

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**REAÇÕES MULTICOMPONENTES COMBINADAS COM A
CICLOADIÇÃO DE HUISGEN NA SÍNTESE DE HÍBRIDOS
MOLECULARES**

SAMUEL JOSÉ SANTOS

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Orientador

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 2020

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

SAMUEL JOSÉ SANTOS

**REAÇÕES MULTICOMPONENTES COMBINADAS COM A
CICLOADIÇÃO DE HUISGEN NA SÍNTESE DE HÍBRIDOS
MOLECULARES**

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

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 2020

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer às agências de fomento: FAPERGS, CNPq e em especial a CAPES, pela bolsa de estudos que me proporcionou desenvolver este projeto.

Ao Programa de Pós Graduação em Química pela qualidade de ensino e ao Instituto de Química pela infraestrutura oferecida.

Ao laboratório de sínteses orgânicas, em especial aos meus colegas de pós-graduação Eduardo e Vanessa e aos bolsistas do laboratório, Gilmar, Erick, Camila e Nathalia, pelos conhecimentos e discussões compartilhados, além dos intervalos produtivos acompanhados de um bom café e de muita risada.

Ao meu querido orientador Dr. Dennis Russowsky ao qual devo infinitos agradecimentos por toda a atenção, compreensão, incentivo e conhecimento compartilhado.

Ao Pedro Vontobel, pela amizade que construímos e por toda a companhia, me alegrando, nas longas noites de escrita deste documento além das mais diversas reflexões momentâneas sobre a química e toda a sua beleza.

Aos meus queridos amigos do CEPPEd, em especial à Prof. Dr. Dione Corrêa, pessoa pelo qual tenho muito carinho e admiração.

À minha querida amiga Tainá Imme por essa amizade cheia de risadas e incentivos para o nosso futuro.

Aos meus amigos do litoral que por vários anos, compartilharam comigo longas viagens diárias. Todos em busca dos mais diferentes sonhos. Peço desculpas e compreensão pela minha ausência. Obrigado por todo incentivo para seguir a vida acadêmica que tanto sonhei, em especial ao Sérgio Lauer por todo companheirismo, amizade e lealdade.

Às minhas amigas, Luana Lemos Borges e Valessa Ritter Bopsin pelos longos anos de amizade acompanhados de muita risada. Saibam que tenho muita admiração pelas mulheres às quais vocês se tornaram.

Às minhas grandes amigas e companheiras destes longos anos vida acadêmica, Bibiana Melo, Fernanda Vilanova e Tais Fagundes. Meu muito obrigado por toda companhia e companheirismo, além de todo incentivo e mútuo aprendizado.

Ao meu eterno professor e grande amigo Dr. Luiz Antonio Mazzini Fontoura, por todo aprendizado, carinho, atenção, incentivo e acima de tudo, pela amizade que construímos em tão pouco tempo, mas que parece ser de uma vida toda. Minha eterna admiração pela pessoa que tu és!

Às minhas queridas famílias, Santos e Cavallin, que compreenderam minha ausência e incentivaram minha caminhada.

Ao meu irmão Samir José Santos e minha cunhada Angela Victoria Cardoso por todo carinho e amor.

Aos meus sobrinhos Erick Cardoso Santos e Izadora Cardoso Santos, meus grandes amores. Peço desculpas e compreensão pela minha ausência. Obrigado por serem os melhores sobrinhos que eu poderia ter.

Ao meu pai José da Silva Santos e minha mãe Isaura Inês Santos (*in memoriam*) pela linda família que tive oportunidade de nascer, com todo carinho, afeto e educação. Se hoje sou quem sou é por causa de vocês. Obrigado por sempre apoiar minhas escolhas e seguir incentivando, mesmo quando pensei em desistir.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NESSE PERÍODO

Resumos publicados em anais de congresso (apresentação de pôster)

Santos, S. J.; Souza, V. P.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D. “Synthesis of Hybrid Xanthene-Dihydropyridines via Huisgen Reaction under Cu (I) catalysis.” 42^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2019**, Joinville, Santa Catarina, Brasil.

Santos, S. J.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D. “Reações multicomponentes associadas à cicloadição de Huisgen na síntese de compostos híbridos 4H-Pirano-Dihidropirimidinonas.” 26^o Encontro de Química da Região Sul, **2019**, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Santos, S.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D. “Molecular hybridization as strategy in chromene-dihydropyrimidinones and xanthene-dihydropyrimidinones synthesis.” 43^a Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Química, **2020**.

Resumos publicados em anais de congresso (apresentação oral)

Santos, S. J.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D. “Reações Multicomponente associadas à Cicloadição [3+2] de Huisgen na síntese de Híbridos Xanteno-dihidropirimidinona.” 6^o Encuentro Nacional de Química, **2019**, Montevideú, Uruguai.

SUMÁRIO

1. Revisão Bibliográfica	1
1.1. Reações multicomponentes.....	1
1.2. Metodologias utilizadas para obtenção de xantenos.....	2
1.3. Metodologias utilizadas para obtenção de cromenos.....	6
1.4. Di-hidropirimidinonas de Biginelli.....	10
1.5. Híbridos e métodos de hibridização.....	13
1.6. Cicloadição 1,3-dipolar para a obtenção de híbridos moleculares	15
2. Objetivos	18
2.1. Objetivo geral	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. Resultados e Discussão	20
3.1. Síntese dos aldeídos oxopropargilados	20
3.1.1. Conclusões parciais: Síntese dos aldeídos oxopropargilados.....	23
3.2. Síntese dos xantenos oxopropargilados	23
3.2.1. Otimização das condições reacionais	23
3.2.1.1. Testes com ácido sulfúrico suportado em sílica (SSA) para uso como catalisador e estudo de solvente.....	23
3.2.1.2. Estratégias sintéticas para obtenção dos xantenos funcionalizados....	26
3.2.2. Síntese dos xantenos oxopropargilados utilizando SSA.....	27
3.2.3. Conclusões parciais: Síntese dos xantenos oxopropargilados.	32
3.3. Síntese dos cromenos oxopropargilados.....	32
3.3.1. Síntese dos cromenos utilizando catálise alcalina	32
3.3.2. Metodologias alternativas para síntese dos cromenos oxopropargilados... ..	36
3.3.3. Conclusões parciais: Síntese dos cromenos oxopropargilados	37
3.4. Síntese das azidodi-hidropirimidinonas.....	37
3.4.1. Síntese das clorodi-hidropirimidinonas.....	38
3.4.2. Síntese das azidodi-hidropirimidinonas.	41
3.4.3. Conclusões parciais: Síntese das azidodi-hidropirimidinonas	46
3.5. Síntese dos híbridos.	46
3.5.1. Síntese dos híbridos xantenos-DHPMs.	46
3.5.1.1. Conclusões parciais: Síntese dos híbridos xantenos-DHPMs.....	55

3.5.2.	Síntese dos híbridos cromenos-DHPMs.....	56
3.5.2.1.	Conclusões parciais: síntese dos híbridos cromenos-DHPMs.....	65
4.	Conclusão Geral Final	66
5.	Parte Experimental	67
5.1.	Procedimento geral para síntese dos aldeídos oxopropargilados.....	68
5.2.	Procedimento geral para síntese dos xantenos oxopropargilados.....	70
5.3.	Procedimento geral para síntese dos cromenos oxopropargilados via catálise alcalina. ^a	72
5.4.	Procedimento geral para produção da solução eutética 30 % (v/v) em água (DES 30 % H ₂ O) ^b	75
5.5.	Procedimento geral para síntese da 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -cromeno-3-carbonitrila em solução eutética.....	75
5.6.	Procedimento geral para síntese das cloro-DHPMs.....	76
5.7.	Procedimento geral para síntese das azido-DHPMs.....	78
5.8.	Procedimento geral para síntese dos híbridos xantenos-DHPMs (95a-l).	81
5.9.	Procedimento geral para síntese dos híbridos cromenos-DHPMs (96a-h e 96k).....	89
6.	Referências Bibliográficas	97
7.	Apêndices	104
7.1.	Espectros de RMN e IV-RTA.....	104

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Metodologias: síntese linear (superior) e síntese multicomponente (inferior).....	1
Figura 2 - Xantenos comerciais: floxina B (30) e eosina B (31).....	6
Figura 3 - Xantenodionas com atividade biológicas	6
Figura 4 - 4 <i>H</i> -cromenos com atividade anticancerígena.	10
Figura 5 – Tio-DHPMs com atividade inibitória da mitose celular.	13
Figura 6 - Oxo-DHPMs com atividades biológicas.....	13
Figura 7 - Estratégias de hibridização molecular.	14
Figura 8 – Exemplos de híbridos moleculares com DHPM (70), xanteno (71) e 4 <i>H</i> -cromeno (72).....	15
Figura 9 - Representação esquemática do objetivo geral deste trabalho.	18
Figura 10 - Espectro de RMN de ¹ H do alcoxibenzaldeído 82d (Bruker 400 MHz, CDCl ₃).....	21
Figura 11 - Espectro de RMN de ¹³ C do alcoxibenzaldeído 82d (Bruker 75 MHz, CDCl ₃).....	22
Figura 12 - Rota geral de síntese de xantenodionas para avaliar os testes de catalisador e solvente.	24
Figura 13 - Espectro de RMN de ¹ H para os compostos isolados utilizando sílica comum (84 , preto) e SSA (85 , vermelho) e (86d , roxo), (Bruker 400 MHz)	24
Figura 14 – Atribuições no espectro de RMN de ¹ H para o composto 86b em CDCl ₃ (Bruker, 400 MHz).	29
Figura 15 – Atribuições no espectro de RMN de ¹³ C para o composto 86b em CDCl ₃ (Bruker, 100 MHz)	30
Figura 16 - Espectro de Infravermelho do composto 86b	31
Figura 17 - Cromenos oxopropargilados obtidos via catálise alcalina com seus respectivos tempos e rendimentos.	33
Figura 18 – Atribuições no espectro de RMN de ¹ H para o composto 89e em DMSO-d ₆ , (Bruker 400 MHz).....	34
Figura 19 – Atribuições no espectro de RMN de ¹³ C para o composto 89e em DMSO-d ₆ , (Bruker 100 MHz).....	35
Figura 20 - Espectro de Infravermelho do composto 89e	36

Figura 21 – Atribuições no espectro de RMN de ^1H para o composto 92b em DMSO- d_6 (Bruker, 400 MHz).	40
Figura 22 – Atribuições no espectro de RMN de ^{13}C para o composto 92b em DMSO- d_6 (Bruker, 100 MHz).	41
Figura 23 - Região ampliada do espectro de RMN de ^1H da Cl-DHPM (92b) (superior) e N_3 -DHPM análoga (94b) (inferior), ambos em DMSO- d_6 (Bruker, 400 MHz).	43
Figura 24 – Região ampliada do espectro de RMN de ^{13}C da Cl-DHPM (92b) (superior) e N_3 -DHPM análoga (94b) (inferior), ambos em DMSO- d_6 (Bruker, 100 MHz).	44
Figura 25 - Espectro de IV-RTA com as regiões de relevância em destaque das DHPMs. Cl-DHPM (92b , azul) e N_3 -DHPM (94b , preto).	45
Figura 26 – Híbridos (95a-l) entre xantenos e di-hidropirimidinonas sintetizados através da cicloadição de Huisgen catalisada por Cu (I).	47
Figura 27 - Sobreposição dos espectros de ^1H dos reagentes e do híbrido resultante. (N_3 -DHPM (94d) em DMSO- d_6 , Vermelho), (Xanteno (86c) em CDCl_3 , Azul) e Híbrido molecular (95d em CDCl_3 , Verde). (Bruker 400 MHz).	48
Figura 28 – Espectro atribuído de ^1H do híbrido 95d em CDCl_3 (Bruker, 400 MHz).	49
Figura 29 – Acoplamentos observados na região ampliada de 0,5 a 5,0 ppm do espectro de Cosy ^1H - ^1H para o híbrido 95d , em CDCl_3 (Bruker, 400 MHz – 400 MHz).	50
Figura 30 – Acoplamentos observados na região ampliada de 5,5 a 7,5 ppm do espectro de COSY ^1H - ^1H para o híbrido 95d , em CDCl_3 (Bruker, 400 MHz – 400 MHz).	51
Figura 31 - Regiões de atribuição para carbonos (A, B e C) no espectro de HSQC (^1H - ^{13}C). Carbonos primários e terciários (vermelho) e carbonos secundários (azul) do composto 95d em CDCl_3 (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).	52
Figura 32 - Atribuição de carbonos do composto 95d em CDCl_3 por HSQC (^1H - ^{13}C). Região A: Acoplamentos 1J de carbonos secundários (tracejado) e acoplamentos 1J de carbonos primários (pontilhado), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).	52
Figura 33 - Atribuição de carbonos do composto 95d em CDCl_3 por HSQC (^1H - ^{13}C). Região B: Acoplamentos 1J de carbonos de metilenos (tracejado), acoplamentos 1J de carbonos primários (pontilhado) e acoplamentos 1J de carbonos terciários (linha), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).	53

Figura 34 - Atribuição de carbonos do composto 95d em CDCl ₃ por HSQC (¹ H- ¹³ C). Região C: Acoplamentos ¹ J de carbonos aromáticos fenila (preto) e triazólico (roxo), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).....	54
Figura 35 - Atribuição no espectro de RMN de ¹³ C dos carbonos quaternários (verde) do híbrido 95d em CDCl ₃ , (Bruker, 100 MHz).....	55
Figura 36 - Híbridos (95a-k) entre 4 <i>H</i> -cromenos e di-hidropirimidinonas sintetizados através da cicloadição de Huisgen catalisada por Cu (I).	57
Figura 37 - Espectro de ¹ H em DMSO-d ₆ com atribuições de hidrogênio para o composto 96d , (Bruker, 400 MHz).	58
Figura 38 – Acoplamentos observados na região ampliada de 4,5 a 10 ppm do espectro de COSY ¹ H- ¹ H para o composto 96d , (Bruker, 400 MHz – 400 MHz).....	60
Figura 39 - Regiões de atribuição para carbonos (A e B) no espectro de HSQC (¹ H- ¹³ C). Carbonos primários e terciários (vermelho) e carbonos secundários (azul) do composto 96d em DMSO-d ₆ , (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).	61
Figura 40 - Atribuição de carbonos do composto 96d em DMSO-d ₆ por HSQC (¹ H- ¹³ C). Região A: Acoplamentos ¹ J de carbonos de metilenos (tracejado), acoplamentos ¹ J de carbonos primários (pontilhado) e acoplamentos ¹ J de carbonos terciários (linha), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).....	61
Figura 41 - Atribuição de carbonos do composto 96d em DMSO-d ₆ por HSQC (¹ H- ¹³ C). Região B: Acoplamentos ¹ J de carbonos aromáticos fenila (preto) e triazólico (roxo), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).....	63
Figura 42 - Atribuição no espectro de RMN de ¹³ C dos carbonos quaternários (verde) do híbrido 96d em DMSO-d ₆ , (Bruker, 100 MHz).	64

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Metodologias sintéticas para obtenção de derivados xantênicos.	2
Esquema 2 - Xantenodionas obtidas a partir de aldeídos e ciclo-hexano-1,3-dionas.....	3
Esquema 3 - Mecanismo de formação das xantenodionas catalisada por ácido de Bronsted: a) formação do intermediário de Knoevenagel, b) ciclização.....	5
Esquema 4 - Rotas de obtenção dos derivados 2-amino-4 <i>H</i> -cromenos	7
Esquema 5 - Mecanismo de obtenção do 2-amino-4 <i>H</i> -cromeno-3-carbonitrila catalisado por base de Lewis	9
Esquema 6 - Obtenção clássica de DHPMs descrita por Pietro Biginelli.	11
Esquema 7 - Mecanismo de obtenção da clássica DHPM de Biginelli.....	12
Esquema 8 – Cicloadição entre azidas e alcinos. Térmica (superior), catalisada por Cu (I) (meio) e catalisada por Ru (II) (inferior).	16
Esquema 9 - Ciclo catalítico da reação entre azidas e alcinos catalisada por Cu (I)....	17
Esquema 10 - Rota geral de obtenção dos aldeídos alcinilados.	20
Esquema 11 - Obtenção do xanteno 86d : (I) alquilação seguida de adição; (II) adição seguida de alquilação.....	26
Esquema 12 – Esquema geral para a obtenção dos xantenos.....	27
Esquema 13 - Rota geral para a obtenção dos cromenos	32
Esquema 14 – Rotas multicomponentes para síntese do cromeno 89d , catálise por amônia (superior) e mistura eutética (inferior).....	37
Esquema 15 - Rota de síntese multicomponente das Cl-DHPMs.	38
Esquema 16 – Reação de substituição nucleofílicas bimolecular para síntese das N ₃ -DHPMs.	42
Esquema 17 - Esquema geral de obtenção dos híbridos xanteno-DHPM.....	46
Esquema 18 - Esquema geral de obtenção dos híbridos cromeno-DHPM.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Obtenção de xantenos: catalisadores, tempos de reação (t) e rendimentos (R).....	3
Tabela 2 - Líquidos eutéticos usados na síntese de derivados cromênicos utilizando 80 °C e com tempo de 60 min.....	8
Tabela 3 – Obtenção de alcoxibenzaldeídos por síntese de Willianson: tempo (t) e rendimento (R).....	20
Tabela 4 - Produtos isolados nos estudos de atividade catalítica e análise de solvente: tempo de reação (t) e rendimentos (R).	25
Tabela 5 - Xantenos oxopropargilados sintetizados utilizando SSA.....	28
Tabela 6 – Cl-DHPMs obtidas através da reação multicomponente de Biginelli adaptada por Lebed.....	39
Tabela 7 – N ₃ -DHPMs obtidas através da reação de azidação.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

DHPMs – di-hidropirimidinonas.

Δ – aquecimento.

R – substituinte (alquila ou arila).

SSA – *silica Sulfuric Acid* (ácido sulfúrico suportado em sílica).

LI – líquido iônico.

IC₅₀ – concentração mínima para inibir o crescimento celular em 50 %.

t.a. – temperatura ambiente.

DES – *deep eutetic solvente* (solvente eutético).

ChCl – cloreto de colina = $\left[\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right] \text{Cl}^-$

OTf – Triflato.

Tio-DHPMs – di-hidropirimidinonas derivadas da tiourea.

AChE – acetilcolinesterase.

Oxo-DHPMs – di-hidropirimidinonas derivadas da ureia.

MFCs – *multifunctional compounds* (compostos multifuncionais).

L – ligante.

RMN – ressonância magnética nuclear.

RMN de ¹H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

RMN de ¹³C – ressonância magnética nuclear de carbono 13.

sl – simpleto largo.

s – simpleto.

d – duplete.

t – tripleto.

q – quarteto.

m – multiplete.

ⁿJ – constante de acoplamento a n ligações.

CCD – cromatografia em camada delgada.

IV – infravermelho.

ppm – partes por milhão.

N₃-DHPMs – di-hidropirimidinonas com um grupo azida.

S_N2 – substituição nucleofílica bimolecular.

IV-RTA – infravermelho com refletância total atenuada.

COSY – *Correlation spectroscopy* (espectroscopia de correlação homonuclear).

HSQC – *Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy* (espectroscopia de correlação quântica única heteronuclear).

2D – duas dimensões.

UV₂₅₄ – radiação ultravioleta emitida em 254 nm.

PF – ponto de fusão.

IVTF-RTA – infravermelho com transformada de Fourier e refletância total atenuada.

RESUMO

Com a necessidade de novos fármacos, os avanços na química orgânica medicinal desenvolveram estratégias como a hibridização molecular, que visa juntar grupos farmacofóricos para promover um efeito sinérgico dos núcleos unidos, potencializando suas atividades e reduzindo possíveis efeitos colaterais. Alguns derivados pirânicos como xantenos e cromenos apresentam grande escopo de atividades biológicas, assim como as di-hidropirimidinonas, descritas no passado por Pietro Biginelli e que vem sendo cada dia mais investigadas pelas suas propriedades anticâncer. Baseado nas propriedades biológicas desses núcleos, o objetivo deste trabalho é realizar a hibridização molecular entre os derivados pirânicos com as di-hidropirimidinonas através da cicloadição de Huisgen catalisada por Cu (I), para obter como *linker* o sistema 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído que também apresenta características interessantes do ponto de vista farmacológico. Os núcleos pirânicos foram preparados contendo a função alcino e as di-hidropirimidinonas com o grupo azida, através de metodologias multicomponentes. Os híbridos xanteno-DHPM e cromeno-DHPM foram obtidos através de reações do tipo *click*, o catalisador foi obtido *in situ*, através da redução do Cu (II) por ascorbato de sódio. Empregando a cicloadição azida-alcino foram sintetizados vinte e três compostos inéditos, com rendimentos, considerando todas as etapas, na faixa de 44 a 66 %. As estruturas foram confirmadas por técnicas espectroscópicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

ABSTRACT

With the necessity of new drugs, medicinal organic chemistry has been developing some strategies like the molecular hybridization. This strategy aims to attach two or more different pharmacophores in order to achieve a synergistic effect, improving the activity and reducing some secondary effects. Pyran ring derivatives like xanthenes and chromenes show a large scope of biological activities as well as dihydropyrimidinones describes in the past by Pietro Biginelli and that demonstrate anticancer activity. Based on their biological properties, the objective of this work is to synthesize hybrids bearing a pyran ring and a dihydropyrimidinone with a 1,2,3-triazol system as a linker, constructed by a copper catalyzed Huisgen cycloaddition. The pyran ring derivatives were synthesized containing an alkyne and the dihydropyrimidinones containing an azide group through multicomponent methodologies. The hybrids xanthene-DHPM and Chromene-DHPM were synthesized by click chemistry reaction using sodium ascorbate for the in situ reduction of Cu (II). Through the azide-alkyne cycloaddition, twenty-three new or inedited hybrids were obtained. After all steps, 44 to 66 % yields were observed. The structures were confirmed by spectroscopic techniques of infrared and nuclear magnetic resonance of ^1H and ^{13}C .

1. Revisão Bibliográfica

1.1. Reações multicomponentes

Com os avanços que a tecnologia química apresenta, em velocidades cada vez maiores, a busca por alternativas que possam reduzir etapas, processos e tempos ociosos são de grande ajuda, principalmente quando aliadas à química verde. Baseados nesses problemas, surgiram as reações multicomponentes.¹

Reações multicomponentes são definidas como sendo àquelas que ocorrem em uma única etapa experimental com três ou mais componentes e que de preferência apresente uma boa economia atômica, ou seja, preserve a maior parte dos átomos no produto final.^{1,2} A Figura 1 apresenta a diferença entre uma síntese linear e uma multicomponente.

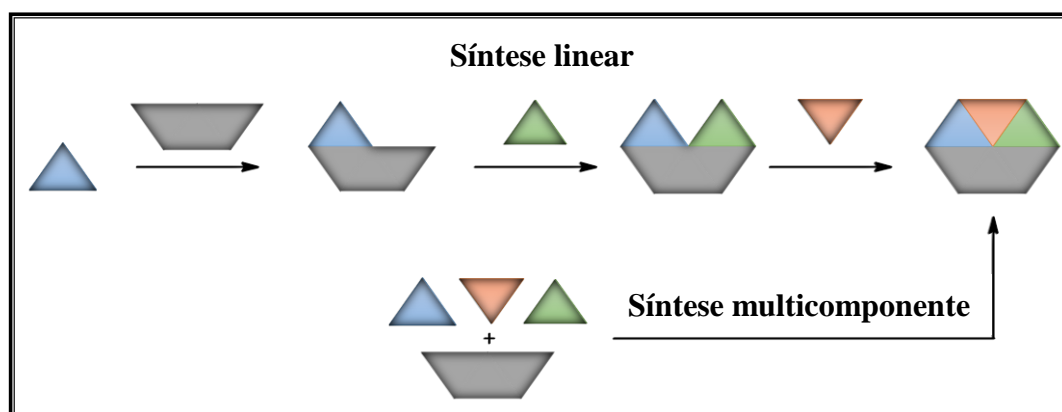


Figura 1 - Metodologias: síntese linear (superior) e síntese multicomponente (inferior).

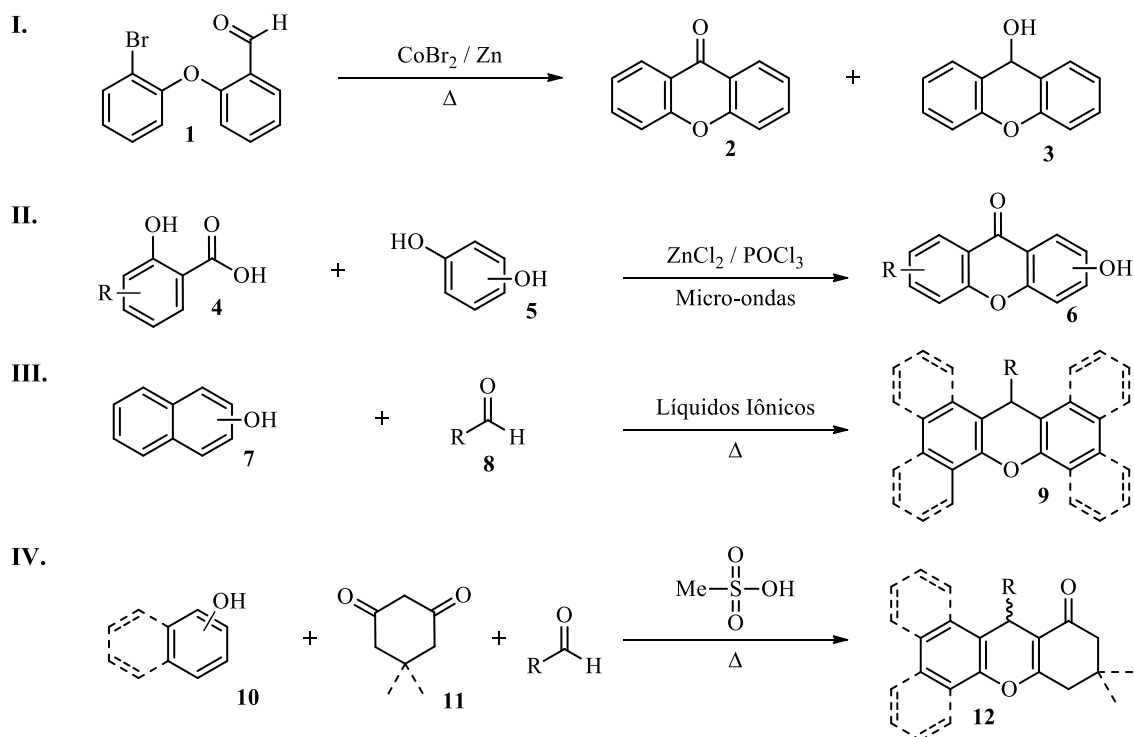
Em uma síntese linear em três etapas, na qual cada uma apresente um rendimento de 90 %, ao final do processo, o produto é obtido em 73 %. Se uma metodologia multicomponente é empregada, entretanto, o rendimento global pode alcançar um valor tão alto quanto o de cada etapa individual da estratégia anterior. Além disso, o tempo é otimizado, o número de etapas é reduzido, e a geração de resíduos é minimizada, já que não há a necessidade de isolar os intermediários sintéticos.²

A primeira reação multicomponente descrita não é recente. Foi publicada por Strecker em 1850, obtendo indiretamente o aminoácido alanina a partir de acetaldeído, amônia e ácido cianídrico. Só após 30 anos, surgiram outras sínteses multicomponentes, dentre elas, a reação de Biginelli, em 1891, na obtenção de di-hidropirimidinonas

(DHPMs).³ Atualmente, diversos heterociclos de interesse farmacológico podem ser obtidos desta maneira, como pirróis,⁴ lofinas,⁵ pirânos,⁶ dentre outros...⁷⁻⁹

1.2. Metodologias utilizadas para obtenção de xantenos

Xantenos são derivados pirânicos caracterizados pela fusão direta de dois anéis benzênicos ao núcleo e, embora tenham origem natural, alguns de seus derivados são completamente sintéticos.¹⁰ Por apresentar uma boa relação estrutura-atividade, apresentam diversas aplicabilidades e isso faz com que a busca por novas rotas sintéticas, eficazes e abrangentes, seja um desafio.¹¹ O Esquema 1 apresenta rotas para obtenção para xantenos.

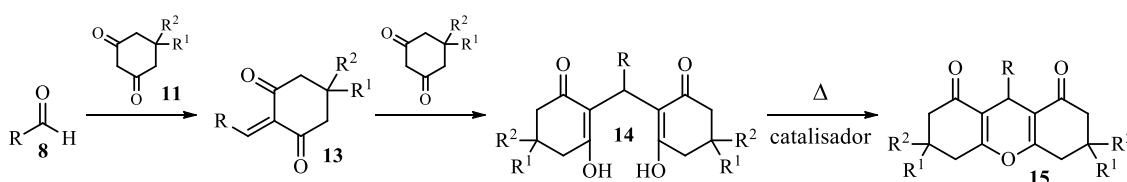


Esquema 1 - Metodologias sintéticas para obtenção de derivados xantênicos.

O heterociclo pode ser obtido por diferentes rotas, como por exemplo, a reação de Barbier, uma modificação da clássica reação de Grignard com 2-haloéteres do aldeído salicílico (1) formando xantonas (2) e hidroxixantenos (3), (exemplo I).¹² Alternativamente, a reação de derivados do ácido salicílico (4) com fenóis poli-hidroxiados (5) leva à formação de xantonas substituídas (6) (exemplo II).¹³ Se forem utilizados α ou β naftóis e derivados substituídos (7) na presença de aldeídos (8), se formam benzoxantenos (9), exemplo (III).¹⁴ Por fim, ainda podem ser obtidos através de fenóis e derivados (10) na presença de aldeídos (8) e β -dicetonas cíclicas (11) gerando

oxo-xantenos (**12**), (exemplo IV).¹⁵ Nos últimos dois exemplos, pode haver o emprego de metodologias multicomponentes.

Quando fenóis são substituídos por compostos 1,3-dicarbonílicos cíclicos, se obtém derivados δ -dicarbonílicos (**15**).¹⁶⁻¹⁹ Nesse caso, a reação acontece em três etapas: formação do aduto de Knoevenagel (**13**), adição de Michael e desidratação com formação do heterociclo (**15**).¹⁰ Embora a reação tenha etapas distintas, ela pode ser facilmente realizada através de metodologias multicomponentes.^{16,18} O Esquema 2 apresenta de forma genérica, a obtenção de xantenos δ -dicarbonílicos.



Esquema 2 - Xantenodionas obtidas a partir de aldeídos e ciclo-hexano-1,3-dionas.

A desidratação para formação do heterociclo não ocorre facilmente exigindo o uso de catalisadores e, geralmente, alta temperatura.²⁰⁻²² A Tabela 1 apresenta condições reacionais típicas para a obtenção de derivados xantênicos utilizando ácidos de Lewis e de Brønsted como catalisadores.

Tabela 1 – Obtenção de xantenos: catalisadores, tempos de reação (t) e rendimentos (R).

Catalisadores	Condições	t (min)	R (%)	Ref.
SnCl ₂ .2H ₂ O	Sem solvente, 100 °C	30 – 110	84 – 96	23
ZnCl ₂	H ₂ O, refluxo	120 – 180	75 – 78	20
Fe ₂ O ₃ (nanopartículas)	Etanol, t.a.	60 – 120	70 – 90	16
Amberlite	CH ₃ CN, refluxo	15 – 65	88 – 98	24
Celulose-OSO ₃ H	Sem solvente, 100 - 110 °C	60 – 360	0 – 98	25
SiO ₂ -OSO ₃ H (SSA)	Sem solvente, 80 °C	20 – 65	72 – 85	26
[Et ₃ N-SO ₃ H]Cl (LI)	80 °C	30 – 60	85 – 97	27

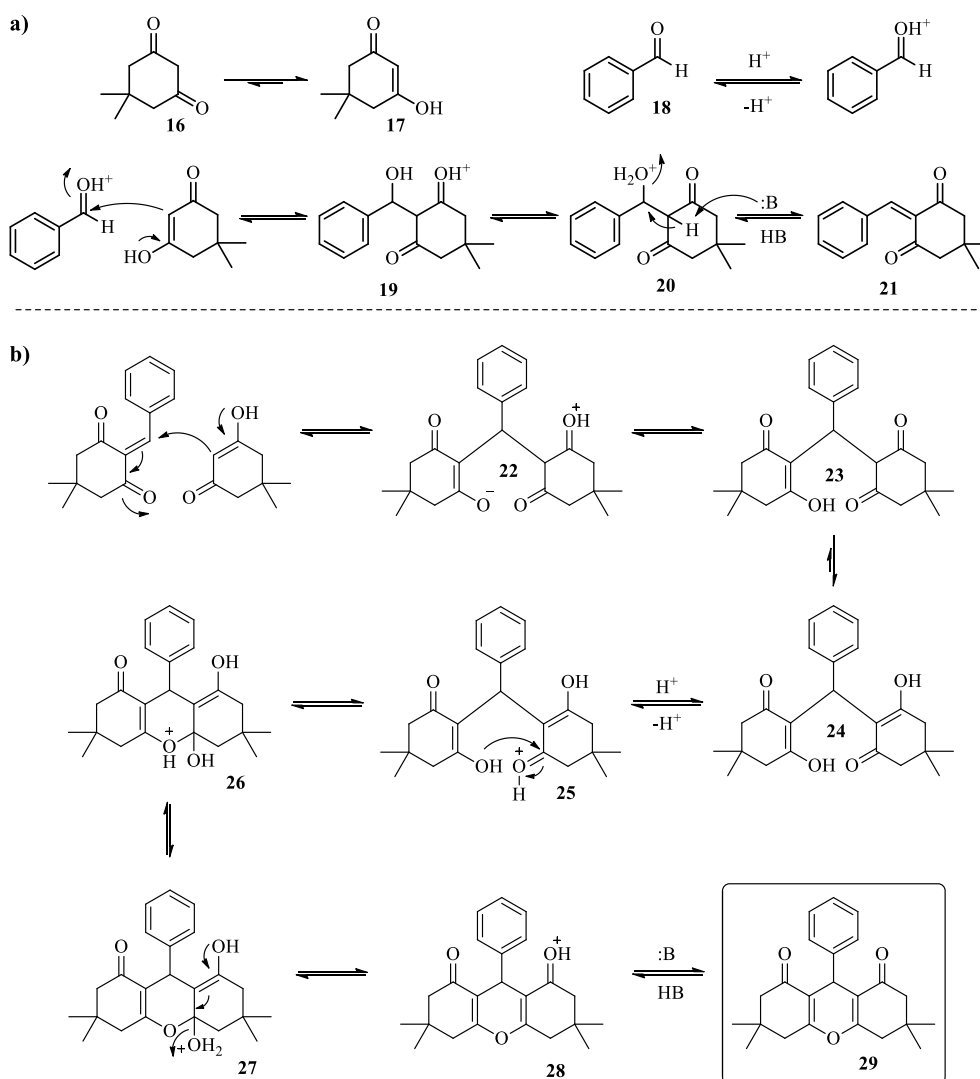
Os catalisadores mais utilizados são ácidos de Lewis ou Brønsted.^{20,26} Os primeiros podem ser anidros ou hidratados, os hidratados apresentam custos bem inferiores quando comparado aos anidros.^{20,23} Já os últimos são mais comuns e incluem

líquidos eutéticos,¹⁸ líquidos iônicos,²⁷ dopados em materiais^{25,26} e podem ser empregados associados aos de Lewis.^{28,29}

Ácidos de baixo custo como o clorídrico e o sulfúrico, além de apresentarem alto risco com manuseio são homogêneos. Alternativamente, podem ser modificados com a finalidade de se tornarem heterogêneos, reduzindo a geração de resíduos e com a possibilidade de reuso. Isso pode ser feito suportando em materiais abundantes como sílica ou celulose. O uso de ácidos de Brønsted suportados mostraram resultados promissores em até quatro etapas de reuso.^{25,26,30} Com exceção da metodologia utilizando nanopartículas de óxido de ferro (III),¹⁶ todas as demais utilizavam temperaturas acima de 80 °C para facilitar a desidratação e levar a rendimentos elevados.

O mecanismo proposto para a reação de obtenção dos xantenos δ -dicarbonílicos utilizando ácidos de Brønsted ou de Lewis é muito similar, isso porque ambos atuam na mesma etapa. Enquanto os ácidos de Brønsted promovem um equilíbrio deslocado no sentido dos produtos por protonação de alguns intermediários, os ácidos de Lewis quelam a estrutura e facilitam que o ataque intramolecular ocorra.^{16,31} O Esquema 3 apresenta o mecanismo de obtenção dos xantenos δ -dicarbonílicos utilizando benzaldeído e dimedona na presença de ácidos de Brønsted.

Na presença de ácidos de Brønsted, a dimedona (**16**) desloca o equilíbrio para a sua forma enólica **17**. Além disso, o aldeído **18** se torna mais eletrofílico. Após os reagentes ativados, o enol **17** ataca a carbonila do aldeído **18** com a formação do intermediário **19**, que, após um equilíbrio, forma um bom grupo de saída. O intermediário **20** perde seu hidrogênio ácido e forma o aduto de Knoevenagel **21**. Nova adição de Michael leva à formação do intermediário **24**. Seu ácido conjugado (**25**) forma o hemiacetal cíclico **26** por adição intramolecular à carbonila ativada. Na sequência, **28**, o ácido conjugado da xantenodiona **29**, é formado por desidratação de **27**.



Esquema 3 - Mecanismo de formação das xantenodionas catalisada por ácido de Bronsted: a) formação do intermediário de Knoevenagel, b) ciclização.

Os xantenos exibem uma grande variedade de aplicações, principalmente por suas propriedades ópticas como a eosina B (**31**) e a floxina B (**30**), corantes sintéticos comercializados como sais e usados para mapear tecidos conjuntivos danificados. Além disso também se estuda a aplicação dos derivados com propriedades ópticas na terapia fotodinâmica.^{32,33} A Figura 2 apresenta as estruturas dos xantenos comerciais eosina B e floxina B.

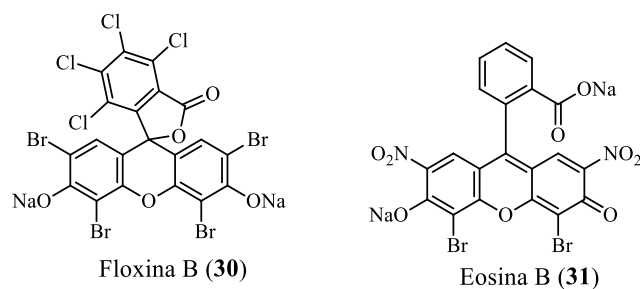


Figura 2 - Xantenos comerciais: floxina B (30) e eosina B (31).

Embora os derivados dicarbonílicos ainda não sejam comerciais, a pesquisa em torno deles já resultou em diversas atividades, dentre elas antiproliferativa³⁴ e bactericida.³⁵ A Figura 3 apresenta alguns derivados δ -dicarbonilados com atividades antiproliferativa e anticancerígena.

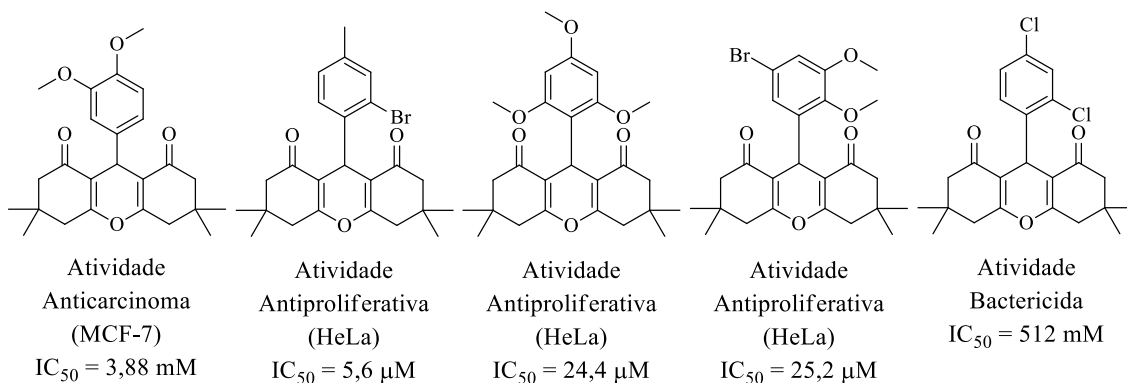


Figura 3 - Xantenodionas com atividade biológicas

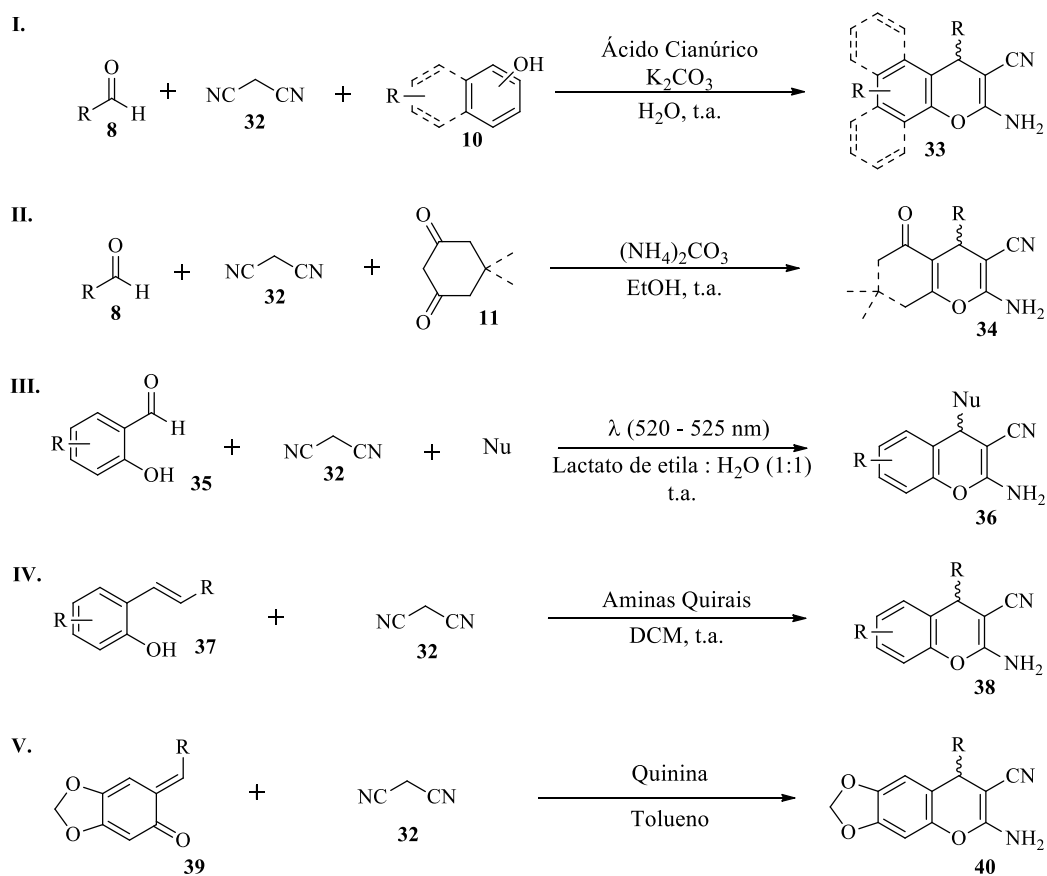
Embora os ensaios de atividade bactericida e no combate ao adenocarcinoma mostraram valores de IC_{50} em escala milimolar,^{35,36} outros derivados testados na atividade antiproliferativa de células cervicais atingiram valores em escalas bem inferiores, chegando em concentrações micromolares.³⁴

1.3. Metodologias utilizadas para obtenção de cromenos

Cromenos também são derivados do anel pirânico e estão presentes em estruturas naturais como por exemplo, os flavonoides. Por outro lado, alguns de seus derivados tem origem completamente sintética.³⁷

Em alguns deles há um grande interesse químico e farmacológico, pois são obtidos por rotas relativamente simples e podem ser utilizados como intermediários sintéticos de diversos heterociclos como piridinas,³⁸ pirimidinonas,³⁹ barbiturados⁴⁰

dentre outros.⁴¹ O Esquema 4 traz rotas sintéticas para a obtenção de diferentes derivados no núcleo 2-amino-4*H*-cromeno-3-carbonitrila.



Esquema 4 - Rotas de obtenção dos derivados 2-amino-4*H*-cromenos

Embora as metodologias para a síntese dos 2-amino derivados sejam majoritariamente via reação multicomponente, também existem casos onde há o emprego de rotas realizadas em mais etapas. Na presença de aldeídos (**8**), malononitrila (**32**) e fenóis ou naftóis (**10**), benzoderivados (**33**) são obtidos (exemplo I).⁴² Substituindo os derivados fenólicos por 1,3-dicarbonílicos (**11**), obtém-se oxo derivados (**34**), (exemplo II).⁷ No exemplo III, ao utilizar aldeídos salicílicos (**35**) na presença de um nucleófilo e malononitrila (**32**), podem ser obtidos um grande escopo de produtos (**36**).⁴³ Nesses três casos, metodologias multicomponentes podem ser utilizadas para otimizar o tempo. Ainda assim podem ser obtidos em etapas, utilizando *o*-vinil fenóis (**37**) (exemplo IV)⁴⁴ ou ainda por meio de adição de Michael seguido de condensação através de cetonas cíclicas α,β -insaturadas (**39**) e malononitrila (**32**), (exemplo V).⁴⁵

Diferente dos xantenos que necessitam de ácidos para promover a desidratação, os 2-amino derivados, em geral, utilizam condições alcalinas, isso porque é necessário promover a desprotonação da malononitrila tornando-a nucleofílica. Uma das metodologias, por outro lado, utiliza como alternativa, a fotocatalise. A malononitrila possui um metileno que ao receber a luz, facilmente sofre cisão homolítica e gera radicais livres altamente estabilizados por ressonância que desencadeiam a reação por via radicalar.⁴³

Do ponto de vista ambiental, o uso de líquidos eutéticos (DES) pode ser uma alternativa interessante, porque atuam como solvente e catalisador e ainda podem ser reutilizados.⁴⁶ Nesse mesmo contexto, também são encontrados os líquidos iônicos, entretanto, as misturas eutéticas apresentam inúmeras vantagens que às tornam mais atraentes como fácil preparo, baixo custo, baixa toxicidade e biodegradabilidade.⁴⁷

Líquidos eutéticos são misturas de dois ou mais compostos que quando unidos foram um arranjo supramolecular e se comportam como uma substância pura. Podem ser obtidos através de misturas entre compostos com caráter doador de ligações de hidrogênio como polióis, poliaminas e poliácidos e com caráter aceptor. Os mais comuns são sais de amônio quaternário, como cloreto de colina (ChCl) e cloreto de tetrametilamônio.⁴⁶⁻⁴⁸ A Tabela 2 apresenta misturas eutéticas utilizadas como solvente na obtenção de derivados cromênicos entre aldeídos, β -dicetonas cíclicas e malononitrila (exemplo II, Esquema 4).

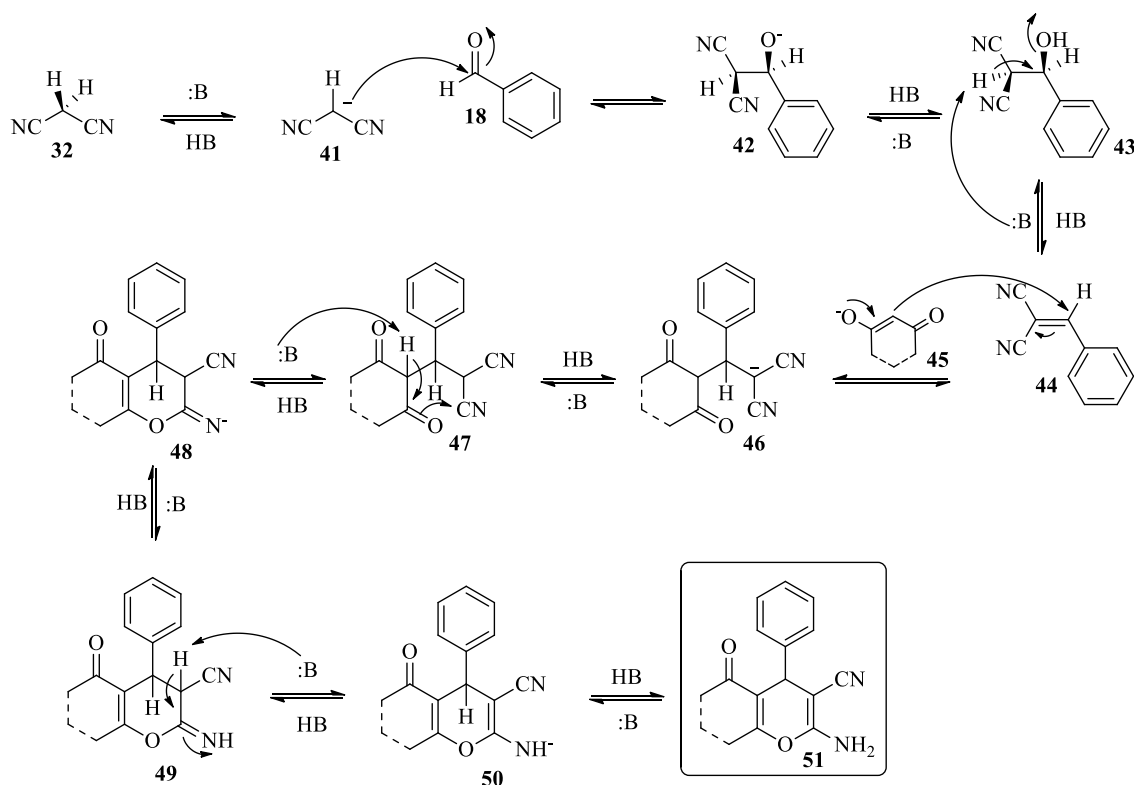
Tabela 2 - Líquidos eutéticos usados na síntese de derivados cromênicos utilizando 80 °C e com tempo de 60 min.

Líquido eutético	Rendimentos observados (%)
Ureia:ChCl (2:1)	95
Ácido malônico:ChCl (1:1)	82
Ácido cítrico:ChCl (1:1)	60
Ácido tartárico:ChCl (1:2)	68
Glicerina:ChCl (2:1)	45

As cinco misturas eutéticas mostraram capacidade de atuar como catalisador. A formada entre cloreto de colina e ureia é a única com sítios básicos provenientes de um

átomo de nitrogênio e foi a que levou ao produto com maior rendimento. Por ser mais básico, o átomo de nitrogênio favorece a ativação da malononitrila, justificando o rendimento superior.⁴⁶

A formação dos 2-aminocromenos também passa pelo intermediário de Knoevenagel empregando condições alcalinas ou na presença líquidos eutéticos. O Esquema 5 apresenta o mecanismo reacional quando utilizado benzaldeído, malononitrila e uma β -dicetona cíclica na presença de bases de Lewis.⁷



Esquema 5 - Mecanismo de obtenção do 2-amino-4H-cromeno-3-carbonitrila catalisado por base de Lewis

Em meio básico, a malononitrila (**32**) sofre a abstração de um próton gerando o carbanion **41** estabilizado por ressonância. O nucleófilo formado ataca a carbonila do aldeído **18** gerando a base conjugada do intermediário tetraédrico **42**. Com o equilíbrio ácido base estabelecido, a espécie neutra **43** tem um novo hidrogênio abstraído, resultando em uma eliminação β com formação do aduto de Knoevenagel **44**. A seguir, o benzilideno formado sofre o ataque do enolato **45**, que após um equilíbrio gera o intermediário **46**. Ao ter o hidrogênio bis carbonílico abstraído por uma base (**47**), a densidade eletrônica resultante na carbonila força um ataque intramolecular gerando o

ânion **48** que, após o equilíbrio, forma a imina cíclica (**49**). A imina tem um novo hidrogênio abstraído resultando na base conjugada do produto (**50**) que ao regenerar o catalisador forma o 2-amino-4*H*-cromeno-3-carbonitrila (**51**).

A fácil obtenção destes derivados acaba resultando em descobertas de estruturas pró fármacos, como por exemplo a Crolibulina, que possui capacidade de inibir a polimerização da proteína tubulina e que está em pré testes com o uso associado à cisplatina para o tratamento do câncer de tireóide.⁴⁹ A Figura 4 apresenta a crolibulina e análogos com atividades já descritas.

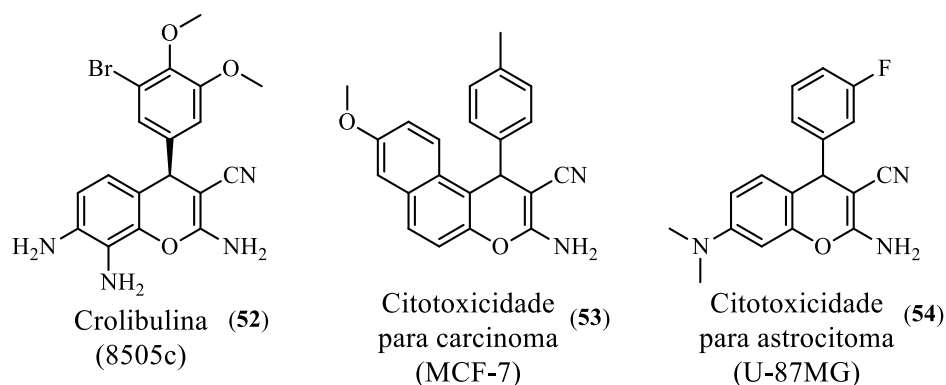
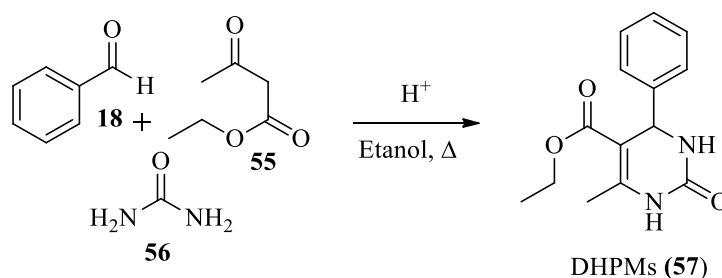


Figura 4 - 4*H*-cromenos com atividade anticancerígena.

Além da crolibulina (**52**), outros derivados também mostraram boas atividades de citotoxicidade no combate às células de astrocitoma⁵⁰ e de carcinoma mamário,⁵¹ como o 53 e 54, respectivamente, com valores de 0,2 μ M e 0,3 μ M, respectivamente.

1.4. Di-hidropirimidinonas de Biginelli

As di-hidropirimidinonas (DHPMs) foram descritas em 1891 por Pietro Biginelli após uma reação envolvendo benzaldeído (**18**), acetoacetato de etila (**55**) e ureia (**56**) na presença de ácido clorídrico e são um dos primeiros compostos a ter uma rota multicomponente descrita.³ O Esquema 6 mostra a clássica reação para obtenção de DHPMs.



Esquema 6 - Obtenção clássica de DHPMs descrita por Pietro Biginelli.

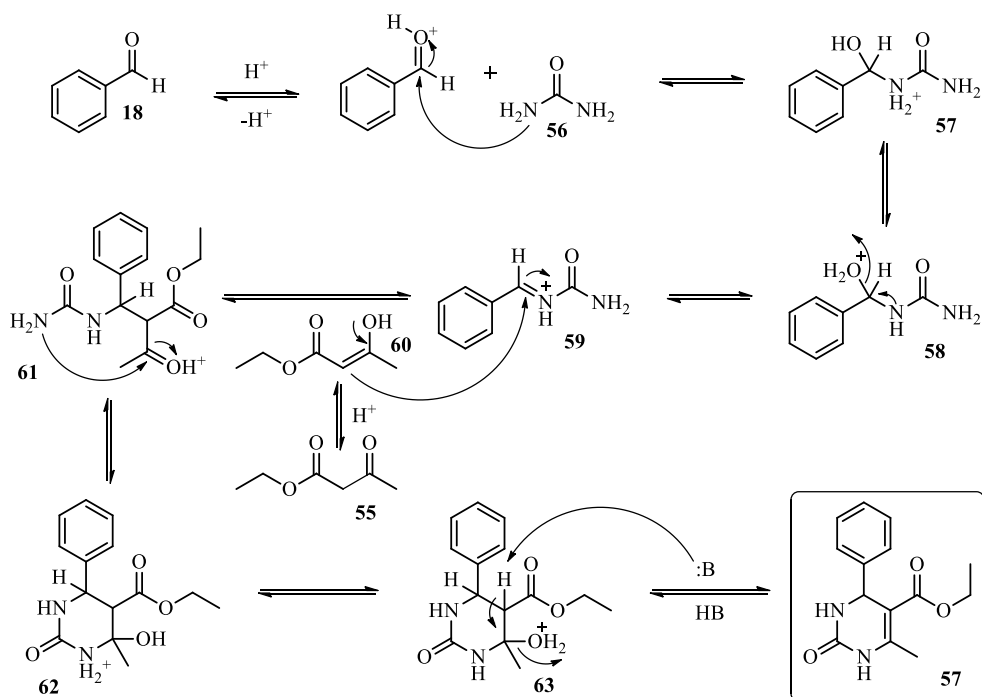
A reação permaneceu inexplorada por muito tempo e só começou a ter relevância, quando suas propriedades começaram a ser avaliadas e mostrar resultados promissores.⁵² Desde então, diversas metodologias realizando a modificação da clássica DHPM com misturas tricomponentes diferentes passaram a ser estudadas, como a construção de tioderivados^{53,54} ou com o uso de aldeídos heterocíclicos,^{54,55} alifáticos,⁵⁵ β-cetoamidas⁵⁶ e β-cetoésteres de matéria graxa.⁵⁷

O comum uso de catalisadores para a reação de Biginelli também é alvo de estudos, além dos ácidos de Brønsted como ácido clorídrico que é o clássico,^{3,58} ácido acético⁵⁹ e ácido cítrico⁶⁰ são alternativas. Líquidos iônicos⁶¹ e ácidos de Lewis, como InCl₃,⁵⁷ Yb(OTf)₃⁶² e CeCl₃,⁶³ também são usados e levam a bons rendimentos.

A primeira proposta mecanística para a sua obtenção foi no começo do século XX, por Folkers e Johnson com a formação de um *N,N*-benzilidenodiureia como intermediário.⁶⁴ Já na década de 70, Sweet e Fissekis propuseram um novo mecanismo, formando como intermediário um carbocátion similar ao produto de Knoevenagel, produzido entre o aldeído e o β-cetoéster⁶⁵ mas somente no final dos anos 90, com o avanço exponencial das técnicas espectroscópicas, Oliver Kappe aliado às técnicas de ressonância magnética propôs a formação do íon *N*-acilimínio como intermediário da reação de Biginelli.⁶⁶ A proposta de Kappe foi comprovada através do monitoramento com espectrometria de massas alguns anos depois por pesquisadores brasileiros.^{67,68} O Esquema 7 apresenta o mecanismo aceito atualmente na presença de ácidos de Brønsted.

Na presença de ácidos de Brønsted, a carbonila do aldeído **18** se torna mais eletrofílica e suscetível ao ataque da ureia (**56**) gerando o aminol protonado **57** que, após um equilíbrio, desidrata, formando o intermediário *N*-acilimínio **59**. Em seguida, ocorre o ataque do enol **60**, formando o intermediário **61** que, em sequência, promove

ataque intramolecular, formando o anel de seis membros (**62**). Após um equilíbrio, forma-se um bom grupo de saída em **63** tendo facilmente o hidrogênio α -carbonílico abstraído por uma base de Lewis do meio, desencadeando uma eliminação com a formação da DHPM (**57**).



Esquema 7 - Mecanismo de obtenção da clássica DHPM de Biginelli.

O grande interesse no heterociclo surgiu com maior impacto após 1999 com estudos no monastrol (**64**), um tioderivado que mostrou atividade na inibição do fuso mitótico, etapa de divisão celular.⁵² Após a descoberta, estruturas análogas ao monastrol, como o dimetilenastron (**65**) e o piperastrol (**66**) começaram a surgir e apresentar, também, influência em etapas de mitose de células cancerígenas.^{69,70} A Figura 5 apresenta os derivados com atividade na inibição da proteína responsável pela mitose celular.

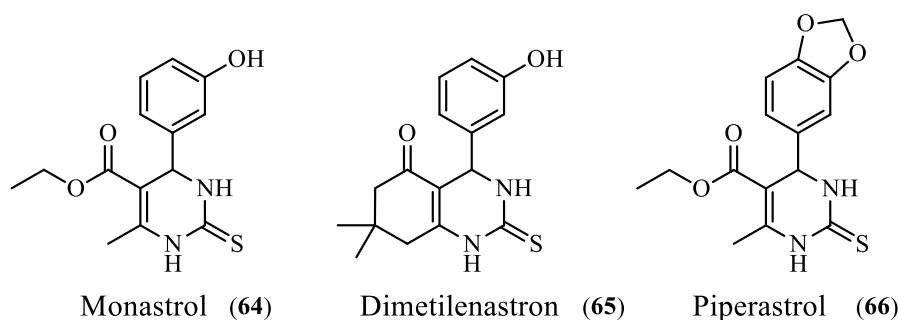


Figura 5 – Tio-DHPMs com atividade inibitória da mitose celular.

As estruturas sintetizadas a partir da tiourea mostraram atividade inibitória. Entretanto os derivados da ureia, não. Por outro lado, os oxo-derivados apresentam propriedades distintas, já foram mencionados como agentes anti-inflamatórios (67),⁷¹ antioxidantes (68),⁷² e inibidores de acetilcolinesterase (AChE) (69), uma das hipóteses para a causa do mal de Alzheimer.⁷³ A Figura 6 apresenta os oxo-derivados que apresentaram atividades biológicas mencionadas.

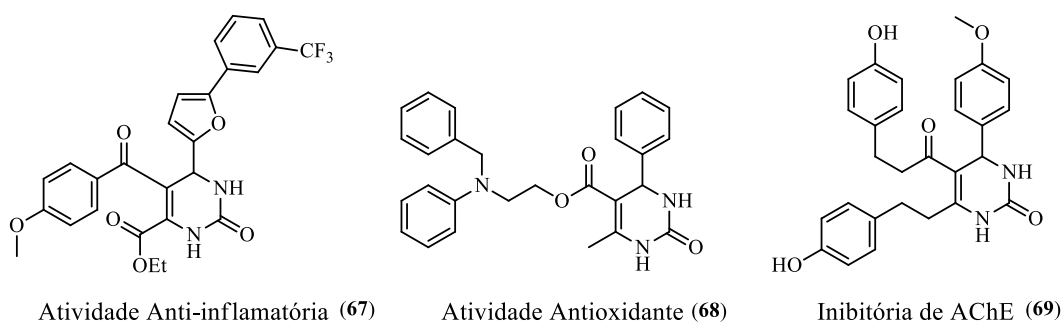


Figura 6 - Oxo-DHPMs com atividades biológicas.

A estrutura que apresentou atividade com inibição de acetilcolinesterase entra em uma categoria que já pode ser chamada de híbrido molecular. Na próxima sessão este assunto será abordado com maior destaque.

1.5. Híbridos e métodos de hibridização

Algumas doenças apresentam múltiplos fatores patogênicos e neste contexto, os fármacos tradicionais mostram-se incapazes de atuar de forma eficiente no tratamento simultâneo de duas ou mais enfermidades. Uma das primeiras estratégias utilizadas, foi o emprego de coquetéis de fármacos. Entretanto, para muitos pacientes, a incidência de efeitos colaterais acaba tornando o uso da técnica inviável. Com isso, o crescimento da pesquisa na busca de novas metodologias capazes de atuar nesse problema tornou-se um desafio para químicos e farmacêuticos. A busca por compostos multifuncionais (MFCs),

do inglês *multi funcional compounds*, caracterizam uma nova era de medicamentos com a capacidade de atuar em locais distintos, sendo a chave para quebrar o paradigma “*one drug, one target*”, que designa a simplicidade de muitos dos fármacos atuais.^{74,75}

Com a demanda de novas drogas, diversas metodologias foram surgindo, dentre elas, a construção de drogas híbridas capazes de alcançar os objetivos propostos pelos MFCs. A hibridização molecular tem base na união de grupos farmacofóricos e originalmente surgiu na química medicinal tendo grande importância do ponto de vista sintético, pela possibilidade de utilizar compostos já conhecidos, permitindo assim, uma maior rapidez no desenvolvimento de novos fármacos. A estratégia pode ser separada de três principais formas.⁷⁵⁻⁷⁷ A Figura 7 apresenta as diferentes formas de hibridização molecular.

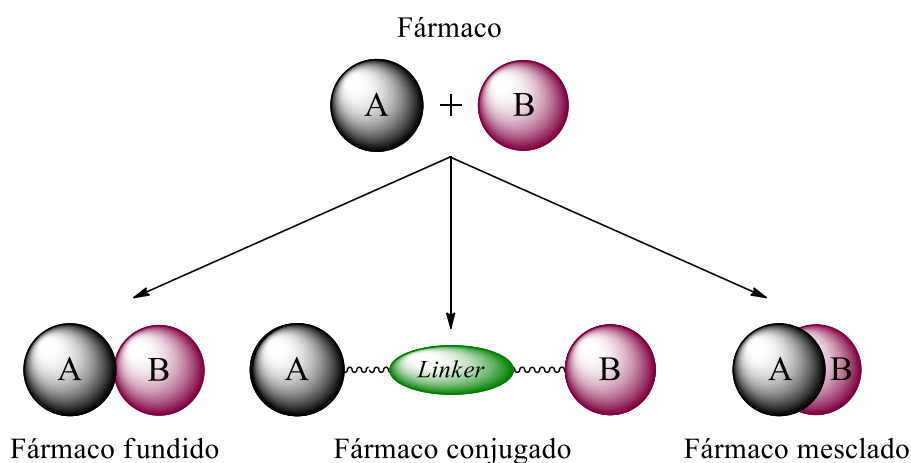


Figura 7 - Estratégias de hibridização molecular.

Fármacos conjugados são aqueles unidos por um conector (*linker*). Esse conector pode agir de duas formas e não precisa, originalmente, ser parte dos compostos individuais. Se o conector for metabolicamente estável, mantém os farmacóforos unidos em um efeito, preferencialmente sinérgico, e se metabolizável, libera os fármacos para agirem individualmente. Fármacos fundidos são aqueles unidos diretamente, mas que ainda preservam a estrutura dos compostos que foram unidos. Por último, os fármacos mesclados, também chamados de quimeras químicas, estes carregam parte das estruturas que as deram origem.⁷⁷

Como principal objetivo, a metodologia visa abranger três aspectos: otimizar a dosagem dos fármacos previamente unidos, reduzir efeitos colaterais decorrentes de

uma das partes ou ainda interagir com múltiplos alvos.⁷⁸ A Figura 8 apresenta alguns exemplos de híbridos moleculares.

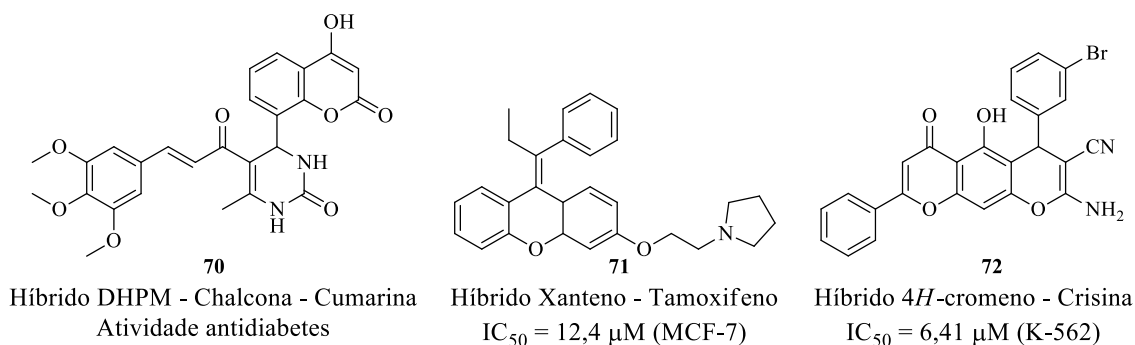


Figura 8 – Exemplos de híbridos moleculares com DHPM (70), xanteno (71) e 4H-cromeno (72).

Recentemente, trabalhos envolvendo técnicas de hibridização mostraram resultados promissores para tratamentos de doenças graves e com terapêuticas complexas. Híbridos tricomponentes envolvendo cumarinas, chalconas e DHPMs (70) mostraram atividade no tratamento de diabetes em ensaios realizados *in vivo* com ratos.⁶⁰ O híbrido xanteno-tamoxifeno (71) também mostrou resultados promissores no tratamento de carcinoma mamário, apresentando toxicidade e valores de IC₅₀ menores que o próprio tamoxifeno, medicamento já utilizado para o tratamento da doença.⁷⁹ Nos estudos de atividade antiproliferativa contra leucemia, foram construídos híbridos como 72 entre 4H-cromenos de origem sintética com a crisina, um flavonóide natural, que não possui atividade para essa linhagem celular. Os resultados mostraram atividades maiores até mesmo que a cisplatina, medicamento comercial amplamente utilizado no tratamento de tumores.⁸⁰

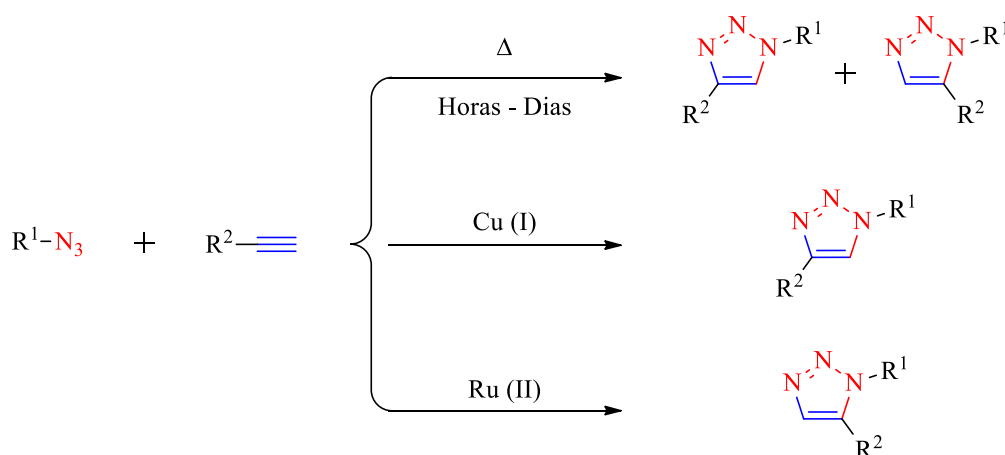
1.6. Cicloadição 1,3-dipolar para a obtenção de híbridos moleculares

As reações de Huisgen são cicloadições [3+2] que levam a formação de triazóis a partir de azidas. Cicloadições [3+2] são reações pericíclicas envolvendo um sistema 1,3-dipolar e um substrato chamado de 1,3-dipolarófilo. Azidas são compostos 1,3-dipolares que podem ser obtidos por rotas sintéticas simples, geralmente via substituições nucleofílicas.⁸¹

São relativamente inertes, mas reagem rapidamente na presença de 1,3-dipolarófilos. Alcinos, em geral, cumprem bem esta função. Quando a reação ocorre com aquecimento, regioisômeros 1,4 e 1,5 são observados na proporção de 1,6:1. Os

efeitos estereo-eletrônicos acabam desfavorecendo a formação deste último, por uma maior repulsão dos substituintes dos reagentes.⁸²

A reação de Huisgen permaneceu pouco explorada em relação a sua regioseletividade durante muito tempo. Somente em 2002, o grupo de Sharpless e Meldal publicaram estudos mostrando a seletividade na obtenção do regioisômero 1,4 dissustituído quando catálise por cobre (I) era utilizada.^{83,84} Alguns anos depois, o grupo de Sharpless novamente publicou trabalhos mostrando a seletividade para o regioisômero 1,5. Para isso, o emprego de um catalisador de rutênio (II) foi necessário.⁸⁵ O Esquema 8 apresenta a obtenção dos regioisômeros na reação entre azidas e alcinos.



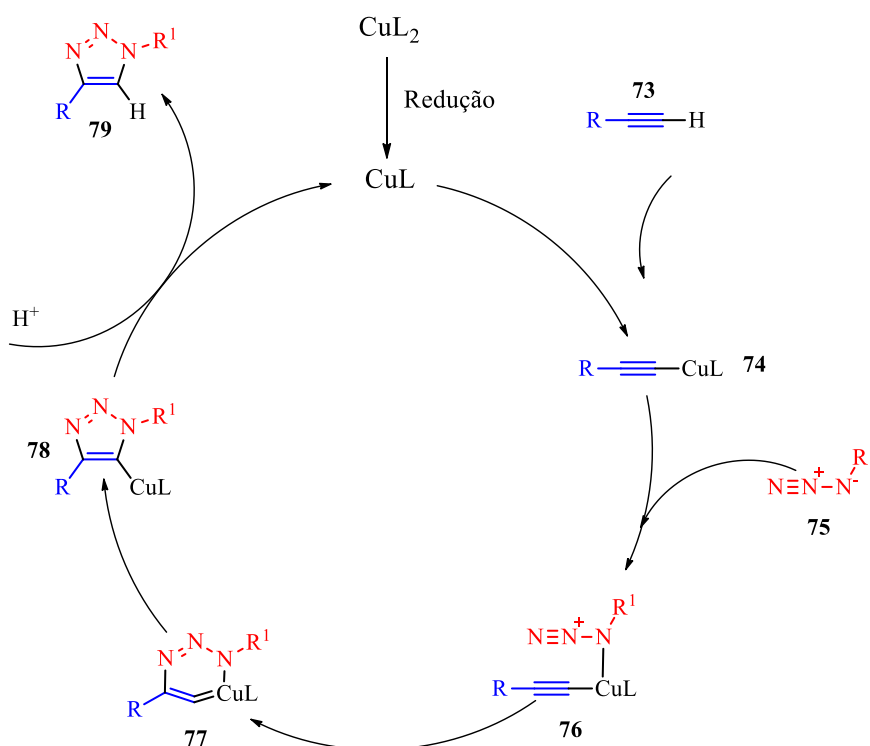
Esquema 8 – Cicloadição entre azidas e alcinos. Térmica (superior), catalisada por Cu (I) (meio) e catalisada por Ru (II) (inferior).

Os sistemas triazólicos, apresentam características interessantes do ponto de vista farmacológico. São aromáticos, podem ser aceptores de ligações de hidrogênio, possuem um alto momento de dipolo e podem ser utilizado como diferentes bioisósteros, como por exemplo, substituir grupos amida.⁸⁶⁻⁸⁹ Além disso são descritos em estudos de atividade no combate a doenças infectoparasitárias como a malária em união com chalconas⁹⁰ e algumas doenças respiratórias, unidos à semicarbazonas e semitiocarbazonas.⁹¹

No Esquema 9, o ciclo catalítico simplificado para a obtenção do heterociclo entre azidas e alcinos é apresentado.⁹² Geralmente, obtém-se a espécie catalítica, que neste caso é o Cu (I), *in situ*. Sais de Cu (I) oxidam-se com extrema facilidade e são

mais caros quando comparados com sais de Cu (II). O agente redutor geralmente utilizado é ascorbato de sódio.^{83,93}

A primeira etapa do ciclo é a redução do Cu (II) para Cu (I). Em seguida, na presença do alcino **73**, forma-se o organocobre **74**. A seguir, a azida **75** faz uma nova substituição ao cobre, gerando o complexo **76**, que é convertido no metalociclo **77**. A alta energia deste último rapidamente gera o intermediário **78**, que ao capturar um próton no meio reconstitui o Cu (I) e produz o heterociclo-1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído (**79**).



Esquema 9 - Ciclo catalítico da reação entre azidas e alcinos catalisada por Cu (I).

As reações de Huisgen catalisadas ficaram conhecidas como tipo “click” por apresentarem baixos tempos reacionais, fácil manipulação, purificações pouco complexas, poucos resíduos e, na maioria das vezes, condições amenas de temperatura e pressão, suportando a presença de muitos solventes, incluindo meios aquosos.^{81,93,94}

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Sintetizar híbridos inéditos entre xantenos, cromenos e di-hidropirimidinonas utilizando o sistema triazólico como *linker*.

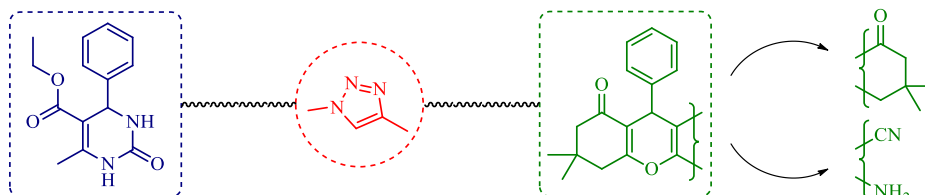


Figura 9 - Representação esquemática do objetivo geral deste trabalho.

2.2. Objetivos específicos

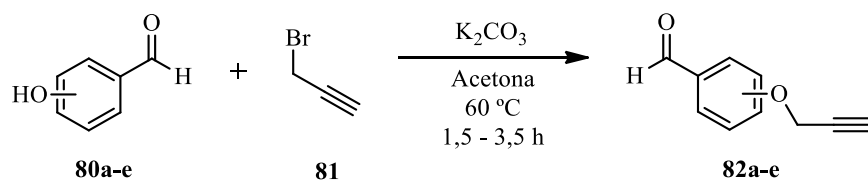
- Sintetizar aldeídos funcionalizados com porção acetilênica através da reação de Williamson.
- Avaliar o uso de sílica ácido sulfúrico (SSA) como catalisador na síntese de xantenodionas e estender para aldeídos funcionalizados.
- Sintetizar xantenodionas funcionalizadas com uma porção acetilênica em diferentes posições da região aromática.
- Sintetizar 2-amino-4*H*-cromeno-3-carbonitrilas funcionalizadas com uma porção acetilênica em diferentes posições da região aromática.
- Avaliar o uso de líquidos eutéticos como solvente/catalisador na síntese da 2-amino-4*H*-cromeno-3-carbonitrila utilizando aldeídos já funcionalizados.
- Sintetizar clorodi-hidropirimidinonas utilizando aldeídos aromáticos com diferentes teores de metoxilação através da reação adaptada de Biginelli.
- Sintetizar azidodi-hidropirimidinonas a partir das clorodi-hidropirimidiononas através da reação de azidação.
- Unir através da cicloadição [3+2] de Huisgen catalisada por Cu (I) os propargil-xantenos e azidodi-hidropirimidinonas formando o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído como *linker*.

- Unir através da cicloadição [3+2] de Huisgen catalisada por Cu (I) os propargilcromenos e azidodi-hidropirimidinonas formando o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído como *linker*.

3. Resultados e Discussão

3.1. Síntese dos aldeídos oxopropargilados

Para a posterior síntese dos híbridos, foi necessária a construção de aldeídos funcionalizados. Para isso, uma metodologia já descrita foi utilizada.⁹⁵ O Esquema 10 apresenta a rota geral de síntese dos aldeídos.



Esquema 10 - Rota geral de obtenção dos aldeídos alcilados.

Os aldeídos foram obtidos através da alquilação de Williamson entre os hidroxibenaldeídos (**80a-e**) com brometo de propargila (**81**). Nessas condições, foram obtidos cinco aldeídos funcionalizados (**82a-e**). A Tabela 3 apresenta os tempos reacionais e os rendimentos observados dos aldeídos sintetizados.

Tabela 3 – Obtenção de alcoixibenaldeídos por síntese de Williamson: tempo (t) e rendimento (R).

Entrada	Estrutura	tempo (h)	Rendimento (%)
1		2,0	96
2		3,0	86
3		3,5	95
4		1,5	89
5		2,0	92

Com exceção do produto **82b**, purificado por cromatografia em coluna, os demais mostraram altas purezas mesmo no bruto reacional. Os rendimentos encontrados estão de acordo com a literatura.^{91,95} As pequenas variações observadas não são significativas e podem estar vinculadas a diversos fatores, dentre eles as etapas de isolamento dos produtos como filtração e transferências entre frascos. Além disso, pode também ter a baixa contribuição da formação de alguns subprodutos de condensação aldólica entre o solvente e o aldeído. Os tempos reacionais, por outro lado, apresentam algumas diferenças significativas. O efeito eletroretirador causado pela carbonila, influencia diretamente no *pKa* do hidrogênio fenólico. Este efeito é mais pronunciado nas posições 2 e 4 e, conseqüentemente, os valores observados são de 7,62 e 8,37, enquanto para o isômero 3 é de 8,98. As concentrações de fenolato são inversamente proporcionais ao aumento do valor de *pKa* e justificam as variações de tempo observadas para as reações de alquilação.

A formação dos produtos foi confirmada por técnicas espectroscópicas, em especial ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono treze (RMN de ¹H e ¹³C). A Figura 10 apresenta o espectro de RMN de hidrogênio para o composto **82d**, escolhido para representar a família.

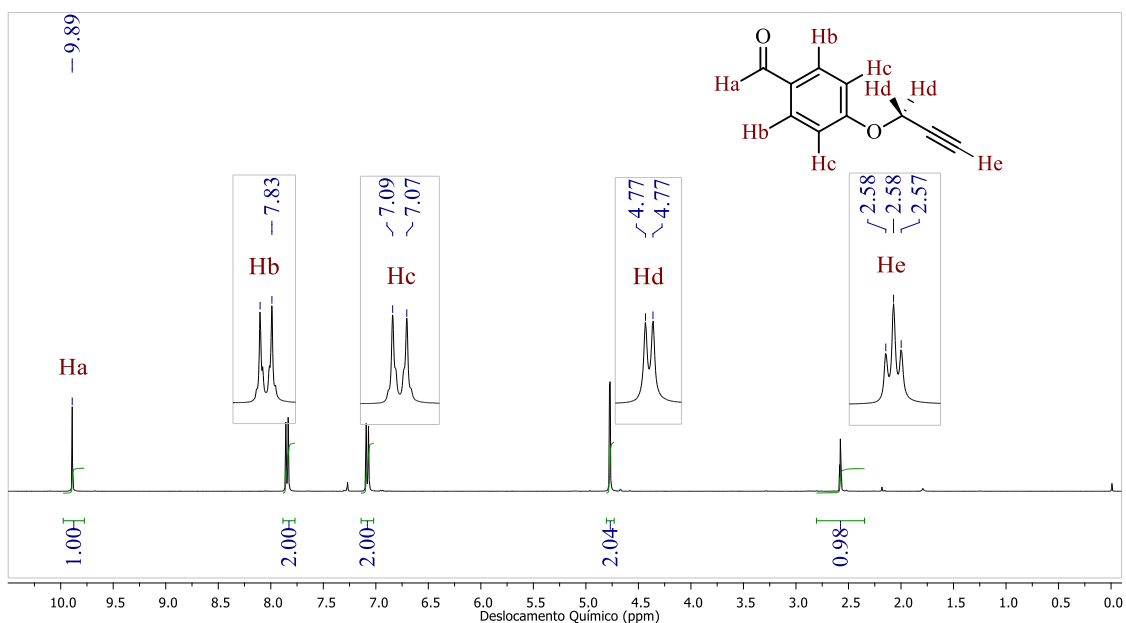


Figura 10 - Espectro de RMN de ¹H do alcoxibenzaldeído **82d** (Bruker 400 MHz, CDCl₃)

A alquilação do material de partida pode ser atribuída pelo aparecimento dos sinais característicos do sistema propargílico. Um duplete em 4,77 ppm referente aos dois hidrogênios carbinólicos (Hd) e um triplo em 2,58 ppm atribuído ao hidrogênio

acetilênico (He), blindado por efeito anisotrópico, ambos com uma constante de acoplamento 4J 2,5 Hz. Podemos ainda observar no espectro a presença do hidrogênio carbonílico do aldeído (Ha) em 9,89 ppm e os quatro hidrogênios aromáticos, na forma de dois dupletos, característicos de um sistema *p*-dissubstituído. Um deles referente aos hidrogênios (Hb) em 7,85 ppm e outro aos hidrogênios (Hc) em 7,08 ppm. Ambos apresentam uma constante de acoplamento 3J 8,8 Hz. Os sinais dos dupletos foram atribuídos levando em consideração os efeitos eletrônicos dos substituintes.

No espectro de carbono ^{13}C , também puderam ser observados sinais característicos do produto esperado. A Figura 11 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C do composto **82d**.

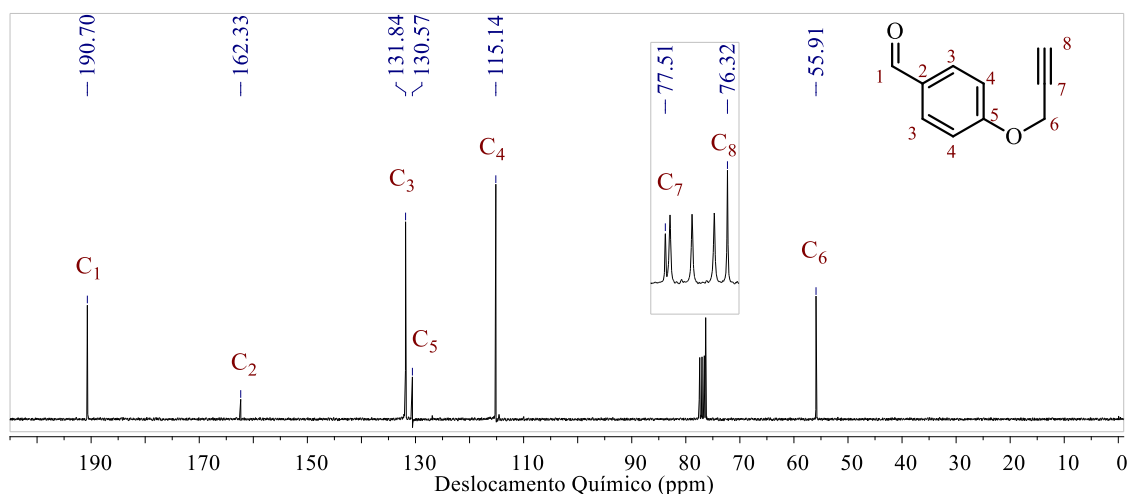


Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C do alcoxibenzaldeído **82d** (Bruker 75 MHz, $CDCl_3$)

Estão presentes no espectro os sinais dos dois carbonos acetilênicos **C8** e **C7** em 76,3 ppm e 77,5 ppm, respectivamente, e ainda o do carbono carbinólico **C6** em 55,9 ppm. A presença dos três sinais no espectro comprova, novamente, o êxito da reação de alquilação. Também estão presentes os sinais dos seis carbonos aromáticos, cujas atribuições são as seguintes: **C2** em 162,3 ppm e ipso **C5** em 130,6 ppm, os carbonos terciários, **C3** em 131,8 ppm e **C4** em 115,1 ppm, por fim, o carbono carbonílico **C1** em 190,7 ppm.

Os demais espectros podem ser visualizados nos apêndices, bem como, as características dos produtos obtidos, na seção dos procedimentos experimentais.

3.1.1. Conclusões parciais: Síntese dos aldeídos oxopropargilados

Utilizando a reação de Williamson foram obtidos, com rendimentos entre 86 e 96 % em tempos de até 3,5 h, cinco aldeídos alquilados com um grupo propargil. A presença de um alcino, função essencial para a hibridização molecular através da cicloadição azida-alcino de Huisgen, na estrutura foi confirmada por técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2. Síntese dos xantenos oxopropargilados

Embora os xantenos oxopropargilados não sejam inéditos na literatura, poucas metodologias são encontradas para a sua síntese. Em geral são obtidos através dos análogos hidroxilados, tendo a etapa de alquilação posterior a formação do xanteno como a metodologia de Iniyavan e colaboradores.⁹⁶ Contudo, é a metodologia que mais abrange variações de aldeídos fenólicos. As demais priorizam a alquilação do substituinte em *orto*.^{97,98} Baseado nessas metodologias, a síntese dos xantenos funcionalizados foi avaliada utilizando uma rota alternativa, averiguando a melhor estratégia sintética e otimizando a sua obtenção.

3.2.1. Otimização das condições reacionais

Antes da síntese dos xantenos funcionalizados, foi realizado um estudo de otimização, a qual foi dividida em duas etapas: testes avaliando a viabilidade da SSA como catalisador, estudo de solvente e, por fim, viabilidade entre duas rotas sintéticas.

3.2.1.1. Testes com ácido sulfúrico suportado em sílica (SSA) para uso como catalisador e estudo de solvente

O primeiro passo foi avaliar a atividade catalítica da SSA na obtenção de xantenos e confirmar que seu uso não traria problemas à função alcino. Após os testes de atividade catalítica, foi realizada uma tentativa de troca de solvente de acetonitrila para etanol, buscando usar um solvente renovável. A Figura 12 apresenta de maneira geral os caminhos utilizados, bem como os rendimentos observados para cada teste.

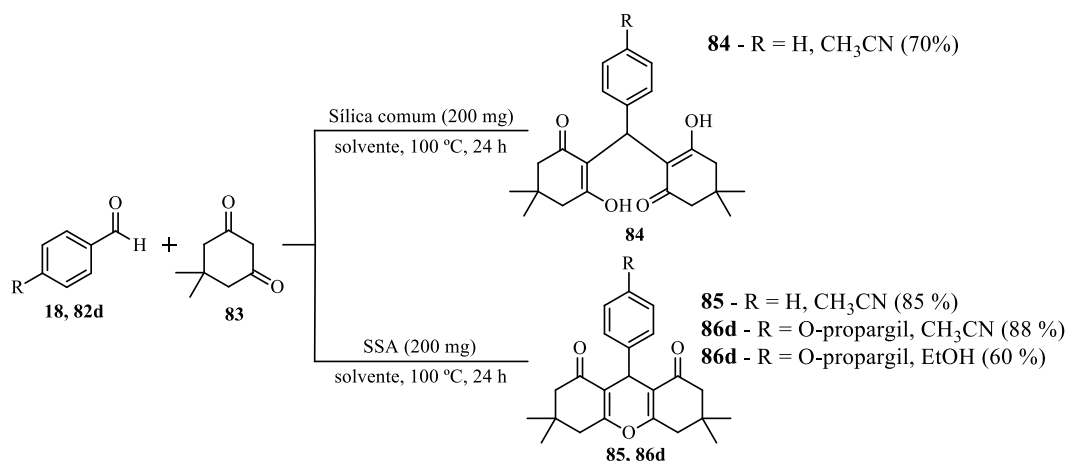


Figura 12 - Rota geral de síntese de xantenodionas para avaliar os testes de catalisador e solvente.

Para os testes de uso da SSA como catalisador para a reação de obtenção dos xantenos, três reações foram realizadas, duas utilizando benzaldeído (**18**), nas quais uma utilizava a sílica modificada (SSA) e a outra, precursora, sem tratamento, para averiguar a atividade catalítica. Uma terceira foi realizada utilizando o aldeído 4-oxopropargilado (**82d**) para ver se a metodologia podia ser estendida para os aldeídos de forma a manter a integridade da ligação tripla. As reações foram conduzidas em refluxo por 24 h, utilizando acetonitrila como solvente.²⁴ A Figura 13 apresenta os espectros de RMN de ¹H dos produtos obtidos.

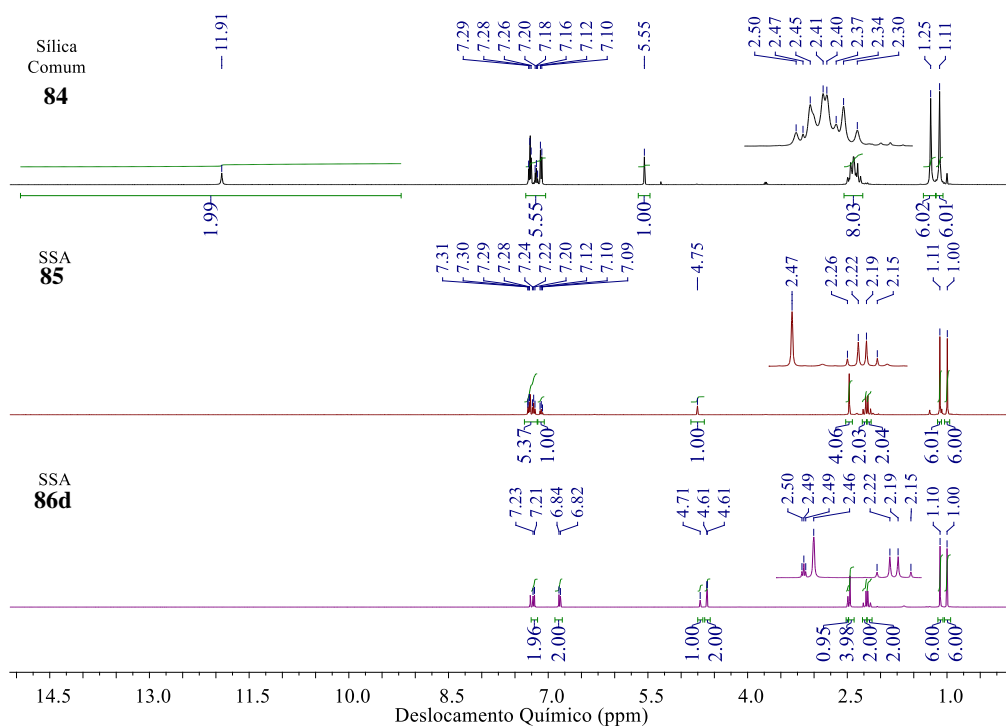
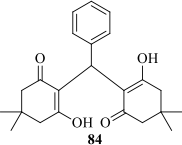
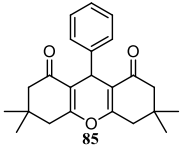
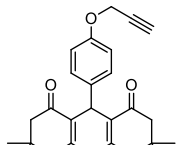
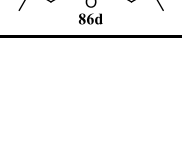


Figura 13 - Espectro de RMN de ¹H para os compostos isolados utilizando sílica comum (84, preto) e SSA (85, vermelho) e (86d, roxo), (Bruker 400 MHz).

Na reação em sílica não funcionalizada, o xanteno não foi formado. O produto de adição **84** apresenta dois anéis idênticos de seis membros cuja origem é a dimedona. Neles, o equilíbrio ceto-enólico somado a não equivalência dos hidrogênios axial e equatorial dos metilenos produz um multipletto complexo no espectro com integral de 8H, na região de 2,5 a 2,0 ppm. Nos xantenos **85** e **86d** obtidos nas reações com SSA, por outro lado, o equilíbrio ceto-enólico desaparece e os metilenos α e γ carbonílicos são observados na mesma região como um simpleto de integral 4H, mais desblindado, e como dois dupletos, que juntos, também apresentam uma integral para 4H. Com os resultados, duas são as conclusões. A sílica não funcionalizada, nas condições estudadas, não leva ao xanteno, e, por outro lado, funcionalizada conduz ao produto desejado e mantém a integridade do grupo acetileno. Embora a quantidade, em massa, de catalisador utilizada seja aparentemente alta, a carga catalítica é de 45 mol%.

Na sequência, um estudo foi realizado para verificar se a reação é mais favorecida em condições próticas ou aprólicas. Para isso foi escolhido como solvente alternativo, o etanol, já que possui um ponto de ebulição semelhante. Além disso, tem menor toxicidade. A reação foi realizada utilizando as mesmas condições anteriores, salvo, a troca de solvente. Após o tempo de reação foi observado na placa de cromatografia de camada delgada (CCD) uma mancha com igual fator de retenção, evidenciando que o etanol também leva à formação do produto, posteriormente a estrutura do composto foi confirmada por RMN. A Tabela 4 apresenta as estruturas dos produtos isolados e os rendimentos observados nos dois estudos.

Tabela 4 - Produtos isolados nos estudos de atividade catalítica e análise de solvente: tempo de reação (t) e rendimentos (R).

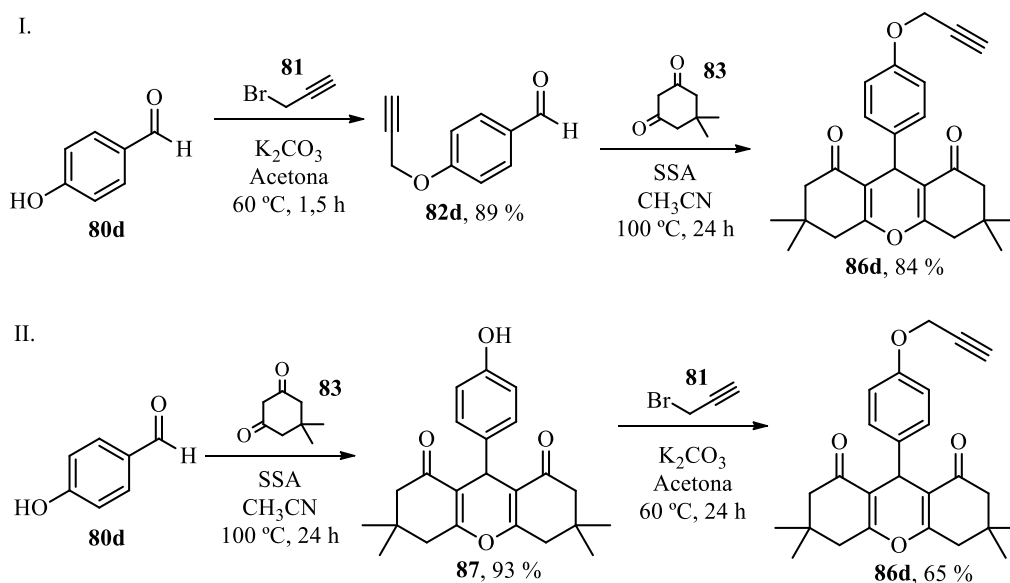
Entrada	Estrutura	Solvente	Catalisador	t (h)	R (%)
1		CH ₃ CN	Sílica Comum (200 mg)	24	70
2		CH ₃ CN	SSA (200 mg)	24	85
3		CH ₃ CN	SSA (200 mg)	24	88
4		EtOH	SSA(200 mg)	24	60

Embora a reação também aconteça em etanol, um decréscimo considerável no rendimento foi observado. De fato, como a adição é nucleofílica, é possível que o solvente prótico diminua a velocidade da reação.

3.2.1.2. Estratégias sintéticas para obtenção dos xantenos funcionalizados

Após a comprovação da atividade catalítica da SSA para obtenção dos xantenos, duas metodologias foram utilizadas a fim de se comparar qual teria maior viabilidade sintética. A primeira consiste na preparação do produto utilizando o hidroxibenzaldeído e posterior alquilação de Williamson e a segunda com a utilização do benzaldeído já alquilado.

Para que a comparação fosse possível, o aldeído 4 substituído foi utilizado como referência. O Esquema 11 apresenta os caminhos reacionais utilizados, tempos e rendimentos observados.



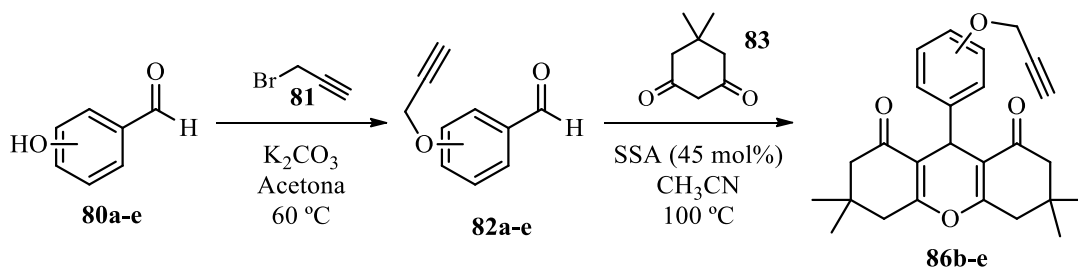
Esquema 11 - Obtenção do xanteno 86d: (I) alquilação seguida de adição; (II) adição seguida de alquilação.

A etapa de formação dos xantenos a partir de **80d** ou de **82d** não apresentou diferença significativa de rendimento, indicando que a reatividade da carbonila do aldeído alquilado ou fenólico (**80d**) permaneceu similar. Entretanto, a etapa de alquilação se mostrou muito mais rápida no aldeído **80d** do que no xanteno fenólico **87**. Uma provável causa seja a acidez da hidroxila, mais acentuada no aldeído do que no xanteno, levando a uma maior concentração de fenolato em condições alcalinas e, por

consequência, acelerando a reação de S_N2 . A reação de alquilação no xanteno foi mantida por 24 h e posteriormente, foram necessárias etapas de purificação por apresentar o material de partida no monitoramento por CCD, enquanto que o aldeído alquilado bruto levou a rendimentos muito próximos com um número menor de etapas. A rota I levou ao produto com maior rendimento nas duas etapas e foi a escolhida.

3.2.2. Síntese dos xantenos oxopropargilados utilizando SSA

Após as condições de síntese definidas, o próximo passo foi a obtenção dos núcleos xantênicos funcionalizados com a porção acetilênica, conforme apresenta o Esquema 12, a seguir.



Esquema 12 – Esquema geral para a obtenção dos xantenos.

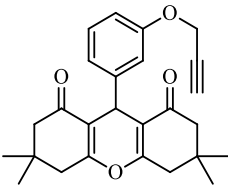
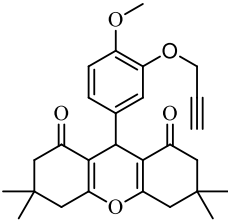
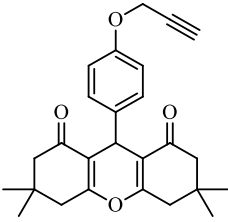
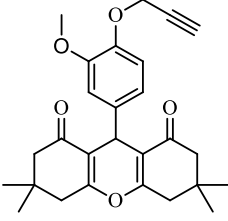
A primeira etapa é a obtenção dos aldeídos, descrito na sessão anterior (3.1) deste capítulo. A seguir, os cinco aldeídos funcionalizados (**82a-e**) foram submetidos à reação utilizando dois equivalentes de dimedona (**83**), em acetonitrila, na presença de SSA como catalisador. A reação foi monitorada por CCD e encerrada após 24 h.

Dos aldeídos utilizados, apenas o aldeído 2-substituído **82a** mostrou um comportamento atípico. Ao monitorar a reação com CCD foi observado um número grande de manchas e, após o tratamento de reação, o bruto encaminhado para RMN de 1H apresentou uma mistura complexa, com difícil interpretação e apenas traços do produto de interesse. A reação foi efetuada mais vezes, entretanto, o perfil de comportamento foi o mesmo.

Este acontecimento pode estar diretamente correlacionado com a repulsão que o substituinte em *orto* apresenta, dificultando fortemente a aproximação da dimedona, evitando a formação do intermediário e, conseqüentemente, a posterior formação do sistema xantênico. Devido a isso, o uso do aldeído 2-oxopropargilado foi descontinuado.

Os demais xantenos foram obtidos com rendimentos similares (70 a 83 %). Os monossustituídos (entradas 1 e 3) apresentaram rendimentos levemente superiores aos análogos metoxilados (entradas 2 e 4). A Tabela 5 apresenta as estruturas dos xantenos sintetizados e os rendimentos observados para cada derivado.

Tabela 5 - Xantenos oxopropargilados sintetizados utilizando SSA.

Entrada	Estrutura	Rendimento (%)
1	 <p style="text-align: center;">86b</p>	83
2	 <p style="text-align: center;">86c</p>	79
3	 <p style="text-align: center;">86d</p>	75
4	 <p style="text-align: center;">86e</p>	70

Todas as estruturas foram confirmadas por técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. A Figura 14 apresenta o espectro de RMN de ^1H para o composto **86b**.

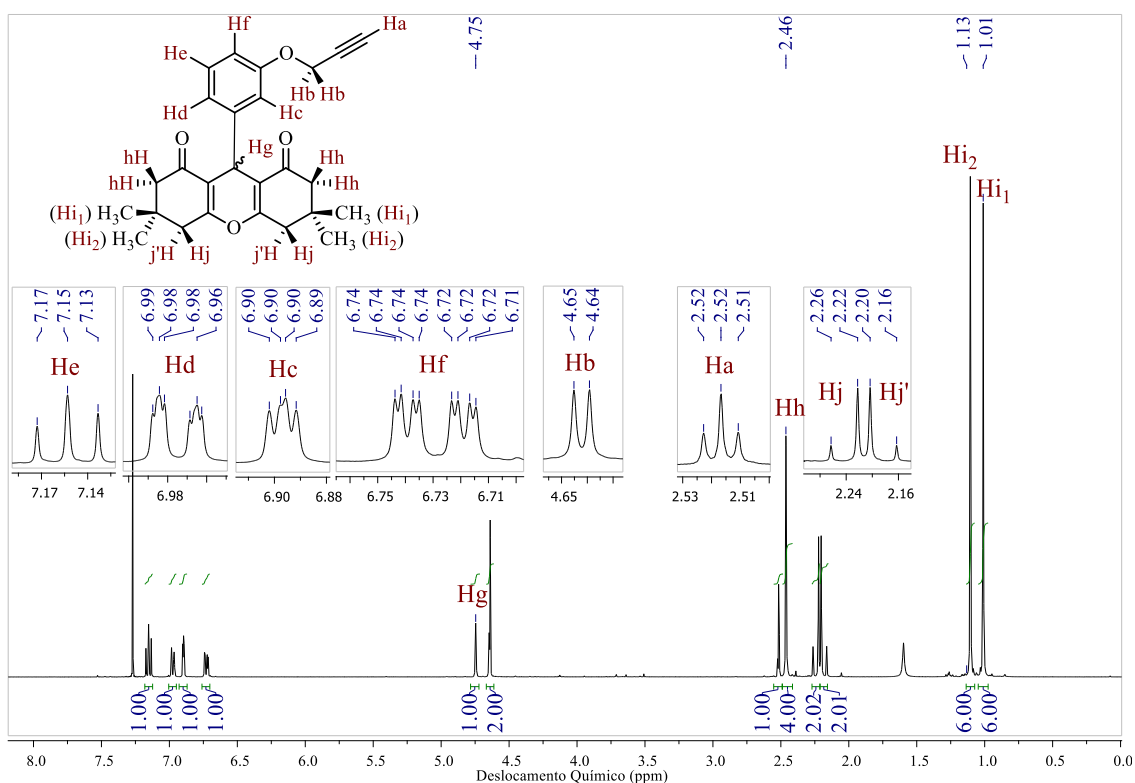


Figura 14 – Atribuições no espectro de RMN de ¹H para o composto 86b em CDCl₃ (Bruker, 400 MHz).

Os hidrogênios do sistema propargílico são observados como um tripleto em 2,52 ppm, referente ao hidrogênio acetilênico (Ha) e como um duplete em 4,65 ppm, referente aos hidrogênios carbinólicos (Hb), com uma constante $^4J = 2,5$ Hz. Os hidrogênios aromáticos do sistema 1,3-dissubstituído também são observados com resolução. O hidrogênio (Hc) entre os substituintes como um multipletto entre 6,90 – 6,89 ppm, o hidrogênio (Hf) *orto* ao sistema propargílico como o mais blindado em 6,73 ppm, como um duplo duplete de dupletos (ddd) com constantes $^3J = 8,2$ Hz e $^4J = 2,7$ e 0,9 Hz e por fim os hidrogênios He e Hd como multipletos entre 7,17 – 7,13 ppm e 6,99 – 6,96 ppm, respectivamente. Os hidrogênios α e γ carbonílicos são apresentados como um simpleto em 2,46 ppm (Hh) e como dois dupletos em 2,24 e 2,18 ppm (Hj e Hj'), respectivamente, com uma contante de acoplamento geminal $^2J = 16,4$ Hz. A diferença de multiplicidade observada por estes hidrogênios traz algumas informações importantes sobre a conformação desse sistema. Nesse caso, em que CDCl₃ é utilizado, os hidrogênios γ carbonílicos são quimicamente diferentes, ao contrário dos hidrogênios α . Isso pode ser atribuído à rigidez do anel de 6 membros em que estão presentes, mais forte na região dos hidrogênios Hj e Hj'. Os hidrogênios (Hi₁ e Hi₂) das metilas são observados em 1,11 e 1,01 ppm respectivamente. Por fim, o hidrogênio da formila

observado em, aproximadamente, 10 ppm no aldeído, dá lugar a um simpleto em 4,75 ppm, agora atribuído ao hidrogênio benzílico (Hg).

A estrutura do composto **86b** também foi confirmada por RMN de ^{13}C , conforme apresenta a Figura 15.

