

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE DIHIDROPIRIMIDINONAS FLUORESCENTES VIA REAÇÃO
MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI E ESTUDO FOTOFÍSICO VISANDO
APLICAÇÃO COMO SONDAS MOLECULARES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Vanessa Pereira de Souza

Orientador: Prof. Dr. Dennis Russowsky

Porto Alegre, março de 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

VANESSA PEREIRA DE SOUZA

**SÍNTESE DE DIHIDROPIRIMIDINONAS FLUORESCENTES VIA REAÇÃO
MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI E ESTUDO FOTOFÍSICO VISANDO
APLICAÇÃO COMO SONDAS MOLECULARES**

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

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Orientador

Porto Alegre, março de 2017

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (03/2015) e (03/2017), 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 banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Marcelo G. Montes D'Oca
Escola de Química e Alimentos - FURG
Titular

Prof. Dr. Douglas Gamba
Instituto de Química – UFRGS
Titular

Prof. Dr. Leandra Franciscato Campo
Instituto de Química – UFRGS
Titular

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Instituto de Química – UFRGS
Orientador

Vanessa Pereira de Souza

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, por todas as oportunidades que ela me dá a cada novo dia e por iluminar meu caminho.

Aos meus pais Jorge e Tereza, pela família bem estruturada que formaram, pelo amor e carinho sempre presentes entre nós, por toda confiança depositada em mim e pelo apoio incondicional.

Ao Tiago, meu companheiro e amigo de todas as horas, por todo amor, apoio e paciência. Obrigada por compreender os momentos difíceis, as ausências e por cuidar de mim.

Aos meus familiares, em especial à Isabela, Peres e Marina que me acolheram em Porto Alegre com muito amor.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram, mesmo sem saber ao certo o que eu faço.

Aos colegas de laboratório Bruna, Esthéfani, Eduardo, Ingrid, Filipe, Mariana, Marcela e Vinícius, pela companhia, pelas discussões químicas e conversas construtivas, pelo incentivo e motivação sempre que necessário, pelas descontrações diárias e pelos lanches comunitários.

À Carol que, mesmo com pouco tempo de convivência, me ajudou e me ensinou muitas coisas logo que cheguei ao laboratório.

Ao Vinícius pela parceria e trabalhos em colaboração.

Ao querido orientador Dennis Russowsky, pela troca de experiências, por todo aprendizado adquirido, pela confiança e apoio nos momentos delicados, pela paciência e pela oportunidade de fazer parte de um grupo tão agradável.

Ao professor Fabiano Rodembusch, pela colaboração, pelos ensinamentos e por dispor dos aparelhos para as análises fotoquímicas.

Ao Dr. Fabiano Santos, pelo apoio prestado nas análises fotoquímicas e no tratamento dos dados, pelas conversas e aprendizado.

À CAPES pela Bolsa de Estudos e ao CNPq e à Fapergs, pelo auxílio financeiro.

Ao Instituto de Química da UFRGS e seus professores.

Aos técnicos do IQ e bolsistas pelas análises de RMN e espectroscopia de massas de alta resolução.

*“A mente que se abre a uma nova ideia,
jamais voltará ao seu tamanho original.”*

(Albert Einstein)

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO

Resumos em Congressos:

- 1) Souza, V. P.; Vendrusculo, V.; Rodembusch, F. S.; Russowsky, D. “*Synthesis and photophysics of new florescent Biginelli compounds via MCR. A potential molecular probes.*” 39^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2016**, Goiânia, Goiás.
- 2) Vendrusculo, V.; Cecílio, M. S.; Souza, V. P.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D. “*Síntese de compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas através da reação de Huisgen com formação de anéis 1,2,3-triazólicos.*” 39^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2016**, Goiânia, Goiás.
- 3) Souza, V. P.; Russowsky, D.; Santos, F. S.; Rodembusch, F. S. “*Síntese e estudo fotoquímico de dihidropirimidinonas via MCR de Biginelli para a construção de potenciais sondas moleculares.*” XXIII Encontro de Química da Região Sul, **2016**, Santa Maria, Rio Grande do Sul.
- 4) Lessa, M. F. B.; Souza, V. P.; Mass, E. B.; Russowsky, D. “*Síntese de novos compostos híbridos bis-dihidropirimidinonas.*” XXIII Encontro de Química da Região Sul, **2016**, Santa Maria, Rio Grande do Sul.

Apresentação Oral:

- 1) Souza, V. P.; Vendrusculo, V.; Rodembusch, F. S.; Russowsky, D. “*Synthesis and photophysics of new florescent Biginelli compounds via MCR. A potential molecular probes.*” 39^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2016**, Goiânia, Goiás.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTES	1
1.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE BIGINELLI	2
1.2.1 Histórico	2
1.2.2 Estudos Mecanísticos	4
1.2.3 Variações estruturais da reação de Biginelli	8
1.2.4 As Dihidropirimidinonas e suas atividades biológicas	10
1.2.5 O Monastrol e seus análogos	11
1.2.6 Dihidropirimidinonas com atividades biológicas a partir de acetoacetamidas	14
1.3 A FLUORESCÊNCIA EM COMPOSTOS ORGÂNICOS	14
1.3.1 Sondas Fluorescentes	16
1.3.2 Os compostos benzazólicos e o mecanismo ESIPT	18
2. OBJETIVOS	22
2.1 OBJETIVO GERAL	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
3.1 SÍNTESE DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS SEM GRUPO FLUORÓFORO	23
3.2 PREPARAÇÃO DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS COM OS ALDEÍDOS FLUORESCENTES	28
3.2.2 Síntese das DHPMs a partir dos aldeídos fluorescentes	30
3.3 PREPARAÇÃO DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS COM AS ACETOACETAMIDAS FLUORESCENTES	36
3.3.1 Síntese das aminas fluorescentes	37
3.3.2 Síntese das acetoacetamidas fluorescentes	40
3.3.3 Síntese das DHPMs a partir das acetoacetamidas fluorescentes	45
3.4 ESTUDO FOTOFÍSICO DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS FLUORESCENTES EM SOLUÇÃO	50
3.4.1 Absorção na região do UV-Vis	51
3.4.2 Emissão de fluorescência	54
4. CONCLUSÕES	60
5. PARTE EXPERIMENTAL	61

5.1	INFORMAÇÕES GERAIS	61
5.2	ESTUDO FOTOFÍSICO	62
5.3	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS DHPMS 4a,b e 14a-d. ¹⁹	62
5.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS AMINAS 16a,b. ^{102,104}	65
5.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS ACETOACETAMIDAS 20a,b. ¹¹⁰	66
5.6	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS DHPMs 21a-f. ¹¹⁵	67
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
	ANEXOS	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de reações multicomponentes.....	2
Figura 2. Gráfico do número de publicações sobre Biginelli (eixo vertical) por ano (eixo horizontal).	3
Figura 3. Intermediários proposto por Folkers e Johnson, Sweet e Fissekis e Kappe.....	5
Figura 4. Espectro de massas (ESI-MS) obtido durante a reação de Biginelli.	7
Figura 5. Exemplos de moléculas que podem ser utilizadas na reação de Biginelli em alternativa ao benzaldeído, à (tio)ureia e ao acetoacetato de etila, respectivamente.	9
Figura 6. Derivados híbridos DHPM-cumarinas fluorescentes, com a porção cumarina em vermelho. ³⁹⁻⁴¹	9
Figura 7. Exemplos de moléculas fluorescentes derivadas de DHPM. ⁴²⁻⁴⁵	10
Figura 8. Estrutura da crambescina A que apresenta atividades anti-HIV. ^{51,55}	10
Figura 9. DHPMs sintéticas com diferentes atividades biológicas.....	11
Figura 10. Estrutura do Monastrol e alguns de seus análogos.....	11
Figura 11. Visualização por microscopia de fluorescência do fuso mitótico (verde) e das cromátídeas (azul) durante a mitose (a) na ausência do Monastrol e (b) na presença do Monastrol. ⁴⁷	12
Figura 12. Visualização do fuso mitótico (verde) e das cromátídeas (laranja) durante a mitose por microscopia de fluorescência sem (a) e com a presença do Dimetilenastron (b) , respectivamente. ⁵⁸	12
Figura 13. Efeito do Monastrol e do Oxo-Monastrol frente a diferentes linhagens de células de câncer. Valores positivos correspondem à atividade citostática e valores negativos à atividade citotóxica. ⁵⁹	13
Figura 14. DHPMs LASOM-63 e LASOM-65 com atividade antiglioma.....	14
Figura 15. Exemplos DHPMs derivadas de acetoacetamidas com atividades biológicas.....	14
Figura 16. Diagrama de Jablonski simplificado.	15
Figura 17. Espectro de absorção e emissão com deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$).	16
Figura 18. Exemplos de moléculas fluorescentes.	17
Figura 19. Imagens de células HeLa coradas com diferentes sondas moleculares. (A) Células HeLa coradas com CF543 (microtúbulos, vermelho) e CF488A (endossomas/membrana plasmática, verde). (B) Células HeLa coradas com CF514. (C) Células HeLa coradas com CF405S (Golgi, azul), CF488A (mitocôndrias, verde) e CF555 (F-actina, vermelho). (D) Células HeLa coradas com CF350 (microtúbulos, ciano). ⁷²	18
Figura 20. Heterociclo benzazólico e alguns derivados com propriedades farmacológicas. 19	
Figura 21. Estruturas dos 2-hidroxifenilbenzazóis.....	20

Figura 22. Representação qualitativa de deslocamentos de Stokes em compostos que não apresentam ESIPT e de compostos que apresentam ESIPT, respectivamente.....	20
Figura 23. Mecanismo de ESIPT para os hidroxifenilbenzazóis.....	21
Figura 24. Representação dos dois grupos de DHPMs fluorescentes sintetizadas.....	22
Figura 25. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) do composto 4a	25
Figura 26. RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO) do composto 4a	26
Figura 27. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do composto 4b	27
Figura 28. RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO) do composto 4b	27
Figura 29. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) do composto 14a	32
Figura 30. (a) Sinal dos hidrogênios carbinólicos de 14a com os acoplamentos J_{ac} , J_{bc} e J_{ab} e (b) depois da aplicação do experimento de HOMO-Decoupling, apenas com J_{ab}	32
Figura 31. RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO) do composto 14a	33
Figura 32. Espectro de RMN ¹³ C APT (DMSO, 100 MHz) do composto 14a	33
Figura 33. Espectro de HSQC ¹³ C - ¹ H do composto 14a (a) inteiro e (b) região ampliada. .	35
Figura 34. Espectro de IV (ATR) do composto 14a	36
Figura 35. Comparação entre os dois grupos de DHPMs fluorescentes preparados.	37
Figura 36. RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 16a	38
Figura 37. Comparação entre os espectros de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 16a e 16b na região dos aromáticos, respectivamente.	39
Figura 38. RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 16a	40
Figura 39. RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 20a	42
Figura 40. Comparação dos espectros de RMN ¹ H, na região de aromáticos, da amina 16a e da acetoacetamida 20a , respectivamente.	43
Figura 41. RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 20a	44
Figura 42. Espectro de IV (ATR) do composto 20a	44
Figura 43. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) do composto 21a	46
Figura 44. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO) do composto 21a	47
Figura 45. Espectro de RMN ¹³ C APT (100 MHz) do composto 21a	47
Figura 46. Espectro de HSQC ¹³ C - ¹ H do composto 21a (a) inteiro e (b) ampliado.....	49
Figura 47. Espectro de IV (ATR) do composto 21a	50
Figura 48. Estrutura dos compostos estudados por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência.	51
Figura 49. Espectro de absorção UV-Vis de 14a (esq) e 14d (dir).....	52
Figura 50. Espectro de absorção UV-Vis de 14c (esq) e 14b (dir).....	52
Figura 51. Espectro de absorção UV-Vis de 21b (esq) e 21a (dir).....	53
Figura 52. Espectros de absorção UV-Vis de 21c (esq) e 21d (dir).....	53
Figura 53. Espectros de absorção UV-Vis de 21e (esq) e 21f (dir).....	53

Figura 54. Espectros de emissão de fluorescência de 14a (esq) e 14d (dir).....	55
Figura 55. Espectros de emissão de fluorescência de 14c (esq) e 14b (dir).....	55
Figura 56. Espectros de emissão de fluorescência de 21b (esq) e 21a (dir).....	55
Figura 57. Espectros de emissão de fluorescência de 21c (esq) e 21d (dir).....	56
Figura 58. Espectro de emissão de fluorescência de 21e (esq) and 21f (dir).....	56
Figura 60. Imagem das DHPMs fluorescentes em solução, sob iluminação com luz UV(365nm).....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese das DHPMs sem grupo fluoróforo.	23
Tabela 2. Síntese das DHPMs a partir dos aldeídos fluorescentes.	31
Tabela 3. Síntese das aminas fluorescentes.	37
Tabela 4. Síntese das acetoacetamidas fluorescentes.	41
Tabela 5. Síntese das DHPMs a partir das acetoacetamidas fluorescentes.	45
Tabela 6. Dados fotofísicos dos compostos 14a-d , onde Conc. é a concentração (10^{-5} M), ϵ é o coeficiente de extinção molar ($10^4 \times M^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda de absorção e emissão (nm), respectivamente, $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes (nm).	57
Tabela 7. Dados fotofísicos dos compostos 21a-f , onde Conc. é a concentração (10^{-5} M), ϵ é o coeficiente de extinção molar ($10^4 \times M^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda de absorção e emissão (nm), respectivamente, $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes (nm).	58

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema comparativo entre sínteses lineares multietapas e reações multicomponentes.	1
Esquema 2. Reação de Biginelli.	3
Esquema 3. Mecanismos avaliados para a reação de Biginelli.	6
Esquema 4. Uso de álcoois em vez de aldeídos para a síntese de DHPMs.	8
Esquema 5. Síntese de heterociclos benzazólicos.	19
Esquema 6. Mecanismo para a síntese de DHPMs utilizando $CeCl_3 \cdot H_2O$	24
Esquema 7. Síntese dos aldeídos fluorescentes.	28
Esquema 8. Mecanismo proposto para a síntese dos hidroxifenilbenzazóis (7a,b) em ácido polifosfórico. (Adaptado da referência 84)	29
Esquema 9. Mecanismo sugerido para a formação dos aldeídos 8a,b via formilação de Duff.	30
Esquema 10. Esquema genérico para a síntese de acetoacetamidas a partir da transacetoacetilação.	40
Esquema 11. Mecanismo plausível para a síntese de acetoacetamidas.	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A	Absorbância
APCI	Ionização química à pressão atmosférica
APF	Ácido polifosfórico
APT	<i>Attached Proton Test</i>
Ar	Grupo arila
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i> (Reflexão Total Atenuada)
Bn	Radical benzila
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de correlação)
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DCM	Diclorometano
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional de Densidade)
DHPM	Dihidropirimidinona
DMSO	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
ESI	Ionização por <i>electrospray</i>
IV	Espectroscopia de Infravermelho
HRMS	<i>High-resolution Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas de Alta Resolução)
E	Energia
EtOH	Etanol
ESIPT	<i>Excited State Intramolecular Proton Transfer</i> (Transferência Intramolecular de Prótons no Estado Excitado)
Hz	Hertz
[Hmim]HSO ₄	1-metilimidazolio hidrogênio sulfato
[Bmim][BF ₄]	1-butil-3-metilimidazolio tetrafluorborato
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MCR	<i>Multicomponent reaction</i> (Reações Multicomponentes)
Me	Radical metila

MS	<i>Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de massas)
OEt	Radical etoxila
OMe	Radical metoxila
Pf	Ponto de fusão
Ph	Radical fenila
QTOF	Quadrupolo acoplado a detector por tempo de voo
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
THF	Tetrahidrofurano
TMD	2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
°C	Graus Celsius
$\Delta\lambda_{ST}$	Deslocamento de Stokes
δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
λ_{abs}	Comprimento de onda de absorção
λ_{emi}	Comprimento de onda de emissão
ϵ	Coeficiente de absorvidade molar
Δ	Aquecimento
$\pi-\pi^*$	Transição eletrônica entre orbitais moleculares π ligante e antiligante

RESUMO

As Reações Multicomponentes de Biginelli são utilizadas na síntese de 3,4-dihidropirimidin-2-onas(tionas) (DHPMs) estruturalmente variadas, de maneira simples e eficiente. A reação consiste na ciclocondensação entre um aldeído, ureia/tioureia e um composto 1,3-dicarbonilado, levando à formação de DHPMs. A importância das DHPMs está relacionada com as diversas atividades biológicas que elas podem exibir, incluindo atividades antitumorais.

O uso de compostos fluorescentes como sondas biológicas tem-se mostrado uma estratégia importante na investigação de eventos celulares em nível molecular. Isso permite uma melhor compreensão da dinâmica de tais eventos e por consequência, contribui para o desenvolvimento de novas estratégias no tratamento de muitas doenças, como por exemplo, o câncer.

Dentro deste contexto, visando a preparação de DHPMs fluorescentes via reação de Biginelli como possíveis sondas moleculares, investigou-se a utilização de aldeídos ou aminas fluorescentes, ambos derivados de benzazóis. Essas moléculas apresentam uma propriedade específica, chamada de transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT - *Excited State Intramolecular Proton Transfer*). Moléculas fluorescentes por ESIPT apresentam um grande deslocamento de Stokes, que é uma característica importante para o seu emprego eficiente como sondas moleculares.

A partir de aldeídos fluorescentes benzazólicos, foram preparadas quatro diferentes DHPMs em rendimentos que variaram entre 53-75%. A reação de Biginelli utilizando acetoacetamidas fluorescentes, sintetizadas a partir de aminas fluorescentes benzazólicas, permitiu a preparação de seis novas DHPMs com rendimentos entre 48-70%.

Assim, as dez novas DHPMs fluorescentes por ESIPT foram objeto de um estudo fotofísico em solução, utilizando-se os solventes diclorometano, etanol e acetonitrila, sendo que duas DHPMs foram medidas em DMSO, pois não foram solúveis nos solventes testados. Os resultados mostraram deslocamentos de Stokes de 16-227 nm para os compostos estudados e o maior deslocamento de Stokes foi obtido em acetonitrila. Estes estudos demonstraram a viabilidade das DHPMs fluorescentes sintetizadas para serem utilizadas como possíveis sondas moleculares.

ABSTRACT

Biginelli Multicomponent Reactions are used in the synthesis of structurally diverse 3,4-dihydropyrimidin-2-ones(thiones) (DHPMs), through a simple and efficient way. The reaction consists in a cyclocondensation between an aldehyde, urea/thiourea and a 1,3-dicarbonyl compound, leading to the formation of DHPMs. The importance of DHPMs regards the plethora of biological activities they can exhibit, including the antitumor activity.

The use of fluorescent compounds as biological probes has been shown to be an important strategy in the investigation of cellular events at the molecular level. This allows a better understanding of the dynamics of such events and consequently contributes to the development of new strategies in the treatment of many diseases, such as cancer.

In order to prepare the fluorescent DHPMs as possible molecular probes, via Biginelli's reaction, it was investigated the use of fluorescent aldehydes or fluorescent amines, both derived from fluorescent benzazoles with a specific property, called *Excited State Intramolecular Proton Transfer* (ESIPT). Fluorescent molecules by the ESIPT mechanism show a large Stokes shifts, which are important feature for their efficient use as molecular probes.

From the fluorescent aldehydes, four different DHPMs were prepared in good yields, ranging from 53-75%. The fluorescent amines were used to synthesize the fluorescent acetoacetamides, which were applied as 1,3-dicarbonyl compound in the Biginelli reaction to afford six new DHPMs in reasonable to good yields from 48 to 70%.

The photophysical study of the ten new fluorescent DHPMs by ESIPT were performed in solution, using three different solvents such as: dichloromethane, ethanol, and acetonitrile. Two DHPMs were measured in DMSO as solvent, due to the insolubility in the other employed solvents. The results showed Stokes shifts from 16 to 227 nm for the studied compounds and the highest Stokes shift value was obtained in acetonitrile. These studies demonstrated the feasibility of the ten new synthesized fluorescent DHPMs to be used as possible molecular probes.

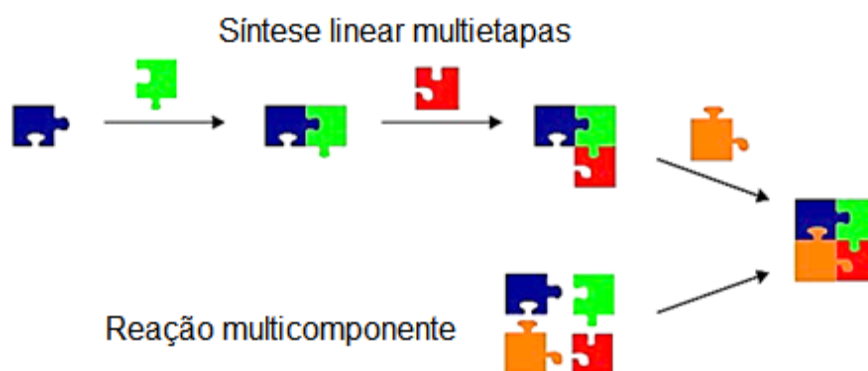
1. INTRODUÇÃO

1.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As reações multicomponentes (RMCs) são conhecidas há mais de cem anos e estão ganhando cada vez mais importância na síntese de novas moléculas com potencial biológico, de maneira simples e seletiva, possibilitando a obtenção de bibliotecas de compostos estruturalmente diversos, visto que todos seus reagentes podem ser modificados.^{1,2}

Reações multicomponentes são caracterizadas como sínteses convergentes e consistem na adição simultânea de mais de dois reagentes, em um mesmo vaso reacional (processo *One Pot*), gerando um produto com porções dos reagentes de partida. Essas reações seguem o Princípio Dominó, onde uma sequência de eventos bimoleculares ocorrem até a formação do produto final.³

As RMCs apresentam vantagens sobre as sínteses lineares convencionais (multietapas) em termos de velocidade, diversidade e eficiência, tornando-as relevantes nos processos de descobertas de novas drogas^{4,5} (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema comparativo entre sínteses lineares multietapas e reações multicomponentes.⁶

Na busca pelo processo de síntese ideal, proposto por Wender em 1997,⁷ os pesquisadores tem investido no estudo das RMCs por serem de simples execução, altamente seletivas e eficientes. Além disso, são viáveis economicamente, são ambientalmente amigáveis e podem ser realizadas a partir de diferentes famílias de

compostos,^{4,8,9} em um processo *one pot*, o que minimiza perdas em processos de transferência.¹⁰

A metodologia multicomponente está inserida no conceito de “Economia Atômica”, desenvolvido por Trost,¹¹ no qual o maior número possível de átomos dos reagentes deve estar presente no produto final. São exemplos de reações multicomponentes as reações de Biginelli¹², Passerini¹³, Ugi¹⁴ e Hantzsch¹⁵ (Figura 1).

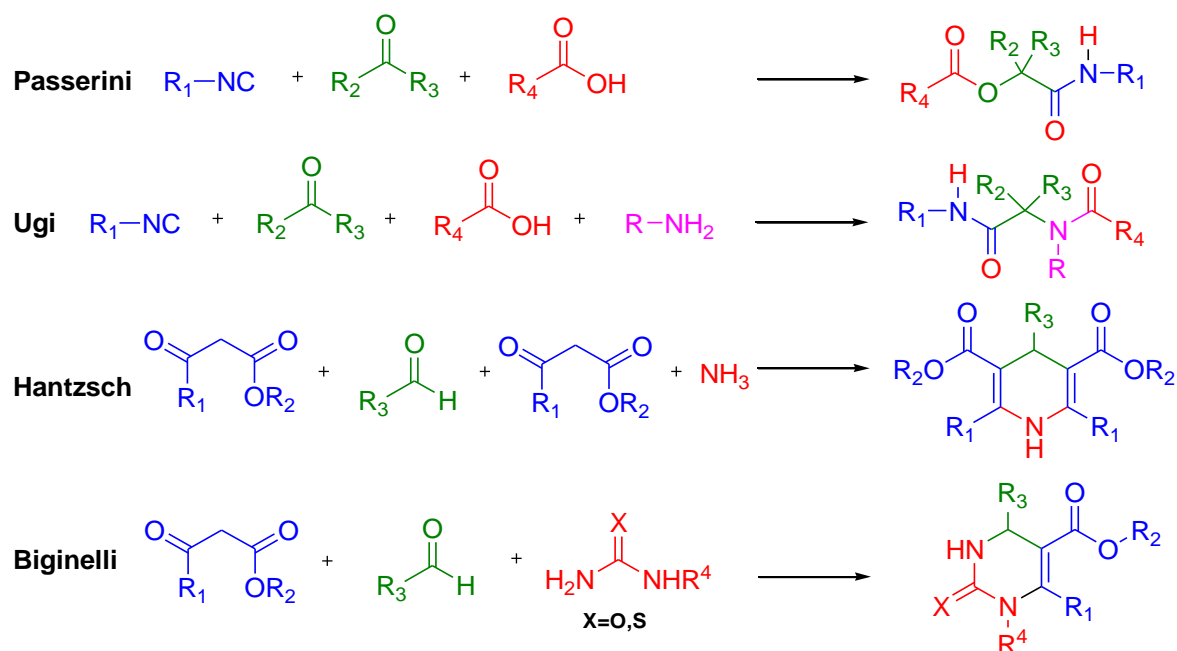
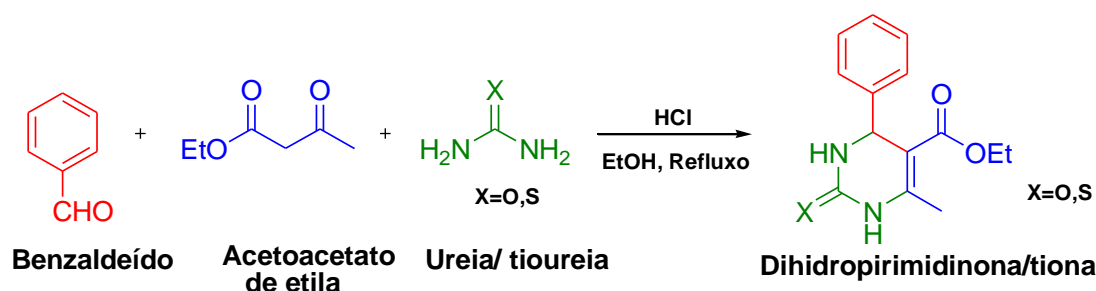


Figura 1. Exemplos de reações multicomponentes.

1.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE BIGINELLI

1.2.1 Histórico

Uma das RMCs mais notáveis é a Reação de Biginelli, que produz uma classe importante de heterociclos nitrogenados, as 3,4-Dihidropirimidinonas (DHPM). Foi descoberta pelo químico italiano Pietro Biginelli em 1891 e publicada em 1893 no periódico *Gazzetta Chimica Italiana*.¹⁶ Envolve uma reação de ciclo-condensação de um aldeído, um β -cetoéster e ureia/tioureia, produzindo a respectiva DHPM, conforme o Esquema 2.



Esquema 2. Reação de Biginelli.

A reação de Biginelli foi descoberta há mais de um século, mas um dos produtos mais notórios, o monastrol, foi descoberto no fim dos anos 90, despertando maior interesse nas pesquisas relacionadas à essa reação, como mostra o gráfico a seguir (Figura 2).¹⁷

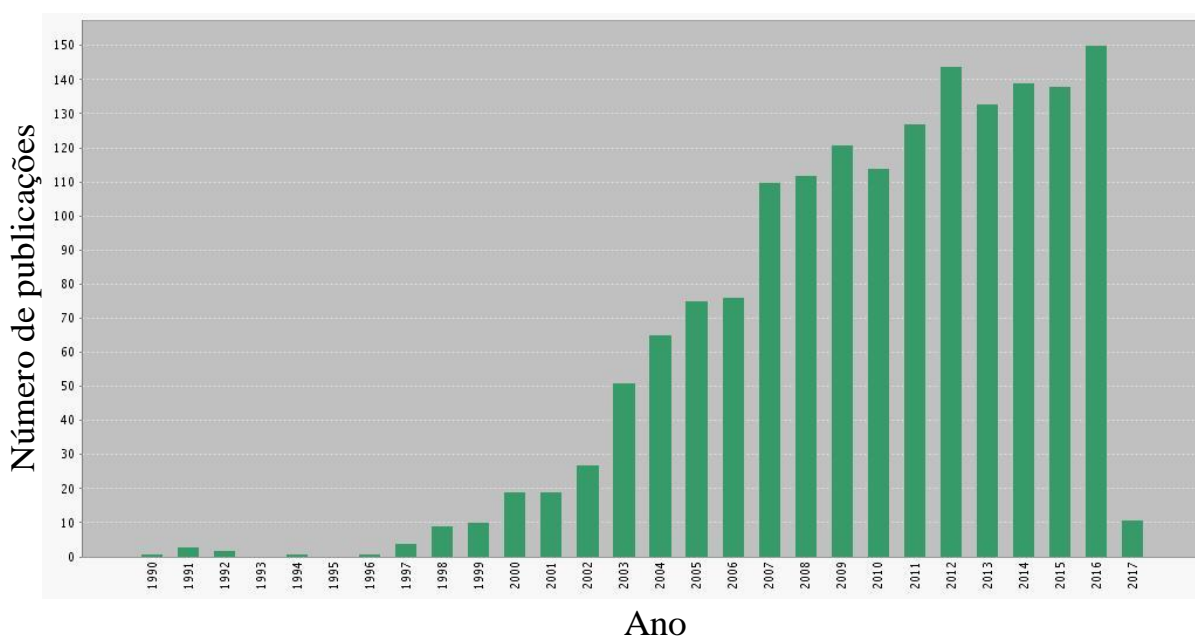


Figura 2. Gráfico do número de publicações sobre Biginelli (eixo vertical) por ano (eixo horizontal).

No presente cenário de preocupações ambientais, processos de sínteses com reagentes e catalisadores tóxicos e perigosos estão gradativamente sendo substituídas por processos conhecidos como “*Química Verde*”, que procuram utilizar reagentes e condições reacionais que sejam ambientalmente compatíveis e não afetem o meio ambiente. Com essa motivação, tem surgindo muitas adaptações ao protocolo da reação de Biginelli tradicional, trazendo resultados bastante promissores do ponto de vista econômico e ambiental.^{8,18}

Em alternativa ao forte ácido de Bronsted, HCl, presente na reação tradicional, foram utilizados ácidos de Lewis como os haletos, triflatos e outros sais.¹⁹ A utilização de haletos metálicos hidratados tais como $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ^{20,21} e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ²², por exemplo, proporcionaram ótimos rendimentos e maior facilidade no processo, pois não necessitam de condições anidras, diferentemente dos haletos metálicos não hidratados.²³ Recentemente foram reportadas metodologias eficientes empregando catálise básica, sem a presença de solventes, com trietilamina²⁴, trifenilfosfina²⁵, e t-BuOK²⁶, resultando em bons rendimentos.

Outras adaptações à reação de Biginelli, visando melhorar seus rendimentos e transformá-la num processo menos agressivo ao meio ambiente, são a utilização de líquidos iônicos, como [Hmim]HSO₄ e [Bmim][BF₄], de biocatalisadores, de organocatalisadores e de catalisadores reutilizáveis.¹⁹ Além das alterações de catalisadores, pode-se destacar a ausência de catalisador,²⁷ o uso de microondas,²⁸ ultrassom,²⁹ variações na temperatura,²⁶ nos tipos de solventes³⁰ e até sem a presença de solventes.²⁴⁻²⁷

1.2.2 Estudos Mecanísticos

A fim de elucidarem o mecanismo da reação de Biginelli, os pesquisadores propuseram diferentes caminhos e intermediários para essa reação, dentre eles, alguns foram mais relevantes.¹⁹ Em 1933, Folkers e Johnson³¹ fizeram a primeira tentativa de explicar este mecanismo provando a formação, sob catálise ácida, do intermediário N,N-benzilidenodiureia (**A**), proveniente da condensação do aldeído com duas moléculas de ureia, além de proporem a formação de outros 2 intermediários: o primeiro (**B**) resultante da condensação do composto 1,3-dicarbonilado e a ureia, e o outro (**C**) é uma enamina, formada pela reação entre o composto 1,3-dicarbonilado e o benzaldeído (Figura 3).^{19,31}

Quarenta anos depois, em 1973, Sweets e Fissekis³² apresentaram um mecanismo, conhecido como mecanismo de Knoevenagel, via condensação aldólica entre o composto 1,3-dicarbonilado e o aldeído, em meio ácido. Esta reação resulta na formação do íon carbenium (**D**) (Figura 3) na etapa limitante da reação que, posteriormente, reage com a ureia para a formação da DHPM.

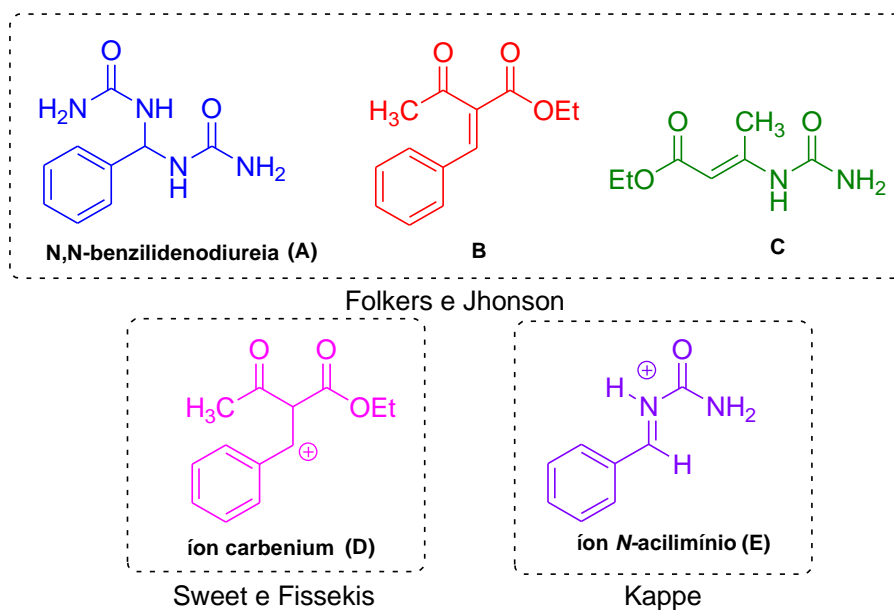
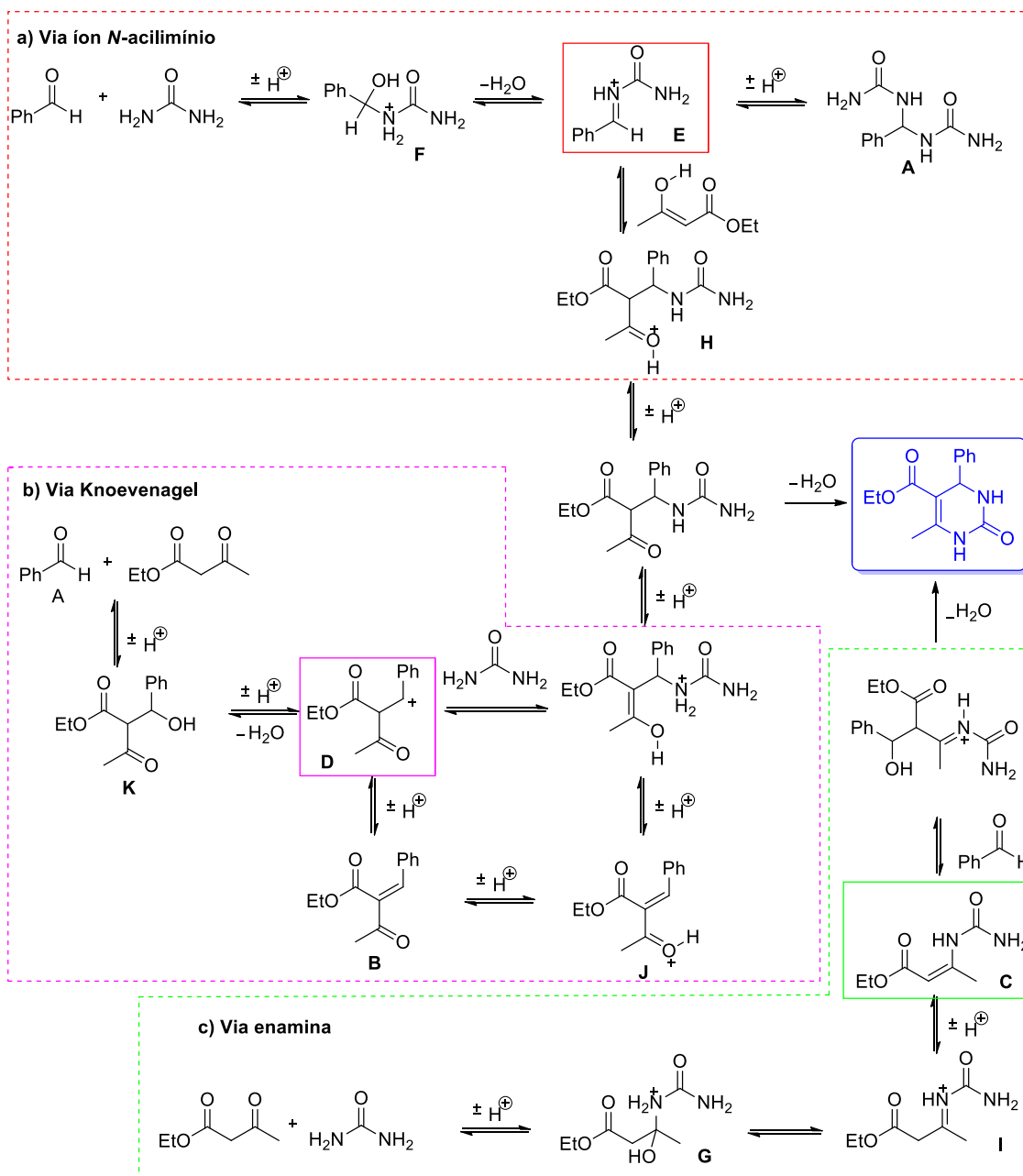


Figura 3. Intermediários proposto por Folkers e Johnson, Sweet e Fissekis e Kappe.

Em 1997, Kappe³³ fez uma nova investigação, baseada em técnicas espectroscópicas (RMN ¹H e ¹³C), à temperatura ambiente, sobre o mecanismo da reação de Biginelli, a fim de identificar os possíveis intermediários dessa reação. De acordo com suas investigações, a etapa lenta é a adição nucleofílica da ureia ao benzaldeído, ocorrendo perda de uma molécula de água e formando o íon *N*-acilimínio (**E**). Este íon é interceptado pelo acetoacetato de etila, provavelmente em sua forma enólica, gerando um ureído de cadeia aberta que sofre ciclização para a obtenção da DHPM (Esquema 3a).



Esquema 3. Mecanismos avaliados para a reação de Biginelli.

Alguns anos depois, em 2009, De Souza *et. al.*,³⁴ baseados em técnicas espectrométricas (espectrometria de massas com ionização por *electrospray*, ESI-MS) e estudos teóricos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT- *density functional theory*) fizeram uma nova análise detalhada dos mecanismos propostos anteriormente para a reação de Biginelli: via íon *N*-acilimínio (**a**), via Knoevenagel (**b**) e via enamina (**c**), mostrados no Esquema 3.

Primeiramente, analisaram por ESI-MS apenas a reação entre o benzaldeído e a ureia após 5 minutos, identificando a presença do *N,N*-benzilidenodiureia protonado [**A**+H⁺], do íon *N*-acilimínio (**E**), do seu precursor hidratado (**F**) e outros íons.

Reagindo os três componentes da reação tradicional por 5 minutos, foram detectados os íons presentes na análise anterior (com apenas benzaldeído e ureia), além de outros como o intermediário (**G**), o produto final da reação protonado e o íon (**H**), como mostra a Figura 4. Ao reagirem apenas a ureia e o acetoacetato de etila, pelos mesmos 5 minutos, não conseguiram identificar a enamina protonada (**I**), mas detectaram seu precursor (**G**). Por fim, investigaram a condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e o acetoacetato de etila, mas somente após 24 horas o aduto de Knoevenagel protonado (**J**) e seu precursor aldólico protonado [**K**+H⁺] foram observados.³⁴

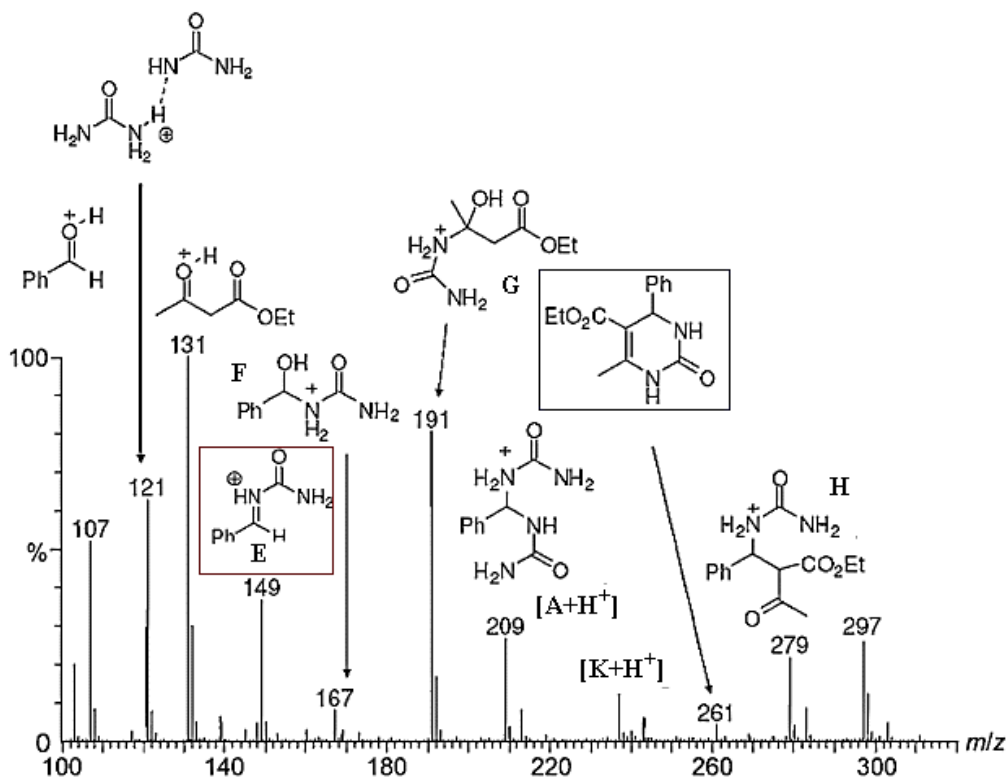


Figura 4. Espectro de massas (ESI-MS) obtido durante a reação de Biginelli.

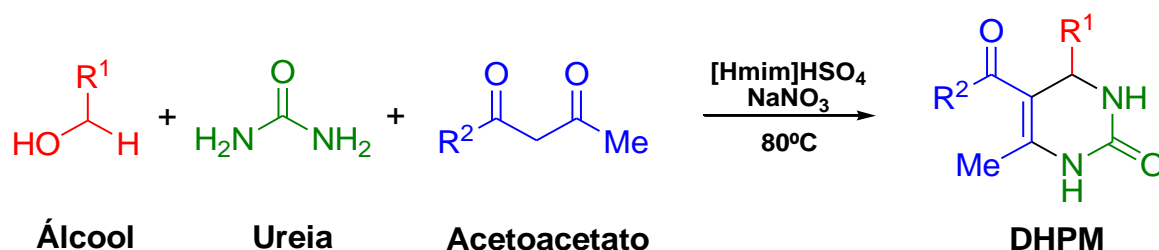
Os estudos teóricos realizados para os mecanismos anteriores foram coerentes com os resultados experimentais, demonstrando que o mecanismo de Knoevenagel apresenta elevada barreira de ativação e que o caminho via íon *N*-acilimínio é cinética e termodinamicamente favorável.³⁴

A partir desses dados, os autores concluíram que o mecanismo via íon *N*-acilímínio (Esquema 3a) é o mais provável e que o mecanismo via condensação de Knoevenaegel (proposto por Sweet e Fissekis) também ocorre, mas é muito lento e, dessa forma, não contribui efetivamente para a formação do produto final.³⁴

1.2.3 Variações estruturais da reação de Biginelli

Visto que cada um dos três reagentes da reação de Biginelli podem ser alterados, é possível a construção de bibliotecas de compostos com grande variabilidade estrutural, permitindo o desenvolvimento de novos compostos com potenciais atividades biológicas.

Apesar dos aldeídos aromáticos, em geral, apresentarem melhores rendimentos, o aldeído também pode ser alifático ou conter heterociclos, como alguns derivados do furano, tiofeno e piridina, por exemplo.³⁵ Já foi reportado na literatura o uso de aldeídos derivados de carboidratos,³⁶ o uso de bis-aldeído³⁷ e até a substituição do aldeído por álcoois sob condições reacionais brandas (Esquema 4).³⁸



Esquema 4. Uso de álcoois em vez de aldeídos para a síntese de DHPMs.

Em vez do acetoacetato de etila usado na reação original, podem ser utilizados outros compostos dicarbonilados, cíclicos ou não, bem como diversos outros compostos com hidrogênios ativos ou com hidrogênios que possam ser ativados.¹⁹ Como alternativa para a ureia, tem-se as alquil ureias simples monossubstituídas que, em geral, proporcionam bons rendimentos, além das outras moléculas derivadas da ureia ou tioureia e moléculas do tipo guanidina que também podem ser utilizadas. As tioureias e seus derivados normalmente apresentam maiores tempos reacionais e menores rendimentos quando comparados às ureias e seus derivados correspondentes.³⁵ Alguns compostos alternativos ao benzaldeído, à (tio)ureia e ao acetoacetato de etila que podem ser utilizados na reação de Biginelli são mostrados na Figura 5.

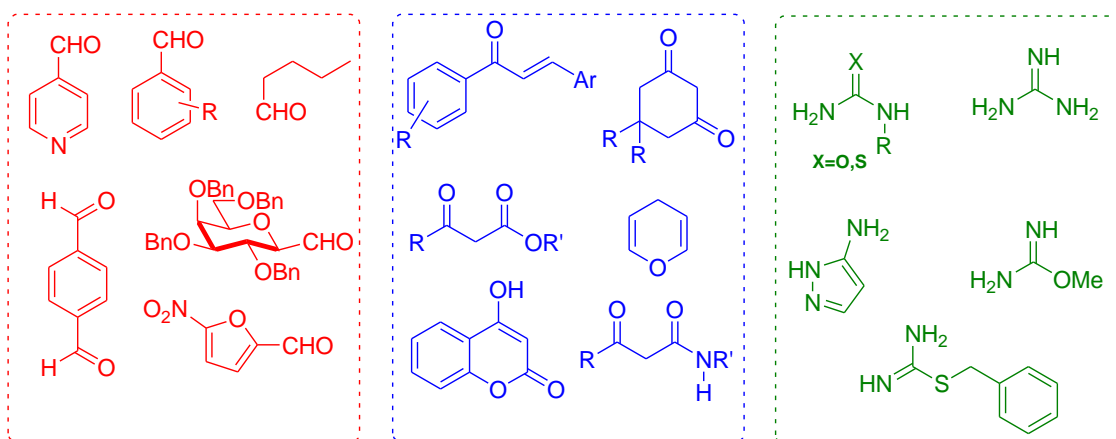


Figura 5. Exemplos de moléculas que podem ser utilizadas na reação de Biginelli em alternativa ao benzaldeído, à (tio)ureia e ao acetoacetato de etila, respectivamente.

