

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

**SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS A PARTIR DE
DIHIDROPIRIDINAS, DIHIDROPIRIMIDINONAS E IMIDAZÓIS VIA
REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN
CATALISADA POR Cu (I) VISANDO À OBTENÇÃO DE
COMPOSTOS POTENCIALMENTE BIOATIVOS**

VANESSA PEREIRA DE SOUZA

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

VANESSA PEREIRA DE SOUZA

**SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS A PARTIR DE
DIHIDROPIRIDINAS, DIHIDROPIRIMIDINONAS E IMIDAZÓIS VIA
REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN
CATALISADA POR Cu (I) VISANDO À OBTENÇÃO DE
COMPOSTOS POTENCIALMENTE BIOATIVOS**

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

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

Porto Alegre, outubro de 2022.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus pela vida e por iluminar meu caminho permitindo que eu chegasse até aqui.

Ao Tiago, meu marido, amigo e companheiro para todas as horas por todo o amor, paciência, apoio e incentivo. Muito obrigada por compreender minhas ausências, suportar meus momentos de estresse e ansiedade, que foram muitos, por acreditar em mim e caminhar comigo na realização deste sonho.

Ao nosso amado filho Arthur, que está se comportando e permitindo que mamãe consiga finalizar o trabalho antes do seu nascimento.

Aos meus pais Jorge e Tereza pelo amor e apoio incondicionais. Muito obrigada por estarem sempre presentes na minha vida, mesmo distantes fisicamente, por acreditarem em mim e não medirem esforços para me verem bem.

Aos meus irmãos, Rodrigo e Isabela, aos meus familiares e amigos que, em sua maioria, não sabem o que eu faço, mas me apoiam mesmo assim.

Ao meu orientador Dennis Russowsky, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, por toda confiança, paciência, compreensão e apoio, por todo conhecimento compartilhado e pelas conversas descontraídas.

Aos colegas de laboratório Eduardo, Samuel, Vinícius, Camila, Gilmar e Erick, pelas trocas de experiências, conversas e risadas.

Em especial, à Camila pela parceria e pelo trabalho realizado junto comigo durante o seu período como bolsista.

À CAPES pela bolsa de estudos e às agências de fomento CNPq e Fapergs.

Ao Programa de Pós Graduação em Química por sua qualidade.

Ao Instituto de Química da UFRGS, seus professores e sua infraestrutura.

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

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram para que eu chegasse até aqui.

*“O que sabemos é uma gota;
o que ignoramos é um oceano.”*

(Isaac Newton)

Sumário

1. Introdução	18
2. Objetivos	23
2.1 Objetivo geral	23
2.2 Objetivos Específicos	24
3. Revisão Bibliográfica	26
3.1 Reações Multicomponentes	26
3.2 As 1,4-dihidropiridinas	29
3.2.1 A reação multicomponente de Hantzsch.....	30
3.2.2 Outras formas de obtenção das dihidropiridinas	38
3.2.3 Aplicações das 1,4-dihidropiridinas e seus derivados.....	39
3.3 As 3,4-dihidropirimidinonas	44
3.3.1 A reação multicomponente de Biginelli	44
3.3.2 Outras formas de obtenção das dihidropirimidinonas	55
3.3.3 Aplicações da reação de Biginelli e das dihidropirimidinonas	56
3.4 Os Imidazóis	64
3.4.1 Características gerais e aplicações dos Imidazóis.....	64
3.4.2 Obtenção dos Imidazóis.....	67
3.4.3 A reação multicomponente de Radziszewski e a síntese de 1,3- imidazóis 2,4,5-trissubstituídos.....	70
3.4.4 Aplicações dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos	75
3.5 Reações do tipo <i>click</i>	79
3.5.1 Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I) (CuAAC) ⁸⁰	
4. Resultados e Discussão.....	91
4.1 Síntese das dihidropirimidinonas azidadas	91
4.2 Síntese dos benzaldeídos propargilados	95
4.3 Síntese do benzaldeído azidado	98
4.4 Síntese das dihidropiridinas propargiladas e azidadas.....	104
4.5 Síntese dos imidazóis propargilados	109
4.6 Síntese dos compostos híbridos.....	112
4.6.1 Síntese dos híbridos DHP-DHP	113
4.6.2 Síntese dos híbridos DHP-DHPM.....	117
4.6.3 Síntese dos híbridos Imidazol-DHPM	121

4.6.4	<i>Síntese dos híbridos Imidazol-DHP</i>	124
5.	Considerações Finais	130
6.	Parte Experimental	132
6.1	Informações gerais	132
6.2	Procedimento geral para a síntese das 6-cloro- metildihidropirimidinonas (209a,b)²⁴⁵	133
6.3	Procedimento geral para a síntese de azido- metildihidropirimidinonas (210a,b)²⁴⁶	134
6.4	Procedimento geral para a síntese de aldeídos propargilados (214a-e)²⁴⁷	135
6.5	Procedimento geral para a síntese do bromoetoxi-benzaldeído (215)^{249,251}	137
6.6	Procedimento geral para a síntese do benzaldeído azidado (218)²⁵³ 138	
6.7	Procedimento geral para a síntese das dihidropirimidinas (220 e 221)	138
6.8	Procedimento geral para a síntese dos imidazóis propargilados (223a-d)¹⁹⁸	145
6.9	Procedimento geral para a síntese dos híbridos dihidropiridina- dihidropiridina (224), dihidropiridina-dihidropirimidinona (225), imidazol- dihidropirimidinona (226) e imidazol-dihidropiridina (227)²⁵⁶	147
6.9.1	<i>Híbridos dihidropiridina-dihidropiridina (224a-k)</i>	147
6.9.2	<i>Híbridos dihidropiridina-dihidropirimidinona (225a-m)</i>	154
6.9.3	<i>Híbridos imidazol-dihidropirimidinona (226a-d)</i>	162
6.9.4	<i>Híbridos imidazol-dihidropiridina (227a,b)</i>	164
	Referências Bibliográficas	167

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplo genérico das formas de união entre duas ou mais moléculas.	19
Figura 2. Exemplos de compostos híbridos que apresentam atividades biológicas.	20
Figura 3. Exemplos de dihidropiridinas, dihidropirimidinonas e imidazóis que apresentam atividades biológicas.	21
Figura 4. Representações das hibridizações moleculares empregadas para a obtenção dos compostos híbridos de interesse.	23
Figura 5. Princípios da química verde propostos por Anastas e Warner. ³⁷	29
Figura 6. Representação dos isômeros das dihidropiridinas (11-15) e das estruturas do fosfato de oseltamivir (16) e da nifedipina (4).....	30
Figura 7. Estrutura da nifedipina (4) e de 1,4-dihidropiridinas comerciais com atividade biológica.	40
Figura 8. Estruturas e valores obtidos de EC ₅₀ das 1,4-DHPs, 61a e 61b , e dos padrões, BHT e vitamina E.....	42
Figura 9. 1,4-Dihidropiridinas que apresentaram atividades antibacterianas (todas) e antioxidantes (64a , 64c e 64d).....	43
Figura 10. Estrutura básica das 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas/tionas (DHPMs).....	44
Figura 11. Estrutura dos alcalóides 73 e 74 , da nifedipina (4) e do monastrol (5).....	46
Figura 12. Estruturas dos intermediários proposto por Folkers e Johnson, Sweet e Fissekis, e Kappe.	52
Figura 13. DHPMs bloqueadoras de canais de cálcio.	57
Figura 14. Imagem de microscopia de fluorescência do fuso mitótico (verde) e dos cromossomos (azul) durante a mitose das células BS-C-1 A. tratadas por 4h com 0,4% DMSO (controle) e B. na presença de 68 µM do monastrol. ⁹⁷ ...	58
Figura 15. Estruturas do enastrol (106), enastron (107) e do dimetilenastron (108) e seus respectivos IC ₅₀ para inibição da proteína Eg5.	59
Figura 16. Estruturas do monastrol (4), oxo-monastrol (4b) e do piperastrol (109).....	60
Figura 17. DHPMs com atividade anticâncer.....	61
Figura 18. DHPMs com atividades antiproliferativas (112 e 113) e antioxidantes (112 , 114 e 115).	62
Figura 19. Estruturas de derivados de dihidropirimidinonas fluorescentes.....	63
Figura 20. Estruturas dos azóis.	65
Figura 21. Estruturas dos tautômeros A. simétricos do imidazol e B. assimétricos do 4(5)-metilimidazol. ¹⁶⁹	65
Figura 22. Estrutura eletrônica do imidazol, da piridina e do pirrol. ¹⁷²	66
Figura 23. Estruturas de compostos de origem natural contendo o núcleo imidazólico.....	66

Figura 24. Compostos contendo o núcleo imidazólico que apresentam atividades biológicas.	67
Figura 25. Propostas de Wyss, Radziszewski, e Japp e Robinson para a estrutura do imidazol. ¹⁹⁰	68
Figura 26. 2,4,5-triarilimidazóis com atividade anti-helmíntica.	76
Figura 27. 2,4,5-triarilimidazóis com atividades antioxidantes e anticâncer. ...	78
Figura 28. Comparação entre amida (201) e 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (194). ^{238,239}	86
Figura 29. Utilização de anéis 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos como bioisótero de amida em capsaicinóides.	86
Figura 30. A. Estratégia de design dos compostos antituberculose. B. Estruturas dos dois compostos mais ativos obtidos. C. Estruturas dos fármacos Pirazinamida e Etambutol.....	88
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 209a . 92	
Figura 32. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da N ₃ -DHPM 210a . 93	
Figura 33. Ampliação da região entre 5,00 e 3,50 ppm dos espectros de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) A. da Cl-DHPM 209a e B. da N ₃ -DHPM 210a	94
Figura 34. Espectros de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) A. da Cl-DHPM 209a e B. da N ₃ -DHPM 210a	95
Figura 35. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do aldeído 214a	97
Figura 36. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do aldeído 214a.	98
Figura 37. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 215	101
Figura 38. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 215	102
Figura 39. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) A. do aldeído bromado 215 (em azul) e B. do aldeído azidado 218 (em preto).	103
Figura 40. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do A. aldeído bromado 215 e B. do aldeído azidado 218	104
Figura 41. Estruturas das dihidropiridinas sintetizadas.	106
Figura 42. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 220a	107
Figura 43. Ampliação das regiões de 4,70 – 2,40 ppm dos espectros de A. RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da DHP 220a (em preto) e de B. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da DHP 221a (em azul).	107
Figura 44. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) da DHP 220a	108
Figura 45. Espectros de A. RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) da DHP propargilada 220a (em preto) e de B. RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) da DHP azidada 221a (em azul).	109
Figura 46. Estruturas dos imidazóis propargilados sintetizados.	110
Figura 47. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 223a	111
Figura 48. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 223a	112
Figura 49. Estruturas dos compostos híbridos DHP-DHP sintetizados.	114
Figura 50. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do híbrido 224a	115
Figura 51. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do híbrido 224a	116

Figura 52. Estruturas dos compostos híbridos DHP-DHPM sintetizados.	118
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do híbrido 225b	119
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (APT, 100 MHz, CDCl_3) do híbrido 225b	120
Figura 55. Estruturas dos compostos híbridos imidazol-DHPM sintetizados.	122
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido 226b . .	122
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido 226b .	124
Figura 58. Estruturas dos compostos híbridos imidazol-DHP sintetizados....	125
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido 227a ...	126
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido 227a .	127

Lista de Esquemas

Esquema 1. Esquema da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida (em azul) e um alcino (em vermelho), catalisada por Cu(I).	20
Esquema 2. Exemplos de reações multicomponentes.	27
Esquema 3. Síntese linear <i>versus</i> síntese multicomponente do praziquantel. ^{29,32}	28
Esquema 4. Representação genérica da síntese multicomponente de Hantzsch.	31
Esquema 5. Uso de In-SiO ₂ como catalisador da RMC de Hantzsch para síntese de 1,4-DHPs A. simétricas, com e sem a presença de isopropanol e B. assimétricas, sem a presença de solvente.	33
Esquema 6. RMC de Hantzsch à temperatura ambiente, utilizando CeCl ₃ .7H ₂ O como catalisador.	33
Esquema 7. RMC de Hantzsch utilizando o líquido iônico [Hmim]TFA e etanol, sob irradiação de micro-ondas.	34
Esquema 8. Síntese <i>one-pot</i> de derivados de 1,4-DHPs, utilizando catálise heterogênea por SBA-15-SO ₃ H e sem a presença de solventes.	34
Esquema 9. Rotas propostas para a RMC de Hantzsch.	37
Esquema 10. Exemplos de metodologias para a síntese de 1,4-dihidropiridinas a partir de alcinos.	38
Esquema 11. Síntese de 1,4-dihidropiridinas a partir de piridinas.	39
Esquema 12. Representação do NAD ⁺ , e NADH, com destaque para o núcleo 1,4-dihidropiridínico. ⁷⁷	41
Esquema 13. Representação esquemática da reação da 1,4-DHP com o óxido nítrico (NO).	44
Esquema 14. A. Reação de Biginelli relatada em 1891 e B. Reação de Biginelli relatada em 1893.	45
Esquema 15. Síntese de DHPMs diretamente a partir de alcoóis.	47
Esquema 16. Síntese <i>one-pot</i> tetracomponente de DHPMs.	48
Esquema 17. Reação de Biginelli em presença de SnCl ₂ .2H ₂ O, SbCl ₃ ou In(OTf) ₃	50
Esquema 18. Reação de Biginelli catalisada por Cu(OTf) ₂ e utilizando micro-ondas.	50
Esquema 19. Reação de Biginelli enantiosseletiva catalisada por Yb-80.	51
Esquema 20. Rotas para a Reação de Biginelli A) via íon <i>N</i> -acilimínio, B) via enamina e C) via Knoevenagel.	53
Esquema 21. Obtenção de dihidropirimidinonas via modificação de Atwal.	56
Esquema 22. Síntese de dihidropirimiditionas realizada por Sondhi e seus colaboradores.	56
Esquema 23. Reação de Biginelli como etapa inicial para a síntese total do alcalóide marinho Crambescina A.	64
Esquema 24. Síntese do imidazol realizada por Debus.	68
Esquema 25. Reação realizada por Bamberger.	69

Esquema 26. Exemplos de estratégias sintéticas para a síntese de imidazóis.	69
Esquema 27. Síntese de triarilimidazóis realizada por Radziszewski e Japp..	70
Esquema 28. Obtenção da lofina (145) pela síntese de Radziszewski modificada por Davidson <i>et al.</i> ¹⁹⁷	71
Esquema 29. Síntese de triarilimidazóis realizada por Marques <i>et al.</i> ¹⁹⁸	72
Esquema 30. Propostas mecanísticas para a reação de Radziszewski via A) diimina (161), B) diamina (162) e C) monoiminas (163a,b).....	75
Esquema 31. Síntese dos híbridos inibidores de colinesterases tacrina-lofina (180a,b) e bis-lofina (181a).	77
Esquema 32. Proposta de rota da quimioluminescência da lofina (145).	79
Esquema 33. Primeira reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino. ²²⁶	81
Esquema 34. Representação da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida (em azul) e um alcino (em vermelho) A. sem catalisador e B. catalisada por Cu(I).	82
Esquema 35. Mecanismo para a reação CuAAC. ²³⁵	85
Esquema 36. Esquema para a obtenção dos compostos anti-HIV	89
Esquema 37. Síntese das 6-cloro-dihidropirimidinonas 209a e 209b	91
Esquema 38. Síntese das dihidropirimidinonas azidadas 210a e 210b	93
Esquema 39. A. Reação de O-alkilação dos hidroxibenzaldeídos. B. Mecanismo de O-alkilação dos hidroxibenzaldeídos via S _N 2.....	96
Esquema 40. Síntese do bromoetoxi-benzaldeído 215	99
Esquema 41. Formação do bis-aldeído 217	100
Esquema 42. Síntese do aldeído azidado (218).	102
Esquema 43. Síntese das DHPs propargiladas (220) e azidadas (221).....	105
Esquema 44. Síntese dos imidazóis propargilados.	110
Esquema 45. Representação genérica da síntese dos compostos híbridos..	113

Lista de Tabelas

Tabela 1. Atividades antioxidantes dos compostos 183a-c e 184a,b	78
Tabela 2. Atividades citotóxicas dos compostos 184d e 184e	78
Tabela 3. Rendimentos e tempos reacionais dos aldeídos propargilados obtidos via eterificação de Williamson.....	96
Tabela 4. Condições reacionais testadas para a síntese do bromoetoxi-benzaldeído (28).	99
Tabela 5. Síntese e rendimentos das dihidropiridinas propargiladas (220) e azidadas (221).....	105
Tabela 6. Estruturas, tempos reacionais e rendimentos dos imidazóis propargilados (223) sintetizados.	110
Tabela 7. Síntese e rendimentos dos híbridos DHP-DHP.	113
Tabela 8. Síntese e rendimentos dos híbridos DHP-DHPM.....	117
Tabela 9. Síntese e rendimentos dos híbridos imidazol-DHPM.....	121
Tabela 10. Síntese e rendimentos dos híbridos imidazol-DHP.....	125

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AChE	Acetilcolinesterase
APT	<i>Attached Proton Test</i> (teste de proton ligado)
Ar	Grupo arila
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i> (Reflexão Total Atenuada)
Bn	Radical benzila
BuChE	Butirilcolinesterase
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de correlação homonuclear)
CuAAC	<i>Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i> (Cicloadição Azida-Alcino catalisada por Cobre)
D	Debye
DCM	Diclorometano
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional de Densidade)
DHP	Dihidropiridina
DHPM	Dihidropirimidinona
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
DPPH	1,1-difenil-2-picrilhidrazil
EC ₅₀	Concentração efetiva média: concentração mínima do fármaco para produzir metade do efeito máximo
ee	Excesso enantiomérico
ESI	Ionização por <i>electrospray</i>
EtOH	Etanol
EtSH	Etanotiol
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GI ₅₀	Inibição do crescimento: concentração do fármaco para inibição de 50% do crescimento celular
HRMS	High-resolution Mass Spectrometry (Espectrometria de Massas de Alta Resolução)
	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HSQC	<i>Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Correlação Quântica Única Heteronuclear).
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentração inibitória média: concentração mínima do fármaco para inibir uma resposta ou processo biológico em 50%
<i>i</i> PrOH	Isopropanol

nJ	Constante de acoplamento a n ligações
Me	Radical metila
MeOH	Metanol
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i> (Concentração inibitória mínima)
MS	<i>Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de massas)
MW	<i>Microwave</i> (micro-ondas)
OEt	Radical etoxila
OMe	Radical metoxila
OTf	Triflato
PEG	Polietilenoglicol
Pf	Ponto de fusão
Ph	Radical fenila
Ppm	Partes por milhão
R	Substituinte (alquila ou arila)
RMC	Reação Multicomponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SI	<i>Selectivity index</i> (Índice de Seletividade)
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
t.a	Temperatura ambiente
US	Ultrassom
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-visível
Å	Angstrom
Δ	Aquecimento
δ	Deslocamento químico
°C	Graus Celsius

Resumo

Os avanços da química medicinal impulsionaram a busca por novos compostos biologicamente ativos, inclusive por compostos multifuncionais, os quais são construídos para interagir com múltiplos alvos ou receptores moleculares variados, podendo potencializar suas atividades e minimizar efeitos colaterais. O desenvolvimento de tais compostos são alternativas atrativas para a obtenção de medicamentos mais eficientes e uma estratégia que pode ser empregada para a obtenção desses compostos é a hibridização molecular, que consiste na união de núcleos de interesse em uma só molécula. Dihidripirimidinonas (DHPM), dihidropiridinas (DHP) e imidazóis são conhecidos por apresentarem uma gama de atividades biológicas e podem ser sintetizados de forma simples via reações multicomponentes de Biginelli, de Hantzsch e de Radziszewski, respectivamente. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi a união de derivados desses núcleos, dois a dois, por meio da hibridização molecular, utilizando a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I). Essa reação do tipo *click* promove a formação regioespecífica de um conector 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído entre os compostos. Para a realização da hibridização molecular, foi necessário primeiramente sintetizar as dihidripirimidinonas azidadas, as dihidropiridinas propargiladas e azidadas, os imidazóis propargilados, e os precursores necessários para suas obtenções. Foram sintetizados 30 compostos híbridos inéditos sendo 11 híbridos DHP-DHP, 13 DHP-DHPM, quatro imidazol-DHPM e dois imidazol-DHP, com rendimentos que variaram de 50 a 88%.

Palavras-chave: dihidripirimidinonas, dihidropiridinas, imidazóis, compostos híbridos, cicloadição 1,3-dipolar.

Abstract

Advances in medicinal chemistry have boosted the search for new biologically active compounds, including multifunctional compounds designed to interact with multiple targets or different molecular receptors, which improve their activities and minimize side effects. The development of such compounds is an attractive alternative for obtaining more efficient drugs. Molecular hybridization is a strategy used to get these compounds, which consists of joining pharmacophoric nuclei of interest into a single molecule. Dihydropyrimidinones (DHPM), dihydropyridines (DHP), and imidazoles are known to have a range of biological activities and can be synthesized simply via multicomponent Biginelli, Hantzsch, and Radziszewski reactions, respectively. Thus, the goal of this work was the union of nuclei derivatives, two by two, through molecular hybridization, using the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between an azide and an alkyne catalyzed by copper (I). This click-type reaction promotes the regiospecific formation of a 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole linker between the compounds. To carry out the molecular hybridization, it was first necessary to synthesize the azide dihydropyrimidinones, the propargyl, and azide dihydropyridines, the propargyl imidazoles, and the necessary precursors to obtain them. Thirty unpublished hybrid compounds were synthesized: 11 DHP-DHP, 13 DHP-DHPM, four imidazole-DHPM, and two imidazole-DHP hybrids, with yields ranging from 50 to 88%.

Keywords: dihydropyrimidinones, dihydropyridines, imidazoles, hybrid compounds, 1,3-dipolar cycloaddition.

Capítulo 1: **Introdução**

1. Introdução

Doenças como Alzheimer, câncer, hipertensão e tuberculose são exemplos de doenças chamadas de “doenças multifatoriais”. Essas doenças agem de forma extremamente complexa e são causadas por múltiplos fatores genéticos e ambientais, podendo envolver variadas condições fisiopatológicas.^{1,2} A administração de um fármaco tradicional diferente para cada fator patogênico envolvido tem se mostrado ineficiente no combate a doenças multifatoriais, pois apresentam dificuldades em agir sobre mais de um alvo molecular e podem gerar interações indesejadas entre fármacos. Em alternativa a isso, os coquetéis de medicamentos e os fármacos combinados começaram a ser utilizados, entretanto, problemas relacionados às interações entre os princípios ativos permaneceram.^{1,3}

O avanço da química medicinal no desenvolvimento de novos medicamentos levou à busca de compostos denominados compostos multifuncionais, fármacos multifuncionais ou, como sugere Morphy e Rankovic³, “*designed multiple ligands*” (DMLs), em uma tradução livre, fármacos desenhados para múltiplas interações. Um composto multifuncional é uma molécula construída para interagir com múltiplos alvos ou receptores moleculares variados, o que pode diminuir efeitos indesejáveis de interações fármaco-fármaco, levando à diminuição de efeitos colaterais. Além disso, esses compostos podem apresentar efeitos sinérgicos e minimizar a resistência aos medicamentos, o que os torna uma alternativa atrativa na busca por medicamentos mais eficientes.^{1,4}

Uma das alternativas para união de duas ou mais moléculas de interesse é a hibridização molecular. Os fármacos híbridos são constituídos pela combinação de dois ou mais farmacóforos em uma única molécula, originando um único composto que pode apresentar atividades mais eficientes que seus precursores. Essa união pode ocorrer por conjugação, fusão ou os compostos podem ser mesclados, conforme pode ser visualizado na Figura 1. No caso da conjugação, a união ocorre através de uma conexão (*linker*) estável ou metabolizável, que pode ou não ser clivável. Quando os farmacóforos são diretamente conectados, sem que haja sobreposição ou presença de um conector entre eles, são chamados de fundidos. Já os mesclados são aqueles

nos quais os farmacóforos se unem havendo sobreposição entre eles.^{1,5,6} De acordo com as recomendações da IUPAC de 1998,⁷ um farmacóforo é um conjunto de características estéricas e eletrônicas necessárias para assegurar a ocorrência de interações intermoleculares ideais com um determinado alvo biológico e para desencadear (ou bloquear) sua resposta biológica.

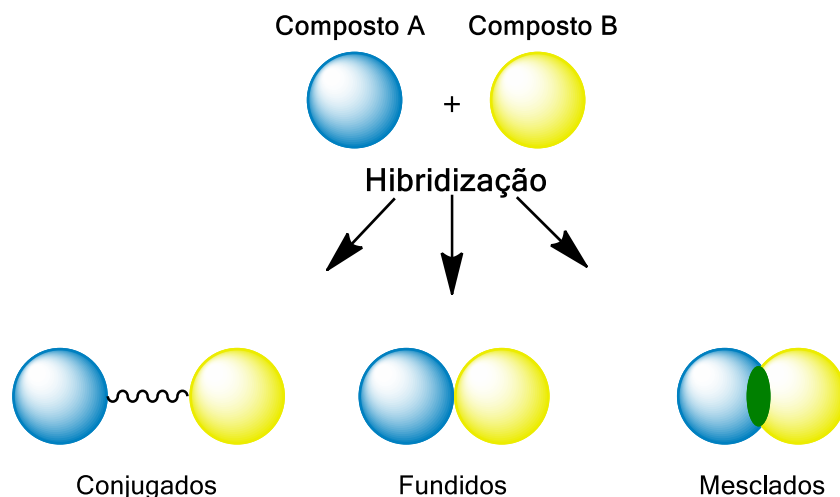


Figura 1. Exemplo genérico das formas de união entre duas ou mais moléculas.

A hibridização molecular é uma importante abordagem para o desenvolvimento de novos tratamentos contra diversas doenças, inclusive as doenças multifatoriais, já que permite a combinação de moléculas de variadas estruturas mantendo-se as porções de interesse dos compostos de partida.⁸

Além disso, a estratégia sintética de hibridização molecular pode proporcionar maior solubilidade, diferentes mecanismos de ação em uma molécula, otimização da seletividade e também é útil para produzir novas atividades biológicas distintas das apresentadas pelos componentes de partida.⁹ Nas últimas décadas a síntese de moléculas híbridas com atividades biológicas relevantes vem aumentando.⁸ A Figura 2 a seguir mostra alguns compostos híbridos biologicamente ativos formados por moléculas de classes diferentes.^{8,10,11}

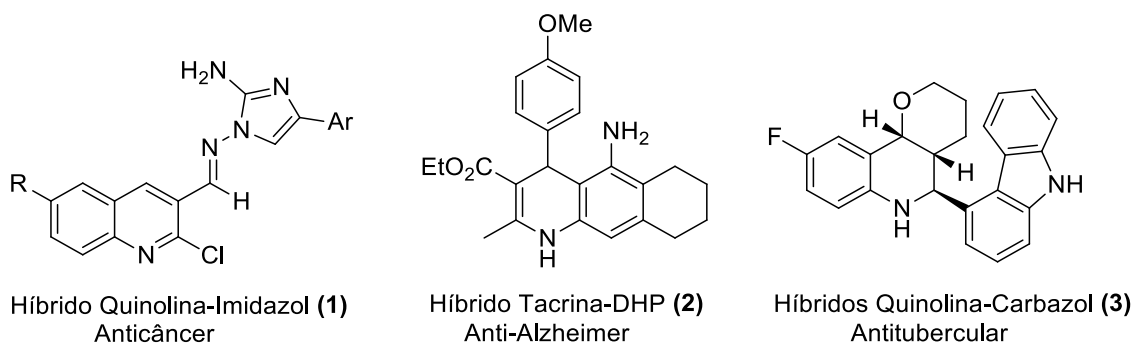
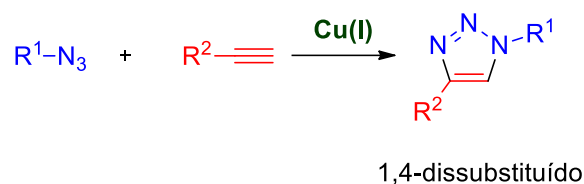


Figura 2. Exemplos de compostos híbridos que apresentam atividades biológicas.

Uma das reações que pode ser empregada para a síntese de compostos híbridos é a cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I), que promove a formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis 1,4 dissustituídos, Esquema 1.^{12,13} Essa reação está inserida no conceito de “*Click Chemistry*”, introduzido por Kolbe, Finn e Sharpless,¹⁴ em 2001, o qual se refere a um conjunto de reações altamente confiáveis, termodinamicamente favoráveis e seletivas para a síntese rápida de novas moléculas de maior complexidade a partir da união de moléculas mais simples.



Esquema 1. Esquema da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida (em azul) e um alcino (em vermelho), catalisada por Cu(I).

Sabendo-se da importância da hibridização molecular e que as dihidropiridinas (DHP), as dihidropirimidinonas (DHPM) e os imidazóis são classes de compostos que podem ser sintetizadas de forma simples, via reações multicomponentes, e amplamente conhecidos por apresentarem uma gama de atividades biológicas relevantes,^{158,16-18} Figura 3, o objetivo geral deste trabalho foi a união de moléculas dessas classes, duas a duas, visando à obtenção de uma única estrutura com potencial atividade biológica.

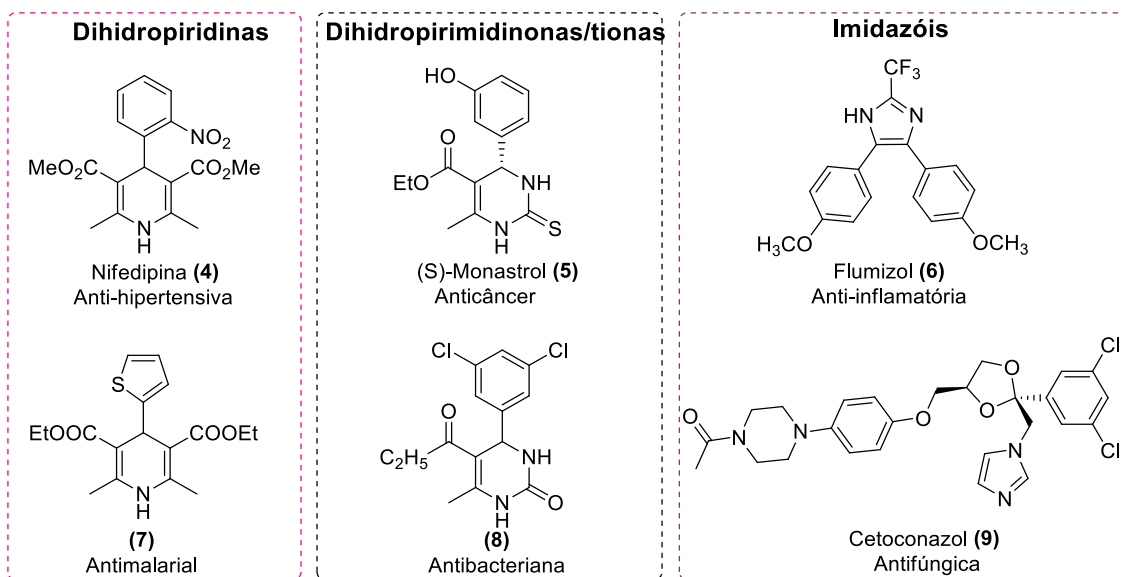


Figura 3. Exemplos de dihidropiridinas, dihidropirimidinonas e imidazóis que apresentam atividades biológicas.

Capítulo 2: **Objetivos**

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Síntese de novos compostos híbridos com potenciais atividades biológicas empregando a hibridização molecular via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino, catalisada por cobre (I). Essa reação leva à formação de um anel 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído unindo as duas moléculas, como pode ser visualizado na Figura 4.

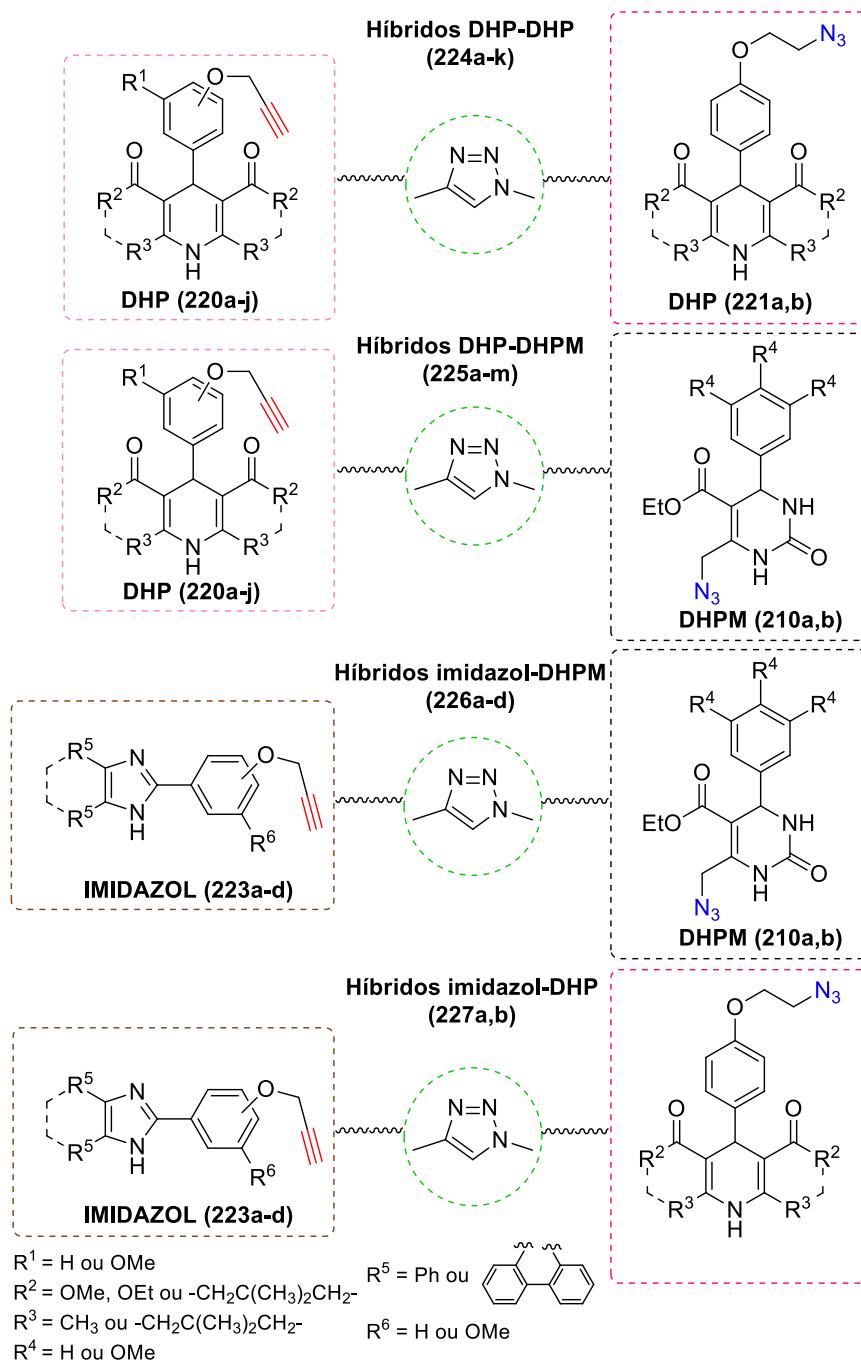


Figura 4. Representações das hibridizações moleculares empregadas para a obtenção dos compostos híbridos de interesse.

2.2 Objetivos Específicos

- Síntese das DHPMs azidadas para serem utilizadas na hibridização molecular, utilizando a reação multicomponente de Biginelli, seguida de uma azidação.
- Síntese do derivado do 4-hidroxibenzaldeído azidado e diferentes derivados do benzaldeído propargilados.
- Preparação de uma série de DHPs propargiladas e DHPs azidadas com estruturas variadas, via reação multicomponente de Hantzsch, para serem utilizadas na hibridização molecular.
- Preparação de uma série de imidazóis propargilados, empregando a reação multicomponente de Radziszewski, para serem utilizados na hibridização molecular.
- Síntese de quatro séries de híbridos via reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I): DHP-DHP, DHP-DHPM, imidazol-DHPM e imidazol-DHP.

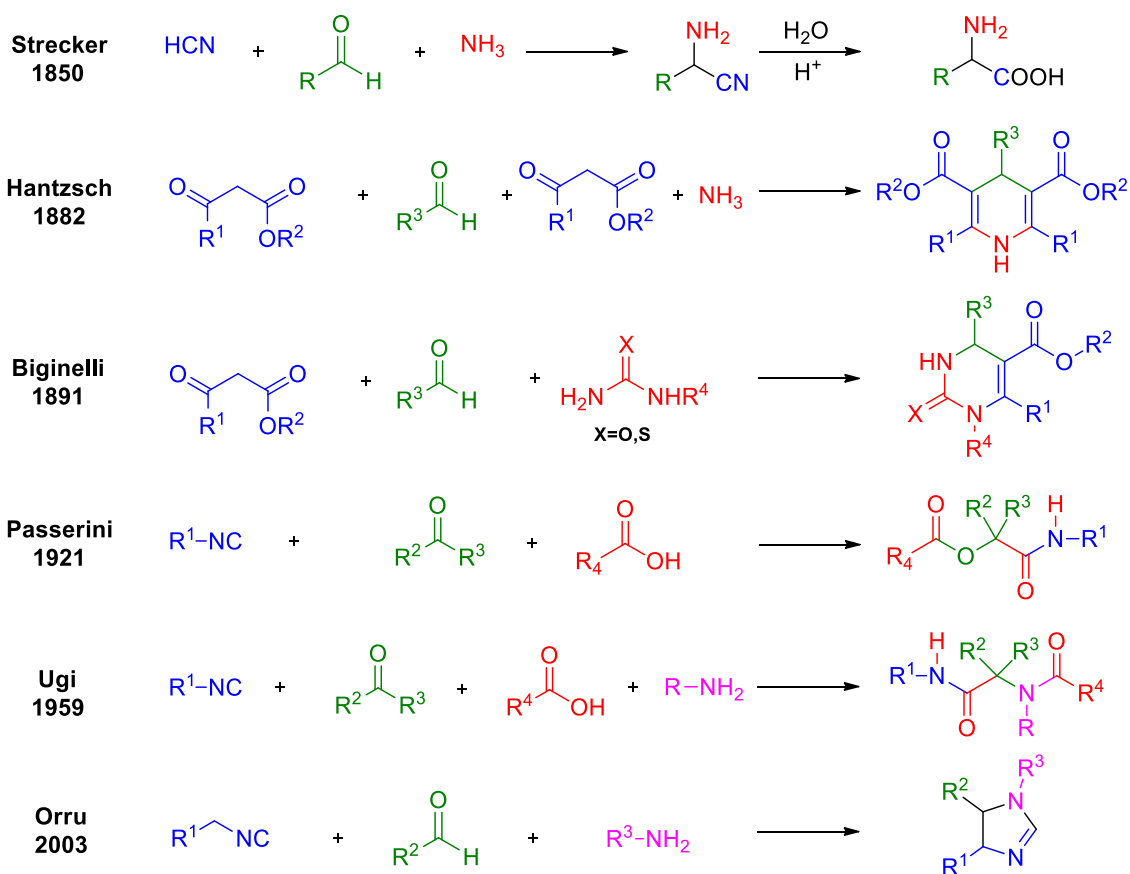
Capítulo 3: **Revisão Bibliográfica**

3. Revisão Bibliográfica

3.1 Reações Multicomponentes

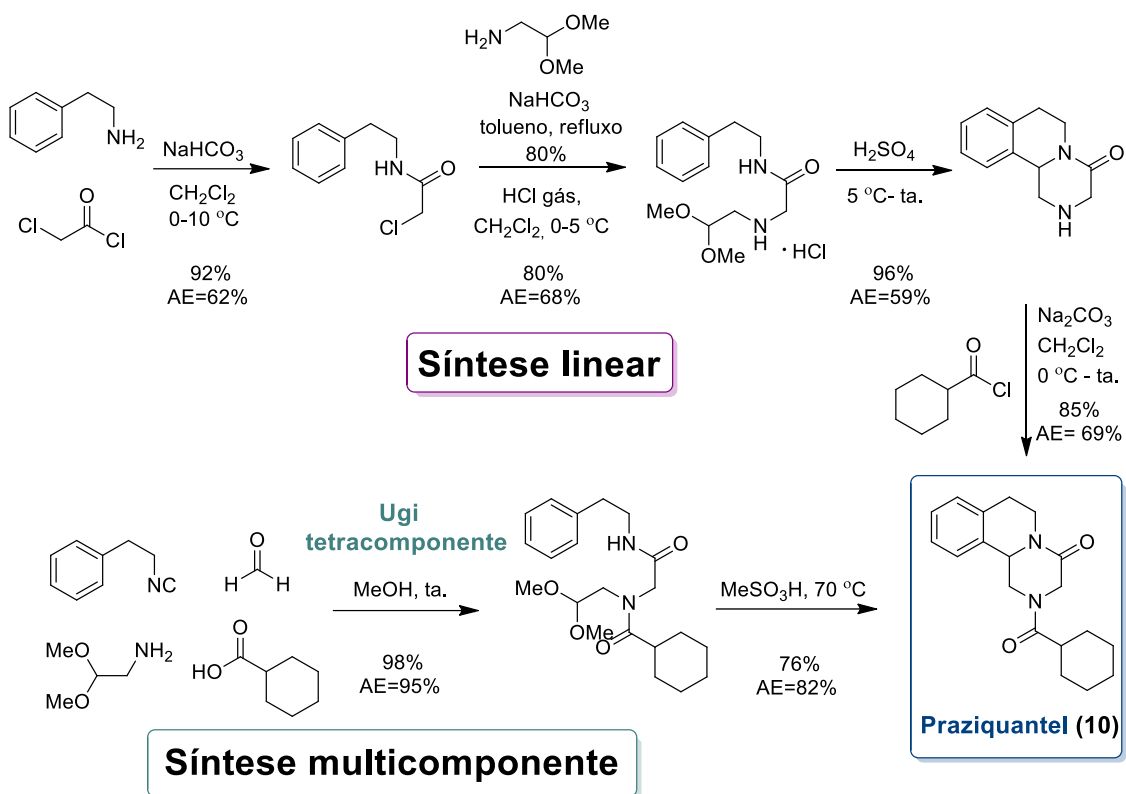
As reações multicomponentes (RMCs) podem ser definidas como reações nas quais três ou mais compostos são adicionados de forma simultânea em um mesmo frasco reacional (*one-pot*), levando à formação de um produto contendo a maioria dos átomos presentes nos materiais de partida.¹⁹ Nesse tipo de reação ocorre uma sequência de eventos bimoleculares, onde a transformação subsequente é consequência das funcionalidades obtidas na transformação anterior, até a obtenção do produto final, sem que haja necessidade de alterações no meio reacional após cada transformação.^{19,20}

A síntese do aminoácido alanina, publicada por Strecker, em 1850,²¹ é considerada como a primeira RMC. Em seu trabalho, relatou uma rota para a síntese de α -aminoácidos via reação de condensação entre um aldeído, amônia e uma fonte de cianeto, formando a α -aminonitrila, que sofre hidrólise levando à formação do produto final, Esquema 2.²² Com o passar dos anos, diversas reações multicomponentes foram sendo reportadas na literatura, como por exemplo, as reações de Hantzsch,²³ de Biginelli,²⁴ de Passerini,²⁵ de Ugi,²⁶ e de Orru,²⁷ representadas no Esquema 2.



Esquema 2. Exemplos de reações multicomponentes.

Quando comparadas às sínteses lineares multi-etapas, as RMCs apresentam vantagens em termos de simplicidade na sua execução, eficiência, menor geração de resíduos, elevada convergência e possibilidade de obtenção de moléculas com elevada complexidade estrutural, tornando-as rotas relevantes na busca por novas moléculas bioativas.^{19,28,29} Como exemplo, pode-se observar no Esquema 3 a síntese linear e a multicomponente do praziquantel (PZQ),^{30,31} um anti-helmíntico usado no tratamento da esquistossomose.^{29,32}



AE (*atom economy*) = economia atômica

Esquema 3. Síntese linear *versus* síntese multicomponente do praziquantel.^{29,32}

No Esquema 3 está representada a síntese linear do PZQ (10), composta por cinco etapas, sendo a ciclização intramolecular de Pictet-Spengler via íon *N*-acilímínio a transformação principal. Já na rota de síntese multicomponente, Alexander Dömling reduziu o processo de produção do PZQ para apenas duas etapas, uma Ugi tetracomponente, para a obtenção de um intermediário já acilado, seguida pela ciclização. Nesse exemplo, pode-se perceber a superioridade na abordagem multicomponente frente à síntese linear do PZQ.^{29,33}

Ao longo das últimas décadas, os químicos sintéticos foram percebendo os impactos ambientais causados pela pesquisa e pela indústria química, e começaram a se engajar para minimizá-los.²⁹ Nesse sentido, muitos pesquisadores buscaram aprimorar seus processos para que se aproximem dos 12 princípios da “química verde”, formulados por Anastas e Warner,³⁴ (Figura 5) e do conceito de “síntese ideal”, definido inicialmente por Hendrickson,³⁵ em 1975, e anos após, complementado por Wender.³⁶

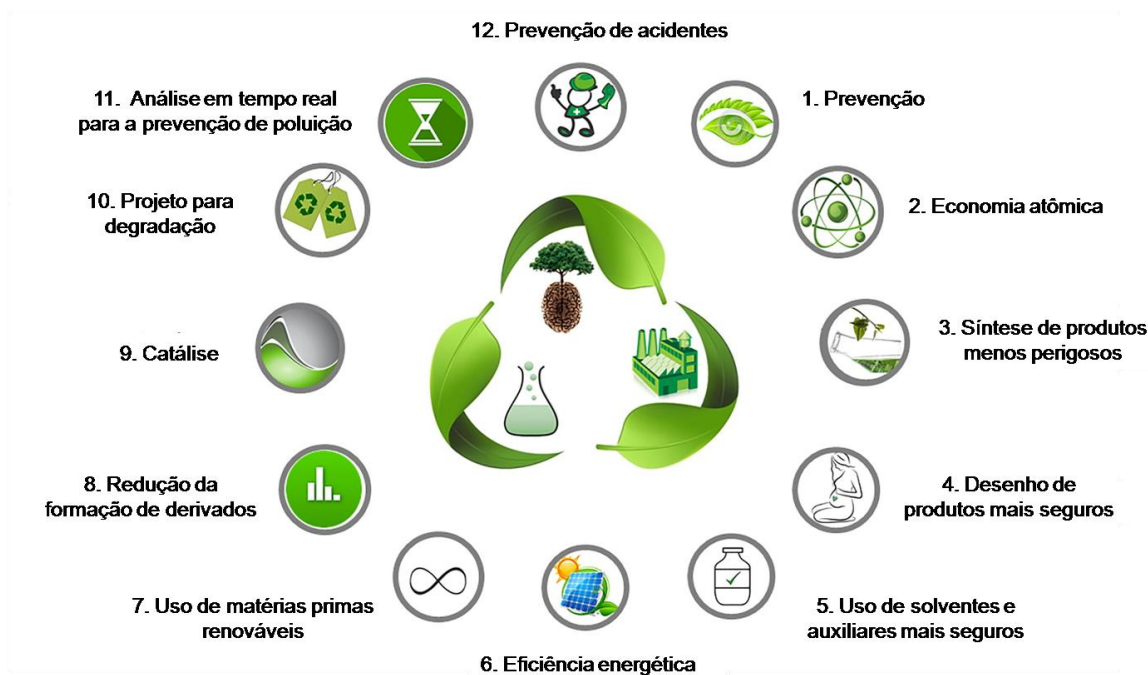


Figura 5. Princípios da química verde propostos por Anastas e Warner.³⁷

Nesse contexto, as reações multicomponentes se destacam, visto que são de simples execução, seletivas e eficientes, reduzindo, assim, o número de etapas de uma síntese e levando a uma maior viabilidade tanto econômica como ambiental.^{36,38,39} Tais reações são compatíveis com diversos catalisadores e solventes considerados seguros ou de baixa toxicidade, possibilitam a obtenção de compostos estruturalmente variados e complexos em um único frasco reacional, fator que minimiza perdas e gerações de resíduos em processos de transferência.³⁷ Além disso, seguem o princípio de “Economia Atômica”, introduzido por Trost,⁴⁰ no qual o maior número possível de átomos dos reagentes deve estar presente no produto final.

Considerando a importância e as diversas vantagens apresentadas pelas RMCs, neste trabalho foram empregadas as reações multicomponentes de Hantzsch, de Biginelli e de Radziszewski, para a síntese dos intermediários 1,4-dihidropiridinas, 3,4-dihidropirimidinonas e 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos, respectivamente.

3.2 As 1,4-dihidropiridinas

As dihidropiridinas possuem um anel de seis membros contendo um átomo de nitrogênio e duas ligações duplas, e constituem uma classe importante de heterociclos nitrogenados não aromáticos. Dentre os cinco

isômeros teóricos de dihidropiridinas possíveis, representados na Figura 6, destacam-se os isômeros mais estáveis termodinamicamente 1,2 (**11**) e 1,4 (**12**), sendo este último o mais estável. Os outros isômeros (**13-15**) podem ser convertidos espontaneamente aos isômeros 1,2 e 1,4 via transferência de hidrogênios.⁴¹

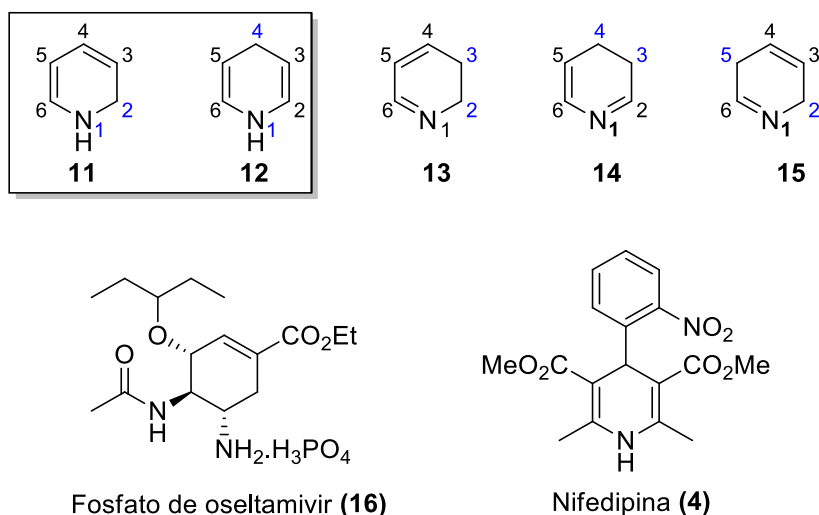


Figura 6. Representação dos isômeros das dihidropiridinas (**11-15**) e das estruturas do fosfato de oseltamivir (**16**) e da nifedipina (**4**).

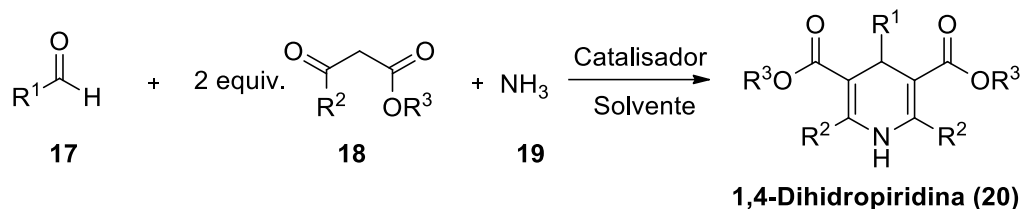
Compostos 1,2-dihidropiridínicos vêm sendo explorados como precursores ou intermediários na síntese alguns alcalóides e fármacos. Um exemplo relevante é a sua participação no início da síntese do medicamento antiviral fosfato de oseltamivir (**16**), comercializado como Tamiflu®, cuja estrutura está representada na Figura 6.⁴²

As 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) apresentam uma estrutura privilegiada e apresentam variadas atividades biológicas, visto que muitas destas moléculas são capazes de interagir seletivamente com receptores, canais iônicos e enzimas do sistema biológico.⁴³ As 1,4-DHPs são amplamente conhecidas por sua destacada atividade anti-hipertensiva, como é o caso da Nifedipina (**4**), Figura 6, comercializada primeiramente como Adalat®, e serão abordadas em mais detalhes neste trabalho.⁴²

3.2.1 A reação multicomponente de Hantzsch

Em 1882 o químico alemão Arthur Hantzsch²³ publicou a síntese de 1,4-dihidropiridinas (DHPs) simétricas ou piridinas de Hantzsch (**20**), a partir da ciclocondensação entre um aldeído (**17**), dois equivalentes de um β -cetoéster

(18), e amônia (19), em etanol sob aquecimento, como mostra o Esquema 4. Essa reação ficou conhecida como reação multicomponente de Hantzsch e é uma das reações multicomponentes mais antigas.⁴⁴



Esquema 4. Representação genérica da síntese multicomponente de Hantzsch.

Ao longo dos anos, visando uma melhora nas condições reacionais e nos rendimentos das 1,4-dihidropiridinas sintetizadas via reação multicomponente de Hantzsch, além da busca por metodologias mais ambientalmente amigáveis, diversas modificações da reação original foram propostas. As modificações que podem ser realizadas na síntese de Hantzsch a tornam uma ferramenta eficiente para a obtenção de 1,4-dihidropiridinas estruturalmente variadas e altamente funcionalizadas, já que a reação tolera diferentes materiais de partida. Inclusive, 1,4-dihidropiridinas não simétricas podem ser sintetizadas, partindo-se de dois compostos 1,3-dicarbonílicos diferentes.^{42,45,46}

Uma das modificações relevantes na reação proposta por Hantzsch foi a substituição da amônia (19) pelo acetato de amônio (NH₄OAc), proporcionando resultados eficientes.⁴⁴ Dessa forma, o acetato de amônio é uma das fontes de nitrogênio frequentemente empregadas nas RMC de Hantzsch. Outras diversas fontes de nitrogênio já foram utilizadas nessas reações, como por exemplo, nitrato de amônio, carbonato de amônio, clorato de amônio, aminas primárias e secundárias, uréia e formamida.^{19,45-47}

Já foram relatadas na literatura alterações no protocolo original de Hantzsch utilizando aldeídos de diferentes tipos como alifáticos, aromáticos, heterocíclicos, derivados de açúcares e também bis-aldeídos. Em substituição ao acetoacetato de etila originalmente empregado, podem ser utilizados diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos cíclicos ou alifáticos, acetofenonas, alfa-halocetonas entre outros compostos.⁴⁵

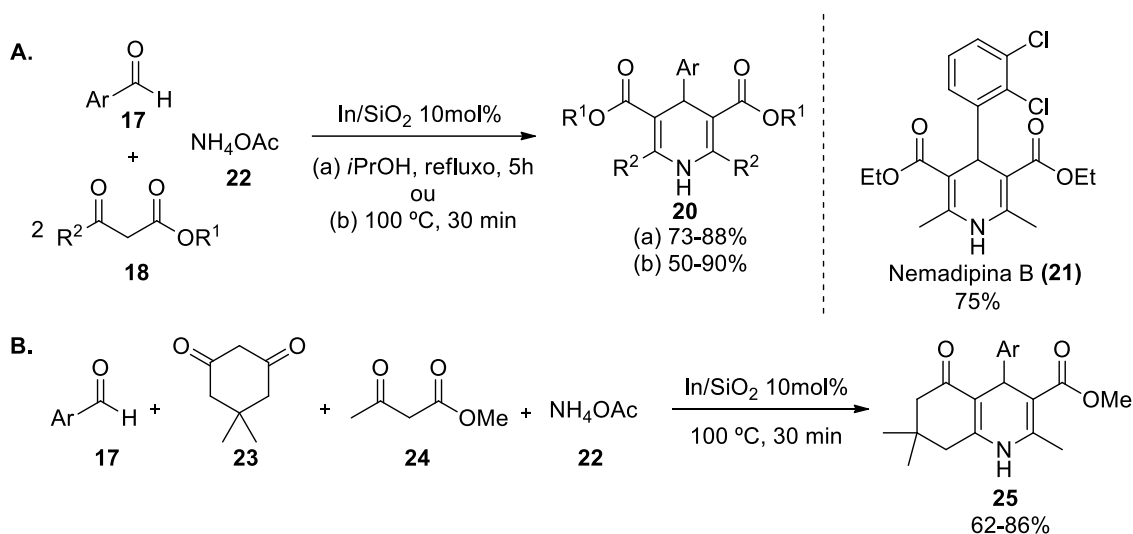
Quanto aos solventes empregados nessa reação, há diversas opções relatadas na literatura, como água, metanol, isopropanol, acetonitrila, dioxano e trifluoretanol, por exemplo, havendo também metodologias que não envolvem o uso de solventes.^{19,42,48} Há ainda, a utilização de solventes eutéticos profundos (do inglês, *Deep Eutectic Solvent*) que, assim como alguns líquidos iônicos, funcionam como catalisadores.^{49,50}

O uso de catalisadores é um aliado na busca por reações mais eficientes, dessa forma, uma gama de catalisadores homogêneos e heterogêneos, incluindo líquidos iônicos, catalisadores quirais, biocatalisadores, organocatalisadores e diferentes nanomateriais já foram relatados na síntese de 1,4-dihidropiridinas de Hantzsch.^{19,44,51–53} Dentre os catalisadores empregados nessas reações têm-se I₂,⁵⁴ Yb(OTf)₃,⁵⁵ In-SiO₂,⁵⁶ CeCl₃.7H₂O,⁵⁷ 1-metilimidazolium trifluoroacetato ([Hmim]TFA),⁵⁸ Fe₃O₄ NPs,⁵⁹ ZnO@SnO₂ NPs⁶⁰ e SBA-15-SO₃H.⁶¹ A utilização de luz visível e ultravioleta (UV), de micro-ondas (MW) e de ultrassom (US) também são outras alterações na RMC de Hantzsch encontradas na literatura, na busca por metodologias mais eficientes e menos agressivas ao meio ambiente.^{42,62}

Nesse sentido, Affeldt e colaboradores⁵⁶ prepararam compósitos de In-SiO₂ e utilizaram o catalisador na síntese de 1,4-dihidropiridinas, incluindo a Nifedipina (**4**) e a Nemadipina B (**21**). Esse catalisador heterogêneo é um ácido de Lewis e pode ser recuperado do meio reacional por filtração simples. Os autores avaliaram diferentes condições reacionais para a reação entre um aldeído (**17**), um acetoacetato (**18**) e acetato de amônio (**22**), variando-se a temperatura, os solventes e a quantidade do catalisador. A melhor condição testada consiste no uso de 10 mol% de In-SiO₂, isopropanol e refluxo, proporcionando produtos com rendimentos de 73-88% (Esquema 5Aa).

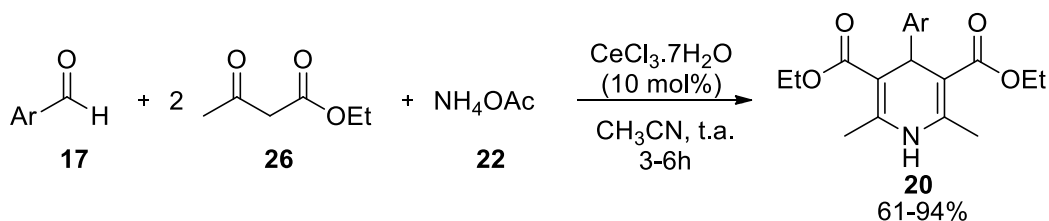
Foi estudada pelos autores também a realização da reação sem a presença de solventes, a 100 °C e com a mesma quantidade de catalisador, levando à obtenção das 1,4-DHPs simétricas (**20**) com rendimentos de 50-90%, sendo os rendimentos obtidos para a Nifedipina (**4**) e a Nemadipina B (**21**) de 85 e 75%, respectivamente (Esquema 5Ab). Para a síntese de Hantzsch não simétrica, sob as mesmas condições, mas utilizando um equivalente de dimedona (**23**) e um equivalente do acetoacetato de metila (**24**), os

rendimentos obtidos foram de 62-86%, como pode ser visualizado no Esquema 5B.⁵⁶



Esquema 5. Uso de In-SiO₂ como catalisador da RMC de Hantzsch para síntese de 1,4-DHPs **A.** simétricas, com e sem a presença de isopropanol e **B.** assimétricas, sem a presença de solvente.

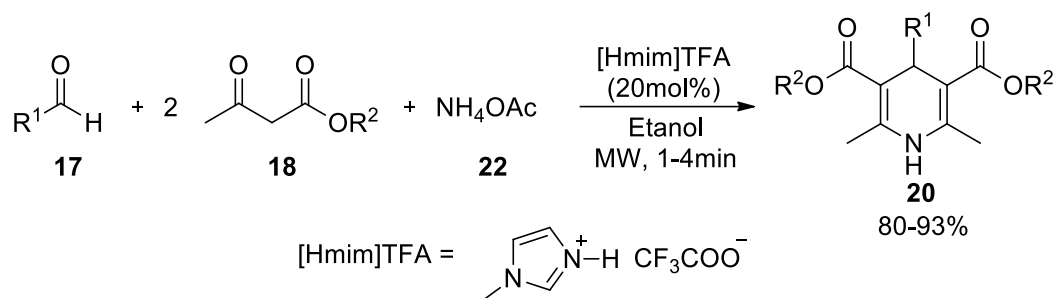
Sabitha *et al.*⁵⁷ reportaram a síntese de 1,4-DHPs a partir da RMC de Hantzsch entre um aldeído (**17**), acetoacetato de etila (**26**) e acetato de amônio (**22**), em acetonitrila e à temperatura ambiente, utilizando CeCl₃·7H₂O (10 mol%) como catalisador, representada no Esquema 6. Dos 15 produtos sintetizados, apenas três foram obtidos com rendimentos entre 61 e 79%, sendo os outros obtidos com rendimentos que variaram de 80 a 94%. Essa metodologia apresenta a vantagem de ser realizada à temperatura ambiente, utilizar um catalisador disponível comercialmente, relativamente barato e de fácil manipulação, visto que é um ácido de Lewis de baixa toxicidade.^{57,63}



Esquema 6. RMC de Hantzsch à temperatura ambiente, utilizando CeCl₃·7H₂O como catalisador.

