

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR: REAÇÃO DE HUISGEN APLICADA NA
SÍNTESE DE CHALCONAS-DIHIDROPIRIMIDINONAS**

EDUARDO BUSTOS MASS

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Orientador

PORTO ALEGRE, JANEIRO DE 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

EDUARDO BUSTOS MASS

**HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR: REAÇÃO DE HUISGEN APLICADA NA
SÍNTESE DE CHALCONAS-DIHIDROPIRIMIDINONAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Orientador

PORTO ALEGRE, JANEIRO DE 2017.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2015 e fevereiro de 2017, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Dennis Russowsky. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte Comissão Examinadora:

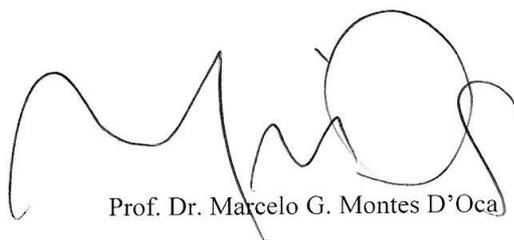
Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Adriano Defini Andricopulo

Instituto de Física e Química – USP

Titular



Prof. Dr. Marcelo G. Montes D'Oca

Escola de Química e Alimentos – FURG

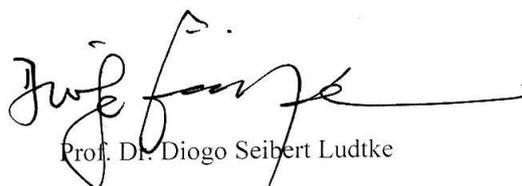
Titular



Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi

Instituto de Química - UFRGS

Titular



Prof. Dr. Diogo Seibert Ludtke

Instituto de Química – UFRGS

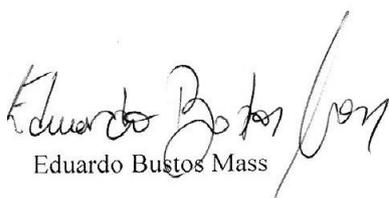
Titular



Prof. Dr. Dennis Russowsky

Instituto de Química – UFRGS

Orientador



Eduardo Bustos Mass

“Se esta seca durar mais um mês, vou-me embora para o Paraguai...”

Síndrome de Abstinência - Nei Lisboa

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos vão a todos que me ajudaram a perceber a inevitável passagem do tempo: inicialmente à minha família, minha esposa Amanda por estar sempre comigo e por sempre me ouvir (mesmo quando eu não falo nada com nada, exceto quando ouço jazz...), minha mãe Maria Fernanda pelo sempre amável acolhimento, minha avó Terezinha por ter me criado e por me visitar quando eu não posso visitá-la, meu pai Alex pela vivência que temos, meus irmãos Pedro e Miguel por continuarem crescendo e aos meus amigos, que entendem minha ausência mas geralmente me lembram quando estou desaparecido. Ao professor Dennis por todo o processo de ensino-aprendizado criado entre nós, pelo constante estímulo intelectual e constante atualização do nosso dialeto laboratorial. Aos colegas e amigos de laboratório com quem passei a maior parte do tempo nesses quase dois anos de estudos: Vinícius, Vanessa, Esthefani, Marcela, Ingrid, Felipe e Bruna pelas trocas de conhecimentos, cafés, biscoitos, conversas, e tudo mais; agradeço especialmente à Marcela, responsável por algumas das reações realizadas nesse trabalho. Ao IQ e ao PPGQ-UFRGS por haverem proporcionado a infraestrutura para a realização deste trabalho; à CAPES, ao CNPq e à FAPERGS pelo auxílio financeiro. Aos técnicos e seus bolsistas do IQ-UFRGS pela maior parte das análises necessárias para a concretização deste trabalho.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NESSE PERÍODO

Resumos em congressos:

1. Mass, E.B., D'Oca, M.G.M., Russowsky, D. “Reações Multicomponentes Combinadas com Reações do Tipo *Click* na Preparação de Compostos Heterocíclicos Híbridos.” XXII Encontro de Química da Região Sul, **2015**, Joinville, Santa Catarina.

2. Mass, E.B., Lessa, M.F.B., D'Oca, M.G.M., Russowsky, D. “Síntese de Compostos Híbridos Chalcona-Dihidropirimidinonas via Reação de Huisgen.” 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2016**, Goiânia, Goiás.

3. Mass, E.B., Guedes, E.P., Russowsky, D. “Síntese de Híbridos Dihidropirimidinonas-Piranos via Reação de Huisgen.” XXIII Encontro de Química da Região Sul, **2016**, Santa Maria, Rio Grande do Sul.

4. Lessa, M.F.B., Mass, E.B., Souza, V.P., Russowsky, D. “Síntese de Novos Compostos Híbridos Bis-Dihidropirimidinonas.” XXIII Encontro de Química da Região Sul, **2016**, Santa Maria, Rio Grande do Sul.

SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	1
1.1. FLAVONOIDES	1
1.1.1. Chalconas.....	2
1.2. REAÇÕES MULTICOMPONENTE	10
1.2.1. As dihidropirimidinonas e a reação de Biginelli.....	12
1.3. HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR	18
1.3.1. Cicloadição azida-alcino de Huisgen catalisada por cobre (I).....	20
2. OBJETIVOS	25
2.1. OBJETIVO GERAL	25
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
2.2.1. Sintetizar propargiloxi-chalconas	25
2.2.2. Sintetizar azido-DHPMs	25
2.2.3. Sintetizar híbridos Chalconas-DHPMs.....	26
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
3.1. CONSTRUÇÃO DAS CHALCONAS	27
3.1.1. <i>O</i> -Alquilação de hidroxibenzaldeídos – Eterificação de Williamson para a síntese de propargiloxi-benzaldeídos.....	27
3.1.2. Reação de Claisen-Schmidt – Condensação aldólica na síntese de chalconas	31
3.2. SÍNTESE DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS	36
3.2.1. Reação de Biginelli na síntese das cloro-DHPMs	36
3.2.2. Síntese das azido-DHPMs	38
3.3. HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR	41
3.3.1. Avaliação da metodologia: Hibridização DHPMs-fenilacetileno.....	41
3.3.2. Hibridização Chalconas-DHPMs.....	44
3.4. ENSAIO DE POLIMERIZAÇÃO DA TUBULINA	53
4. CONCLUSÕES	55
5. PARTE EXPERIMENTAL	56
5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	56
5.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE BENZALDEÍDOS OXIPROPARGILADOS (3a-e)	57
5.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE CHALCONAS OXIPROPARGILADAS (REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO ALDÓLICA) (5a-e)	58
5.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 6-CLOROMETIL-DIHIDROPIRIMIDINONAS (REAÇÃO DE BIGINELLI) (9a-c)	61

5.5. SÍNTESE DE AZIDO-DIHIDROPIRIMIDINONAS (REAÇÃO DE AZIDAÇÃO) (11a-c).....	63
5.6. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS HÍBRIDOS DIHIDROPIRIMIDINONA-ALCINO (REAÇÃO DE HUISGEN) (13a-b E 14a-o)	64
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
7. ANEXOS.....	82

LISTA DE FIGURAS

Figura I. Estruturas genéricas de flavonoides majoritários.....	1
Figura II. Estruturas genéricas de flavonoides minoritários.....	2
Figura III. Estrutura de uma chalcona ativa contra células de leucemia crônica.....	6
Figura IV. Estruturas de 3-ariltiofeno-chalconas XVIa-d ativas contra câncer de colo uterino.....	7
Figura V. Estruturas dos inibidores clássicos da polimerização da tubulina: Combretastatina A4, Colchicina, Podofilotoxina e Estaganacina. Destacadas em vermelho as porções 3,4,5-trimetoxifenil.....	8
Figura VI. Estruturas do Monastrol e seus análogos com atividade anticâncer.....	14
Figura VII. Possibilidades de hibridização molecular..	18
Figura VIII. Estruturas de híbridos representativos de cada tipo de hibridização molecular.....	19
Figura IX. Benzotiadiazóis glicoconjugados via cicloadição de Huisgen catalisada por cobre.....	22
Figura X. Potenciais agentes anti-HIV AB2 e AB3 baseados no Amprevanir, construídos utilizando um anel triazólico como isómero da função amida.....	23
Figura XI. Representação pictórica do objetivo desse trabalho.....	24
Figura XII. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, em CDCl_3) do composto 3a	28
Figura XIII. A. Expansão de 7,00 a 7,20 ppm do espectro de RMN ^1H obtido para o composto 3a . B. Expansão do mesmo espectro após apodização com a função Lorentziana-Gaussiana (fator LB = -0,55 e GF = 1).	29
Figura XIV. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3a	20
Figura XV. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 6 com ampliações e atribuições dos sinais.....	31
Figura XVI. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) com ampliação da região aromática e das regiões dos sinais do grupo propargila do composto 5c	33
Figura XVII. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5c , com ampliação mostrando o sinal 8 de baixa intensidade.....	34
Figura XVIII. Espectro de IVTF-RTA do composto 5e	35
Figura XIX. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) da DHPM 9a	36
Figura XX. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) da DHPM 9a	37

Figura XXI. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) da DHPM 11a	39
Figura XXII. Ampliação da região de 4,0 a 5,0 ppm dos espectros de RMN ¹ H. A. Do composto 9a . B. Do composto 11a	39
Figura XXIII. Comparativo entre os espectros de RMN ¹³ C. A. Da Cl-DHPM 9a . B. Da N ₃ -DHPM 11a	40
Figura XXIV. Espectros de IVTF-RTA da Cl-DHPM 9a e da N ₃ -DHPM 11a	40
Figura XXV. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do híbrido 13b . Circulado em laranja, o próton que caracteriza a formação do híbrido. A flecha também em laranja aponta o sinal que o representa.....	42
Figura XXVI. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 13b	43
Figura XXVII. Espectro de IVTF-RTA do composto 13b	44
Figura XXVIII. Espectro de RMN ¹ H do composto 14d . A. Ampliação de 7,00 a 8,00 ppm. B. Ampliação de 5,25 a 5,95 ppm.	46
Figura XXIX. Espectro de COSY ¹ H- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 14d	47
Figura XXX. Espectro de HSQC ¹ H- ¹³ C (400 MHz, 100 MHz, CDCl ₃) do composto 14d . A. Ampliação da região aromática. B. Ampliação da região alquílica.	49
Figura XXXI. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz, CDCl ₃) do composto 14d	50
Figura XXXII. Espectro de IVTF-RTA do composto 14d	51
Figura XXXIII. Estruturas dos produtos 14a-o obtidos pela hibridização de propargiloxi-chalconas e azido-DHPMs.	52
Figura XXXIV. Ensaio de polimerização da tubulina baseado em fluorescência.	53
Figura XXXV. Estruturas dos compostos EB106 (14a) e EB107 (14f)	54

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Rendimentos e tempos reacionais dos produtos obtidos via eterificação de Williamson.	27
Tabela II. Rendimentos das chalconas sintetizadas.	32
Tabela III. Relação entre reagentes combinados, produtos formados e rendimentos...	45

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema I. Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt catalisada por base.	3
Esquema II. Síntese de chalconas via reação de Suzuki.	3
Esquema III. Estratégia para a síntese da chalcona utilizando a reação de Suzuki.	4
Esquema IV. Reações de desidrocloreção/Heck para a síntese de chalconas.	4
Esquema V. Versatilidade das chalconas como intermediários sintéticos.	5
Esquema VI. Base do ensaio MTT.	6
Esquema VII. Rota sintética utilizada para a construção dos híbridos azazerumbona-chalconas.	8
Esquema VIII. Rota sintética para a produção dos híbridos matrinal-chalconas.	9
Esquema IX. Base do ensaio CCK-8.	10
Esquema X. Exemplos representativos na história das reações multicomponente.	11
Esquema XI. Reação originalmente realizada por Pietro Biginelli.	12
Esquema XII. Mecanismo mais favorável da reação de Biginelli.	13
Esquema XIII. A. Metodologia usada para produzir DHPMs. B. Dois exemplos sintetizados, antagonistas dos receptores A _{2B}	15
Esquema XIV. Rota sintética utilizada para produzir híbridos DHPM-cloroquina.	16
Esquema XV. Reação de Biginelli utilizada para produzir os híbridos DHPM-tetrahidrocurcuminoides.	16
Esquema XVI. Rota sintética para a produção das poli-DHPMs com propriedades adesivas.	17
Esquema XVII. Reações de cicloadição entre azidas e alcinos. A. Sem catalisador B. Catalisada por cobre (I). C. Catalisada por Ru(II).	20
Esquema XVIII. Mecanismo aceito para a reação de cicloadição de Huisgen.	21
Esquema XIX. Esquema da reação utilizada para produzir DHPMs glicoconjugadas por um anel 1,2,3-triazólico.	23
Esquema XX. Esquema genérico de obtenção das propargiloxi-chalconas.	24
Esquema XXI. Esquema genérico de obtenção das azido-DHPMs.	25
Esquema XXII. Esquema genérico de obtenção dos híbridos Chalconas-DHPMs.	25

Esquema XXIII. A. Reação de <i>O</i> -alquilação utilizada para a produção de benzaldeídos funcionalizados com um grupo propargiloxi (3a-e). B. Mecanismo clássico da reação de substituição propargílica via S_N2	26
Esquema XXIV. Reação de condensação aldólica utilizada na síntese das chalconas 5a-e	30
Esquema XXV. Metodologia utilizada para sintetizar as 3,4-dihidropirimidin-(1 <i>H</i>)-2-onas 9a-c	36
Esquema XXVI. Condições reacionais utilizadas para produzir as azido-DHPMs 11a-c	38
Esquema XXVII. Metodologia utilizada para realizar as reações de cicloadição de Huisgen.	42
Esquema XXVIII. Metodologia utilizada para a síntese dos híbridos Chalconas-DHPMs 14a-o	45

LISTA DE ABREVIATURAS

AChE	Acetilcolinesterase
AcOH	Ácido acético
Ar	Arila
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i> - Espectroscopia correlacionada
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DHPM	Dihidropirimidinona
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> - Ácido desoxirribonucleico
DFT	<i>Density functional theory</i> -Teoria do funcional de densidade
EM-IES	Espectrometria de massas com ionização por <i>electrospray</i>
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
FID	<i>Free induction decay</i> – Decaimento de indução livre
h	Horas
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> – Vírus da imunodeficiência humana
HSQC	<i>Heteronuclear single-quantum correlation</i> – Correlação heteronuclear
Hz	Hertz
IC ₅₀	<i>Half maximal inhibitory concentration</i> – Concentração inibitória media
IFSC-USP	Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo
IQ-UFRGS	Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
IVTF-RTA	Infravermelho com transformada de Fourier com reflexão total atenuada
ⁿ J	Constante de acoplamento a n ligações
K _i	Constante de inibição
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
MUMIC	Grupo Multidisciplinar em Química Médica e Microbiológica
m/m	Razão massa/massa
m/z	Razão massa/carga
NaAsc	Ascorbato de sódio
NF-κB	Fator de transcrição nuclear kappa B

P.F.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
QToF	<i>Quadrupole time-of-flight</i> – Quadrupolo com tempo-de-vo
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
T.A.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMSCl	Cloreto de trimetilsilano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico na RMN
ν _{máx.}	Número de onda de absorção no IV

RESUMO

As chalconas e as dihidropirimidinonas são classes de moléculas que apresentam atividades biológicas como anticâncer, anti-alzheimer e antimalária. A união dessas moléculas pode levar a compostos que atuem em diferentes aspectos de uma mesma doença. Com o intuito de combinar possíveis atividades de ambas classes de compostos, foi sintetizada uma biblioteca de híbridos Chalconas-Dihidropirimidinonas. Para isso foram produzidos paralelamente propargiloxi-chalconas e azido-dihidropirimidinonas, que foram unidas pela reação de cicloadição de Huisgen catalisada por cobre.

As propargiloxi-chalconas foram sintetizados em duas etapas, inicialmente pela *O*-alquilação de diferentes aldeídos aromáticos com brometo de propargila produzindo propargiloxi-benzaldeídos, que foram combinados com acetofenona pela reação de Claisen-Schmidt, mostrando rendimentos de 62 a 90%. Por outro lado foram feitas reações de Biginelli, gerando três 6-clorometil-dihidropirimidinonas, que foram submetidas à reação de azidação pra gerar os produtos 6-azidometil-dihidropirimidinonas, com rendimentos de 82-90%

Por fim foi realizada a reação de Huisgen entre as propargiloxi-chalconas e as azido-dihidropirimidinonas, que levou a quinze novos híbridos Chalconas-Dihidropirimidinonas em rendimentos de 62-90%. Dois desses compostos mostraram resultados promissores como agentes anticâncer, baseados em ensaios preliminares de estabilização da proteína tubulina.

ABSTRACT

Chalcones and dihydropyrimidinones are classes of molecules that shows anticancer, anti-alzheimer and antimalarial activities. The union of these molecules may lead to compounds that acts in different aspects of the same disease. Aiming to combine different potential activities of both compounds, a library of Chalcone-Dihydropyrimidinone hybrids were synthesized. In order to achieve it, the production of propargyloxy-chalcones and azido-dihydropyrimidinones was independently done and they were combined through copper catalyzed Huisgen cycloaddition.

The propargyloxy-chalcones were synthesized in two steps, starting with *O*-alkylation of different aromatic aldehydes with propargyl bromide producing propargyloxy-benzaldehydes, which were further combined with acetophenone through a Claisen-Schmidt reaction with 62-90% yields. On the other hand, Biginelli reactions were made to produce three 6-chloromethyl-dihydropyrimidinones, followed by an azidation that generated 6-azidomethyl-dihydropyrimidinones with 82-90% yields.

Finally, the Huisgen reaction between propargyloxy-chalcones and azido-dihydropyrimidinones was performed to generate a library of fifteen Chalcone-Dihydropyrimidinone hybrids with 62-90% yields. Two of these compounds have shown promising results as anticancer agents, based on tubulin stabilization preliminary assays.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. FLAVONOIDES

Os flavonoides representam um extenso grupo de metabólitos secundários de plantas, estando presentes em maiores concentrações na epiderme das folhas e na casca dos frutos.¹ Eles possuem diversas funções na fisiologia das plantas, agindo como antioxidantes (protegendo a planta do estresse oxidativo), como antimicrobiais (defendendo a planta de micro-organismos), como fotorreceptores (pigmentos das plantas), como protetores de radiação UV e também na estimulação da fixação de nitrogênio.² Quimicamente os flavonoides são compostos fenólicos ou polifenólicos contendo geralmente quinze carbonos na sua estrutura básica, que consiste em dois anéis aromáticos conectados por uma ponte de três carbonos. Eles foram divididos em dois grandes grupos, majoritários e minoritários, sendo separados pela característica de estarem presentes na dieta humana em maior ou menor quantidade.¹ Nas **Figuras I e II** são mostrados exemplos de flavonoides de acordo com a sua classificação:

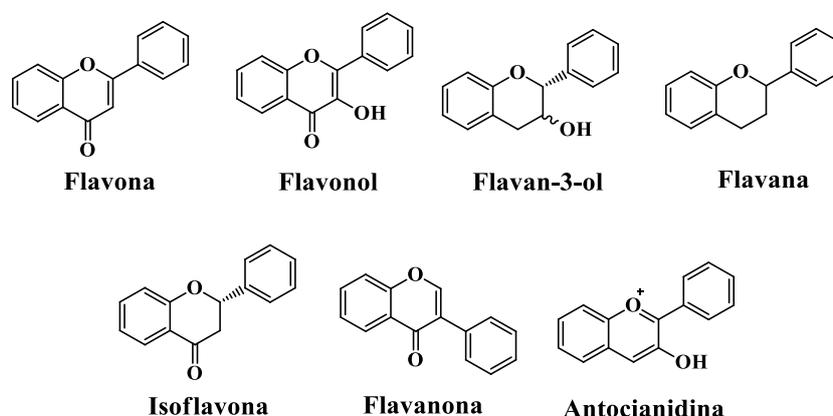


Figura I. Estruturas genéricas de flavonoides majoritários.

As principais classes de flavonoides são as flavonas, os flavonóis, os flavan-3-óis, as isoflavonas, as flavanonas e as antocianidinas, representadas na **Figura I**. Já na **Figura II** são mostradas as estruturas das classes minoritárias, que são os dihidroflavonóis, as flavan-3,4-dióis, as cumarinas, as chalconas, as dihidrochalconas e as auronas. Esses esqueletos básicos costumam possuir como substituições grupos hidroxila, metila, prenila, isoprenila e metoxi. É muito comum também essas estruturas apresentarem-se naturalmente como glicosídeos, sendo importante ressaltar que a presença dessa porção açúcar acaba aumentando sua hidrossolubilidade.³

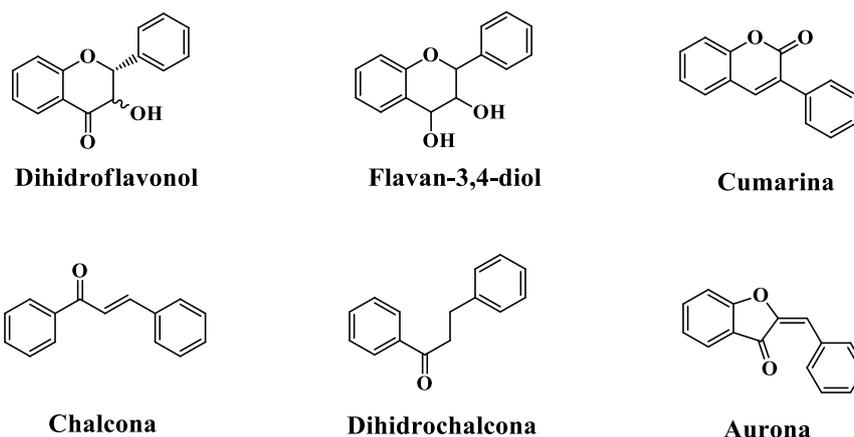


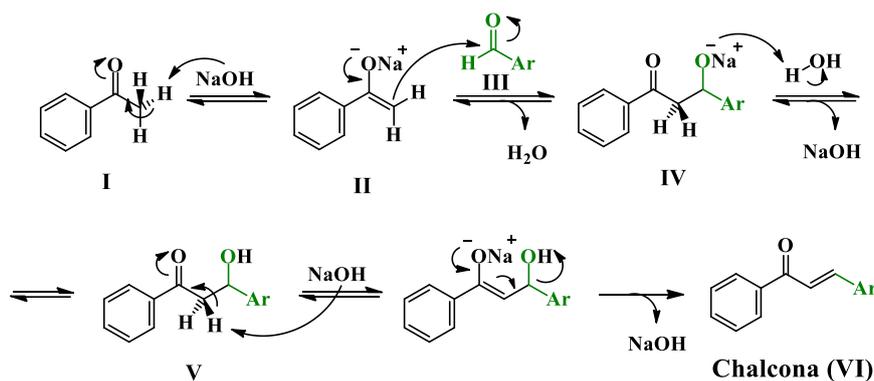
Figura II. Estruturas genéricas de flavonoides minoritários.

Os flavonoides têm sido reconhecidos por seus efeitos benéficos à saúde como eliminadores de radicais livres,^{4,5} como inibidores de proliferação celular,^{6,7} como anti-inflamatórios,⁸ entre outros.

1.1.1. Chalconas

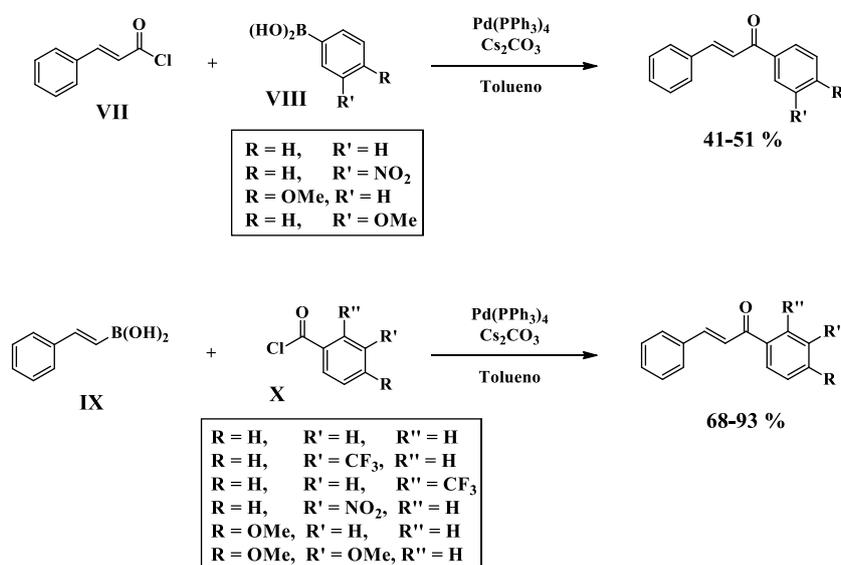
Como mostrado na **Figura II**, as chalconas são flavonoides de cadeia aberta contendo dois anéis aromáticos unidos por um sistema carbonílico α,β -insaturado. Elas existem naturalmente tanto na forma *E* quanto na forma *Z* e podem facilmente passar por uma ciclização intramolecular para a forma flavona quando possuem uma hidroxila fenólica na posição *orto*.⁹ Diversas rotas sintéticas já foram descritas para a formação das chalconas, sendo a condensação de Claisen-Schmidt (condensação aldólica) sob catálise básica o procedimento mais adotado. As bases mais usadas são NaOH,^{10,11} KOH^{12,13} ou Ba(OH)₂.^{14,15}

O mecanismo para a formação do sistema enona via reação de Claisen-Schmidt tradicionalmente proposto pode ser visto no **Esquema I** a seguir.¹⁶ Inicialmente a base captura um hidrogênio α -carbonílico da acetofenona **I**, gerando o enolato **II** e água. O enolato **II** realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da acetofenona **III** gerando o intermediário **IV**, que abstrai um hidrogênio da água e forma o produto de adição aldólica **V**. A seguir um hidrogênio α -carbonílico é capturado pela base gerando o enolato correspondente. O íon hidroxila é então eliminado regenerando o catalisador e dando origem à chalcona **VI**.



Esquema I. Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt catalisada por base.

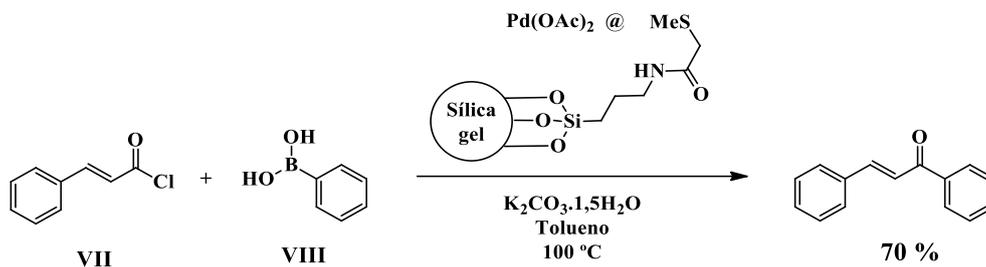
As chalconas também já foram sintetizadas através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio como as reações de Suzuki-Miyaura^{17,18} e de Heck¹⁹. Em 2003 Eddarir *et al.* produziram um grupo de chalconas através da reação de Suzuki-Miyaura utilizando duas abordagens, primeiramente utilizaram cloreto de cinamoíla (**VII**) como parceiro de acoplamento de diferentes ácidos arilborônicos (**VIII**) e posteriormente haletos de acila (**X**) com ácido fenilvinilborônico (**IX**).¹⁷ Abaixo é mostrado o **Esquema II** com as reações utilizadas nesse trabalho:



Esquema II. Síntese de chalconas via reação de Suzuki.

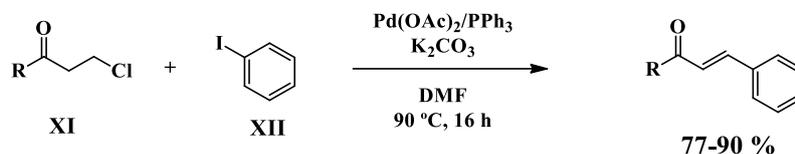
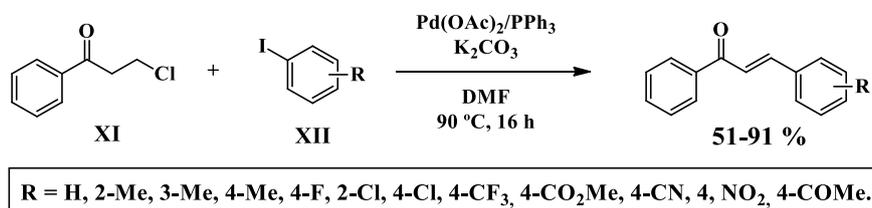
Em 2015 Štěpnička e Semler também utilizaram a reação de Suzuki usando cloreto de cinamoíla (**VII**) e ácidos fenilborônicos (**VIII**) utilizando como catalisador Pd(OAc)₂ imobilizado em sílica gel funcionalizada e K₂CO₃ como base (**Esquema III**).¹⁸ Apesar de apenas uma chalcona ter sido produzida, já que aparece apenas como um exemplo de variabilidade entre os haletos utilizados no trabalho, pode ser notado um aumento de 51

para 70% do rendimento da reação quando comparado com o da metodologia mostrada anteriormente.



Esquema III. Estratégia para a síntese da chalcona utilizando a reação de Suzuki.

Também em 2015, Guo *et al.* produziram uma extensa série de chalconas utilizando uma sequência desidrocloração/Heck a partir de β -cloroalquil-arilcetonas (XI) e haletos de arila (XII).¹⁹ A etapa de desidrocloração se mostrou importante devido à instabilidade do intermediário enona formado, que se usado diretamente na reação, levaria à formação de subprodutos. No trabalho os autores aplicaram uma metodologia otimizada - utilizando K_2CO_3 como base, Pd(OAc)_2 como precursor catalítico, PPh_3 como ligante e DMF como solvente – para sintetizar os compostos desejados como mostrado no **Esquema IV**, sendo feitas variações tanto no anel aromático da acetona quanto no do haleto de arila.

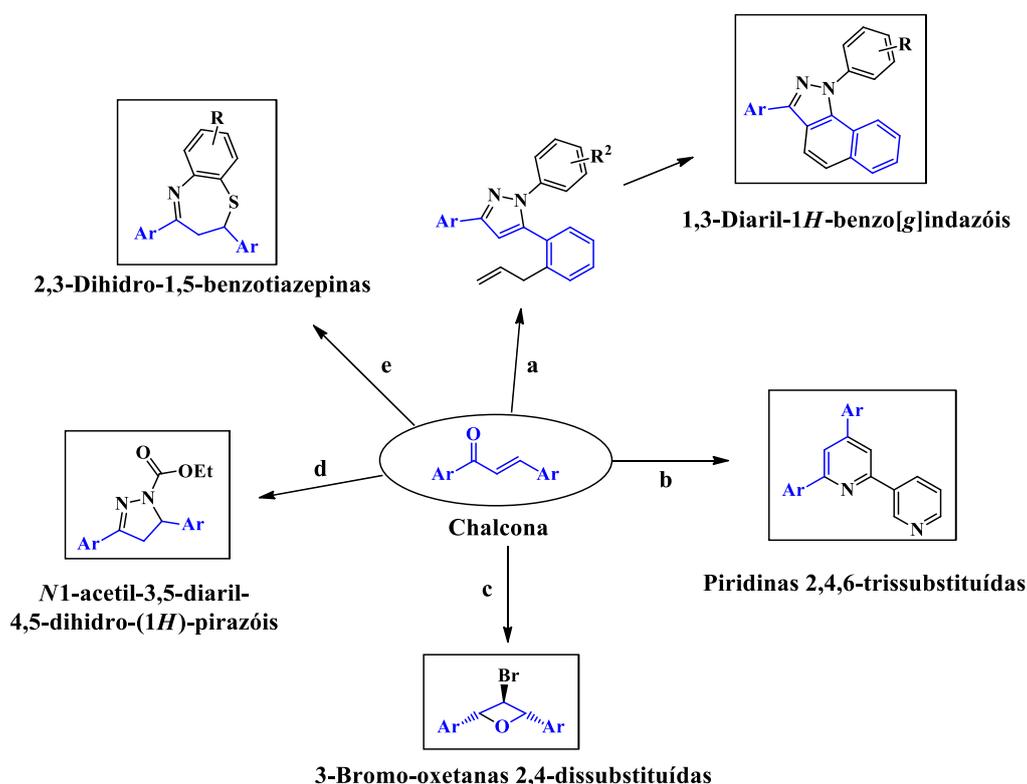


R = 3-indol-N-Me, 2-tiofeno, 2-furano, 4-Me-Ph, 4-OMe-Ph, 3,4-Me₂-Ph, 2,4-Me₂-Ph, 2,5-Me₂-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph.

Esquema IV. Reações de desidrocloração/Heck para a síntese de chalconas.

Diversos outros procedimentos experimentais e catalisadores podem ser vistos na revisão feita por Bukhari *et al.* em 2013.²⁰

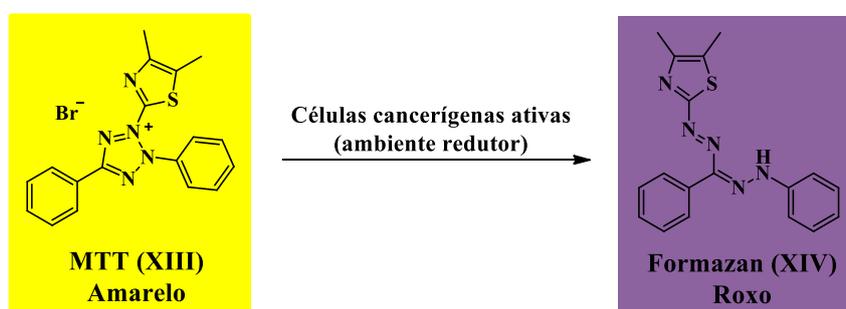
As chalconas, por possuírem a porção enona, também já foram extensivamente exploradas como intermediários sintéticos para a formação de diferentes tipos de heterociclos. No **Esquema V** são apresentadas algumas sínteses que envolvem como etapa crucial para a formação do produto desejado a passagem pela estrutura da chalcona: **a** – Chang *et al.* produziram 1,3-diaril-1*H*-benzo[*g*]indazóis;¹⁰ **b** – Basnet *et al.* produziram piridinas 2,4,6-trissubstituídas;¹² **c** – Chang *et al.* produziram 3-bromo-oxetanas 2,4-dissubstituídas;²¹ **d** – Chimenti *et al.* produziram *N*1-acetil-3,5-diaril-4,5-dihidro-(1*H*)-pirazóis;¹⁴ **e** – Micheli *et al.* produziram 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas.¹³



Esquema V. Versatilidade das chalconas como intermediários sintéticos.

As chalconas têm apresentado diversas atividades biológicas^{9,22,23}, dentre elas já foram observados efeitos anticâncer,^{24–29} anti-inflamatório,³⁰ antileishmaniose,³¹ antibacteriano,³² antimalária,³³ antidepressivo,^{34–36} dentre outros. Além disso são facilmente sintetizadas, podem ser administradas oralmente e possuem alto índice terapêutico.²⁸ O índice terapêutico relaciona a dose tóxica do fármaco com a dose necessária para causar o efeito esperado, quanto maior for a razão entre elas, mais seguro o consumo. A seguir serão discutidos alguns trabalhos com o objetivo de destacar a importância farmacológica dessa classe de compostos, com ênfase nas atividades anticâncer:

Uma biblioteca de 644 diferentes chalconas foi construída 2001 por Lawrence *et al.*, para isso fizeram reações em paralelo em pequena escala (< 1 mmol) em placas de titulação de 96 poços.³⁷ Ensaios de citotoxicidade no crescimento de células K562 de leucemia mieloide crônica foram realizados *in situ* nos poços de reações sem o isolamento das chalconas. Para tanto foi utilizado o ensaio MTT, que se baseia na redução do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (**XIII**), de cor amarela, pelas enzimas desidrogenase mitocondriais de células cancerígenas metabolicamente ativas para o Formazan (**XIV**) que é roxo. A cultura celular é crescida na presença do suposto agente anticâncer, então as células viáveis podem ser quantificadas espectrofotometricamente. Abaixo é mostrado um esquema da redução do MTT.



Esquema VI. Base do ensaio MTT.

O composto **XV** mais ativo dentre os avaliados pelo teste, cuja estrutura está destacada na **Figura III** abaixo, mostrou alta citotoxicidade, apresentando um IC_{50} de 30 nM - o IC_{50} é definido como a concentração que resulta em um decréscimo de 50% no crescimento celular relativo a uma amostra controle. Os autores ainda determinaram que esse composto exibe seu efeito através da inibição da polimerização da proteína β -tubulina se ligando ao sítio da Colchicina ou próximo a ele, similarmente ao modo de funcionamento do agente anticâncer Combretastatina A-4 (**XXI**), um estilbeno natural que está presente nas folhas e flores de uma planta natural da caatinga brasileira conhecida popularmente como mofumbo (*Combretum leprosum*).³⁸

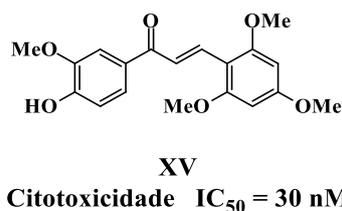


Figura III. Estrutura de uma chalcona ativa contra células de leucemia crônica.

Em 2016 Arasavelli *et al.* publicaram a síntese de um grupo de 3-ariltiofenochalconas, cujas estruturas representativas estão ilustradas na **Figura IV**, e investigaram sua citotoxicidade contra linhas celulares HCT-15 de câncer de colo uterino humano.³⁹ A atividade antiproliferativa dos compostos estudados foi avaliada utilizando o ensaio MTT com a Doxorubicina como padrão de fármaco anticâncer.

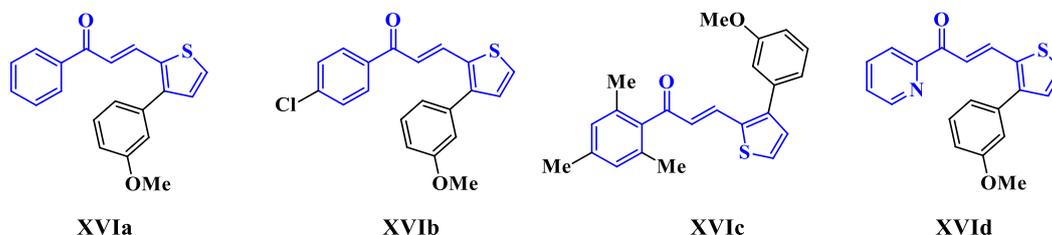
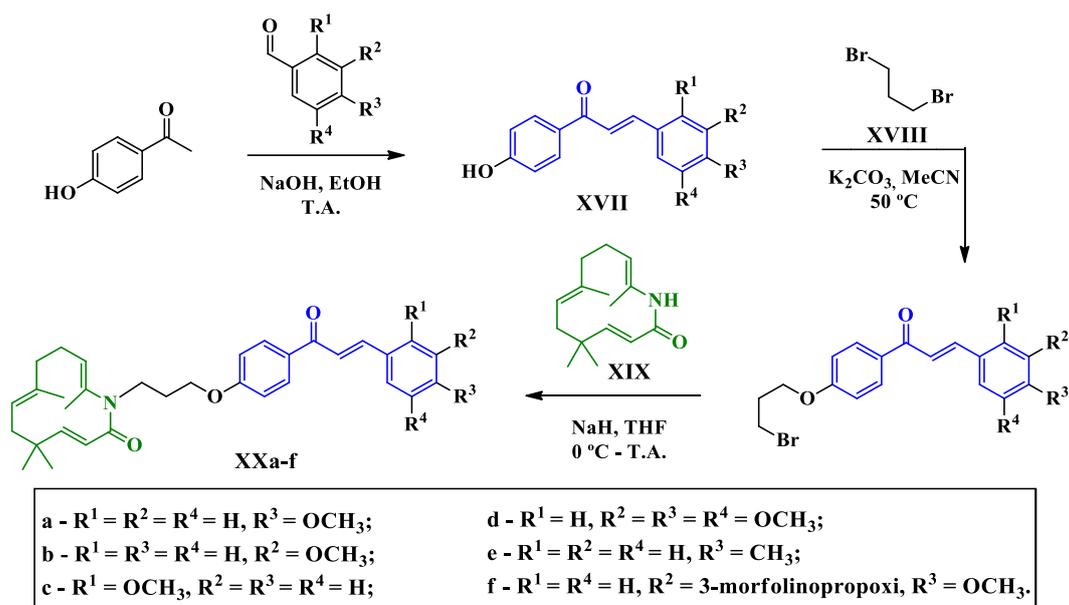


Figura IV. Estruturas de 3-ariltiofenochalconas **XVIa-d** ativas contra câncer de colo uterino.

Os compostos ilustrados exibiram as maiores atividades de inibição do crescimento celular, com IC_{50} de até 67 μM , enquanto a Doxorubicina mostrou no mesmo ensaio um valor de 39 μM .

Em 2015 Truong *et al.* utilizaram a estratégia de hibridização molecular e construíram uma série de híbridos azazerumbona-chalconas.²⁵ Os autores realizaram essa combinação tendo em mente que esses compostos, quando isolados, apresentavam atividade anticancerígena através da inibição da atividade do fator de transcrição de DNA NF- κ B. Para produzi-los, o grupo utilizou a rota sintética mostrada no **Esquema VII**, iniciando com a reação de Claisen-Schmidt em meio alcalino para a produção das chalconas **XVII**, seguido de uma *O*-alquilação do fenol com o 1,3-dibromopropano (**XVIII**) na presença de K_2CO_3 . A seguir esse composto foi submetido à *N*-alquilação da azazerumbona (**XIX**), levando aos híbridos **XXa-f** desejados pelo grupo.

Os ensaios de atividade antiproliferativa indicaram que todos análogos suprimiram o crescimento das cinco linhagens celulares cancerígenas humanas testadas (LU – adenocarcinoma pulmonar, Hep-G2 – carcinoma hepatocelular de fígado, MCF7 – câncer de mama, P338 – leucemia, SW480 – adenocarcinoma de colo uterino), com IC_{50} variando de 0,99 a 6,06 μM . Em particular o composto **XXd** mostrou boas atividades contra as linhas celulares, indicando que a porção 3,4,5-trimetoxifenil foi benéfica para a atividade antiproliferativa. Essa afirmação pode ser clarificada observando-se as menores atividades dos compostos monometoxilados nas posições 4, 3 e 2 (**XIXa**, **XIXb** e **XIXc**, respectivamente) quando comparadas com a do **XIXd**.



Esquema VII. Rota sintética utilizada para a construção dos híbridos azaserumbona-chalconas.

Nota-se também que esse perfil de substituição aromática pode ser observado em compostos de origem natural que apresentam atividade anticâncer através do mesmo mecanismo, inibindo a polimerização de uma proteína chamada β -tubulina ao se ligar no sítio de ligação da Colchicina. A polimerização dessa proteína está relacionada com o processo de divisão celular, e sua interrupção desencadeia o processo de morte celular.⁴⁰ Na **Figura V** são mostradas as estruturas dos compostos: Combretastatina A4 (**XXI**), já comentada anteriormente, presente na casca da *Combretum caffrum*,⁴¹ a Colchicina (**XXII**), encontrada ubiquamente no açafrão-de-outono (*Colchicum autumnale*),⁴² a Podofilotoxina (**XXIII**), presente no rizoma da mandrágora-americana (*Podophyllum peltatum*)⁴³ e a Esteganacina (**XXIV**), na casca da *Steganotaenia araliacea*.⁴⁴

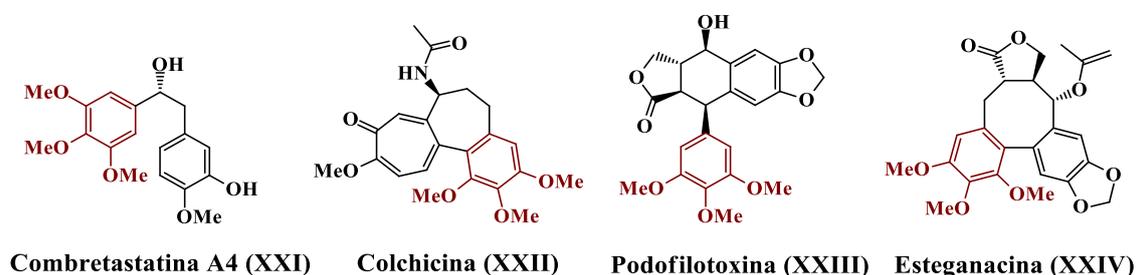
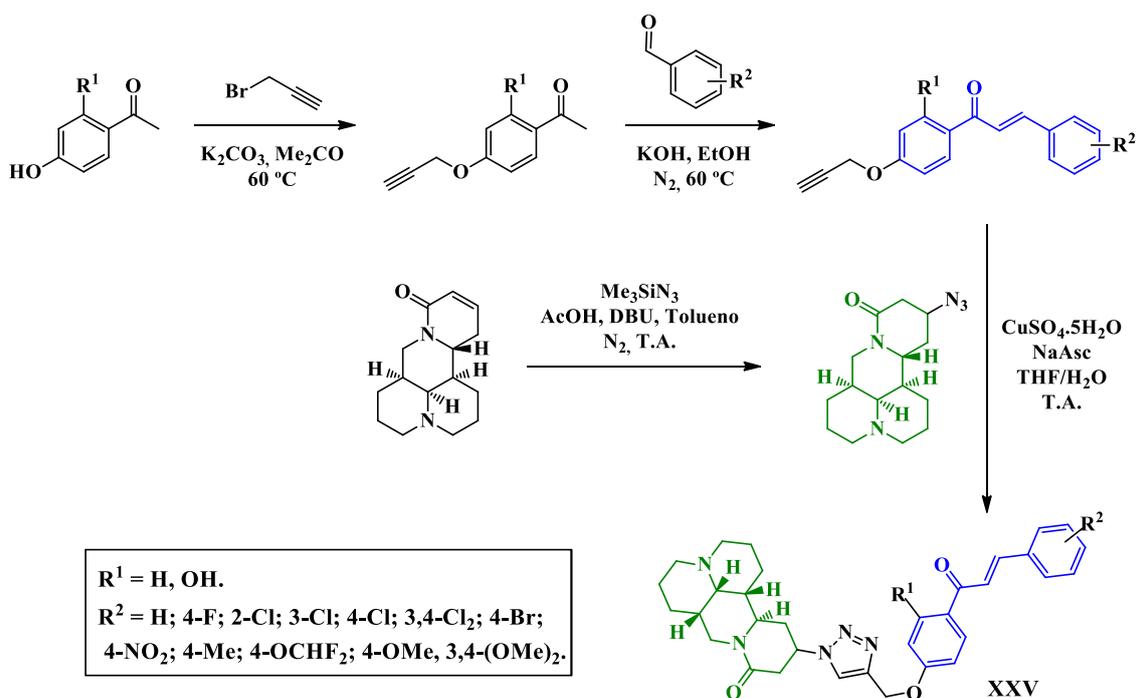


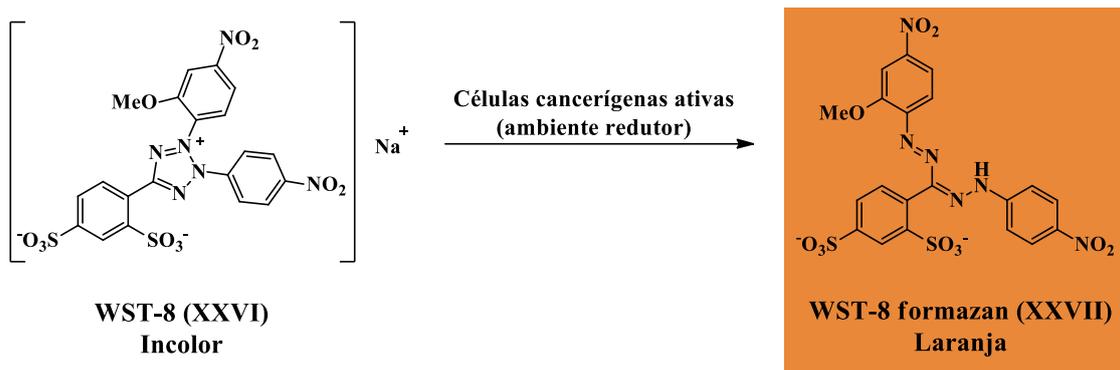
Figura V. Estruturas dos inibidores clássicos da polimerização da tubulina: Combretastatina A4, Colchicina, Podofilotoxina e Esteganacina. Destacadas em vermelho as porções 3,4,5-trimetoxifenil.

Também utilizando a estratégia de hibridização molecular, Zhao *et al.* compuseram uma série de híbridos matrina-chalconas (**XXV**) em 2015.⁴⁵ A matrina é um alcaloide presente na raiz de uma planta conhecida na medicina tradicional chinesa como *ku shen* (*Sophora flavescens*) e apresenta, dentre outras propriedades, atividade anticâncer. Sabendo disso e lembrando da vasta aplicabilidade das chalconas, os autores decidiram combiná-las. No **Esquema VII** é mostrada a rota sintética utilizada pelos autores.



Esquema VIII. Rota sintética para a produção dos híbridos matrina-chalconas.

Os compostos produzidos foram submetidos a ensaios de atividade proliferativa contra quatro linhas celulares cancerígenas humanas: A549 (câncer pulmonar), Hela (carcinoma epitelial cervical), Bel-7402 (carcinoma hepatocelular) e MCF-7 (câncer de mama). Para tanto foi realizado o teste CCK-8, que funciona de maneira similar ao MTT. É um ensaio colorimétrico que se baseia na redução de um sal de tetrazólio pelo ambiente de proliferação celular e cuja quantidade de corante formado é proporcional ao número de células vivas. Na próxima página é mostrado um esquema onde podem ser observadas as estruturas do WST-8 (**XXVI**), que é incolor, e do WST-8 formazan (**XXVII**), laranja.



Esquema IX. Base do ensaio CCK-8.

Dentre as principais observações feitas pelos autores, está a que as chalconas cujo $R^1 = \text{OH}$ exibiram maiores atividades do que as não substituídas e que o composto com $R^1 = \text{OH}$ e $R^2 = 3\text{-Cl}$ ($\text{IC}_{50} = 5,0 \mu\text{M}$) mostrou-se 8 vezes mais potente do que o 5-fluoruracil ($\text{IC}_{50} = 40,3 \mu\text{M}$) usado como padrão no ensaio. Como consequência, esse híbrido foi avaliado *in vivo*, mostrando inibição do crescimento tumoral de 85% após 16 dias com dosagens de 10 mg/kg.

Expostos esses exemplos, pode-se perceber a importância das chalconas na química medicinal, tornando-se importante a contínua investigação desses compostos na busca de fármacos cada vez mais eficientes no tratamento do câncer.

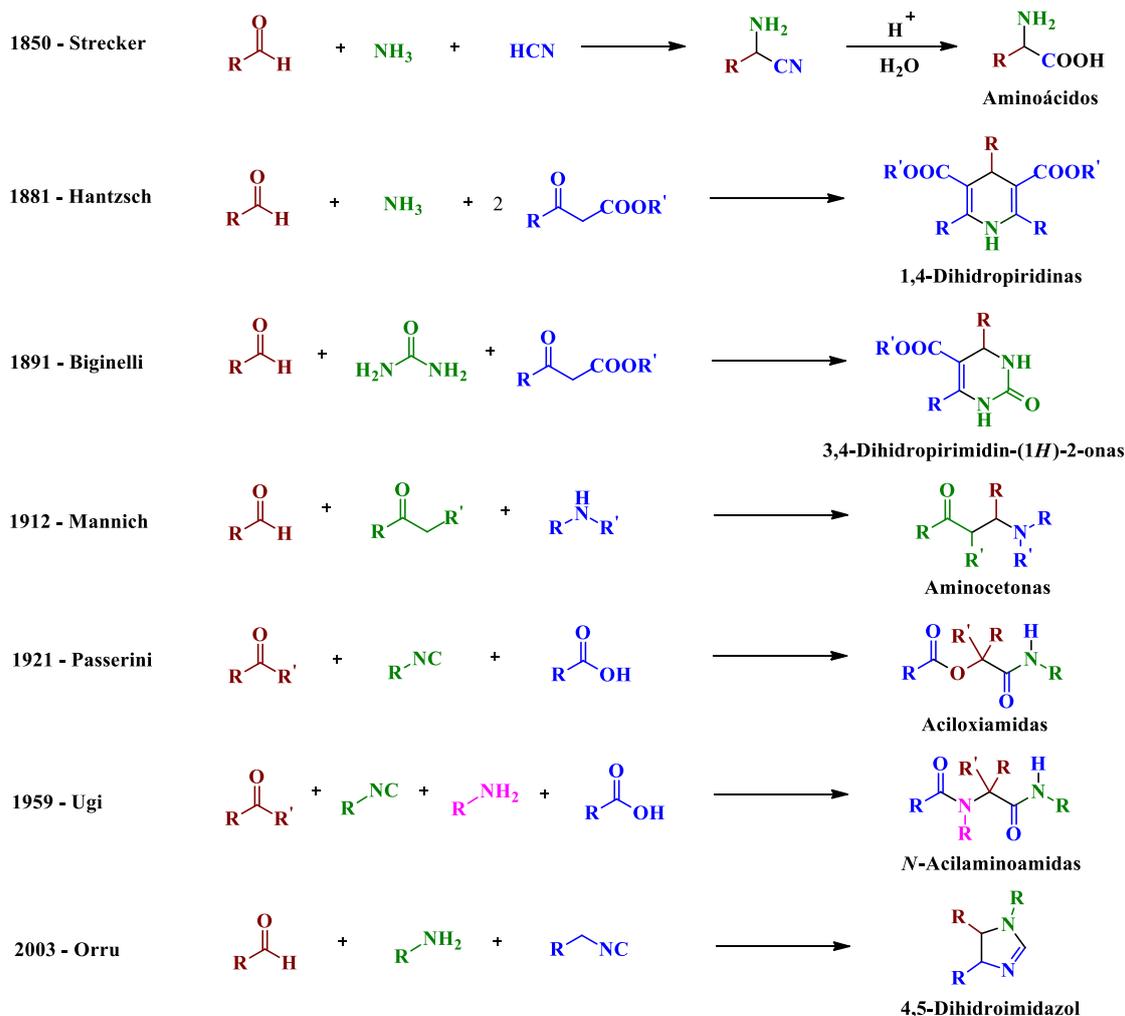
1.2. REAÇÕES MULTICOMPONENTE

As reações multicomponente são comumente definidas como reações nas quais três ou mais compostos são adicionados em um único recipiente ao mesmo tempo para produzir um produto final que contenha a maior parte dos átomos dos materiais de partida.⁴⁶ Como consequência, essas reações envolvem uma sequência de mais de uma transformação química sem a necessidade de se mudar o meio reacional após cada transformação, envolvendo economia de materiais e tempo ao evitar purificações intermediárias e ao minimizar a geração de resíduos.

Essa estratégia reacional facilita a criação de bibliotecas de moléculas orgânicas, o que leva a uma grande diversidade molecular e, em geral exige menos tempo quando comparada com o procedimento análogo passo-a-passo. Esses parâmetros são especialmente atrativos frente a possibilidade desses compostos possuírem variadas atividades biológicas.⁴⁶

A história dessas reações começa em meados do século XIX, com o trabalho de Strecker em 1850.⁴⁷ Ele conseguiu sintetizar o aminoácido alanina através da reação de condensação do acetaldeído com amônia e ácido cianídrico seguida de hidrólise do produto formado. Strecker não só a caracterizou a alanina por análise química, como também a caracterizou fisicamente: “*Die grofseren Krystalle des Alanins sind perlinutterglanzend, hart und knirschen zwischcn den Zahnen*”, dizendo que os cristais maiores de alanina possuíam uma coloração madrepérola brilhante e que eram duros e ruidosos quando mastigados.

Diversos autores vieram a fazer uso das metodologias multicomponente, emprestando seus nomes às reações que descobriram, como Pietro Biginelli, Arthur Hantzsch, Carl Mannich, entre outros. No **Esquema X** são mostradas algumas das reações que foram descobertas desde a síntese de Strecker.⁴⁸

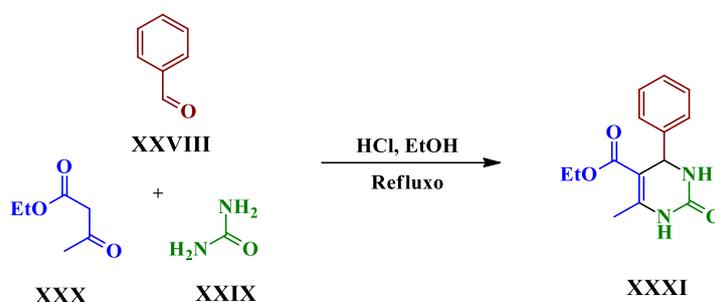


Esquema X. Exemplos representativos na história das reações multicomponente.

Dentre as diversas possibilidades de combinações de três ou mais reagentes já descobertas e com amplo uso está a reação de Biginelli, uma reação multicomponente de grande utilidade na síntese de heterociclos nitrogenados funcionalizados.

1.2.1. As dihidropirimidinonas e a reação de Biginelli

Em 1891, Pietro Biginelli publicou comunicações onde relatou a reação multicomponente de cicloadição entre benzaldeído (XXVIII), uréia (XXIX) e acetoacetato de etila (XXX) catalisada por HCl em etanol em refluxo.^{49,50} Esse foi um dos primeiros passos para a descoberta em 1893 do que viriam a ser chamadas 3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-onas (XXXI), que são abreviadas como DHPMs. No **Esquema XI** é mostrada essa reação.

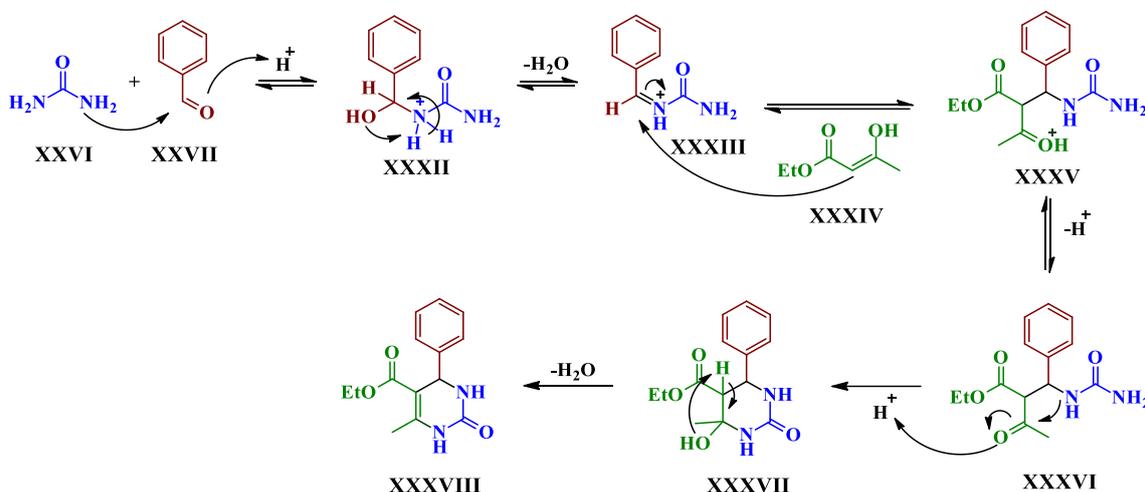


Esquema XI. Reação originalmente realizada por Pietro Biginelli.

Apesar dessa metodologia ter permanecido praticamente inexplorada até os anos 1970, havendo menção em 1933 por Folkers e Johnson que realizaram estudos mecanísticos,⁵¹ o interesse nessa reação tem aumentado muito nas últimas décadas⁵² e o principal motivo do interesse nas DHPMs, também conhecidas como “produtos de Biginelli”, está relacionado com as propriedades terapêuticas e farmacológicas que diversos compostos têm apresentado.⁵³⁻⁵⁵ Têm sido relatadas aplicações como agentes anticâncer com inibição da atividade de proliferação celular,^{56,57} como bloqueadores dos canais de cálcio (sendo relacionados com disfunções como hipertensão),^{58,59} anti-inflamatórios,^{60,61} dentre muitas outras.

Diversas revisões já foram publicadas a respeito dessa reação, na revisão publicada em 2016,⁶² os autores realizaram uma discussão sobre a evolução do conhecimento relacionado ao estabelecimento dos mecanismos para a formação das DHPMs. Em recente Dissertação de Mestrado elaborada por V. Vendrusculo foi feita uma revisão interessante sobre os mecanismos propostos.⁶³ São possíveis três reações bimoleculares,

passando por diferentes intermediários, mas que levam ao mesmo produto. No **Esquema XII** é apresentado apenas o mecanismo mais favorável para a reação de Biginelli catalisada por ácido de Brønsted,⁶⁴ no qual os intermediários carregados propostos foram monitorados e detectados por EM-IES:



Esquema XII. Mecanismo mais favorável da reação de Biginelli.

Inicialmente reagem o benzaldeído (**XXVII**) ativado por um catalisador ácido (nesse caso) de Brønsted e a ureia (**XXVI**), formando o intermediário hidratado **XXXII**, que ao eliminar água gera o cátion intermediário *N*-acilímínio **XXXIII**. A seguir, o cetoéster na sua forma enólica (**XXXIV**) faz um ataque nucleofílico em **XXXIII** gerando o ureído **XXXV** que está em equilíbrio com sua forma neutra **XXXVI**. Em seguida ocorre a ciclização que gera o intermediário hexahidropirimidinona **XXXVII** seguida da desidratação que leva à formação da DHPM (**XXXVIII**) irreversivelmente.

A reação de Biginelli possui uma ampla gama de variação dos três componentes. Desses, o aldeído foi um dos componentes mais largamente variado, incluindo não somente aldeídos aromáticos, mas também alifáticos e heterocíclicos. Além dos β -cetoésteres comumente usados como acetoacetatos de alquila, acetoacetatos de arila e acetoacetamidas primárias, secundárias e terciárias também funcionam bem na reação.⁶⁵

Em relação aos catalisadores, além dos tradicionais ácidos de Brønsted⁶⁶ como ácido clorídrico,⁶⁷ ácido acético,⁶⁸ ácido fosfórico,⁶⁹ ácido *para*-toluenosulfônico,⁷⁰ ácido sulfâmico,⁷¹ são usados também ácidos de Lewis como $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,⁷² $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$,⁷³ TMSCl ⁷⁴ e em 2012 Filho *et al.* fizeram uma revisão que engloba alguns catalisadores patenteados para a reação de Biginelli, dentre eles há organocatalisadores, líquidos

iônicos e terras raras.⁵³ A reação também funciona por catálise enzimática: em 2007 Kumar e Maurya relataram bons rendimentos utilizando *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de padeiro) como catalisador à temperatura ambiente.⁷⁵ Outros dois catalisadores aparentemente bastante eficientes são o alho (*Allium sativum*),⁷⁶ sendo a reação catalisada pela enzima aliinase, e o abacaxi (*Ananas comosus*)⁷⁷, cujas enzimas mostraram atividade na reação de Biginelli, mas não foram identificadas nesse trabalho.

Os produtos de Biginelli vêm sendo bastante utilizados em pesquisas voltadas ao tratamento do câncer, sendo o Monastrol a DHPM mais estudada. O Monastrol foi avaliado pela primeira vez em 1999, quando os autores descobriram que a molécula interrompe a mitose inibindo a atividade de uma proteína chamada cinesina Eg5.⁷⁸ Desde essa publicação, o Monastrol (**XXXIX**) tem servido como inspiração para a projeção de novos agentes com atividade anticâncer. Dois compostos sintetizados em nosso grupo de pesquisa mostraram atividades antiproliferativas promissoras quando avaliados pelo seu IC₅₀. O Piperastrol (**XL**)⁷⁹ em linhagens de melanoma, câncer de fígado, de mama, de ovário e de colo do útero e o LASOM 65 (**XLI**) mostrou atividade contra gliomas.⁵⁶

Outro composto interessante do ponto de vista de avanço na pesquisa do tratamento do câncer é o Dimetilenastrom (**XLII**), que induz a apoptose celular e mostrou-se efetivo contra mieloma.⁸⁰ Esse trabalho foi especialmente importante pois foi o primeiro a mostrar evidência de que a inibição da atividade da cinesina Eg5 em humanos leva à morte de células do mieloma múltiplo, através da interrupção do processo de formação do fuso mitótico que leva à divisão celular.