As modificações estruturais nas DHPMs permitem a construção de moléculas híbridas e proporcionam grandes avanços no desenvolvimento de novos compostos bioativos, despertando ainda mais o interesse da indústria farmacêutica. Os híbridos DHPM-Cumarina, por exemplo, apresentam propriedades fluorescentes e podem ser utilizados como sondas de pH, por exemplo³⁹⁻⁴¹ (Figura 6). Outros exemplos de DHPMs ou derivados de DHPMs fluorescentes também são mostrados na Figura 7.⁴²⁻

45

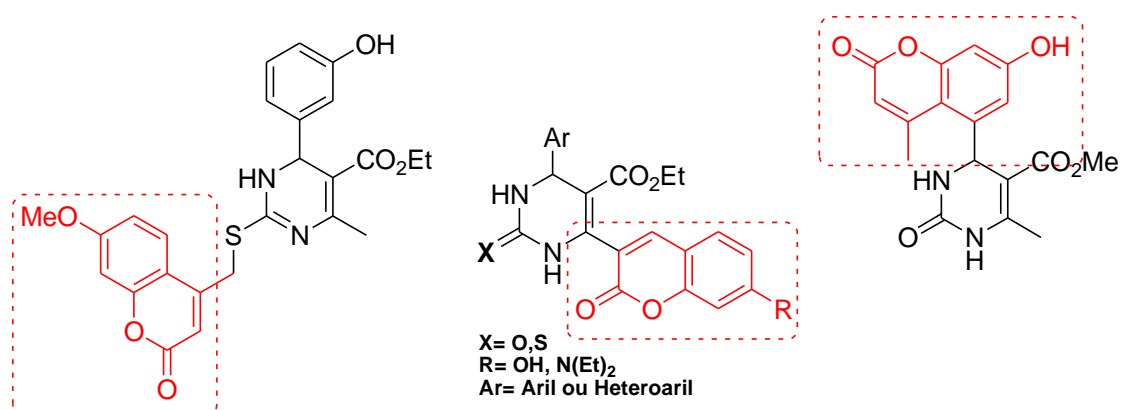


Figura 6. Derivados híbridos DHPM-cumarinas fluorescentes, com a porção cumarina em vermelho.³⁹⁻⁴¹

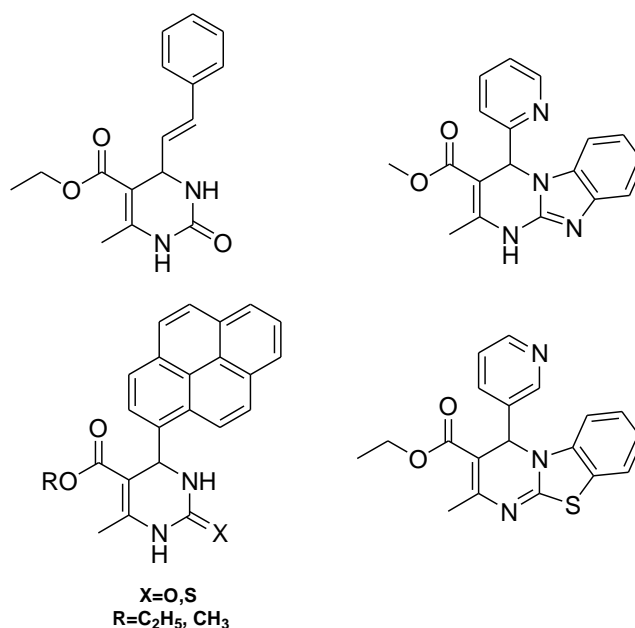


Figura 7. Exemplos de moléculas fluorescentes derivadas de DHPM.⁴²⁻⁴⁵

1.2.4 As Dihidropirimidinonas e suas atividades biológicas

As DHPMs e seus derivados são uma classe importante de heterociclos nitrogenados que vêm sendo amplamente explorados nas últimas décadas por suas diferentes atividades biológicas e terapêuticas, tais como: antitumorais,^{46,47} bloqueadoras de canais de cálcio,⁴⁸ anti-inflamatórias,⁴⁹ antibacterianas,⁵⁰ anti-HIV,⁵¹ antioxidantes,⁵² antifúngicas⁵³ e antimalariais.⁵⁴

Além de poderem ser sintetizadas, moléculas com núcleo derivado de DHPMs podem também ser isoladas de compostos naturais, como é caso da Crambescina A, isolada de esponjas *Crambe crambe*, que apresenta atividades anti-HIV (Figura 8).^{51,55} Dentre as diversas DHPMs sintéticas com bioatividade estão o composto SQ 32926 e o SQ32547 que agem como bloqueadores de canais de cálcio, controlando a pressão sanguínea,^{48,56} e o Monastrol, um poderoso antimitótico.⁴⁷ As estruturas dessas DHPMs são mostradas na Figura 9.

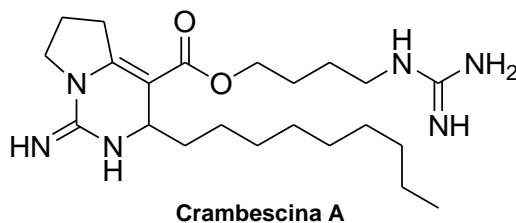


Figura 8. Estrutura da crambescina A que apresenta atividades anti-HIV.^{51,55}

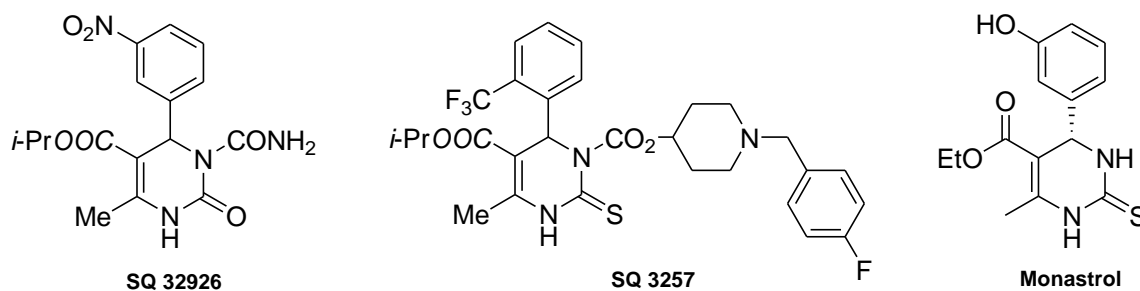


Figura 9. DHPMs sintéticas com diferentes atividades biológicas.

1.2.5 O Monastrol e seus análogos

Em 1999, Mayer *et. al*⁴⁷ reportaram a atividade anticâncer do Monastrol, por meio da inibição da atividade da proteína motora cinesina Eg5, crucial na formação e organização do fuso bipolar na mitose. Com essa descoberta, a busca por novas drogas análogas ao Monastrol foi alavancada (Figura 10).

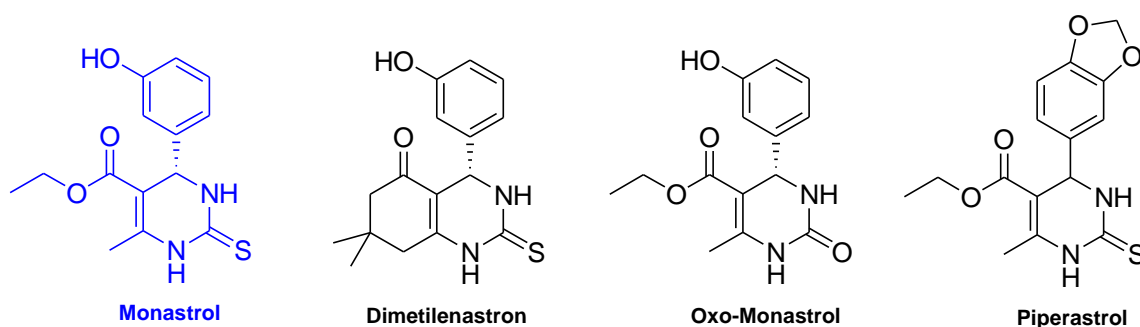


Figura 10. Estrutura do Monastrol e alguns de seus análogos.

A mitose é um processo de divisão celular no qual a célula mãe gera duas células filhas idênticas. Durante a mitose, ocorre a formação de uma estrutura bipiramidal, chamada de fuso mitótico ou fuso acromático, contendo um centríolo em cada uma das extremidades ligadas por meio dos microtúbulos. Nesta etapa, os cromossomos estão totalmente condensados (cromatídeos) e alinhados na região central do fuso (Figura 11a) para que ocorra a divisão deles e, após outras etapas, originem duas células filhas.⁵⁷

O Monastrol age inibindo a proteína cinesina Eg5, o que impede a formação do fuso bipolar, promovendo a perda da organização dos microtúbulos e o desalinhamento dos cromossomos (Figura 11b), impedindo a mitose e conduzindo a célula à apoptose (morte celular).⁴⁷

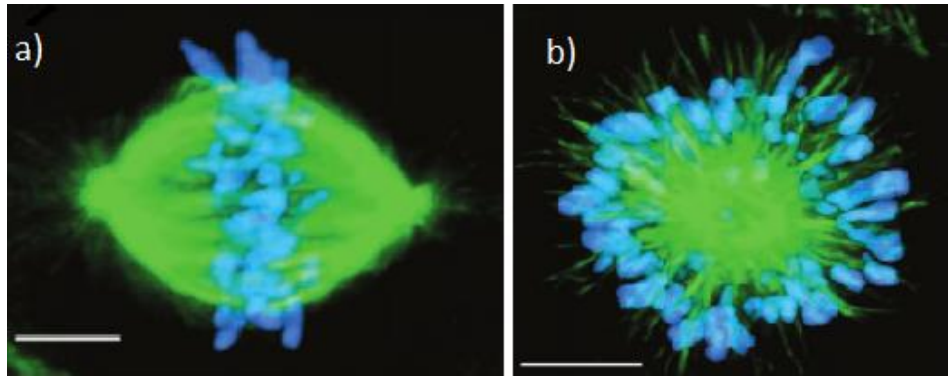


Figura 11. Visualização por microscopia de fluorescência do fuso mitótico (verde) e das cromátídeas (azul) durante a mitose **(a)** na ausência do Monastrol e **(b)** na presença do Monastrol.⁴⁷

O Monastrol apresenta vantagem em relação a outros compostos antimitóticos porque é um inibidor específico da proteína cinesina Eg5 e não apresenta efeitos na localização e organização de organelas na interfase celular, além de não alterar o processo de polimerização da proteína tubulina nos microtúbulos. Dessa forma, evita efeitos colaterais ao organismo, já que os microtúbulos fazem parte de diversos processos biológicos.⁴⁷ Devido à sua especificidade, o Monastrol despertou grande interesse na indústria farmacêutica, bem como na pesquisa por novos compostos análogos com atividade biológica similar ou superior.⁴⁷ Com essa motivação, foi descoberto o Dimetilenastron (Figura 10), outro potente inibidor da cinesina Eg5.⁵⁸

Na Figura 12a, pode-se observar um processo de mitose celular sem a administração do Dimetilenastron e a Figura 12b mostra a desorganização do fuso bipolar e o desalinhamento dos cromossomos na presença do Dimetilenastron.⁵⁸

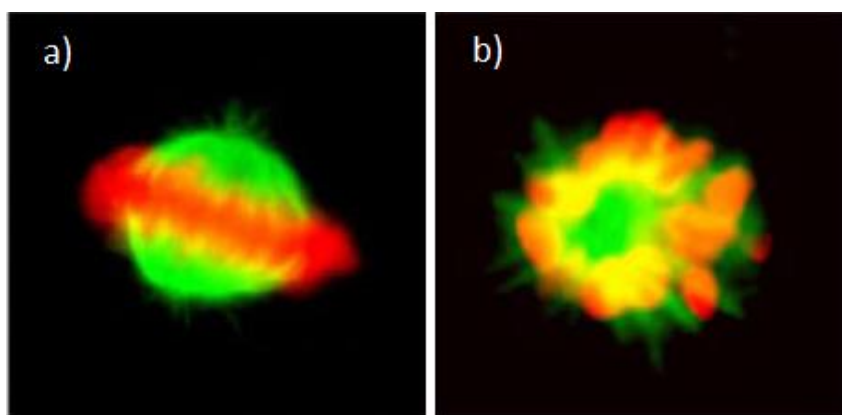


Figura 12. Visualização do fuso mitótico (verde) e das cromátídeas (laranja) durante a mitose por microscopia de fluorescência sem **(a)** e com a presença do Dimetilenastron **(b)**, respectivamente.⁵⁸

Estudos foram realizados a fim de avaliar e comparar a atividade do Monastrol, de seu análogo oxigenado (oxo-Monastrol) e de outros compostos análogos frente a diversas linhagens de células de câncer. Essa investigação demonstrou que o Monastrol é um antimitótico mais poderoso do que o oxo-Monastrol pois exibiu efeito citostático (impede a multiplicação celular) contra quase todas as linhagens de células cancerígenas testadas e atividades citotóxicas (causa morte celular) contra as linhagens de células de câncer UACC.62 (melanoma) e 786-0 (rim), enquanto o oxo-Monastrol apresentou apenas efeitos citostáticos, sendo eles menos intensos que os do Monastrol (Figura 13). Ainda nesse estudo, foi observado que o Piperastrol (Figura 10) é um agente citotóxico mais efetivo que o Monastrol em culturas de células cancerígenas de melanoma (UACC.62), rim (786-0), mama (MCF-7), ovário (OVCAR03) e cólon (HT-29).⁵⁹

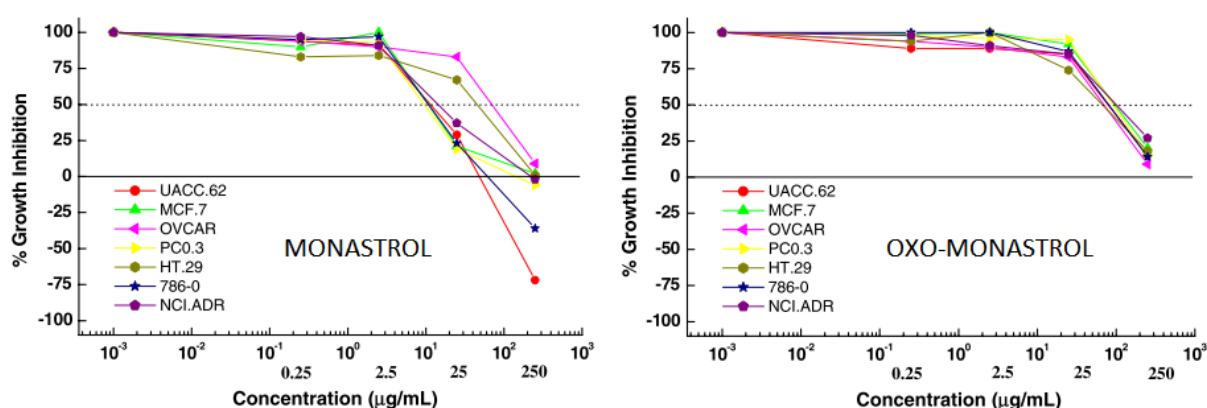


Figura 13. Efeito do Monastrol e do Oxo-Monastrol frente a diferentes linhagens de células de câncer. Valores positivos correspondem à atividade citostática e valores negativos à atividade citotóxica.⁵⁹

Foram realizados estudos avaliando a atividade das DHPMs LASOM-63 e LASOM-65 (Figura 14) contra linhagens de células de glioma de ratos (C6) e de humanos (U138-MG). Os resultados mostraram que estes compostos apresentam atividades citotóxicas maiores quando comparadas à do monastrol.⁶⁰⁻⁶²

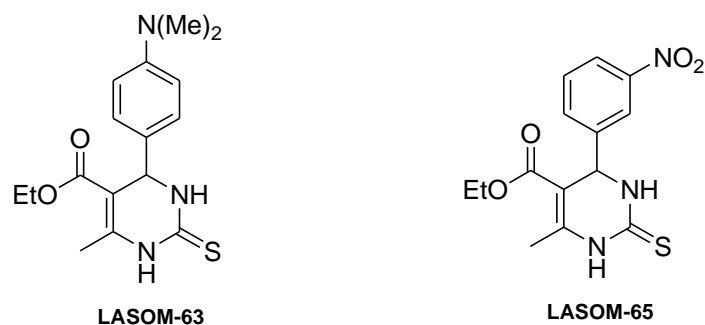


Figura 14. DHPMs **LASOM-63** e **LASOM-65** com atividade antiglioma.

1.2.6 Dihidropirimidinonas com atividades biológicas a partir de acetoacetamidas

Apesar de um grande número de metodologias utilizarem o acetoacetato de etila como composto 1,3-dicarbonílico para a síntese de DHPMs, o uso de acetoacetamidas e derivados são uma alternativa que tem despertado interesse na busca por novos compostos com potenciais atividades biológicas. O SNAP 6201, por exemplo, é um excelente modulador de canais de cálcio e um antagonista seletivo do receptor α_{1A} -adrenérgico.^{63,64} Outros derivados sintéticos com atividade antimicrobiana⁶⁵ e antituberculose,⁶⁶ preparados a partir de acetoacetamidas, também são mostrados na Figura 15.

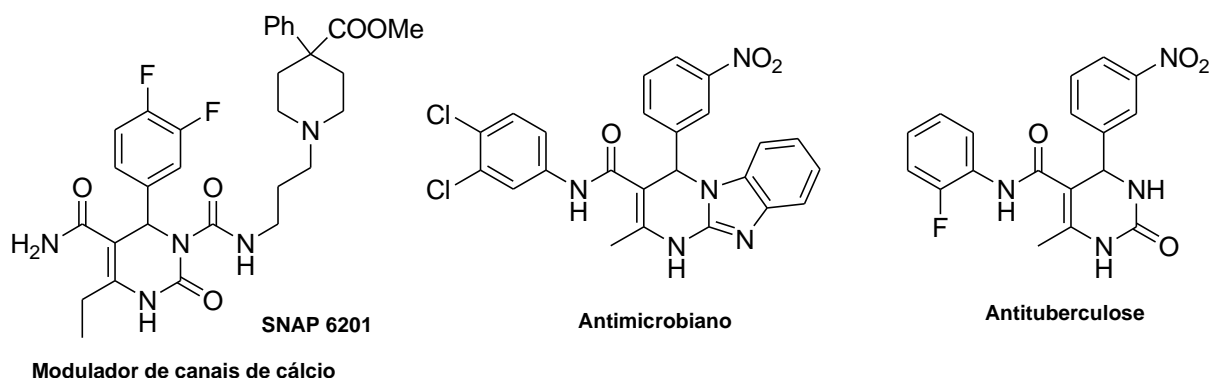


Figura 15. Exemplos DHPMs derivadas de acetoacetamidas com atividades biológicas.

1.3 A FLUORESCÊNCIA EM COMPOSTOS ORGÂNICOS

Ao longo das últimas décadas o uso de fluorescência cresceu notavelmente, sendo a espectroscopia de fluorescência uma ferramenta importante nas áreas de

biotecnologia, diagnósticos médicos, sequenciamento de DNA, análises genéticas e análises de alterações conformacionais, entre outras.⁶⁷

A fluorescência é um processo luminescente rápido que ocorre quando uma molécula absorve radiação, causando excitação eletrônica de seu estado singlete fundamental (S_0) para um estado de transição de maior energia. O excesso de energia é perdido rapidamente por processos não-radiativos até o nível do estado excitado mais baixo em energia (S_1). Ao retornar do estado excitado para o estado fundamental, ocorre a emissão de fótons resultantes da transição singlete-singlete ($S_1 \rightarrow S_0$).⁶⁷

O Diagrama de Jablonski simplificado (Figura 16) ilustra alguns processos fotofísicos radiativos (fluorescência) e não-radiativos (relaxação vibracional e conversão interna) que ocorrem entre a absorção e a emissão de luz.⁶⁸

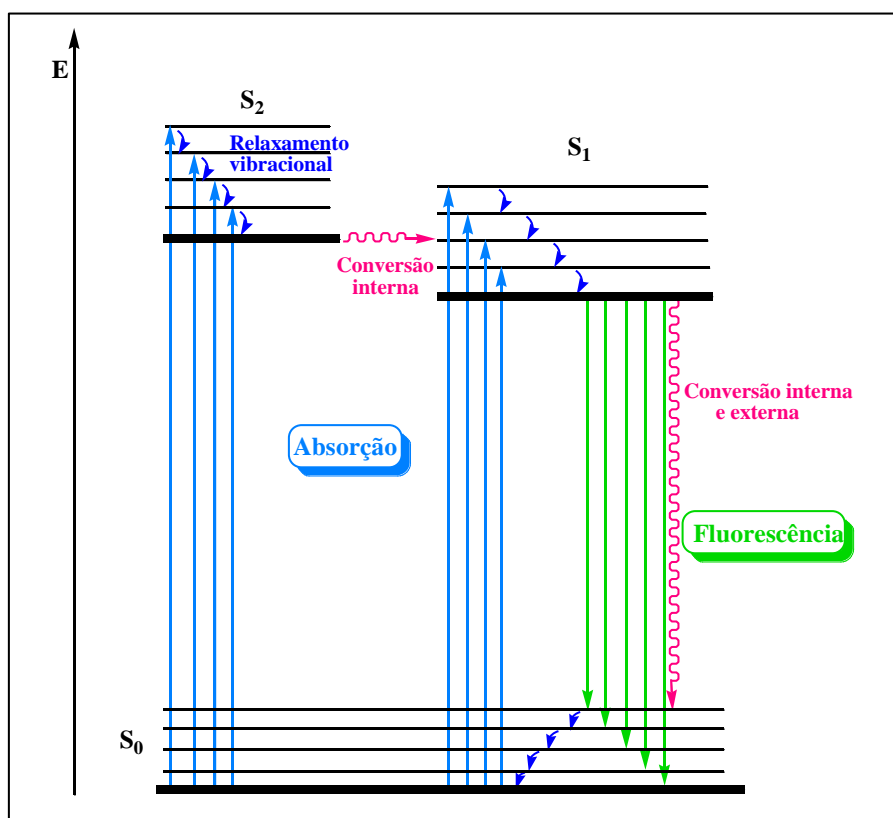


Figura 16. Diagrama de Jablonski simplificado.

Ao observar o Diagrama de Jablonski, é possível notar que a energia de emissão é menor do que a energia de absorção, pois ocorre perda de energia no estado excitado por relaxação vibracional. A diferença entre os comprimentos de onda

do máximo de emissão e do máximo de absorção é conhecida como deslocamento de Stokes e fornece informações importantes sobre o estado excitado (Figura 17).^{67,69}



Figura 17. Espectro de absorção e emissão com deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$).

Os espectros de absorção e emissão molecular são obtidos por meio de espectrofotômetros e espectrofluorímetros, respectivamente. A absorção de luz por moléculas orgânicas segue a Lei de Lambert-Beer, representada na equação 1, que estabelece que a absorbância (**A**) de uma solução e sua concentração molar (**c**) são diretamente proporcionais.⁶⁷ A absorbância também está relacionada linearmente com o coeficiente de absorvidade molar (ϵ) e com o caminho óptico (**b**) percorrido pela radiação que atravessa a solução. O coeficiente de absorvidade molar ϵ (em $L.mol^{-1}.cm^{-1}$) expressa a habilidade que uma molécula tem de absorver luz em um determinado solvente e é característico de cada molécula. Nesta equação, o caminho óptico é expresso em *cm* e a concentração molar em $mol.L^{-1}$.^{67,69}

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c \quad \text{(Equação 1)}$$

1.3.1 Sondas Fluorescentes

As sondas fluorescentes representam uma área importante da espectroscopia de fluorescência e tem atraído a atenção de diversos grupos de pesquisa das áreas biológica, físico-química e médica, na busca e desenvolvimento de novas sondas com propriedades fotofísicas, como a eficiência quântica e a fotoestabilidade, cada vez melhores.⁶⁷

Moléculas como hidrocarbonetos poliaromáticos ou heterociclos rígidos e planares contendo sistemas conjugados e/ou aromáticos, comumente apresentam fluorescência significativa e são chamadas de fluoróforos ou corantes fluorescentes (Figura 18).⁶⁷

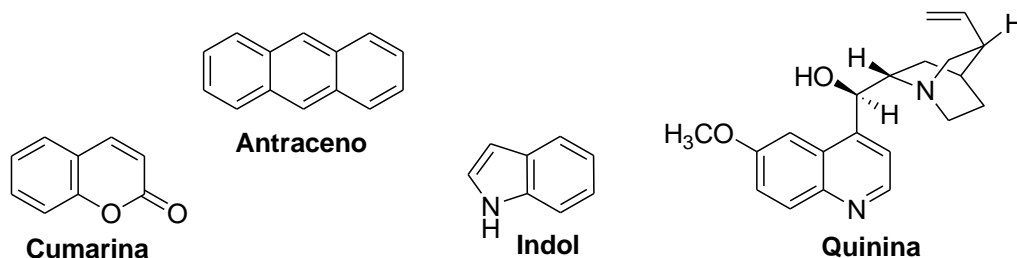


Figura 18. Exemplos de moléculas fluorescentes.

As sondas fluorescentes são moléculas projetadas para localizar uma determinada região específica ou produzir uma resposta a um estímulo que possa ser detectada espectroscopicamente.⁷⁰ A interação de uma sonda fluorescente com uma macromolécula biológica tem sido muito utilizada em química analítica, permitindo análises quantitativas e qualitativas de forma eficiente e com elevada sensibilidade.⁶⁷

Uma característica interessante para um fluoróforo biológico é apresentar um grande deslocamento de Stokes (> 100 nm), o que evita efeitos de autoabsorção. Como os sistemas biológicos apresentam emissões na faixa do azul ao violeta, fluoróforos que emitem nesta região não são muito utilizados como sondas, sendo preferidos os que emitem em outras regiões.^{67,71}

A Figura 19, a seguir, mostra exemplos células cancerígenas do tipo *HeLa* coradas com diferentes sondas moleculares comerciais.⁷² As células *HeLa* são células humanas imortais e com alto poder de contaminação, muito utilizadas por pesquisadores.⁷³

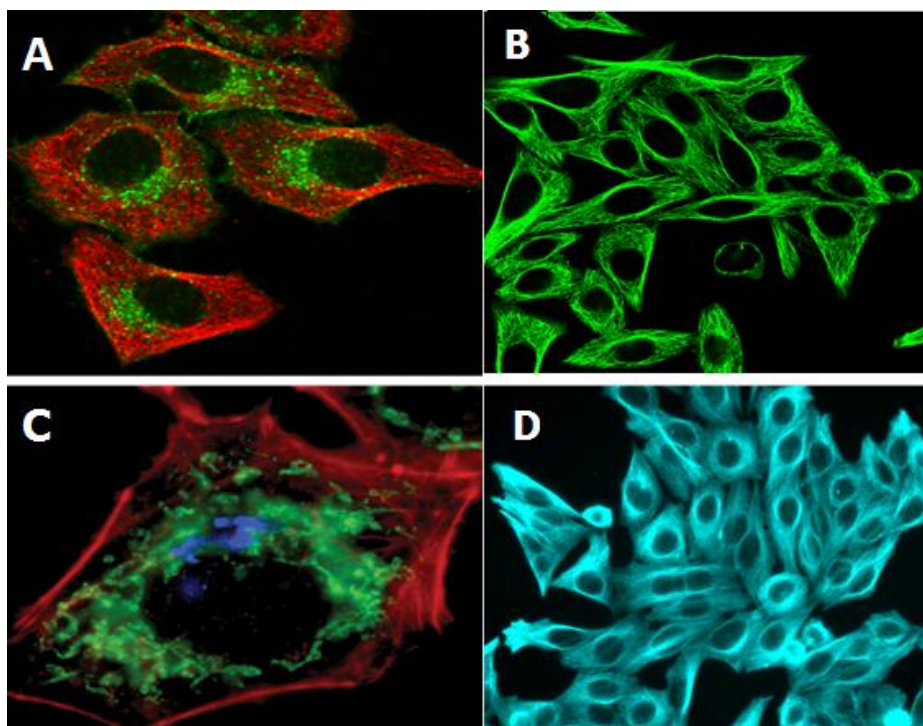


Figura 19. Imagens de células *HeLa* coradas com diferentes sondas moleculares. **(A)** Células *HeLa* coradas com CF543 (microtúbulos, vermelho) e CF488A (endossomas/membrana plasmática, verde). **(B)** Células *HeLa* coradas com CF514. **(C)** Células *HeLa* coradas com CF405S (Golgi, azul), CF488A (mitocôndrias, verde) e CF555 (F-actina, vermelho). **(D)** Células *HeLa* coradas com CF350 (microtúbulos, ciano).⁷²

1.3.2 Os compostos benzazólicos e o mecanismo ESIPT

Os benzoxazóis (X=O), os benzotiazóis (X=S) e os benzoimidazóis (X=NH) são anéis de cinco membros com dois heteroátomos nas posições 1 e 3, condensados a um anel benzênico (Figura 20), que participam da família dos benzazóis. Esses compostos são fluoróforos de grande interesse na química, na indústria e na medicina,⁷⁴ pois seus derivados apresentam propriedades farmacológicas,⁷⁴⁻⁷⁸ como antitumorais,⁷⁹ antifúngicas,⁸⁰ relaxante muscular⁸¹ e inibidoras de trombina,⁸² além de importantes características fotofísicas (Figura 20).^{83,84}

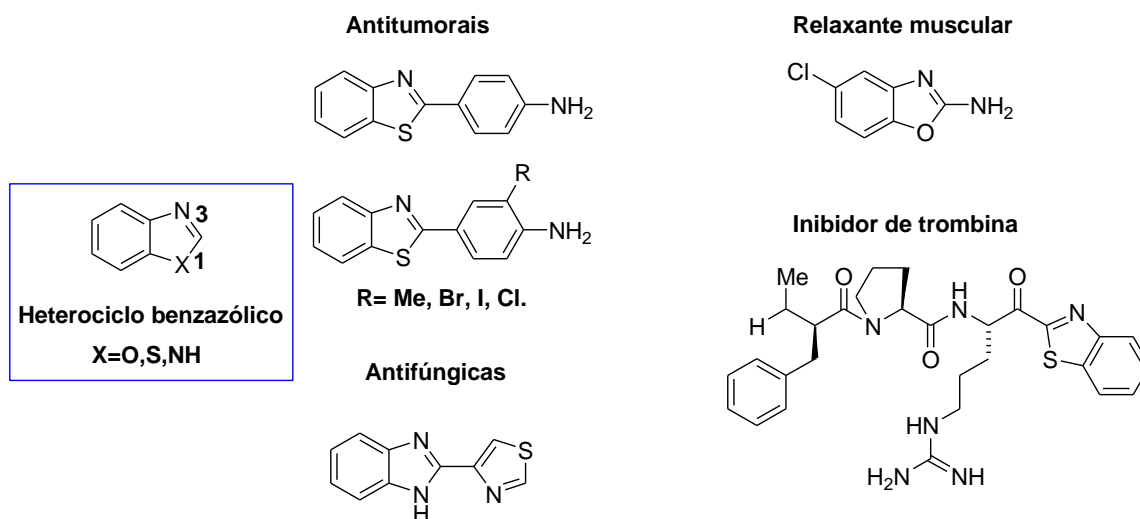
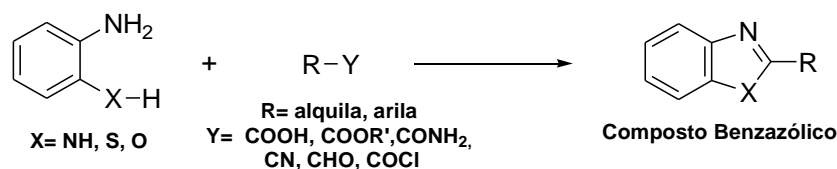


Figura 20. Heterociclo benzazólico e alguns derivados com propriedades farmacológicas.

Os benzazóis podem ser sintetizados pela condensação bimolecular entre uma anilina *o*-substituída e um ácido carboxílico ou seu éster, amida, nitrila, aldeído ou cloreto de acila correspondente (Esquema 5).⁸⁵⁻⁸⁸ Uma das metodologias amplamente empregadas para a síntese de benzazóis consiste na utilização de ácido polifosfórico (APF) como solvente e catalisador, sob temperaturas elevadas.^{85,86}



Esquema 5. Síntese de heterociclos benzazólicos.

Compostos como os hidroxifenilbenzoxazóis (Figura 21) e derivados são estáveis térmica e fotoquimicamente, e apresentam um grande deslocamento de Stokes devido à transferência de próton intramolecular no estado excitado (*ESIPT-Excited state intramolecular proton transfer*), também chamado de fototautomerismo.^{83,89} Essas características, juntamente com o fato do ES IPT ser um processo fotofísico sensível ao solvente,⁸⁹ confere aos hidroxifenilbenzazóis e seus derivados diversas aplicações como sondas para marcação de proteínas e DNA,⁹⁰ materiais poliméricos,⁹¹ e corantes para laser,⁹² por exemplo.

2-hidroxifenilbenzazóis

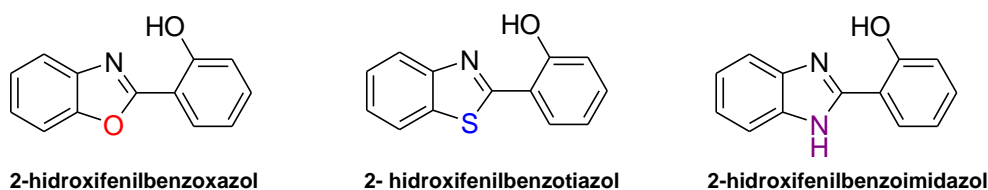


Figura 21. Estruturas dos 2-hidroxifenilbenzazóis.

As moléculas que sofrem ESIPT absorvem na região do UV e emitem na região do visível, o que lhes confere uma grande separação entre as bandas de absorção e emissão, ou seja, um grande deslocamento de Stokes, quando comparadas à moléculas que não apresentam esse processo (Figura 22).⁹³

No processo de ESIPT, explicado a seguir para os hidroxifenilbenzazóis, a absorção de radiação UV provoca a transferência rápida e exotérmica de próton de um grupo ácido para um grupo básico que estejam próximos e possuam geometria adequada.⁹⁴

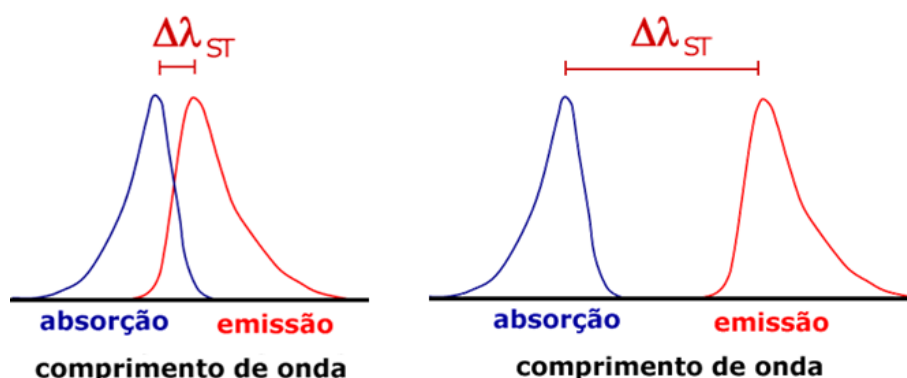


Figura 22. Representação qualitativa de deslocamentos de Stokes em compostos que não apresentam ESIPT e de compostos que apresentam ESIPT, respectivamente.

No estado fundamental, o hidroxifenilbenzazol em sua forma enólica (**Enol**) absorve luz UV e dá origem à espécie *cis*-enol excitada (**Enol***) que, por transferência intramolecular do hidrogênio fenólico para o nitrogênio azólico, se converte ao tautômero ceto excitado (**Ceto***). A espécie ceto excitada (**Ceto***) decai ao estado fundamental emitindo luz no visível (fluorescência) e gerando a forma ceto fundamental (**Ceto**). Como a forma enólica é mais estável que a forma ceto, ocorre nova tautomerização e a forma ceto retorna ao enol inicial (**Ceto**→**Enol**) sem nenhuma mudança fotoquímica (Figura 23).^{93,95,96}

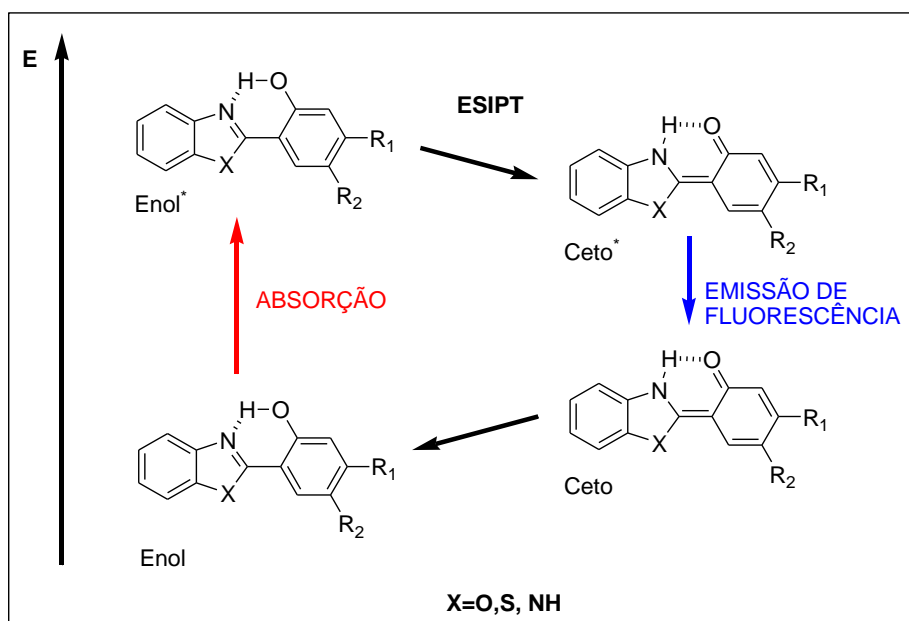


Figura 23. Mecanismo de ESIP para os hidroxifenilbenzazóis.

A partir das considerações feitas acima e das experiências acumuladas no Grupo de Pesquisa LSO K210 – UFRGS na área de Síntese de Moléculas Biotivas, foi visualizada a possibilidade de sintetizar DHPMs fluorescentes por ESIP via reação multicomponente de Biginelli, visando o desenvolvimento de moléculas que possam ser utilizadas como sondas moleculares. Para por em prática tal ideia, foram estabelecidos os objetivos que serão discutidos a seguir.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar duas séries distintas de dihidropirimidinonas (DHPMs) fluorescentes: uma a partir de aldeídos e a outra a partir de acetoacetamidas (construídas a partir de aminas fluorescentes), ambos derivados de benzazóis. De posse das DHPMs fluorescentes, estas serão objeto de estudo fotofísico para avaliar a possibilidade da sua utilização como sondas moleculares (Figura 24).

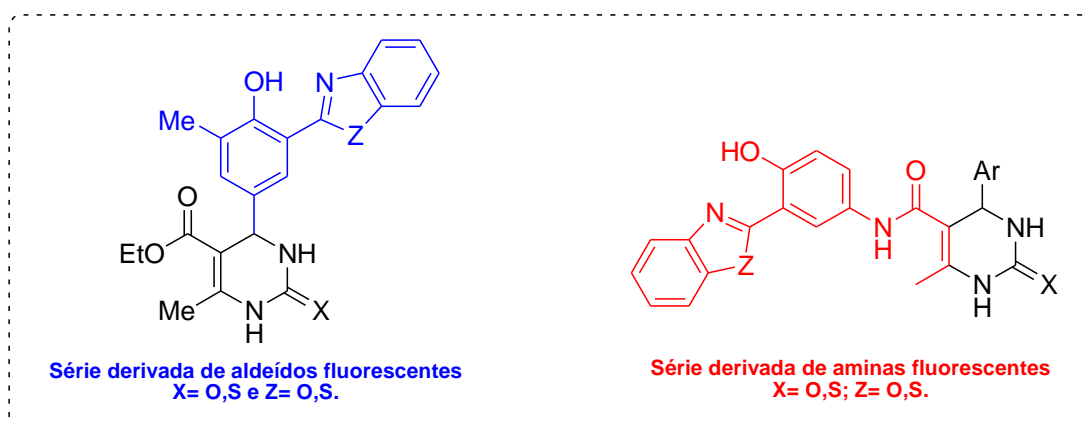


Figura 24. Representação dos dois grupos de DHPMs fluorescentes sintetizadas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar as DHPMs a partir de aldeídos benzazólicos fluorescentes
- Sintetizar as aminas benzazólicas fluorescentes
- Sintetizar as acetoacetamidas fluorescentes a partir das aminas
- Sintetizar as DHPMs fluorescentes a partir das acetoacetamidas
- Estudo fotofísico das DHPMs com aldeídos fluorescentes
- Estudo fotofísico das DHPMs com acetoacetamidas fluorescentes

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram sintetizadas duas DHPMs sem grupo fluoróforo, com o intuito de testar a metodologia, facilitar a interpretação espectroscópica das DHPMs fluorescentes e de servir como padrão comparativo nos estudos fotoquímicos.

3.1 SÍNTESE DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS SEM GRUPO FLUORÓFORO

As DHPMs **4a,b** foram obtidas utilizando metodologia já conhecida, por meio da reação entre benzaldeído (**1**), acetoacetato de etila (**2**) e ureia (**3a**) ou tiourea (**3b**), em presença de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e etanol,²¹ conforme a Tabela 1.

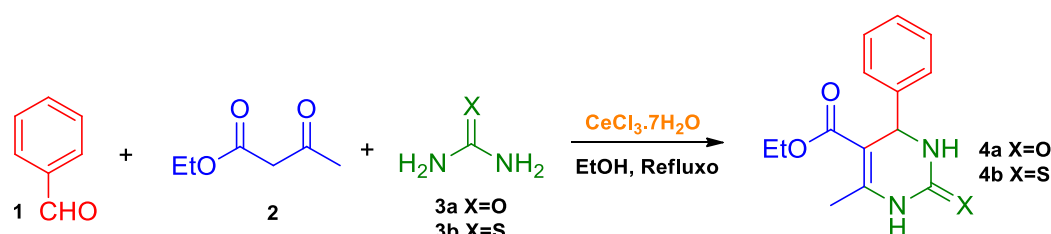
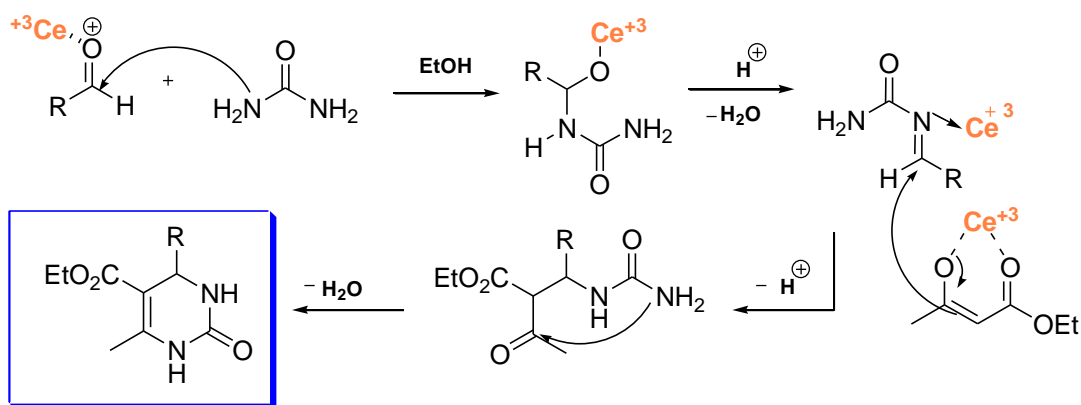


Tabela 1. Síntese das DHPMs sem grupo fluoróforo.

Entrada	X	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
1	O	5	4a	90
2	S	6	4b	86

As DHPMs **4a,b** foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel e recristalizadas em etanol. A caracterização dessas DHPMs foi realizada por RMN ¹H, RMN ¹³C e ponto de fusão.^{97,98} O resultados demonstrados na Tabela 1 estão de acordo com o esperado, apresentando maior rendimento e menor tempo reacional para a DHPM com a ureia (**3a**) do que para a DHPM com a tiourea (**3b**), conforme reportado por Kappe em 2003.³⁵

O mecanismo provável para a formação dessas DHPMs utilizando $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ é similar ao proposto por Kappe,³³ via íon *N*-acilimínio. Como o cério possui o orbital 4f vazio, é possível a formação de um complexo por meio de uma ligação coordenada com o nitrogênio e o cério ainda auxilia a enolização do composto 1,3-dicarbonílico, como mostra o Esquema 6.²¹



Esquema 6. Mecanismo para a síntese de DHPMs utilizando $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

No espectro de RMN ^1H da molécula **4a** mostrado na Figura 25, pode-se observar a presença de um tripleto em 1,09 ppm ($J = 7,0$ Hz), referente aos hidrogênios da metila terminal, da porção etila, oriunda do acetoacetato de etila. Em 2,25 ppm aparece um singleto que foi atribuído aos hidrogênios da metila vinílica. Em 3,98 ppm aparece um quarteto ($J = 7,0$ Hz) devido ao acoplamento dos hidrogênios do grupo CH_2 carbinólico com a metila vizinha. Em 5,16 ppm, aparece um duplete ($J = 3,0$ Hz) com integração para 1 hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio benzílico na posição C-4 do anel, sinal característico das DHPMs, destacado na Figura 25. Frequentemente, este sinal aparece como um singleto mas pode aparecer também como duplete, como é o caso nos compostos **4a** e **4b**. A multiplicidade desse sinal pode ser explicada devido a um acoplamento fraco com o hidrogênio do grupo NH vizinho. Eventualmente, pode ocorrer um acoplamento à longa distância (4J) do hidrogênio benzílico com hidrogênios do anel aromático. Entretanto, não foi feito um estudo mais detalhado desta situação. Os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático são observados na forma de um multiplete entre 7,23-7,32 ppm, e seu formato é coerente com o padrão de anéis aromáticos monossustituídos. Por fim, em 7,75 ppm e 9,21 ppm, aparecem dois singletos largos que foram atribuídos aos sinais dos hidrogênios ligados aos nitrogênios N3 e N1 do anel pirimidinona, respectivamente.

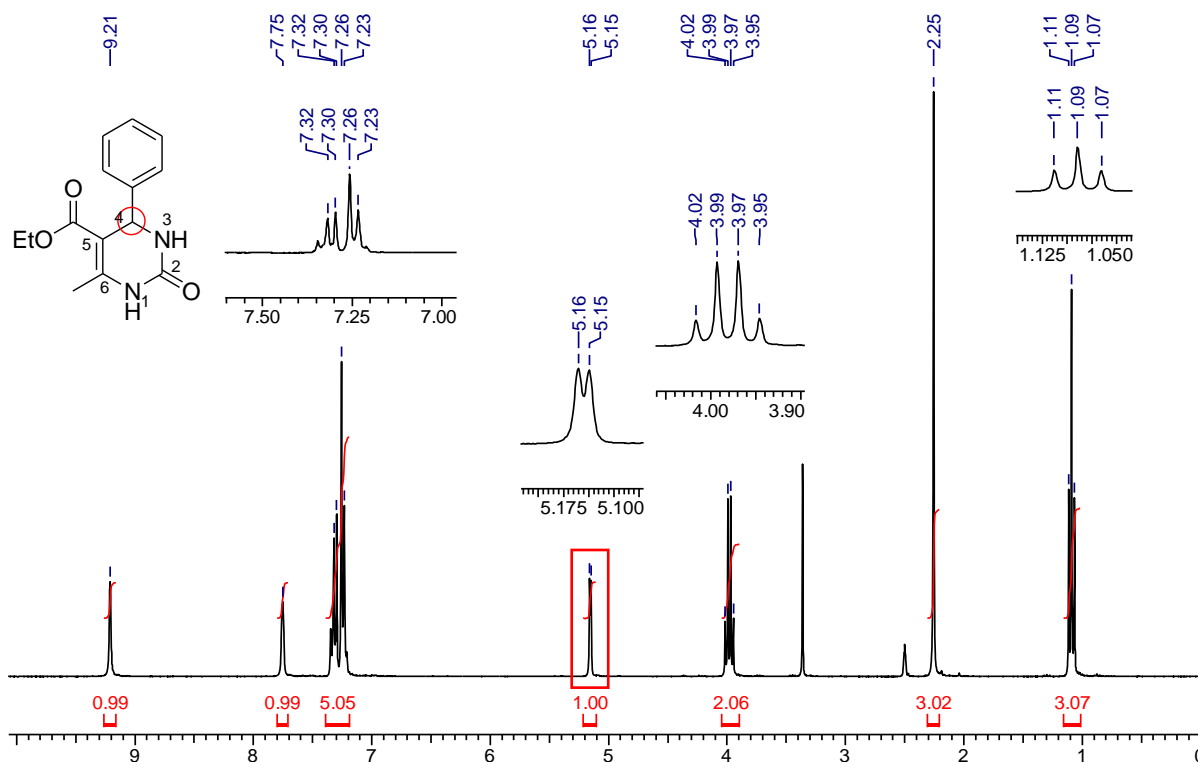


Figura 25. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) do composto **4a**.