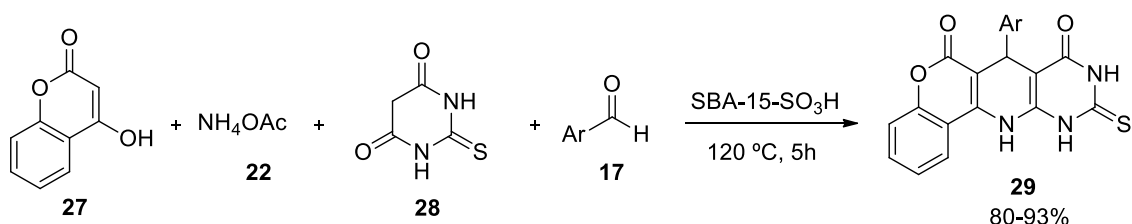
Em seu trabalho, Avalani e seus colaboradores⁵⁸ empregaram o líquido iônico 1-metilimidazolium trifluoroacetato ([Hmim]TFA) (20 mol%) na síntese de 1,4-DHPs, via RMC de Hantzsch, entre um aldeído (**17**), um composto 1,3-

dicarbonílico (**18**) e acetato de amônio (**22**), utilizando etanol como solvente e sob irradiação de micro-ondas com potência de 455 watt por 1-4min, conforme mostrado no Esquema 7. Os autores avaliaram diferentes potências para a irradiação de MW, diferentes co-solventes e quantidades do líquido iônico [Hmim]TFA, sendo as condições descritas anteriormente as que apresentaram melhores resultados, permitindo a obtenção dos produtos com rendimentos de 80-93%. O reciclo e reuso de quatro vezes do líquido iônico [Hmim]TFA foi avaliado, promovendo pouca queda nos rendimentos a cada reuso, demonstrando que o mesmo permanece eficiente.



Esquema 7. RMC de Hantzsch utilizando o líquido iônico [Hmim]TFA e etanol, sob irradiação de micro-ondas.

Recentemente, Sayahi *et al.*⁶¹ publicaram uma metodologia *one-pot* para a síntese de derivados de 1,4-DHPs, utilizando catálise heterogênea por SBA-15-SO₃H e sem a presença de solventes, conforme o Esquema 8. Inicialmente, a 4-hidroxicumarina (**27**) e hidróxido de amônio (**22**) em excesso foram colocados para reagir sob aquecimento de 120 °C, por 1 hora. Em seguida, o ácido tiobarbitúrico (**28**), o aldeído (**17**) e o catalisador SBA-15-SO₃H foram adicionados, e a mistura reacional foi mantida a 120 °C por mais 5 horas. Foram avaliadas diferentes quantidades de catalisador, bem como sua ausência na reação, e foi estabelecida que a quantidade de 0,025g, para 1mmol dos reagentes de partida, era a melhor condição, proporcionando a obtenção dos derivados de 1,4-DHPs com rendimentos de 80-93%.



Esquema 8. Síntese *one-pot* de derivados de 1,4-DHPs, utilizando catálise heterogênea por SBA-15-SO₃H e sem a presença de solventes.

Entretanto, apesar da metodologia de Sayahi *et al.*⁶¹ tolerar diferentes aldeídos aromáticos, não funcionou para aldeídos alifáticos e heterocíclicos. No mesmo trabalho, os autores investigaram ainda o reciclo e reuso do catalisador heterogêneo por quatro vezes, e verificaram que sua atividade catalítica praticamente não foi afetada após os quatro ciclos.

Como visto anteriormente, existem diversas alterações na reação multicomponente original de Hantzsch relatadas na literatura, proporcionando condições reacionais e produtos variados. Tais modificações aumentam o escopo de 1,4-dihidropiridinas, bem como otimizam suas obtenções, e são importantes na busca por novas moléculas biologicamente ativas.⁴²

3.2.1.1 Mecanismo da reação multicomponente de Hantzsch

O mecanismo da reação de Hantzsch é considerado um dos mais complexos dentre as RMC, e pode ocorrer a competição entre reações colaterais e a formação da 1,4-dihidropiridina, levando à obtenção de outros produtos, como a 1,2-dihidropiridina, por exemplo, em virtude das condições reacionais e dos materiais de partida adotados.^{64,65}

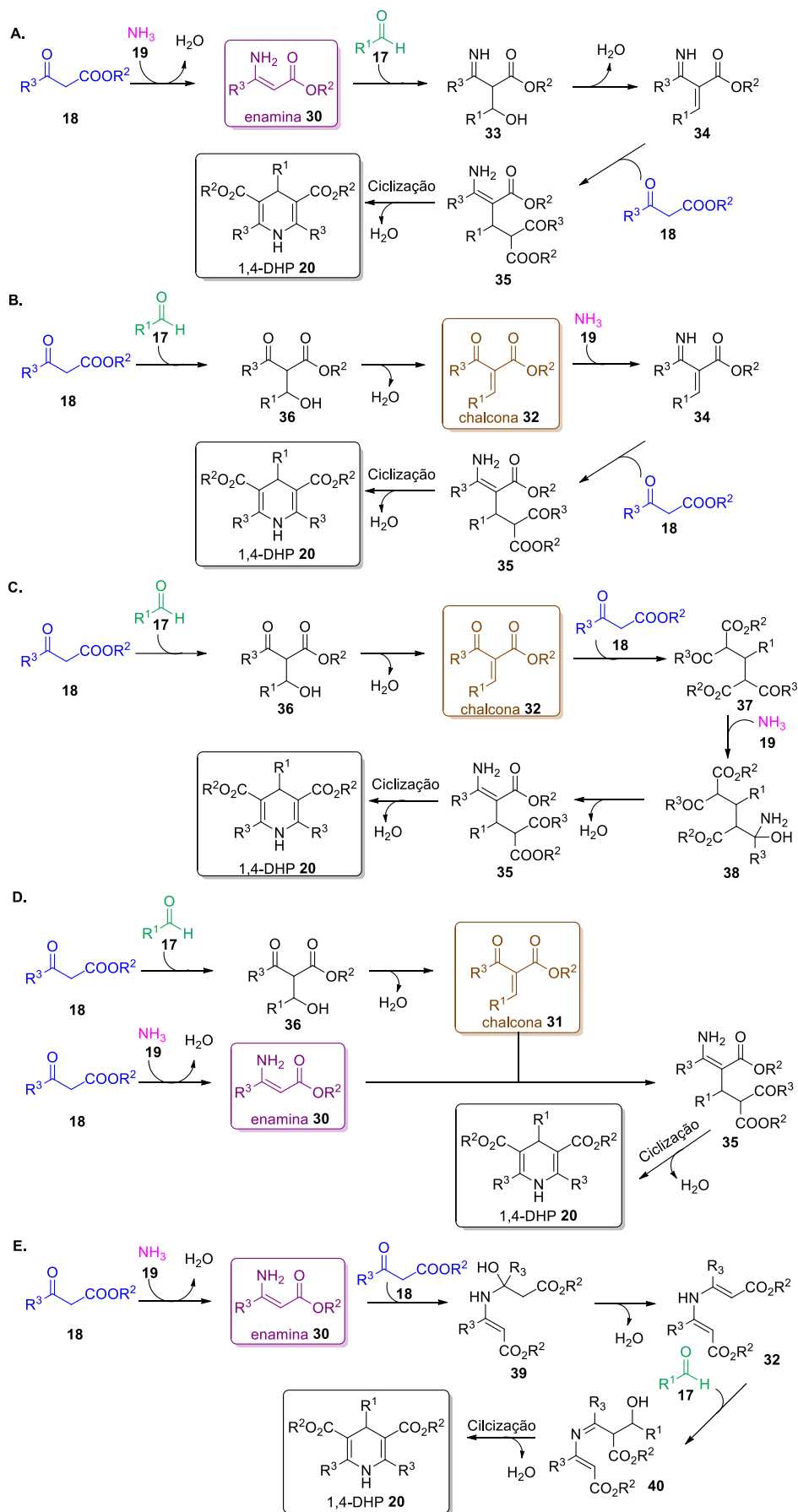
Em um trabalho inovador, Katritzky e seus colaboradores,⁶⁶ buscaram detectar os intermediários envolvidos na reação de Hantzsch, utilizando análises espectroscópicas de RMN de ¹⁵N e de ¹³C, e forneceram evidências para uma melhor compreensão dos mecanismos dessa reação. Tais mecanismos eram, até então, baseados em efeitos do pH, nos substituintes do benzaldeído, na composição do produto final, ou obtidos alterando a ordem de adição dos reagentes e também a partir de intermediários pré-formados.⁶⁴⁻⁶⁶

Os pesquisadores realizaram a reação de Hantzsch empregando diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos e identificaram que os intermediários dos tipos enamina **30** e análogo da chalcona **31** são sempre formados. Foi verificado também que a dienamina **32** não foi observável na reação utilizando a benzoilacetona, demonstrando que sua formação depende da natureza do composto 1,3-dicarbonílico adotado como reagente. Ainda no mesmo estudo, os autores assumiram a rota **D** (Esquema 9) como o caminho principal e a participação do produto de Knoevenagel **31** na etapa limitante da velocidade da reação.^{64,66}

Outro trabalho que contribuiu para uma melhor compreensão dos mecanismos da reação de Hantzsch foi realizado por Santos e colaboradores.⁶⁵ O mecanismo foi investigado realizando um monitoramento da reação por espectrometria de massa com ionização por *electrospray* (ESI-MS) utilizando reagentes com marcação de carga, e os espectros foram coletados em diferentes intervalos de tempo.

Neste trabalho, os autores também relatam a existência de diversas propostas mecanísticas para essa reação, inclusive uma rota considerada “morta”, já que, de acordo com os resultados obtidos, retorna aos reagentes de partida. Os pesquisadores conseguiram verificar a formação da maioria dos principais intermediários propostos para a reação de Hantzsch, sugerindo, com base em suas investigações, a predominância dos caminhos **B**, **C** e **D**, mostrados no Esquema 9, e a formação da 1,4-DHP (**20**) via ciclização de **35**, seguida por desidratação. Obtiveram ainda, evidências da ocorrência da reação direta entre enamina (**30**) e chalcona (**31**), via adição de Michael.⁶⁵ Os resultados obtidos concordam com a proposta de Katritzky e seus colaboradores⁶⁶ de que o intermediário de Knoevenagel **31** está envolvido na etapa limitante da velocidade da reação.

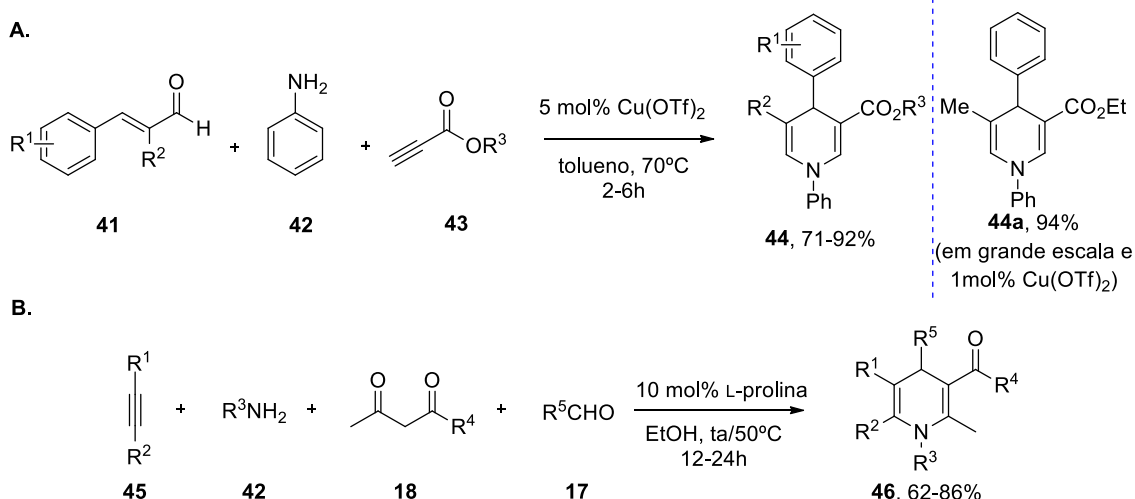
Basicamente, os cinco principais caminhos seguidos para a reação de Hantzsch propostos na literatura para a obtenção de 1,4-dihidropiridinas (**20**) estão representados no Esquema 9.⁶⁴⁻⁶⁶ Vale ressaltar que, independente do caminho preferencial adotado pela reação, numa RMC as rotas levam ao mesmo produto final, devido à convergência apresentada por esses tipos de reações.⁶⁴



Esquema 9. Rotas propostas para a RMC de Hantzsch.

3.2.2 Outras formas de obtenção das dihidropiridinas

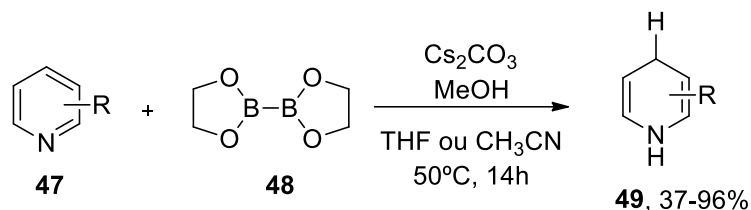
Neto e Zeni⁶⁷ discutem diversas metodologias para a síntese de 1,4-dihidropiridinas a partir de alcinos e compostos nitrogenados, com ou sem a utilização de metais de transição como cobre, escândio, ouro e zinco. Dentre as metodologias relatadas pelos autores, tem-se a abordagem utilizada por Li *et al.*,⁶⁸ na qual $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ é empregado como catalisador (5 mol%) das reações multicomponentes entre aldeídos α,β -insaturados (**41**), aminas (**42**) e ésteres propiolatos (**43**), realizadas em tolueno, proporcionando DHPs (**44**) com rendimentos de 71 a 92%. Em uma escala 20 vezes maior utilizando 1 mol% de catalisador, o rendimento obtido foi de 94% para a DHP **44a**, representada no Esquema 10A. Outra metodologia relevante relatada é de a Jiang *et al.*,⁶⁹ que utiliza a L-prolina como catalisador (10 mol%) na RMC entre alquinoatos/alquinonas (**45**), aminas (**42**), compostos β -dicarbonílicos (**18**) e aldeídos (**17**) com rendimentos de 62 a 86%, como mostra o Esquema 10B.



Esquema 10. Exemplos de metodologias para a síntese de 1,4-dihidropiridinas a partir de alcinos.

As 1,4-DHPs também podem ser obtidas a partir de piridinas e de sais piridínicos.^{42,70} Recentemente, Yang e seus colaboradores⁷¹ prepararam 1,4-dihidropiridinas a partir de uma hidroboração da piridina com *umpolung* (inversão de polaridade), levando a produtos que não são facilmente obtidos por outras metodologias. Tais produtos foram obtidos com rendimentos de 34-96%, a partir da reação entre piridinas (**47**), o composto bis(etilenoglicolato)diboro (B_2eg_2) (**48**) e metanol, em presença de uma base

(geralmente Cs₂CO₃), em tetrahidrofurano (THF) ou acetonitrila (CH₃CN) como solventes, por 14h a 50°C, como mostrada no Esquema 11.



Esquema 11. Síntese de 1,4-dihidropiridinas a partir de piridinas.

Além das metodologias abordadas, existem diversas outras existentes para a síntese de 1,4-dihidropiridinas.^{42,46,67,70} Apesar disso, a reação multicomponente de Hantzsch, devido à sua versatilidade, é a mais utilizada industrialmente para a produção de 1,4-dihidropirinas.⁴⁴

3.2.3 Aplicações das 1,4-dihidropiridinas e seus derivados

Apesar de Hantzsch ter reportado a síntese das 1,4-dihidropiridinas no século XIX, apenas após a metade do século XX, na década de 1960, o potencial biológico dessas moléculas começou a ganhar maior notoriedade a partir da síntese da nifedipina (**4**), realizada por Bossert e Vater, da Companhia Farmacêutica Bayer.⁴⁴ A Nifedipina demonstrou potente atividade vasodilatadora, tendo sua patente depositada em 1971.⁴⁴ Ingressou no mercado alemão com o nome Adalat® em 1975 e, em 1980, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), a agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos.⁴⁴

A Nifedipina foi um grande avanço e se tornou um fármaco de sucesso para o tratamento de doenças cardíacas,⁷² devido à sua elevada atividade antagonista seletiva de canais de Ca²⁺ tipo-L, com rápida e alta absorção, além de boa tolerabilidade.^{73,74} Tal fato impulsionou a pesquisa de novas 1,4-dihidropiridinas com atividades bloqueadoras de canais de cálcio, como, por exemplo, a Amlodipina (**49**), comercializada como Novarsac®, levando à grande movimentação financeira do mercado mundial.⁴² Além disso, o advento da Nifedipina (**4**) ainda contribuiu para a elucidação da estrutura primária do canal de cálcio.⁷⁵

Visando à melhoria das propriedades farmacológicas e farmacocinéticas dos medicamentos, além da minimização de efeitos não desejados, os

pesquisadores continuam buscando novas moléculas e modificando estruturalmente algumas já conhecidas.

Dessa forma, foram obtidos fármacos de segunda geração, como a Nicardipina (**50**) e a Nitrendipina (**51**), bem como fármacos de terceira geração, cujas propriedades farmacocinéticas são mais estáveis e os efeitos são mais duradouros, como a Amlodipina (**49**) e a Nivaldipina (**52**). Foram desenvolvidos ainda, DHPs de quarta geração, as quais apresentam maior estabilidade e menos efeitos adversos, além de maior abrangência terapêutica, como é o caso da Lercanidipina (**53**) e Cilnidipina (**54**), que é uma bloqueadora de canais de cálcio tipo-L e tipo-N. Na Figura 7 podem ser visualizadas as estruturas da Nifedipina (**4**) e de alguns derivados de 1,4-DHPs, os quais são utilizados para tratamentos de hipertensão, angina, cardiomiopatia hipertrófica, doenças cerebrovasculares, entre outros.^{42,74}

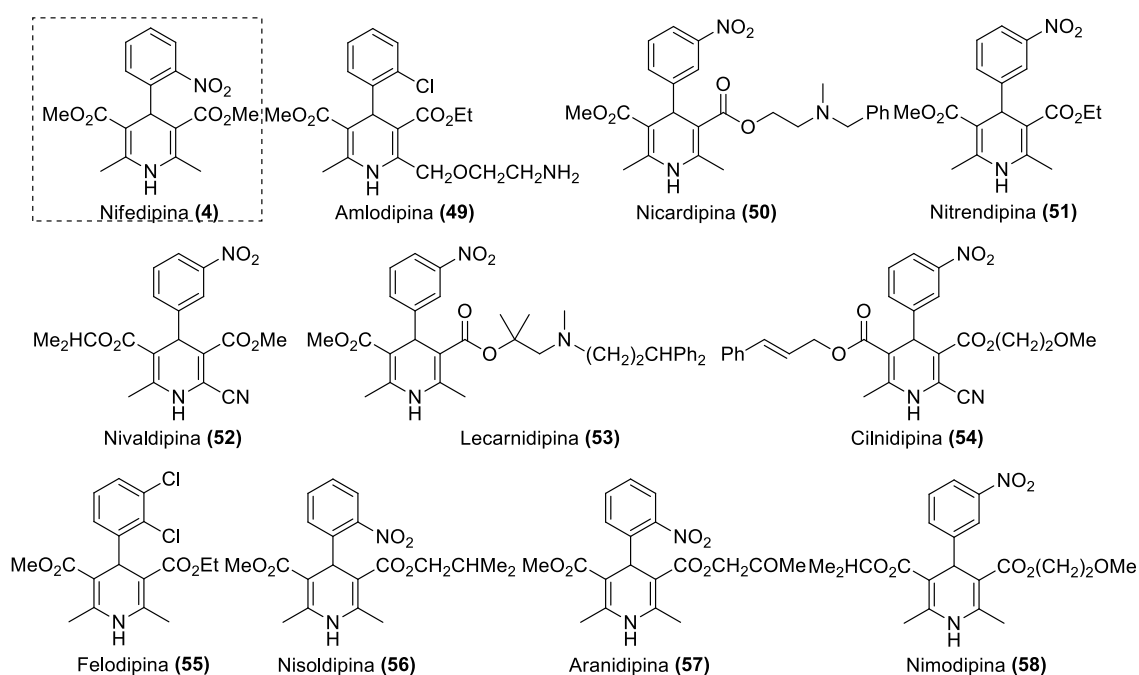
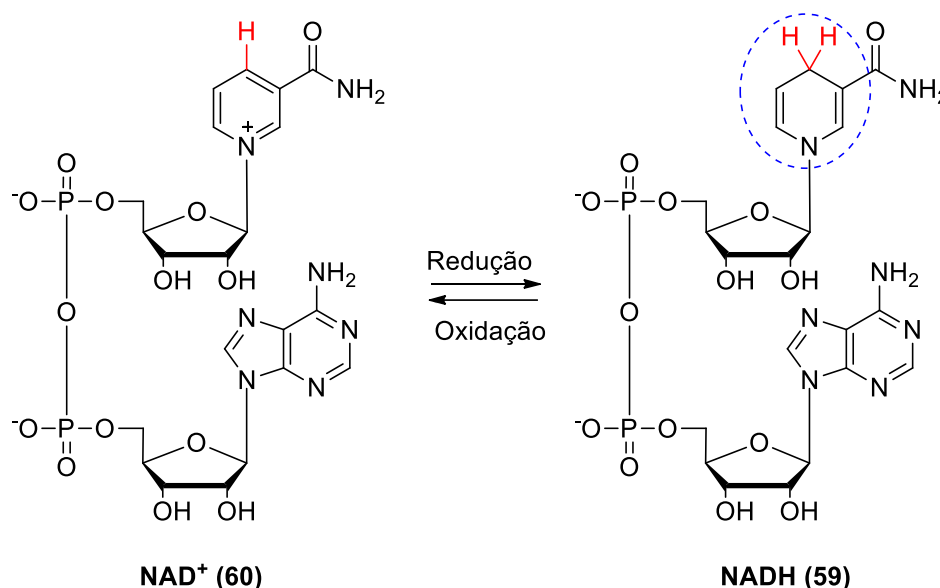


Figura 7. Estrutura da nifedipina (**4**) e de 1,4-dihidropiridinas comerciais com atividade biológica.

Devido ao fato de o núcleo 1,4-dihidropiridínico estar presente na estrutura do dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADH) (**59**), cofator envolvido na transferência de hidrogênios e na produção de energia em sistemas biológicos, as 1,4-dihidropiridinas começaram a ser avaliadas como agentes redutores.^{42,76} As propriedades antioxidantes das 1,4-DHPs também começaram a ser exploradas, visto que o NADH é um excelente antioxidante

natural presente em organismos vivos.^{41,48} As estruturas dos dois estados de oxidação da coenzima, NAD⁺ (**60**) e NADH (**59**), estão representadas no Esquema 12.



Esquema 12. Representação do NAD⁺, e NADH, com destaque para o núcleo 1,4-dihidropiridínico.⁷⁷

Em se tratando de propriedades antioxidantes das 1,4-DHPs, recentemente, Cabrera e seus colaboradores⁷⁵ reportaram a síntese de uma série de 1,4-DHPs graxas simétricas e não simétricas, via RMC de Hantzsch, em presença de ácido sulfâmico (H₂NSO₃H) e avaliaram suas atividades antioxidantes. No geral, as 1,4-dihidropiridinas simétricas apresentaram resultados melhores que as não simétricas, com destaque para as moléculas **61a**, derivada do ácido palmítico, e **61b**, derivada do ácido oléico, ambas contendo o grupo nitro (NO₂) na posição 2 do anel aromático e mostradas na Figura 8.

Quanto aos valores de EC₅₀ (concentração ou dose necessária para produzir 50% da resposta máxima) obtidos, **61a** e **61b** apresentaram valores similares que os dos padrões hidroxitolueno butilado (BHT) (**62**) e vitamina E (**63**). Além disso, essas moléculas apresentaram resultados melhores do que os obtidos para a Nifedipina (**4**), cujos valores de EC₅₀ foram bem distantes dos registrados para os padrões **62** e **63**.⁷⁵ Cabe ressaltar ainda que, em estudos anteriores do grupo de pesquisa, foi demonstrado que a DHP **61a** apresenta atividade cardioprotetora.⁷⁸ As estruturas dos padrões e das 1,4-DHPs **61a** e

61b bem como os valores de EC₅₀ obtidos no ensaio *in vitro* de eliminação do radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), são mostrados na Figura 8.⁷⁵

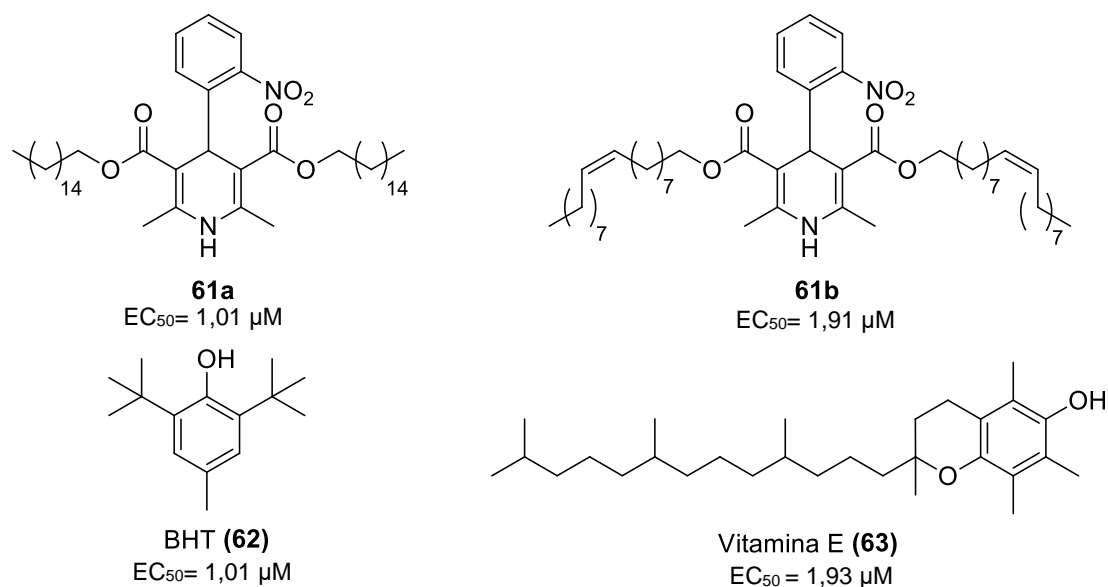


Figura 8. Estruturas e valores obtidos de EC₅₀ das 1,4-DHPs, **61a** e **61b**, e dos padrões, BHT e vitamina E.

No estudo de Vijesh e colaboradores,⁷⁹ temos outros exemplos de 1,4-DHPs que demonstraram atividade antioxidante. Os autores sintetizaram as moléculas via RMC de Hantzsch, utilizando aldeídos pirazólicos que haviam sido previamente preparados, e avaliaram suas atividades antibacterianas, antifúngicas e antioxidantes. Os compostos **64a** e **64d**, cujas estruturas estão representadas na Figura 9, apresentaram elevada atividade antibacteriana, comparáveis a atividade do padrão streptomina, contra as três cepas microbianas analisadas (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*), já o composto **64b** se destacou contra as duas primeiras cepas e o composto **64c** contra as duas últimas. Entretanto, nos ensaios antifúngicos nenhum dos compostos apresentou atividade comparável a do padrão fluconazol.

Na avaliação da atividade antioxidante das 1,4-DHPs preparadas, as moléculas **64a**, **64c** e **64d** apresentaram atividade significativa (61,1, 65,3 e 62,2%, respectivamente) e as outras apresentaram resultados distantes do apresentado pelo padrão BHT (72,4%). Os autores investigaram ainda a toxicidade oral dos compostos **64a**, **64c** e **64d** em animais e foi demonstrado que **64a** e **64c** são seguros até 3000 mg/kg, enquanto que para **64d** a

quantidade de 2000 mg já acarretou mortes e alterações comportamentais nos animais. Os compostos de destaque desse trabalho podem ser observados na Figura 9.⁷⁹

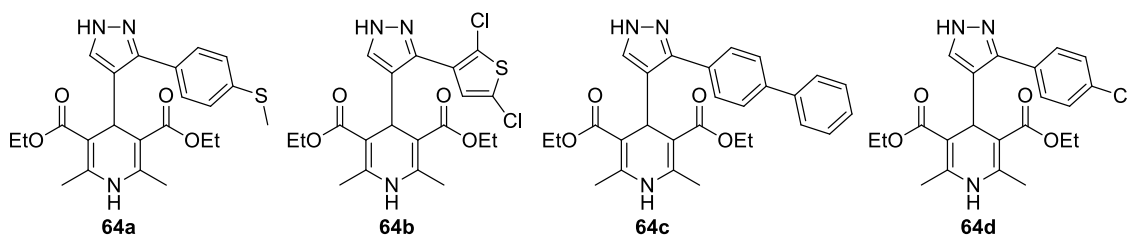
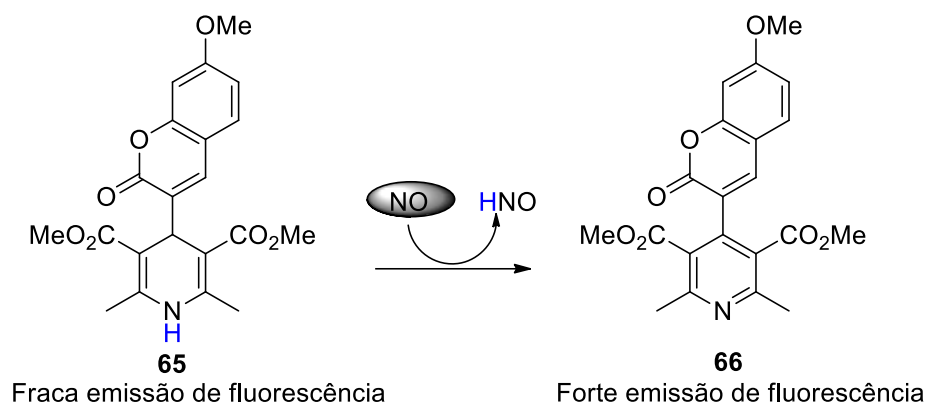


Figura 9. 1,4-Dihidropiridinas que apresentaram atividades antibacterianas (todas) e antioxidantes (**64a**, **64c** e **64d**).

Apesar de as 1,4-Dihidropiridinas serem mundialmente conhecidas por apresentarem atividades moduladoras de canais de cálcio, sendo assim, amplamente utilizada para o tratamento da hipertensão e de outras doenças cardiovasculares,^{42,74} essa classe de moléculas também apresenta atividade antioxidante^{75,79} e antibacteriana,⁷⁹ como já foi ressaltado, habilidade de reverter resistência multi-drogas^{43,80} e atividades como anticâncer,⁸¹ antituberculosa,⁸² antiinflamatória e analgésica,⁸³ dentre outras.^{42,43,84}

Devido às suas características estruturais, uma das aplicações das 1,4-DHPs é como agente redutor, e podem ser encontrados na literatura exemplos de 1,4-DHPs na redução de alcenos, aldeídos, cetonas e iminas.^{76,85} Muitas 1,4-DHPs apresentam propriedades fluorescentes que podem ser ajustadas a partir da alteração de seus substituintes,⁸⁶ podendo ser aplicadas como sensores e sondas fluorescentes.^{87,88}

Nesse sentido, Ma e seus colaboradores⁸⁹ prepararam a 1,4-DHP-cumarina (**65**) para aplicação como sonda fluorescente de detecção de óxido nítrico (NO) com alta seletividade e sensibilidade. Essa molécula reage diretamente com o NO em meio aquoso, via transferência de hidrogênio, formando o produto de oxidação piridínico, como mostra o Esquema 13. Foi verificado que a emissão de fluorescência de **65** é fraca e, após a reação com NO, o derivado piridínico **66** apresenta forte emissão de fluorescência. Além disso, os ensaios realizados no estudo demonstraram que a DHP **65** é seletiva em uma faixa de pH de 3 a 10, e que a molécula apresentou baixa toxicidade celular, indicando o potencial dessa 1,4-DHP para a monitoração de NO *in vivo*.



Esquema 13. Representação esquemática da reação da 1,4-DHP com o óxido nítrico (NO).

Além das atividades biológicas e das aplicações relatadas, as 1,4 DHPs também vêm sendo exploradas na área de polímeros e materiais eletrônicos,^{90,91} o que demonstra a relevância e a elevada aplicabilidade dessa famosa classe de compostos.

3.3 As 3,4-dihidropirimidinonas

As 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas/tionas (DHPMs) constituem uma classe importante de heterociclos nitrogenados não aromáticos e são amplamente conhecidas por suas atividades biológicas. Essas moléculas apresentam a estrutura básica mostrada na Figura 10 e são obtidas principalmente via reação multicomponente de Biginelli.¹⁸

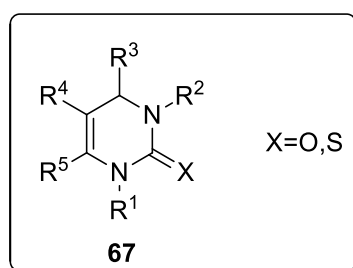
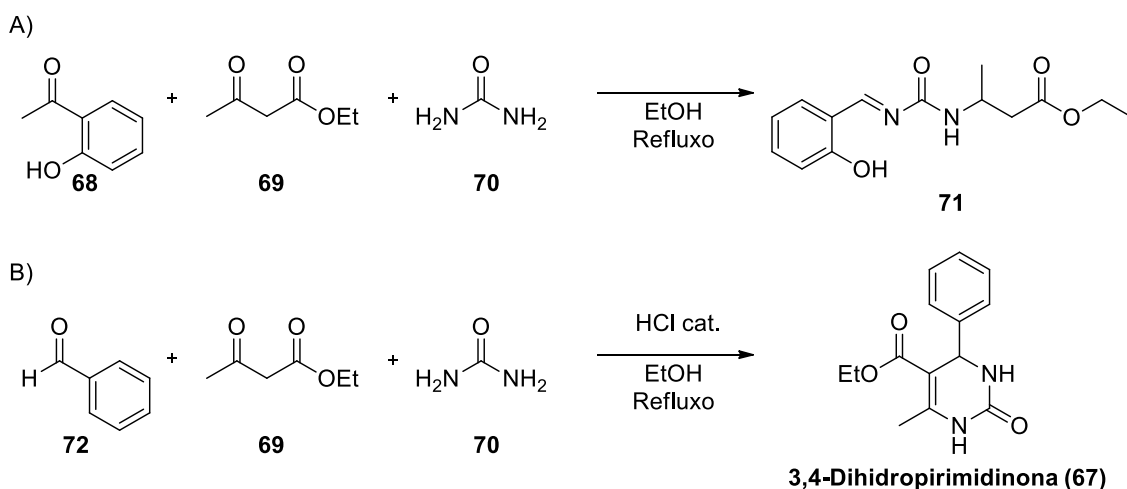


Figura 10. Estrutura básica das 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas/tionas (DHPMs).

3.3.1 A reação multicomponente de Biginelli

Em 1891, o químico italiano Pietro Biginelli^{24,92} reportou a reação entre salicilaldeído (**68**), acetoacetato de etila (**69**) e ureia (**70**), porém, propôs a formação do produto **71**, mostrado no Esquema 14A, e não uma 3,4-

dihidropirimidinona (**67**).⁹³ Somente em 1893, Biginelli⁹⁴ reportou a síntese das 3,4-dihidropirimidinonas (**67**), dessa vez sugerindo a estrutura correta, a partir da reação entre benzaldeído (**72**), acetoacetato de etila (**69**), e ureia (**70**), em presença de etanol e quantidade catalítica de HCl, sob refluxo. Após a reação ser finalizada e resfriada, a DHPM foi obtida na forma de um sólido cristalino. Essa reação tricomponente é mostrada no Esquema 14B e ficou conhecida como Reação de Biginelli.^{64,93,95}



Esquema 14. A) Reação de Biginelli relatada em 1891 e B) Reação de Biginelli relatada em 1893.

Inicialmente não havia muitas publicações envolvendo as reações de Biginelli e, décadas depois, começaram a aumentar. Tais publicações consistiam principalmente na utilização e no desenvolvimento de diferentes catalisadores, mas também buscavam modificações estruturais. Entretanto, poucos estudos sintéticos para elucidação dos mecanismos da reação de Biginelli foram relatados.⁹⁵

Devido à semelhança das DHPMs com as DHPs, a partir do interesse pelas atividades biológicas apresentadas pela Nifedipina (**4**) e seus derivados, cuja estrutura está representada na Figura 11, as pesquisas sobre as DHPMs foram se intensificando.⁹⁵ Outro fator relacionado a esse aumento na quantidades de trabalhos envolvendo a síntese de dihidropirimidinonas é sua semelhança com os alcalóides naturais Batzelladine A (**73**) e B (**74**), Figura 11, que apresentam atividades anti-HIV, pois inibem a ligação do HIV gp-120 a células CD4.^{95,96}

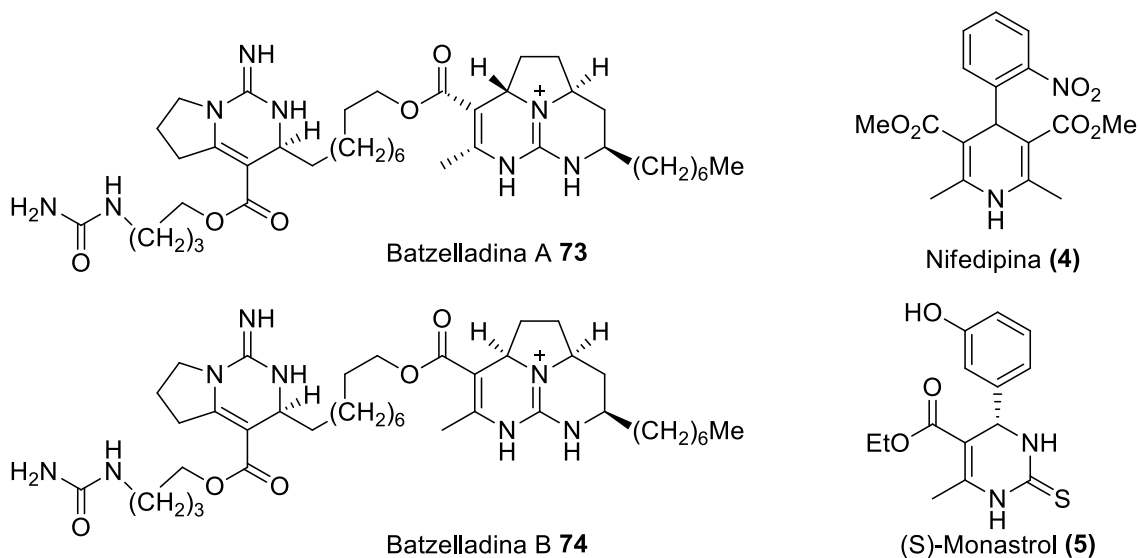


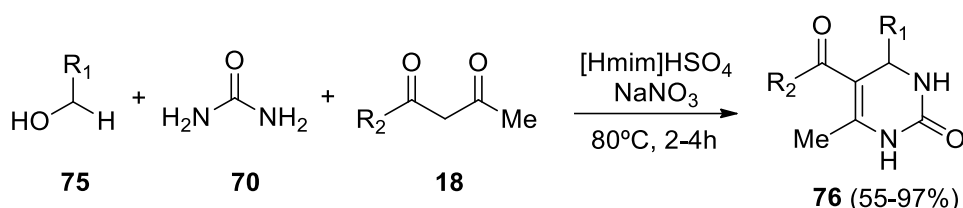
Figura 11. Estrutura dos alcalóides **73** e **74**, da nifedipina (**4**) e do monastrol (**5**).

Apenas no fim da década de 1990 que a reação multicomponente de Biginelli e as DHPMs ganharam maior notoriedade, tornando essa reação uma ferramenta importante na busca por novos heterociclos estruturalmente variados com atividades biológicas.^{44,95} Tal fato se deve, principalmente, à publicação de Mayer et al.,⁹⁷ em 1999, sobre a atividade anticâncer do monastrol (**5**), representado na Figura 11.

Na metodologia original de Biginelli foi utilizado como catalisador o ácido clorídrico (HCl), um ácido de Brønsted forte, e etanol como solvente, sob refluxo, resultando na formação das 3,4-dihidropirimidinonas (**67**) com baixos rendimentos e longos tempos reacionais.¹⁹ Na busca por reações mais eficientes, melhores condições reacionais e rendimentos para a RMC de Biginelli, bem como por novas variações estruturais, diversas modificações no protocolo original foram propostas ao longo das últimas décadas.^{19,44,95,98,99}

Variações nos materiais de partida da reação de Biginelli podem ser encontradas na literatura e permitem uma diversidade estrutural, visto que podem ser empregados de reagentes simples a reagentes mais complexos.^{95,98} Inclusive, dependendo dos materiais de partida utilizados, a DHPM formada pode apresentar fluorescência.^{100–102} Quanto aos aldeídos, diferentes tipos são utilizados em tais reações como aromáticos, alifáticos, heterocíclicos, derivados de açúcares e bis-aldeídos. Entretanto, no geral, aldeídos aromáticos apresentam rendimentos mais elevados.^{95,98,103}

Também podem ser encontrados na literatura, procedimentos diretamente a partir de alcoóis ao invés de aldeídos,^{104,105} como é o caso do trabalho de Garima e colaboradores.¹⁰⁵ Os autores prepararam as DHPMs utilizando o líquido iônico ácido de Brønsted 1-metilimidazolium hidrogênio sulfato [Hmim]HSO₄, como catalisador e solvente, para a oxidação do álcool aromático (**75**), em presença de nitrato de sódio (NaNO₃), seguida da ciclocondensação do aldeído formado com o composto 1,3-dicarbonílico (**18**) e com a uréia (**70**), em um procedimento *one-pot*, de acordo com o Esquema 15.¹⁰⁵



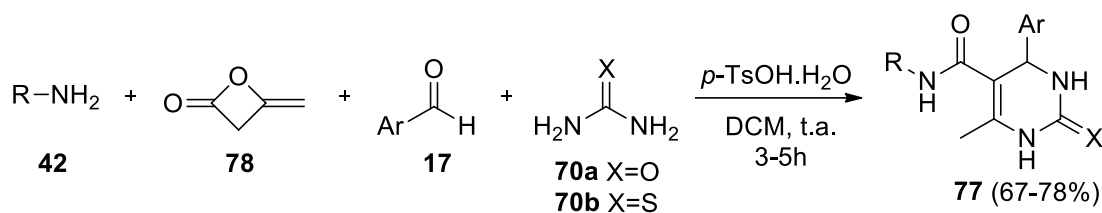
Esquema 15. Síntese de DHPMs diretamente a partir de alcoóis.

Em substituição ao acetoacetato de etila (**69**) empregado no protocolo original de Biginelli, diferentes compostos 1,3-dicarbonilados cíclicos ou alifáticos e compostos com hidrogênios ativos ou que podem ser ativados também são utilizados.⁹⁵ Alguns exemplos de compostos empregados em alternativa ao acetoacetato de etila são outros β-cetoésteres, acetoacetamidas primárias, secundárias ou terciárias, etilcianoacetato, acetofenonas e β-dicetonas.^{95,103}

O componente ureia (**70**) é o que menos permite variações, mas pode ser substituído por uréias *N*-mono/dissubstituídas, sistemas tipo guanidinas e derivados, além da tioureia e de seus derivados. Entretanto, apesar de existirem diferentes alternativas possíveis para a substituição desse componente, a ureia e a tioureia são amplamente utilizadas e, em geral, reações com a ureia apresentam melhores rendimentos e menores tempos reacionais que reações empregando a tioureia.^{95,103,106}

Há modificações da reação de Biginelli que utilizam reações tetracomponentes, permitindo maior diversidade tanto nos materiais de partida adotados, como nas DHPMs obtidas por essa metodologia.^{99,107} Nesse sentido, tem-se o trabalho de Shaabani et al.¹⁰⁷, no qual as DHPMs (**77**) são obtidas, em um processo *one-pot*, a partir da reação entre uma amina alifática ou aromática (**42**) e um diceteno (**78**), em diclorometano seco, seguida da

condensação entre o produto obtido, um aldeído aromático (**17**) e ureia (**70a**) ou tioureia (**70b**), utilizando catálise de ácido *p*-toluenosulfônico hidratado (*p*-TsOH.H₂O), sob temperatura ambiente, conforme Esquema 16.



Esquema 16. Síntese *one-pot* tetracomponente de DHPMs.

Além das modificações nos componentes de partida e da utilização de metodologias que não são multicomponentes, mas são *one-pot*, pode ser encontrada na literatura uma gama de solventes e catalisadores, e também diferentes abordagens como, por exemplo, a utilização de micro-ondas (MW),¹⁰⁸ ultrassom,¹⁰⁹ radiação solar,¹¹⁰ fluxo contínuo¹¹¹ e moinho de bolas¹¹² na obtenção de DHPMs. Essas diferentes metodologias e abordagens vêm sendo utilizadas na síntese de DHPMs na busca por procedimentos mais eficientes e menos agressivos ao meio ambiente, bem como na busca por novas DHPMs.^{44,95,98,99,108,113}

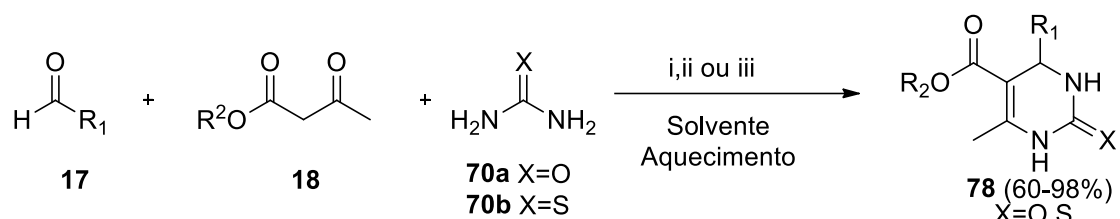
Dentre as variadas opções de solventes que já foram empregados com sucesso para essa reação, têm-se os solventes próticos, como a água, e os amplamente utilizados etanol e metanol, além de solventes apróticos, como tetrahydrofurano e acetonitrila.^{93,98,103,108} Metodologias nas quais não há a presença de solventes também são encontradas na literatura,^{114,115} no entanto, seu êxito depende do catalisador empregado e da estrutura dos substratos.^{93,116} Têm-se, ainda, metodologias que utilizam meios como líquidos iônicos e polietilenoglicol (PEG), que são ambientalmente amigáveis, apresentam efeitos catalíticos e já foram reportados com sucesso na síntese de Biginelli.^{116–119}

No caso do PEG, Jain e seus colaboradores¹¹⁸ reportaram o primeiro exemplo da reação de Biginelli promovida por PEG-400 em condições neutras, levando à obtenção de DHPMs com rendimentos excelentes (86-98%). Os autores avaliaram a utilização dos solventes acetonitrila, tolueno e água, mantendo as outras condições reacionais e os rendimentos obtidos com o uso dos solventes foram mais baixos (80, 70 e 50%, respectivamente) que o

rendimento da reação realizada apenas com o PEG (98%). Foi realizada também a reação sem a adição de PEG, ou seja, apenas com aldeído (**17**), acetoacetato de etila (**69**) e ureia (**70**), a 100 °C, e a reação não procedeu, indicando que a presença do PEG promove a reação.

Metodologias sem catalisadores já foram reportadas, entretanto, normalmente apresentam longos tempos reacionais e baixos rendimentos.¹¹⁶ Em substituição ao HCl, utilizado no protocolo original de Biginelli, têm-se diversas opções de catalisadores tanto homogêneos como heterogêneos, incluindo líquidos iônicos, ácidos de Brønsted e de Lewis, bases, catalisadores quirais, biocatalisadores, organocatalisadores e nanomateriais.^{19,44,95,98,103,113} Dentre a gama de catalisadores e promotores de reação já empregados que apresentaram bons resultados, têm-se nano-Fe₃O₄-bpy-Ni(II),¹²⁰ nanopartículas de ZnO suportadas em SBA-15,¹²¹ HPA-Montmorillonite-KSF (H₅PV₂W₁₀O₄₀),¹²² MgSO₄,¹²³ CeCl₃.7H₂O,¹²⁴ SnCl₂.2H₂O,¹²⁵ Cu(OTf)₂,¹²⁶ Fe(OTs)₃.6H₂O,¹²⁷ ácidos cítrico ou oxálico em presença de trietilortoformato (TEOF),¹²⁸ líquidos iônicos, como 1-butil-3-metilimidazolium tetrafluorborato ([Bmim][BF₄])¹²⁹ e 1-butil-3-carboximetil-benzotriazolium trifluoracetato ([C₂O₂BBTA][TFA]),¹³⁰ além de catalisadores básicos, como t-BuOK,¹³¹ PPh₃¹³² e Et₃N.¹¹⁴

Russowsky e seus colaboradores¹²⁵ reportaram a utilização do ácido de Lewis SnCl₂.2H₂O como promotor da reação de Biginelli, em acetonitrila ou etanol, sob refluxo, para a síntese de 3,4-dihidropirimidinonas/tionas com rendimentos de moderados a excelentes (60-98%). Tal metodologia, além de utilizar um ácido fraco, não necessita de condições anidras, facilitando, assim, sua execução. Em outros trabalhos, os autores também obtiveram as 3,4-dihidropirimidinonas/tionas com sucesso via RMC de Biginelli em presença dos ácidos de Lewis SbCl₃¹⁰⁶ e In(OTf)₃,¹³³ sob aquecimento e utilizando acetonitrila como solvente em ambos os trabalhos, proporcionando rendimentos que variaram de 65-97% e 72-97%, respectivamente. O Esquema 17, mostrado a seguir, resume as três propostas.



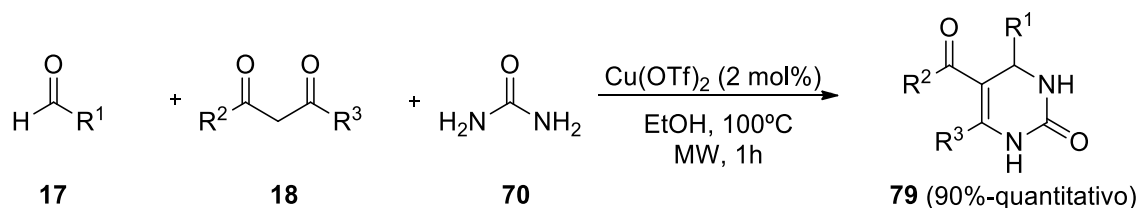
i: $\text{SnCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%), EtOH ou CH_3CN , 6h, refluxo.

ii: SbCl_3 (20 mol%), CH_3CN , 4-6h, refluxo.

iii: $\text{In}(\text{OTf})_3$ (10 mol%), CH_3CN , 5h, 90 °C.

Esquema 17. Reação de Biginelli em presença de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, SbCl_3 ou $\text{In}(\text{OTf})_3$.

Outro protocolo interessante foi reportado por Pasunooti e seus colaboradores,¹²⁶ utilizando catálise por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ e sob irradiação por micro-ondas, em etanol, conforme Esquema 18. Todas as 3,4-DHPMs preparadas (**79**) foram obtidas com excelentes rendimentos (acima de 90%) e em curto período reacional (1h), demonstrando a aplicabilidade da metodologia frente aos diferentes aldeídos e compostos 1,3-dicarbonílicos empregados.

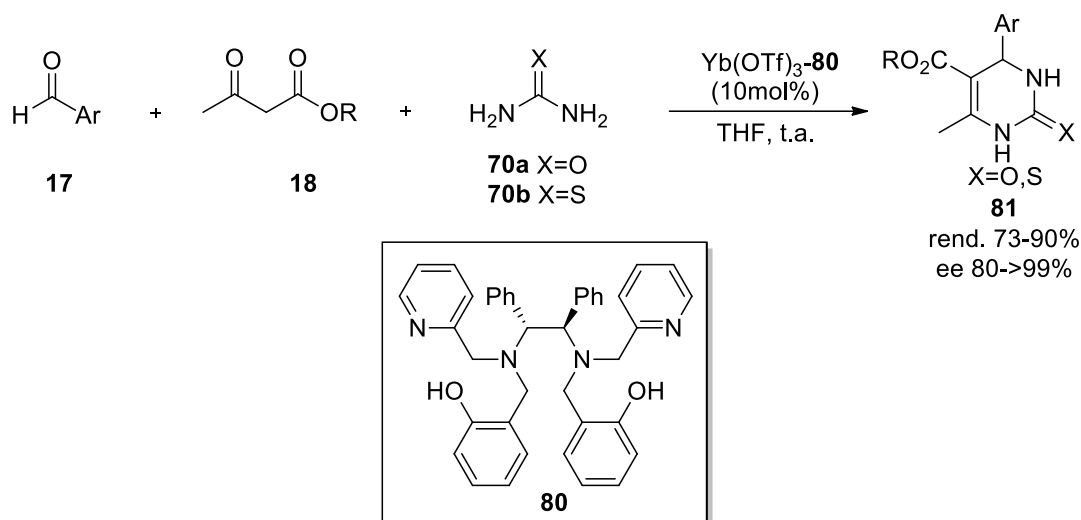


Esquema 18. Reação de Biginelli catalisada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ e utilizando micro-ondas.

As dihidropirimidinonas preparadas via reação multicomponente de Biginelli geralmente são obtidas como misturas racêmicas.⁹⁸ Entretanto, em alguns casos, os enantiômeros apresentam diferenças em suas atividades biológicas, podendo ainda apresentar atividades opostas.^{134,135} Assim, para a área farmacológica, muitas vezes é necessária a obtenção de DHPM enantiomericamente puras, as quais podem ser obtidas por diversas formas, como, por exemplo, utilizando catalisadores quirais, complexos metálicos quirais, substratos quirais e por resolução quiral de uma mistura racêmica.^{95,98}

Um exemplo bem sucedido de reação de Biginelli enantiosseletiva foi realizado por Zhu et al.¹³⁶, utilizando um catalisador ácido de Lewis quiral de Ytérbio (**Yb-80**), que pode ser recuperado e reutilizado algumas vezes sem perda de excesso enantiomérico. As reações foram realizadas à temperatura ambiente, em THF seco, fornecendo uma variedade de DHPMs opticamente

ativas (**81**) com bons rendimentos (73-90%) e excessos enantioméricos (ee) que variaram de 80 a mais de 99% para o produto com configuração absoluta *R*, como mostra o Esquema 19.



Esquema 19. Reação de Biginelli enantiosseletiva catalisada por Yb-**80**.

As inúmeras alterações na reação multicomponente original de Biginelli relatadas na literatura proporcionam diferentes condições reacionais e DHPMs estruturalmente variadas, permitindo, assim, avanços na busca por novas moléculas biologicamente ativas, utilizando metodologias eficientes e menos agressivas ao meio ambiente, bem como por novas aplicações para as DHPMs em diversas áreas.^{95,98,99}

3.3.1.1 Mecanismo da reação multicomponente de Biginelli

Na busca pela elucidação do mecanismo para a reação de Biginelli, diferentes vias e intermediários para essa reação têm sido investigados e discutidos, sendo alguns deles mais relevantes.^{64,93,95,98} Entretanto, apenas cinco publicações contendo a investigação mecanística da reação de Biginelli como tema principal foram registradas entre 1933 e 2000, passando a ganhar mais destaque nos anos seguintes.⁹³ Atualmente, três rotas são aceitas para a RMC de Biginelli, são elas: **(A)** via íon *N*-acilimínio, **(B)** via enamina e **(C)** via Knoevenagel, representadas no Esquema 20.^{64,93,95,98}

Folkers e Johnson,¹³⁷ em 1933, reportaram a primeira tentativa de explicar o caminho adotado pela reação de Biginelli. Os autores propuseram a formação de três intermediários (Figura 12): *N,N*-benzilidenodiureia (**82**), resultante da condensação do benzaldeído (**72**) com duas moléculas de ureia

(70), sendo sua formação identificada pelos autores; enamina (83), a partir da condensação do composto acetoacetato de etila (69) e a ureia (70); e o intermediário (84), proveniente da condensação entre o benzaldeído (72) e o acetoacetato de etila (69). Foram realizados experimentos combinando os materiais de partida, dois a dois, sob catálise ácida, com posterior adição do terceiro componente, e as considerações dos autores foram baseadas principalmente nos rendimentos obtidos nas reações. Foi sugerido que a DHPM (67) pode ser obtida via 82, 83, ou ambos, e que via 84 a reação apresenta rendimento extremamente baixo ou não ocorre.^{93,137}

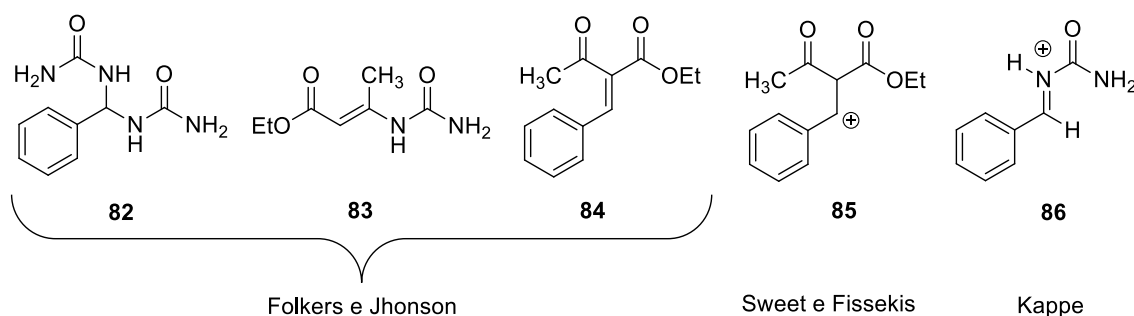
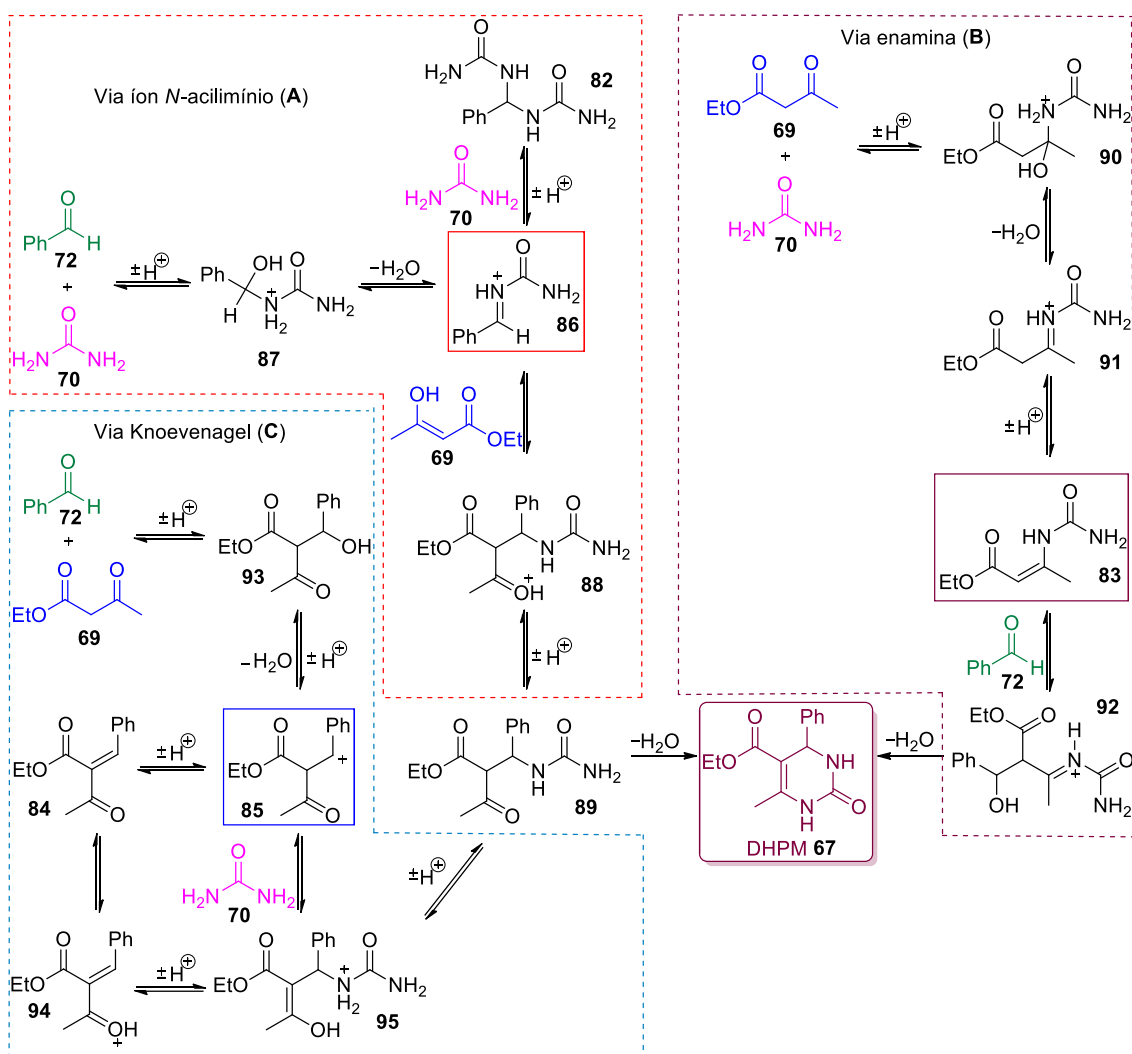


Figura 12. Estruturas dos intermediários proposto por Folkers e Johnson, Sweet e Fissekis, e Kappe.

Décadas depois, em 1973 Sweet e Fissekis¹³⁸ reportaram sua proposta de mecanismo para a reação de Biginelli, via formação do intermediário íon carbênium (85) (Figura 12) na etapa limitante da reação. O mecanismo proposto pelos autores ficou conhecido como mecanismo via reação de Knoevenaegel, representado no Esquema 20C, e consiste na condensação aldólica, em meio ácido, entre o benzaldeído (72) e o acetoacetato de etila (69) e, após a perda de uma molécula de água, forma o carbocátion intermediário 85. Esta espécie reage com a ureia (70), levando à formação de 89 e, após ciclização e eliminação de uma molécula de água, a DHPM (67) é obtida.



Esquema 20. Rotas para a Reação de Biginelli **A)** via íon *N*-acilimínio, **B)** via enamina e **C)** via Knoevenagel.

Em 1997, Kappe¹³⁹ publicou seu estudo, baseado em dados de espectroscopia de ressonância magnética de Hidrogênio e de Carbono (RMN de ¹H e RMN de ¹³C) em CD₃OH e quantidades catalíticas de HCl, sobre o mecanismo da reação de Biginelli. Com base em suas investigações, o autor propôs que a reação ocorria via formação do intermediário íon *N*-acilimínio **86**, Figura 12, iniciando a partir da reação entre benzaldeído (**72**) e ureia (**70**), e não via bisureído (**82**), como o proposto por Folker e Johnson¹³⁷. Kappe constatou que ocorre a formação do bisureído (**82**) quando não há a presença do acetoacetato de etila (**69**) e, com a presença de **69**, sua formação não foi constatada.