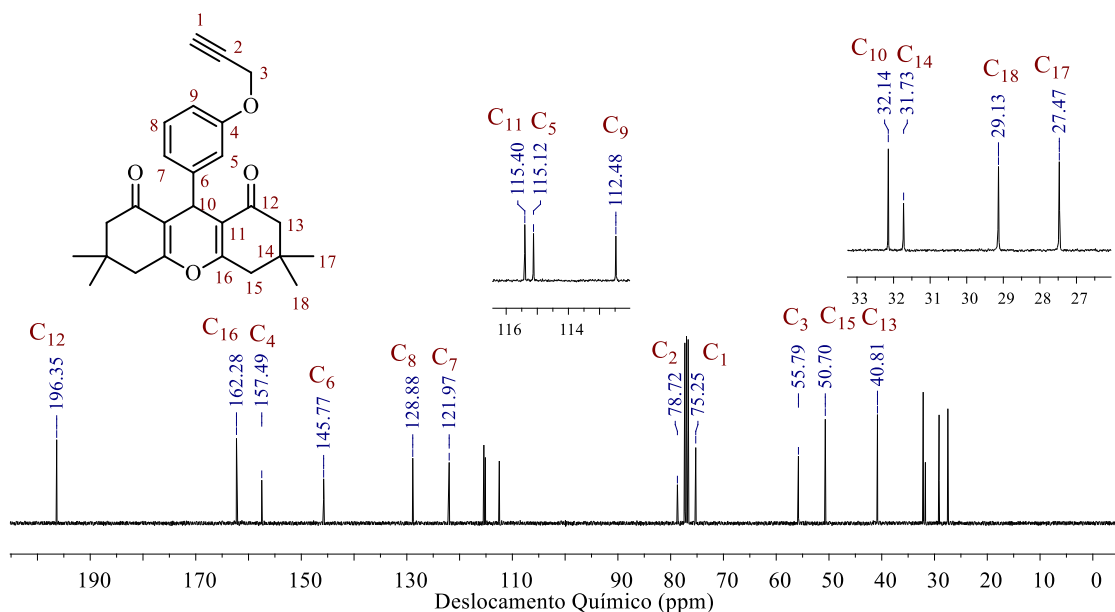


Figura 15 – Atribuições no espectro de RMN de ^{13}C para o composto **86b** em CDCl_3 (Bruker, 100 MHz)

No espectro de carbono 13 do composto **86b**, foram observados apenas dezoito sinais. Isso porque os anéis provenientes da dimedona têm carbonos equivalentes em ambos os lados. Analisando o espectro a partir da região de menor frequência de absorção, observam-se, na região ampliada, quatro sinais. Três deles referentes aos carbonos da dimedona, a saber, o carbono quaternário **C14** em 31,7 ppm, e das metilas **C17** e **C18** em 27,5 ppm e 29,1 ppm, respectivamente. Na sequência, é observado o sinal do carbono benzílico **C10** em 32,1 ppm. No aldeído precursor, observa-se o sinal da formila em, aproximadamente, 190 ppm. Saindo da região ampliada de baixa frequência, encontram-se três sinais, atribuídos ao carbono α carbonílico **C13** em 40,8 ppm, ao γ carbonílico **C15** em 50,7 ppm e ao carbono carbinólico **C3** do sistema propargílico em 55,8 ppm. Próximos ao sinal do solvente, são observados os dois carbonos acetilênicos em 75,3 (**C1**) e em 78,7 ppm (**C2**). Observando a região entre 110 e 170 ppm, são encontrados os sinais dos carbonos com hibridização sp^2 do heterociclo pirânico, **C11** e **C16**, em 115,4 e 162,3 ppm, respectivamente. Além deles, os carbonos

aromáticos, sendo **C9** o mais blindado em 112,5 ppm, e **C5** em 115,1. Na sequência, os carbonos *orto* **C7** e *meta* **C8** ao sistema do xanteno são observados em 122,0 ppm e 128,9 ppm, e os dois carbonos substituídos **C6** e **C4** em 145,8 ppm e 157,5 ppm, respectivamente. Por fim, o carbono carbonílico **C12** da cetona cíclica α,β -insaturada em 196,4 ppm.

Utilizando espectroscopia de absorção molecular na região do infravermelho (IV). O xanteno **86b** teve seus grupos funcionais confirmados. A Figura 16 apresenta o espectro no infravermelho.

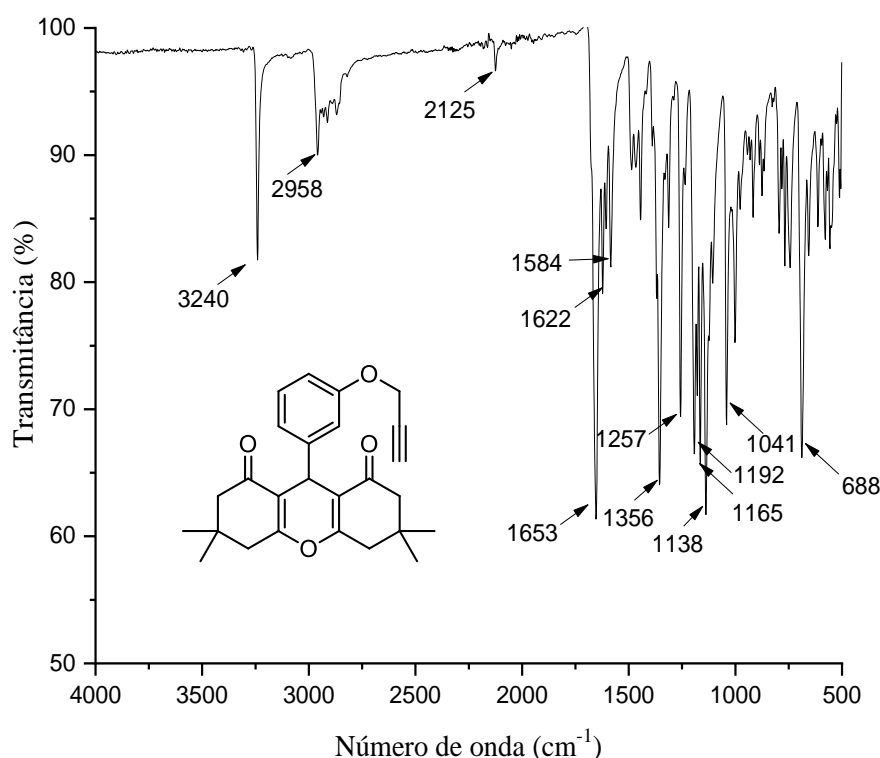


Figura 16 - Espectro de Infravermelho do composto 86b.

No espectro, pode ser observada a absorção em 3240 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação H-C_{sp} do acetileno, assim como o estiramento da ligação tripla do alcino em 2125 cm⁻¹. Em aproximadamente 2958 cm⁻¹, são encontradas as bandas referentes aos estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações H-C_{sp3} das metilas e dos metilenos. O estiramento da carbonila (C=O) aparece como o mais intenso em 1653 cm⁻¹ e próximos dele, mas com menor intensidade, os estiramentos C=C em 1622 e 1584 cm⁻¹. Entre 1000 e 1300 cm⁻¹, são encontradas as deformações angulares no plano dos anéis aromáticos, e os estiramentos das ligações C-O-C de éteres.

3.2.3. Conclusões parciais: Síntese dos xantenos oxopropargilados.

Nos testes de catalisador, a sílica comum não foi ácida o suficiente para promover as etapas de desidratação e ciclização necessárias à obtenção do xanteno. O oposto foi observado com a sílica modificada.

A metodologia utilizando SSA para a catálise dos xantenos se mostrou eficiente sem causar a degradação da função previamente adicionada ao aldeído, tanto em etanol, quanto em acetonitrila. O uso do solvente prótico, entretanto, levou a um decréscimo nos rendimentos. Mesmo assim, foram observados na faixa de 60 a 83 %.

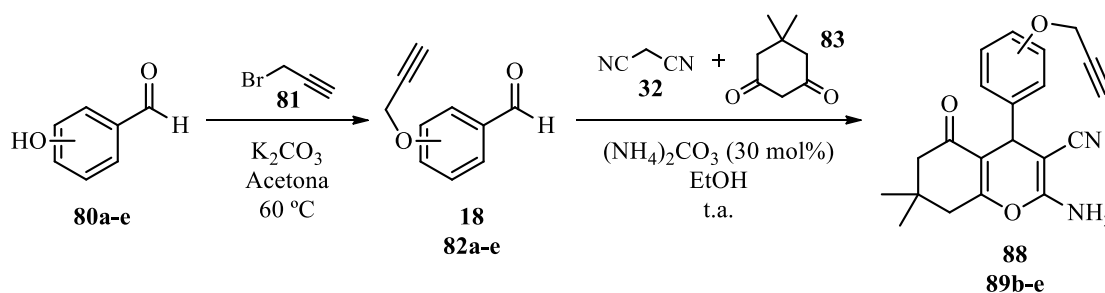
Utilizando espectroscopia de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C , as estruturas dos produtos esperados foram confirmadas.

3.3. Síntese dos cromenos oxopropargilados.

A síntese de cromenos em geral é amplamente discutida na literatura, anteriormente, condições diversas de síntese foram apresentadas, incluindo o uso de misturas eutéticas. É comum o uso de acetato de amônio como catalisador, como a metodologia de Lei e colaboradores,⁹⁹ entretanto o uso de carbonato de amônio foi recentemente avaliado em nosso grupo, mostrando bons rendimentos em tempos relativamente curtos.⁷ Baseado nas metodologias observadas, a síntese dos derivados oxopropargilados será avaliada com o uso clássico de catálise alcalina homogênea e através de misturas eutéticas.

3.3.1. Síntese dos cromenos utilizando catálise alcalina

A primeira rota de síntese dos cromenos foi via catálise alcalina, utilizando carbonato de amônio como catalisador. O Esquema 13 apresenta a rota geral de obtenção dos cromenos.



Esquema 13 - Rota geral para a obtenção dos cromenos

A primeira etapa, também consiste na obtenção dos aldeídos, descrito na sessão anterior (3.1) deste capítulo. Com exceção do aldeído 2-oxopropargilado (**82a**) que foi descontinuado, os demais oxopropargilados (**82b-e**) e o benzaldeído (**18**) foram submetidos a uma reação multicomponente com malononitrila (**32**) e dimedona (**83**). A reação foi conduzida em temperatura ambiente, utilizando etanol como solvente e carbonato de amônio como catalisador. A Figura 17 apresenta os cromenos obtidos (**88** e **89b-e**), tempos e rendimentos observados.

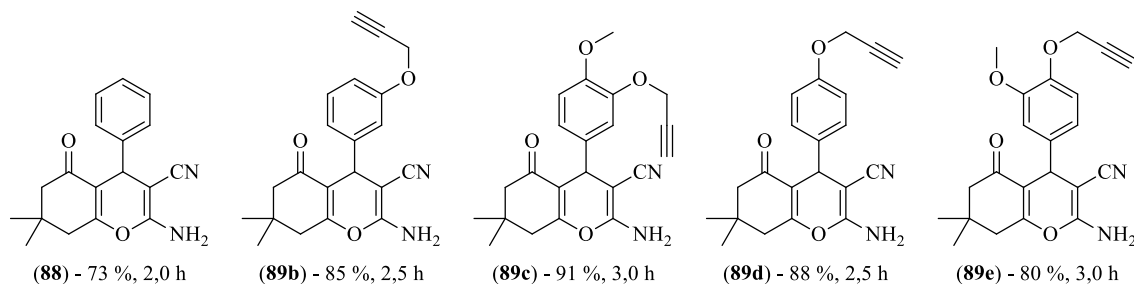


Figura 17 - Cromenos oxopropargilados obtidos via catálise alcalina com seus respectivos tempos e rendimentos.

Em todos os derivados oxopropargilados os tempos reacionais ficaram entre 2,5 e 3,0 h e os rendimentos dos produtos isolados entre 80 a 91 %. Os derivados da vanilina e isovanilina (**89e** e **89c**) apresentaram tempos levemente superiores aos demais. O inverso é observado para o derivado do benzaldeído (entrada 1). Embora seja o menor tempo apresentado, esse derivado apresentou, também, o menor rendimento e isso pode estar correlacionado com a presença de ácido benzóico como contaminante. Os cinco produtos obtidos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN e IV. A Figura 18 apresenta o espectro de RMN de ^1H do composto **89e**.

No espectro, as metilas (Hi_1 e Hi_2) são observadas como simpletos em 0,98 e 1,04 ppm, respectivamente. Em 2,12 e 2,26 ppm, são observados os dupletos referente aos hidrogênios diastereotópicos (Hj e Hj') com uma constante $^2J = 16,0$ Hz, próximo deles, entre 2,47 a 2,56 são observados os hidrogênios, também diastereotópicos, (Hh) e (Hh'), como um multipletto sobreposto à contaminação do solvente com DMSO- d_5 . Em 3,54 ppm e 4,73 ppm estão os sinais referentes ao hidrogênio (Ha) como um tripleto e (Hb) como um dupletto, respectivamente, ambos presentes no sistema propargílico e acoplando com uma constante $^4J = 2,35$ Hz. Entre eles, são observados os hidrogênios da metoxila (Hc) como um simpleto em 3,72 ppm. Na região entre 6,5 e 7,0, são observados os hidrogênios aromáticos Hd , He e Hf , (He) como um duplo dupletto (dd)

com constantes $^3J = 8,27$ Hz e $^4J = 2,03$ Hz em 6,65 ppm, (Hd) como um duplete apresentando constante $^4J = 2,03$ em 6,72 ppm e (Hf) também como um duplete em 6,94 ppm, neste caso, uma constante $^3J = 8,30$. Junto a eles é observado os hidrogênios do grupo NH₂ (Hk) como um simpleto largo (sl) em 6,97 ppm.

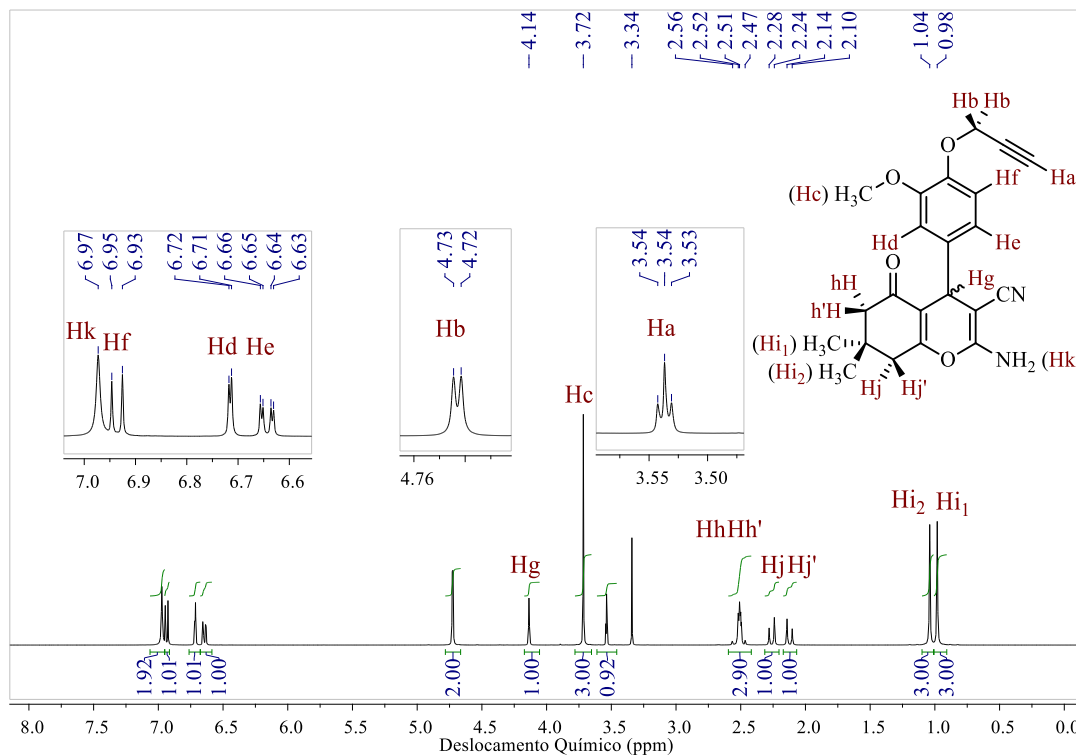


Figura 18 – Atribuições no espectro de RMN de ^1H para o composto **89e** em DMSO- d_6 (Bruker, 400 MHz).

A estrutura dos cromenos também foi confirmada por RMN de ^{13}C . A Figura 19 apresenta o espectro de carbono do composto **89e**.

Com exceção do carbono α carbonílico, que não é observado e provavelmente esteja encoberto pelo sinal do solvente, todos os demais são observados no espectro. Os carbonos das metilas (**C19** e **C20**) são observados em 26,7 e 28,5 ppm, respectivamente. Em 31,8 ppm é observado o sinal do carbono quaternário (**C18**) e em 35,1 ppm o carbono benzílico (**C11**). O carbono γ carbonílico (**C17**) tem um deslocamento químico de 50,0 ppm. Próximos a ele, estão os carbonos carbinólico (**C3**) do grupo propargil, em 55,5 ppm, o carbono da metoxila (**C6**) em 56,0 ppm e o carbono do heterociclo (**C13**), blindado pela anisotropia do grupo nitrila em 58,4 ppm. Na sequência são encontrados os carbonos acetilênicos (**C1** e **C2**) em 78,2 e 79,5 ppm, respectivamente. Na região ampliada de 110 a 120 ppm são observados os carbonos aromáticos terciários (**C9**) em

111,21 ppm, (C10) em 112,7 ppm e (C7) em 118,9 ppm, também estão nessa faixa os carbonos (C12) do heterociclo em 114,0 ppm e (C14) da nitrila em 119,8 ppm. Na sequência se observa os carbonos ipso do anel aromático (C8) em 138,5 ppm, (C4) em 145,2 ppm e (C5) em 148,9 ppm. Por fim, são observados os carbonos vizinhos ao oxigênio do heterociclo (C15) em 158,4 e (C16) em 162,4 ppm, além do carbono carbonílico (C22) em 195,7 ppm.

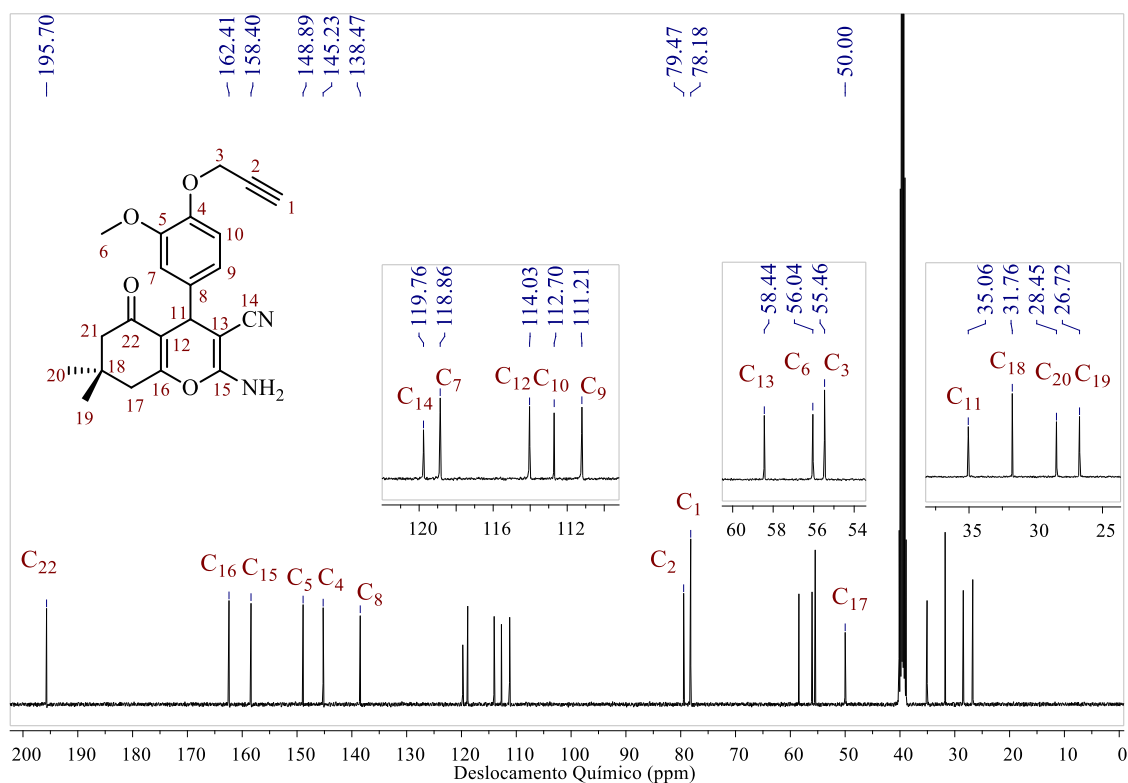


Figura 19 – Atribuições no espectro de RMN de ^{13}C para o composto 89e em DMSO- d_6 (Bruker, 100 MHz).

Uma característica importante destes derivados é a presença de um grupo nitrila, cuja banda de absorção pode ser vista com facilidade no espectro no IV. Além desta, outras bandas foram identificadas e serão apresentadas na Figura 20, a seguir.

Podemos observar na região mais energética do espectro a absorção em 3273 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação H-C_{sp} do acetileno, além dos estiramentos simétricos e antissimétricos do grupo NH_2 em 3344 cm^{-1} e 3162 cm^{-1} que evidenciam a formação do heterociclo. Ligeiramente abaixo de 3000 cm^{-1} pode-se observar os estiramentos simétricos e antissimétricos das metilas e metilenos. Próximo ao centro do espectro, em 2189 cm^{-1} , é observado o sinal do estiramento do grupo CN. Na região com um grande volume de sinais de absorção a atribuição específica fica complexa. Em

1641 cm^{-1} é observado o sinal de estiramento da carbonila. Nessa região, também se encontram os estiramentos das ligações C-C tanto do anel aromático, quanto do heterociclo, logo abaixo, entre 1000 e 1300 cm^{-1} podemos observar sinais referentes aos estiramentos das ligações C-O-C dos grupos éter além das deformações angulares no plano, que o sistema aromático apresenta. Entre 500 e 750 cm^{-1} são observados outras deformações, inclusive as angulares fora do plano, também do anel aromático.

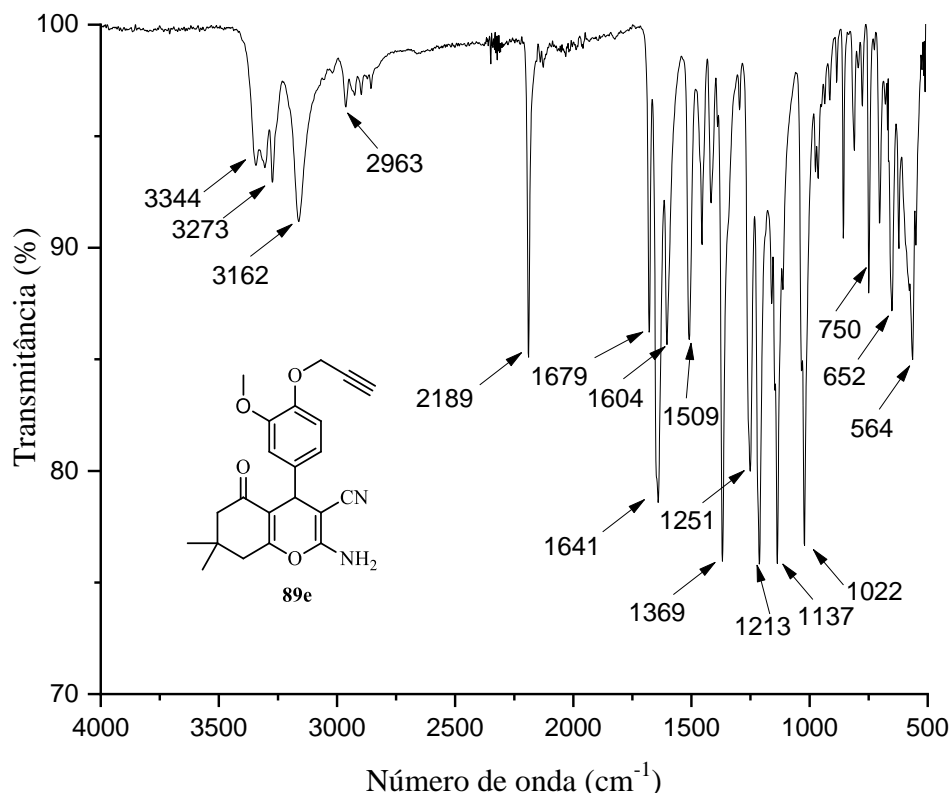
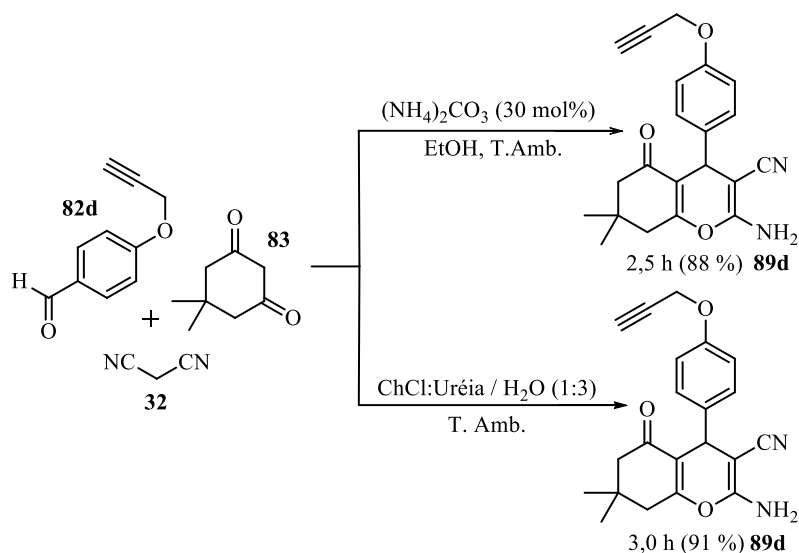


Figura 20 - Espectro de Infravermelho do composto 89e.

3.3.2. Metodologias alternativas para síntese dos cromenos oxo-propargilados

Após os cromenos sintetizados via catálise alcalina, uma metodologia alternativa empregando o uso de líquido eutético como um organocatalisador foi avaliada para a síntese dos derivados oxopropargilados. A mistura eutética foi feita utilizando cloreto de colina e ureia (1:2), condição em que gerava o produto com maior rendimento, segundo a literatura.⁴⁶ O Esquema 14 apresenta as duas metodologias usadas nesse trabalho.



Esquema 14 – Rotas multicomponentes para síntese do cromoeno 89d, catálise por amônia (superior) e mistura eutética (inferior).

Embora a literatura reporte o uso de líquidos eutéticos (DES) puros como solvente,⁴⁶ a reação foi realizada utilizando uma solução 30 % (v/v) e submetida a um meio aquoso. Ambas as metodologias apresentaram tempos e rendimentos similares, mostrando que o uso catalítico dessa mistura eutética pode ser uma alternativa interessante para a reação, já que o produto pode ser facilmente separado por filtração e o solvente/catalisador pode recuperado e reutilizado.

3.3.3. Conclusões parciais: Síntese dos cromenos oxopropargilados

Utilizando carbonato de amônio como catalisador e etanol como solvente, foram obtidos cinco 4*H*-cromenos contendo o grupo alcino na porção aromática, alternativamente, a síntese foi avaliada em solução aquosa, neste caso, com o emprego em quantidades catalíticas de uma mistura eutética entre cloreto de colina e ureia. A segunda metodologia avaliada também resultou na formação do heterociclo de interesse. Rendimentos entre 73 e 91 % foram observados para as duas metodologias. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C .

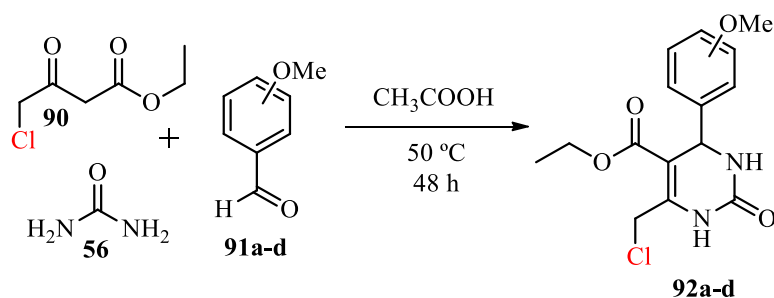
3.4. Síntese das azidodi-hidropirimidinonas.

Oliver Kappe, o mesmo que propôs o intermediário para a reação de Biginelli, já explorou usos de caráter sintético para as azidodi-hidropirimidinonas. Em um dos seus estudos, realizou a oxidação da ligação C-N₃ para construção de nitrilas e posterior

formação de tetrazóis.¹⁰⁰ Posteriormente seu grupo de pesquisa também realizou a construção de azidodi-hidropirimidinonas com o mesmo intuito deste trabalho, a formação de triazóis através da cicloadição de Huisgen. Entretanto, a azida foi obtida através de bromo-DHPMs. No presente trabalho, foi utilizado 4-cloroacetoacetato de etila como um dos componentes da reação de Biginelli.

3.4.1. Síntese das clorodi-hidropirimidinonas.

Para que a síntese das Cl-DHPMs fosse realizada com êxito, uma metodologia capaz de manter a ligação C-Cl era necessária. Para isso, foi utilizada uma adaptação da reação de Biginelli, publicada por Lebed.⁵⁹ O método descrito por ele, emprega CH₃COOH como solvente para a reação. O Esquema 15 apresenta a rota de geral de síntese das Cl-DHPMs.

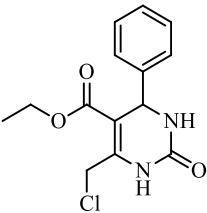
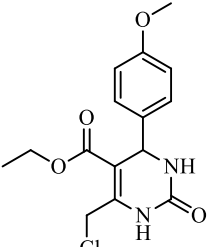
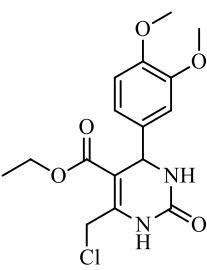
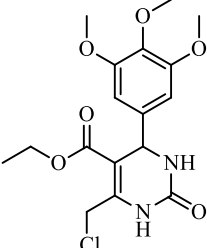


Esquema 15 - Rota de síntese multicomponente das Cl-DHPMs.

Para a obtenção das Cl-DHPMs foram utilizados 4-cloroacetoacetato de etila (90), uréia (56) e aldeídos aromáticos com diferentes teores de metoxilação (91a-d). Seguindo a metodologia de Lebed, foram obtidos os quatro derivados da Cl-DHPMs (92a-d) preservando, com êxito, a ligação C-Cl. A Tabela 6 apresenta as estruturas sintetizadas e os rendimentos observados.

A metodologia utilizando ácido acético teve rendimentos de 68 a 76 % e os produtos sintetizados apresentavam alto teor de pureza por RMN, não tendo a necessidade de purificações prévias para a etapa seguinte. Entretanto, para que as análises de ponto de fusão fossem precisas, tentativas de recristalizar em EtOH 95 % foram realizadas com êxito para todos os derivados.

Tabela 6 – Cl-DHPMs obtidas através da reação multicomponente de Biginelli adaptada por Lebed.

Entrada	Estrutura	Rendimento (%)
1	 <p>92a</p>	68
2	 <p>92b</p>	71
3	 <p>92c</p>	76
4	 <p>92d</p>	74

Os quatro compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV e RMN de ^1H e ^{13}C . A Figura 21 apresenta o espectro de RMN de ^1H para o composto **92b**.

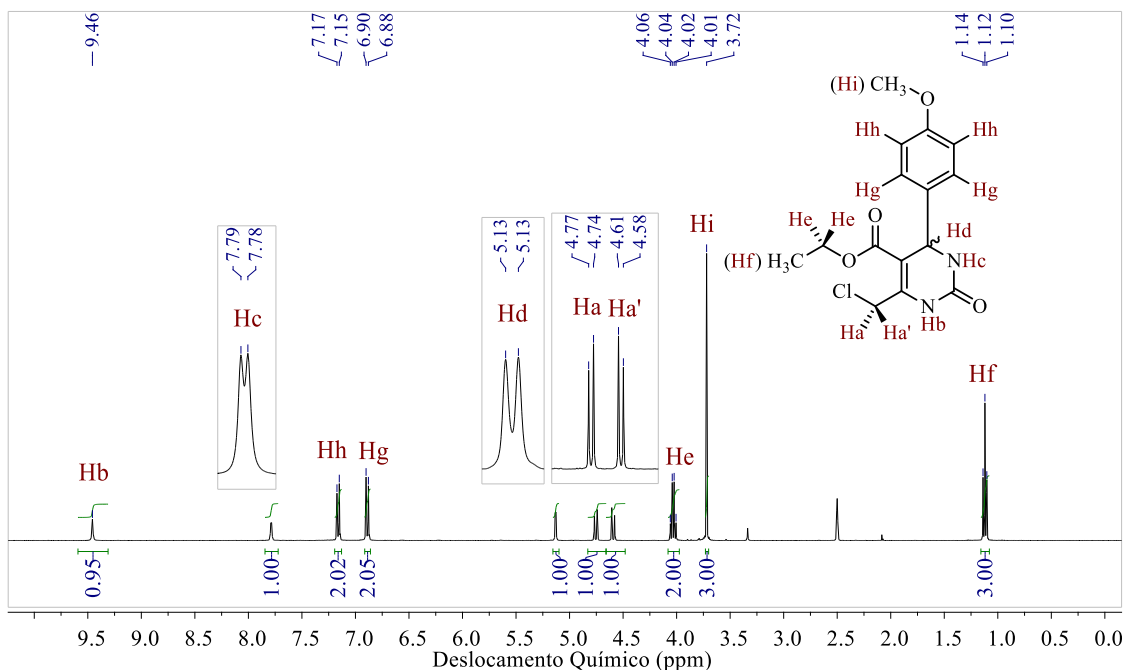


Figura 21 – Atribuições no espectro de RMN de ^1H para o composto 92b em DMSO- d_6 (Bruker, 400 MHz).

Ao observar o espectro, alguns sinais chamam a atenção e estão em destaque na Figura. Os hidrogênios (Ha e Ha') do metileno onde o cloro está ligado são diastereotópicos e seus sinais são observados na forma de dois dupletos em 4,60 ppm e 4,76 ppm, com constantes de acoplamento geminal $^2J = 10,6$ Hz. Além disso, o hidrogênio benzílico (Hd) sai como um duplete em 5,13 ppm e apresenta um acoplamento com o hidrogênio (Hc) do NH, também presente como um duplete, em 7,79 ppm. Ambos com uma constante $^3J = 3,3$ Hz. No espectro ainda são observados: o hidrogênio (Hb) também do grupo NH como um simpleto em 9,46 ppm, os 4 hidrogênios (Hg e Hh) do sistema *para* como dois dupletos em 6,69 ppm e 7,16 ppm, respectivamente, com uma contante $^3J = 8,8$ Hz. Os hidrogênios (Hi) da metoxila aparecem como um simpleto em 3,72 ppm e por fim os 5 hidrogênios da etoxila, o metileno (He) como um quarteto em 4,03 ppm e a metila (Hf) como um triplete em 1,12 ppm, acoplando entre si com uma constante $^3J = 7,1$ Hz.

Os carbonos dos produtos sintetizados também puderam ser identificados. A Figura 22 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C para o composto **92b**.

Os dois carbonos mais desblindados são os carbonílicos (**C6**) do éster em 164,3 ppm e (**C3**) do heterociclo, em 158,7 ppm. Os carbonos vinílicos (**C2** e **C5**) do heterociclo aparecem em 152,0 ppm e 102,0 ppm, respectivamente. Entre a faixa de

deslocamento de 110 a 150 ppm são observados os carbonos aromáticos. Os dois carbonos ipso (**C9**) em 145,7 ppm e (**C12**) em 136,1 ppm e os quatro terciários como dois sinais intensos (**C10**) em 127,5 ppm e (**C11**) em 113,9 ppm. Na região mais blindada do espectro, observamos quatro dos cinco carbonos com hibridização sp^3 . O carbono do metileno da etoxila (**C7**) em 59,9 ppm, o carbono da metoxila (**C13**) em 55,1 ppm e o carbono benzílico (**C4**) em 53,3 ppm. Por fim, a metila da etoxila (**C8**) como o sinal mais blindado do espectro, observado em 13,9 ppm. O metileno onde o átomo de cloro está ligado (**C1**), tem um deslocamento químico próximo a 40 ppm, região onde aparecem os sinais do solvente deuterado, por essa razão, não foi possível localizá-lo no espectro.

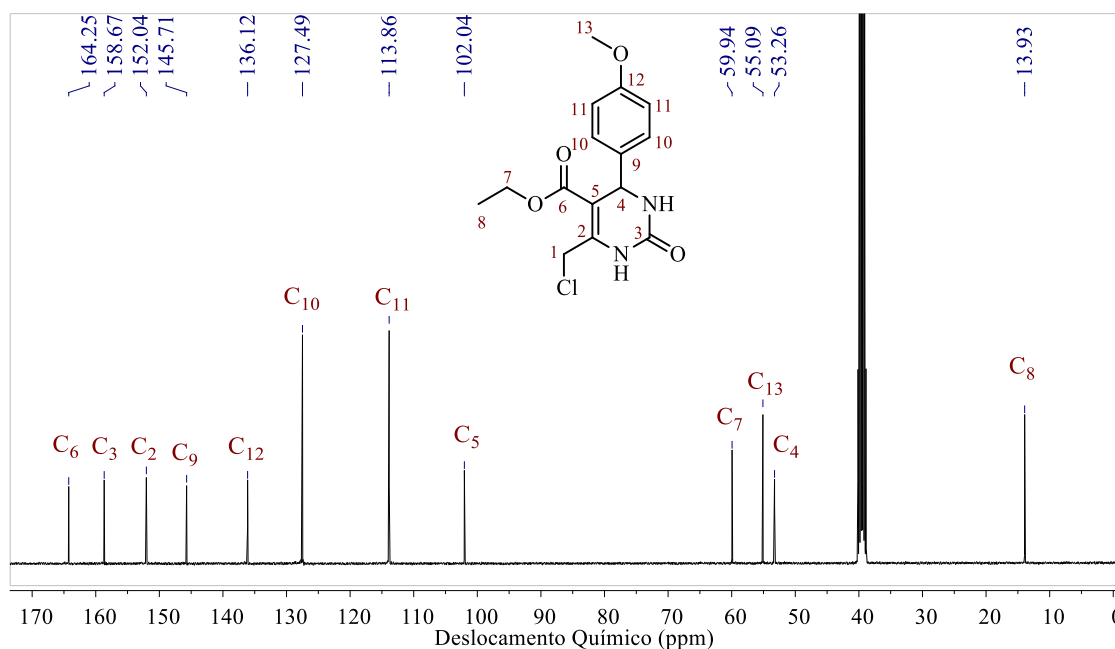


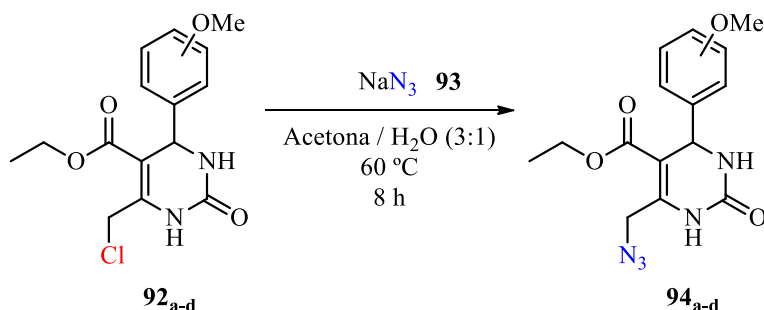
Figura 22 – Atribuições no espectro de RMN de ^{13}C para o composto **92b em DMSO-d_6 (Bruker, 100 MHz).**

Os produtos também foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho. Para comentar as diferenças que surgiram entre os reagentes e produtos da próxima etapa sintética, os espectros de IV-RTA serão apresentados na próxima sessão.

3.4.2. Síntese das azidodi-hidropirimidinonas.

Com as Cl-DHPMs (**92a-d**) sintetizadas, o próximo passo foi realizar a substituição do cloro por um grupo azida, para que então seja possível realizar a hibridização molecular através da reação de cicloadição catalisada por Cu (I). Para

substituir o cloro por uma azida uma metodologia de S_N2 foi utilizada. O Esquema 16 apresenta a rota geral para a síntese das N₃-DHPMs, segundo protocolo de Chen e colaboradores.¹⁰¹



Esquema 16 – Reação de substituição nucleofílica bimolecular para síntese das N₃-DHPMs.

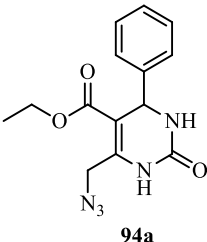
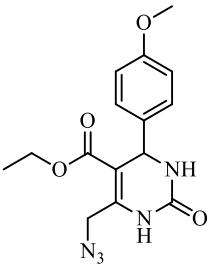
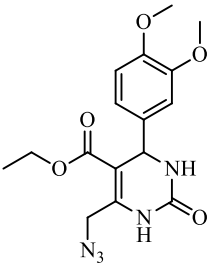
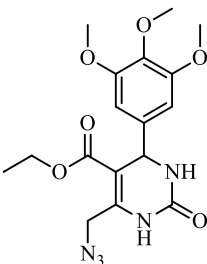
As Cl-DHPMs (**92a-d**) foram submetidas à presença de íons azida, provenientes da azida de sódio (**93**) por um tempo de 8 h em aquecimento a 60 °C. Embora várias tentativas de observar o andamento da reação por CCD tenham sido realizados ao longo de 8 h, em nenhuma delas foi possível observar uma diferença de fator de retenção entre os reagentes e os produtos. Sendo assim, para avaliar a troca de substituinte e formação do produto, foi necessário o uso de técnicas espectroscópicas. Nessas condições foram obtidas quatro N₃-DHPMs (**94a-d**).

Para garantir um alto teor de pureza, os compostos foram recristalizados em EtOH 95 %. A etapa de recristalização foi realizada para remover qualquer traço do reagente que possa ter permanecido, já que não foi possível o monitoramento por CCD. A Tabela 7 apresenta a família de N₃-DHPMs sintetizadas e os rendimentos após purificação por recristalização.

Com exceção do composto **94a**, que não recristalizou os demais apresentaram cristais vítreos. O rendimento para o **94a** foi de 82 %. Já àqueles que foram recristalizados, ficaram entre 78 e 92 %, valores relativamente altos para a técnica de purificação empregada.

As N₃-DHPMs foram caracterizadas por técnicas de RMN e IV. Embora os produtos apresentem um padrão muito similar dos sinais de RMN dos seus precursores clorados, algumas características importantes evidenciam a formação dos mesmos.

Tabela 7 – N₃-DHPMs obtidas através da reação de azidação.

Entrada	Estrutura	Rendimento (%)
1	 <p style="text-align: center;">94a</p>	82
2	 <p style="text-align: center;">94b</p>	92
3	 <p style="text-align: center;">94c</p>	87
4	 <p style="text-align: center;">94d</p>	78

A Figura 23 apresenta a região ampliada de 3,5 a 5,5 ppm para o composto **92b** com o átomo de cloro e seu análogo **94b** com o grupo azida.

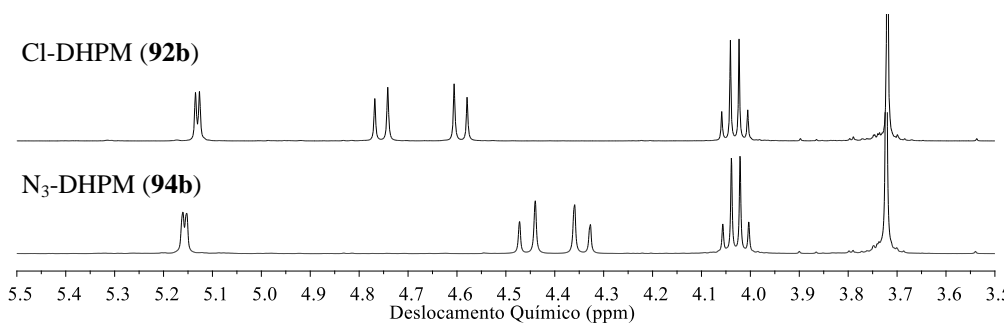


Figura 23 - Região ampliada do espectro de RMN de ¹H da Cl-DHPM (**92b**) (superior) e N₃-DHPM análoga (**94b**) (inferior), ambos em DMSO-d₆ (Bruker, 400 MHz).

No espectro ampliado, podemos ver a influência do grupo azida em alguns hidrogênios da estrutura. O hidrogênio benzílico, duplete acima de 5,0 ppm, aparece ligeiramente mais desblindado quando ocorre a troca. O comportamento oposto é observado com o metileno onde ocorreu a substituição, nesse caso, ocorre um deslocamento de 0,3 ppm para a direita, mostrando que o grupo azida desblinda menos os hidrogênios ligados no mesmo carbono. Além disso, os hidrogênios diastereotópicos mostraram deslocamentos químicos mais próximos. Os demais sinais, como o quarteto e o simpleto, da etoxila e metoxila, respectivamente, por estarem distantes da região onde ocorreu a mudança, não sofrem efeito algum.

O espectro de RMN de ^{13}C também traz informações importantes para comprovar o êxito da reação. A Figura 24 apresenta a região ampliada de 38,0 a 62,0 ppm dos espectros de RMN de ^{13}C do composto **92b** e seu análogo **94b** com o grupo azida.

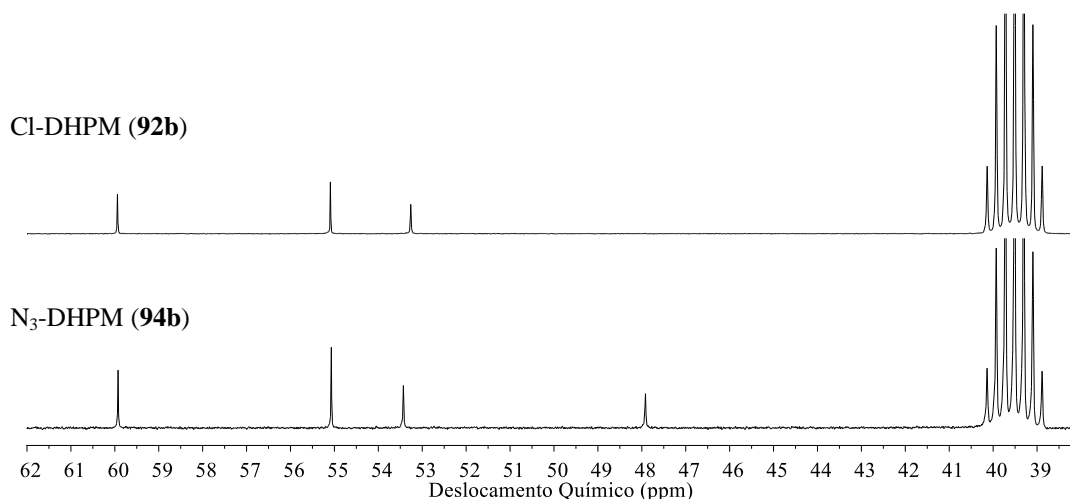


Figura 24 – Região ampliada do espectro de RMN de ^{13}C da Cl-DHPM (92b) (superior) e N_3 -DHPM análoga (94b) (inferior), ambos em DMSO-d_6 (Bruker, 100 MHz).

Ao observar o espectro de RMN de ^{13}C da Cl-DHPM e N_3 -DHPM, não se observa grandes diferenças de deslocamento químico com exceção do carbono do metileno. O carbono que sofre a substituição apresentava um deslocamento próximo a 40 ppm e não era observado, provavelmente por sair junto ao multiplete do solvente deuterado. Após a troca do cloro por um grupo azida, ocorre o comportamento oposto ao que foi observado no espectro de hidrogênio, desblindando em aproximadamente 8 ppm. O sinal do metileno após a reação pode ser observado em aproximadamente 48 ppm.

Utilizando a espectroscopia na região do infravermelho, a formação do produto é claramente evidenciada. Para isso, os espectros da N₃-DHPM (**94b**) e sua precursora Cl-DHPM (**92b**) serão apresentados e as absorções características serão discutidas. A Figura 25 apresenta os espectros de IV-RTA para os dois compostos.

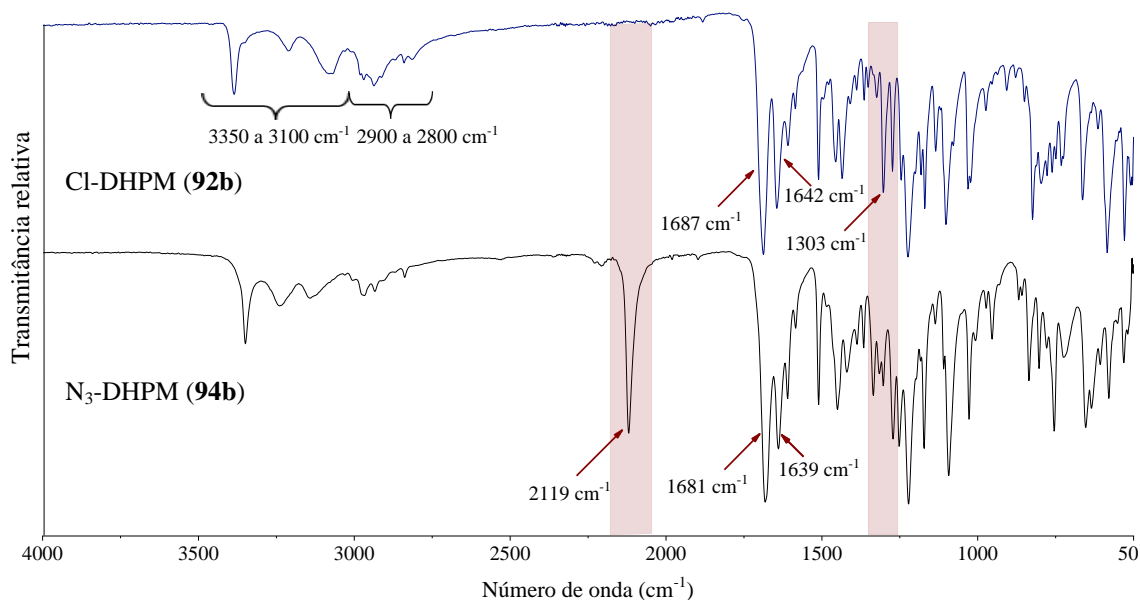


Figura 25 - Espectro de IV-RTA com as regiões de relevância em destaque das DHPMs. Cl-DHPM (92b**, azul) e N₃-DHPM (**94b**, preto).**

Podemos observar que em ambos os casos que o padrão de absorção é muito similar, com exceção de dois sinais. O sinal em 1303 cm⁻¹ é correlacionado à deformação angular que compostos contendo CH₂-Cl apresentam, essa absorção geralmente tem intensidade de média a forte, o que foi observado. Outra absorção típica de compostos halogenados é o estiramento da ligação C-X. A ligação C-Cl, geralmente apresenta uma banda intensa entre 540 e 785 cm⁻¹, porém esse tipo de absorção ocorre em uma região complexa de ser analisada, já que a azida correspondente apresenta um número elevado de sinais na mesma região. O segundo sinal, que caracteriza a formação do produto esperado é observado próximo ao centro do espectro em 2119 cm⁻¹, relativo ao estiramento assimétrico do grupo azida.

Os demais sinais mantiveram um padrão, as regiões entre 3350 e 3100 cm⁻¹ apresentam os estiramentos das ligações N-H, ligeiramente ao lado, na região entre 2900 e 2800 cm⁻¹ os sinais de absorção de estiramento das ligações H-C_{sp}³. As carbonilas tiveram um leve deslocamento ao comparar os dois espectros. Na Cl-DHPM (**92b**), o estiramento da carbonila do éster ficou em 1687 cm⁻¹ e da região do heterociclo

em 1639 cm^{-1} , já na análoga com a porção azida (**94b**), a carbonila do éster e do heterociclo tiveram absorções em 1681 e 1639 cm^{-1} , respectivamente.

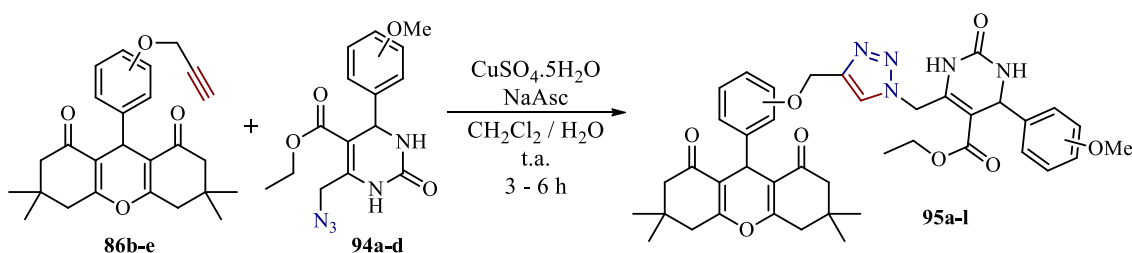
3.4.3. Conclusões parciais: Síntese das azidodi-hidropirimidinonas

Para a síntese das azidodi-hidropirimidinonas duas etapas foram necessárias. Primeiro, a construção de clorodi-hidropirimidinonas com rendimentos de 68 a 76 % através da clássica reação multicomponente de Biginelli adaptada por Lebed. Posteriormente, uma reação de azidação foi realizada e rendimentos de 78 a 92 % foram observados. A formação da di-hidropirimidinona e a substituição do átomo de cloro pelo grupo azida foram observadas através de técnicas espectroscópicas de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C . O heterociclo foi confirmado pelo deslocamento químico do hidrogênio benzílico e a posterior troca do átomo de cloro pelo grupo azida, foi monitorada e confirmada pela mudança de deslocamentos químicos apresentada pelo metileno diastereotópico onde ocorreu a substituição.

3.5. Síntese dos híbridos.

3.5.1. Síntese dos híbridos xantenos-DHPMs.

Possuindo os xantenos e as DHPMs devidamente funcionalizados, o próximo passo foi a cicloadição de Huisgen. A formação dos híbridos foi conduzida utilizando Cu (I) como catalisador, gerando como produto único o regioisômero 1,4-dissubstituído. O Esquema 17 apresenta a rota geral de síntese dos híbridos moleculares entre xantenos e DHPMs.



Esquema 17 - Esquema geral de obtenção dos híbridos xanteno-DHPM

A reação de formação dos híbridos (**95a-l**) é realizada em uma mistura bifásica de CH_2Cl_2 e água (1:1) entre os xantenos oxopropargilados (**86b-e**) e as N_3 -DHPMs (**94a-d**). Devido à instabilidade dos sais de Cu (I), espécie necessária para que ocorra a formação de um único regioisômero, sua obtenção é feita *in situ* na fase aquosa. Como

fonte de cobre foi utilizado $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e a redução por ascorbato de sódio (NaAsc).¹⁰² A Figura 26 apresenta a família de híbridos sintetizados, com os respectivos rendimentos e tempos reacionais.

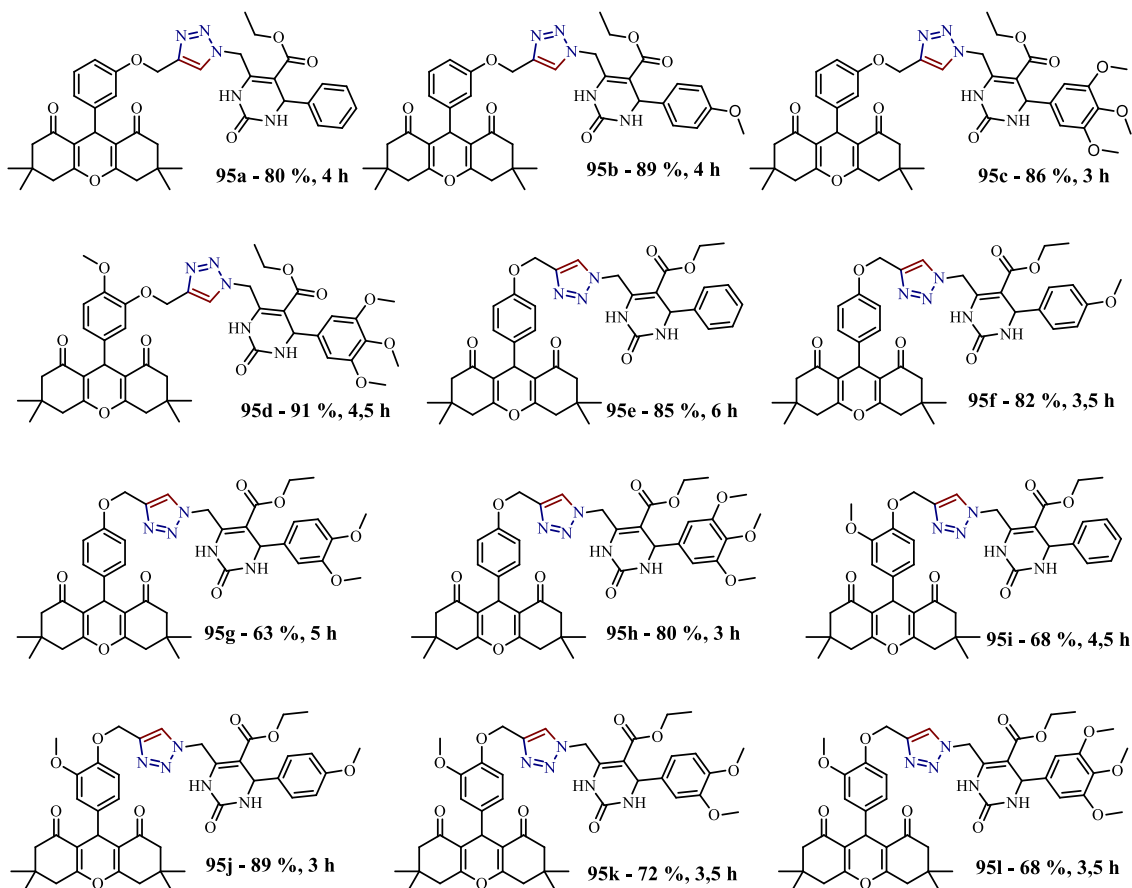


Figura 26 – Híbridos (95a-l) entre xantenos e di-hidropirimidinonas sintetizados através da cicloadição de Huisgen catalisada por Cu (I).

Os híbridos (95a-l) foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (63 a 91 %) e em tempos relativamente rápidos (3 a 6 h). A variação para os rendimentos surge de dois principais fatores: a escala de reação trabalhada e a degradação que as azidas orgânicas apresentam com o tempo de armazenamento. Os tempos reacionais para as reações tipo “click”, como também é conhecida, são geralmente mais rápidos que os observados, entretanto, a complexidade das estruturas trabalhadas é alta, mostrando grande arranjo espacial e uma possível dificuldade de aproximação, justificando assim, a oscilação dos tempos reacionais observados. Em sua maioria, a presença em baixa concentração do reagente de partida propargilado no produto final foi observada por CCD. Tentativas de recristalização, nos mais diversos solventes, foram testadas e em nenhum deles foi bem-sucedida. Para remover o restante do reagente, foi

realizado cromatografia em coluna em misturas gradientes de acetato de etila em hexano para todos os compostos.

Todos os produtos foram caracterizados por espectroscopia de IV e RMN de ^1H e ^{13}C , utilizando ainda técnicas bidimensionais para uma precisa interpretação, já que as estruturas apresentam uma variedade grande de hidrogênios e carbonos. A Figura 27 apresenta o espectro de ^1H dos materiais de partida e do híbrido resultante.

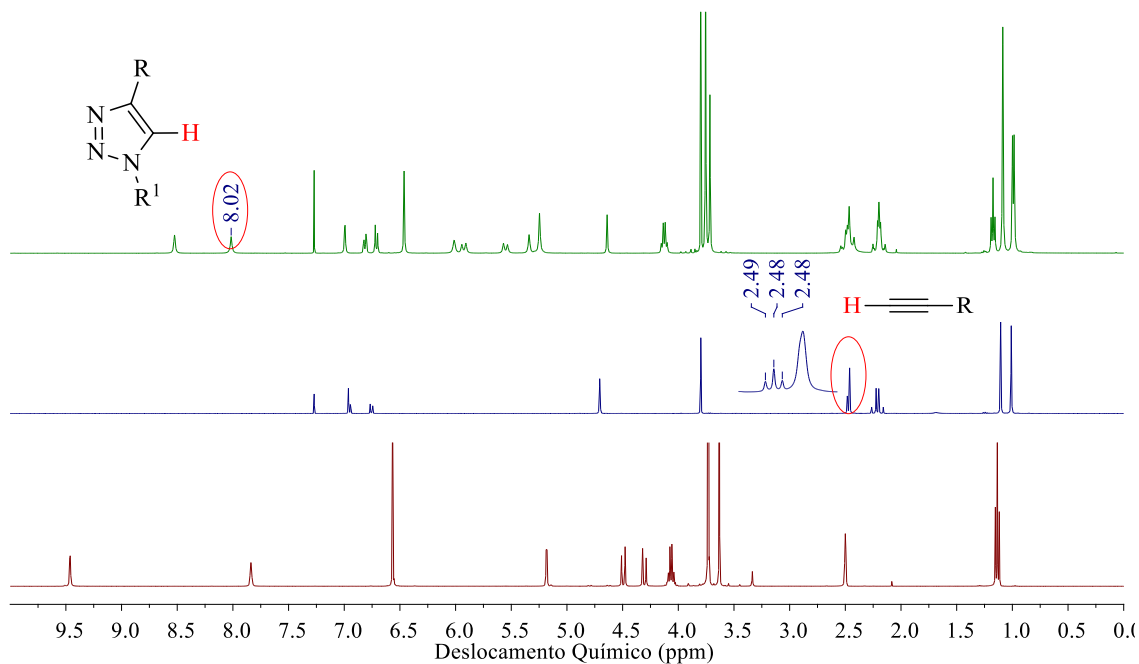


Figura 27 - Sobreposição dos espectros de ^1H dos reagentes e do híbrido resultante. (N_3 -DHPM (94d) em DMSO-d_6 , Vermelho), (Xanteno (86c) em CDCl_3 , Azul) e Híbrido molecular (95d em CDCl_3 , Verde). (Bruker 400 MHz)

A principal evidência de formação do produto é a mudança de deslocamento químico observada para o tripleto referente ao hidrogênio acetilênico, que além de apresentar uma constante de acoplamento a quatro ligações com os hidrogênios carbinólicos, está localizado em 2,48 ppm. Após a formação do sistema triazólico, o hidrogênio agora pertencente a um heterociclo aromático, se deslocando para 8,02 ppm e não apresenta mais o acoplamento observado anteriormente. Além disso, é possível observar que no espectro do híbrido, estão todos os hidrogênios dos núcleos precursores, e em sua maioria, sem mudanças significativas de deslocamento químico.

Com a formação do híbrido molecular confirmada, foi realizada a atribuição de todos os sinais dos diferentes tipos de hidrogênios apresentados pelo híbrido (95d), Figura 28.

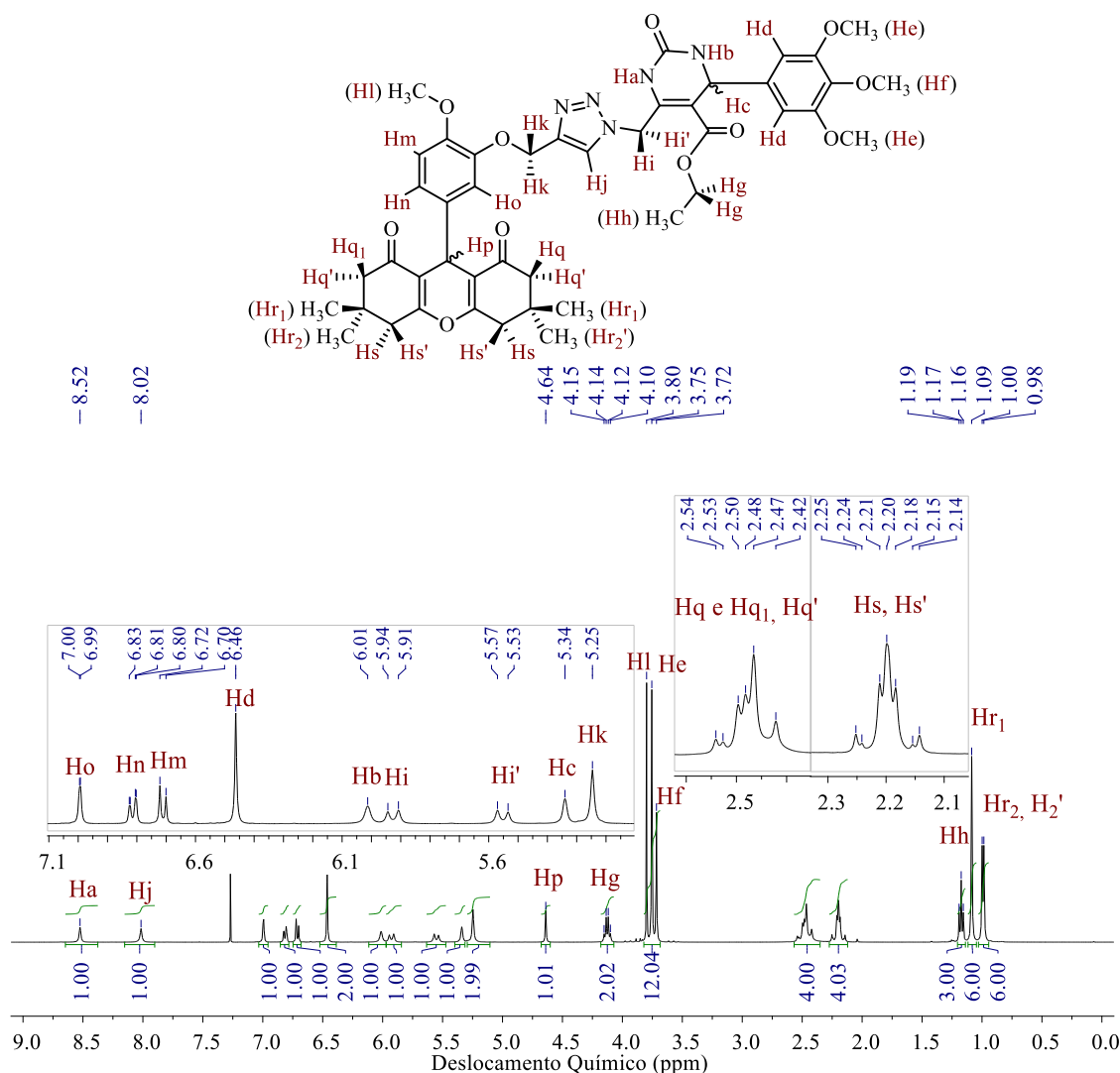


Figura 28 – Espectro atribuído de ¹H do híbrido 95d em CDCl₃ (Bruker, 400 MHz).

Podem-se observar no espectro as metilas (Hr₁, Hr₂ e Hr₂') como simpletos em 1,09, 1,00 e 0,98, respectivamente. Ligeiramente ao lado é observado a metila (Hh) da etoxila, como um tripleto em 1,18 ppm, acoplado com uma constante ³J = 7,0 Hz com o quarteto do metileno (Hg), também da etoxila, em 4,12 ppm. Entre 2,0 e 2,3 ppm está o multipletto referente aos hidrogênios γ carbonílicos (Hs, Hs'). Logo ao lado, estão os dupletos dos hidrogênios α carbonílicos (Hq, Hq₁ e Hq') em 2,52, 2,50 e 2,44 ppm, respectivamente, apresentando constantes ²J = 17,8 Hz. As metoxilas (He, Hf e Hl), da estrutura saem próximas, como simpletos em 3,75, 3,72 e 3,80 ppm. Em 4,64 ppm, está como um simpleto o hidrogênio benzílico (Hp) do heterociclo xantênico. O outro hidrogênio benzílico (Hc) da DHPM também aparece como um simpleto em 5,34 ppm, na região ampliada da Figura. Nessa região também estão presentes os hidrogênios carbinólicos (Hk), simpleto em 5,25 ppm e próximo o outro metileno, apresentando

hidrogênios diastereotópicos (Hi, Hi') na forma de dupletos com alto deslocamento químico entre os sinais, em 5,55 e 5,93 ppm, acoplando com uma constante $^2J = 14,4$ Hz. Em 6,01 e 8,52 aparecem os hidrogênio (Hb e Ha) do grupo uréia, como simpletos largos. Os hidrogênios aromáticos têm deslocamentos químicos bem blindados pela alta densidade eletrônica que circula na região. Em 6,40 está o simpleto referente aos hidrogênios (Hd) e próximos a ele, estão os outros três hidrogênios aromáticos: (Hm) como um duplete em 6,71 ppm e constante $^3J = 8,3$ Hz, (Hn) em 6,81 ppm como um duplo duplete, apresentando constantes $^3J = 8,3$ Hz e $^4J = 1,2$ Hz e o hidrogênio (Ho) em 6,99 ppm como duplete com constante $^4J = 1,2$ Hz. Por fim, o hidrogênio do sistema triazólico já mencionado, como simpleto em 8,02 ppm.

Para investigar se a multiplicidade dos metilenos α e γ carbonílicos eram causados por uma conformação ou por um acoplamento, foi realizado a técnica de COSY. Nesta técnica de RMN é possível correlacionar o acoplamento indireto entre hidrogênios. A Figura 29 apresenta a ampliação de 0,5 a 4,75 ppm do espectro de COSY para o híbrido **95d**.

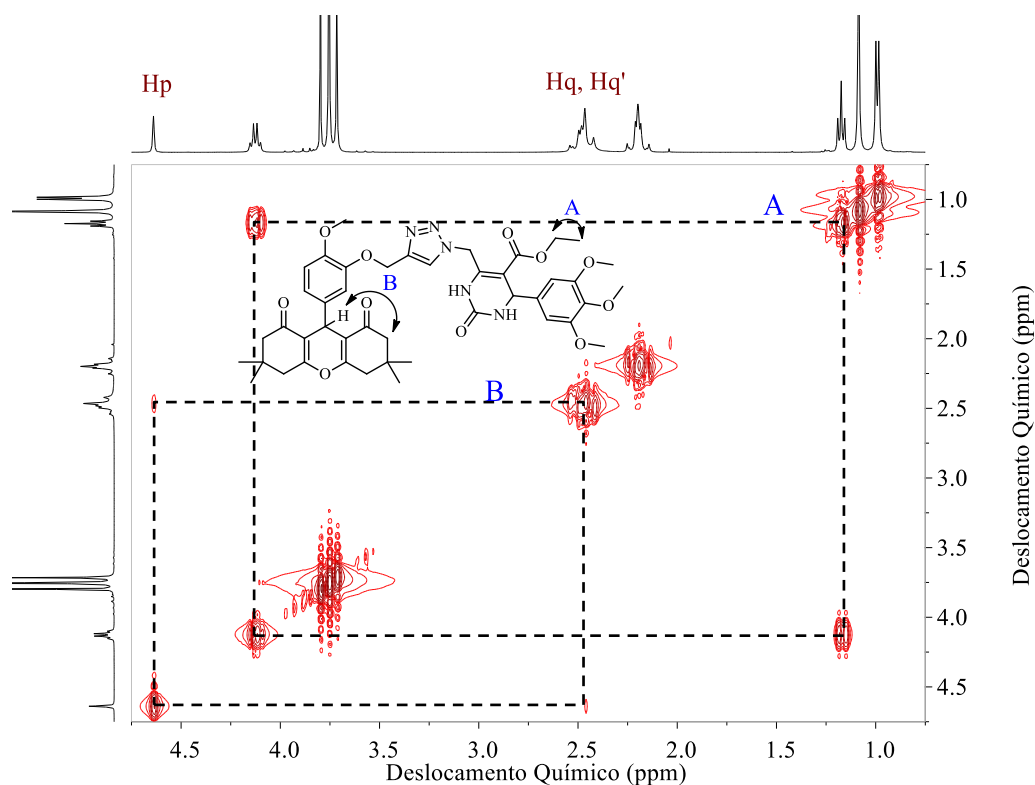


Figura 29 – Acoplamentos observados na região ampliada de 0,5 a 5,0 ppm do espectro de Cosy ^1H - ^1H para o híbrido **95d**, em CDCl_3 (Bruker, 400 MHz – 400 MHz).

No espectro, além do acoplamento (A) que ocorre a três ligações (3J), já esperado, entre a metila e metileno da etoxila, também foi possível observar um acoplamento (B) a cinco ligações (5J) entre os hidrogênios benzílico (Hp) e α carbonílico (Hq e Hq'). Como o acoplamento não ocorreu com os hidrogênios γ carbonílicos, que também se encontram a cinco ligações, pode-se dizer que a influência para que ocorra essa interação está associada à presença da carbonila no caminho de acoplamento. Os demais acoplamentos observados para a estrutura serão apresentados na Figura 30.

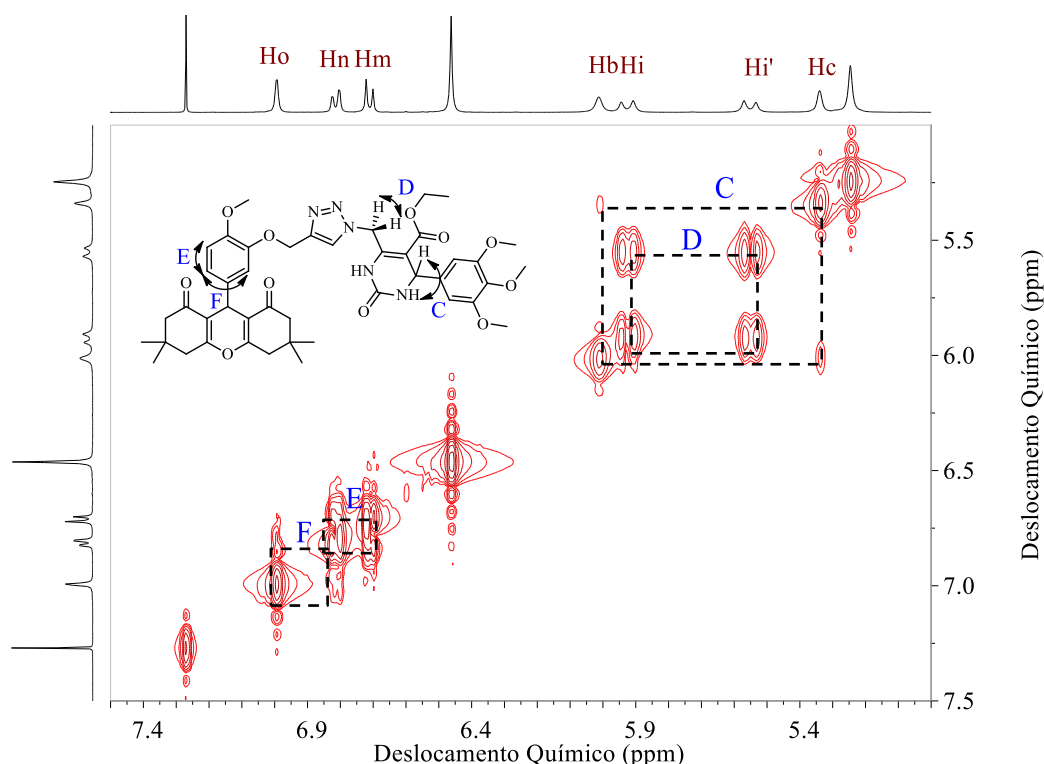


Figura 30 – Acoplamentos observados na região ampliada de 5,5 a 7,5 ppm do espectro de COSY ^1H - ^1H para o híbrido 95d, em CDCl_3 (Bruker, 400 MHz – 400 MHz).

Na Figura, estão exibidos os demais acoplamentos observados para a estrutura como o acoplamento (C) entre o hidrogênio benzílico (Hc) e o (Hb) do NH, o acoplamento geminal (2J) (D) entre os hidrogênios (Hi e Hi') do metileno e também os acoplamentos aromáticos: vicinal (3J) entre os hidrogênios (Hm e Hn), e a quatro ligações (4J) entre (Hm e Ho).

A estrutura também foi caracterizada por RMN de ^{13}C . A atribuição dos diferentes carbonos foi realizada utilizando técnica de RMN bidimensional

heteronuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (HSQC), observando acoplamentos 1J . A Figura 31 apresenta o espectro de HSQC e as regiões de atribuição para o composto **95d**.

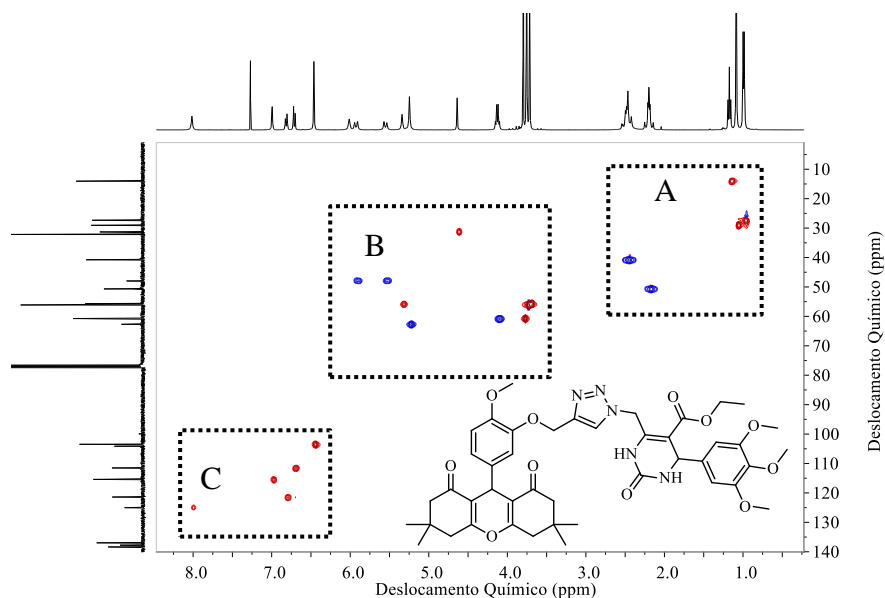


Figura 31 - Regiões de atribuição para carbonos (A, B e C) no espectro de HSQC ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$). Carbonos primários e terciários (vermelho) e carbonos secundários (azul) do composto **95d em CDCl_3 (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).**

Para uma melhor visualização, o espectro de HSQC foi dividido em três regiões e a numeração dos carbonos foi separada em cores para facilitar leitura nos espectros. A Figura 32 apresenta os carbonos ligados em hidrogênios com deslocamento entre 0,0 e 3,0 ppm e as cores utilizadas para a diferente numeração dos carbonos.

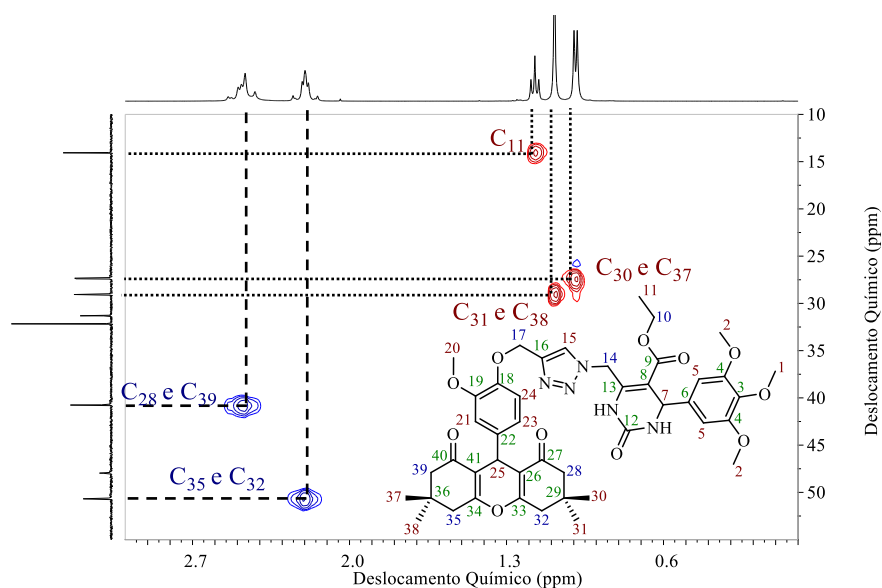


Figura 32 - Atribuição de carbonos do composto **95d em CDCl_3 por HSQC ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$). Região A: Acoplamentos 1J de carbonos secundários (tracejado) e acoplamentos 1J de carbonos primários (pontilhado), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).**

Na ampliação A, é possível observar o sinal do carbono (**C11**) da metila da etoxila em 14,0 ppm, além das metilas axiais (**C30 e C37**) em 27,3 e 27,4 ppm e equatoriais (**C31 e C38**) em 29,0 ppm. Também são observados os carbonos α carbonílicos (**C28 e C39**) em 40,7 ppm e γ carbonílicos (**C35 e C32**) em 50,6 e 50,7 ppm.

A Figura 33, a seguir, apresenta região B, utilizada para identificar carbonos ligados em hidrogênios com deslocamento químico entre 3,5 e 6,0 ppm.

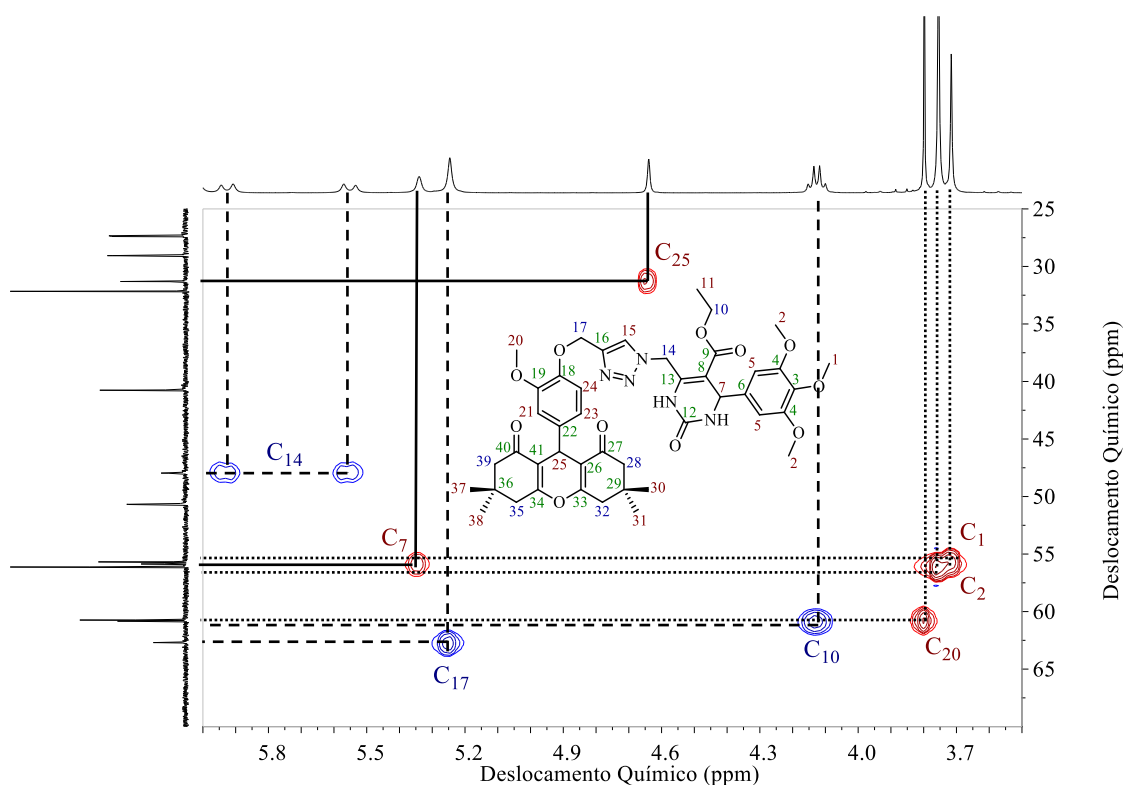


Figura 33 - Atribuição de carbonos do composto 95d em CDCl_3 por HSQC (^1H - ^{13}C). Região B: Acoplamentos 1J de carbonos de metilenos (tracejado), acoplamentos 1J de carbonos primários (pontilhado) e acoplamentos 1J de carbonos terciários (linha), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz)..

Na região ampliada B, pode se observar as metoxilas (**C1 e C2**) com deslocamentos próximos, em 55,7 e 56,1 ppm, respectivamente, a metoxila (**C20**) em 60,7 e o metileno (**C10**) da etoxila em 60,8 ppm. O metileno (**C17**) aparece em 62,7 ppm enquanto o metileno (**C14**), dos hidrogênios diastereotópicos, em 48,0 ppm. Por fim os dois carbonos benzílicos (**C25**) em 31,3 ppm e (**C7**) em 55,9 ppm.

Para completar a atribuição dos carbonos, na Figura 34 será apresentada a região C, contendo os carbonos aromáticos que tem constantes 1J com hidrogênios.

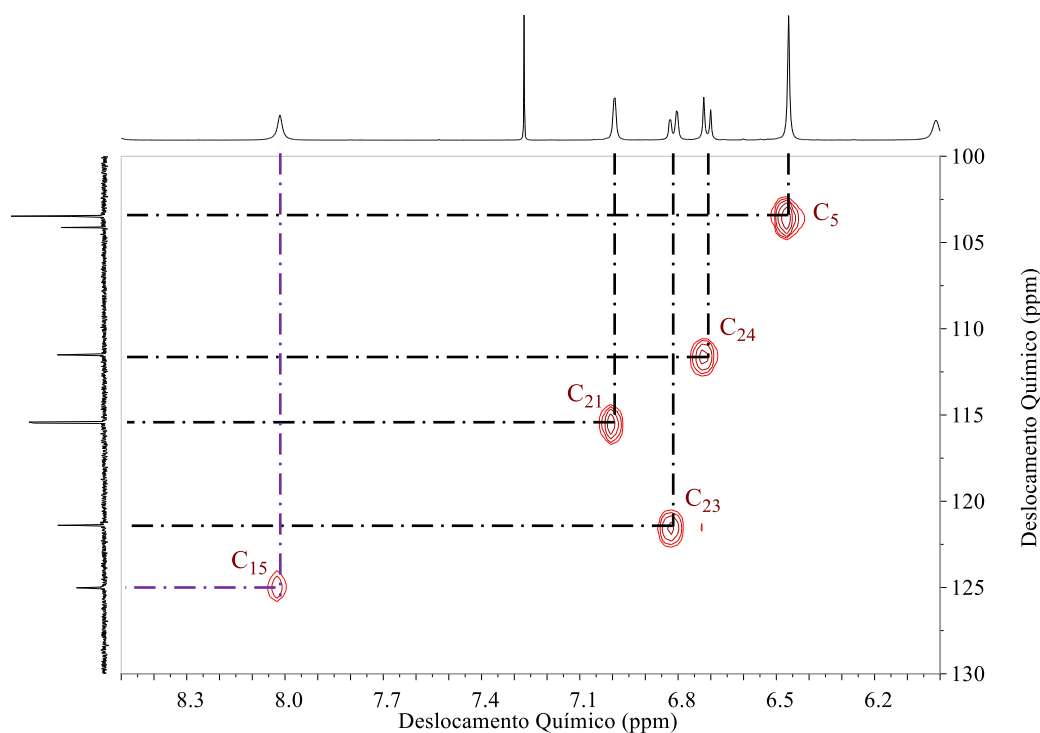


Figura 34 - Atribuição de carbonos do composto 95d em CDCl_3 por HSQC (^1H - ^{13}C). Região C: Acoplamentos 1J de carbonos aromáticos fenila (preto) e triazólico (roxo), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).

Nesta região observam-se os sinais mais deslocados dos carbonos que contém hidrogênios ligados diretamente. Em 103,5 ppm, observamos os dois carbonos (**C5**). Os carbonos ligados na fenila do sistema xantênico (**C21**, **C23** e **C24**) têm deslocamentos de 115,4, 121,4 e 111,5 ppm, respectivamente. Por fim, é observado em 125,0 ppm o carbono do CH (**C15**) do sistema triazólico, esse carbono, quando acetilênico aparecia em aproximadamente 75,0 ppm.

A atribuição dos carbonos quaternários não é realizada por HSQC, porque nesses carbonos não ocorrem acoplamentos com hidrogênio a uma ligação (1J). Por essa razão, a atribuição dos carbonos quaternários será feita diretamente no espectro unidimensional de RMN de ^{13}C usando como referência os deslocamentos químicos observados para seus núcleos precursores. A Figura 35 apresenta o espectro de carbono para o composto **95d**.

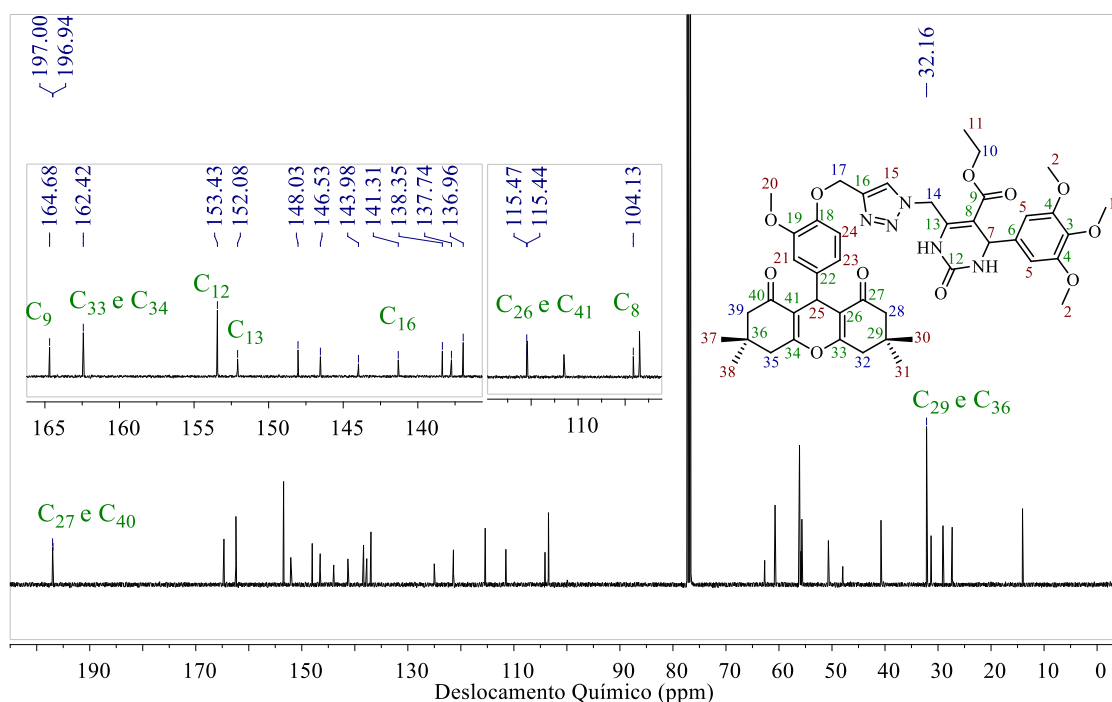


Figura 35 - Atribuição no espectro de RMN de ^{13}C dos carbonos quaternários (verde) do híbrido 95d em CDCl_3 , (Bruker, 100 MHz).

Os carbonos quaternários (**C29** e **C36**) são os mais blindados e podem ser observados em 32,2 ppm. Oposto a eles, estão os carbonos carbonílicos (**C27** e **C40**) da cetona cíclica em 196,9 e 197,0 ppm. Em 164,7 ppm, pode ser observado o carbono da carboxila (**C9**) e ligeiramente ao lado, os carbonos vinílicos (**C33** e **C34**) do pirano em 162,4 ppm. O carbono carbonílico da DHPM (**C12**) aparece em 153,4 ppm e próximo a ele, está o carbono (**C13**) em 152,1 ppm. Os outros dois carbonos vinílicos do pirano (**C26** e **C41**) têm deslocamentos químicos levemente diferentes, em 115,5 e 115,4 ppm. O carbono a carboxila (**C8**) é o carbono com hibridização sp^2 com menor deslocamento químico, em 104,13 ppm. Por fim, o carbono quaternário (**C16**) do anel triazólico, em 141,3 ppm. Os demais carbonos (**C3**, **C4**, **C6**, **C18**, **C19** e **C22**) não foram atribuídos pela difícil interpretação através de comparação espectral, todos são quimicamente diferentes, entretanto, são carbonos ipso com substituintes semelhantes. Para uma atribuição precisa destes carbonos será necessário realizar uma técnica de RMN bidimensional com correlações entre hidrogênios e carbonos a duas ou mais ligações (2J ou ^{2+n}J), conhecida como HMBC.

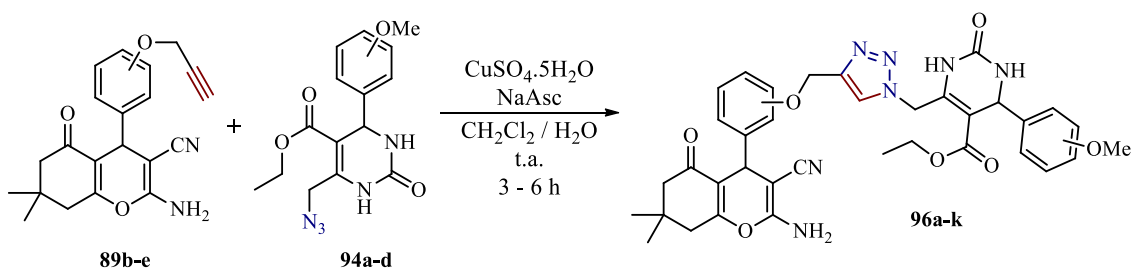
3.5.1.1. Conclusões parciais: Síntese dos híbridos xantenos-DHPMs

Utilizando a cicloadição de Huisgen catalisada por Cu (I) foram sintetizados doze novos híbridos xantenos-DHPMs unidos através do sistema triazólico 1,4-

dissubstituído. A identificação dos híbridos foi realizada utilizando espectroscopia de RMN unidimensional de ^1H e ^{13}C , auxiliada das técnicas bidimensionais de COSY e HSQC. Rendimentos na faixa de 63 a 91 % foram observados e em tempos de 3 a 6 h.

3.5.2. Síntese dos híbridos cromenos-DHPMs.

Assim, como nos xantenos, a construção dos híbridos foi realizada através do cicloadição catalisada por Cu (I). O Esquema 18 apresenta a rota geral de obtenção dos híbridos cromenos-DHPMs



Esquema 18 - Esquema geral de obtenção dos híbridos cromeno-DHPM

A reação foi conduzida com 1 eq. dos cromenos (**89b-e**) e 1 eq. das N_3 -DHPMs (**94a-d**) e monitorada a cada 30 min até o consumo total da azida orgânica. Como os reagentes são adicionados em estequiometria, mas não há o consumo total do cromeno oxopropargilado isso evidencia possíveis erros durante a pesagem, como erros na balança ou até mesmo o estágio de degradação das azidas utilizadas. Nessas condições foram sintetizados onze híbridos (**96a-k**) com rendimentos entre 64 e 91 % e tempos de 3,0 a 6,0 h. A Figura 36 apresenta a família de híbridos cromenos-DHPMs sintetizados com os respectivos tempos e rendimentos observados.

Novas tentativas de recristalização foram realizadas para estes derivados, entretanto em nenhum dos casos foi observado a formação de cristais. Com exceção dos híbridos (**96i** e **96j**) que, espontaneamente precipitaram do meio reacional e foram filtrados, a purificação dos demais foi realizada com cromatografia líquida em coluna, utilizando misturas de acetato de etila e hexano em gradientes de concentração.

A mudança de deslocamento químico apresentada pelo hidrogênio acetilênico é a evidência de formação do sistema triazólico. Nos cromenos, o hidrogênio acetilênico aparece como um tripleto em aproximadamente 3,5 ppm e após a reação, sai como um simpleto em aproximadamente 8,3 ppm.

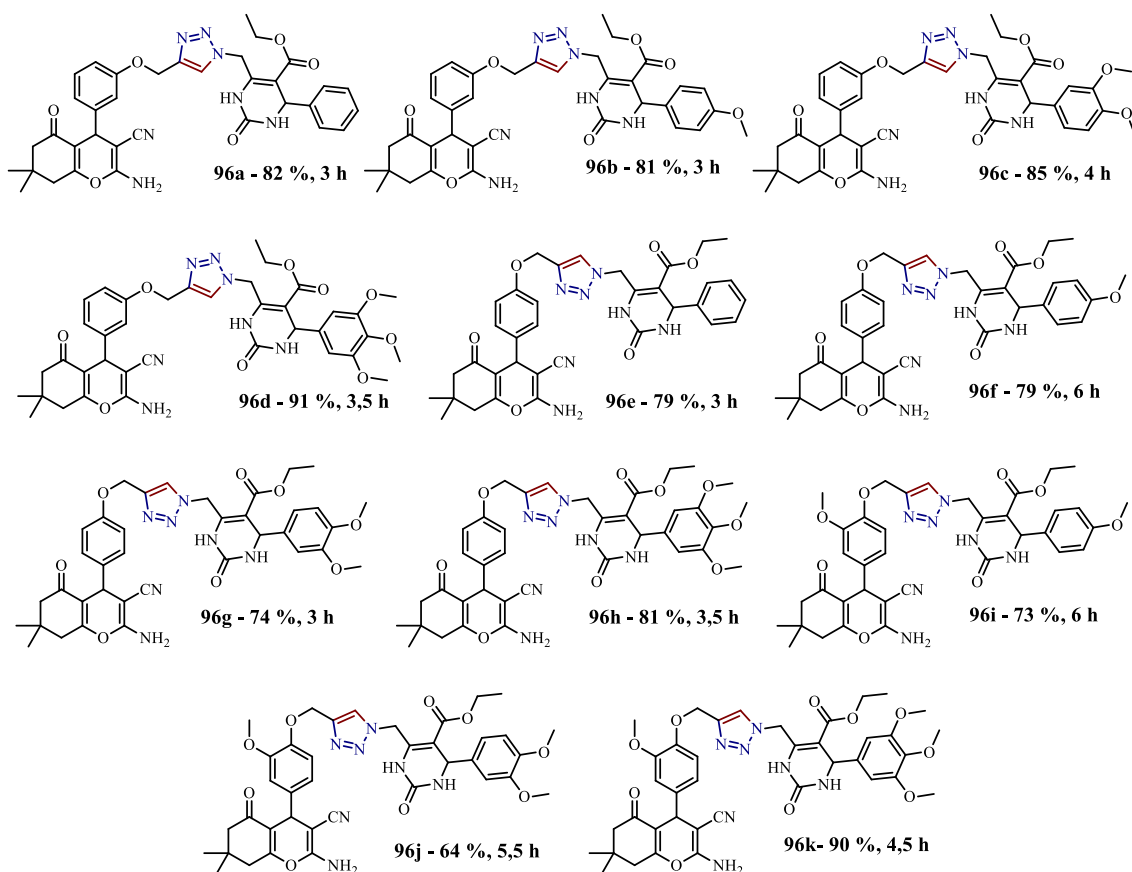


Figura 36 - Híbridos (95a-k) entre 4H-cromenos e di-hidropirimidinonas sintetizados através da cicloadição de Huisgen catalisada por Cu (I).

Para confirmar as estruturas sintetizadas, técnicas de RMN unidimensionais como ^1H e ^{13}C além das bidimensionais como COSY (^1H - ^1H) e HSQC (^1H - ^{13}C) foram utilizadas. A atribuição dos hidrogênios foi realizada no espectro unidimensional de RMN de ^1H com auxílio da técnica de COSY. A Figura 37 apresenta as atribuições de hidrogênio para o híbrido composto **96d**.

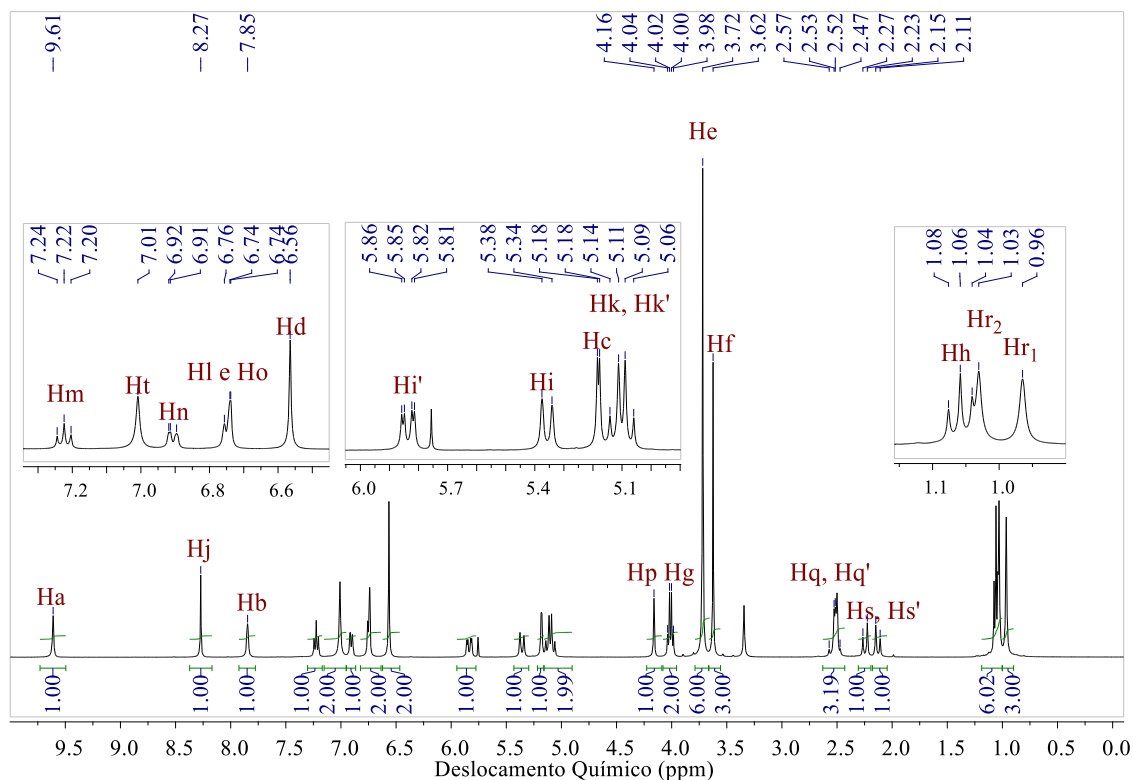
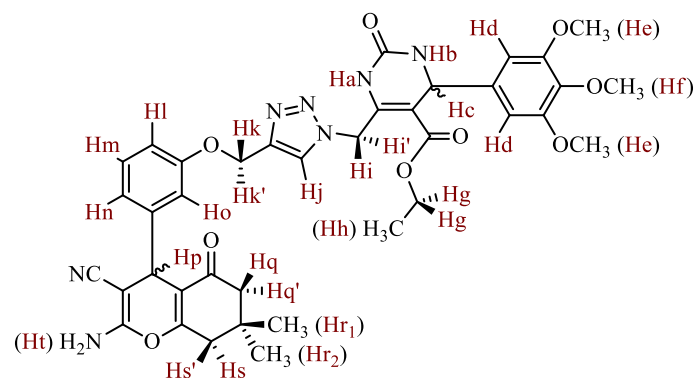


Figura 37 - Espectro de ^1H em DMSO-d_6 com atribuições de hidrogênio para o composto 96d, (Bruker, 400 MHz).

O espectro apresenta todos os sinais esperado para o híbrido, já que sua particularidade é a soma dos sinais dos compostos precursores além do hidrogênio triazolístico formado. Embora o espectro tenha sido adquirido em DMSO-d_6 o hidrogênio (Hj) triazolístico, não apresentou grandes diferenças de deslocamento químico, quando comparado com os híbridos do xanteno, ficando em 8,27 ppm. Por outro lado, os hidrogênios (Ha e Hb) dos NHs, ficaram mais desblindados, em 6,91 e 7,85 ppm, respectivamente. Na ampliação de 6,5 a 7,3 ppm, podemos observar os hidrogênios aromáticos do híbrido além do NH_2 (Ht) em 7,01 ppm. O mais blindado dos aromáticos é o (Hd) localizado na DHPM, em 6,56 ppm. Próximos a ele, estão os 4 hidrogênios do sistema 1,3-dissubstituído: (Hl e Ho) apresentando o mesmo deslocamento químico em

6,74 ppm, (Hn) como um multipletto em 6,91 ppm e (Hm) na forma de duplo dupletto com constantes iguais $^3J = 8,11$ Hz em 7,22 ppm. Na região ampliada ao lado podem ser observados metileno diastereotópico (Hk e Hk') em 5,13 ppm e 5,07 ppm, respectivamente, com constante geminal $^2J = 11,9$ Hz. Ligeiramente mais desblindado, em 5,18 ppm, está o hidrogênio benzílico da DHPM, como um dupletto, apresentando uma constante de acoplamento $^3J = 3,1$ Hz com o hidrogênio Hb do NH. O acoplamento inverso não é observado pelo característico alargamento observado para hidrogênios ligados em heteroátomos. O metileno diastereotópico (Hi e Hi') tem um acoplamento geminal médio $^2J = 13,9$ Hz e os dupletos apresentam deslocamentos de 5,36 e 5,84 ppm, respectivamente.

Próximos ao centro do espectro estão o hidrogênio benzílico (Hp) em 4,16 ppm, acompanhado do metileno (Hg) da etoxila como um quarteto em 4,01 ppm, com uma constante $^3J = 7,05$ Hz com a metila da etoxila localizada em 1,06 ppm. Além destes sinais estão os nove hidrogênios das metoxilas, (He) em 3,72 ppm e (Hf) em 3,62 ppm.

Os hidrogênios do metileno α carbonílico (Hq e Hq'), localizado em 2,49 e 2,55 ppm saem sobrepostos ao sinal do solvente. Entretanto, é possível calcular as constantes apresentadas no acoplamento geminal, ficando em valores de $^2J = 17,5$ Hz. Por outro lado, os hidrogênios do metileno γ -carbonílico (Hs e Hs') saem como dupletos com $^2J = 16,0$ Hz em 2,25 e 2,13 ppm. As metilas (Hr₂ e Hr₁) saem como os sinais mais blindados 1,03 ppm e 0,96 ppm, respectivamente.

Alguns acoplamentos entre hidrogênios da estrutura não puderam ser observados na técnica unidimensional, entretanto, nos espectros 2D podem ser claramente visualizados. A seguir, na Figura 38, o espectro de COSY será apresentado como ferramenta para mostrar alguns acoplamentos não observados no espectro unidimensional.

Podemos visualizar que além do acoplamento (A) entre o hidrogênio benzílico (Hc) e o N(Hb) também ocorreu o acoplamento (B) 3J com o N(Ha). Como mencionado, esse tipo de acoplamento é pouco observado nos espectros unidimensionais pela largura que os sinais de hidrogênios ligados em heteroátomos apresentam. O acoplamento (C) ocorre entre os hidrogênios diastereotópicos (Hi e Hi'), já o outro metileno diastereotópico (Hk e Hk') não teve a correlação realizada pela

pequena diferença de deslocamento químico apresentado pelos sinais. Os acoplamentos (D) entre os hidrogênios (Hm e Hl) e (E) entre (Hm e Hn), referente aos hidrogênios aromáticos também podem ser visualizados no espectro.

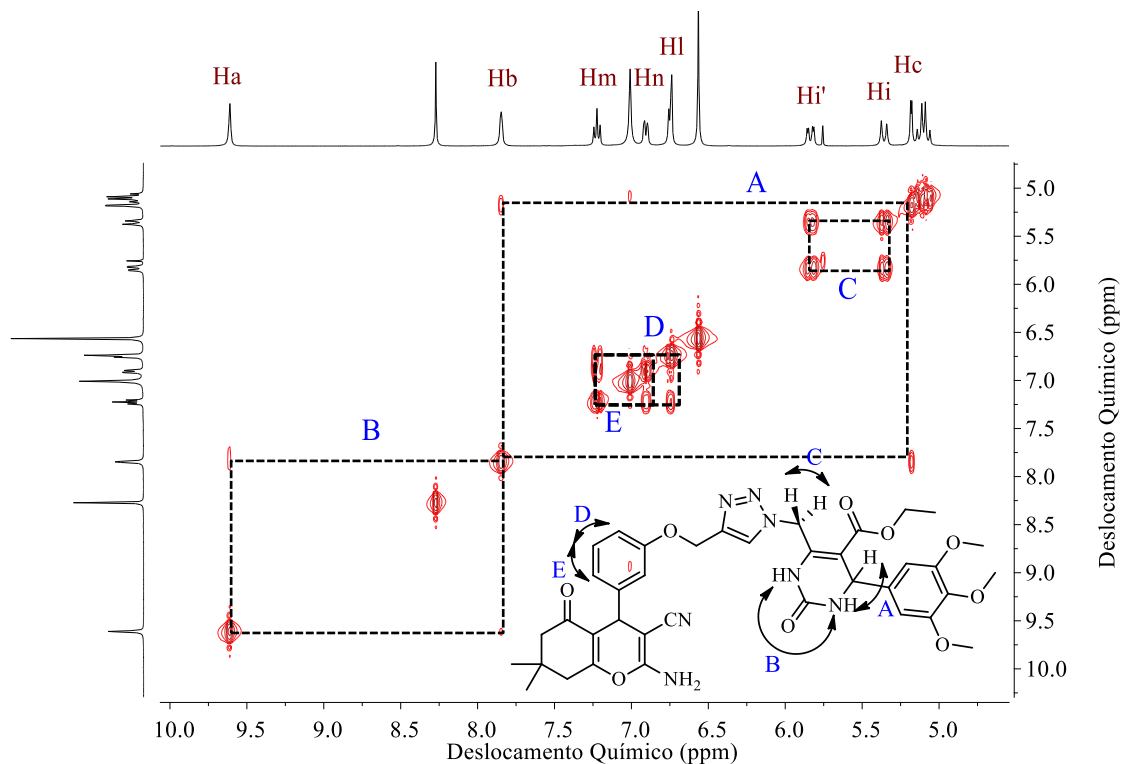


Figura 38 – Acoplamentos observados na região ampliada de 4,5 a 10 ppm do espectro de COSY ^1H - ^1H para o composto 96d, (Bruker, 400 MHz – 400 MHz).

Após a identificação dos hidrogênios, a atribuição dos carbonos primários, secundários e terciários fica mais fácil de ser realizada, já que nesses carbonos se observa constantes de acoplamento a uma ligação com os hidrogênios. Na Figura 39, a seguir, será apresentado o espectro de HSQC para o composto **96d**.

Para facilitar a visualização e atribuição dos carbonos, o espectro de HSQC será dividido em duas áreas (A e B). Na região A serão apresentados os carbonos compreendidos em um deslocamento entre 0,5 a 6,5 ppm. Na região B os carbonos aromáticos, entre 6,2 e 8,3 ppm.

