

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

**SÍNTESE DE QUINAZOLINAS HÍBRIDAS DIRECIONADAS AO
TRATAMENTO DO CÂNCER**

EDUARDO BUSTOS MASS

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, outubro de 2022.

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

EDUARDO BUSTOS MASS

**SÍNTESE DE QUINAZOLINAS HÍBRIDAS DIRECIONADAS AO
TRATAMENTO DO CÂNCER**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

Porto Alegre, outubro de 2022.

Agradecimentos

Ao orientador Prof. Dr. Dennis Russowsky por todas as ideias compartilhadas, tempo aplicado e principalmente pela insistência e paciência nos últimos anos durante o período de pandemia.

Ao PPGQ e à UFRGS por toda a organização e disponibilidade do espaço para desempenhar a pesquisa. Aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS pela bolsa de doutorado e pelos financiamentos dos projetos de pesquisa.

Ao professores Dr. Davi F. Back pela colaboração nas análises de raios-X, à Dra. Giovanna B. Longato pela colaboração nos estudos de avaliação de atividade antiproliferativa, ao Dr. Edilson V. Benvenuti pela colaboração no estudo do uso do material SBA-AuNPs na síntese de dihidroquinazonas, e ao Dr. Adriano D. Andricopulo pela colaboração na determinação da atividade das propargiloxichalconas.

Aos bolsistas e técnicos do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear por praticamente todos os espectros de RMN desse trabalho.

Aos colegas de laboratório Gilmar V. Duarte, Erick B. Uba, Esthéfani P. Guedes, que agiram ativamente na síntese de alguns dos compostos desse trabalho, e que juntamente ao Samuel J. Santos, Vinícius Vendrusculo e Vanessa Pereira, compartilharam do tempo de laboratório com muitos cafés e conversas.

Listas de trabalhos relacionados ao projeto de pesquisa

• Congressos e simpósios

1. Cecílio, M. S., Vendrusculo, V., Mass, E. B., Souza, V. P., Guedes, E. P., Lessa, M. F. B., Russowsky, D. "Synthesis of novel dihydropyrimidinone hybrid compounds based on the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition." 46th World Chemistry Congress / 40^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2017**, São Paulo, São Paulo.
2. Mass, E. B., Russowsky, D. "Preparação de dihidropirimidinonas derivadas do álcool propargílico." 57^o Congresso Brasileiro de Química, **2017**, Gramado, Rio Grande do Sul.
3. Mass, E. B., Cecílio, M. S., Vendrusculo, V., Russowsky, D. "Síntese de híbridos perill-chalconas." 57^o Congresso Brasileiro de Química, **2017**, Gramado, Rio Grande do Sul.
4. Mass, E. B., Rodembusch, F. S., Russowsky, D. "Propriedades fotofísicas de híbridos chalcona-dihidropirimidinona." XXIV Encontro de Química da Região Sul, **2017**, Florianópolis, Santa Catarina.
5. Duarte, G. V., Mass, E. B., Russowsky, D. "Síntese de híbridos chalcona-dihidropirimidinona poliheterocíclicos via reação de Huisgen." XXIV Encontro de Química da Região Sul, **2017**, Florianópolis, Santa Catarina.
6. Martins, C. T., Silva, E. M. G., Magalhaes, L. G., Mass, E. B., Russowsky, D., Andricopulo, A. D. "Identificação de novos candidatos a agentes antitumorais." 37^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2018**, Foz do Iguaçu, Paraná.
7. Silva, E. M. G., Martins, C. T., Magalhaes, L. G., Mass, E. B., Russowsky, D., Andricopulo, A. D. "Caracterização de novos agentes perturbadores de microtúbulos com propriedades anticâncer." 37^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2018**, Foz do Iguaçu, Paraná.

8. Mass, E. B., Guedes, E. P., Didó, C. A., Benvenuti, E. V., Russowsky, D. "Synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones promoted by ordered mesoporous silica Au-SBA nanocomposite." International Symposium of Chemical Synthesis and Materials, **2018**, Florianópolis, Santa Catarina.
9. Duarte, G. V., Mass, E. B., Semprebon, S. C., Mantovani, M. S., Russowsky, D. "Synthesis of propargyloxy-chalcones as potential cytotoxic agents against HepG2 cancer cells." International Symposium of Chemical Synthesis and Materials, **2018**, Florianópolis, Santa Catarina.
10. Souza, V. P., Cesar, C. D., Mass, E. B., Russowsky, D. "Synthesis of new dihydropyridine-dihydropyrimidinone hybrids using the copper-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition." International Symposium of Chemical Synthesis and Materials, **2018**, Florianópolis, Santa Catarina.
11. Moura, D. P., de Carvalho, D. R., Matos, J. V. S., Lima, C. A., Mass, E. B., Russowsky, D., Longato, G. B. "Efeito da molécula híbrida B3 em células tumorais." Congresso Interdisciplinar em Saúde da Universidade São Francisco, **2019**, São Francisco, São Paulo.
12. Duarte, G. V., Mass, E. B., Alvares, E. U. B., Russowsky, D. "Síntese *one-pot* de 4-aminoquinazolininas e construção de híbridos quinazolina-chalconas." XXVI Encontro de Química da Região Sul, **2019**, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul.
13. Alvares, E. U. B., Mass, E. B., Duarte, G. V., Russowsky, D. "Síntese seletiva de dihidroquinazolinonas e quinazolinonas com potencial atividade biológica" XXVI Encontro de Química da Região Sul, **2019**, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul.
14. Mass, E. B., Lima, C. A., Longato, G. B., Russowsky, D. "Síntese e atividade antiproliferativa de híbridos Chalconas-Dihidropirimidinonas" XXVI Encontro de Química da Região Sul, **2019**, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul.

15. Duarte, G. V., Mass, E. B., Alvares, E. U. B., Lima, C. A., Longato, G. B., Russowsky, D. "Synthesis and antiproliferative screening of quinazolino-chalcone hybrids" 43^a Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Química, **2020**, Virtual.
16. Mass, E. B., Alvares, E. U. B., Russowsky, D. "The one-pot Biginelli reaction/nitroaromatic reduction applied to the synthesis of quinazoline-dihydropyrimidinone hybrid" 43^a Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Química, **2020**, Virtual.
17. Souza, V. P., Cesar, C. D., Mass, E. B., Russowsky, D. "Synthesis of dihydropyridine-dihydropyrimidinone hybrids via copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction" 43^a Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Química, **2020**, Virtual.
18. Alvares, E. U. B., Duarte, G. V., Mass, E. B., Russowsky, D. "Synthesis of new 2-arylquinazoline-chalcone hybrids" 43^a Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Química, **2020**, Virtual.
19. Didó, C. A., Mass, E. B., Pereira, M. B., Hinrichs, R., D'Oca, M. G. M., Costa, T. M. H., Russowsky, D., Benvenutti, E. V. "Gold nanocatalyst dispersed on SBA-15 surface applied in the synthesis of core structure drug compounds" 2021 International Conference on Electronic Materials / XIX Encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais, **2021**, Virtual.

- **Artigos**

1. Didó, C. A., Mass, E. B., Pereira, M. B., Hinrichs, R., D'Oca, M. G. M., Costa, T. M. H., Russowsky, D., Benvenutti, E. V., Heterogeneous gold nanocatalyst applied in the synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones. *Colloid. Surf. A*, **2020**, 589, 124455. DOI: [10.1016/j.colsurfa.2020.124455](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124455).
2. Paczkowski, I. M., Guedes, E. P., Mass, E. B., Meneses, E. W., Marques, L. A., Mantovani, P. S., Russowsky, D. Synthesis of hybrid perillyl-4*H*-pyrans.

Cytotoxicity evaluation against hepatocellular carcinoma HepG2/C3A cell line. *J. Het. Chem.* **2020**, *57*, 2957. DOI: [10.1002/jhet.3977](https://doi.org/10.1002/jhet.3977).

3. D'Oca, C. R. M., Mass, E. B., Ongaratto, R. F., Andrade, A. M., D'Oca, M. G. M., Russowsky, D. Synthesis of (+/-)-Pregabalin and its novel lipophilic β -alkyl-substituted analogues from fatty chains. *New J. Chem.*, **2020**, *44*, 13230. DOI: [10.1039/D0NJ02263B](https://doi.org/10.1039/D0NJ02263B).

4. Mass, E. B., Duarte, G. V., Russowsky, D. The quinazoline-chalcone and quinazolinone-chalcone hybrids: a promising combination for biological activity. *Mini Rev. Med. Chem.* **2020**, *21*, 186. DOI: [10.2174/1389557520666200730160325](https://doi.org/10.2174/1389557520666200730160325).

- **Capítulos de livro**

1. Mass, E. B., Russowsky, D. Síntese de compostos híbridos chalconas-dihidropirimidinonas via reação de Huisgen. In: Voigt, C. L. (Org.). *Atividades de Ensino e Pesquisa em Química 2*. Ponta Grossa: Atena, 2020. p. 100-112. DOI: [10.22533/at.ed.29520170110](https://doi.org/10.22533/at.ed.29520170110).

- **Depósito de patente**

1. Russowsky, D., Mass, E. B., D'Oca, M. G. M. Compostos híbridos de chalconas e dihidropirimidinonas, composição compreendendo os compostos, processo de produção e uso dos mesmos. BR1020180733524. 13 de novembro de 2018.

Sumário

Agradecimentos	II
Listas de trabalhos relacionados ao projeto de pesquisa.....	III
Lista de figuras.....	X
Lista de esquemas	XIII
Lista de tabelas	XIV
Símbolos e abreviaturas.....	XVI
Resumo	XVIII
Abstract	XX
1. Introdução.....	1
2. Hibridização molecular e farmacóforos	4
2.1. Hibridização molecular: definições, origem e estratégia.....	4
2.2. Os farmacóforos: dihidropirimidinonas, chalconas e quinazolinonas	5
2.2.1. <i>DHPMs inibidoras da enzima cinesina Eg5</i>	<i>9</i>
2.2.2. <i>Chalconas inibidoras da polimerização da proteína tubulina</i>	<i>11</i>
2.2.3. <i>Quinazolinonas inibidoras de proteínas quinases.....</i>	<i>13</i>
2.3. Híbridos moleculares	14
2.3.1. <i>Dihidropirimidinonas híbridas.....</i>	<i>14</i>
2.3.2. <i>Chalconas híbridas</i>	<i>17</i>
2.3.3. <i>Quinazolinonas híbridas.....</i>	<i>19</i>
3. Objetivos.....	23
3.1. Objetivos gerais.....	23
3.2. Objetivos específicos.....	23
4. Resultados e discussão	26
4.1. Síntese dos núcleos farmacofóricos	26
4.1.1. <i>Síntese das aminodihidropirimidinonas.....</i>	<i>27</i>
4.1.2. <i>Síntese one-pot de aminodihidropirimidinonas</i>	<i>35</i>
4.1.3. <i>Síntese das aminochalconas</i>	<i>36</i>
4.1.4. <i>Síntese das quinazolinonas e 4-cloroquinazolinona</i>	<i>40</i>

4.2. Síntese dos compostos híbridos e avaliação da atividade antiproliferativa contra células cancerosas	49
4.2.1. <i>Híbridos quinazolina-DHPMs</i>	50
4.2.2. <i>Híbridos quinazolina-chalconas</i>	53
4.2.3. <i>Híbridos 2-arilquinazolininas-chalconas</i>	57
4.3. Estudos correlacionados	60
4.3.1. <i>Avaliação da atividade antiproliferativa dos híbridos chalcona-DHPMs contra linhagens celulares de câncer</i>	60
4.3.2. <i>Avaliação de citotoxicidade de propargiloxichalconas, inibição da migração celular e polimerização da tubulina</i>	63
5. Conclusões	69
6. Procedimentos experimentais e caracterizações espectroscópicas	71
6.1. Materiais e métodos	71
6.2. Equipamentos	71
6.3. Procedimentos sintéticos	72
6.3.1. <i>Reação de abertura da 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona – Síntese dos β-cetoésteres e β-cetamida 41b,c,g</i>	72
6.3.2. <i>Reação multicomponente de Biginelli – Síntese das nitro-DHPMs 45a-q</i>	72
6.3.3. <i>Redução de nitro-aromáticos com $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – Síntese das amino-DHPMs 47a-n</i>	77
6.3.4. <i>Condensação de Claisen-Schmidt catalisada por base – Síntese das nitrochalconas 50a-j</i>	82
6.3.5. <i>Condensação de Claisen-Schmidt catalisada por ácido – Síntese das 2-nitrochalconas 50k,l</i>	85
6.3.6. <i>Redução de nitro-aromáticos com Fe/HOAc – Síntese das aminochalconas 54a-j</i>	86
6.3.7. <i>Reação de Niementowski entre o ácido 2-aminobenzóico e formamida – Síntese das quinazolinona 57</i>	89
6.3.8. <i>Reação de cloração da quinazolinona – Síntese da 4-cloroquinazolina 58</i>	89

6.3.9. Reação de ciclização da 2-aminobenzamida com aldeídos e cetonas utilizando SBA/AuNPs – Síntese das DHQs 61a-q	89
6.3.10. Oxidação da 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona com $KMnO_4$	94
6.3.11. Oxidação da 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona com SeO_2 ou MnO_2	94
6.3.12. Oxidação da 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona com I_2	95
6.3.13. Oxidação da 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona com $K_2S_2O_8$	95
6.3.14. Ciclização/desidrogenação one-pot da 2-aminobenzamida com aldeídos utilizando I_2 – Síntese das quinazolin-4(3H)-onas 62a-j	95
6.3.15. S_NAr de anilinas na 4-cloroquinazolina – Síntese dos híbridos quinazolina-DHPMs 65a-n e quinazolinas-chalconas 66a-j	98
6.3.16. Cloração de quinazolin-4(3H)-onas/ S_NAr por anilinas one-pot – Síntese de 2-arylquinazolinas híbridas 68a-o	108
7. Referências bibliográficas	115
Anexos	131

Lista de figuras

Figura 1. Estruturas do Imatinibe e do Vintafolide.	2
Figura 2. Diferentes formas de realizar a hibridização molecular.	5
Figura 3. Estruturas de DHPMs com atividade antiproliferativa.	6
Figura 4. Exemplos representativos de chalconas bioativas.	7
Figura 5. Fármacos contendo estruturas de quinazolininas.	8
Figura 6. Fármacos com estruturas derivadas de quinazolinonas.	8
Figura 7. Resultado de imunofluorescência das células U-138 (ampliado 600x). A. Controle utilizando DMSO; B. Utilizando Monastrol; C. Utilizando a <i>N</i> -aril-DHPM 21	10
Figura 8. Benzodioxol-DHPMs inibidoras de cinesina Eg5.	11
Figura 9. Naftaleno-chalconas inibidoras da polimerização da tubulina.	12
Figura 10. Estrutura da chalcona antiproliferativa que apresenta inibição da polimerização da tubulina.	12
Figura 11. Estruturas dos seis fármacos anticâncer derivados de 4-anilinoquinazolininas liberados pelo FDA nos EUA e pela Anvisa no Brasil.	14
Figura 12. Estruturas das perilil-dihidropirimidinonas mais ativas e seletivas contra células tumorais.	15
Figura 13. Estrutura da dihidropirimidinona-benzazol fluorescente 31 e imagens de microscopia confocal de fluorescência das células PC3 incubadas por 8h a 37 °C com A. Híbrido 31 (vermelho); B. Alexa Fluor 555 (filamentos de actina em verde); e C. DRAQ5 (núcleos em azul); D. Fluorescências misturadas.	16
Figura 14. Estruturas de híbridos α -haloacrilamidas-dihidropirimidinonas inibidores da polimerização da tubulina.	17
Figura 15. Estruturas e atividades de benzofurano-chalconas inibidoras da polimerização da tubulina e da quinase EGFR.	18
Figura 16. Tienoquinolina-chalconas inibidoras de EGFR.	18
Figura 17. Estruturas de quinazolininas híbridas representativas.	19
Figura 18. Gráfico relacionando o número de publicações envolvendo quinazolina-chalconas com as suas aplicações (2013-2020).	20

Figura 19. Estrutura da quinazolina-chalcona inibidora da proteína ABCG2...	21
Figura 20. Estrutura de quinazolina-chalconas inibidoras de EGFR.	21
Figura 21. Variações estruturais das quinazolina-chalconas 39a-r . Em evidência o composto mais ativo 39h	22
Figura 22. Núcleos farmacofóricos sintetizados nesse trabalho.....	26
Figura 23. A. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do 4 <i>H</i> -pirano 46 . B. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da DHPM 45m	31
Figura 24. A. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da nitro-DHPM 45h . B. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da amino-DHPM 47h .	34
Figura 25. Ampliações de regiões selecionadas do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da nitrochalcona 50d	37
Figura 26. Ampliação de 13.0-5.5 ppm dos espectros de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) evidenciando-se os sinais representativos de cada classe. A. Dihidroquinazolinona 61a . B. Quinazolinona 62a	41
Figura 27. Ampliação de 9,3-3,9 ppm do espectro de RMN de ^1H da 1-benzil-2-fenil-dihidroquinazolinona 63	43
Figura 28. Representação da estrutural do cristal do composto 63 . As linhas tracejadas representação as interações intermoleculares $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$	44
Figura 29. Estruturas genéricas dos grupos de compostos híbridos estudados nesse trabalho.....	49
Figura 30. Ampliações relevantes do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido quinazolina-DHPM 65f	51
Figura 31. A. Ampliações relevantes do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido quinazolina-chalcona 66h . B. Mapa de contorno da análise bidimensional de COSY $^1\text{H-}^1\text{H}$ para o composto 66h (400 MHz, CDCl_3).	54
Figura 32. Ampliações relevantes do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido 2-aryl-quinazolina-chalcona 68h	59
Figura 33. Estruturas dos híbridos chalcona-DHPMs.....	60
Figura 34. Polimerização da tubulina <i>in vitro</i> . A linha verde representa o controle negativo (DMSO 1%), a linha vermelha representa o controle de	

inibição (Colchicina 10%) e a linha azul escura representa o controle de estabilização Paclitaxel 20%).....	64
Figura 35. Ensaio de ranhura. A. Controle negativo (DMSO 0,5%) a 0 h (esquerda) e a 22 h (direita) da incubação. B. Composto 72b (30 μ M) a 0h (esquerda) e a 22 h (direita) após a incubação.....	65
Figura 36. Efeito de 72b (30 μ M) na progressão celular das células MDA-MB-231. DMSO (0,5%) foi usado como controle negativo e Colchicina (0,5 μ M) como controle positivo.....	66
Figura 37. Efeitos morfológicos nas redes de microtúbulos das células MDA-MB-231. A tubulina está marcada em laranja e o DNA em azul. A-C. Controle negativo (DMSO 1%); D-F. Composto 72b (30 μ M). G-I. Colchicina (1 μ M)....	67
Figura 38. Estudo de modelagem molecular. As principais interações são representadas com linhas amarelas. A. Proposta de modo de ligação de 72b (laranja) no sítio de ligação da Colchicina (PDB ID: 5JVD). B. Comparação entre a modelagem do 72b (laranja) com uma chalcona cristalizada com a proteína (azul, PDB ID: 6NL).....	68

Lista de esquemas

Esquema 1. Representação pictórica da síntese de quinazolinias híbridas.	23
Esquema 2. Proposta retrossintética para as aminodihidropirimidinonas.	24
Esquema 3. Proposta retrossintética para as aminochalconas.	24
Esquema 4. Proposta retrossintética para as 4-cloroquinazolinias.	24
Esquema 5. Rota para a síntese dos híbridos quinazolina-DHPMs.	25
Esquema 6. Retrossíntese de híbridos quinazolina-chalconas.	25
Esquema 7. A. Reação de transesterificação do acetoacetato de <i>terc</i> -butila.	
B. Síntese de compostos β -dicarbonilados pela decomposição da dioxinona.	27
Esquema 8. Reação de transesterificação durante a reação de Biginelli.	28
Esquema 9. A. Reação multicomponente levando à formação do 4 <i>H</i> -Pirano	46.
B. Reação <i>one-pot</i> levando à DHPM 45f	29
Esquema 10. Proposta de mecanismo para a produção do 4 <i>H</i> -pirano.	30
Esquema 11. Produção de uma quinolina através da redução/ciclização de uma <i>orto</i> -nitro-DHPM.	35
Esquema 12. Exemplos de condições de redução da 2-nitrochalcona levando a diferentes produtos.	39
Esquema 13. Síntese da 4-cloroquinazolina.	40

Lista de tabelas

Tabela 1. Rendimentos das reações de Biginelli.	28
Tabela 2. Otimização das condições de redução da nitro-DHPM 45i	32
Tabela 3. Rendimentos das reações de redução de nitro-aromáticos para a síntese das amino-DHPMs 47a-n	32
Tabela 4. Procedimento <i>one-pot</i> para a para a síntese de amino-DHPMs.	35
Tabela 5. Reações de Claisen-Schmidt e seus rendimentos isolados.	36
Tabela 6. Otimização da reação entre <i>orto</i> -nitrobenzaldeído e acetofenona. ...	38
Tabela 7. Rendimentos das reações de redução do grupo nitro-aromático.	40
Tabela 8. Ciclização entre 2-aminobenzamida e benzaldeído.	42
Tabela 9. Otimização das condições da condensação da 2-aminobenzamida 59 com benzaldeído 60a utilizando SBA/AuNP como catalisador.	45
Tabela 10. Variabilidade estrutural das DHQs 61a-q sintetizadas com o SBA-AuNP como catalisador.	46
Tabela 11. Ensaio de oxidação da 2-fenil-DHQ 61a	47
Tabela 12. Rendimentos das quinazolinonas 62a-j obtidas por ciclização/oxidação <i>one-pot</i> utilizando iodo como catalisador/oxidante.	48
Tabela 13. Rendimentos da síntese dos híbridos quinazolina-DHPMs 65a-n	50
Tabela 14. Valores de GI ₅₀ dos híbridos quinazolina-DHPMs 65a-n contra um painel de linhagens celulares.	52
Tabela 15. Reações entre aminochalconas e 4-cloroquinazolina e seus rendimentos isolados.	53
Tabela 16. Valores de GI ₅₀ dos híbridos quinazolina-chalconas 66a-j frente a um painel de linhagens celulares.	56
Tabela 17. Valores de TGI para os compostos 66a-c contra 5 linhagens celulares.	56
Tabela 18. Rendimentos dos híbridos 2-aril-quinazolina-chalconas 68a-o	58
Tabela 19. IC ₅₀ dos híbridos 69a-j contra diferentes linhagens celulares.	61
Tabela 20. Valores de IC ₅₀ (µM) dos híbridos mais ativos e de suas chalconas e DHPMs de origem.	62

Tabela 21. Valores de CC ₅₀ das propargiloxichalconas contra a linhagem MDA-MB-231 de câncer de mama humano.	63
---	----

Símbolos e abreviaturas

δ – deslocamento químico (ppm)

ν – número de onda

ADP – adenosina difosfato

ATP – adenosina trifosfato

aq. – aquoso

CCD – cromatografia em camada delgada

CC₅₀ – 50% *cytotoxic concentration* (concentração citotóxica 50%)

DCM – diclorometano

DHPM – dihidropirimidinona(s)

DHQ – dihidroquinazolinona(s)

DMSO-*d*₆ – dimetilsulfóxido deuterado

EGF - *epidermal growth factor* (fator de resposta epidérmico)

EGFR - *epidermal growth factor receptor* (receptor do fator de resposta epidérmico)

EMAR – espectro de massas de alta resolução

ESIPT – *excited state intramolecular proton transfer* (transferência protônica intramolecular no estado excitado)

GI₅₀ – *growth inhibitory 50%* (inibição de 50% do crescimento celular)

HER – *human epidermal growth factor receptor* (receptor do fator de resposta epidérmico humano)

Hz – hertz

IC₅₀ – *half maximal inhibitory concentration* (concentração inibitória média)

IV-RTA – infravermelho com reflectância total atenuada

J – constante de acoplamento

MHz – megahertz

mL – mililitro

PTSA – *para-toluenesulfonic acid* (ácido *para*-toluenossulfônico)

RMN – ressonância magnética nuclear

s – simpleto

sl – simpleto largo

d – dupleteo

t – tripleto

q – quarteto

quint – quinteto

dd – dupleteo de dupleteo

ddd – dupleteo de dupleteo de dupleteo

td – tripleto de dupleteo

m – multipleteo

SMDC - *small molecule drug conjugate*

SSA – *silica-sulfuric acid* (sílica-ácido sulfúrico)

T.A. – temperatura ambiente

TGI – *total growth inhibition* (inibição total do crescimento)

TMS – tetrametilsilano

Resumo

Considerando-se as principais bioatividades exibidas por derivados de quinazolininas, chalconas e dihidropirimidinonas em relação ao câncer, nesse trabalho foram desenhados e sintetizados aproximadamente 40 novos compostos híbridos contendo essas estruturas, e a seguir determinadas suas atividades antiproliferativas frente a células tumorais. As sínteses foram realizadas de maneira convergente, e a etapa de combinação dos núcleos foi realizada no final do processo através de uma reação de substituição nucleofílica aromática entre aminochalconas ou aminodihidropirimidinonas e 4-cloroquinazolininas.

A tese conta com os estudos das seguintes classes de compostos: quinazolininas-dihidropirimidinonas, quinazolinina-chalconas e 2-aril-quinazolinina-chalconas, chalconas-dihidropirimidinonas e propargiloxichalconas. Os ensaios de citotoxicidade realizados com o grupo das quinazolininas-dihidropirimidinonas indicaram uma baixa atividade frente às 5 linhagens celulares avaliadas. Por outro lado, os ensaios com as quinazolinina-chalconas mostraram que os compostos apresentam atividade antiproliferativa em baixas concentrações contra múltiplas linhagens de células de câncer. O composto **65g**, por exemplo, foi bastante ativo contra a linhagem NCI/ADR-RES (câncer de ovário multirresistente, $GI_{50} < 4,38 \mu M$), e apresentou um alto valor de GI_{50} para a linhagem de células saudáveis HaCat ($31,99 \mu M$), mostrando-se seletivo contra células tumorais.

Um grupo de dihidroquinazolinonas pôde ser produzido seletivamente através do uso de um novo catalisador heterogêneo SBA-AuNPs e a partir desses derivados foi possível sintetizar o grupo das 2-aril-quinazolinina-chalconas. Ensaio de toxicidade usando *High Content Screening* estão sendo realizados em colaboração no Hospital do Câncer de Barretos (Hospital de Amor).

Paralelamente ao estudo central desse trabalho envolvendo quinazolininas, a toxicidade de moléculas híbridas chalcona-dihidropirimidinonas também foi investigada frente a um conjunto de linhagens tumorais de câncer. Alguns dos

compostos apresentaram valores de $IC_{50} < 10 \mu M$ e foram mais ativos do que os compostos que lhe deram origem (chalconas e dihidropirimidinonas) quando avaliadas independentemente.

Propargiloxichalconas foram ativas na inibição da polimerização da tubulina *in vitro* e apresentaram citotoxicidade contra a linhagem celular humana MDA-MB-231 de câncer de mama. Foi observado que compostos selecionados inibiram a migração celular e promoveram a parada do ciclo celular na fase G2/M, além de induzirem modificações morfológicas na estrutura dos microtúbulos.

Palavras-chave: quinazolininas, chalconas, dihidropirimidinonas, hibridização molecular, anticâncer.

Abstract

Considering the main bioactivities exhibited by quinazoline, chalcone and dihydropyrimidinones derivatives to cancer, in this work approximately 40 new hybrid compounds containing these structures were designed, synthesized, and evaluated for their antiproliferative activities against tumor cells. The syntheses were performed in a convergent manner, and the combination step was performed at the end of the process through a nucleophilic aromatic substitution reaction between aminochalcones or aminodihydropyrimidinones and 4-chloroquinazolines.

The thesis includes studies of the following classes of compounds: quinazoline-dihydropyrimidinones, quinazoline-chalcones and 2-aryl-quinazoline-chalcones, chalcones-dihydropyrimidinones and propargyloxychalcones. The cytotoxicity assays performed with the quinazoline-dihydropyrimidinone group indicated a low activity against the 5 cell lines evaluated. On the other hand, assays with quinazoline-chalcones showed that the compounds have antiproliferative activity at low concentrations against multiple cancer cell lines. Compound **65g**, for example, was active against the NCI/ADR-RES cell line (multi-resistant ovarian cancer, $GI_{50} < 4.38 \mu\text{M}$), and showed a high GI_{50} value for the healthy HaCat cell line ($31.99 \mu\text{M}$), showing selectivity against tumor cells.

A group of dihydroquinazolinones could be selectively produced through the use of a new heterogeneous catalyst SBA-AuNPs and from these derivatives it was possible to synthesize the group of 2-aryl-quinazoline-chalcones. Toxicity tests using High Content Screening are being carried out in collaboration at the *Hospital do Câncer de Barretos (Hospital de Amor)*.

In parallel with the central study of this work involving quinazolines, the toxicity of hybrid chalcone-dihydropyrimidinone molecules was also investigated against a set of cancer tumor lines. Some of the compounds showed $IC_{50} < 10 \mu\text{M}$ and were more active than their parent compounds (chalcones and dihydropyrimidinones) when evaluated independently.

Propargyloxychalcones were active in inhibiting tubulin polymerization in vitro and showed cytotoxicity against the human breast cancer cell line MDA-MB-231. It was observed that the most active compound inhibited cell migration and promoted cell cycle arrest in the G2/M phase, in addition to inducing morphological changes in the microtubule structure.

Keywords: quinazolines, chalcones, dihydropyrimidinones, molecular hybridization, anticancer.

1. Introdução

Câncer é o nome genérico usado para se referir a um conjunto de doenças que têm como característica biológica comum o crescimento descontrolado de células com conseqüente crescimento anormal de algum tipo específico de tecido de um organismo vivo.¹ Após somente de doenças cardiovasculares, o câncer é a segunda enfermidade classificada como maior causa de morte no mundo atualmente e é responsável por cerca de 8,2 milhões de mortes anuais, sendo estimada em 13% do total de mortes. Displasias de pulmão, mama, cólon e reto, estômago e próstata são os responsáveis pelo maior número de mortes.² Estimativas da Organização Mundial da Saúde apontam cerca de 25 milhões de novos casos no mundo até 2025.³ No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou 1,9 milhão de novos casos no triênio 2020-2022, sendo os de maior incidência os cânceres de pele não melanoma, mama e próstata.⁴

A escolha do tipo de terapia utilizada no tratamento depende do local do tumor, do seu tipo, e do estágio em que se encontra a doença, além de predisposição genética.⁵ Ao lado de outros tratamentos como cirurgia, radioterapia e imunoterapia, a quimioterapia é uma ferramenta que recebe bastante atenção no tratamento do câncer, podendo ser utilizada em combinação com outras terapias. A quimioterapia convencional é um tratamento que busca atingir células com proliferação acelerada, tipicamente tumorais através do uso de agentes citotóxicos. Entretanto, costuma ser pouco seletiva e também age em células saudáveis, promovendo diversos efeitos colaterais.³

Dentro desse contexto, desenvolveu-se a terapia-alvo, que consiste numa estratégia baseada no desenho de um fármaco para inibir proteínas específicas. Essa abordagem visa o desenvolvimento de drogas mais seletivas a células tumorais para reduzir efeitos colaterais.⁶ A utilização de inibidores de quinases é uma das principais estratégias em desenvolvimento para o tratamento de câncer em estágio avançado.⁷ Em 2001, o fármaco Imatinibe 1 (Gleevec®, **Figura 1**), que inibe a enzima quinase mutante Bcr-Abl, foi a primeira droga baseada na terapia-alvo a ser comercializada e tem sido

utilizada no tratamento de leucemia mieloide crônica e tumores gastrointestinais.⁸

Uma grande parte dos quimioterápicos utilizados para o tratamento do câncer funciona através da inibição de divisão celular, alvejando células com alta taxa de divisão. Isso se tornou possível com a melhor compreensão das características moleculares e da heterogeneidade genética dos pacientes.⁵ Assim, tratamentos cada vez mais específicos e direcionados ao indivíduo são possíveis, como com o uso de inibidores do tipo HER2, CDK4/6 ou PI3K no caso de câncer de mama metastático. Ainda assim, apesar da eficiência dessas terapias, a resistência a drogas continua sendo uma questão importante.⁹

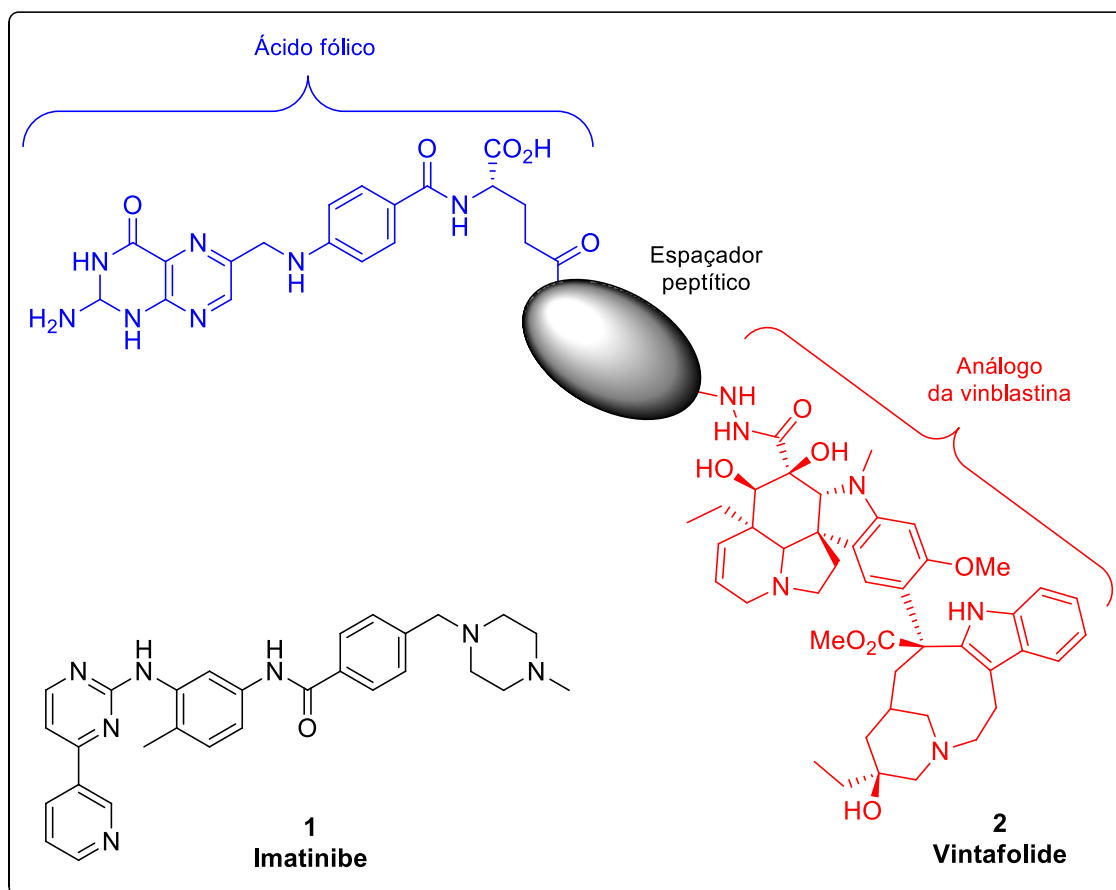


Figura 1. Estruturas do Imatinibe e do Vintafolide.

Atualmente, dezenas de fármacos são comercializados para o tratamento de cânceres, e a produção se dá pela necessidade de se encontrar novos medicamentos que sejam mais específicos para determinado tipo de câncer,

para resolver problemas relacionados à resistência a drogas desenvolvida pelas células, para atingir novas mutações geradas pelas células cancerosas, ou ainda para melhorar as propriedades de fármacos já em uso.¹⁰ Como por exemplo o Vintafolide **2 (Figura 1)**, construído levando-se em consideração a lógica de hibridização molecular, através de uma abordagem chamada de SMDC (*small molecule drug conjugate*), que tem por objetivo permitir que pequenas moléculas liberem um agente citotóxico potente seletivamente no microambiente tumoral para aumentar o potencial terapêutico de drogas anticancerígenas.¹¹⁻¹³

Trabalhos recentes do nosso grupo de pesquisa têm confirmado o sucesso da hibridização molecular na produção de moléculas de baixo peso molecular desenhadas para atividade contra linhagens celulares tumorais. Derivados perilil-dihidropirimidinonas e ácidos graxos-dihidropirimidinonas demonstraram pronunciada atividade citotóxica contra as linhagens UACC-62 de melanoma e C6 de glioblastoma, respectivamente.^{14,15} A seguir são trazidas discussões com o intuito de apresentar a principal estratégia adotada para a construção dos grupos de moléculas (hibridização molecular) e as classes de compostos empregados nesse estudo (dihidropirimidinonas, chalconas e quinazolininas).

2. Hibridização molecular e farmacóforos

2.1. Hibridização molecular: definições, origem e estratégia

Devido à crescente conscientização de que medicamentos desenhados para agir em alvos moleculares individuais podem não ser adequados para doenças multifatoriais como doenças neurodegenerativas, infecciosas e o câncer, o paradigma “uma molécula-um alvo” se deslocou para “vários alvos” com a utilização da hibridização molecular.^{16,17} A combinação de compostos diferentes com modos de ação independentes, ligados de forma a constituírem um só composto híbrido, pode carregar as propriedades individuais de cada um deles promovendo atividade multifuncional. Pode gerar também novas propriedades como a sinergia dos efeitos de ambas unidades, conduzindo a uma potência farmacológica superior à soma das potências individuais.¹⁸

Nos últimos anos, termos gerais como compostos híbridos, conjugados ou multifuncionais têm aparecido com mais frequência na literatura e têm sido adaptados com sucesso para o campo da química farmacêutica.^{10,19,20} A ideia se baseia também em evitar atingir outros possíveis alvos que frequentemente são responsáveis pelo aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis e até mesmo proibitivos ao seu uso. A estratégia no desenho de medicamentos é uma alternativa à co-formulação de duas ou mais substâncias ativas em um comprimido e à terapia de coquetel clássica baseada na administração de algumas substâncias ativas em comprimidos separados.¹⁹

Os farmacóforos podem ser combinados uns com os outros de diferentes formas, como por exemplo, através de um conector que não faz parte das moléculas originais. Os conectores são geralmente moléculas pequenas e pelo menos bifuncionais (necessário para a integração química de diferentes substâncias ativas). Quaisquer ligantes usados devem permitir a fixação do fármaco sem causar a inativação das partes ligadas.¹⁹ Na **Figura 2** podem ser visualizadas representações dos tipos de híbridos.

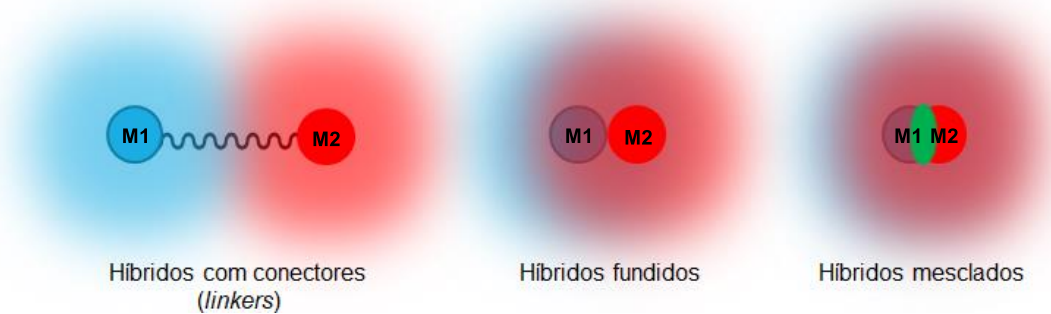


Figura 2. Diferentes formas de realizar a hibridização molecular.

De outra forma, funções químicas estratégicas dos dois farmacóforos podem ser combinadas para construir compostos fundidos. Os farmacóforos de ambos os componentes não se sobrepõem, tendo o tamanho do conector diminuído de tal forma que as porções da estrutura estejam ligadas diretamente. Os farmacóforos podem ainda encontrar-se mesclados. Nesse caso as duas estruturas combinam-se de forma que um deles também faça parte do outro, maximizando o grau de sobreposição das partes da estrutura para produzir moléculas menores. Esse tipo de hibridização é o que mais pode afetar os perfis de afinidade e seletividade dos compostos originais, visto que porções importantes das moléculas originais podem ter se perdido.¹⁰

2.2. Os farmacóforos: dihidropirimidinonas, chalconas e quinazolinás

As dihidropirimidinonas (DHPMs) são compostos heterocíclicos nitrogenados, geralmente produzidos pela reação multicomponente de Biginelli através da condensação entre um aldeído, ureia e um composto dicarbonílico. Esses compostos vêm sendo investigados no desenvolvimento de novos fármacos direcionados ao tratamento do câncer.^{21,22} O Monastrol (**3**), uma das DHPMs mais estudadas, foi avaliado pela primeira vez como agente antimetabólico em 1999. Essa molécula foi capaz de interromper o ciclo de divisão celular através da inibição da atividade da proteína cinesina Eg5, responsável pela formação dos fusos mitóticos bipolares.²³ Além disso, esses compostos possuem outras aplicações biológicas, podendo atuar como inibidores de urease,²⁴ antimicrobianos,²⁴ e antituberculose.²⁴

Trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa mostraram atividades promissoras de derivados e análogos de DHPMs como agentes

antiproliferativos. O LASOM 65 **4** e o derivado Monastrol graxo **5** mostraram atividade contra gliomas (C6 e U138),^{15,25} o Piperastrol **6** e uma série de híbridos perilil-DHPM **7** foram especialmente ativos contra melanoma (UACC-62).^{14,15} As estruturas desses compostos podem ser vistas na **Figura 3**.

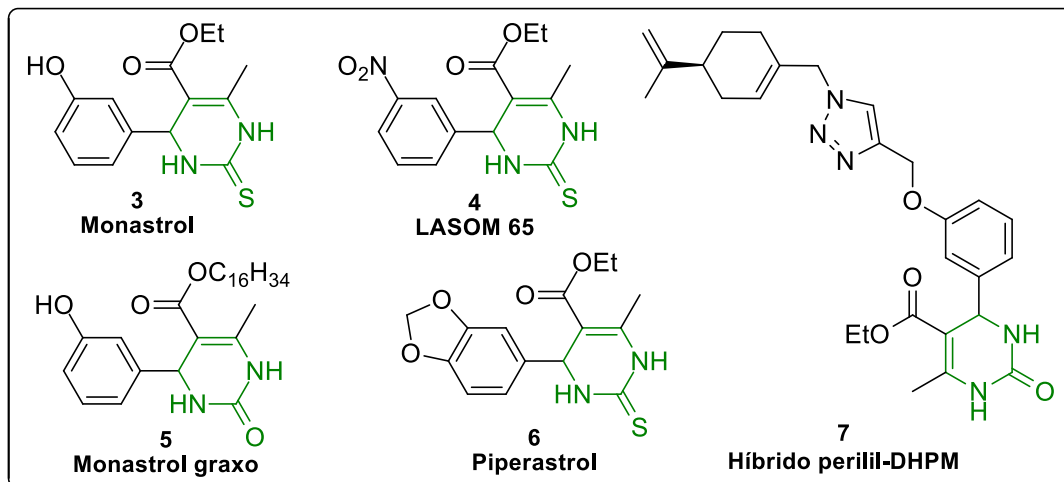


Figura 3. Estruturas de DHPMs com atividade antiproliferativa.

Juntamente às DHPMs, as chalconas são alvos importantes em muitas áreas da Química, principalmente na Química Medicinal e na pesquisa farmacêutica. As chalconas são flavonoides de cadeia aberta que contêm dois anéis aromáticos unidos por um sistema carbonílico α,β -insaturado. Na literatura, são encontrados diversos exemplos desses compostos que apresentam atividade antitumoral,^{26,27} neuroprotetora,²⁸ anti-inflamatória,²⁹ dentre outras.³⁰ A atividade antitumoral das chalconas está comumente associada a sua habilidade de se ligar ao sítio da Colchicina na proteína tubulina, alterando a dinâmica de funcionamento dos microtúbulos.²⁷ A tubulina é um alvo muito importante no tratamento do câncer, está relacionada a importantes processos na célula, como mobilidade celular e mitose. Conseqüentemente, alterações no seu funcionamento podem levar as células à apoptose.³¹ Na **Figura 4** são apresentados alguns exemplos de chalconas bioativas (**8-12**).

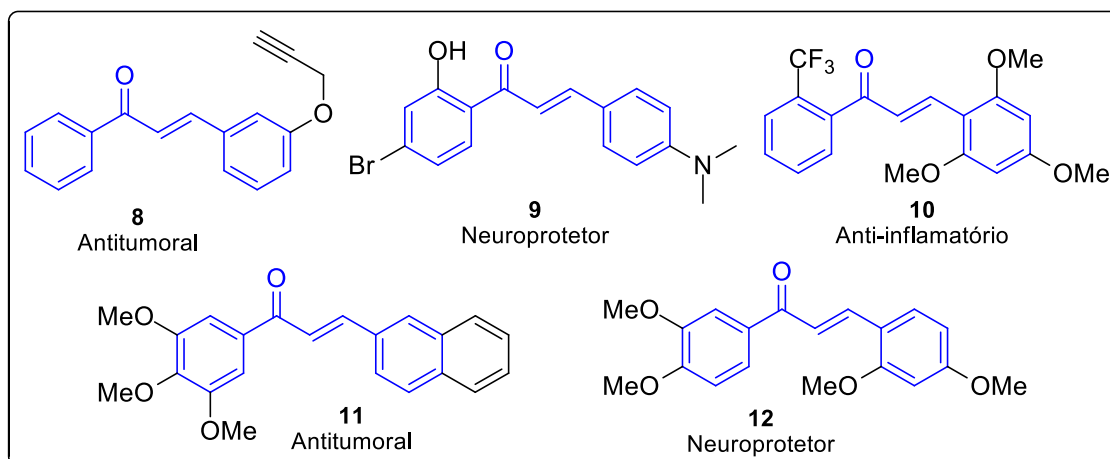


Figura 4. Exemplos representativos de chalconas bioativas.

Apesar das chalconas possuírem diversas vantagens do ponto de vista de investigações biológicas, o seu desenvolvimento clínico é dificultoso, devido às múltiplas interações que apresentam com diferentes receptores.³² Assim, diversas modificações são feitas nas chalconas de forma a produzir derivados clinicamente úteis, principalmente através de substituições nos anéis aromáticos, mas também através do uso de anéis heteroaromáticos,³³ incorporação de metais,³⁴ ou fazendo uso da hibridização molecular com outros farmacóforos.³⁵⁻³⁷

As quinazolininas são compostos heterocíclicos nitrogenados de grande importância, sendo frequentemente encontradas em estruturas de moléculas bioativas.³⁸ Em 2018, Hameed e colaboradores publicaram um artigo de revisão que cobre o grande número de patentes relacionadas a atividades farmacológicas de quinazolininas depositadas entre 2011-2016.³⁹ Além disso, existem diversos medicamentos com estrutura de quinazolina no mercado, como a Prazosina **13** e a Doxazosina **14** (anti-hipertensivos) e o Gefitinibe **15** e o Erlotinibe **16** (anticâncer), cujas estrutura são apresentadas na **Figura 5**.²⁴

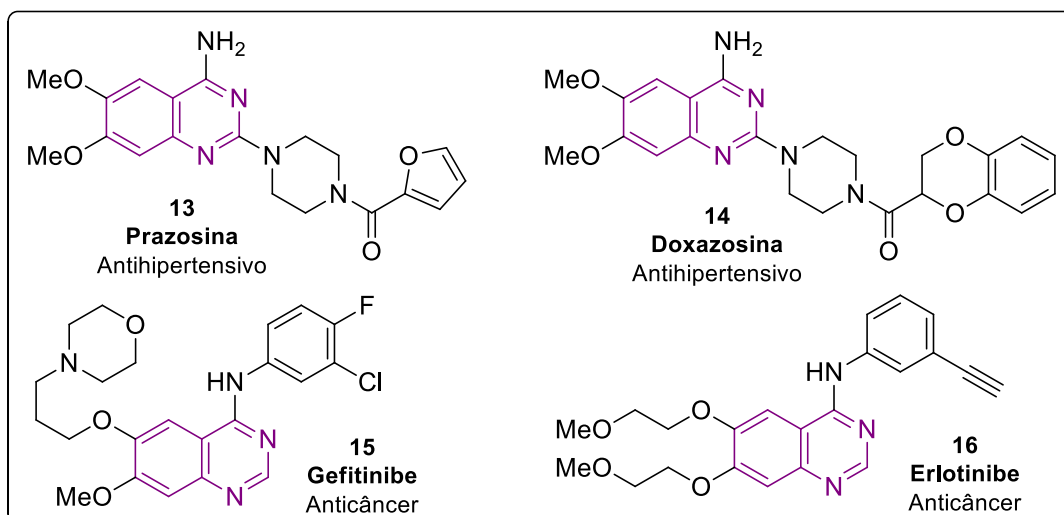


Figura 5. Fármacos contendo estruturas de quinazolinonas.

Destacam-se também na Química Medicinal outros derivados de quinazolinonas, como as diidroquinazolinonas e as quinazolinonas. Essas classes de heterociclos estão presentes em diversas moléculas bioativas e também em fármacos, como a Metolazona **17** (anti-hipertensivo), a Quinetazona **18** (diurético), o Albaconazol **19** (antifúngico) e a Metaqualona **20** (sedativo) mostrados na **Figura 6**.⁴⁰ Considerando a importância dessas classes de compostos, a investigação de novas metodologias para a construção desses núcleos é constante.

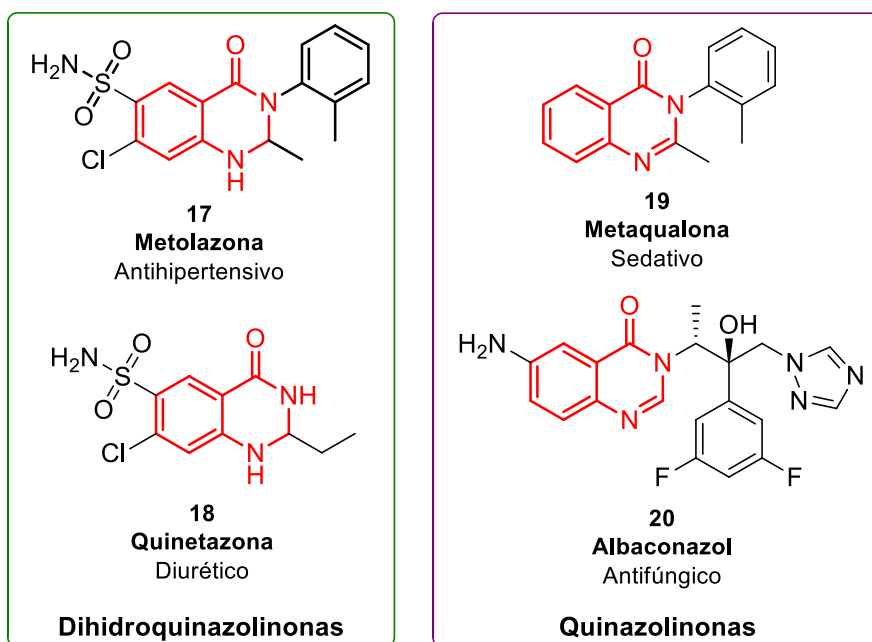


Figura 6. Fármacos com estruturas derivadas de quinazolinonas.

2.2.1. DHPMs inibidoras da enzima cinesina Eg5

A cinesina Eg5 é uma proteína motora associada aos microtúbulos e ao fuso mitótico. Como membro da família das cinesinas, está envolvida com transporte celular e divisão celular. Durante a divisão celular, a atividade dessa proteína é necessária por estabelecer e manter o fuso mitótico, sendo responsável pelo movimento dos cromossomos duplicados.⁴¹ Essa enzima se move pelos microtúbulos utilizando energia produzida pela hidrólise do ATP; o Monastrol, comentado anteriormente, se liga à enzima e gera uma mudança conformacional que impede a liberação de ADP, bloqueando a ligação de uma nova molécula de ATP no sítio ativo.⁴² Essa mudança substitui o fuso bipolar normalmente observado por um fuso com formato monoastral (esse efeito pode ser observado na **Figura 7B**).

Enquanto a expressão dessa enzima é geralmente insignificante em tecidos saudáveis de adultos, ela é alta em tecidos neoplásticos.⁴³ A descoberta desse mecanismo no final dos anos 1990 foi importante por ter surgido como uma alternativa à terapia tradicional com inibidores e estabilizadores da tubulina. Baseando-se em estudos de modelagem molecular direcionados à cinesina Eg5, Gonçalves e colaboradores estudaram a atividade antiproliferativa de um grupo de *N*-aril-DHPMs contra duas linhagens celulares de glioma e citotoxicidade *in vivo* utilizando um modelo *Caenorhabditis elegans*.⁴⁴ As simulações de *docking* molecular previram que em relação ao Monastrol **3**, os derivados *N*-aril substituídos avaliados apresentavam uma melhor interação com a enzima. Por ensaios de imunofluorescência, observou-se que o derivado mais ativo do estudo (**21**) apresentou o mesmo perfil de inibição do Monastrol, com a formação de fusos monoastrais (**Figura 7**). Nos ensaios de viabilidade celular, os compostos avaliados foram mais ativos que o Monastrol, apresentando cerca de metade dos valores de IC₅₀ frente às duas linhagens estudadas (U-138 e C6).

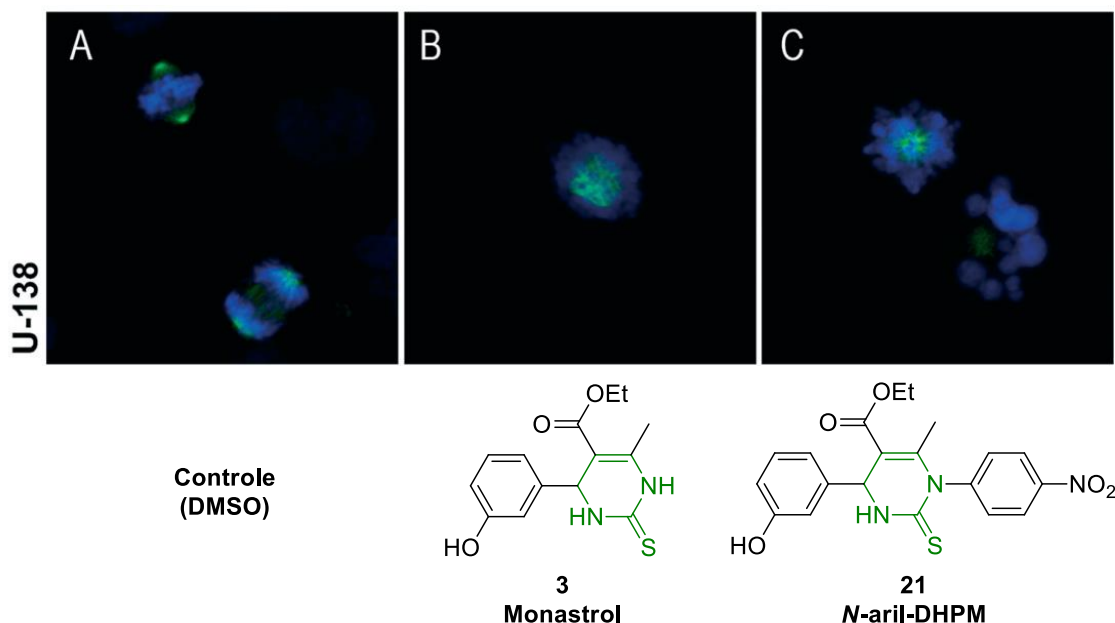


Figura 7. Resultado de imunofluorescência das células U-138 (ampliado 600x).
A. Controle utilizando DMSO; **B.** Utilizando Monastrol; **C.** Utilizando a *N*-aril-DHPM **21**.

Uma série de benzodioxol-DHPMs foi produzida por El-Hamamsy e colaboradores e os compostos foram avaliados como inibidores da enzima cinesina Eg5.⁴⁵ Além de ativos contra linhagens de câncer de pulmão (NCI-H522) e câncer de mama (MDA-MB-468) em baixas concentrações, alguns dos compostos mostraram atividade inibitória da enzima. A presença do grupo clorometil e ditiocarbamato na posição 6 das DHPMs resultou nos inibidores mais potentes, com valores de IC_{50} próximos a 1,0 μ M (**Figura 8**). Entretanto, os compostos mais ativos (**22a** e **22b**) em relação à inibição da cinesina Eg50 não mostraram bons resultados nos ensaios celulares, podendo ter sido metabolizadas antes de entrar nas células ou se ligado a outras proteínas (baixa biodisponibilidade intracelular).⁴⁶

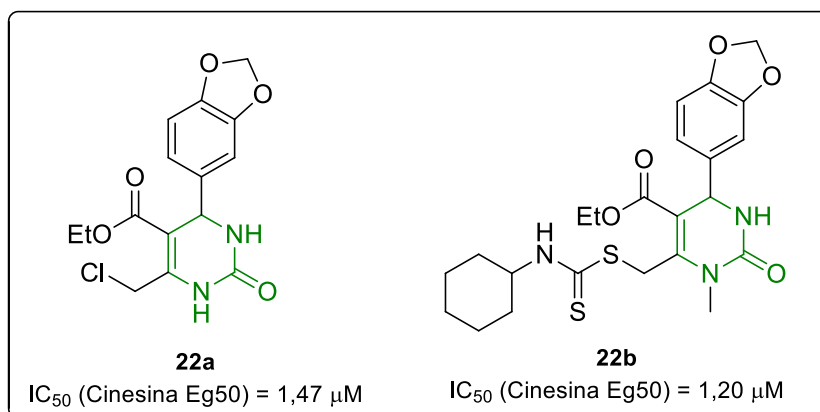


Figura 8. Benzodioxol-DHPMs inibidoras de cinesina Eg5.

2.2.2. Chalconas inibidoras da polimerização da proteína tubulina

Os compostos que interferem na formação dos microtúbulos exibem citotoxicidade contra células humanas e podem ser usados como agentes antitumorais.³¹ Compostos como Discodermolida, Vincristina, Paclitaxel, e Colchicina são agentes antimitóticos bem conhecidos que compartilham a capacidade de modular a polimerização da proteína tubulina por interação em diferentes sítios de ligação. Os sítios de ligação mais conhecidos da tubulina são o sítio das taxanas, no qual agem os agentes estabilizadores dos microtúbulos (como o Paclitaxel), e os sítios da Colchicina e Vincristina, onde agem os inibidores de polimerização da tubulina, que previnem a montagem dos microtúbulos.²⁷ As chalconas geralmente agem como inibidoras da polimerização da tubulina pela ligação ao sítio da Colchicina.^{47,48}

Em 2014, Lee *et al.* sintetizaram um grupo de metoxichalconas e discutiram os mecanismos pelos quais esses compostos inibem crescimento tumoral.⁴⁹ Baseando-se na atividade citotóxica do composto mais ativo (**23**) contra a linhagem SW620 de adenocarcinoma colorretal (IC_{50} = 14,5 μ M), os autores puderam determinar que o composto induz apoptose através da inibição da polimerização da tubulina. Com base no composto **23**, Wang *et al.* prepararam uma nova classe de derivados naftaleno-chalconas e avaliaram suas atividades inibitórias contra a linhagem celular MCF-7 de câncer de mama.⁵⁰ Particularmente, o composto **24** (**Figura 9**) foi o mais ativo com um valor de IC_{50} de 1,42 μ M. Além disso, **24** apresentou menor toxicidade para células saudáveis (HEK 293) do que para células tumorais. O composto mostrou

atividade de inibição de polimerização de tubulina com um valor de $IC_{50} = 8,4 \mu M$, que foi ligeiramente superior ao da Colchicina ($IC_{50} = 10,6 \mu M$). Estudos de *docking* molecular indicaram que **24** se liga ao sítio de ligação da Colchicina na tubulina.

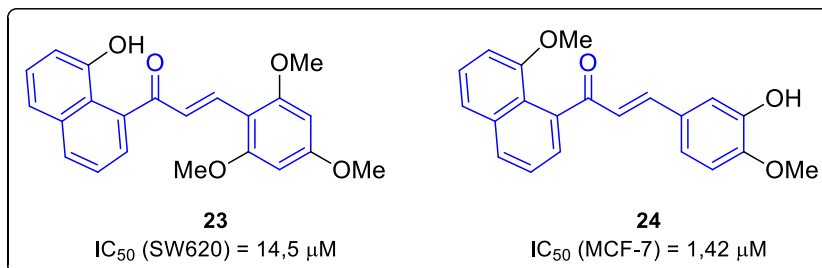


Figura 9. Naftaleno-chalconas inibidoras da polimerização da tubulina.

Abosalim *et al.* sintetizaram uma classe de novos derivados de chalconas e avaliaram sua atividade anticancerígena contra câncer de mama e câncer de fígado.⁵¹ Os compostos revelaram uma ampla atividade inibitória contra as linhas celulares HepG2 e MCF-7. Particularmente, **25** (**Figura 10**) foi o melhor composto tanto para MCF-7 quanto para as linhagens HepG2 ($IC_{50} = 5,43 \mu M$ e 1,80 μM , respectivamente), além de apresentar inibição da polimerização da tubulina com IC_{50} de 4,51 μM . Análise de coloração e citometria de fluxo de DNA indicaram que **25** interrompe a parada do ciclo celular na fase G2/M e estimula a apoptose, inibindo a polimerização da tubulina. Além disso, os resultados de *docking* molecular mostraram que o composto pode interagir com diversos resíduos de aminoácidos nos sítios de ligação da tubulina, indicando que **25** tem um bom padrão de ligação.

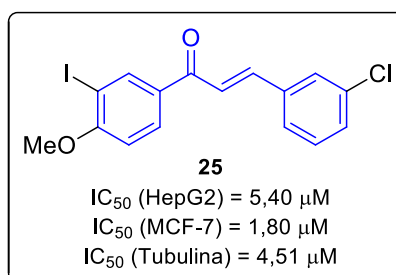


Figura 10. Estrutura da chalcona antiproliferativa que apresenta inibição da polimerização da tubulina.

2.2.3. Quinazolininas inibidoras de proteínas quinases

As proteínas tirosina quinases são um grande grupo de enzimas que atuam na fosforilação de cadeias laterais de tirosina em outras proteínas. Desse grupo, a família de receptores mais utilizadas como alvo de drogas é a dos fatores de crescimento epidérmico, como o EGFR (ou HER1) e o HER2. A fosforilação das proteínas desencadeia um elaborado complexo de sinalização intracelular que passa a ocorrer na porção fosforilada da tirosina.²⁴ Essa porção passa a ser um sítio de ligação para diversas proteínas sinalizadoras, podendo regular vários eventos de sinalização celular, incluindo proliferação celular e apoptose. Mutações que causam ativação dessa cascata de sinalização auxiliam no desencadeamento de alguns tipos de câncer.⁵² Um inibidor de tirosina quinase é projetado para inibir a enzima de desempenhar seu papel de catalisar a fosforilação da tirosina, geralmente agindo no sítio de ligação do ATP.²⁴

Desde 2003, o *Food and Drug Administration* (FDA), órgão federal dos Estados Unidos da América que regula e supervisiona diversas atividades como a liberação de novos medicamentos, aprovou a comercialização de seis derivados de quinazolininas inibidoras de quinases como fármacos anticâncer (**Figura 11**), sendo eles o Gefitinibe **15**, o Erlotinibe **16** e o Afatinibe **26** para o tratamento de câncer de pulmão, o Vandetanibe **27** para câncer medular da tireoide, o Lapatanibe **28** para câncer de mama, e mais recentemente o Tucatinibe **29**, utilizado para o tratamento de câncer de mama metastático HER2-positivo.⁵² A aprovação do uso do Tucatinibe em 2020 (em combinação com Trastuzumabe) foi um importante avanço, visto que a taxa de sobrevivência de pacientes com câncer de mama HER2-positivo é de apenas 20%, enquanto a taxa de sobrevivência dos demais tipos de câncer de mama são maiores que 90%.⁵³ Todos esses medicamentos já tiveram o seu uso aprovado pela Anvisa no Brasil, começando pelo Gefitinibe (Iressa®) em 2011.⁵⁴

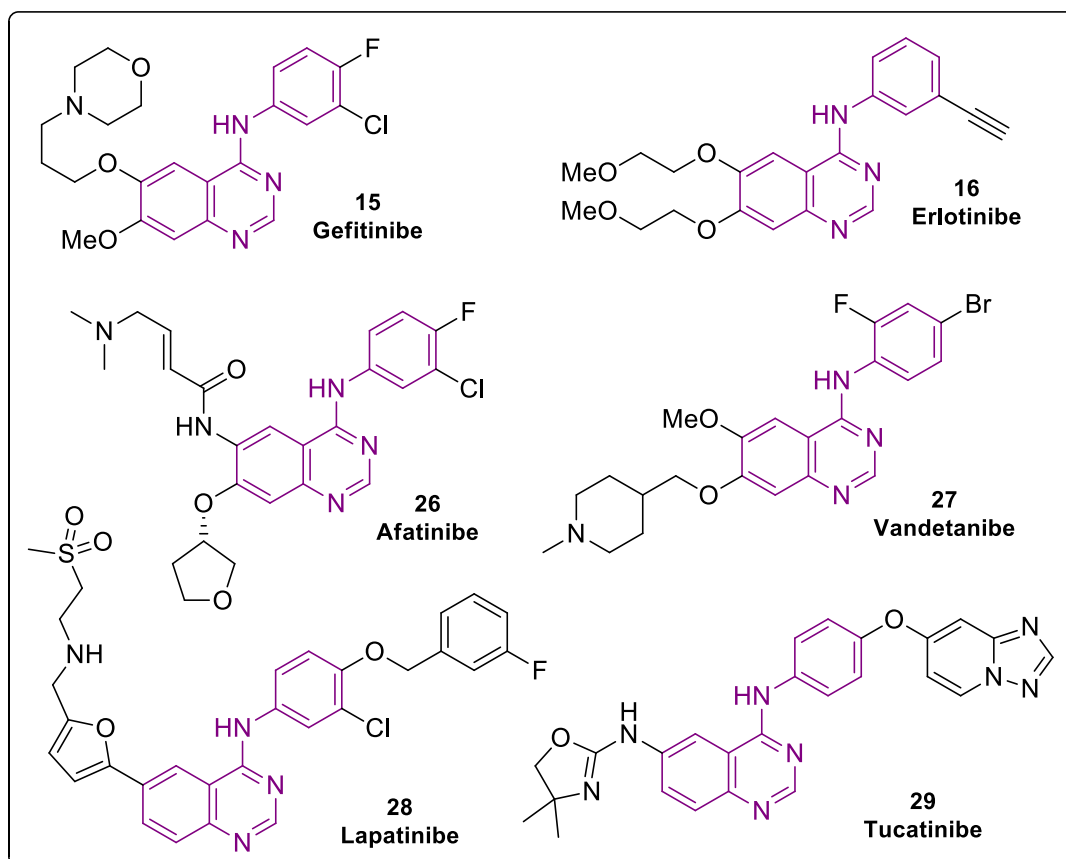


Figura 11. Estruturas dos seis fármacos anticâncer derivados de 4-anilinoquinazolinas liberados pelo FDA nos EUA e pela Anvisa no Brasil.

2.3. Híbridos moleculares

2.3.1. Dihidropirimidinonas híbridas

Quando se analisa as DHPMs na forma de compostos híbridos, pode-se notar um uso diversificado, sendo pesquisadas como sensores fluorescentes quando combinadas com fluoróforos como a cumarina ou oxazolona,^{55,56} antimicrobianos e antioxidantes quando combinadas com a curcumina, anticâncer,^{14,57} entre outros. A seguir são trazidos alguns desses estudos, com ênfase nas atividades anticâncer.

Em 2018 Vendrusculo e colaboradores, do nosso grupo de pesquisa, relataram a atividade antiproliferativa de compostos híbridos entre dihidropirimidinonas e álcool perílico, unidos por um anel 1,2,3-triazólico.¹⁴ Na **Figura 12** são trazidas as estruturas de alguns dos compostos mais ativos (**30a-c**). Os 15 derivados foram avaliados contra um painel de nove células

tumorais, e alguns deles mostraram valores de TGI < 10 μM contra linhagens do tipo OVCAR-3 (câncer de ovário), UACC-62 (melanoma) ou U251 (glioma). Adicionalmente, esses compostos mostraram seletividade contra as células tumorais em relação a queratinócitos saudáveis (HaCat, TGI > 100 μM).

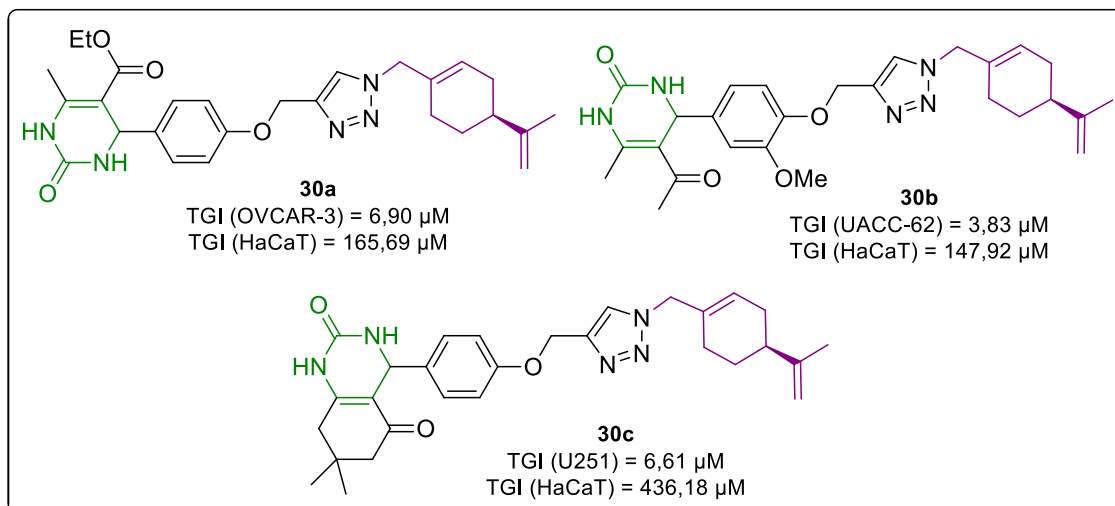


Figura 12. Estruturas das perilil-dihidropirimidinonas mais ativas e seletivas contra células tumorais.

Em 2020, nosso grupo de pesquisa (de Souza e colaboradores) publicou um estudo apresentando uma série de compostos bifuncionais (antitumoral / sonda fluorescente) consistindo em híbridos entre dihidropirimidinonas e benzazóis.⁵⁷ Três dos compostos foram ativos contra a linhagem celular PC3 de câncer de próstata com $\text{CC}_{50} \cong 10 \mu\text{M}$, valores próximos aos obtidos utilizando o controle positivo cisplatina (7,0 μM). Esses compostos apresentaram dupla emissão de fluorescência e altos deslocamentos de Stokes, relacionados ao processo de ES IPT que ocorre devido à presença da porção benzazólica. Essa característica permitiu que o composto **31** fosse sondado em meio intracelular utilizando microscopia confocal, que permitiu a obtenção de imagens que indicam o acúmulo do composto no núcleo celular e nos filamentos de actina que compõem o citoesqueleto (**Figura 13**).

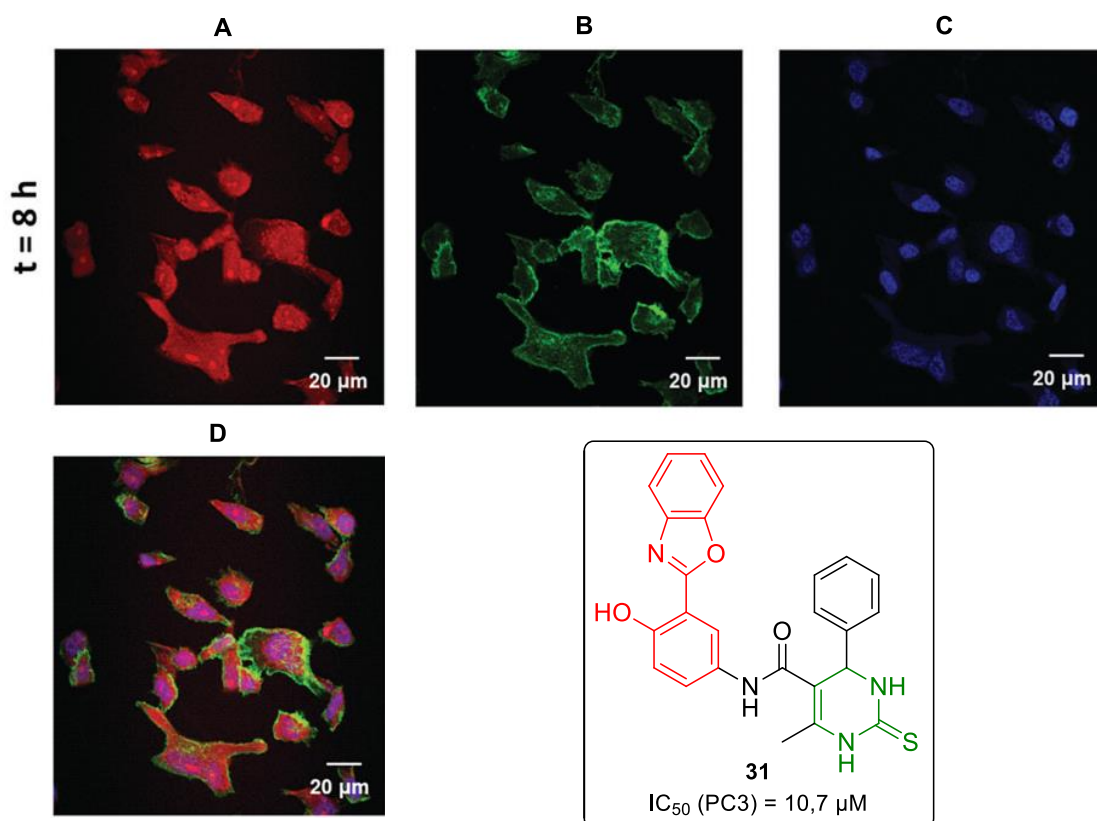


Figura 13. Estrutura da dihidropirimidinona-benzazol fluorescente **31** e imagens de microscopia confocal de fluorescência de células PC3 incubadas por 8h a 37 °C com **A.** Híbrido **31** (vermelho); **B.** Alexa Fluor 555 (filamentos de actina em verde); **C.** DRAQ5 (núcleos em azul); **D.** Fluorescências misturadas.

Quando combinadas com α -haloacrilamidas, foram identificadas dihidropirimidinonas híbridas com efeitos antiproliferativos (**Figura 14**).⁵⁸ Sana e colaboradores descreveram a síntese desses compostos e suas atividades contra diversas linhagens celulares de câncer, bem como avaliaram a influência dos compostos no ciclo celular e na polimerização da proteína tubulina. Os compostos estudados foram ativos contra as linhagens celulares tumorais estudadas e foram seletivos em relação à linhagem de células saudáveis. O composto mais ativo **32** foi bastante ativo para as linhagens MCF-7 e MDA-MB-231 de câncer de mama, e DU145 de câncer de próstata, além de inibir a polimerização da tubulina de maneira análoga à Colchicina.

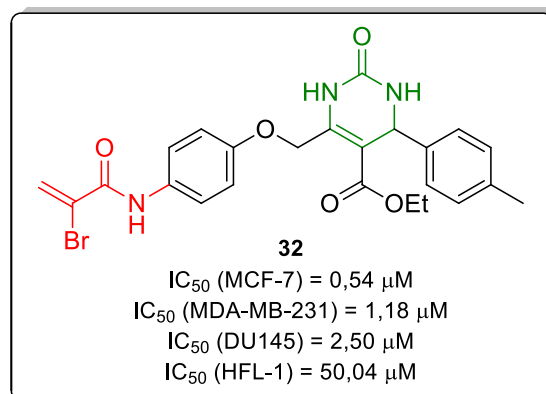


Figura 14. Estruturas de híbridos α -haloacrilóamidas-dihidropirimidinonas inibidores da polimerização da tubulina.

2.3.2. Chalconas híbridas

Nos últimos anos as chalconas vêm sendo extensamente exploradas na forma de moléculas híbridas, havendo artigos de revisão tratando especificamente das aplicações desses tipos de compostos.⁵⁹⁻⁶² Dando ênfase no aspecto multifuncional dos compostos híbridos, Mphahlele e colaboradores sintetizaram benzofurano-chalconas híbridas, avaliaram as atividades antiproliferativas contra uma linhagem de câncer de mama (MCF-7) e investigaram a atividade de inibição das proteínas tubulina e tirosina quinase.⁶³ Os compostos mais ativos nos ensaios *in vitro* (**33a,b**) apresentaram valores de $IC_{50} < 1,0 \mu$ M frente à linhagem MCF-7 e foram investigados em ensaios bioquímicos (**Figura 15**). Os resultados dos ensaios de polimerização da tubulina sugeriram que os compostos atuam como inibidores, interagindo com o sítio da Colchicina. Ambos compostos também inibiram a atividade da enzima EGFR em baixas concentrações, enquanto estudos de *docking* molecular no sítio ativo sugerem que o composto **33b** interage da mesma forma que outros inibidores da enzima, como o Gefitinibe.

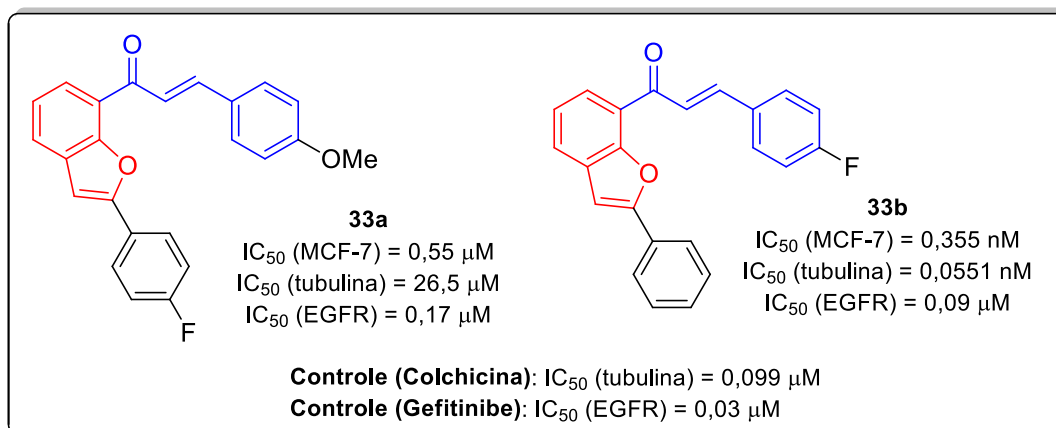


Figura 15. Estruturas e atividades de benzofurano-chalconas inibidoras da polimerização da tubulina e da quinase EGFR.

Os híbridos tienoquinolina-chalconas produzidos por Abdelbaset e colaboradores exibiram atividade contra as linhas celulares Panc-1 (câncer de pâncreas), PaCa-2 (câncer de pâncreas), HT-29 (câncer colorretal), H-460 (câncer de pulmão) e A375 (câncer de pele melanoma) com valores de IC_{50} entre 0,2 e 44,6 μ M.⁶⁴ O estudo de relação estrutura-atividade indicou que a incorporação de grupos doadores de elétrons nos anéis foi favorável à atividade. Os híbridos **34a** e **34b** (IC_{50} : 2,0 e 1,6 μ M, respectivamente) apresentaram maior atividade do que o Erlotinibe (IC_{50} : 5,12 μ M) contra a linhagem celular A375 (**Figura 16**). Através de simulações de *docking* molecular no sítio ativo do EGFR, viu-se que o anel tienoquinolina ocupa o sítio de ligação da ATP enquanto a porção chalcona interage no sítio alostérico, podendo ser responsável pela maior atividade dos híbridos.⁶⁵

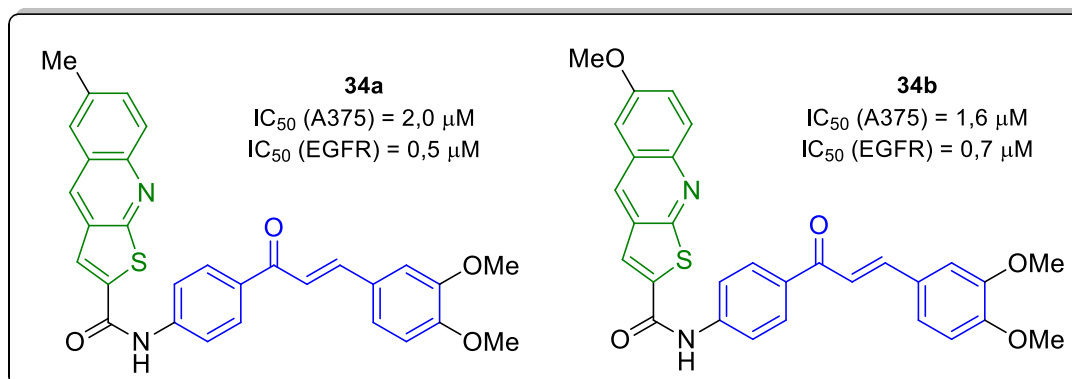


Figura 16. Tienoquinolina-chalconas inibidoras de EGFR.

2.3.3. Quinazolinas híbridas

Também há relatos na literatura de quinazolinas híbridas mostrando altas atividades de inibição do crescimento de células de câncer de mama. Em 2018, Banerji e colaboradores relataram a síntese e a atividade citotóxica de uma biblioteca de híbridos quinazolina-triazóis bifuncionais (**35**), que agem através da inibição da quinase EGFR.⁶⁶ Em uma comunicação de Held e colaboradores de 2017, foi relatada a síntese multi-etapas/dominó de quinazolinas híbridas polissubstituídas fluorescentes (**36**) com atividade antiviral contra o citomegalovírus (HCMV).⁶⁷ A fluorescência dos compostos permitiu a visualização da captação celular por ensaios de imunofluorescência. Na **Figura 17** são mostradas estruturas de quinazolinas híbridas bioativas.

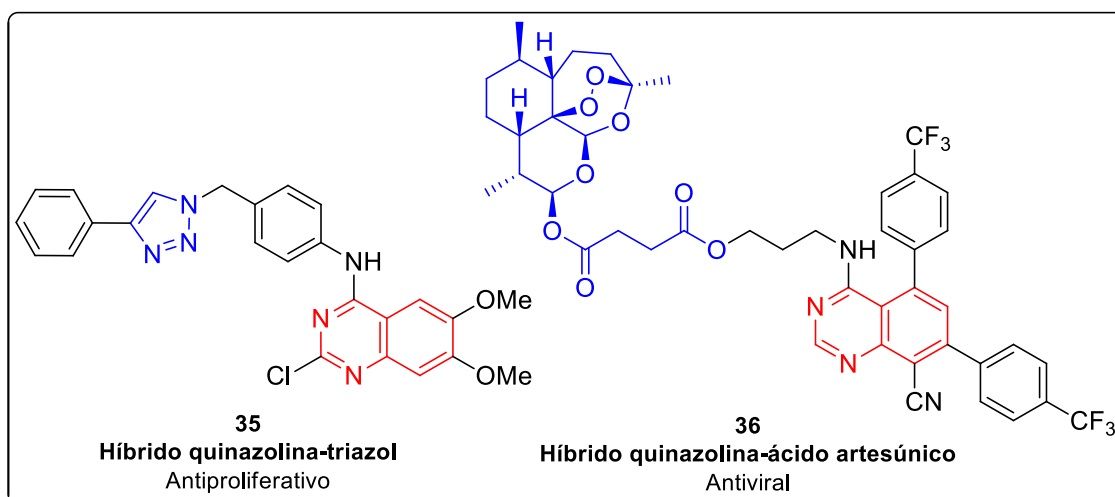


Figura 17. Estruturas de quinazolinas híbridas representativas.

A combinação da estrutura de quinazolinas com chalconas em moléculas únicas já foi relatada na literatura de diferentes formas. Buscando sistematizar as informações disponíveis sobre os benefícios exercidos pela combinação dessas moléculas e sobre os métodos utilizados para sintetizá-las, publicamos um artigo de revisão no periódico *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*.⁶⁸ Esses compostos apresentam bioatividades variadas, e alguns deles apresentaram altas atividades *in vitro* contra células tumorais,⁶⁹⁻⁷¹ fatores relacionados à doença de Alzheimer,⁷² e doenças relacionadas a fungos, bactérias e vírus de plantas.⁷³ O gráfico apresentado na **Figura 18** foi construído com base em pesquisas nos bancos de dados (2010-2020) e traz uma relação entre o

número de publicações relatando quinazolina-chalconas com as atividades investigadas pelos seus autores.

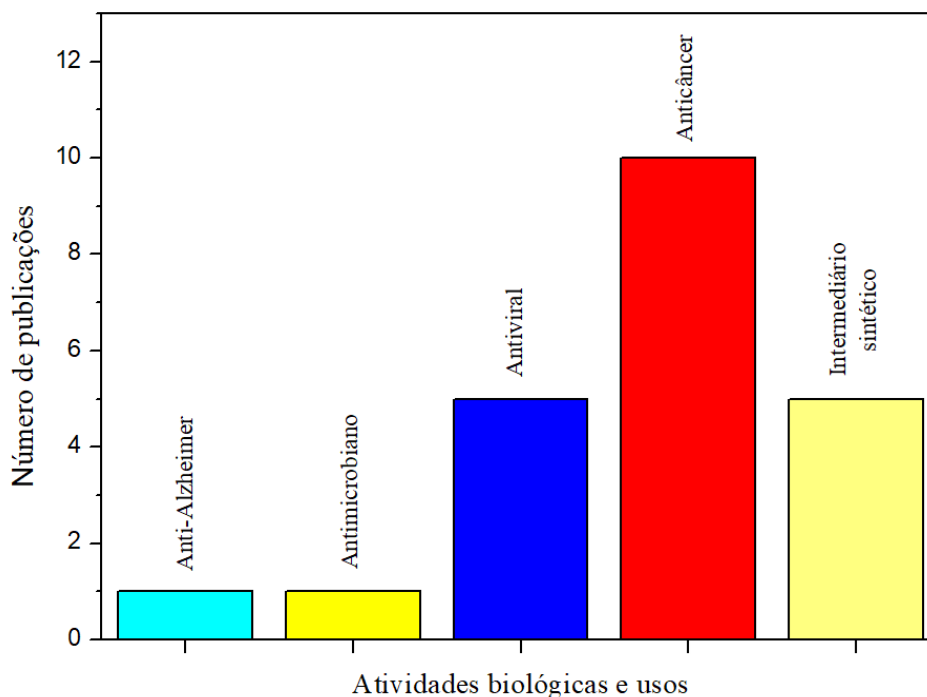


Figura 18. Gráfico relacionando o número de publicações envolvendo quinazolina-chalconas com as suas aplicações (2013-2020).

A seguir serão mostrados alguns exemplos representativos de quinazolinona-chalconas avaliadas como agentes antiproliferativos. Kraege e colaboradores sintetizaram uma série de híbridos quinazolina-chalconas conectadas por uma amina na posição 4 da quinazolinona (**Figura 19**).⁷⁴ Todos os compostos foram avaliados por sua atividade inibitória contra a proteína ABCG2. Essa proteína é expressada em diversos tipos de cânceres e está relacionada com resistência multidrogas, podendo surgir após a administração de quimioterápicos. Chalconas e quinazolinonas são conhecidos como sendo inibidores dessa proteína e inspiraram os autores a combinar suas estruturas. Os compostos mostraram altas atividades inibitórias contra a proteína ABCG2. O composto mais ativo (**37**) foi 25 vezes mais ativo que sua quinazolina e chalcona análogas individualmente.

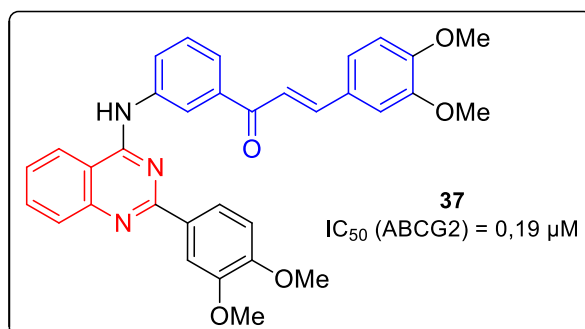


Figura 19. Estrutura da quinazolina-chalcona inibidora da proteína ABCG2.

Inspirados pelo comportamento inibitório das tirosina quinases apresentados por 4-anilinochalconas como o Gefitinibe e o Erlotinibe, Ahmed e Sadek publicaram um estudo relatando a síntese, a atividade anticâncer e a modelagem molecular de híbridos quinazolina-chalconas almejando dupla inibição das quinases HER2 e EGFR.⁷⁵ As estruturas dos compostos sintetizados (**38a-e**) encontram-se na **Figura 20**. O composto **38e** apresentou atividade inibidora de EGFR (IC₅₀ = 2,58 µM), mas por outro lado, não mostrou um valor promissor para a inibição de HER2 (IC₅₀ = 98,77 µM). Ele também mostrou atividade contra uma linhagem de câncer de mama e pode ser considerado um potencial agente anticâncer. Cálculos de *docking* molecular e de dinâmica molecular subsequentes foram realizados para tentar elucidar possíveis interações com os sítios ativos das enzimas.^{76,77} Foram observadas interações por ligações de hidrogênio com os fragmentos Asp855 e Lys745 da EGFR, bem como interações com moléculas de água da quinase cristalizada.

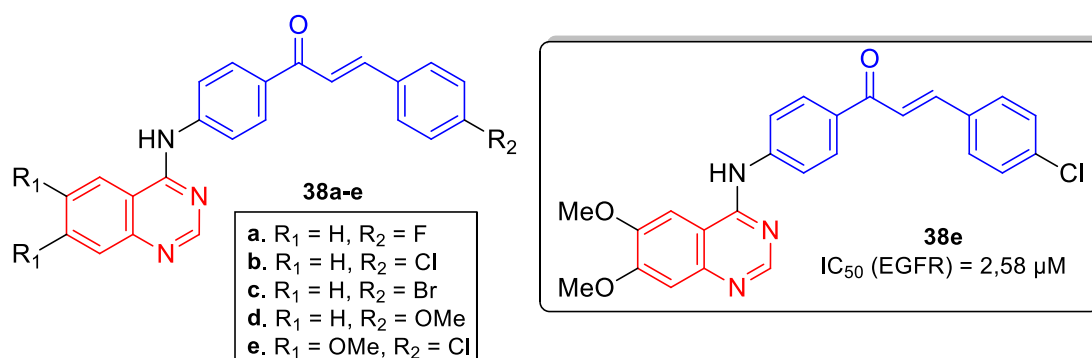


Figura 20. Estrutura de quinazolina-chalconas inibidoras de EGFR.

Em 2018, Thiriveedhi e colaboradores relataram uma nova série de 18 híbridos quinazolina-chalconas.⁷⁰ A citotoxicidade dos compostos foi avaliada

em relação à sua atividade anticâncer contra 60 linhas celulares de câncer derivadas de oito tipos diferentes de câncer humano (pulmão, leucemia, cólon, melanoma, ovário, rim, próstata e mama). Dentre estes, o composto **39h** apresentou citotoxicidade com baixos valores de $IC_{50} = 0,22 \mu\text{M}$ (MDA-MB-468, mama) e $0,23 \mu\text{M}$ (NCI-H522, pulmão). A **Figura 21** mostra as variações estruturais de quinazolina-chalconas ensaiadas e o híbrido mais potente **39h**.

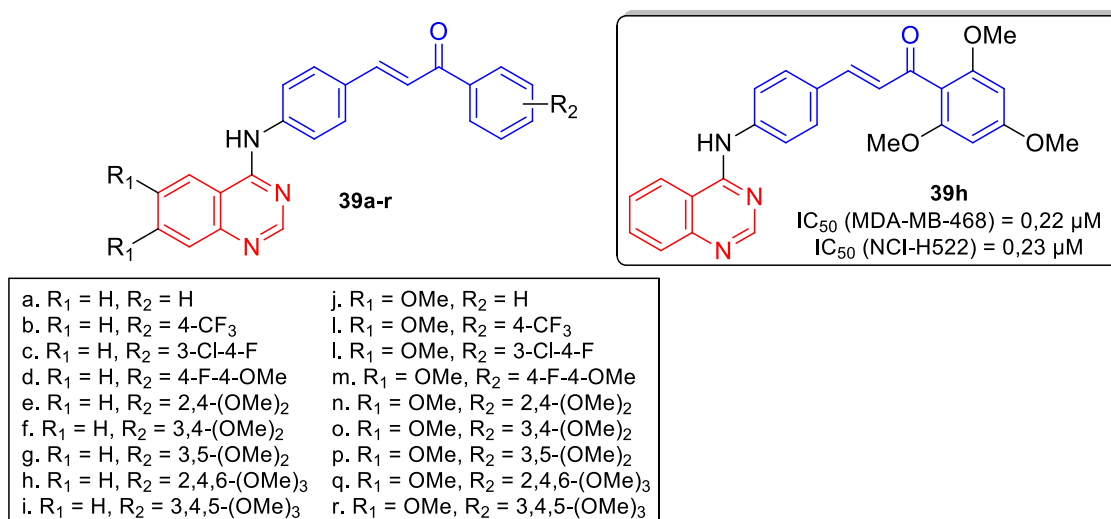


Figura 21. Variações estruturais das quinazolina-chalconas **39a-r**. Em evidência o composto mais ativo **39h**.

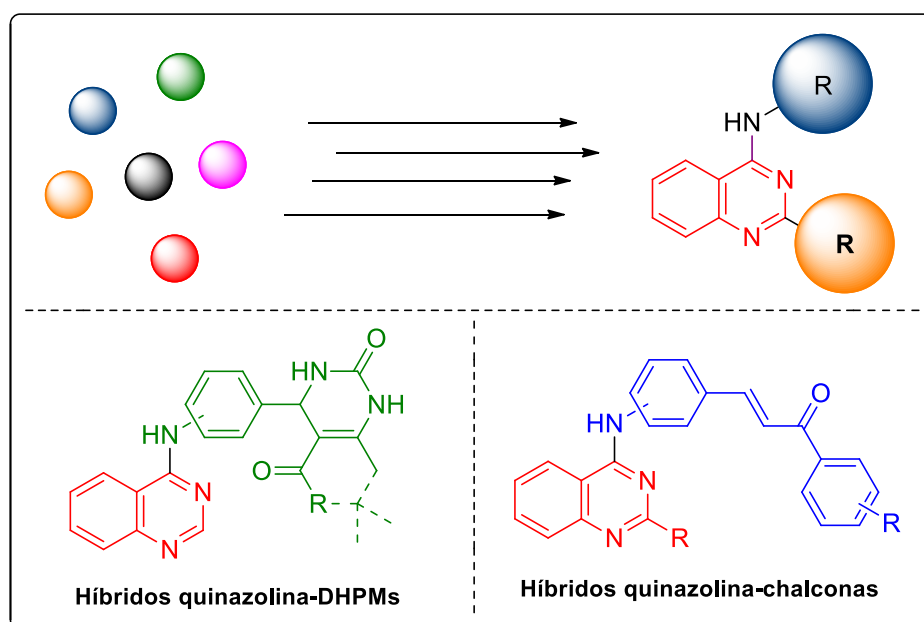
Esses resultados expressam a importância da hibridização molecular na Química Medicinal e trazem novas direções para futuras investigações. Baseado nisso, resolveu-se construir séries de compostos híbridos buscando preservar a porção aminoquinazolina, mas trazendo novidades do ponto de vista estrutural e sintético.

3. Objetivos

3.1. Objetivos gerais

Levando em consideração a importância das dihidropirimidinonas, das chalconas e das quinazolininas, bem como da estratégia de hibridização molecular e da síntese orgânica na descoberta de novos compostos bioativos, os objetivos gerais desse trabalho são:

- Realizar a síntese e caracterização de diferentes grupos de moléculas híbridas derivadas de quinazolininas, mantendo presente a porção 4-aminoquinazolina:

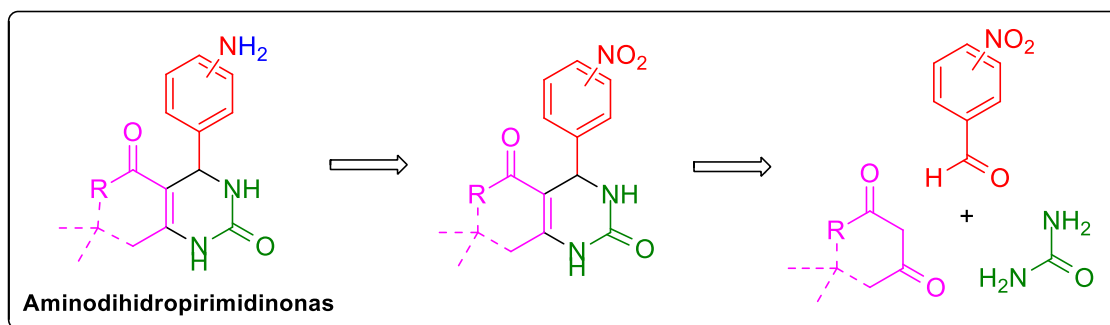


Esquema 1. Representação pictórica da síntese de quinazolininas híbridas.

- Otimizar e desenvolver métodos sintéticos para a produção dos compostos desejados e de seus intermediários sintéticos;
- Identificar novos agentes antiproliferativos através da investigação da atividade de híbridos moleculares contra diferentes linhagens celulares de câncer.

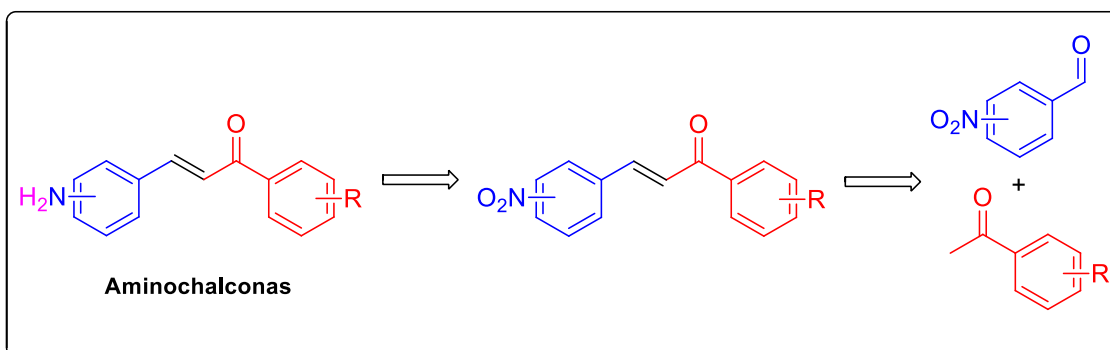
3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar um grupo de dihidropirimidinonas contendo grupo amino aromático:



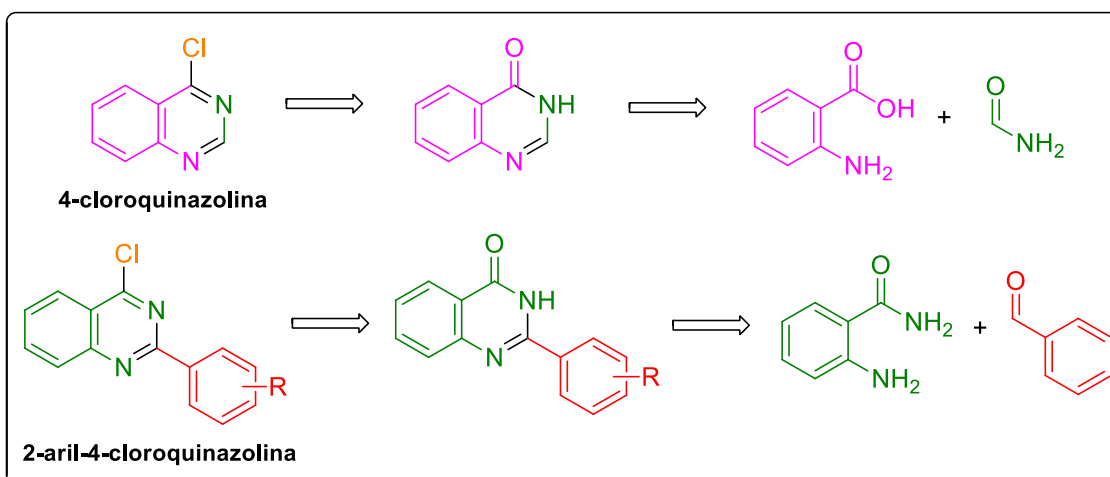
Esquema 2. Proposta retrossintética para as aminodihidropirimidinonas.

- Sintetizar um grupo de chalconas contendo grupo amino aromático:



Esquema 3. Proposta retrossintética para as aminochalconas.

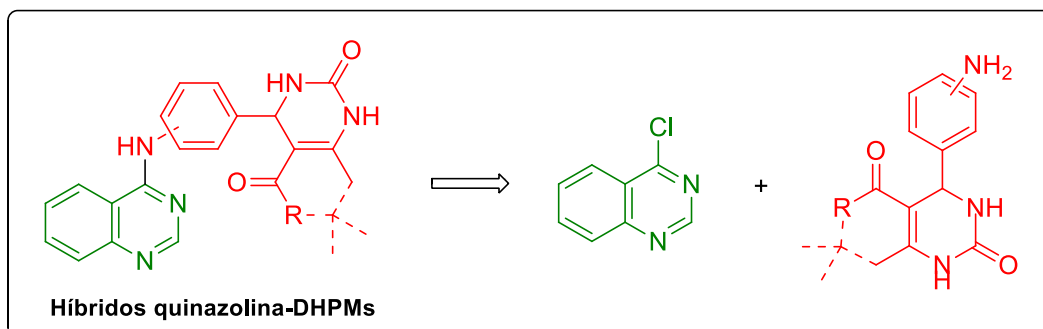
- Sintetizar um grupo de 4-cloroquinazolinas para posterior hibridização molecular com diferentes farmacóforos:



Esquema 4. Proposta retrossintética para as 4-cloroquinazolinas.

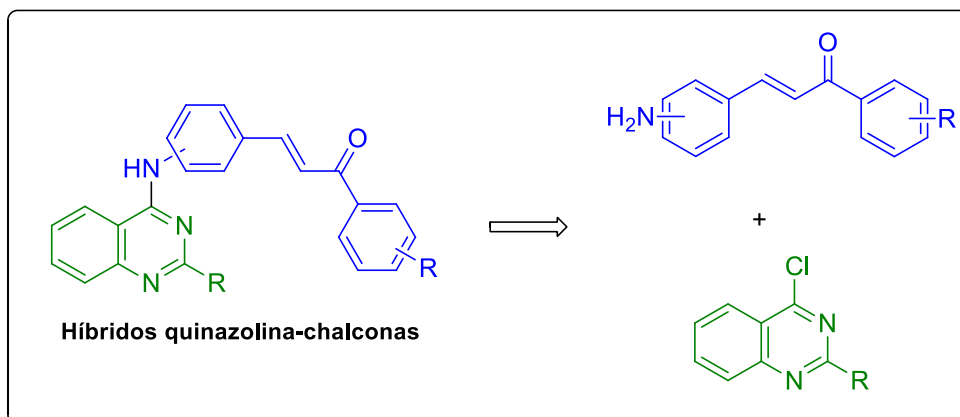
- Construir uma série de moléculas híbridas envolvendo quinazolinas e dihidropirimidinonas que preserve a porção anilinoquinazolina, mas trazendo

novidades do ponto de vista estrutural e sintético, e avaliar suas atividades antiproliferativas:



Esquema 5. Rota para a síntese dos híbridos quinazolina-DHPMs.

- Construir uma série de moléculas híbridas envolvendo quinazolininas e chalconas que preserve a porção anilinoquinazolina, e avaliar suas atividades antiproliferativas:



Esquema 6. Retrossíntese de híbridos quinazolina-chalconas.

4. Resultados e discussão

Esta sessão do trabalho está dividida em três partes. Na primeira etapa são discutidos os resultados pertinentes à síntese dos núcleos intermediários à preparação dos híbridos moleculares. Esses núcleos foram chamados de farmacofóricos pois foram considerados a fonte da atividade esperada pelos híbridos moleculares por eles constituídos. A seguir serão discutidas as sínteses das quinazolininas híbridas e a atividade antiproliferativa de cada grupo de moléculas contra diferentes linhagens de células tumorais. Por fim, serão trazidas discussões sobre as atividades antiproliferativas dois grupos de compostos, cuja síntese foi realizada previamente ao período do Doutorado, mas a avaliação das atividades prosperou posteriormente.

4.1. Síntese dos núcleos farmacofóricos

Todos os híbridos moleculares desse trabalho foram produzidos por sínteses convergentes, com a etapa de hibridização molecular ocorrendo na última etapa do processo. Dessa forma, nessa etapa inicial da discussão serão discutidas as sínteses dos intermediários aminodihidropirimidinonas, aminochalconas e 4-cloroquinazolininas (**Figura 22**).

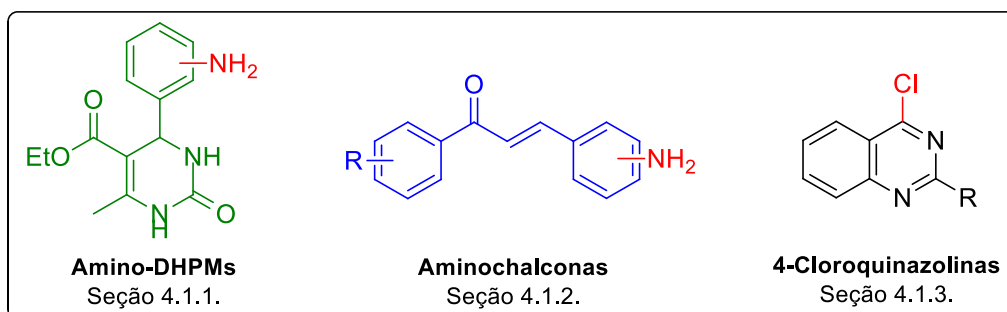
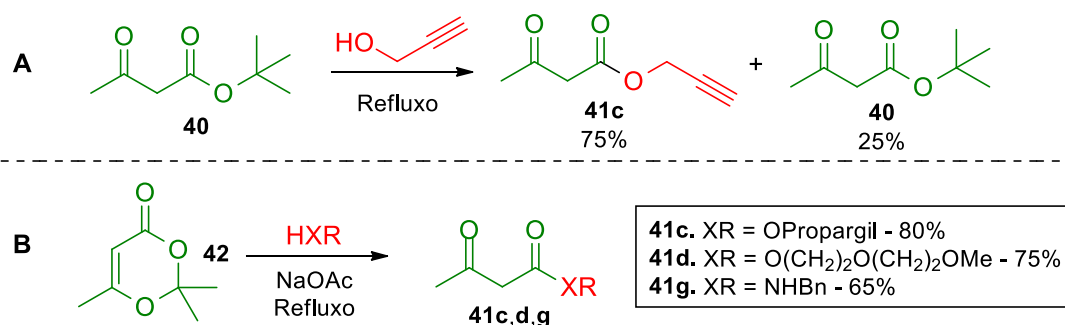


Figura 22. Núcleos farmacofóricos sintetizados nesse trabalho.

A produção das aminochalconas e das aminodihidropirimidinonas foi realizada com estratégias similares: primeiro uma condensação utilizando nitro-aldeídos, e a seguir uma redução do grupo nitro aromático. Esses tipos de derivados são comumente sintetizados em dois passos para evitar o uso de amino-aldeídos, conhecidos por sua tendência à autocondensação.⁷⁸

4.1.1. Síntese das aminodihidropirimidinonas

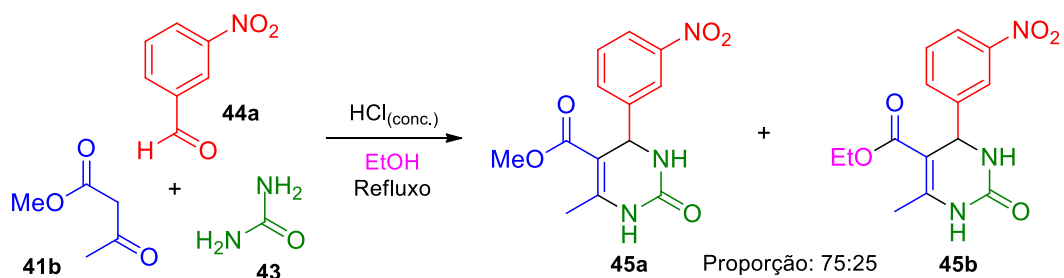
As aminodihidropirimidinonas foram produzidas em duas etapas, utilizando-se a reação multicomponente de Biginelli para a construção de nitrodihidropirimidinonas e em seguida a redução do grupo nitroderivado para amino. A reação de Biginelli envolve o uso de ureia, aldeídos e compostos dicarbonílicos. Com interesse em utilizar alguns compostos dicarbonílicos não disponíveis prontamente, avaliou-se inicialmente uma metodologia de transesterificação a partir do acetoacetato de *tert*-butila **40** para sintetizá-los.⁷⁹ Entretanto, sob as condições utilizadas, obteve-se uma mistura envolvendo o produto **41c** e o reagente de partida, de difícil separação por cromatografia em coluna (**Esquema 7A**). A seguir foi avaliado um método de produção de compostos β -dicarbonílicos que se baseia na abertura da 2,2,6-trimetil-(4*H*)-1,3-dioxin-4-ona **42** (**Esquema 7B**) e os derivados **41c**, **41d** e **41g** puderam ser sintetizados em rendimentos de 65 a 80%.⁸⁰



Esquema 7. A. Reação de transesterificação do acetoacetato de *tert*-butila.

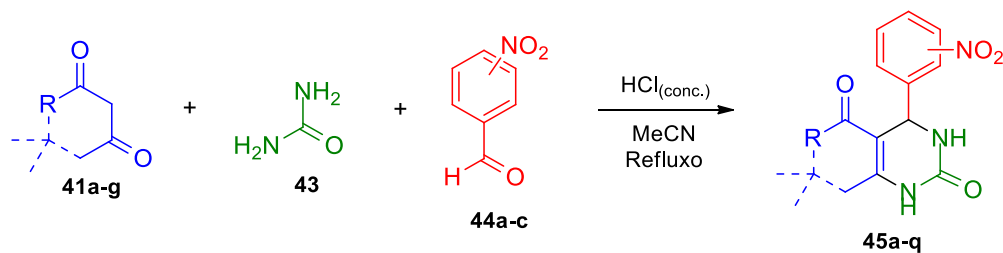
B. Síntese de compostos β -dicarbonílicos pela decomposição da dioxinona.

A seguir foram geradas nitrodihidropirimidinonas através da reação de Biginelli entre ureia **43**, nitrobenzaldeídos **44a-c** e diferentes compostos dicarbonílicos **41a-g** com ácido clorídrico concentrado como catalisador.⁸¹ Ao se utilizar um β -cetoéster e etanol como solvente, foi observada reação lateral de transesterificação (**Esquema 8**). Para evitar a formação do subproduto, passou a ser utilizada acetonitrila como solvente. Os rendimentos obtidos nas reações de Biginelli podem ser vistos na **Tabela 1**.



Esquema 8. Reação de transesterificação durante a reação de Biginelli.

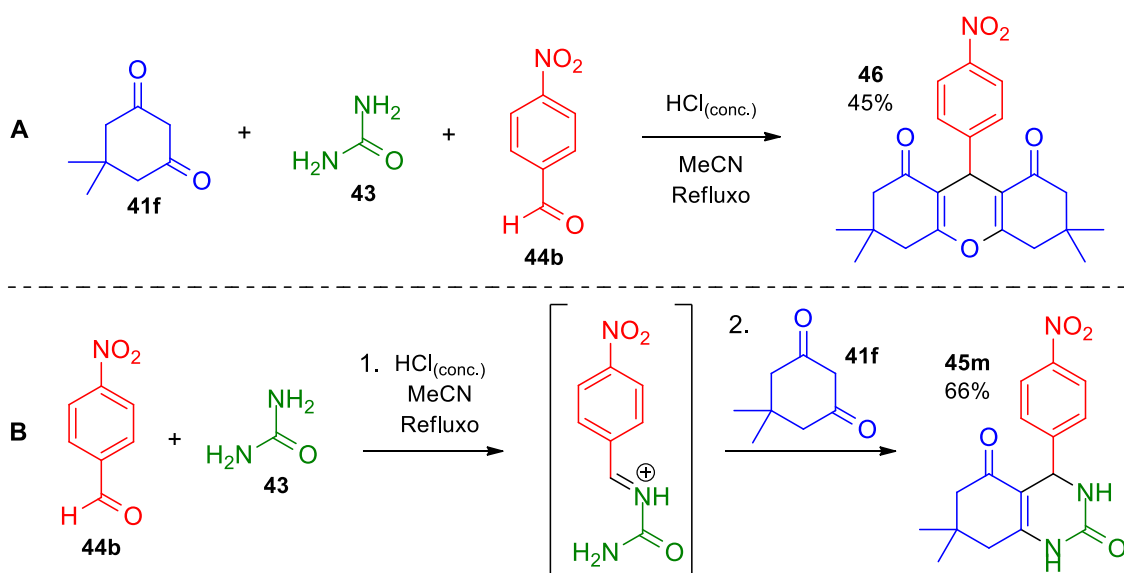
Tabela 1. Rendimentos das reações de Biginelli.^a



Entrada	Produto	Posição NO ₂	R	Rendimento (%)
1	45a	<i>meta</i>	OMe	82
2	45b	<i>meta</i>	OEt	72
3	45c	<i>meta</i>		61
4	45d	<i>meta</i>		77
5	45e	<i>meta</i>	Me	75
6 ^b	45f	<i>meta</i>	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	73
7	45g	<i>meta</i>	NHBn	70
8	45h	<i>para</i>	OMe	89
9	45i	<i>para</i>	OEt	75
10	45j	<i>para</i>		65
11	45k	<i>para</i>		88
12	45l	<i>para</i>	Me	71
13 ^b	45m	<i>para</i>	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	66
14	45n	<i>para</i>	NHBn	62
15	45o	<i>orto</i>	OMe	55
16	45p	<i>orto</i>	OEt	60
17	45q	<i>orto</i>	Me	61

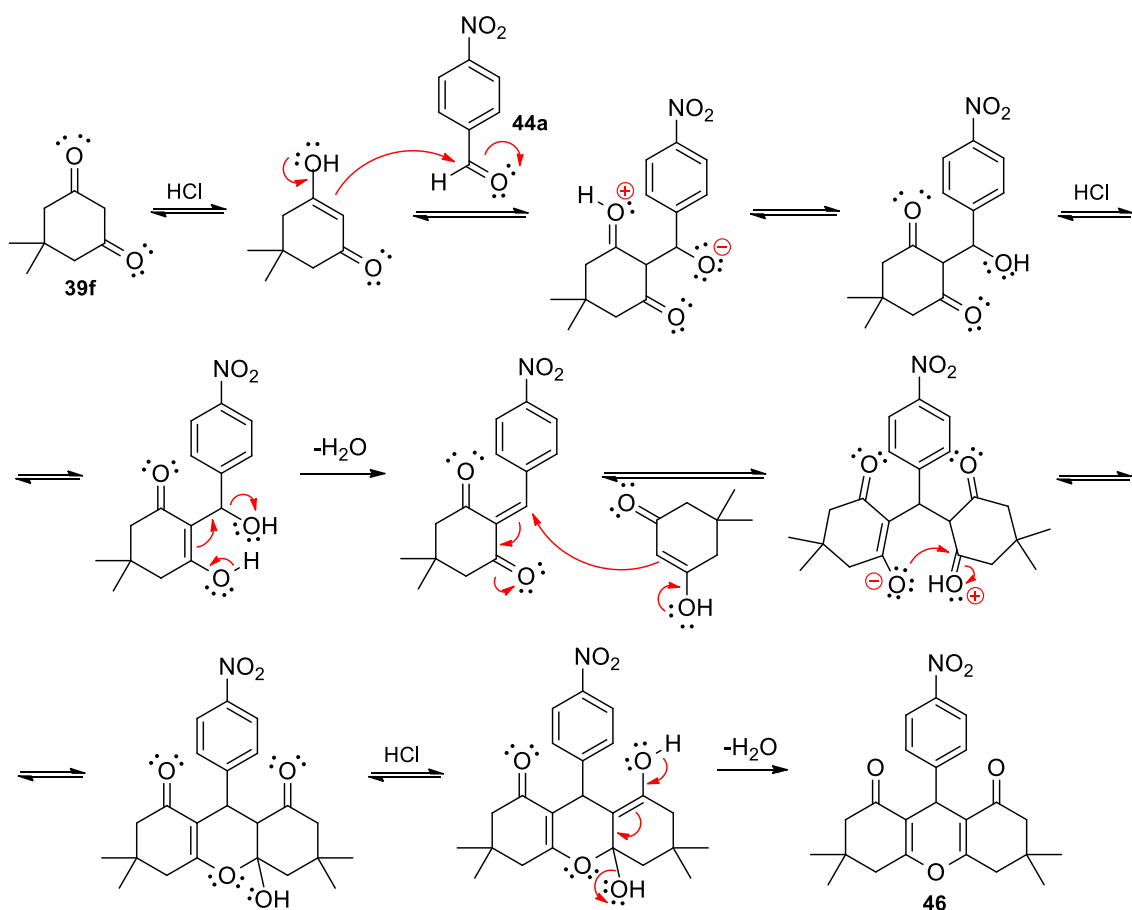
^a Condições: 3 mmol de aldeído (**44a-c**), 3 mmol do composto dicarbonilado (**41a-g**), 3,2 mmol de ureia (**43**), 5 mL de MeCN, 3 gotas de HCl_(conc.). ^b Dimedona **41f** adicionada após 1h de reação.

As nitrodihidropirimidinonas foram obtidas em rendimentos que variaram de 55 a 89%, com os menores valores para os compostos *orto*-substituídos **45o-q**. Quando utilizada a dimedona **41f** como exemplo de dicetona cíclica (Entradas 6 e 13, **Tabela 1**), a reação multicomponente foi primeiramente realizada seguindo o mesmo protocolo das demais reações, mas o produto obtido nessa reação foi o 4*H*-pirano **46**, derivado de reação entre dois equivalentes da dimedona e benzaldeído (**Esquema 9A**). Para contornar a formação desse produto, a reação foi então realizada de maneira *one-pot* (**Esquema 9B**). Inicialmente foram adicionados 4-nitrobenzaldeído **44b**, ureia **43** e HCl_(conc.) para favorecer a formação inicial do intermediário do tipo imínio, e após 1h de refluxo, a dimedona **41f** foi adicionada lentamente, acompanhando-se o seu consumo por CCD.



Esquema 9. A. Reação multicomponente levando à formação do 4*H*-Pirano **46**.
B. Reação *one-pot* levando à DHPM **45f**.

O mecanismo que leva ao 4*H*-pirano **46** é mostrado no **Esquema 10**, conforme adaptação da literatura.⁸² Inicialmente ocorre uma condensação de Knoevenagel, com a adição nucleofílica do enol da dimedona à carbonila do nitrobenzaldeído seguida de eliminação de água. A segunda etapa se trata de uma adição de Michael do enol da dimedona na enona, seguido de uma adição intramolecular à carbonila, que leva a ciclização do composto. Por fim ocorre a eliminação de água, induzida pela formação do sistema conjugado.



Esquema 10. Proposta de mecanismo para a produção do 4*H*-pirano.

A estrutura do composto obtido acidentalmente pôde ser elucidada através da análise do espectro de RMN de ¹H (**Figura 23A**). Comparando-se com o composto esperado (**Figura 23B**), notou-se similaridades no deslocamento químico e perfil dos sinais dos hidrogênios aromáticos H_a e H_b (na faixa de 8,2 a 7,4 ppm). O sinal do hidrogênio benzílico (H_c) do 4*H*-pirano (4,63 ppm) é menos desblindado que o observado na DHPM (5,31 ppm) devido à ausência do nitrogênio vizinho. Foi notada a ausência dos dois sinais provenientes dos hidrogênios ligados aos nitrogênios oriundos da ureia (H_g em 9,62 ppm e H_h em 7,90 ppm). Além disso, os sinais dos hidrogênios alquílicos provenientes da dimedona (H_{d,e,f} de 2,6 a 0,9 ppm) apresentaram integrais sugerindo o dobro de hidrogênios em relação ao esperado, indicando que essa porção esteja duplicada na molécula. Os sinais dos hidrogênios dos CH₂ α- e γ-carbonílicos (H_d e H_e) de ambos compostos são diastereotópicos, aparecendo isoladamente como dupletos na região de 2,6 a 2,0 ppm.

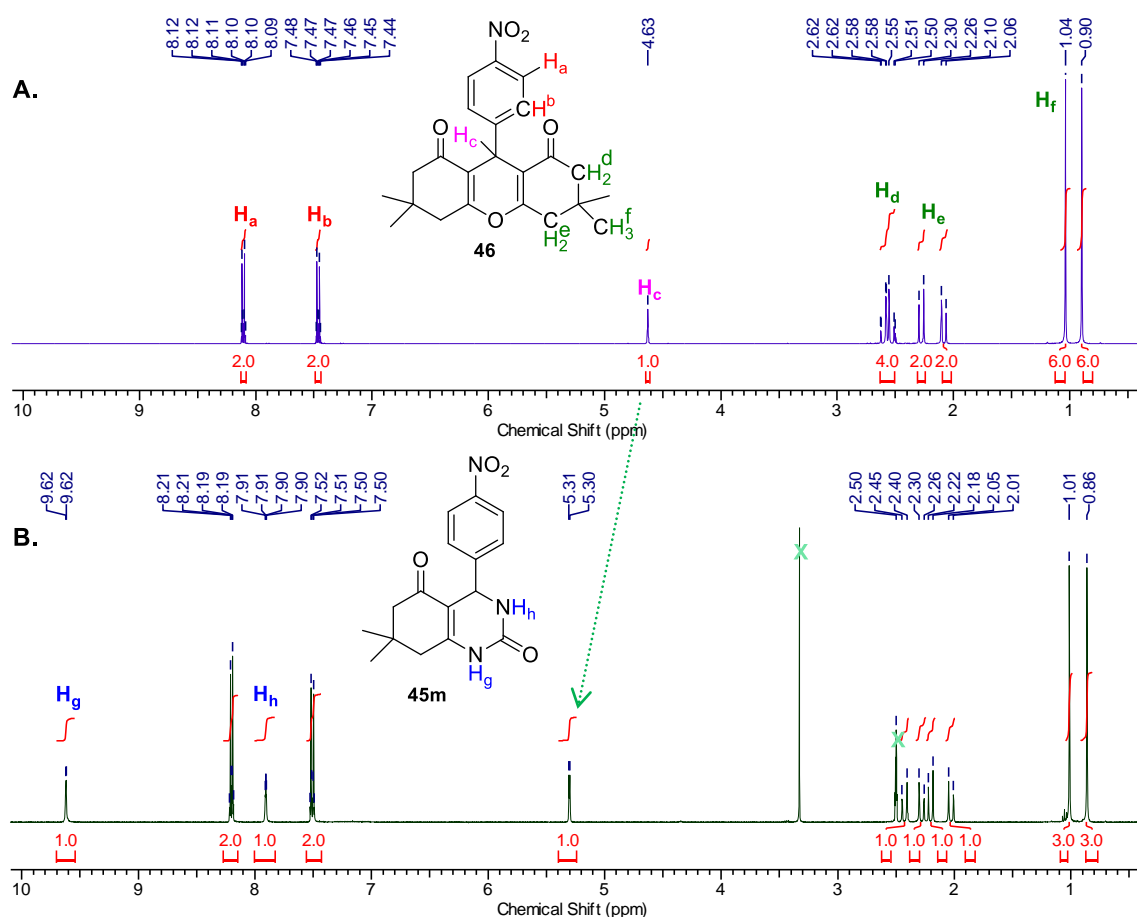


Figura 23. A. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do 4H-pirano **46**.

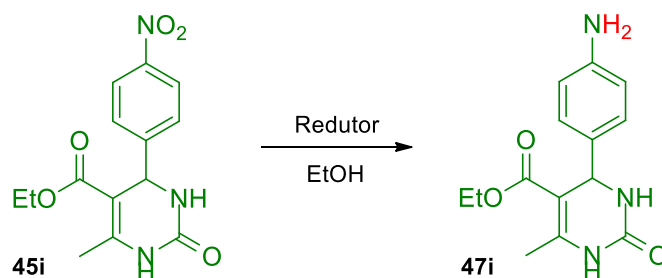
B. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) da DHPM **45m**.