Dessa forma, o mecanismo proposto por Kappe para a reação de Biginelli se inicia a partir da condensação, sob catálise ácida, entre o

benzaldeído (**72**) e a ureia (**70**), sendo essa a etapa lenta da reação, seguida da perda de uma molécula de água e gerando o íon *N*-acilimínio **86**. A espécie altamente reativa **86** reage com **69**, possivelmente em sua forma enólica, levando à formação de **89** que, após ciclização e desidratação, fornece a DHPM (**67**), conforme Esquema 20A.¹³⁹

Kappe¹³⁹ não encontrou nenhuma evidência de que a primeira etapa da reação seria a condensação aldólica entre **72** e **69**, formando o íon carbenium (**85**), como proposto por Sweet e Fissekis,¹³⁸ nem de outras reações entre os dois compostos. Ao examinar a possibilidade da enamina (**83**) como intermediária da reação, o autor relatou que, nas condições da reação de Biginelli, o equilíbrio entre o acetoacetato de etila (**69**) e a ureia (**70**) não favorece a formação de **83**, pois está deslocado para o lado dos reagentes.¹³⁹

Em estudos buscando por mais evidências sobre o mecanismo da RMC de Biginelli, foram isolados intermediários que suportam a proposta de Kappe via íon *N*-acilimínio (**86**),¹⁴⁰ em reações *one-pot* utilizando β-cetoésteres estericamente impedido¹⁴¹ ou deficiente em elétrons.¹⁴² Em 2009, De Souza e seus colaboradores¹⁴⁰ reportaram um estudo detalhado, no qual realizaram uma investigação sobre os mecanismos propostos para a reação de Biginelli ((**A**) via íon *N*-acilimínio, (**B**) via enamina e (**C**) via Knoevenagel, Esquema 20), empregando espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS/MS) e análises teóricas utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

Os autores monitoraram por ESI-MS reações entre os três componentes da reação de Biginelli e combinações entre apenas dois dos componentes, em metanol e quantidades catalíticas de ácido fórmico, e conseguiram identificar alguns intermediários. Foram identificados vários intermediários do mecanismo via íon imínio (**A**) e apenas um do mecanismo via enamina (**B**), o intermediário **90**, pois, segundo os autores, provavelmente este se converte novamente aos reagentes. Somente após 24h de reação, dois intermediários (**93** em sua forma protonada e **95**) do mecanismo via Knoevenagel (**C**) foram identificados.¹⁴⁰

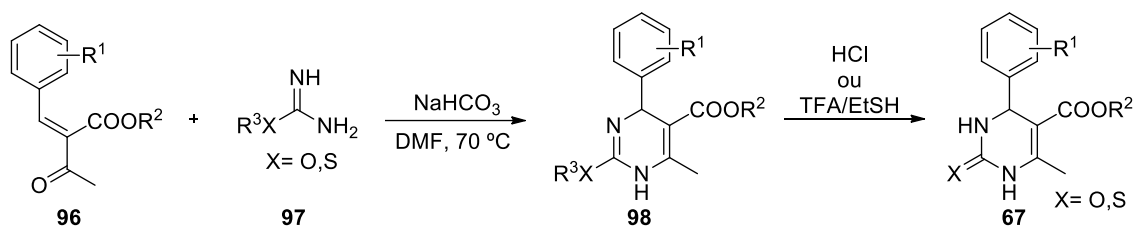
De acordo com os resultados teóricos obtidos, a rota via íon imínio (**A**) é cinética e termodinamicamente favorável, e a rota via Knoevenagel (**C**) apresenta elevada energia de ativação, o que justifica a lentidão dessa rota. Os resultados teóricos concordam com os resultados experimentais, levando à

conclusão de que, sob as condições empregadas, o caminho via íon imínio (**A**), assim como o proposto por Kappe¹³⁹, é o mais provável para a reação de Biginelli e que o caminho via Knoevenagel (**C**) é possível, mas não contribui significativamente para a formação da DHPM, pois se procede de forma lenta.¹⁴⁰

É importante ressaltar que, dependendo da natureza dos compostos de partida, do catalisador e do solvente utilizados, um caminho reacional pode ser mais ou menos favorecido que o outro.^{44,64,93,143} Um exemplo recente que demonstra a variação na via preferencial da reação de Biginelli após alterações no meio reacional foi publicado por Freitas e seus colaboradores.¹⁴³ Os autores avaliaram, por ESI-MS/MS, o mecanismo da Reação de Biginelli utilizando como catalisador um heteropoliácido suportado em zeólita Y (HSiW/Y) em presença e em ausência do líquido iônico hexafluorofosfato de 1-n-butil-3-metilimidazólio (BMI.PF₆). De acordo com os dados obtidos, na presença de BMI.PF₆ a rota via Knoevenagel apresentou-se como a mais favorecida, já que o intermediário dessa via foi identificado como intermediário chave durante o prosseguimento da transformação, enquanto o intermediário íon imínio foi identificado apenas no início e o intermediário da rota via enamina não foi observado. Na ausência de BMI.PF₆, os autores identificaram os intermediários das três rotas (via *N*-acilimínio (**A**), via enamina (**B**) e via Knoevenagel (**C**)), sugerindo a ocorrência dos três mecanismos ao mesmo tempo.¹⁴³

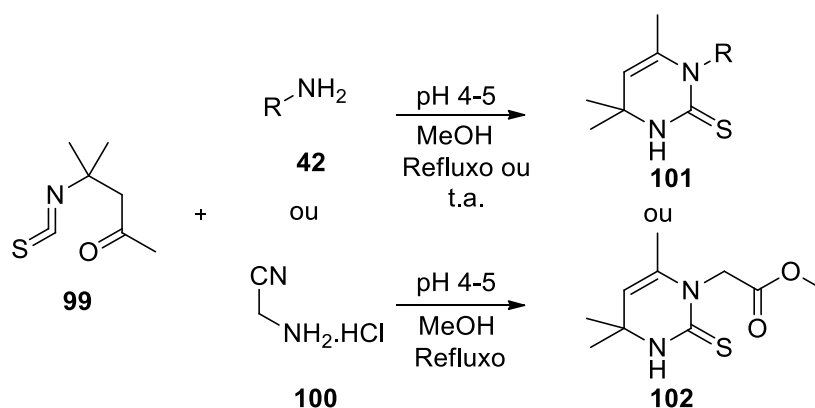
3.3.2 Outras formas de obtenção das dihidropirimidinonas

Além da RMC de Biginelli, outras rotas sintéticas podem ser empregadas para a obtenção de DHPMs.^{99,144} Uma abordagem significativa é conhecida como “modificação de Atwal”¹⁴⁵ da reação de Biginelli e consiste na condensação entre uma enona **96**, com um derivado de urea ou tiourea protegido **97**, em presença de DMF e bicarbonato de sódio (NaHCO₃), sob aquecimento, levando à formação da dihidropirimidina **98** que, ao ser desprotegida utilizando HCl ou TFA/EtSH, fornece a DHPM **67**, conforme Esquema 21. A dihidropirimidina **98** pode proporcionar uma DHPM funcionalizada na posição *N3*, a partir da reação com um eletrófilo em meio básico, seguida de desprotonação.^{144,145}



Esquema 21. Obtenção de dihidropirimidinonas via modificação de Atwal.

Outra metodologia para a obtenção de dihidropirimidinonas/tionas foi reportada por Sondhi e seus colaboradores.¹⁴⁶ Os autores realizaram a reação entre isotiocianato-4-metil-2-pentanona (**99**) e aminas (**42**) ou hidrocloreto de aminoacetonitrila (**100**), em metanol, sob refluxo e com o pH entre 4 e 5, fornecendo, respectivamente, os produtos **101** e **102**, de acordo com o Esquema 22.



Esquema 22. Síntese de dihidropirimiditionas realizada por Sondhi e seus colaboradores.

Apesar de existirem outras metodologias para a síntese de DHPMs, a reação multicomponente de Biginelli, devido à sua versatilidade e simplicidade, é a mais empregada.^{99,144}

3.3.3 Aplicações da reação de Biginelli e das dihidropirimidinonas

Por ser uma reação versátil que permite a síntese de DHPMs com estruturas variadas de forma simples, a Reação de Biginelli possui aplicação na área biológica e medicinal, devido às diferentes atividades biológicas apresentadas pelas DHPMs como antituberculose,¹⁴⁷ antiinflamatória,¹⁴⁸ bloqueadora de canais de cálcio,¹⁴⁹ anti-HIV,¹⁵⁰ anticâncer,^{106,151-153} antioxidante,¹⁵³ antimalarial,¹⁵⁴ dentre outras.^{18,44,98,155}

A partir do interesse pelas atividades biológicas apresentadas pela nifedipina (**4**), uma DHP com elevada atividade bloqueadora de canais de cálcio, e pela semelhança entre as duas classes de compostos, as pesquisas por novos derivados tanto de DHPs como de DHPMs com esse tipo de atividade começaram a se intensificar, bem como por elucidações em seus modos de ação.^{95,149,156} Em 1978, Khanina et al.¹⁵⁷ reportaram a atividade cardiovascular de DHPMs, e o composto **103**, mostrado na Figura 13, apresentou moderada atividade hipotensiva e propriedade espasmolítica.

Nos estudos de Atwal e seus colaboradores no início dos anos 1990,^{135,149,158} diferentes DHPMs com relevantes atividades bloqueadoras de canais de cálcio foram identificadas. Dentre elas, tem-se o composto SQ32926 (**104**), mostrado na Figura 13, cujo enantiômero (*R*) (**104a**) apresenta atividade anti-hipertensiva *in vitro* aproximadamente 445 vezes superior à apresentada pelo enantiômero (*S*) (**104b**), visto que os valores obtidos de IC₅₀ para **104a** e **104b** foram de 8,5 e 3790 nM, respectivamente. Nos resultados *in vitro*, a atividade apresentada por **104a** foi inferior às apresentadas pelas DHPs nifedipina (**4**) e amlodipina (**49**) (ambas com IC₅₀= 2,5 nM), no entanto, estudos *in vivo* demonstraram que o composto apresenta efeitos anti-hipertensivos com potência e duração melhores que **4** e comparáveis à **49**.¹³⁵

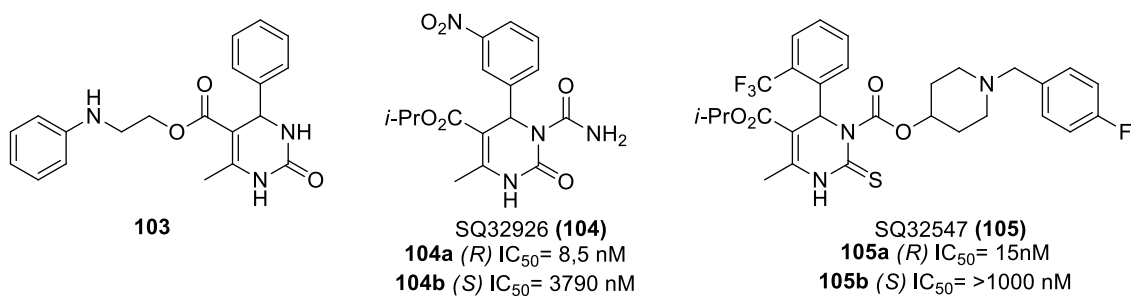


Figura 13. DHPMs bloqueadoras de canais de cálcio.

Outra estrutura que merece destaque reportada por esses autores, dessa vez no trabalho de Rovnyak et al.,¹⁵⁸ é a DHPM bloqueadora de canais de cálcio SQ32547 (**105**), Figura 13. O enantiômero (*R*) (**105a**) se mostrou um vasorelaxante mais potente que o (*S*) (**105b**) no ensaio *in vitro*, apresentando IC₅₀ de 15 nM, enquanto que para **105b** o IC₅₀ obtido foi superior a 1000 nM. No ensaio *in vivo*, o composto **105a** apresentou atividade anti-hipertensiva potente e de longa duração, sendo mais potente que a nifedipina (**4**) e a amlodipina (**49**).¹⁵⁸

De acordo com a revisão sistemática realizada por Matos e seus colaboradores¹⁸ sobre as atividades biológicas dos derivados de DHPMs, as propriedades antitumorais são as mais estudadas e descritas para esses compostos. Além disso, dentre as diferentes linhagens de células cancerosas utilizadas em testes com DHPMs, as linhagens mais reportadas são de câncer cervical, de mama e de pulmão.¹⁸

O monastrol (**5**), reportado por Mayer e seus colaboradores em 1999,⁹⁷ foi a primeira molécula pequena a inibir especificamente a proteína motora cinesina Eg5. A proteína Eg5 desempenha um papel importante na formação, manutenção e organização do fuso bipolar na mitose, que consiste em um processo de divisão celular onde uma célula origina duas células idênticas.⁹⁷ Por esse motivo, a inibição da proteína cinesina Eg5 representa uma abordagem para o tratamento de câncer.⁹⁷

A Figura 14A, representa a etapa da mitose na qual os cromossomos (cor azul) estão condensados, alinhados na região central e ligados ao fuso mitótico bipolar (cor verde), para que haja a separação dos cromossomos e posterior formação de duas células. O modo de ação do monastrol consiste na inibição da proteína Eg5, impedindo a formação do fuso bipolar e, conseqüentemente, ocasionando mudança na organização dos microtúbulos e dos cromossomos, conforme pode ser visualizado na Figura 14B. A inibição da cinesina Eg5 impede que ocorra a mitose e conduz a célula à apoptose (morte celular).⁹⁷

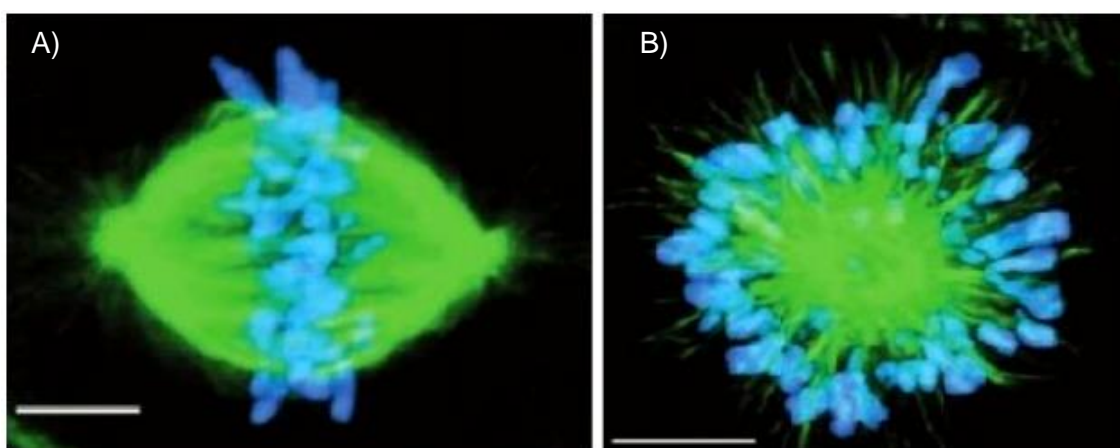


Figura 14. Imagem de microscopia de fluorescência do fuso mitótico (verde) e dos cromossomos (azul) durante a mitose das células BS-C-1 **A**) tratadas por 4h com 0,4% DMSO (controle) e **B**) na presença de 68 μ M do monastrol.⁹⁷

O monastrol não age diretamente na proteína tubulina, minimizando, assim, a atividade neurotóxica apresentada por drogas anticâncer que agem diretamente sobre a tubulina, como alcalóides vinca, taxol e epotilona. As tubulinas são subunidades dos microtúbulos que formam o fuso mitótico e os microtúbulos estão envolvidos em diversos processos biológicos como organização das organelas celulares, forma e motilidade celular, bem como no transporte intracelular. Dessa forma, compostos que promovem interferências na formação ou despolimerização dos microtúbulos podem levar a efeitos colaterais relacionados à neurotoxicidade. Assim, por sua especificidade, o monastrol (**5**) incentivou pesquisas na busca por análogos antimitóticos mais potentes, mais específicos e visando à redução de efeitos colaterais.¹⁵¹

DHPMs análogas ao monastrol foram preparadas, em suas formas racêmicas via reação de Biginelli, e avaliadas *in vitro* quanto às suas atividades inibidoras da cinesina Eg5 por Gartner e seus colaboradores.¹⁵¹ Três dos compostos sintetizados apresentaram atividades inibidoras superiores à do monastrol, são eles: enastrol (**106**), enastron (**107**) e dimetilenastron (**108**), cujas estruturas estão representadas na Figura 15. Enquanto o monastrol apresentou $IC_{50} = 30 \mu M$, **106** e **107** apresentaram valores de $2 \mu M$, e **108** de 200 nM , sendo mais de 100 vezes mais potente que o monastrol para a inibição da proteína Eg5. Imagens de microscopia de fluorescência também foram realizadas após a administração do dimetilenastron (**108**) e resultados semelhantes aos obtidos para o monastrol observados.^{151,159}

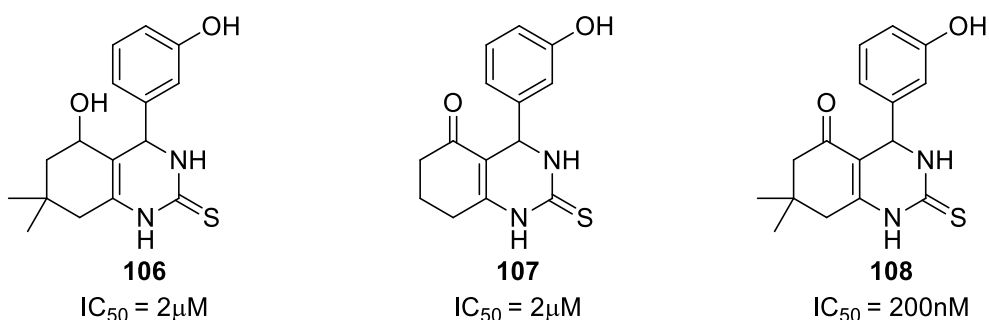


Figura 15. Estruturas do enastrol (**106**), enastron (**107**) e do dimetilenastron (**108**) e seus respectivos IC_{50} para inibição da proteína Eg5.

Com o aumento nas pesquisas, diversas DHPMs foram identificadas por apresentarem atividades anticâncer. Nesse sentido, Russowsky e seus colaboradores¹⁰⁶ sintetizaram, via reação de Biginelli, e investigaram a

atividade antiproliferativa de DHPMs, em suas formas racêmicas, contra sete linhagens de células cancerígenas. Os resultados obtidos nos ensaios demonstraram que, à concentração de 250 µg/mL o monastrol (**5**) apresentou atividade citotóxica contra quatro linhagens, principalmente contra células de melanoma (UACC2), enquanto o oxo-monastrol (**4b**), seu análogo oxigenado, apenas apresentou atividade citostática para as linhagens de células cancerígenas testadas.¹⁰⁶

No mesmo estudo, o piperastrol (**109**) demonstrou ser mais eficiente que o monastrol (**5**) contra cinco das sete linhagens testadas, com destaque para as células de câncer de cólon (HT-29), contra as quais o **109** (IC₅₀= 2,5 µg/mL) foi mais de 40 vezes mais potente que o **5** (IC₅₀ >100 µg/mL). Além disso, o **109** foi mais ativo que o padrão doxorrubicina contra as linhagens de células tumorais de cólon (HT-29), mama (MCF-7) e mama resistente para Adriamicina (NCI-ADR).¹⁰⁶ As estruturas do monastrol (**5**), do oxo-monastrol (**5b**) e do piperastrol (**109**) são mostradas na Figura 16.

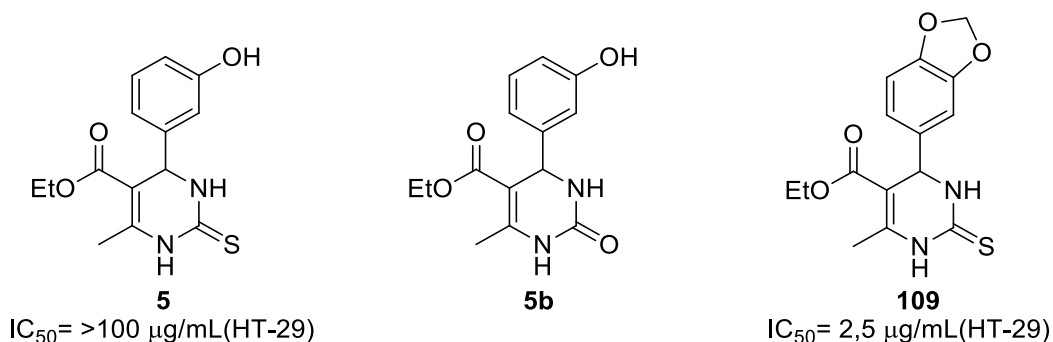


Figura 16. Estruturas do monastrol (**5**), oxo-monastrol (**5b**) e do piperastrol (**109**).

No estudo de Mostafa e seus colaboradores¹⁵², o composto **110** se destacou por apresentar atividade anticâncer de amplo espectro *in vitro*, em dose de 10 µM, contra as linhagens de células cancerígenas testadas. Com destaque para as porcentagens de inibição de crescimento (GI%) de 88, 86 e 85 apresentadas para as linhagens de células de câncer de pulmão não pequenas (NCI-H460), melanoma (SK-MEL-5) e leucemia (HL-60(TB)), respectivamente. O composto **111**, não foi avaliado quanto à porcentagem de inibição do crescimento, mas sua atividade citotóxica frente às linhagens de células de câncer de próstata (PC-3), de cólon (HCT-116) e de mama (MCF-7) foi analisada e os valores de IC₅₀ obtidos foram de 9,18, 7,29 e 9,39 µM,

respectivamente. Os valores de IC_{50} foram comparáveis ao padrão doxorrubicina. Ambos os compostos, **110** e **111**, cujas estruturas podem ser visualizadas na Figura 17, foram sintetizados a partir da reação de Biginelli, seguida de outras duas reações.¹⁵²

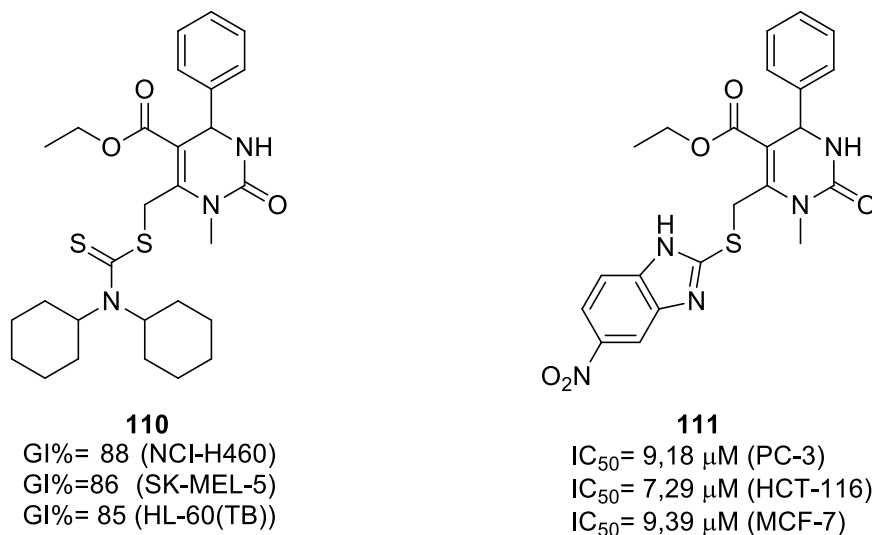


Figura 17. DHPMs com atividade anticâncer.

Ao sintetizar, também utilizando a reação de Biginelli, e avaliar a atividade antiproliferativa de diferentes DHPMs, Silva e seus colaboradores¹⁵³ identificaram que 12 compostos são mais potentes que o monastrol (**5**) contra uma ou mais linhagens de células tumorais testadas. O composto **112** (GI_{50} = 0,25 μ M) foi mais de 90 vezes mais ativo que **4** (GI_{50} = 24 μ M) contra células de glioma (U251) e o composto **113** (GI_{50} = 0,25 μ M) foi mais ativo que **4** (GI_{50} = 22,2 μ M) quase 90 vezes contra células de câncer de ovário resistente para Adriamicina (NCI-ADR/RES), apresentando potência próxima ao padrão doxorrubicina (GI_{50} = 0,14 μ M).¹⁵³

Ainda no mesmo trabalho, os autores investigaram a atividade antioxidante das DHPMs preparadas, avaliando seus potenciais em eliminar espécies reativas de nitrogênio e de oxigênio (RNS e ROS). As DHPMs **112**, **114** e **115** apresentaram as melhores atividades antioxidantes em ambos os ensaios de eliminação de RNS e ROS dentre os compostos testados. Esses compostos foram mais potentes que o resveratrol, um agente oxidante usado como controle. Os valores necessários para eliminar 50% dos radicais presentes (SC_{50}) obtidos no ensaio de eliminação de RNS foram de 20,3, 29,7, 24,2 e 34,4 μ M para **112**, **114**, **115** e resveratrol, respectivamente. No ensaio

de eliminação de ROS, os valores de SC₅₀ obtidos foram de 33,0, 25,7, 78,0 e 121,4 μM para **112**, **114**, **115** e resveratrol. As estruturas das DHPMs **112**, **113**, **114** e **115** que se destacaram no estudo de Silva *et al.* são mostradas na Figura 18.¹⁵³

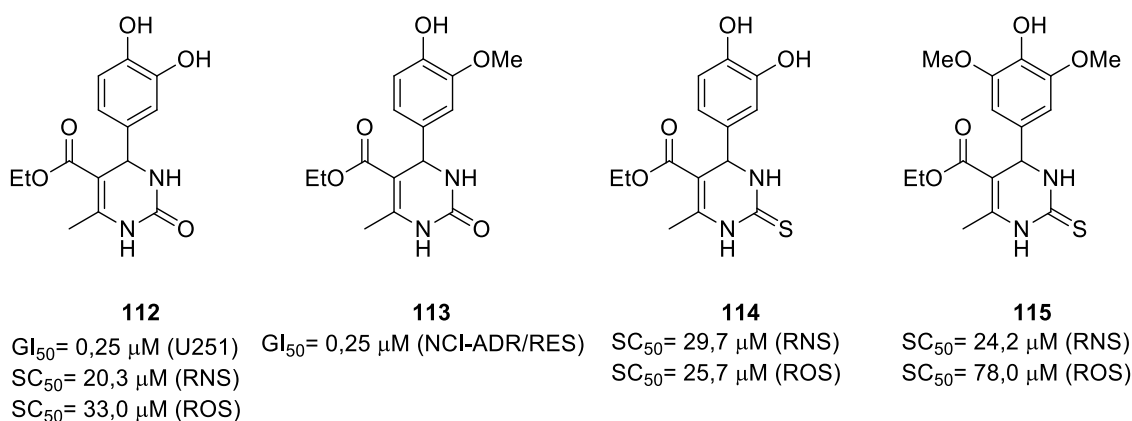


Figura 18. DHPMs com atividades antiproliferativas (**112** e **113**) e antioxidantes (**112**, **114** e **115**).

Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou a síntese, a análise fotofísica e a avaliação da atividade citotóxica de novas DHPMs fluorescentes.¹⁰¹ Nesse estudo, as DHPMs foram obtidas a partir da reação de Biginelli, em suas formas racêmicas, utilizando β-cetoamidas fluorescentes previamente preparadas. O composto mais ativo frente às três linhagens de células tumorais testadas *in vitro* foi o composto **116**, Figura 19, apresentando valores de IC₅₀ de 13,0, 14,0 e 9,9 μM contra as linhagens de câncer de mama (MCF-7), cólon (Caco-2) e próstata (PC3), respectivamente. A DHPM **116** foi mais ativa que o monastrol e apresentou valores de IC₅₀ próximos aos valores obtidos para a cisplatina que foram de 11,2 μM para MCF-7, 5,9 μM para Caco-2 e 7,0 μM para PC3. O composto **117**, Figura 19, apresentou IC₅₀ = 10,7 μM para PC3 e foi o que apresentou maior índice de seletividade (SI = 15) frente às células de próstata.

No mesmo artigo, a fluorescência apresentada pelas DHPMs permitiu que os autores obtivessem imagens utilizando microscopia confocal a *laser* da acumulação dos compostos fluorescentes **116** e **117** nos núcleos das células MCF-7 e PC3, respectivamente. Mesmo após 8h de incubação foi possível observar elevada emissão de fluorescência de ambos os compostos. Devido às características e propriedades apresentadas por essas moléculas, elas

apresentam potenciais aplicações como compostos bifuncionais, podendo agir tanto como sondas fluorescentes quanto como agentes antineoplásicos.¹⁰¹

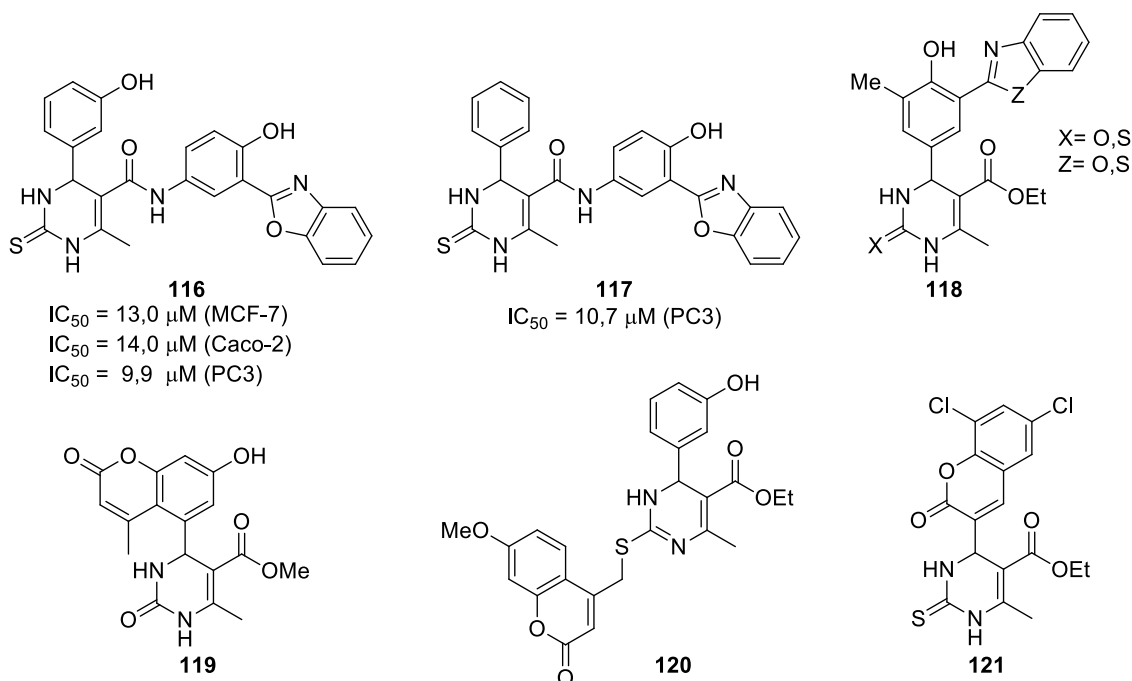


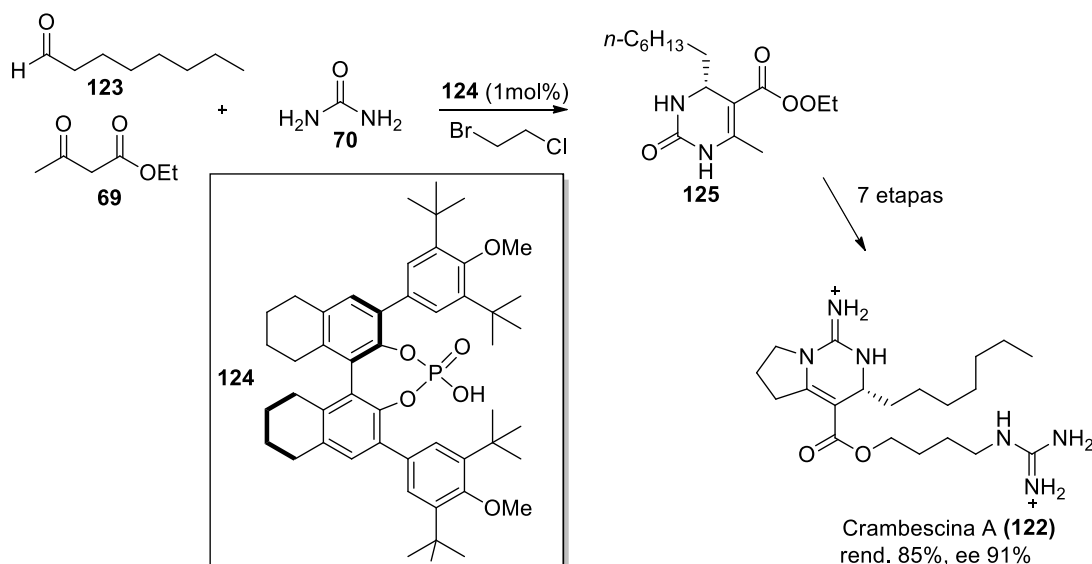
Figura 19. Estruturas de derivados de dihidropirimidinonas fluorescentes.

Em outro estudo do nosso grupo de pesquisa foram reportadas DHPMs fluorescentes (**118**), Figura 19, com potenciais aplicações como marcadores biológicos.¹⁰² Outros compostos fluorescentes derivados de dihidropirimidinonas foram reportadas na literatura, como, por exemplo, os híbridos DHPM-cumarina **119**,¹⁶⁰ **120** e **121**,¹⁶¹ cujas estruturas também estão representadas na Figura 19. As DHPMs fluorescentes apresentam diferentes aplicações como sondas moleculares, podendo ser empregadas para a quantificação seletiva de íons metálicos e não metálicos, bem como de algumas biomoléculas, por exemplo.^{101,162–165}

Estruturas derivadas do núcleo dihidropirimidinona podem ser encontradas em diferentes alcalóides naturais que apresentam atividades biológicas, como nas Batzelladinas A (**73**) e B (**74**), mostradas anteriormente na Figura 11, as quais foram os primeiros produtos naturais de baixo peso molecular reportados que demonstraram atividade inibidora da ligação do HIV gp-120 com as células CD4.^{95,96,98} Em seu trabalho, Patil e colaboradores⁹⁶ analisaram a atividade apresentada pelos alcalóides **73** e **74** na inibição da ligação do gp120 com células CD4 ELISA obtendo valores de IC_{50} de 29 e 32 μM , respectivamente, e do HIVgp120 com células CD4⁺T, os valores obtidos

foram de 10 μM para **73** e 25 μM para **74**. Os autores demonstraram ainda que as Batzelladinas A e B apresentam atividades contra outras interações ligante-receptor e enzimas, além de elevada atividade citotóxica contra células Vero.

A reação de Biginelli é uma importante ferramenta na síntese de produtos naturais, como é o caso da síntese da Crambescina A (**122**), um alcalóide natural da família das guanidinas que pode ser isolado de esponjas marinhas *Crambe Crambe*, reportada por Gao e seus colaboradores¹⁶⁶. O Esquema 23 mostra o início da síntese de **122**, que consiste em uma RMC de Biginelli entre octanal (**123**), acetoacetato de etila (**69**) e ureia (**70**), em presença de $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ e do catalisador **124**, resultando na DHPM **125** e, após algumas etapas, a Crambescina A (**122**) foi obtida, com rendimento de 85% e excesso enantiomérico de 91%.



Esquema 23. Reação de Biginelli como etapa inicial para a síntese total do alcalóide marinho Crambescina A.

Além das DHPMs serem amplamente exploradas por suas atividades biológicas, também estão presentes na química de materiais, como polímeros, adesivos, corantes e compostos com propriedades ópticas.^{44,98}

3.4 Os Imidazóis

3.4.1 Características gerais e aplicações dos Imidazóis

Os azóis compreendem uma grande variedade de compostos heterocíclicos de cinco membros que possuem, no mínimo, um átomo de

nitrogênio e podem ainda conter outros heteroátomos, como mostra a Figura 20. Tais estruturas estão presentes em diversos compostos de origem natural ou sintética, inclusive em uma gama de compostos que possuem atividades biológicas.¹⁶⁷

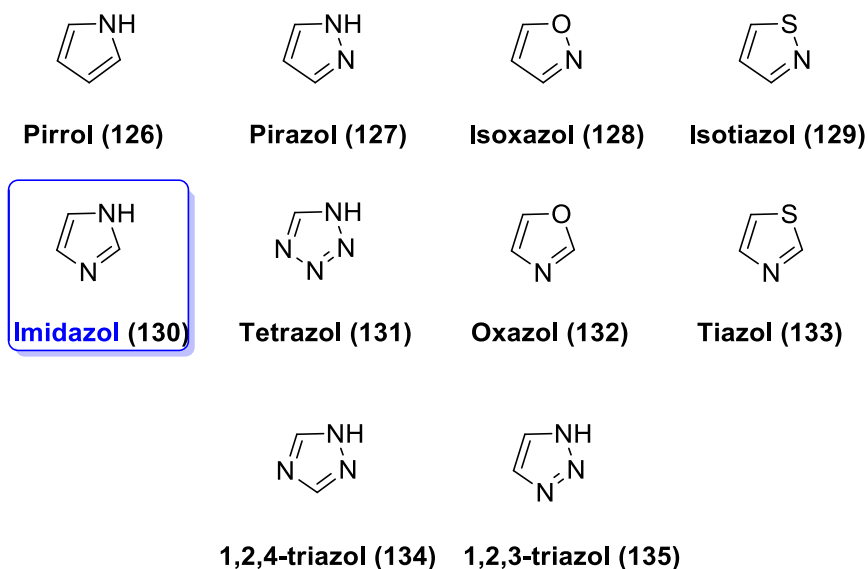


Figura 20. Estruturas dos azóis.

Dentre os azóis, têm-se a classe dos imidazóis (**130**), em destaque na Figura 20, os quais possuem dois átomos de nitrogênio, localizados nas posições 1 e 3 de seu anel de cinco membros, duas ligações duplas, apresentam a fórmula molecular $C_3H_4N_2$ e em existem em duas formas tautoméricas equivalentes em imidazóis não substituídos, representadas na Figura 21A. Quando o imidazol (**130**) é substituído, os tautômeros podem ser assimétricos, como é o caso mostrado na Figura 21B para o 4(5)-metilimidazol.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

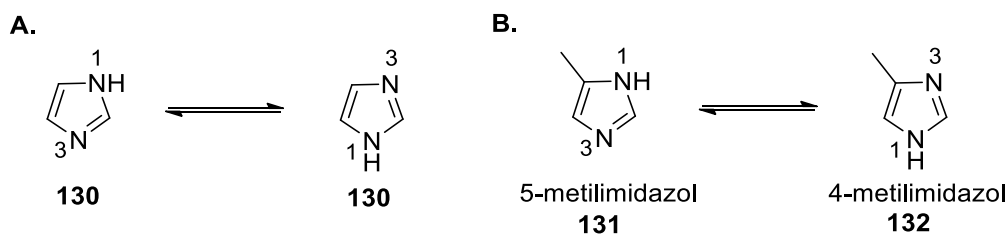


Figura 21. Estruturas dos tautômeros **A.** simétricos do imidazol e **B.** assimétricos do 4(5)-metilimidazol.¹⁶⁹

Além disso, os imidazóis são heterociclos planares e aromáticos, apresentam alta estabilidade térmica e resistência às oxidações e reduções,

são polares e possuem caráter anfótero, ou seja, podem se comportar como ácidos ou como bases.^{167,169–171} O par de elétrons não compartilhados do nitrogênio N1 encontra-se em um orbital $2p_z$ e está envolvido na aromaticidade do sistema, assim, N1 comporta-se como nitrogênio pirrólico, podendo ser um doador de próton. Já o nitrogênio N3 possui seu par de elétrons não compartilhados em um orbital híbrido sp^2 e o orbital p permanece vazio, apresentando, dessa forma, um comportamento básico semelhante a um nitrogênio piridínico (Figura 22).^{169,172}

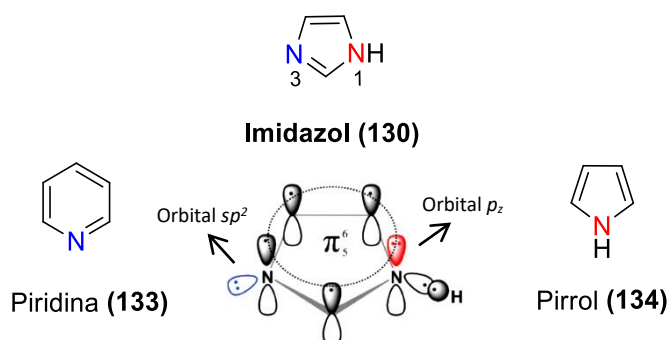


Figura 22. Estrutura eletrônica do imidazol, da piridina e do pirrol.¹⁷²

Os imidazóis são alcalóides e seu núcleo pode ser encontrado em moléculas naturais biologicamente importantes como, por exemplo, no aminoácido essencial histidina (**135**), nas bases nitrogenadas adenina (**136**) e guanina (**137**) que estão presentes nos ácidos nucleicos, e na histamina (**138**),^{170,173} um mediador da reação anafilática.¹⁷⁴ As estruturas dessas moléculas estão representadas na Figura 23.

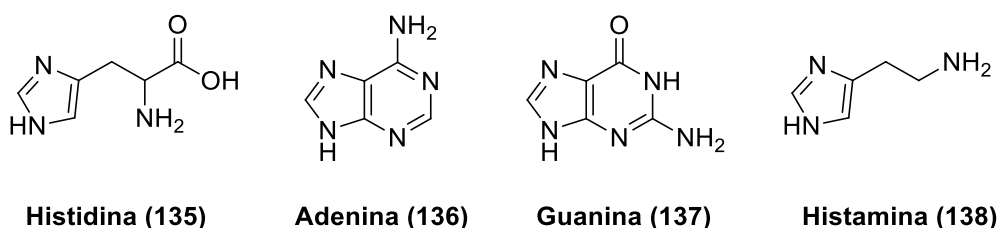


Figura 23. Estruturas de compostos de origem natural contendo o núcleo imidazólico.

Os imidazóis e seus derivados constituem uma classe relevante de compostos, pois apresentam uma variedade de aplicações como em diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs),^{172,175} sensores ópticos,¹⁷⁶ catalisadores,^{169,177,178} e na área medicinal,^{173,179,180} já que, devido às suas características estruturais, são capazes de interagir com receptores e enzimas

de sistemas biológicos.^{173,181} Somado a isso, são polares, podem contribuir para a melhora da solubilidade de compostos nos quais estão presentes e também da potência desses compostos.^{173,182}

Na área medicinal, são amplamente conhecidos por suas propriedades antifúngicas, fazendo parte de alguns medicamentos comerciais como, por exemplo, Clotrimazol (**139**) e Cetoconazol (**9**).¹⁵ Além da ampla atividade antifúngica, esses compostos apresentam diversas outras atividades biológicas, dentre elas, pode-se destacar a atividade anti-inflamatória, antibacteriana, antitumoral, antiviral, anti-hipertensiva, antagonista de glucagon e antiprotozoária.^{173,179,180,183} A Figura 24 mostra a estrutura de alguns compostos derivados dos imidazóis que apresentam atividades biológicas.^{15,173,183,184}

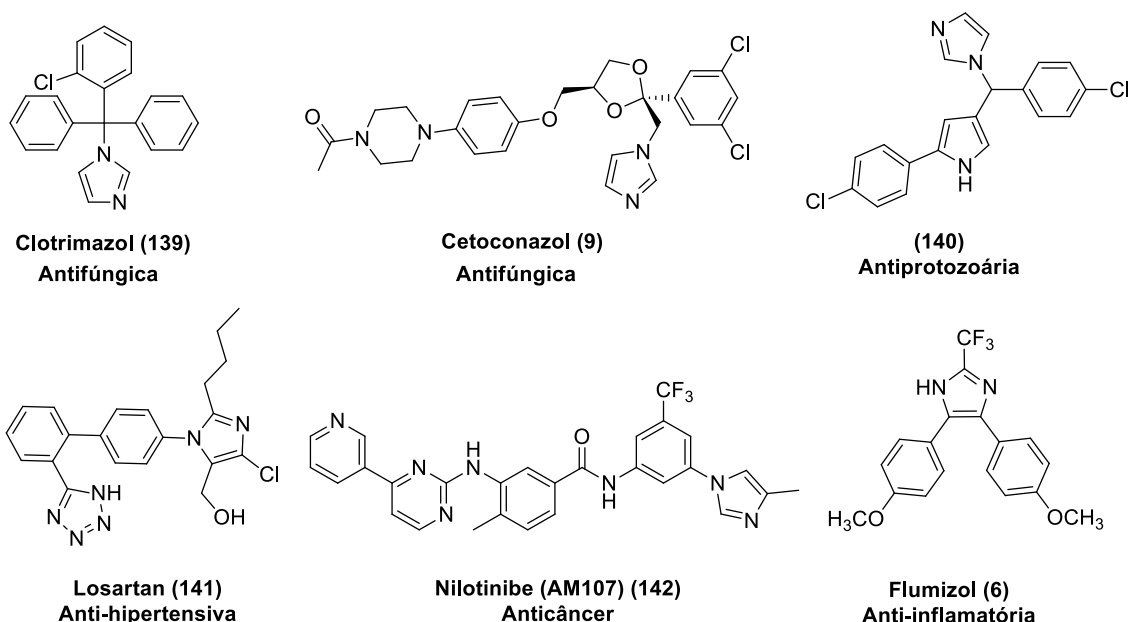
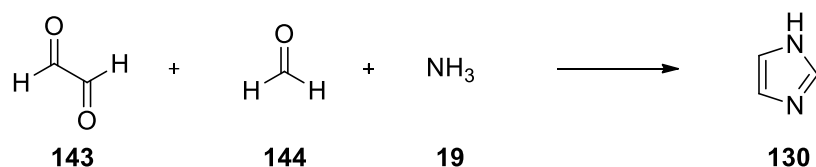


Figura 24. Compostos contendo o núcleo imidazólico que apresentam atividades biológicas.

3.4.2 Obtenção dos Imidazóis

A síntese do primeiro imidazol não substituído foi reportada Heinrich Debus,¹⁸⁵ em 1858, pela reação do glicoxal (**143**) e do formaldeído (**144**), na presença da amônia (**19**), de acordo com o Esquema 24. Porém, Debus não propôs a fórmula estrutural do composto obtido, mas propôs sua fórmula molecular correta, e chamou-o de “glicoxalina” (**130**). Esse composto ganhou o nome de imidazol décadas depois, atribuído pelo químico alemão Arthur Hantzsch.^{170,186}



Esquema 24. Síntese do imidazol realizada por Debus.

Mesmo antes da síntese do imidazol (**130**) por Debus, derivados imidazólicos substituídos já eram conhecidos na literatura, mas suas estruturas não foram correlacionadas na época. Um exemplo disso é a publicação realizada por Laurent, em 1845, da síntese do 2,4,5-trifenilimidazol, um triarilimidazol conhecido como lofina (**145a**, Esquema 27), entretanto, o autor não elucidou sua estrutura.¹⁸⁶

Na Figura 25, a seguir, pode-se observar a primeira estrutura para o núcleo imidazólico (**146**), proposta em 1877 por Wyss.^{186,187} Na mesma figura, também são apresentadas as estruturas propostas nas publicações de Radziszewski¹⁸⁸ (**147**) e de Japp e Robinson¹⁸⁹ (**148**) em 1882, nas quais as fórmulas estruturais do núcleo imidazólico apresentaram diferenças quanto à posição das ligações duplas em cada anel, porém, nenhum dos dois autores forneceu evidências conclusivas para as respectivas sugestões de fórmula estrutural.^{186,190}

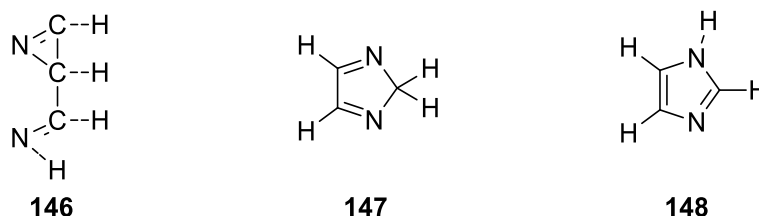
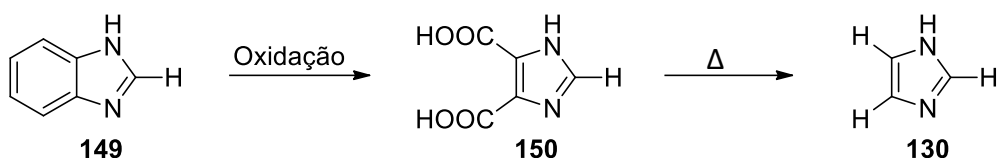


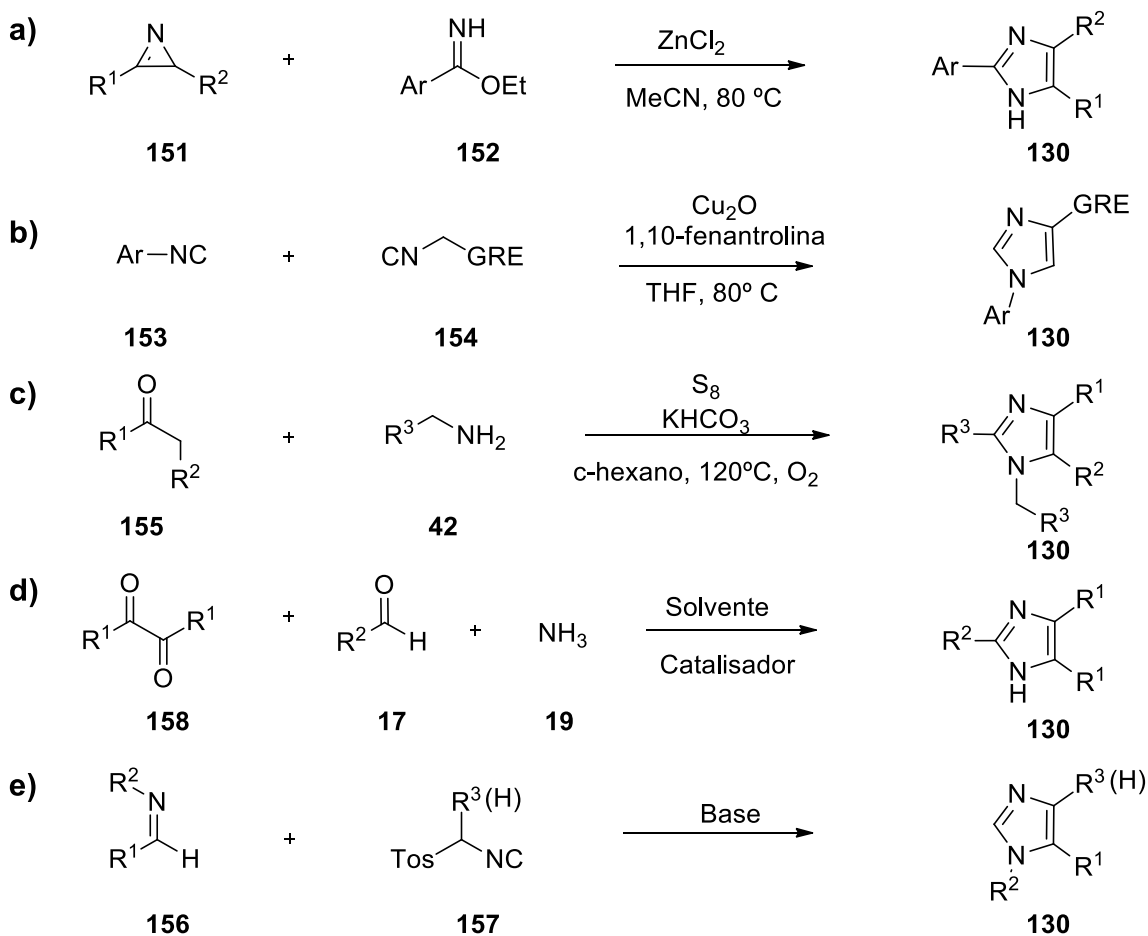
Figura 25. Propostas de Wyss, Radziszewski e Japp e Robinson para a estrutura do imidazol.¹⁹⁰

Bamberger, em 1893, forneceu uma evidência mais conclusiva da estrutura do imidazol, ao reportar a oxidação do benzimidazol (**149**) ao ácido 4,5-imidazoldicarboxílico (**150**) que, ao ser descarboxilado, levou à formação do imidazol (**130**), conforme o Esquema 25, apresentando a mesma estrutura apontada anteriormente por Japp e Robinson.^{186,190}



Esquema 25. Reação realizada por Bamberger.

Existem variadas estratégias sintéticas para a preparação de imidazóis, como, por exemplo: pela cicloadição [3+2] entre benzimidatos (**151**) e 2H-azirinas (**152**), em presença de Zn (II) (Esquema 26a);¹⁹¹ pela cicloadição cruzada entre uma isocianida aromática (**153**) e uma isocianida contendo um grupo retirador de elétrons (GRE) (**154**), catalisada por Cu (I) (Esquema 26b);¹⁹² pela reação entre cetonas (**155**) e aminas (**42**), na presença de enxofre elementar (Esquema 26c);¹⁹³ via Reação de Radziszewski, entre um aldeído (**17**), um composto 1,2-dicarbonílico (**18**) e uma fonte de nitrogênio (Esquema 26d);¹⁸⁸ via síntese de van Leusen, pela cicloadição [3+2] entre uma aldimina (**156**) e tosilmetilisocianetos (TosMICs) (**157**), em presença de uma base (Esquema 26e);^{181,194} dentre outras.^{171,190,195}



Esquema 26. Exemplos de estratégias sintéticas para a síntese de imidazóis.

Embora os imidazóis possam ser preparados por diversas rotas, a reação multicomponente de Radziszewski é uma das metodologias mais utilizadas na síntese dessa classe de moléculas, devido à sua simplicidade e versatilidade.¹⁹⁰

3.4.3 A reação multicomponente de Radziszewski e a síntese de 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos

Em 1882, Radziszewski¹⁸⁸ publicou a síntese da lofina (**145a**), que é um 1,3-imidazol 2,4,5-trissubstituído, via reação multicomponente entre a benzila (**158**), o benzaldeído (**72a**) e dois equivalentes de amônia (**19**), em presença de etanol e aquecimento. No mesmo ano, Japp e Robinson¹⁸⁹ também publicaram a síntese de um imidazol trissubstituído, mas utilizando o 4-hidroxibenzaldeído (**72b**) no lugar do benzaldeído (**72a**), formando, assim, o 4,5-difenil-2-(4-hidroxifenil)imidazol (**145b**), conforme o Esquema 27.



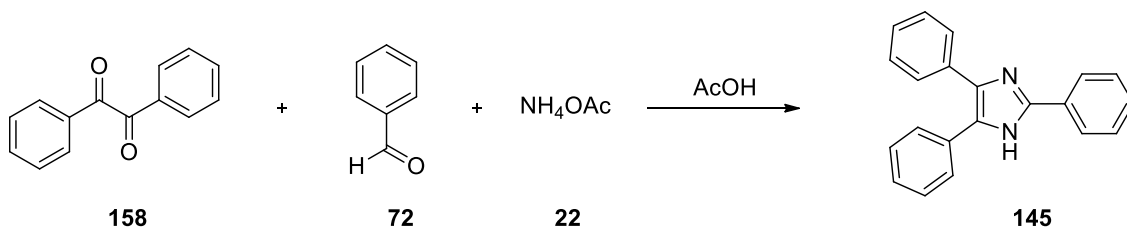
Esquema 27. Síntese de triarilimidazóis realizada por Radziszewski e Japp.

Apesar de ser ocasionalmente conhecida como reação de Debus-Radziszewski, essa metodologia para a formação de imidazóis é mais conhecida como reação de Radziszewski, pois o mesmo demonstrou a aplicabilidade de seu procedimento na síntese de outros imidazóis. Nessa reação, ao fazer a substituição de um equivalente de amônia (**19**) por uma amina primária, obtém-se um imidazol substituído no átomo de nitrogênio da posição 1.¹⁹

A reação de Radziszewski é uma reação multicomponente, visto que todos os materiais de partida são colocados para reagir ao mesmo tempo, em um único vaso reacional (*one-pot*), e o produto possui quase todos os átomos dos reagentes.¹⁹ Apesar de apresentar algumas vantagens por ser uma reação multicomponente, em geral, não apresenta elevados rendimentos para a síntese de imidazóis, pois podem ocorrer reações laterais, como por exemplo,

condensação aldólica reversa e formação do oxazol, e apresenta também longos tempos reacionais.^{190,196} A fim de se obter uma melhora nos rendimentos e nas condições reacionais, modificações na reação original foram propostas, tornando-a uma ferramenta eficiente para a síntese de imidazóis estruturalmente variados, visto que a reação tolera diferentes materiais de partida.^{19,190,195–197}

Uma das modificações relevantes foi realizada por Davidson e colaboradores,¹⁹⁷ em 1937, ao estudarem a preparação da lofina (**145**) empregando, em vez do etanol, o ácido acético (AcOH) como solvente, e utilizando o acetato de amônio (**22**), como fonte de nitrogênio, no lugar da amônia (**19**), conforme o Esquema 28. Essa abordagem metodológica levou à formação **145** com rendimento quantitativo e em menor tempo reacional, tornando-se amplamente utilizada.¹⁸⁰ Nessa reação, o ácido acético atua não só como solvente, mas também como um catalisador ácido de Brønsted.¹⁹⁸



Esquema 28. Obtenção da lofina (**145**) pela síntese de Radziszewski modificada por Davidson *et al.*¹⁹⁷

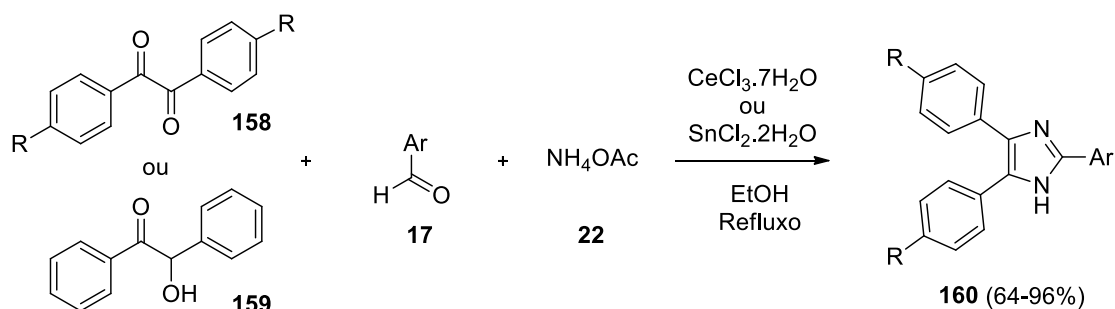
Entretanto, para a síntese de derivados imidazólicos 2,4,5-trissubstituídos esse protocolo demonstrou algumas desvantagens, assim como outras metodologias sintéticas já reportadas. Essas metodologias geralmente apresentam algumas das seguintes características: elevados tempos reacionais, solventes ou catalisadores caros, baixos rendimentos e formação de subprodutos indesejáveis, necessidade de cuidados na manipulação do solvente ou catalisador, além de poderem apresentar tratamento e purificação dos produtos trabalhosos.^{180,199}

Ácidos de Lewis são amplamente utilizados na síntese de 2,4,5-triarilimidazóis e minimizam algumas dessas desvantagens.^{19,190} Um exemplo é o trabalho de Wang e colaboradores,²⁰⁰ que demonstrou a eficiência do Yb(OTf)₃ como co-catalisador frente à outros catalisadores ácidos de Lewis testados (AlCl₃, FeCl₃, NdCl₃ e LaCl₃) para a síntese da lofina (**145**), na

presença de benzila (**158**), benzaldeído (**72**) e acetato de amônio (**22**), em ácido acético e sob aquecimento, com rendimento de 95% e tempo reacional reduzido (2h). Um fato relevante desse catalisador é que ele pode ser reusado por pelo menos três vezes sem que haja perda na sua atividade.

Em 2012, Marques *et al.*¹⁹⁸ publicaram um estudo sistemático utilizando ácidos de Lewis hidratados ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) na síntese da lofina (**145**) via reação multicomponente de Radziszewski a partir da benzila (**158**) ou da benzoína (**159**), acetato de amônio (**22**) e benzaldeído (**72**), em EtOH. Para a reação com **158**, o melhor resultado obtido foi com a utilização do catalisador $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e, para **159** com o $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, possibilitando a obtenção de rendimentos elevados. O uso dos haletos metálicos hidratados apresenta a vantagem de serem mais baratos do que os metais não hidratados e de fácil manipulação.¹⁹⁸

Os autores avaliaram também os efeitos da variação na proporção molar dos catalisadores e de NH_4OAc (**22**), demonstrando suas influências nos rendimentos, testaram diferentes solventes e escolheram o etanol como o mais adequado. Ainda no mesmo trabalho, os pesquisadores estenderam a metodologia otimizada para a síntese de diferentes triarilimidazóis (**160**), conforme representado no Esquema 29, e os produtos foram obtidos com rendimentos de 64 a 96%.¹⁹⁸



Esquema 29. Síntese de triarilimidazóis realizada por Marques *et al.*¹⁹⁸

Alguns ácidos de Brønsted foram reportados na literatura com sucesso para a catálise da reação de Radziszewski, como por exemplo, o ácido oxálico,²⁰¹ o ácido *p*-tolueno sulfônico²⁰² e o ácido sulfanílico,²⁰³ e apresentaram rendimentos elevados tanto na síntese da lofina (**145**) (maiores de 90%) quanto na síntese de seus derivados. A catálise utilizando líquidos

iônicos, como [Hbim]BF₄¹⁹⁹ e [Et₃NH][HSO₄],²⁰⁴ também foi relatada e, algumas vezes, dispensa o uso de solventes, já que os líquidos iônicos podem funcionar como catalisador e como solvente. Há ainda diversas outras opções de catálise que se mostraram eficientes, incluindo a catálise heterogênea.^{19,190,195,205}

Além da catálise, modificações da reação de Radziszewski como alterações nos solventes e até a não utilização dos mesmos, não utilização de catalisadores, mudanças na temperatura, uso de materiais de partida diferentes, uso de micro-ondas e de ultrassom também são encontradas na literatura.^{19,190,205–208}

3.4.3.1 *Mecanismo da reação multicomponente de Radziszewski*

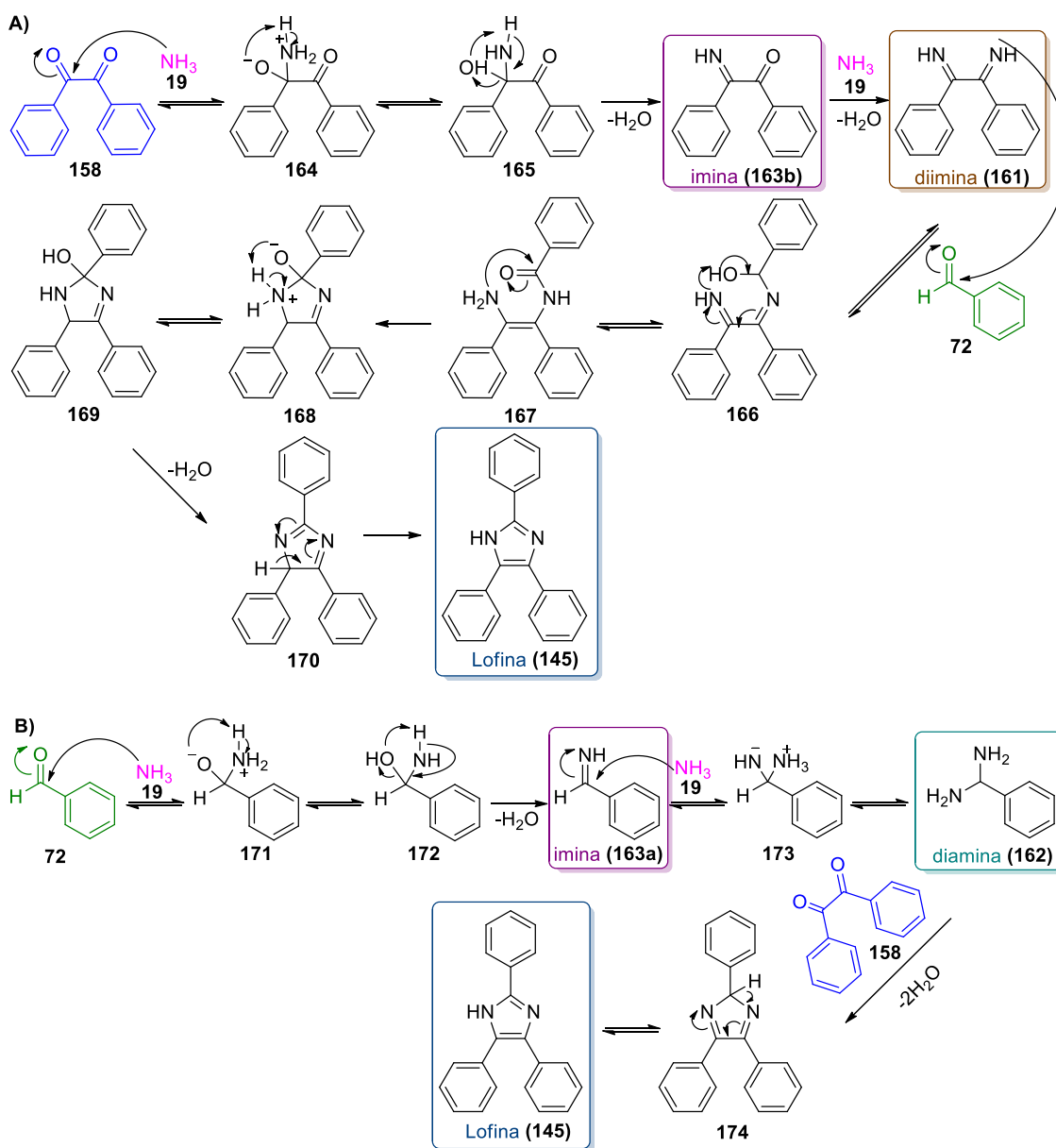
Não há apenas uma proposta mecanística para a reação de Radziszewski. Em seu trabalho, Marques *et al.*²⁰⁹ resume as propostas mecanísticas para a síntese da lofina pela reação de Radziszewski a partir do benzaldeído (**72**), da benzila (**158**) e de uma fonte de amônia em três caminhos: (**A**) via diimina (**161**), (**B**) via diamina (**162**) e (**C**) via monoiminas (**163a,b**). Os três caminhos propostos estão representados no Esquema 30.