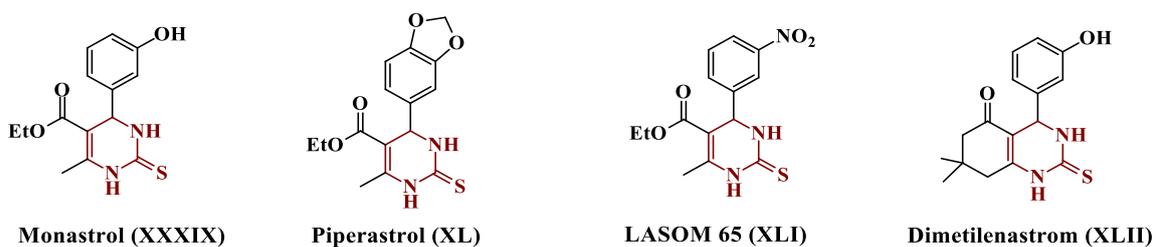
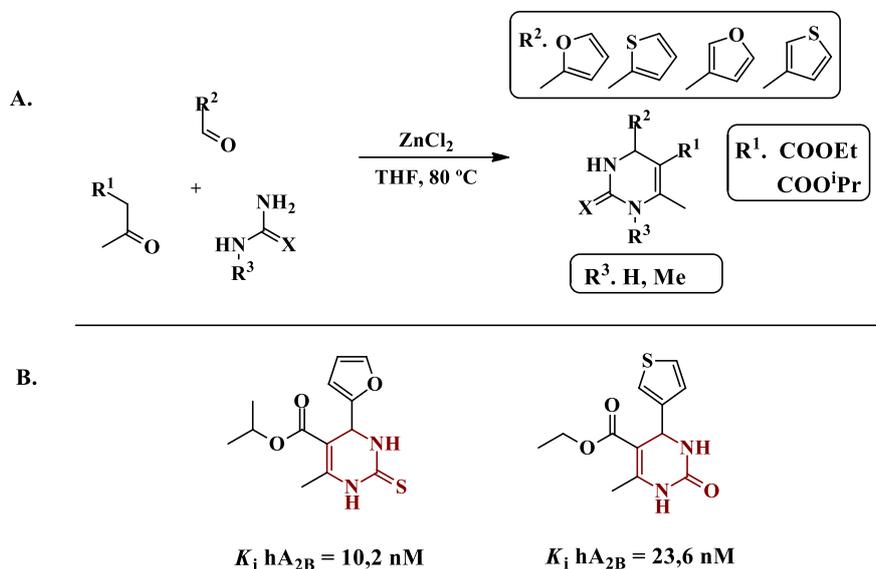


Figura VI. Estruturas do Monastrol e seus análogos com atividade anticâncer.

Outro grupo de DHPMs, sintetizado por Crespo *et al.*, mostrou compostos com alta seletividade como antagonistas dos receptores de adenosina A_{2B}, quando comparados com outros receptores da mesma família. Esses receptores estão distribuídos pelo sistema nervoso central e estão particularmente envolvidos na modulação de funções cardiovasculares e na gênese do processo inflamatório e seus antagonistas são

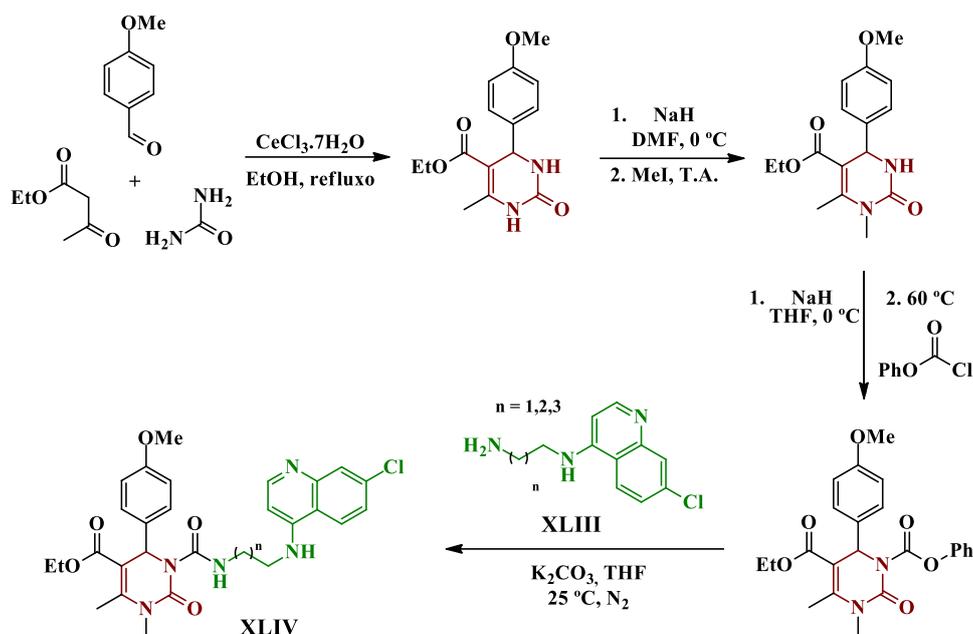
considerados candidatos promissores no tratamento de diabete e asma.⁸¹ Na **Figura XIII** é mostrada a forma como os autores produziram suas DHPMs e dois exemplos representativos do trabalho. Nota-se os baixos valores de K_i , mostrando alta afinidade pelo receptor e baixa concentração inibitória.



Esquema XIII. A. Metodologia usada para produzir DHPMs. B. Dois exemplos sintetizados, antagonistas dos receptores A_{2B}.

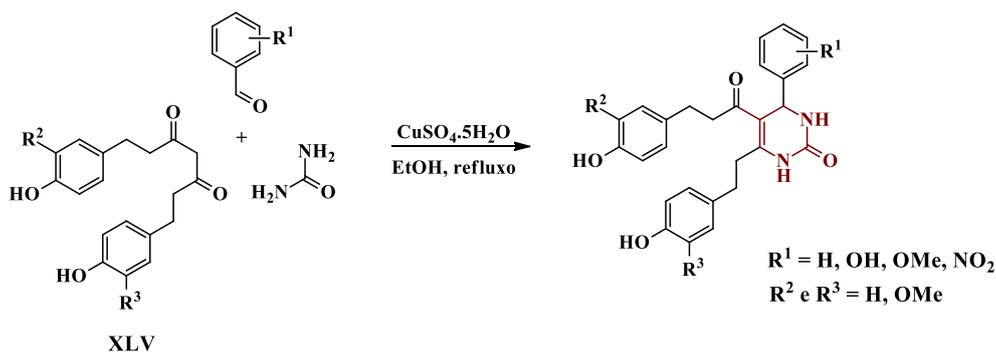
Assim como nas chalconas abordadas anteriormente, a estratégia de hibridização molecular também vem sendo explorada nas DHPMs. A exploração dos híbridos envolvendo o núcleo DHPM vem ampliando o espectro de aplicações nas quais esses compostos tem sido usados.

Em 2008 foi sintetizada uma série de híbridos DHPM-Cloroquina com o objetivo de avaliação antimalária.⁸² Segundo os autores, a cloroquina é efetiva em alguns casos, mas algumas cepas do parasita desenvolvem imunidade à droga, sendo necessário o desenvolvimento de outros fármacos. O estudo de Kyle *et al.* mostra que há uma interação entre antimalaríais contendo quinolinas e moduladores dos canais de cálcio, modificando a capacidade de resistência do *Plasmodium falciparum*.⁸³ Assim os autores escolheram DHPMs para cumprir esse papel.⁸² No **Esquema XIV** é mostrada a rota sintética utilizada para sintetizar os híbridos, inicialmente a reação de Biginelli foi catalisada por $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ seguida da *N*-metilação e formação do carbamato no nitrogênio da posição 3. A formação do híbrido **XLIV** foi realizada por derivatização do carbamato com um derivado diamina da cloroquina (**XLIII**). Todos os compostos mostraram excelentes atividades antiplasmodiais contra a cepa resistente à cloroquina.



Esquema XIV. Rota sintética utilizada para produzir híbridos DHPM-cloroquina.

Outra estratégia interessante foi a utilizada por Ajavakom *et al.*, que fazendo uso da reação de Biginelli utilizaram tetrahidrocurcuminoides (XLV) como compostos β -dicarbonilados.⁷³ Esses compostos são derivados da cúrcuma, obtida originalmente do rizoma da *Curcuma longa L.* (açafraão-da-terra, que dá a cor amarelo alaranjada ao *curry*) e são conhecidos por expressar diversas atividades biológicas tais como anti-inflamatória, antioxidante e anticancerígena.⁸⁴ No **Esquema XV** é mostrada a reação utilizada para produzir esses híbridos.

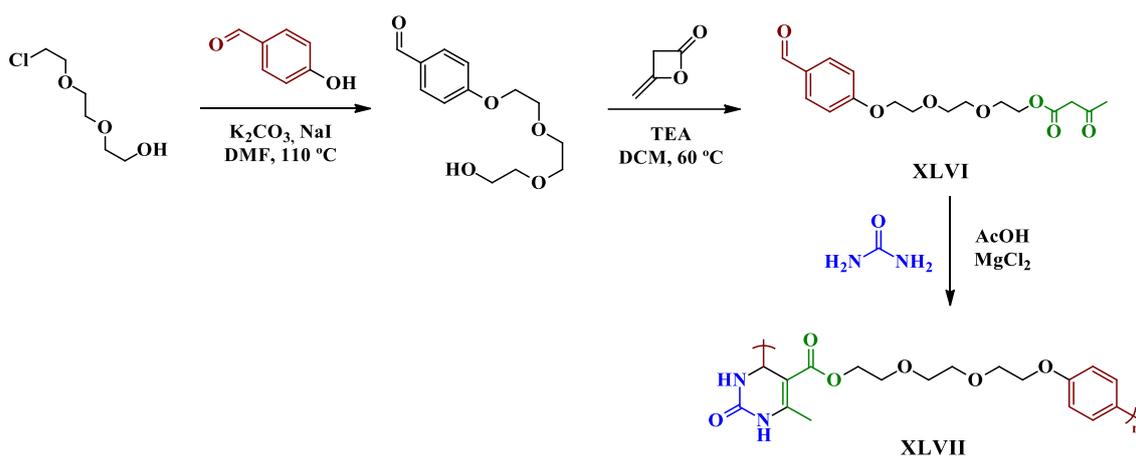


Esquema XV. Reação de Biginelli utilizada para produzir os híbridos DHPM-tetrahidrocurcuminoides.

Nesse trabalho os autores avaliaram a atividade dos compostos para a doença de Alzheimer, com base na inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável pela diminuição dos níveis do neurotransmissor acetilcolina, cuja baixa concentração no neocórtex e no hipocampo está relacionada com a perda de memória. Quando avaliados

em relação ao IC₅₀, alguns dos híbridos mostraram atividades similares ou maiores do que a Galantamina, usada como padrão na inibição de AChE.⁷³

Recentemente as DHPM também têm encontrado aplicações como novos materiais. Em 2016 foi publicada uma revisão que cobre os progressos da reação de Biginelli na química de polímeros, preparados tanto por policondensação, como por modificações pós-polimerização.⁸⁵ Aparentemente a reação foi introduzida nessa área em 2013 por Tao *et al.*, quando geraram homopolímeros via reação de Biginelli e copolímeros ligando duas cadeias poliméricas pela mesma reação.⁸⁶ Os mesmos autores em 2015 fizeram outra publicação importante, nesse trabalho sintetizaram um monômero bifuncional (**XLVI**) contendo grupos benzaldeído e β-cetoéster, mostrado no **Esquema XVI**. A reação do monômero com ureia, nas condições dos autores, produziu o polímero **XLVII** que foi avaliado segundo suas propriedades adesivas, sendo publicado como uma cola para metais.⁸⁷



Esquema XVI. Rota sintética para a produção das poli-DHPMs com propriedades adesivas.

Outro uso encontrado para as DHPMs foi como corante. Para conseguir essa propriedade Patil *et al.* prepararam uma DHPM derivada da quinazolina utilizando um líquido iônico como solvente e catalisador. Esse trabalho é relevante por duas contribuições. Primeiro, o estudo de reciclabilidade do catalisador preparado, que na primeira reação forneceu 95% de rendimento e após cinco ciclos levou a um rendimento de 91%, confirmando a reciclabilidade. Segundo pelo pioneirismo na aplicabilidade de uma DHPM como corante, avaliando também a capacidade de dispersão e a intensidade de coloração do mesmo em fibras de nylon e poliéster.⁸⁸

1.3. HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR

Ao longo do texto foram discutidos alguns exemplos de moléculas híbridas, ou seja, moléculas em cuja estrutura há uma combinação de duas ou mais moléculas de interesse ligadas covalentemente. Na discussão a seguir será mostrada a relevância da estratégia no contexto das doenças multifatoriais.

A hibridização molecular é uma estratégia de construção de protótipos baseado no reconhecimento de unidades farmacofóricas na estrutura molecular de dois ou mais derivados bioativos. Farmacóforos são definidos como um conjunto de características estéricas e eletrônicas que garantem a interação supramolecular com um alvo biológico específico.⁸⁹ Essas farmacóforos podem ser combinadas de diferentes formas, podendo por exemplo possuir um conector que originalmente não fazia parte dos ligantes. Em geral esse vinculador entre as espécies deve ser metabolicamente estável, a não ser que seja de interesse produzir um conjugado clivável,⁹⁰ no qual o conector é metabolizado e libera os dois ligantes para agirem de maneira independente. Diminuindo-se o tamanho dessa ponte, chega-se ao ponto de os ligantes encontrarem-se fundidos, onde em geral, os químicos sintéticos irão se aproveitar de pontos estratégicos das estruturas de partida. Na **Figura VII** podem ser visualizadas representações desses tipos de híbridos.

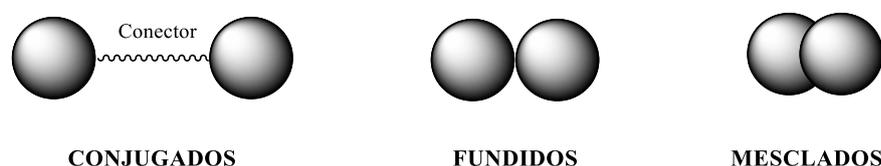


Figura VII. Possibilidades de hibridização molecular.

Os ligantes podem ainda encontrar-se mesclados, nesse caso as duas estruturas combinam-se de forma que um dos ligantes também faça parte do outro. A seguir serão mostrados exemplos representativo de cada tipo de hibridização, representados na **Figura VIII**. Um exemplo de híbridos conjugados foi discutido na publicação de Lu *et al.* pela conjugação da Colchicina e uma benzamida (**XLVIII**).⁹¹ A Colchicina é um composto de reconhecida atividade inibidora da polimerização da tubulina, como comentado na página 8. Já a benzamida foi introduzida com o intuito de adicionar um grupo “ligante de zinco” à molécula, esses tipos de ligantes desenvolvem um importante papel na aproximação do fármaco à enzima histona acetilase e seus inibidores podem causar diferenciação e apoptose em células cancerígenas.

Um outro exemplo de hibridização envolve a fusão da Leonurina com a *S*-alil-L-cisteína (**XLIX**). A Leonurina é conhecida pelos seus efeitos cardioprotetores. Assim, os autores decidiram realizar a sua fusão com derivados da cisteína para potencializar esses efeitos de cardioproteção.⁹² A estratégia de mesclar as estruturas também foi abordada por Villarroya *et al.*, que hibridizou as estruturas de dihidropiridinas com a Tacrina.⁹³ Essas estruturas foram chamadas de tacripirinas (**L**) e suas atividades foram avaliadas contra a doença de Alzheimer, para a qual mostraram uma potencial atividade terapêutica.

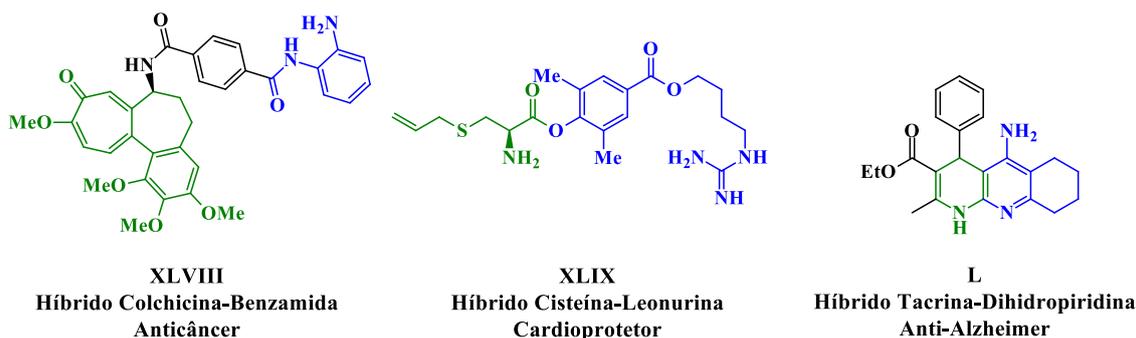


Figura VIII. Estruturas de híbridos representativos de cada tipo de hibridização molecular.

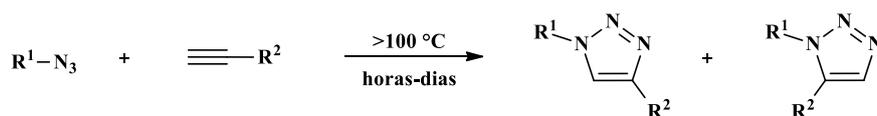
Essas moléculas são denominadas “drogas multifuncionais”, e são construídas basicamente por três motivos: 1. para contrabalancear os efeitos colaterais da outra parte do híbrido; 2. para amplificar seus efeitos através da ação em outro alvo e 3. para interagir com múltiplos alvos como uma única molécula.⁴² Ao interagir com diferentes alvos como uma única molécula, diminui-se o risco de interação droga-droga e pode-se minimizar a resistência às drogas.⁹⁴ Essas questões são importantes quando se lida com doenças multifatoriais como câncer, hipertensão, doença de Alzheimer e Parkinson,⁴² pois nelas diferentes condições fisiopatológicas são apresentadas e para cada sintoma, uma diferente droga é consumida. As estratégias citadas anteriormente contribuíram para a postulação de uma concepção de fármacos com múltiplas atividades biológicas associadas e tem trazido resultados promissores no potencial terapêutico por trazerem efeitos sinérgicos e minimização de efeitos colaterais.⁹⁵ A multifuncionalidade surge da interação de substâncias químicas polifuncionalizadas com alvos ou receptores moleculares variados. Em analogia com o modelo de chave e fechadura, a multifuncionalidade seria a busca de um chaveiro que dê acesso a diferentes efeitos clínicos.⁹⁶

1.3.1. Cicloadição azida-alcino de Huisgen catalisada por cobre (I)

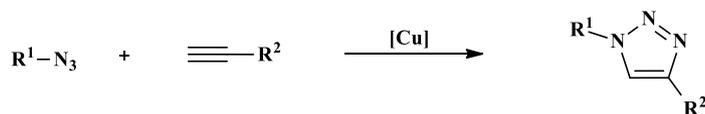
A discussão a seguir abordará mais aprofundadamente a hibridização molecular através da formação de anéis 1,2,3-triazólicos, formados na reação de cicloadição de Huisgen catalisada por cobre (I). Os anéis 1,2,3-triazólicos têm sido muito utilizados como conectores entre espécies com interesse farmacológico devido à facilidade de síntese, por possuir alta estabilidade química (geralmente inerte a condições hidrolíticas, oxidantes e redutoras, mesmo a altas temperaturas), possuir características aromáticas, serceptor de ligações de hidrogênio e possuir um momento dipolo alto (4,8 a 5,6 Debye).⁹⁷ As três últimas características são especialmente interessantes para atividade biológica, pois esses heterociclos mimetizam as características topológicas e eletrônicas de amidas, notoriamente conhecidas por estruturar ligações peptídicas e podem ser utilizados como isósteros em compostos potencialmente ativos.⁹⁸

A reação térmica entre uma azida orgânica e um alcino (terminal ou interno) é conhecida há mais de um século e levava a uma mistura dos regioisômeros 1,4 e 1,5 substituídos.⁹⁹ Os trabalhos de Sharpless introduziram uma grande contribuição a esta reação ao adicionar um catalisador de cobre (I), que passou a levar seletivamente à formação do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.¹⁰⁰ Outra contribuição importante também feita pelo grupo de Sharpless, foi na produção dos 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos ao usar um catalisador de rutênio.¹⁰¹ Essas reações podem ser visualizadas na **Figura XVII**.

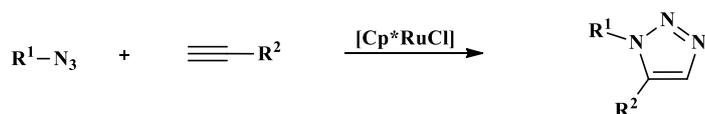
A. Cicloadição azida-alcino térmica.



B. Cicloadição azida-alcino catalisada por cobre.

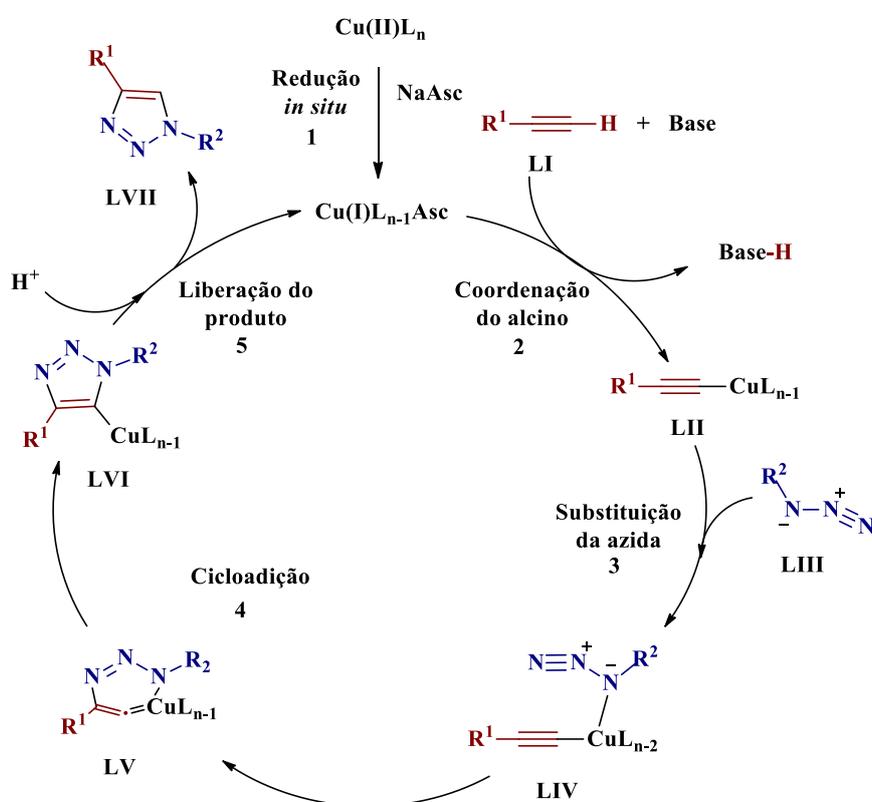


C. Cicloadição azida-alcino catalisada por rutênio.



Esquema XVII. Reações de cicloadição entre azidas e alcinos. **A.** Sem catalisador **B.** Catalisada por cobre (I). **C.** Catalisada por Ru(II).

O nosso interesse nesse trabalho é explorar a reação **B** mostrada na **Figura XVII**. Essa reação ocorre em muitos solventes apróticos e próticos, inclusive água. Não sofre interferência da maior parte de grupos funcionais, tanto orgânicos, eliminando a necessidade de proteções e desproteções dos grupos nessa etapa. A seguir é representado o ciclo catalítico representativo da reação entre azidas orgânicas e acetilenos catalisada por cobre (I). A preparação da espécie de cobre (I) é realizada *in situ* utilizando um precursor de cobre (II) que é reduzido por ascorbato de sódio (NaAsc).¹⁰² Um precursor de Cu(II) é usado devido a três motivos: é mais barato, não necessita de cossolvente e uma base nitrogenada e não leva a subprodutos.¹⁰⁰



Esquema XVIII. Mecanismo aceito para a reação de cicloadição de Huisgen.

O mecanismo mostrado no **Esquema XVIII** inicia com a coordenação do alcino **LI** ao catalisador de cobre, formando o acetileno de cobre (I) **LII**. A seguir a azida **LIII** é ativada coordenando-se ao cobre com a saída de um ligante L do complexo. Na próxima etapa ocorre a formação do metalociclo **LV** que leva facilmente à espécie **LVI**. A possibilidade de cicloadição concertada foi descartada por resultados de cálculos de DFT (Teoria do Funcional de Densidade), havendo a necessidade de passagem pelos intermediários **LIV-LV-LVI** antes da liberação do produto final **LVII** e a reconstituição do catalisador.¹⁰³

A seguir serão mostrados exemplos representativos na hibridização molecular envolvendo a conjugação via formação de anel triazólico com o intuito de ressaltar a importância dessa estratégia na química orgânica sintética medicinal.

Em 2013, Moro *et al.* realizaram a glicoconjugação de benzotiadiazóis através da reação de Huisgen catalisada por cobre.¹⁰⁴ Os produtos formados mostraram alta emissão de fluorescência e alta seletividade de ligação com Ni²⁺ em acetonitrila. As azidas foram preparadas a partir dos açúcares D-xilose e D-galactose usando diferentes estratégias de proteção-desproteção. Para a síntese dos alcinos derivados dos benzotiadiazóis foram utilizadas as reações de Suzuki e Sonogashira. Abaixo são mostrados os 4 compostos híbridos produzidos:

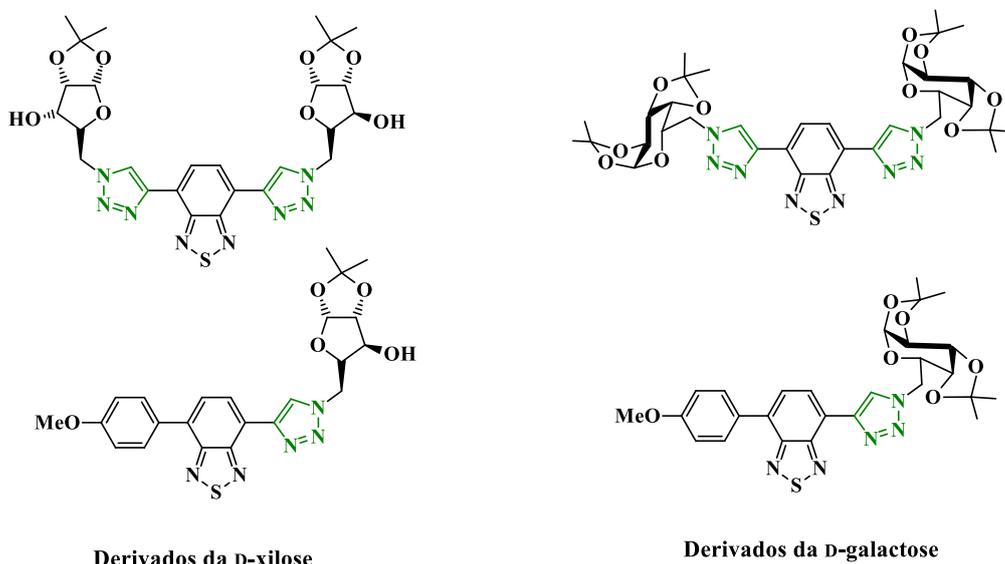
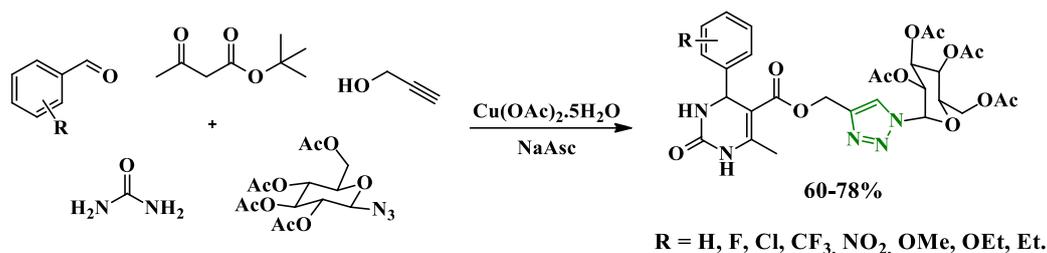


Figura IX. Benzotiadiazóis glicoconjugados via cicloadição de Huisgen catalisada por cobre.

Também em 2013 foi realizado outro trabalho de glicoconjugação fazendo uso da reação de Huisgen.¹⁰⁵ Os autores realizaram a síntese *one-pot* de uma série de híbridos DHPM-glicosídeo através de reações de transesterificação, Biginelli e de Huisgen. Aparentemente, a única preocupação dos autores foi adicionar por partes os reagentes, garantindo que inicialmente ocorresse a transesterificação do β -ceto-éster com o álcool propargílico, a seguir a reação de Biginelli com ureia e benzaldeídos variáveis e por fim, a reação de Huisgen com o azido-açúcar. No **Esquema XIX** a seguir é possível visualizar a reação *one-pot* de 5 componentes.



Esquema XIX. Esquema da reação utilizada para produzir DHPMs glicoconjugadas por um anel 1,2,3-triazólico.

Em 2005 Brik *et al.* utilizaram a facilidade sintética da reação de Huisgen para produzir centenas de compostos diretamente em placas de titulação com o intuito de avaliar *in situ* a atividade contra proteases mutantes de HIV-1.¹⁰⁶ Os compostos foram sintetizados a partir de modificações em uma droga já existente, o Amprenavir (**LVIII**). Na **Figura X** são mostradas as estruturas do Amprenavir e de dois compostos peptidomiméticos hibridizados que mostraram melhores atividades.

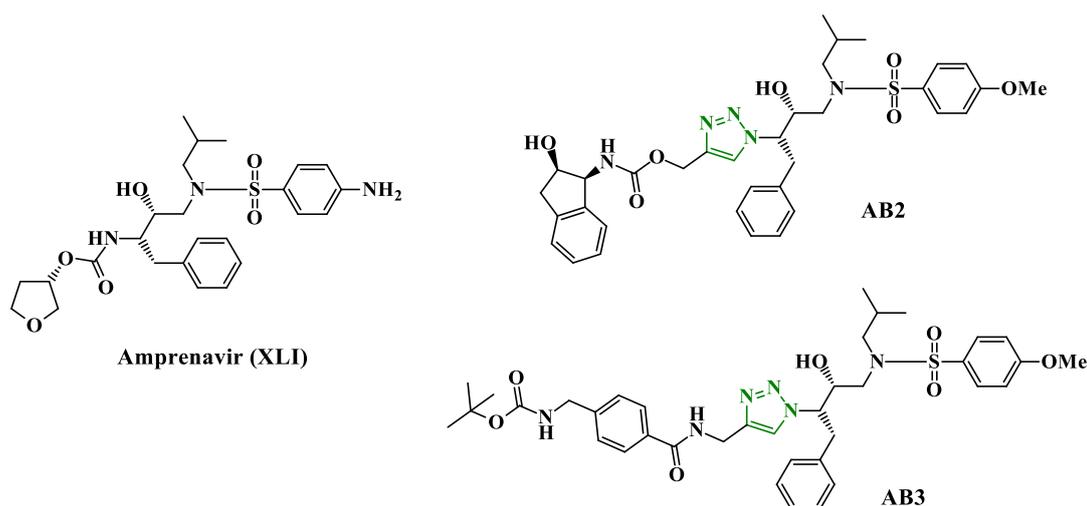


Figura X. Potenciais agentes anti-HIV AB2 e AB3 baseados no Amprenavir, construídos utilizando um anel triazólico como isótero da função amida.

Como pôde ser observado, a estratégia de hibridização molecular tem mostrado resultados promissores ao combinar diferentes estruturas com potencial atividade biológica, sendo assunto de revisões que defendem a produção de drogas multifuncionais como uma fuga ao reducionismo do modelo chave-fechadura.^{96,107} Em oposição a esse ponto de vista, está sendo desenvolvida uma nova estratégia para o desenvolvimento de fármacos conhecida como polifarmacologia, com intenção de atingir diferentes alvos que exercem funções sobre uma mesma doença.

Na revisão bibliográfica desse trabalho foram ressaltadas diversas atividades biológicas de chalconas e DHPMs e exemplos foram trazidos para ilustrar a importância dessas estruturas na Química Medicinal. Embasado na discussão anterior, propõe-se nesse trabalho a investigação do uso da hibridização molecular como base para a união de diferentes farmacóforos, como as chalconas e as dihidropirimidinonas. O processo de hibridização escolhido foi baseado na formação de um anel triazólico através da reação de Huisgen. O uso de anéis triazólicos como conectores pode contribuir também para a atividade biológica dos compostos finais devido sua habilidade isostérica com funções amida.

Dessa forma, foram definidos uma série de objetivos a serem alcançados para a síntese dos compostos híbridos que serão discutidos a seguir.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Sintetizar novos compostos a partir de Chalconas e DHPMs utilizando a estratégia de hibridização molecular envolvendo a formação de um anel triazólico como conector.

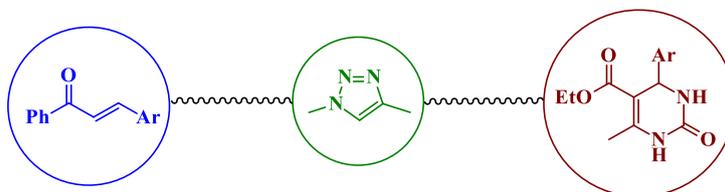
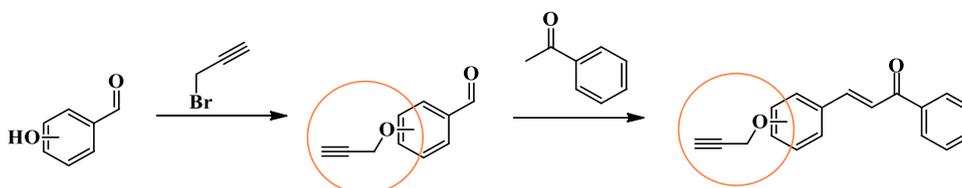


Figura XI. Representação pictórica do objetivo desse trabalho.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Sintetizar propargiloxi-chalconas

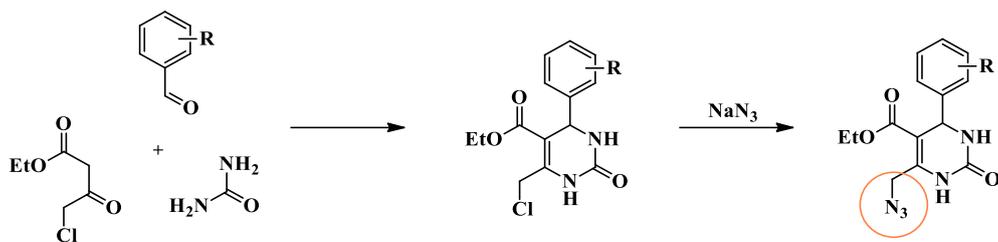
Sintetizar propargiloxi-chalconas através da *O*-alquilação de hidroxibenzaldeídos com brometo de propargila e a seguir combinar os produtos obtidos com acetofenona através de uma condensação de Claisen-Schmidt.



Esquema XX. Esquema genérico de obtenção das propargiloxi-chalconas.

2.2.2. Sintetizar azido-DHPMs

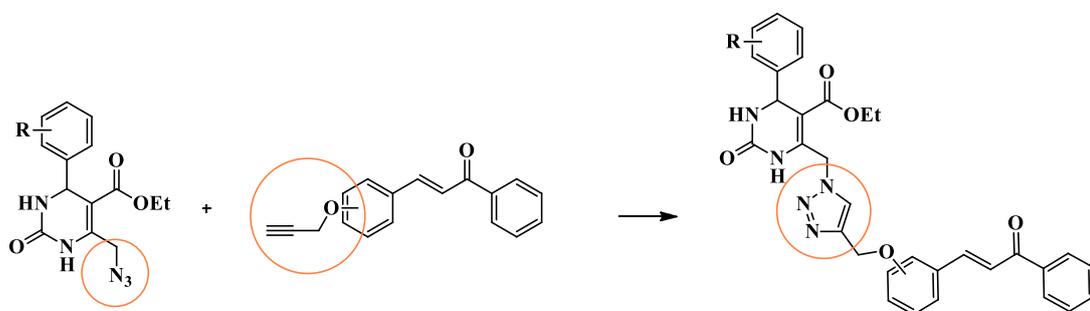
Sintetizar azido-DHPMs, iniciando pela reação de Biginelli entre benzaldeídos substituídos, ureia e 4-cloroacetato de etila e a seguir realizando azidação da cloro-DHPM formada.



Esquema XXI. Esquema genérico de obtenção das azido-DHPMs.

2.2.3. Sintetizar híbridos Chalconas-DHPMs

Combinar as propargiloxi-chalconas com as azido-DHPMs através da reação de cicloadição de Huisgen catalisada por cobre (I) para obter os híbridos de interesse.



Esquema XXII. Esquema genérico de obtenção dos híbridos Chalconas-DHPMs.

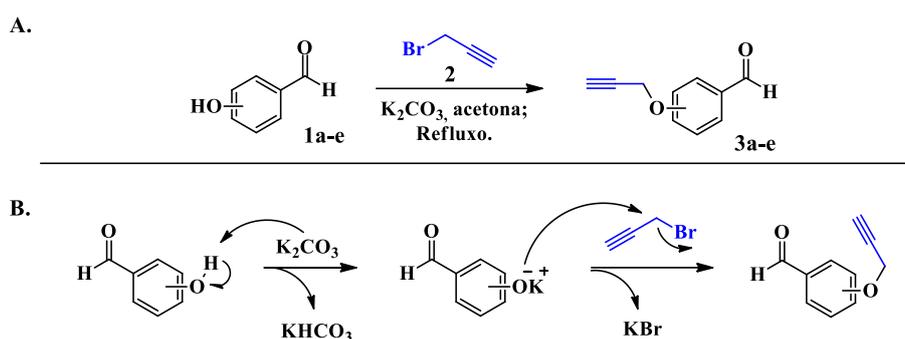
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Essa parte do manuscrito consiste em uma descrição detalhada dos caminhos que foram seguidos para que esse trabalho fosse construído. Ele será dividido em quatro partes: Parte **3.1** - Construção das chalconas. Parte **3.2** – Síntese das azido-DHPMs. Parte **3.3** – Hibridização molecular e Parte **3.4** – Ensaio de polimerização da tubulina. Em cada parte serão abordadas as diferentes reações que foram realizadas: *O*-alquilação fenólica, condensação de Claisen-Schmidt, reação de Biginelli, azidação e cicloadição de Huisgen, com foco nos produtos formados. E por fim serão mostrados alguns resultados preliminares que obtivemos em ensaios biológicos.

3.1. CONSTRUÇÃO DAS CHALCONAS

3.1.1. *O*-Alquilação de hidroxibenzaldeídos – Eterificação de Williamson para a síntese de propargiloxi-benzaldeídos

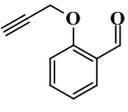
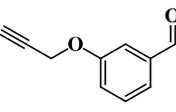
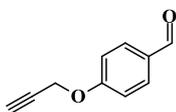
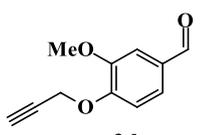
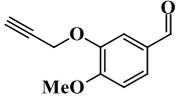
A primeira etapa desse trabalho consistiu na inserção de um grupo propargila nos substratos de interesse. Com a intenção de obter chalconas que possuíssem esse grupo, a estratégia assumida foi inserir a função através de uma reação de *O*-alquilação em benzaldeídos dotados de uma hidroxila fenólica utilizando o reagente brometo de propargila. Essa reação é conhecida classicamente como eterificação de Williamson,¹⁰⁸ tipicamente ocorre majoritariamente via mecanismo de S_N2 , como mostrado no esquema abaixo.



Esquema XXIII. **A.** Reação de *O*-alquilação utilizada para a produção de benzaldeídos funcionalizados com um grupo propargiloxi (**3a-e**). **B.** Mecanismo clássico da reação de substituição propargílica via S_N2 .

Utilizando as condições mostradas no esquema acima, foi sintetizada uma família de propargiloxi-benzaldeídos **3a-e** com bons rendimentos (82-95%), como mostrado na **Tabela I** a seguir.

Tabela I. Rendimentos e tempos reacionais dos produtos obtidos via eterificação de Williamson.

Entrada ^a	Composto	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	 3a	3	95
2	 3b	4	82
3	 3c	3	90
4	 3d	2	90
5	 3e	2	89

^a Condições reacionais: 10 mmol do aldeído fenólico (**1a-e**), 15 mmol do brometo de propargila (80% m/m em tolueno) (**2**), 20 mmol de K₂CO₃ e 25 mL de acetona. ^b O produto é um óleo.

A formação do produto pôde ser comprovada pelo uso da técnica de RMN ¹H. No espectro mostrado na **Figura XII**, é confirmada a formação do produto **3a** pela presença dos sinais referentes ao grupo propargila: o tripleto em 2,57 ppm foi atribuído ao hidrogênio **H^F** acetilênico e o duplete em 4,84 ppm aos dois hidrogênios **H^E** do grupo metileno, ambos com uma constante de acoplamento ⁴J = 2,3 Hz (esse valor foi obtido para todos compostos com o grupo propargila sintetizados nesse trabalho). Pode-se também assumir a alquilação do fenol pela ausência do singlete relativo ao hidrogênio fenólico na região de 11,0 ppm.¹⁰⁹

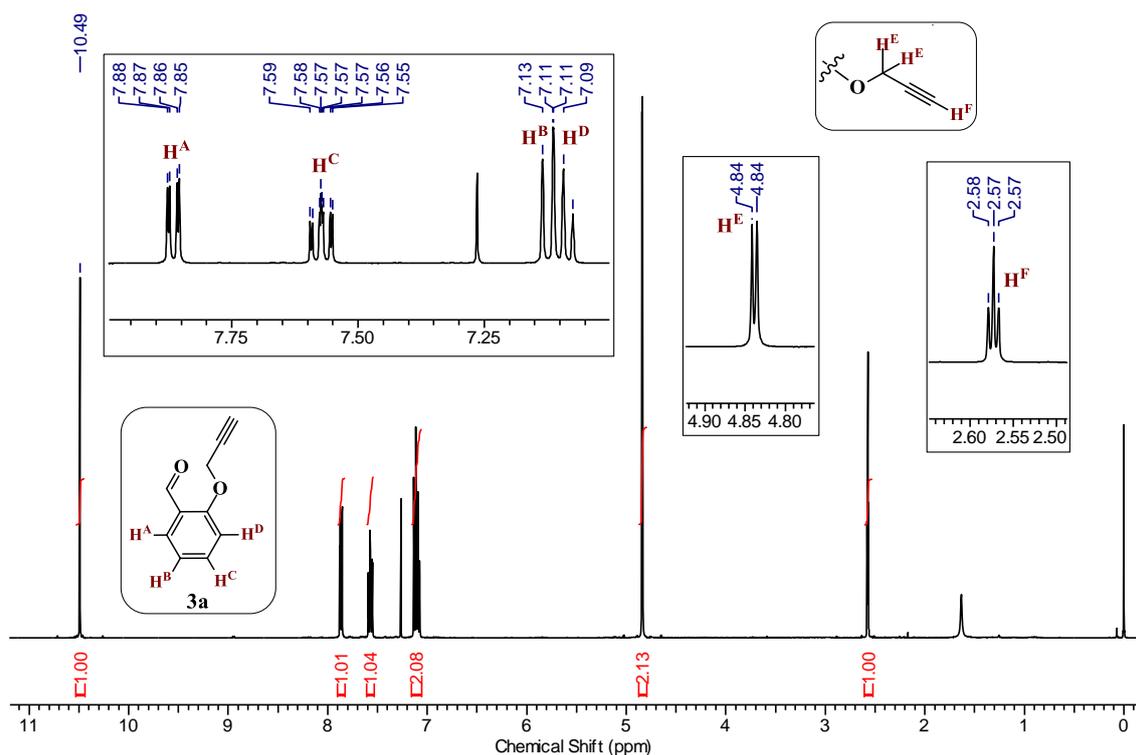


Figura XII. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, em CDCl_3) do composto **3a**.

Além dos sinais já citados, há também um singlete em 10,49 ppm, atribuído ao hidrogênio carbonílico do aldeído e quatro sinais na região de 7,0 e 8,0 ppm, dentre eles um duplete de duplete em 7,87 ppm com constantes de acoplamento $^3J = 7,8$ Hz e $^4J = 2,0$ Hz relativo ao **H^A** e um duplete de duplete de duplete localizado em 7,59 ppm com $^3J = 8,5$ Hz, $^3J' = 7,3$ Hz e $^4J = 2,0$ Hz, referente ao **H^C**. Já os hidrogênios **H^B** e **H^D** apresentam seus sinais sobrepostos no intervalo de 7,15 a 7,12 ppm.

Utilizando o software ACD/NMR Processor, foi possível utilizar a ferramenta de apodização, que permite multiplicar o FID por funções de onda (Exponencial, Lorentziana-Gaussiana, TRAF...) antes de realizar a transformada de Fourier para obtenção do espectro. Com essa ferramenta pode-se realçar alguma parte do sinal, modificando a resolução dos picos e a relação sinal-ruído.¹¹⁰

Na **Figura XIII** é apresentada uma ampliação da região de 7,00 a 7,20 ppm do espectro de RMN de ^1H do FID no qual foi aplicada apenas a transformada de Fourier do espectro em que o FID foi multiplicada por uma função Lorentziana-Gaussiana com o intuito de aumentar a resolução dos picos. Com a resolução assim obtida, pode-se notar a

existência de dois picos, um duplete em 7,12 ppm com $^3J = 8,5$ Hz (H^D) e um multipletto de 7,10 a 7,06 ppm (H^B).

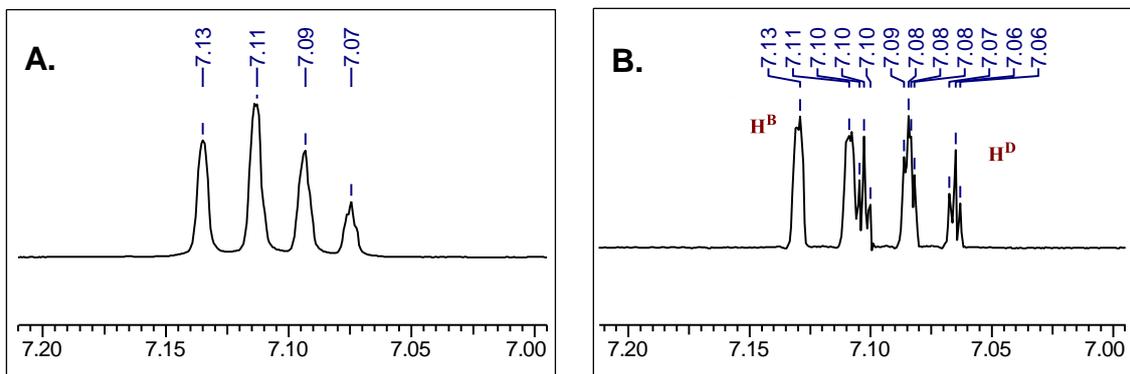


Figura XIII. A. Expansão de 7,00 a 7,20 ppm do espectro de RMN 1H obtido para o composto **3a**. B. Expansão do mesmo espectro após apodização com a função Lorentziana-Gaussiana (fator LB = -0,55 e GF = 1).

Utilizando o espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** (**Figura XIV**) também podemos afirmar que a reação foi bem-sucedida devido a presença dos sinais dos dois carbonos acetilênicos em 77,6 e 76,4 ppm (**C9** e **C10** respectivamente), além do carbono carbinólico **C8** em 56,3 ppm.

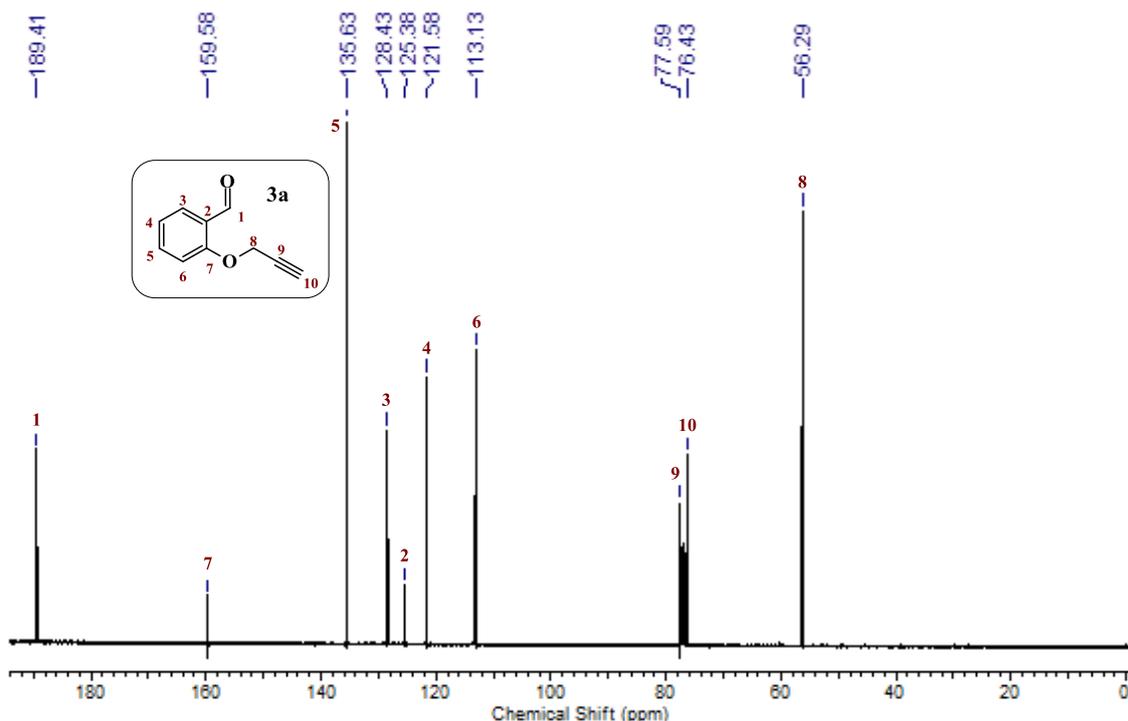


Figura XIV. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **3a**.

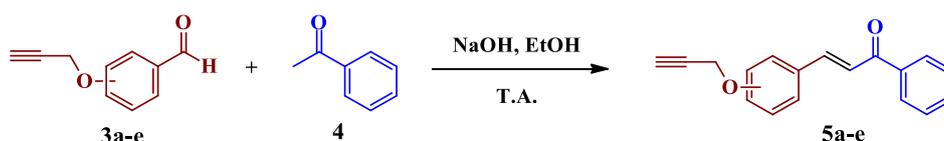
É possível observar também o sinal em 189,4 ppm do carbono carbonílico **C1** do aldeído, em 159,6 e 125,4 ppm os sinais dos carbonos C_0 aromáticos (**C7** e **C2**

respectivamente) e em 135,6, 128,4, 121,6 e 113,1 ppm os carbonos C_H aromáticos (**C5**, **C3**, **C4** e **C6** respectivamente), atribuídos com base nos efeitos eletrodadores do grupo *O*-propargil e eletrorretiradores da carbonila.

Os outros compostos dessa série foram sintetizados da mesma forma, assim como as caracterizações efetuadas e a garantia de que as transformações foram bem-sucedidas foi dada por RMN 1H . Os espectros de RMN e IVTF dos outros compostos podem ser vistos nos ANEXOS.

3.1.2. Reação de Claisen-Schmidt – Condensação aldólica na síntese de chalconas

Uma vez de posse dos substratos carbonílicos **3a-e** contendo uma função alcino, foi sintetizada uma série de chalconas (**5a-e**) através da reação de Claisen-Schmidt (condensação aldólica) a partir da acetofenona (**3**). No esquema abaixo é mostrado o procedimento utilizado para a síntese das chalconas desse trabalho.



Esquema XXIV. Reação de condensação aldólica utilizada na síntese das chalconas **5a-e**.

As chalconas foram sintetizadas de acordo com um procedimento experimental já estabelecido, na presença de NaOH em etanol à temperatura ambiente.¹¹ Utilizando as exatas condições descritas na metodologia original, encontramos rendimentos abaixo dos esperados, e analisando a reação por CCD, observou-se a formação de dois produtos.

A purificação da mistura reacional por cromatografia em coluna permitiu isolar também o provável subproduto com 10% de rendimento. Através da técnica de RMN 1H , cujo espectro está ilustrado na **Figura XV**, foi possível identificar o subproduto **6** como sendo resultado de uma adição de Michael da acetofenona na chalcona **5** formada, devido ao excesso da acetofenona no meio reacional. O subproduto apresentou sinais característicos do tipo quinteto em 4,03 ppm com $^3J = 7,0$ Hz, relativo ao hidrogênio H^J e o par de dupletos de dupletos dos hidrogênios diastereotópicos H^I e H^{I^*} com $^2J = 16,8$ Hz e $^3J = 7,0$ Hz.

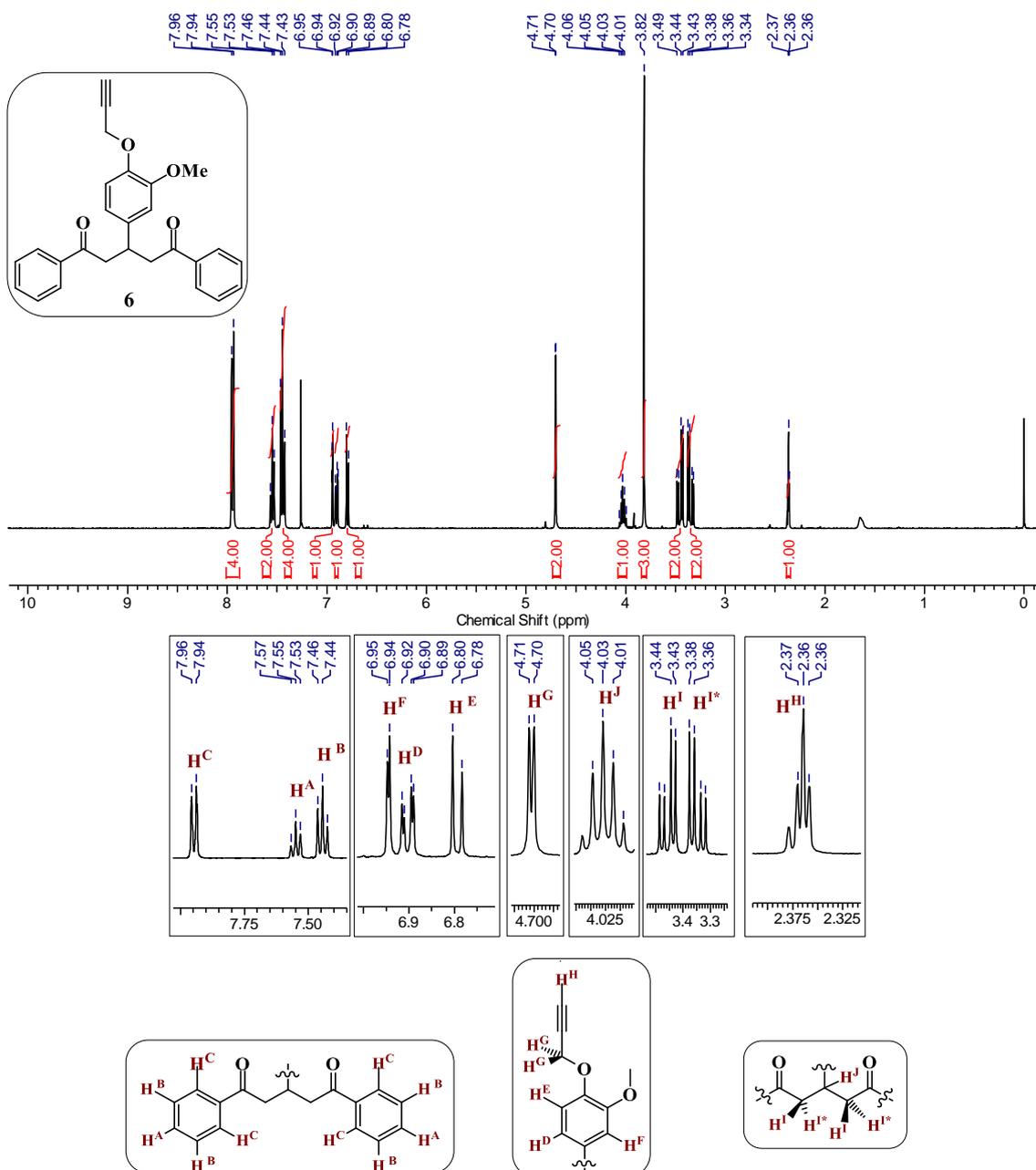
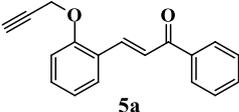
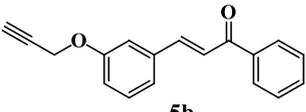
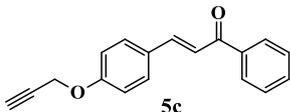
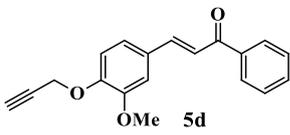
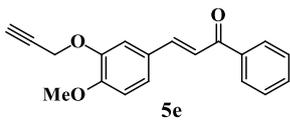


Figura XV. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6** com ampliações e atribuições dos sinais.

Sabendo que o subproduto se formava a partir da reação da chalcona com acetofenona em excesso, diminuimos a relação do excesso adicionado de 1,5 equivalentes de acetofenona para 1,0 equivalente. Dessa forma os produtos a seguir foram obtidos em rendimentos de razoáveis a bons depois de devidamente purificados, como mostrados na **Tabela II**.

Tabela II. Rendimentos das chalconas sintetizadas.

Entrada ^a	Composto	Rendimento (%)
1	 5a	82
2	 5b	67
3	 5c	71
4	 5d	60
5	 5e	62

^a Condições reacionais: 2,5 mmol do aldeído (**3a-e**), 2,5 mmol de acetofenona (**4**), 0,2 mL de NaOH_(aq.) 15 M e 3 mL de etanol, 0,5-1 hora à temperatura ambiente.

A formação das chalconas **5a-e**, assim como a dos propargiloxi-benzaldeídos **3a-e**, foi avaliada por RMN ¹H. Esses compostos apresentam sinais bem característicos: um par de dupletos com constante de acoplamento de olefinas 1,2-*E*-substituídas. Para exemplificar essa afirmação, foi escolhido o composto **5c** como modelo.

No espectro de RMN ¹H da **Figura XVI** pode-se observar os dois sinais mais blindados do espectro: um duplete em 4,74 ppm e um tripleto em 2,55 ppm referentes aos sinais do grupo propargila, ambos com ⁴*J* = 2,3 Hz, o mesmo valor encontrado para o composto **3a** analisado na seção anterior. Na região de 7,00 a 8,00 ppm, é possível ver os sinais dos hidrogênios aromáticos e olefínicos. Os hidrogênios olefínicos mostram sinais do tipo duplete em 7,78 e 7,43 ppm (**H^E** e **H^D** respectivamente) e possuem um ³*J* = 15,6 Hz, acoplamento característico de hidrogênios vinílicos em *trans*.

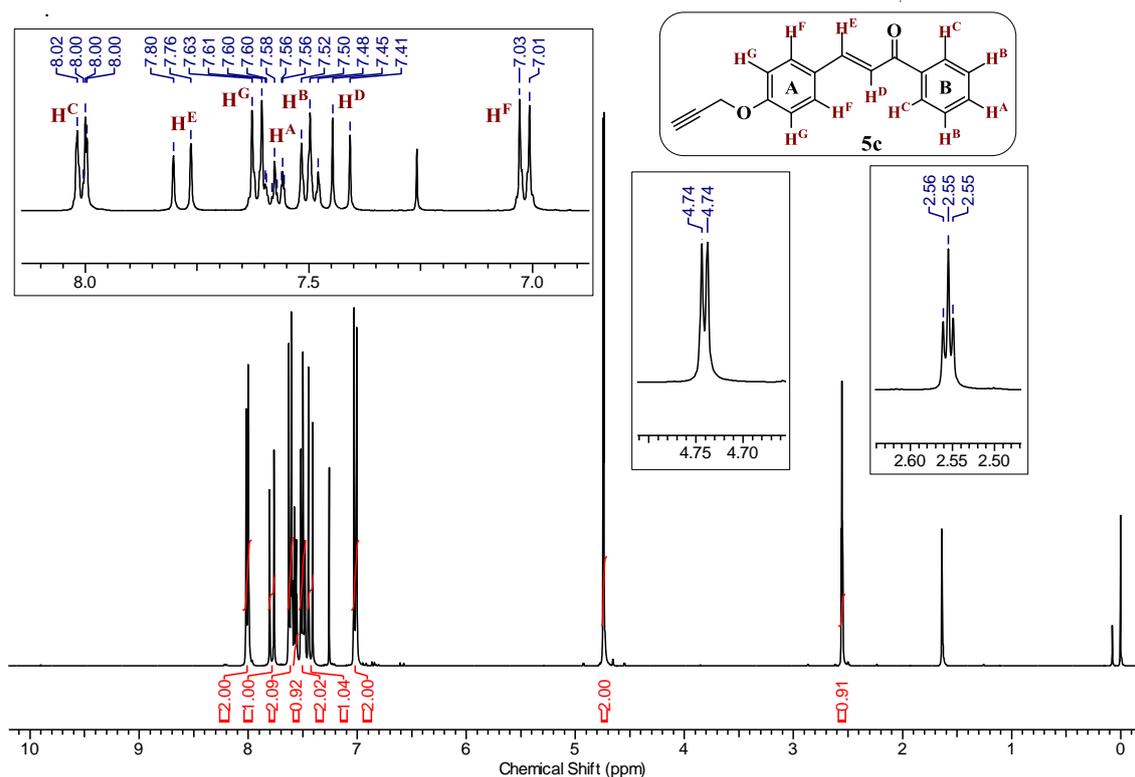


Figura XVI. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) com ampliações da região aromática e das regiões dos sinais do grupo propargila do composto **5c**.

Os anéis aromáticos da estrutura **5c** representada na figura acima foram classificados como **A** e **B** para facilitar a descrição dos sinais: no anel **A** é observado um padrão de substituição 1,4. Esse sistema apresenta dois dupletos, que nesse caso estão localizados em 7,62 e 7,02 ppm (**H^G** e **H^F** respectivamente) e possuem constante de acoplamento $^3J = 8,6$ Hz. No anel **B**, monossustituído, há três grupos de hidrogênios: o hidrogênio em *para* (**H^A**) que se apresenta como um multipeto na região de 7,61-7,54 ppm, os hidrogênios em *meta* (**H^B**) que se apresentam como um tripleto em 7,50 ppm e os hidrogênios em *orto* (**H^D**) se mostram como um multipeto na região de 8,04-7,98 ppm. Os outros compostos da família possuem espectros similares ao que foi discutido acima.

Na região de campo forte no espectro de RMN ^{13}C apresentado na **Figura XVII** encontram-se os sinais dos carbonos do sistema propargílico **C13**, **C14** e **C12** (78,0 e 76,0 ppm - acetilênicos e 55,9 ppm – carbinólico, respectivamente) e em 190,6 ppm encontra-se o sinal carbono carbonílico **C5**. Aos carbonos olefínicos **C7** e **C6** foram atribuídos os sinais em 144,4 e 120,3 ppm, respectivamente. O sinal de carbono aromático em 159,5 ppm foi atribuído ao carbono **C11**, fortemente desblindado por estar ligado ao grupo propargiloxi e com menor intensidade por ser um carbono aromático C_0 .

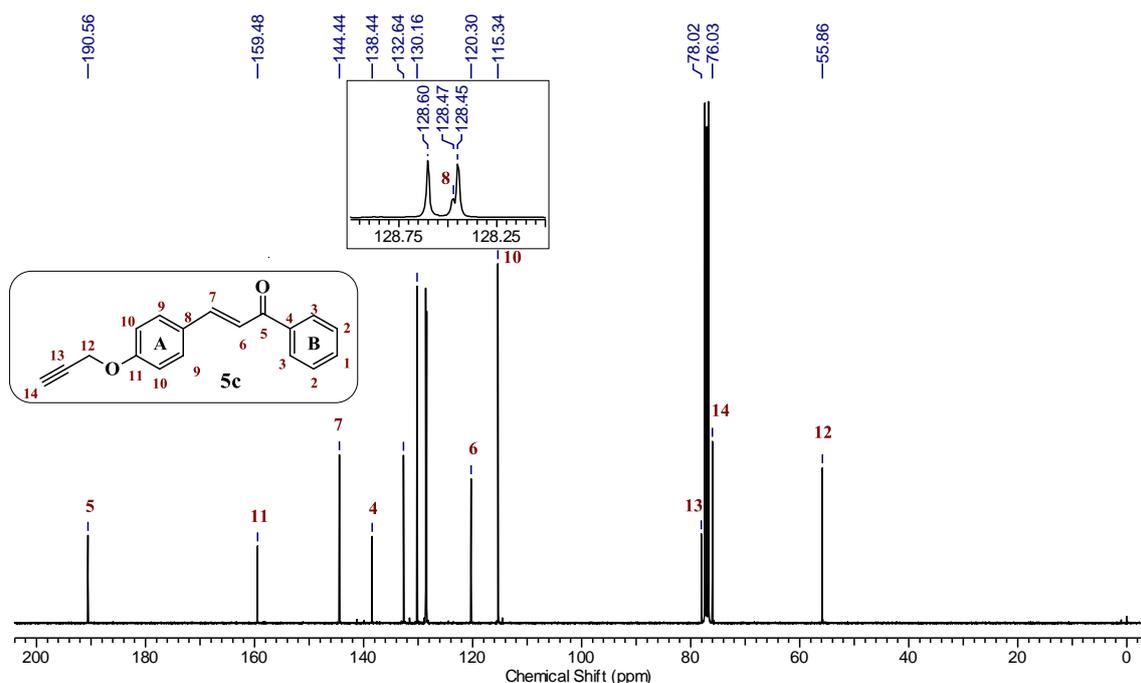


Figura XVII. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5c**, com ampliação mostrando o sinal 8 de baixa intensidade.

Por outro lado os carbonos **C8** em 128,5 ppm e **C10** em 115,3 ppm estão fortemente blindados por estarem em *para* e *orto*, respectivamente ao grupo propargiloxi. O carbono **C4** foi atribuído ao sinal em 138,4 ppm e os demais sinais (não atribuídos) referem-se aos carbonos **C1**, **C2**, **C3** e **C9**.

