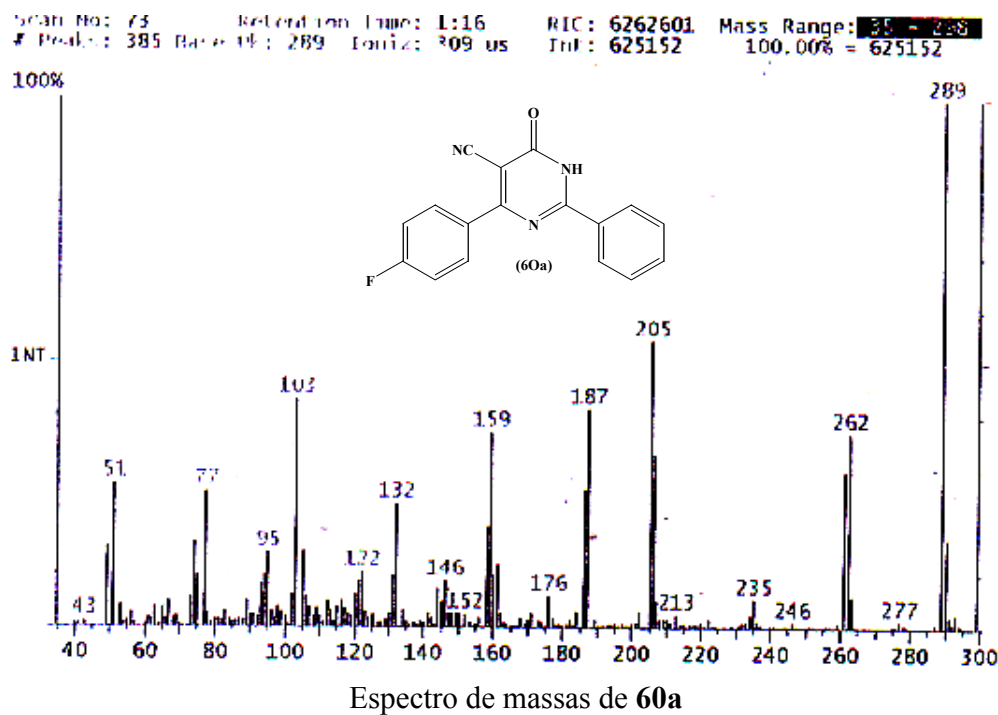
Ainda, foi feito um gráfico comparativo entre os volumes médios dos edemas nos grupos em função do tempo.

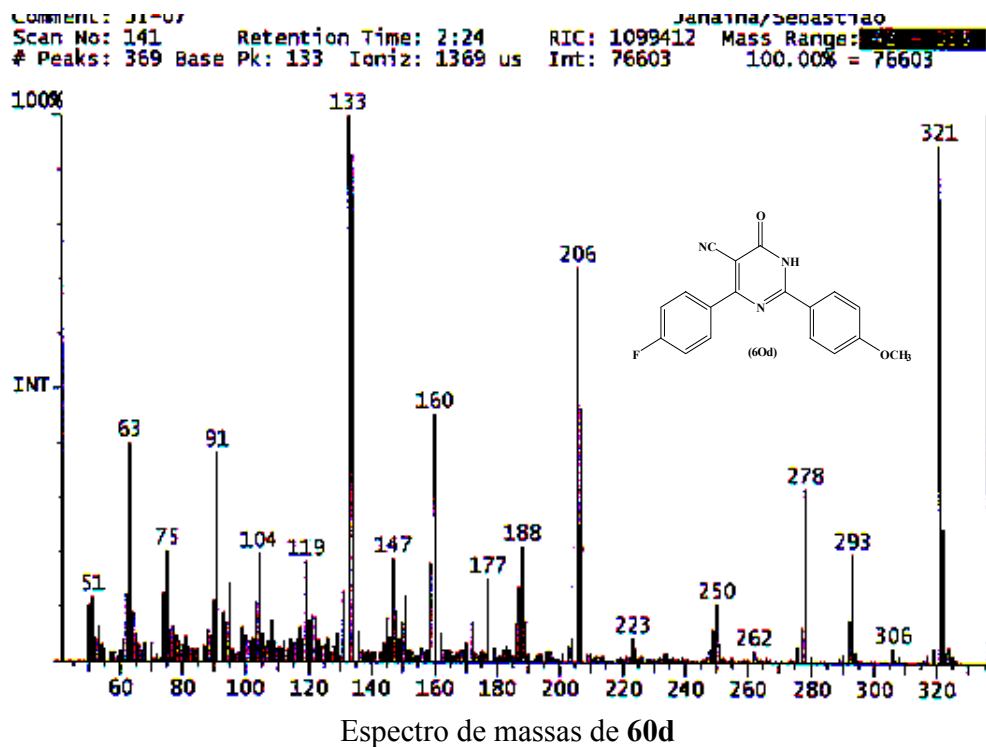
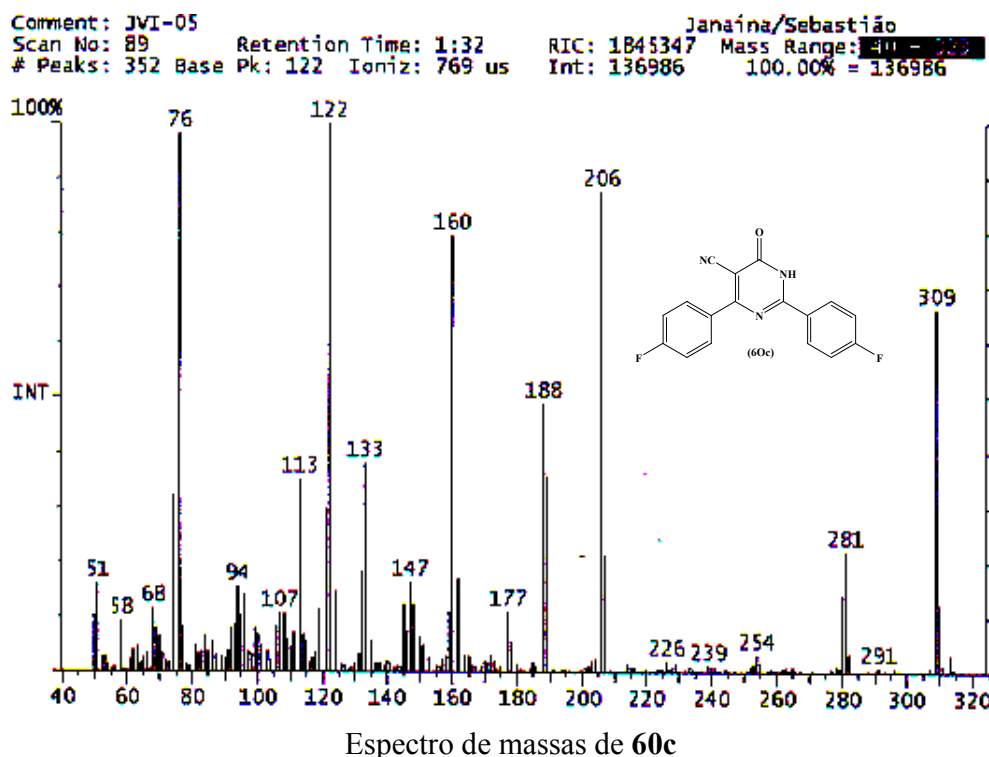