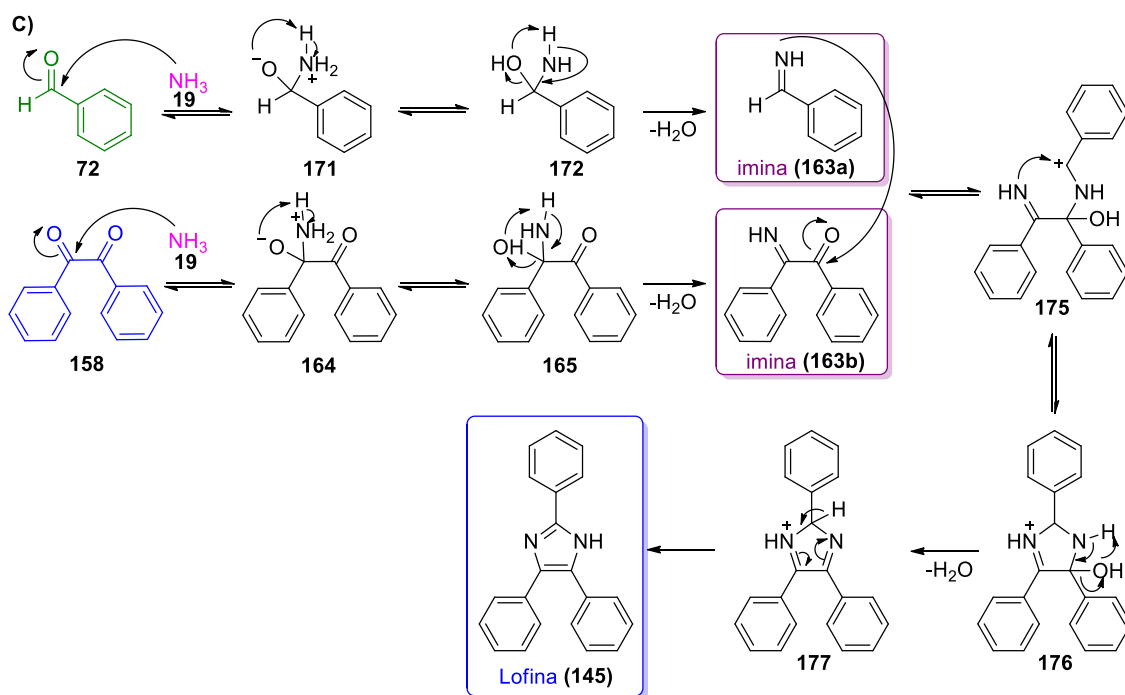
O caminho **A**, via diimina (**161**), foi proposto por Steck e Day,²¹⁰ em 1943, e corroborado pelos estudos cinéticos de Ogata e seus colaboradores,²¹¹ em 1969. Nessa proposta mecanística, o par de elétrons do nitrogênio de cada molécula de amônia (**19**) ataca um carbono carbonílico da benzila (**158**), levando à formação do intermediário diimina (**161**) e liberação de duas moléculas de água. Ocorre um ataque nucleofílico de **161** ao benzaldeído (**72**), formando **166**, que tautomeriza e sofre ciclização via ataque nucleofílico intramolecular do grupo amino à carbonila, levando ao intermediário cíclico **169**. Este, por sua vez, após desidratação, origina a espécie **170**, que se aromatiza formando a lofina (**145**).²⁰⁹

O caminho **B**, via diamina (**162**), foi proposto por Davidson e seus colaboradores,¹⁹⁷ em 1937, e continua sendo sugerido por outros autores.^{199,201,212} Por essa rota, o par de elétrons do nitrogênio da amônia (**19**) ataca a carbonila do benzaldeído (**72**) levando à formação da imina **163a**, após eliminação de uma molécula de água. A imina **163a** sofre um ataque nucleofílico de outra molécula de **19**, gerando o intermediário diamina (**162**), que se condensa com a benzila (**158**), liberando duas moléculas de água e

originando a diimina cíclica (**174**) que, por transferência de hidrogênio [1,5] sigmatrópica, forma a lofina (**145**).²⁰⁹

O caminho **C**, via monoiminas (**163a,b**), sugerido por Wang e colaboradores,²⁰⁰ também é adotado por outros pesquisadores.²⁰⁸ O benzaldeído (**72**) sofre um ataque nucleofílico da amônia (**19**) originando a imina **163a**, enquanto uma carbonila da benzila (**158**) sofre um ataque nucleofílico de outra molécula de **19**, levando à imina **163b**. **163a** reage com **163b**, resultando na espécie **175**, que sofre um ataque nucleofílico intramolecular, gerando a estrutura cíclica **176**. Em seguida, ocorre a eliminação de uma molécula de água e, após desprotonação, obtém-se a lofina (**145**).²⁰⁹





Esquema 30. Propostas mecanísticas para a reação de Radziszewski via **A)** diimina (161), **B)** diamina (162) e **C)** monoiminas (163a,b).

3.4.4 Aplicações dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos

Imidazóis derivados da lofina atraem a atenção na área medicinal já que tais compostos apresentam uma gama de atividades biológicas.^{179,180} Alguns desses compostos serão apresentados a seguir. Dutta²¹³ sintetizou uma série de 2,4,5-triarilimidazóis via reação de Radziszewski em ácido acético, utilizando diferentes aldeídos, e avaliou a atividade anti-helmíntica dessas moléculas. Dentre os dez imidazóis sintetizados, cinco apresentaram resultados comparáveis ou melhores que os dos padrões utilizados (albendazol e citrato de piperazina), sendo que os imidazóis **178a**, **178b** e **178c**, mostrados na Figura 26, apresentaram os melhores tempos de paralisia completa 0,46, 0,24, e 0,26 minutos, e de morte, 1,57, 0,39 e 1,07 minutos, respectivamente, em concentração de 1% m/V.

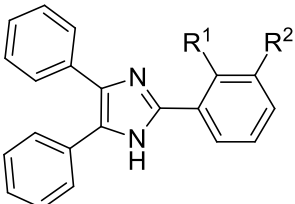
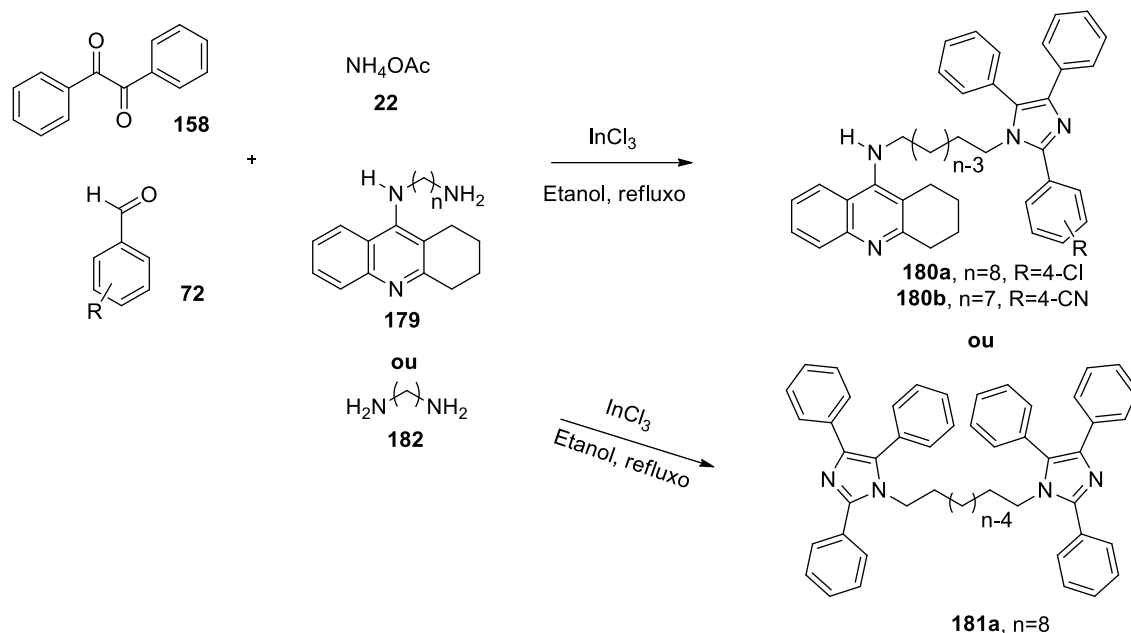
		Tempo de	Tempo de
		paralisa	morte
		(min.)	(min.)
178a , R ¹ = OH, R ² = H	178a	0,5	1,6
178b , R ¹ = H, R ² = OCH ₃	178b	0,2	0,4
178c , R ¹ = H, R ² = NO ₂	178c	0,3	1,1
	Albendazol	0,5	2,2
	Citrato de piperazina	0,6	2,5

Figura 26. 2,4,5-triarilimidazóis com atividade anti-helmíntica.

Na busca por novos compostos com propriedades contra a doença de Alzheimer, Da Costa e seus colaboradores²¹⁴ sintetizaram híbridos tacrina-lofina (**180**) via reação tetracomponente entre 9-aminoalquilamino-1,2,3,4-tetrahidroacridinas (**179**), benzila (**158**), diferentes aldeídos aromáticos (**72**) e NH₄OAc (**22**), em etanol, catalisada por InCl₃, conforme Esquema 31. Os híbridos sintetizados se mostraram bons inibidores de colinesterases, sendo o composto **180a** o mais ativo frente à enzima acetilcolinesterase (AChE) com IC₅₀= 5,87 nm, além de apresentar alta seletividade para a AChE sobre a enzima butirilcolinesterase (BuChE). Já para a enzima BuChE, o melhor inibidor foi o híbrido **180b**, o qual apresentou IC₅₀= 7,10 nm e foi inativa frente à AChE. Os autores sintetizaram também híbridos bis-lofina (**181**), de maneira semelhante aos híbridos tacrina-lofina (**180**), mas utilizando a diamina **182**, em vez do composto **179**. A bis-lofina com n = 8 (**181a**), foi o híbrido dessa série que apresentou o melhor resultado, demonstrando atividade inibitória seletiva da AChE com IC₅₀= 42,55 nm.



Esquema 31. Síntese dos híbridos inibidores de colinesterases tacrina-lofina (**180a,b**) e bis-lofina (**181a**).

Guda e seus colaboradores¹⁸² reportaram a síntese e a avaliação de atividades antioxidantes e citotóxicas *in vitro* de 24 imidazóis 2,4,5-trissubstituídos. Os compostos (**183a**), (**183b**) e (**183c**) apresentaram as melhores atividades antioxidantes com os valores de IC₅₀ de 5,87, 6,29 e 4,95 µm, respectivamente, em comparação com o padrão ácido ascórbico (IC₅₀= 3,48 µm), no ensaio de eliminação de radicais difenil picrilhidrazil (DPPH), e os compostos **184a** e **184b** apresentaram atividades moderadas de 9,45 e 10,93 µm, respectivamente. A análise da atividade anticâncer contra as linhagens de células cancerígenas de neuroblastoma (IMR-32), carcinoma de pulmão (A549) e carcinoma cervical (HeLa) demonstrou resultados efetivos para os compostos **184d** e **184e** com valores de IC₅₀ de 10,29 e 10,48 µm para IMR-32, 12,50 e 9,52 µm para A549, e 13,57 e 11,15 µm para HeLa, respectivamente. O padrão utilizado foi a cisplatina.

Ainda no mesmo trabalho, os autores fizeram um estudo de *docking* molecular dos derivados imidazólicos sintetizados frente aos receptores dos fatores de crescimento EGFR e HER2, que são importantes alvos no desenvolvimento de fármacos anticâncer. Os compostos **184c**, **184d**, **184e** e **184f** demonstraram fortes interações ligantes com os receptores EGFR e HER2, e quase todos os resultados do estudo foram consistentes com os

obtidos na avaliação da atividade citotóxica *in vitro*. As principais estruturas e resultados do trabalho de Guda e seus colaboradores são mostradas na Figura 27, e nas Tabelas 1 e 2.¹⁸²

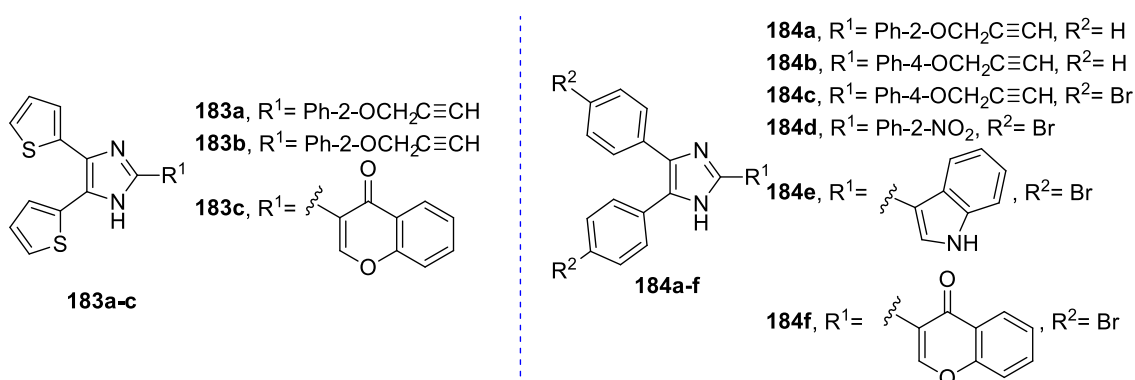


Figura 27. 2,4,5-triarilimidazóis com atividades antioxidantes e anticâncer.

Tabela 1. Atividades antioxidantes dos compostos **183a-c** e **184a,b**.

	183a	183b	183c	184a	184b	Ácido Ascórbico
Atividade antioxidante (IC ₅₀ μM)	5,87	6,29	4,95	9,45	10,93	3,48

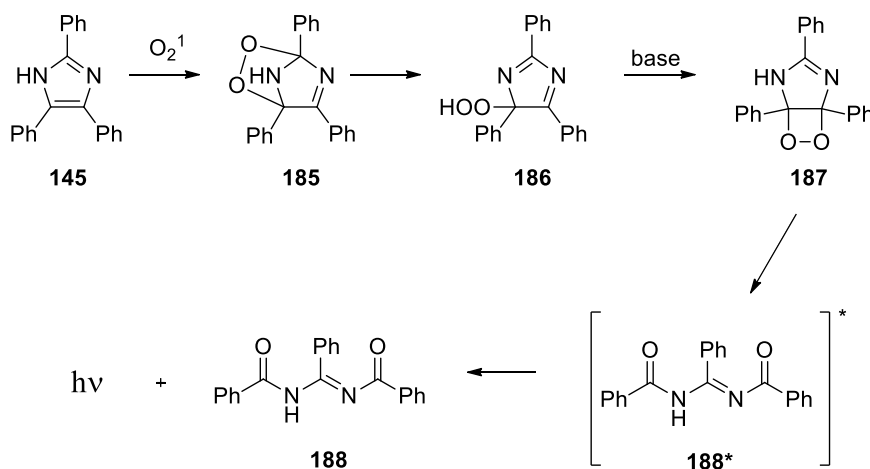
Tabela 2. Atividades citotóxicas dos compostos **184d** e **184e**.

	Células	184d	184e	Cisplatina
Atividade citotóxica (IC ₅₀ μM)	IMR-32	10,29	10,48	4,76
	A549	12,50	9,52	5,14
	HeLa	13,57	11,15	3,88

Além de apresentarem diversas atividades biológicas, os imidazóis derivados da lofina também apresentam aplicações relacionadas às suas propriedades ópticas e eletrônicas.^{172,175,215,216} Em 1877, as propriedades quimioluminescentes da lofina (**145**) foram reportadas por Radziszewski,²¹⁷ ao perceber que o composto emite luz amarela intensa quando reage com o oxigênio atmosférico em presença de uma base forte, nesse caso, hidróxido de potássio (KOH), em solução etanólica.^{218,219}

O caminho proposto para a reação, representado no Esquema 32, inicia-se a partir da reação da lofina (**145**) com o oxigênio singlete (O₂¹) por meio de uma cicloadição [4+2], promovendo a formação do 2,5-endoperóxido (**185**), que é convertido a um hidroperóxido (**186**). Em presença de uma base forte, **186** cicliza originando um intermediário 4,5-epidioxetano (**187**), que é instável, e sua

abertura leva a *N,N'*-dibenzoilbenzamidina (**188**) a um estado eletrônico excitado. Ao decair para o estado fundamental, a *N,N'*-dibenzoilbenzamidina (**188**) emite luz.^{218,220}



Esquema 32. Proposta de rota da quimioluminescência da lofina (**145**).

A lofina (**145**) e seus derivados também apresentam outras propriedades de grande importância, como a fluorescência e o cromotropismo, ou seja, possuem a capacidade de apresentar variação de cor quando submetidos a diferentes condições físico-químicas.^{218,221} Devido às propriedades apresentadas tanto pela lofina como por seus derivados, tais compostos apresentam diversas aplicações como marcadores fluorescentes e quimiossensores, por exemplo, dentre outras.^{172,175,215,216,218,221}

3.5 Reações do tipo *click*

Em 2001, inspirados na preferência da natureza por fazer ligações carbono-heteroátomo em vez de ligações carbono-carbono em suas reações de biossíntese, Kolbe, Finn e Sharpless introduziram o conceito de “*Click Chemistry*”, o qual se refere a um conjunto de reações altamente confiáveis, termodinamicamente favoráveis e seletivas para a síntese rápida de novas moléculas de maior complexidade a partir da união de moléculas mais simples.¹⁴

Um processo *click* deve envolver condições simples de reação (deve ser insensível ao oxigênio e à água, não sendo necessária a utilização de atmosfera inerte), materiais de partida estáveis e acessíveis, ser realizado sem a utilização de solventes ou utilizando solventes inofensivos e de fácil remoção, ser de fácil purificação, gerar apenas subprodutos inofensivos, ser modular e

de ampla aplicabilidade, apresentar elevado rendimento, ser seletiva e estereoespecífica. Devido ao fato de exibirem uma elevada força motriz termodinâmica, as reações do tipo *click* tendem a ser rápidas e altamente seletivas para um único produto.¹⁴

As reações do tipo *click* abrangem reações de diferentes classes, como: **a)** cicloadições de espécies insturadas, como as cicloadições 1,3-dipolares e as reações de Diels Alder; **b)** substituições nucleofílicas, particularmente reações de abertura de anéis heterocíclicos tensionados como epóxidos e aziridinas; **c)** química da carbonila do tipo não aldólicas, como, por exemplo, a formação das ureias, tioureias, oximas e hidrazonas; e **d)** adições a ligações múltiplas carbono-carbono, tais como epoxidação e adição de Michael.¹⁴

Dentre as diversas reações *click* existentes, pode-se destacar a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I), conhecida como CuAAC (do inglês, *Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*), que promove a formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis 1,4 dissubstituídos. Além de ser a reação *click* mais utilizada, essa reação é também considerada o melhor modelo de *Click Chemistry*.^{12,13}

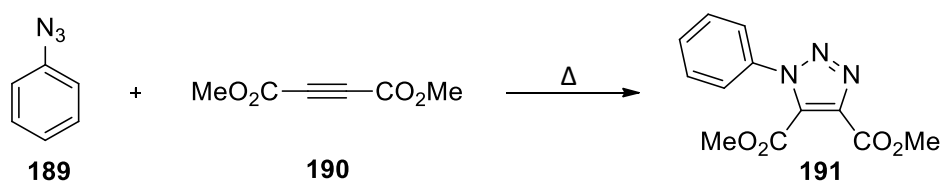
Recentemente, o Prêmio Nobel de Química de 2022 foi concedido em conjunto a Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal e K. Barry Sharpless pelo desenvolvimento da *Click Chemistry* e da química bio-ortogonal. Meldal e Sharpless foram reconhecidos por seus estudos no universo das reações *click* e pela reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I)(CuAAC), enquanto Bertozzi foi reconhecida por utilizar as reações *click* dentro de organismos vivos.²²² A premiação ressalta a importância e a aplicabilidade dessas reações para o desenvolvimento científico.

3.5.1 Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I) (CuAAC)

Nos 1960, Huisgen publicou seus estudos sobre a família das cicloadições 1,3-dipolares e as diversas possibilidades para a síntese de heterociclos apresentadas por essas reações, as quais atualmente são chamadas de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.^{223–225} Tais reações são um tipo particular de reações pericíclicas, e um dos compostos possui um grupo

1,3-dipolar (dipolo) que interage com outro composto, que contém um sistema π (dipolarófilo).²²⁵

A primeira reação de cicloadição térmica 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino para a formação de 1,2,3-triazóis foi reportada por Arthur Michael,²²⁶ em 1893, utilizando fenilazida (**189**) e acetilenodicarboxilato de etila (**190**), sem a presença de catalisador, como mostra o Esquema 33. Nesse caso, não foi obtida uma mistura de regioisômeros, pois foi utilizado um alcino simétrico.^{223,224}

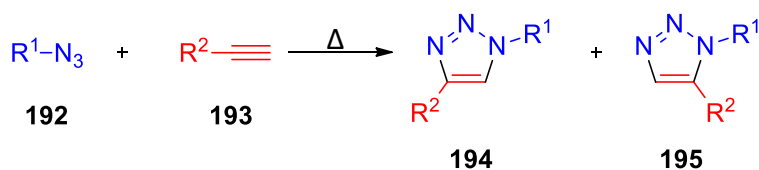


Esquema 33. Primeira reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino.²²⁶

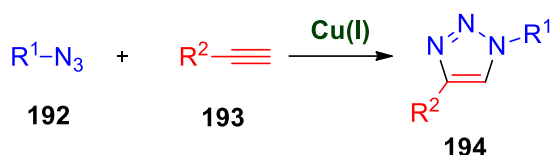
As cicloadições térmicas 1,3-dipolares entre uma azida (**192**) e um alcino terminal (**193**), que são cicloadições [3+2], levam à formação de 1,2,3-triazóis, e são as reações mais utilizadas da família de cicloadições 1,3-dipolares de Huisgen. Entretanto, apresentam as desvantagens de serem lentas, demandarem elevadas temperaturas, apresentarem baixos rendimentos e formarem uma mistura dos regioisômeros 1,2,3-triazólicos 1,4 (**194**) e 1,5-dissubstituídos (**195**), como mostra o Esquema 34A.^{12,227}

Entretanto, os estudos reportados de forma independente pelos grupos de Sharpless²²⁷ e de Meldal²²⁸, em 2002, demonstraram que a utilização de Cu(I) como catalisador da reação 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida (**192**) e um alcino (**193**) (CuAAC), à temperatura ambiente, levava a um aumento considerável na velocidade de reação (aumentando a taxa de velocidade de reação na ordem de 7 vezes) e na regiosseletividade, formando apenas o regioisômero 1,4-dissubstituído (**194**), como pode ser observado no Esquema 34B, tornando-a de grande aplicabilidade.¹²

A. Cicloadição térmica 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida e um alcino



B. Cicloadição de 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida e um alcino catalisada por Cu(I)



Esquema 34. Representação da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida (em azul) e um alcino (em vermelho) **A.** sem catalisador e **B.** catalisada por Cu(I).

A reação de cicloadição térmica 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida e um alcino é uma reação altamente exotérmica e apresenta uma barreira energética elevada para a formação dos produtos triazólicos 1,4 (**194**) e 1,5-dissubstituídos (**195**). Estudos teóricos usando cálculos de DFT (Teoria do Funcional de Densidade) mostraram que as energias de ativação para a formação dos dois regioisômeros apresentam valores próximos, sendo de 18,84 kcal.mol⁻¹ para **194** e 18,51 kcal.mol⁻¹ para **195**, o que explica a falta de seletividade, a necessidade de elevadas temperaturas e os longos tempos reacionais apresentados por essas reações sem a catálise por Cu(I).²²⁹

Outros metais como Ni(II), Pd(II), Pt(II) e Ru(II) foram utilizados para a catálise da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida e um alcino terminal, levando à formação do regioisômero 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (**194**), nos casos das catálises por Ni(II), Pd(II), Pt(II).¹³ Já na catálise por Ru(II), é possível obter tanto o regioisômero triazólico 1,4-dissubstituído (**194**) como o 1,5-dissubstituído (**195**), ou até uma mistura de ambos, dependendo da estrutura do alcino de partida e do catalisador de rutênio(II) utilizado.^{13,230} Apesar das opções de utilização de outros metais para a catálise dessa reação, a catálise por Cu(I) para a síntese regioseletiva de **194** leva vantagem sobre as outras, em termos de viabilidade, rendimento, tempo reacional, temperatura e aplicabilidade.¹³

Devido à sua versatilidade, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I) permite que diversas fontes de

cobre possam ser utilizadas como pré-catalisadores para promover a formação *in situ* de espécies de Cu(I). Um dos protocolos mais aplicados, que apresenta a vantagem de ser compatível tanto com o oxigênio como com a água, consiste na utilização de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ juntamente com ascorbato de sódio (em excesso), para que haja a redução do sal de Cu(II) no meio reacional. Outras vantagens da utilização de um precursor de Cu(II) em vez da utilização direta de sais de Cu(I) são seu baixo custo, maior estabilidade e a não necessidade de adicionar uma base nitrogenada no meio reacional como, por exemplo, trietilamina (TEA) ou diisopropiletilamina (DIPEA).¹²

A reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por Cu(I) é realizada com sucesso em diversos solventes tais como: diclorometano, THF, acetona, acetonitrila, DMF, DMSO, alcoóis, água, dentre outros. Observa-se que podem ser usados tanto solventes próticos quanto solventes apróticos, misturas aquosas, misturas bifásicas, outras misturas de solventes e, há ainda, metodologias sem a presença de solventes^{231,232} e metodologias usando líquidos iônicos como solvente.¹² Apesar das variadas opções, deve-se levar em consideração a fonte de cobre e as propriedades dos reagentes a serem utilizados para avaliar qual a melhor escolha de solventes ou combinação desses em cada caso, visto que a mudança de solvente pode alterar o rendimento e a velocidade da reação.^{12,233}

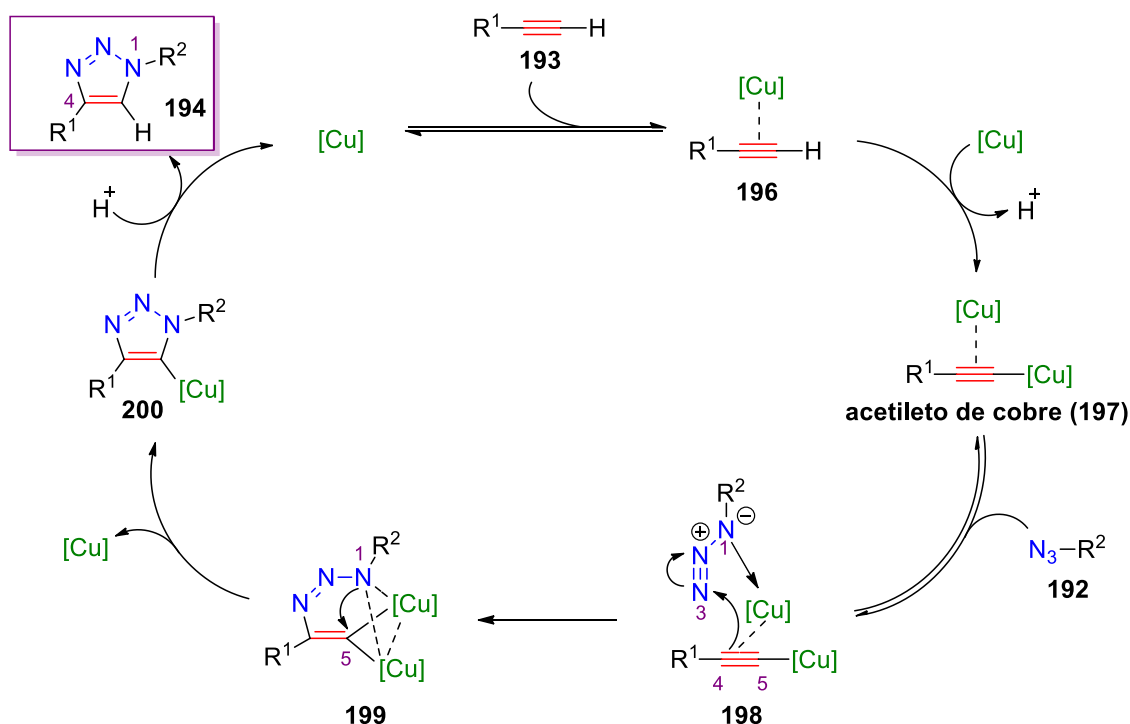
Outro ponto favorável dessa reação é a sua compatibilidade química com a maioria dos grupos funcionais, inclusive grupos funcionais altamente reativos, sem que haja a necessidade de proteção dos mesmos para que seja realizada. Devido à sua ortogonalidade, pode ser combinada com várias outras reações de maneira *one-pot*, tais como: reações de alquilação, de acilação, de Passerini, de Ugi, de Wittig, de Diels Alder, entre outras.²³⁴

3.5.1.1 Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I) (CuAAC)

No que diz respeito ao mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I), Sharpless e Fokin,²²⁷ em 2002, publicaram a primeira proposta mecanística para essa reação e envolvia intermediários de cobre mononucleares. Tal mecanismo serviu como ponto de partida para posteriores estudos mecanísticos teóricos e experimentais que

sugeriram que se tratava de um mecanismo mais complexo, envolvendo espécies intermediárias de cobre dinucleares. Foi determinado ainda, por estudo cinéticos, que a reação é de primeira ordem na azida e é entre primeira e segunda ordem no alcino.²²⁹

Em 2013, Fokin e colaboradores²³⁵ realizaram experimentos que corroboraram a hipótese da presença de espécies intermediárias de Cu(I) dinucleares e propuseram o mecanismo mostrado no Esquema 35. Inicialmente ocorre a coordenação do Cu(I) com os elétrons π do alcino (**193**), diminuindo o pKa do próton do alcino para 9,8, tornando-o mais ácido, o que facilita sua desprotonação em meio aquoso, gerando o acetileto de cobre (I) (**197**). Em seguida, há a complexação de **197** com a azida (**192**), via nitrogênio N1, formando o complexo reativo azida-acetileto (**198**). Neste complexo, devido à presença do cobre, a eletrofilicidade do nitrogênio terminal da azida (N3) e a nucleofilicidade do carbono β -vinilidênico (C4) são aumentadas, favorecendo o ataque nucleofílico do C4 ao N3 para dar origem à primeira ligação covalente C-N, levando à formação do metalociclo (**199**). Essa etapa é geralmente considerada a etapa determinante da velocidade da reação e é também a etapa na qual a regioespecificidade da reação é definida. Na etapa seguinte, ocorre uma contração do metalociclo, pela formação da segunda ligação covalente C-N (entre N1 e C5), gerando o intermediário triazolil-cobre (**200**), que sofre rápida protonação, levando ao produto final 1,4 dissubstituído (**194**) e a regeneração do catalisador, fechando o ciclo.^{13,229,233,235}



Esquema 35. Mecanismo para a reação CuAAC.²³⁵

3.5.1.2 Os 1,2,3-triazóis

O anel 1,2,3-triazólico formado na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I) é um heterociclo aromático, estável à degradações químicas e metabólicas, possui grande momento dipolo (aproximadamente 5 D), podem participar de interações dipolo-dipolo e de ligações hidrogênio, o que pode ser favorável na ligação de alvos biomoleculares e também melhorar a solubilidade do composto.^{12,233,236,237}

Devido à semelhança em suas propriedades físico-químicas, o núcleo triazólico pode ser empregado como bioisómero das ligações de amida, tendo a vantagem de o anel triazólico ser mais estável. Na Figura 28 pode ser visualizada a comparação do heterociclo 1,2,3-triazólico (**194**) com uma amida (**201**). A distância entre os grupos R¹ e R² é de 5,0 Å em **194** e de 3,8 Å em **201**. No triazol **194**, os nitrogênios das posições 2 e 3 atuam como aceptores de ligação hidrogênio, assim como o oxigênio da amida (**201**), e ambas as estruturas também possuem um átomo de hidrogênio que pode participar de ligações hidrogênio (Figura 28).^{233,238,239} Além de serem usados como miméticos de ligações de amidas, os 1,2,3-triazóis também podem ser usados

como bioisósteros de éster, ácido carboxílico, ligações duplas, ligações dissulfeto, fosfatos de acila e de anéis aromáticos.^{236,240}

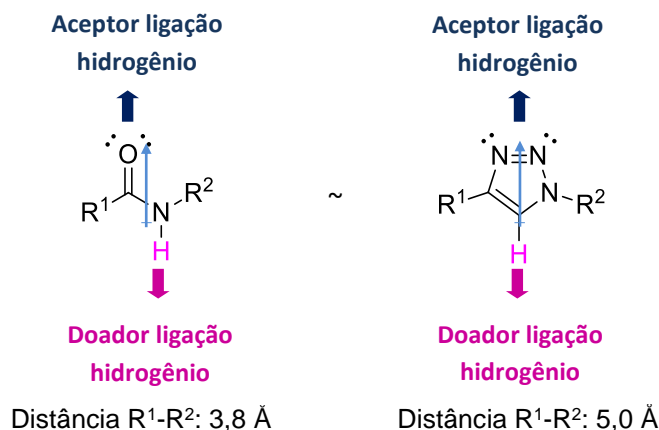


Figura 28. Comparação entre amida (**201**) e 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (**194**).^{238,239}

Di Marzo e colaboradores,²⁴¹ a fim de investigarem os efeitos da utilização de anéis 1,2,3-triazólicos como amidomiméticos em moléculas estruturalmente simples, nas quais a porção amida possui um papel fundamental para a atividade biológica, prepararam análogos de capsaicinóides contendo heterociclos 1,2,3-triazólicos em vez da ligação amídica. Análises realizadas pelos autores mostraram que os capsaicinóides contendo o triazol 1,4-dissubstituído (**202**) apresentavam atividades menores, mas comparáveis às dos capsaicinóides (**203**) frente ao receptor TRPV1 (receptor vanilóide) e, ainda, apresentavam atividades frente ao receptor CB₁ (receptor canabinoide psicotrópico), bastante significativa no composto **202b**, não observadas nos análogos contendo o grupo amida. Os resultados demonstraram que os 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos funcionaram como bioisósteros da ligação amídica e que esses anéis podem atuar como farmacóforos. As estruturas dos compostos **202** e **203** são apresentadas na Figura 29, a seguir.

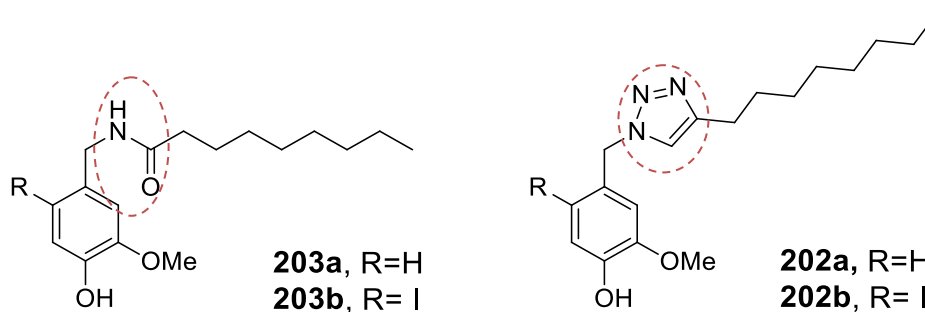


Figura 29. Utilização de anéis 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos como bioisósteros de amida em capsaicinóides.

Por suas características e pela simplicidade para sua obtenção, os triazóis são amplamente utilizados na química medicinal. Na literatura, podem ser encontrados diversos compostos contendo o núcleo triazólico que apresentam atividades biológicas, tais como: anticâncer, antifúngicas, antivirais, antibacterianas, antimaláricas, antitrombóticas, antidiabéticas, antiprotozoárias, antituberculares, antioxidantes, inibidoras de proteases do HIV, dentre outras.^{233,236,242}

A seguir serão apresentados alguns exemplos de estudos que identificaram compostos biologicamente ativos contendo o núcleo 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído em suas estruturas. Kantevari e colaboradores²⁴³ sintetizaram 36 compostos híbridos, via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por Cu(I), na busca por novos compostos com atividade antituberculose. A estratégia utilizada para o *design* das novas moléculas é mostrada na Figura 30A e consiste na união da porção farmacofórica dibenzo[*b,d*]furano, dibenzotiofeno ou 9-metil-9H-carbazol com grupos alifáticos ou aromáticos, com o anel triazólico entre eles.

Os compostos tiveram suas atividades avaliadas *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv* e 27 dos 36 compostos apresentaram valores de concentração mínima inibitória (MIC) entre 1,9 e 41,0 µM. Os dois compostos mais ativos (**204a,b**), cujas estruturas estão representadas na Figura 30B, apresentam (MIC) igual a 1,9 µM, sendo, portanto, 26 vezes mais ativos que a pirazinamida (**205**), MIC = 50,08 µM, e quatro vezes mais ativo que o etambutol (**206**), MIC = 7,6 µM, ambos utilizados no tratamento de tuberculose (Figura 30C). Além disso, os compostos **204a** e **204b** apresentaram um perfil de baixa toxicidade frente às quatro linhagens de células examinadas.

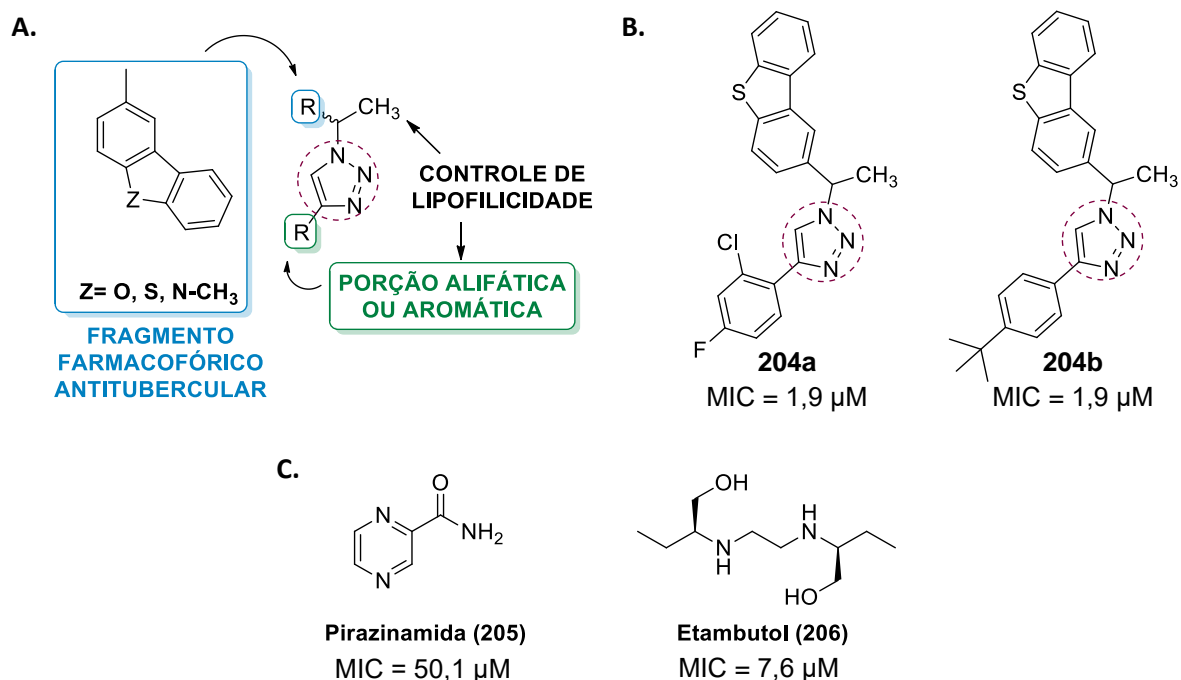
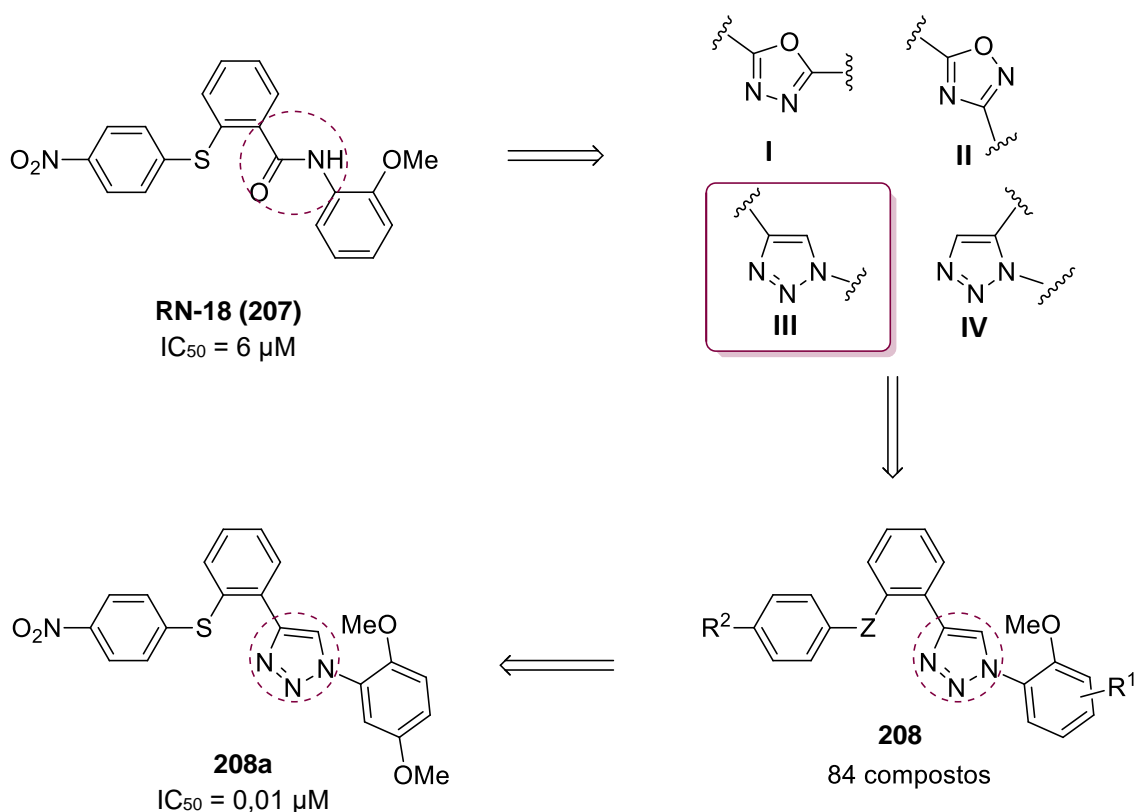


Figura 30. A. Estratégia de design dos compostos antituberculose. **B.** Estruturas dos dois compostos mais ativos obtidos. **C.** Estruturas dos fármacos Pirazinamida e Etambutol.

Rana e seus colaboradores²⁴⁴ testaram alguns heterociclos de cinco membros (1,3,4-oxadiazol (I), 1,2,4-oxadiazol (II), 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (III) e 1,2,3-triazol 1,5-dissubstituído (IV)) como bioisómeros da amida no composto RN-18 (207), o qual possui atividade anti-HIV. O composto que apresentou a melhor atividade *in vitro* dentre os testados foi o que continha o anel 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído (208). Com isso, os autores resolveram preparar 84 novas moléculas contendo esse heterociclo e realizando algumas substituições estruturais. Das 84 moléculas, 30 exibiram boas atividades inibidoras HIV-1 em células H9, e o composto mais ativo (208a) apresentou IC₅₀ igual a 10 nM, ou seja, por volta de 1000 vezes mais potente que o RN-18 (207), que apresenta IC₅₀ igual a 6 μM (Esquema 36).



Esquema 36. Esquema para a obtenção dos compostos anti-HIV.

Devido à sua versatilidade, simplicidade e eficiência (até mesmo em concentrações muito baixas), a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino catalisada por cobre (I) para a síntese de 1,2,3 triazóis 1,4-dissubstituídos vem sendo amplamente aplicada em diversas áreas de pesquisa como, por exemplo, na química medicinal, mencionada anteriormente, na química de polímeros, na ciência de materiais, na síntese de catalisadores, na bioconjugação, dentre outras.^{13,233} Além disso, essa reação apresenta diversas características presentes nos conceitos de “síntese ideal”³⁶ e de “química verde”,³⁴ tornando-a uma boa ferramenta na busca por novos compostos híbridos biologicamente ativos contendo anéis 1,2,3-triazólicos, já que os anéis triazólicos podem atuar não só como um *linker*, mas também podem contribuir na atividade biológica do composto sintetizado.²³⁶

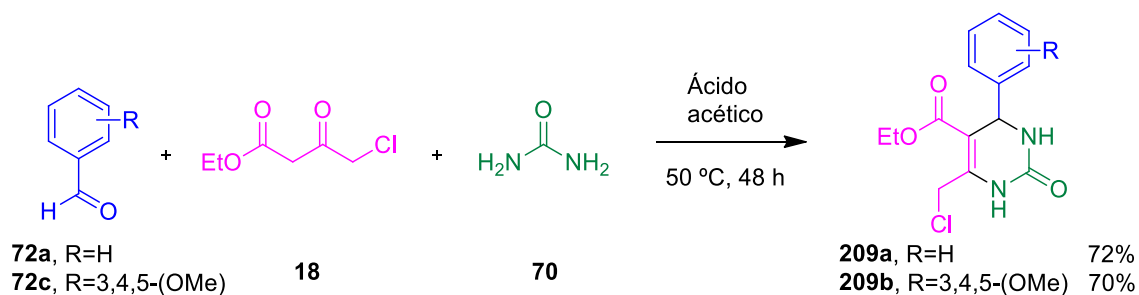
Capítulo 4: Resultados e Discussão

4. Resultados e Discussão

4.1 Síntese das dihidropirimidinonas azidadas

A fim de preparar dihidropirimidinonas contendo o grupo azido (N_3), necessário para a realização das reações de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, primeiramente foi preciso sintetizar as cloro-dihidropirimidinonas (Cl-DHPM) (**209**) e, a partir delas, via substituição nucleofílica, foi possível a obtenção das dihidropirimidinonas azidadas (N_3 -DHPM) (**210**).

As Cl-DHPMs (**209**) foram sintetizadas a partir da metodologia publicada por Lebed e colaboradores,²⁴⁵ via reação multicomponente de Biginelli, partindo-se de um aldeído aromático (**72**), do 4-cloroacetato de etila (**21**) e ureia (**70**), em presença de ácido acético glacial, utilizado como solvente e catalisador ácido de Brønsted, sob aquecimento de 50 °C por 48 horas, conforme Esquema 37. Tal metodologia possibilita a manutenção da ligação C-Cl presente no composto 1,3-dicarbonílico de partida, necessária para a obtenção das 6-cloro-dihidropirimidinonas (**209**), as quais foram obtidas com rendimentos de 72% (**209a**) e 70% (**209b**), sem a necessidade de purificação adicional, e foram caracterizadas por RMN de 1H , RMN de ^{13}C , IV e ponto de fusão.



Esquema 37. Síntese das 6-cloro-dihidropirimidinonas **209a** e **209b**.

No espectro de RMN de 1H da Cl-DHPM **209a**, Figura 31, observam-se em 9,25 e 7,64 ppm os singletos dos hidrogênios **H_a** e **H_b**, respectivamente.

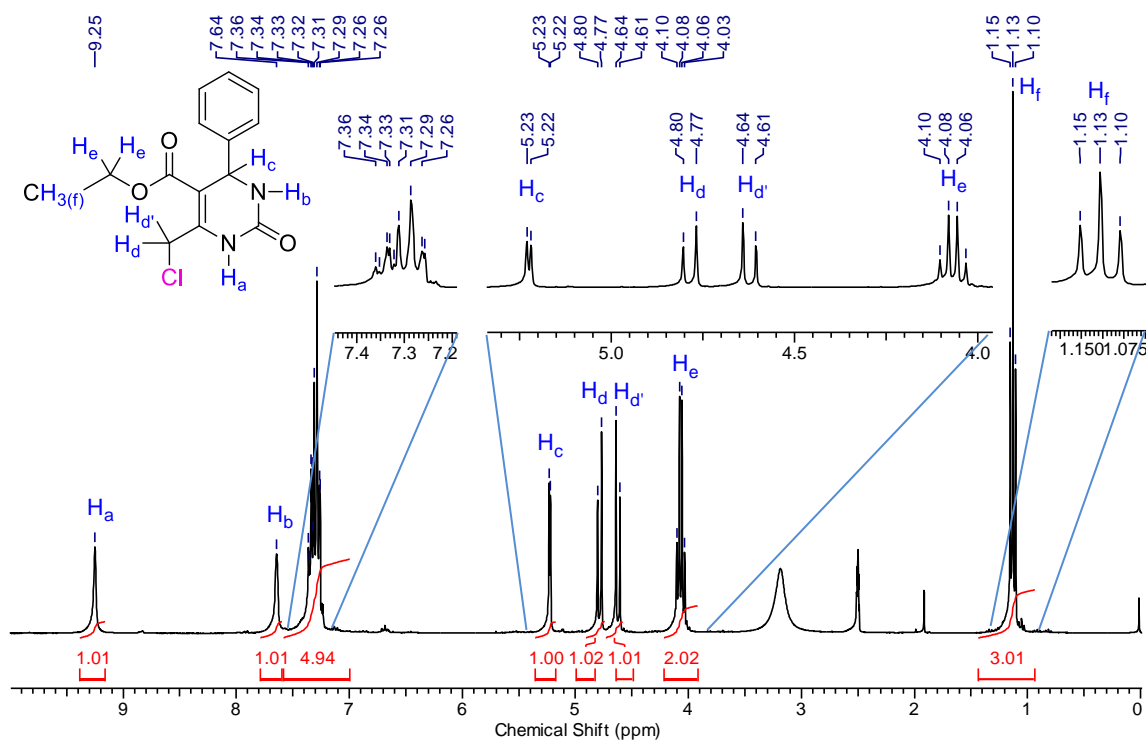
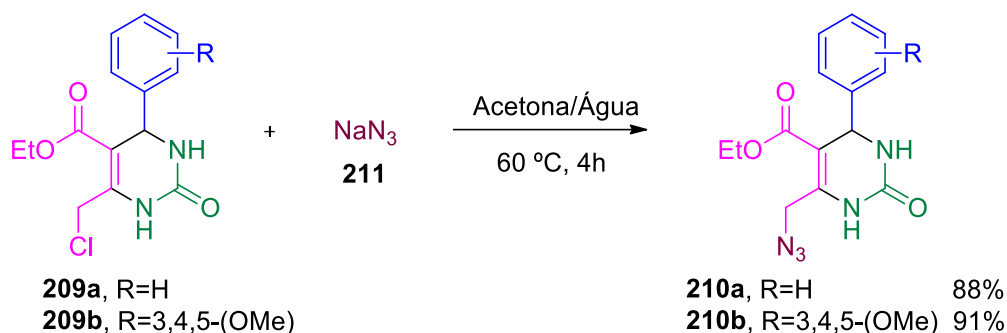


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **209a**.

No intervalo de 7,36 a 7,22 ppm encontram-se os sinais dos hidrogênios aromáticos e, em 5,22 ppm, o duplete do hidrogênio benzílico (**H_c**), com $^3J = 2,9$ Hz, devido ao acoplamento com o **H_b**, do grupo NH vizinho. Em 4,78 e 4,62 ppm estão os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos **H_d** e **H_{d'}**, que acoplam entre si com constantes de acoplamento geminal $^2J = 10,6$ Hz e, por isso, cada hidrogênio aparece como um duplete. O sinal dos hidrogênios **H_e** aparece como um quarteto em 4,07 ppm, com $^4J = 7,0$ Hz, devido ao seu acoplamento com o hidrogênios **H_f**, que aparecem como um triplete em 1,13 ppm, com $^4J = 7,0$ Hz.

Visando à preparação de dihidropirimidinonas azidadas (**210**) aptas a realizarem a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen com outros substratos preparados neste trabalho, foi escolhida a metodologia mostrada no Esquema 38,²⁴⁶ a seguir, visto que um halogênio pode ser facilmente substituído via substituição nucleofílica por um grupo azida.



Esquema 38. Síntese das dihidropirimidinonas azidadas **210a** e **210b**.

As dihidropirimidinonas azidadas **210a** e **210b** foram obtidas com rendimentos de 88 e 91%, respectivamente, não foi necessária nenhuma purificação e os compostos foram devidamente caracterizados por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , IV e ponto de fusão.

No espectro de RMN de ^1H da N_3 -DHPM **210a**, mostrado na Figura 32, pode-se observar a semelhança com o espectro da Cl-DHPM **209a**, apresentado anteriormente na Figura 31.

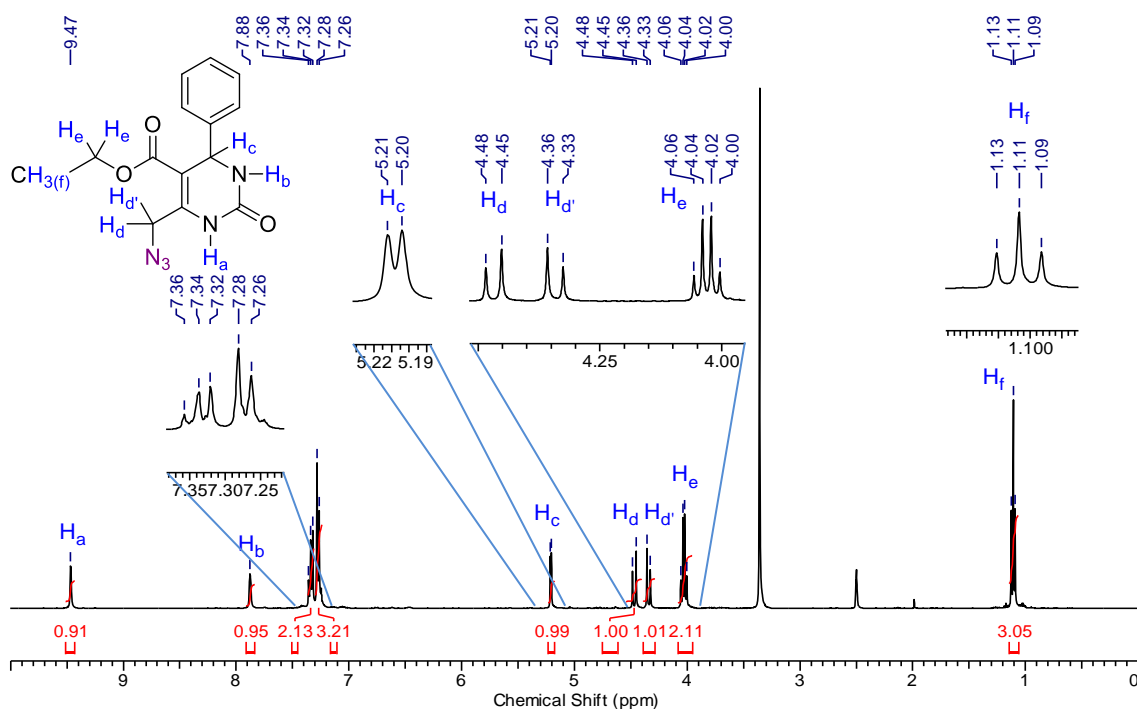


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) da N_3 -DHPM **210a**.

A diferença ocorre nos sinais dos hidrogênios diastereotópicos H_d e $\text{H}_{d'}$, que apresentaram deslocamentos químicos e constantes de acoplamento 2J distintos nas duas DHPMs, comprovando que houve formação de um composto diferente do composto de partida.

Para demonstrar com maior clareza a diferença entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios H_d e $H_{d'}$ α -cloro e α -azida, foram ampliadas as regiões entre 5,00 e 3,50 ppm dos espectros de hidrogênio dos compostos **209a** (Figura 33A) e **210a** (Figura 33B). Nota-se que os sinais dos hidrogênios H_d e $H_{d'}$ α -cloro são encontrados como dois dupletos em 4,77 e 4,61 ppm, ambos com constante de acoplamento $^2J = 10,6$ Hz, enquanto os sinais dos hidrogênios H_d e $H_{d'}$ α -azida aparecem como dois dupletos mais blindados em 4,47 e 4,35 ppm, ambos apresentando constante de acoplamento $^2J = 12,8$ Hz. Isso ocorre, pois, em um dos híbridos de ressonância da azida, esses hidrogênios estão ligados ao átomo de nitrogênio com carga negativa.

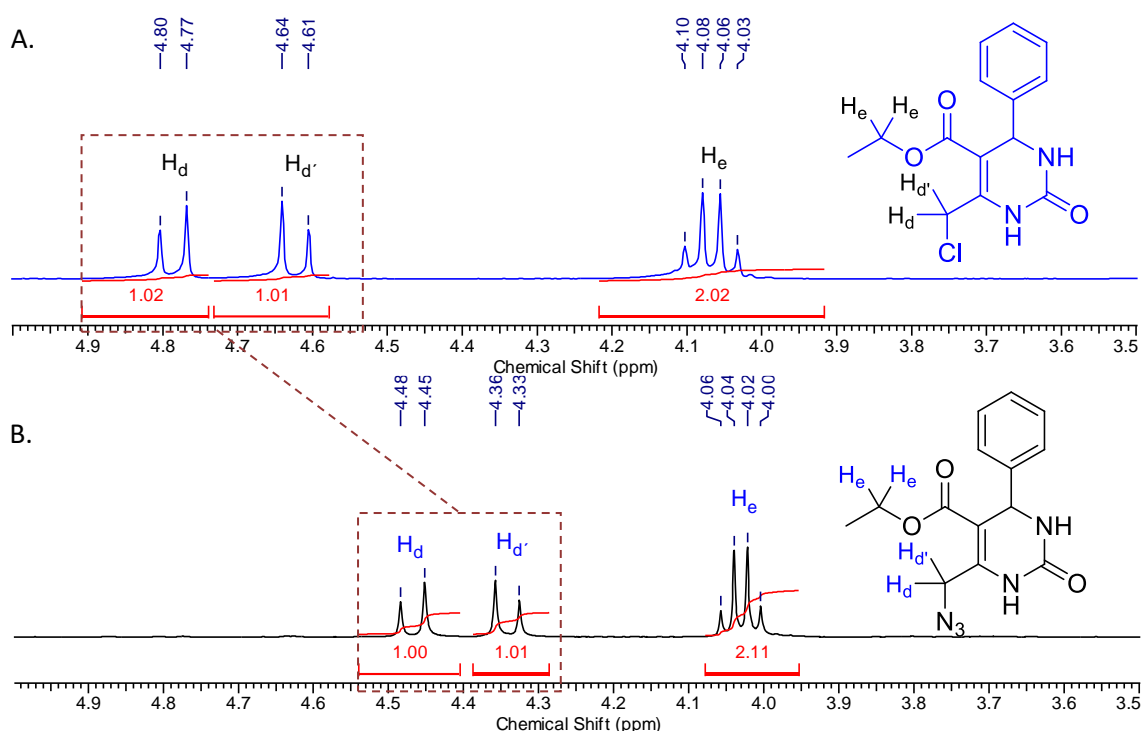


Figura 33. Ampliação da região entre 5,00 e 3,50 ppm dos espectros de RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) **A.** da CI-DHPM **209a** e **B.** da N_3 -DHPM **210a**.

Os espectros de RMN de ^{13}C da CI-DHPM **209a** e da N_3 -DHPM **210a** são similares e, para facilitar a visualização de suas diferenças, ambos os espectros foram colocados na Figura 34. Observa-se que o sinal do carbono **C12**, em destaque, registrado em 39,2 ppm no composto **209a**, torna-se um pouco mais desblindado em **210a**, aparecendo em 48,0 ppm. Outra diferença notada entre os dois espectros está nos sinais correspondentes aos carbonos **C5** e **C4**, que aparecem mais próximos um do outro no composto azidado.