A transformação de nitro-aromáticos em anilinas – presentes na estrutura de DHPMs – também já foi relatada na literatura através de diferentes condições reacionais. Foram encontradas reduções por hidrogenação catalítica com H₂ - Pd/C utilizando pressões de 1 a 10 atm, e em fluxo contínuo de H₂ (1 mL/min, 10 atm, 65 °C).^{83–85} Através da redução por transferência de hidrogênio com NH₄HCO₂-Pd/C à temperatura ambiente por 24 horas, Abbas *et al.* obtiveram uma anilina em rendimento quantitativo.⁸⁶ Com o uso de micro-ondas a 120 °C, Stiasni *et al.* conseguiram rendimentos de 75-91% em 2 minutos de reação.⁸⁷ Utilizando SnCl₂·2H₂O como redutor em EtOH em refluxo, amino-DHPMs foram obtidas em rendimentos de 50-75%.^{88,89}

Com o intuito de produzir esse tipo de moléculas, foram avaliados alguns métodos em uma reação modelo, como mostrado na **Tabela 2**. Utilizando 1 atm de H₂ e Pd/C 10%, mesmo após 12h de reação a 25 °C e 45°C, foram

observados baixos rendimentos (Entradas 1 e 2). A redução com NH_4HCO_2 e Pd/C 10% levou a um baixo rendimento (Entrada 3); mesmo após 48 horas de reação, não se observou consumo total do reagente de partida. Possivelmente o Pd/C utilizado estivesse desativado. Os sistemas redutores Fe/HOAc e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Entradas 4 e 5) levaram ao produto esperado em rendimentos de 75% e 85%, respectivamente.

Tabela 2. Otimização das condições de redução da nitro-DHPM **45i**.^a

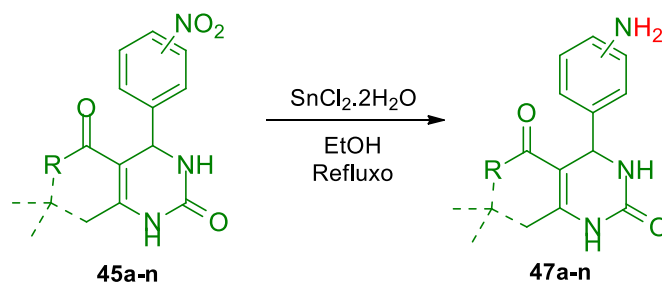


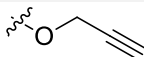
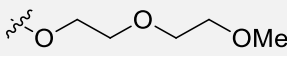
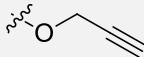
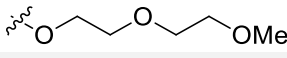
Entrada	Redutor	T (°C)	t (h)	Rend. (%)	Rend. lit. (%)
1	H_2 (1 atm) - Pd/C 10%	25	12	15	73
2	H_2 (1 atm) - Pd/C 10%	45	12	22	-
3	NH_4HCO_2 - Pd/C 10%	25	48	35	~100
4	Fe/HOAc	25	2	75	-
5	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	78	2	85	50

^a Condições em comum: 1 mmol de nitro-DHPM (**45i**) e etanol como solvente.

A partir dos resultados observados, optou-se por seguir a síntese utilizando o sistema $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Sequencialmente, foram realizadas reduções dos outros derivados nitro-DHPMs (**45a-n**), que levaram à obtenção dos compostos de interesse em bons rendimentos (66-89%), como pode ser visto na **Tabela 3**.

Tabela 3. Rendimentos das reações de redução de nitro-aromáticos para a síntese das amino-DHPMs **47a-n**.^a



Entrada	Produto	Posição NH ₂	R	Rendimento (%)
1	47a	<i>meta</i>	OMe	86
2	47b	<i>meta</i>	OEt	87
3	47c	<i>meta</i>		88
4	47d	<i>meta</i>		83
5	47e	<i>meta</i>	Me	66
6	47f	<i>meta</i>	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	89
7	47g	<i>meta</i>	NHBn	80
8	47h	<i>para</i>	OMe	80
9	47i	<i>para</i>	OEt	77
10	47j	<i>para</i>		87
11	47k	<i>para</i>		79
12	47l	<i>para</i>	Me	70
13	47m	<i>para</i>	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	71
14	47n	<i>para</i>	NHBn	66

^a Condições: 1 mmol de nitro-DHPM (45a-n), 3 mmol de SnCl₂·2H₂O, 5 mL de etanol.

Na figura a seguir são mostrados os espectros de RMN de ¹H de uma nitro-DHPM (**Figura 24A**) e uma amino-DHPM (**Figura 24B**) representativas. Como as estruturas dos compostos são análogas, seus espectros compartilham similaridades, como os sinais dos hidrogênios ligados aos nitrogênios da DHPM (H_a e H_c) perto de 9,2 e 7,7 ppm e os sinais dos grupos metóxi (H_f em 3,5 ppm) e metil (H_g em 2,2 ppm). Os sinais dos hidrogênios aromáticos (H_b e H_d), apesar de apresentarem o mesmo perfil, possuem deslocamentos químicos bastante diferentes devido à natureza dos substituintes. O grupo nitro - fortemente eletrorretirador - desativa o anel, desblindando os hidrogênios (8,21 e 7,51 ppm), enquanto o grupo amino - fortemente doador de elétrons - blindando os hidrogênios (6,86 e 6,46 ppm). Esse efeito também é percebido pelo hidrogênio benzílico H_e, cujo sinal aparece em 5,28 ppm (nitroderivado) e em 4,96 (aminoderivado). Outra diferença foi o aparecimento de um sinal relativo aos hidrogênios do grupo NH₂ (H_h) em 4,98 ppm.

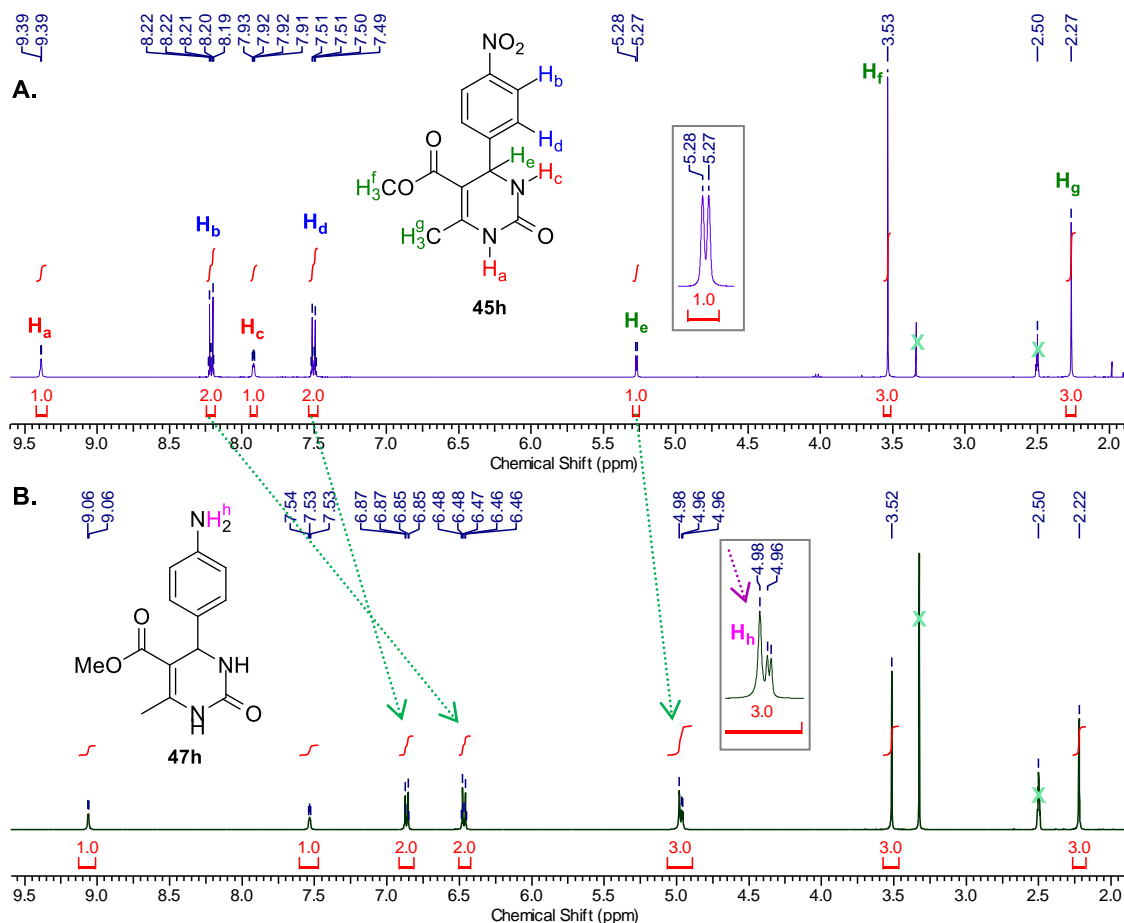
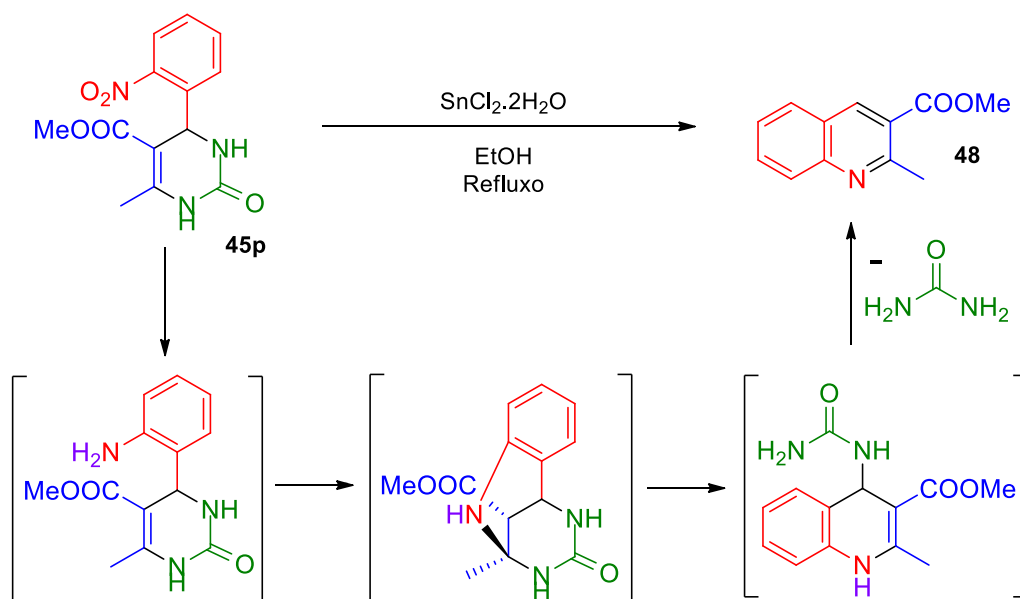


Figura 24. A. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da nitro-DHPM **45h**. **B.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da amino-DHPM **47h**.

Quando o sistema $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foi aplicado na redução de uma *orto*-nitro-DHPM, não foi obtido o composto 2-aminossustituído, mas uma quinolina (**48**). Esse composto é formado a partir da redução do grupo nitro seguida de uma adição de Michael intramolecular no carbono da posição 6 da DHPM com eliminação de ureia (**Esquema 11**). Essa reação já foi relatada por Kappe e colaboradores, ao submeter uma *orto*-amino-DHPM a meio ácido em micro-ondas.⁸⁷ A ciclização para quinolina pôde ser evitada ao se utilizar o sistema Fe/HOAc. Entretanto, não foi investida mais atenção nos compostos *orto*-sustituídos. Foi dada continuidade no trabalho utilizando substratos *meta*- e *para*-sustituídos.

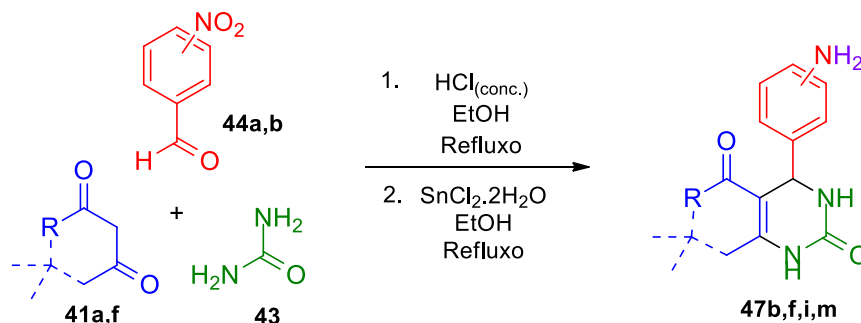


Esquema 11. Produção de uma quinolina através da redução/ciclização de uma *orto*-nitro-DHPM.

4.1.2. Síntese *one-pot* de aminodihidropirimidinonas

Levando em conta a importância da redução de etapas em um procedimento sintético, bem como gastos na purificação de intermediários, foi avaliada a possibilidade dessas reações serem realizadas de maneira *one-pot*, visto que as condições eram compatíveis. Na **Tabela 4** são mostradas comparações entre os rendimentos das amino-DHPMs (**47**) obtidas utilizando-se o procedimento convencional e o procedimento *one-pot*. Para os quatro exemplos estudados, os rendimentos obtidos pelo experimento *one-pot* foram superiores aos obtidos em duas etapas.

Tabela 4. Procedimento *one-pot* para a síntese de amino-DHPMs.^a



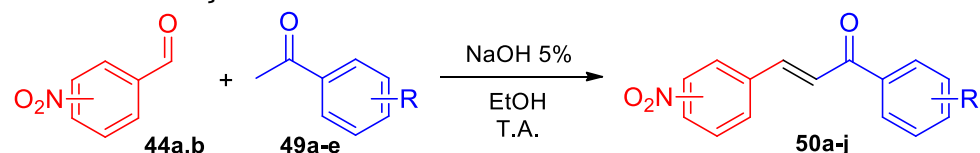
Entrada	Composto	Posição NH ₂	R	Rend. (%)	Rend. duas etapas (%)
1	47b	<i>meta</i>	OEt	80	62
2	47f	<i>meta</i>	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	82	57
3	47i	<i>para</i>	OEt	70	65
4	47m	<i>para</i>	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	66	47

^a Etapa 1. 3 mmol de aldeído (**44a,b**), 3 mmol do composto dicarbonilado (**41a,f**), 3,2 mmol de ureia (**43**), 5 mL de EtOH, 3 gotas de HCl_(conc.). Etapa 2. 9 mmol de SnCl₂·2H₂O, 5 mL de EtOH.

4.1.3. Síntese das aminochalconas

As aminochalconas foram produzidas em duas etapas, utilizando-se a condensação de Claisen-Schmidt para a construção de nitrochalconas e em seguida a redução do grupo nitro-aromático para amino. A condensação de Claisen-Schmidt foi realizada entre nitrobenzaldeídos (**44a,b**) e derivados de acetofenonas (**49a-e**) utilizando um método adaptado da literatura, que envolve o uso de NaOH_(aq.) 5% como catalisador e etanol como solvente à temperatura ambiente.⁹⁰ Na **Tabela 5** são mostrados os rendimentos obtidos para cada produto sintetizado, que variaram entre 63-90%.

Tabela 5. Reações de Claisen-Schmidt e seus rendimentos isolados.^a



Entrada	Produto	Posição NO ₂	R	Rendimento (%)
1	50a	<i>meta</i>	H	79
2	50b	<i>meta</i>	4-Me	82
3	50c	<i>meta</i>	3-OProp ^b	63
4	50d	<i>meta</i>	4-OProp ^b	87
5	50e	<i>meta</i>	3-OMe-4-OProp ^b	72
6	50h	<i>para</i>	H	88
7	50i	<i>para</i>	4-Me	87
8	50j	<i>para</i>	3-OProp ^b	82
9	50k	<i>para</i>	4-OProp ^b	90
10	50l	<i>para</i>	3-OMe-4-OProp ^b	75

^a Condições: 3 mmol de nitrobenzaldeído (**44a,b**), 3 mmol de acetofenona (**49a-e**), 0,6 mL de NaOH_(aq.) 5%, 6 mL de etanol. ^b Prop = propargil.

A formação das chalconas é facilmente observada através do espectro de RMN de ^1H , devido ao aparecimento de um par de dupletos junto aos sinais dos hidrogênios aromáticos (H_e em 7,83 ppm e H_f em 7,66 ppm, $J^\beta = 15,7$ Hz). Na **Figura 24** são mostradas as regiões que apresentam sinais no espectro do composto **50d**, nas quais podem ser vistos em vermelho os sinais do anel *meta*-substituído, em rosa os sinais do anel *para*-substituído, em azul os sinais da enona, e em verde os sinais do sistema propargílico.

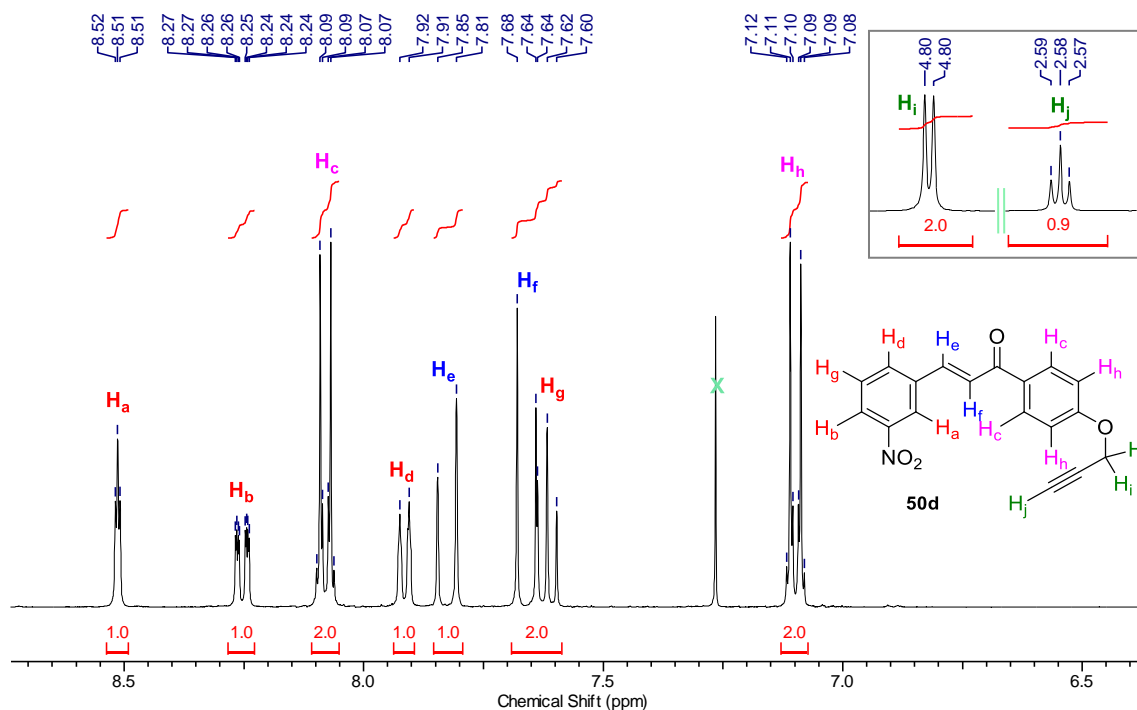
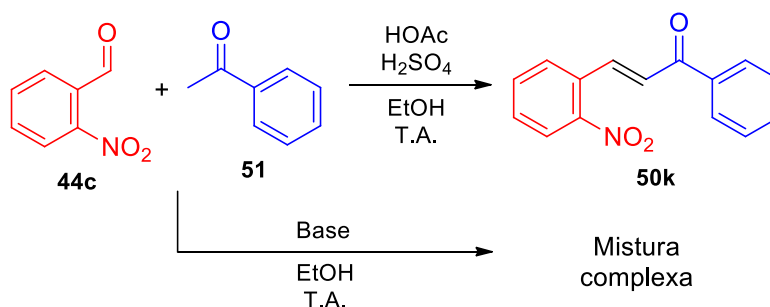


Figura 25. Ampliações de regiões selecionadas do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da nitrochalcona **50d**.

As chalconas são usualmente preparadas através da reação de condensação de Claisen-Schmidt catalisada por base. Entretanto, não foi possível obter chalconas *orto*-nitrossubstituídas através do mesmo método. Apesar de se observar o consumo dos reagentes de partida por CCD, os experimentos levaram a misturas complexas. Diferentes condições de meio básico são relatadas na literatura,^{91–93} entretanto, nenhuma delas se mostrou reprodutível em nosso laboratório, todas levaram a misturas complexas das quais não foi possível identificar um produto majoritário (Entradas 1-4, **Tabela 6**). Entretanto, foi possível obter o produto **50k** utilizando catálise ácida

(Entrada 5). Kumar e colaboradores relataram a síntese de *orto*-nitrochalconas utilizando HOAc/H₂SO₄ como sistema catalítico e obtiveram a chalcona em questão em rendimento de 85%,⁹⁴ enquanto o rendimento obtido em nosso laboratório foi de 90%. Essa metodologia também se mostrou eficiente utilizando-se a *para*-metilacetofenona (produto **50l**, 86% de rendimento), mas não foram exploradas mais variações.

Tabela 6. Otimização da reação entre *orto*-nitrobenzaldeído e acetofenona.^a



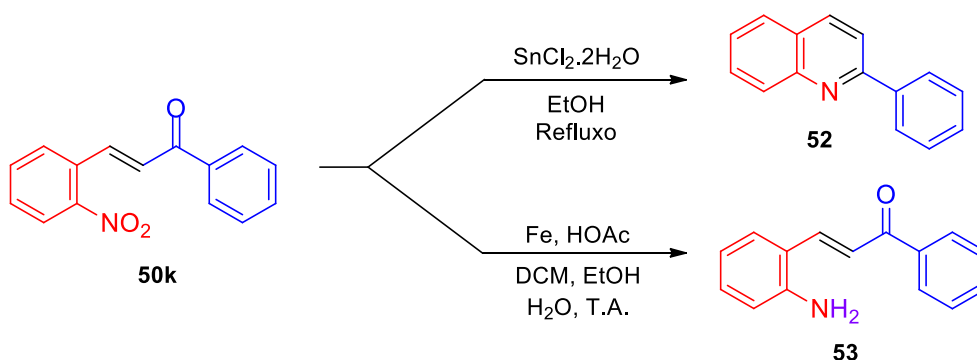
Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	Rend. da literatura (%)
1	NaOH (5%)	-	-
2	NaOH (10%)	-	90
3	KOH (1 eq.)	-	88
4	LiOH (25%)	-	- ^b
5	HOAc/H ₂ SO ₄	90	85

^a Condições reacionais: 1 mmol de 2-nitrobenzaldeído (**44c**), 1 mmol de acetofenona (**51**), 2 mL de etanol, temperatura ambiente. ^b Rendimento não relatado para esse composto, mas análogos foram obtidos em rendimentos menores que 50%.

O passo seguinte é a redução dos nitrocompostos a seus aminoderivados. Na literatura, são encontradas diversas metodologias para a redução de nitrochalconas para aminochalconas, incluindo a redução por transferência de hidrogênio utilizando metais, como nos sistemas NH₄HCO₂-Pd/C,⁹⁵ NH₄OH-Fe,⁹⁶ NH₄Cl-Fe,⁹⁷ NH₂NH₂-FeCl₃·6H₂O/C,⁹⁸ HCOOH/Et₃N-Fe₂O₃/NGr@C,⁹⁹ HCOOH/Et₃N-CO₃O₄/NGr@C¹⁰⁰ e sem o uso de metais com D-glicose/KOH¹⁰¹ ou Vasicina.¹⁰² Esses métodos, apesar de apresentarem bons rendimentos, demandam temperaturas acima de 100 °C e longos tempos reacionais. A hidrogenação catalítica utilizando Pd/C também já foi utilizada, entretanto o catalisador é pouco seletivo e leva também à redução da ligação dupla da

chalcona.¹⁰³ Outros catalisadores mostraram bons rendimentos e seletividade para o grupo nitro, como MgO-Pt/TiO₂,¹⁰⁴ Au/TiO₂,¹⁰⁵ Co-Mo-S,¹⁰⁶ Co/C-N-600,¹⁰⁷ Fe₂O₃/NGr@C⁹⁹ e Ni/AC_{OX},¹⁰⁸ mas demandam pressões de H₂ maiores que 10 bar.

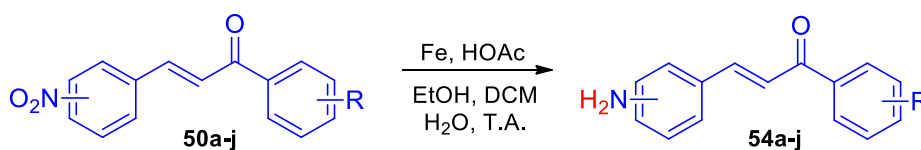
O SnCl₂ também é encontrado como redutor de 3-nitro e 4-nitrochalconas, em tempos reacionais de 1-2 horas,¹⁰⁹ porem quando avaliado na redução de 2-nitrochalconas, leva à ciclização subsequente do sistema, produzindo 2- arilquinolinas (**52**, **Esquema 12**).¹¹⁰ Por outro lado, a redução de 2-nitrochalconas a 2-aminochalconas (**53**) é possível com a redução de Béchamp, utilizando os sistemas Fe/HCl¹¹¹ ou Fe/HOAc.²⁸ Ambos sistemas também foram aplicados à redução de 3-nitro e 4-nitrochalconas com sucesso.¹¹² Também há relatos utilizando a redução de Zinin, com Na₂S/NaHCO₃¹¹³ ou Na₂S₂O₄.¹¹⁴



Esquema 12. Exemplos de condições de redução da 2-nitrochalcona levando a diferentes produtos.

Baseando-se nos relatos encontrados na literatura, escolheu-se reduzir as nitrochalconas (**50a-j**) com o sistema Fe/HOAc descrito por Yang e colaboradores.²⁸ Na **Tabela 7** são mostrados os rendimentos isolados de cada produto após purificação por cromatografia em coluna (71-86%). Através da espectroscopia de RMN de ¹H e por IV foi possível confirmar a redução da mesma forma que na redução das nitro-DPMS. Em todos espectros de RMN de ¹H das aminas sintetizadas (**54a-j**), houve o aparecimento de um sinal do tipo simpleto largo próximo a 4,0 ppm integrando para dois hidrogênios e a blindagem dos hidrogênios aromáticos.

Tabela 7. Rendimentos das reações de redução do grupo nitro-aromático.^a

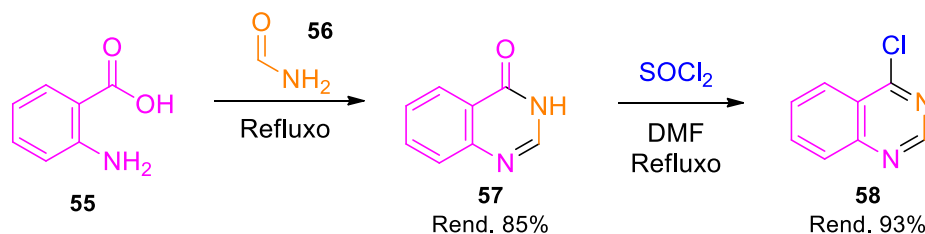


Entrada	Produto	Posição NH ₂	R	Rendimento (%)
1	54a	<i>meta</i>	H	86
2	54b	<i>meta</i>	4-Me	82
3	54c	<i>meta</i>	3-OProp ^b	78
4	54d	<i>meta</i>	4-OProp ^b	78
5	54e	<i>meta</i>	3-OMe-4-Oprop ^b	87
6	54f	<i>para</i>	H	84
7	54g	<i>para</i>	4-Me	86
8	54h	<i>para</i>	3-OProp ^b	85
9	54i	<i>para</i>	4-OProp ^b	82
10	54j	<i>para</i>	3-OMe-4-OProp ^b	71

^a Condições: 1 mmol de nitrochalcona (**50a-j**), 2 mmol de ferro, 1 mL de DCM, 1 mL de etanol, 1,5 mL de ácido acético e 1,5 mL de H₂O. ^b Prop = propargil.

4.1.4. Síntese das quinazolinonas e 4-cloroquinazolina

A 4-cloroquinazolina **58** foi sintetizada conforme um método descrito na literatura, através da reação de Niementowski entre o ácido 2-aminobenzóico **55** e formamida (**56**), seguida de cloração com SOCl₂ (**Esquema 13**).¹¹⁵ A quinazolinona (**57**) é estável, mas a 4-cloroquinazolina (**58**) se decompõe de volta ao composto **57** quando exposta ao ar e umidade, portanto deve ser armazenada sob condições inertes ou utilizada imediatamente.¹¹⁶



Esquema 13. Síntese da 4-cloroquinazolina.

Para se produzir derivados de quinazolinonas substituídas na posição 2, seria necessário utilizar amidas diferentes. Pensando em amidas aromáticas, seria

necessário utilizar benzamida ou seus derivados substituídos. Como aldeídos aromáticos são uma alternativa mais econômica, decidiu-se produzir os derivados de quinazolinonas através da condensação entre a 2-aminobenzamida (**59**) e compostos carbonilados variados (**60**). Dependendo do catalisador utilizado, essa condensação pode resultar em dihidroquinazolinonas (**61**) ou quinazolinonas (**62**).¹¹⁷ A seguir é mostrado um comparativo entre os espectros de RMN de ¹H de ambos compostos, dando-se ênfase nas principais diferenças entre os perfis de sinais, utilizadas para identificar os produtos formados nas reações que serão mostradas subsequentemente (**Figura 26**). A dihidroquinazolinona **61a** apresenta três sinais característicos: um simpleto em 8,28 ppm (H_a ligado ao nitrogênio da amida), um simpleto em 7,11 ppm (H_b ligado ao nitrogênio da amina) e um simpleto em 5,75 ppm (H_c ligado ao carbono benzílico). Diferentemente, devido a desidrogenação da molécula, apenas um desses sinais é observado no espectro da quinazolinona **62a**, o simpleto em 12,53 ppm, atribuído ao hidrogênio H_a. Essas características puderam ser observadas nos espectros de todos os análogos sintetizados.

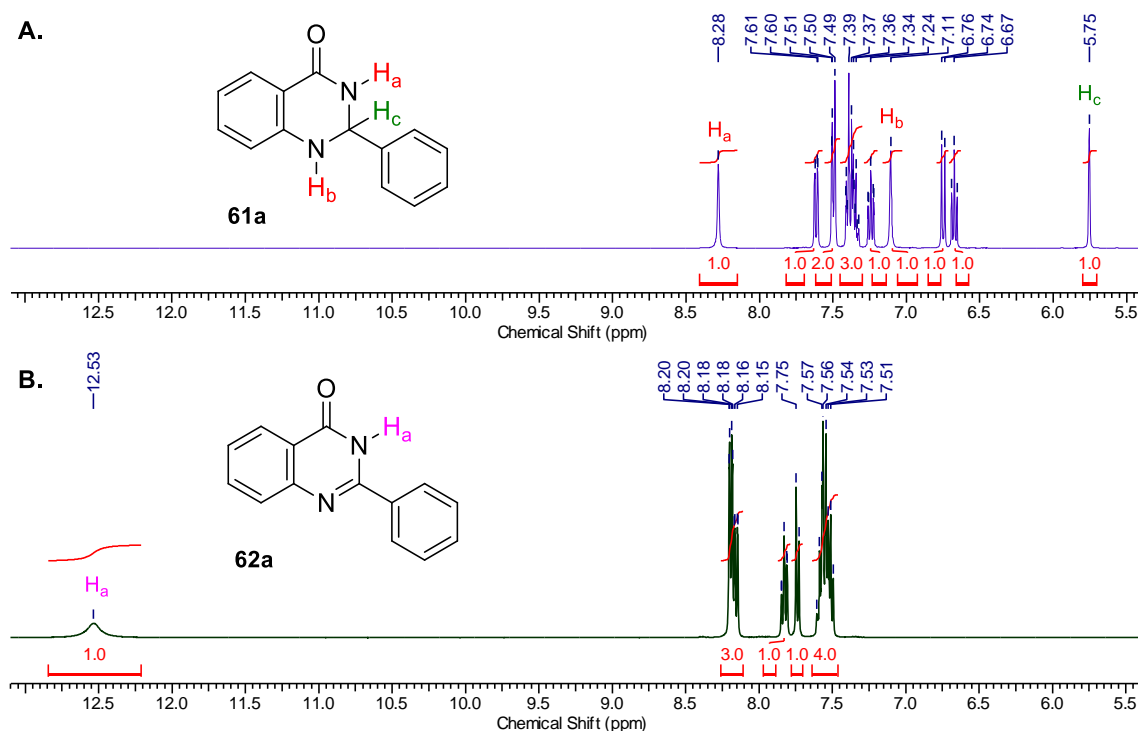
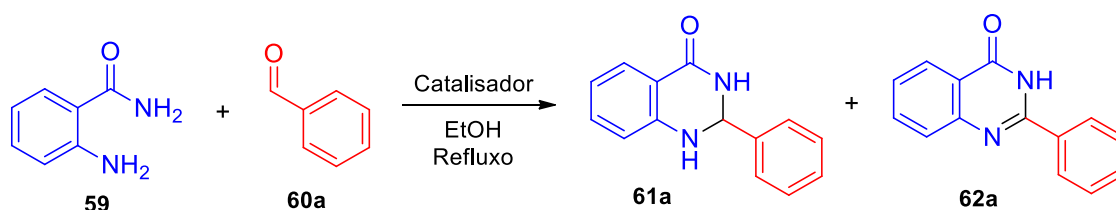


Figura 26. Ampliação de 13.0-5.5 ppm dos espectros de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) evidenciando-se os sinais representativos de cada classe.

A. Dihidroquinazolinona **61a**. **B.** Quinazolinona **62a**.

Sabendo-se da possibilidade de obtenção de ambos compostos ao se realizar essa reação de ciclização, avaliamos diferentes sistemas catalíticos em uma reação modelo entre a 2-aminobenzamida (**59**) e benzaldeído (**60a**). As condições de cada experimento, bem como os rendimentos de cada produto se encontram na **Tabela 8** a seguir.

Tabela 8. Ciclização entre 2-aminobenzamida e benzaldeído.^a



Entrada	Catalisador	Quant. Cat.	Tempo (min.)	Rend. 61a	Rend. 62a
1	-	-	120	Traços	-
2	HCl (1M)	1 gota	120	61	22
3	PTSA	10 mg	120	78	10
4	SSA ^b	10 mg	180	30	-
5	SBA-15	10 mg	180	40	15
6	SBA / AuNPs	10 mg	180	80	-

^a Condições: 2 mmol de 2-aminobenzamida (**59**), 2 mmol de benzaldeído (**60a**), 2 mL de EtOH. ^b *Silica-sulfuric acid*.

Na ausência de catalisador (Entrada 1), após 2 horas de reação foram observados apenas traços da dihidroquinazolinona **61a**. Ao utilizar ácido clorídrico (Entrada 2), obteve-se uma mistura entre dihidroquinazolinona (61%) e seu produto de oxidação (quinazolinona **62a**, 22%). Utilizando ácido *para*-toluenosulfônico (Entrada 3), o rendimento do **61a** aumentou para 78%, enquanto o rendimento do **62a** diminuiu para 10%.

A seguir também foram avaliados catalisadores heterogêneos. Com o uso de SSA (Entrada 4), um catalisador que consiste em sílica impregnada com ácido sulfúrico,¹¹⁸ o rendimento da dihidroquinazolinona **61a** foi de 30%. Apesar de não se ter observado a formação da quinazolinona **62a**, obteve-se outro subproduto em 12% de rendimento. Esse produto (**63**), até então desconhecido, foi isolado por cromatografia em coluna e analisado por RMN de ¹H. No espectro do composto **63** (**Figura 27**), pôde ser observado um duplete

em 8.80 ppm atribuído ao H_a ligado ao nitrogênio e um duplete em 5,82 ppm atribuído ao hidrogênio benzílico H_b, sugerindo a formação de uma dihidroquinazolinona. Entretanto, também foi observado um par de dupletos com $^2J = 16,4$ Hz em 4,49 e 4,71 ppm, atribuídos a hidrogênios diastereotópicos H_c e H_{c'}. Aliado a isso, identificou-se a presença de 5 hidrogênios aromáticos adicionais em relação ao esperado, indicando a presença de um grupo fenil. A presença de um CH₂ e de uma fenila sugere que haja um grupo benzila ligado à dihidroquinazolinona.

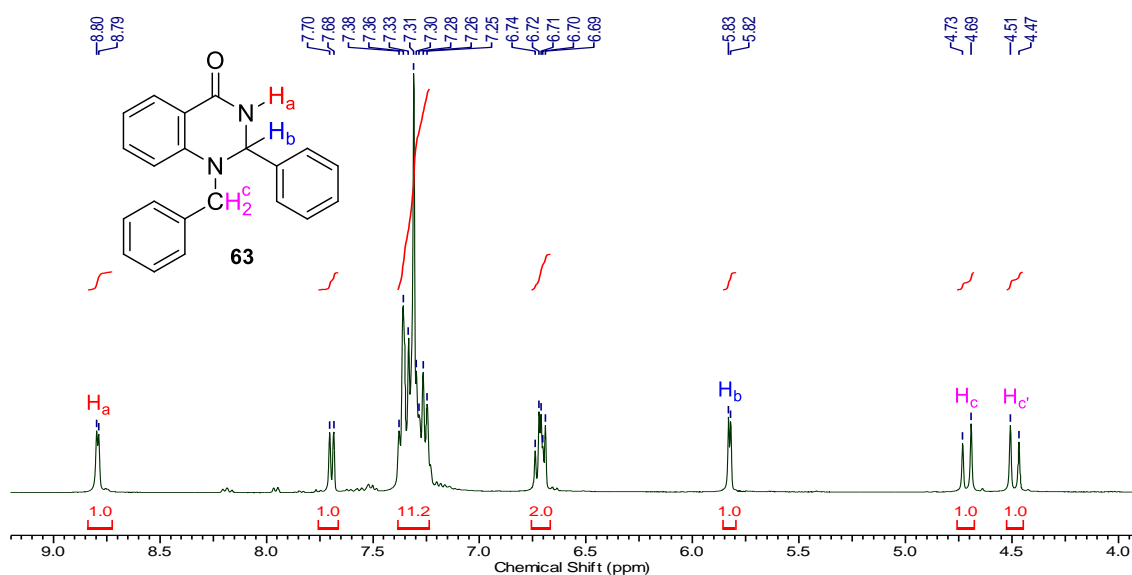


Figura 27. Ampliação de 9,3-3,9 ppm do espectro de RMN de ¹H da 1-benzil-2-fenil-dihidroquinazolinona **63**.

As quinazolinonas são heterociclos tautomerizáveis, e na literatura foram encontrados relatos de reações de alquilação tanto nos nitrogênios quanto no oxigênio da quinazolinona.^{119,120} Devido à incerteza na elucidação da estrutura, o composto foi recristalizado em etanol e analisado por difração de raios X. A análise foi realizada pelo Prof. Dr. Davi Back, da Universidade Federal de Santa Maria. Na **Figura 28** pode-se ver a representação estrutural do composto, notando-se que cristalizou em um grupo espacial monoclinico quiral, a partir de um dímero centrossimétrico. Essa situação ocorre devido a duas ligações de hidrogênio N-H...O=C intermoleculares.

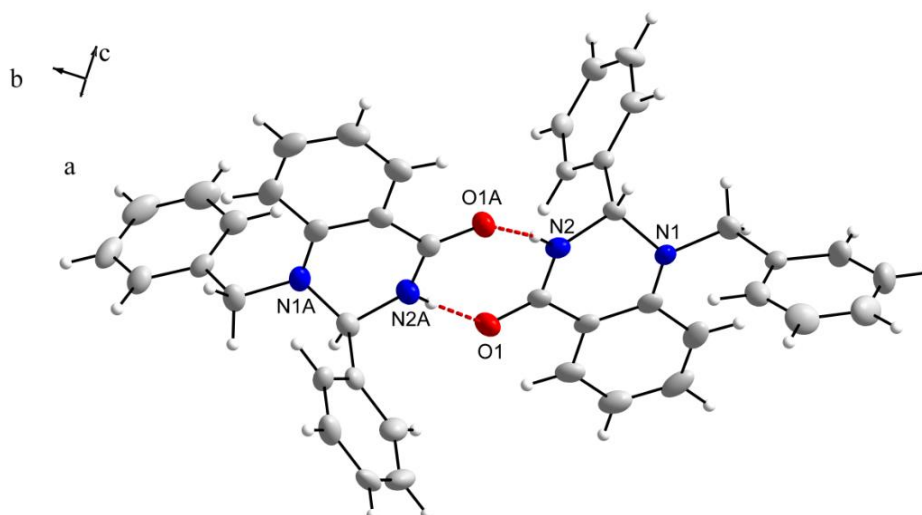


Figura 28. Representação da estrutural do cristal do composto **63**. As linhas tracejadas representação as interações intermoleculares N-H...O=C.

Voltando à **Tabela 8**, onde se estudava a condensação entre a 2-aminobenzamida (**59**) e benzaldeído (**60a**), utilizamos também um material chamado SBA-15 (Entrada 5), uma forma mesoporosa de sílica. Com ele, a dihidroquinazolinona **61a** foi obtida em 40% de rendimento, observando-se também a quinazolinona **62a** em 15%. Mas com o uso do SBA impregnado com nanopartículas de ouro (Entrada 6), em 3 horas a dihidroquinazolinona **61a** foi obtida em 80% de rendimento isolado, na ausência de subprodutos. Como o material se mostrou efetivo e seletivo como catalisador para a produção da dihidroquinazolinona, resolveu-se estender o estudo de sua aplicabilidade, sendo, portanto, realizada a otimização da quantidade de catalisador. As reações foram finalizadas quando observado o consumo total da 2-aminobenzamida **59** (**Tabela 9**). Ambos materiais de SBA foram disponibilizados pelo Prof. Dr. Edilson V. Benvenuto, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com o qual realizamos esse trabalho em colaboração e derivou-se uma publicação no periódico *Colloids and Surfaces A*.¹²¹

Tabela 9. Otimização das condições da condensação da 2-aminobenzamida **59** com benzaldeído **60a** utilizando SBA/AuNP como catalisador.^a

Ent.	Cat.	Quant. Cat. (mg) / (Au mol%)	Tempo (min)	Rend. 61a (%)
1	SBA/AuNPs	100 / 2,0	20	92
2	SBA/AuNPs	50 / 1,0	40	90
3	SBA/AuNPs	30 / 0,6	90	91
4	SBA/AuNPs	10 / 0,2	180	80
5	SBA/AuNPs ^b	30 / 0,6	180	86 ^e
6	SBA/AuNPs ^c	30 / 0,6	180	76 ^e
7	SBA/AuNPs ^d	30 / 0,6	180	70 ^e

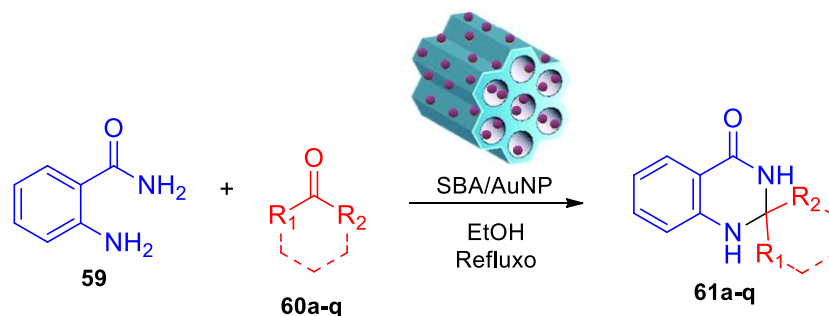
^a Condições: 1 mmol da 2-aminobenzamida (**59**), 1 mmol de benzaldeído (**60a**), 5 mL de etanol, refluxo. ^b 1^o reuso. ^c 2^o reuso. ^d 3^o reuso. ^e Rendimento do **61a** por RMN de ¹H.

Utilizando-se 100 mg da sílica mesoporosa ordenada SBA/AuNP como catalisador, em 20 minutos de reação o produto foi isolado em 92% de rendimento (Entrada 1). Com 50 mg e 30 mg de material, o produto foi obtido em rendimentos muito similares, entretanto, foram necessários maiores tempos reacionais para o consumo da 2-aminobenzamida **59** (Entradas 2 e 3, respectivamente). Utilizando 10 mg de catalisador, houve diminuição do rendimento para 80% e o tempo reacional dobrou (Entrada 4).

O reuso do material foi possível, mas os rendimentos diminuíram a cada experimento, bem como a seletividade ao produto formado (Entradas 5-7). Por RMN de ¹H, foi observado o aumento gradual da formação do produto de oxidação, quinazolin-4(3H)-ona (**62a**). Esse resultado é um indicativo de que com as condições adequadas, talvez seja possível produzir seletivamente as quinazolinonas utilizando esse material como catalisador, entretanto, nesse trabalho, foi explorada a seletividade na obtenção de dihidroquinazolinonas.

Em vista desses resultados, a condição empregando 30 mg de catalisador foi utilizada nas reações subsequentes. Essa condição foi escolhida com base na relação entre os valores de rendimentos obtidos em cada ensaio e a quantidade de catalisador. Utilizando 30 mg de catalisador por 1 mmol de reagente, o sistema catalítico foi avaliado e explorado para diferentes substratos carbonílicos. A variabilidade dos aldeídos e cetonas utilizados, bem como as condições de cada experimento estão apresentados na **Tabela 10**.

Tabela 10. Variabilidade estrutural das DHQs **61a-q** sintetizadas com o SBA-AuNP como catalisador.^a



Entrada	Composto	R ₁	R ₂	t (h)	Rend. (%)
1	61a	Ph	H	1,5	91
2	61b	4-OMe-Ph	H	1	83
3	61c	3,4-(OMe) ₂ -Ph	H	1,5	88
4	61d	3,4,5-(OMe) ₃ -Ph	H	1,5	76
5	61e	4-NMe ₂ -Ph	H	1,5	88
6	61f	4-(OProp)-Ph ^b	H	2	94
7	61g	4-NO ₂ -Ph	H	5	86
8	61h	4-F-Ph	H	3	80
9	61i	4-Cl-Ph	H	2,5	85
10	61j	4-Br-Ph	H	2,5	86
11	61k	2,3-Cl ₂ -Ph	H	3	79
12	61l	4-Br-3-F-Ph	H	2,5	74
13	61m	Tiofen-2-il	H	4	80
14	61n	Furan-2-il	H	2,5	83
15	61o	Piridin-2-il	H	2,5	77
16	61p	Me	Me	2	80
17	61q	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -		2	80

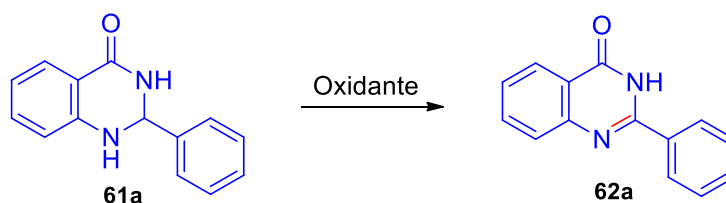
^a Condições: 1 mmol da 2-aminobenzamida (**59**), 1 mmol do composto carbonilado (**60a-q**), 3 mL de etanol, 30 mg de SBA/AuNP refluxo. ^b Prop = propargil.

A formação das DHQs ocorreu entre 1-2 horas ao se utilizar benzaldeídos substituídos com grupos doadores (Entradas 2-6), levando aos produtos esperados em altos rendimentos, notando-se menor rendimento apenas para o substrato polissubstituído (Entrada 4). A reação também forneceu DHQs

seletivamente para substratos eletrorretiradores e heteroaromáticos (Entradas 7-12 e 13-15, respectivamente), mas maiores tempos reacionais foram necessários para conversão total dos reagentes de partida (2,5-5 horas). A reação também ocorreu com o uso de cetonas (Entradas 16 e 17), levando aos produtos desejados em bons rendimentos.

Almejando sintetizar quinazolinonas substituídas, a seguir foram realizadas oxidações da DHQ **61a** para se obter a quinazolinona **62a**. Na literatura são descritas diversas condições para realizar essa transformação, como KMnO_4 ,¹²² MnO_2 ,¹²³ I_2 ,¹²⁴ TBHP¹²⁵ e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$.¹²⁶ Foram testados alguns desses métodos e os resultados são descritos na **Tabela 11**. O uso de I_2 e KMnO_4 como agentes oxidantes levou às quinazolinonas em altos rendimentos em apenas uma hora de reação (Entradas 1 e 2). O uso de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ levou ao produto de oxidação em rendimento de 70%, sendo necessário o uso de H_2O na mistura reacional para solubilizar o sal (Entradas 3 e 4). A utilização de SeO_2 e MnO_2 também é viável, mas traz consigo a desvantagem da necessidade do uso de grande excesso de oxidante, levando a perdas no rendimento devido à adsorção dos produtos ao material.¹²⁷

Tabela 11. Ensaio de oxidação da 2-fenil-DHQ **61a**.

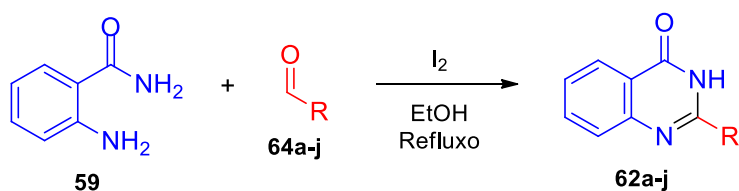


Entrada	Oxidante	Condições	t (h)	Rend. (%) ^a	Rend. lit. (%) ^b
1	I_2	EtOH (refluxo)	1	92	74
2	KMnO_4	Acetona (refluxo)	1	90	93
3	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	MeCN (refluxo)	2	Traços	-
4	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	MeCN/ H_2O (refluxo)	1	70	-
5	SeO_2	EtOH (refluxo)	1,5	73	-
6	MnO_2	EtOH (refluxo)	2	81	87

^a Rendimento isolado. ^b Rendimento da literatura.

Baseado no que já foi relatado na literatura, também foi avaliado um método *one-pot* para a síntese de quinazolinonas diretamente a partir do 2-aminobenzamida (**59**) e aldeídos (**64a-j**), utilizando I₂ como catalisador e oxidante. O processo *one-pot* na reação modelo com benzaldeído (Entrada 1) levou ao composto **62a** em 91% de rendimento isolado. A seguir, foi construída uma série de compostos utilizando essa metodologia (**Tabela 12**).

Tabela 12. Rendimentos das quinazolinonas **62a-j** obtidas por ciclização/oxidação *one-pot* utilizando iodo como catalisador/oxidante.^a



Entrada	Composto	R	Rendimento (%)
1	62a	Ph	91
2	62b	4-OMe-Ph	86
3	62c	3,4-(OMe) ₂ -Ph	84
4	62d	3,4,5-(OMe) ₃ -Ph	77
5	62e	4-NMe ₂ -Ph	66
6	62f	4-F-Ph	72
7	62g	4-Cl-Ph	75
8	62h	Piridin-2-il	70
9	62i	Heptil	60
10	62j	(<i>E</i>)-Estiril	57

^a Condições: 2 mmol de 2-aminobenzamida (**59**), 2 mmol de aldeído (**64a-j**), 4 mmol de iodo e 10 mL de etanol.

A síntese de 4-cloroquinazolinonas foi realizada com a utilização do sistema SOCl₂/DMF. Através da análise por CCD, observou-se o consumo das quinazolinonas e a formação de um novo produto durante a reação e após o tratamento. Entretanto, após a solubilização da amostra em DMSO-*d*₆ para análise por RMN, a amostra foi convertida de volta ao reagente de partida **62**. O mesmo foi notado ao analisar novamente o produto cerca de 30 minutos após o tratamento. Notando esse comportamento, decidiu-se sintetizar as 4-

cloroquinazolinas e utilizá-las imediatamente para a construção dos compostos finais, através de um processo similar ao *one-pot*. Esse procedimento será mostrado posteriormente, na etapa de síntese dos híbridos (seção 4.2.3.).

4.2. Síntese dos compostos híbridos e avaliação da atividade antiproliferativa contra células cancerosas

Nessa etapa serão discutidas as etapas de produção dos híbridos através da combinação dos núcleos farmacofóricos produzidos anteriormente. Na **Figura 29** são mostrados genericamente os tipos de estruturas que foram estudadas nesse trabalho. É importante notar que os híbridos chalcona-DHPMs e as propargiloxichalconas – descritos na seção 4.3 – não foram sintetizados durante o período do Doutorado, apenas os resultados relacionados a determinação de suas atividades. Mais detalhes serão dados nas respectivas seções.

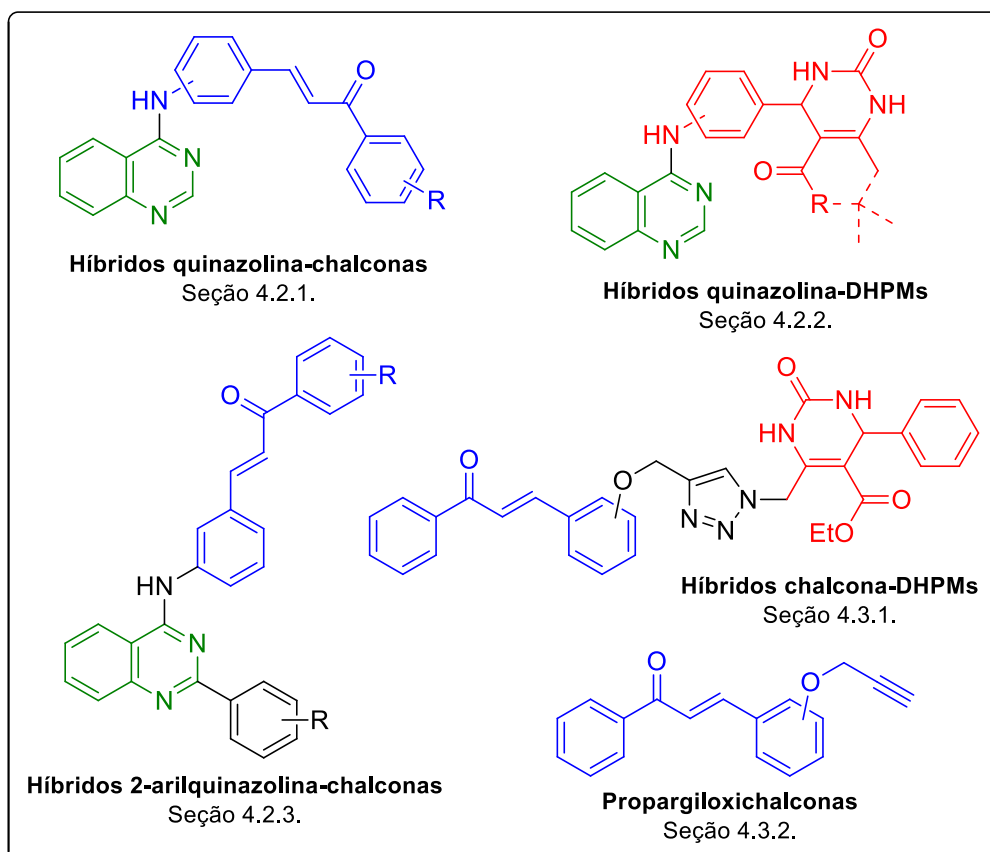
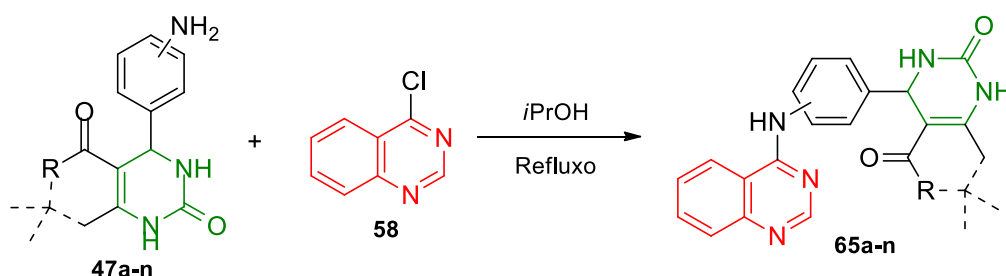


Figura 29. Estruturas genéricas dos grupos de compostos híbridos estudados nesse trabalho.

4.2.1. Híbridos quinazolina-DHPMs

De posse das amino-DHPMs **47a-n**, foram realizadas reações de substituição nucleofílica aromática na 4-cloroquinazolina **58**. Na literatura, essa reação é comumente realizada utilizando-se isopropanol em refluxo como solvente.¹²⁸ Aplicando essas condições aos nossos substratos, os reagentes foram consumidos rapidamente, com o produto precipitando da solução reacional. Todos os produtos puderam ser obtidos em purezas aceitáveis com uma filtração em funil de Büchner. Os híbridos quinazolina-DHPMs **65a-n** foram obtidos em rendimentos razoáveis (60-85%) como mostrado na **Tabela 13**.

Tabela 13. Rendimentos da síntese dos híbridos quinazolina-DHPMs **65a-n**.^a



Entrada	Produto	Posição NH	R	Rendimento (%)
1	65a	<i>meta</i>	OMe	66
2	65b	<i>meta</i>	OEt	71
3	65c	<i>meta</i>		80
4	65d	<i>meta</i>		71
5	65e	<i>meta</i>	Me	69
6	65f	<i>meta</i>	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	60
7	65g	<i>meta</i>	NHBn	75
8	65h	<i>para</i>	OMe	65
9	65i	<i>para</i>	OEt	70
10	65j	<i>para</i>		82
11	65k	<i>para</i>		66
12	65l	<i>para</i>	Me	66
13	65m	<i>para</i>	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	72
14	65n	<i>para</i>	NHBn	80

^a Condições reacionais: 0,2 mmol de amino-DHPM (**47a-n**), 0,2 mmol da 4-cloroquinazolina (**58**), 2 mL de isopropanol.

A seguir é mostrado o espectro de RMN de ^1H de um exemplo representativo dessa classe de compostos (**65f**). Na **Figura 30** pode ser vista a atribuição dos sinais, realizada com base nos seus deslocamentos químicos, multiplicidade e por comparação com espectros de compostos análogos. É possível observar em 11,76 ppm um simpleto largo, atribuído ao hidrogênio do NH ligado à quinazolina (H_a) e sinais entre 9,6 e 7,2 ppm, atribuídos aos hidrogênios das porções aromáticas e aos hidrogênios ligados aos nitrogênios do anel da DHPM (H_b - H_i) conforme as legendas na figura. Em 5,23 ppm encontra-se um duplete, atribuído ao hidrogênio benzílico H_m e entre 2,5 e 0,9 ppm os demais sinais dos hidrogênios alquílicos H_n - H_q . Os hidrogênios H_n e H_o são diastereotópicos e seus sinais aparecem como pares de dupletos, enquanto os sinais dos hidrogênios H_p e H_q dos grupos metila aparecem separados por estarem em ambientes químicos diferentes (axial e equatorial).

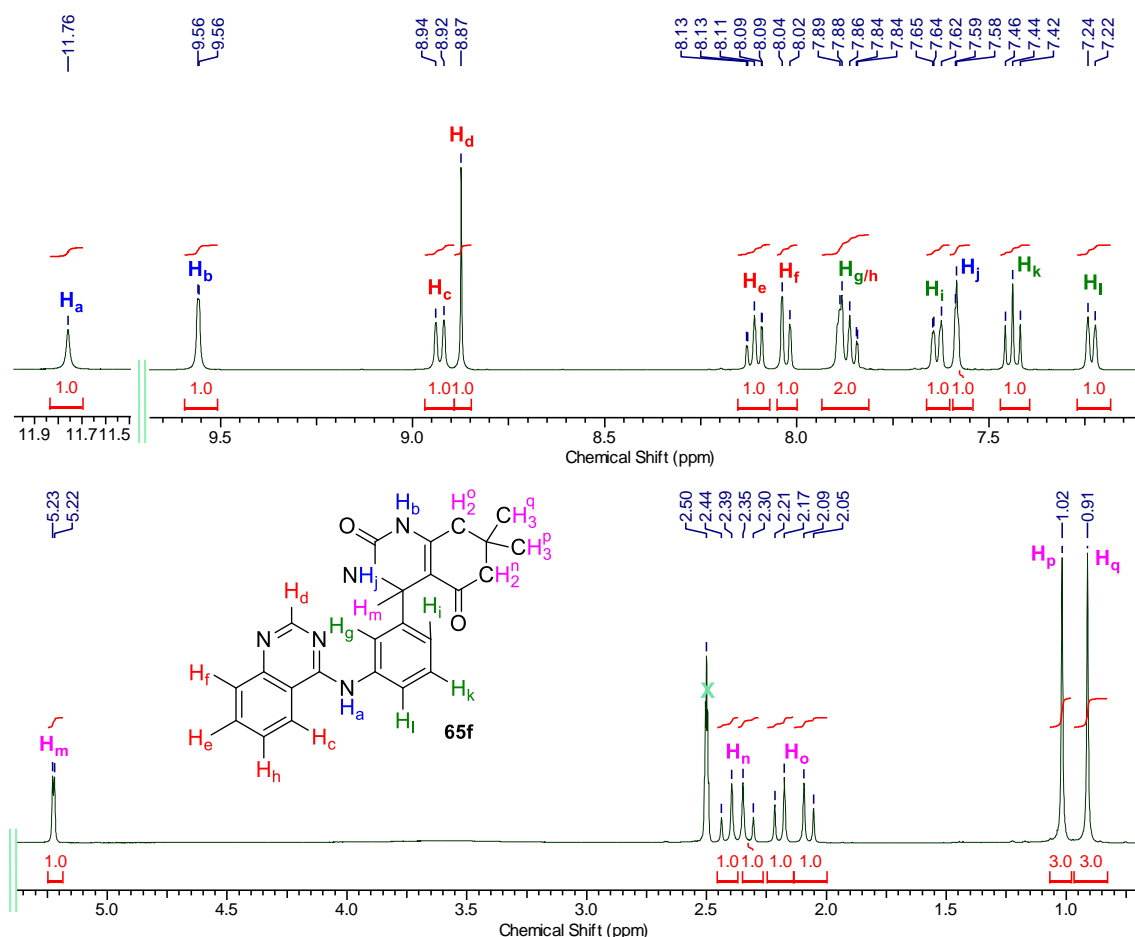


Figura 30. Ampliações relevantes do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do híbrido quinazolina-DHPM **65f**.

Com base nos resultados relatados na literatura acerca das atividades biológicas de 4-anilinoquinazolininas para o tratamento de diversos tipos de cânceres, estabelecemos um trabalho colaborativo com a professora Dra. Giovanna B. Longato do *Laboratório de Pesquisa em Biologia Celular e Molecular de Tumores e Compostos Bioativos* da Universidade São Francisco (USF). Os compostos híbridos **65a-n** foram avaliados contra um painel de quatro linhagens celulares tumorais, U251 (glioblastoma), MCF-7 (câncer de mama), OVCAR-3 (câncer de ovário), NCI/ADR-RES (câncer de ovário multirresistente) e uma linhagem de células saudáveis, HaCat (queratinócitos).

Tabela 14. Valores de GI₅₀ dos híbridos quinazolina-DHPMs **65a-n** contra um painel de linhagens celulares.

Entrada	Composto	GI ₅₀ (µM)				
		U251 ^a	MCF-7 ^b	OVCAR-3 ^c	NCI/ADR-RES ^d	HaCat ^e
1	65a	76,86	76,19	54,98	> 100	72,08
2	65b	> 100	> 100	65,61	71,83	38,10
3	65c	> 100	> 100	79,96	85,82	64,10
4	65d	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
5	65e	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
6	65f	71,00	> 100	> 100	> 100	> 100
7	65g	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
8	65h	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
9	65i	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
10	65j	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
11	65k	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
12	65l	ND ^f	> 100	> 100	> 100	> 100
13	65m	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
14	65n	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
15	Doxorrubicina	26,01	5,04	5,40	13,54	< 2,94

^a Glioblastoma. ^b Câncer de mama. ^c Câncer de ovário. ^d Câncer de ovário resistente. ^e Queratinócitos. ^f Não determinado.

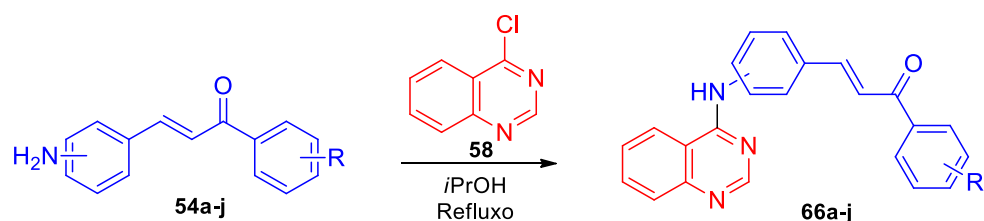
Na **Tabela 14** são apresentados os valores de GI₅₀ (*growth inhibitory 50%*) dos híbridos contra as cinco linhagens celulares. Os valores de GI₅₀

representam as concentrações necessárias para reduzir o crescimento da população celular a 50% em relação à população inicial. Quanto menor o valor de GI₅₀, menor a quantidade de composto necessária para se observar o efeito esperado. As quinazolina-DHPMs **65a-n** foram pouco ativas nos ensaios realizados. O menor valor de concentração observado foi um GI₅₀ = 54,98 μM, do composto **65a** contra a linhagem OVCAR-3 (Entrada 1). Os demais valores são majoritariamente maiores que 100 μM.

4.2.2. Híbridos quinazolina-chalconas

A combinação das moléculas foi realizada da mesma forma relatada para os derivados de DHPMs. Os compostos foram refluxados em isopropanol até a observação do consumo da anilina. Por fim, os produtos foram precipitados do solvente reacional e caracterizados sem purificações adicionais. Na **Tabela 15** são mostrados os rendimentos obtidos na síntese de cada um dos híbridos.

Tabela 15. Reações entre aminochalconas e 4-cloroquinazolina e seus rendimentos isolados.^a



Entrada	Produto	Posição NH	R	Rendimento (%)
1	66a	<i>meta</i>	H	72
2	66b	<i>meta</i>	4-Me	69
3	66c	<i>meta</i>	3-OProp ^b	65
4	66d	<i>meta</i>	4-OProp ^b	68
5	66e	<i>meta</i>	3-OMe-4-OProp ^b	70
6	66f	<i>para</i>	H	75
7	66g	<i>para</i>	4-Me	71
8	66h	<i>para</i>	3-OProp ^b	66
9	66i	<i>para</i>	4-OProp ^b	63
10	66j	<i>para</i>	3-OMe-4-OProp ^b	65

^a Condições: 0,2 mmol de aminochalcona (**54a-j**), 0,2 mmol de 4-cloroquinazolina (**58**), 2 mL de isopropanol. ^b Prop = propargil.

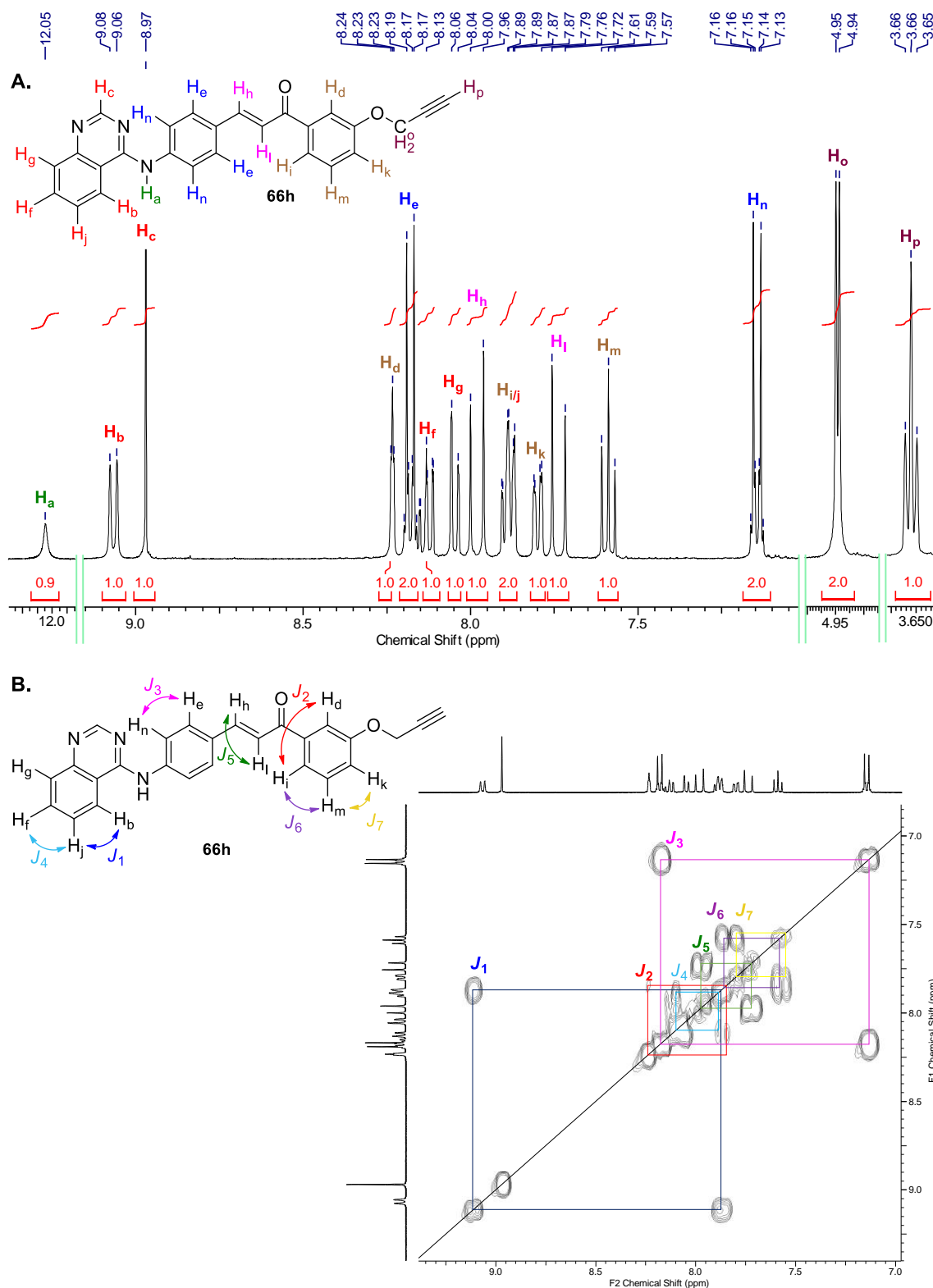


Figura 31. A. Ampliações relevantes do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido quinazolina-chalcona **66h**. **B.** Mapa de contorno da análise bidimensional de COSY ^1H - ^1H para o composto **66h** (400 MHz, CDCl_3).

Através da análise de RMN de ^1H foi possível comprovar a estrutura dos produtos, tanto pelo desaparecimento do simpleto anteriormente observado perto de 5,0 ppm relativo ao NH_2 , como pelo aparecimento do sinal do NH próximo a 12,0 ppm. Na **Figura 31** são mostradas ampliações relevantes do espectro do composto **65h**, onde estão correlacionados os sinais com os seus respectivos hidrogênios através de legendas, e o espectro de COSY ^1H - ^1H , no qual foram destacados os principais acoplamentos, utilizados para atribuir corretamente os sinais.

Através do espectro de COSY da **Figura 31b** puderam-se identificar as correlações entre H_j - H_b e H_h - H_f (nomeados J_1 e J_4 , respectivamente). Também foram identificados acoplamentos entre os hidrogênios H_d - H_i (J_2), H_i - H_m (J_6) e H_m - H_k (J_7) do anel contendo o grupo propargila, acoplamento entre os hidrogênios H_n - H_e (J_3) do anel *para*-substituído e entre os hidrogênios H_h - H_i (J_5) da ligação dupla com configuração *E*.

Esses compostos foram submetidos aos mesmos ensaios que os híbridos quinazolina-DHPMs para avaliar suas atividades antiproliferativas frente a linhagens celulares tumorais. Diferentemente das quinazolina-DHPMs **65a-n**, as quinazolina-chalconas **66a-n** foram ativas contra múltiplas linhagens celulares (**Tabela 16**). O perfil ideal consistiria em um valor de IC_{50} baixo para uma ou mais linhagens de câncer e um alto valor para linhagens saudáveis (HaCat, nesse caso).

Após a análise dos resultados, foi possível notar que praticamente todos os híbridos apresentaram pelo menos um valor de $\text{GI}_{50} < 10 \mu\text{M}$. O composto **66a** mostrou valores de 4,61, 6,23 e 6,91 μM contra as linhagens U251, MCF-7 e NCI/ADR-RES, respectivamente (Entrada 1), enquanto **66b** apresentou $\text{GI}_{50} < 4,38 \mu\text{M}$ contra U251 e OVCAR-3 (Entrada 2). O composto **66c** apresentou valores de $\text{GI}_{50} < 5,60 \mu\text{M}$ para todas as linhagens estudadas (Entrada 3), mas afeta células saudáveis. Esse resultado não é excludente, visto que agentes citotóxicos como a Doxorrubicina (Entrada 11) também são tóxicos contra células saudáveis. A seletividade é benéfica, mas não mandatária.

Tabela 16. Valores de GI₅₀ dos híbridos quinazolina-chalconas **66a-j** frente a um painel de linhagens celulares.

Entrada	Composto	GI ₅₀ (µM)				
		U251 ^a	MCF-7 ^b	OVCAR-3 ^c	NCI/ADR-RES ^d	HaCat ^e
1	66a	4,61	17,05	6,23	6,91	4,55
2	66b	< 4,38	12,23	< 4,38	> 100	< 4,38
3	66c	< 3,95	5,60	4,04	< 3,95	< 3,95
4	66d	4,51	> 100	15,44	19,26	7,18
5	66e	7,60	> 100	51,14	> 100	3,95
6	66f	12,72	> 100	5,54	> 100	6,77
7	66g	< 4,38	> 100	> 100	< 4,38	31,99
8	66h	4,98	> 100	15,17	28,71	7,47
9	66i	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
10	66j	> 100	> 100	69,07	> 100	35,48
11	Doxorrubicina	26,01	5,04	5,40	13,54	< 2,94

^a Glioblastoma. ^b Câncer de mama. ^c Câncer de ovário. ^d Câncer de ovário resistente. ^e Queratinócitos.

Os compostos **66d**, **66e**, **66g** e **66h** apresentaram valores de GI₅₀ < 7,60 µM contra U251 (Entradas 4, 5, 7 e 8). O composto **66g** também foi bastante ativo contra a linhagem NCI/ADR-RES (Entrada 7), e além disso, apresentou um alto valor de GI₅₀ para a linhagem de células saudáveis HaCat (31,99 µM), mostrando-se seletivo contra células tumorais, sendo um importante candidato para estudos subsequentes.

Tabela 17. Valores de TGI para os compostos **66a-c** contra 5 linhagens celulares.

Entrada	Composto	TGI (µM)				
		U251 ^a	MCF-7 ^b	OVCAR-3 ^c	NCI/ADR-RES ^d	HaCat ^e
1	66a	> 100	> 100	19,80	> 100	7,80
2	66b	77,17	> 100	11,46	> 100	5,75
3	66c	86,30	> 100	4,04	< 3,95	< 3,95
4	Doxorrubicina	47,98	39,17	21,03	34,11	6,27

^a Glioblastoma. ^b Câncer de mama. ^c Câncer de ovário. ^d Câncer de ovário resistente. ^e Queratinócitos.

Para alguns dos compostos, pôde-se calcular o valor de TGI (*Total Growth Inhibition*). Esses valores se referem às concentrações necessárias para levar à total inibição do crescimento celular em relação à população inicial. Os compostos que expressam esse efeito são considerados citostáticos. Analisando a **Tabela 17**, pode-se notar que o composto **66c** apresentou valores de TGI de 4,04 μM contra OVCAR-3 e < 3,95 μM contra NCI/ADR-RES (Entrada 3). Já os compostos **66a** e **66b** apresentaram valores de 19,80 e 11,46 μM contra OVCAR-3 (Entradas 1 e 2). Os valores citados foram menores do que os obtidos para o controle positivo, Doxorrubicina (Entrada 4).

4.2.3. Híbridos 2-arylquinazolininas-chalconas

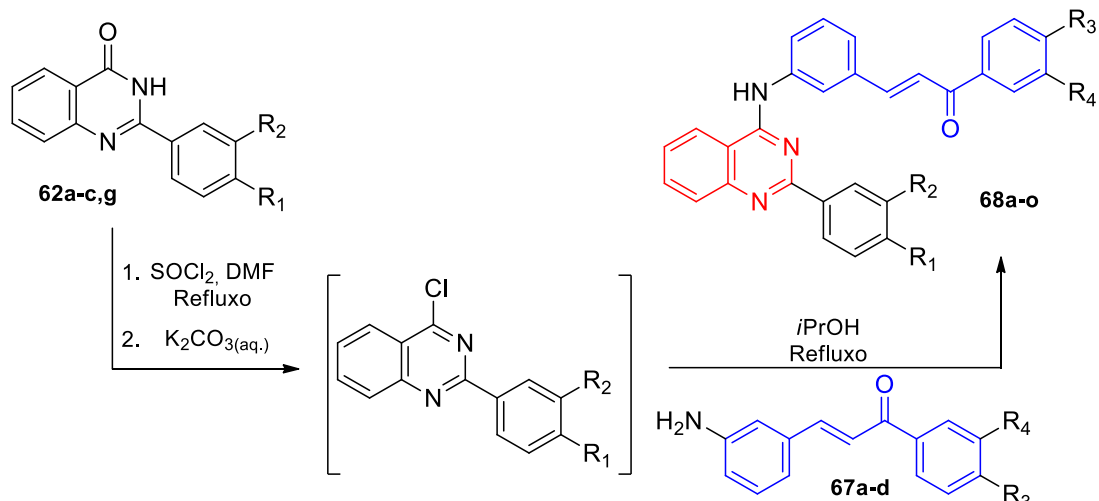
Tendo em vista os resultados de atividade antiproliferativa obtidos para os híbridos do tipo quinazolina-chalconas (**66a-j**), sintetizaram-se diferentes análogos, substituídos na posição 2 das quinazolininas. Essas moléculas foram desenhadas levando em consideração características estruturais apresentadas pelas quinazolina-chalconas mais ativas desse trabalho e também dados disponíveis na literatura.

Quatro 2-aryl-quinazolinonas foram utilizadas para dar continuidade aos estudos de hibridização molecular entre quinazolininas e chalconas, sendo elas a **62a** (2-fenil), a **62b** (2-(4-metóxi)-fenil) a **62c** (2-(3,4-dimetóxi)-fenil) e a **66g** (2-(4-cloro)-fenil). As chalconas foram escolhidas, e não as DHPMs, pois apresentaram atividades superiores. Dessa forma, é mais interessante inserir variações nos derivados mais ativos e estudar de que forma essas variações modulam as atividades.

Para sintetizar esses compostos, foi realizada a cloração das quinazolinonas **62a-c,g** com SOCl_2 para gerar 4-cloroquinazolininas. Como relatado anteriormente, esses compostos são conhecidos por serem sensíveis a umidade e hidrolisarem-se rapidamente aos seus reagentes de partida oxigenados.¹¹⁶ De fato, foi observada a decomposição do material por CCD e RMN em menos de 24 horas, mesmo quando armazenados em câmara dessecadora ou em freezer. Para evitar perdas, contaminações e/ou purificações desnecessárias, as clorações foram realizadas, e seus produtos imediatamente utilizados nas reações de substituição com aminochalconas

(**67a-d**). Com base nos melhores resultados de atividade antiproliferativa obtidos previamente para as quinazolina-chalconas **66a-j**, decidiu-se continuar o estudo com o uso de 3-aminochalconas. Os produtos finais foram obtidos em bons rendimentos, como mostrado na **Tabela 18**.

Tabela 18. Rendimentos dos híbridos 2-aryl-quinazolina-chalconas **68a-o**.^a



Entrada	Código	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendimento (%)
1	68a	H	H	H	H	73
2	68b	H	H	Me	H	60
3	68c	H	H	OMe	H	85
4	68d	H	H	OMe	OMe	80
5	68e	OMe	H	H	H	70
6	68f	OMe	H	Me	H	77
7	68g	OMe	H	OMe	H	92
8	68h	OMe	H	OMe	OMe	89
9	68i	OMe	OMe	H	H	69
10	68j	OMe	OMe	OMe	H	68
11	68k	OMe	OMe	OMe	OMe	75
12	68l	Cl	H	H	H	60
13	68m	Cl	H	Me	H	69
14	68n	Cl	H	OMe	H	72
15	68o	Cl	H	OMe	OMe	80

^a Condições: 0,2 mmol de quinazolinona (**62a-c,g**), 2 mL de SOCl₂ e 1 gota de DMF. Após, 2 mL de *i*PrOH e 0,2 mmol de aminochalcona (**67a-d**).

Na **Figura 32** é mostrado o espectro de RMN ^1H do composto **68h**, escolhido como representante dessa classe de compostos para elucidação estrutural. Em 11,69 ppm encontra-se um simpleto largo, atribuído ao H_a (vermelho) ligado ao nitrogênio. A região aromática do espectro foi ampliada na figura, podendo-se identificar os sinais dos hidrogênios H_b , H_f , H_j e H_i (azul) do anel *orto*-substituído da quinazolininas, os sinais dos hidrogênios H_c , H_e , H_h e H_m (rosa) do anel *meta*-substituído da chalcona, os sinais dos hidrogênios H_d e H_o (verde) do anel *para*-substituído, os sinais dos hidrogênios H_g e H_l (vermelho) da enona, os sinais H_k , H_n e H_p (roxo) do anel 1,3,4-trissubstituído da chalcona, e os singletos dos grupos metila (H_q e H_r , laranja) próximos a 3,8 ppm.

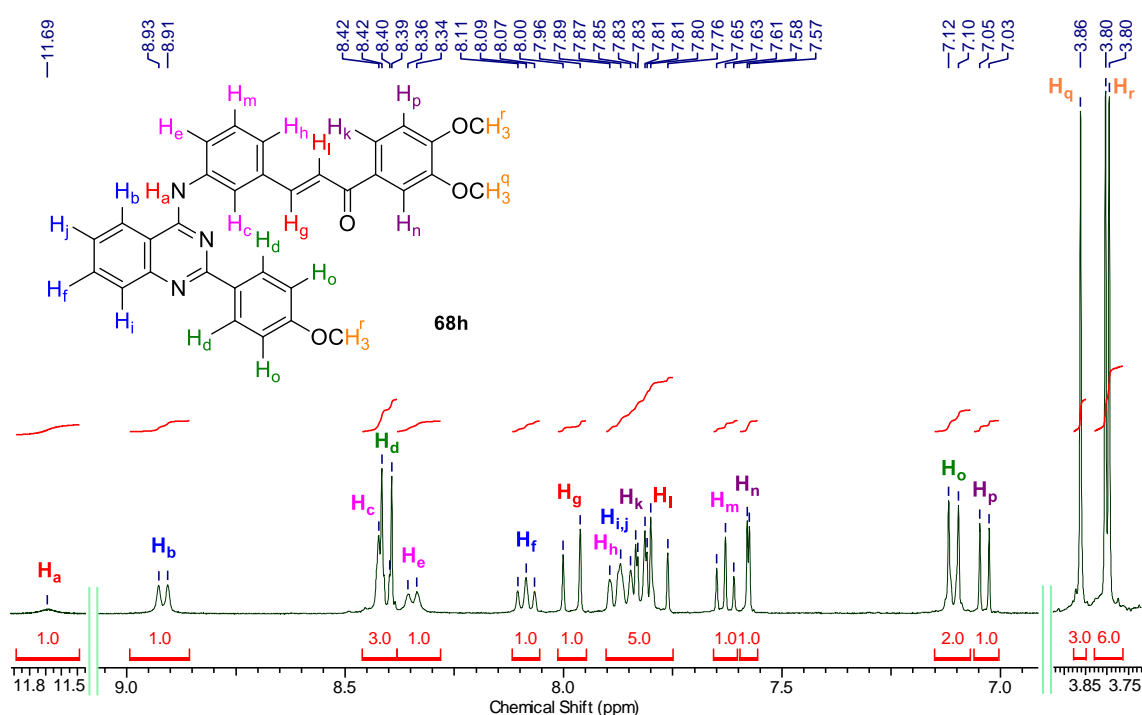


Figura 32. Ampliações relevantes do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido 2-aryl-quinazolina-chalcona **68h**.

Esses compostos foram encaminhados ao Dr. Renato J. S. Oliveira do Hospital de Amor, com quem estabelecemos uma colaboração para realizar a avaliação da atividade antitumoral e toxicidade usando *High Content Screening*, uma plataforma que utiliza a imagem microscópica fluorescente e sua análise automatizada para investigar eventos celulares como apoptose, viabilidade celular, ativação de receptores, produção de óxido, crescimento e sinalização celular.¹²⁹

4.3. Estudos correlacionados

4.3.1. Avaliação da atividade antiproliferativa dos híbridos chalcona-DHPMs contra linhagens celulares de câncer

Guiados por observações mostradas nos capítulos anteriores, tratando sobre a importância das chalconas e das DHPMs na descoberta de novas moléculas anticâncer, foi avaliada a atividade antiproliferativa de uma série de híbridos chalconas-DHPMs contra um painel de células. É importante ressaltar que a síntese dessas moléculas foi realizada durante o Mestrado,¹³⁰ entretanto o estabelecimento da colaboração com a professora Dra. Giovanna B. Longato da USF, as discussões e o tratamento de dados de atividade antiproliferativa foram realizados inteiramente durante o período de Doutorado. Na **Figura 33** podem ser vistas as estruturas dos compostos híbridos **69a-j**.

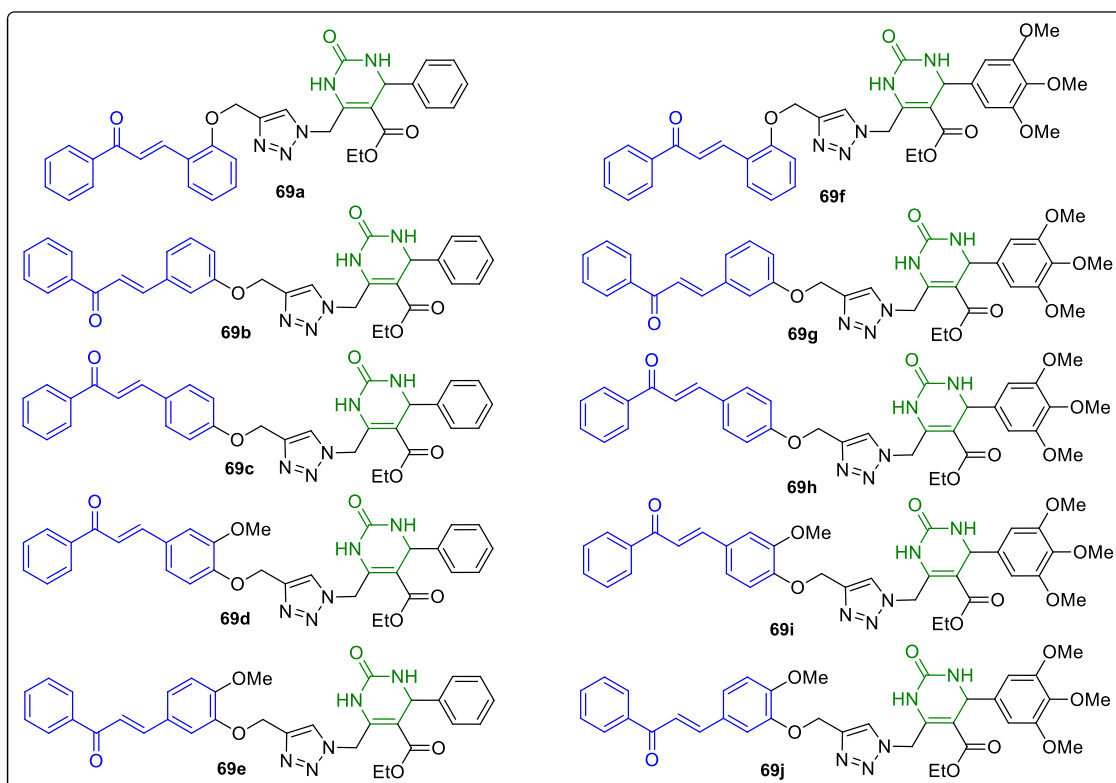


Figura 33. Estruturas dos híbridos chalcona-DHPMs.

Os híbridos **69a-j** foram avaliados contra um painel de seis linhagens celulares, U251 (glioblastoma), MCF-7 (câncer de mama), OVCAR-3 (câncer de ovário), NCI/ADR-RES (câncer de ovário resistente), HT29 (câncer de cólon), e uma linhagem de células saudáveis, HaCat (queratinócitos). Como

pode ser visto na **Tabela 19**, sete compostos apresentaram valores de IC₅₀ < 10 µM. O composto **69a** apresentou valores de IC₅₀ de 6,2, 9,9 e 6,4 µM nas linhagens MCF-7, OVCAR-3 E NCI/ADR-RES, respectivamente. O híbrido **69b** apresentou valores de 5,3 µM contra MCF-7 e 9,4 µM contra OVCAR-3, enquanto os compostos **69d**, e **69f-i** foram ativos contra a linhagem MCF-7 com valores de IC₅₀ de 4,7, 7,5, 4,9, 5,8 e 5,3 µM, respectivamente. Todos compostos foram ativos contra as linhagens MCF-7 com IC₅₀ < 15 µM, adicionalmente, **69d** foi seletivo quando comparado com as outras linhagens, inclusive as de células saudáveis HaCat.

Tabela 19. IC₅₀ dos híbridos **69a-j** contra diferentes linhagens celulares.

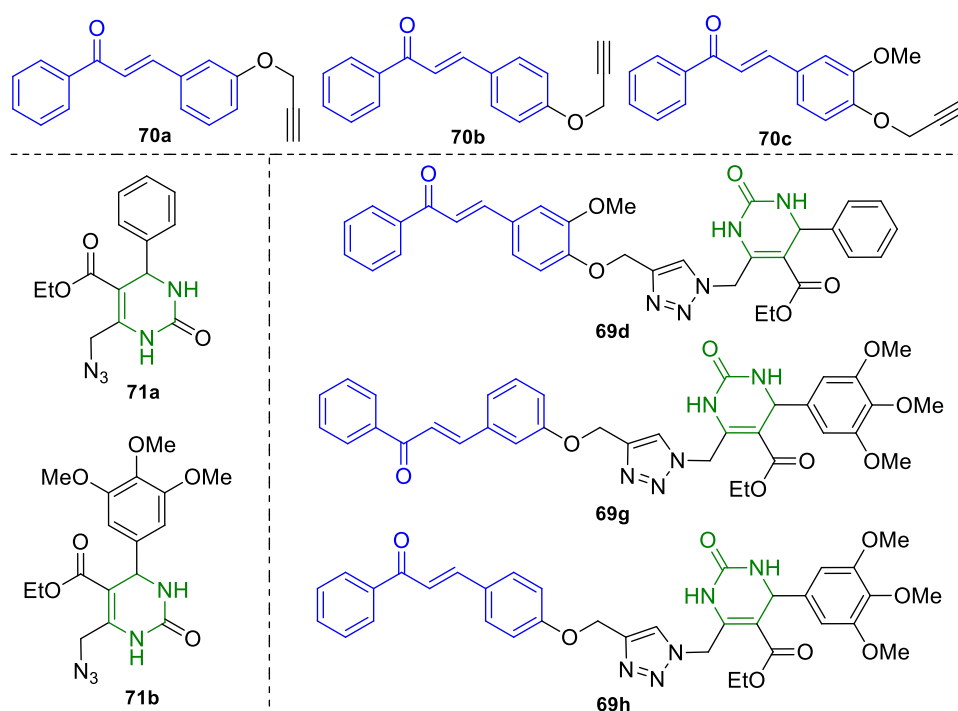
Entrada	Código	IC ₅₀ (µM)					
		U251 ^a	MCF-7 ^b	OVCAR-3 ^c	NCI/ADR-RES ^d	HT29 ^e	HaCat ^f
1	69a	27,0	6,2	9,9	6,4	18,6	6,7
2	69b	26,1	5,3	9,4	14,5	43,8	22,0
3	69c	65,1	11,5	70,6	54,8	> 100	22,0
4	69d	74,6	4,7	> 100	89,8	> 100	17,5
5	69e	24,6	12,3	15,3	26,8	41,1	12,0
6	69f	10,9	7,5	12,5	40,4	25,1	6,4
7	69g	13,3	4,9	17,9	39,6	93,9	15,1
8	69h	70,4	5,8	36,4	> 100	> 100	> 100
9	69i	> 100	5,3	23,5	> 100	> 100	34,8
10	69j	> 100	14,6	88,9	> 100	> 100	69,3
11	Doxo ^g	> 18,4	0,4	11,6	22,6	> 100	1,6

^a Glioblastoma. ^b Câncer de mama. ^c Câncer de ovário. ^d Câncer de ovário resistente. ^e Câncer de cólon. ^f Queratinócitos. ^g Doxorubicina.

A seguir foi investigado o efeito da hibridização molecular nos compostos mais ativos, comparando-se as atividades dos híbridos com a de seus derivados parentais (**Tabela 20**). O composto **69d** (Entrada 6) mostra atividades melhores que a chalcona de origem **70c** e a DHPM **71a** em relação às quatro linhas celulares analisadas (Entradas 3 e 4, respectivamente). O híbrido **69g** (Entrada 7) foi mais ativo que o chalcona **70a** e a DHPM **71b** contra as células MCF-7 (Entradas 1 e 5, respectivamente), mas não para as outras

linhagens. O mesmo comportamento foi observado para o híbrido **69h** (Entrada 8), que foi mais ativo que a chalcona **70b** e a DHPM **71b** contra células MCF-7 (Entradas 3 e 5, respectivamente). As DHPMs **71a,b** e a chalcona **70c** não foram ativas contra as células investigadas enquanto os derivados híbridos desses compostos mostraram baixos valores de IC₅₀, mostrando que a hibridização molecular foi importante para incrementar suas atividades.

Tabela 20. Valores de IC₅₀ (μM) dos híbridos mais ativos e de suas chalconas e DHPMs de origem.



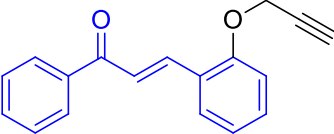
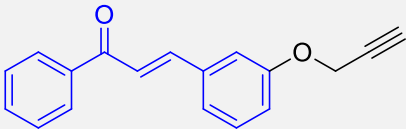
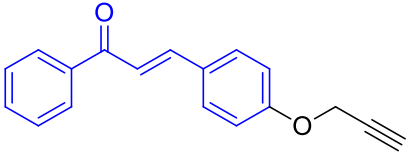
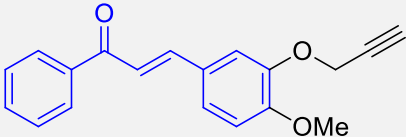
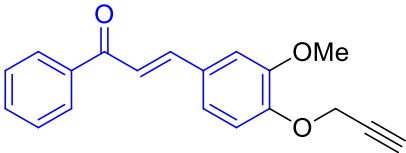
Entrada	Composto	IC ₅₀ (μM)				
		U251 ^a	MCF-7 ^b	NCI/ADR-RES ^c	HaCat ^d	
Chalconas	1	70a	6,42	21,07	16,19	6,12
	2	70b	33,2	64,9	> 100	9,86
	3	70c	> 100	> 100	> 100	> 100
DHPMs	4	71a	> 100	> 100	> 100	> 100
	5	71b	> 100	> 100	> 100	> 100
Híbridos	6	69d	44,3	2,8	53,3	10,4
	7	69g	8,7	3,2	25,9	19,9
	8	69h	46,0	3,8	> 100	> 100

^a Glioblastoma. ^b Câncer de mama. ^c Câncer de ovário resistente. ^d Queratinócitos.

4.3.2. Avaliação de citotoxicidade de propargiloxichalconas, inibição da migração celular e polimerização da tubulina

Propargiloxichalconas já foram relatadas como compostos ativos contra doenças negligenciadas como a malária, doença de Chagas, leishmaniose, e apresentaram também efeitos citotóxicos.¹³¹⁻¹³⁴ Considerando essas informações, estabelecemos uma colaboração com o professor Dr. Adriano D. Andricopulo, do *Laboratório de Química Medicinal e Computacional* da Universidade de São Paulo para realizar o estudo de uma série propargiloxichalconas. Nesse estudo, investigamos a citotoxicidade dessas moléculas contra uma linhagem celular de câncer de mama humano (MDA-MB-231) e seu mecanismo de inibição de reprodução celular. As propargiloxichalconas **72a-e** exibiram citotoxicidade contra a linha celular MDA-MB-231. Os compostos apresentaram valores de CC₅₀ entre 7,9 e 17 µM e estão descritos na **Tabela 21**.

Tabela 21. Valores de CC₅₀ das propargiloxichalconas contra a linhagem MDA-MB-231 de câncer de mama humano.

Entrada	Composto	Estrutura	CC ₅₀ (µM)
1	72a		11,9 ± 3,0
2	72b		7,9 ± 0,7
3	72c		9,9 ± 2,7
4	72d		16,4 ± 3,4
5	72e		8,6 ± 0,3
6	Colchicina	-	0,03 ± 0,01

Os valores de CC_{50} (*cytotoxic concentration*) representam a concentração de composto necessária para reduzir a viabilidade celular a 50%. A chalcona *meta*-substituída (**72b**, Entrada 2) apresentou uma atividade ligeiramente melhor ($CC_{50} = 7,9 \mu\text{M}$) quando comparada a dos substituintes isômeros **72a** e **72c** ($CC_{50} = 11,9$ e $9,9 \mu\text{M}$, Entradas 1 e 3 respectivamente). O composto **72d** (Entrada 4), que contém um grupo propargilóxi na posição *para* e o grupo metóxi em *meta* foi 2 vezes menos potente que o **72b** (Entrada 2), mostrando que nesse exemplo o grupo metóxi prejudicou a atividade. Já atividade do composto **72e** (Entrada 5), que possui um grupo propargilóxi na posição *meta* e o grupo metóxi em *para* foi comparável ao composto **72c** (Entrada 3); nesse caso, o grupo metóxi exerceu pouca influência.

Para entender melhor a atividade desses compostos e sondar a hipótese de modulação dos microtúbulos, as substâncias foram avaliadas em um ensaio *in vitro* de polimerização da tubulina (**Figura 34**). Os compostos **72b-e** inibiram 100% da polimerização da tubulina a uma concentração de $50 \mu\text{M}$, enquanto o composto **72a** mostrou baixa atividade, com um perfil similar ao do controle DMSO.

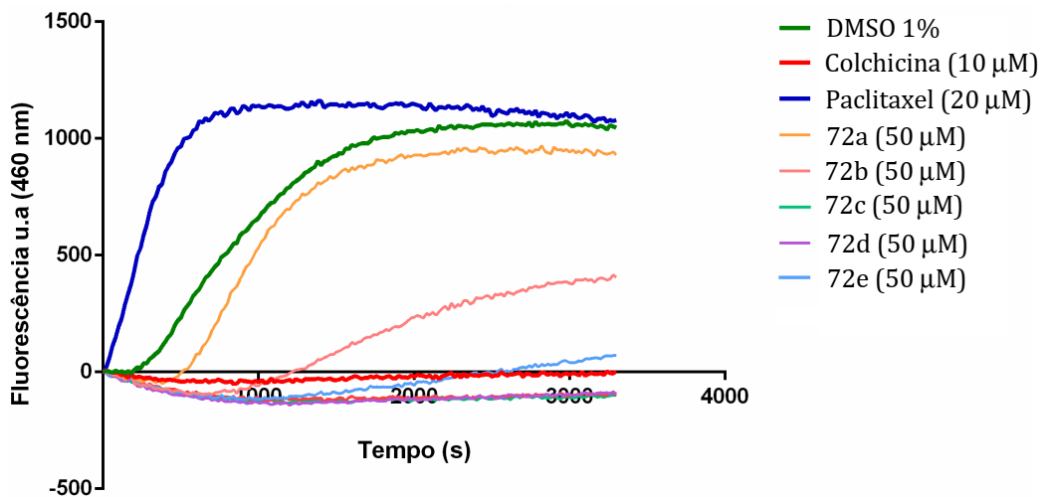


Figura 34. Polimerização da tubulina *in vitro*. A linha verde representa o controle negativo (DMSO 1%), a linha vermelha representa o controle de inibição (Colchicina 10%) e a linha azul escura representa o controle de estabilização Paclitaxel 20%).

Para confirmar o modo de ação das chalconas nas células de câncer, o composto **72b** foi avaliado em ensaios relacionados às funções dos

microtúbulos de migração celular e progressão do ciclo celular, e em um ensaio de imunofluorescência.

A migração celular é um passo essencial na metástase do tumor, é um processo que requer a reorganização do citoesqueleto, que é controlada pelos microtúbulos. Logo, a sua interrupção prejudica a migração celular.¹³⁵ Utilizando um ensaio de ranhura (*wound healing assay*), foram avaliados qualitativamente os efeitos da chalcona **72b** na migração celular. Na **Figura 35A** pode-se ver que utilizando o controle negativo (DMSO 0,5%), ocorre migração celular. O composto **72b** foi avaliado a 30 μM e inibiu a migração celular em 90% (**Figura 35B**), enquanto o controle positivo (Colchicina 1 μM) inibe a migração celular em 80%. Este resultado está de acordo com a modulação dos microtúbulos e sugere que este composto possa ser investigado quanto a propriedades antimetastáticas.

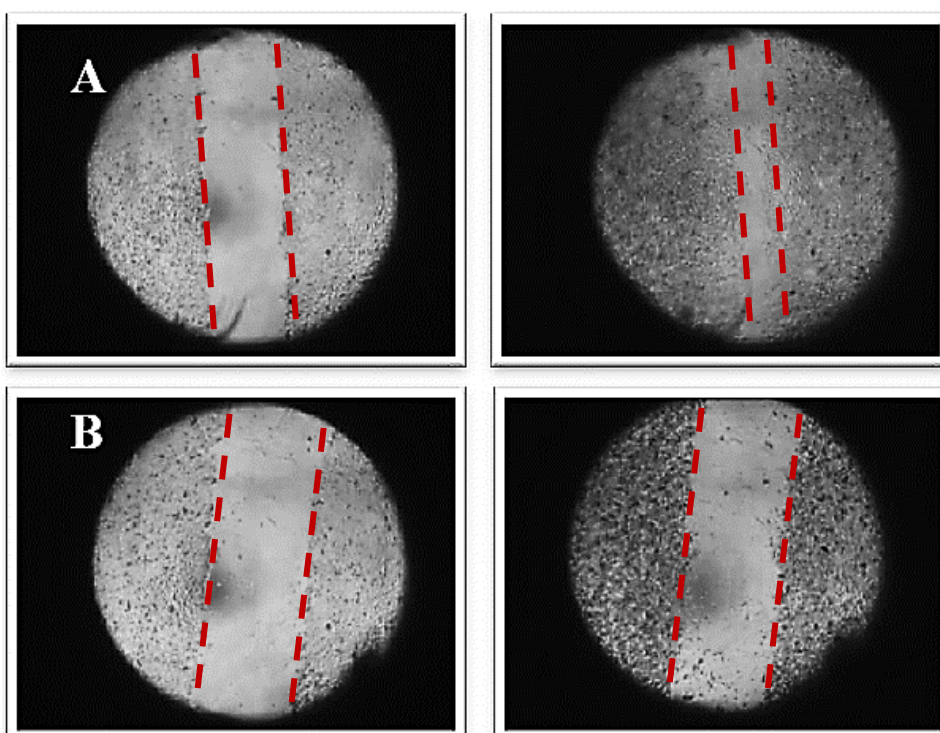


Figura 35. Ensaio de ranhura. **A.** Controle negativo (DMSO 0,5%) a 0 h (esquerda) e a 22 h (direita) da incubação. **B.** Composto **72b** (30 μM) a 0h (esquerda) e a 22 h (direita) após a incubação.

Os compostos que interagem com a tubulina interrompem a divisão celular, impedindo a montagem (inibidores) ou desmontagem (estabilizadores) do fuso

mitótico. Assim, a parada de células na fase G2/M do ciclo celular é um resultado *in vitro* comum da ruptura dos microtúbulos. Nesse contexto, analisamos a progressão do ciclo celular após incubação com o composto **72b**. Como mostrado na **Figura 36**, o controle negativo (DMSO 0,5%) mostrou uma população celular regular, com menos de 10% das células em apoptose / morto (Sub-G1), 40% das células na fase G1, 14% de as células na fase S e cerca de 20% das células na fase G2. Também foi possível observar cerca de 5% das células tetraploides (4n), que são esperadas devido à natureza das células tumorais. O controle positivo (Colchicina 0,5 μ M) apresentou um aumento significativo no número de células Sub-G1 (~ 20%), tetraploides (~ 20%) e G2/M (~ 35%), devido à ruptura do fuso mitótico e indução de apoptose. O composto **72b** apresentou perfil semelhante ao da Colchicina, promovendo acúmulo de células Sub-G1 (~ 20%), G2/M (~ 30%) e tetraploides (~ 10%), quando comparado ao controle negativo. Esses dados mostram a capacidade da chalcona **72b** em interromper o ciclo celular na fase G2/M.

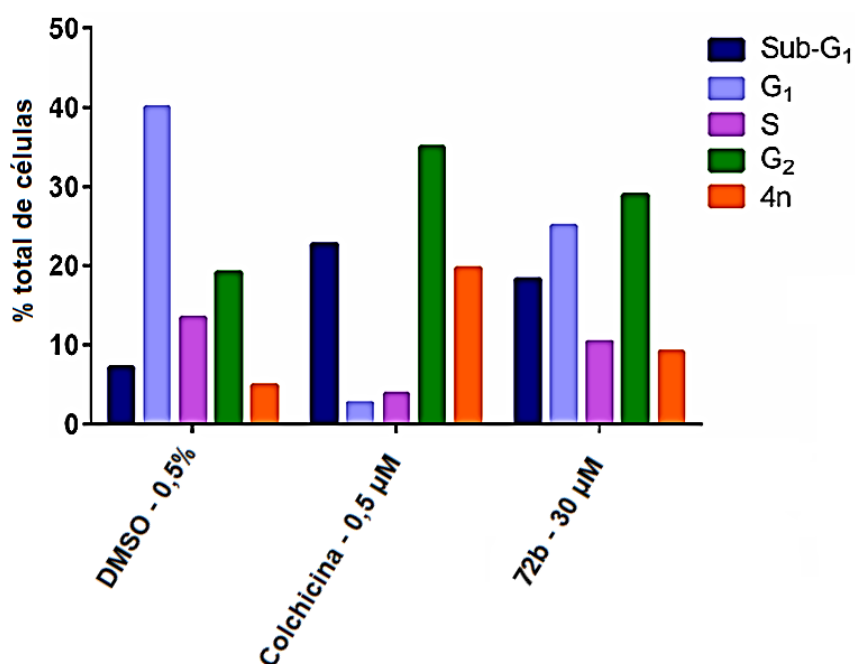


Figura 36. Efeito de **72b** (30 μ M) na progressão celular das células MDA-MB-231. DMSO (0,5%) foi usado como controle negativo e Colchicina (0,5 μ M) como controle positivo.

A parada do ciclo celular promovida pelo composto **72b** indica que ele pode modular a tubulina *in situ*. Para confirmar este efeito, a rede de microtúbulos das células MDA-MB-231 foi visualizada por marcação imunológica da tubulina após o tratamento com o composto **72b** e com os controles. As imagens da microscopia de fluorescência mostram que as células de controle negativo apresentaram uma rede de microtúbulos extensa e organizada, com morfologia alongada e núcleos regulares (**Figura 37A-C**).

As células MDA-MB-231 tratadas com **72b** (30 μ M) perderam a forma celular, apresentaram microtúbulos não organizados e o acúmulo de núcleos condensados e células polinucleares (**Figura 37D-F**). Estes resultados evidenciam que o composto **72b** modula a tubulina e bloqueia a progressão do ciclo celular. Um perfil semelhante foi obtido para as células tratadas com Colchicina (1 μ M) (**Figura 37G-I**).

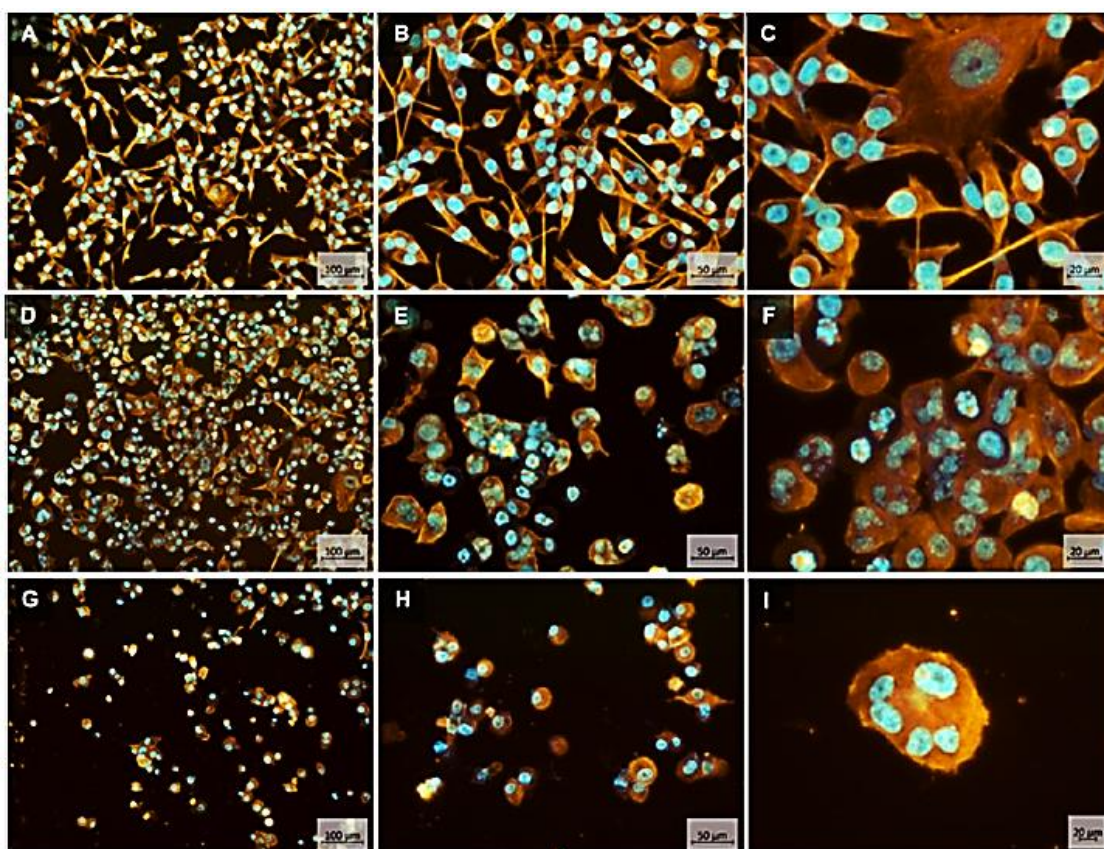


Figura 37. Efeitos morfológicos nas redes de microtúbulos das células MDA-MB-231. A tubulina está marcada em laranja e o DNA em azul. **A-C.** Controle negativo (DMSO 1%); **D-F.** Composto **72b** (30 μ M). **G-I.** Colchicina (1 μ M).

Para investigar o modo de ligação dessas moléculas, foram realizadas simulações de *docking* molecular com o composto **72b** no sítio de ligação da Colchicina. A principal modelagem obtida mostra uma interação do grupo propargilóxi de **72b** com o aminoácido Val α 181, que compõe o loop α T5 da tubulina, e uma interação hidrofóbica do anel aromático com os fragmentos Ala β 250, Leu β 255 e Cys β 241 que compõem, respectivamente, a alça β T7, a hélice β H8 e a hélice β H7 (**Figura 38A**). Como pode ser visto na **Figura 38B**, a modelagem obtida se sobrepõe bem ao ligante cristalográfico (PDB ID: 6NL). Além disso, a modelagem do **22b** mostrada na **Figura 38** foi encontrada em 7 de cada 10 simulações.

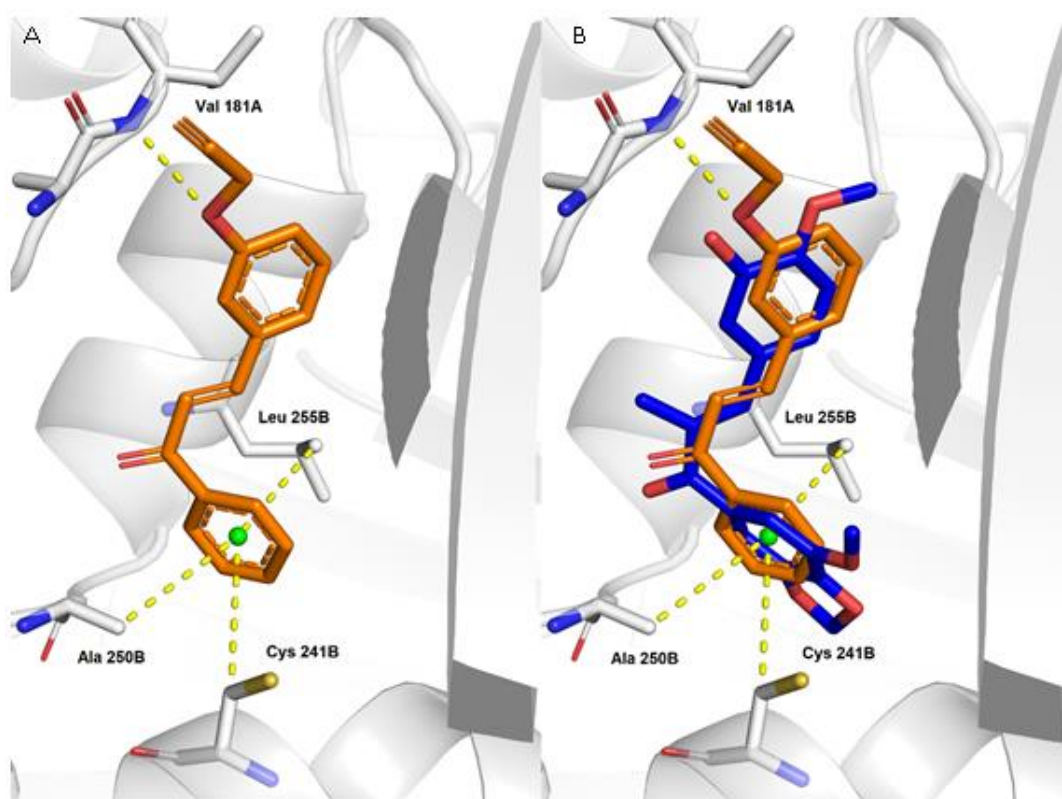


Figura 38. Estudo de modelagem molecular. As principais interações são representadas com linhas amarelas. **A.** Proposta de modo de ligação de **72b** (laranja) no sítio de ligação da Colchicina (PDB ID: 5JVD). **B.** Comparação entre a modelagem do **72b** (laranja) com uma chalcona cristalizada com a proteína (azul, PDB ID: 6NL).

5. Conclusões

Em relação a procedimentos sintéticos realizados, foi possível produzir os compostos híbridos do tipo quinazolina-DHPMs e quinazolina-chalconas através de sínteses convergentes. A maior parte dos produtos finais sintetizados nesse trabalho são inéditos (35 compostos inéditos) e trazem novidade tanto no ponto de vista de arquitetura molecular quanto de suas atividades biológicas. As atividades antiproliferativas observadas para alguns desses compostos foram bastante promissoras e forneceram informações importantes para a criação de novos protótipos bioativos.

Além disso foi identificada a possibilidade de se produzir amino-DHPMs através de um método *one-pot* de reação de Biginelli/redução do grupo nitro. Essa metodologia levou aos produtos em rendimentos maiores do que os observados em duas etapas. Também foi realizada a síntese seletiva de DHQs utilizando um catalisador à base de nanopartículas de ouro (SBA/AuNPs) através da reação entre 2-aminobenzamida e compostos carbonilados. A reação se mostrou eficiente para diversos tipos de substratos.

Em relação às atividades biológicas, os híbridos quinazolina-DHPMs foram pouco ativos frente às linhagens celulares tumorais avaliadas. Visto que essas moléculas trazem novidade no ponto de vista de variabilidade estrutural na hibridização molecular das dihidropirimidinonas, e que não são citotóxicas, estão sendo conduzidos estudos de atividade antiprotozoária.

Os híbridos quinazolina-chalconas mostraram boas atividades antiproliferativas contra células tumorais. Dentre os compostos estudados, o **66g** apresentou seletividade frente a células tumorais, com valores de $GI_{50} < 5 \mu\text{M}$ contra as linhagens de glioblastoma U251 e de câncer de ovário resistente NCI/ADR-RES, enquanto apresentou $GI_{50} = 32,0 \mu\text{M}$ contra queratinócitos saudáveis. O composto **66c** foi citotóxico, apresentando $TGI < 5 \mu\text{M}$ contra as linhagens de câncer de ovário OVCAR-3 e câncer de ovário resistente NCI/ADR-RES. Encontra-se em andamento a avaliação das chalconas que deram origem a esses compostos para avaliar a relevância da hibridização molecular com a porção quinazolina nesses ensaios.

Em estudos correlacionados, foi determinado que alguns híbridos chalcona-DHPMs possuem atividade antiproliferativa com valores de $IC_{50} < 10 \mu M$ contra diversas linhagens celulares e que na maior parte dos casos estudados, a hibridização molecular foi favorável para a atividade. Além disso, uma série de propargiloxichalconas mostrou atividade antiproliferativa contra a linhagem MCF-7 de câncer de mama e a habilidade de inibir a polimerização da proteína tubulina.

6. Procedimentos experimentais e caracterizações espectroscópicas

6.1. Materiais e métodos

Todos os reagentes usados no trabalho foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação, exceto acetato de etila, hexano, diclorometano, acetilacetona e cloreto de tionila, que foram purificados por destilação. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel (230-400 mesh) como fase estacionária e misturas variáveis de hexanos e acetato de etila como eluentes.

6.2. Equipamentos

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

Os espectros de infravermelho foram coletados em um espectrofotômetro BrukerAlpha-P (IV-RTA), e os pontos de fusão foram determinados em tubos capilares de vidro abertos em um equipamento Büchi M-565.

6.3. Procedimentos sintéticos

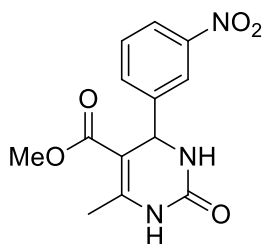
6.3.1. Reação de abertura da 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona – Síntese dos β -cetoésteres e β -cetamida **41b,c,g**⁸⁰

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 5 mmol de dioxinona, 5 mmol de NaOAc (anidro), e 15 mL do álcool (ou 5 mmol de benzilamina). A mistura foi aquecida até 100°C e mantida sob agitação até se observar o consumo da dioxinona. Ao término da reação (2-5 h), a mistura foi resfriada, diluída com éter e extraída três vezes com água e uma vez com solução saturada de NaCl. Foi adicionado Na₂SO₄ e, após a filtração, o solvente foi evaporado e a mistura purificada por cromatografia em coluna.

6.3.2. Reação multicomponente de Biginelli – Síntese das nitro-DHPMs **45a-q**⁸¹

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 3 mmol de nitrobenzaldeído, 3,2 mmol de ureia, 3 mmol do composto β -dicarbonilado, 5 mL de acetonitrila e 3 gotas de HCl_(conc.). A mistura foi agitada em refluxo até a visualização do término dos reagentes de partida em CCD (40% AcOEt / 60% hexanos). Em todas reações observou-se formação de precipitado. A mistura foi resfriada e levada ao refrigerador por pelo menos duas horas. O sólido foi então filtrado em funil de Büchner e lavado com água destilada e etanol gelado, depois seco sob pressão reduzida. A maior parte dos compostos foi obtida em pureza aceitável, os demais foram purificados por cromatografia em coluna. Para a produção dos compostos derivados da dimedona, a dimedona foi adicionada após o HCl_(conc.) em pequenas porções durante duas horas.

6-Metil-5-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45a)

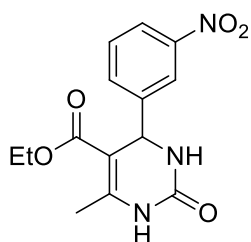


RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,41-9,34 (1H, m), 8,13 (1H, dt, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 8,08 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,94-7,88 (1H, m), 7,71-7,62 (2H, m), 5,29 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 3,54 (3H, s), 2,28 (3H, s). RMN de ¹³C (100 MHz,

DMSO-d₆): δ 165,6; 151,8; 149,7; 147,8; 146,7; 133,0; 132,9; 130,2; 122,4; 120,9; 98,1; 53,3; 50,9; 17,9. IV-RTA (ν_{\max} , cm⁻¹): 3356, 3216, 3105, 2959, 2363, 1692, 1604, 1532, 1348, 1228, 1094, 796, 694.

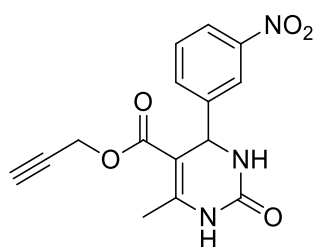
5-Etoxicarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona

(45b)



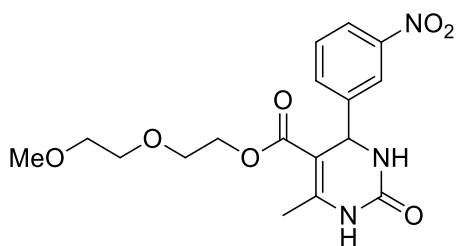
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,38 (1H, sl), 8,17-8,11 (1H, m), 8,08 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,91 (1H, sl), 7,70 (1H, dt, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 5,30 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,06-3,92 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,10 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 165,1; 151,8; 149,4; 147,7; 147,0; 133,0; 130,2; 122,4; 121,0; 98,3; 59,4; 53,6; 17,9; 14,0. IV-RTA (ν_{\max} , cm⁻¹): 3324, 3209, 3076, 2962, 2809, 2364, 1710, 1684, 1627, 1526, 1348, 1221, 1088, 796, 687.

6-Metil-5-(prop-2-in-1-iloxi)carbonil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45c)



RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53-9,47 (1H, m), 8,13 (1H, ddd, $J = 7,9$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 8,09 (1H, t, $J = 1,9$ Hz), 7,98-7,94 (1H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,65 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 5,30 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,70-4,58 (2H, m), 3,43 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 2,29 (3H, s). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 164,2; 151,6; 150,8; 147,8; 146,6; 133,0; 130,2; 122,4; 121,0; 97,4; 78,6; 77,2; 53,3; 51,1; 18,0. IV-RTA (ν_{\max} , cm⁻¹): 3362, 3260, 3082, 2923, 1736, 1698, 1526, 1348, 1215, 1088, 795, 687.

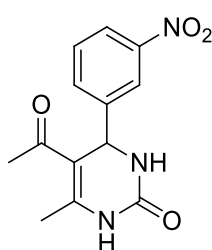
6-Metil-5-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)carbonil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45d)



RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,44-9,32 (1H, m), 8,18-8,10 (1H, m), 8,10-8,04 (1H, m), 7,95-7,87 (1H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 5,30 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,13-3,98 (2H, m), 3,60-3,47 (2H, m),

3,45-3,39 (2H, m), 3,39-3,33 (2H, m), 3,20 (3H, s), 2,30 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,0; 151,8; 149,8; 147,8; 146,9; 133,1; 130,2; 122,4; 121,0; 120,9; 98,2; 71,2; 69,4; 68,3; 62,7; 58,0; 53,5; 17,8. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3362, 3260, 3082, 2923, 1698, 1736, 1526, 1088, 1348, 1215, 1088, 1348, 1215, 1088, 795, 687.