**Gráfico comparativo entre os grupos controle negativo, grupo teste e controle positivo**

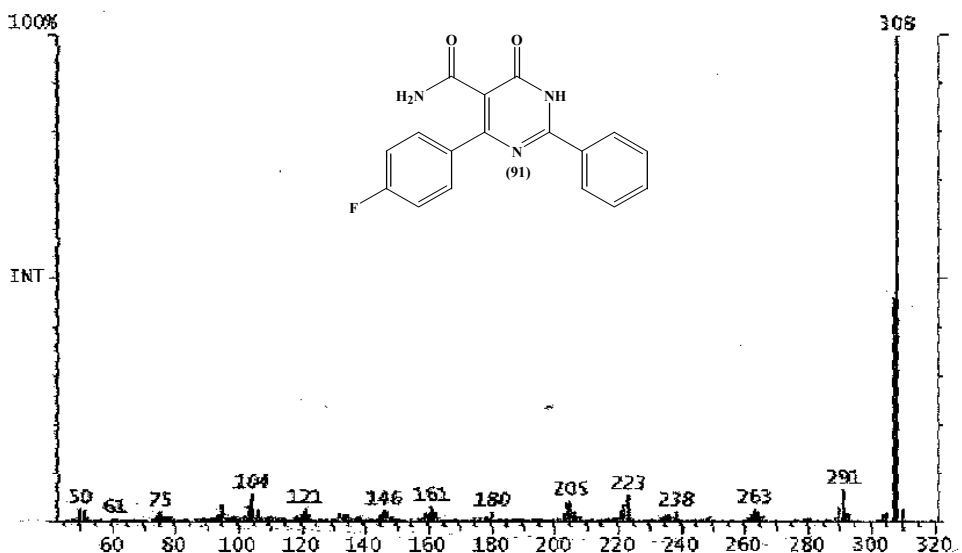
## ANEXO 4

### ESPECTROS DE MASSAS DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS



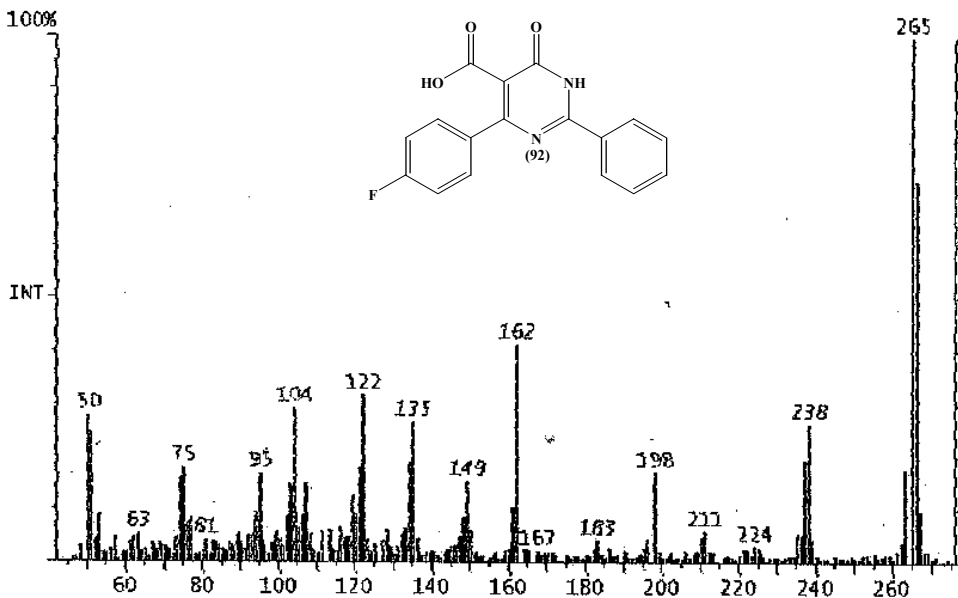


Spectrum Plot C:\GCQ\DATA\C0218-16 Date: 02/20/04 11:50:36  
 Comment: AMOSTRA JV-10 REANALISE JANAINA/SEBASTIÃO  
 Scan No: 117 Retention Time: 2:00 RIC: 78898580 Mass Range: 40 - 320  
 # Peaks: 433 Base Pk: 308 Ioniz: 59 us Int: 18985984 100.00% = 18985984



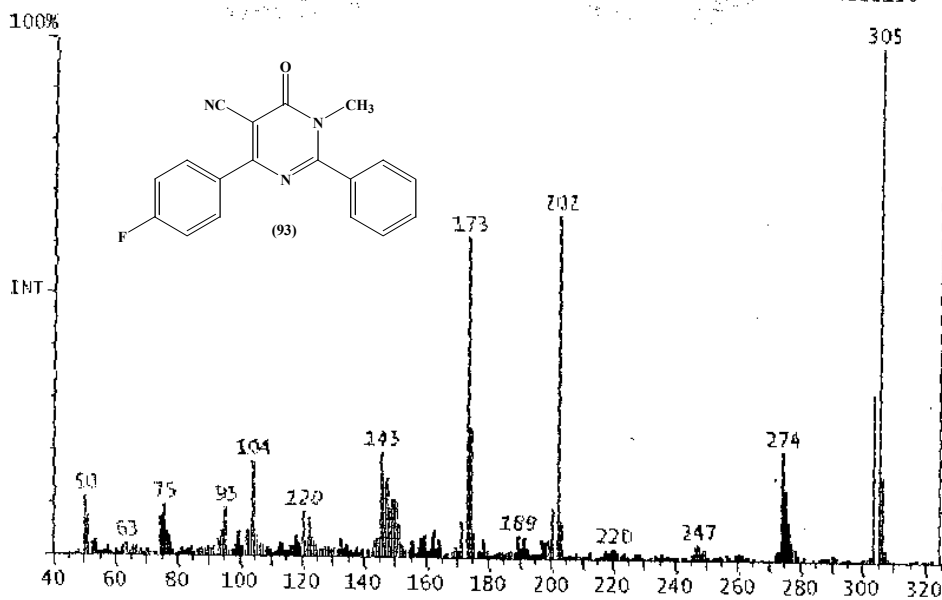