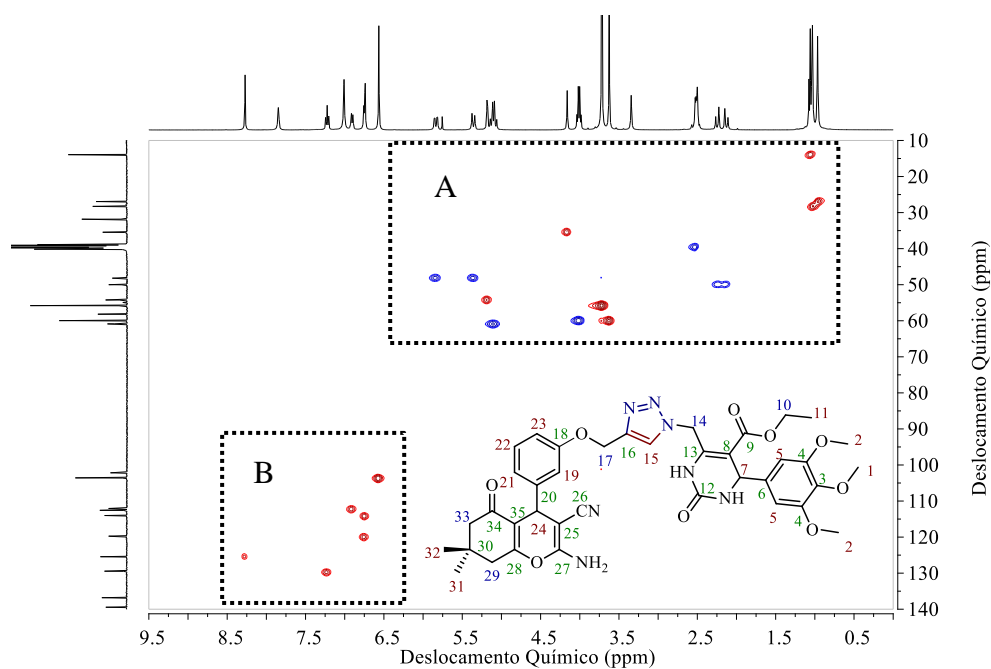


Figura 39 - Regiões de atribuição para carbonos (A e B) no espectro de HSQC (^1H - ^{13}C). Carbonos primários e terciários (vermelho) e carbonos secundários (azul) do composto 96d em DMSO- d_6 , (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).

A Figura 40 apresenta a região A com as correlações observadas para cada carbono e suas respectivas atribuições.

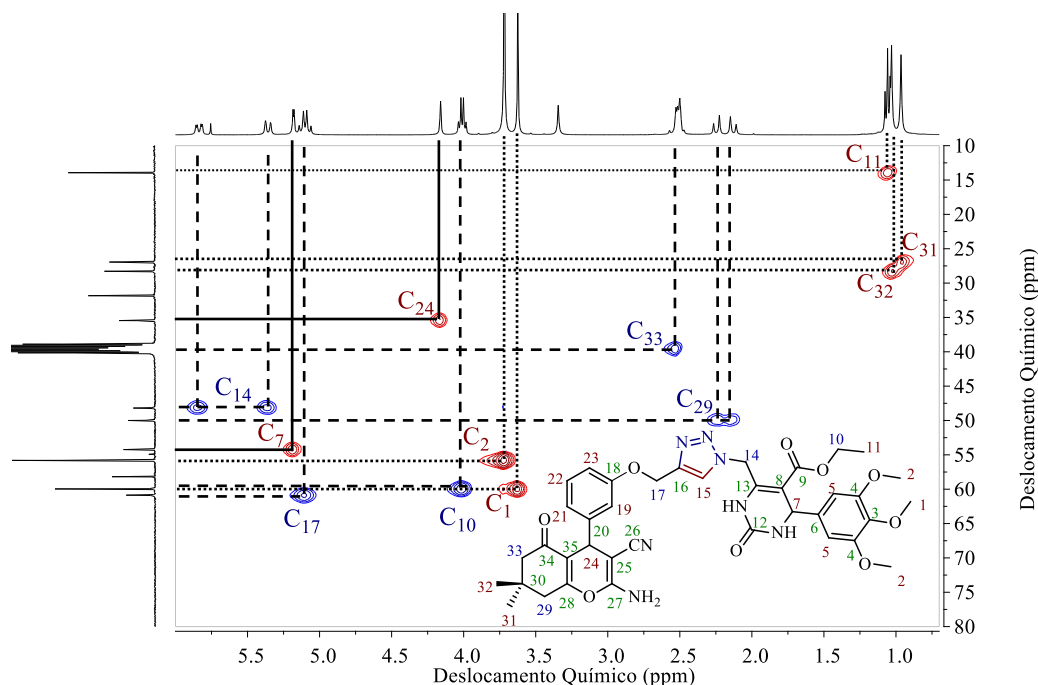


Figura 40 - Atribuição de carbonos do composto 96d em DMSO- d_6 por HSQC (^1H - ^{13}C). Região A: Acoplamentos 1J de carbonos de metilenos (tracejado), acoplamentos 1J de carbonos primários (pontilhado) e acoplamentos 1J de carbonos terciários (linha), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).

Para uma melhor visualização, os carbonos primários e terciários foram identificados com a coloração vermelha, os secundários foram identificados com azul da mesma forma como aparece no espectro de HSQC. A metila da etoxila (**C11**) aparece como o carbono mais blindado do espectro, em 13,9 ppm. As metilas (**C31** e **C32**) do anel de seis membros aparecem em 26,8 ppm e 28,1 ppm, respectivamente. As metoxilas apresentam deslocamentos químicos bem próximos o (**C1**) levemente mais desblindado em 59,9 ppm que o (**C2**) presente em 55,7 ppm. Os carbonos benzílicos tem uma grande diferença de deslocamento químico e isso ocorre pela presença de mais átomos eletronegativos ao heterociclo. Àquele que pertence ao sistema do 4*H*-cromeno (**C24**) apresenta um deslocamento químico de 35,3 ppm, enquanto o carbono benzílico da DHPM (**C7**) é 19,1 ppm mais desblindado, presente em 54,4 ppm. A estrutura apresenta cinco carbonos secundários, os mais blindados são os α e γ -carbonílicos (**C33** e **C29**), em 39,6 ppm e 50,0 ppm, respectivamente. Quando o espectro é obtido utilizando DMSO- d_6 o carbono α -carbonílico só é observado no espectro bidimensional de HSQC, pois o seu deslocamento químico é idêntico ao do solvente deuterado, saindo sobreposto ao multipletto. O carbono metilênico da porção éster (**C10**) sai levemente mais desblindado que o das metoxilas, devido à forte ressonância que o grupo carboxila apresenta. Os carbonos próximos ao sistema triazólico são dos metilenos mais desblindados. O carbono carbinólico (**C17**) que pertencia ao grupo propargil apresenta um deslocamento químico de 60,9 ppm, mais blindado que o carbono do metileno (**C14**) onde o grupo azida estava ligado presente em 48,2 ppm.

Com a região mais blindada do espectro atribuída, os carbonos aromáticos são os próximos a serem identificados. Na Figura 41, será apresentada a região B do espectro de HSQC. Nela, as correlações entre carbonos e hidrogênios aromáticos são identificadas.

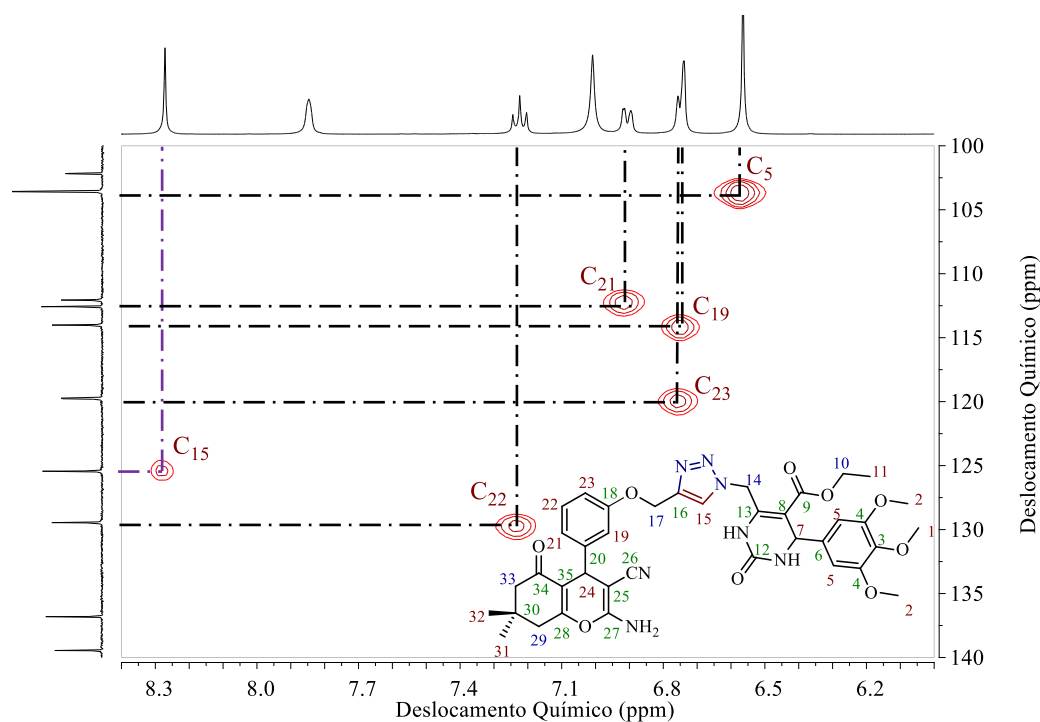


Figura 41 - Atribuição de carbonos do composto 96d em DMSO-d₆ por HSQC (¹H-¹³C). Região B: Acoplamentos ¹J de carbonos aromáticos fenila (preto) e triazólico (roxo), (Bruker, 400 MHz – 100 MHz).

Embora o CH do triazol tenha o hidrogênio aromático mais desblindado, o carbono (C15) em 125,4 ppm, por outro lado, é ligeiramente mais blindado que o (C22) presente em 129,6 ppm. Os carbonos (C5) saem equivalentes, em 103,7 ppm, como os mais blindados. Os demais carbonos aromáticos terciários, do sistema *meta* dissustituído, estão presentes em sinais distintos, (C23) em 119,9 ppm, (C19) em 114,0 ppm e (C21) em 112,1 ppm.

Os carbonos quaternários da família de híbridos cromenos-DHPMs podem ser atribuídos com mais facilidade que o da família dos xantenos, isso porque os espectros dos núcleos cromenos, DHPMs e híbridos foram adquiridos em DMSO-d₆. A Figura 42 apresenta o espectro de carbono 13 do híbrido 96d com as atribuições de carbonos quaternários.

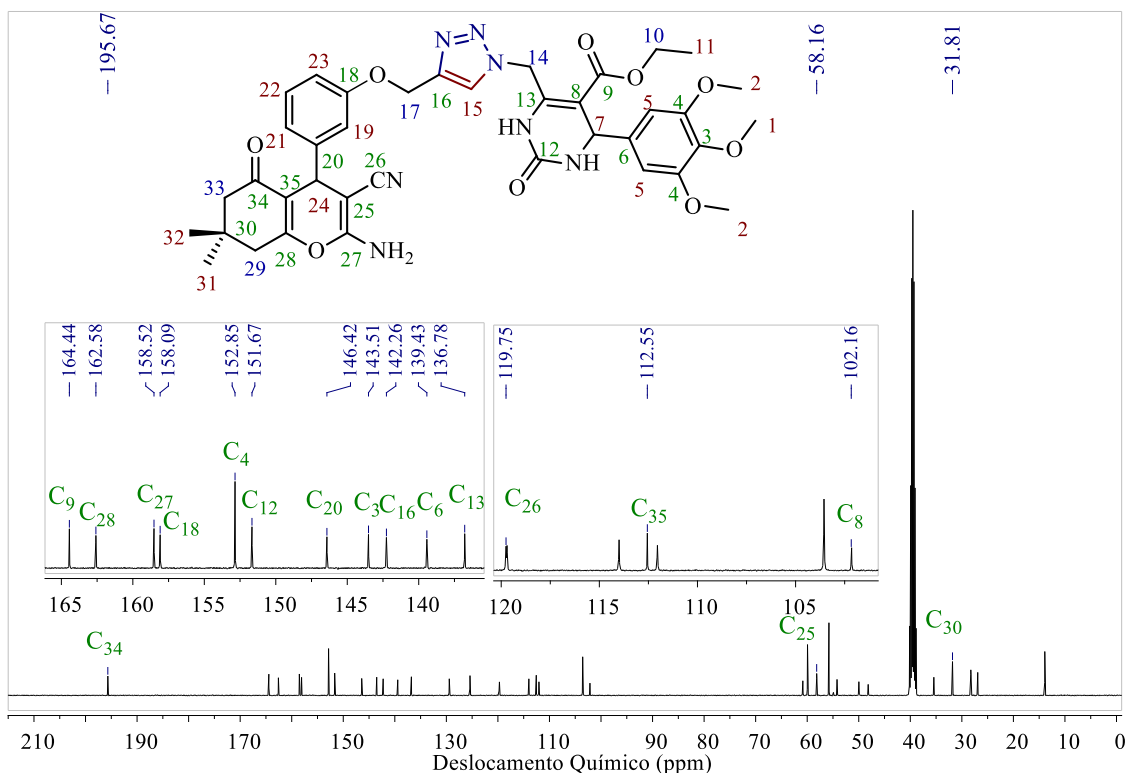


Figura 42 - Atribuição no espectro de RMN de ^{13}C dos carbonos quaternários (verde) do híbrido 96d em DMSO-d_6 , (Bruker, 100 MHz).

Os três carbonos carbonílicos apresentam deslocamentos distintos e característicos. Como esperado o carbono carbonílico da cetona α,β -insaturada (**C34**) é o mais desblindado, em 195,7 ppm. O carbono da carboxila (**C9**) está presente em 164,4 ppm e o mais blindado dos três é o carbono carbonílico da DHPM (**C12**), em 151,7 ppm. O carbono quaternário mais blindado é o (**C30**) em 31,8 ppm, o segundo mais blindado é o (**C25**) em 58,2 ppm, que embora seja um carbono vinílico, é blindado pelo efeito anisotrópico causado pelo grupo nitrila, onde está diretamente ligado. Os demais carbonos vinílicos são observados em 162,6 ppm o (**C28**), em 158,5 ppm o (**C27**), em 112,6 ppm o (**C35**), em 136,8 ppm o (**C13**) e o segundo mais blindado o (**C8**) em 102,2 ppm. O carbono quaternário do anel triazólico é observado em 142,3 ppm, cerca de 70 ppm mais desblindado que o do alcino que o deu origem. Os últimos cinco, são os carbonos ipso. Em 158,1 ppm e 146,4 ppm, estão respectivamente, os carbonos ipso (**C18**) e (**C20**), da fenila ligada ao 4*H*-cromeno. E em 152,9 ppm, 143,5 ppm e 139,4 ppm, estão os carbonos (**C4**), (**C3**) e (**C6**), respectivamente, os quais são ipso da fenila ligada à DHPM.

3.5.2.1. Conclusões parciais: síntese dos híbridos cromenos-DHPMs

Onze novos híbridos 4*H*-cromenos-DHPMs foram sintetizados utilizando como *linker* o sistema 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído, obtido regioselectivamente ao usar o emprego de Cu (I) como catalisador na cicloadição de Huisgen. Os híbridos foram caracterizados com técnicas espectroscópicas unidimensionais de ^1H e ^{13}C e bidimensionais de COSY, observando acoplamentos $^nJ\ ^1\text{H}-^1\text{H}$ e HSQC observando acoplamentos $^1J\ ^1\text{H}-^{13}\text{C}$. Os rendimentos foram obtidos na faixa de 64 a 91 % com tempos de 3 a 6 h.

4. Conclusão Geral Final

Cinco diferentes formilfenóis alcinilados foram obtidos através da clássica reação de Williamson com o objetivo de serem utilizados como intermediários na síntese de derivados pirânicos.

Cinco xantenos foram obtidos por reação de condensação entre os aldeídos aromáticos e dimedona na presença de sílica sulfonada em acetonitrila. O catalisador foi utilizado com êxito mantendo a integridade do grupo alcinila. A substituição do solvente por etanol teve por consequência a diminuição do rendimento da reação. Alternativamente, um dos benzoxantenos foi obtido por condensação do formilfenól seguido de alcinilação. O rendimento global das duas etapas, entretanto, foi inferior ao da estratégia anterior.

Cinco cromenos foram obtidos por reação de condensação entre os aldeídos alcinilados, malononitrila e dimedona. A reação foi conduzida em etanol na presença de carbonato de amônio. Paralelamente, a reação foi conduzida na ausência da base em uma mistura de água e um sistema eutético formado por cloreto de colina e ureia. Resultados semelhantes foram observados nas duas condições reacionais.

Quatro clorodi-hidropirimidinonas foram obtidas pela reação de Biginelli entre aldeídos aromáticos, ureia e 4-cloroacetoacetato de etila em ácido acético. Os cloretos isolados foram transformados nas respectivas azidas.

Através de uma síntese convergente e utilizando a cicloadição [3+2] de Huisgen, catalisada por Cu (I) foi possível obter regioselectivamente vinte e três novos híbridos unidos através do sistema triazólico 1,4-dissubstituído. Os rendimentos finais, levando em consideração todas as etapas sintéticas, ficaram entre 44 a 65 % para os derivados xanteno-di-hidropirimidinona e 47 a 66 % para os derivados cromeno-di-hidropirimidinona.

As estruturas dos compostos foram confirmadas por espectroscopia na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , utilizando técnicas uni e bidimensionais.

5. Parte Experimental.

Os solventes e reagentes utilizados na realização desse trabalho foram adquiridos comercialmente e exceto acetato de etila e hexano, os quais foram purificados por destilação, os demais foram utilizados sem prévia purificação.

Para purificação por cromatografia líquida em coluna foi utilizado como fase estacionária sílicagel na faixa de granulometria entre 230 e 400 mesh e como eluente misturas gradientes de acetato de etila em hexano, descritas nos procedimentos experimentais quando necessário.

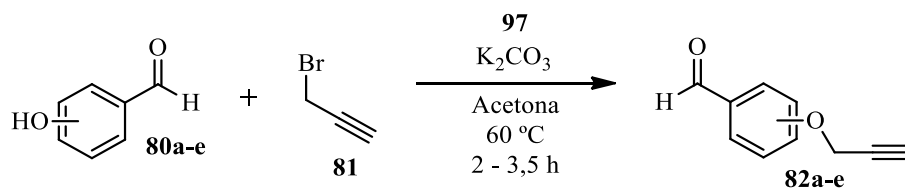
O andamento das reações foi acompanhado por cromatografia em camada delgada obtida em laminas de vidro usando sílicagel 60 + gipsita com pigmento fluorescente a 254 nm. Foram utilizados Iodo e luz UV_{254} como reveladores.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em espectrômetros Inova 300 (7,0 Tesla) operando em frequência 300 MHz para o hidrogênio e 75 MHz para carbono-13 ou Bruker 400 (9,3 Tesla), operando em frequência de 400 MHz para o hidrogênio e 100 MHz para carbono-13. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos por partes por milhão (ppm) e tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como referência. A multiplicidade dos sinais de hidrogênio foram abreviadas como: (s) para simpleto, (sl) para simpleto largo, (d) para duplete, (dd) para duplo duplete, (ddd) para duplo duplete de duplete, (t) para tripleto, (q) para quarteto e (m) para multiplete, quando não foi possível identificar as constantes. As constantes de acoplamentos foram expressas em Hertz (Hz).

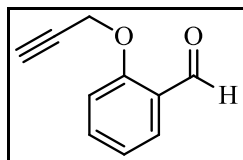
Os espectros na faixa de radiação do infravermelho foram adquiridos em um espectrofotômetro de infravermelho com reflectância total atenuada (IV-RTA) modelo IR-ATR Bruker Alpha P. As frequências foram expressas em número de onda (cm^{-1}) na faixa de 4000 a 500 cm^{-1} .

Os pontos de fusão (PF) foram obtidos em um medidor automático Buchi modelo M 565 com termômetro não aferido.

5.1. Procedimento geral para síntese dos aldeídos oxopropargilados.

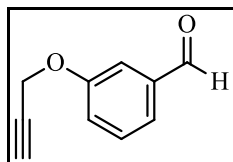


Em um balão de 50 mL com fundo redondo, acoplado à aparelhagem de refluxo, foram adicionados o aldeído fenólico (**80a-e**, 10 mmol), 25 mL de acetona P.A., brometo de propargila (80 % m/m em tolueno) (**81**, 15 mmol) e K_2CO_3 (**97**, 20 mmol). A mistura permaneceu em agitação magnética e refluxo, com banho aquecido a 60 °C. A reação foi monitorada com CCD, com uma mistura 30 % de acetato de etila em hexano como eluente. Após o consumo do reagente limitante, a mistura foi resfriada, filtrada para remoção dos sólidos inorgânicos e lavada com de acetona (2 x 5 mL). O solvente foi removido por evaporação à pressão reduzida. Com exceção do produto (**82b**) que foi purificado com cromatografia em coluna utilizando sílica como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila 5 % em hexano como fase móvel, os demais foram utilizados sem prévias purificações.



2-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído. (82a)

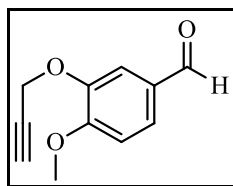
Sólido branco. PF: 66 – 68 °C. Rendimento 86 %. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,50 (1H, s); 7,87 (1H, dd, $J = 7,8$ e 2,3 Hz); 7,60 – 7,56 (1H, m); 7,14 – 7,08 (2H, m); 4,85 (2H, d, $J = 2,5$ Hz); 2,58 (1H, t, $J = 2,5$ Hz).



3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído. (82b)

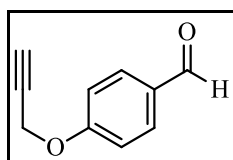
Óleo incolor. Rendimento 86 %. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,98 (1H, s); 7,53 – 7,45 (3H, m); 7,27 – 7,23 (1H, m + $CHCl_3$); 4,76 (2H, d, $J = 2,3$ Hz); 2,55 (1H, t,

$J = 2,3$ Hz). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 191,7; 157,9; 137,6; 130,0; 123,9; 121,9; 113,4; 77,8; 76,1; 55,8.



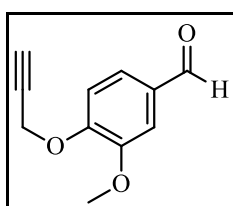
4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído. (82c)

Sólido branco. PF: 70 – 71 °C. Rendimento 95 %. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 9,85 (1H, s); 7,53 (1H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,51 (1H, dd, $J = 8,3$ e 1,8 Hz); 7,00 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 4,81 (2H, d, $J = 2,3$ Hz); 3,95 (3H, s); 2,54 (1H, t, $J = 2,3$ Hz). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 190,6; 154,9; 147,3; 129,9; 127,3; 112,0; 110,9; 77,7; 76,4; 56,6; 56,1.



4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído. (82d)

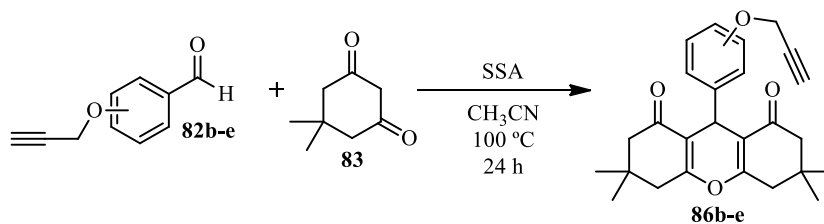
Sólido bege. 70 – 72 °C. Rendimento 89 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 9,89 (1H, s); 7,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,08 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 4,77 (2H, d, $J = 2,5$ Hz); 2,58 (1H, t, $J = 2,5$ Hz). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 190,7; 162,4; 131,9; 130,6; 115,2; 77,5; 76,3; 55,9.



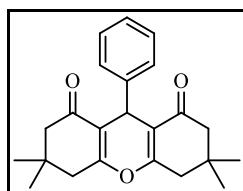
3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído. (82e)

Sólido branco. PF: 88 – 89 °C. Rendimento 92 %. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 9,86 (1H, s); 7,46 (1H, dd, $J = 8,2$ e 1,8 Hz); 7,42 (1H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,14 (1H, d, $J = 8,2$ Hz); 4,85 (2H, d, $J = 2,3$ Hz); 3,93 (3H, s); 2,57 (1H, t, $J = 2,3$ Hz). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 190,8; 152,1; 150,0; 130,9; 126,2; 112,6; 109,5; 77,4; 76,6; 56,6; 56,0.

5.2. Procedimento geral para síntese dos xantenos oxopropargilados.

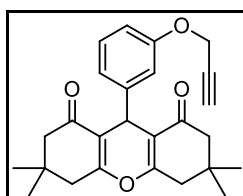


Em um balão de 25 mL com fundo redondo, acoplado à aparelhagem de refluxo, foram adicionados em sequência o aldeído aromático (**82b-e**, 2 mmol), dimedona (**83**, 4,1 mmol) e 10 mL de acetonitrila. A mistura foi homogeneizada com agitação magnética e então 200 mg de SSA foram adicionados. A reação permaneceu em agitação e refluxo, com banho aquecido a 100 °C por 24 h, sendo monitorada por CCD com uma mistura 50 % de acetato de etila em hexano como eluente. Após o consumo do reagente limitante, a mistura foi resfriada, filtrada para remoção do catalisador, lavada com acetonitrila (3 x 5 mL). O solvente foi removido por evaporação à pressão reduzida. Os produtos foram purificados por recristalização ou cromatografia em coluna utilizando sílica como fase estacionária e misturas de acetato de etila em hexano como fase móvel. As condições de purificação serão descritas junto com os dados espectroscópicos.



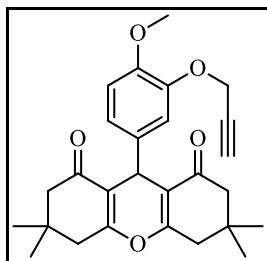
9-fenil-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona. (85)

Sólido branco, cristais incolores. PF: 188 – 190 °C (Recristalizado em EtOH:H₂O 9:1). Rendimento 85 %. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 – 7,20 (4H, m + CHCl₃); 7,13 – 7,08 (1H, m); 4,75 (1H, s); 2,47 (4H, s); 2,24 (2H, d, *J* = 16,3 Hz); 2,17 (2H, d, *J* = 16,3 Hz); 1,11 (6H, s); 1,00 (6H, s).



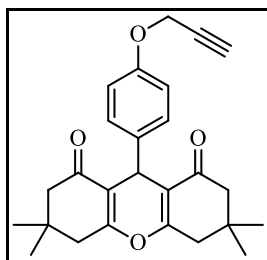
3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona. (86b)

Sólido branco. (cromatografia em coluna com gradiente, começando em AcOEt:hexano 1:9 até 2:8). Rendimento 83 %. PF: 145 – 147 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17 – 7,13 (1H, m); 6,99 – 6,96 (1H, m); 6,90 – 6,89 (1H, m); 6,73 (1H, ddd, *J* = 8,2, 2,7 e 0,9 Hz); 4,75 (1H, s); 4,65 (2H, d, *J* = 2,5 Hz); 2,52 (1H, t, *J* = 2,5 Hz); 2,46 (4H, s); 2,24 (2H, d, *J* = 16,4 Hz); 2,18 (2H, d, *J* = 16,4 Hz); 1,11 (6H, s); 1,01 (6H, s). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 196,4; 162,3; 157,5; 145,8; 128,9; 122,0; 115,4; 115,1; 112,5; 78,7; 75,3; 55,8; 50,7; 40,8; 32,1; 31,7; 29,1; 27,5. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3240, 2958, 2125, 1653, 1622, 1584, 1356, 1257, 1192, 1165, 1138, 1041, 688.



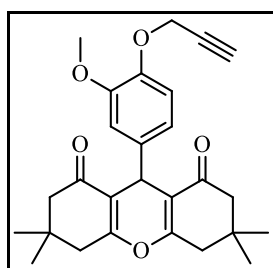
3,3,6,6-tetrametil-9-(4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona. (86c)

Sólido amarelo claro, cristais amarelados. (Recristalizado em EtOH Absoluto 99,9 %). Rendimento 79 %. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 6,96 – 6,94 (2H, m); 6,77 – 6,74 (1H, m); 4,71 – 4,70 (3H, m); 2,48 (1H, t, *J* = 2,3 Hz); 2,46 (4H, s); 2,24 (2H, d, *J* = 16,3 Hz); 2,18 (2H, d, *J* = 16,3 Hz); 1,11 (6H, s); 1,01 (6H, s). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 196,4; 162,1; 148,2; 146,4; 136,8; 122,3; 115,6; 115,1; 111,3; 78,9; 75,4; 57,0; 55,7; 50,7; 40,8; 32,1; 31,1; 29,2; 27,4. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3274, 2955, 1661, 1625, 1503, 1355, 1191, 1134, 1013, 673, 571.



3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona. (86d)

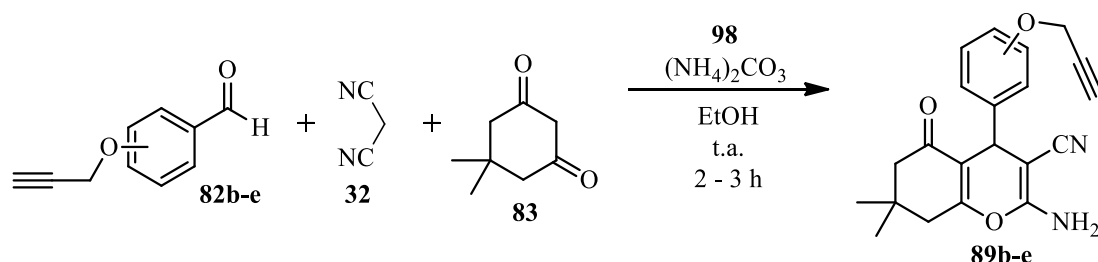
Sólido bege, cristais amarelados. (Recristalizado em EtOH P.A. 95 %).
Rendimento 75 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 6,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 4,71 (1H, s); 4,61 (2H, d, $J = 2,3$ Hz); 2,49 (1H, t, $J = 2,3$ Hz); 2,46 (4H, s); 2,24 (2H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,17 (2H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,10 (6H, s); 1,00 (6H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,4; 162,1; 156,1; 137,4; 129,3; 115,7; 114,4; 78,8; 75,3; 55,8; 50,7; 40,8; 32,2; 30,9; 29,2; 27,3. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3309, 2956, 1656, 1621, 1506, 1360, 1197, 1166, 1138, 1025, 631.



3,3,6,6-tetrametil-9-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona. (86e)

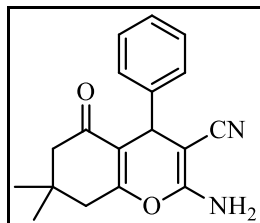
Rendimento 70 %. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3280, 2957, 2134, 1656, 1510, 1360, 1199, 1135, 1021, 757, 648, 571.

5.3. Procedimento geral para síntese dos cromenos oxopropargilados via catálise alcalina.^a



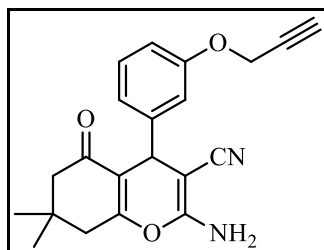
Em um balão de 25 mL com fundo redondo foram adicionados em sequência o aldeído aromático (**82b-e**, 2 mmol), malononitrila (**32**, 2 mmol), dimedona (**83**, 2 mmol) e 10 mL de EtOH. A mistura foi homogeneizada com agitação magnética e então 0,6 mmol de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (**98**, 30 mol%) foram adicionados. A reação permaneceu em agitação em temperatura ambiente e foi monitorada por CCD com uma mistura de 50 %

acetato de etila em hexano como eluente. Após o consumo de um dos reagentes e aparecimento da mancha do produto final $R_f \sim 0,3$, a mistura foi resfriada e os sólidos orgânicos foram filtrados e lavados com EtOH gelado (3 x 5 mL). O produto foi seco em alto vácuo e quando necessário foi purificado por recristalização em uma mistura EtOH:H₂O 8:2.



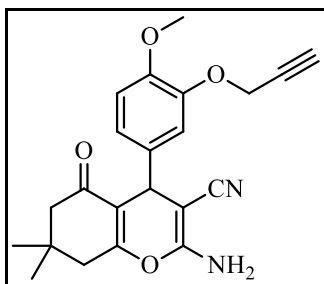
2-amino-4-fenil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila.
(88)

Sólido branco. Rendimento 73 %. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 – 7,27 (2H, m); 7,20 – 7,13 (3H, m); 6,99 (2H, sl); 4,17 (1H, s); 2,57 – 2,47 (2H, m + DMSO); 2,25 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 2,10 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 1,04 (3H, s); 0,96 (3H, s). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆): δ 195,6; 162,5; 158,5; 144,7; 128,3; 127,1; 126,6; 119,7; 112,7; 58,3; 50,0; 35,6; 31,8; 28,4; 26,8.



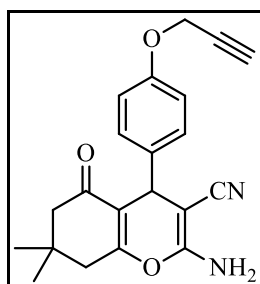
2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila. (89b)

Sólido branco. Rendimento 85 %. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,22 (1H, t, $J = 8,0$ Hz); 7,00 (2H, sl); 6,83 (1H, dd, $J = 7,6$ e $2,5$ Hz); 6,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,71 – 6,70 (1H, m); 4,74 (2H, d, $J = 2,3$ Hz); 4,15 (1H, s); 3,54 (1H, t, $J = 2,3$ Hz); 2,52 (2H, s + DMSO); 2,25 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,13 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,04 (3H, s); 0,97 (3H, s). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆): δ 195,6; 162,6; 158,5; 157,3; 146,4; 129,3; 120,1; 119,6; 114,2; 112,5; 112,1; 58,1; 55,4; 50,0; 39,7; 35,4; 31,8; 28,3; 26,9. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3456, 3301, 3194, 2957, 2196, 1683, 1662, 1600, 1360, 1206, 1139, 1034, 622.



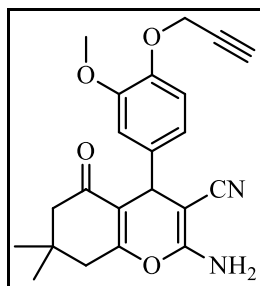
2-amino-7,7-dimetil-4-(4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila. (89c)

Sólido amarelo claro, cristais alaranjados. Rendimento 91 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,94 (2H, sl); 6,90 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,79 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,75 (1H, dd, $J = 8,3$ e 2,0 Hz); 4,68 (2H, d, $J = 2,0$ Hz); 4,12 (1H, s); 3,73 (3H, s); 3,50 (1H, t, $J = 2,3$ Hz); 2,55 – 2,45 (2H, m + DMSO); 2,24 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,11 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,04 (3H, s); 0,97 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 162,3; 158,5; 148,1; 146,4; 137,1; 120,7; 119,8; 113,7; 112,8; 112,0; 79,2; 78,4; 58,4; 56,4; 55,5; 50,0; 35,0; 31,8; 28,4; 27,0. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3375, 3288, 3188, 2907, 2192, 1679, 1648, 1512, 1366, 1244, 1211, 1139, 1020, 766, 649, 558.



2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila. (89d)

Sólido amarelo claro. Rendimento 88 %.^a Sólido bege 91 %.^b **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,06 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 6,96 (2H, sl); 6,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 4,75 (2H, d, $J = 2,5$ Hz); 4,13 (1H, s); 3,54 (1H, t, $J = 2,5$ Hz); 2,55 – 2,46 (2H, m + DMSO); 2,24 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,10 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,03 (3H, s); 0,95 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 162,2; 158,4; 155,9; 137,6; 128,2; 119,8; 114,5; 112,9; 79,4; 78,1; 58,5; 55,3; 50,0; 39,7; 34,8; 31,8; 28,3; 26,9. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3351, 3283, 3175, 2958, 2189, 1680, 1639, 1602, 1505, 1367, 1213, 1024, 846, 652, 562.



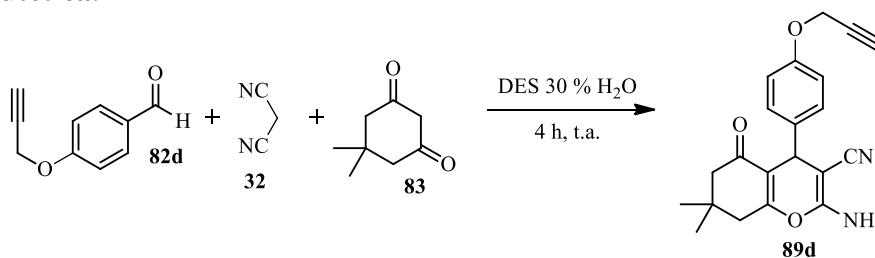
2-amino-7,7-dimetil-4-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila. (89e)

Sólido amarelo claro, cristais amarelados. Rendimento 80 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,97 (2H, sl); 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,72 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,65 (1H, dd, $J = 8,3$ e $2,1$ Hz); 4,73 (2H, d, $J = 2,5$ Hz); 4,14 (1H, s); 3,72 (3H, s); 3,54 (1H, t, $J = 2,3$ Hz); 2,56 – 2,47 (2H, m + DMSO); 2,26 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,12 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 1,04 (3H, s); 0,98 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 162,4; 158,4; 148,9; 145,2; 138,5; 119,8; 118,9; 114,0; 112,7; 111,2; 79,5; 78,2; 58,4; 56,0; 55,5; 50,0; 35,1; 31,8; 28,5; 26,7. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3344, 3273, 3162, 2963, 2189, 1679, 1641, 1604, 1509, 1369, 1251, 1213, 1137, 1022, 750, 652, 564.

5.4. Procedimento geral para produção da solução eutética 30 % (v/v) em água (DES 30 % H_2O)^b

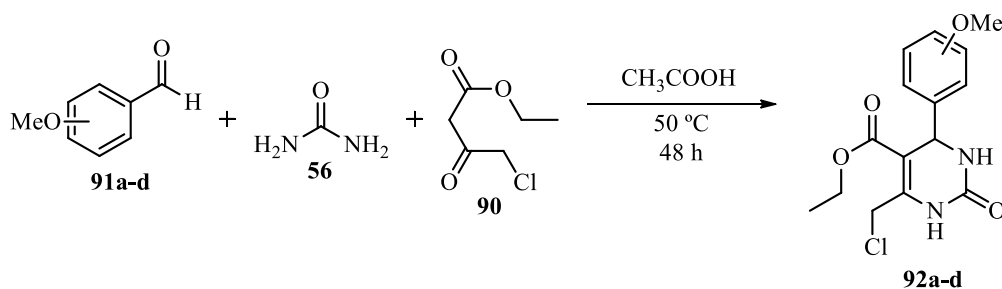
Em um béquer de 50 mL foram adicionados o cloreto de colina (1 mmol) e a uréia (2 mmol), a mistura foi mantida com agitação magnética em chapa de aquecimento a 100 °C até fundir e ficar completamente homogênea, após, a mistura foi mantida em temperatura ambiente até total resfriamento. Para obtenção da solução 30 %, 3 mL do líquido eutético foram dissolvidos em 7 mL de água em um béquer de 25 mL.

5.5. Procedimento geral para síntese da 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila em solução eutética.

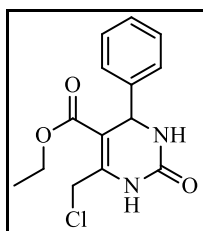


Em um balão de 25 mL foram adicionados o aldeído aromático (**82d**, 1 mmol), a malononitrila (**32**, 1 mmol) e a dimedona (**83**, 1 mmol). Com a mistura em agitação foram adicionados 10 mL da solução 30 % DES:H₂O. A mistura foi mantida com agitação magnética em temperatura ambiente e monitorada por CCD com mistura 50 % de acetato de etila em hexano. Após o consumo de um dos reagentes e aparecimento da mancha em R_f ~ 0,3 (4 h), a mistura em suspensão foi filtrada, o sólido lavado com água 3 x 15 mL e 1 x 5 mL EtOH absoluto gelado.

5.6. Procedimento geral para síntese das cloro-DHPMs.

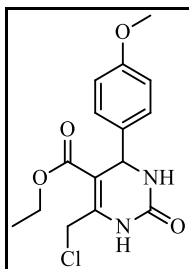


Em um balão de 50 mL com fundo redondo, acoplado à aparelhagem de refluxo, foram adicionados em sequência o aldeído aromático (**91a-d**, 10 mmol), 4-cloroacetoacetato de etila (**90**, 10 mmol) e uréia (**56**, 15 mmol). Com os reagentes em agitação magnética, foram adicionados 25 mL de ácido acético glacial. A mistura foi mantida em agitação com banho aquecido a entre 45 e 50 °C por 48 h. A reação foi monitorada por CCD, alíquotas extraídas foram neutralizadas com solução de Na₂CO₃ e eluídas 2 vezes com uma mistura 40 % acetato de etila em hexano. Após o término da reação, a mistura foi basificada, sendo gotejada em um béquer contendo solução saturada de Na₂CO₃ até que o pH estivesse entre 7,5 e 8,0. O sólido formado foi filtrado a pressão reduzida com funil de buchner e lavado com água deionizada (3 x 15 mL) e seco com alto vácuo. Os produtos foram utilizados sem necessidade de prévias purificações. Cristais foram obtidos em EtOH 95 %.



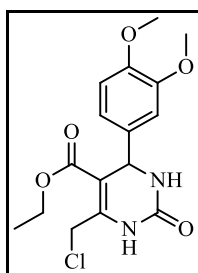
6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-fenil-3,4-di-hidropirimidin-(1H)-2-ona. (92a)

Sólido bege. Rendimento 68 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 (1H, sl); 7,86 (1H, sl); 7,36 – 7,32 (2H, m); 7,28 – 7,25 (3H, m); 5,19 (1H, d, $J = 3,3$ Hz); 4,78 (1H, d, $J = 10,6$ Hz); 4,60 (1H, d, $J = 10,6$ Hz); 4,04 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 1,11 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3344, 3080, 2929, 1687, 1646, 1514, 1459, 1434, 1224, 1135, 1020, 803, 611.



6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-(1H)-2-ona. (92b)

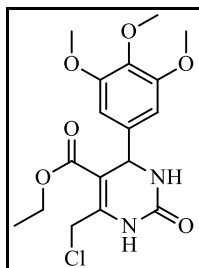
Sólido bege, cristais amarelados. Rendimento 71 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,46 (1H, sl); 7,78 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 7,16 (2H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,89 (2H, d, $J = 8,7$ Hz); 5,13 (1H, d, $J = 3,3$ Hz); 4,76 (1H, d, $J = 10,6$ Hz); 4,60 (1H, d, $J = 10,6$ Hz); 4,03 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,72 (3H, s); 1,12 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,3; 158,7; 152,0; 145,7; 136,1; 127,5; 113,9; 102,0; 59,9; 55,1; 53,6; 13,9. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3385, 3080, 2937, 1687, 1645, 1510, 1435, 1303, 1224, 1101, 825, 585, 530.



6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-(1H)-2-ona. (92c)

Sólido bege, cristais bege. Rendimento 76 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,46 (1H, sl); 7,80 (1H, sl); 6,90 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,85 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,76 (1H, dd, $J = 8,2$ e $2,0$ Hz); 5,13 (1H, d, $J = 3,3$ Hz); 4,69 (2H, m); 4,05 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,72 (3H, s); 3,71 (3H, s); 1,13 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). **RMN de ^{13}C** (100 MHz,

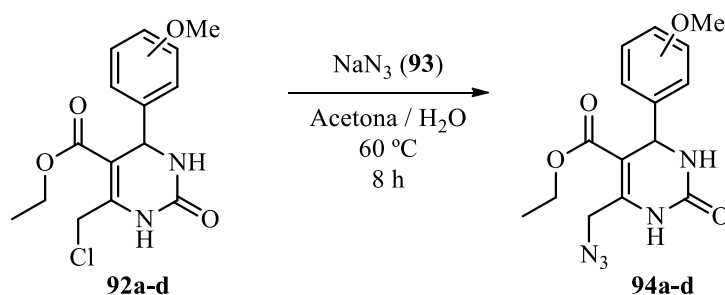
DMSO-d₆): δ 164,7; 152,5; 149,0; 148,7; 146,3; 136,8; 118,6; 112,2; 110,7; 102,3; 60,4; 56,0; 55,8; 53,9; 14,4. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3344, 3084, 2930, 1689, 1646, 1516, 1461, 1307, 1257, 1224, 1099, 1020, 803, 611.



6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-(1H)-2-ona. (92d)

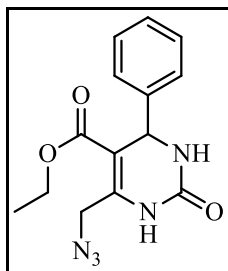
Sólido amarelo escuro, cristais amarelados. Rendimento 74 %. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,50 (1H, d, J = 1,6 Hz); 7,82 (1H, m); 6,55 (2H, s); 5,14 (1H, d, J = 3,3 Hz); 4,80 (1H, d, J = 10,6 Hz); 4,63 (1H, d, J = 10,6 Hz); 4,07 (2H, q, J = 7,1 Hz); 4,72 (6H, s); 3,63 (3H, s); 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆): δ 164,7; 153,3; 152,5; 146,8; 139,9; 137,3; 103,9; 101,8; 60,5; 60,4; 56,2; 54,2; 39,8; 14,4. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm⁻¹): 3315, 3106, 2957, 1687, 1643, 1594, 1454, 1305, 1223, 1132, 1098, 997, 781, 680, 639.

5.7. Procedimento geral para síntese das azido-DHPMs.



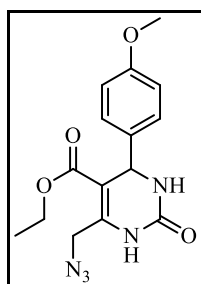
Em um balão de 50 mL com fundo redondo, acoplado à aparelhagem de refluxo, foram adicionados em sequência a clorodi-hidropirimidinona (**92a-d**, 5 mmol), a azida de sódio (**93**, 12 mmol) e 30 mL de solução acetona em água deionizada (3:1). A mistura foi mantida em agitação com banho aquecido a 60 °C por 8 h. Após o término das 8 h, a acetona foi removida por destilação a pressão reduzida. O sólido foi vertido em água e filtrado a pressão reduzida com funil de büchner, lavado com de água

deionizada (3 x 15 mL) e seco com alto vácuo. Com exceção do composto (**94a**) os demais formaram cristais em EtOH 95 %.



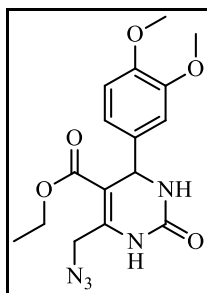
6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-fenil-3,4-di-hidropirimidin-(1H)-2-ona. (94a)

Sólido amarelado. Rendimento 82 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,47 (1H, sl); 7,88 (1H, sl); 7,36 – 7,32 (2H, m); 7,28 – 7,24 (3H, m); 5,21 (1H, d, $J = 3,3$ Hz); 4,47 (1H, d, $J = 12,8$ Hz); 4,35 (1H, d, $J = 12,9$ Hz); 4,03 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 1,11 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,6; 151,9; 144,4; 144,1; 128,5; 127,6; 126,3; 102,3; 60,0; 54,1; 47,9; 13,9. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3361, 3116, 2975, 2103, 1690, 1649, 1444, 1224, 1094, 696.



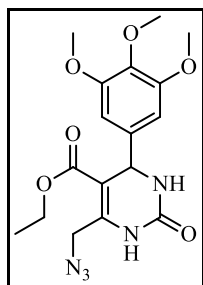
6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-(1H)-2-ona. (94b)

Sólido laranja escuro, cristais castanhos. Rendimento 92 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,41 (1H, sl); 7,80 (1H, d, $J = 2,8$ Hz); 7,19 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 6,90 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 5,17 (1H, d, $J = 3,0$ Hz); 4,47 (1H, d, $J = 12,8$ Hz); 4,36 (1H, d, $J = 12,8$ Hz); 4,04 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,73 (3H, s); 1,13 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,6; 158,7; 151,9; 144,0; 136,2; 127,5; 113,8; 102,6; 59,9; 55,1; 53,4; 47,9; 13,9. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3349, 3240, 3141, 2968, 2120, 1682, 1639, 1510, 1449, 1221, 1172, 1092, 1027, 755, 653.



6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-(1H)-2-ona. (94c)

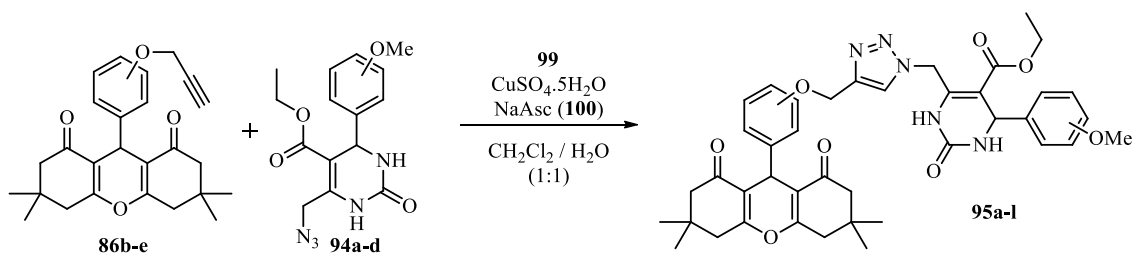
Sólido bege, cristais amarelados. Rendimento 87 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,43 (1H, sl); 7,81 (1H, sl); 6,90 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,87 (1H, d, $J = 1,9$ Hz); 6,77 (1H, dd, $J = 8,3$ e $2,0$ Hz); 5,17 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 4,42 (1H, d, $J = 12,8$ Hz); 4,38 (1H, d, $J = 12,9$ Hz); 4,04 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,72 (6H, s); 1,13 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,2; 152,4; 149,0; 148,7; 144,6; 136,9; 118,6; 112,1; 110,7; 102,9; 60,4; 56,0; 55,8; 54,1; 48,4; 14,4. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3322, 3216, 3093, 2937, 2102, 2075, 1692, 1639, 1512, 1452, 1218, 1094, 1020, 798.



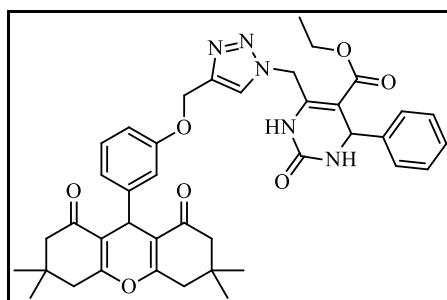
6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-(1H)-2-ona. (94d)

Sólido branco, cristais incolores. Rendimento 78 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,46 (1H, d, $J = 1,4$ Hz); 7,84 (1H, m); 6,57 (2H, s); 5,19 (1H, $J = 3,2$ Hz); 4,49 (1H, d, $J = 12,8$ Hz); 4,31 (1H, d, $J = 12,8$ Hz); 4,12 – 4,01 (2H, m); 3,73 (6H, s); 3,63 (3H, s); 1,13 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,7; 152,8; 151,9; 144,5; 139,6; 136,9; 103,5; 102,0; 60,0; 55,8; 54,1; 48,0; 14,0. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3320, 3203, 3104, 2950, 2094, 1680, 1632, 1593, 1454, 1312, 1218, 1128, 1094, 989, 775.

5.8. Procedimento geral para síntese dos híbridos xantenos-DHPMs (95a-l).



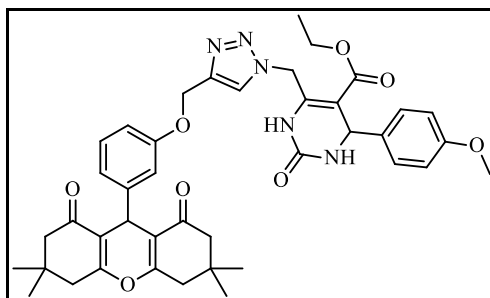
Em um balão de 25 mL com fundo redondo, foram adicionados a N₃-DHPM (**94a-d**, 0,3 mmol), o xanteno oxopropargilado (**86b-e**, 0,3 mmol), o ascorbato de sódio (**100**, 0,06 mmol), 3 mL de CH₂Cl₂ e 3 mL de H₂O deionizada. Com a mistura em agitação magnética a temperatura ambiente foi adicionado o CuSO₄·5H₂O (**99**, 0,03 mmol). A reação foi monitorada por CCD com soluções de acetato de etila em hexano entre 70 e 90 %. Alguns casos em acetato de etila puro. Após o consumo de um dos reagentes, foram adicionados 5 mL de uma solução aquosa 0,1 mol L⁻¹ de EDTA dissódico. Após 5 min a agitação foi interrompida, a mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com CH₂Cl₂ (4 x 5 mL). Após a extração, o solvente foi removido por evaporação à pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna com gradiente utilizando sílica como fase estacionária e misturas de acetato de etila em hexano como fase móvel. A concentração de empacotamento foi 50 % acetato de etila em hexano, com incrementos de 5 % a cada 50 mL de solvente utilizado.



5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95a)

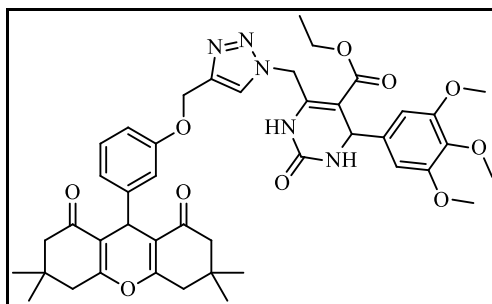
Sólido amarelo claro. Rendimento 80 %. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (1H, sl); 7,96 (1H, s); 7,32 – 7,25 (5H, m + CHCl₃); 7,11 (1H, t, *J* = 7,9 Hz); 6,98 – 6,97 (1H, m); 6,87 (1H, d, *J* = 7,7 Hz); 6,71 (1H, dd, *J* = 7,9 e 2,3 Hz); 5,95 (1H, sl); 5,85

(1H, d, $J = 14,9$ Hz); 5,64 (1H, d, $J = 14,7$ Hz); 5,42 (1H, d, $J = 2,6$ Hz); 5,18 (2H, s); 4,72 (1H, s); 4,12 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 2,52 – 2,42 (4H, m); 2,25 – 2,21 (2H, m); 2,17 (2H, d, $J = 16,2$ Hz); 1,17 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,09 (3H, s); 1,00 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,7; 164,7; 162,5; 157,7; 152,0; 145,7; 144,2; 142,7; 141,2; 129,1; 128,9; 128,3; 126,6; 124,5; 121,3; 115,4; 115,1; 113,2; 104,4; 61,5; 60,9; 55,7; 50,7; 47,9; 32,2; 31,9; 29,1; 27,5; 14,0. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2352, 2956, 1696, 1659, 1357, 1223, 1194, 1136, 1091, 757, 697.



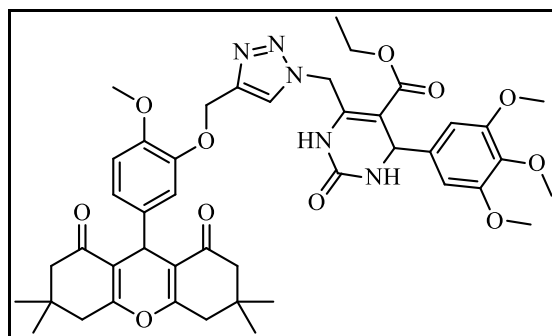
5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95b)

Sólido amarelo claro. Rendimento 89 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (1H, sl); 7,97 (1H, sl); 7,18 (2H, d, $J = 7,9$ Hz); 7,11 (1H, t, $J = 7,7$ Hz); 6,98 (1H, s); 6,87 (1H, d, $J = 7,4$ Hz); 6,82 (2H, d, $J = 7,9$ Hz); 6,71 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 5,96 (1H, sl); 5,81 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,64 (1H, d, $J = 14,5$); 5,37 (1H, s); 5,18 (2H, s); 4,72 (1H, s); 4,12 (2H, q, $J = 6,9$ Hz); 3,77 (3H, s); 2,52 – 2,42 (4H, m); 2,25 – 2,15 (4H, m); 1,18 (3H, t, $J = 6,9$ Hz); 1,09 (6H, s); 1,00 (6H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,7; 164,9; 162,5; 162,4; 159,5; 157,7; 152,1; 145,7; 144,2; 140,8; 135,1; 129,1; 127,9; 124,5; 121,3; 115,4; 115,1; 114,1; 113,3; 104,7; 61,5; 60,9; 55,3; 55,2; 50,7; 48,0; 40,8; 32,2; 31,9; 29,1; 27,5; 14,0. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3247, 2956, 1696, 1656, 1510, 1359, 1223, 1194, 1136, 1092.



5-etoxicarbonil-6-(((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95c)

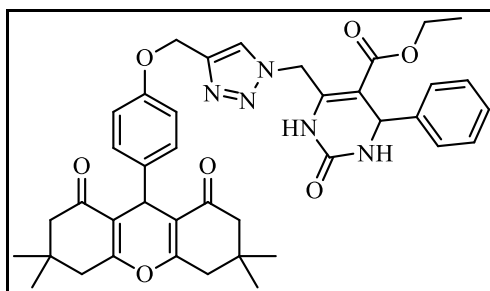
Sólido amarelo claro. Rendimento 86 %. Ponto de fusão 138 - 140 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (1H, sl); 7,99 (1H, s); 7,11 (1H, t, *J* = 7,8 Hz); 6,99 (1H, s); 6,83 (1H, d, *J* = 7,7 Hz); 6,70 (1H, dd, *J* = 7,9 e 2,1 Hz); 6,46 (2H, s); 6,07 (1H, sl); 5,94 (1H, d, *J* = 14,5 Hz); 5,55 (1H, d, *J* = 14,5 Hz); 5,37 (1H, s); 5,20 – 5,14 (2H, m); 4,70 (1H, s); 4,14 (2H, q, *J* = 7,2 Hz); 3,8 (3H, s); 3,76 (6H, s); 2,52 – 2,42 (4H, m); 2,25 – 2,14 (4H, m); 1,18 (3H, t, *J* = 7,2 Hz); 1,09 (6H, s); 0,99 (3H, s + 3H, s). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 196,8; 196,7; 164,8; 162,6; 157,7; 153,5; 152,2; 145,8; 144,2; 141,5; 138,3; 137,9; 129,2; 124,6; 121,1; 115,4; 115,4; 115,2; 113,4; 104,2; 103,5; 61,6; 60,9; 60,8; 56,2; 55,9; 50,7; 48,1; 40,8; 32,2; 32,0; 29,1; 27,5; 27,4; 14,1. **IVTF-RTA** (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3268, 2957, 1697, 1655, 1591, 1359, 1221, 1122, 1094, 999, 696.



5-etoxicarbonil-6-(((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95d)

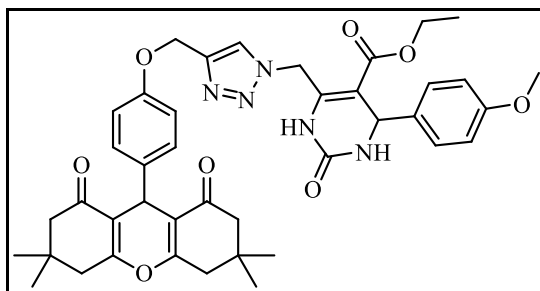
Sólido amarelo claro. Rendimento 91 %. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (1H, sl); 8,03 (1H, s); 7,00 (1H, d, *J* = 1,9 Hz); 6,82 (1H, dd, *J* = 8,3 e 1,8 Hz); 6,71

(1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,47 (2H, s); 5,99 (1H, sl); 5,93 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,57 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,35 (1H, d, $J = 2,1$ Hz); 5,25 (2H, s); 4,64 (1H, s); 4,13 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,80 (3H, s); 3,76 (6H, s); 3,72 (3H, s); 2,54 – 2,42 (4H, m); 2,25 – 2,14 (4H, m); 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,09 (6H, s); 1,00 (3H, s) + 0,99 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 197,0; 196,9; 164,7; 162,4; 153,4; 152,1; 148,0; 146,5; 144,0; 141,3; 138,4; 137,8; 137,0; 125,0; 121,4; 115,5; 115,4; 115,4; 111,5; 104,1; 103,5; 62,7; 60,8; 60,7; 56,1; 55,9; 55,7; 50,7; 48,0; 40,8; 32,2; 31,3; 29,1; 29,1; 27,4; 27,3; 14,1. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3243, 2956, 1697, 1659, 1359, 1221, 1122, 1094, 1000.



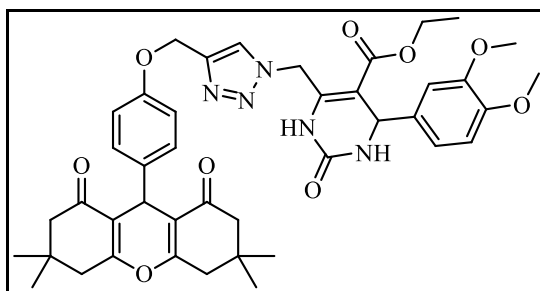
5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95e)

Sólido amarelo claro. Rendimento 85 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (1H, sl); 7,84 (1H, s); 7,33 – 7,25 (5H, m + CHCl_3); 7,20 (2H, d, $J = 7,9$ Hz); 6,82 (2H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,04 (1H, sl); 5,82 (1H, d, $J = 14,2$ Hz); 5,61 (1H, d, $J = 14,5$ Hz); 5,42 (1H, s); 5,11 (2H, s); 4,70 (1H, s); 4,11 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 2,46 (4H, s); 2,23 (2H, d, $J = 16,2$ Hz); 2,16 (2H, d, $J = 16,4$ Hz); 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,10 (6H, s); 0,99 (6H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,5; 196,5; 164,7; 162,2; 162,2; 156,6; 152,1; 144,6; 142,7; 141,2; 137,2; 129,4; 128,9; 128,3; 126,6; 124,0; 115,7; 114,3; 104,4; 61,8; 60,9; 55,7; 50,7; 47,9; 40,8; 32,2; 30,9; 29,2; 27,4; 14,0. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3246, 3106, 2956, 1698, 1659, 1359, 1224, 1194, 1135, 1092, 1000, 699.



5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95f)

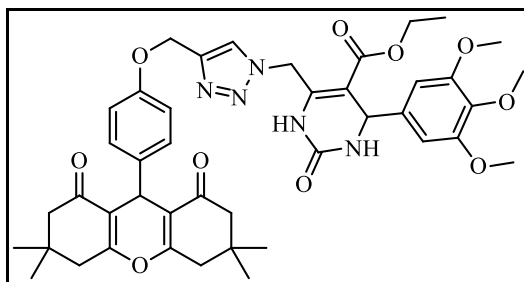
Sólido amarelo claro. Rendimento 82 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (1H, sl); 7,84 (1H, s); 7,20 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) + 7,16 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,82 (2H, d, $J = 8,3$ Hz) + 6,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,03 (1H, sl); 5,78 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,61 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,36 (1H, s); 5,10 (2H, s); 4,69 (1H, s); 4,11 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,76 (3H, s); 2,46 (4H, s); 2,23 (2H, d, $J = 16,4$ Hz); 2,16 (2H, d, $J = 16,4$ Hz); 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,09 (6H, s); 0,99 (6H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,5; 196,5; 164,8; 162,1; 162,1; 159,4; 156,6; 152,2; 144,5; 140,9; 137,1; 135,1; 129,4; 127,9; 124,0; 115,6; 114,3; 114,1; 104,6; 61,8; 60,9; 55,3; 55,1; 50,7; 47,9; 40,8; 32,1; 30,9; 29,2; 27,4; 14,0. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3240, 2956, 1697, 1659, 1508, 1359, 1223, 1193, 1163, 1135, 1092, 1000, 835.



5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95g)

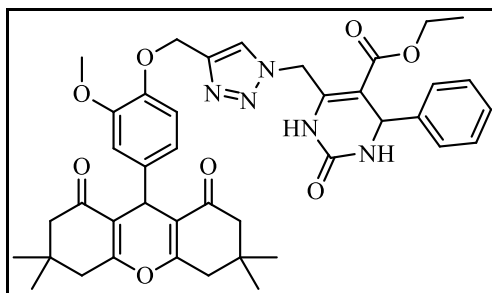
Sólido amarelo claro. Rendimento 63 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (1H, sl); 7,86 (1H, sl); 7,20 (2H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,77 – 6,74 (3H, m); 6,11 (1H, sl); 5,76 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,64 (1H, d, $J = 14,5$ Hz); 5,37 (1H, sl); 5,09 (2H, s); 4,69 (1H, s); 4,11 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,83 (3H, s); 3,77 (3H, s); 2,46

(4H, s); 2,22 (2H, d, $J = 16,4$ Hz); 2,16 (2H, d, $J = 16,2$ Hz); 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,09 (6H, s); 0,99 (6H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,5; 164,8; 162,2; 156,6; 152,2; 149,1; 148,9; 144,4; 141,0; 137,2; 135,3; 129,4; 124,1; 118,9; 115,6; 114,3; 111,2; 109,6; 104,5; 61,7; 60,9; 55,9; 55,4; 50,7; 48,0; 40,8; 32,2; 30,9; 29,2; 27,4; 14,0. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3233, 2956, 1696, 1661, 1508, 1359, 1221, 1136, 1092.



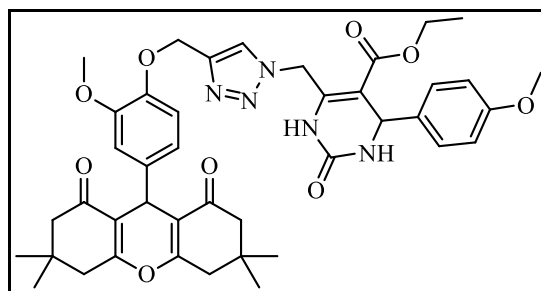
5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95h)

Sólido amarelo claro. Rendimento 80 %. Ponto de fusão 142 - 144 °C. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (1H, sl); 7,86 (1H, s); 7,21 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 6,82 (2H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,43 (2H, s); 5,90 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,84 (1H, sl); 5,58 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,37 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 5,10 (2H, s); 4,70 (1H, s); 4,15 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,81 (3H, s); 3,76 (6H, s); 2,46 (4H, s); 2,23 (2H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,19 - 2,15 (2H, m); 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,10 (6H, s); 1,00 (3H, s + 3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,5; 164,7; 162,2; 156,6; 153,5; 151,9; 144,5; 141,2; 138,2; 137,9; 137,3; 129,5; 124,1; 115,6; 114,3; 104,2; 103,5; 61,7; 61,0; 60,8; 56,1; 55,9; 50,7; 48,1; 40,8; 32,2; 31,0; 29,2; 27,4; 14,1. **IVTF-RTA** ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3253, 2956, 1697, 1659, 1506, 1360, 1223, 1194, 1122, 1094, 999, 771, 571.



5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95i)

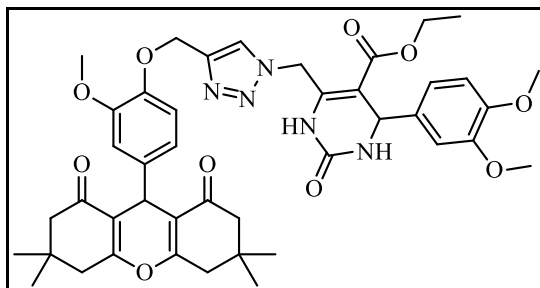
Sólido amarelo claro. Rendimento 68 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (1H, sl); 7,91 (1H, sl); 7,27 – 7,21 (5H, m + CHCl_3); 6,98 (1H, d, $J = 1,9$ Hz); 6,85 (1H, d, $J = 8,2$ Hz); 6,66 (1H, dd, $J = 8,2$ e 1,8 Hz); 6,01 (1H, sl); 5,86 (1H, d, $J = 14,2$ Hz); 5,59 (1H, d, $J = 14,2$ Hz); 5,40 (1H, sl); 5,17 (2H, sl); 4,69 (1H, s); 4,10 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,80 (3H, s); 2,46 (4H, s); 2,26 – 1,15 (4H, m); 1,15 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,10 (6H, s); 1,01 (3H, s) + 1,00 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,6; 196,6; 164,7; 162,3; 162,3; 152,0; 148,8; 145,9; 142,7; 141,0; 138,3; 128,9; 128,3; 126,6; 119,8; 115,6; 113,9; 113,2; 104,4; 62,9; 60,9; 55,8; 55,7; 50,7; 40,8; 32,2; 31,2; 29,2; 27,3; 14,0.



5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95j)

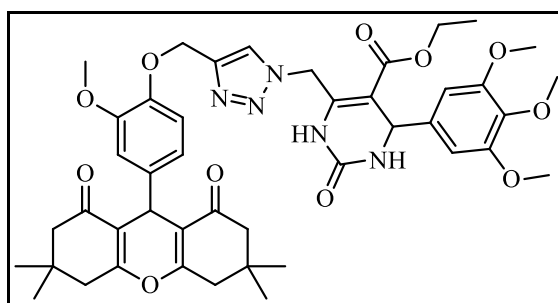
Sólido amarelo claro. Rendimento 89 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (1H, sl); 7,87 (1H, s); 7,16 – 7,13 (2H, m); 6,97 (1H, sl); 6,85 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,82 – 6,79 (2H, m); 6,66 (1H, dd, $J = 8,3$ e 2,0 Hz); 5,99 (1H, sl); 5,84 – 5,79 (1H, m); 5,57 (1H, d, $J = 14,8$ Hz); 5,34 (1H, sl); 5,16 (2H, sl); 4,69 (1H, sl); 4,13 – 4,07 (2H, m); 3,81 – 3,80 (3H, m); 3,77 – 3,76 (3H, m); 2,46 (4H, s); 2,23 (2H, d, $J = 16,3$ Hz); 2,18

(2H, d, $J = 16,4$ Hz); 1,18 – 1,14 (3H, m); 1,10 (6H, s); 1,00 (6H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,6; 196,6; 164,8; 162,2; 162,2; 159,4; 148,9; 146,0; 144,6; 140,8; 138,1; 135,1; 127,9; 124,4; 119,9; 115,6; 114,1; 113,9; 113,3; 104,6; 63,1; 60,8; 55,8; 55,3; 55,2; 50,7; 47,8; 40,8; 32,2; 31,2; 29,2; 27,4; 27,3; 14,0.



5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona. (95k)

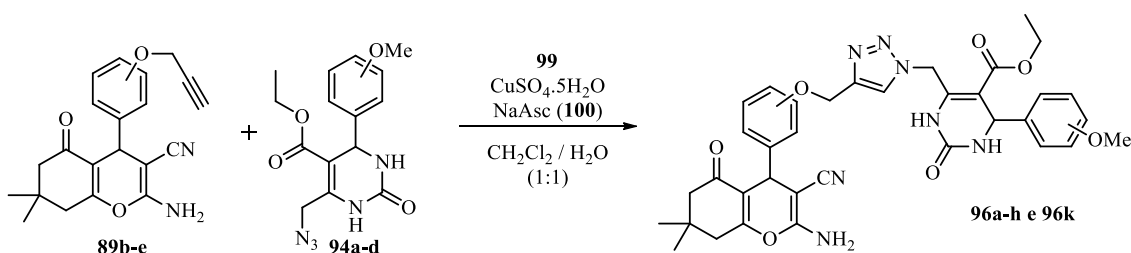
Sólido amarelo claro. Rendimento 72 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (1H, sl); 7,89 (1H, s); 6,97 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,84 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,75 – 6,74 (3H, m); 6,67 (1H, dd, $J = 8,3$ e $2,0$ Hz); 6,08 (1H, sl); 5,73 – 5,65 (2H, m); 5,34 (1H, d, $J = 2,5$ Hz); 5,16 – 5,10 (2H, m); 4,68 (1H, s); 4,10 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,83 (3H, s); 3,80 (3H, s); 3,76 (3H, s); 2,46 (4H, s); 2,25 – 2,15 (4H, m); 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,10 (6H, s); 1,00 (6H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,6; 164,8; 162,3; 162,3; 152,2; 149,2; 149,0; 148,9; 146,1; 144,6; 141,1; 138,2; 135,5; 124,4; 119,9; 118,9; 115,6; 115,6; 114,0; 113,2; 111,3; 109,7; 104,5; 63,2; 60,9; 55,9; 55,9; 55,5; 50,8; 47,9; 40,9; 32,2; 31,3; 29,2; 27,4; 27,4; 14,1.



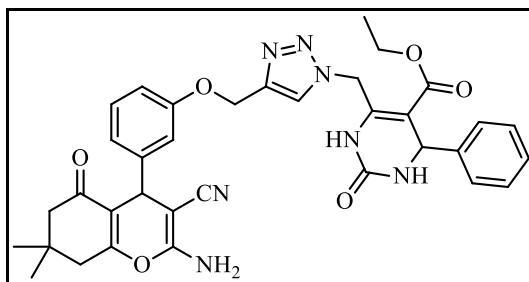
5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona. (95l)

Sólido amarelo claro. Rendimento 68 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (1H, sl); 7,91 (1H, s); 6,97 (1H, d, $J = 1,8$ Hz); 6,85 (1H, d, $J = 8,2$ Hz); 6,68 (1H, dd, $J = 8,2$ e $1,9$ Hz); 6,43 (2H, s); 60,6 (1H, sl); 5,83 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,59 (1H, d, $J = 14,6$ Hz); 5,35 (1H, d, $J = 2,3$ Hz); 5,17 – 5,10 (2H, m); 4,69 (1H, s); 4,13 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,81 (3H, s); 3,80 (3H, s); 3,74 (6H, s); 2,46 (4H, s); 2,26 – 2,16 (4H, m); 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,10 (6H, s); 1,01 (3H, s) + 1,00 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 196,6; 164,7; 162,3; 162,2; 153,4; 152,3; 148,9; 146,1; 144,5; 141,5; 138,3; 138,2; 137,7; 124,4; 119,9; 115,6; 115,5; 113,9; 113,1; 104,0; 103,4; 63,1; 60,9; 60,7; 56,1; 55,8; 55,8; 50,7; 47,9; 40,8; 32,1; 31,2; 29,2; 27,3; 27,3; 14,0. **IVTF-RTA** ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3236, 2956, 1697, 1656, 1591, 1460, 1359, 1221, 1122, 1094, 1000.

5.9. Procedimento geral para síntese dos híbridos cromenos-DHPMs (96a-h e 96k).

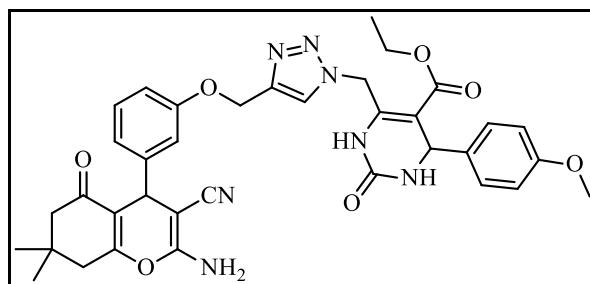


Em um balão de 25 mL com fundo redondo, foram adicionados a azidodihidropirimidinona (**94a-d**, 0,5 mmol), o cromeno oxopropargilado (**89b-e**, 0,5 mmol), o ascorbato de sódio (**100**, 0,1 mmol), 5 mL de CH_2Cl_2 e 5 mL de H_2O deionizada. Com a mistura em agitação magnética a temperatura ambiente foi adicionado o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**99**, 0,05 mmol). A reação foi monitorada por CCD com soluções de acetato de etila em hexano entre 70 e 90 %. Alguns casos em acetato de etila puro. Após o consumo de um dos reagentes, foram adicionados 10 mL de uma solução aquosa $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de EDTA dissódico. A mistura foi mantida em agitação por 5 min e em seguida foi transferida para um funil de separação e extraída com CH_2Cl_2 (5 x 5 mL). Após a extração, o solvente foi removido por evaporação à pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna com gradiente utilizando sílica como fase estacionária e misturas de acetato de etila em hexano como fase móvel. A concentração de empacotamento foi 60 % acetato de etila em hexano, com incrementos de 5 % até 100 % de acetato a cada 50 mL de solvente utilizado.



6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (96a)

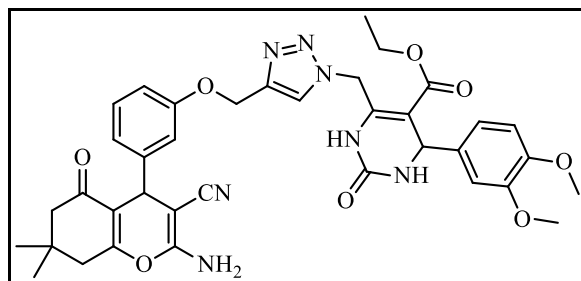
Sólido amarelo claro. Rendimento 82 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,60 (1H, sl); 8,21 (1H, s); 7,89 (1H, sl); 7,35 – 2,27 (5H, m); 7,22 (1H, t, $J = 8,2$ Hz); 7,01 (2H, sl); 6,92 – 6,90 (1H, m); 6,76 – 6,74 (2H, m); 5,70 (1H, d, $J = 13,9$ Hz); 5,49 – 5,45 (1H, m); 5,23 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 5,14 (1H, d, $J = 11,8$ Hz); 5,09 (1H, d, $J = 11,8$ Hz); 4,16 (1H, s); 4,01 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 2,58 – 2,47 (2H, m + DMSO); 2,24 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 2,13 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 1,07 – 1,03 (6H, m); 0,97 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 196,2; 165,0; 163,1; 159,0; 158,6; 152,2; 146,9; 144,4; 143,6; 142,8; 129,9; 129,0; 128,1; 126,9; 125,6; 120,3; 120,2; 114,5; 113,0; 112,5; 103,4; 61,4; 60,5; 58,7; 54,6; 50,5; 48,4; 35,9; 32,3; 28,7; 27,5; 14,3.



6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (96b)

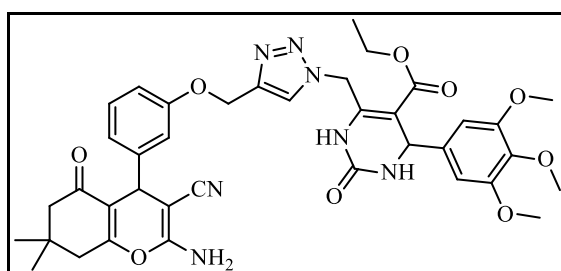
Sólido amarelo claro. Rendimento 81 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,54 (1H, sl); 8,21 (1H, s); 7,82 – 7,81 (1H, m); 7,24 – 7,18 (3H, m); 7,00 (2H, sl); 6,92 – 6,86 (3H, m); 6,76 – 6,74 (2H, m); 5,69 (1H, d, $J = 14,0$ Hz); 5,47 (1H, dd, $J = 14,0$ e 2,5 Hz); 5,18 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 5,14 (1H, d, $J = 12,0$ Hz); 5,09 (1H, d, $J = 11,8$ Hz); 4,16 (1H, s); 4,01 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,72 (3H, s); 2,58 – 2,47 (2H, m + DMSO); 2,24 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 2,14 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 1,09 – 1,03 (6H, m); 0,97 (3H, s). **RMN**

de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,8; 164,6; 162,7; 158,7; 158,6; 158,1; 151,8; 146,5; 142,8; 142,3; 136,1; 129,5; 127,7; 125,2; 119,8; 119,8; 114,0; 113,8; 112,6; 112,1; 103,3; 60,9; 60,0; 58,2; 55,1; 53,6; 50,0; 48,0; 35,5; 31,9; 28,3; 27,0; 13,9.



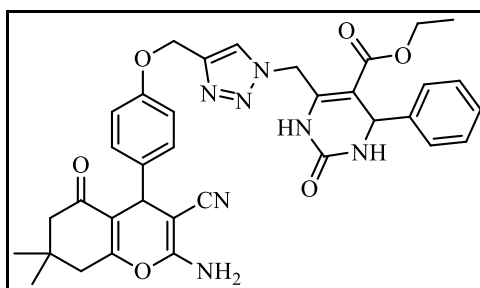
6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona. (96c)

Sólido amarelo claro. Rendimento 85 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,55 (1H, sl); 8,23 (1H, s); 7,81 (1H, sl); 7,22 (1H, t, $J = 8,2$ Hz); 7,00 (2H, sl); 6,92 – 6,86 (3H, m); 6,79 – 6,74 (3H, m); 5,67 – 5,63 (1H, m); 5,55 – 5,51 (1H, m); 5,18 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 5,14 (1H, d, $J = 11,8$ Hz); 5,09 (1H, d, $J = 11,8$ Hz); 4,16 (1H, s); 4,06 – 3,95 (2H, m); 3,72 (3H, s) + 3,70 (3H, s); 2,58 – 2,47 (2H, m + DMSO); 2,24 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,13 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,07 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) + 1,03 (3H, s); 0,97 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,5; 162,6; 158,5; 158,1; 151,8; 148,7; 148,2; 146,4; 143,0; 142,3; 136,4; 129,4; 125,3; 119,8; 119,7; 118,4; 114,0; 112,6; 112,1; 111,6; 110,1; 102,8; 60,9; 60,0; 58,2; 55,5; 55,4; 53,8; 50,0; 48,1; 35,4; 31,8; 28,3; 27,0; 13,9.



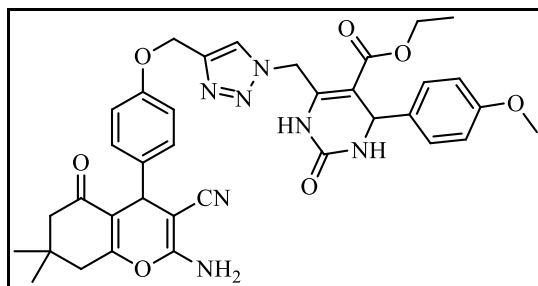
6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona. (96d)

Sólido amarelo claro. Rendimento 91 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,60 (1H, sl); 8,26 (1H, s); 7,83 (1H, sl); 7,21 (1H, t, $J = 7,9$ Hz); 7,00 (2H, sl); 6,89 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,74 – 6,72 (2H, m); 6,55 (2H, s); 5,84 – 5,80 (1H, m); 5,34 (1H, d, $J = 14,0$ Hz); 5,17 (1H, d, $J = 2,8$ Hz); 5,12 (1H, d, $J = 11,8$ Hz) + 5,06 (1H, d, $J = 11,8$ Hz); 5,14 (1H, s); 4,00 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,70 (6H, s); 3,61 (3H, s); 2,56 – 2,46 (2H, m + DMSO); 2,23 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,11 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 1,06 – 1,01 (6H, m); 0,95 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,5; 162,6; 158,5; 158,1; 152,9; 151,7; 146,4; 143,5; 142,3; 139,4; 136,8; 129,4; 125,4; 119,8; 119,7; 114,0; 112,6; 112,1; 103,6; 102,2; 60,9; 60,0; 60,0; 58,2; 55,8; 54,2; 50,0; 48,2; 35,4; 31,8; 28,3; 26,9; 13,9.



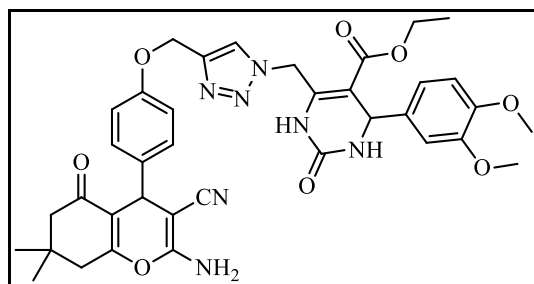
6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (96e)

Sólido amarelo claro. Rendimento 79 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,60 (1H, sl); 8,19 (1H, s); 7,90 (1H, sl); 7,35 – 7,25 (5H, m); 7,07 (2H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,98 (2H, sl) + 6,95 (2H, d, $J = 8,7$ Hz); 5,69 (1H, d, $J = 13,9$ Hz); 5,47 (1H, d, $J = 13,9$ Hz); 5,22 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 5,11 (2H, sl); 4,13 (1H, s); 4,00 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,35 (1H, s); 2,55 – 2,46 (2H, m + DMSO); 2,25 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,10 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 1,07 – 1,03 (6H, m); 0,95 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,5; 162,2; 158,5; 156,8; 151,8; 143,9; 143,1; 142,5; 137,2; 128,5; 128,3; 127,6; 126,5; 125,0; 119,9; 114,4; 113,0; 103,0; 60,9; 60,1; 58,5; 54,2; 50,0; 48,0; 34,8; 31,8; 28,4; 26,8; 13,8.



6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (96f)

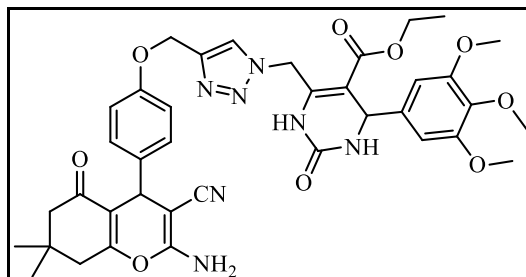
Sólido amarelo claro. Rendimento 79 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,56 (1H, sl); 8,18 (1H, s); 7,83 (1H, sl); 7,19 (2^a, d, $J = 8,7$ Hz); 7,07 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 6,98 (2H, sl) + 6,96 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 6,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 5,68 (1H, d, $J = 13,9$ Hz); 5,47 (1H, d, $J = 13,9$ Hz); 5,17 (1H, d, $J = 3,1$ Hz); 5,11 (2H, sl); 4,13 (1H, s); 4,00 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,72 (3H, s); 2,55 – 2,45 (2H, m + DMSO); 2,25 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,10 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,06 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) + 1,03 (3H, s); 0,95 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,5; 162,2; 158,7; 158,4; 156,8; 151,8; 142,7; 142,5; 137,2; 136,1; 128,2; 127,6; 124,9; 119,8; 114,4; 113,8; 113,0; 103,3; 61,0; 60,0; 59,0; 55,1; 54,0; 50,0; 48,0; 34,7; 31,8; 28,4; 26,8; 13,8.



6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (96g)

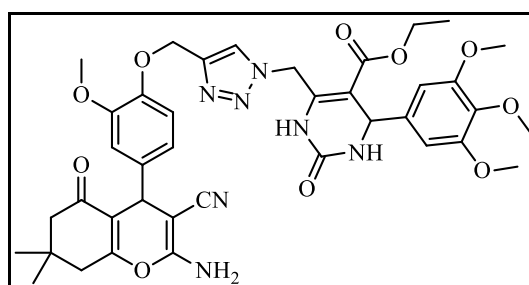
Sólido amarelo claro. Rendimento 74 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,57 (1H, sl); 8,20 (1H, s); 7,82 (1H, sl); 7,06 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 6,98 (2H, sl) + 6,95 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 6,88 (1H, d, $J = 8,3$ Hz) + 6,85 (1H, d, $J = 1,7$ Hz); 6,77 (1H, dd, $J = 8,3$ e 1,5 Hz); 5,65 (1H, d, $J = 13,9$ Hz); 5,51 (1H, d, $J = 13,8$ Hz); 5,17 (1H, d, $J = 2,9$ Hz); 5,11 (2H, sl); 4,13 (1H, s); 4,00 (2H, q, $J = 6,8$ Hz); 3,71 (3H, s) + 3,69 (3H, s); 2,55 – 2,45 (2H, m + DMSO); 2,24 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,10 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,08

– 1,03 (6H, m); 0,95 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,5; 162,2; 158,5; 156,8; 151,8; 148,7; 148,3; 143,0; 142,5; 137,2; 136,4; 128,3; 125,1; 119,8; 118,5; 114,4; 113,0; 111,6; 110,1; 102,9; 61,0; 60,0; 58,5; 55,5; 55,4; 53,8; 50,0; 48,1; 34,8; 31,8; 28,4; 26,8; 13,9.



6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona. (96h)

Sólido amarelo claro. Rendimento 81 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,60 (1H, sl); 8,24 (1H, s); 7,83 (1H, sl); 7,07 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 6,96 – 6,94 (4H, m); 6,56 (2H, s); 5,83 (1H, d, $J = 14,0$ Hz); 5,36 (1H, d, $J = 13,9$ Hz); 5,18 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 5,11 (2H, sl); 4,14 (1H, s); 4,01 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 3,71 (6H, s); 3,62 (3H, s); 2,55 – 2,45 (2H, m + DMSO); 2,25 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 2,10 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,07 – 1,03 (6H, m); 0,95 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,5; 162,2; 158,5; 156,8; 152,9; 151,7; 143,5; 142,5; 139,5; 137,2; 136,8; 128,3; 125,3; 119,8; 114,4; 113,0; 103,5; 102,2; 60,9; 60,0; 60,0; 58,5; 55,8; 54,2; 50,0; 48,2; 34,8; 31,8; 28,4; 26,8; 13,9.

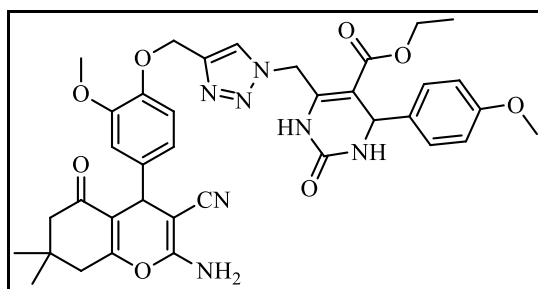


6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona. (96k)

Sólido amarelo claro. Rendimento 90 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,62 (1H, sl); 8,23 (1H, s); 7,84 (1H, sl); 7,06 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,97 (2H, sl); 6,71 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,65 (1H, dd, $J = 8,3$ e 2,0 Hz); 6,56 (2H, s); 5,83 (1H, d, $J = 14,0$ Hz); 5,36 (1H, d, $J = 14,0$ Hz); 5,18 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 5,11 – 5,05 (2H, m); 4,14 (1H, s); 4,01 (2H, q, $J 7,1$ Hz) 3,71 (6H, s); 3,69 (3H, s); 3,62 (3H, s); 2,57 – 2,46 (2H, m + DMSO); 2,26 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 2,12 (1H, d, $J = 16,1$ Hz); 1,08 – 1,04 (6H, m); 0,98 (3H, m). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,4; 162,4; 158,4; 152,9; 151,7; 148,7; 146,3; 143,5; 142,5; 139,4; 137,9; 136,8; 125,3; 119,8; 119,0; 113,4; 112,8; 111,2; 103,5; 102,2; 61,6; 60,0; 59,9; 58,5; 55,8; 55,4; 54,2; 50,0; 48,2; 35,0; 31,8; 28,5; 26,7; 13,9.

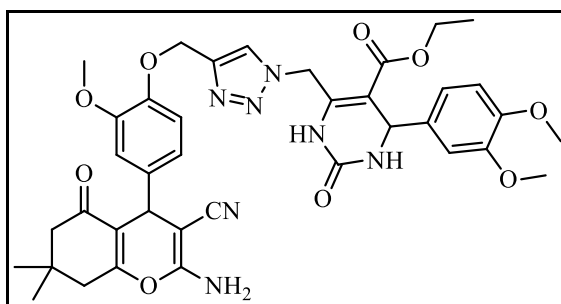
5.10. Procedimento geral para a síntese dos híbridos Cromeno-di-hidropirimidinonas (96i e 96j).

Em um balão de 25 mL com fundo redondo, foram adicionados a azidodi-hidropirimidinona (**94b** ou **94c**, 0,5 mmol), o cromeno oxopropargilado (**89e**, 0,5 mmol), o ascorbato de sódio (**100**, 0,1 mmol), 5 mL de CH_2Cl_2 e 5 mL de H_2O deionizada. Com a mistura em agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**99**, 0,05 mmol). A reação foi monitorada por CCD com soluções de acetato de etila em hexano 90 %. Após o consumo de um dos reagentes, foram adicionados 10 mL de uma solução aquosa 0,1 mol L^{-1} de EDTA dissódico. A mistura foi mantida em agitação por 5 min e em seguida foi filtrada a pressão reduzida com funil de buchner, lavada com 2 x 10 mL de H_2O e em seguida com 3 x 10 mL de CH_2Cl_2 . Não foi necessário purificação.



6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona. (96i)

Sólido branco. Rendimento 73 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,57 (1H, sl); 8,17 (1H, s); 7,82 (1H, sl); 7,18 (2H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,06 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,97 (2H, sl); 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,71 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,65 (1H, dd, $J = 8,3$ e 2,0 Hz); 5,68 (1H, d, $J = 14,0$ Hz); 5,46 (1H, d, $J = 14,0$ Hz); 5,17 (1H, d, $J = 3,3$ Hz); 5,09 (2H, sl); 4,14 (1H, s); 4,00 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 3,71 (3H, s) + 3,69 (3H, s); 2,57 – 2,46 (2H, m + DMSO); 2,26 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 2,12 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 1,08 – 1,04 (6H, m); 0,98 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,5; 162,4; 158,7; 158,4; 151,8; 148,7; 146,3; 142,8; 142,6; 137,9; 136,1; 127,6; 125,0; 119,0; 113,8; 113,4; 112,8; 111,2; 103,3; 61,7; 60,0; 58,5; 55,4; 55,1; 53,5; 50,0; 48,0; 35,1; 31,8; 28,5; 26,7; 13,9.



6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona. (96j)

Sólido branco. Rendimento 64 %. **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,55 (1H, sl); 8,19 (1H, s); 7,80 (1H, sl); 7,05 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,95 (2H, sl); 6,88 – 6,85 (2H, m); 6,76 (1H, d, $J = 7,9$ Hz); 6,71 (1H, s); 6,65 (1H, d, $J = 8,2$ Hz); 5,64 (1H, d, $J = 13,9$ Hz); 5,52 (1H, d, $J = 14,0$ Hz); 5,17 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 5,08 (2H, sl); 4,14 (1H, s); 4,00 (2H, q, $J = 6,9$ Hz); 3,71 (3H, s) + 3,69 (6H, s); 2,56 – 2,46 (2H, m + DMSO); 2,26 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 2,12 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 1,08 – 1,04 (6H, m); 0,98 (3H, s). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195,7; 164,5; 162,4; 158,4; 151,8; 148,7; 148,7; 148,2; 146,3; 143,0; 142,5; 137,9; 136,4; 125,1; 119,8; 119,0; 118,4; 113,4; 112,8; 111,6; 111,2; 110,1; 102,9; 61,7; 60,0; 58,5; 55,5; 55,4; 55,4; 53,8; 50,0; 48,0; 35,0; 31,8; 28,5; 26,7; 13,9.

6. Referências Bibliográficas

- (1) Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. A Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.
- (2) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
- (3) Graebin, C. S.; Ribeiro, F. V.; Rogério, K. R.; Kummerle, A. E. *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16*, 855.
- (4) Lai, X.; Che, C. *ACS Omega* **2020**, *5*, 21968.
- (5) Lopes, J. P. B.; Câmara, V. S.; Russowsky, D.; Santos, F. S.; Beal, R.; Nogara, P. A.; Rocha, J. B. T.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S.; Ceschi, M. A. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17126.
- (6) Yang, Z.; Gong, Q.; Wang, Y.; Yu, Y.; Liu, Y.; Wang, N.; Yu, X. *Mol. Catal.* **2020**, *491*, 110983.
- (7) Paczkowski, I. M.; Guedes, E. P.; Mass, E. B.; Menezes, E. W.; Marques, L. A.; Mantovani, M. S.; Russowsky, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 1.
- (8) Kargar, P. G.; Bagherzade, G.; Eshghi, H. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 37086.
- (9) Nauori, A.; Djemoui, A.; Ouahrani, M. R.; Lahrech, M. B.; Lemouari, N.; Rocha, D. H. A.; Albuquerque, H.; Mendes, R. F.; Paz, F. A. A.; Helguero, L. A.; Bachari, K.; Silva, A. M. S. *J. Mol. Struct. J.* **2020**, *1217*, 128325.
- (10) Chaudhary, A.; Khurana, J. M. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 341.
- (11) Ghahsare, A. G.; Nazifi, Z. S.; Nazifi, S. M. R. *Curr. Eye Res.* **2019**, *16*, 1071.
- (12) Passet, M.; Paul, J.; Cherif, G. N.; Ratnam, N.; Laloi, N.; Eric, L.; Gosmini, C.; Gall, E. L. *Chem. A Eur. J.* **2019**, *25*, 4491.
- (13) Liu, J.; Zhang, J.; Wang, H.; Liu, Z.; Zhang, C.; Jiang, Z.; Chen, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *133*, 50.
- (14) Dutta, A. K.; Gogoi, P.; Borah, R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41287.
- (15) Liu, Y.; Li, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 861.

- (16) Thirumalai, D.; Gajalakshmi, S. *Res. Chem. Intermed.* **2020**, *46*, 2657.
- (17) Silva, M. L.; Teixeira, R. R.; Santos, L. A.; Martins, F. T.; Ramalho, T. C. *Arab. J. Chem.* **2020**, *13*, 974.
- (18) Kahandal, S. S.; Burange, A. S.; Kale, S. R.; Prinsen, P.; Luque, R.; Jayaram, R. V. *Catal. Commun.* **2017**, *97*, 138.
- (19) Patil, M. S.; Palav, A. V.; Khatri, C. K.; Chaturbhuji, G. U. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2859.
- (20) Ganesan, S. S.; Kothandapani, J.; Ganesan, A. *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 682.
- (21) Khoeiniha, R.; Ezabadi, A.; Olyaei, A. *Iran. Chem. Commun.* **2016**, *4*, 273.
- (22) Ilangovan, A.; Malayappasamy, S.; Muralidharan, S.; Maruthamuthu, S. *Chem. Cent. J.* **2011**, *5*, 1.
- (23) Karami, B.; Eskandari, K.; Zare, Z.; Gholipour, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1852.
- (24) Neelaiah, B. G.; Wubetu, B.; Teju, E. *Cogent Chem.* **2019**, *5*, 1.
- (25) Yue, X.; Wu, Z.; Wang, G.; Liang, Y.; Sun, Y.; Song, M.; Zhan, H.; Bi, S.; Liu, W. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 28718.
- (26) Song, Y.; Lin, Z.; Chen, G.; Liu, Q.; Li, J. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 145.
- (27) Zare, A.; Moosavi-zare, A. R.; Merajoddin, M.; Zolfigol, M. A.; Hekmat-Zadeh, T.; Hasaninejad, A.; Khazaei, A.; Mokhlesi, M.; Khakyzadeh, V.; Derakhshan-Panah, F.; Beyzavi, M. H.; Rostami, E.; Arghoon, A.; Roohandeh, R. *J. Mol. Liq.* **2012**, *167*, 69.
- (28) Abbasi, F.; Azizi, N.; Abdoli, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2017**, *14*, 26.
- (29) Aute, D.; Kshirsagar, A.; Uphade, B.; Gadhave, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 3691.
- (30) Hunnur, R. K.; Sunilkumar, B.; Kumar, P. S.; Srinivasulu, N.; Udupi, R. H. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 143.

- (31) Rathee, G.; Kohli, S.; Singh, N.; Awasthi, A.; Chandra, R. *ACS Omega* **2020**, *5*, 15673.
- (32) Durkee, H.; Arboleda, A.; Aguilar, M. C.; Martinez, J. D.; Alawa, K. A.; Relhan, N.; Maestre-mesa, J.; Amescua, G.; Miller, D.; Parel, J. *Lasers Med. Sci.* **2020**, *35*, 861.
- (33) Dhillon, S. K.; Porter, S.; Rizk, N.; Sheng, Y.; Mckaig, T.; Burnett, K.; White, B.; Nesbitt, H.; Mchale, A. P.; Callan, B.; Callan, J. F. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1328.
- (34) Sangwan, R.; Saini, M.; Verma, R.; Kumar, S.; Banerjee, M.; Jain, S. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1208*, 127786.
- (35) Rahimifard, M.; Ziarani, G. M.; Badiei, A.; Asadi, S.; Soorki, A. A. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 3847.
- (36) Zukić, S.; Oljatic, S.; Nikolic, K.; Veljović, E.; Spirtovic-Halilovic, S.; Osmanović, A.; Završnik, D. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2020**, *31*, 905.
- (37) Pratap, R.; Ram, V. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476.
- (38) Marco-Contelles, J.; León, R.; Ríos, C.; García, A. G.; López, M. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176.
- (39) Karimi, N.; Davoodnia, A.; Pordel, M. *Heterocycl. Commun.* **2018**, *24*, 31.
- (40) Youssef, M. S. K.; Abeer, A. A. O.; El-etary, T. I. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 55.
- (41) Fadda, A. A.; Youssif, E. H. E. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 677.
- (42) Heydari, R.; Shahraki, R.; Hossaini, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 4611.
- (43) Zhang, M.; Chen, M.; Zhang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1.
- (44) Xie, J.; Huang, X.; Fan, L.; Xu, D.; Li, X.; Su, H.; Wen, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3077.
- (45) Adili, A.; Tao, Z.; Chen, D.; Han, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2247.

- (46) Azizi, N.; Dezfooli, S.; Khajeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2013**, *186*, 76.
- (47) Xiong, X.; Yi, C.; Liao, X.; Lai, S. *Catal. Letters* **2019**, *149*, 1690.
- (48) Zhang, Q.; Vigier, K. O.; Royer, S.; Jérôme, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7108.
- (49) Zhang, Z.; Wang, C.; Ma, L.; Jiang, X.; Wu, C.; Wang, Y.; Jiang, Y.; Zheng, W.; Yang, Y.; Ma, Y.; Yang, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, *511*, 381.
- (50) Vosooghi, M.; Rajabalian, S.; Sorkhi, M.; Badinloo, M.; Nakhjiri, M.; Negahbani, A. S.; Asadipour, A.; Mahdavi, M.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Res. Pharm. Sci.* **2010**, *5*, 9.
- (51) Ahmed, H. E. A.; El-Nassag, M. A. A.; Hassan, A. H.; Okasha, R. M.; Ihmaid, S.; Fouda, A. M.; Afifi, T. H.; Aljuhani, A.; El-Agrody, A. M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 1074.
- (52) Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, *286*, 971.
- (53) Nascimento, L. G.; Dias, I. M.; Souza, G. B. M.; Dancini-Pontes, I.; Fernandes, N. R. C.; Souza, P. S.; Oliveira, G. R.; Alonso, C. G. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11170.
- (54) Savanur, H. M.; Kalkhambkar, R. G.; Aridoss, G.; Laali, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3029.
- (55) Jadhav, C. K.; Nipate, A. S.; Chate, A. V.; Songire, V. D.; Patil, A. P.; Gill, C. H. *ACS Omega* **2019**, *4*, 22313.
- (56) Gülten, S.; Gezer, U.; Gündogan, E. A. *Lett. Org. Chem.* **2020**, *17*, 366.
- (57) Treptow, T. G. M.; Figueiró, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 552.
- (58) Kaoukabi, H.; Kabri, Y.; Curti, C.; Taourirte, M.; Rodriguez-ubis, J. C.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Vanelle, P.; Lazrek, H. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *155*, 772.

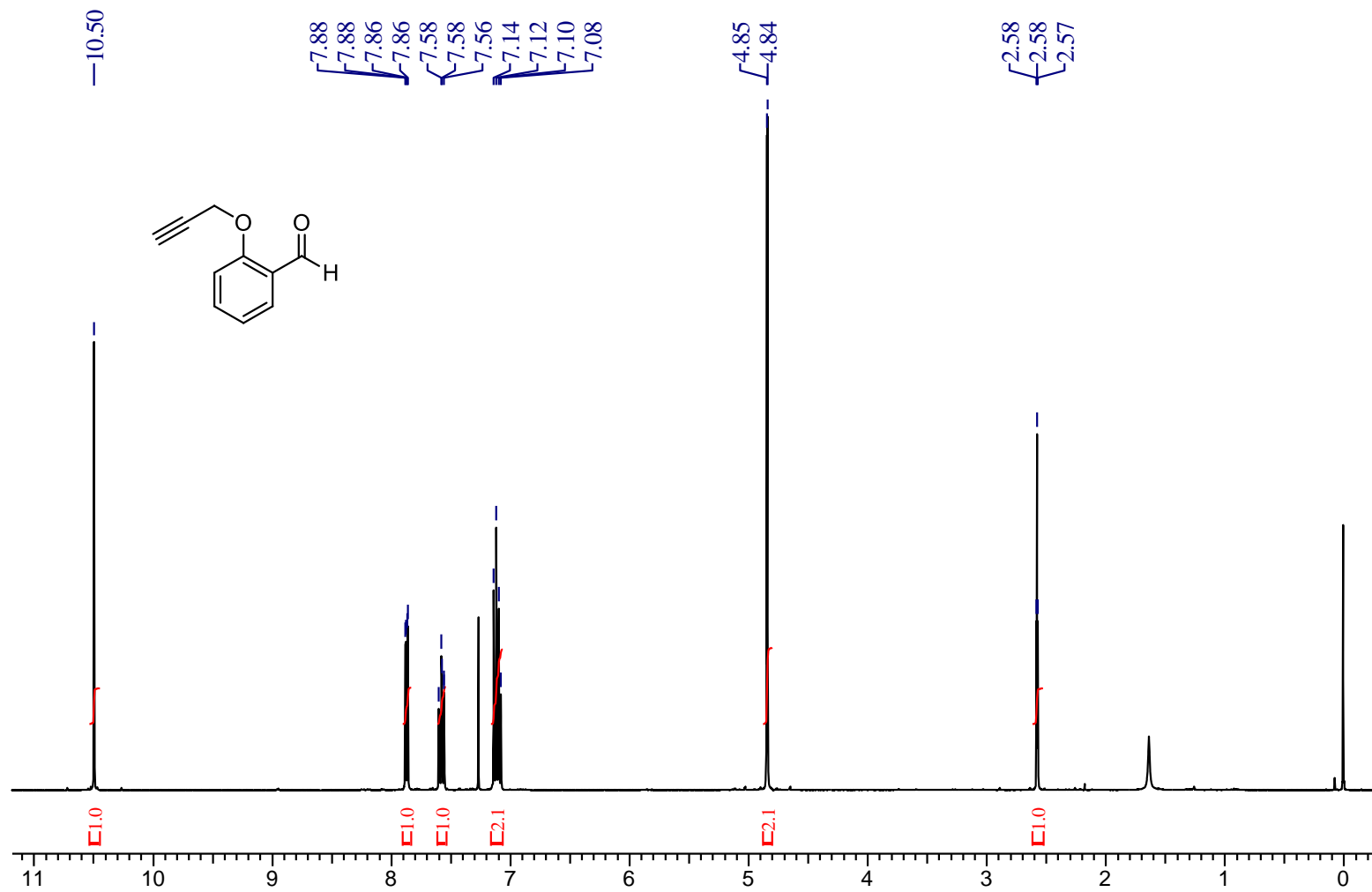
- (59) Lebed, P. S.; Kos, P. O.; Polovinko, V. V.; Tolmachev, A. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 921.
- (60) Konidala, S. K.; Kotra, V.; Danduga, R. C. S. R.; Kola, P. K. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104207.
- (61) Naeimi, H.; Nazifi, Z. S. *Iran. J. Catal.* **2018**, *8*, 249.
- (62) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 317.
- (63) Vendrusculo, V.; Souza, V. P.; Fontoura, L. A. M.; D'Oca, M. G. M.; Banzato, T. P.; Monteiro, P. A.; Pilli, R. A.; Carvalho, J. E.; Russowsky, D. *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 1553.
- (64) Folkers, K.; Johnson, T. B. *Res. Pyrimidines.* **1933**, *55*, 3784.
- (65) Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
- (66) Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 77201.
- (67) De Souza, R. O. M. A.; Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem. A Eur. J.* **2009**, *15*, 9799.
- (68) Anjaneyulu, B.; Rao, G. B. D. *Int. J. Eng. Technol. Res.* **2015**, *3*, 26.
- (69) Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Fátima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; Carvalho, L. E. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.
- (70) Gartner, M.; Sunder-plassmann, N.; Seiler, J.; Utz, M.; Vernos, I.; Surrey, T.; Giannis, A. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1173.
- (71) Lauro, G.; Strocchia, M.; Terracciano, S.; Bruno, I.; Fischer, K.; Pergola, C.; Werz, O.; Riccio, R.; Bifulco, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 407.
- (72) Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513.
- (73) Arunkhamkaew, S.; Athipornchai, A.; Apiratikul, N.; Suksamrarn, A.;

- Ajavakom, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2880.
- (74) Viana, J. O.; Félix, M. B.; Maia, S.; Serafim, V. L.; Scotti, L.; Scotti, M. T. *Brazilian J. Pharm. Sci.* **2018**, *54*, 1.
- (75) Bawa, P.; Pradeep, P.; Kumar, P.; Choonara, Y. E.; Modi, G.; Pillay, V. *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 1886.
- (76) Viegas-junior, C.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.
- (77) Morphy, R.; Rankovic, Z. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523.
- (78) Nepali, K.; Sharma, S.; Sharma, M.; Bedi, P. M. S.; Dhar, K. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 422.
- (79) Catanzaro, E.; Seghetti, F.; Calcabrini, C.; Rampa, A.; Gobbi, S.; Sestili, P.; Turrini, E.; Maffei, F.; Hrelia, P.; Bisi, A.; Belluti, F.; Fimognari, C. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 538.
- (80) Wang, H.; Zhou, Y.; Liu, X.; Zhang, W.; Chen, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127087.
- (81) Breugst, M.; Reissig, H. *Angew. Chemie* **2020**, *59*, 2.
- (82) Kumar, K. A. *Int. J. ChemTech Res.* **2015**, *5*, 3032.
- (83) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chemie* **2002**, *41*, 2596.
- (84) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- (85) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- (86) Pagliai, F.; Pirali, T.; Grosso, E. D.; Brisco, R.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *49*, 467.
- (87) Zhan, P.; Itoh, Y.; Suzuki, T.; Liu, X. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7611.