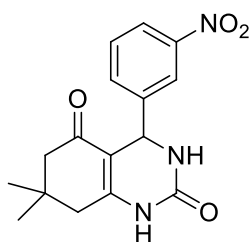
5-Acetil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45e)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,35 (1H, sl), 8,14-8,09 (2H, m), 8,01-7,97 (1H, m), 7,67 (1H, dt, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 2,32 (3H, s), 2,19 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 194,1; 152,0; 149,2; 147,9; 146,5; 146,4; 133,0; 130,2; 122,3; 121,1;

109,5; 53,0; 30,6; 19,1. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3343, 3266, 1679, 1596, 1526, 1329, 1234, 1107, 967, 764, 687, 573.

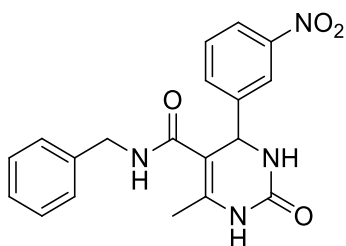
7,7-Dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,4,7,8-tetrahidro-(1H,6H)-quinazolin-2,5-diona (45f)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,65 (1H, sl), 8,11 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 8,07 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,97-7,92 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 2,44 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 2,30 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 2,04

(1H, d, $J = 16,0$ Hz), 1,02 (3H, s), 0,89 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 193,0; 153,2; 151,5; 147,7; 146,7; 133,1; 130,1; 122,2; 120,9; 106,4; 51,6; 49,7; 32,3; 28,7; 26,8. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3355, 3222, 3101, 2962, 1691, 1621, 1526, 1374, 1348, 1234, 719, 560.

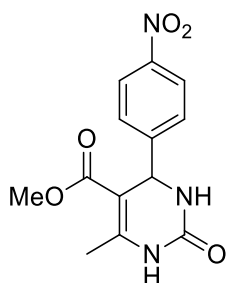
5-N-Benzilaminocarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45g)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,78-8,93 (1H, m), 8,21-8,13 (2H, m), 8,10 (1H, t, $J = 1,9$ Hz), 7,71-7,60 (3H, m), 7,19-7,12 (3H, m), 6,98-6,91 (2H, m), 5,45 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,29-4,16 (2H, m), 2,06 (3H,

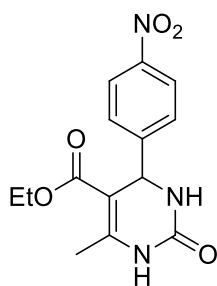
s). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 166,0; 152,2; 147,7; 146,4; 139,6; 138,8; 133,4; 130,2; 128,0; 126,9; 126,5; 122,4; 121,3; 103,7; 54,6; 42,1; 17,1.

6-Metil-5-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45h)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (1H, sl), 8.21 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.92 (1H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 3.53 (3H, s), 2.27 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,6; 151,8; 149,6; 146,7; 127,6; 123,9; 98,0; 53,5; 50,9; 17,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3362, 3222, 3114, 2998, 2352, 1717, 1691, 1635, 1520, 1355, 1228, 1094, 802.

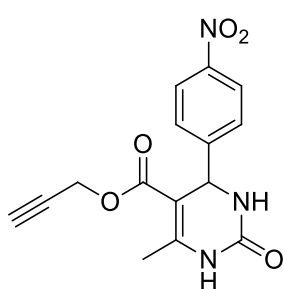
5-Etoxicarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45i)



RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,58 (1H, sl), 8,43 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,12 (1H, sl), 7,92 (1H, sl), 7,74 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,52 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,50 (3H, s) 1,32 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 165,1; 152,0; 151,8; 149,4; 146,7; 127,7; 123,8; 98,2; 59,4; 53,7; 17,9; 14,0. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3322, 3082, 2967,

1698, 1640, 1513, 1348, 1291, 1208, 1081, 770, 694.

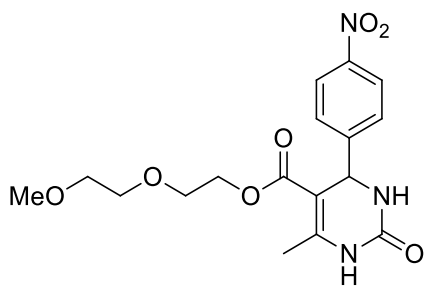
6-Metil-5-(prop-2-in-1-iloxi)carbonil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45j)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,52-9,44 (1H, m), 8,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,99-7,92 (1H, m), 7,52 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,70-4,59 (2H, m), 3,46 (1H, t, $J = 2,5$ Hz), 2,28 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,2; 151,6; 150,8; 146,8; 127,6; 123,8; 97,3; 78,6; 77,3; 53,4; 51,1; 18,0. IV-RTA (ν_{max} ,

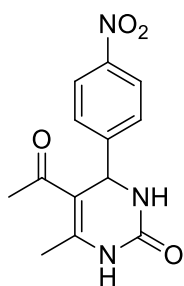
cm^{-1}): 3444, 3310, 1660, 1602, 1437, 1329, 1234, 840, 758, 713, 554.

6-Metil-5-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)carbonil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45k)



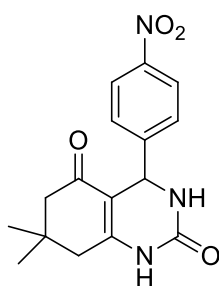
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,41-9,35 (1H, m), 8,21 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,93-7,87 (1H, m), 7,52 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,12-4,00 (2H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,47-3,33 (2H, m), 3,40-3,36 (2H, m), 3,22 (3H, s), 2,26 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,9; 152,0; 151,8; 149,7; 146,7; 127,6; 123,8; 98,1; 71,2; 69,4; 68,3; 62,7; 58,0; 53,6; 17,8. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3228, 3114, 2891, 1729, 1698, 1640, 1520, 1349, 1208, 1088, 770.

5-Acetil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (45l)



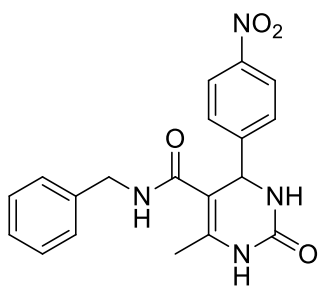
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,35-9,30 (1H, m), 8,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,01-7,94 (1H, m), 7,50 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,39 (1H, t, $J = 3,6$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,18 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 193,9; 152,0; 151,6; 149,1; 146,7; 127,7; 123,8; 109,5; 53,2; 30,6; 19,1. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3336, 3247, 3139, 1710, 1672, 1608, 1513, 1348, 1329, 1234, 821, 764, 719, 579.

7,7-Dimetil-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetrahidro-(1H,6H)-quinazolin-2,5-diona (45m)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,65-9,59 (1H, m), 8,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,94-7,88 (1H, m), 7,50 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,30 (1H, t, $J = 3,0$ Hz), 2,43 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 2,28 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 2,20 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 2,03 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 0,86 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 192,9; 153,1; 151,8; 151,6; 146,6; 127,6; 123,7; 106,4; 51,8; 49,7; 32,3; 28,6; 26,8. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3317, 3241, 2962, 1698, 1665, 1621, 1526, 1374, 1341, 1234, 827, 770, 726, 560.

5-*N*-Benzilaminocarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-ona (45n)

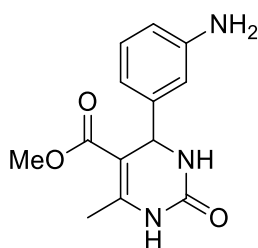


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,78-8,66 (1H, m), 8,23-8,12 (1H, m), 7,65 (1H, sl), 7,48 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22-7,15 (3H, m), 7,03-6,96 (2H, m), 5,42 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 4,26 (1H, dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 6,3$ Hz), 2,03 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166,0; 152,3; 151,5; 146,7; 139,6; 138,4; 128,0; 127,8; 127,0; 126,5; 123,7; 103,8; 54,7; 42,1; 17,0.

6.3.3. Redução de nitro-aromáticos com $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – Síntese das amino-DHPMs 47a-n¹³⁶

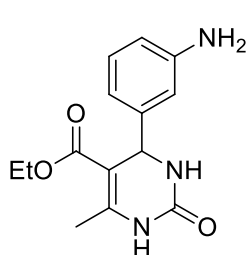
A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 1 mmol de nitro-DHPM, 5 mmol de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e 10 mL de etanol. A mistura foi a refluxo até observação do término do nitrocomposto (2-5 horas) por CCD (50% AcOEt / 50% hexanos). Após, o etanol foi removido por rota-
evaporação e foi adicionada a menor quantidade possível necessária para solubilizar a mistura. O pH foi elevado até 10-11 com adição lenta de $\text{NaOH}_{(\text{aq.})}$ 1 M e foi feita extração com acetato de etila (3-5x 15 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos em pureza aceitável (RMN) e não necessitaram de purificações adicionais.

4-(3-Aminofenil)-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-ona (47a)



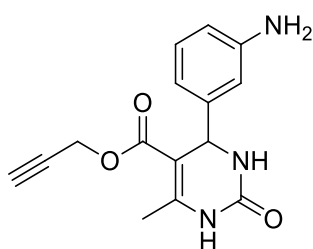
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,17-9,07 (1H, m), 7,65-7,58 (1H, m), 6,93 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,46-6,37 (3H, m), 5,03 (2H, s), 5,00 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 3,54 (3H, s), 2,23 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166,0; 152,2; 148,7; 148,1; 145,3; 128,8; 113,8; 112,9; 111,6; 99,2; 54,0; 50,7; 17,8.

4-(3-Aminofenil)-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47b)



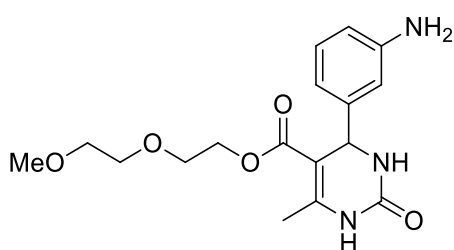
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,07 (1H, sl), 7,59 (1H, sl), 6,92 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,53-6,26 (3H, m), 5,03 (2H, s), 5,00 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 3,99 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,22 (3H, s), 1,12 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 165,6; 152,4; 148,7; 147,9; 145,6; 128,9; 114,0; 113,1; 111,8; 99,7; 59,3; 54,2; 17,9; 14,3. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3366, 3209, 3105, 2954, 2955, 1692, 1645, 1521, 1220, 1089, 1442, 1344, 788.

4-(3-Aminofenil)-5-(prop-2-in-1-il)carbonil-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47c)



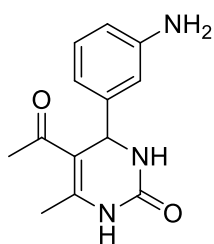
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,28-9,19 (1H, m), 7,74-7,67 (1H, m), 8,09 (1H, t, $J = 1,9$ Hz), 6,92 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,47-6,37 (3H, m), 5,06 (2H, sl), 4,99 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,68 (1H, dd, $J = 15,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 4,61 (1H, dd, $J = 15,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 3,48 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,25 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,6; 151,1; 149,3; 148,6; 145,1; 128,8; 113,9; 113,8; 113,0; 111,5; 98,5; 78,9; 77,2; 53,8; 50,9; 17,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3447, 3367, 3238, 3097, 2935, 1687, 1640, 1377, 1216, 1080, 770, 696, 614.

4-(3-Aminofenil)-5-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)carbonil-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47d)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,12-9,07 (1H, m), 7,64-7,58 (1H, m), 6,92 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,47-6,38 (3H, m), 5,06-4,96 (3H, m), 4,11-4,03 (2H, m), 3,58-3,52 (2H, m), 3,50-3,44 (2H, m), 3,43-3,38 (2H, m), 3,23 (3H, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 165,5; 152,3; 148,7; 148,2; 145,4; 128,8; 113,9; 112,9; 111,6; 99,4; 71,3; 69,5; 68,4; 62,6; 58,1; 54,0; 17,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3358, 3225, 3097, 2928, 1687, 1633, 1451, 1371, 1216, 1080, 777.

5-Acetil-4-(3-aminofenil)-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47e)

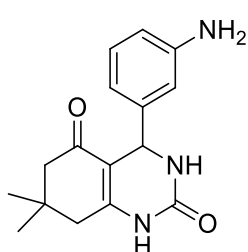


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,11-9,03 (1H, m), 7,72-7,64 (1H, m), 6,95 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,47-6,38 (3H, m), 5,09 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 5,05 (2H, s), 2,26 (3H, s), 2,06 (3H, s).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 164,5; 152,1; 148,8; 147,6; 144,9; 129,0; 114,1; 113,0; 111,8; 109,2; 54,4; 30,1;

18,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3434, 3353, 3279, 1667, 1586, 1330, 1229, 757, 628, 581.

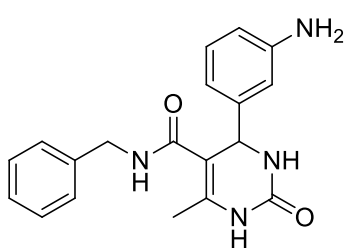
4-(3-Aminofenil)-7,7-Dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-(1H,6H)-quinazolin-2,5-diona (47f)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,36 (1H, sl), 7,63 (1H, sl), 6,92 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,47 (1H, sl), 6,43-6,37 (2H, m), 5,10-4,93 (3H, m), 2,39 (2H, d, $J = 17,3$ Hz), 2,26 (2H, d, $J = 17,3$ Hz), 2,18 (2H, d, $J = 16,1$ Hz), 2,03 (2H, d, $J = 16,1$ Hz), 1,02 (3H, s), 0,93 (3H, s).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 192,8; 152,0; 148,5; 145,3; 128,7; 113,7; 112,7; 111,9; 107,7; 52,1; 49,9; 32,3; 28,8; 27,0. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3428, 3346, 3279, 2962, 1673, 1593, 1371, 1229, 764.

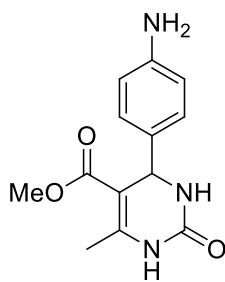
4-(3-Aminofenil)-5-N-benzilaminocarbonil-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47g)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50-8,44 (1H, m), 8,01 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,37 (1H, sl), 7,25-7,12 (3H, m), 7,02 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 6,93 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,50-6,38 (3H, m), 5,14 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 5,04 (2H, sl), 4,31-4,16 (2H, m), 1,99 (3H, s).

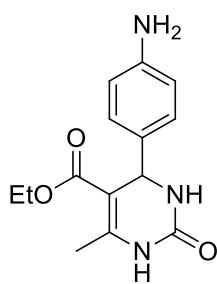
RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 166,4; 152,6; 148,7; 145,1; 139,8; 136,9; 128,7; 128,1; 126,9; 126,4; 114,1; 112,9; 111,9; 105,1; 55,4; 42,1; 17,0.

4-(4-Aminofenil)-6-metil-5-metoxicarbonil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47h)



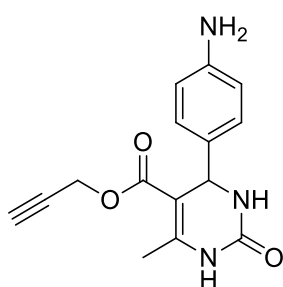
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,12-8,99 (1H, m), 7,59-7,48 (1H, m), 6,86 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,46 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,98 (s, 2H), 4,96 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 3,52 (3H, s), 2,22 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 166,0; 152,2; 147,9; 147,7; 132,0; 126,9; 113,6; 99,7; 53,4; 50,7; 17,8. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3400, 3209, 3101, 2955, 2358, 1698, 1640, 1424, 1228, 1088, 783, 662, 554.

4-(4-Aminofenil)-5-etoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47i)



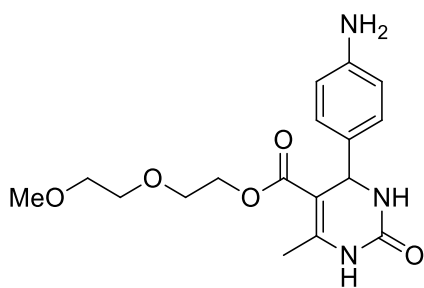
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,04 (1H, sl), 7,56-7,47 (1H, m), 6,86 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,46 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,98 (2H, s), 4,96 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 3,97 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 2,22 (3H, s), 1,10 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,5; 152,3; 147,9; 147,3; 132,3; 127,0; 113,5; 100,0; 59,1; 53,5; 17,7; 14,1. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3542, 3380, 3218, 3103, 2976, 1688, 1640, 1229, 1101, 777, 689.

4-(4-Aminofenil)-5-(prop-2-in-1-iloxi)carbonil-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47j)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,18 (1H, sl), 7,60 (1H, sl), 6,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,47 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,16-4,92 (3H, m), 4,69-4,55 (2H, m), 3,46 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 2,23 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,6; 152,2; 148,9; 147,9; 131,9; 126,9; 113,6; 99,1; 78,9; 77,2; 53,2; 50,9; 17,9.

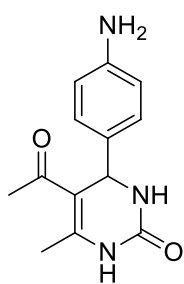
4-(4-Aminofenil)-6-metil-5-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)carbonil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47k)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,07 (1H, sl), 7,54 (1H, sl), 6,89 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,47 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,06-4,90 (3H, m), 4,04 (1H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,59-3,45 (4H, m), 3,43-3,38 (2H, m), 3,24 (3H, s), 2,22 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,5; 152,3; 147,8; 147,7;

132,2; 126,9; 113,5; 99,9; 71,3; 69,5; 68,4; 62,5; 58,1; 53,4; 17,7. IV-RTA (v_{max} , cm^{-1}): 3387, 3211, 3090, 2881, 1694, 1633, 1222, 1074, 777, 663.

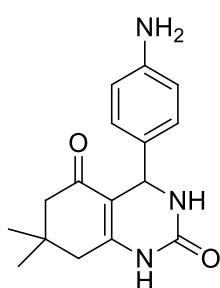
5-Acetil-4-(4-Aminofenil)-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47l)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,05-9,02 (1H, m), 7,63-7,58 (1H, m), 8,01-7,94 (1H, m), 6,88 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,48 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,06 (1H, t, $J = 3,3$ Hz), 5,01 (2H, sl), 2,25 (3H, s), 2,02 (3H, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 194,7; 152,1; 148,0; 147,3; 131,4; 127,3; 113,7; 109,5; 53,8; 30,0; 18,8. IV-RTA (v_{max} , cm^{-1}): 3447, 3313, 1660, 1600, 1438, 1330, 1235,

757, 709, 548.

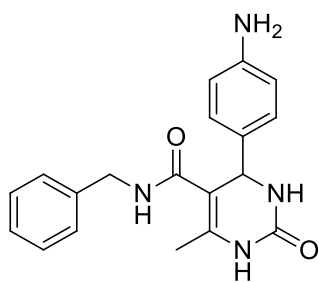
4-(4-Aminofenil)-7,7-Dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-(1H,6H)-quinazolin-2,5-diona (47m)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,33 (1H, sl), 7,58 (1H, sl), 6,86 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,02-4,90 (3H, m), 2,38 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,17 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 2,00 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 1,01 (3H, s), 0,90 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 192,8; 152,0; 151,7; 147,7; 132,1; 126,9; 113,5; 108,0; 51,5; 49,9;

32,3; 28,9; 26,8. IV-RTA (v_{max} , cm^{-1}): 3400, 3353, 3319, 3211, 3097, 2969, 1681, 1667, 1640, 1451, 1377, 1228, 837, 757, 709.

4-(4-Aminofenil)-5-N-benzilaminocarbonil-6-metil-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (47n)

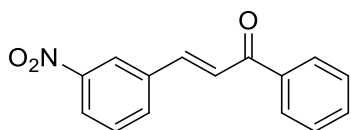


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48-8,42 (1H, m), 7,97 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,29 (1H, sl), 7,23-7,12 (3H, m), 6,94 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,49 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 5,04 (2H, sl), 4,28-4,15 (2H, m), 2,00 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 166,5; 152,5; 148,0; 139,7; 136,8; 131,6; 128,0; 127,4; 126,8; 126,3; 113,6; 105,3; 54,8; 42,0; 16,9.

6.3.4. Condensação de Claisen-Schmidt catalisada por base – Síntese das nitrochalconas 50a-j⁹⁰

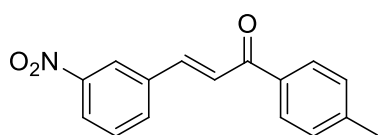
A um balão de fundo redondo foram adicionados 3 mmol do aldeído aromático, 3 mmol de cetona aromática e 6 mL de etanol. Após homogeneização da mistura, gotejou-se lentamente 0,6 mL de solução de NaOH_(aq.) 5%. Foi observada a formação de sólido após cerca de 20 minutos. A reação foi acompanhada por CCD (20% AcOEt / 80% hexanos). Após o consumo dos reagentes de partida, foram adicionados 10 mL de água destilada gelada à mistura e o sólido foi coletado por filtração em funil de Büchner. O sólido foi lavado com água destilada e etanol e seco sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos em purezas aceitáveis ou recristalizados em etanol.

(E)-1-Fenil-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (50a)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (1H, t, $J = 1,9$ Hz), 8,29-8,22 (1H, m), 8,09-8,01 (2H, m), 7,93 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,71-7,58 (3H, m), 7,58-7,50 (2H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl₃): δ 189,6; 148,7; 141,6; 137,5; 136,6; 134,3; 133,3; 130,0; 128,8; 128,6; 124,6; 124,5; 122,3.

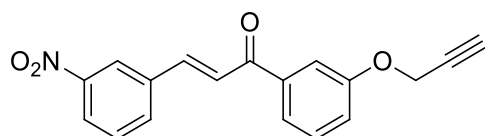
(E)-1-(4-Metilfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (50b)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 8,25 (1H, ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J =$

1,0 Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,94-7,89 (1H, m), 7,82 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,61 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 2,45 (3H, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 189,0; 148,6; 144,3; 141,2; 136,7; 135,0; 134,3; 130,0; 129,5; 128,7; 124,6; 124,5; 122,2; 21,7.

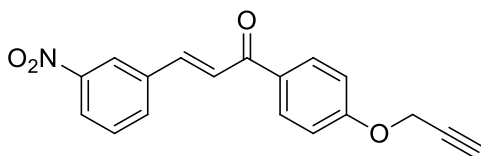
(E)-3-(3-Nitrofenil)-1-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (50c)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 8,26 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 7,95-7,90 (1H, m)

7,83 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,68 (1H, ddd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 7,66-7,60 (3H, m), 7,47 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,25 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 4,79 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,58 (1H, t, $J = 2,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 189,2; 157,9; 148,7; 141,8; 139,0; 136,6; 134,3; 130,1; 129,9; 124,7; 124,6; 122,4; 121,9; 120,4; 114,3; 78,0; 76,0; 56,0.

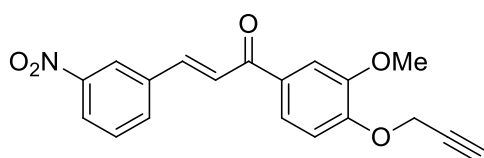
(E)-3-(3-Nitrofenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (50d)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 8,25 (2H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,93-7,90 (1H, m), 7,83 (1H, d, $J =$

15,7 Hz), 7,69-7,58 (2H, m), 7,09 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,80 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,58 (1H, t, $J = 2,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 187,9; 161,6; 148,8; 141,0; 136,8; 134,3; 131,3; 130,9; 130,0; 124,6; 124,5; 122,2; 114,9; 77,7; 76,3; 55,9.

(E)-3-(3-Nitrofenil)-1-(3-metil-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (50e)

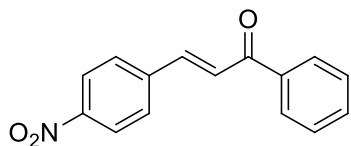


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (1H, t, $J = 1,9$ Hz), 8,26 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 0,9$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,72 (1H, dd,

$J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz), 7,70-7,65 (2H, m), 7,63 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,88 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,99 (3H, s), 2,58 (1H, t, $J = 2,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 187,7; 151,3; 149,9; 148,7; 141,0; 136,8;

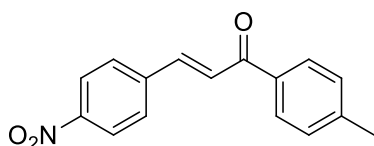
134,3; 131,7; 130,0; 124,5; 124,2; 122,8; 122,2; 112,3; 111,2; 77,6; 76,6; 56,6; 56,1.

(E)-1-Fenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (50f)



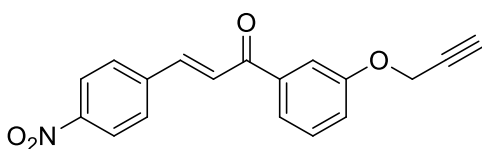
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32-8,23 (2H, m), 8,08-8,01 (2H, m), 7,86-7,75 (3H, m), 7,68-7,60 (2H, m), 7,57-7,50 (2H, m). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 189,6; 148,5; 141,1; 141,0; 137,5; 133,3; 128,9; 128,8; 128,5; 125,7; 124,1.

(E)-1-(4-Metilfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (50g)



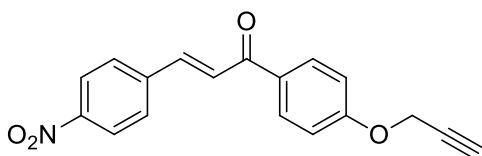
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,95 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,85-7,75 (3H, m), 7,65 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 2,45 (3H, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 189,0; 148,4; 144,3; 141,1; 141,0; 134,9; 129,4; 128,8; 128,7; 125,6; 124,1; 21,7.

(E)-3-(4-Nitrofenil)-1-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (50h)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,86-7,76 (3H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,65-7,58 (2H, m), 7,50-7,44 (1H, m), 7,24 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 4,79 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,56 (1H, t, $J = 2,3$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 189,2; 157,9; 148,6; 141,7; 141,0; 138,9; 129,9; 129,0; 125,7; 124,2; 121,9; 120,4; 114,3; 78,0; 76,1; 56,0.

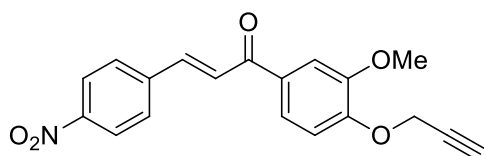
(E)-3-(4-Nitrofenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (50i)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,21 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,19-8,12 (3H, m), 7,79 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,96 (2H, d, J

= 2,3 Hz), 3,66 (1H, t, $J = 2,3$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,2; 161,4; 148,0; 141,3; 141,4; 131,1; 130,6; 129,8; 126,1; 123,9; 114,9; 78,8; 78,7; 55,8.

(E)-3-(4-Nitrofenil)-1-(3-metil-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (50j)

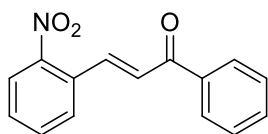


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,87-7,77 (3H, m), 7,72-7,64 (3H, m), 7,13 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,88 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,99 (3H, s), 2,58 (1H, t, $J = 2,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 187,7; 151,4; 149,9; 148,5; 141,2; 140,9; 131,6; 128,8; 125,4; 124,2; 122,8; 112,3; 111,2; 77,6; 76,6; 56,6; 56,1.

6.3.5. Condensação de Claisen-Schmidt catalisada por ácido – síntese das 2-nitrochalconas (50k,l)⁹⁴

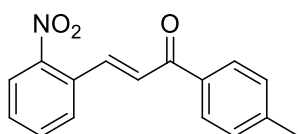
A um balão de fundo redondo foram adicionados 1 mmol de 2-nitrobenzaldeído, 1 mmol de acetofenona, 2 mL de ácido acético glacial. Com a mistura resfriada em banho de gelo sob agitação, foi adicionada 1 gota de H_2SO_4 concentrado. A mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 24h (ou até se observar o consumo dos reagentes de partida por CCD). A mistura reacional foi então vertida em água gelada e filtrada em funil de Büchner. O produto foi recristalizado em etanol.

(E)-1-Fenil)-3-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (50k)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 8,04-7,99 (2H, m), 7,75 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz), 7,72-7,66 (1H, m), 7,63-7,54 (2H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 15,7$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,5; 148,6; 140,2; 137,4; 133,6; 133,2; 131,3; 130,4; 129,3; 128,8; 128,7; 127,4; 125,0.

(E)-1-(4-Metilfenil)-3-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (50l)



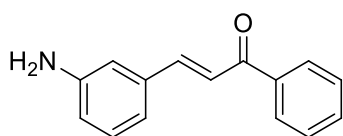
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,1$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,4$ Hz), 7,71-

7,65 (1H, m), 7,59-7,53 (1H, m), 7,36-7,29 (3H, m), 2,44 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,0; 148,6; 144,1; 139,7; 134,9; 133,5; 131,4; 130,3; 129,4; 129,3; 128,9; 127,4; 125,0; 21,7.

6.3.6. Redução de nitro-aromáticos com Fe/HOAc – Síntese das aminochalconas **54a-j**¹³⁷

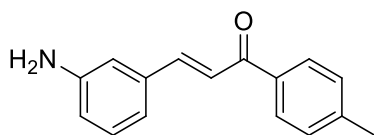
Foram adicionados 1 mmol da nitrochalcona, 2 mmol de pó de ferro, 1 mL de diclorometano e 1 mL de etanol a um balão de fundo redondo. Sob agitação, adicionou-se lentamente uma mistura de 1,5 mL de ácido acético e 1,5 mL de água destilada. As reações foram acompanhadas por CCD (50% AcOEt / 50% hexanos). Com o término da nitrochalcona, foram adicionados 20 mL de acetato de etila à mistura e foi realizada uma filtração simples. A solução foi extraída duas vezes com solução saturada de bicarbonato de sódio e uma vez com água destilada. Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna e secos sob pressão reduzida.

(E)-3-(3-Aminofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**54a**)



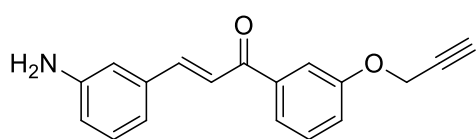
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,55-7,44 (3H, m), 7,22 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,95 (1H, sl), 6,75 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,96 (2H, sl). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,7; 146,8; 145,2; 138,2; 135,8; 132,7; 129,8; 128,6; 128,5; 121,9; 119,0; 117,4; 114,5.

(E)-3-(3-Aminofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (**54b**)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,95 (1H, s), 6,74 (5H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 3,98 (2H, sl), 2,44 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,1; 146,8; 144,7; 143,5; 136,0; 135,7; 129,8; 129,4; 129,3; 128,6; 128,4; 128,4; 121,9; 118,9; 117,3; 114,4; 21,6.

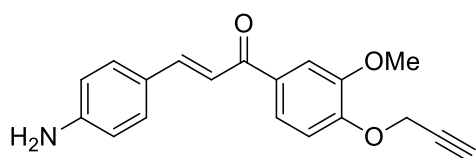
(E)-3-(3-Aminofenil)-1-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (54c)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,64 (1H, td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 2,6$ Hz, $J = 1,4$ Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,94 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,74 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 0,8 Hz), 4,77 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,80 (2H, sl), 2,56 (1H, t, $J = 2,5$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,1; 157,7; 146,8; 145,4; 139,6; 135,8; 129,8; 129,6; 121,8; 121,8; 119,8; 119,0; 117,4; 114,4; 114,1; 78,1; 75,9; 56,0.

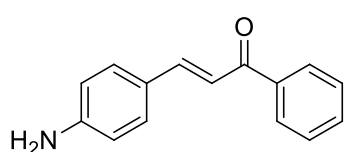
(E)-3-(3-Aminofenil)-1-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona

(54e)



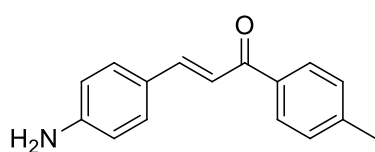
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,95 (1H, s), 6,75 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 4,86 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,57 (2H, sl), 2,57 (1H, t, $J = 2,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 188,8; 150,8; 149,7; 146,8; 144,5; 136,0; 132,3; 129,8; 122,5; 121,5; 118,9; 117,3; 114,4; 112,3; 111,2; 77,7; 76,4; 56,6; 56,0.

(E)-3-(4-Aminofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (54f)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04-7,95 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,58-7,52 (1H, m), 7,51-7,44 (4H, m), 7,34 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 6,67 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,03 (2H, sl). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,8; 149,2; 145,5; 138,8; 132,3; 130,5; 128,6; 128,5; 128,3; 125,1; 117,9; 114,9.

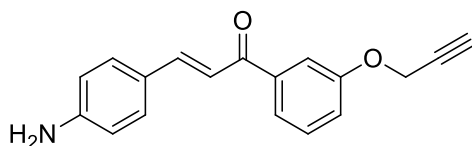
(E)-3-(4-Aminofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (54g)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,48 (2H, d, $J =$

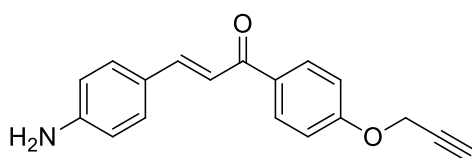
8,6 Hz), 7,36 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) 4,04 (2H, sl), 2,44 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,2; 149,0; 145,0; 143,1; 136,2; 130,4; 129,2; 128,5; 125,2; 118,0; 114,9; 21,6.

(E)-3-(4-Aminofenil)-1-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (54h)



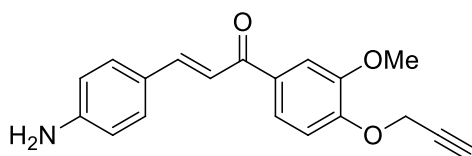
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,66-7,60 (2H, m), 7,48 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,18 (1H, ddd, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 6,68 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,77 (2H, d, $J = 2,2$ Hz), 4,07 (2H, sl), 2,56 (1H, t, $J = 2,2$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,2; 157,7; 149,2; 145,7; 140,2; 130,5; 129,5; 124,9; 121,7; 119,4; 117,8; 114,8; 114,0; 78,2; 75,8; 55,9.

(E)-3-(4-Aminofenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (54i)



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (2H, d, $J = 8,7$), 7,76 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,06 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,78 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,11 (2H, sl), 2,57 (1H, t, $J = 2,3$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 188,9; 160,8; 149,0; 144,8; 132,3; 130,5; 130,4; 125,2; 117,5; 114,8; 114,5; 77,8; 76,1; 55,8.

(E)-3-(4-Aminofenil)-1-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)prop-2-en-1-ona (54j)

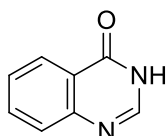


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 7,66 (2H, dd, $J = 1,8$ Hz, 8,3 Hz), 7,63 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,86 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 4,25-3,74 (5H, m), 2,56 (1H, t, $J = 2,3$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 188,8; 150,5; 149,6; 148,9; 144,8; 132,8; 130,4; 125,2; 122,2; 117,4; 114,9; 112,3; 111,3; 77,8; 76,3; 56,5; 56,0.

6.3.7. Reação de Niementowski entre o ácido 2-aminobenzóico e formamida – Síntese das quinazolinona (57)¹¹⁵

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo foram adicionados 2 mmol do ácido 2-aminobenzóico 5 mL de 2-aminobenzamida. A mistura foi levada à temperatura de refluxo até ser observado o consumo do ácido 2-aminobenzóico (CCD). A seguir a mistura foi resfriada e o excesso de formamida foi removido sob pressão reduzida com aquecimento.

Quinazolin-4(3H)-ona (57)

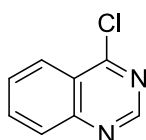


RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,24 (1H, sl), 8,15-8,05 (2H, m), 7,85-75 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,48 (1H, m).
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 160,7; 148,8; 145,4; 134,3; 127,2; 126,7; 125,8; 122,6.

6.3.8. Reação de cloração da quinazolinona – Síntese da 4-cloroquinazolinona 58¹³⁸

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 0,2 mmol da quinazolinona, 2 mL de SOCl₂ e 1 gota de DMF. A mistura foi refluxada por cerca de 1 hora, até o consumo total do reagente de partida ser observado em CCD (50% AcOEt / 50% hexanos). A seguir o SOCl₂ foi removido por destilação simples. Em banho de gelo, foi adicionada lentamente uma solução de K₂CO₃(aq.) 5% ao balão reacional até o pH ficar entre 11 e 12. O sólido foi filtrado e lavado com água em funil de Büchner.

4-Cloroquinazolinona (58)



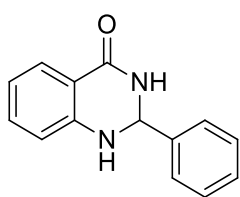
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,03 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,0 Hz), 8,00-7,93 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 0,8 Hz), 7,71-7,64 (1H, m). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 159,4; 148,2; 141,0; 135,7; 128,5; 126,6; 122,0; 121,4.

6.3.9. Reação de ciclização da 2-aminobenzamida com aldeídos e cetonas utilizando SBA/AuNPs – Síntese das DHQs 61a-q¹²¹

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 1 mmol de 2-aminobenzamida, 1 mmol do aldeído ou cetona e 5

mL de etanol. A mistura foi aquecida até solubilização dos reagentes, então foram adicionados 20 mg de SBA/AuNPs e a mistura foi levada a refluxo até o consumo total da 2-aminobenzamida por CCD (45% AcOEt / 55% hexanos). Foi realizada uma filtração simples a quente e o produto foi recristalizado da solução de etanol. Para os compostos que não cristalizaram, o etanol foi removido sob pressão reduzida e o produto foi decantado em éter. Por fim, foram todos secos sob pressão reduzida.

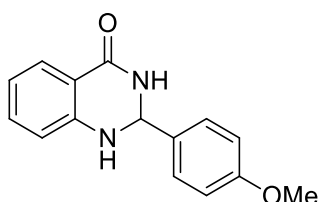
2-Fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61a)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28 (1H, sl), 7,61 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 7,55-7,46 (2H, m), 7,52-7,46 (2H, m), 7,44-7,31 (3H, m), 7,29-7,19 (1H, m), 7,11 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,67 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 5,75 (1H, s).

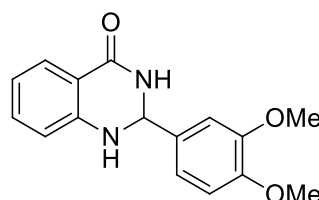
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,6; 147,9; 141,6; 133,3; 128,5; 128,3; 127,4; 126,9; 117,1; 115,0; 114,4; 66,6.

2-(4-Metoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61b)



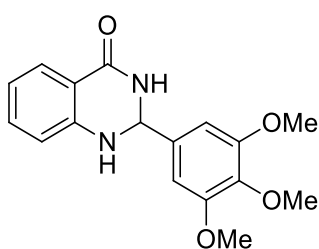
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21 (1H, sl), 7,61 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,02 (1H, sl), 6,95 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,74 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,0$ Hz, $J = 0,5$ Hz), 6,67 (1H, ddd, $J = 7,7$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 5,71 (1H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,7; 159,4; 148,0; 133,5; 133,2; 128,2; 127,4; 117,1; 115,0; 114,4; 113,6; 66,3; 55,2.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61c)



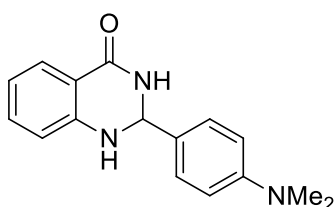
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (1H, sl), 7,61 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,24 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,03-6,97 (2H, m), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,75 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 0,5$ Hz), 6,70-6,65 (1H, m), 5,69 (1H, s), 3,77-3,72 (6H, m). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 163,7; 149,0; 148,6; 148,1; 133,6; 133,2; 127,3; 119,2; 117,1; 115,1; 114,4; 111,3; 110,6; 66,5; 55,6; 55,5.

2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61d)



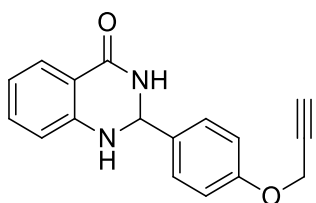
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,20 (1H, sl), 7,62 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,26 (2H, ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 8,3$ Hz, $J = 8,3$ Hz), 7,46 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, ddd, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,03 (1H, sl), 6,85 (2H, s), 6,77 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,72-6,65 (1H, m), 5,70 (1H, s), 3,77 (6H, s), 3,65 (3H, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 163,7; 152,7; 148,0; 137,6; 136,6; 133,3; 127,4; 117,3; 115,0; 114,4; 104,4; 66,9; 60,0; 55,9.

2-(4-(Dimetilamino)fenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61e)



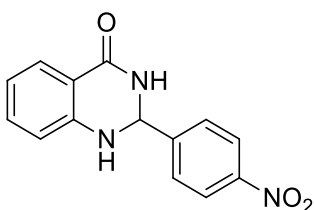
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,07 (1H, sl), 7,60 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25-7,19 (1H, m), 6,91 (1H, sl), 6,76-6,69 (3H, m), 6,69-6,63 (1H, m), 5,63 (1H, s), 2,88 (6H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,8; 150,7; 148,2; 133,1; 128,6; 127,7; 127,3; 116,9; 115,0; 114,4; 111,9; 66,6; 40,2.

2-(4-(Prop-2-in-1-iloxi)fenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61f)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,19 (1H, sl), 7,61 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,24 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,05-6,97 (3H, m), 6,73 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,70-6,64 (1H, m), 5,71 (1H, s), 4,80 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,55 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,7; 157,3; 148,0; 134,2; 133,2; 128,2; 127,4; 117,1; 115,0; 114,6; 114,4; 79,2; 78,2; 66,3; 55,4.

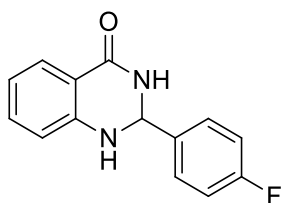
2-(4-Nitrofenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61g)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,51 (1H, sl), 8,26 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,32 (1H, sl), 7,26 (1H, ddd, $J = 8,8$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 6,77 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 0,5$ Hz), 6,69 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,3$ Hz, J

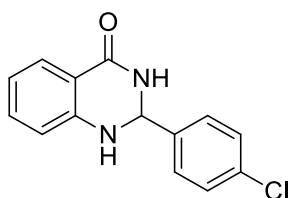
= 1,1 Hz), 5,91 (1H, t, $J = 2,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,3; 149,3; 147,4; 147,2; 133,6; 128,0; 127,4; 123,6; 117,5; 114,9; 114,5; 65,3.

2-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61h)



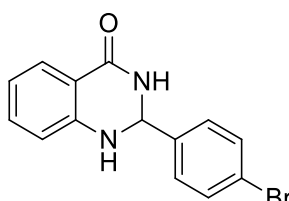
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,29 (1H, sl), 7,62 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,55 (2H, dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 5,8$ Hz), 7,29-7,18 (3H, m), 7,10 (1H, sl), 6,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,69 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 5,78 (1H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,6; 162,1 (d, $J^1 = 244,3$ Hz); 147,8; 137,8 (d, $J^4 = 2,9$ Hz); 133,4; 129,1 (d, $J^6 = 8,8$ Hz); 127,4; 117,3; 115,1 (d, $J^2 = 21,3$ Hz); 115,0; 114,5; 65,9.

2-(4-Clorofenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61i)



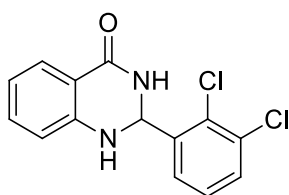
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,34 (1H, sl), 7,60 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, ddd, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,15 (1H, sl), 6,74 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,71-6,65 (1H, m), 5,77 (1H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,5; 147,6; 140,7; 133,4; 133,0; 128,8; 128,3; 127,4; 117,3; 114,9; 114,5; 65,8.

2-(4-Bromofenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61j)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,33 (1H, sl), 7,64-7,55 (3H, m), 7,44 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,8-7,21 (1H, m), 7,14 (1H, sl), 6,74 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,68 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 5,76 (1H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,4; 147,6; 141,1; 133,4; 131,2; 129,1; 127,3; 121,5; 117,3; 114,9; 114,4; 65,8.

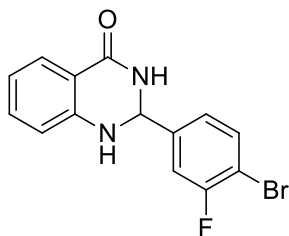
2-(2,3-Diclorofenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61k)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,26 (1H, sl), 7,74-7,63 (2H, m), 7,61 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,42 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,08 (1H, sl), 6,80-6,67 (1H, m), 6,18 (1H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ

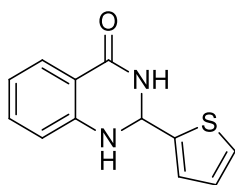
163,5; 147,4; 140,6; 133,6; 132,0; 130,6; 129,9; 128,4; 127,4; 127,2; 117,6;
114,6; 114,5; 64,3.

2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61l)



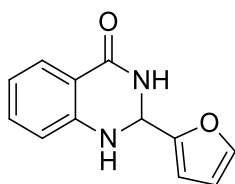
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38 (1H, sl), 7,81 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,53 (1H, sl), 7,41 (1H, t, $J = 3,3$ Hz), 7,26 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,69 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 5,80 (1H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,1; 147,1; 139,8; 139,7; 134,3; 133,1; 132,8; 131,7; 127,9; 127,8; 127,1; 126,6; 125,6; 117,2; 116,4; 116,2; 114,8; 114,3; 65,0.

2-(Tiofen-2-il)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61m)



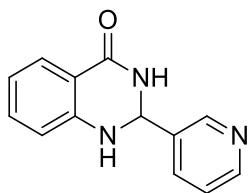
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (1H, sl), 7,62 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,1$ Hz), 7,46 (2H, d, $J = 5,0$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 7,30-7,22 (2H, m), 7,24 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,73-6,67 (1H, m), 6,04-5,99 (1H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,1; 147,2; 146,4; 133,4; 127,3; 126,4; 125,9; 125,7; 117,5; 115,1; 114,7; 62,5.

2-(Furan-2-il)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61n)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,44-8,33 (1H, m), 7,65-7,54 (2H, m), 7,27-7,17 (2H, m), 6,74 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,73-6,67 (1H, m), 6,38 (1H, dd, $J = 3,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 6,27 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 5,74 (1H, t, $J = 2,8$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,3; 154,5; 147,1; 142,7; 133,2; 127,3; 117,2; 114,9; 114,5; 110,3; 107,1; 60,2.

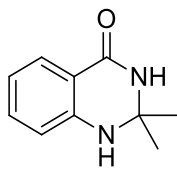
2-(Piridin-3-il)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61o)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,71-8,63 (1H, m), 8,56 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 8,38 (1H, sl), 7,89 (1H, dt, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 4,8$ Hz), 7,31-7,22 (1H, m), 7,17 (1H, sl), 6,76 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,71 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 5,85 (1H,

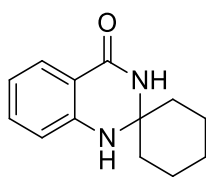
s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,6; 149,7; 148,4; 147,7; 136,9; 134,7; 133,5; 127,4; 123,6; 117,6; 115,0; 114,6; 64,7.

2,2-Dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (61p)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,94 (1H, sl), 7,57 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,26-7,16 (1H, m), 6,70-6,56 (3H, m), 1,37 (6H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,0; 147,1; 133,2; 127,2; 116,4; 114,2; 113,8; 66,8; 29,0.

1'H-Spiro[ciclohexano-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (61q)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,91 (1H, sl), 7,56 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,21 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 0,7$ Hz), 6,65-6,56 (2H, m), 1,81-1,67 (2H, m), 1,65-1,50 (6H, m), 1,47-1,36 (1H, m), 1,30-1,18 (1H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,2; 146,8; 133,1; 127,1; 116,5; 114,6; 114,4; 67,8; 37,1; 24,6; 20,9.

6.3.10. Oxidação da 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona com KMnO_4 ¹²²

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo contendo uma solução de 0,5 mmol de dihidroquinazolinona em 50 mL de acetona foram adicionados 1,5 mmol de KMnO_4 . A mistura foi levada à temperatura de refluxo. Em ~1 hora, observou-se o término do reagente de partida por CCD (50% AcOEt / 50% hexanos). Foi realizada uma filtração a quente e a seguir o solvente foi evaporado. Foram adicionados 20 mL de $\text{NaHSO}_3(\text{aq.})$ 10% e fez-se três extrações com 10 mL de CHCl_3 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

6.3.11. Oxidação da 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona com SeO_2 ou MnO_2 ^{123,139}

A um balão de fundo redondo foram adicionados 0,5 mmol de 2-aminobenzamida, 4 mL de etanol e em seguida, 7,5 mmol de oxidante. A mistura levada à refluxo e mantida sob agitação magnética por aproximadamente 2h. A reação foi acompanhada por CCD (50% AcOEt / 50% hexanos). Com o fim do reagente de partida, a reação foi resfriada à

temperatura ambiente, e filtrada em celite. A seguir foi diluída com 20 mL de água e vertida para um funil de extração. Fez-se três extrações com acetato de etila. A fase orgânica foi evaporada extraída com solução saturada de NaCl, e após filtração, evaporada sob pressão reduzida.

6.3.12. *Oxidação da 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona com I₂*¹²⁴

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo contendo uma solução de 0,5 mmol de 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona em 3 mL de etanol foi adicionado 1 mmol de iodo. A mistura foi levada à temperatura de refluxo e a reação foi acompanhada por CCD. Com o fim do reagente de partida (~1h), a reação foi resfriada à temperatura ambiente e o etanol foi removido por rota-evaporação. Foram adicionados 30 mL de acetato de etila e a solução foi vertida para um funil de extração. Fez-se uma extração com 20 mL de Na₂S₂O_{3(aq.)} 5% e duas extrações com água destilada. A seguir a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida.

6.3.13. *Oxidação da 2-fenil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona com K₂S₂O₈*¹²⁶

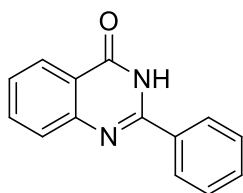
A um balão de fundo redondo foram adicionados 0,5 mmol de 2-aminobenzamida, 2 mL de acetonitrila, 2 mL de água destilada, e em seguida 0.75 mmol de K₂S₂O₈. A mistura levada à refluxo e mantida sob agitação magnética por aproximadamente 1h. A reação foi acompanhada por CCD (50% AcOEt / 50% hexanos). Com o fim do reagente de partida, a mistura reacional foi diluída com água e vertida para um funil de extração. Fez-se três extrações com acetato de etila. A fase orgânica foi evaporada extraída com solução saturada de NaCl, e após filtração, evaporada sob pressão reduzida.

6.3.14. *Ciclização/desidrogenação one-pot da 2-aminobenzamida com aldeídos utilizando I₂ – Síntese das quinazolin-4(3H)-onas 62a-j*¹²⁴

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 2 mmol de 2-aminobenzamida, 2 mmol de aldeído e 10 mL de etanol. A mistura foi aquecida até solubilização dos reagentes, então foram adicionados 4 mmol de iodo e a mistura foi levada à temperatura de refluxo. A reação foi acompanhada por CCD (50% AcOEt / 50% hexanos). Com o fim do reagente de partida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e, sob

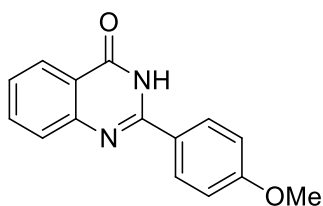
agitação, foi adicionada uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq.})$ 5% até o desaparecimento da cor marrom. O etanol foi removido por rota-evaporação e foram adicionados 50 mL de acetato de etila ao balão. A solução foi vertida para um funil de extração e fez-se 3 extrações com água. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e os produtos foram cristalizados da mesma solução.

2-Fenilquinazolin-4(3H)-ona (62a)



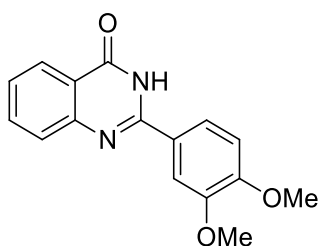
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,53 (1H, sl), 8,26-8,11 (3H, m), 7,86-7,79 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,62-7,46 (4H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 162,5; 152,6; 148,8; 134,5; 132,9; 131,3; 128,6; 127,8; 127,4; 126,5; 125,9; 121,0.

2-(4-Metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (62b)



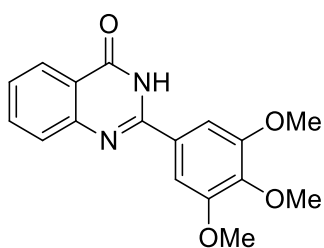
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,40 (1H, sl), 8,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,13 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,1$ Hz), 7,84-7,77 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,51-7,44 (1H, m), 7,08 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,84 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 162,3; 161,9; 151,9; 148,9; 134,5; 129,5; 127,3; 126,1; 125,8; 124,8; 120,7; 114,0; 55,5.

2-(3,4-Dimetoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (62c)



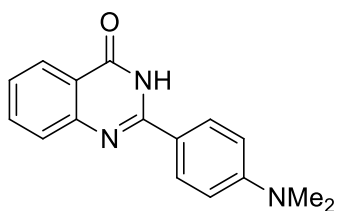
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,44 (1H, sl), 7,61 (1H, ddd, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,6$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,1$ Hz), 7,83-7,78 (2H, m), 7,71 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,2$ Hz, $J = 0,6$ Hz), 7,50-7,45 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,84 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 162,3; 151,8; 151,6; 148,9; 148,5; 134,5; 127,3; 126,1; 125,8; 124,7; 121,1; 120,7; 111,3; 110,7; 55,6.

2-(3,4,5-Trimetoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (62d)



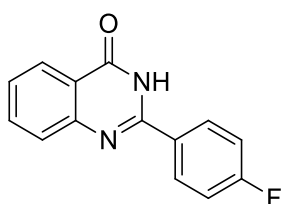
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,52 (1H, sl), 8,14 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,1$ Hz), 7,85-7,79 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,57 (2H, s), 7,54-7,47 (1H, m), 3,90 (6H, s), 3,75 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 162,5; 152,9; 151,9; 148,7; 140,1; 134,7; 127,8; 127,4; 126,5; 125,9; 120,8; 105,1; 60,2; 56,1.

2-(4-(Dimetilamino)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (62e)



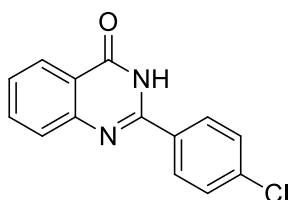
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,17 (1H, sl), 8,15-8,06 (3H, m), 7,80-7,73 (1H, m), 7,64 (1H, d, $J = 8,2$), 7,45-7,38 (1H, m), 6,79 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,07 (6H, s), RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 162,4; 152,3; 134,4; 129,0; 128,9; 127,0; 125,8; 125,4; 120,4; 118,8; 118,4; 111,2; 39,7.

2-(4-Fluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (62f)



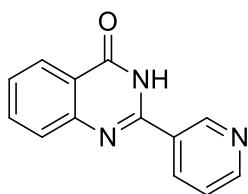
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,56 (1H, sl), 8,28-8,22 (2H, m), 8,15 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 7,86-7,80 (1H, m), 7,75-7,71 (1H, m), 7,55-7,49 (1H, m), 7,42-7,35 (2H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,3; 162,8; 162,2; 151,3; 148,6; 134,6; 130,4; 130,3; 129,3; 129,2; 127,4; 126,6; 125,8; 120,9; 115,7; 115,5.

2-(4-Clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (62g)



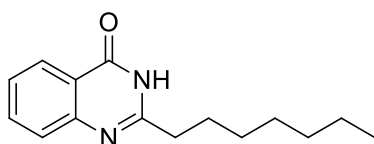
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,61 (1H, sl), 8,28-8,10 (3H, m), 7,84 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 7,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 162,2; 151,4; 148,6; 136,3; 134,7; 131,6; 129,6; 128,7; 127,5; 126,8; 125,9; 121,0.

2-(Piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (62h)



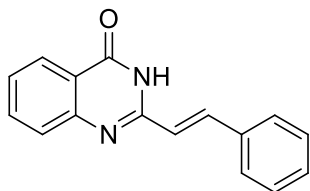
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,73 (1H, sl), 9,30 (1H, s), 8,76 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,90-7,81 (1H, m), 7,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,62-7,50 (2H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 162,1; 151,9; 151,8; 150,7; 148,7; 148,5; 135,4; 134,7; 128,7; 127,5; 126,9; 125,9; 123,5; 121,1.

2-Heptilquinazolin-4(3H)-ona (62i)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,15 (1H, sl), 8,07 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 7,76 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,48-7,40 (1H, m), 2,58 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,71 (2H, qui, $J = 7,3$ Hz), 1,36-1,18 (8H, m), 0,84 (3H, t, $J = 6,8$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 161,8; 157,5; 148,9; 134,2; 126,7; 125,8; 125,6; 120,7; 34,5; 31,1; 28,4; 28,3; 26,7; 22,0; 13,9.

(E)-2-Estirilquinazolin-4(3H)-ona (62j)



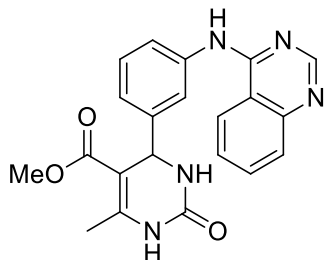
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,33 (1H, sl), 8,11 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 7,84-7,76 (1H, m), 7,71-7,62 (3H, m), 7,52-7,36 (4H, m), 7,01 (1H, d, $J = 16,4$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 161,7; 151,4; 149,0; 138,2; 135,0; 134,5; 129,7; 129,0; 128,3; 127,6; 127,1; 126,2; 125,8; 121,1.

6.3.15. $S_N\text{Ar}$ de anilinas na 4-cloroquinazolina – Síntese dos híbridos quinazolina-DHPMs (65a-n) e quinazolinas-chalconas 66a-j¹²⁸

A um balão de fundo redondo acoplado com condensador de refluxo, foram adicionados 0,2 mmol da anilina, 0,2 mmol de 4-cloroquinazolina e 2 mL de isopropanol. O sistema foi mantido em refluxo até ser observado o consumo total da anilina (1-5h) por CCD (50% AcOEt / 50% hexanos para chalcona ou 70% AcOEt / 30% hexanos para DHPM). A mistura reacional foi então mantida no refrigerador por ao menos três horas, e posteriormente filtrada sob pressão reduzida. Lavou-se o sólido com isopropanol e éter, depois secou-se sob

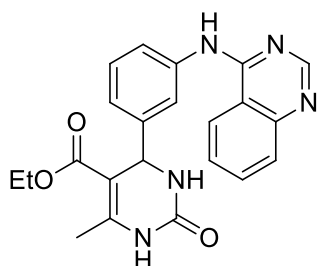
pressão reduzida. Todos produtos foram obtidos com pureza aceitável (RMN) sem purificações subsequentes.

6-Metil-5-metoxicarbonil-4-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65a)



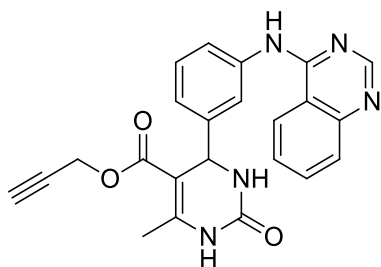
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,75 (1H, sl), 9,33-9,25 (1H, m), 8,97-8,84 (2H, m), 8,15-8,08 (1H, m), 8,04-7,99 (1H, m), 7,91-7,84 (2H, m), 7,68-7,63 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,46 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,28 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165,8; 160,0; 152,0; 150,7; 149,1; 145,6; 138,4; 136,7; 136,3; 128,8; 128,6; 125,0; 124,9; 124,3; 122,5; 119,5; 113,5; 98,7; 53,7; 50,9; 17,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3292, 3211, 3083, 2955, 2665, 2362, 1687, 1566, 1377, 1221, 1088, 764, 682.

5-Etoxicarbonil-6-metil-4-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65b)



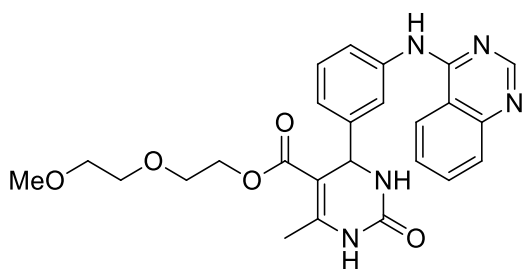
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,63 (1H, sl), 9,27-9,22 (1H, m), 8,90-8,83 (2H, m), 8,13-8,08 (1H, m), 8,00 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 0,9$ Hz), 7,89-7,82 (2H, m), 7,66 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 1,1$ Hz), 7,58 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,22 (1H, dt, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 4,01 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,27 (3H, s), 1,12 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165,3; 159,8; 152,0; 150,9; 148,7; 145,8; 138,8; 136,8; 136,1; 128,6; 128,5; 124,9; 124,8; 124,1; 122,4; 119,9; 113,5; 98,9; 59,3; 53,9; 17,9; 14,11. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3198, 3083, 2975, 1681, 1566, 1371, 1221, 1088, 757, 687.

6-Metil-5-(prop-2-in-1-iloxi)carbonil-4-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65c)



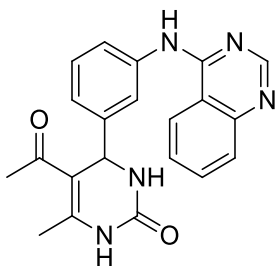
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,69 (1H, sl), 9,42 (1H, sl), 8,93-8,83 (2H, m), 8,15-8,07 (1H, m), 8,01 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,96-7,91 (1H, m), 7,86 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,69-7,61 (1H, sl), 7,45 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,29-7,20 (1H, m), 5,21 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,74-4,59 (2H, m), 3,47 (1H, t $J = 2,4$ Hz), 2,29 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164,9; 160,3; 152,4; 151,3; 150,7; 145,9; 139,2; 137,3; 136,6; 129,2; 129,0; 125,3; 125,2; 124,7; 122,8; 120,2; 114,0; 98,5; 79,3; 77,8; 54,0; 51,5; 18,5. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3204, 3097, 2942, 1694, 1627, 1566, 1377, 1216, 1074, 764, 682.

6-Metil-5-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)carbonil-4-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65d)



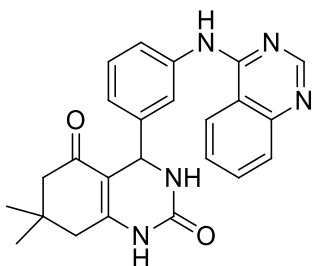
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,70 (1H, sl), 9,32-9,23 (1H, m), 8,95-8,83 (2H, m), 8,11 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,93-7,80 (2H, m), 7,69-7,62 (1H, m), 7,59 (1H, sl), 7,49-7,40 (1H, m), 7,26 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,61-3,50 (2H, m), 3,48-3,41 (2H, m), 3,39-3,32 (2H, m), 3,18 (3H, s), 2,27 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,2; 159,9; 152,1; 150,8; 149,1; 145,7; 138,6; 136,7; 136,2; 128,7; 128,6; 125,0; 124,9; 124,2; 122,4; 119,7; 113,5; 98,9; 71,2; 69,4; 68,4; 62,7; 58,0; 53,8; 25,5; 17,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3191, 3097, 2948, 1687, 1627, 1566, 1377, 1216, 1087, 783, 757, 689.

5-Acetil-6-metil-4-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65e)



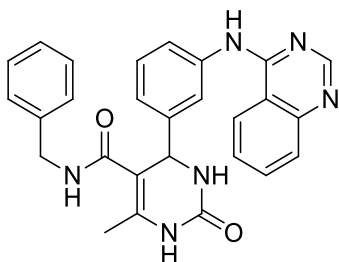
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,75 (1H, sl), 9,27 (1H, sl), 8,97-8,84 (2H, m), 8,15-8,07 (1H, m), 8,01 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,95 (1H, sl), 7,86 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,56 (1H, sl), 7,46 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,29 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 5,33 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,17 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 194,2; 159,9; 152,1; 150,8; 148,6; 145,2; 138,5; 136,7; 128,8; 128,7; 125,1; 124,9; 124,2; 122,6; 119,6; 113,5; 109,5; 53,6; 30,5; 19,1. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3204, 3097, 2942, 1687, 1613, 1566, 1377, 1229, 757, 682.

7,7-Dimetil-4-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4,7,8-tetrahidro-(1H,6H)-quinazolin-2,5-diona (65f)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,76 (1H, sl), 9,60-9,52 (1H, m), 8,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,87 (1H, s), 8,14-8,08 (1H, m), 8,03 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,91-7,82 (2H, m), 7,66-7,61 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,44 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 2,41 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,33 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,19 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 2,07 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 1,02 (3H, s), 0,91 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 192,9; 159,9; 152,7; 151,8; 150,8; 145,6; 138,6; 136,6; 136,2; 128,7; 128,6; 124,9; 124,8; 124,0; 122,6; 119,7; 113,5; 107,1; 51,9; 49,8; 32,4; 28,6; 27,1. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3319, 3097, 2955, 2658, 1681, 1627, 1559, 1438, 1371, 1229, 757, 689.

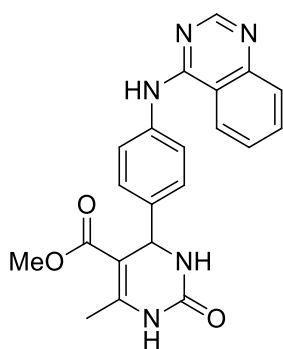
5-N-Benzilaminocarbonil-6-metil-4-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65g)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,71 (1H, sl), 8,92 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,88 (1H, s), 8,62 (1H, sl), 8,26 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,11 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,86 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,60 (1H, sl), 7,43 (1H, t, $J = 7,8$ Hz),

7,22 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,19-7,12 (2H, m), 7,10-7,01 (3H, m), 5,37 (1H, sl), 4,25 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 2,05 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 166,3; 159,8; 152,5; 150,9; 145,2; 139,7; 138,7; 137,8; 136,8; 136,2; 128,6; 128,5; 128,0; 127,0; 126,3; 125,0; 124,8; 124,0; 122,5; 119,8; 113,5; 104,6; 54,9; 42,2; 17,0.

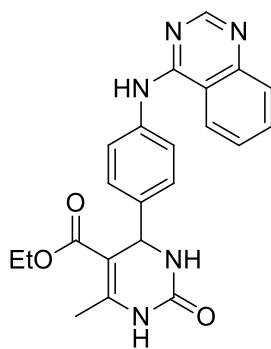
6-Metil-5-metoxicarbonil-4-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65h)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,75 (1H, sl), 9,30-9,25 (1H, m), 8,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,88 (1H, s), 8,13-8,06 (1H, m), 7,98 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,90-7,80 (2H, m), 7,65 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 3,56 (3H, s), 2,28 (3H, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 165,9; 159,8; 152,1; 151,2; 149,0; 143,1; 139,1; 136,1; 135,8; 128,6; 126,6; 125,1; 124,8;

120,1; 113,5; 98,8; 53,5; 50,9; 17,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3171, 3076, 2355, 1687, 1633, 1438, 1377, 1229, 1094, 750.

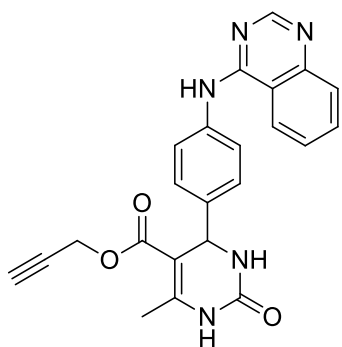
5-Etoxicarbonil-6-metil-4-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65i)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,85 (1H, sl), 9,25 (1H, sl), 9,01 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,87 (1H, s), 8,09 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,88-7,79 (2H, m), 7,67 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,01 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,28 (3H, s), 1,13 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,3; 159,8; 152,1; 151,0; 148,6; 143,2; 139,1; 136,0;

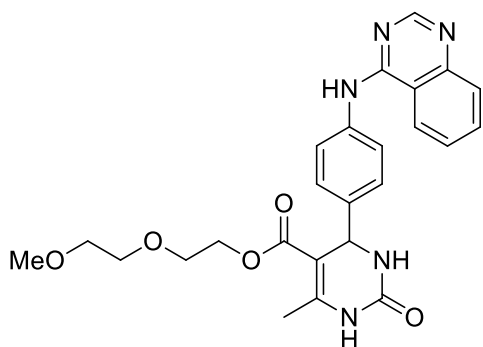
135,7; 128,4; 126,5; 125,0; 124,9; 120,0; 113,5; 99,0; 59,2; 53,6; 17,8; 14,1. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3319, 3110, 2544, 2362, 1701, 1654, 1640, 1563, 1458, 1377, 1235, 1094, 770.

6-Metil-5-(prop-2-in-1-iloxi)carbonil-4-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65j)



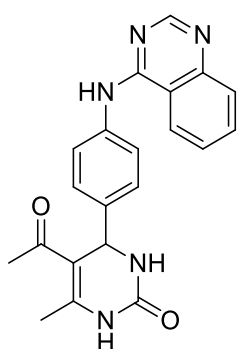
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,76 (1H, sl), 9,45-9,38 (1H, m), 8,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,88 (1H, s), 8,10 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,93-7,89 (1H, m), 7,85 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,67 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,51 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 2,29 (3H, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 164,5; 159,8; 152,0; 151,1; 150,2; 142,9; 139,1; 136,1; 135,8; 128,6; 126,6; 125,1; 124,8; 120,1; 113,5; 98,1; 78,8; 77,38; 53,5; 51,1; 18,0.

6-Metil-5-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)carbonil-4-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65k)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,86 (1H, sl), 9,33-9,29 (1H, m), 8,96 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,89 (1H, s), 8,14-8,08 (1H, m), 8,00 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,89-7,83 (2H, m), 7,65 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,09 (1H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,62-3,52 (2H, m), 3,52-3,48 (2H, m), 3,45-3,39 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,27 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,3; 159,9; 152,2; 150,9; 149,0; 143,4; 138,5; 136,3; 135,6; 128,6; 126,6; 125,1; 125,0; 119,6; 113,4; 99,0; 71,3; 69,5; 68,4; 62,7; 58,1; 53,5; 17,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3225, 3090, 2935, 2517, 1708, 1559, 1431, 1371, 1222, 1080, 810, 757, 682.

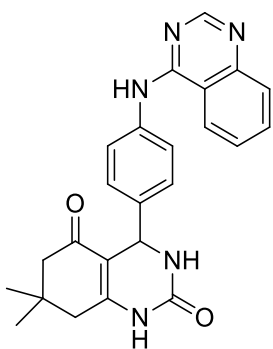
5-Acetil-6-metil-4-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-ona (65l)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,81 (1H, sl), 9,19 (1H, m), 8,56 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,89-7,81 (2H, m), 7,80-7,74 (3H, m), 7,66-7,60 (1H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,13 (3H, s). RMN

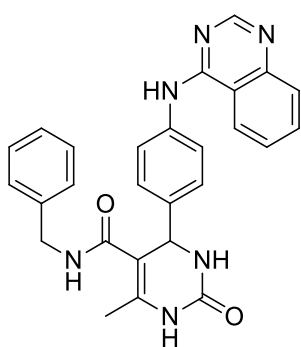
de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 194,4; 157,8; 154,5; 152,1; 149,7; 148,0; 139,7; 138,2; 133,0; 127,8; 126,6; 126,2; 123,0; 122,8; 115,1; 109,6; 30,3; 18,9. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3198, 3076, 2942, 2632, 2362, 1687, 1566, 1377, 1222, 1088, 764, 689.

7,7-Dimetil-4-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4,7,8-tetrahidro-(1*H*,6*H*)-quinazolin-2,5-diona (65m)



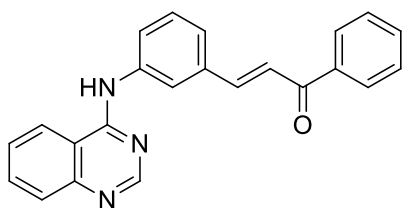
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,73 (1H, sl), 9,58-9,52 (1H, m), 8,94 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,87 (1H, s), 8,12-8,05 (1H, m), 7,98 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,88-7,81 (2H, m), 7,65 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 2,43 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 2,32 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 2,06 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 1,03 (3H, s), 0,92 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 193,0; 159,5; 152,5; 151,9; 151,8; 142,7; 136,0; 135,6; 128,2; 126,6; 124,5; 124,4; 121,4; 115,3; 113,8; 107,2; 51,7; 49,8; 32,4; 28,7; 27,0. IV-RTA (ν_{max} , cm^{-1}): 3191, 3090, 2948, 2867, 1687, 1633, 1613, 1566, 1438, 1371, 1229, 764, 682, 561.

5-*N*-Benzilaminocarbonil-6-metil-4-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)-3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-ona (65n)



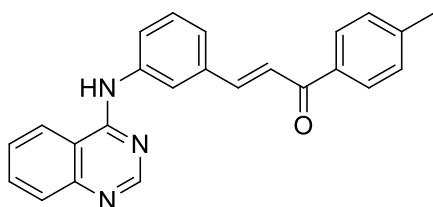
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,80 (1H, sl), 8,98 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,89 (1H, s), 8,64 (1H, sl), 8,23 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,11 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,86 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,59 (1H, sl), 7,34 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,16 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,07 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,37 (1H, sl), 4,32-4,19 (2H, m), 2,06 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 166,3; 159,8; 152,6; 151,0; 142,7; 139,7; 138,8; 138,1; 136,2; 135,7; 128,6; 128,1; 127,0; 126,5; 124,9; 119,9; 113,5; 104,5; 54,5; 42,2; 17,0.

(E)-1-Fenil-3-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (66a)



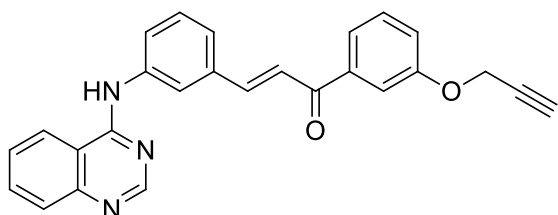
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,10 (1H, sl), 9,07 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,98 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,19-8,10 (3H, m), 8,05 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,94-7,87 (2H, m), 7,82-7,74 (2H, m), 7,71-7,65 (1H, m), 7,63-7,55 (4H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 189,1; 160,2; 150,9; 143,2; 138,3; 137,4; 137,2; 136,4; 135,3; 133,3; 129,4; 128,8; 128,8; 128,5; 127,3; 125,4; 125,1; 122,8; 119,5; 113,4.

(E)-3-(3-(Quinazolin-4-ilamino)fenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (66b)



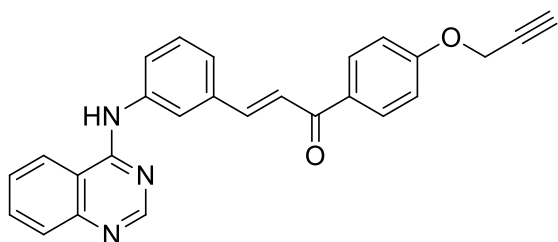
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,05 (1H, sl), 9,07 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,97 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,13 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 8,09-8,01 (3H, m), 7,96 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,91-7,84 (2H, m), 7,80 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,58 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 2,40 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 188,5; 160,1; 151,1; 143,8; 142,9; 138,8; 137,3; 136,4; 135,4; 134,9; 129,4; 128,7; 127,2; 125,3; 124,9; 122,8; 119,8; 113,5; 21,2.

(E)-1-(3-(Prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (66c)



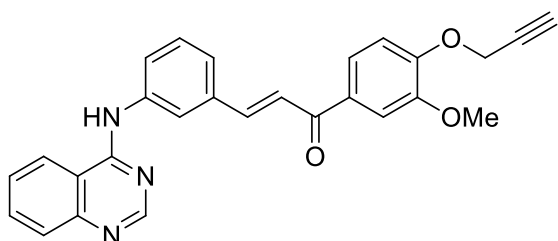
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,09 (1H, sl), 9,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,98 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,04 (4H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,93-7,86 (2H, m), 7,84-7,74 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,60 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,3$ Hz), 4,93 (2H, d, $J = 2,1$ Hz), 3,64-7,62 (1H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 188,7; 160,2; 157,5; 151,0; 143,4; 138,8; 138,4; 137,2; 136,5; 135,3; 130,0; 129,4; 128,8; 127,4; 125,5; 125,0; 122,8; 121,7; 120,1; 119,5; 114,3; 113,4; 79,0; 78,6; 55,7.

(E)-1-(4-(Prop-2-in-1-iloxi)fenil-3-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (66d)



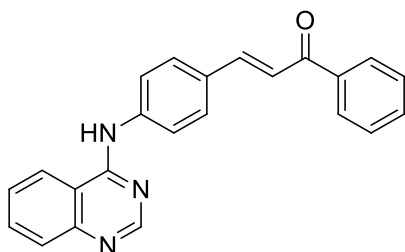
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,96 (1H, sl), 9,02-8,96 (2H, m), 8,24-8,11 (4H, m), 8,04-7,97 (2H, m), 7,93-7,88 (2H, m), 7,80-7,71 (2H, m), 7,60 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,95 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,67 (2H, t, $J = 2,3$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,3; 161,1; 160,1; 151,0; 142,5; 138,5; 137,2; 136,4; 135,5; 130,9; 130,8; 129,4; 128,7; 127,1; 127,0; 125,3; 124,9; 122,8; 119,7; 114,9; 113,4; 78,8; 78,7; 55,8.

(E)-1-(3-Metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil-3-(3-(quinazolin-4-ilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (66e)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,11 (1H, sl), 9,09 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,98 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,19-8,09 (1H, m), 8,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,95-7,85 (3H, m), 7,83-7,78 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,65-7,54 (2H, m), 7,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,94 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 3,87 (3H, s), 3,65 (1H, t, $J = 2,3$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,3; 160,13; 150,9; 150,9; 149,1; 142,43; 138,4; 137,2; 136,4; 135,5; 131,1; 129,3; 128,7; 127,1; 127,0; 125,4; 125,0; 123,0; 122,7; 119,5; 113,4; 112,6; 111,0; 78,8; 78,7; 56,1; 55,7.

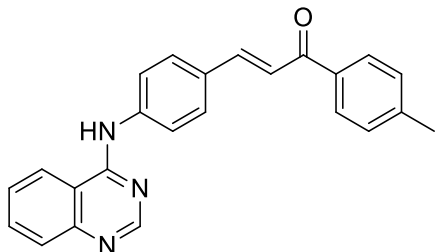
(E)-1-Fenil-3-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (66f)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,83 (1H, sl), 9,06-8,98 (2H, m), 8,18 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,12 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,06-7,96 (4H, m), 7,93 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,69 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,59 (2H, t, $J = 7,5$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz,

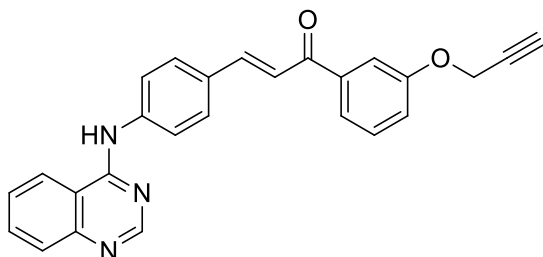
DMSO-d₆): δ 189,1; 159,7; 151,0; 143,2; 138,9; 138,8; 137,6; 136,3; 133,2; 132,6; 129,4; 128,8; 128,7; 128,5; 125,1; 124,7; 122,0; 119,9; 113,8.

(E)-3-(4-(Quinazolin-4-ilamino)fenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (66g)



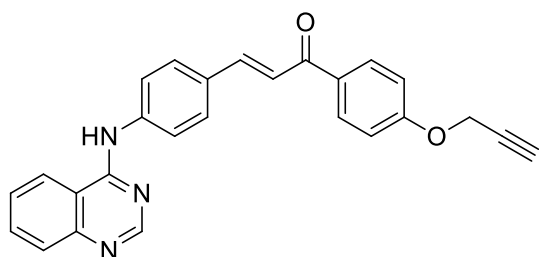
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,49 (1H, sl), 8,84-8,67 (2H, m), 8,15-8,02 (4H, m), 7,97-7,82 (5H, m), 7,77-7,66 (2H, m), 7,37 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 2,40 (3H, s). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 188,6; 158,0; 153,6; 147,6; 143,6; 143,5; 141,2; 135,3; 133,9; 130,3; 129,4; 128,7; 127,0; 126,3; 123,7; 122,4; 120,8; 115,1; 21,3.

(E)-1-(3-(Prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (66h)



RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,05 (1H, sl), 9,07 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,97 (1H, s), 8,23 (1H, t, *J* = 1,7 Hz), 8,18 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,16-8,10 (1H, m), 8,05 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,93-7,86 (2H, m), 7,80 (1H, dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,4 Hz), 7,74 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,59 (1H, t, *J* = 7,9 Hz), 7,15 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 4,95 (2H, d, *J* = 2,4 Hz), 3,66 (2H, t, *J* = 2,4 Hz). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 187,3; 161,1; 160,1; 150,9; 142,5; 138,6; 137,3; 136,3; 135,4; 130,9; 130,8; 129,3; 128,7; 127,1; 125,3; 125,1; 122,7; 119,6; 114,9; 113,41; 78,8; 78,7; 55,7.

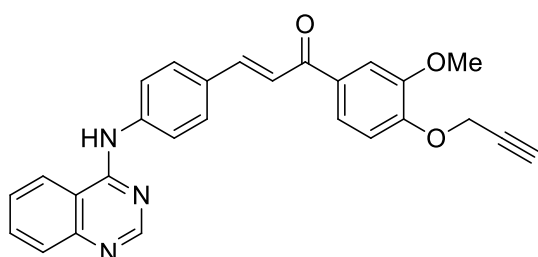
(E)-1-(4-(Prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (66i)



RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 11,91 (1H, sl), 9,05 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 9,00 (1H, s), 8,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,16-8,09 (1H, m), 8,06-7,95 (4H, m), 7,95-7,85 (3H, m), 7,75 (1H, d, *J* = 15,6

Hz), 7,15 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,95 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,66 (1H, t, $J = 2,3$ Hz).
 RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,3; 161,1; 159,7; 151,0; 142,4; 138,8;
 138,6; 136,3; 132,8; 131,0; 130,8; 129,2; 128,7; 125,0; 124,7; 122,0; 119,8;
 114,9; 113,7; 78,8; 78,7; 55,8; 25,5.

**(E)-1-(3-Metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3-(4-(quinazolin-4-ilamino)fenil)
 prop-2-en-1-ona (66j)**

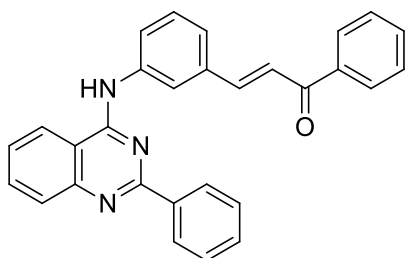


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,02 (1H, sl), 9,09 (1H, d, $J = 8,3$ Hz),
 9,01 (1H, s), 8,16-8,11 (1H, m), 8,06-
 7,97 (4H, m), 7,96-7,90 (3H, m), 7,90-
 7,84 (1H, m), 7,75 (2H, d, $J = 15,5$ Hz),
 7,64 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,95 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,88
 (3H, s), 3,66 (1H, t, $J = 2,3$ Hz). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,3;
 159,8; 150,9; 150,8; 149,1; 142,4; 138,5; 138,4; 136,4; 133,0; 131,3; 129,3;
 128,8; 125,1; 124,8; 123,0; 122,0; 119,5; 113,7; 112,6; 111,0; 78,8; 78,7; 56,1;
 55,7.

6.3.16. *Cloração de quinazolin-4(3H)-onas/S_NAr por anilinas one-pot – Síntese de 2-arylquinazolininas híbridas 68a-o*¹³⁸

A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 0,2 mmol de quinazolinona, 2 mL de SOCl₂ e 1 gota de DMF. A mistura foi refluxada por cerca de 1 hora, até o consumo total do reagente de partida ser observado em CCD (50% AcOEt / 50% hexanos). A seguir o SOCl₂ foi removido por destilação simples. Em banho de gelo, foi adicionada lentamente uma solução de K₂CO_{3(aq.)} 5% ao balão reacional até o pH ficar entre 11 e 12. O sólido foi filtrado e lavado com água em funil de Büchner. A seguir, o sólido foi transferido para um balão e foram adicionados 2 mL de isopropanol e 1 equivalente de aminochalcona. A mistura foi levada a temperatura de refluxo por cerca de 30 minutos, até se observar o término dos reagentes de partida. O sólido foi filtrado, lavado com isopropanol e secado em estufa.

(E)-1-Fenil-3-(3-((2-fenilquinazolin-4-il)amino)fenil)prop-2-en-1-ona (68a)

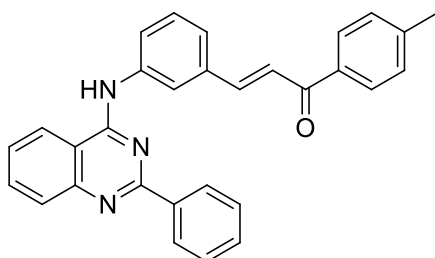


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,85 (1H, sl), 9,02 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,50-8,38 (4H, m), 8,15-8,05 (3H, m), 8,00-7,91 (2H, m), 7,88-7,79 (3H, m), 7,70-7,61 (3H, m), 7,60-7,51 (4H, m).
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 189,2;

159,1; 157,4; 143,5; 141,2; 137,7; 137,5; 136,0; 135,2; 133,3; 133,2; 132,0; 129,4; 129,2; 129,0; 128,9; 128,5; 128,2; 127,1; 126,6; 124,5; 124,3; 122,7; 121,1; 112,8.

(E)-3-(3-((2-Fenilquinazolin-4-il)amino)fenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona

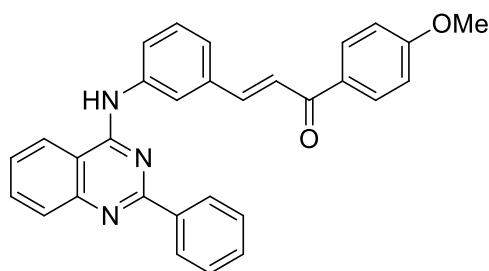
(68b)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,62 (1H, sl), 8,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,46-8,37 (3H, m), 8,33 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,09 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,98-7,89 (2H, m), 7,87-7,75 (3H, m), 7,69-7,52 (3H, m), 7,34

(2H, d, $J = 8,1$ Hz), 2,39 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 188,6; 159,0; 157,5; 143,8; 143,1; 137,8; 135,7; 135,2; 134,9; 133,0; 129,4; 129,4; 129,0; 128,9; 128,6; 128,0; 126,8; 126,3; 124,3; 124,1; 122,7; 121,7; 112,9; 39,5; 21,2.

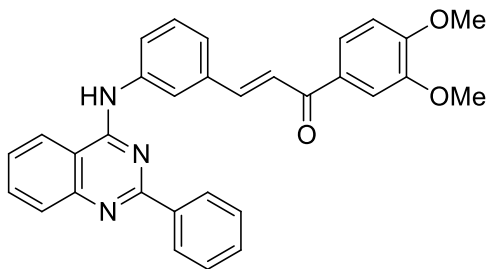
(E)-3-(3-((2-Fenilquinazolin-4-il)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (68c)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,75 (1H, sl), 9,03-8,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,45-8,34 (4H, m), 8,16-8,06 (3H, m), 7,97 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,94-7,90 (1H, m), 7,88-7,81 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,69-7,53 (4H, m), 7,08-7,02 (2H, m), 3,86

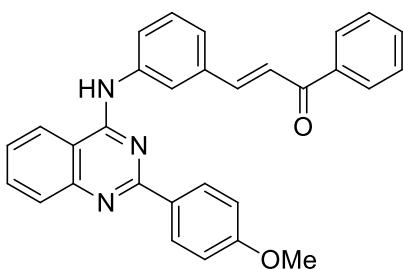
(3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,4; 163,4; 159,1; 157,5; 142,6; 141,5; 137,7; 135,9; 135,4; 133,2; 132,2; 130,9; 130,3; 129,4; 129,1; 129,0; 128,2; 126,9; 126,3; 124,4; 124,2; 122,7; 121,3; 114,1; 112,8; 55,6.

(E)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3-((2-fenilquinazolin-4-il)amino)fenil)prop-2-en-1-ona (68d)



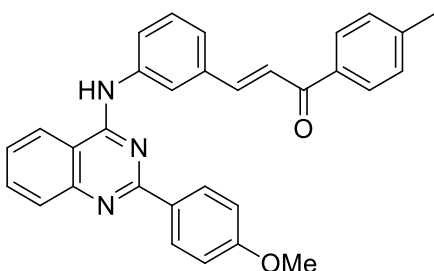
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,69 (1H, sl), 8,97 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,45-8,43 (1H, s), 8,43-8,39 (2H, m), 8,35 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,10 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,95-7,90 (1H, m), 7,88-7,81 (3H, m), 7,78 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,69-7,60 (2H, m), 7,60-7,53 (3H, m), 7,05 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,86 (3H, s), 3,81 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 187,2; 159,0; 157,4; 153,3; 148,8; 142,5; 137,8; 135,7; 135,6; 135,3; 133,0; 130,4; 129,3; 129,0; 128,9; 128,0; 126,8; 126,2; 124,4; 124,2; 123,4; 122,5; 121,6; 112,9; 110,8; 110,7; 55,8; 55,6.

(E)-1-Fenil-3-(3-((2-(4-metoxifenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)prop-2-en-1-ona (68e)



RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,69 (1H, sl), 8,92 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45-8,39 (3H, m), 8,36 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,13-8,04 (3H, m), 7,96 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,92-7,88 (1H, m), 7,86 (3H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,84-7,77 (2H, m), 7,70-7,60 (2H, m), 7,57-7,50 (2H, m), 7,10 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,80 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 189,1; 163,5; 158,9; 156,7; 143,4; 137,6; 137,4; 135,9; 135,2; 133,3; 131,3; 129,4; 128,8; 128,5; 127,8; 127,2; 126,7; 124,4; 124,3; 122,6; 120,6; 114,5; 112,5; 55,7.

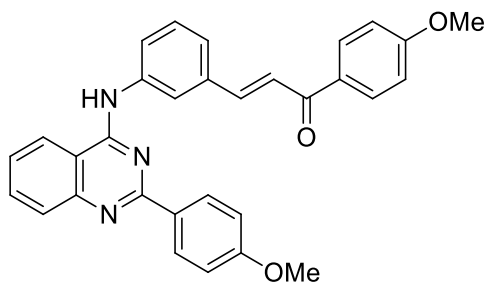
(E)-3-(3-((2-(4-Metoxifenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (68f)



RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ 11,69 (1H, sl), 8,92 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,49-8,33 (4H, m), 8,08 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,97-7,91 (1H, m), 7,91-7,87 (1H, m), 7,87-7,76 (3H, m), 7,62 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,80

(3H, s), 2,39 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 188,5; 163,5; 158,9; 156,7; 143,7; 143,0; 137,6; 135,9; 135,2; 134,9; 131,3; 129,3; 128,6; 127,8; 127,2; 126,5; 124,4; 124,1; 122,7; 120,5; 114,5; 112,4; 55,6; 21,2.

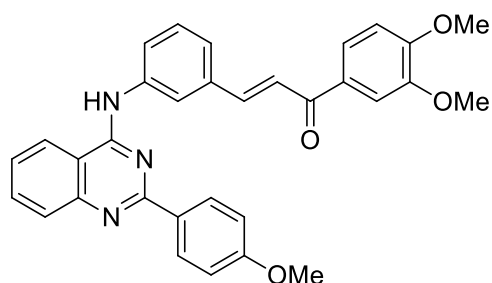
(E)-1-(4-Metoxifenil)-3-(3-((2-(4-metoxifenil)quinazolin-4-il)amino)fenil) prop-2-en-1-ona (68g)



RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 11,75 (1H, sl), 8,95 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,46-8,35 (4H, m), 8,13-8,04 (3H, m), 7,95 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,86-7,73 (3H, m), 7,62 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,89-3,83

(3H, s), 3,79 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,3; 163,5; 163,3; 158,9; 156,6; 142,5; 140,6; 137,5; 135,9; 135,3; 131,3; 130,9; 130,3; 129,3; 127,8; 127,1; 126,4; 124,5; 124,2; 123,4; 122,6; 120,3; 114,5; 114,0; 112,4; 55,6; 55,5.

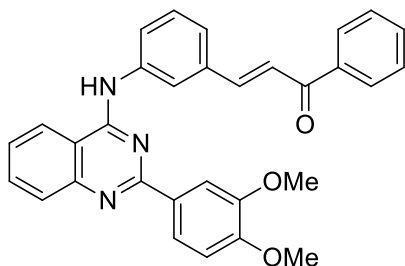
(E)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3-((2-(4-metoxifenil)quinazolin-4-il)amino)fenil) prop-2-en-1-ona (68h)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,69 (1H, sl), 8,92 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,45-8,38 (3H, m), 8,35 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,09 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,91-7,75 (5H, m), 7,63 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,11 (2H, d, $J =$

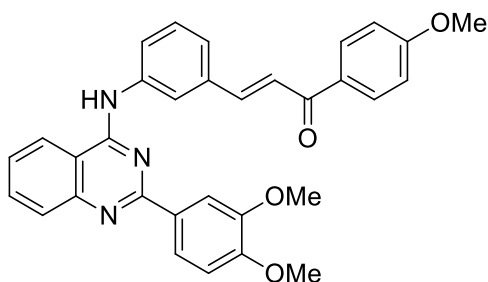
8,9 Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,86 (3H, s), 3,83-3,78 (6H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,2; 163,5; 158,9; 156,7; 153,3; 148,8; 142,4; 137,6; 135,9; 135,3; 131,2; 130,4; 129,3; 127,8; 127,1; 126,3; 124,4; 124,1; 123,3; 122,6; 114,5; 112,5; 110,8; 110,7; 55,8; 55,6; 55,6.

(E)-3-(3-((2-(3,4-Dimetoxifenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (68i)



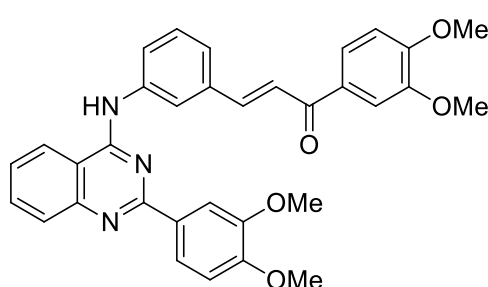
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 11,76 (1H, sl), 8,91 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,16-8,04 (5H, m), 7,98 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,86-7,76 (3H, m), 7,70-7,59 (2H, m), 7,54 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,79 (6H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 189,0; 158,7; 156,6; 153,2; 148,7; 147,4; 143,1; 137,7; 137,4; 135,5; 135,0; 133,0; 129,1; 128,6; 128,2; 127,5; 126,6; 126,4; 124,3; 124,1; 123,2; 122,7; 113,5; 112,4; 112,1; 111,5; 55,9; 55,7; 55,6.

(E)-3-(3-((2-(3,4-Dimetoxifenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (68j)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,68 (1H, sl), 8,87 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,37 (1H, s), 8,16-8,05 (4H, m), 8,03 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,90-7,85 (2H, m), 7,84-7,94 (2H, m), 7,63 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,07-7,02 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,78 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,2; 163,3; 158,8; 156,6; 153,3; 148,7; 142,5; 137,6; 135,9; 135,3; 130,9; 130,3; 129,3; 127,8; 126,8; 126,5; 124,7; 124,3; 123,3; 122,7; 114,0; 112,4; 111,8; 111,6; 55,8; 55,6; 55,5.

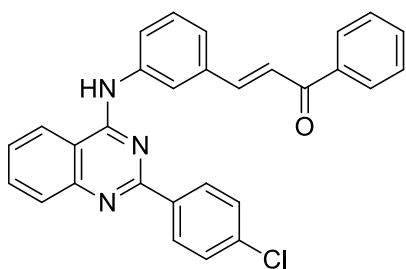
(E)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(3-((2-(3,4-dimetoxifenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)prop-2-en-1-ona (68k)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,64 (1H, sl), 8,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,46-8,34 (2H, m), 8,14-8,05 (2H, m), 8,05-7,95 (2H, m), 7,93-7,72 (5H, m), 7,63 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,86

(3H, s), 3,84-3,76 (9H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,1; 158,6; 153,3; 148,8; 148,7; 142,4; 142,3; 135,4; 135,2; 130,3; 129,1; 127,4; 126,3; 126,0; 124,1; 124,0; 123,2; 122,9; 122,6; 111,9; 111,6; 110,9; 55,7; 55,6.

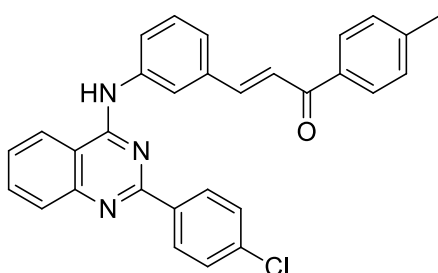
(E)-3-(3-((2-(4-Clorofenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (68l)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,52 (1H, sl), 8,91 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,44-8,37 (3H, m), 8,29 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,12-8,03 (3H, m), 7,98-7,89 (2H, m), 7,87-7,77 (3H, m), 7,71-7,58 (4H, m), 7,57-7,52 (2H, m). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 189,2; 158,9; 156,6; 143,5; 137,9;

137,7; 137,5; 135,6; 135,2; 133,2; 130,6; 129,4; 129,0; 128,8; 128,5; 128,0; 126,8; 126,2; 124,2; 123,8; 122,6; 113,0.

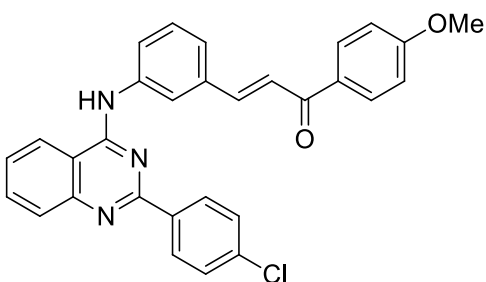
(E)-3-(3-((2-(4-Clorofenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (68m)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,39 (1H, sl), 8,89 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,46-8,35 (3H, m), 8,31-8,18 (1H, m), 8,06 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,95-7,87 (2H, m), 7,85-7,74 (3H, m), 7,65-7,56 (3H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 2,40 (3H, s). RMN de ^{13}C

(100 MHz, DMSO- d_6): δ 188,6; 158,8; 156,7; 143,7; 143,1; 138,0; 137,5; 135,4; 135,2; 135,0; 130,5; 129,3; 129,3; 128,9; 128,6; 127,8; 126,6; 126,0; 124,2; 123,6; 122,6; 113,0; 21,2.

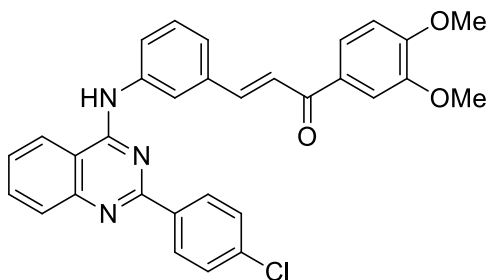
(E)-3-(3-((2-(4-Clorofenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (68n)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,38 (1H, sl), 8,88 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,46-8,36 (3H, m), 8,28-8,20 (1H, m), 8,13-8,03 (3H, m), 7,97-7,88 (2H, m), 7,84-7,73 (3H, m),

7,66-7,57 (3H, m), 7,07-7,01 (2H, m), 3,86 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,3; 163,3; 158,8; 156,7; 142,6; 138,0; 135,4; 135,3; 130,9; 130,5; 130,3; 129,3; 128,9; 127,8; 126,5; 125,9; 124,1; 123,6; 122,6; 114,0; 113,0; 55,6.

(E)-3-(3-((2-(4-Clorofenil)quinazolin-4-il)amino)fenil)-1-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (68o)



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (1H, sl), 8,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,46-8,36 (3H, m), 8,30 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,08 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,92-7,87 (1H, m), 7,85-7,72 (4H, m), 7,65-7,55 (4H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,87

(3H, s), 3,81 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 187,2; 158,9; 156,5; 153,3; 148,8; 142,5; 137,8; 135,6; 135,3; 130,7; 130,4; 129,3; 129,0; 128,0; 126,7; 126,0; 124,3; 123,8; 123,3; 122,5; 112,9; 110,8; 110,7; 55,8; 55,6.

7. Referências bibliográficas

- (1) Cancer. World Health Organization. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (Acessado 20 jul. 2022).
- (2) Cancer. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Acessado 20 jul. 2022).
- (3) de Siqueira, L. R. P.; de Moraes Gomes, P. A. T.; de Lima Ferreira, L. P.; de Melo Rêgo, M. J. B.; Leite, A. C. L. Multi-Target Compounds Acting in Cancer Progression: Focus on Thiosemicarbazone, Thiazole and Thiazolidinone Analogues. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *170*, 237–260. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.024>.
- (4) *Estimativa 2020*. Instituto Nacional do Câncer. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> (Acessado 10 jul. 2022)
- (5) Valle, L.; Vilar, E.; Tavtigian, S. V.; Stoffel, E. M. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: Syndromes, Genes, Classification of Genetic Variants and Implications for Precision Medicine. *J. Pathol.* **2019**, *247* (5), 574–588. <https://doi.org/10.1002/path.5229>.
- (6) Verma, V.; Mukherjee, A.; Singh, L.; Diwedi, S.; Tabassum, N.; Yadav, C. B.; Singh, A.; Kumar, M.; Kumar, A.; Singh, M. P. Targeted Cancer Therapy. *Nature* **2004**, *432*, 294–297. https://doi.org/10.5005/jp/books/13056_26.
- (7) Chohan, T. A.; Qayyum, A.; Rehman, K.; Tariq, M.; Akash, M. S. H. An Insight into the Emerging Role of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors as Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Advanced Cancers. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *107* (May), 1326–1341. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.116>.
- (8) Baudino, T. A. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr. Drug Discovery Technol.* **2015**, *12*, 3–20.
- (9) Gu, G.; Dustin, D.; Fuqua, S. A. Targeted Therapy for Breast Cancer and Molecular Mechanisms of Resistance to Treatment. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2016**, *31*, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.11.005>.
- (10) Szumilak, M.; Wiktorowska-Owczarek, A.; Stanczak, A. Hybrid Drugs - a Strategy for Overcoming Anticancer Drug Resistance? *Molecules* **2021**, *26* (9), 1–31. <https://doi.org/10.3390/molecules26092601>.
- (11) Leamon, C. P.; Vlahov, I. R.; Reddy, J. A.; Vetzal, M.; Santhapuram, H. K. R.; You, F.; Bloomfield, A.; Dorton, R.; Nelson, M.; Kleindl, P.; Vaughn, J. F.;

- Westrick, E. Folate-Vinca Alkaloid Conjugates for Cancer Therapy: A Structure-Activity Relationship. *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25* (3), 560–568. <https://doi.org/10.1021/bc400441s>.
- (12) Patel, T. K.; Adhikari, N.; Amin, S. A.; Biswas, S.; Jha, T.; Ghosh, B. Small Molecule Drug Conjugates (SMDCs): An Emerging Strategy for Anticancer Drug Design and Discovery. *New J. Chem.* **2021**, *45* (12), 5291–5321. <https://doi.org/10.1039/d0nj04134c>.
- (13) Reddy, J. A.; Nelson, M.; Dircksen, C.; Vetzal, M.; Johnson, T.; Cross, V.; Westrick, E.; Qi, L. W.; Hahn, S.; Santhapuram, H. K.; Parham, G.; Wang, K.; Vaughn, J. F.; Felten, A.; Pugh, M.; Lu, J.; Klein, P.; Vlahov, I. R.; Leamon, C. P. Pre-Clinical Studies of EC2629, a Highly Potent Folate- Receptor-Targeted DNA Crosslinking Agent. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69682-9>.
- (14) Vendrusculo, V.; De Souza, V. P.; Luiz, L. A.; Marcelo, M. G.; Banzato, T. P.; Monteiro, P. A.; Pilli, R. A.; De Carvalho, J. E.; Russowsky, D. Synthesis of Novel Perillyl-Dihydropyrimidinone Hybrids Designed for Antiproliferative Activity. *Medchemcomm* **2018**, *9* (9), 1553–1564. <https://doi.org/10.1039/C8MD00270C>.
- (15) Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Treptow, T. G. M.; Figueiro, F.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; Da, C.; Oca, R. M. D.; Russowsky, D.; Montes, M. G.; Oca, D. Novel Hybrid DHPM-Fatty Acids: Synthesis and Activity against Glioma Cell Growth in Vitro. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 552–562. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.062>.
- (16) Choudhary, S.; Singh, P. K.; Verma, H.; Singh, H.; Silakari, O. Success Stories of Natural Product-Based Hybrid Molecules for Multi-Factorial Diseases. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 62–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.057>.
- (17) Ramsay, R. R.; Popovic-Nikolic, M. R.; Nikolic, K.; Uliassi, E.; Bolognesi, M. L. A Perspective on Multi-Target Drug Discovery and Design for Complex Diseases. *Clin. Transl. Med.* **2018**, *7*, 3–17. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0181-2>.
- (18) Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>.
- (19) Pawełczyk, A.; Sowa-Kasprzak, K.; Olender, D.; Zaprutko, L. Molecular Consortia-Variou Structural and Synthetic Concepts for More Effective Therapeutics Synthesis. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19* (4), 1–19.

- <https://doi.org/10.3390/ijms19041104>.
- (20) Wu, Y.; Williams, J.; Calder, E. D. D.; Walport, L. J. Strategies to Expand Peptide Functionality through Hybridisation with a Small Molecule Component. *RSC Chem. Biol.* **2021**, *2* (1), 151–165. <https://doi.org/10.1039/d0cb00167h>.
- (21) Kaur, R.; Chaudhary, S.; Kumar, K.; Gupta, M. K.; Rawal, R. K. Recent Synthetic and Medicinal Perspectives of Dihydropyrimidinones: A Review. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *132*, 108–134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.025>.
- (22) Matos, L. H. S.; Masson, F. T.; Simeoni, L. A.; Homem-de-Mello, M. Biological Activity of Dihydropyrimidinone (DHPM) Derivatives: A Systematic Review. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1779–1789. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.073>.
- (23) Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. *Science* **1999**, *286*, 971. <https://doi.org/10.1126/science.286.5441.971>.
- (24) Huang, L.; Jiang, S.; Shi, Y. Tyrosine Kinase Inhibitors for Solid Tumors in the Past 20 Years (2001–2020). *J. Hematol. Oncol.* **2020**, *13* (1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00977-0>.
- (25) Stuepp, C. S.; Figueiró, F.; Mendes, F. B.; Braganhol, E.; Bernardi, A.; Frozza, R. L.; Salbego, C. G.; Canto, R. F. S.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L.; Battastini, A. M. O. Activity of LaSOM 65, a Monastrol-Derived Compound, against Glioblastoma Multiforme Cell Lines. *Anticancer Res.* **2013**, *33* (10), 4463–4468.
- (26) Martins, C. T.; Silva, E. M. G.; Magalhaes, J. Luma G.; Mass, E. B.; Russowsky, D.; Andricopulo, A. D. Identificação de Novos Candidatos a Agentes Antitumorais. In *37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ*; 2018.
- (27) Salum, L. B.; Alteij, W. F.; Chiaradia, L. D.; Cordeiro, M. N. S.; Canevarolo, R. R.; Melo, C. P. S.; Winter, E.; Mattei, B.; Daghestani, H. N.; Santos-Silva, M. C.; Creczynski-Pasa, T. B.; Yunes, R. A.; Yunes, J. A.; Andricopulo, A. D.; Day, B. W.; Nunes, R. J.; Vogt, A. Cytotoxic 3,4,5-Trimethoxychalcones as Mitotic Arresters and Cell Migration Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 501–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.037>.
- (28) Yang, J.; Ke, C.; Zhang, D.; Liu, X.; Feng, X. Enantioselective Synthesis of 2,2,3-Trisubstituted Indolines via Bimetallic Relay Catalysis of α -Diazoketones

- with Enones. *Org. Lett.* **2018**, *20* (15), 4536–4539.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01744>.
- (29) Nowakowska, Z. A Review of Anti-Infective and Anti-Inflammatory Chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42* (2), 125–137.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.09.019>.
- (30) Zhou, B. Diverse Molecular Targets for Chalcones with Varied Bioactivities. *Med. Chem.* **2015**, *5*, 388–404. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000291>.
- (31) Brouhard, G. J.; Rice, L. M. Microtubule Dynamics: An Interplay of Biochemistry and Mechanics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2018**, *19* (7), 451–463.
<https://doi.org/10.1038/s41580-018-0009-y>.
- (32) Gomes, M. N.; Muratov, E. N.; Pereira, M.; Peixoto, J. C.; Rosseto, L. P.; Cravo, P. V. L.; Andrade, C. H.; Neves, B. J. Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. *Molecules* **2017**, *22* (8), 1210–1235.
<https://doi.org/10.3390/molecules22081210>.
- (33) Ardiansah, B. Chalcones Bearing N, O, and S-Heterocycles: Recent Notes on Their Biological Significances. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2019**, *9* (08), 117–129.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90816>.
- (34) Kar, D.; Kumar, S.; Asati, V.; Kumar, S. Perspectives of Medicinally Privileged Chalcone Based Metal Coordination Compounds for Biomedical Applications. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *174*, 142–158.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.032>.
- (35) Aneja, B.; Arif, R.; Perwez, A.; Napoleon, J. V.; Hasan, P.; Rizvi, M. M. A.; Azam, A.; Rahisuddin; Abid, M. N-Substituted 1,2,3-Triazolyl-Appended Indole-Chalcone Hybrids as Potential DNA Intercalators Endowed with Antioxidant and Anticancer Properties. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (9), 2638–2645.
<https://doi.org/10.1002/slct.201702913>.
- (36) Li, P. H.; Jiang, H.; Zhang, W. J.; Li, Y. L.; Zhao, M. C.; Zhou, W.; Zhang, L. Y.; Tang, Y. D.; Dong, C. Z.; Huang, Z. S.; Chen, H. X.; Du, Z. Y. Synthesis of Carbazole Derivatives Containing Chalcone Analogs as Non-Intercalative Topoisomerase II Catalytic Inhibitors and Apoptosis Inducers. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*, 498–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.010>.
- (37) Park, S.; Kim, E. H.; Kim, J.; Kim, S. H.; Kim, I. Biological Evaluation of Indolizine-Chalcone Hybrids as New Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.056>.
- (38) Alagarsamy, V.; Chitra, K.; Saravanan, G.; Solomon, V. R.; Sulthana, M. T.;

- Narendhar, B. An Overview of Quinazolines: Pharmacological Significance and Recent Developments. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 628–685. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.076>.
- (39) Hameed, A.; Al-Rashida, M.; Uroos, M.; Ali, S. A.; Arshia; Ishtiaq, M.; Khan, K. M. Quinazoline and Quinazolinone as Important Medicinal Scaffolds: A Comparative Patent Review (2011–2016). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2018**, *28* (4), 281–297. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1432596>.
- (40) Badolato, M.; Aiello, F.; Neamati, N. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-One as a Privileged Scaffold in Drug Design. *RSC Adv.* **2018**, *8* (37), 20894–20921. <https://doi.org/10.1039/c8ra02827c>.
- (41) Vala, R. M.; Sharma, M. G.; Patel, D. M.; Puerta, A.; Padrón, J. M.; Ramkumar, V.; Gardas, R. L.; Patel, H. M. Synthesis and in Vitro Study of Antiproliferative Benzyloxy Dihydropyrimidinones. *Arch. Pharm.* **2021**, *354* (6), 1–10. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000466>.
- (42) Gonçalves, I. L.; Rockenbach, L.; Göethel, G.; Säuer, E.; Kagami, L. P.; Das Neves, G. M. H.; Munhoz, T.; Figueiró, F.; Garcia, S. C.; Oliveira Batastini, A. M.; Eifler-Lima, V. L. New Pharmacological Findings Linked to Biphenyl DHPMs, Kinesin Eg5 Ligands: Anticancer and Antioxidant Effects. *Future Med. Chem.* **2020**, *12* (12), 1137–1154. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0256>.
- (43) Myers, S. M.; Collins, I. Recent Findings and Future Directions for Interpolar Mitotic Kinesin Inhibitors in Cancer Therapy. *Future Med. Chem.* **2016**, *8* (4), 463–489. <https://doi.org/10.2307/j.ctvnwc0d0.18>.
- (44) Gonçalves, I. L.; Rockenbach, L.; Das Neves, G. M.; Göethel, G.; Nascimento, F.; Porto Kagami, L.; Figueiró, F.; Oliveira De Azambuja, G.; De Fraga Dias, A.; Amaro, A.; De Souza, L. M.; Da Rocha Pitta, I.; Avila, D. S.; Kawano, D. F.; Garcia, S. C.; Battastini, A. M. O.; Eifler-Lima, V. L. Effect of N-1 Arylation of Monastrol on Kinesin Eg5 Inhibition in Glioma Cell Lines. *Medchemcomm* **2018**, *9* (6), 995–1010. <https://doi.org/10.1039/c8md00095f>.
- (45) El-Hamamsy, M. H.; Sharafeldin, N. A.; El-Moselhy, T. F.; Tawfik, H. O. Design, Synthesis, and Molecular Docking Study of New Monastrol Analogues as Kinesin Spindle Protein Inhibitors. *Arch. Pharm.* **2020**, *353* (8), 1–18. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000060>.
- (46) Gautier, A.; Hinner, M. J. Site-Specific Protein Labeling: Methods and Protocols. *Site-Specific Protein Labeling Methods Protoc.* **2015**, *1266*, 1–267. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2272-7>.

- (47) Ducki, S. Antimitotic Chalcones and Related Compounds as Inhibitors of Tubulin Assembly. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9* (3), 336–347. <https://doi.org/10.2174/1871520610909030336>.
- (48) Liu, W.; He, M.; Li, Y.; Peng, Z.; Wang, G. A Review on Synthetic Chalcone Derivatives as Tubulin Polymerisation Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, *37* (1), 9–38. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1976772>.
- (49) Lee, J. M.; Lee, M. S.; Koh, D.; Lee, Y. H.; Lim, Y.; Shin, S. Y. A New Synthetic 2'-Hydroxy-2,4,6-Trimethoxy-5',6'-Naphthochalcone Induces G2/M Cell Cycle Arrest and Apoptosis by Disrupting the Microtubular Network of Human Colon Cancer Cells. *Cancer Lett.* **2014**, *354* (2), 348–354. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.08.041>.
- (50) Wang, G.; Liu, W.; Gong, Z.; Huang, Y.; Li, Y.; Peng, Z. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modelling of New Naphthalene-Chalcone Derivatives as Potential Anticancer Agents on MCF-7 Breast Cancer Cells by Targeting Tubulin Colchicine Binding Site. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35* (1), 139–144. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690479>.
- (51) Abosalim, H. M.; Nael, M. A.; El-Moselhy, T. F. Design, Synthesis and Molecular Docking of Chalcone Derivatives as Potential Anticancer Agents. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (4), 888–895. <https://doi.org/10.1002/slct.202004088>.
- (52) Solyanik, G. I. Quinazoline Compounds for Antitumor Treatment. *Exp. Oncol.* **2019**, *41* (1), 3–6. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-1.12414>.
- (53) Patel, A.; Unni, N.; Peng, Y. The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers* **2020**, *12* (8), 1–17. <https://doi.org/10.3390/cancers12082081>.
- (54) Anvisa. Iressa. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351024934200956/> (Acessado 19 out. 2022).
- (55) Matta, A.; Gupta, M.; Kumar, Y.; Taniike, T.; Van der Eycken, J.; Singh, B. K. One-Pot Synthesis and Photophysical Studies of Dihydropyrimidinone-Based Dyes: Novel Violet-Blue Light Emitting Fluorophores. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (38), 10815–10820. <https://doi.org/10.1002/slct.201802199>.
- (56) Puthiyedath, T.; Bahulayan, D. A Click-Generated Triazole Tethered Oxazolone-Pyrimidinone Dyad: A Highly Selective Colorimetric and Ratiometric FRET Based Fluorescent Probe for Sensing Azide Ions. *Sensors Actuators, B Chem.*

- 2017**, 239, 1076–1086. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.08.044>.
- (57) De Souza, V. P.; Santos, F. S.; Rodembusch, F. S.; Braga, C. B.; Ornelas, C.; Pilli, R. A.; Russowsky, D. Hybrid 3,4-Dihydropyrimidin-2-(Thi)Ones as Dual-Functional Bioactive Molecules: Fluorescent Probes and Cytotoxic Agents to Cancer Cells. *New J. Chem.* **2020**, 44 (29), 12440–12451. <https://doi.org/10.1039/d0nj01368d>.
- (58) Sana, S.; Tokala, R.; Bajaj, D. M.; Nagesh, N.; Bokara, K. K.; Kiranmai, G.; Lakshmi, U. J.; Vadlamani, S.; Talla, V.; Shankaraiah, N. Design and Synthesis of Substituted Dihydropyrimidinone Derivatives as Cytotoxic and Tubulin Polymerization Inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2019**, 93 (May), 103317. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103317>.
- (59) Gao, F.; Huang, G.; Xiao, J. Chalcone Hybrids as Potential Anticancer Agents: Current Development, Mechanism of Action, and Structure-Activity Relationship. *Med. Res. Rev.* **2020**, 40 (5), 2049–2084. <https://doi.org/10.1002/med.21698>.
- (60) Cheng, P.; Yang, L.; Huang, X.; Wang, X.; Gong, M. Chalcone Hybrids and Their Antimalarial Activity. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2020**, 353 (4), 1–10. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900350>.
- (61) Qin, H. L.; Zhang, Z. W.; Lekkala, R.; Alsulami, H.; Rakesh, K. P. Chalcone Hybrids as Privileged Scaffolds in Antimalarial Drug Discovery: A Key Review. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 193, 112215. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112215>.
- (62) Dan, W.; Dai, J. Recent Developments of Chalcones as Potential Antibacterial Agents in Medicinal Chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 187, 111980. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111980>.
- (63) Mphahlele, M. J.; Maluleka, M. M.; Parbhoo, N.; Malindisa, S. T. Synthesis, Evaluation for Cytotoxicity and Molecular Docking Studies of Benzo[c]Furan-Chalcones for Potential to Inhibit Tubulin Polymerization and/or EGFR-Tyrosine Kinase Phosphorylation. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19 (9), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms19092552>.
- (64) Abdelbaset, M. S.; Abdel-Aziz, M.; Ramadan, M.; Abdelrahman, M. H.; Abbas Bukhari, S. N.; Ali, T. F. S.; Abuo-Rahma, G. E. D. A. Discovery of Novel Thienoquinoline-2-Carboxamide Chalcone Derivatives as Antiproliferative EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2019**, 27 (6), 1076–1086. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.02.012>.
- (65) Beyett, T. S.; To, C.; Heppner, D. E.; Rana, J. K.; Schmoker, A. M.; Jang, J.; De

- Clercq, D. J. H.; Gomez, G.; Scott, D. A.; Gray, N. S.; Jänne, P. A.; Eck, M. J. Molecular Basis for Cooperative Binding and Synergy of ATP-Site and Allosteric EGFR Inhibitors. *Nat. Commun.* **2022**, *13* (1), 2530.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30258-y>.
- (66) Banerji, B.; Chandrasekhar, K.; Sreenath, K.; Roy, S.; Nag, S.; Saha, K. Das. Synthesis of Triazole-Substituted Quinazoline Hybrids for Anticancer Activity and a Lead Compound as the EGFR Blocker and ROS Inducer Agent. *ACS Omega* **2018**, *3* (11), 16134–16142. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01960>.
- (67) Held, F. E.; Guryev, A. A.; Fröhlich, T.; Hampel, F.; Kahnt, A.; Hutterer, C.; Steingruber, M.; Bahsi, H.; Von Bojničić-Kninski, C.; Mattes, D. S.; Foertsch, T. C.; Nesterov-Mueller, A.; Marschall, M.; Tsogoeva, S. B. Facile Access to Potent Antiviral Quinazoline Heterocycles with Fluorescence Properties via Merging Metal-Free Domino Reactions. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (May), 2–10.
<https://doi.org/10.1038/ncomms15071>.
- (68) Mass, E. B.; Duarte, G. V.; Russowsky, D. The Quinazoline-Chalcone and Quinazolinone-Chalcone Hybrids: A Promising Combination for Biological Activity. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2021**, *21* (2), 186–203.
<https://doi.org/10.2174/1389557520666200730160325>.
- (69) Li, N.; Xin, J.; Meng, Y.; Li, E.; Ma, Q.; Bao, C.; Yang, P.; Song, P.; Cui, F.; Zhao, P.; Li, W.; Ke, Y.; Zhang, Q.; Liu, H. Synthesis and Antitumor Evaluation of 2,4-Substituted Quinazoline Derivatives Containing Benzimidazole. *Chinese J. Org. Chem.* **2018**, *38* (10), 2673–2679. <https://doi.org/10.6023/cjoc201804016>.
- (70) Thiriveedhi, A.; Nadh, R. V.; Srinivasu, N.; Kaushal, K. Novel Hybrid Molecules of Quinazoline Chalcone Derivatives: Synthesis and Study of in Vitro Cytotoxic Activities. *Lett. Drug Des. Discov.* **2018**, *15* (7), 757–765.
<https://doi.org/10.2174/1570180814666171013162148>.
- (71) Lauber, B. S.; Hardegger, L. A.; Asraful, A. K.; Lund, B. A.; Dumele, O.; Harder, M.; Kuhn, B.; Engh, R. A.; Diederich, F. Addressing the Glycine-Rich Loop of Protein Kinases by a Multi-Faceted Interaction Network: Inhibition of PKA and a PKB Mimic. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 211–221.
<https://doi.org/10.1002/chem.201503552>.
- (72) Wang, M.; Qin, H. L.; Leng, J.; Aameeduzzafar; Amjad, M. W.; Raja, M. A. G.; Hussain, M. A.; Bukhari, S. N. A. Synthesis and Biological Evaluation of New Tetramethylpyrazine-Based Chalcone Derivatives as Potential Anti-Alzheimer Agents. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92* (5), 1859–1866.