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C do composto **4a**, mostrado na Figura 26, observa-se os sinais dos quatro carbonos sp^3 na região mais blindada, sendo o sinal do carbono da metila terminal vizinha ao grupo CH_2 carbinólico em 14,3 ppm e o da metila vinílica em 18,0 ppm. O sinal do carbono benzílico (C-4), destacado, aparece em 54,2 ppm e o carbono do grupo CH_2 carbinólico em 59,4 ppm. O sinal em 99,5 ppm foi atribuído ao carbono sp^2 C-5. Os sinais referentes aos carbonos do anel aromático aparecem em 126,4 ppm, 127,5 ppm, 128,6 ppm e 145,1 ppm, este último atribuído como o sinal do carbono *ipso*. O sinal em 148,5 ppm foi atribuído ao carbono sp^2 C-6 e os sinais mais desblindados, em 152,4 ppm e 165,5 ppm, correspondem aos carbonos $\text{C}=\text{O}$ oriundo da ureia (C-2) e $\text{C}=\text{O}$ do éster, respectivamente.

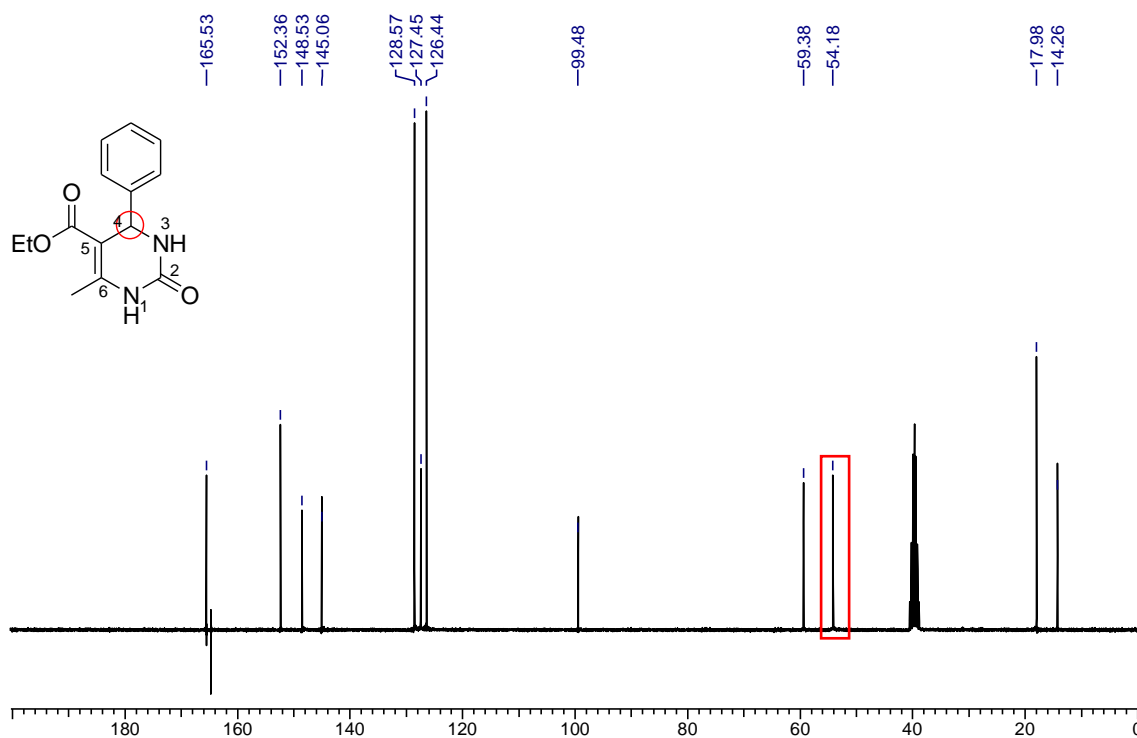


Figura 26. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4a**.

Os dados de RMN ^1H do composto **4b** estão mostrados na Figura 27 e são bastante similares aos do composto **4a**, com diferenças apenas nos deslocamentos químicos, principalmente nos sinais dos hidrogênios dos grupos NH que são deslocados para uma região de campo mais baixo. Comparando o RMN ^{13}C do composto **4b** (Figura 28) com o do composto **4a**, observa-se poucas alterações nos deslocamentos químicos, exceto no C-2 que, no espectro do composto **4a** aparece em 152,4 ppm e no do composto **4b** aparece em 174,2 ppm, devido à troca do átomo de oxigênio pelo enxofre.

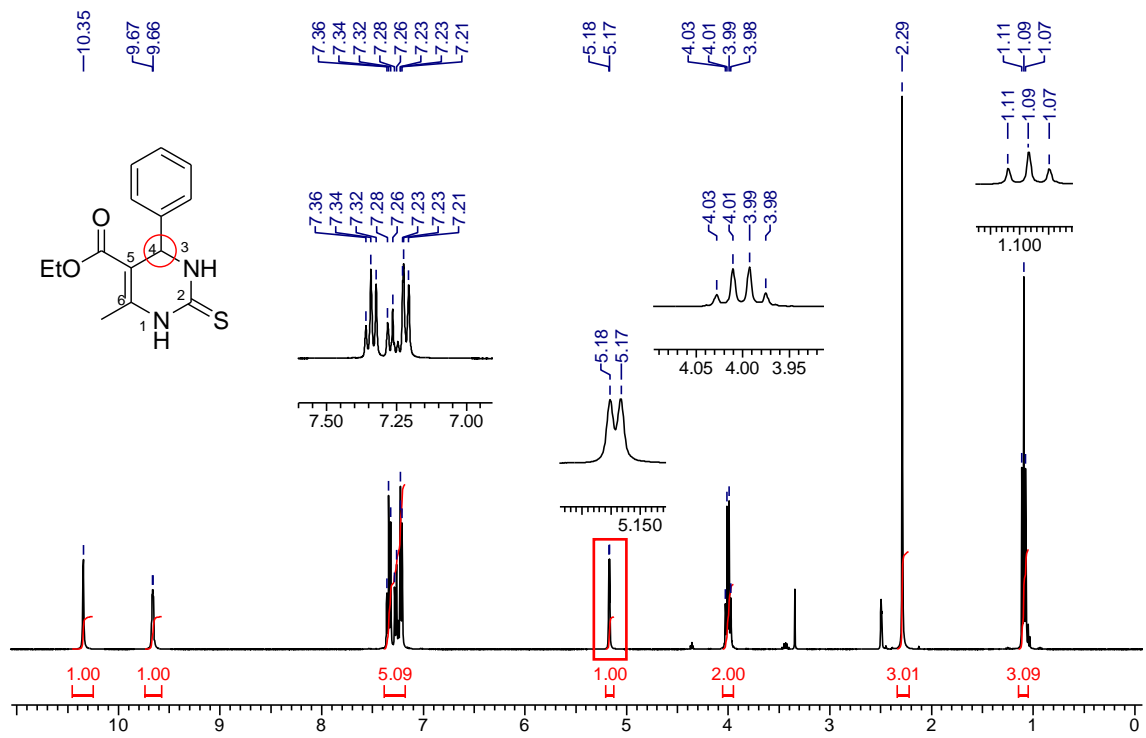


Figura 27. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto 4b.

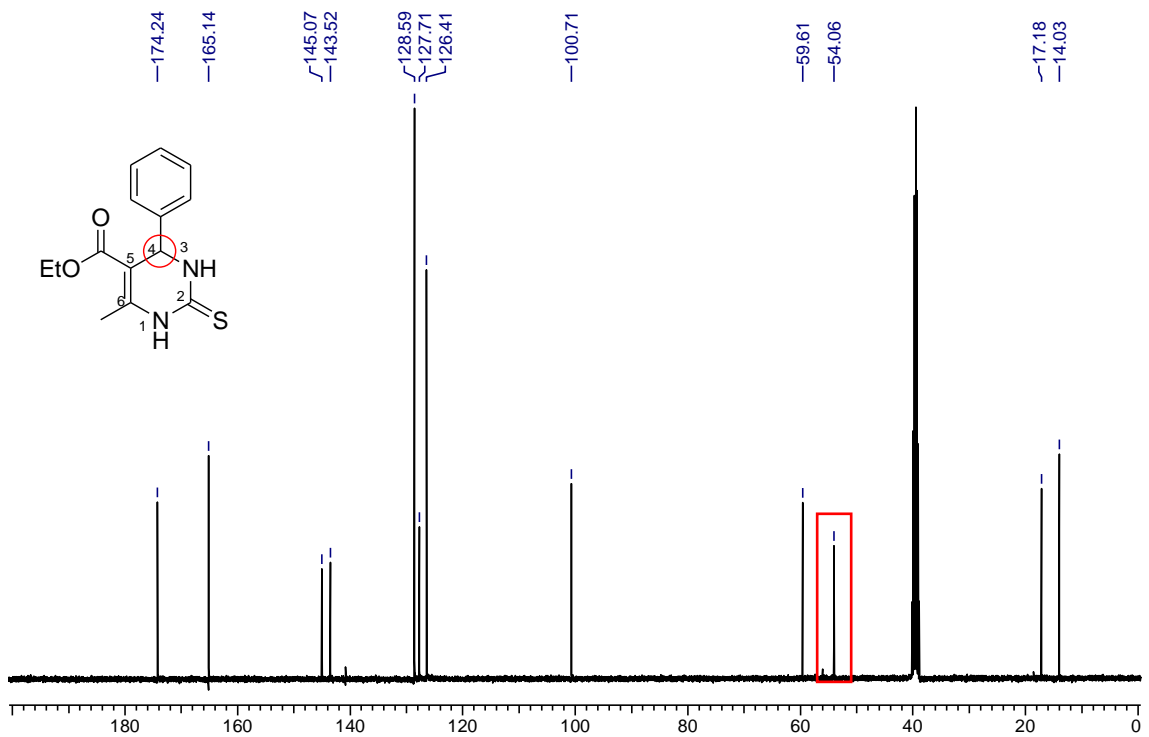


Figura 28. RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) do composto 4b.

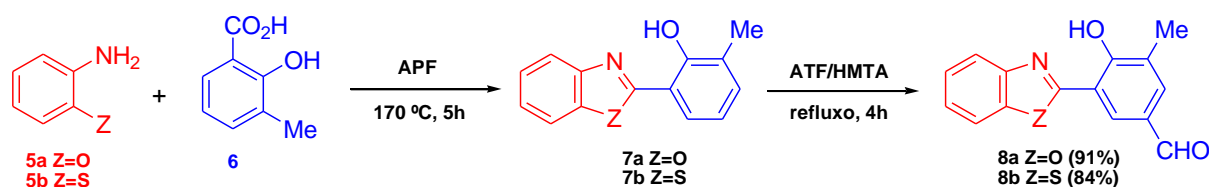
3.2 PREPARAÇÃO DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS COM OS ALDEÍDOS FLUORESCENTES

Como proposto anteriormente nos objetivos, realizou-se a síntese das DHPMs fluorescentes, via reações multicomponentes de Biginelli, utilizando os aldeídos fluorescentes **8a** e **8b**, que apresentam ESIPT. Para facilitar o entendimento, a síntese dos aldeídos fluorescentes e das respectivas DHPMs foram discutidas separadamente.

3.2.1 Síntese dos aldeídos benzazólicos fluorescentes

Os aldeídos fluorescentes **8a** e **8b** foram fornecidos pelo professor Dr. Fabiano S. Rodembusch, e foram preparados em apenas dois passos simples.

Na primeira etapa, a reação de condensação entre as anilinas *orto*-substituídas **5a** (Z= O) e **5b** (Z=S), e o ácido 3-metilsalicílico (**6**), na presença de ácido polifosfórico (APF) e temperatura de 170 °C, levou à formação dos hidroxifenilbenzazóis **7a** e **7b** correspondentes. Na segunda etapa, a introdução do grupo CHO ocorre através da reação de formilação de Duff^{99,100} em presença de hexametilenotetramina (HMTA) e ácido trifluoroacético (ATF). Desta maneira, os aldeídos **8a** e **8b** foram obtidos em rendimentos de 91% e 84%, respectivamente (Esquema 7).¹⁰¹

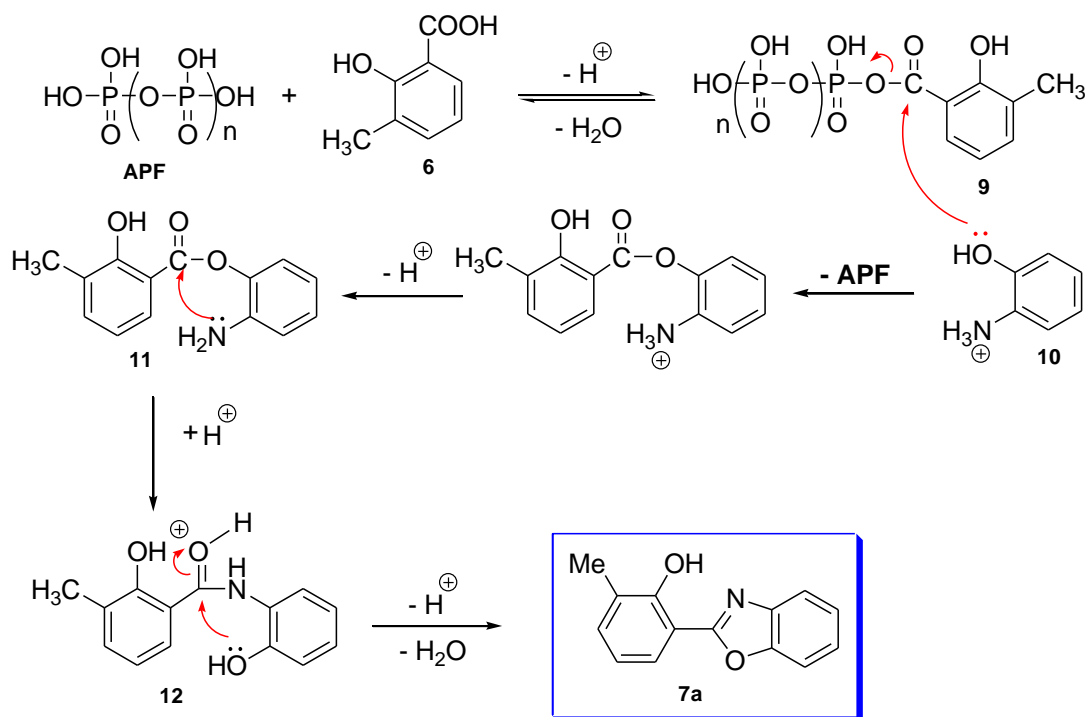


Esquema 7. Síntese dos aldeídos fluorescentes.

Um mecanismo plausível para a formação dos hidroxifenilbenzazóis **7a,b** é mostrado para o composto **7a** no Esquema 8. Este mecanismo foi adaptado dos estudos realizados por So e Heeschen que investigaram em detalhes a formação do 2-fenilbenzoxazol a partir do ácido benzóico e do *o*-aminofenol em presença de APF.⁸⁶

A reação inicia com a ativação do ácido 3-metilsalicílico (**6**) pelo APF, por meio da formação do intermediário **9**, que encontra-se em equilíbrio dinâmico com os reagentes.

O grupo amino do *o*-aminofenol protonado **10** em meio ácido, permite o ataque da hidroxila fenólica à carboxila do composto **9**, levando à formação do éster **11**. Em seguida, ocorre a rápida migração do grupo acila do éster, gerando a amida **12** que, sob catálise ácida, sofre uma ciclização intramolecular, formando o 2-(2'-hidróxi-fenil-3'-metil)benzoxazol (**7a**) (Esquema 8).

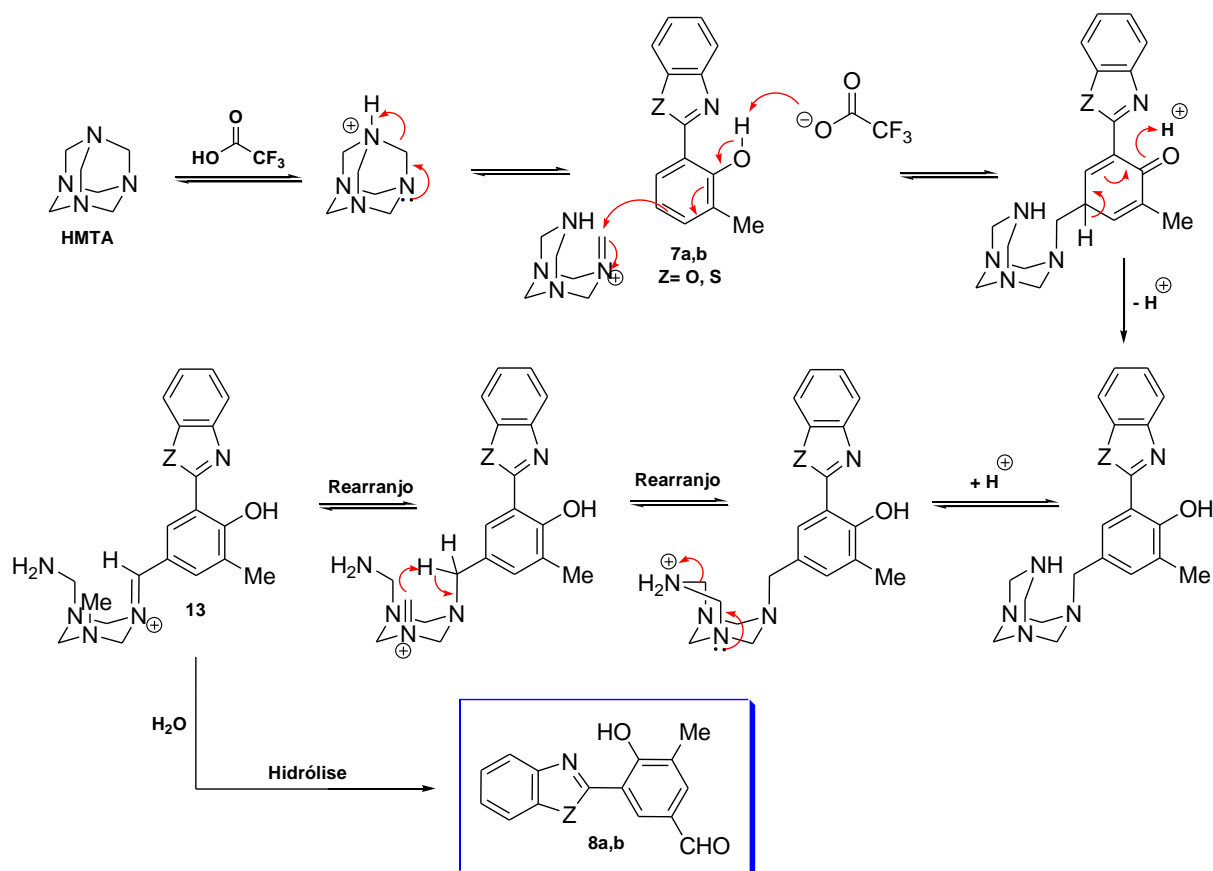


Esquema 8. Mecanismo proposto para a síntese dos hidroxifenilbenzazóis (**7a,b**) em ácido polifosfórico. (Adaptado da referência 86)

O mecanismo sugerido para a formilação de Duff está representado no Esquema 9. O ânion trifluoracetato ativa o anel aromático do reagente **7a,b** por desprotonação do fenol que faz um ataque nucleofílico ao HMTA protonado, promovendo a perda da aromaticidade do anel, que recupera sua aromaticidade pela perda de próton para o meio. Devido ao meio ácido, ocorrem sucessivos rearranjos de cátions imínio formados na porção da molécula oriunda do HMTA, até a formação do íon imínio **13**. O tratamento da reação consiste na adição de água, sob refluxo e agitação, promovendo uma hidrólise ácida do intermediário **13**, levando à formação do produto final formilado **8a,b**.^{101,102}

A formilação de Duff não é regioseletiva e isômeros *orto* e *para* ao grupo fenol podem ser obtidos. No caso dos compostos benzazólicos **7a,b**, não ocorre a formação

de isômeros, pois somente a posição *para* ao grupo fenol está disponível, visto que a posição *orto* está preenchida com um grupo metila.^{101,102}



Esquema 9. Mecanismo sugerido para a formação dos aldeídos **8a,b** via formilação de Duff.

3.2.2 Síntese das DHPMs a partir dos aldeídos fluorescentes

A fim de obter compostos de Biginelli fluorescentes, foram sintetizadas DHPMs a partir dos aldeídos **8a,b** derivados dos hidroxifenilbenzazóis, utilizando a mesma metodologia descrita anteriormente para a síntese das DHPMs sem o grupo fluoróforo.²¹ Os resultados estão sumarizados na Tabela 2.

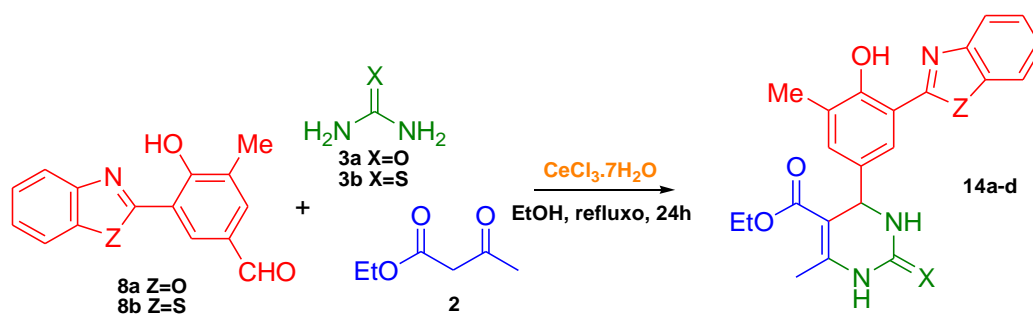


Tabela 2. Síntese das DHPMs a partir dos aldeídos fluorescentes.

Entrada	X	Z	Produto	Rendimento (%)
1	O	O	14a	60
2	S	S	14b	75
3	O	S	14c	55
4	S	O	14d	53

Os compostos **14a-d** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando acetato de etila-hexano como eluente. A caracterização desses produtos foi realizada por espectroscopia de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV, ponto de fusão e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).

O espectro de RMN ^1H do composto **14a** (Figura 29) apresenta os hidrogênios da metila vizinha ao CH_2 carbinólico como um tripleto em 1,15 ppm e $^3J= 7,0$ Hz, dois singletos em 2,28 ppm e 2,30 ppm referentes aos hidrogênios das outras duas metilas. Observa-se os sinais dos hidrogênios do grupo CH_2 carbinólico como um multipletto em 3,97-4,12 ppm. Tal fato é observado pois os dois hidrogênios do grupo CH_2 (H_a e H_b) são diastereotópicos e têm deslocamentos químicos muito próximos, ocorrendo uma sobreposição de sinais, visto que além de mostrarem acoplamentos geminais, cada um deles apresenta acoplamento vicinal com a metila vizinha. Caso houvesse maior diferença entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios H_a e H_b , estes seriam observados como dois duplos quartetos, um para cada hidrogênio, devido ao acoplamento entre eles (J_{ab}) e de cada um deles com a metila (J_{ac} e J_{bc}).

Para observar o acoplamento dos hidrogênios H_a e H_b , foi realizado um experimento de desacoplamento homonuclear (*HOMO-Decoupling*) irradiando na frequência da metila vizinha, eliminando o acoplamento com a metila e aparecendo somente o sinal do acoplamento entre os hidrogênios H_a e H_b como dois dupletos, um dupletto para H_a e outro para H_b mostrado na Figura 30.

O sinal do hidrogênio benzílico aparece em 5,24 ppm como um dupletto com $^3J= 3,5$ Hz. Na região de aromáticos, visualiza-se um dupletto em 7,30 ppm com $^4J= 2,4$ Hz, correspondente ao hidrogênio H_e ou H_d . Entre 7,46-7,49 ppm há um multipletto referente aos hidrogênios H_g e H_h ¹⁰³ e em 7,54 ppm aparece o sinal largo do hidrogênio do grupo NH da posição 3. Observa-se o sinal do hidrogênio H_e ou H_d , em 7,78 ppm, como um dupletto com $^4J= 2,4$ Hz e, entre 7,82-7,85 ppm, há um multipletto

que corresponde aos hidrogênios H_i e H_f.¹⁰³ O sinal do hidrogênio do outro grupo NH da molécula aparece em 9,00 ppm e o sinal correspondente ao hidrogênio da hidroxila fenólica aparece em 11,40 ppm.

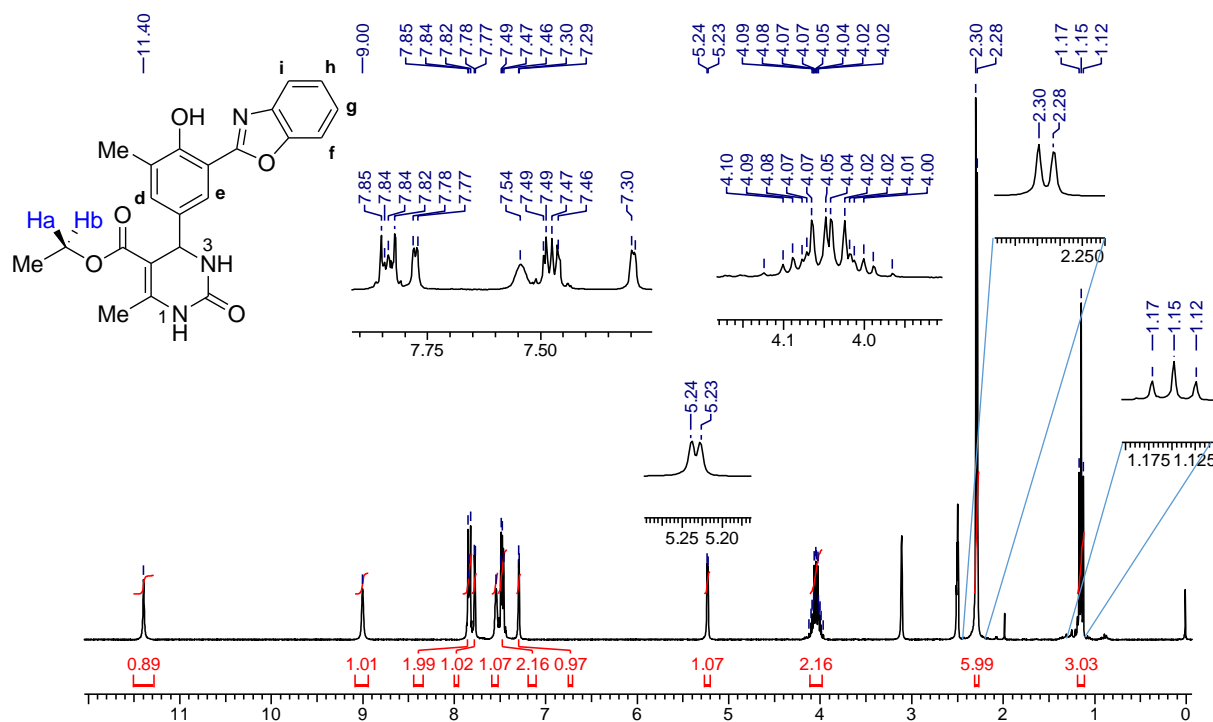


Figura 29. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) do composto **14a**.

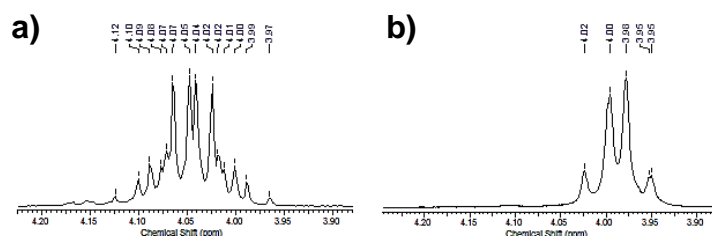


Figura 30. (a) Sinal dos hidrogênios carbinólicos de **14a** com os acoplamentos J_{ac} , J_{bc} e J_{ab} e (b) depois da aplicação do experimento de HOMO-Decoupling, apenas com J_{ab} .

O espectro de RMN de carbono do composto **14a**, mostrado na Figura 31, está coerente com a estrutura sugerida, apresentando os cinco carbonos sp^3 na região abaixo de 60 ppm. O sinal em 14,0 ppm foi atribuído ao carbono metílico ligado ao carbono alifático, os sinais em 15,7 ppm e 17,8 ppm foram relacionados aos carbonos das outras duas metilas presentes na DHPM **14a**. O sinal em 53,5 ppm foi atribuído ao carbono benzílico C-4 e, em 59,2 ppm, aparece o $\underline{C}H_2$ carbinólico. Acima de 98 ppm, aparecem 17 carbonos sp^2 , sendo o mais desblindado, em 165,3 ppm, referente ao $\underline{C}=\underline{O}$ do éster.

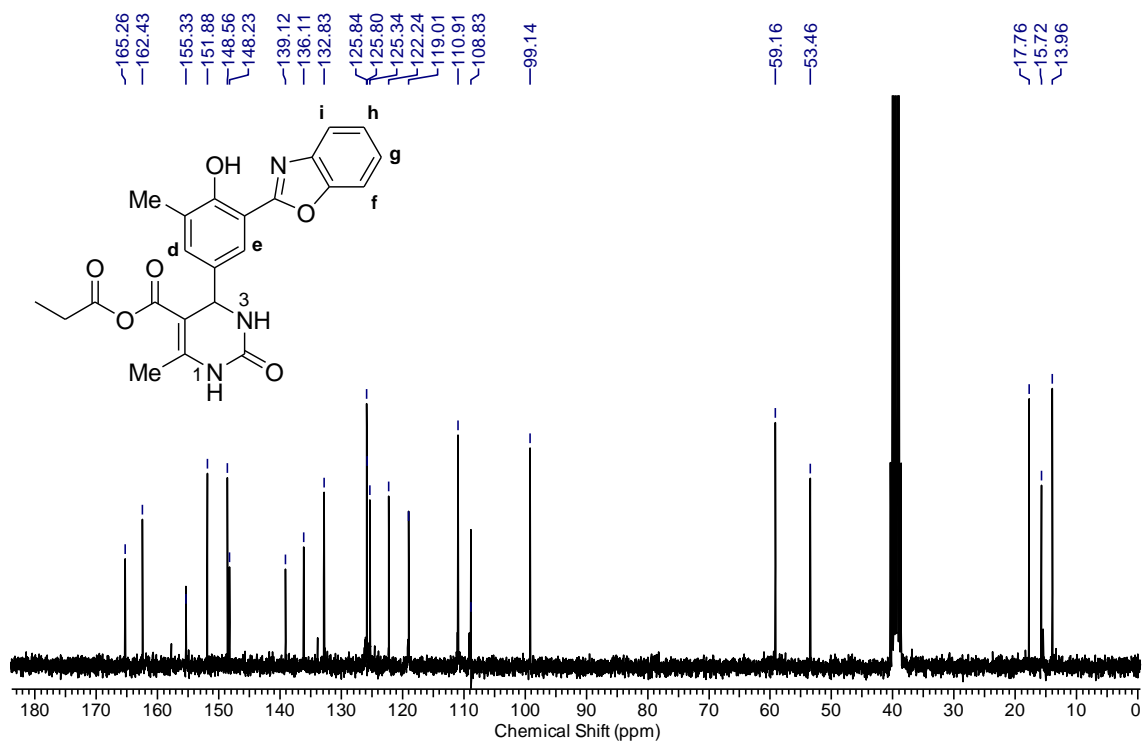


Figura 31. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto 14a.

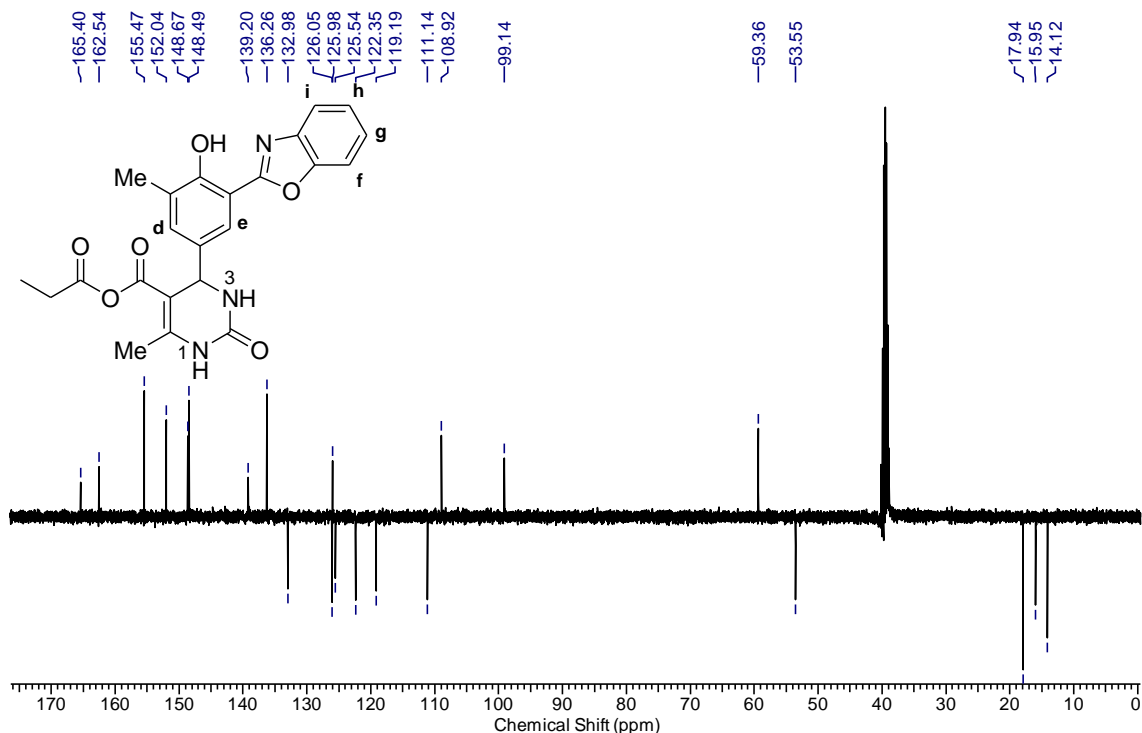


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C APT (DMSO, 100 MHz) do composto 14a.

O experimento de RMN ^{13}C APT (*Attached Proton Test*) da molécula 4a foi realizado e, a partir dele, foi possível observar os sinais dos carbonos CH_3 e CH , orientados para cima, e os sinais dos carbonos CH_2 e C , orientados para baixo (Figura

32). Esta técnica foi importante para distinguir, juntamente com as informações do experimento de HSQC, que os carbonos ligados aos 2 hidrogênios do multiplete em 7,46-7,49 ppm (H_g e H_h) são os sinais em 125,3 e 125,9 ppm.

No experimento de HSQC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*), são detectados acoplamentos a uma ligação, dessa forma, é possível visualizar hidrogênios e carbonos que estão ligados diretamente. Analisando o espectro de HSQC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ do composto **14a** (Figura 33), foi possível confirmar algumas atribuições realizadas anteriormente. Observa-se em **A**, **B** e **C** a metila vizinha à etila, a aromática e a vinílica, respectivamente. Em **D**, visualiza-se o acoplamento C-H do CH_2 carbinólico e, em **E**, a correlação entre o hidrogênio e o carbono benzílico. Em **F** é mostrado que o hidrogênio em 7,30 ppm (H_e ou H_d), está ligado ao carbono em 132,8 ppm. A correlação **G** demonstra que os hidrogênios do multiplete em 7,46-7,49 ppm, correspondentes aos hidrogênios H_g e H_h , se ligam aos carbonos em 125,3 e 125,9 ppm. Provavelmente, o hidrogênio H_g se liga ao carbono em 125,3 ppm e o H_h , ao carbono em 125,9 ppm.

Continuando a análise do espectro de HSQC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ do composto **14a**, observa-se em **H** que o hidrogênio em 7,78 ppm (H_e ou H_d) está ligado ao carbono em 122,2 ppm, em **I** verifica-se que um dos hidrogênios do multiplete em 7,82-7,85 ppm (H_i) está ligado ao carbono em 119,0 ppm e, em **J**, está a correlação entre o outro hidrogênio desse multiplete (H_f) e o carbono em 110,9 ppm. O carbono C_i aparece mais desblindado que o C_f , pois está próximo ao átomo de nitrogênio, que é menos eletronegativo que o átomo de oxigênio, próximo ao qual encontra-se o carbono C_f . De posse das análises realizadas, foi possível fazer a atribuição dos sinais de alguns carbonos, mostrada na Figura 33.

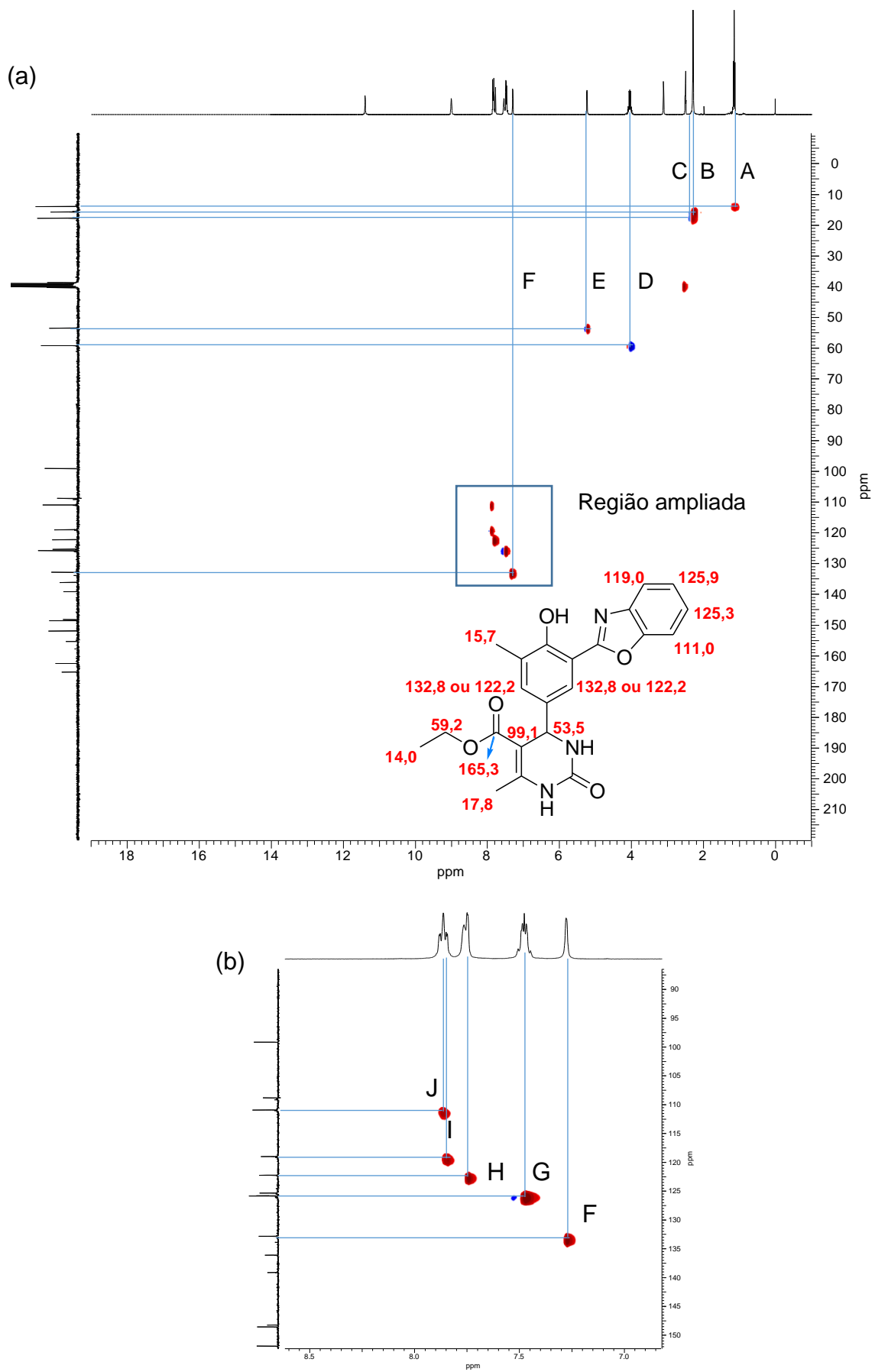


Figura 33. Espectro de HSQC ^{13}C - ^1H do composto **14a** (a) inteiro e (b) região ampliada.

No espectro de IV do composto **14a** (Figura 34), percebe-se a presença de bandas em torno de 3249 cm^{-1} , referentes ao estiramento de ligações N-H, em 1708 e 1652 cm^{-1} referentes ao estiramento de ligações C=O e, em 1226 cm^{-1} e 1088 cm^{-1} , há bandas de estiramento da ligação C-O.

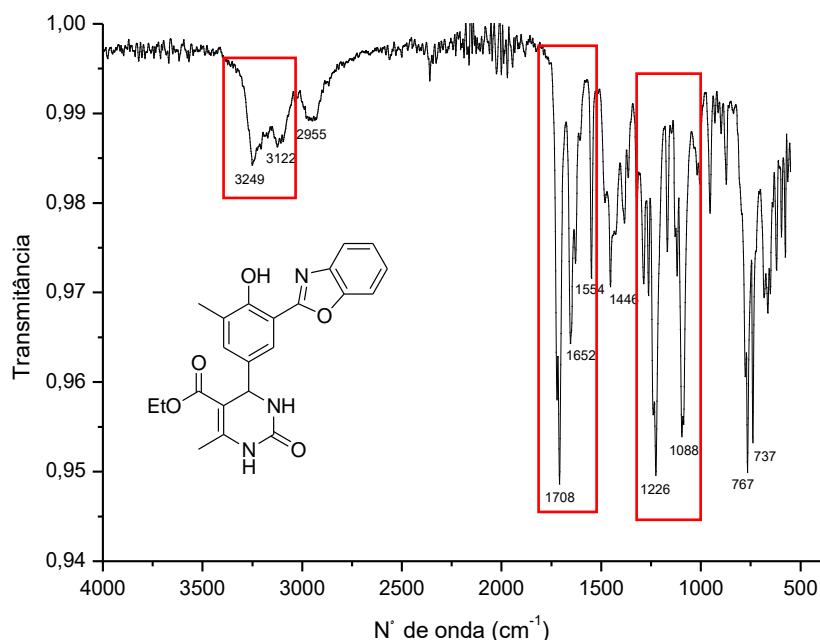


Figura 34. Espectro de IV (ATR) do composto **14a**.

Em cada série de compostos sintetizados, apenas um deles foi escolhido para a discussão de seus dados espectroscópicos pois em geral, os outros compostos da mesma série apresentam padrões semelhantes, com pequenas alterações pontuais.

3.3 PREPARAÇÃO DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS COM AS ACETOACETAMIDAS FLUORESCENTES

De posse das DHPMs **14a-d** utilizando os aldeídos fluorescentes, iniciou-se o desenvolvimento de um outro tipo de DHPMs fluorescentes, agora com o grupo fluoróforo ligado ao reagente 1,3-dicarbonílico, na forma de uma acetoacetamida fluorescente, como mostra a Figura 35. Para a síntese das acetoacetamidas, partiu-se de aminas já conhecidas na literatura que apresentam fluorescência por ES IPT.¹⁰⁴ Para tanto, foi preciso primeiramente preparar as aminas e, a partir delas, foram sintetizadas as acetoacetamidas, usadas posteriormente na reação multicomponente de Biginelli.

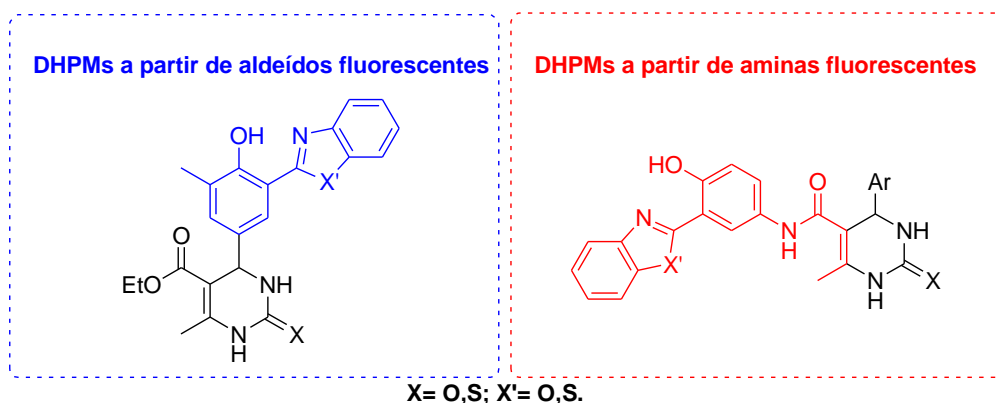


Figura 35. Comparação entre os dois grupos de DHPMs fluorescentes preparados.

3.3.1 Síntese das aminas benzazólicas fluorescentes

As aminas fluorescentes **16a,b** foram preparadas de acordo com metodologia já estabelecida na literatura, que consiste na reação de condensação entre o ácido 5-aminosalicílico (**15**) e as anilinas *orto*-substituídas **16a,b** em ácido polifosfórico, sob aquecimento, conforme a Tabela 3.¹⁰⁵

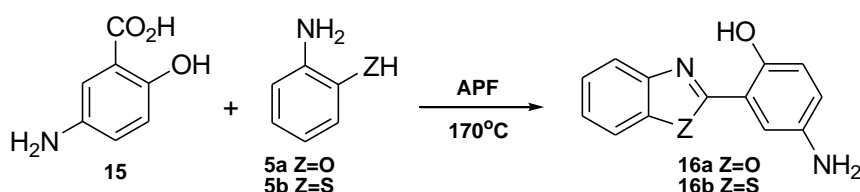


Tabela 3. Síntese das aminas fluorescentes.

Entrada	Z	Produto	Rendimento (%)
1	O	16a	72
2	S	16b	68

Após o tempo reacional de 5h, os compostos foram isolados e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando diclorometano como eluente. Os rendimentos obtidos para os dois compostos foram similares e satisfatórios.

O mecanismo sugerido para a síntese das aminas fluorescentes é similar ao mecanismo mostrado no Esquema 8 (página 29) para a síntese dos intermediários benzazólicos **7a,b**. A caracterização das aminas **16a,b** foi realizada por espectroscopia de RMN ¹H, RMN ¹³C e por ponto de fusão, estando os dados em concordância com os dados da literatura.¹⁰⁶

O espectro de RMN ^1H do composto **16a** (Figura 36) apresenta um sinal largo em 3,5 ppm que foi atribuído aos dois hidrogênios do grupo amino. O duplete de duplete, em 6,84 ppm foi atribuído ao hidrogênio **H_b**, como resultado dos acoplamentos **H_b-H_a** ($^3J = 8,8$ Hz) e **H_b-H_c** ($^4J = 2,9$ Hz). Em 6,96 ppm pode-se observar o duplete do hidrogênio **H_a** ($J = 8,8$ Hz). No intervalo entre 7,34-7,38 ppm, aparece um multipletto referente aos sinais dos hidrogênios **H_e** e **H_f**, com o sinal do hidrogênio **H_c** sobreposto a eles, justificando ao valor da integral para 3 hidrogênios. Visualiza-se que entre 7,58-7,71 ppm há dois multipletos, atribuídos aos hidrogênios **H_g** e **H_d** e, por fim, o singlete em 10,91 ppm foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila fenólica.