Dentre as chalconas sintetizadas nesse trabalho, a chalcona **5e** é inédita na literatura, dessa forma foi caracterizada também por espectroscopia de infravermelho. Na **Figura XVIII** a seguir é mostrado o seu espectro de infravermelho (IVTF), que traz sinais característicos do composto: as bandas de estiramento da ligação C-H do alcino em 3277 cm^{-1} e de estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$ em 2130 cm^{-1} confirmam a presença da propargila. Há também a presença das bandas em 2907 e 2831 cm^{-1} referentes aos estiramentos antissimétrico e simétrico das ligações C-H de carbono sp^3 . Em 3001 cm^{-1} aparece a banda de estiramento das ligações C-H de carbono sp^2 , ou seja, das ligações C-H aromáticas e olefínicas. Em 1658 cm^{-1} aparece o estiramento da ligação C=O da acetona α,β -insaturada (o valor é mais baixo do que os usuais devido à conjugação da carbonila com a ligação dupla). Em 1513 cm^{-1} aparece o estiramento da ligação C=C e em 1013 cm^{-1} o estiramento da ligação C-O.

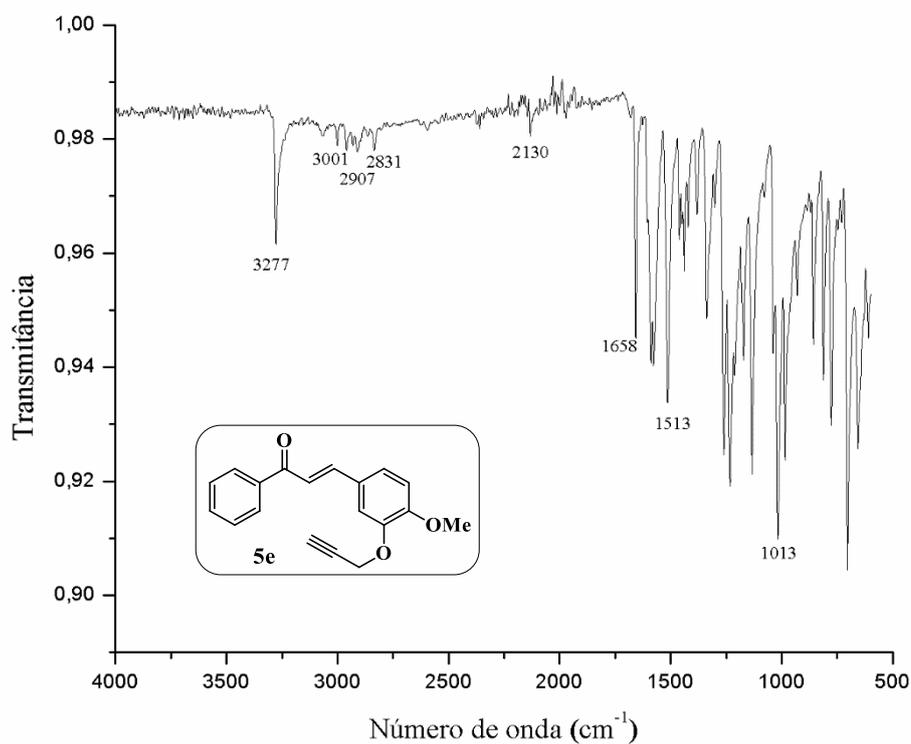


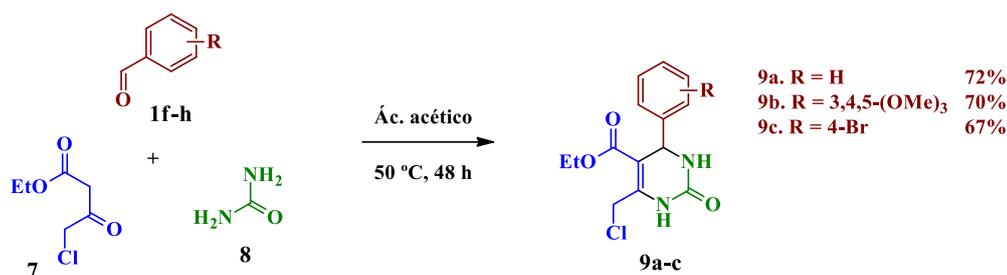
Figura XVIII. Espectro de IVTFT-RTA do composto **5e**.

As outras chalconas sintetizadas foram caracterizadas pelas espectroscopias de RMN ^1H e ^{13}C e seus espectros podem ser encontrados nos **ANEXOS**, ao final do trabalho.

3.2. SÍNTESE DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS

3.2.1. Reação de Biginelli na síntese das cloro-DHPMs

Buscando por uma metodologia para realizar a Reação de Biginelli que não comprometesse a ligação C-Cl do 4-cloroacetato de etila (**7**) ou dos produtos com ele formado, encontramos o trabalho reportado Lebed *et al.*, no qual o ácido acético foi utilizado como solvente e catalisador ácido de Brønsted concomitantemente. A reação foi efetuada a 50°C por um período de 48h, no **Esquema XXV** é mostrada essa metodologia.⁶⁸



Esquema XXV. Metodologia utilizada para sintetizar as 3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-onas **9a-c**.

Essa abordagem mostrou-se efetiva, utilizando ácido acético como solvente/catalisador pudemos produzir três Cl-DHPMs (**9a-c**) com rendimentos razoáveis de 67 a 72%, sendo que os produtos foram obtidos com grau de pureza suficiente para não haver a purificação adicional como cromatografia em coluna ou recristalização antes da próxima etapa sintética. Os três produtos foram caracterizados por RMN ¹H e ¹³C. A seguir serão mostrados os espectros do composto **9a** de modo a estudarmos as particularidades dessas moléculas.

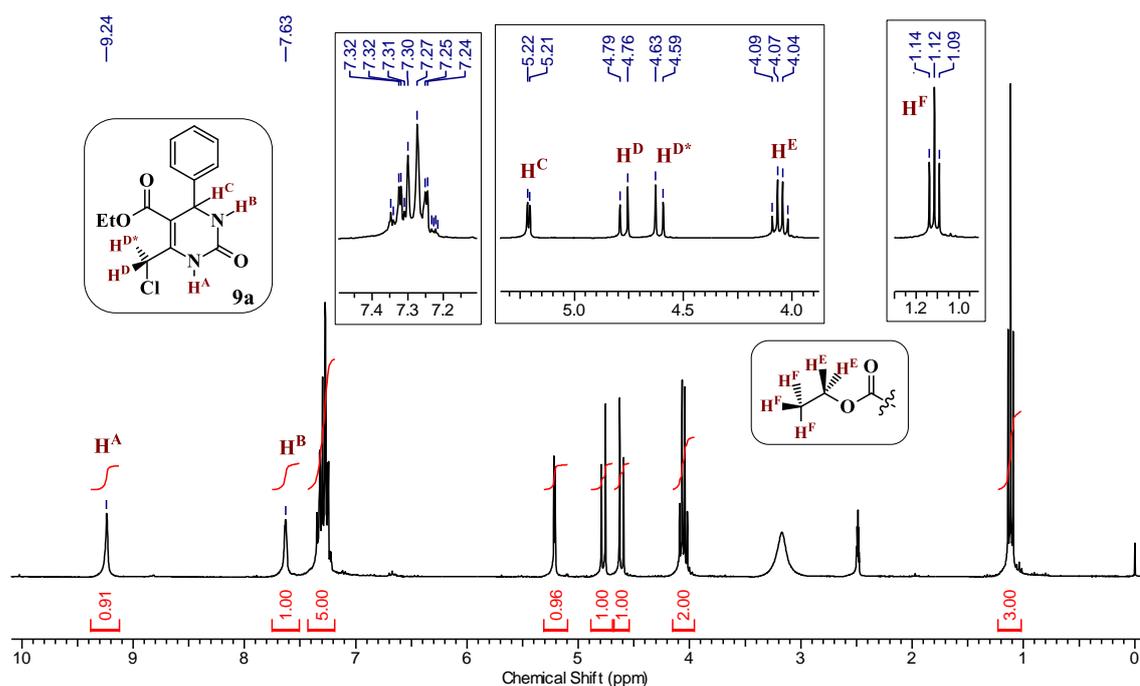


Figura XIX. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) da DHPM **9a**.

No espectro de RMN ¹H da **Figura XIX** é possível ver em 9,24 e 7,63 ppm os hidrogênios **H^A** e **H^B** e na região de 7,35 a 7,21 ppm um multiplete representando os cinco hidrogênios aromáticos, indicando que o anel DHPM não exerce fortes efeitos blindantes ou desblindantes para causar uma separação fina entre os sinais dos hidrogênios¹¹¹ –essa separação acontecia nas chalconas, em que os hidrogênios aromáticos do anel proveniente

da acetofenona saíam em regiões diferentes. Em 5,22 ppm encontra-se um duplete atribuído ao hidrogênio \mathbf{H}^C , com uma constante de acoplamento $^3J = 2,9$ Hz, devido ao acoplamento com o \mathbf{H}^B ligado ao nitrogênio vizinho (esse acoplamento não é observado reciprocamente devido à largura típica dos sinais de hidrogênios amínicos e amídicos). Os dois hidrogênios \mathbf{H}^D são diastereotópicos, por isso cada um apresenta um sinal do tipo duplete por acoplarem entre si, esses sinais podem ser observados em 4,77 e 4,61 ppm, ambos com $^2J = 10,6$ Hz; nas outras DHPMs e em todos os híbridos, esses hidrogênios apresentaram esse mesmo comportamento. O grupo etoxi do éster apresenta um quarteto em 4,07 ppm (\mathbf{H}^E) e um triplete em 1,12 ppm (\mathbf{H}^F), ambos com $^3J = 7,0$ Hz.

No espectro de RMN ^{13}C da **Figura XX** também foi possível categorizar os sinais aos tipos de carbonos que a molécula **9a** apresenta: dois carbonos carbonílicos, **C9** da porção éster em 164,2 ppm e **C1** da dihidropirimidinona em 152,1 ppm; quatro carbonos sp^3 , **C10** mais desblindado em 60,0 ppm, **C2** em 53,9 ppm, **C12** em 39,2 ppm (região ampliada no espectro) e **C11** em 13,9 ppm. Os dois carbonos **C3** e **C4** da olefina mostram sinais em 101,8 e 144,0 ppm, enquanto os carbonos aromáticos mostram sinais em 146,0 ppm (**C5**), em 127,6 ppm (**C8**) e em 128,5 e 126,3 ppm os carbonos **C6** ou **C7**.

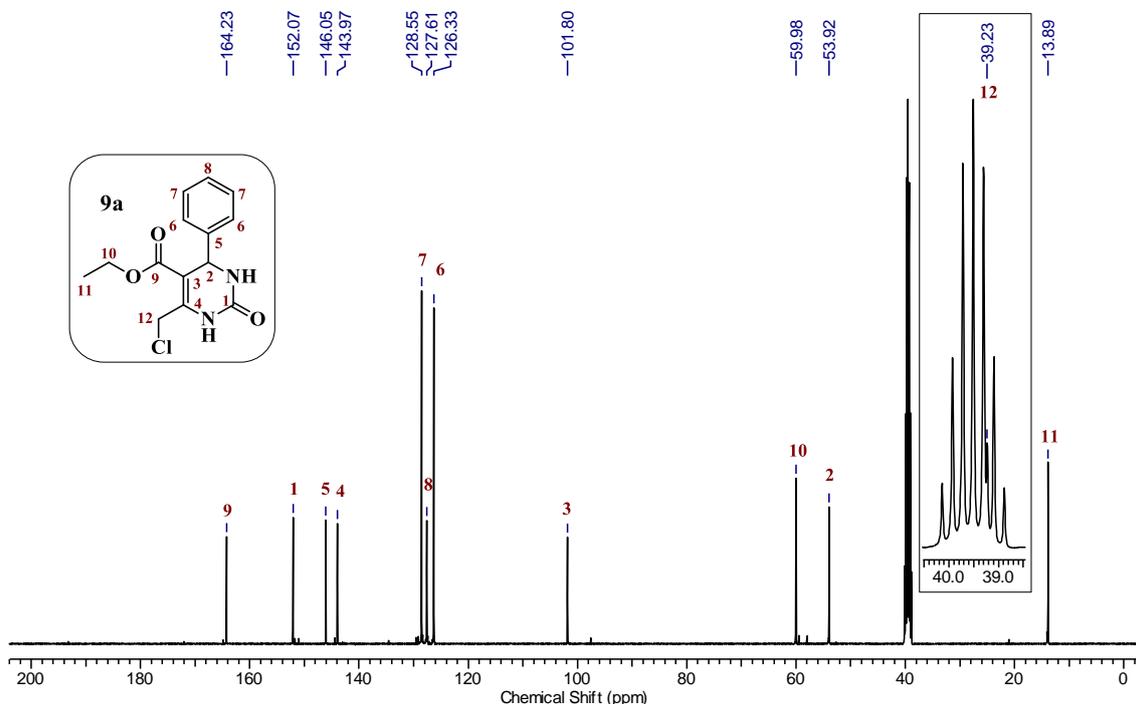


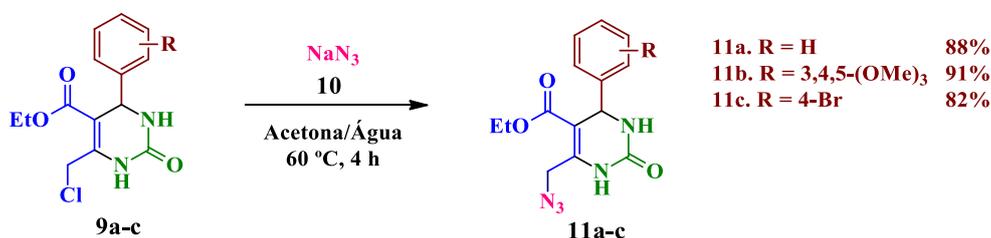
Figura XX. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) da DHPM **9a**.

As outras duas Cl-DHPMs sintetizadas foram igualmente caracterizadas por RMN ^1H e ^{13}C , apresentando uma distribuição de sinais muito semelhante; esses espectros são

mostrados na seção dos ANEXOS. A análise de IVTF de uma Cl-DHPM será mostrada na próxima seção com o intuito de compará-la com a análise da azida análoga.

3.2.2. Síntese das azido-DHPMs

De posse das Cl-DHPMs **9a-c**, pudemos realizar a etapa seguinte: substituir o cloro por um grupo azida, hábil de realizar a reação de cicloadição desejada. A maneira mais fácil de realizar a síntese da alil-azida é através da reação de substituição nucleofílica clássica (S_N2) utilizando o íon azida, altamente nucleofílico.¹¹² Como fonte de azida utilizamos a azida de sódio (**10**), conforme a metodologia descrita por Chen *et al.*,¹¹³ como mostrado no **Esquema XXVI**:



Esquema XXVI. Condições reacionais utilizadas para produzir as azido-DHPMs **11a-c**.

A obtenção do produto foi confirmada também utilizando a espectroscopia de RMN ¹H. O espectro do composto **11a** é mostrado na **Figura XXI** a seguir, onde se observa um padrão de distribuição dos sinais muito semelhante ao observado para o composto **9a**, entretanto o par de dupletos dos hidrogênios metilênicos α -azido diastereotópicos **H^D** e **H^{D*}** apresentou um deslocamento químico diferente com relação ao anteriormente ligado ao cloro.

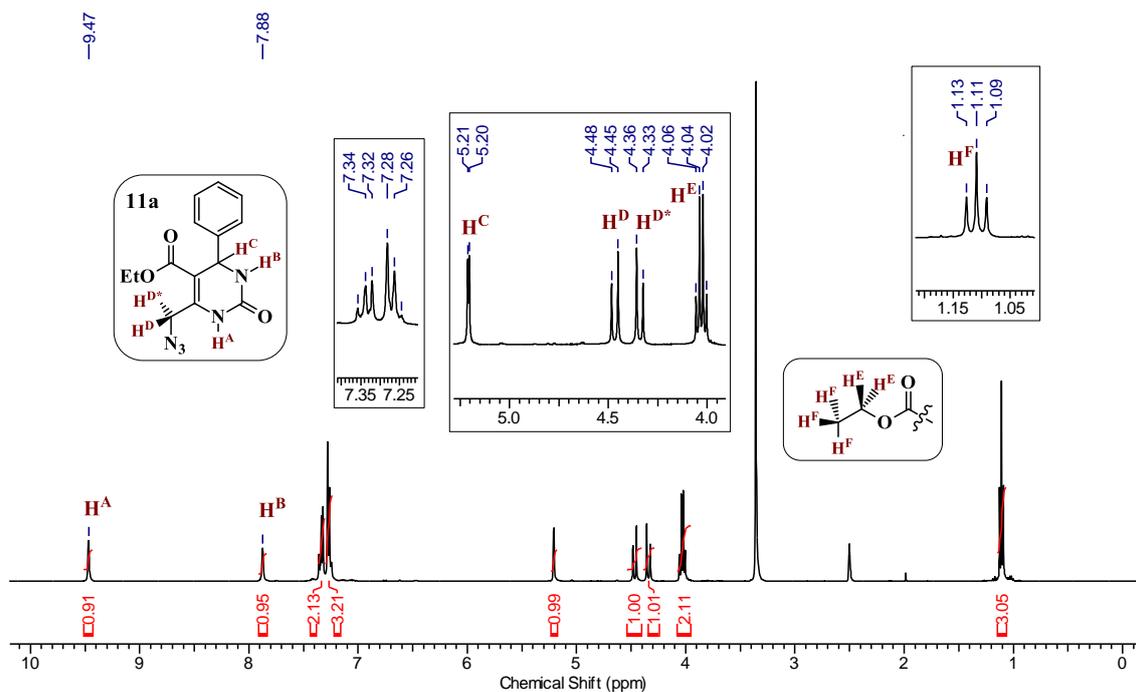


Figura XXI. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) da DHPM **11a**.

Na **Figura XXII** são mostradas as ampliações da região de 4,0 a 5,0 ppm dos espectros da Cl-DHPM **9a** e da N_3 -DHPM análoga **11a**. A partir desse comparativo é possível estabelecer que houve uma transformação química no composto de partida. A Cl-DHPM mostrava seus sinais em 4,78 e 4,61 ppm, enquanto a N_3 -DHPM os mostra em 4,47 e 4,36 ppm, todos com $^2J = 10,6$ Hz.

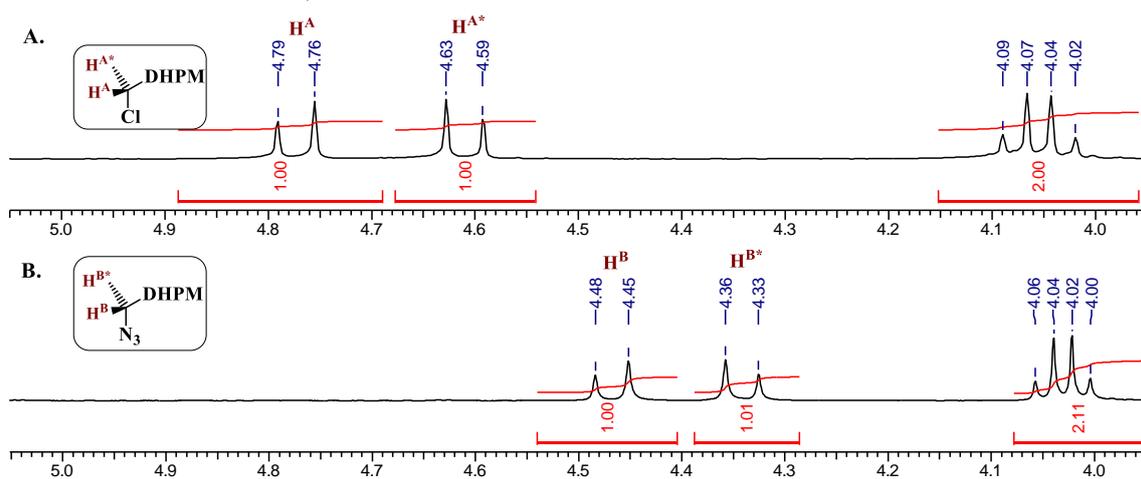


Figura XXII. Ampliação da região de 4,0 a 5,0 ppm dos espectros de RMN ^1H . **A.** Do composto **9a**. **B.** Do composto **11a**.

O espectro de RMN ^{13}C da **Figura XXIII** também será apresentado de forma que se possa compará-lo com o do reagente de partida, já discutido. Abaixo pode-se notar apenas

um deslocamento considerável da N₃-DHPM em relação à Cl-DHPM, o sinal do carbono **C1** do reagente de partida aparece com um deslocamento químico de 39,2 ppm, enquanto o carbono **C1*** α-azida aparece mais desblindado, em 47,3 ppm, exibindo um efeito contrário ao observado no espectro de RMN ¹H.

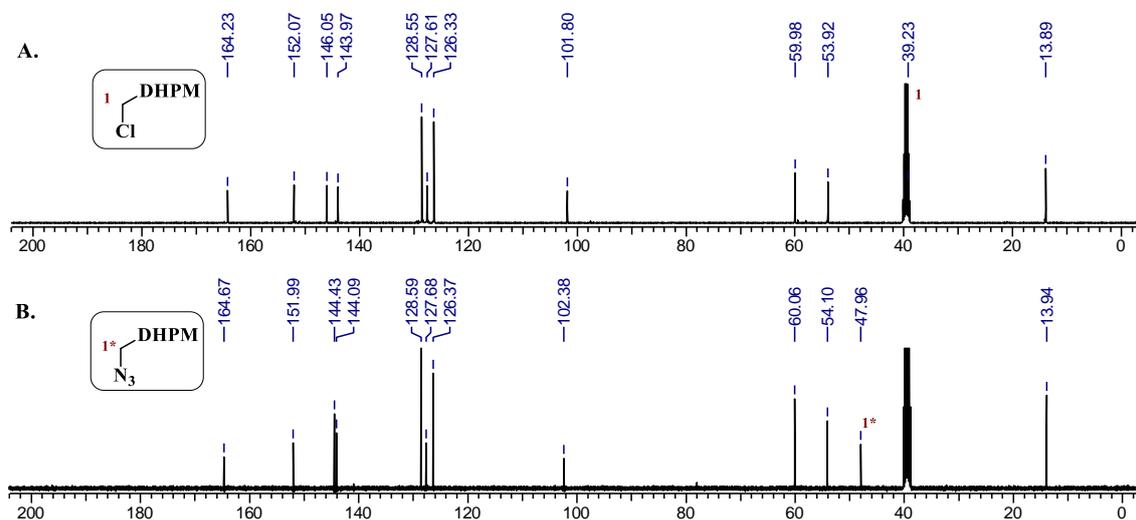


Figura XXIII. Comparativo entre os espectros de RMN ¹³C. **A.** Da Cl-DHPM **9a** **B.** Da N₃-DHPM **11a**.

Na seção anterior foi mencionado que o espectro de IVTF da cloro-DHPM seria discutido juntamente com o da sua azida análoga, isso será feito para facilitar a observação das diferenças entre os dois compostos, assim como foi realizado para os espectros de RMN. Esses espectros são mostrados na **Figura XXIV**.

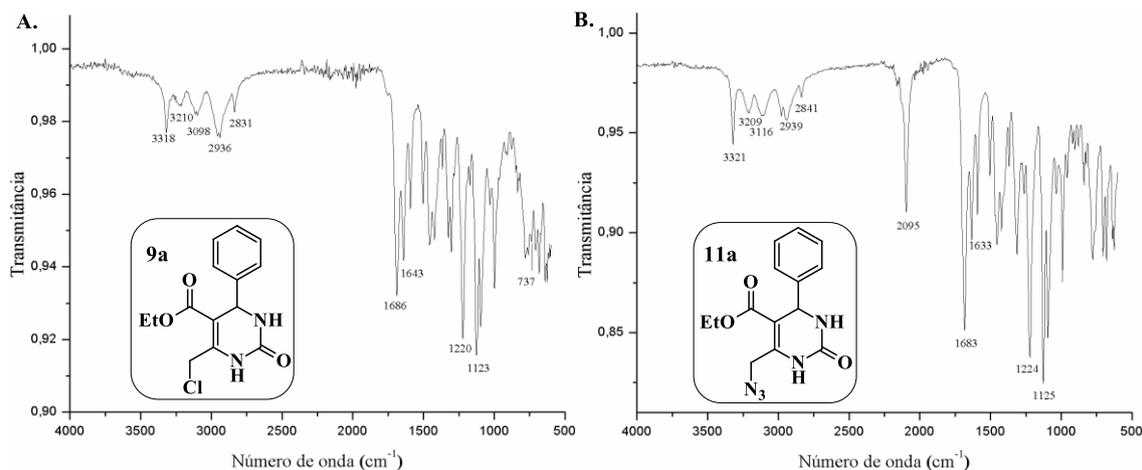


Figura XXIV. Espectros de IVTF-RTA. **A.** Da Cl-DHPM **9a**. **B.** Da N₃-DHPM **11a**.

Em ambos os espectros na região de 3300 e 3200 cm⁻¹ é possível ver as bandas de estiramento das ligações N-H do anel dihidropirimidinônico, próximo a 3100 cm⁻¹ o

estiramento das ligações C-H aromáticas e próximo a 2900 e 2800 cm^{-1} os estiramentos simétrico e antissimétrico das ligações C-H de carbonos sp^3 . No espectro **A.** pode ser observado o sinal de baixa intensidade do estiramento C-Cl em 737 cm^{-1} , enquanto no espectro **B.** da mesma figura é claramente visível a banda de estiramento antissimétrico do grupo azida em 2095 cm^{-1} , caracterizando a transformação como bem-sucedida em conjunto com as outras análises.

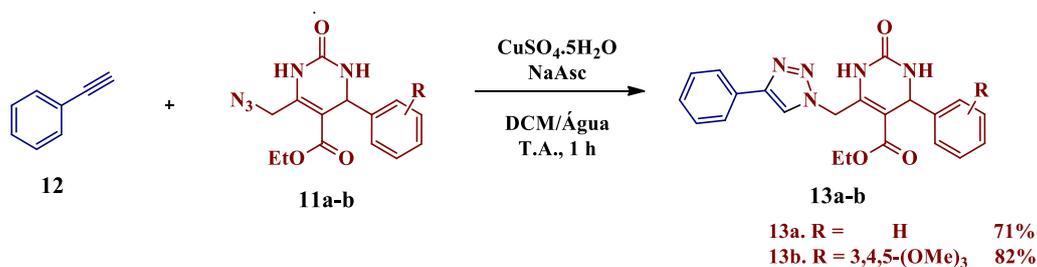
Outras comparações das moléculas podem ser feitas: próximas a 1680 e 1630 cm^{-1} aparecem as bandas de estiramento C=O do éster e da amida respectivamente e perto de 1220 e de 1120 cm^{-1} as bandas de estiramento C-O antissimétrico e simétrico.

3.3. HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR

Nesta seção da Dissertação será abordado o tema central desse trabalho, o momento em que as duas sínteses independentes de duas moléculas diferentes (chalconas e DHPMs), abordadas nas seções **3.1.** e **3.2.** convergem para a síntese dos híbridos. Inicialmente serão mostrados dois exemplos simples com o intuito de fazer uma investigação inicial sobre o funcionamento da reação e como os produtos se comportavam frente às técnicas utilizadas. A seguir serão discutidas as reações que envolvem a hibridização das chalconas com as DHPMs, que permitiu a síntese de um grupo de compostos híbridos Chalconas-DHPMs a partir da combinação de cinco propargiloxi-chalconas e três azido-DHPMs diferentes.

3.3.1. Avaliação da metodologia: Hibridização DHPMs-fenilacetileno

Foram realizadas duas reações de hibridização de DHPMs com um substrato mais simples para avaliar a viabilidade da reação, o fenilacetileno (**12**). As condições reacionais escolhidas foram as descritas por Moro *et al.*¹⁰⁴ utilizando como solvente a mistura bifásica DCM/água e para catalisar a reação o sistema sulfato de cobre (II) com ascorbato de sódio como agente redutor (**Esquema XXV**).



Esquema XXV. Metodologia utilizada para realizar as reações de cicloadição de Huisgen.

Pelo espectro de RMN ^1H da **Figura XXV** podemos confirmar a formação do híbrido **13b** pela ausência do sinal do hidrogênio acetilênico do fenilacetileno em 4,17 ppm¹⁴ e o aparecimento do sinal referente ao hidrogênio triazólico com deslocamento químico 8,10 ppm, mais desblindado que os hidrogênios benzênicos que tradicionalmente aparecem na região abaixo de 8,00 ppm.

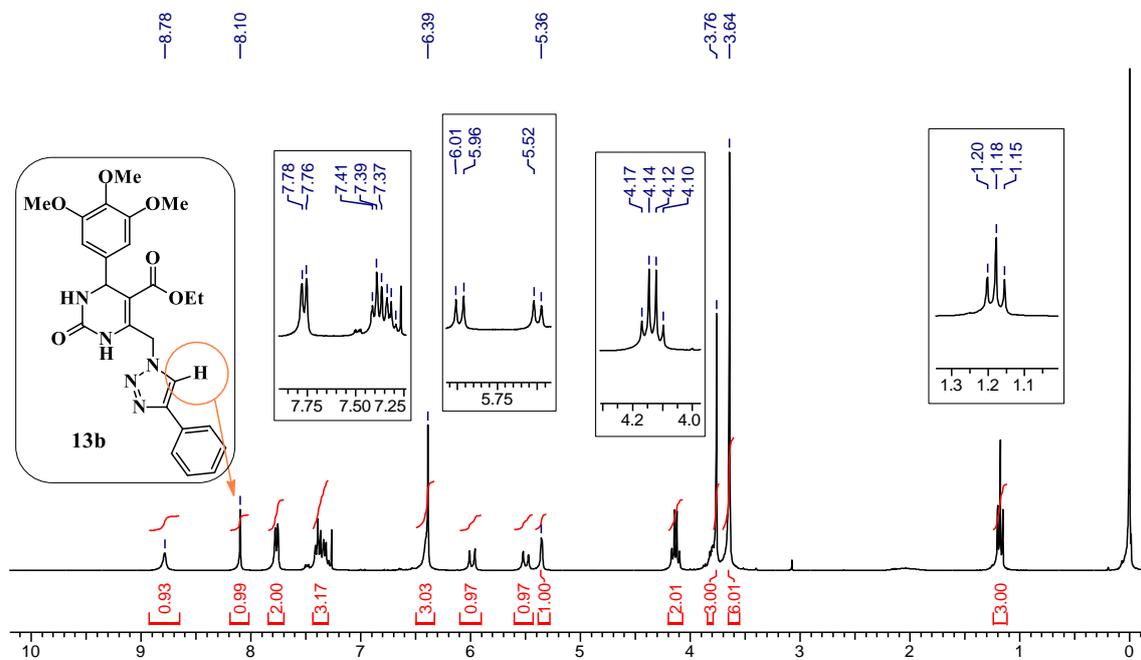


Figura XXV. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do híbrido **13b**. Circulado em laranja, o próton que caracteriza a formação do híbrido. A flecha também em laranja aponta o sinal que o representa.

No espectro de RMN ^{13}C da **Figura XXVI** pode-se ver o aparecimento de um dos sinais do anel triazólico **C15** em 120,8 ppm. Pode-se notar também a ausência dos sinais dos carbonos acetilênicos, que tipicamente aparecem perto de 80,0 ppm, garantindo que ocorreu a reação. Na região de 14,0 a 61,0 ppm aparecem os sinais de carbonos sp^3 , atribuídos na figura abaixo. Em 104,0 e 103,4 ppm aparecem os carbonos **C3** e **C6** respectivamente. Os carbonos da ligação $\text{C}=\text{O}$ tem seus sinais em 164,9 (éster) e 153,5

ppm (ureia). Na região de 125,0 a 142,0 ppm aparecem os sinais relativos aos carbonos aromáticos que não foram atribuídos, mas que contabilizam o número esperado de sinais.

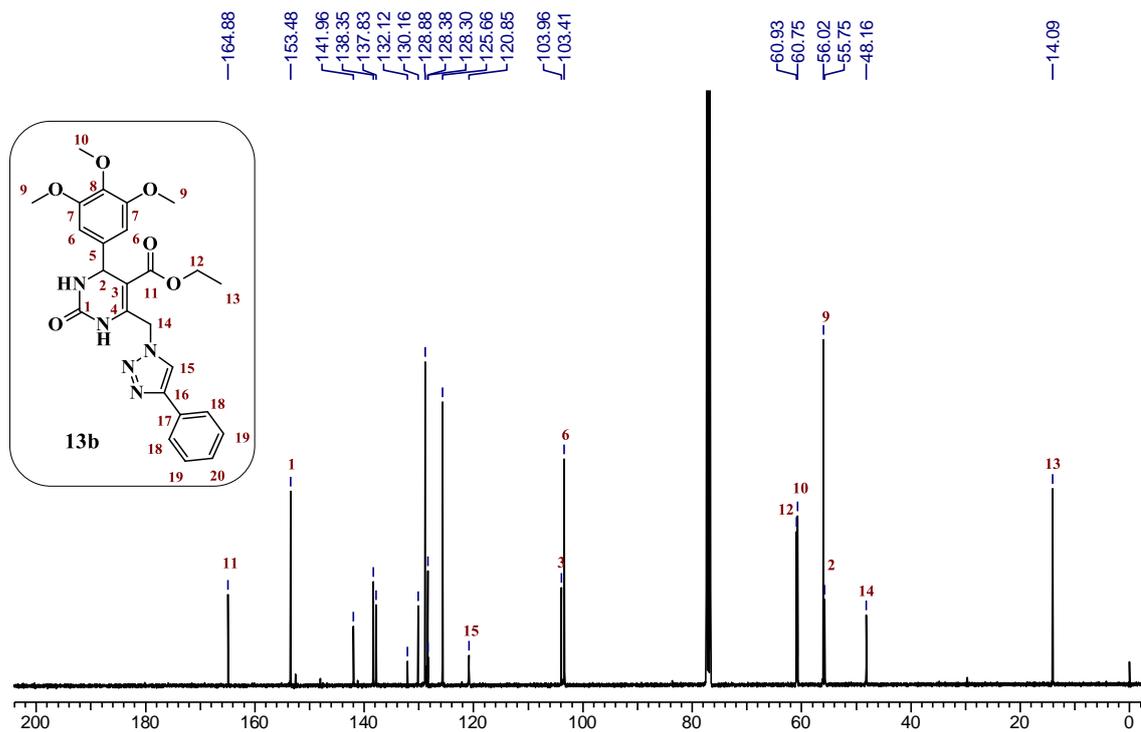


Figura XXVI. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **13b**.

Pelo espectro de IVTF desse composto, apresentado na **Figura XXVII**, também fica evidenciado que a reação ocorreu, pois houve o desaparecimento da banda de estiramento antissimétrico da azida, que caracterizava o reagente de partida. A análise conjunta de todos os dados espectroscópicos permite afirmar que houve a formação do produto hibridizado **13b**.

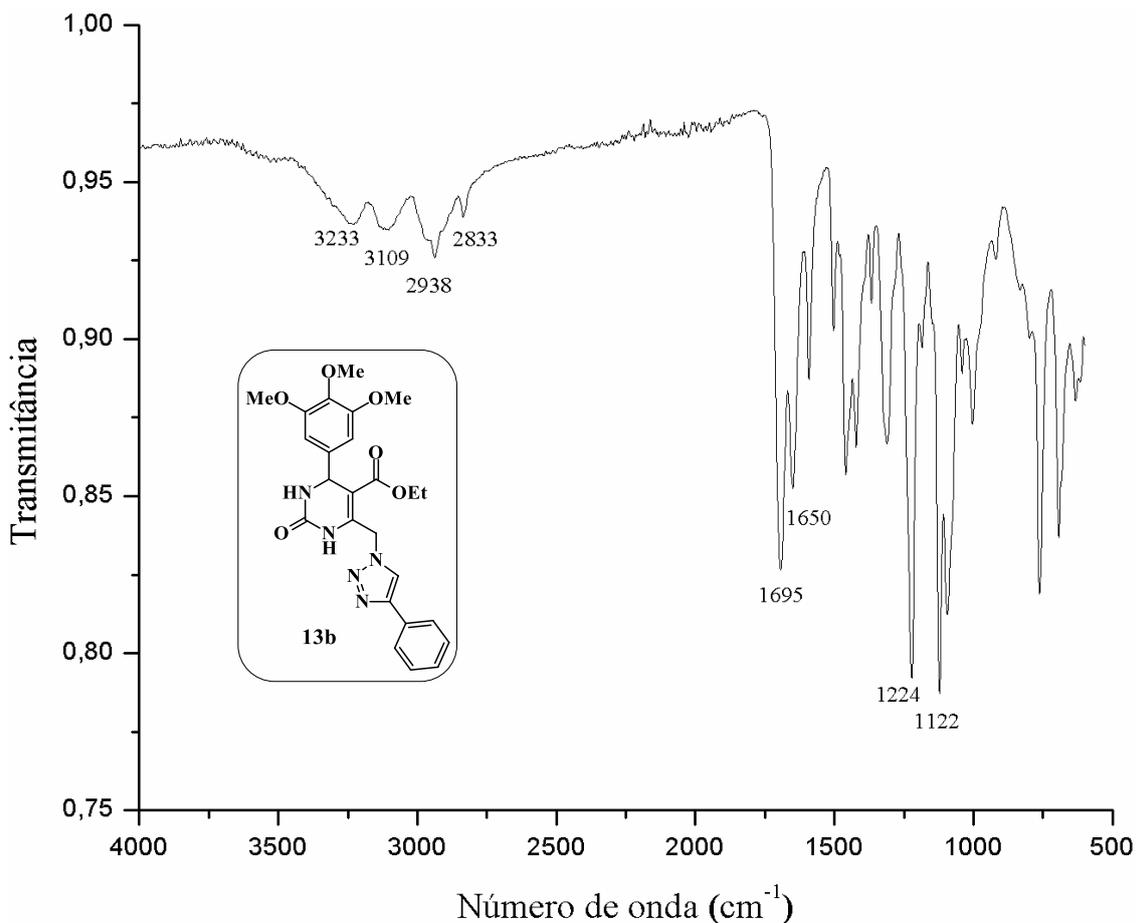
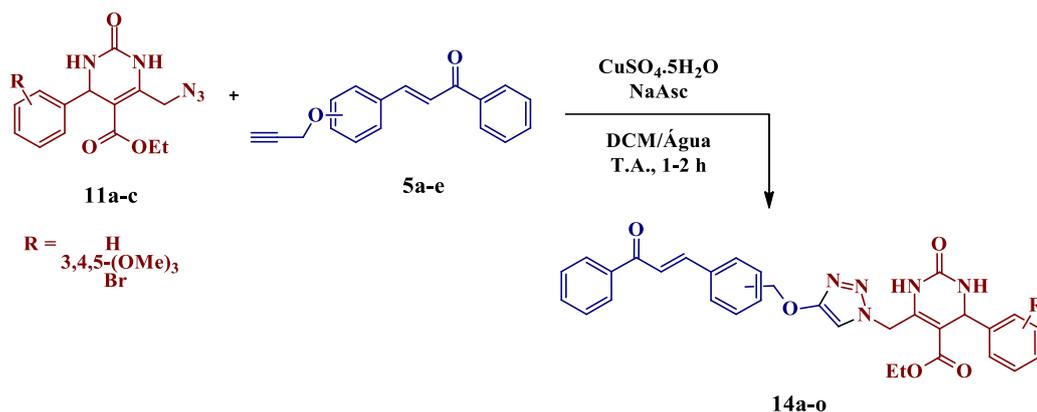


Figura XXVII. Espectro de IVTFT-RTA do composto **13b**.

3.3.2. Hibridização Chalconas-DHPMs

Nas seções anteriores foram discutidas as sínteses de cinco chalconas **5a-e** contendo grupos alcino em diferentes posições da molécula e três DHPMs possuindo o grupo azido **11a-c**. Aqui serão discutidas as reações de hibridização dessas duas classes de compostos para a geração de uma biblioteca de compostos híbridos (**14a-o**), todos inéditos e devidamente caracterizados espectroscopicamente.

A metodologia sintética utilizada para produzir esses compostos foi a mesma utilizada na seção anterior, a seguir se encontra um esquema mostrando a combinação dos reagentes, bem como a estrutura genérica dos compostos formados.



Esquema XXVI. Metodologia utilizada para a síntese dos híbridos Chalconas-DHPMs **14a-o**.

Com essa metodologia foram produzidos quinze híbridos. Abaixo é apresentada uma tabela relacionando os compostos de partida com os produtos formados, ao final dessa seção (página 52) são mostradas as suas estruturas.

Tabela III. Relação entre reagentes combinados, produtos formados e rendimentos.

Entrada	Chalcona de partida	DHPM de partida	Híbrido	Rendimento
1	5a	11a	14a	75
2	5b	11a	14b	70
3	5c	11a	14c	78
4	5d	11a	14d	90
5	5e	11a	14e	75
6	5a	11b	14f	72
7	5b	11b	14g	70
8	5c	11b	14h	62
9	5d	11b	14i	90
10	5e	11b	14j	85
11	5a	11c	14k	73
12	5b	11c	14l	70
13	5c	11c	14m	72
14	5d	11c	14n	79
15	5e	11c	14o	81

Para representar essa classe de moléculas o composto **14d** foi escolhido, e dele serão descritas todas as caracterizações realizadas. No seu espectro de RMN ^1H , é observada uma combinação dos sinais provenientes da chalcona **5d** e da DHPM **11a**.

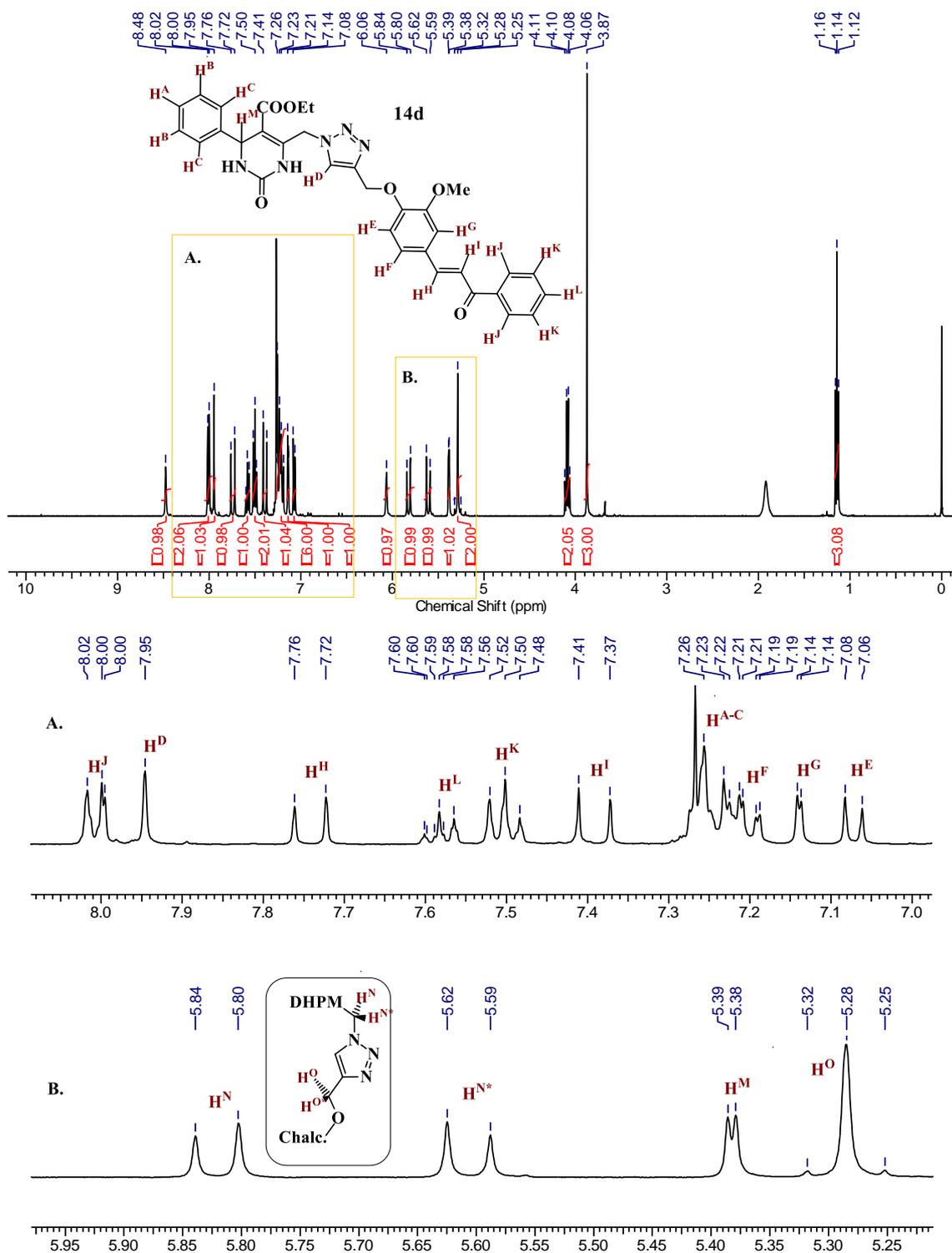


Figura XXVIII. Espectro de RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) do composto **14d**. **A.** Ampliação de 7,00 a 8,00 ppm. **B.** Ampliação de 5,25 a 5,95 ppm.

Observando a **Figura XXVIII**, pode-se perceber, além da repetição dos padrões anteriormente observados nos compostos de partida, o aparecimento do novo sinal do hidrogênio triazólico, como nos híbridos apresentados na seção anterior. Seguido do espectro, há duas ampliações (**A.** e **B.**) para melhor observação da multiplicidade dos sinais. Nesse espectro é possível observar uma variedade de sinais, começando pelos hidrogênios mais desblindados: em 8,48 e 6,06 ppm encontram-se dois singletos largos referentes aos dois hidrogênios dos N-H dihidropirimidinônicos, na região dos aromáticos é possível observar isolados quase todos os sinais, excetuando os dos hidrogênios **H^A**, **H^B** e **H^C**, que aparecem como um multipletto de 7,29-7,18 ppm, englobando o dupletto de dupletto de **H^F**.

A atribuição dos demais sinais aromáticos e olefínicos pode ser observada na expansão **A.** Já na expansão **B.** pode-se ver o par de dupletos dos **H^N** diasterotópicos em 5,82 e 5,60 ppm, ambos com $^2J = 14,6$ Hz. Os hidrogênios **H^O** também são diasterotópicos, nota-se em 5,32 e 5,25 ppm pequenos picos relacionados ao aparente singleto em 5,28 ppm; esse efeito pode ser menos proeminente pelo fato desse CH₂ estar relacionado com a simetria da chalcona à qual é vizinho.

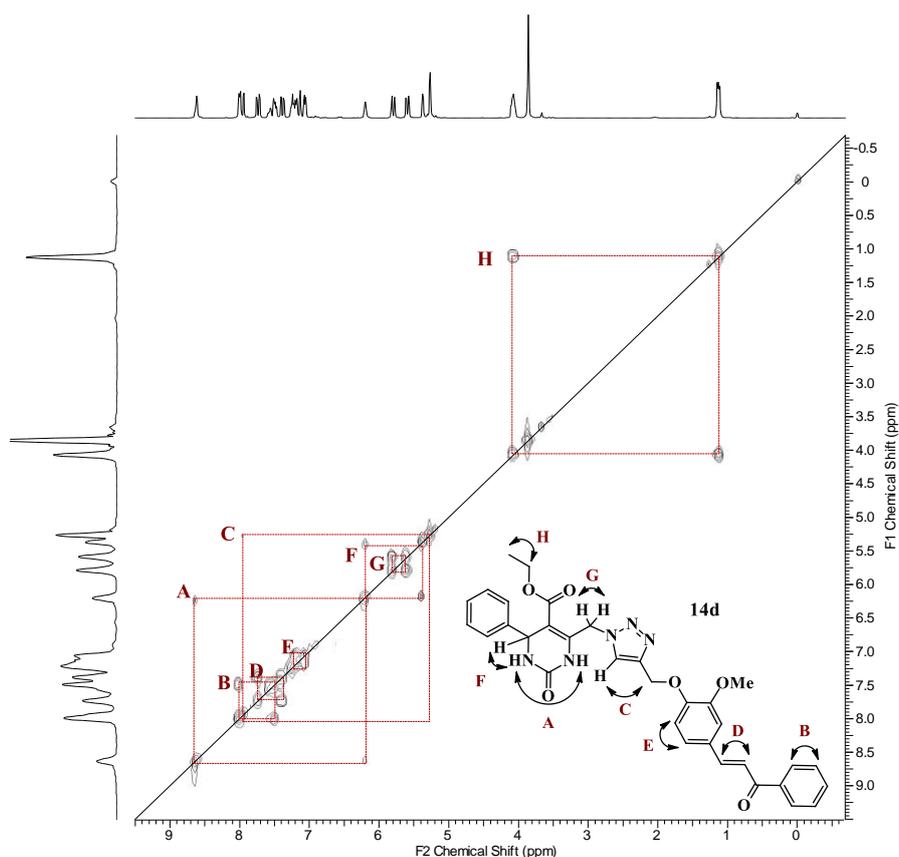


Figura XXIX. Espectro de COSY ¹H-¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **14d**.

Complementarmente foi realizada também a análise de COSY ^1H - ^1H de **14d** com o intuito de identificar o acoplamento observado no sinal do hidrogênio benzílico, classificado como **H^M**. Identificando esse acoplamento podemos identificar também qual sinal representa qual N-**H** no espectro. Na **Figura XXIX** são mostradas as oito correlações de acoplamentos identificadas no espectro de COSY (**A-H**).

O marcador **A** indica que há um acoplamento entre os hidrogênios ligados aos nitrogênios da DHPM; no espectro unidimensional esse acoplamento não era observado devido à maior largura que os sinais desses hidrogênios apresentam. Em **B** e **E** são observados acoplamentos já esperados de hidrogênios aromáticos vizinhos, assim como o acoplamento **D** dos hidrogênios olefínicos. O outro acoplamento que não era observado no espectro unidimensional é o alílico entre os hidrogênios metilênicos advindos da chalcona e o hidrogênio triazólico, marcado como **C** no espectro. O sinal **F** justifica o acoplamento entre o hidrogênio benzílico com o hidrogênio amídico observado no espectro unidimensional, caracterizando o N-**H** vizinho ao carbono benzílico como sendo o que apresenta deslocamento químico de 6,06 ppm. Também esperados, os acoplamentos **G** e **H** mostram a interação dos hidrogênios diastereotópicos entre si e a interação entre os hidrogênios do CH_3 e do CH_2 do grupo etoxi, respectivamente.

Outra análise de RMN bidimensional de grande relevância é o HSQC ^1H - ^{13}C . Com esse experimento é possível observar acoplamentos heteronucleares a uma ligação de distância. Mais especificamente, podemos obter informações sobre quais hidrogênios estão ligados a quais carbonos diretamente. Essa análise também foi realizada para o composto **14d**, e dela foram obtidas diversas informações sobre as atribuições dos sinais aos respectivos carbonos. Na **Figura XXX** serão feitas as atribuições possíveis a partir do espectro de HSQC e após, a atribuição dos carbonos que não mostram sinais por não estarem ligados a hidrogênios através do espectro de RMN ^{13}C . O espectro de HSQC foi dividido em duas regiões, cujas ampliações são mostradas logo abaixo do espectro, chamadas de **A**. e **B**. Na região **A**. são encontrados os sinais de acoplamento C-H aromáticos e olefínicos, enquanto na região **B**. os acoplamentos C-H dos carbonos sp^3 .

Na ampliação **A**. são observadas as correlações do hidrogênios olefínicos **H^H** e **H^I** aos sinais de **C14** e **C15** em 144,9 e 120,4 ppm respectivamente. Os hidrogênios aromáticos **H^A**, **H^B** e **H^C** estão sobrepostos, mas estão ligados aos carbonos **C1**, **C2** e **C3**, que se encontram muito próximos, em 128,8 e 126,7 ppm. Os hidrogênios **H^E**, **H^F** e **H^G** estão

ligados aos carbonos **C10**, **C11** e **C12** em 113,6, 122,8 e 110,7 ppm e os hidrogênios **H^J**, **H^K** e **H^L** estão ligados aos carbonos **C16**, **C17** e **C18** em 132,7, 128,6 e 128,5 ppm respectivamente. O hidrogênio triazólico **H^D** mostrou correlação com o carbono **C8** em 124,5 ppm. As correlações da expansão **B.** podem ser vistas diretamente na **Figura XXX.**

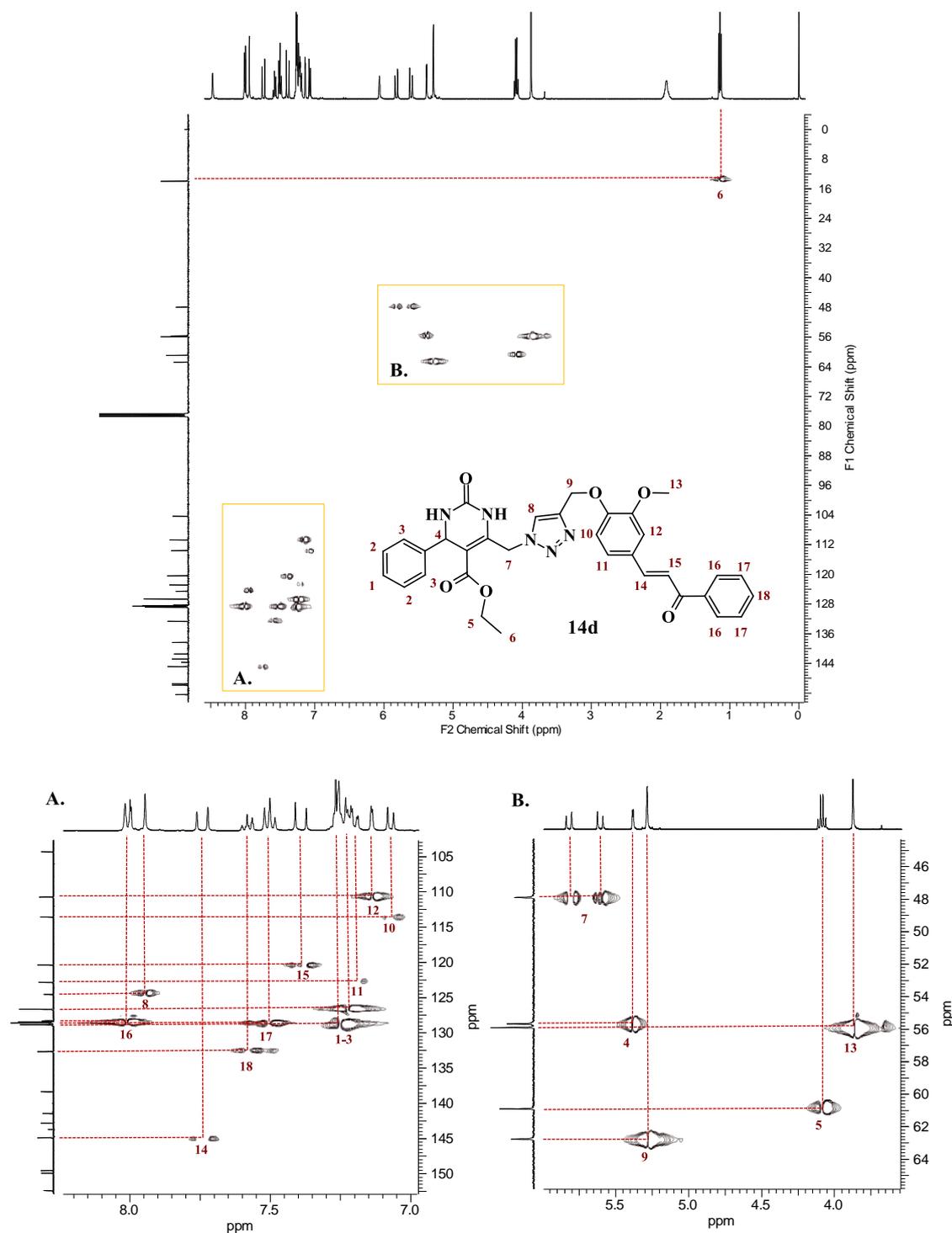


Figura XXX. Espectro de HSQC ¹H-¹³C (400 MHz, 100 MHz, CDCl₃) do composto **14d**. **A.** Ampliação da região aromática. **B.** Ampliação da região alifática.

Através do espectro de HSQC não é possível correlacionar os sinais de carbonos aromáticos C₀, já que não estão ligados a hidrogênios. A atribuição desses sinais será realizada com base no espectro de RMN ¹³C (**Figura XXXI**) tomando como referência os valores de deslocamento químico típicos para cada carbono. No espectro será mostrada a região acima de 100,0 ppm, pois os sinais com deslocamentos químicos abaixo desse valor já foram relacionados com os carbonos da estrutura do composto estudado.

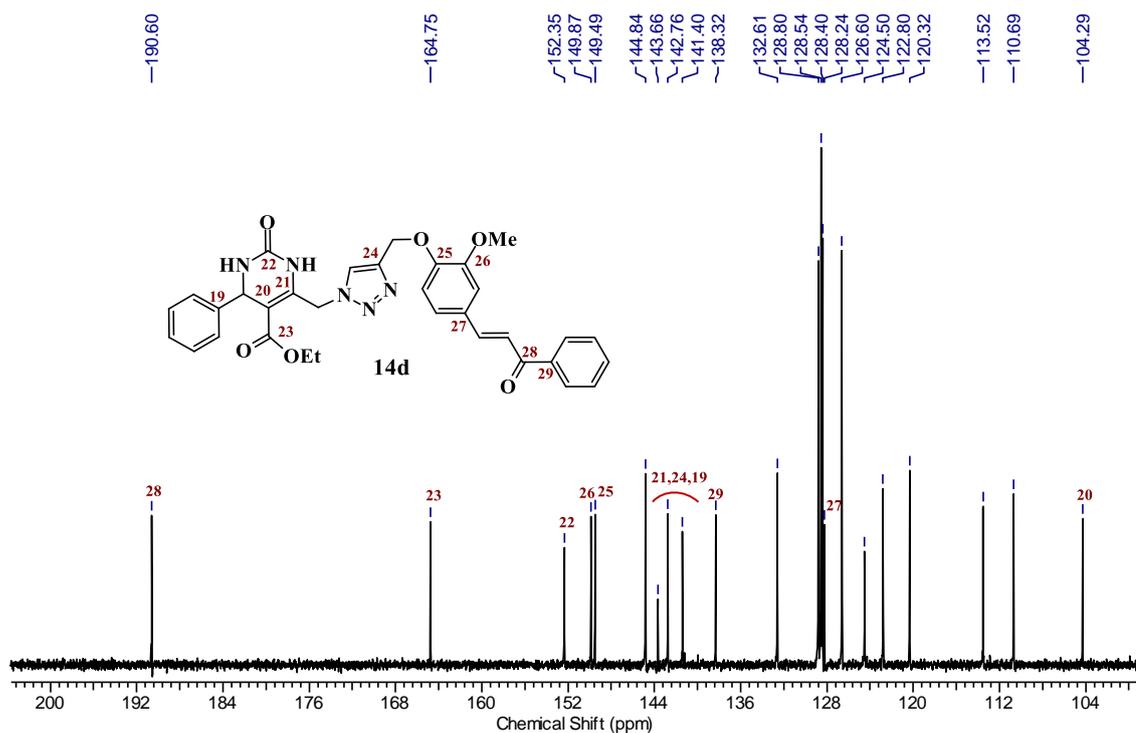


Figura XXXI. Espectro de RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) do composto **14d**.

Em 190,6, 164,7 e 152,3 ppm encontram-se os sinais dos carbonos carbonílicos **C28** da cetona, **C23** do éster e **C22** da amida, enquanto na região de 149,0 ppm se observa os carbonos aromáticos mais desblindados, ligados aos oxigênios **C26** e **C25**. Em 138,3 e 128,2 ppm os carbonos aromáticos ligados à carbonila e à olefina da enona e o mais blindado **C20** em 104,3 ppm.

Analisando o espectro de IVTF do composto **14d**, mostrado na **Figura XXXII** também podem-se tirar informações sobre os híbridos obtidos. Similarmente aos compostos de partida, em 3299 cm⁻¹ apresentaram a banda de estiramento das ligações N-H, em 3133 cm⁻¹ o estiramento das ligações C-H dos carbonos sp² e em 2937 cm⁻¹ os estiramentos das ligações C-H de carbonos sp³. Nota-se aqui que não há no espectro os sinais referentes aos estiramentos C-H de carbono sp, característico de alcino e o estiramento da azida provenientes dos reagentes de partida, caracterizando a formação do

composto **14d**. Perto de 1694 e 1651 cm^{-1} aparecem as bandas de estiramento C=O e em 1221, 1096 e 1013 cm^{-1} as bandas de estiramento C-O.

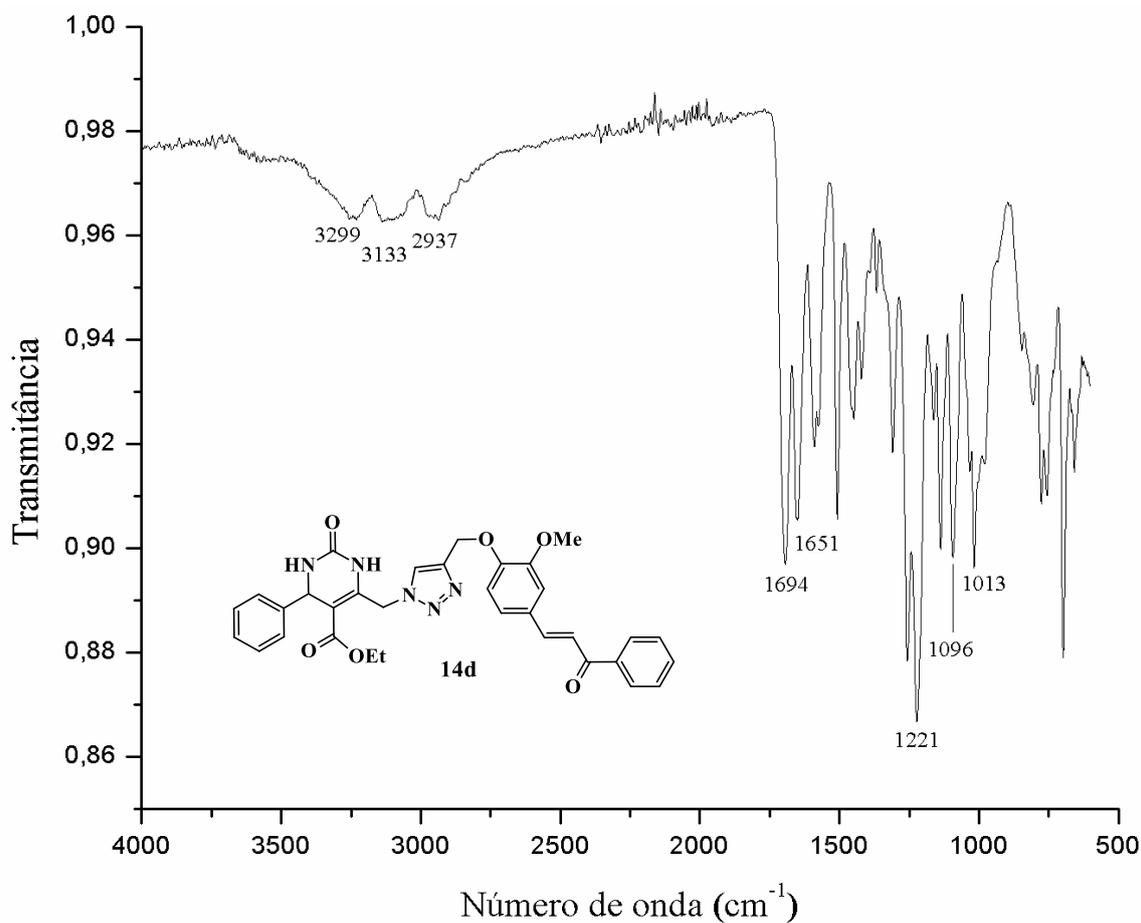


Figura XXXII. Espectro de IVTF-RTA do composto **14d**.

As mesmas análises foram realizadas para os demais produtos sintetizados, com exceção dos espectros bidimensionais de RMN, e todas mostraram resultados similares: nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C o desaparecimento dos sinais propargílicos, com o aparecimento dos sinais triazólicos (um sinal perto de 8 ppm no RMN ^1H e dois sinais perto de 124,0 e 143,0 ppm) e no IV, o desaparecimento das bandas de estiramento C-H de alcino e de estiramento da azida. Na **Figura XXXIII** a seguir são mostradas as estruturas dos híbridos sintetizados nesse trabalho.