- <https://doi.org/10.1111/cbdd.13355>.
- (73) Shah, D. R.; Lakum, H. P.; Chikhalia, K. H. Synthesis and in Vitro Antimicrobial Evaluation of Piperazine Substituted Quinazoline-Based Thiourea/Thiazolidinone/Chalcone Hybrids. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2015**, *41* (2), 209–222. <https://doi.org/10.1134/S1068162015020132>.
- (74) Kraege, S.; Stefan, K.; Juvale, K.; Ross, T.; Willmes, T.; Wiese, M. The Combination of Quinazoline and Chalcone Moieties Leads to Novel Potent Heterodimeric Modulators of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2). *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *117*, 212–229. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.067>.
- (75) Sadek, M. M.; Serrya, R. A.; Kafafy, A. H. N.; Ahmed, M.; Wang, F.; Abouzid, K. A. M. Discovery of New HER2/EGFR Dual Kinase Inhibitors Based on the Anilinoquinazoline Scaffold as Potential Anti-Cancer Agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29* (2), 215–222. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.765417>.
- (76) Ahmed, M.; Sadek, M. M.; Serrya, R. A.; Kafafy, A. H. N.; Abouzid, K. A.; Wang, F. Assessment of New Anti-HER2 Ligands Using Combined Docking, QM/MM Scoring and MD Simulation. *J. Mol. Graph. Model.* **2013**, *40*, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2012.12.001>.
- (77) Ahmed, M.; Sadek, M. M.; Abouzid, K. A.; Wang, F. In Silico Design: Extended Molecular Dynamic Simulations of a New Series of Dually Acting Inhibitors against EGFR and HER2. *J. Mol. Graph. Model.* **2013**, *44*, 220–231. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2013.06.004>.
- (78) McGeachin, S. G. The Structures of Self-Condensation Products from o-Aminobenzaldehyde. *Can. J. Chem.* **1966**, *44* (19), 2323–2328. <https://doi.org/10.1139/v66-348>.
- (79) Witzeman, J. S.; Nottingham, W. D. Transacetoacetylation with Tert-Butyl Acetoacetate: Synthetic Applications. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (5), 1713–1718. <https://doi.org/10.1021/jo00005a013>.
- (80) Sridharan, V.; Ruiz, M.; Menéndez, J. C. Mild and High-Yielding Synthesis of β -Keto Esters and β -Ketoamides. *Synthesis* **2010**, *6*, 1053–1057. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217135>.
- (81) Kappe, C. O.; Stadler, A. The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. In *Organic Reactions, Vol. 63*; 2004; pp 1–116.
- (82) Bansal, P.; Chaudhary, G. R.; Kaur, N.; Mehta, S. K. An Efficient and Green

- Synthesis of Xanthene Derivatives Using CuS Quantum Dots as a Heterogeneous and Reusable Catalyst under Solvent Free Conditions. *RSC Adv.* **2015**, 5 (11), 8205–8209. <https://doi.org/10.1039/c4ra15045g>.
- (83) Adaikalaraj, C.; Manivarman, S.; Subashchandrabose, S.; Dhandapani, A. Synthesis, Rotational, Vibrational and Transitional Spectra Investigation on Novel Ethyl-4-(3-(Benzo[d]1,3di-Oxole-5-Carboxamido)Phenyl)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-Methyl-2-Oxopyrimidine-5-Carboxylate. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1165, 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.02.105>.
- (84) Desai, B.; Kappe, C. O. Heterogeneous Hydrogenation Reactions Using a Continuous Flow High Pressure Device. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7 (5), 641–643. <https://doi.org/10.1021/cc050076x>.
- (85) Habila, T.; Belghobsi, M.; Stiti, M. Z.; Goffin, E.; De Tullio, P.; Faury, G.; Pirotte, B.; Khelili, S. Synthesis and Vasodilator Activity of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones Bearing Urea, Thiourea, and Sulfonylurea Moieties. *Can. J. Chem.* **2019**, 97 (1), 20–28. <https://doi.org/10.1139/cjc-2018-0239>.
- (86) Abbas, E. M. H.; Abdallah, S. M.; Abdoh, M. H.; Tawfik, H. A.; El-Hamouly, W. S. Behaviour of Salicylaldehyde and Some of Its Derivatives in the Biginelli Reaction for the Preparation of Aryl Tetrahydropyrimidines. *Turkish J. Chem.* **2008**, 32 (3), 297–304.
- (87) Stiasni, N.; Kappe, C. O. A Tandem Intramolecular Michael-Addition/Elimination Sequence Indihydropyrimidone to Quinoline Rearrangements. *Arkivoc* **2002**, 8, 71–79. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0003.809>.
- (88) Celik, F.; Arslan, M.; Yavuz, E.; Demir, D.; Gençer, N. Synthesis and Carbonic Anhydrase Inhibitory Properties of Novel 1,4-Dihydropyrimidinone Substituted Diarylureas. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, 29 (1), 18–22. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.746972>.
- (89) Rezaee, E.; Hedayati, M.; Rad, L. H.; Shahhosseini, S.; Faizi, M.; Tabatabai, S. A. Novel Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors with a Dihydropyrimidinone Scaffold: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Medchemcomm* **2016**, 7 (11), 2128–2135. <https://doi.org/10.1039/c6md00395h>.
- (90) Thomson, C. J.; Barber, D. M.; Dixon, D. J. One-Pot Catalytic Enantioselective Synthesis of 2-Pyrazolines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, 58, 2469–2473. <https://doi.org/10.1002/anie.201811471>.
- (91) Cin, G. T.; Demirel, S.; Cakici, A. Synthesis of Novel Ferrocenyl-Containing Pyrazolo[4,3-c]Quinolines. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696 (2), 613–621.

- <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.10.006>.
- (92) Kim, Y. S.; Kumar, V.; Lee, S.; Iwai, A.; Neckers, L.; Malhotra, S. V.; Trepel, J. B. Methoxychalcone Inhibitors of Androgen Receptor Translocation and Function. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (5), 2105–2109. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.12.141>.
- (93) Hu, Z.; Yuan, H.; Men, Y.; Liu, Q.; Zhang, J.; Xu, X. Cross-Cycloaddition of Two Different Isocyanides: Chemoselective Heterodimerization and [3+2]-Cyclization of 1,4-Diazabutatriene. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (25), 7077–7080. <https://doi.org/10.1002/anie.201600257>.
- (94) Kumar, D.; Kaur, G.; Negi, A.; Kumar, S.; Singh, S.; Kumar, R. Synthesis and Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of 5,6-Dihydropyrazolo/Pyrazolo[1,5-c]Quinazoline Derivatives. *Bioorg. Chem.* **2014**, *57*, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2014.08.007>.
- (95) Radhakrishnan, S.; Shimmon, R.; Conn, C.; Baker, A. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Hydroxy Substituted Amino Chalcone Compounds for Antityrosinase Activity in B16 Cells. *Bioorg. Chem.* **2015**, *62*, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.08.005>.
- (96) Sun, F.; Zhao, X.; Shi, D. An Efficient One-Step Synthesis of 2-Arylquinolin-4(1H)-Ones with the Aid of a Low-Valent Titanium Reagent. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (43), 5633–5635. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.08.089>.
- (97) Huang, X.; Huang, R.; Wang, Z.; Li, L.; Gou, S.; Liao, Z.; Wang, H. Pt(IV) Complexes Conjugating with Chalcone Analogue as Inhibitors of Microtubule Polymerization Exhibited Selective Inhibition in Human Cancer Cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 435–450. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.075>.
- (98) Wang, W.; Wu, Q.; Ding, L.; Yang, Z.; Zhang, A. Synthesis and Characterization of Soluble Copolyimides Containing Chalcone and Phosphine Oxide Moieties in the Main Chain. *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, *107*, 593–598. <https://doi.org/10.1002/app>.
- (99) Jagadeesh, R. V.; Natte, K.; Junge, H.; Beller, M. Nitrogen-Doped Graphene-Activated Iron-Oxide-Based Nanocatalysts for Selective Transfer Hydrogenation of Nitroarenes. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1526–1529. <https://doi.org/10.1021/cs501916p>.
- (100) Jagadeesh, R. V.; Banerjee, D.; Arockiam, P. B.; Junge, H.; Junge, K.; Pohl, M. M.; Radnik, J.; Brückner, A.; Beller, M. Highly Selective Transfer Hydrogenation of Functionalised Nitroarenes Using Cobalt-Based Nanocatalysts. *Green Chem.*

- 2015**, 17 (2), 898–902. <https://doi.org/10.1039/c4gc00731j>.
- (101) Kumar, M.; Sharma, U.; Sharma, S.; Kumar, V.; Singh, B.; Kumar, N. Catalyst-Free Water Mediated Reduction of Nitroarenes Using Glucose as a Hydrogen Source. *RSC Adv.* **2013**, 3, 4894–4898. <https://doi.org/10.1039/c3ra40771c>.
- (102) Sharma, S.; Kumar, M.; Kumar, V.; Kumar, N. Metal-Free Transfer Hydrogenation of Nitroarenes in Water with Vasicine: Revelation of Organocatalytic Facet of an Abundant Alkaloid. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9433–9439. <https://doi.org/10.1021/jo5019415>.
- (103) Horaguchi, T.; Hosokawa, N.; Tanemura, K.; Suzuki, T. Photocyclization Reactions. Part 8 [1]. Synthesis of 2-Quinolone, Quinoline and Coumarin Derivatives Using Trans-Cis Isomerization by Photoreaction. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39 (1), 61–67. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570390108>.
- (104) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Martí, L. Process Intensification with Bifunctional Heterogeneous Catalysts: Selective One-Pot Synthesis of 2'-Aminochalcones. *ACS Catal.* **2015**, 5 (1), 157–166. <https://doi.org/10.1021/cs5011713>.
- (105) Wang, L.; Zhang, J.; Wang, H.; Shao, Y.; Liu, X.; Wang, Y. Q.; Lewis, J. P.; Xiao, F. S. Activity and Selectivity in Nitroarene Hydrogenation over Au Nanoparticles on the Edge/Corner of Anatase. *ACS Catal.* **2016**, 6 (7), 4110–4116. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00530>.
- (106) Sorribes, I.; Liu, L.; Corma, A. Nanolayered Co-Mo-S Catalysts for the Chemoselective Hydrogenation of Nitroarenes. *ACS Catal.* **2017**, 7 (4), 2698–2708. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00170>.
- (107) Wang, X.; Li, Y. Chemoselective Hydrogenation of Functionalized Nitroarenes Using MOF-Derived Co-Based Catalysts. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2016**, 420, 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.04.008>.
- (108) Ren, Y.; Wei, H.; Yin, G.; Zhang, L.; Wang, A.; Zhang, T. Oxygen Surface Groups of Activated Carbon Steer the Chemoselective Hydrogenation of Substituted Nitroarenes over Nickel Nanoparticles. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (12), 1969–1972. <https://doi.org/10.1039/c6cc08505a>.
- (109) Zhang, J.; Yang, F.; Qiao, Z.; Zhu, M.; Zhou, H. Chalcone–Benzoxaborole Hybrids as Novel Anticancer Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26 (23), 5797–5801. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.10.024>.
- (110) Barros, A. I. R. N. A.; Dias, A. F. R.; Silva, A. M. S. Reductive Coupling Reactions of 2-Nitrochalcones and Their β -Hydroxy-Analogues: New Syntheses

- of 2-Arylquinoline and 2-Aryl-4-Hydroxyquinoline Derivatives. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138 (6), 585–594. <https://doi.org/10.1007/s00706-007-0647-9>.
- (111) Lee, S. Y.; Jeon, J.; Cheon, C. H. Synthesis of 2-Substituted Quinolines from 2-Aminostyryl Ketones Using Iodide as a Catalyst. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5177–5186. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00552>.
- (112) Mani, B.; Kathavarayan, S. Studies on Photocrosslinking and Flame-Retardant Properties of Chalcone-Based Polyacrylamides. *Polym. Adv. Technol.* **2016**, 27 (4), 466–476. <https://doi.org/10.1002/pat.3692>.
- (113) Faghihi, K.; Moghanian, H. Synthesis and Characterization of Optically Active Poly(Amide-Imide)s Containing Photosensitive Chalcone Units in the Main Chain. *Chinese J. Polym. Sci.* **2010**, 28 (5), 695–704. <https://doi.org/10.1007/s10118-010-9119-5>.
- (114) Mizuno, C. S.; Paul, S.; Suh, N.; Rimando, A. M. Synthesis and Biological Evaluation of Retinoid-Chalcones as Inhibitors of Colon Cancer Cell Growth. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (24), 7385–7387. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.038>.
- (115) Luo, H.; Liu, J.; Jin, L.; Hu, D.; Chen, Z.; Yang, S.; Wu, J.; Song, B. Synthesis and Antiviral Bioactivity of Novel (1E,4E)-1-Aryl-5-(2-(Quinazolin-4-Yloxy)Phenyl)-1,4-Pentadien-3-One Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 662–669. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.035>.
- (116) Shen, Z. L.; He, X. F.; Hong, Y. M.; Hu, X. Q.; Mo, W. M.; Hu, B. X.; Sun, N. One-Pot Synthesis of 4-Aminoquinazolines by Hexamethyldisilazane-Mediated Reaction of Quinazolin-4(3H)-Ones with Amines. *Synth. Commun.* **2011**, 41 (24), 3644–3653. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.519843>.
- (117) Gorle, S.; Lakinani, V. R.; Yakkanti, C.; Rapolu, V.; Regati, S.; Tadiparthi, K.; Raghunadh, A. A Simple and Efficient [(n-Bu₃Sn)₂MO₄]_n Catalyzed Synthesis of Quinazolinones and Dihydroquinazolinones. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2021**. <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1986730>.
- (118) Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Zolfigol, M. A.; Agheb, M.; Heydari, S. Silica Sulfuric Acid: An Efficient Reusable Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-Ones in Water and under Solvent-Free Conditions. *Catal. Commun.* **2008**, 9 (5), 785–788. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2007.08.019>.
- (119) Kokatla, H. P.; Lakshman, M. K. One-Pot Etherification of Purine Nucleosides and Pyrimidines. *Org. Lett.* **2010**, 12 (20), 4478–4481.

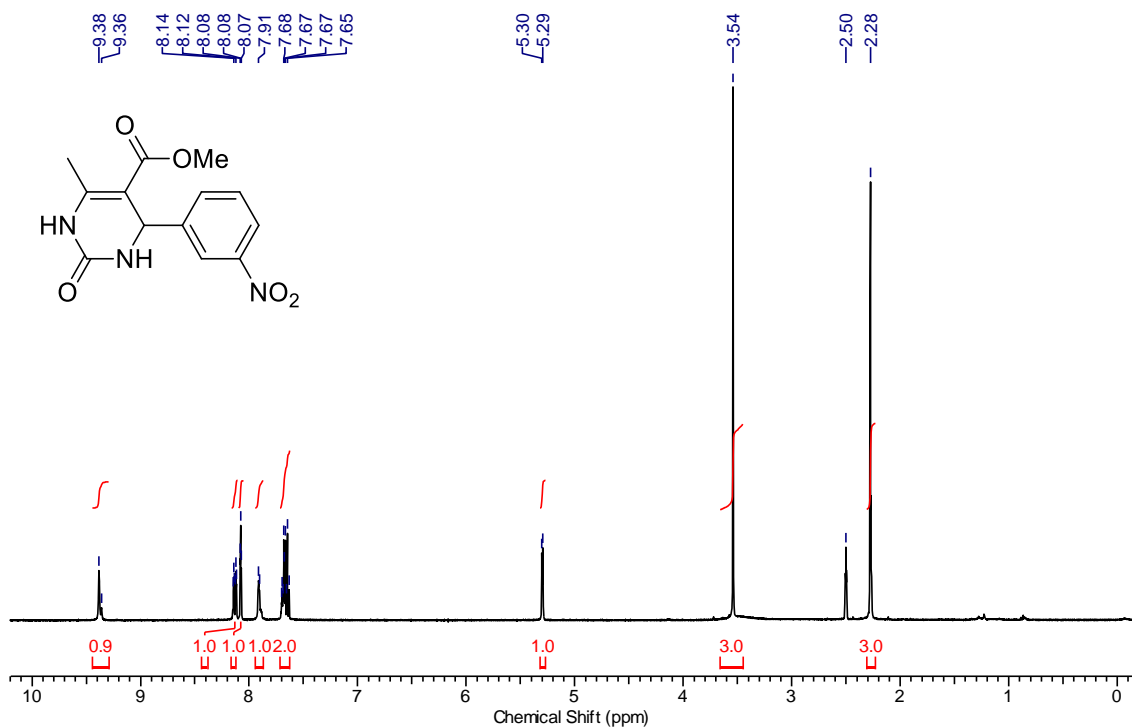
- <https://doi.org/10.1021/ol101655h>.
- (120) Lu, C. J.; Chen, D. K.; Chen, H.; Wang, H.; Jin, H.; Huang, X.; Gao, J. Palladium-Catalyzed Allylation of Tautomerizable Heterocycles with Alkynes. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (27), 5756–5763. <https://doi.org/10.1039/c7ob01119a>.
- (121) Didó, C. A.; Mass, E. B.; Pereira, M. B.; Hinrichs, R.; D'Oca, M. G. M.; Costa, T. M. H.; Russowsky, D.; Benvenuti, E. V. Heterogeneous Gold Nanocatalyst Applied in the Synthesis of 2-Aryl-2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-Ones. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2020**, 589. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124455>.
- (122) Palem, J. D.; Alugubelli, G. R.; Bantu, R.; Nagarapu, L.; Polepalli, S.; Jain, S. N.; Bathini, R.; Manga, V. Quinazolinones-Phenylquinoxaline Hybrids with Unsaturation/Saturation Linkers as Novel Anti-Proliferative Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (13), 3014–3018. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.021>.
- (123) Dam, B.; Patil, R. A.; Ma, Y. R.; Pal, A. K. Preparation, Characterization and Catalytic Application of Nano-Fe₃O₄-DOPA-SnO₂ Having High TON and TOF for Non-Toxic and Sustainable Synthesis of Dihydroquinazolinone Derivatives. *New J. Chem.* **2017**, *41* (14), 6553–6563. <https://doi.org/10.1039/c7nj01208j>.
- (124) Tian, X.; Song, L.; Li, E.; Wang, Q.; Yu, W.; Chang, J. Metal-Free One-Pot Synthesis of 1,3- Diazaheterocyclic Compounds via I₂-Mediated Oxidative C–N Bond Formation. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 62194–62201. <https://doi.org/10.1039/c5ra11262a>.
- (125) Wu, X. F.; Oschatz, S.; Block, A.; Spannenberg, A.; Langer, P. Base Mediated Synthesis of 2-Aryl-2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-Ones from 2-Aminobenzonitriles and Aromatic Aldehydes in Water. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (12), 1865–1870. <https://doi.org/10.1039/c3ob42434k>.
- (126) Memarian, H. R.; Ghahremani, S. Electron Transfer-Induced Oxidation of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-Ones. *Zeitschrift fur Naturforsch.* **2017**, *72* (6), 403–408. <https://doi.org/10.1515/znb-2016-0260>.
- (127) Soldatenkov, A. T.; Polyanskii, K. B.; Kolyadina, N. M.; Soldatova, S. A. Oxidation of Heterocyclic Compounds by Manganese Dioxide. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45* (6), 633–657. <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0336-1>.
- (128) Wang, Z.; Wu, X.; Wang, L.; Zhang, J.; Liu, J.; Song, Z.; Tang, Z. Facile and

- Efficient Synthesis and Biological Evaluation of 4-Anilinoquinazoline Derivatives as EGFR Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2589–2593. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.04.032>.
- (129) Lansing Taylor, D. A Personal Perspective on High-Content Screening (HCS): From the Beginning. *J. Biomol. Screen.* **2010**, *15* (7), 720–725. <https://doi.org/10.1177/10870571110374995>.
- (130) Mass, E. B. Hibridização Molecular: Reação de Huisgen Aplicada Na Síntese de Chalconas-Dihidropirimidinonas, Dissertação de Mestrado, UFRGS, 2017.
- (131) Wang, G.; Peng, F.; Cao, D.; Yang, Z.; Han, X.; Liu, J.; Wu, W.; He, L.; Ma, L.; Chen, J.; Sang, Y.; Xiang, M.; Peng, A.; Wei, Y.; Chen, L. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Millepachine Derivatives as a New Class of Tubulin Polymerization Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21* (21), 6844–6854. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.02.002>.
- (132) Cao, D.; Han, X.; Wang, G.; Yang, Z.; Peng, F.; Ma, L.; Zhang, R.; Ye, H.; Tang, M.; Wu, W.; Lei, K.; Wen, J.; Chen, J.; Qiu, J.; Liang, X.; Ran, Y.; Sang, Y.; Xiang, M.; Peng, A.; Chen, L. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pyranochalcone Derivatives as a New Class of Microtubule Stabilizing Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.007>.
- (133) Zhao, L.; Mao, L.; Hong, G.; Yang, X.; Liu, T. Design, Synthesis and Anticancer Activity of Matrine – 1H-1,2,3-Triazole – Chalcone Conjugates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2540–2544. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04.051>.
- (134) Yadav, P.; Lal, K.; Kumar, A.; Guru, S. K.; Jaglan, S.; Bhushan, S. Green Synthesis and Anticancer Potential of Chalcone Linked-1,2,3-Triazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 944–953. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.030>.
- (135) Yue, P. Y. K.; Leung, E. P. Y.; Mak, N. K.; Wong, R. N. S. A Simplified Method for Quantifying Cell Migration/Wound Healing in 96-Well Plates. *J. Biomol. Screen.* **2010**, *15* (4), 427–433. <https://doi.org/10.1177/10870571110361772>.
- (136) Celik, F.; Arslan, M.; Yavuz, E.; Demir, D.; Gençer, N. Synthesis and Carbonic Anhydrase Inhibitory Properties of Novel 1,4-Dihydropyrimidinone Substituted Diarylureas. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29* (1), 18–22. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.746972>.
- (137) Yang, J.; Ke, C.; Zhang, D.; Liu, X.; Feng, X. Enantioselective Synthesis of 2,2,3-Trisubstituted Indolines via Bimetallic Relay Catalysis of α -Diazoketones with Enones. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4536–4539.

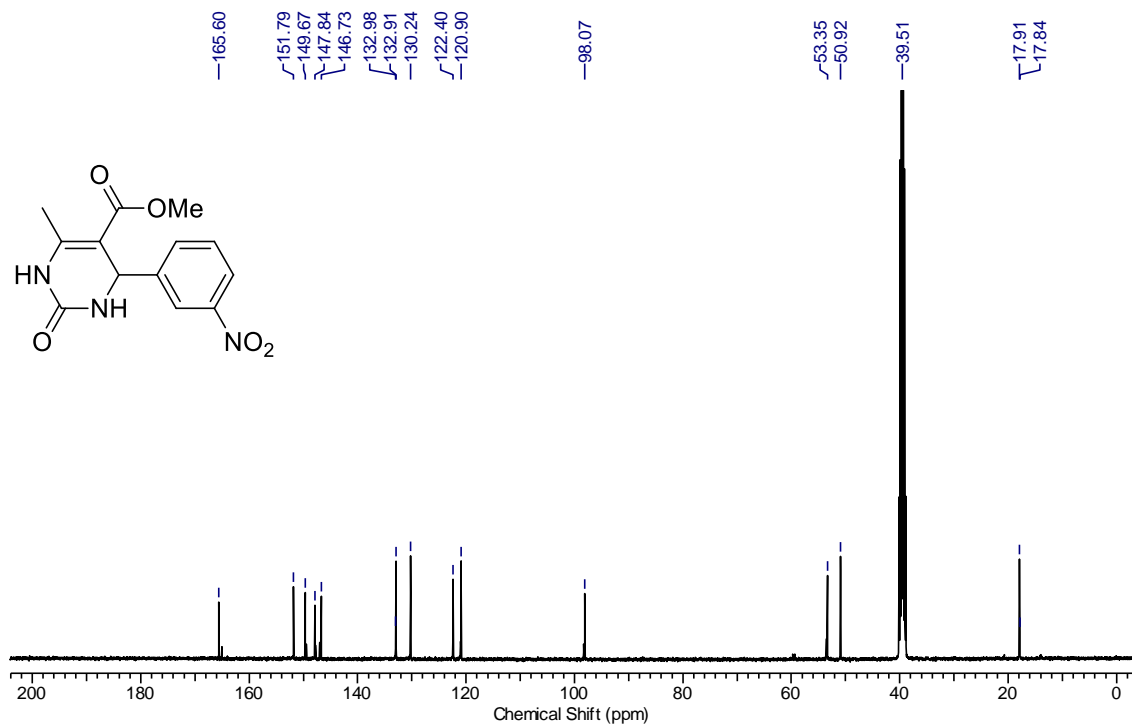
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01744>.

- (138) Tobe, M.; Isobe, Y.; Tomizawa, H.; Nagasaki, T.; Takahashi, H.; Fukazawa, T.; Hayashi, H. Discovery of Quinazolines as a Novel Structural Class of Potent Inhibitors of NF- κ B Activation. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 383–391.
- (139) Khurana, J. M.; Dawra, K.; Majumdar, S. An Efficient 1,3-Allylic Carbonyl Transposition of Chalcones. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140* (1), 69–72. <https://doi.org/10.1007/s00706-008-0019-0>.

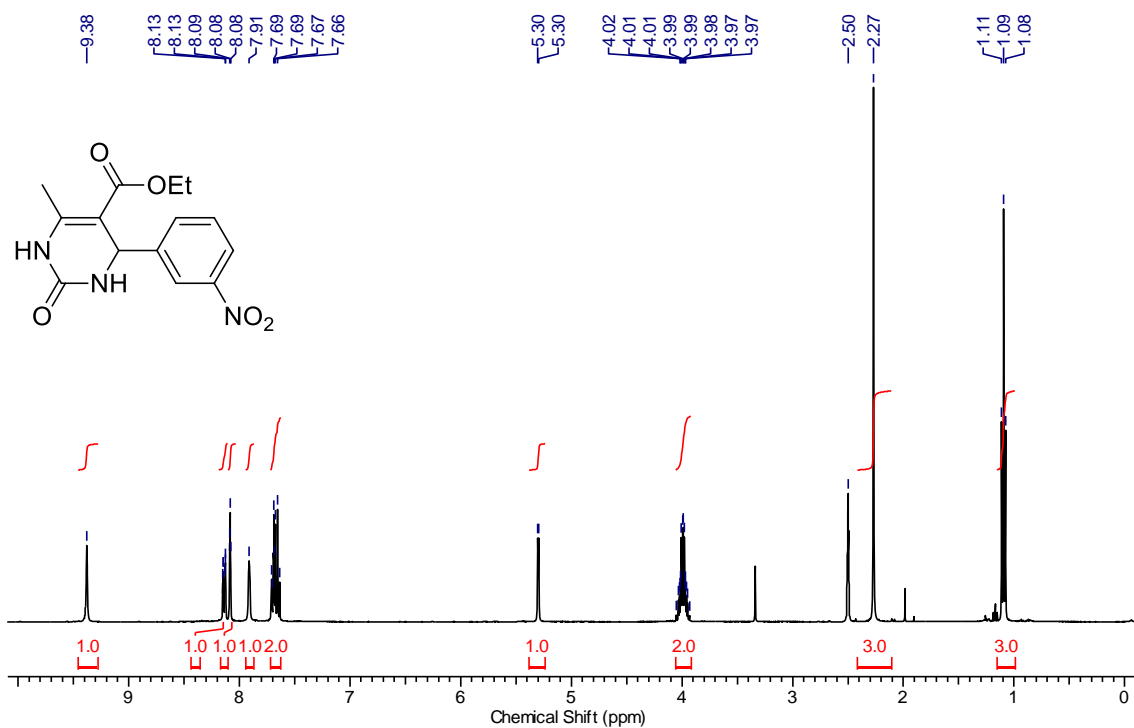
Anexos



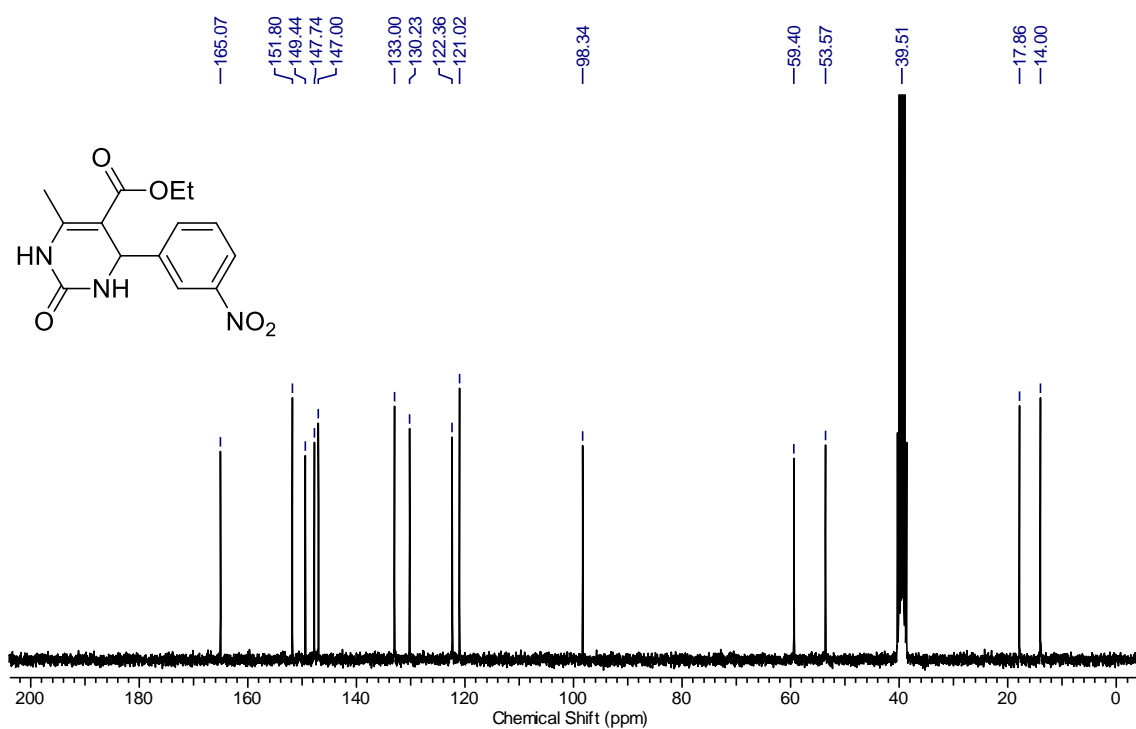
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **45a**.



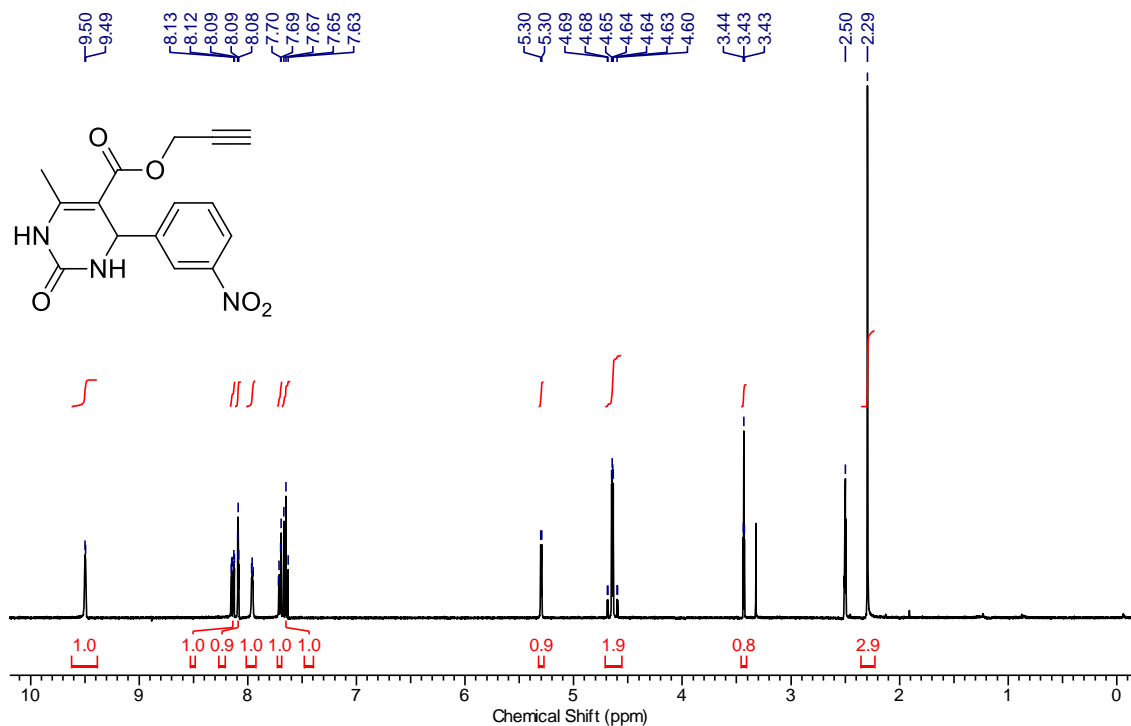
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **45a**.



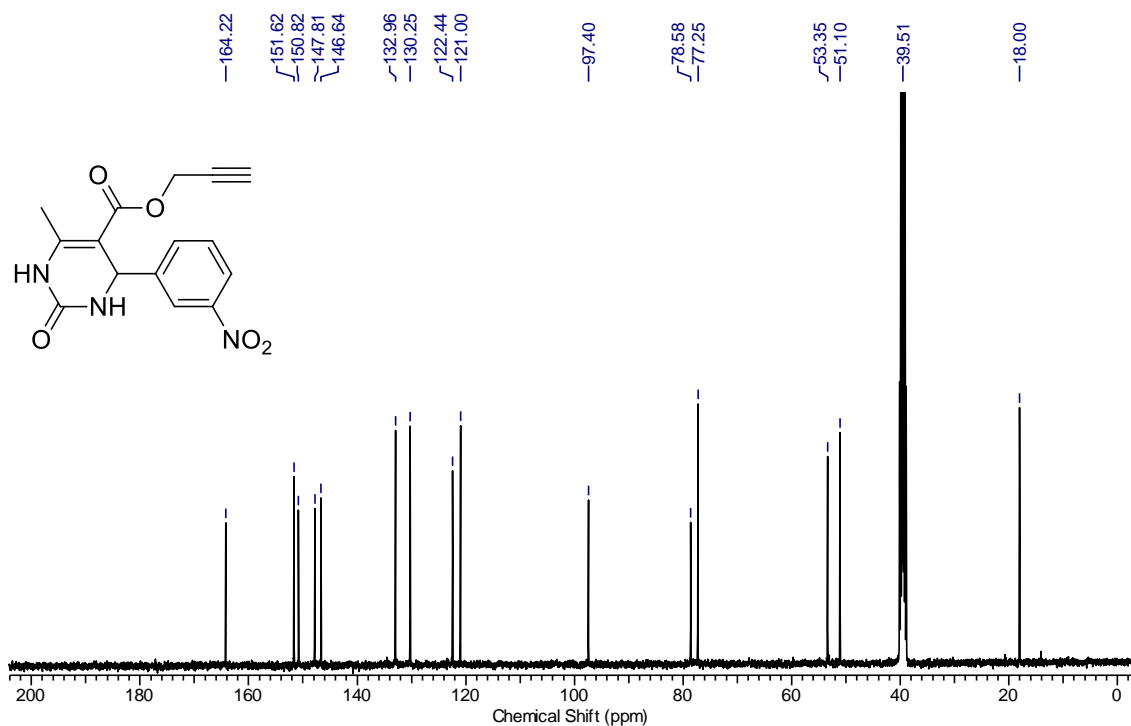
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45b**.



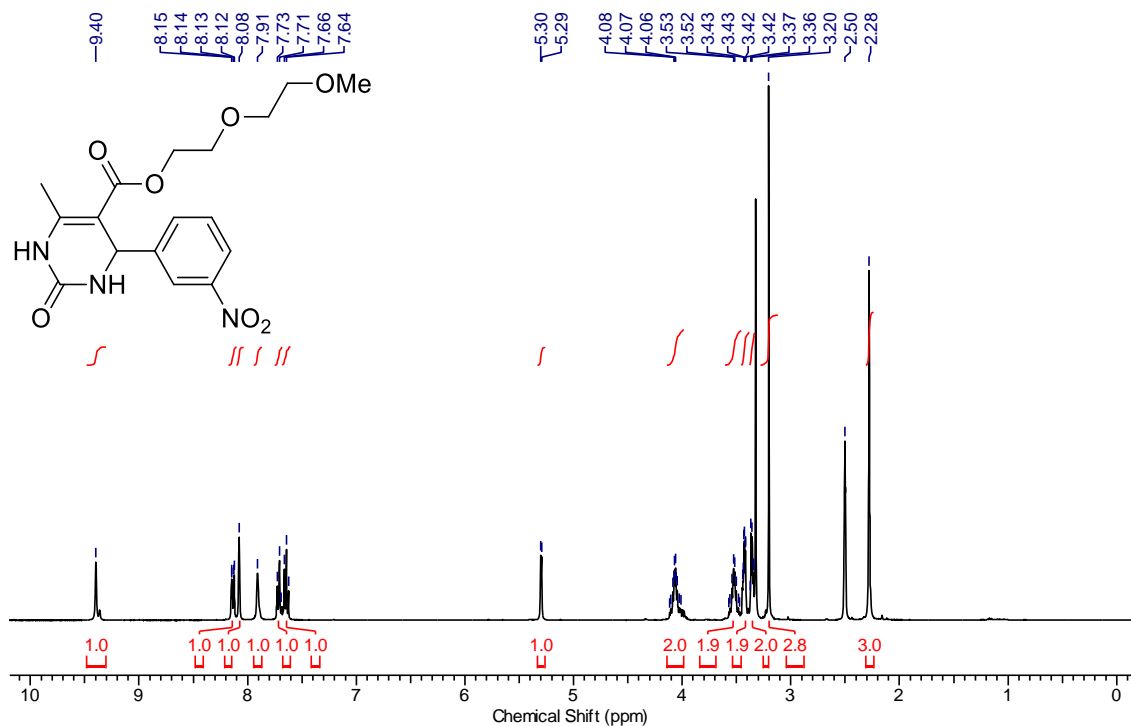
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de **45b**.



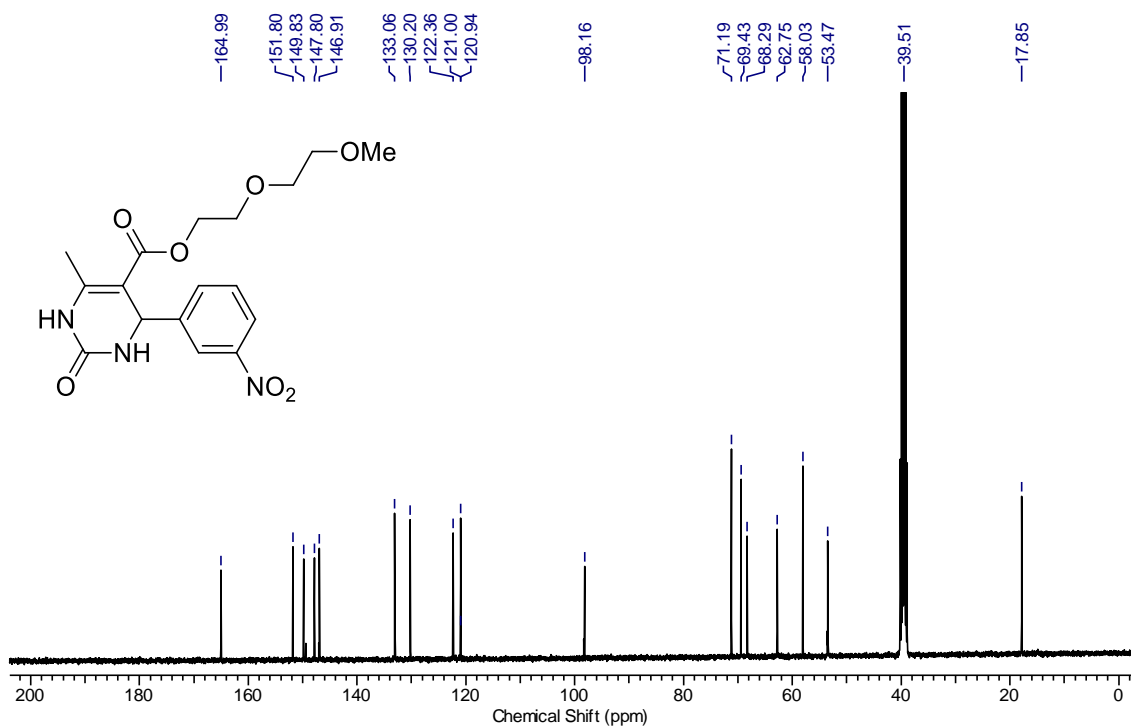
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45c**.



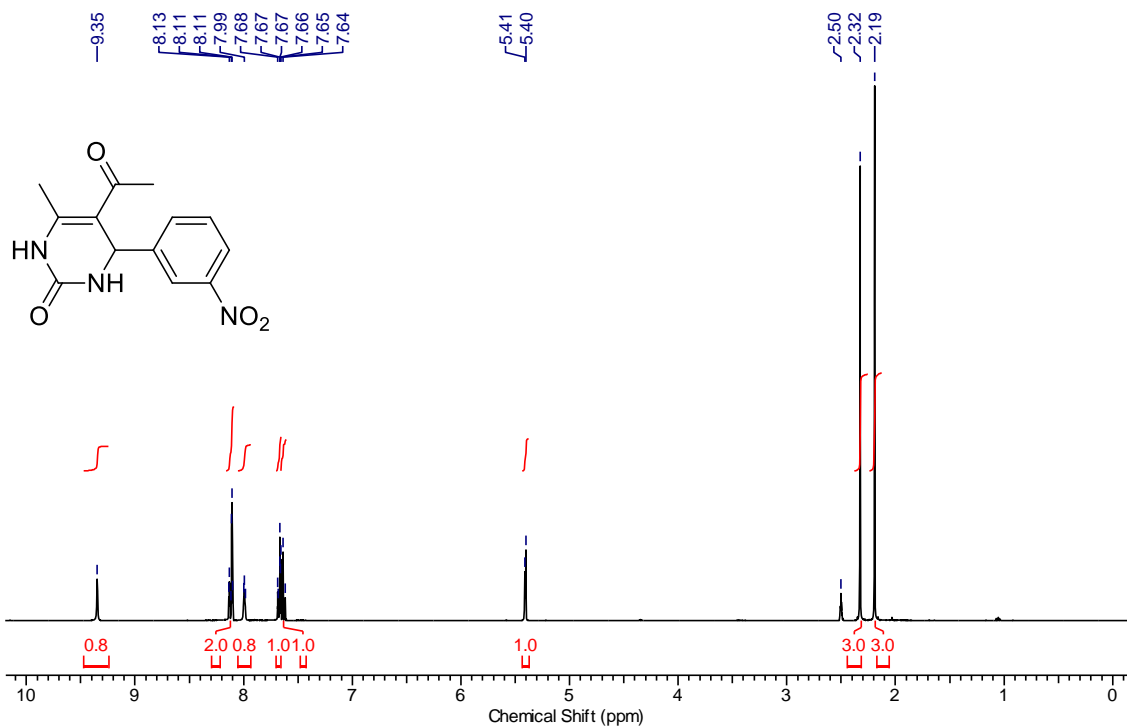
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **45c**.



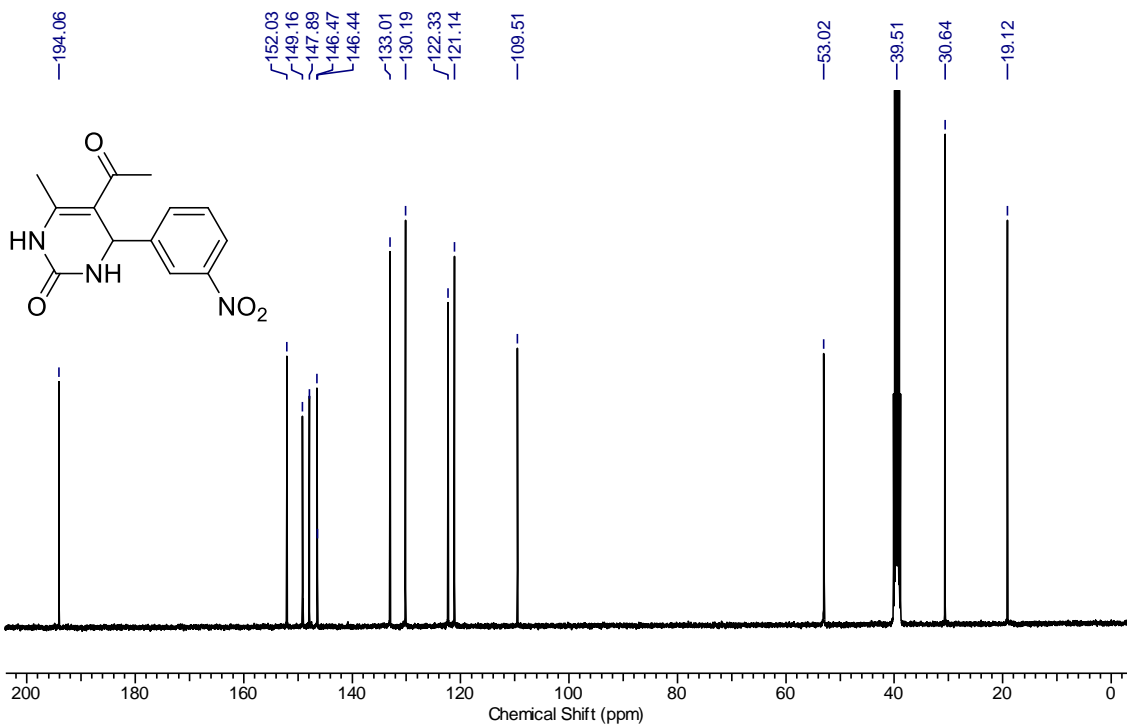
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45d**.



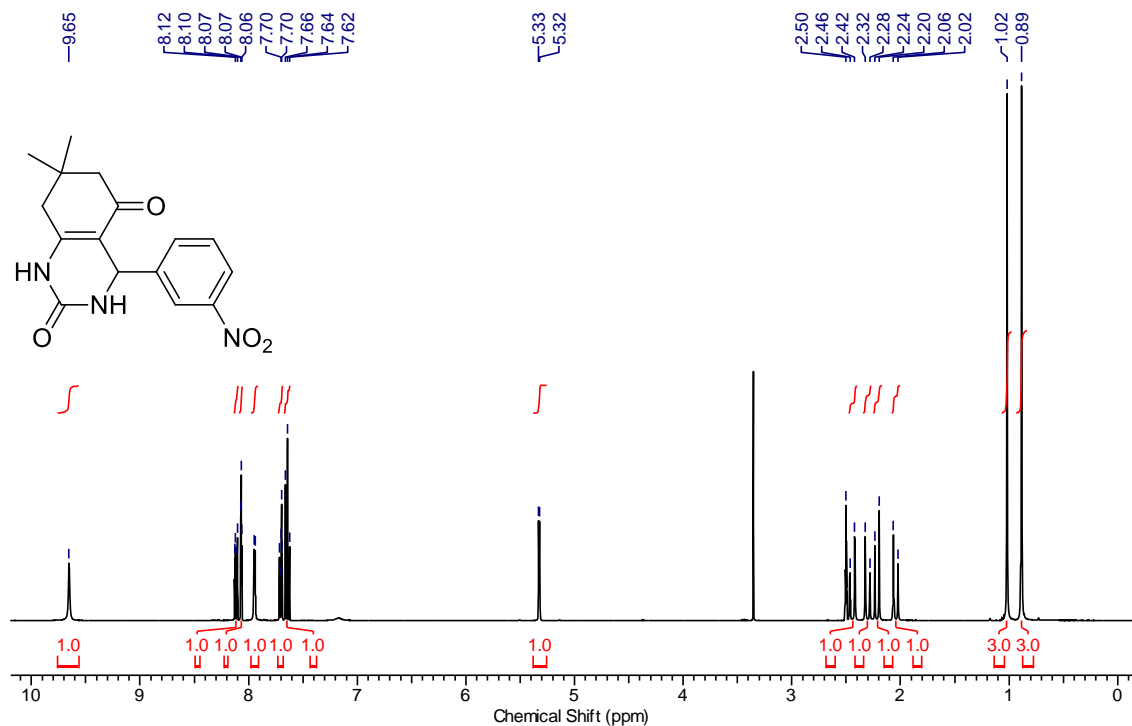
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **45d**.



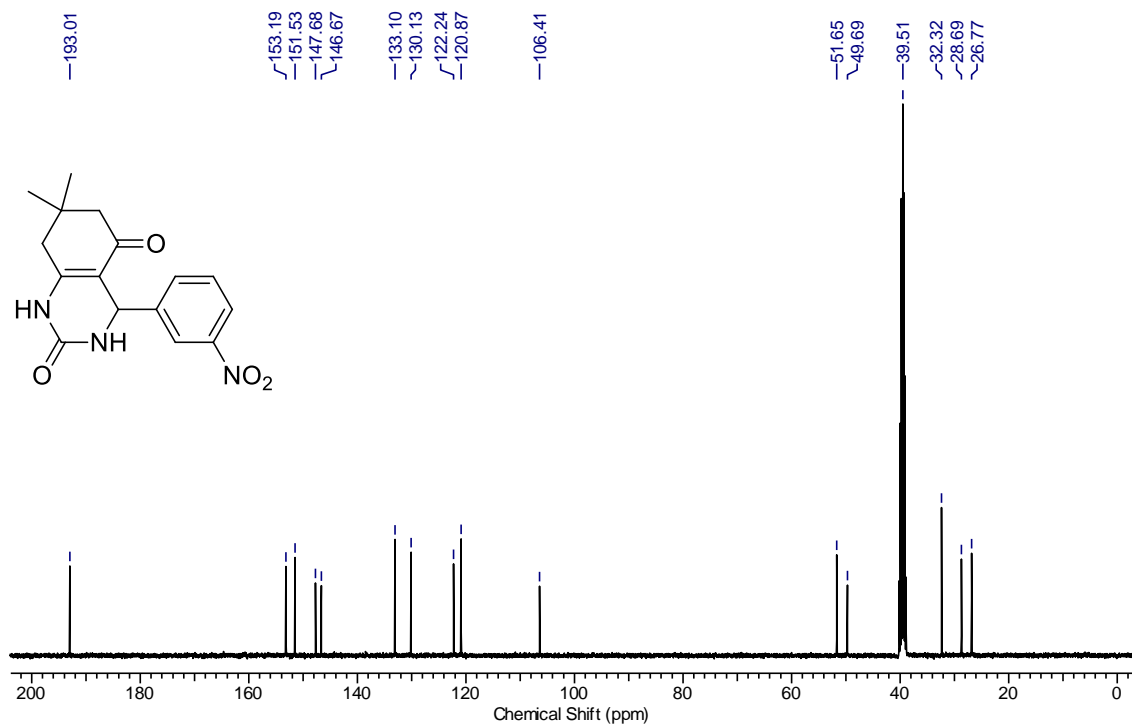
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45e**.



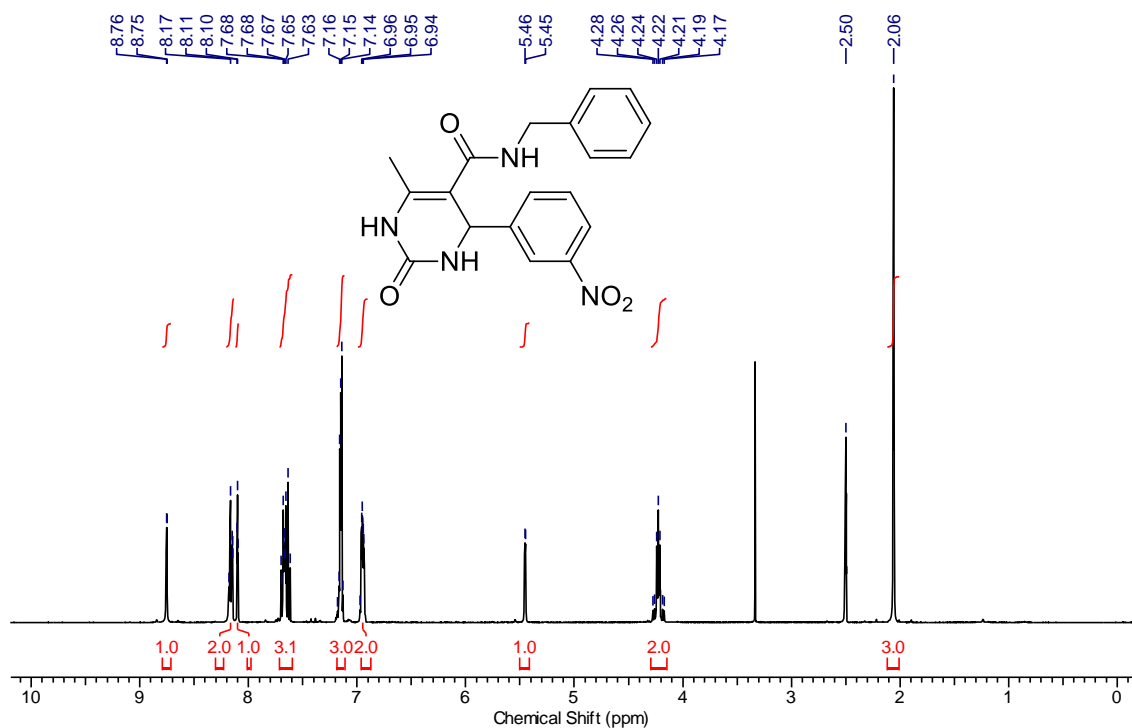
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **45e**.



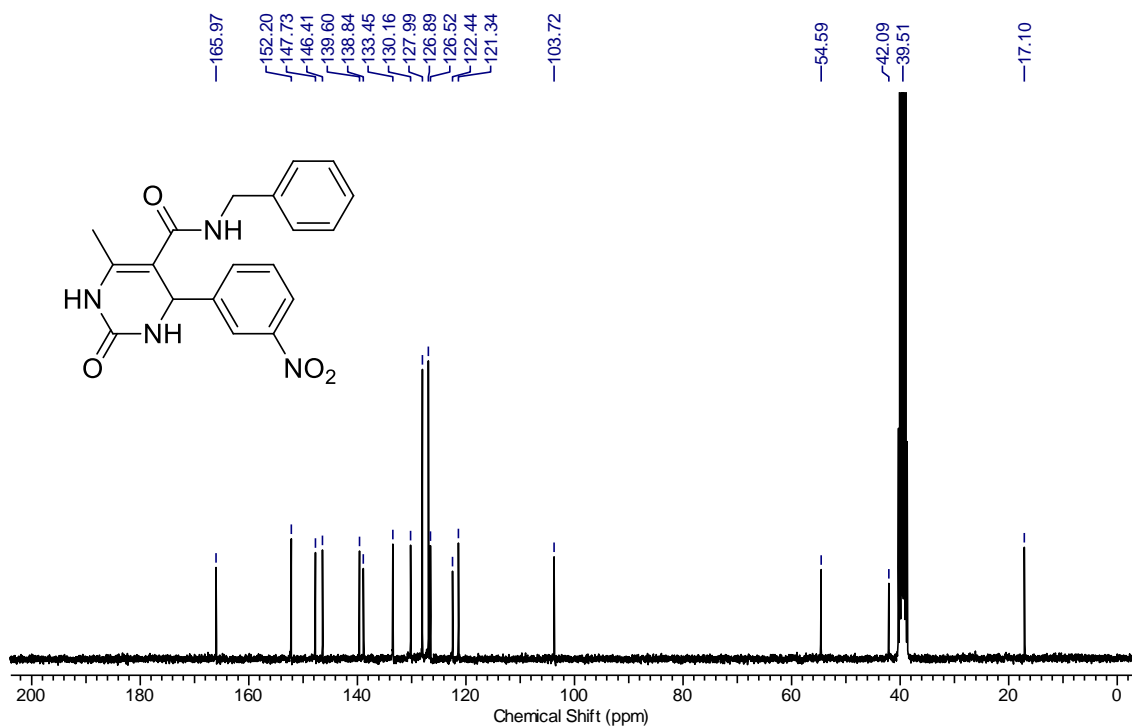
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **45f**.



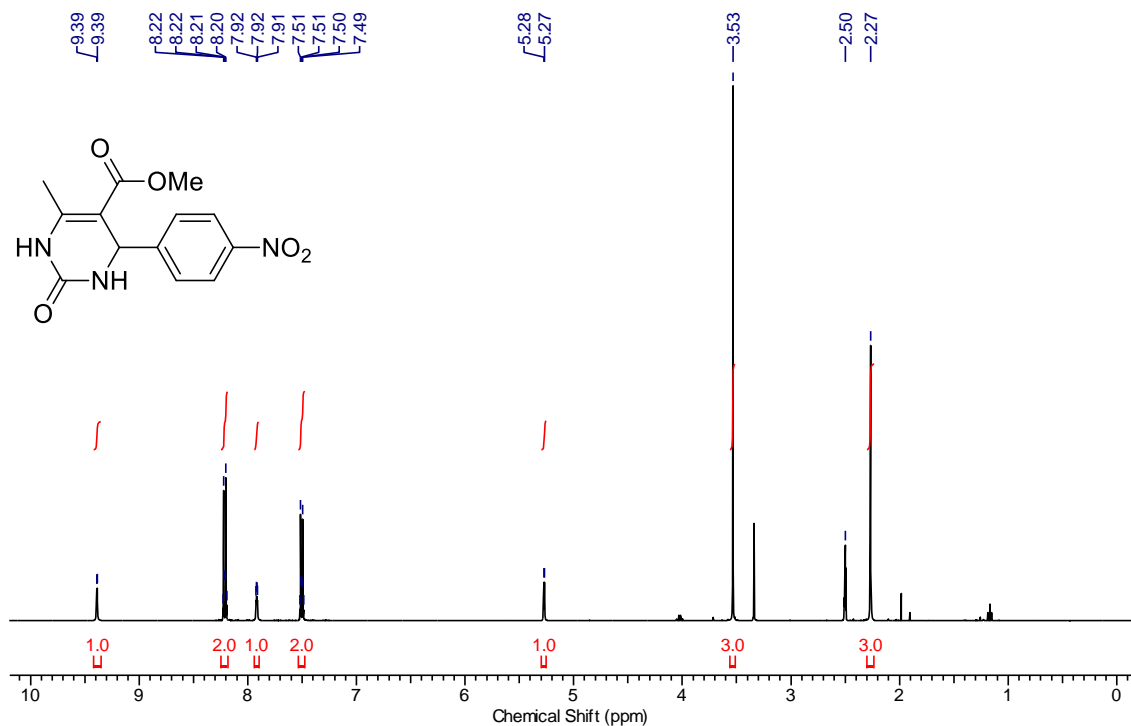
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **45f**.



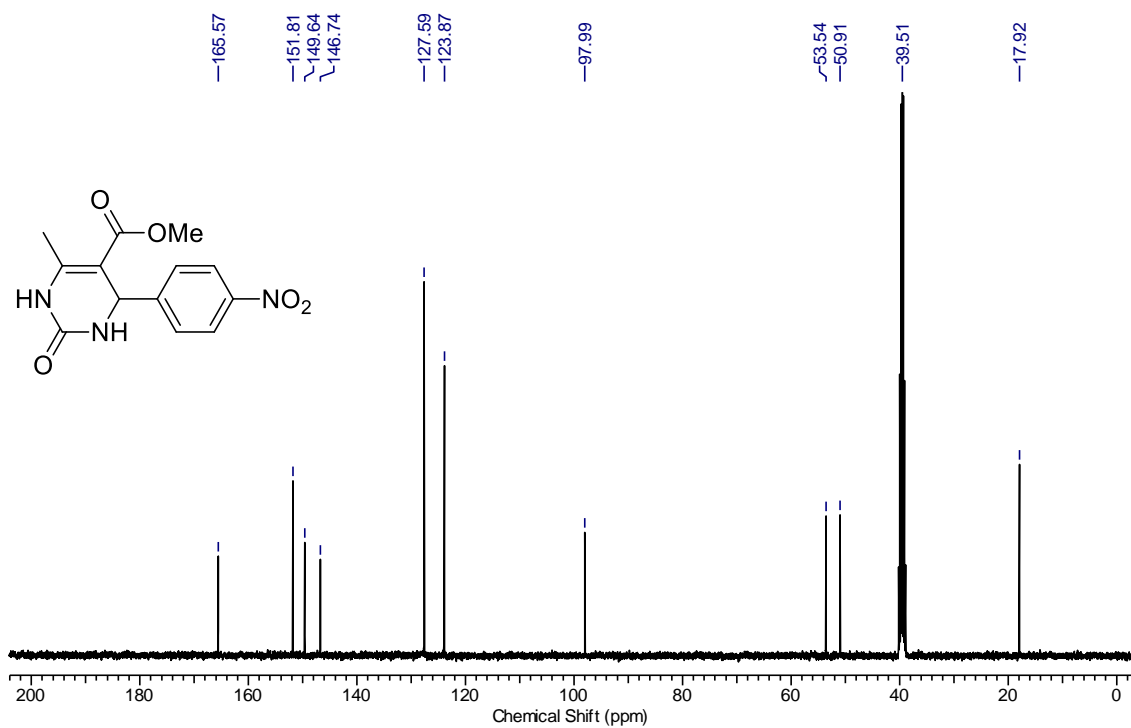
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 45g.



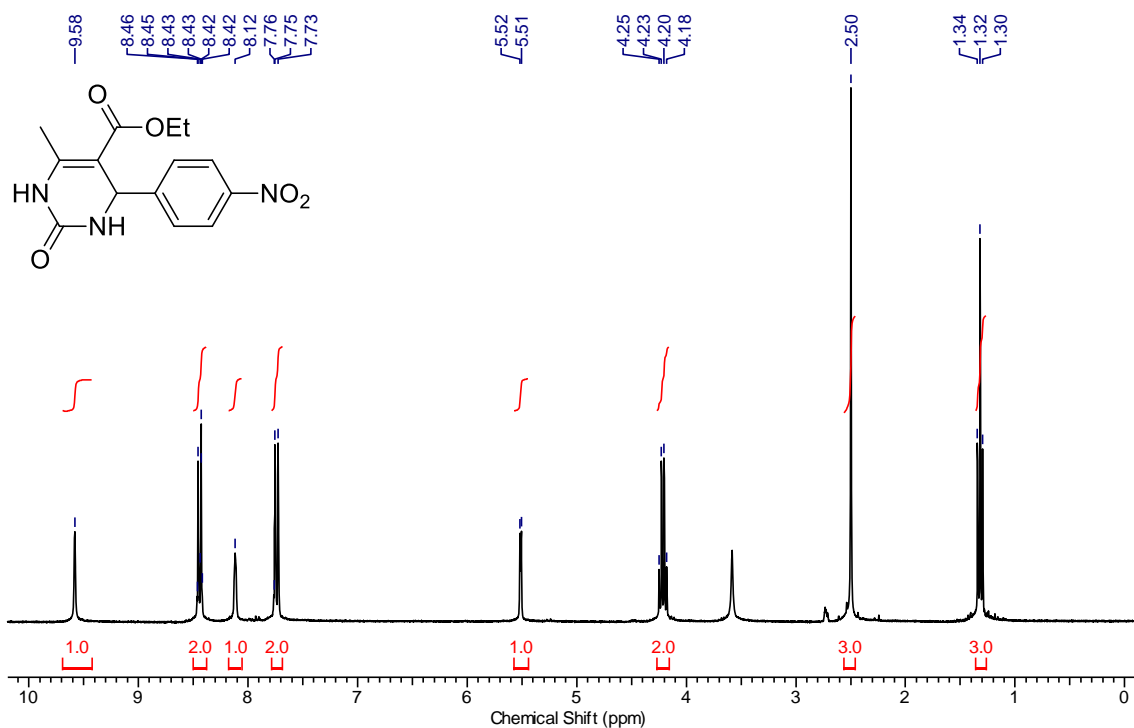
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de 45g.



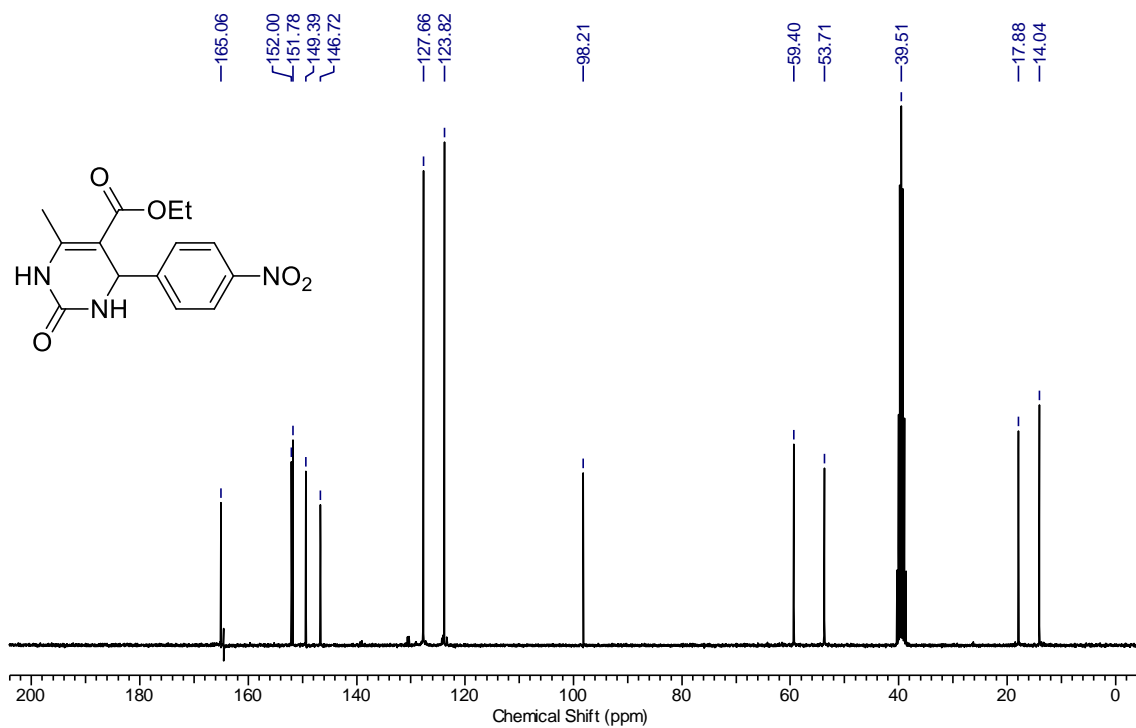
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **45h**.



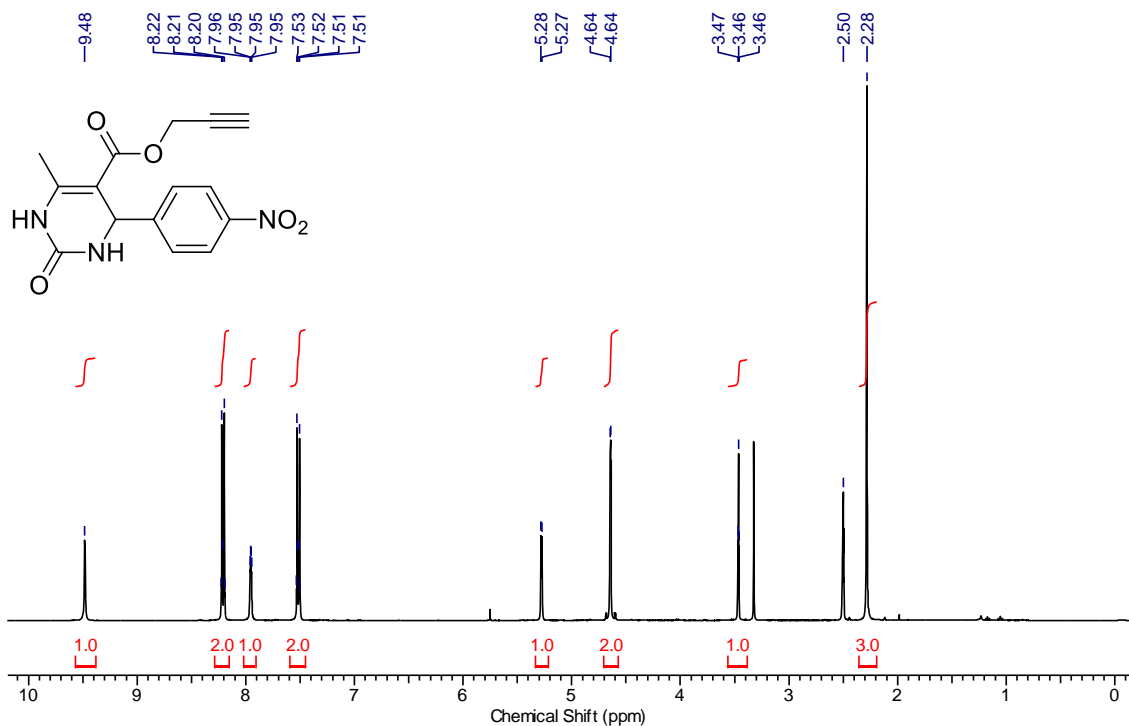
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **45h**.



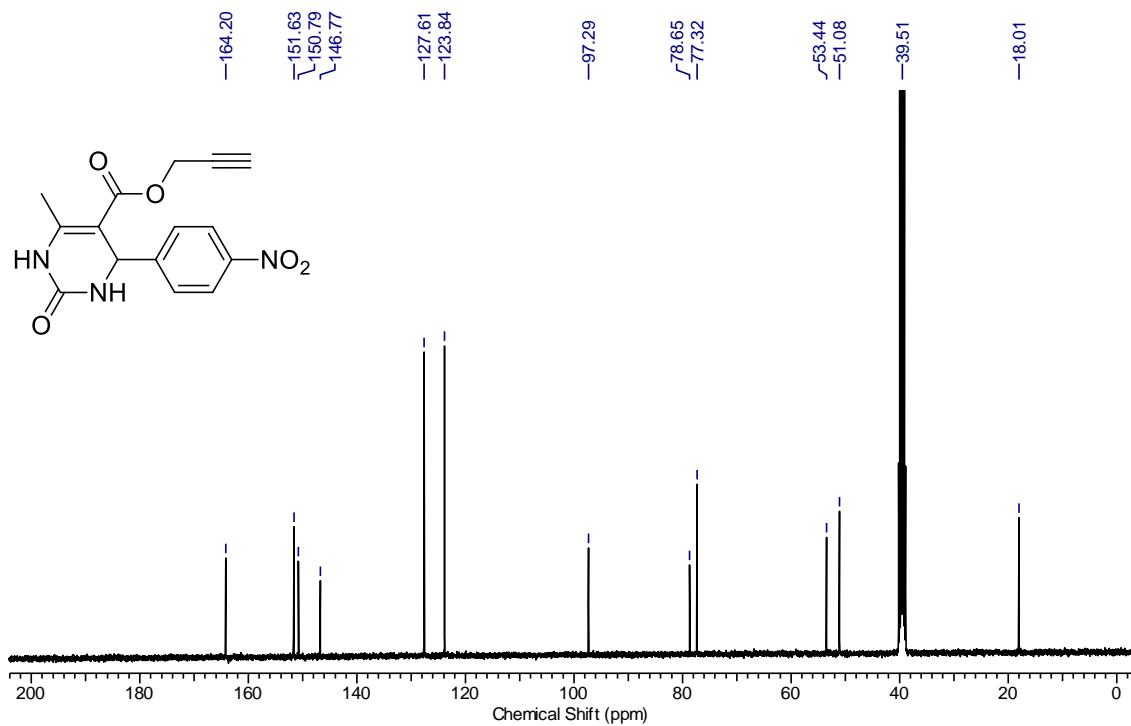
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) de **45i**.



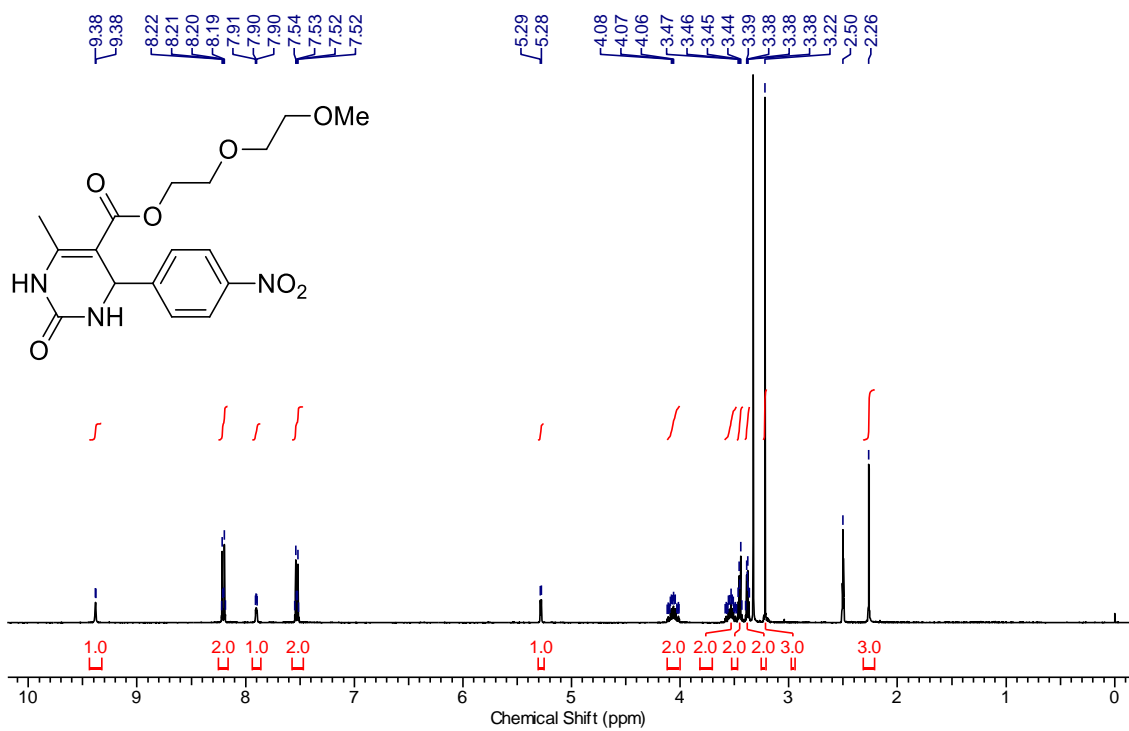
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de **45i**.



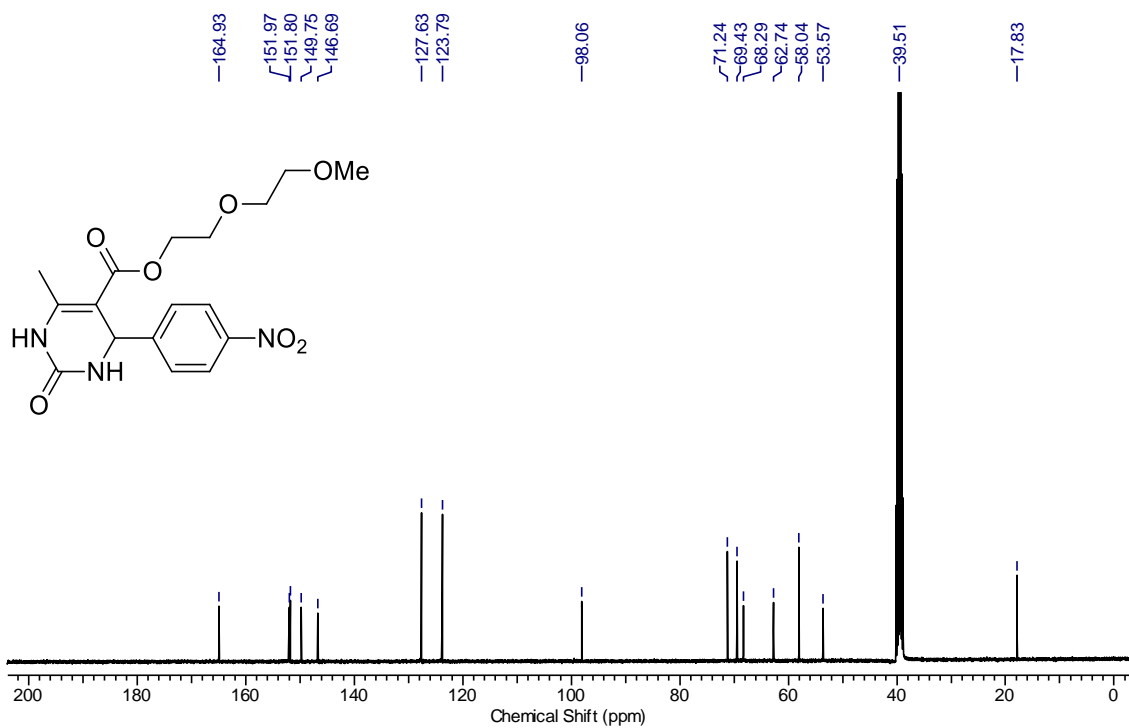
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45j**.



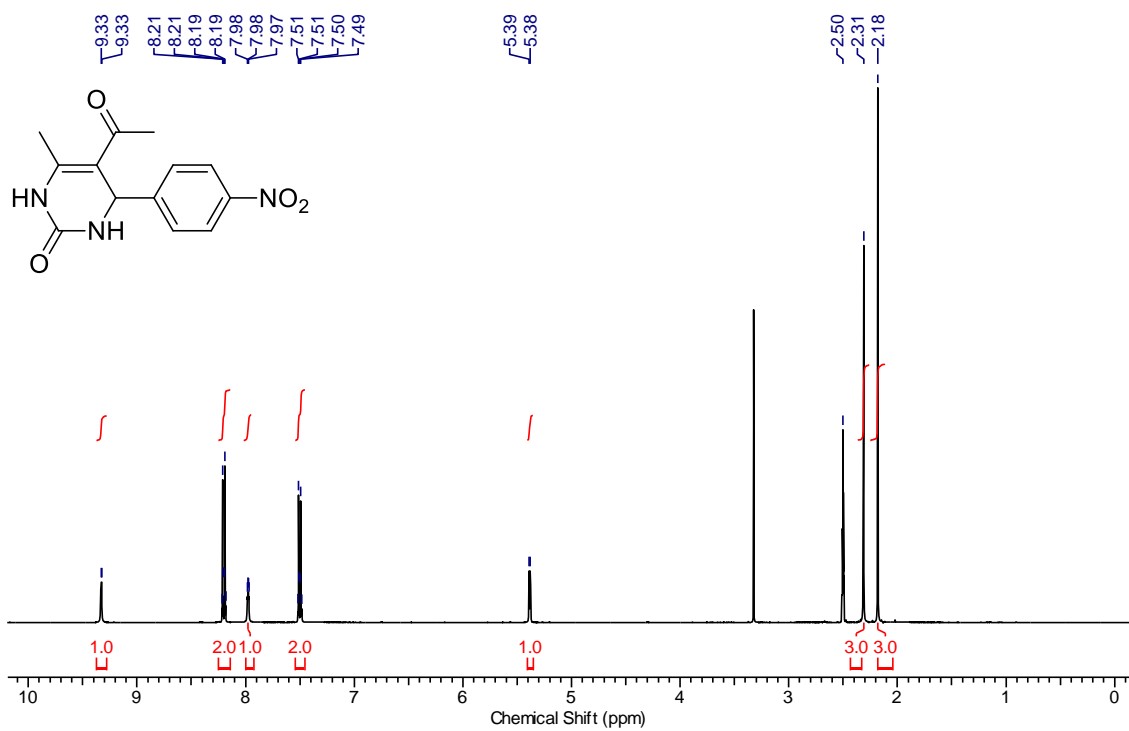
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **45j**.



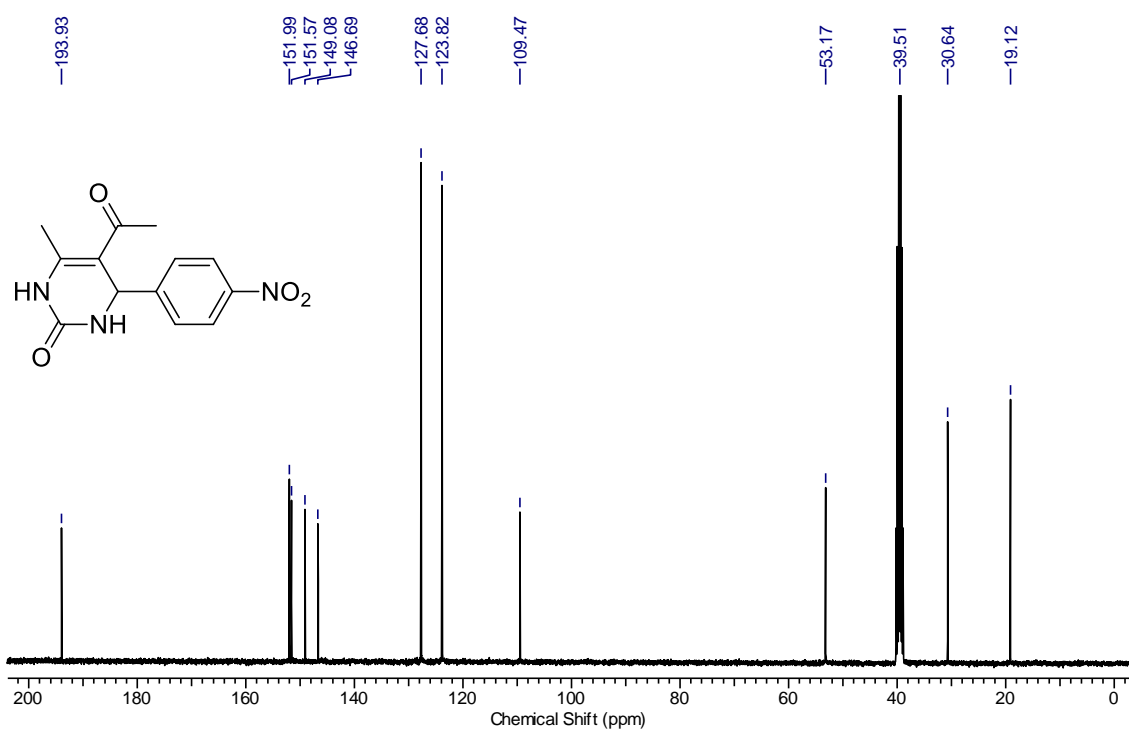
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45k**.



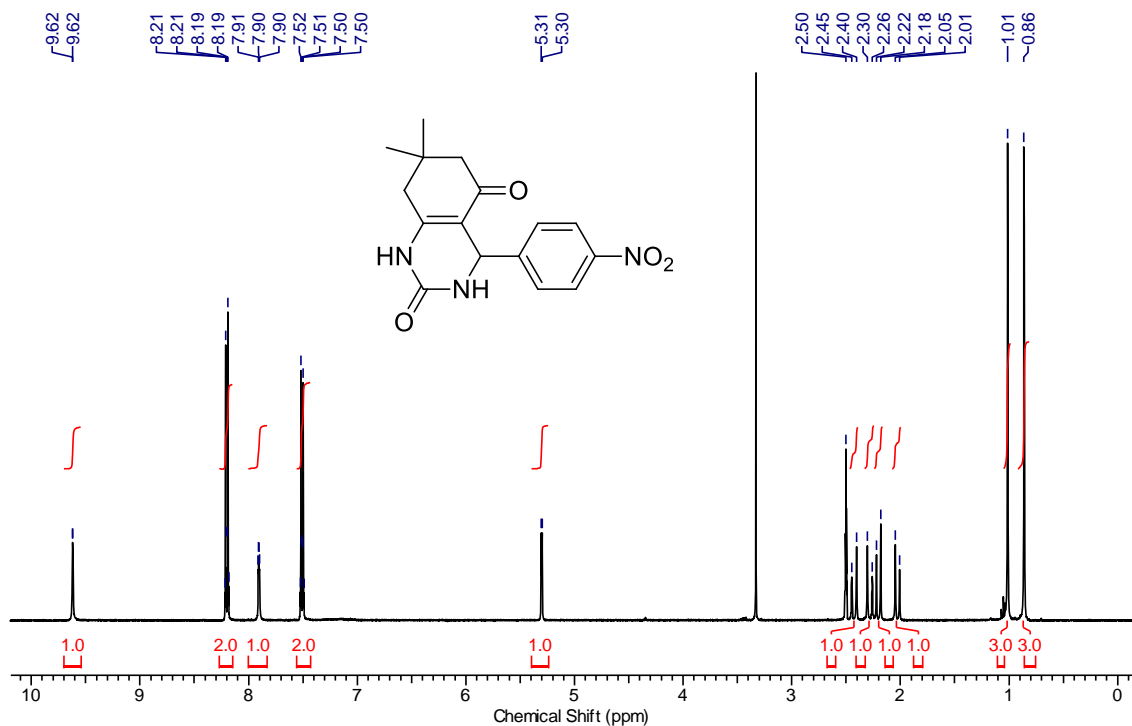
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **45k**.



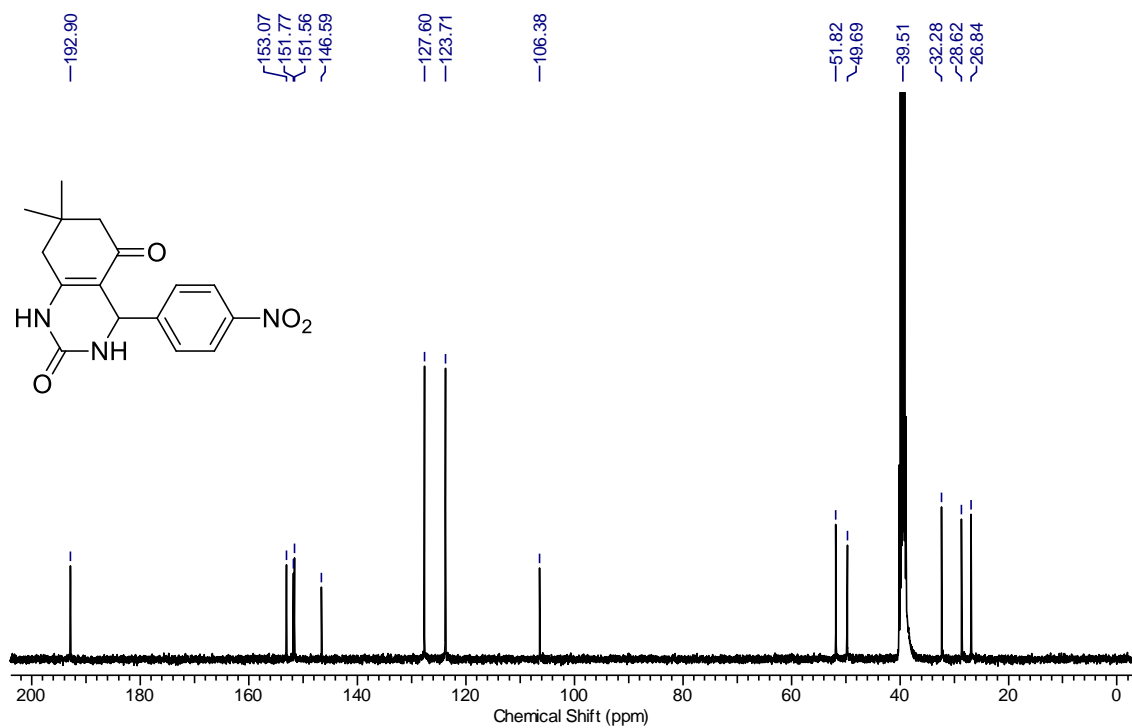
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45I**.



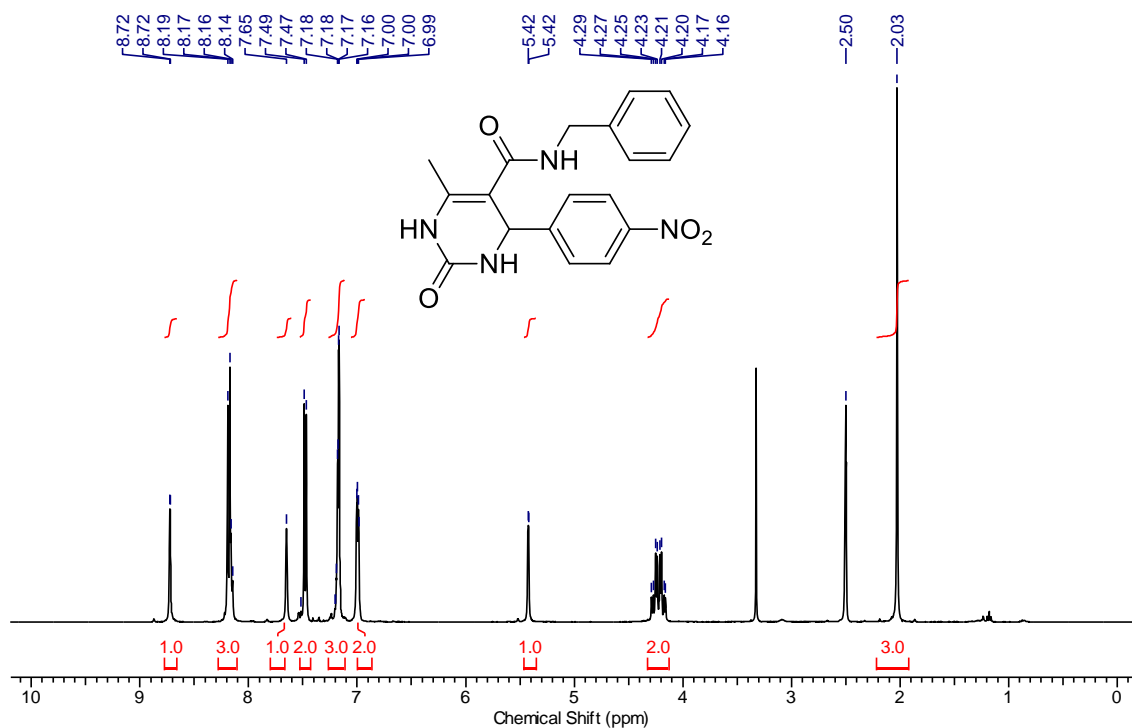
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **45I**.



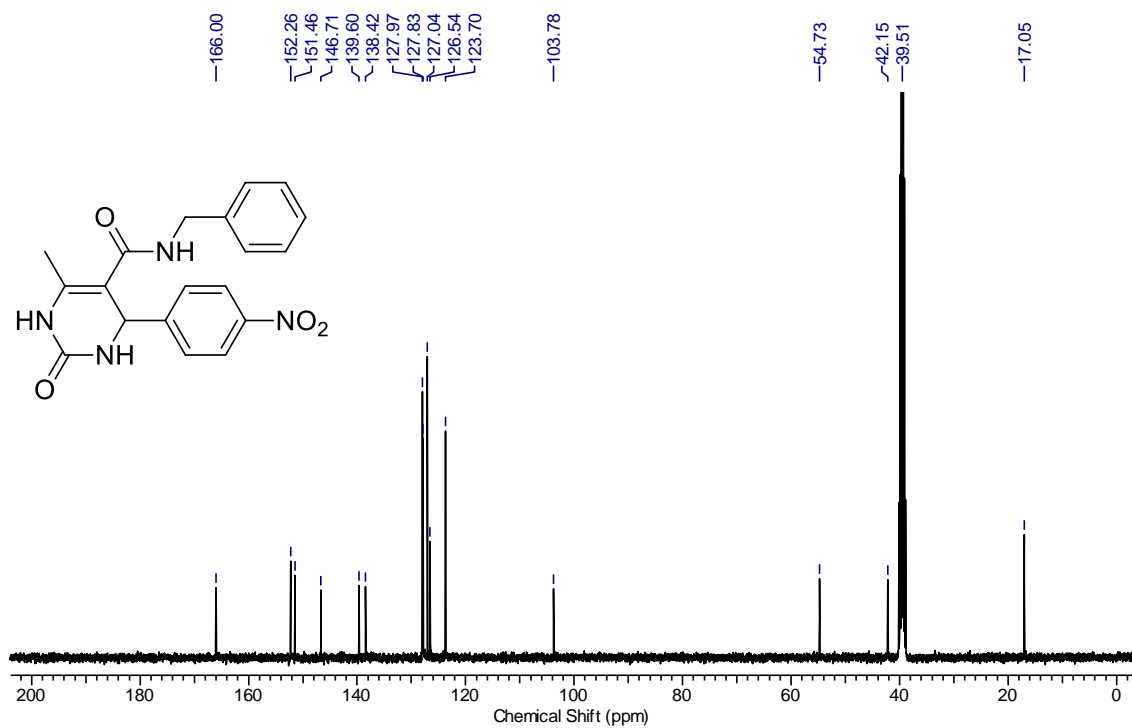
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de 45m.



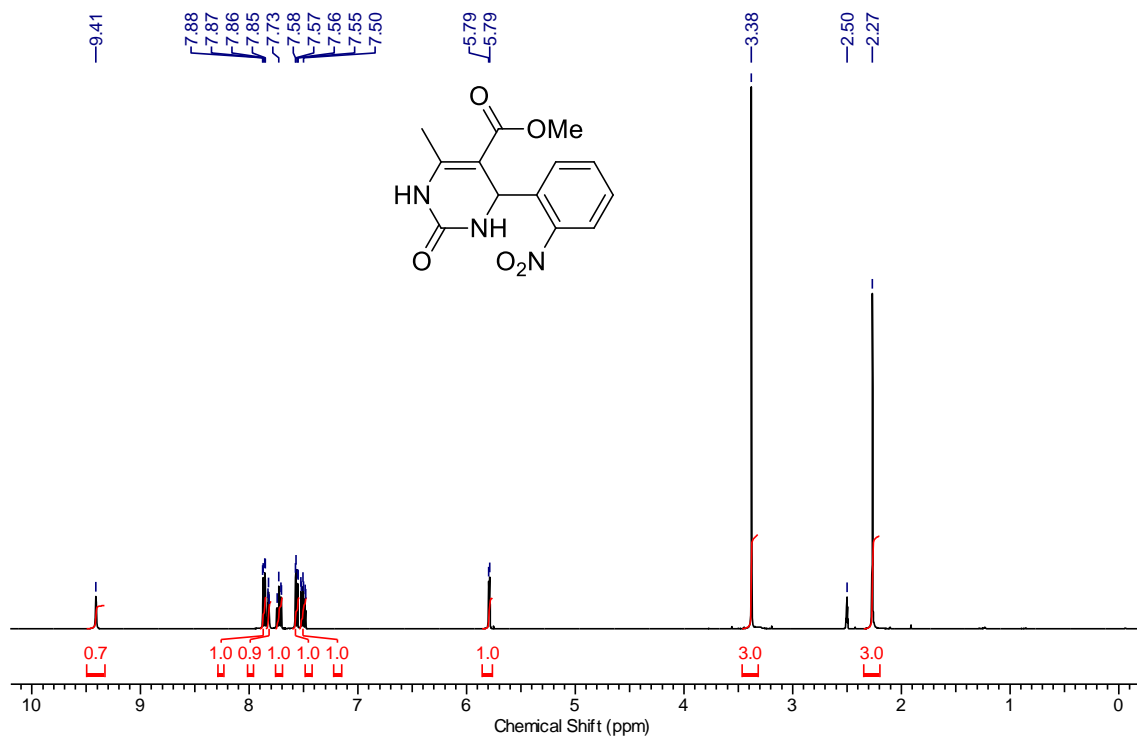
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de 45m.



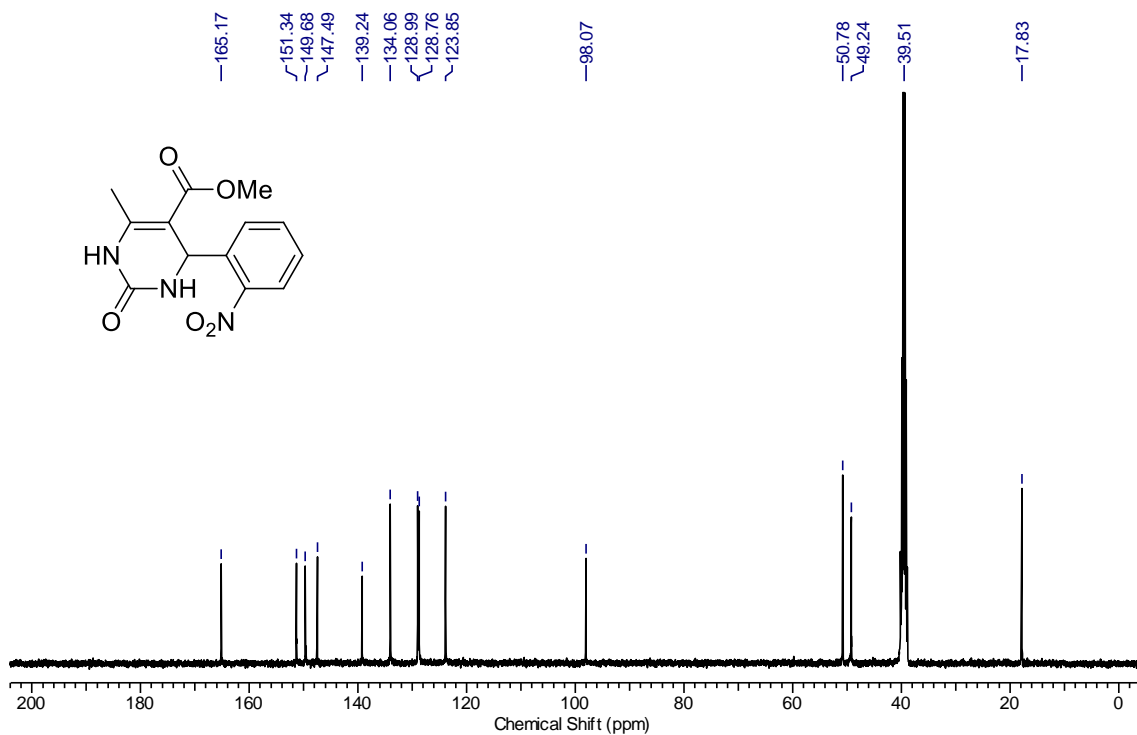
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 45n.



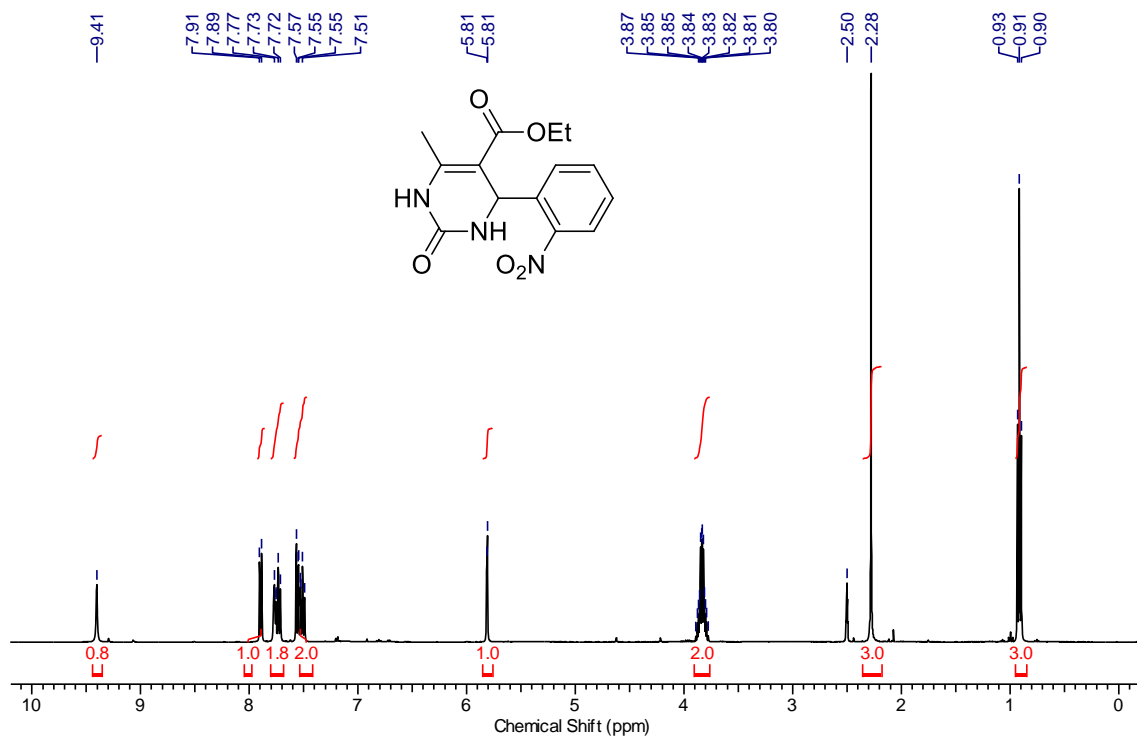
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de 45n.



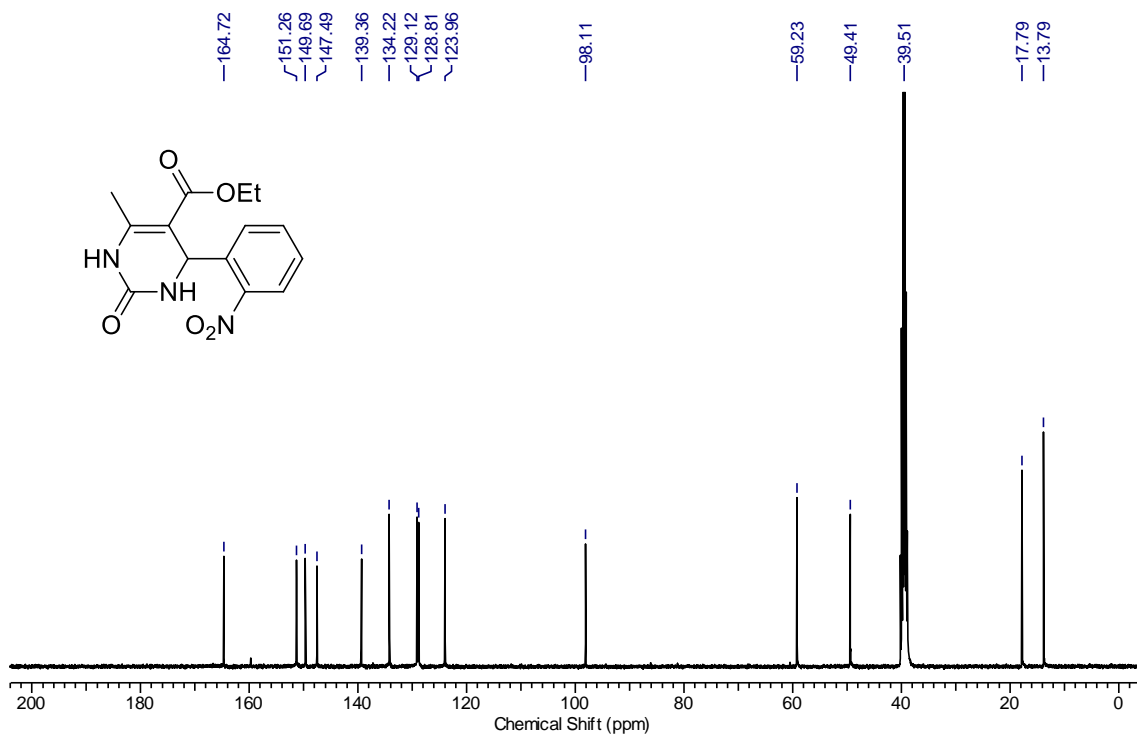
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45o**.



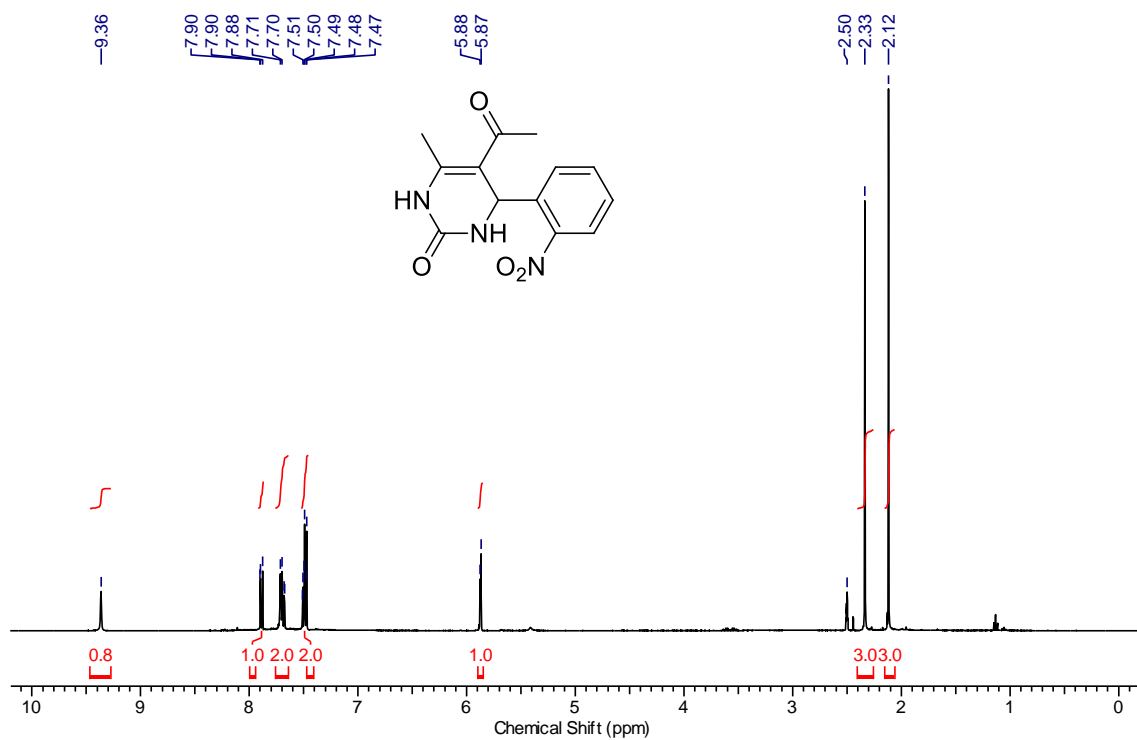
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **45o**.



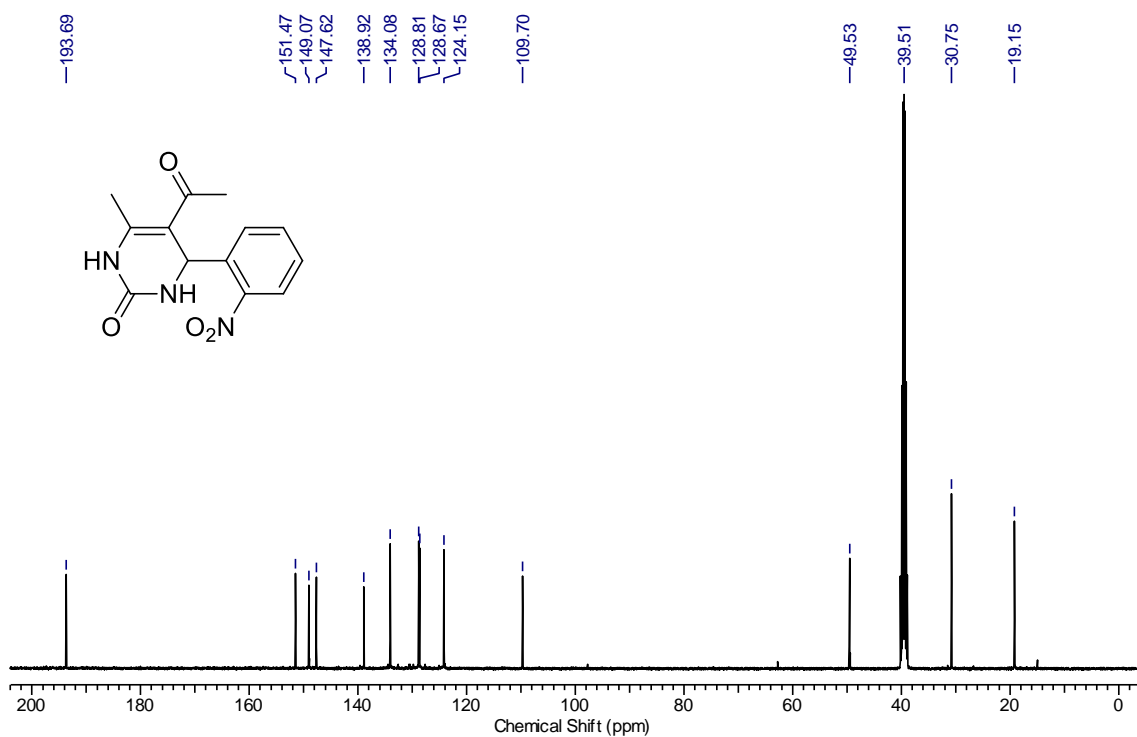
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **45p**.



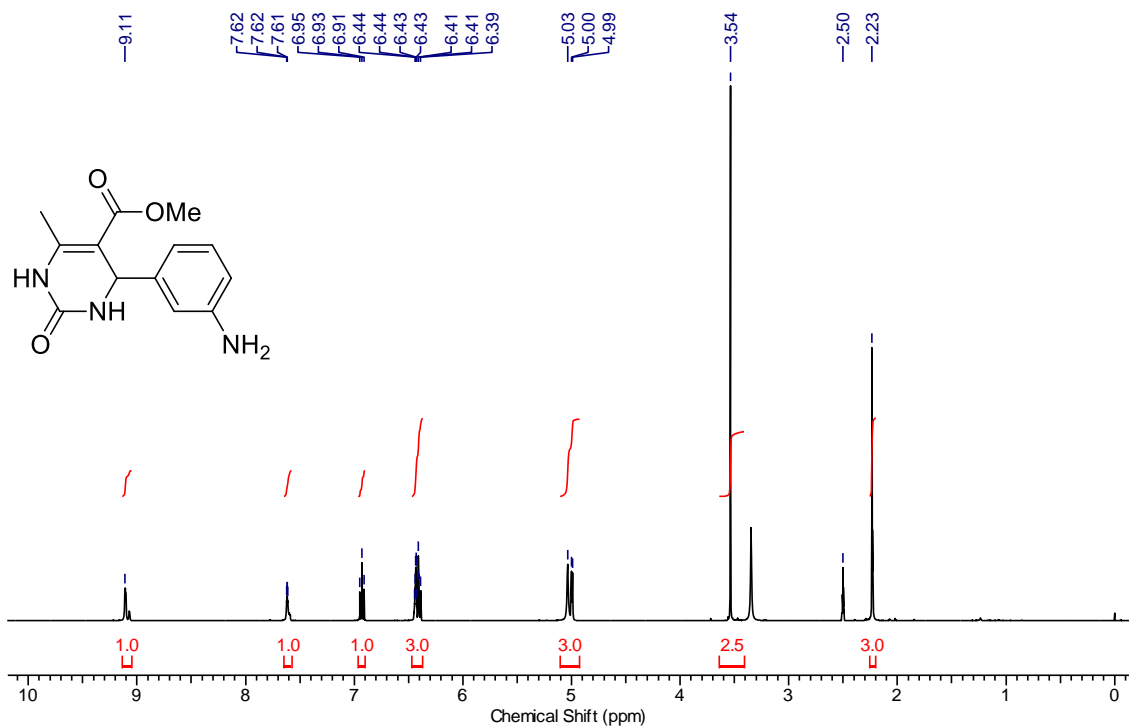
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **45p**.



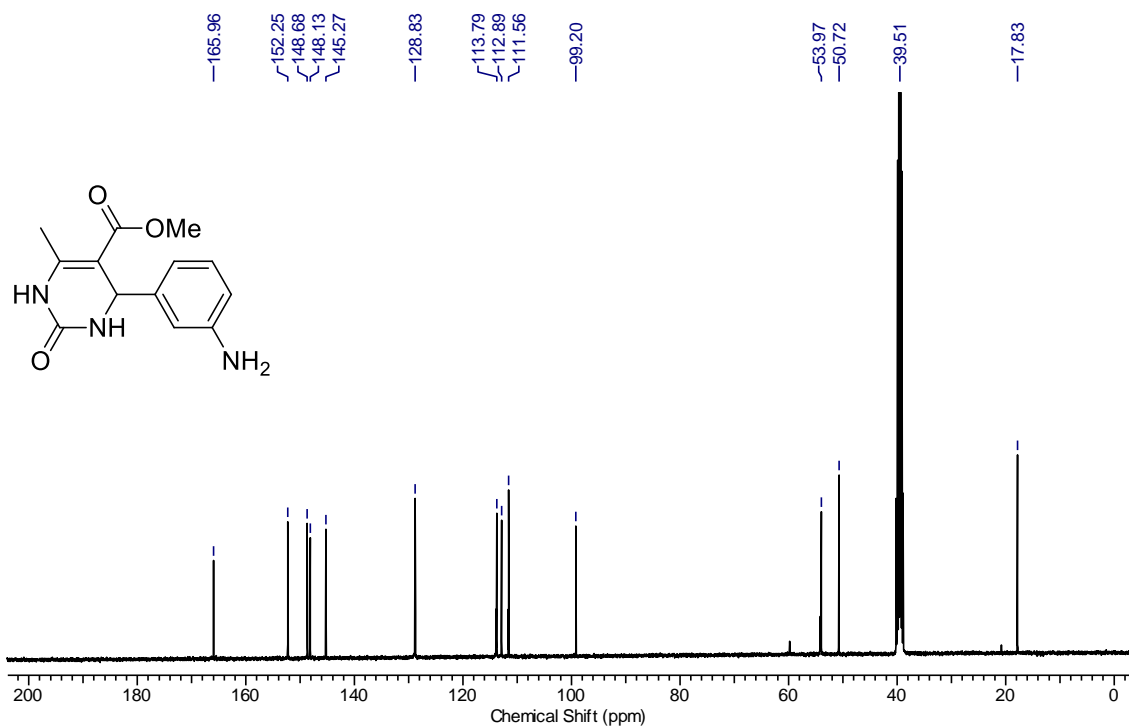
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **45q**.



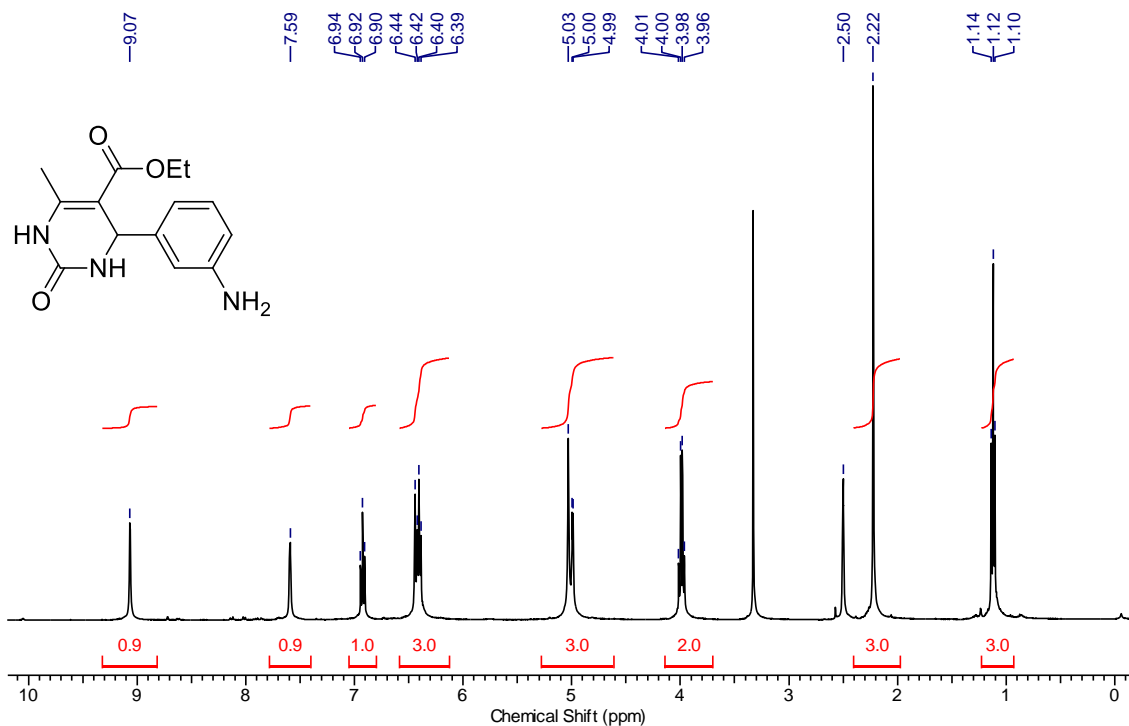
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **45q**.



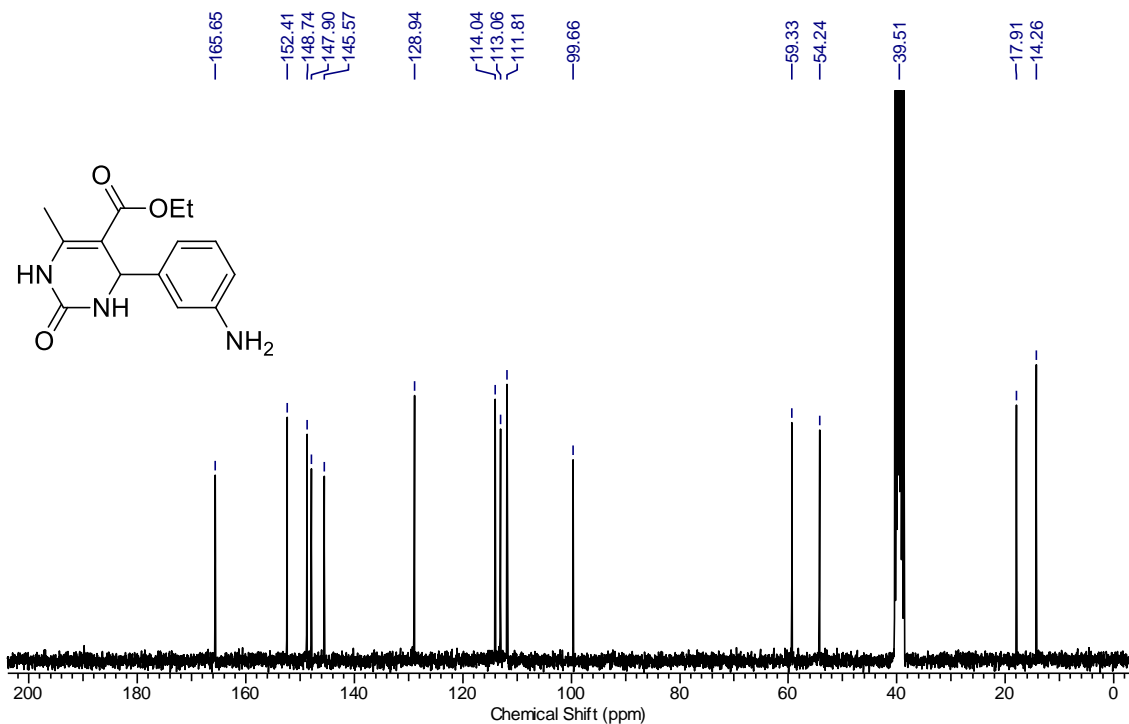
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47a**.



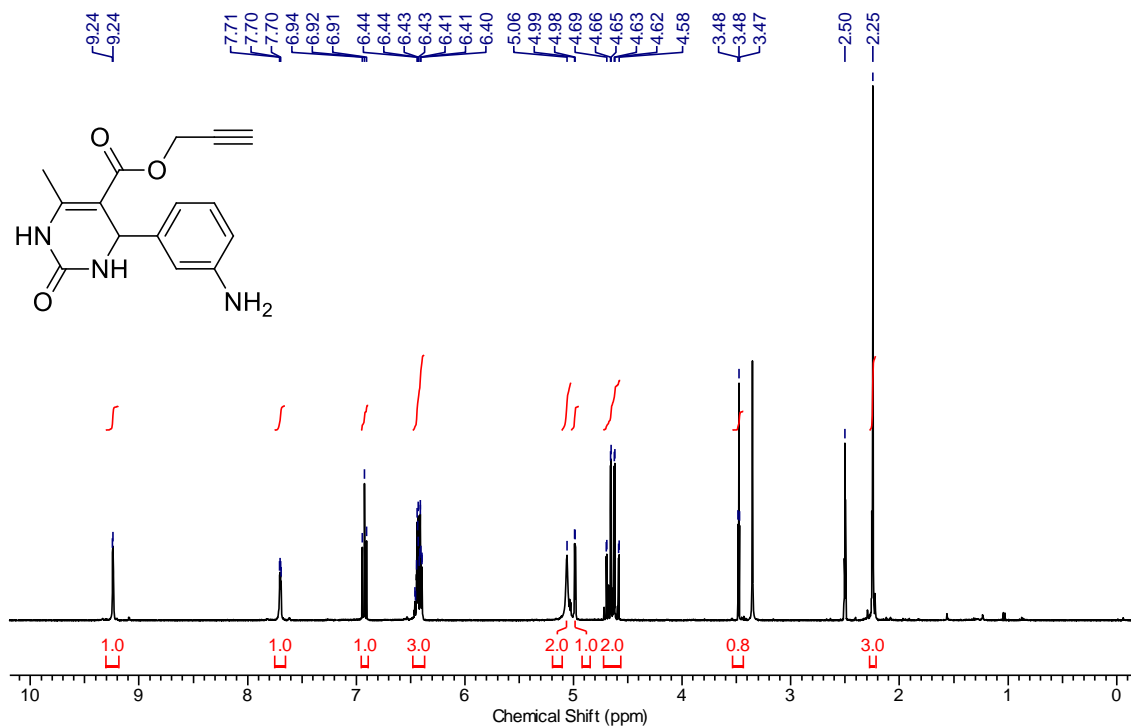
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **47a**.



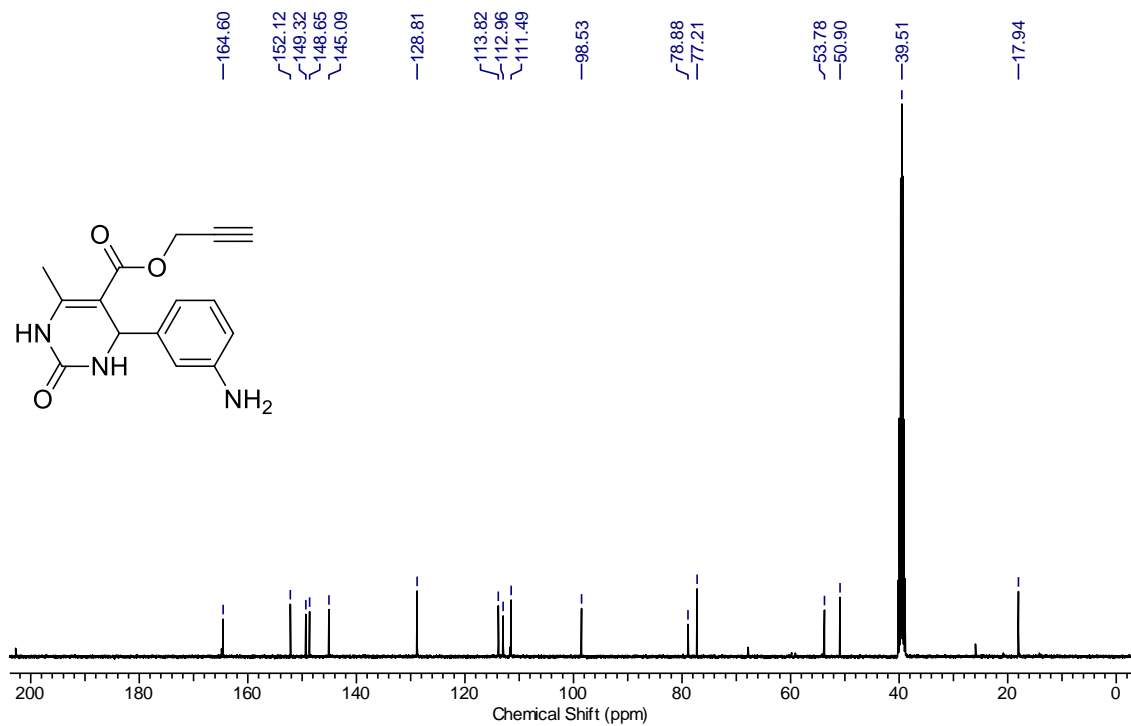
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47b**.



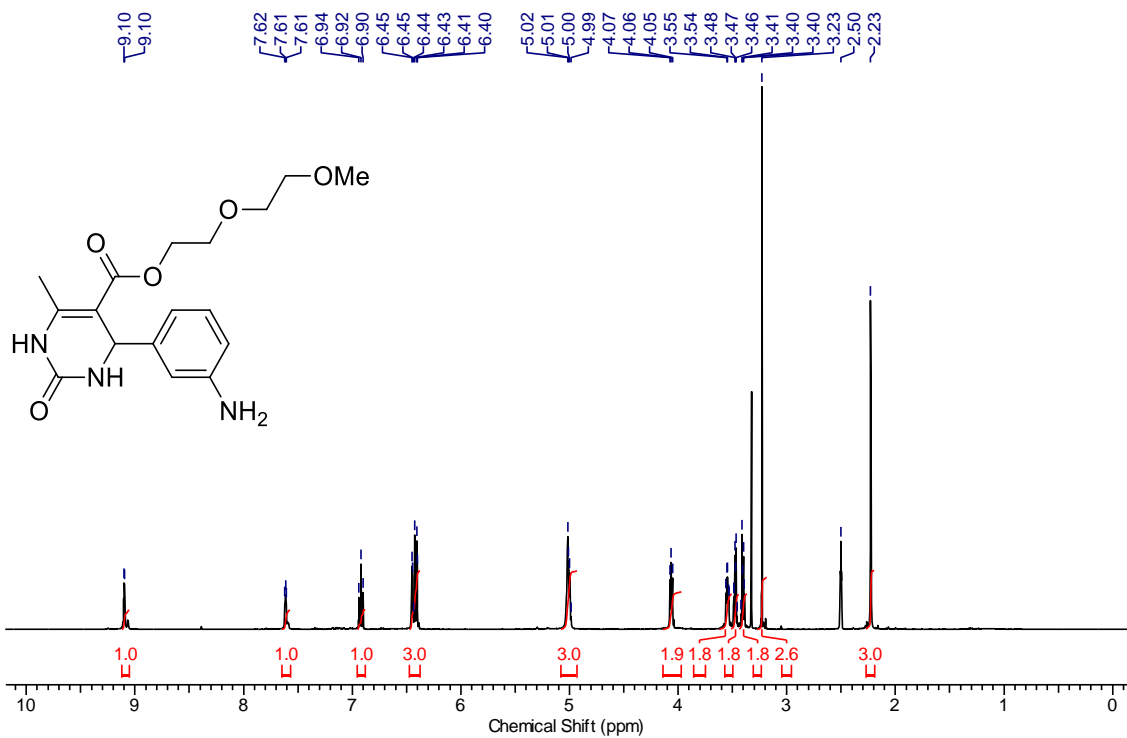
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de **47b**.