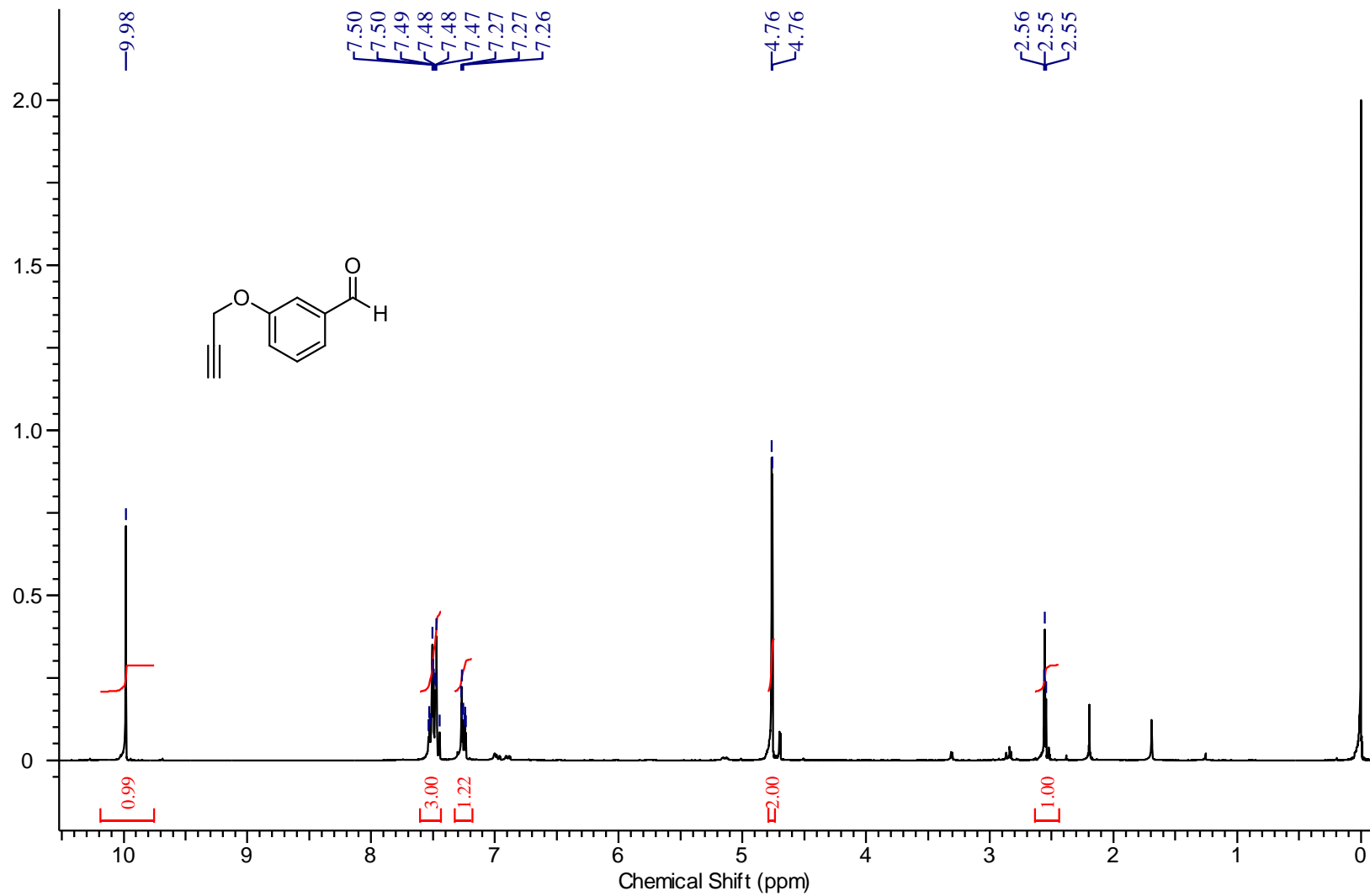
- (88) Silva, V. D.; Faria, B. M.; Colombo, E.; Ascari, L.; Freitas, G. P. A.; Flores, L. S.; Cordeiro, Y.; Romão, L.; Buarque, C. D. *Bioorg. Chem.* **2019**, *83*, 87.
- (89) Recnik, L.; Kandioller, W.; Mindt, T. L. *Molecules* **2020**, *25*, 3576.
- (90) Qin, H.; Zhang, Z.; Lekkala, R.; Alsulami, H.; Rakesh, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *193*, 112215.
- (91) Kumar, R.; Ghule, V. D.; Kumar, N.; Kumar, L.; Lal, K.; Kumar, A. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1209*, 127951.
- (92) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- (93) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- (94) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933.
- (95) Giguère, J.; Thibeault, D.; Cronier, F.; Marois, J.; Auger, M.; Morin, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5497.
- (96) Iniyavan, P.; Balaji, G. L.; Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5002.
- (97) Kumar, A. K.; Sunitha, V.; Shankar, B.; Krishna, T. M.; Lincoln, C. A.; Jalapathi, P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 2011.
- (98) Mulakayala, N.; Murthy, P. V. N. S.; Rambabu, D.; Aeluri, M.; Adepu, R.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Prasad, K. R. S.; Chaitanya, M.; Kumar, C. S.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2186.
- (99) Lei, M.; Ma, L.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2597.
- (100) Kappe, C. O. *Liebigs Ann. chem.* **1990**, 505.
- (101) Chen, J.; Fu, X.; Zhou, L.; Zhang, J.; Qi, X.; Cao, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4149.
- (102) Moro, V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201.

7. Apêndices

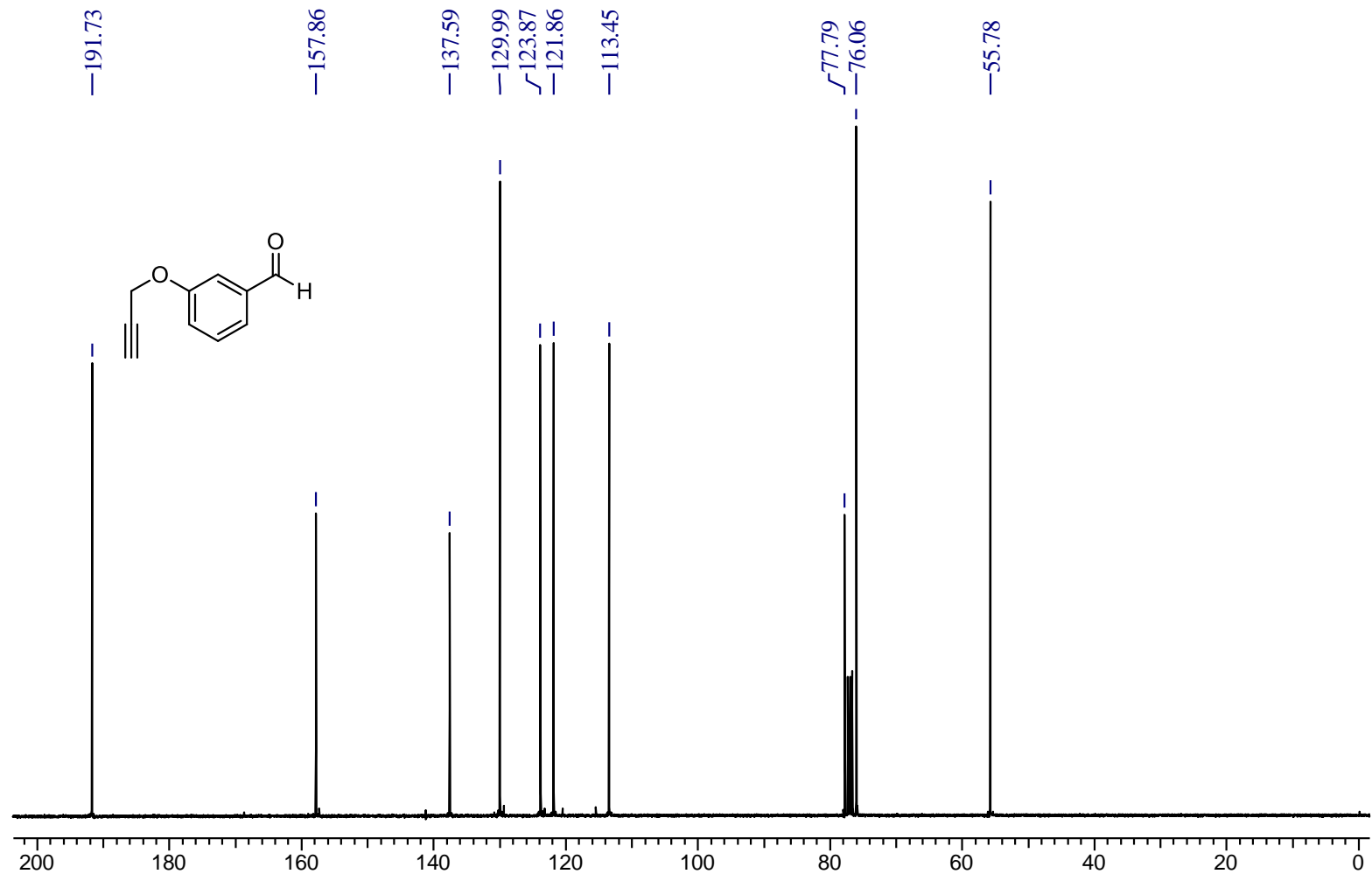
7.1. Espectros de RMN e IV-RTA.



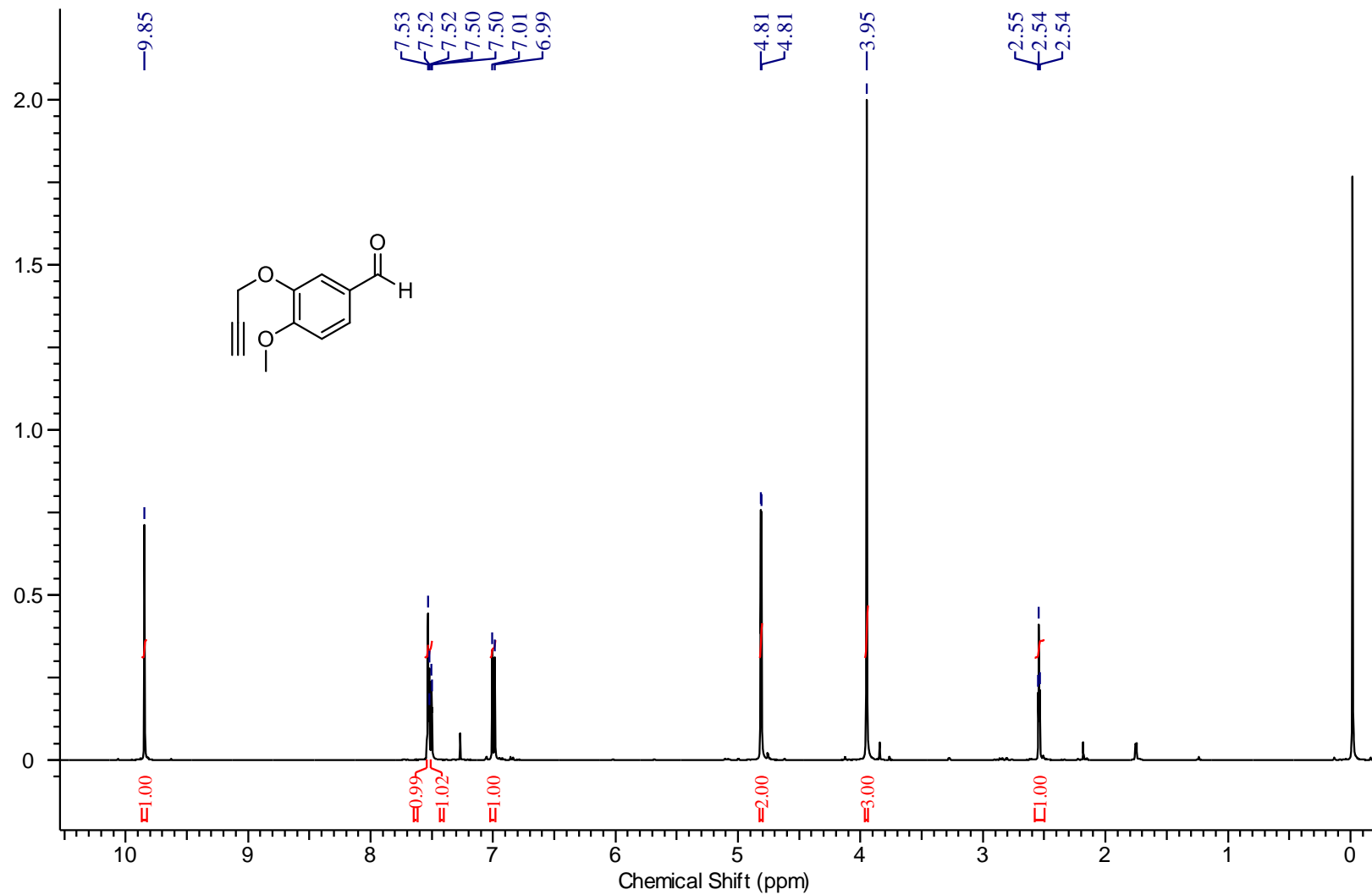
Espectro de RMN de ¹H do 2-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82a) em CDCl₃ (Bruker, 400,13 MHz)



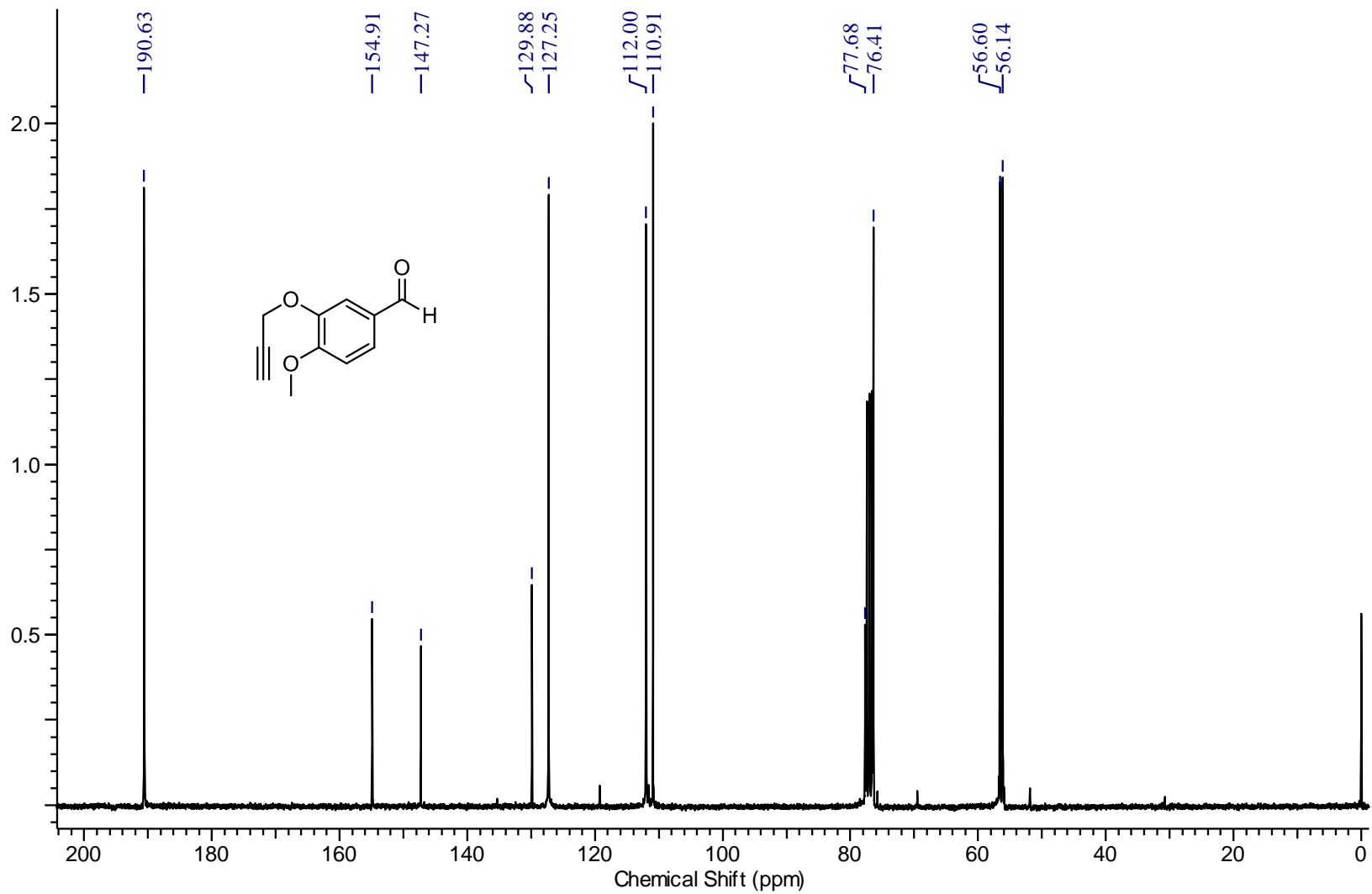
Espectro de RMN de ¹H do 3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82b) em CDCl₃ (Bruker, 299,94 MHz)



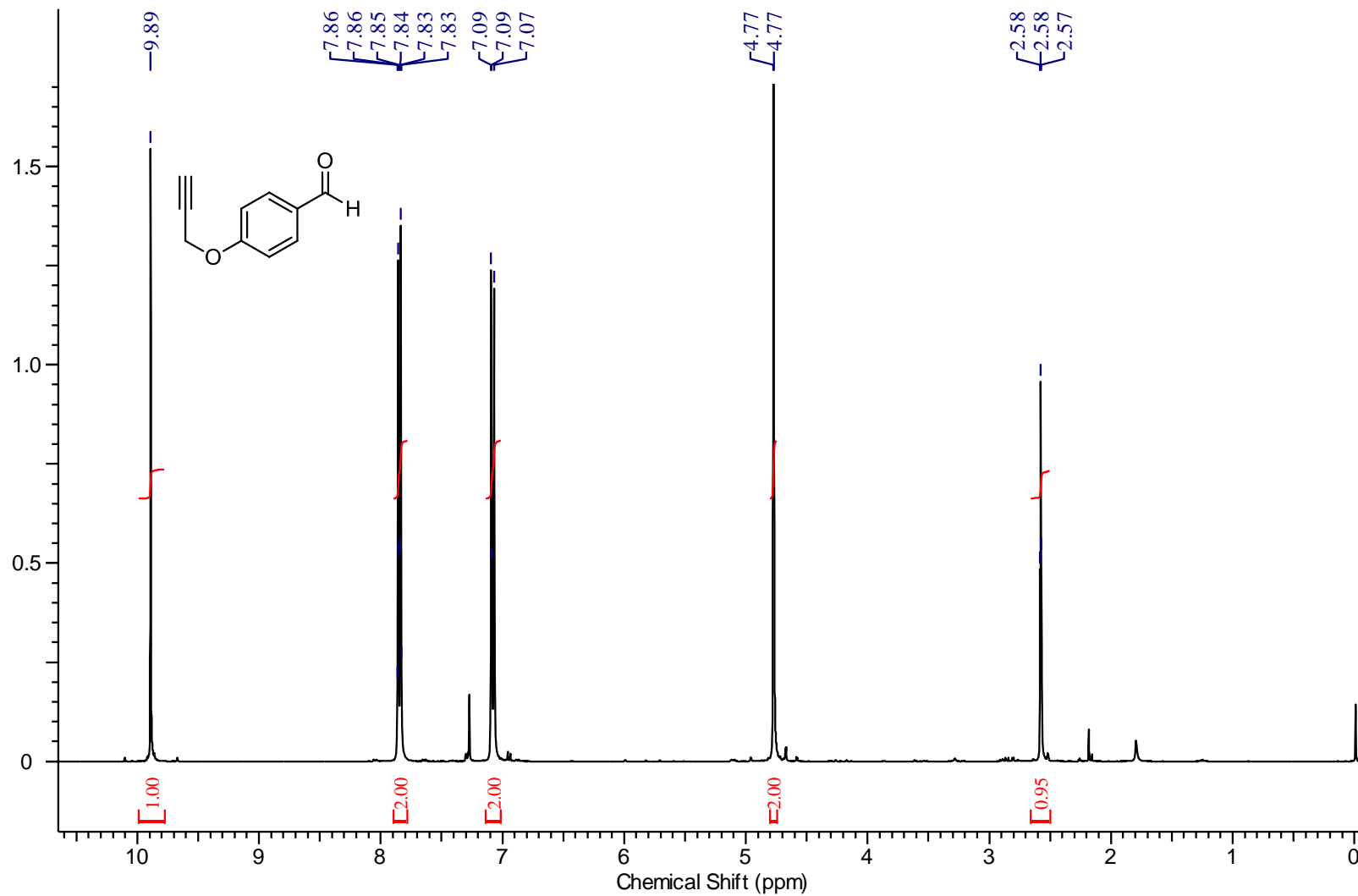
Espectro de RMN de ¹³C do 3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82b) em CDCl₃ (Bruker, 100,61 MHz)



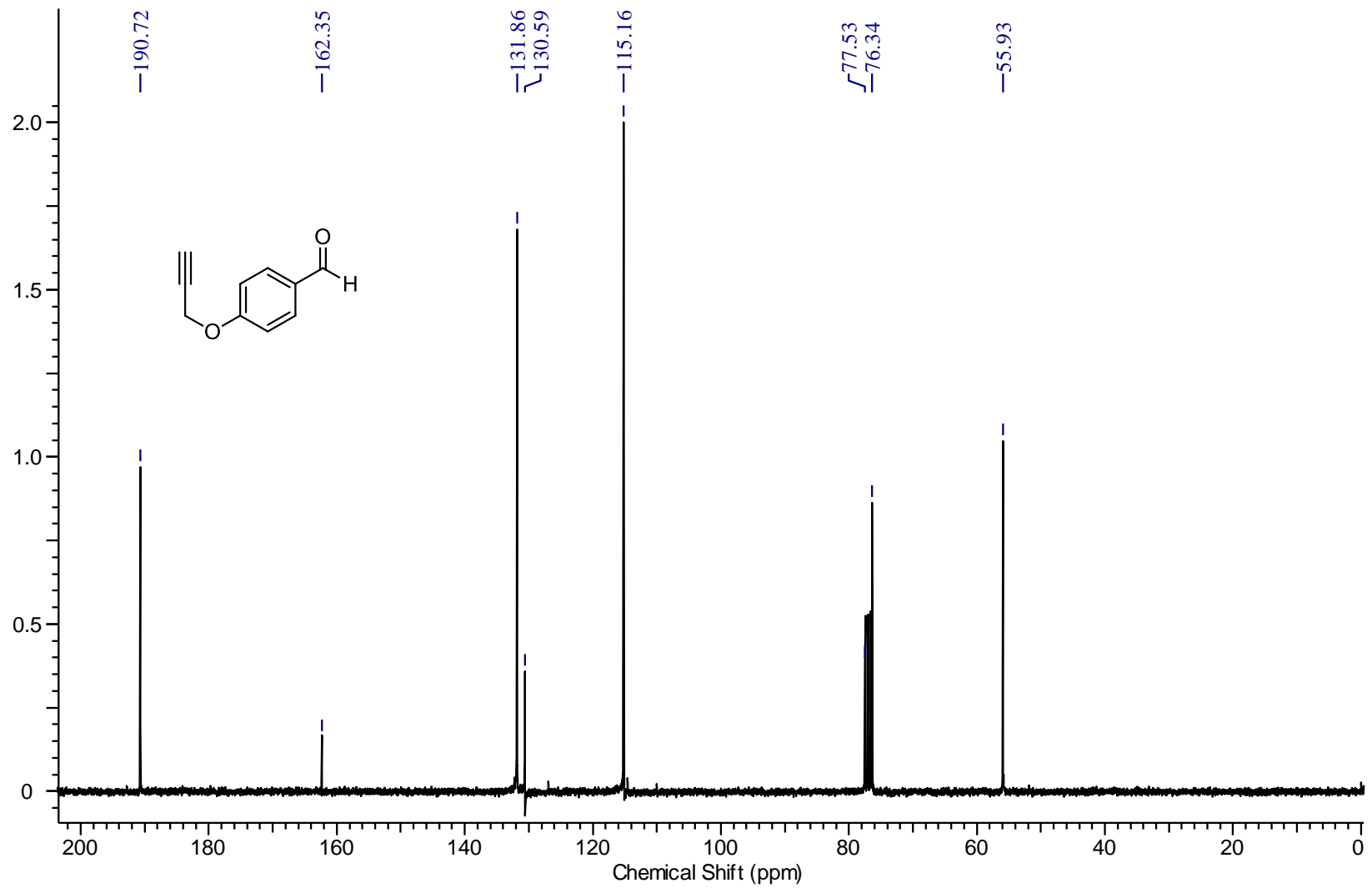
Espectro de RMN de ¹H do 4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82c) em CDCl₃ (Bruker, 299,94 MHz)



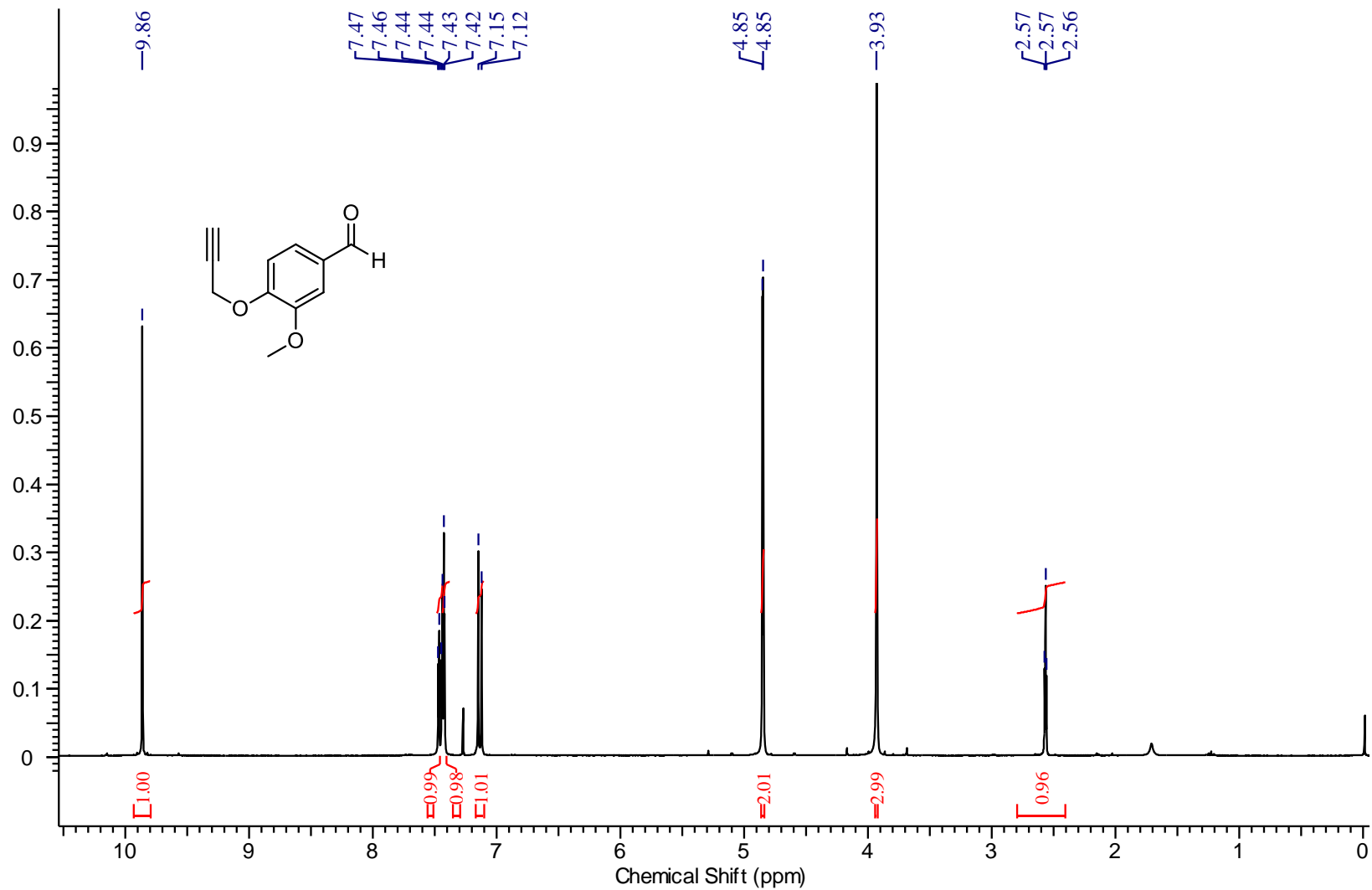
Espectro de RMN de ^{13}C do 4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82c) em CDCl_3 (Bruker, 75,43 MHz)



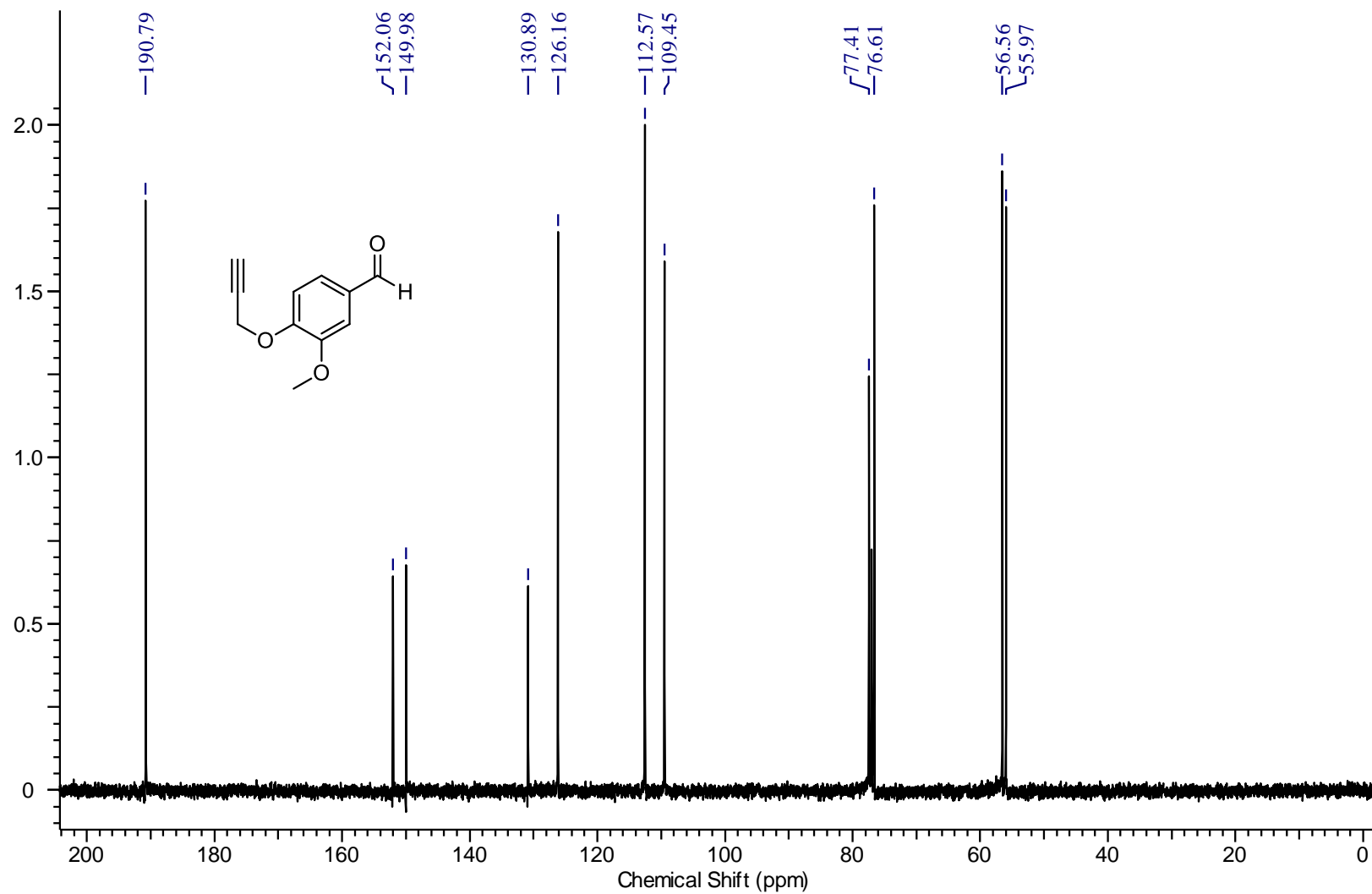
Espectro de RMN de ¹H do 4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82d) em CDCl₃ (Bruker, 400,13 MHz)



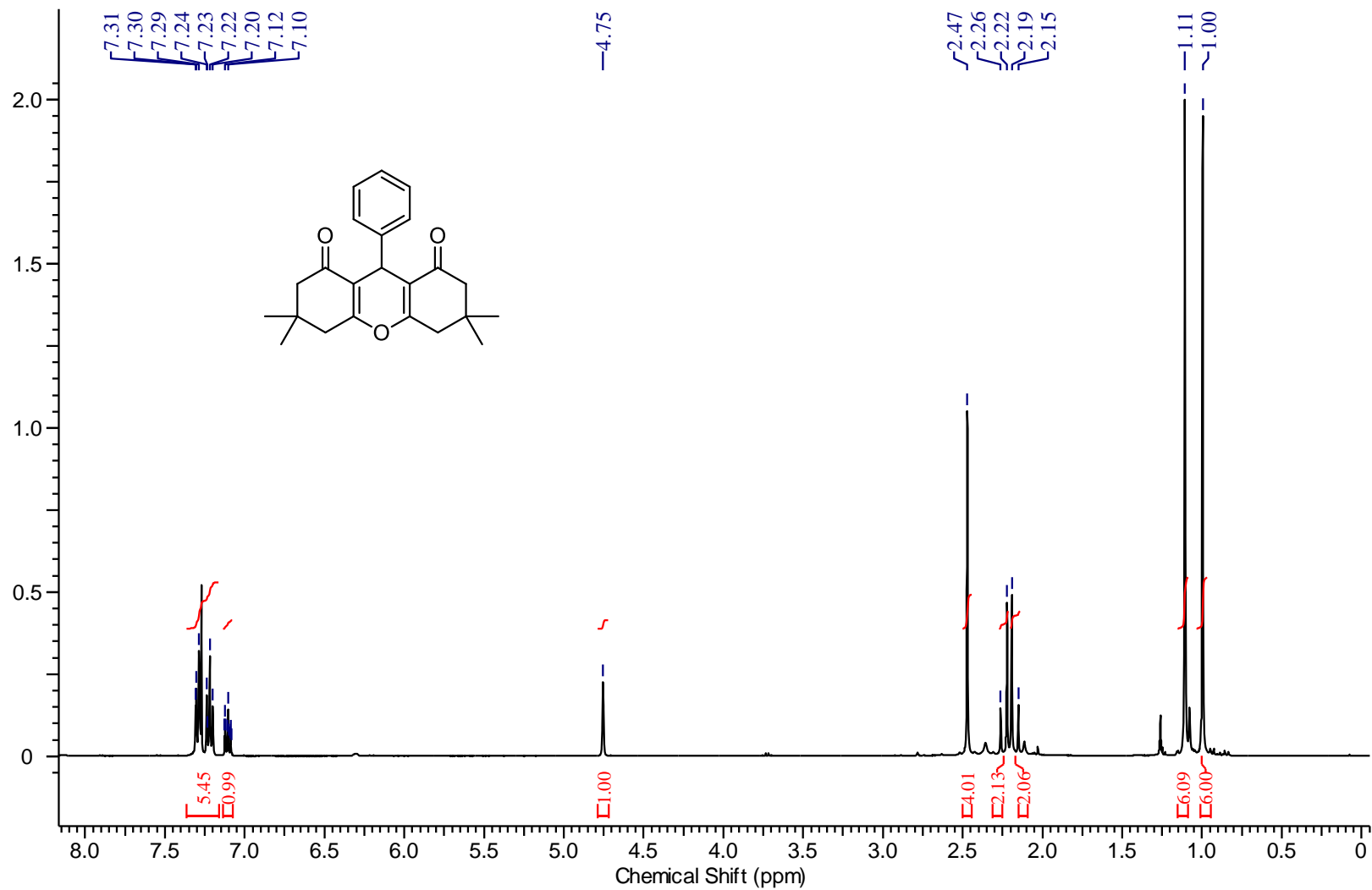
Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82d) em CDCl_3 (Bruker, 75,43 MHz)



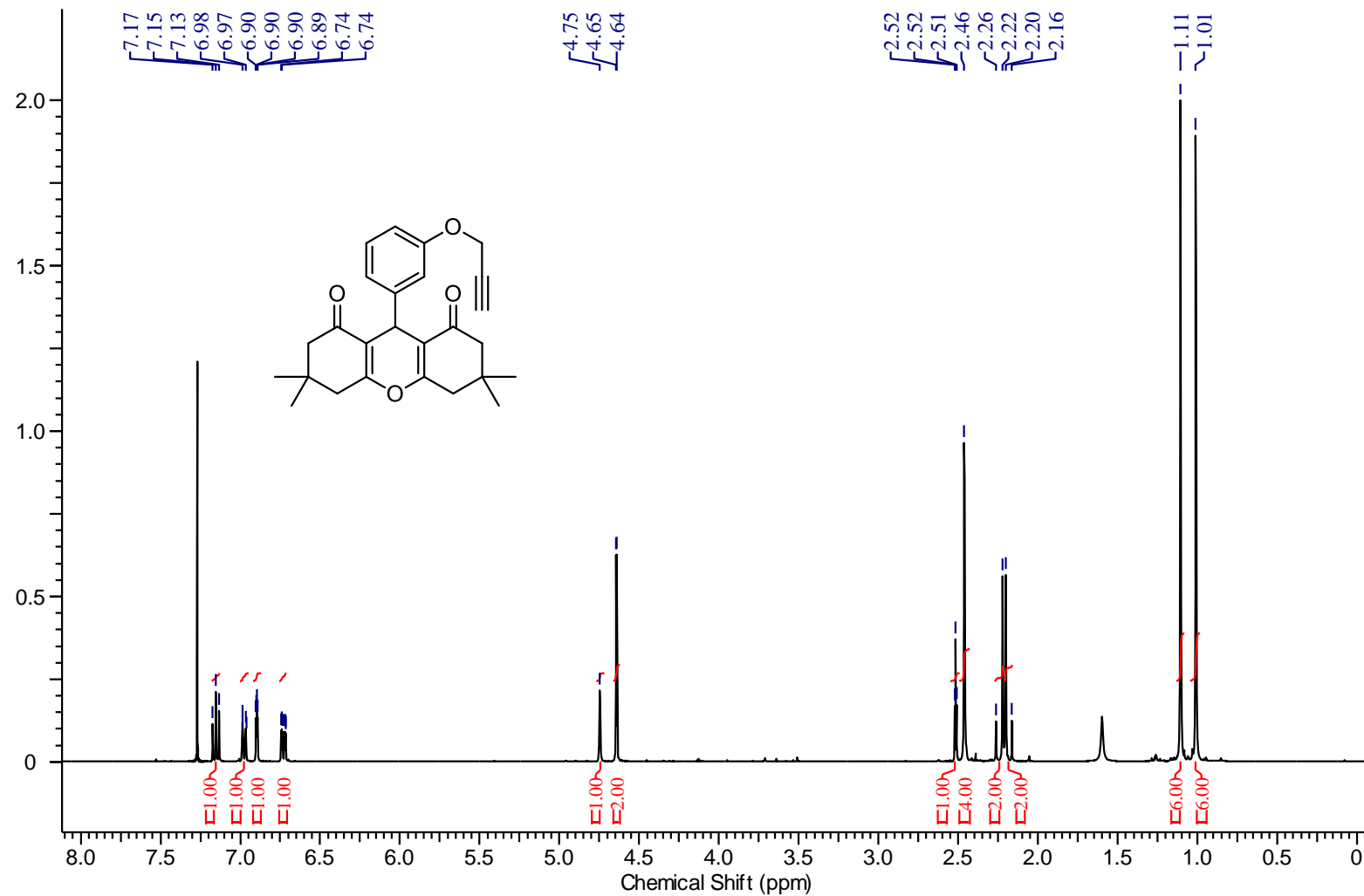
Espectro de RMN de ¹H do 3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82e) em CDCl₃ (Bruker, 299,94 MHz)



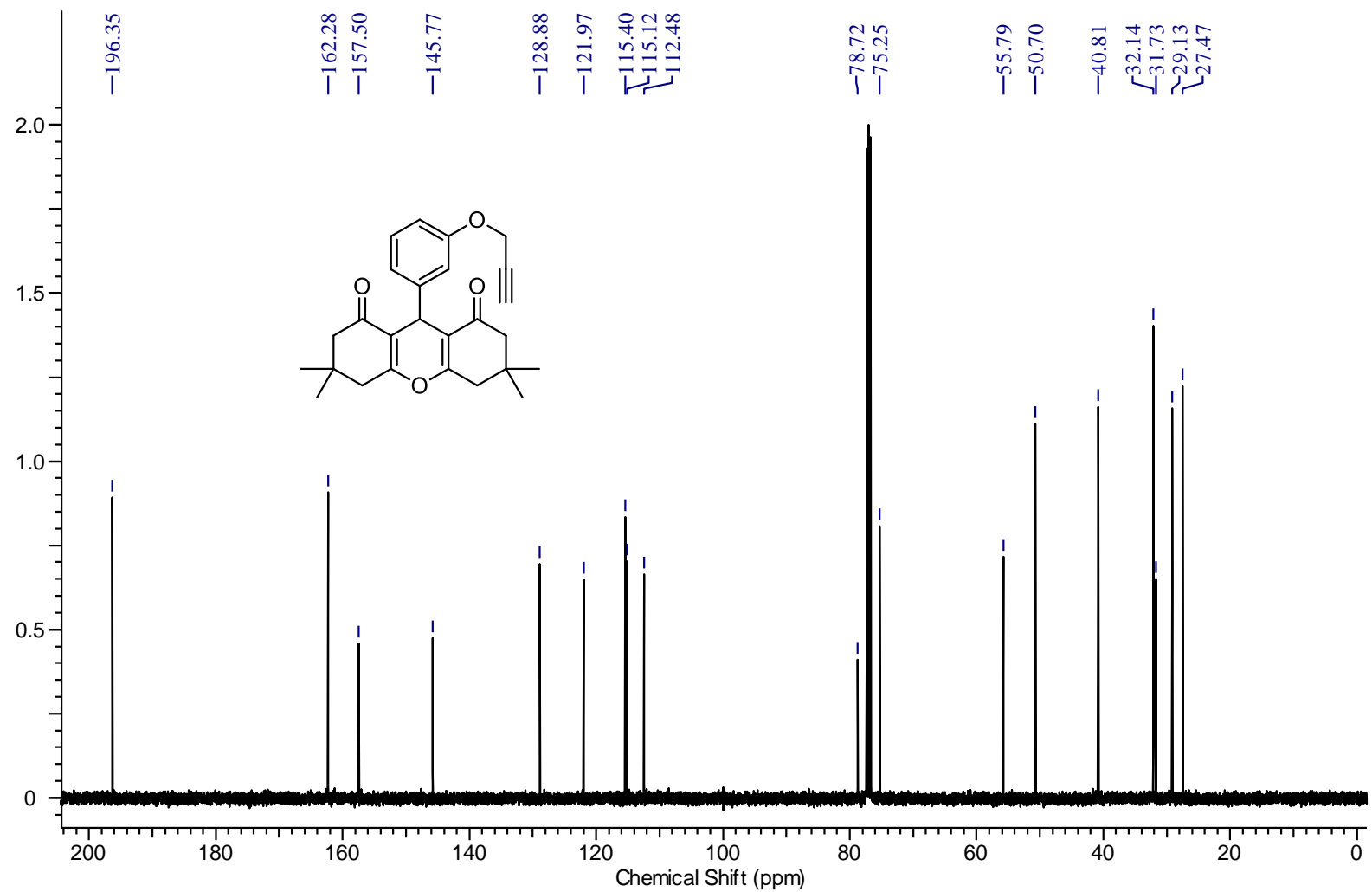
Espectro de RMN de ^{13}C do 3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (82e) em CDCl_3 (Bruker, 75,43 MHz)



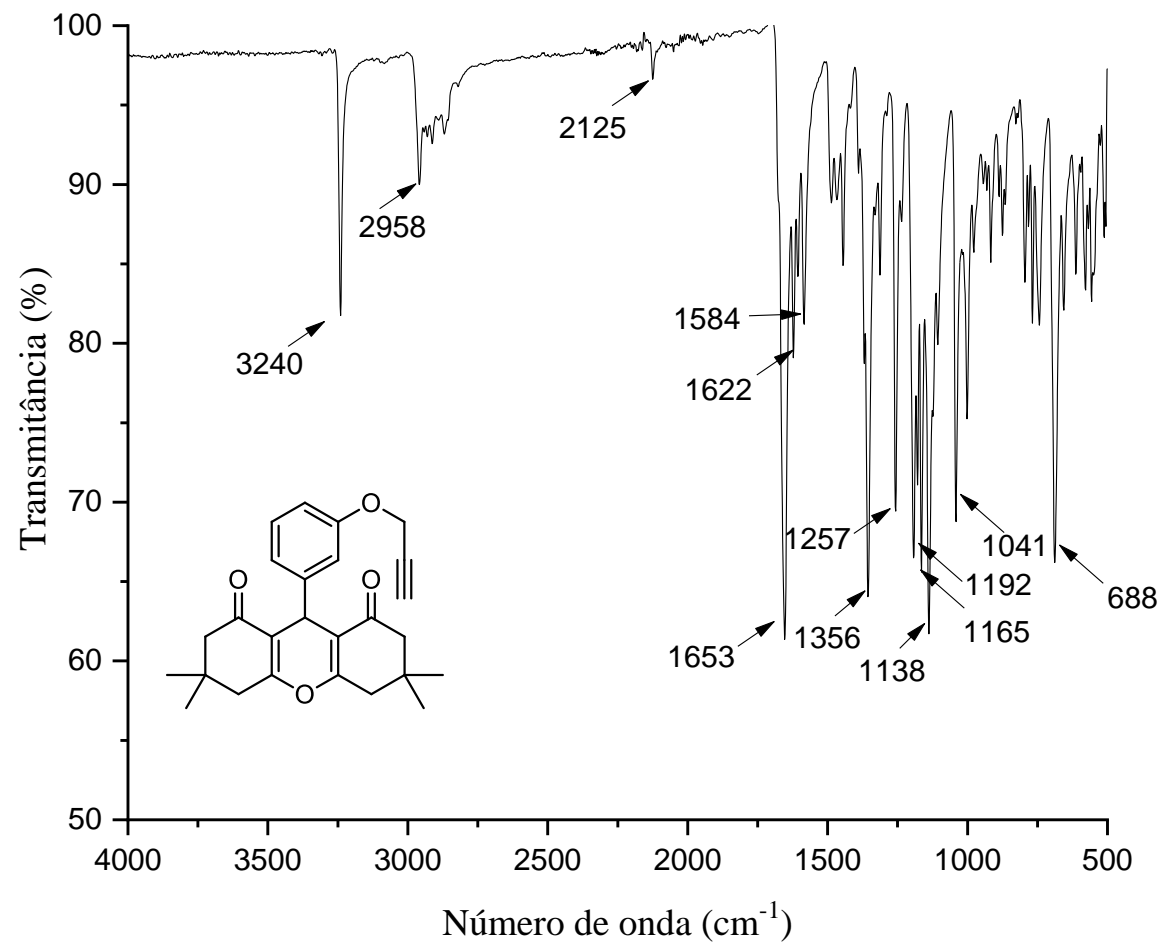
Espectro de RMN de ^1H da 9-fenil-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (85) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



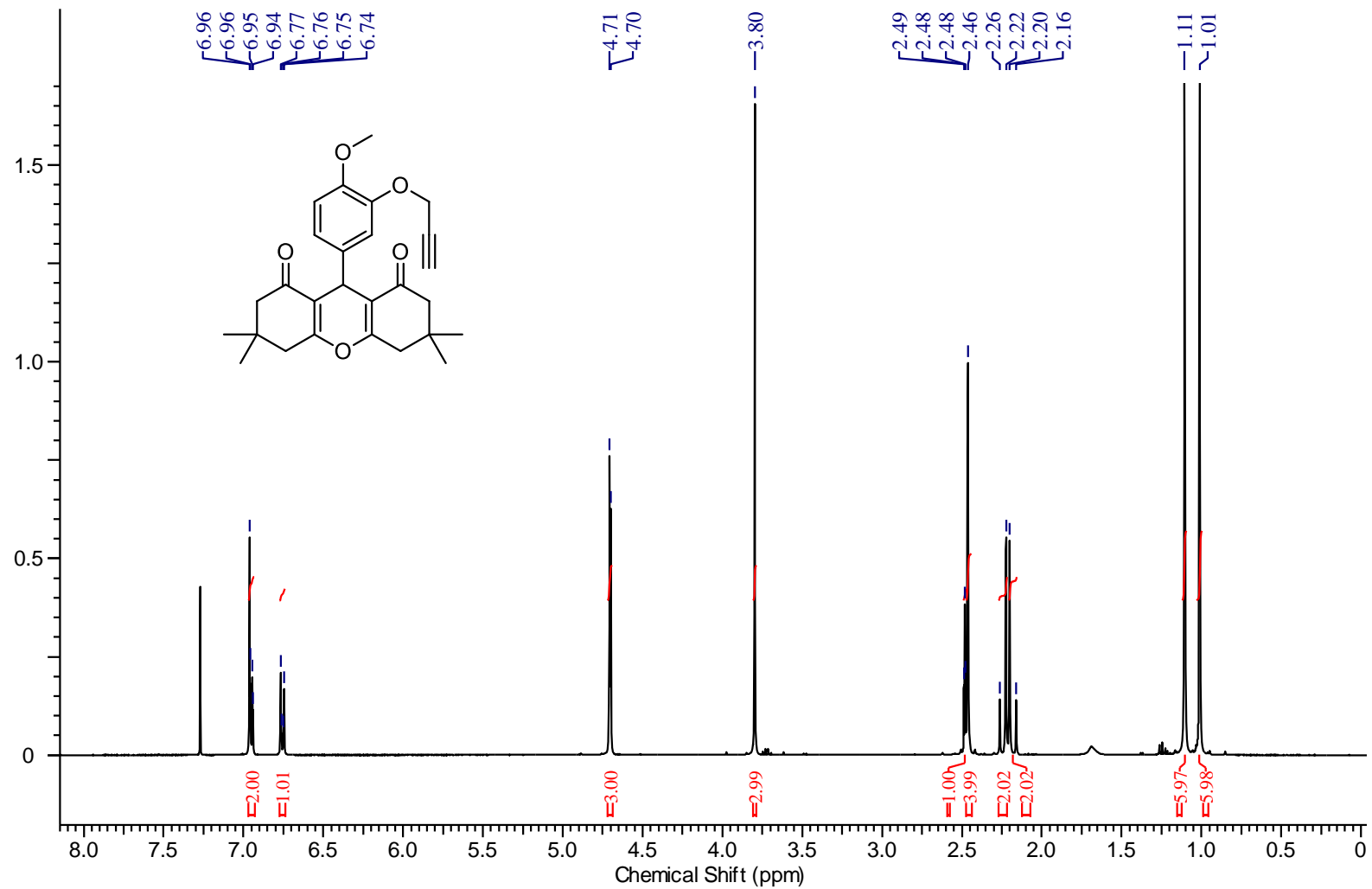
Espectro de RMN de ^1H da 3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86b) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



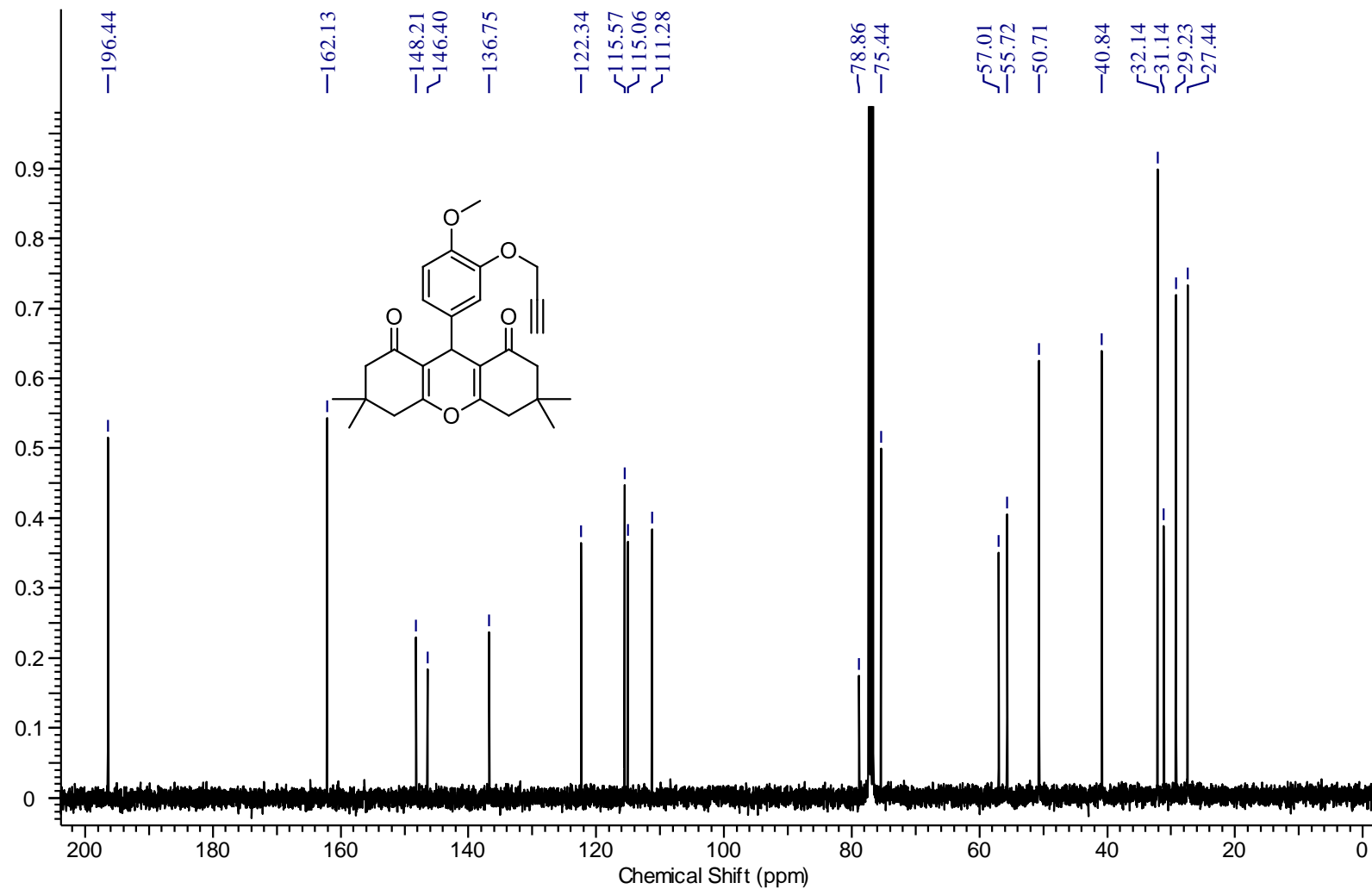
Espectro de RMN de ^{13}C da 3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86b) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



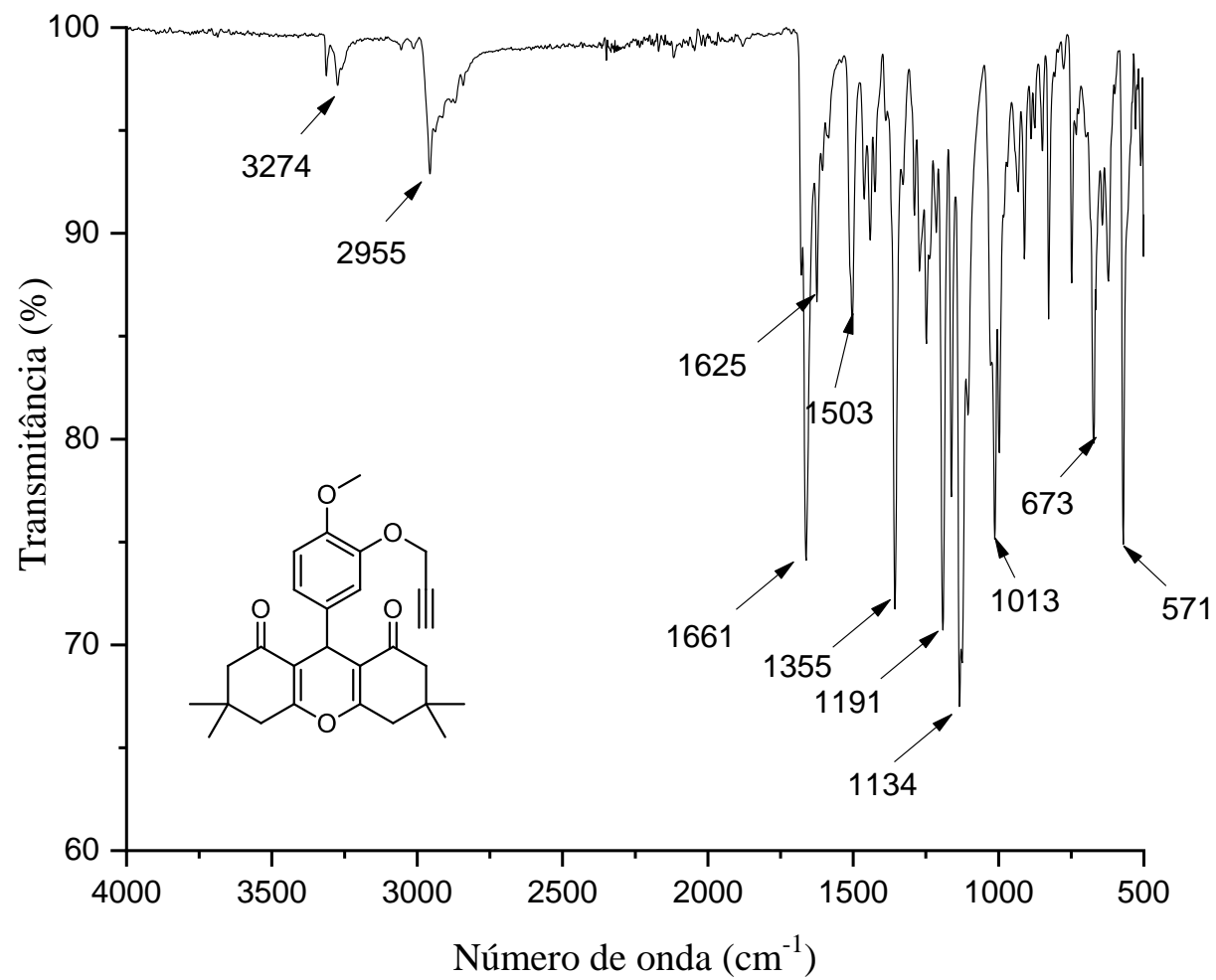
Espectro de IVTF-RTA da 3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86b)



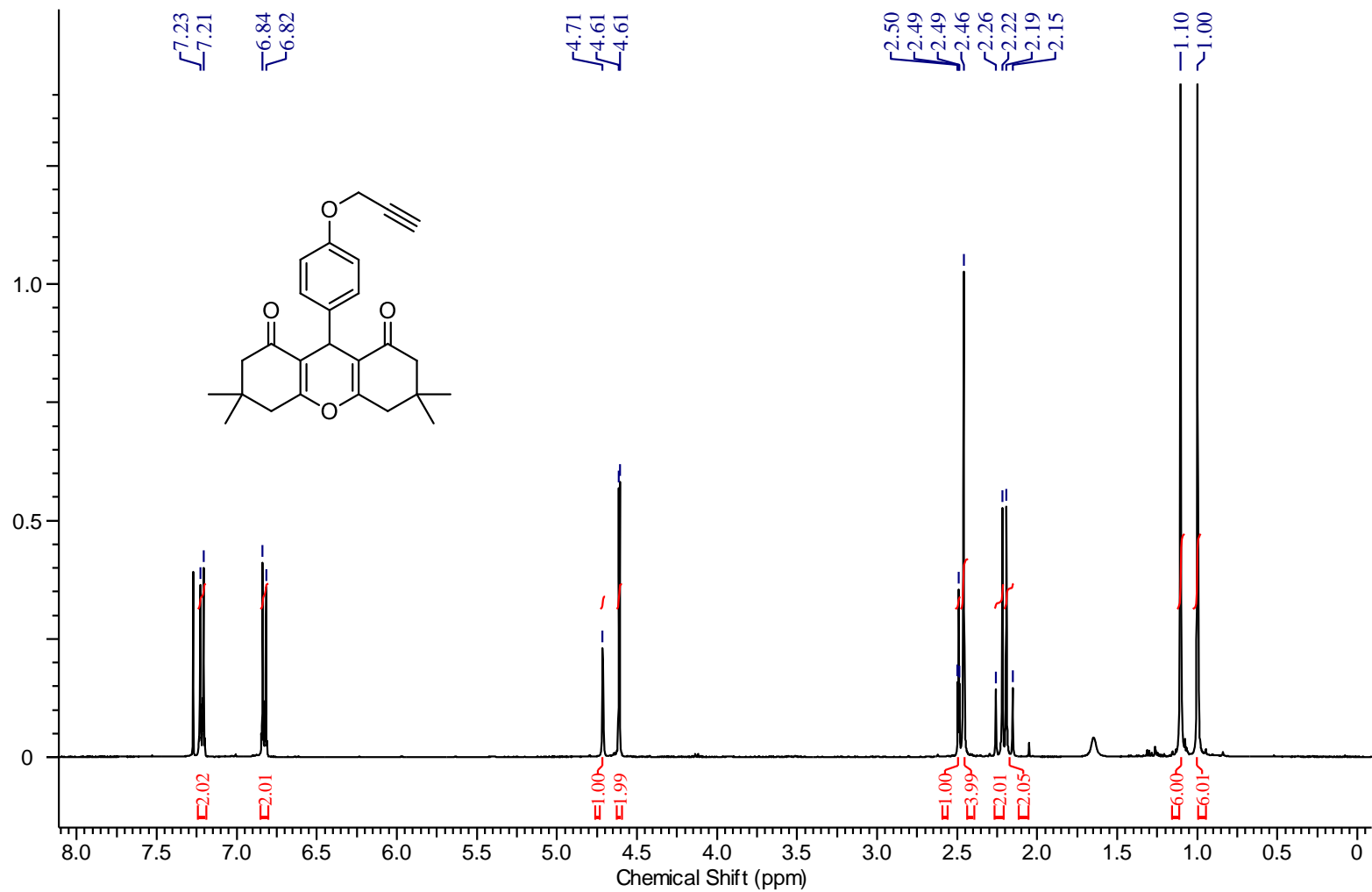
Espectro de RMN de ^1H da 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86c) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



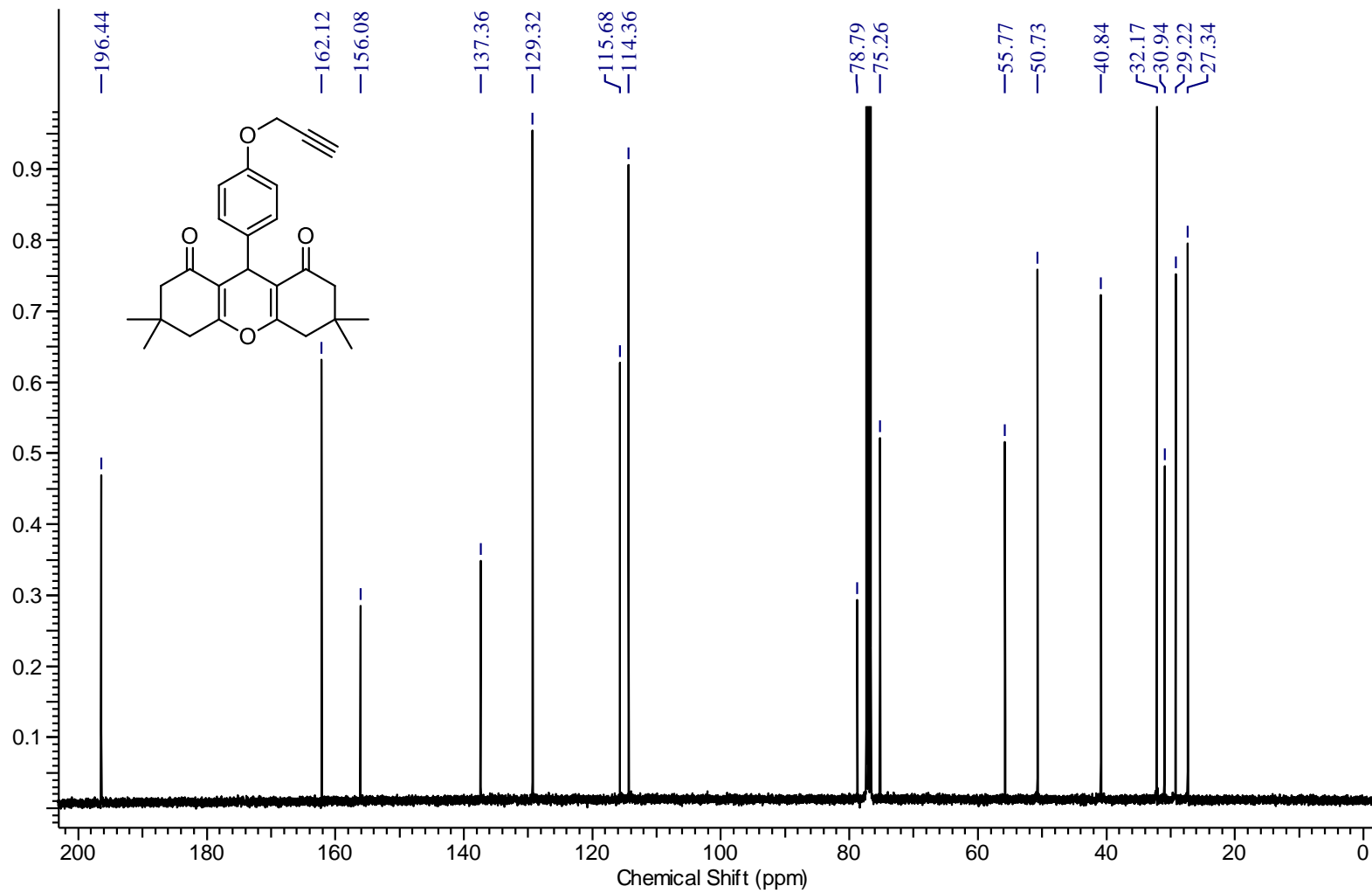
Espectro de RMN de ^{13}C da 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86c) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



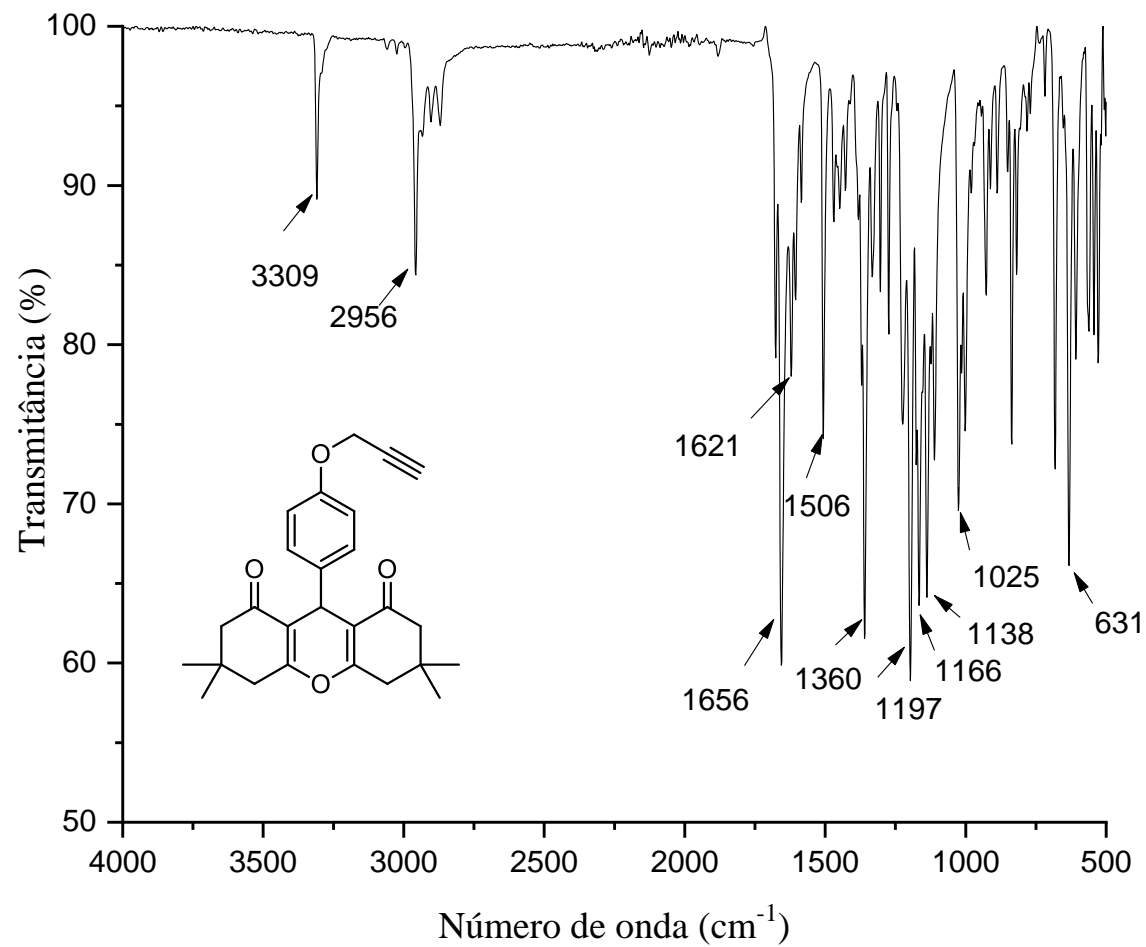
Espectro de IVTF-RTA da 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86c)



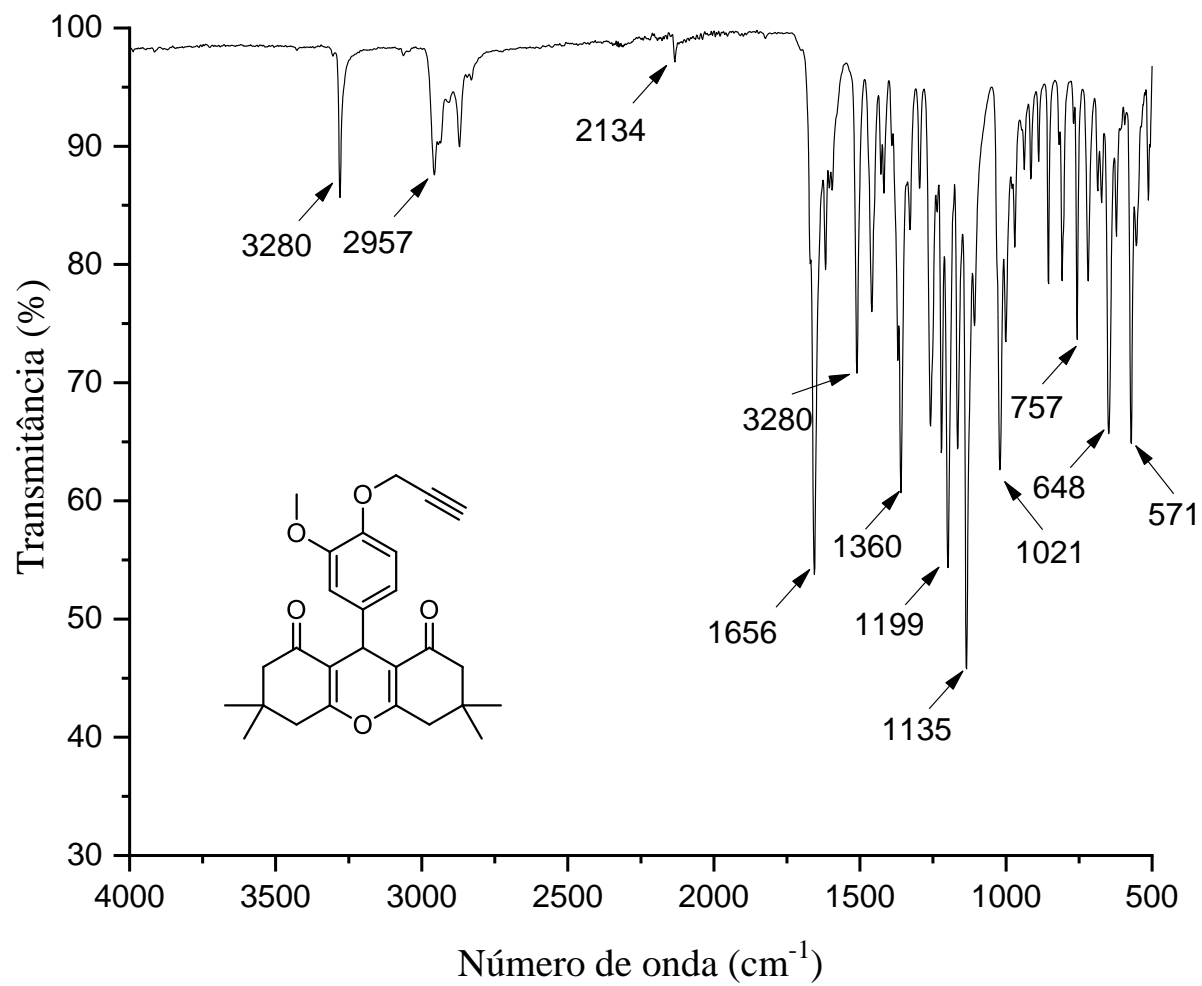
Espectro de RMN de ^1H da 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86d) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



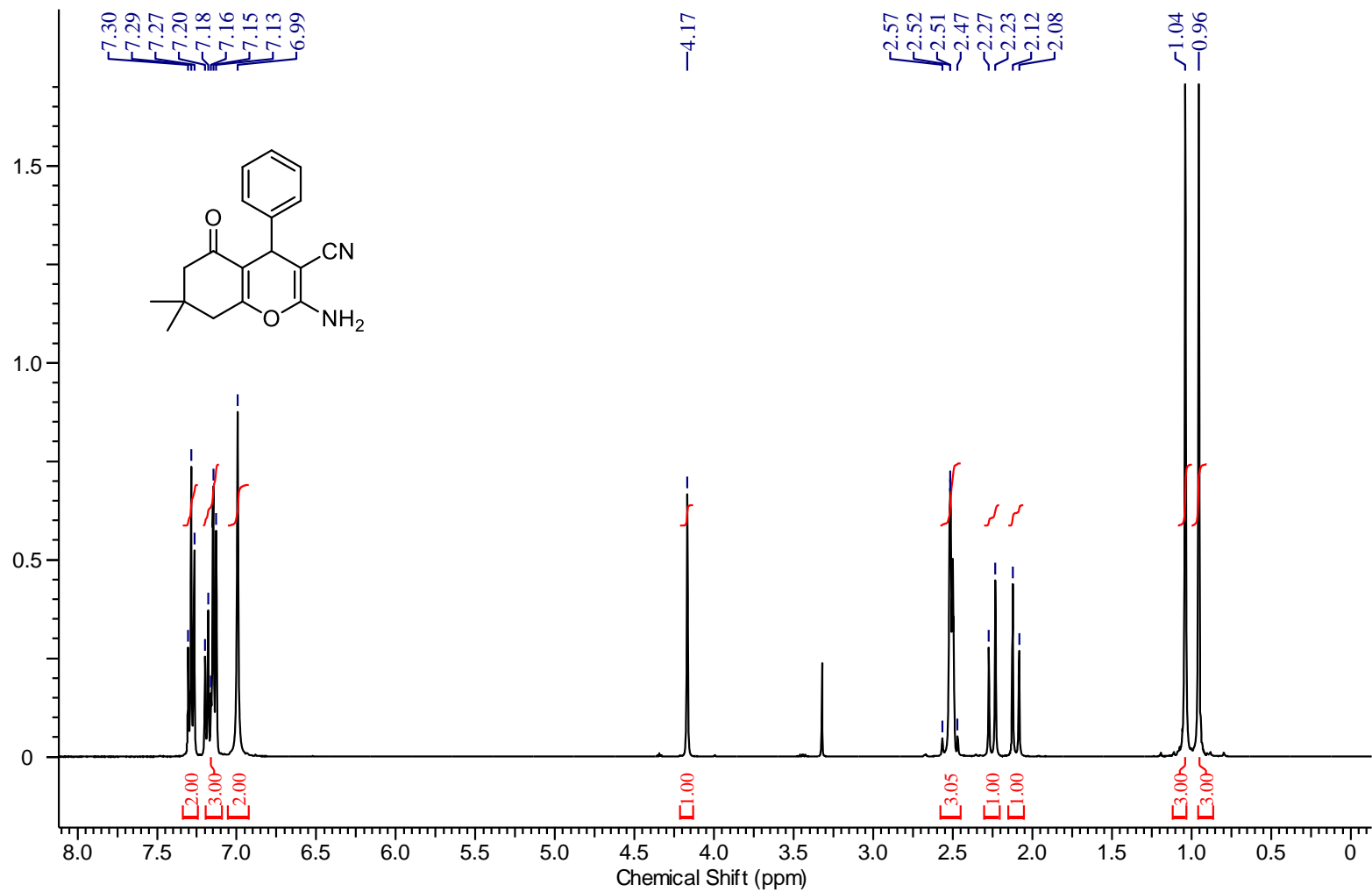
Espectro de RMN de ^{13}C da 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86d) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



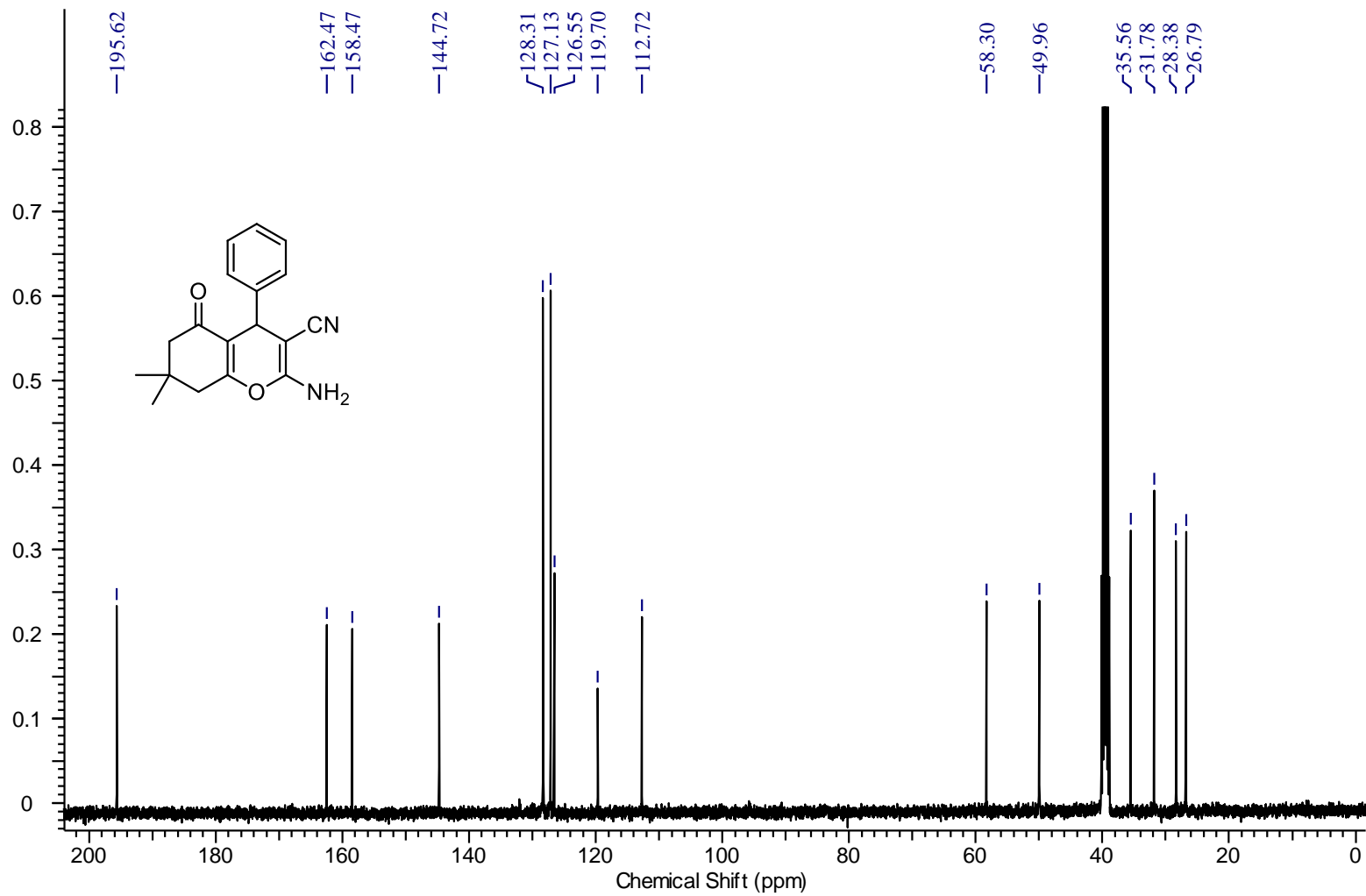
Espectro de IVTF-RTA da 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86d)



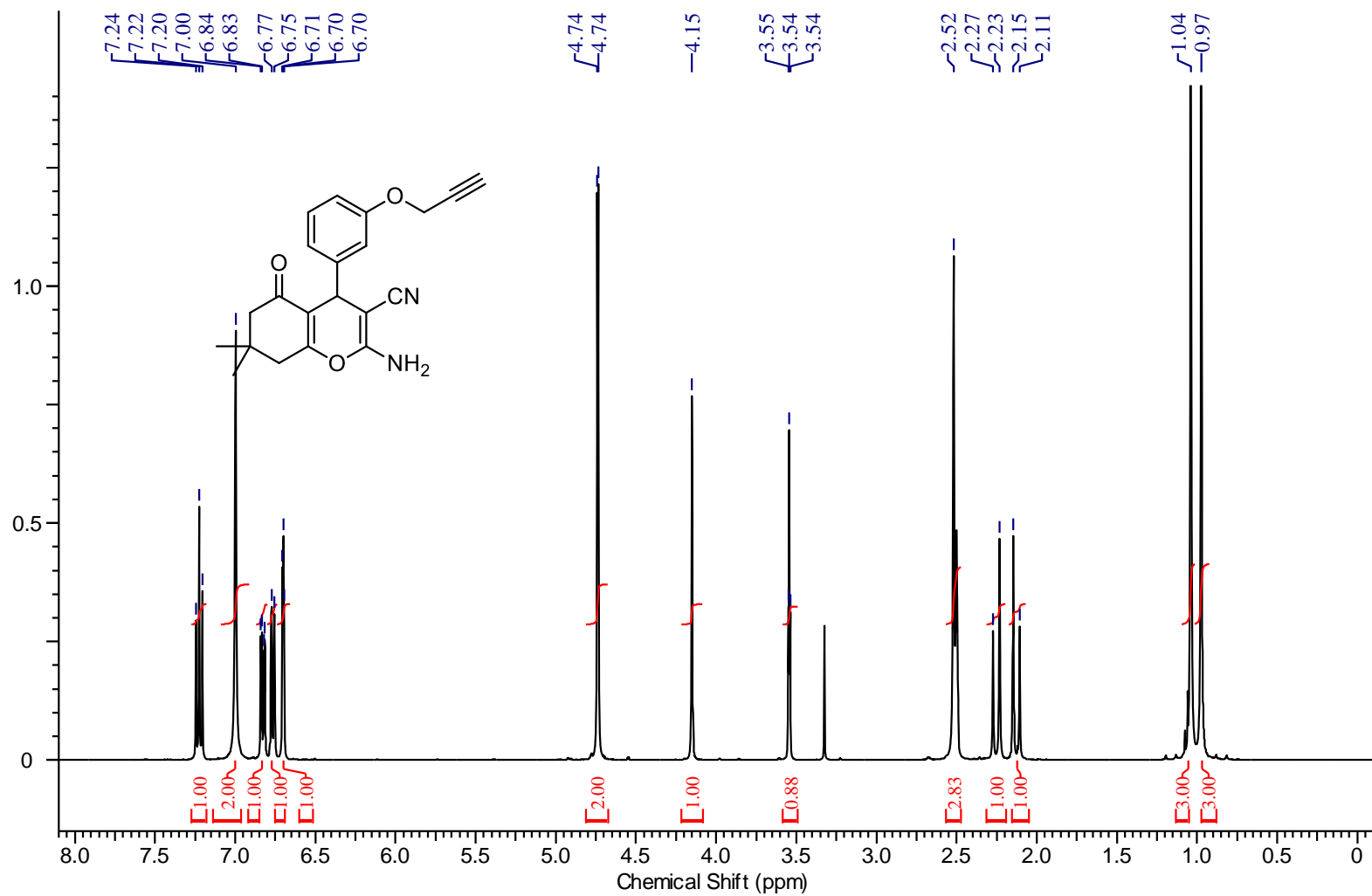
Espectro de IVTF-RTA da 3,3,6,6-tetrametil-9-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (86e)



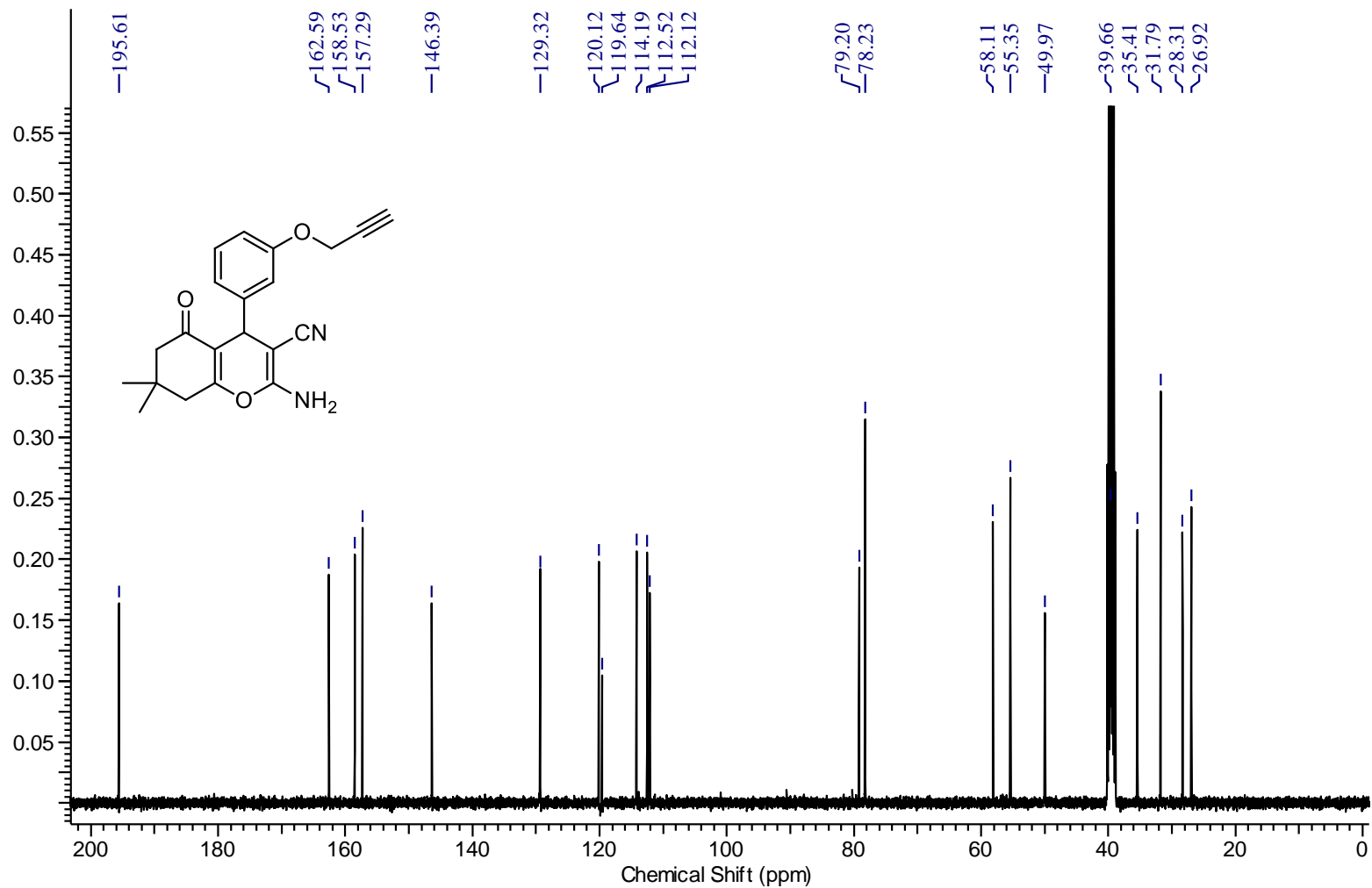
Espectro de RMN de ^1H da 2-amino-4-fenil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (88) em DMSO – d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



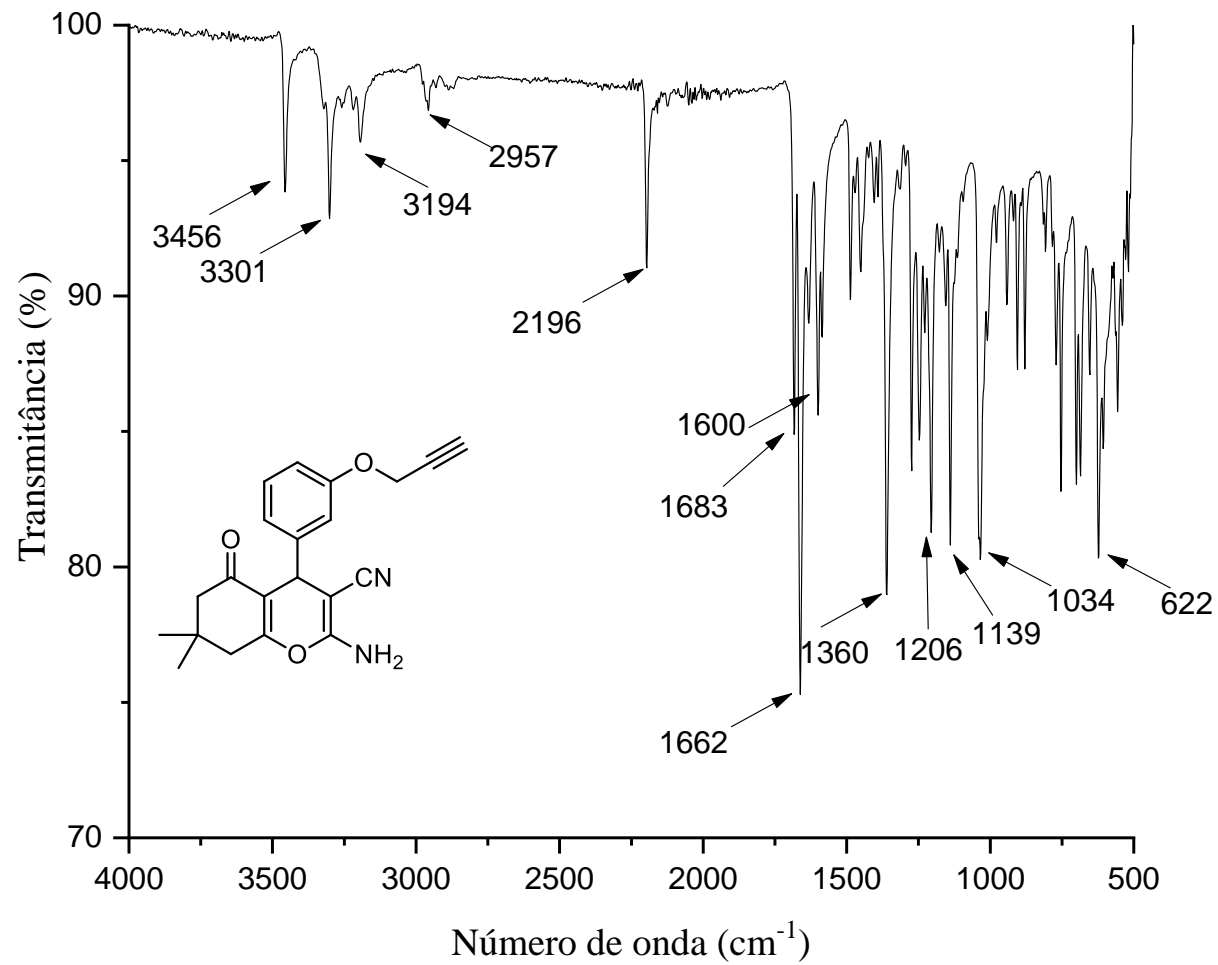
Espectro de RMN de ^{13}C da 2-amino-4-fenil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (88)
em DMSO – d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



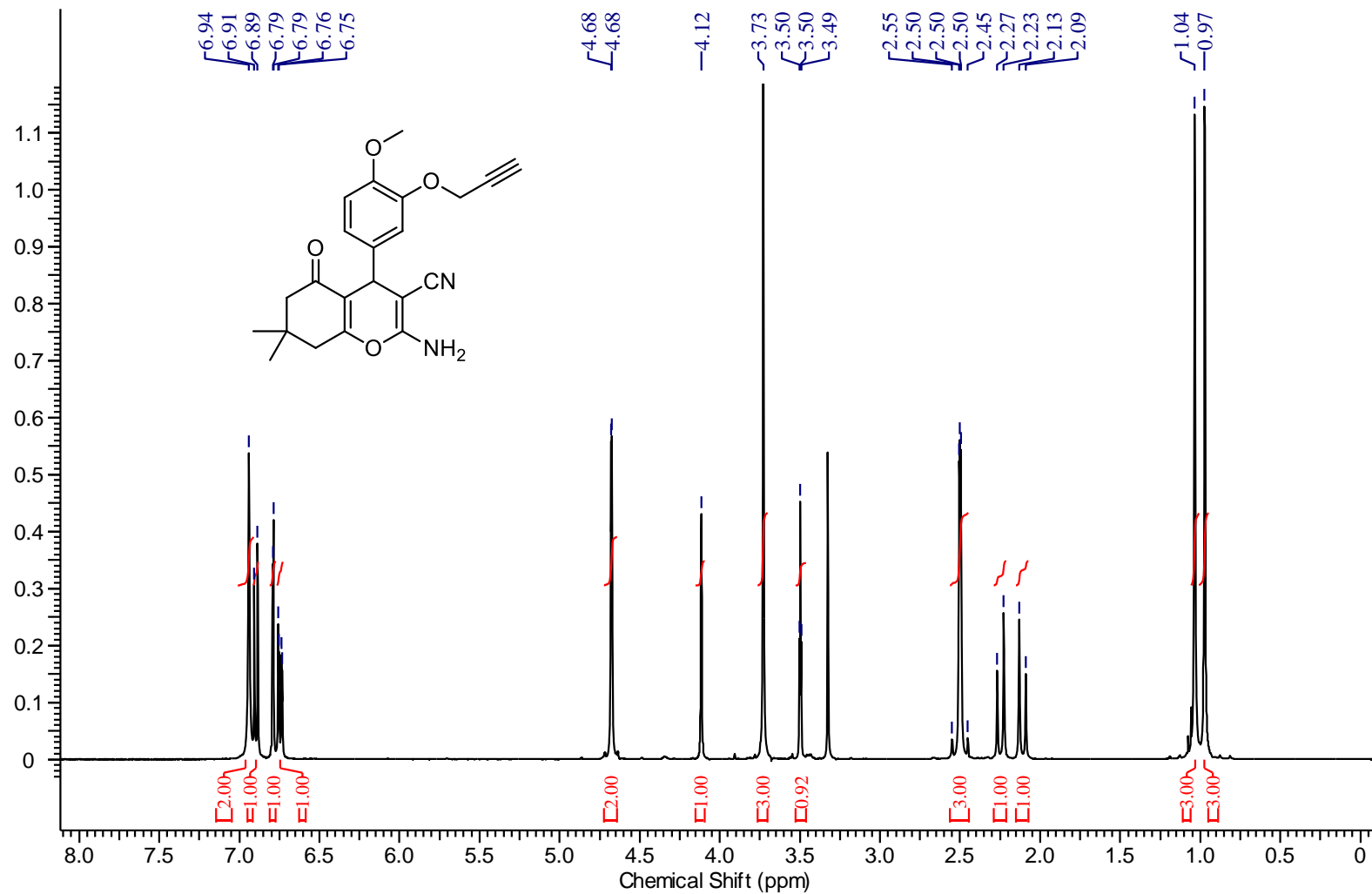
Espectro de RMN de ¹H da 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89b) em DMSO – d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



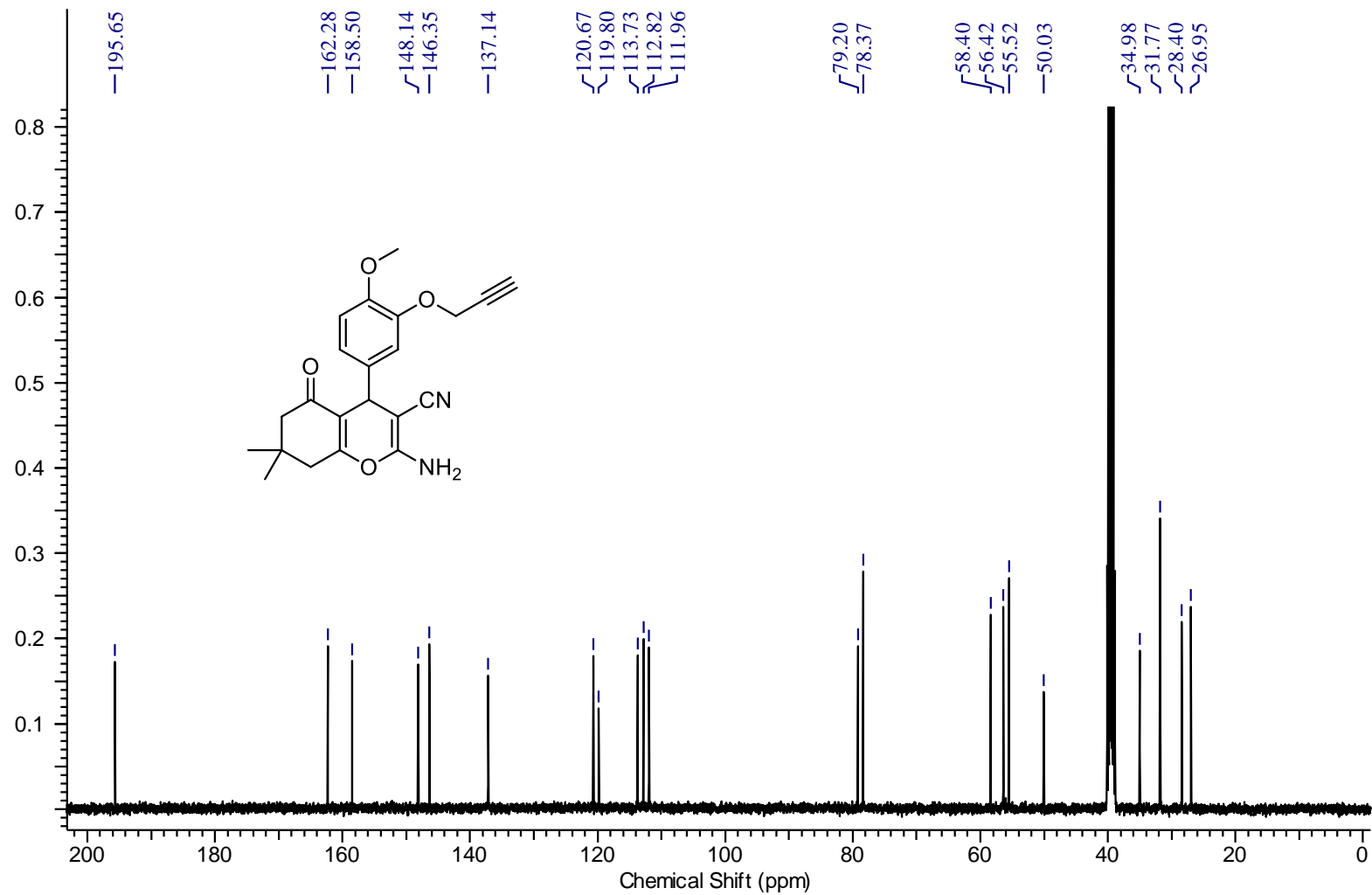
Espectro de RMN de ^{13}C da 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89b) em DMSO - d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



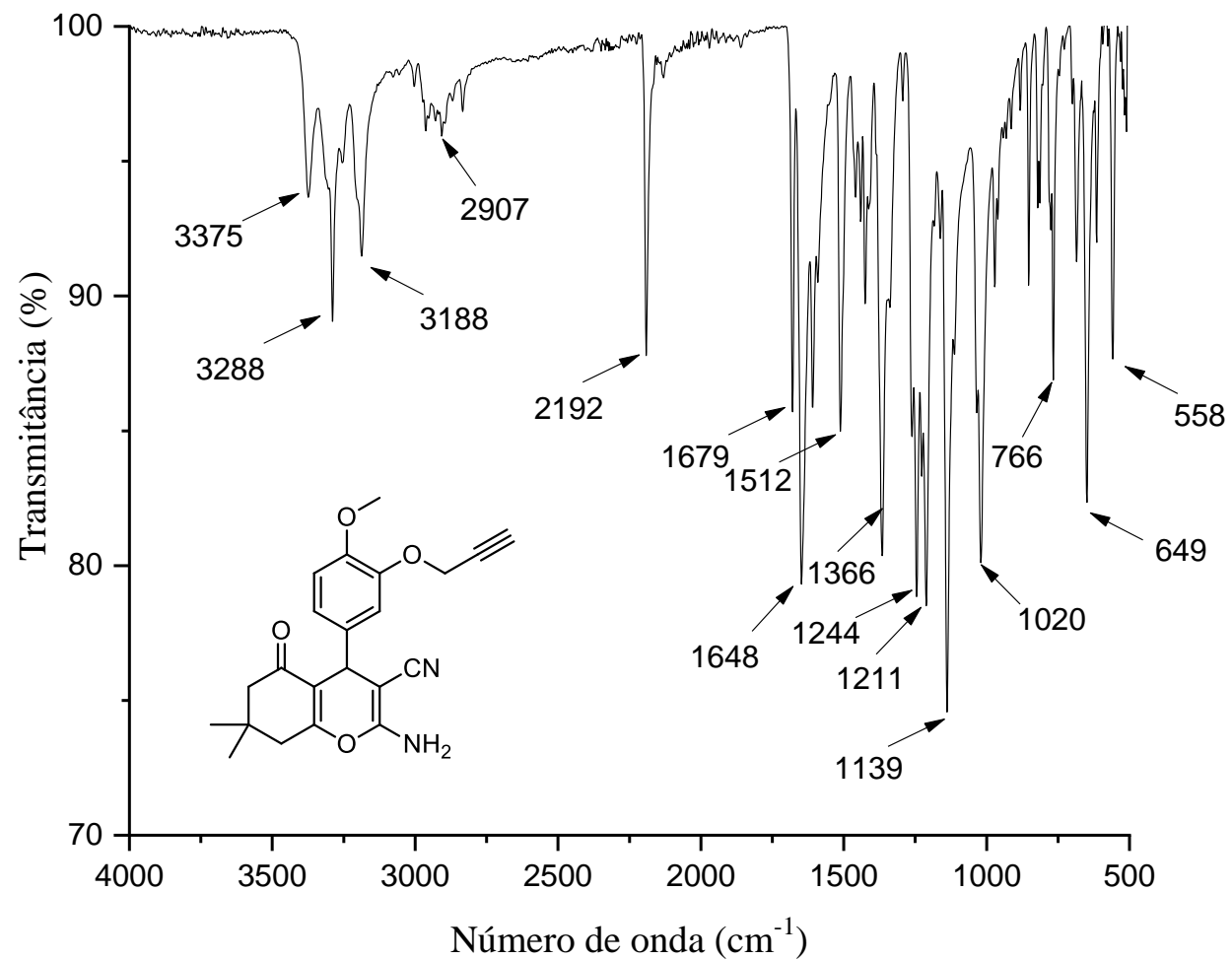
Espectro de IVTF-RTA da 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89b)



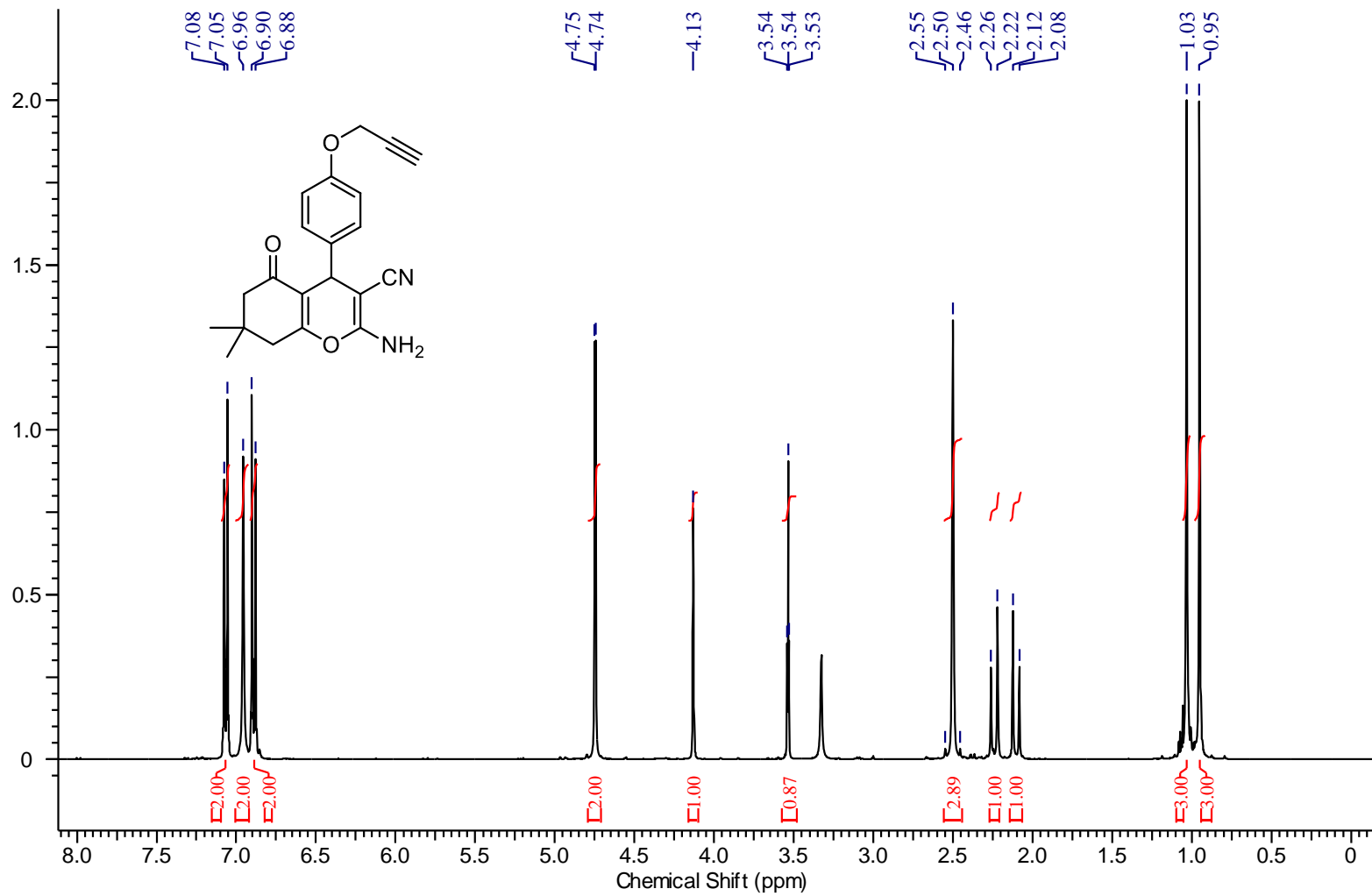
Espectro de RMN de ^1H da 2-amino-7,7-dimetil-4-(4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89c) em DMSO - d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