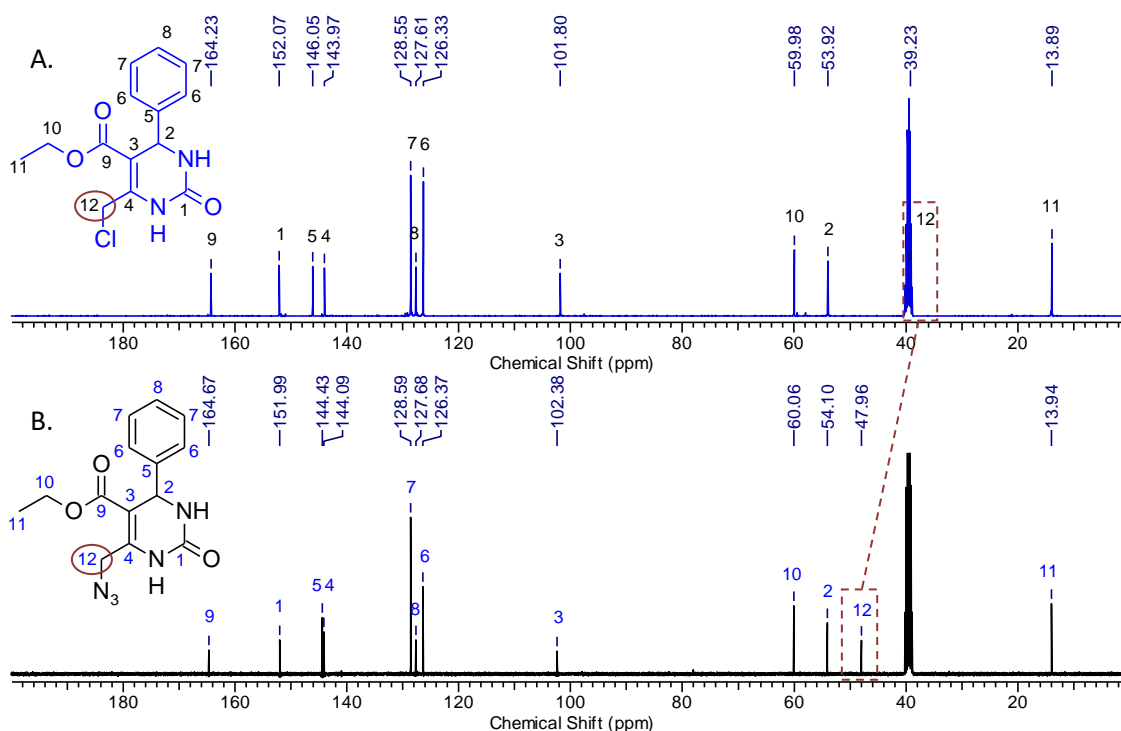
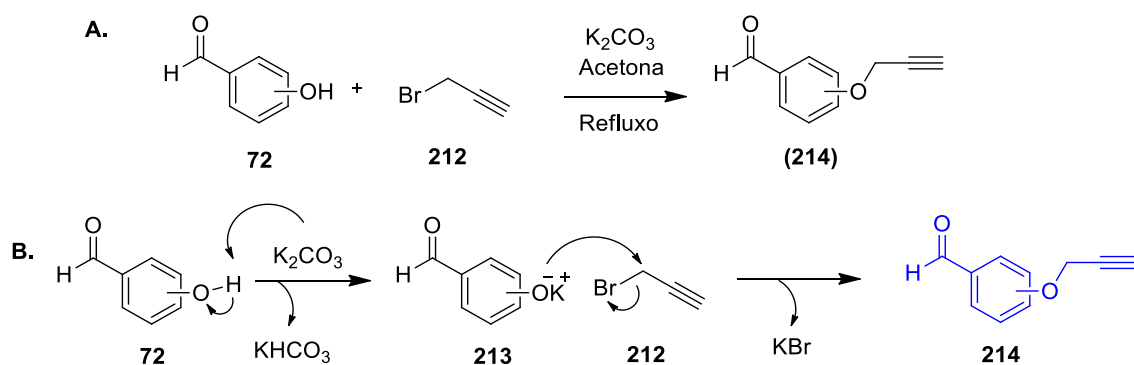


Figura 34. Espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) **A.** da Cl-DHPM **209a** e **B.** da N_3 -DHPM **210a**.

4.2 Síntese dos benzaldeídos propargilados

Para a síntese dos diferentes aldeídos propargilados, os quais serão utilizados posteriormente na preparação das dihidropiridinas e dos imidazóis propargilados, a estratégia adotada para a inserção do grupo propargila nos benzaldeídos de partida foi a reação conhecida como eterificação de Williamson, por meio da reação de O-alkilação da hidroxila fenólica. Para essa reação, foi utilizado brometo de propargila (**212**) e meio reacional básico, de acordo com o Esquema 39A.²⁴⁷ Essa reação ocorre via mecanismo de $\text{S}_{\text{N}}2$ e se inicia com a desprotonação da hidroxila pela base, levando à formação de um íon alcóxido (**213**). O íon alcóxido (**213**) age como um nucleófilo e ataca o carbono ligado ao grupo abandonador, formando o éter de interesse e eliminando o grupo abandonador, em um mecanismo concertado, conforme mostrado no Esquema 39B, a seguir.



Esquema 39. A. Reação de O-alkilação dos hidroxibenzaldeídos.
B. Mecanismo de O-alkilação dos hidroxibenzaldeídos via S_N2.

A partir das condições reacionais mencionadas no Esquema 39, foram sintetizados cinco diferentes benzaldeídos propargilados (**214a-e**), com rendimentos entre 80 e 95%, conforme a Tabela 3.

Tabela 3. Rendimentos e tempos reacionais dos aldeídos propargilados obtidos via eterificação de Williamson.

Entrada ^a	Aldeído	Composto	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	214a		2	95
2	214b		5	85
3	214c		2	80 ^b
4	214d		4	93
5	214e		3	90

^aCondições reacionais: aldeído (**72**), 10 mmol; brometo de propargila (**212**), 15 mmol; K₂CO₃, 20 mmol; acetona, 25 mL; refluxo. ^bPurificação via cromatografia em coluna de sílica gel.

Os produtos puros **214a-e** foram obtidos após recristalização e apenas o composto **214c** foi purificado via cromatografia em coluna de sílica gel

utilizando acetato de etila/hexano como eluentes. Todos os aldeídos foram caracterizados via RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , IV e ponto de fusão.

No espectro de RMN de ^1H do aldeído **214a**, mostrado na Figura 35, pode-se evidenciar a formação do produto pelo aparecimento dos dois sinais característicos do grupo propargila terminal: o tripleto, em 2,58 ppm, referente ao hidrogênio acetilênico (H_a), blindado por efeito anisotrópico, e o duplete, em 4,79 ppm, referente aos hidrogênios do metileno (H_b), ambos com constante de acoplamento $^4J = 2,3$ Hz, típica de alcinos ($^4J = 2,0-3,0$ Hz).²⁴⁸ Em 7,10 e 7,85 ppm, pode-se visualizar dois dupletos, com constante de acoplamento $^3J = 8,8$ Hz, que correspondem aos sinais dos quatro hidrogênios do anel aromático 1,4-dissubstituído. Em 9,91 ppm, observa-se o simpleto atribuído ao hidrogênio do aldeído, já que o deslocamento químico desse tipo de hidrogênio é encontrado entre 9,00 e 10,00 ppm.²⁴⁸

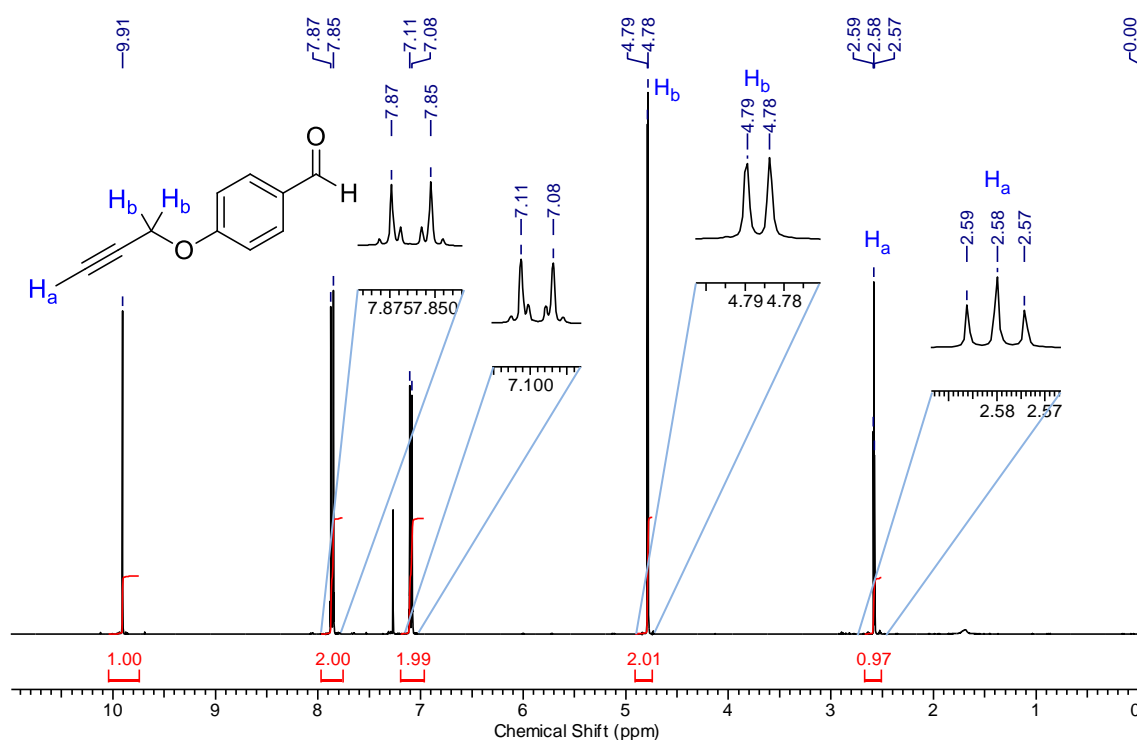


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aldeído **214a**.

Ao analisar o espectro de RMN de ^{13}C do composto **214a** também foi possível verificar a ocorrência da reação de O-alkilação do 4-hidroxibenzaldeído (**72b**) e confirmar sua estrutura, devido à presença dos sinais em 77,5 e em 76,3 ppm, correspondentes aos carbonos sp do alcino, localizados tipicamente na região entre 65 e 90 ppm.²⁴⁸ Os sinais dos outros

carbonos do composto **214a** foram identificados e as atribuições realizadas podem ser visualizadas na Figura 36.

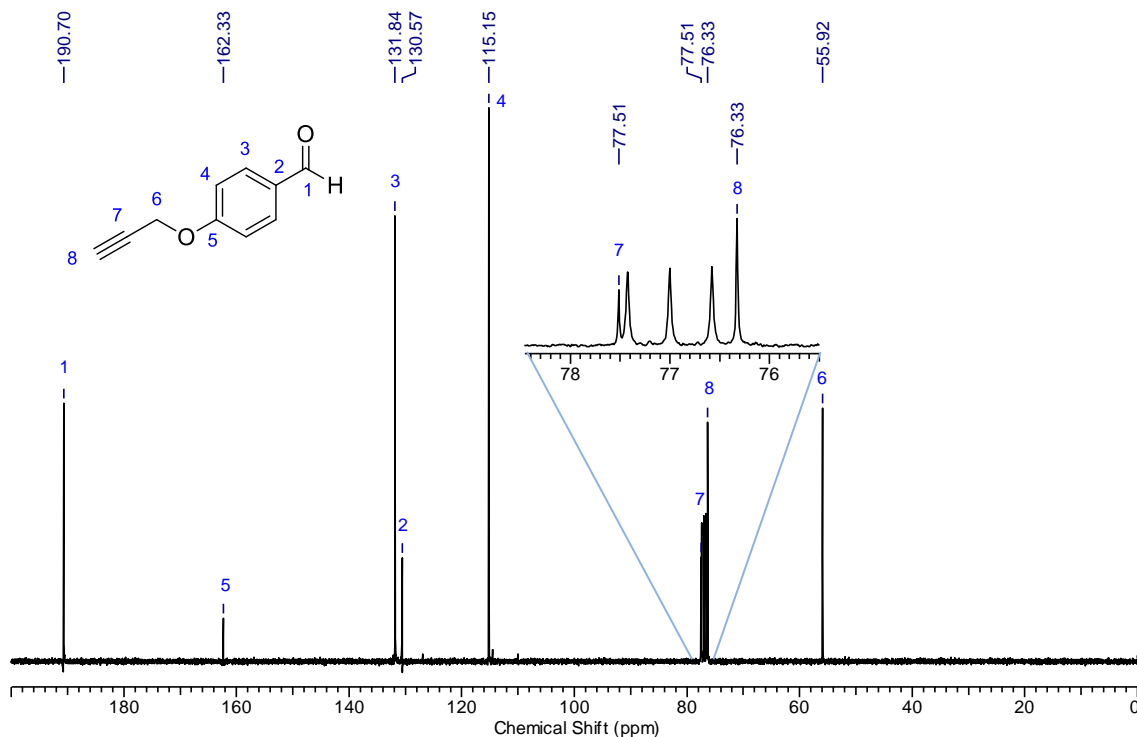
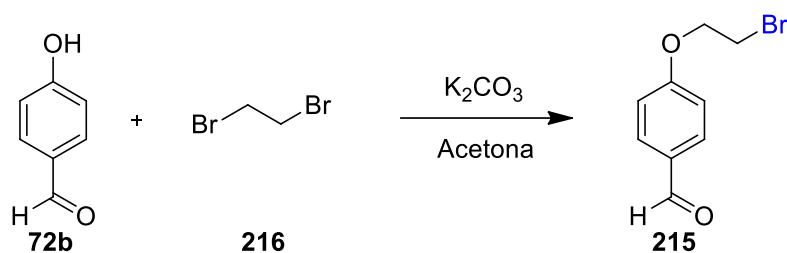


Figura 36. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do aldeído **214a**.

4.3 Síntese do benzaldeído azidado

Visando à obtenção do benzaldeído azidado de interesse, primeiramente foi necessária a preparação do bromoetoxi-benzaldeído (**215**), o qual posteriormente foi submetido a uma reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2 com a azida de sódio (NaN₃) (**211**).

O bromoetoxi-benzaldeído (**215**) foi sintetizado a partir do 4-hidróxi-benzaldeído (**72b**), via O-alkilação, utilizando 1,2-dibromoetano (**216**) e em presença de carbonato de potássio (K₂CO₃), conforme Esquema 40.²⁴⁹ A reação mostrado no Esquema 40 foi conduzida em diferentes temperaturas e variando as proporções dos reagentes, de modo a verificar a melhor condição reacional dentre as testadas. Os resultados dos testes estão apresentados na Tabela 4.



Esquema 40. Síntese do bromoetoxi-benzaldeído **215**.

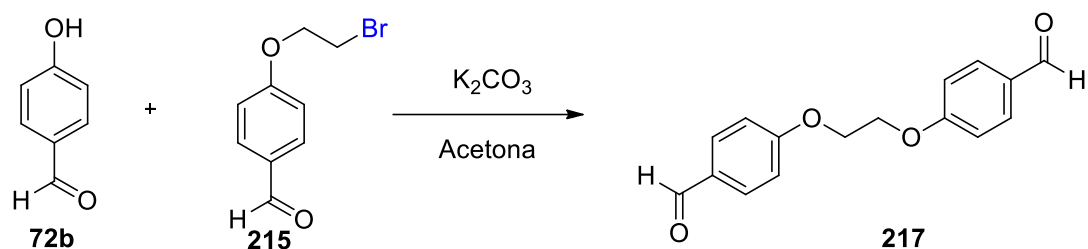
Tabela 4. Condições reacionais testadas para a síntese do bromoetoxi-benzaldeído (**28**).

Entrada	72b (mmol)	216 (mmol)	K ₂ CO ₃ (mmol)	Acetona (ml)	T (°C)	Rend. (%)	Tempo (h)
1 ^a	1	3 + 3 ^b	2	2 ^c + 2 ^{bc}	70	60	9
2 ^a	1	4	2	4 ^c	70	62	9
3	1	8	2	5	Ambiente	<50	120
4	1	8	2	5	50	<50	24
5	1	8	2	5	70	70	14
6	5	40	10	25	70	80	14

^a Atmosfera inerte. ^b Adicionados após 5 horas de reação. ^c Acetona seca.

Na entrada 1 da Tabela 4 a reação foi realizada com a quantidade inicial do 1,2-dibromoetano (**216**) de 3 mmol, em vez dos 2 mmol utilizados na referência consultada.²⁴⁹ A reação se procedeu em atmosfera inerte e, após 5 horas (o tempo de reação citado na referência utilizada) o 4-hidroxi-benzaldeído (**72b**) ainda não tinha sido completamente consumido. Decidiu-se, então, adicionar mais 2 ml de acetona e mais 3 mmol de **216** e deixar reagir por mais algumas horas. Após mais 4 horas, a mistura reacional foi resfriada, filtrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando acetato de etila e hexano como eluentes, para a obtenção do produto **215** com 60% de rendimento.

Foi observada a formação do bis-aldeído **217** (4,4'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dibenzaldeído), o qual foi separado durante a purificação e sua estrutura foi evidenciada por RMN de ¹H e RMN de ¹³C.²⁵⁰ A formação do bis-aldeído **217** pode ocorrer quando o 4-hidroxi-benzaldeído (**72b**) reage com o bromoetoxi-benzaldeído (**215**), em meio básico, em vez de reagir com o 1,2-dibromoetano (**216**), conforme Esquema 41.



Esquema 41. Formação do bis-aldeído **217**.

Na entrada 2 da Tabela 4 foram utilizados 4 mmol do 1,2-dibromoetano (**216**) e 4 ml de acetona, mantendo-se as proporções dos outros reagentes, a temperatura de 70 °C e a atmosfera inerte. Nessas condições também houve formação considerável do bis-aldeído **217** e o rendimento foi similar ao da entrada 1. Visando a diminuição ou até a não formação de **217**, na entrada 3 foi duplicada a quantidade do 1,2-dibromoetano (**216**) usada na entrada 2, a de acetona foi aumentada de 4 para 5 ml, a reação foi mantida à temperatura ambiente e sem atmosfera inerte. Não houve consumo completo do 4-hidroxi-benzaldeído (**72b**), mesmo após 5 dias (120 horas), não houve formação do bis-aldeído **217** e o produto **215** foi formado, mas com rendimento abaixo de 50%. Na entrada 4, a temperatura da reação foi aumentada para 50 °C e as proporções dos materiais de partida utilizadas na entrada 3 foram mantidas. Nesse teste, **72b** também não foi completamente consumido, mesmo após 26 horas, houve formação do produto **215**, com rendimento menor que 50%, e do bis-aduto **217**.

Ainda analisando a Tabela 4, observa-se que, na entrada 5, as quantidades dos reagentes foram mantidas e a temperatura foi elevada para 70 °C, por 14 horas. Com essas condições, adaptadas das metodologias adotadas nos trabalhos de Biju *et al.*²⁴⁹ e Wang *et al.*²⁵¹, o aldeído de partida **72b** foi completamente consumido e foi obtido um melhor rendimento (70%), mesmo havendo a formação do bis-aldeído **217** que, dessa vez, foi formado em menor quantidade. Sendo assim, na entrada 6 a escala da reação foi aumentada em 5 vezes, mantendo-se as proporções dos materiais de partida e a temperatura, com o intuito de testar se tais condições seriam viáveis para a síntese de maior quantidade do produto **215**. O resultado foi um rendimento de 80%, mostrando que em uma escala maior essa rota é ainda mais favorável.

O bromoetoxi-benzaldeído (**215**) foi caracterizado por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e ponto de fusão. Em seu espectro de hidrogênio, mostrado na Figura 37, pode-se visualizar o sinal referente ao hidrogênio do aldeído como um simpleto em 9,90 ppm, na região aromáticos têm-se os sinais dos hidrogênios do anel 1,4-dissubstituído, que se apresentam como dois dupletos com constantes de acoplamento $^3J = 8,8$ Hz. Em 4,38 ppm, observa-se o tripleto correspondente aos hidrogênios do grupo CH_2 ligado ao átomo de oxigênio, e em 3,68 o tripleto referente aos hidrogênios do grupo CH_2 ligado ao bromo,²⁴⁹ que acoplam com constante de acoplamento $^3J = 6,2$ Hz.

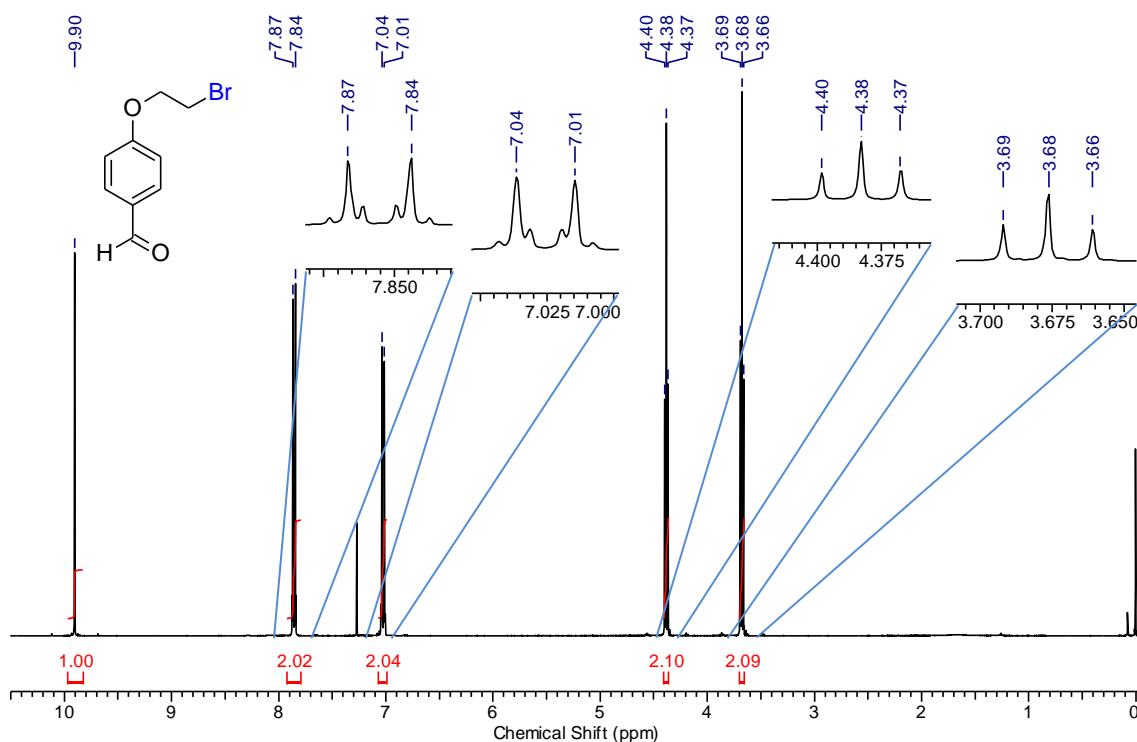


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **215**.

No espectro de carbono do composto **215**, apresentado na Figura 38, pode-se verificar a formação do produto desejado pela presença dos sinais em 67,9 e em 28,4 ppm, referentes aos carbonos **C6** e **C7**, respectivamente, que não são encontrados no 4-hidroxibenzaldeído (**72b**). Na região mais desblindada do espectro encontra-se o sinal correspondente ao carbono da carbonila do aldeído (**C1**), em 190,7 ppm. Sinais de carbonos de grupos carbonila apresentam elevados deslocamentos químicos, pois são altamente desblindados devido à hibridização sp^2 e a estarem diretamente ligados a um átomo de oxigênio.²⁴⁸ Os sinais em 163,0 e 130,4 ppm apresentam baixa intensidade, quando comparados aos demais, e foram atribuídos aos carbonos

C₀ aromáticos **C5** e **C2**, respectivamente. Os sinais dos outros carbonos aromáticos aparecem em 132,0 ppm (**C3**) e 114,8 ppm (**C4**). Por fim, têm-se os sinais referentes aos dois carbonos *sp*³, sendo o **C6** o mais desblindado, em 67,9 ppm e o **C7**, mais blindado, em 28,4 ppm.

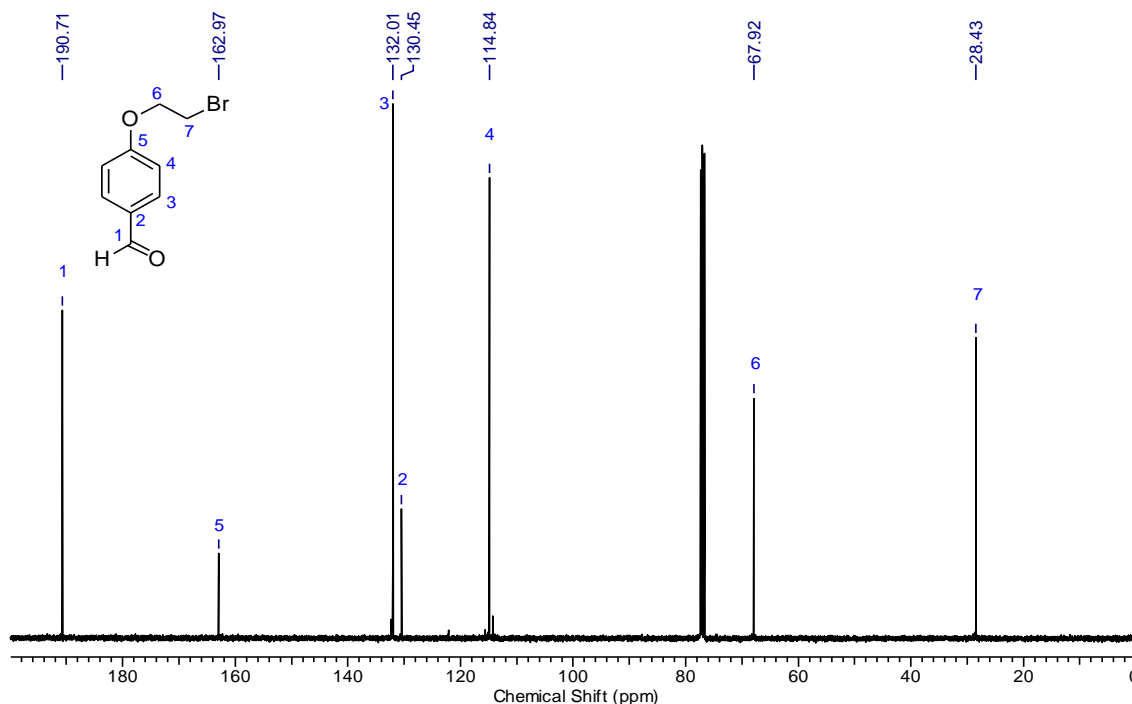
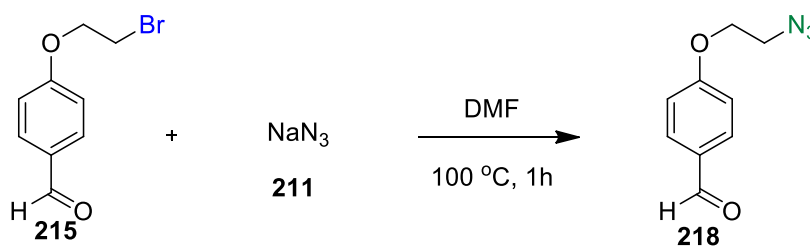


Figura 38. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **215**.

É sabido que uma maneira simples de sintetizar uma alquil azida é a realização de uma reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2, entre um haleto de alquila e uma azida. O íon N₃⁻ é altamente nucleofílico e uma das fontes deste íon comumente utilizada nessas reações é a azida de sódio (**211**).²⁵² Assim, a metodologia escolhida para preparar o benzaldeído azidado (**218**) foi a descrita por Zhang *et al.*²⁵³ e parte de **215**, preparado na etapa anterior, utiliza NaN₃ (**211**) e dimetilformamida (DMF), sob aquecimento de 100 °C, por 1 hora, conforme pode ser visualizado no Esquema 42.



Esquema 42. Síntese do aldeído azidado (**218**).

O composto **218** é um óleo transparente, foi obtido com 92% de rendimento sem necessidade de purificação e foi caracterizado por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H de **218** é bem semelhante ao espectro do composto bromado **215**, porém, os tripletos referentes aos grupos CH_2 apresentaram constantes de acoplamento diferentes. No composto bromado **215** a constante de acoplamento 3J entre os hidrogênios dos dois grupos CH_2 da porção alifática é de 6,2 Hz, enquanto que no composto azidado **218**, a constante de acoplamento $^3J = 4,9$ Hz. Outra diferença entre os espectros de hidrogênio dos dois compostos é que no do aldeído bromado **215** o sinal dos hidrogênios do grupo CH_2 α -oxigênio é levemente mais desblindado que o sinal dos hidrogênios do grupo CH_2 α -oxigênio do aldeído azidado **218**, conforme pode ser visualizado na Figura 39, que mostra a comparação dos espectros de RMN de ^1H dos dois compostos.

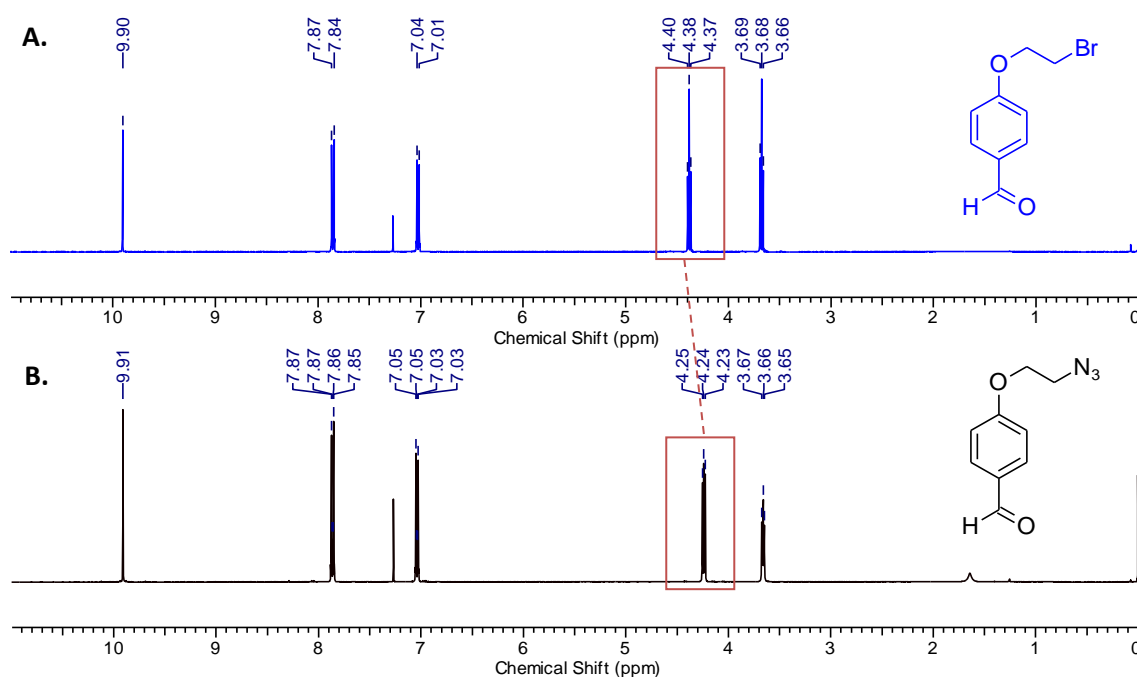


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) **A.** do aldeído bromado **215** (em azul) e **B.** do aldeído azidado **218** (em preto).

O espectro de carbono do composto **218**, também apresenta bastante similaridade com o espectro do aldeído **215**, diferenciando-se apenas o deslocamento químico do sinal referente ao **C7**. No composto contendo o átomo de bromo (**215**) esse sinal aparece em 28,4 ppm, e no composto contendo o grupo azido (**218**), aparece mais desblindado em 49,9 ppm, como mostra a Figura 40, que compara os espectros de ^{13}C dos dois compostos.

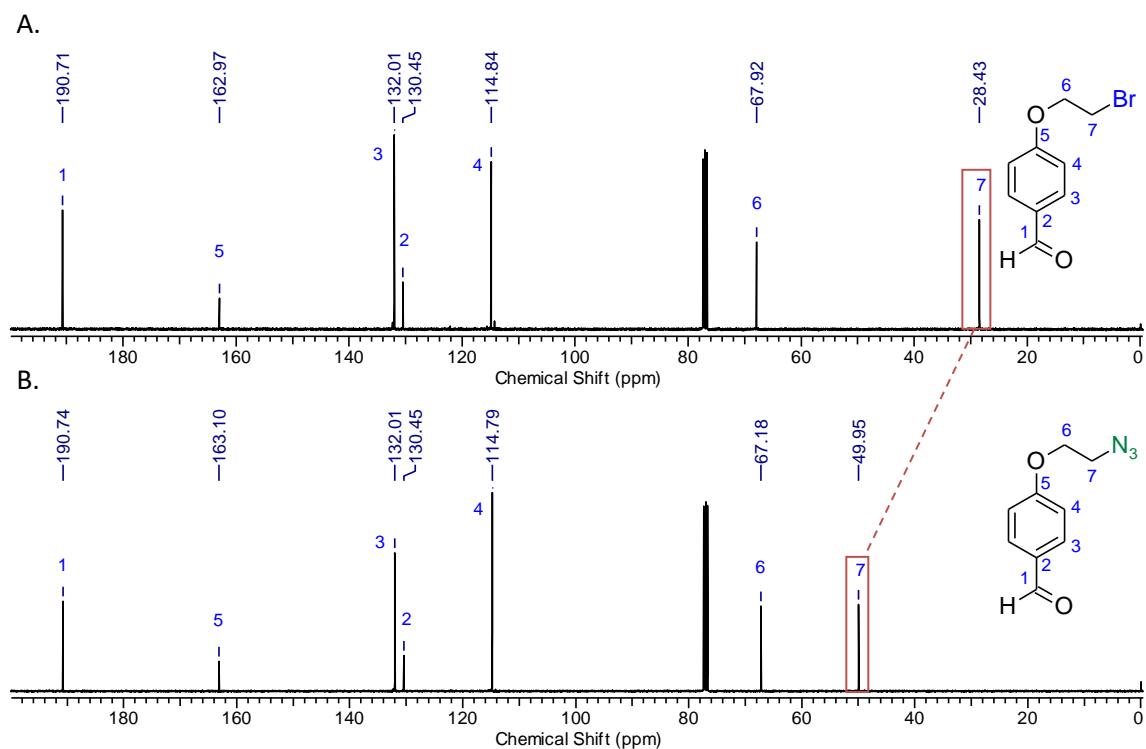


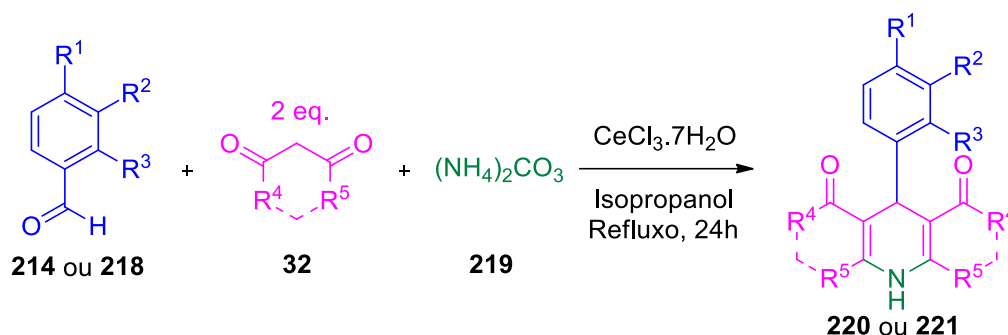
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do **A.** aldeído bromado **215** e **B.** do aldeído azidado **218**.

4.4 Síntese das dihidropiridinas propargiladas e azidadas

De posse dos benzaldeídos propargilados (**214a-e**) e do benzaldeído azidado (**218**), foi possível realizar a reação multicomponente de Hantzsch entre o aldeído (**214** ou **218**), 2 equivalentes do composto 1,3 dicarbonílico (**18**) e carbonato de amônio (**219**), para a obtenção das 1,4-dihidropiridinas propargiladas (**220**) ou azidadas (**221**), dependendo do aldeído de partida utilizado, conforme Esquema 43 e Tabela 5.

Em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa haletos hidratados foram empregados com sucesso em reações multicomponentes, sendo um deles o $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.^{125,198,254} O $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ é um ácido de Lewis fraco, comercialmente disponível, estável, relativamente barato, de fácil manipulação e de baixa toxicidade, sendo amplamente empregado como catalisador ou promotor de reações em síntese orgânica.^{63,255}

Assim, decidiu-se por conduzir as reações sob refluxo, em presença de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e utilizando isopropanol como solvente. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 5.



Esquema 43. Síntese das DHPs propargiladas (**220**) e azidadas (**221**).

Tabela 5. Síntese e rendimentos das dihidropiridinas propargiladas (**220**) e azidadas (**221**).

Entrada ^a	DHP	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rend. (%)
1	220a	OCH ₂ C≡CH	H	H	OEt	Me	64
2	220b	OCH ₂ C≡CH	H	H	OMe	Me	64
3	220c	OCH ₂ C≡CH	H	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		59
4	220d	OCH ₂ C≡CH	OMe	H	OEt	Me	52
5	220e	H	OCH ₂ C≡CH	H	OEt	Me	59
6	220f	H	OCH ₂ C≡CH	H	OMe	Me	58
7	220g	H	OCH ₂ C≡CH	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		55
8	220h	H	H	OCH ₂ C≡CH	OEt	Me	56
9	220i	H	H	OCH ₂ C≡CH	OMe	Me	50
10	220j	H	H	OCH ₂ C≡CH	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		54
11	221a	O(CH ₂) ₂ N ₃	H	H	OEt	Me	65
12	221b	O(CH ₂) ₂ N ₃	H	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		74

^aCondições: aldeído (**214**) ou (**218**), 1 mmol; composto 1,3-dicarbonílico (**18**), 2 mmol; (NH₄)₂CO₃ (**219**), 3 mmol; CeCl₃·7H₂O, 0,2 mmol; isopropanol, 2,5 mL; refluxo.

Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando misturas de acetato de etila/hexano como eluentes, as DHPs propargiladas (**220a-j**) foram obtidas com rendimentos de 50 a 64%, enquanto as azidadas (**221a,b**) com rendimentos de 65 e 74%, como mostra a Tabela 5. Todas as DHPs foram devidamente caracterizadas por RMN de ¹H e de ¹³C.

Foi possível perceber que as dihidropiridinas azidadas vão degradando com o tempo, podendo influenciar o rendimento obtido nas próximas reações que utilizam essas DHPs.

De modo a facilitar o entendimento e a visualização das 12 DHPs preparadas, suas respectivas estruturas estão representadas na Figura 41.

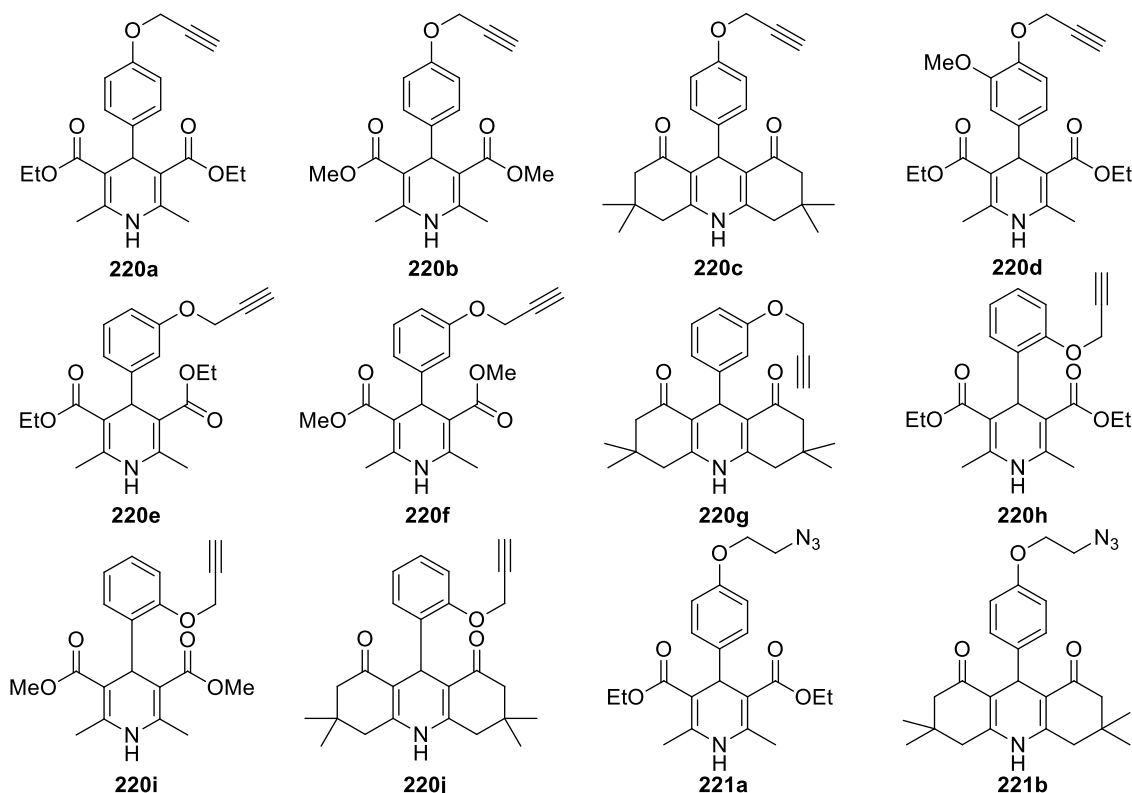


Figura 41. Estruturas das dihidropiridinas sintetizadas.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H da DHP **220a**, apresentado na Figura 42, pode-se confirmar a formação do produto, principalmente devido à presença do sinal do hidrogênio benzílico (H_e), que aparece como um simpleto em 4,95 ppm, em destaque, e devido à ausência do sinal do hidrogênio do aldeído de partida (nesse caso, do aldeído **214a**), localizado em 9,91 ppm.

Os outros sinais presentes no espectro corroboram a formação de **220a** e foi possível fazer atribuições a cada um deles. Os sinais em 7,21 e 6,82 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H_f e H_g do anel aromático 1,4-dissubstituído, que aparecem como dois dupletos, ambos com constante de acoplamento $^3J = 8,6$ Hz. O singleto correspondente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (H_a) é encontrado em 5,67 ppm e em 4,64 ppm pode-se observar um duplete, referente aos hidrogênios metilênicos H_h com $^3J = 2,4$ Hz, devido ao seu acoplamento com o hidrogênio H_i , que aparece como um triplete em 2,50 ppm com $^3J = 2,4$ Hz, pelo mesmo motivo. Entre 4,17 e 4,02 ppm, pode ser observado um multiplete, correspondente aos sinais dos hidrogênios

diastereotópicos H_c e $H_{c'}$. O sinal dos hidrogênios H_b das metilas vinílicas aparece como um simpleto em 2,32 ppm e, por fim, tem-se o sinal dos hidrogênios H_d , que aparecem como um tripleto em 1,23 ppm, com $^3J = 7,3$ Hz.

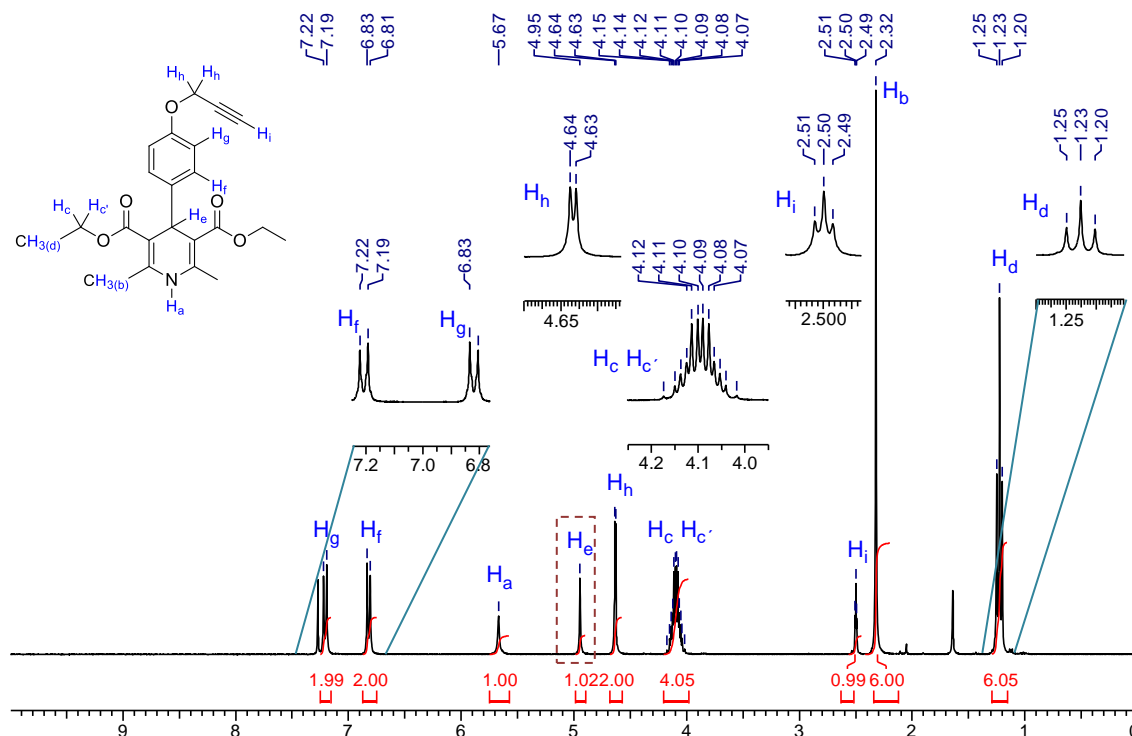


Figura 42. Espectro de RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de **220a**.

O espectro de RMN de 1H da DHP azidada **221a** é bastante similar ao espectro da DHP propargilada **220a**, diferenciando-se na região de 4,70 a 2,40 ppm, mostrada na Figura 43. Pode-se observar que os sinais dos hidrogênios H_h e H_i aparecem em deslocamentos químicos diferentes nos dois compostos.

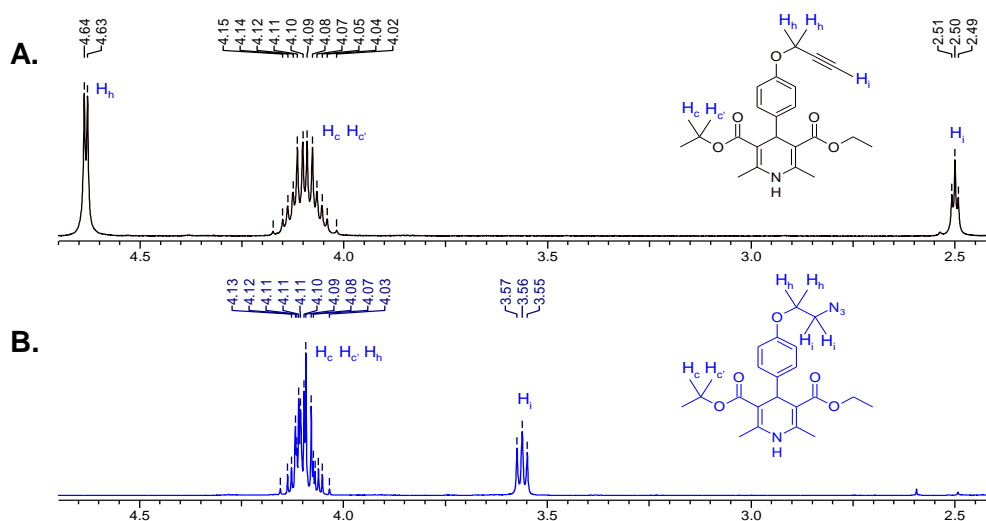


Figura 43. Ampliação das regiões de 4,70 – 2,40 ppm dos espectros de **A.** RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) da DHP **220a** (em preto) e de **B.** RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) da DHP **221a** (em azul).

No RMN de ^{13}C do composto **220a**, pode-se destacar a presença do sinal dos carbonos carbonílicos **C4**, em 167,6 ppm, do carbono benzílico **C7** em 38,7 ppm e dos sinais referentes aos carbonos sp do alcino **C13** e **C14**, em 78,8 e 75,2 ppm, respectivamente. Os outros sinais foram identificados e atribuídos conforme mostrado na Figura 44.

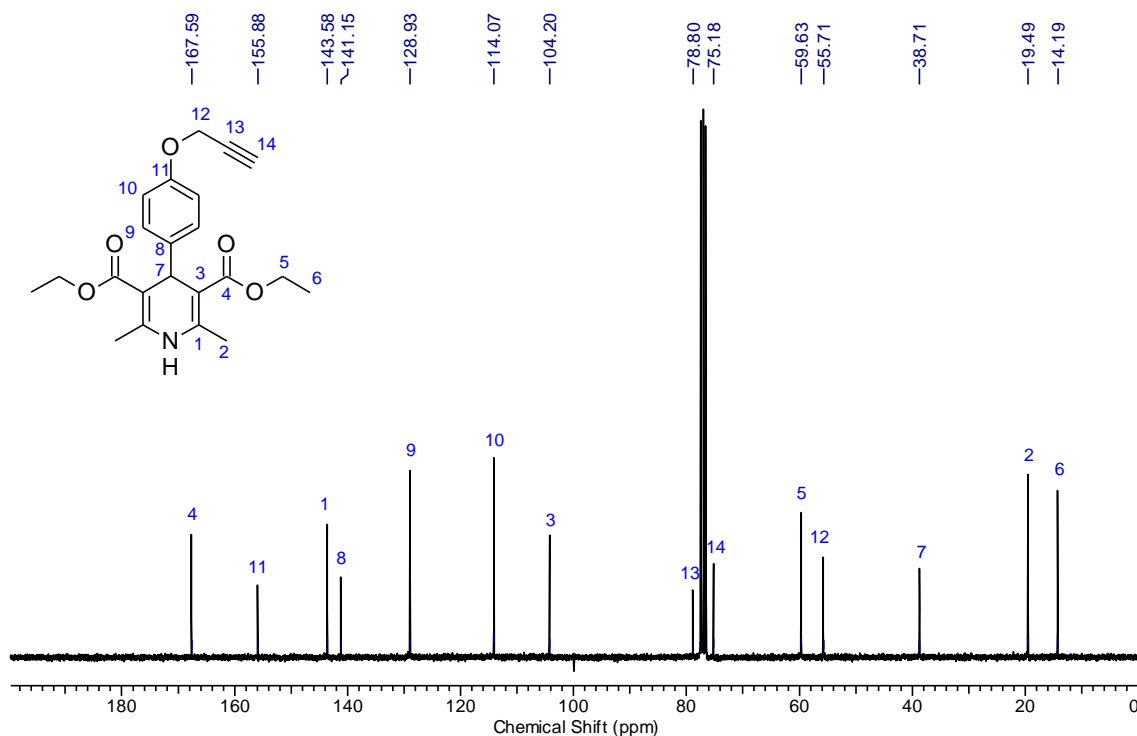


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da DHP **220a**.

Os espectros de RMN de ^{13}C das DHPs **220a** e **221a** também são semelhantes, diferenciando-se, principalmente, nos deslocamentos químicos dos sinais dos carbonos **C12** e **C13**, e na presença do sinal do carbono **C14** na DHP **220a**. Os sinais dos carbonos mencionados estão em destaque na Figura 45, na qual podem ser visualizados os espectros de RMN de ^{13}C das duas moléculas.

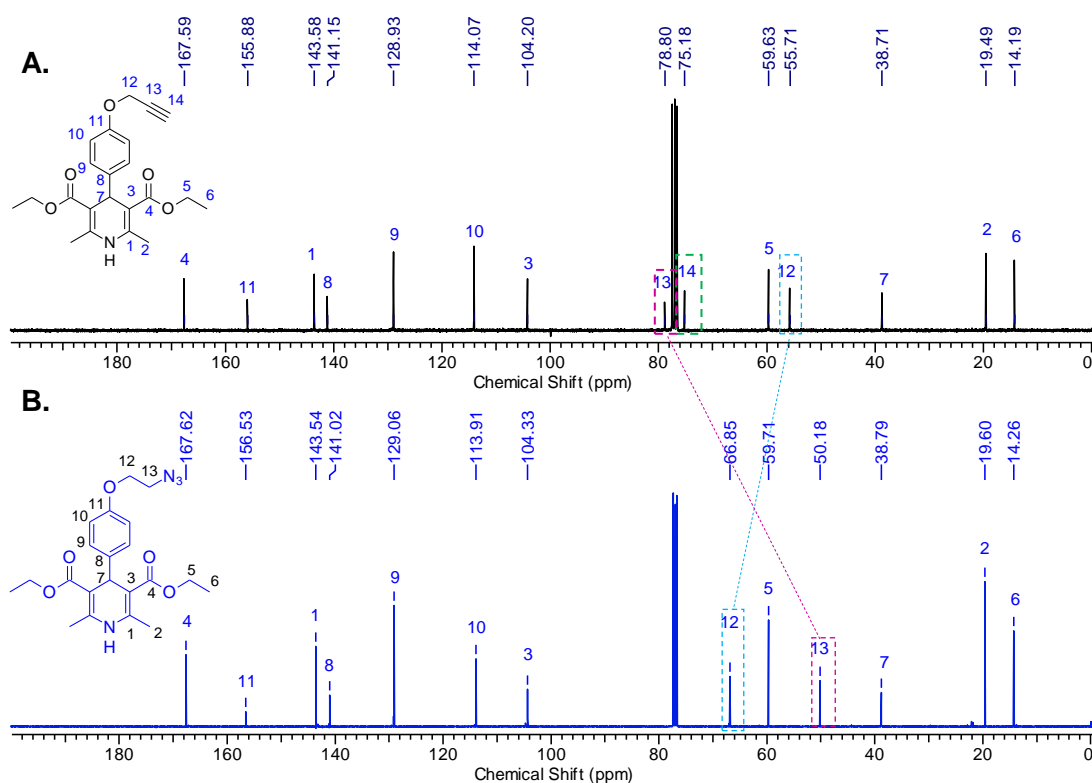


Figura 45. Espectros de **A.** RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da DHP propargilada **220a** (em preto) e de **B.** RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da DHP azidada **221a** (em azul).

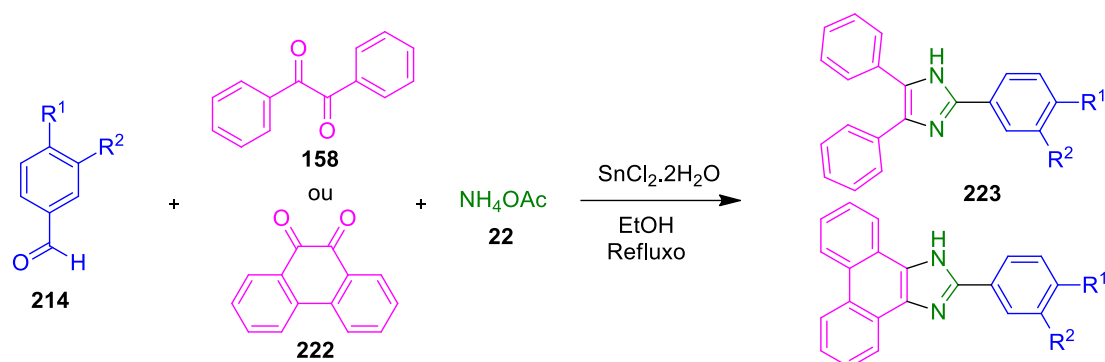
4.5 Síntese dos imidazóis propargilados

De posse dos aldeídos propargilados (**214**), preparados anteriormente, foi realizada a reação multicomponente de Radziszewski,¹⁸⁸ a qual consiste na condensação entre um composto 1,2-dicarbonílico (**158**), um aldeído (**17**) e excesso de amônia (**19**), sob aquecimento.

Em estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa envolvendo a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis via reação multicomponente de Radziszewski, investigou-se a utilização de diferentes haletos metálicos hidratados como catalisadores ácidos de Lewis para a síntese desses compostos. Partindo-se da benzila (**158**), o SnCl₂.2H₂O foi o catalisador mais eficiente dentre os avaliados.¹⁹⁸

Dessa forma, as sínteses foram conduzidas empregando o procedimento utilizado por Marques *et al.*¹⁹⁸, de acordo com o Esquema 44, a partir da benzila (**158**) ou da 9,10-fenantrenoquinona (**222**), aldeído propargilado (**214**) e acetato de amônio (**22**), em presença de SnCl₂.2H₂O,

promovendo a formação dos imidazóis propargilados (**223**). Os resultados são mostrados na Tabela 6, a seguir.



Esquema 44. Síntese dos imidazóis propargilados.

Tabela 6. Estruturas, tempos reacionais e rendimentos dos imidazóis propargilados (**223**) sintetizados.

Entrada ^a	Imidazol	R ¹	R ²	1,2 dicarbonílico	Tempo (h)	Rend. (%)
1	223a	OCH ₂ C≡CH	H	158	20	59
2	223b	OCH ₂ C≡CH	OMe	158	17	50
3	223c	OCH ₂ C≡CH	H	222	2	60 ^b
4	223d	H	OCH ₂ C≡CH	158	24	48

^aCondições: aldeído **214**, 1 mmol; 1,2 dicarbonílico **158** ou **222**, 1 mmol; NH₄OAc (**22**), 4 mmol; SnCl₂·2H₂O, 0,1 mmol; EtOH; refluxo. ^bPurificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Os imidazóis propargilados (**223a-d**) foram obtidos com rendimentos de 48-60%, como mostra a Tabela 6, e caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C. Os tempos reacionais com a benzila (**158**) variaram de 17-24h, enquanto a reação com a da 9,10-fenantrenoquinona (**222**) se completou em apenas 2h. Os compostos **223a**, **223b** e **223d** foram recristalizados em etanol e apenas o composto **223c** foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel. As estruturas dos imidazóis **223a-d** estão representadas na Figura 46.

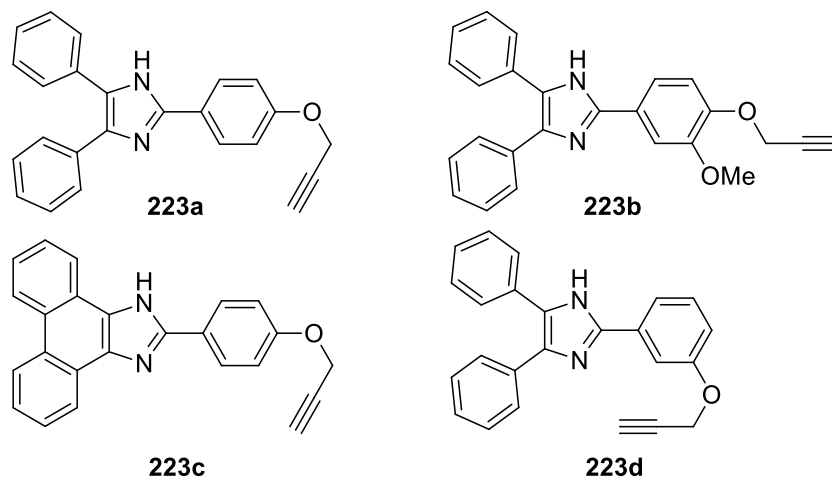


Figura 46. Estruturas dos imidazóis propargilados sintetizados.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H do imidazol **223a**, Figura 47, pode-se evidenciar a formação do produto, principalmente pela observação do simpleto correspondente ao hidrogênio do anel imidazólico (H_e) em 12,55 ppm. Exceto os hidrogênios das duas fenilas, localizados na faixa entre 7,15 e 7,60 ppm, os demais hidrogênios do composto foram identificados. Em 8,03 e 7,10 ppm, têm-se dois dupletos, correspondentes aos hidrogênios H_d e H_c do anel aromático 1,4-dissubstituído, respectivamente, que acoplam com constante de acoplamento de 8,9 Hz. O sinal dos hidrogênios H_b aparece como um duplete, em 4,84 ppm, e o dos hidrogênios H_a como um tripleto, em 3,59 ppm, pois acoplam entre si, com $^4J = 2,3$ Hz.

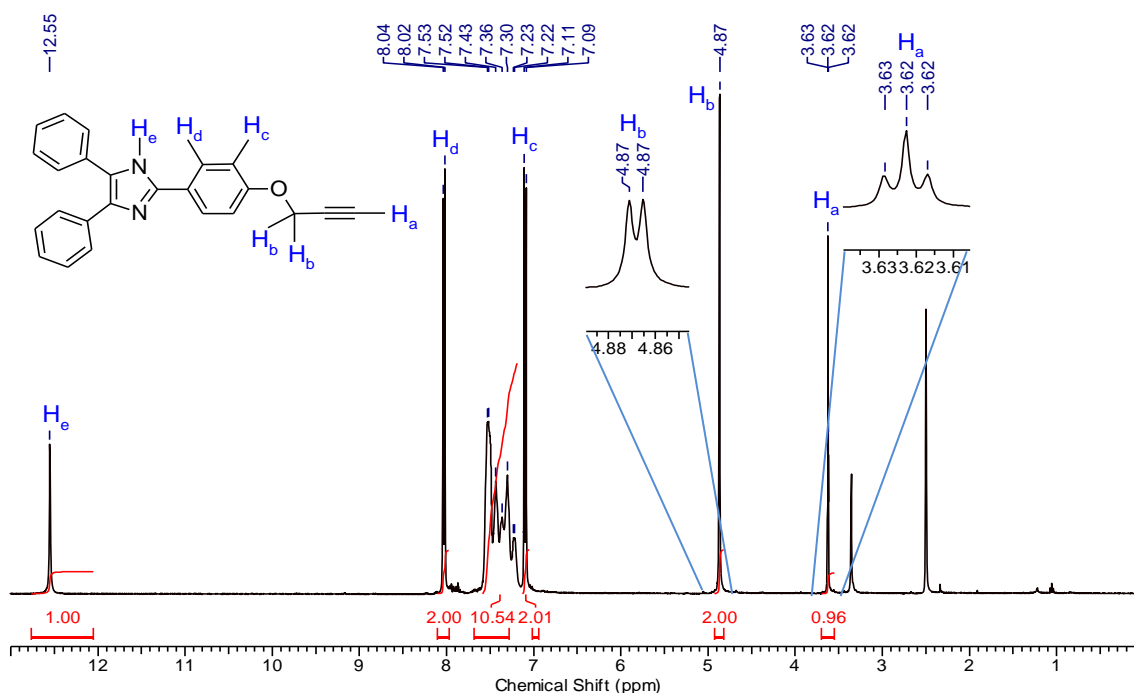


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **223a**.

Na Figura 48 é mostrado o RMN de C^{13} do imidazol propargilado **223a**. Iniciando a identificação dos carbonos pela região de menor frequência, em 55,5 ppm aparece o sinal do carbono metilênico **C3**, e os dos carbonos acetilênicos **C1** e **C2** em 78,4 e 79,2 ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos sp^2 do anel aromático *para*-substituído do imidazol aparecem em 115,0 ppm (**C5**) e 126,6 ppm (**C6**), e os dos carbonos **C9** e **C9'** do núcleo imidazólico em 123,8 ppm. Na região entre 127,0 e 129,0 ppm, encontram-se os sinais dos carbonos das fenilas e, mais adiante, os dos carbonos C_0 em 145,5 ppm (**C8**) e 157,3 ppm (**C4**). Não foi possível identificar o sinal do carbono *ipso* **C7**.