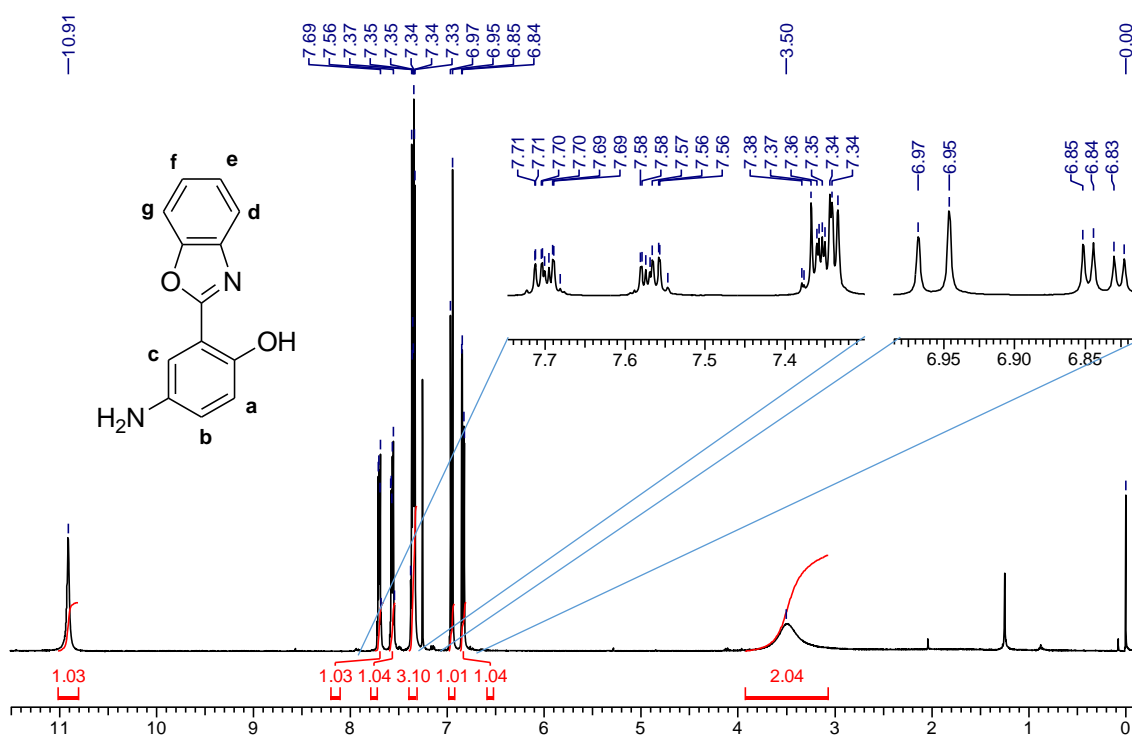


Figura 36. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **16a**.

É possível notar grande diferença na região dos hidrogênios aromáticos dos espectros de RMN ^1H entre as aminas **16a** e **16b**, como mostra a Figura 37. Os sinais referentes aos hidrogênios **H_a** e **H_b** não apresentaram grandes alterações. Já o duplete correspondente ao **H_c** aparece em 7,02 ppm no composto **16b**, em vez de aparecer junto com os hidrogênios do benzazol, como acontece no **16a**. Na amina **16b** ocorreu também a separação clara dos sinais dos hidrogênios do benzazol, resultando em dois multipletos entre 7,37 e 7,51 ppm (**H_e** e **H_f**) e dois dubletos entre 7,88 e 7,98 ppm com $J = 8,1$ Hz (**H_g** e **H_d**).

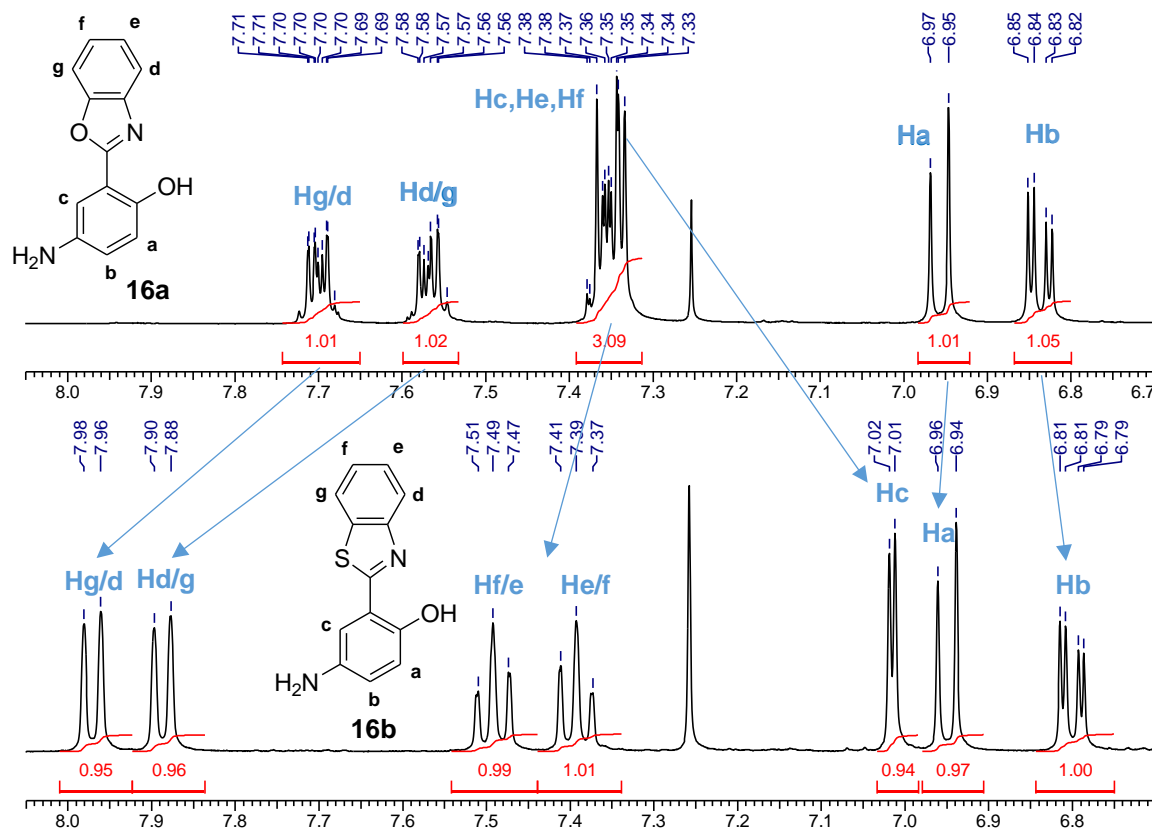


Figura 37. Comparação entre os espectros de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **16a** e **16b** na região dos aromáticos, respectivamente.

O espectro de RMN de carbono do composto **16a** (Figura 38) está de acordo com o esperado, apresentando todos os 13 carbonos na região aromática, sendo os sinais de menor intensidade correspondentes aos carbonos que não estão ligados a hidrogênios, e os sinais de maior intensidade, referentes aos carbonos que possuem hidrogênios ligados a eles. De acordo a referência 103,¹⁰³ foi possível fazer a atribuição de alguns carbonos. Em 125,2 e 124,9 ppm, encontram-se os sinais atribuídos aos carbonos ligados aos hidrogênios H_e e H_f, respectivamente. Em 119,2 ppm aparece o sinal correspondente ao carbono ligado ao hidrogênio H_d e, em 110,5 ppm, o do carbono ligado ao hidrogênio H_g. Os sinais em 122,0, 118,0 e 112,2 foram atribuídos aos carbonos ligados aos hidrogênios H_b, H_a e H_c, respectivamente.

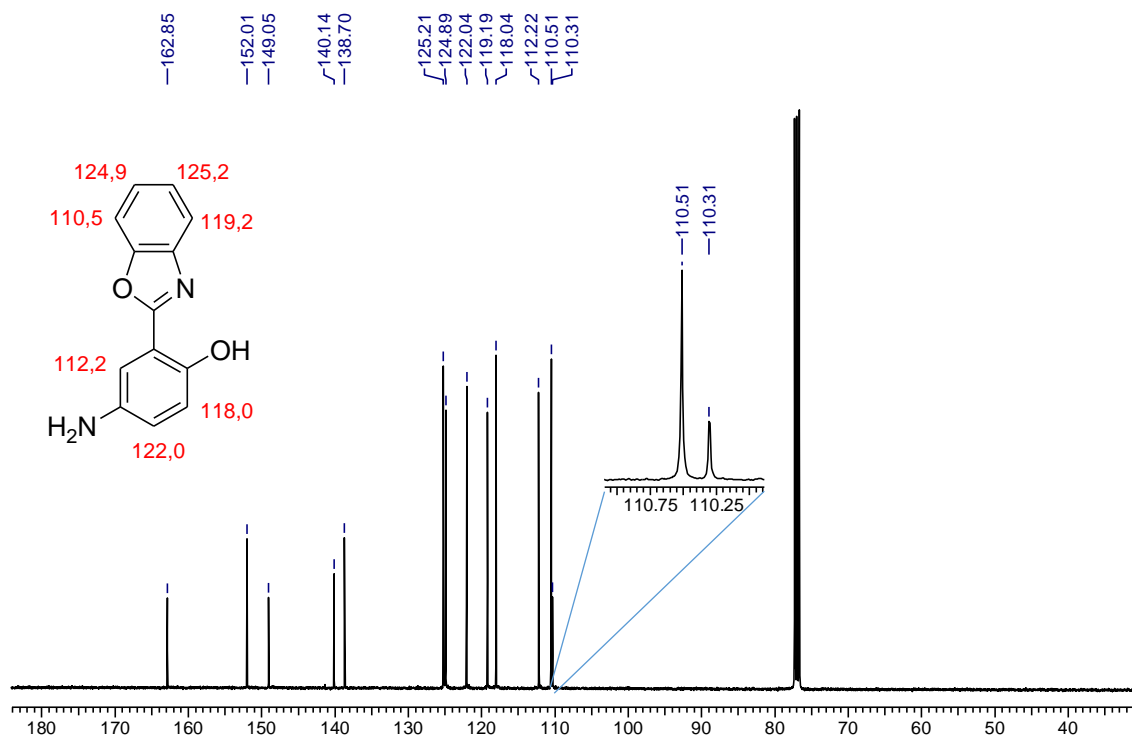
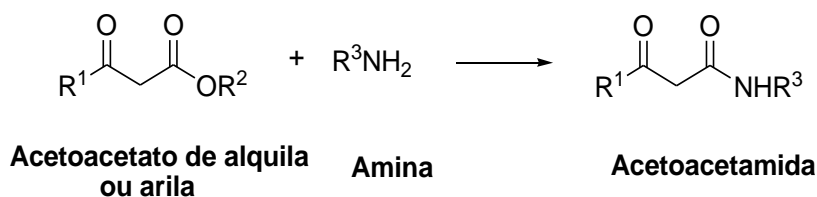


Figura 38. RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **16a**.

3.3.2 Síntese das acetoacetamidas fluorescentes

Pode-se obter acetoacetamidas a partir da reação vigorosa entre o diceteno e uma amina. Porém, devido à alta toxicidade do diceteno, outras alternativas foram estudadas.¹⁰⁷

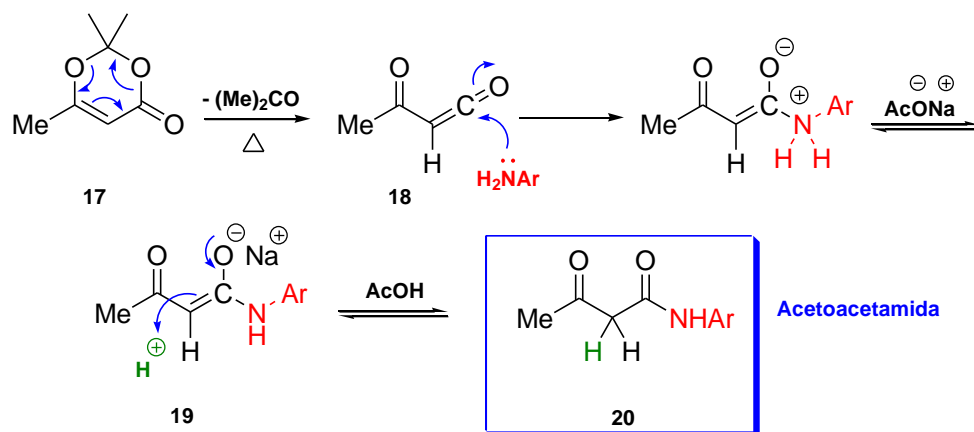
Uma outra metodologia bastante utilizada para a síntese de acetoacetamidas consiste em uma reação de transacetoacilação entre um acetoacetato de alquila ou arila e uma amina primária ou secundária sob aquecimento, como mostrado no Esquema 10.^{66,108,109} Há relatos desse tipo de reação utilizando bases como, por exemplo, $t\text{BuOK}$,¹⁰⁸ NaOH e KOH ,⁶⁶ bem como sem a presença de base nem catalisador.¹⁰⁹



Esquema 10. Esquema genérico para a síntese de acetoacetamidas a partir da transacetoacilação.

Alternativamente, a utilização de 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (TMD, **17**), que é um reagente eficiente para a transacetoacilação de álcoois, tióis e aminas, pode ser utilizado com sucesso na síntese da acetoacetamidas.¹¹⁰ A TMD pode ser sintetizada¹¹¹ ou obtida comercialmente.

Em temperaturas acima de 100 °C, a TMD decompõe-se formando acetona e o acetilceteno **18**.^{112,113} O carbono do ceteno é bastante eletrofílico e é atacado pelo nucleófilo presente no meio reacional, neste caso, uma amina. O enolato **19**, formado *in situ*, é estabilizado pelo cátion sódio (na presença de acetato de sódio), enquanto o ânion acetato neutraliza o cátion amônio formando ácido acético. Este enolato, bastante básico, é protonado em meio ácido levando à formação da acetoacetamida **20**, como mostra o Esquema 11.^{114–116}



Esquema 11. Mecanismo plausível para a síntese de acetoacetamidas.

As acetoacetamidas fluorescentes **20a,b** foram preparadas a partir da reação das aminas **16a,b** com a 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (**17**), sob refluxo, em presença de acetato de sódio (NaOAc) e utilizando THF como solvente, conforme a Tabela 4 abaixo.¹¹²

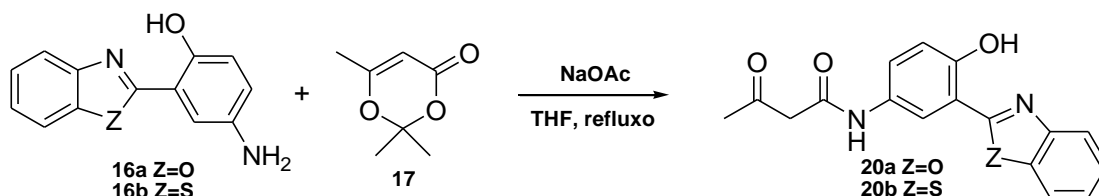


Tabela 4. Síntese das acetoacetamidas fluorescentes.

Entrada	Z	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
1	O	21	20a	52
2	S	23	20b	49

Os compostos **20a,b** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando acetato de etila-hexano como eluente. A caracterização desses compostos se deu via análises espectroscópicas de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e por ponto de fusão. Observa-se, na Tabela 4, que os valores de rendimentos obtidos estão em torno de 50%, provavelmente devido à baixa reatividade das aminas.

No espectro de RMN de hidrogênio da acetoacetamida **20a**, mostrado na Figura 39, observa-se dois singletos, em 2,36 ppm e em 3,63 ppm, referentes aos hidrogênios da metila ligada ao carbono carbonílico, e aos hidrogênios metilênicos, respectivamente. Visualiza-se também o surgimento de um sinal em 9,17 ppm, atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio da função amida, evidenciando a formação do produto desejado.

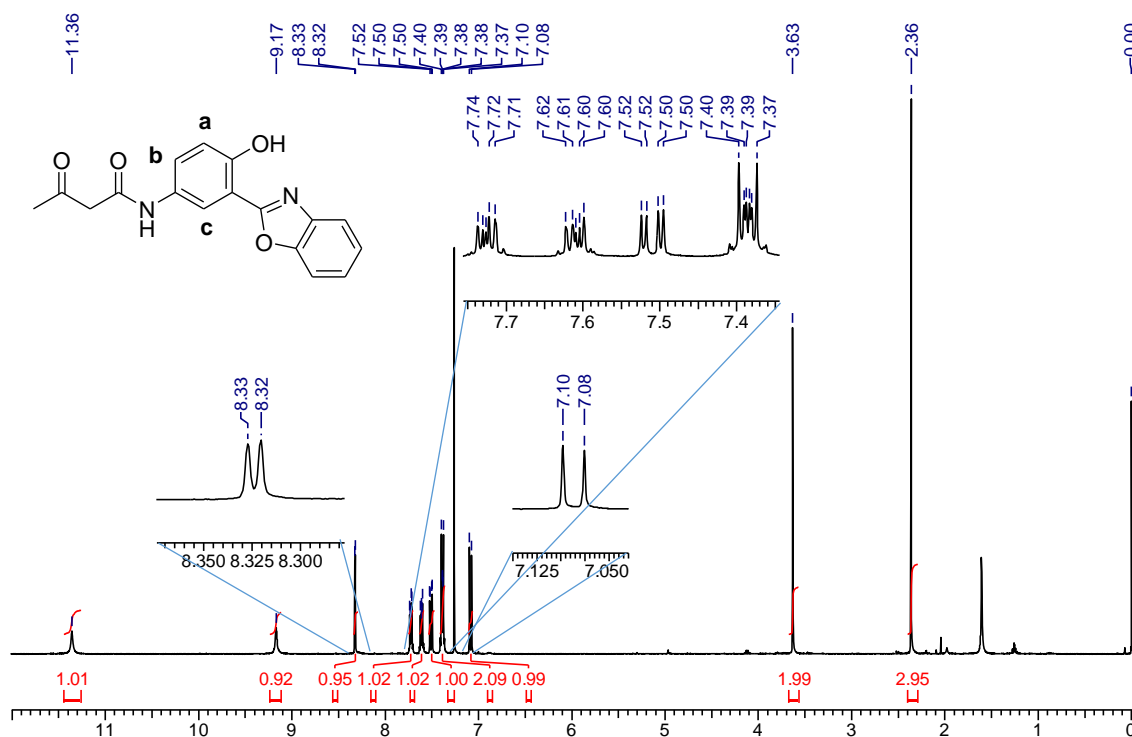


Figura 39. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **20a**.

Ao comparar as regiões aromáticas dos espectros de RMN ^1H da amina **16a** e da acetoacetamida **20a**, observa-se uma diferença significativa nos deslocamentos químicos dos sinais relativos aos hidrogênios H_b e H_c (Figura 40). Provavelmente, a conjugação preferencial do par de elétrons livres do nitrogênio com a ligação $\text{C}=\text{O}$ na função amida diminui a densidade eletrônica nas posições *orto* ao nitrogênio, onde estão localizados os hidrogênios H_b e H_c .

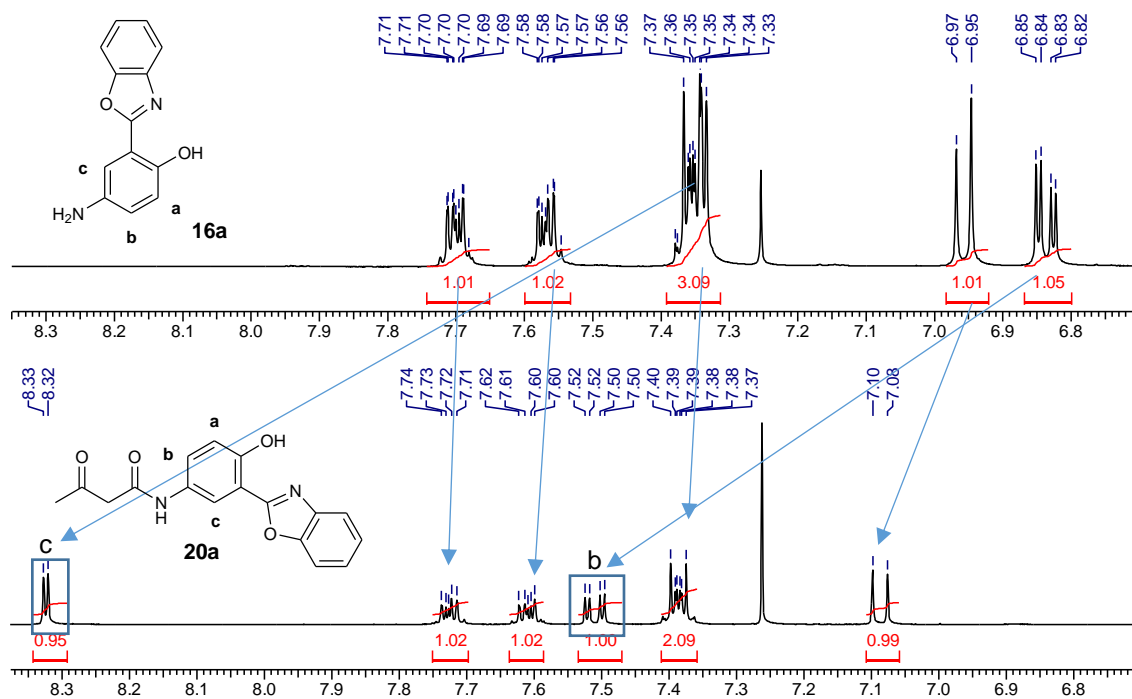


Figura 40. Comparação dos espectros de RMN ^1H , na região de aromáticos, da amina **16a** e da acetoacetamida **20a**, respectivamente.

No espectro de RMN ^{13}C do produto **20a** (Figura 41), percebe-se o aparecimento de dois sinais referentes a carbonos sp^3 , sendo o sinal em 31,4 ppm atribuído ao carbono da metila ligada à carbonila e, em 49,2 ppm, atribuído ao carbono metilênico CH_2 . Outros sinais que aparecem e confirmam a formação da acetoacetamida **20a** são os correspondentes aos carbonos $\text{C}=\text{O}$ da amida e da cetona, localizados em 163,4 e 205,6 ppm, respectivamente.

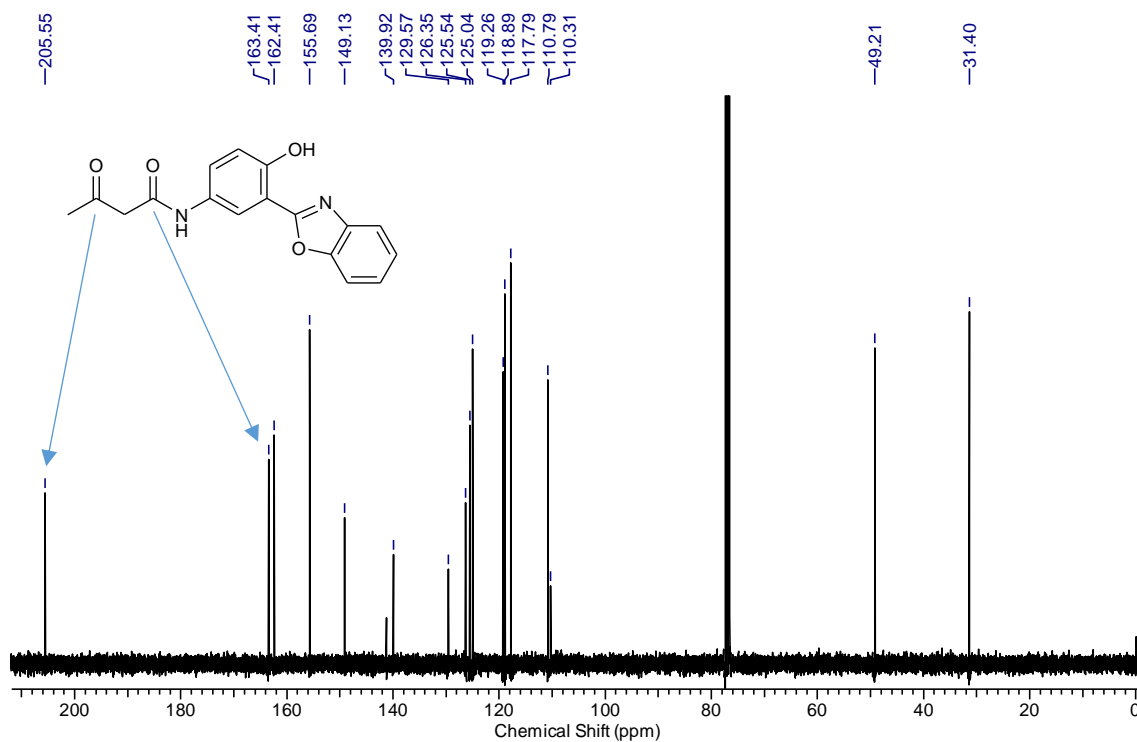


Figura 41. RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **20a**.

No espectro de infravermelho da acetoacetamida **20a**, é possível visualizar a banda do estiramento da ligação N-H em 3247 cm^{-1} , e as bandas de estiramento da ligação C=O da cetona, em 1717 cm^{-1} , e C=O da amida, em 1631 cm^{-1} (Figura 42).

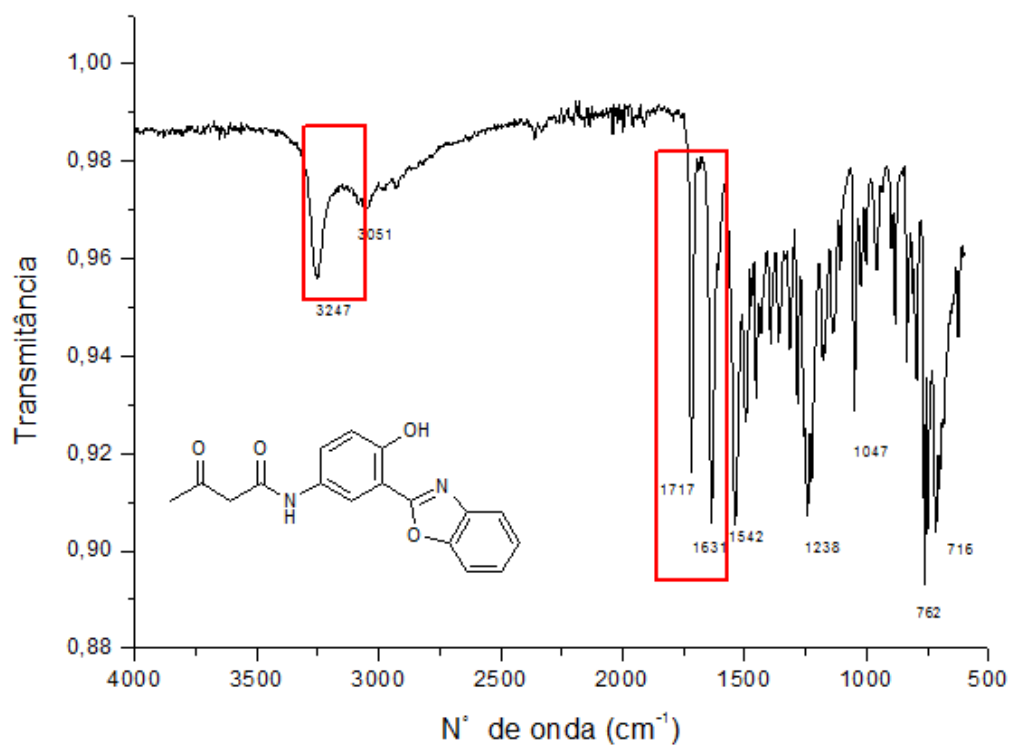


Figura 42. Espectro de IV (ATR) do composto **20a**.

3.3.3 Síntese das DHPMs a partir das acetoacetamidas fluorescentes

As DHPMs **21a-f** foram preparadas por meio da reação entre aldeído (**1**), (tio)ureia (**3**) e acetoacetamida (**20**) sob refluxo, em presença de ácido fórmico (HCOOH), por 24h, utilizando etanol como solvente, como mostra a Tabela 5.¹¹⁷

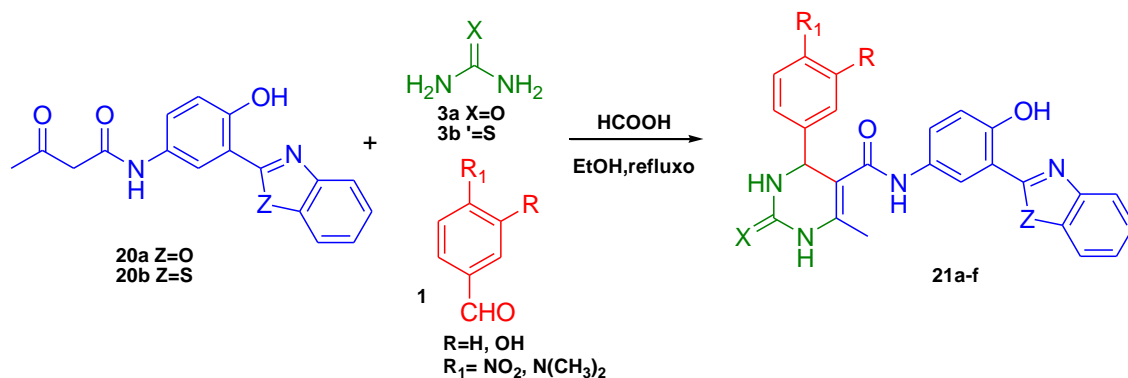


Tabela 5. Síntese das DHPMs a partir das acetoacetamidas fluorescentes.

Entrada	X	Z	R	R ₁	Produto	Rendimento (%)
1	O	O	H	H	21a	60
2	O	S	H	H	21b	63
3	S	O	H	H	21c	70
4	S	O	OH	H	21d	48
5	O	S	H	N(CH ₃) ₂	21e	55
6	O	S	H	NO ₂	21f	57

Os compostos **21a-f** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila-hexano como eluente. As DHPMs **21a-f** foram caracterizadas via espectroscopia no IV, de RMN ¹H, RMN ¹³C e por ponto de fusão.

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **21a** (Figura 43) há a presença do sinal dos hidrogênios da metila vinílica, em 2,08 ppm, do hidrogênio benzílico, em 5,44 ppm, e de um duplete em 7,05 ppm, atribuído ao hidrogênio H_a (³J = 9,1 Hz). Observa-se a presença de um multiplete em 7,24-7,34 ppm, que corresponde aos hidrogênios do anel aromático proveniente do aldeído, e um multiplete em 7,45-7,48 ppm, referente aos hidrogênios H_e e H_f. É possível visualizar o sinal do hidrogênio H_b como um duplete de duplete centrado em 7,59 ppm, resultante dos acoplamentos H_b-H_a (³J = 9,1 Hz) e H_b-H_c (⁴J = 2,5 Hz). Em 7,64 ppm encontra-se o sinal do hidrogênio

ligado ao átomo de nitrogênio da posição 3, em 7,84-7,88 ppm há um multipletto correspondente aos sinais dos hidrogênios H_g e H_d e, em 8,46 ppm, está o sinal atribuído ao hidrogênio H_c, na forma de um duplete ($^4J = 2,5$ Hz). Por fim, visualiza-se a presença dos singletos em 8,77, 9,68 e 10,98 ppm, referentes aos sinais dos hidrogênios dos outros dois grupos NH e do grupo OH, respectivamente.

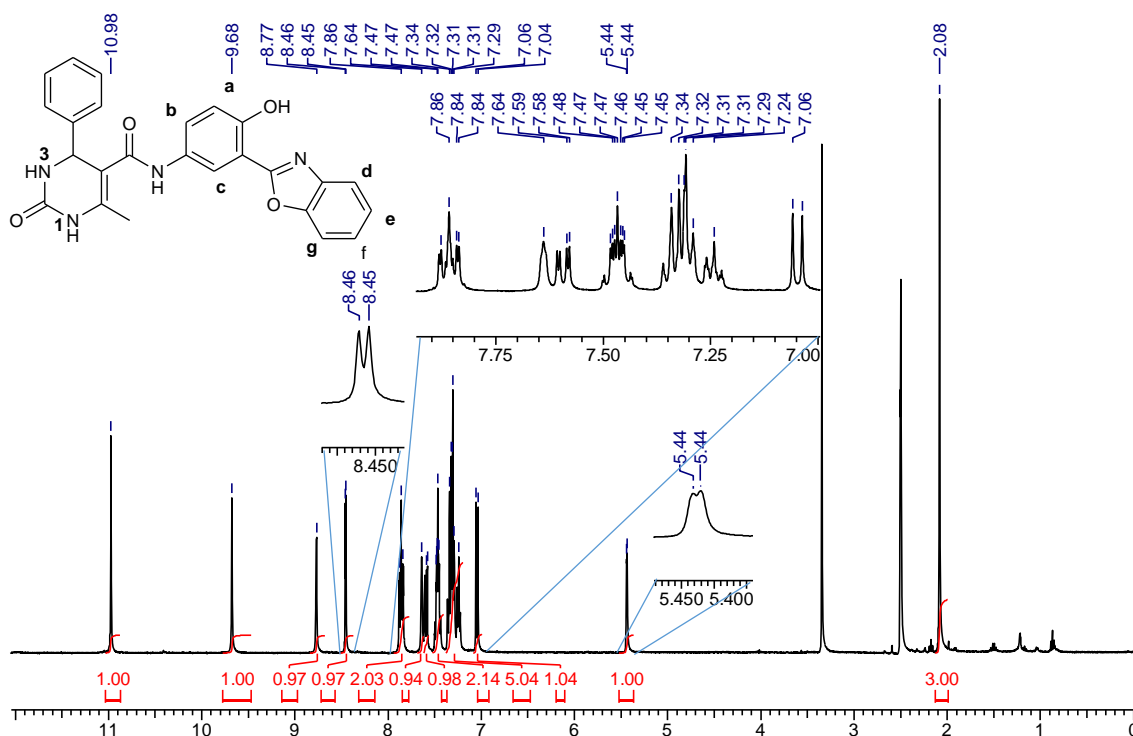


Figura 43. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto **21a**.

Ao analisar o espectro de RMN de carbono da DHPM **21a** (Figura 44), pode-se observar a presença de 23 sinais, sendo dois deles muito próximos e, por isso, só conseguem ser visualizados separadamente após ampliação da região em que se encontram. Esses dois picos estão destacados na Figura 44. Neste espectro verifica-se o aparecimento de alguns sinais que caracterizam a formação da DHPM **21a**, como o sinal do carbono da metila vinílica, em 17,2 ppm, do carbono benzílico, em 55,0 ppm e do carbono da C=O da amida em 165,3 ppm.

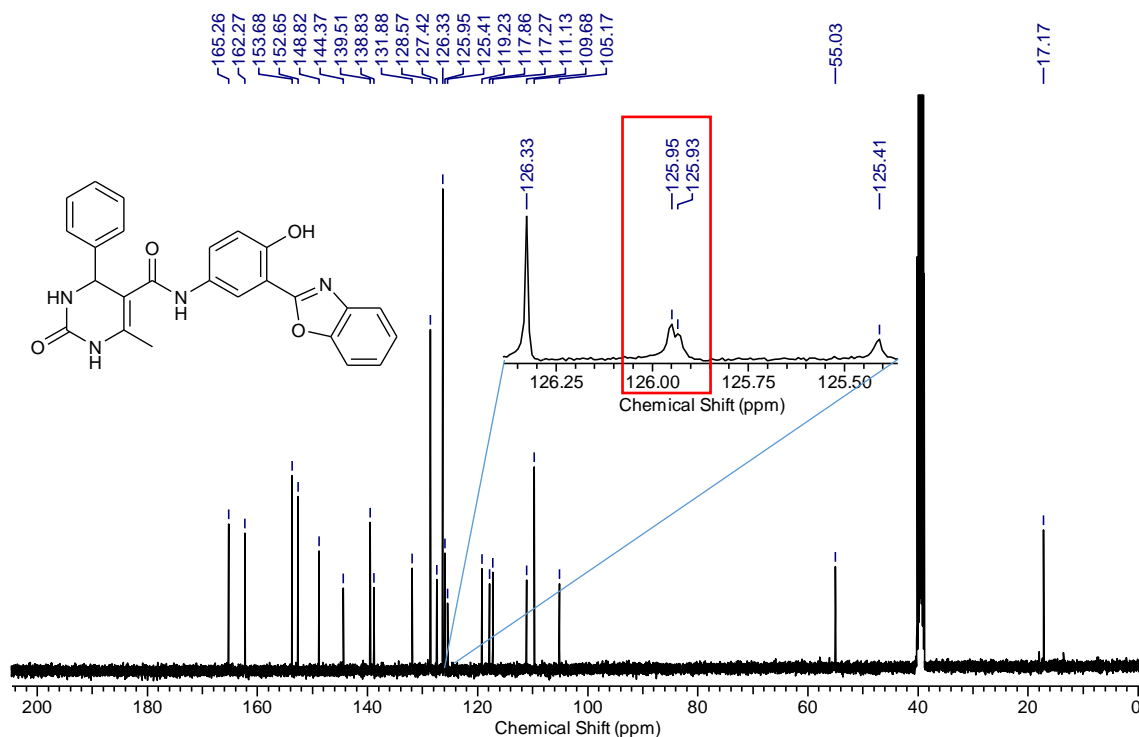


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto **21a**.

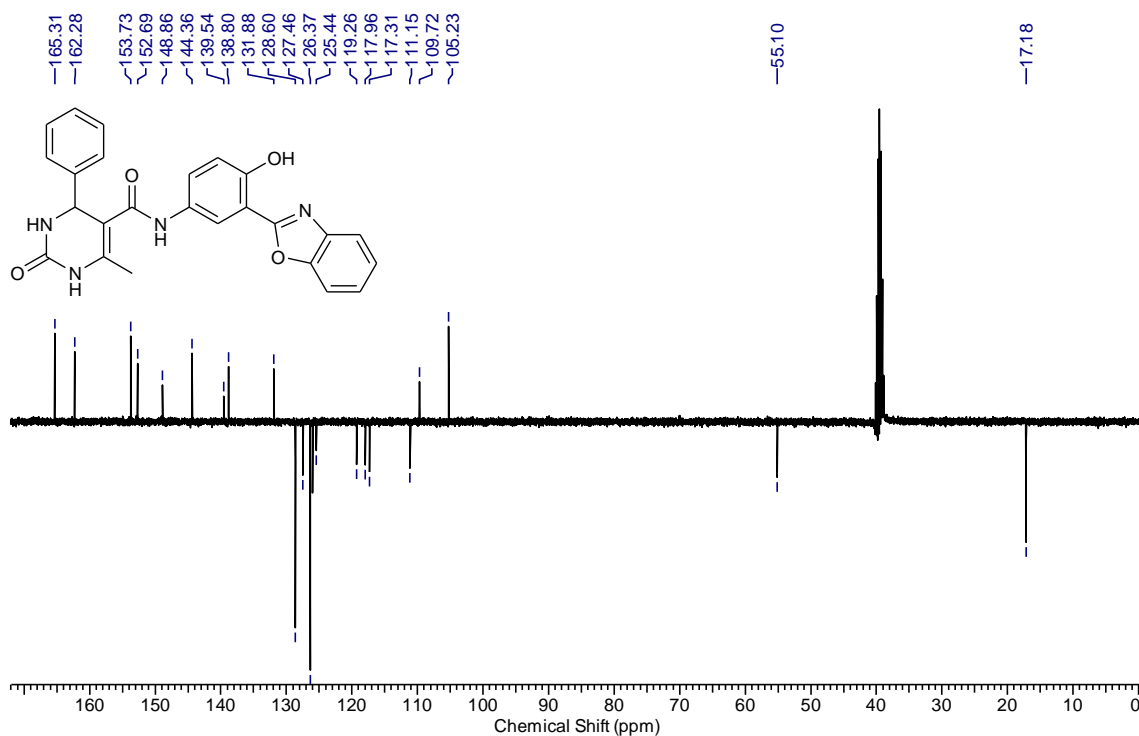


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz) do composto **21a**.

O espectro de RMN ^{13}C APT da molécula **21a** é mostrado na Figura 45 e pode-se observar o sinal do CH_3 (17,2 ppm) e os sinais dos CH para baixo, enquanto os sinais dos carbonos que não estão ligados à hidrogênios aparecem para cima do eixo.

Observando o espectro de HSQC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ da DHPM **21a** (Figura 46), tem-se em **A**, a correlação entre o carbono e o hidrogênio da metila vinílica, em **B**, o acoplamento C-H benzílico e em **C**, o acoplamento do hidrogênio H_a (em 7,05 ppm) com o carbono em 117,3 ppm. As correlações **D**, **E**, **F** e **G** não deram certeza dos acoplamentos presentes devido à proximidade dos sinais de carbono, mas o carbono em 125,4 parece ser o C_e ou o C_f , e os sinais em 126,3, 127,4 e 128,6 ppm parecem corresponder aos carbonos CH do anel aromático oriundo do benzaldeído. Em **H**, um dos hidrogênios do multiplete em 7,84-7,88 ppm acopla com o carbono em 119,2 ppm e, em **I**, o outro hidrogênio desse multiplete acopla com o carbono em 111,1 ppm. Por fim, o hidrogênio H_c (em 8,46 ppm) se correlaciona com o carbono em 117,9 ppm em **J**. Os sinais dos carbonos identificados após a análise das técnicas espectroscópicas realizadas estão mostrados na estrutura da Figura 46.

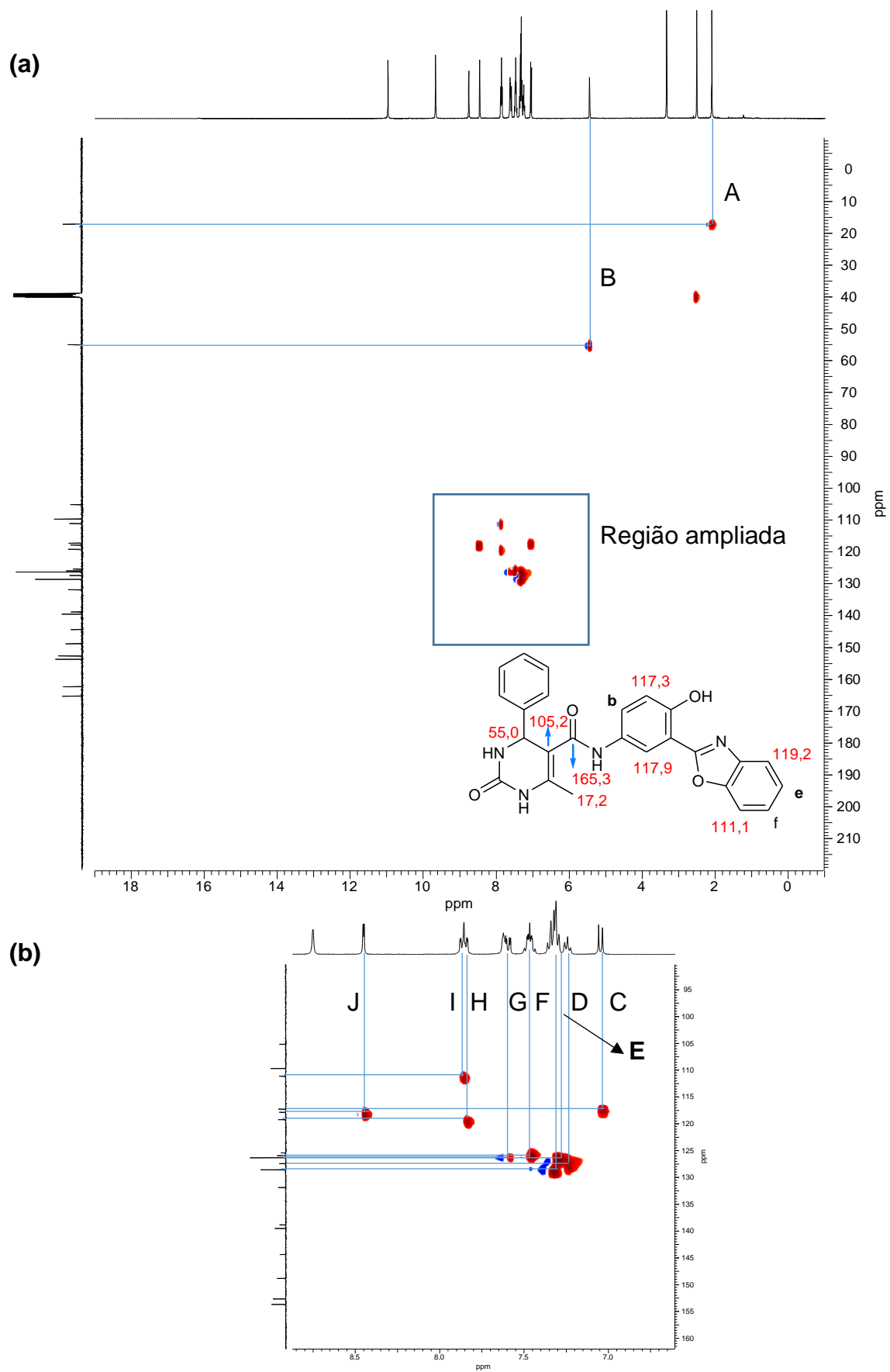


Figura 46. Espectro de HSQC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ do composto **21a** (a) inteiro e (b) ampliado.

No espectro de IV do composto **21a** (Figura 47), visualiza-se a presença de bandas referente ao estiramento de ligações N-H, por volta de 3256 cm^{-1} e de bandas correspondentes ao estiramento de ligações C=O em 1714 e 1628 cm^{-1} .

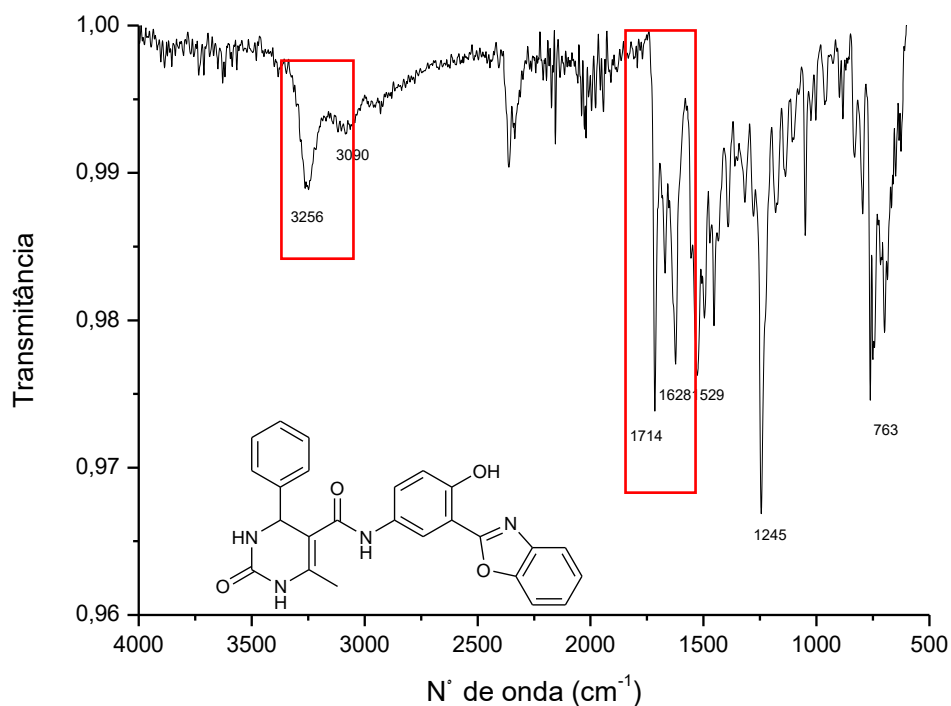


Figura 47. Espectro de IV (ATR) do composto **21a**.

3.4 ESTUDO FOTOFÍSICO DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS FLUORESCENTES EM SOLUÇÃO

Os compostos estudados neste capítulo estão representados na Figura 48. As DHPMs **4a-b** (sem a presença do grupo fluoróforo benzazólico) também foram estudadas e seus respectivos espectros são mostrados nos anexos.