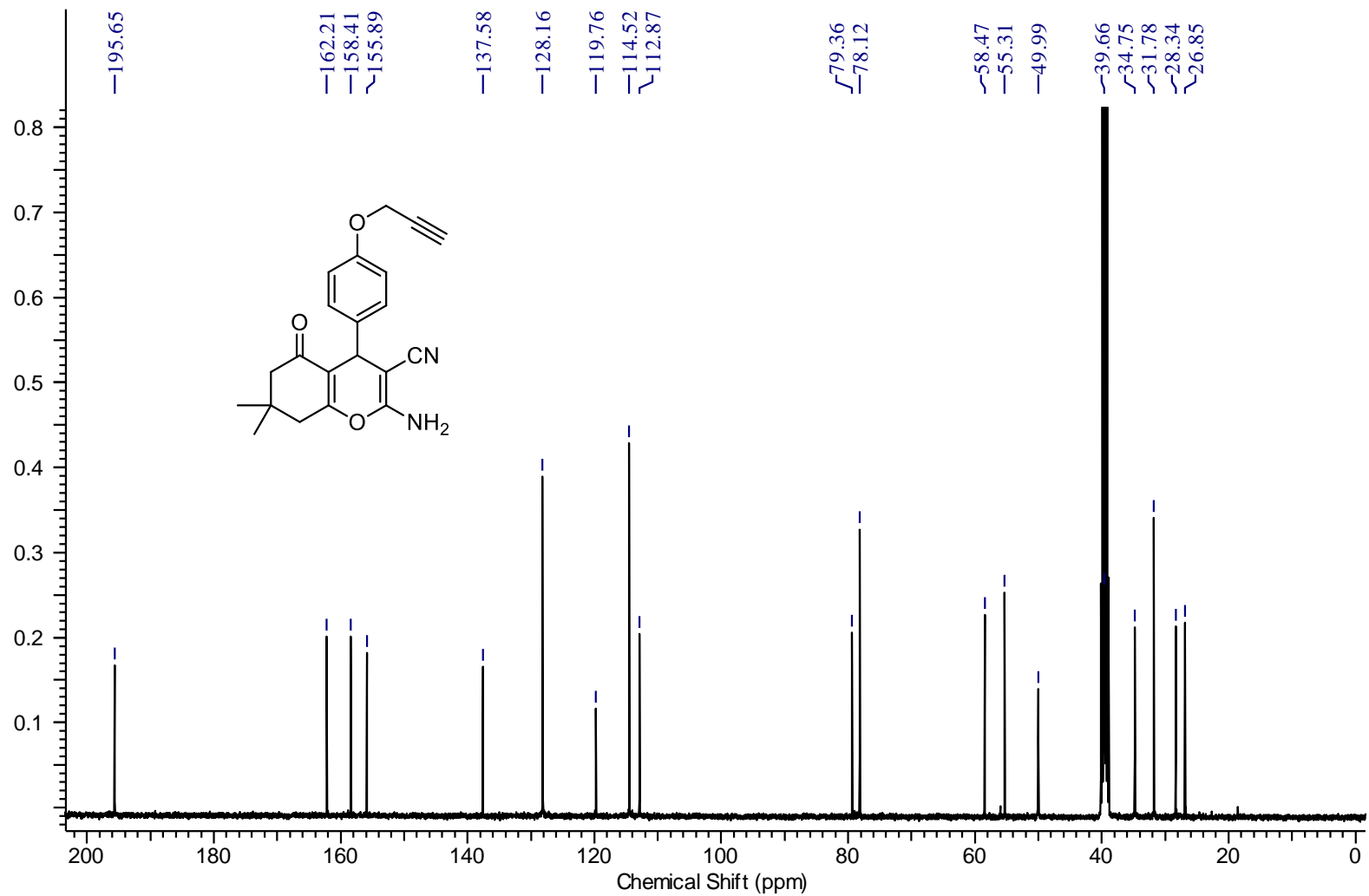
Espectro de RMN de ^{13}C da 2-amino-7,7-dimetil-4-(4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89c) em DMSO – d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



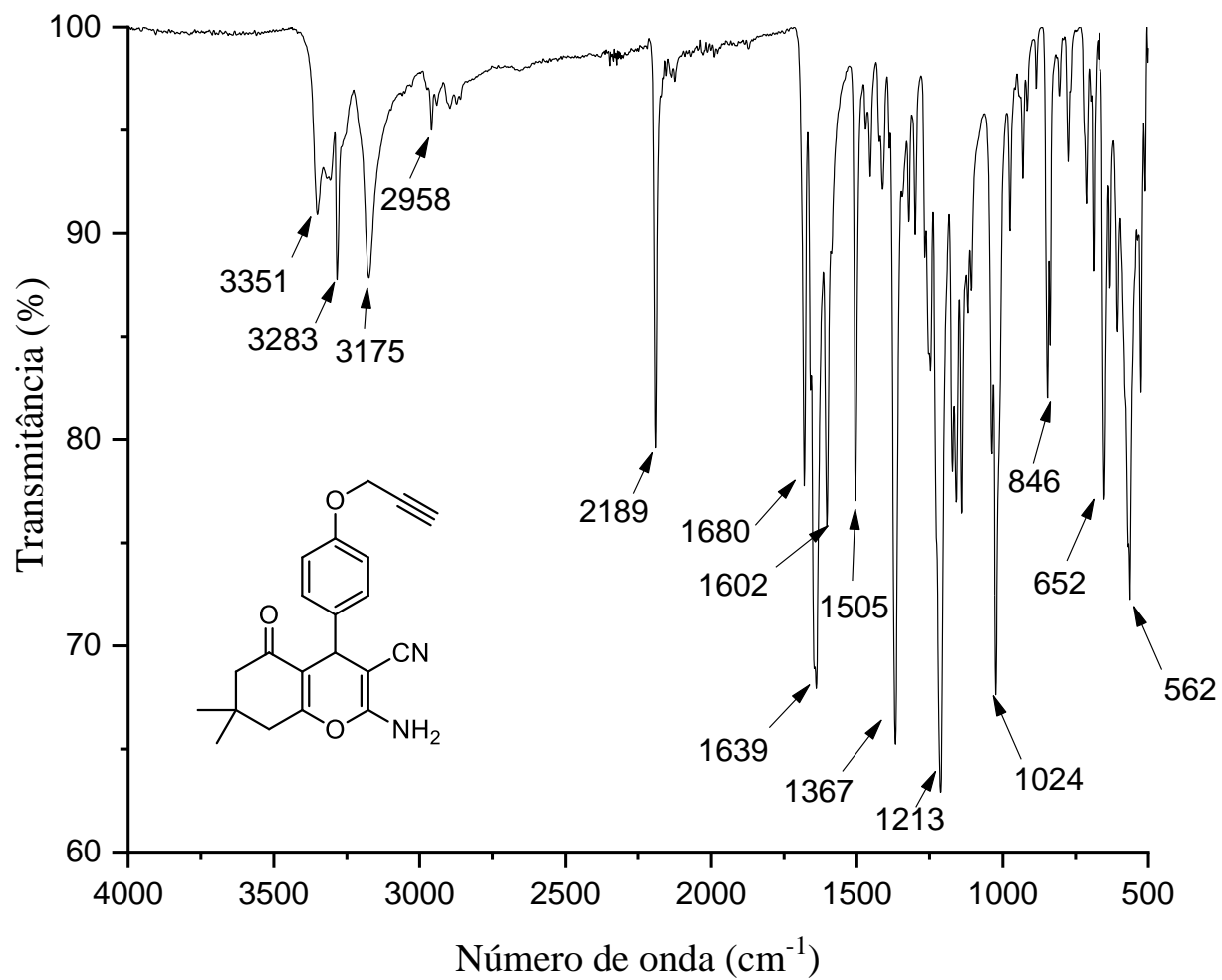
Espectro de IVTF-RTA da 2-amino-7,7-dimetil-4-(4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89c)



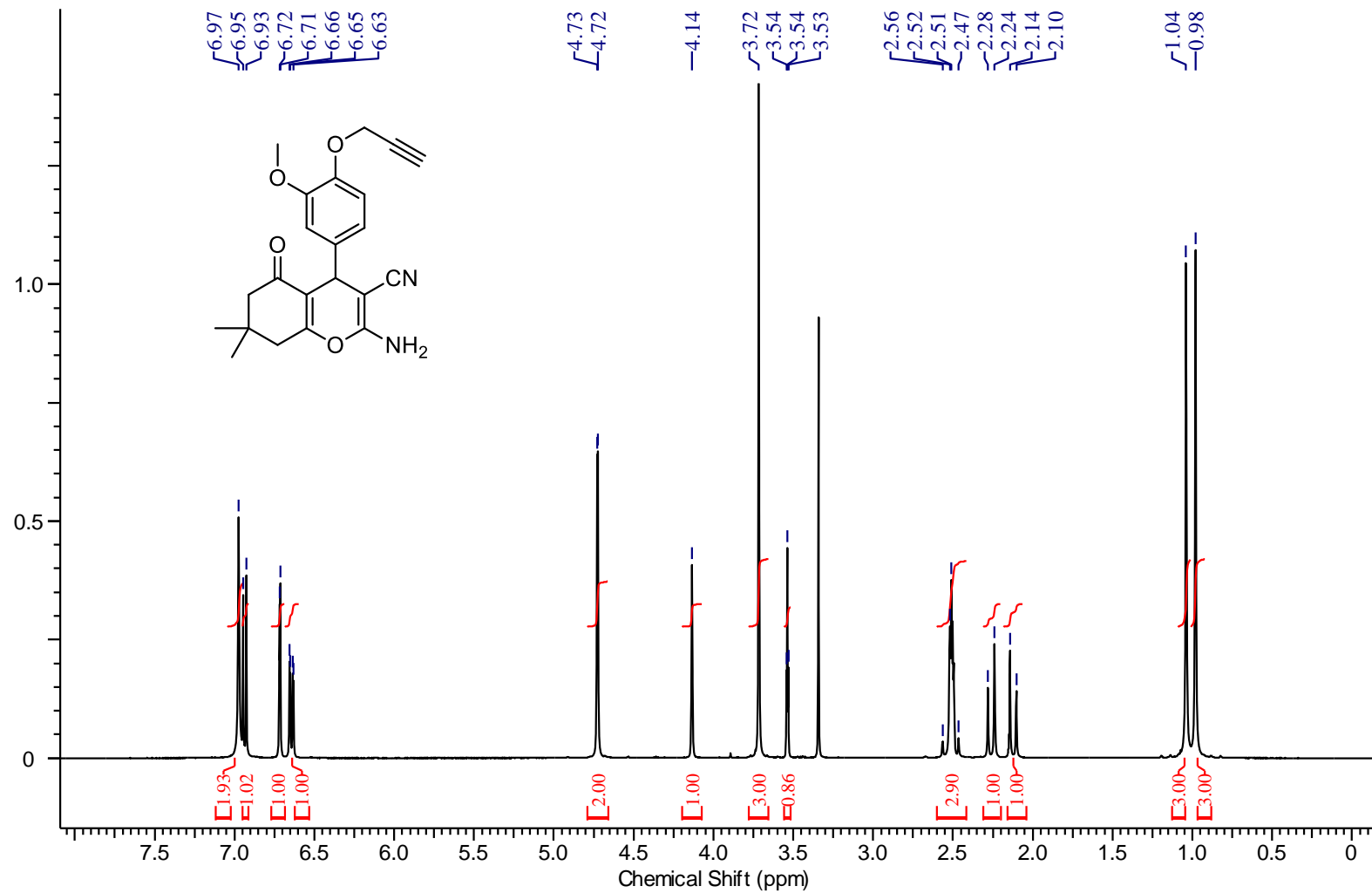
Espectro de RMN de ¹H da 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89d) em DMSO – d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



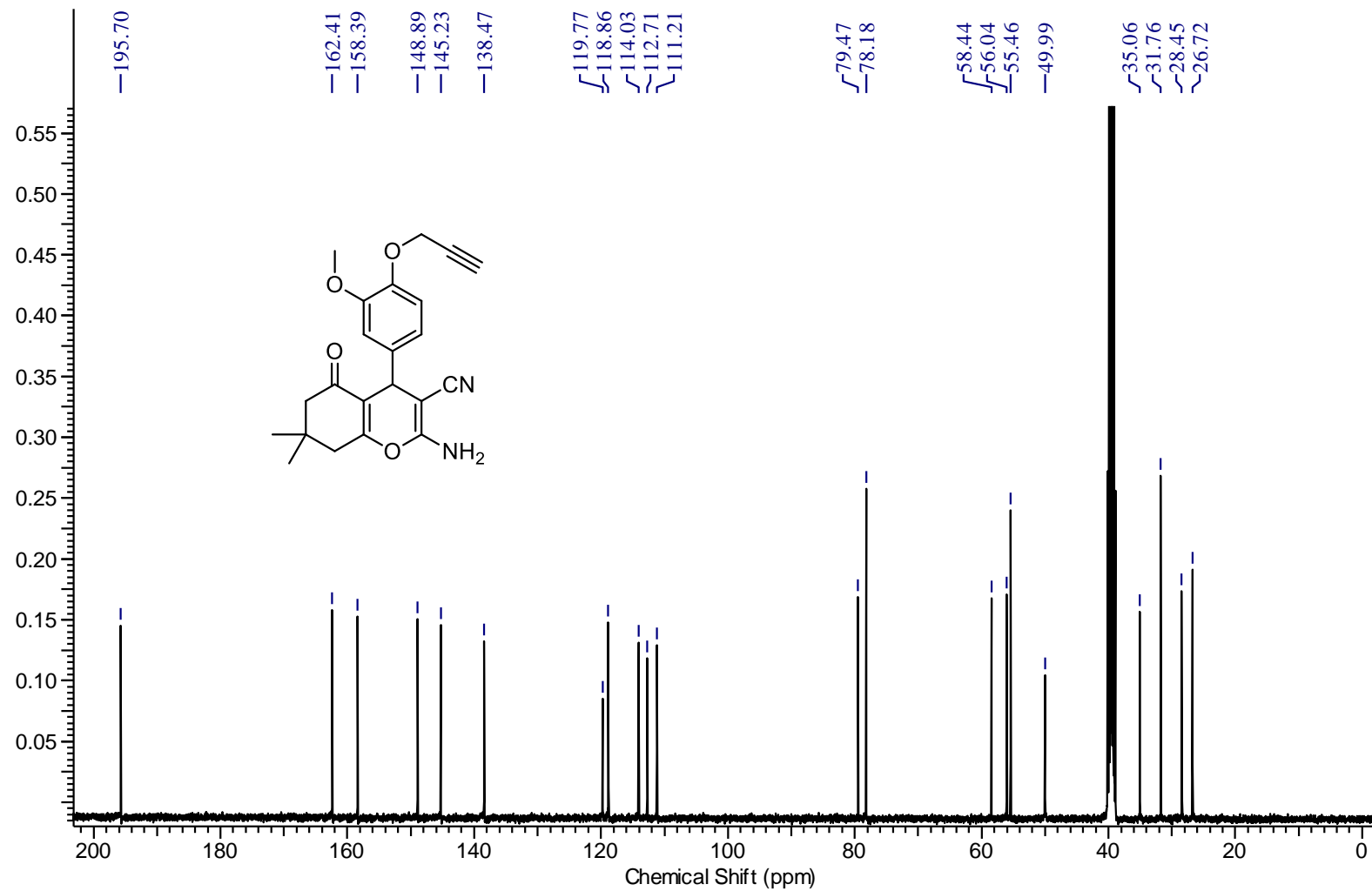
Espectro de RMN de ^{13}C da 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89d) em DMSO – d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



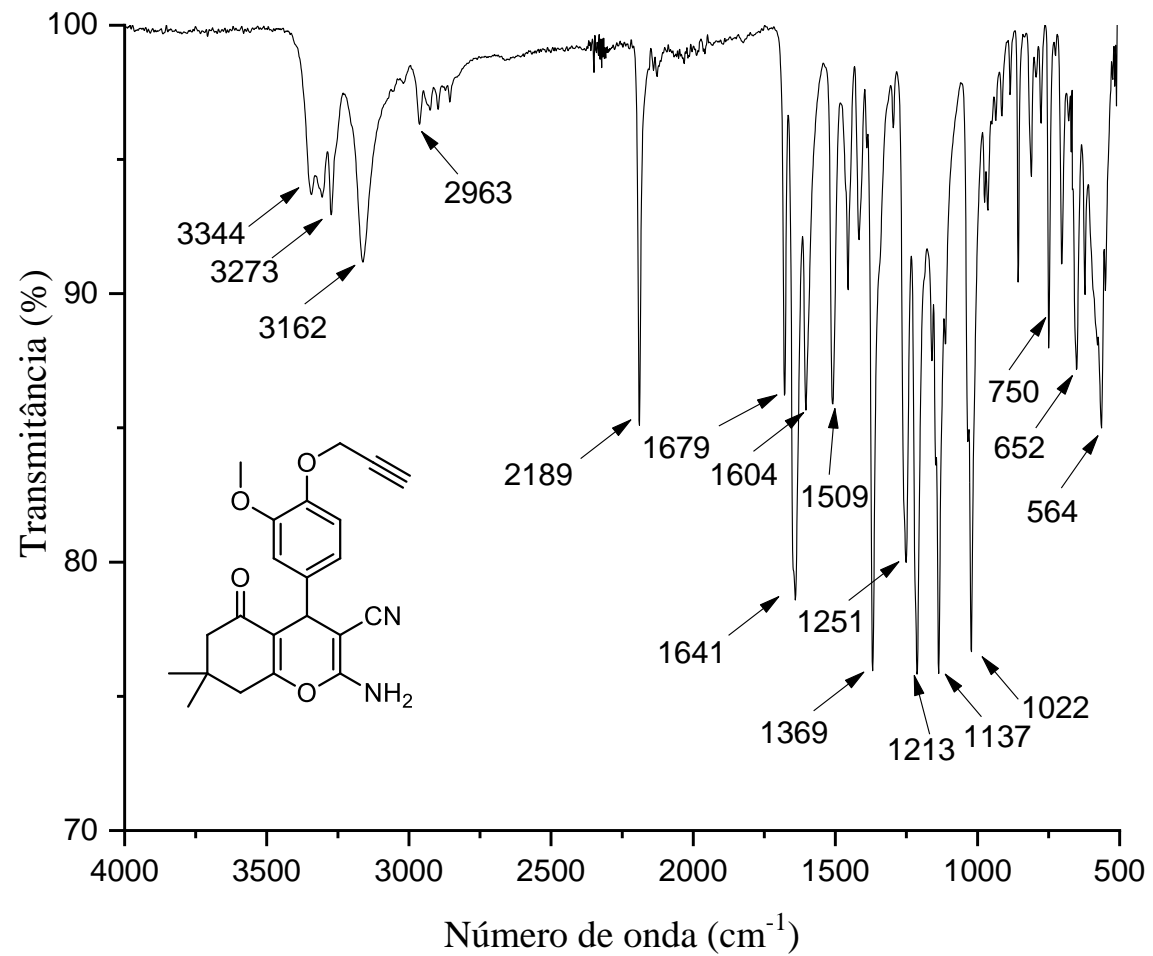
Espectro de IVTF-RTA da 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89d)



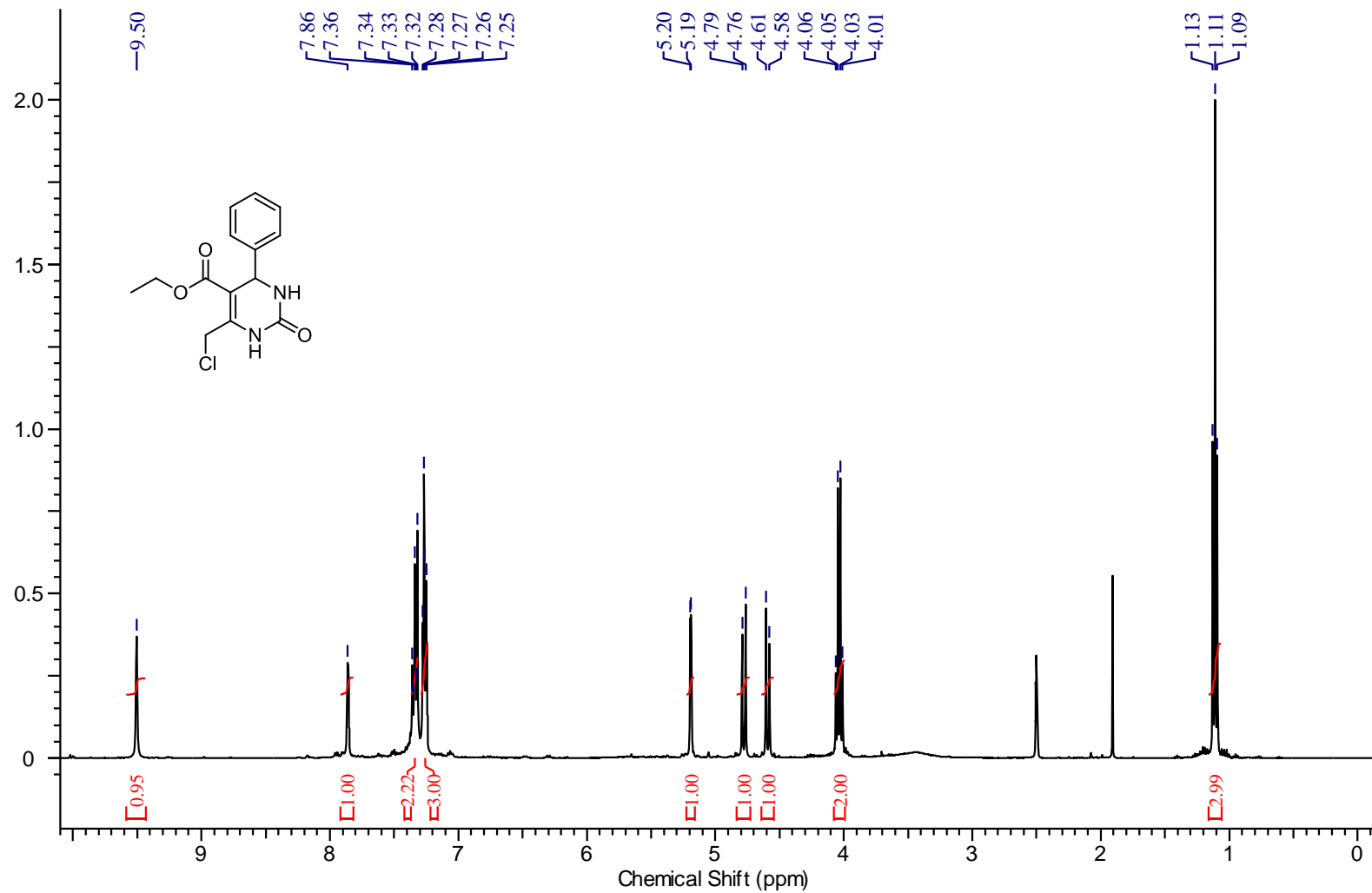
Espectro de RMN de ¹H da 2-amino-7,7-dimetil-4-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89e) em DMSO – d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



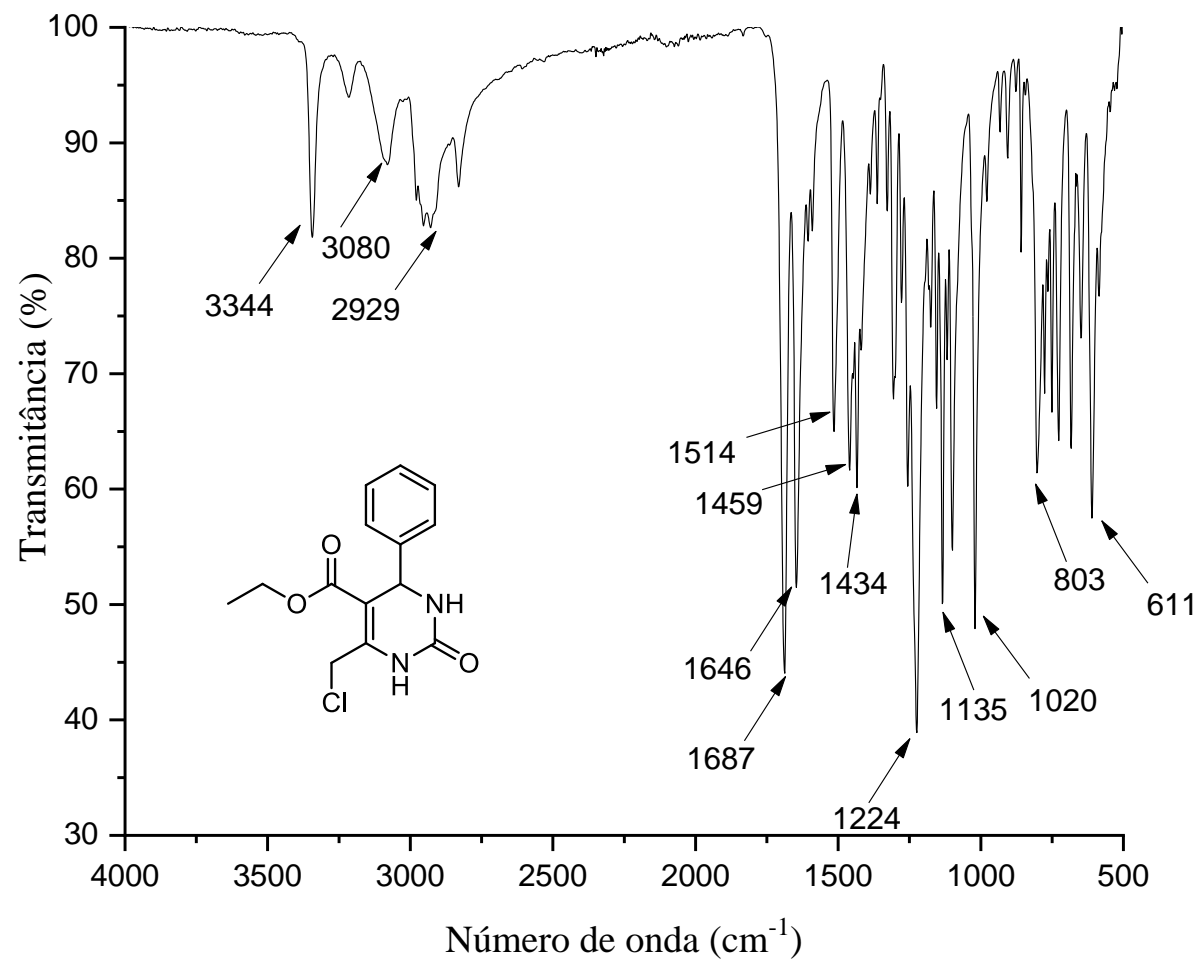
Espectro de RMN de ^{13}C da 2-amino-7,7-dimetil-4-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89e) em DMSO - d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



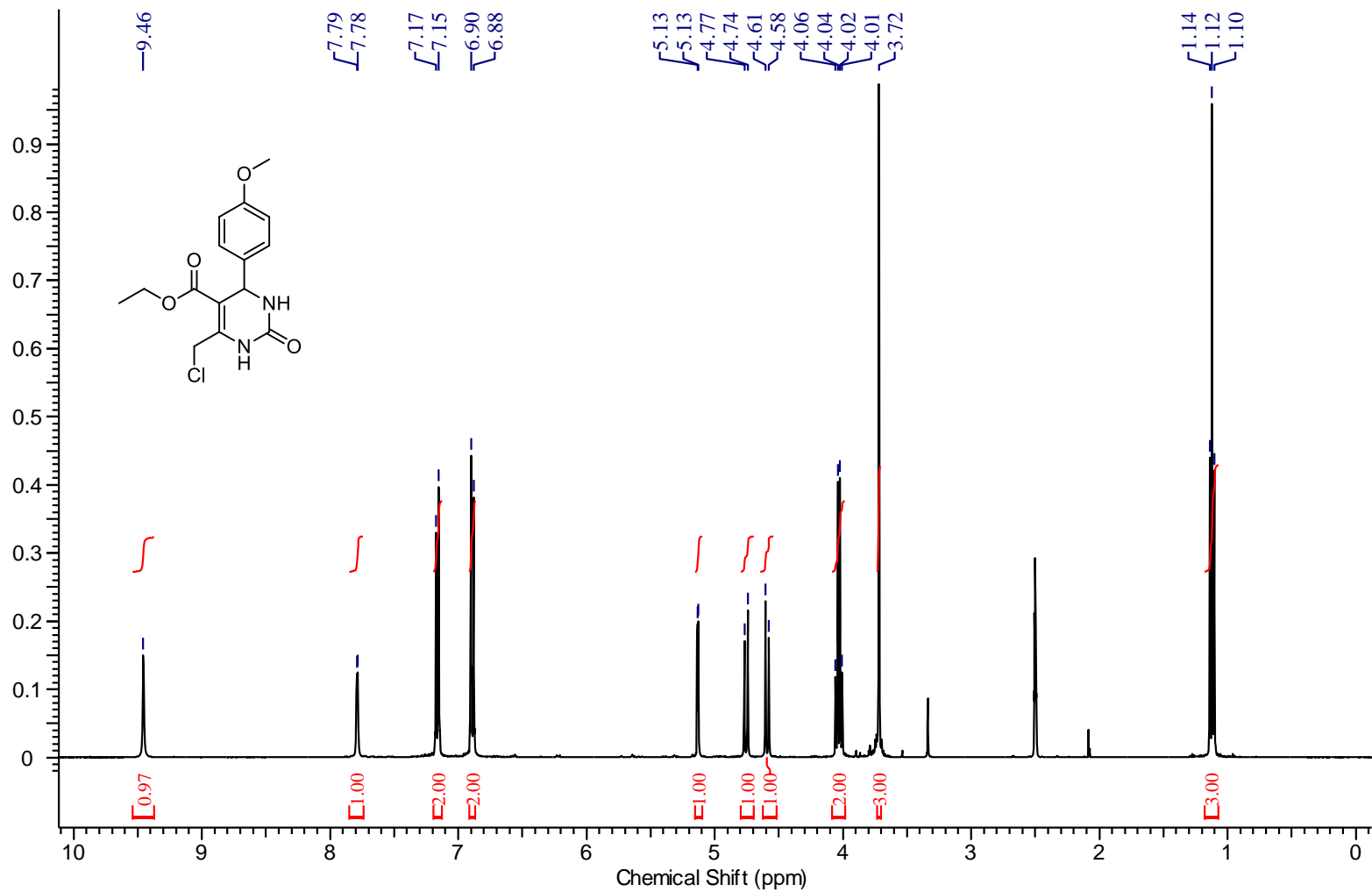
Espectro de IVTF-RTA da 2-amino-7,7-dimetil-4-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-4H-cromeno-3-carbonitrila (89e)



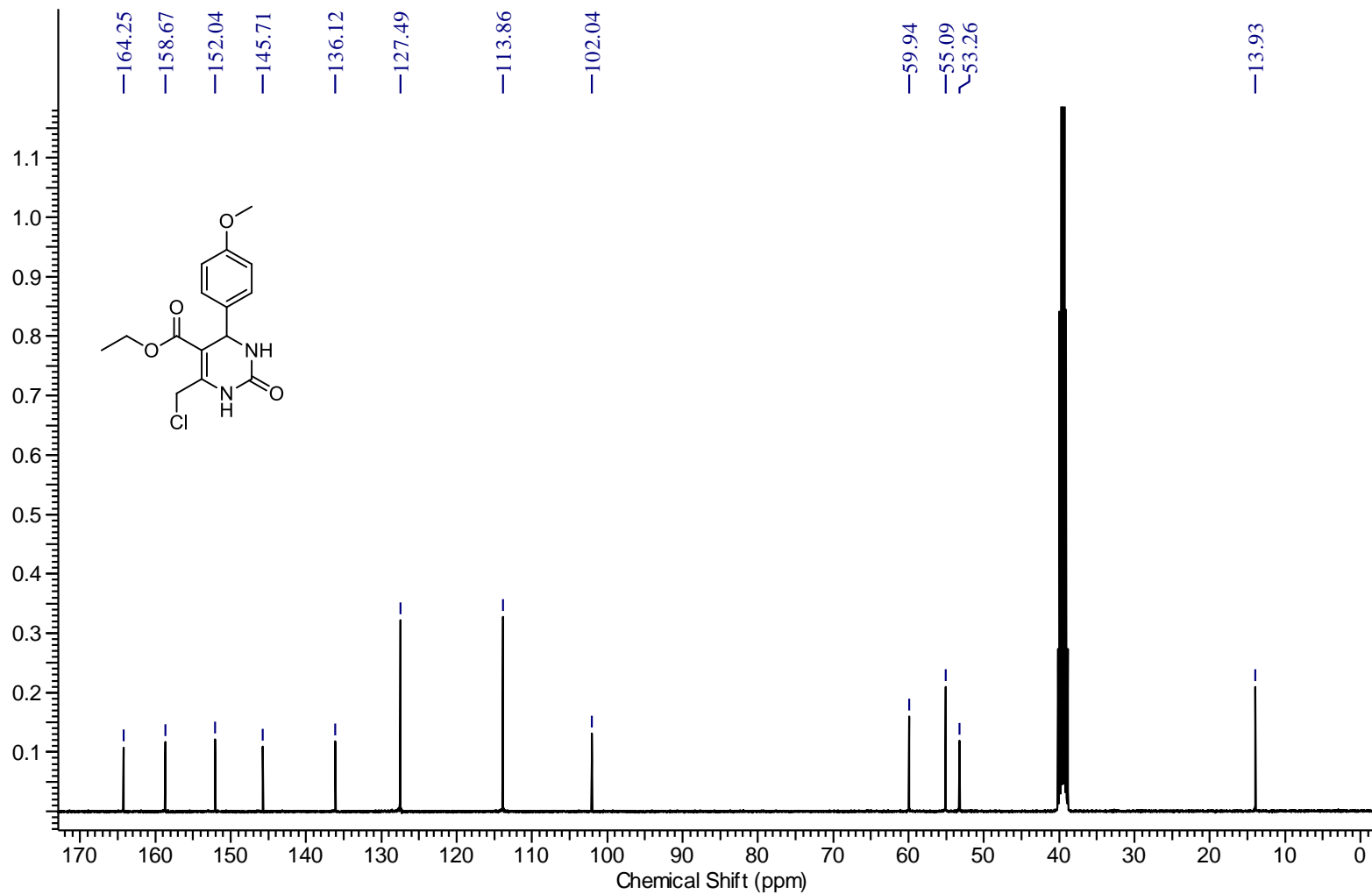
Espectro de RMN de ^1H da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92a) em DMSO – d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



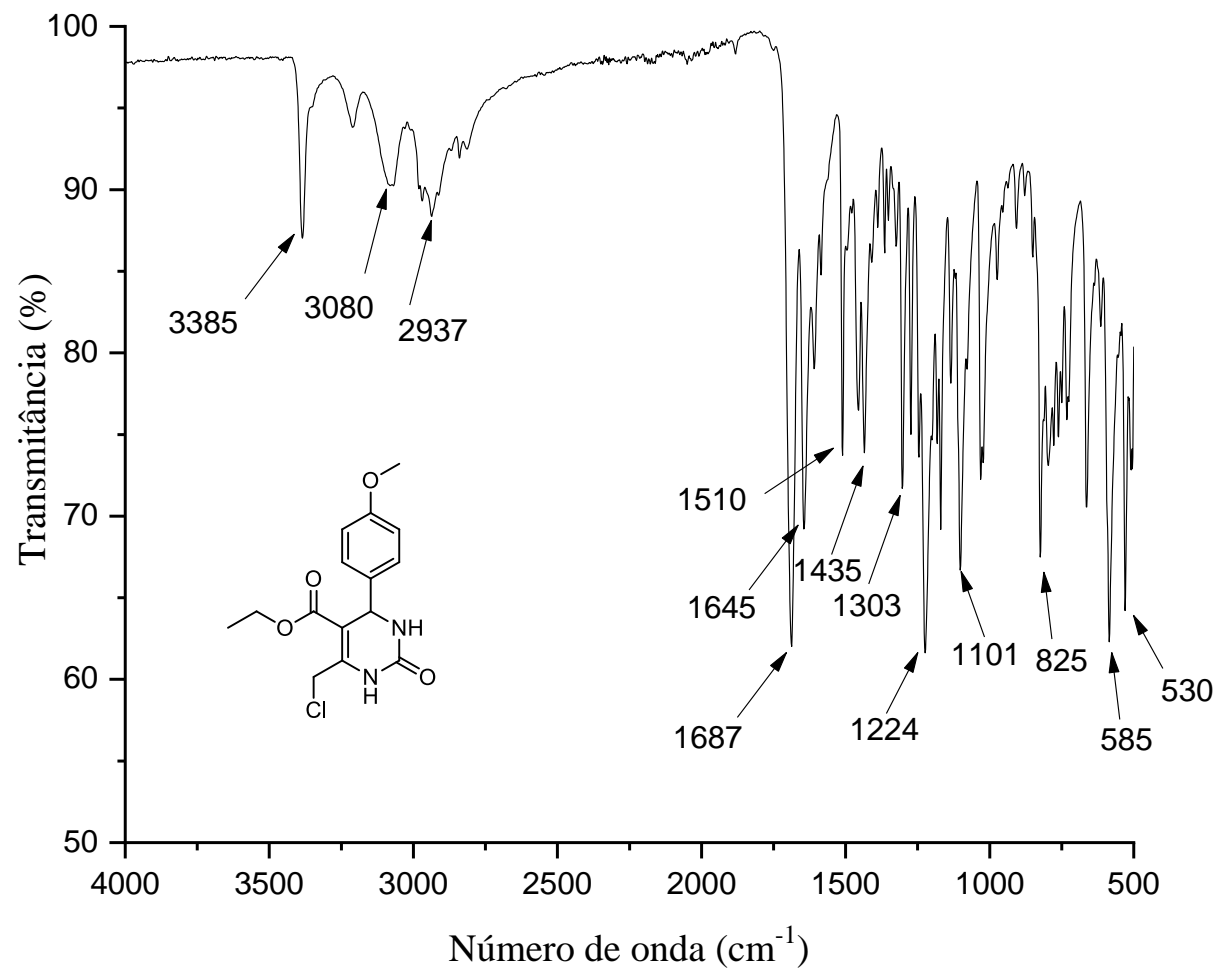
Espectro de IVTF-RTA da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92a)



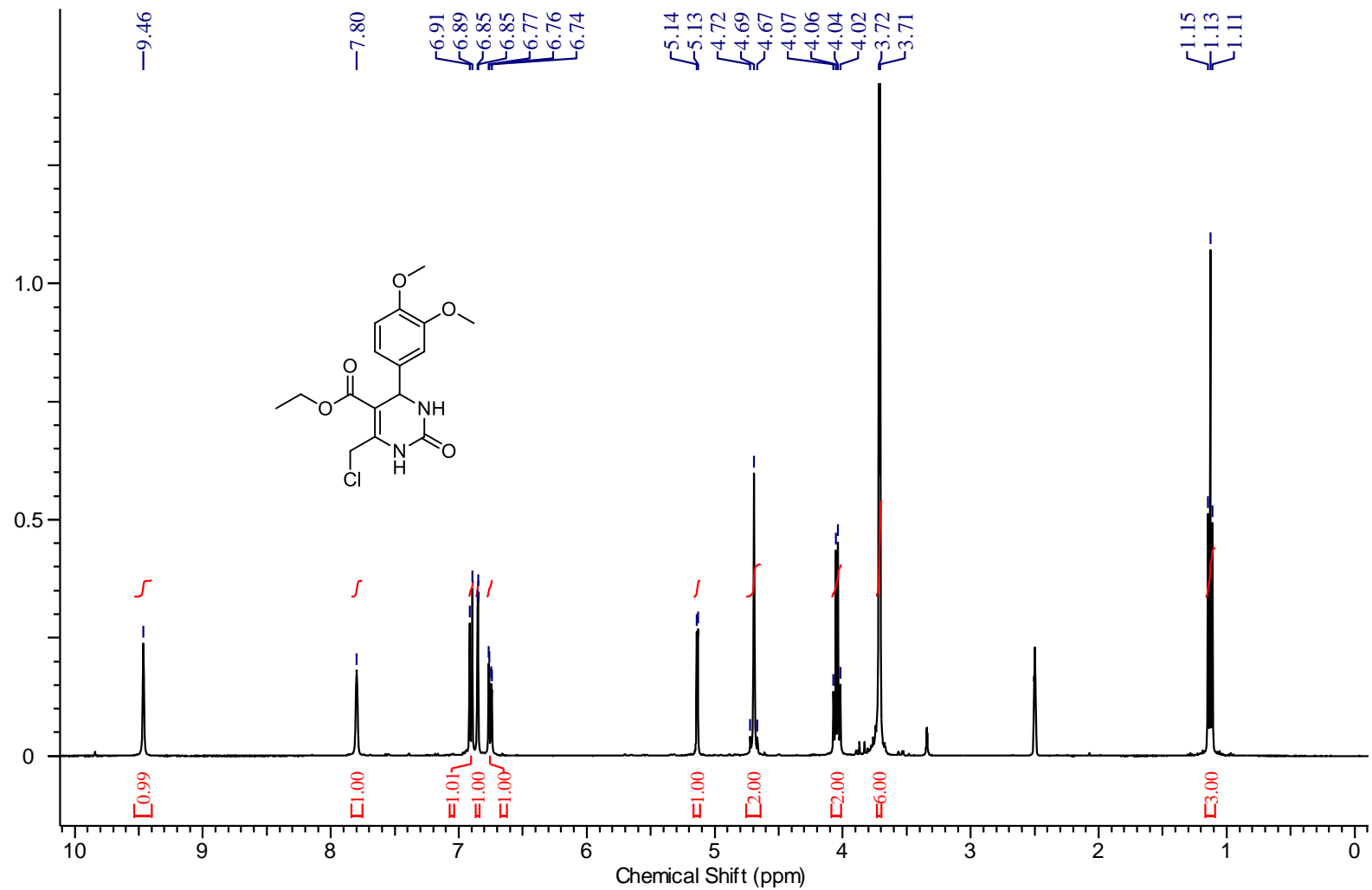
Espectro de RMN de ^1H da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92b) em DMSO - d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



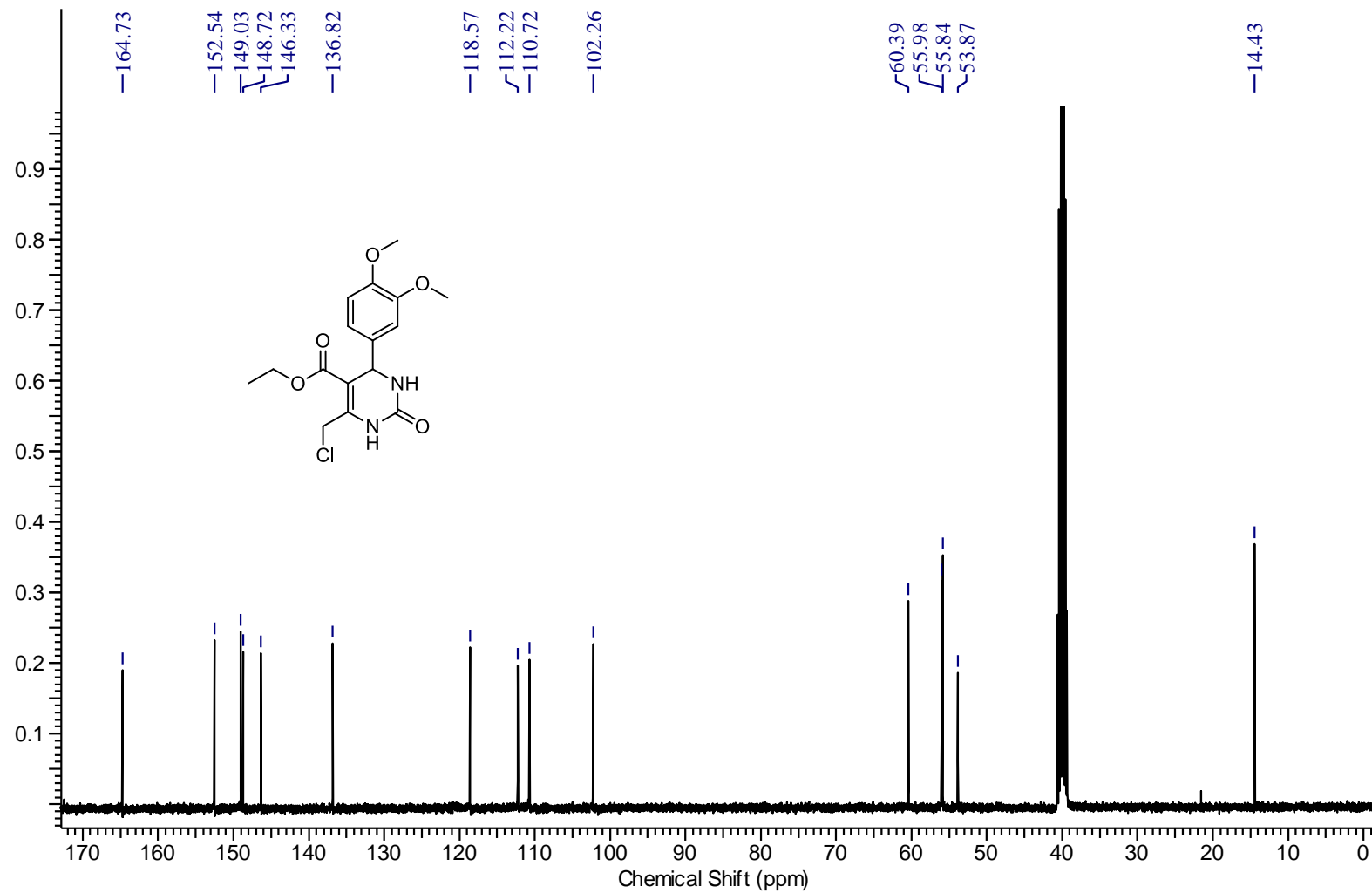
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92b) em DMSO – d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



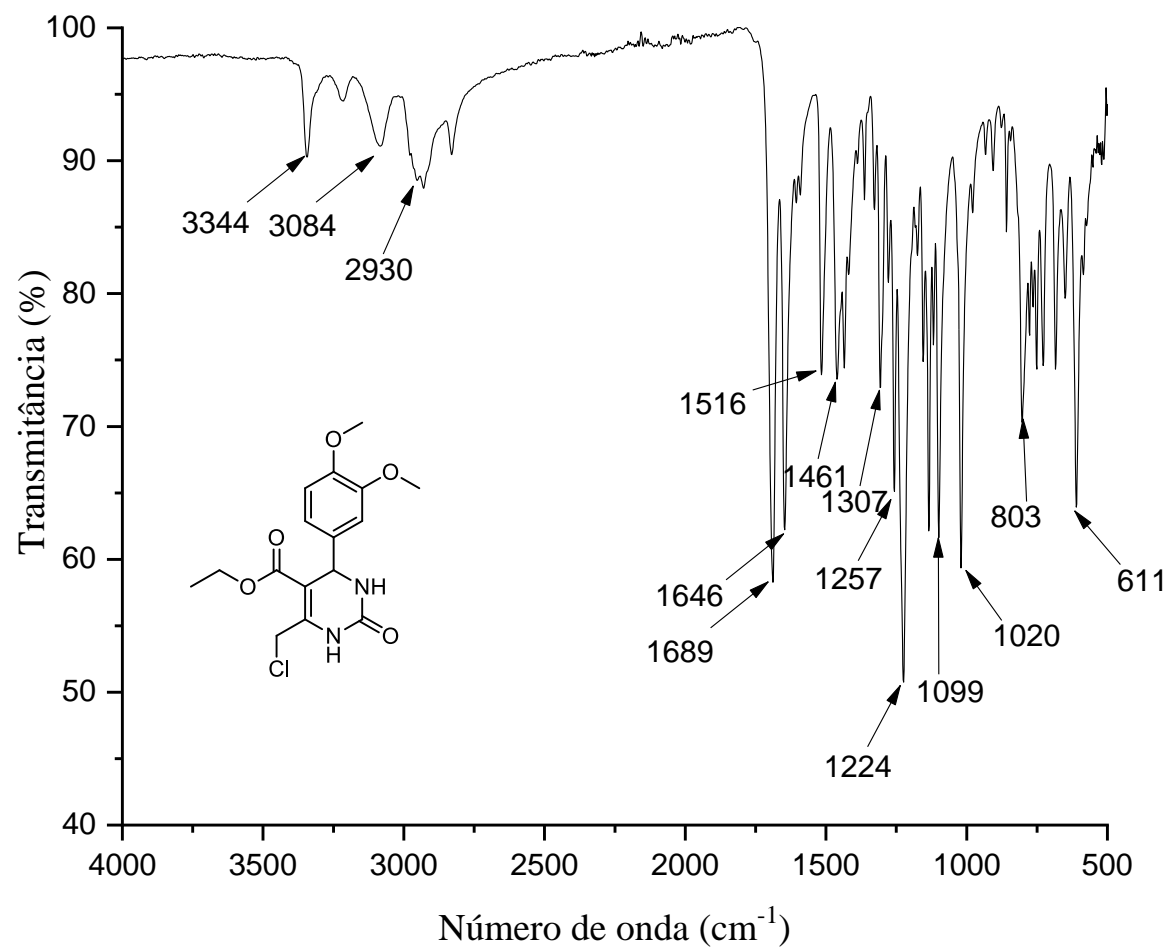
Espectro de IVTF-RTA da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92b)



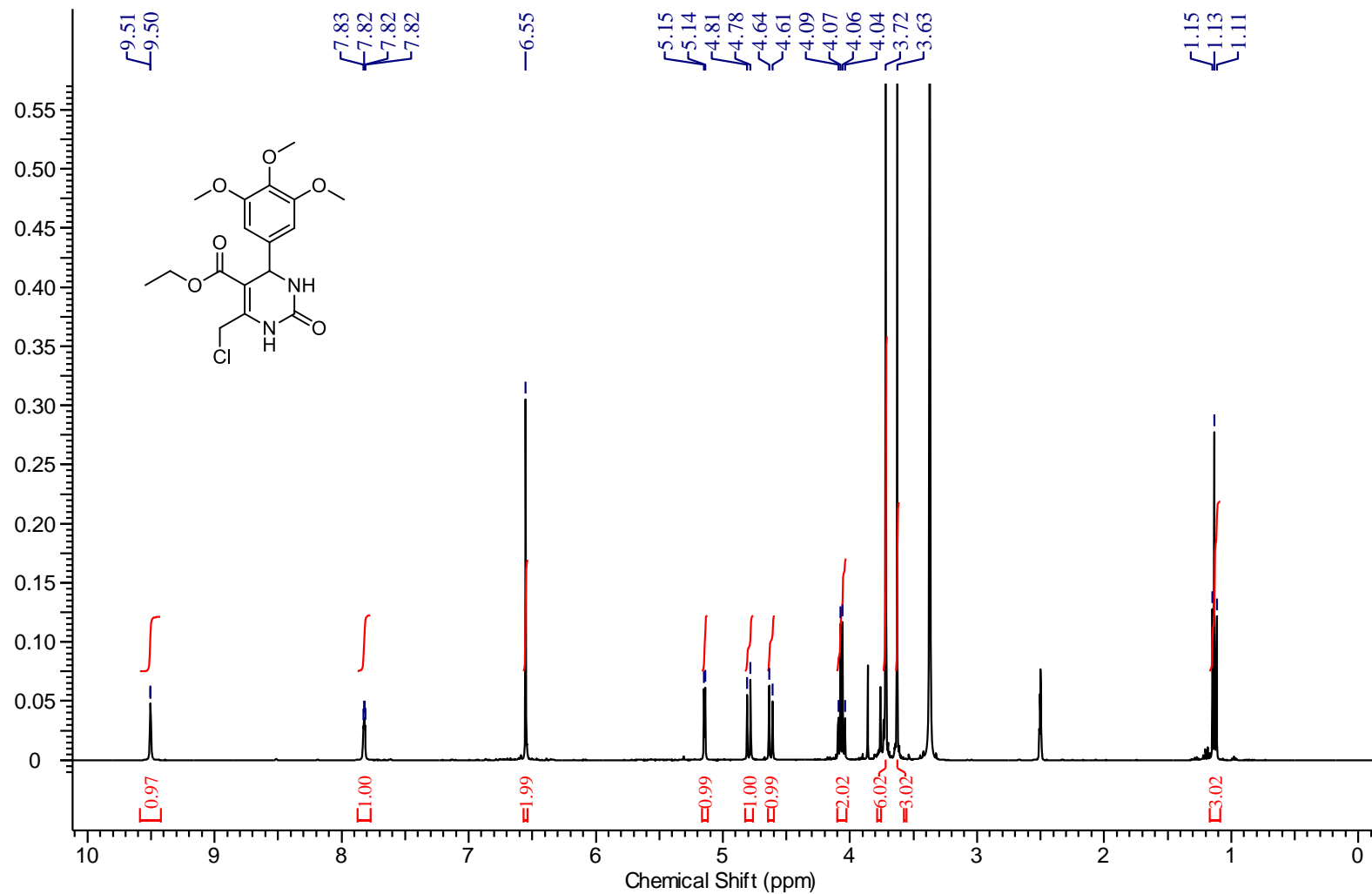
Espectro de RMN de ^1H da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92c) em DMSO – d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



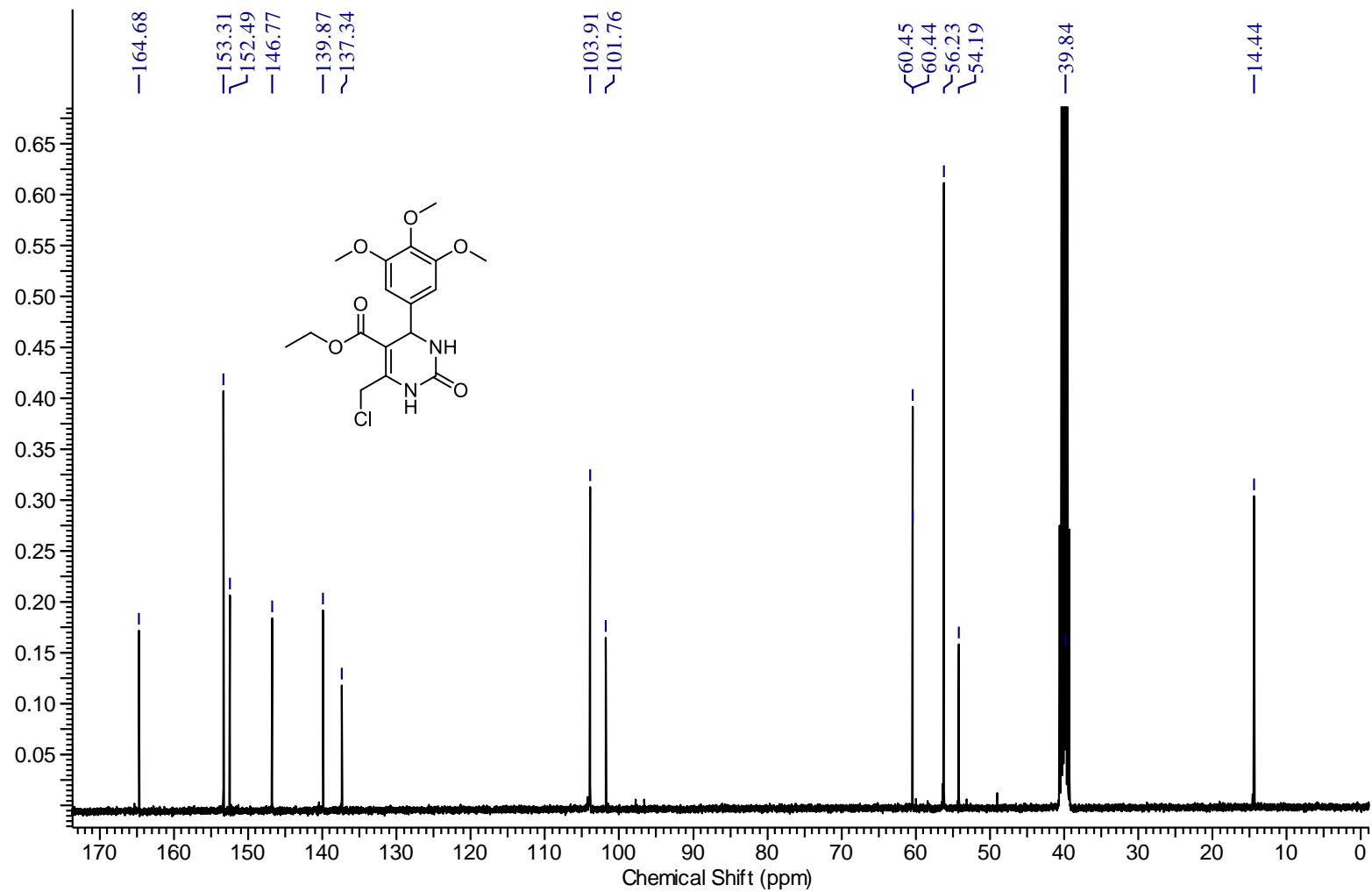
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92c)
em DMSO – d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



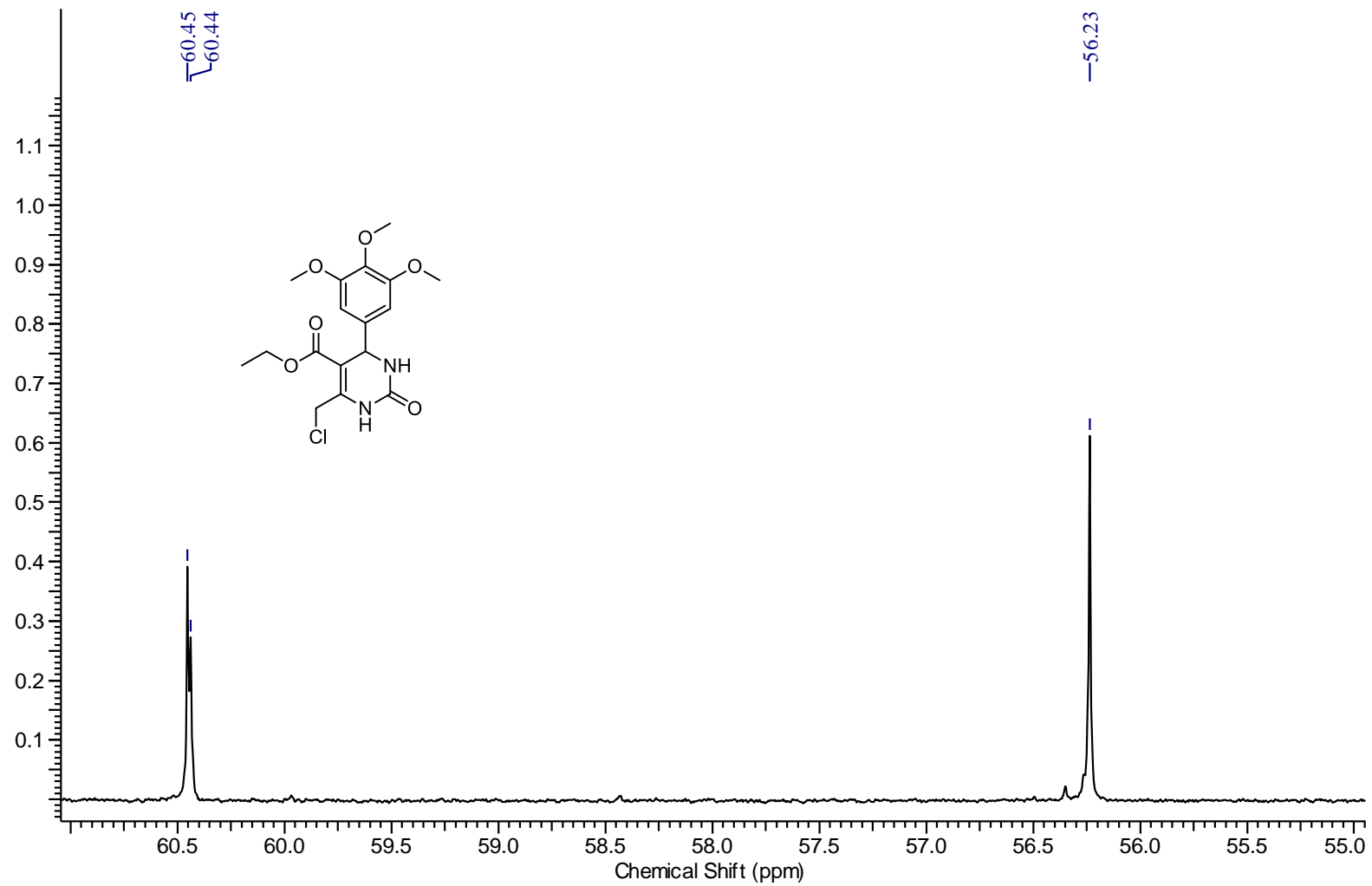
Espectro de IVTF-RTA da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92c)



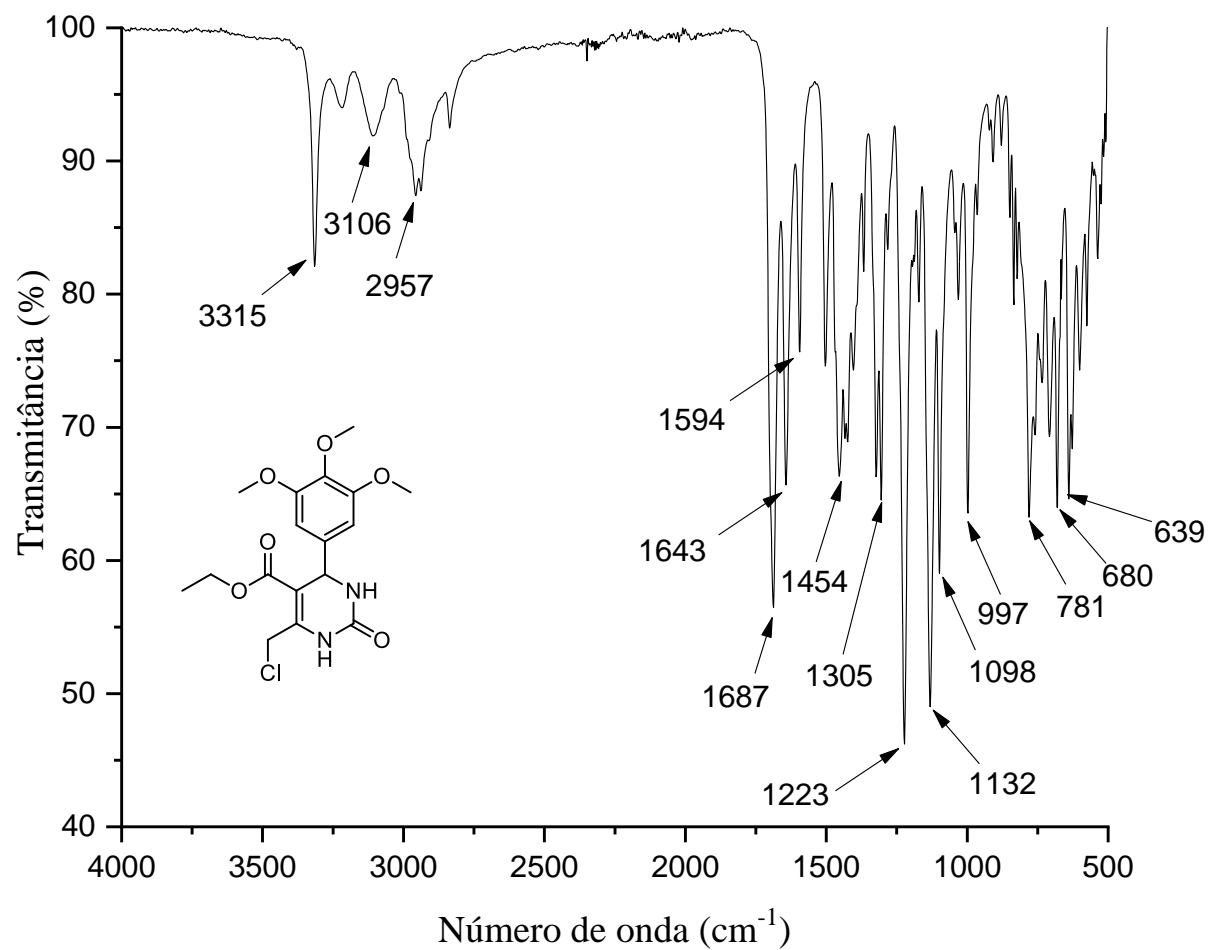
Espectro de RMN de ^1H da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92d)
em DMSO - d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



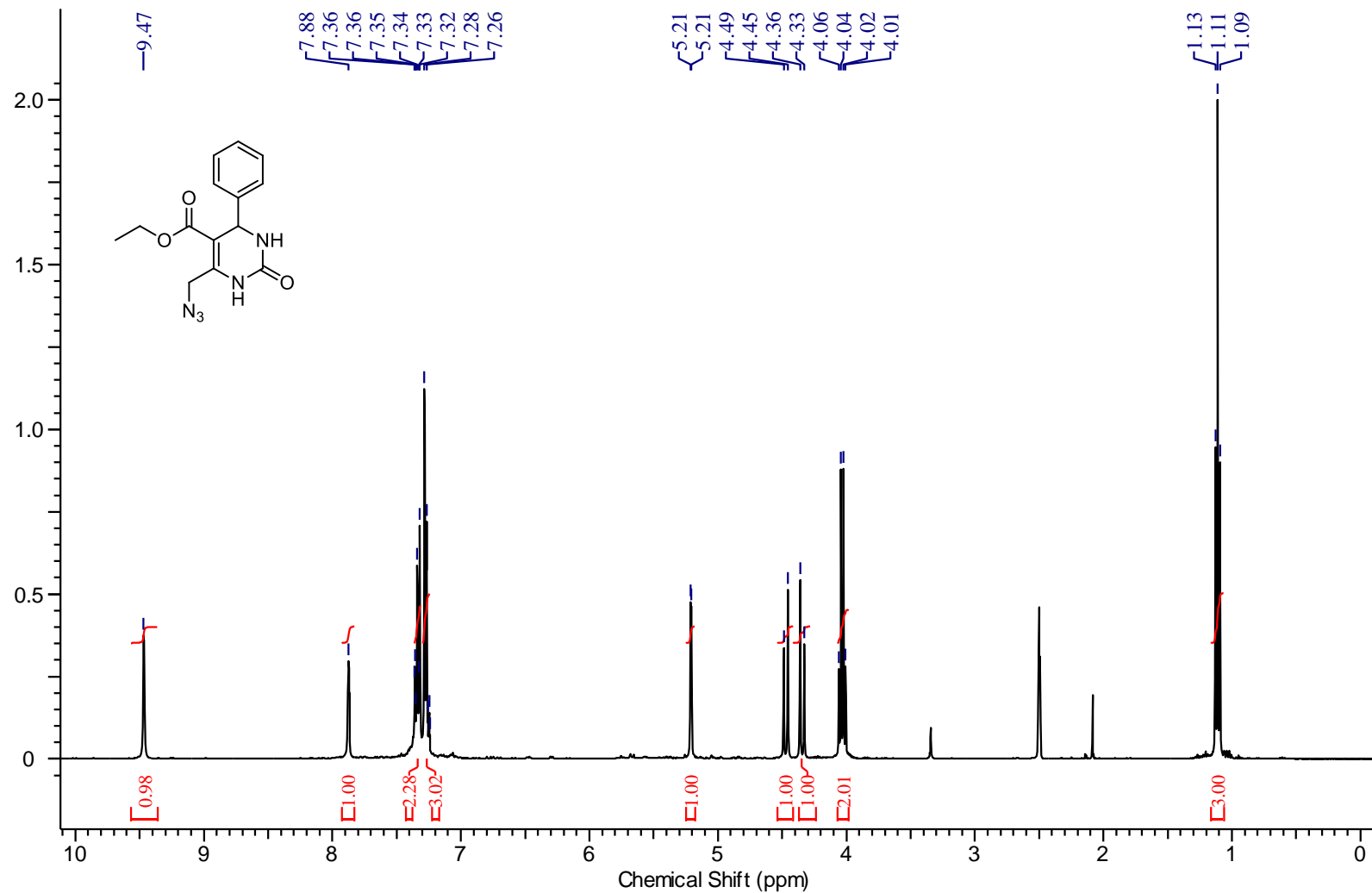
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92d) em DMSO - d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



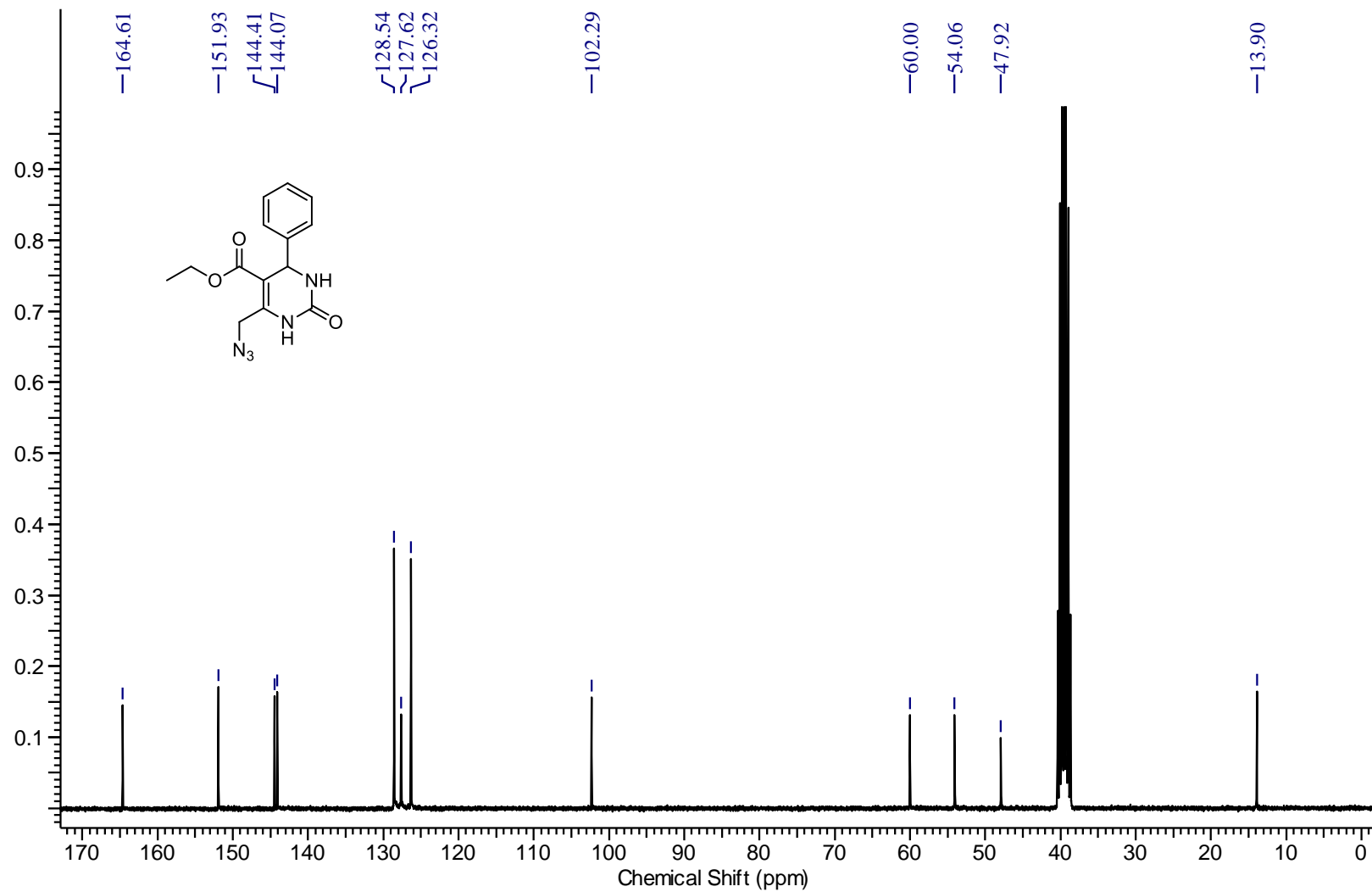
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92d) em DMSO - d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



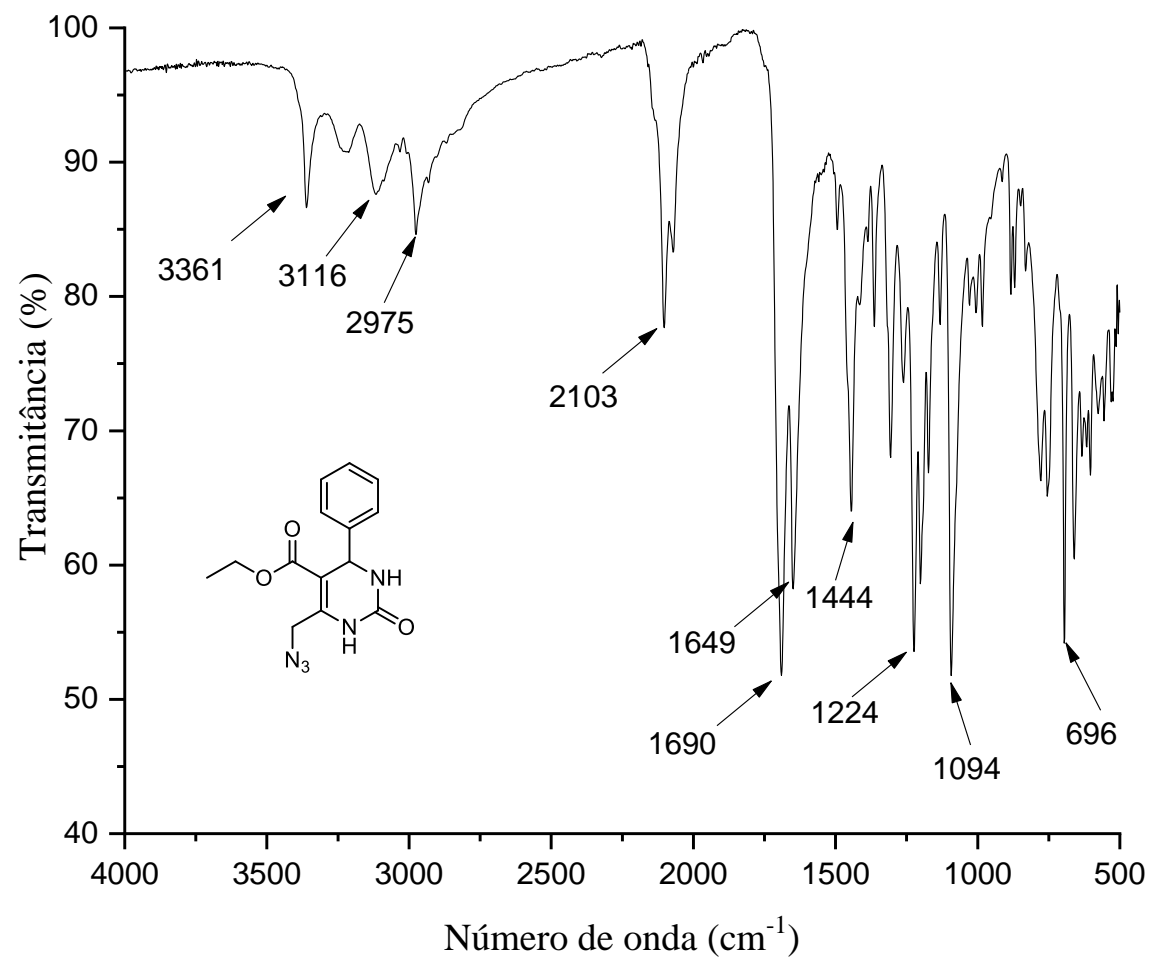
Espectro de IVTF-RTA da 6-(clorometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (92d)



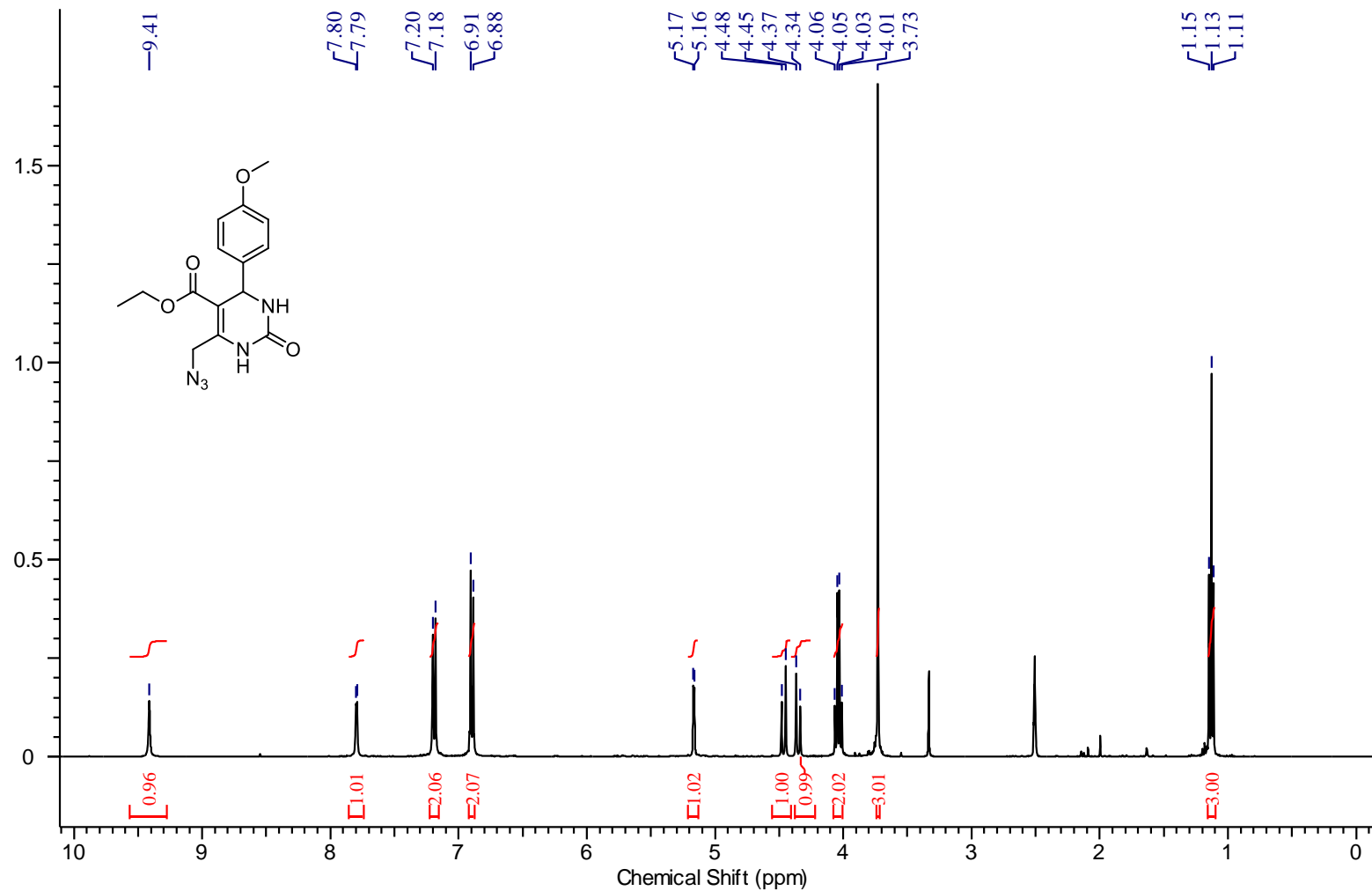
Espectro de RMN de ^1H do 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94a) em DMSO – d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



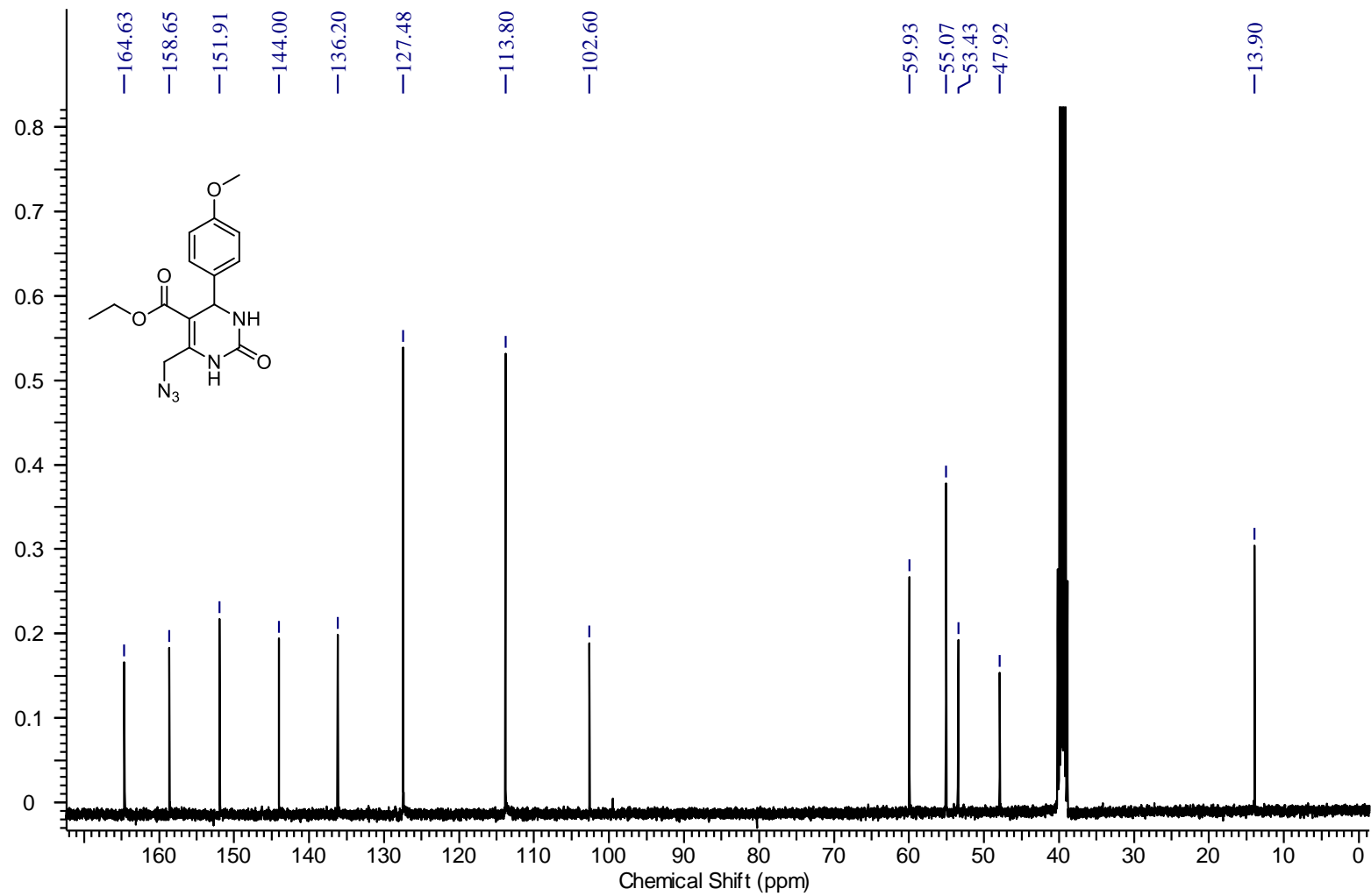
Espectro de RMN de ¹³C do 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94a) em DMSO – d₆ (Bruker, 100,61 MHz)



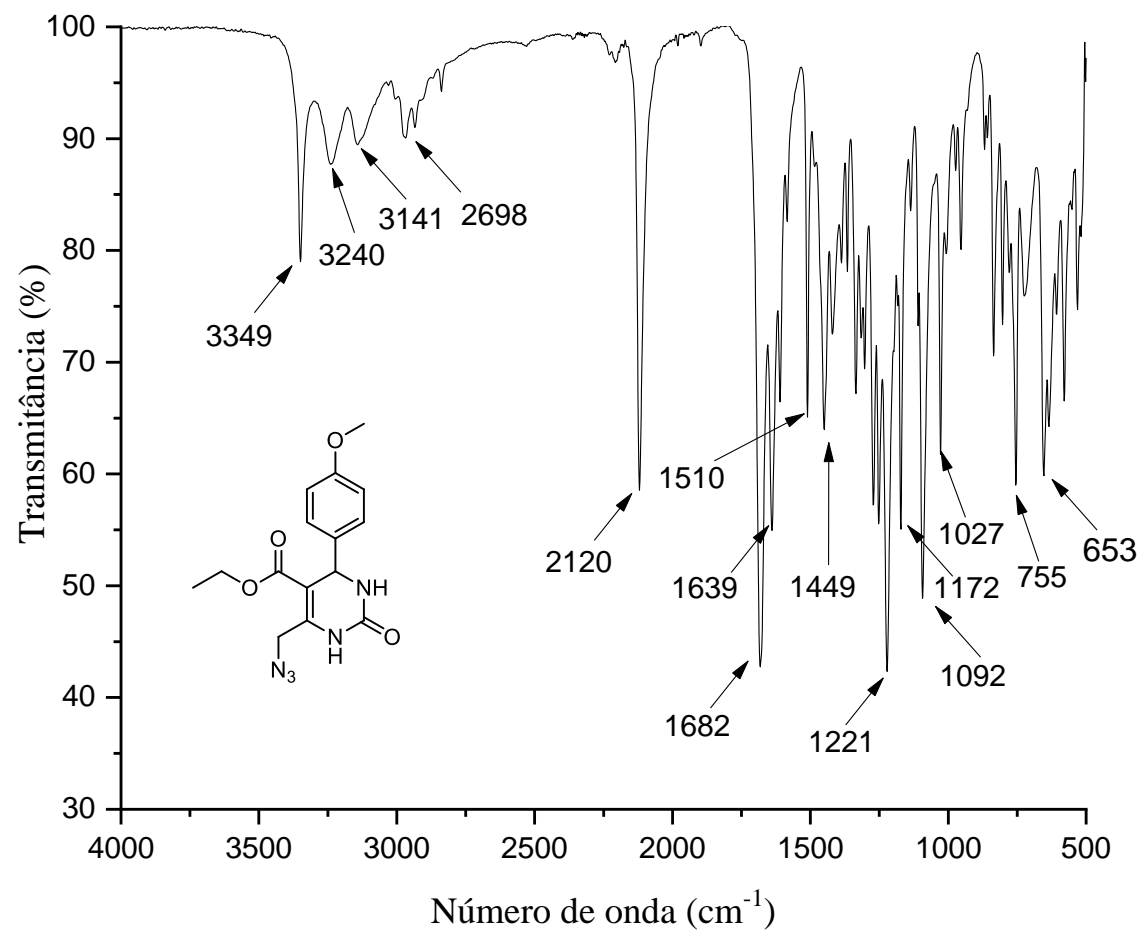
Espectro de IVTF-RTA da 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94a)



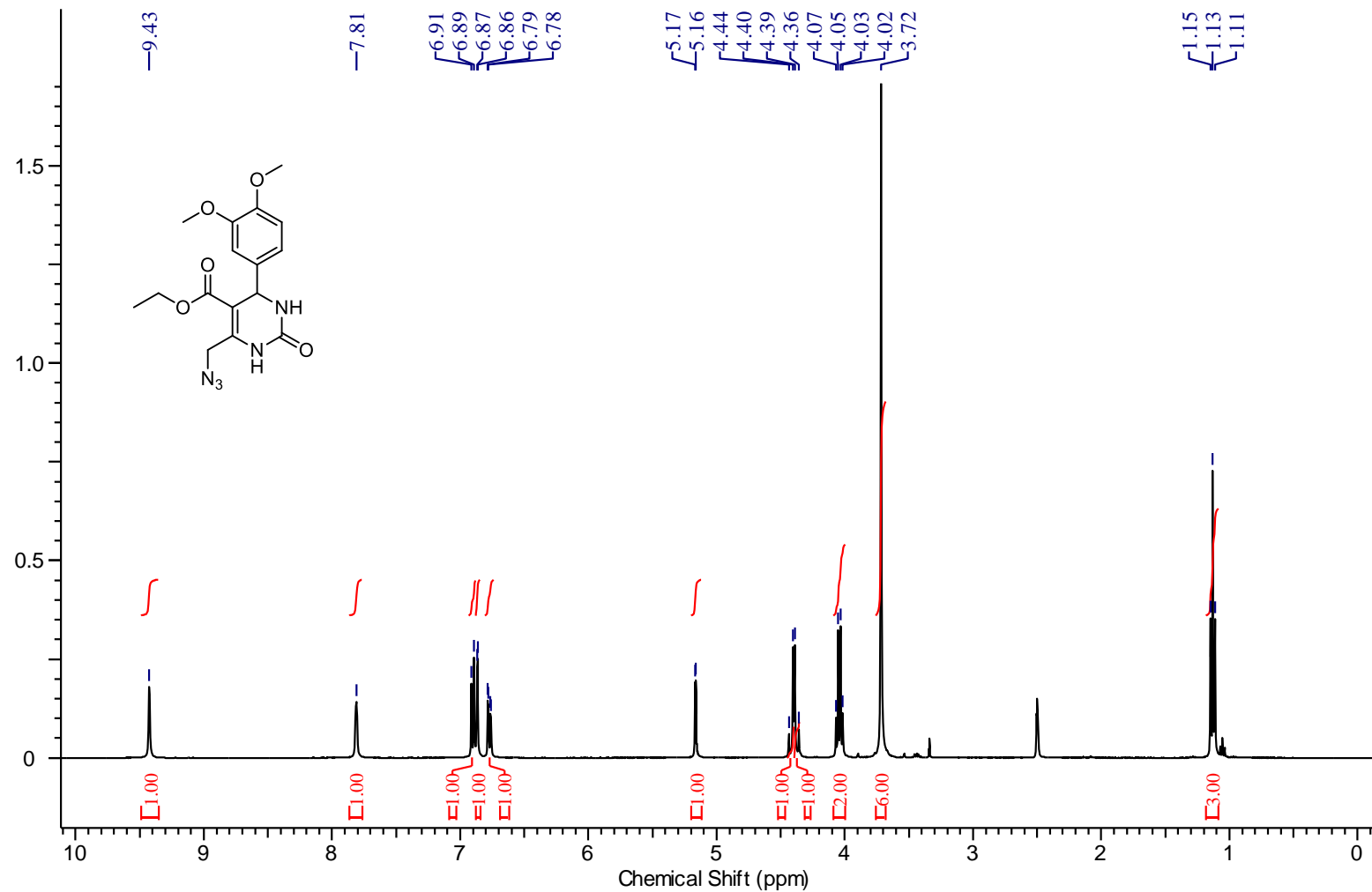
Espectro de RMN de ^1H do 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94b) em DMSO – d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



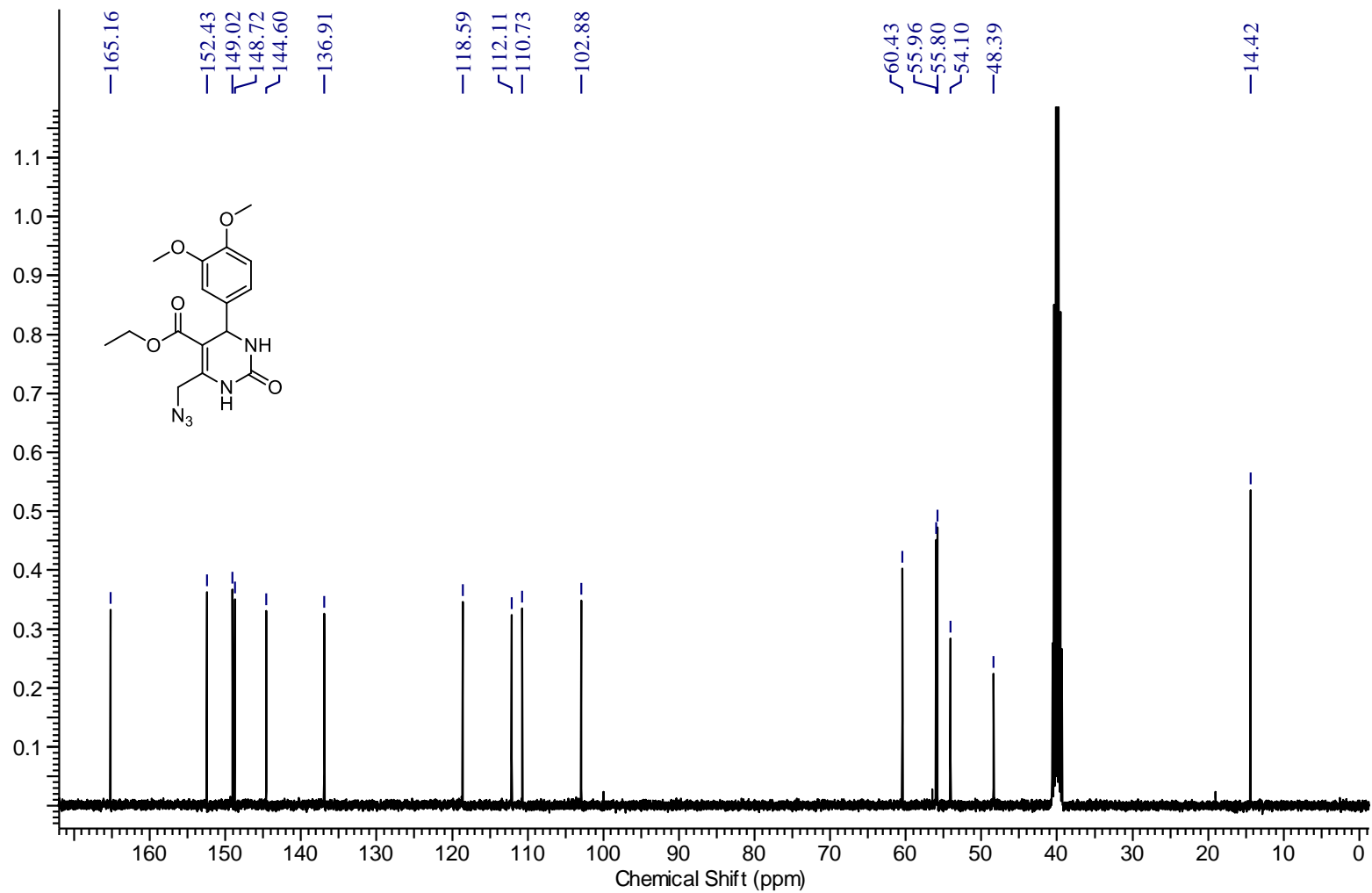
Espectro de RMN de ^{13}C do 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94b) em DMSO – d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



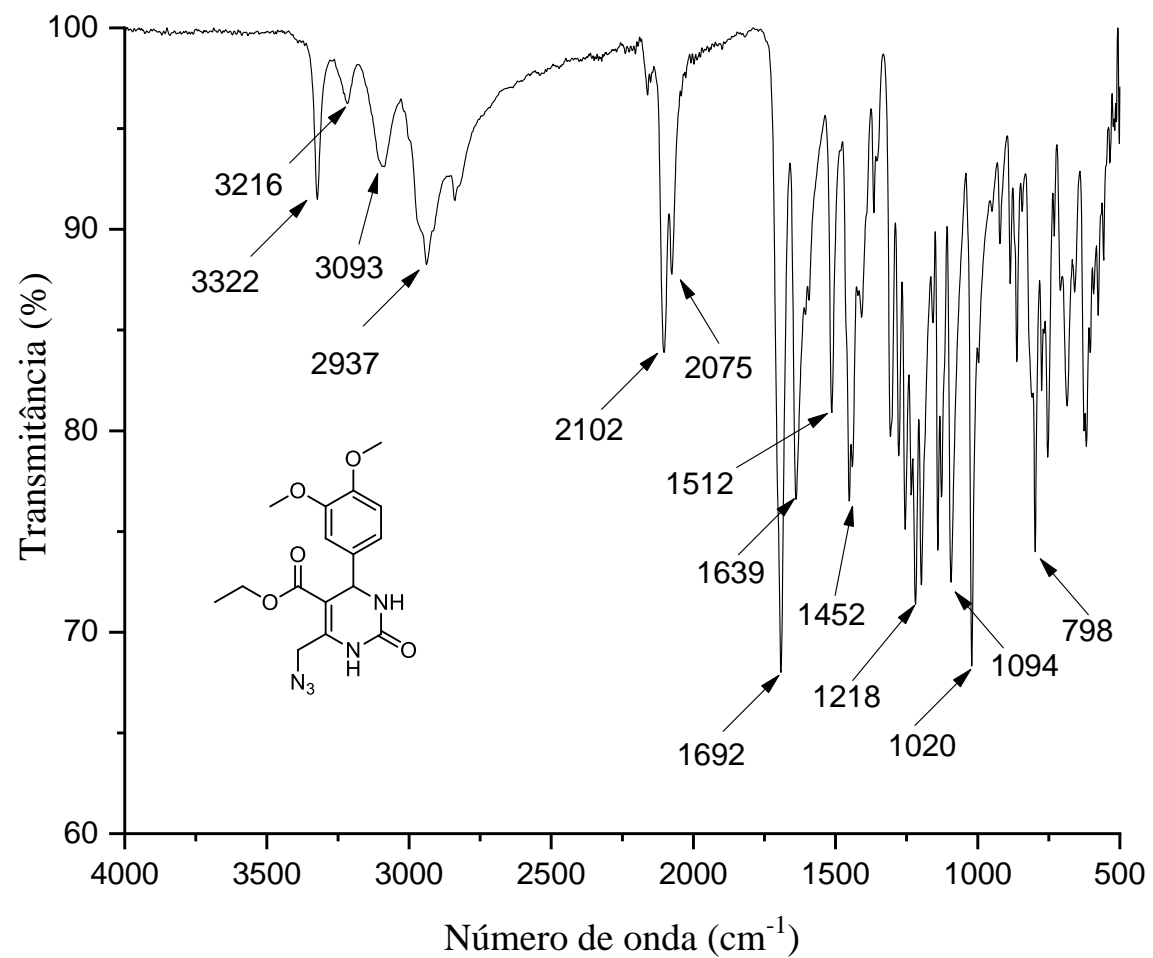
Espectro de IVTF-RTA da 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94b)



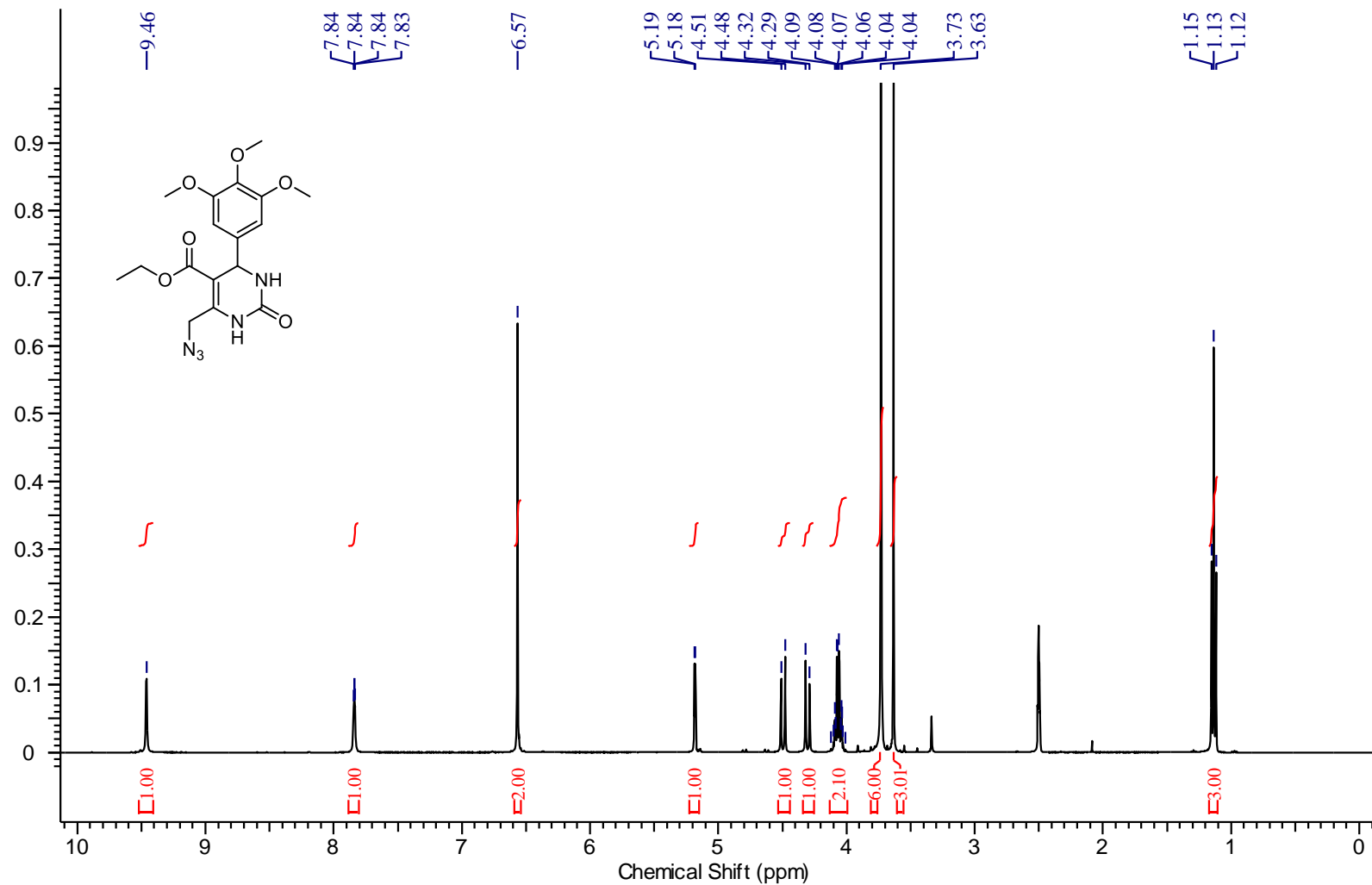
Espectro de RMN de ¹H do 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94c) em DMSO – d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



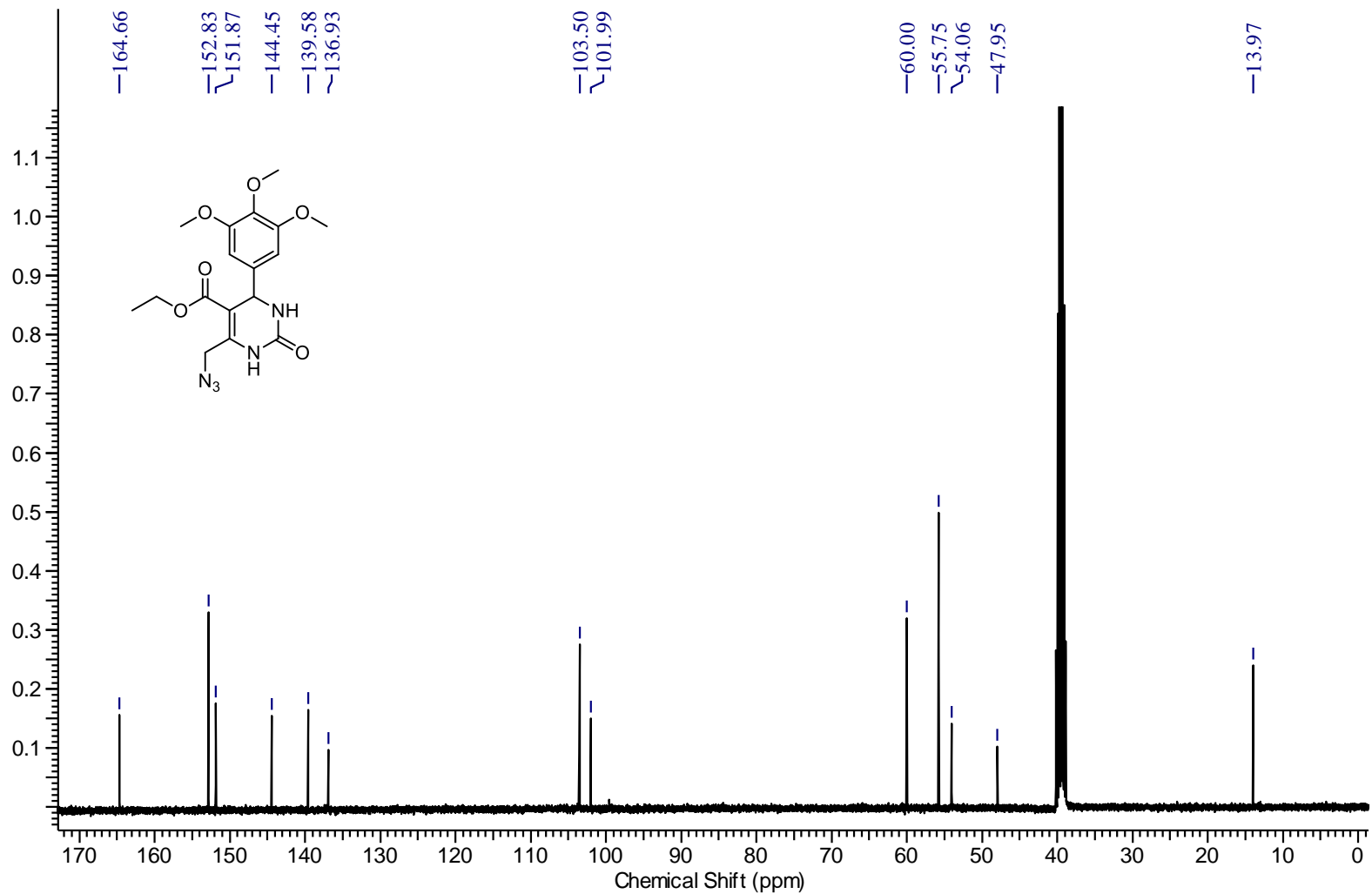
Espectro de RMN de ^{13}C do 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94c) em DMSO – d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



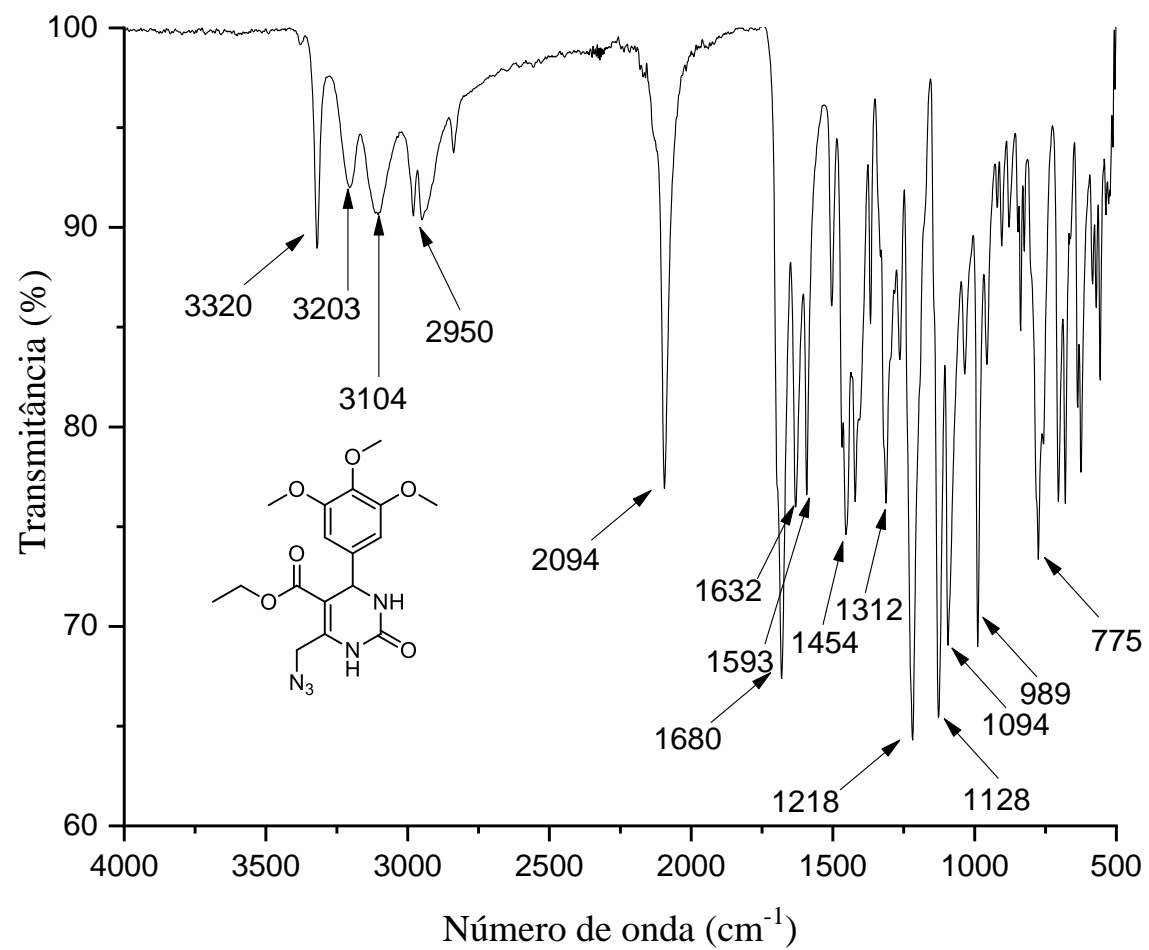
Espectro de IVTF-RTA da 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94c)



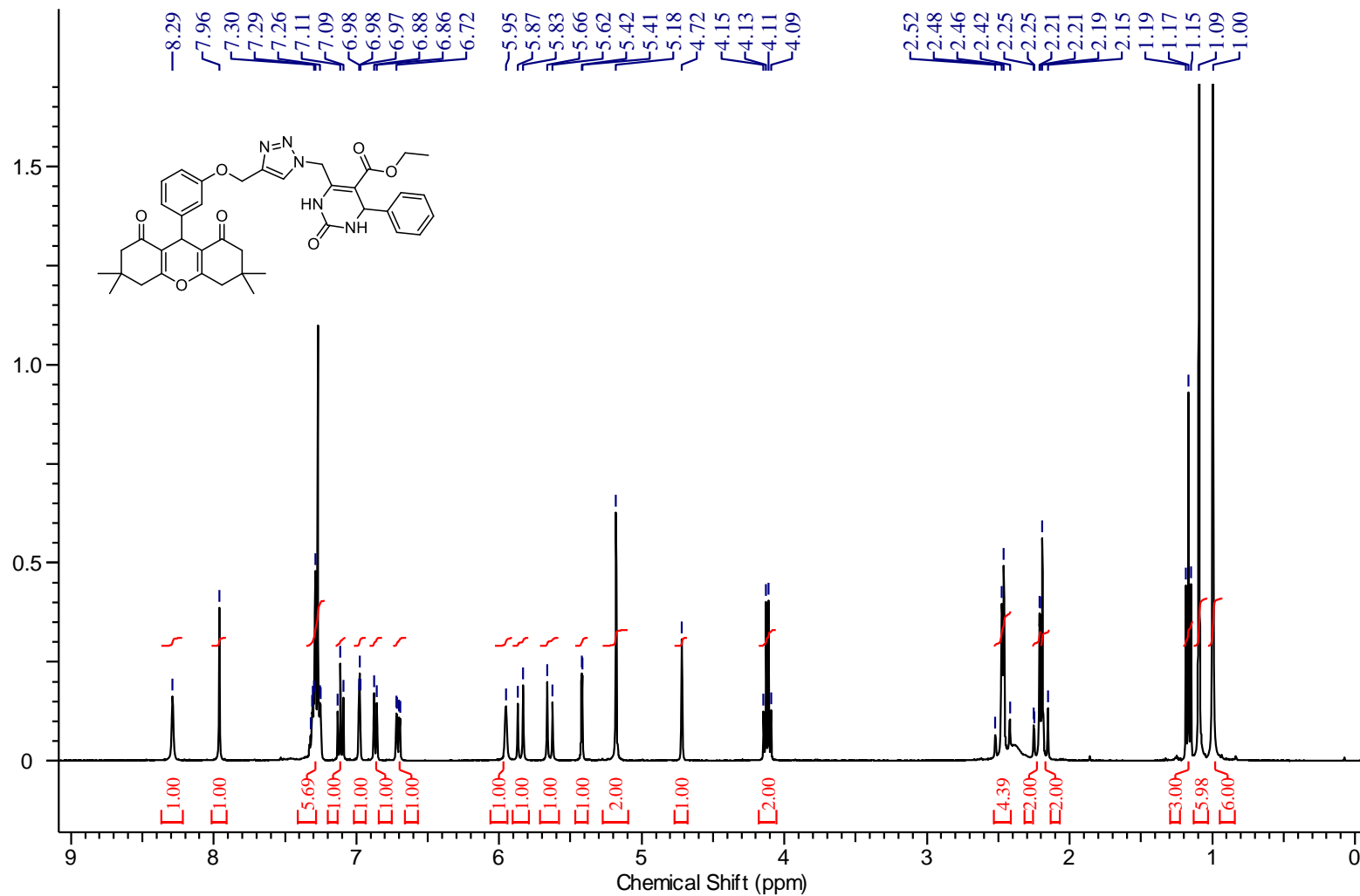
Espectro de RMN de ^1H do 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94d) em DMSO - d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