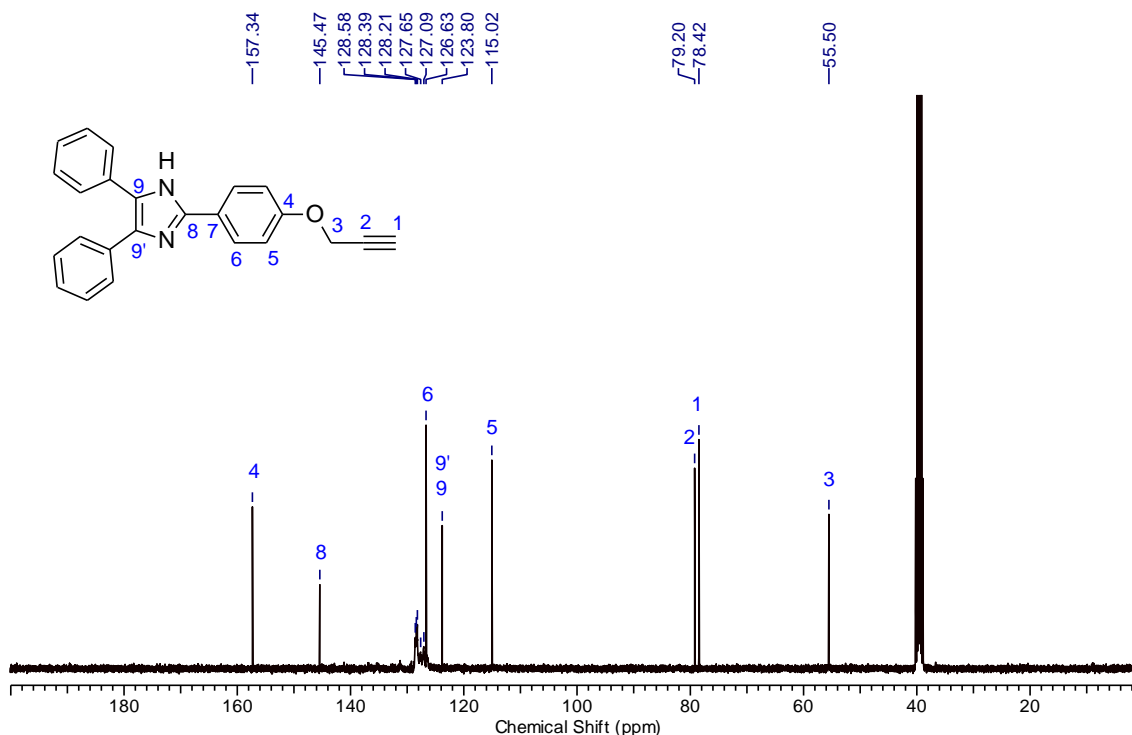


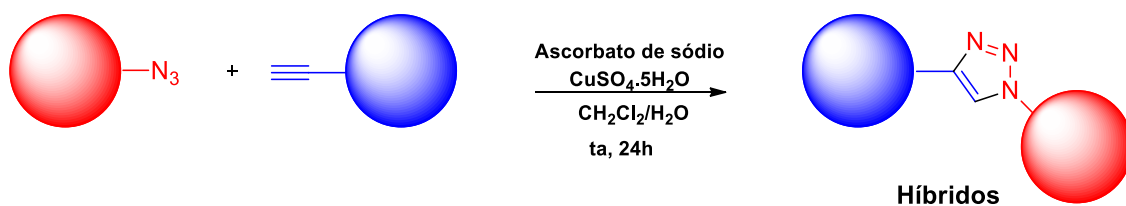
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223a**.

4.6 Síntese dos compostos híbridos

De posse das DHPMs azidadas, das DHPs azidadas e propargiladas e dos imidazóis propargilados, foi possível prosseguir com a síntese dos compostos híbridos via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I).

Apesar das opções de utilização de outros metais como Ni(II), Pd(II), Pt(II) para a catálise dessa reação, a catálise por Cu(I) para a síntese regioseletiva do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído leva vantagem sobre as outras em termos de viabilidade, rendimento, tempo reacional e temperatura.¹³

Dessa forma, a síntese dos quatro grupos de compostos híbridos, baseou-se no protocolo empregado por Moro *et al.*,²⁵⁶ o qual emprega $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como fonte de cobre, em presença de ascorbato de sódio, para que ocorra a redução *in situ* do Cu(II) para Cu(I), e a reação é conduzida em uma mistura bifásica de DCM/ H_2O , sob temperatura ambiente, conforme representado no Esquema 45. Abordagens a partir de um precursor de Cu(II) em vez da utilização direta de sais de Cu(I) são vantajosas, pois são de baixo custo, apresentam maior estabilidade, além de não necessitarem de atmosfera inerte e da utilização de solventes secos, visto que apresentam compatibilidade tanto com o oxigênio como com a água.¹²



Esquema 45. Representação genérica da síntese dos compostos híbridos.

4.6.1 Síntese dos híbridos DHP-DHP

Os compostos híbridos DHP-DHP (**224a-j**) foram preparados a partir da combinação das DHPs propargiladas (**220**) com as DHPs azidadas (**221**), de acordo com o procedimento mostrado no Esquema 45.²⁵⁶ Os resultados estão sumarizados na Tabela 7, a seguir.

Tabela 7. Síntese e rendimentos dos híbridos DHP-DHP.

Entrada ^a	DHP Propargilada	DHP Azidada	Híbrido	Rendimento (%)
1	220a	221a	224a	68
2	220b	221a	224b	82
3	220c	221a	224c	50
4	220e	221a	224d	71
5	220g	221a	224e	86
6	220a	221b	224f	69
7	220b	221b	224g	57
8	220c	221b	224h	60
9	220e	221b	224i	58
10	220g	221b	224j	76
11	220j	221b	224k	54

^aCondições reacionais: DHP **220**, 0,2 mmol; DHP **221**, 0,2 mmol; CuSO₄.5H₂O, 0,02 mmol; ascorbato de sódio, 0,03 mmol; 2,0 mL de DCM; água destilada, 2,0 mL; 24h; t.a.

Os compostos híbridos DHP-DHP (**224a-j**) foram obtidos com rendimentos de 50 a 86%, como mostra a Tabela 7, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando misturas de acetato de etila/hexano e acetato de etila/metanol como eluentes. Os produtos foram devidamente caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C. Para facilitar a visualização das estruturas dos 11 compostos híbridos DHP-DHP, suas respectivas estruturas estão representadas na Figura 49.

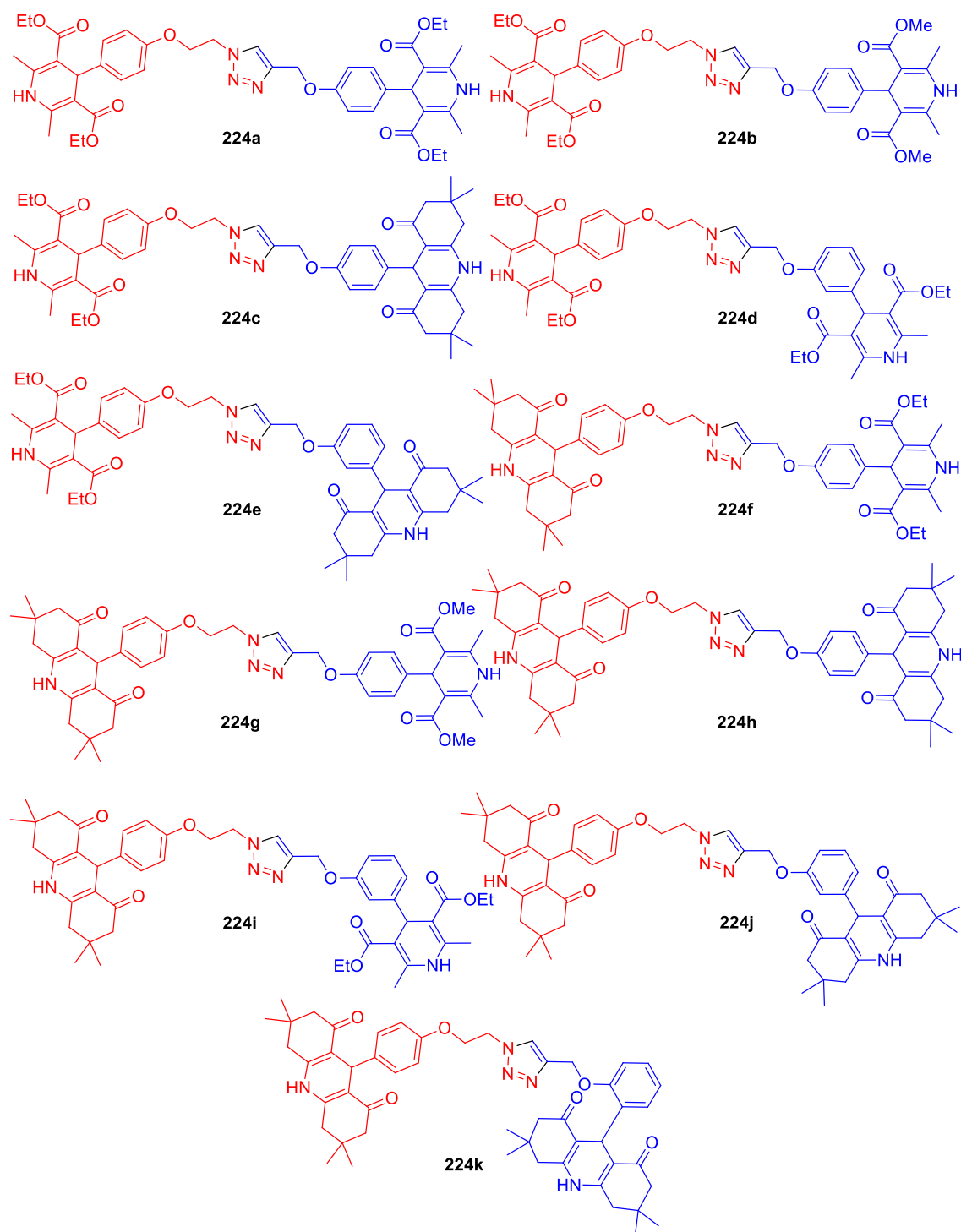


Figura 49. Estruturas dos compostos híbridos DHP-DHP sintetizados.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H do híbrido **224a**, apresentado na Figura 50, pode-se evidenciar sua formação, principalmente devido à presença do sinal do hidrogênio triazólico (H_f), que aparece como um simpleto em 7,78 ppm, em destaque, e devido à ausência do sinal do hidrogênio acetilênico da DHP propargilada, o qual apareceria por volta de 2,50 ppm.

No espectro da Figura 50, além do sinal do hidrogênio triazólico H_f , foi possível identificar os outros sinais do composto. Os sinais correspondentes aos hidrogênios dos dois anéis aromáticos aparecem em 7,20, 6,83 e 6,70 ppm, e os dois sinais largos em 5,83 e 5,78 ppm são referentes aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio dos núcleos dihidropiridínicos. Em 4,94 e 4,93 ppm encontram-se os sinais dos hidrogênios benzílicos H_h e H_c , respectivamente.

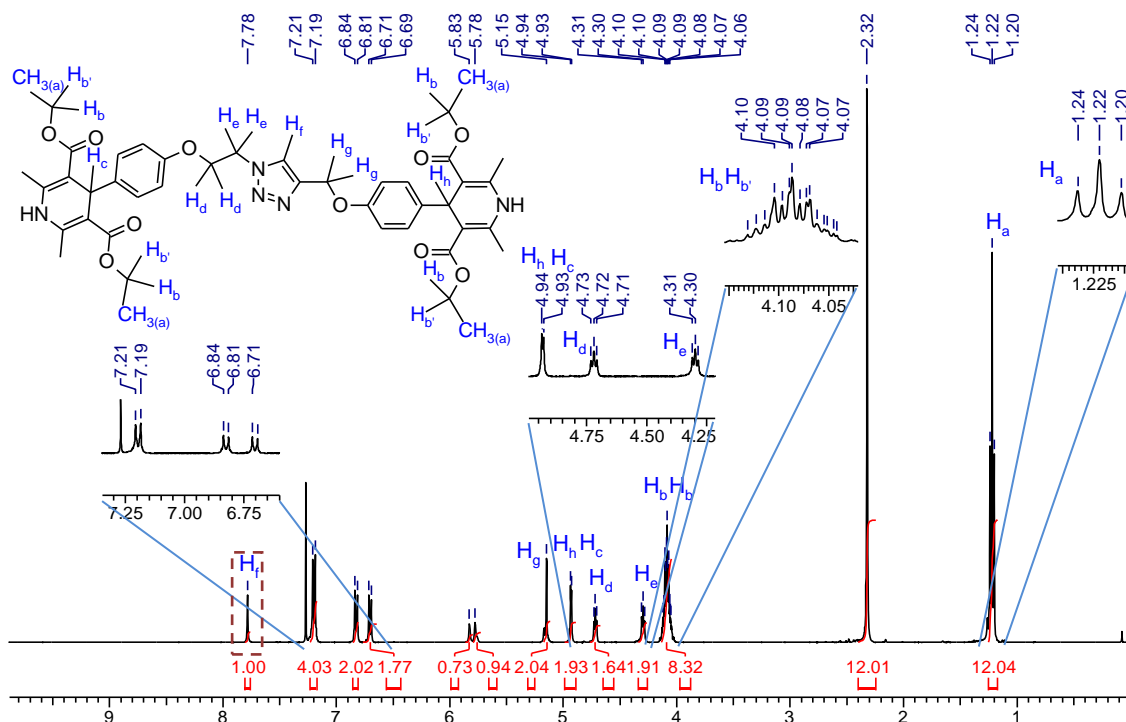


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do híbrido **224a**.

Continuando a análise do espectro, o sinal dos hidrogênios H_g é observado como um simpleto em 5,15 ppm, enquanto os dos os hidrogênios H_a e H_e aparecem como dois tripletos em 4,72 e 4,30 ppm, respectivamente, e acoplam entre si com constante $^3J = 4,9$ Hz. No multipletto localizado de 4,15-4,02 ppm, encontram-se os sinais dos hidrogênios diastereotópicos H_b e $H_{b'}$, em 2,32 ppm há um simpleto referente ao sinal dos hidrogênios H_a das quatro metilas vinílicas e, por fim, em 1,22 ppm tem-se o tripleto dos hidrogênios H_a , com $^3J = 7,1$ Hz.

A partir da análise do espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **224a**, Figura 51, é possível corroborar a formação do produto de interesse devido à presença dos sinais correspondentes aos carbonos do anel triazólico, o

carbono quaternário (**C13**) e o ligado ao hidrogênio triazólico (**C14**), localizados em 124,0 e 142,7 ppm, respectivamente.

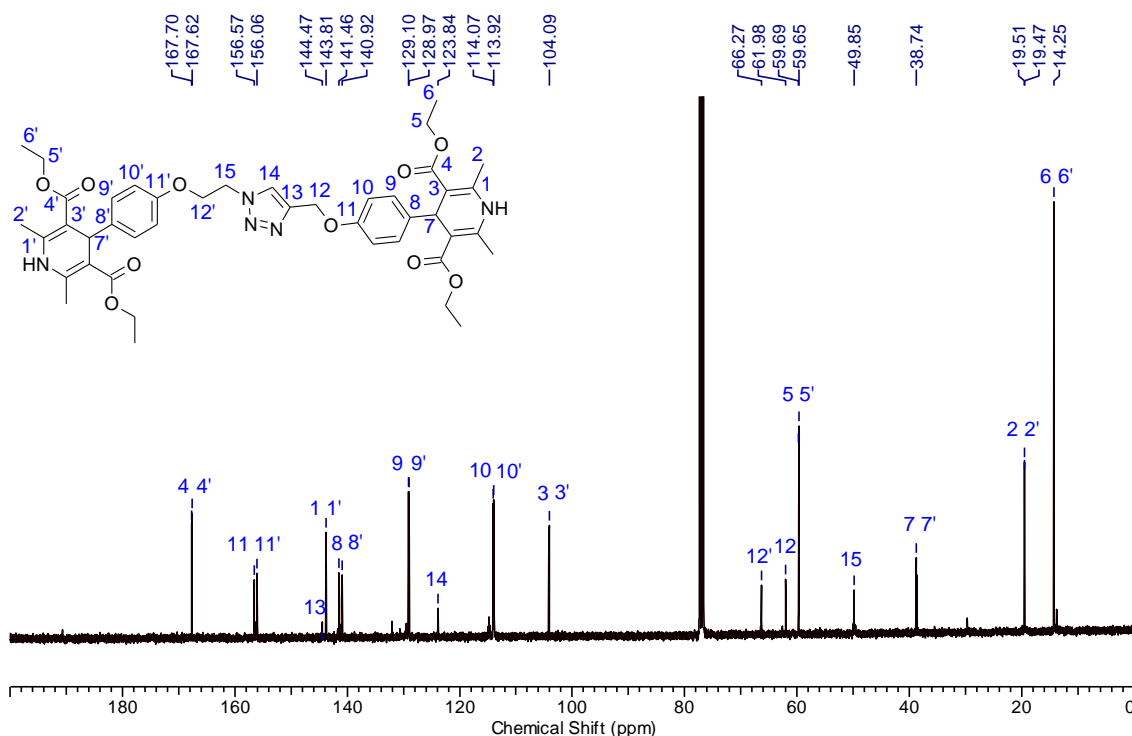


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do híbrido **224a**.

Seguindo com a análise do espectro de RMN de ^{13}C do composto **224a** Figura 51, observa-se o sinal do carbono carbinólico **C12** em 62,0 ppm, e os correspondentes aos carbonos metilênicos **C12'** e **C15**, da porção da DHP azidada, em 66,3 e 49,9 ppm, respectivamente. Os outros sinais dos carbonos presentes no composto **224a** foram atribuídos, entretanto, devido à semelhança das DHPs utilizadas para obtenção do híbrido, não foi possível atribuir sem dubiedade todos os sinais. Os sinais dos carbonos *ipso* **C11** e **C11'** aparecem em 156,6 e 156,1 ppm, e de **C8** e **C8'** em 141,5 e 140,9 ppm. Os correspondentes aos carbonos vinílicos **C1** e **C1'** são observados em 144,5 e 143,8 ppm, e **C3** e **C3'** em 109,1 ppm. Os carbonos terciários do anel aromático *para*-substituído encontram-se em 129,1 e 129,0 ppm (**C9** e **C9'**), e em 114,1 e 113,9 ppm (**C10** e **C10'**). Apresentando o mesmo deslocamento químico, em 38,7 ppm estão localizados os sinais dos dois carbonos benzílicos **C7** e **C7'**. Já os carbonos das etoxilas são visualizados em 59,7 e 59,6 ppm (**C5** e **C5'**) e em 14,3 ppm (**C6** e **C6'**). Por fim, têm-se os sinais das metilas vinílicas **C2** e **C2'** em 19,5 e 19,4 ppm.

4.6.2 Síntese dos híbridos DHP-DHPM

Os compostos híbridos DHP-DHPM (**225a-m**) foram preparados partindo das DHPMs azidadas (**210**) e das DHPs propargiladas (**220**), conforme o Esquema 45, apresentado anteriormente.²⁵⁶ Os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 8.

Tabela 8. Síntese e rendimentos dos híbridos DHP-DHPM.

Entrada ^a	DHPM Azidada	DHP propargilada	Híbrido	Rendimento (%)
1	210a	220b	225a	56
2	210a	220a	225b	70
3	210a	220d	225c	78
4	210a	220c	225d	64
5	210a	220f	225e	57
6	210a	220e	225f	88
7	210a	220g	225g	85
8	210b	220b	225h	64
9	210b	220a	225i	74
10	210b	220d	225j	51
11	210b	220c	225k	53
12	210b	220e	225l	73
13	210b	220g	225m	79

^aCondições reacionais: DHPM **210**, 0,2 mmol; DHP **220**, 0,2 mmol; CuSO₄.5H₂O, 0,02 mmol; ascorbato de sódio, 0,03 mmol; 2,0 mL de DCM; água destilada, 2,0 mL; 24h; t.a.

Os compostos híbridos DHP-DHPM (**225a-m**) foram obtidos com rendimentos de 51-88%, como mostra a Tabela 6, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C, e suas respectivas estruturas estão representadas na Figura 52.

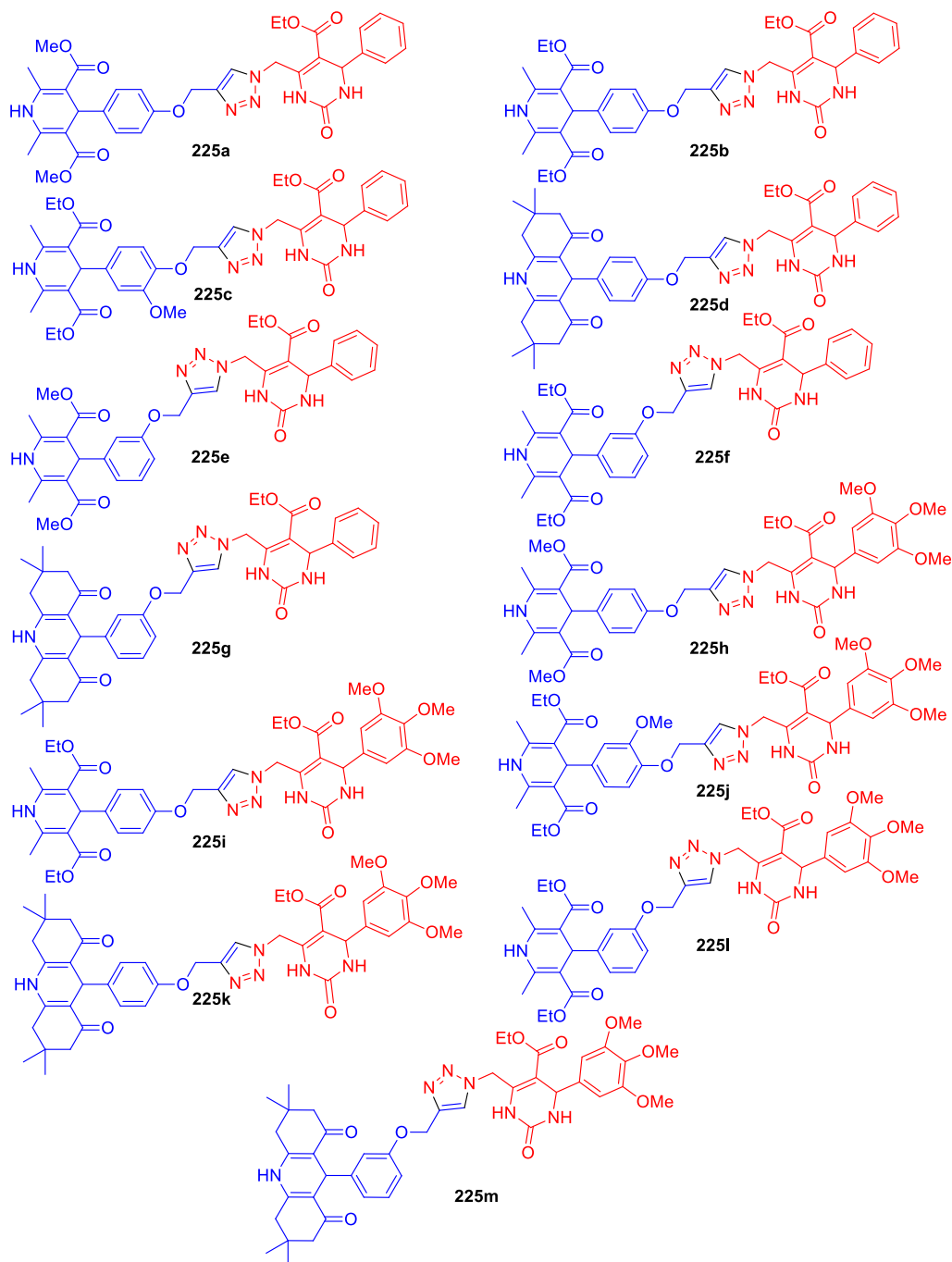


Figura 52. Estruturas dos compostos híbridos DHP-DHPM sintetizados.

A partir do espectro de RMN de ^1H do híbrido **225b**, mostrado na Figura 53, sua formação é evidenciada, principalmente devido à presença do sinal do hidrogênio triazólico (H_e), observado como um simpleto em 7,88 ppm, em destaque, e devido à ausência do sinal do hidrogênio acetilênico da DHP propargilada, o qual apareceria em torno de 2,50 ppm.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H de **225b**, Figura 53, foi possível identificar os sinais dos outros hidrogênios presentes na molécula. Em 8,25,

6,02 e 5,90 ppm, encontram-se os sinais largos referentes aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio. Entre 7,30 e 7,23 ppm encontram-se os sinais referentes aos cinco hidrogênios aromáticos da DHPM, que aparecem como um multipletto, e em 7,20 e 6,81 ppm, os dupletos referentes aos hidrogênios **H_h** e **H_g** do anel 1,4-dissubstituído da DHP, respectivamente, com constante de acoplamento de 8,8 Hz. Os hidrogênios diastereotópicos **H_d** e **H_{d'}** aparecem como dois dupletos em 5,85 e 5,63 ppm, pois os hidrogênios acoplam entre si com constantes de acoplamento geminal $^2J = 14,7$ Hz.

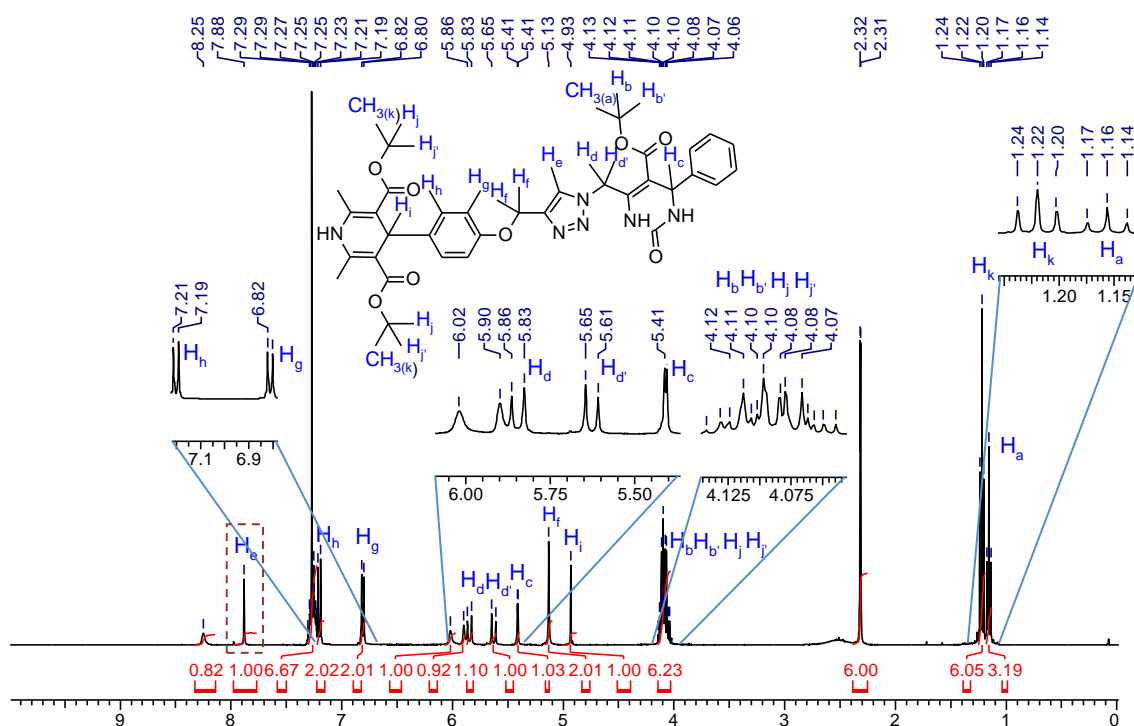


Figura 53. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do híbrido **225b**.

Seguindo com a análise do espectro apresentado na Figura 53, em 5,41 ppm encontra-se o sinal do hidrogênio benzílico da DHPM (**H_c**), que é visualizado como um dupletto, com $^3J = 2,5$ Hz, devido ao acoplamento com o hidrogênio do grupo NH vizinho, enquanto que o do hidrogênio benzílico da DHP (**H_i**) é observado como um simpleto em 4,93 ppm. Em 5,13 ppm há um simpleto referente ao sinal dos hidrogênios **H_f**, e entre 4,14 e 4,04 ppm um multipletto, no qual encontram-se os sinais dos hidrogênios **H_b**, **H_{b'}**, **H_j** e **H_{j'}**. Os sinais dos hidrogênios das duas metilas vinílicas da DHP aparecem como dois simpletos em 2,32 e 2,31 ppm, cada um deles integrando para três hidrogênios. Por fim, têm-se dois tripletos em 1,22 e 1,16 ppm, correspondentes aos sinais dos hidrogênios **H_k** e **H_a**, respectivamente. Ambos os sinais aparecem como

tripleto devido ao acoplamento com o grupo CH₂ vizinho e, para **H_k** a constante de acoplamento medida foi de 7,3 Hz, enquanto que para **H_a** foi de 7,1 Hz.

Na Figura 54 é mostrado o espectro de RMN de ¹³C utilizando a técnica de APT (do inglês, *Attached Proton Test*) do híbrido DHP-DHPM **225b**. Essa técnica permite a diferenciação das fases dos carbonos quaternários (C₀) e secundários (CH₂), os quais são observados para cima, enquanto os carbonos primários (CH₃) e terciários (CH) são observados para baixo.

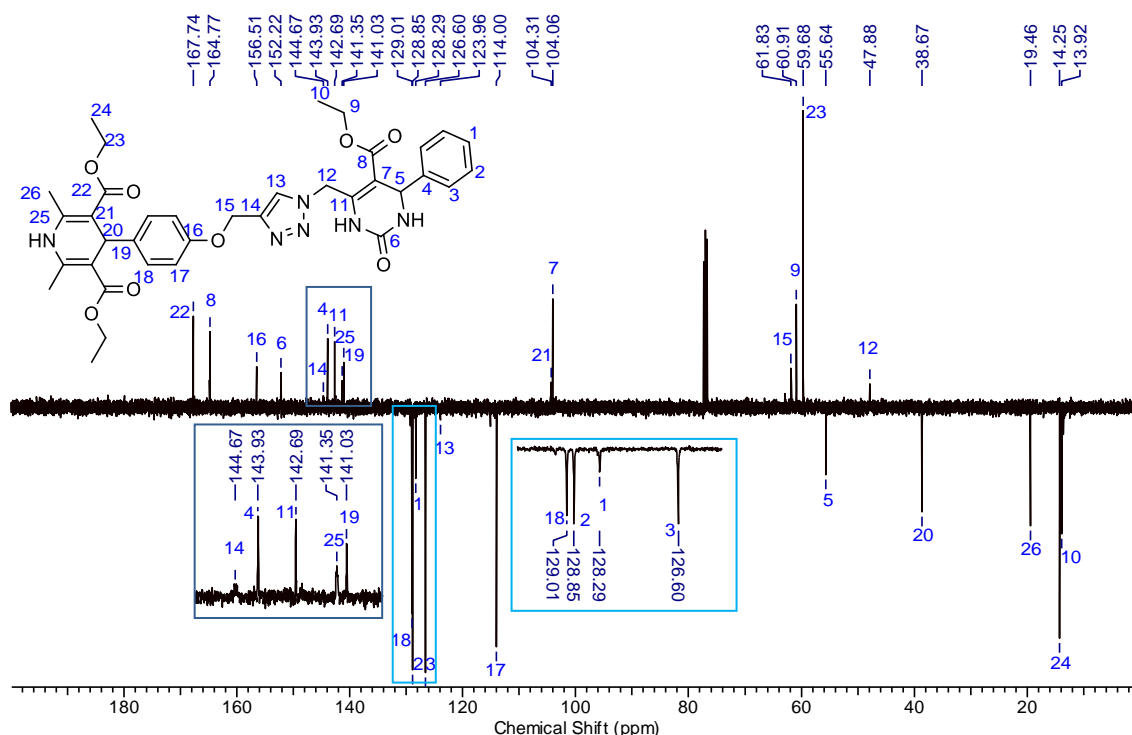


Figura 54. Espectro de RMN de ¹³C (APT, 100 MHz, CDCl₃) do híbrido **225b**.

A partir da análise do espectro do composto **225b**, mostrado na Figura 54, a formação do híbrido é confirmada, devido à presença dos sinais dos carbonos do anel triazólico, sendo o do carbono terciário (**C13**) observado em 124,0 ppm, e o do quaternário (**C14**) em 144,7 ppm. Visualiza-se a presença dos sinais mais desblindados correspondentes aos carbonos das metilas das etoxilas (**C10** e **C24**) e das metilas vinílicas da DHP (**C26**) localizados em 13,9, 14,3 e 19,6 ppm, respectivamente. O carbono benzílico da DHP, **C20**, aparece em 38,7 ppm, e o da DHPM, **C5**, em 55,6 ppm. Com a fase para cima, os sinais mais blindados são os dos carbonos dos metilenos **C12**, em 47,9 ppm, **C23**, em 59,7 ppm, **C9**, em 60,9 ppm, e **C15**, em 61,8 ppm. Os carbonos vinílicos α -carbonila saem muito próximos, sendo o **C7** mais blindado, em 104,1 ppm, e o

C21 mais desblindado, localizado em 104,3 ppm. Em 126,6, 128,3 e 128,9 ppm estão respectivos sinais dos carbonos terciários **C3**, **C1** e **C2** do anel aromático monossustituído. Já os carbonos terciários do anel aromático *para*-substituído são encontrados em 114,0 ppm (**C17**) e em 129,0 ppm (**C18**). Os carbonos *ipso* **C19** e **C4**, e os vinílicos **C25** e **C11**, são visualizados em 141,0, 141,4, 142,7 e 143,9 ppm, respectivamente. Em 156,51 ppm está o sinal do carbono **C16**, e os três sinais restantes correspondem aos carbonos carbonílicos: **C6** em 152,2 ppm, **C8** em 164,8 ppm, e **C22** em 167,7 ppm.

4.6.3 Síntese dos híbridos Imidazol-DHPM

A partir da combinação das DHPMs azidadas (**210**) com os imidazóis propargilados (**223**), preparados em etapas anteriores do trabalho, os compostos híbridos imidazol-DHPM (**226a-c**) foram sintetizados conforme o Esquema 45, mostrado anteriormente.²⁵⁶ A Tabela 9, a seguir, sumariza os resultados obtidos até o momento.

Tabela 9. Síntese e rendimentos dos híbridos imidazol-DHPM.

Entrada ^a	DHPM Azidada	Imidazol propargilado	Híbrido	Rendimento (%)
1	210a	223a	226a	59
2	210b	223a	226b	50
3	210b	223b	226c	71
4	210b	223d	226d	80

^aCondições reacionais: DHPM **210**, 0,2 mmol; imidazol **223**, 0,2 mmol; CuSO₄.5H₂O, 0,02 mmol; ascorbato de sódio, 0,03 mmol; 2,0 mL de DCM; água destilada, 2,0 mL; 24h; t.a.

Os compostos híbridos imidazol-DHPM foram obtidos com rendimentos de 50-80%, como mostra a Tabela 9, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C, e suas estruturas são apresentadas na Figura 55.

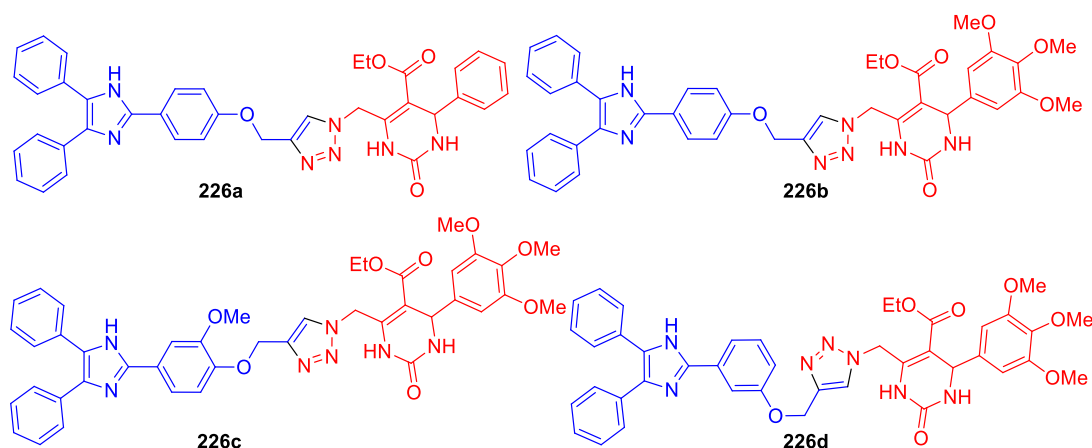


Figura 55. Estruturas dos compostos híbridos imidazol-DHPM sintetizados.

É possível evidenciar a formação do híbrido **226b** a partir da análise de seu espectro de RMN de ^1H , mostrado na Figura 56, principalmente pela presença do sinal do hidrogênio triazólico (H_h), o qual aparece como um simpleto em 8,29 ppm, em destaque, e pela ausência do sinal do hidrogênio acetilênico do imidazol propargilado por volta de 2,50 ppm.

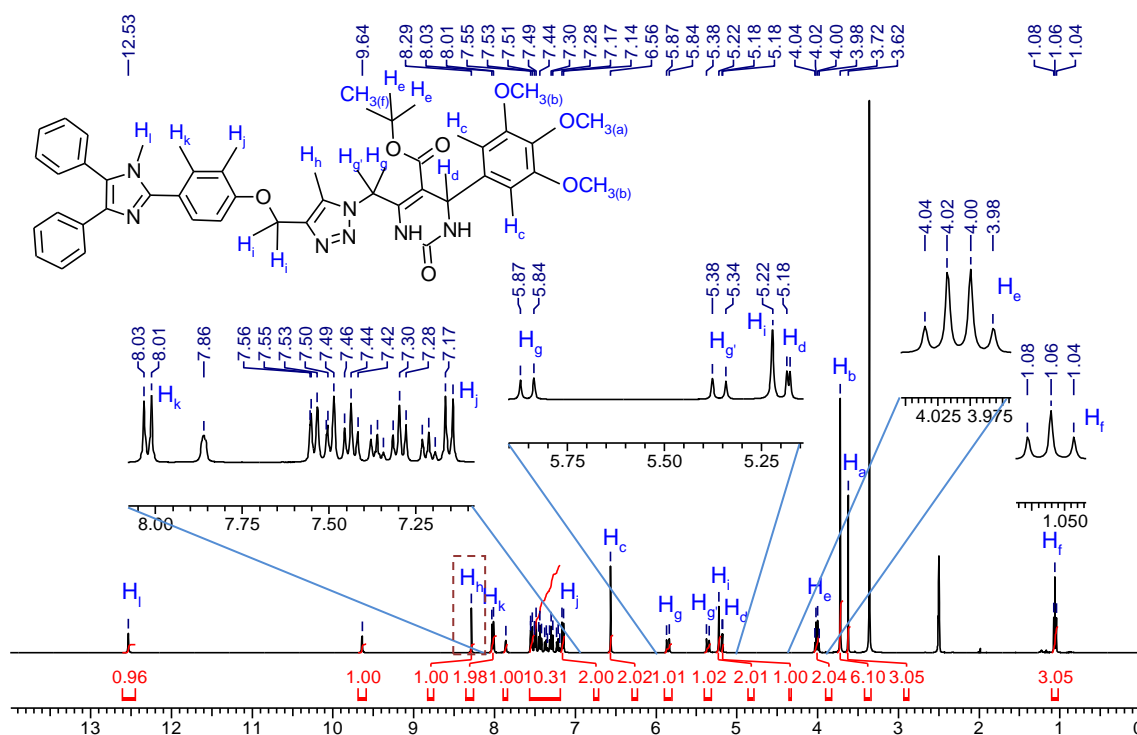


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido **226b**.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H do híbrido **226b**, Figura 56, identificou-se os sinais dos outros hidrogênios do produto. Em 12,53 ppm aparece o simpleto do hidrogênio imidazólico H_i , e em 9,64 e 7,86 têm-se os

sinais referentes aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio da DHPM. Os sinais dos hidrogênios **H_k** e **H_j** do anel 1,4-dissubstituído são visualizados como dois dupletos, em 8,02 e 7,15 ppm, respectivamente, e acoplam entre si com $^3J = 8,8$ Hz. Entre 7,56 e 7,19 ppm há um multipletto, no qual estão presentes os sinais dos dez hidrogênios das fenilas do imidazol. O sinal dos hidrogênios aromáticos **H_c** aparece com um simpleto em 6,56 ppm, e os sinais dos hidrogênios diastereotópicos **H_g** e **H_{g'}** são visualizados como dupletos em 5,85 e 5,36 ppm, pois acoplam entre si com $^2J = 14,2$ Hz. Em 5,22 ppm encontra-se o simpleto referente aos hidrogênios metilênicos **H_i** e, em 5,18 ppm, o sinal do hidrogênio benzílico da DHPM (**H_a**), o qual aparece como um dupletto, com constante de acoplamento de 3,4 Hz, devido ao acoplamento com hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio vizinho.

Ainda analisando o espectro do composto **226b**, em 4,01 ppm há um quarteto correspondente ao sinal dos hidrogênios **H_e**, que acoplam com o hidrogênios **H_f** da metila vizinha com $^3J = 7,1$ Hz. Devido a esse acoplamento, o sinal dos hidrogênios **H_f** aparece como um tripleto, em 1,06 ppm. Por fim, visualizam-se dois simpletos em 3,72 e 3,62 ppm, correspondentes aos sinais dos hidrogênios **H_b** e **H_a**, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C mostrado na Figura 57, pode-se confirmar a obtenção do híbrido **226b**, pois é possível visualizar a presença dos sinais dos carbonos do anel triazólico **C15** e **C16**, em 125,4 e 142,2 ppm, respectivamente. Não foi possível realizar a atribuição de **C19**, **C20** e dos carbonos terciários das fenilas provenientes do imidazol, entretanto, grande parte dos carbonos presentes no produto **226b** foram identificados.

Pela análise do espectro do híbrido Imidazol-DHPM **226b**, Figura 57, o sinal mais desblindado corresponde ao carbono da metila da etoxila, **C11**, em 14,0 ppm. Seguindo no sentido da região mais desblindada para a mais blindada, encontram-se os sinais dos carbonos α -nitrogênio **C13**, benzílico (**C7**) e das metoxilas **C2** e **C1**, em 48,3, 54,2, 55,8 e 60,0 ppm, respectivamente. No mesmo deslocamento químico do carbono da metoxila **C1**, aparece o carbono **C10**, do metileno da etoxila, seguido do carbono carbinólico **C17**, em 61,0 ppm.

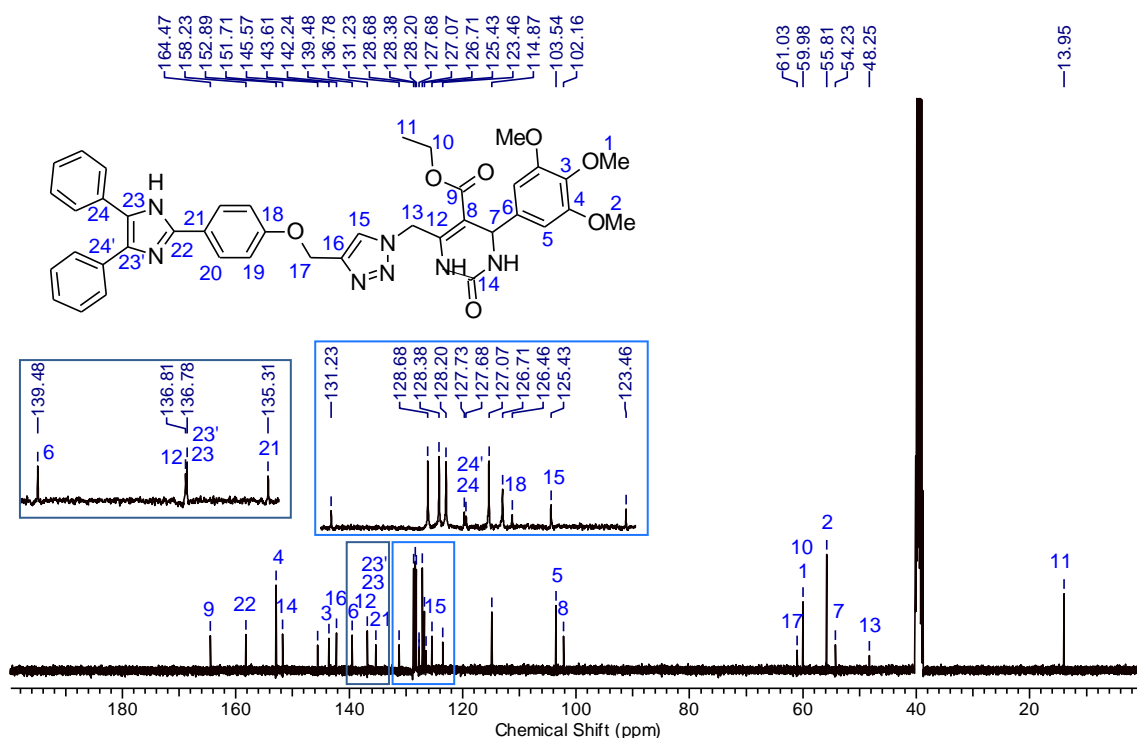


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido **226b**.

Continuando a identificação dos carbonos do espectro da Figura 57, os sinais dos carbonos vinílico **C8** e dos dois **C5** do anel aromático tetrassubstituído aparecem em 102,2 e 103,5 ppm, respectivamente. Na região ampliada, em 126,5 ppm pode ser observado o sinal de **C18**, e entre 127,5 e 127,8 ppm, os dos carbonos *ipso* das fenilas imidazólicas **C24** e **C24'**. Na outra região ampliada, em 135,3 e 139,5 ppm estão presentes os sinais dos carbonos *ipso* **C21** e **C6**, respectivamente, o dos vinílicos imidazólicos **C23** e **C23'** em 136,8 ppm, seguido do carbono **C12**, também em 136,8 ppm. Os carbonos do anel aromático da DHPM aparecem em 143,6 ppm (**C3**) e em 152,9 ppm (**C4**), o carbono carbonílico **C14** em 151,7 ppm, o **C22** em 158,2 ppm e, por fim, em 164,5 ppm, observa-se o sinal mais blindado do espectro, o qual corresponde ao carbono carbonílico **C9** do éster da DHPM.

4.6.4 Síntese dos híbridos Imidazol-DHP

De posse das DHPs azidas (**221**) e dos imidazóis propargilados (**223**), sintetizados em etapas anteriores, foi possível realizar a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I) , conforme o Esquema 45, apresentado anteriormente,²⁵⁶ para a obtenção dos híbridos imidazol-DHP (**227a,b**). Os resultados obtidos são mostradas na Tabela 10.

Tabela 10. Síntese e rendimentos dos híbridos imidazol-DHP.

Entrada ^a	DHP Azidada	Imidazol propargilado	Híbrido	Rendimento (%)
1	221b	223a	227a	60
2	221b	223c	227b	56

^aCondições reacionais: DHP **221**, 0,2 mmol; imidazol **223**, 0,2 mmol; CuSO₄.5H₂O, 0,02 mmol; ascorbato de sódio, 0,03 mmol; 2,0 mL de DCM; água destilada, 2,0 mL; 24h; t.a.

Os compostos híbridos imidazol-DHP (**227a,b**) foram obtidos com rendimentos de 60 e 56%, como mostra a Tabela 10, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. Ambos os produtos, cujas estruturas estão representadas na Figura 58, foram devidamente caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C.

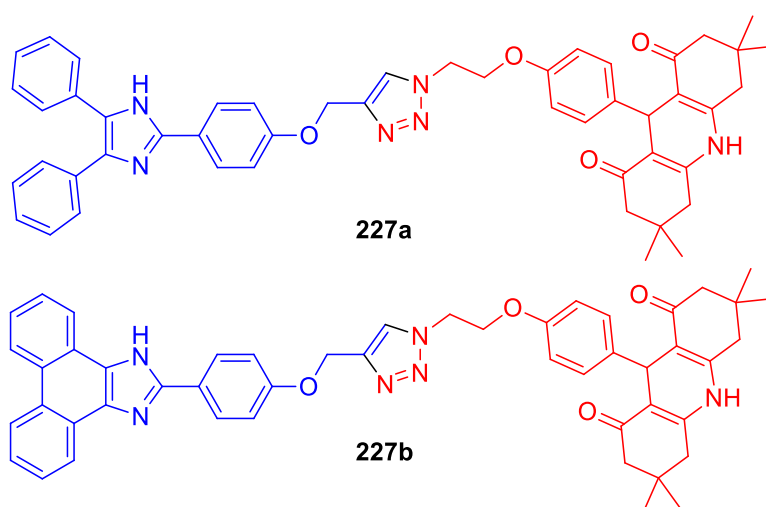


Figura 58. Estruturas dos compostos híbridos imidazol-DHP sintetizados.

Pela análise do espectro de RMN de ¹H do híbrido **227a**, apresentado na Figura 58, é possível corroborar sua formação, principalmente devido à presença do sinal do hidrogênio triazólico (**H_i**), o qual aparece como um simpleto em 8,25 ppm, em destaque, e devido à ausência do sinal do hidrogênio acetilênico do imidazol propargilado, que apareceria por volta de 2,50 ppm.

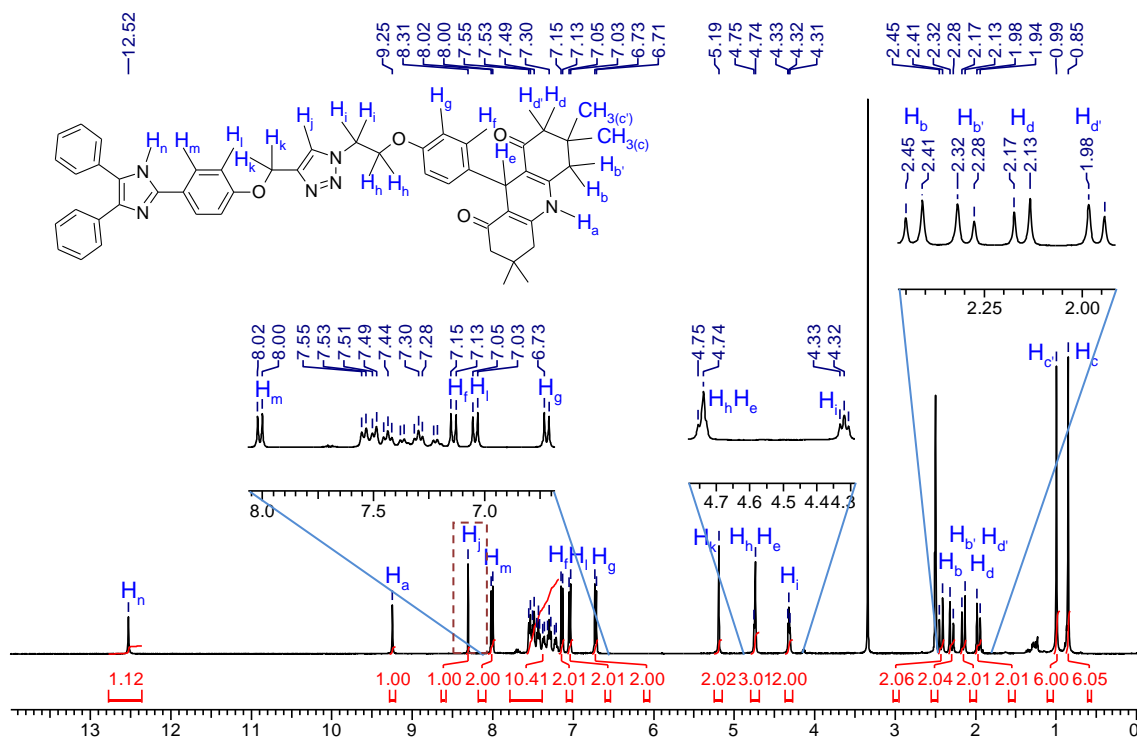


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do híbrido **227a**.

No espectro mostrado na Figura 59, além do sinal do hidrogênio triazólico H_j , foi possível identificar outros sinais de hidrogênios presentes no composto. Em 12,52 ppm observa-se a presença do sinal do hidrogênio imidazólico H_n e em 9,25 ppm o sinal do H_a . Utilizando a simulação do espectro de RMN de ^1H para a molécula **41a** no programa *ChemDraw*® os sinais dos hidrogênios dos anéis 1,4-dissubstituídos foram identificados, sendo os dupletos em 8,01 e 7,04 ppm correspondentes a H_m e H_f , respectivamente, com $^3J = 8,8$ Hz, e os dupletos em 7,14 e 6,72 ppm referentes a H_f e H_g , respectivamente, que também apresentam $^3J = 8,8$ Hz. Os sinais dos dez hidrogênios aromáticos das fenilas do imidazol estão contidos no multipletto entre 7,55 e 7,21 ppm. Os sinais dos hidrogênios H_k aparecem como um simpleto em 5,19 ppm, os sinais referentes a H_h e H_e como um multipletto entre 4,75 e 4,73 ppm, devido à sobreposição do tripleto (H_h) com o simpleto do hidrogênio benzílico (H_e), e os de H_i como um tripleto em 4,32 ppm, pois acopla com H_h ($^3J = 5,1$ Hz). Na região entre 2,45 e 1,94 ppm encontram-se os sinais dos grupos metilênicos da porção da molécula proveniente da dimedona. Os hidrogênios de cada metileno são diastereotópicos, levando à formação de dois pares de dupletos para cada um dos grupos CH_2 . Para o par $\text{H}_b\text{H}_{b'}$ a constante de acoplamento encontrada foi de 16,6 Hz e, para o par $\text{H}_d\text{H}_{d'}$, foi de 16,1 Hz.

Por fim, têm-se os sinais dos hidrogênios das duas metilas (**H_c** e **H_{c'}**), também oriundas da dimedona, que são visualizados como dois simpletos em 0,99 e 0,85 ppm.

Pela análise do espectro de RMN de C¹³ do híbrido **227a**, apresentado na Figura 60, foi possível confirmar a formação do produto pela presença dos sinais dos carbonos **C16** e **C17** do heterociclo triazólico, os quais são visualizados em 125,1 e 142,6 ppm, respectivamente.

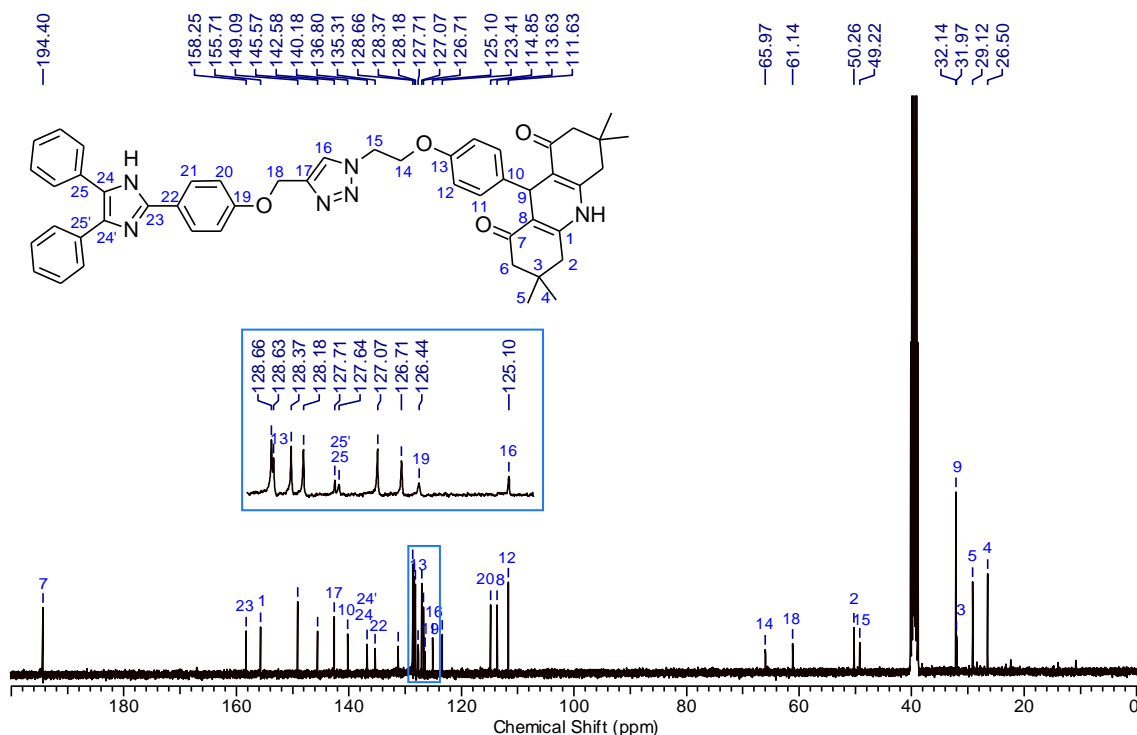


Figura 60. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do híbrido **227a**.

Foi possível identificar grande parte dos sinais dos carbonos presentes no espectro mostrado na Figura 60. Iniciando pelos mais blindados, encontram-se três sinais provenientes da dimedona, são eles: os dos carbonos das metilas axiais e equatoriais **C4** e **C5**, em 26,5 e 29,1 ppm, respectivamente, e do carbono quaternário **C3**, em 32,0 ppm. Em 32,1 ppm está o sinal do carbono benzílico da DHP (**C9**), o do **C15** em 49,2 ppm, o do carbono γ -carbonílico **C2** em 50,3 ppm e, provavelmente, o do α -carbonocarbonílico **C2** tenha saído junto com o sinal do DMSO. Os carbonos carbinólicos **C18** e **C14** aparecem em 61,1 e 66,0, respectivamente. Em 111,6 ppm podem ser visualizados os sinais dos carbonos terciários **C12** do anel aromático *para*-substituído da DHPM, em 113,6 ppm, o do carbono vinílico α -carbonila **C8** e, em 114,9 ppm, os dos carbonos *sp*² aromáticos **C20**. Na região ampliada da Figura 60, além do **C16**,

já mencionado anteriormente, têm se os sinais dos carbonos *ipso* **C19** e **C13** em 126,4 e 128,6 ppm, respectivamente, e também os carbonos **C25** e **C25'** na região de 127,5 a 127,8 ppm.

Seguindo com as atribuições, em 135,3 ppm aparece o sinal de **C22**, em 136,8 ppm os dos carbonos imidazólicos **C24** e **C24'**, e em 140,2 ppm o do **C10**. O carbono vinílico (**C1**) do heterociclo da DHP sai em 155,7 ppm, o carbono quaternário **C23** do núcleo imidazólico em 158,3 ppm e, por fim, visualiza-se o sinal mais desblindado, correspondente ao carbono carbonílico **C7**, com deslocamento químico de 194,4 ppm.

Capítulo 5: **Considerações Finais**

5. Considerações Finais

Para a preparação dos compostos híbridos de interesse foi necessário sintetizar alguns intermediários previamente, como as DHPMs cloradas (**209a,b**), via reação multicomponente de Biginelli, cujos rendimentos foram de 70 e 72%. Tais DHPMs foram utilizadas como precursoras para a síntese das DHPMs azidadas (**210a,b**), a partir de uma reação de substituição nucleofílica, e os rendimentos obtidos foram 88 e 91%. Os aldeídos propargilados (**214a-e**) e o aldeído bromado (**215**) foram sintetizados via O-alkilação, apresentando rendimentos de 80-95% e de 80%, respectivamente. A partir do bromoetoxibenzenalaldeído (**215**), preparou-se o aldeído azidado (**218**), com rendimento de 92%, por meio de uma reação de substituição nucleofílica.

De posse dos aldeídos propargilados (**214a-e**) e azidado (**218**) sintetizados, foram realizadas reações multicomponentes de Hantzsch e de Radziszewski para a obtenção das DHPs (**220a-j** e **221a,b**) e dos imidazóis propargilados (**223a-d**), respectivamente. Os rendimentos obtidos variaram de 50-74% para as DHPs e de 48-60% para os imidazóis.

Partindo das DHPMs, DHPs e imidazóis preparados, realizou-se a reação de cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I) entre compostos contendo a porção alcino e compostos contendo a porção azida, obtendo-se, assim, os produtos híbridos de interesse contendo o anel 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído conectando os compostos de partida.

Foram sintetizados, purificados e caracterizados 30 novos compostos híbridos com potenciais atividades biológicas. Dentre os produtos finais preparados, 11 são híbridos DHP-DHP (**224a-k**), 13 são DHP-DHPM (**225a-m**), quatro são imidazol-DHPM (**226a-d**) e dois são imidazol-DHP (**227a,b**), e os rendimentos foram de 50-86%, 51-88%, 50-80% e 56-60%, respectivamente.

Dessa forma, foi possível a obtenção de quatro grupos de compostos híbridos estruturalmente complexos, os quais são candidatos a apresentarem atividade biológica e atuarem como compostos multifuncionais, visto que são derivados de classes de moléculas amplamente conhecidas por suas atividades biológicas. Adicionalmente, os compostos híbridos sintetizados apresentam emissão de fluorescência, podendo ser explorados futuramente também quanto às suas propriedades fotofísicas.

Capítulo 6: **Parte Experimental**

6. Parte Experimental

6.1 Informações gerais

Exceto os reagentes preparados neste trabalho, os demais reagentes e solventes utilizados foram obtidos comercialmente. Apenas os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila foram destilados, e os outros solventes e reagentes foram utilizados sem purificação prévia.

A maioria dos compostos foi purificada por cromatografia de adsorção em coluna de sílica gel (230-400 mesh). O acompanhamento do desenvolvimento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se sílica gel 60 F254 com revelador para UV, suportada em placas de vidro, sendo empregados como reveladores, vapor de iodo e luz UV.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN¹H) e de Carbono (RMN¹³C) foram obtidos a partir dos aparelhos Inova, com frequências de 300 MHz para RMN de ¹H e 75 MHz para RMN de ¹³C, ou Bruker, com frequências de 400 MHz para RMN de ¹H e 100 MHz para RMN de ¹³C. Os espectros de RMN foram realizados empregando os solventes DMSO-*d*₆ ou CDCl₃, à temperatura ambiente. Para a padronização interna foi utilizado o sinal do tetrametilsilano (TMS), os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) foram medidas em hertz (Hz). A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN foi descrita da seguinte maneira: s (simpleto), sl (sinal largo), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de duplete) e m (multiplete).

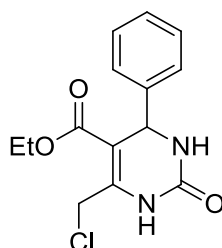
Para a obtenção dos espectros de absorção na região do infravermelho foram utilizados os aparelhos IR-ATR Bruker modelo Alpha P ou Shimadzu IRPrestige-21, com pastilhas de KBr, e as frequências de absorção foram expressas nas faixas de 4000 a 400 cm⁻¹ e 4000 a 500 cm⁻¹, respectivamente.

Os pontos de fusão das moléculas preparadas foram obtidos a partir de um medidor automático Buchi modelo M 565.