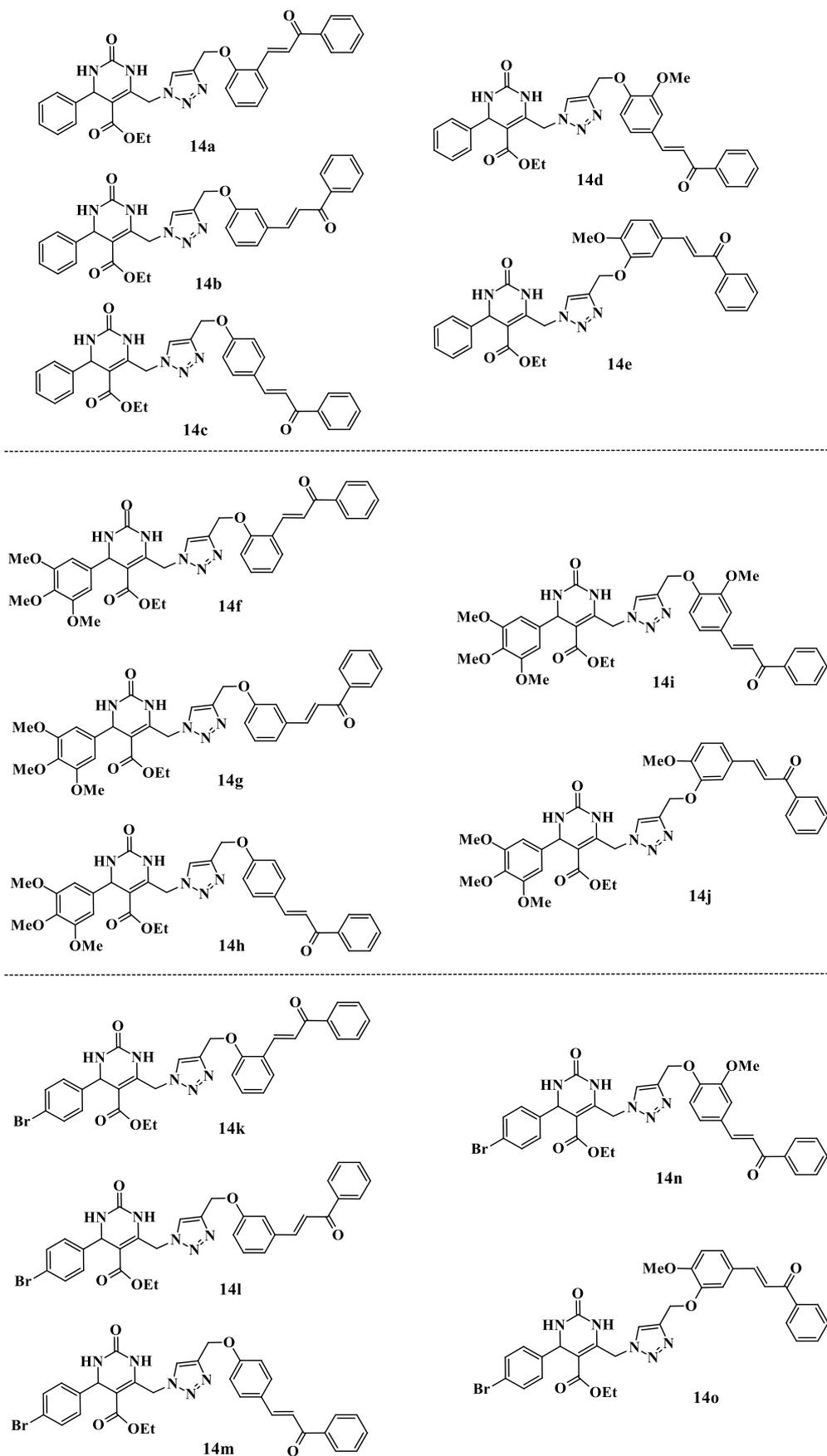


Figura XXXIII. Estruturas dos produtos **14a-o** obtidos pela hibridização de propargiloxichalconas e azido-DHPMs.

O curto tempo reacional (1 a 2 horas) e a facilidade de tratamento da reação configuram-se em um método eficiente para a construção das moléculas desejadas, levando à síntese de quinze híbridos Chalconas-DHPMs.

3.4. ENSAIO DE POLIMERIZAÇÃO DA TUBULINA

Dois dos híbridos produzidos nesse estudo expressaram um efeito em relação à atividade anticâncer. Até o momento, a maior parte das substâncias identificadas com propriedades anticâncer expressa esse efeito ao interagir com componentes dos microtúbulos, particularmente com a proteína $\alpha\beta$ -tubulina, interferindo em uma das etapas de divisão celular. De fato, os microtúbulos permanecem como um dos poucos alvos macromoleculares validados para o planejamento de compostos com atividade anticâncer e a tubulina continua a ser a única proteína que é alvo macromolecular de agentes aprovados para o tratamento de diversos tipos de câncer.⁴⁰

A tubulina é uma proteína que possui diversos sítios nos quais se ligam moduladores de sua atividade de polimerização. Os mais estudados e bem caracterizados são o sítio do paclitaxel, no qual se ligam estabilizadores de microtúbulos e o sítio da colchicina, nos quais se ligam inibidores de polimerização de microtúbulos. Na figura abaixo pode ser observado o gráfico de um estudo de polimerização da tubulina realizado com os compostos EB106 (**14a**) e EB107 (**14f**).

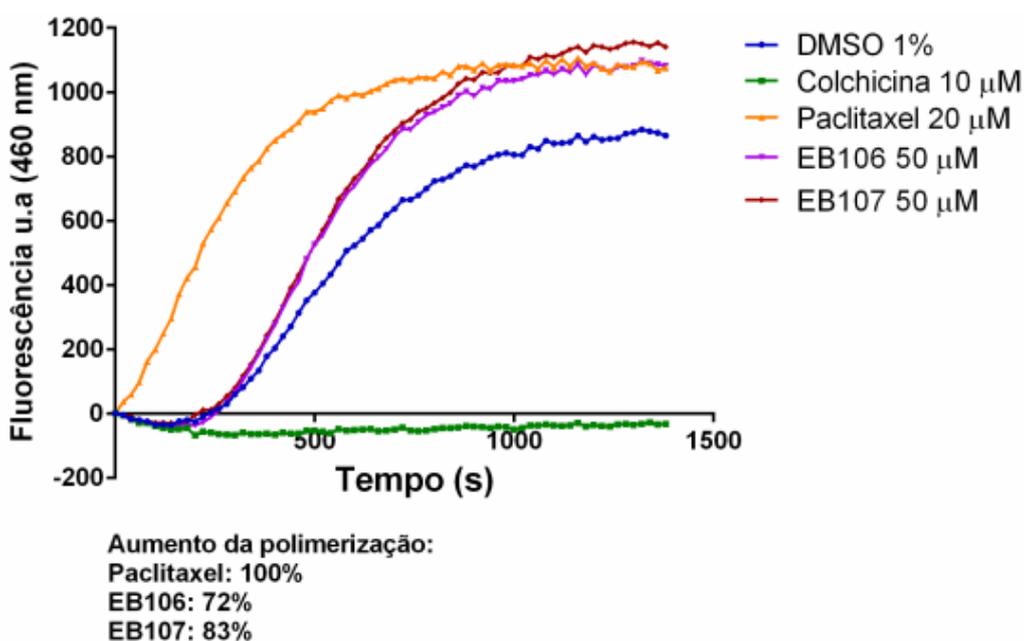


Figura XXXIV. Ensaio de polimerização da tubulina baseado em fluorescência.

O ensaio cujo resultado encontra-se na **Figura XXXIV** consiste no uso de um sensor fluorescente, que emite em 460 nm ao se ligar à tubulina polimerizada. Ou seja, quando o fármaco inibe a polimerização, não há aumento da intensidade de fluorescência, como observado no caso da colchicina, em verde. E quando há a presença de estabilizadores dos microtúbulos (como no caso do paclitaxel, em laranja) ocorre um aumento da intensidade de fluorescência. Esse efeito pôde ser observado nas linhas em roxo e bordô do gráfico, demonstrando que os compostos **EB106 (14a)** e **EB107 (14f)** são capazes de interferir no processo de polimerização da tubulina estabilizando os microtúbulos ao se ligar no sítio do paclitaxel. Abaixo são mostradas as estruturas dos compostos estudados.

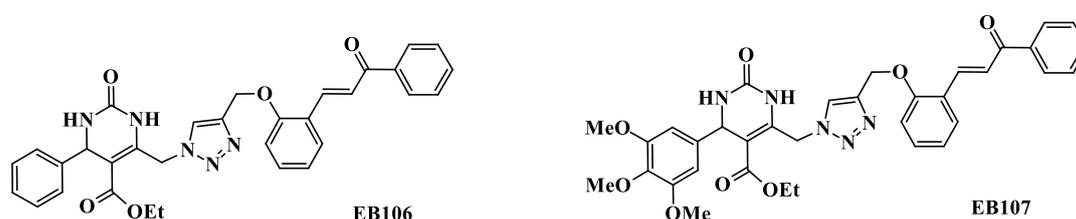


Figura XXXV. Estruturas dos compostos **EB106 (14a)** e **EB107 (14f)**.

Os resultados obtidos são muito promissores, visto que foi descoberta uma nova classe de moléculas capazes de expressar uma atividade relacionada diretamente ao tratamento do câncer.

4. CONCLUSÕES

Todas as moléculas produzidas em cada grupo puderam ser sintetizadas pelo mesmo método sem sofrer variações nas condições reacionais: a reação de Williamson para a alquilação dos fenóis, a condensação aldólica para produzir as chalconas, a reação de Biginelli para formar as DHPMs, a azidação para modificar as DHPMs e a reação de Huisgen para unir as chalconas e as DHPMs. Foram construídos sistemas altamente funcionalizados a partir de substratos simples em cinco etapas, com rendimentos globais de até 43%.

A rota sintética para a produção da nova classe de híbridos mostrou-se eficiente, quinze moléculas híbridas Chalconas-DHPMs foram produzidas através de uma síntese convergente com rendimentos bons na etapa final, entre 62 e 90%.

Todos os compostos produzidos foram encaminhados para avaliação de suas atividades antifúngicas, contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*, trabalho que está sendo realizado em colaboração com o Prof. Dr. Henry Schrekker do MUMIC, no IQ-UFRGS.

Os compostos híbridos (**14a-j**) foram encaminhados para avaliação de atividade anticâncer concomitantemente a um estudo de modelagem molecular frente à proteína tubulina. Esse estudo, está sendo realizados em colaboração com o Prof. Dr. Adriano D. Andricopulo no IFSC-USP. Alguns resultados preliminares mostraram que os compostos **14a** e **14f** são capazes de aumentar a taxa de polimerização da tubulina, indicando que os compostos agem como estabilizadores dos microtúbulos ao se ligar no sítio do paclitaxel. Esses resultados são promissores no que diz respeito a possíveis atividades anticâncer.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Todos os reagentes usados no trabalho foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação, exceto os solventes acetato de etila, hexano e diclorometano, que foram purificados por destilação.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Varian VNMRS de 300 MHz para as análises de ^1H e de 75 MHz para as análises de ^{13}C ou em um espectrômetro Bruker de 400 MHz para as análises de ^1H e de 100 MHz para as análises de ^{13}C , ambos utilizando CDCl_3 ou DMSO-d_6 como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Quando o solvente utilizado foi CDCl_3 , foi usado como referência o sinal do TMS ($\delta = 0,00$ ppm) para as análises de RMN ^1H e o sinal central do tripleto do CDCl_3 ($\delta = 77,0$ ppm) para as análises de RMN ^{13}C . Quando o solvente foi DMSO-d_6 , as referências foram o sinal do DMSO-d_6 ($\delta = 2,50$ ppm) para as análises RMN ^1H e $\delta = 39,5$ ppm para as análises de RMN ^{13}C . As multiplicidades dos sinais são descritas de maneira abreviada como: s para singlete, sl para singlete largo, d para duplete, t para tripleto, dd para duplete de duplete, ddd para duplete de duplete de duplete, qd para quarteto de duplete, q para quarteto, quint para quinteto e m para multiplete. As constantes de acoplamento J são expressas em Hz.

As temperaturas de fusão dos produtos sintetizados foram obtidos em um Ponto de Fusão Buchi M-565 com um gradiente de temperatura de $1^\circ\text{C}/\text{min}$ com termômetro não aferido.

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier foram coletados a partir das amostras puras usando-se um espectrofotômetro BrukerAlpha-P (IVTF-RTA) ou em pastilhas de KBr em um Shimadzu IR- Prestige-21.

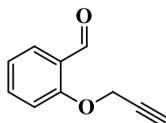
Os dados de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos utilizando-se um espectrômetro Bruker Impact II, dotado de quadrupolo e analisador de massas por tempo de voo com ionização por *electrospray* (ESI-QTOF-MS). A ionização se deu no modo positivo, por infusão direta, utilizando-se calibração por formiato de sódio e metanol como solvente. Os compostos inéditos deste trabalho foram submetidos à análise de EMAR com a finalidade de comprovação da obtenção do mesmo.

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel (230-400 mesh) como fase estacionária e misturas variáveis de hexanos e acetato de etila como eluentes.

5.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE BENZALDEÍDOS OXIPROPARGILADOS (3a-e)¹¹⁵

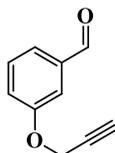
A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo foram adicionados 10 mmol do hidroxibenzaldeído (1a-e), 15 mmol de brometo de propargila (2) (disponível em solução 80% m/m em tolueno), 20 mmol de K₂CO₃ e 25 mL de acetona. A mistura reacional foi submetida à agitação magnética em temperatura de refluxo acompanhada por CCD em um eluente 30% acetato de etila em hexanos. Após o consumo do reagente de partida, os sólidos foram separados por filtração comum e do filtrado o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, assim como o brometo de propargila em excesso. Os produtos foram caracterizados e usados posteriormente sem demais purificações, exceto o composto 3b, que foi purificado por cromatografia em coluna com um eluente (5% de acetato de etila em hexanos).

5.2.1. 2-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (3a)¹¹⁵



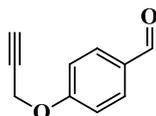
Sólido branco. P.F. 66 °C. Rendimento 95%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 10,49 (1H, s), 7,87 (1H, dd, *J* = 7,8 e 2,0 Hz), 7,57 (1H, ddd, *J* = 8,5, 7,3 e 2,0 Hz), 7,15-7,06 (2H, m), 4,84 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,57 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 189,4; 159,6; 135,6; 128,4, 125,4; 121,6; 113,1; 77,6; 76,4; 56,3. **IVTF** (ν_{máx.}, cm⁻¹): 3266, 2879, 2119, 1686, 1599, 1227, 756.

5.2.2. 3-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (3b)¹¹⁵



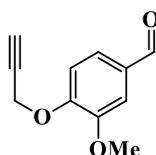
Óleo transparente. Rendimento 82%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9,98 (1H, s), 7,53-7,45 (3H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 4,76 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,56 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 191,7; 157,9; 137,6; 130,0; 123,9; 121,9; 113,4; 77,8; 76,1; 55,8. **IVTF** (ν_{máx.}, cm⁻¹): 3284, 3069, 2836, 2733, 2123, 1701, 1588, 1266, 1038.

5.2.3. 4-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (3c)¹¹⁵



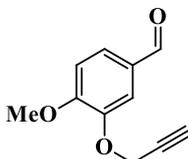
Sólido branco. P.F. 70 °C. Rendimento 90%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9,89 (1H, s), 7,87 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,08 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,77 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,58 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 190,7; 162,4; 131,9; 130,6; 115,2; 77,5; 76,3; 55,9. **IVTF** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3413, 3214, 2834, 2744, 1686, 1606, 1256, 827.

5.2.4. 3-Metoxi-4-prop-2-iniloxi-benzaldeído (3d)³³



Sólido branco. P.F. 90 °C. Rendimento 90%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9,87 (1H, s), 7,45 (1H, dd, *J* = 8,0 e 1,8 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,15 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,86 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 3,94 (3H, s), 2,57 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 190,9; 152,1; 150,0; 130,9; 126,2; 112,6; 109,5; 77,5; 76,7; 56,6; 56,0. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3225, 2936, 2836, 2123, 1669, 1508, 1257, 1126, 1015.

5.2.5. 4-Metoxi-3-prop-2-iniloxi-benzaldeído (3e)¹¹⁶



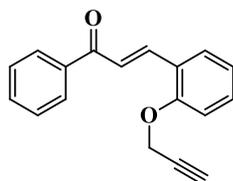
Sólido branco. P.F. 74 °C. Rendimento 89%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9,85 (1H, s), 7,53 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* = 8,2 e 1,8 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 4,81 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 3,95 (3H, s), 2,54 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 190,6; 154,9; 147,3; 129,9; 127,3; 112,0; 110,9; 77,7; 76,4; 56,6; 56,2. **IVTF** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3266, 3003, 2852, 2124, 1679, 1563, 1265, 1134, 1000.

5.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE CHALCONAS OXIPROPARGILADAS (REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO ALDÓLICA) (5a-e)¹¹

A um tubo de ensaio foram adicionados 2,5 mmol do aldeído aromático (3a-e), 2,5 mmol da acetofenona (4) e 3 mL de etanol. A mistura foi submetida à agitação magnética até que ambos reagentes estivessem solubilizados, então foi adicionado lentamente 0,2 mL de NaOH_(sol.) 15M. A mistura reacional foi mantida em agitação por cerca de 30 minutos, e após foram adicionados 10 mL de água congelada e, após o derretimento dessa,

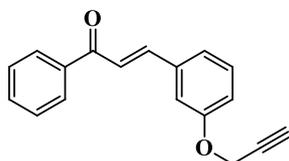
foram feitas 3 extrações de 10 ml de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi então lavada com 20 ml de uma solução saturada de NaCl e a seguir foi adicionado MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a seguir lavado com hexano. Os compostos foram purificados por coluna cromatográfica com eluente 1:10 (acetato de etila: hexanos).

5.3.1. 1-Fenil-3-(2-prop-2-ínil-1-oxifenil)-(2E)-propen-1-ona (5a)¹¹⁷



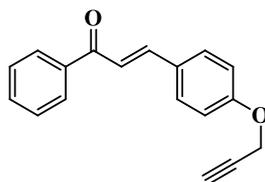
Sólido amarelo. P.F. 64 °C. Rendimento 82%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (1H, d, *J* = 15,9 Hz), 8,06-8,01 (2H, m), 7,67 (1H, d, *J* = 15,9 Hz), 7,65 (1H, dd, *J* = 7,8 e 1,8 Hz), 7,61-7,54 (1H, m), 7,52-7,46 (2H, m), 7,38 (1H, ddd, *J* = 8,5, 7,2, 1,8 Hz), 7,07-7,03 (2H, m), 4,80 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,56 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 199,0; 158,7; 140,0; 138,4; 132,6; 131,5; 129,5; 128,5; 124,5; 123,3; 121,7; 112,7; 78,2; 76,0; 56,2. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3241, 3041, 2911, 2112, 1653, 1563, 1013.

5.3.2. 1-Fenil-3-(3-prop-2-ínil-1-oxifenil)-(2E)-propen-1-ona (5b)¹¹⁸



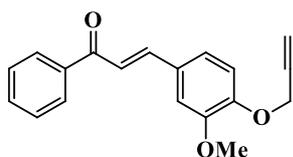
Sólido amarelo. P.F. 54 °C. Rendimento 67%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04-7,99 (2H, m), 7,77 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,62-7,57 (1H, m), 7,51 (2H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,53-7,48 (2H, m), 7,39-7,33 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,04 (1H, ddd, *J* = 8,1, 2,5 e 0,8 Hz), 4,74 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,56 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,5; 144,5; 138,1; 136,3; 132,9; 130,0; 128,6; 128,5; 122,5; 121,9; 117,1; 114,6; 78,2; 75,9; 55,9. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3243, 3064, 2864, 2118, 1669, 1570, 1042.

5.3.3. 1-Fenil-3-(4-prop-2-ínil-1-oxifenil)-(2E)-propen-1-ona (5c)¹¹⁹



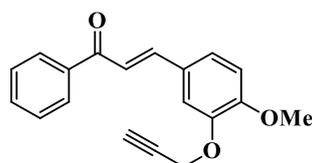
Sólido amarelo. P.F. 72 °C. Rendimento 71% **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04-7,98 (2H, m), 7,78 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,61 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,61-7,54 (1H, m), 7,50 (2H, t, *J* = 7,0 Hz), 7,43 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,02 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,74 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,55 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,6; 159,5; 144,4; 138,4; 132,6; 130,2; 128,6; 128,5; 128,4; 120,3; 115,3; 78,0; 76,0; 55,9. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3220, 3031, 2112, 1653, 1593, 1503, 1013.

5.3.4. 1-Fenil-3-(3-metoxi-4-prop-2-inil-1-oxifenil)-(2E)-propen-1-ona (5d)¹²⁰



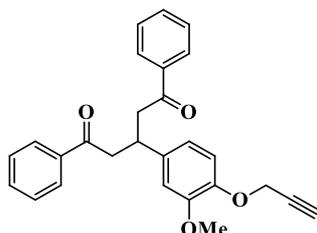
Sólido amarelo. P.F. 110 °C. Rendimento 60%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,76 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,58 (1H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,50 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,23 (1H, dd, *J* = 8,3 e 1,5 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 4,82 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 3,94 (3H, s), 2,55 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 190,5; 149,7; 149,0; 144,7; 138,3; 132,6; 129,0; 128,5; 128,4; 122,5; 120,5; 113,7; 110,7; 77,9; 76,2; 56,6; 55,9. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3290, 3051, 2961, 1653, 1503, 1013.

5.3.5. 1-Fenil-3-(4-metoxi-3-prop-2-inil-1-oxifenil)-(2E)-propen-1-ona (5e)



Sólido amarelo. P.F. 103 °C. Rendimento 62%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03-8,00 (2H, m), 7,77 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,62-7,56 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,40 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,32-7,28 (1H, dd, *J* = 8,3 e 2,0 Hz), 6,93 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 4,83 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 3,93 (3H, s), 2,57 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,5; 151,9; 146,8; 144,7; 138,3; 132,6; 128,5; 128,4; 127,7; 124,1; 120,2; 113,5; 111,6; 78,1; 76,3; 56,8; 55,9. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3277, 3001, 2907, 2831, 2130, 1658, 1513, 1013. **EMAR** (IES): m/z calculado para [C₁₉H₁₆O₃ + Na]⁺: 315,0992, m/z encontrado: 315,0993.

5.3.6. 1,3-Difenil-5-(3-metoxi-4-prop-2-inil-1-oxifenil)-pentano-1,5-diona (6)

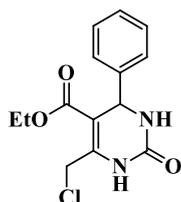


Sólido branco flocado. P.F. 107 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (4H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,55 (1H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,44 (4H, t, *J* = 7,8 Hz), 6,94 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,90 (1H, dd, *J* = 8,3 e 2,0 Hz), 6,79 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 4,70 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 4,03 (1H, quint, *J* = 7,0 Hz), 3,82 (3H, s), 3,46 (2H, dd, *J* = 16,8 e 7,0 Hz), 3,35 (2H, dd, *J* = 16,8 e 7,0 Hz), 2,36 (1H, t, *J* = 2,3 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 198,6; 148,3; 146,4; 136,8; 136,1; 133,0; 128,5; 128,1; 128,1; 121,0; 114,0; 111,7; 78,5; 75,7; 56,8; 55,8; 44,9; 36,7. **IVTF-RTA** (ν_{máx.}, cm⁻¹): 3288, 3081, 2956, 2831, 1677, 1017. **EMAR** (IES): m/z calculada para [C₂₇H₂₄O₄ + Na]⁺: 435,1567, m/z encontrada: 435,1561.

5.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 6-CLOROMETIL-DIHIDROPIRIMIDINONAS (REAÇÃO DE BIGINELLI) (9a-c)⁶⁸

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo foram adicionados 5 mmol do aldeído aromático (**1f-h**), 5 mmol do 4-cloroacetato de etila (**7**), 7,5 mmol de ureia (**8**) e 12,5 mL de ácido acético glacial. A mistura reacional foi submetida à agitação magnética a uma temperatura de 50 °C por 48 horas. Após esse tempo, o balão foi resfriado em banho de gelo e a mistura reacional foi vertida lentamente em 100 mL de água destilada, onde ocorre a precipitação de um sólido. O sólido foi filtrado em um funil de Büchner equipado com um Kitasato, lavado com água, solução saturada de NaHCO₃ e água novamente. O sólido foi seco sob pressão reduzida.

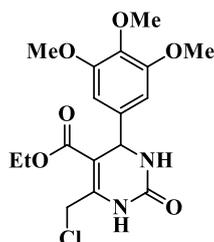
5.4.1. 5-Etoxicarbonil-6-(2-clorometil)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (9a)¹²¹



Sólido fino bege. P.F. 200 °C. Rendimento 72%. **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (1H, sl), 7,63 (1H, sl), 7,35-7,21 (5H, m), 5,22 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 4,77 (1H, d, *J* =

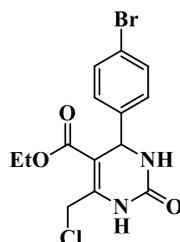
10,6 Hz), 4,61 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,06 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,12 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,2; 152,1; 146,0; 144,0; 128,5; 127,6; 126,3; 101,8; 60,0; 53,9; 39,2; 13,9. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3350, 3230, 3121, 2971, 1683, 1643, 1223, 1104, 730.

5.4.2. 5-Etoxicarbonil-6-(2-clorometil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (9b)



Sólido fino amarelo escuro. P.F. 244 °C. Rendimento 70%. **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 (1H, sl), 7,82 (1H, sl), 6,57 (2H, s), 5,15 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,80 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,08 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,73 (6H, s), 3,64 (3H, s), 1,14 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 172,1; 164,3; 152,9; 152,1; 146,3; 139,4; 137,0; 103,5; 101,4; 60,0; 55,8; 53,8; 39,4; 21,1; 14,0. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3318, 3210, 3098, 2936, 1686, 1643, 1220, 1123, 737. **EMAR** (IES): m/z calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: 407,0980, m/z encontrada: 407,0986.

5.4.3. 5-Etoxicarbonil-6-(2-clorometil)-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (9c)¹²²

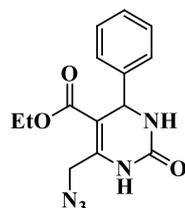


Sólido fino bege. P.F. 276 °C. Rendimento 67%. **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,54 (1H, sl), 7,87 (1H, sl), 7,55 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,04 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,12 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,0; 151,8; 146,4; 143,3; 131,5; 128,6; 120,7; 101,2; 60,0; 53,4; 39,2; 13,9. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3352, 3222, 3123, 2974, 1680, 1639, 1221, 1102.

5.5. SÍNTESE DE AZIDO-DIHIROPYRIMIDINONAS (REAÇÃO DE AZIDAÇÃO) (11a-c)¹¹³

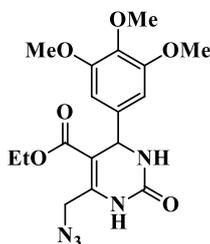
A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo foram adicionados 3 mmol da dihidropirimidinona (9a-e), 3,6 mmol de azida de sódio (10), 7,5 mL de acetona e 3 mL de água destilada. A mistura reacional foi submetida à agitação magnética a uma temperatura de 60 °C até o desaparecimento da mancha do reagente de partida na placa de CCD (cerca de 4 horas). Então o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi lavado com água em um funil de Büchner equipado em um Kitasato. O sólido então foi seco sob pressão reduzida.

5.5.1. 6-(2-Azidometil)-5-etoxicarbonil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (11a)⁶⁸



Sólido fino amarelado. P.F. 111 °C. Rendimento 88%. **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,47 (1H, sl), 7,88 (1H, sl), 7,37-7,31 (2H, m), 7,29-7,23 (3H, m), 5,21 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 4,86 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 4,35 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 4,03 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 1,11 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆): δ 164,7; 152,0; 144,4; 144,1; 128,6; 127,7; 126,4; 102,4; 60,1; 54,1; 48,0; 13,9. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3362, 3233, 3113, 2974, 2097, 1690, 1639, 1221, 1092.

5.5.2. 6-(2-Azidometil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (11b)

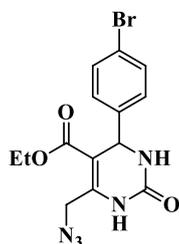


Sólido fino amarelo pálido. P.F. 177 °C. Rendimento de 91% **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,45 (1H, sl), 7,83 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,57 (2H, s), 5,19 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 4,50 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 4,31 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 4,07 (2H, qd, *J* = 7,0 e 1,8 Hz), 3,73 (6H, s), 3,63 (3H, s), 1,13 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆): δ 164,7; 152,9; 151,9; 144,5; 139,6; 137,0; 103,6; 102,1; 60,1; 60,0; 55,8; 54,1; 48,0; 14,0.

IVTF-RTA ($v_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3321, 3209, 3116, 2939, 2841, 2095, 1683, 1633, 1224, 1125.

EMAR (IES): m/z calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: 414,1384, encontrada: 414,1386.

5.5.3. 6-(2-Azidometil)-5-etoxicarbonil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (11c)

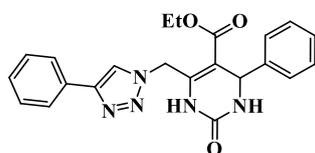


Sólido fino laranja. P.F. 145 °C. Rendimento 82%. **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,54 (1H, sl), 7,87 (1H, sl), 7,55 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,04 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,12 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,0; 146,4; 143,3; 131,5; 128,6; 120,7; 101,2; 60,0; 53,4; 39,2; 13,9. **IVTF-RTA** ($v_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3367, 3345, 3111, 2978, 2127, 1687, 1637, 1223, 1093.

5.6. PROCEDIMENTO GERA PARA A SÍNTESE DOS HÍBRIDOS DIHIDROPIRIMIDINONA-ALCINO (REAÇÃO DE HUISGEN) (13a-b E 14a-o)¹⁰⁴

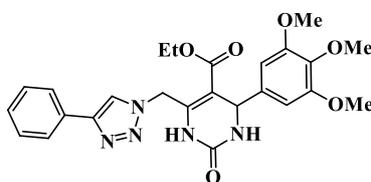
A um balão de fundo redondo foram adicionados 0,2 mmol da azido-DHPM (**9a-c**), 0,2 mmol do alcino (**12** ou **5a-e**), 0,02 mmol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,02 mmol de ascorbato de sódio, 2 mL de diclorometano e 2 mL de água destilada. A mistura reacional foi submetida à agitação magnética à temperatura ambiente até o desaparecimento da mancha de um dos reagentes de partida na placa de CCD (cerca de 2 horas). Após foram adicionados 4 mL de EDTA 0,1 M e foram feitas 3 extrações com CH_2Cl_2 . A seguir a fase orgânica foi lavada com NaCl_{sat} e foi seco com MgSO_4 . Após a filtração o solvente foi evaporado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna.

5.6.1. 5-Etoxicarbonil-4-fenil-6-[(4-fenil-1,2,3-triazolil)metil]-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (13a)¹²³



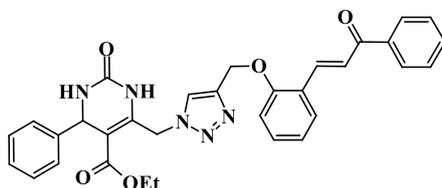
Sólido amarelo. P.F. 196 °C. Rendimento 71%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (1H, sl), 8,01 (1H, s), 7,77 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,37 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,30 (1H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,24-7,15 (5H, s), 6,54 (1H, sl), 5,74 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,60 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,35 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 4,09 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 1,14 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 164,9; 152,8; 147,9; 142,9; 141,7; 130,4; 128,8; 128,2; 126,6; 125,8; 120,8; 104,4; 60,8; 55,5; 48,0; 14,0. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3230, 3101, 2921, 1693, 1643, 1223, 1094.

5.6.2. 5-Etoxicarbonil-6-[(4-fenil-1,2,3-triazolil)metil]-4-(3,4,5-trimeto-xifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (13b)



Sólido amarelo. P.F. 107 °C. Rendimento 82%. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (1H, sl), 8,10 (1H, sl), 7,77 (2H, d, *J* = 6,5 Hz), 7,43-7,27 (3H, m), 6,48-6,32 (3H, m), 5,98 (1H, d, *J* = 14,7 Hz), 5,49 (1H, d, *J* = 14,1 Hz), 5,36 (1H, s), 4,13 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,76 (3H, s), 3,64 (6H, s), 1,18 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 164,9; 153,5; 142,0; 138,4; 137,8; 132,1; 130,2; 128,9; 128,4; 125,7; 120,9; 104,0; 103,4; 60,9; 60,8; 56,0; 55,8; 48,2; 14,1. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3233, 3109, 2938, 2833, 1695, 1650, 1224, 1122. **EMAR** (IES): m/z calculada para [C₂₅H₂₇N₅O₆ + Na]⁺: 516,1854, m/z encontrada: 516,1849.

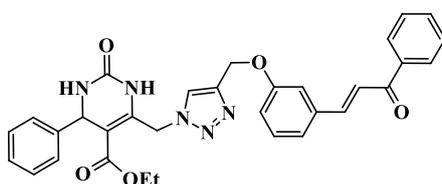
5.6.3. 5-Etoxicarbonil-4-fenil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(2-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14a)



Sólido amarelo. P.F. 109 °C. Rendimento 75%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9,00 (1H, sl), 8,09 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 8,04 (1H, s), 7,96 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,57 (1H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,47 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,21 (5H, s), 7,08 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,02 (1H, t, *J* = 7,5 Hz),

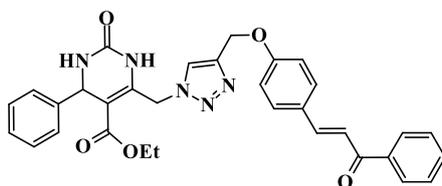
6,33 (1H, sl), 5,85 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,59 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,38 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,29 (2H, s), 4,10 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,13 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,8; 164,7; 157,3; 152,9; 143,6; 142,8; 141,2; 140,0; 138,1; 132,8; 131,9; 129,0; 128,7; 128,5; 128,5; 128,1; 126,6; 124,2; 124,1; 122,4; 121,3; 112,6; 104,5; 62,6; 60,8; 55,6; 47,7; 13,9. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3238, 3143, 2935, 1688, 1653, 1217, 1098, 1005. **EMAR** (IES): m/z calculada para $[\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: 586,2061, m/z encontrada: 586,2061.

5.6.4. 5-Etoxicarbonil-4-fenil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(3-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14b)



Sólido amarelo claro. P.F. 91 °C. Rendimento 70%. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (1H, sl), 8,02 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,91 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,55-7,47 (3H, m), 7,36-7,21 (7H, m), 7,06-7,01 (1H, m), 6,08 (1H, sl), 5,82 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,64 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,10 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,15 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,5; 164,8; 158,6; 152,5; 144,5; 142,8; 141,5; 138,1; 136,4; 132,9; 130,0; 128,9; 128,6; 128,5; 128,3; 126,6; 124,1; 122,5; 121,8; 116,9; 114,5; 104,4; 62,0; 60,9; 55,7; 48,0; 14,0. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3226, 3114, 2956, 1693, 1656, 1221, 1094, 1014. **EMAR** (IES): m/z calculada para $[\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: 586,2061, m/z encontrada: 586,2064.

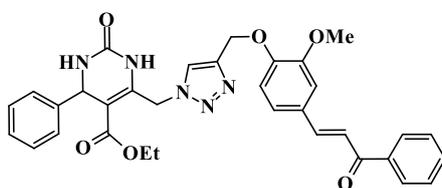
5.6.5. 5-Etoxicarbonil-4-fenil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(4-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14c)



Sólido amarelo. P.F. 111 °C. Rendimento 78%. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (1H, sl), 8,03-7,98 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,61-7,55 (3H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,42 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,29-7,20 (5H, m), 7,01 (1H, d, $J = 8,8$ Hz),

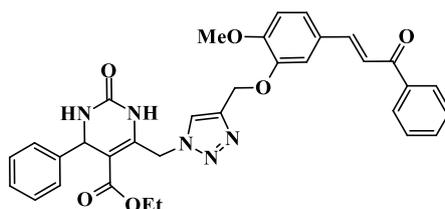
6,10 (1H, sl), 5,77 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,15 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,5; 164,8; 160,2; 152,4; 144,4; 143,7; 142,7; 141,4; 138,4; 132,6; 130,2; 128,8; 128,7; 128,4; 128,3; 128,1; 126,6; 124,1; 120,0; 115,2; 104,4; 61,9; 60,9; 55,6; 49,0; 13,9. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3238, 3131, 2957, 1695, 1643, 1211, 1171, 1016. **EMAR** (IES) calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: 586,2061, encontrado: 583,2062.

5.6.6. 5-Etoxicarbonil-4-fenil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(4-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)-2-metoxifenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14d)



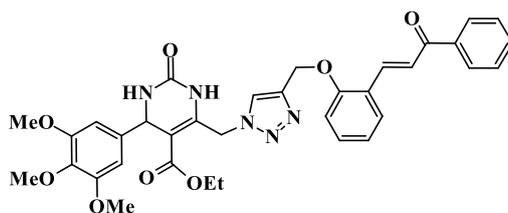
Sólido amarelo. P.F. 107 °C. Rendimento 90%. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, sl), 8,03-7,99 (2H, m), 7,95 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,58 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,29-7,18 (6H, m), 7,14 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,06 (1H, sl), 5,82 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,60 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,38 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,28 (2H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,87 (3H, s), 1,14 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,6; 164,8; 152,4; 149,9; 149,5; 144,9; 143,7; 142,8; 141,4; 138,4; 132,7; 128,8; 128,6; 128,5; 128,3; 126,7; 124,5; 122,8; 120,4; 113,6; 110,7; 104,3; 62,8; 60,9; 55,9; 55,7; 47,9; 14,0. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3299, 3133, 2937, 1694, 1651, 1221, 1096, 1013. **EMAR** (IES) calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: 616,2167, encontrado: 616,2175.

5.6.7. 5-Etoxicarbonil-4-fenil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(5-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)-2-metoxifenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14e)



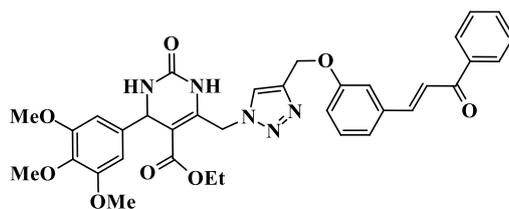
Sólido amarelo. P.F. 112 °C. Rendimento 75%. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (1H, sl), 8,07-8,00 (2H, m), 7,96 (1H, s), 7,76 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,61-7,54 (1H, m), 7,54-7,47 (2H, m), 7,47-7,40 (2H, m), 7,31-7,20 (6H, m), 6,89 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,03 (1H, sl), 5,85 (1H, d, *J* = 14,5 Hz), 5,59 (1H, d, *J* = 14,5 Hz), 5,38 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 5,30 (2H, s), 4,09 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,85 (3H, s), 1,14 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,4; 164,7; 152,5; 151,8; 147,8; 144,6; 143,6; 142,8; 141,4; 138,3; 132,5; 128,7; 128,5; 128,4; 128,1; 127,8; 126,6; 124,5; 124,1; 120,1; 113,1; 111,5; 104,3; 62,9; 60,7; 55,8; 55,5; 47,8; 13,8. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3232, 3114, 2937, 1693, 1650, 1226, 1094, 1012. **EMAR** (IES) calculado para [C₃₃H₃₁N₅O₆ + Na]⁺: 616,2167, encontrado: 616,2174.

5.6.8. 5-Etoxicarbonil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(2-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14f)



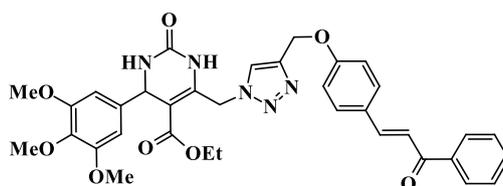
Sólido amarelo. P.F. 107 °C. Rendimento 72%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9,39 (1H, sl), 8,14 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 8,14 (1H, s), 7,96 (2H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 7,0 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,56 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,47 (2H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,39 (1H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,03 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 6,56 (1H, sl), 6,41 (2H, s), 5,91 (1H, d, *J* = 14,1 Hz), 5,57 (1H, d, *J* = 14,3 Hz), 5,34 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 5,27 (2H, s), 4,11 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,77 (3H, s), 3,66 (6H, s), 1,15 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,7; 164,7; 157,2; 153,3; 153,0; 143,6; 141,3; 139,8; 138,4; 138,0; 137,6; 132,9; 132,1; 128,6; 128,6; 128,5; 124,4; 124,0; 122,1; 121,5; 112,6; 104,2; 103,5; 62,8; 60,8; 60,7; 55,9; 55,9; 47,8; 14,0. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3214, 3097, 2936, 1693, 1649, 1217, 1126, 1000. **EMAR** (IES) calculado para [C₃₅H₃₅N₅O₈ + Na]⁺: 676,2378, encontrado: 676,2380.

5.6.9. 5-Etoxicarbonil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14g)



Sólido amarelo. P.F. 103 °C. Rendimento 70% **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (1H, sl), 8,05-7,99 (2H, m), 7,97 (1H, s), 7,76 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,62-7,56 (3H, m), 7,56-7,48 (3H, m), 7,36-7,30 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 7,27-7,23 (2H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 6,43 (2H, s), 6,07 (1H, sl), 5,91 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 5,58 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 5,37 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 5,21 (2H, s), 4,13 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 3,79 (3H, s), 3,74 (6H, s), 1,18 (3H, t, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,4; 164,7; 158,5; 153,4; 152,4; 144,4; 143,9; 141,5; 138,3; 138,0; 137,8; 136,4; 132,8; 130,0; 128,6; 128,5; 124,1; 122,5; 121,7; 116,9; 114,3; 104,1; 103,4; 61,9; 60,9; 60,7; 56,0; 55,8; 48,1; 14,0. **IVTF-RTA** (ν_{máx.}, cm⁻¹): 3228, 3102, 2939, 1693, 1653, 1222, 1093, 1013. **EMAR** (IES) calculado para [C₃₅H₃₅N₅O₈ + Na]⁺: 672,2378, encontrado: 672,2373.

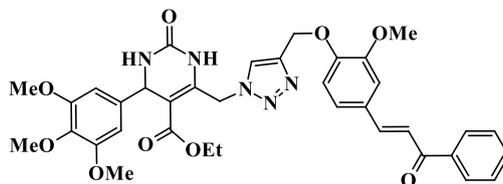
5.6.10. 5-Etoxicarbonil-6-[[4-metil-oxi-O-(4-(1-fenil-2-(E)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (14h)



Sólido amarelo. P.F. 109 °C. Rendimento 62%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (1H, sl), 8,05-8,01 (2H, m), 7,98 (1H, s), 7,79 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,63-7,58 (1H, m), 7,60 (2H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,52 (2H, t, *J* = 7,0 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,02 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,44 (1H, s), 6,17 (1H, sl), 5,94 (1H, d, *J* = 14,3 Hz), 5,57 (1H, d, *J* = 14,3 Hz), 5,38 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 5,22 (2H, s), 4,14 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,82 (3H, s), 3,76 (6H, s), 1,19 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,5; 164,7; 160,1; 153,5; 152,3; 144,4; 143,7; 141,5; 138,3; 138,2; 137,8; 132,6; 130,2; 128,5; 128,4; 128,2; 124,2; 120,1; 115,1; 104,1; 103,4; 61,8; 60,9; 60,8; 56,0; 55,8; 48,1; 14,0. **IVTF-RTA**

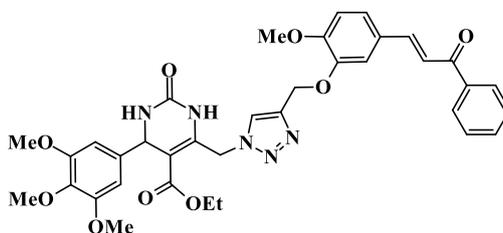
($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3229, 3104, 2936, 2831, 1696, 1653, 1217, 1119, 1000. **EMAR** (IES) calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_8 + \text{Na}]^+$: 676,2378, encontrado: 676,2377.

5.6.11. 5-Etoxicarbonil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(4-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)-2-metoxifenil)-1,2,3-triazolil]metil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14i)



Sólido amarelo. P.F. 102 °C. Rendimento 90%. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, sl), 8,04-8,00 (2H, m), 7,97 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,4$ e $1,9$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,42 (2H, s), 6,08 (1H, sl), 5,85 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 5,59 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,26 (2H, s), 4,12 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,74 (6H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 190,5; 164,7; 153,4; 152,4; 149,8; 149,5; 144,7; 143,5; 141,5; 138,3; 138,3; 137,8; 132,6; 128,7; 128,5; 128,4; 124,7; 128,5; 128,4; 124,7; 122,8; 120,4; 113,6; 110,7; 104,1; 103,4; 62,7; 60,8; 60,7; 56,0; 55,8; 48,0. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3246, 3107, 2929, 2851, 1696, 1653, 1222, 1125, 1000. **EMAR** (IES) calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9 + \text{Na}]^+$: 706,2483, encontrado: 706,2482.

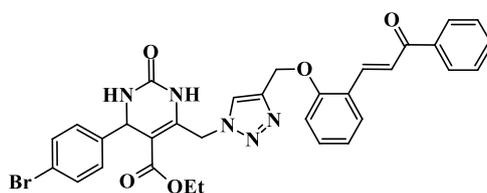
5.6.12. 5-Etoxicarbonil-6-[[4-metil-oxi-*O*-(5-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)-2-metoxifenil)-1,2,3-triazolil]metil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14j)



Sólido amarelo. P.F. 114 °C. Rendimento 85%. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (1H, sl), 8,03-7,98 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,53-7,47 (2H, m), 7,45-7,38 (2H, m), 7,25 (1H, dd, $J = 8,3$ e $2,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,43 (2H, s), 6,10 (1H, sl), 5,84 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 5,61 (1H, d, $J = 14,4$ Hz),

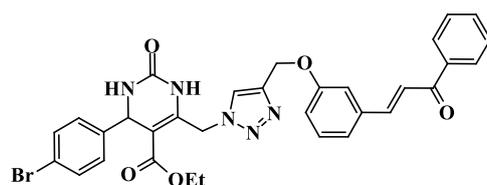
5,34 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,27 (2H, s), 4,12 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,73 (6H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,2$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,5; 164,8; 153,4; 152,3; 151,9; 147,8; 144,7; 143,8; 141,6; 138,4; 138,3; 137,7; 132,7; 128,6; 128,5; 127,9; 124,7; 124,1; 120,2; 113,2; 111,6; 104,1; 103,4; 63,0; 60,9; 60,8; 56,1; 55,9; 55,9; 48,0; 14,1. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3235, 3116, 2940, 1690, 1649, 1221, 1122, 1013. **EMAR** (IES) calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9 + \text{Na}]^+$: 706,2483, encontrado: 706,2473.

5.6.13. 5-Etoxicarbonil-4-(4-bromofenil)-6-[[4-metil-oxi-*O*-(2-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14k)



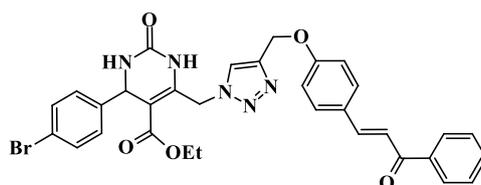
Sólido amarelo. P.F. 97 °C. Rendimento 73%. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,40 (1H, sl), 8,12-8,05 (2H, m), 7,97-7,91 (2H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 7,8$ e 1,5 Hz), 7,60-7,53 (2H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 7,29 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,09-7,00 (4H, m), 6,75 (1H, sl), 5,81 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 5,60 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 5,33 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 5,27 (2H, s), 4,08 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 1,12 (3H, t, $J = 7,2$ Hz). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,8; 164,5; 157,3; 153,1; 143,8; 141,9; 141,5; 139,9; 138,1; 133,0; 132,1; 131,8; 128,9; 128,7; 128,6; 128,5; 128,4; 124,3; 124,0; 122,1; 121,5; 112,6; 104,2; 62,8; 61,0; 55,2; 47,8; 14,0. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3243, 3103, 2954, 1700, 1649, 1221, 1082, 1003. **EMAR** (IES) calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: 664,1166, encontrado: 664,1172.

5.6.14. 5-Etoxicarbonil-4-(4-bromofenil)-6-[[4-metil-oxi-*O*-(3-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14l)



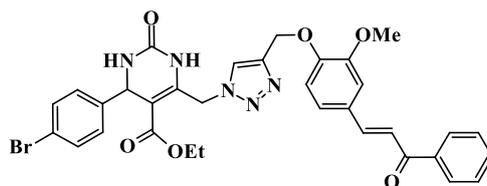
Sólido amarelo. P.F. 92 °C. Rendimento 70%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (1H, sl), 8,03-7,99 (2H, m), 7,92 (1H, s), 7,76 (1H, d, *J* = 15,9 Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,55-7,47 (3H, m), 7,39 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,33 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 7,27-7,24 (1H, m), 7,11 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,03 (1H, dd, *J* = 7,7 e 1,9 Hz), 6,30 (1H, sl), 5,79 (1H, d, *J* = 14,9 Hz), 5,66 (1H, d, *J* = 14,9 Hz), 5,37 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 5,22 (2H, s), 4,10 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 1,16 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,5; 164,5; 158,5; 152,4; 144,5; 141,8; 141,8; 138,0; 136,3; 132,8; 131,9; 130,0; 128,6; 128,5; 128,4; 124,1; 122,5; 122,2; 121,7; 116,9; 114,4; 103,9; 61,9; 61,0; 55,0; 47,9; 14,0. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3228, 3114, 2937, 1698, 1647, 1220, 1093, 1011. **EMAR** (IES) calculado para [C₃₂H₂₈BrN₅O₅ + Na]⁺: 664,1166, encontrado: 664,1162.

5.6.15. 5-Etoxicarbonil-4-(4-bromofenil)-6-[[4-metil-oxi-*O*-(4-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)fenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14m)



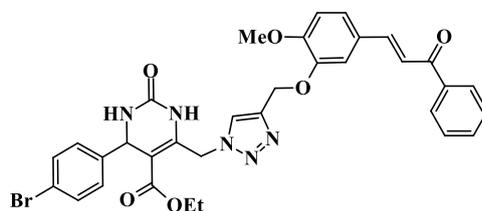
Sólido amarelo. P.F. 115 °C. Rendimento 72%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54 (1H, sl), 8,03-7,98 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,77 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,61-7,54 (3H, m), 7,52-7,46 (2H, m), 7,44-7,36 (3H, m), 7,10 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,01 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,32 (1H, sl), 5,75 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,67 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,37 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 5,21 (2H, s), 4,10 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 1,16 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,5; 164,5; 160,1; 152,4; 144,4; 141,8; 141,8; 138,3; 132,6; 132,9; 130,2; 128,5; 128,4; 128,4; 128,1; 124,1; 122,2; 120,0; 115,1; 103,9; 61,8; 61,0; 56,0; 48,9; 15,0. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3233, 3103, 2954, 1700, 1649, 1211, 1072, 1003. **EMAR** (IES) calculado para [C₃₂H₂₈BrN₅O₅ + Na]⁺: 664,1166, encontrado: 664,1165.

5.6.16. 5-Etoxicarbonil-4-(4-bromofenil)-6-[[4-metil-oxi-*O*-(4-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)-2-metoxifenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14n)



Sólido amarelo. P.F. 112 °C. Rendimento 79%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,80 (1H, sl), 8,03-7,99 (2H, m), 7,94 (1H, s), 7,74 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,53-7,48 (2H, m), 7,43-7,35 (3H, m), 7,21 (1H, dd, *J* = 8,4 e 1,8 Hz), 7,15 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,10-7,05 (3H, m), 6,33 (1H, sl), 5,77 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,64 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,35 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 5,28 (2H, s), 4,10 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,88 (3H, s), 1,15 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,6; 164,6; 152,5; 149,9; 149,5; 144,8; 143,7; 141,8; 141,8; 138,4; 132,7; 131,9; 128,6; 128,6; 128,5; 128,4; 124,6; 122,9; 122,2; 120,5; 113,6; 110,8; 103,9; 62,8; 61,0; 55,9; 55,1; 47,9; 14,0. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3231, 3108, 2935, 1690, 1647, 1220, 1093, 1007. **EMAR** (IES) calculado para [C₃₃H₃₀BrN₅O₆ + Na]⁺: 694,1272, encontrado: 694,1266.

5.6.17. 5-Etoxicarbonil-4-(4-bromofenil)-6-[[4-metil-oxi-O-(5-(1-fenil-2-(*E*)-propen-1-ona)-2-metoxifenil)-1,2,3-triazolil]metil]-3,4-dihidropirimidin-(1*H*)-2-ona (14o)



Sólido amarelo. P.F. 121 °C. Rendimento 81%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, sl), 8,03 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,97 (1H, s), 7,74 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,67 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,50 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,43 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,42-7,35 (3H, m), 7,27-7,20 (1H, m), 7,10 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 6,35 (1H, sl), 5,80 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,60 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 5,34 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 5,29 (2H, s), 4,09 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 190,5; 164,5; 152,4; 151,8; 147,7; 144,6; 143,8; 141,8; 141,7; 138,3; 132,6; 131,9; 128,6; 128,4; 128,4; 127,9; 124,6; 124,1; 122,1; 120,1; 113,0; 111,5; 103,8; 62,9; 61,0; 55,9; 55,0; 47,9; 14,0. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3253, 3093, 2937, 1694, 1653, 1218, 1094, 1010. **EMAR** (IES) calculado para [C₃₃H₃₀BrN₅O₆ + Na]⁺: 694,1270, encontrado: 694,1270.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crozier, A.; Jaganath, I. B.; Clifford, M. N. Em *Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet*; Blackwell Publishing Ltd, **2007**; pp 2–10.
2. Karabin, M.; Hudcova, T.; Jelinek, L.; Dostalek, P. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 1063.
3. Das, S.; Rosazza, J. P. N. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 499.
4. Pietta, P. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1035.
5. Escriche, I.; Kadar, M.; Juan-borrás, M.; Domenech, E. *Food Chem.* **2014**, *142*, 135.
6. Delmulle, L.; Bellahcène, A.; Dhooge, W.; Comhaire, F.; Roelens, F.; Huvaere, K.; Heyerick, A.; Castronovo, V.; De Keukeleire, D. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 732.
7. Santos, I. S.; Ponte, B. M.; Boonme, P.; Silva, A. M.; Souto, E. B. *Biotechnol. Adv.* **2013**, *31*, 514.
8. Li, H.; Deng, Z.; Liu, R.; Loewen, S.; Tsao, R. *Food Chem.* **2014**, *159*, 353.
9. Singh, P.; Anand, A.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 758.
10. Chang, M. Y.; Tai, H. Y.; Chen, Y. L.; Hsu, R. T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7941.
11. Schwalm, C. S. Utilização de Haletos Metálico Hidratados como Novos Catalisadores na Reação de Friedel-Crafts entre Indóis e Olefinas Ativadas, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, **2010**.
12. Basnet, A.; Thapa, P.; Karki, R.; Na, Y.; Jahng, Y.; Jeong, B. S.; Jeong, T. C.; Lee, C. S.; Lee, E. S. *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, *15*, 4351.
13. Micheli, F.; Degiorgis, F.; Feriani, A.; Paio, A.; Pozzan, A.; Zarantonello, P.; Seneci, P. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 224.
14. Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Manna, F.; Chimenti, P.; Secci, D.; Rossi, F.; Turini, P.; Ortuso, F.; Alcaro, S.; Cardia, M. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2262.
15. Kumar, S.; L, C. S. R.; Kumar, Y.; Kumar, A.; Singh, B. K.; Kumar, V.; Malhotra, S.; Pandey, M. K.; Jain, R.; Thimmulappa, R.; Sharma, S. K.; Prasad, A. K.; Biswal, S.; Van Der Eycken, E.; Depass, A. L.; Malhotra, S. V.; Ghosh, B.; Parmar, V. S. *Arch. Pharm. Weinheim..* **2012**, *345*, 368.
16. Wang, Z. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, **2010**; pp 660–664.
17. Eddarir, S.; Cotelle, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5359.
18. Semler, M.; Štěpnička, P. *Catal. Today* **2015**, *243*, 128.

19. Guo, T.; Jiang, Q.; Yu, L.; Yu, Z. *Cuihua Xuebao/Chinese J. Catal.* **2015**, *36*, 78.
20. Bukhari, S. N. A.; Jasamai, M.; Jantan, I.; Ahmad, W. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 73.
21. Chang, M. Y.; Tsai, C. Y.; Wu, M. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6364.
22. Gutierrez, R. M. P.; Muñiz-Ramirez, A.; J. V. Saucedo. *African J. Pharm. Pharmacol.* **2015**, *9*, 237.
23. Rozmer, Z.; Perjési, P. *Phytochem. Rev.* **2014**, *15*, 1.
24. Winter, E.; Chiaradia-delatorre, L. D.; Gauthier, C.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J.; Creczynski-pasa, B.; Pietro, A. Di. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2930.
25. Truong, V. Van; Nam, T. D.; Hung, T. N.; Nga, N. T.; Quan, P. M.; Chinh, L. Van; Jung, S.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5182.
26. Shankaraiah, N.; Siraj, K. P.; Nekkanti, S.; Srinivasulu, V.; Sharma, P.; Ram, K.; Sathish, M.; Vishnuvardhan, M. V. P. S.; Ramakrishna, S.; Jadala, C.; Nagesh, N.; Kamal, A. *Bioorg. Chem.* **2015**, *59*, 130.
27. Mahapatra, D. K.; Bharti, S. K.; Asati, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *98*, 69.
28. Chauhan, S. S.; Singh, A. K.; Meena, S.; Lohani, M.; Singh, A.; Arya, R. K.; Cheruvu, S. H.; Sarkar, J.; Gayen, J. R.; Datta, D.; Chauhan, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2820.
29. Karthikeyan, C.; Narayana Moorthy, N. S.; Ramasamy, S.; Vanam, U.; Manivannan, E.; Karunagaran, D.; Trivedi, P. *Recent Pat. Anticancer. Drug Discov.* **2014**, *10*, 97.
30. Nowakowska, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125.
31. Agnihotri, P.; Vishwakarma, P.; Chaitanya, T. K.; Kancharla, P.; Khaliq, T.; Tadigoppula, N. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3342.
32. Vazquez-Rodriguez, S.; López, R. L.; Matos, M. J.; Armesto-Quintas, G.; Serra, S.; Uriarte, E.; Santana, L.; Borges, F.; Crego, A. M.; Santos, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7045.
33. Hans, R. H.; Guantai, E. M.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 942.
34. Mathew, B.; Mathen, G. E.; Uçar, G.; Baysal, I.; Suresh, J.; Vilapurathu, J. K.; Prakasan, A.; Suresh, J. K.; Thomas, A. *Bioorg. Chem.* **2015**, *62*, 22.
35. Minders, C.; Petzer, J. P.; Petzer, A.; Lourens, A. C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5270.
36. Morales-Camilo, N.; Salas, C. O.; Sanhueza, C.; Espinosa-Bustos, C.; Reyes-Parada, M.; Gonzalez-Nilo, F.; Caroli-Rezande, M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *85*, 685.
37. Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J.

- A.; Khan, N. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 421.
38. da Silva, C. D. *Combretum leprosum* Mart. Combretaceae. - Avaliação da Atividade Antiinflamatória Tópica em Modelos de Inflamação de Pele Agudo e Crônico em Camundongos. Dissertação de Mestrado Universidade Federal do Paraná, **2009**.
39. Arasavelli, A. M.; Raghava, S.; Ganapavarapu, V.; Vidavalur, S. *Heterocycl. Commun.* **2016**, *22*, 1.
40. Salum, L. D. B. Planejamento de ligantes da tubulina com propriedades antitumorais. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, **2011**.
41. Pettit, G.; Cragg, G.; Singh, S. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 386.
42. Nepali, K.; Sharma, S.; Sharma, M.; Bedi, P. M. S.; Dhar, K. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 422.
43. Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996.
44. Wang, R. W. J.; Rebhun, L. I.; Kupchan, S. M. *Cancer Res.* **1977**, *37*, 3071.
45. Zhao, L.; Mao, L.; Hong, G.; Yang, X.; Liu, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2540.
46. Herrera, R. P.; Marqués-López, E. *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, Nova Jersey, **2014**, pp. 2-12.
47. Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
48. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
49. Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 1317.
50. Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 2962.
51. Folkers, K.; Johnson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3784.
52. Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
53. Filho, R. A. W. N.; Brauer, M. C. N.; Palm-Forster, M. A. T.; de Oliveira, R. N.; Wessjohann, L. A. *Recent Patents Catal.* **2012**, *49*, 51.
54. de Fátima, Â.; Braga, T. C.; Neto, L. da S.; Terra, B. S.; Oliveira, B. G. F.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V. *J. Adv. Res.* **2015**, *6*, 363.
55. Shkurko, O. P.; Tolstikova, T. G.; Sedova, V. F. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 1056.
56. Stuepp, C. S.; Figueiró, F.; Mendes, F. B.; Braganhol, E.; Bernardi, A.; Frozza, R. L.; Salbego, C. G.; Canto, R. F. S.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L.; Battastini, A. M. O. *Anticancer Res.* **2013**, *33*, 4463.
57. Matias, M.; Campos, G.; Santos, A. O.; Falcão, A.; Silvestre, S.; Alves, G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 84943.

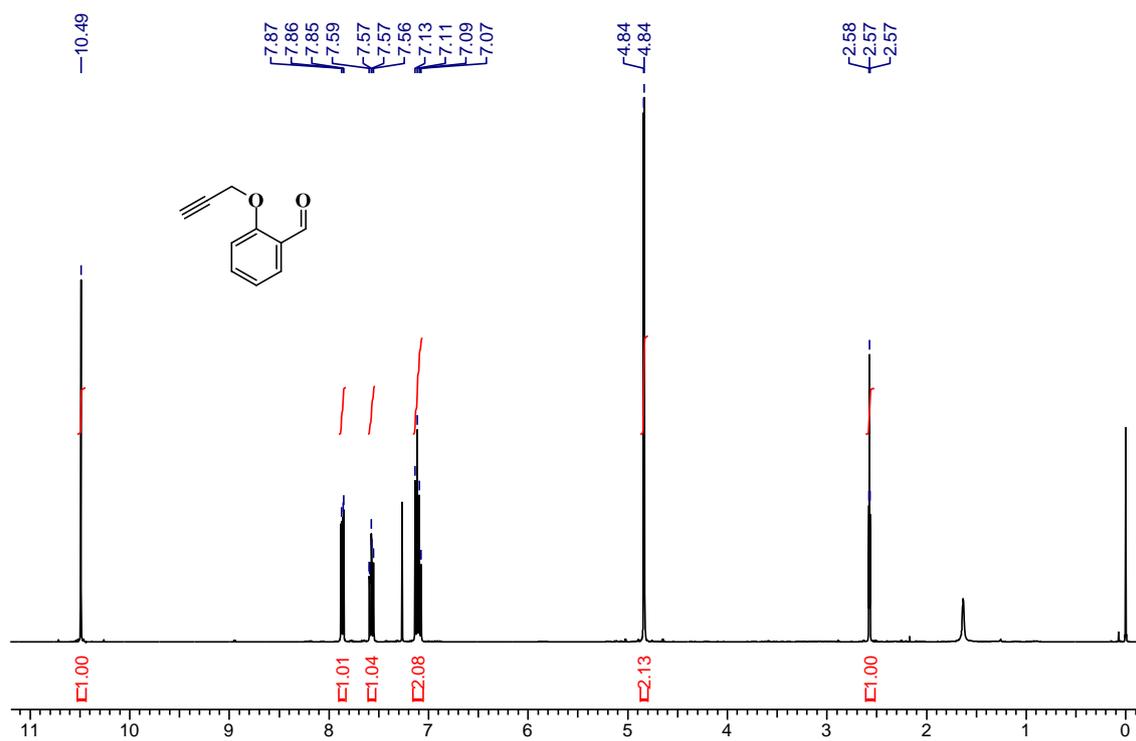
58. Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.
59. Zorkun, I. S.; Saraç, S.; Çelebi, S.; Erol, K. *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14*, 8582.
60. Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4424.
61. Mishra, M. K.; Gupta, A. K.; Negi, S. *Int. J. Pharm. Sci.* **2010**, *1*, 92.
62. Nagarajaiah, H.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135.
63. Vendrusculo, V. Reação multicomponente de Biginelli acoplada à cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen para preparação de compostos híbridos perilil-dihidropirimidinonas. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, **2016**.
64. de Souza, R. O. M. A.; Da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem. A Eur. J.* **2009**, *15*, 9799.
65. Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.
66. Kappe, C. O. Em *Multicomponent Reactions*, WILEY, VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**; pp. 95–120.
67. Bariwal, J. J.; Malhotra, M.; Molnar, J.; Jain, K. S.; Shah, A. K.; Bariwal, J. B. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 4002.
68. Lebed, P. S.; Kos, P. O.; Polovinko, V. V.; Tolmachev, A. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 921.
69. Kumar, P. M.; Kumar, K. S.; Poreddy, S. R.; Mohakhud, P. K.; Mukkanti, K.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1187.
70. Boukis, A. C.; Llevot, A.; Meier, M. A. R. *Macromol. Rapid Commun.* **2016**, *37*, 643.
71. Cabrera, D. da C.; Rosa, S. B.; de Oliveira, F. S.; Marinho, M. A. G.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; Horn, A. P.; D'Oca, M. G. M. *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7*, 2167.
72. Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386.
73. Arunkhamkaew, S.; Athipornchai, A.; Apiratikul, N.; Suksamrarn, A.; Ajavakom, V. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2880.
74. Kantevari, S.; Bantu, R.; Nagarapu, L. *ARKIVOC* **2006**, *2006*, 136.
75. Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4569.
76. Abd-Elnabi, H.; Hameed, A. M. A.; Mekheimer, R. A.; R. Awed, R.; Sadek, K. U. *Green Sustain. Chem.* **2013**, *3*, 141.