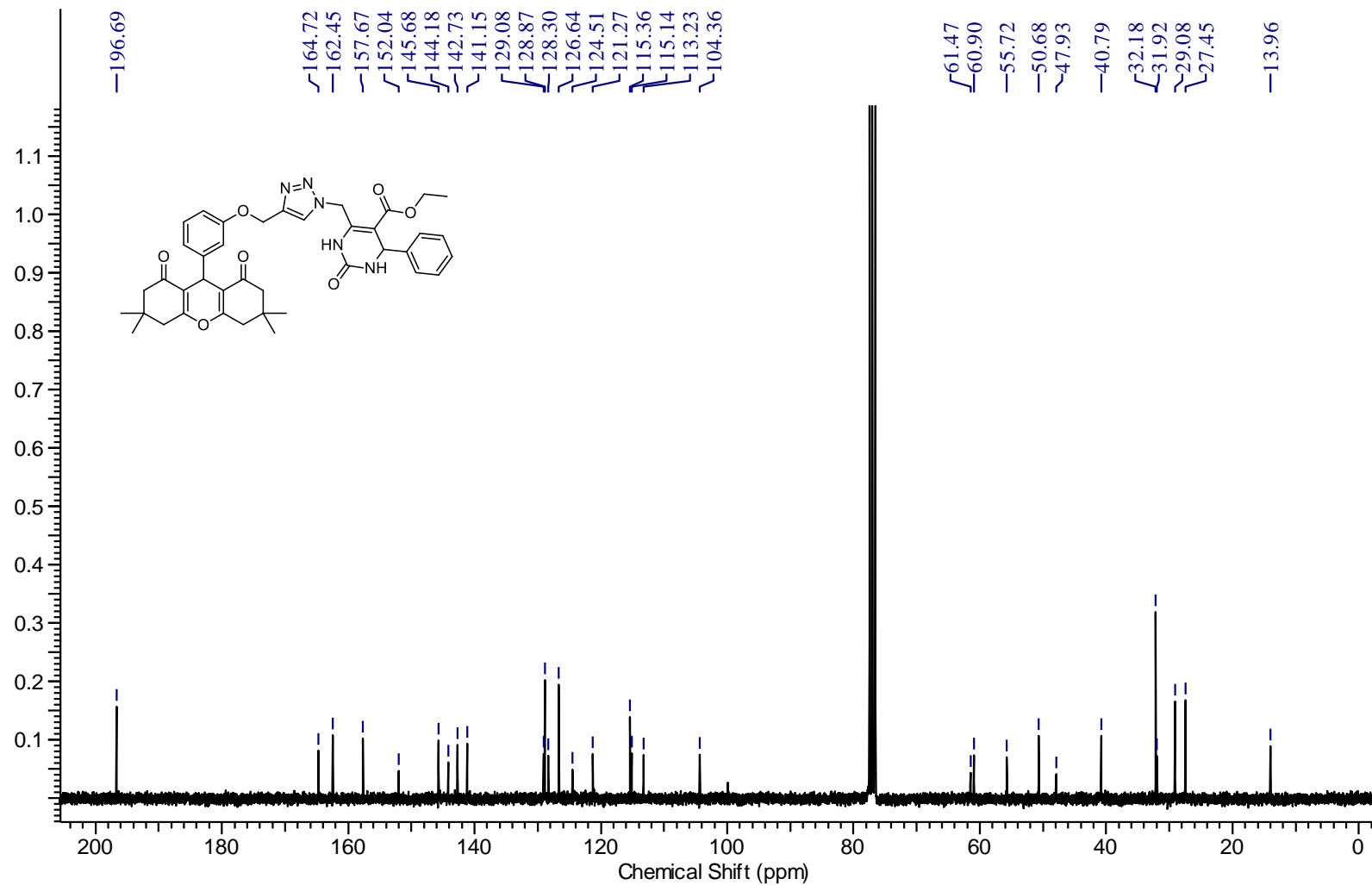
Espectro de RMN de ^{13}C do 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94d) em DMSO - d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



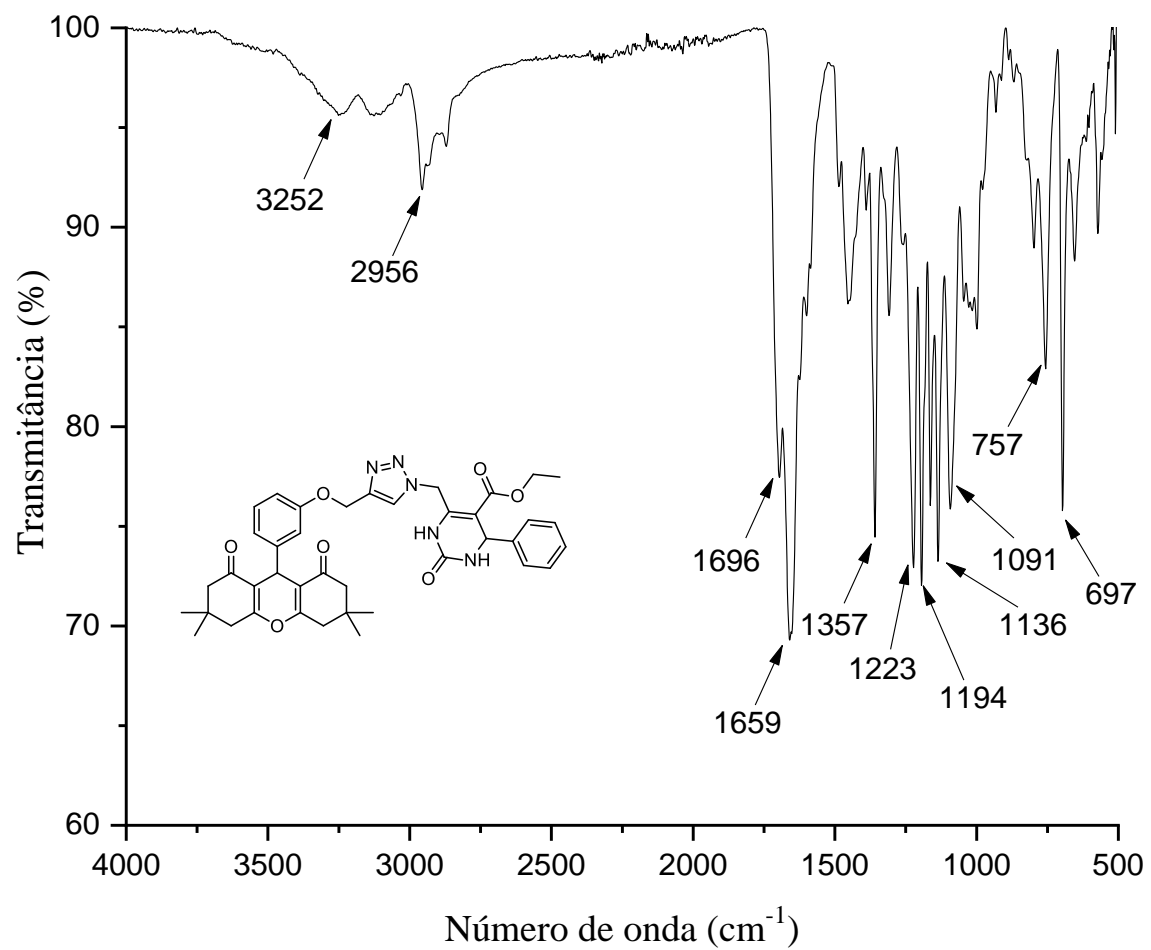
Espectro de IVTF-RTA da 6-(azidometil)-5-(etoxicarbonil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (94d)



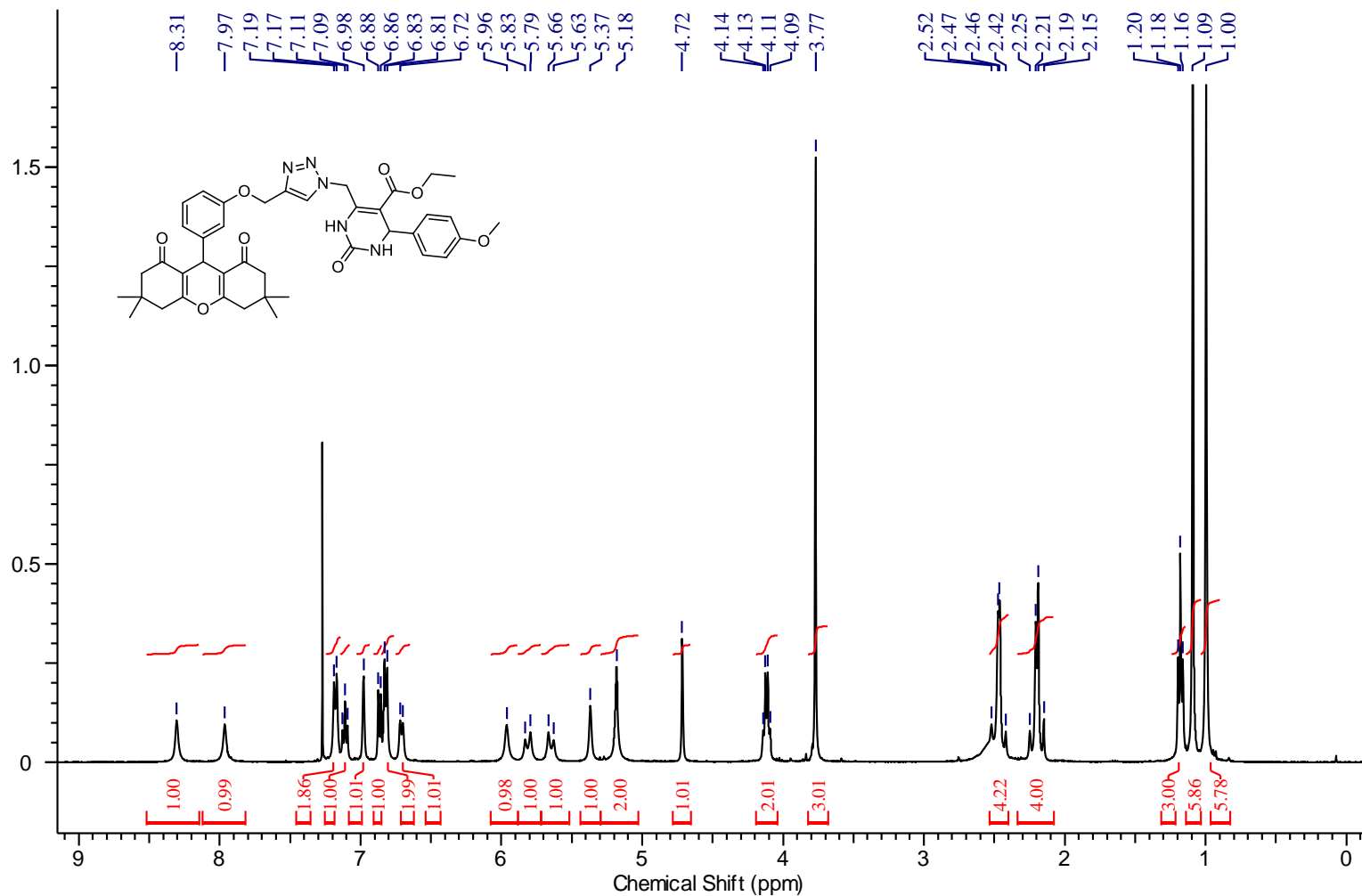
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona. (95a) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



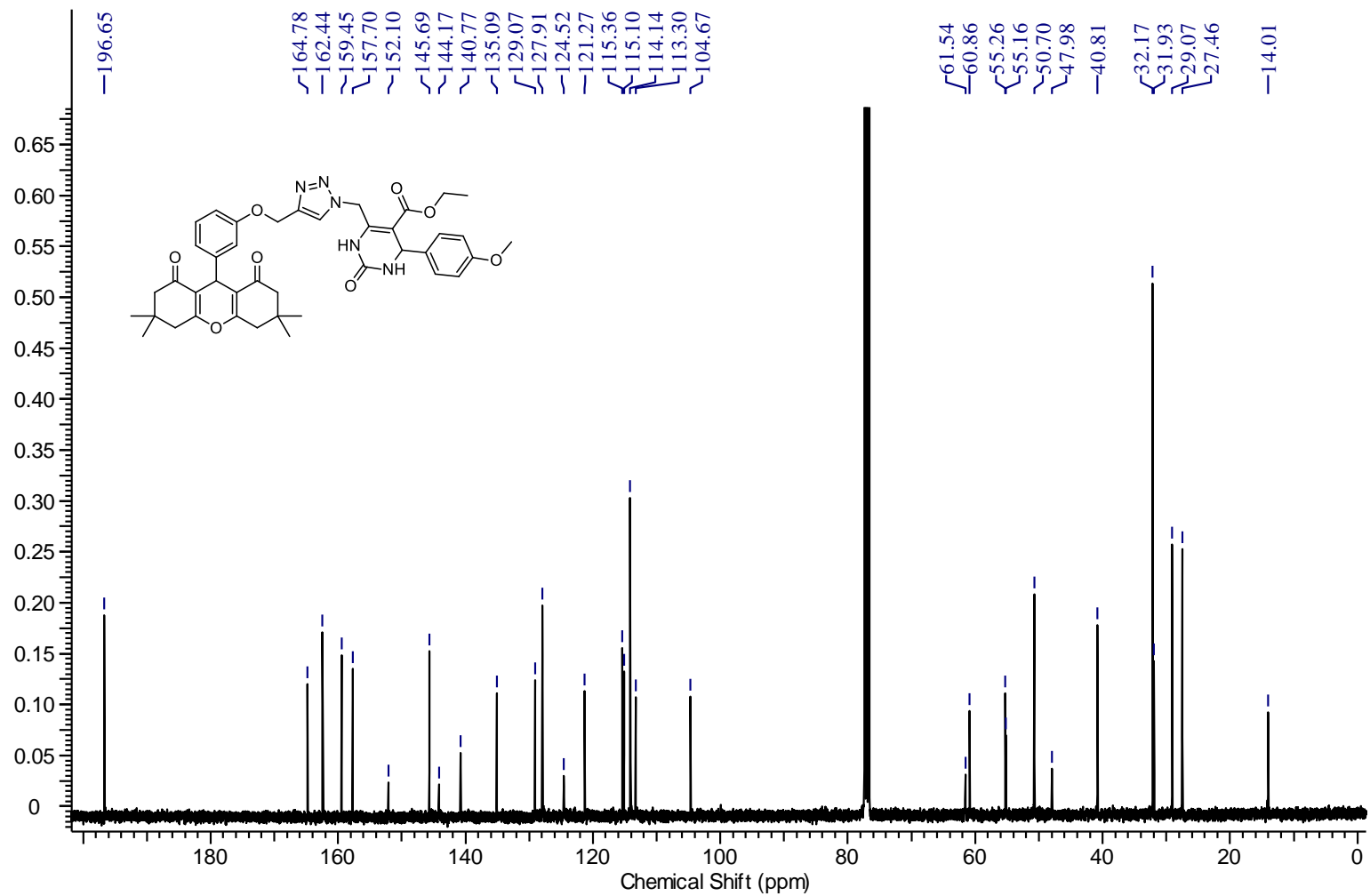
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. (95a) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



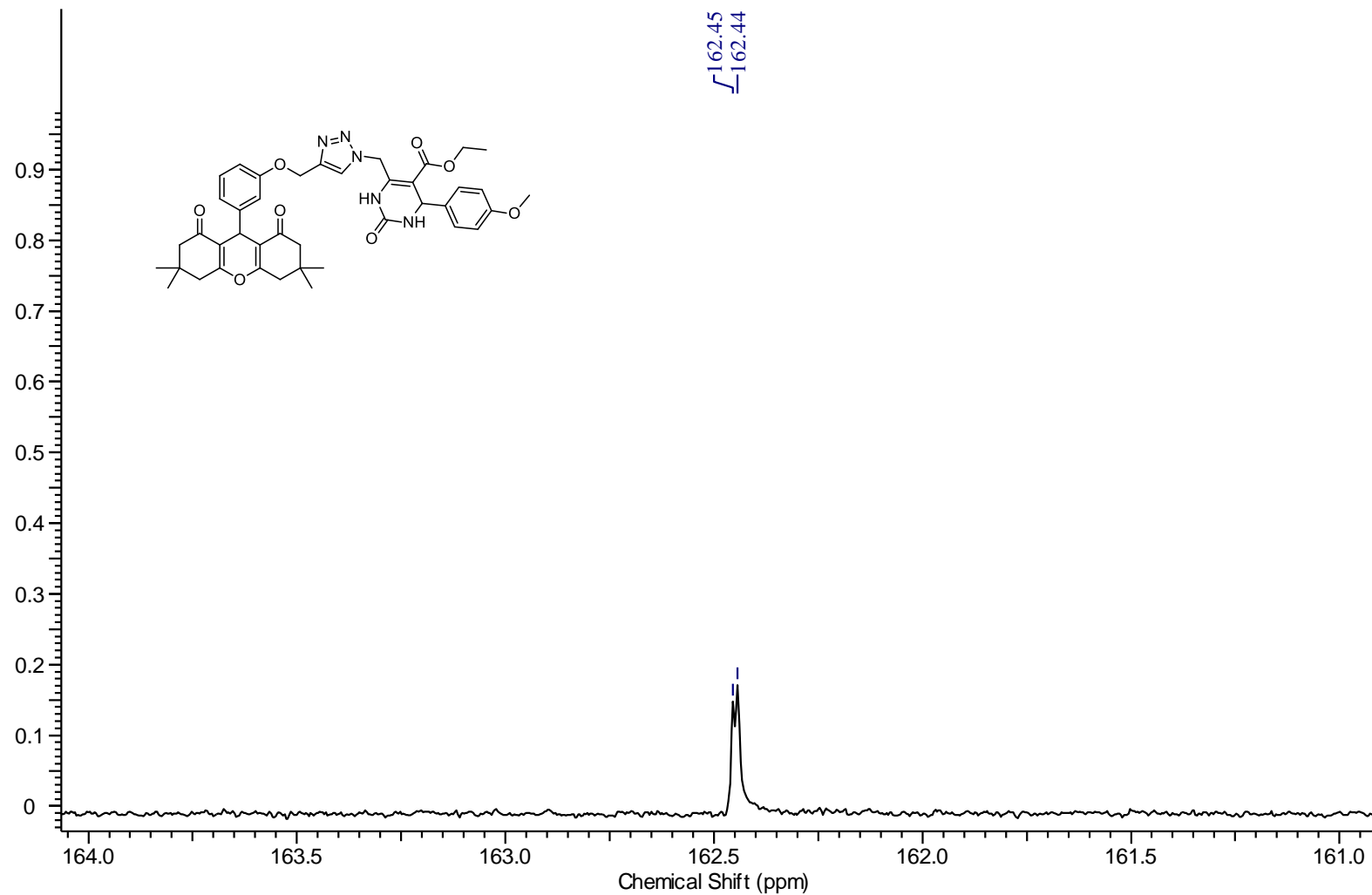
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95a)



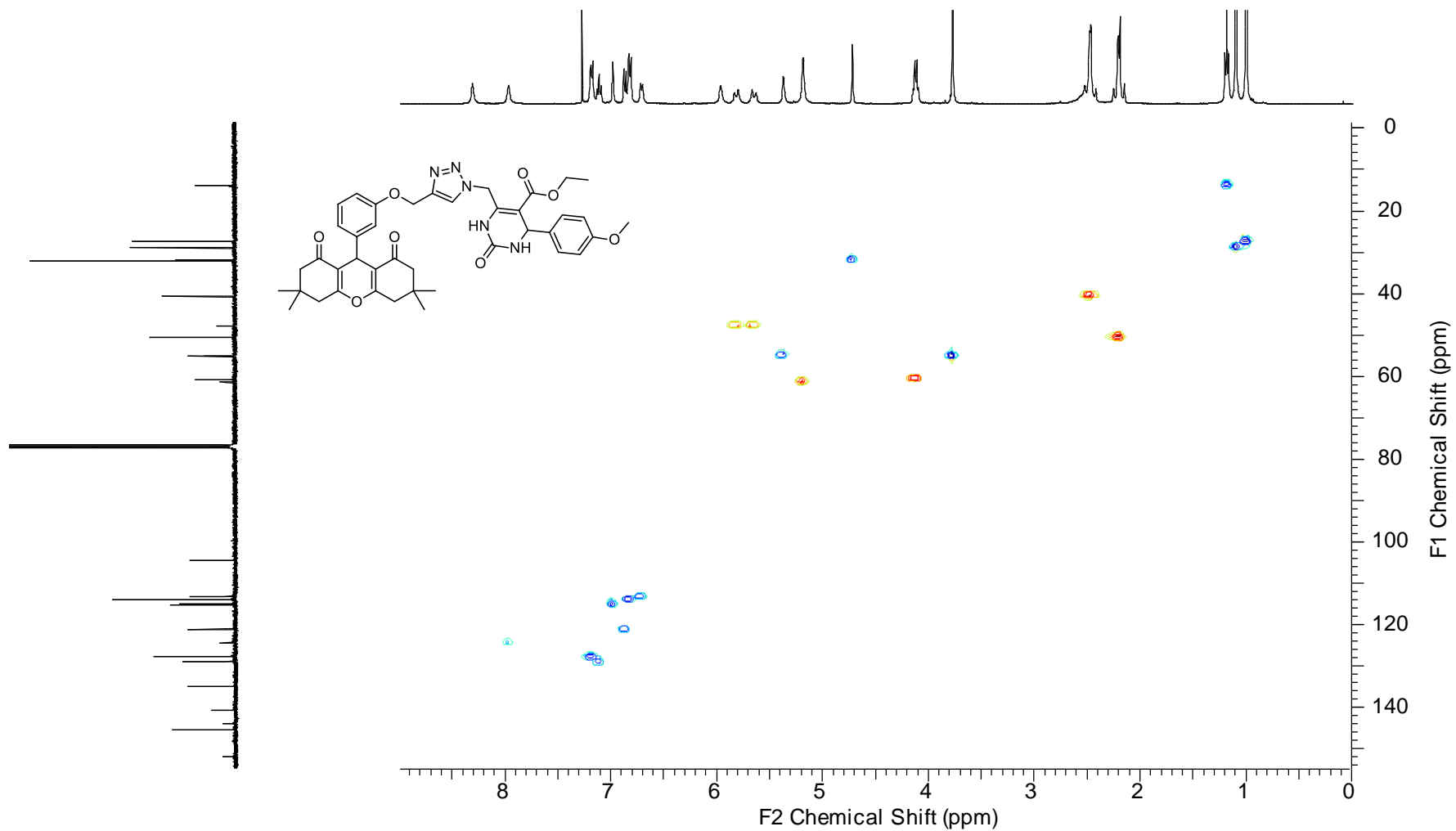
Espectro de RMN de ¹H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95b) em CDCl₃ (Bruker, 400,13 MHz)



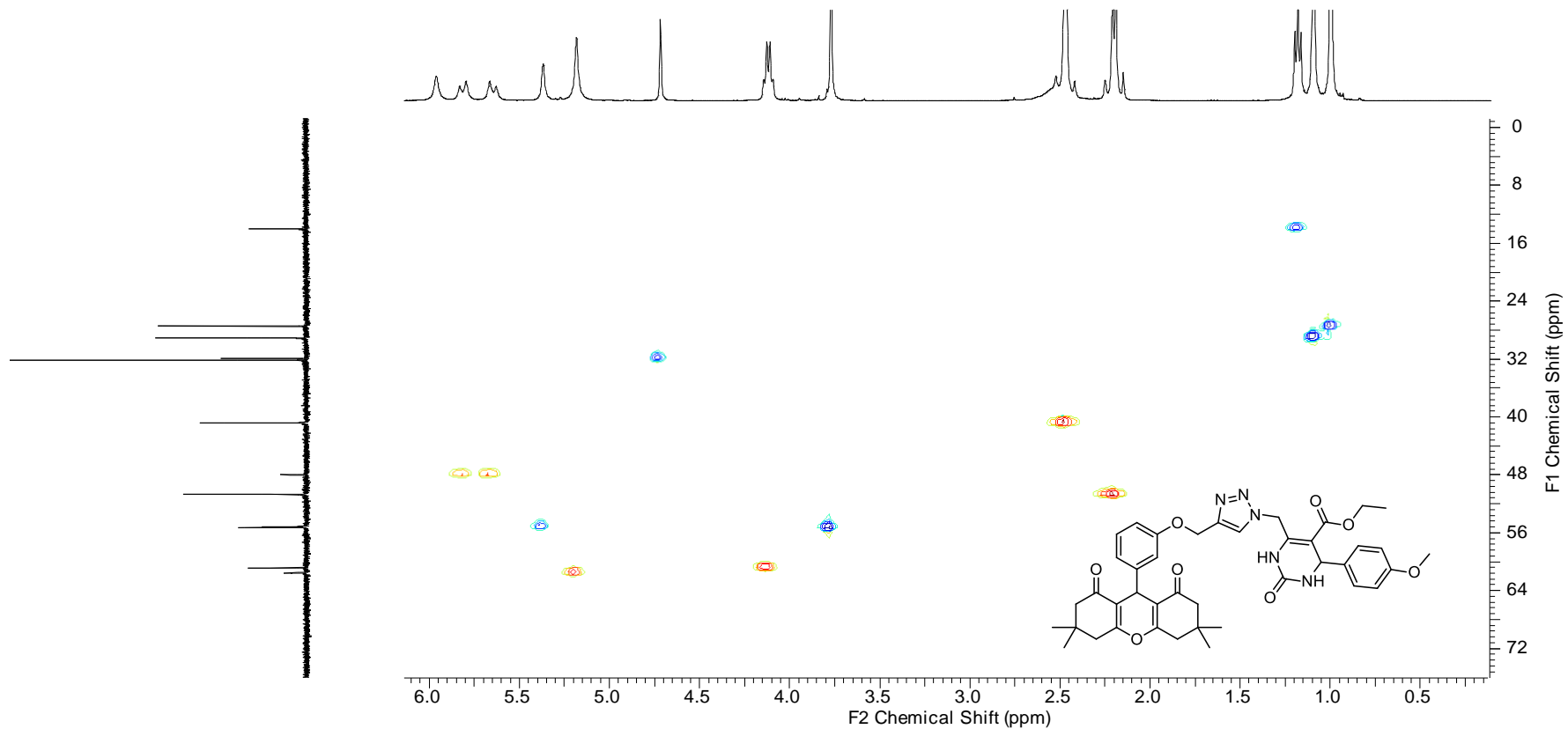
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95b) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



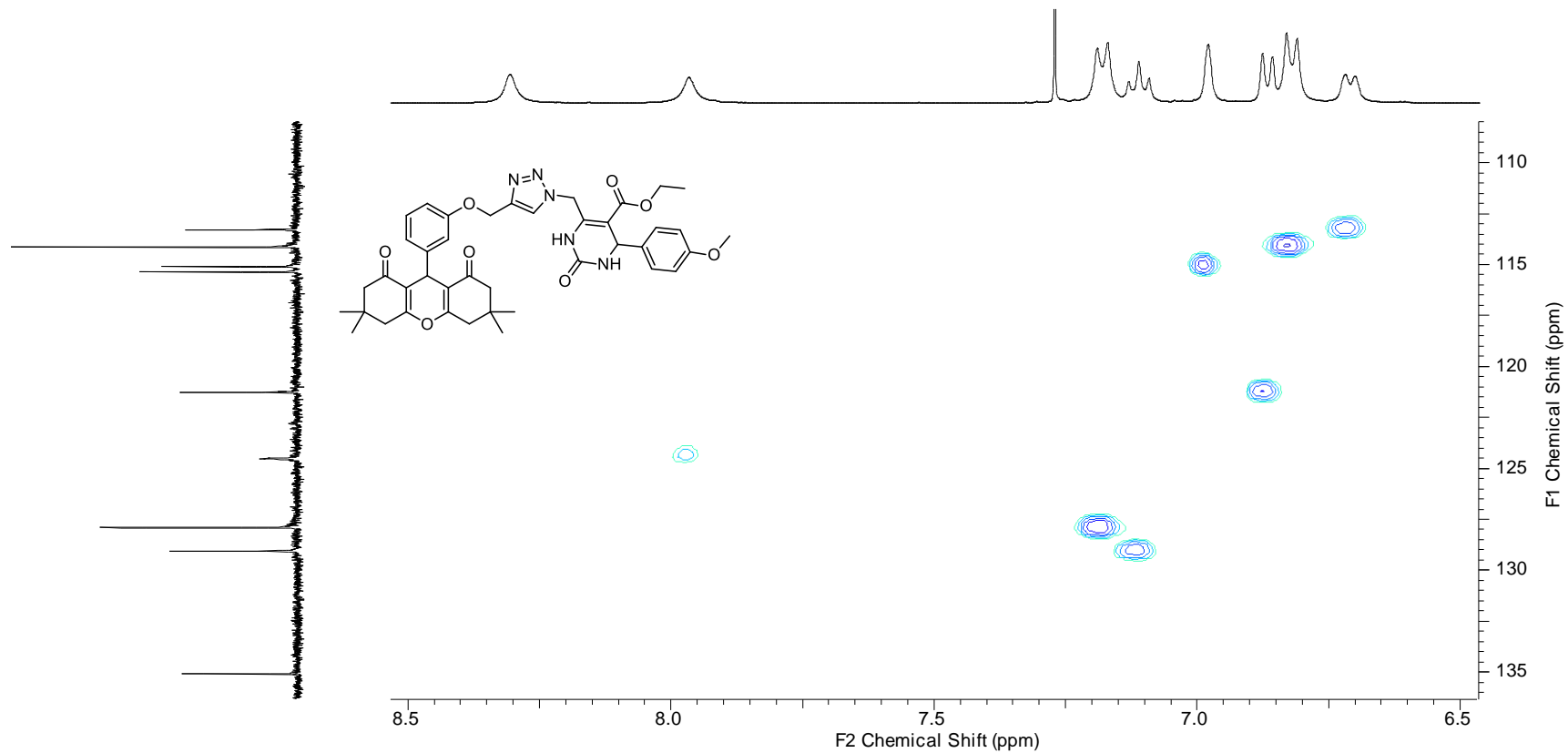
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ¹³C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95b) em CDCl₃ (Bruker, 100,61 MHz)



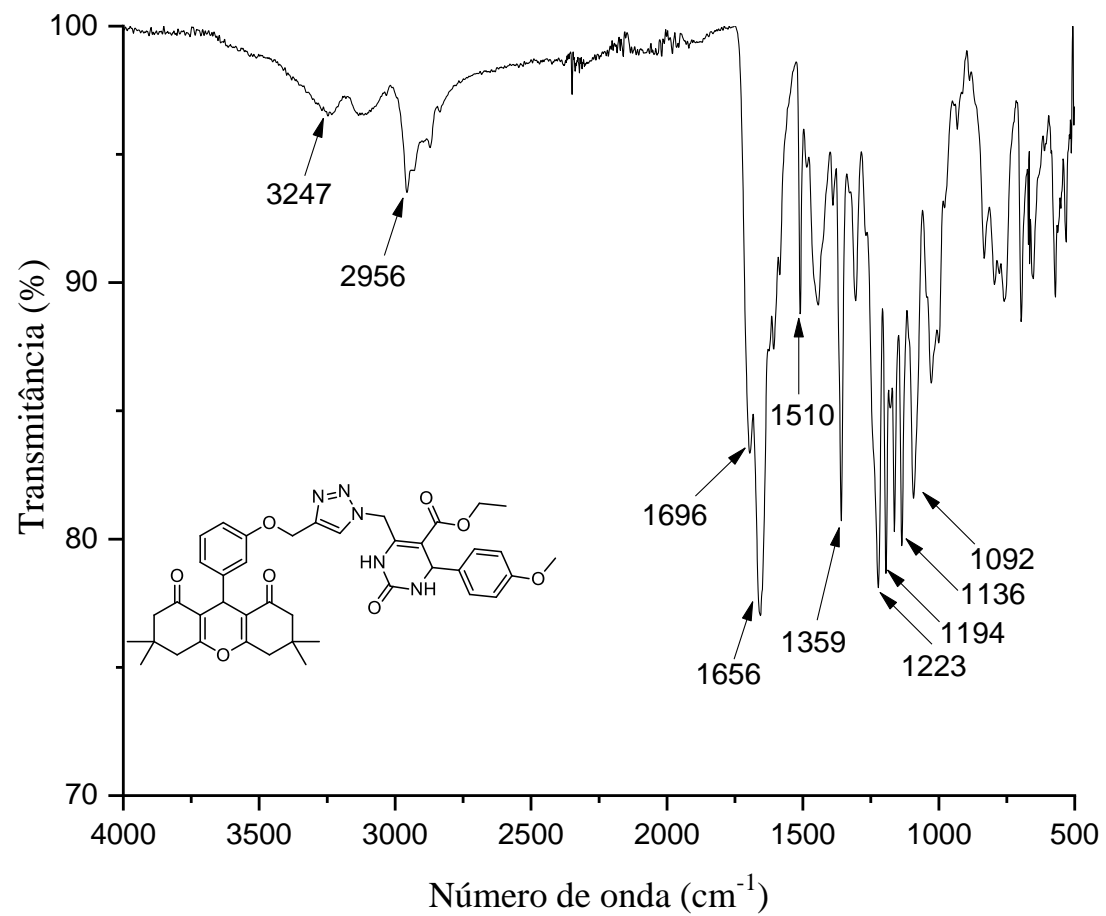
Espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95b) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



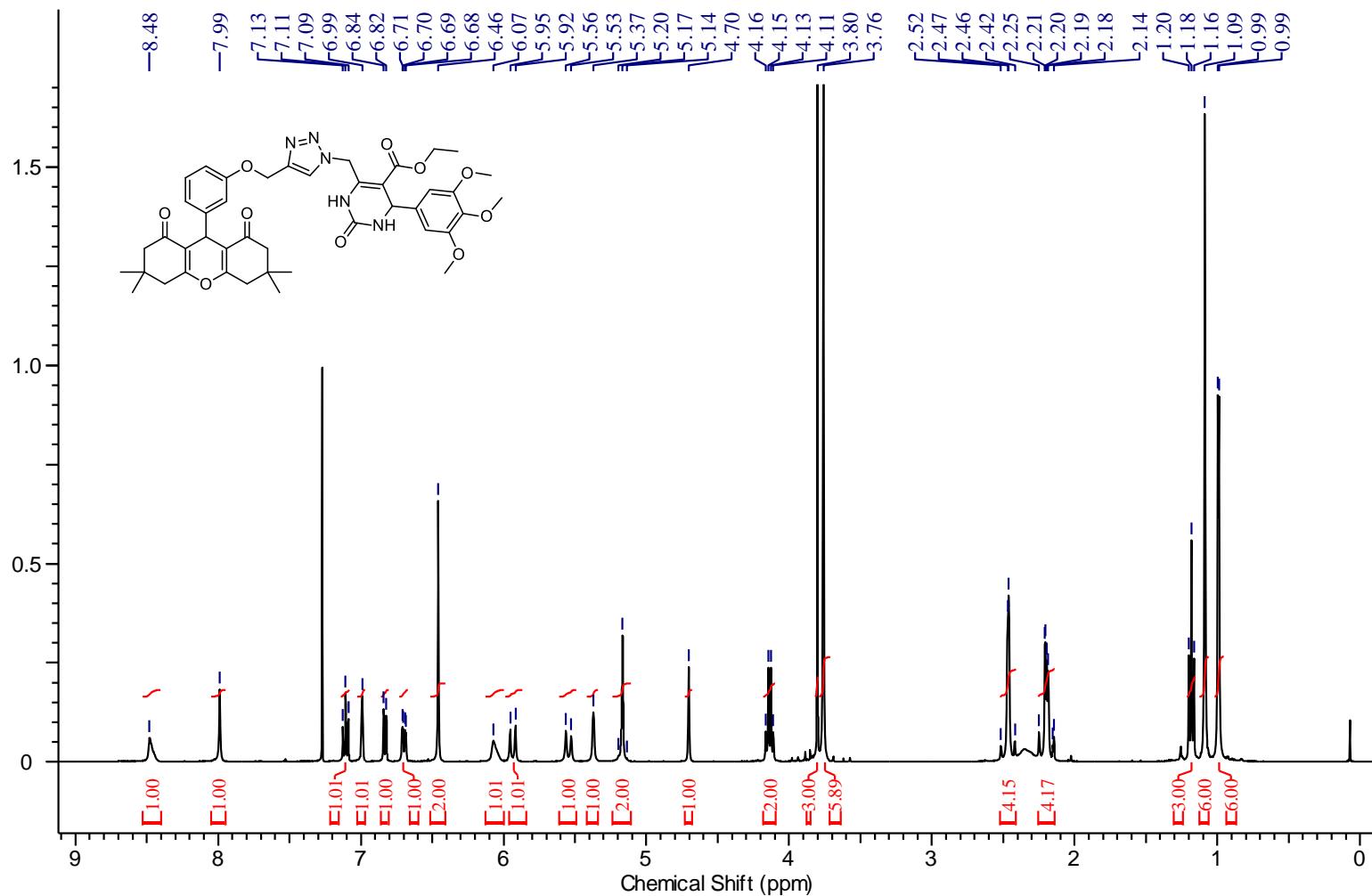
Detalhe ampliado da região entre 0,0 a 6,0 ppm e 0,0 a 72,0 ppm do espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95b) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



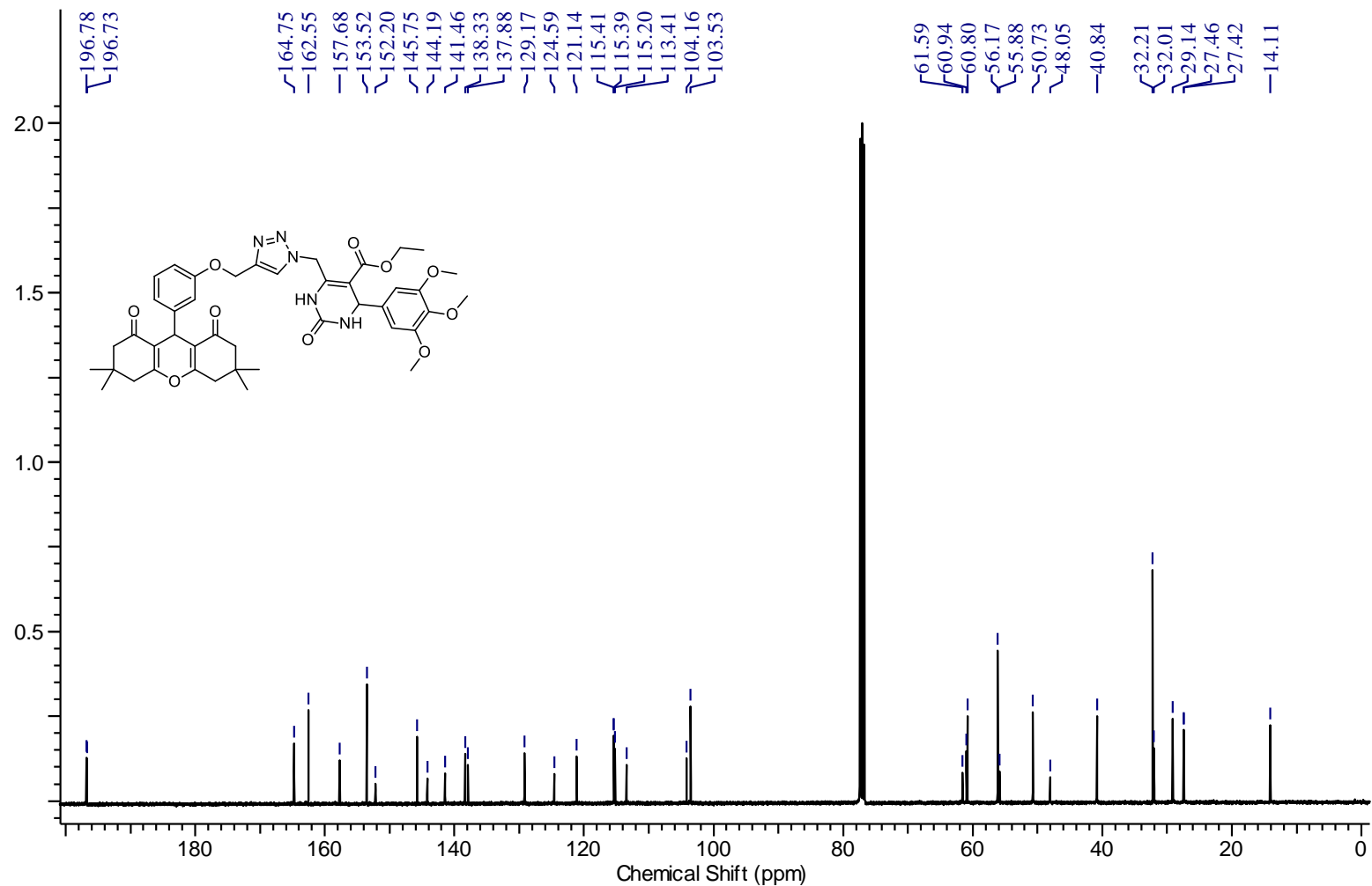
Detalhe ampliado da região entre 6,5 a 8,5 ppm e 110,0 a 135,0 ppm do espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95b) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



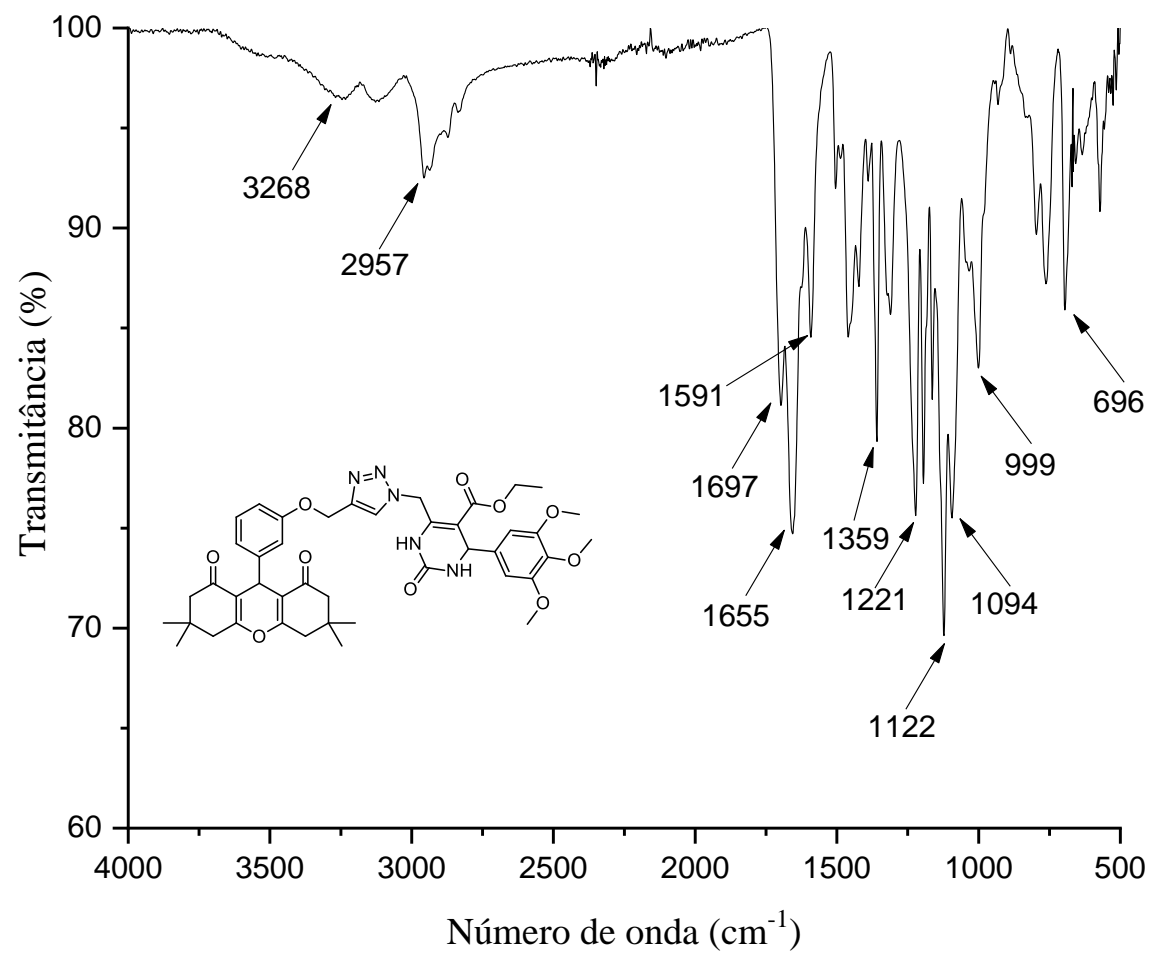
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95b)



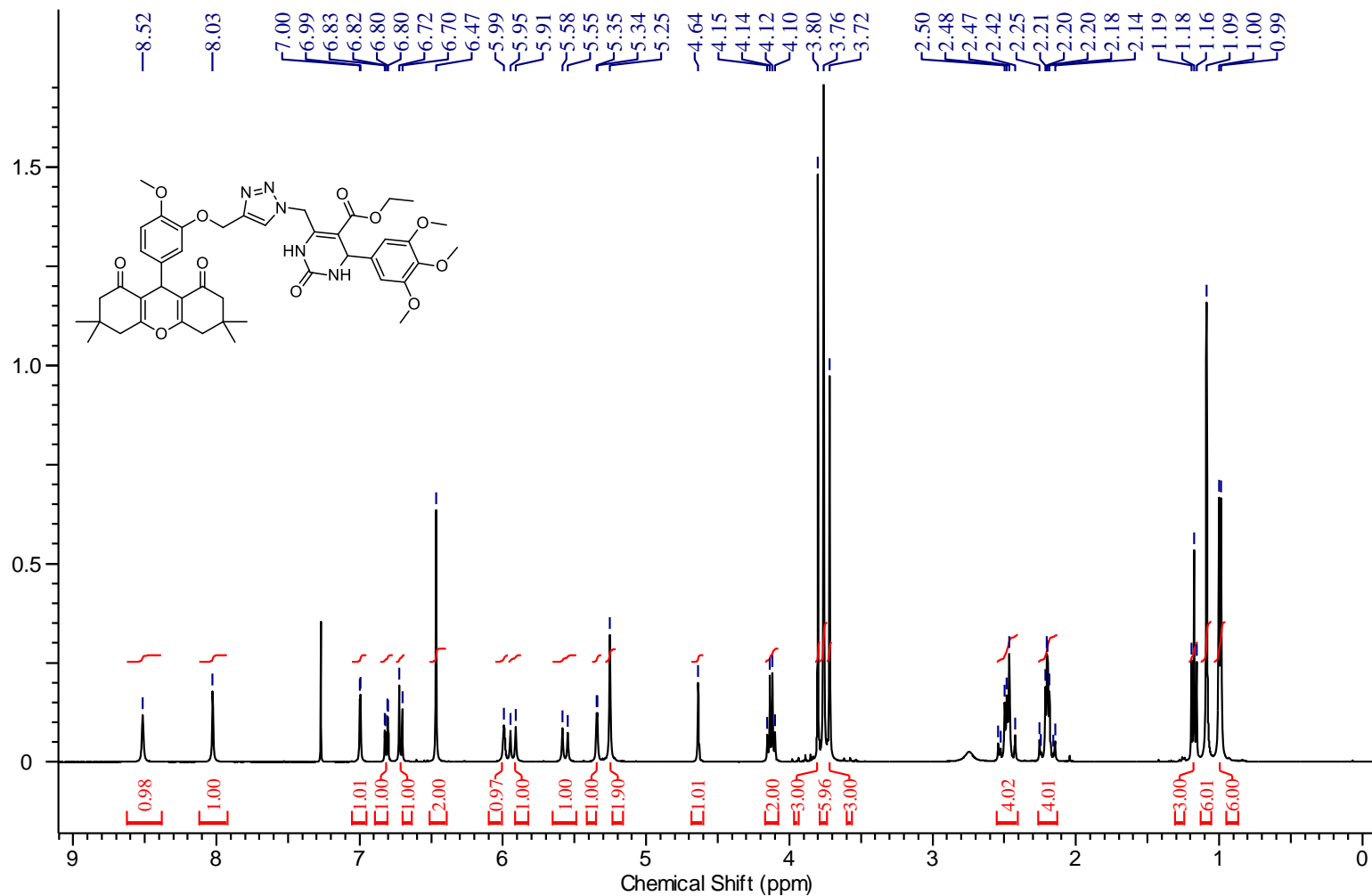
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95c) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



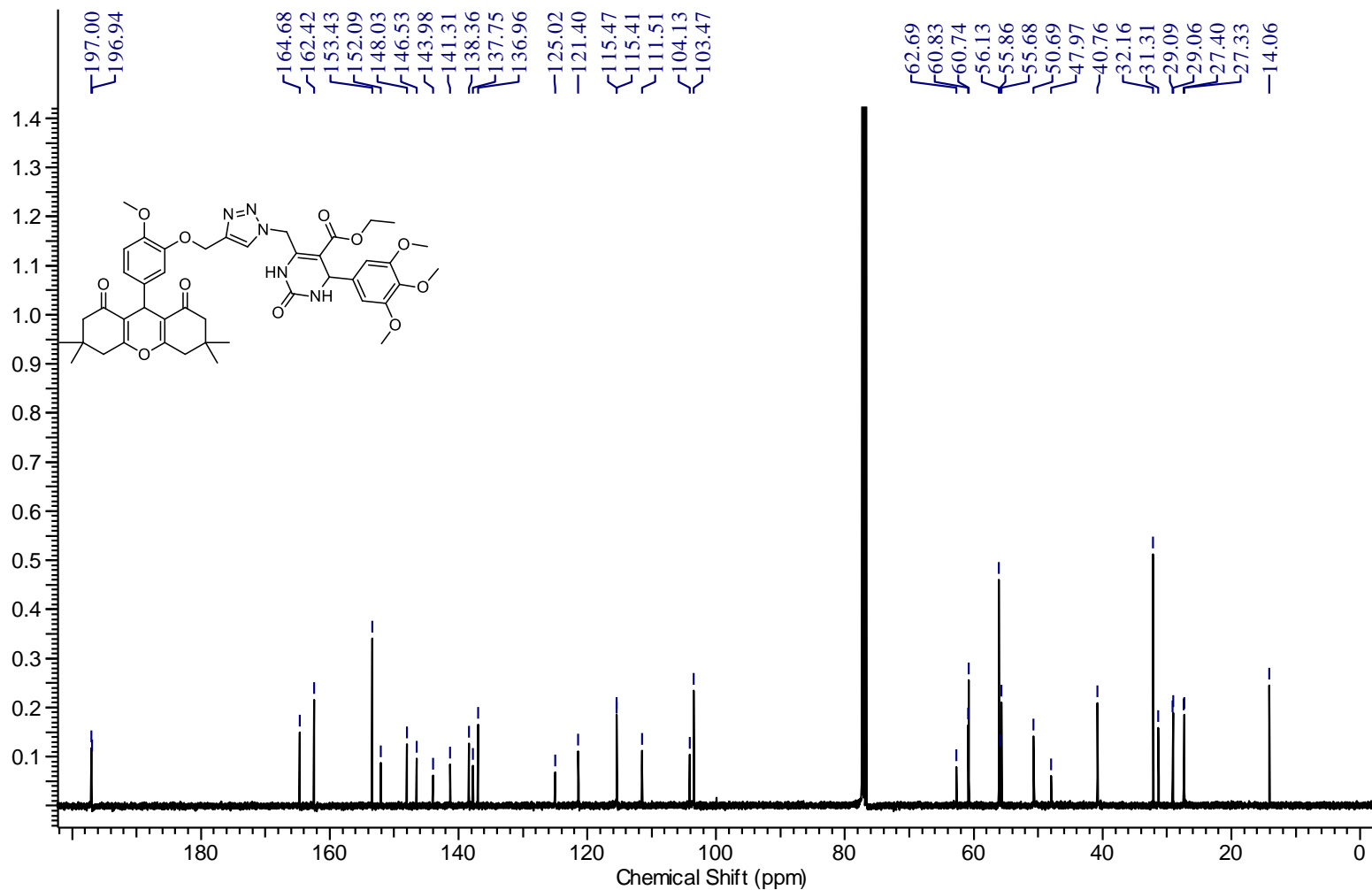
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoixarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95c) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



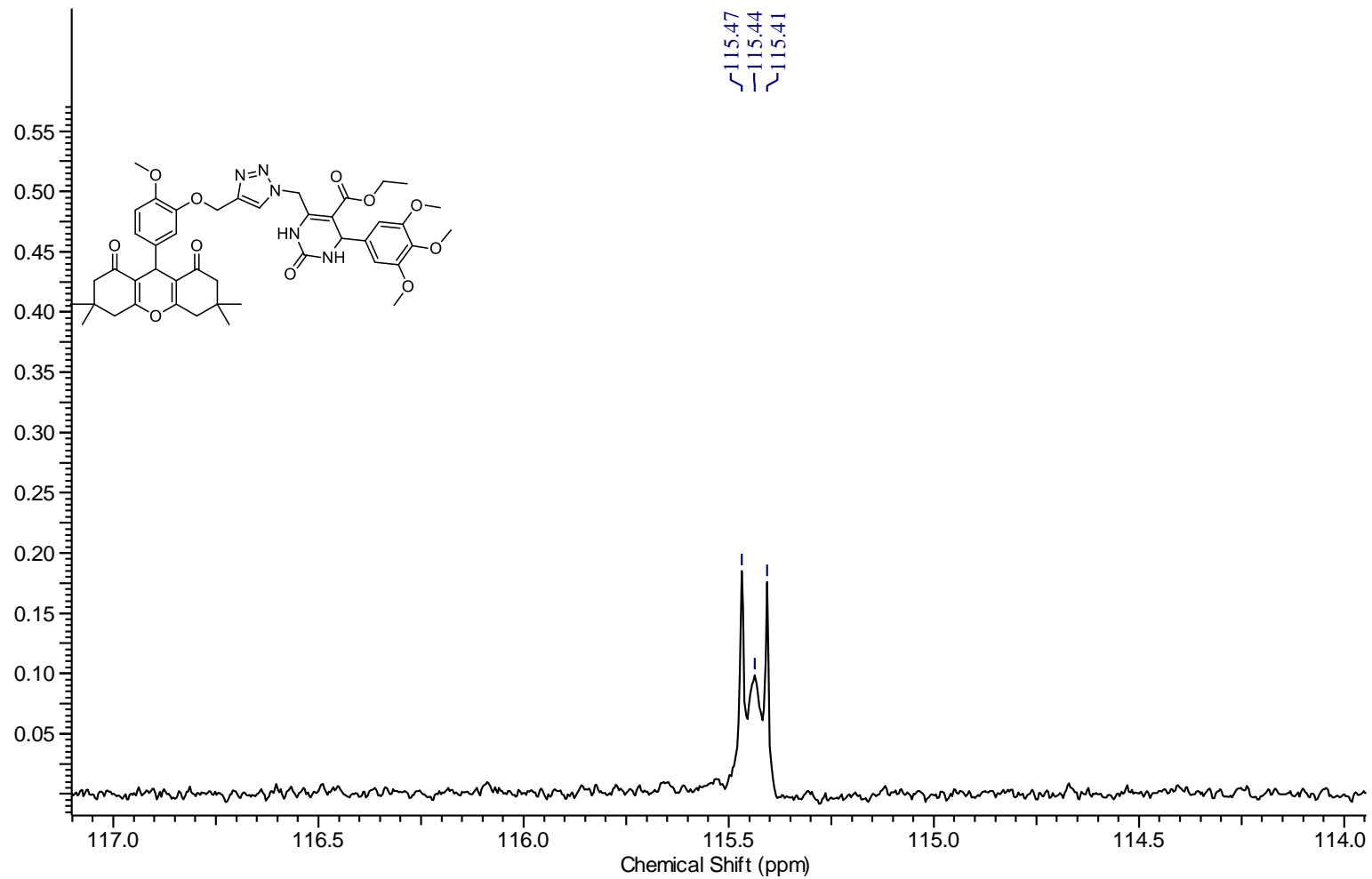
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95c)



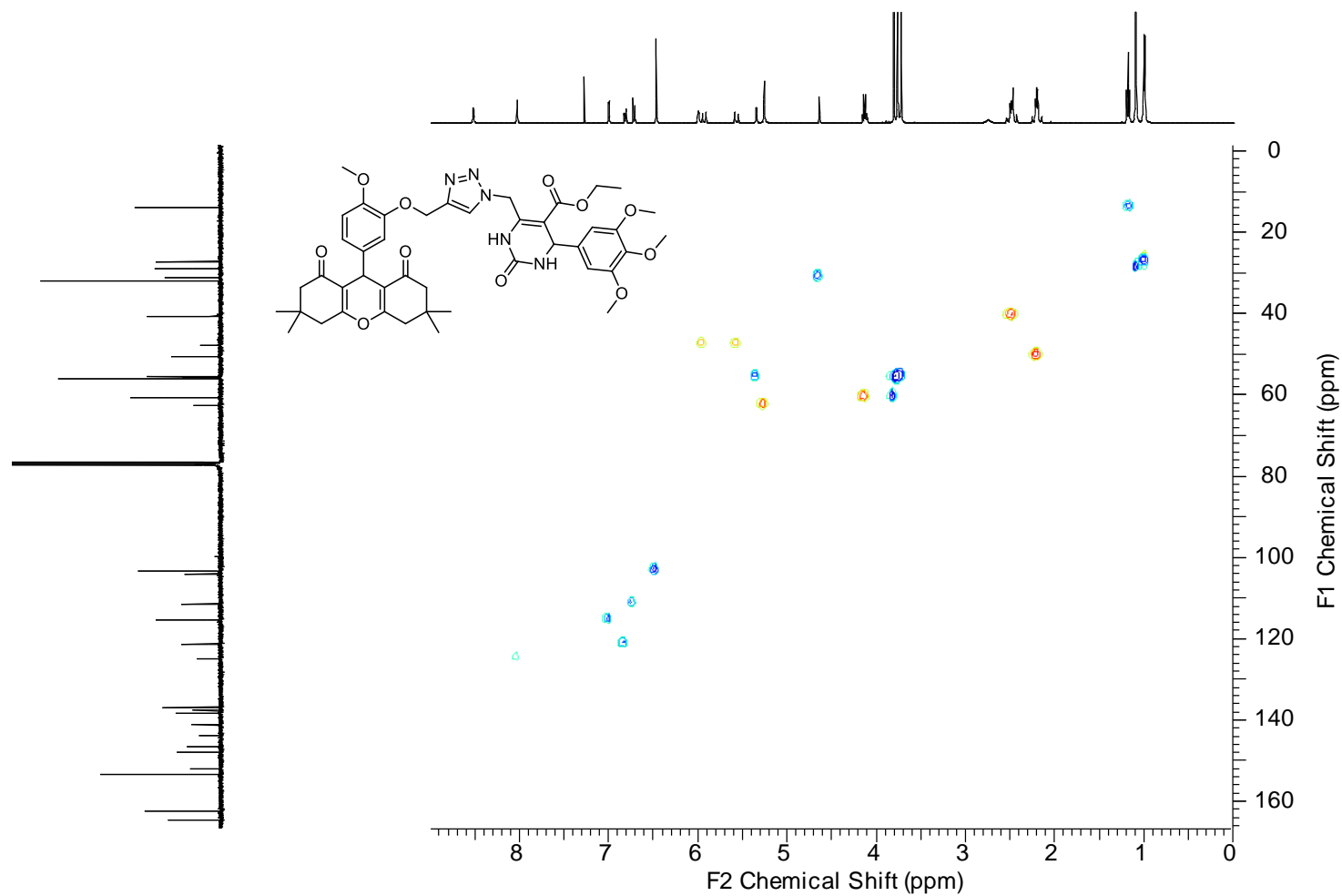
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95d) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



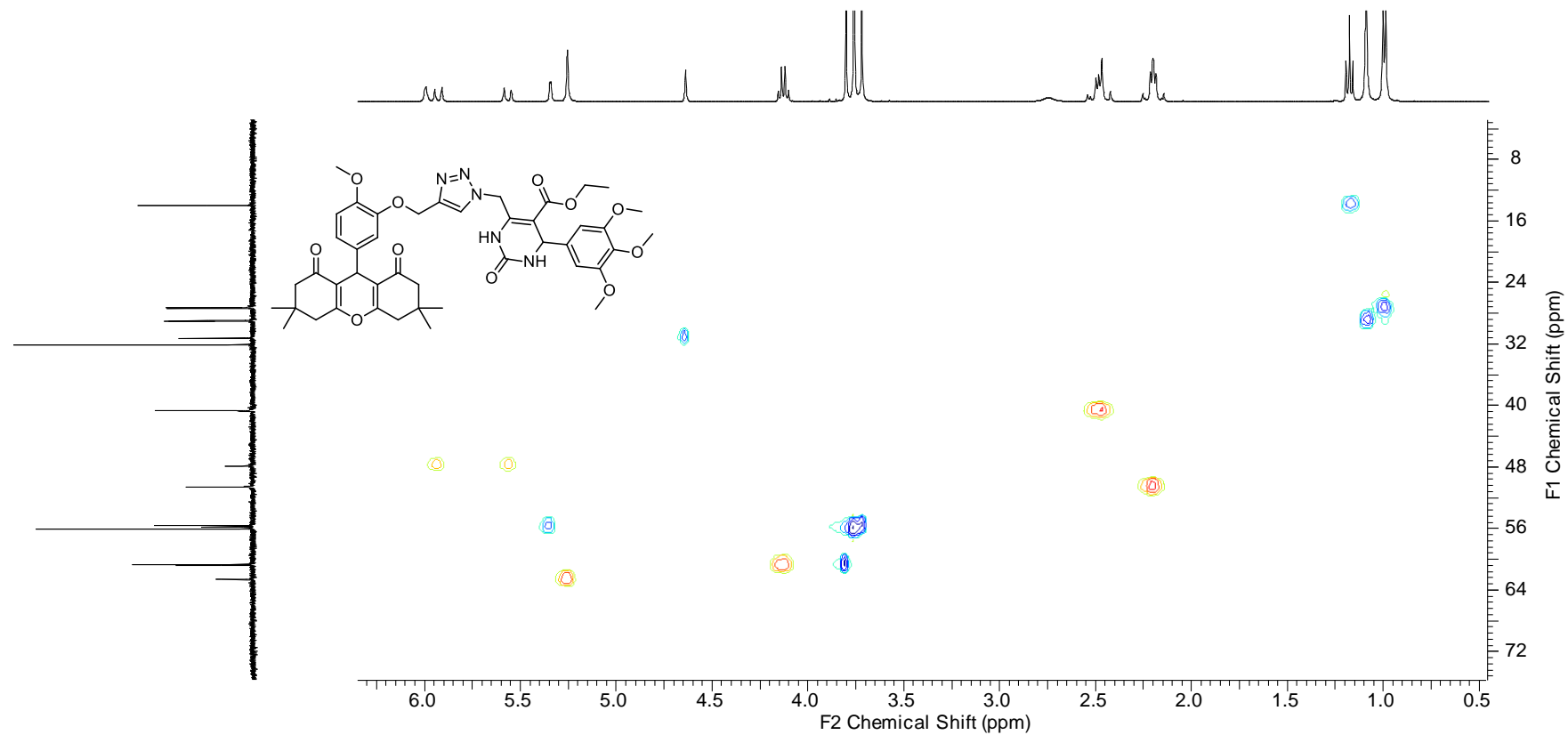
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95d) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



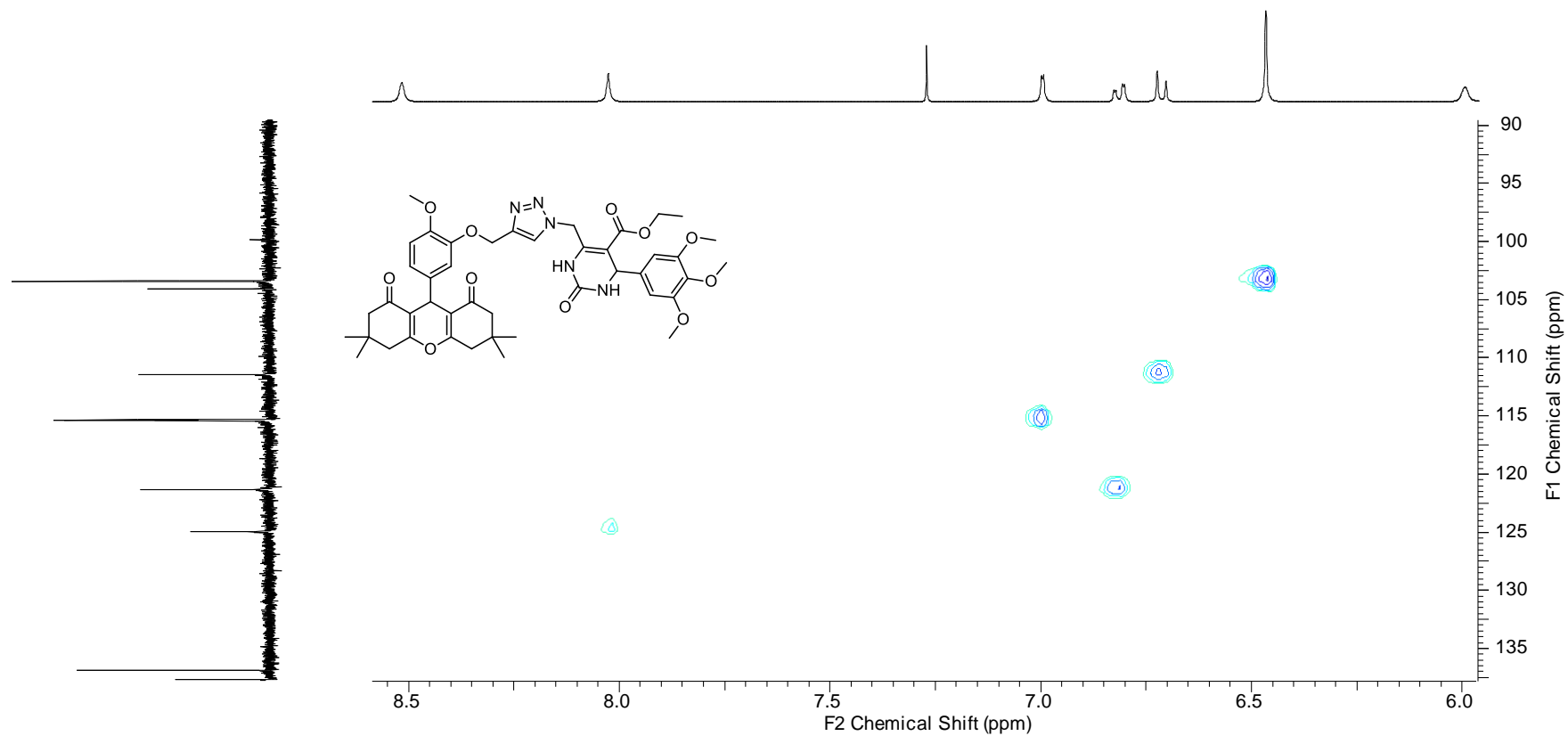
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95d) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



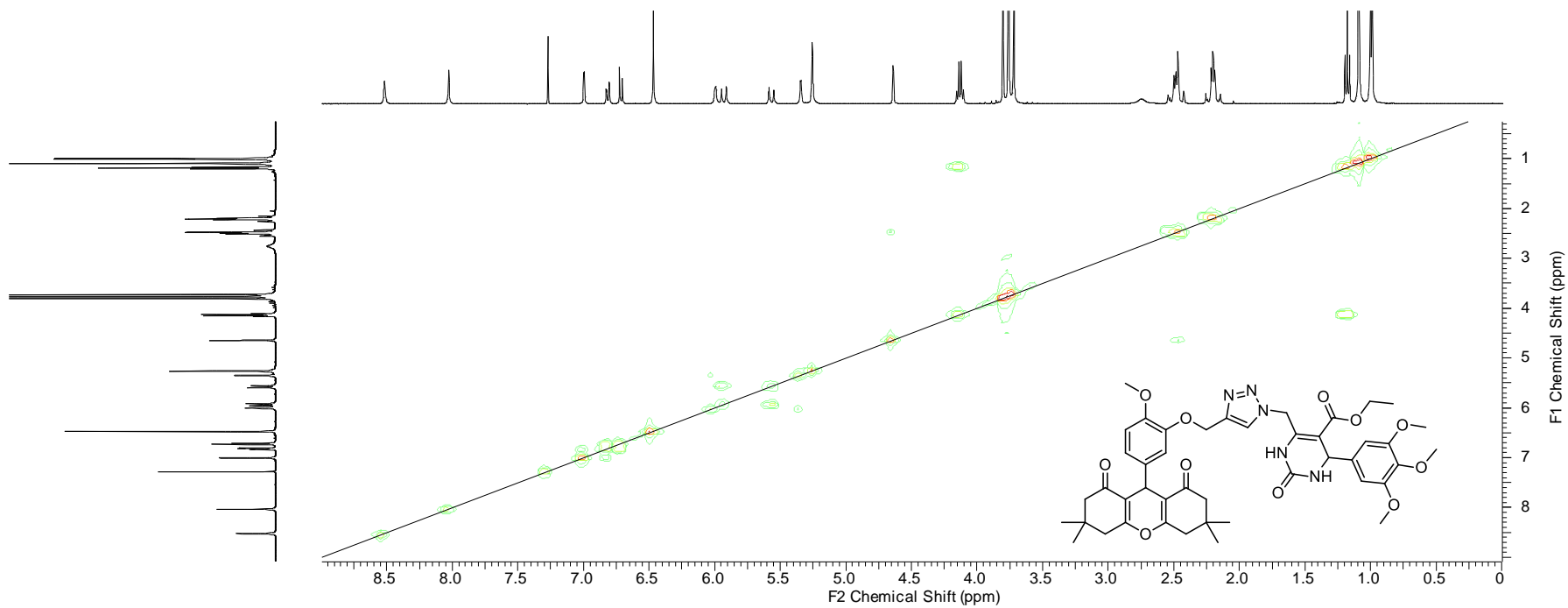
Espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95d) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



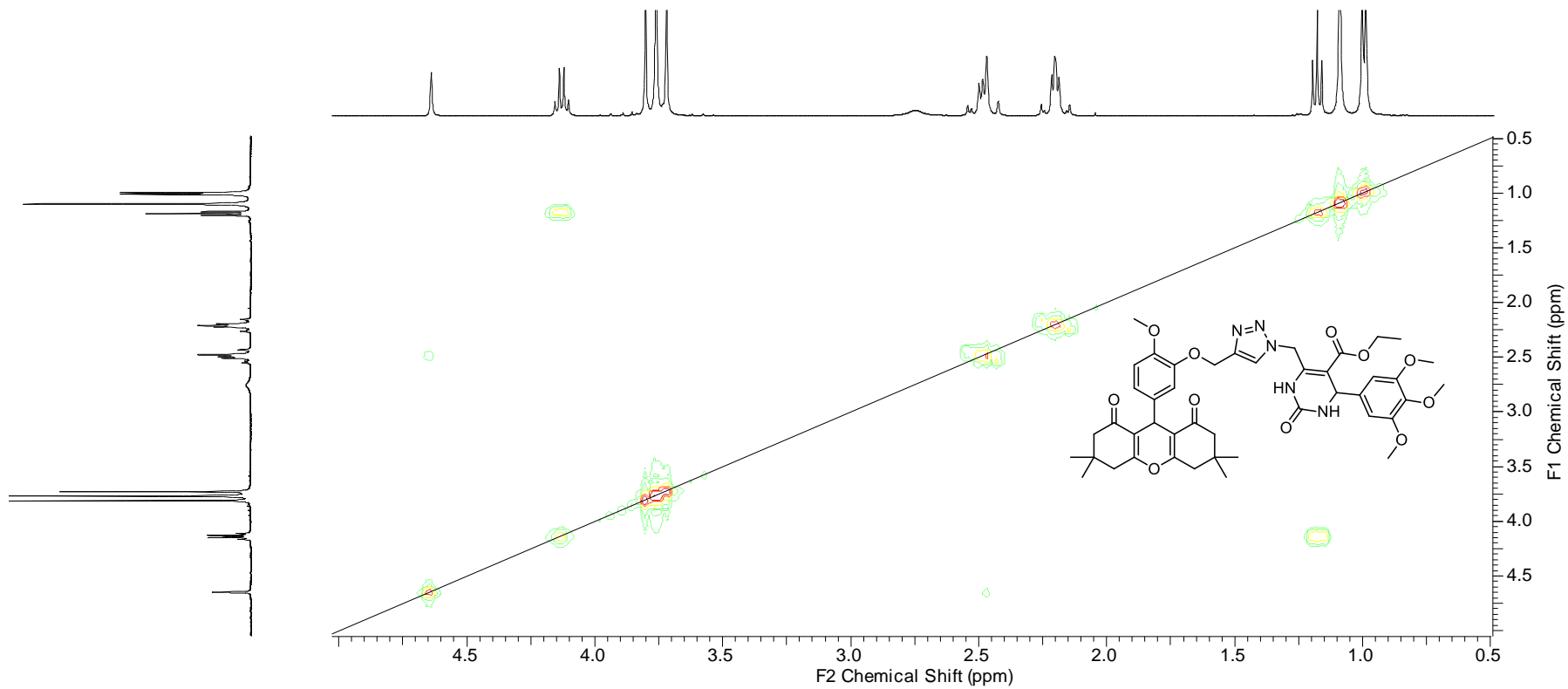
Detalhe ampliado da região entre 0,5 a 6,0 ppm e 8,0 a 72,0 ppm do espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95d) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



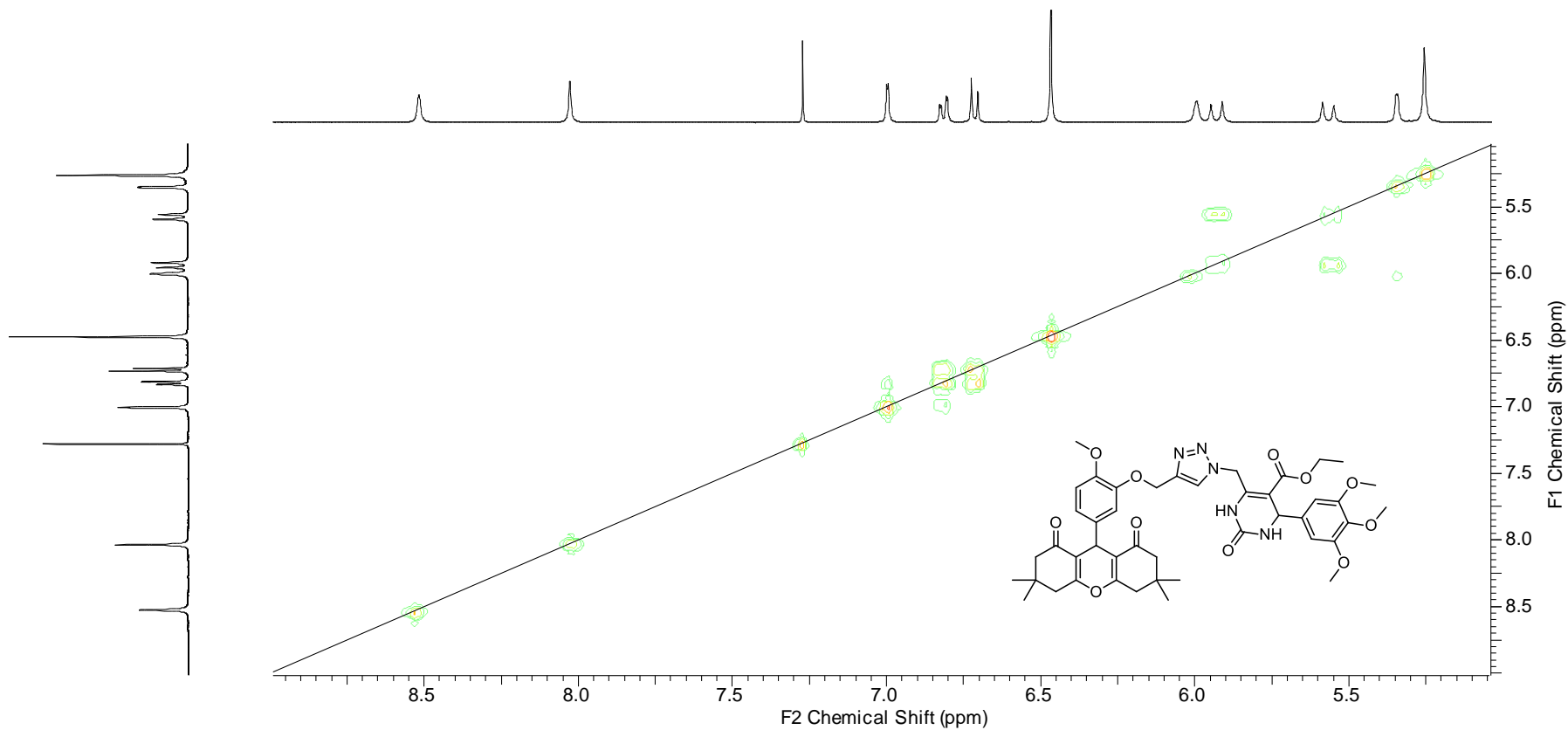
Detalhe ampliado da região entre 6,0 a 8,5 ppm e 90,0 a 135,0 ppm do espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95d) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



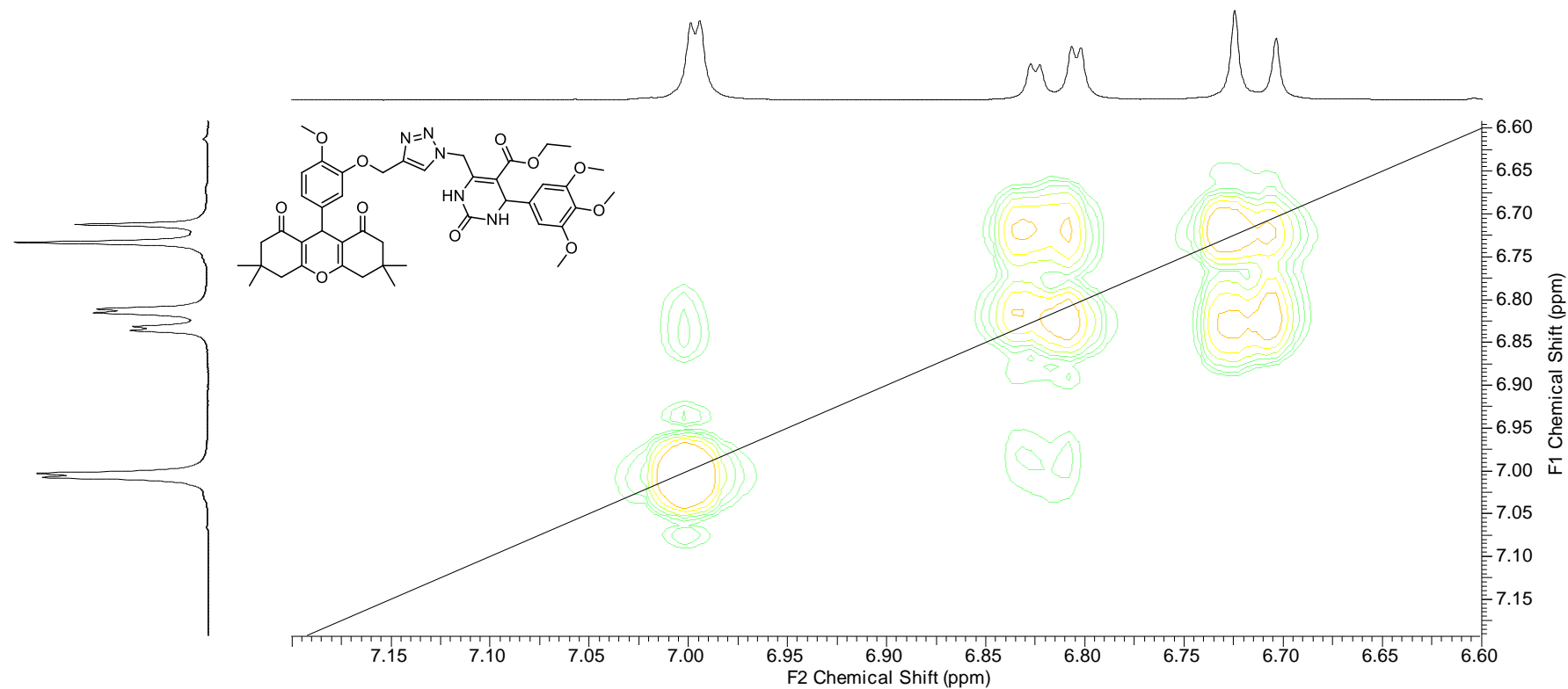
Espectro de RMN 2D – Cosy ^1H e ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95d) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



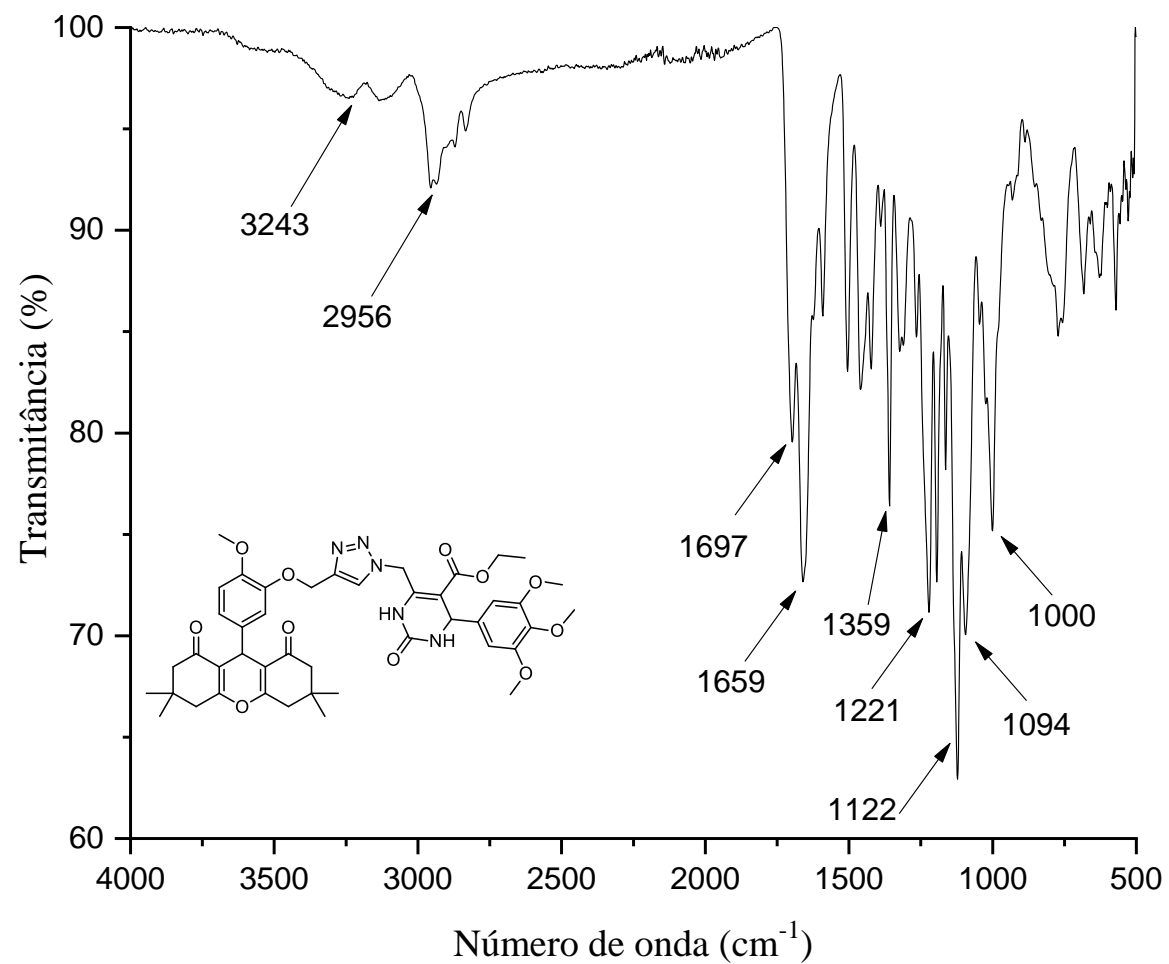
Detalhe ampliado da região de 0,5 a 5 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ¹H e ¹H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95d) em CDCl₃ (Bruker, 400,13 MHz)



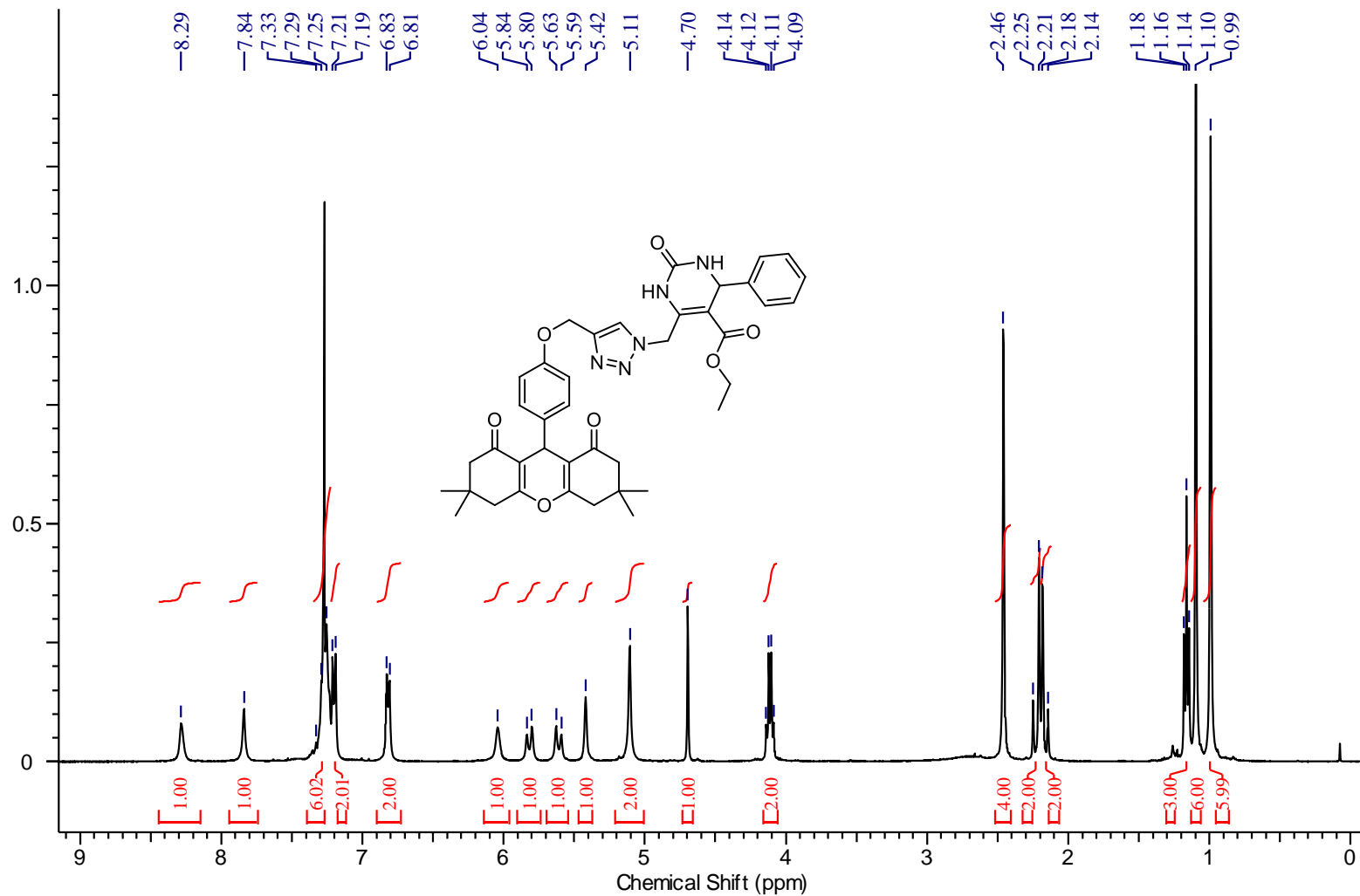
Detalhe ampliado da região de 5,0 a 9,0 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ¹H e ¹H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95d) em CDCl₃ (Bruker, 400,13 MHz)



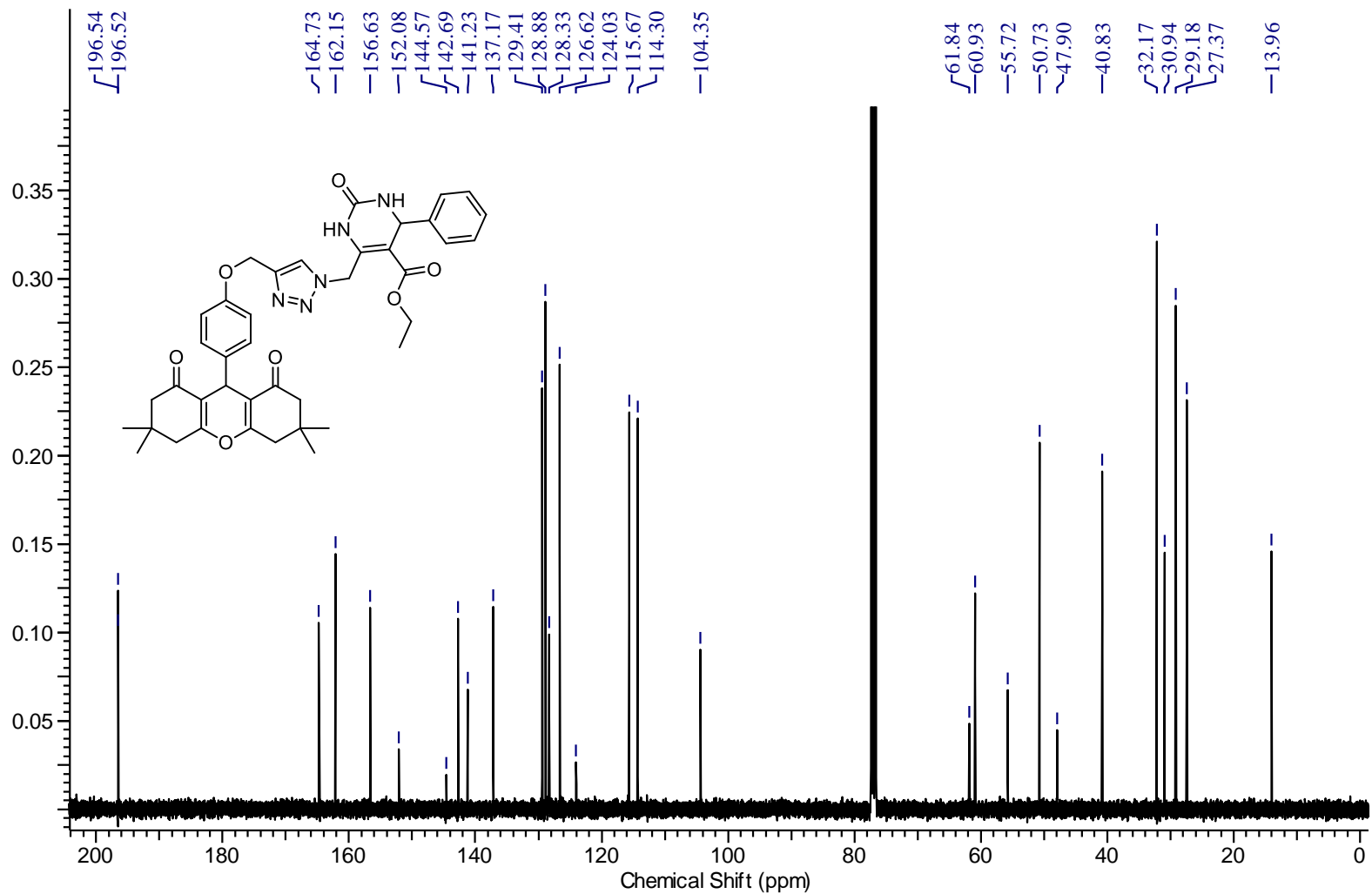
Detalhe ampliado da região de 6,60 a 7,20 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ¹H e ¹H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95d) em CDCl₃ (Bruker, 400,13 MHz)



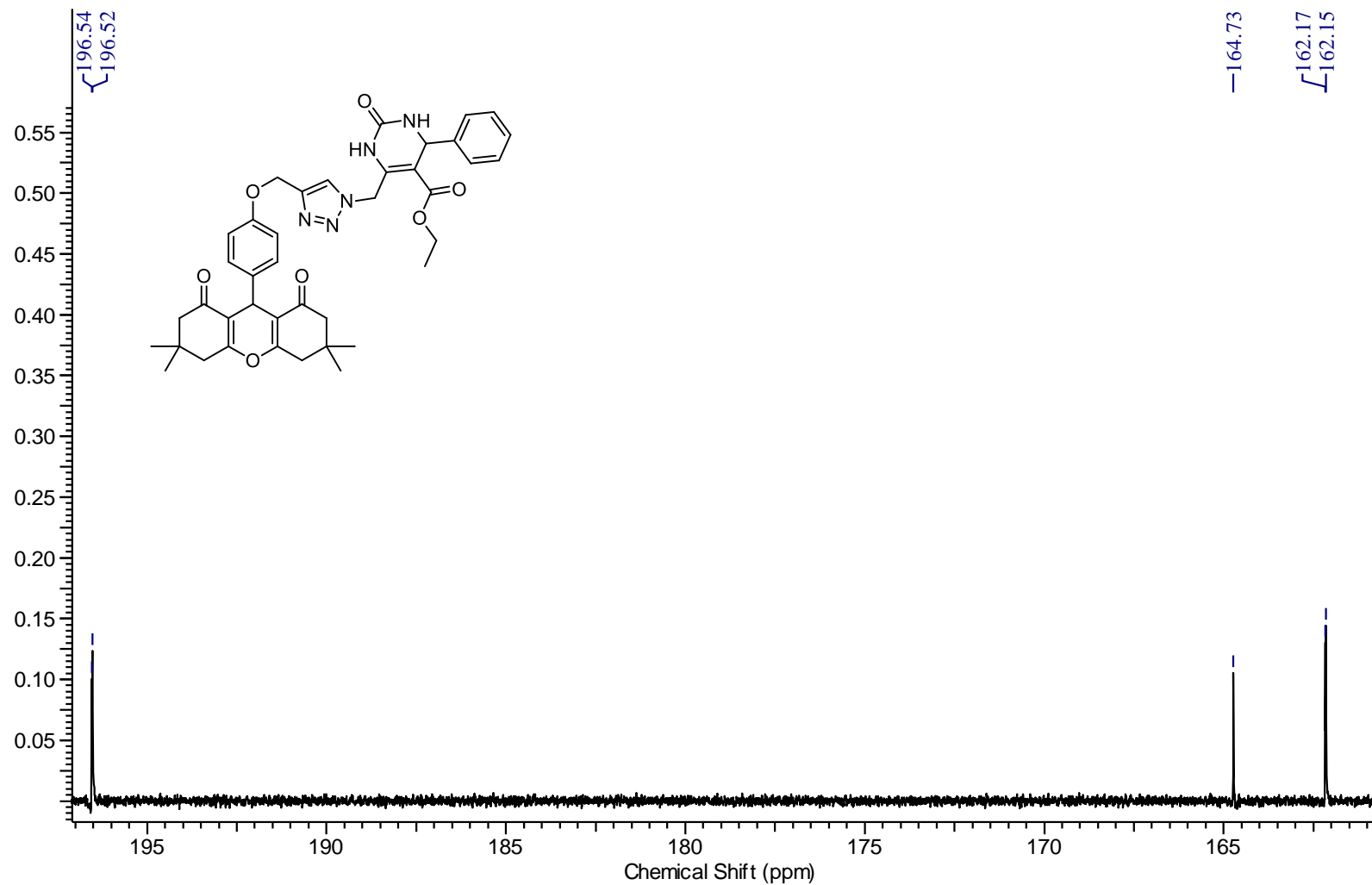
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-6-((4-((5-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95d)



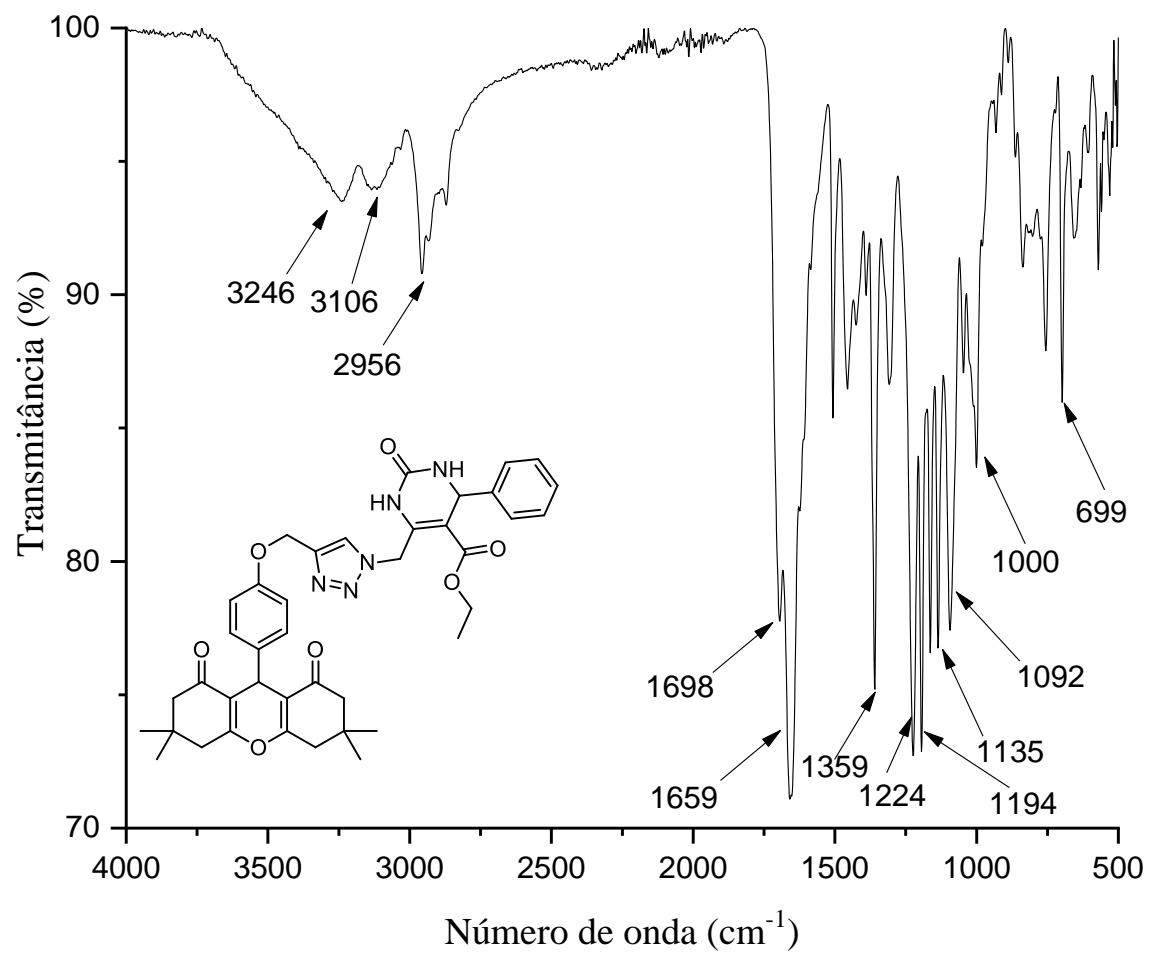
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxy)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95e) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



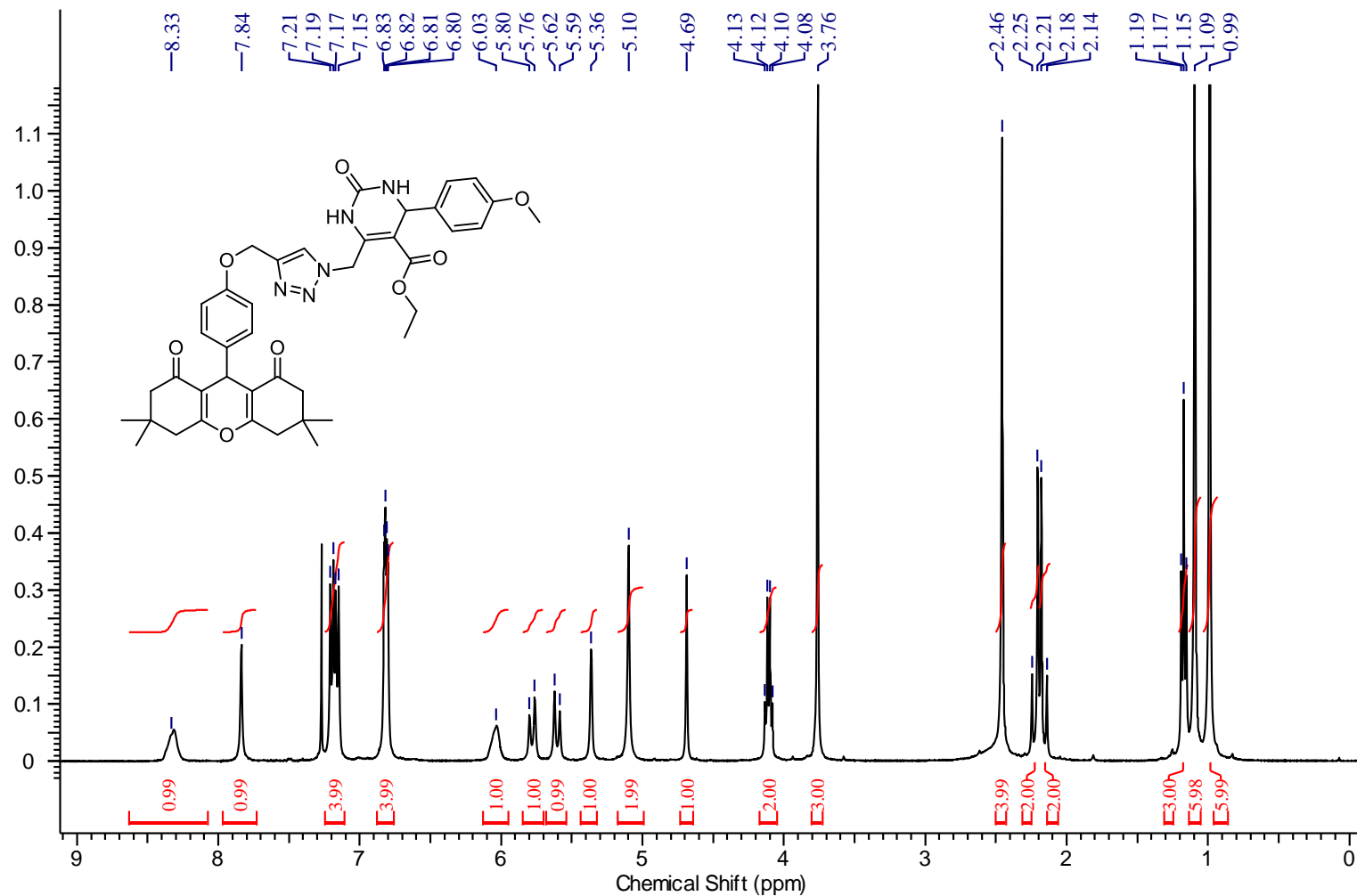
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95e) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



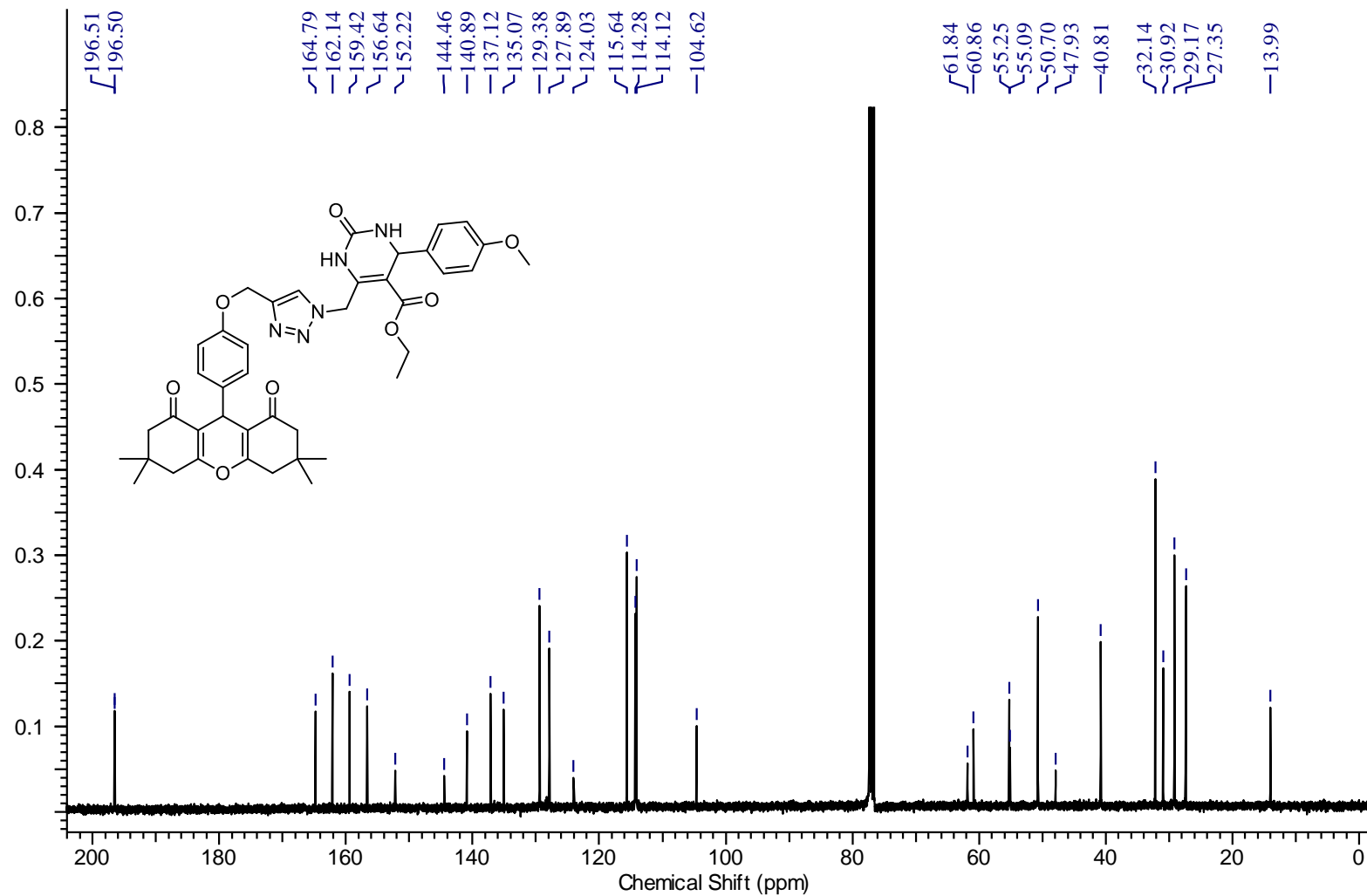
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95e) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