6.2 Procedimento geral para a síntese das 6-cloro-metildihidropirimidinonas (209a,b)²⁴⁵

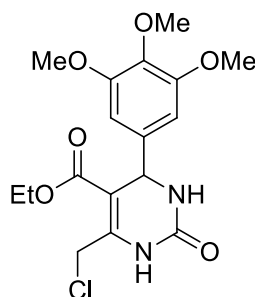
Foram adicionados, em um frasco de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, aldeído (**72a,c**, 5 mmol), 4-cloroacetato de etila (**21**, 5 mmol), ureia (**70**, 7,5 mmol) e ácido acético glacial (12,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento de 50 °C, por 48 horas. A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e vertida lentamente em água destilada (100 mL), promovendo a precipitação de um sólido que foi filtrado em um funil de Büchner equipado com um Kitasato, lavado com água, com solução saturada de NaHCO₃ e mais uma vez com água. Por fim, o produto sólido obtido foi seco sob pressão reduzida.

5-Etóxicarbonil-6-(2-clorometil)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (209a)



Rendimento: 72%; sólido bege claro; P.F. 200 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (sl, 1H), 7,64 (sl, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 5,22 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164,2; 152,1; 146,0; 144,0; 128,5; 127,6; 126,3; 101,8; 60,0; 53,9; 39,2; 13,9. IVTF-RTA (*v*_{máx.}, cm⁻¹): 3350, 3230, 3121, 2971, 1683, 1643, 1223, 1104, 730.

5-Etoxicarbonil-6-(2-clorometil)-4-(3,4,5-trimetóxfenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (209b)

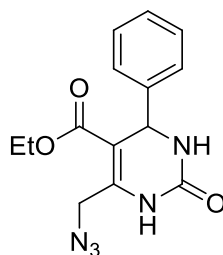


Rendimento: 70%; sólido bege; P.F. 244 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,50 (sl, 1H), 7,82 (sl, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,15 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 172,1; 164,3; 152,9; 152,1; 146,3; 139,4; 137,0; 103,5; 101,4; 60,0; 55,8; 53,8; 39,4; 21,1; 14,0. IVTF-RTA ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3318, 3210, 3098, 2936, 1686, 1643, 1220, 1123, 737.

6.3 Procedimento geral para a síntese de azido-metildihidropirimidinonas (210a,b)²⁴⁶

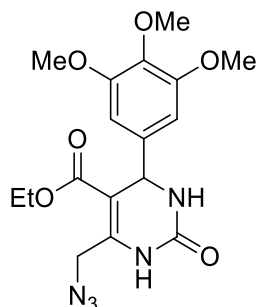
Foram adicionados, em um frasco de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, cloro-dihidropirimidinona (**209a,b**, 3 mmol), NaN_3 (**211**) (3,6 mmol), acetona (7,5 mL) e água destilada (3 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento de 60 °C, por aproximadamente 4 horas, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida originando um sólido, que foi lavado com água em um funil de Büchner equipado com um Kitasato. Por fim, o produto sólido obtido foi seco sob pressão reduzida.

6-(2-Azidometil)-5-etóxicarbonil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (210a)



Rendimento: 88%; sólido bege claro; P.F. 111 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,47 (sl, 1H), 7,88 (sl, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 3H), 5,21 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 164,7; 152,0; 144,4; 144,1; 128,6; 127,7; 126,4; 102,4; 60,1; 54,1; 48,0; 13,9. IVTF-RTA ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3362, 3233, 3113, 2974, 2097, 1690, 1639, 1221, 1092.

6-(2-Azidometil)-5-etóxicarbonil-4-(3,4,5-trimetóxifenil)-3,4-dihidropirimidin-(1H)-2-ona (210b)

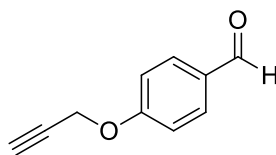


Rendimento: 91%; sólido branco. P.F. 177 °C. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,45 (sl, 1H), 7,83 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,19 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,07 (qd, $J = 7,0$ e 1,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 164,7; 152,9; 151,9; 144,5; 139,6; 137,0; 103,6; 102,1; 60,1; 60,0; 55,8; 54,1; 48,0; 14,0. IVTF-RTA ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3321, 3209, 3116, 2939, 2841, 2095, 1683, 1633, 1224, 1125.

6.4 Procedimento geral para a síntese de aldeídos propargilados (214a-e)²⁴⁷

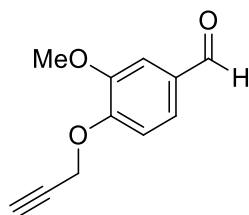
Foram adicionados, em um balão equipado com refluxo, 10 mmol de aldeído (**72**), 15 mmol de brometo de propargila (solução 80% m/m em tolueno) (**212**), 20 mmol de K_2CO_3 e 25 mL de acetona. Essa mistura reacional foi submetida a agitação sob refluxo, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, foi realizada uma filtração simples, para a separação dos sólidos, e o filtrado foi evaporado, sob pressão reduzida, para a obtenção dos aldeídos propargilados. O aldeído **214c** foi purificado via cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando misturas de acetato de etila/hexano como eluentes.

4-Prop-2-inilóxi-benzaldeído (214a)



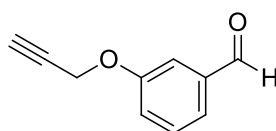
Rendimento: 95%; sólido branco; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,91 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 190,7; 162,3; 131,8; 130,6; 115,2; 77,5; 76,3; 55,9. IVTF ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3413, 3214, 2834, 2744, 1686, 1606, 1256, 827.

3-Metóxi-4-prop-2-inilóxi-benzaldeído (214b)



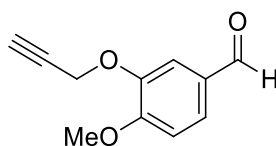
Rendimento: 85%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,87 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,3$ e 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,57 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,9; 152,0; 149,9; 130,8; 126,2; 112,5; 109,4; 77,4; 76,7; 56,5; 56,0. IVTFRTA ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3225, 2936, 2836, 2123, 1669, 1508, 1257, 1126, 1015.

3-Prop-2-inilóxi-benzaldeído (214c)



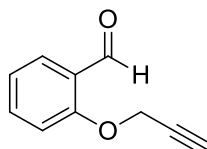
Rendimento: 80%; óleo transparente; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,98 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 1H), 4,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 191,7; 157,9; 137,6; 130,0; 123,9; 121,9; 113,4; 77,8; 76,1; 55,8. IVTF ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3284, 3069, 2836, 2733, 2123, 1701, 1588, 1266, 1038.

4-Metóxi-3-prop-2-inilóxi-benzaldeído (214d)



Rendimento: 93%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,88 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,7; 154,9; 147,3; 129,9; 127,3; 112,0; 110,9; 77,7; 76,4; 56,6; 56,2. IVTF ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3266, 3003, 2852, 2124, 1679, 1563, 1265, 1134, 1000.

2-Prop-2-inilóxi-benzaldeído (214e)

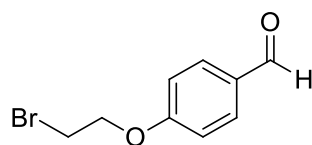


Rendimento: 90%; sólido branco; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,49 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,8$ e $2,0$ Hz, 1H), 7,57 (ddd, $J = 8,5$, $7,3$, e $2,0$, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 4,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 189,4; 159,6; 135,6; 128,4; 125,4; 121,6; 113,1; 77,6; 76,4; 56,3. IVTF ($\nu_{\text{máx.}}$, cm^{-1}): 3266, 2879, 2119, 1686, 1599, 1227, 756.

6.5 Procedimento geral para a síntese do bromoetoxi-benzaldeído (215)^{249,251}

Foram adicionados, em um frasco de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, 4-hidroxi-benzaldeído (**72b**, 5 mmol), 1,2-dibromoetano (**216**, 40 mmol), K_2CO_3 (10 mmol) e acetona (25 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento de 70°C , por 20h horas, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, adicionou-se água e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando misturas de hexano/acetato de etila como eluentes.

4-(2-bromoetóxi) benzaldeído (215)

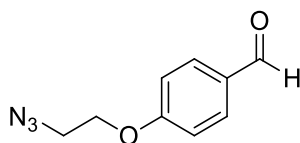


Rendimento: 90%; sólido branco; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,90 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,7; 163,0; 132,0; 130,4; 114,8; 67,9; 28,4.

6.6 Procedimento geral para a síntese do benzaldeído azidado (218)²⁵³

Foram adicionados, em um balão equipado com condensador de refluxo, 4-(2-bromoetóxi)benzaldeído (**215**, 1 mmol), NaN_3 (**211**, 1,5 mmol) e dimetilformamida (0,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento de 100 °C, por 1 hora, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, adicionou-se água e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto puro foi obtido na forma de um óleo transparente.

4-(2-azidoetóxi)benzaldeído (218)

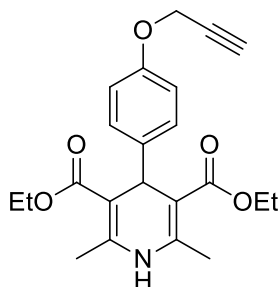


Rendimento: 92 %; óleo transparente; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,91 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,24 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190,7; 163,1; 132,0; 130,5; 114,8; 67,2; 50,0.

6.7 Procedimento geral para a síntese das dihidropirimidinas (220 e 221)

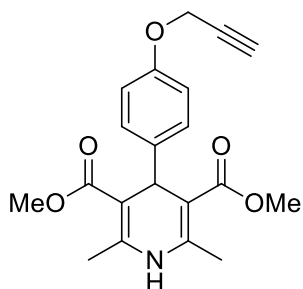
Foram adicionados, em um frasco de fundo redondo equipado com condensador de refluxo, aldeído propargilado (**214**) ou azidado (**218**) (1 mmol), composto 1,3-dicarbonílico (**32**, 2 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (**219**, 3 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%) e isopropanol (2,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo, por 24 horas, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando misturas de hexano/acetato de etila como eluentes.

Dietil 2,6-dimetil-4-(4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (220a)



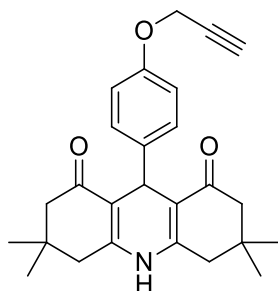
Rendimento: 57 %; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,67 (sl, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,17-4,02 (m, 4H), 2,50 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 167,6; 155,9; 143,6; 141,2; 129,0; 114,1; 104,3; 78,9; 75,2; 59,7; 55,8; 38,8; 19,5; 14,2.

Dimetil 2,6-dimetil-4-(4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (220b)



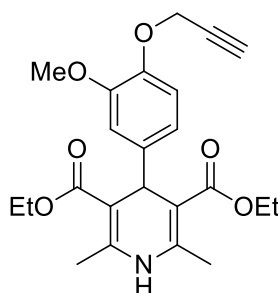
Rendimento: 64%; sólido amarelo claro; P.F. 192-194 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,69 (sl, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,64 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,51 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 2,33 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168,0; 156,0; 144,0; 140,8; 128,6; 114,3; 104,0; 78,9; 75,3; 55,7; 51,0; 38,4; 19,6.

3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (220c)



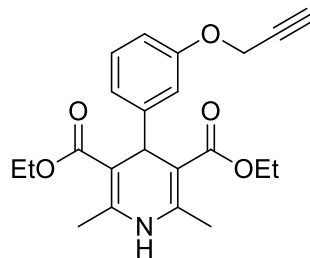
Rendimento: 59 %; sólido bege claro; P.F. 213-214 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (sl, 1H); 7,28-7,25 (m, 2H); 6,81-6,79 (m, 2H); 5,05 (s, 1H); 4,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H); 2,46 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); 2,32-2,13 (m, 8H); 1,07 (s, 6H); 0,96 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 195,9; 155,9; 148,7; 140,0; 128,9; 114,2; 113,4; 78,8; 75,3; 55,8; 50,9; 40,8; 32,7; 32,6; 29,5; 27,2.

Dietil 4-(3-metóxi-4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (220d)



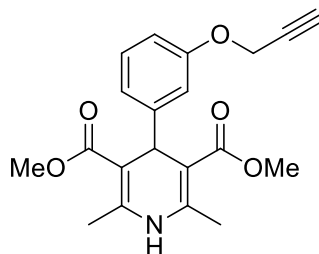
Rendimento: 52%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,3$ e 2,0 Hz, 1H), 5,67 (sl, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (t, $J = 2,4$ Hz, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167,7; 148,7; 145,1; 143,8; 142,1; 119,7; 113,8; 112,2; 104,0; 78,9; 75,5; 59,7; 56,7; 55,7; 39,1; 19,5; 14,3.

Dietil 2,6-dimetil-4-(3-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (220e)



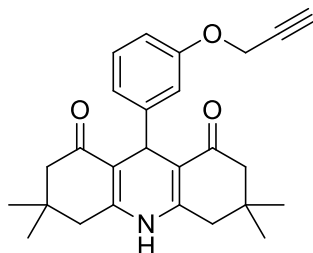
Rendimento: 59%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,95 (dt, $J = 7,6$ Hz e 1,2 Hz, 1H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,75 (ddd, $J = 8,2$ Hz, 2,6 H, z e 1,0 Hz, 1H), 5,73 (sl, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,64 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 4,14-4,06 (m, 4H), 2,51 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 2,33 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 2,1$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167,5; 157,4; 149,4; 144,0; 128,6; 121,5; 115,0; 111,8; 103,9; 78,8; 75,2; 59,7; 55,7; 39,5; 19,6; 14,3.

Dimetil 2,6-dimetil-4-(3-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (220f)



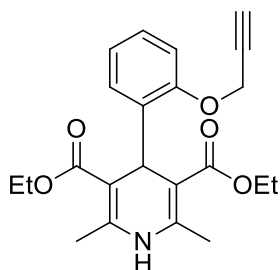
Rendimento: 58%; sólido bege claro; P.F. 187-189 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,76 (ddd, $J = 8,2$, 2,6 e 1,0 Hz, 1H), 5,72 (sl, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,51 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,34 (s, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167,9; 157,5; 149,0; 144,4; 128,9; 121,0; 114,6; 111,9; 103,6; 78,8; 75,3; 55,7; 51,0; 39,1; 19,6.

3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (220g)



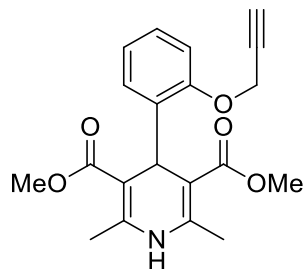
Rendimento: 55%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (sl, 1H), 7,12 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,70 (ddd, $J = 8,1, 2,6$ e $0,9$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,35-2,15 (m, 8H), 1,08 (s, 6H), 0,98 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 196,0; 157,6; 157,4; 150,1; 148,0; 129,0; 128,9; 128,8; 121,5; 115,0; 113,7; 113,0; 111,9; 78,8; 75,5; 75,4; 55,9; 55,8; 50,6; 40,6; 33,5; 32,6; 29,4; 28,2; 28,1; 27,1.

Dietil 2,6-dimetil-4-(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (220h)



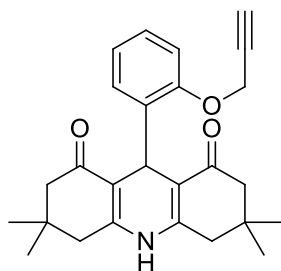
Rendimento: 56%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,25 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 5,74 (sl, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,48 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168,0; 165,0; 144,1; 135,7; 131,7; 127,2; 120,7; 112,0; 102; 79,5; 74,5; 59,4; 55,9; 36,8; 19,5; 14,1; 13,5.

Dimetil 2,6-dimetil-4-(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (220i)



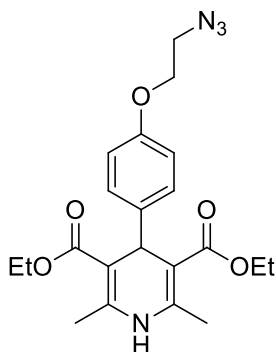
Rendimento: 50%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24 (dd, $J = 8,1$ e $1,8$ Hz, 1H), 7,14-7,09 (1H, m), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,75 (sl, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,61 (s, 6H), 2,49 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,29 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168,4; 155,4; 144,1; 135,9; 130,8; 127,2; 121,1; 112,1; 102,6; 79,5; 74,6; 55,9; 50,8; 35,8; 19,4.

3,3,6,6-tetrametil-9-(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (220j)



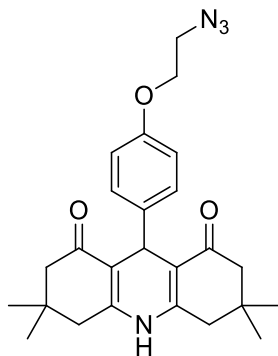
Rendimento: 54%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (dd, $J = 7,4$ Hz e $1,6$ Hz, 1H), 7,20 (sl, 1H), 7,08 (td, $J = 7,7$ Hz e $1,7$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J = 7,4$ Hz e $0,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,6 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 2,23 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 2,20 (d, $J = 16,4$ Hz, 2H), 2,10 (d, $J = 16,4$ Hz, 2H), 1,06 (s, 6H), 0,94 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 195,8; 156,3; 150,3; 133,6; 132,6; 127,3; 120,9; 111,6; 111,3; 79,5; 75,3; 55,9; 50,7; 40,8; 33,0; 32,5; 29,7; 26,7.

Dietil 4-(4-(2-azidoetóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (221a)



Rendimento: 65%; óleo transparente; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,80 (sl, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 6H), 3,56 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167,6; 156,5; 143,5; 141,0; 129,1; 113,9; 104,3; 66,9; 59,7; 50,2; 38,8; 19,6; 14,3.

9-(4-(2-azidoetóxi)fenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacrididina-1,8(2H-5H)-diona (221b)

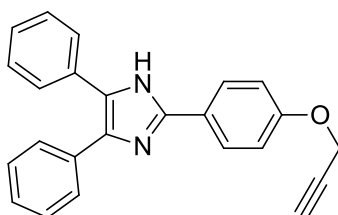


Rendimento: 74 %; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (sl, 1H), 7,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,01 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,33-2,13 (m, 8H), 1,07 (s, 6H), 0,96 (s, 6H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 195,8; 156,3; 148,2; 139,7; 129,0; 113,9; 113,5; 66,7; 50,8; 50,1; 40,8; 32,8; 32,6; 29,5; 27,1.

6.8 Procedimento geral para a síntese dos imidazóis propargilados (223a-d)¹⁹⁸

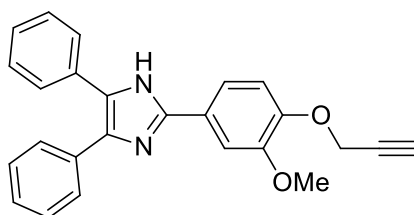
Foram adicionados, em um balão equipado com condensador de refluxo, aldeído propargilado (**214**, 1 mmol), composto 1,2 dicarbonílico (**158** ou **122**, 1 mmol), NH₄OAc (**22**, 4 mmol), SnCl₂·2H₂O (10 mol%) e etanol (4mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, adicionou-se água (4 mL) e realizou-se uma filtração à vácuo. Em seguida, o sólido foi lavado com uma mistura H₂O/EtOH (7:3, v:v) gelada. Nos compostos **223a**, **223b** e **223d**, foi realizada mais uma lavagem, dessa vez com pequenas porções de éter gelado, e o sólido foi seco sob pressão reduzida. No composto **223c**, após a lavagem com a mistura H₂O/EtOH (7:3, v:v) gelada, o sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando misturas de diclorometano/acetato de etila como eluentes. Por fim, os compostos **223a** e **223c** foram recristalizados em etanol.

4,5-difenil-2-(4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1H-imidazol (223a)



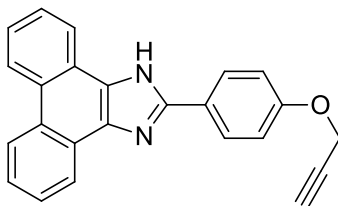
Rendimento: 59%; cristal branco, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,55 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,59-7,10 (m, 10H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H); RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,3; 145,5; 128,6; 128,2; 127,7; 127,1; 126,6; 123,8; 115,0; 79,2; 78,4; 55,5.

2-(3-metóxi-4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (223b)



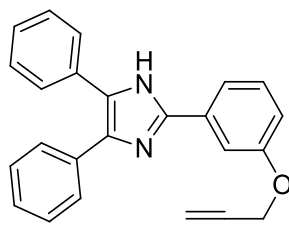
Rendimento: 50%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,55 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,3$ e 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,17 (m, 10H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 149,2; 146,7; 145,5; 128,3; 127,1; 124,2; 117,6; 114,1; 109,1; 79,2; 78,4; 56,1; 55,6.

2-(4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol (223c)



Rendimento: 60%; cristal bege; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13,33 (sl, 1H), 8,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 8,56 (sl, 2H), 8,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,73 (sl, 2H), 7,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 3,65 (sl, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 158,1; 149,1; 127,7; 127,5; 127,1; 125,1; 123,8; 121,9; 115,3; 79,1; 78,5; 55,6.

4,5-difenil-2-(3-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)-1H-imidazol (223d)



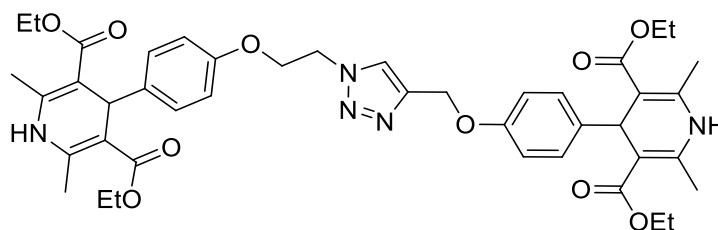
Rendimento: 48%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,79 (sl, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 7,44-7,29 (m, 7H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,61 (t, 2,3 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 157,5; 145,1; 131,4; 129,9; 128,5; 127,8; 127,3; 118,4; 114,9; 111,5; 79,2; 78,3; 55,6.

6.9 Procedimento geral para a síntese dos híbridos dihidropiridina-dihidropiridina (**224**), dihidropiridina-dihidropirimidinona (**225**), imidazol-dihidropirimidinona (**226**) e imidazol-dihidropiridina (**227**)²⁵⁶

Foram adicionados em um frasco de fundo redondo, o composto azidado (0,2 mmol), o composto propargilado (0,2 mmol), diclorometano (2 mL), água (2 mL), CuSO₄.5H₂O (10 mol%) e ascorbato de sódio (20 mol%). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, foi adicionado EDTA 0,1 M (4 mL) e foram realizadas extrações com CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl, foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluentes misturas de hexano/acetato de etila e acetato de etila/metanol, no caso dos híbridos DHP-DHP (**224**) e DHP-DHPM (**225**), ou diclorometano/acetato de etila, no caso dos híbridos imidazol-DHPM (**226**) e imidazol-DHP (**227**).

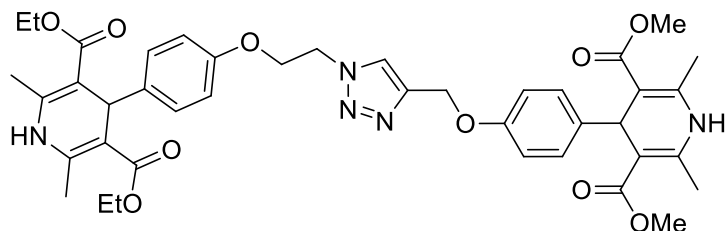
6.9.1 Híbridos dihidropiridina-dihidropiridina (**224a-k**)

Dietil 4-(4-((1-(2-(4-(3,5-bis(etóxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenóxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (224a**)**



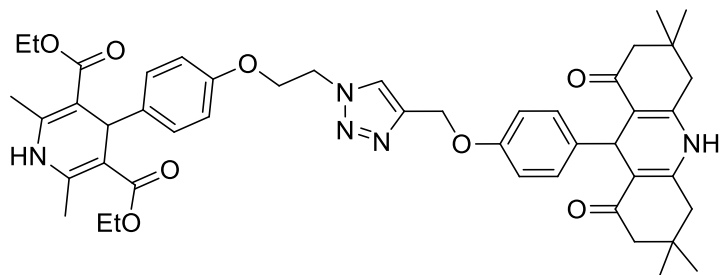
Rendimento: 68%; sólido bege claro; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,83 (sl, 1H), 5,78 (sl, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,72 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,12-4,05 (m, 8H), 2,32 (s, 12H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 12H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167,7; 167,6; 156,6; 156,1; 143,8; 143,7; 141,5; 140,9; 129,1; 129,0; 114,1; 113,9; 104,2; 104,1; 66,3; 62,0; 59,7; 59,6; 49,9; 38,7; 38,6; 19,5; 19,4; 14,3.

Dietil 4-(4-(2-(4-((4-(3,5-bis(metóxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (224b)



Rendimento: 82%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,00 (sl, 1H), 5,87 (sl, 1H), 4,72 (t, (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,29 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,13-4,04 (m, 4H), 3,64 (s, 6H), 2,32 (s, 12H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168,1; 167,7; 156,6; 156,1; 144,2; 144,3; 143,9; 141,5; 140,5; 129,1; 128,6; 123,9; 114,3; 113,9; 104,0; 103,8; 66,3; 61,9; 59,7; 50,9; 49,9; 38,7; 38,3; 19,5; 19,4; 14,2.

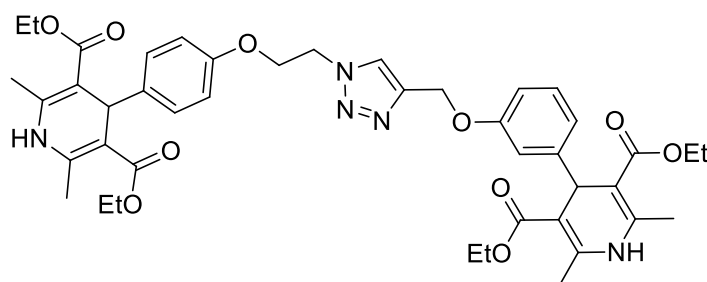
Dietil 2,6-dimetil-4-(4-(2-(4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (224c)



Rendimento: 50%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (sl, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,52 (sl, 1H), 5,06-5,01 (m, 3H), 4,92 (s, 1H), 4,70 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,12-4,03 (m, 4H), 2,33-2,10 (m, 14H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,90 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 196,0; 195,9; 167,8; 156,3; 156,2; 156,0; 149,2; 149,0; 144,5; 144,4; 144,1; 141,6; 140,0; 139,9; 129,4; 129,1; 129,0; 128,9; 124,1; 114,6; 114,1; 114,0; 113,9; 113,3; 113,2; 103,6; 66,4; 66,2; 62,4; 61,6; 59,6;

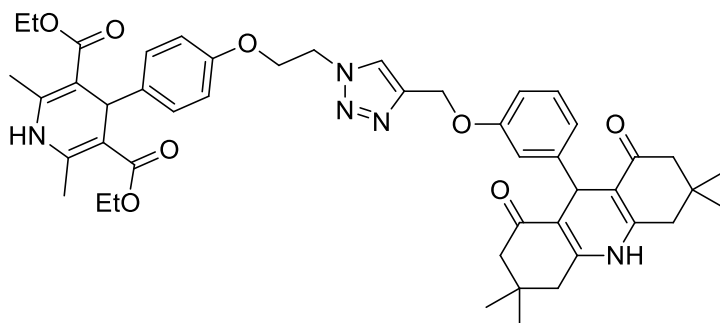
50,8; 49,9; 49,6; 40,6; 40,5; 38,6; 32,8; 32,7; 32,5; 29,5; 29,4; 27,1; 19,3; 14,3; 13,7.

Dietil 4-(3-((1-(2-(4-(3,5-bis(etóxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)fenóxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (224d)



Rendimento: 71%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,75 (dd, $J = 7,8$ e 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,28 (sl, 1H), 6,10 (sl, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,71 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,14-4,02 (m, 8H), 2,31 (s, 6H), 2,29 (s, 6H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 12H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167,7; 158,1; 156,0; 149,5; 144,4; 144,3; 143,9; 141,4; 129,1; 128,5; 124,0; 121,1; 114,6; 113,9; 111,9; 104,0; 103,5; 66,2; 61,6; 59,7; 9,8; 39,4; 38,8; 19,4; 14,2.

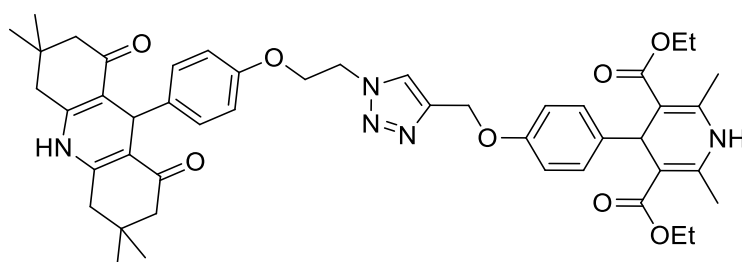
Dietil 2,6-dimetil-4-(4-(2-(4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (224e)



Rendimento: 86%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 3H), 5,11 (sl, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,69 (sl, 2H), 4,26 (sl, 2H), 4,14-4,02

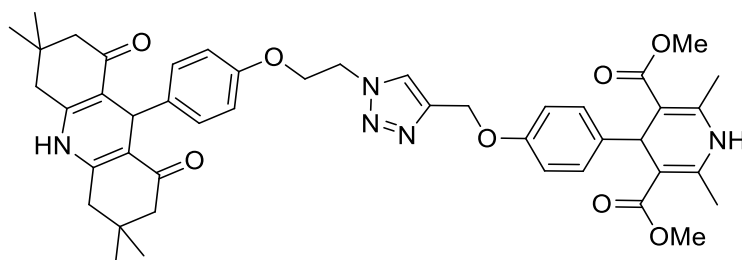
(m, 4H), 2,34-2,10 (m, 14H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,03 (s, 6H), 0,92 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 195,8; 167,9; 157,9; 156,1; 149,1; 148,2; 144,4; 141,5; 129,5; 129,0; 128,9; 124,4; 114,4; 114,0; 113,0; 112,5; 103,7; 66,2; 61,5; 59,7; 50,8; 49,8; 40,7; 40,6; 38,7; 33,6; 32,6; 29,3; 29,2; 27,3; 27,2; 19,3; 14,3; 13,7.

Diethyl 2,6-dimetil-4-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (224f)



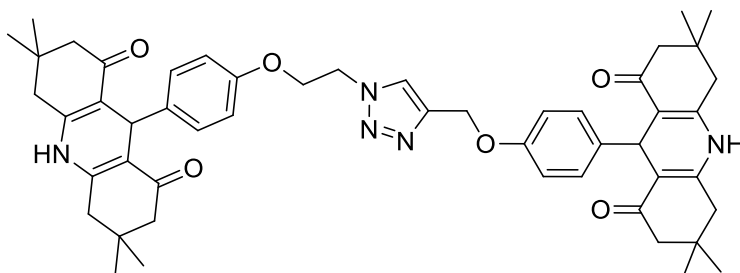
Rendimento: 69%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,24 (sl, 1H), 8,76 (sl, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 4H), 6,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,73-4,70 (m, 3H), 4,30 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,05-3,92 (m, 4H), 2,43 (d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 2,30 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,96 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,13 (6H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,00 (s, 6H), 0,85 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 194,3; 167,0; 156,3; 155,7; 149,0; 145,0; 142,8; 140,8; 140,1; 128,6; 128,3; 124,8; 113,9; 113,6; 111,6; 102,0; 68,5; 65,9; 60,9; 58,9; 55,8; 50,2; 49,1; 37,9; 32,1; 31,9; 29,7; 29,6; 29,1; 26,5; 18,2; 14,2.

Dimetil 2,6-dimetil-4-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (224g)



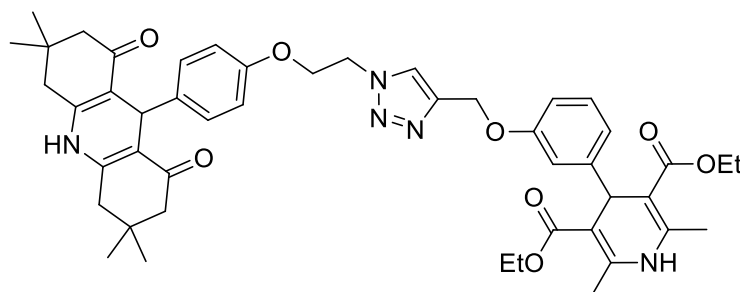
Rendimento: 57%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,23 (sl, 1H), 8,83 (sl, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 4H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,71 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,30 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,43 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 2,30 (d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,15 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,97 (d, $J = 16,4$ Hz, 2H), 1,00 (s, 6H), 0,86 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 194,3; 167,4; 156,4; 155,7; 149,0; 145,4; 142,8; 140,4; 140,1; 128,6; 127,9; 124,8; 114,1; 113,6; 111,6; 101,7; 65,9; 60,9; 50,6; 50,2; 49,1; 37,6; 32,1; 31,9; 29,1; 26,5; 18,2.

3,3,6,6-tetrametil-9-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (224h)



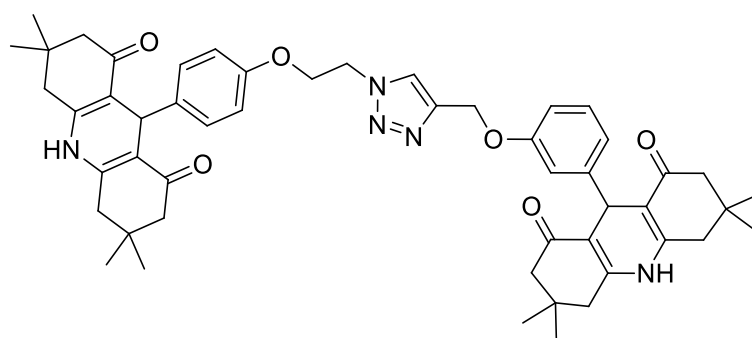
Rendimento: 60%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,24 (sl, 1H), 9,23 (sl, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,30 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,43 (d, $J = 17,1$ Hz, 4H), 2,34-2,28 (m, 4H), 2,18-2,13 (m, 4H), 2,00-1,95 (m, 4H), 1,0 (s, 12H), 0,87 (s, 6H), 0,86 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 194,9; 194,8; 156,5; 156,1; 149,6; 149,5; 143,3; 140,6; 140,3; 129,1; 129,0; 125,3; 114,1; 112,1; 112,0; 66,4; 61,3; 50,7; 49,6; 32,6; 32,4; 32,3; 29,6; 27,0; 26,9.

Dietil 2,6-dimetil-4-(3-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (224i)



Rendimento: 58%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,41 (sl, 1H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,91 (sl, 2H), 6,74 (dd, $J = 8,2$ e $2,2$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,99 (sl, 2H), 4,67 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,12-4,03 (m, 4H); 2,36-2,09 (m, 14H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,93 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 195,8; 195,7; 167,8; 166,8; 158,1; 155,8; 154,7; 149,8; 148,4; 144,9; 144,2; 143,4; 140,3; 137,0; 129,6; 129,2; 128,4; 127,9; 124,1; 121,3; 120,9; 115,8; 114,8; 114,3; 113,9; 113,4; 111,7; 103,3; 99,9; 66,0; 61,9; 61,8; 61,6; 59,6; 50,7; 49,9; 40,8; 32,9; 32,6; 29,5; 27,1; 21,8; 19,3; 14,3; 13,6.

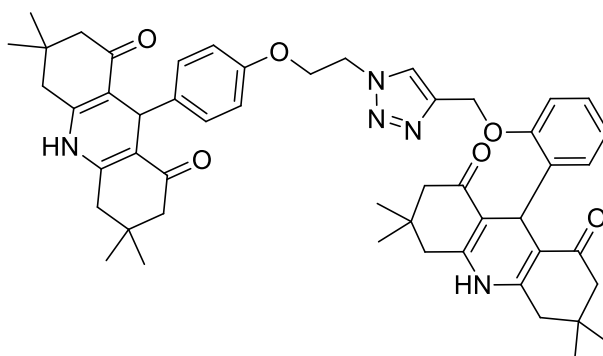
3,3,6,6-tetrametil-9-(3-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (224j)



Rendimento: 76%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,30 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,08-7,03 (m, 3H), 6,76-6,70 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,72 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,31 (t, $J = 5,0$

Hz, 2H), 2,45-2,28 (m, 8H), 2,16 (d, $J = 16,1$ Hz, 4H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,00 (s, 12H), 0,87 (s, 6H), 0,86 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 194,4; 157,5; 155,7; 149,4; 149,1; 148,7; 142,7; 140,1; 128,6; 125,0; 120,3; 114,6; 113,6; 111,6; 111,2; 111,1; 65,9; 60,8; 50,2; 49,2; 32,8; 32,2; 32,1; 31,9; 29,12; 29,0; 26,6; 26,5.

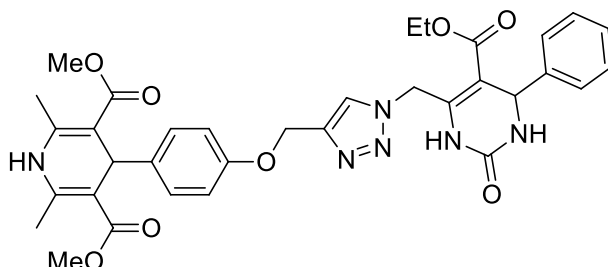
3,3,6,6-tetrametil-9-(2-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (224k)



Rendimento: 54%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,29 (sl, 1H), 8,65 (sl, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,77 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,33 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,43 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 2,29 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 2,27 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 2,15 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 2,09 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 2,06 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,95 (d, $J = 15,9$ Hz, 2H), 1,85 (d, $J = 15,9$ Hz, 2H), 0,99 (s, 6H), 0,92 (s, 6H), 0,85 (s, 6H), 0,80 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 194,3; 194,1; 154,4; 155,7; 149,5; 149,1; 143,3; 140,2; 134,5; 131,6; 128,6; 126,6; 124,8; 119,6; 113,7; 112,0; 111,6; 110,2; 66,1; 61,4; 50,4; 50,3; 49,2; 32,1; 31,9; 31,2; 29,6; 29,1; 26,5; 26,4.

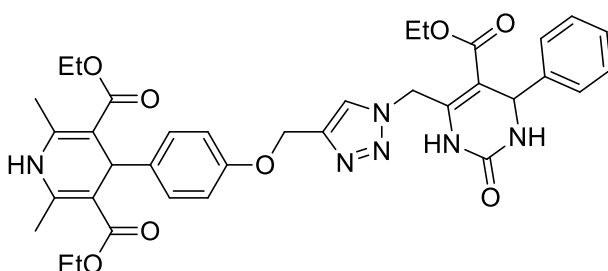
6.9.2 Híbridos dihidropiridina-dihidropirimidinona (225a-m)

Dimetil 4-(4-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225a)



Rendimento: 56%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (sl, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 5H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,13 (d, $J = 14,9$ Hz, 2H), 5,83 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,09 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,63 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168,1; 168,1; 164,8; 164,8; 156,6; 152,3; 144,6; 144,4; 142,7; 141,4; 140,6; 129,1; 128,9; 128,8; 128,7; 128,3; 128,3; 126,6; 126,6; 124,0; 114,2; 104,3; 103,7; 61,9; 61,0; 60,9; 55,7; 50,9; 47,9; 38,3; 19,4; 14,0; 13,9.

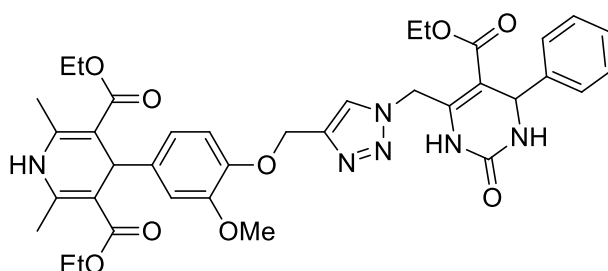
Dietil 4-(4-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225b)



Rendimento: 70%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (sl, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 5H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,02 (sl, 1H), 5,90 (sl, 1H), 5,85 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN

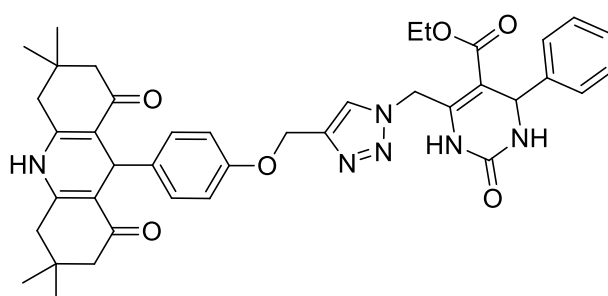
de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 164,8; 159,7; 152,8; 152,0; 143,6; 142,6; 141,2; 129,3; 129,0; 128,9; 128,9; 128,4; 126,6; 126,6; 124,2; 115,0; 114,0; 104,4; 104,3; 104,1; 62,7; 61,9; 61,0; 59,7; 55,7; 47,9; 38,7; 20,6; 19,5; 18,6; 14,3; 14,0; 13,7.

Dietil 4-(4-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-i)metóxi)-3-metóxfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225c)



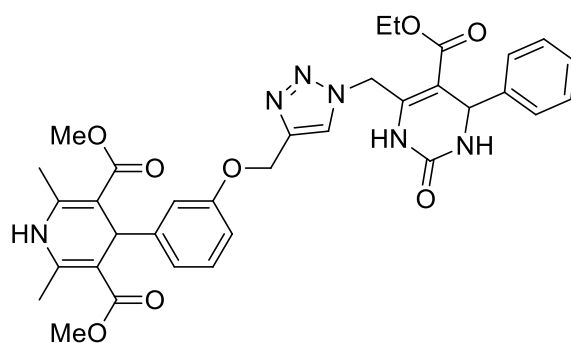
Rendimento: 78%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (sl, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 5H), 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,76 (dd, $J = 8,3$ e $2,0$ Hz, 1H), 5,93 (sl, 1H), 5,89 (sl, 1H), 5,84 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,16- 4,04 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167,8; 167,7; 164,7; 152,2; 148,6; 145,9; 144,8; 144,0; 143,9; 142,7; 141,8; 141,3; 128,8; 128,2; 126,6; 124,2; 119,8; 113,8; 112,2; 104,2; 103,9; 63,1; 60,8; 59,7; 55,7; 47,7; 38,9; 19,4; 14,3; 13,9.

Etil 2-oxo-4-fenil-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (225d)



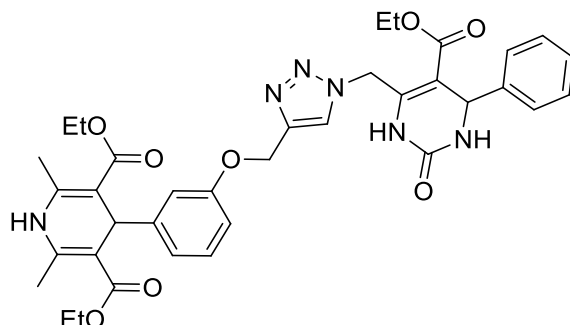
Rendimento: 64%; sólido bege; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,59 (sl, 1H), 9,26 (sl, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (sl, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,67 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,44 (d, $J = 17,0$ Hz, 2H), 2,32 (d, $J = 17,0$ Hz, 2H), 2,16 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,98 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,00 (s, 6H), 0,87 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 194,4; 164,5; 156,0; 151,8; 149,1; 143,9; 143,1; 142,6; 139,9; 128,5; 127,6; 126,4; 124,9; 113,6; 111,6; 102,9; 60,8; 60,0; 54,1; 50,3; 47,9; 32,2; 31,9; 29,1; 26,6; 13,8.

Dimetil 4-(3-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225e)



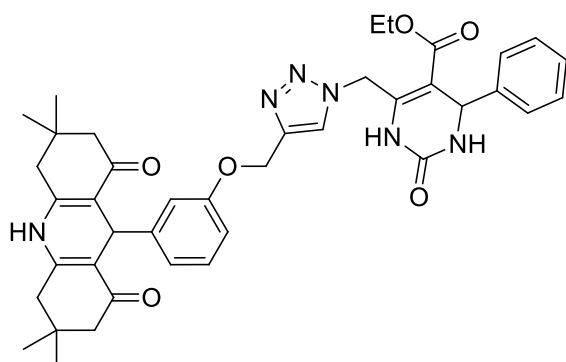
Rendimento: 57%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,26 (sl, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 5H), 7,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,86 (sl, 1H), 6,75 (dd, $J = 7,9$ e 2,1 Hz, 1H), 6,29 (sl, 1H), 6,03 (sl, 1H), 5,84 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 14,9$ Hz), 5,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,64 (6H), 2,31 (s, 6H), 1,15 (t, $J = 7,9$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168,1; 168,0; 164,7; 158,1; 149,2; 144,9; 142,7; 141,3; 128,9; 128,8; 128,4; 128,3; 126,7; 126,6; 120,8; 113,9; 112,4; 104,4; 103,2; 61,0; 55,7; 53,5; 51,0; 39,1; 19,4; 13,9.

Dietil 4-(3-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225f)



Rendimento: 88%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (sl, 1H), 7,90 (sl, 1H), 7,29-7,23 (m, 5H), 7,10 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,88 (sl, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,1$ e $1,9$ Hz, 1H), 6,50 (sl, 1H), 6,25 (sl, 1H), 5,83 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,14 (sl, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,11-4,03 (m, 6H), 2,30 (s, 6H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (4100 MHz, CDCl_3): δ 167,7; 167,6; 164,8; 164,7; 158,2; 158,1; 149,6; 144,5; 142,7; 129,9; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 126,6; 126,5; 121,3; 114,2; 112,4; 104,4; 104,3; 103,6; 62,6; 61,0; 60,9; 59,7; 55,7; 39,4; 19,4; 14,3; 14,0; 13,9; 13,5.

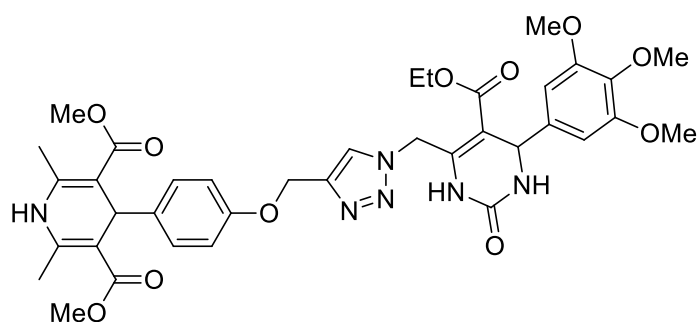
Etil 2-oxo-4-fenil-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (225g)



Rendimento: 85%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,60 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (sl, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 3H), 5,69 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 13,9$ Hz,

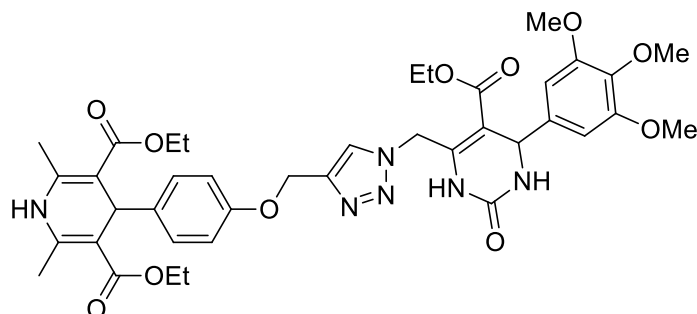
1H), 5,23 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,44 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 2,35 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 2,17 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 2,01 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,01 (s, 6H), 0,88 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 194,5; 164,5; 157,6; 151,8; 149,5; 148,7; 143,9; 143,1; 142,5; 128,6; 128,5; 127,7; 126,5; 125,0; 120,4; 114,7; 11,3; 111,0; 103,0; 60,8; 60,1; 54,2; 50,3; 48,0; 32,8; 32,2; 29,0; 26,6; 13,9.

Dimetil 4-(4-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-(3,4,5-trimetóxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225h)



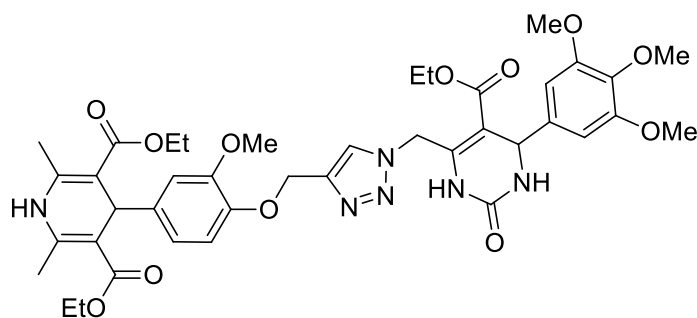
Rendimento: 64%; sólido branco; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,60 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (sl, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,82 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,00 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,54 (s, 6H), 2,25 (s, 6H), 1,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 167,4; 164,4; 156,4; 152,9; 151,7; 145,4; 143,5; 142,5; 140,5; 139,4; 136,8; 128,0; 125,2; 114,1; 103,6; 102,2; 101,8; 60,8; 60,0; 59,9; 55,8; 54,2; 50,6; 48,2; 37,6; 18,2; 13,9.

Dietil 4-(4-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-(3,4,5-trimetóxicifenil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225i)



Rendimento: 74%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (sl, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,43 (s, 2H), 5,92 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,90 (sl, 1H), 5,77 (sl, 1H), 5,56 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,16-4,05 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 167,7; 164,7; 156,5; 153,5; 152,1; 143,8; 141,5; 141,0; 138,3; 137,8; 129,0; 123,9; 113,9; 104,1; 103,4; 61,8; 61,0; 60,8; 59,7; 56,1; 55,9; 48,05; 38,7; 19,5; 14,3; 14,1; 13,7.

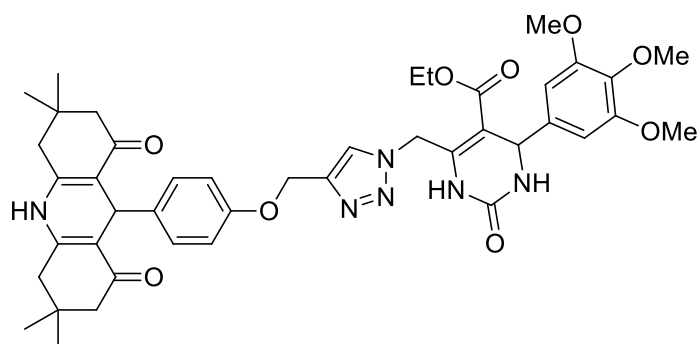
Dietil 4-(4-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-(3,4,5-trimetóxicifenil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-metóxicifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225j)



Rendimento: 51%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (sl, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,1$ e $1,8$ Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 5,95 (sl, 1H), 5,90 (sl, 1H), 5,85 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,17-4,05 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 2,33 (s, 3H),

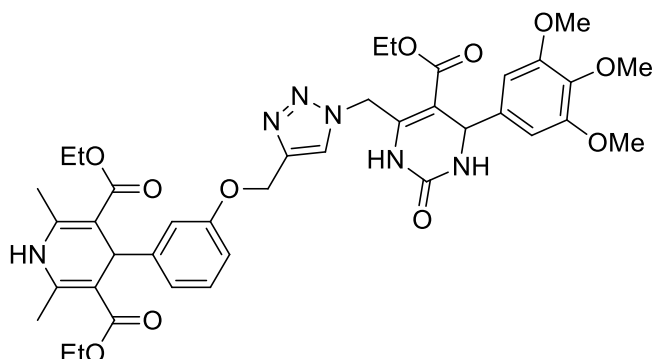
2,31 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167,7; 167,6; 164,7; 153,5; 153,4; 152,0; 148,6; 145,9; 144,8; 144,0; 143,9; 141,8; 141,4; 138,4; 137,7; 124,4; 119,8; 113,8; 112,1; 104,0; 103,9; 103,8; 103,4; 63,1; 60,9; 60,8; 59,7; 56,1; 55,9; 55,7; 47,9; 38,9; 19,5; 19,4; 14,3; 14,1; 13,7.

Etil 2-oxo-6-((4-((4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetóxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (225k)



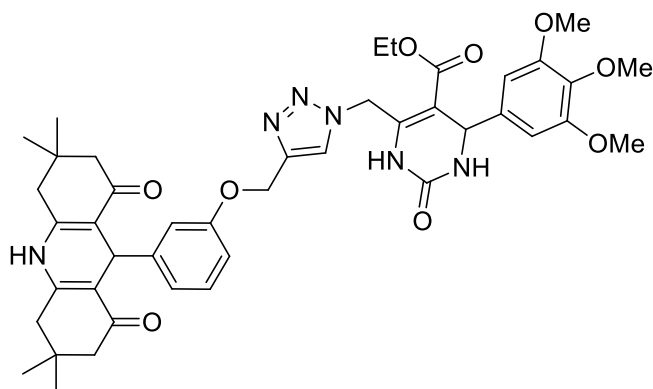
Rendimento: 53%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,60 (sl, 1H), 9,27 (sl, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (sl, 1H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,82 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,00 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 2,31 (d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 2,16 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,98 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,00 (s, 6H), 0,86 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 194,5; 164,5; 156,0; 152,9; 151,7; 149,2; 143,5; 142,6; 139,9; 139,5; 136,8; 128,6; 125,2; 113,6; 111,7; 103,5; 102,2; 60,1; 60,0; 59,9; 55,8; 54,2; 50,3; 48,2; 32,2; 31,9; 29,1; 28,6; 14,0.

Dietil 4-(3-((1-((5-(etóxicarbonil)-2-oxo-6-(3,4,5-trimetóxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (225l)



Rendimento: 73%; sólido amarelo claro; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,86 (sl, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,0$ e $2,2$ Hz, 1H), 6,52 (sl, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,08 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 5,99 (sl, 1H), 5,43 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,17-4,05 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,25-1,17 (m, 9H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167,7; 164,7; 158,3; 153,5; 153,4; 150,0; 144,6; 144,5; 138,6; 137,5; 128,9; 128,5; 126,6; 123,9; 121,5; 114,7; 111,2; 104,2; 103,7; 103,6; 103,5; 103,3; 61,0; 60,8; 59,7; 59,6; 56,2; 56,1; 39,4; 19,2; 19,1; 14,3; 14,1; 13,6.

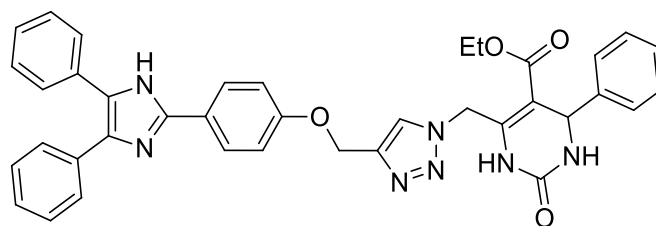
Etil 2-oxo-6-((4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-(3,4,5-trimetóxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (225m)



Rendimento: 79%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,16 (sl, 1H), 8,05 (sl, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (sl, 1H), 6,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,1$ e $1,0$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,42 (sl, 1H), 6,01 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 14,01$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 2,30-2,09 (m, 8H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 196,1; 164,7; 157,7; 153,1; 152,6; 149,6; 148,2; 144,0; 141,7; 138,7; 137,4; 129,2; 123,8; 121,0; 115,1; 113,0; 112,4; 104,2; 103,4; 61,4; 60,9; 60,8; 60,4; 56,2; 56,1; 55,8; 50,5; 48,0; 40,5; 33,7; 32,5; 29,4; 27,1; 27,0; 14,1.

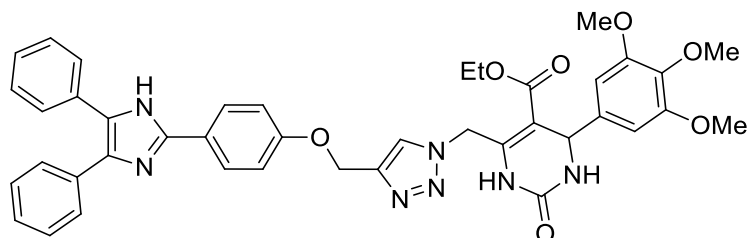
6.9.3 Híbridos imidazol-dihidropirimidinona (226a-d)

Etil 6-((4-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidrimidina-5-carboxilato (226a)



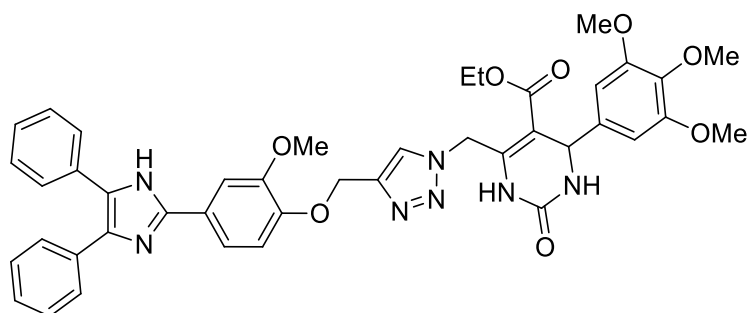
Rendimento: 59%; sólido bege; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12,56 (sl, 1H), 9,62 (sl, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,90 (sl, 1H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 7,36-7,24 (m, 11H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,70 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,24-5,21 (m, 3H), 4,01 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 172,0; 164,5; 158,2; 151,8; 145,6; 143,9; 143,2; 142,3; 128,5; 128,4; 128,2; 127,6; 127,5; 126,7; 126,4; 125,1; 123,4; 114,9; 103,0; 61,1; 60,1; 54,2; 48,0; 21,1; 13,8.

Etil 6-((4-((4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-oxo-4-(3,4,5-trimetóxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (226b)



Rendimento: 50%; sólido bege; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,53 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,86 (sl, 1H), 7,56-7,19 (m, 10H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,56 (s, 2H), 5,85 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,18 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 164,5; 158,2; 152,9; 151,7; 145,6; 143,6; 142,2; 139,5; 136,8; 136,7; 135,3; 131,2; 128,7; 128,4; 128,2; 127,7; 127,6; 127,1; 126,7; 126,5; 125,4; 123,5; 114,9; 103,5; 102,2; 61,0; 60,0; 59,9; 55,8; 54,2; 48,3; 14,0.

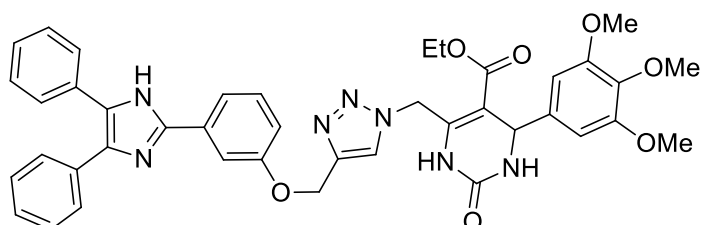
Etil 6-((4-((4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-2-metóxi)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-oxo-4-(3,4,5-trimetóxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (226c)



Rendimento: 71%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,54 (sl, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (sl, 1H), 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,3$ e $1,8$ Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 4H), 7,47-7,28 (sl, 5H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,85 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 5,22-5,17 (m, 3H), 4,02 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 164,5; 152,9; 151,7; 149,1;

147,7; 145,6; 143,6; 142,3; 139,4; 136,8; 128,5; 125,5; 123,7; 117,8; 113,5; 109,0; 103,6; 102,2; 60,0; 59,9; 55,8; 55,5; 54,2; 48,2; 13,9.

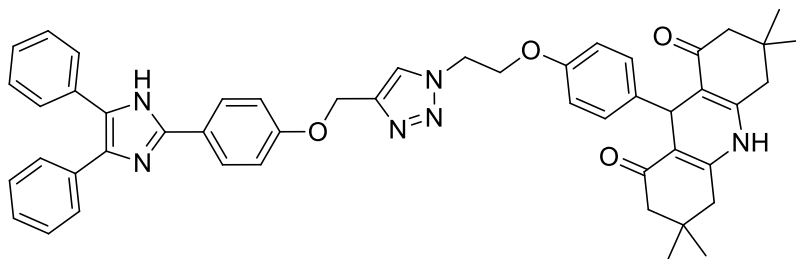
Etil 6-((4-((3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-oxo-4-(3,4,5-trimetóxfenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (226d)



Rendimento: 80%; sólido bege claro; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,68 (sl, 1H), 9,64 (sl, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (sl, 1H), 7,77 (sl, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56-7,37 (m, 8H), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,05 (dd, $J = 8,2$ e $2,1$ Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,86 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,18 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,00 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 164,5; 158,4; 152,9; 151,7; 145,3; 143,6; 142,3; 139,5; 136,8; 131,7; 129,9; 128,7; 126,5; 128,2; 127,1; 125,3; 118,0; 114,8; 111,1; 103,6; 102,2; 61,1; 60,0; 59,9; 55,8; 54,2; 48,2; 14,0.

6.9.4 Híbridos imidazol-dihidropiridina (227a,b)

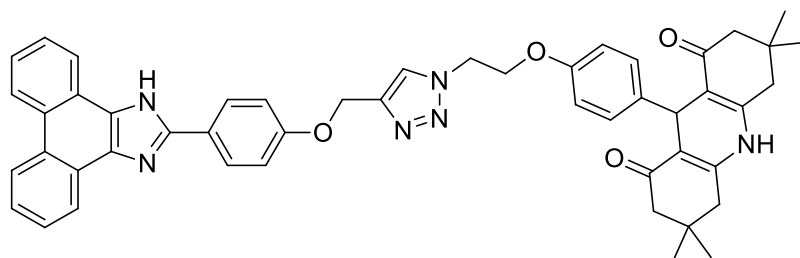
9-(4-(2-(4-((4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etóxi)fenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (227a)



Rendimento: 60%; sólido amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,52 (sl, 1H), 9,25 (sl, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55-7,20 (m, 10H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,75-4,73 (m, 3H), 4,32 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,43 (d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 2,30

(d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 2,15 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,96 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 0,99 (s, 6H), 0,85 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 194,4; 158,3; 155,7; 141,1; 145,6; 142,6; 140,2; 136,8; 135,3; 131,2; 128,7; 128,6; 128,4; 128,2; 127,7; 127,6; 127,1; 126,7; 126,4; 125,1; 123,4; 114,9; 113,6; 111,8; 66,0; 61,1; 50,3; 49,2; 32,1; 32,0; 29,1; 26,5.