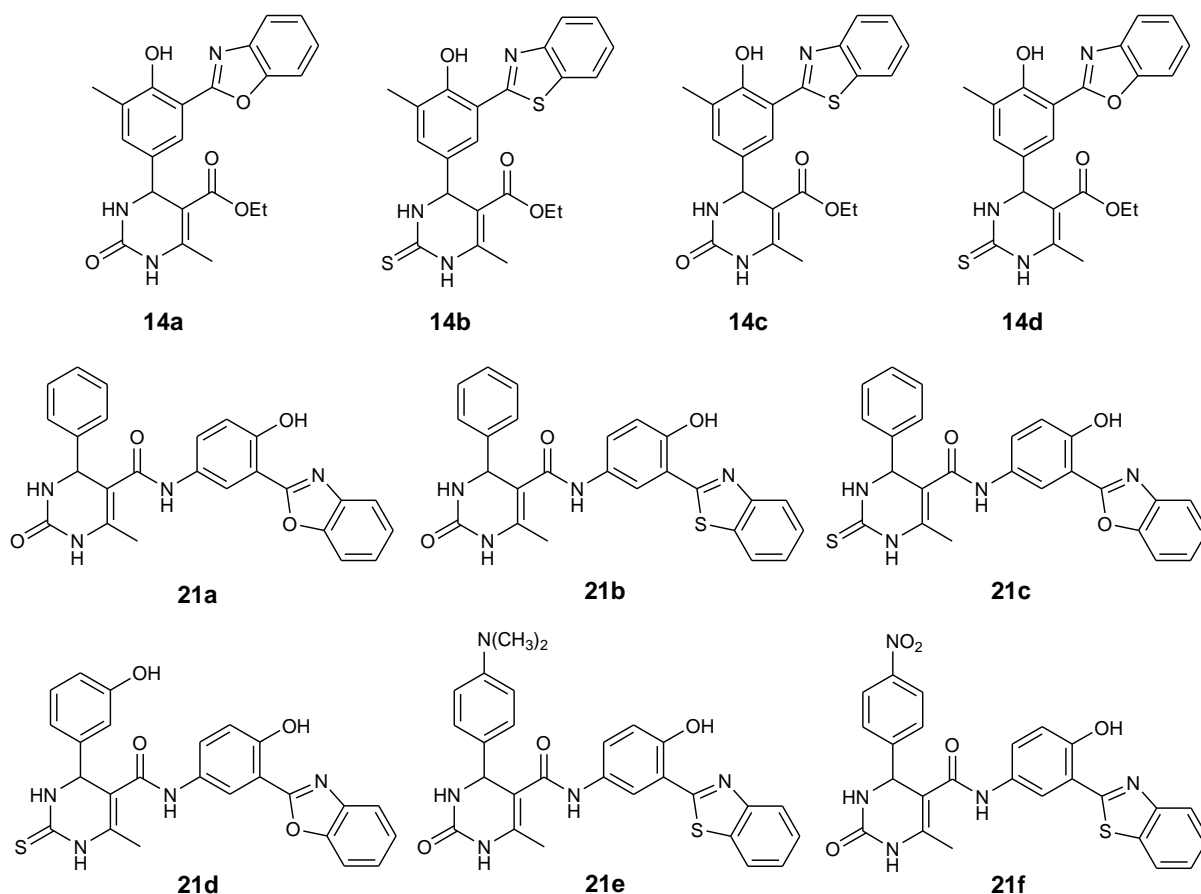


Figura 48. Estrutura dos compostos estudados por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência.

3.4.1 Absorção na região do UV-Vis

Para verificar a influência do solvente nas propriedades do estado fundamental dos compostos, utilizou-se espectroscopia de absorção na região do UV-Vis. Os dados relevantes da análise de absorção na região do UV-Vis dos compostos acima estão sumarizados nas Tabelas 6 e 7 e os respectivos espectros normalizados estão apresentados nas Figuras 49-53.

As medidas foram realizadas utilizando os solventes diclorometano, etanol e acetonitrila, para a maioria dos compostos, sendo que os compostos **14d** e **21f** foram solúveis somente em DMSO. Em solventes de menor polaridade como o 1,4-dioxano, tolueno e hexano, as DHPMs foram parcialmente solúveis.

Pode-se observar que estes compostos possuem máximo de absorção localizado na região do ultravioleta (335-380 nm), com coeficiente de absorvidade molar indicando absorção permitida, referente a uma transição eletrônica do tipo

$\pi-\pi^*$.^{118,119} O composto **14b** apresenta um ombro na região de 350 nm, diferentemente dos compostos **14a**, **14c** e **14d** e pode estar associado à absorção da forma de maior planaridade. O composto **21f** em DMSO apresenta banda de absorção acima de 400 nm, provavelmente referente a espécie fenólica ionizada.

Pode-se observar também que os máximos de absorção são maiores para os compostos com os fluoróforos derivados do hidroxifenilbenzotiazol (Z=S) do que para os derivados do hidroxifenilbenzoxazol (Z=O), provavelmente devido à maior planaridade e deslocalização eletrônica destes compostos proveniente do átomo de enxofre em relação ao oxigênio.⁸⁴ Não foi observado solvatocromismo significativo no estado fundamental nos compostos estudados.

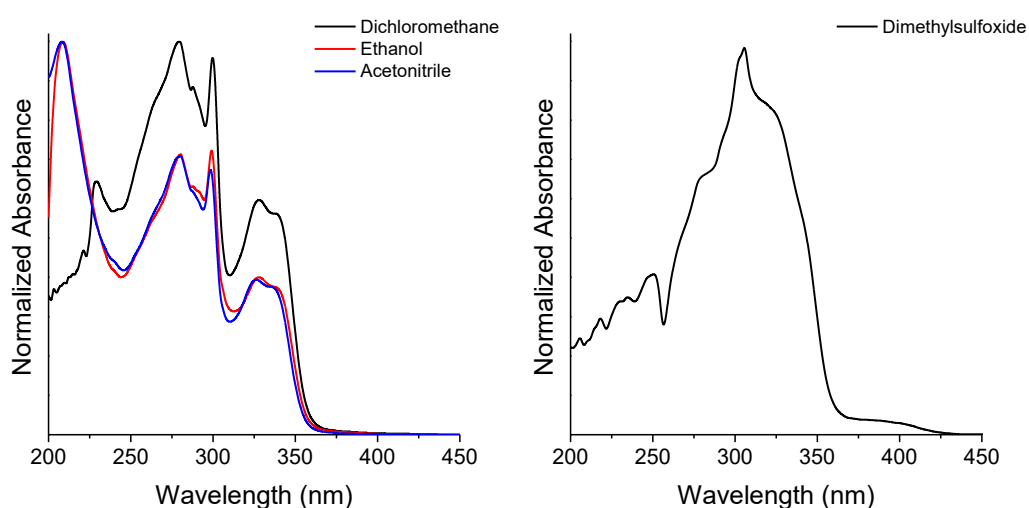


Figura 49. Espectro de absorção UV-Vis de **14a** (esq) e **14d** (dir).

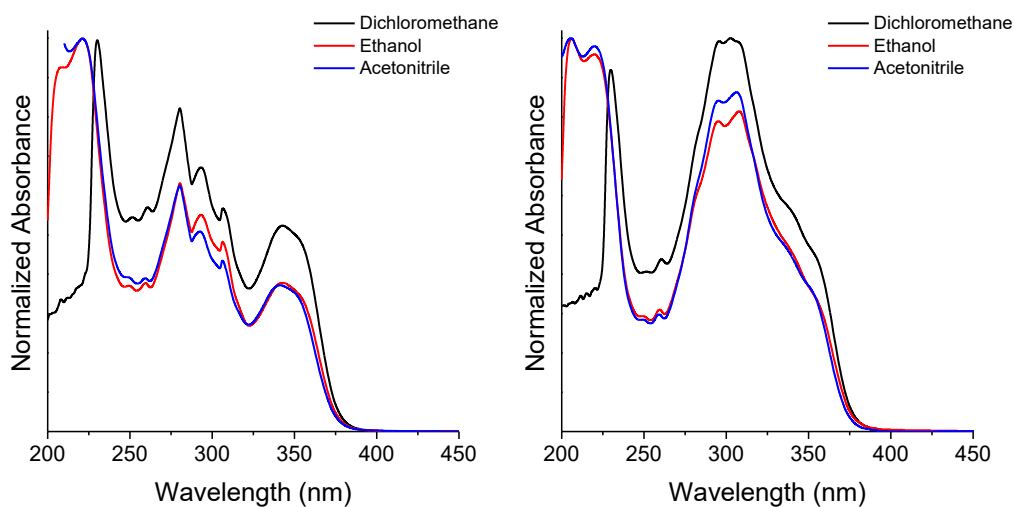


Figura 50. Espectro de absorção UV-Vis de **14c** (esq) e **14b** (dir).

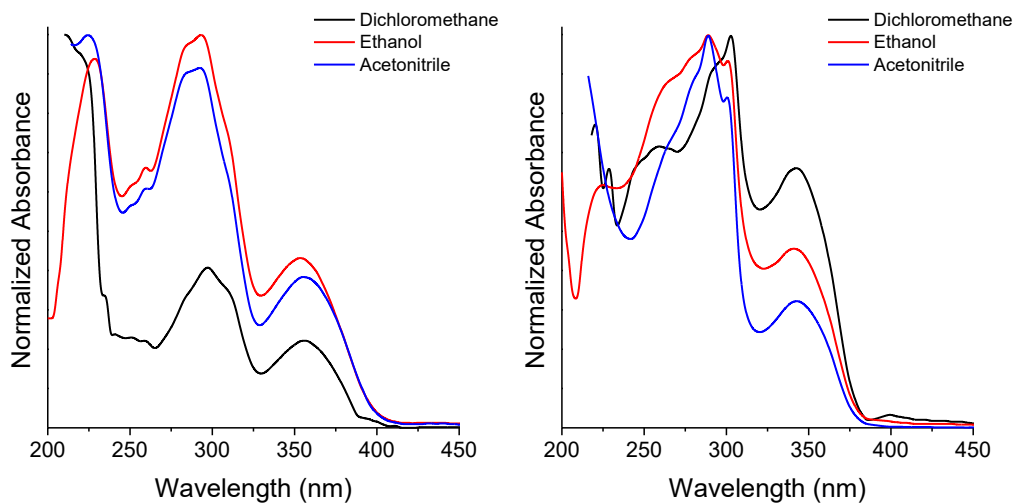


Figura 51. Espectro de absorção UV-Vis de **21b** (esq) e **21a** (dir).

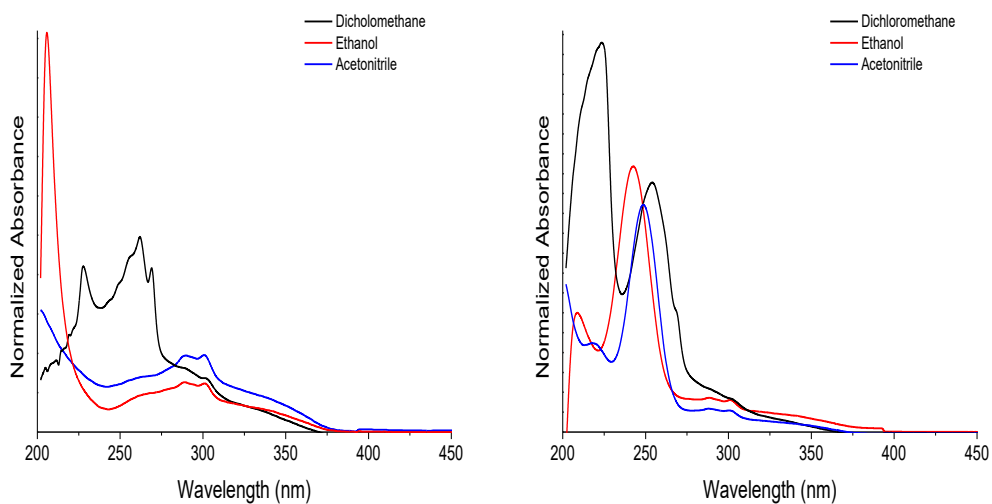


Figura 52. Espectros de absorção UV-Vis de **21c** (esq) e **21d** (dir).

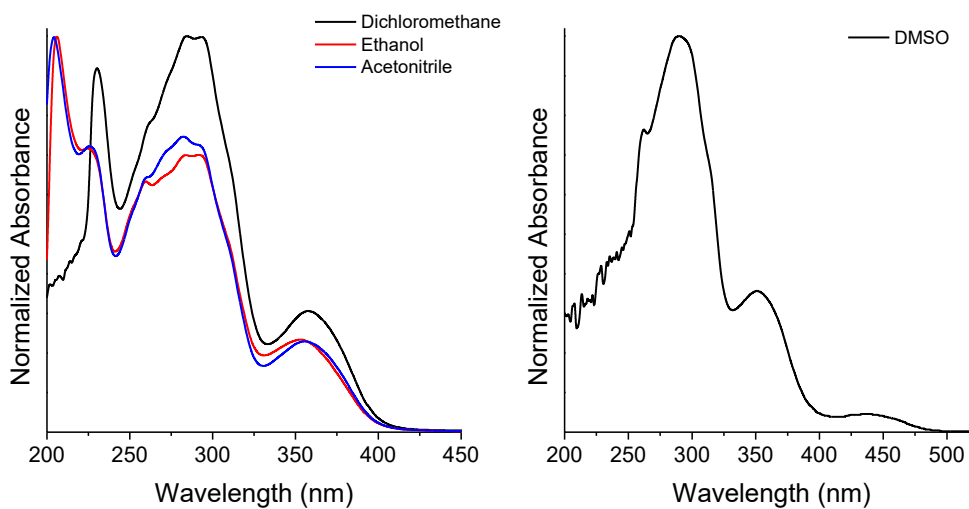


Figura 53. Espectros de absorção UV-Vis de **21e** (esq) e **21f** (dir).

3.4.2 Emissão de fluorescência

Para verificar a influência do solvente nas propriedades do estado excitado dos compostos, utilizou-se a espectroscopia de emissão de fluorescência. Os espectros de emissão foram realizados utilizando como comprimento de onda de excitação o respectivo máximo de absorção de cada composto. Os dados obtidos a partir deste estudo estão apresentados nas Tabelas 6 e 7, e os respectivos espectros normalizados nas Figuras 54-58.

Pode-se observar primeiramente para os compostos **14a-d** e **21a-f** uma dupla emissão de fluorescência, com a emissão localizada em menores comprimentos de onda referente a uma emissão normal (N^*), atribuída a formas enol excitadas. A emissão de fluorescência localizada em maiores comprimentos de onda, localizada na região do amarelo-laranja, é originada pela emissão de uma espécie tautomérica (T^*), referente a forma ceto excitada, relacionada com o processo de transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT) (Figuras 54-58).

Cabe ressaltar que em etanol absoluto, a emissão correspondente à forma N^* é mais intensa que nos demais solventes, para as DHPMs **21b** e **21e**, pois ocorre um favorecimento de uma ligação hidrogênio intermolecular com o solvente em detrimento da ligação hidrogênio intramolecular, levando a uma emissão da espécie normal (N^*) com maior intensidade.¹¹⁸⁻¹²⁰ Ainda, a banda de emissão normal, em alguns casos, apresenta uma saliência (em forma de pico pouco intenso) em menor comprimento de onda que está relacionada com a emissão do núcleo referente ao precursor DHPM, sendo descartada a interferência de medida do equipamento e/ou emissão Raman do solvente.

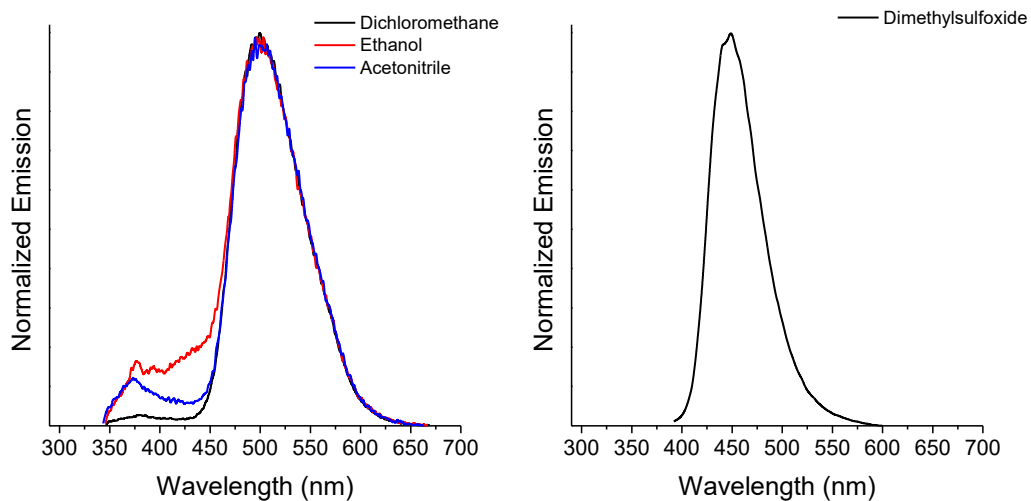


Figura 54. Espectros de emissão de fluorescência de **14a** (esq) e **14d** (dir).

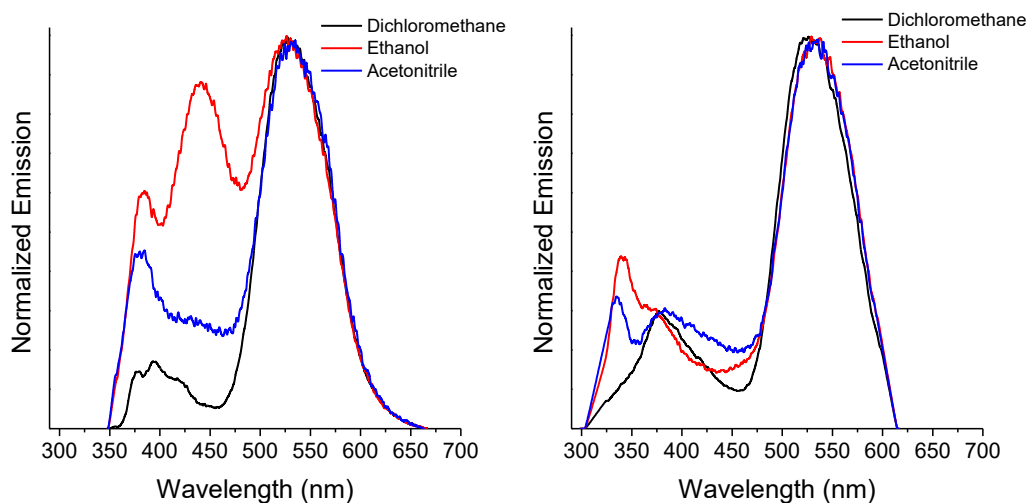


Figura 55. Espectros de emissão de fluorescência de **14c** (esq) e **14b** (dir).

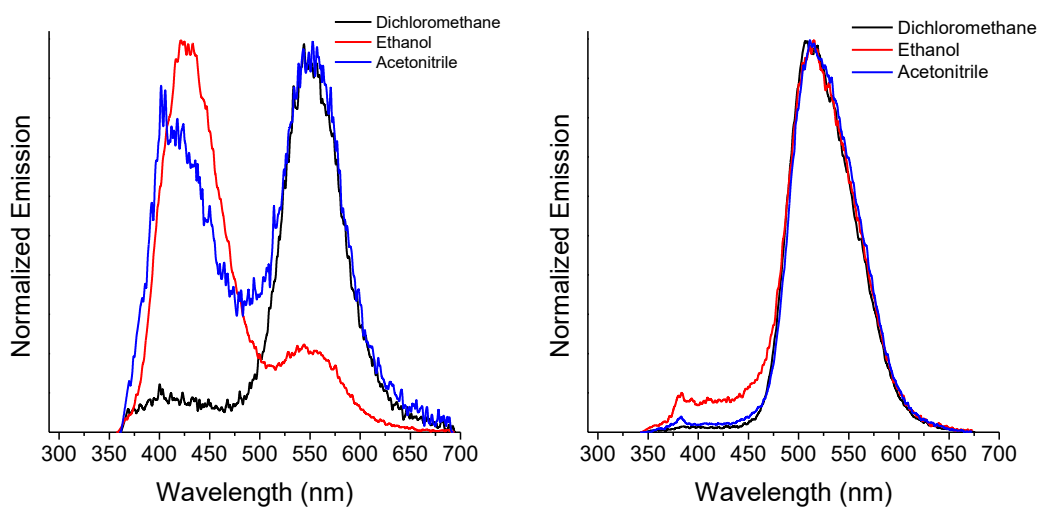


Figura 56. Espectros de emissão de fluorescência de **21b** (esq) e **21a** (dir).

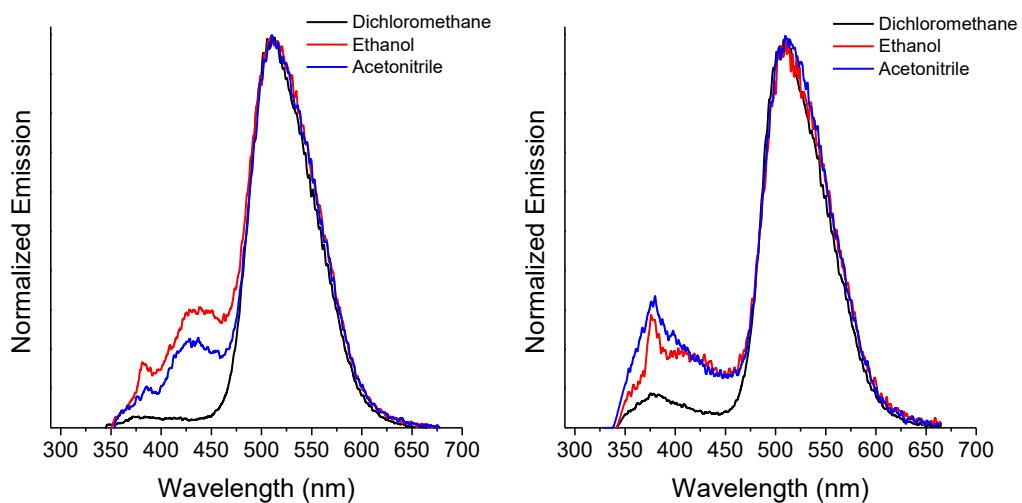


Figura 57. Espectros de emissão de fluorescência de **21c** (esq) e **21d** (dir).

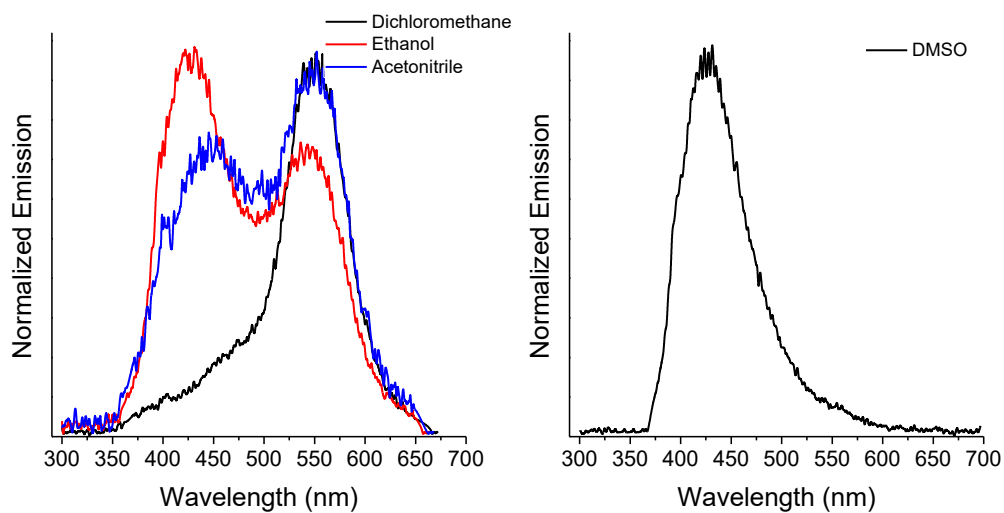


Figura 58. Espectro de emissão de fluorescência de **21e** (esq) and **21f** (dir).

Tabela 6. Dados fotofísicos dos compostos **14a-d**, onde Conc. é a concentração (10^{-5} M), ϵ é o coeficiente de extinção molar ($10^4 \times \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda de absorção e emissão (nm), respectivamente, $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes (nm).

Composto	Solvente*	Conc.	ϵ	λ_{abs}	λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$
14a	DCM	3.27	1.27	339	500	161
	EtOH	3.27	1.37	338	498	160
	MeCN	3.27	1.28	336	500	164
14d	DMSO	3.58	0.09	380	458	78
14c	DCM	3.15	1.91	343	394	51
					529	186
	EtOH	3.15	1.69	342	384	42
					440	98
					524	182
	MeCN	3.15	1.87	341	379	38
532					191	
14b	DCM	1.52	4.88	307	527	220
				350		
	EtOH	1.52	4.76	307	408	101
					350	224
					531	
	MeCN	1.52	4.86	306	383	77
350					227	

* DCM=Diclorometano, EtOH=Etanol, MeCN=Acetonitrila and DMSO=Dimetilsulfóxido

Tabela 7. Dados fotofísicos dos compostos **21a-f**, onde Conc. é a concentração ($10^{-5}M$), ϵ é o coeficiente de extinção molar ($10^4 \times M^{-1} \cdot cm^{-1}$), λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda de absorção e emissão (nm), respectivamente, $\Delta\lambda_{ST}$ é o deslocamento de Stokes (nm).

Composto	Solvente*	Conc.	ϵ	λ_{abs}	λ_{em}	$\Delta\lambda_{ST}$
21b	DCM	2,92	0,46	356	372	16
	EtOH	2,92	0,83	354	426	72
					546	192
	MeCN	2,92	0,83	357	414	57
550					193	
				502	145	
21a	DCM	3,03	0,88	343	513	170
	EtOH	3,03	0,94	341	414	73
					513	172
					469	128
MeCN	2,59	1,25	342	513	171	
				476	134	
21c	DCM	4,38	0,92	335	512	177
	EtOH	2,19	1,82	342	510	168
					430	88
					382	40
MeCN	2,19	1,46	345	428	83	
				510	165	
				385	40	
21d	DCM	5,65	0,26	337	510	173
					382	45
	EtOH	6,35	0,21	338	511	173
					378	40
MeCN	6,35	0,19	338	511	173	
				378	40	
21f	DMSO	19,9	2,11	352	425	73
				438	495	143
21e	DCM	2,68	1,10	357	550	193
	EtOH	2,68	1,34	353	425	72
					543	190
					493	140
MeCN	2,68	1,28	356	443	87	
				550	194	
				493	140	

* DCM=Diclorometano, EtOH=Etanol, MeCN=Acetonitrila and DMSO=Dimetilsulfóxido.

Foi possível observar que as DHPMs fluorescentes sintetizadas apresentaram grandes deslocamentos de Stokes, que é uma característica interessante para sondas moleculares fluorescentes. Os maiores deslocamentos de Stokes, em geral, foram obtidos para as DHPMs sintetizadas utilizando os fluoróforos derivados dos hidroxifenilbenzotiazóis (Z=S) que, exceto pela molécula **21f**, apresentaram valores entre 186 e 227nm, sendo o maior deslocamento de Stokes apresentado pela molécula **14b** em acetonitrila (227nm).

De posse desses resultados preliminares, comprovou-se a viabilidade da execução de novos estudos visando a utilização dessas moléculas como sondas

moleculares fluorescentes. A Figura 59 mostra as DHPMs fluorescentes **14a-d** e **21a-f** em solução, sob radiação UV.

DHPMs 14a-d



DHPMs 21a-f



Figura 59. Imagem das DHPMs fluorescentes em solução, sob iluminação com luz UV(365nm).

4. CONCLUSÕES

De acordo com o proposto nos objetivos, foram preparadas dez novas dihidropirimidinonas, via reação multicomponente de Biginelli, fluorescentes por ESIPT. Além dessas dez novas DHMs, duas DHPMs sem o grupo fluoróforo também foram sintetizadas.

As DHPMs **14a-d** com o aldeído como fluoróforo foram sintetizadas diretamente, obtendo-se rendimentos de 53-75%. Para a síntese das DHPMs a partir das aminas benzazólicas, primeiramente foi necessária a preparação dessas aminas, cujos rendimentos obtidos foram de 68 e 72%. Partindo-se das aminas, as acetoacetamidas fluorescentes foram preparadas, com rendimentos de 49 e 52%. Por fim, foi realizada a reação de Biginelli utilizando as acetoacetamidas preparadas, gerando as DHPMs **21a-f** com rendimentos de 48-70%.

Apesar dos rendimentos não serem elevados, foi possível a obtenção de uma família de DHPMs estruturalmente complexas que apresentam características interessantes do ponto de vista fotoquímico e são candidatas a apresentarem algum tipo de atividade biológica.

O estudo fotoquímico realizado demonstrou que as DHPMs fluorescentes apresentam a banda referente à emissão tautomérica, proporcionando um largo deslocamento de Stokes, sendo 227 nm o maior deslocamento de Stokes obtido, apresentado pela molécula **14b** em acetonitrila. Algumas moléculas apresentaram comportamentos dependentes da polaridade do solvente, enquanto outras variaram pouco com a troca de solvente.

Novos estudos mais detalhados sobre essas DHPMs sintetizadas estão em andamento, visando a utilização dessas moléculas como sondas moleculares fluorescentes.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 INFORMAÇÕES GERAIS

Os aldeídos fluorescentes **8a,b**, as anilinas **5a,b**, o ácido 5-aminosalicílico (**15**) e o ácido polifosfórico foram fornecidos pelo professor Fabiano Rodembusch, do Laboratório de Fotoquímica Orgânica Aplicada da UFRGS. Os demais reagentes e solventes utilizados foram obtidos comercialmente. Os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila foram destilados, enquanto os outros solventes e reagentes foram utilizados sem purificação prévia.

Todos os compostos foram purificados por cromatografia de adsorção em coluna de sílica gel (230-400 mesh). A cromatografia em camada delgada (CCD) foi utilizada para acompanhar o desenvolvimento das reações, utilizando-se sílica gel 60 F254 com revelador para UV, suportada em placas de vidro e, como reveladores, foi utilizado vapor de iodo e luz UV.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Inova, com frequências de 300 MHz para ^1H RMN e 75 MHz para RMN ^{13}C , ou Bruker, com frequências de 400 MHz para ^1H RMN e 100 MHz para RMN ^{13}C , utilizando os solventes DMSO- d_6 ou CDCl_3 , à temperatura ambiente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), e o sinal do tetrametilsilano (TMS) foi utilizado para a padronização interna. As constantes de acoplamento (J) foram medidas em hertz (Hz) e a multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros foi indicada da seguinte forma: s (singleto), sl (sinal largo), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de duplete) e m (multiplete).

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos nos aparelhos IR-ATR Bruker modelo Alpha P ou no Shimadzu IRPrestige-21, a partir de pastilhas de KBr, e as frequências de absorção foram expressas nas faixas de 4000 a 400 cm^{-1} e 4000 a 500 cm^{-1} , respectivamente.

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram obtidos por meio de em um medidor automático Buchi modelo M 565. Para a obtenção dos dados de

espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) de alguns compostos inéditos preparados, foi utilizado um espectrômetro Bruker Impact II, munido de quadrupolo e analisador de massas por tempo de voo, com ionização química à pressão atmosférica (APCI-QTOF-MS). A ionização foi realizada por infusão direta no modo positivo, descarga Corona de 3500nA, aquecimento de 450°C e a calibração se deu com formiato de sódio.

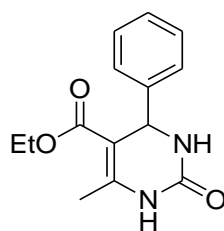
5.2 ESTUDO FOTOFÍSICO

Para as medidas de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência foram utilizados solventes de grau espectroscópico (Aldrich). Todos os experimentos foram realizados a 25 °C utilizando soluções com concentrações de 10⁻⁵ M. As medidas de Espectroscopia de Absorção na Região do UV-Vis foram realizadas em espectrofotômetro Shimadzu UV2450 e as medidas de Espectroscopia de Emissão de Fluorescência em solução foram realizadas em espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301PC.

5.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS DHPMS **4a,b** e **14a-d**.²¹

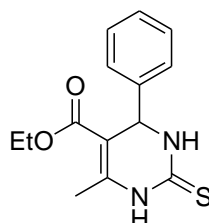
Uma mistura de aldeído (0,5 mmol), acetoacetato de etila (**2**, 0,5 mmol), (tio)ureia (**3**, 1,5 mmol), CeCl₃.7H₂O (20 mol%) em etanol (1 mL) foi submetida a agitação sob refluxo, sendo a reação acompanhado por CCD. Ao final da reação, o solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano-acetato de etila como eluentes. Os produtos finais **4a,b** foram recristalizados em etanol.

5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (4a)⁹⁷



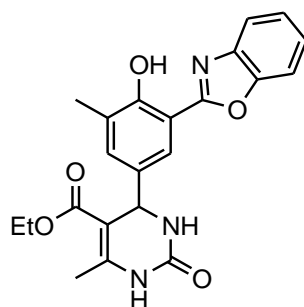
Rendimento: 90%; sólido branco; p.f. 205-206 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 9,21 (sl, 1H); 7,75 (sl, 1H); 7,35-7,23 (m, 5H); 5,15 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 3,98 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ 165,5; 152,4; 148,5; 145,1; 128,6; 127,5; 126,4; 99,5; 59,4; 54,2; 18,0; 14,3.

5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-tiona (4b)⁹⁸



Rendimento: 86%; sólido amarelo pálido; p.f. 204–205 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,35 (sl, 1H), 9,66 (sl, 1H); 7,36-7,21 (m, 5H); 5,17 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,00 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 174,2; 165,1; 145,1; 143,5; 128,6; 127,7; 126,4; 100,7; 59,6; 54,1; 17,2; 14,0.

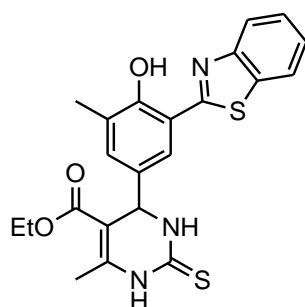
5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (14a)



Rendimento: 60%; sólido branco; p.f. 239-240 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 11,40 (sl, 1H); 9,00 (sl, 1H); 7,85-7,82 (m, 2H); 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,54 (sl, 1H); 7,49-7,46 (m, 2H); 7,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,24 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,12-3,97 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ 165,3; 162,4; 155,3; 151,9; 148,6; 148,2; 139,1; 136,1; 132,8; 125,9; 125,8; 125,3; 122,2;

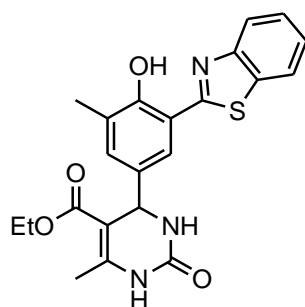
119,0; 110,9; 108,8; 99,1; 59,2; 53,5; 17,8; 15,7; 14,0; IV (ATR)(ν_{\max} cm^{-1}): 3249, 3122, 2955, 1708, 1652, 1554, 1446, 1226, 1088, 767, 737; HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5^+$ $[\text{MNa}]^+$: 430,1373; encontrado: 430,1371.

5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (14b)



Rendimento: 75%; sólido branco; p.f. 234-235 °C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,30 (s, 1H); 10,40 (sl, 1H); 9,70 (sl, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,58-7,48 (m, 3H); 7,17 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 5,20 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,12-3,95 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 174,2; 168,3; 165,1; 154,7; 151,2; 145,2; 134,8; 132,6; 131,7; 127,1; 126,6; 125,9; 124,1; 122,4; 122,0; 115,8; 100,5; 59,7; 53,4; 17,2; 16,2; 14,1; IV (ATR) (ν_{\max} cm^{-1}): 3312, 3184, 2988, 1668, 1573, 1456, 1183, 1105, 767, 764; HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2^+$ $[\text{MNa}]^+$: 462,0917; encontrado: 462,0921.

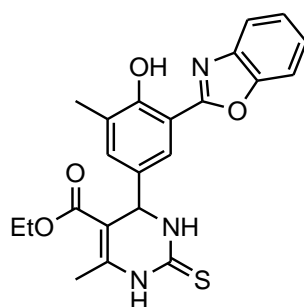
5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (14c)



Rendimento: 55%; sólido amarelo pálido; p.f. 262-263 °C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,23 (s, 1H); 9,23 (sl, 1H); 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,76 (sl, 1H); 7,60-7,48 (m, 3H); 7,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 5,18 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 4,07-3,95 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 168,4; 165,3; 154,4; 152,0; 151,2; 148,5; 136,2; 132,5; 131,8; 127,0; 126,4; 125,8;

123,8; 122,4; 122,0; 115,6; 99,08; 59,3; 53,4; 17,8; 16,1; 14,2; IV (KBR) (ν_{\max} cm^{-1}): 3236, 3112, 2968, 1706, 1644, 1440, 1223, 1089, 755; HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{MH}]^+$: 424,1326; encontrado: 424,1314.

5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (14d)

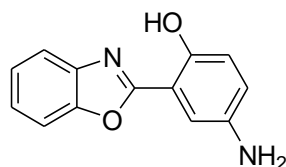


Rendimento: 53%; sólido marrom; p.f. 221-222 °C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 11,55 (s, 1H); 10,57 (s, 1H); 9,66 (sl, 1H); 7,88-7,85 (m, 2H); 7,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,51-7,45 (m, 2H); 7,24 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 5,22 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,07-3,97 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 174,5; 165,6; 162,8; 156,2; 149,1; 145,7; 139,6; 135,3; 133,4; 126,6; 126,5; 126,0; 123,1; 119,6; 111,6; 109,5; 100,9; 60,1; 54,1; 17,7; 16,4; 14,5; IV (KBR) (ν_{\max} cm^{-1}): 3319, 3175, 3105, 2979, 1664, 1569, 1550, 1246, 1455, 1191, 773, 735; HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{MH}]^+$: 424,1326; encontrado: 424,1331.

5.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS AMINAS 16a,b.^{104,106}

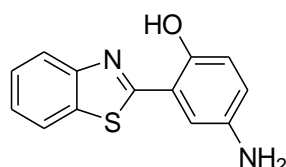
Uma mistura de ácido aminosalicílico (**15**, 8 mmol) e anilina *orto* substituída (**5a,b**, 8 mmol) em ácido polifosfórico (8 mL) foi submetida à agitação sob aquecimento (170 °C) por 5h. Após resfriar, a mistura reacional foi vertida em gelo picado sob agitação e em seguida foi deixada em repouso para decantar o produto. O excesso de solução aquosa foi retirado e o sólido neutralizado com uma solução de NaHCO_3 10% (p/v), filtrado e seco em estufa. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando diclorometano como eluente.

2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (16a)¹⁰⁶



Rendimento: 72%; sólido amarelo pálido; p.f.178-179 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,91 (s, 1H); 7,71-7,68 (m, 1H); 7,58-7,55 (m, 1H); 7,38-7,33 (m, 3H); 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,84 (dd, *J* = 8,8 e *J* = 2,9 Hz, 1H); 3,50 (sl, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 162,9; 152,0; 149,1; 138,7; 125,2; 124,9; 122,0; 119,2; 118,0; 112,2; 110,5; 110,3.

2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (16b)¹⁰⁶



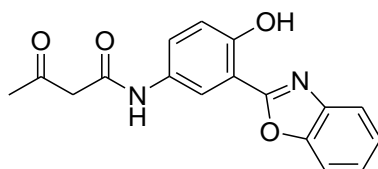
Rendimento: 68%; sólido amarelo; p.f. 190-191 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,93 (s, 1H); 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,02 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,80 (dd, *J* = 8,7 e *J* = 2,6 Hz, 1H); 3,50 (sl, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 169,2; 152,0; 151,2; 138,6; 132,6; 126,6; 125,4; 122,2; 121,5; 121,4; 118,5; 116,5; 113,7.

5.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS ACETOACETAMIDAS

20a,b.¹¹²

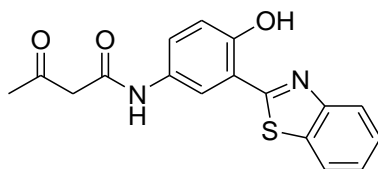
Uma mistura de amina (**16a,b**, 1 mmol), dioxinona (**17**, 2 mmol) e NaOAc anidro (1 mmol) em THF (4 mL) foi submetida a agitação sob refluxo por 24h, sendo a reação acompanhado por CCD. Ao final da reação, o solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano-acetato de etila como eluentes.

***N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-3-oxobutanamida (20a)**



Rendimento: 52%; sólido branco; p.f. 183-184 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,36 (sl, 1H); 9,17 (sl, 1H); 8,33 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,74-7,70 (m, 1H); 7,63-7,59 (m, 1H); 7,51 (dd, *J* = 8,7 Hz e *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,41-7,36 (m, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 3,63 (s, 2H); 2,36 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 205,6; 163,5; 162,5; 155,7; 149,2; 140,0; 129,6; 126,4; 125,6; 125,1; 119,3; 118,9; 117,8; 110,8; 110,4; 49,2; 31,4; IV (ATR) (*v*_{max} cm⁻¹): 3247, 3051, 1717, 1631, 1542, 1238, 1047, 762, 716.

***N*-[3-(benzotiazol-2-il)-4-hidroxifenil]-3-oxobutanamida (20b)**

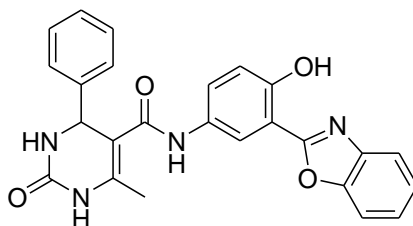


Rendimento: 49%; sólido amarelo pálido; p.f. 190 – 191 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,44 (sl, 1H); 9,16 (sl, 1H); 8,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,52-7,48 (m, 1H); 7,43-7,39 (m, 2H); 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 3,63 (s, 2H); 2,36 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 205,5; 168,9; 163,4; 155,0; 151,8; 132,7; 129,5; 126,7; 125,6; 125,5; 122,2; 121,6; 120,1; 118,2; 116,4; 49,3; 31,4; IV (ATR) (*v*_{max} cm⁻¹): 3270, 3060, 1716, 1652, 1551, 1506, 1240, 1214, 1181, 1130, 997, 778, 720.

5.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS DHPMs 21a-f.¹¹⁷

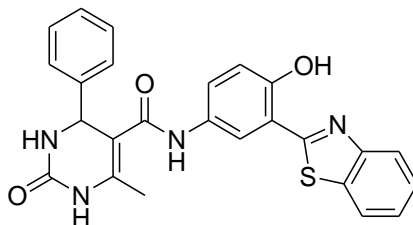
Uma mistura de aldeído (0,5 mmol), (tio)ureia (**3**, 1,25 mmol), acetoacetamida (**20a,b**, 0,5 mmol) e etanol (2 mL), seguida da adição de ácido fórmico (5 gotas) foi submetida a agitação sob refluxo por 24h, sendo a reação acompanhado por CCD. Ao final da reação, o solvente foi evaporado, o bruto foi lavado com água (2x 5 mL) e foi realizada uma filtração à vácuo. Posteriormente, realizou-se uma purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano-acetato de etila como eluentes.

***N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (21a)**



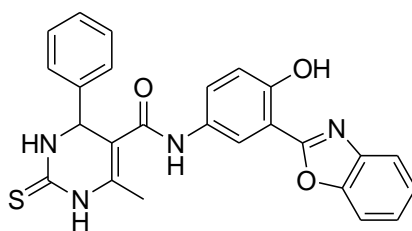
Rendimento: 60%; sólido branco; p.f. 243-244 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,98 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 8,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,88-7,84 (m, 2H); 7,64 (sl, 1H); 7,59 (dd, $J = 9,1$ Hz e 2,5 Hz, 1H); 7,48-7,45 (m, 2H); 7,34-7,24 (m, 5H); 7,05 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 5,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 2,08 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 165,3; 162,3; 153,7; 152,7; 148,8; 144,4; 139,5; 138,8; 131,9; 128,6; 127,4; 126,3; 126,0; 125,9; 125,4; 119,2; 117,9; 117,3; 111,1; 109,7; 105,2; 55,0; 17,2; IV (ATR) (ν_{\max} cm⁻¹): 3262, 3077, 1712, 1673, 1525, 1450, 1242, 1050, 761, 700.

***N*-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxifenil]-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (21b)**



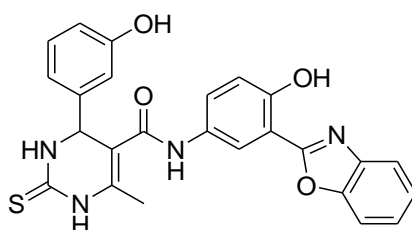
Rendimento: 63%; sólido branco; p.f. 222-223 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11,30 (sl, 1H); 9,63 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,61-7,58 (m, 2H); 7,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,36-7,22 (m, 5H); 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,44 (s, 1H); 2,08 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 165,2; 164,7; 152,7; 152,2; 151,5; 144,4; 138,5; 134,5; 131,7; 128,5; 127,4; 126,5; 126,4; 125,1; 124,7; 122,1; 122,0; 119,2; 118,0; 116,9; 105,3; 55,0; 17,1; IV (ATR) (ν_{\max} cm⁻¹): 3417, 3234, 3115, 2960, 1716, 1670, 1624, 1506, 1249, 756.

***N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-4-fenil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (21c)**



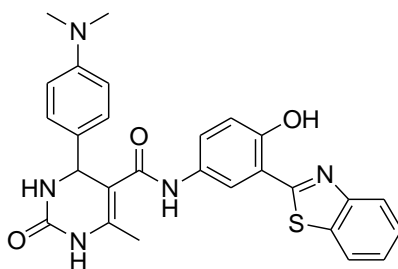
Rendimento: 70%; sólido cinza claro; p.f. 224-225 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,98 (s, 1H); 10,02 (s, 1H); 9,83 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 8,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,87-7,84 (m, 2H); 7,60 (dd, $J = 8,8$ Hz e $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,50-7,44 (m, 2H); 7,39-7,35 (m, 2H); 7,30-7,20 (m, 3H); 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 2,12 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 174,6; 165,3; 162,6; 154,3; 149,3; 143,6; 140,0; 136,4; 132,0; 129,1; 128,2; 126,9; 126,4; 125,9; 125,8; 119,7; 118,4; 117,8; 111,6; 110,2; 107,4; 55,49; 17,04; IV (ATR) (ν_{\max} cm⁻¹): 3400, 3234, 3192, 1678, 1624, 1527, 1241, 1204, 1180, 745.

***N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxiifenil]-4-(3-hidroxiifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (21d)**



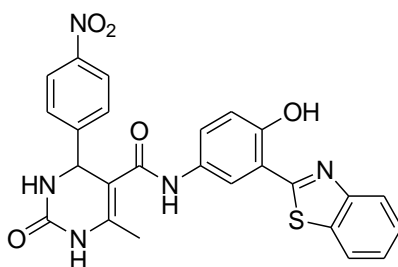
Rendimento: 48 %; sólido amarelo pálido; p.f. 214-215 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 10,99 (sl, 1H); 9,98 (s, 1H); 9,82 (s, 1H); 9,47 (s, 1H); 9,43 (sl, 1H); 8,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,88-7,83 (m, 2H); 7,61 (dd, $J = 8,8$ Hz e $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,49-7,46 (m, 2H); 7,13 (m, 1H); 7,07 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 6,70-6,65 (m, 3H); 5,37 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 2,10 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ 174,1; 164,8; 162,2; 157,6; 153,8; 148,8; 144,6; 139,5; 135,6; 131,6; 129,5; 125,9; 125,8; 125,3; 119,2; 118,0; 117,3; 116,9; 114,6; 113,3; 111,1; 109,7; 107,0; 55,0; 16,5. IV (ATR) (ν_{\max} cm⁻¹): 3394, 3263, 3168, 1711, 1633, 1604, 1534, 1242, 1226, 1049, 761, 716.

***N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)- 4-hidroxiifenil]-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (21e)**



Rendimento: 55 %; sólido amarelo; p.f. 208-209 °C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 11,29 (sl, 1H); 9,52 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,60 (dd, $J = 8,8$ Hz e $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,46-7,44 (m, 2H); 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,34 (sl, 1H); 2,83 (s, 6H); 2,07 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 165,2; 164,8; 164,7; 152,5; 152,1; 151,5; 149,9; 138,1; 134,5; 134,4; 132,1; 131,8; 127,1; 126,5; 125,0; 124,6; 122,1; 122,0; 119,1; 118,0; 117,9; 116,8; 112,3; 105,6; 54,5; 40,2; 17,1; IV (ATR) (ν_{max} cm^{-1}): 3212, 3083, 2960, 1702, 1659, 1493, 1243, 1181, 758.