Espectro de massas de 91

Spectrum Plot C:\GCQ\DATA\C0113-4 Date: 01/21/04 15:50:35  
 Comment: AMOSTRA JV-08 JANAINA/SEBASTIÃO  
 Scan No: 205 Retention Time: 3:28 RIC: 2696203 Mass Range: 40 - 275  
 # Peaks: 432 Base Pk: 265 Ioniz: 769 us Int: 219936 100.00% = 219936



Espectro de massas de 92

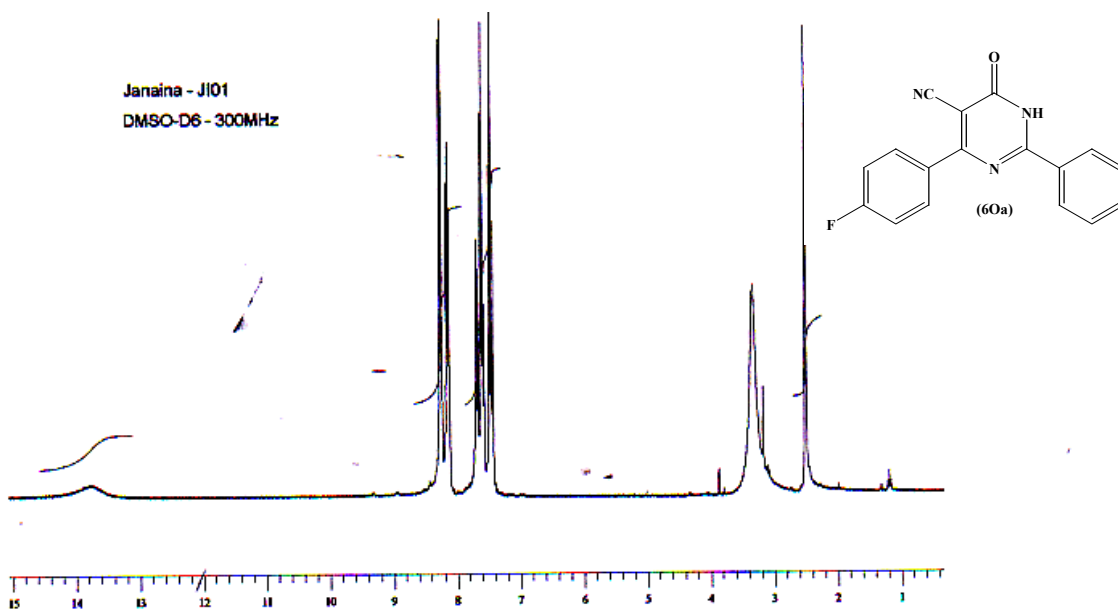
Spectrum Plot C:\GCQ\DATA\C0109-21 Date: 01/21/04 15:43:07  
 Comment: AMOSTRA 3V-13 JANAÍNA/SEBASTIÃO  
 Scan No: 52 Retention Time: 0:55 RIC: 40355067 Mass Range: 40 - 320  
 # Peaks: 428 Base Pk: 305 Ioniz: 59 us Int: 4222130 100.00% = 4222130