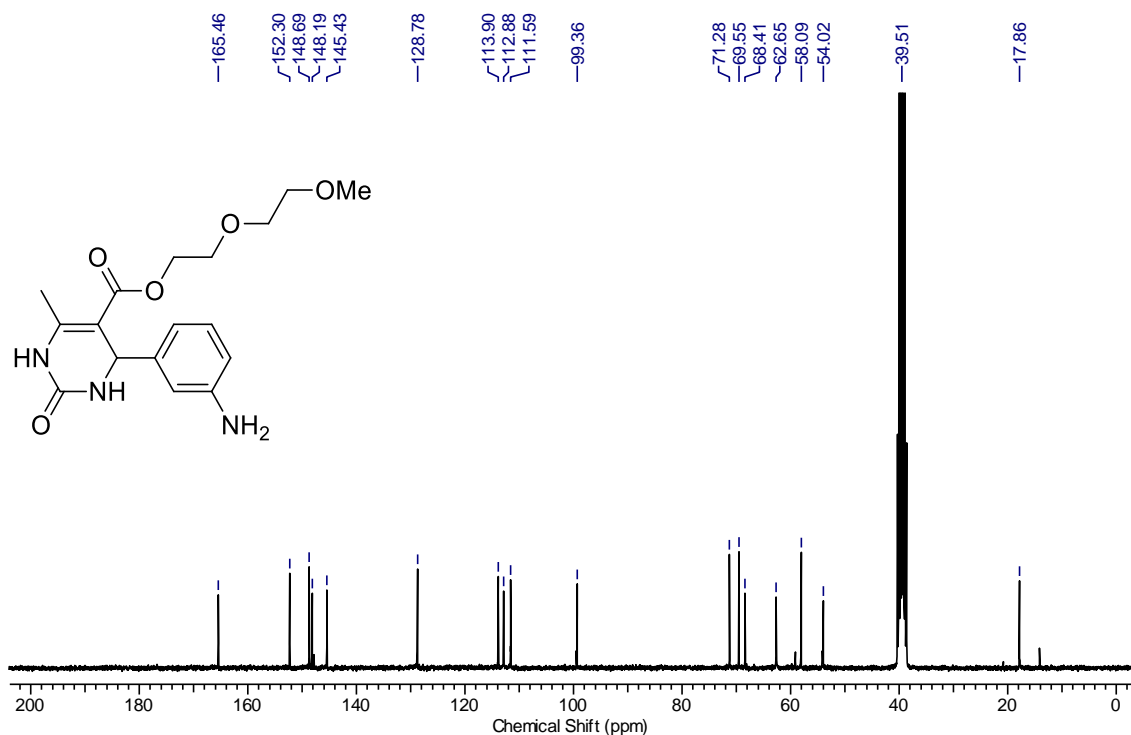
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47c**.



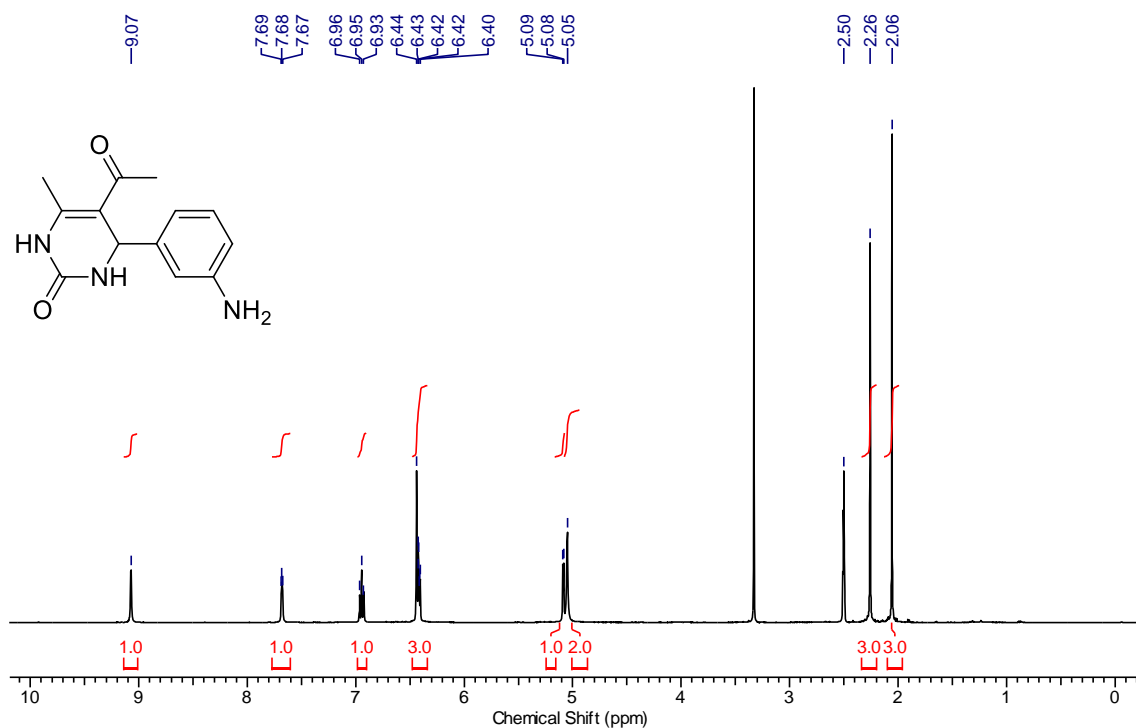
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **47c**.



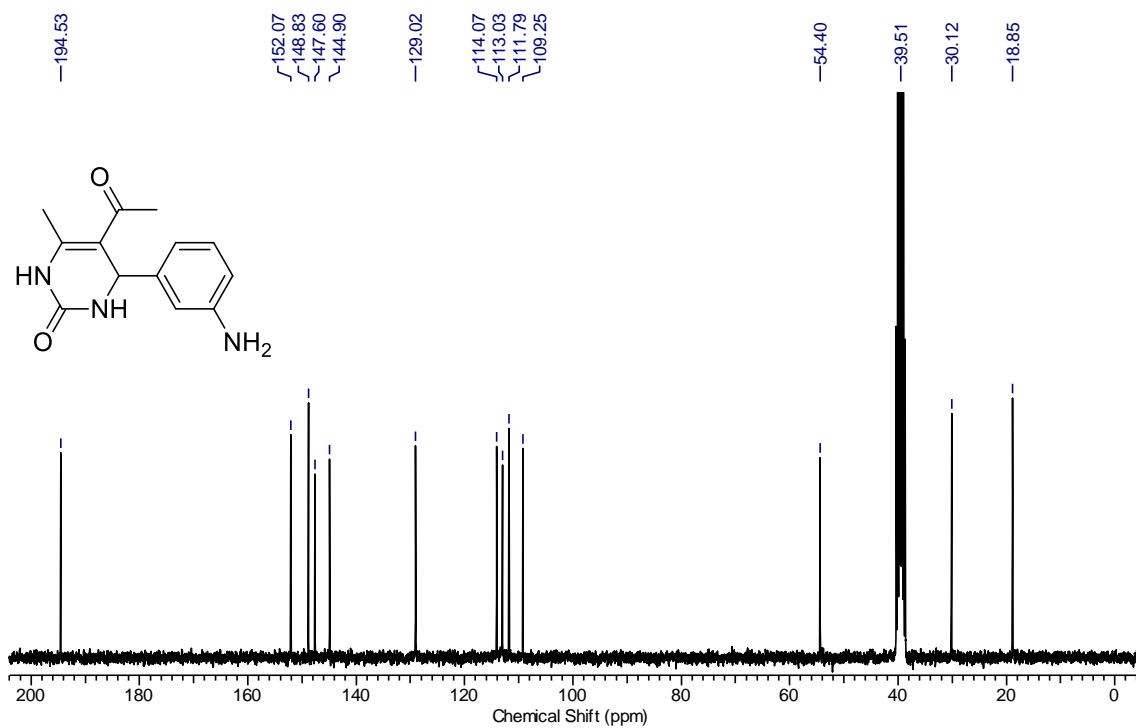
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47d**.



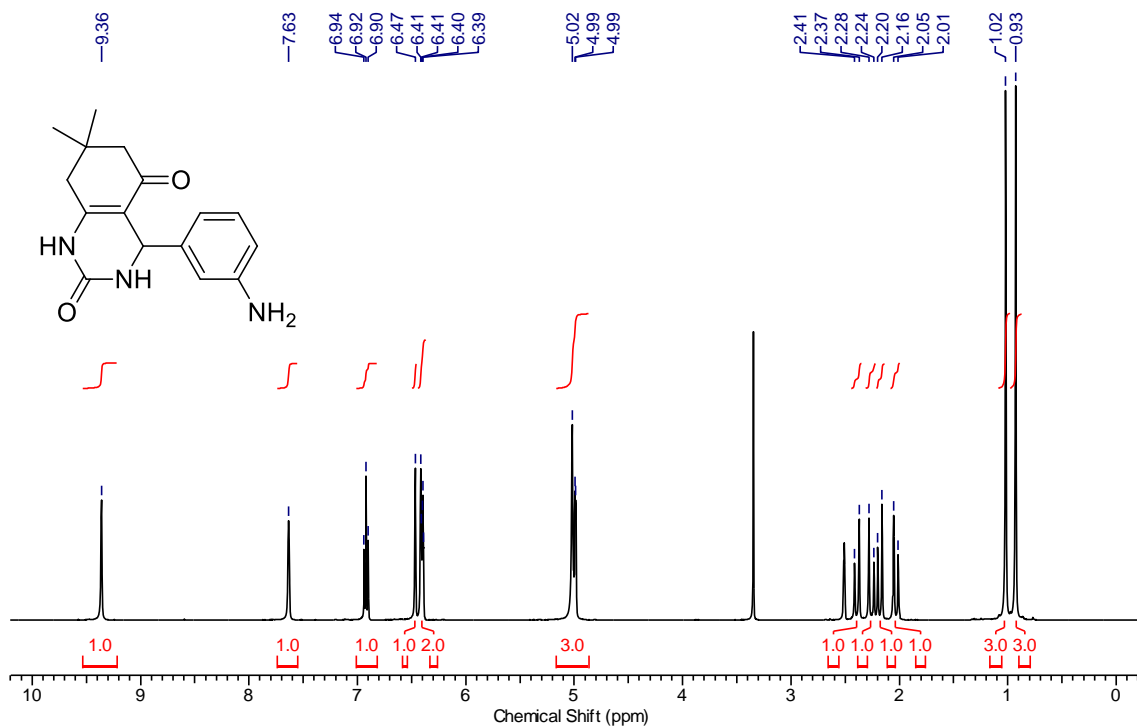
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de **47d**.



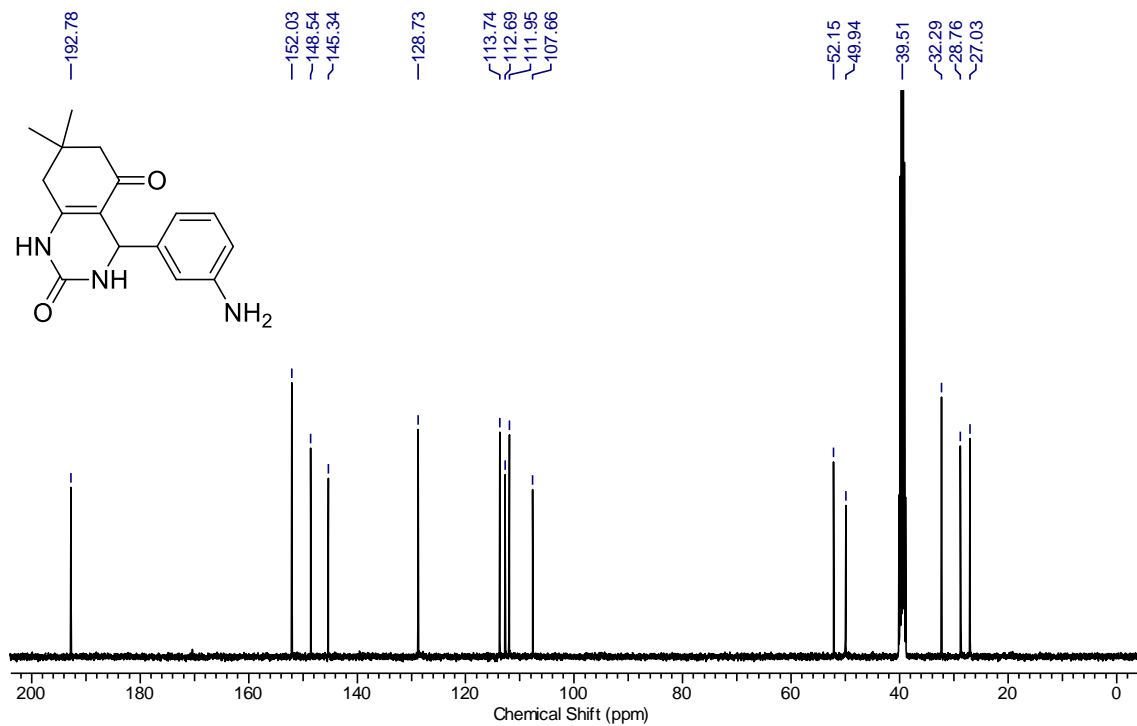
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de **47e**.



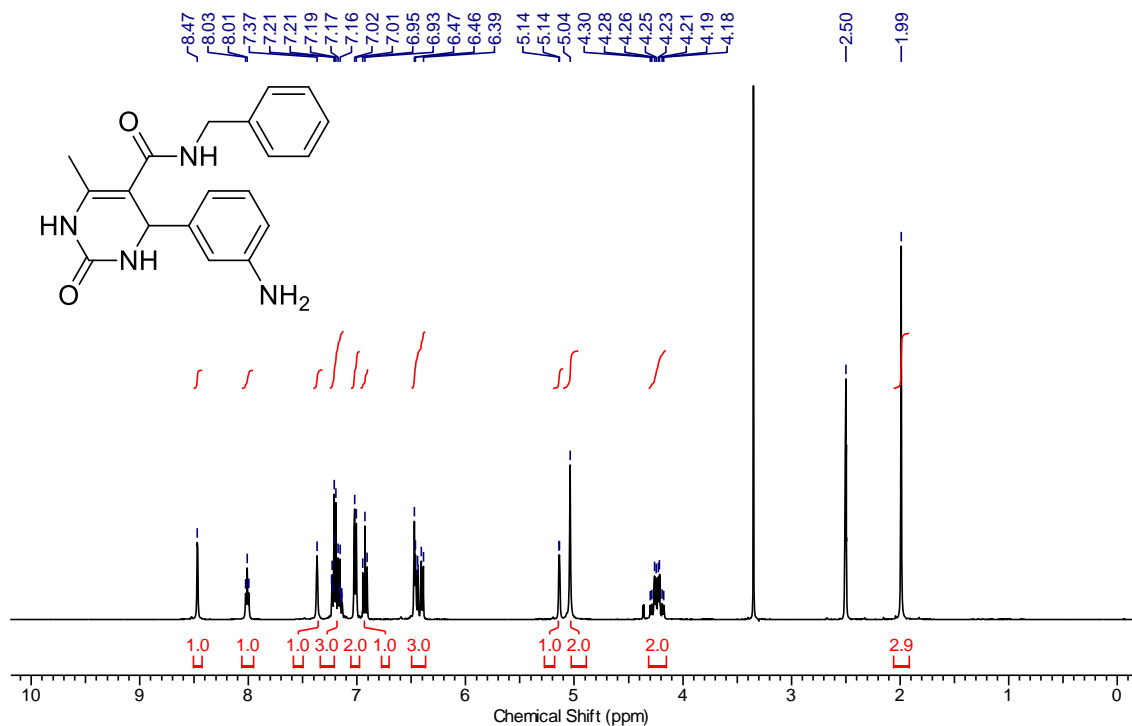
RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) de **47e**.



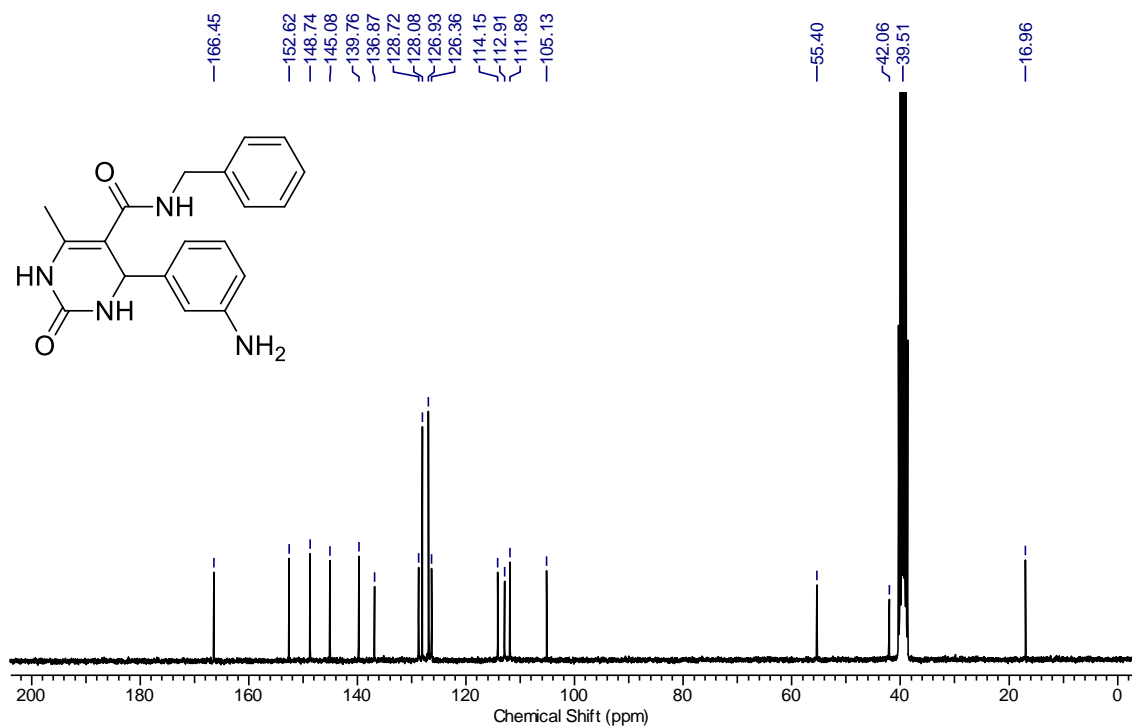
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47f**.



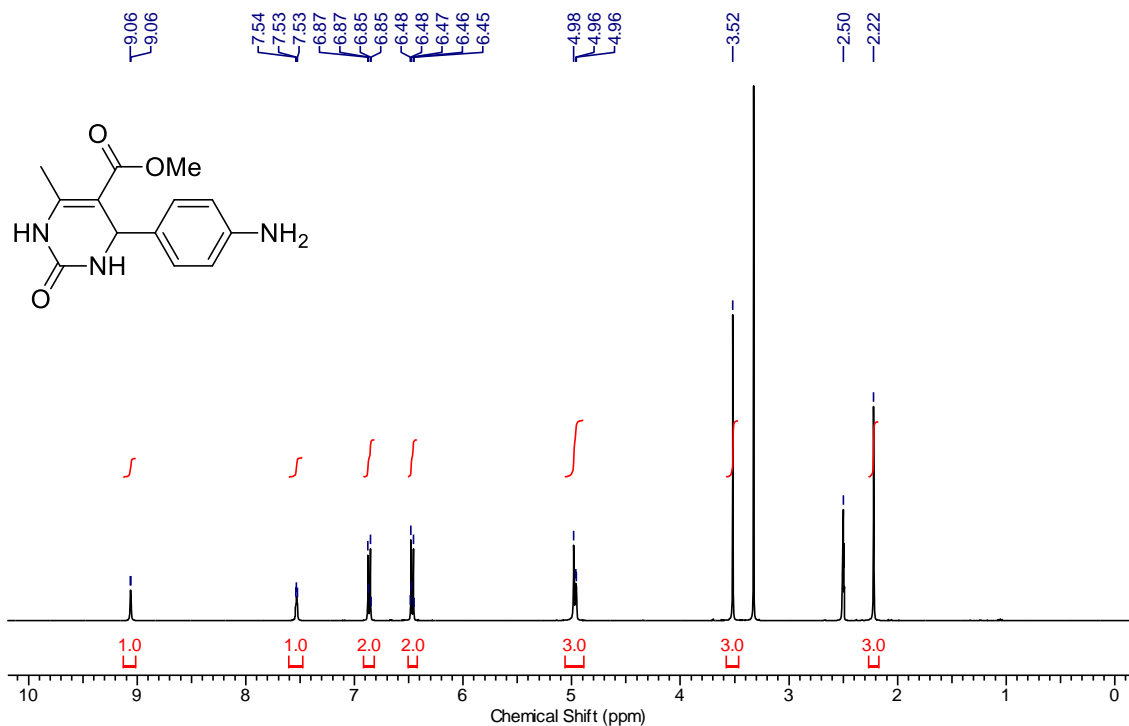
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **47f**.



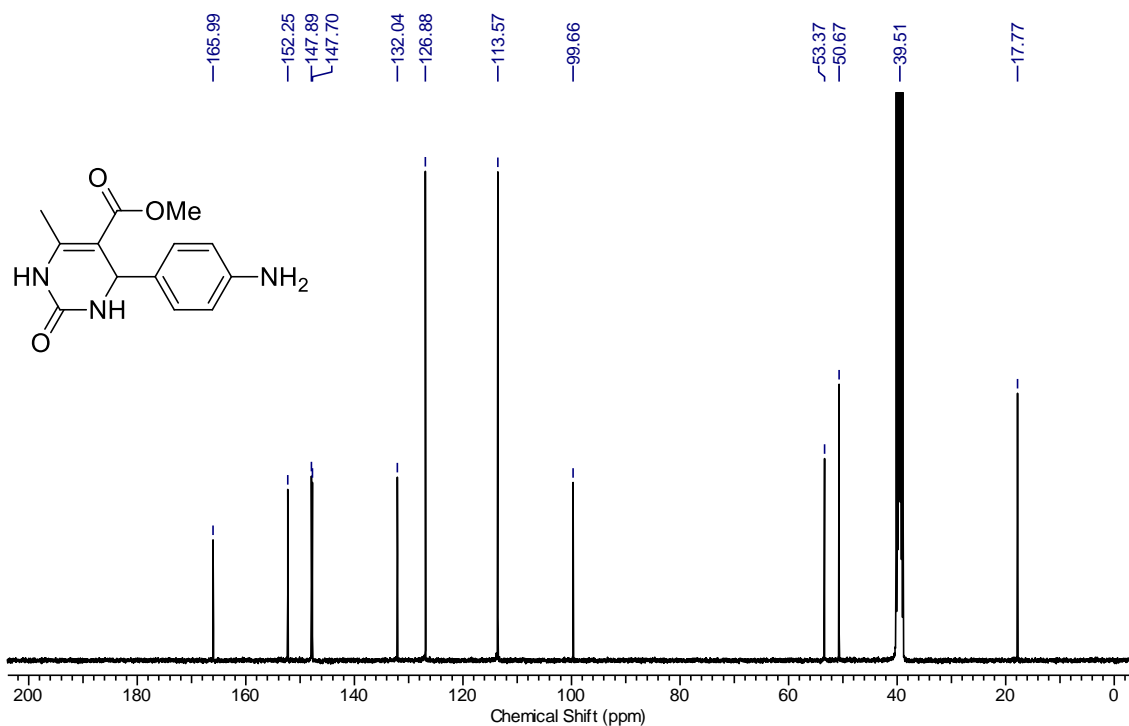
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 47g.



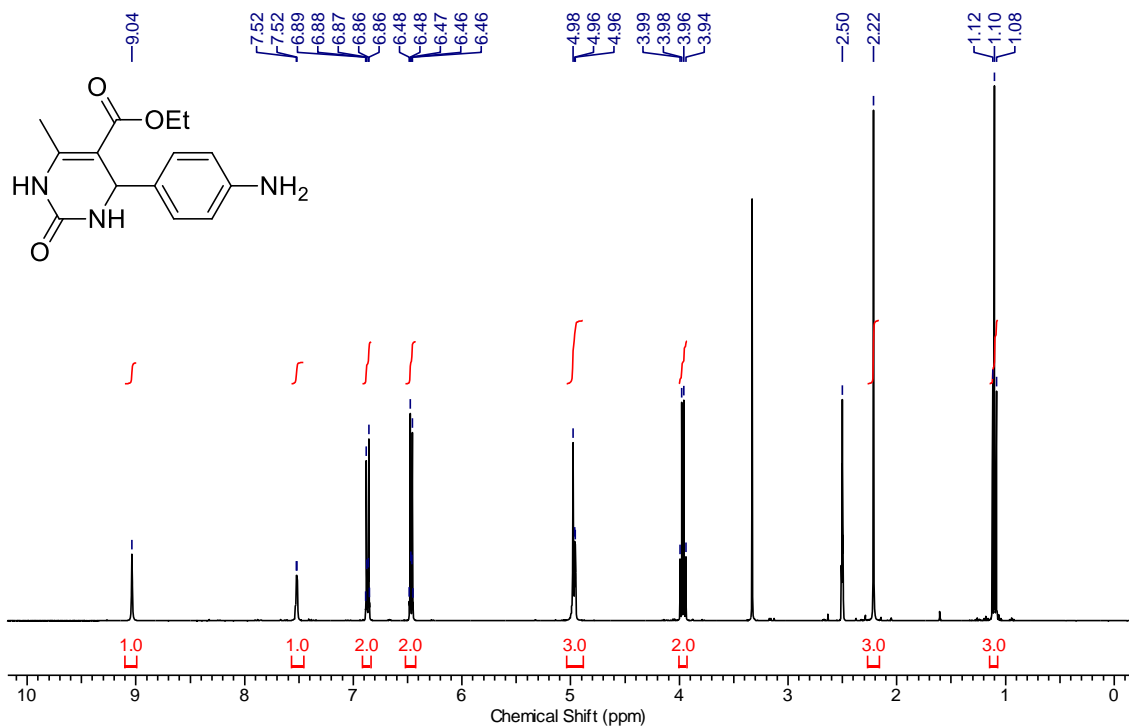
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de 47g.



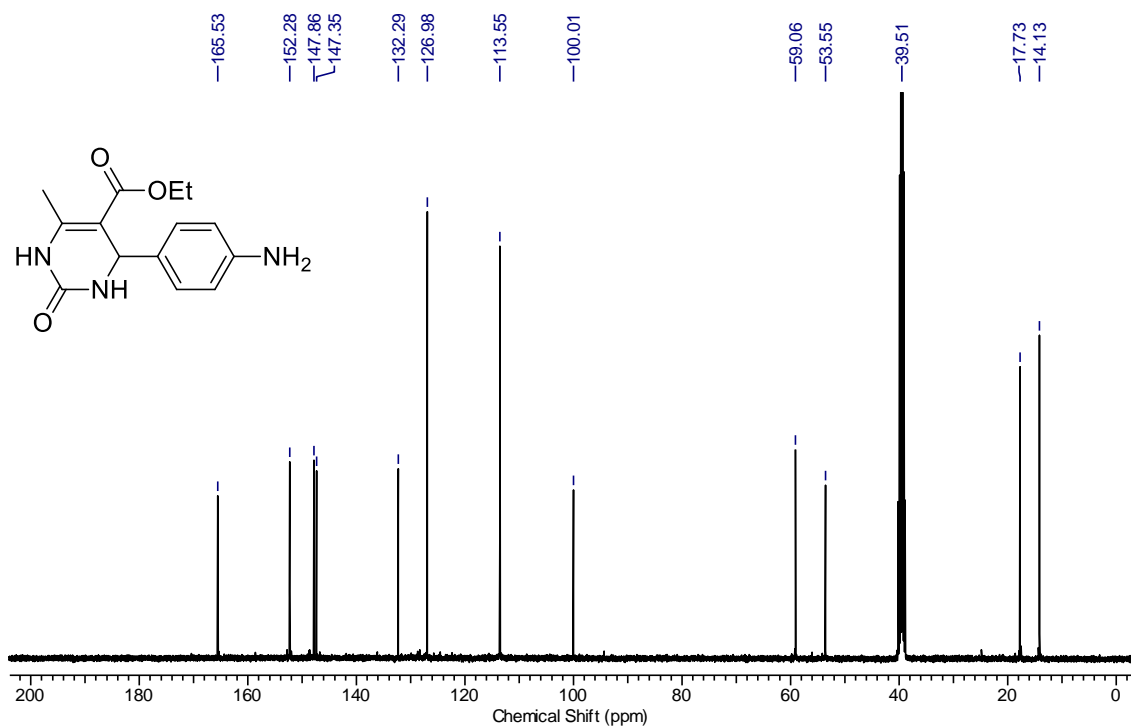
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 47h.



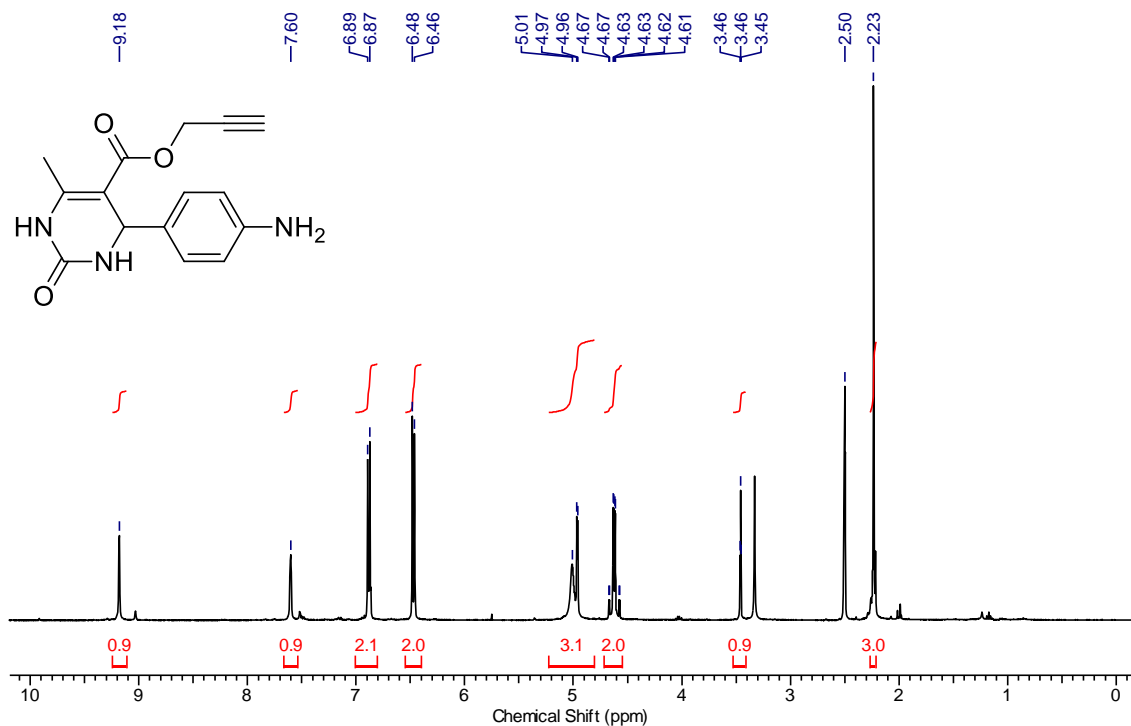
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de 47h.



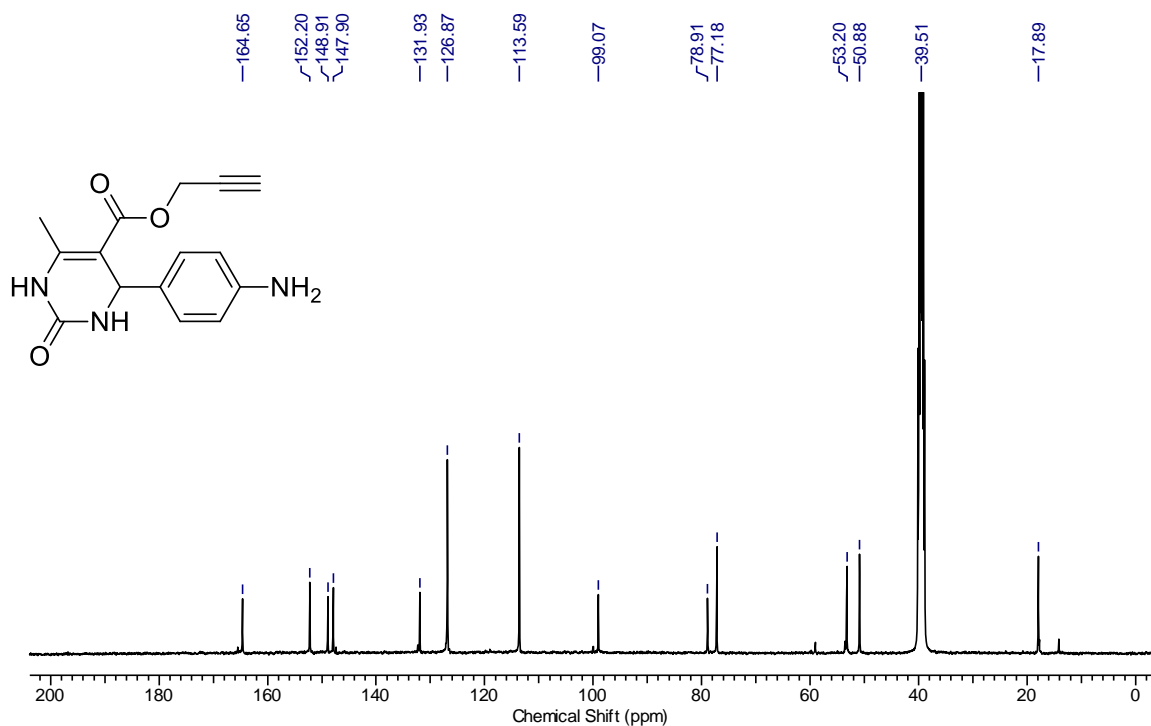
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47i**.



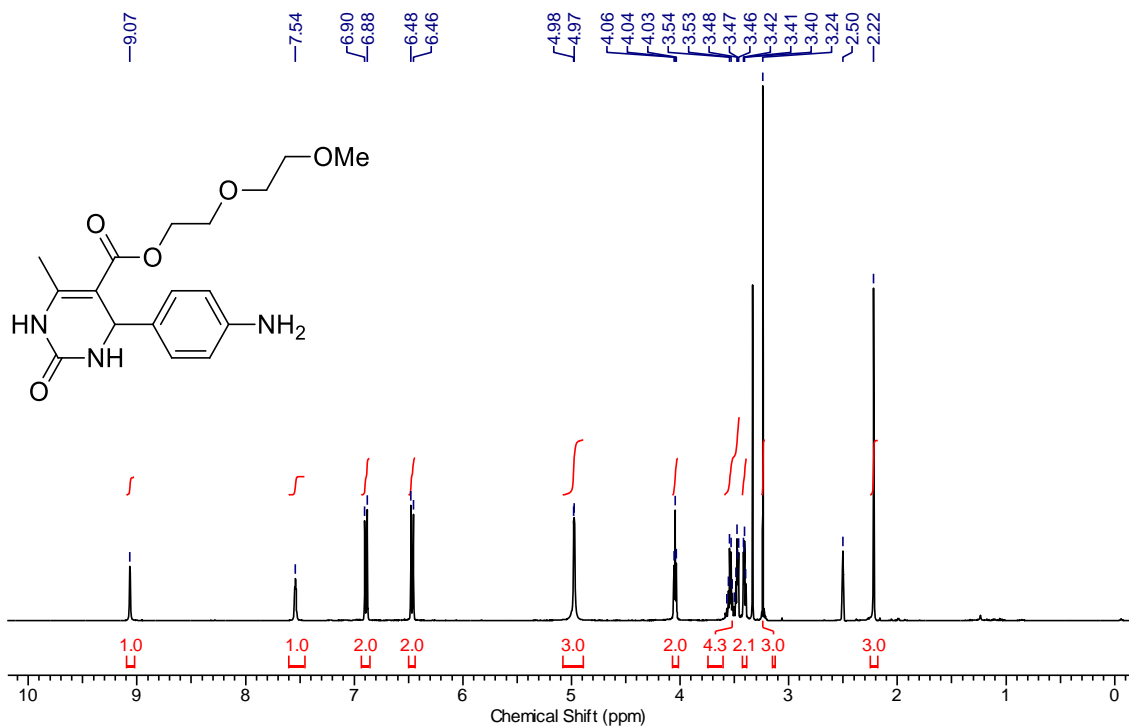
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **47i**.



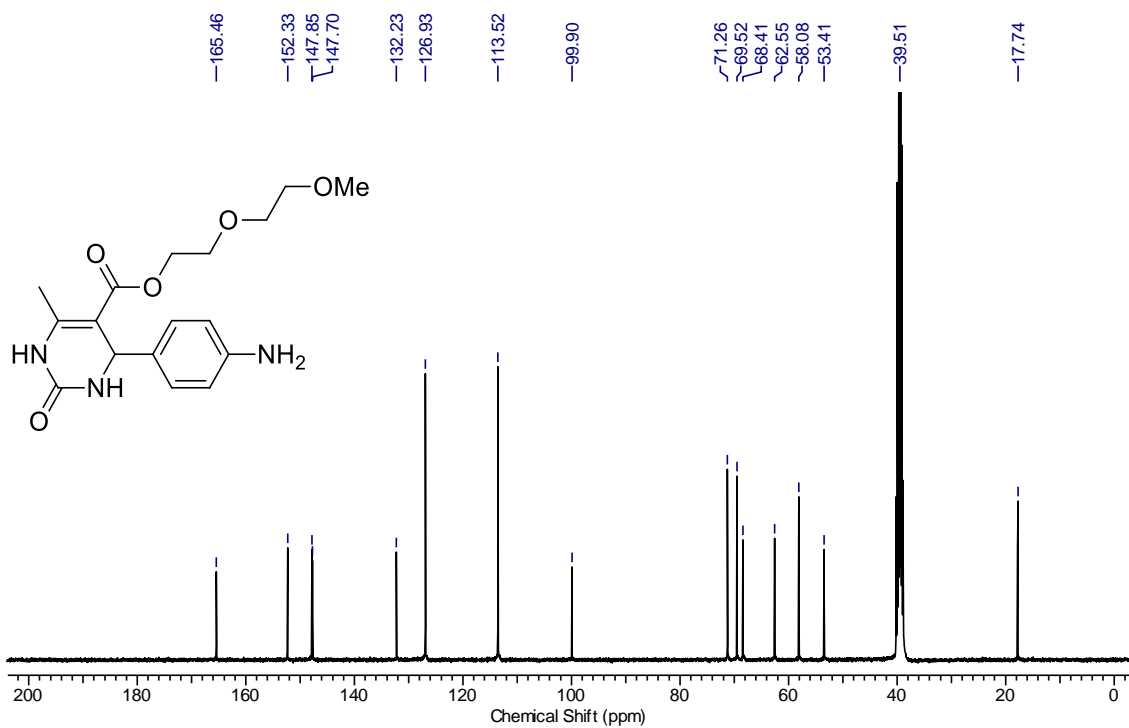
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47j**.



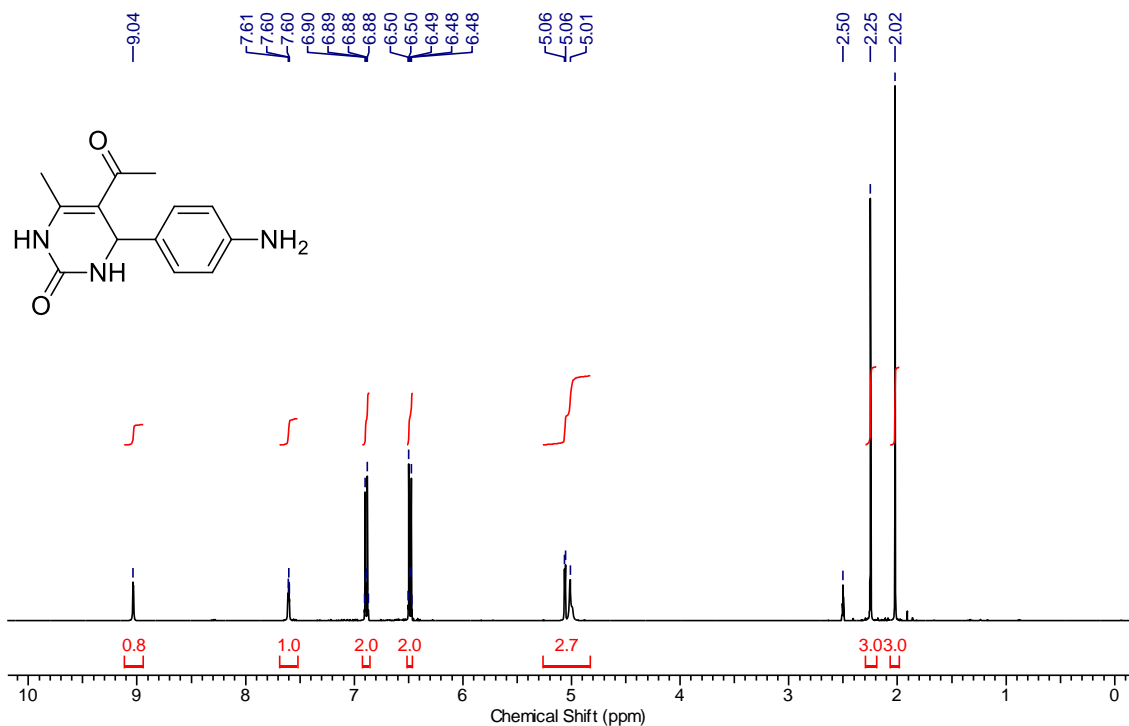
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **47j**.



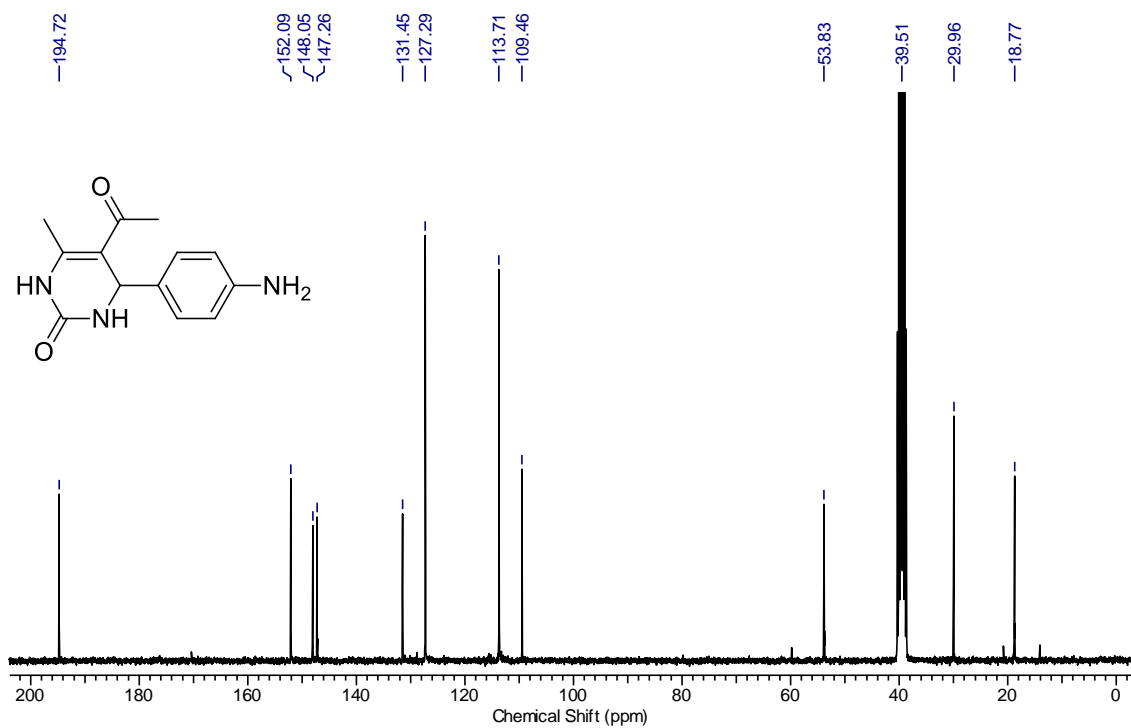
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47k**.



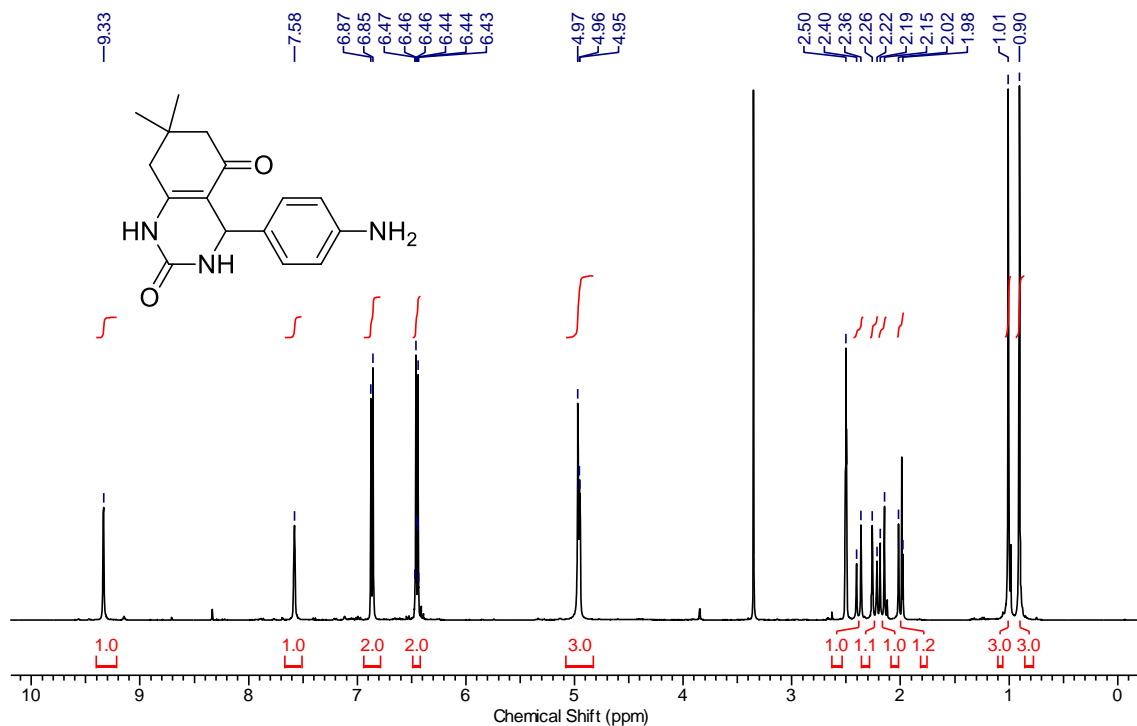
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **47k**.



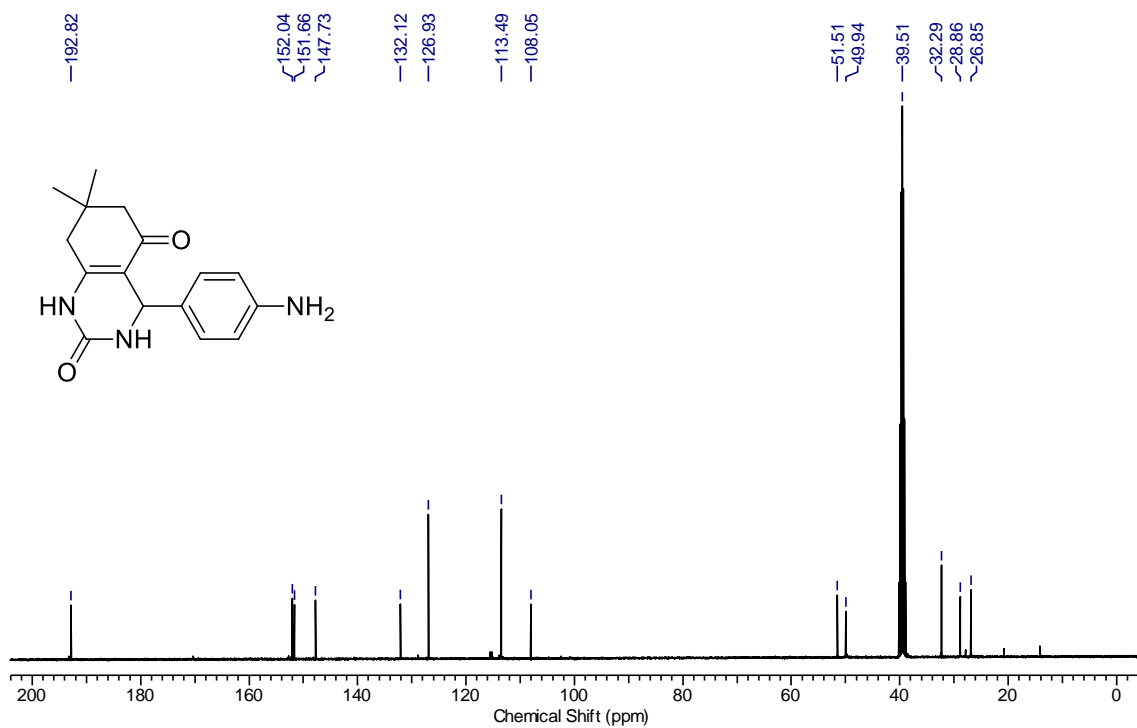
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **471**.



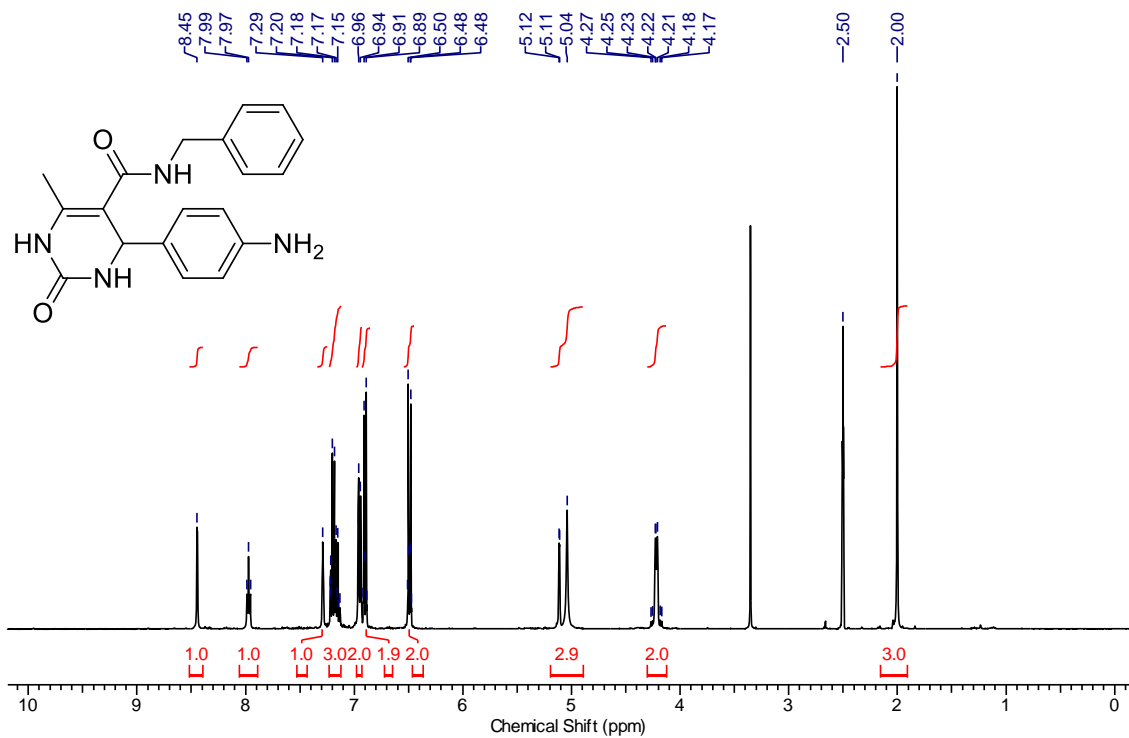
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de **471**.



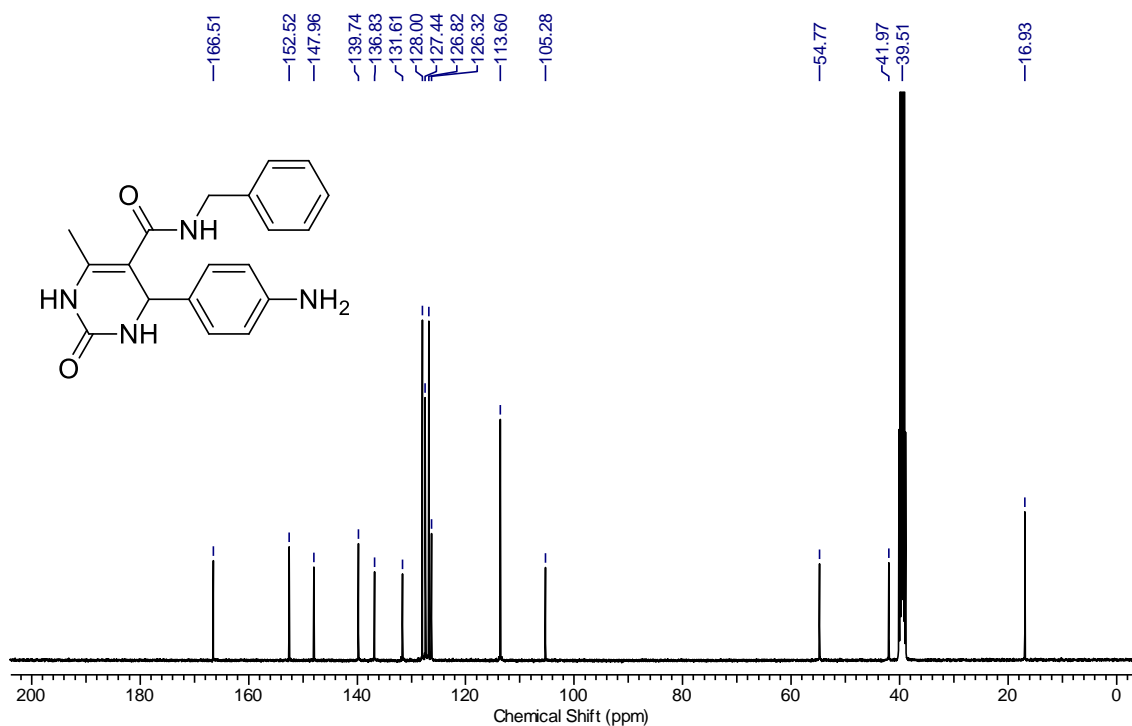
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47m**.



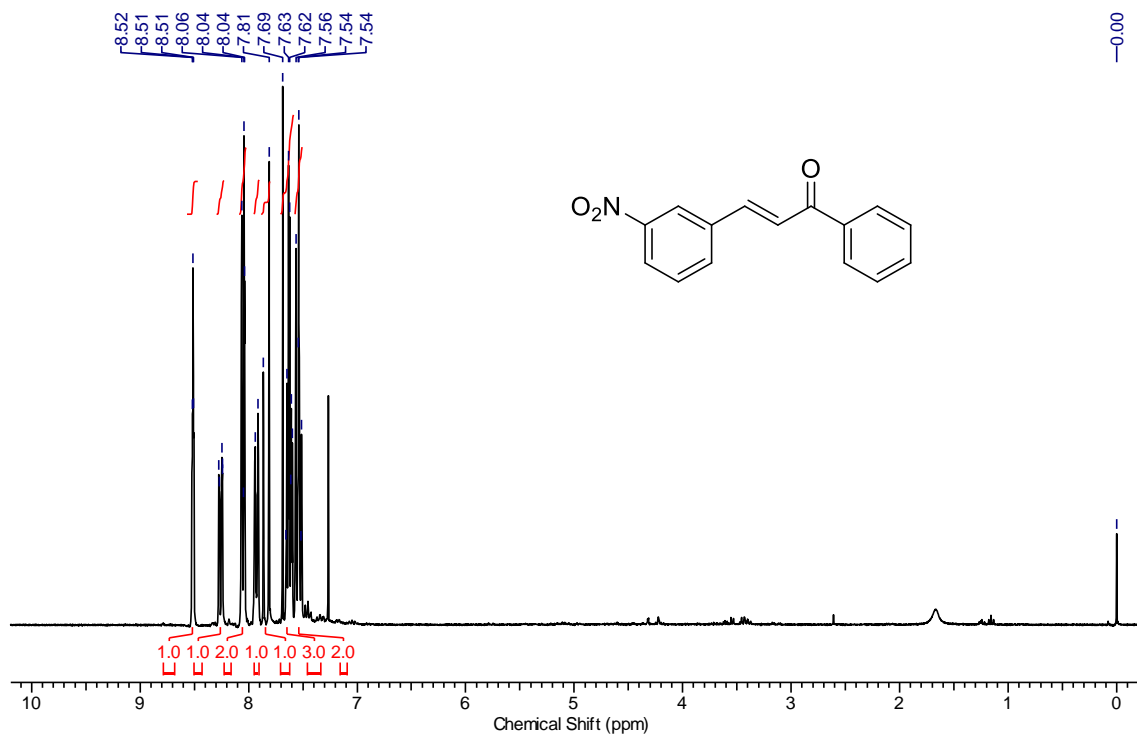
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **47m**.



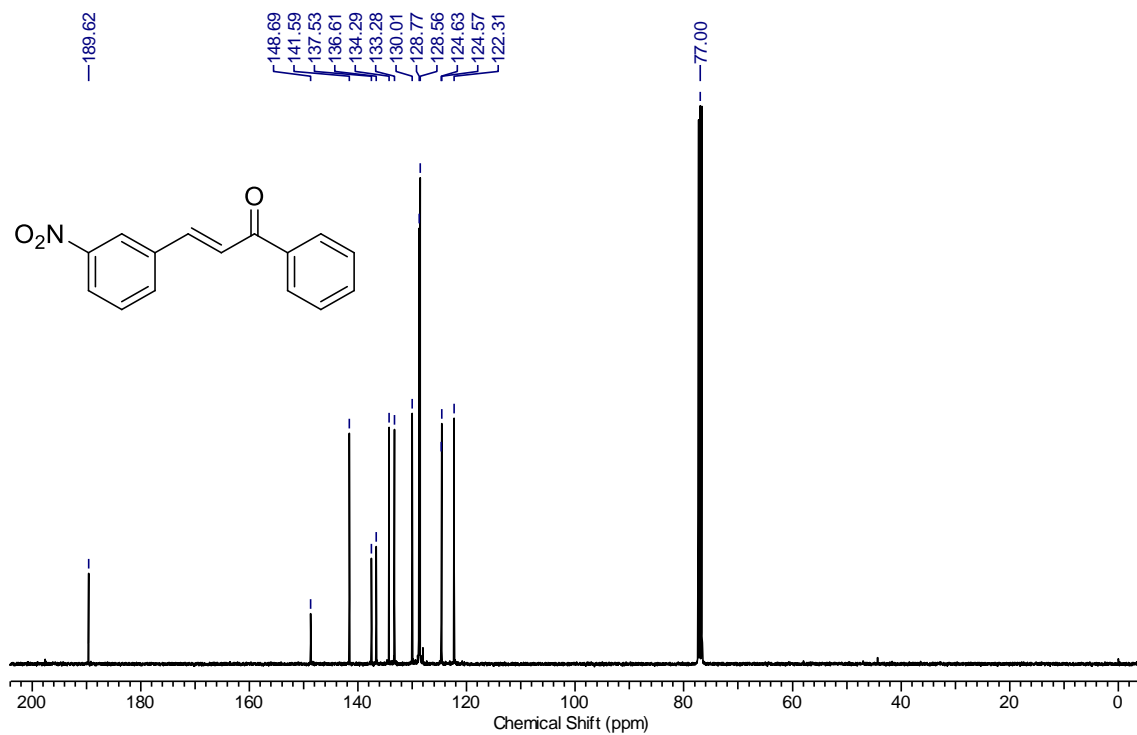
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **47n**.



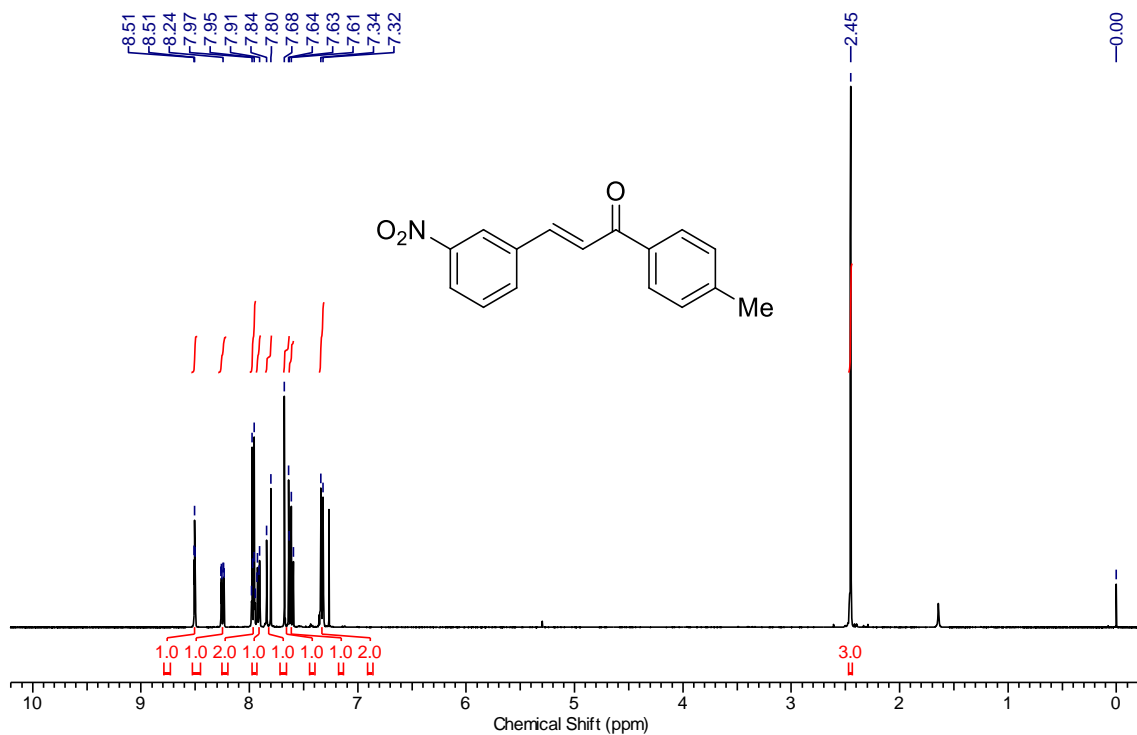
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **47n**.



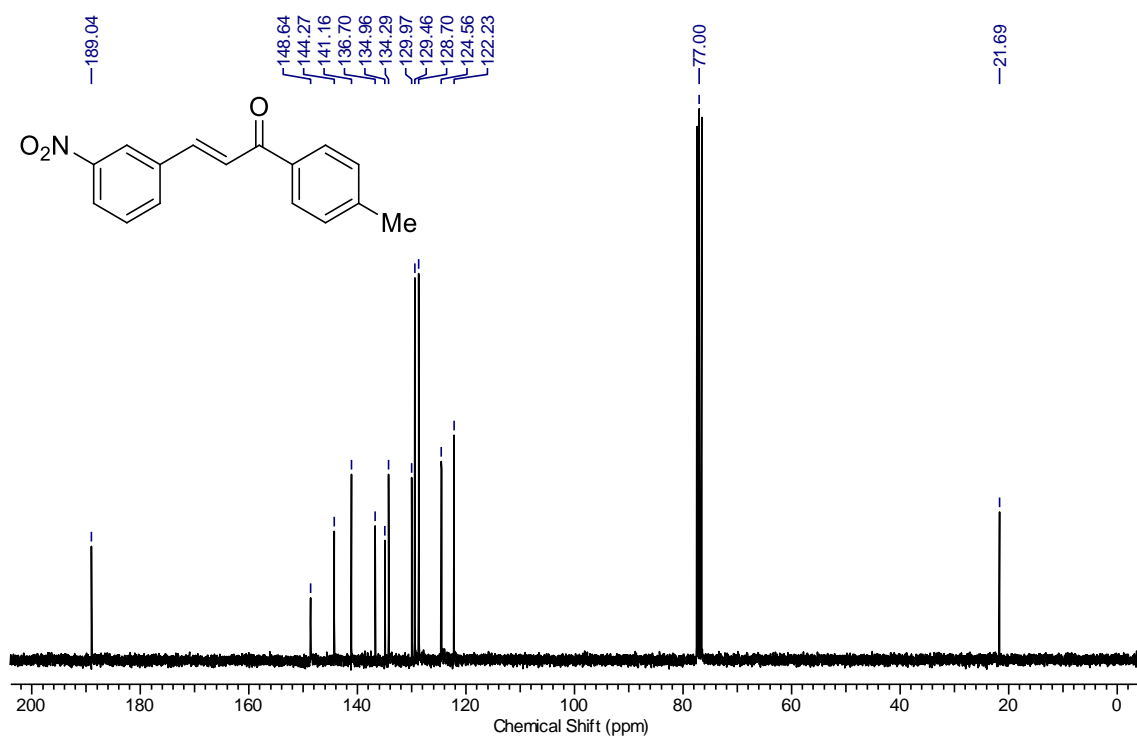
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **50a**.



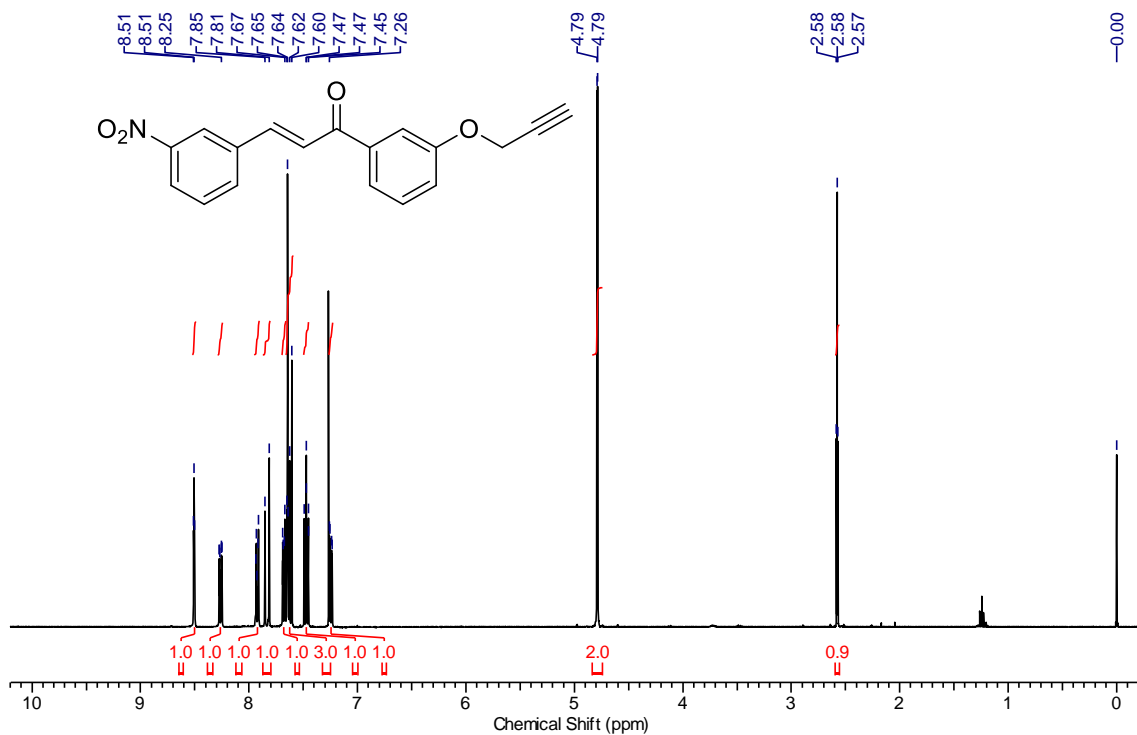
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **50a**.



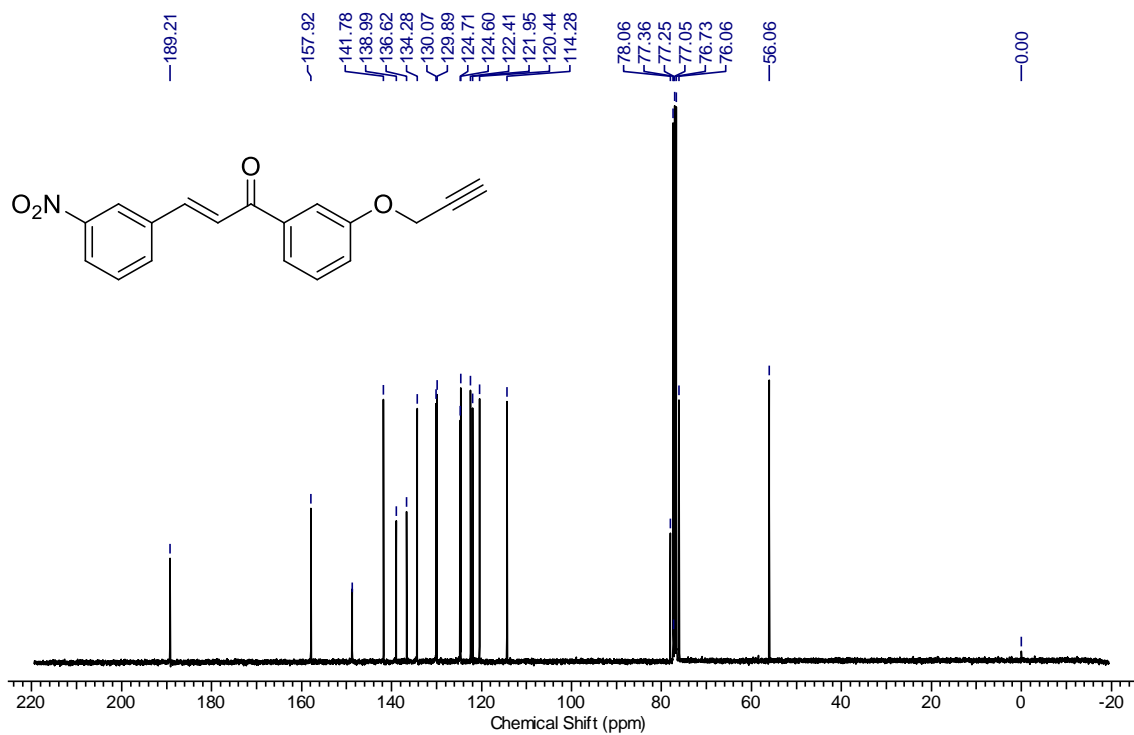
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **50b**.



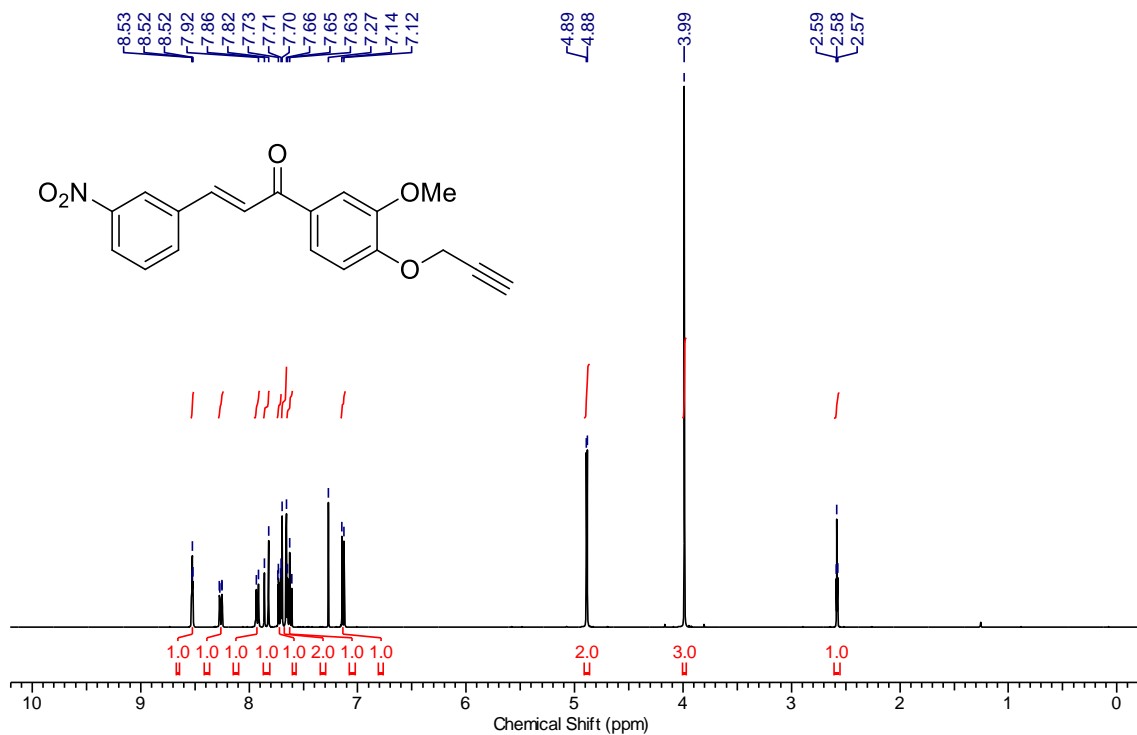
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **50b**.



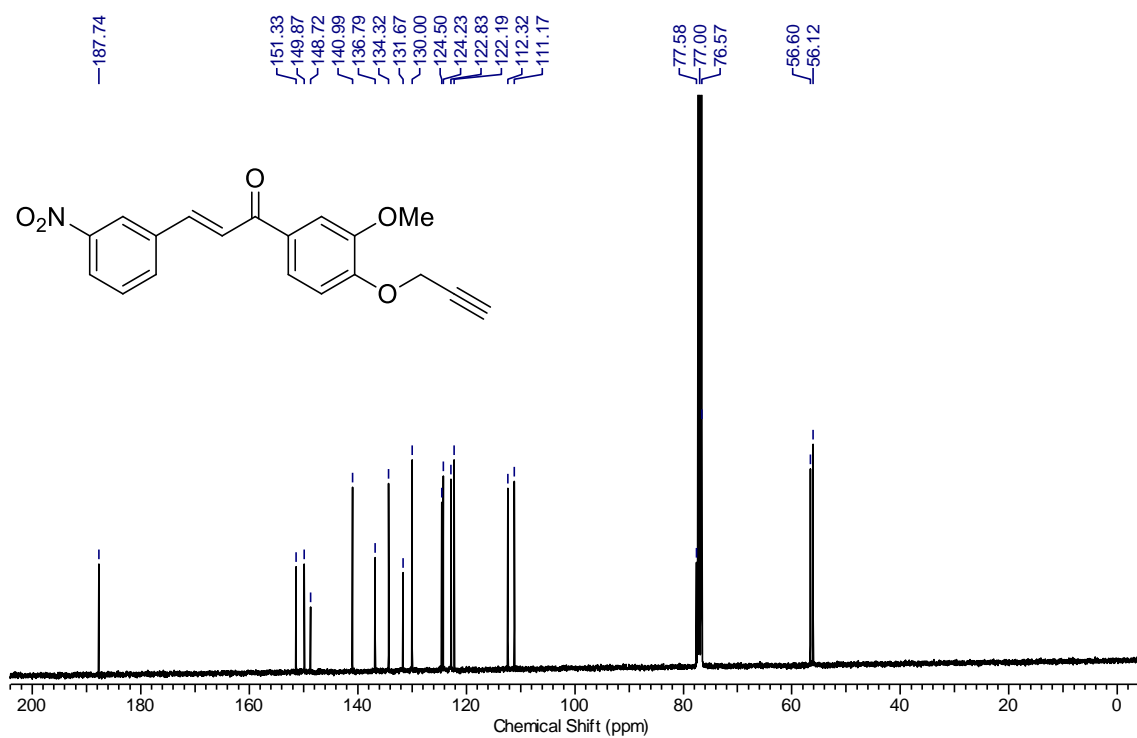
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **50c**.



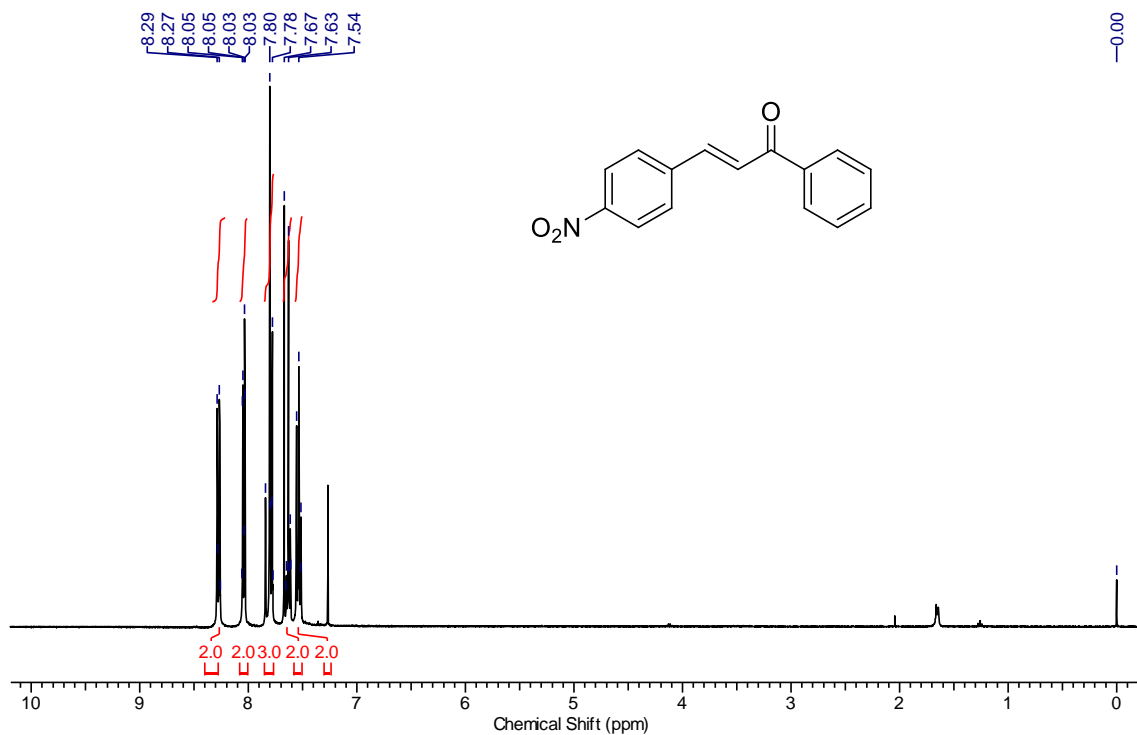
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **50c**.



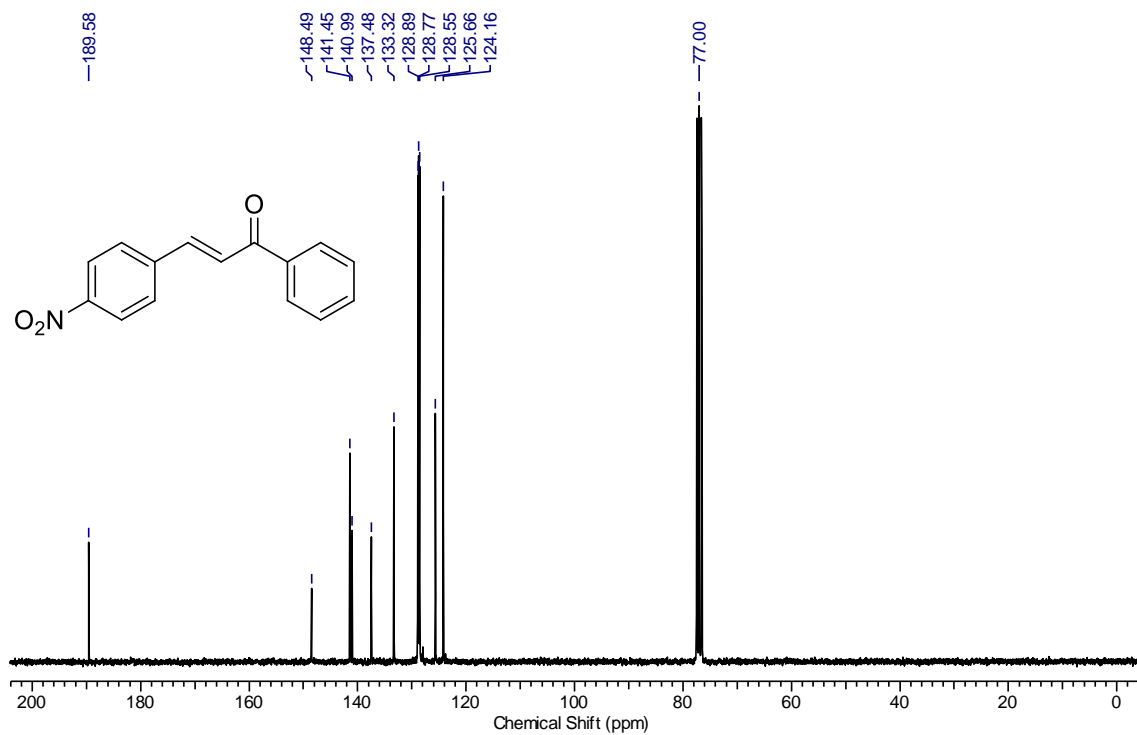
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **50e**.



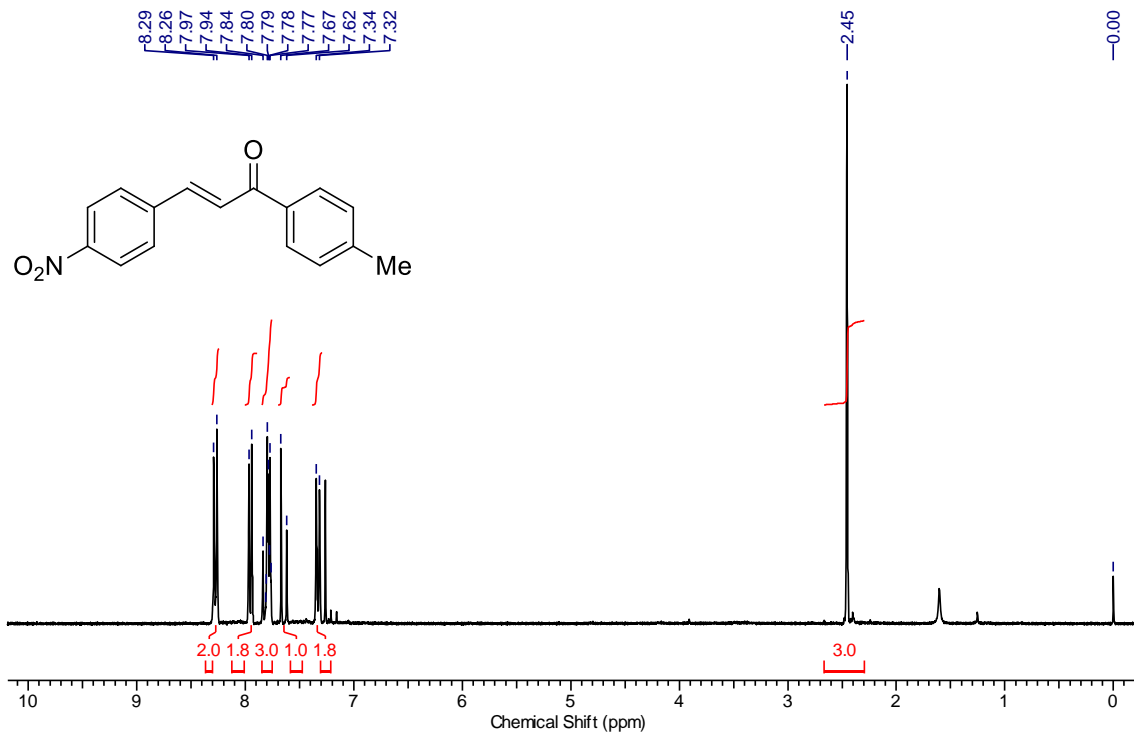
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **50e**.



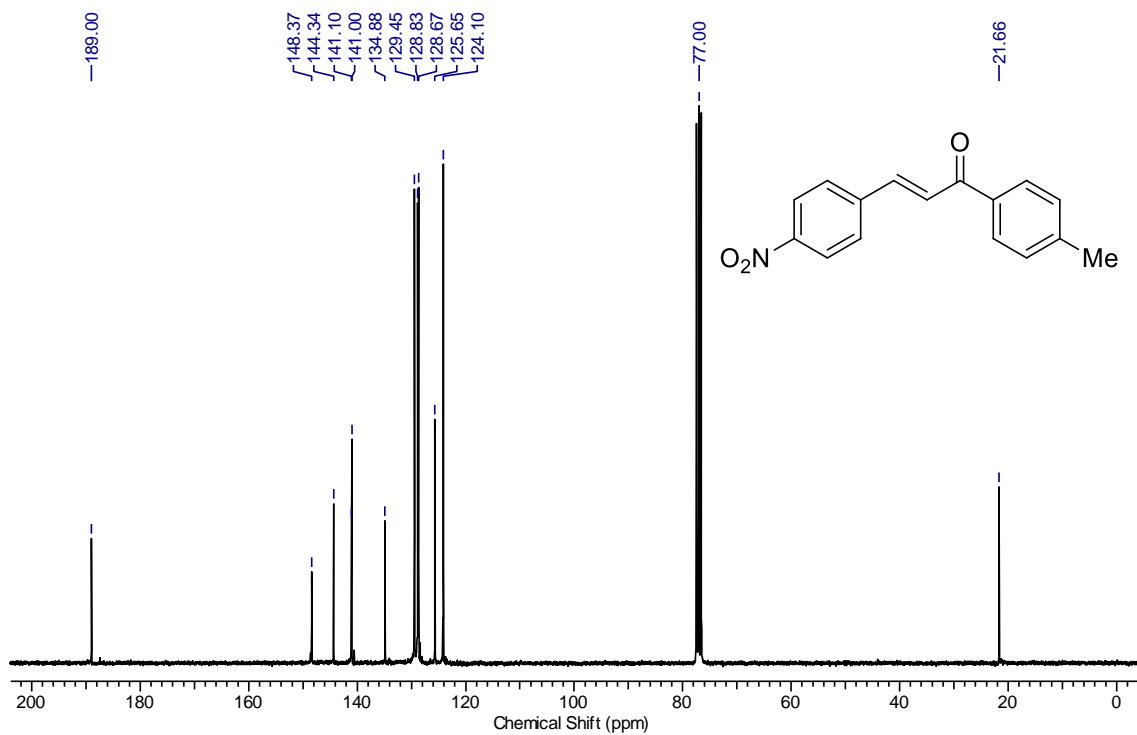
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **50f**.



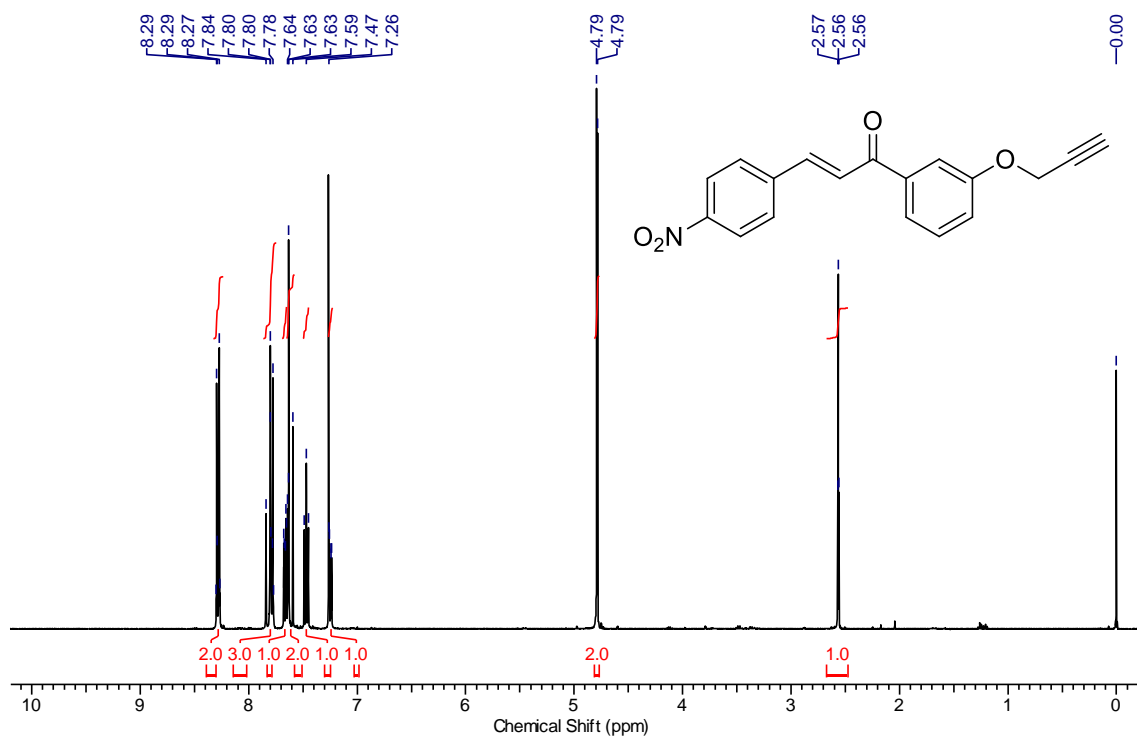
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **50f**.



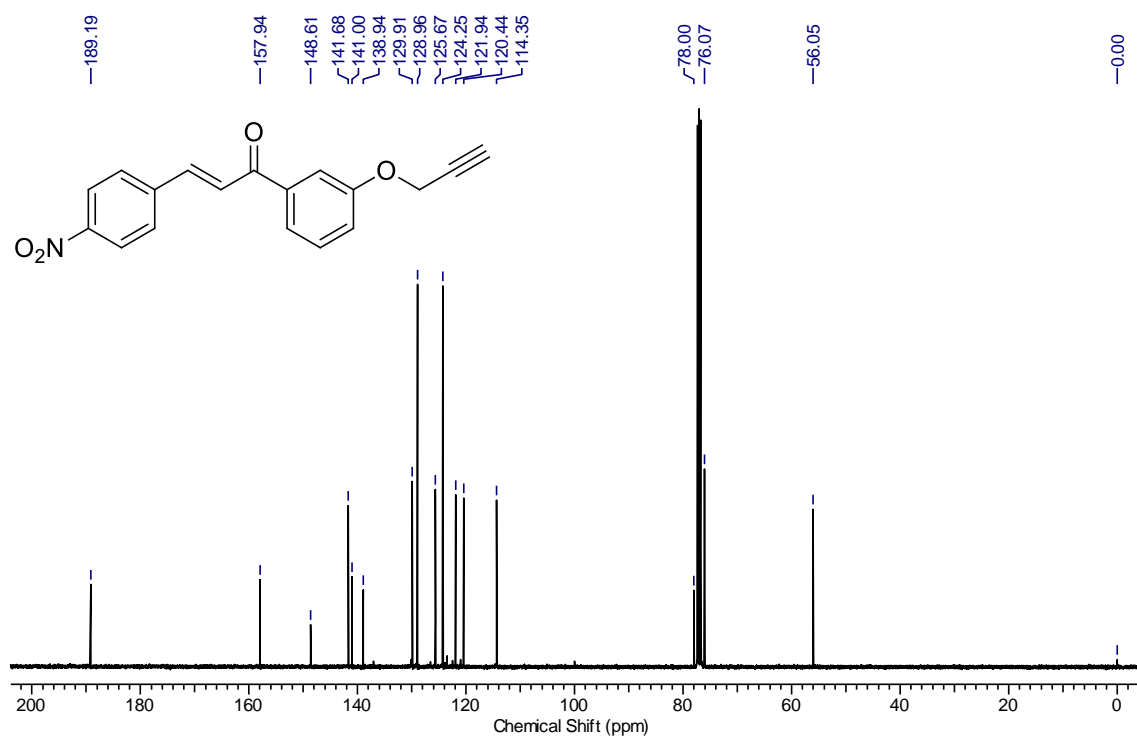
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 50g.



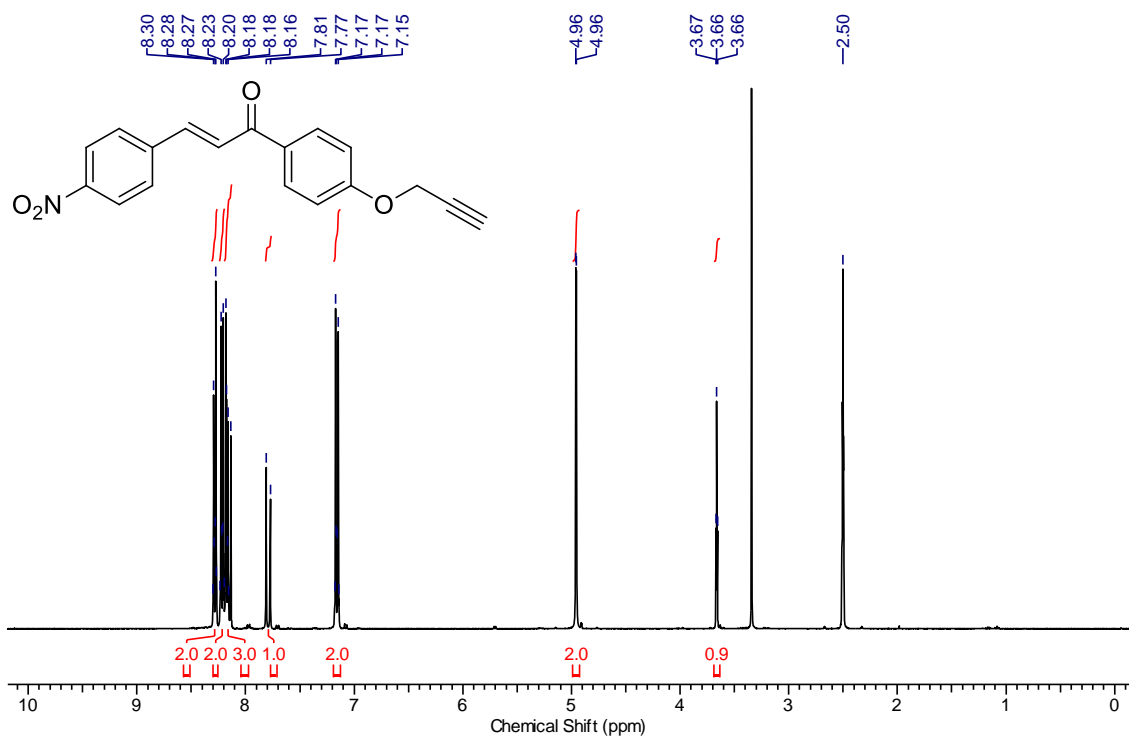
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 50g.



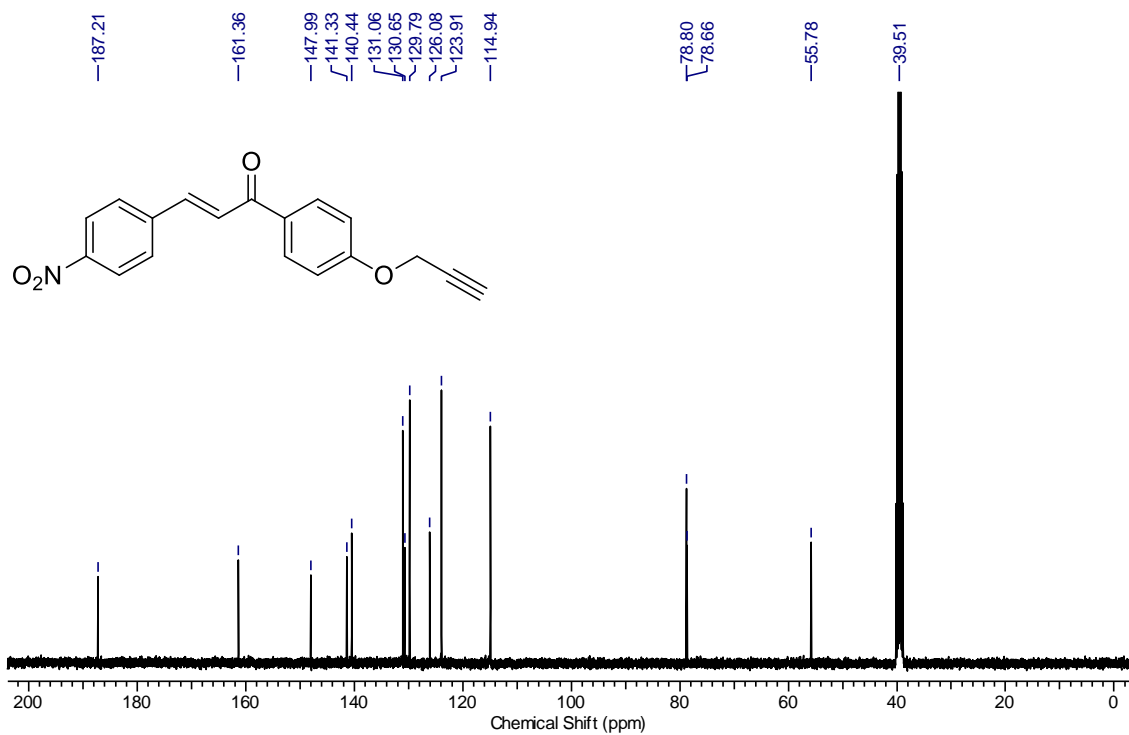
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **50h**.



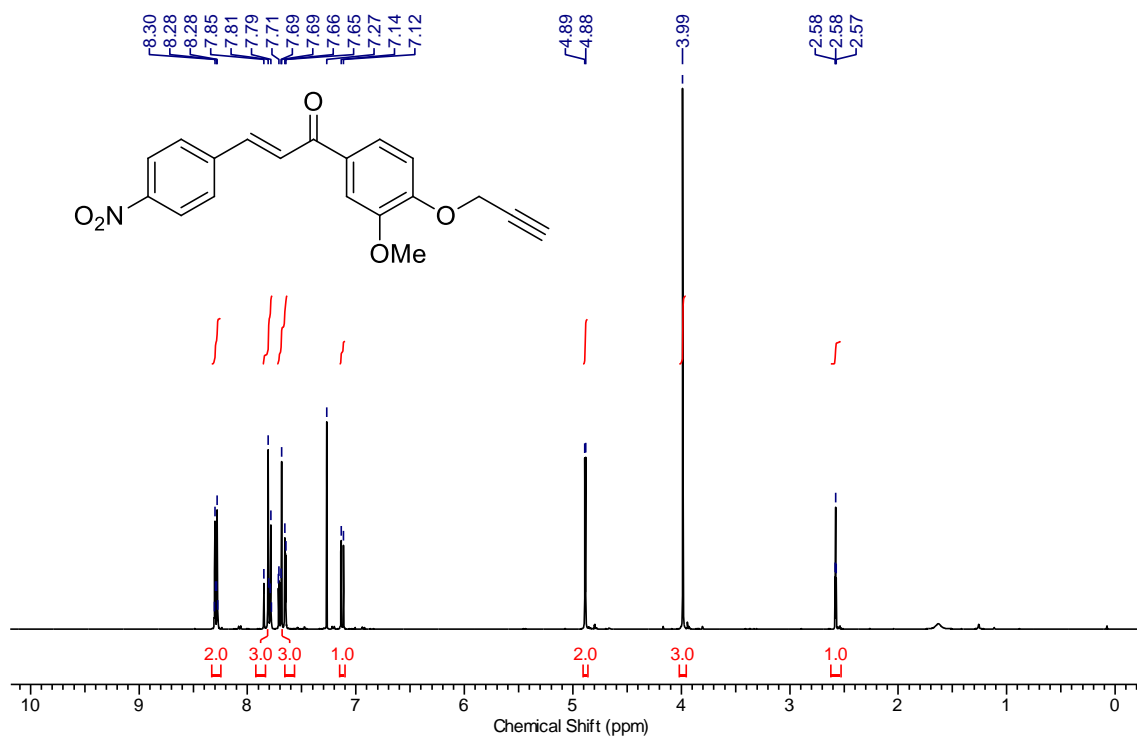
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **50h**.



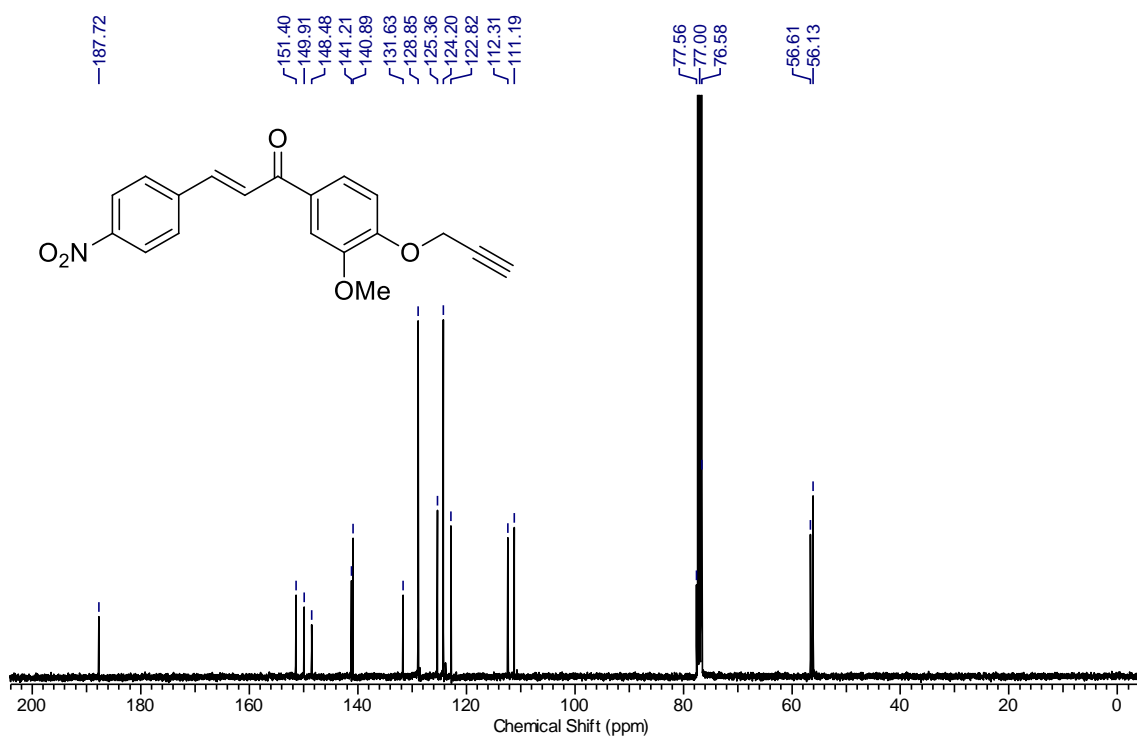
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **50i**.



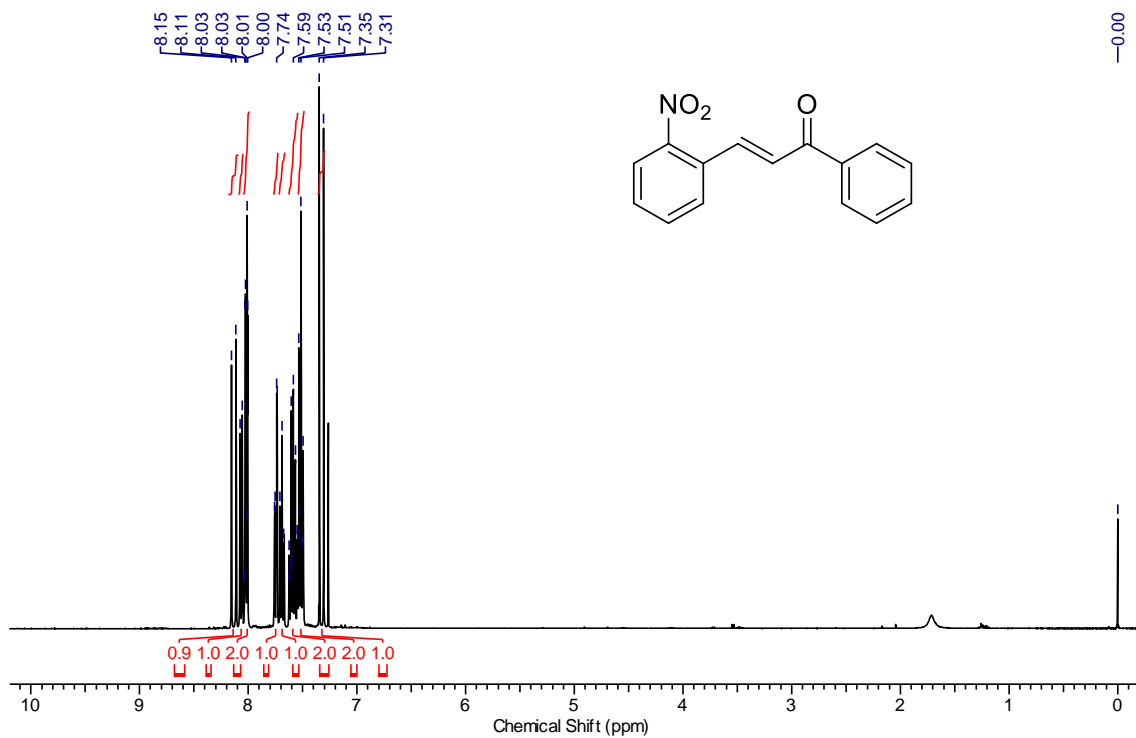
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **50i**.



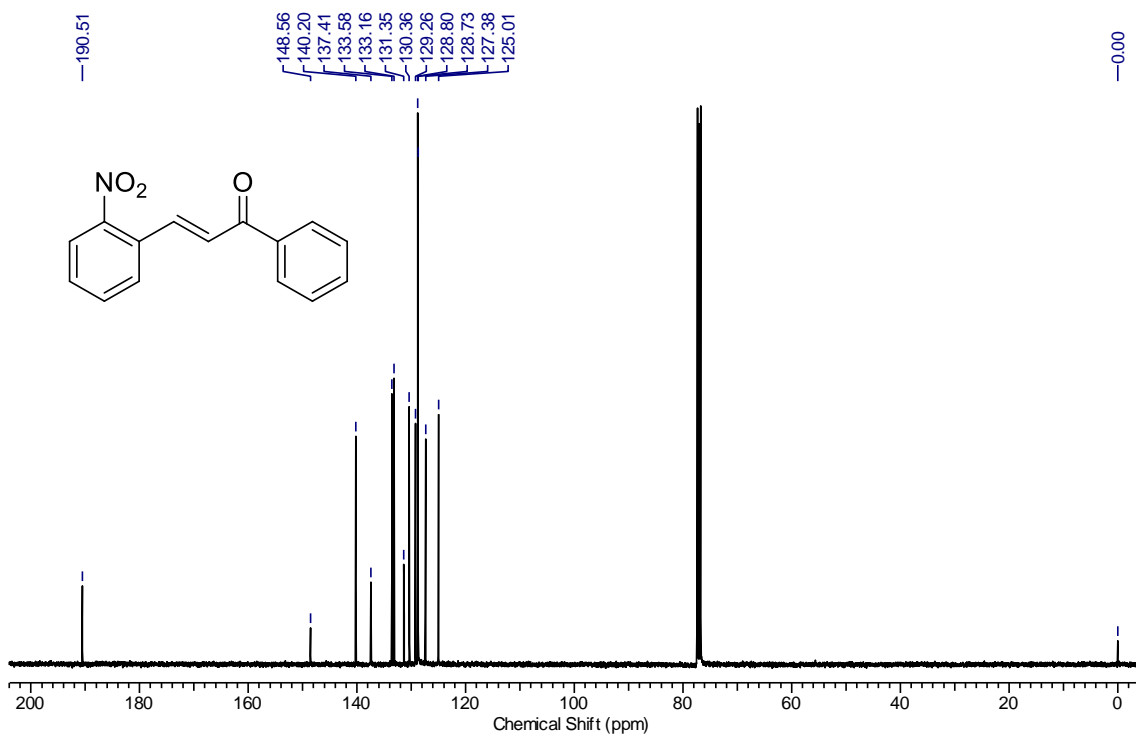
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **50j**.



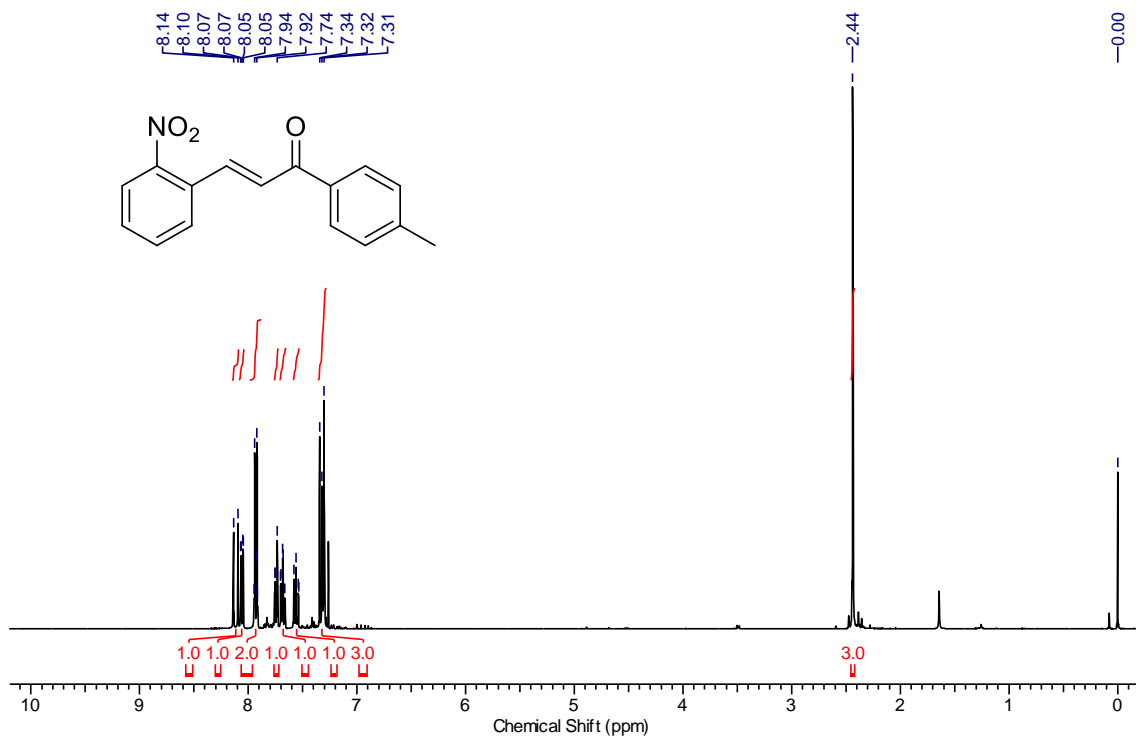
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **50j**.



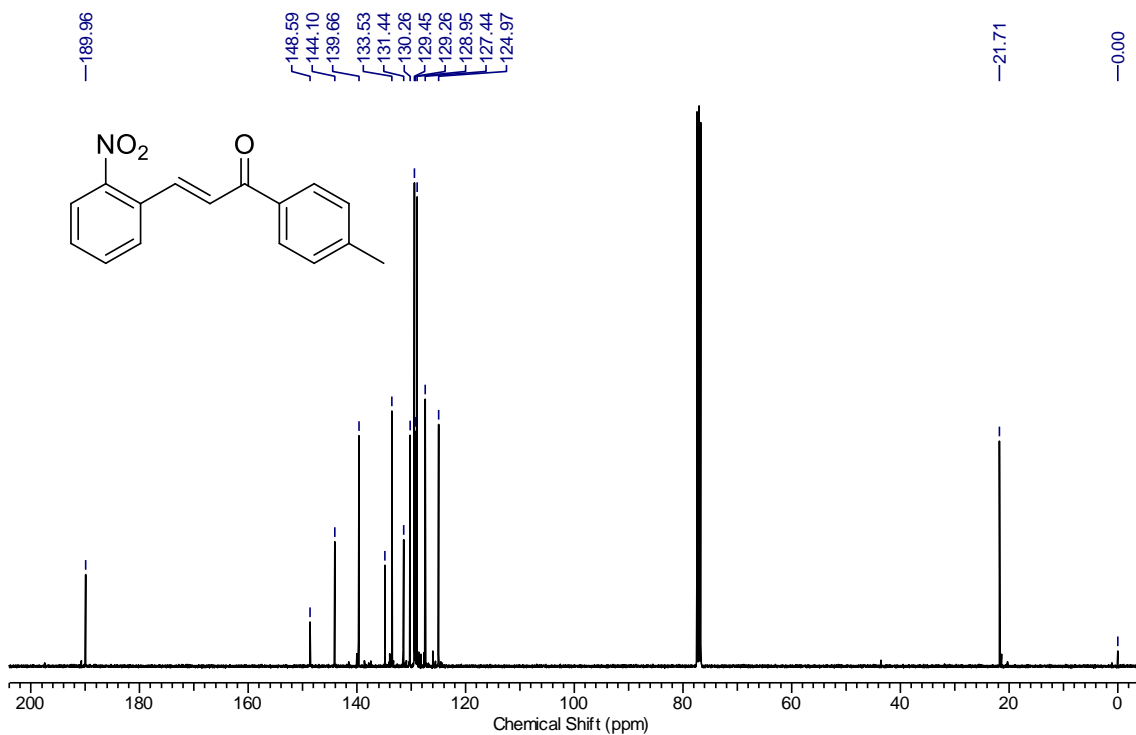
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 50k.



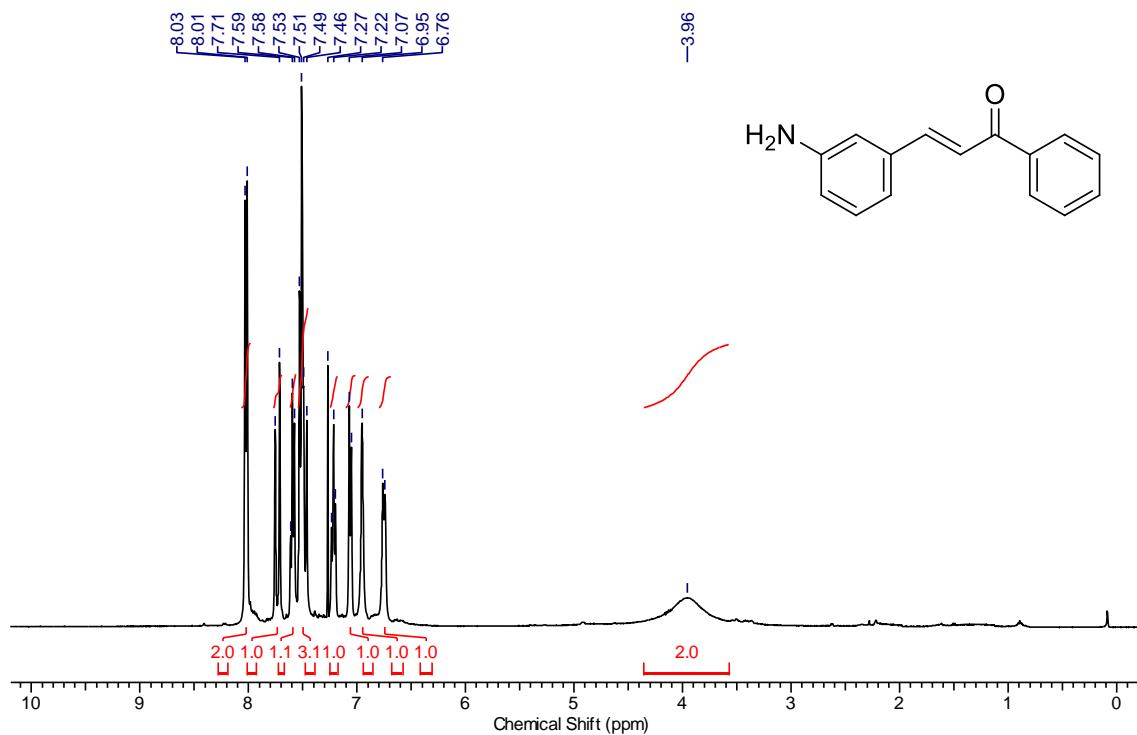
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 50k.



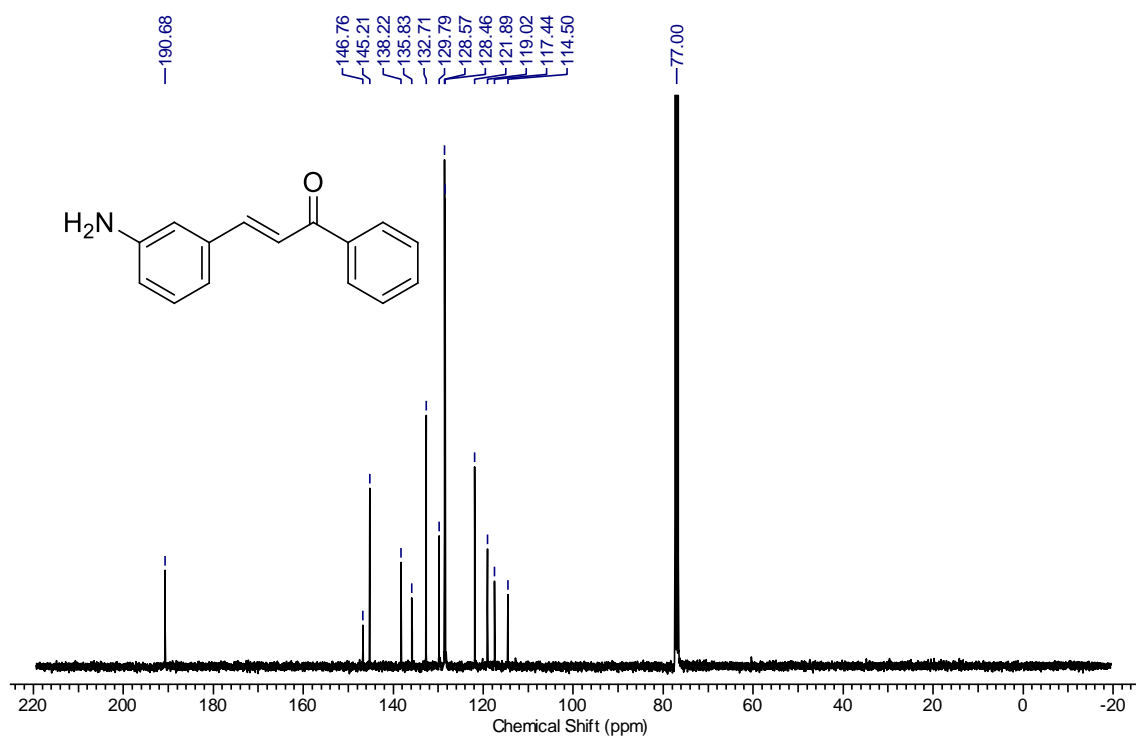
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **50I**.



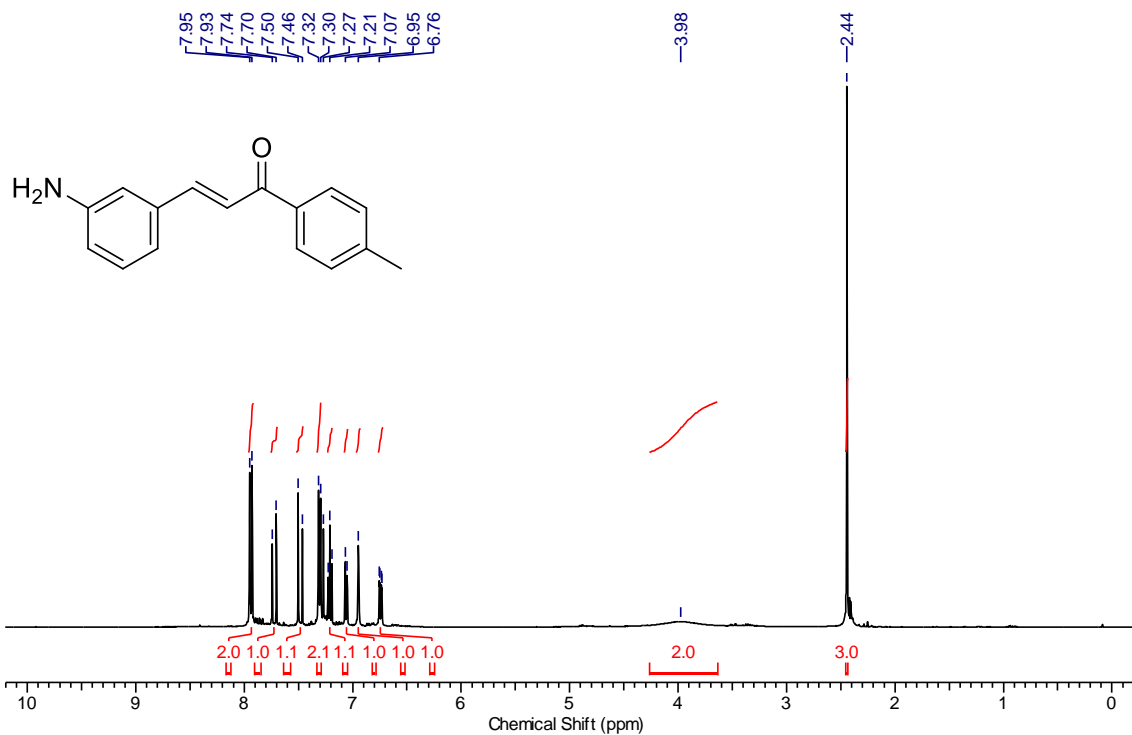
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **50I**.



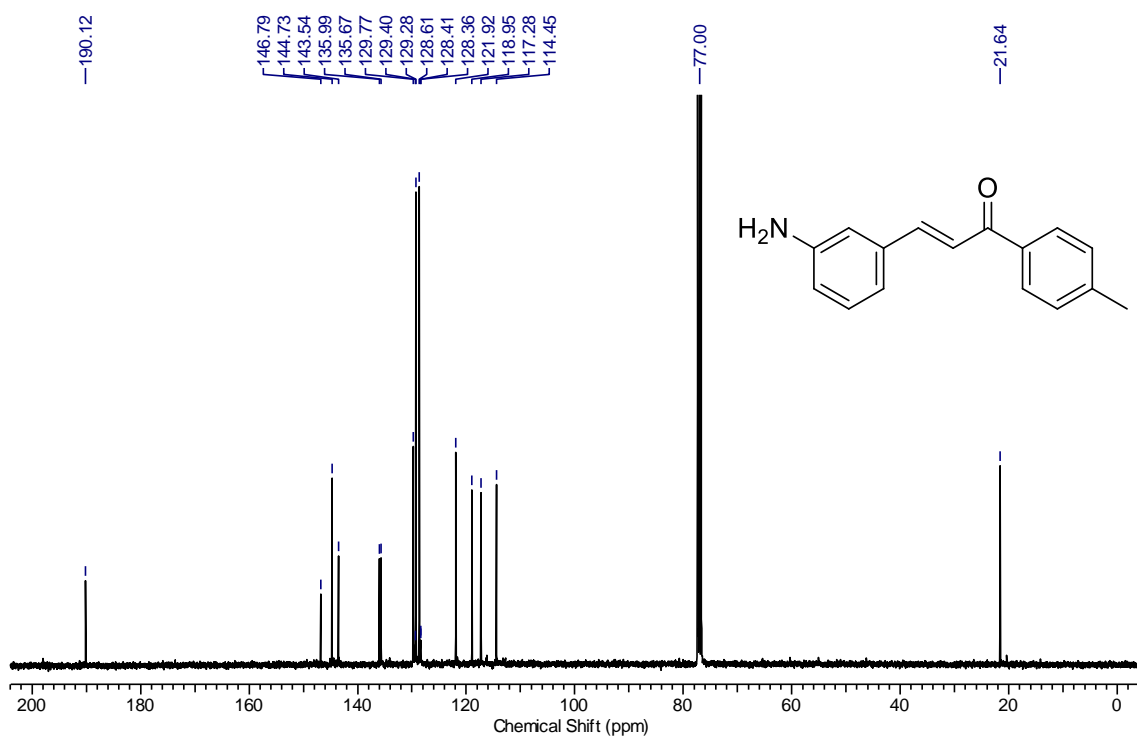
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **54a**.