***N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxfenil]-4-(4-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (21f)**



Rendimento: 57 %; sólido amarelo pálido; p.f.244-245 °C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 11,31 (sl, 1H); 9,68 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,13 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,78 (sl, 1H); 7,60-7,51 (m, 4H); 7,46-7,42 (m, 1H); 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 2,10 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO): δ 164,8; 164,4; 152,4; 152,3; 151,5; 151,4; 146,8; 139,5; 134,5; 131,5; 127,6; 126,4; 125,0; 124,7; 123,9; 122,0; 119,3; 118,0; 116,8; 104,2; 54,6; 17,2; IV (ATR) (ν_{max} cm^{-1}): 3232, 3101, 2963, 1705, 1670, 1522, 1500, 1342, 1243, 756.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Clémençon, I. F.; Ganem, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8665.
- (2) De Oliveira Freitas, L. B.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; De Freitas, R. P.; Santos, L. J. Dos. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791.
- (3) Zhu, J. *European J. Org. Chem.* **2003**, 1133.
- (4) Vaxelaire, C.; Winter, P.; Christmann, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605.
- (5) Adhikari, A.; Kalluraya, B.; Sujith, K. V.; Gouthamchandra; Mahmood, R. *Saudi Pharm. J.* **2012**, *20*, 75.
- (6) Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gördes, D.; Klaus, S.; Strübing, D.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4286.
- (7) Wender, P. A. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433.
- (8) Rao, G. B. D.; Anjaneyulu, B.; Kaushik, M. P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 43321.
- (9) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168.
- (10) Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Synlett* **2007**, *10*, 1477.
- (11) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- (12) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1891**, *24*, 1317.
- (13) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126.
- (14) Ugi, I.; Fetzer, U.; Meyr, R.; Steinbrückner, C. *Angew. Chemie* **1959**, *71*, 386.
- (15) Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1637.
- (16) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- (17) Web of Science. Home Page. <https://webofknowledge.com>. Disponível em: https://apps-webofknowledge.ez45.periodicos.capes.gov.br/CitationReport.do?product=WOS&search_mode=CitationReport&SID=1FdKPs3AEkYm9cqB34. Acessado em 02 de março de 2017.

- (18) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
- (19) Suresh, S.; Sandhu, J. *Arkivoc* **2012**, *2012*, 66.
- (20) Subhas Bose, D.; Idrees, M.; Jakka, N. M.; Venkateswara Rao, J. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 100.
- (21) Subhas Bose, D.; Fatima, L.; Mereyala, H. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587.
- (22) Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.
- (23) Marques, M. V.; Ruthner, M. M.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 171.
- (24) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 272.
- (25) Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6119.
- (26) Debache, A. *Open Org. Chem. J.* **2012**, *6*, 12.
- (27) Hajjami, M.; Ghiasbeygi, E. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 429.
- (28) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, E. J.; Ramalingam, T. *J. Chem. Res.* **2000**, *3*, 354.
- (29) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Bhaskar Reddy, K.; Sarita Raj, K.; Prasad, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, *2*, 1939.
- (30) Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5174.
- (31) Folkers, K.; Johnson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3784.
- (32) Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
- (33) Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
- (34) 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. Eur. J.* **2009**, *15*, 9799.
- (35) Kappe, C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 630.
- (36) Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4495.

- (37) Stadler, A.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 624.
- (38) Garima; Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6436.
- (39) Al-Masoudi, N. A.; Al-Salihi, N. J.; Marich, Y. A.; Markus, T. *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 31.
- (40) Vitorio, F.; Pereira, T. M.; Castro, R. N.; Guedes, G. P.; Graebin, C. S.; Kummerle, A. E. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 2323.
- (41) Guggilapu, S. D.; Prajapati, S. K.; Nagarsenkar, A.; Lalita, G.; Vegi, G. M. N.; Babu, B. N. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 838.
- (42) Lad, S. N.; Mote, U. S.; Bhattar, S. L.; Anbhule, P. V.; Patil, S. R.; Kolekar, G. B. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2009**, *2*, 231.
- (43) Kaur, G.; Raj, T.; Kaur, N.; Singh, N. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 10536.
- (44) Kaur, A.; Raj, T.; Kaur, S.; Singh, N.; Kaur, N. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1204.
- (45) Singh, A.; Raj, T.; Aree, T.; Singh, N. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 13830.
- (46) Kaan, H. Y. K.; Ulaganathan, V.; Rath, O.; Prokopcovà, H.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Kozielski, F. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5676.
- (47) Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, *286*, 971.
- (48) 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.
- (49) Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, P. V. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 87.
- (50) Tale, R. H.; Rodge, A. H.; Hatnapure, G. D.; Keche, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4648.
- (51) Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Brosse, C. De; Mai, S.; Truneh, A.; Carte, B.; Breen, A.; Hertzberg, R.; Johnson, R.; Westley, J.; Potts, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.
- (52) Magerramov, A. M.; Kurbanova, M. M.; Abdinbekova, R. T.; Rzaeva, I. A.;

- Farzaliev, V. M.; Allakhverdiev, M. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2006**, *79*, 796.
- (53) Singh, O. M.; Singh, S. J.; Devi, M. B.; Devi, L. N.; Singh, N. I.; Lee, S.-G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6462.
- (54) Chiang, A. N.; Valderramos, J. C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S. L.; Klein, M. G.; Huryn, D. M.; Chen, X. S.; Day, B. W.; Fidock, D. A.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17*, 1527.
- (55) Berlinck, R. G. S.; Braekman, J. C.; Dalozze, D.; Hallenga, K.; Ottinger, R.; Bruno, I.; Riccio, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6531.
- (56) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
- (57) O'Connor, C. *Nat. Educ.* **2008**, *1*, 188.
- (58) 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.
- (59) 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.
- (60) Canto, R. F. S.; Bernardi, A.; Battastini, A.; M.O.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L. *J. Brazillian Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1379.
- (61) 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.
- (62) Figueiró, F.; Mendes, F. B.; Corbelini, P. F.; Janarelli, F.; Helena, E.; Jandrey, F.; Russowsky, D.; Eifler-lima, V. L.; Battastini, A. M. O. *Anticancer Res.* **2014**, *34*, 1837.
- (63) Lagu, B.; Tian, D.; Nagarathnam, D.; Marzabadi, M. R.; Wong, W. C.; Miao, S. W.; Zhang, F.; Sun, W.; Chiu, G.; Fang, J.; Forray, C.; Chang, R. S. L.; Ransom, R. W.; Chen, T. B.; O'Malley, S.; Zhang, K.; Vyas, K. P.; Gluchowski, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4794.
- (64) Couto, I.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Arkivoc* **2011**, 115.
- (65) Pada, R. S.; Nandaniya, R. N.; Shah, V. H. *Der Chem. Sin.* **2012**, *3*, 1352.

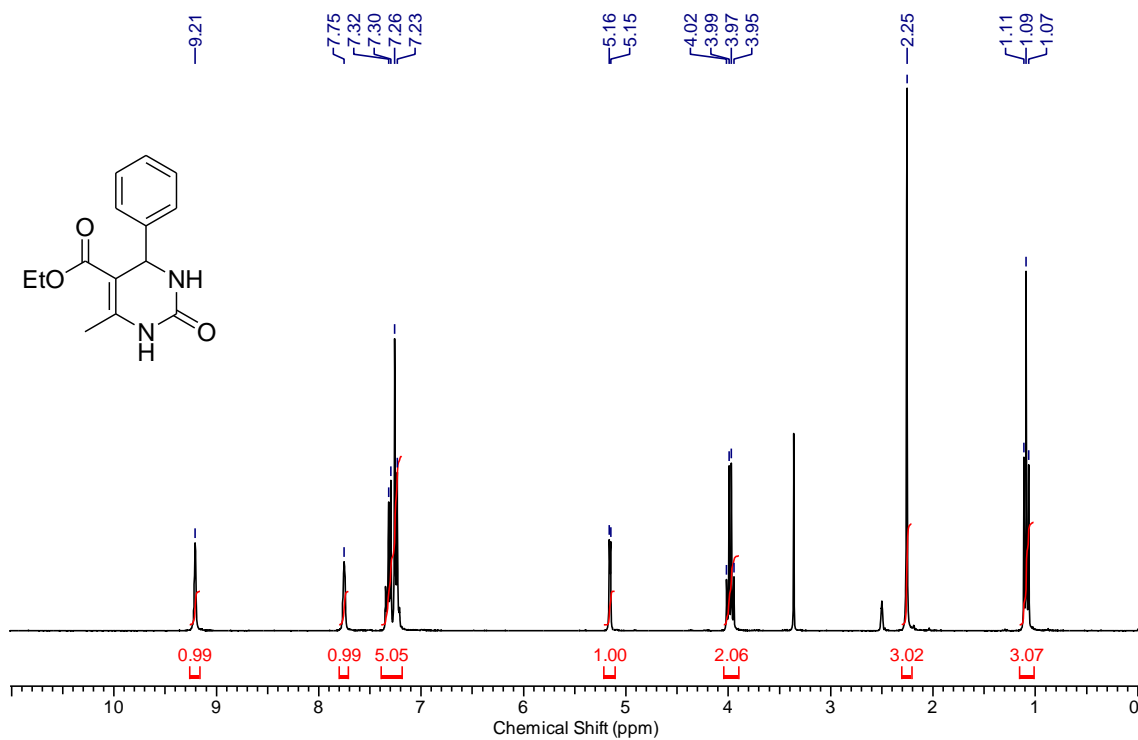
- (66) Virsodia, V.; Pissurlenkar, R. R. S.; Manvar, D.; Dholakia, C.; Adlakha, P.; Shah, A.; Coutinho, E. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2103.
- (67) Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer; Third Edition; 2006.
- (68) Sotomayor, M. D. P. T.; Dias, I. L.; Lanza, M. R. V; Moreira, A. B.; Kubota, L. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 1755.
- (69) Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley-VCH, 2001;
- (70) Johnson, I. *Histochem. J.* **1998**, *30*, 123.
- (71) Lins, G. O. W. *Síntese de heterociclos benzazolil-quinolínicos como precursores de análogos de nucleosídeos e sondas biológicas fluorescentes via ES IPT*, Dissertação de Mestrado, UFRGS, 2006.
- (72) Biotium, Inc. Home Page. <https://biotium.com/technology/cf-dyes/cf350-dye/>
<https://biotium.com/technology/cf-dyes/cf350-dye/>. Acessado em 2 de março de 2017.
- (73) Lucey, B. P.; Nelson-Rees, W. A.; Hutchins, G. M. *Arch Pathol Lab Med* **2009**, *133*, 1463.
- (74) Guzow, K.; Szabelski, M.; Malicka, J. **2002**, *58*, 2201.
- (75) Meyer, M. D.; Hancock, A. A.; Tietje, K.; Sippy, K. B.; Prasad, R.; Stout, D. M.; Arendsen, D. L.; Donner, B. G.; Carroll, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1.
- (76) Rodríguez, a D.; Ramírez, C.; Rodríguez, I. I.; González, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 527.
- (77) Rzeska, A.; Malicka, J.; Guzow, K.; Szabelski, M.; Wiczak, W. *J. Photochem. Photobiol.* **2001**, *146*, 9.
- (78) Chen, P.; Cheng, P. T.; Alam, M.; Beyer, B. D.; Bisacchi, G. S.; Dejneka, T.; Evans, a J.; Greytok, J. a; Hermsmeier, M. a; Humphreys, W. G.; Jacobs, G. a; Kocy, O.; Lin, P. F.; Lis, K. a; Marella, M. a; Ryono, D. E.; Sheaffer, a K.; Spergel, S. H.; Sun, C. Q.; Tino, J. a; Vite, G.; Colonno, R. J.; Zahler, R.; Barrish, J. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1991.

- (79) Shi, D.; Bradshaw, T. D.; Wrigley, S.; Mccall, C. J.; Lelieveld, P.; Fichtner, I.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3375.
- (80) Robinson, H. J.; Phares, H. F.; Graessle, O. E. *J. Invest. Dermatol.* **1964**, *42*, 479.
- (81) Sam, J.; Plampin, J. N.; Poos, I. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1500.
- (82) Costanzo, M. J.; Maryanoff, B. E.; Hecker, L. R.; Schott, M. R.; Yabut, S. C.; Zhang, H. C.; Andrade-Gordon, P.; Kauffman, J. A.; Lewis, J. M.; Krishnan, R.; Tulinsky, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3039.
- (83) Holler, M. G.; Campo, L. F.; Brandelli, A.; Stefani, V. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2002**, *149*, 217.
- (84) Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Campo, L. F.; Stefani, V. *J. Lumin.* **2007**, *126*, 728.
- (85) Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 427.
- (86) So, Y.-H.; Heeschen, J. P. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3552.
- (87) Tandon, V. K.; Kumar, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4185.
- (88) Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Hall, M. I.; Marsden, S. P.; Saidi, O.; Williams, J. M. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 2039.
- (89) Mordzinski, A.; Grabowska, A. *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *90*, 122.
- (90) Abella, C. A. M.; Rodembusch, F. S.; Stefani, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5601.
- (91) Hillebrand, S.; Segala, M.; Buckup, T.; Correia, R. R. .; Horowitz, F.; Stefani, V. *Chem. Phys.* **2001**, *273*, 1.
- (92) Acuña, A. U.; Amat-Guerri, F.; Costela, A.; Douhal, A.; Figuera, J. M.; Florido, F.; Sastre, R. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *187*, 98.
- (93) Acuña, A. U.; Amat, F.; Catalán, J.; Costela, A.; Figuera, J. M.; Muñoz, J. M. *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *132*, 567.
- (94) Barbara, P. F.; Walsh, P. K.; Brus, L. E. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 29.

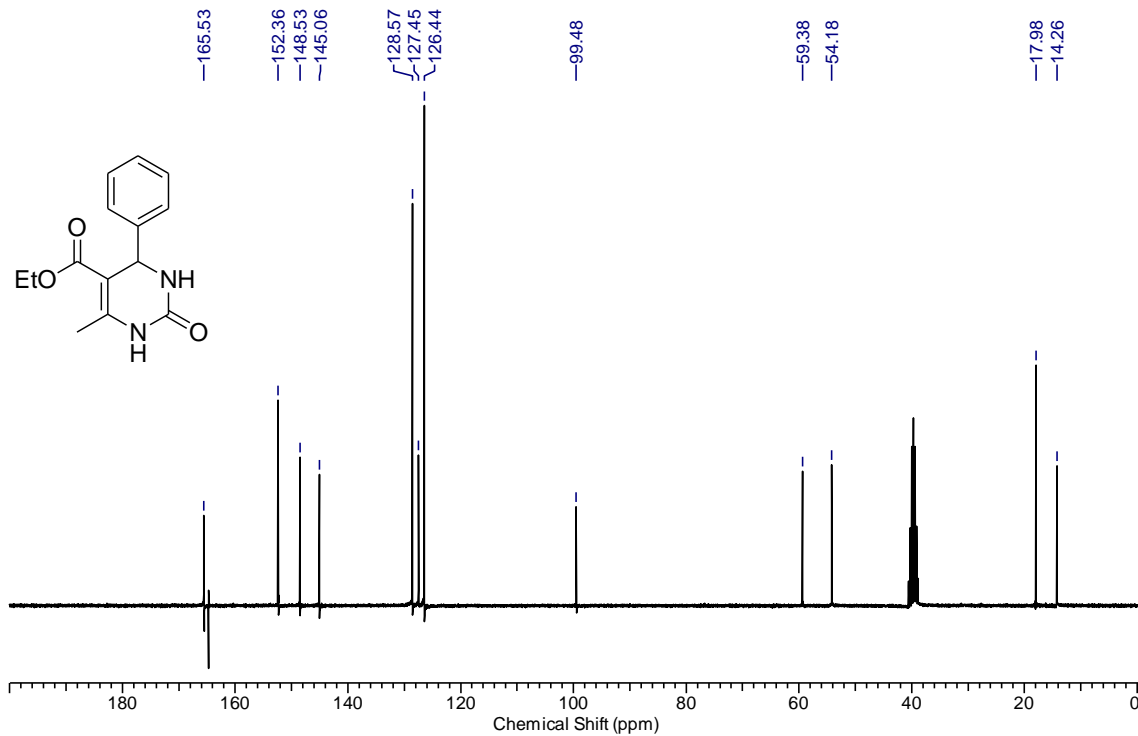
- (95) Arthen-Engeland, T.; Bultmann, T.; Ernsting, N. P.; Rodriguez, M. A.; Thiel, W. *Chem. Phys.* **1992**, *163*, 43.
- (96) Frey, W.; Laermer, F.; Elsaesser, T. *J. Phys. Chem.* **1991**, *1*, 10391.
- (97) Javidi, J.; Esmailpour, M.; Dodeji, F. N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 308.
- (98) Girija, D.; Bhojya Naik, H. S.; Vinay Kumar, B.; Sudhamani, C. N.; Harish, K. N. *Arab. J. Chem.* **2014**.
- (99) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1987.
- (100) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1305.
- (101) Santos, F. da S.; Medeiros, N. G.; Affeldt, R. F.; Duarte, R. da C.; Moura, S.; Rodembusch, F. S. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 2785.
- (102) Affeldt, R. F. *Síntese e estudo fotofísico de novos heterociclos nitrogenados contendo fluoróforos benzazólicos*, Dissertação de Mestrado, UFRGS, 2011.
- (103) Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds*, Fourth Edition; Springer, 2009.
- (104) Campo, L. F.; Corrêa, D. S.; De Araújo, M. A.; Stefani, V. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 832.
- (105) Barni, E.; Savarino, P.; Marzona, M.; Piva, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1517.
- (106) Campo, L. F. *Síntese, caracterização e aplicação de 2-[5'-(N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas: compostos fluorescentes via transferência protônica fotoinduzida*, Dissertação de Mestrado, UFRGS, 1999.
- (107) Chick, F.; Wilsmore, N. T. M. *J. Chem. Soc., Trans* **1910**, *97*, 1978.
- (108) Sirisha, K.; Achaiah, G.; Reddy, V. M. *Arch. der Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, *343*, 342.
- (109) Witzeman, J. Stewart and Nottingham, W. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *149*, 1713.
- (110) Gama, F. H. S. *Aust. J. Chem* **2012**, *65*, 299.
- (111) Carroll, M. F.; Bader, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5400.

- (112) Sridharan, V.; Ruiz, M.; Menéndez, J. C. *Synthesis (Stuttg)*. **2010**, *6*, 1053.
- (113) Sato, M.; Ogasawara, H.; Komatsu, S.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3848.
- (114) Reber, K. P.; Tilley, S. D.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022.
- (115) Fuse, S.; Yoshida, H.; Oosumi, K.; Takahashi, T. *European J. Org. Chem.* **2014**, 4854.
- (116) Elliott, D. C.; Ma, T. K.; Selmani, A.; Cookson, R.; Parsons, P. J.; Barrett, A. G. *M. Org. Lett.* **2016**, *18*, 1800.
- (117) Gama, F. H. S.; de Souza, R. O. M. A.; Garden, S. J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 70915.
- (118) Klymchenko, A. S.; Demchenko, A. P. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 687.
- (119) Chou, P.; Martinez, M. L.; Clements, J. H. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 2618.
- (120) Liu, W.; Wang, Y.; Jin, W.; Shen, G.; Yu, R. *Anal. Chim. Acta* **1999**, *383*, 299.

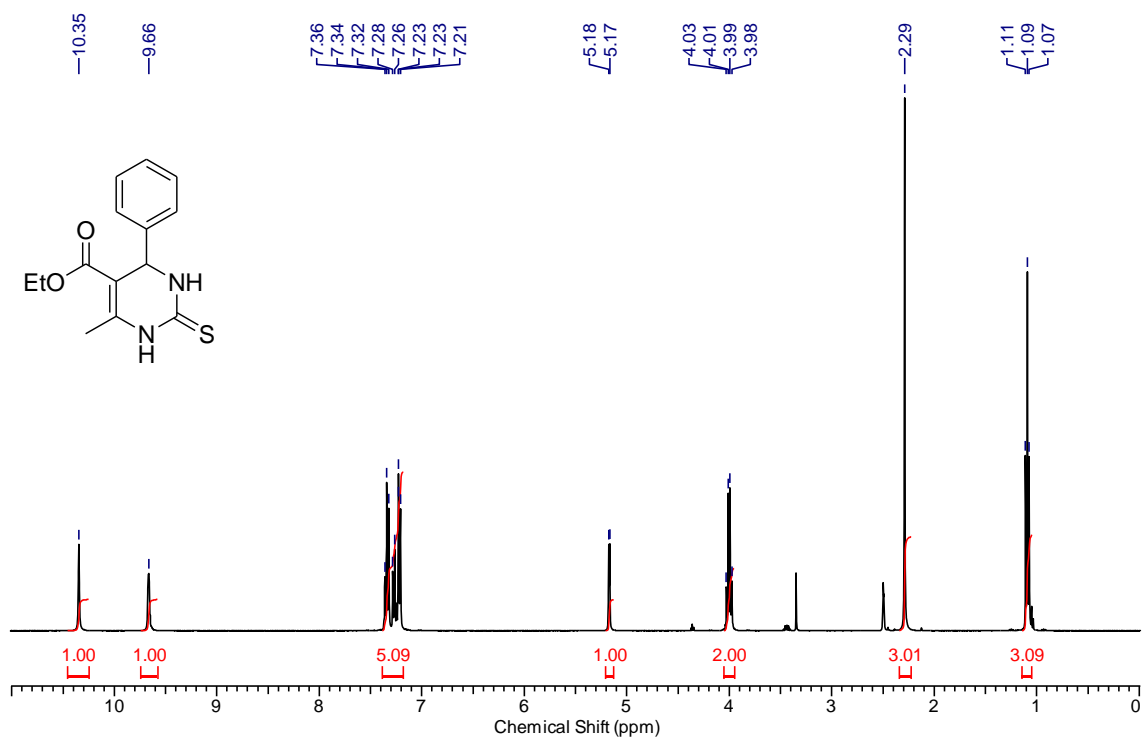
ANEXOS



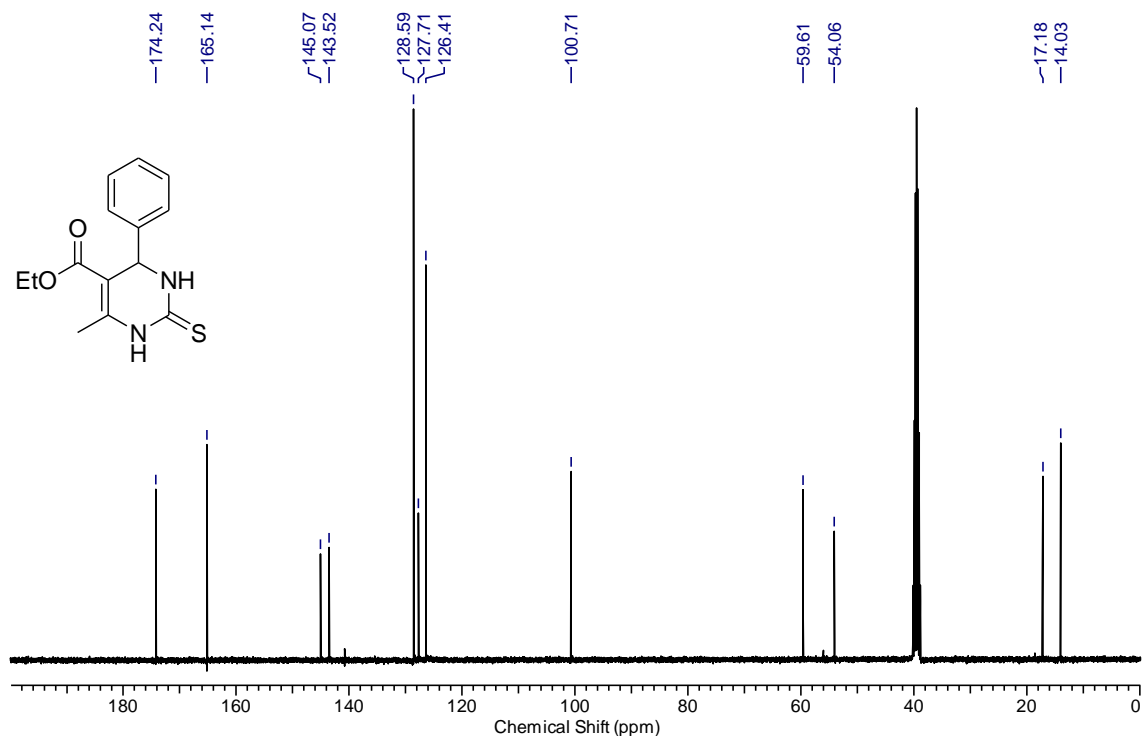
RMN ¹H (300 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (4a).



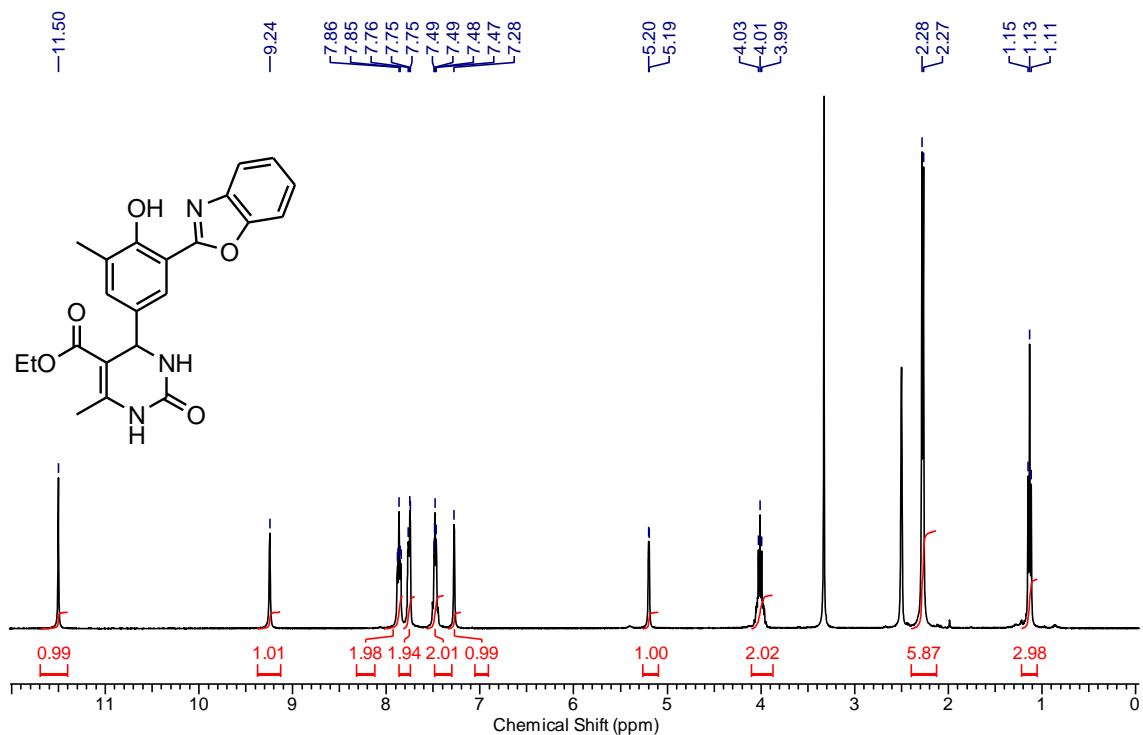
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (4a).



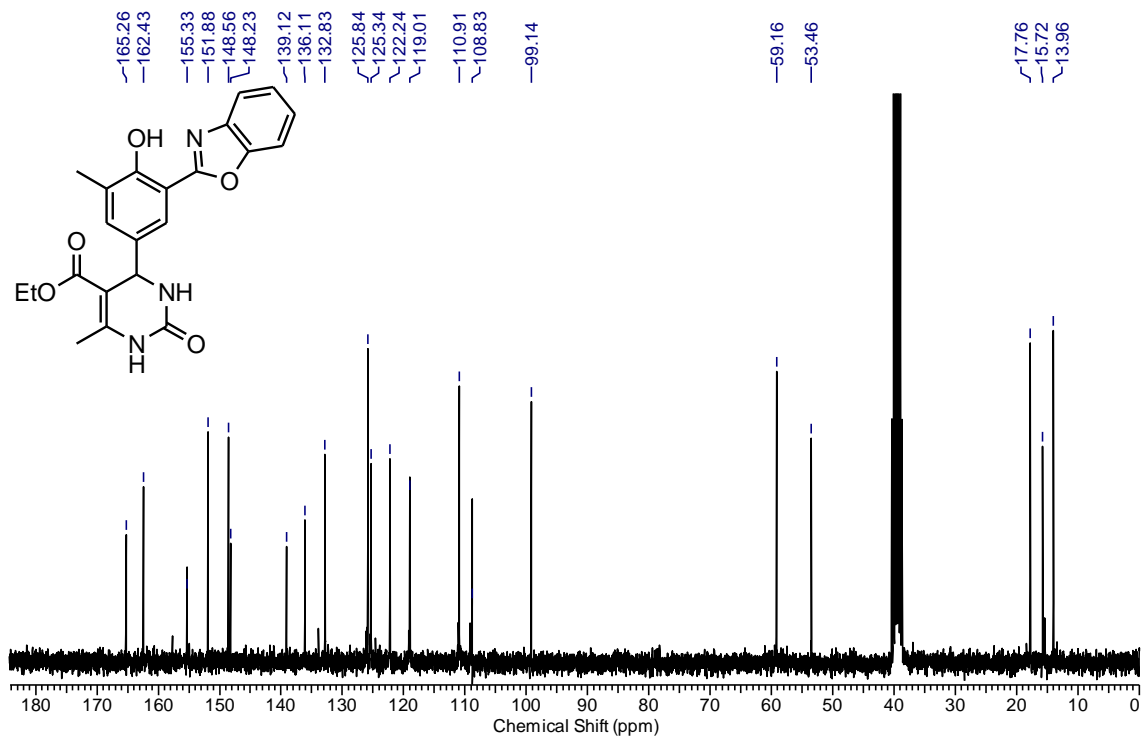
RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4- dihidropirimidin-2(1H)-tiona (**4b**).



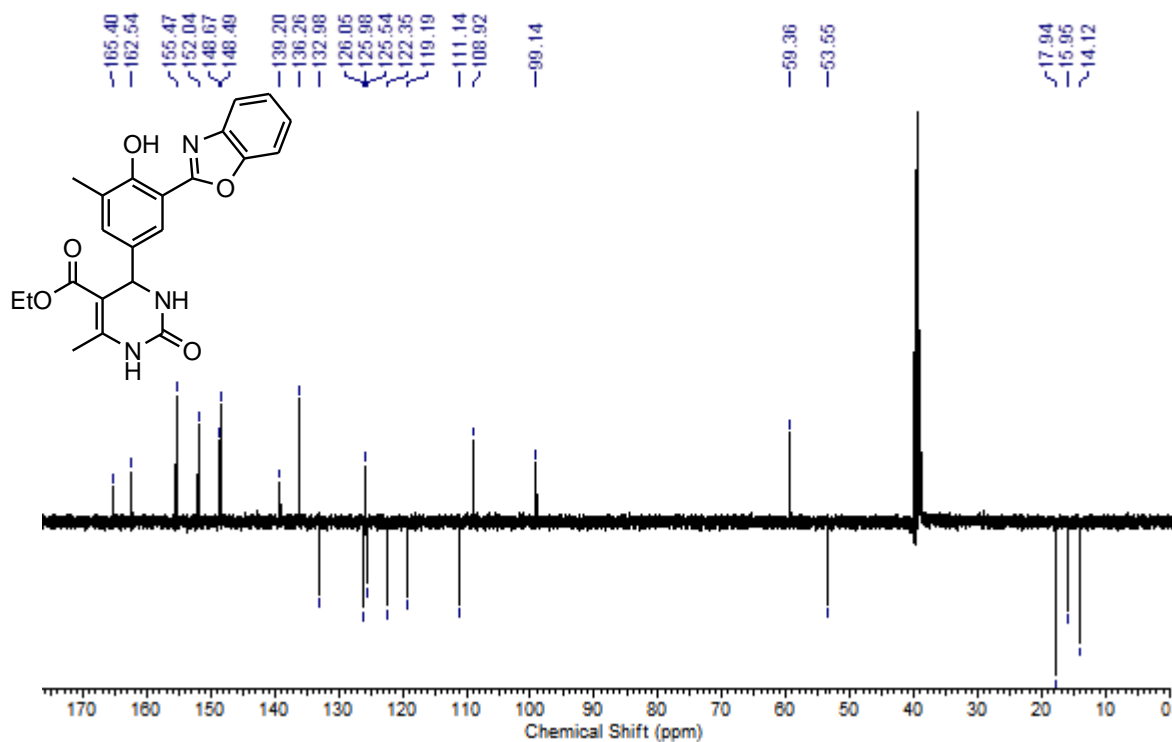
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4- dihidropirimidin-2(1H)-tiona (**4b**).



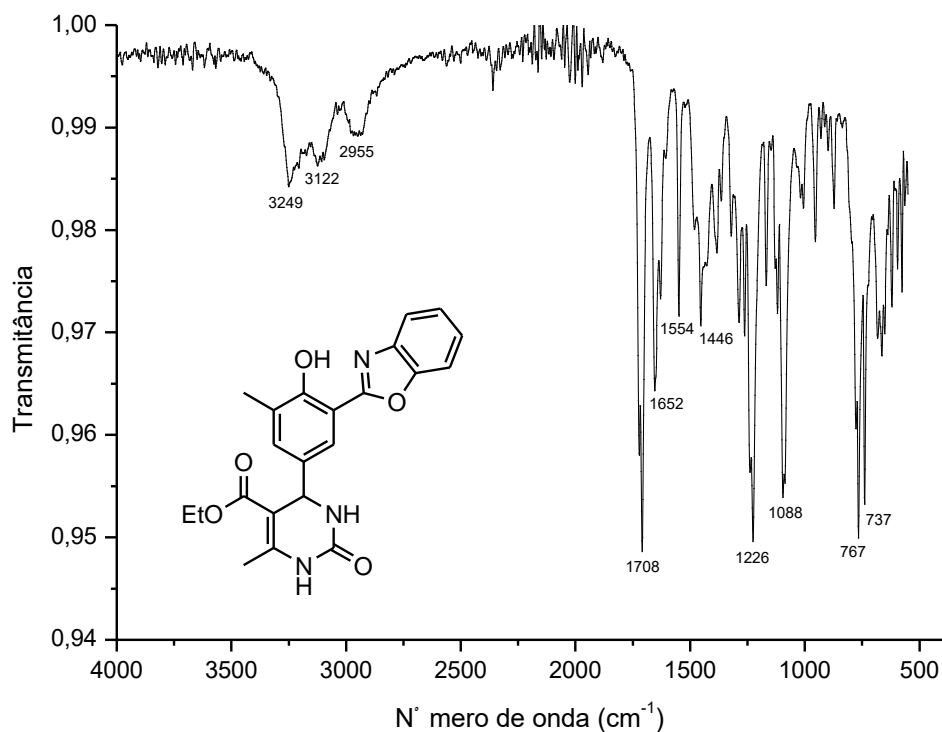
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto *5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona* (**14a**).



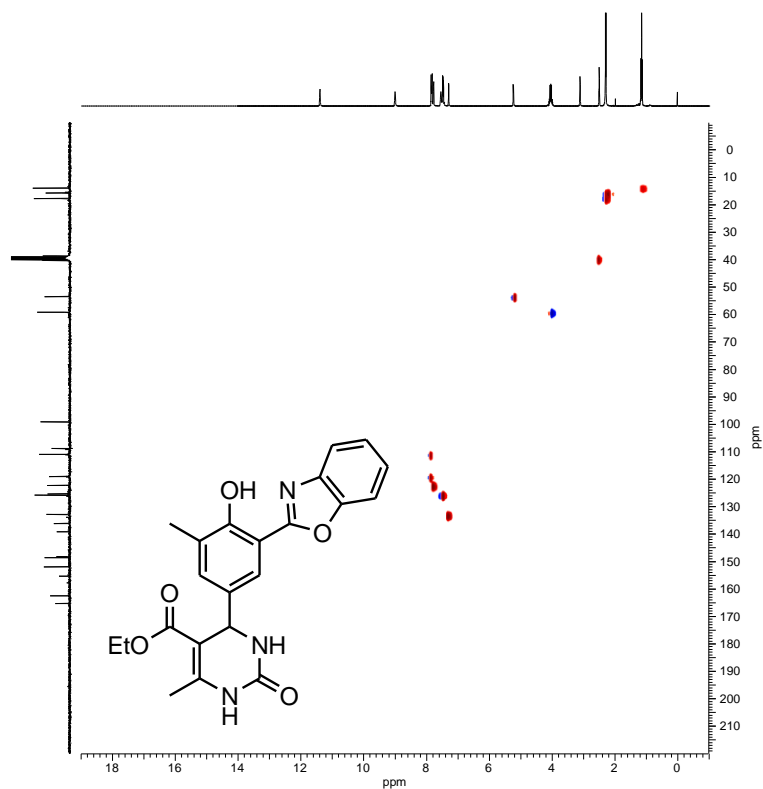
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) do composto *5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona* (**14a**).



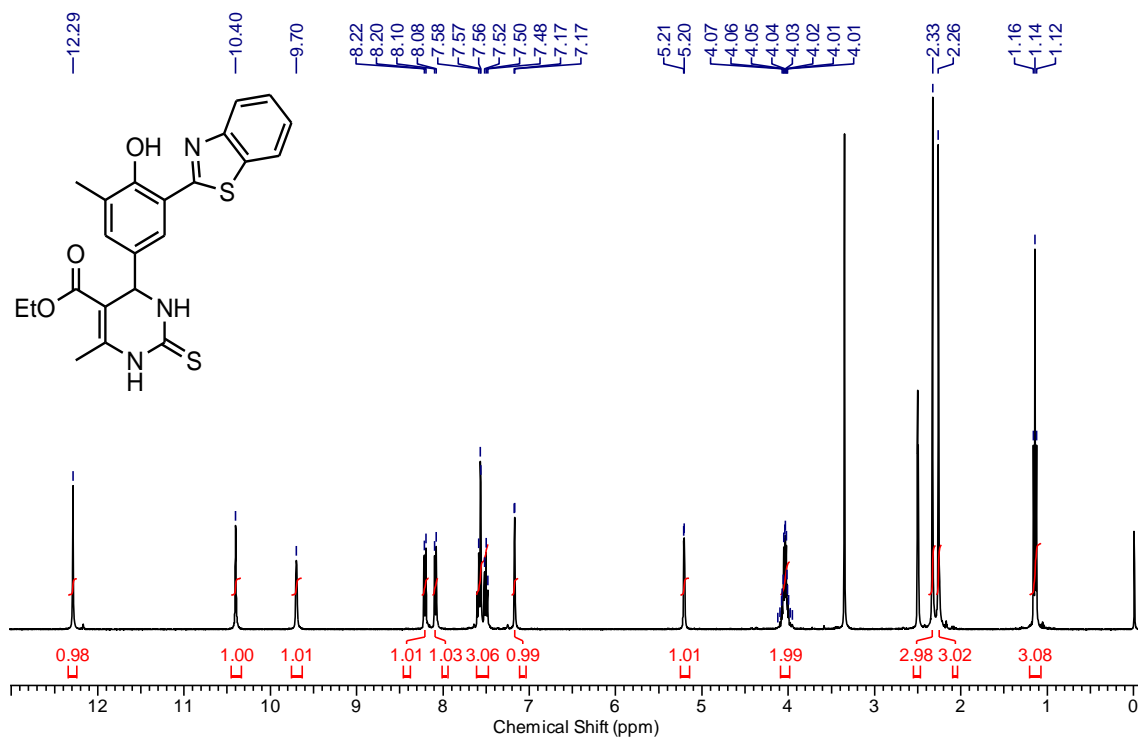
Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**14a**).



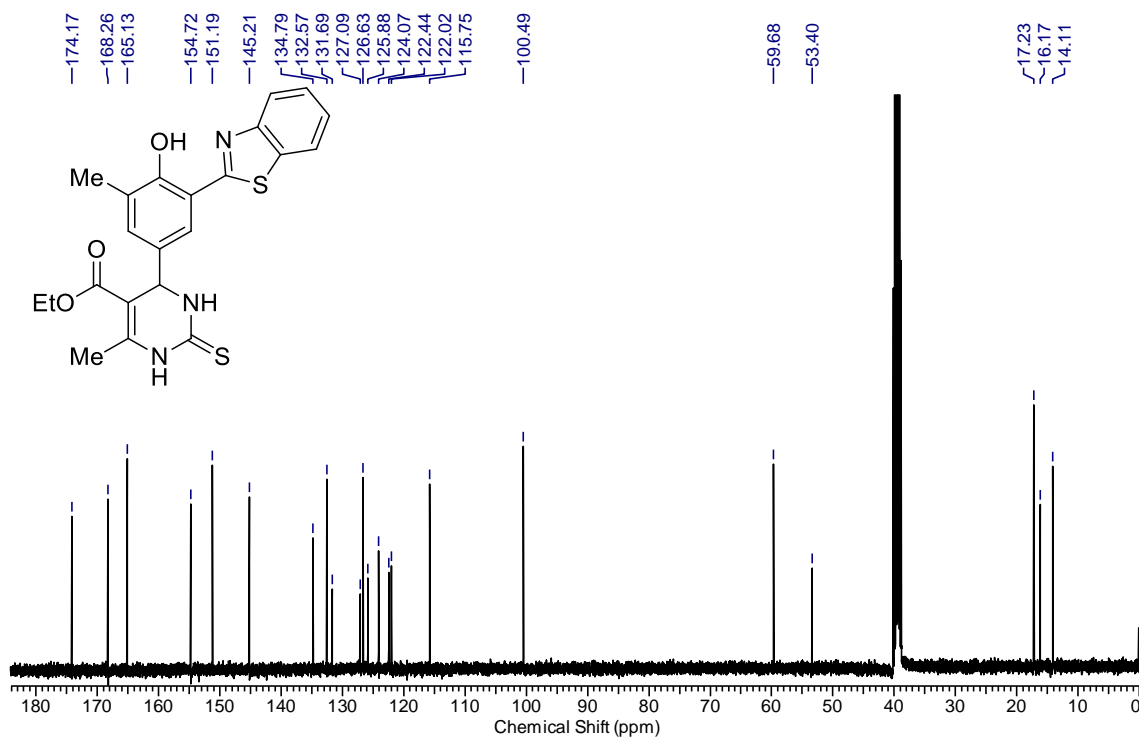
Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**14a**).



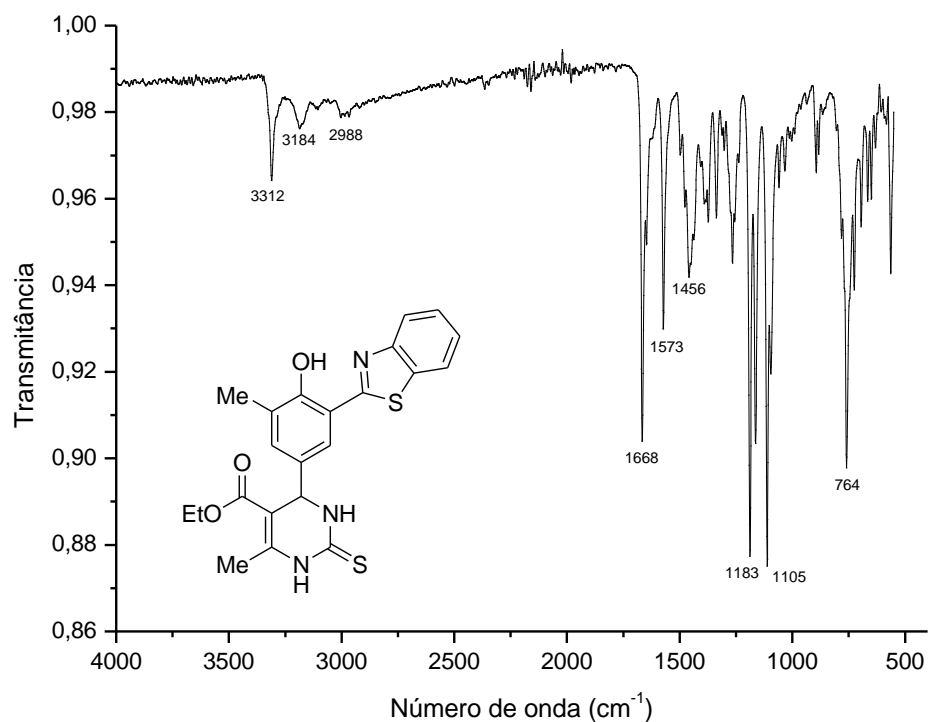
RMN HSQC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ (DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**14a**).



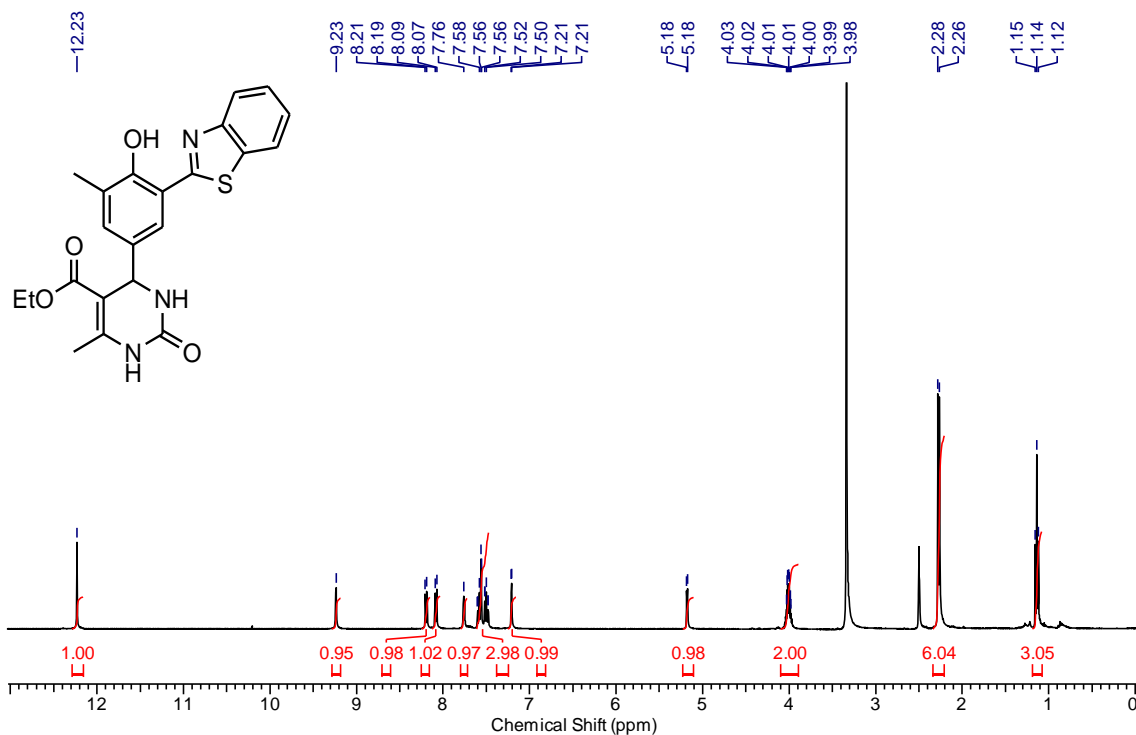
RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tione (**14b**).



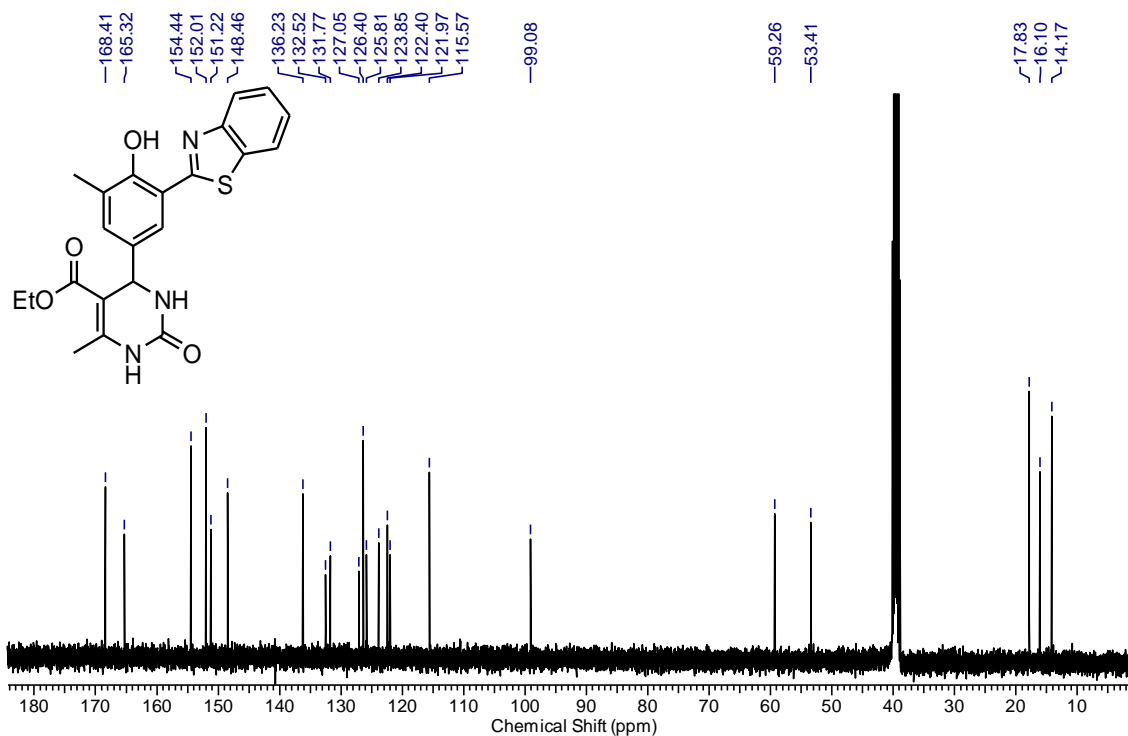
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (**14b**).