Espectro de massas de 93

## ANEXO 5

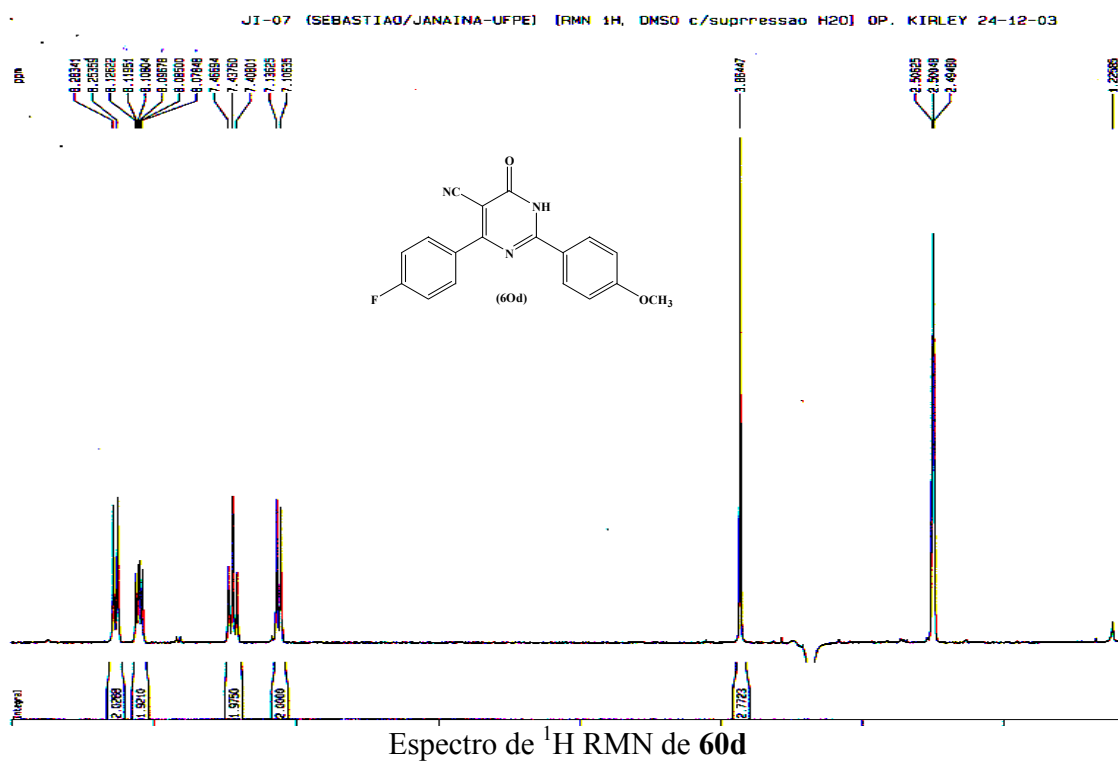
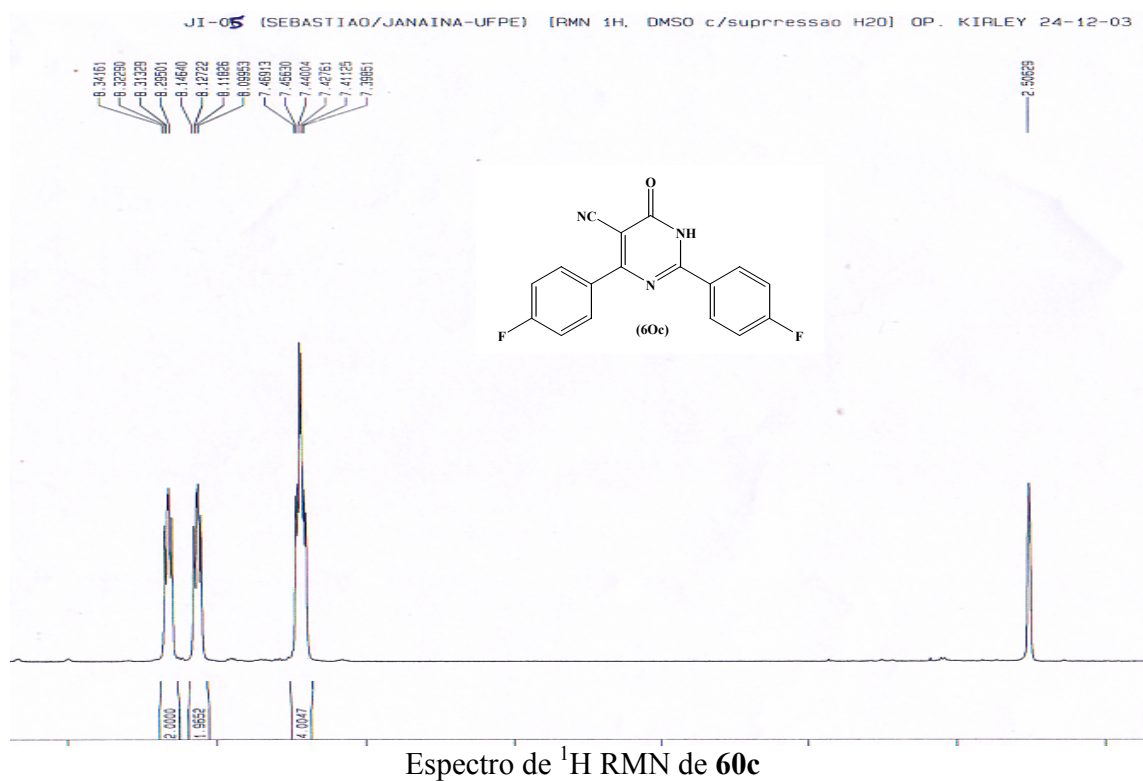
### ESPECTROS DE $^1\text{H}$ RMN DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS