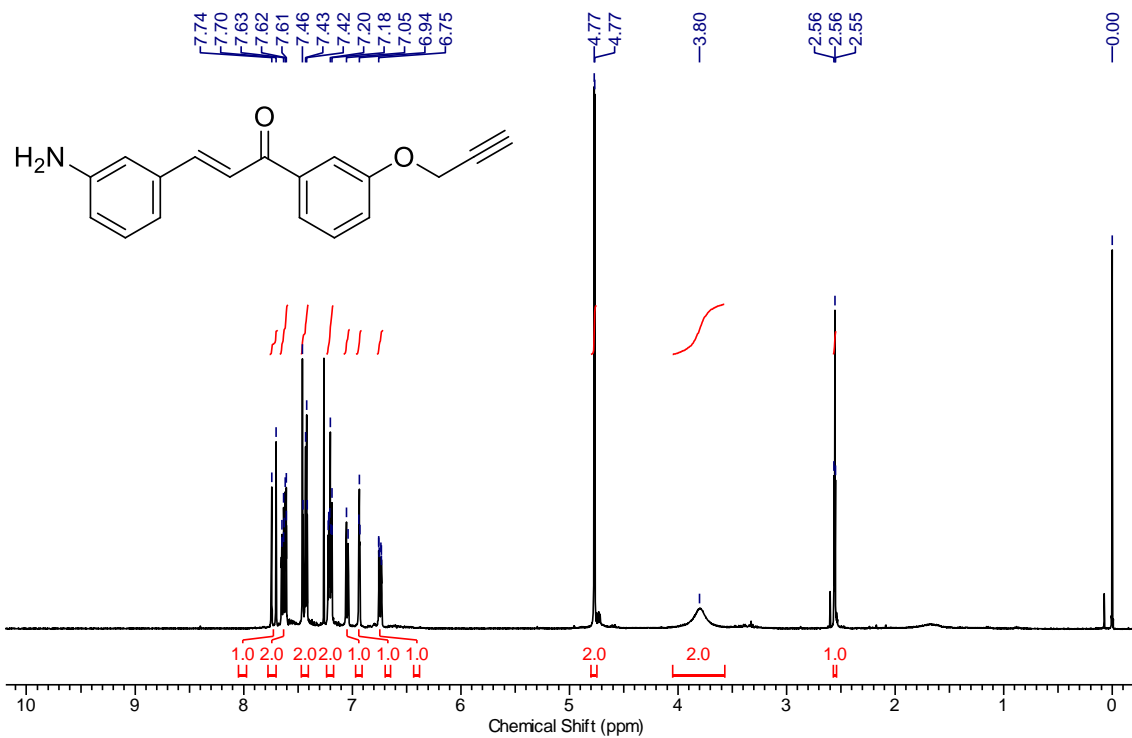
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **54a**.



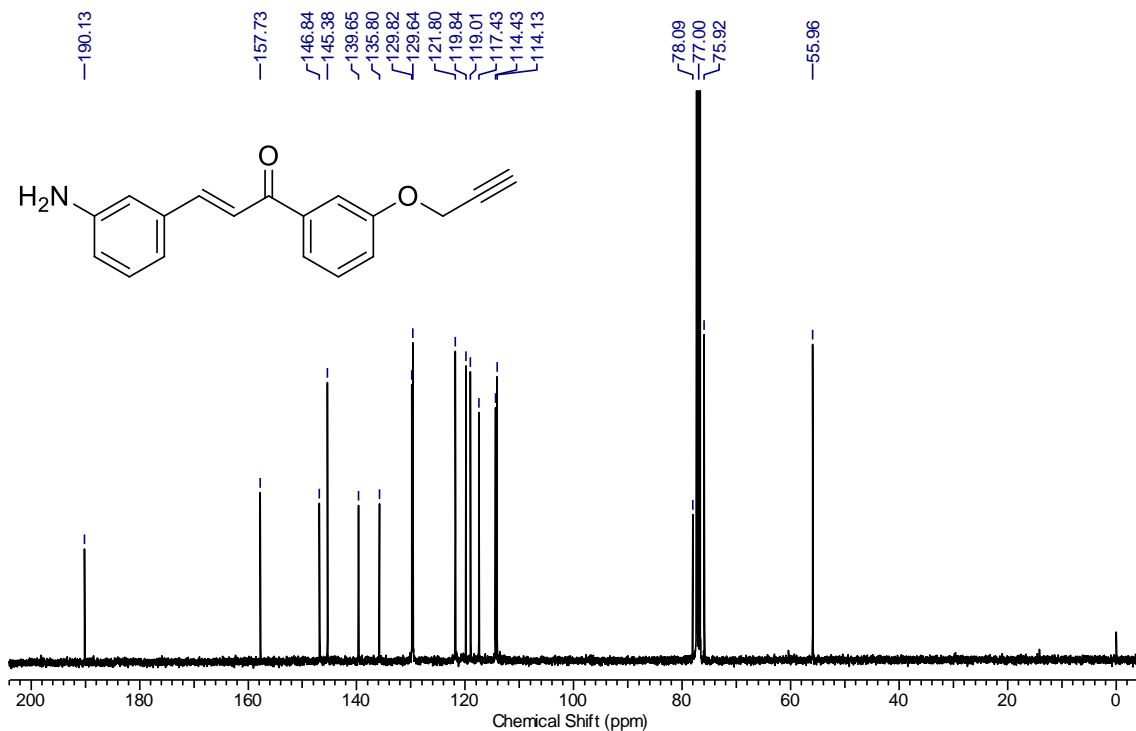
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **54b**.



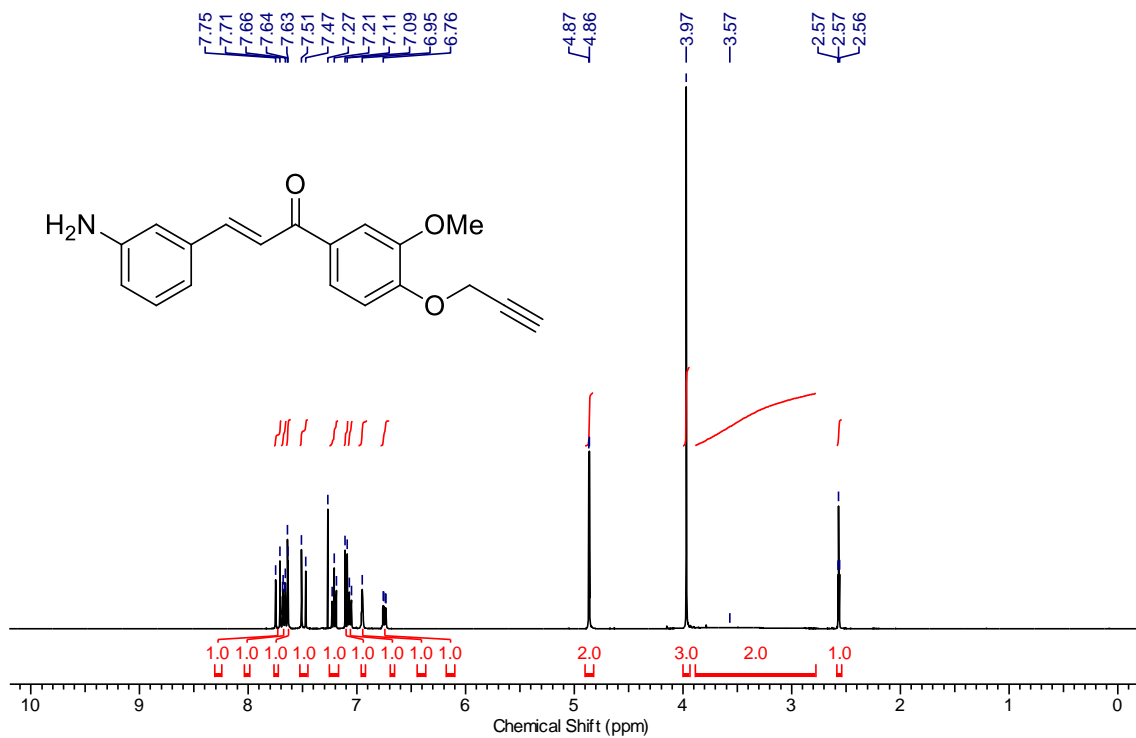
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **54b**.



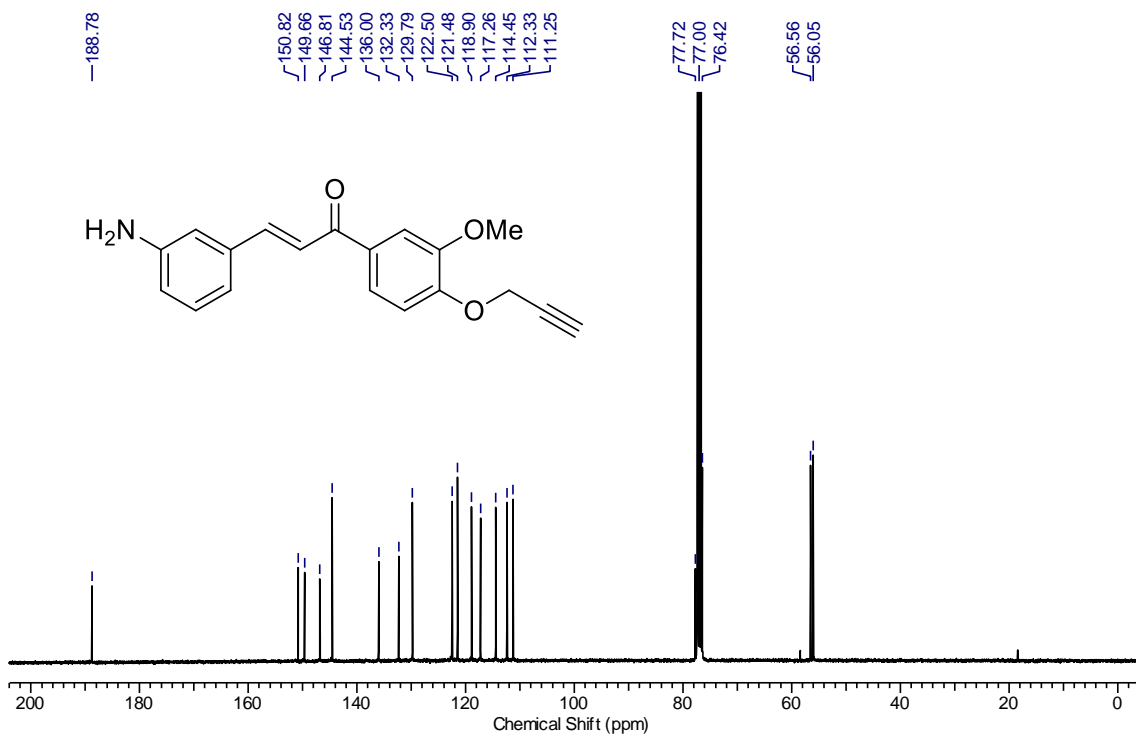
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **54c**.



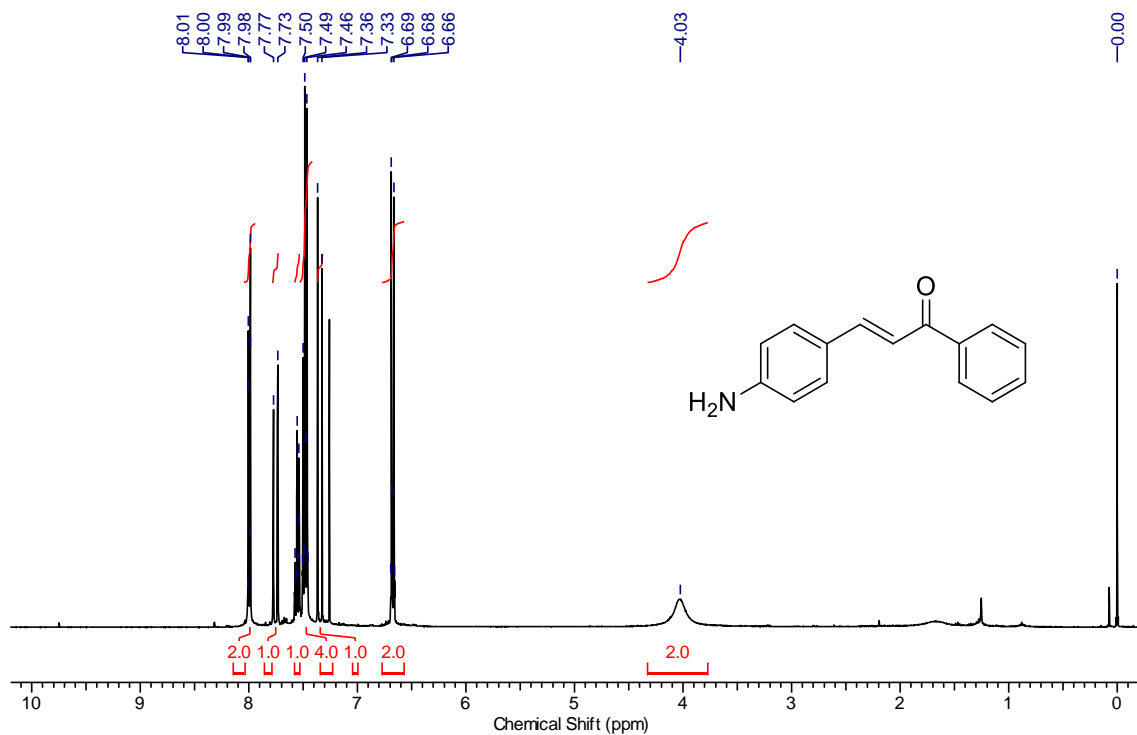
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **54c**.



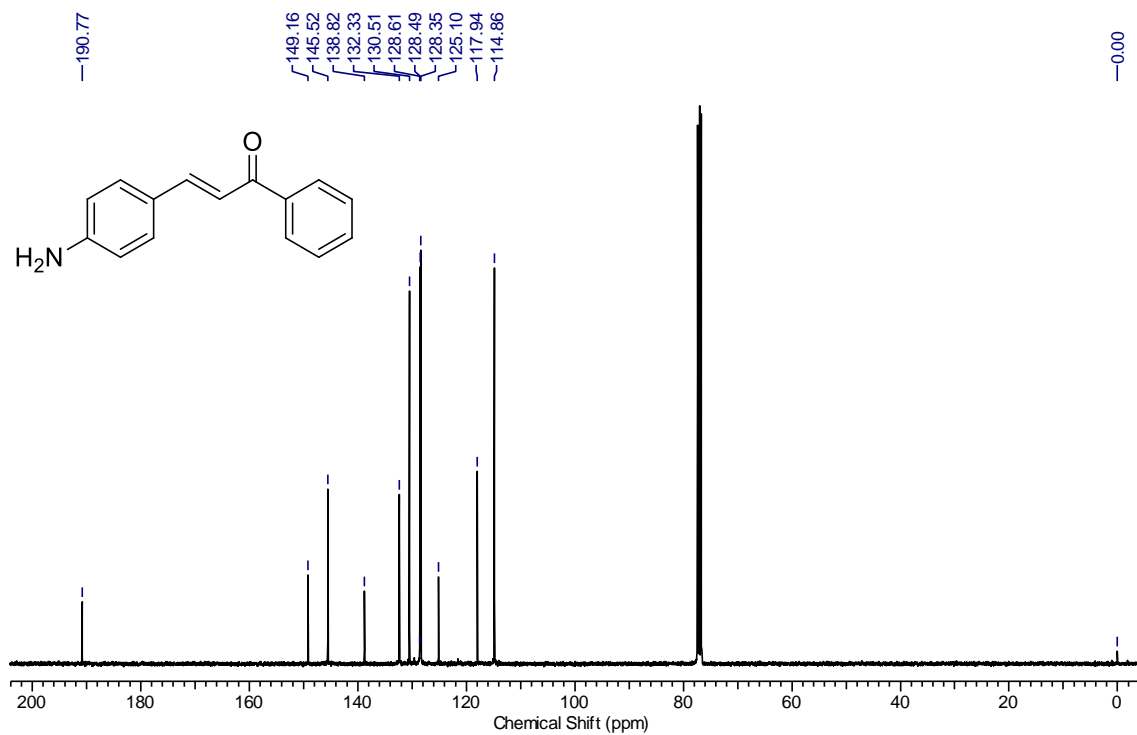
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **54e**.



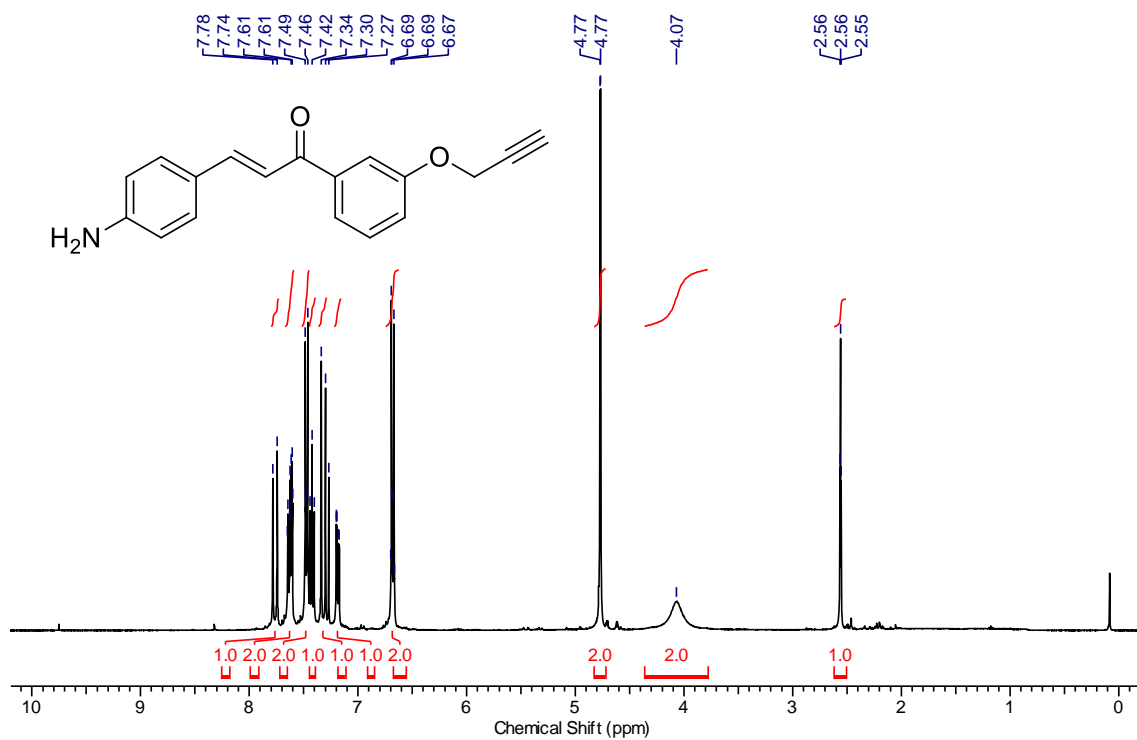
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **54e**.



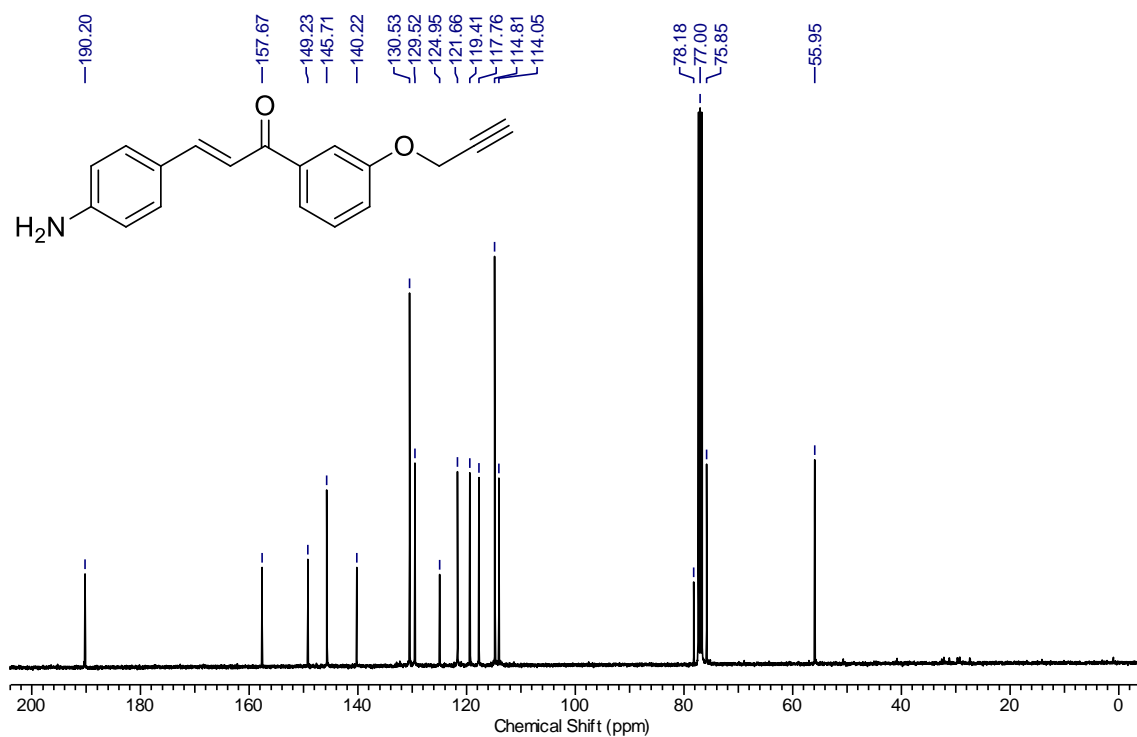
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **54f**.



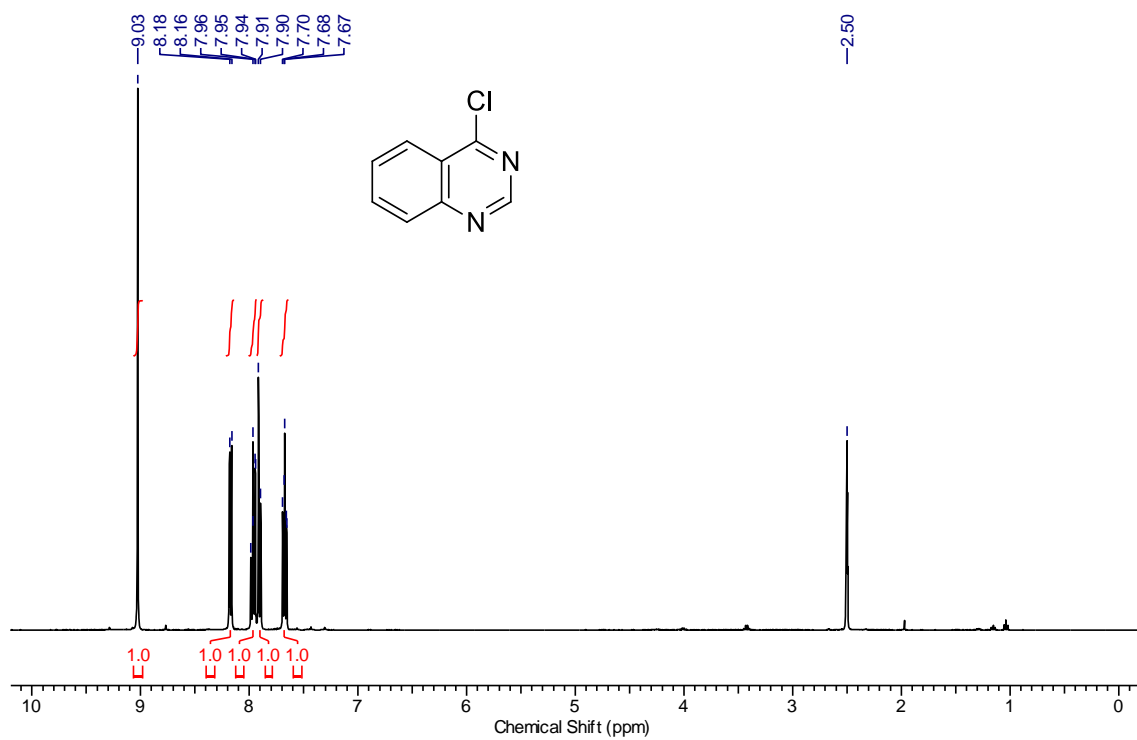
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **54f**.



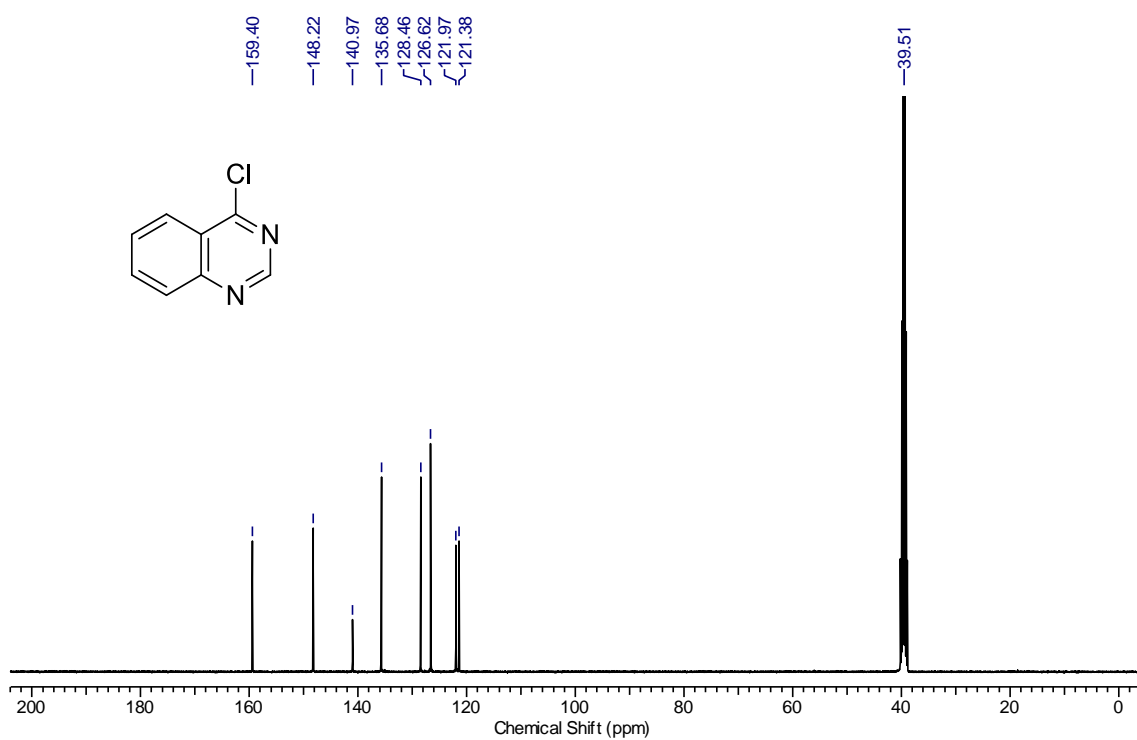
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 54h.



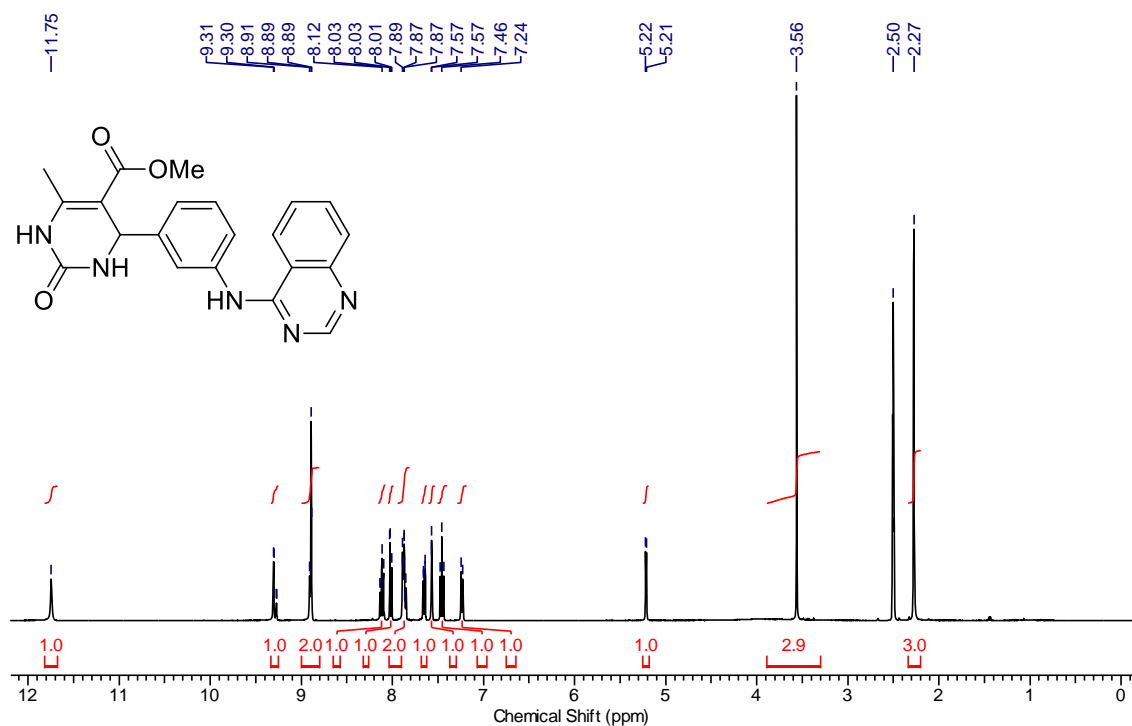
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de 54h.



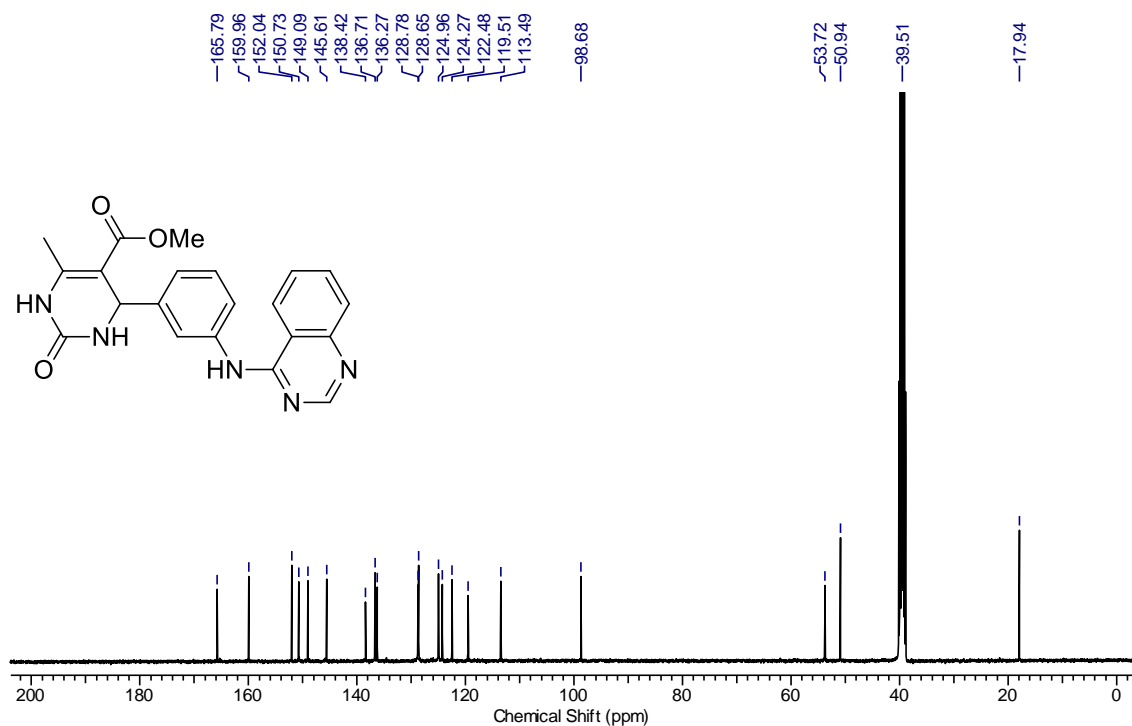
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **58**.



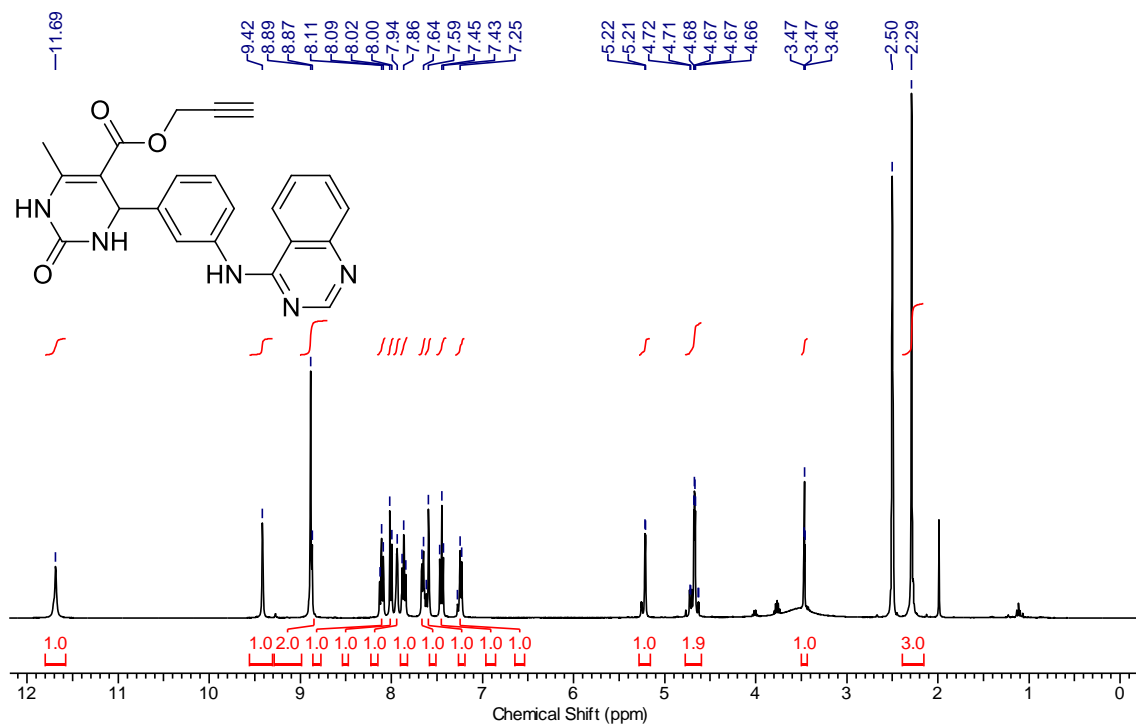
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **58**.



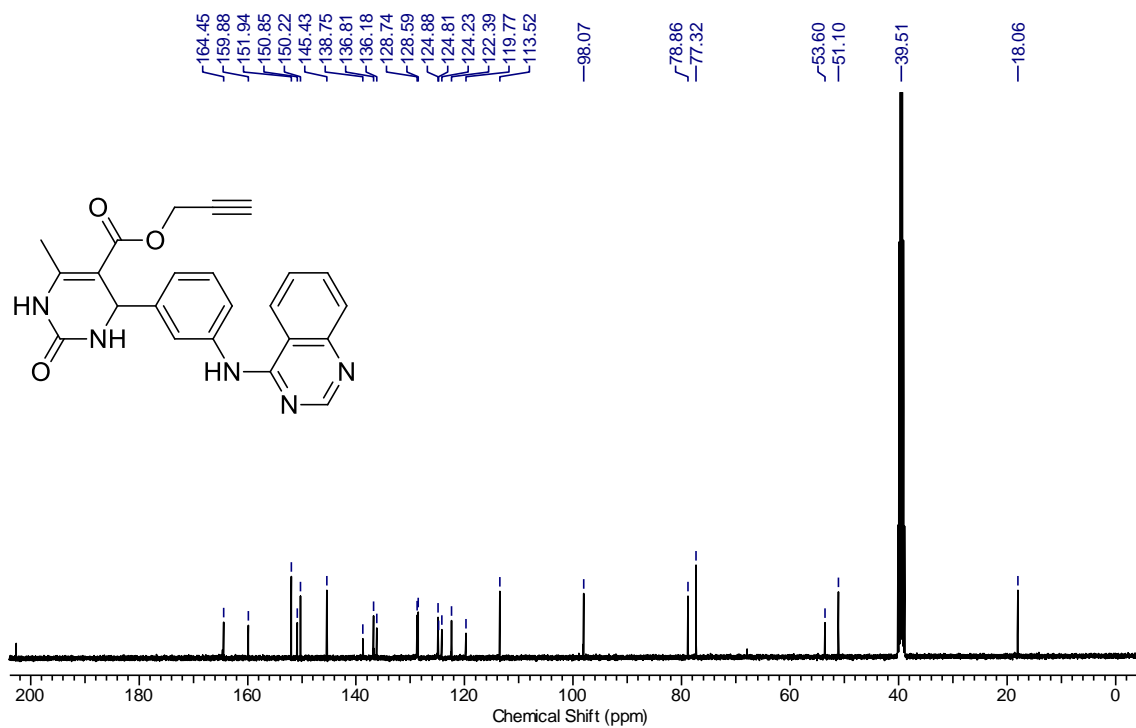
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65a**.



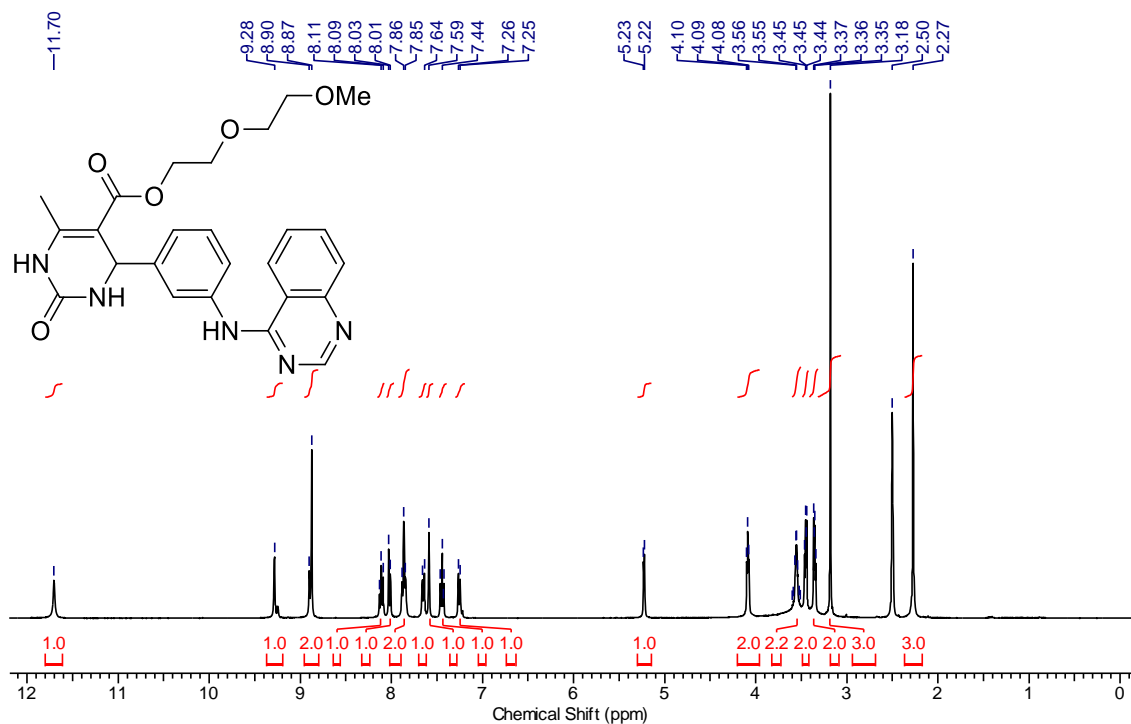
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **65a**.



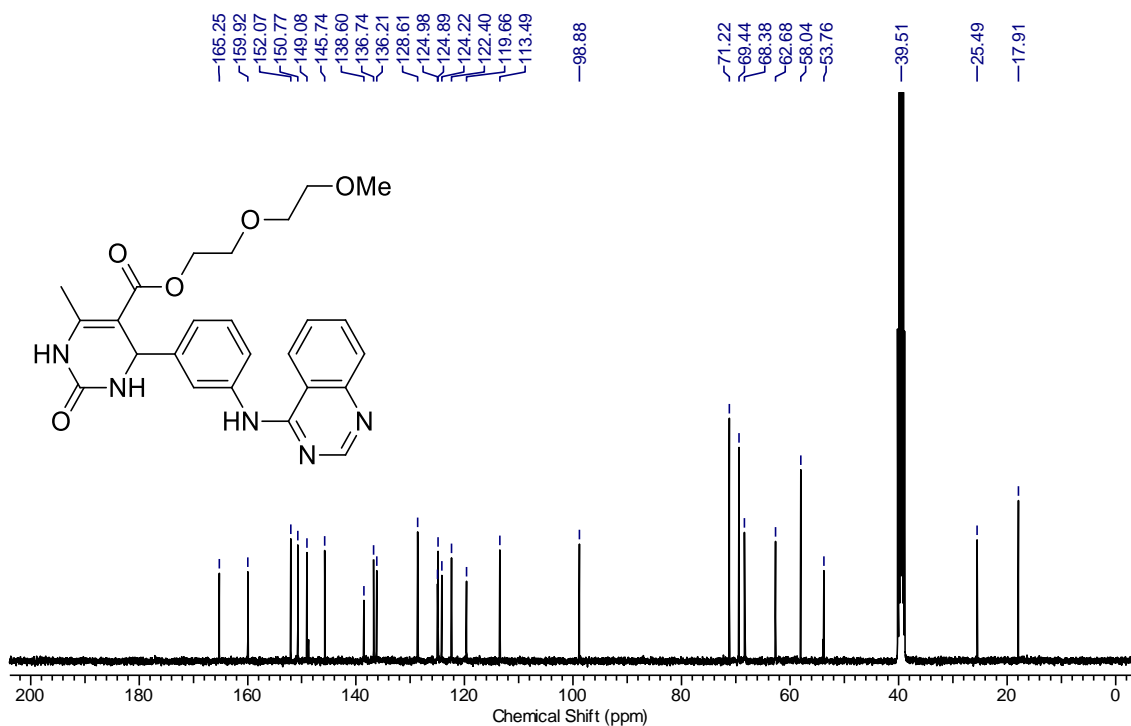
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **65c**.



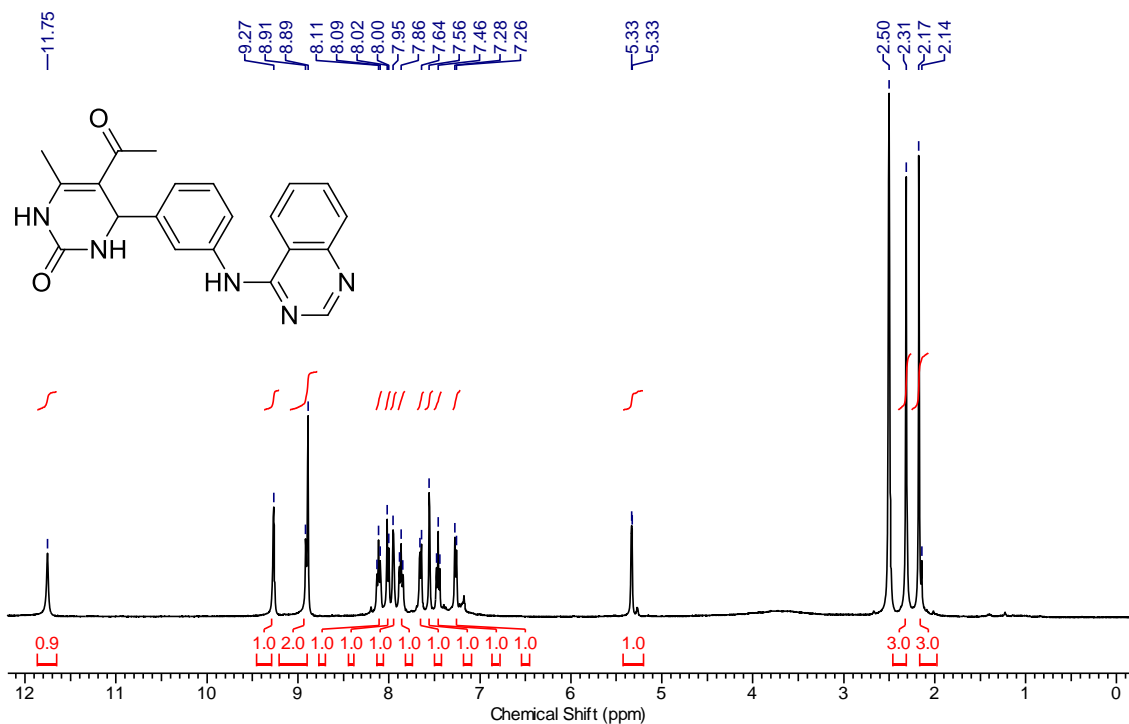
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **65c**.



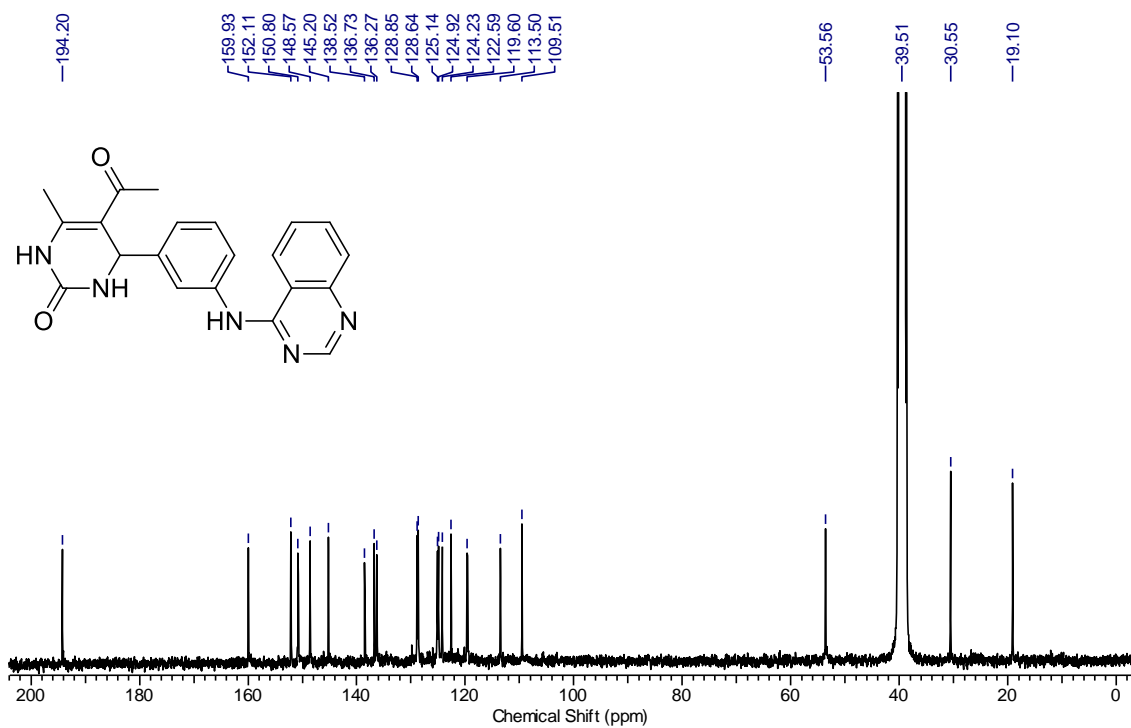
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65d**.



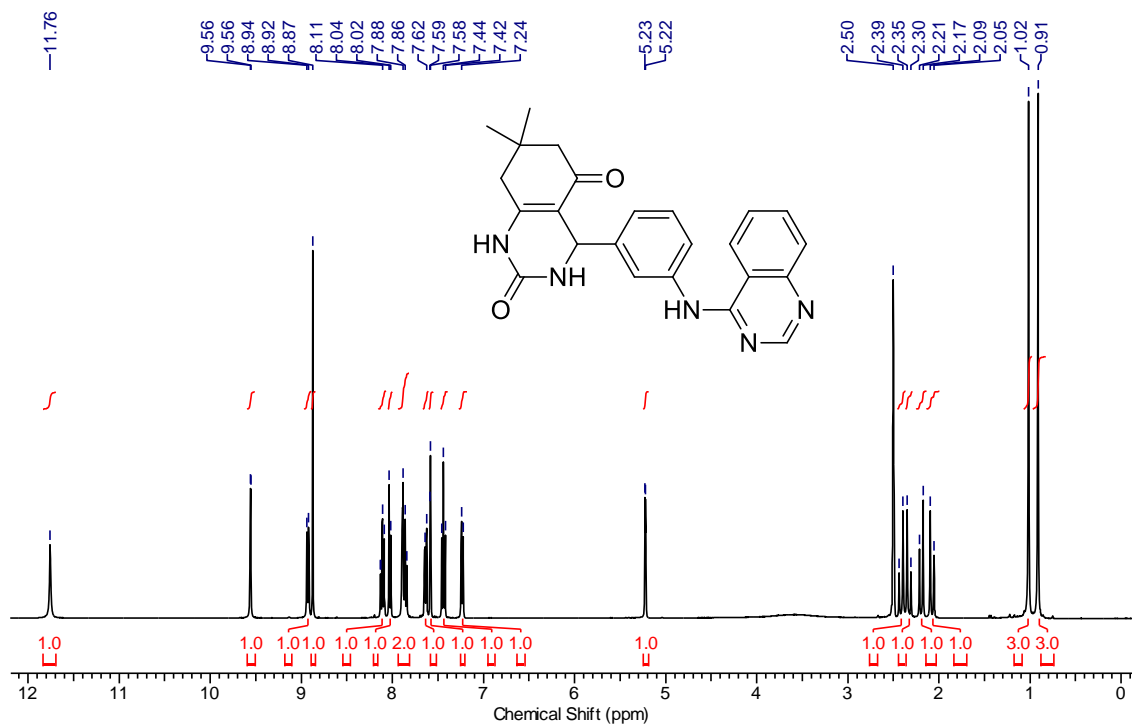
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **65d**.



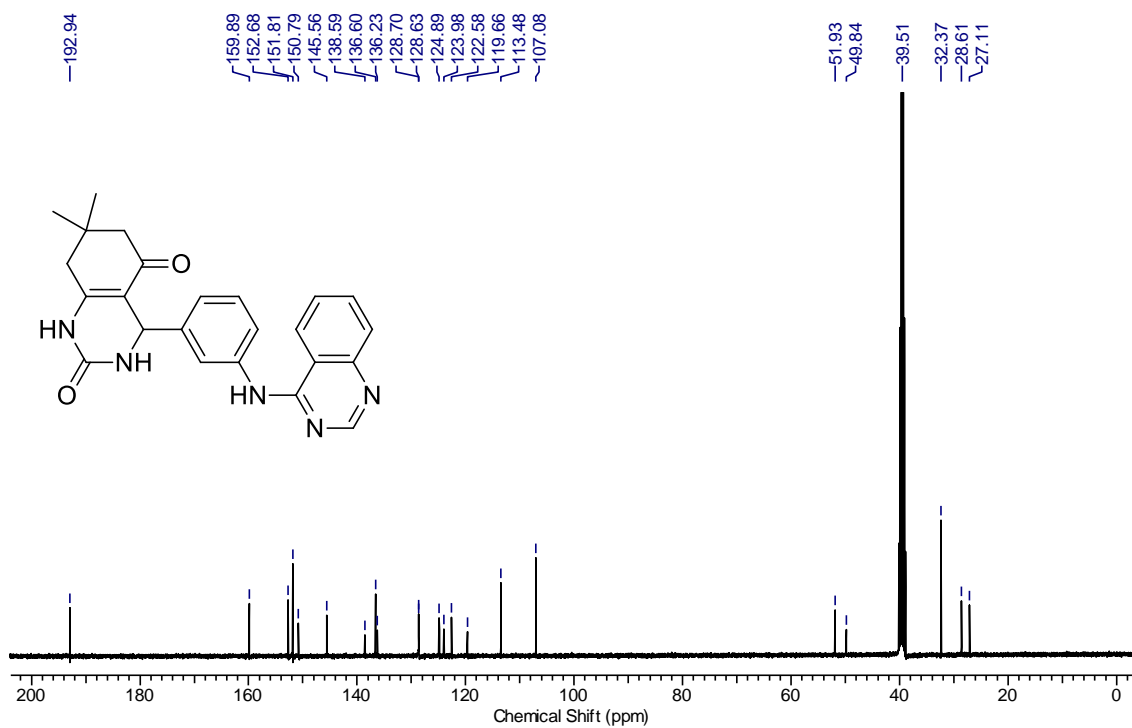
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **65e**.



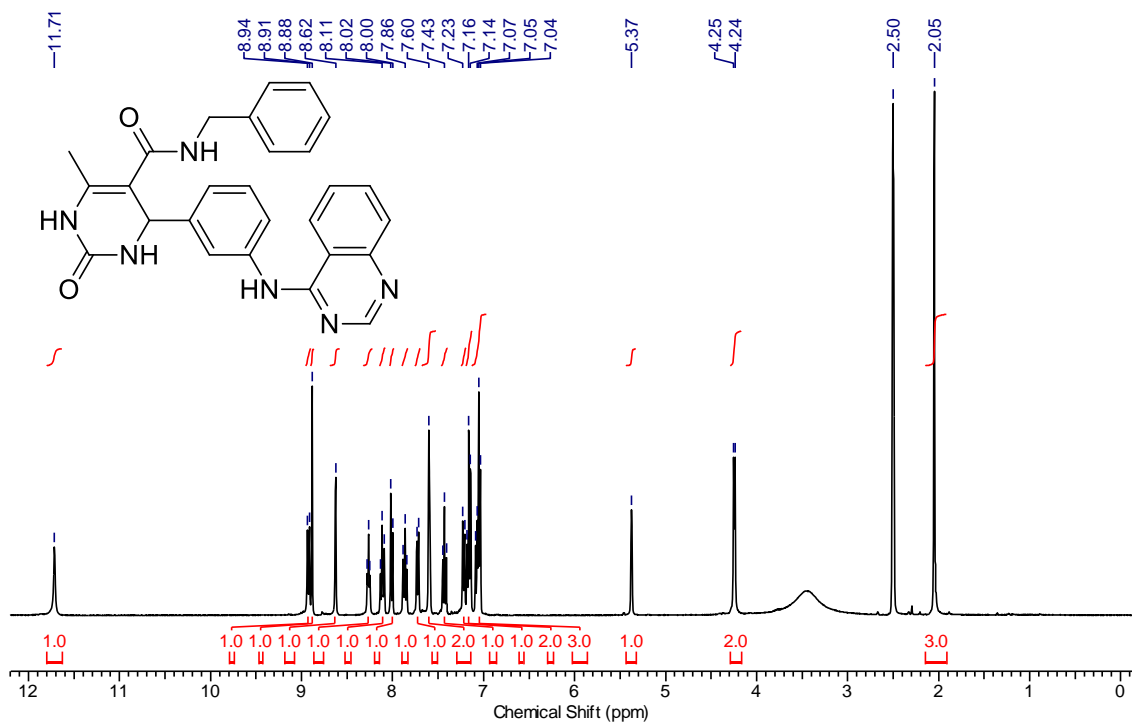
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **65e**.



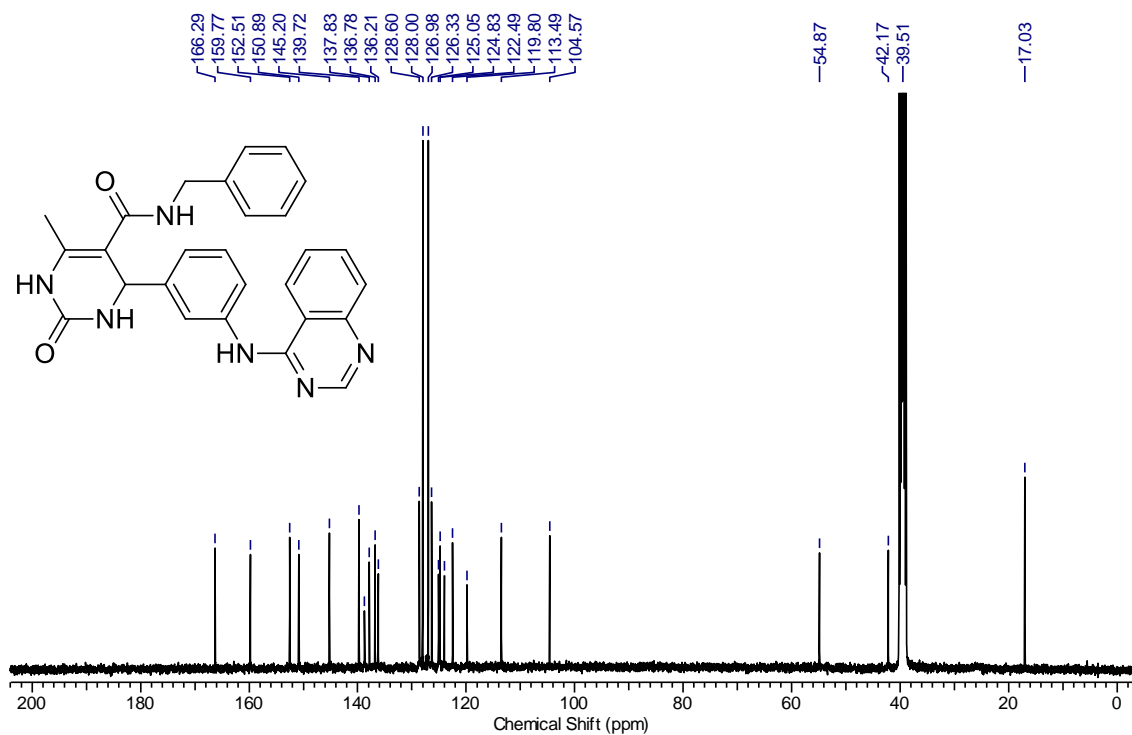
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65f**.



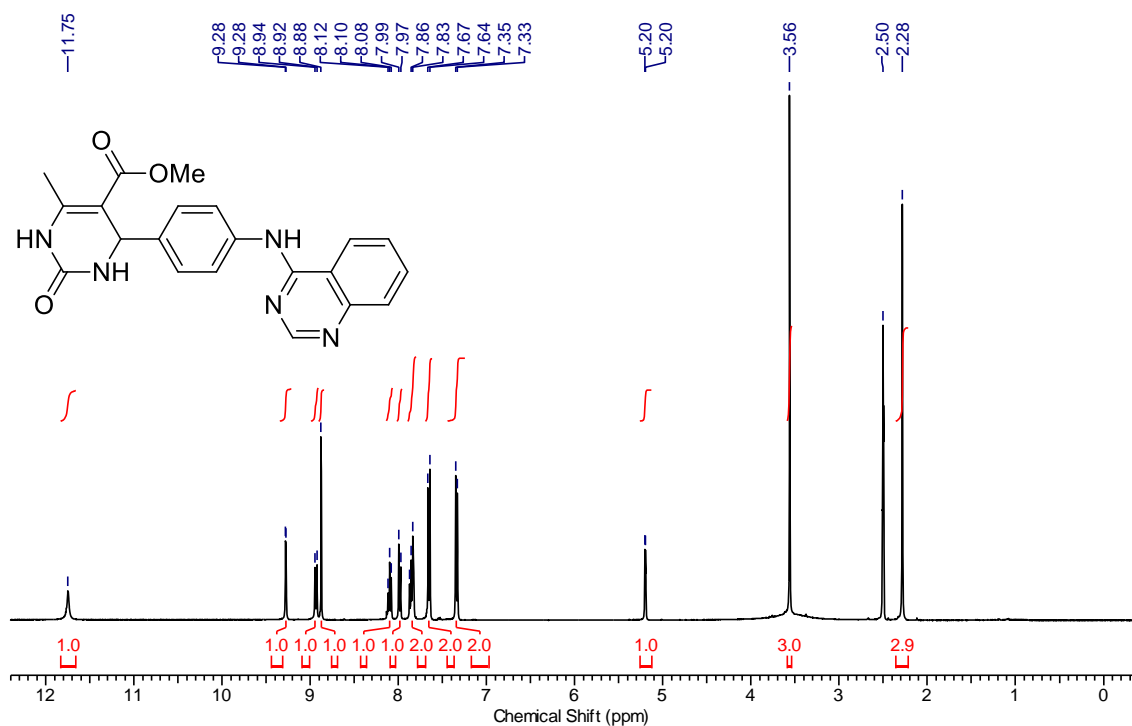
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **65f**.



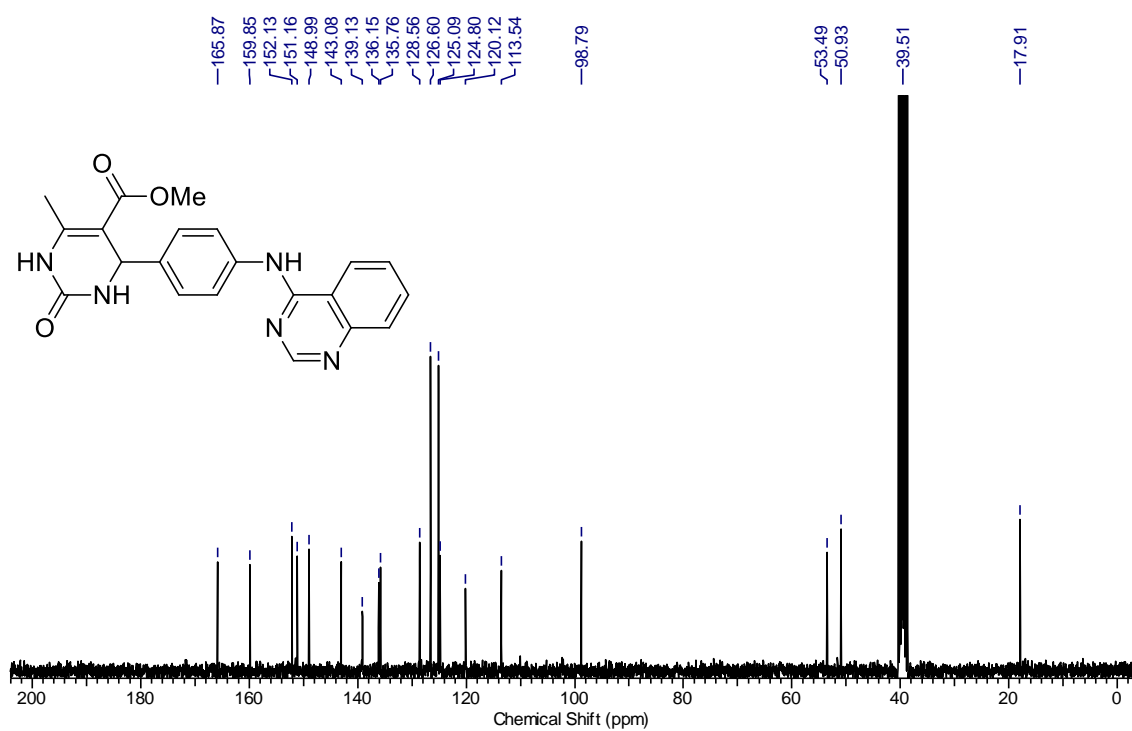
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **65g**.



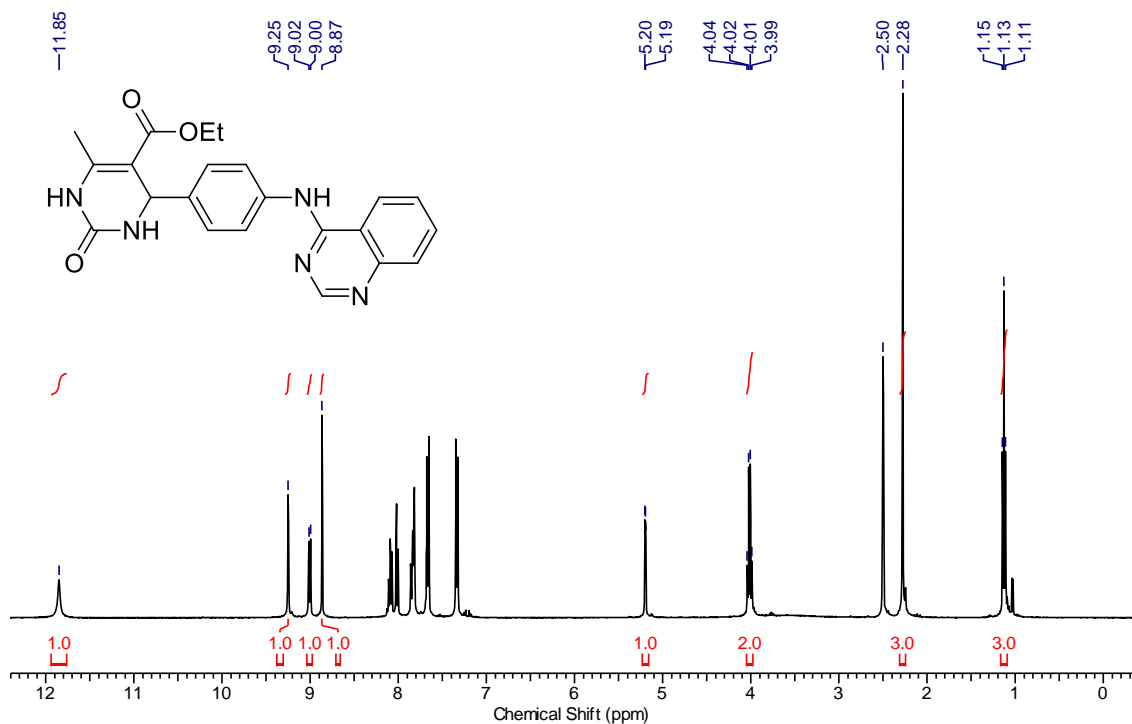
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **65g**.



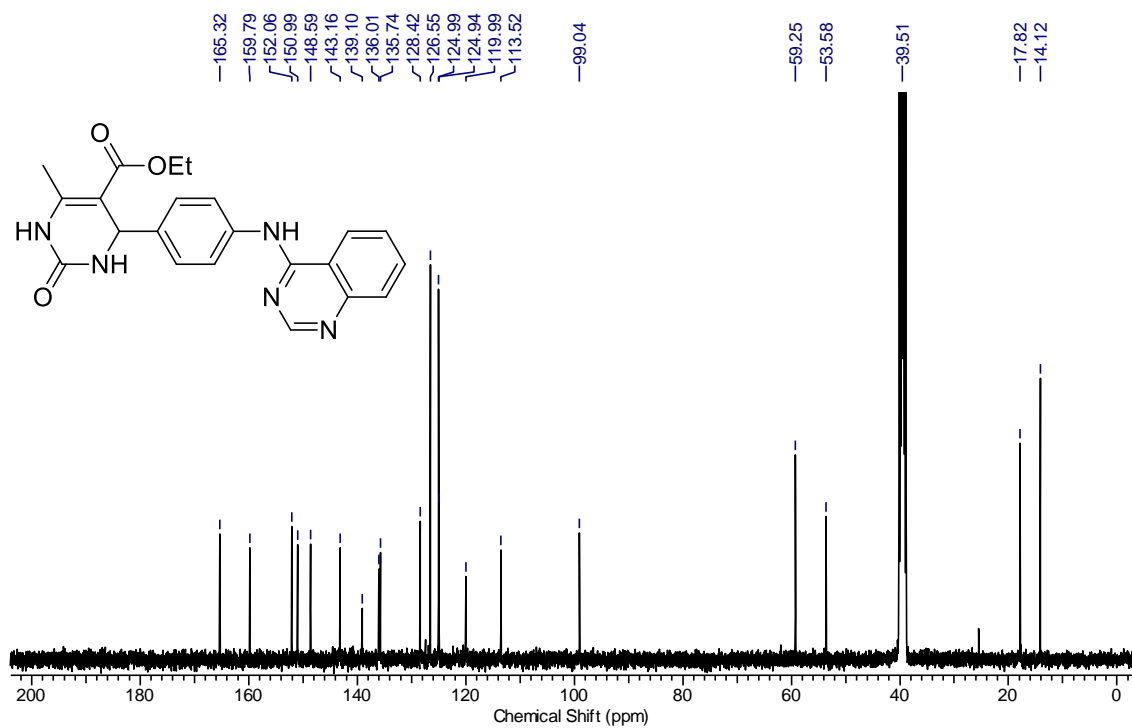
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65h**.



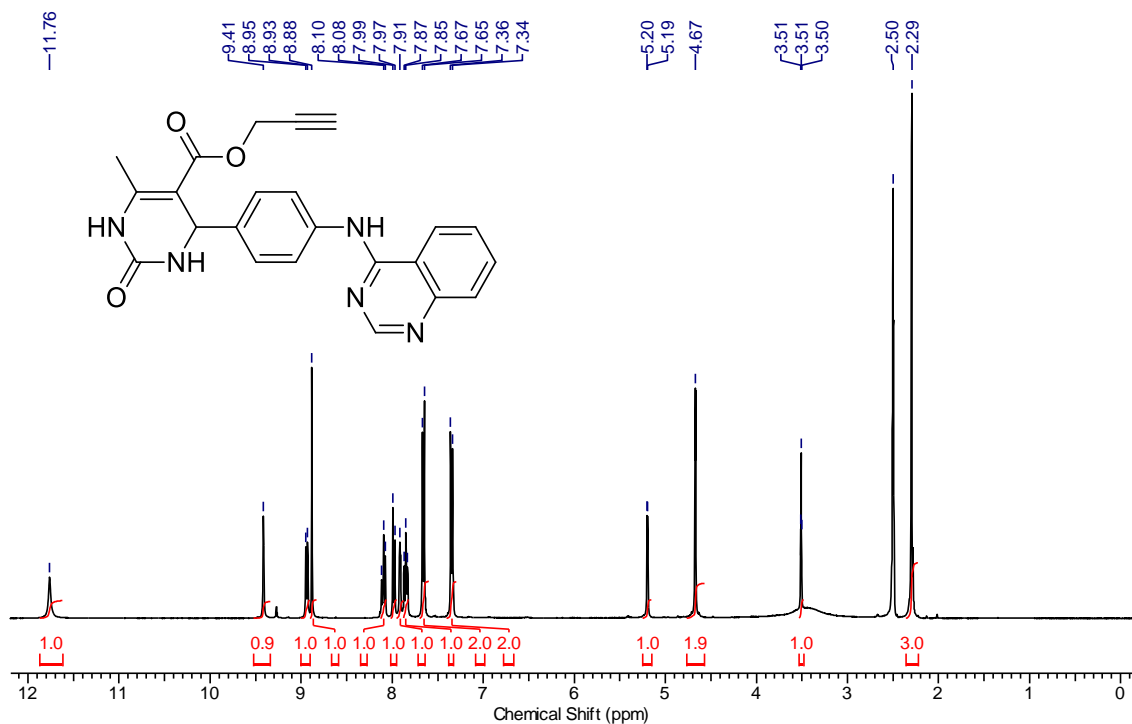
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de **65h**.



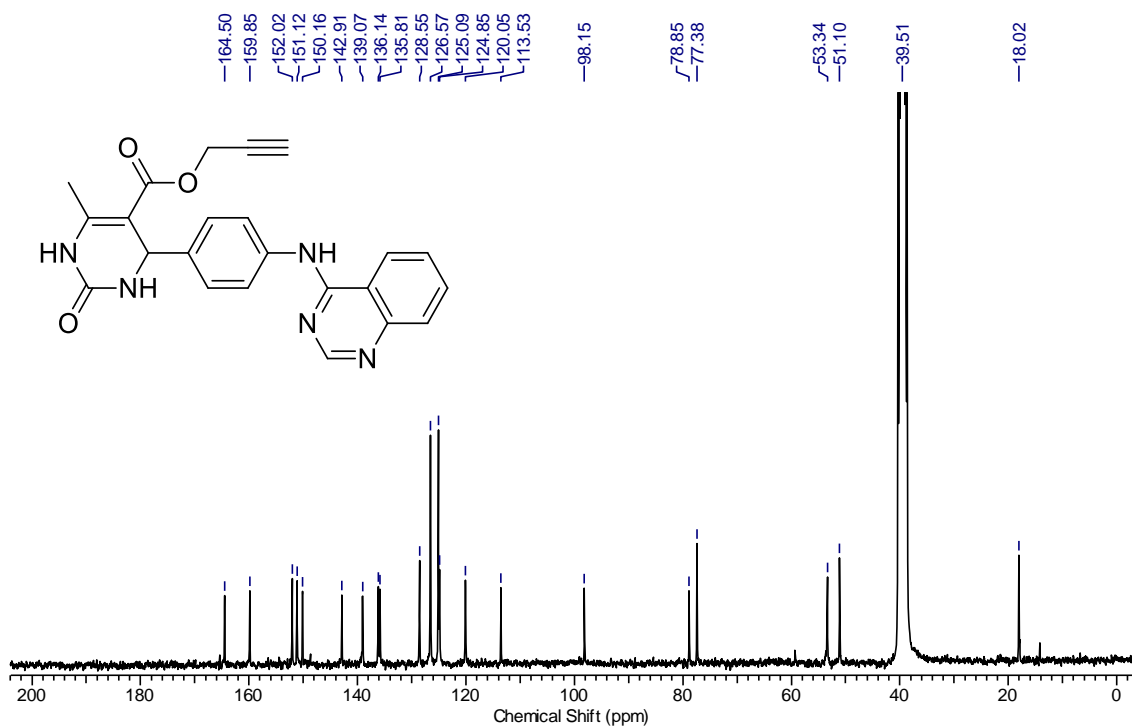
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65i**.



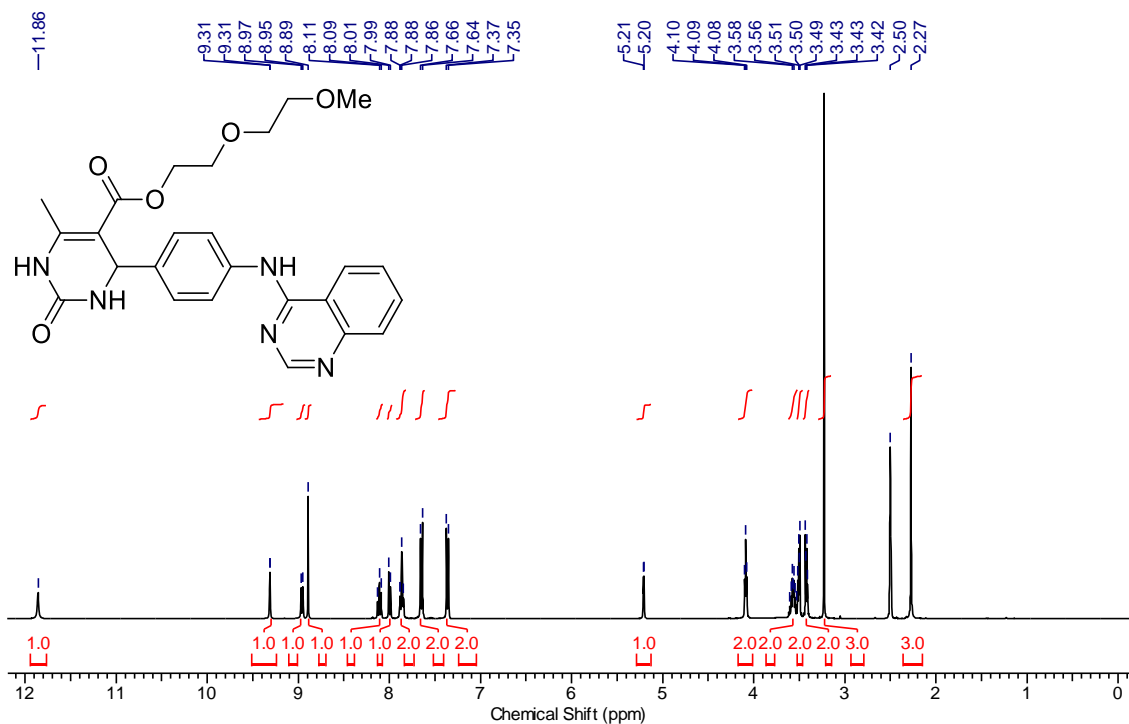
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **65i**.



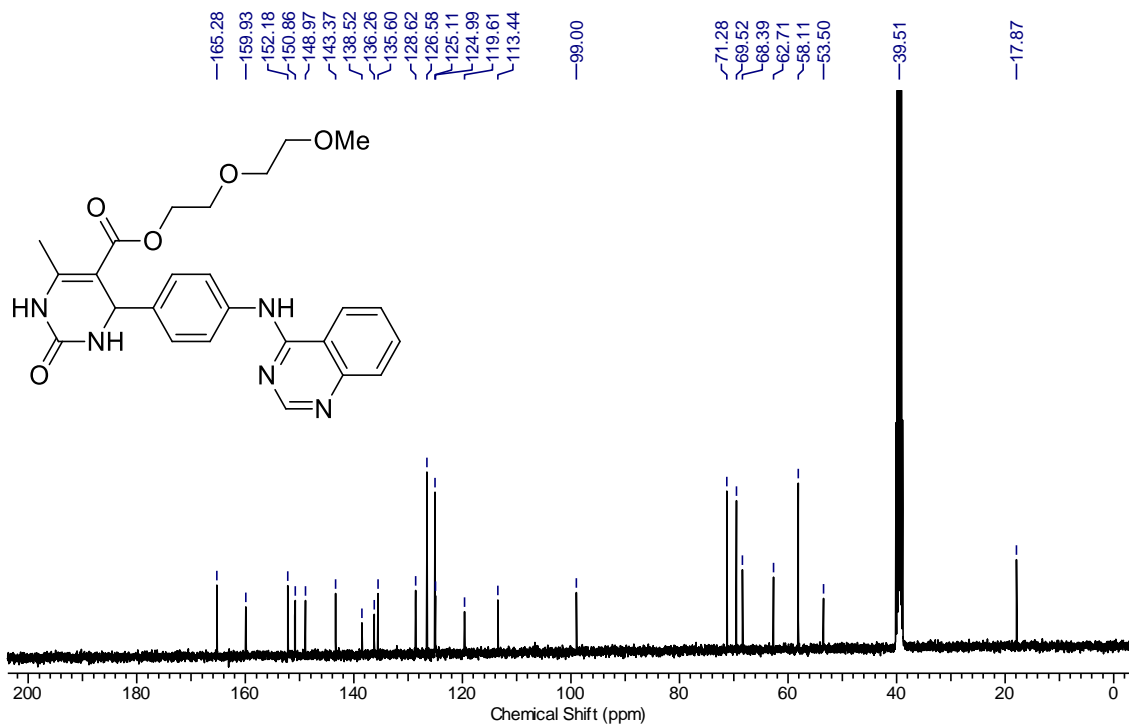
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65j**.



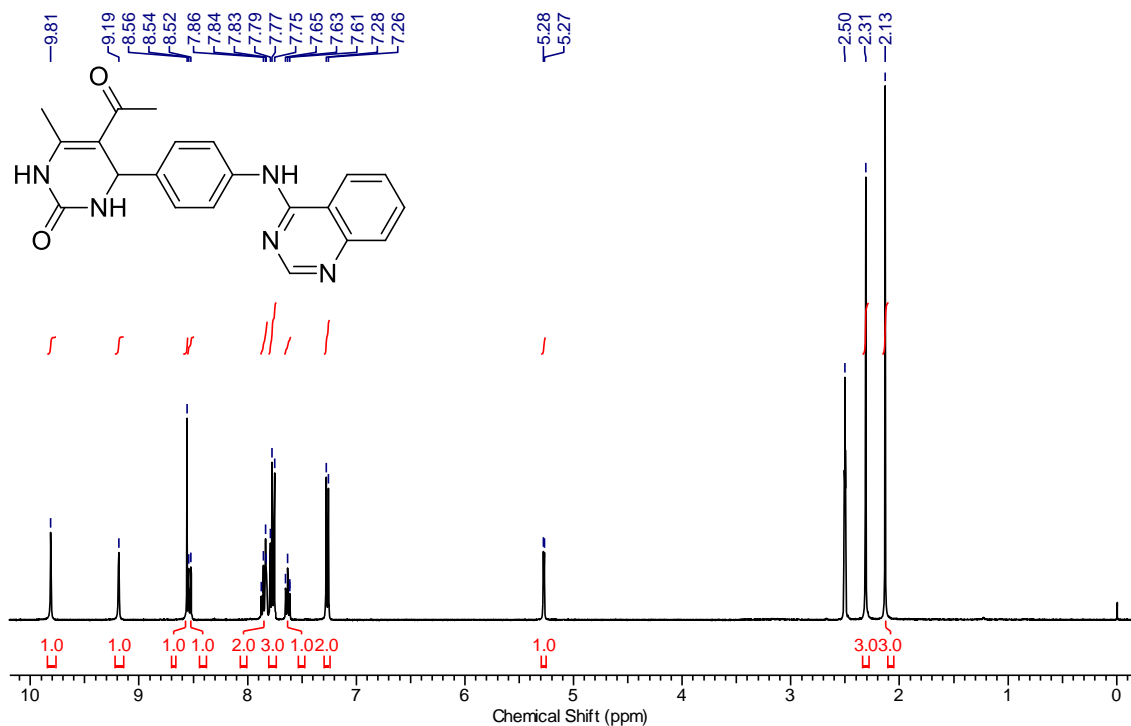
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de **65j**.



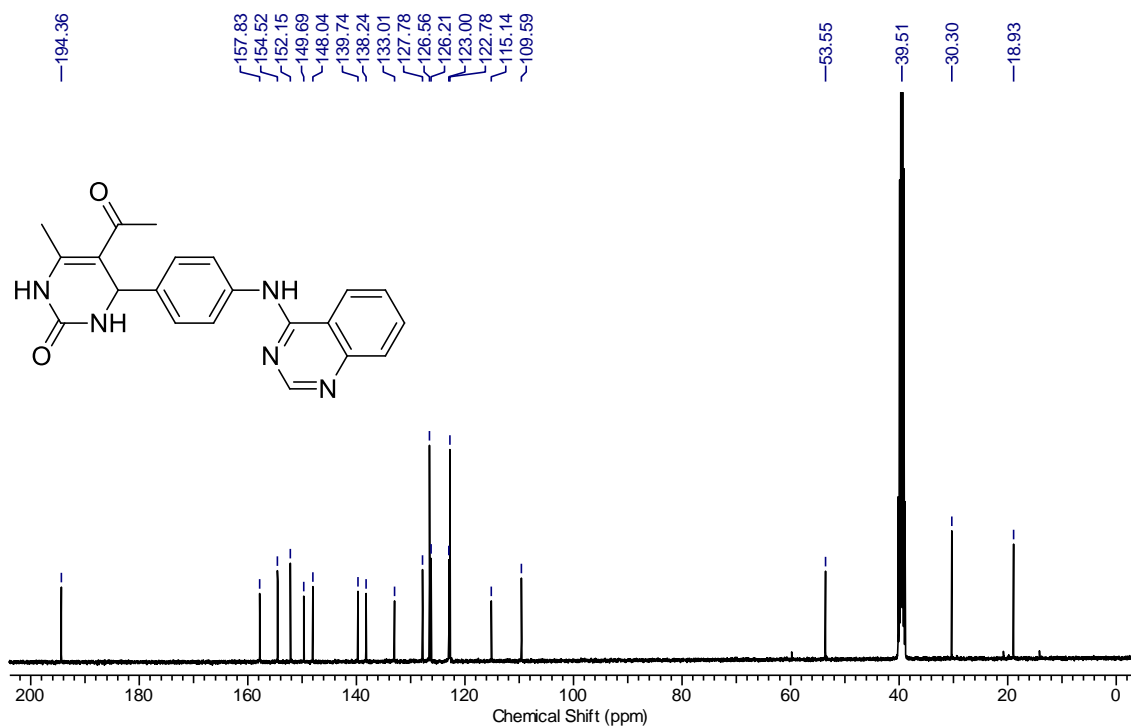
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65k**.



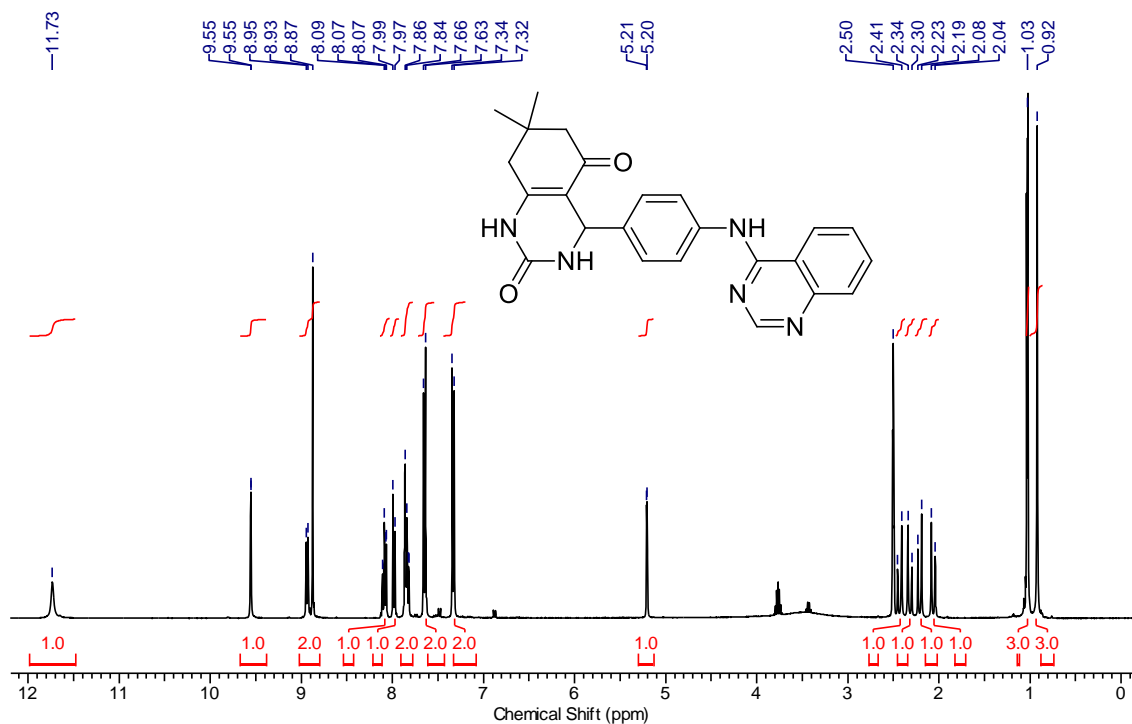
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **65k**.



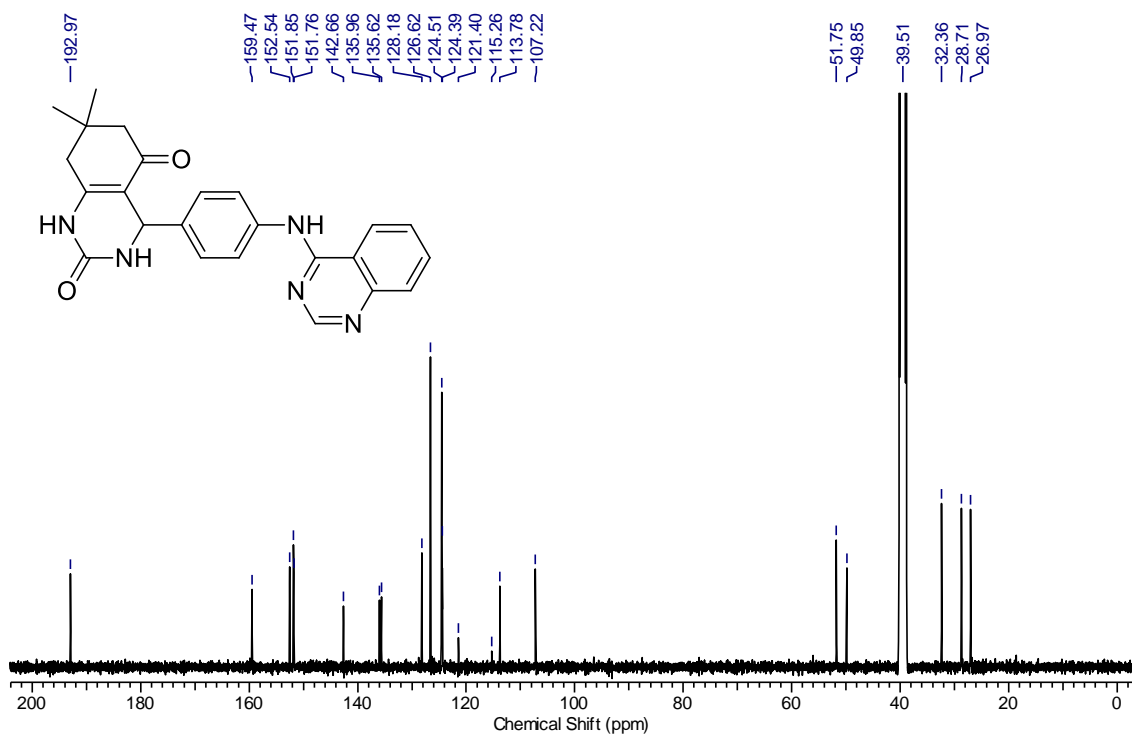
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **65I**.



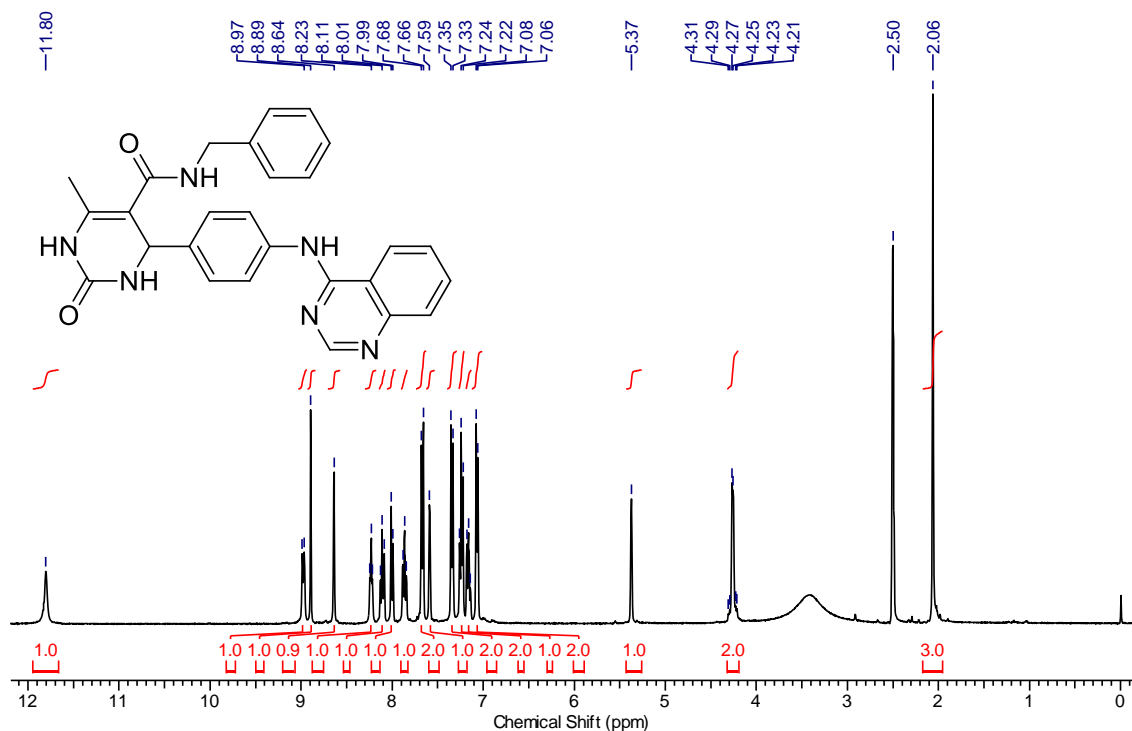
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **65I**.



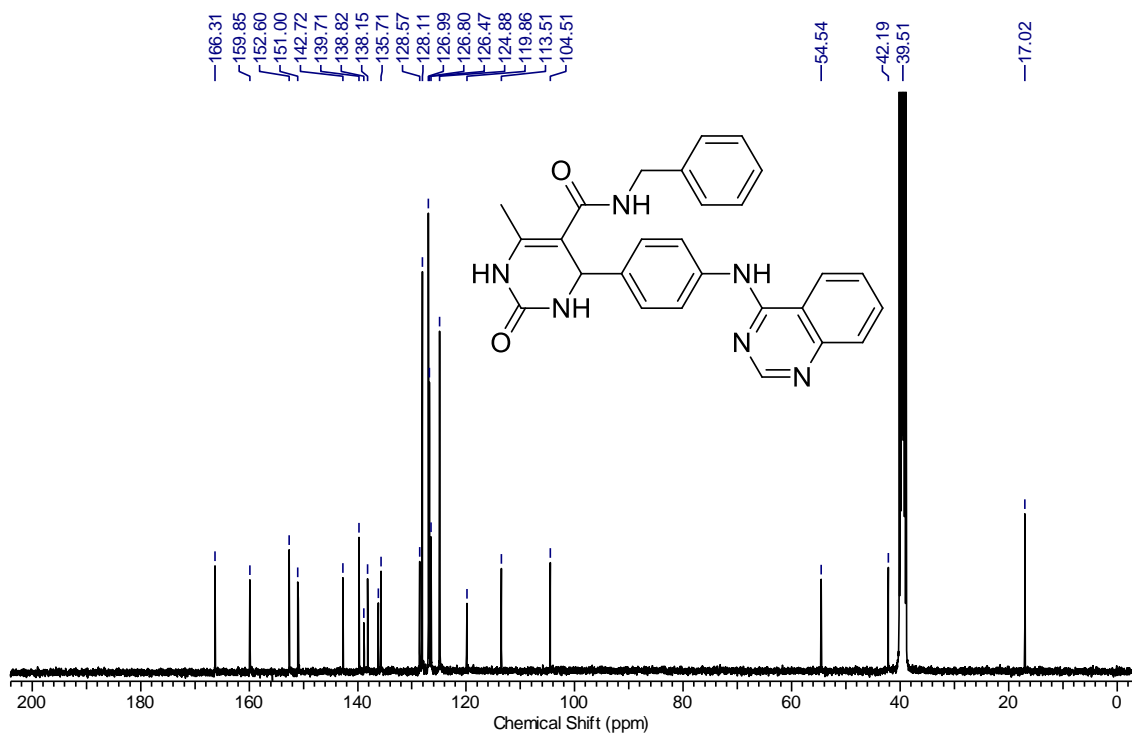
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65m**.



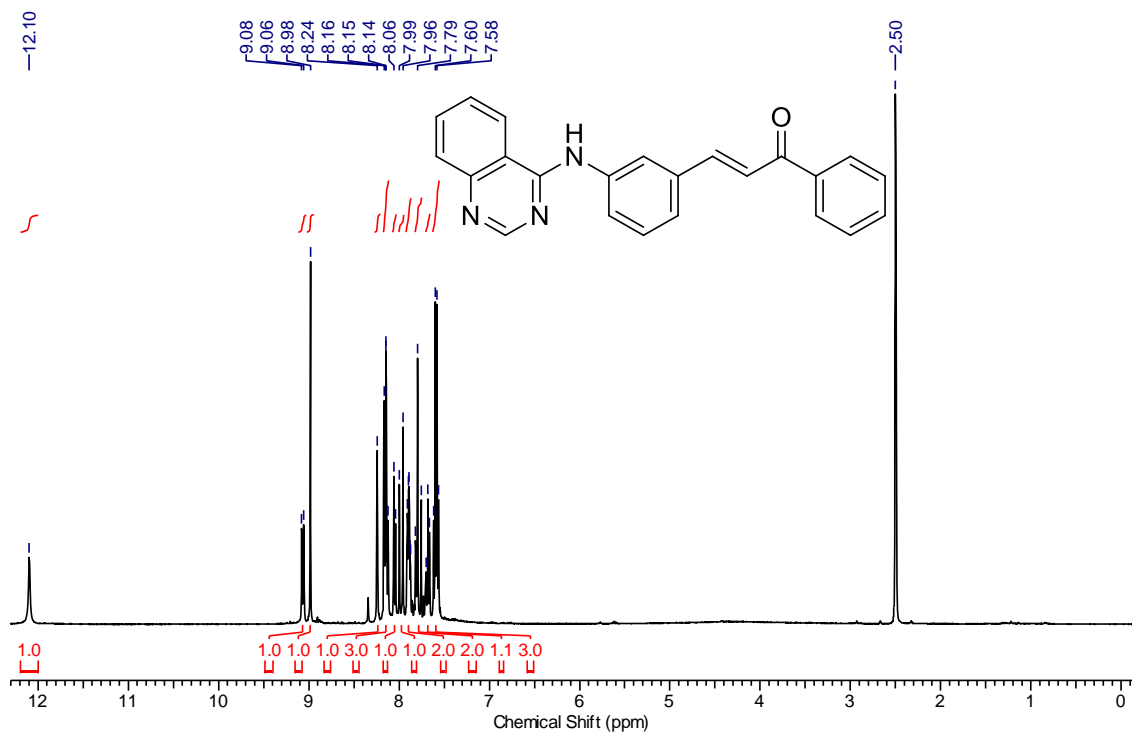
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **65m**.



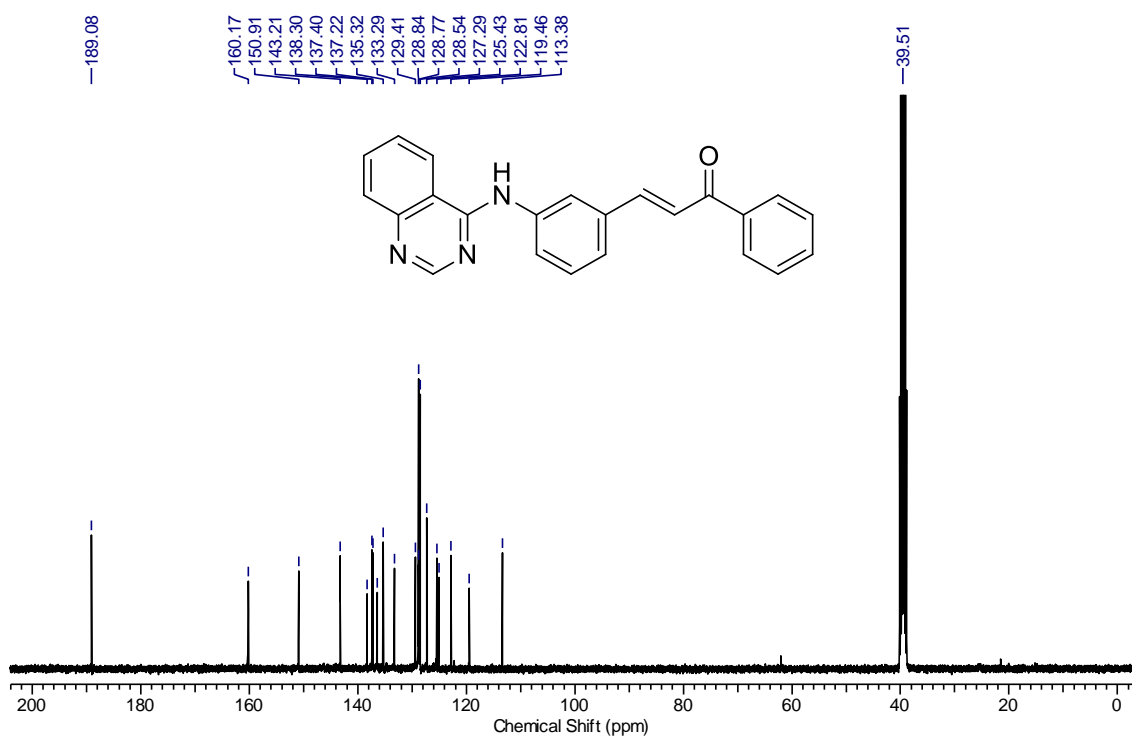
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **65n**.



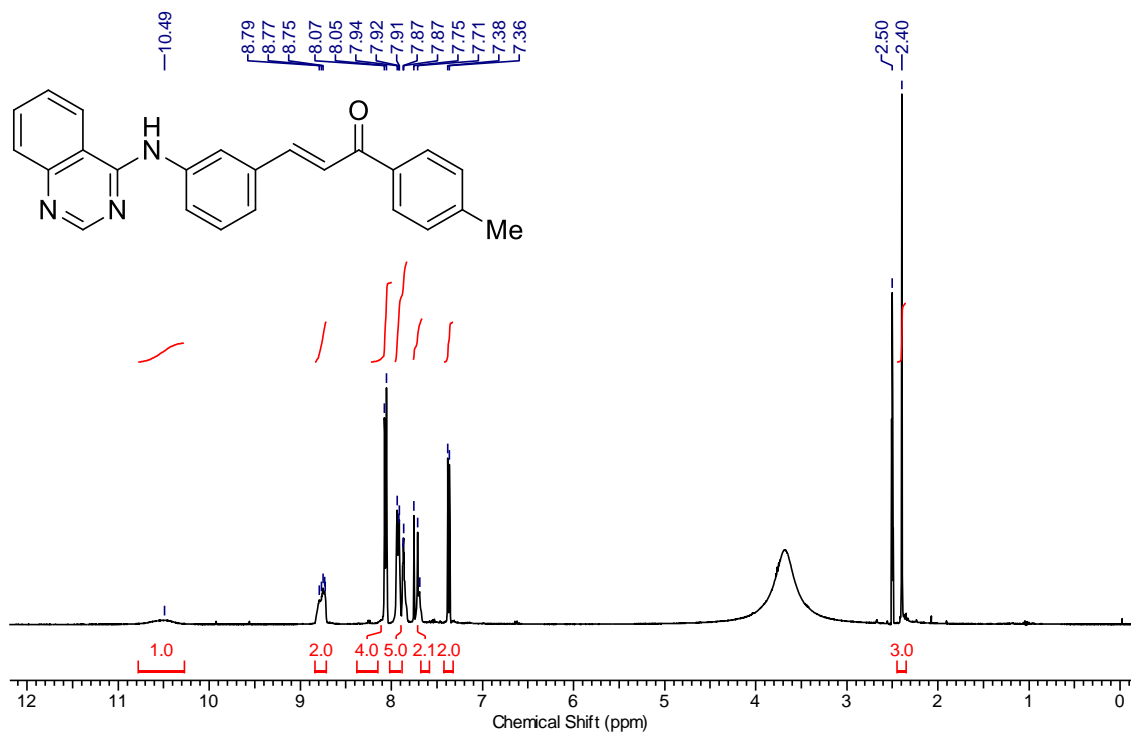
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **65n**.



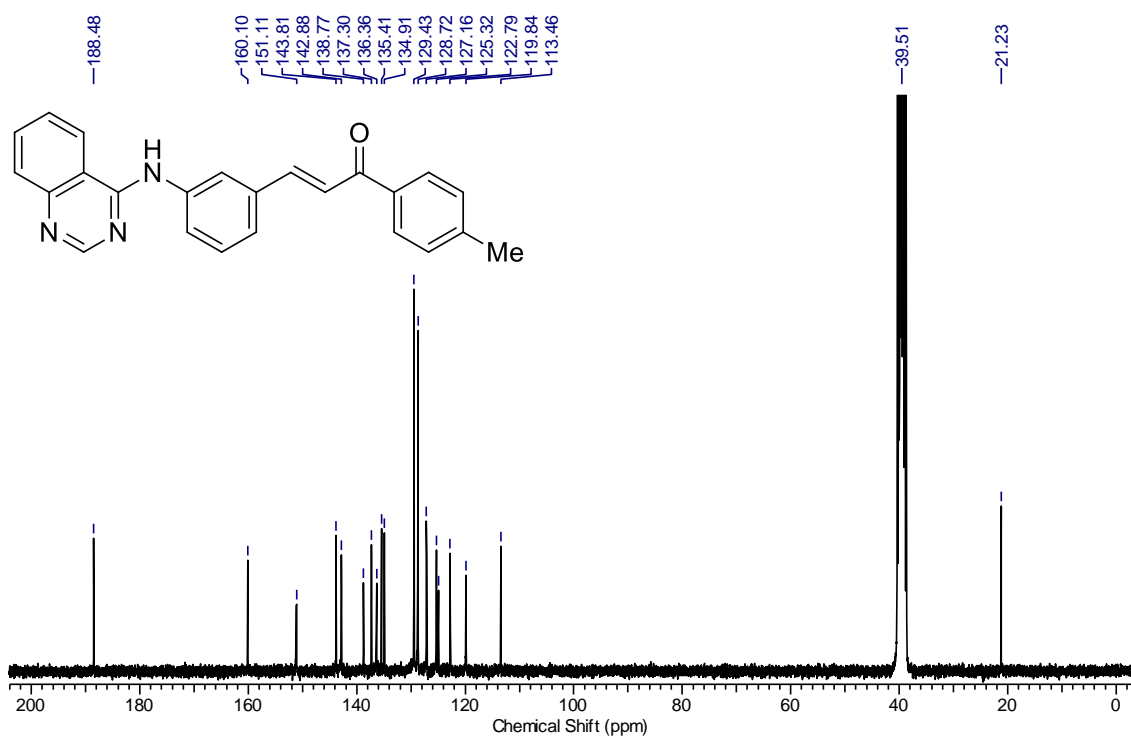
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **66a**.



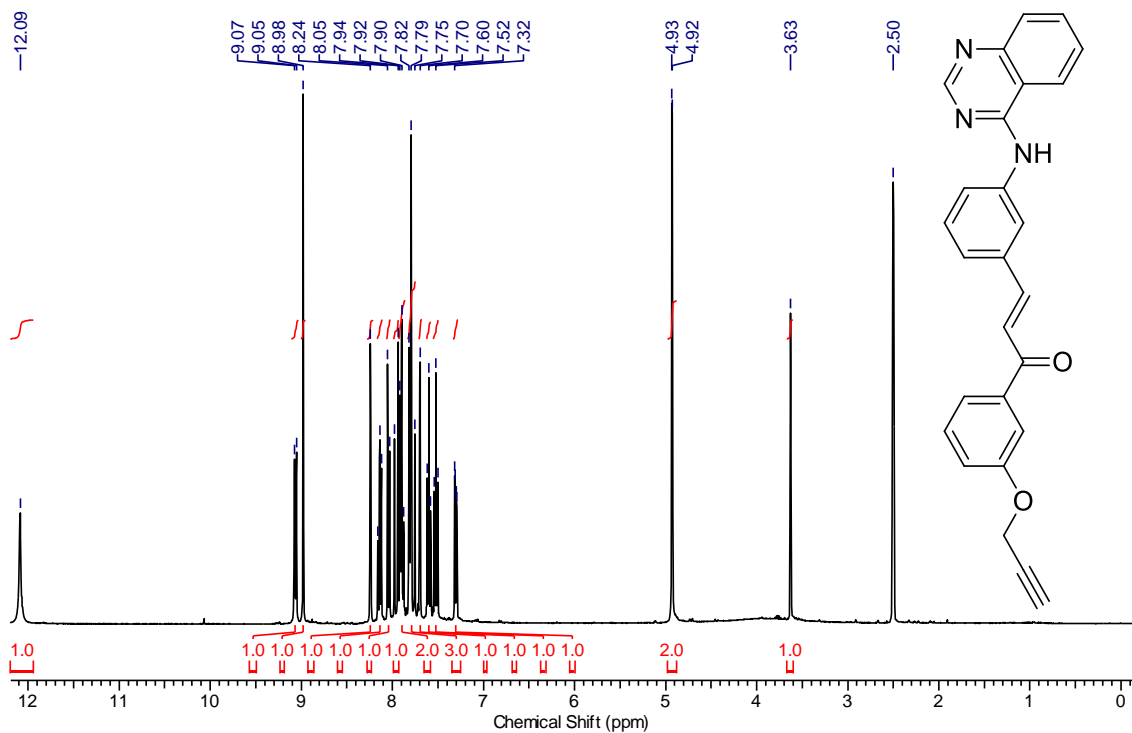
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **66a**.



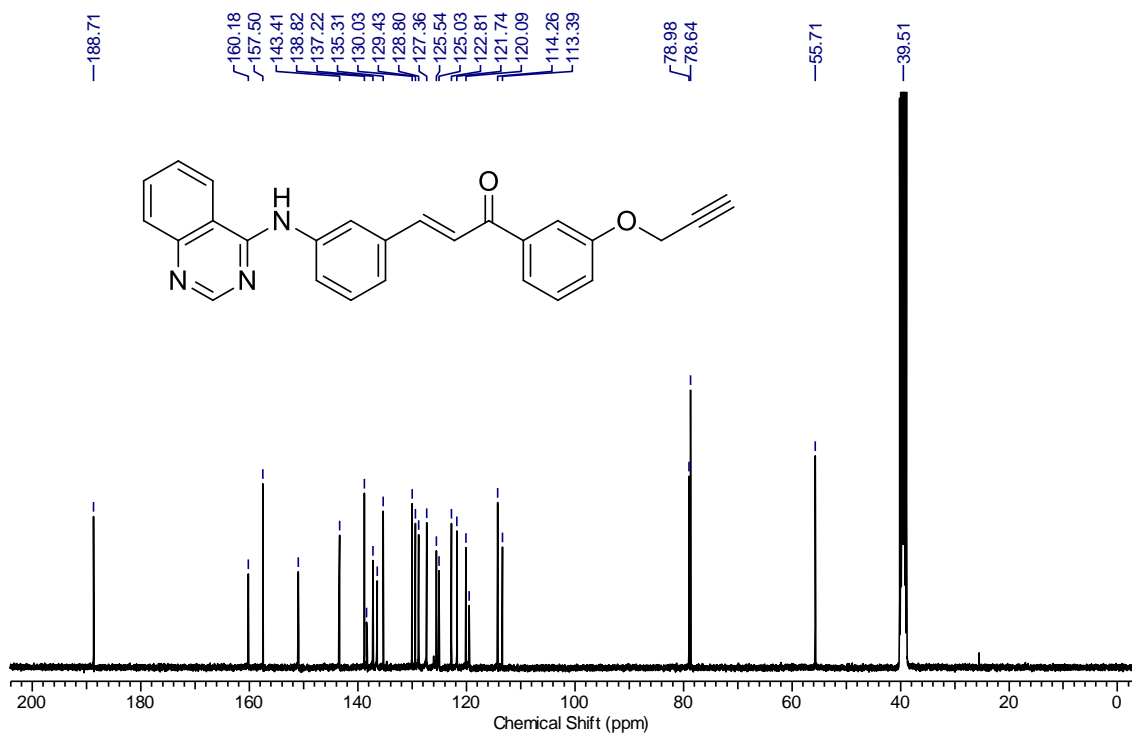
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **66b**.



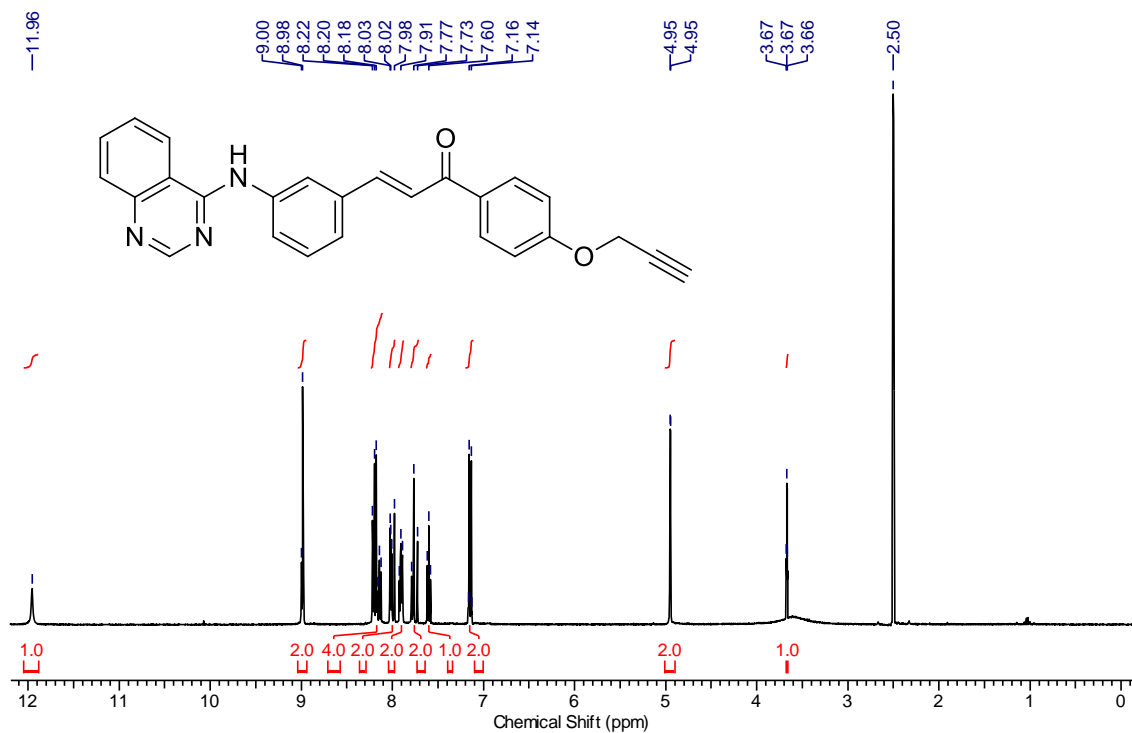
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **66b**.



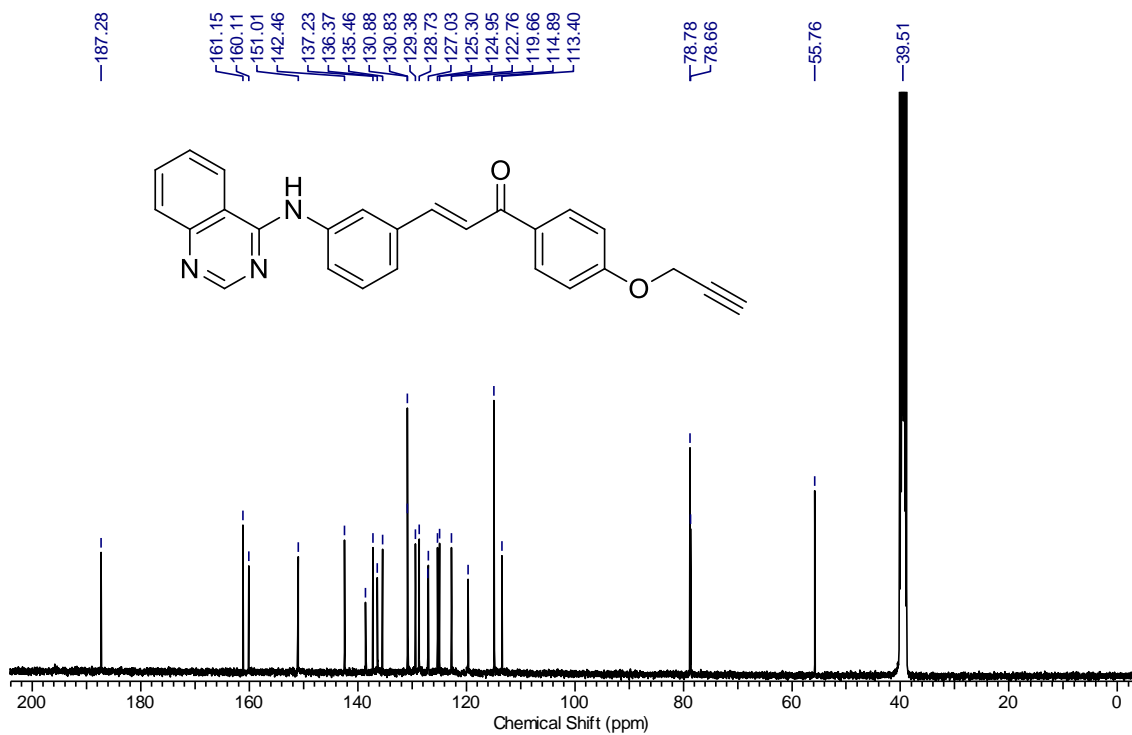
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **66c**.



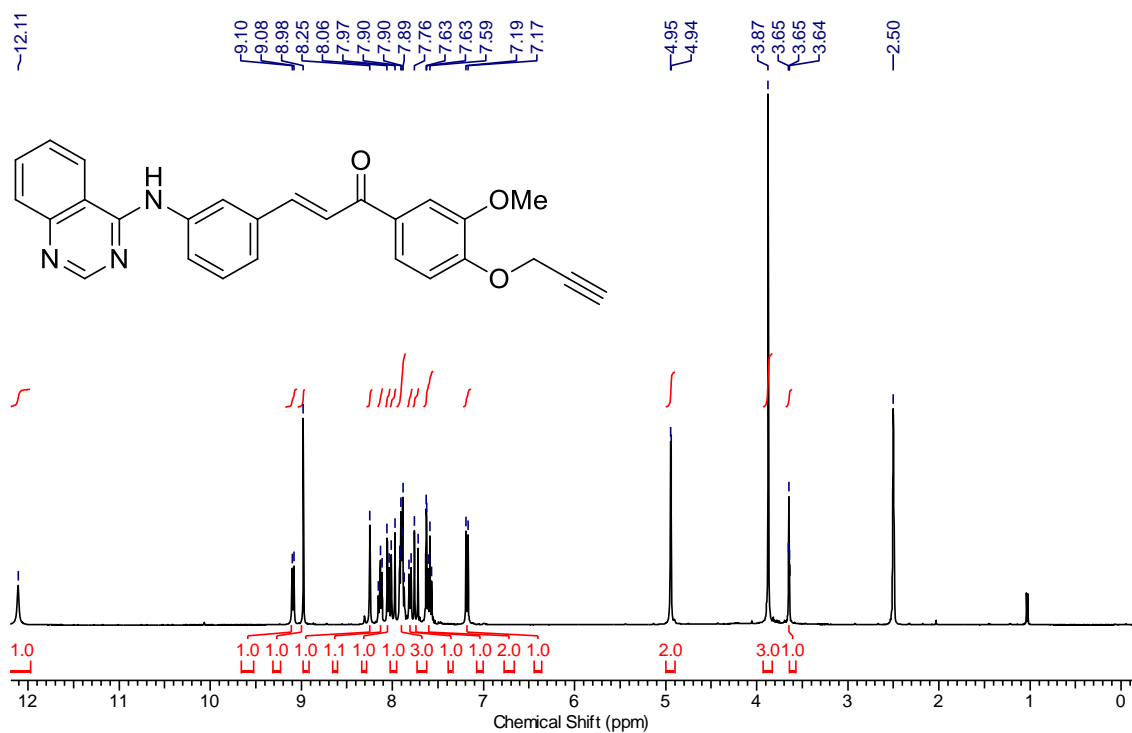
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **66c**.



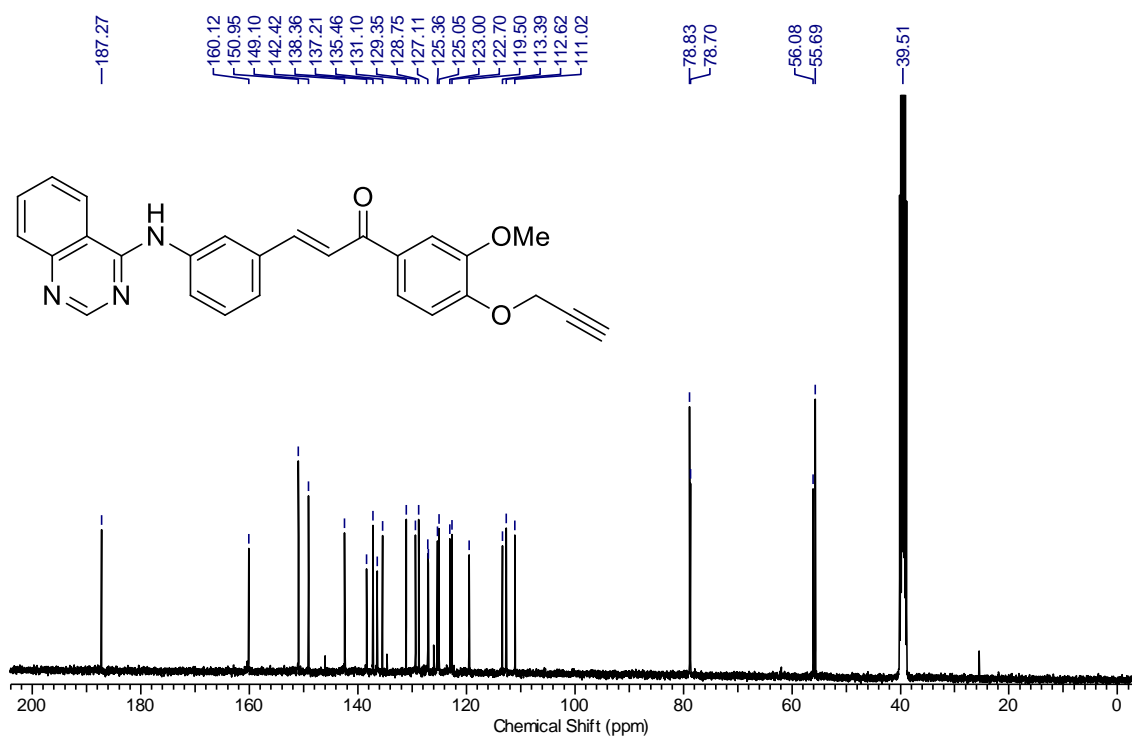
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **66d**.



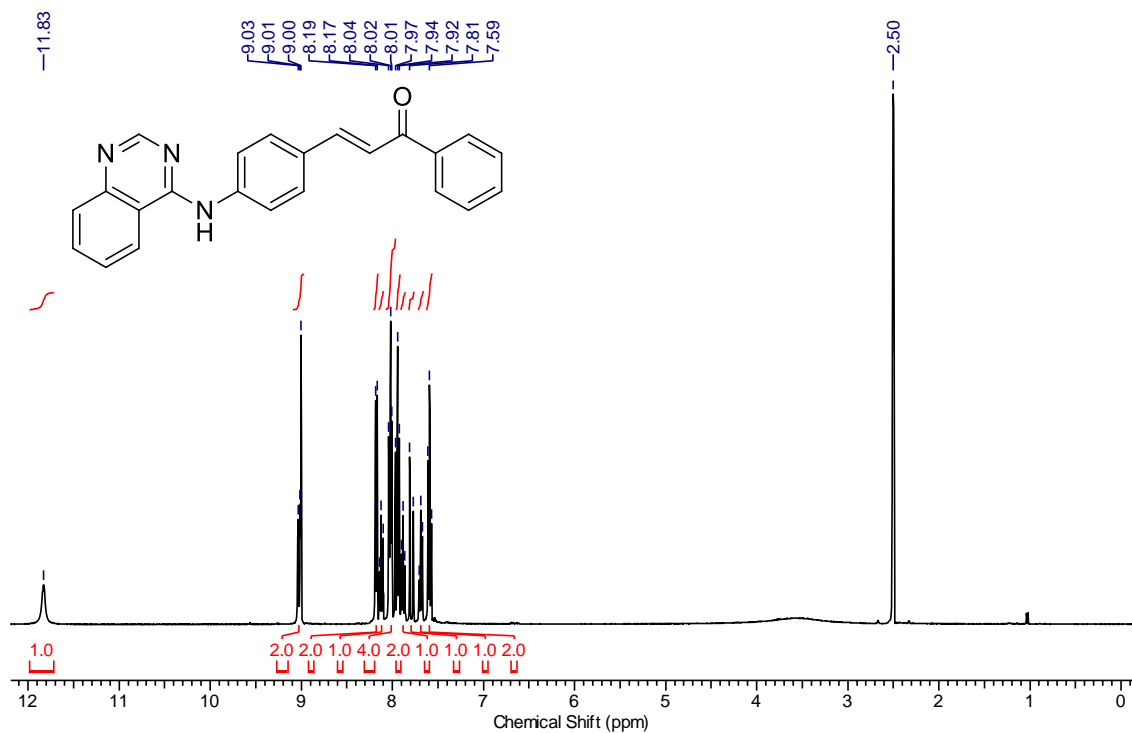
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **66d**.