77. Patil, S.; Jadhav, S. D.; Mane, S. Y. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 125.
78. Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, 971.
79. Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; de Fátima, Â.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.
80. Liu, M.; Aneja, R.; Liu, C.; Sun, L.; Gao, J.; Wang, H.; Dong, J. T.; Sarli, V.; Giannis, A.; Joshi, H. C.; Zhou, J. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 18090.
81. Crespo, A.; Maatougui, A. El; Biagini, P.; Azuaje, J.; Coelho, A.; Brea, J.; Garc, X.; Gutie, H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *2*, 1031.
82. October, N.; Watermeyer, N. D.; Yardley, V.; Egan, T. J.; Ncokazi, K.; Chibale, K. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1649.
83. Kyle, D. E.; Oduola, A. M. J.; Martin, S. K.; Milhous, W. K. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1990**, *84*, 474.
84. Maheshwari, R. K.; Singh, A. K.; Gaddipati, J.; Srimal, R. C. *Life Sci.* **2006**, *78*, 2081.
85. Zhao, Y.; Wu, H.; Wang, Z.; Wei, Y.; Wang, Z.; Tao, L. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1541.
86. Zhu, C.; Yang, B.; Zhao, Y.; Fu, C.; Tao, L.; Wei, Y. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 5395.
87. Zhao, Y.; Yu, Y.; Zhang, Y.; Wang, X.; Yang, B.; Zhang, Y.; Zhang, Q.; Fu, C.; Wei, Y.; Tao, L. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4940.
88. Patil, S. R.; Choudhary, A. S.; Patil, V. S.; Sekar, N. *Fibers Polym.* **2015**, *16*, 2349.
89. Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129.
90. Morphy, R.; Rankovic, Z. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523.
91. Zhang, X.; Kong, Y.; Zhang, J.; Su, M.; Zhou, Y.; Zang, Y.; Li, J.; Chen, Y.; Fang, Y.; Zhang, X.; Lu, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 127.
92. Liu, C.; Guo, W.; Shi, X.; Kaium, M. A.; Gu, X.; Zhu, Y. *Z. Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3996.
93. Marco-Contelles, J.; Leo, R.; Ri, D. L.; Samadi, A.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Huertas, O.; Barril, X.; Luque, F. J.; Rodri, M. I.; Lo, M. G.; Garci, A. G.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2724.
94. Morphy, R.; Kay, C.; Rankovic, Z.; Morphy, R. *Drug Discov. Today* **2004**, 641.
95. Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 347.
96. Medina-Franco, J. L.; Giulianotti, M. A.; Welmaker, G. S.; Houghten, R. A. *Drug*

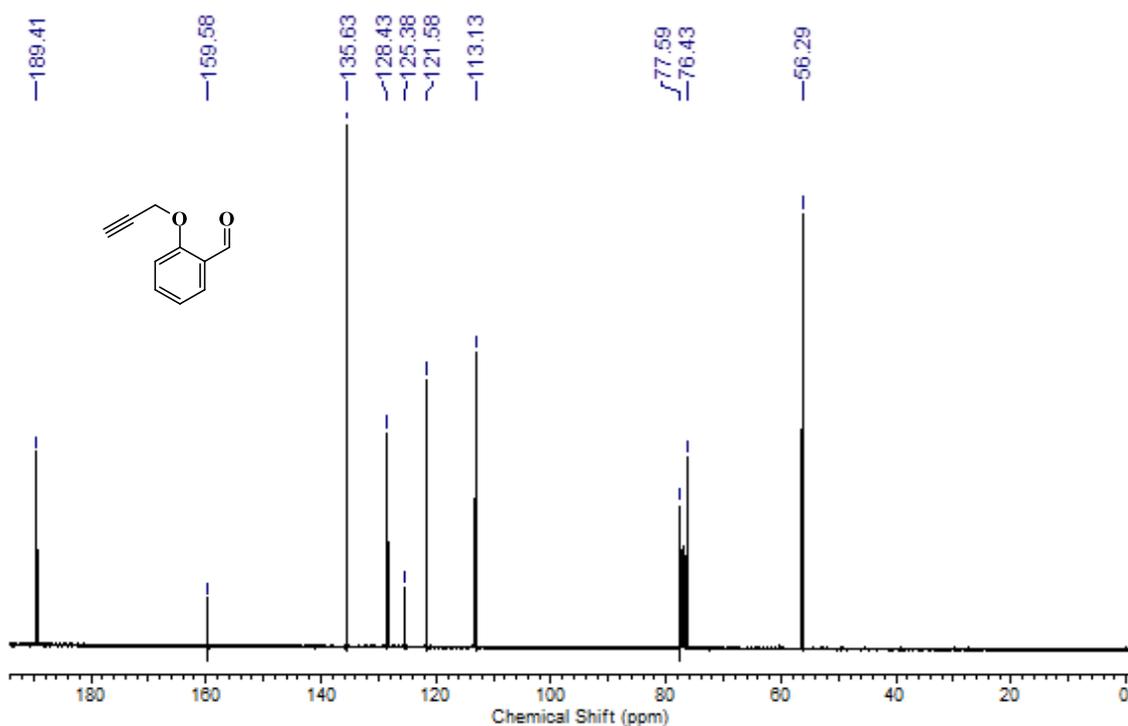
- Discov. Today* **2013**, *18*, 495.
97. Krivopalov, V. P.; Shkurko, O. P. *Russ. Chem. Rev.* **2007**, *74*, 339.
 98. Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674.
 99. Michael, A. J. *Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94.
 100. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
 101. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
 102. Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem Soc Rev* **2010**, *39*, 1302.
 103. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
 104. Moro, A. V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201.
 105. Rao, G. B. D.; Anjaneyulu, B.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 19.
 106. Brik, A.; Alexandratos, J.; Lin, Y. C.; Elder, J. H.; Olson, A. J.; Wlodawer, A.; Goodsell, D. S.; Wong, C. H. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1167.
 107. Maggiora, G. M. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2011**, *25*, 699.
 108. Carey, F. A. Em *Organic Chemistry*; 7th ed.; McGraw-Hill, New York, **2008**, pp. 670-672.
 109. <http://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR011360.PDF>. Acessado em 15 de dezembro de 2016.
 110. Branco, F. S. C.; Silva, B. V.; Rio, G. F. do; Santana, M. J.; Júnior, L. H. K. Q.; Pinto, Â. C.; Boechat, N.; Lião, L. M. *Quim. Nova* **2015**, *38*, 1237.
 111. Zanger, M. *Org. Magn. Reson.* **1972**, *4*, 25.
 112. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
 113. Chen, J.; Fu, X.; Zhou, L.; Zhang, J.; Qi, X.; Cao, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4149.
 114. Wang, L.; Liu, N.; Dai, B.; Ma, X.; Shi, L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10089.
 115. Hau, S. C. K.; Cheng, P.-S.; Mak, T. C. W. *Polyhedron* **2013**, *52*, 992.
 116. Hussaini, S. M. A.; Yedla, P.; Babu, K. S.; Shaik, T. B.; Chityal, G. K.; Kamal, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *88*, 97.
 117. Laia, F. M. R.; Melo, T. M. V. D. P. E. *Synthesis Stuttg.* **2015**, *47* 18., 2781.
 118. Singh, G.; Singh, J.; Mangat, S. S.; Arora, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 60853.
 119. Niu, C.; Li, G.; Tuerxuntayi, A.; Aisa, H. A. *Chinese J. Chem.* **2015**, *33*, 486.

120. Singh, P.; Raj, R.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bedi, P. M. S.; Kaur, T.; Saxena, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 594.
121. Sharghi, H.; Jokar, M. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 958.
122. Кушнір, В. М.; Кушнір, О. В.; Вовк, М. В. *Ukr. Khimicheskii Zhurnal (Russian Ed.)* **2009**, *75*, 111.
123. Khanetskyu, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884.

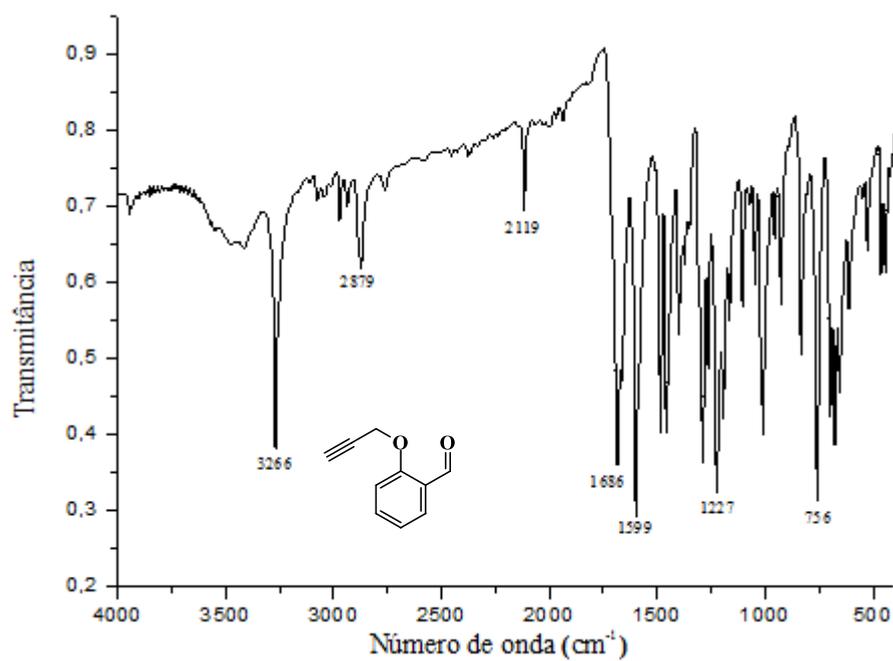
7. ANEXOS



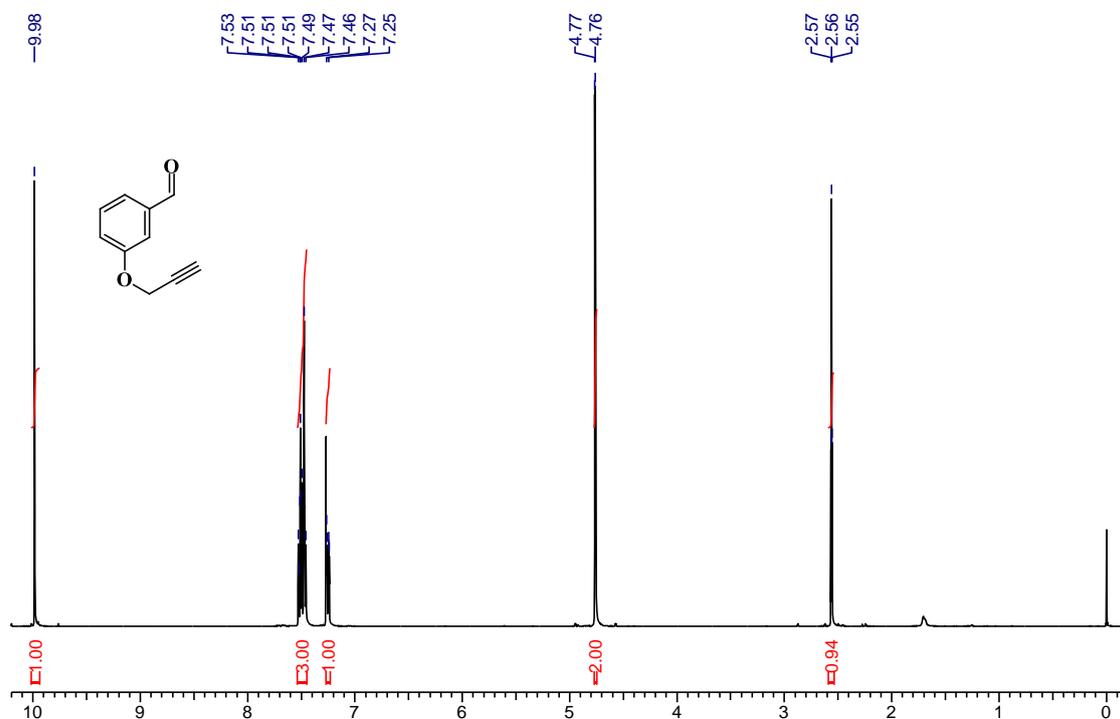
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.



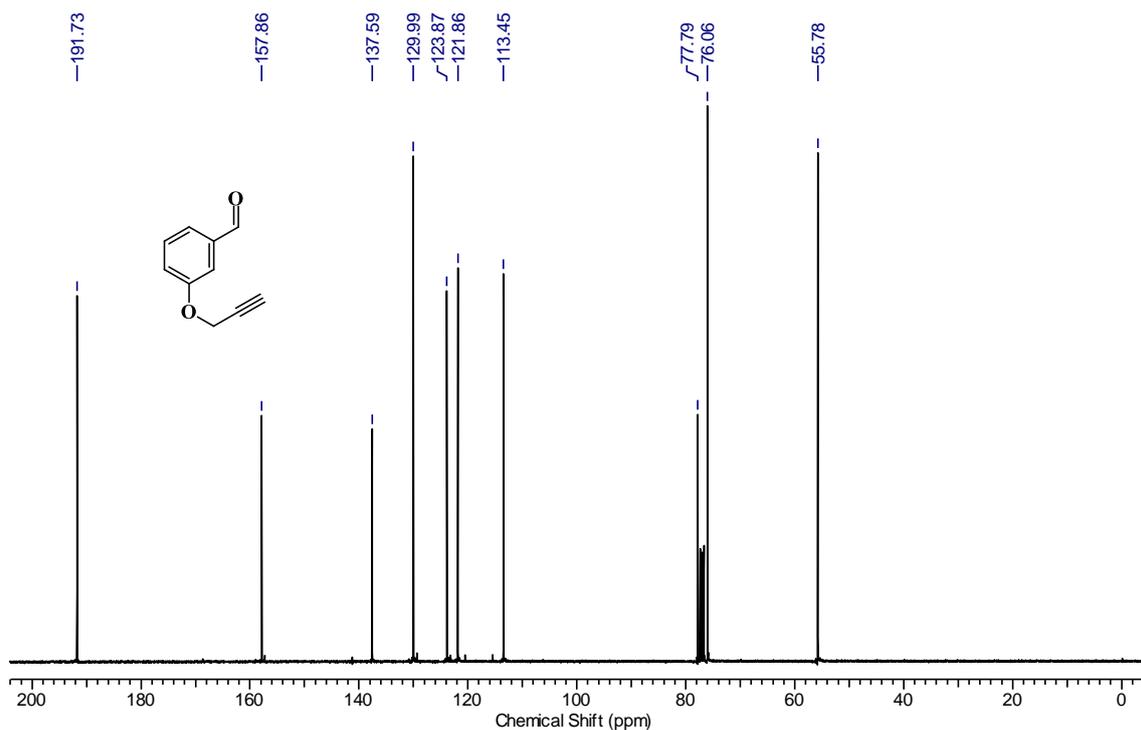
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.



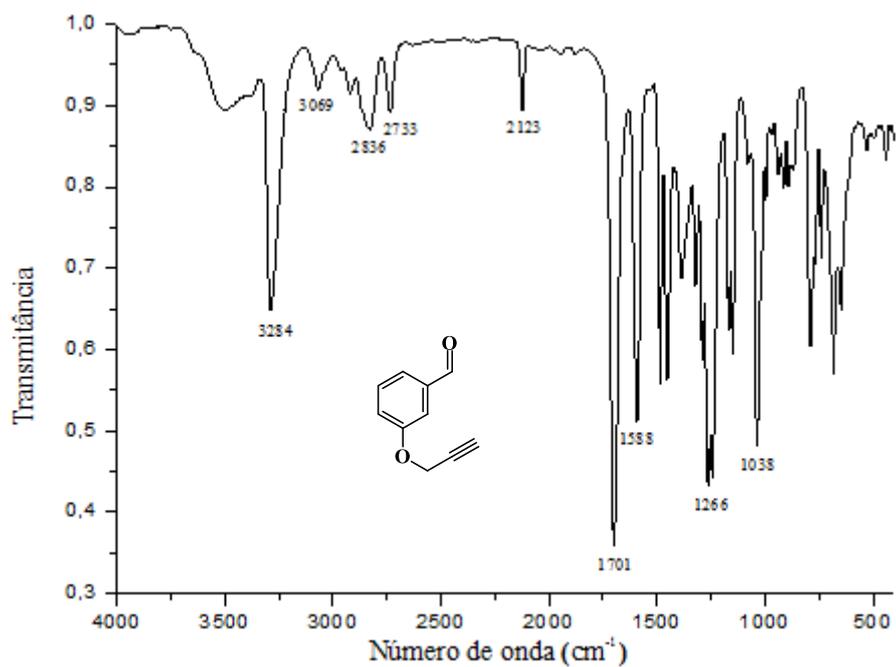
Espectro de IVTF KBr) do composto **3a**.



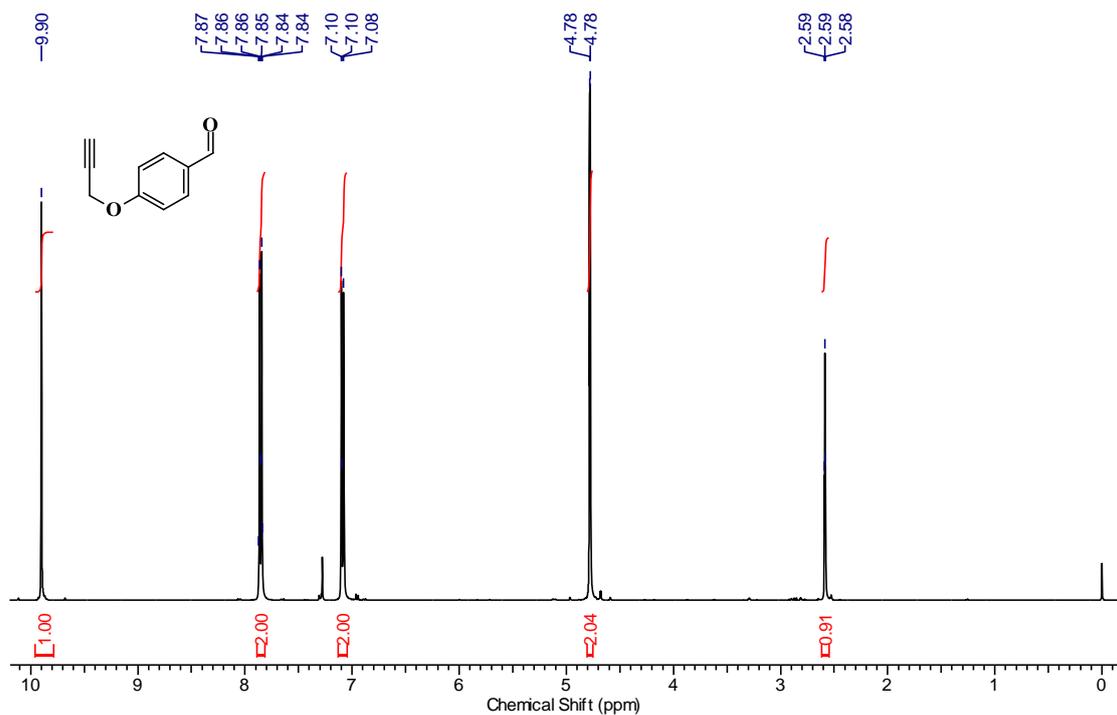
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.



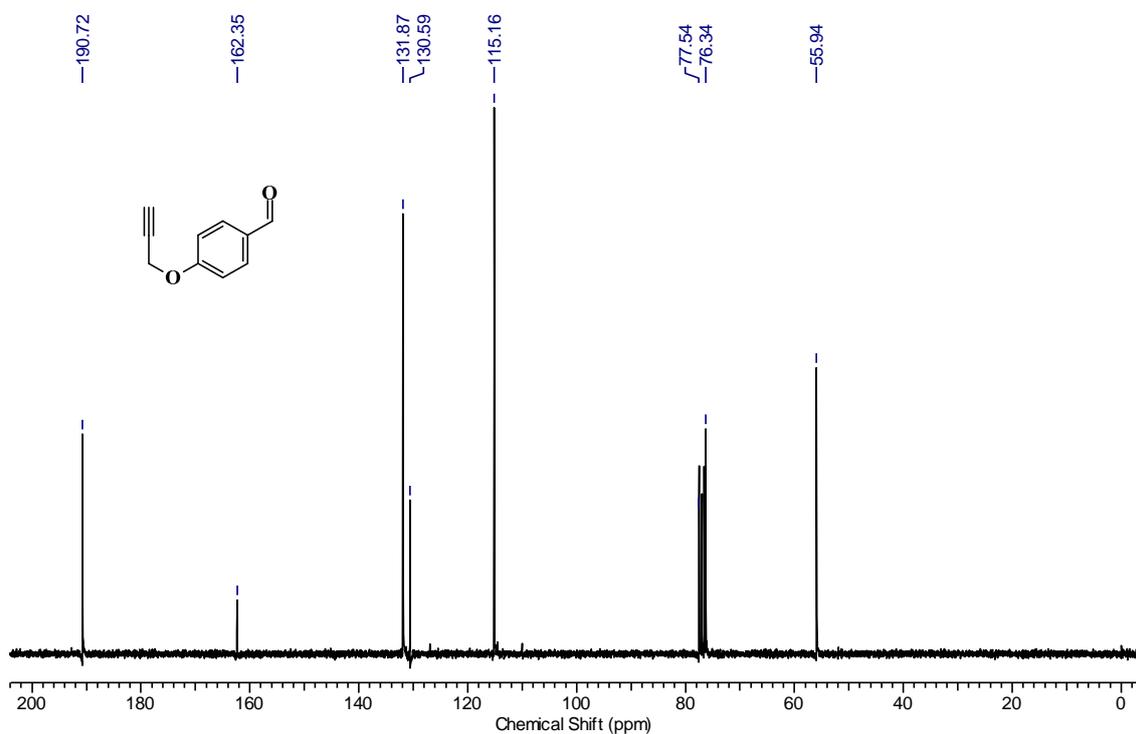
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.



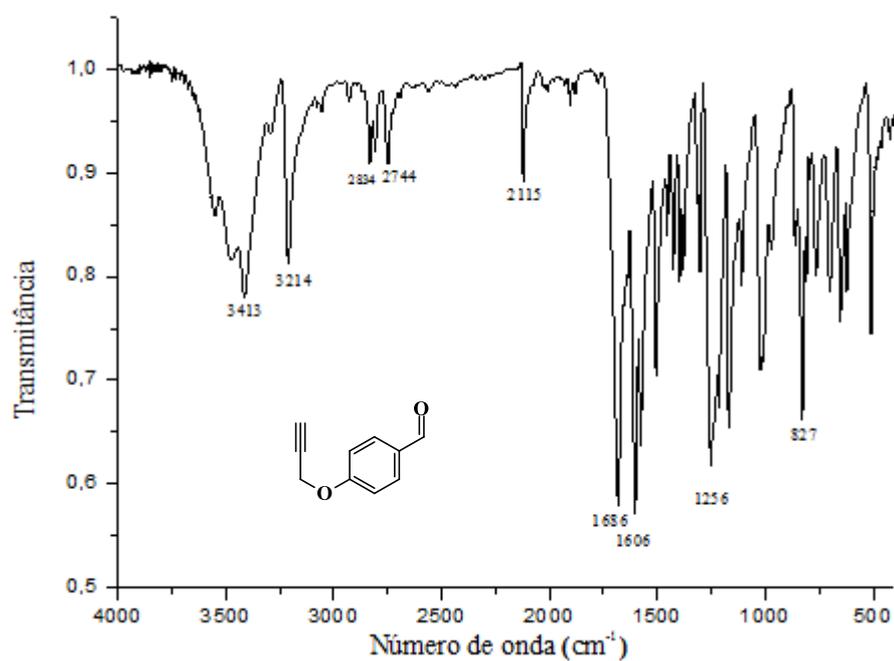
Espectro de IVTF KBr) do composto **3b**.



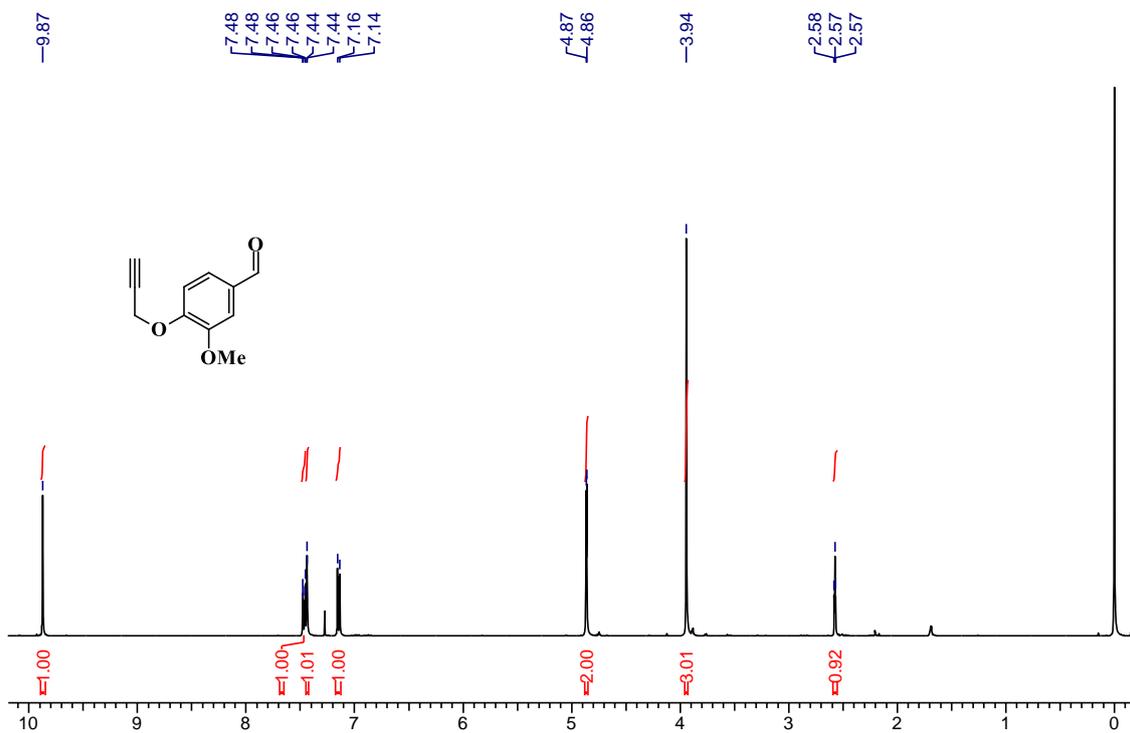
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3 do composto **3c**.



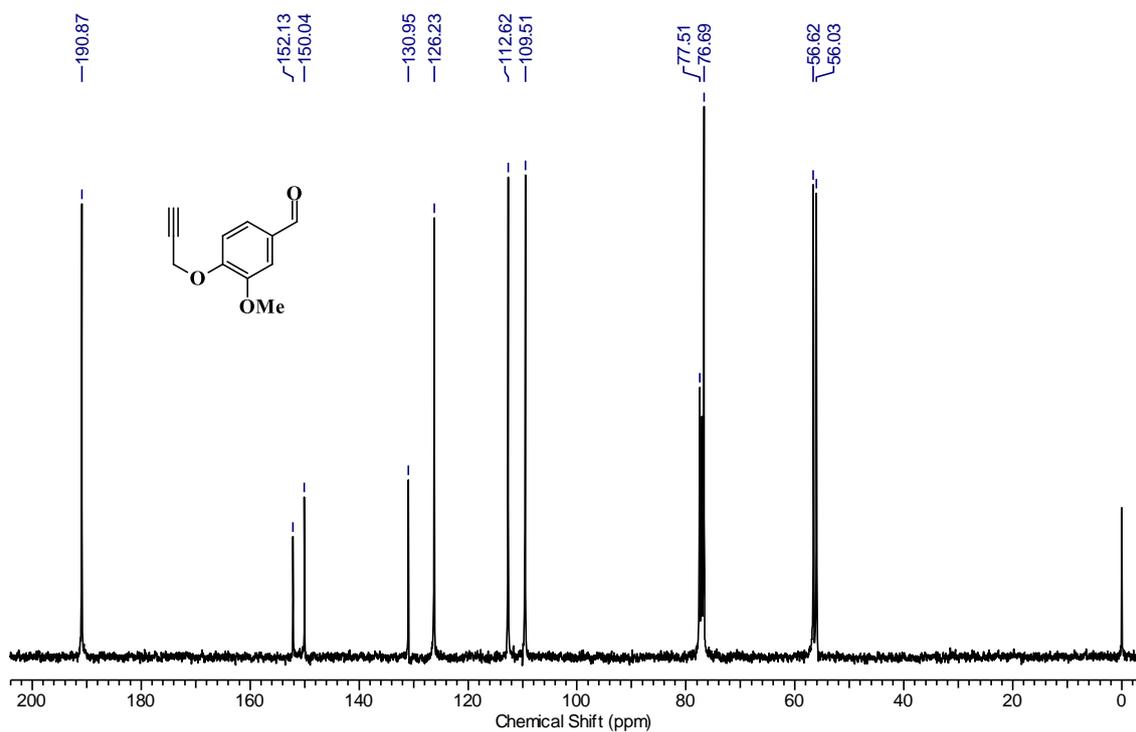
Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3 do composto **3c**.



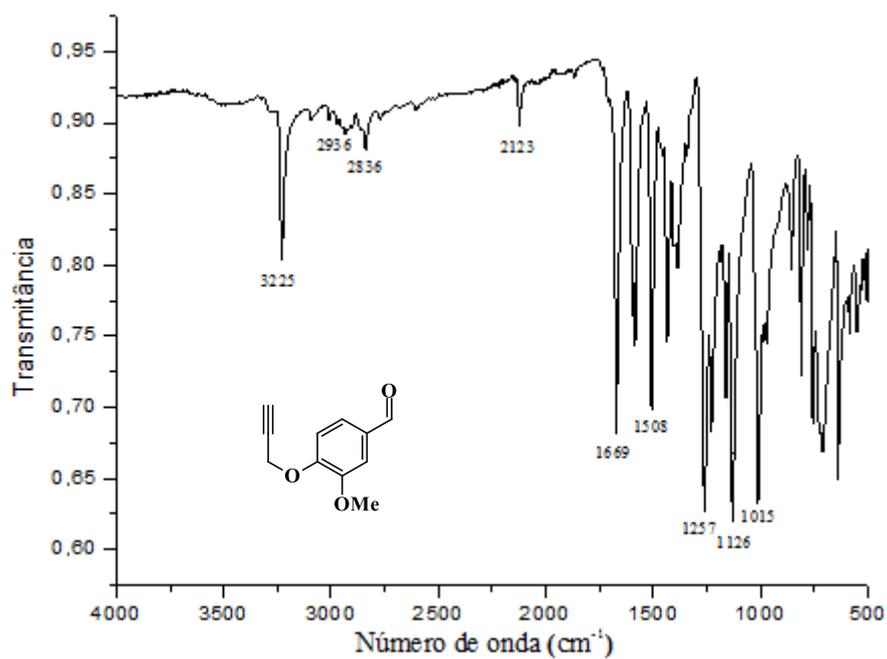
Espectro de IVTF KBr) do composto **3c**.



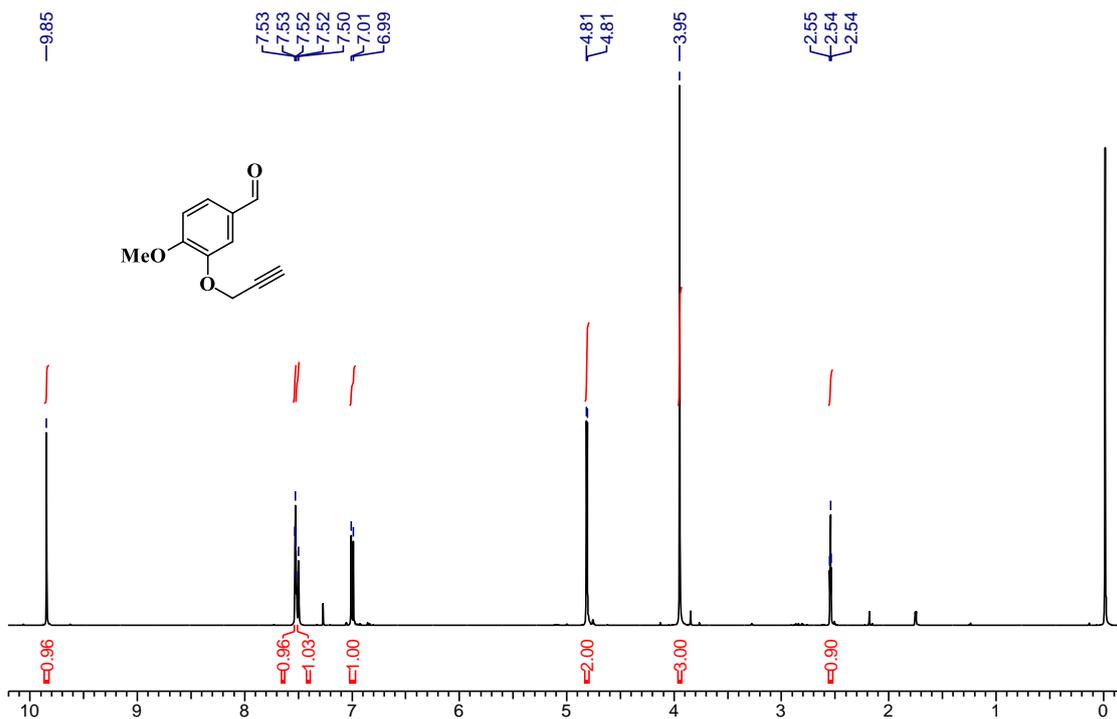
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.



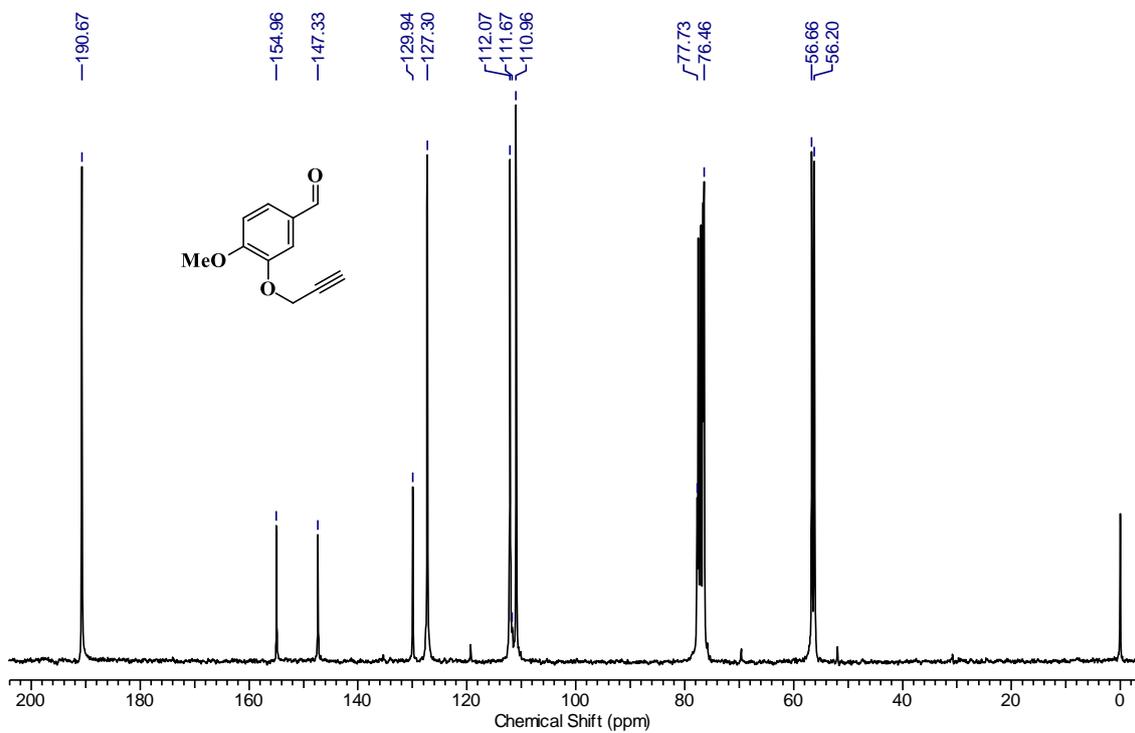
Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.



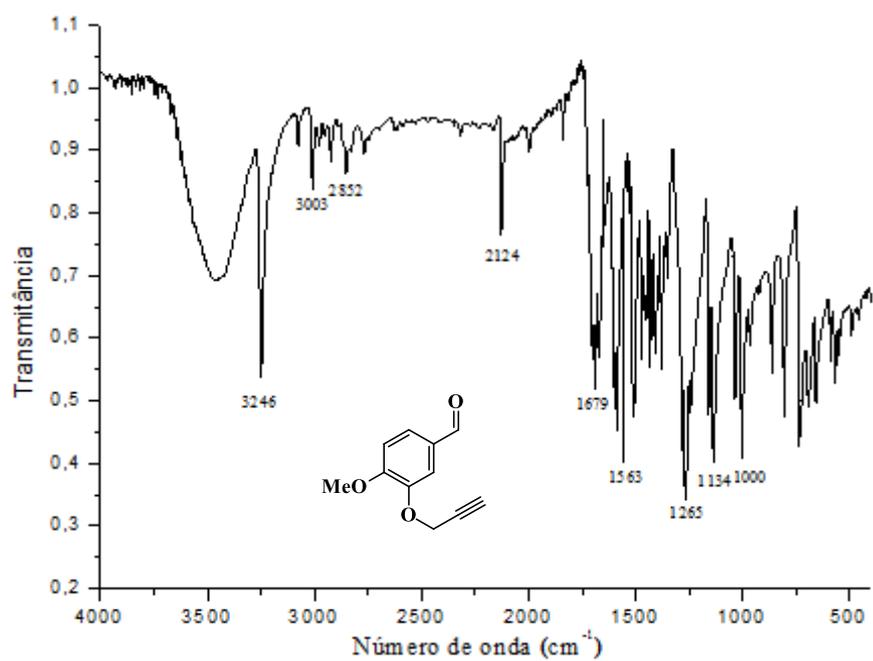
Espectro de IVTF-RTA do composto **3d**.



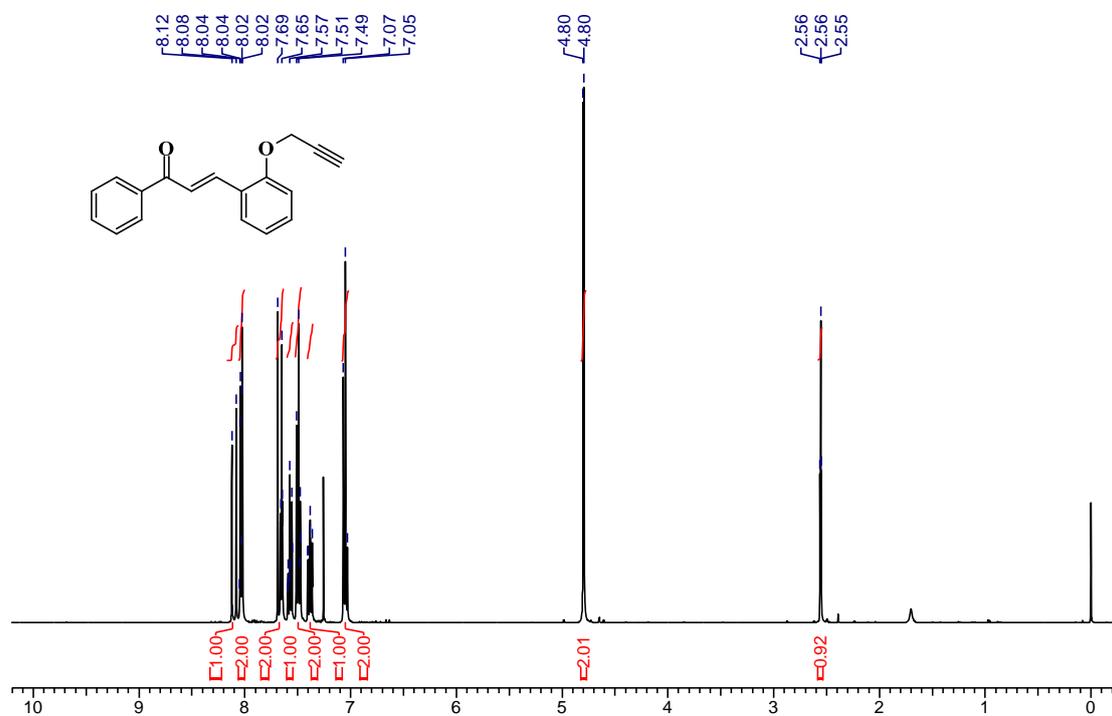
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.



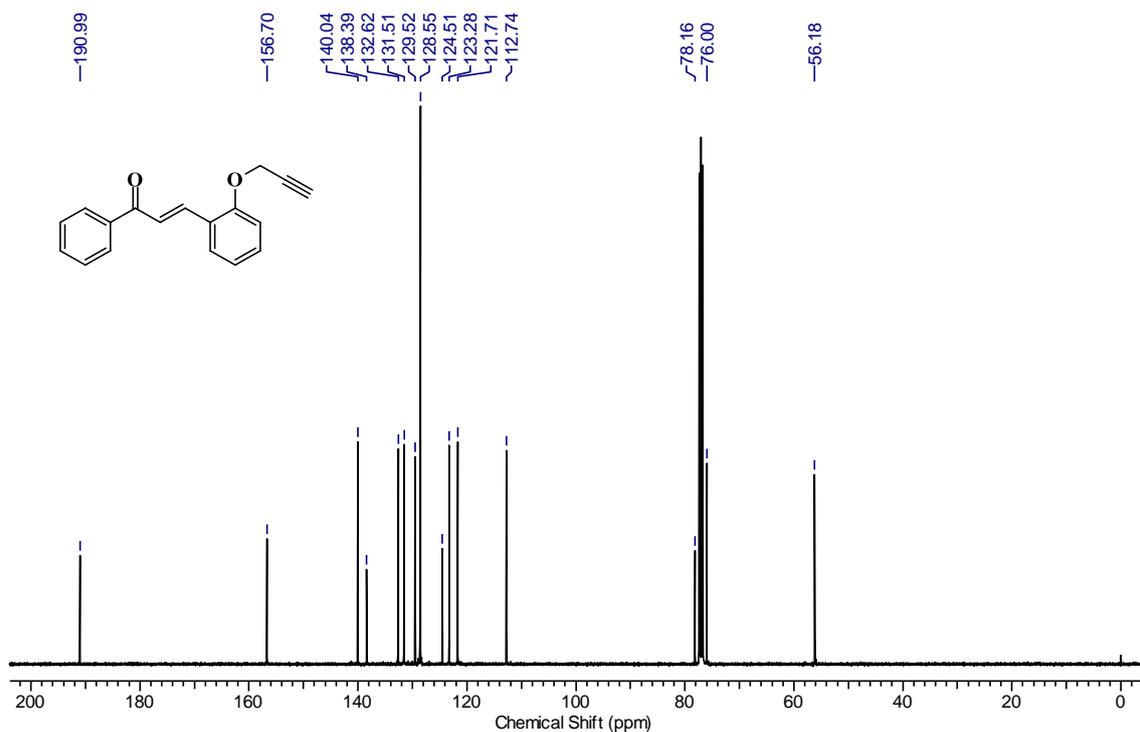
Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.



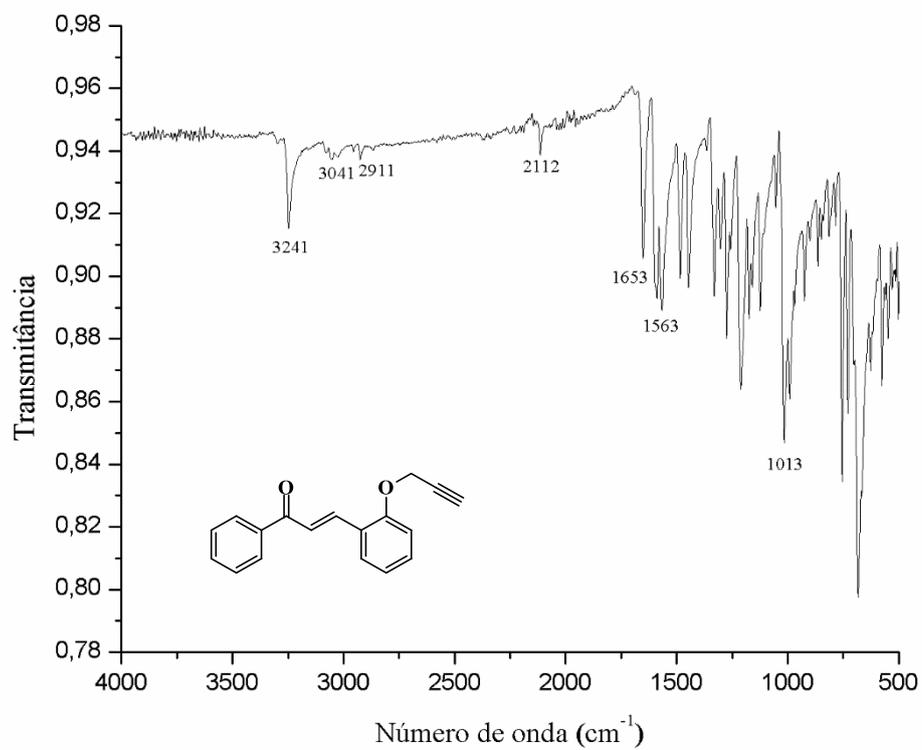
Espectro de IVTF KBr) do composto **3e**.



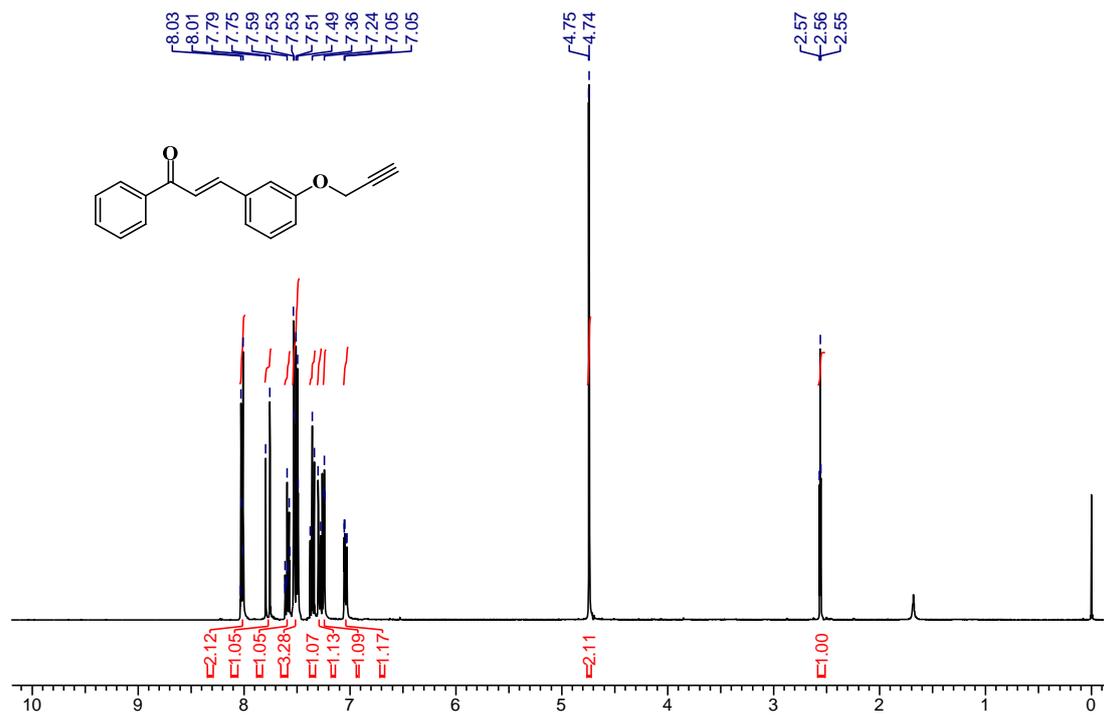
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.



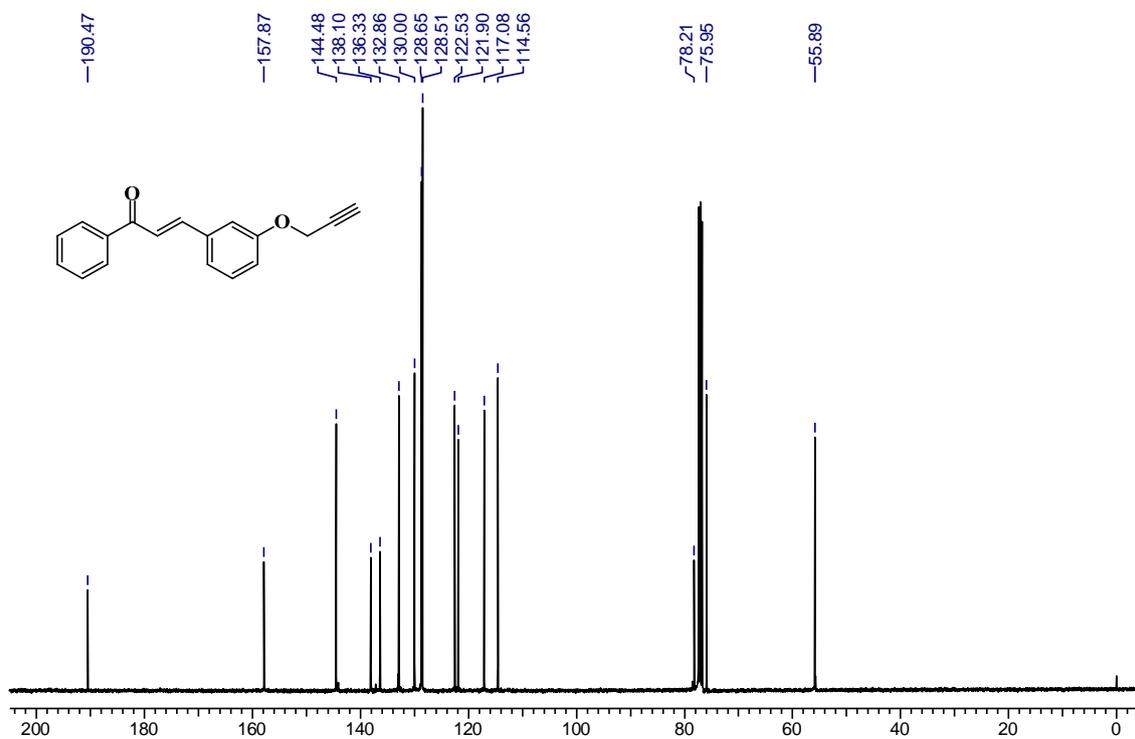
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.



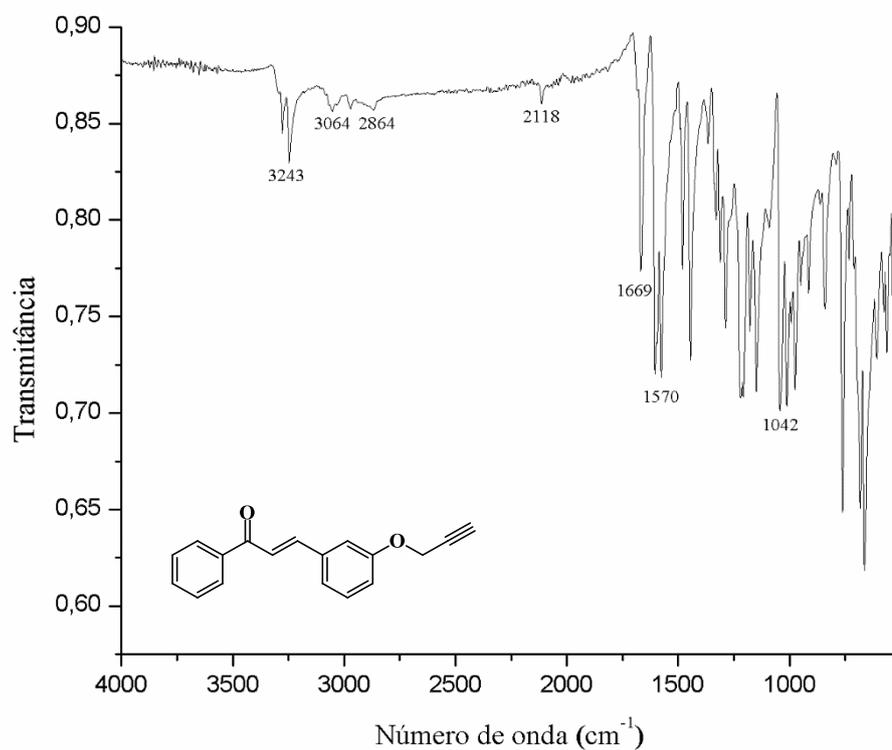
Espectro de IVTF-RTA do composto **5a**.



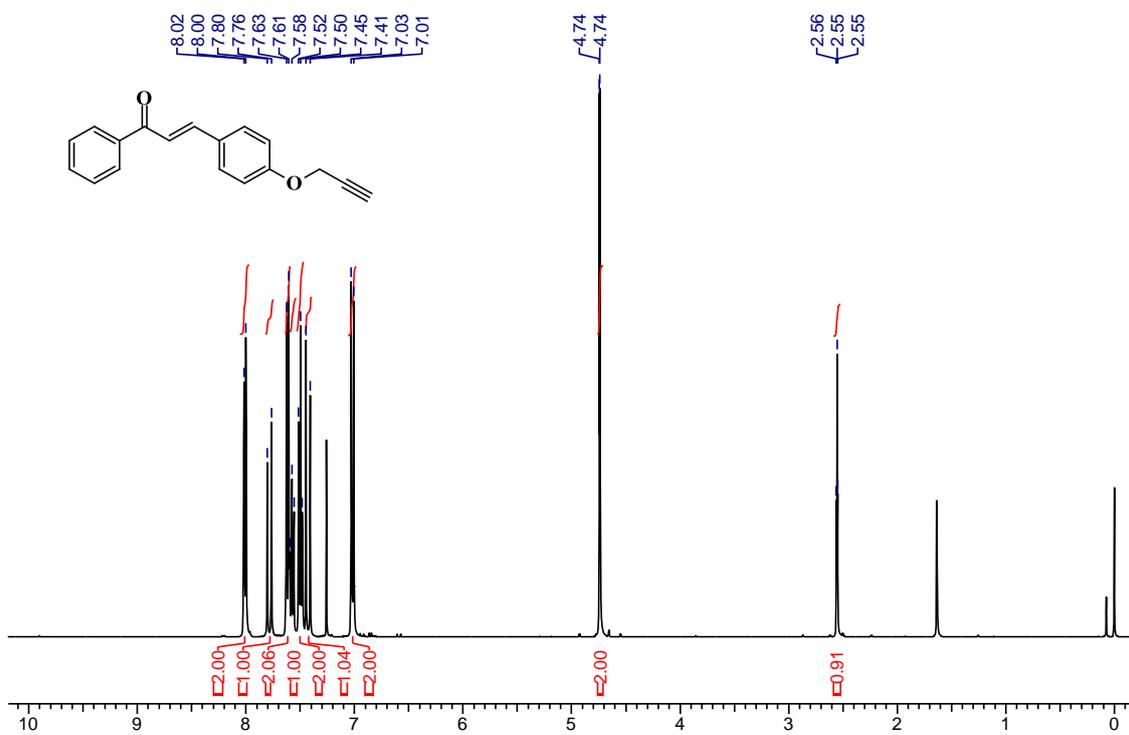
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.



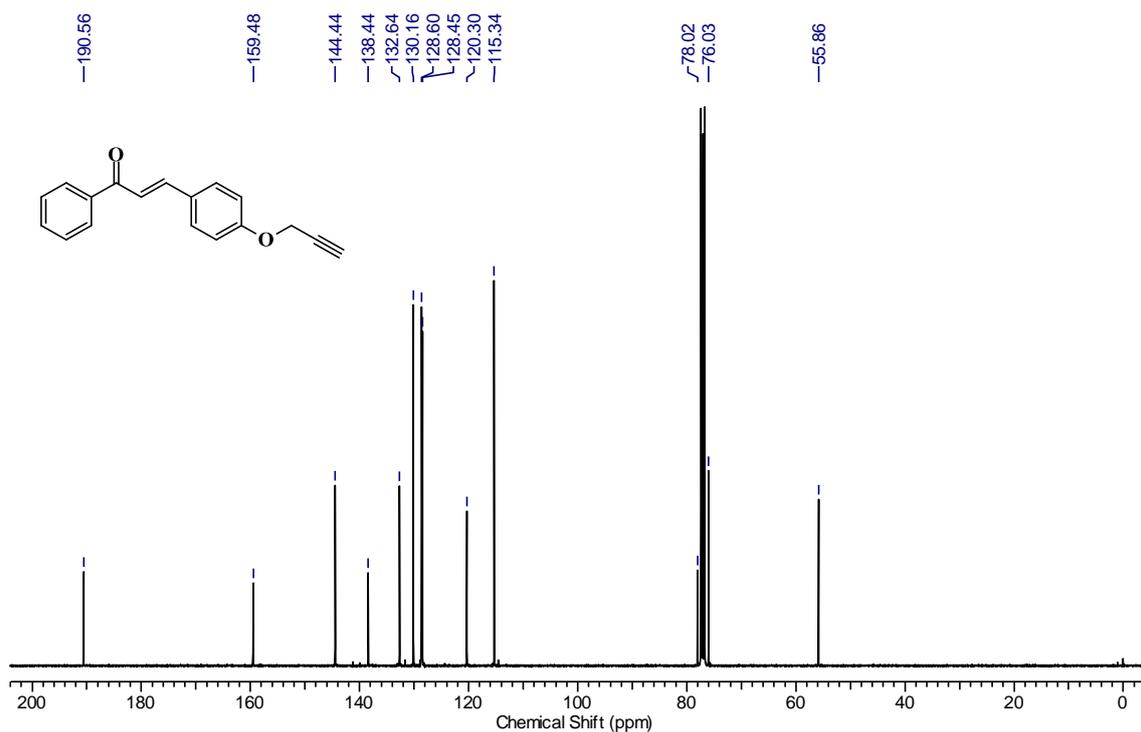
Espectro de RMN ¹³C 100 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.



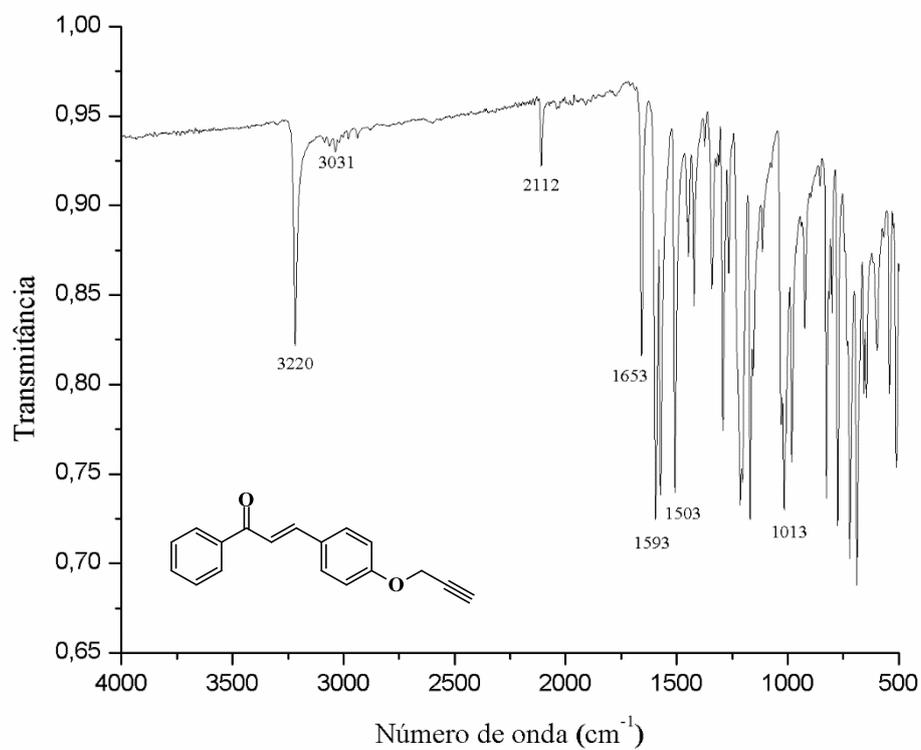
Espectro de IVTF-RTA do composto **5b**.



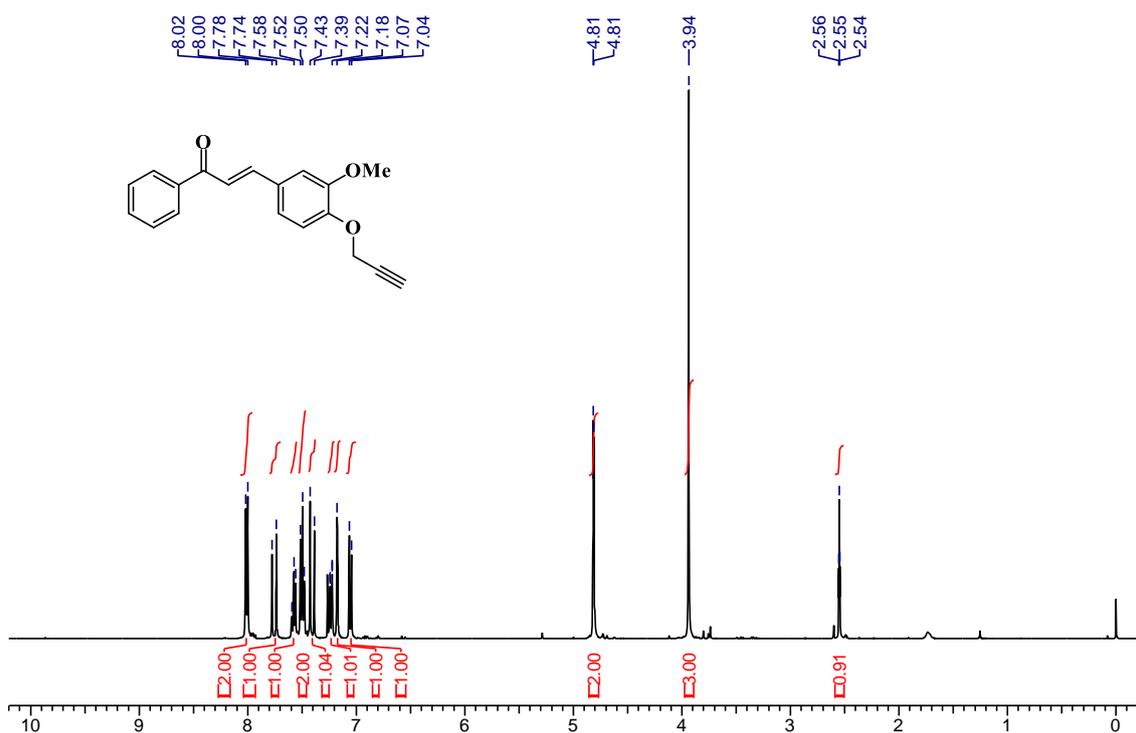
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.



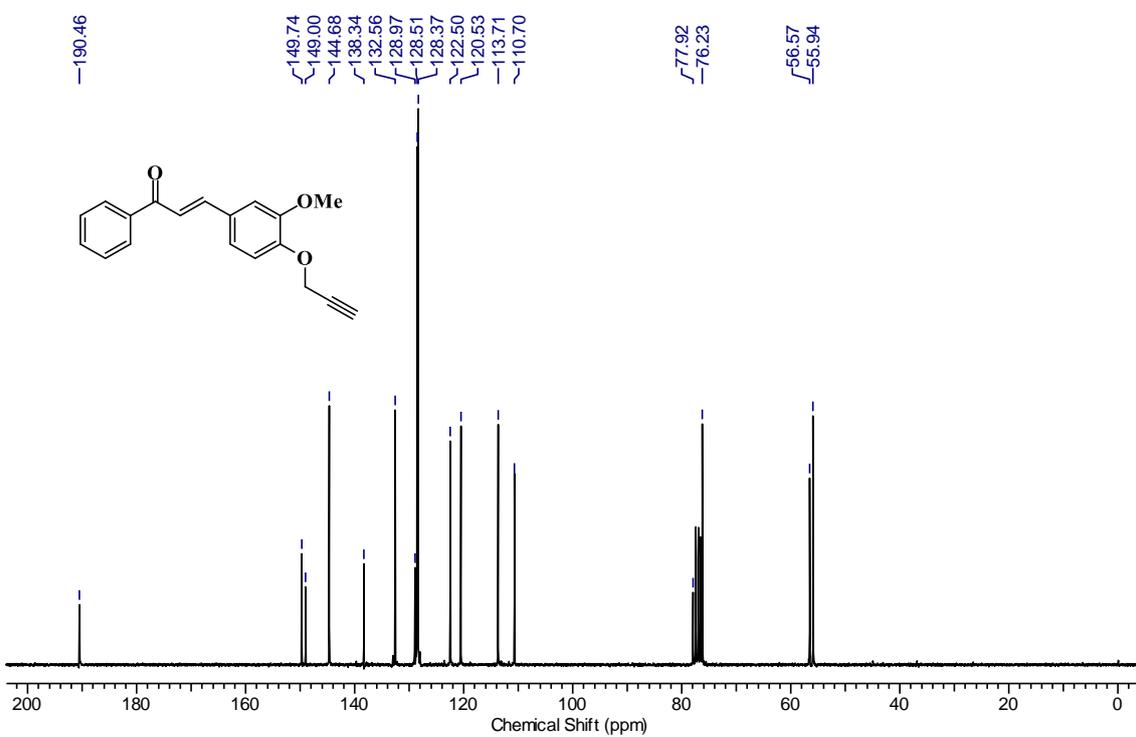
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.