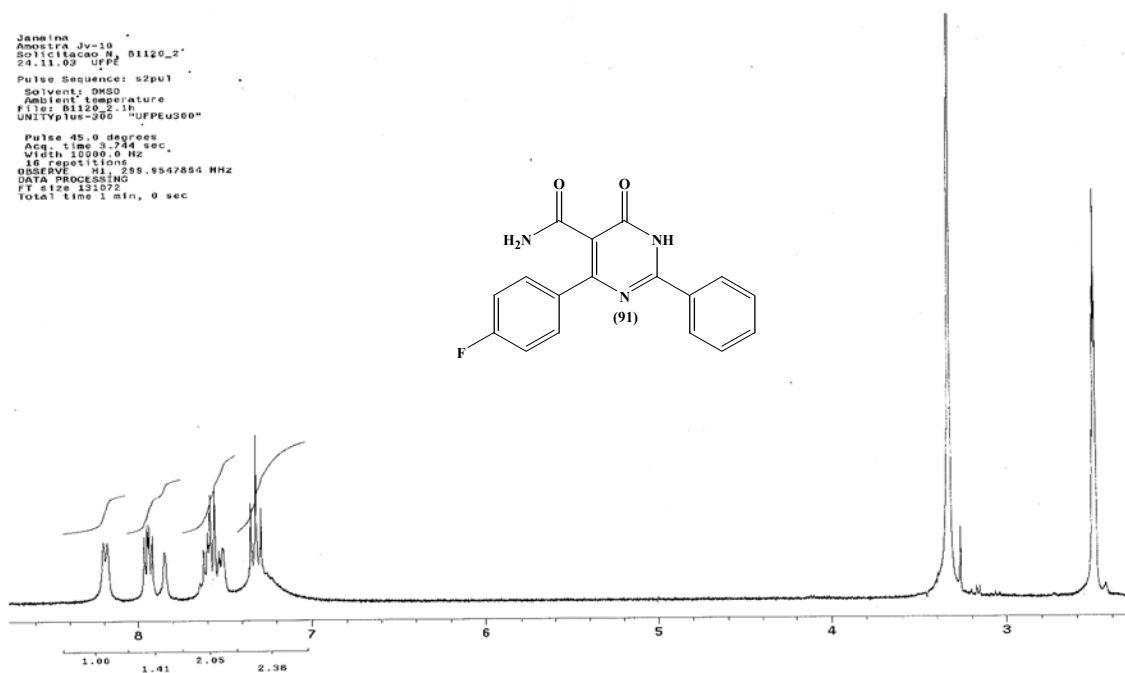
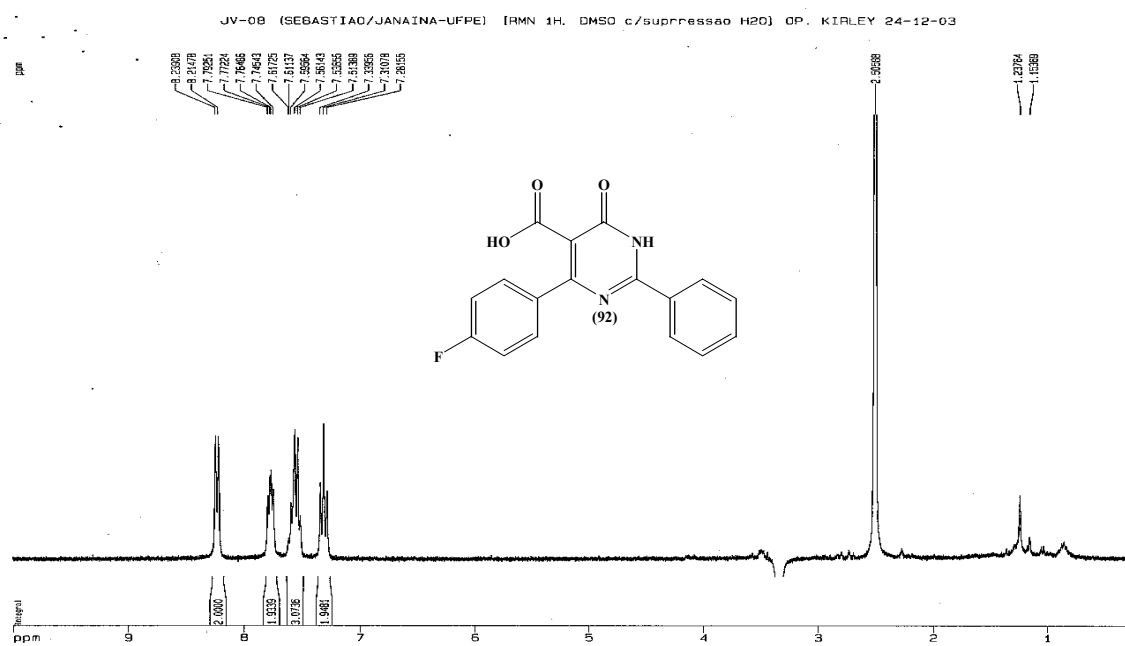


Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **60a**

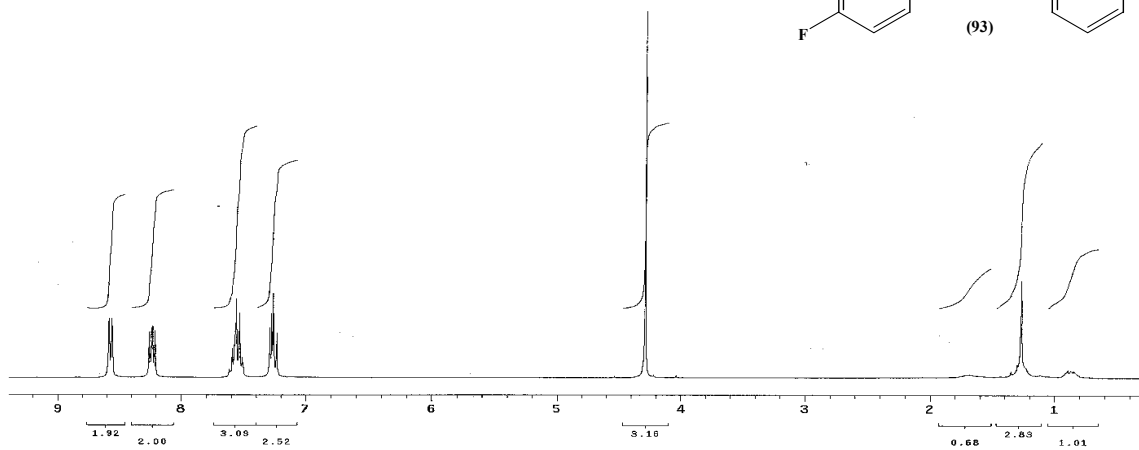
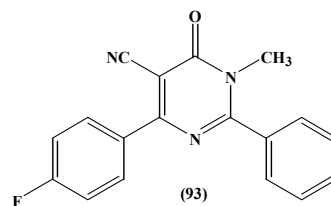


Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **60b**



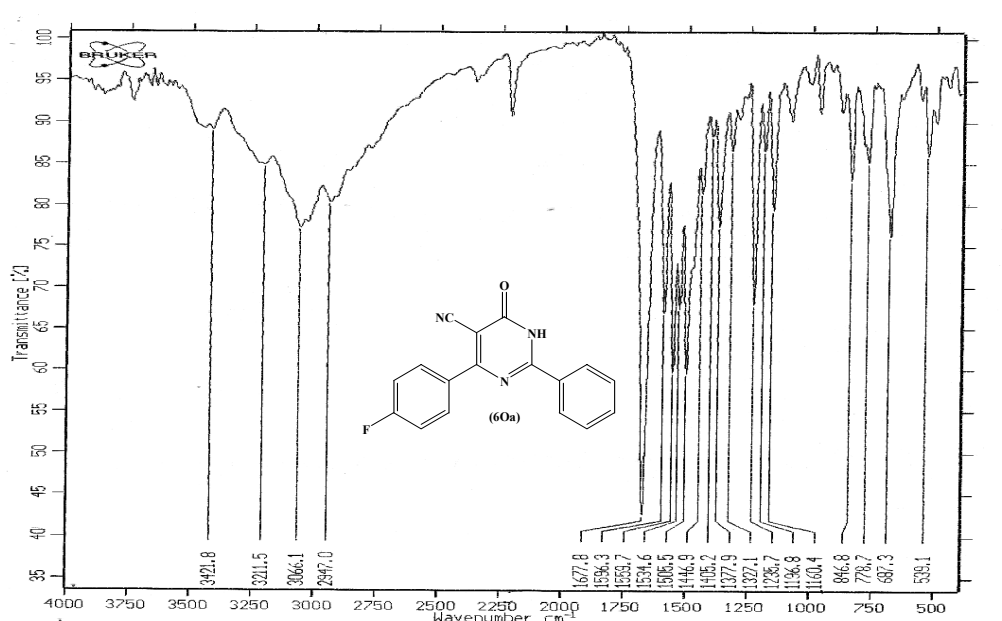
Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **91**Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **92**

Janaina  
Ramostra JV-13  
Solicitação N. C0109\_21  
12.01.04 UFPE  
Pulse Sequence: s2pu1  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
File: C0109\_21\_1h  
UNITVplus-300 "UFPEU300"  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 3.744 sec  
Width 4000.0 Hz  
16 repetitions  
OBSERVE H1 299.9533661 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 32768  
Total time 1 min, 0 sec