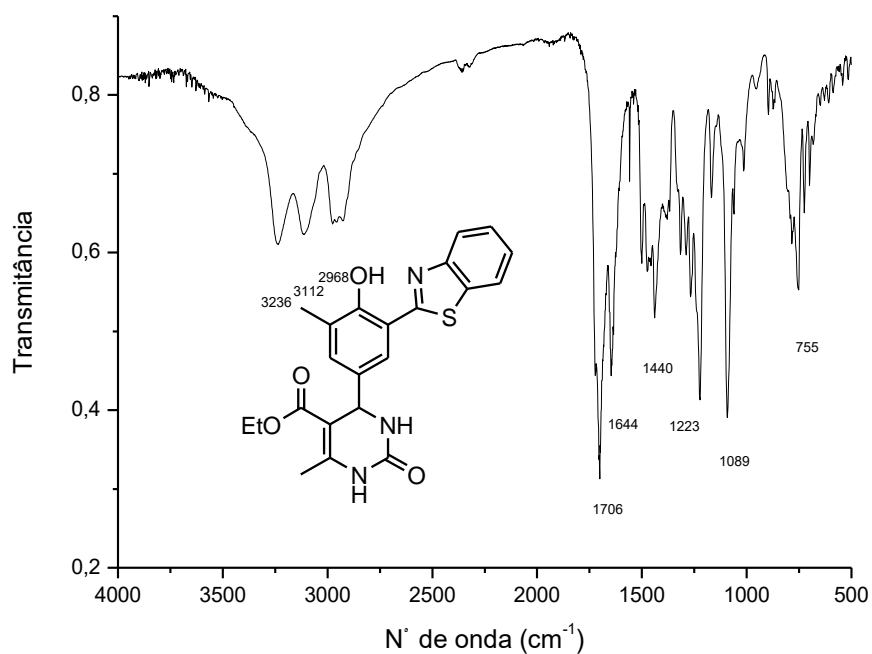
Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (**14b**).



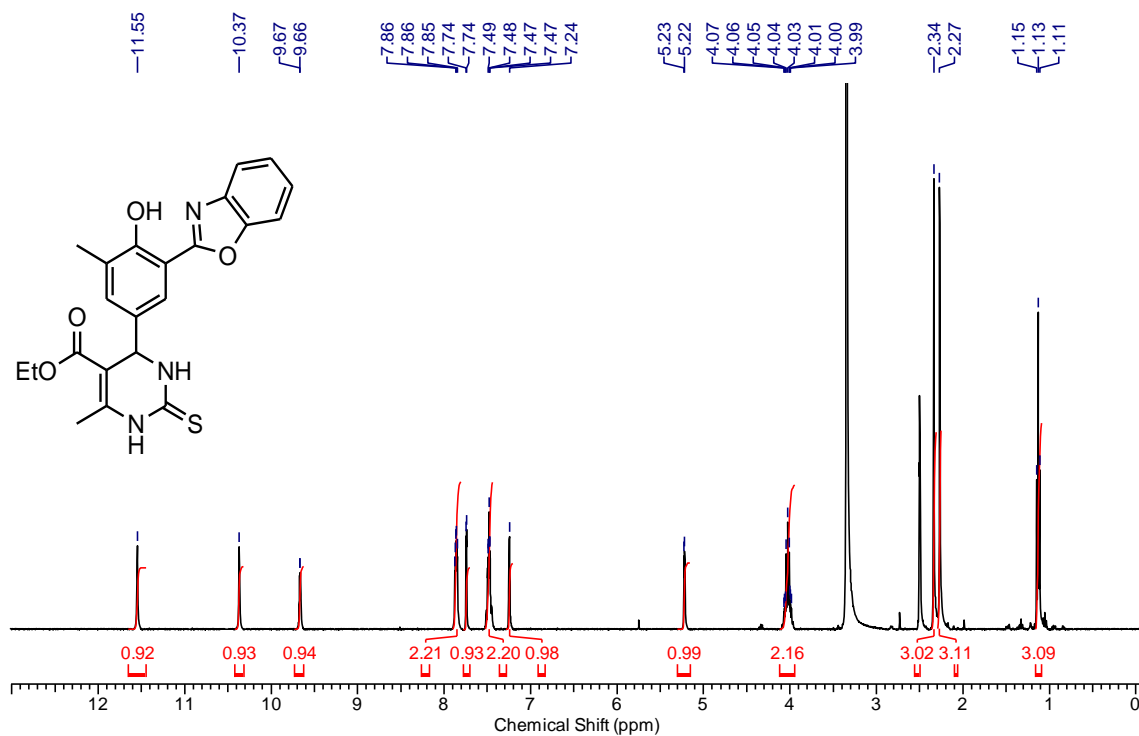
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto *5-etoicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona* (**14c**).



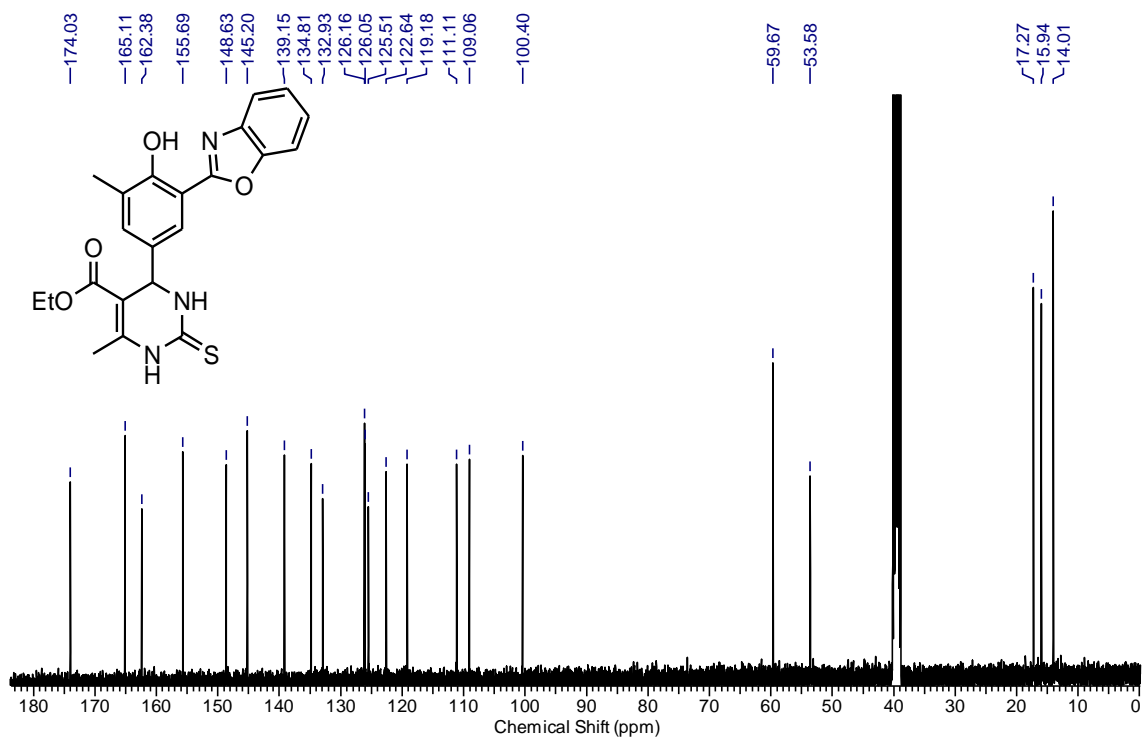
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) do composto *5-etoicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona* (**14c**).



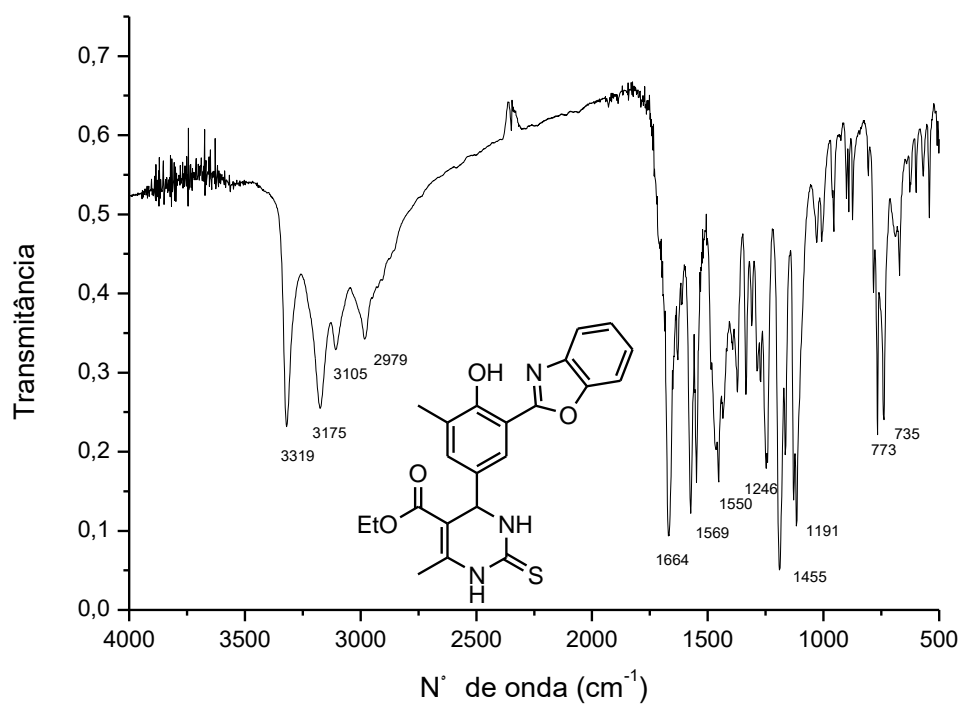
Infravermelho (KBR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**14c**).



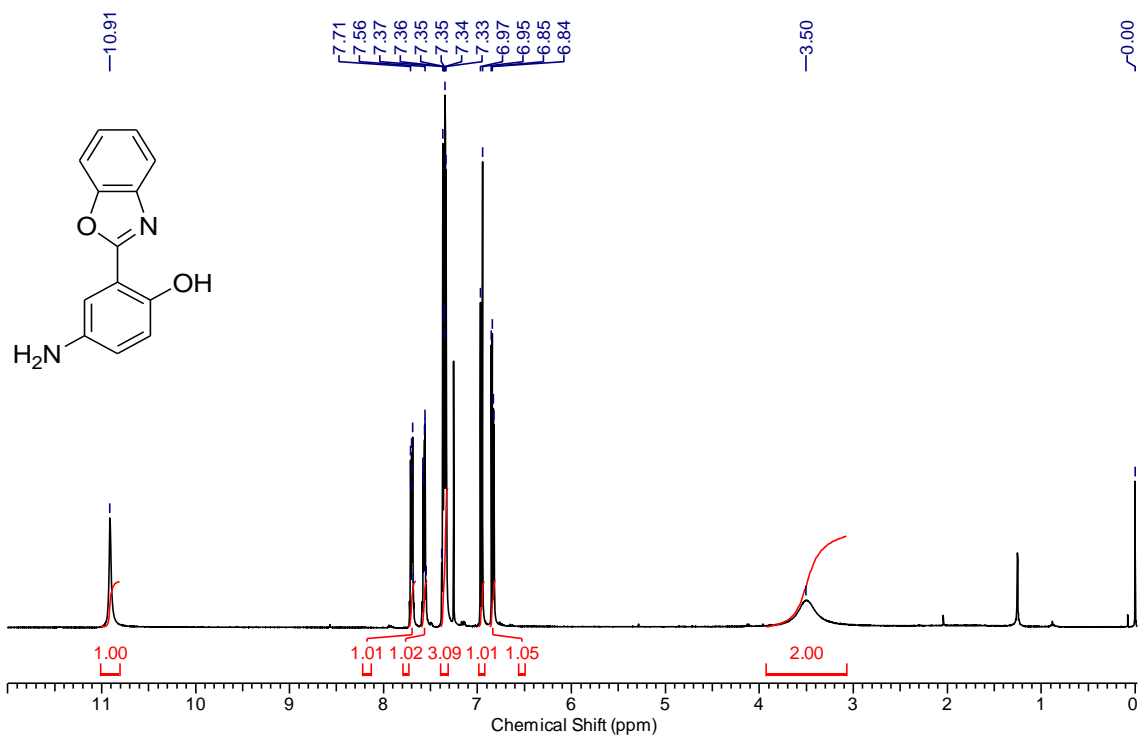
RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iona (**14d**).



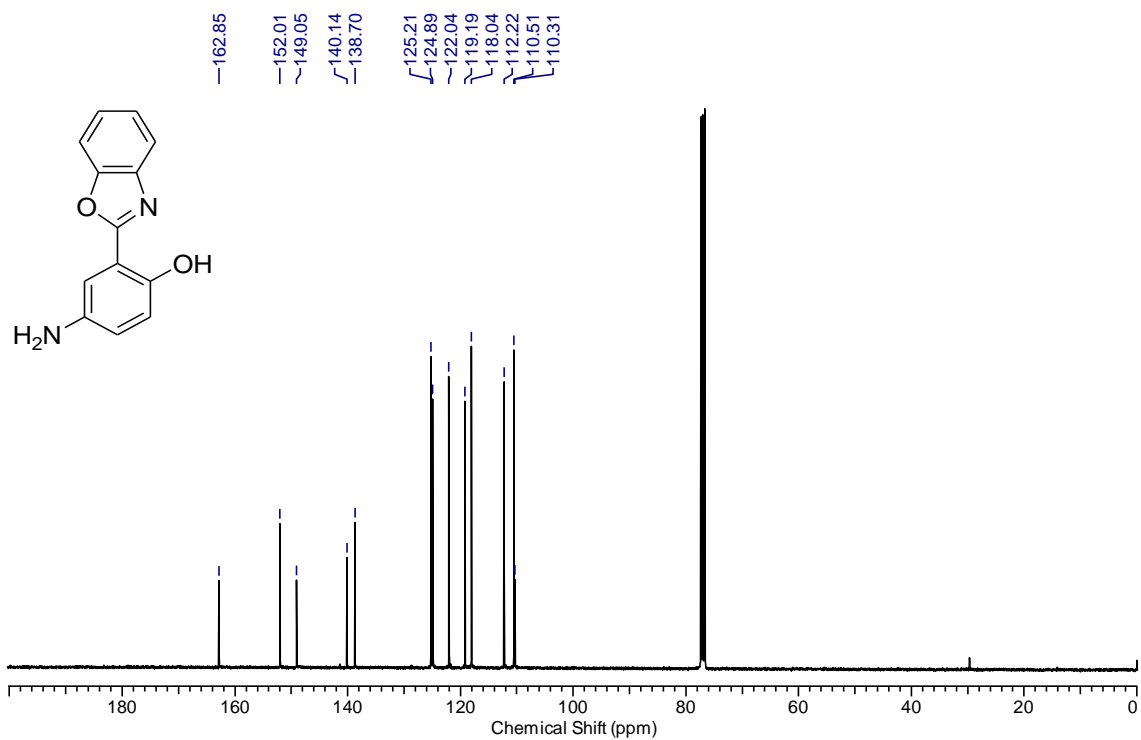
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (**14d**).



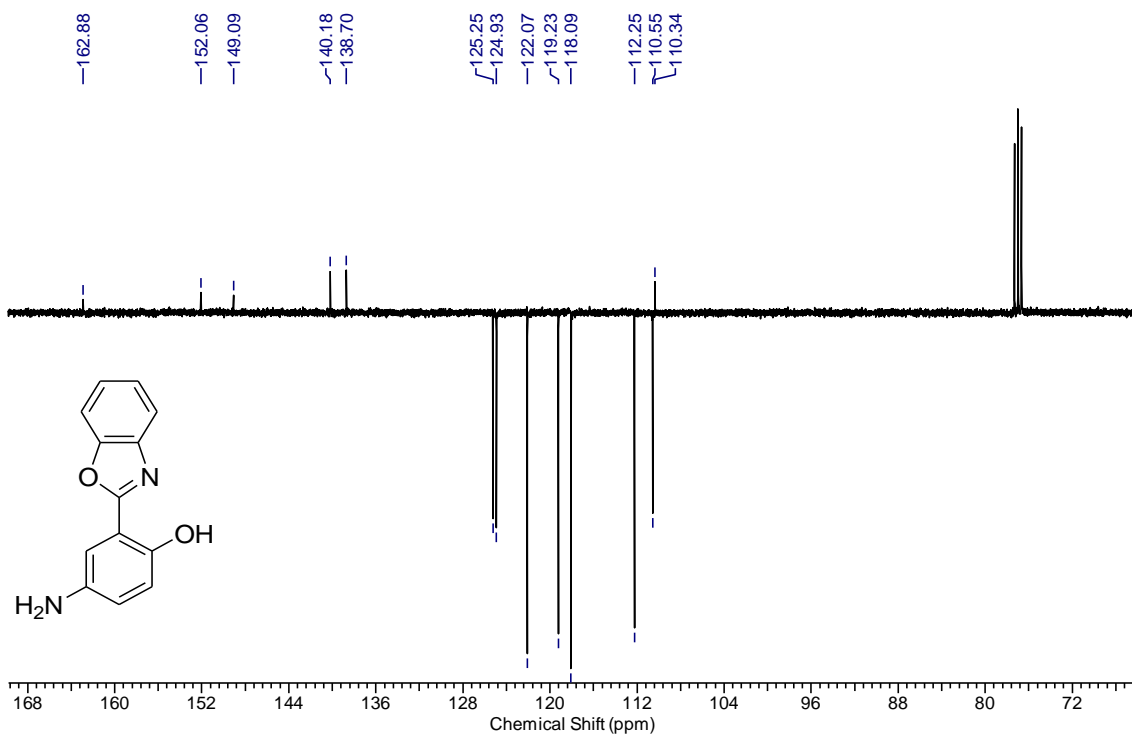
Infravermelho (KBR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-5-metilfenil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (**14d**).



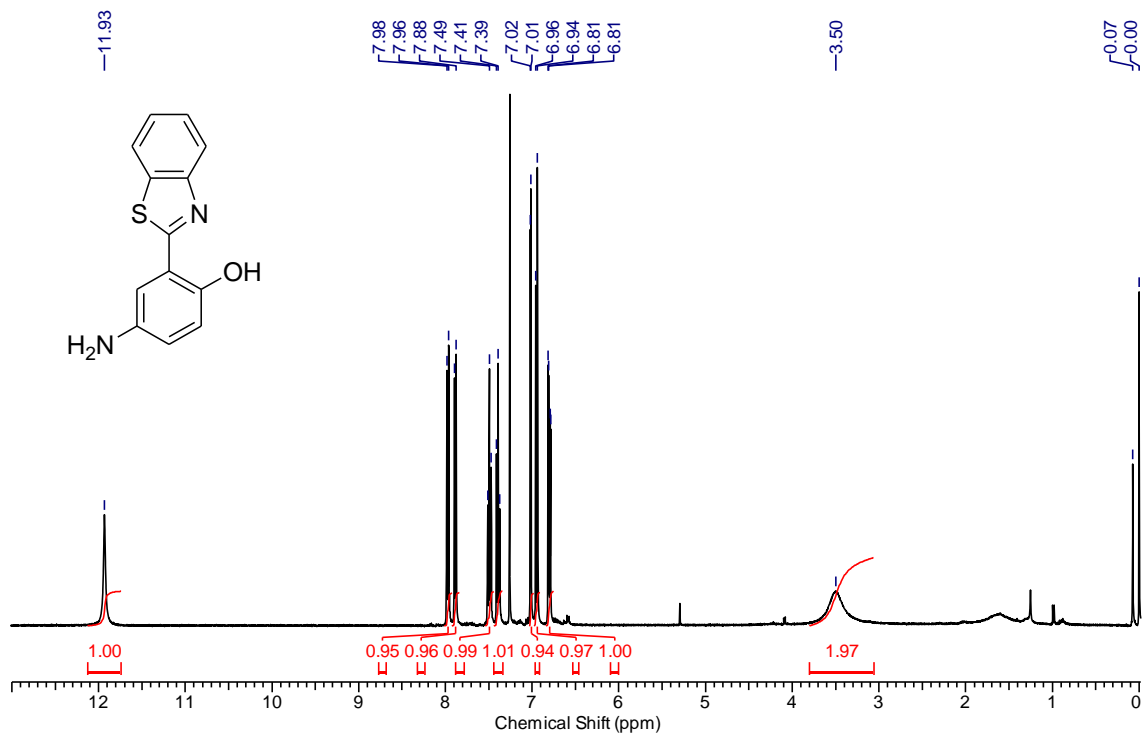
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**16a**).



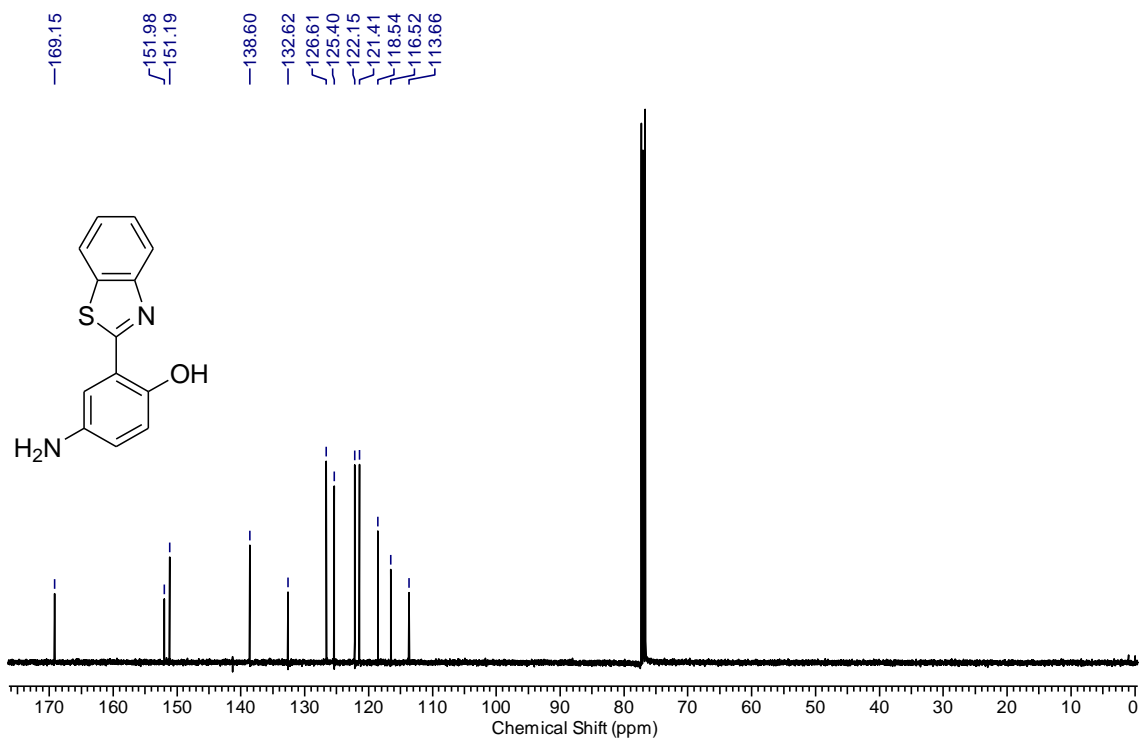
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**16a**).



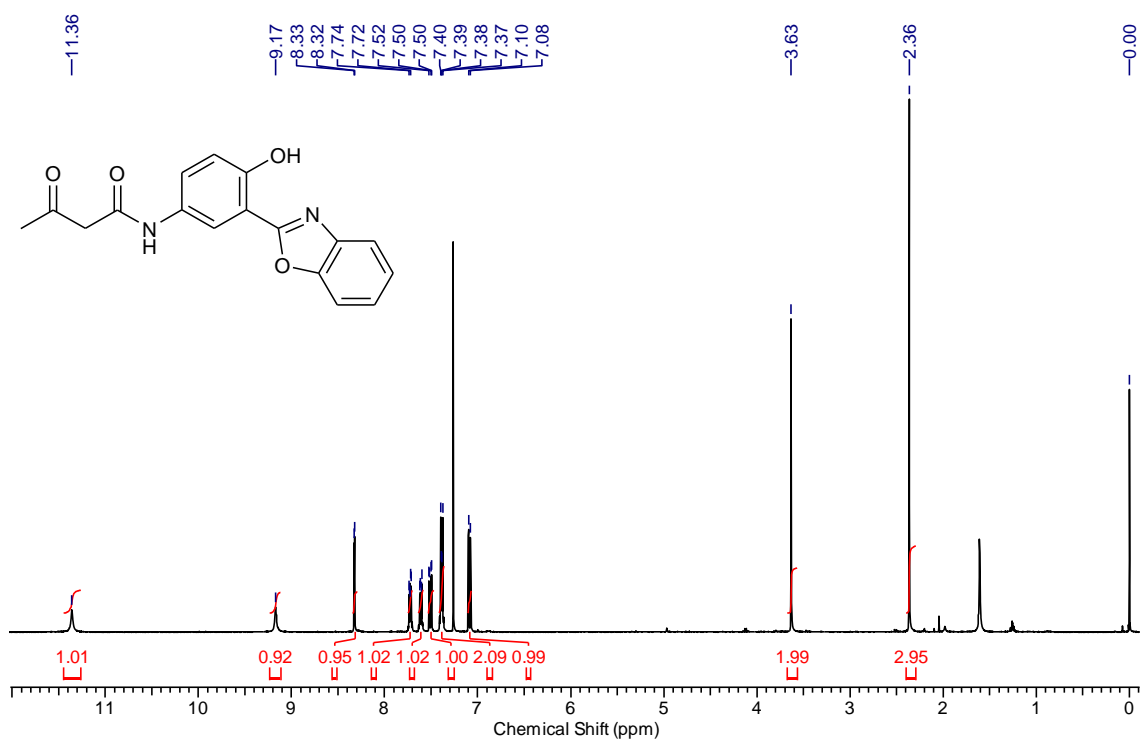
Espectro de RMN ¹³C APT (100 MHz, CDCl₃) do composto 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (16a).



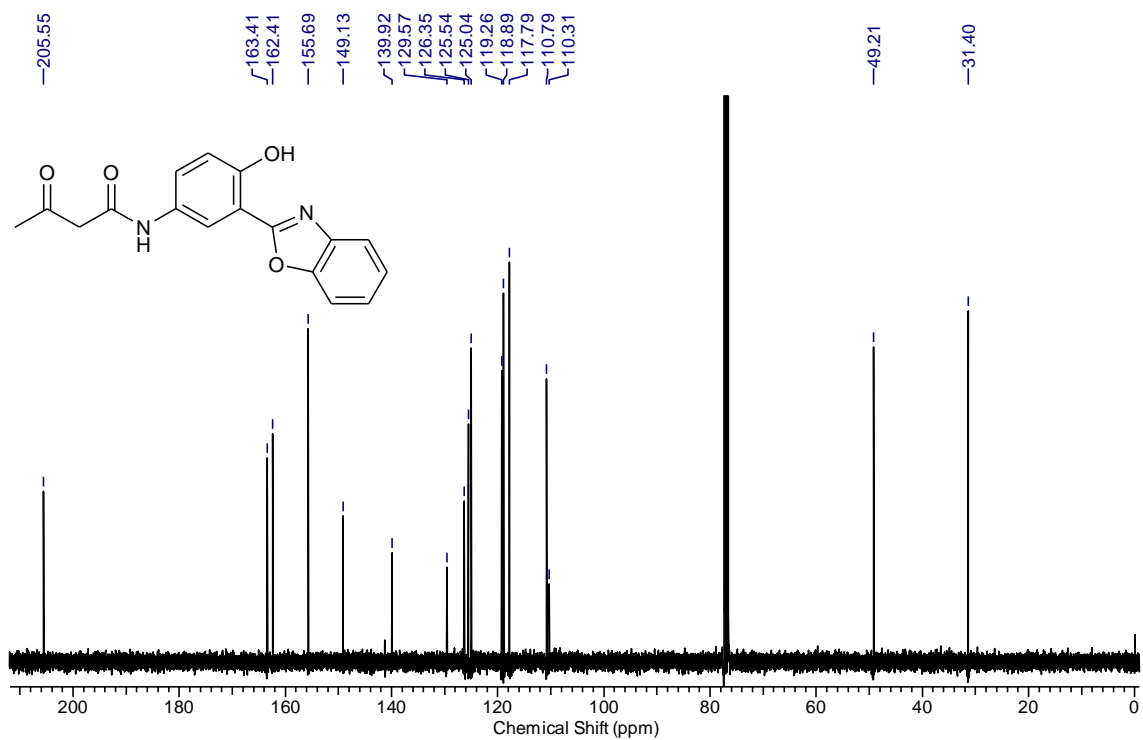
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (16b).



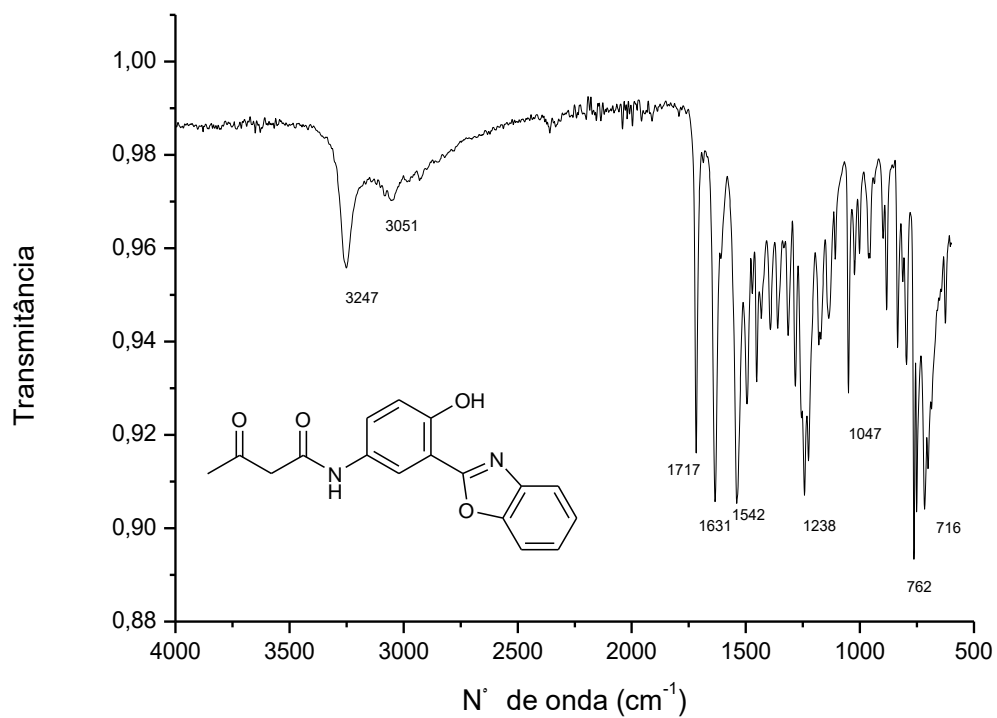
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (16b).



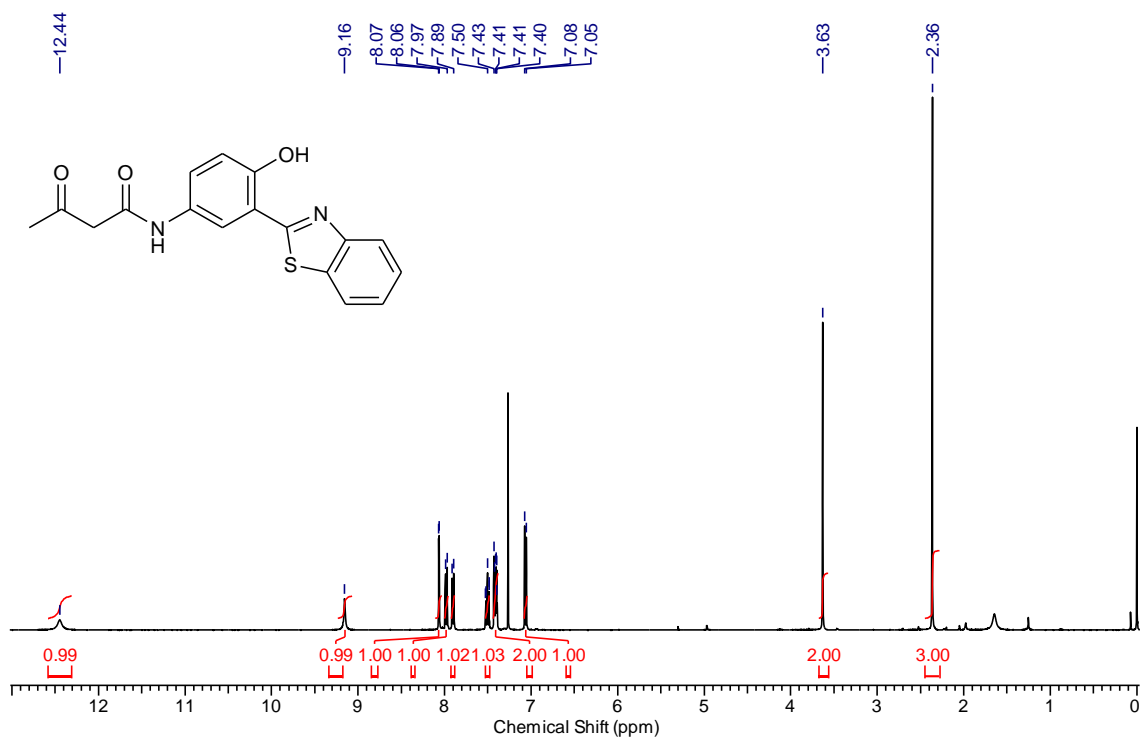
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto N-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-3-oxobutanamida (20a).



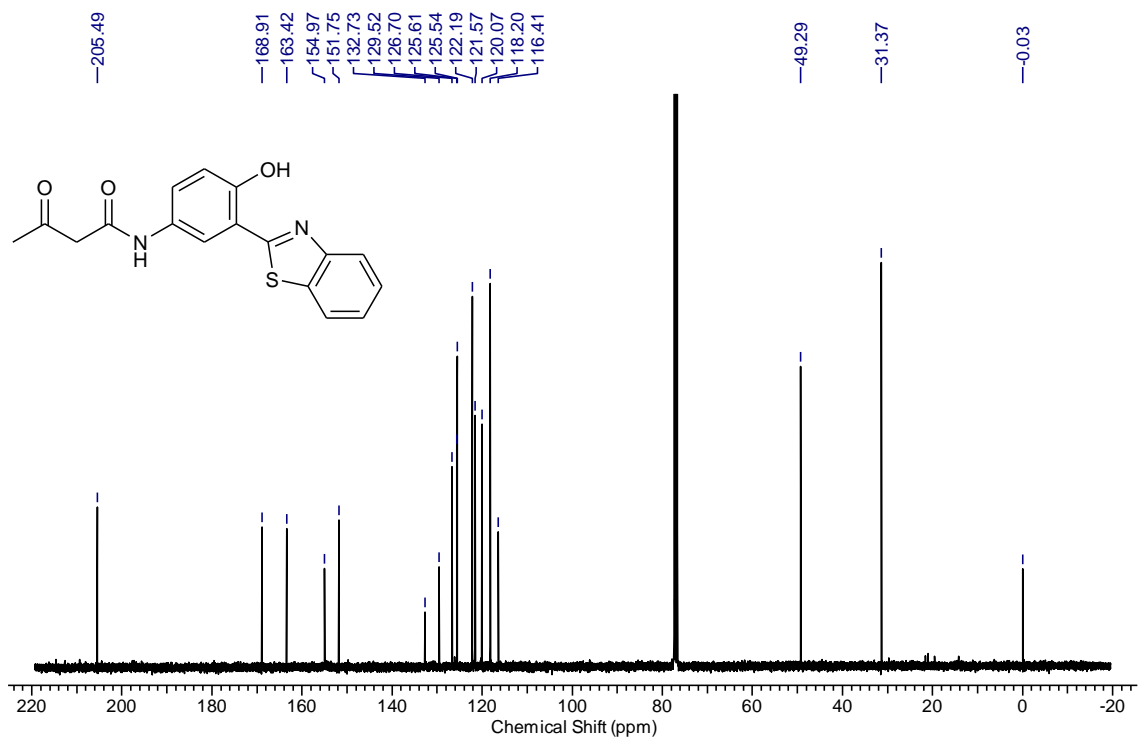
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-3-oxobutanamida (**20a**).



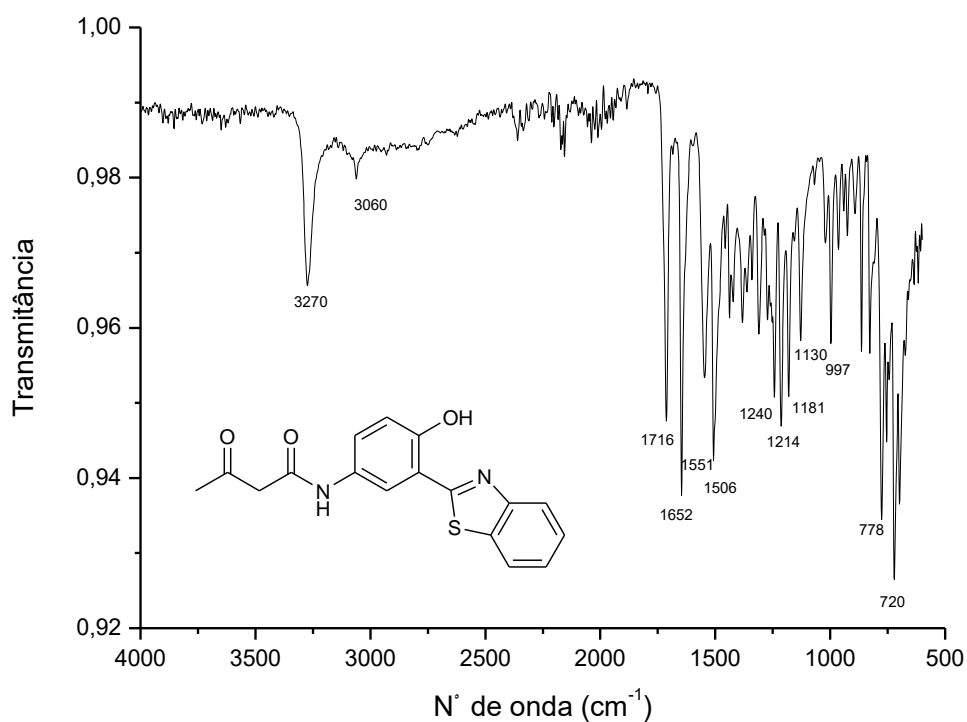
Infravermelho (ATR) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-3-oxobutanamida (**20a**).



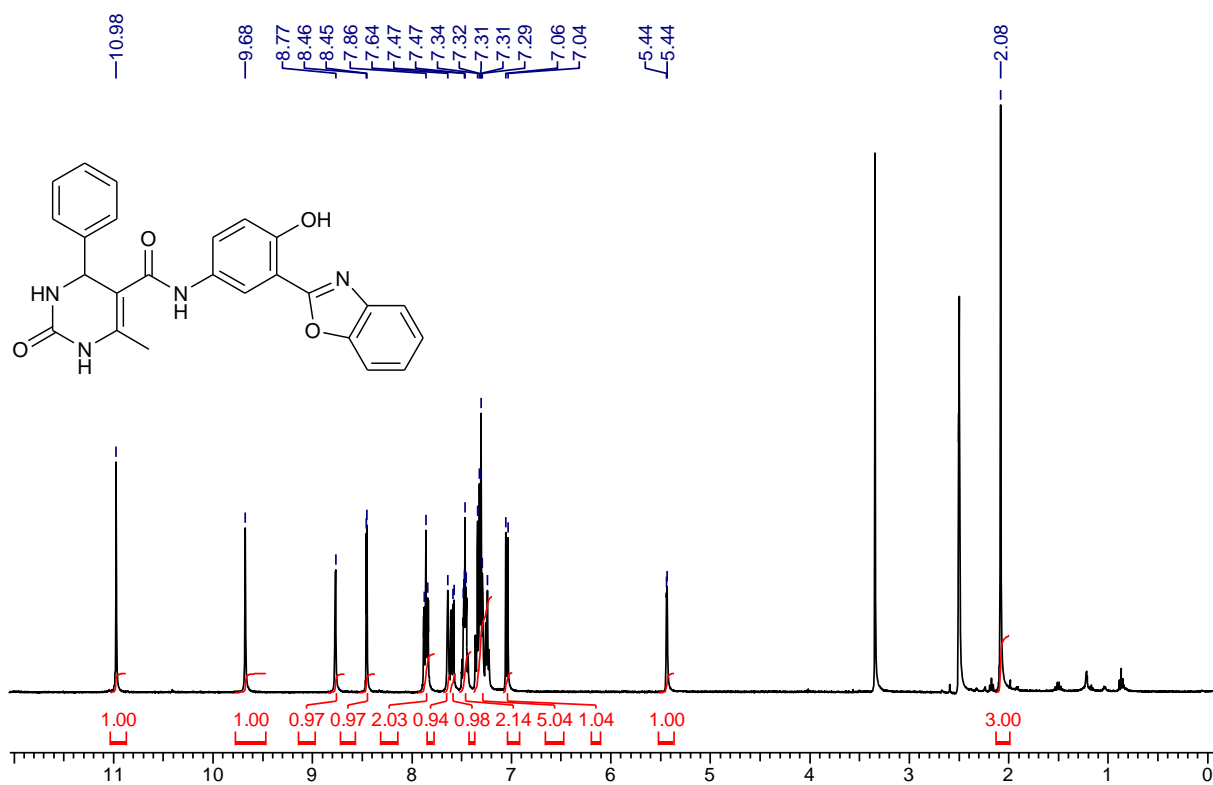
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto *N*-[3-(benzotiazol-2-il)-4-hidroxifenil]-3-oxobutanamida (20b).



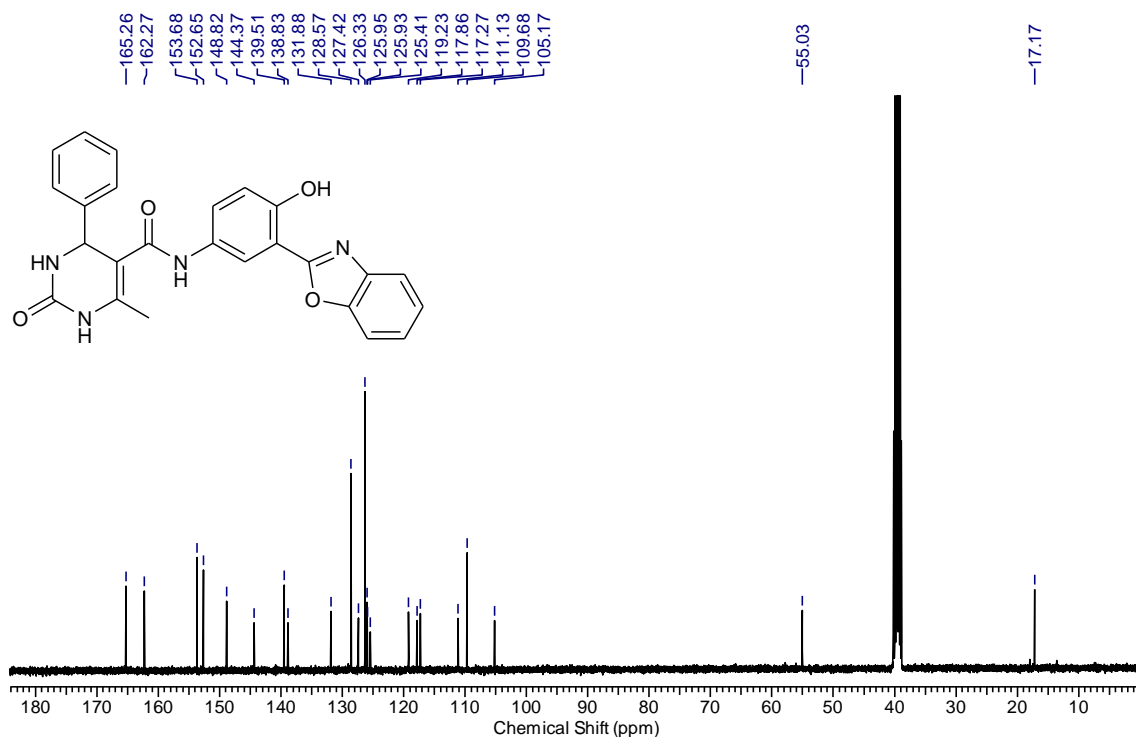
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto *N*-[3-(benzotiazol-2-il)-4-hidroxifenil]-3-oxobutanamida (20b).



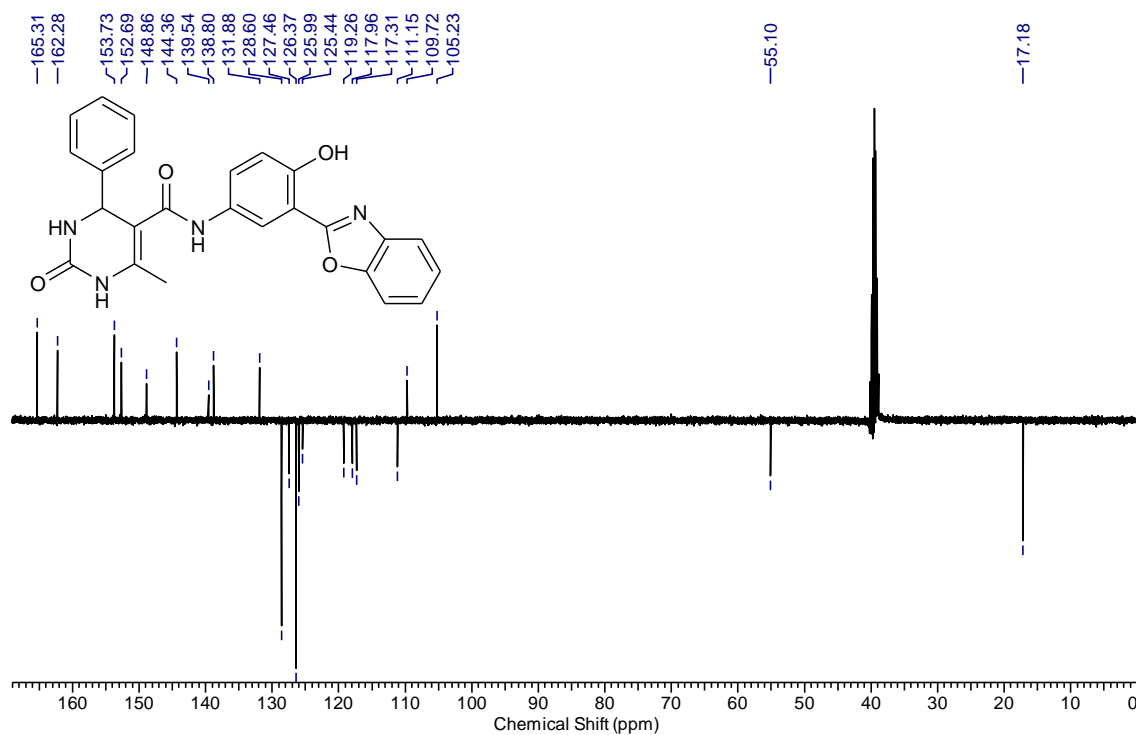
Infravermelho (ATR) do composto *N*-[3-(benzotiazol-2-il)-4-hidroxfenil]-3-oxobutanamida (**20b**).