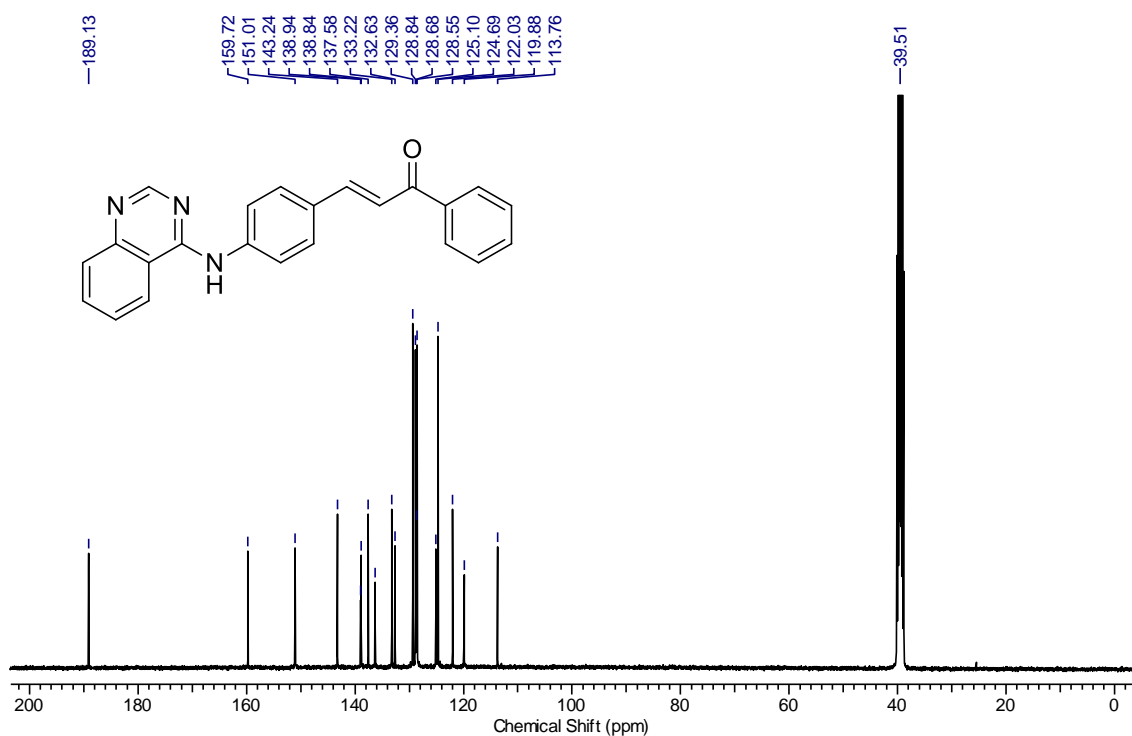
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **66e**.



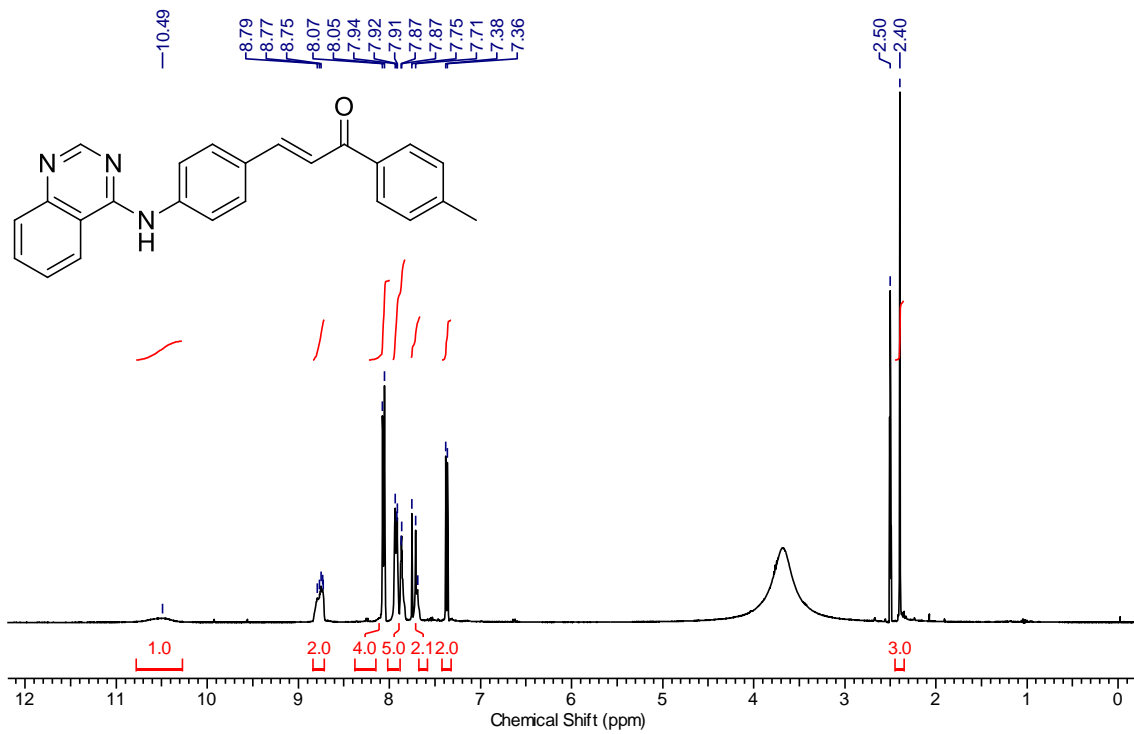
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **66e**.



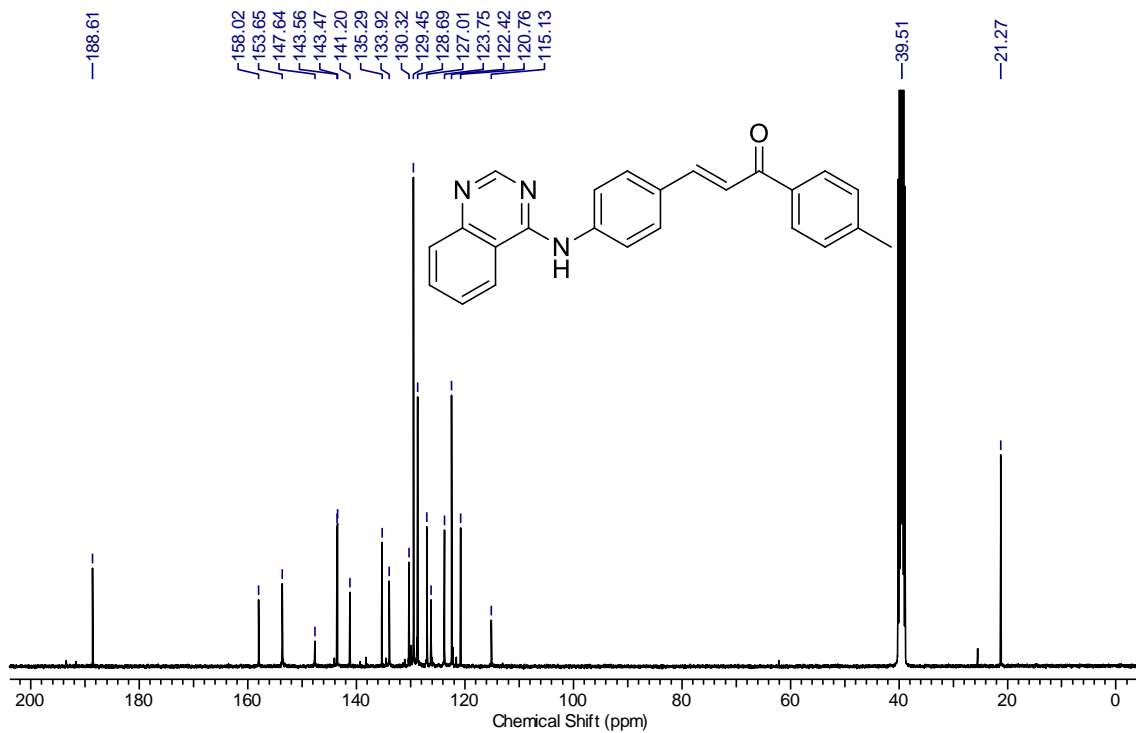
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **66f**.



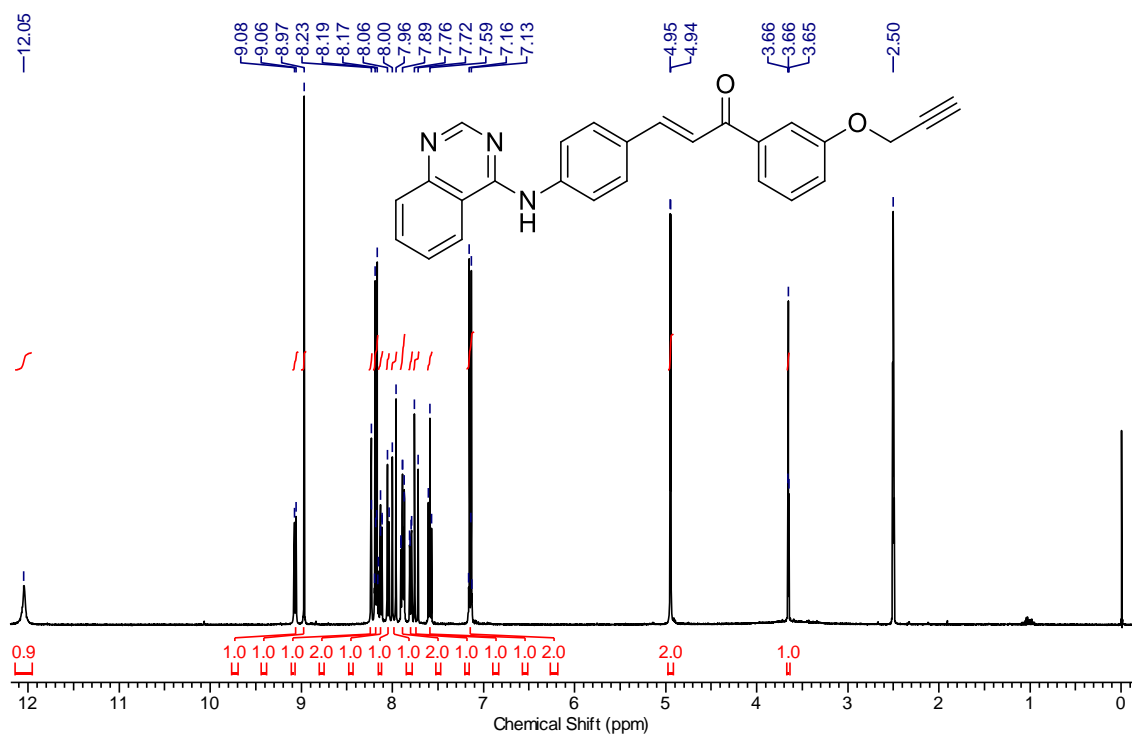
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **66f**.



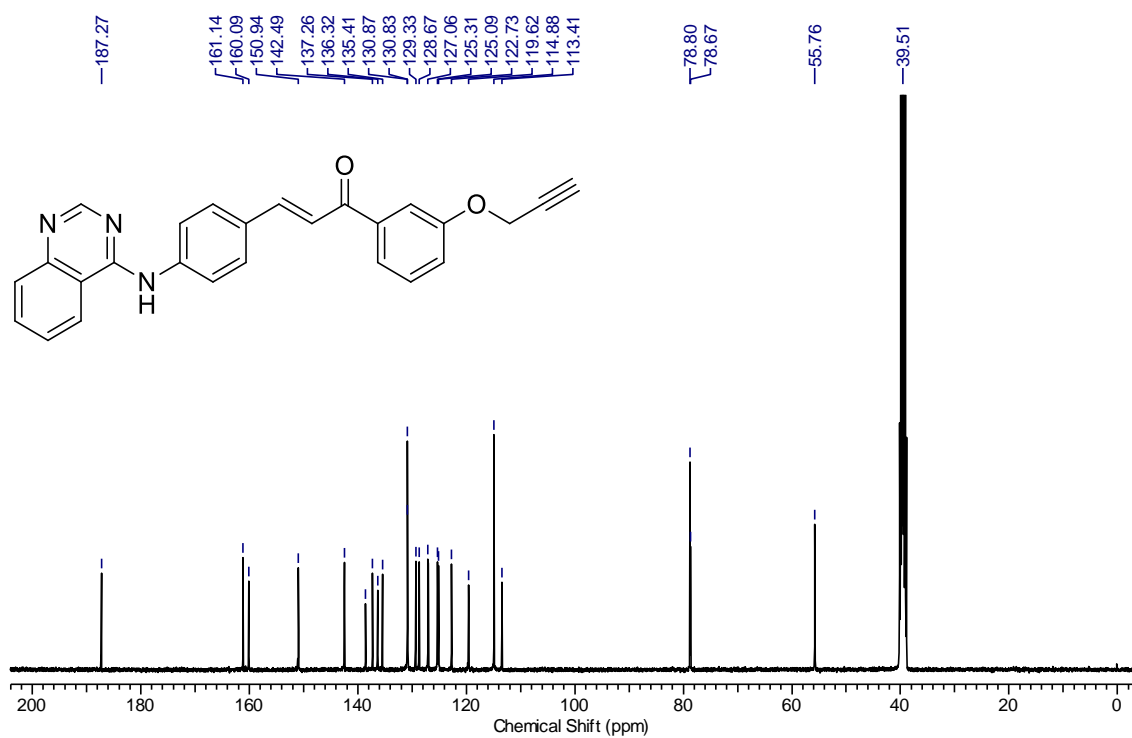
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **66g**.



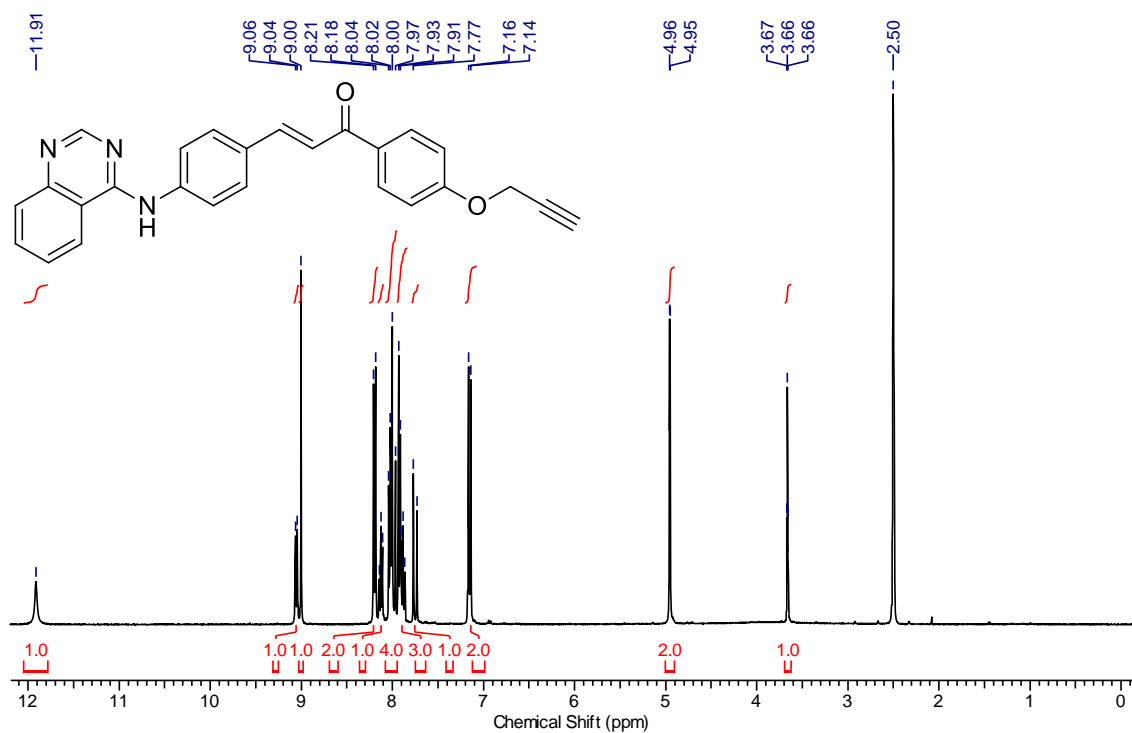
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **66g**.



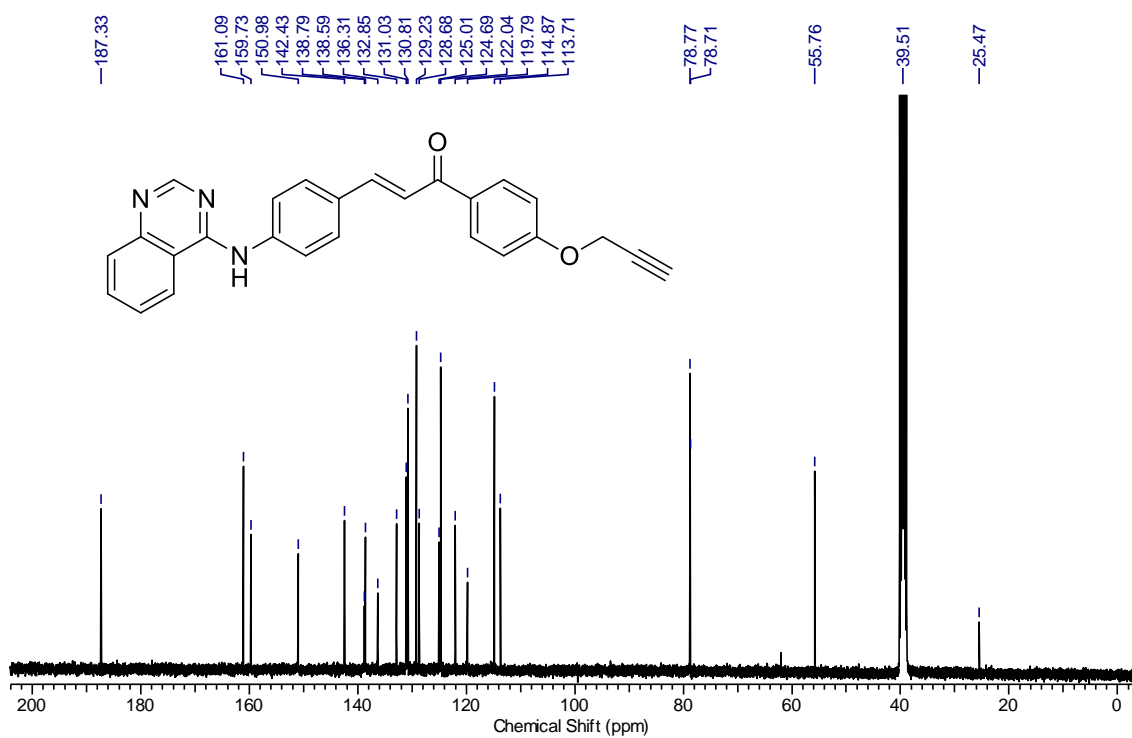
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **66h**.



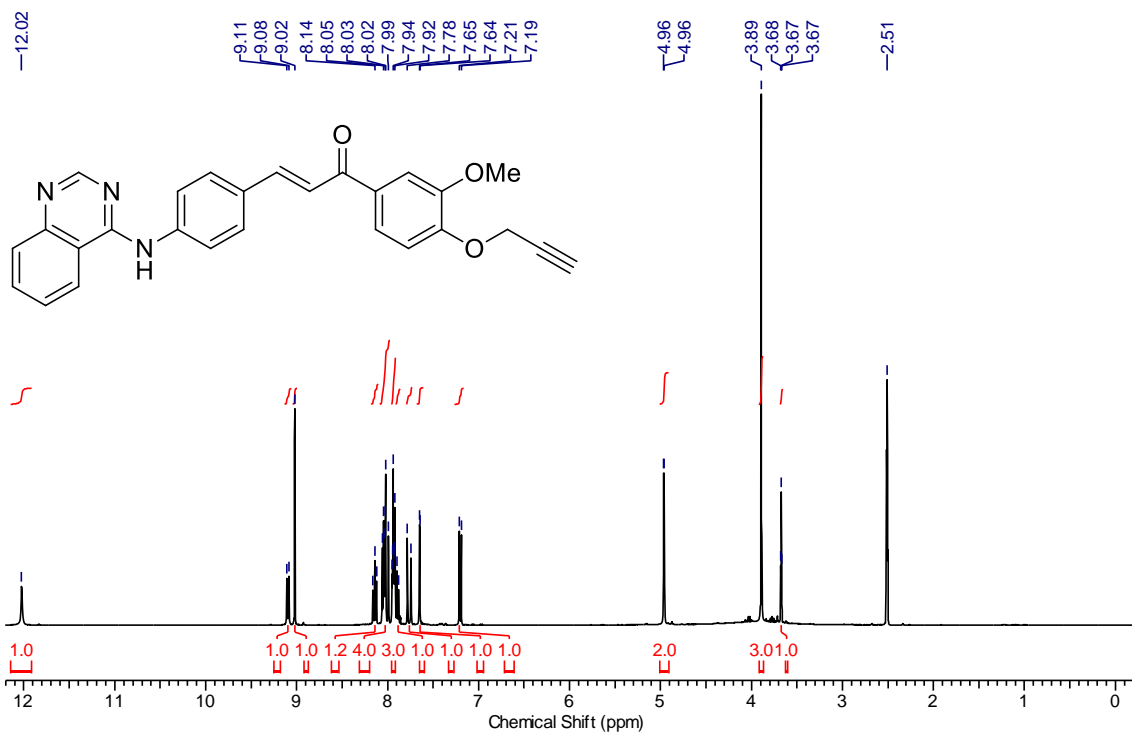
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **66h**.



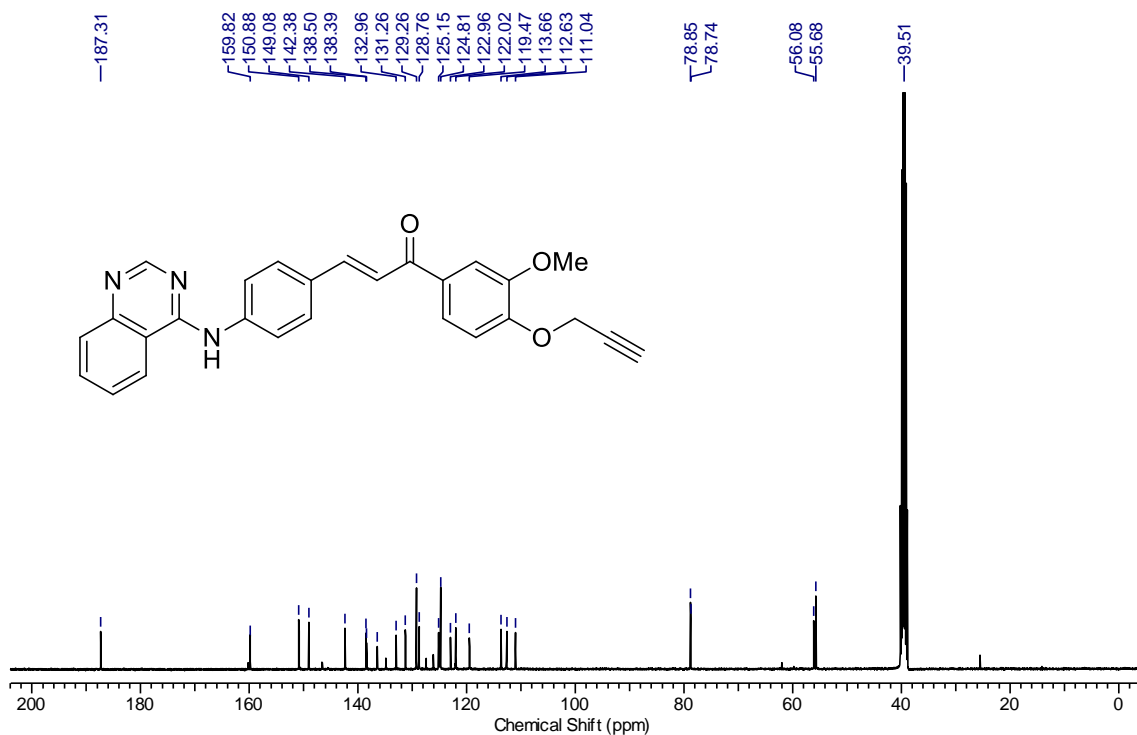
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **66i**.



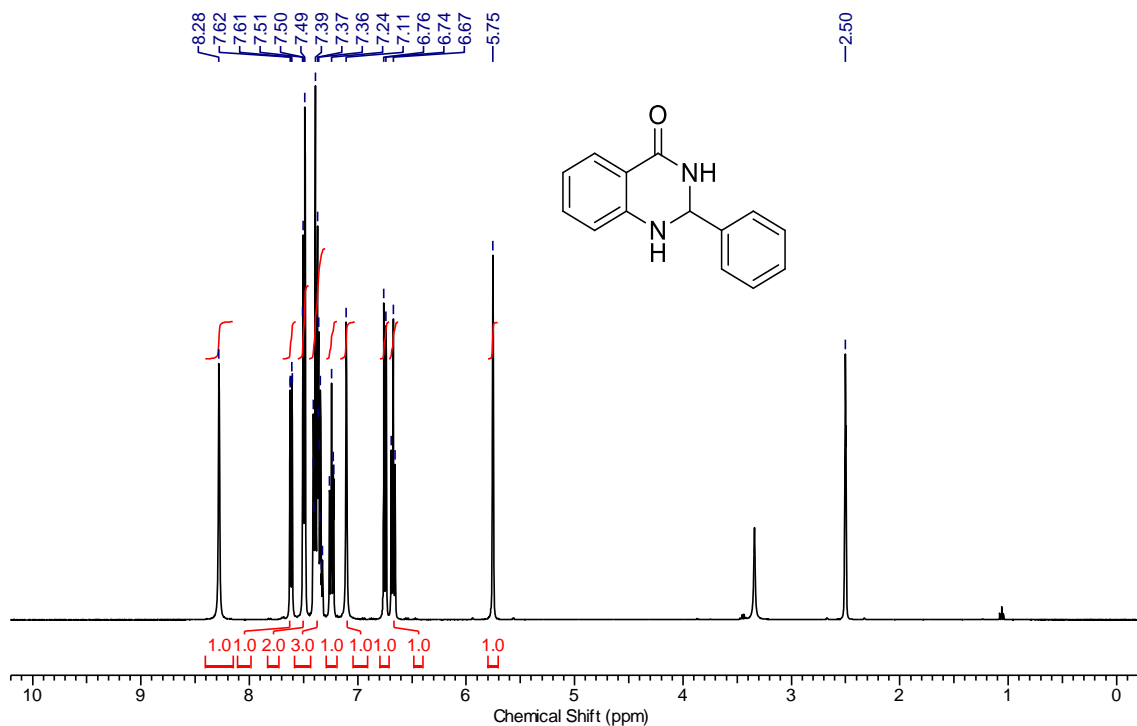
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **66i**.



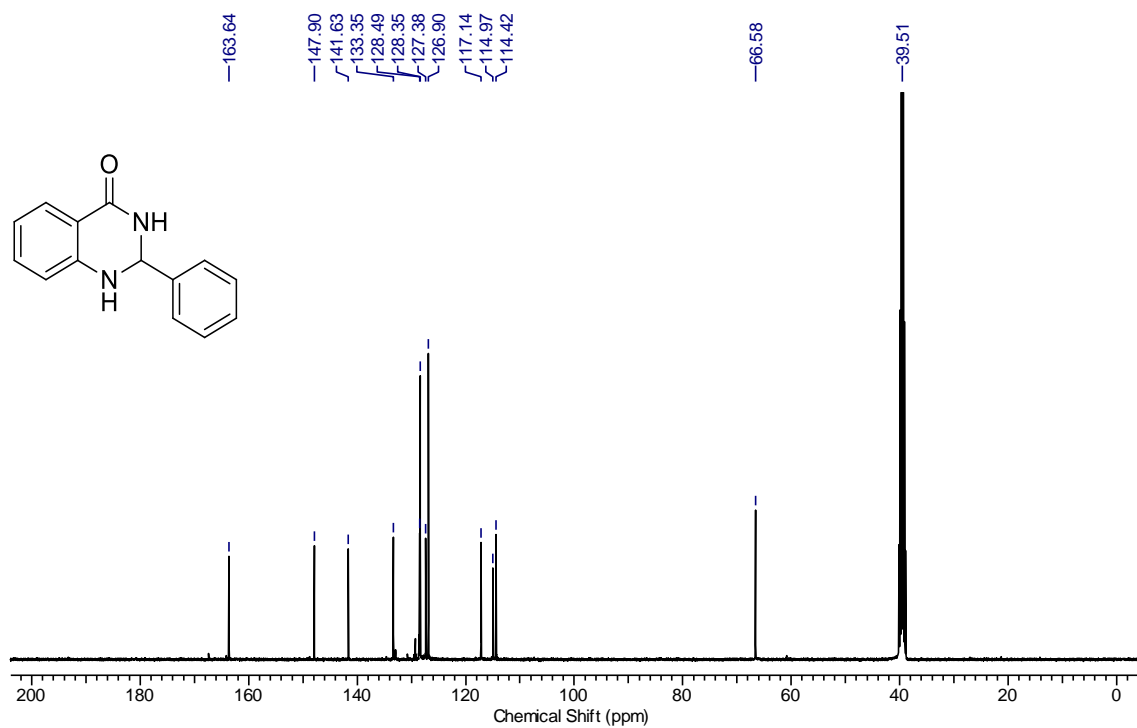
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **66j**.



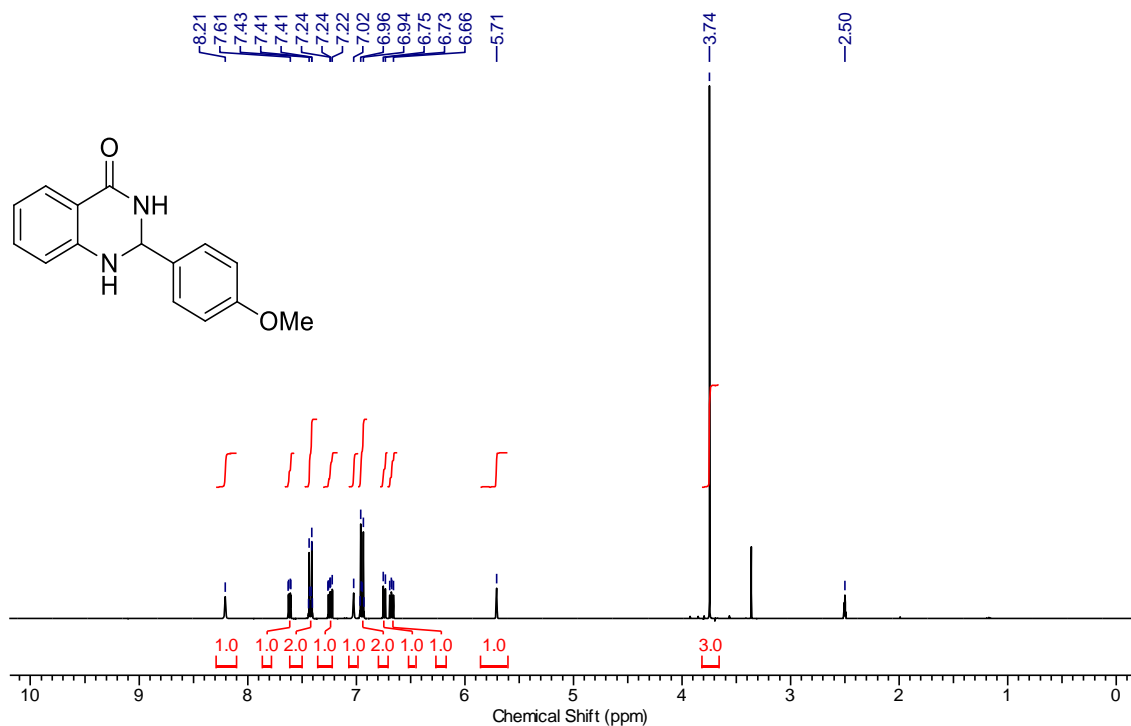
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **66j**.



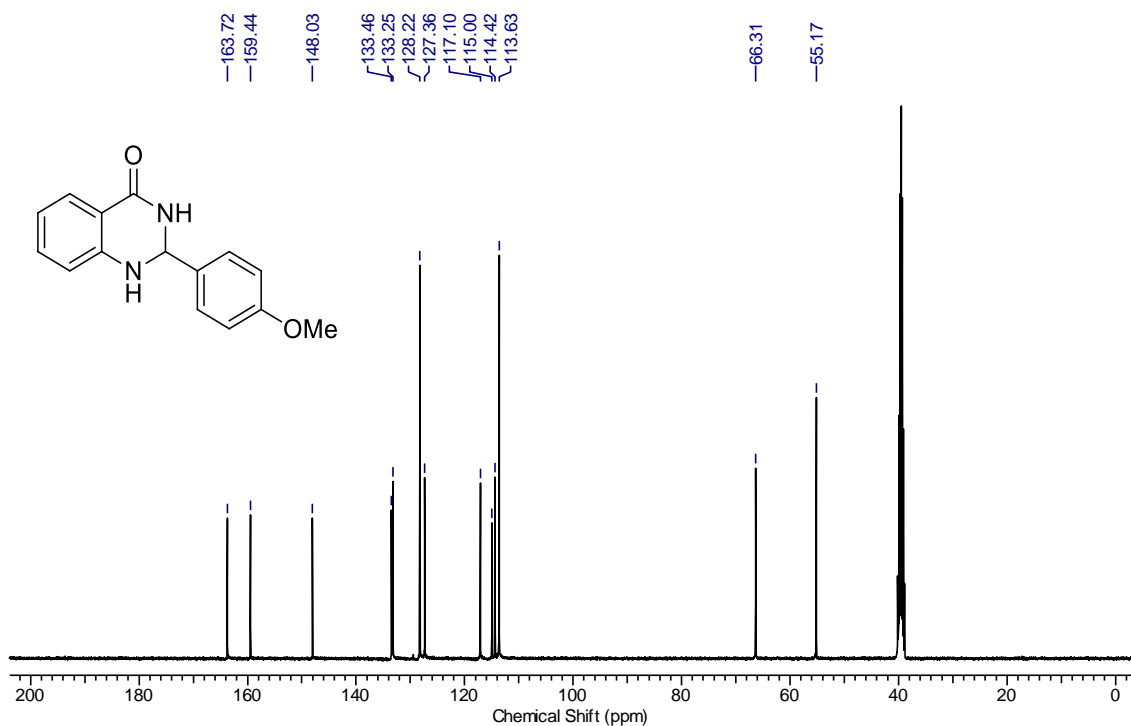
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61a**.



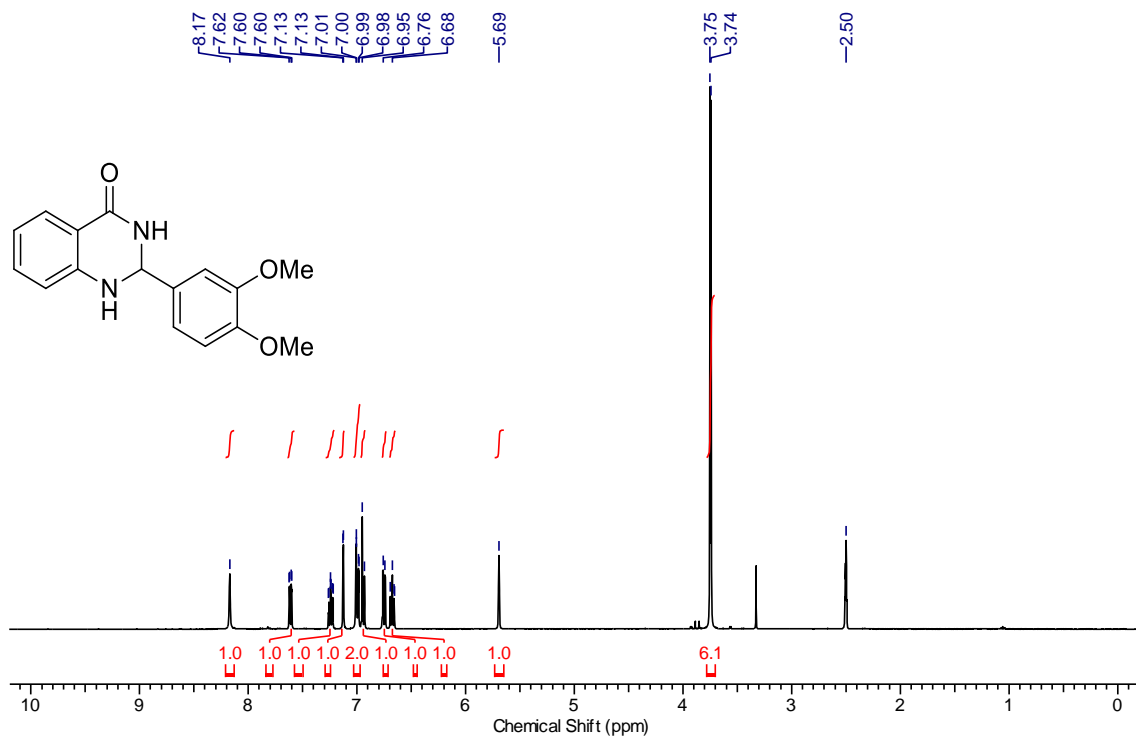
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **61a**.



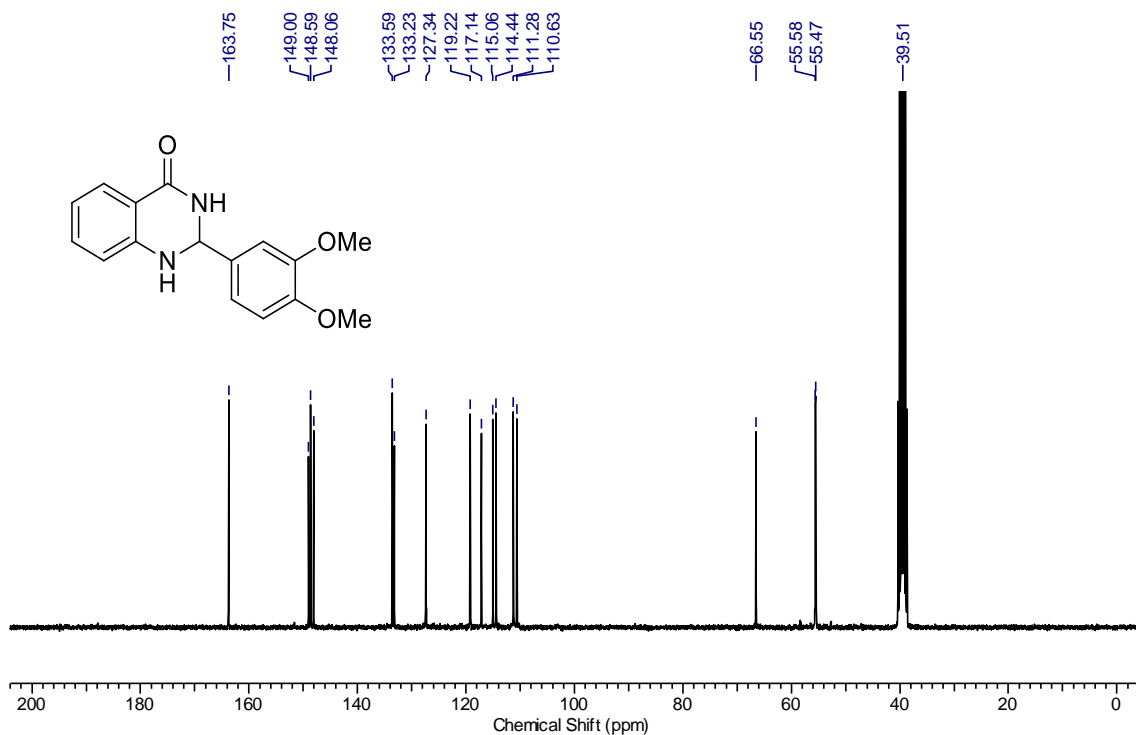
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61b**.



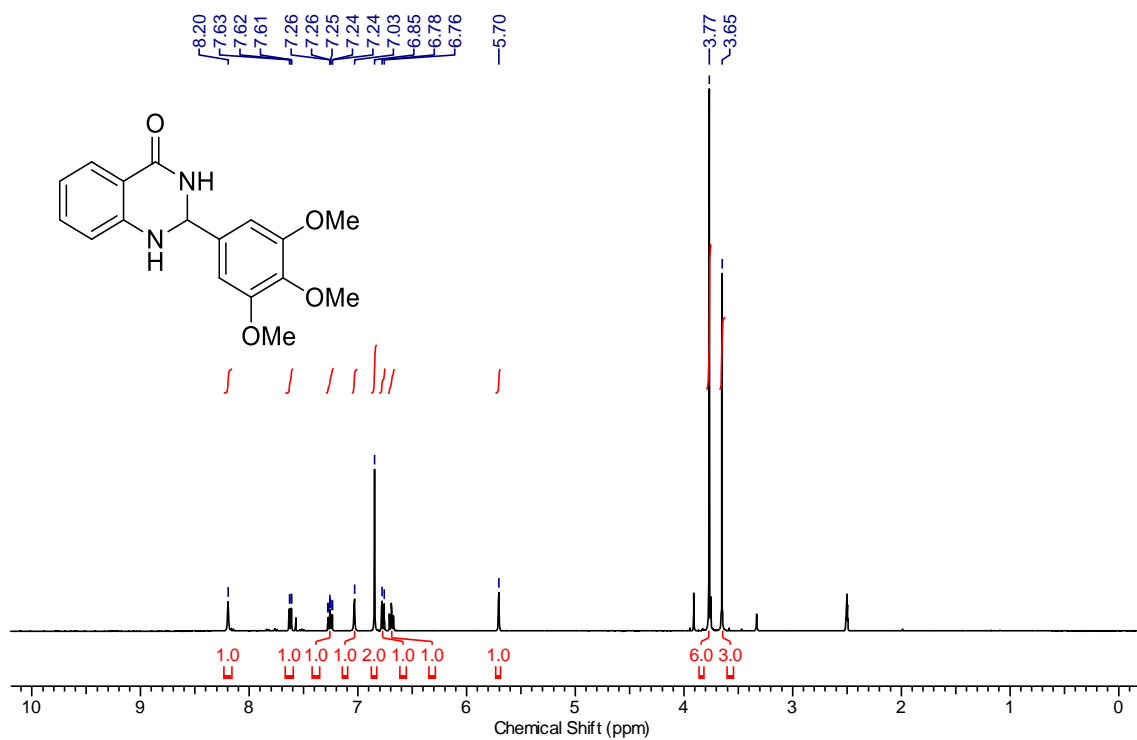
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **61b**.



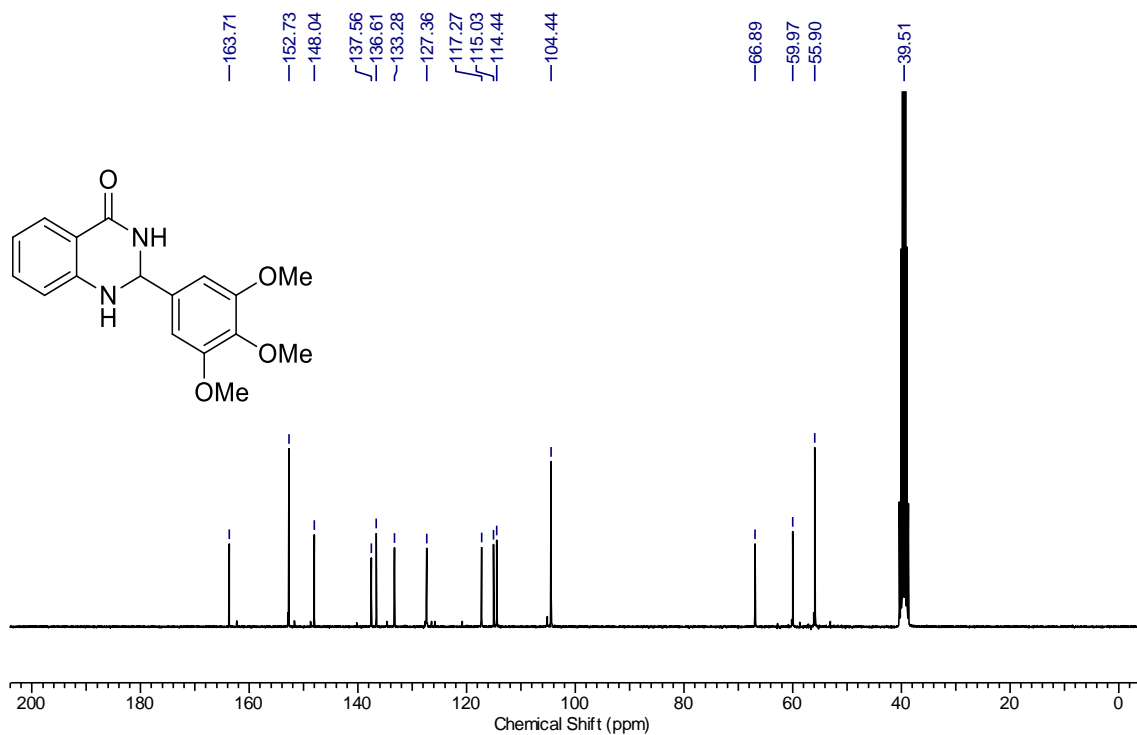
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **61c**.



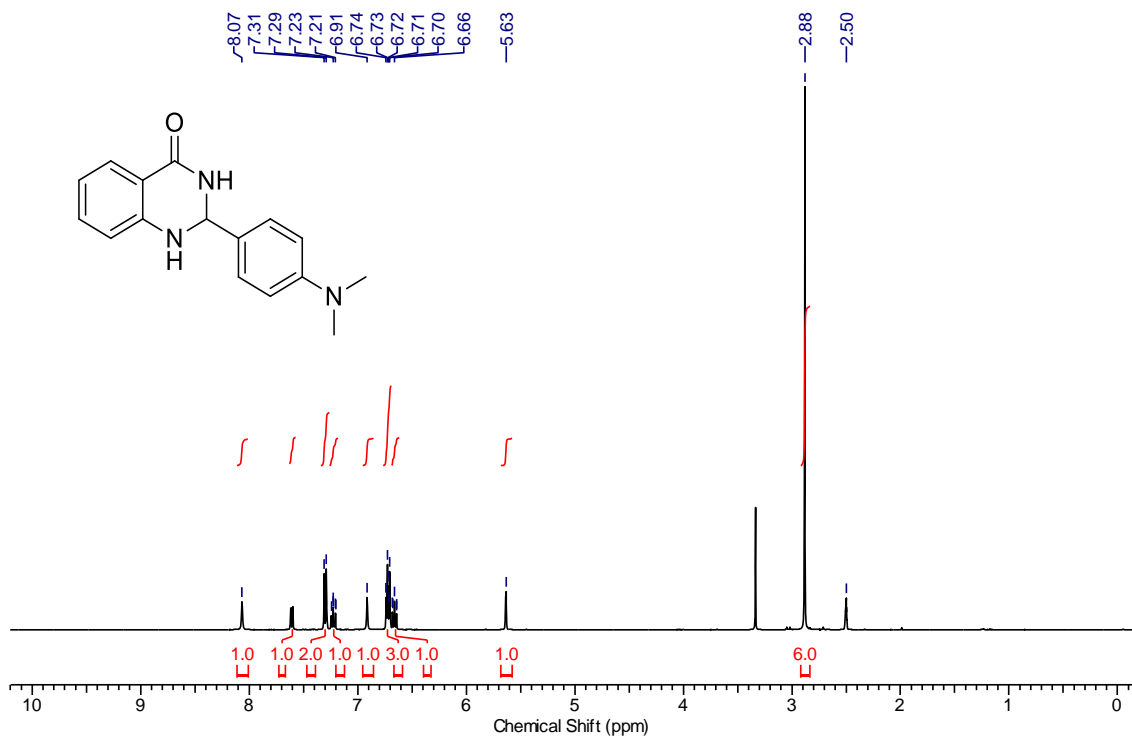
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) de **61c**.



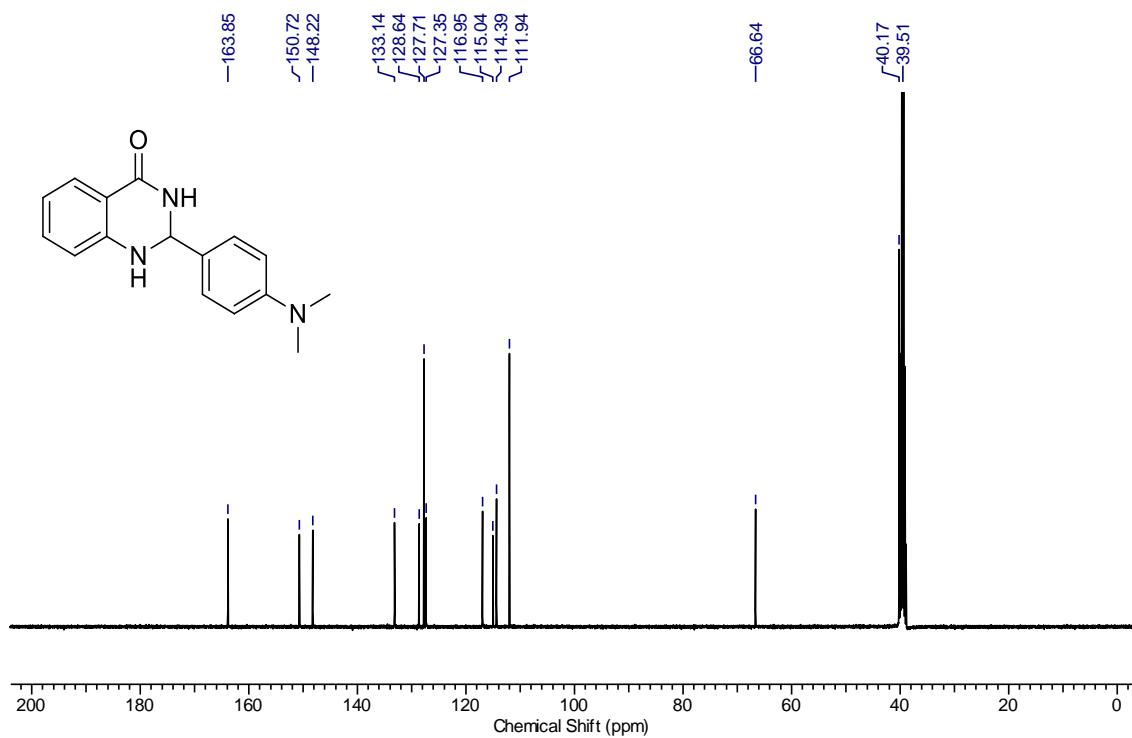
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61d**.



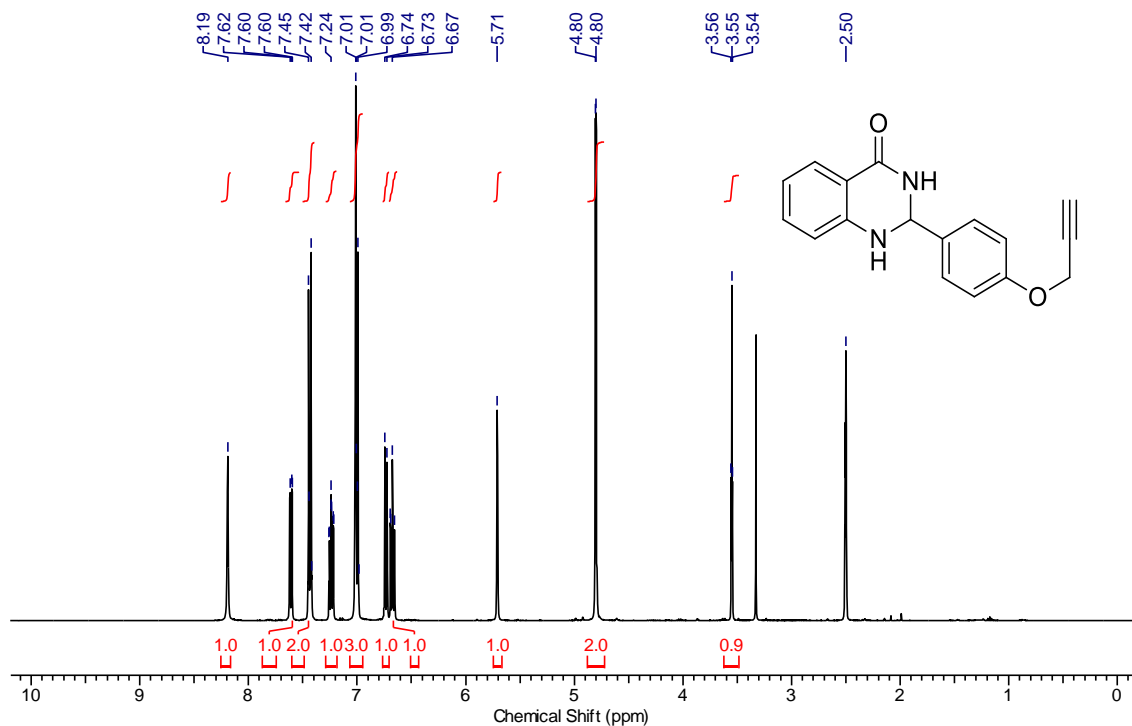
RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) de **61d**.



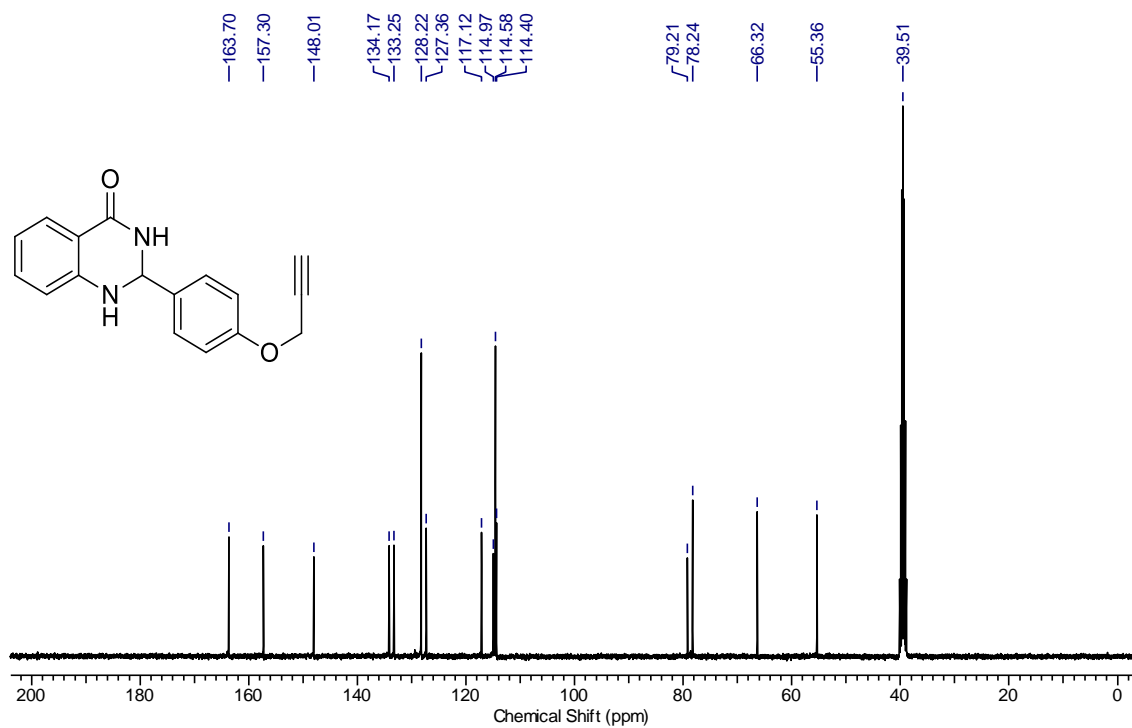
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **61e**.



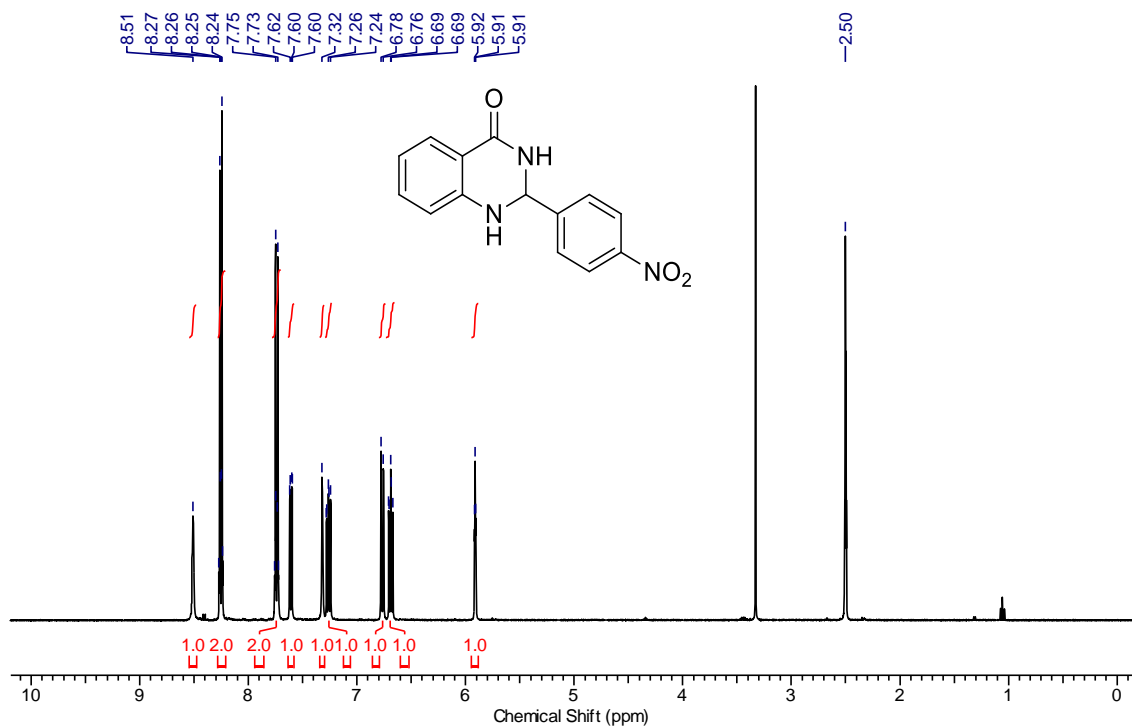
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **61e**.



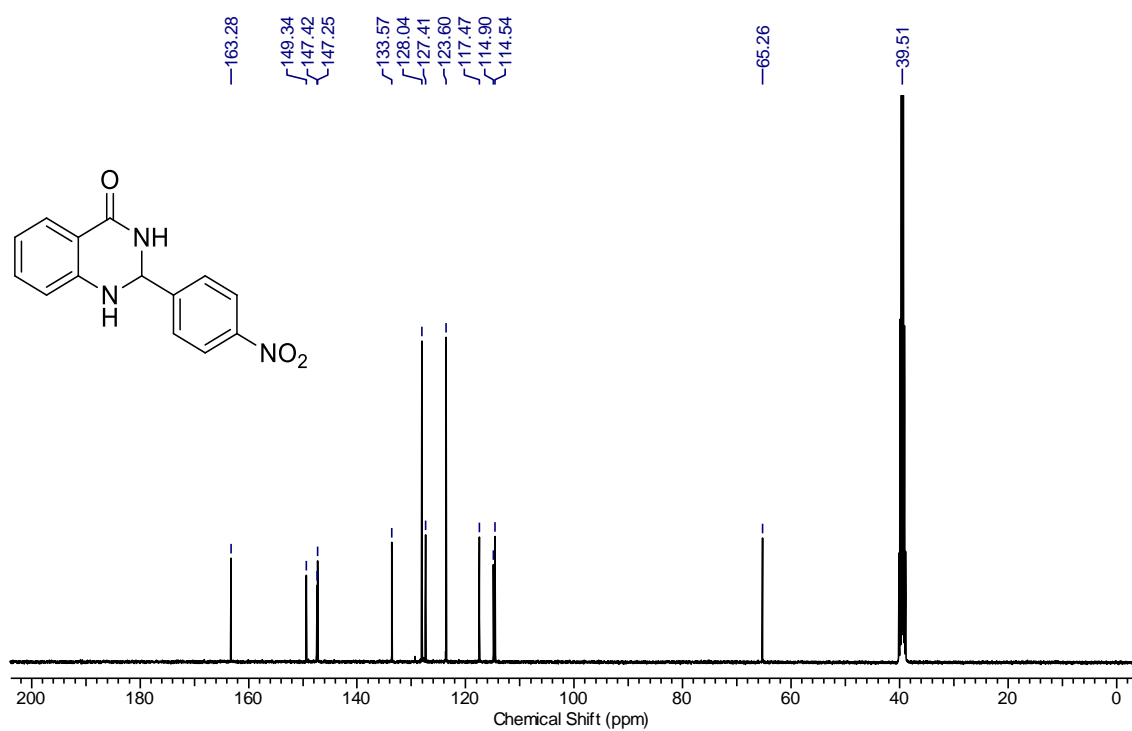
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61f**.



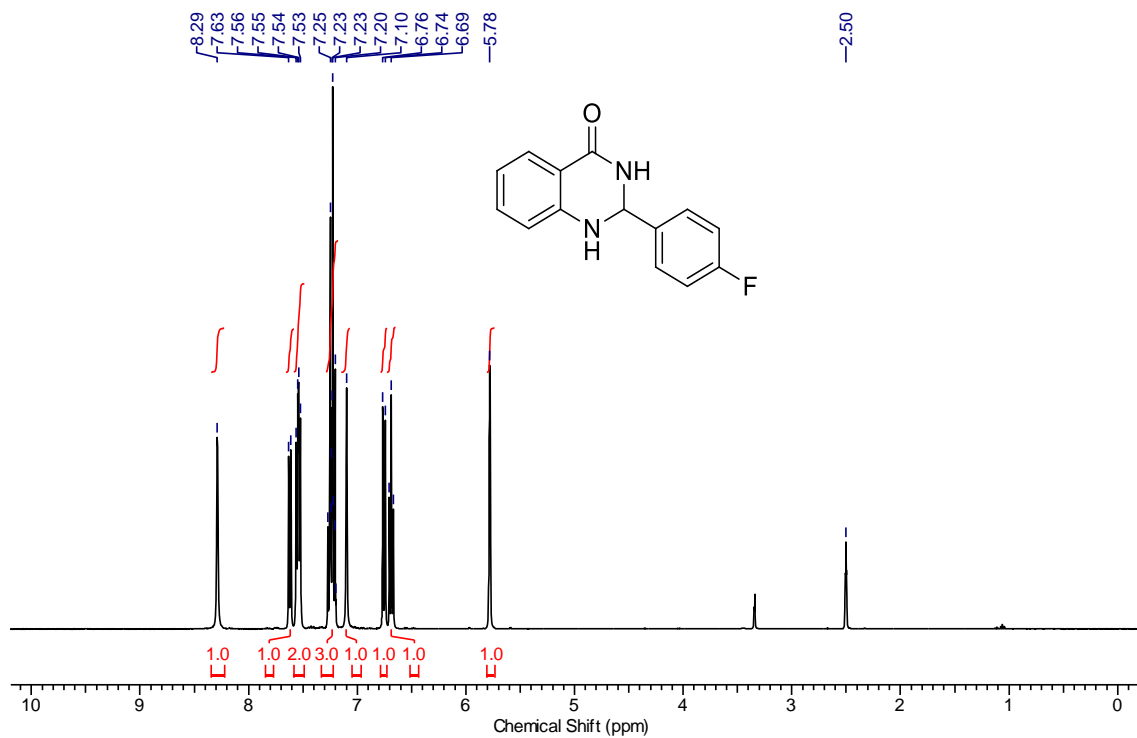
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **61f**.



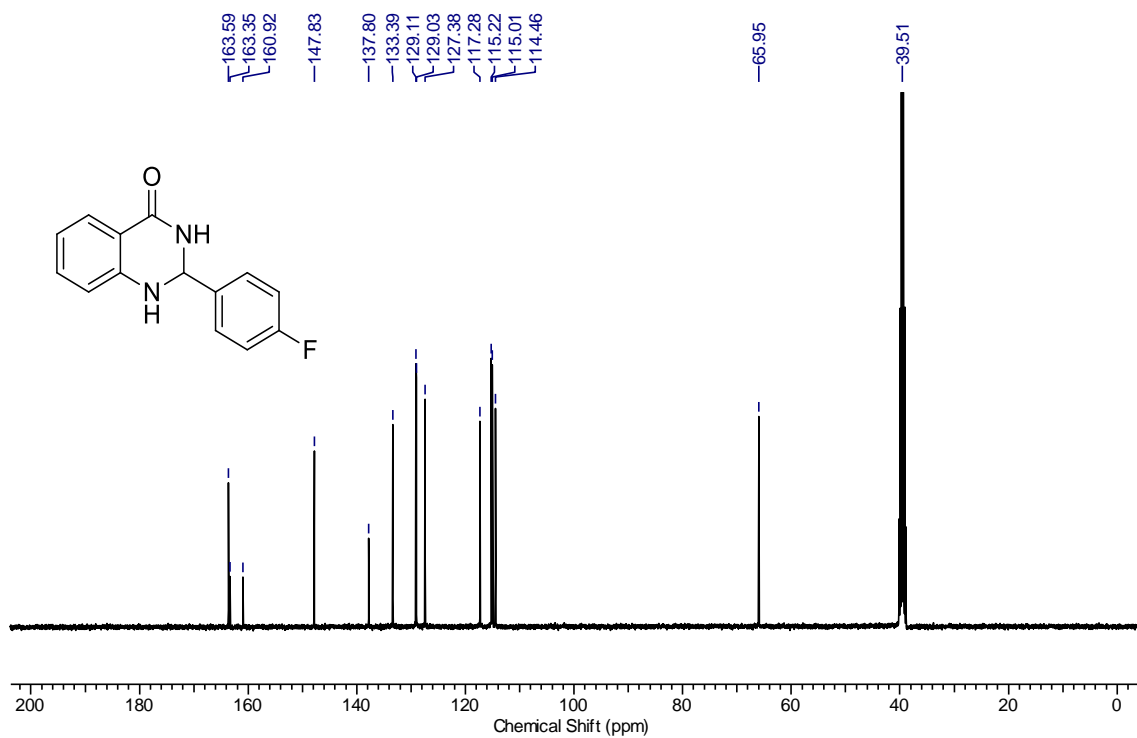
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **61g**.



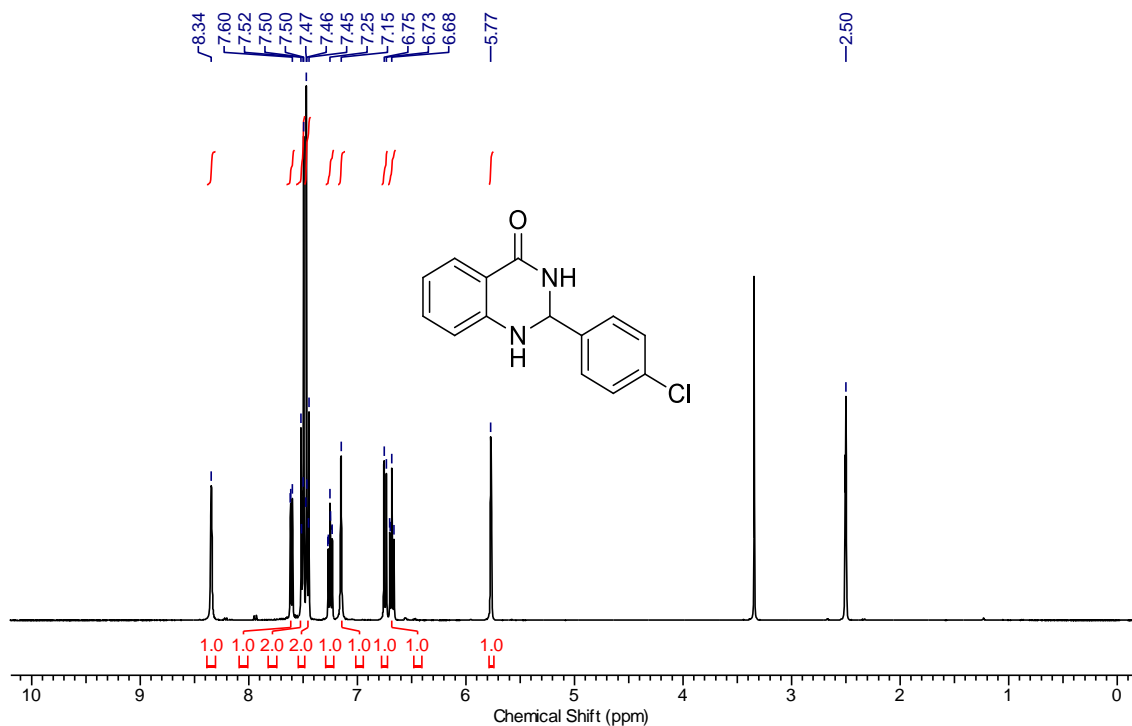
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **61g**.



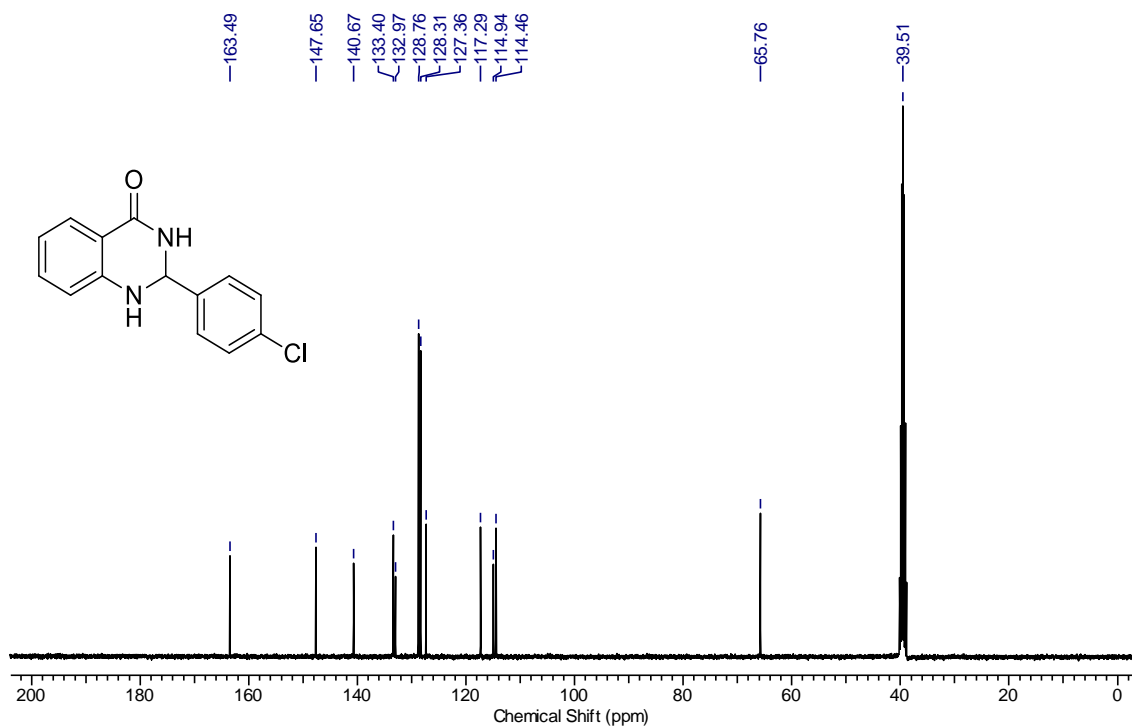
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **61h**.



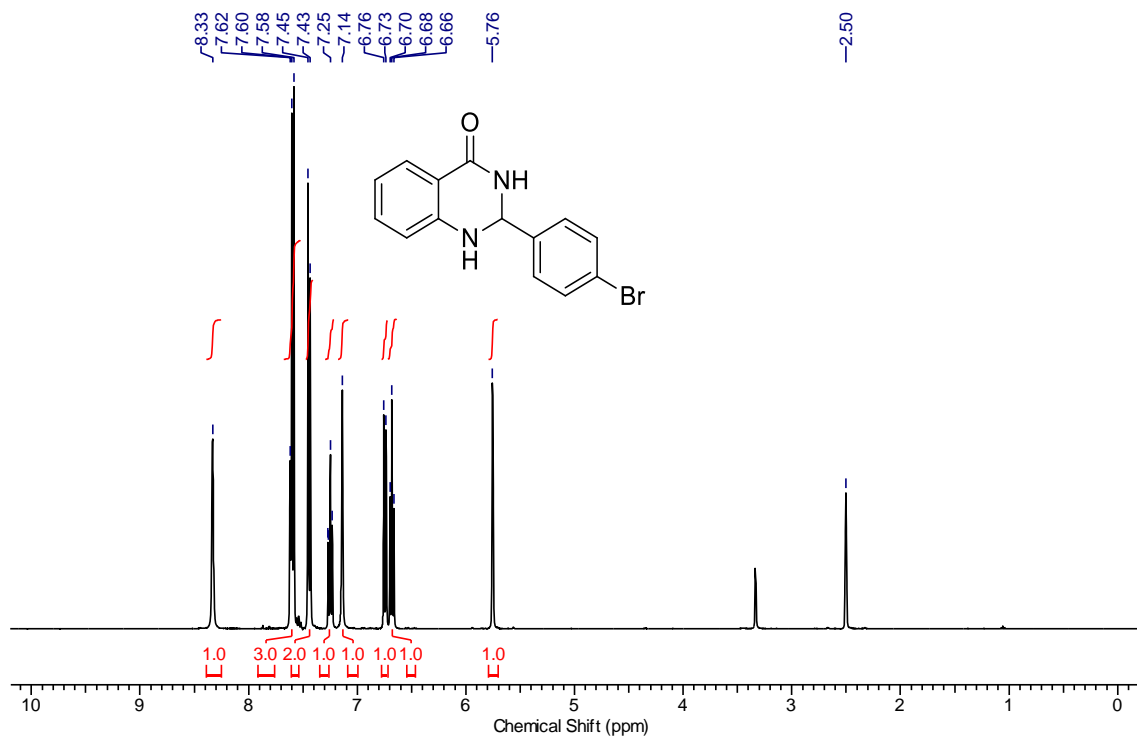
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **61h**.



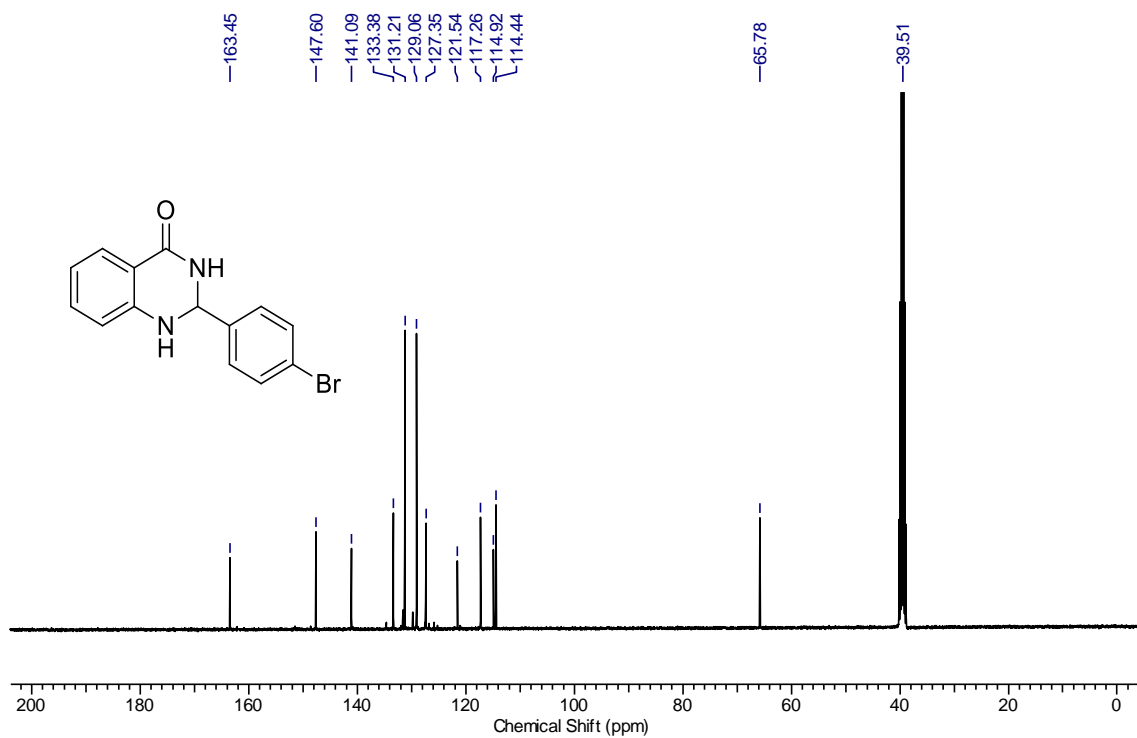
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61i**.



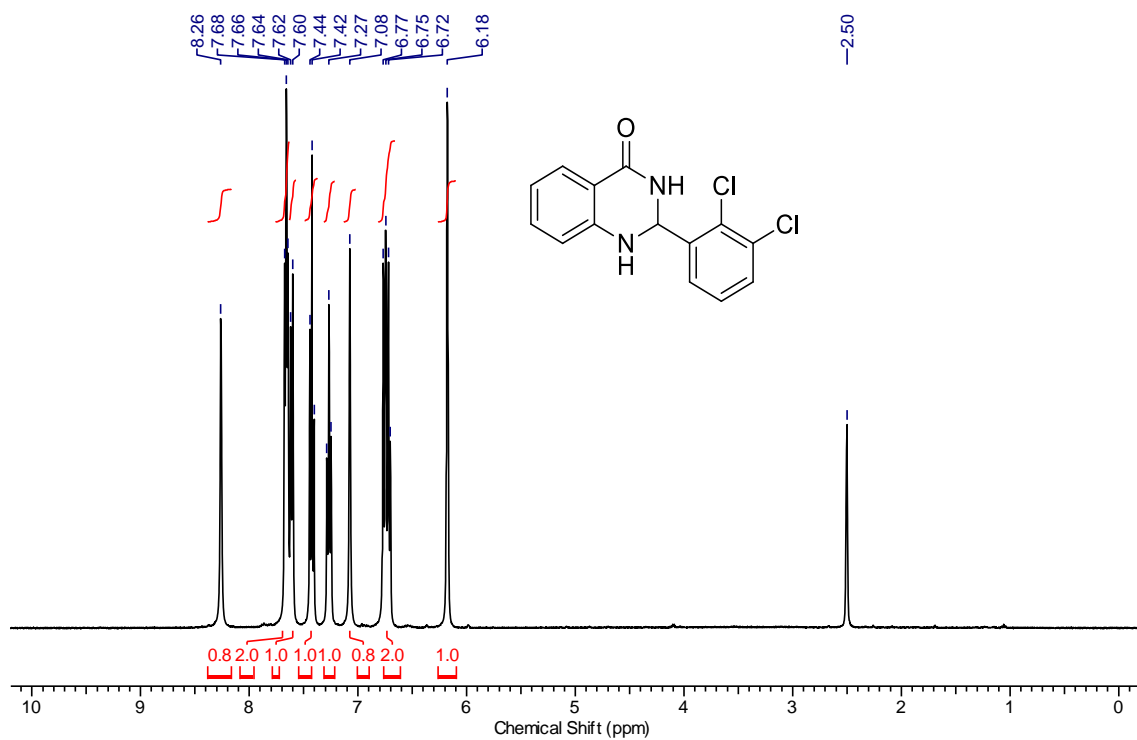
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **61i**.



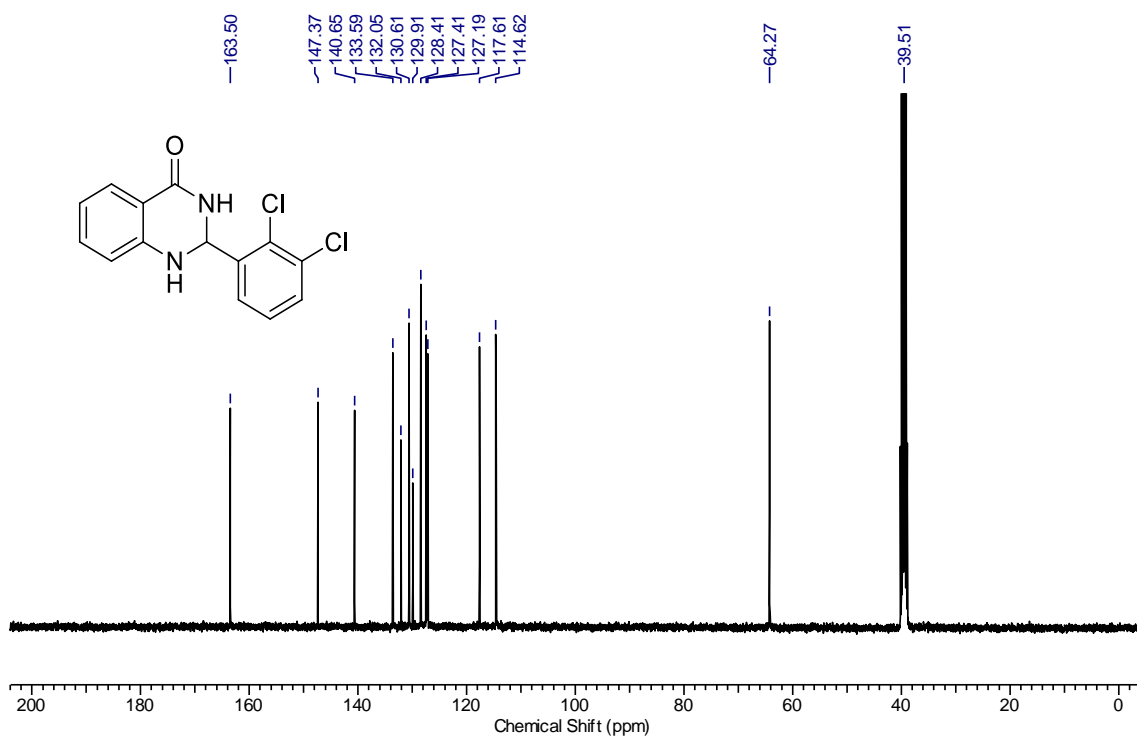
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **61j**.



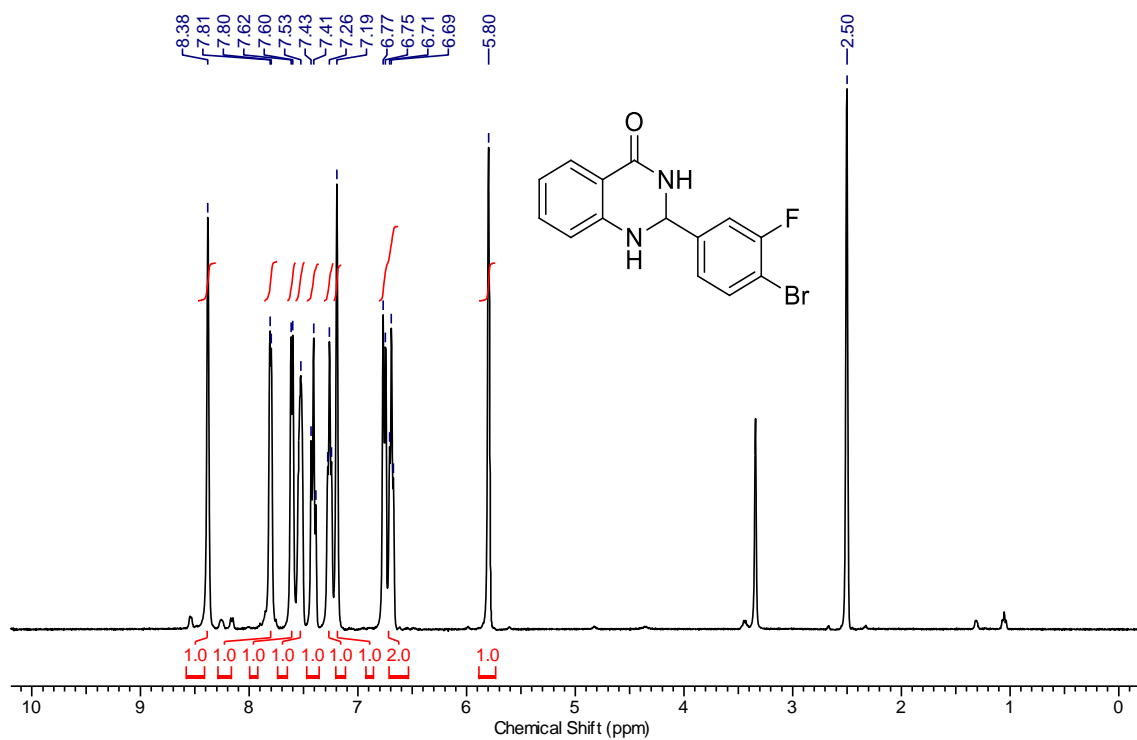
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **61j**.



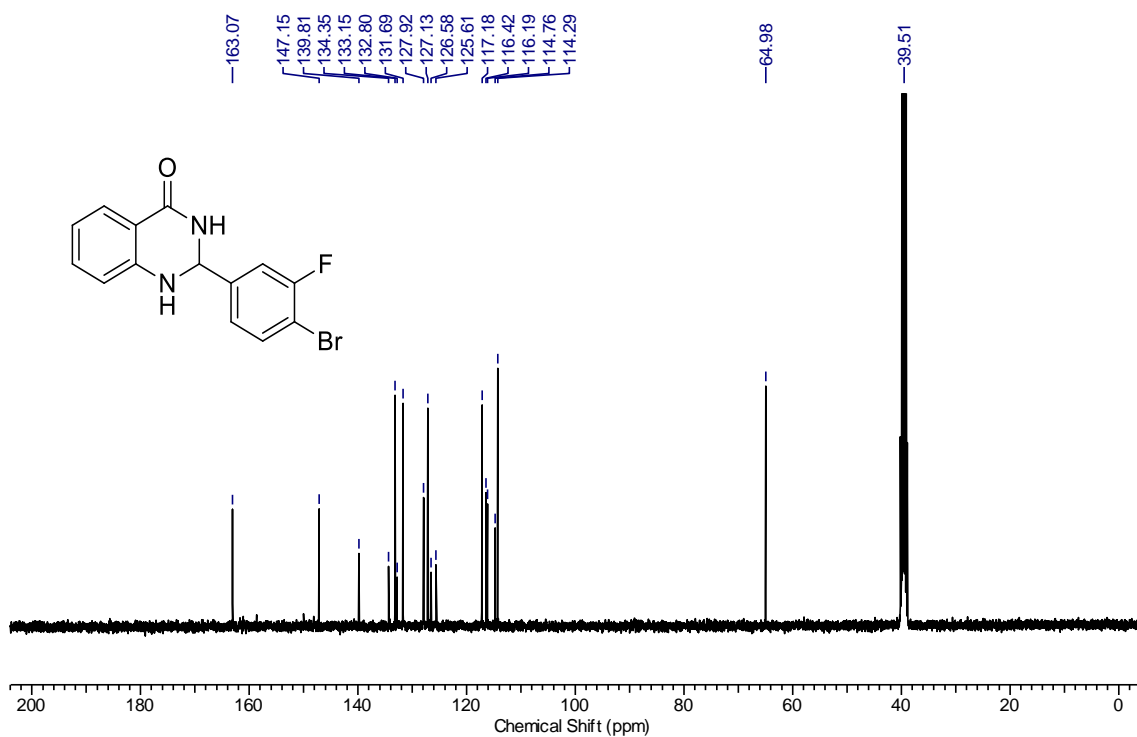
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61k**.



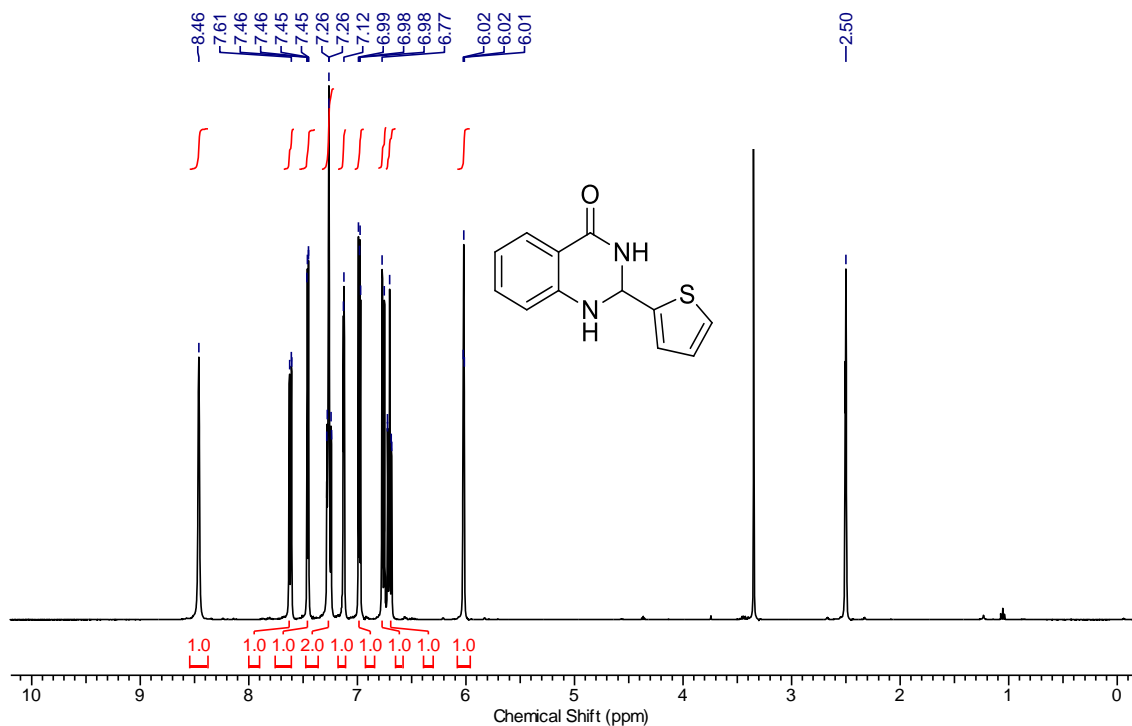
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **61k**.



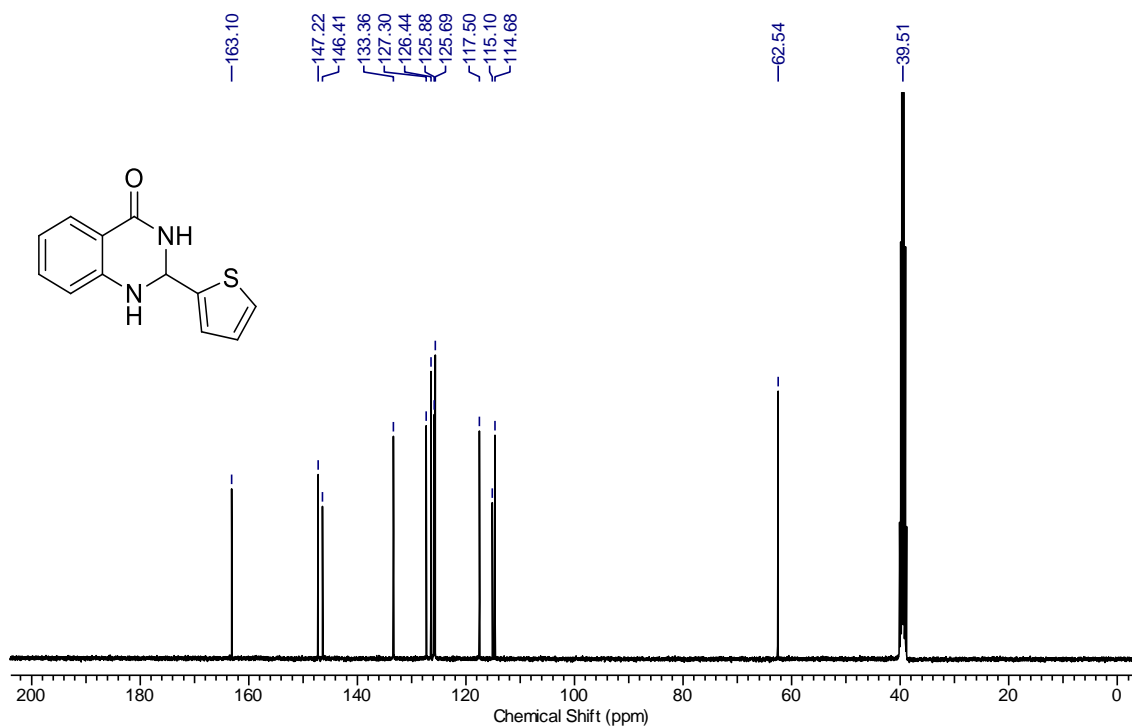
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61I**.



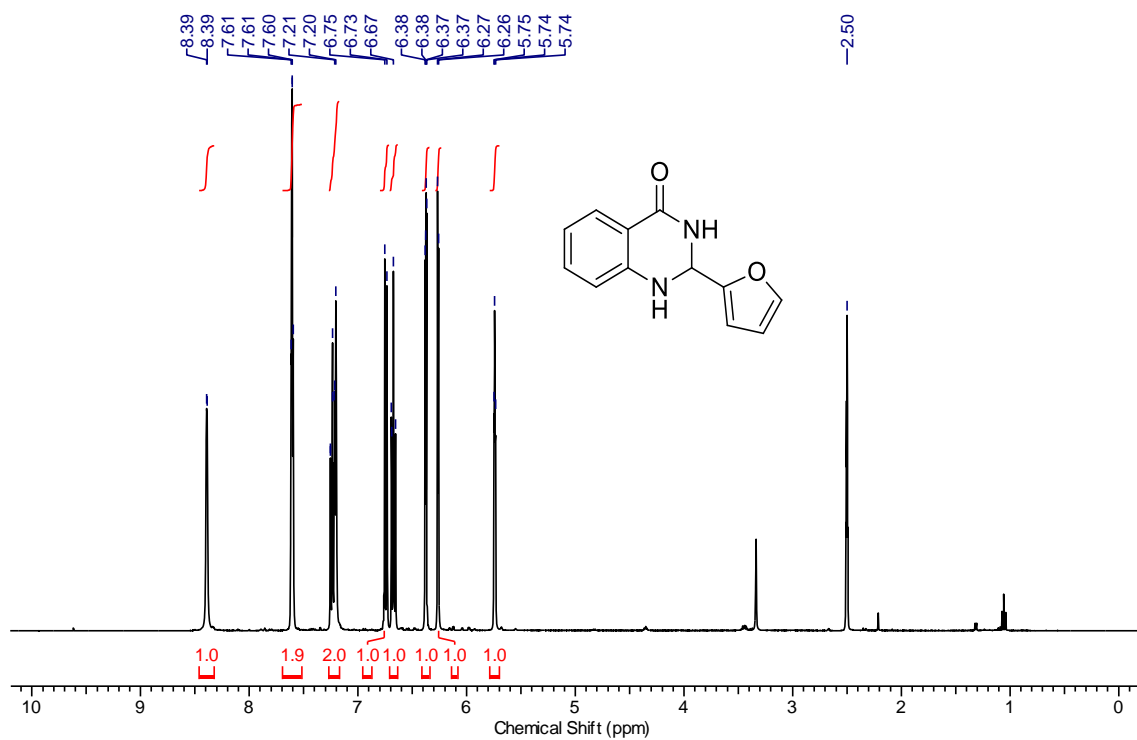
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **61I**.



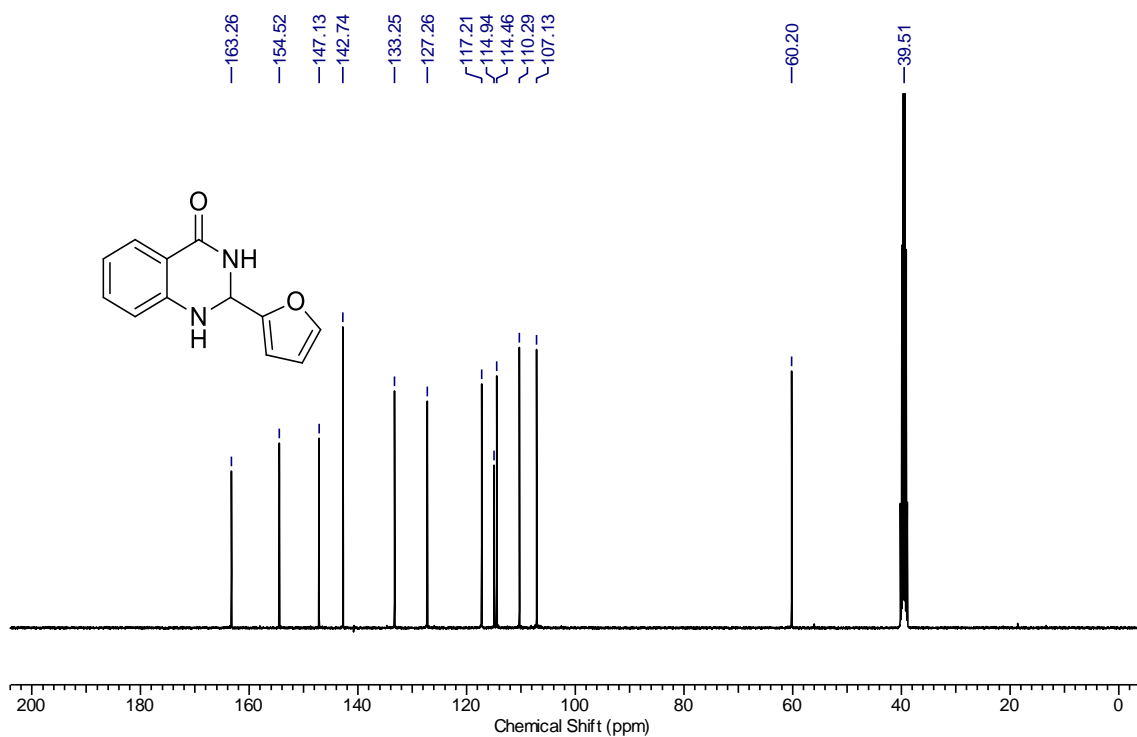
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de **61m**.



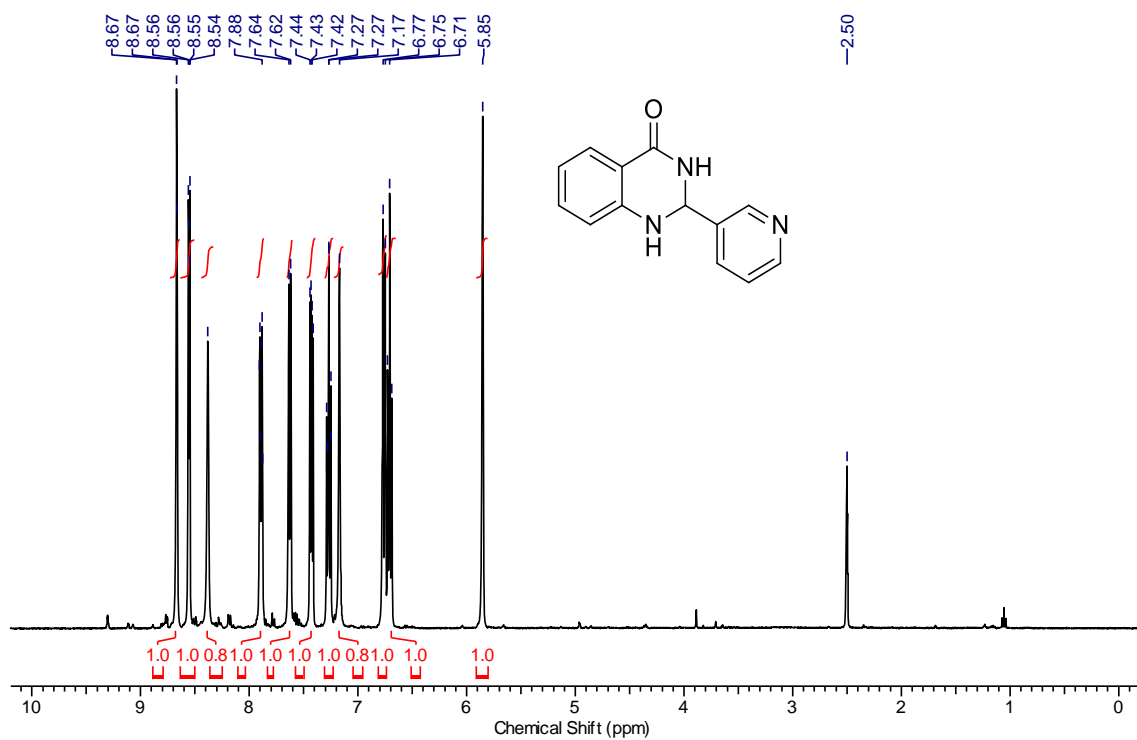
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de **61m**.



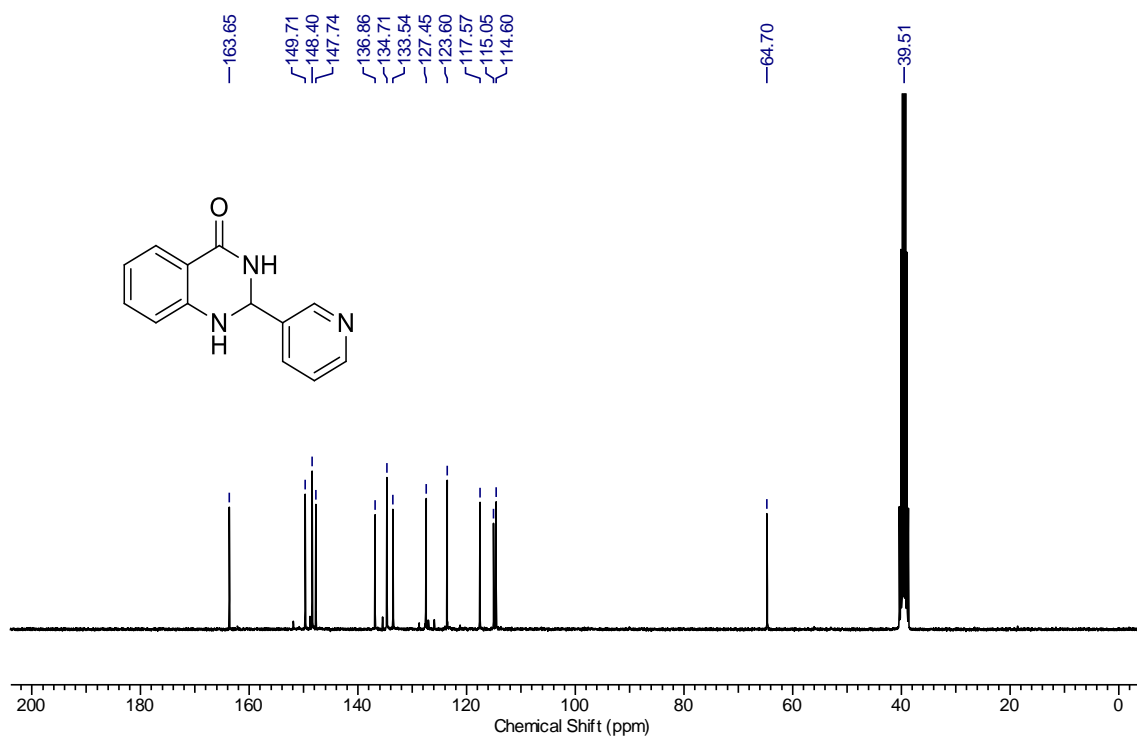
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61n**.



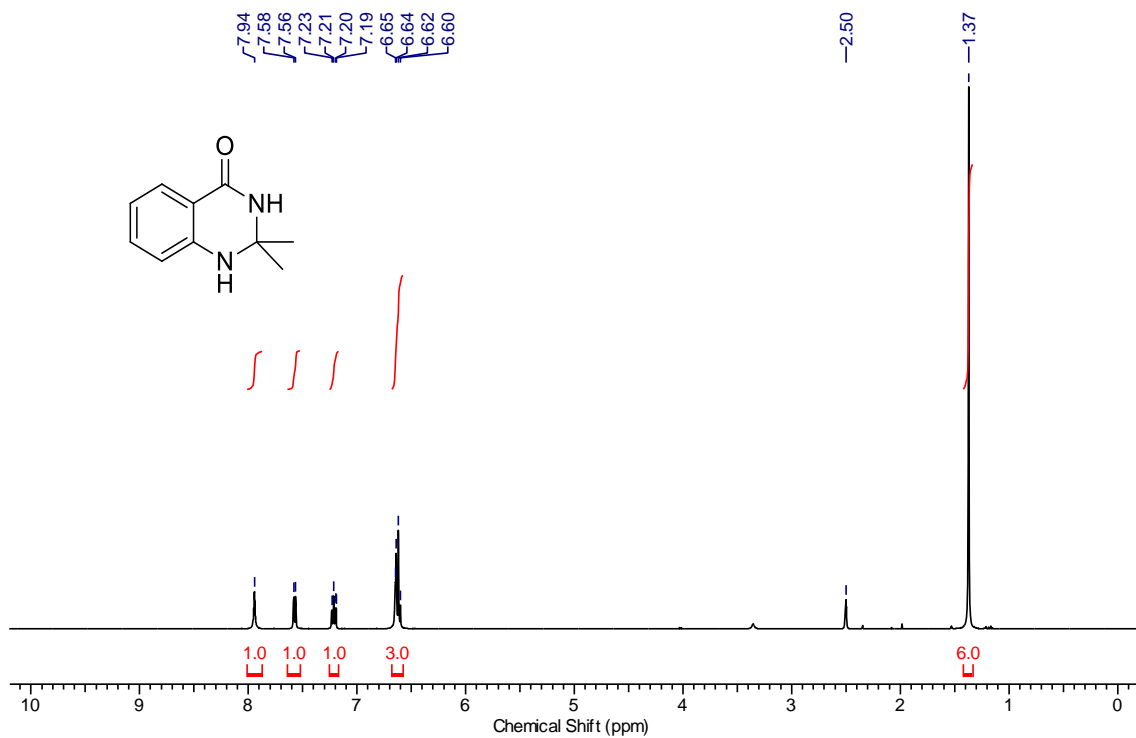
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **61n**.



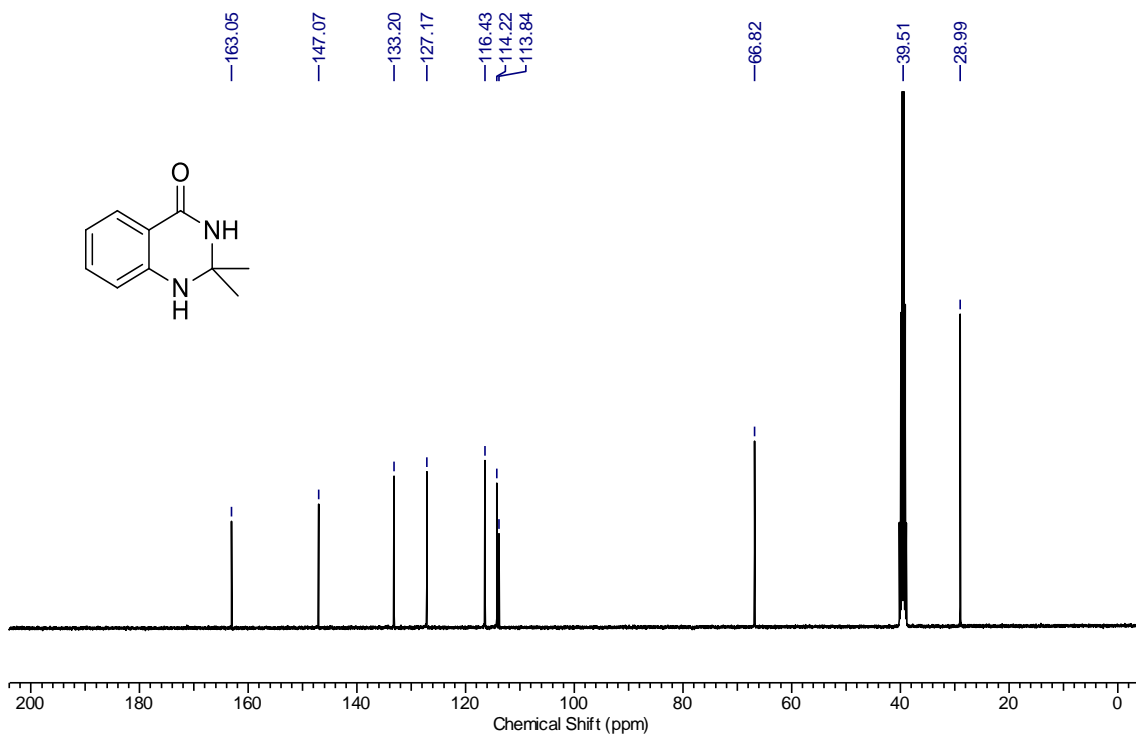
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **61o**.



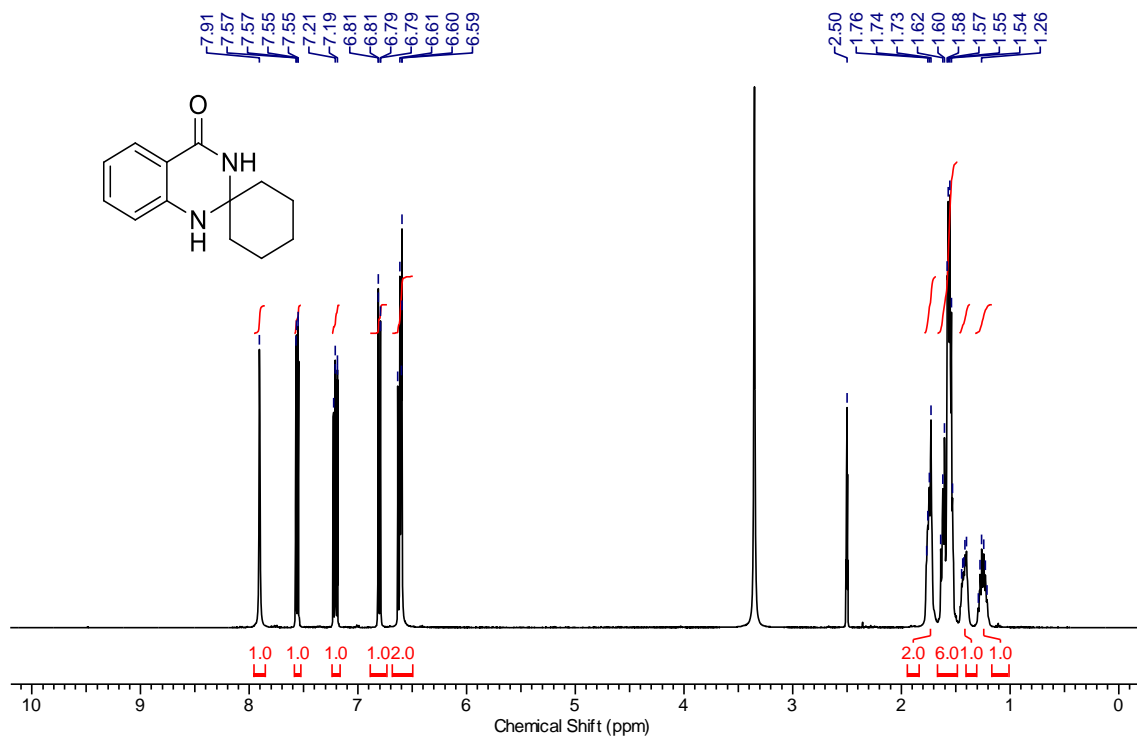
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **61o**.



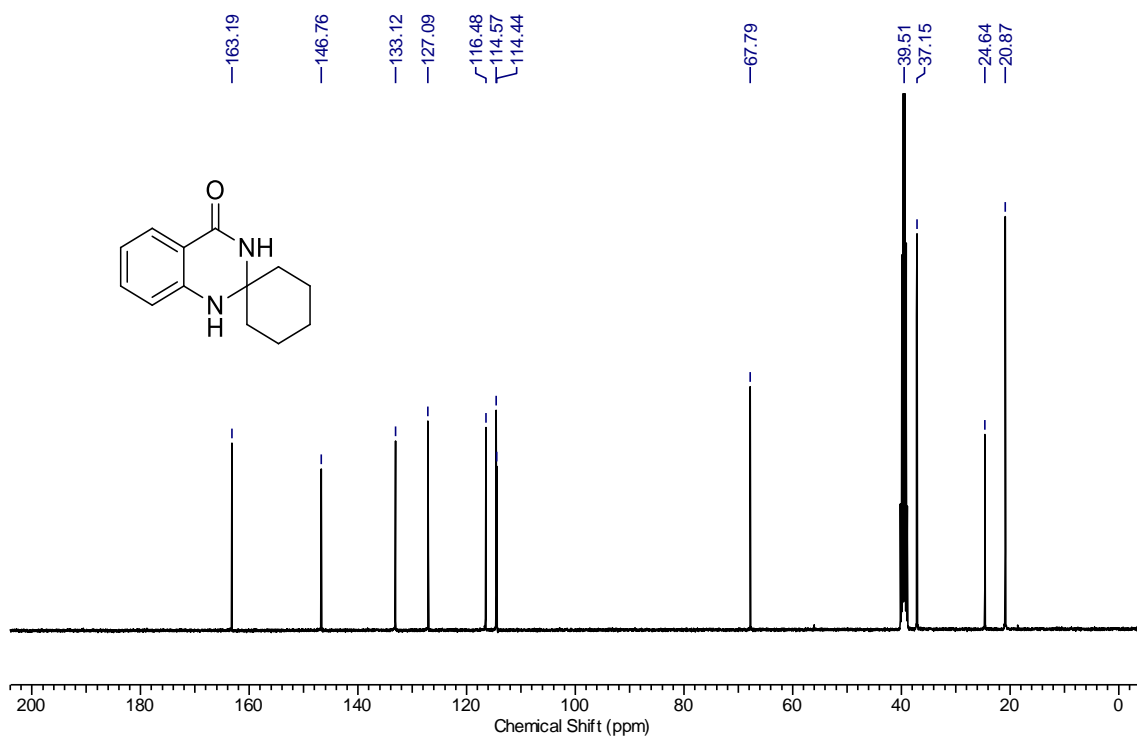
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **61p**.



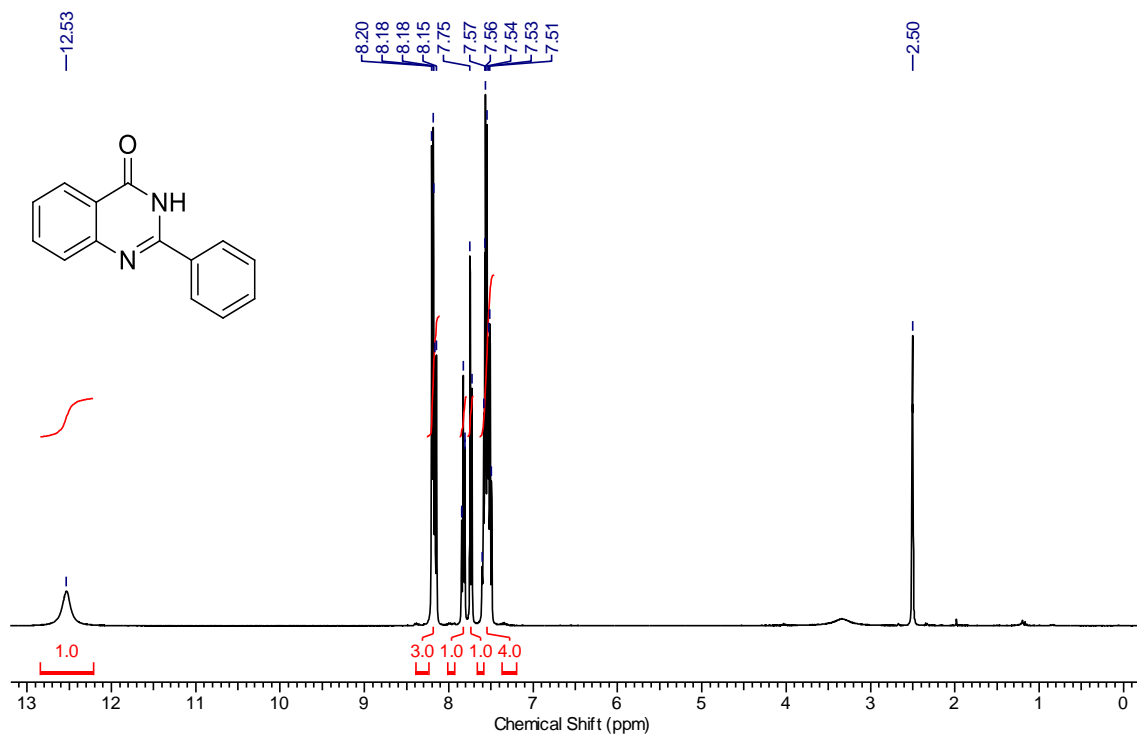
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **61p**.



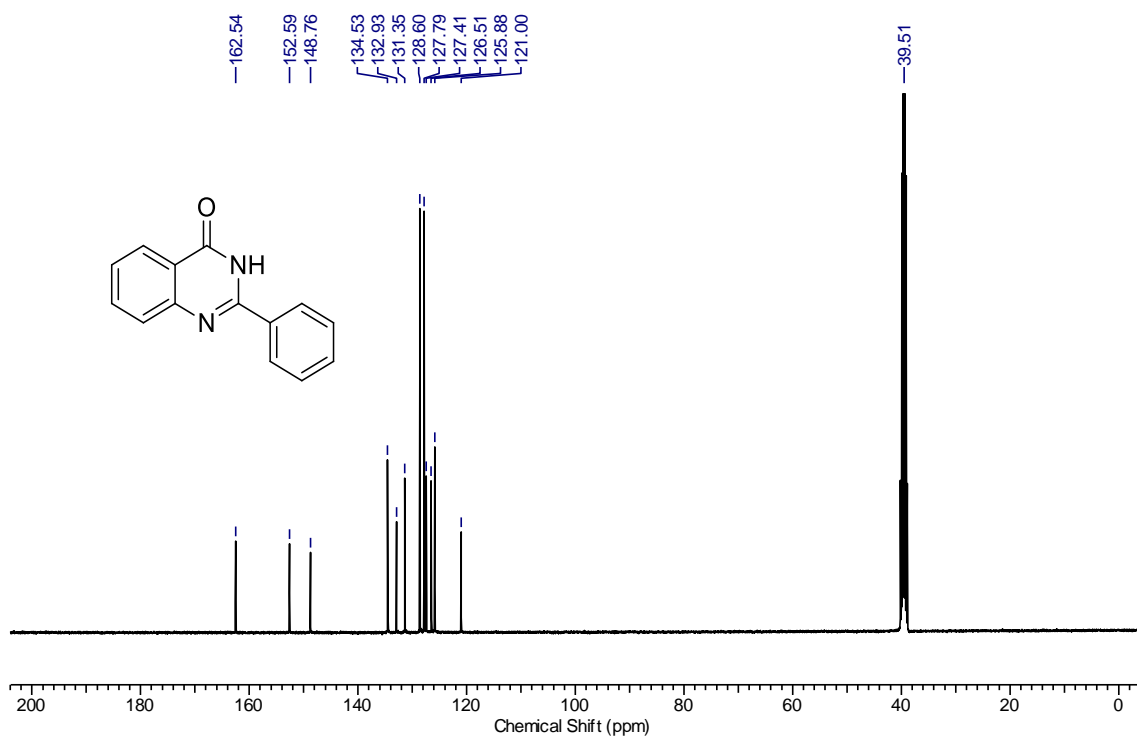
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **61q**.



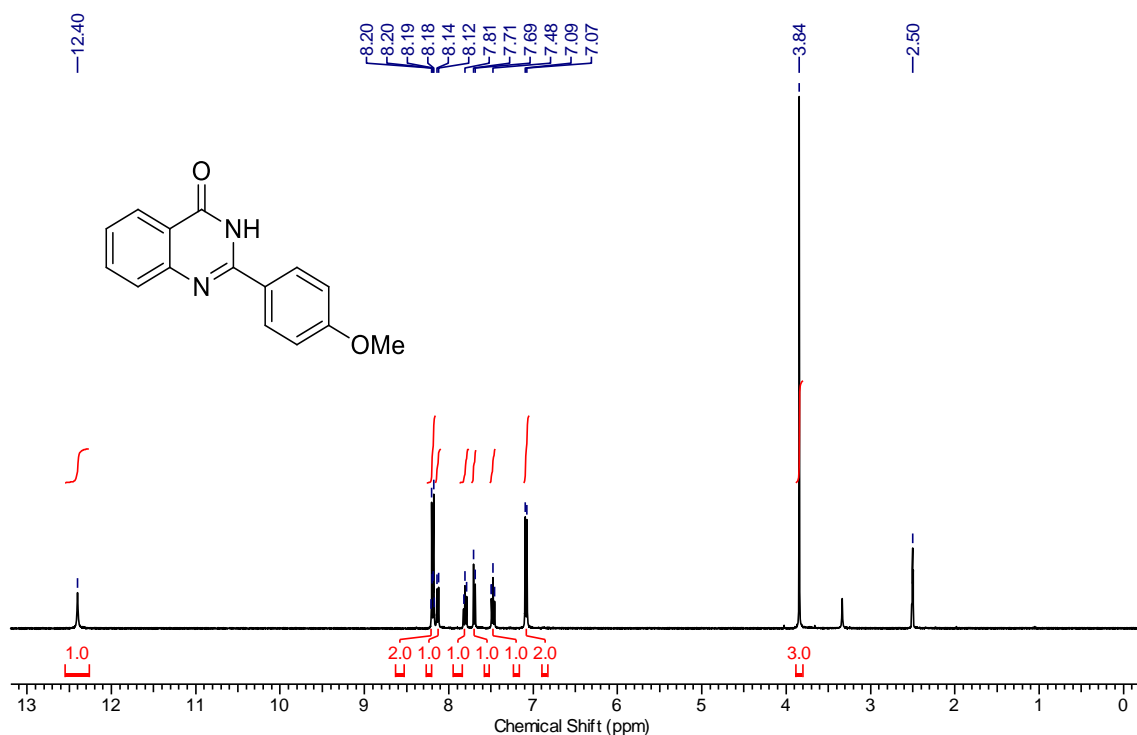
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **61q**.



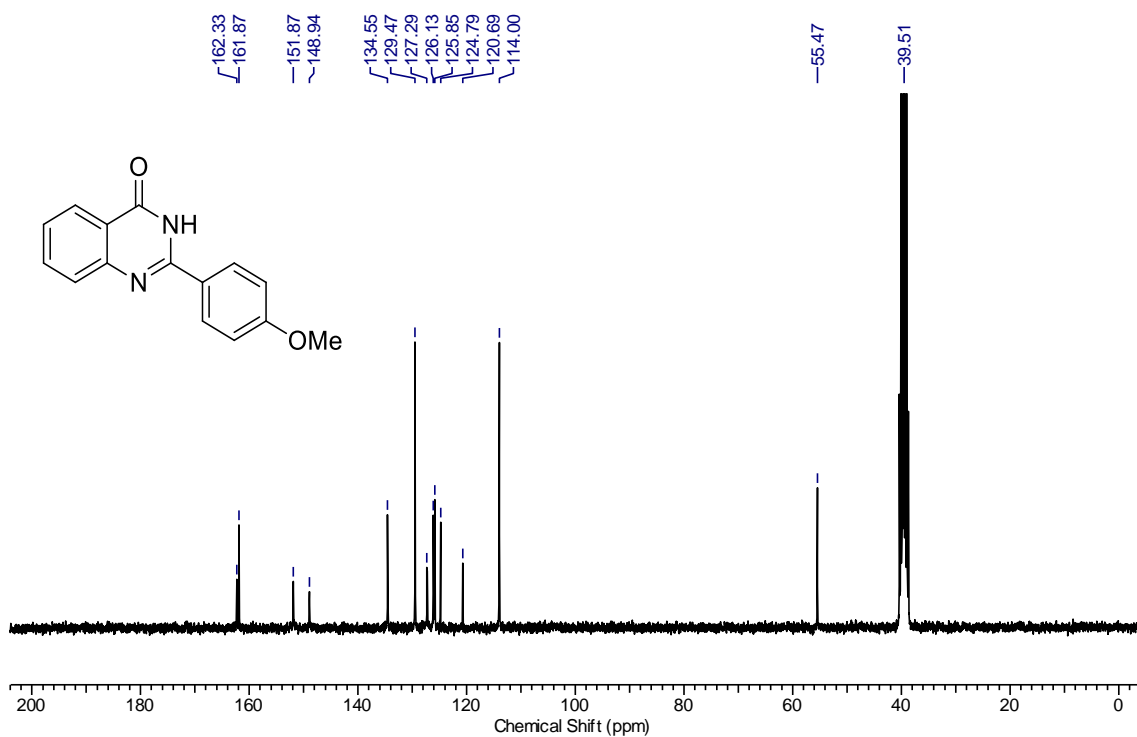
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **62a**.