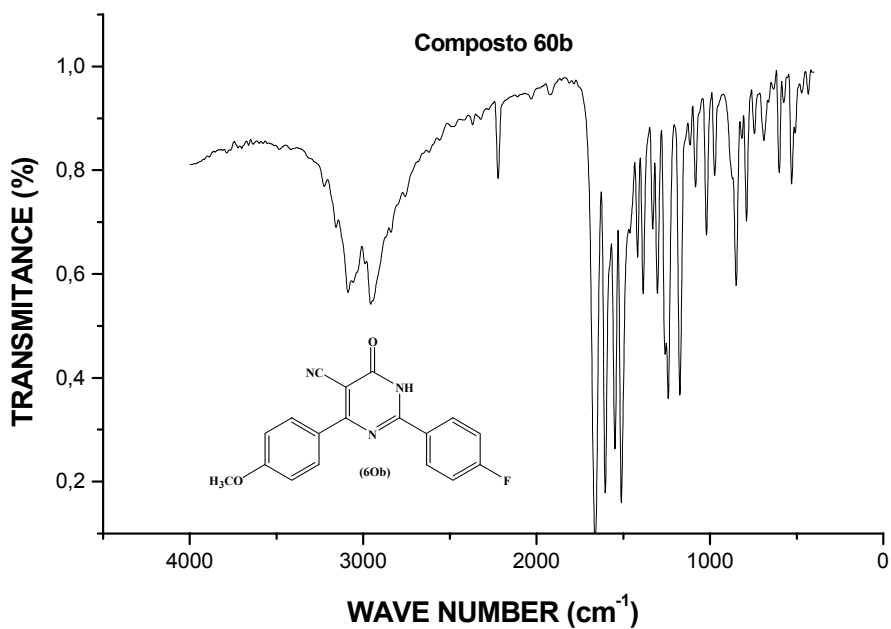
Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **93**

## ANEXO 6

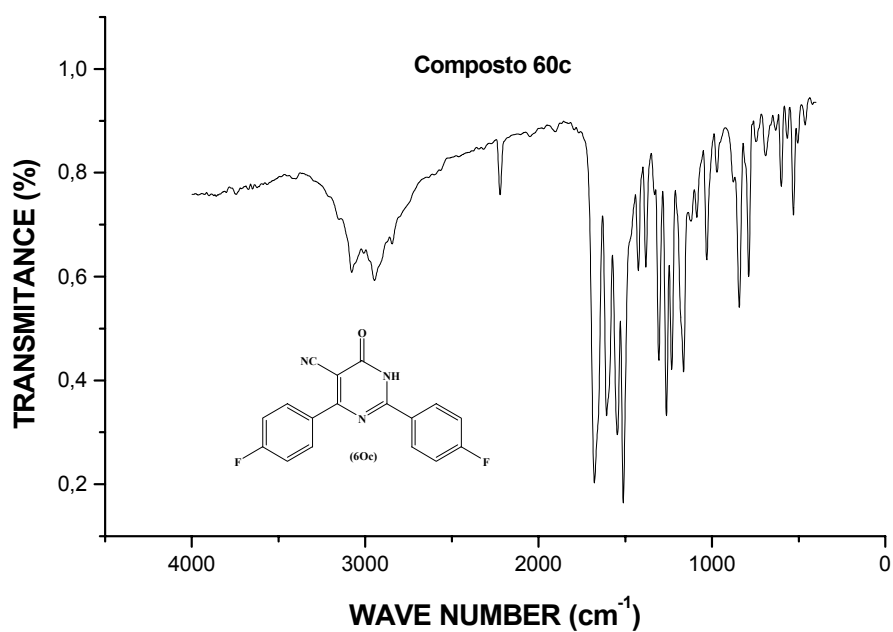
### ESPECTROS DE INFAVERMELHO DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS