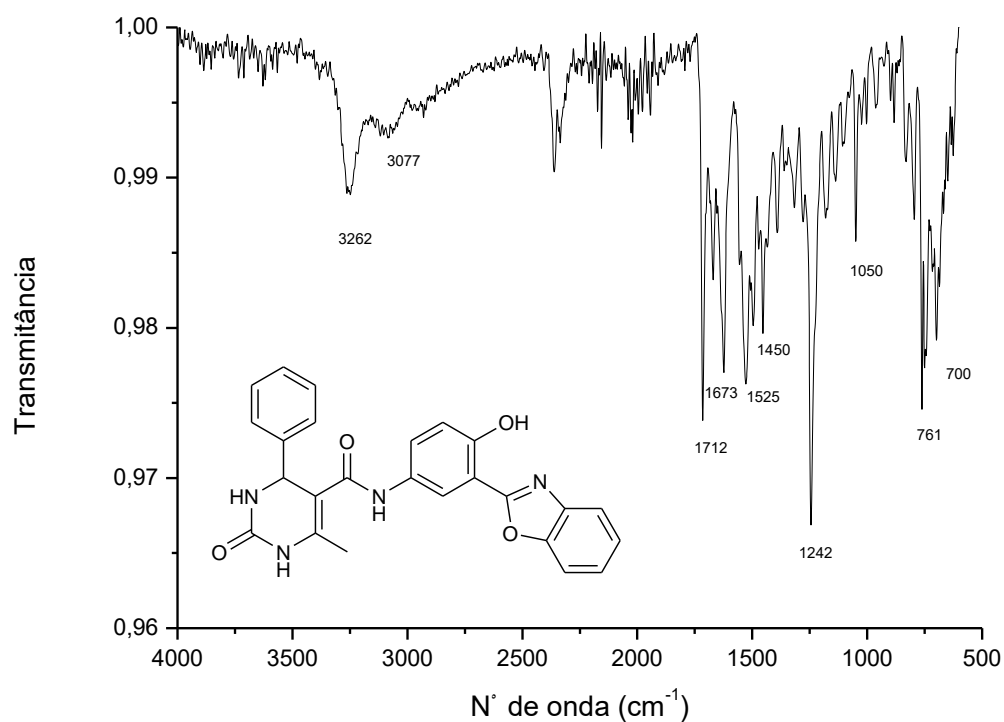
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxfenil]-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21a**).



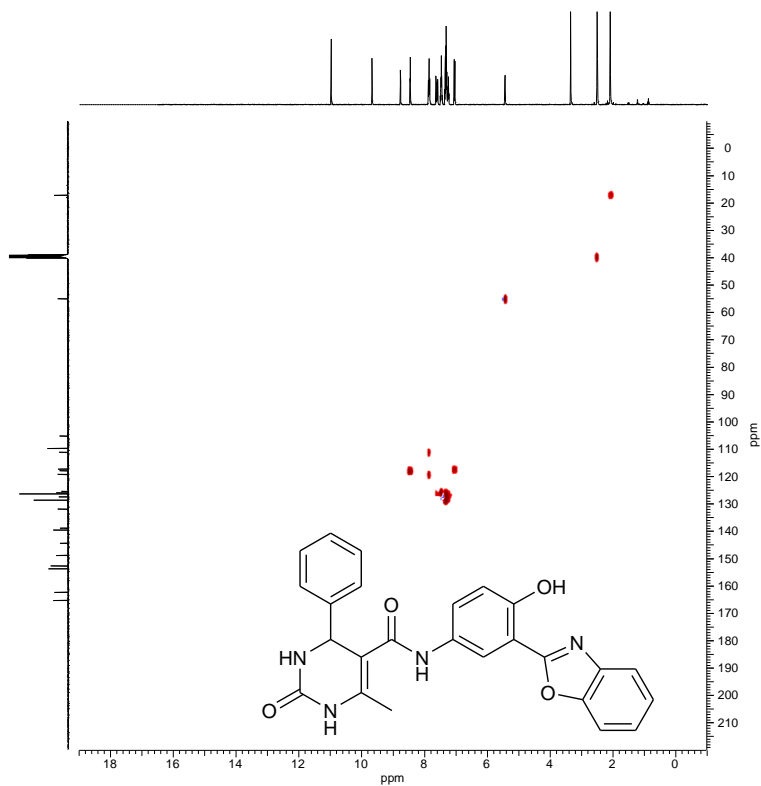
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21a**).



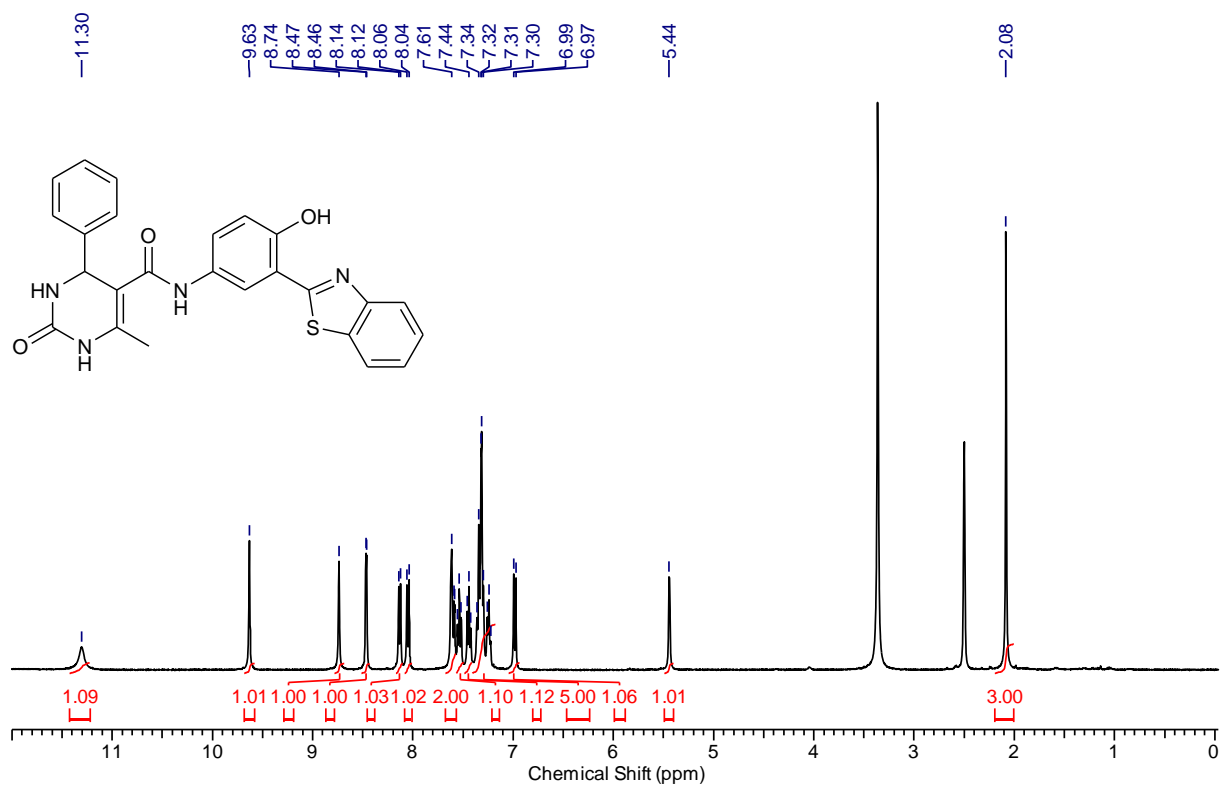
Espectro de RMN ^{13}C APT (100 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21a**).



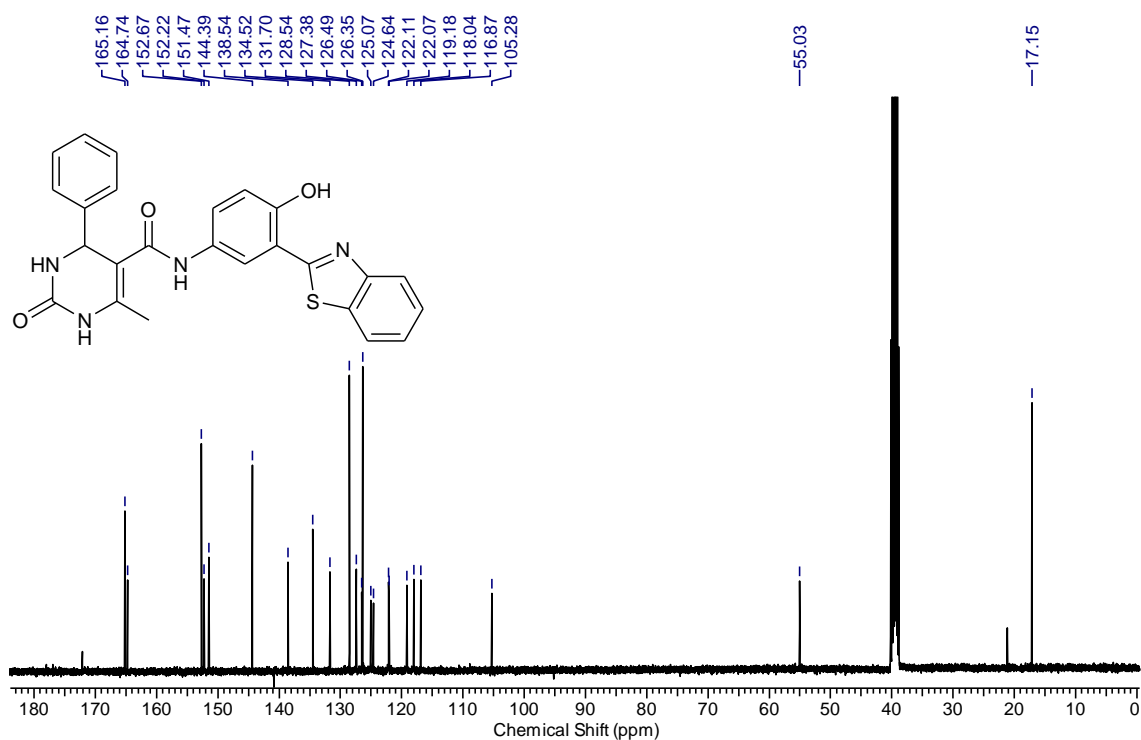
Infravermelho (ATR) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21a**).



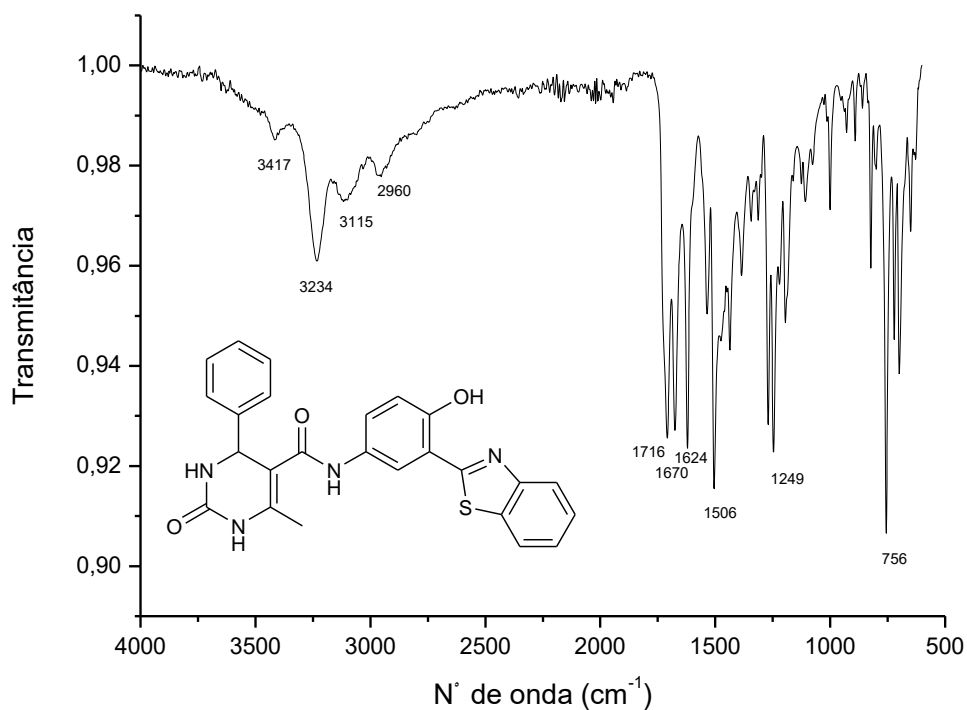
Espectro HSQC ¹³C – ¹H (DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21a**).



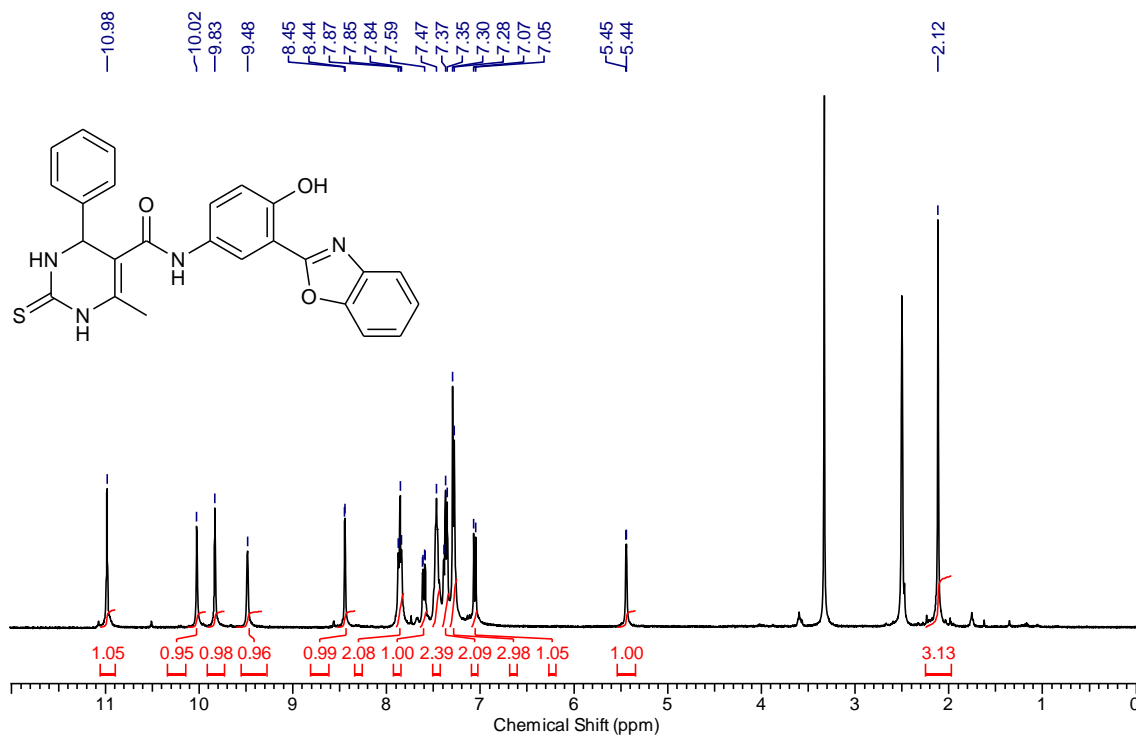
RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21b**).



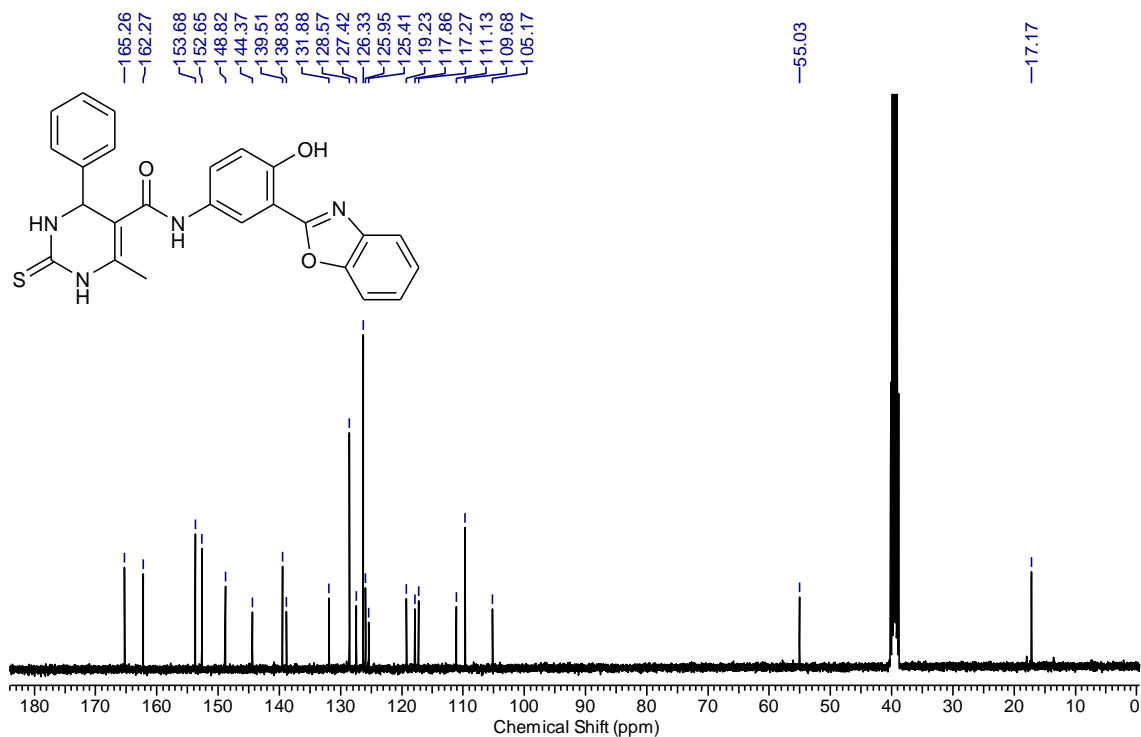
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21b**).



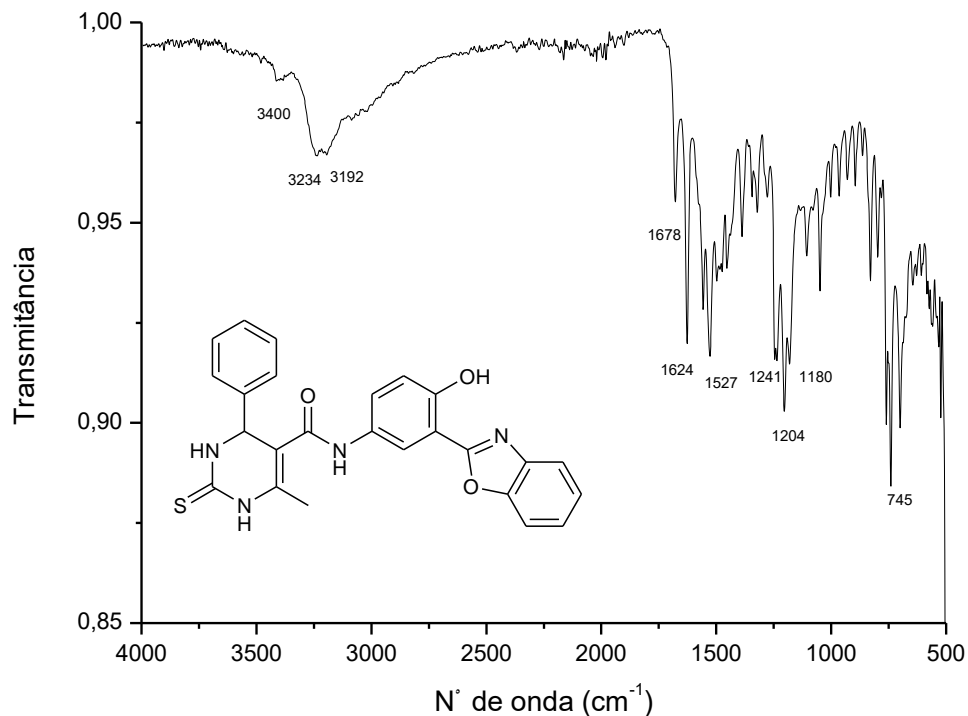
Infravermelho (ATR) do composto *N*-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21b**).



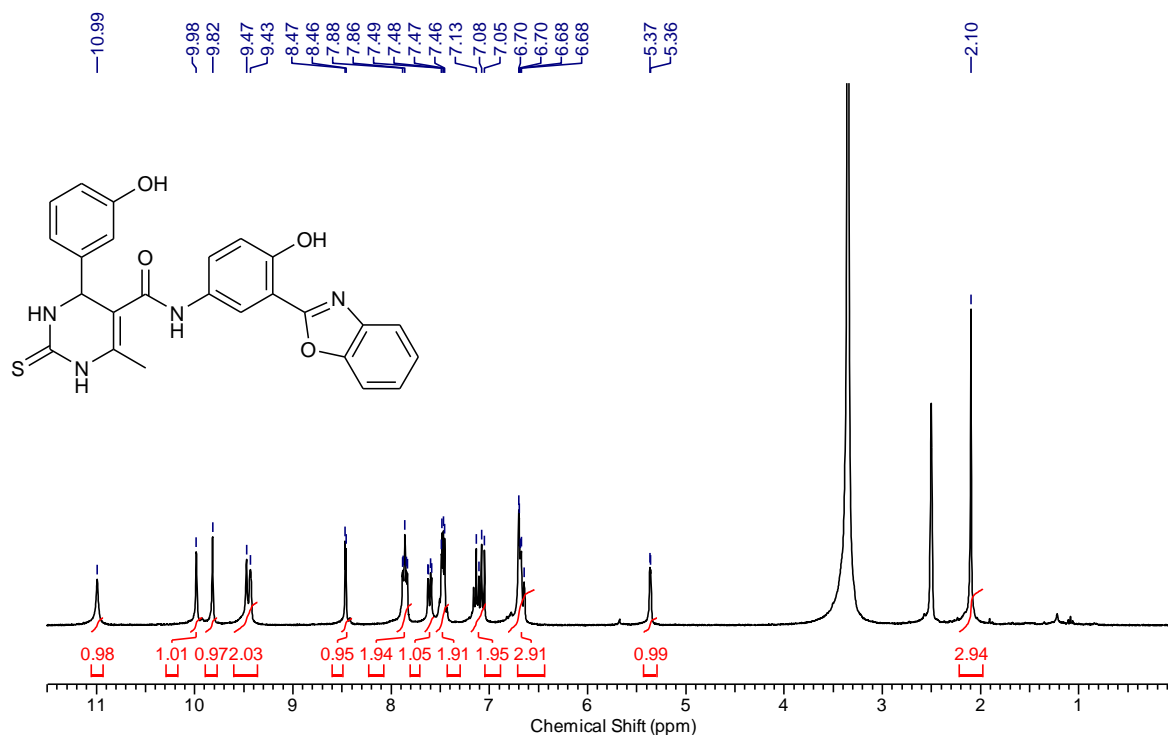
RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-4-fenil-2-tioxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21c**).



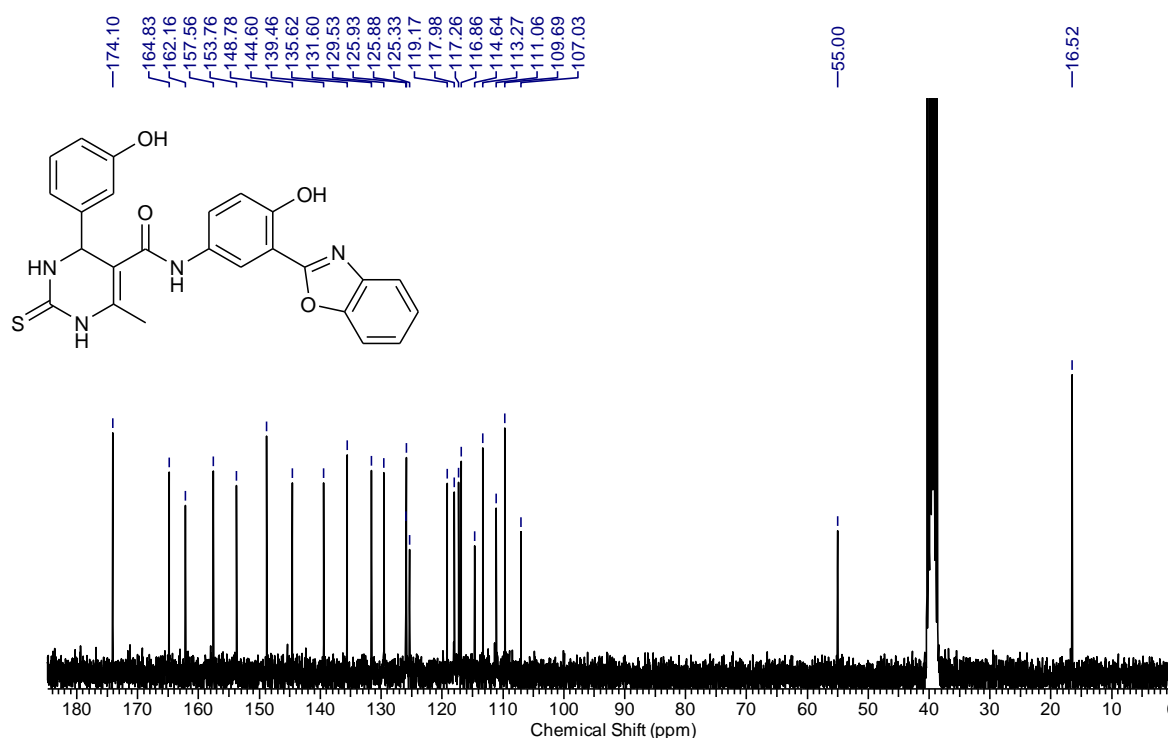
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21c**).



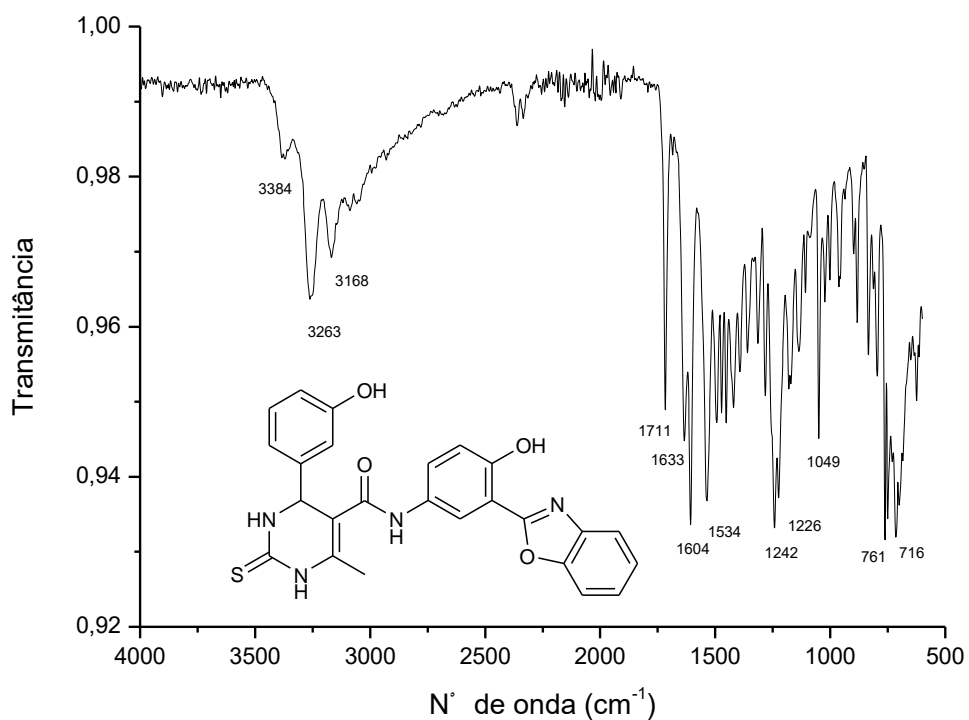
Infravermelho (ATR) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21c**).



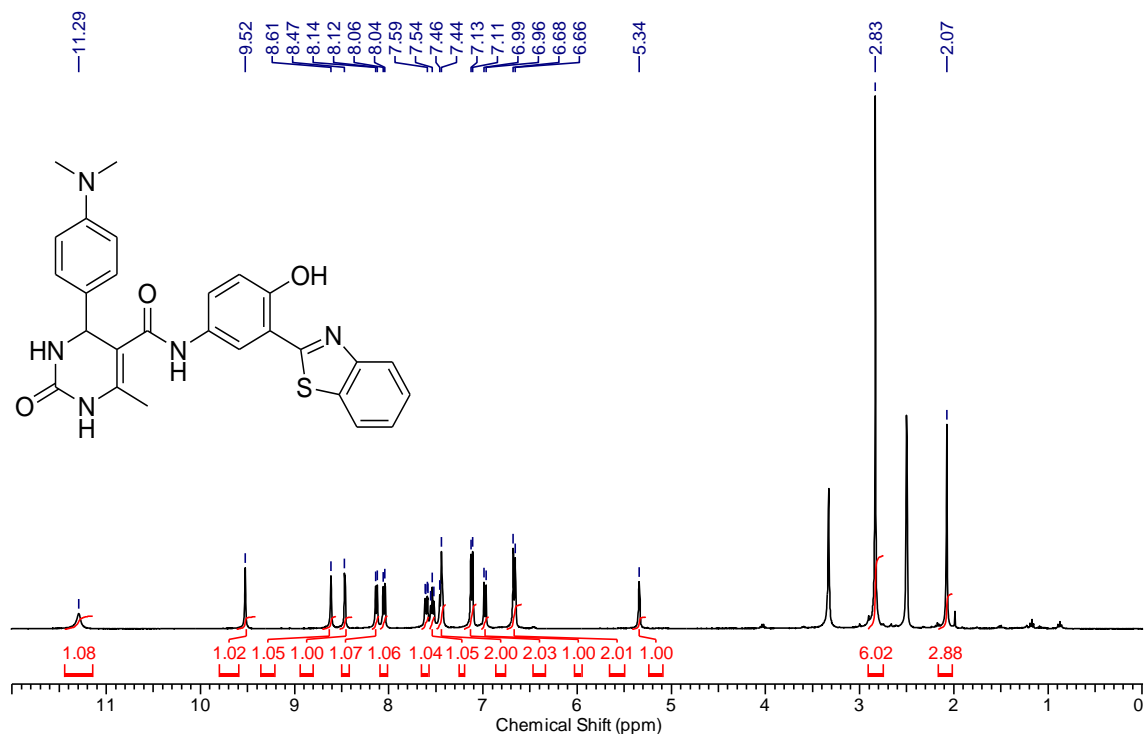
RMN ^1H (300 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxiifenil]-4-(3-hidroxiifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21d**).



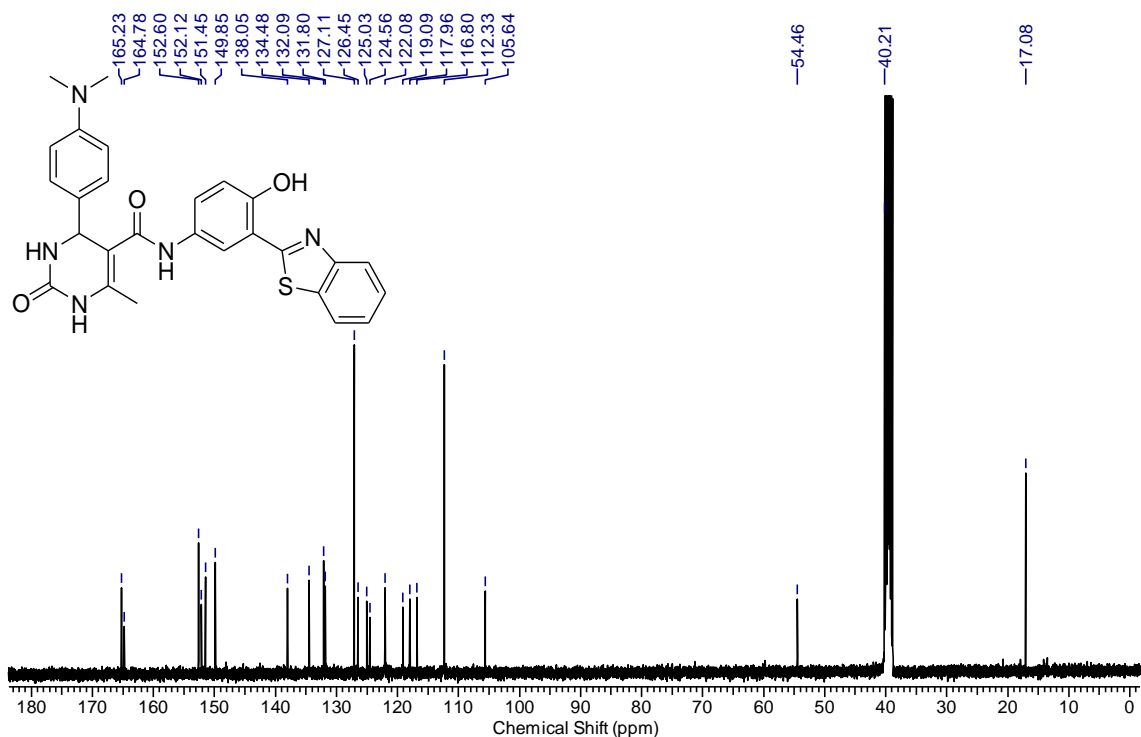
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxiifenil]-4-(3-hidroxiifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21d**).



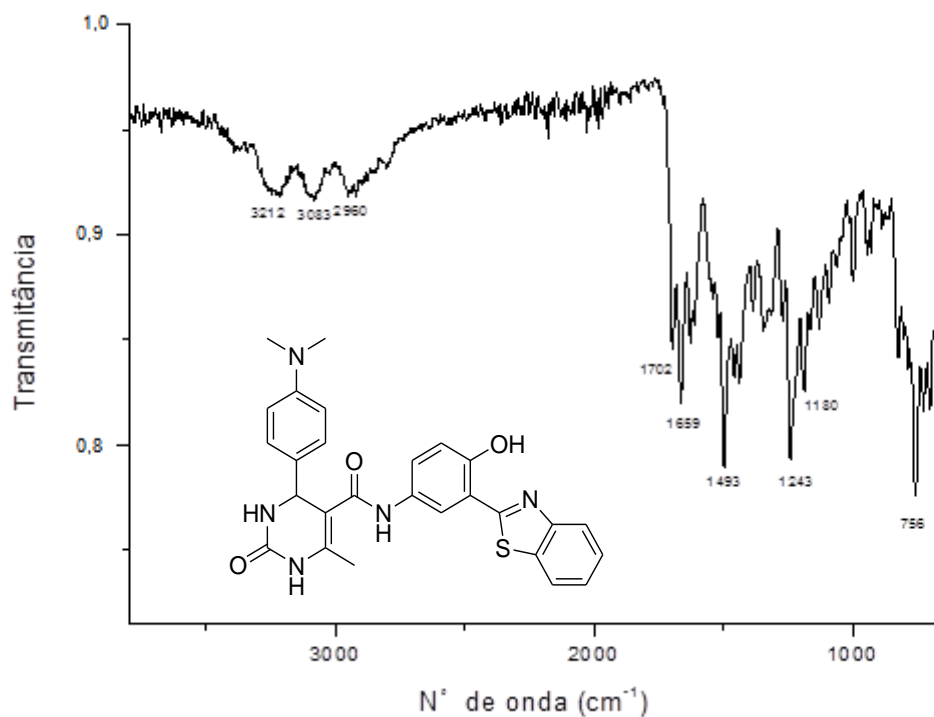
Infravermelho (ATR) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-fenil]-4-(3-hidroxi-fenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21d**).



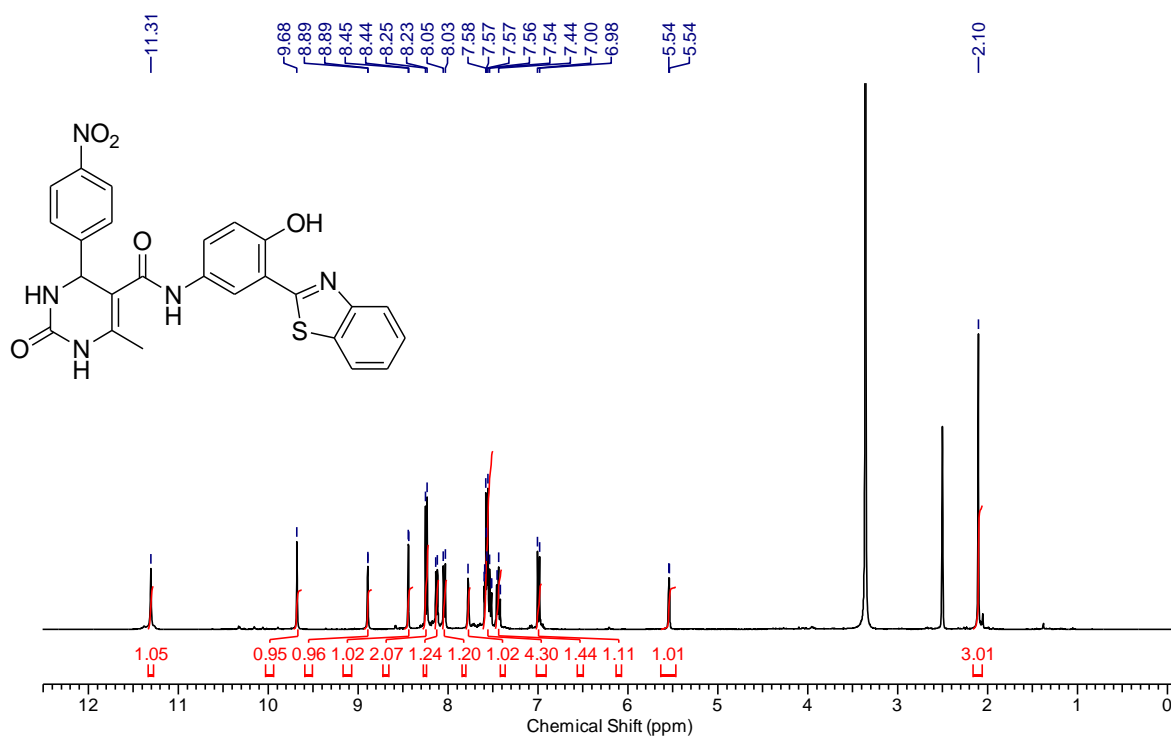
RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxi-fenil]-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21e**).



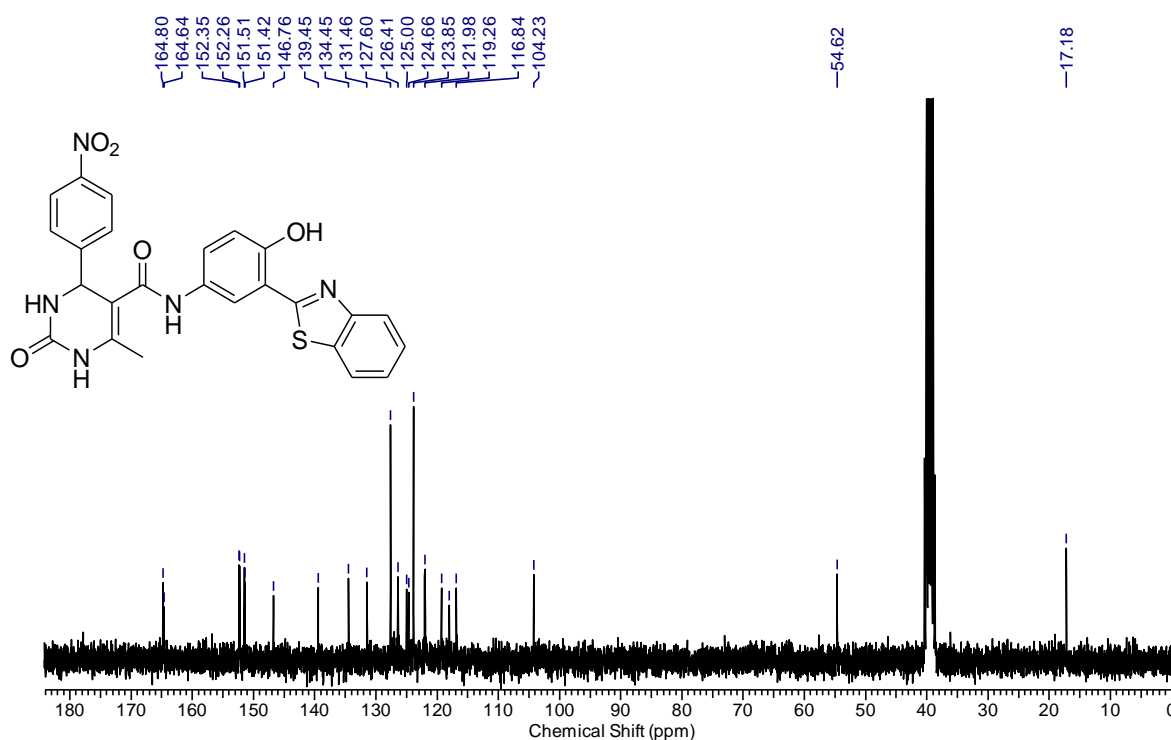
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)- 4-hidroxifenil]-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21e**).



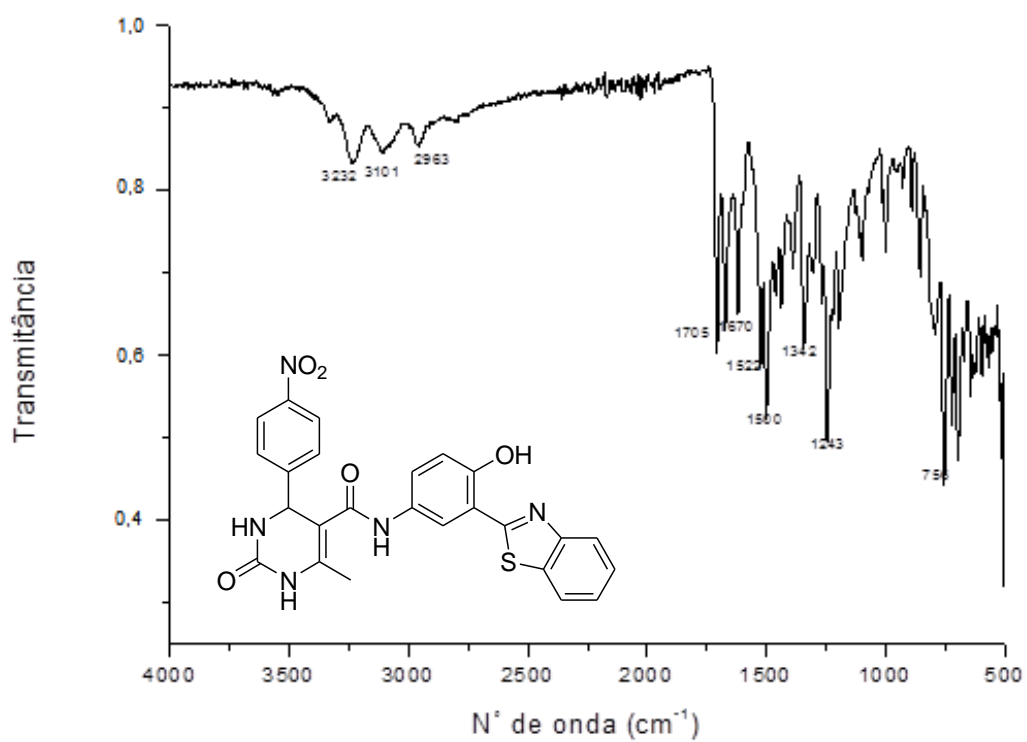
Infravermelho (ATR) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)- 4-hidroxifenil]-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21e**).



RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-4-(4-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-te-trahidropirimidina-5-carboxamida (**21f**).

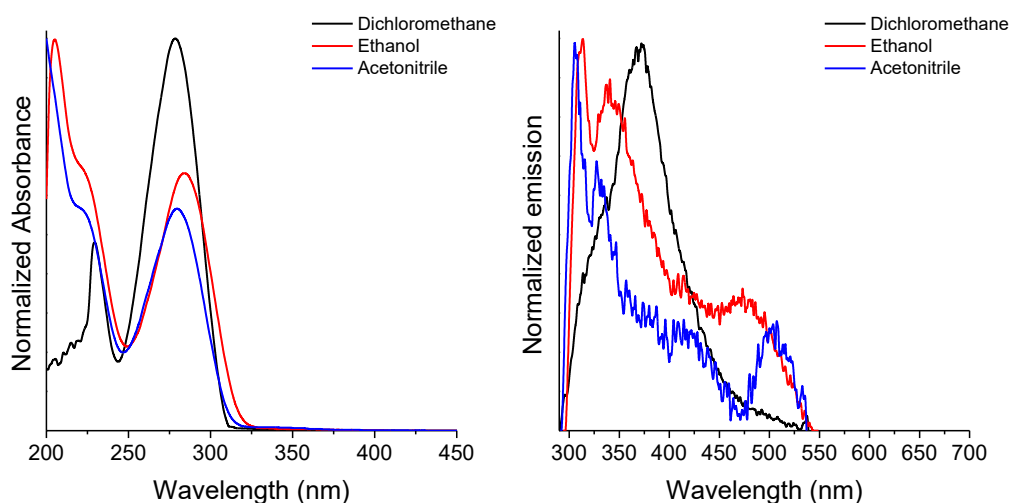


RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-4-(4-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-te-trahidropirimidina-5-carboxamida (**21f**).

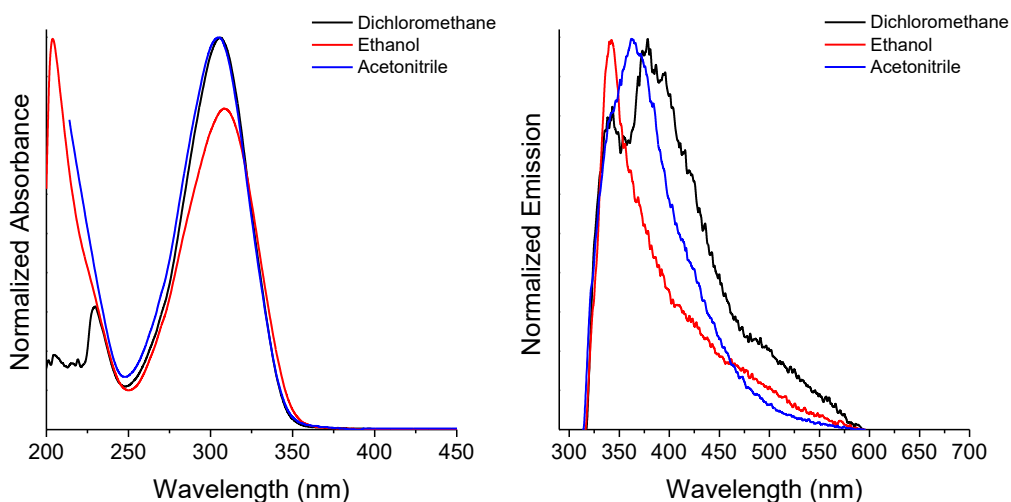


Infravermelho (ATR) do composto *N*-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxifenil]-4-(4-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (**21f**).

Dados fotofísicos dos compostos 4a e 4b:



Espectros de absorção UV-Vis (esq.) e de emissão de fluorescência (dir.) do composto **4a**.



Espectros de absorção UV-Vis (esq.) e de emissão de fluorescência (dir.) do composto **4b**.

Dados fotofísicos dos compostos **4a,b**, onde Conc. é a concentração (10^{-5} M), ϵ é o coeficiente de extinção molar ($10^4 \times \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), λ_{abs} e λ_{em} são os comprimentos de onda de absorção e emissão (nm), respectivamente, $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes (nm).

Composto	Solvente*	Conc.	ϵ	λ_{abs}	λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$
4a	DCM	7.69	1.06	278	371	93
					312	23
	EtOH	2.56	1.90	283	339	56
					472	189
					306	27
MeCN	2.56	1.98	279	329	50	
				502	223	
				344	40	
4b	DCM	2.40	2.95	305	375	70
					341	34
	EtOH	2.40	2.73	307	362	57
					382	77

* DCM=Diclorometano, EtOH=Etanol, MeCN=Acetonitrila and DMSO=Dimetilsulfóxido