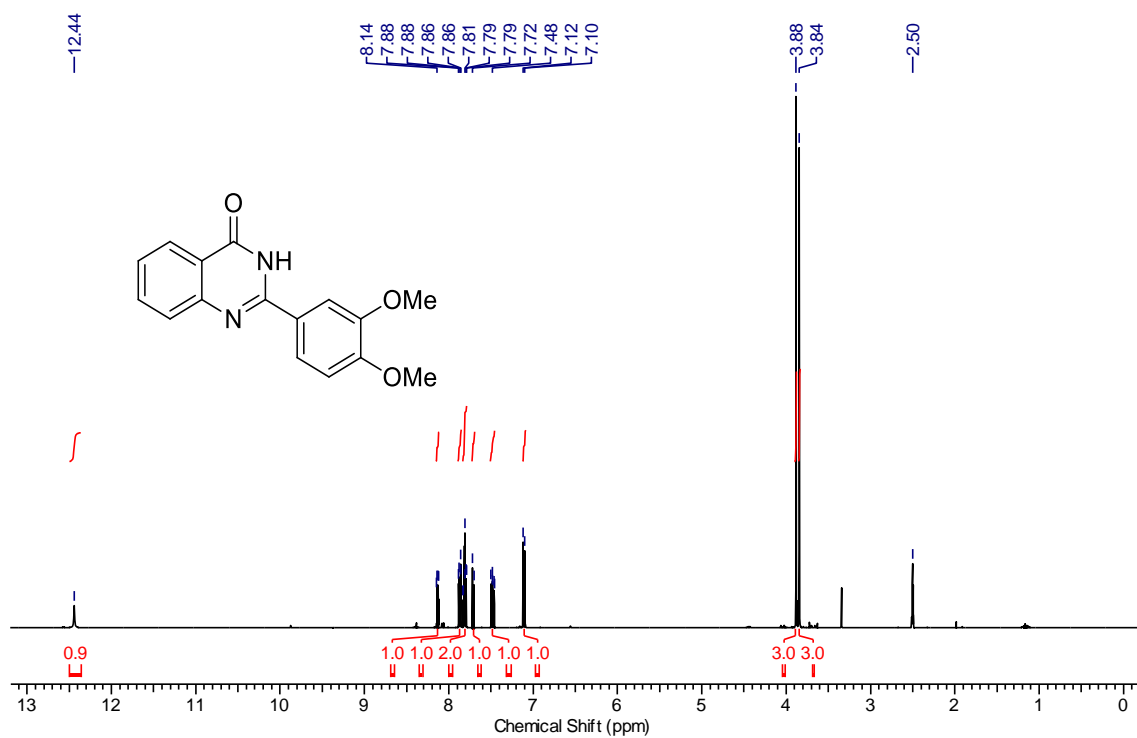
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **62a**.



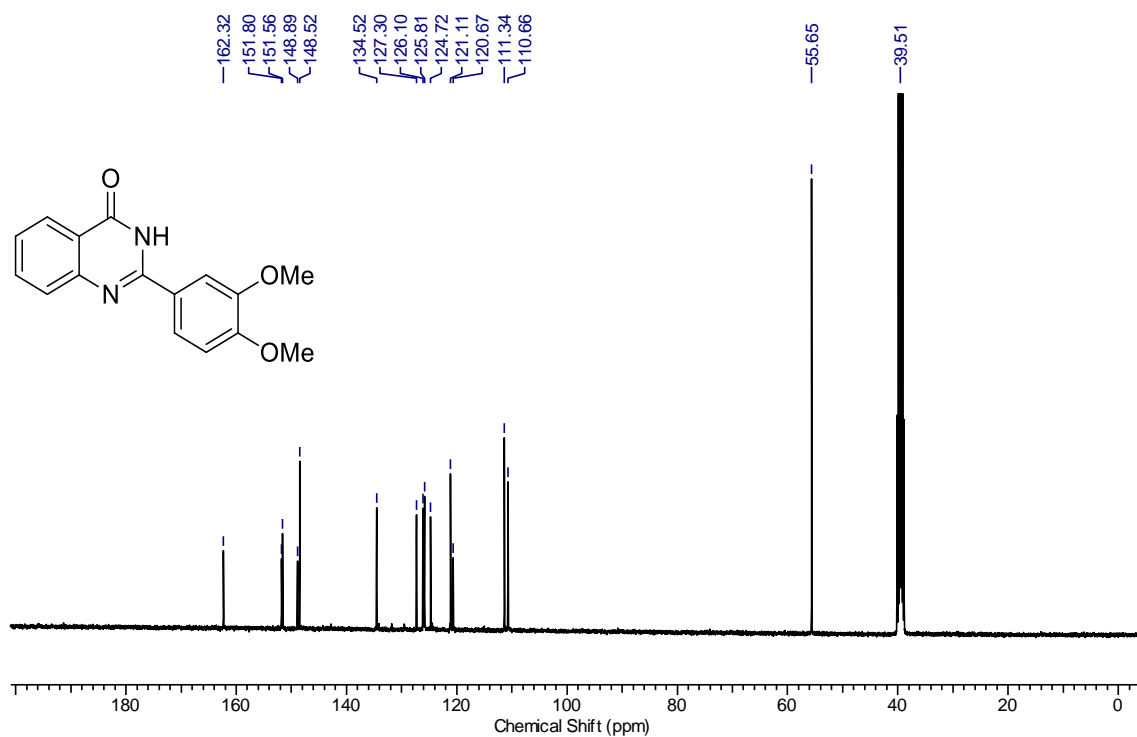
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **62b**.



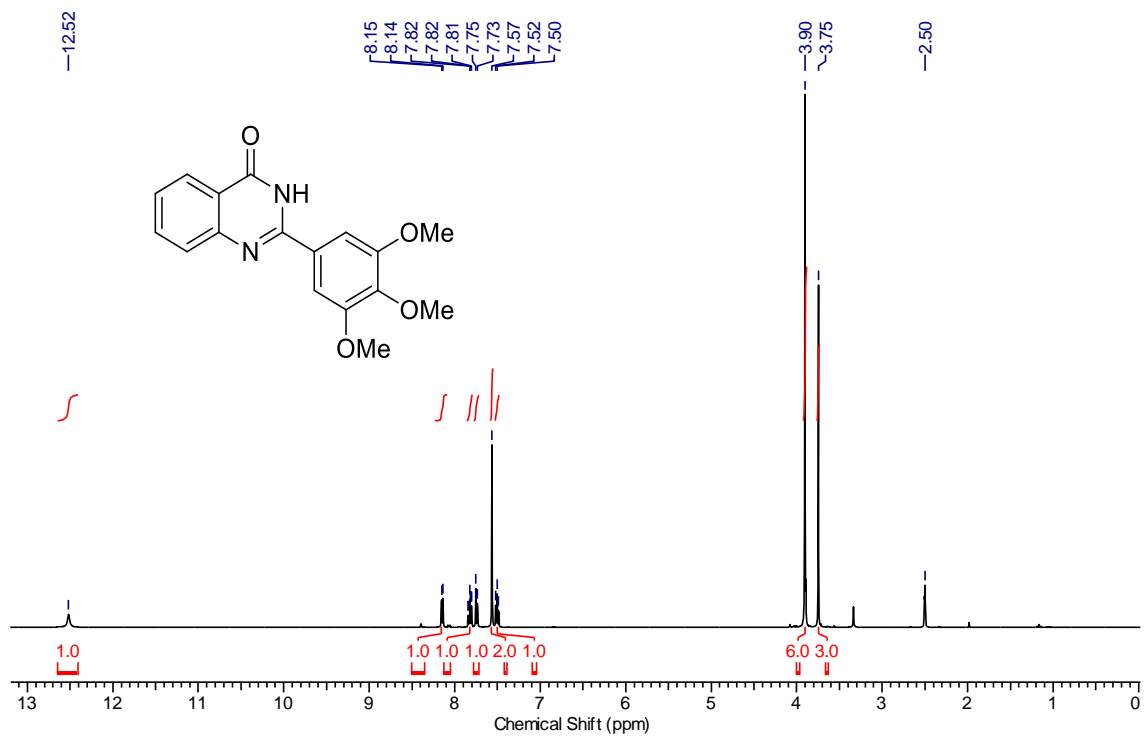
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **62b**.



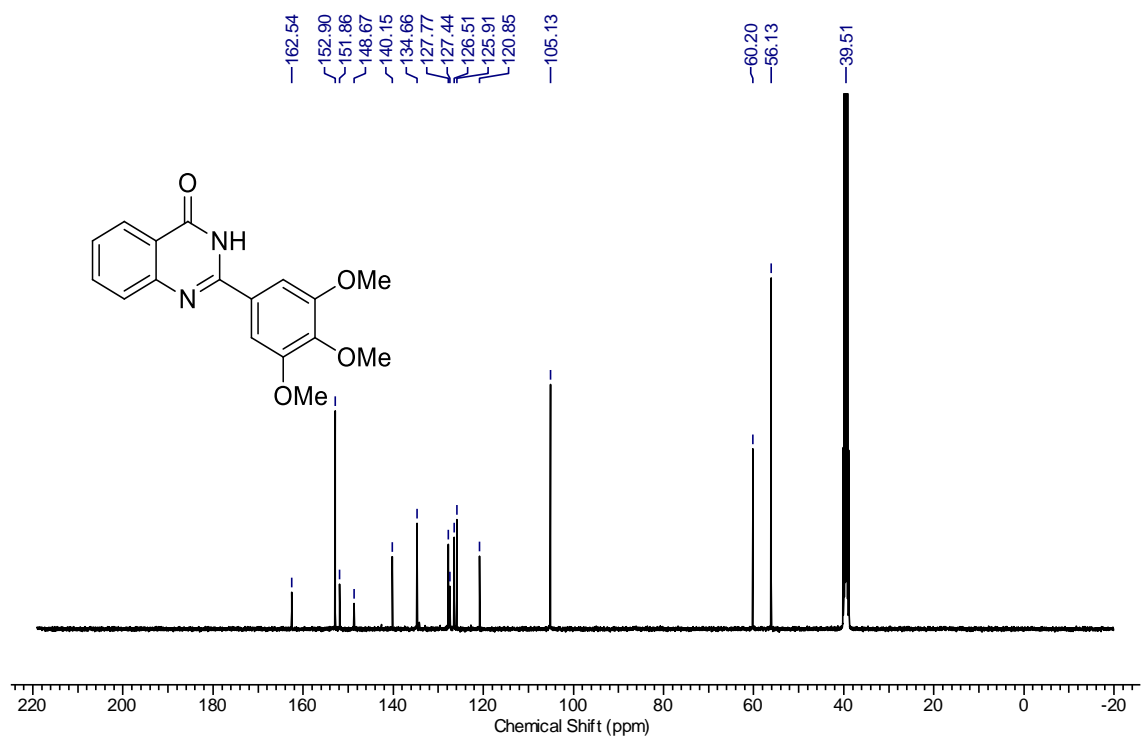
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **62c**.



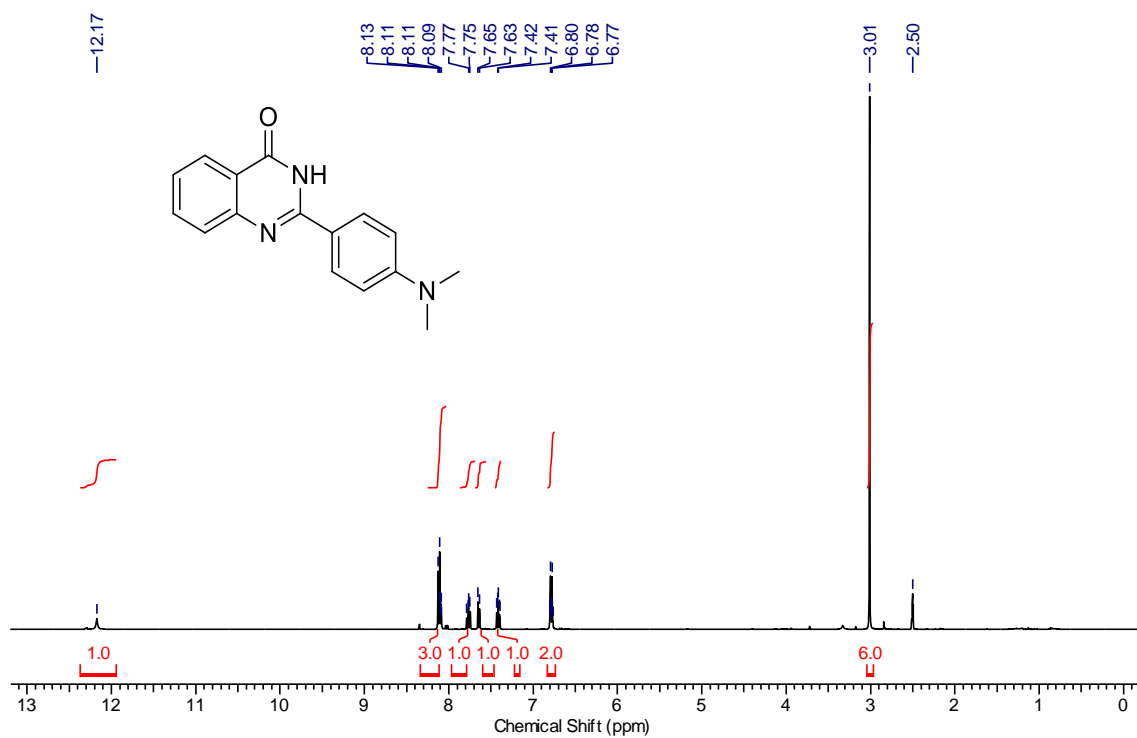
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **62c**.



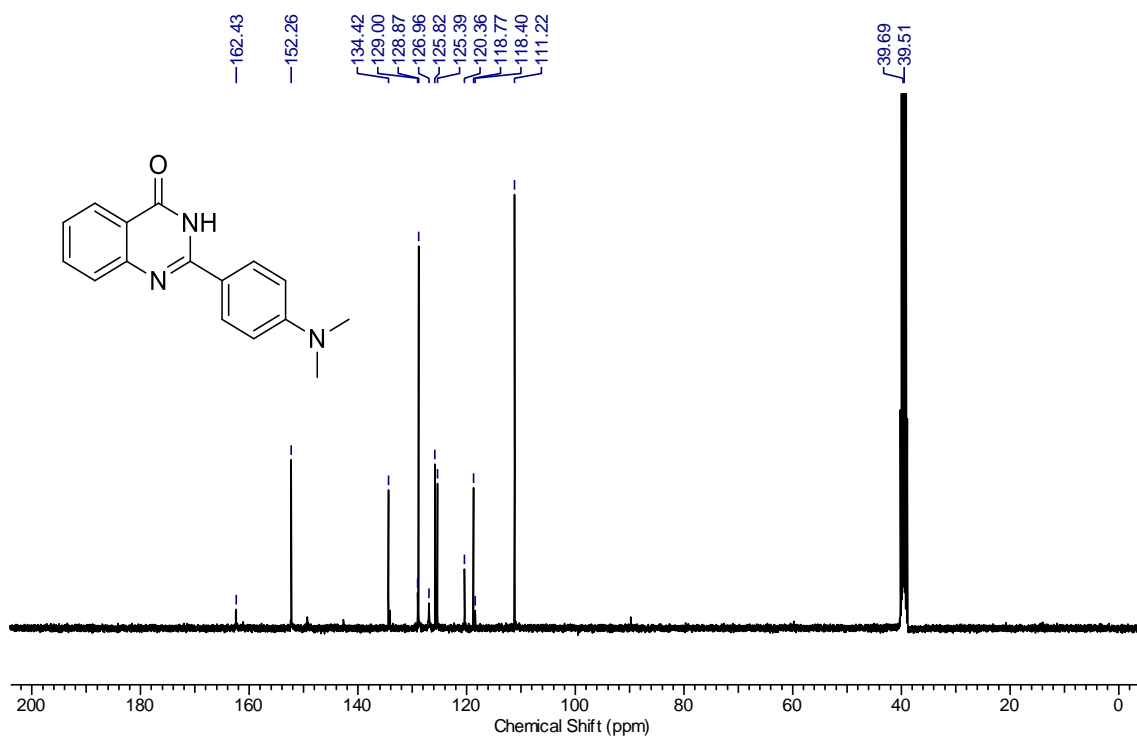
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **62d**.



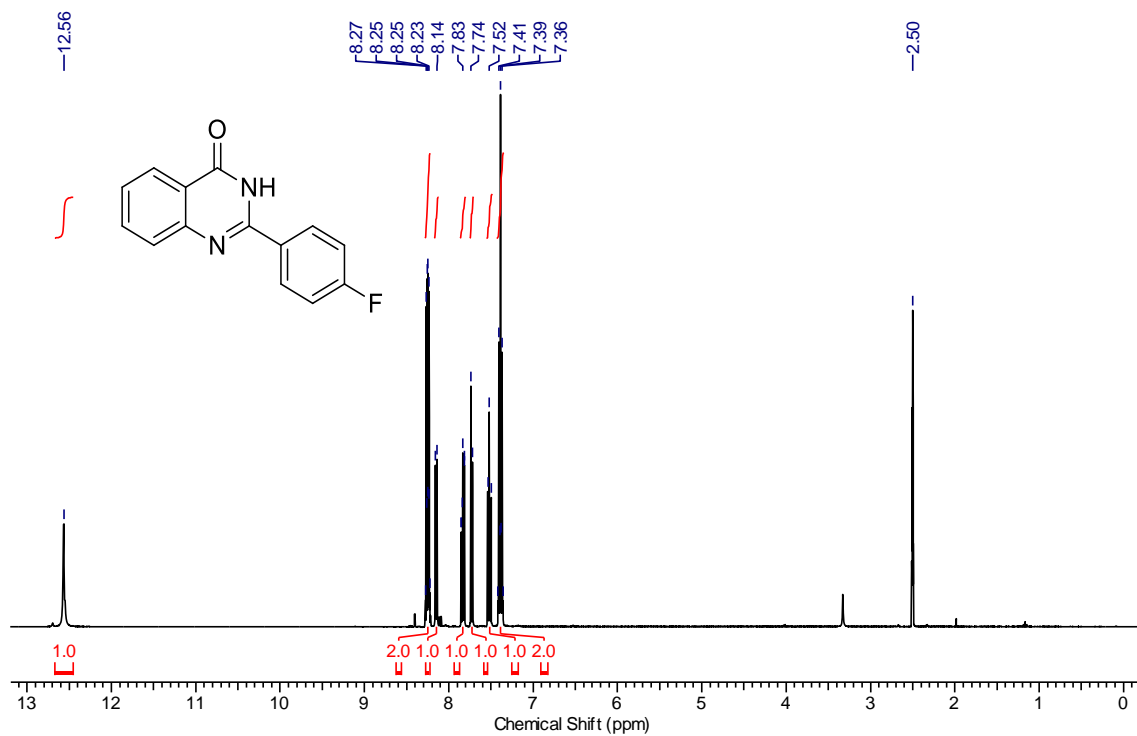
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **62d**.



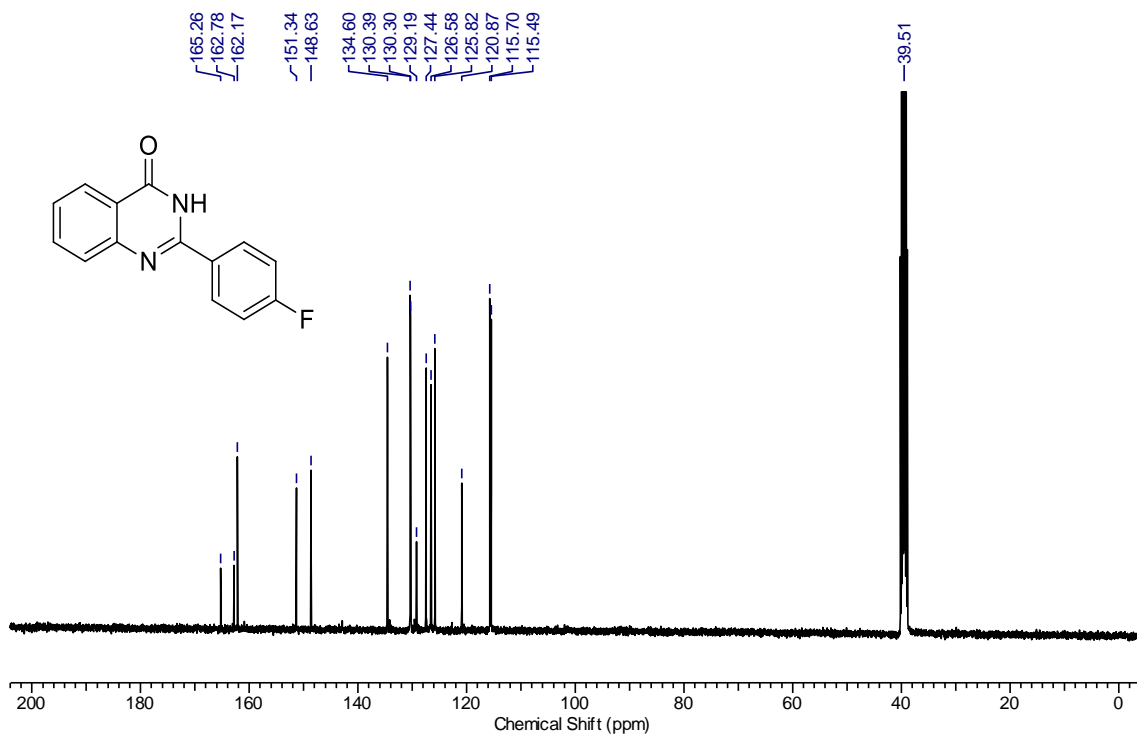
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **62e**.



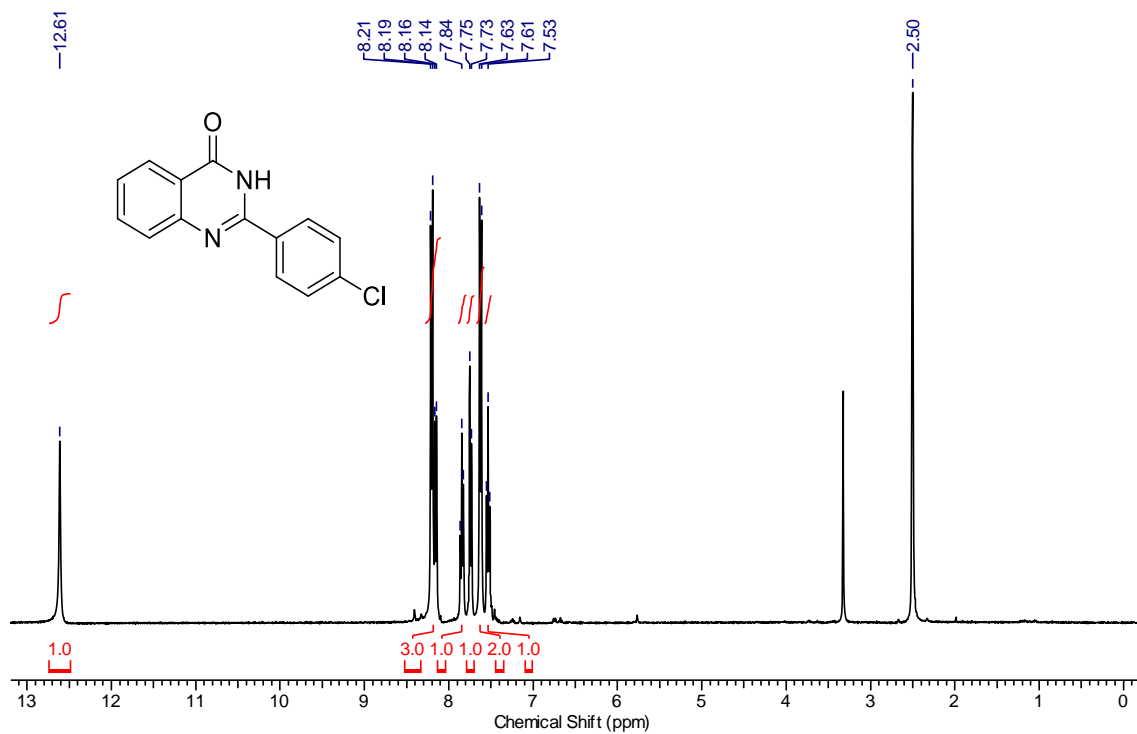
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **62e**.



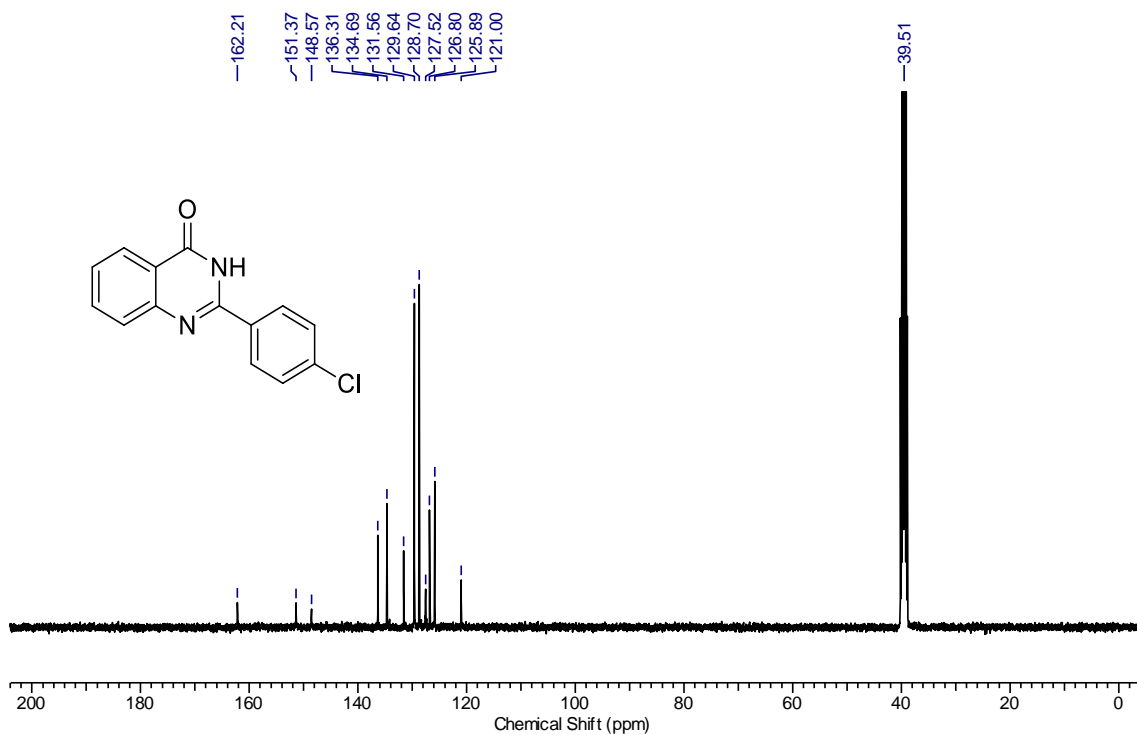
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **62f**.



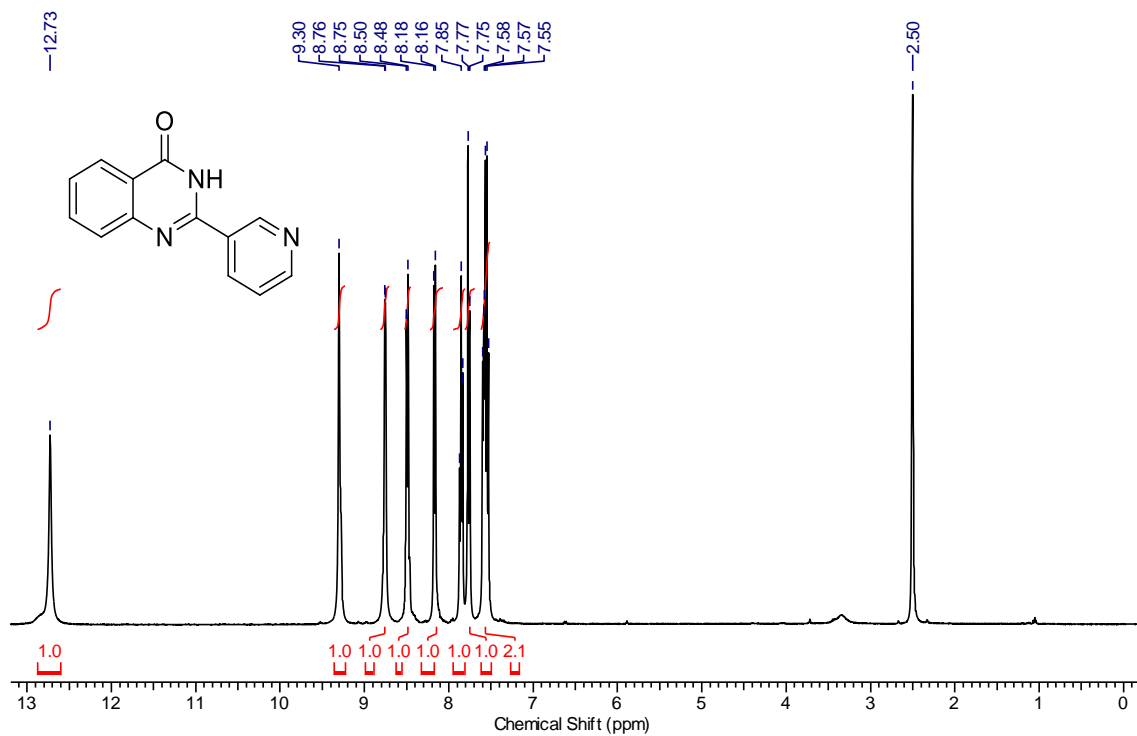
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **62f**.



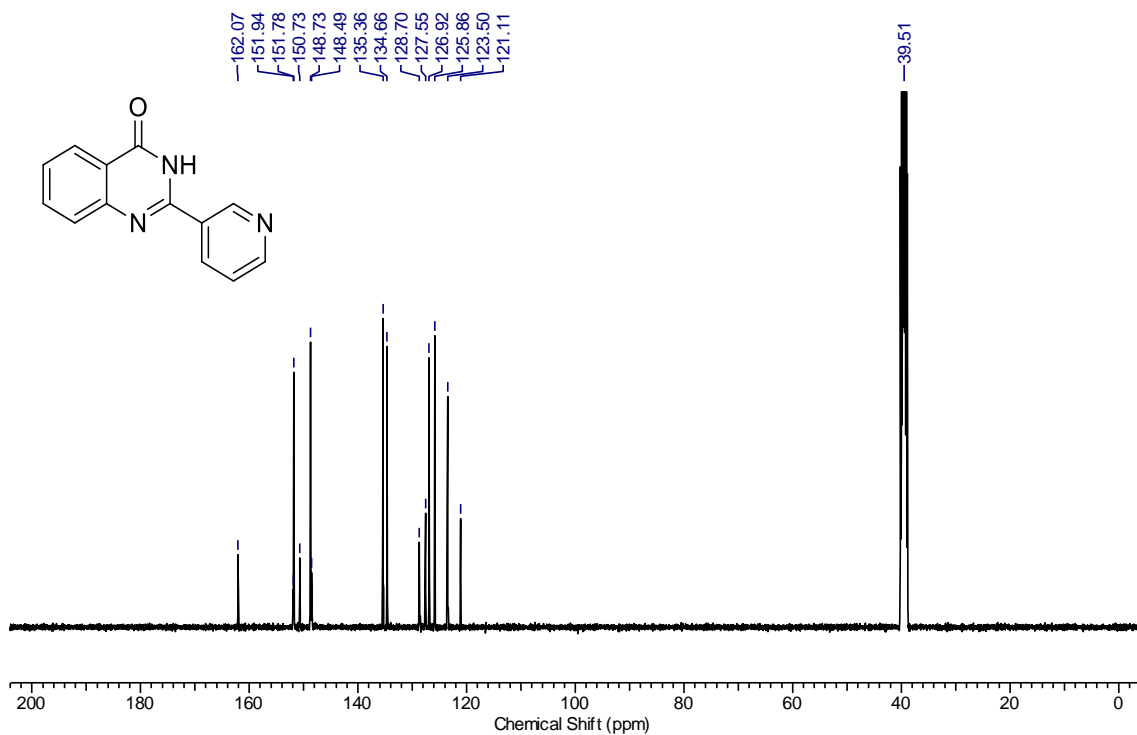
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **62g**.



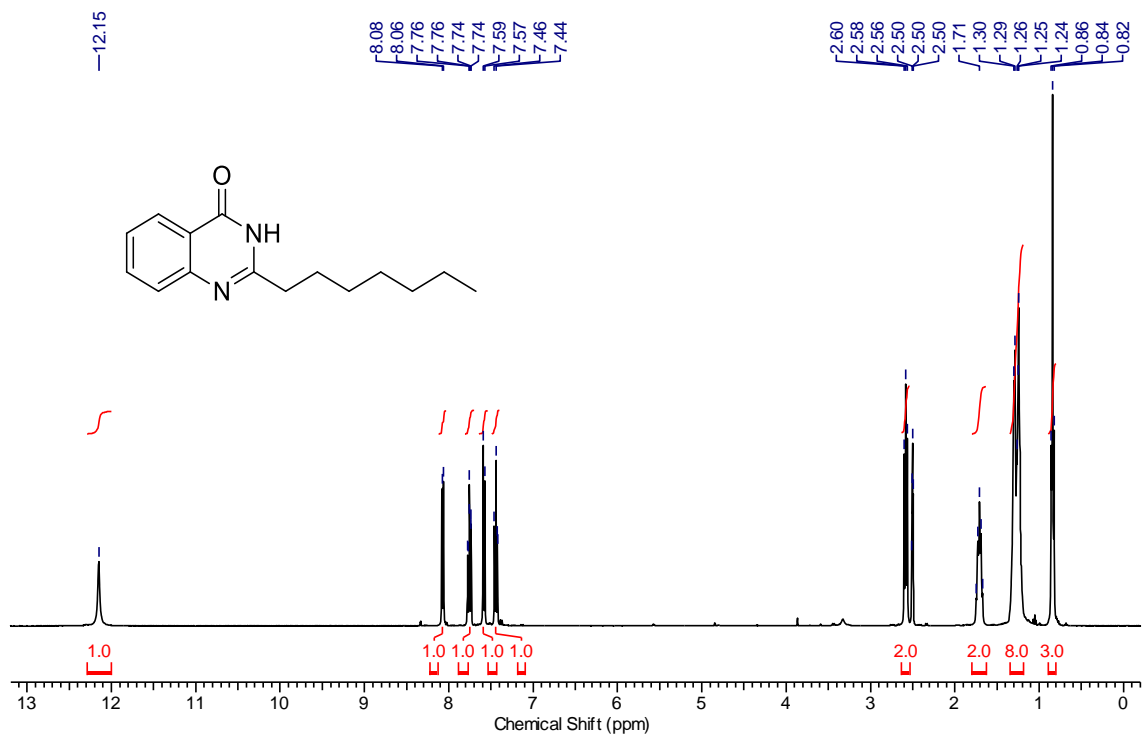
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **62g**.



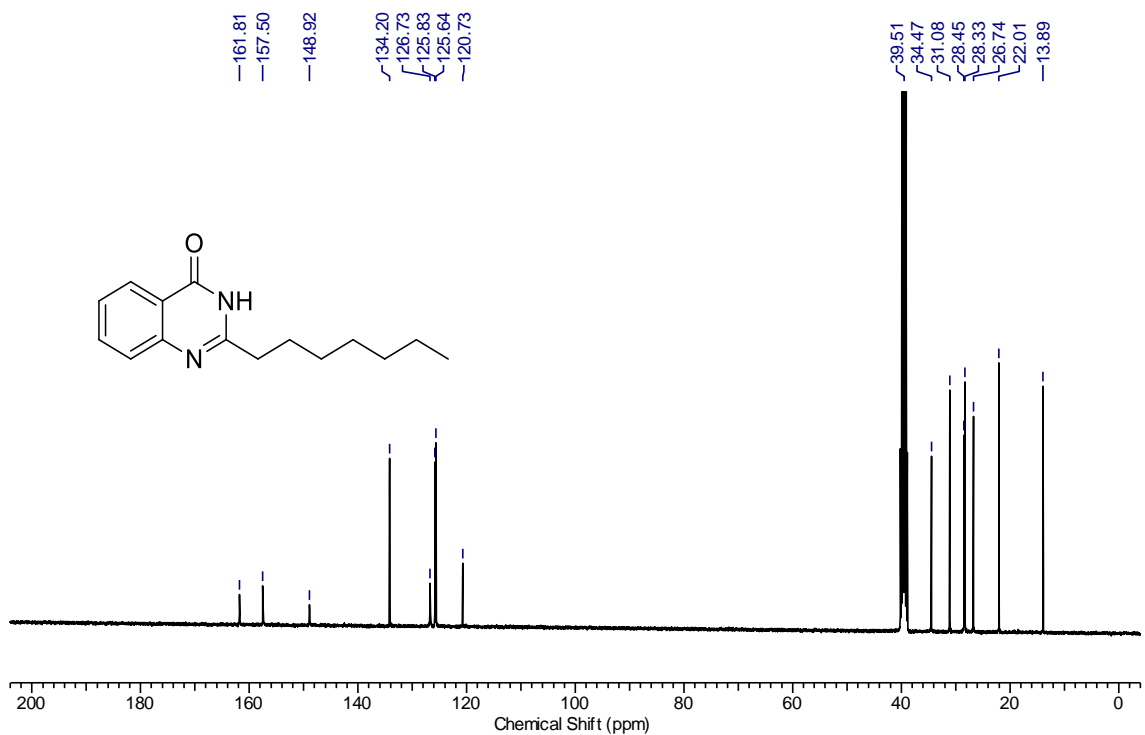
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **62h**.



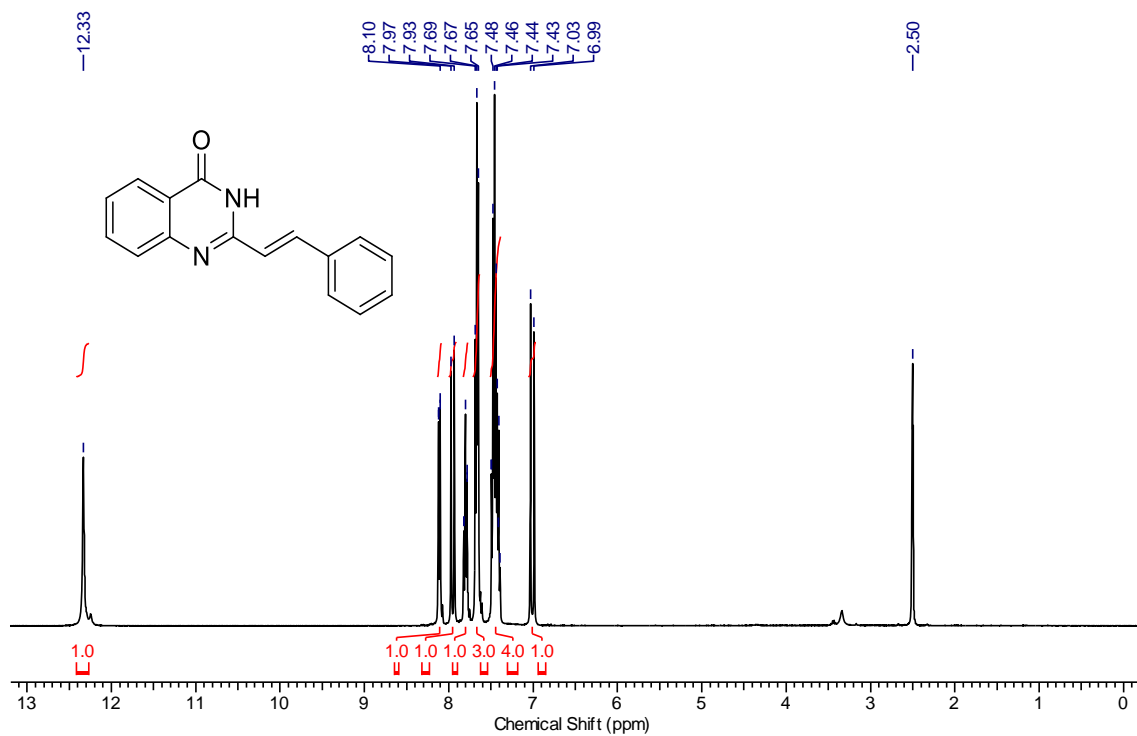
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de **62h**.



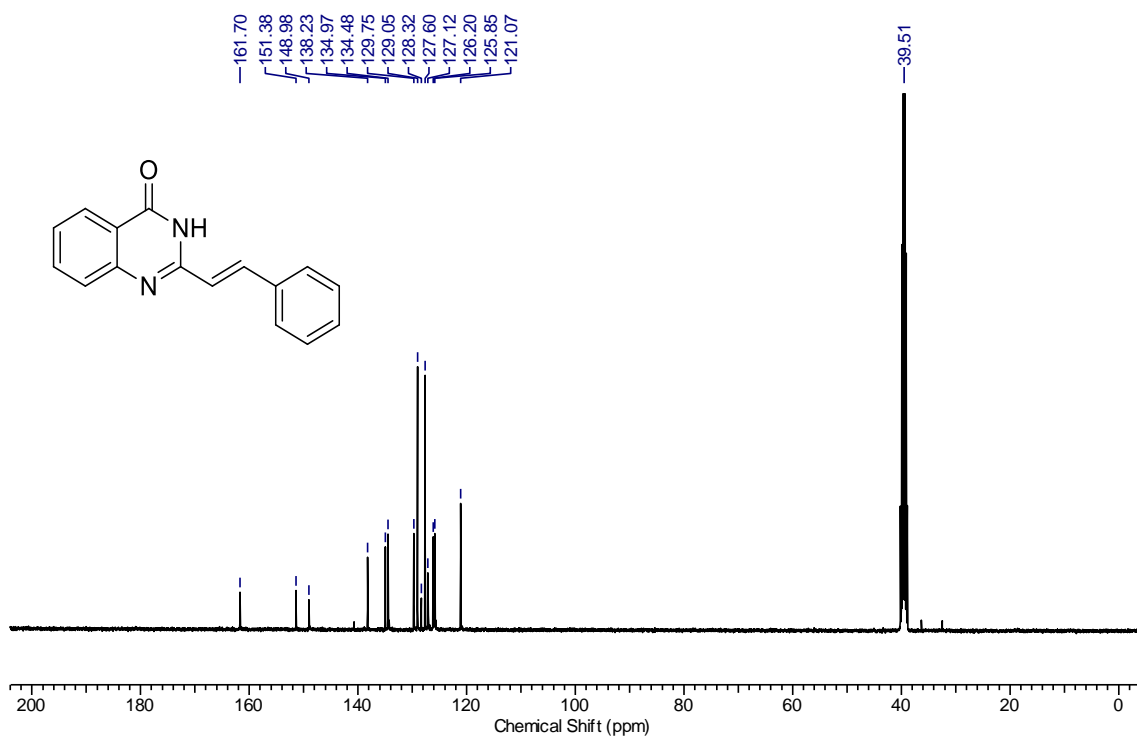
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **62i**.



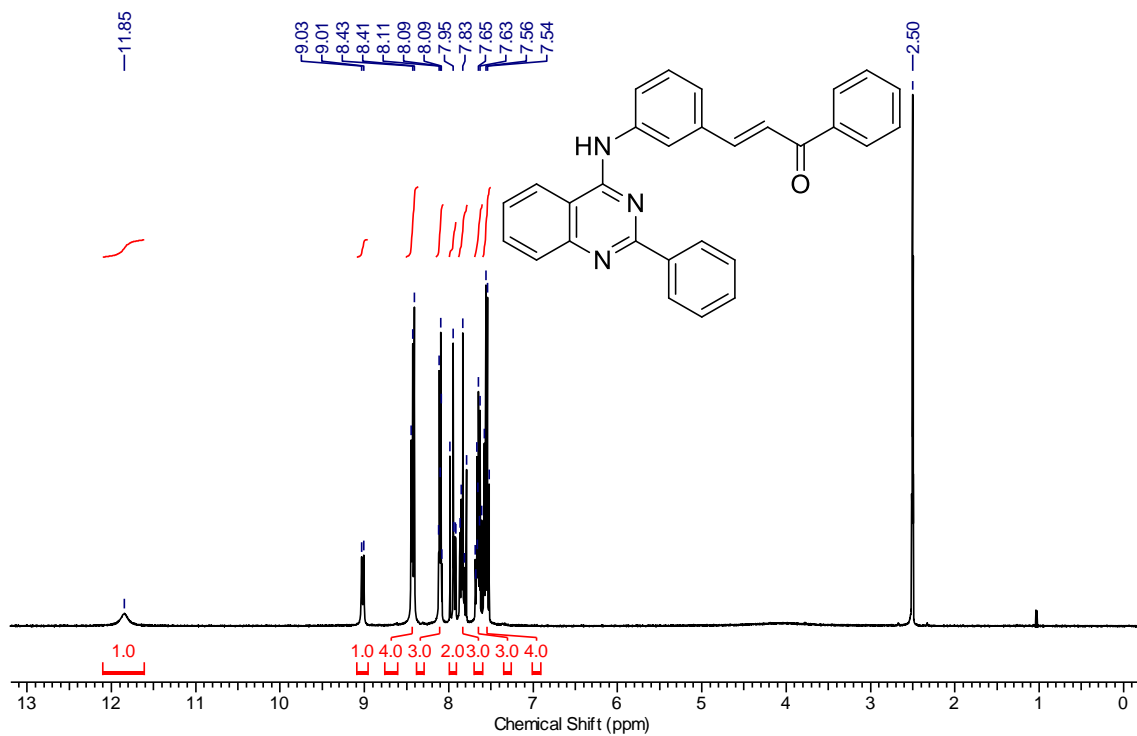
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **62i**.



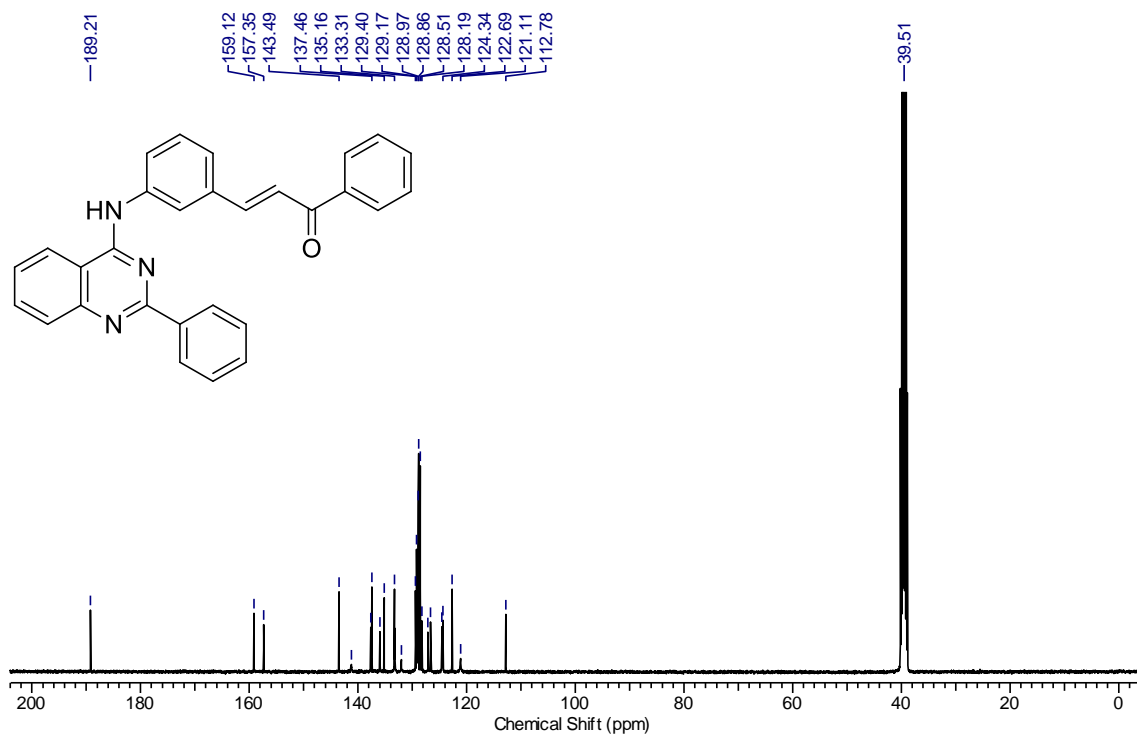
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **62j**.



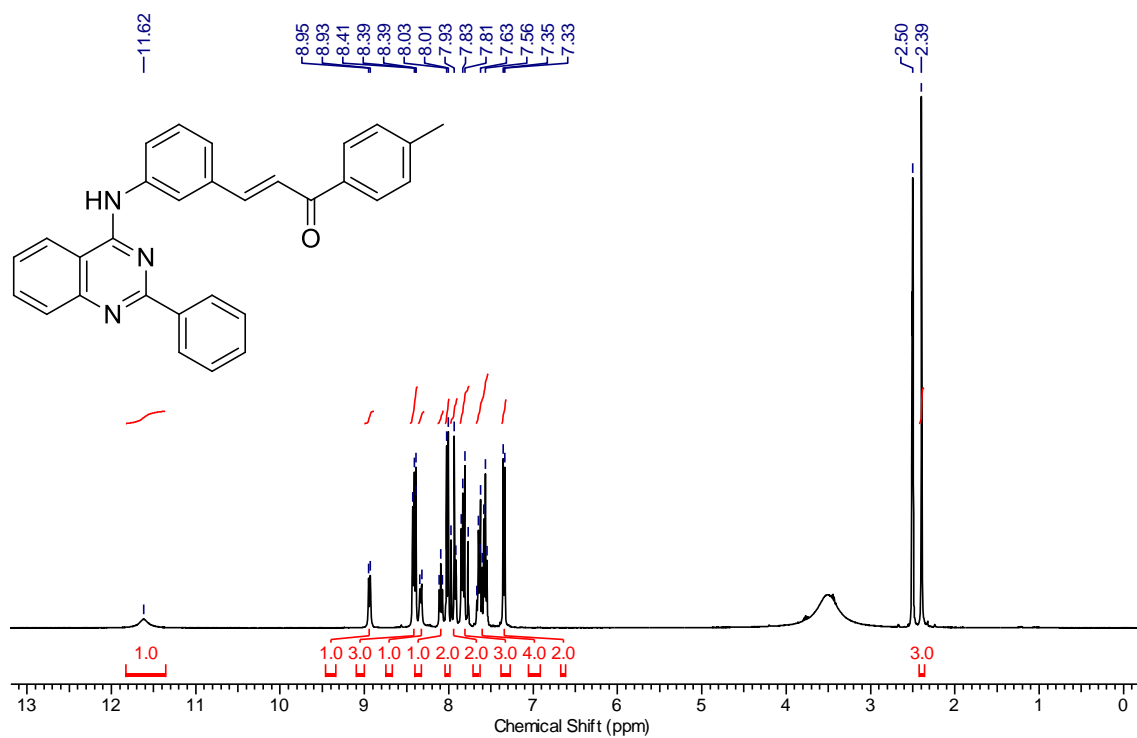
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **62j**.



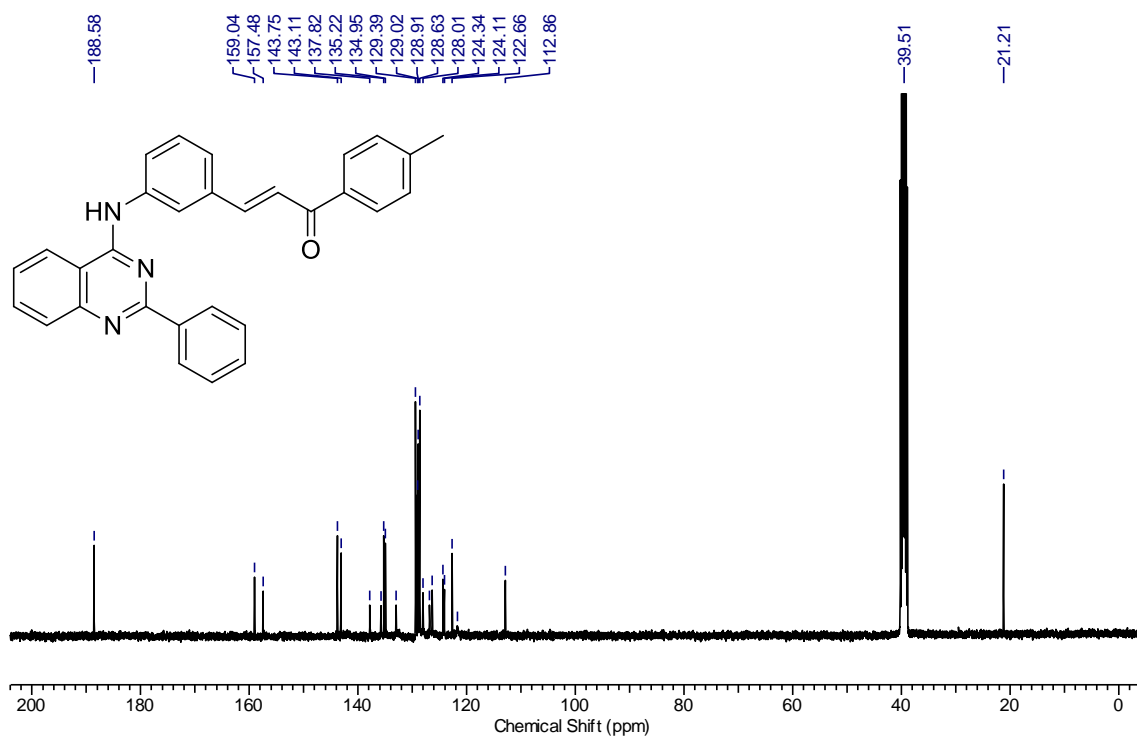
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68a**.



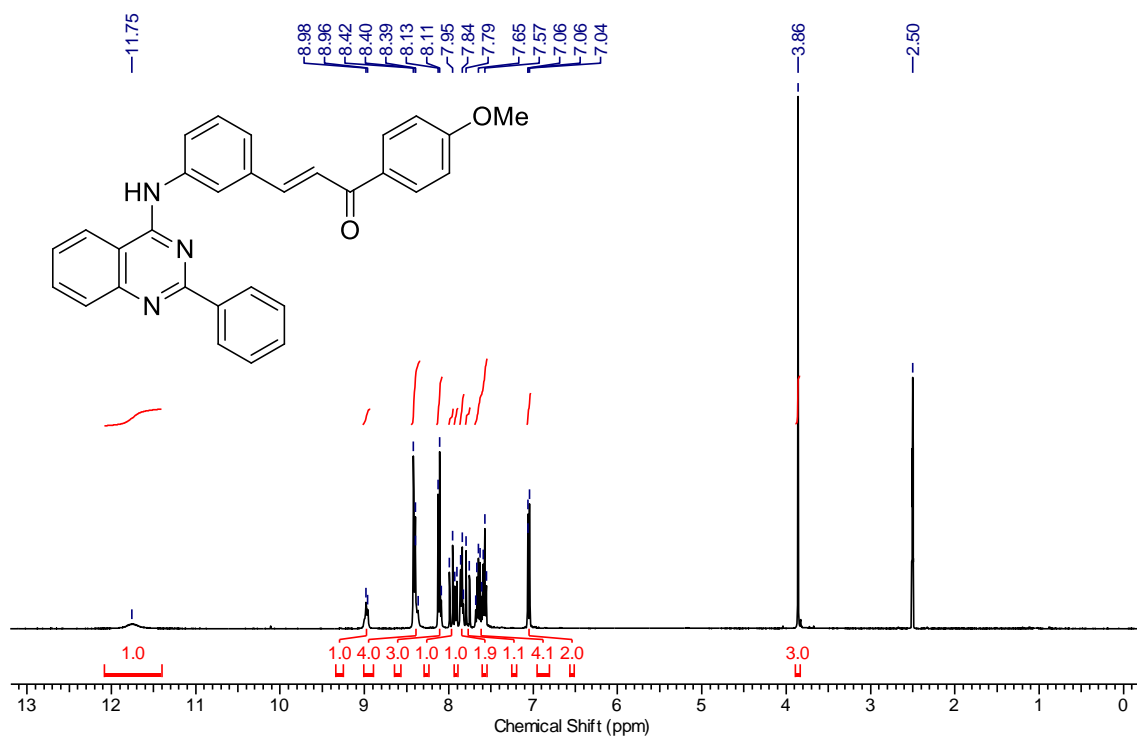
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68a**.



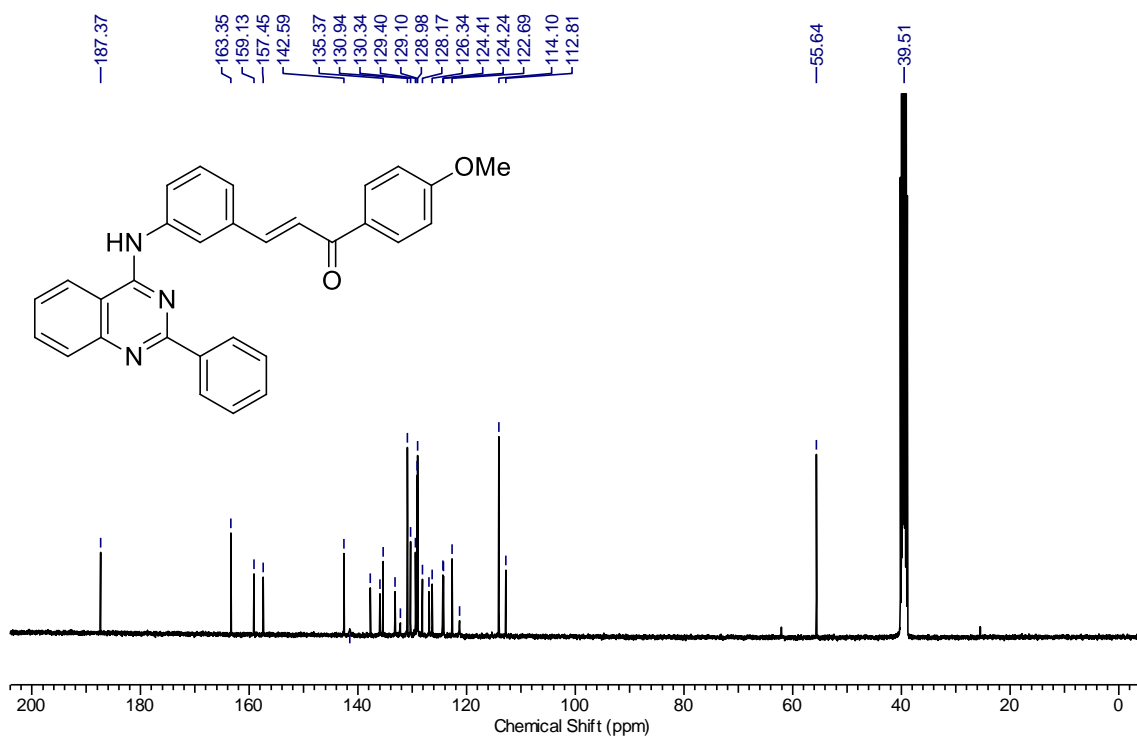
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68b**.



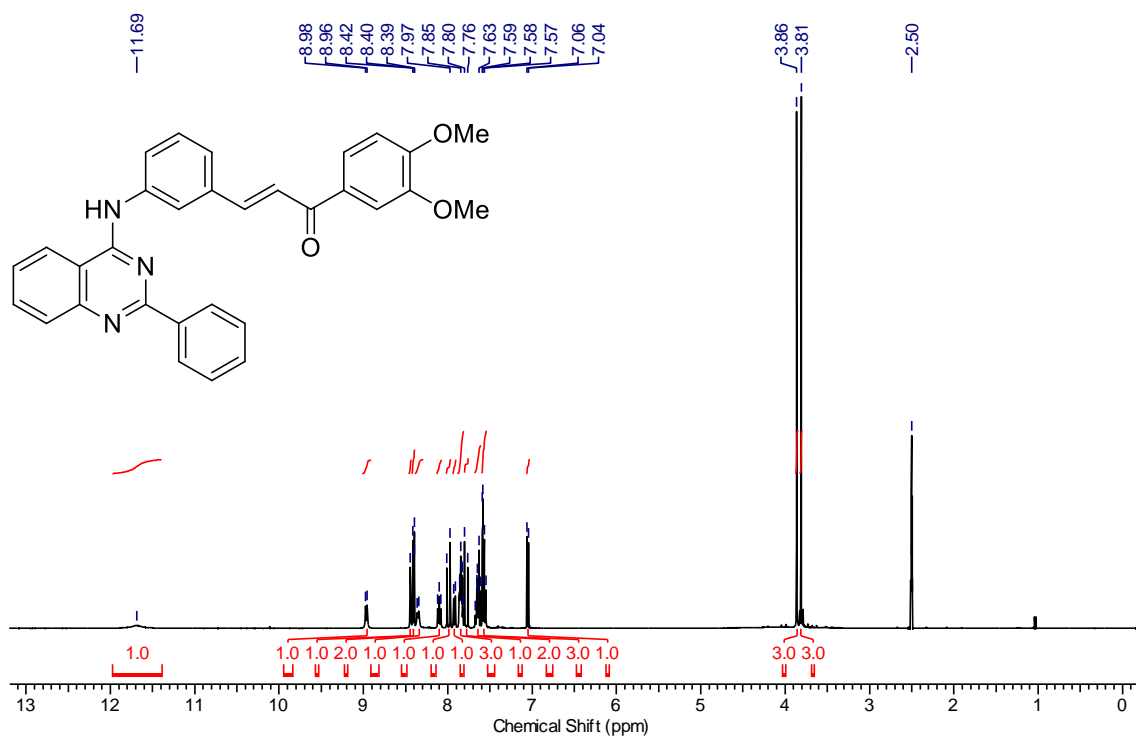
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68b**.



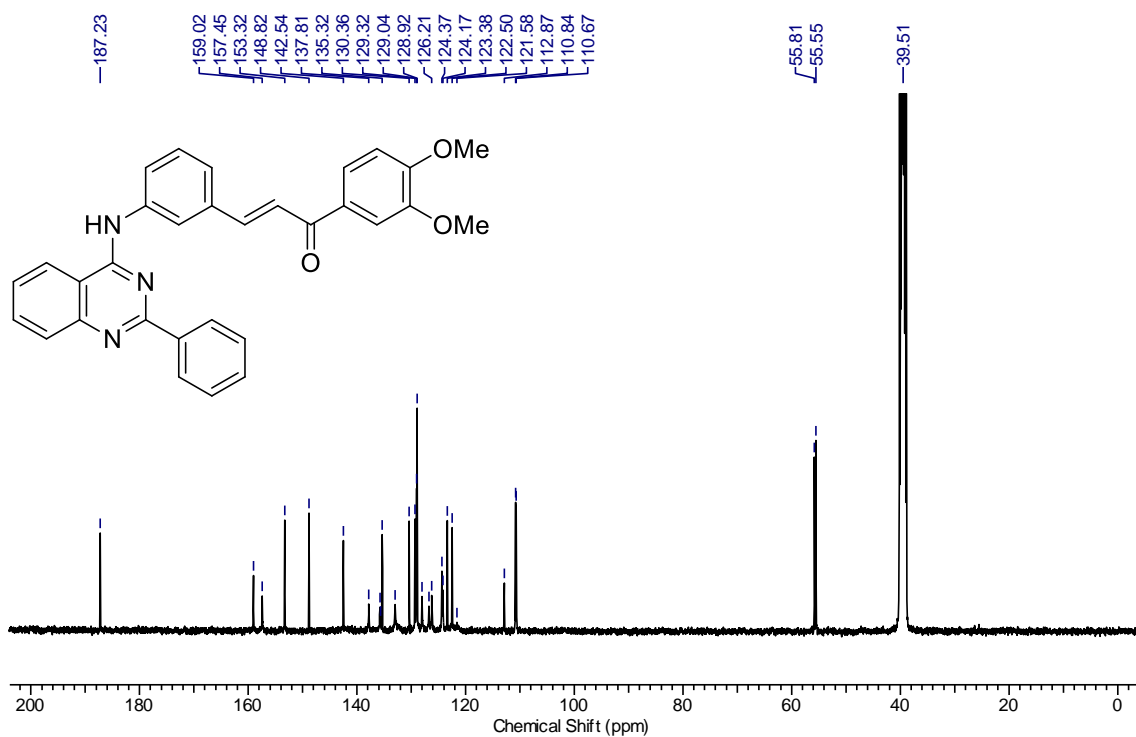
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68c**.



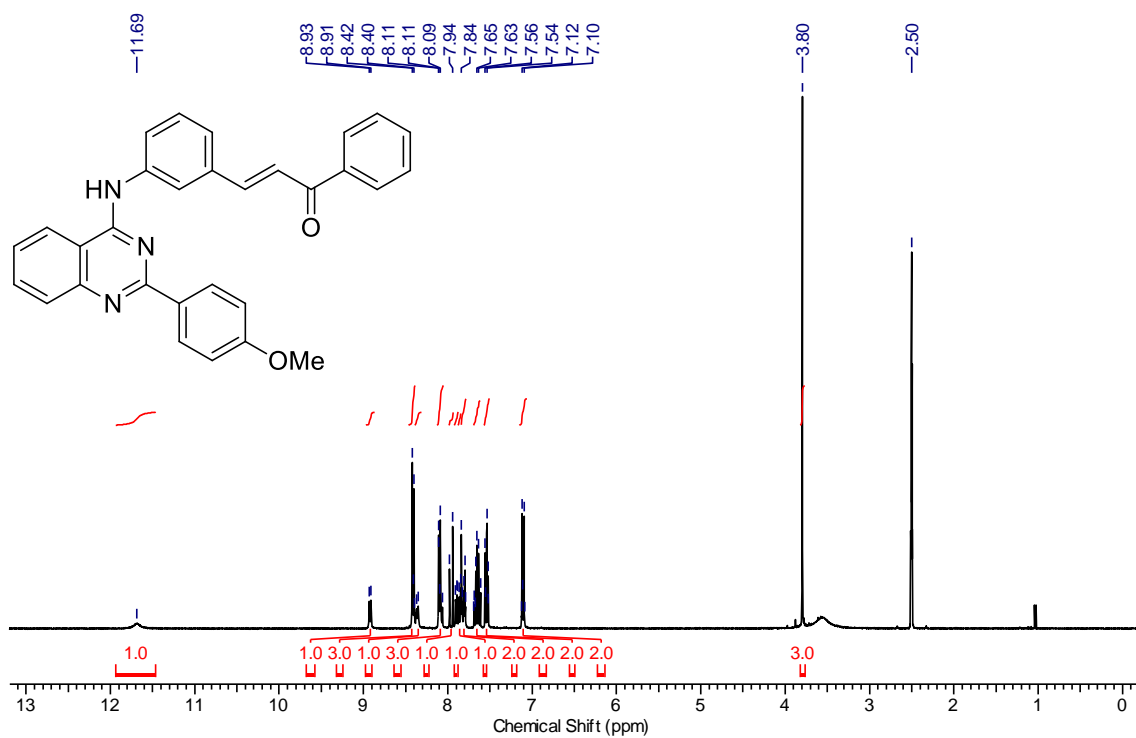
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68c**.



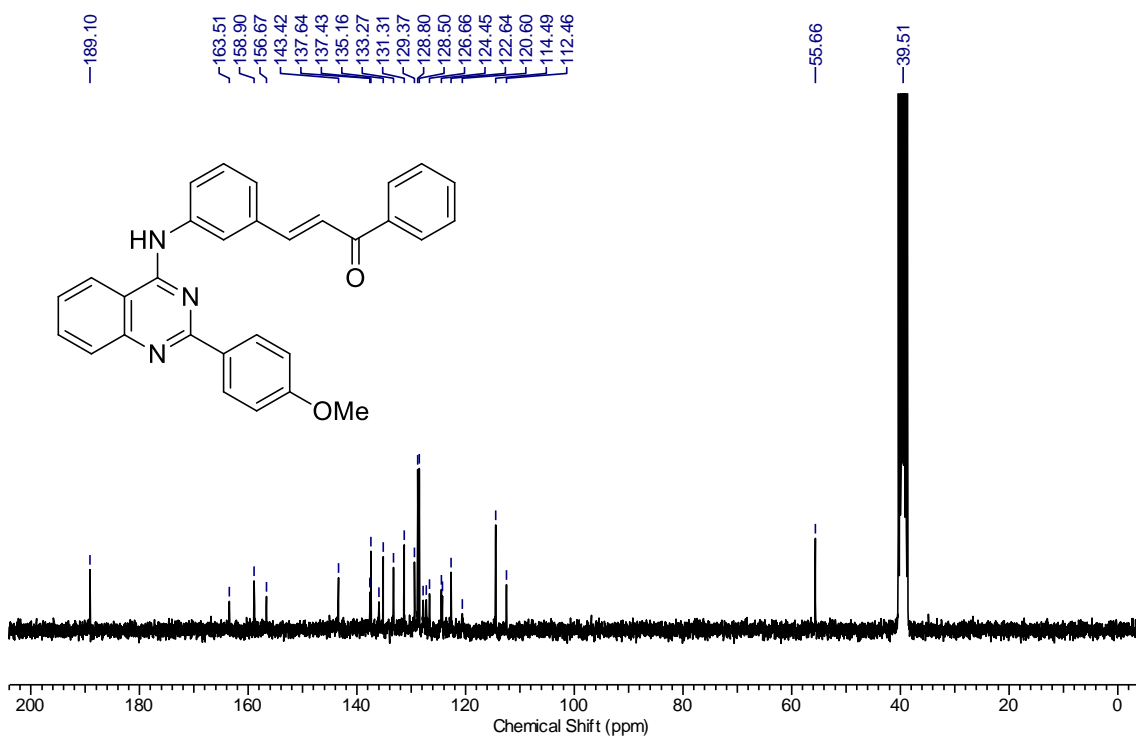
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68d**.



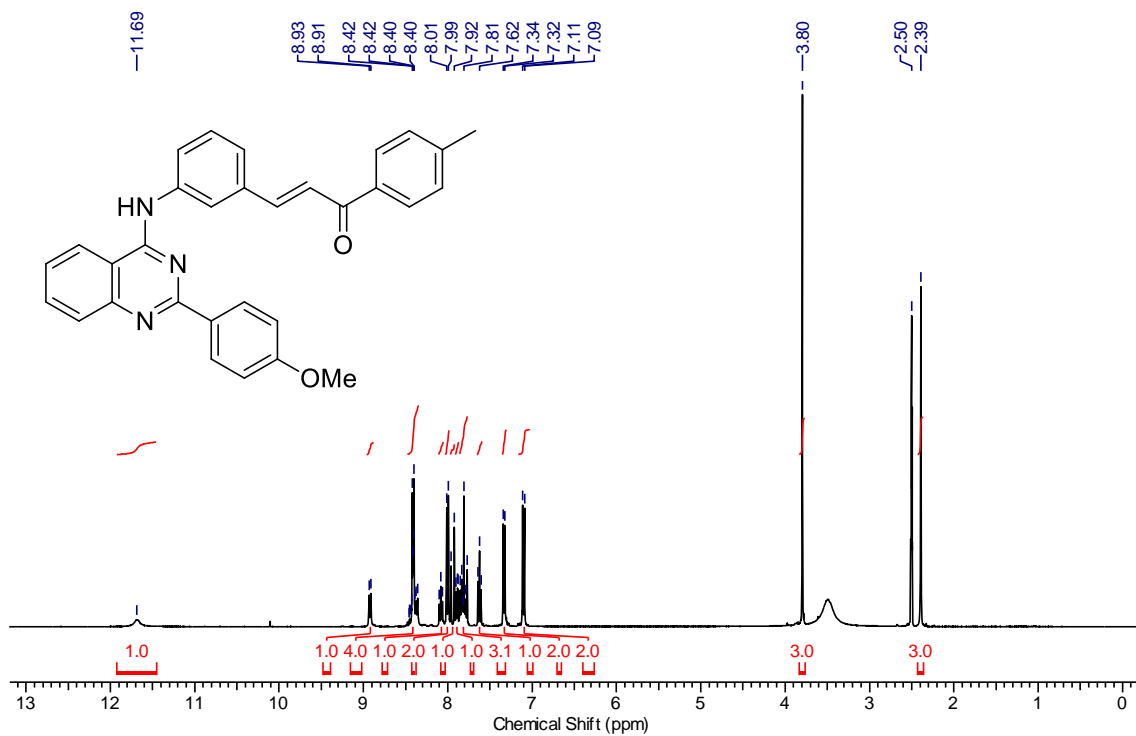
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68d**.



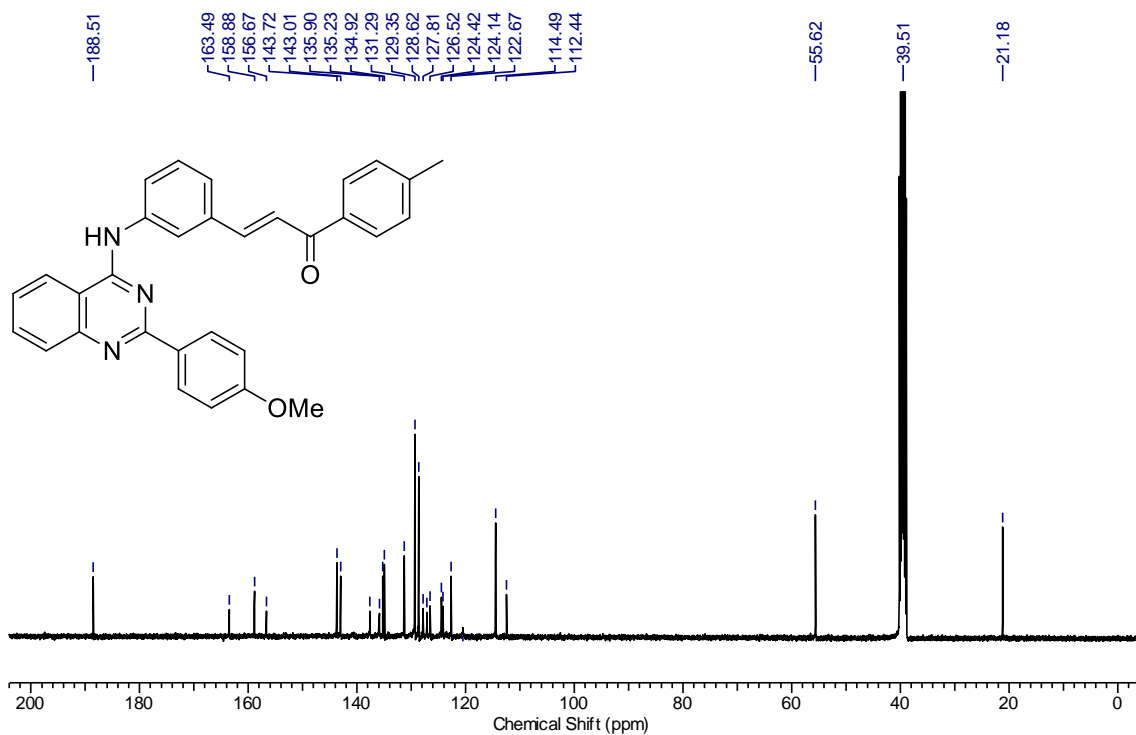
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68e**.



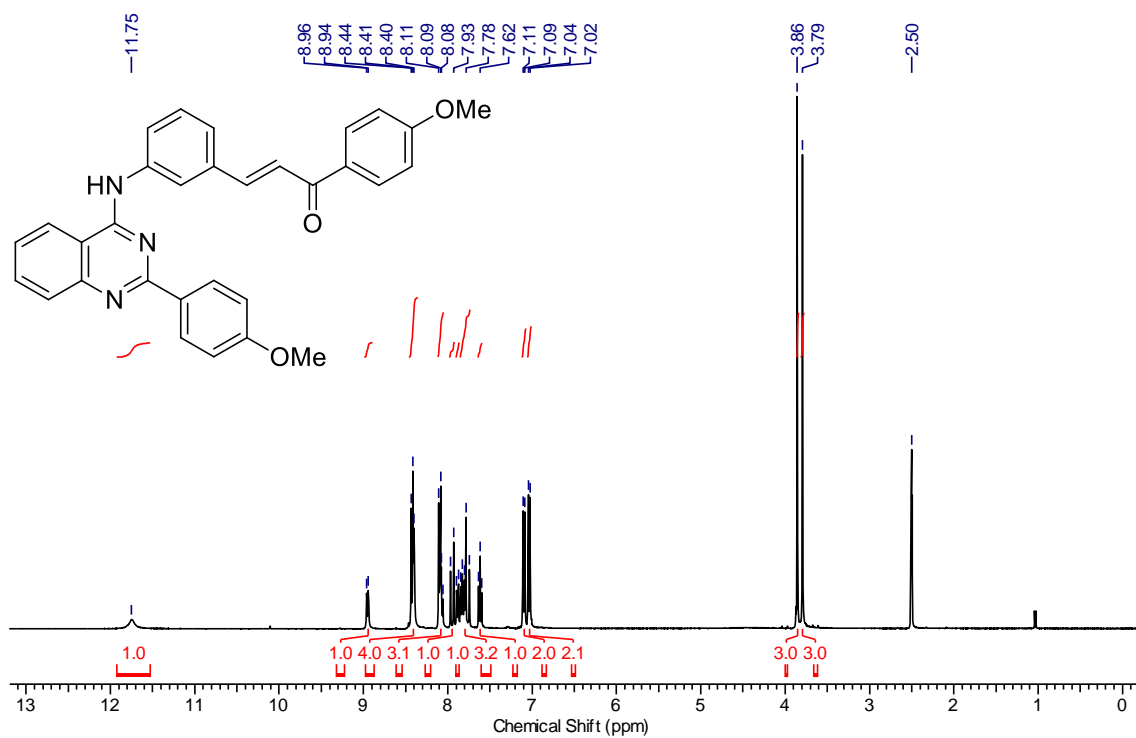
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68e**.



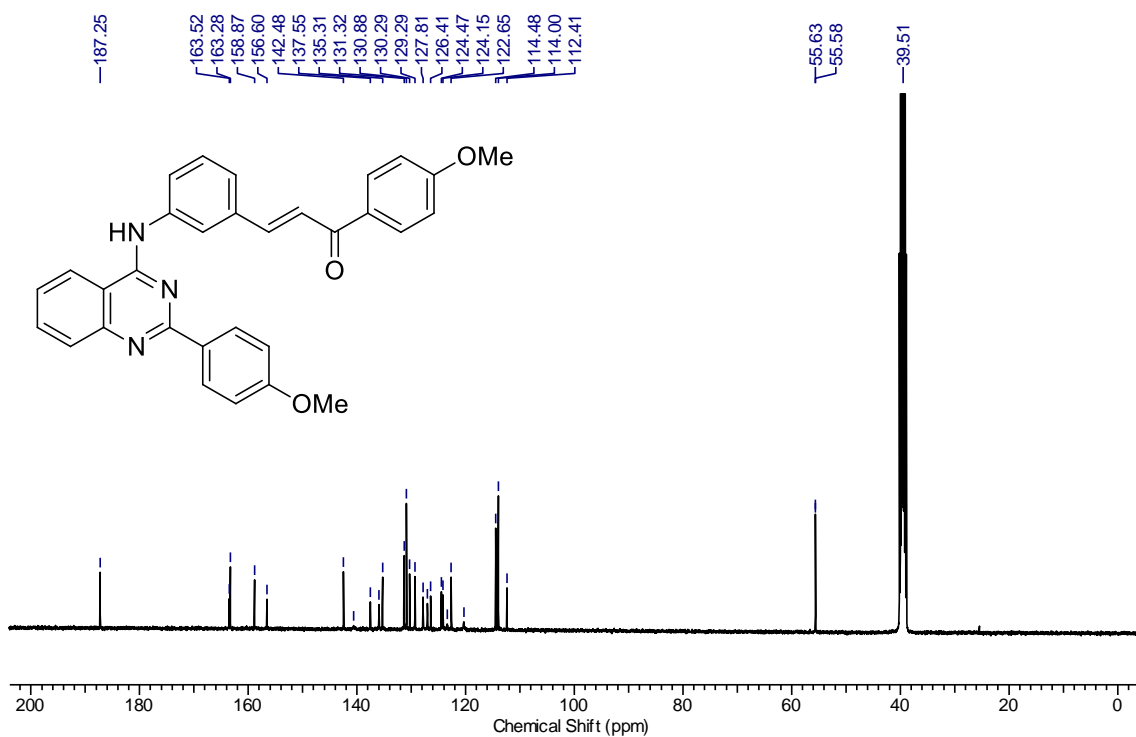
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de **68f**.



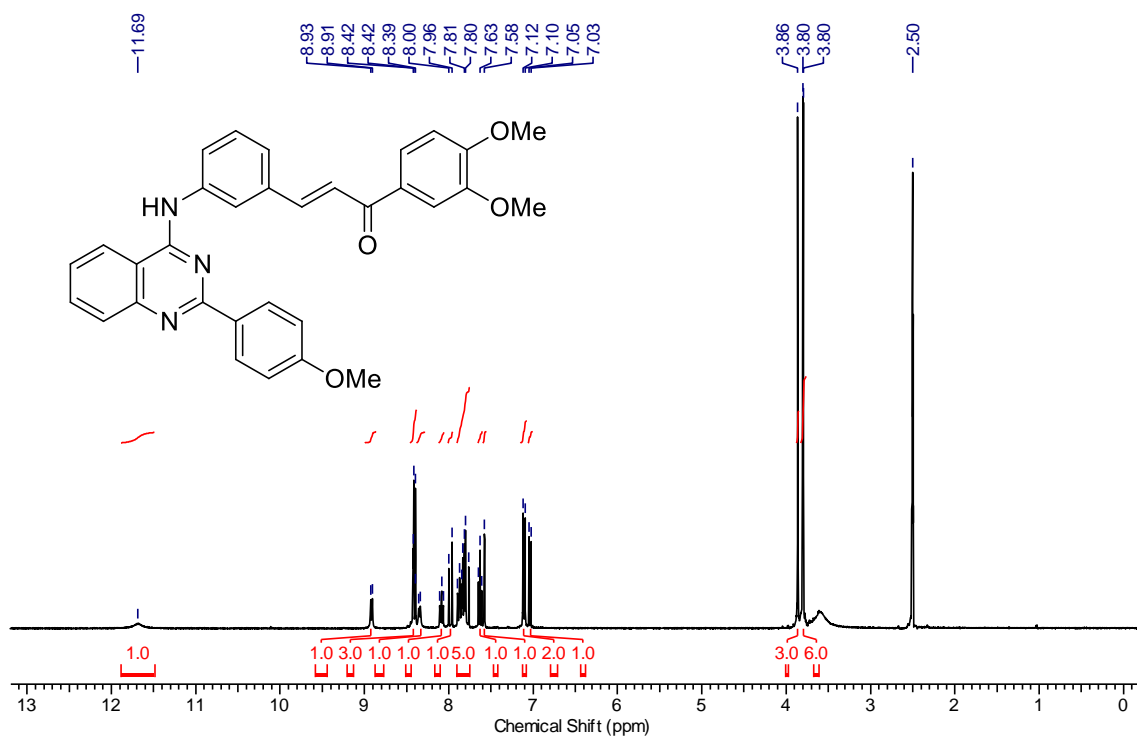
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de **68f**.



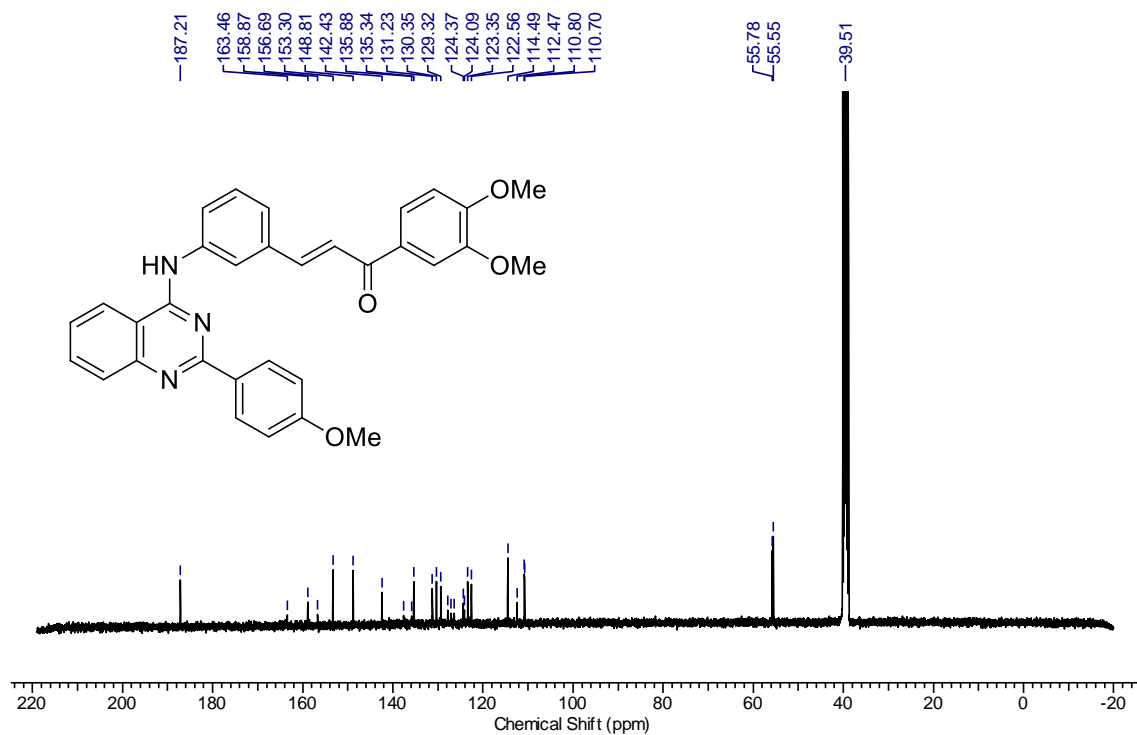
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68g**.



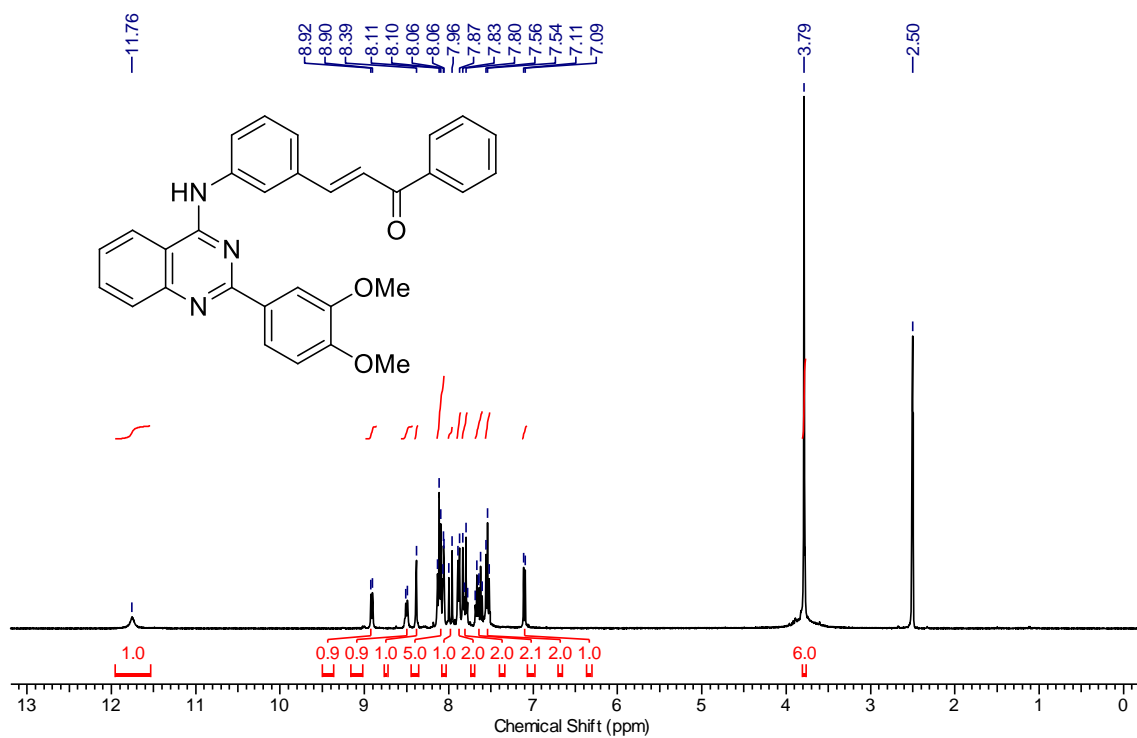
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68g**.



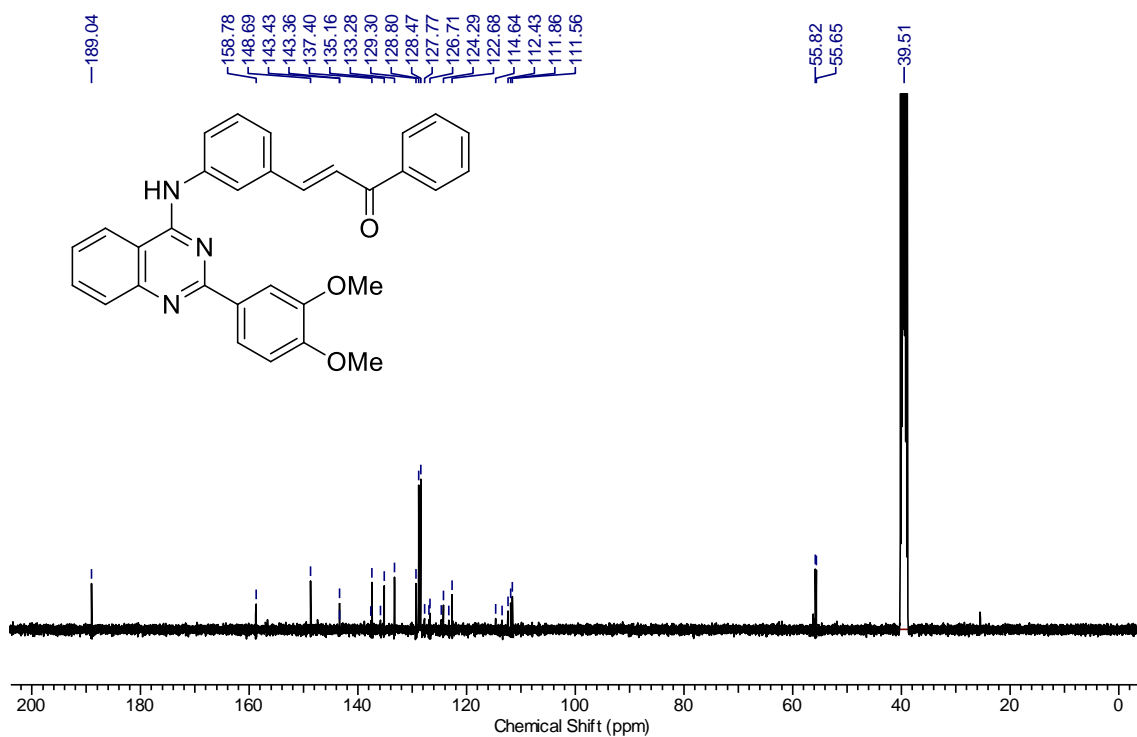
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68h**.



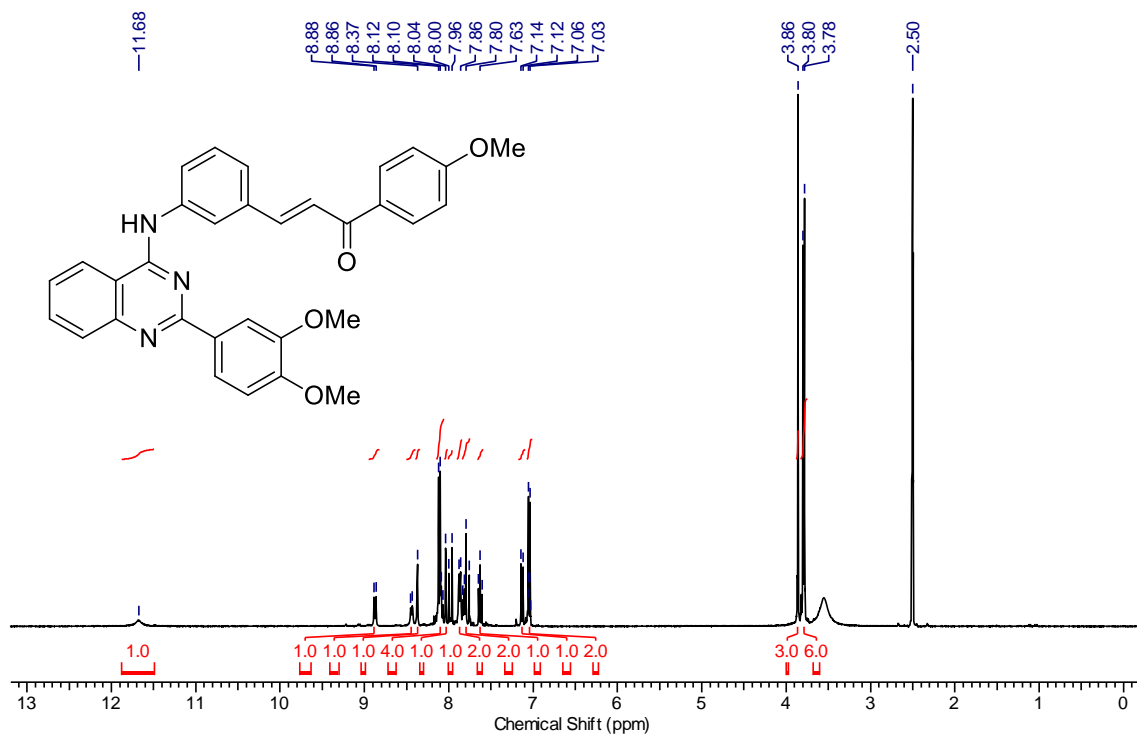
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68h**.



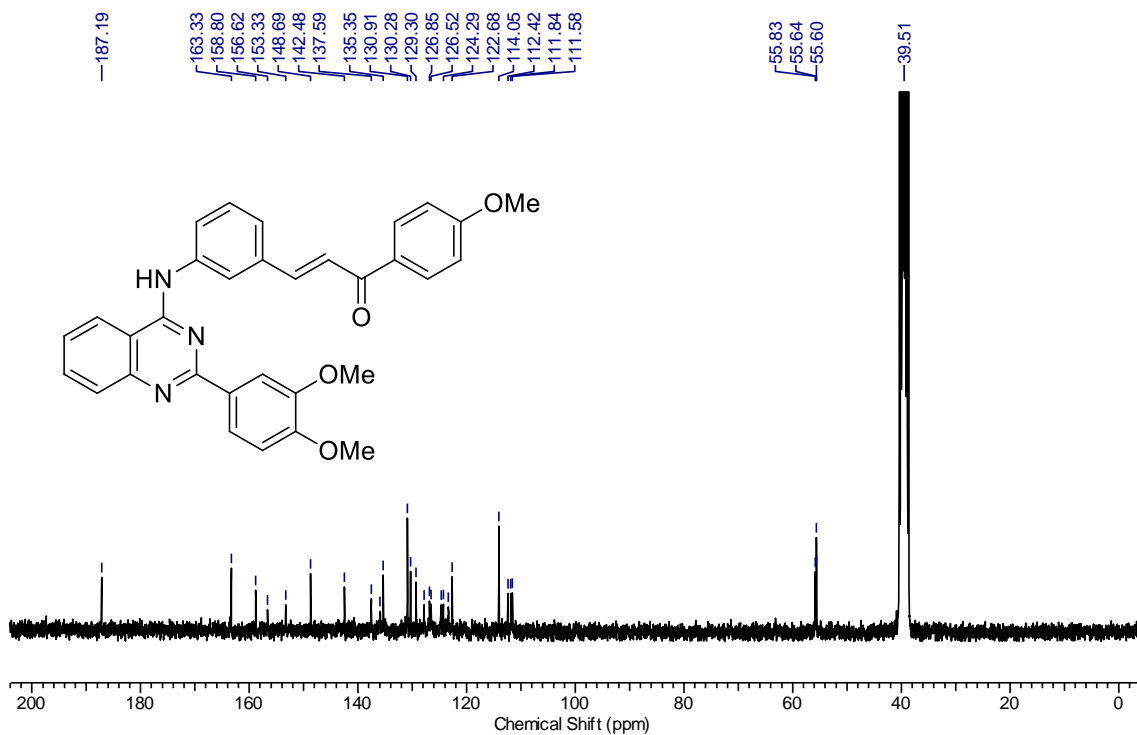
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68i**.



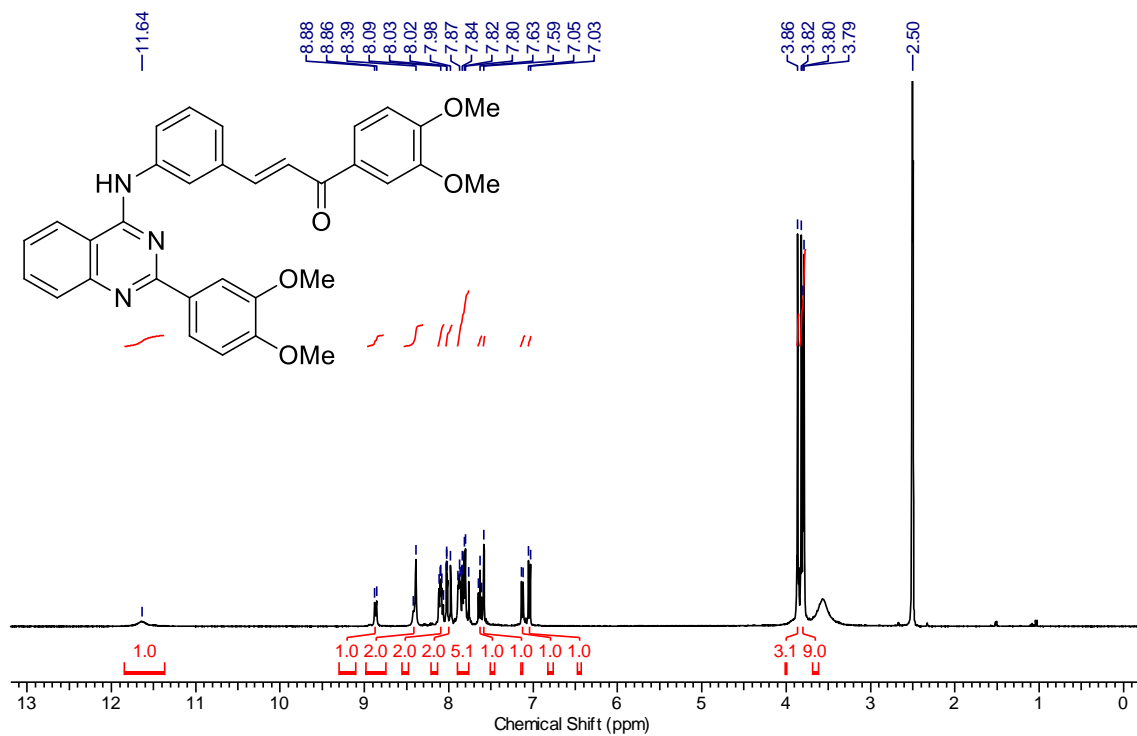
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68i**.



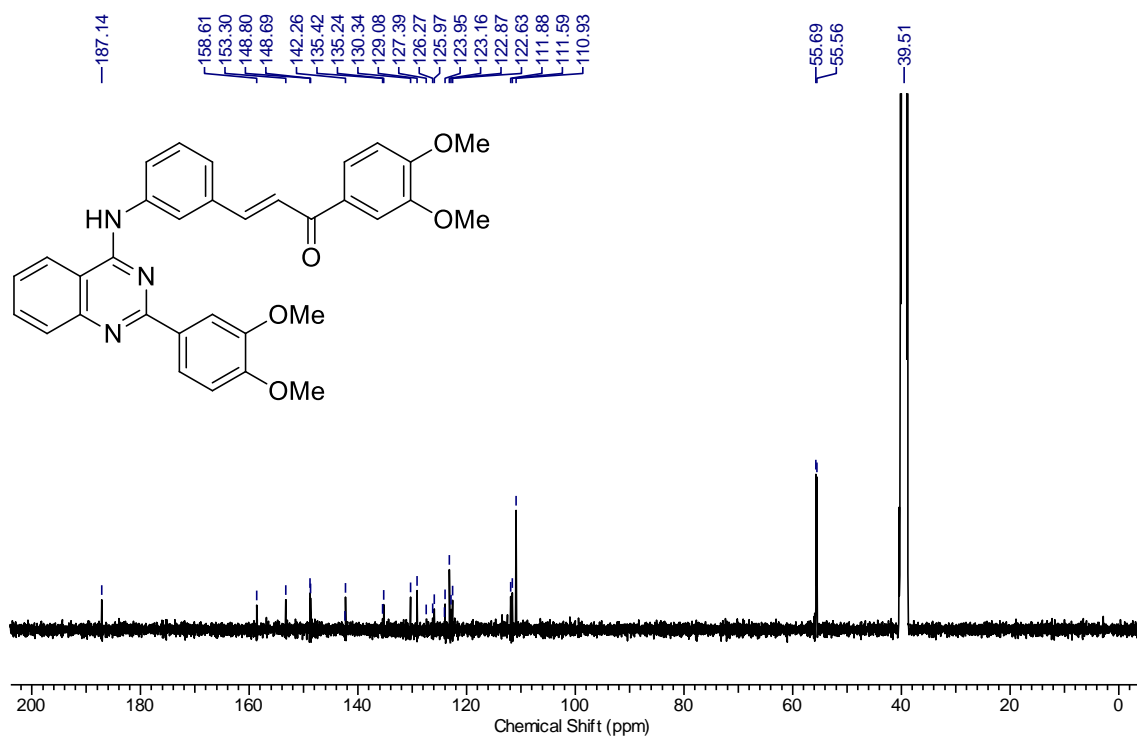
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68j**.



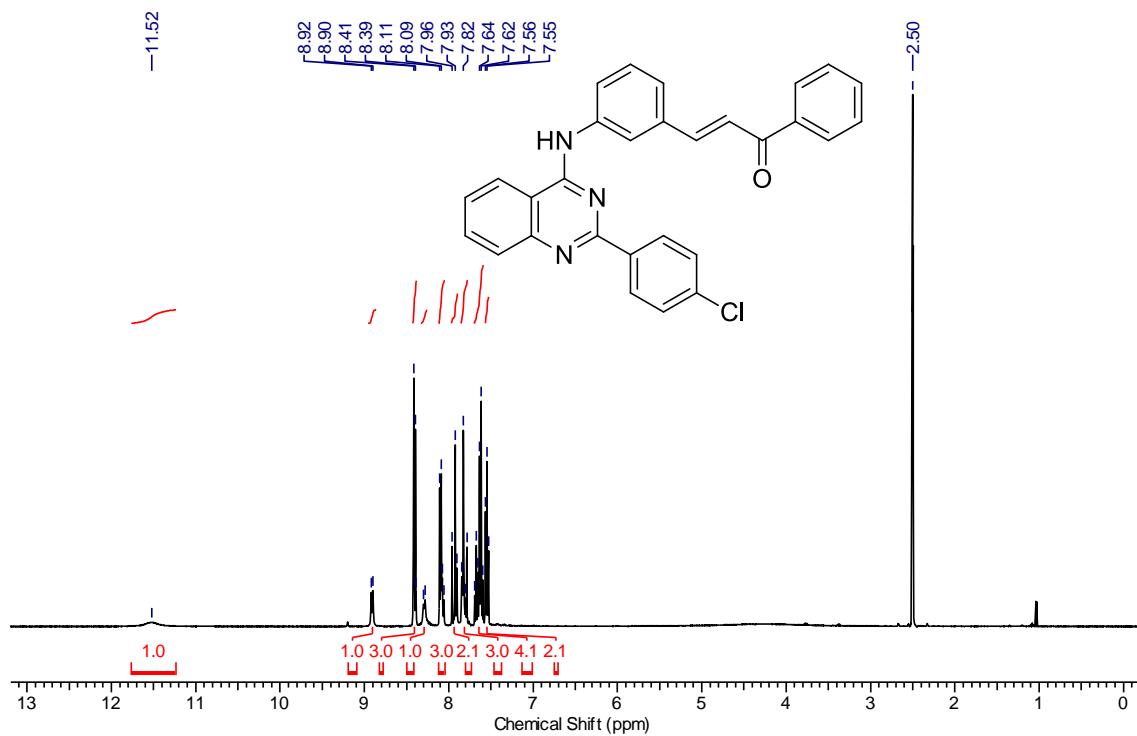
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68j**.



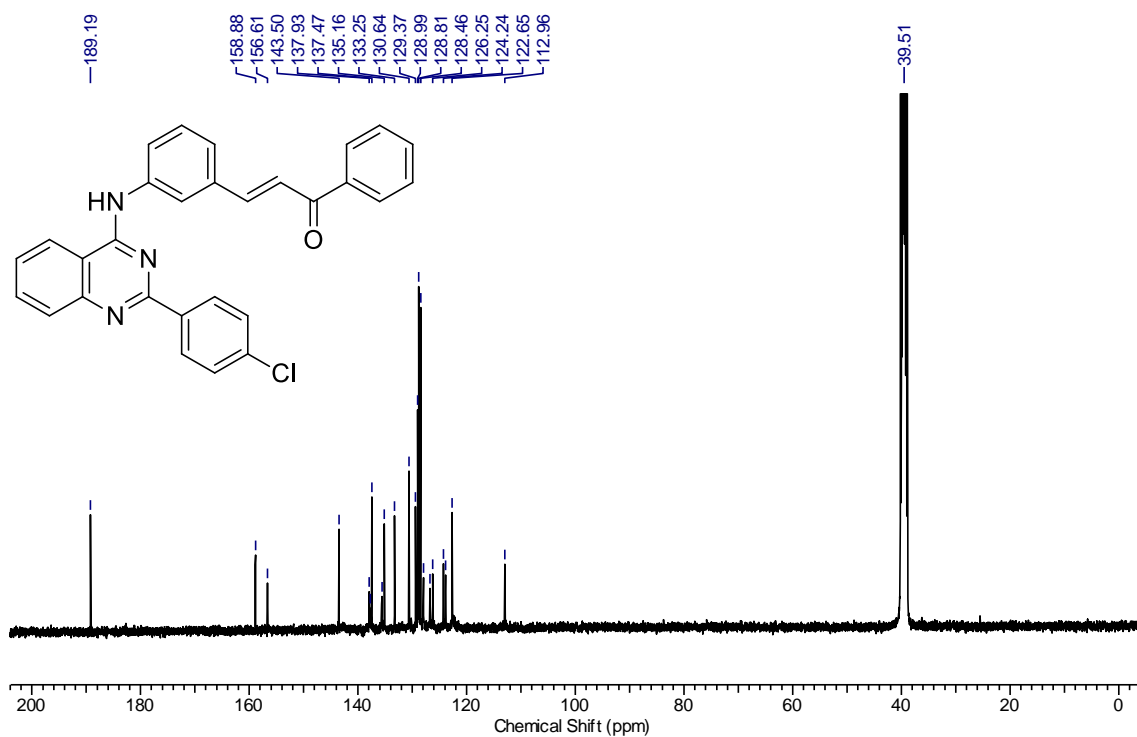
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68k**.



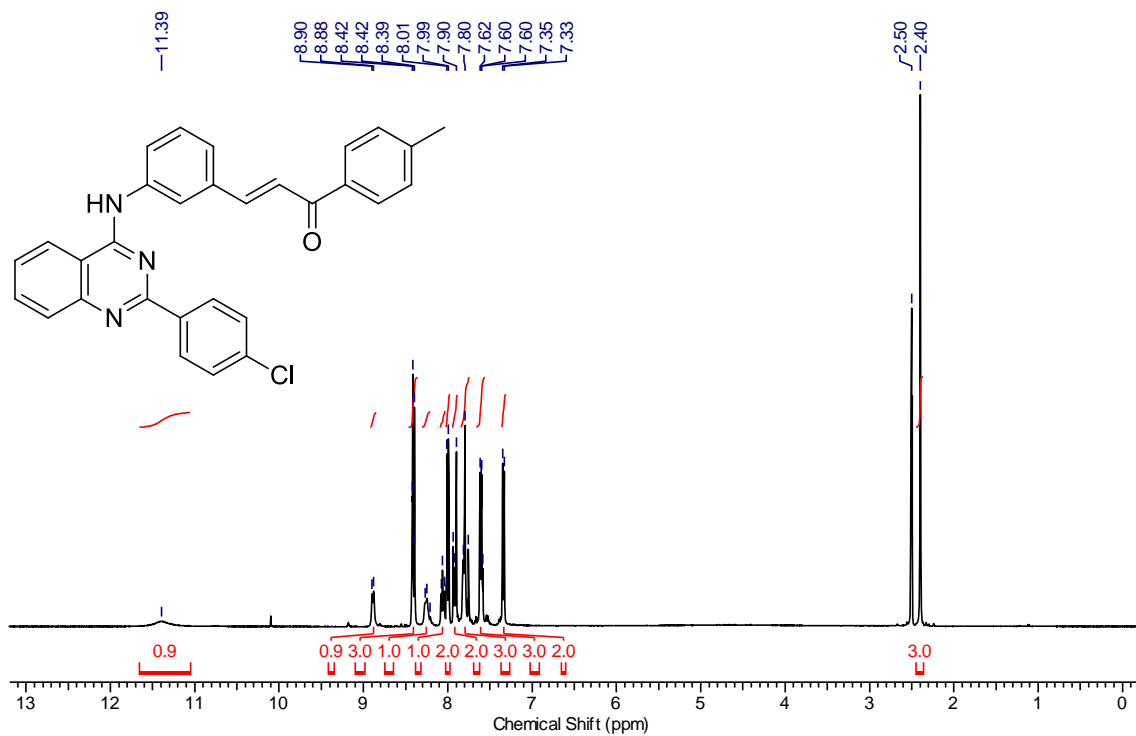
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68k**.



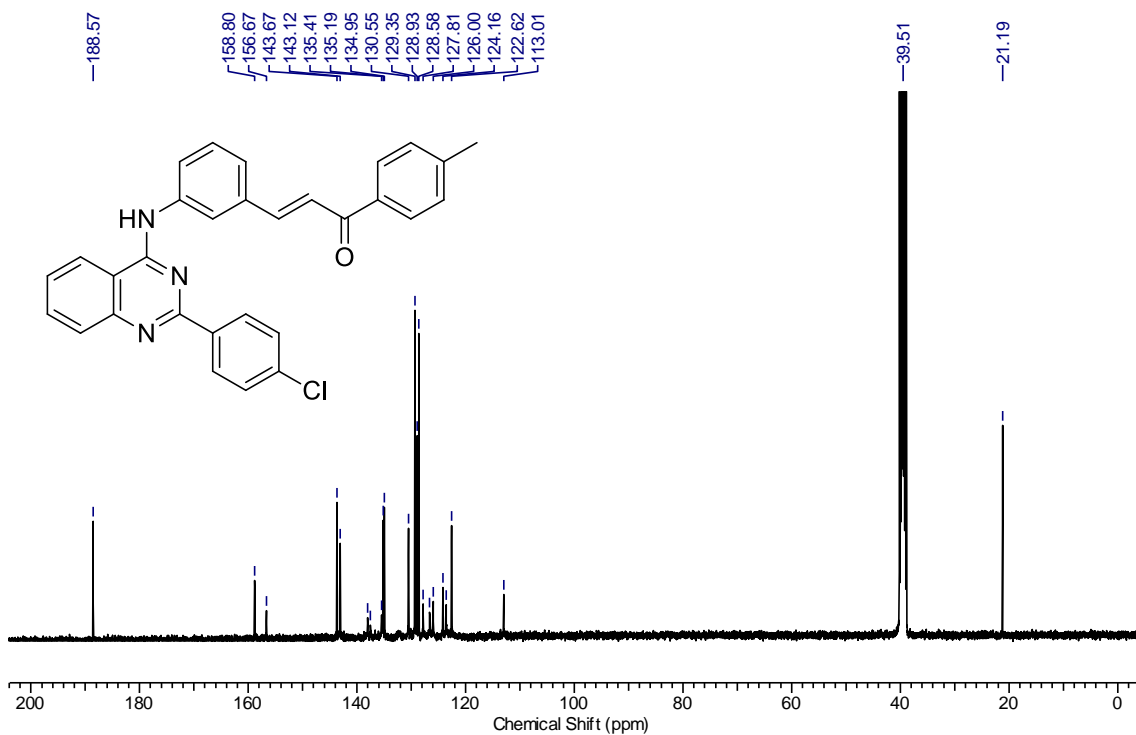
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68I**.



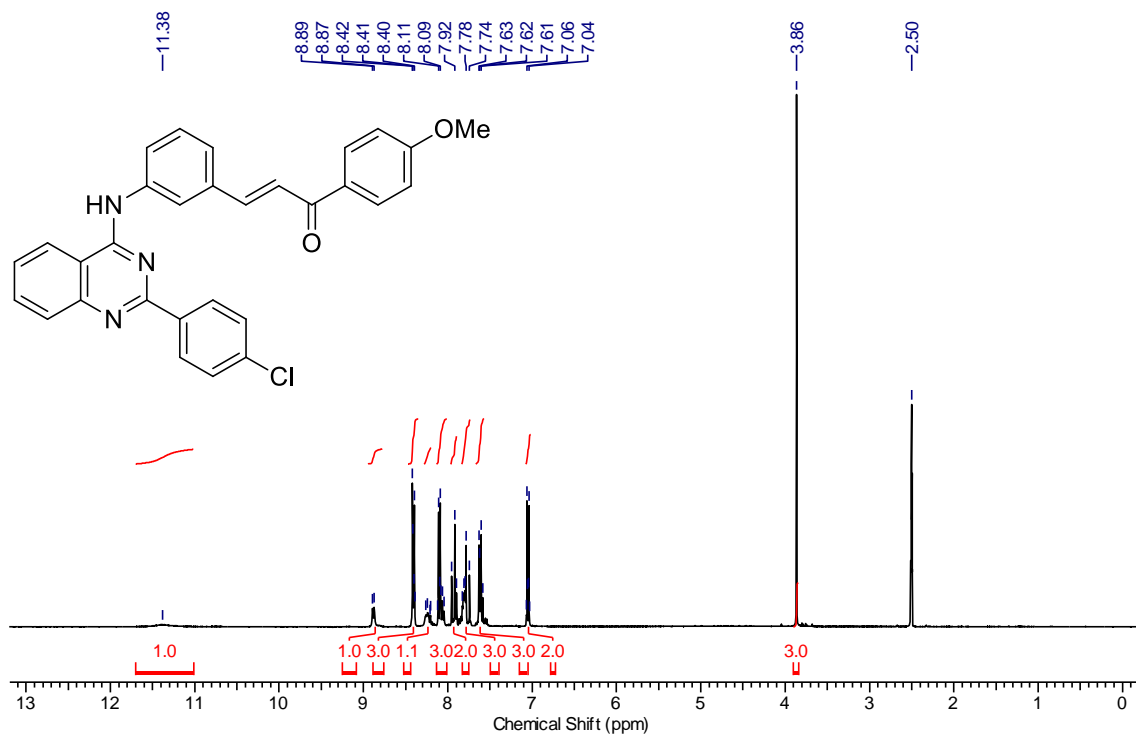
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68I**.



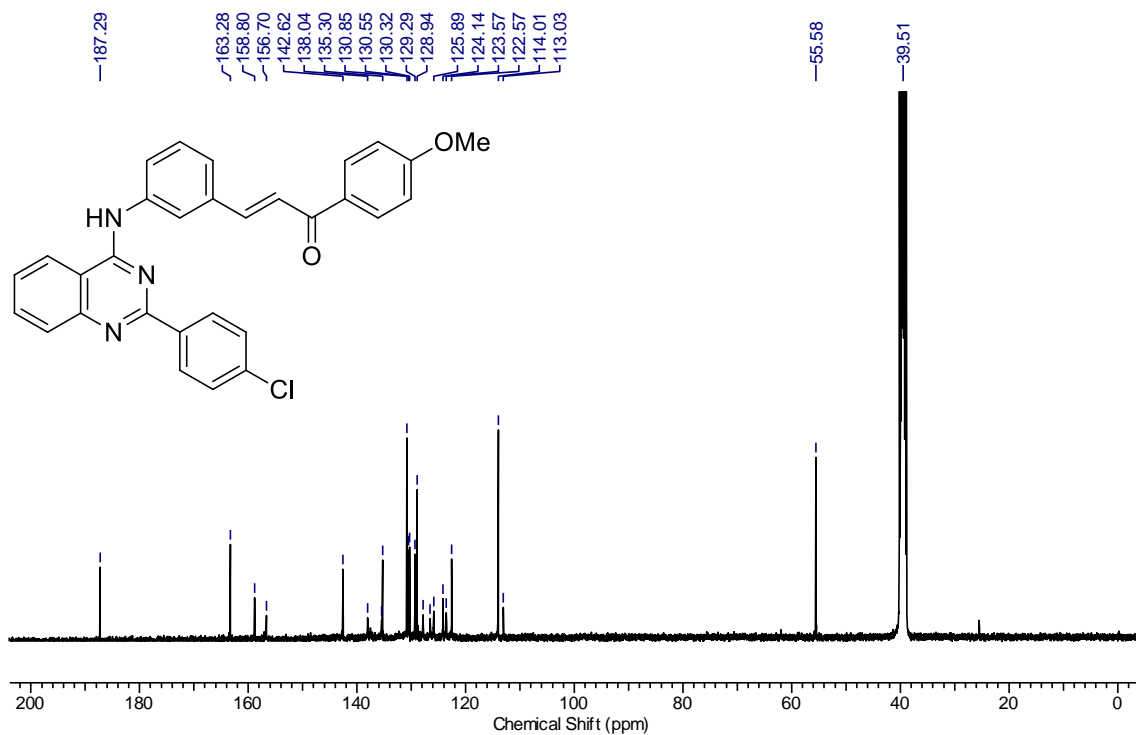
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68m**.



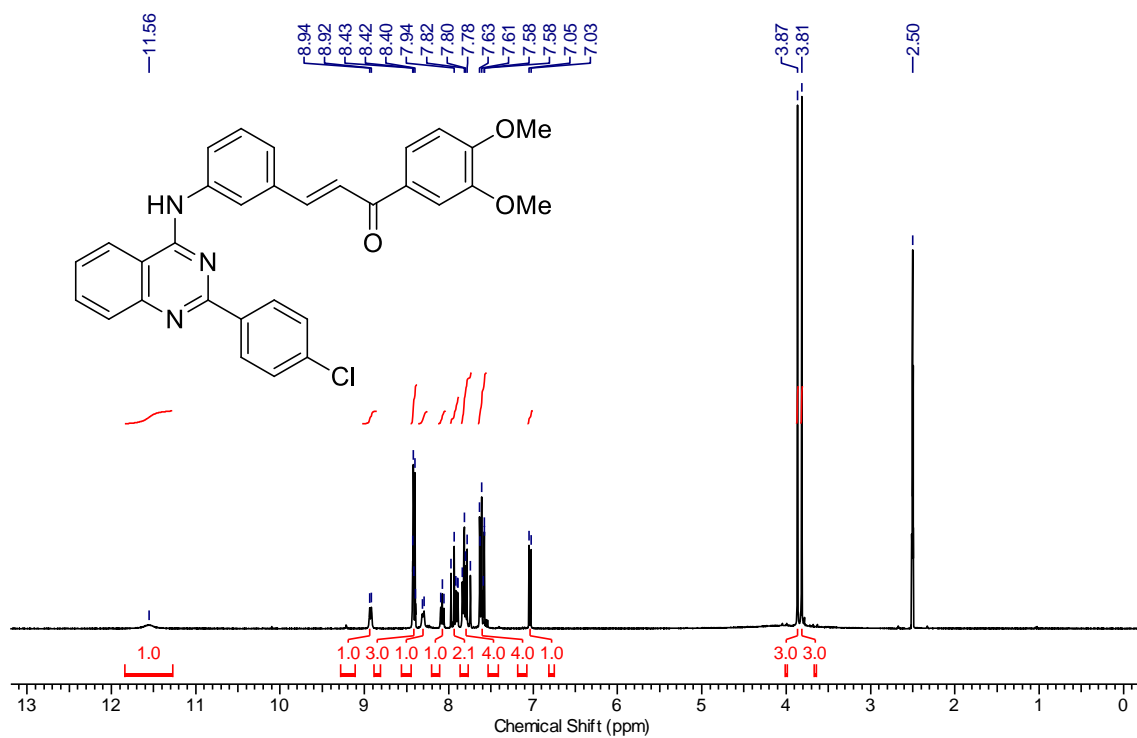
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68m**.



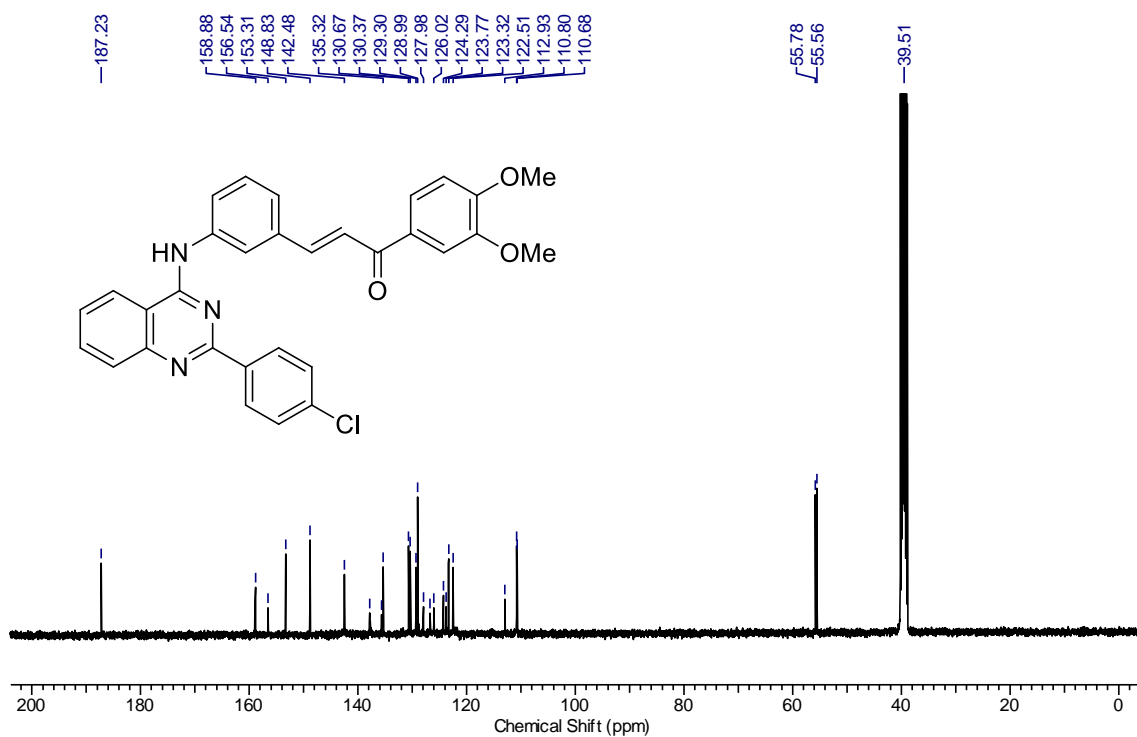
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68n**.



RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68n**.



RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de **68o**.



RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de **68o**.