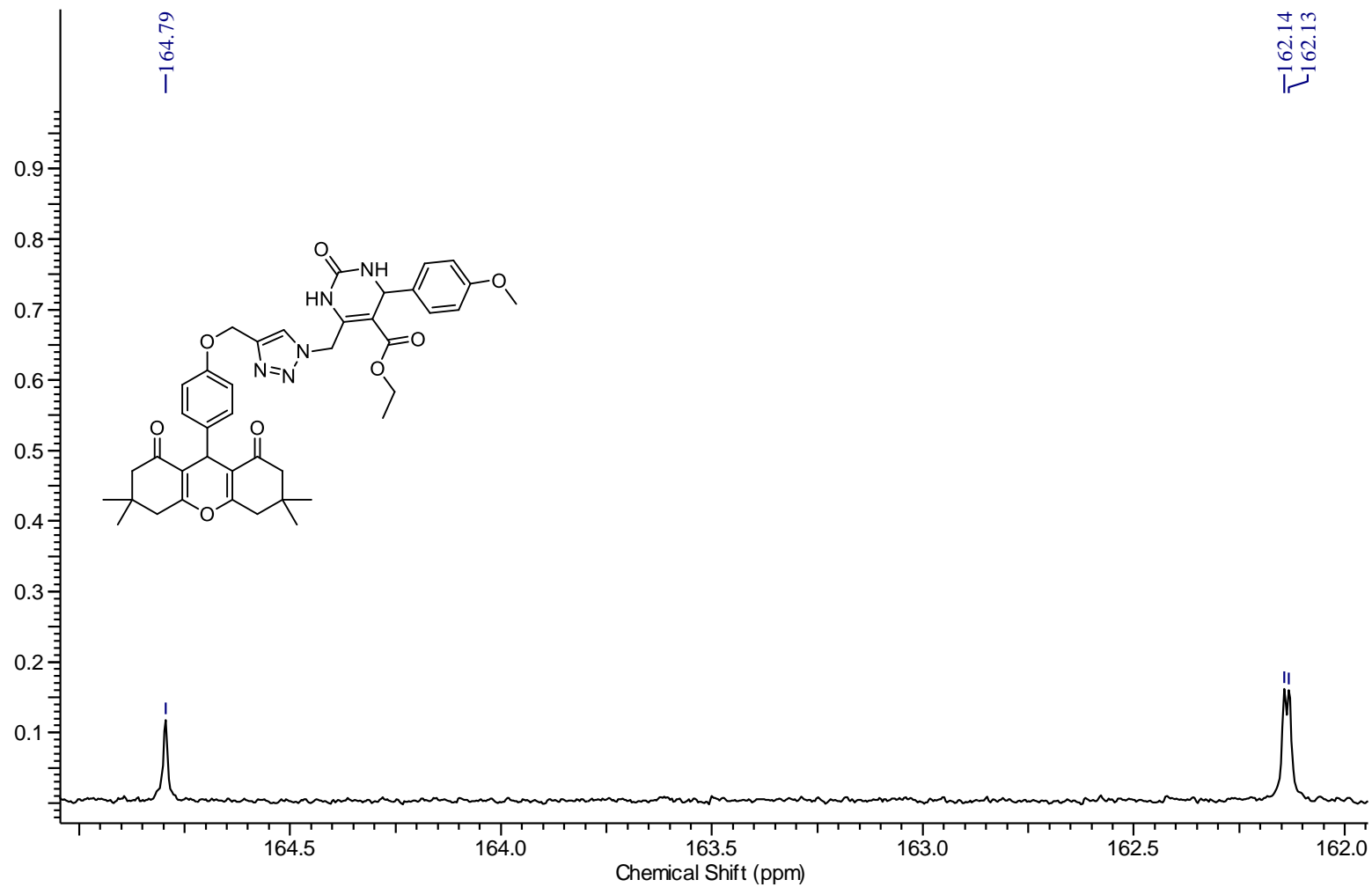
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95e)



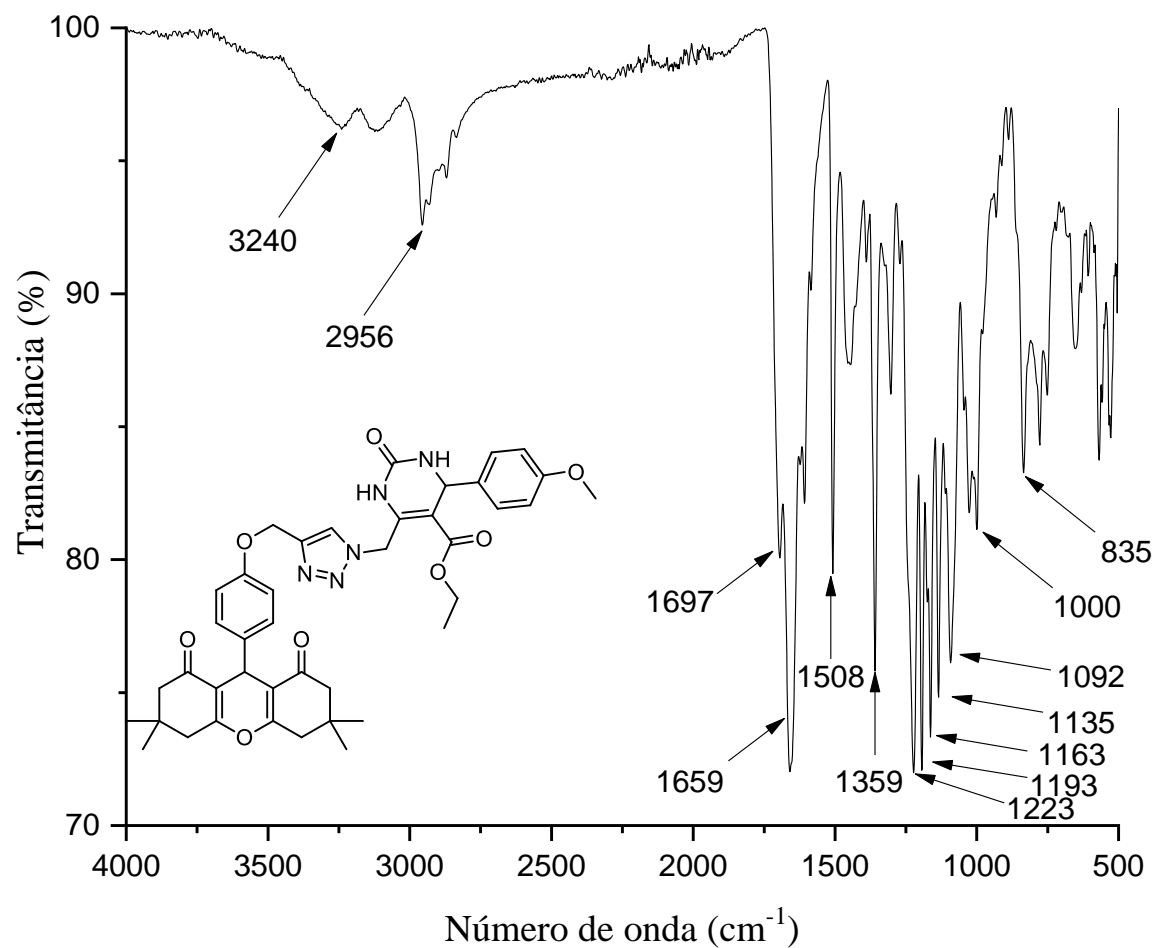
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95f) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



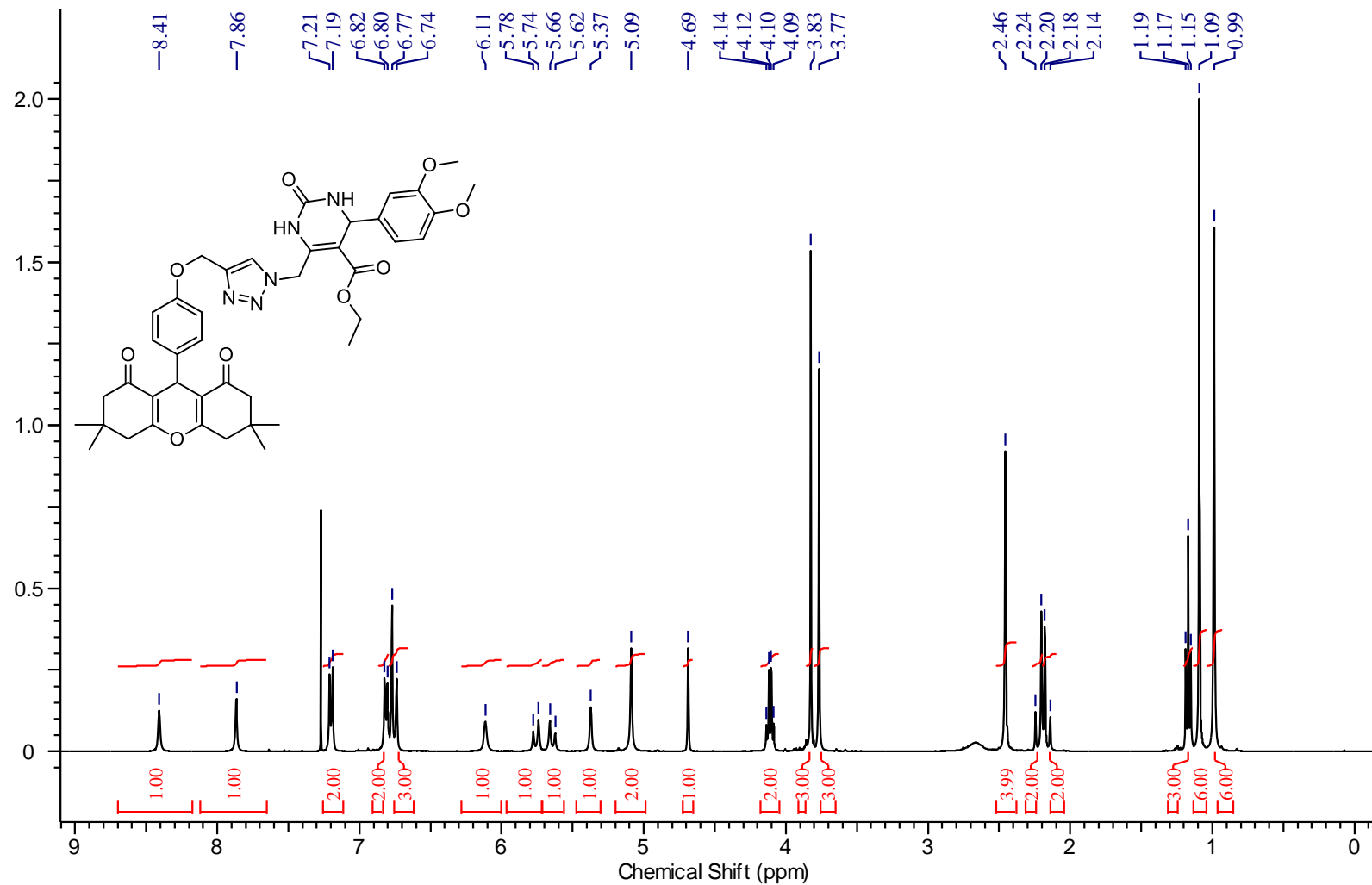
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95f) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



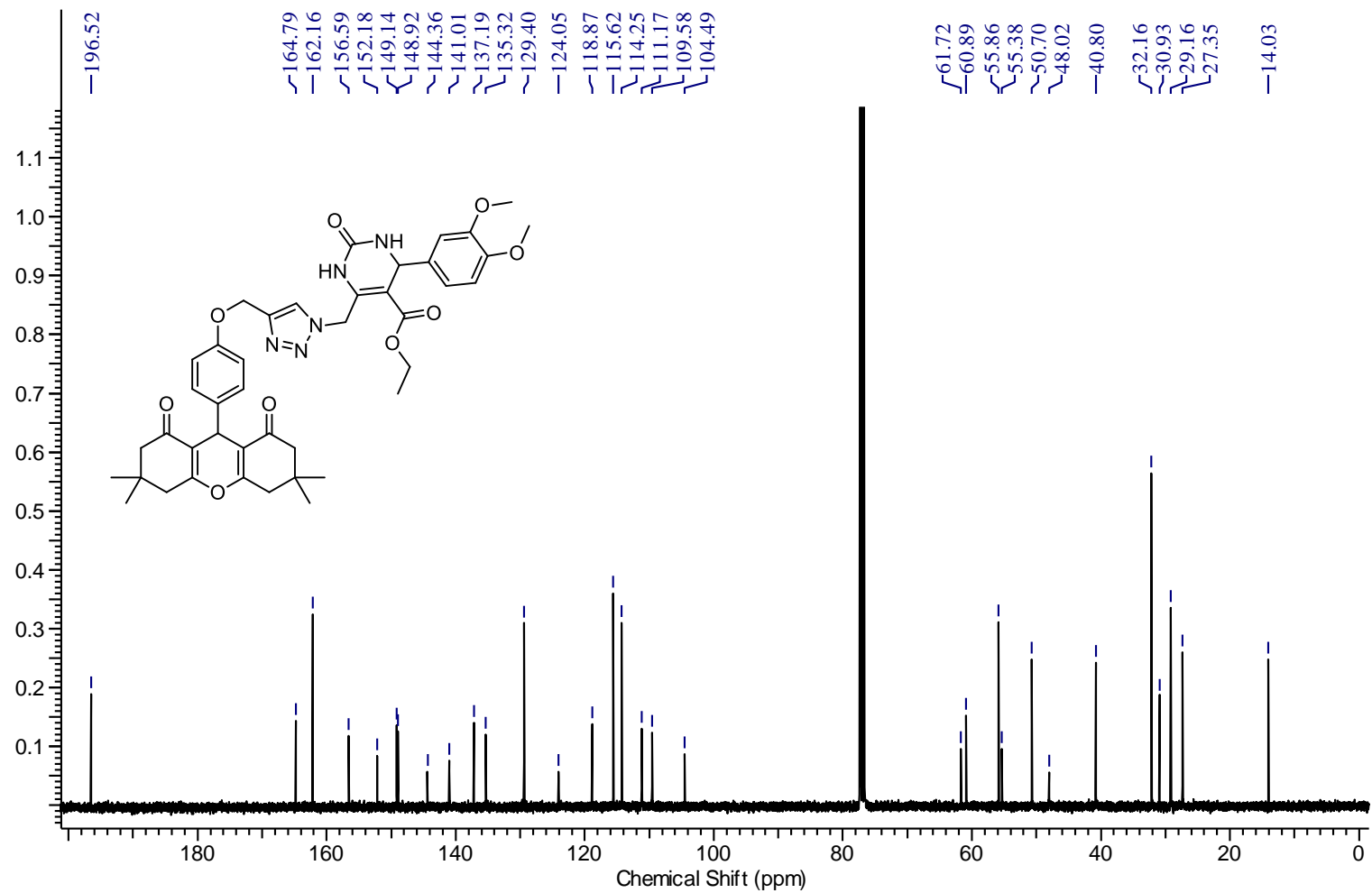
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95f) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



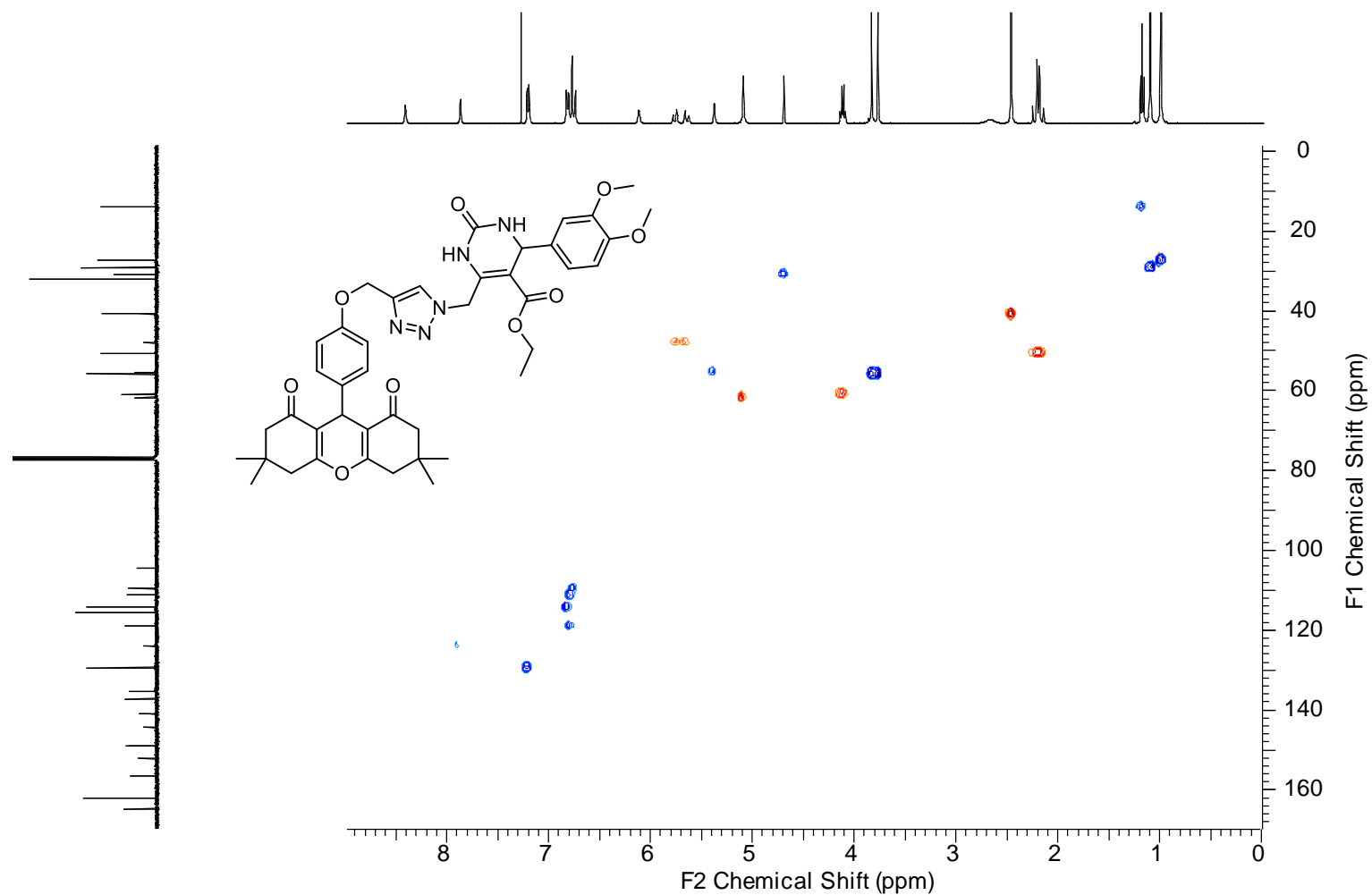
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95f)



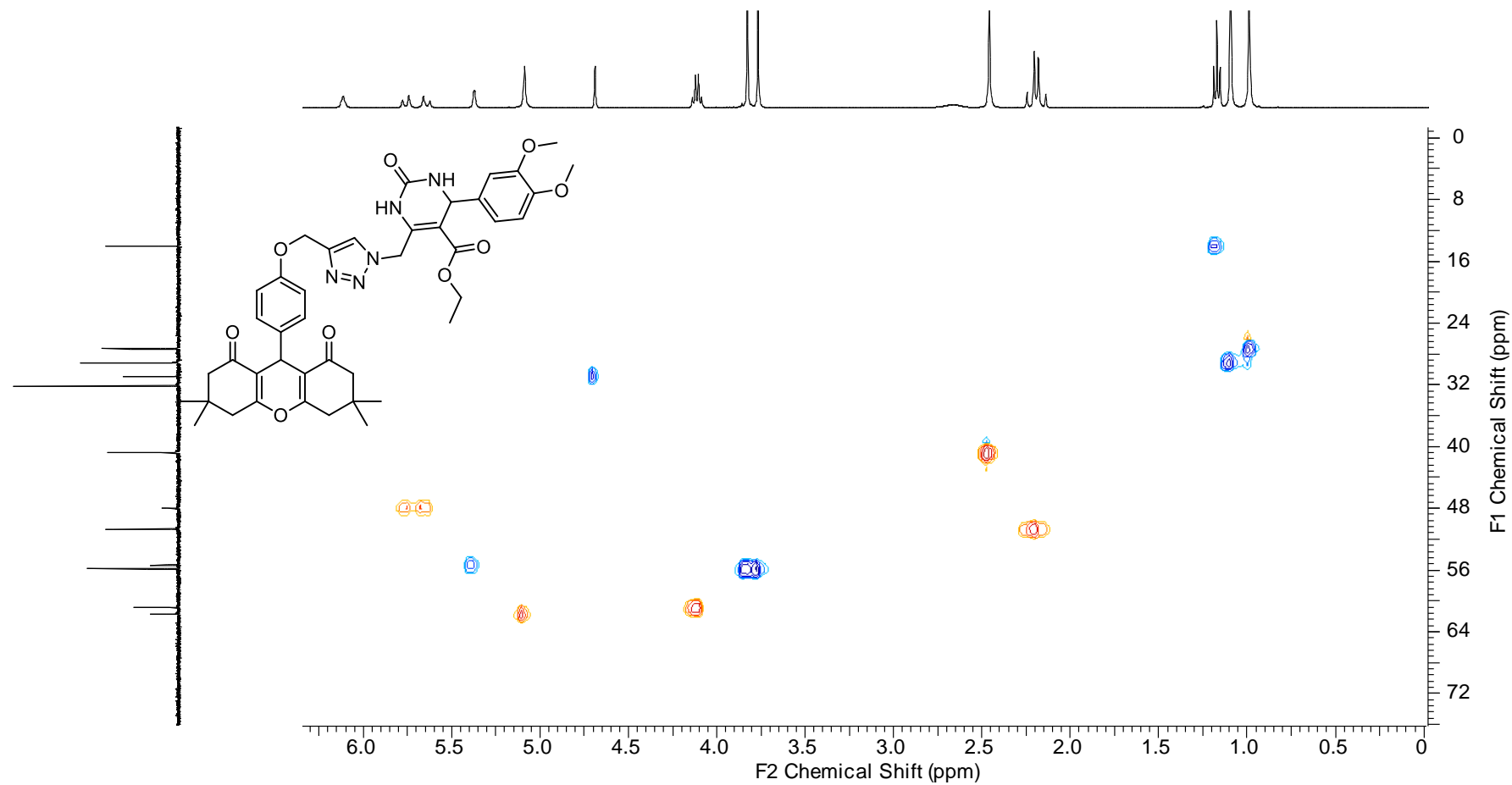
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95g) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



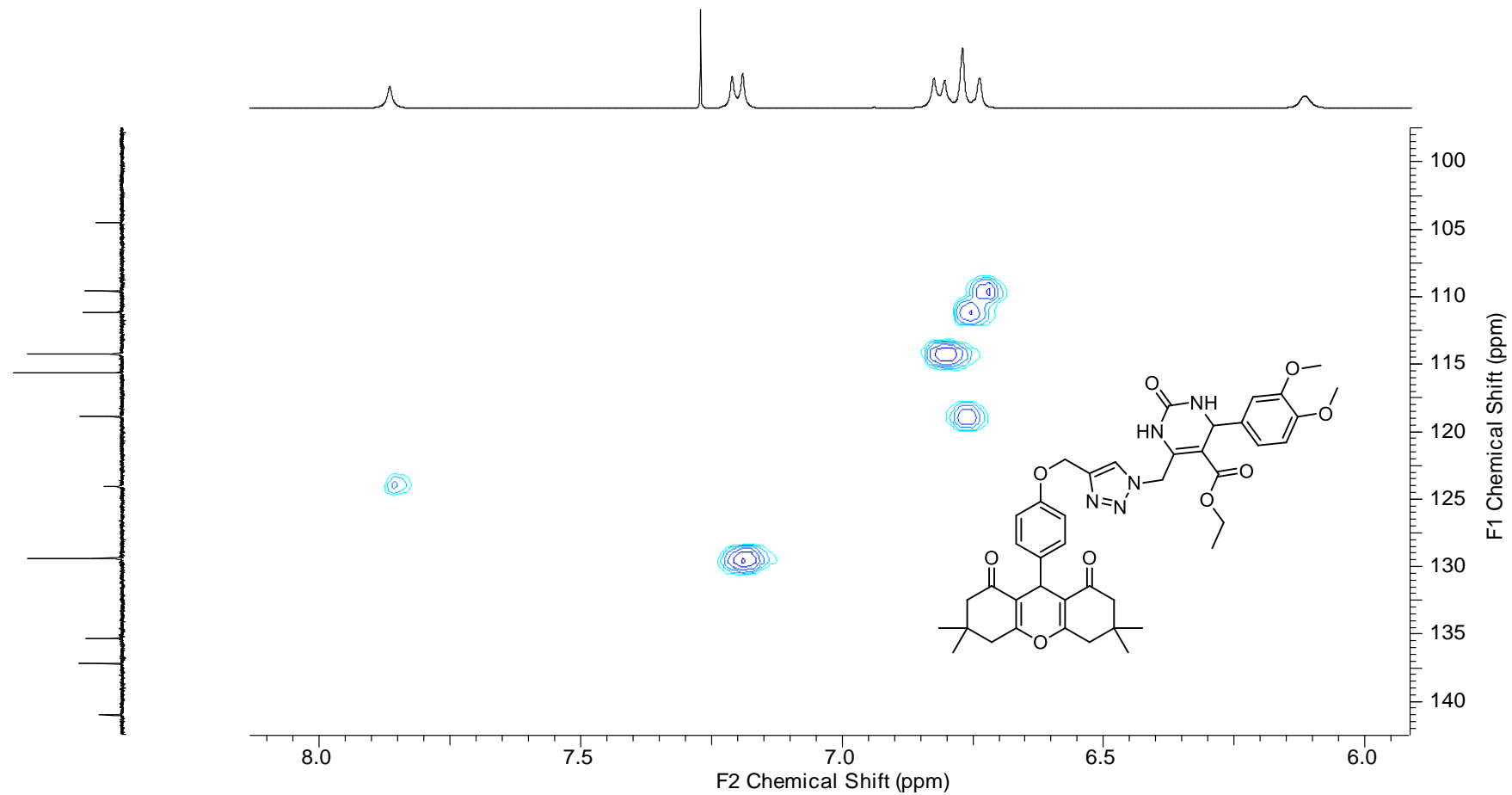
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95g) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



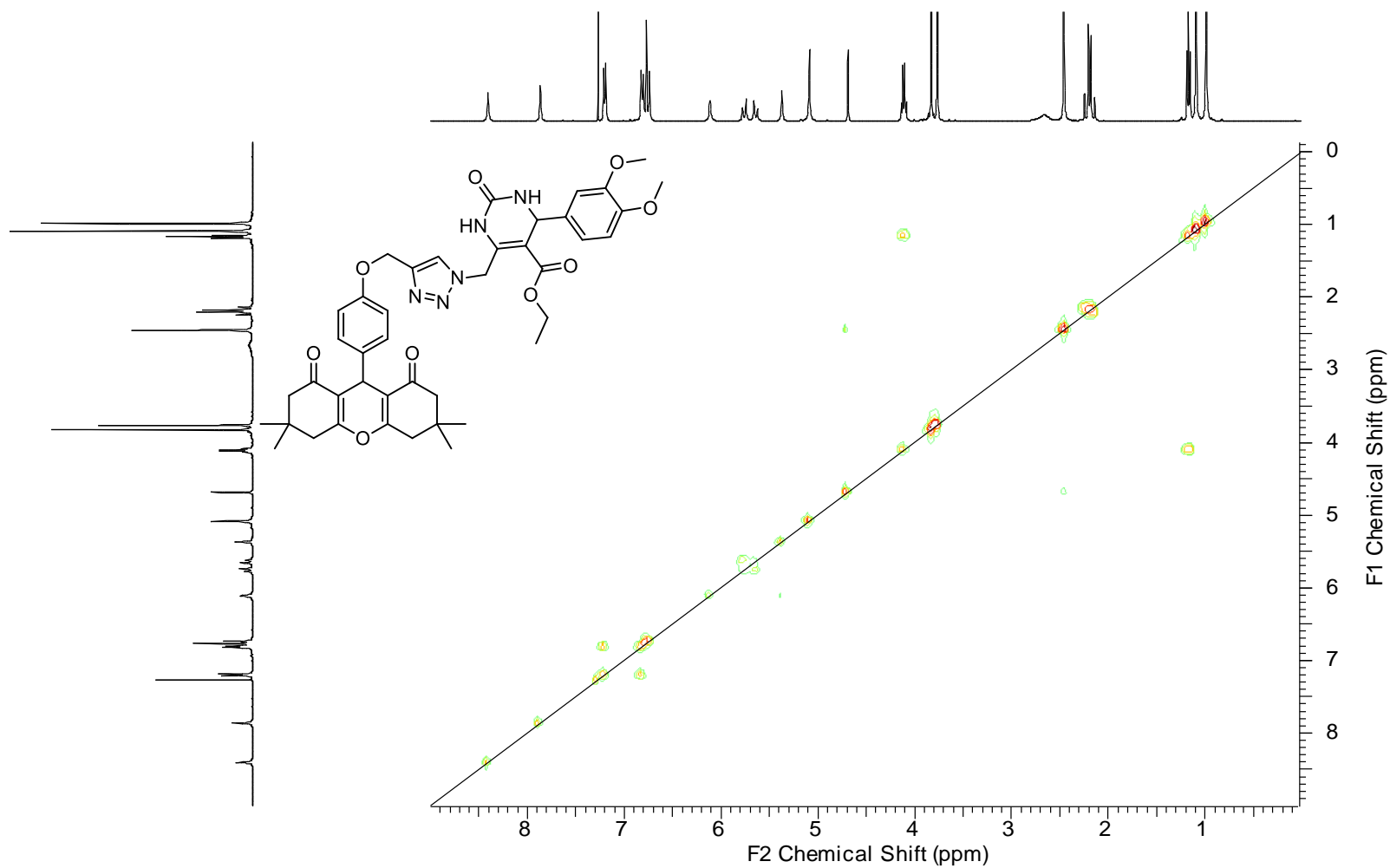
Espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95g) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



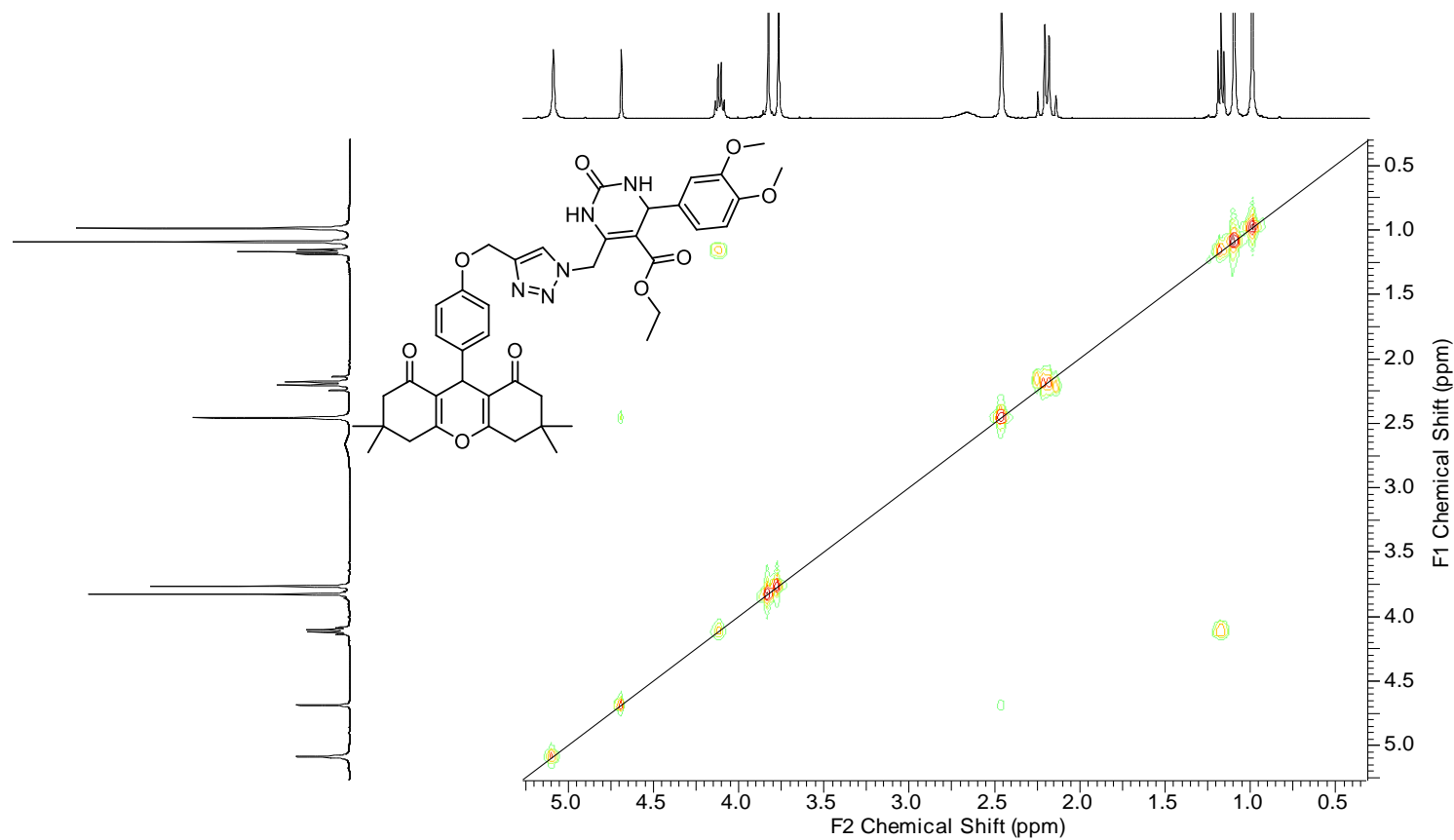
Detalhe ampliado da região entre 0,0 a 6,0 ppm e 0,0 a 72,0 ppm do espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95g) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



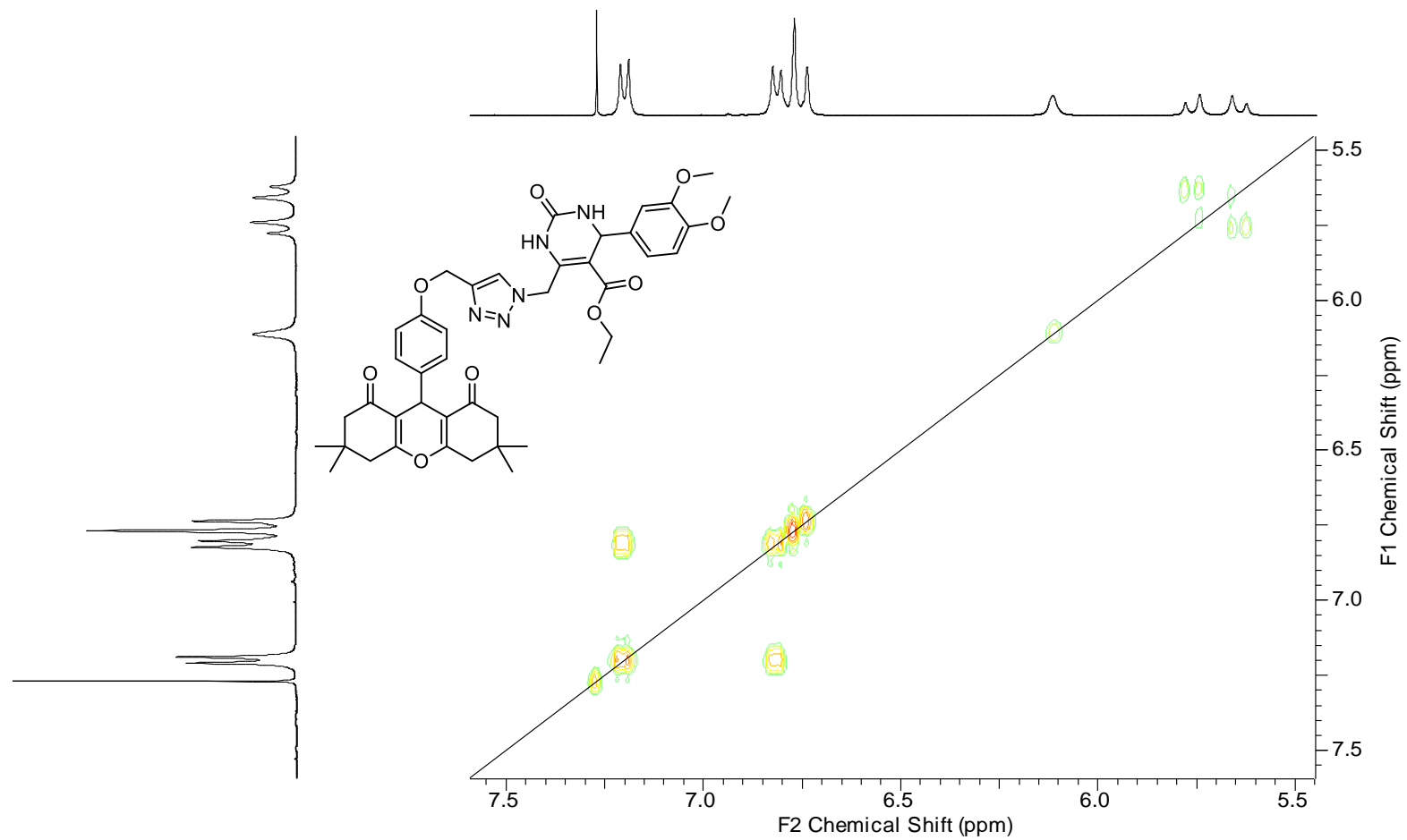
Detalhe ampliado da região entre 6,0 a 8,0 ppm e 100,0 a 140,0 ppm do espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-(((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95g) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



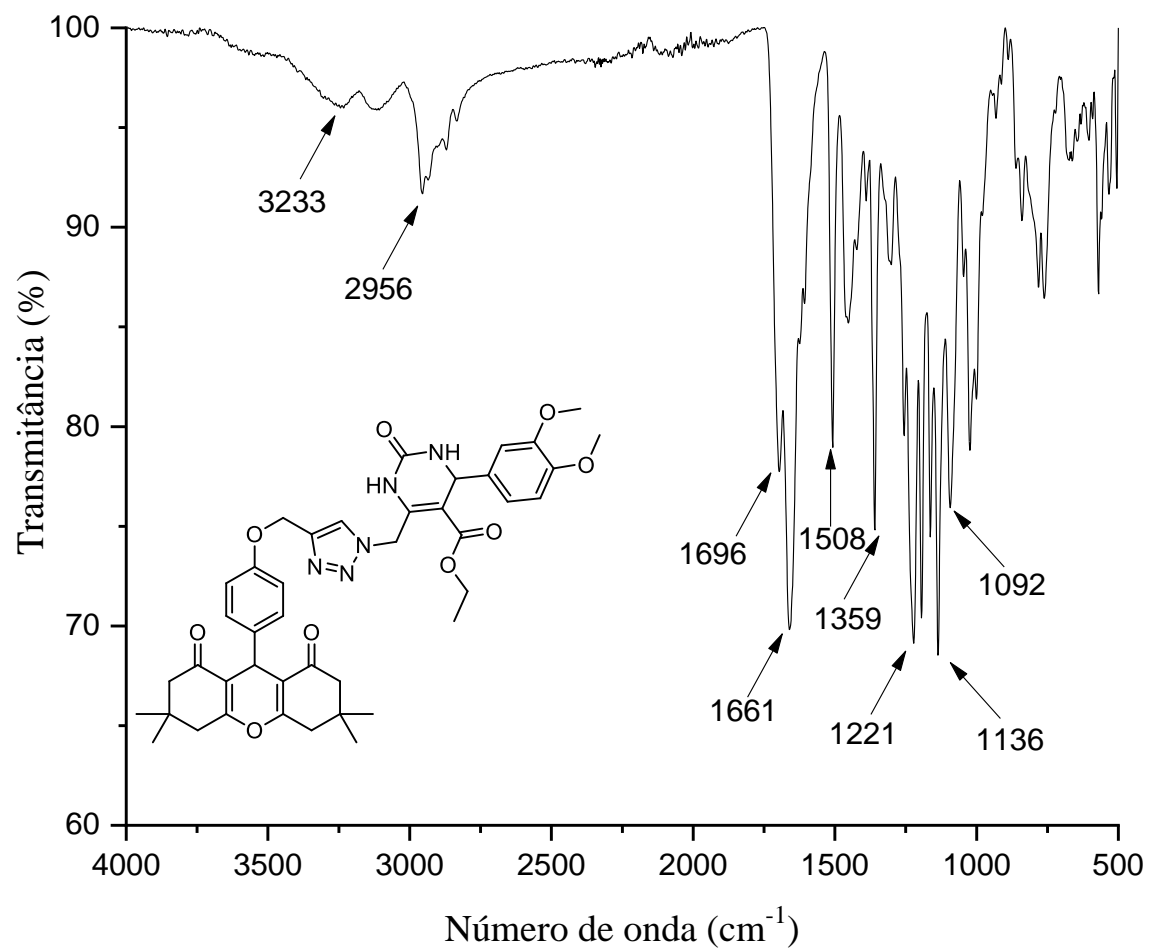
Espectro de RMN 2D – Cosy ¹H e ¹H da 5-etoxicarbonil-6-(((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95g) em CDCl₃ (Bruker, 400,13 MHz)



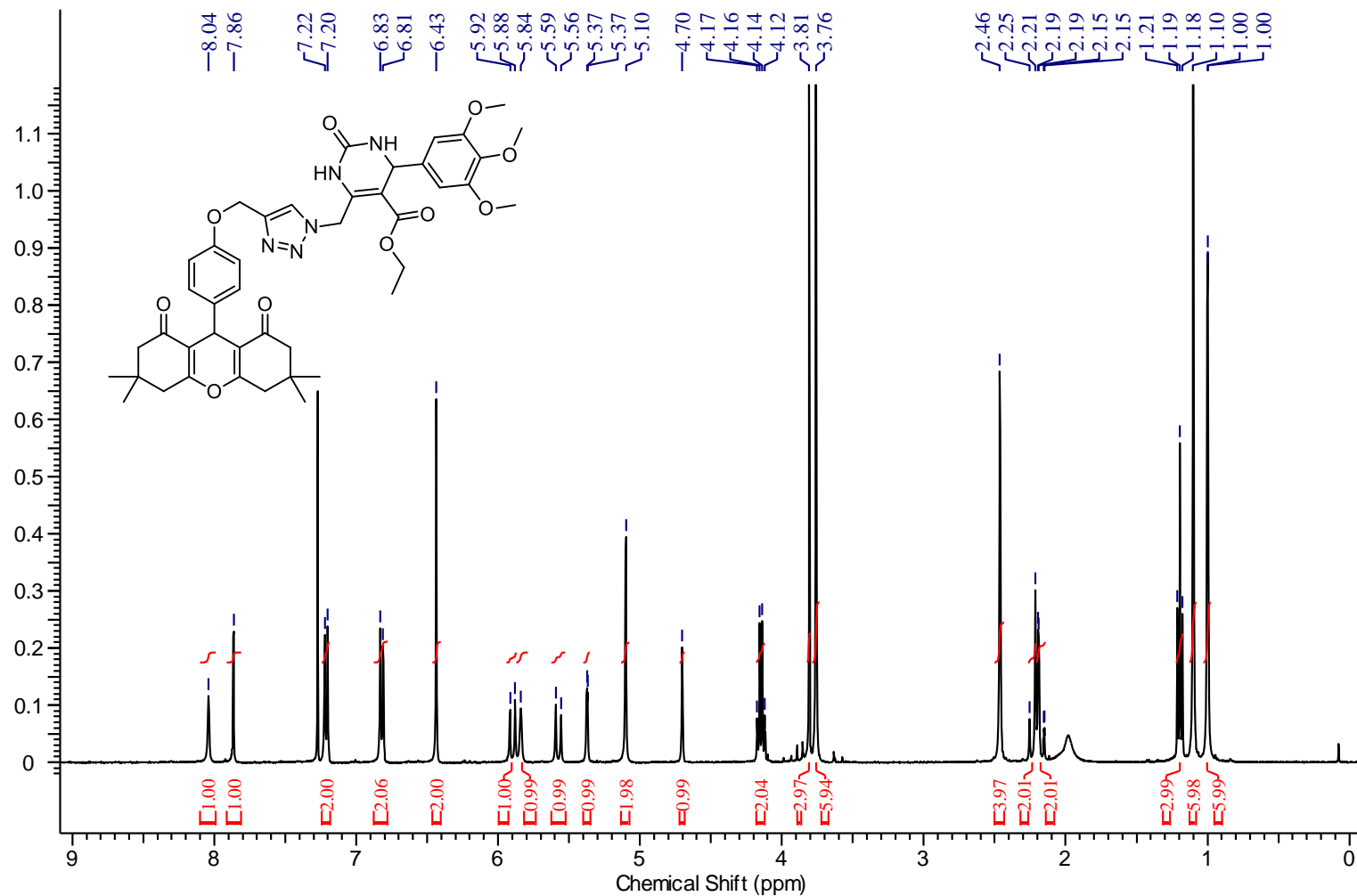
Detalhe ampliado da região de 0,5 a 5,0 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ^1H e ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95g) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



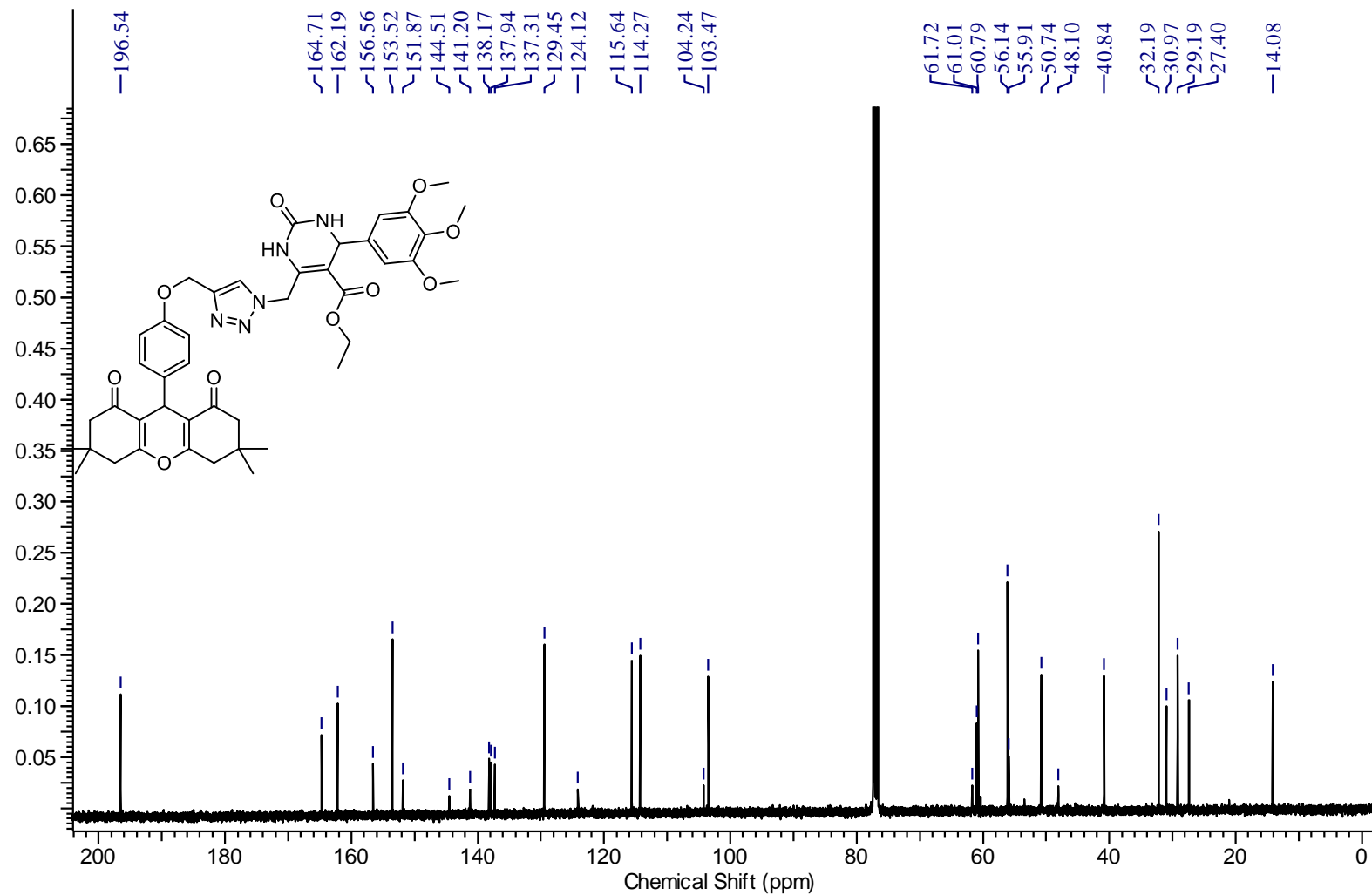
Detalhe ampliado da região de 5,5 a 7,5 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ^1H e ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95g) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



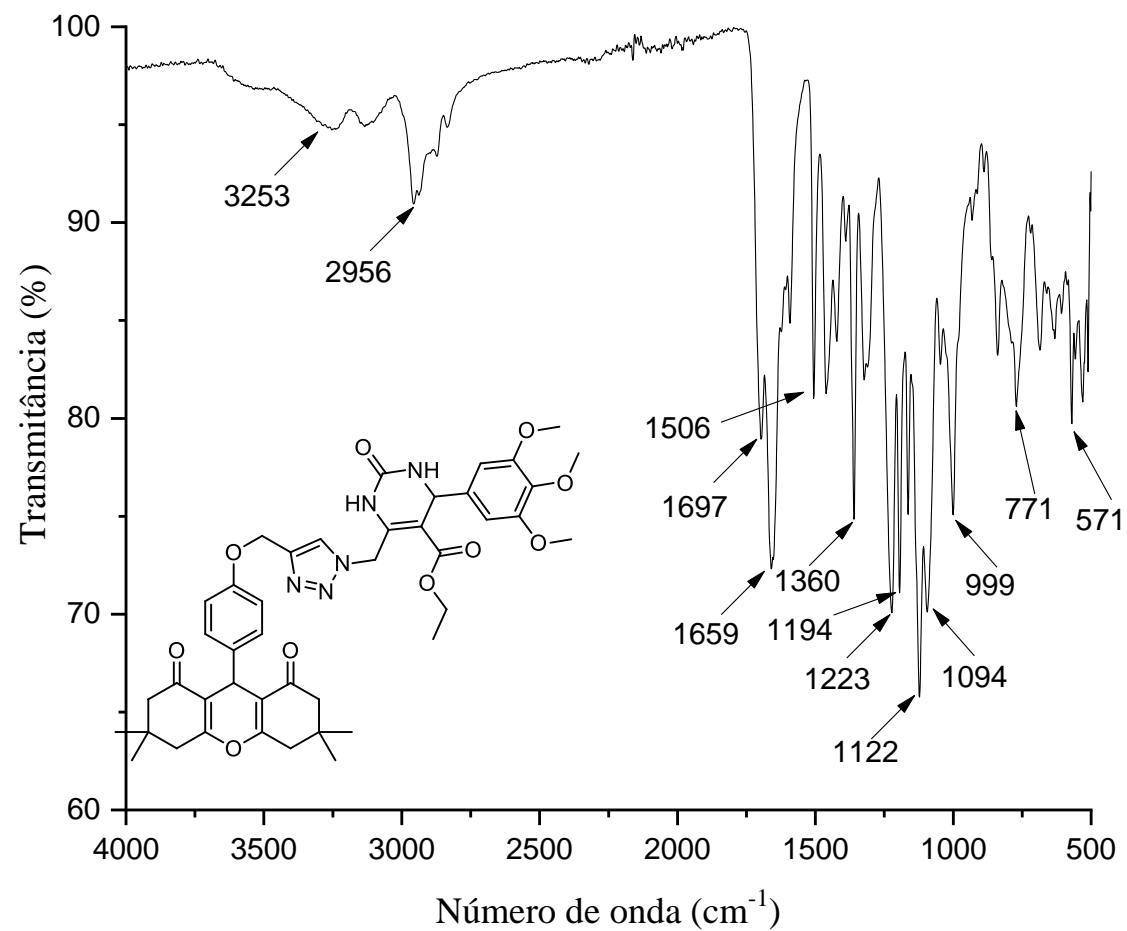
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95g)



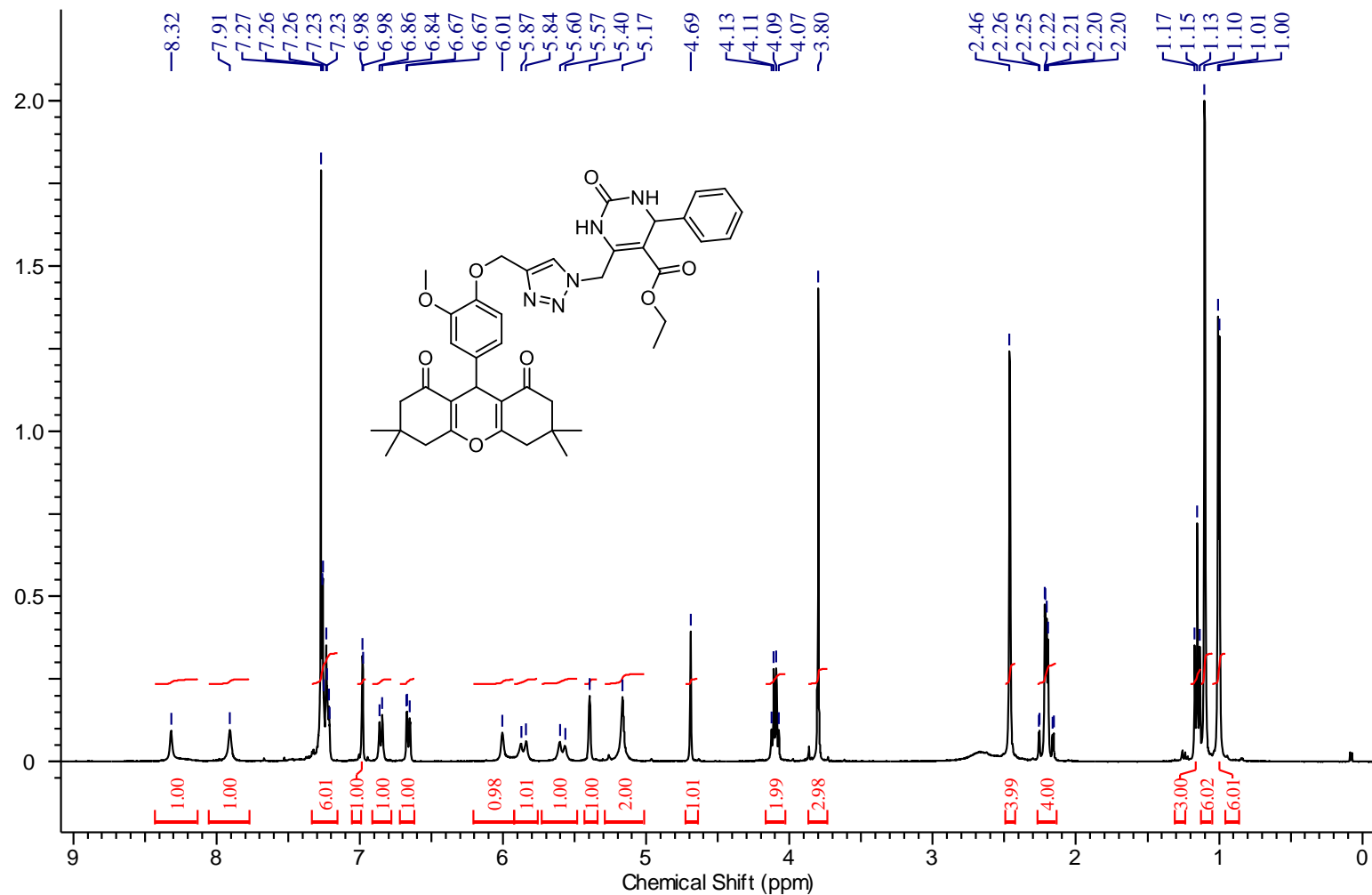
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95h) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



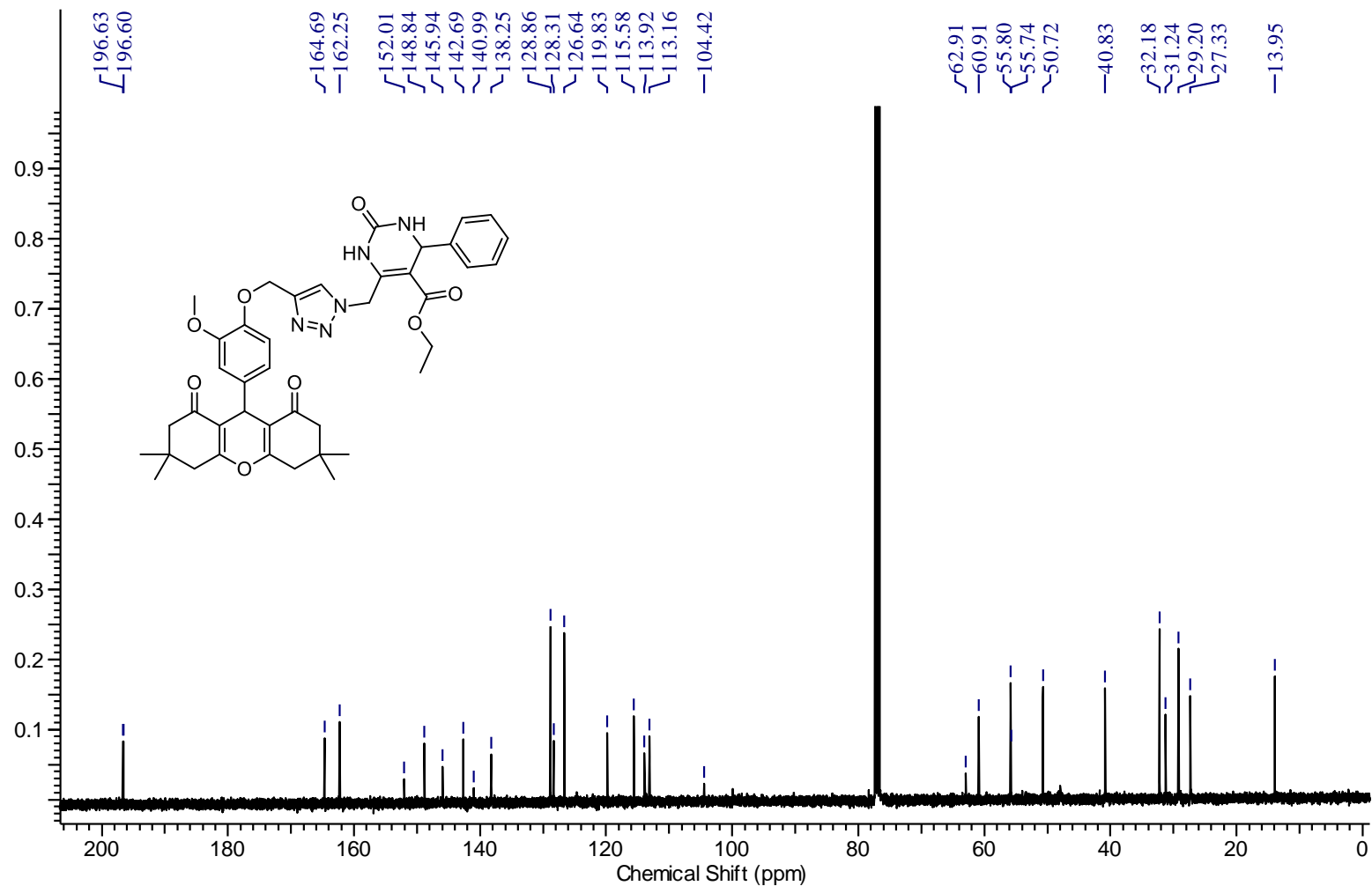
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95h) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



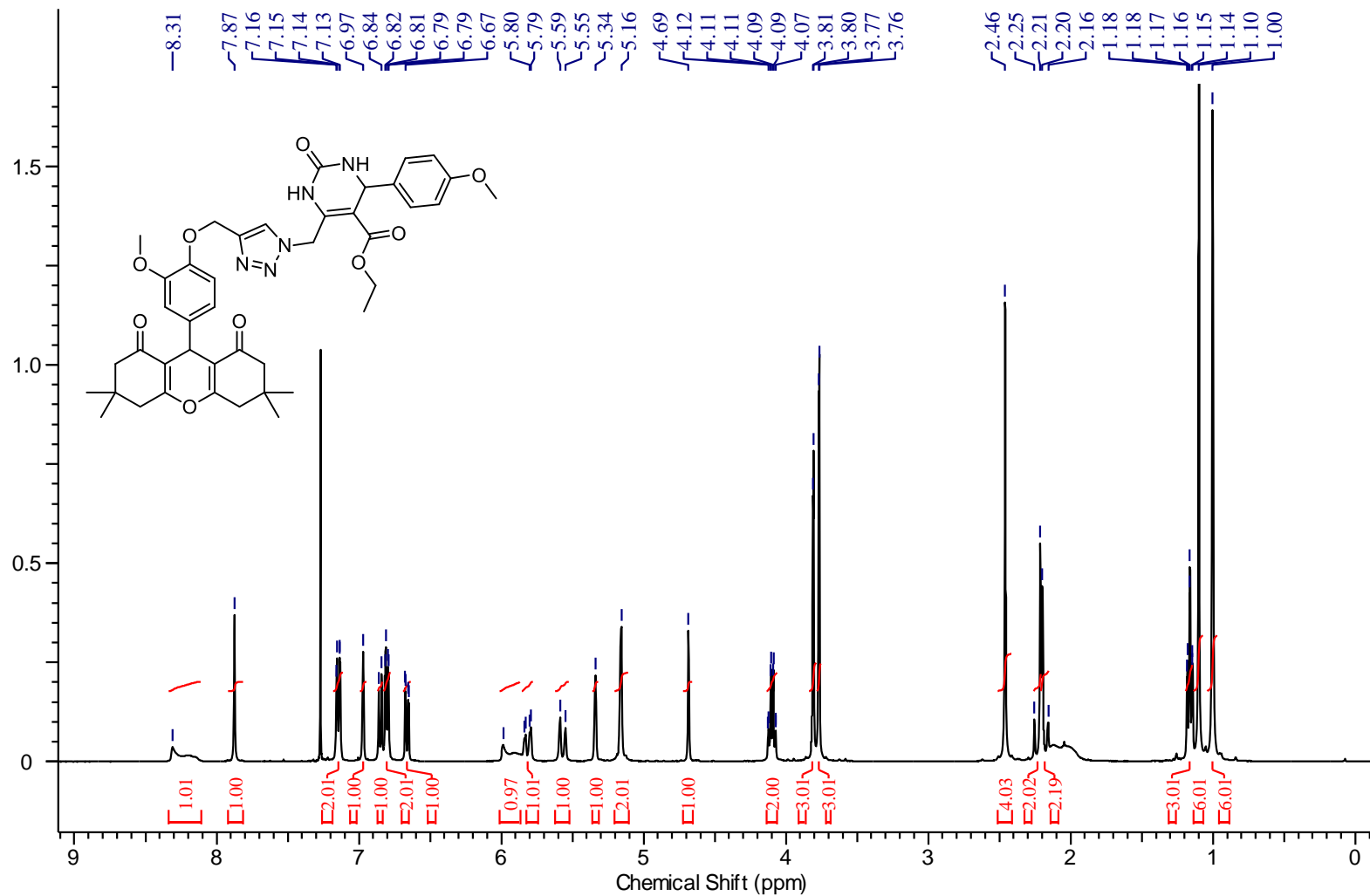
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95h)



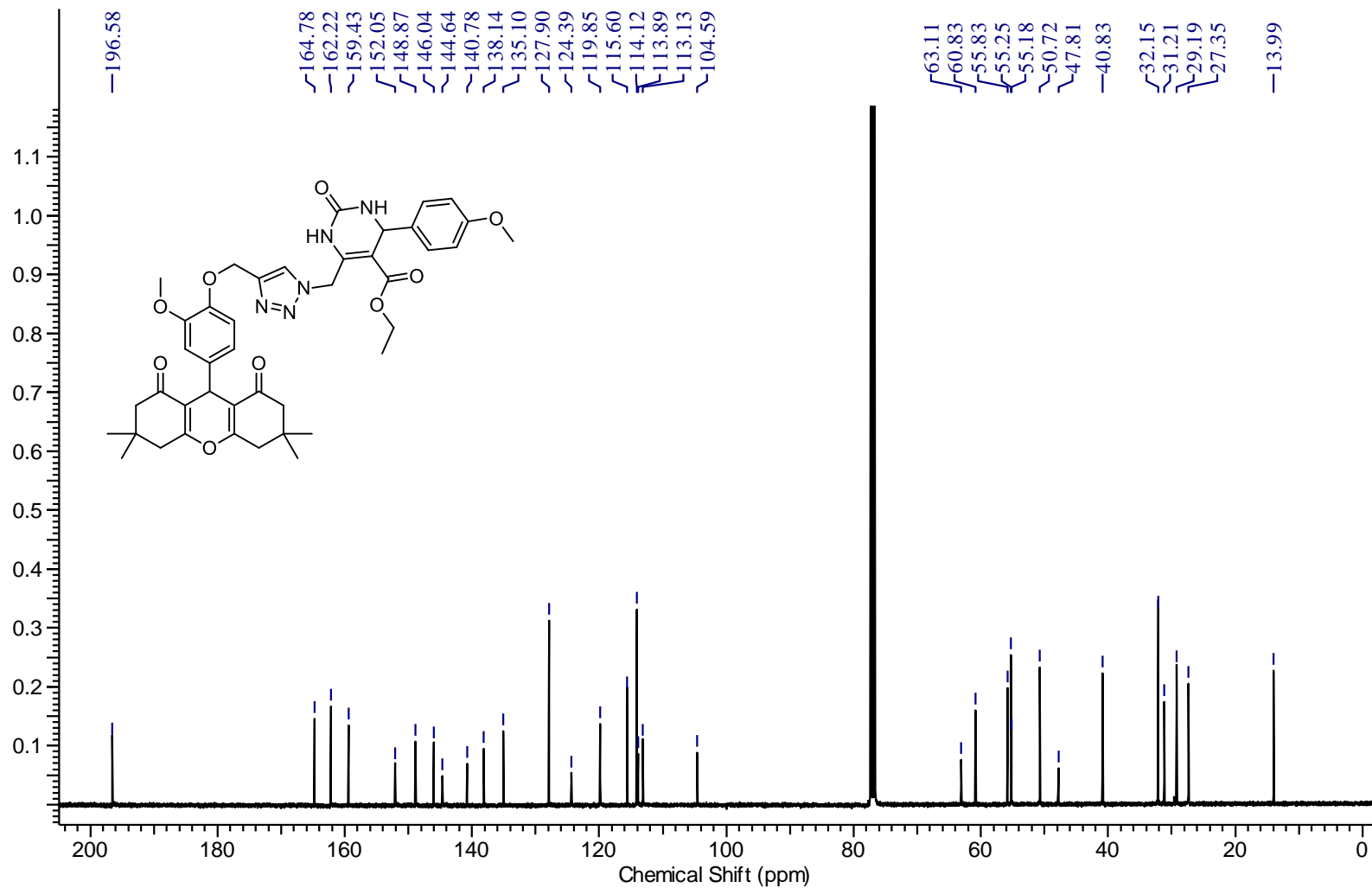
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95i) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



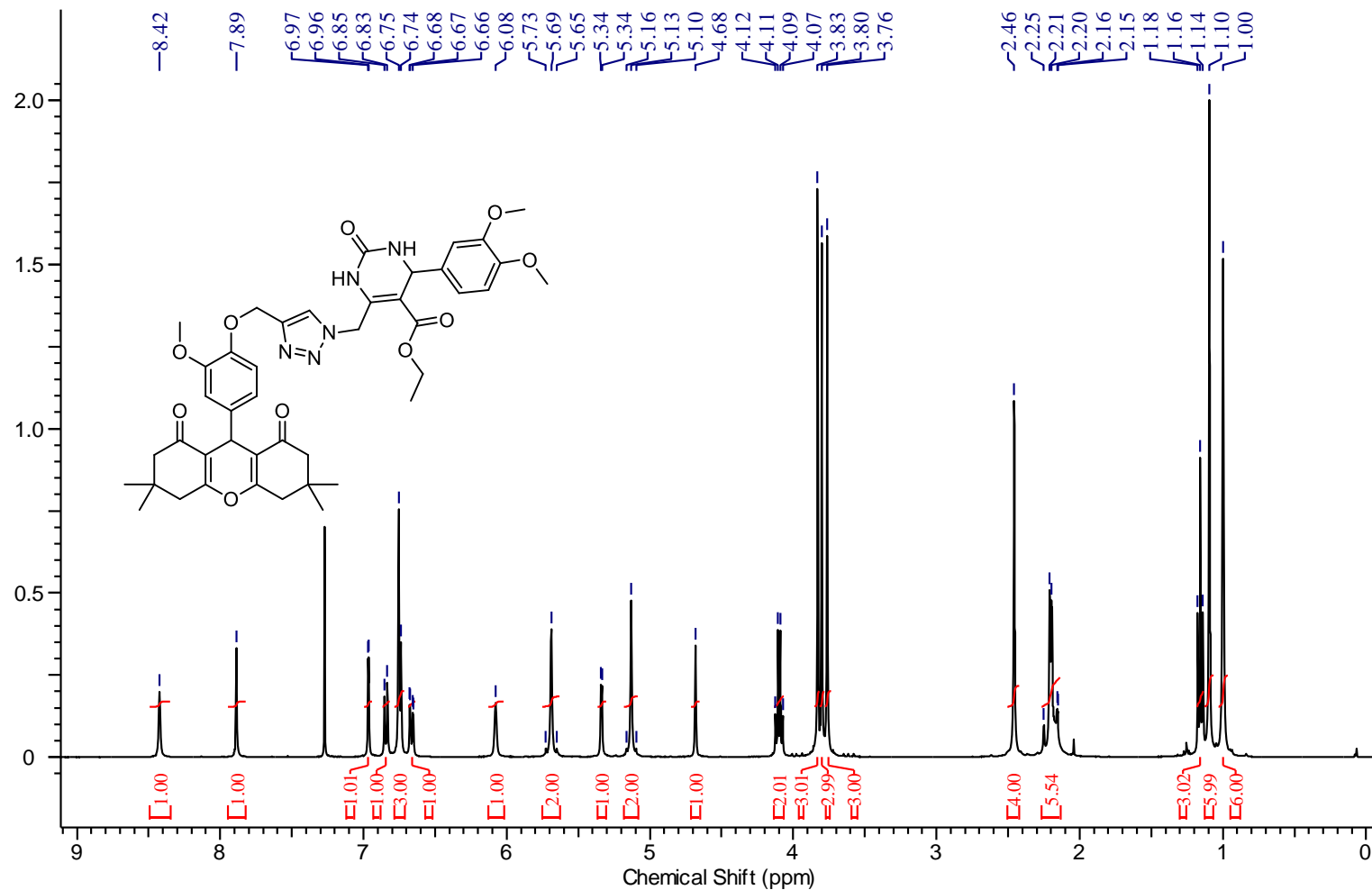
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95i) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



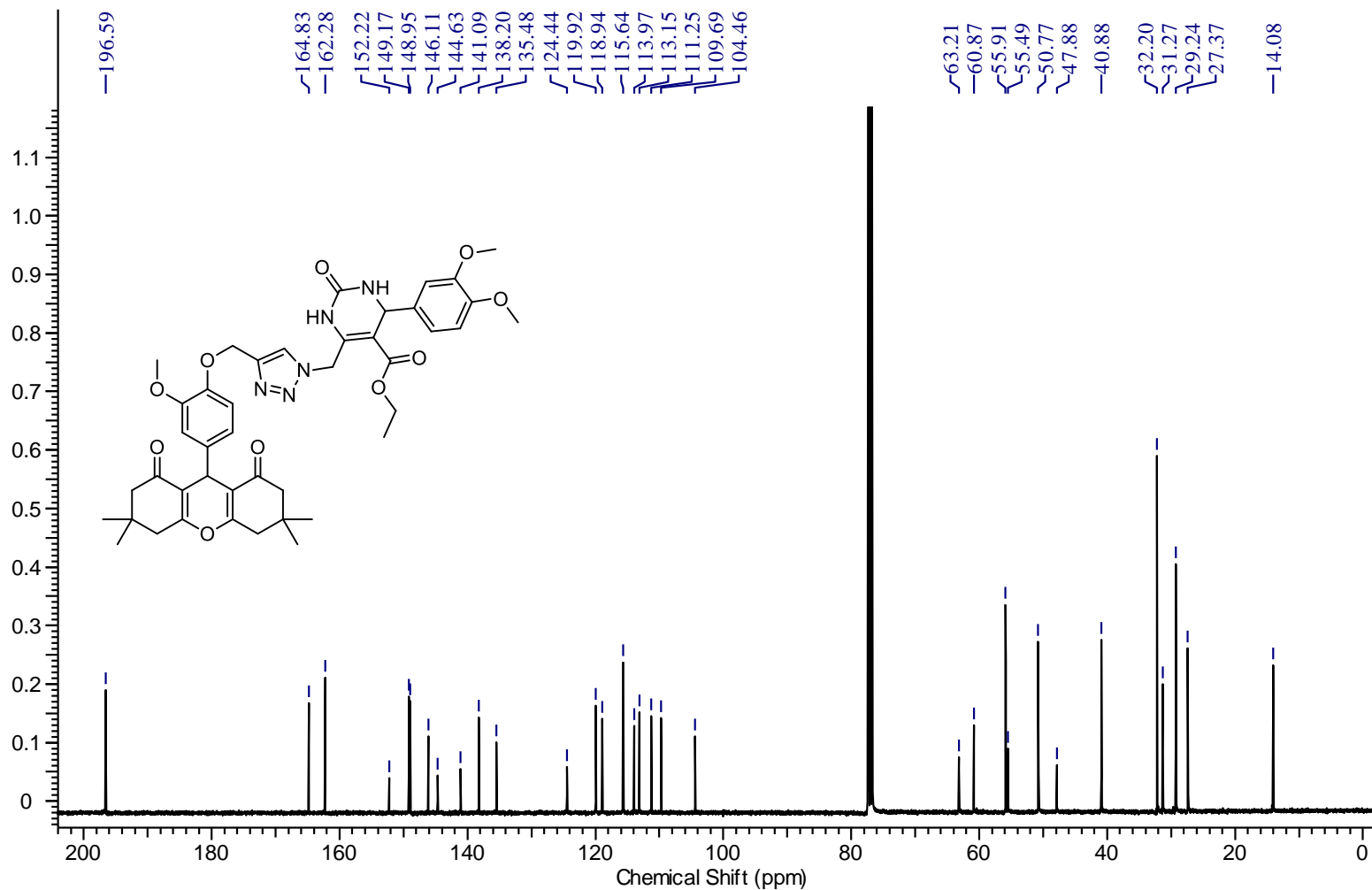
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95j) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



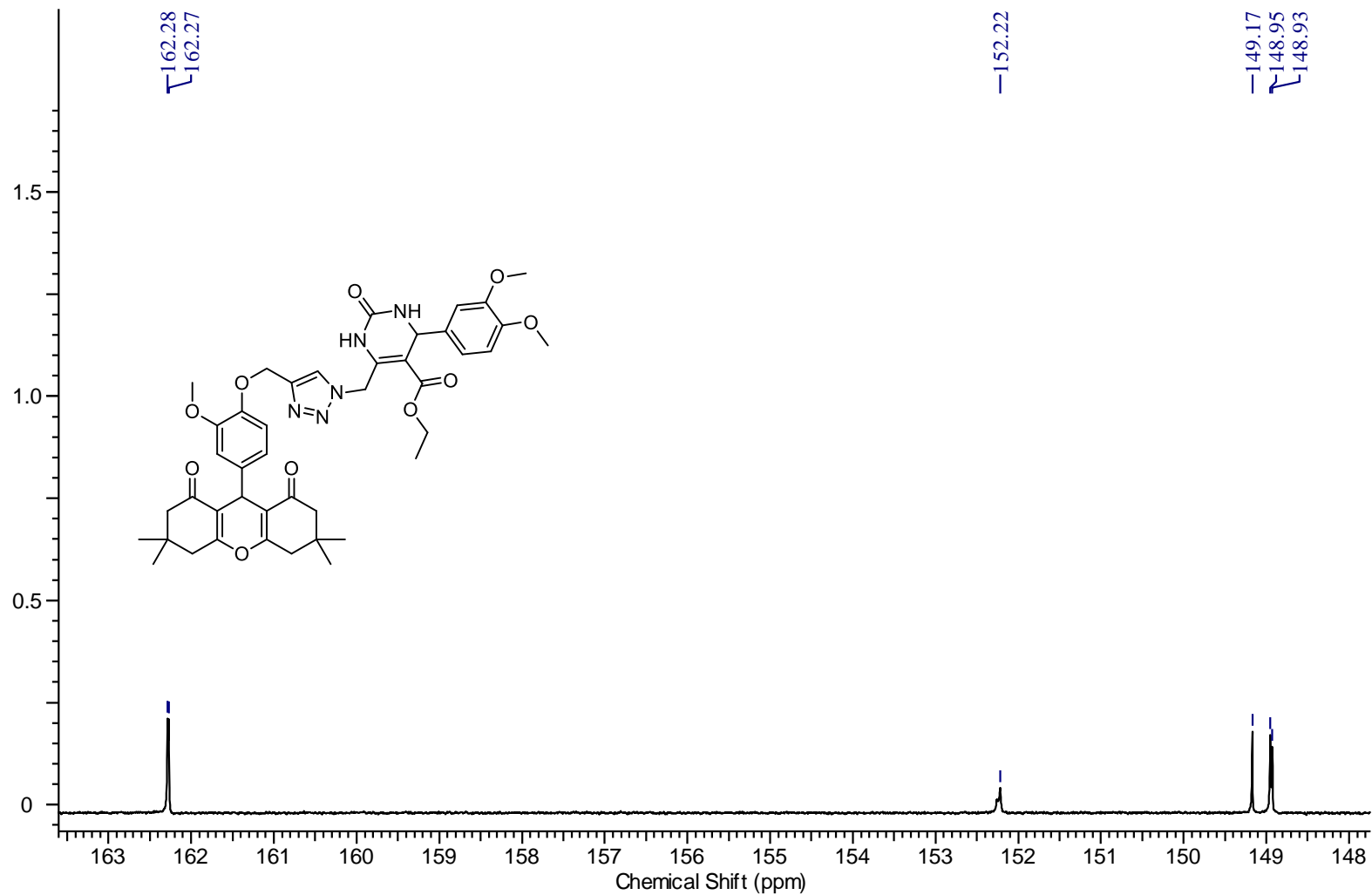
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95j) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



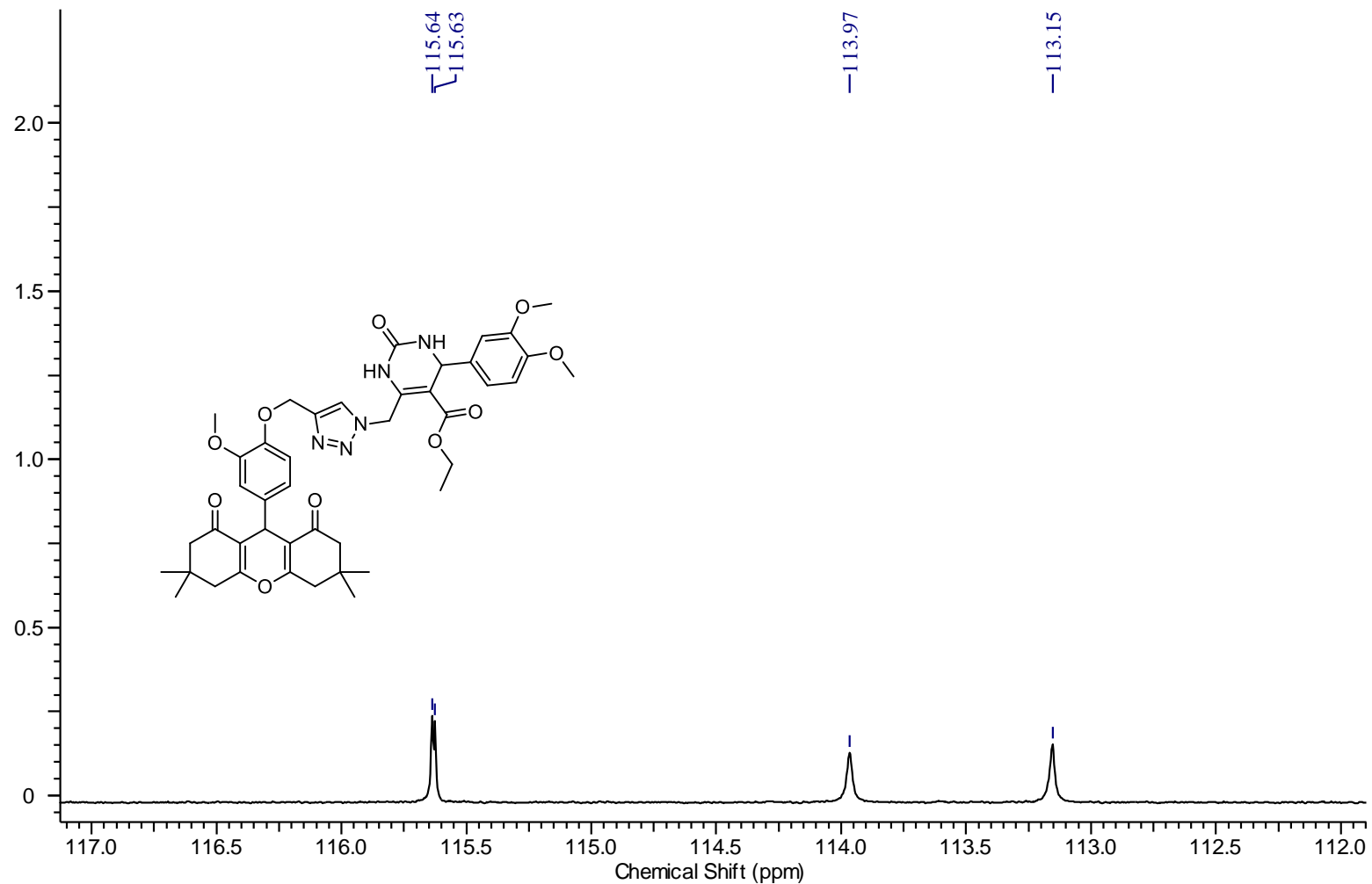
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95j) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



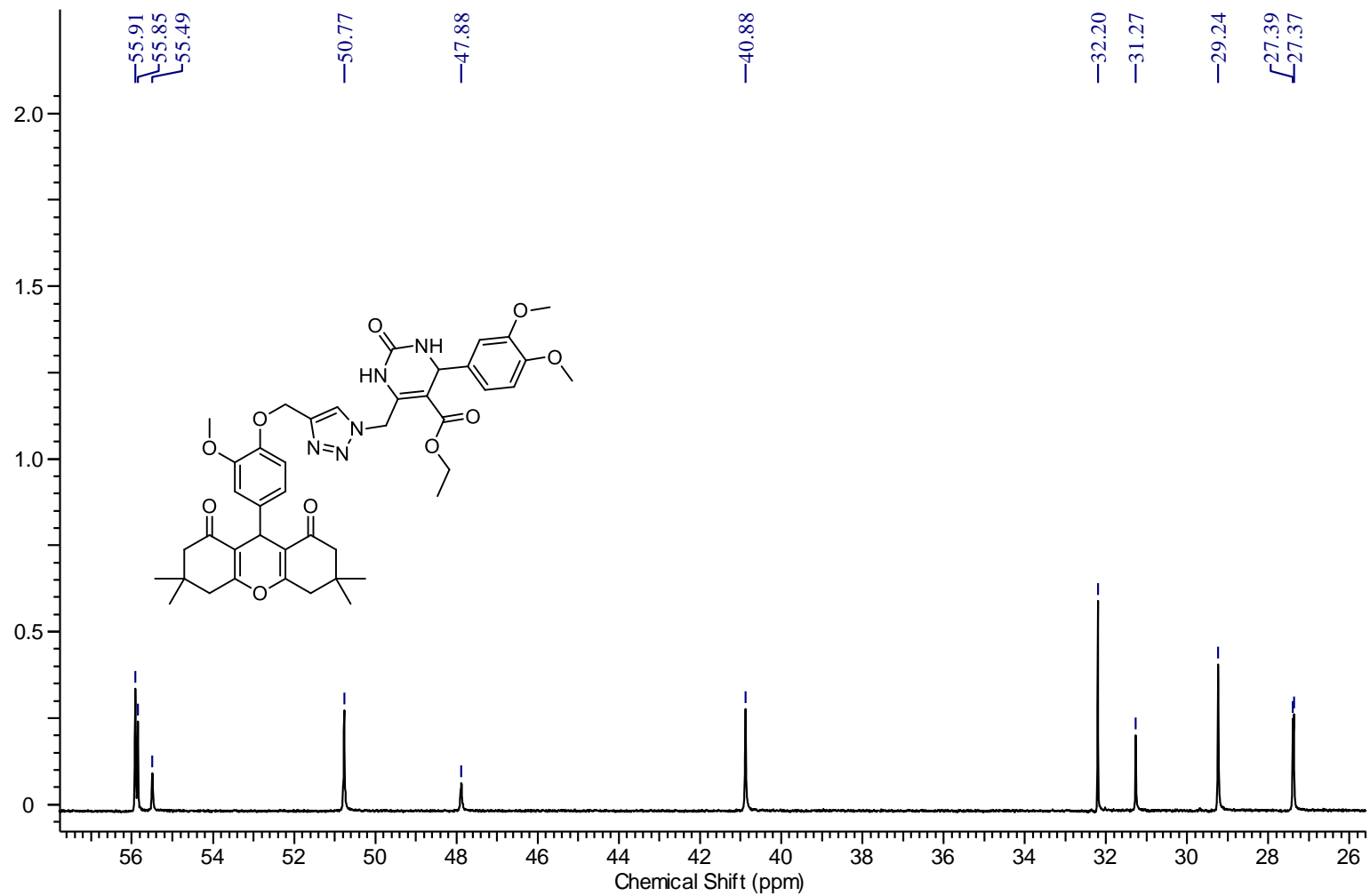
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95k) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



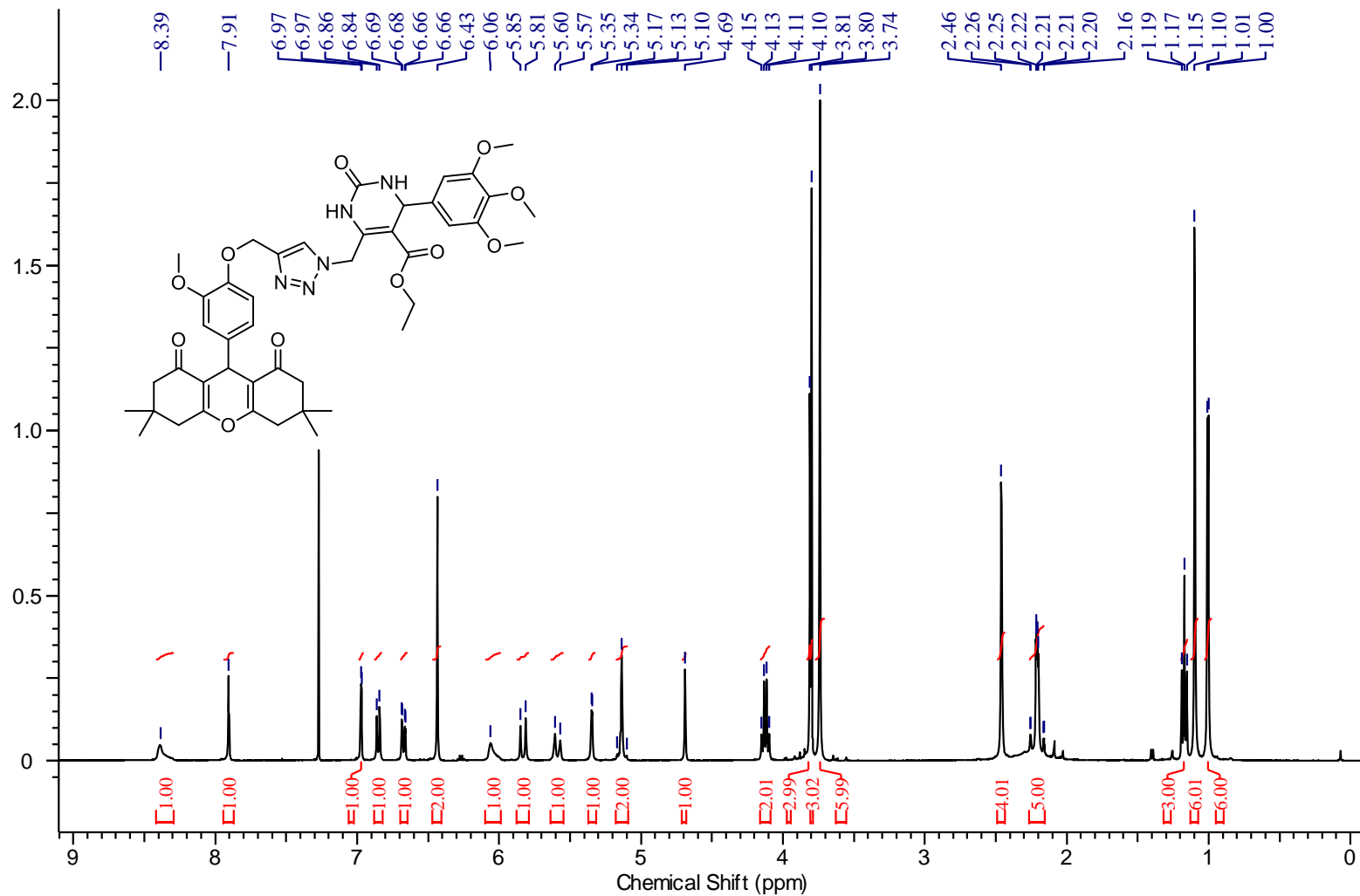
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95k) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



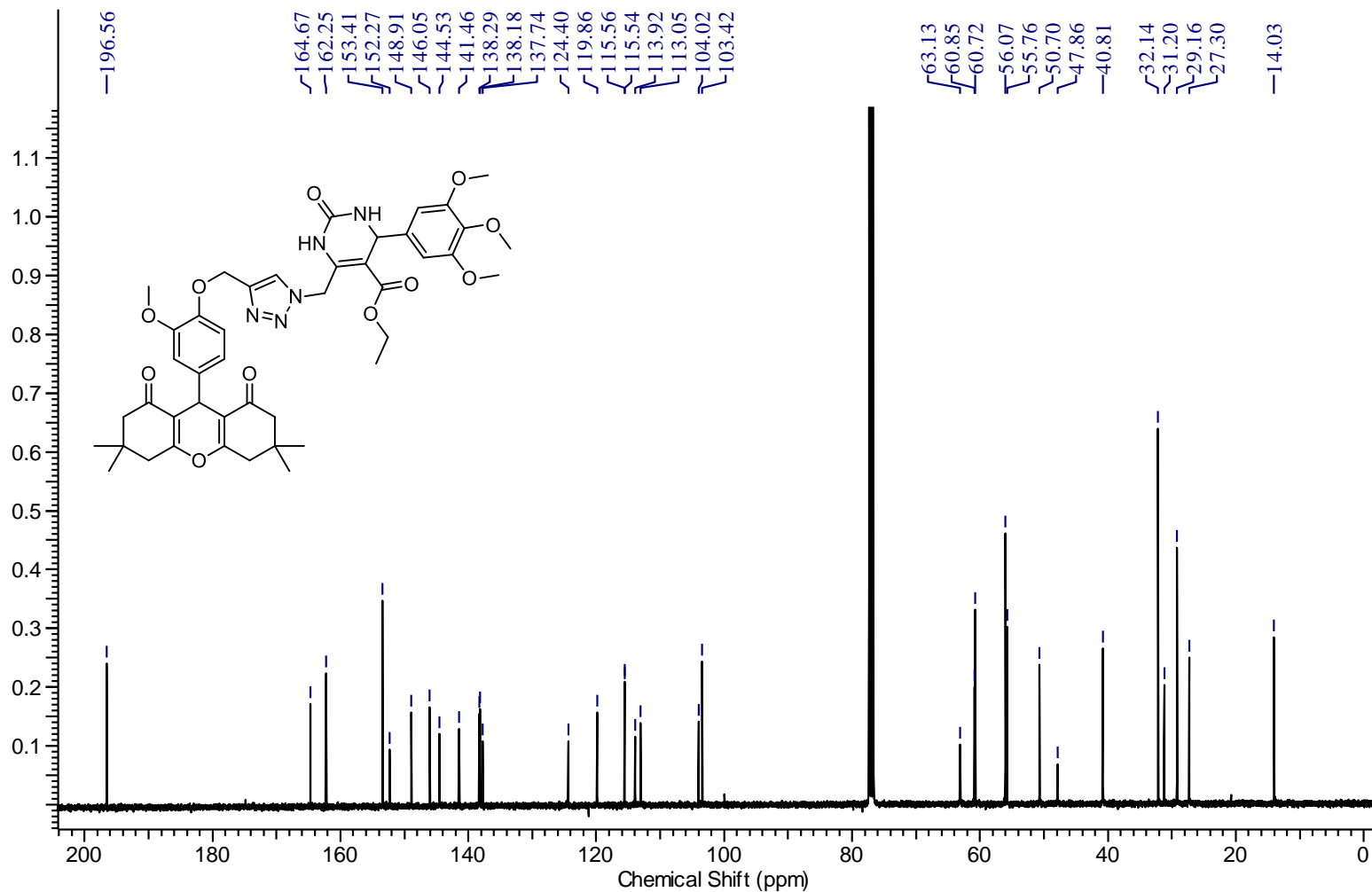
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-(((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95k) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



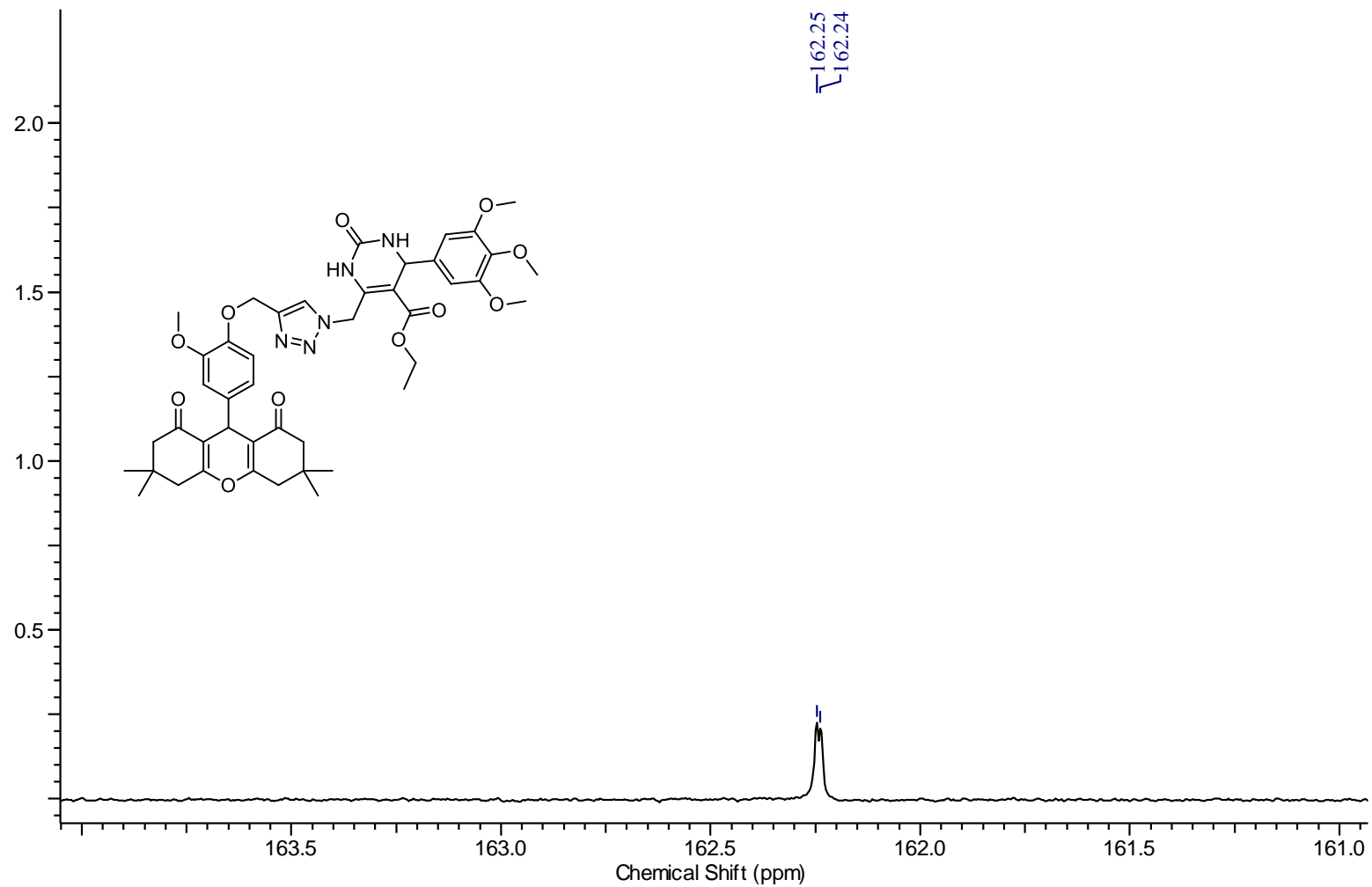
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95k) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



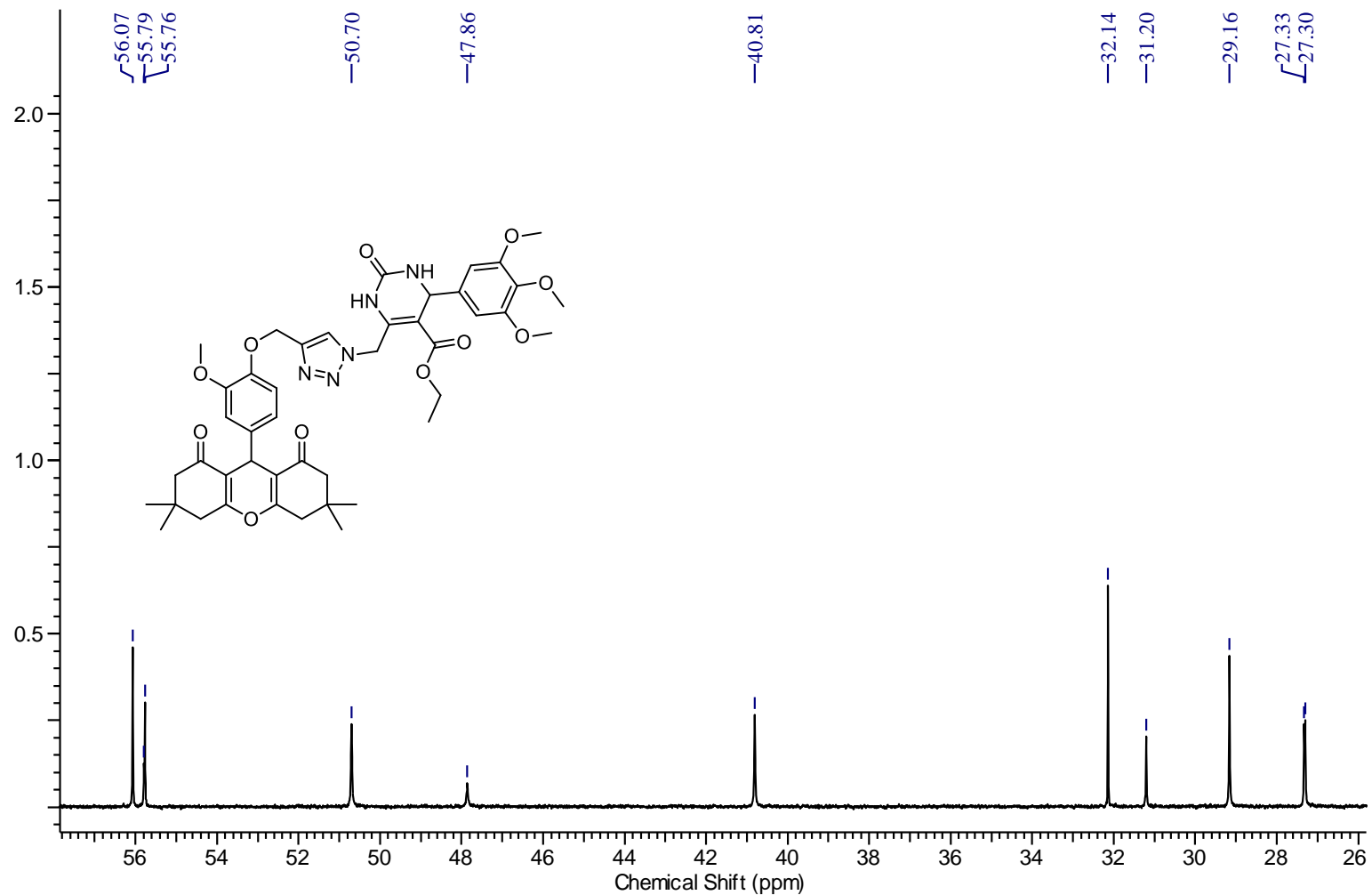
Espectro de RMN de ^1H da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (95I) em CDCl_3 (Bruker, 400,13 MHz)



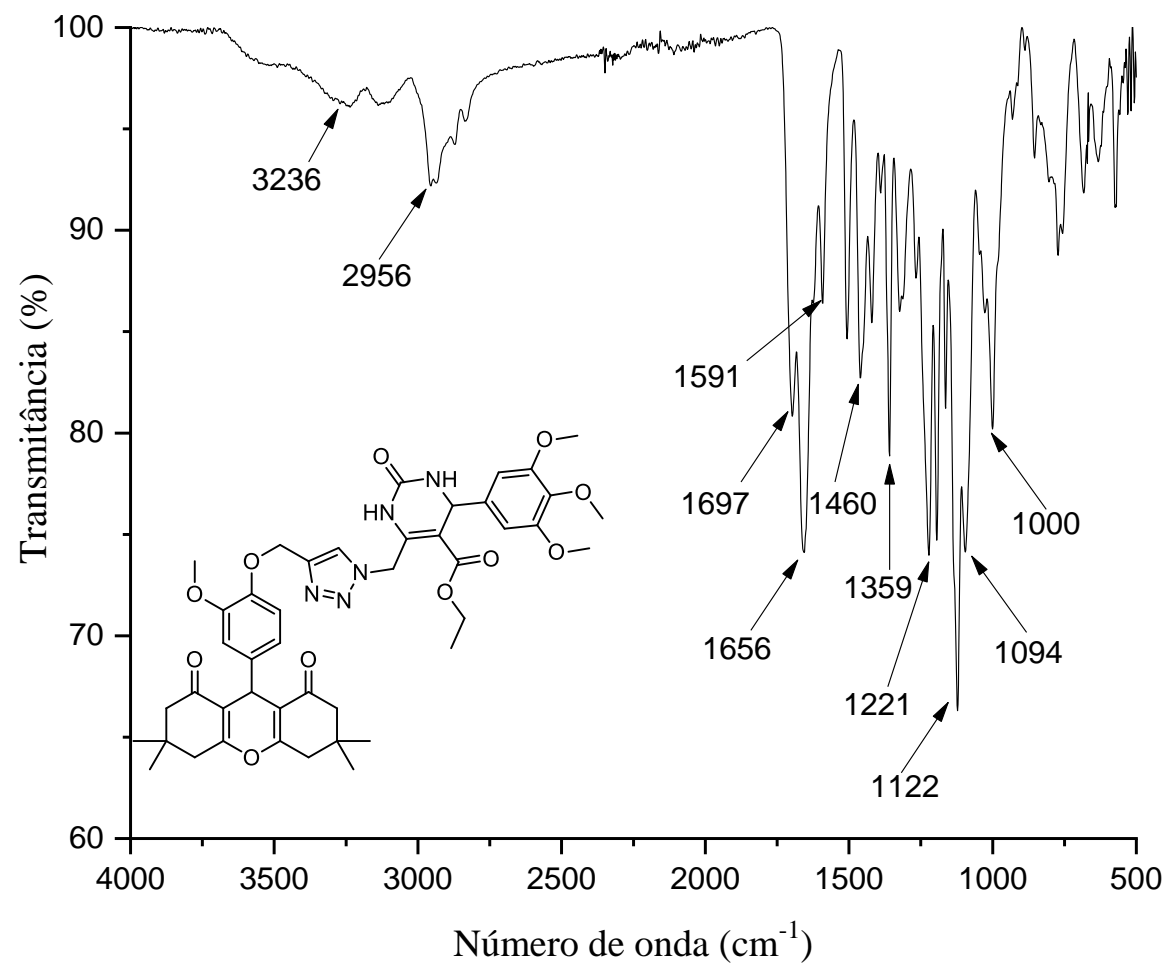
Espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoixarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95l) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



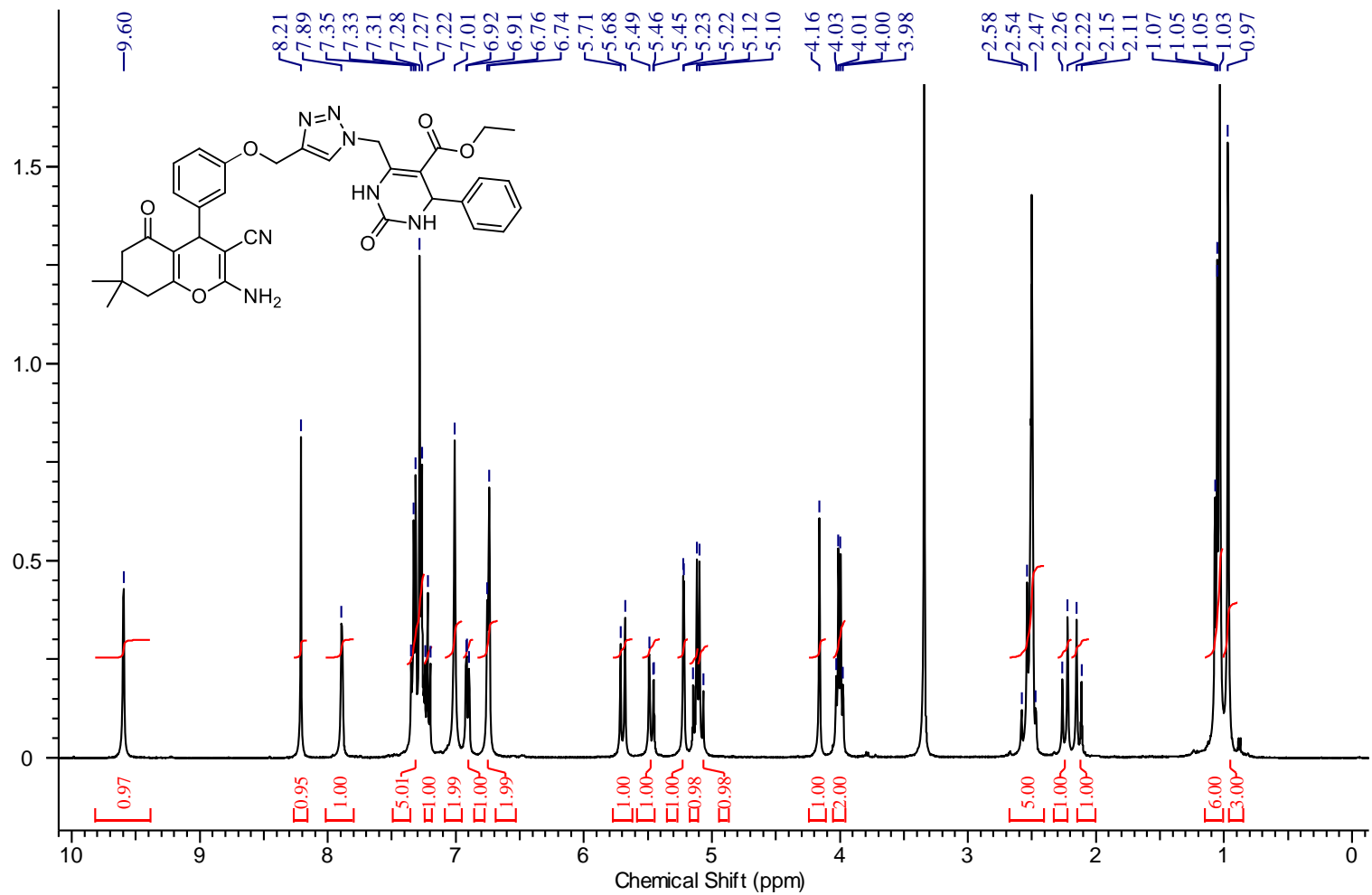
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (95I) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