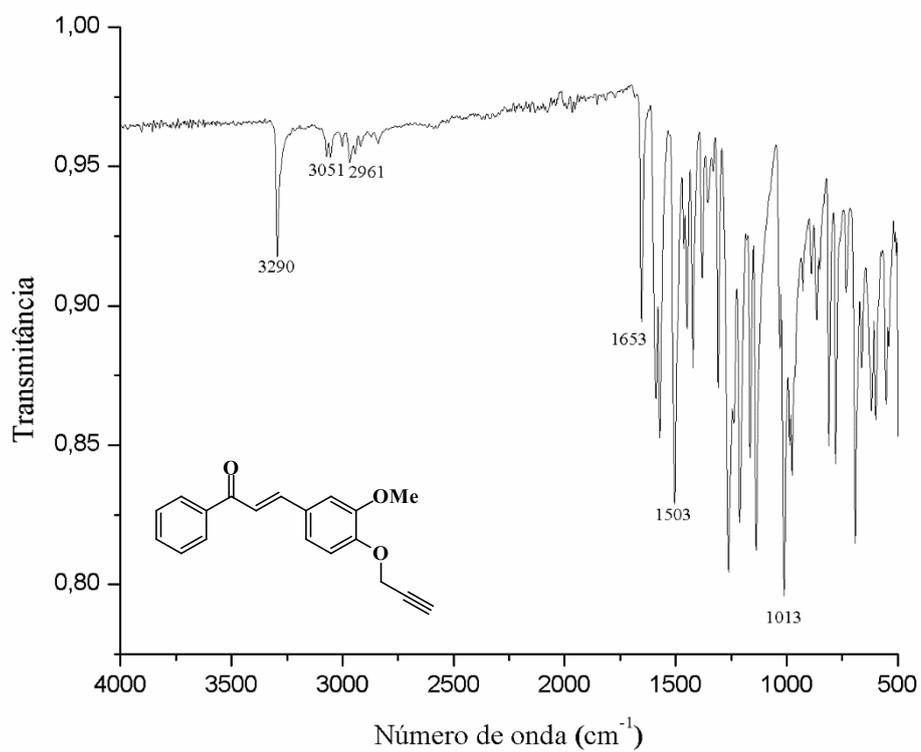
Espectro de IVTF-RTA do composto **5c**.



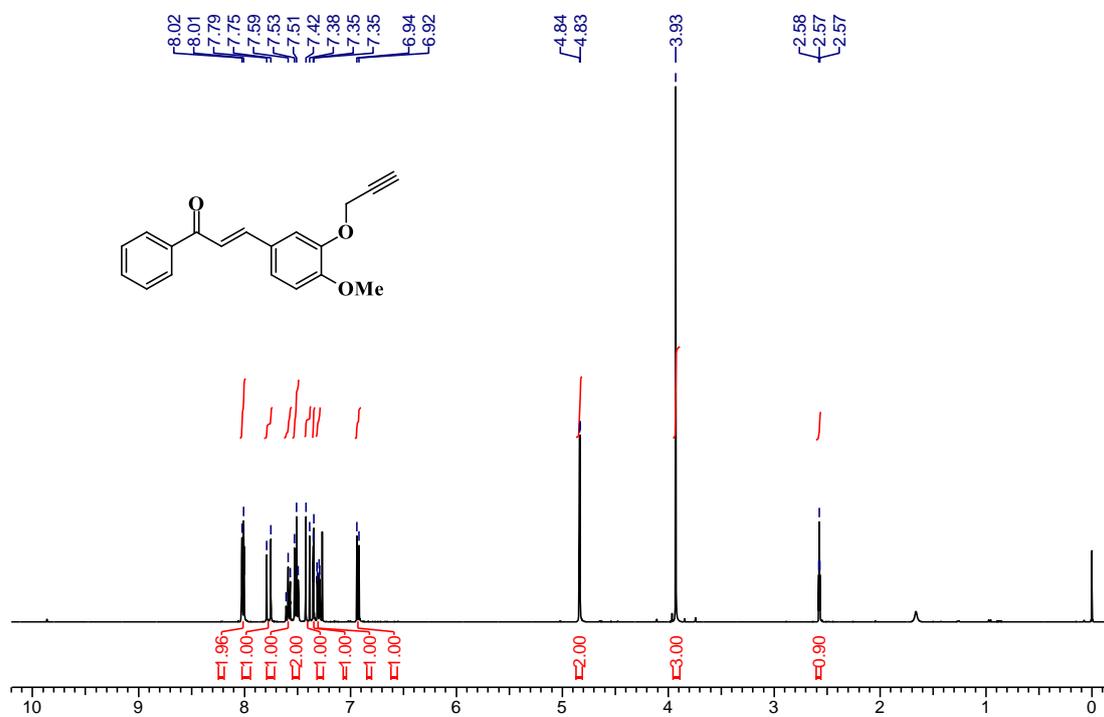
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.



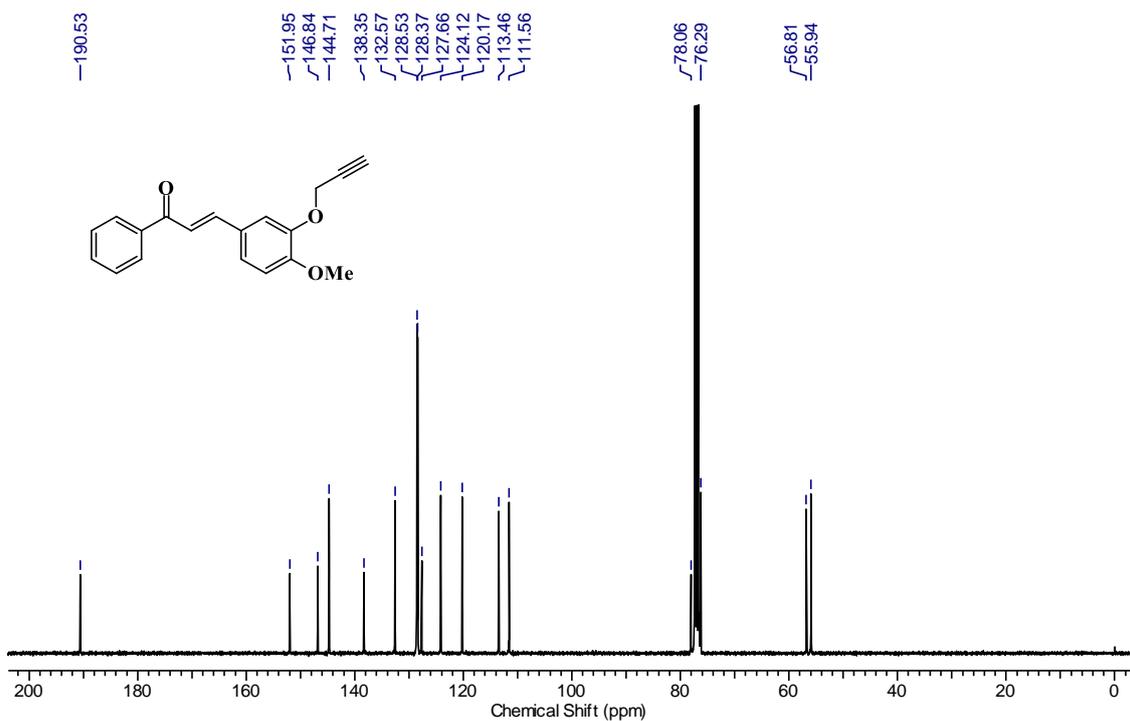
Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.



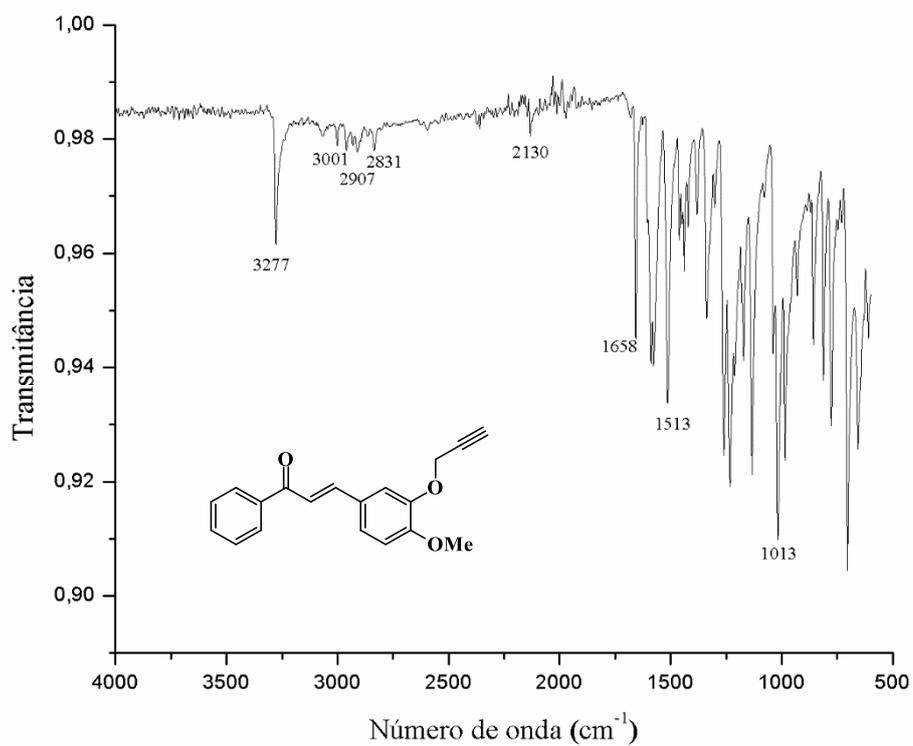
Espectro de IVTF-RTA do composto **5d**.



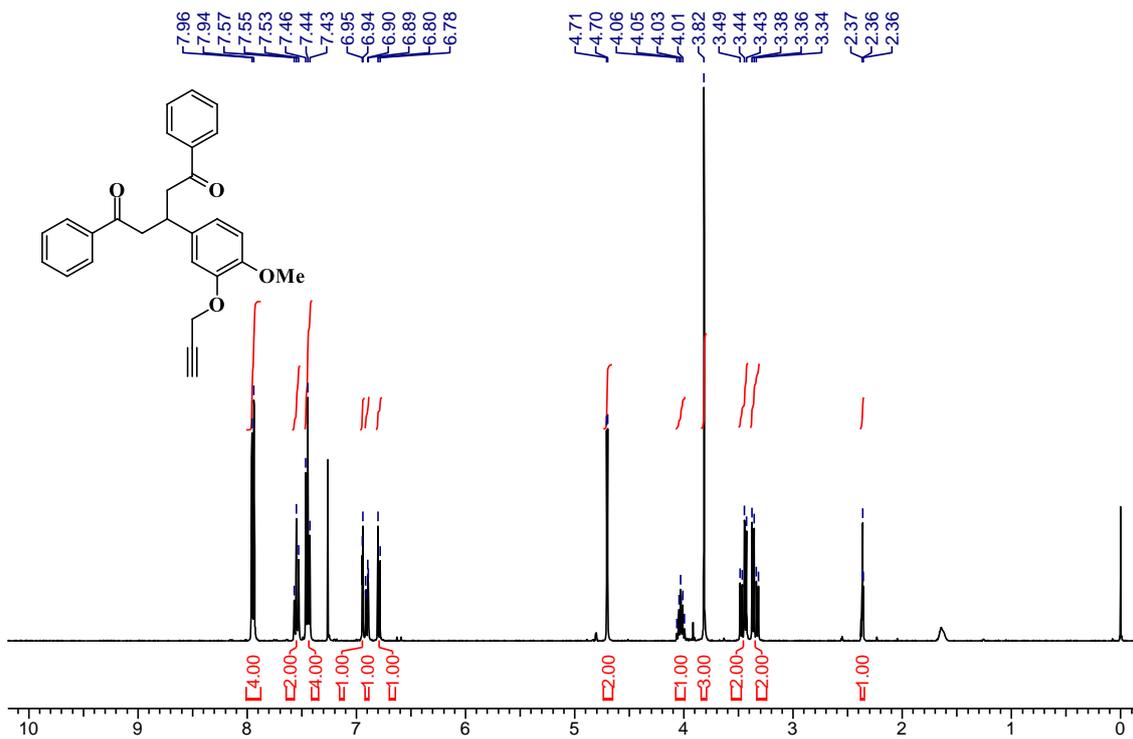
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto **5e**.



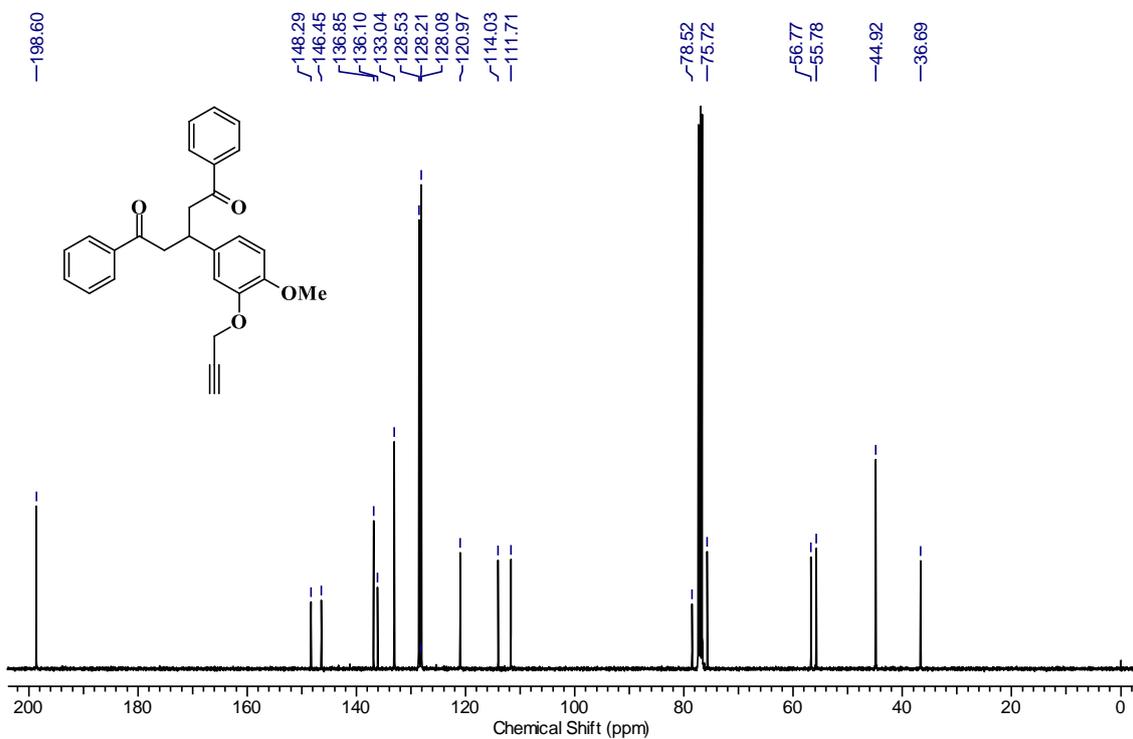
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.



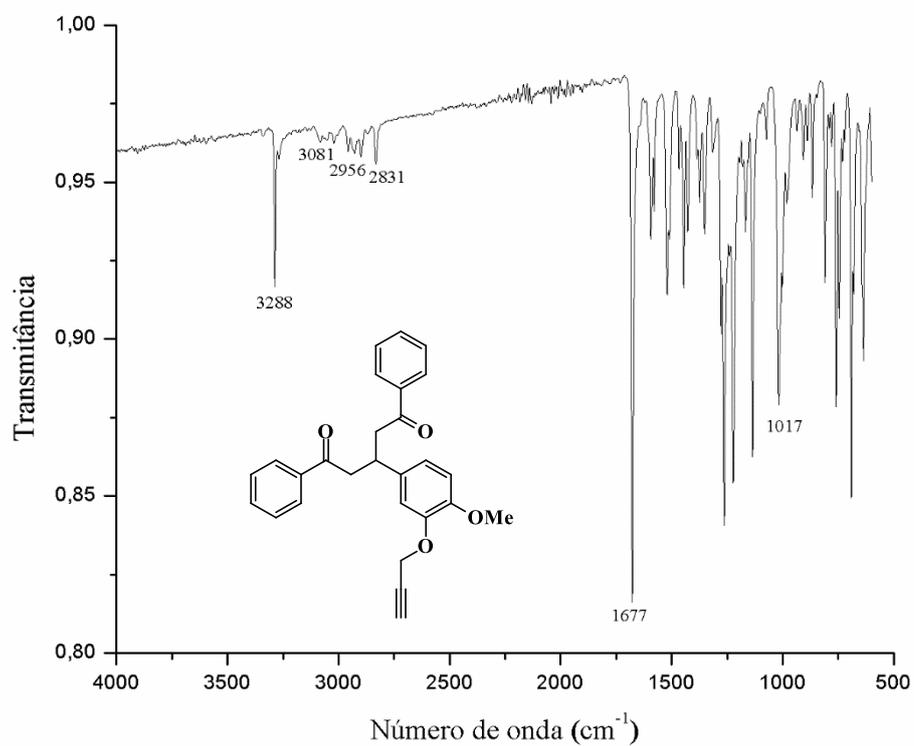
Espectro de IVTF-RTA do composto **5e**.



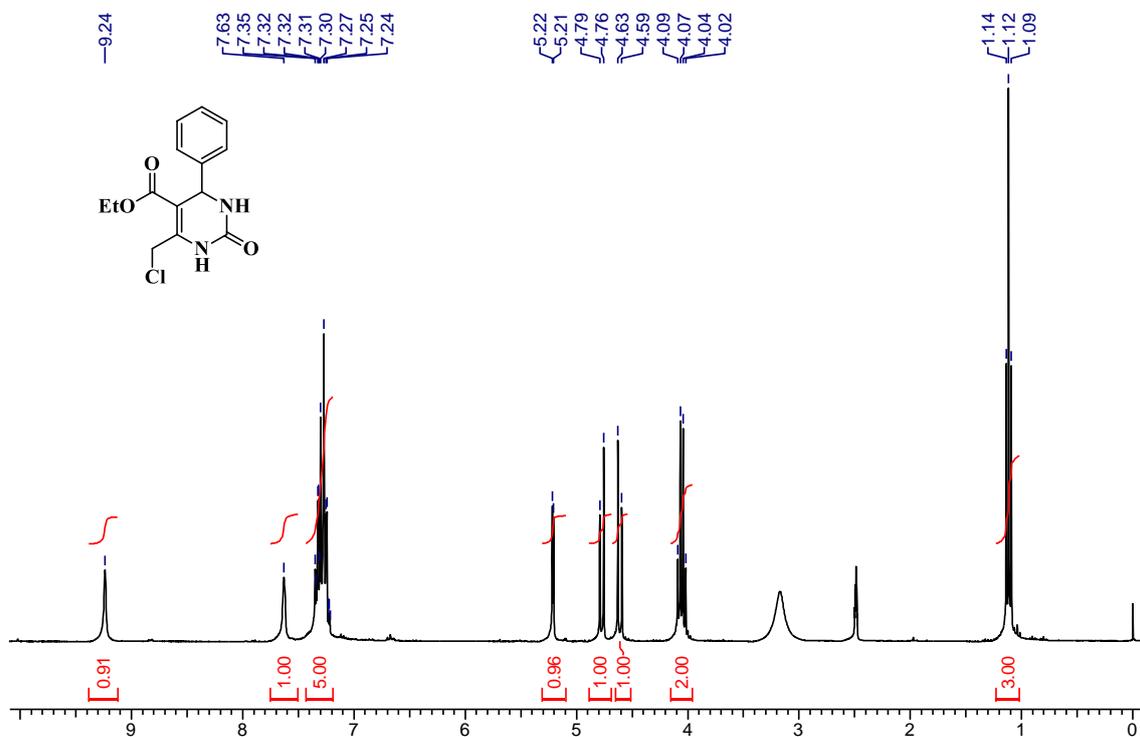
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto 6.



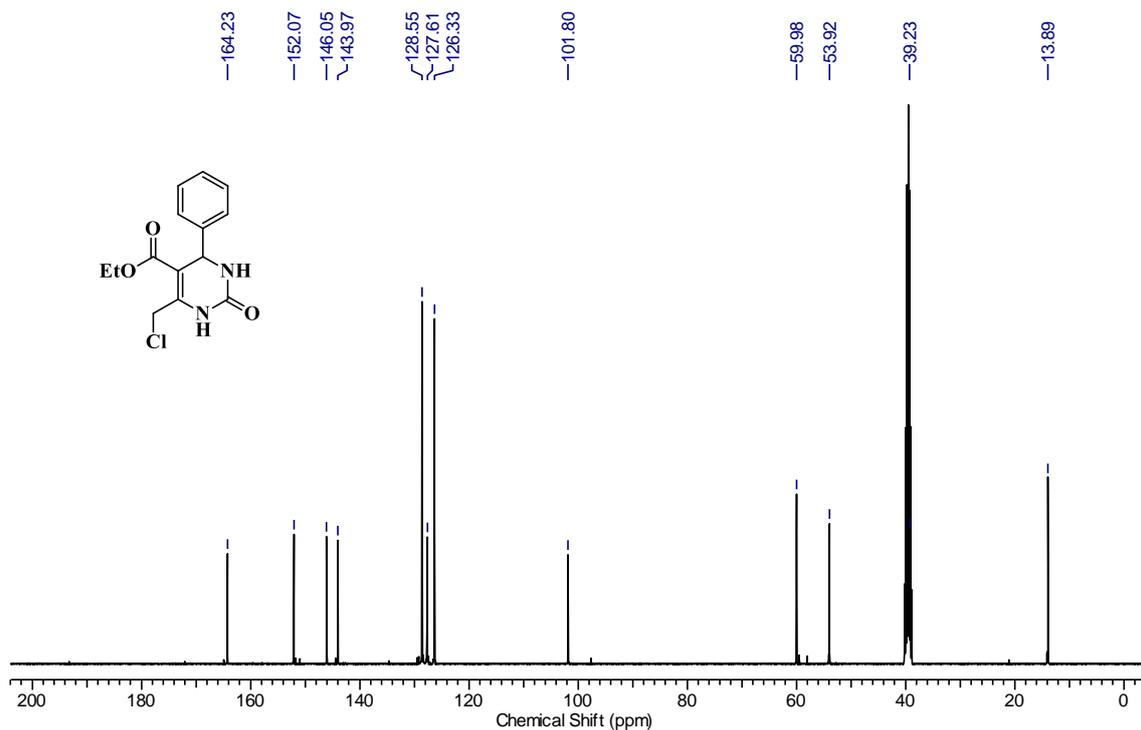
Espectro de RMN ¹³C 100 MHz, CDCl₃) do composto 6.



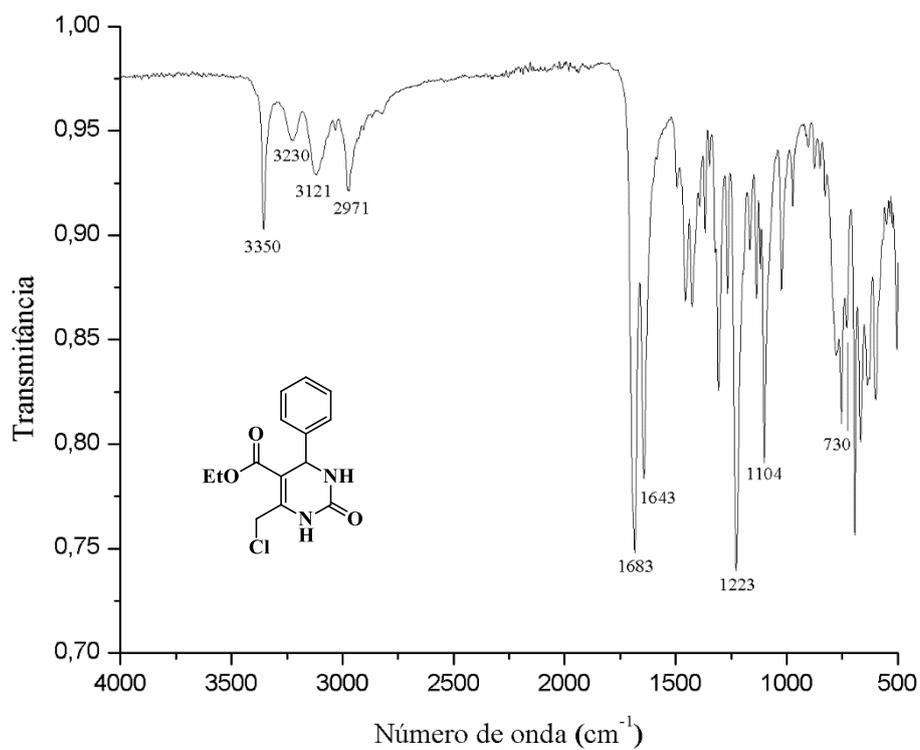
Espectro de IVTF-RTA do composto **6**.



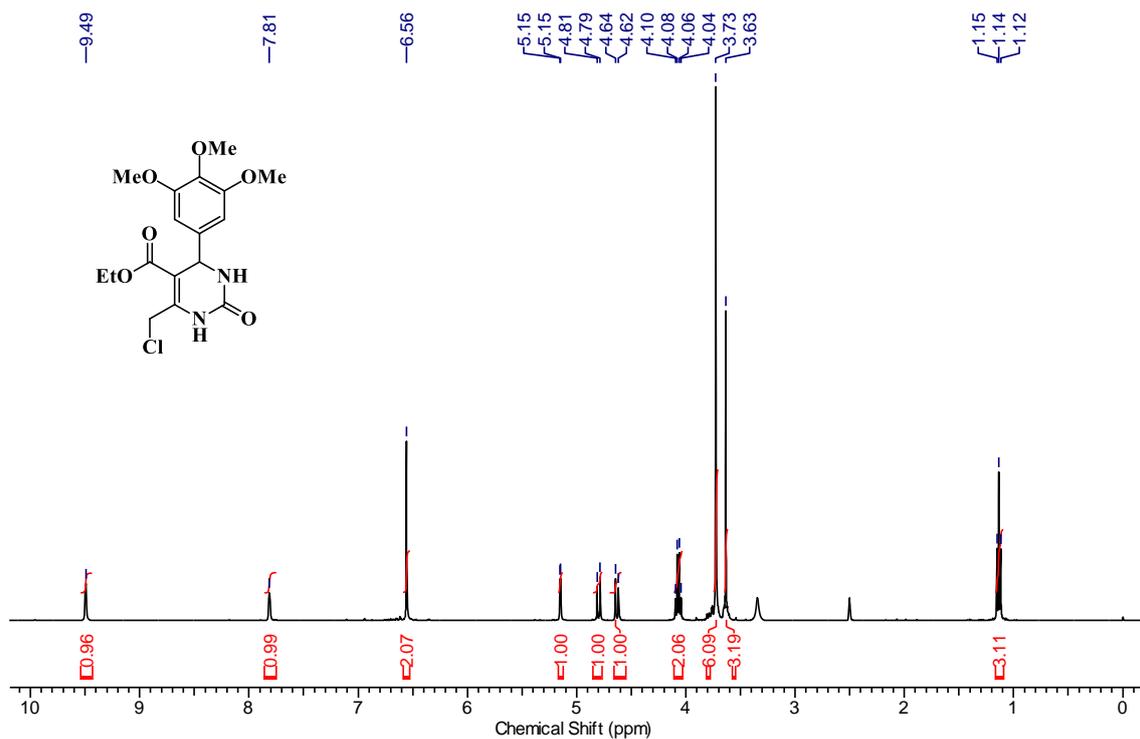
Espectro de RMN ¹H 300 MHz, DMSO-d₆) do composto **9a**.



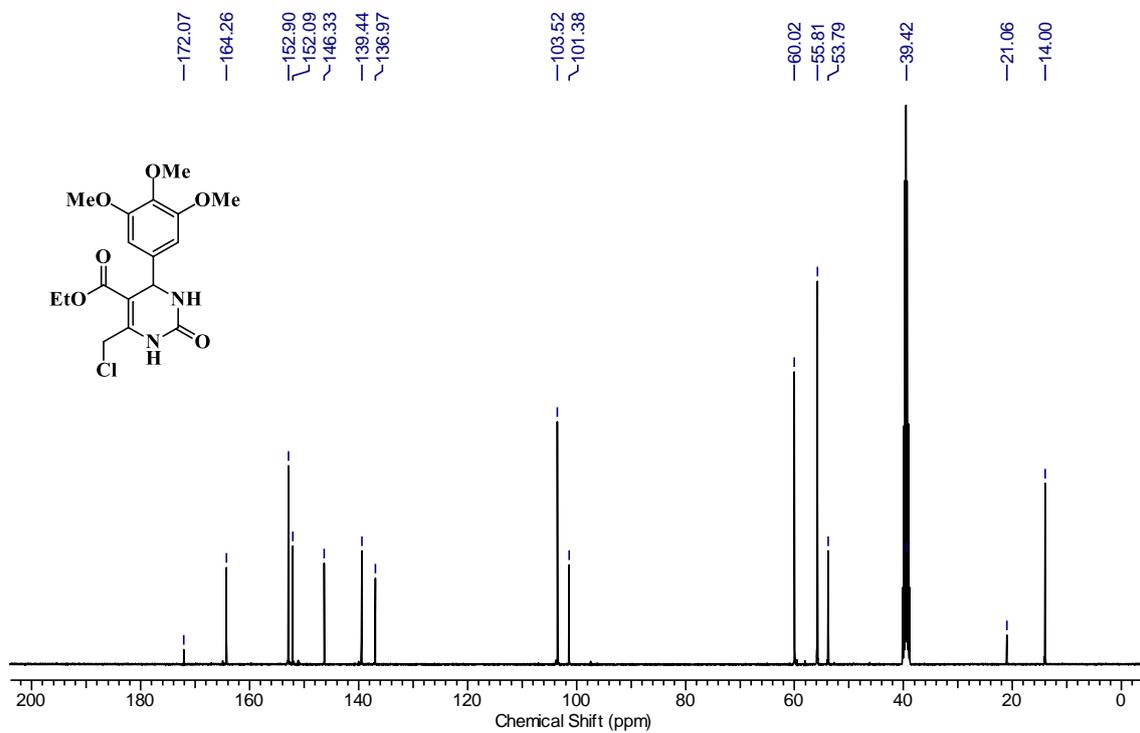
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, DMSO- d_6) do composto **9a**.



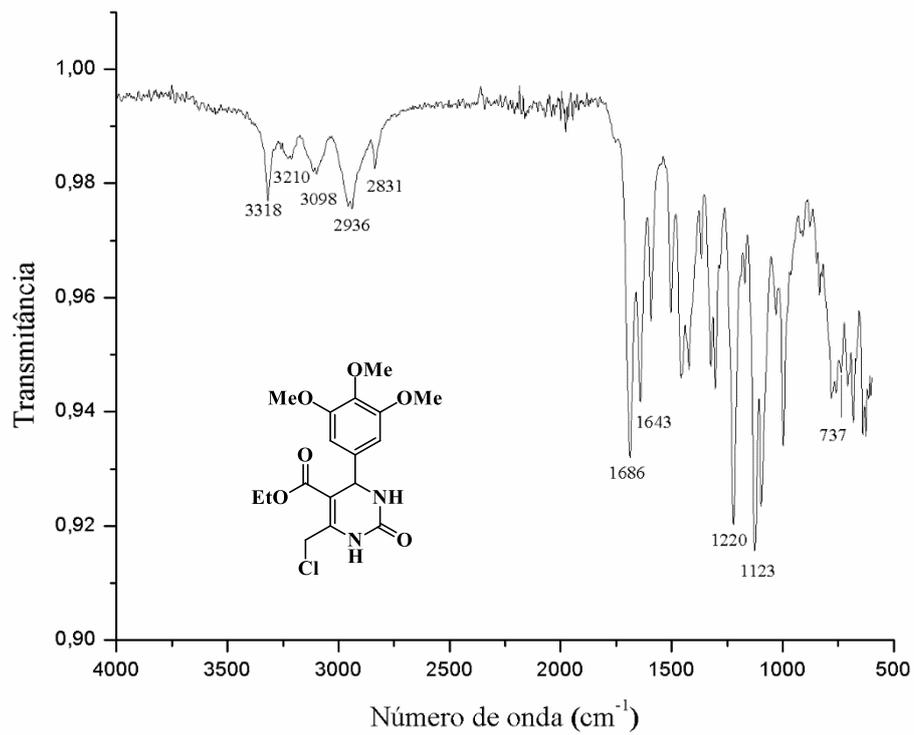
Espectro de IVTF-RTA do composto **9a**.



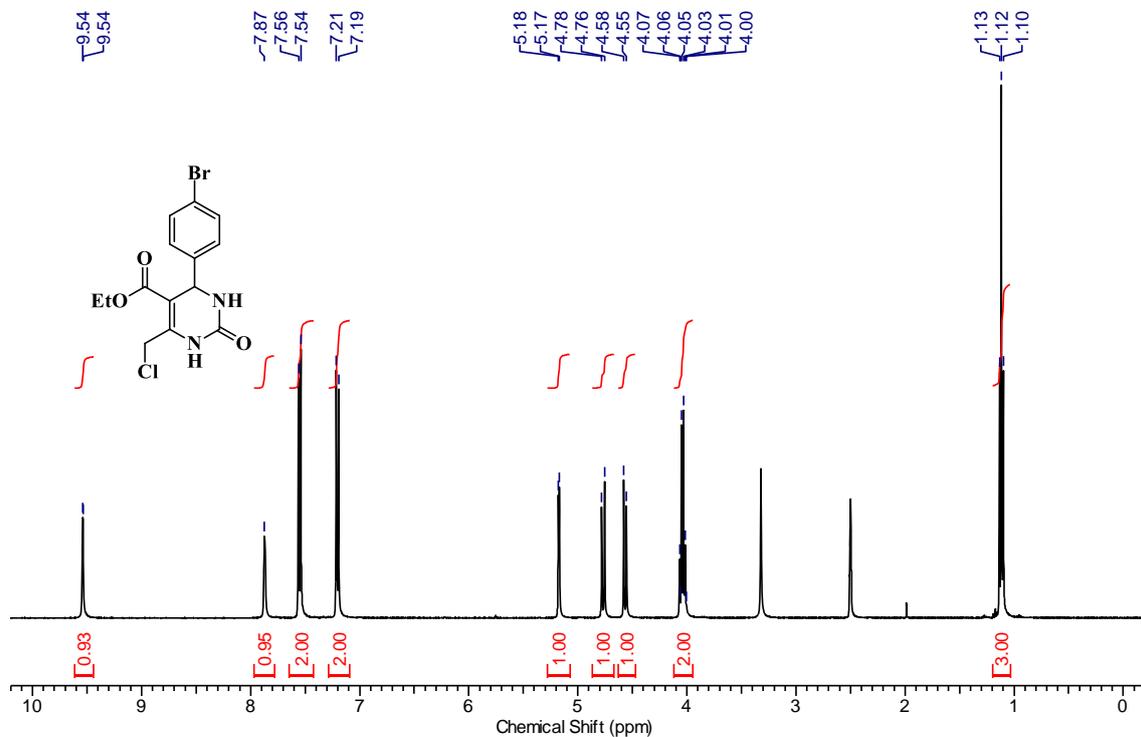
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆) do composto **9b**.



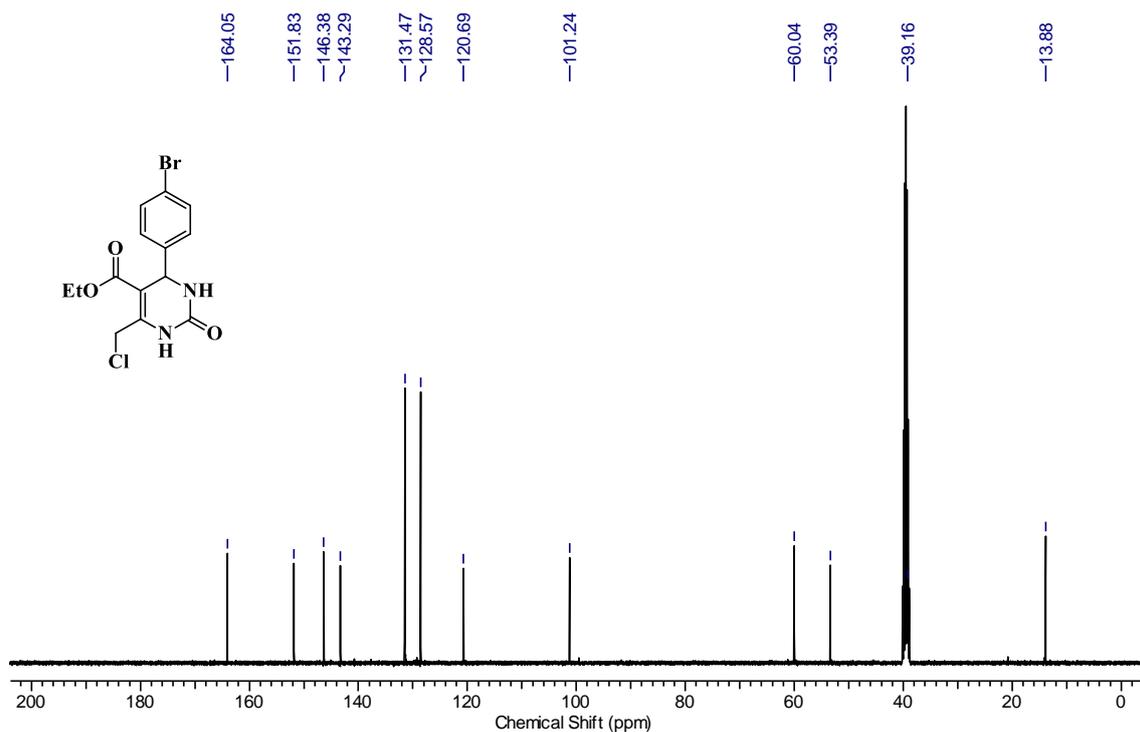
Espectro de RMN ¹³C 100 MHz, DMSO-d₆) do composto **9b**.



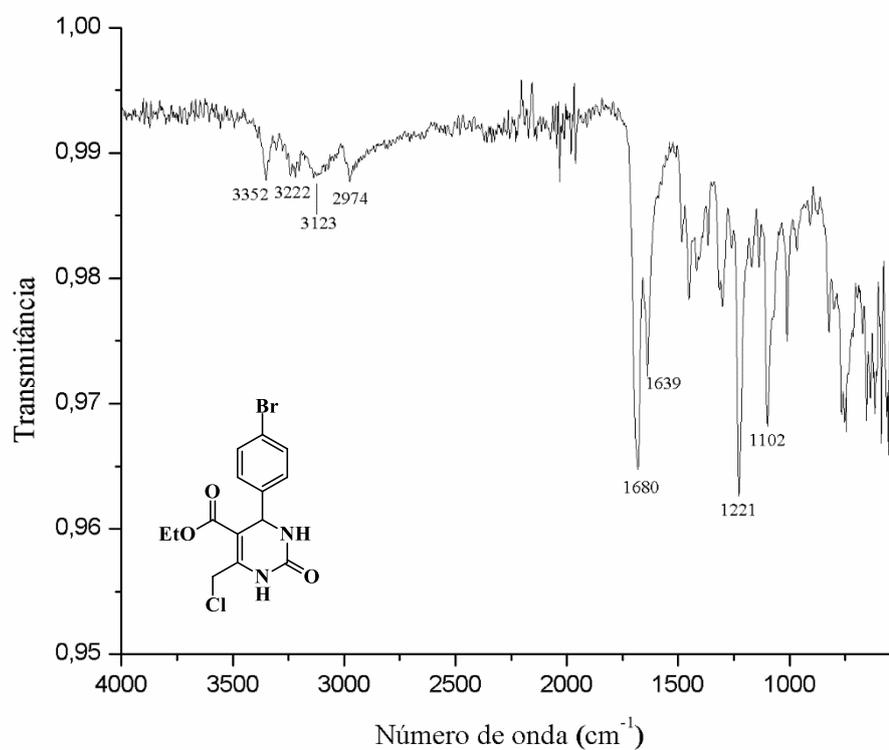
Espectro de IVTF-RTA do composto **9b**.



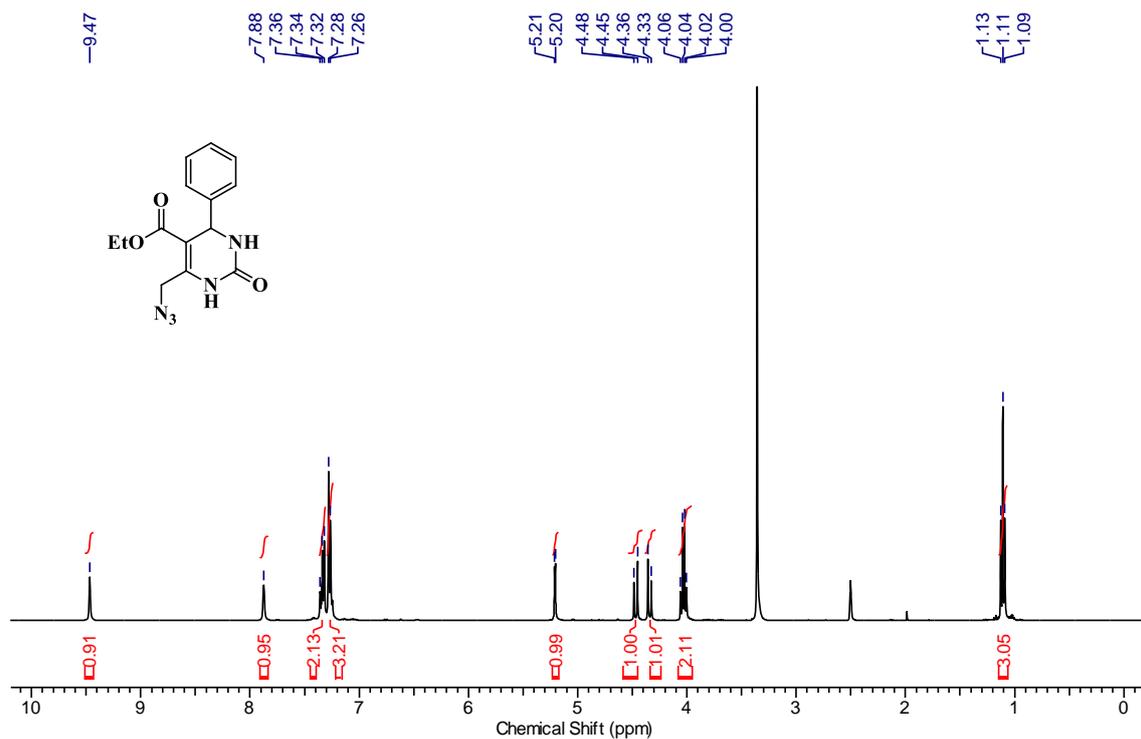
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆) do composto **9c**.



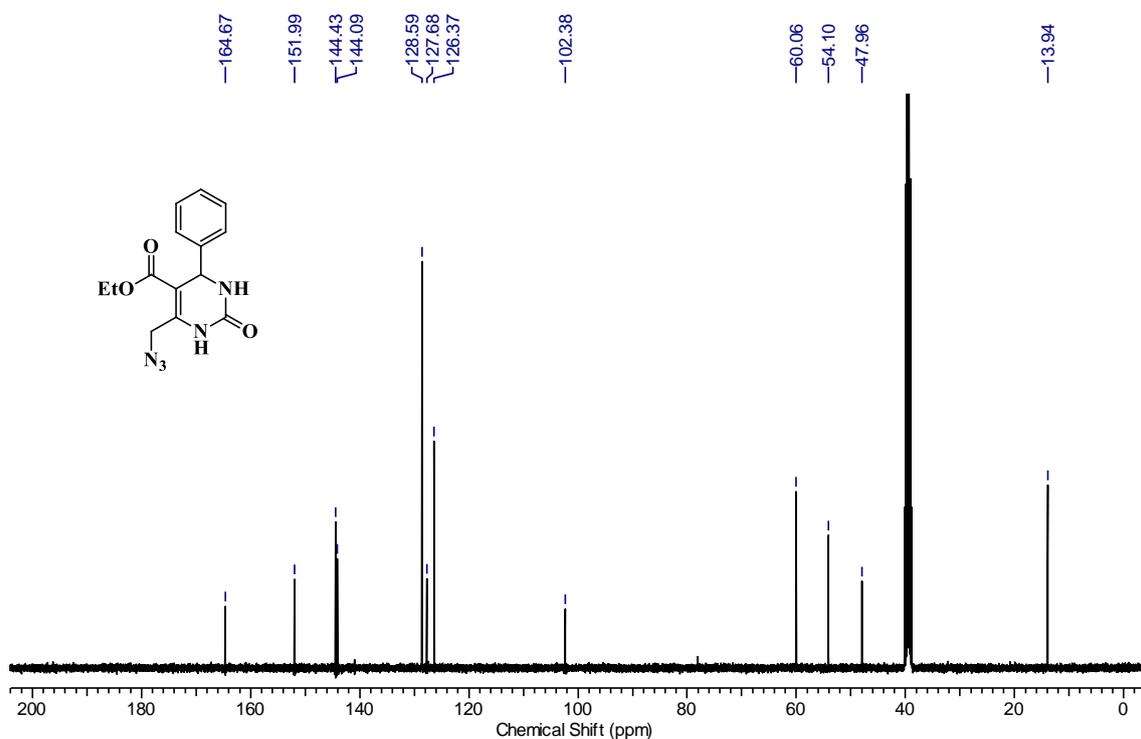
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, DMSO-d_6) do composto **9c**.



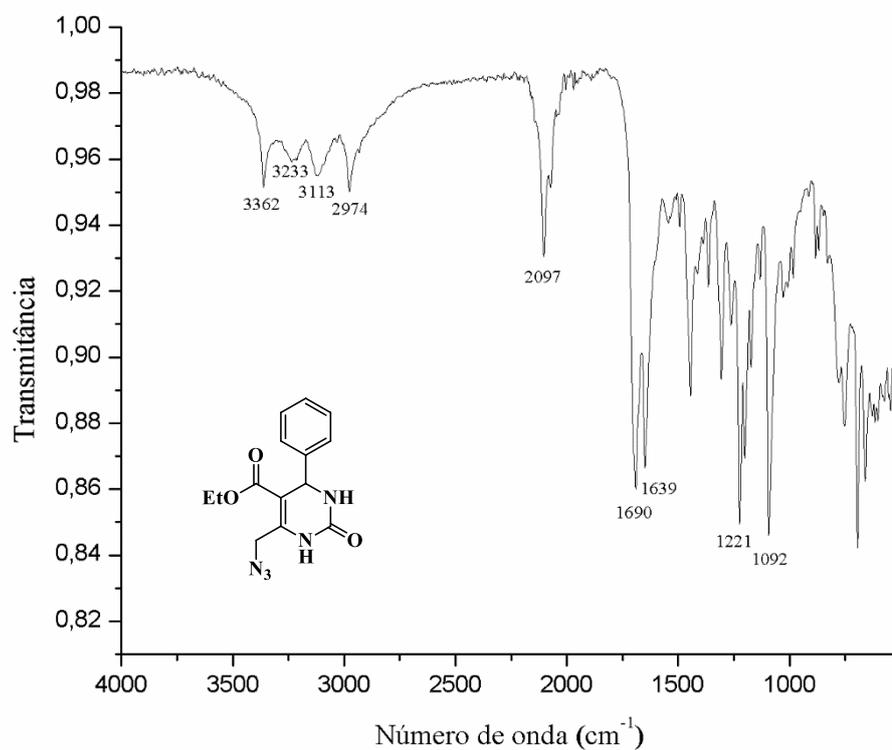
Espectro de IVTF-RTA do composto **9c**.



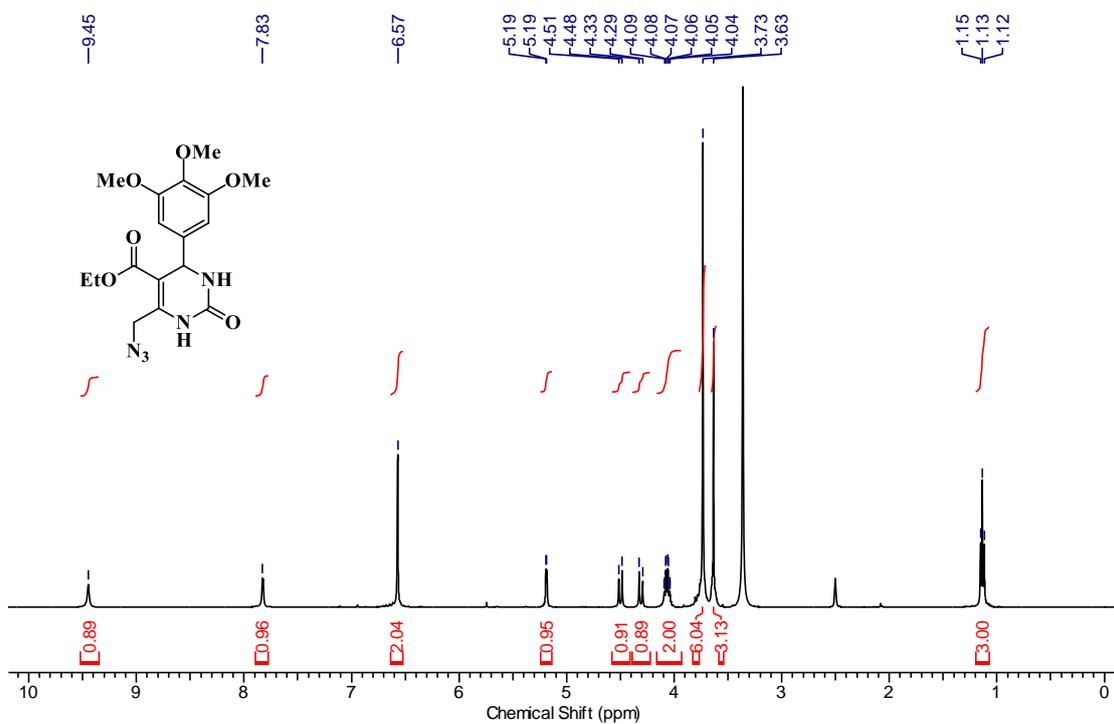
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆ do composto **11a**.



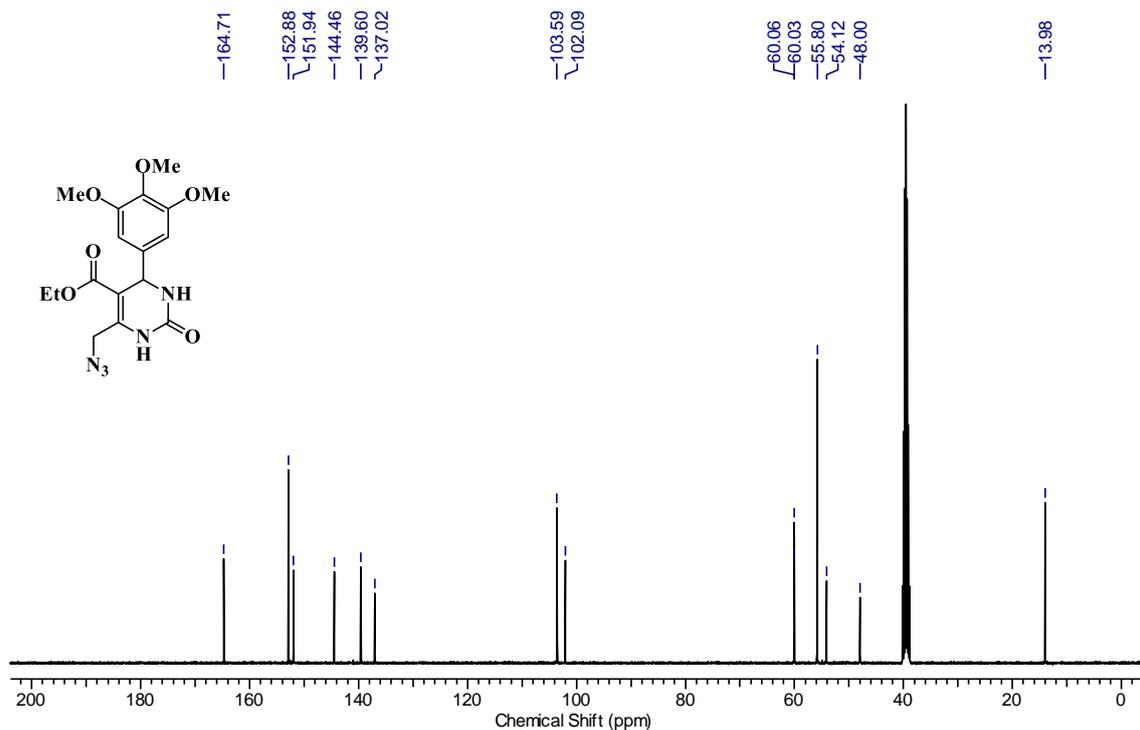
Espectro de RMN ¹³C 100 MHz, DMSO-d₆ do composto **11a**.



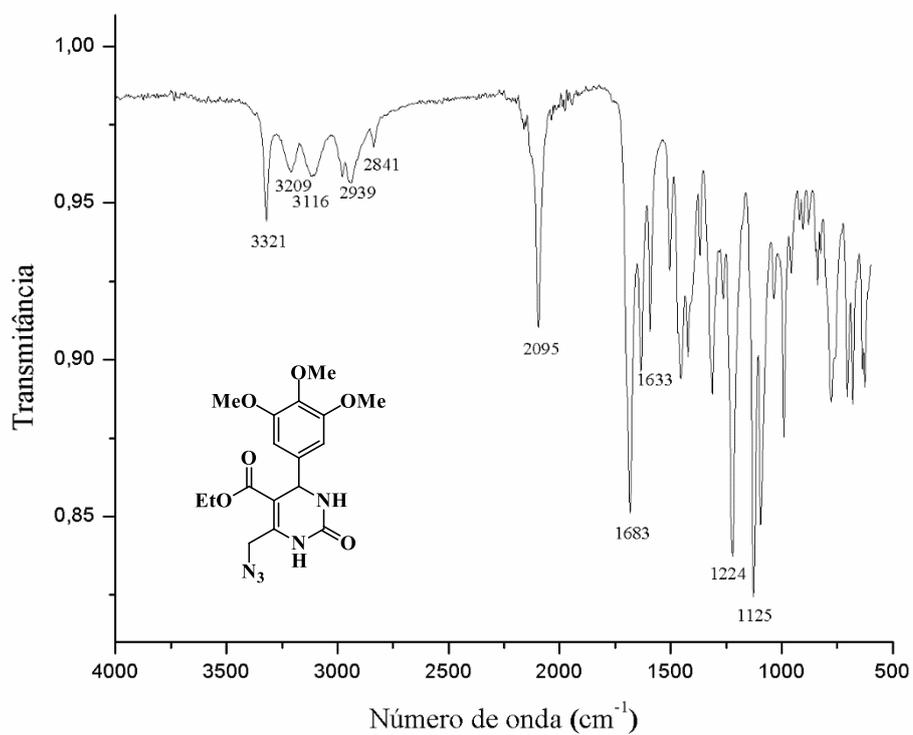
Espectro de IVTF-RTA do composto **11a**.



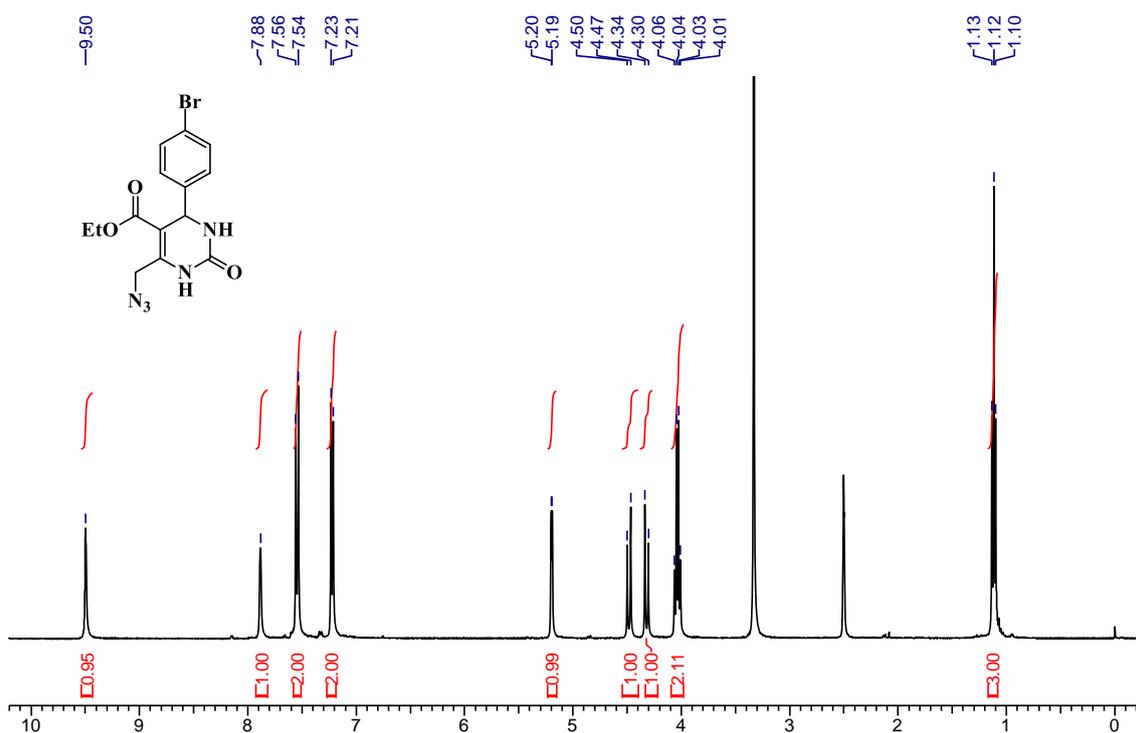
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆ do composto **11b**.



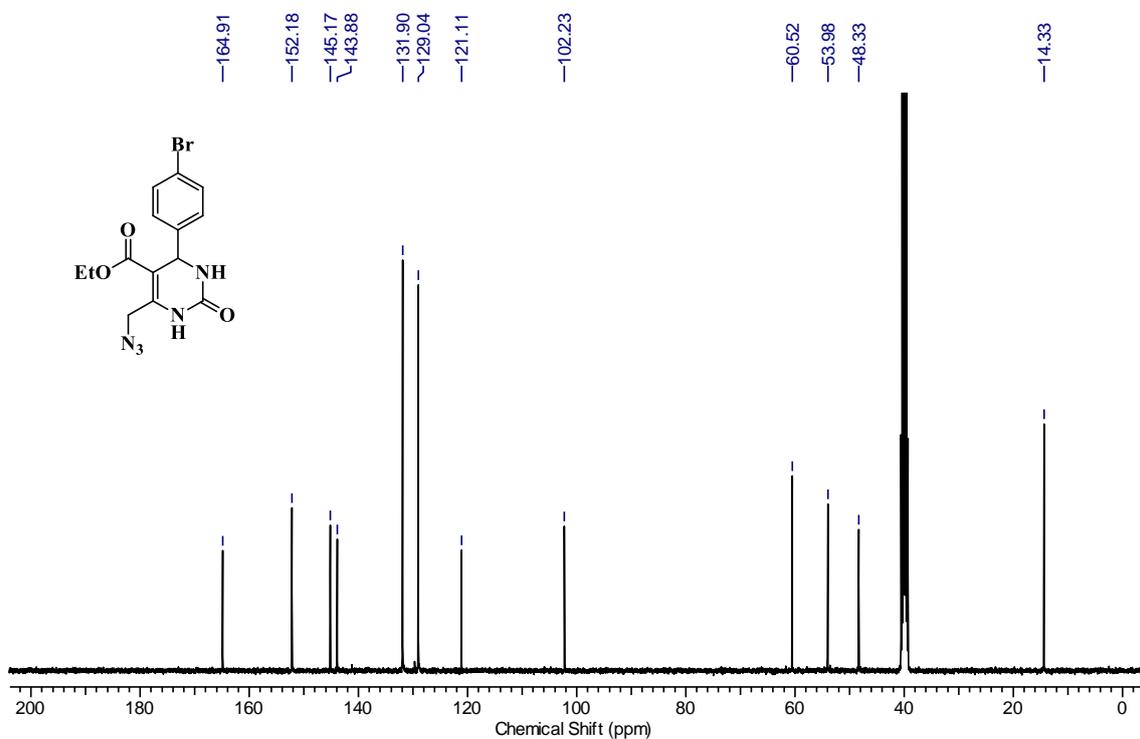
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, DMSO- d_6) do composto **11b**.



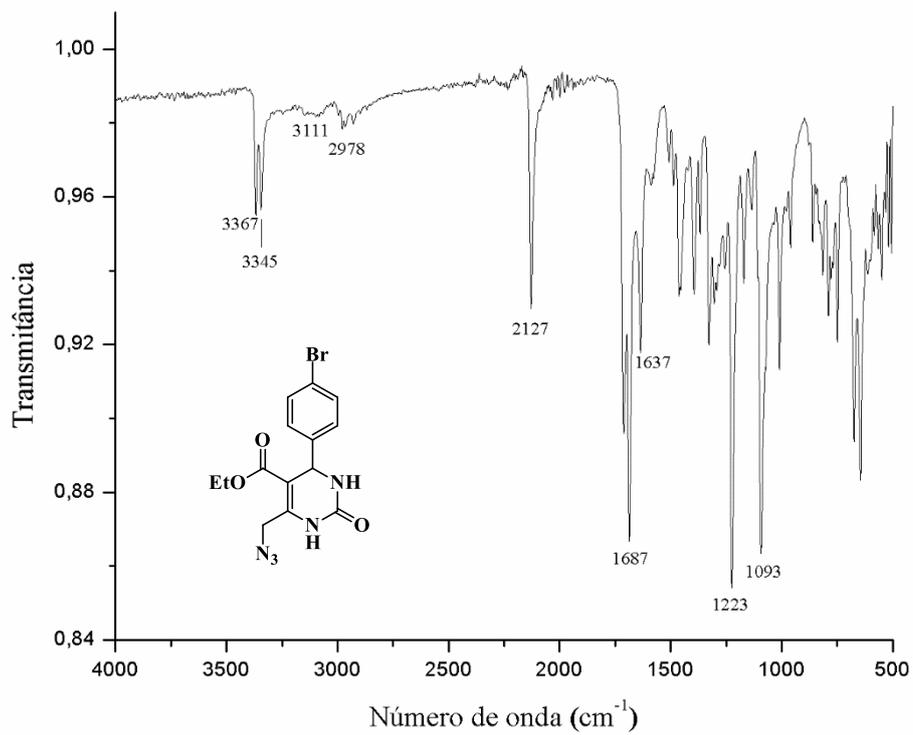
Espectro de IVTF-RTA do composto **11b**.



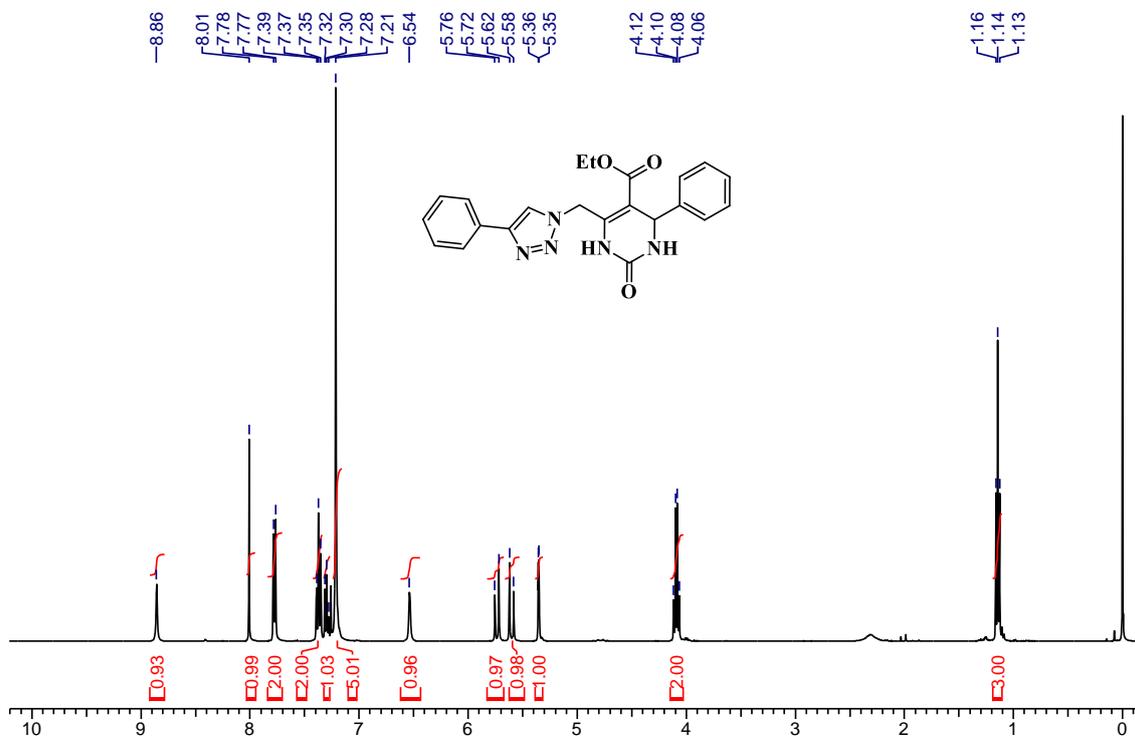
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, DMSO- d_6 do composto **11c**.