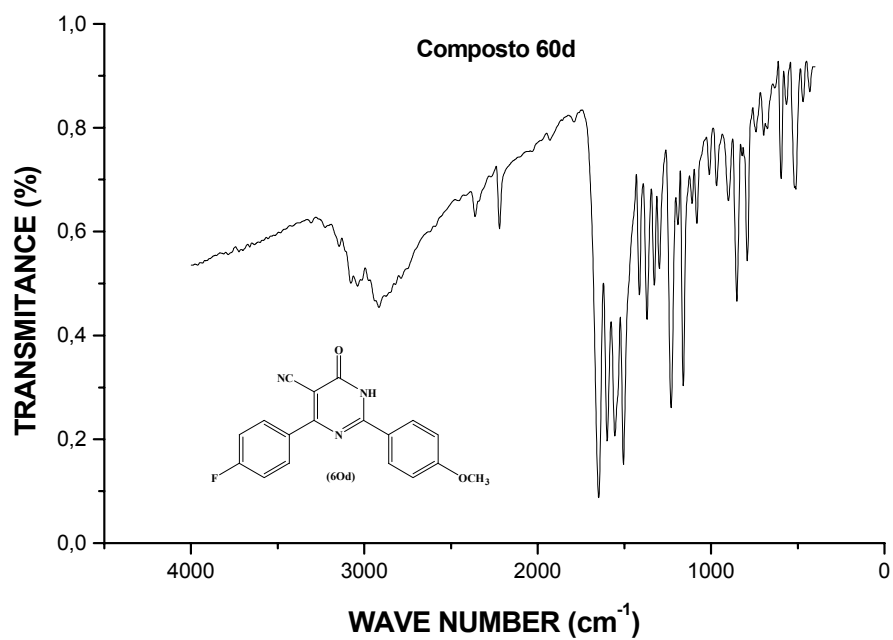
Espectro de infra-vermelho de **60a**



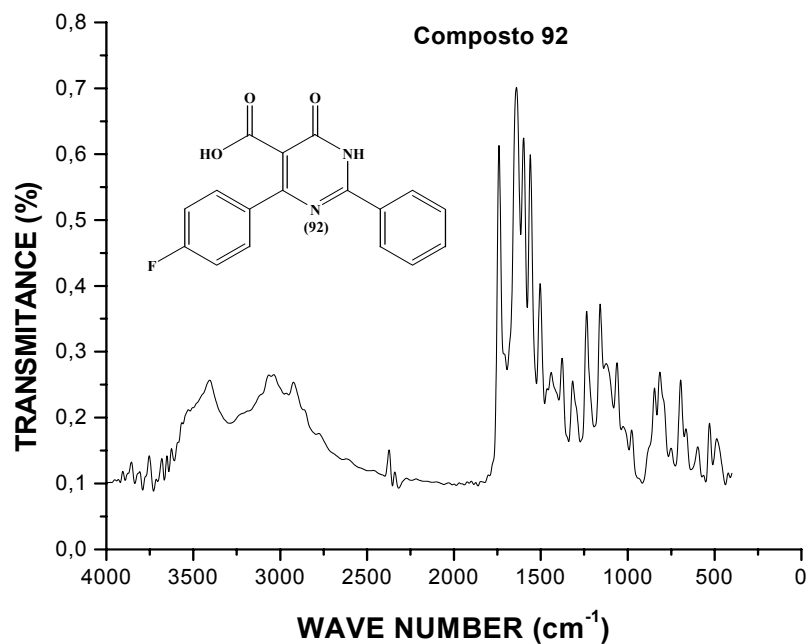
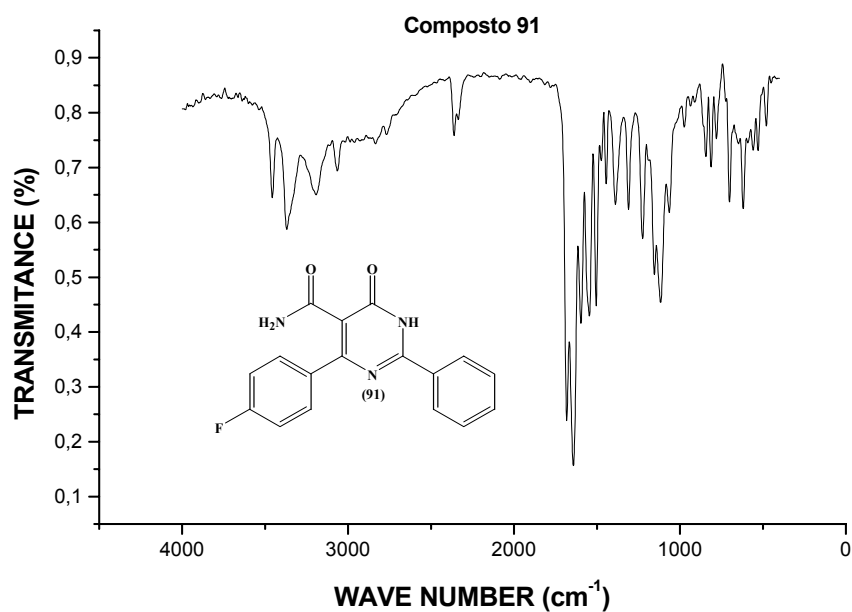
Espectro de infra-vermelho de **60b**

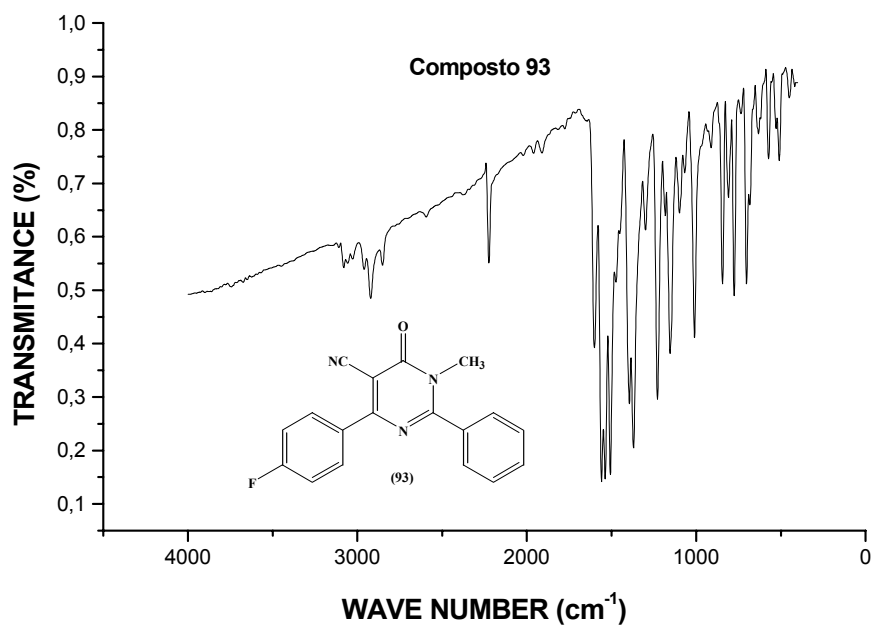


Espectro de infra-vermelho de **60c**



Espectro de infra-vermelho de **60d**





Espectro de infra-vermelho de **93**