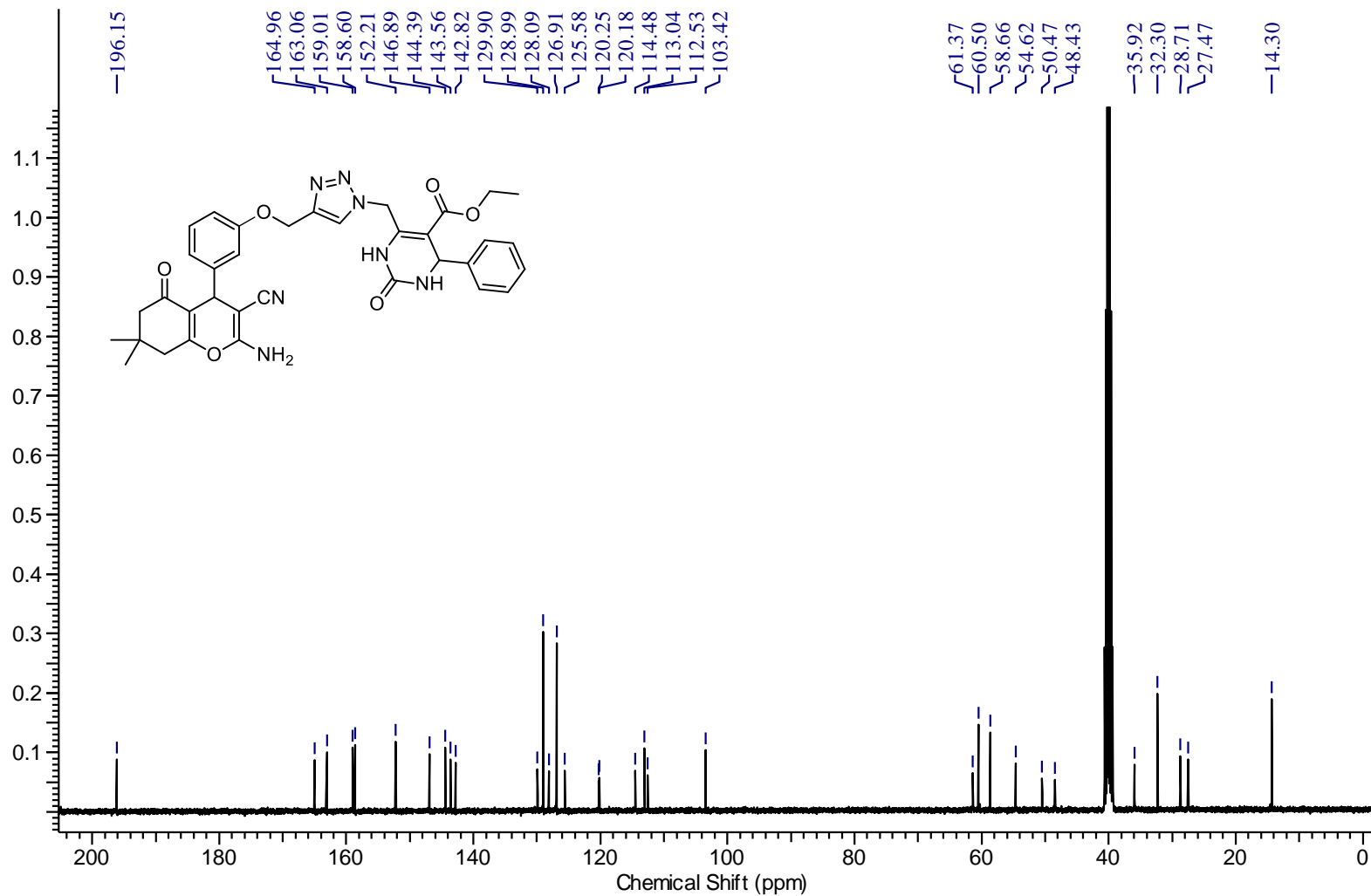
Detalhe ampliado do espectro de RMN de ^{13}C da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (951) em CDCl_3 (Bruker, 100,61 MHz)



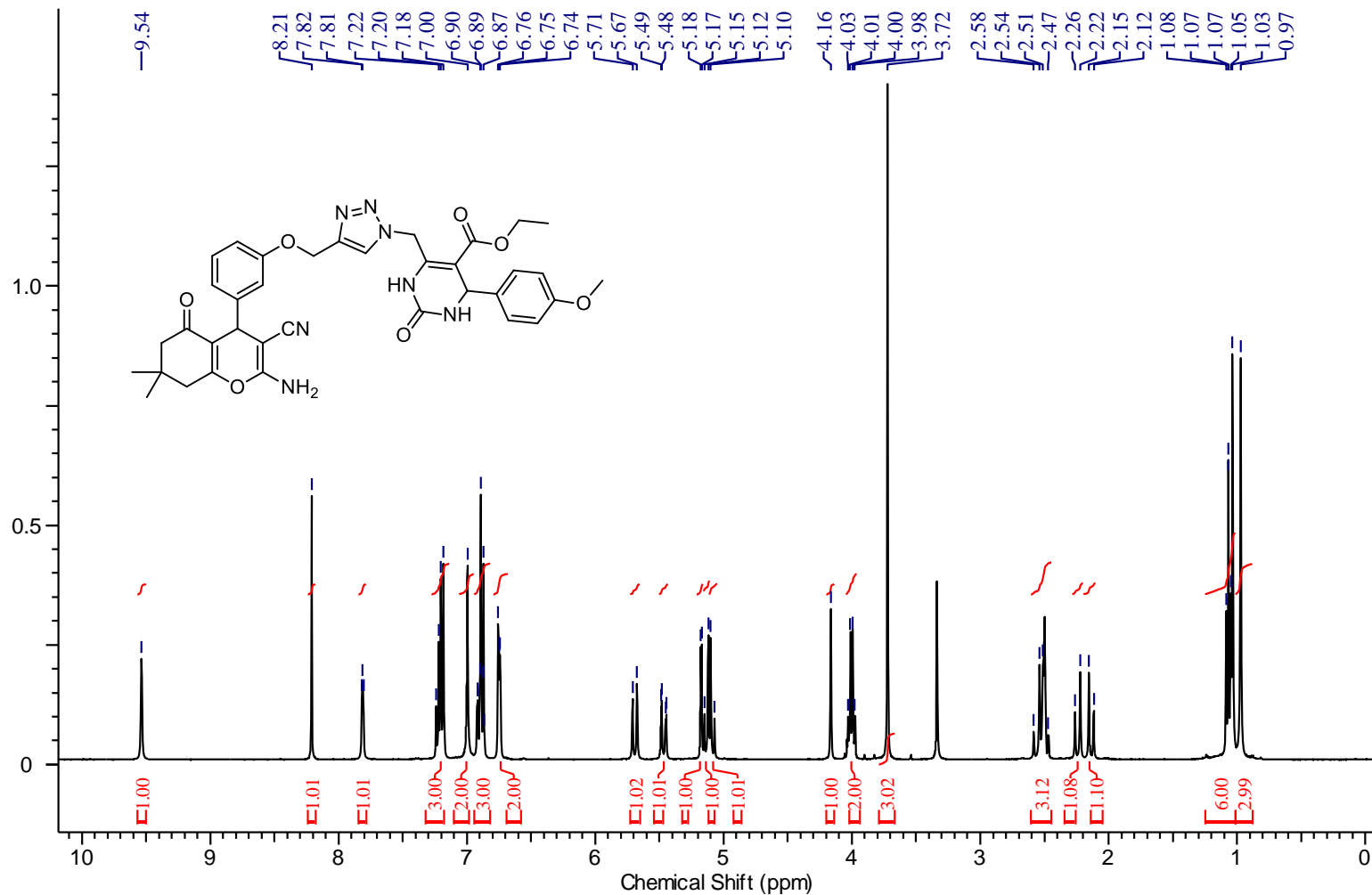
Espectro de IVTF-RTA da 5-etoxicarbonil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-xanten-9-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (951)



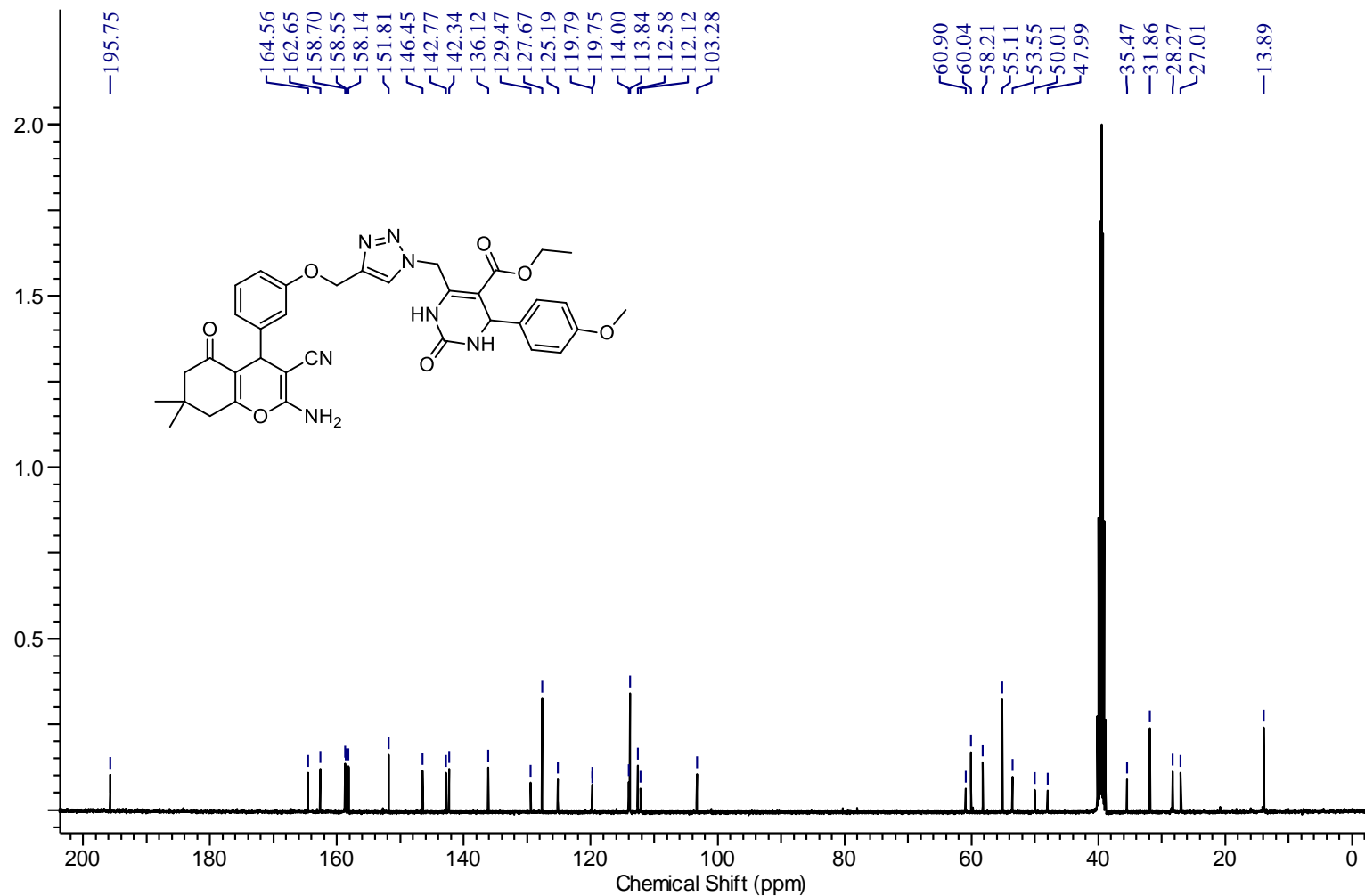
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96a) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



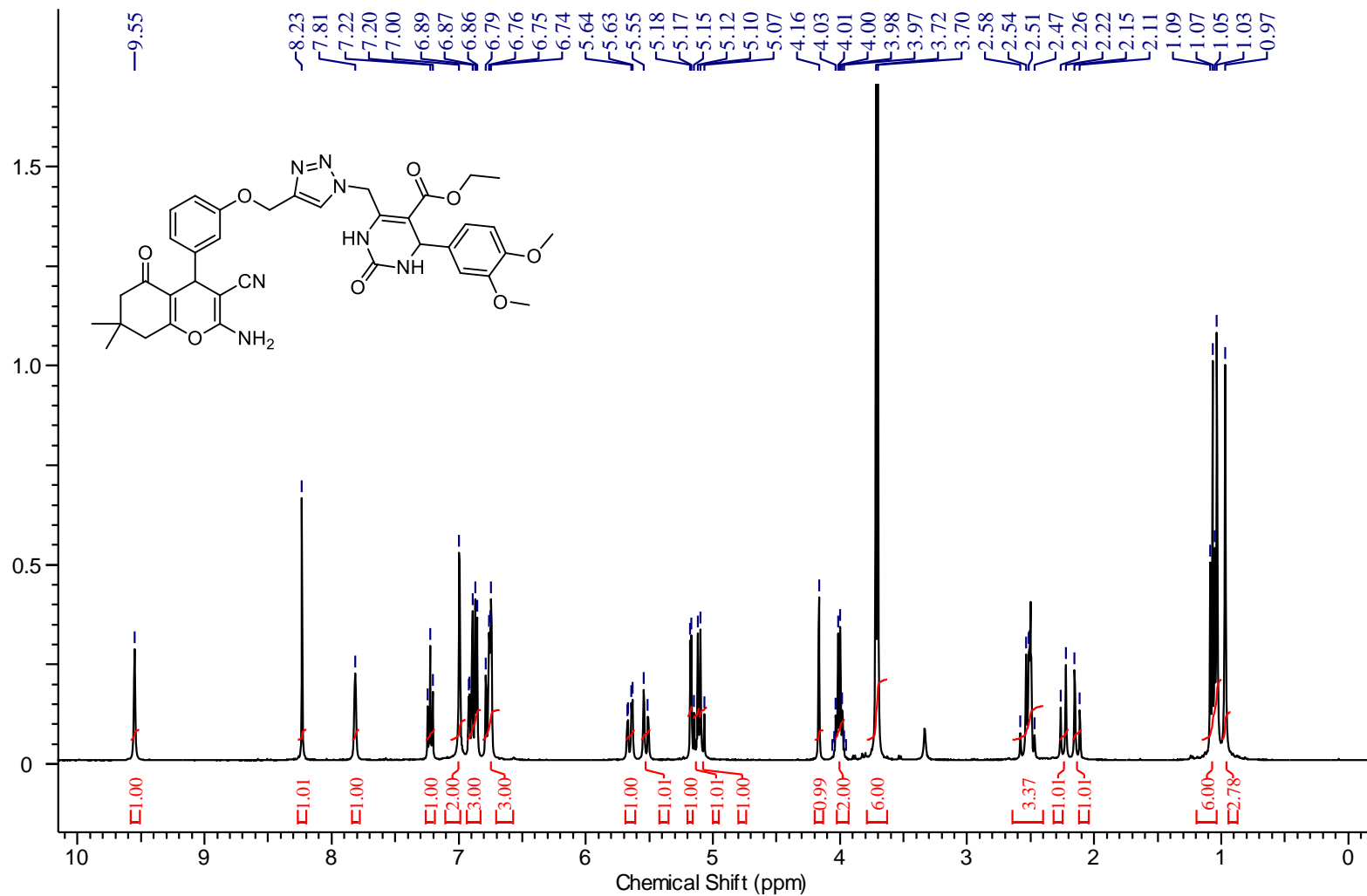
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96a) em DMSO- d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



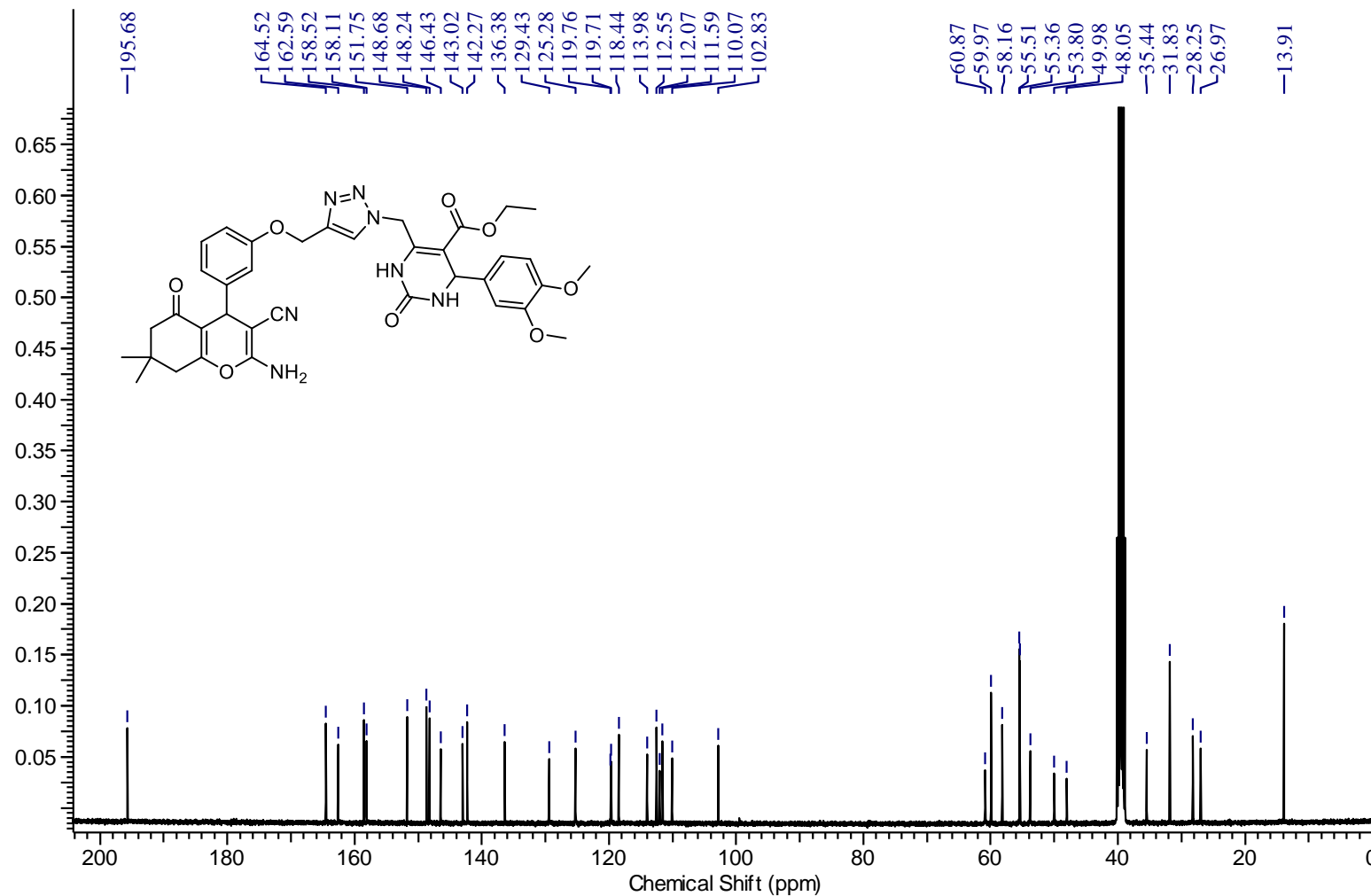
Espectro de RMN de ¹H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96b) em DMSO-d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



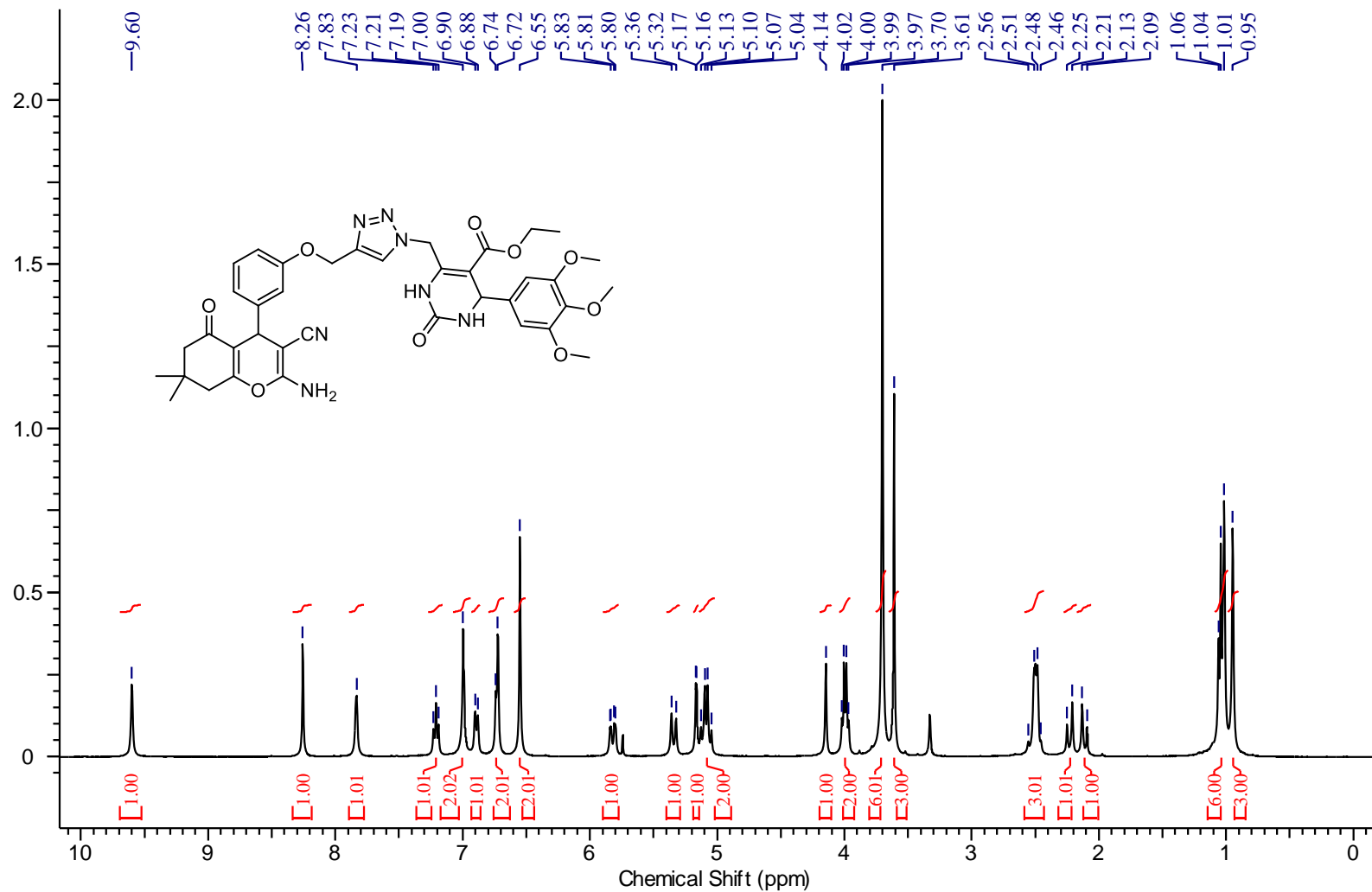
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96b) em DMSO-d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



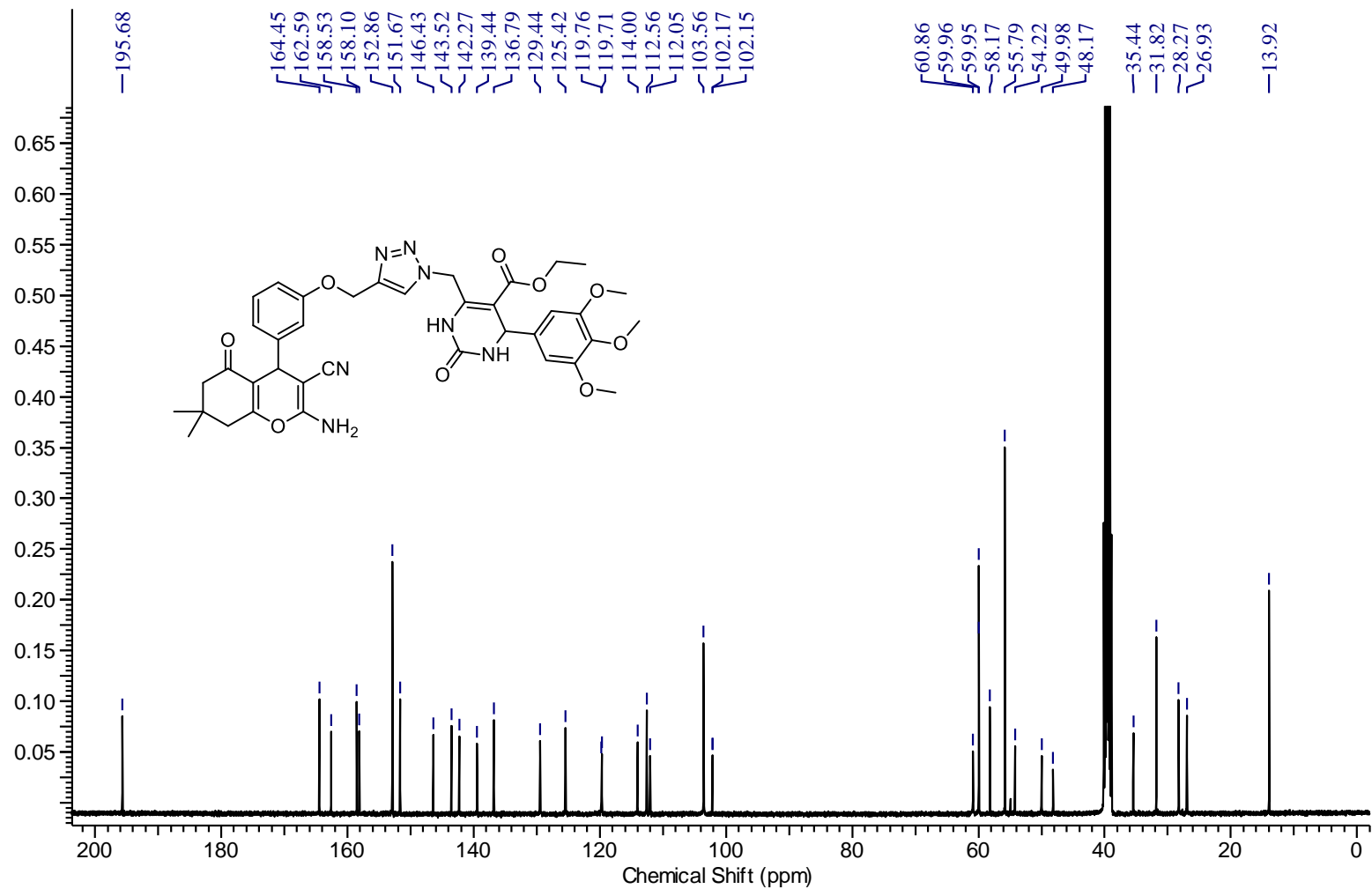
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96c) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



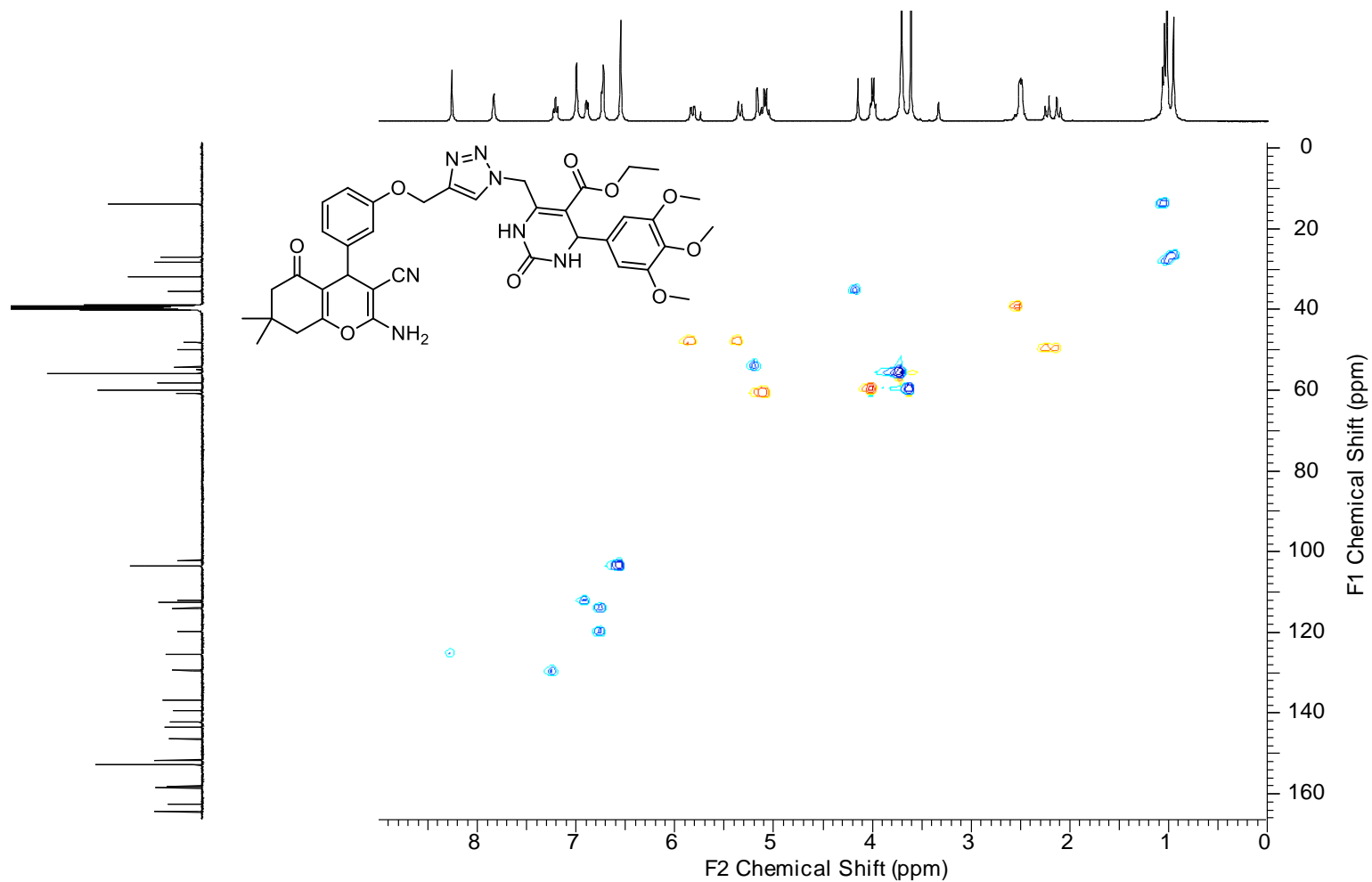
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96c) em DMSO-d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



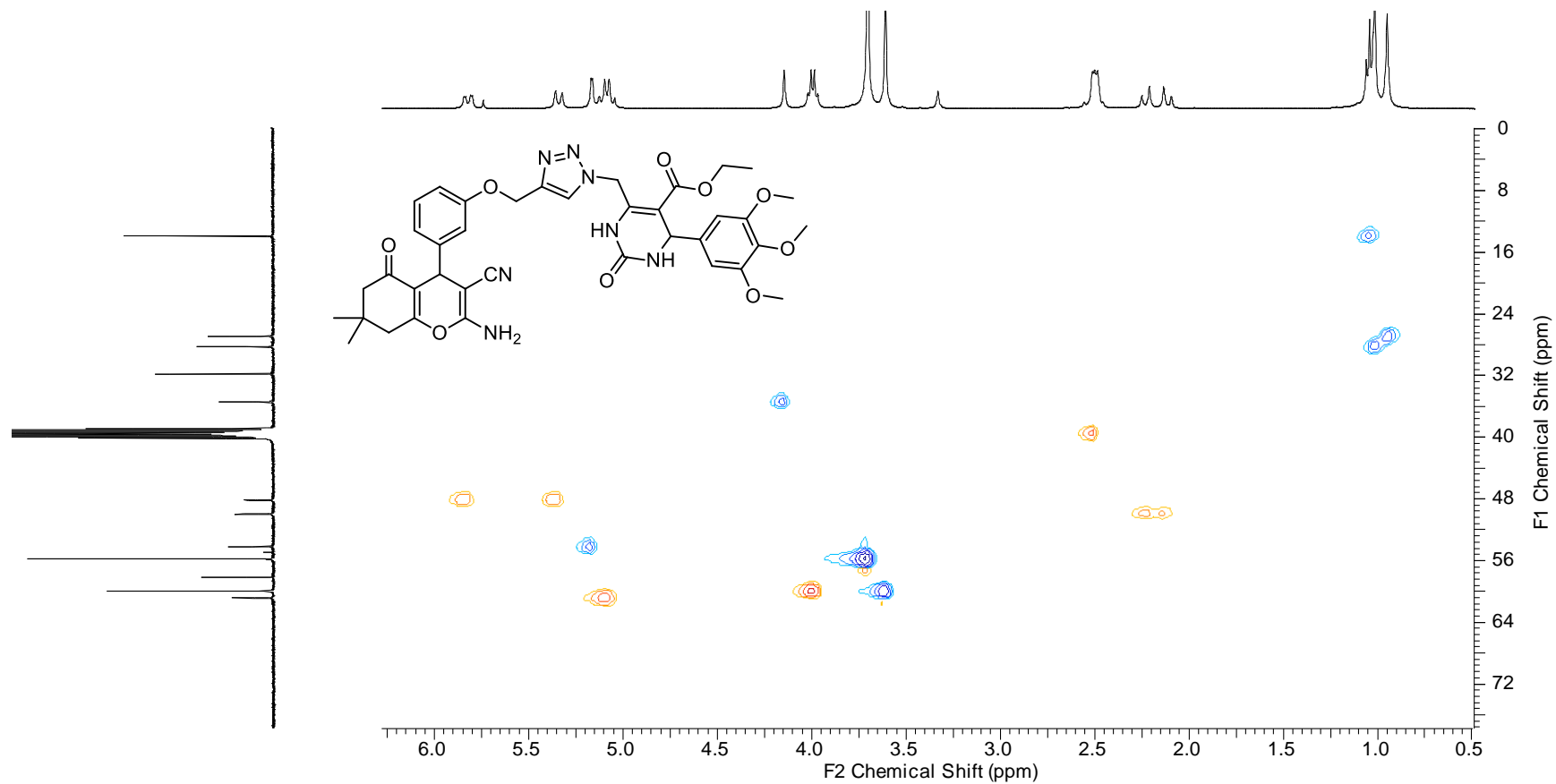
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



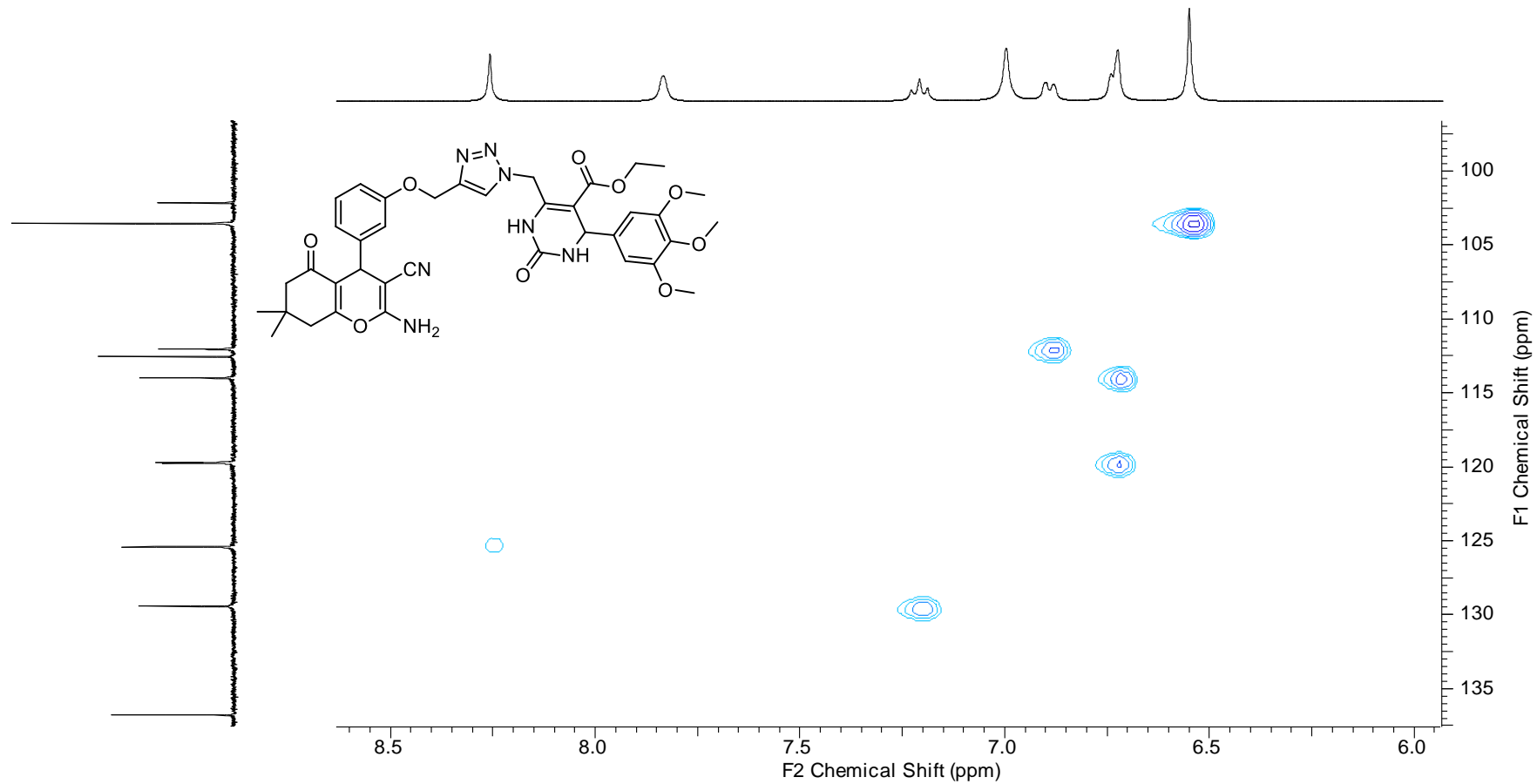
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO- d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



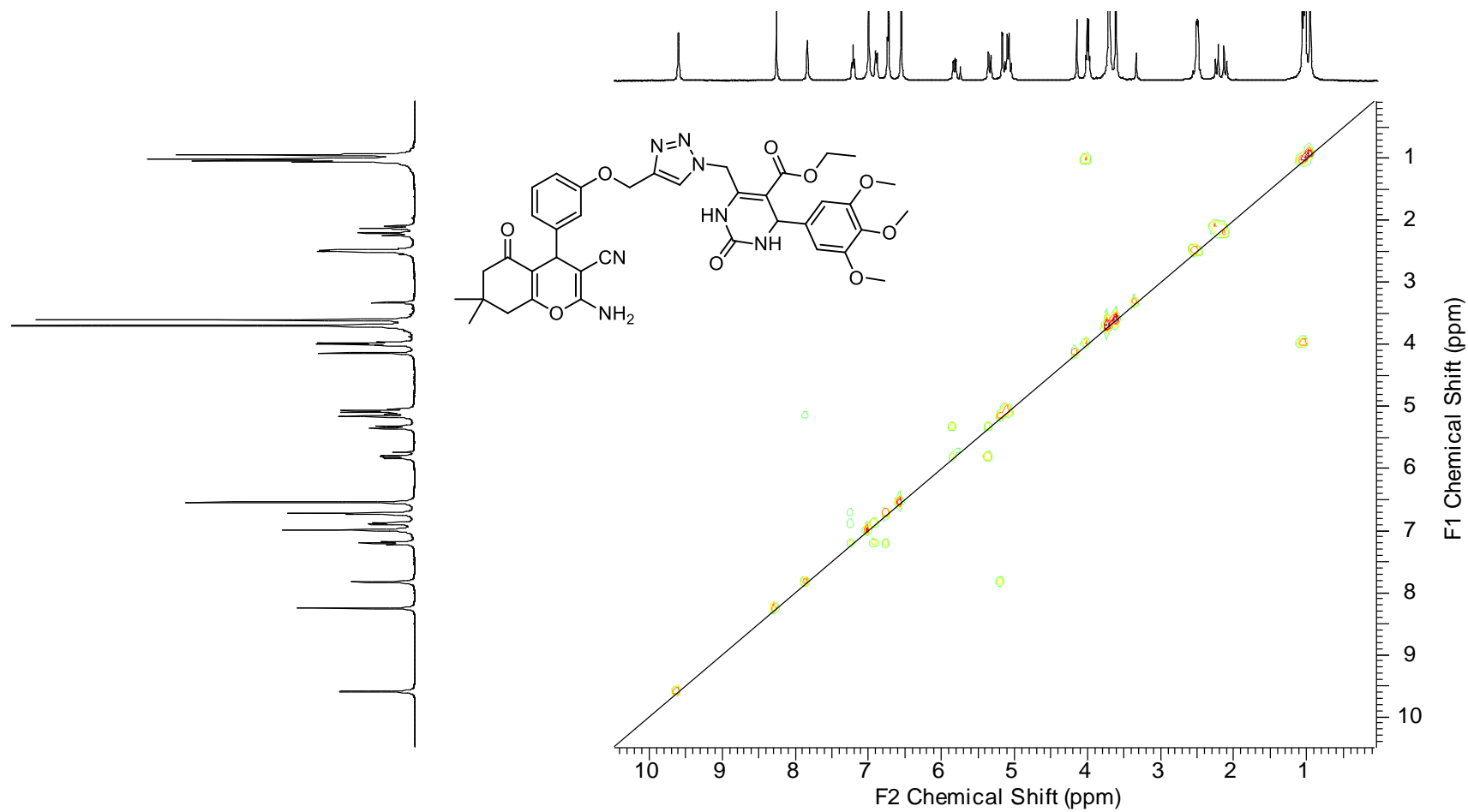
Espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



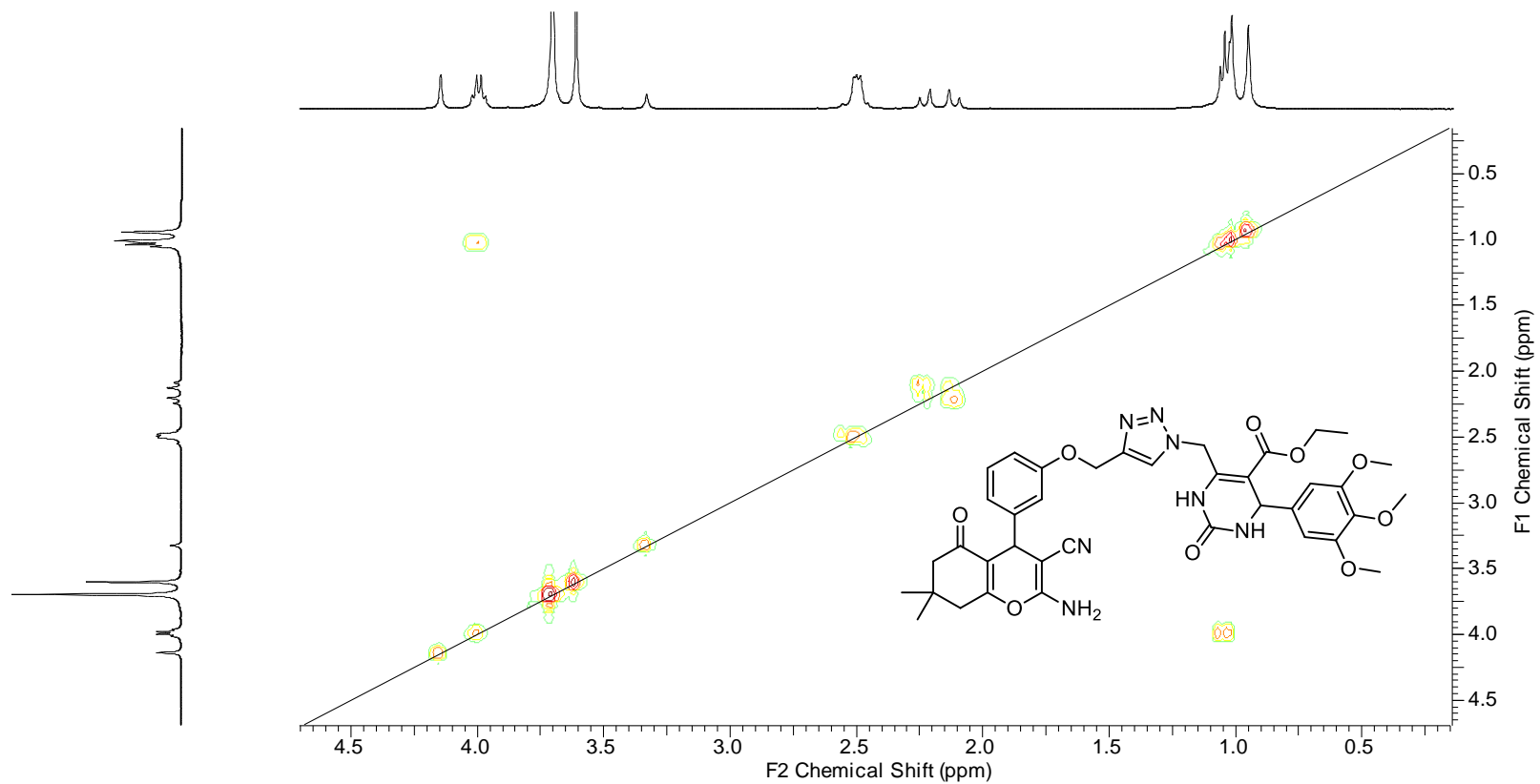
Detalhe ampliado da região entre 0,5 a 6,0 ppm e 0,0 a 72,0 ppm do espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



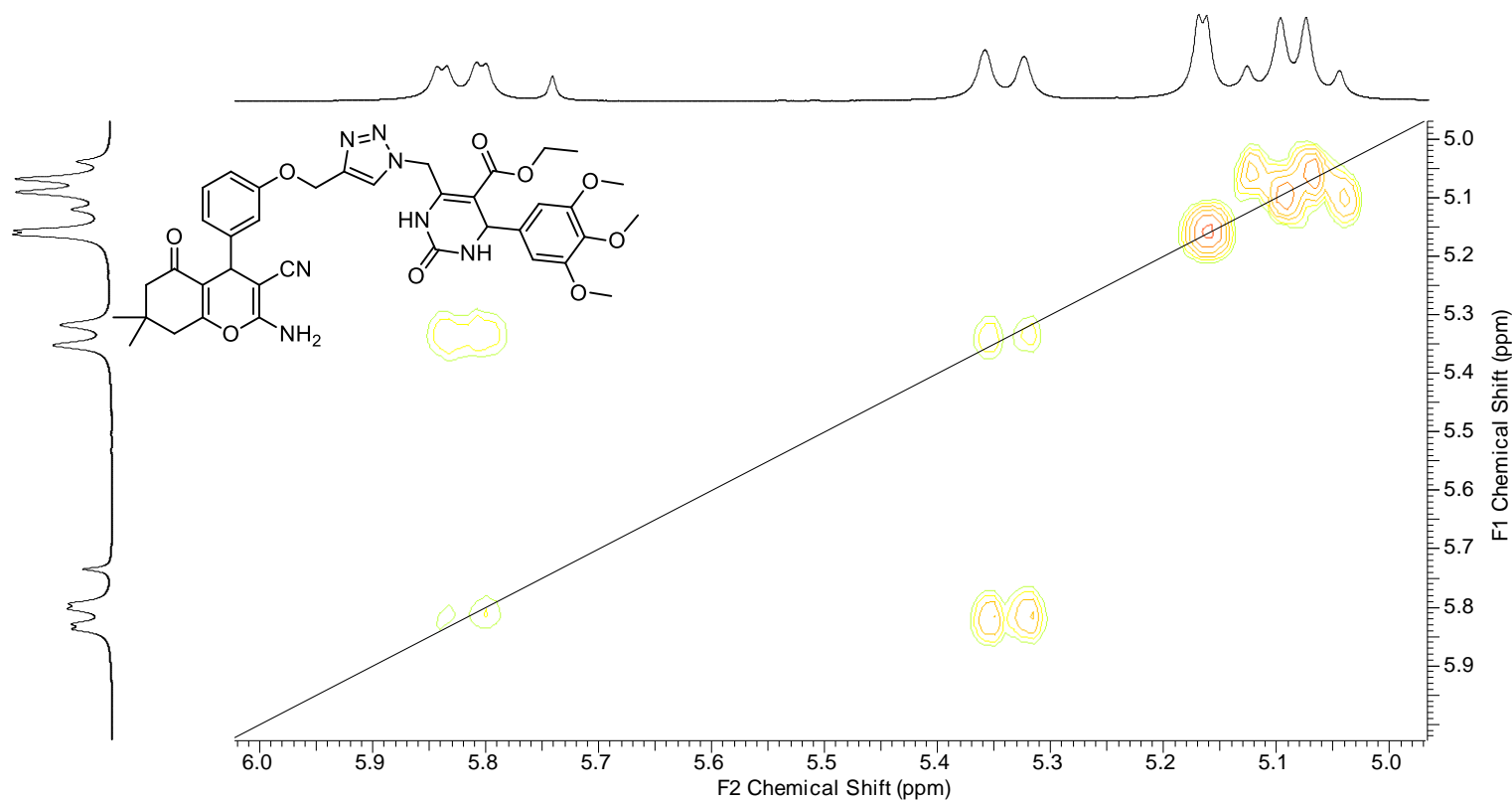
Detalhe ampliado da região entre 6,5 a 8,5 ppm e 100,0 a 135,0 ppm do espectro de RMN 2D – HSQC ^1H e ^{13}C da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 e 100,61 MHz)



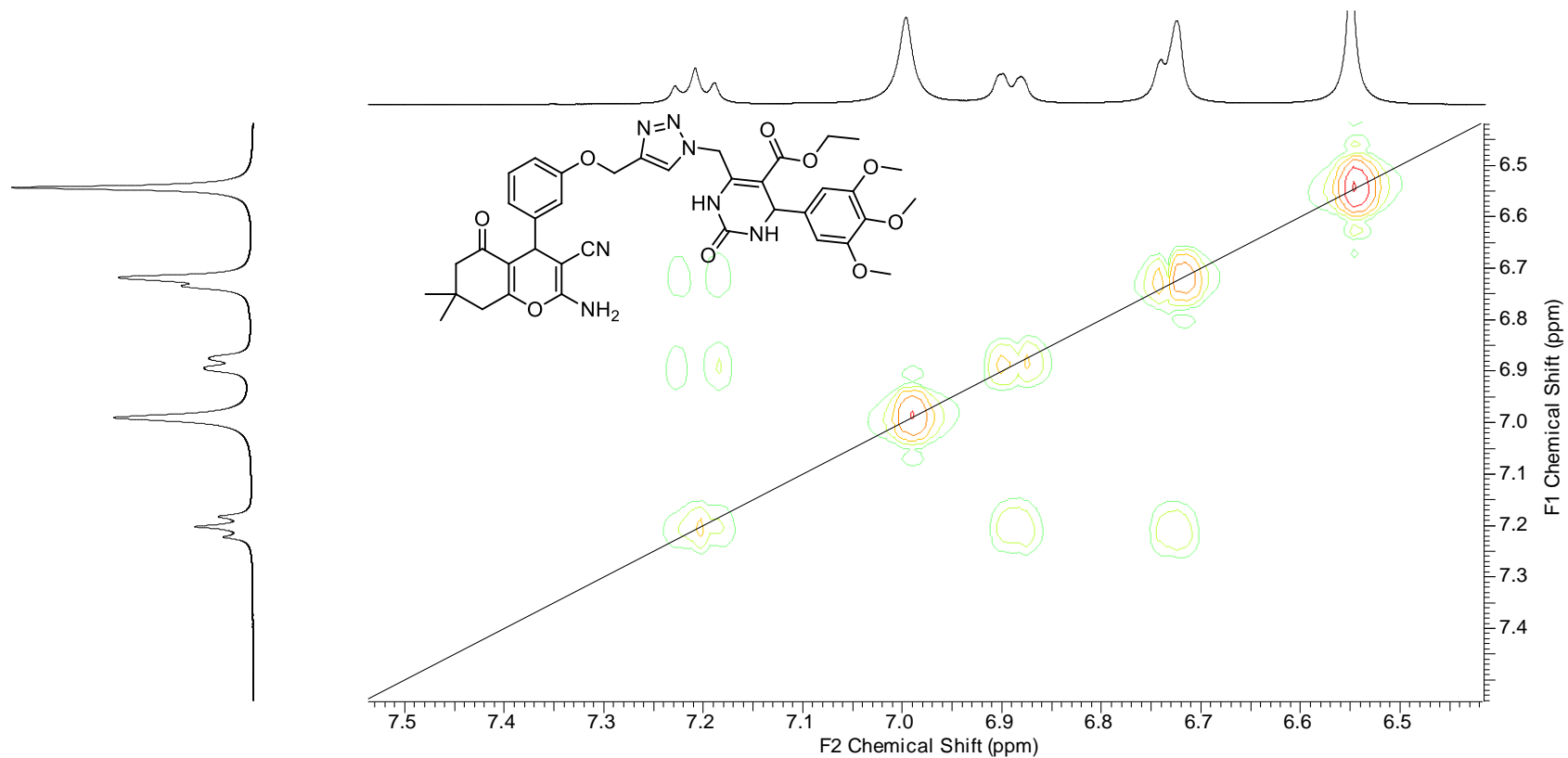
Espectro de RMN 2D – Cosy ^1H e ^1H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



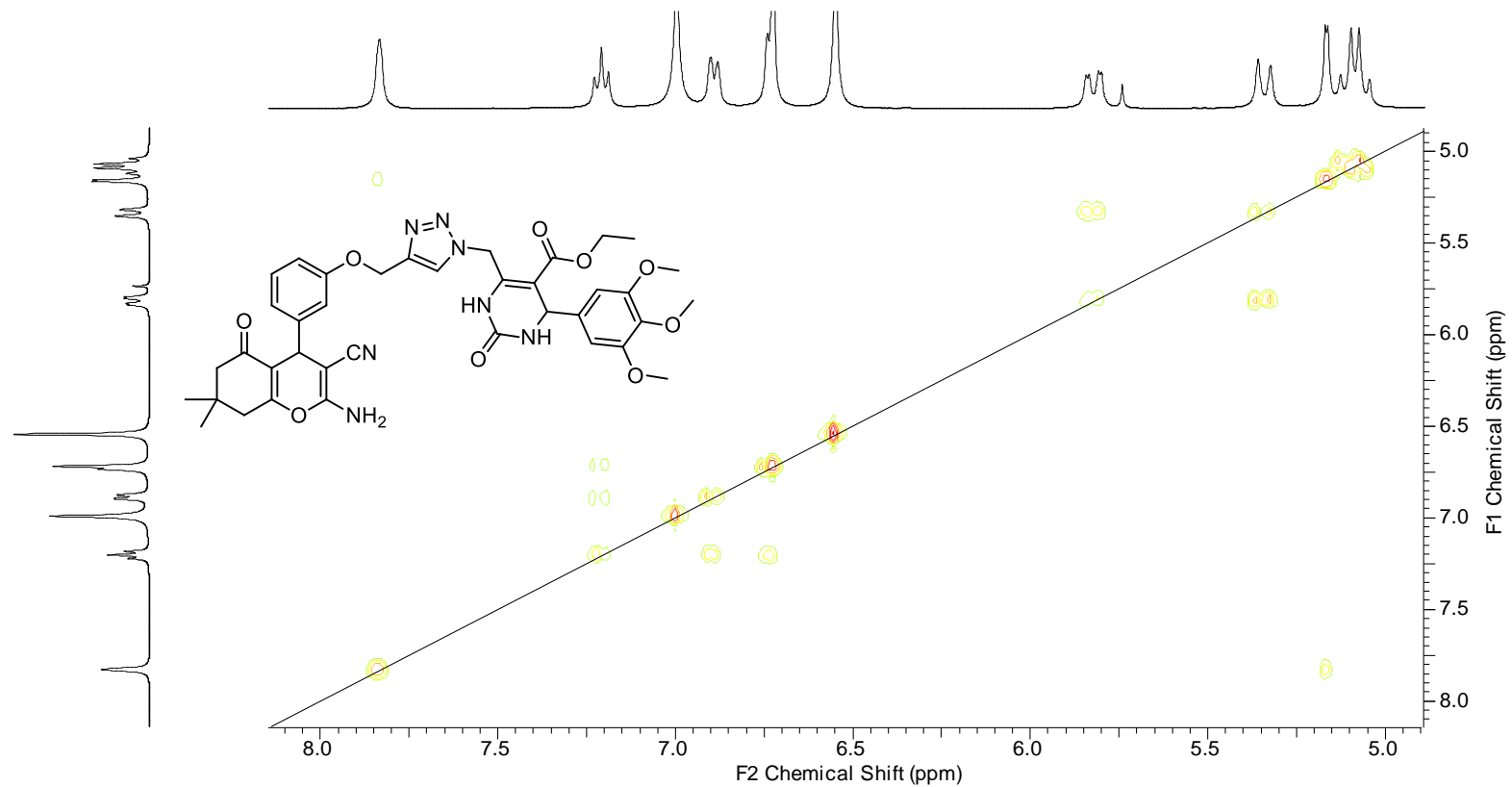
Detalhe ampliado da região de 0,5 a 4,5 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ¹H e ¹H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO-d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



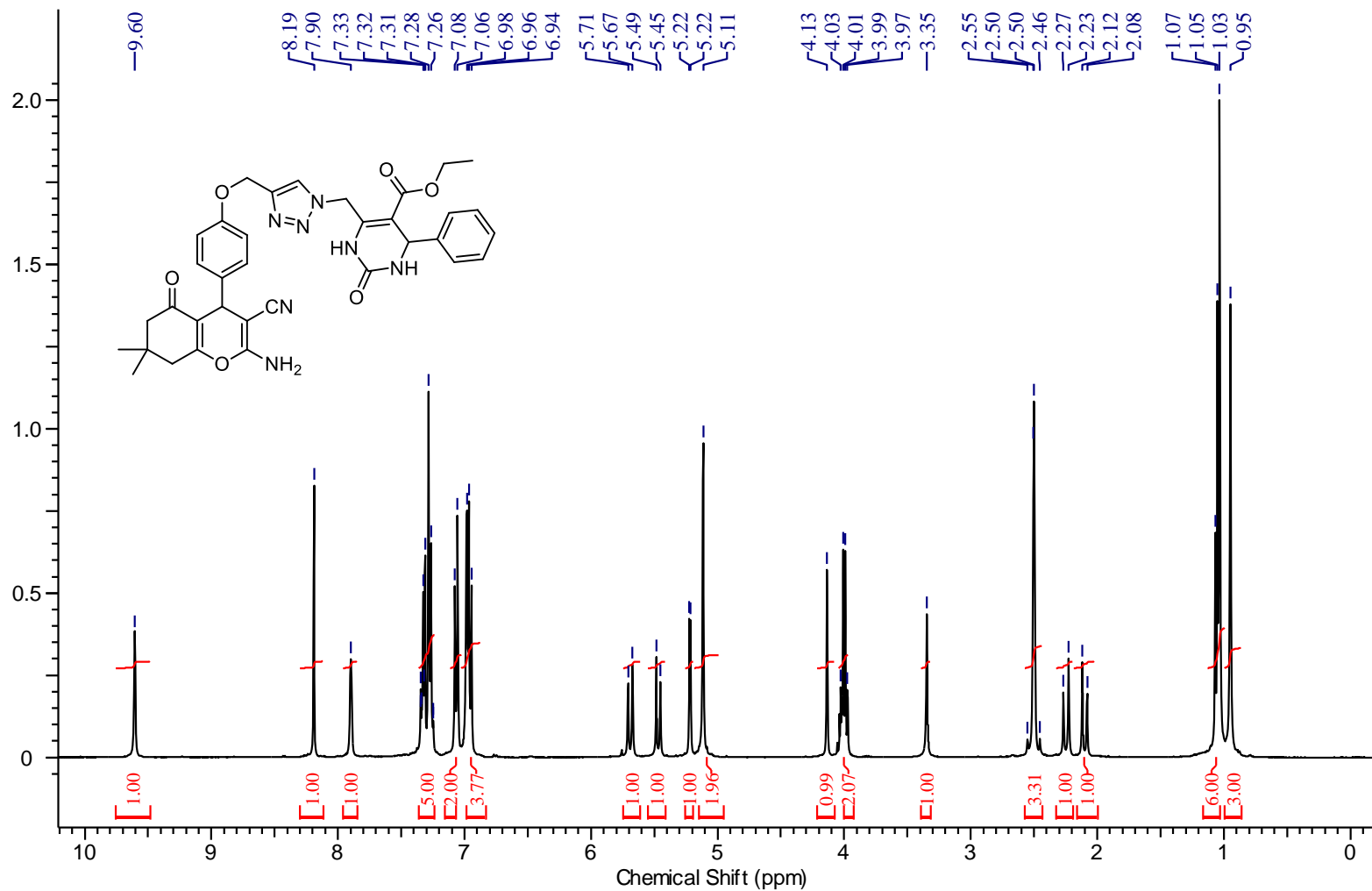
Detalhe ampliado da região de 5,0 a 6,0 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ¹H e ¹H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO-d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



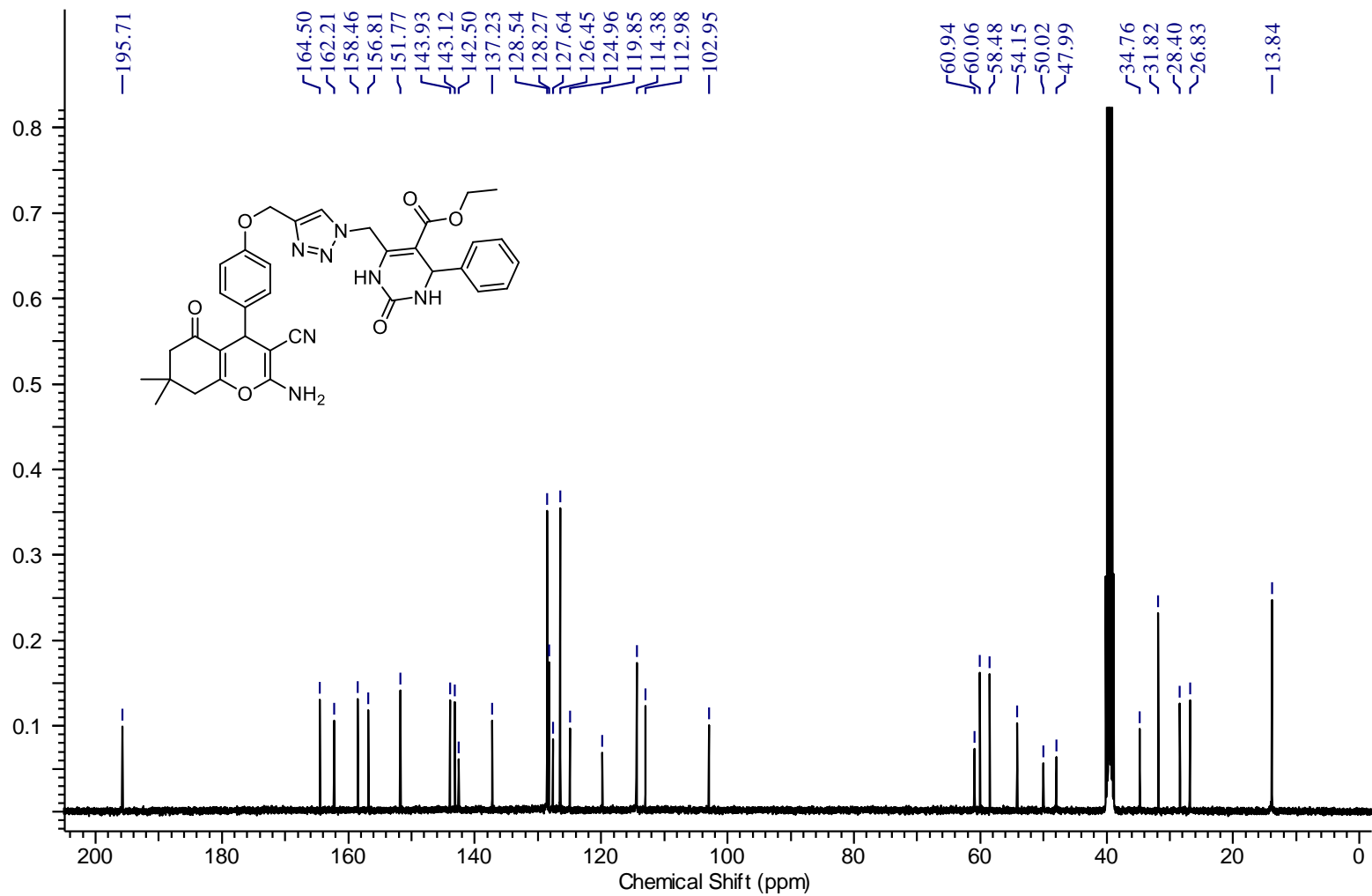
Detalhe ampliado da região de 6,5 a 7,5 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ¹H e ¹H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO-d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



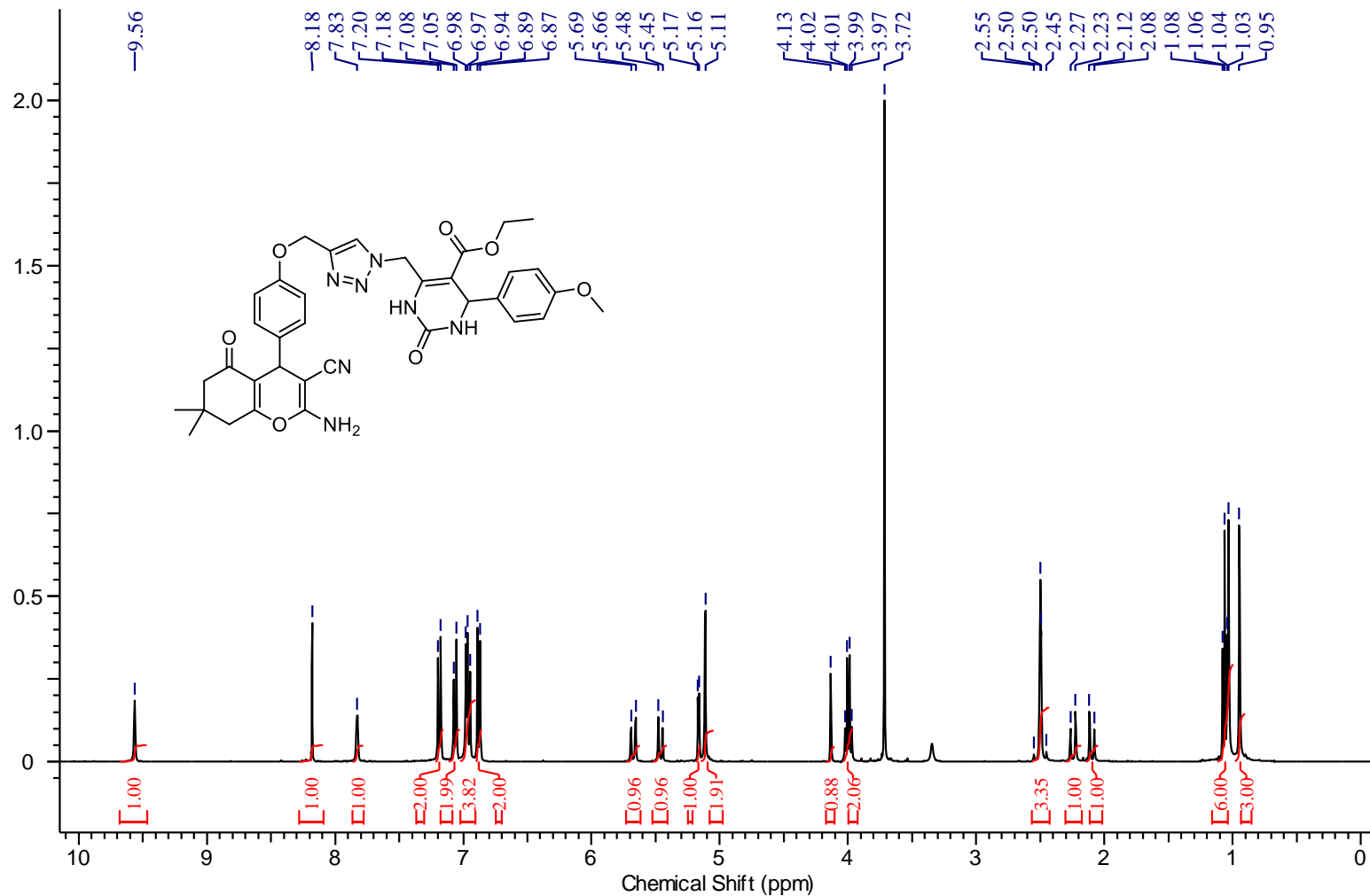
Detalhe ampliado da região de 5,0 a 8,0 ppm do espectro de RMN 2D – Cosy ¹H e ¹H da 6-((4-((3-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96d) em DMSO-d₆ (Bruker, 400,13 MHz)



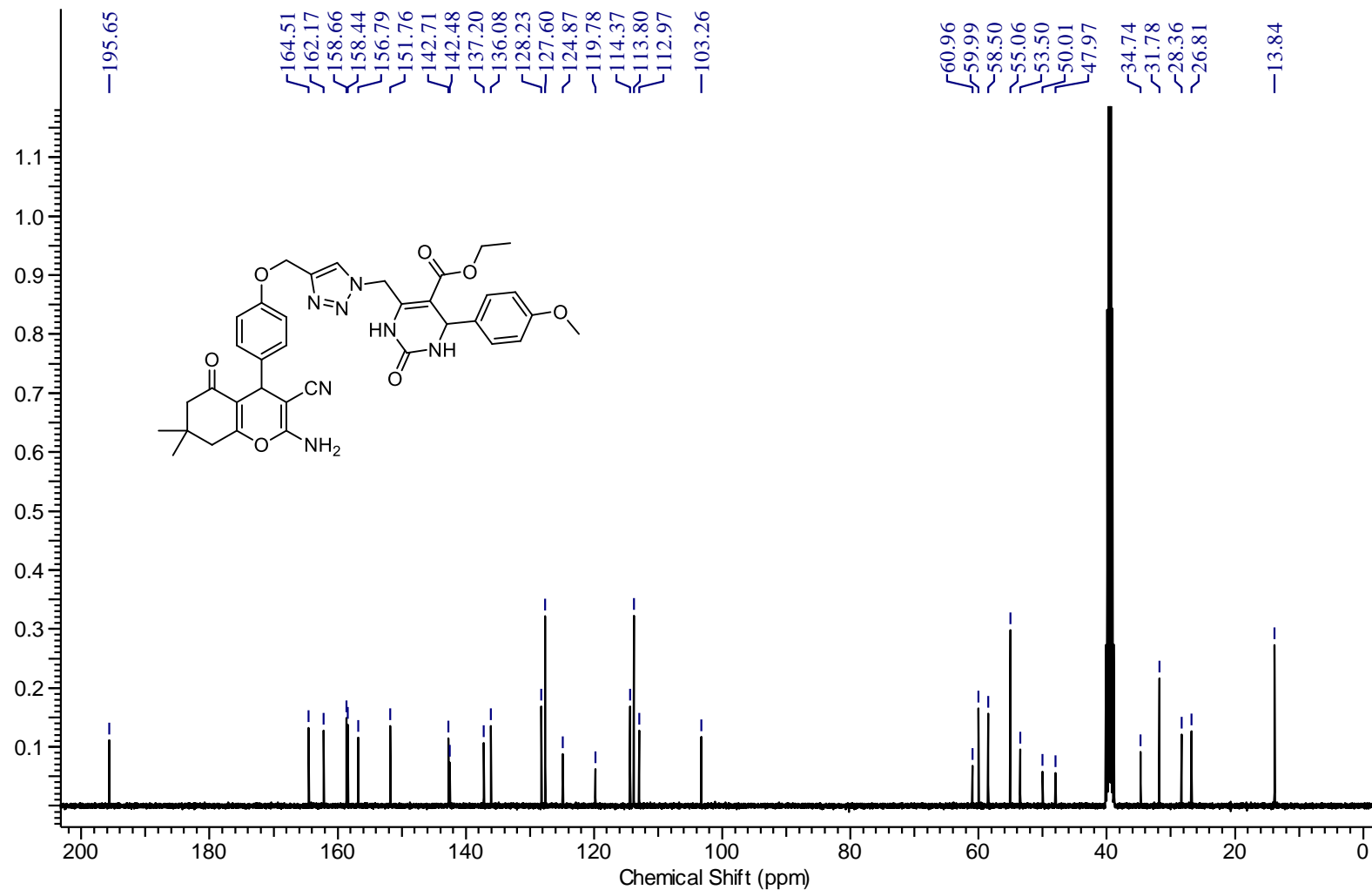
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96e) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



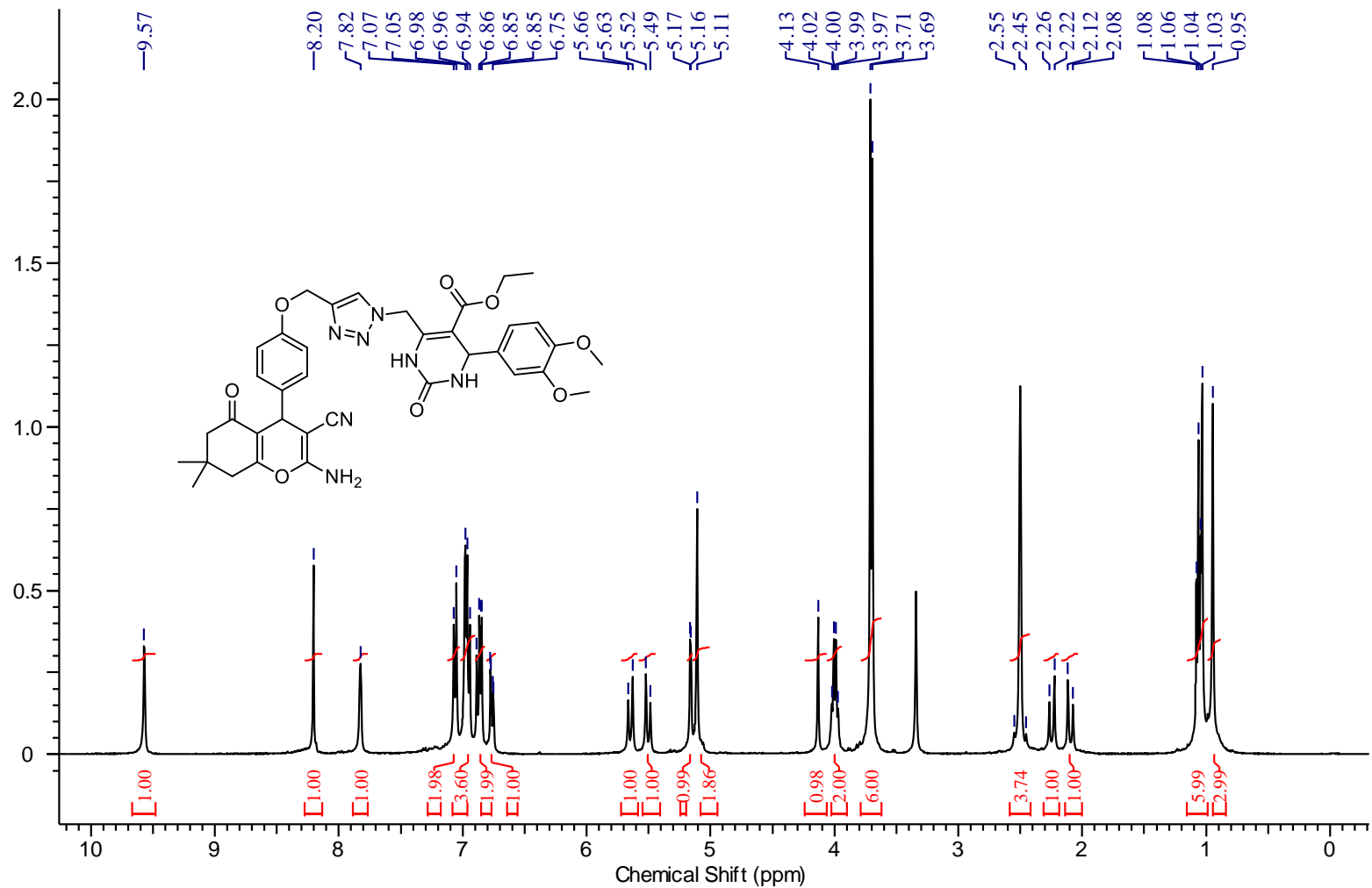
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96e) em DMSO- d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



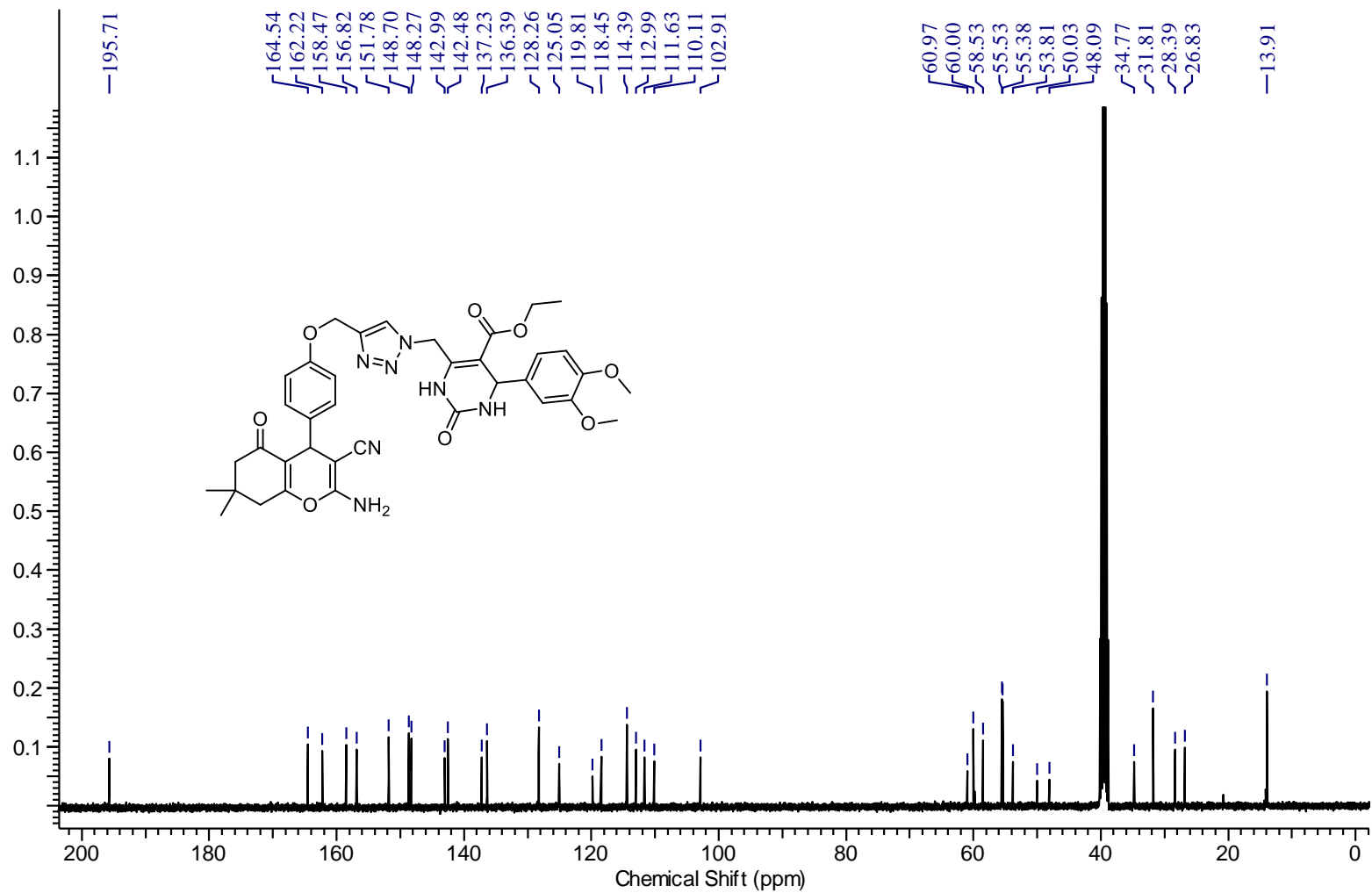
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96f) em DMSO-d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



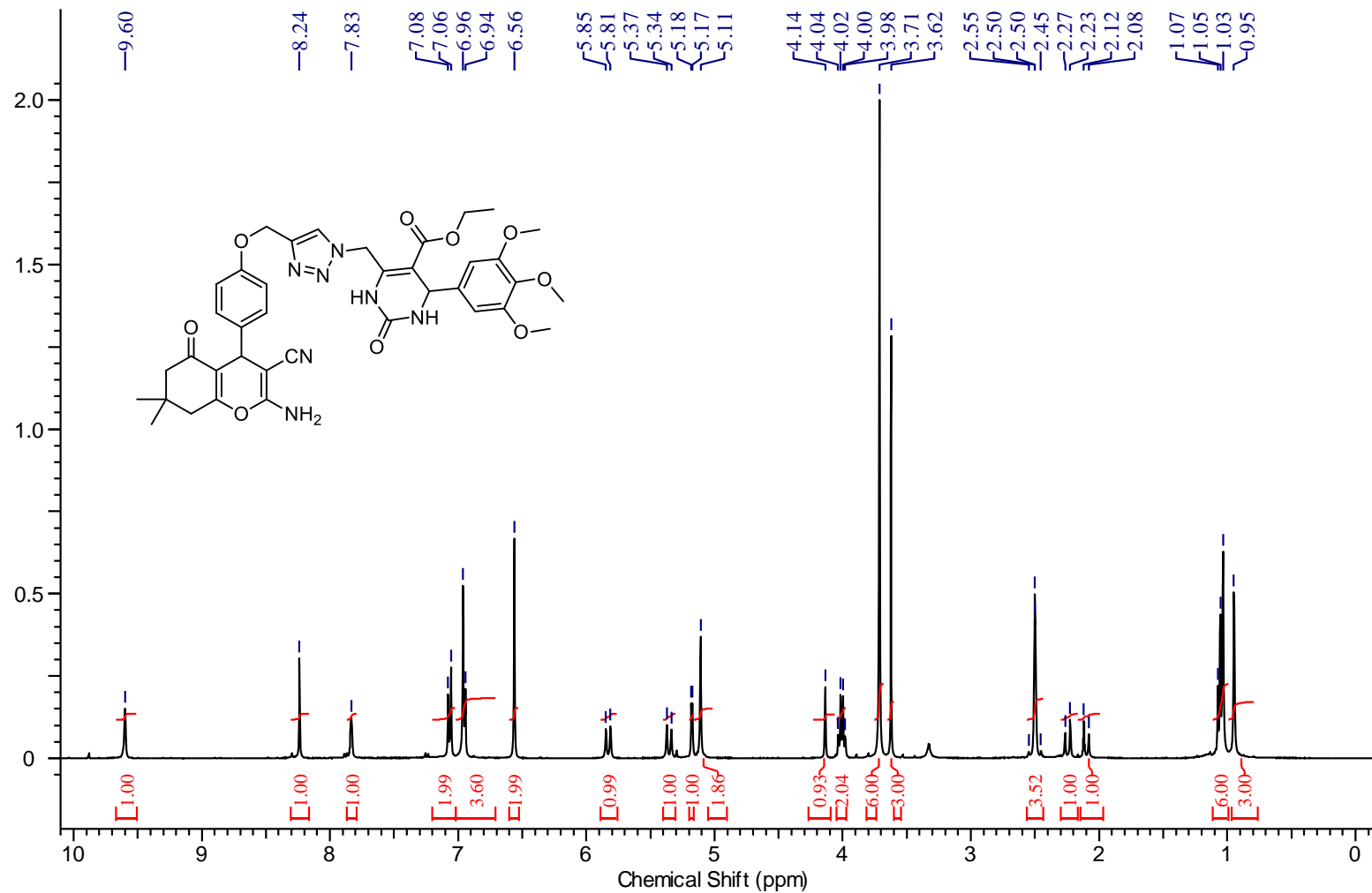
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-(((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96f) em DMSO-d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



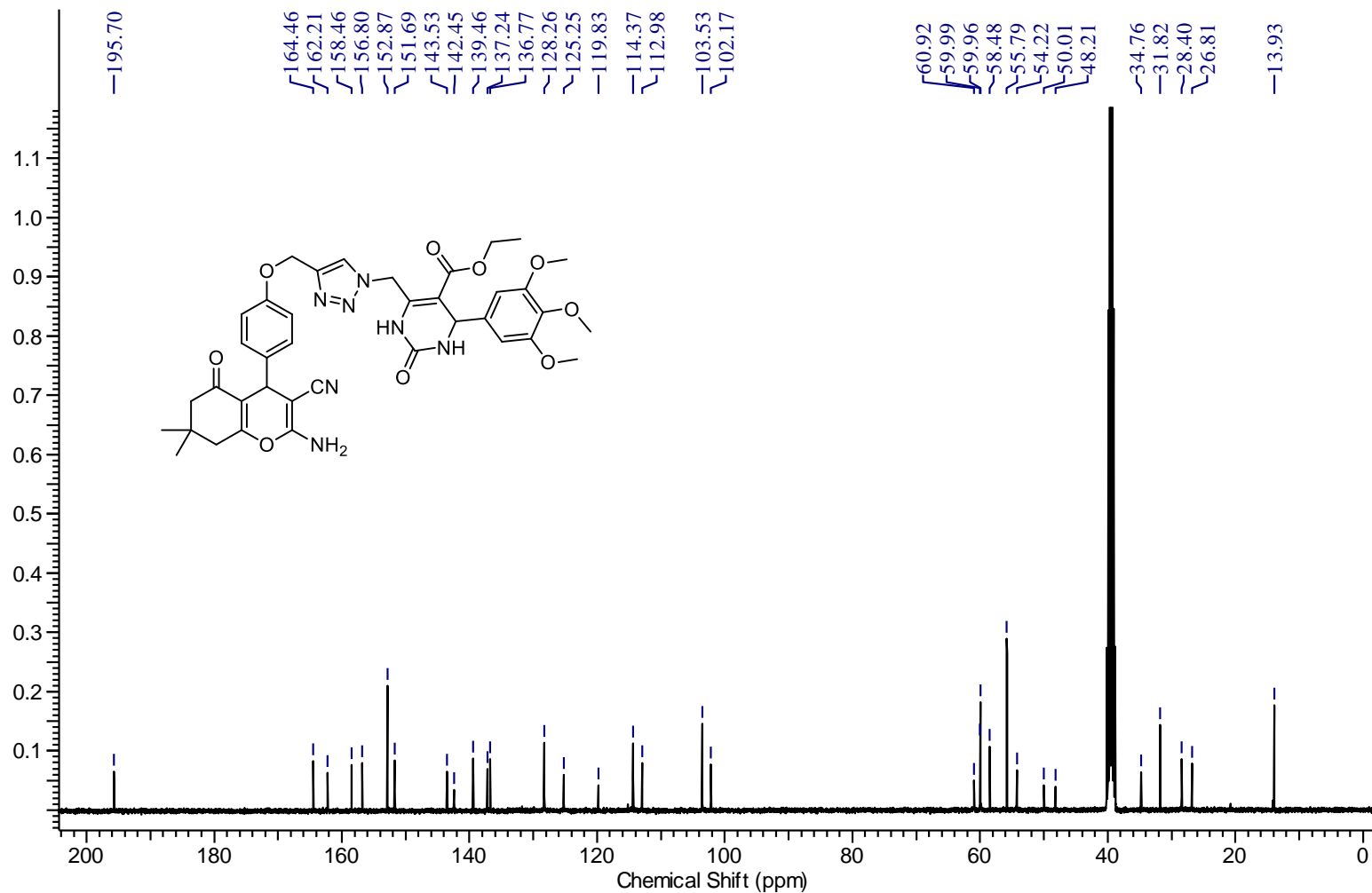
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96g) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



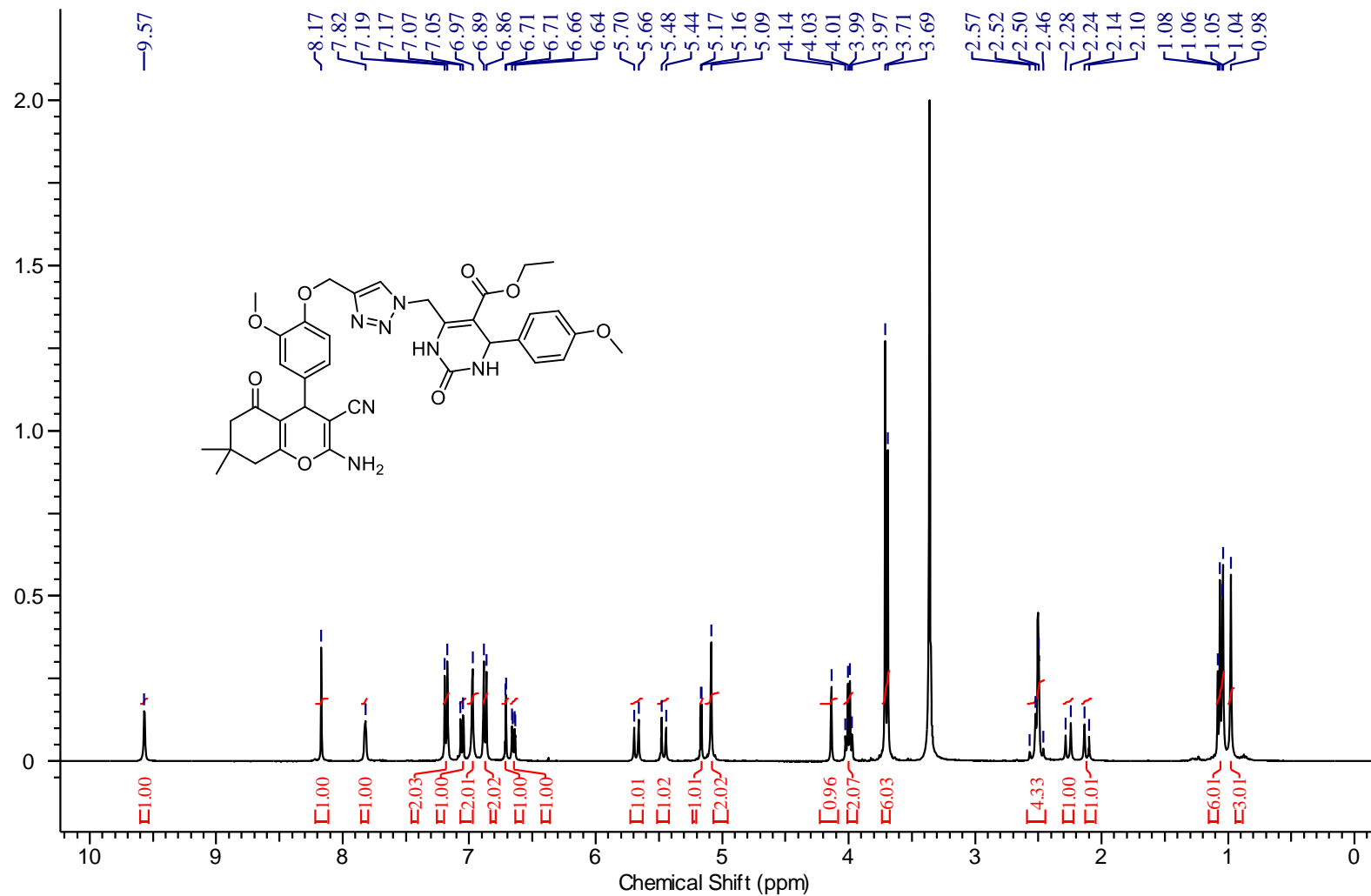
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96g) em DMSO- d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



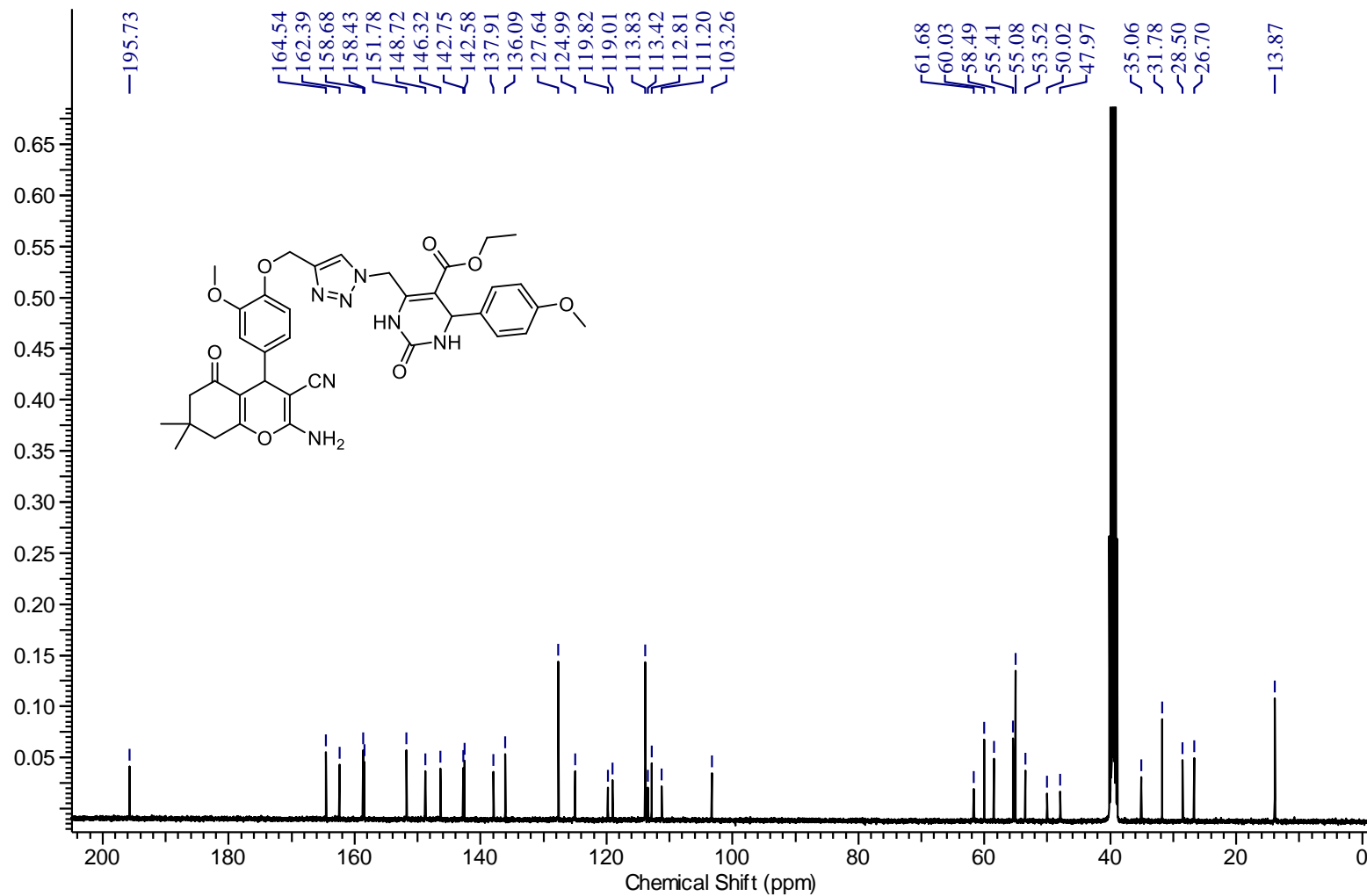
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96h) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



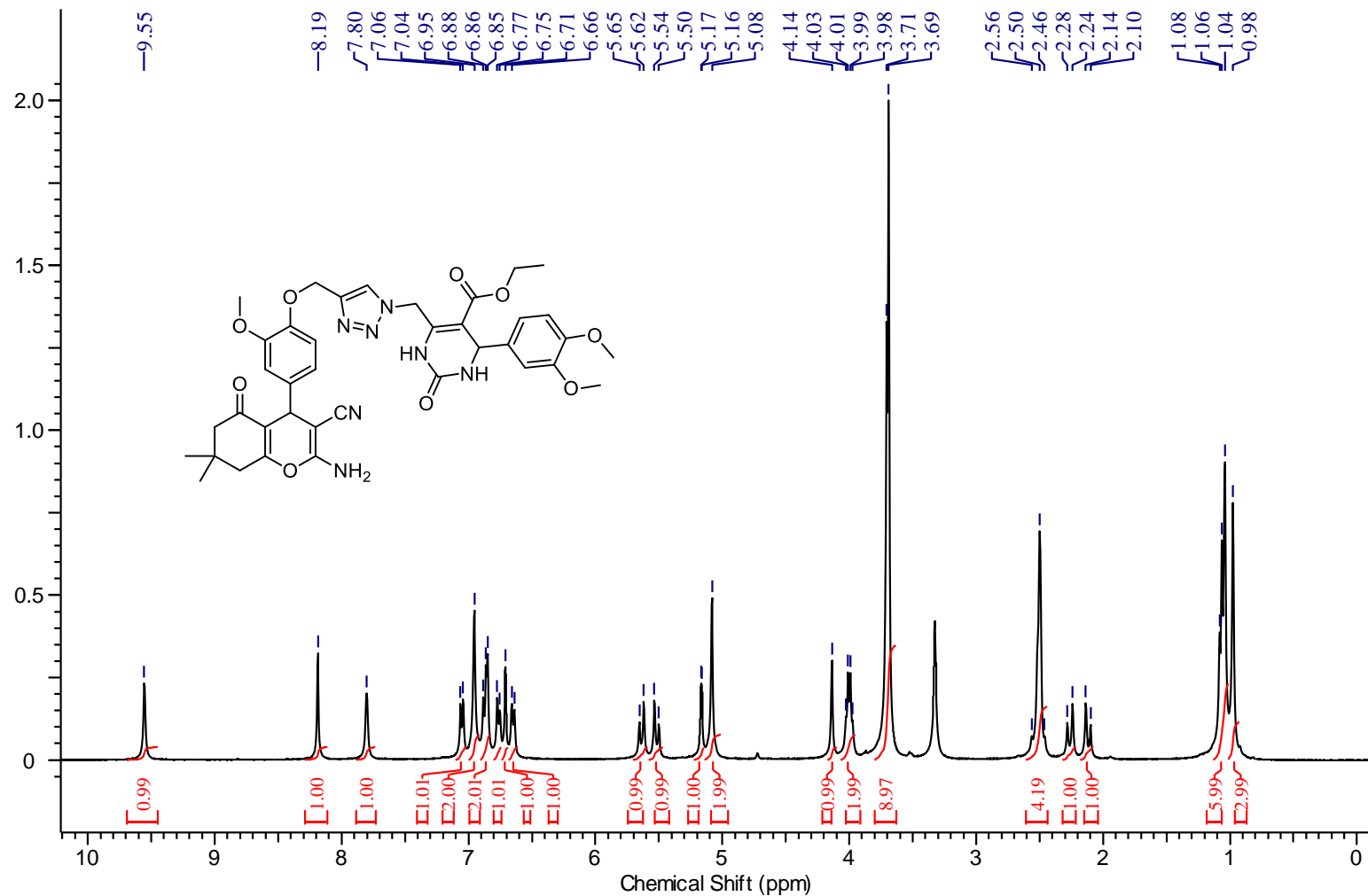
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96h) em DMSO- d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



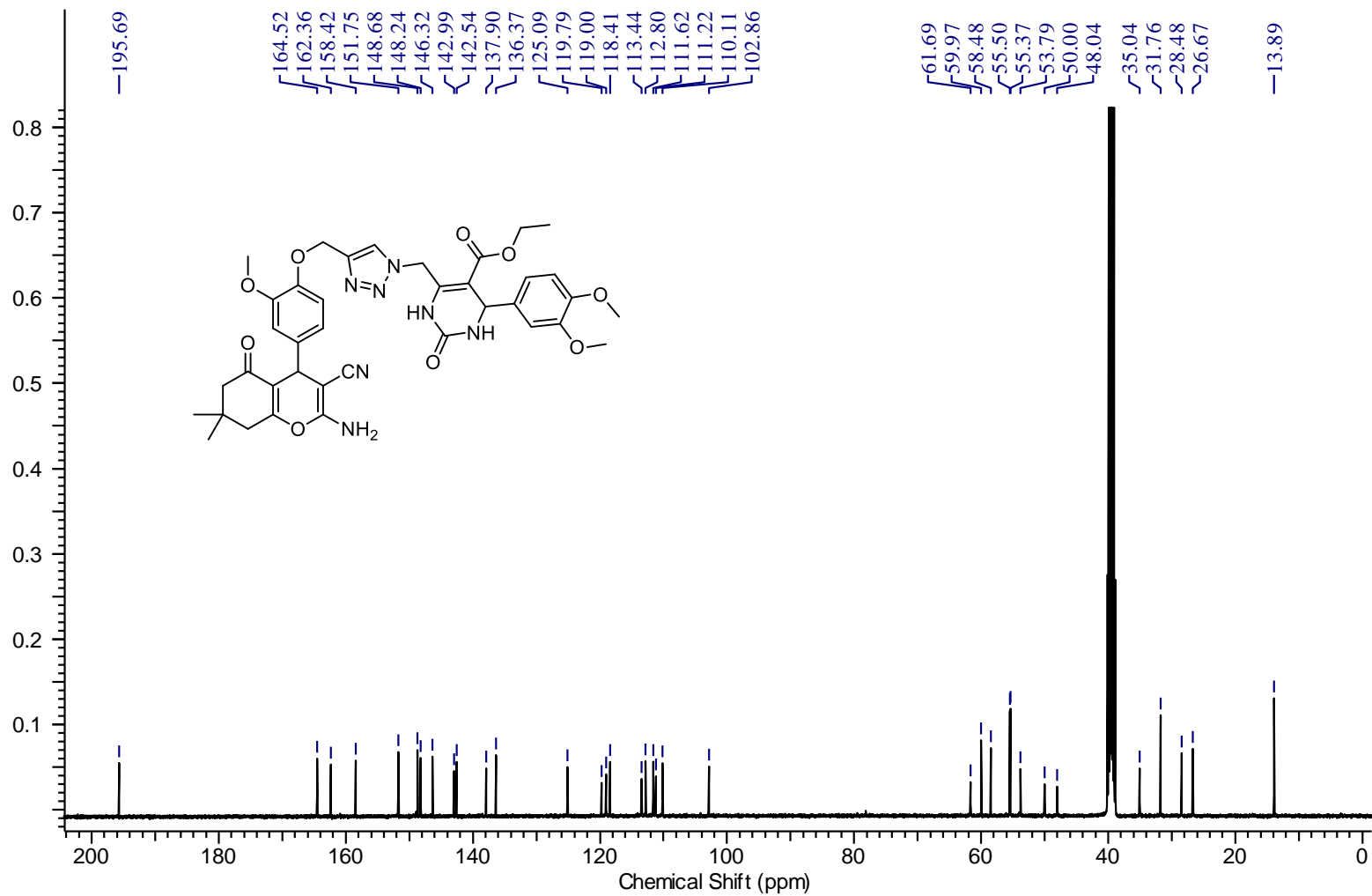
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96i) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



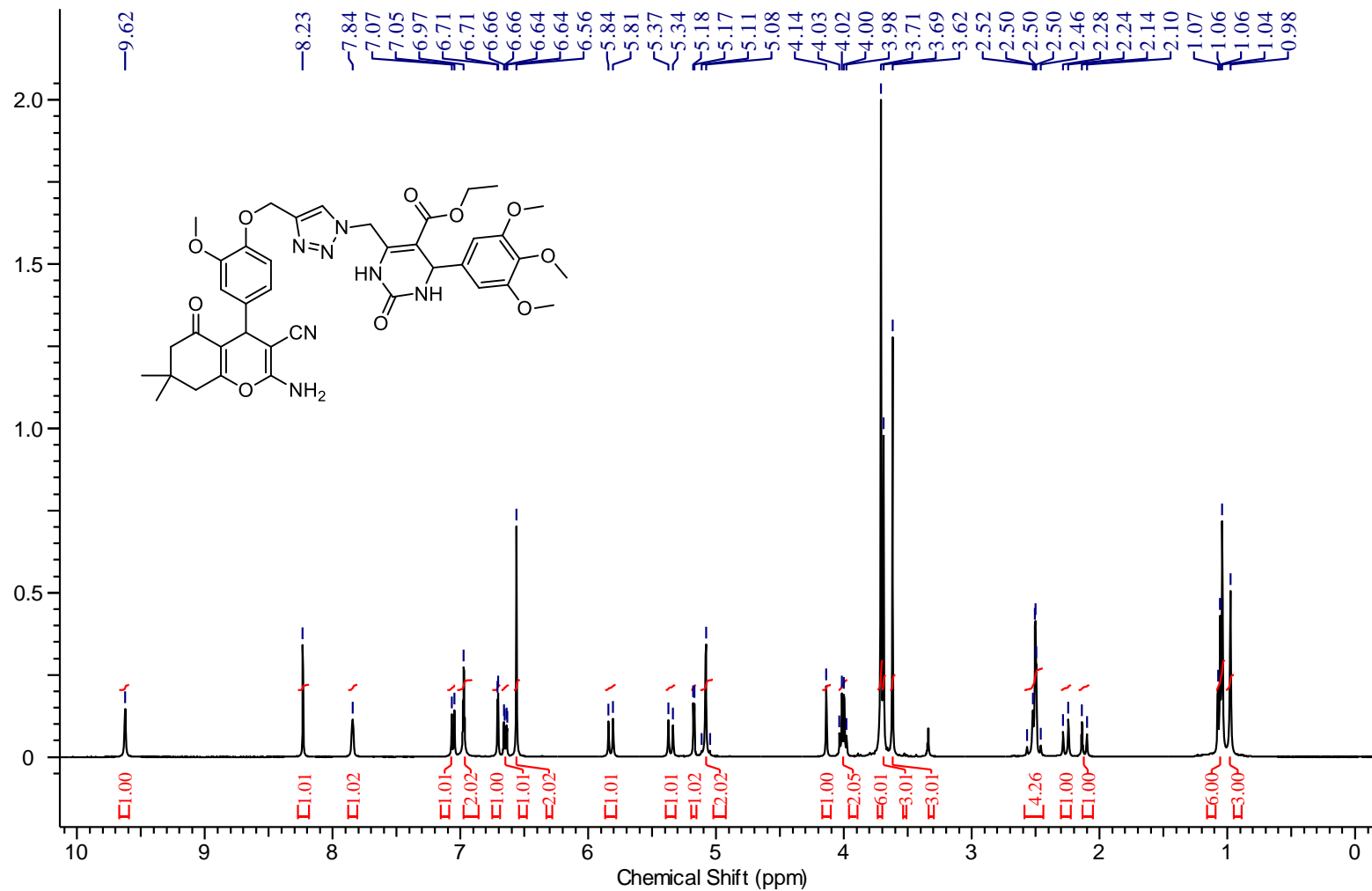
Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96i) em DMSO- d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



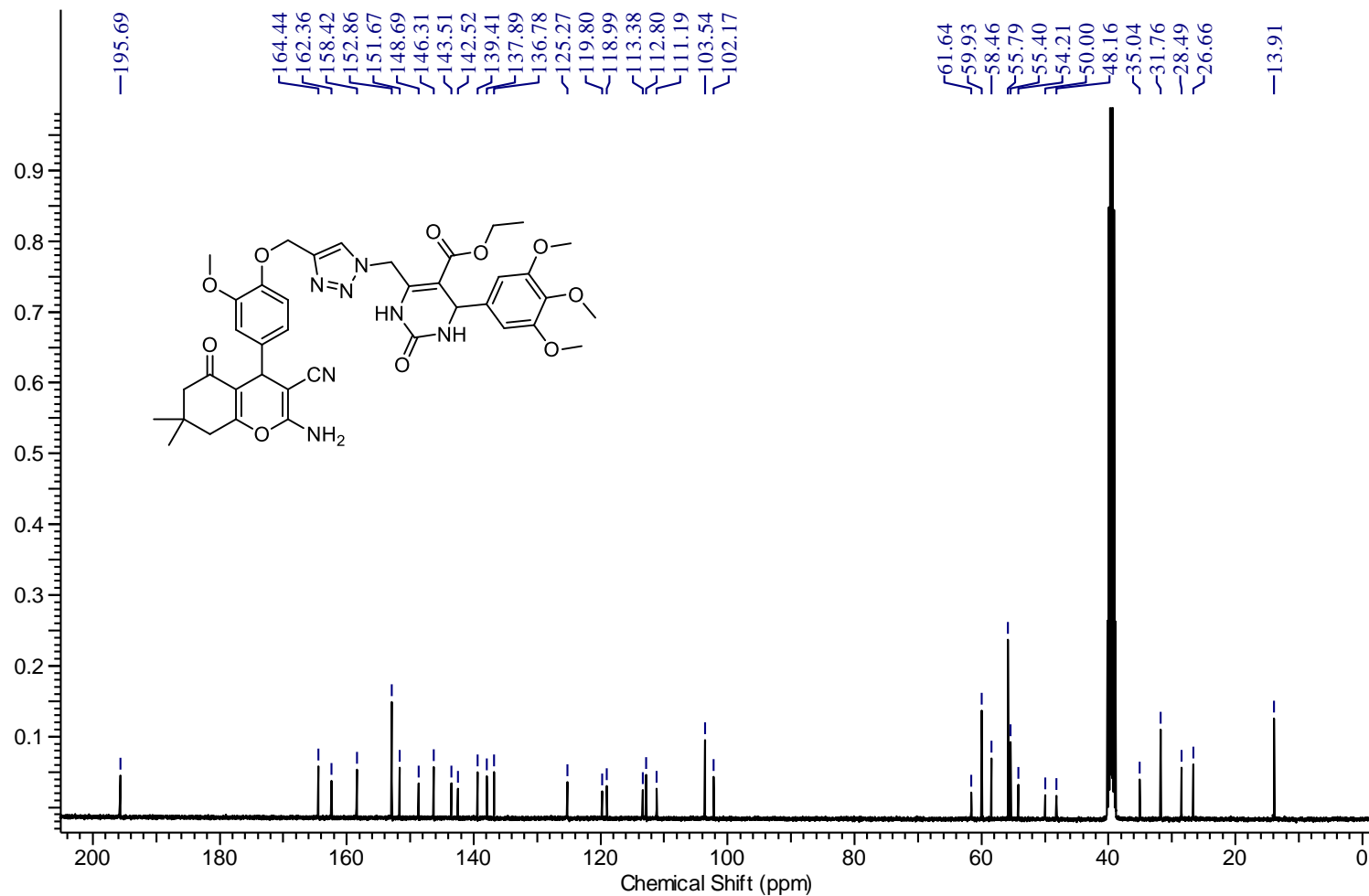
Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96j) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



Espectro de RMN de ^{13}C da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96j) em DMSO- d_6 (Bruker, 100,61 MHz)



Espectro de RMN de ^1H da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96k) em DMSO- d_6 (Bruker, 400,13 MHz)



Espectro de RMN de ¹³C da 6-((4-((4-(2-amino-3-ciano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-4-il)-2-metoxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-etoxicarbonil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (96k) em DMSO-d₆ (Bruker, 100,61 MHz)