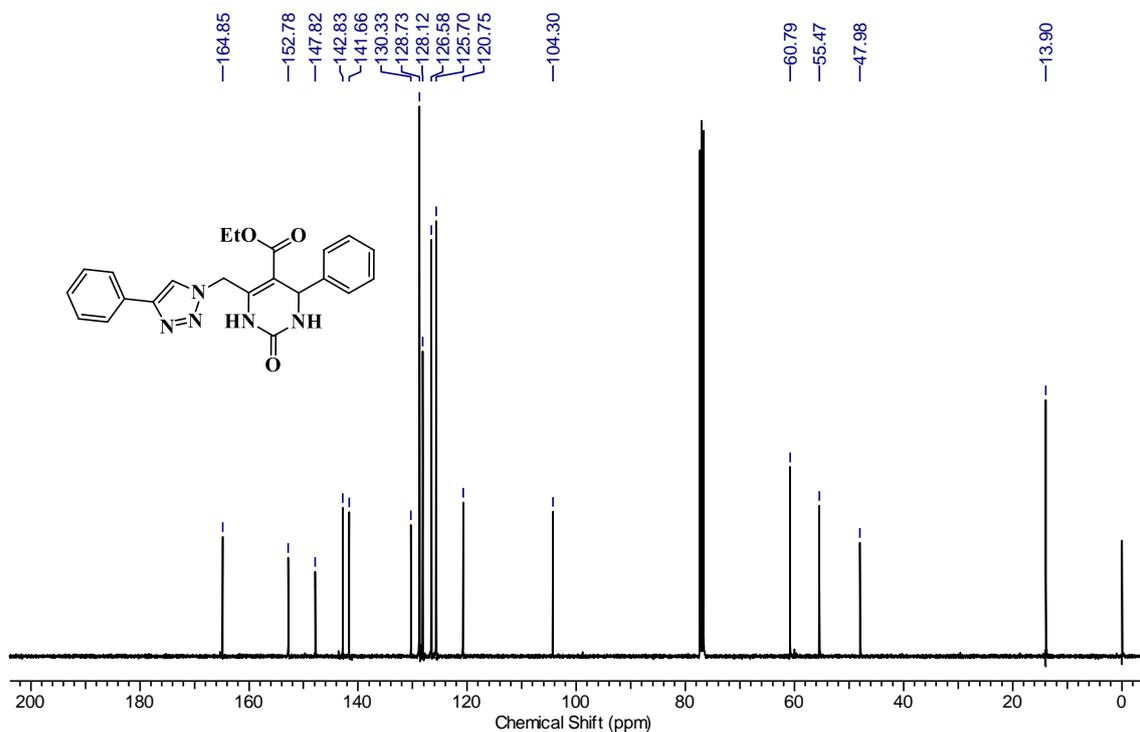
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, DMSO- d_6 do composto **11c**.



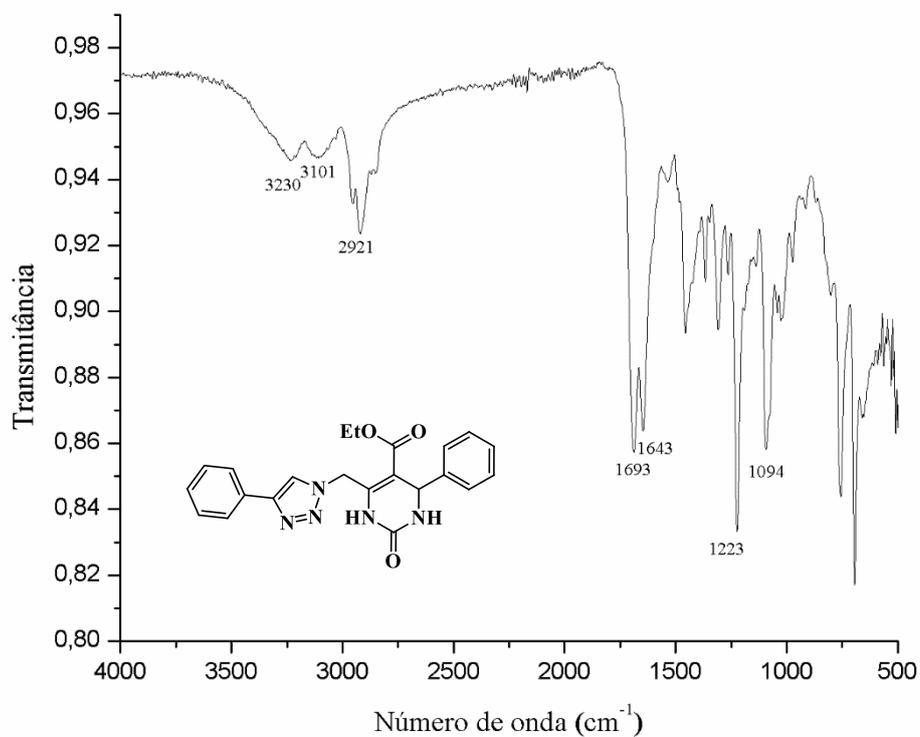
Espectro de IVTF-RTA do composto **11c**.



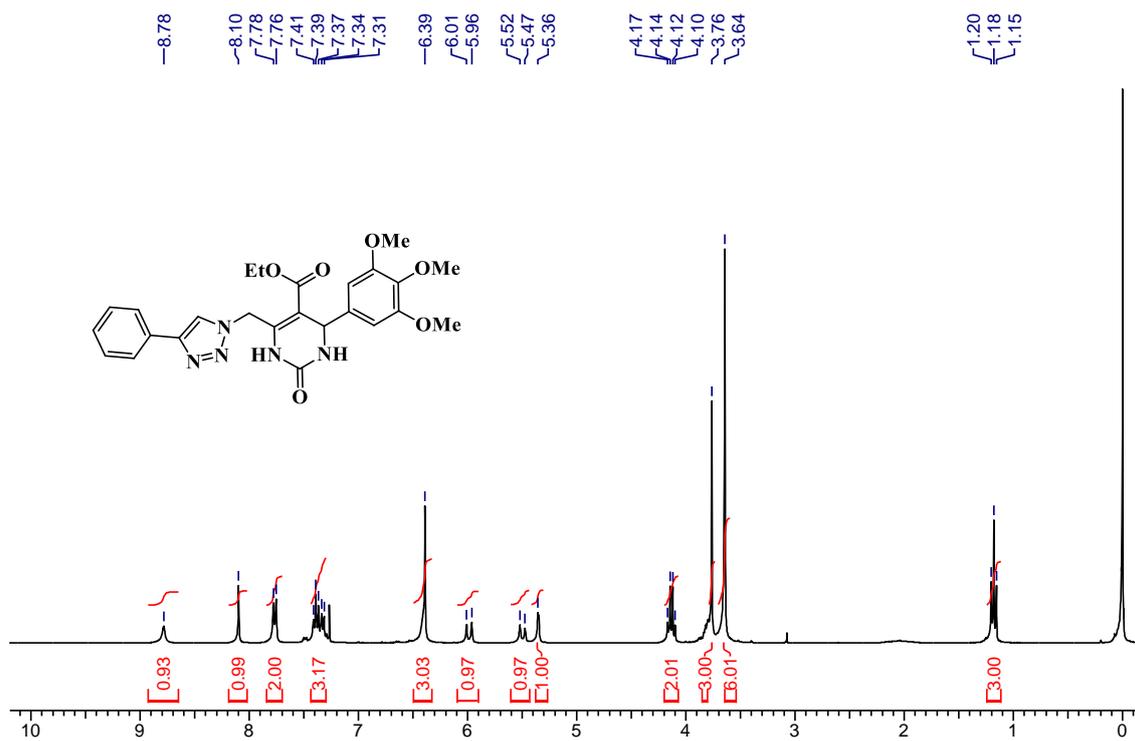
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃ do composto **12a**.



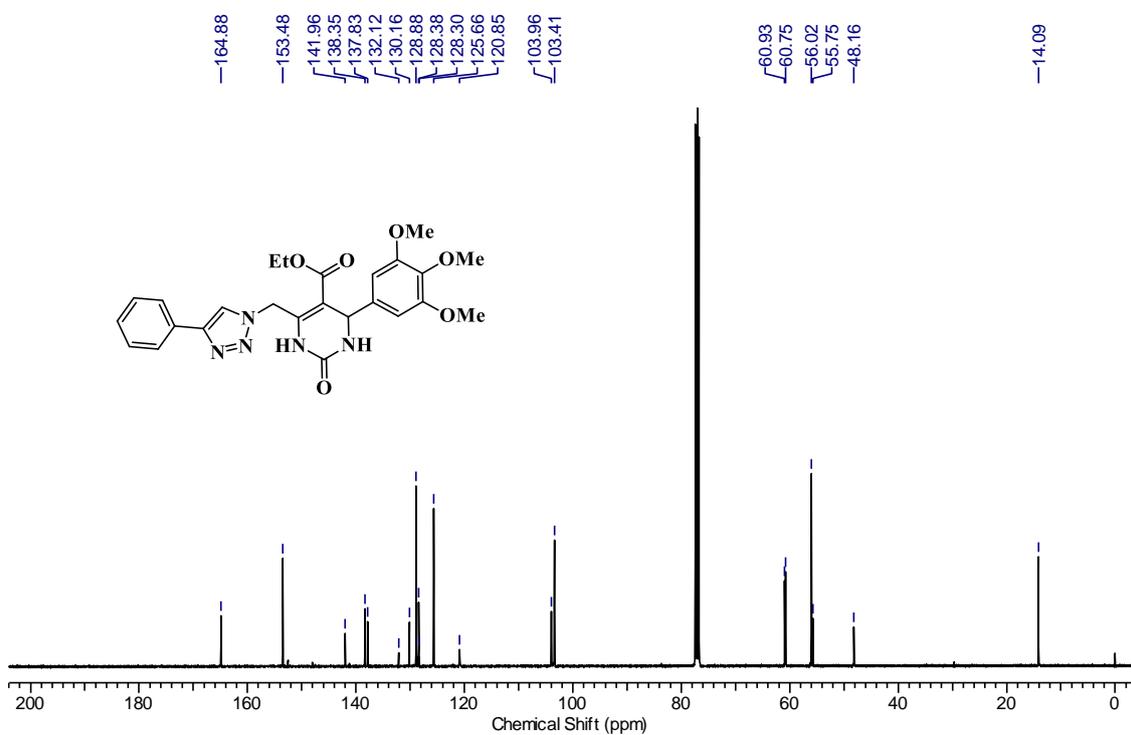
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **12a**.



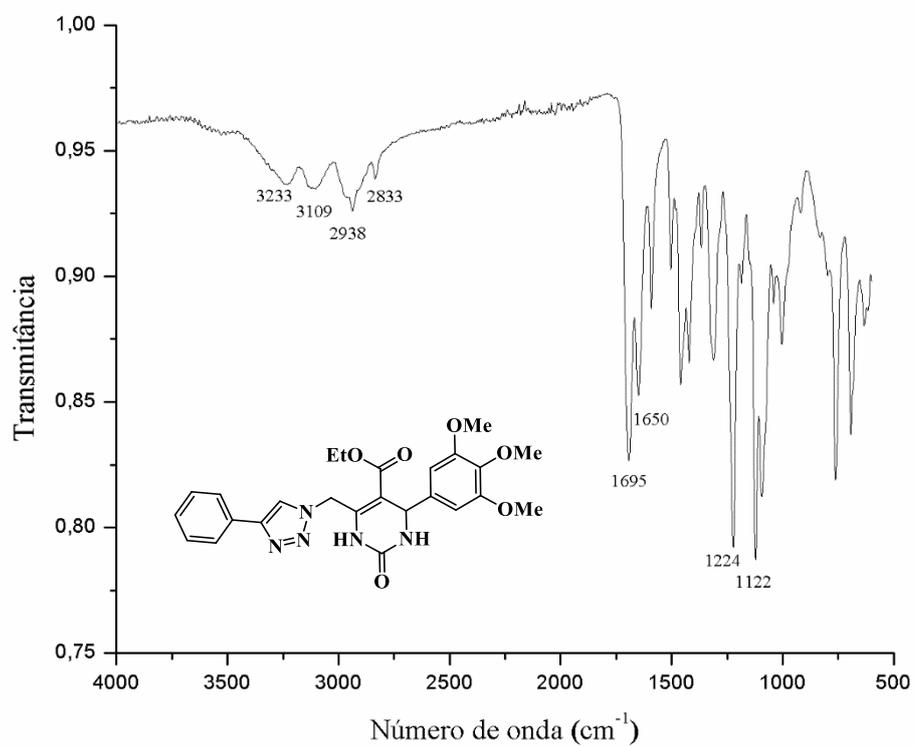
Espectro de IVTF-RTA do composto **12a**.



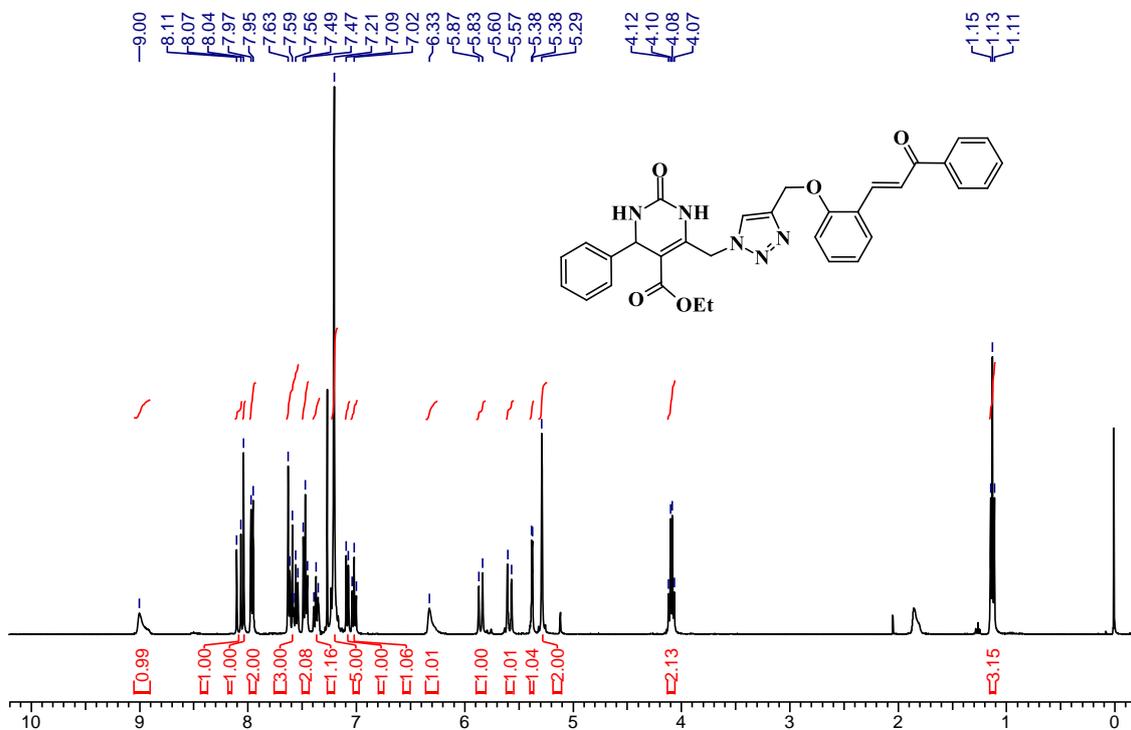
Espectro de RMN ¹H 300 MHz, CDCl₃) do composto **12b**.



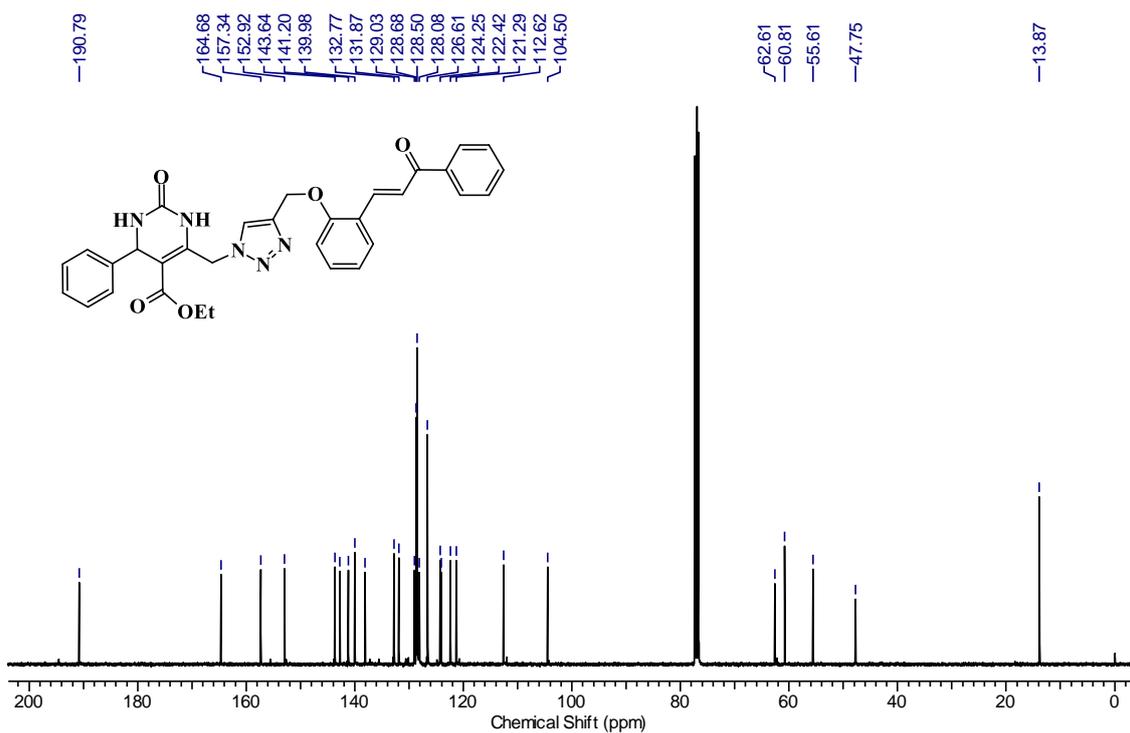
Espectro de RMN ¹³C 100 MHz, CDCl₃) do composto **12b**.



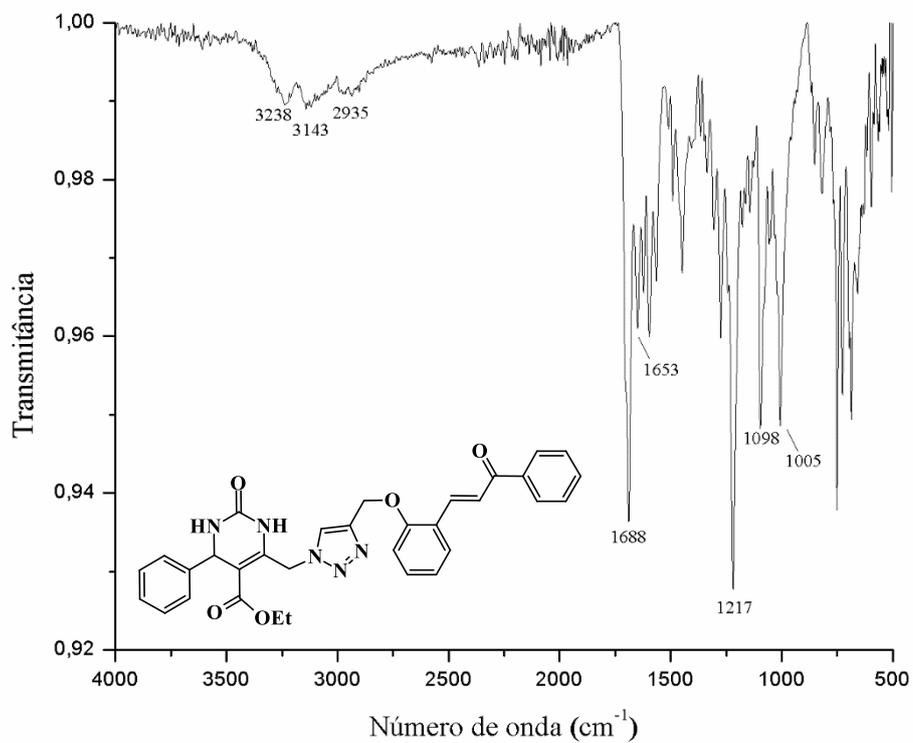
Espectro de IVTF-RTA do composto **12b**.



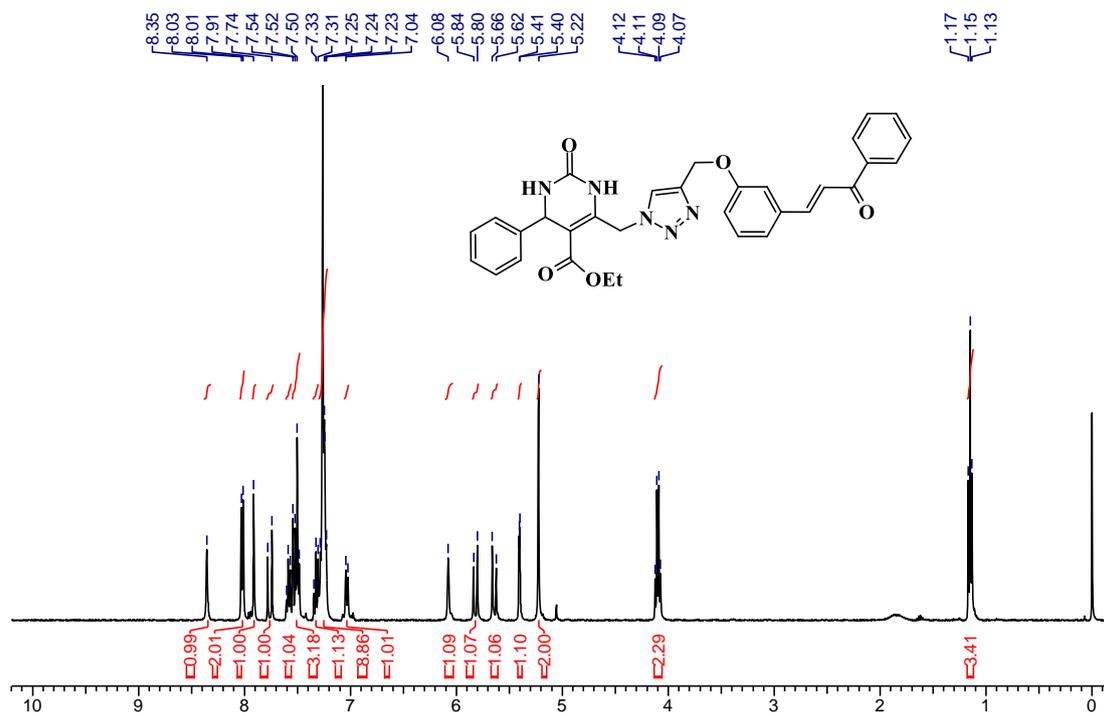
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **13a**.



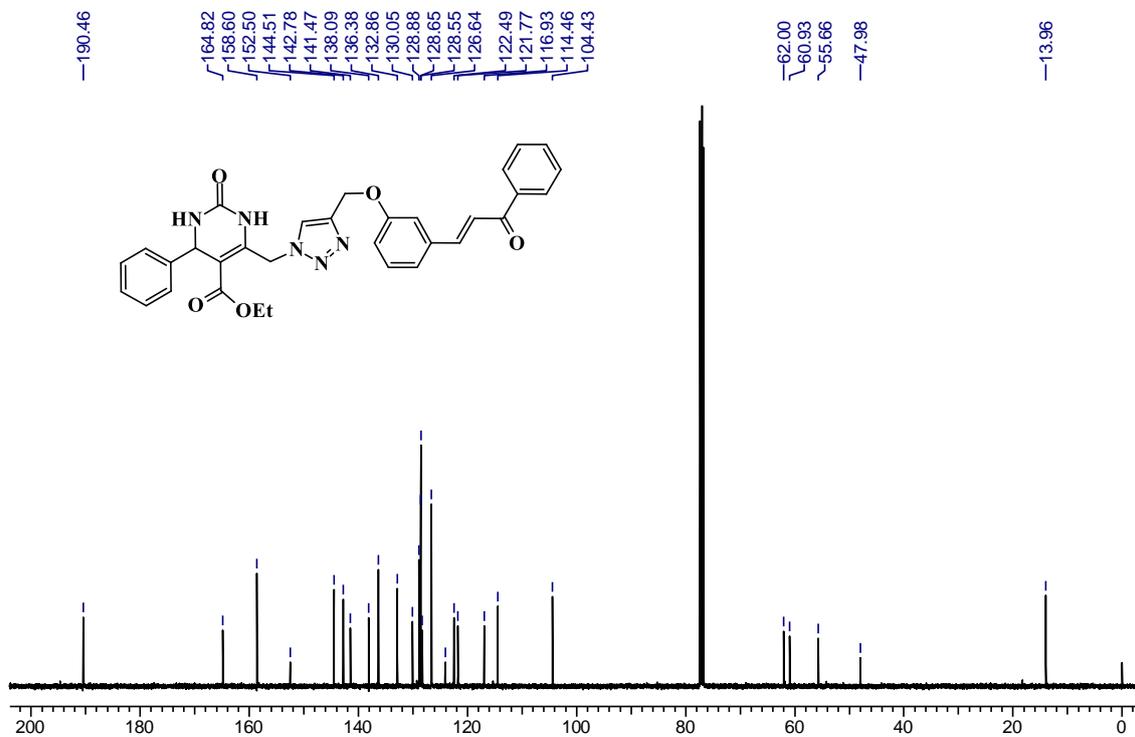
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13a**.



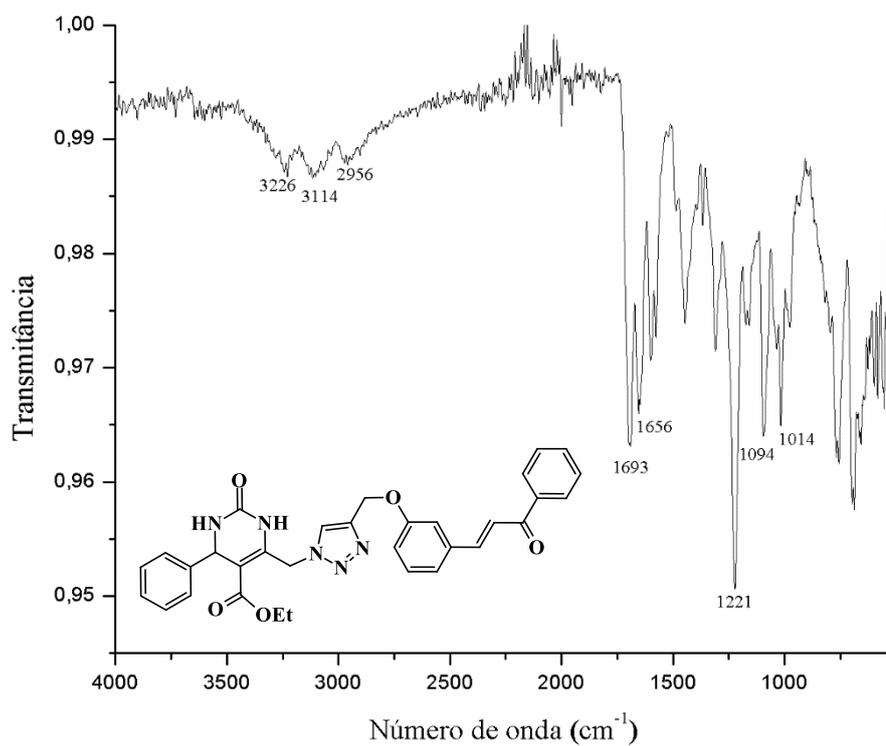
Espectro de IV do composto **13a**.



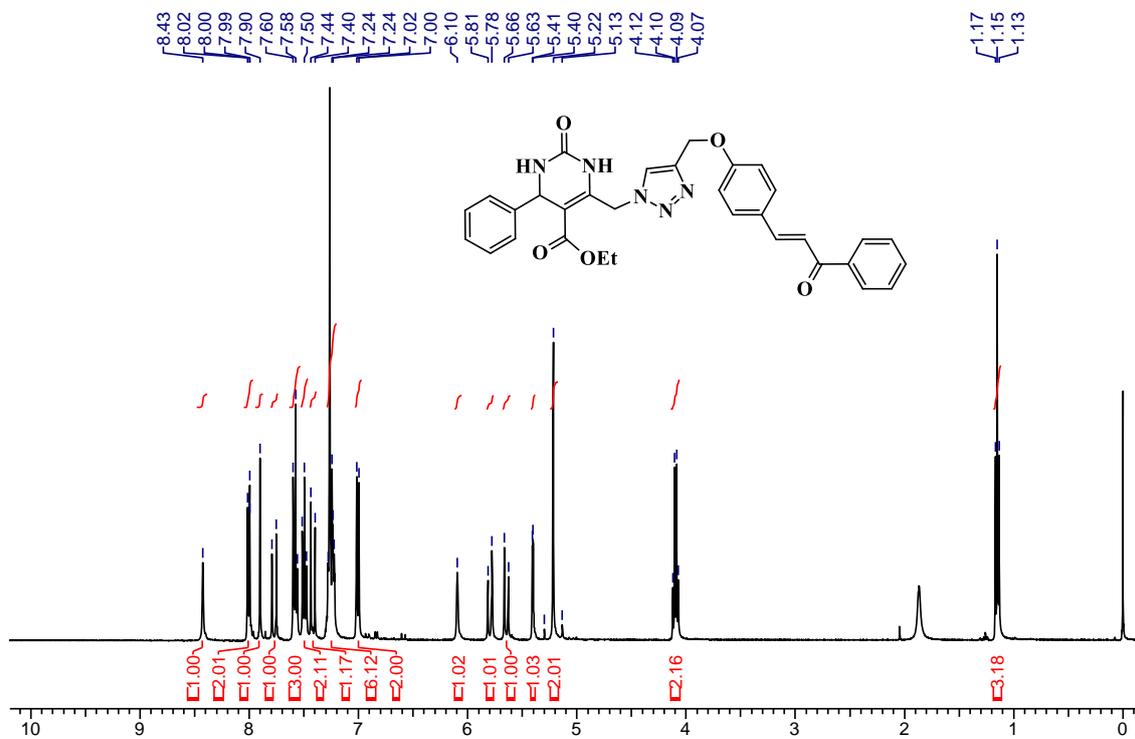
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **13b**.



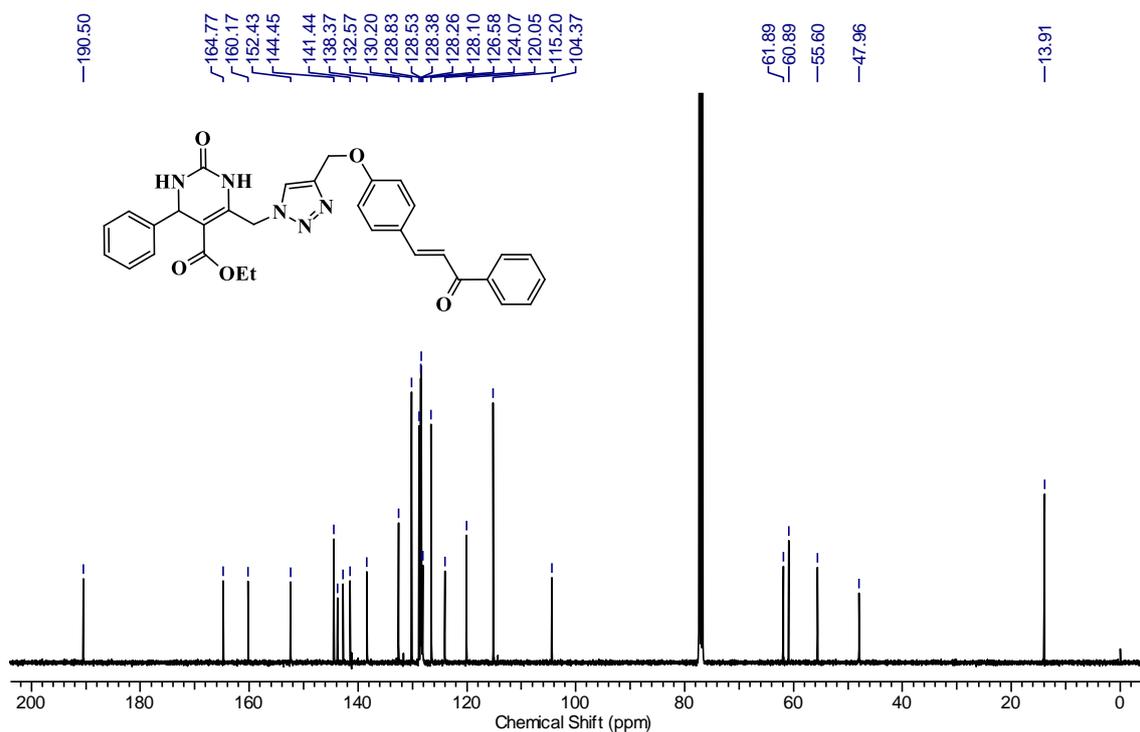
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13b**.



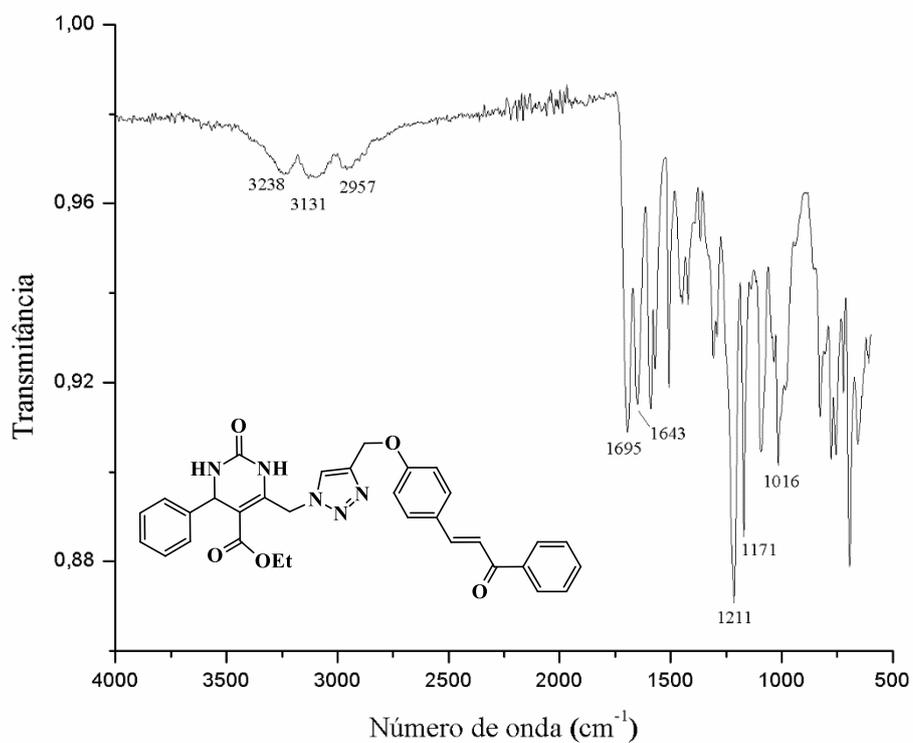
Espectro de IVTF-RTA do composto **13b**.



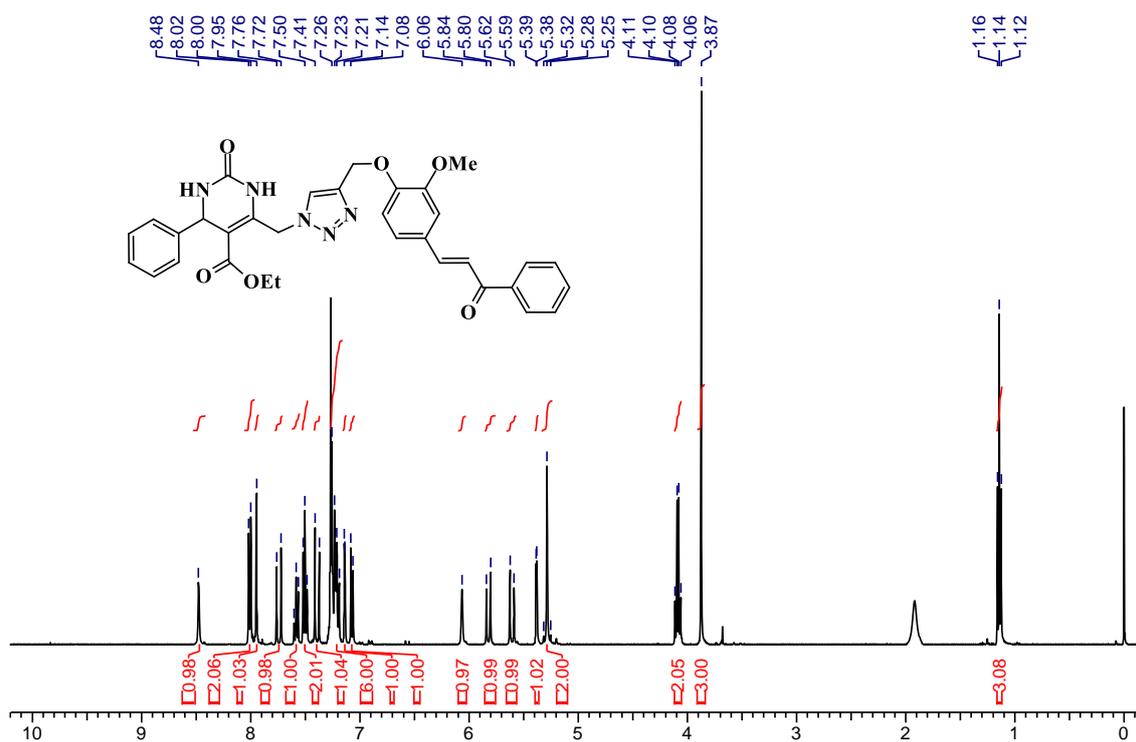
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃ do composto **13c**.



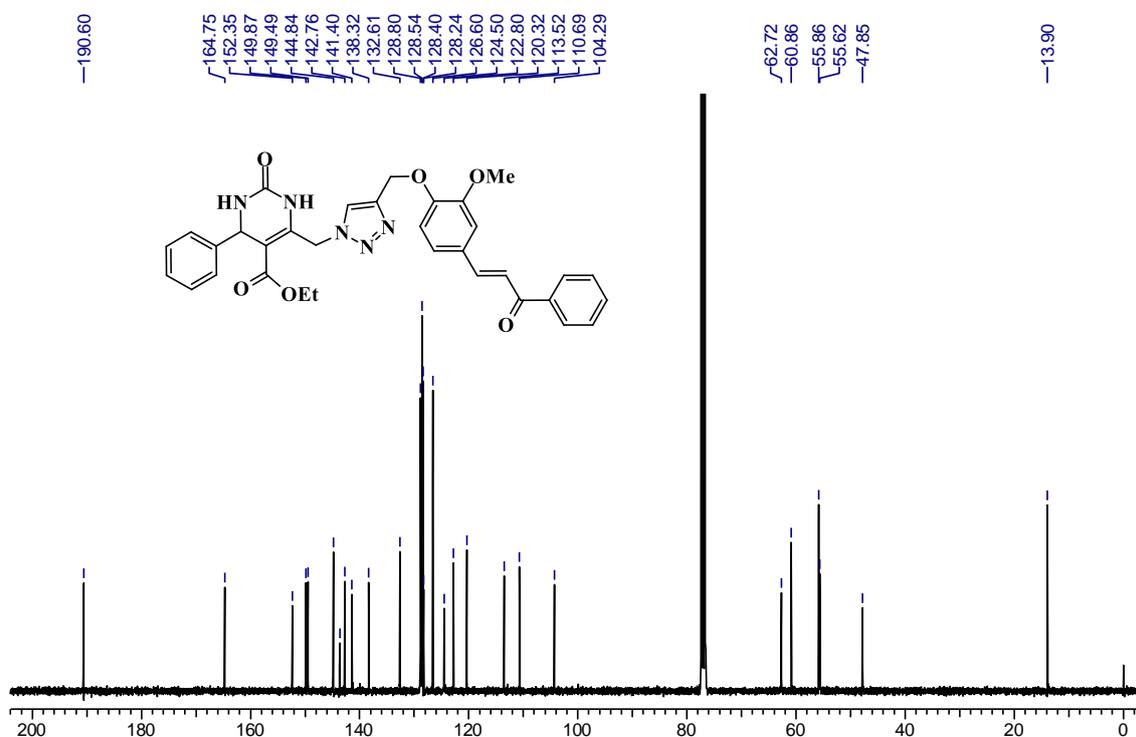
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13c**.



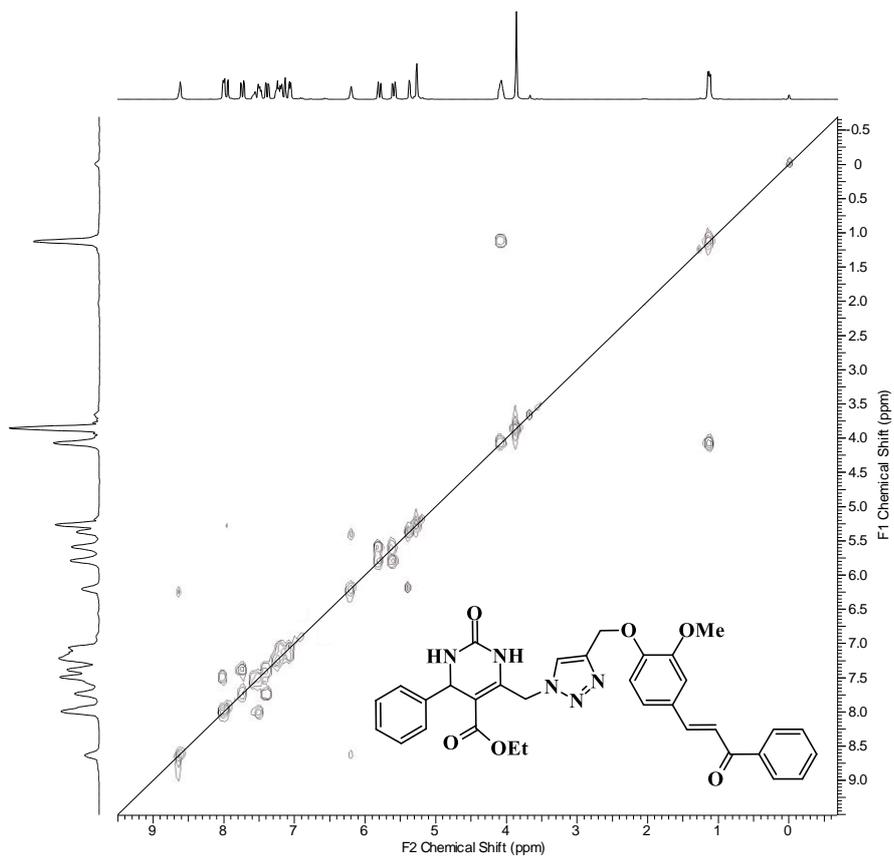
Espectro de IVTF-RTA do composto **13c**.



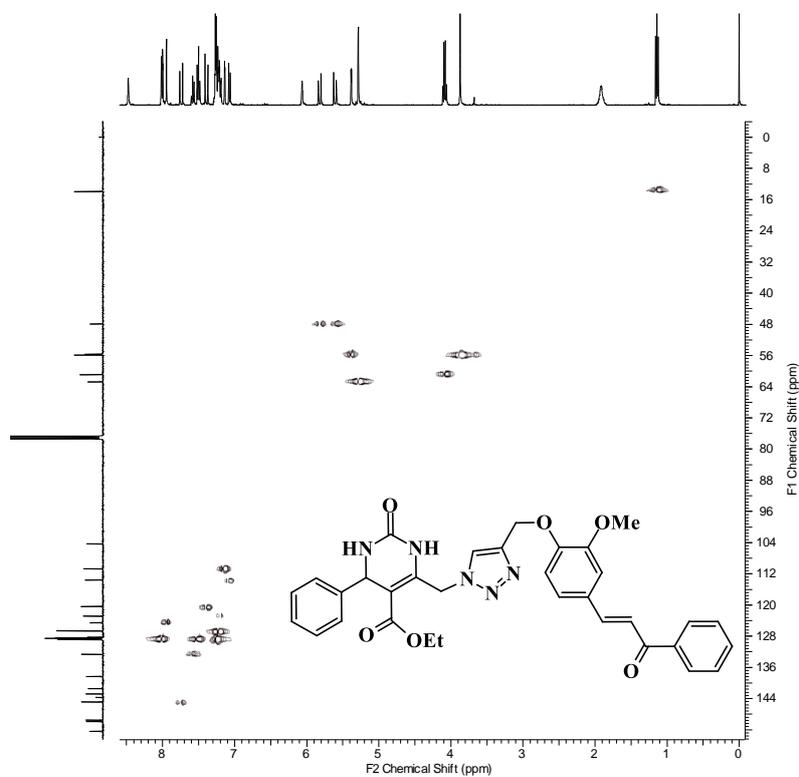
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto 13d.



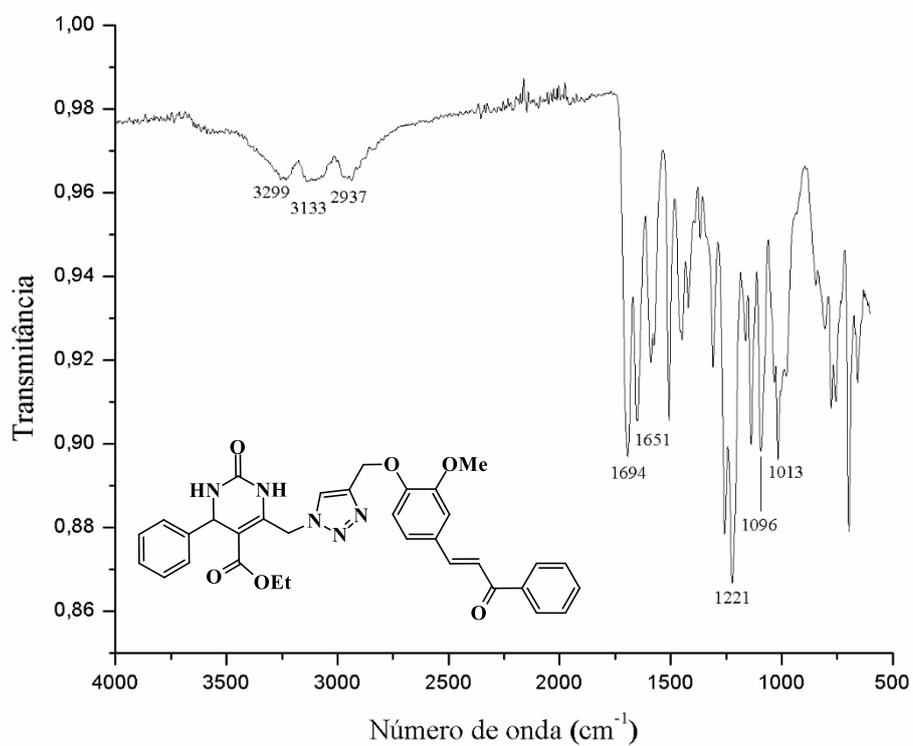
Espectro de RMN ¹³C 100 MHz, CDCl₃) do composto 13d.



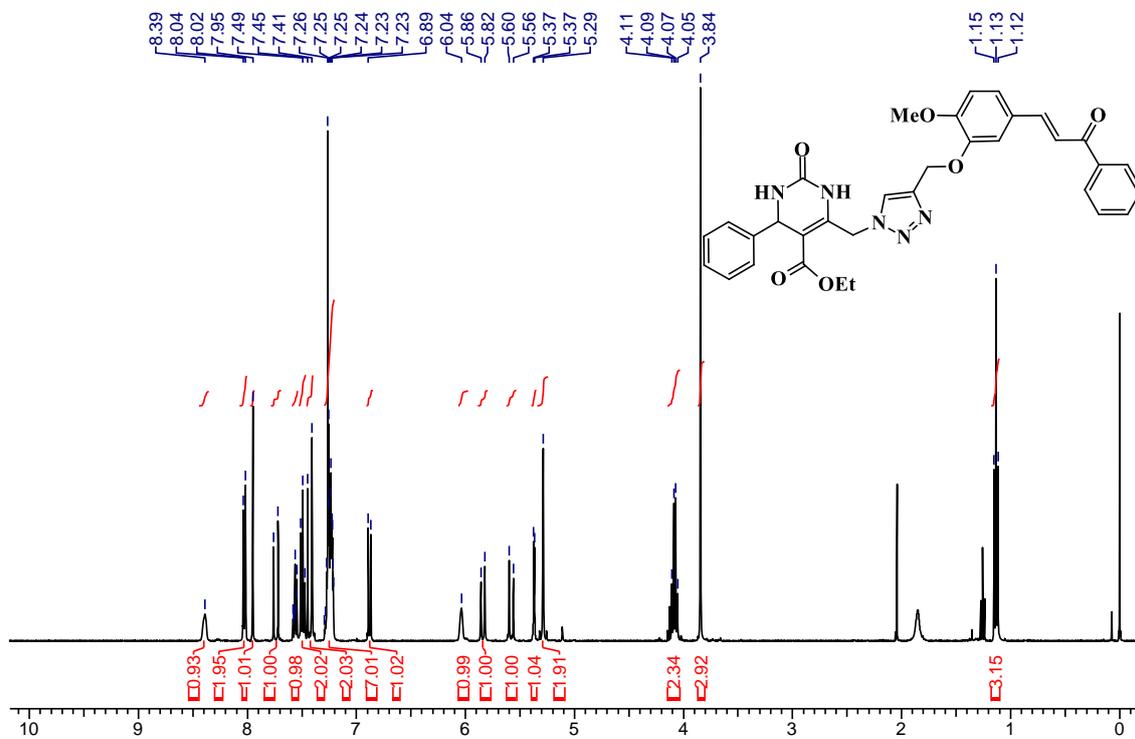
Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **13d**.



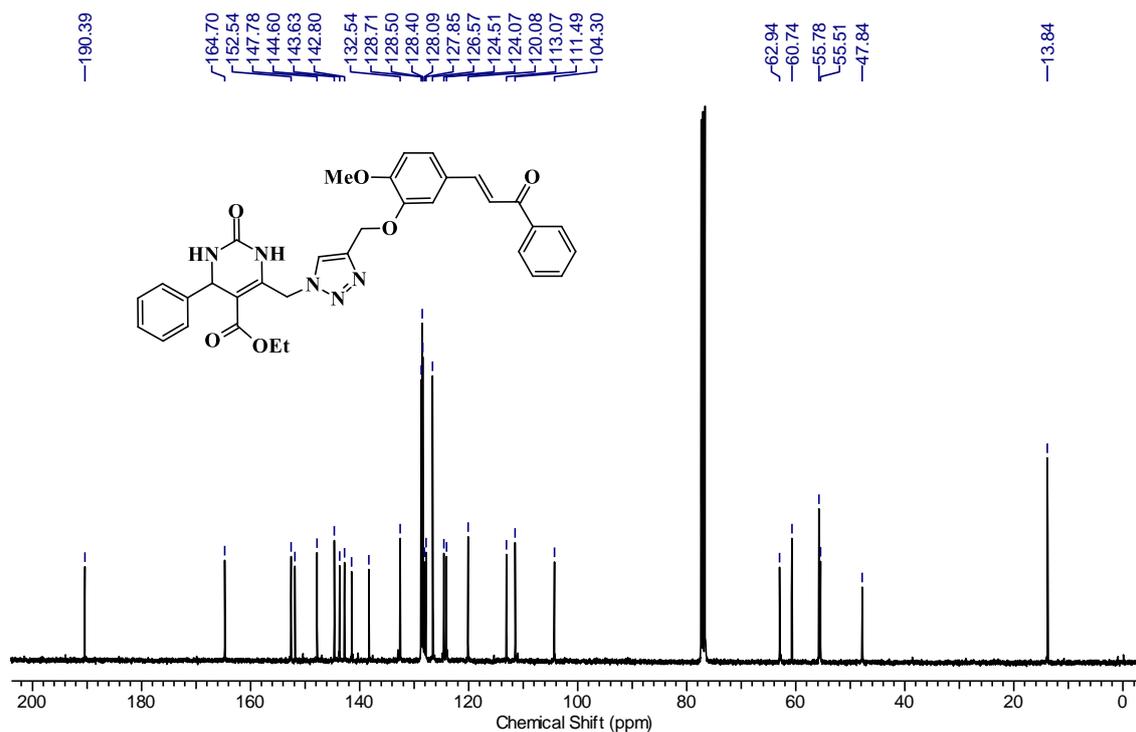
Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C 400 MHz, 100 MHz, CDCl_3) do composto **13d**.



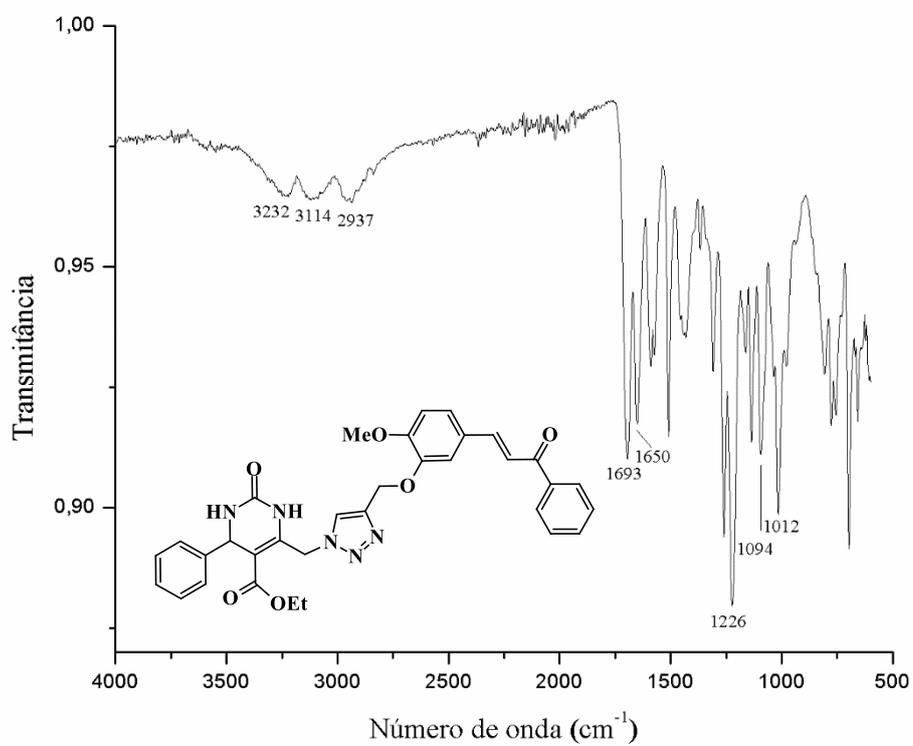
Espectro de IVTF-RTA do composto **13d**.



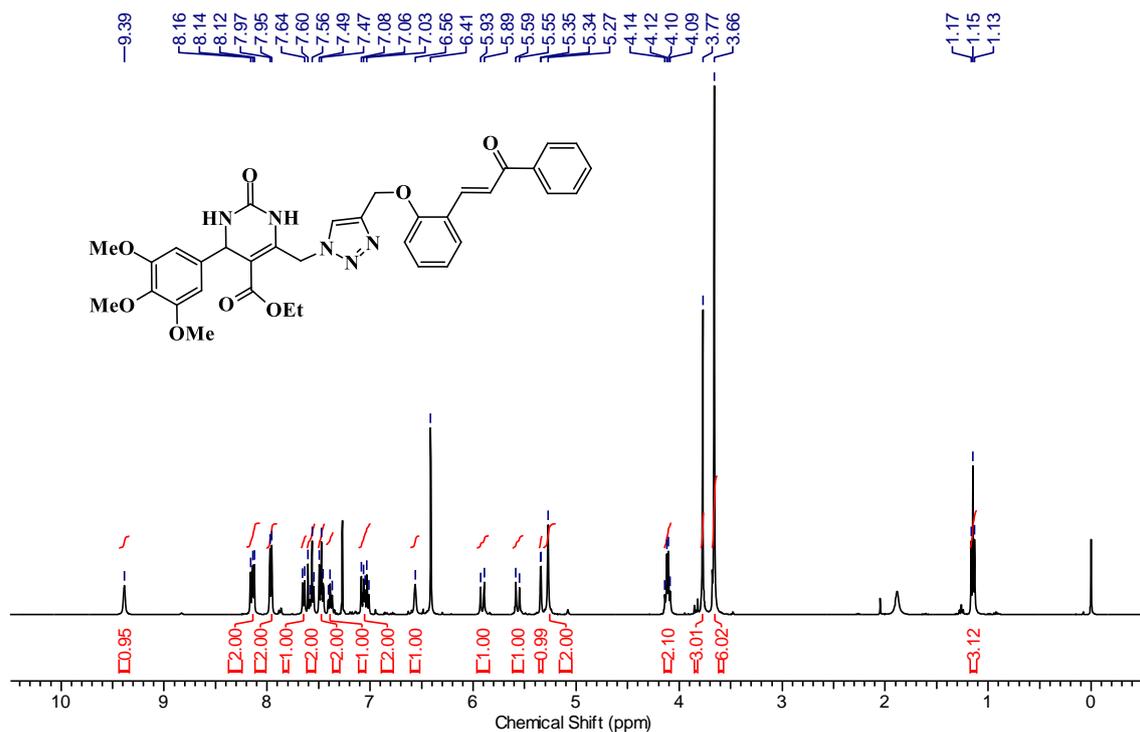
Espectro de RMN ¹H 300 MHz, CDCl₃ do composto **13e**.



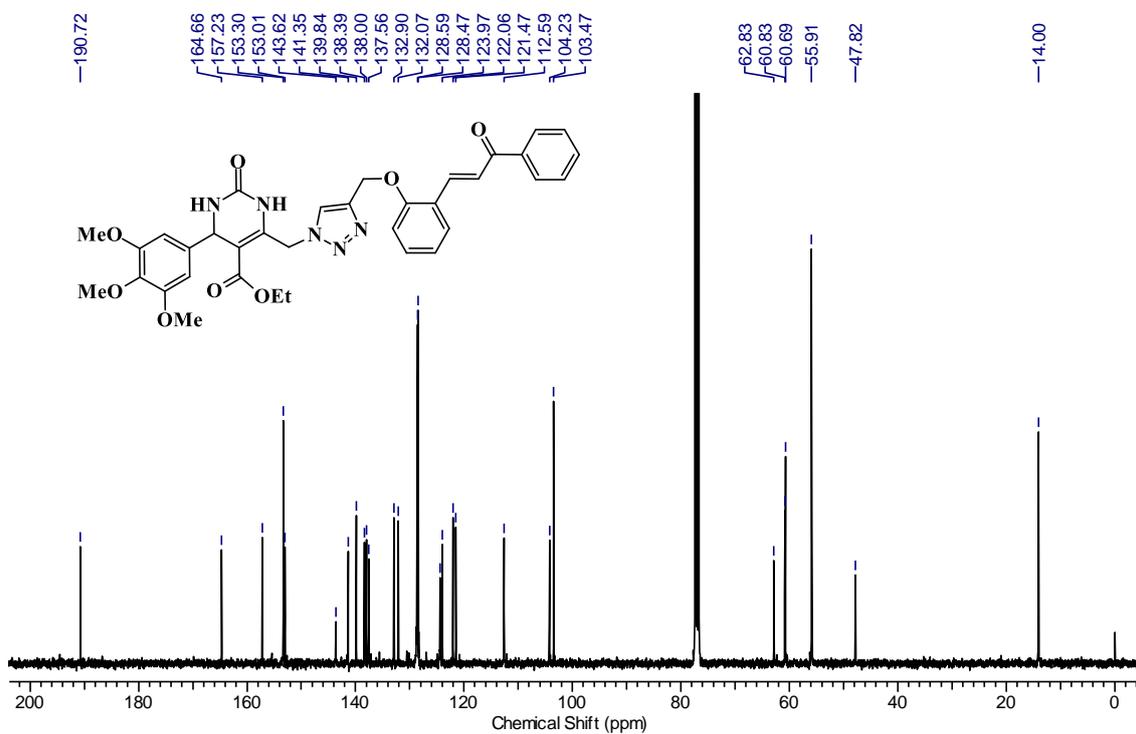
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13e**.



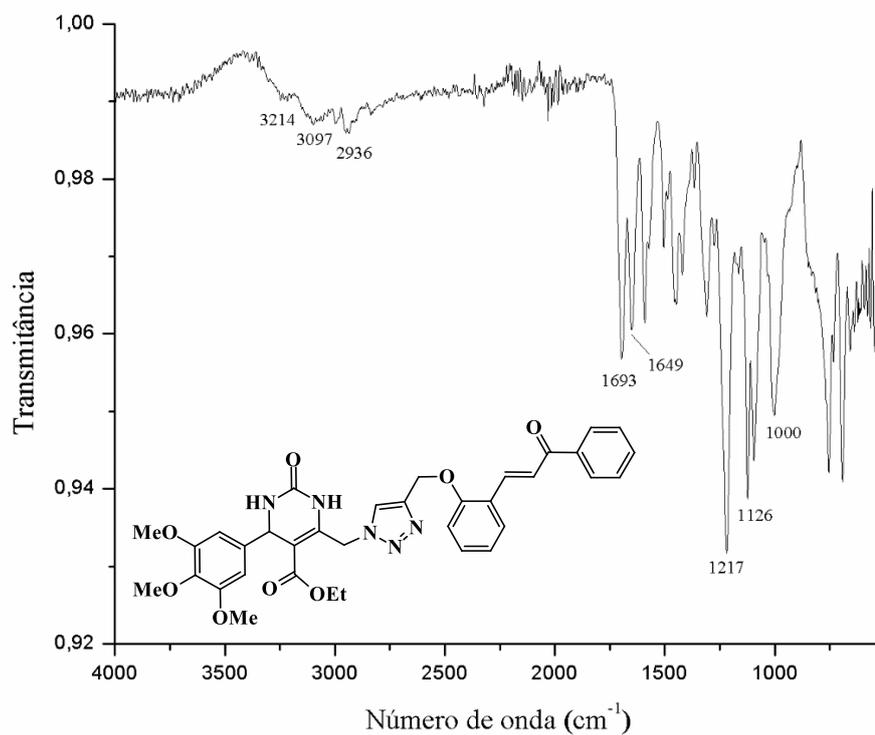
Espectro de IVTF-RTA do composto **13e**.



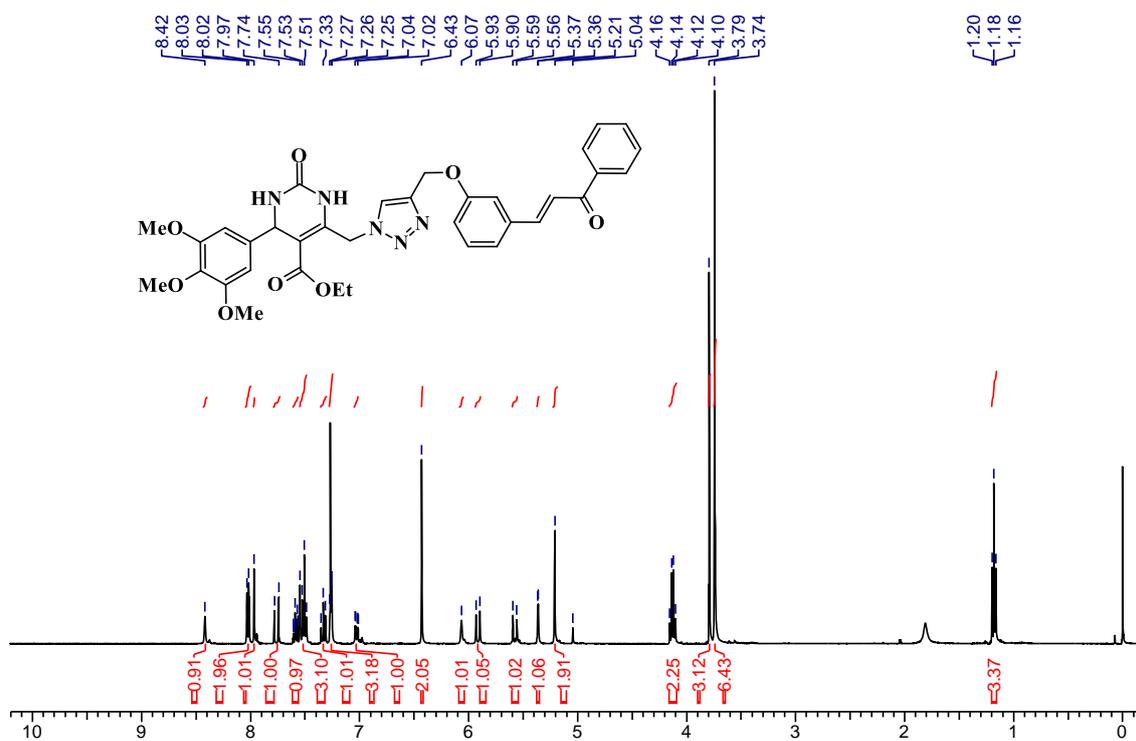
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **13f**.



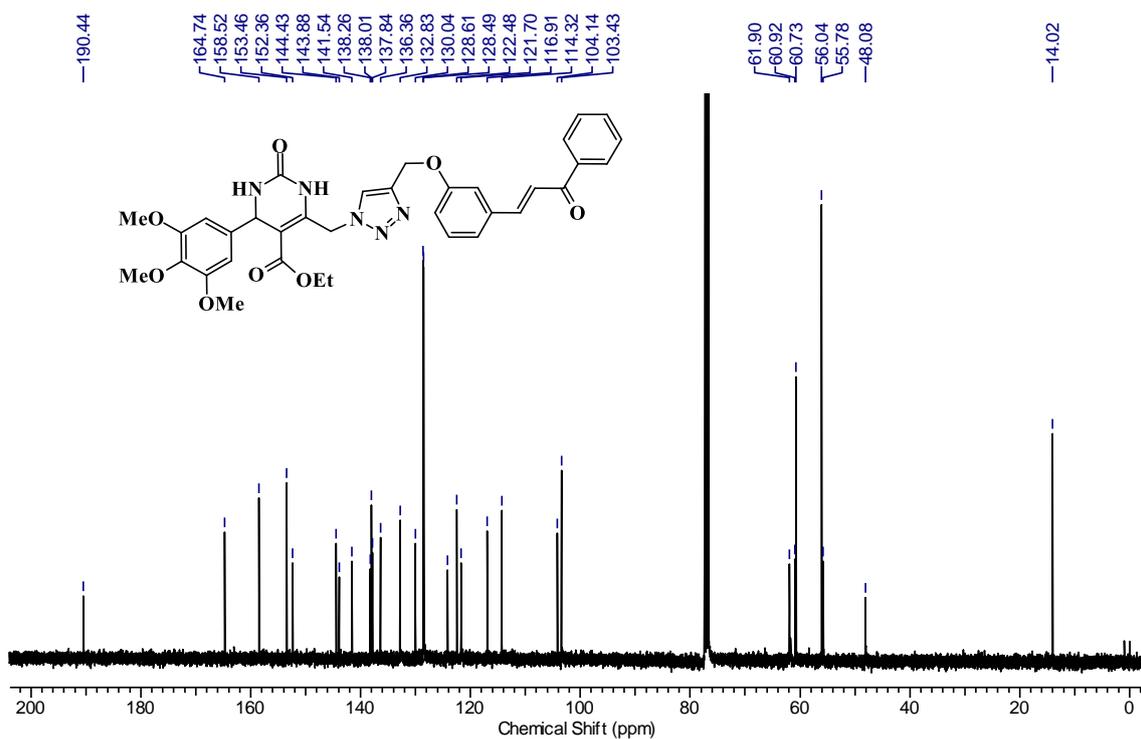
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13f**.



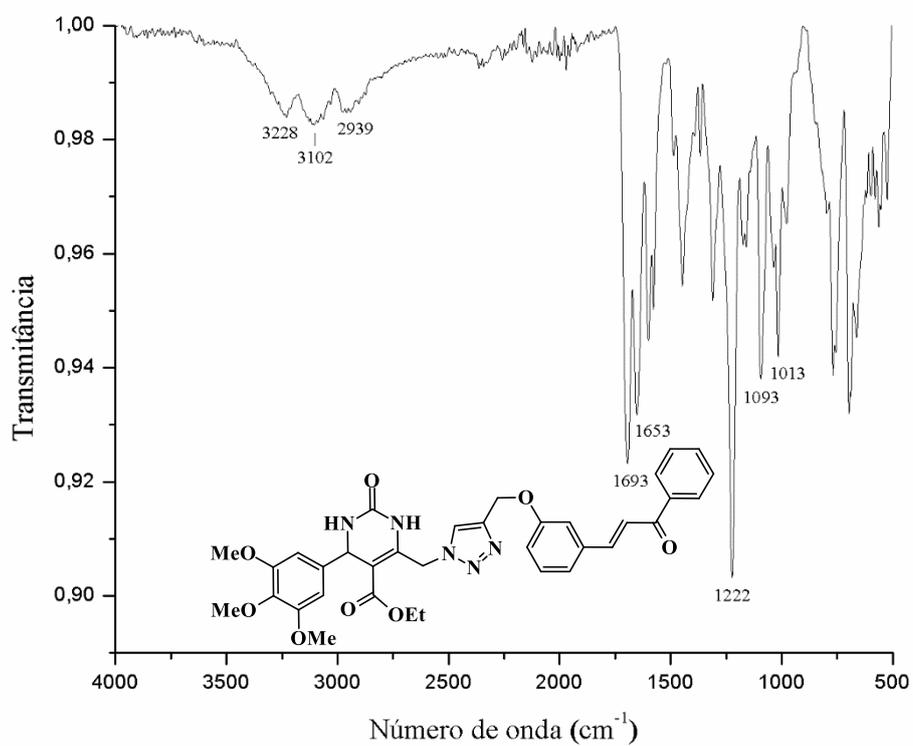
Espectro de IVTF-RTA do composto **13f**.



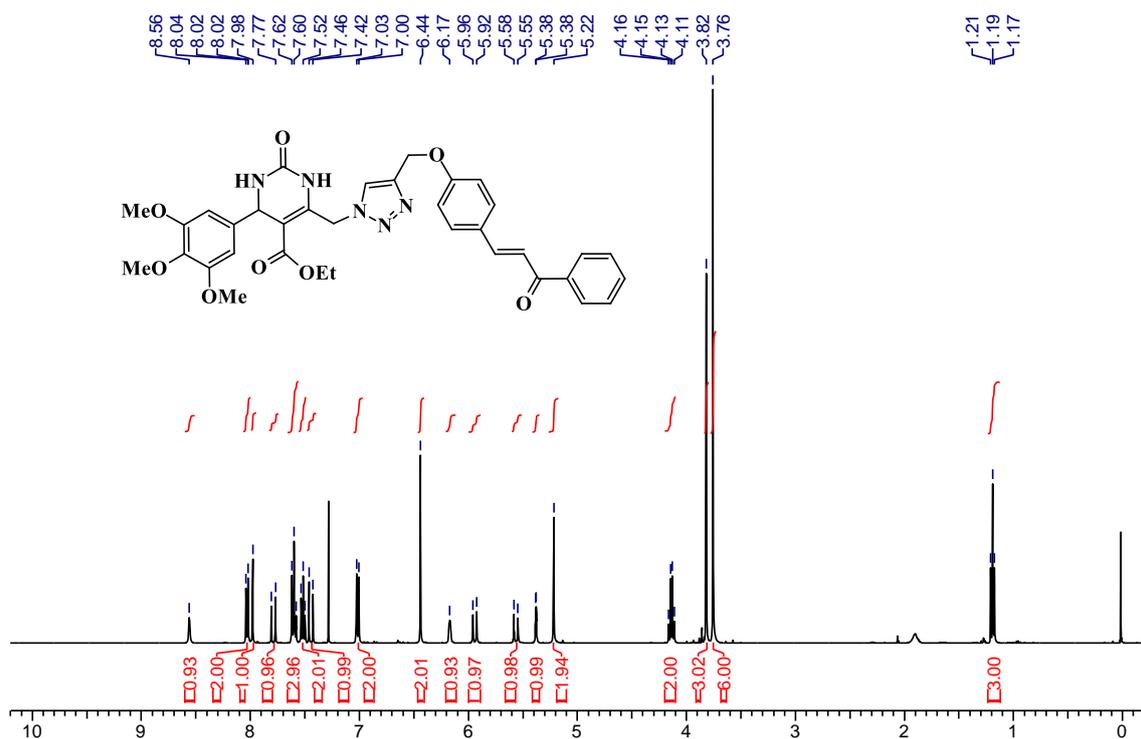
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃ do composto **13g**.



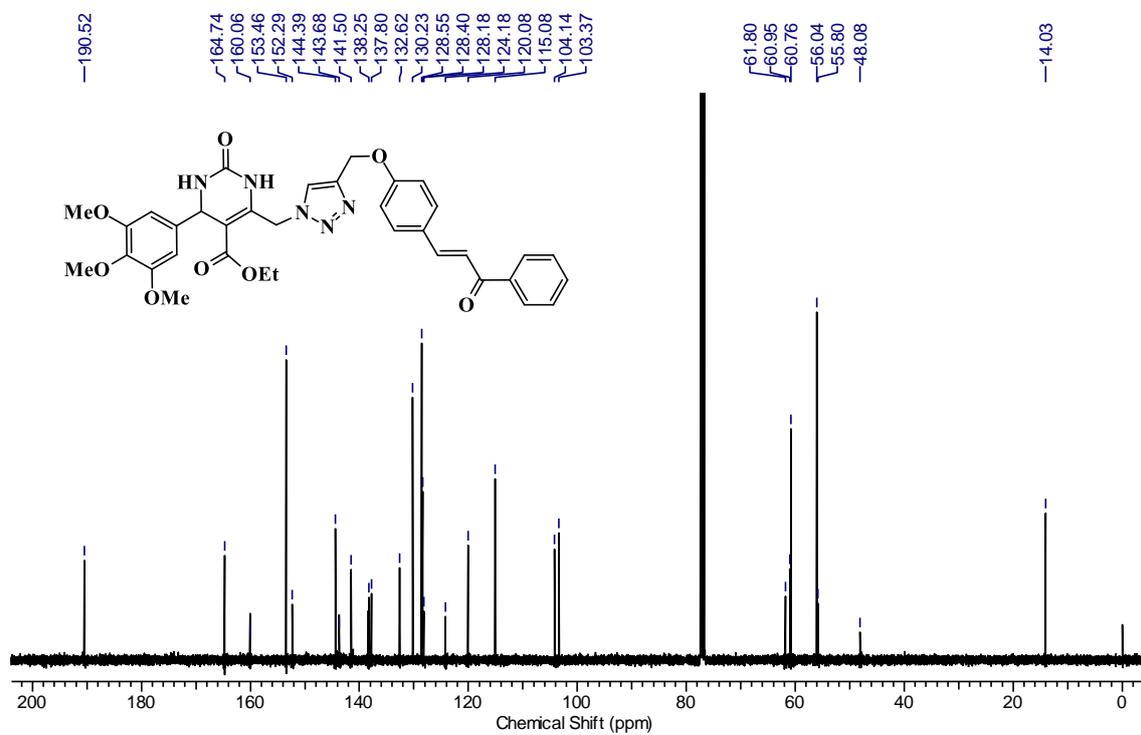
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13g**.



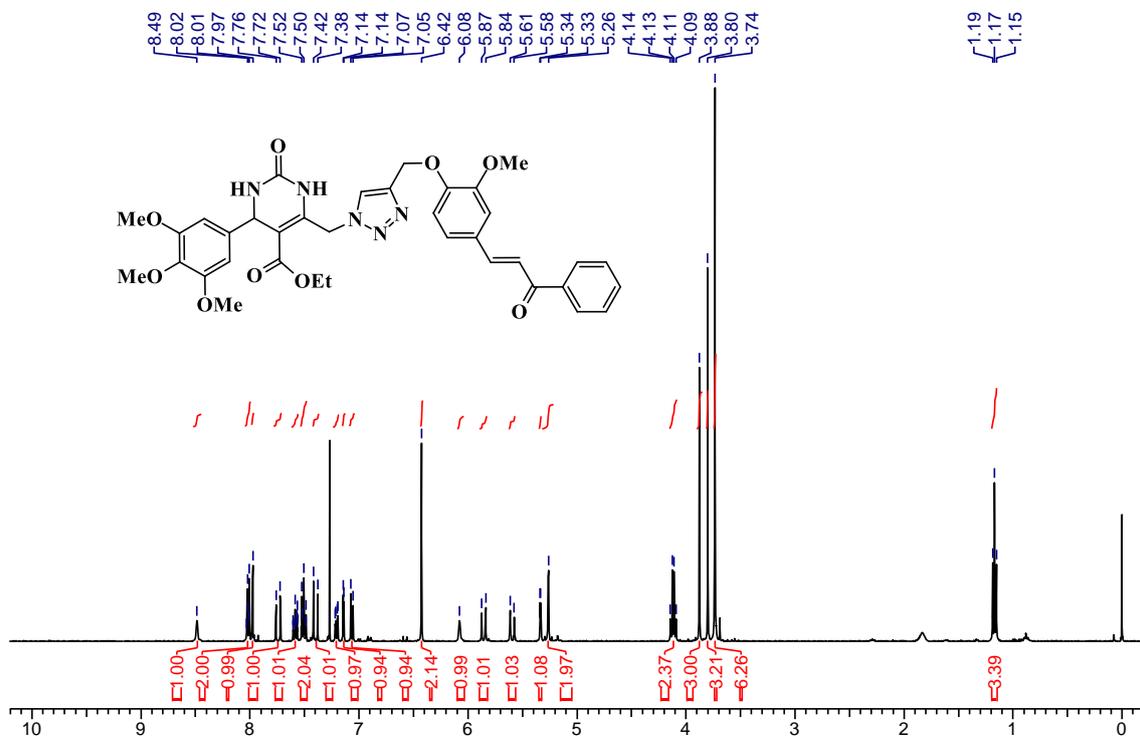
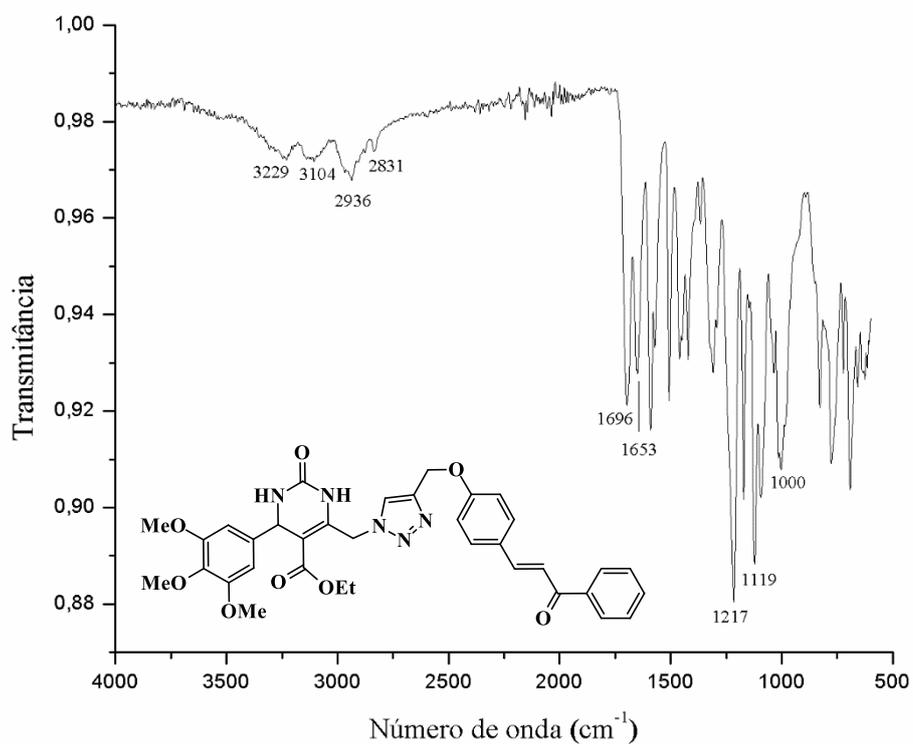
Espectro de IVTF-RTA do composto **13g**.

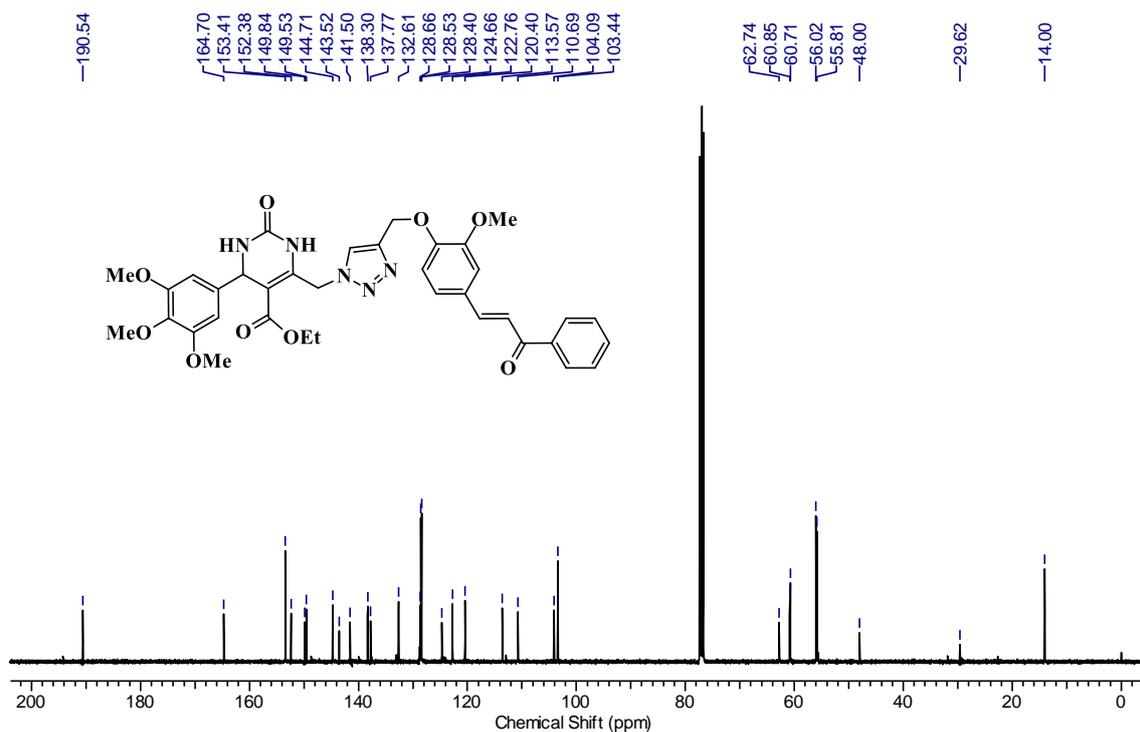


Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **13h**.

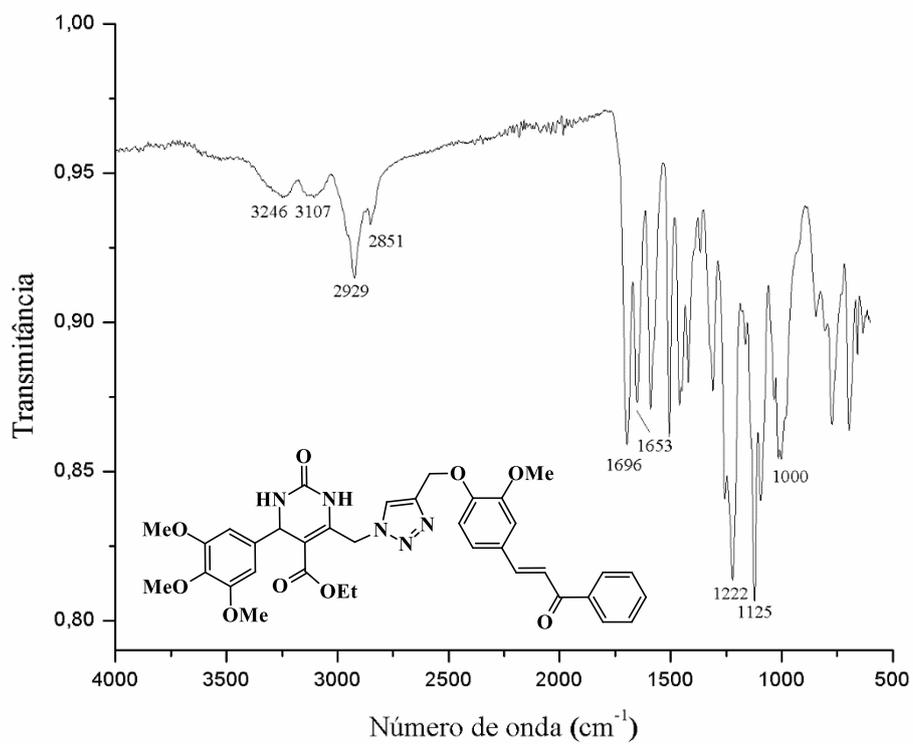


Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13h**.

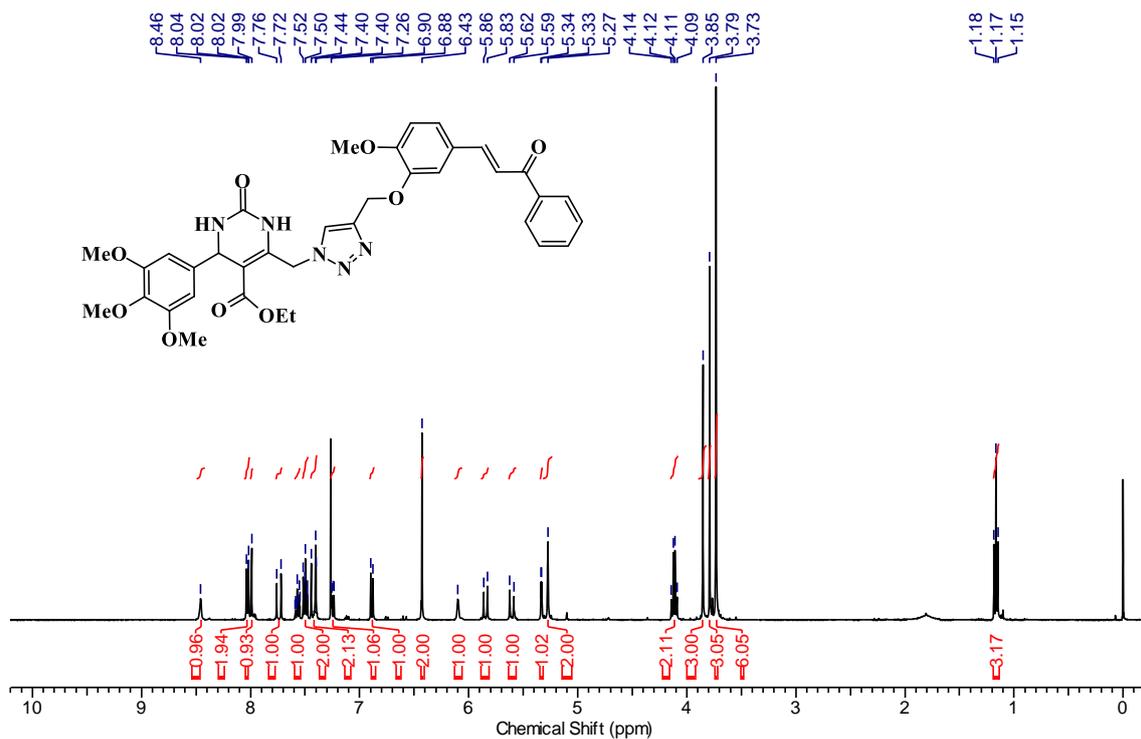




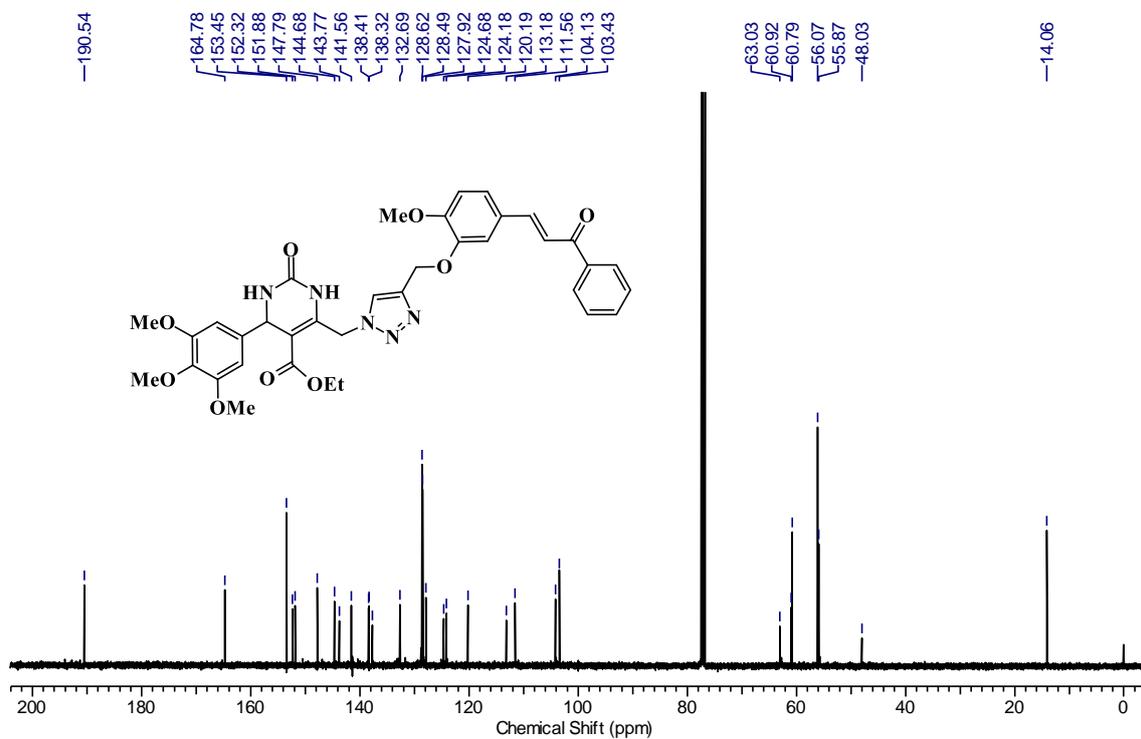
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13i**.



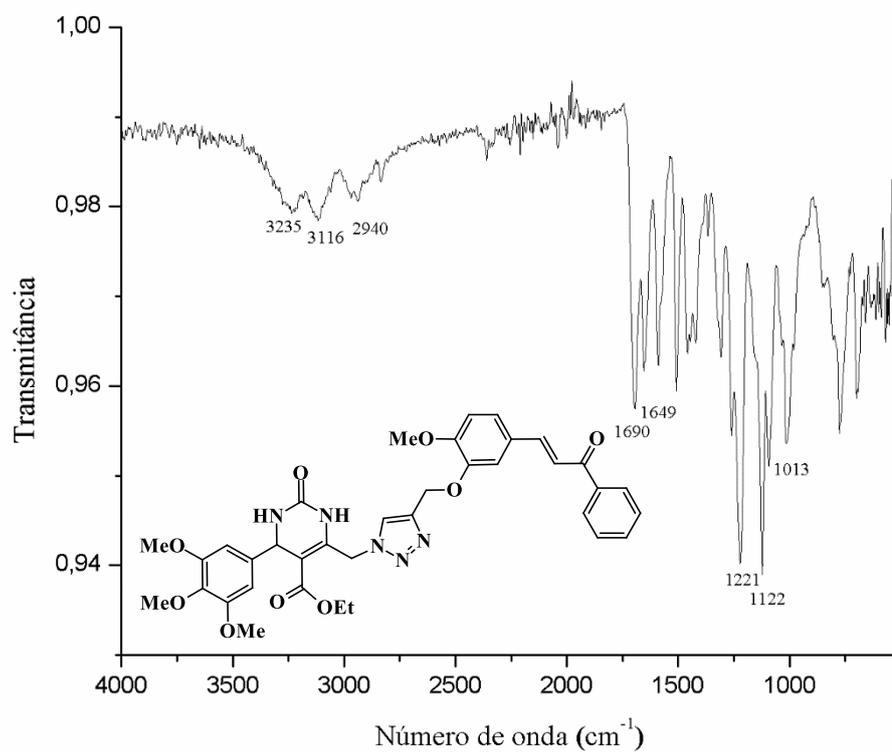
Espectro de IVTF-RTA do composto **13i**.



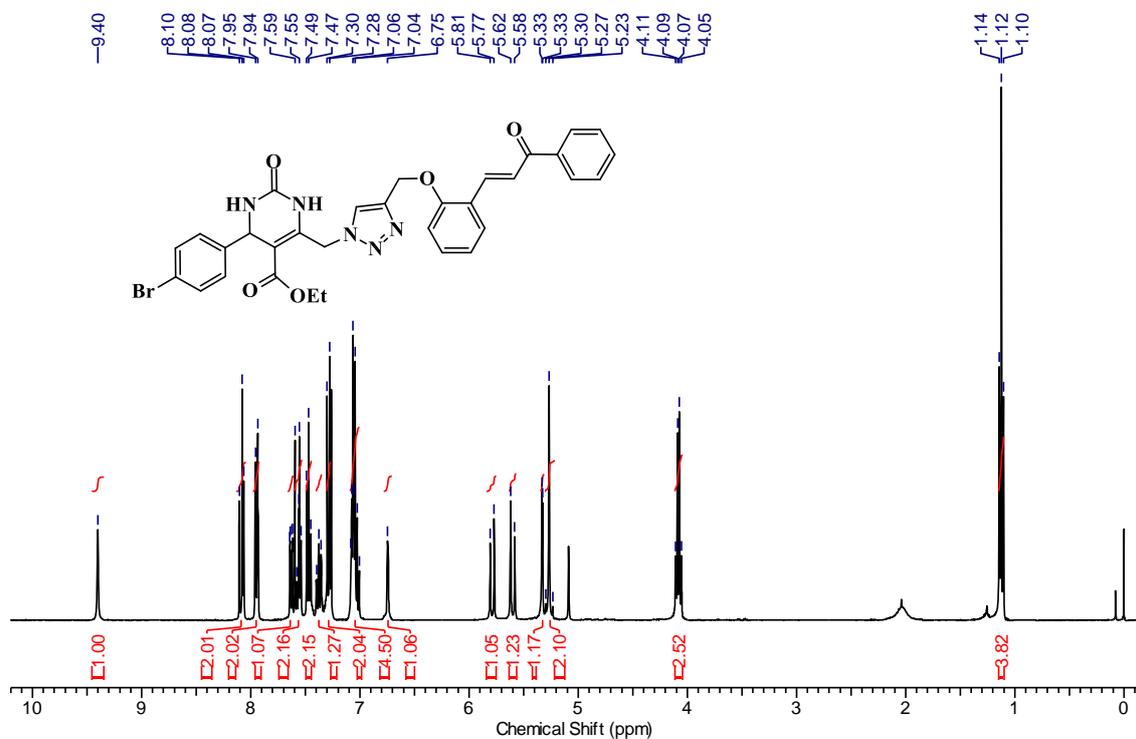
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃) do composto **13j**.



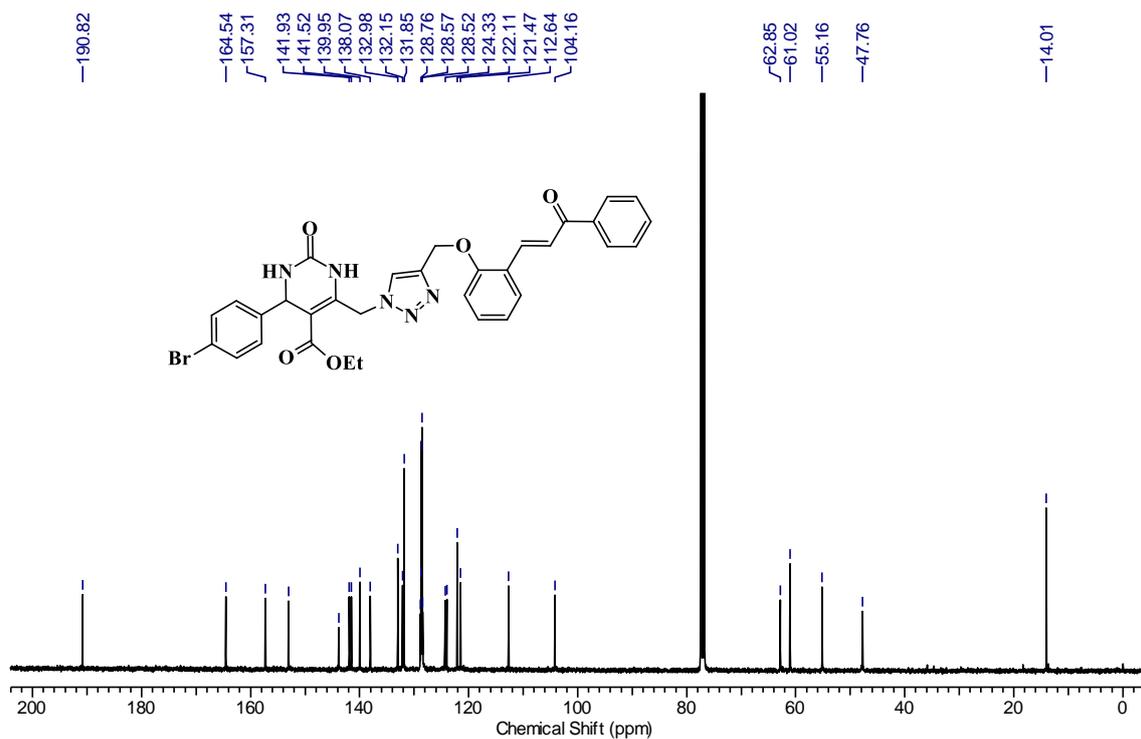
Espectro de RMN ¹³C 100 MHz, CDCl₃) do composto **13j**.



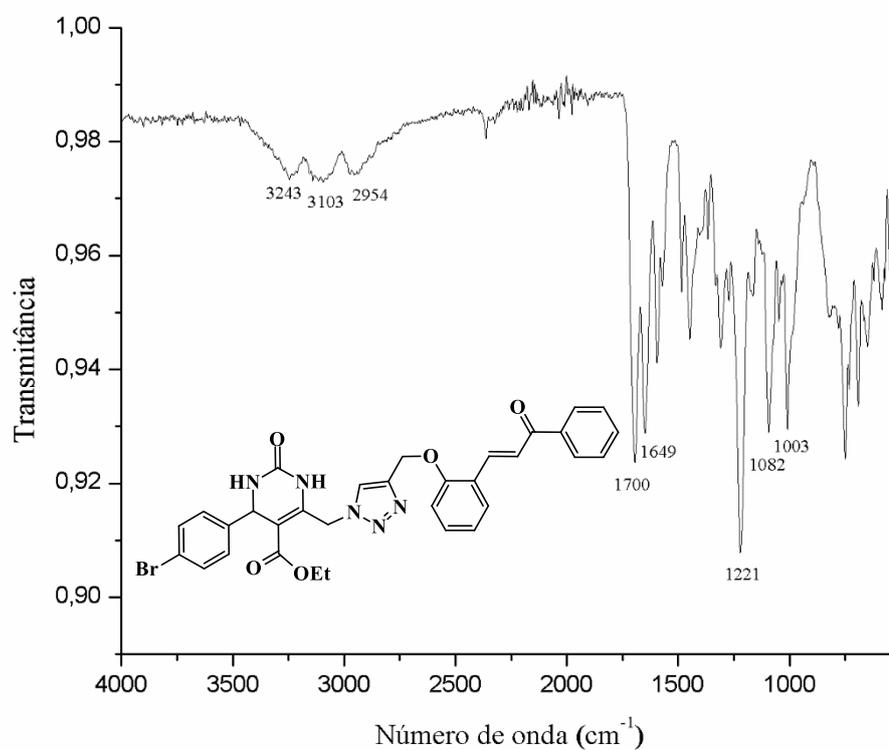
Espectro de IVTF-RTA do composto **13j**.



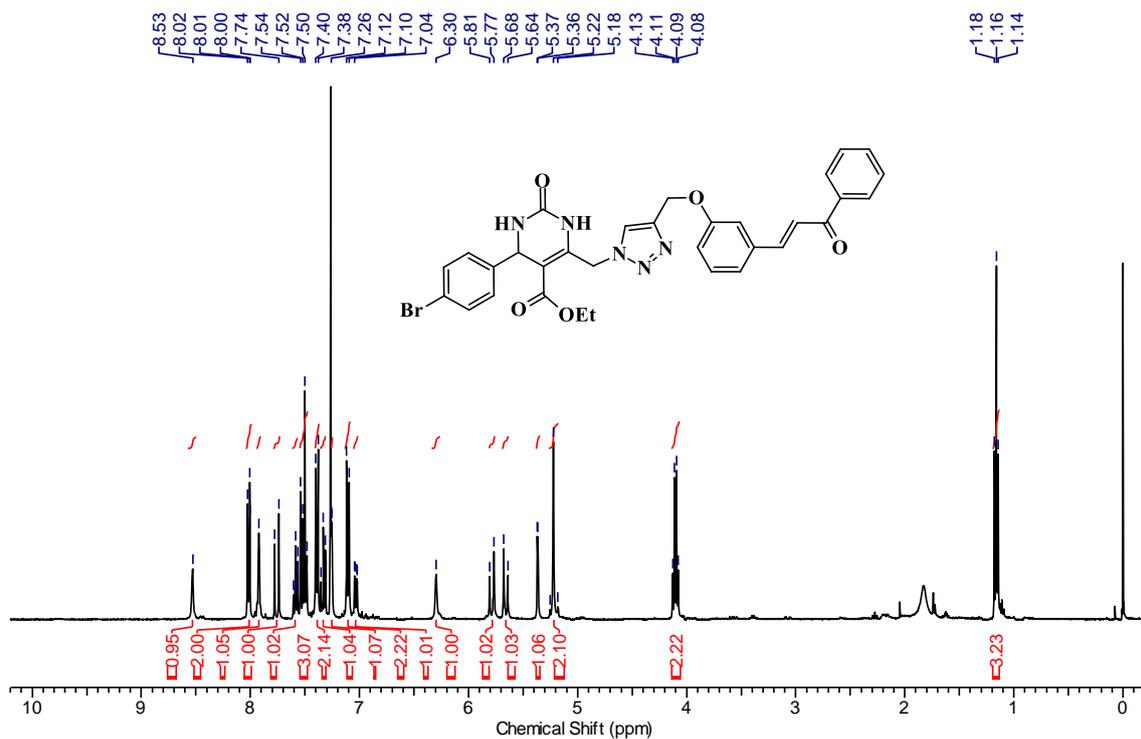
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **13k**.



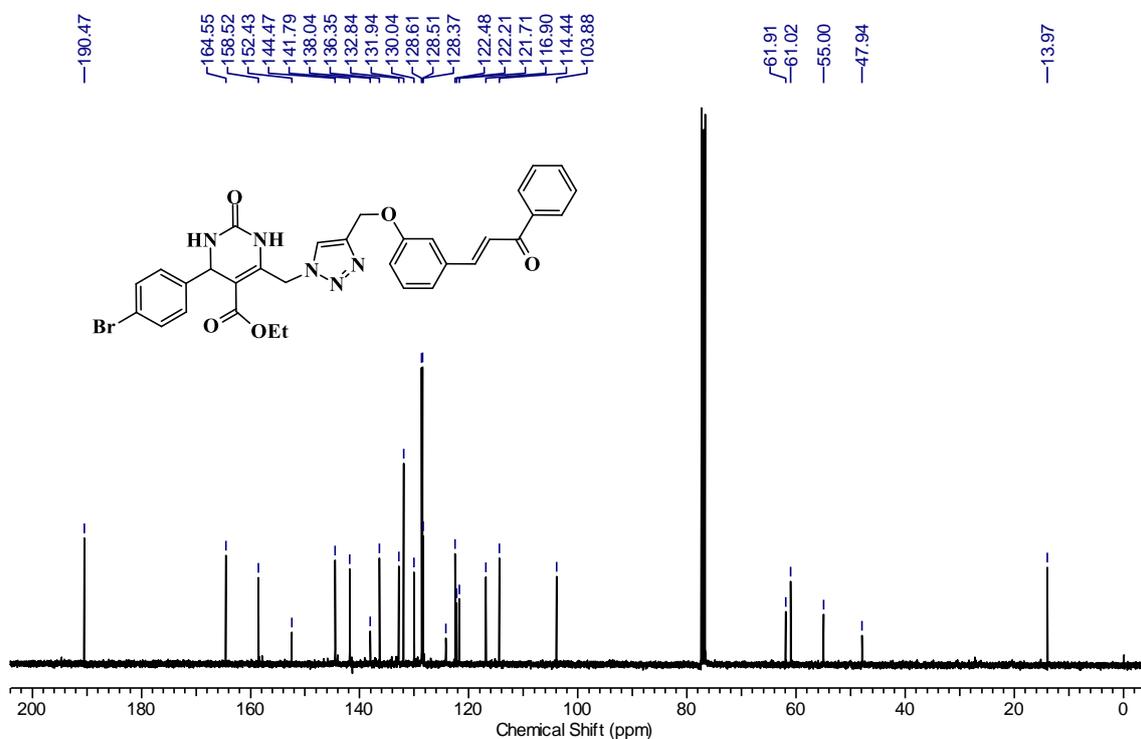
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13k**.



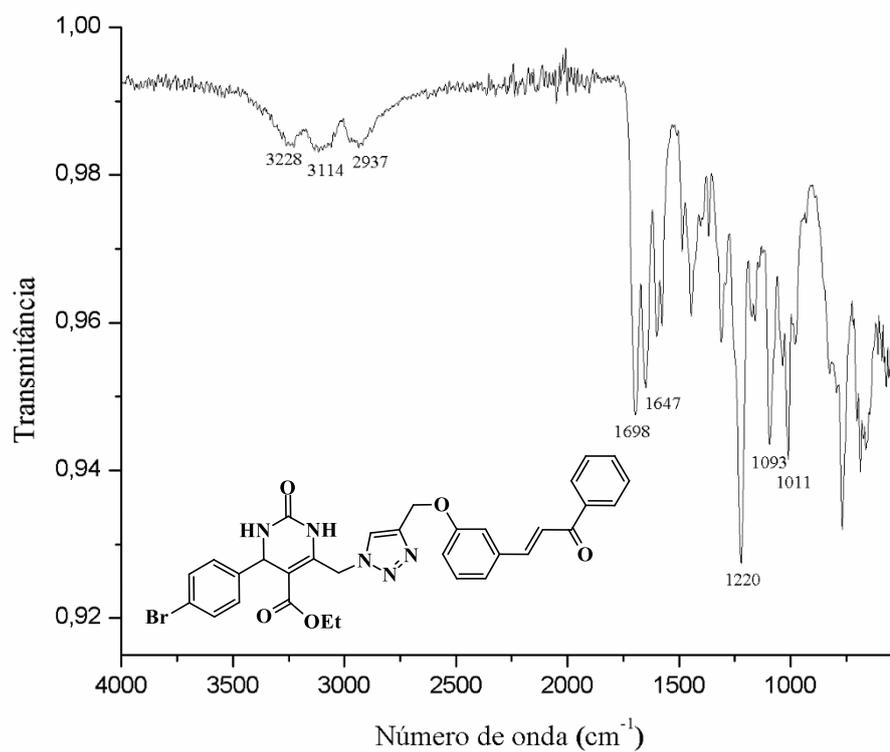
Espectro de IVTF-RTA do composto **13k**.



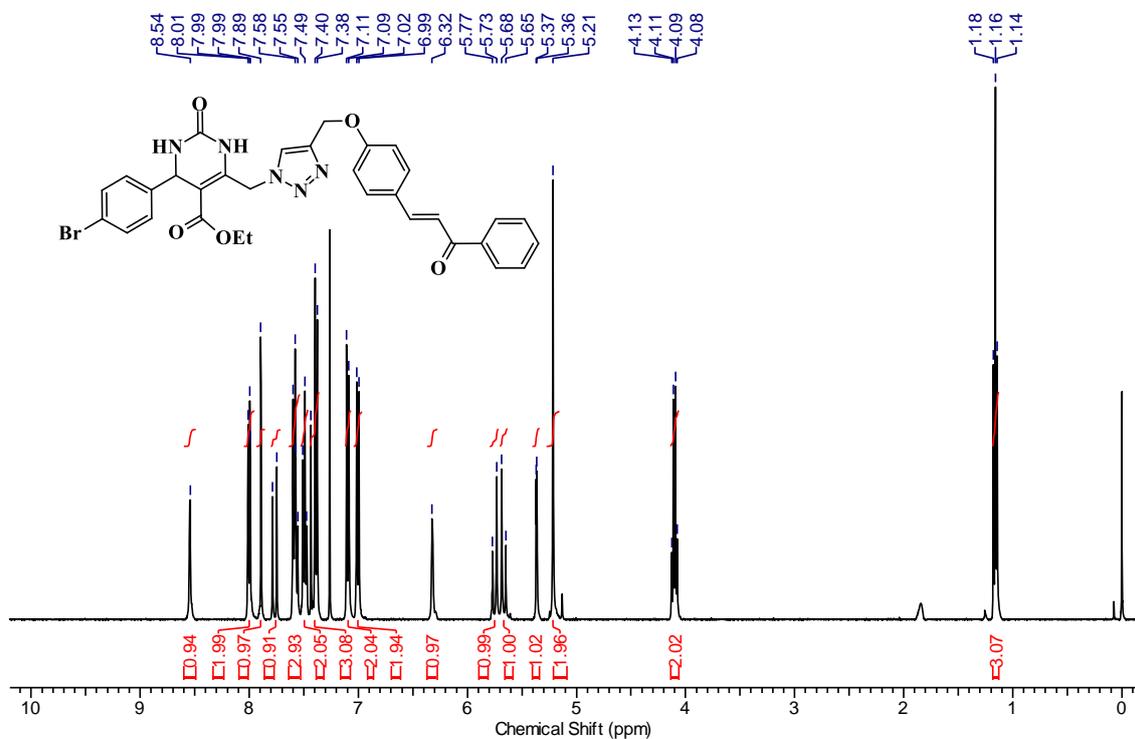
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **131**.



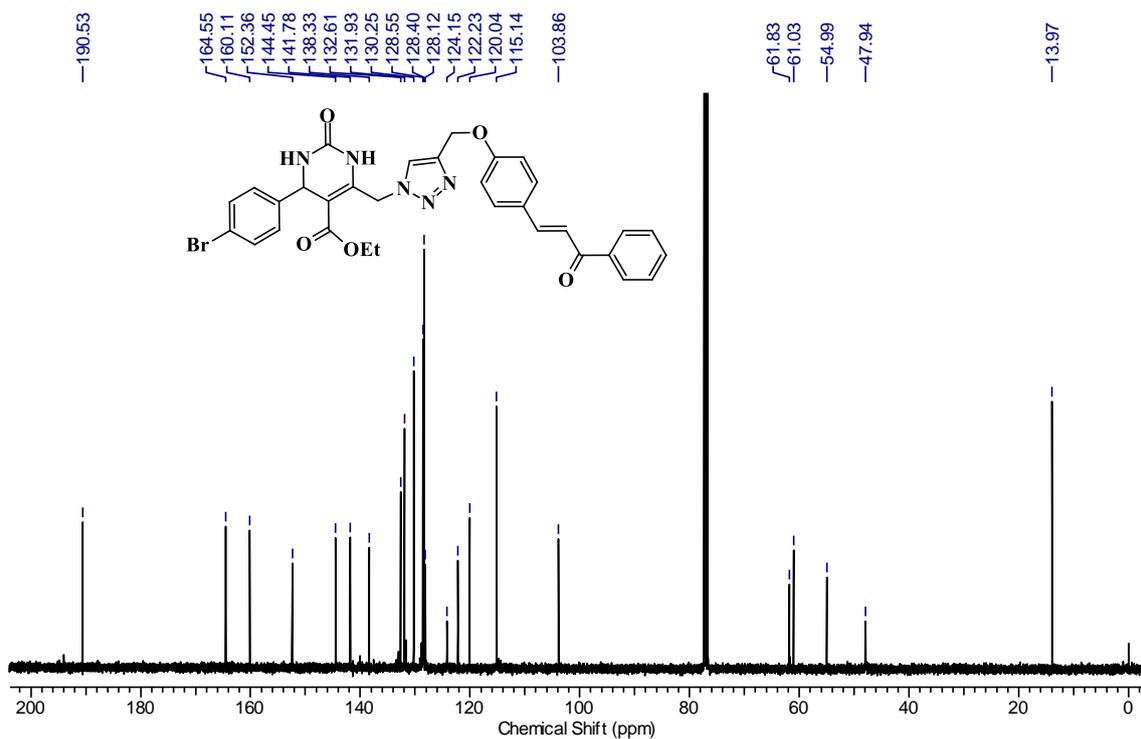
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **131**.



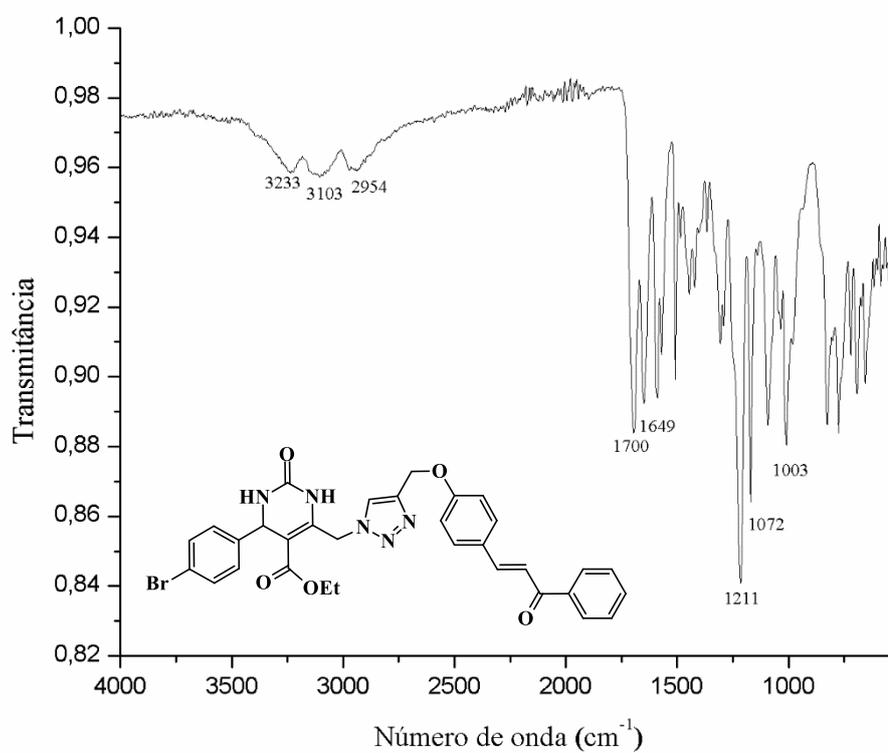
Espectro de IVTF-RTA do composto **13l**.



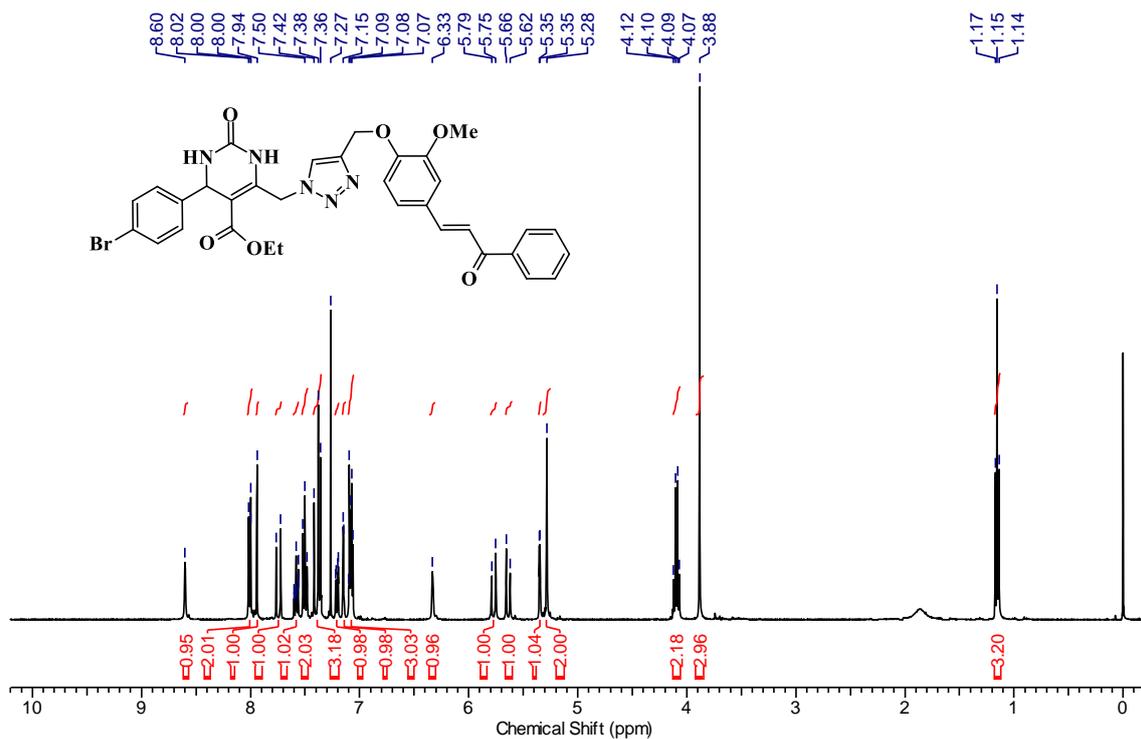
Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃ do composto **13m**.



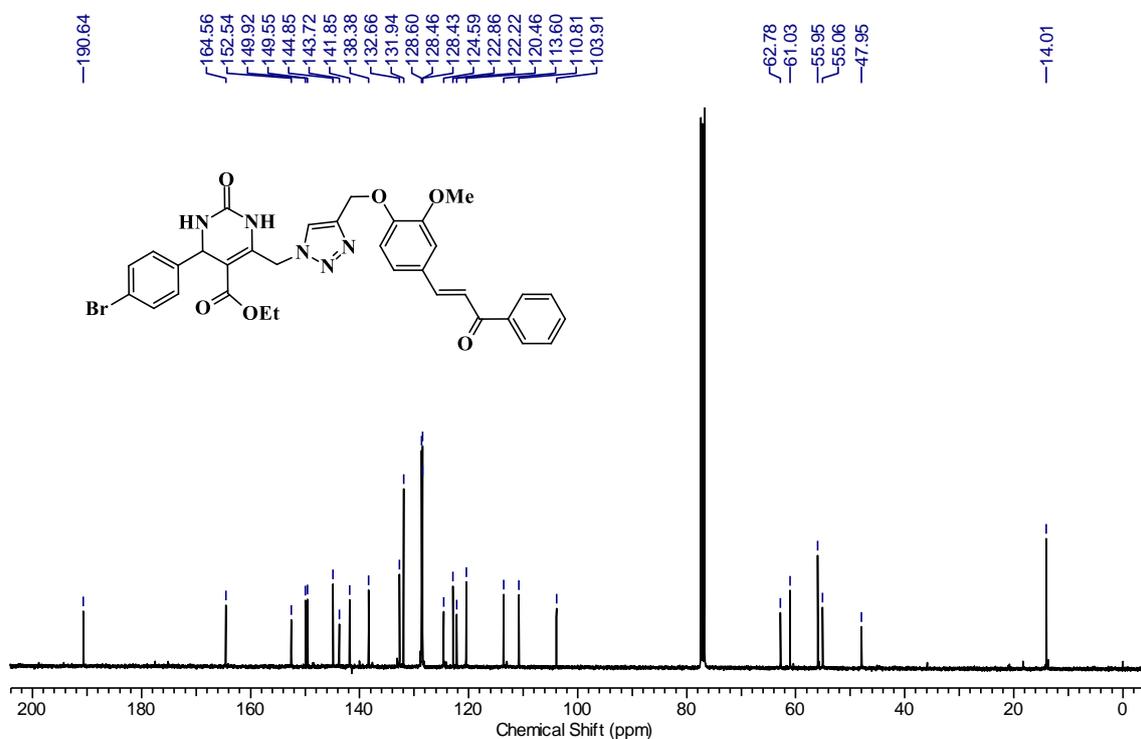
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13m**.



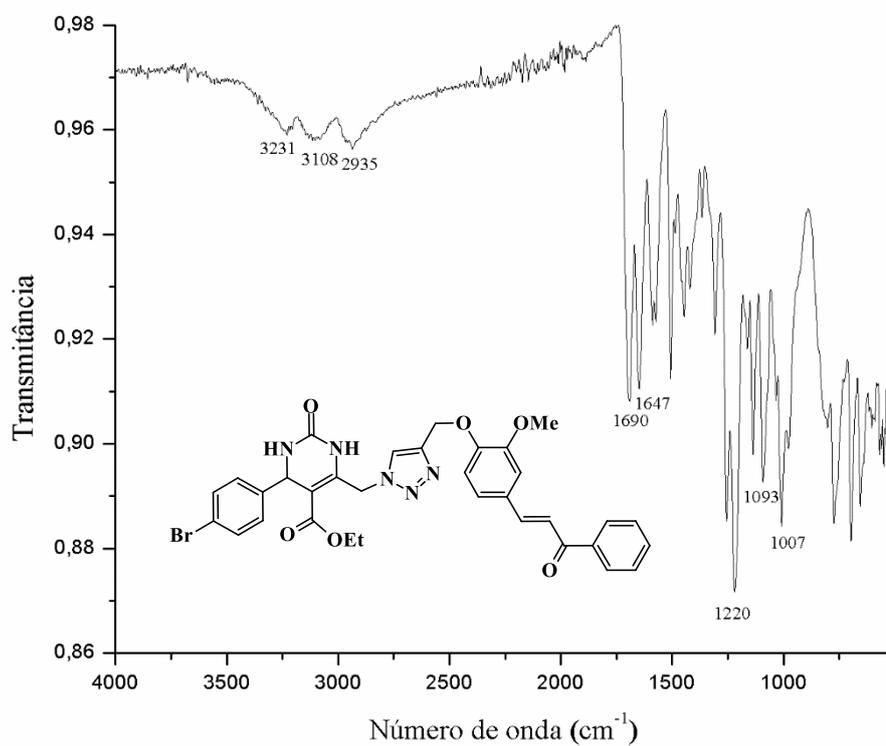
Espectro de IVTF-RTA do composto **13m**.



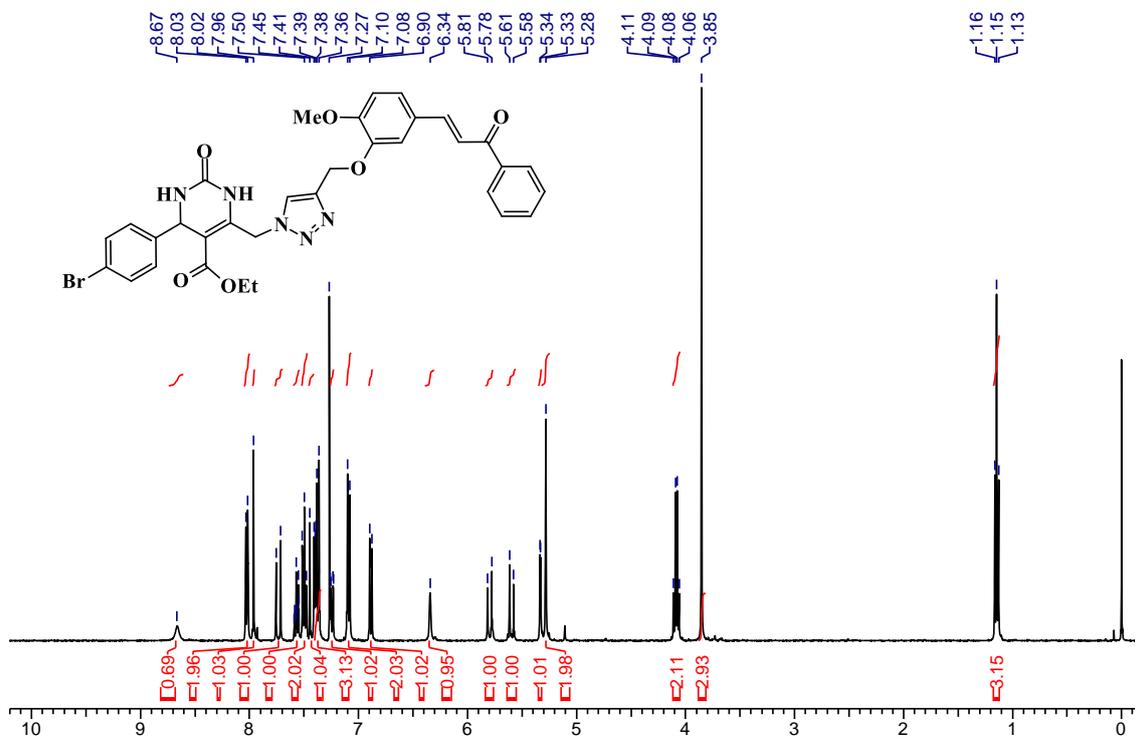
Espectro de RMN ^1H 400 MHz, CDCl_3) do composto **13n**.



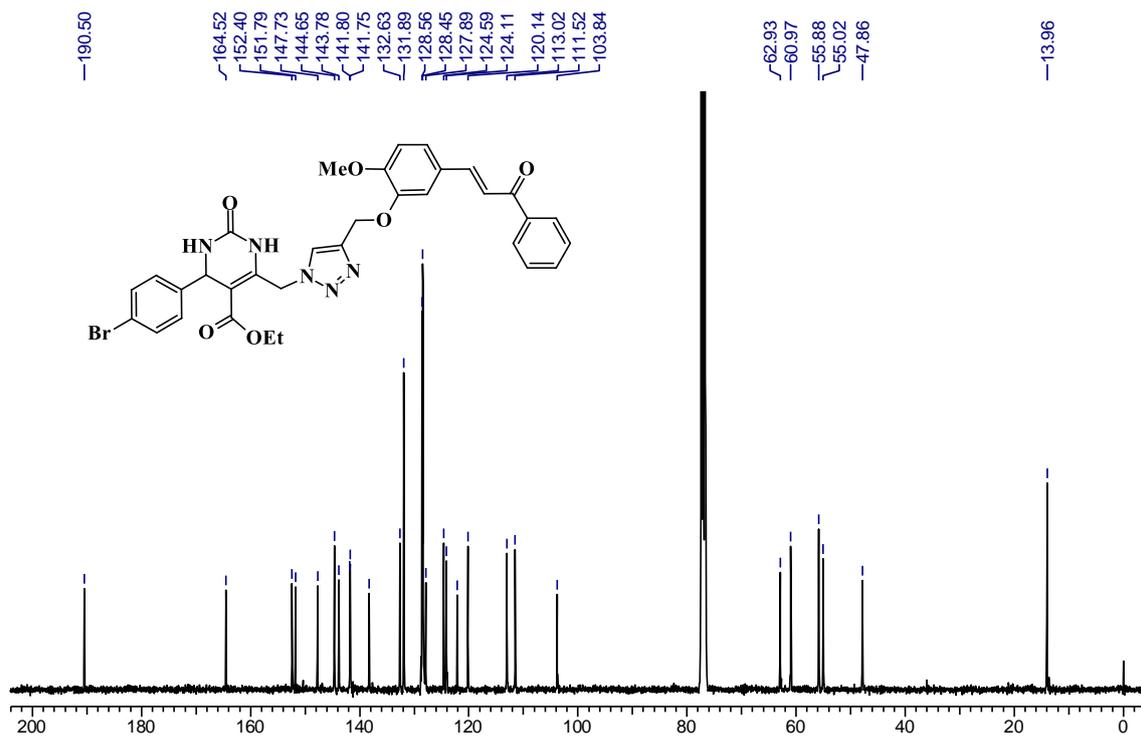
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13n**.



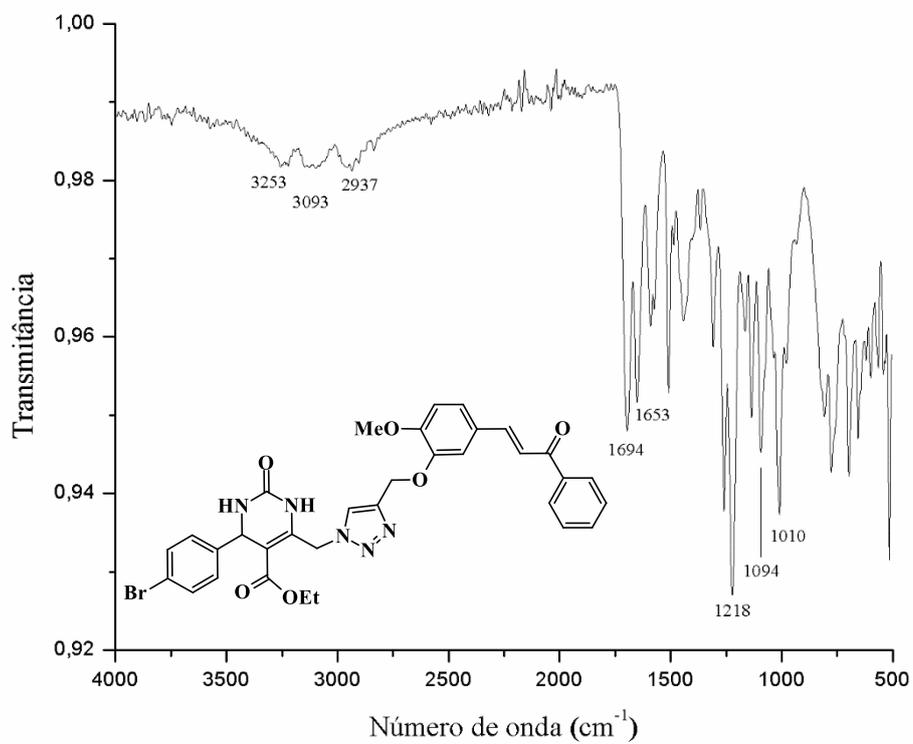
Espectro de IVTF-RTA do composto **13n**.



Espectro de RMN ¹H 400 MHz, CDCl₃ do composto **13o**.



Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz, CDCl_3) do composto **13o**.



Espectro de IVTF-RTA do composto **13o**.