9-(4-(2-(4-((4-(1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)fenóxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etóxi)fenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (227b)



Rendimento: 56%; sólido bege; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,3 (sl, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,56 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,77-4,74 (m, 3H), 4,33 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,42 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 2,30 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 2,15 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 1,96 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,85 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 194,7; 159,1; 155,8; 149,4; 149,3; 142,6; 140,3; 128,8; 127,9; 127,6; 127,2; 125,3; 124,0; 123,3; 122,0; 115,2; 113,7; 111,8; 66,1; 61,3; 50,3; 49,4; 32,2; 32,1; 29,2; 26,6.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Bansal, Y.; Silakari, O.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 31.
2. Talmud, P. J.; *Proc. Nutr. Soc.* **2004**, *63*, 5.
3. Maggiora, G. M.; *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2011**, *25*, 699.
4. Morphy, R.; Kay, C.; Rankovic, Z.; *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 641.
5. Morphy, R.; Rankovic, Z.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523.
6. M. O'Boyle, N.; J. Meegan, M.; *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4722.
7. Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A.; *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129.
8. Bérubé, G.; *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11*, 281.
9. Pawełczyk, A.; Olender, D.; Sowa-Kasprzak, K.; Zaprutko, L.; *Molecules* **2016**, *21*, 1.
10. Contelles, J. M.; León, R.; Ríos, C.; Samadi, A.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Huertas, O.; Barril, X.; Luque, F. J.; Franco, M. R.; López, B.; López, M. G.; García, A. G.; Carreiras, M. C.; Villarroya, M.; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2724.
11. Shaveta; Mishra, S.; Singh, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 500.
12. Haldón, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528.
13. Neumann, S.; Biewend, M.; Rana, S.; Binder, W. H.; *Macromol. Rapid Commun.* **2020**, *41*, 1900359.
14. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
15. Rani, N.; Sharma, A.; Gupta, G.; Singh, R.; *Mini-Reviews Med. Chem.* **2013**, *13*, 1626.
16. Khedkar, S. a; Auti, P. B.; *Mini. Rev. Org. Chem.* **2014**, *14*, 282.
17. Bellina, F.; Caucheruccio, S.; Rossi, R.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4571.
18. Matos, L. H. S.; Masson, F. T.; Simeoni, L. A.; Homem-de-Mello, M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1779.
19. Herrera, R. P.; Marqués-López, E. *Multicomponent reactions: Concepts and applications for design and synthesis*; John Wiley & Sons, 2015.
20. Zhu, J.; *European J. Org. Chem.* **2003**, 1133.
21. Strecker, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
22. Batalha, P. N.; *Rev. Virtual Quim.* **2012**, *4*, 13.

23. Hantzsch, A.; *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1637.
24. Biginelli, P.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1891**, 1317.
25. Passerini, M.; *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126.
26. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C.; *Angew. Chemie* **1959**, *71*, 386.
27. Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759.
28. Rogerio, K. R.; Vitória, F.; Kummerle, A. E.; Graebin, C. S.; *Rev. Virtual Quim.* **2016**, *8*, 1934.
29. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A.; *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
30. Seubert, J.; Pohlke, R.; Loebich, F.; *Experientia* **1977**, *33*, 1036.
31. Andrews, P.; Thomas, H.; Pohlke, R.; Seubert, Jr.; *Med. Res. Rev.* **1983**, *3*, 147.
32. Dömling, A.; Khoury, K.; *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1420.
33. Cao, H.; Liu, H.; Dömling, A.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12296.
34. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 1998.
35. Hendrickson, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784.
36. Wender, P. A.; *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433.
37. De Marco, B. A.; Rechelo, B. S.; Tótolí, E. G.; Kogawa, A. C.; Salgado, H. R. N.; *Saudi Pharm. J.* **2019**, *27*, 1.
38. Vaxelaire, C.; Winter, P.; Christmann, M.; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605.
39. Rao, G. B. D.; Anjaneyulu, B.; Kaushik, M. P.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 43321.
40. Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471.
41. Kuthan, J.; Kurfürst, A.; *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191.
42. Sharma, V. K.; Singh, S. K.; *RSC Adv.* **2017**, *7*, 2682.
43. Carosati, E.; Ioan, P.; Micucci, M.; Broccatelli, F.; Cruciani, G.; Zhorov, B. S.; Chiarini, A.; Budriesi, R.; *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 4306.
44. Costanzo, P.; Nardi, M.; Oliverio, M.; *European J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 3954.
45. Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S.; *J. Sci. Ind. Res. (India)*. **2008**, *67*, 95.
46. Wan, J.-P.; Liu, Y.; *RSC Adv.* **2012**, *2*, 9763.

47. Tamaddon, F.; Razmi, Z.; Jafari, A. A.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1187.
48. Affeldt, R. F.; De Amorim Borges, A. C.; Russowsky, D.; Severo Rodembusch, F.; *New J. Chem.* **2014**, *38*, 4607.
49. Shaibuna, M.; Sreekumar, K.; *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1742.
50. Pednekar, S.; Bhalerao, R.; Ghadge, N.; *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 615.
51. Rucins, M.; Plotniece, A.; Bernotiene, E.; Tsai, W. B.; Sobolev, A.; *Catalysts* **2020**, *10*, 1.
52. Mathur, R.; Negi, K. S.; Shrivastava, R.; Nair, R.; *RSC Adv.* **2021**, *11*, 1376.
53. Zhang, W.; Wang, N.; Liu, Y. H.; Jiao, S. Y.; Zhang, W. W.; Pu, X. M.; Yu, X. Q.; *J. Mater. Chem. B* **2017**, *5*, 464.
54. Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C. F.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771.
55. Sueki, S.; Takei, R.; Abe, J.; Shimizu, I.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4473.
56. Affeldt, R. F.; Benvenuti, E. V.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1502.
57. Sabitha, G.; Arundhati, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B. S.; Yadav, J. S.; *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2843.
58. Avalani, J. R.; Patel, D. S.; Raval, D. K.; *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 1091.
59. Z. Fekri, L.; Nikpassand, M.; H. Pour, K.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 76.
60. Sapkal, Bharatkumar M. Labhane, P. K.; Disale, S. T.; More, D. H.; *Lett. Org. Chem.* **2019**, *16*, 139.
61. Sayahi, M. H.; Saghanezhad, S. J.; Mostafa-, L.; *Org. Prep. Proced. Int.* **2020**, *52*, 468.
62. Ghosh, S.; Saikh, F.; Das, J.; Pramanik, A. K.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 58.
63. Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Sambri, L.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6104.
64. Alvim, H. G. O.; Da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282.
65. Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; Souza, R. O. M. A. De; Eberlin, M. N.; Garden, S. J.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12808.
66. Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5729.

67. Neto, J. S. S.; Zeni, G.; *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130876.
68. Li, S.; Yang, Q.; Wang, J.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4500.
69. Jiang, H.; Mai, R.; Cao, H.; Zhu, Q.; Liu, X.; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4943.
70. Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B.; *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.
71. Yang, H.; Zhang, L.; Zhou, F.; Jiao, L.; *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 742.
72. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K.; *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
73. Bossert, F.; Vater, W.; *Med. Res. Rev.* **1989**, *9*, 291.
74. Wang, A. L.; Iadecola, C.; Wang, G.; *J. Geriatr. Cardiol.* **2017**, *14*, 67.
75. da Costa Cabrera, D.; Santa-Helena, E.; Leal, H. P.; de Moura, R. R.; Nery, L. E. M.; Gonçalves, C. A. N.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G.; *Bioorg. Chem.* **2019**, *84*, 1.
76. Zheng, C.; You, S. L.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498.
77. Zhang, Y.; Zhao, Y.; Li, R.; Liu, J.; *Sol. RRL* **2021**, *5*, 1.
78. Santa-Helena, E.; Teixeira, S.; Castro, M. R. de; Cabrera, D. C.; D'Oca, C. D. R. M.; D'Oca, M. G. M.; Votto, A. P. S.; Nery, L. E. M.; Gonçalves, C. A. N.; *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *92*, 356.
79. Vijesh, A. M.; Isloor, A. M.; Peethambar, S. K.; Shivananda, K. N.; Arulmoli, T.; Isloor, N. A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5591.
80. Sirisha, K.; Rajyalaxmi, I.; Olivia, S.; *Int J Pharm Sci Nanotech* **2014**, *7*, 2544.
81. Goto, R. N.; Sobral, L. M.; Sousa, L. O.; Garcia, C. B.; Lopes, N. P.; Marín-Prida, J.; Ochoa-Rodríguez, E.; Verdecia-Reyes, Y.; Pardo-Andreu, G. L.; Curti, C.; Leopoldino, A. M.; *Eur. J. Pharmacol.* **2018**, *819*, 198.
82. Khoshneviszadeh, M.; Edraki, N.; Javidnia, K.; Alborzi, A.; Pourabbas, B.; Mardaneh, J.; Miri, R.; *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17*, 1579.
83. Ulloora, S.; Kumar, S.; Shabaraya, R.; Adhikari, A. V.; *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1549.
84. Khedkar, S.; Auti, P.; *Mini-Reviews Med. Chem.* **2014**, *14*, 282.
85. Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Ishikawa, H.; Kurihara, A.; Ohsawa, A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6649.
86. Sueki, S.; Takei, R.; Zaitso, Y.; Abe, J.; Fukuda, A.; Seto, K.; Furukawa, Y.; Shimizu, I.; *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5281.
87. Minarovic, I.; Mészáros, L. G.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *244*, 519.

88. Kumar, R.; Gahlyan, P.; Yadav, N.; Bhandari, M.; Kakkar, R.; Dalela, M.; Prasad, A. K.; *Dye. Pigment.* **2017**, *147*, 420.
89. Ma, S.; Sun, X.; Yu, Q.; Liu, R.; Lu, Z.; He, L.; *Photochem. Photobiol. Sci.* **2020**, *19*, 1230.
90. Liu, G.; Pan, R.; Wei, Y.; Tao, L.; *Macromol. Rapid Commun.* **2020**, *2000459*, 1.
91. Kolev, T.; Koleva, B.; Kasperczyk, J.; Kityk, I.; Tkaczyk, S.; Spitelner, M.; Kuznik, W.; *J Mater Sci Mater Electron* **2009**, *20*, 1073.
92. Biginelli, P.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1891**, *24*, 2962.
93. Tejero, T. N.; Kummerle, A. E.; Bauerfeldt, G. F.; *Rev. Virtual Quim.* **2019**, *11*, 1203.
94. Biginelli, P.; *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
95. Suresh; Sandhu, J. S.; *Arkivoc* **2012**, *2012*, 66.
96. Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; De Brosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L.; Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westley, J. W.; Potts, B. C. M.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.
97. Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J.; *Science* **1999**, *286*, 971.
98. Nagarajaiah, H.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. N.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135.
99. Kaur, R.; Chaudhary, S.; Kumar, K.; Gupta, M. K.; Rawal, R. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *132*, 108.
100. Vitória, F.; Pereira, T. M.; Castro, R. N.; Guedes, G. P.; Graebin, C. S.; Kümmerle, A. E.; *New J. Chem.* **2015**, *39*, 2323.
101. De Souza, V. P.; Santos, F. S.; Rodembusch, F. S.; Braga, C. B.; Ornelas, C.; Pilli, R. A.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2020**, *44*, 12440.
102. De Souza, V. P.; Vendrusculo, V.; Morás, A. M.; Steffens, L.; Santos, F. S.; Moura, D. J.; Rodembusch, F. S.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2017**, *41*, 15305.
103. Kappe, C. O.; *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 630.
104. Vinaya, K.; Shivaramu, P. D.; Chandrashekhara, G. K.; Chandrappa, S.; Rangappa, K. S.; *Lett. Org. Chem.* **2018**, *14*, 241.
105. Garima; Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6436.
106. Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; de Fátima, Â.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.;

- Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.
107. Shaabani, A.; Seyyedhamzeh, M.; Maleki, A.; Hajishaabanha, F.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4040.
 108. Panda, S. S.; Khanna, P.; Khanna, L.; *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 507.
 109. Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V.; *Green Chem.* **2004**, *6*, 147.
 110. Gadkari, Y. U.; Hatvate, N. T.; Takale, B. S.; Telvekar, V. N.; *New J. Chem.* **2020**, *44*, 8167.
 111. Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Wanderley, K. A.; Fioramonte, M.; Gozzo, F. C.; Souza, O. M. A. De; Neto, B. A. D.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 48506.
 112. Shahid, A.; Ahmed, N. S.; Saleh, T. S.; Al-Thabaiti, S. A.; Basahel, S. N.; Schwieger, W.; Mokhtar, M.; *Catalysts* **2017**, *7*, 1.
 113. Chopda, L. V.; Dave, P. N.; *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 5552.
 114. Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 272.
 115. Liberto, N. A.; Silva, S. de P.; Fátima, Â.; Fernandes, S. A.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8245.
 116. Alvim, H. G. O.; Lima, T. B.; De Oliveira, A. L.; De Oliveira, H. C. B.; Silva, F. M.; Gozzo, F. C.; Souza, R. Y.; Da Silva, W. A.; Neto, B. A. D.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3383.
 117. Tebabel, I.; Boumoud, T.; Boumoud, B.; Abdelmadjid, D.; *Lett. Org. Chem.* **2016**, 526.
 118. Jain, S. L.; Singhal, S.; Sain, B.; *Green Chem.* **2007**, *9*, 740.
 119. Isambert, N.; Duque, M. del M. S.; Plaquevent, J.-C.; Génisson, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1347.
 120. Girija, D.; Bhojya Naik, H. S.; Vinay Kumar, B.; Sudhamani, C. N.; Harish, K. N.; *Arab. J. Chem.* **2019**, *12*, 420.
 121. Bhuyan, D.; Saikia, M.; Saikia, L.; *Microporous Mesoporous Mater.* **2018**, *256*, 39.
 122. Farooq, S.; Alharthi, F. A.; Alsalme, A.; Hussain, A.; Dar, B. A.; Hamid, A.; Koul, S.; *RSC Adv.* **2020**, *10*, 42221.
 123. Mukhopadhyay, C.; Datta, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 136.
 124. Bose, D. S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587.
 125. Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Da Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; Montes D'Oca, M. G.; Godoi, M. N.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 165.
 126. Pasunooti, K. K.; Chai, H.; Jensen, C. N.; Gorityala, B. K.; Wang, S.; Liu,

- X.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 80.
127. Starcevich, J. T.; Laughlin, T. J.; Mohan, R. S.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 983.
128. Canto, R. F. S.; Bernardi, A.; Battastini, A. M. O.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1379.
129. Peng, J.; Deng, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917.
130. Liu, Z.; Ma, R.; Cao, D.; Liu, C.; *Molecules* **2016**, *21*, 462.
131. Debache, A.; Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B.; *Open Org. Chem. J.* **2012**, *6*, 12.
132. Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6119.
133. Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; Montes D'Oca, M. G.; Russowsky, D.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 1010.
134. Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; Zhang, R.; Moreland, S.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 119.
135. Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C.; *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.
136. Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386.
137. Folkers, K.; Johnson, T. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3784.
138. Sweet, F.; Fissekis, J. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
139. Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
140. De Souza, R. O. M. A.; Da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C.; *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15*, 9799.
141. Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
142. Kappe, C. O.; Falsone, S. F.; *Synlett* **1998**, 718.
143. Freitas, E. F.; Souza, R. Y.; Passos, S. T. A.; Dias, J. A.; Dias, S. C. L.; Neto, B. A. D.; *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27125.
144. Kappe, C. O.; *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
145. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Reilly, B. C. O.; Schwartz, J.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898.
146. Sondhi, S. M.; Goyal, R. N.; Lahoti, A. M.; Singh, N.; Shukla, R.; Raghbir, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3185.
147. Trivedi, A. R.; Bhuvra, V. R.; Dholariya, B. H.; Dodiya, D. K.; Kataria, V. B.;

- Shah, V. H.; *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6100.
148. Lauro, G.; Strocchia, M.; Terracciano, S.; Bruno, I.; Fischer, K.; Pergola, C.; Werz, O.; Riccio, R.; Bifulco, G.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 407.
149. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629.
150. Devale, T. L.; Parikh, J.; Miniyar, P.; Sharma, P.; Shrivastava, B.; Murumkar, P.; *Bioorg. Chem.* **2017**, *70*, 256.
151. Gartner, M.; Sunder-Plassmann, N.; Seiler, J.; Utz, M.; Vernos, I.; Surrey, T.; Giannis, A.; *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1173.
152. Mostafa, A. S.; Selim, K. B.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 304.
153. Da Silva, D. L.; Reis, F. S.; Muniz, D. R.; Ruiz, A. L. T. G.; De Carvalho, J. E.; Sabino, A. A.; Modolo, L. V.; De Fátima, Â.; *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20*, 2645.
154. Chiang, A. N.; Valderramos, J. C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S. L.; Klein, M. G.; Huryn, D. M.; Chen, X. S.; Day, B. W.; Fidock, D. A.; Wipf, P.; Brodsky, J. L.; *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17*, 1527.
155. de Fátima, Â.; Braga, T. C.; Neto, L. da S.; Terra, B. S.; Oliveira, B. G. F.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; *J. Adv. Res.* **2015**, *6*, 363.
156. Kappe, C. O.; *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
157. Khanina, E. L.; Silinietse, G. O.; Ozol, Y. Y.; Dubur, G. Y.; Kimenis, A. A.; *Pharm. Chem. J.* **1978**, *12*, 1321.
158. Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254.
159. Liu, M.; Aneja, R.; Liu, C.; Sun, L.; Gao, J.; Wang, H.; Dong, J. T.; Sarli, V.; Giannis, A.; Joshi, H. C.; Zhou, J.; *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 18090.
160. Guggilapu, S. D.; Prajapati, S. K.; Nagarsenkar, A.; Lalita, G.; Naidu Vegi, G. M.; Babu, B. N.; *New J. Chem.* **2016**, *40*, 838.
161. Al-Masoudi, N. A.; Al-Salihi, N. J.; Marich, Y. A.; Markus, T.; *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 31.
162. Singh, A.; Raj, T.; Aree, T.; Singh, N.; *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 13830.
163. Kaur, G.; Singh, A.; Singh, A.; Kaur, N.; Singh, N.; *Dalt. Trans.* **2018**, *47*, 5595.
164. Kaur, G.; Raj, T.; Kaur, N.; Singh, N.; *New J. Chem.* **2016**, *40*, 10536.
165. Kaur, G.; Raj, T.; Singhal, S.; Kaur, N.; *Sensors Actuators, B Chem.*

- 2018**, 255, 424.
166. Gao, Z.; Li, J.; Song, Y.; Bi, X.; Meng, X.; Guo, Y.; *RSC Adv.* **2020**, 10, 39266.
167. Maruthamuthu; Rajam, S.; Stella, P. C. R.; Dileepan, A. G. B.; Ranjith, R.; *J. Chem. Pharm. Res.* **2016**, 8, 505.
168. Ali, I.; Lone, M. N.; Aboul-Enein, H. Y.; *MedChemComm* **2017**, 8, 1742.
169. Silva, V. B.; Orth, E. S.; *Quim. Nova* **2021**, 44, 318.
170. Manocha, P.; Wakode, S. R.; Kaur, A.; Anand, K.; Kumar, H.; *Comput. Exp. Methods* **2016**, 1, 12.
171. Grimmett, M. R.; *Sci. Synth.* **2002**, 12, 325.
172. Chen, W. C.; Zhu, Z. L.; Lee, C. S.; *Adv. Opt. Mater.* **2018**, 6, 1.
173. Rulhania, S.; Kumar, S.; Nehra, B.; Gupta, G. D.; *J. Mol. Struct.* **2021**, 1232, 129982.
174. Criado, P. R.; Criado, R. F. J.; Maruta, C. W.; Machado Filho, C. D. A.; *An. Bras. Dermatol.* **2010**, 85, 195.
175. Ye, S.; Zhuang, S.; Pan, B.; Guo, R.; Wang, L.; *J. Inf. Disp.* **2020**, 21, 173.
176. Yin, H.; Zhao, B.; Kan, W.; Ding, L.; Wang, L.; Song, B.; Wang, W.; Deng, Q.; *Dyes and Pigments* **2020**, 173, 107916.
177. Nieri, P.; Carpi, S.; Fogli, S.; Polini, B.; Breschi, M. C.; Podestà, A.; *Sci. Rep.* **2017**, 8, 1.
178. Valizadeh, H.; Gholipour, H.; *Synth. Commun.* **2010**, 40, 1477.
179. Shalmali, N.; Ali, M. R.; Bawa, S.; *Mini-Reviews Med. Chem.* **2018**, 18, 142.
180. Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 4571.
181. Zheng, X.; Ma, Z.; Zhang, D.; *Pharmaceuticals* **2020**, 13, 37.
182. Guda, R.; Kumar, G.; Korra, R.; Balaji, S.; Dayakar, G.; Palabindela, R.; Myadaraveni, P.; Reddy, N.; Kasula, M.; *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2017**, 176, 69.
183. Saccoliti, F.; Madia, V. N.; Tudino, V.; De Leo, A.; Pescatori, L.; Messori, A.; De Vita, D.; Scipione, L.; Brun, R.; Kaiser, M.; Mäser, P.; Calvet, C. M.; Jennings, G. K.; Podust, L. M.; Pepe, G.; Cirilli, R.; Faggi, C.; Di Marco, A.; Battista, M. R.; Summa, V.; Costi, R.; Di Santo, R.; *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 1330.
184. Wang, D.; Zhang, Z.; Lu, X.; Feng, Y.; Luo, K.; Gan, J.; Yingxue, L.; Wan, J.; Li, X.; Zhang, F.; Tu, Z.; Cai, Q.; Ren, X.; Ding, K.; *Bioorganic Med.*

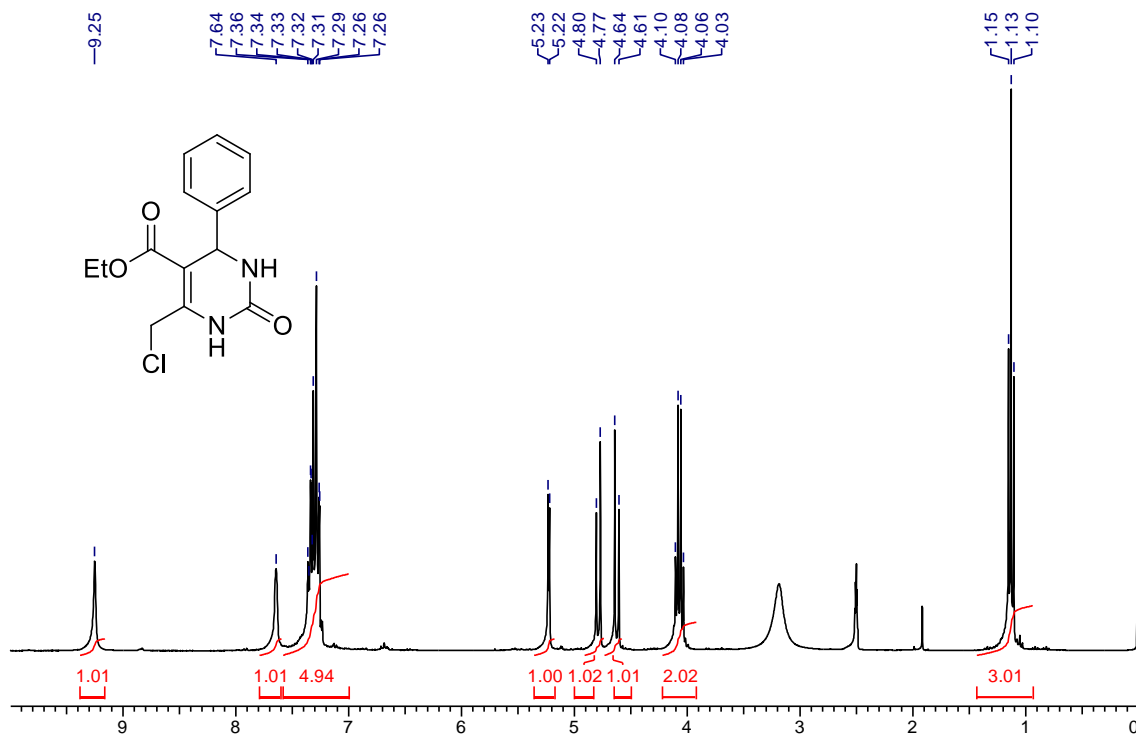
- Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1965.
185. Debus, H.; *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, *107*, 199.
 186. Hofmann, K. *Imidazole and Its Derivatives, Part I*; Interscience: New York, 1953.
 187. Wyss, G.; *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1877**, *10*, 1365.
 188. Radziszewski, B. R.; *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1882**, *15*, 1493.
 189. Japp, F. R.; *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1882**, *15*, 2410.
 190. Munõz, J. A. H.; Junior, J. J.; Silva, F. M.; *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 824.
 191. Shi, S.; Xu, K.; Jiang, C.; Ding, Z.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14791.
 192. Kanazawa, C.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10662.
 193. Chen, X.; Wang, Z.; Huang, H.; Deng, G. J.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4017.
 194. van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenzien, O. H.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153.
 195. Shabalina, D. A.; Camp, J. E.; *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3950.
 196. Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wang, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2010.
 197. Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 319.
 198. Marques, M. V.; Ruthner, M. M.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 171.
 199. Siddiqui, S. A.; Narkhede, U. C.; Palimkar, S. S.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3539.
 200. Wang, L. M.; Wang, Y. H.; Tian, H.; Yao, Y. F.; Shao, J. H.; Liu, B.; *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1570.
 201. Kokare, N. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B.; *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, 2829.
 202. Kumar, V.; Mamgain, R.; Singh, N.; *Res. J. Chem. Sci.* **2012**, *1*, 18.
 203. Mohammed, A. F.; Kokare, N. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B.; *J. Korean Chem. Soc.* **2007**, *51*, 418.
 204. Deng, X.; Zhou, Z.; Zhang, A.; Xie, G.; *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 1101.
 205. Kerru, N.; Bhaskaruni, S. V. H. S.; Gummidi, L.; Maddila, S. N.; Maddila,

- S.; Jonnalagadda, S. B.; *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2437.
206. Rani, N.; Sharma, A.; Singh, R.; *Mini. Rev. Org. Chem.* **2015**, *12*, 3.
207. Lallana, E.; Sousa-Herves, A.; Fernandez-Trillo, F.; Riguera, R.; Fernandez-Megia, E. *Click chemistry for drug delivery nanosystems*; 2012; Vol. 29.
208. Wang, M.; Gao, J.; Song, Z.; *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2010**, *40*, 347.
209. Marques, M. V. **Síntese multicomponente de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por cloretos metálicos hidratados**. 2010. 130 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2010.
210. Steck, E. A.; Day, A. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 452.
211. Ogata, Y.; Kawasaki, A.; Sugiura, F.; *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3981.
212. Das Sharma, S.; Hazarika, P.; Konwar, D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2216.
213. Dutta, S.; *Acta Pharm.* **2010**, *60*, 229.
214. Da Costa, J. S.; Lopes, J. P. B.; Russowsky, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. D. A.; Ceschi, M. A.; Konrath, E.; Batassini, C.; Lunardi, P. S.; Gonçalves, C. A. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 556.
215. Okda, H. E.; El Sayed, S.; Otri, I.; Ferreira, R. C. M.; Costa, S. P. G.; Raposo, M. M. M.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; *Polyhedron* **2019**, *170*, 388.
216. Krawczyk, P.; Czeleń, P.; Cysewski, P.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3788.
217. Radziszewski, B. R.; *Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1877**, *10*, 70.
218. Alves, J.; Boaro, A.; Silva, J. S.; Ferreira, T. L.; Keslerek, V. B.; Cabral, C. A.; Jr, R. B. O.; Ciscato, L. F. M. L.; Bartoloni, F. H.; *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14*, 320.
219. White, E. H.; Harding, M. J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5686.
220. Hatano, S.; Abe, J.; *Phys. Chem. Chem. Phys* **2012**, *14*, 5855.
221. Fridman, N.; Kaftory, M.; Speiser, S.; *Sensors Actuators B* **2007**, *126*, 107.
222. The Nobel Prize in Chemistry 2022. NobelPrize.org. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/prize-announcement/>> Acesso em: 06 out. 2022.
223. Liang, L.; Astruc, D.; *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933.
224. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.

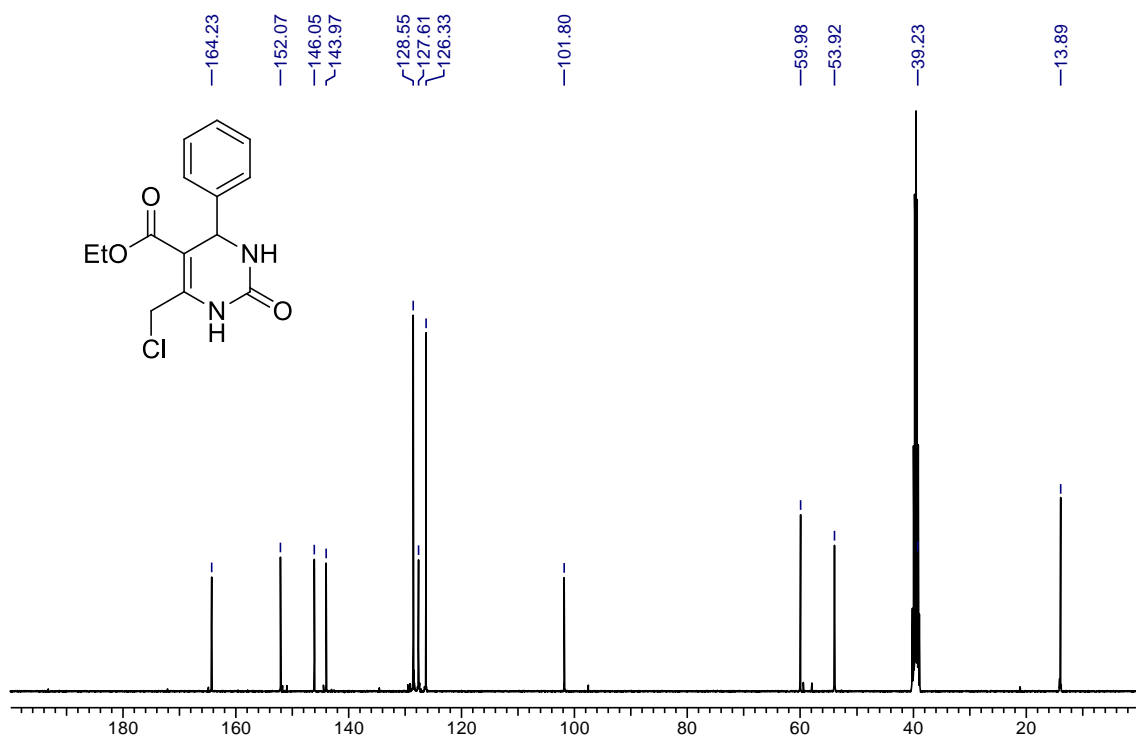
225. Gonzaga, D. T. G.; Forezi, L. S. M.; Lima, C. G. S.; Ferreira, P. G.; Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **2021**, *44*, 235.
226. Michael, A.; *J. für Prakt. Chemie* **1893**, *48*, 94.
227. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708.
228. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
229. Ayouchia, H.; Bahsis, L.; Anane, H.; Domingo, L. R.; Stiriba, S.-E.; *RSC Adv.* **2018**, *8*, 7670.
230. Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T.; Said Stålsmeden, A.; Kann, N.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726.
231. Cook, T. L.; Walkerjr, J. A.; Mack, J.; *Green Chem.* **2013**, *15*, 617.
232. Rinaldi, L.; Martina, K.; Baricco, F.; Rotolo, L.; Cravotto, G.; *Molecules* **2015**, *20*, 2837.
233. De Oliveira Freitas, L. B.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; De Freitas, R. P.; Santos, L. J.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791.
234. Meldal, M.; Diness, F.; *Trends Chem.* **2020**, *1*.
235. Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V.; *Science* **2013**, *340*, 457.
236. Malik, M. S.; Ahmed, S. A.; Althagafi, I. I.; Ansari, M. A.; Kamal, A.; *RSC Med. Chem.* **2020**, *11*, 327.
237. Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S.; *Chem. - An Asian J.* **2011**, *6*, 2696.
238. Holub, J. M.; Kirshenbaum, K.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1325.
239. Wang, X.; Huang, B.; Liu, X.; Zhan, P.; *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 118.
240. Holland-Nell, K.; Meldal, M.; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 5204.
241. Appendino, G.; Bacchiega, S.; Minassi, A.; Cascio, M. G.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V.; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 9312.
242. Rani, A.; Singh, G.; Singh, A.; Maqbool, U.; Kaur, G.; Singh, J.; *RSC Adv.* **2020**, *10*, 5610.
243. Patpi, S. R.; Pulipati, L.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Jain, N.; Sridhar, B.; Murthy, R.; Anjana Devi, T.; Kalivendi, S. V.; Kantevari, S.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3911.
244. Mohammed, I.; Kummetha, I. R.; Singh, G.; Sharova, N.; Lichinchi, G.; Dang, J.; Stevenson, M.; Rana, T. M.; *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7677.
245. Lebed, P. S.; Kos, P. O.; Polovinko, V. V.; Tolmachev, A. A.; Vovk, M. V;

- Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 921.
246. Chen, J.; Fu, X. G.; Zhou, L.; Zhang, J. T.; Qi, X. L.; Cao, X. P.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4149.
247. Giguère, J.; Thibeault, D.; Cronier, F.; Marois, J.; Auger, M.; Morin, J.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5497.
248. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz Jr, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução a Espectroscopia*; Tradução; Cengage Learning: São Paulo, 2010.
249. Biju, V.; Sudeep, P. K.; Thomas, K. G.; George, M. V.; Barazzouk, S.; Kamat, P. V.; *Langmuir* **2002**, *18*, 1831.
250. Yang, F.; Xie, F.; Zhang, Y.; Xia, Y.; Liu, W.; Jiang, F.; Lam, C.; Qiao, Y.; Xie, D.; Li, J.; Fu, L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2166.
251. Wang, T. N.; Yang, G.; Wu, L. Bin; Chen, G. S.; *Chinese Chem. Lett.* **2016**, *27*, 1740.
252. Tanimoto, H.; Kakiuchi, K.; *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 1021.
253. Xiaolin, Z.; Yi, X.; Xuhong, Q.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 29.
254. 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.; *Medchemcomm* **2018**, *9*, 1553.
255. Properzi, R.; Marcantoni, E.; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 779.
256. Moro, A. V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtke, D. S.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201.

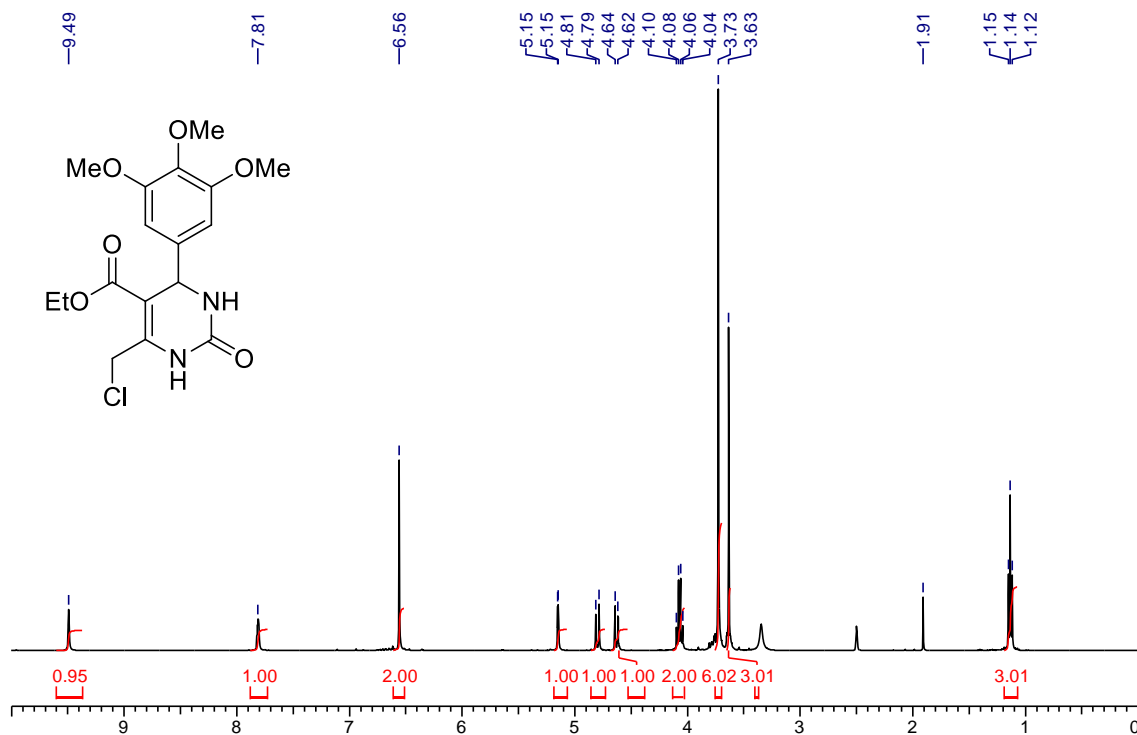
**Anexos – Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN)
dos compostos sintetizados**



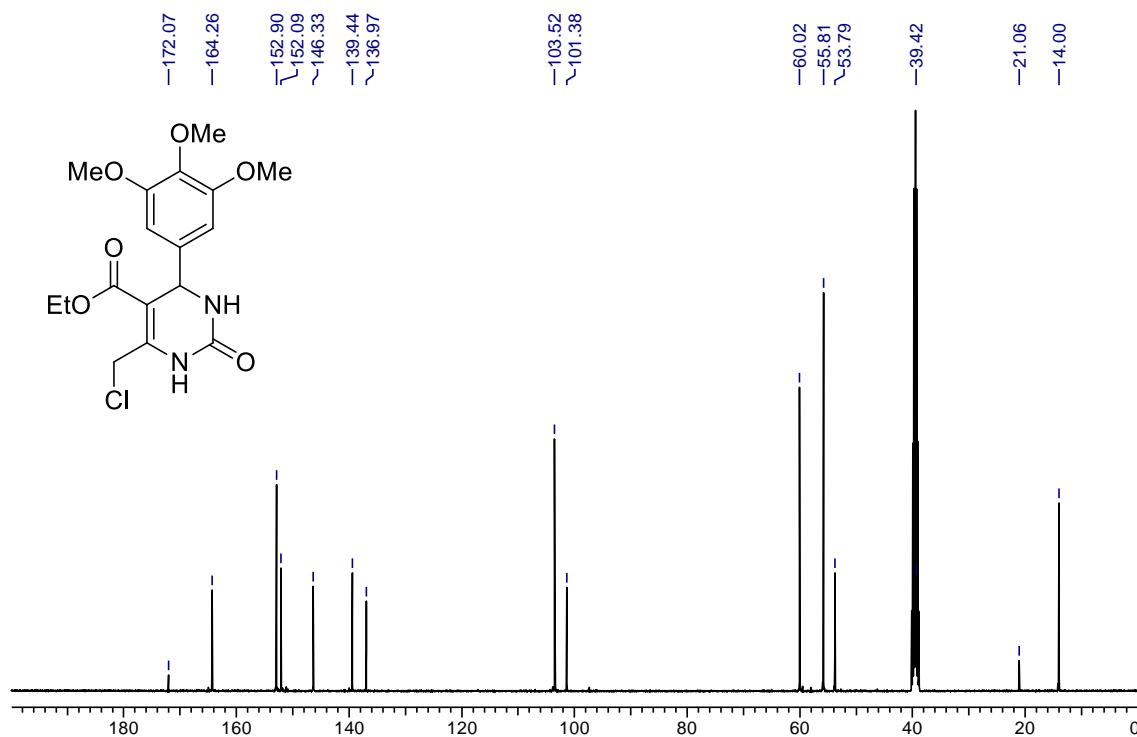
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **209a**.



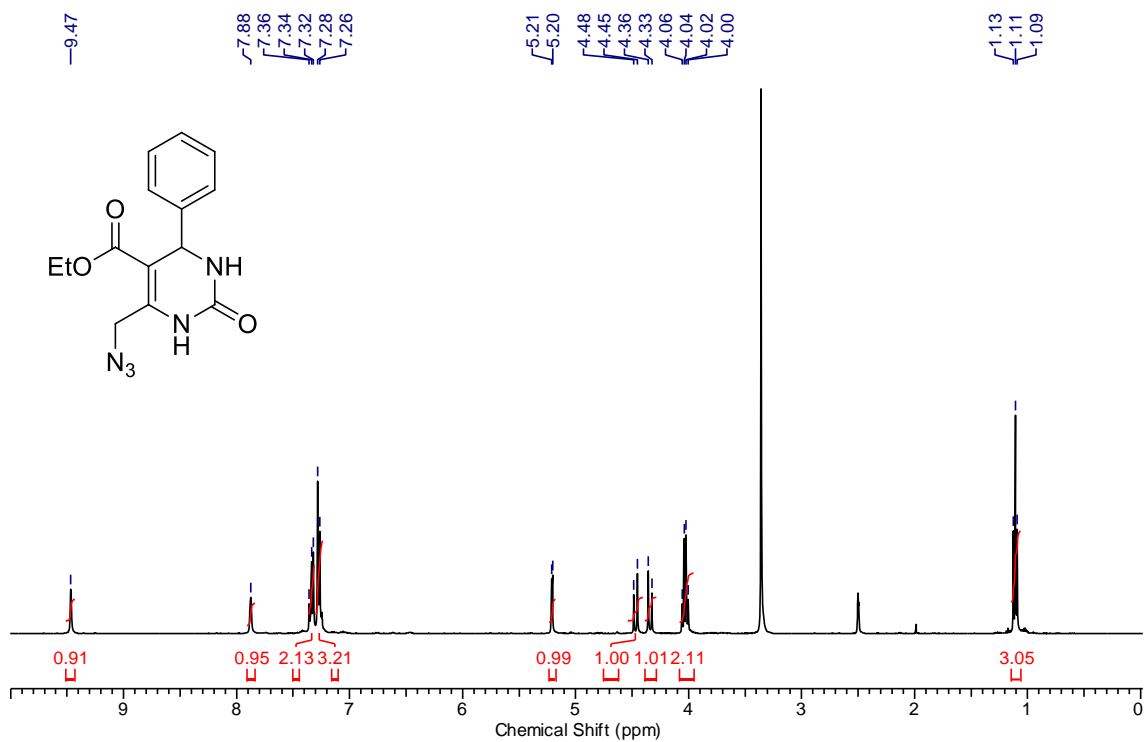
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **209a**.



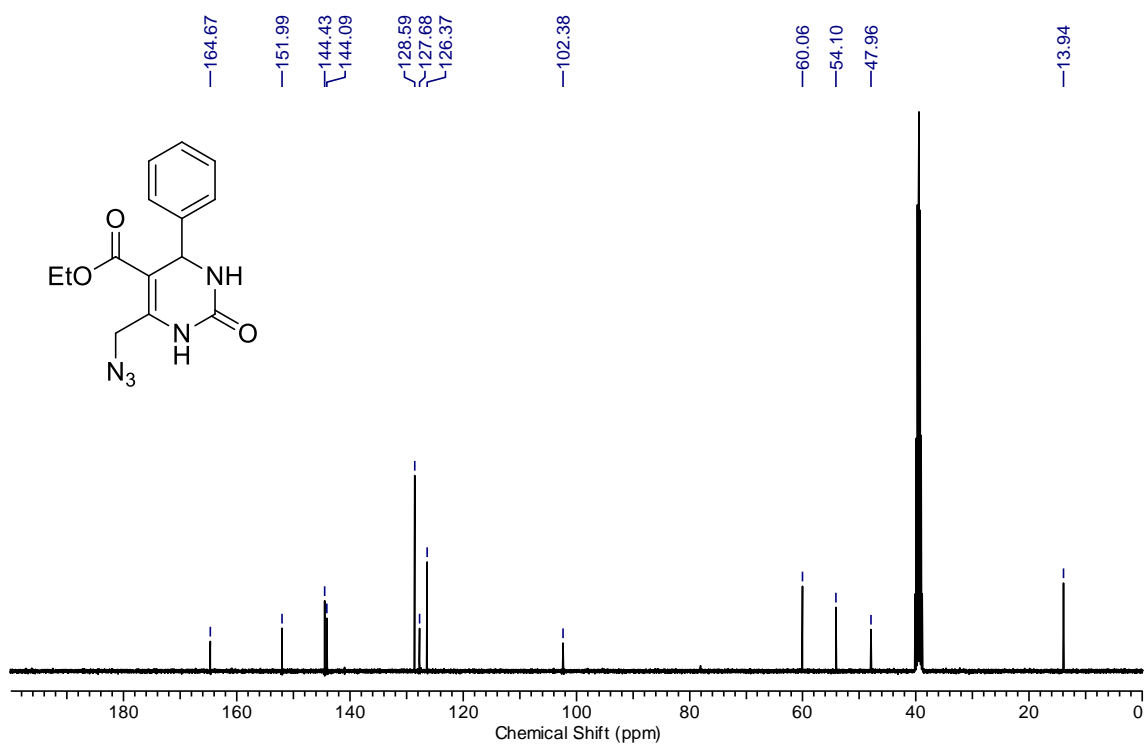
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **209b**.



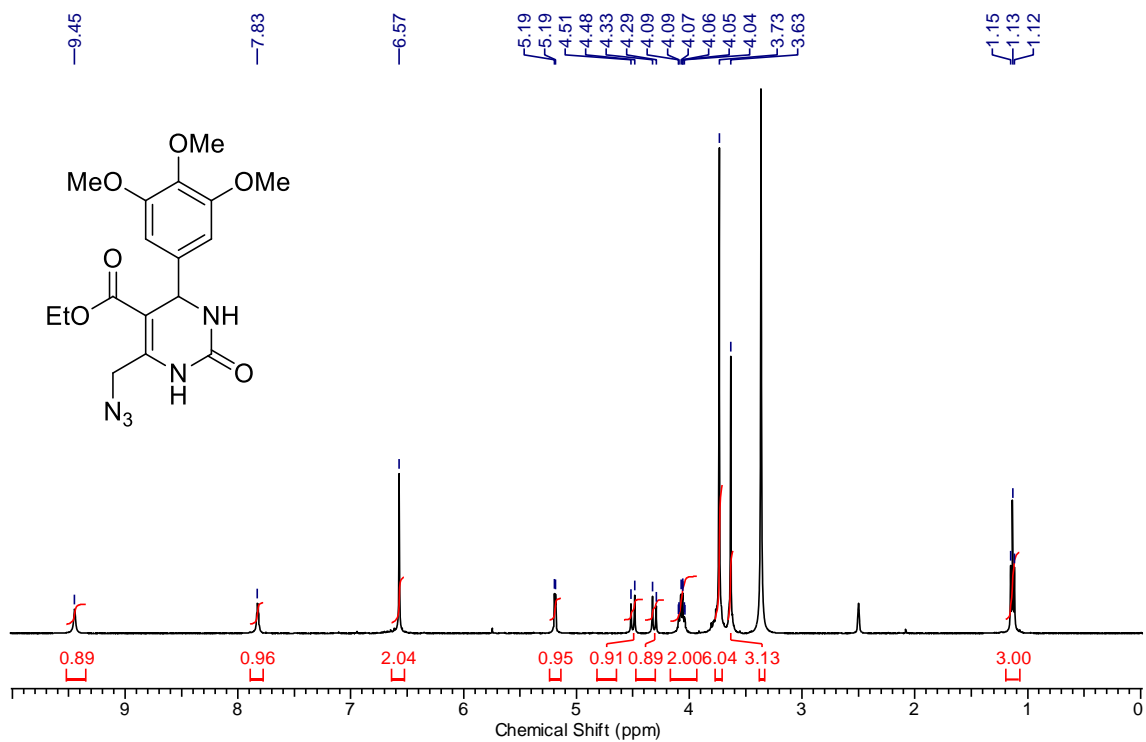
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **209b**.



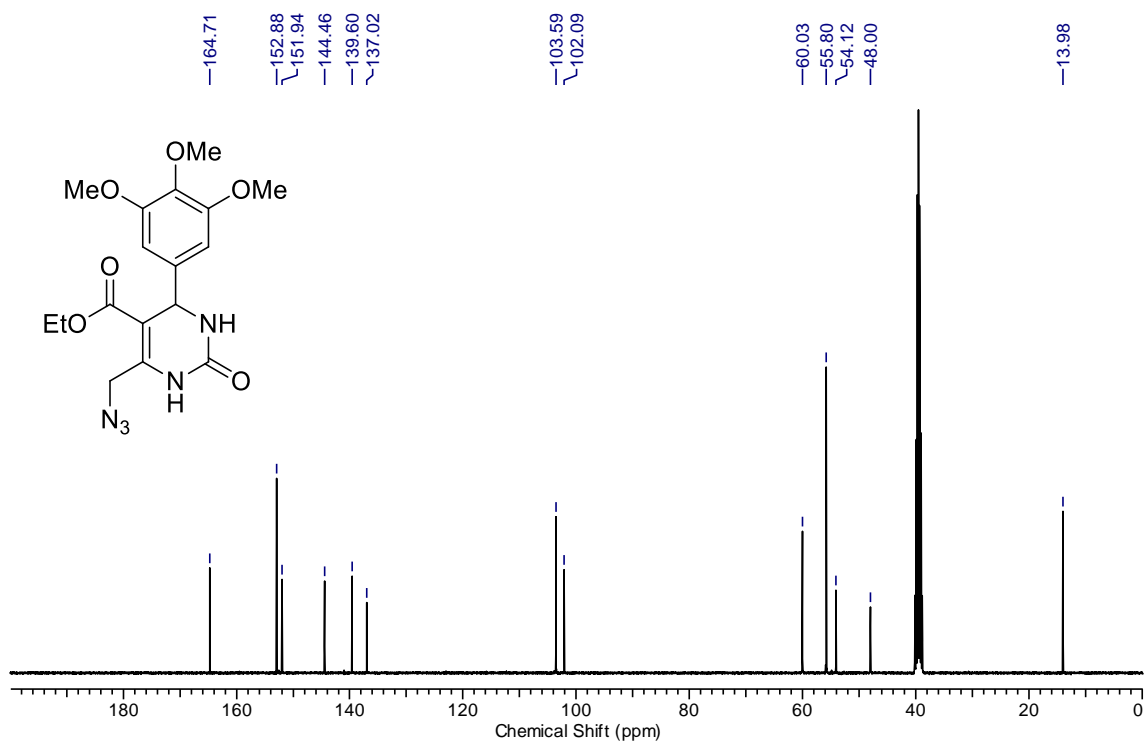
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **210a**.



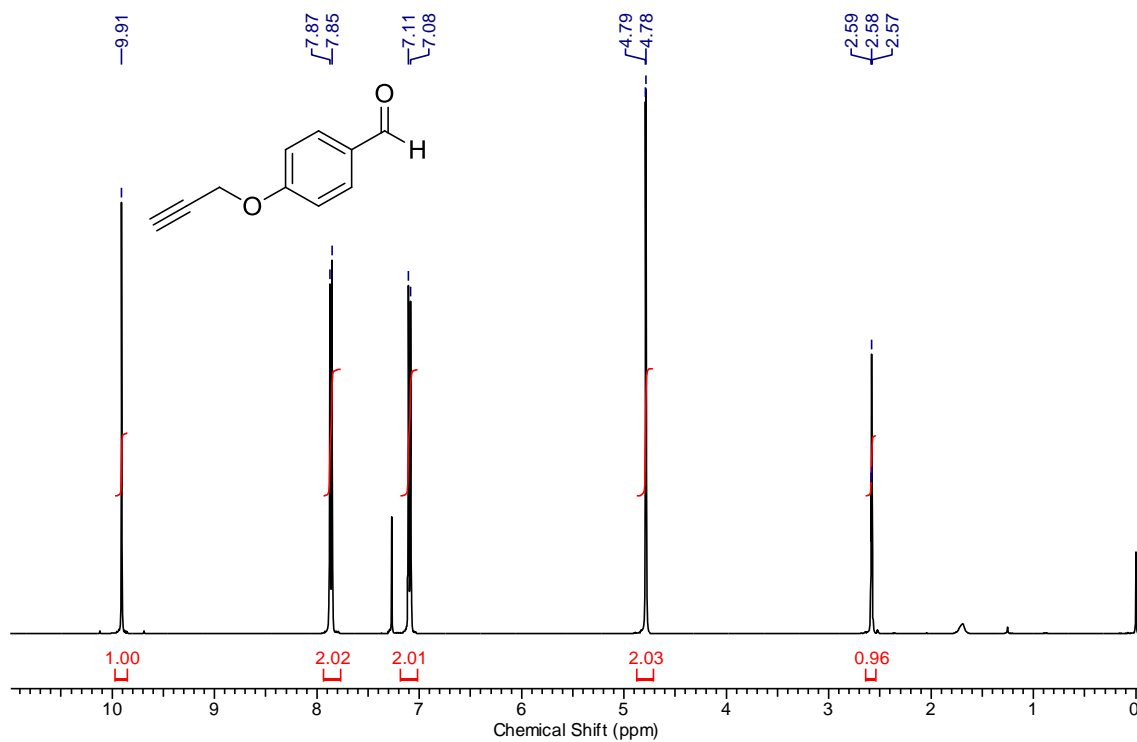
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **210a**.



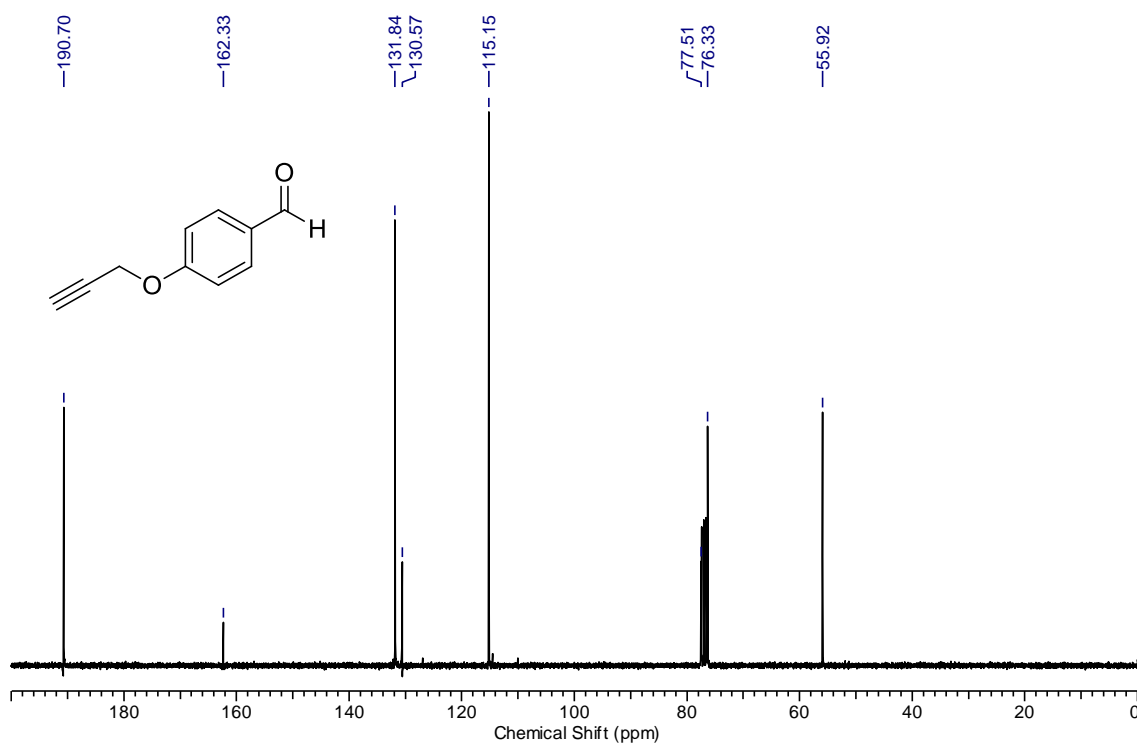
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **210b**.



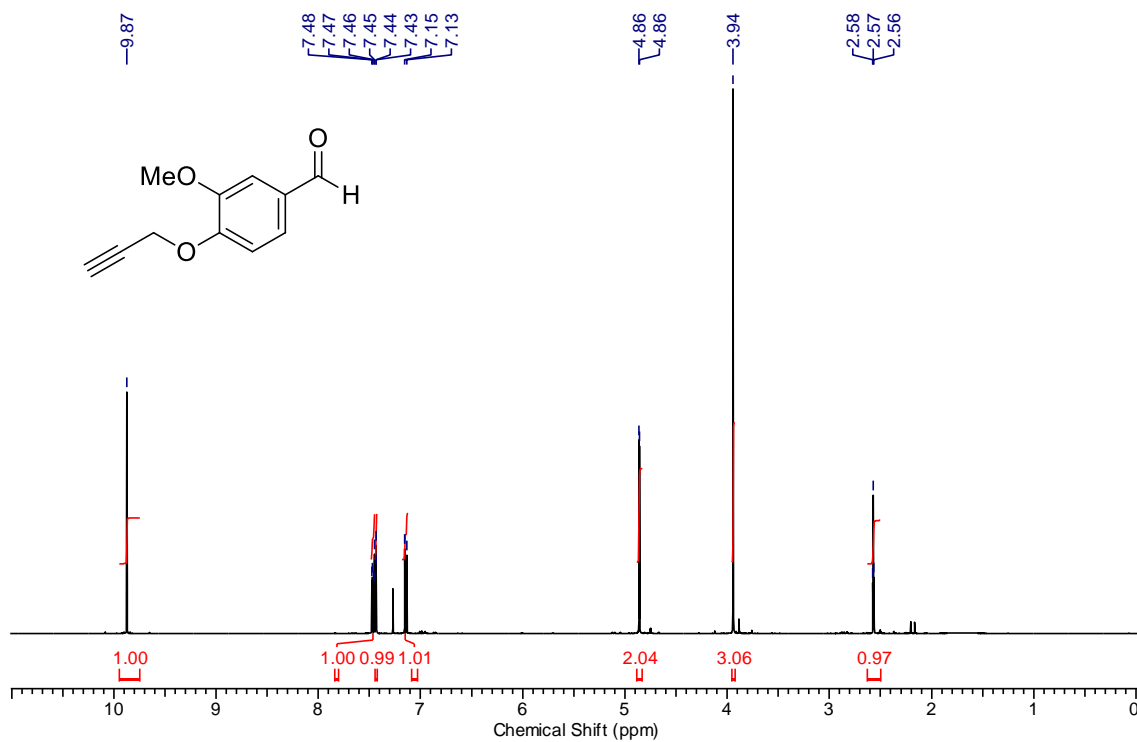
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **210b**.



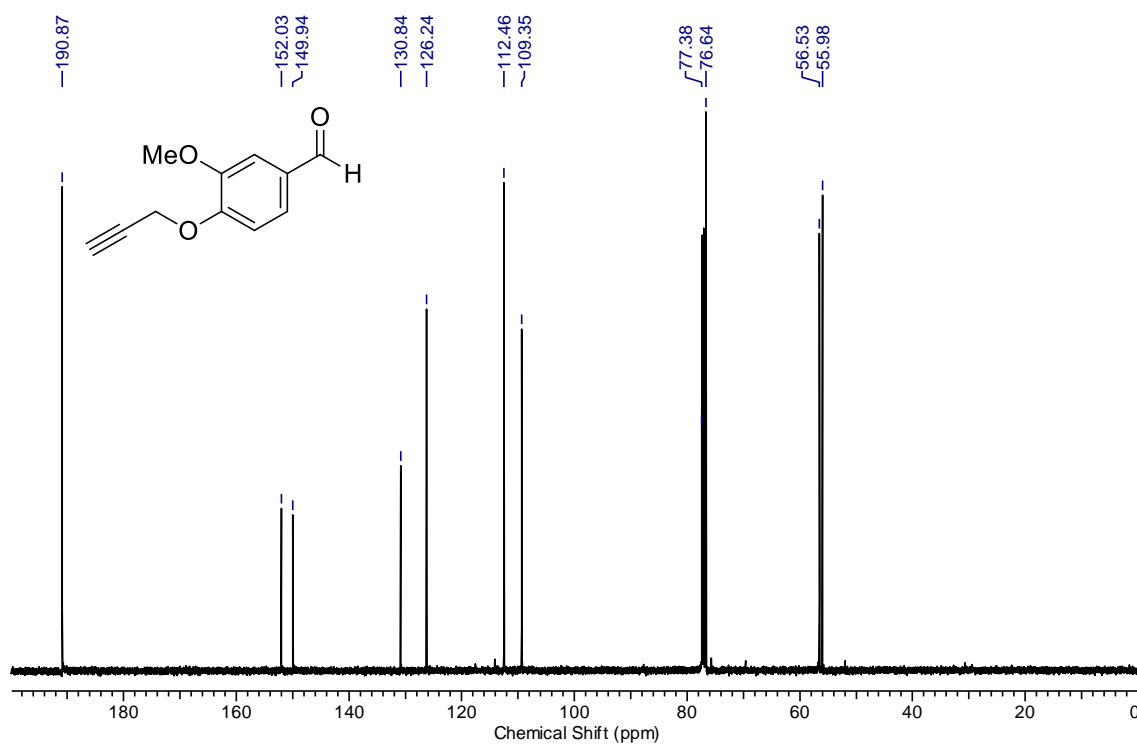
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **214a**.



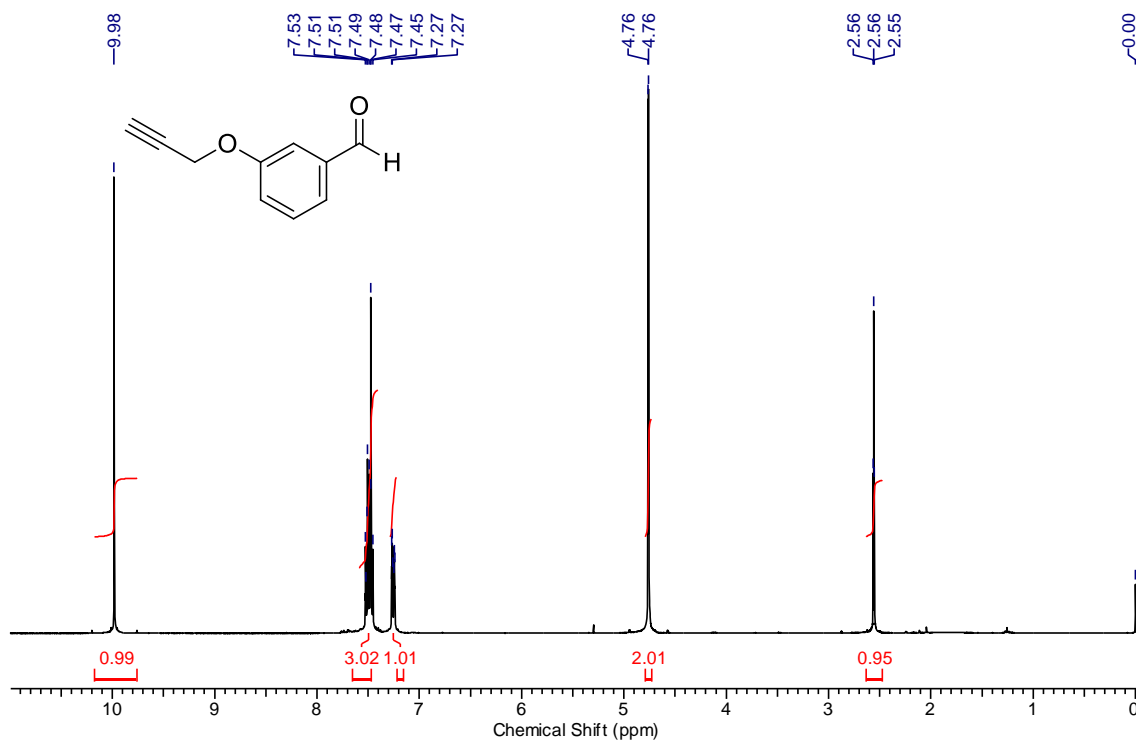
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **214a**.



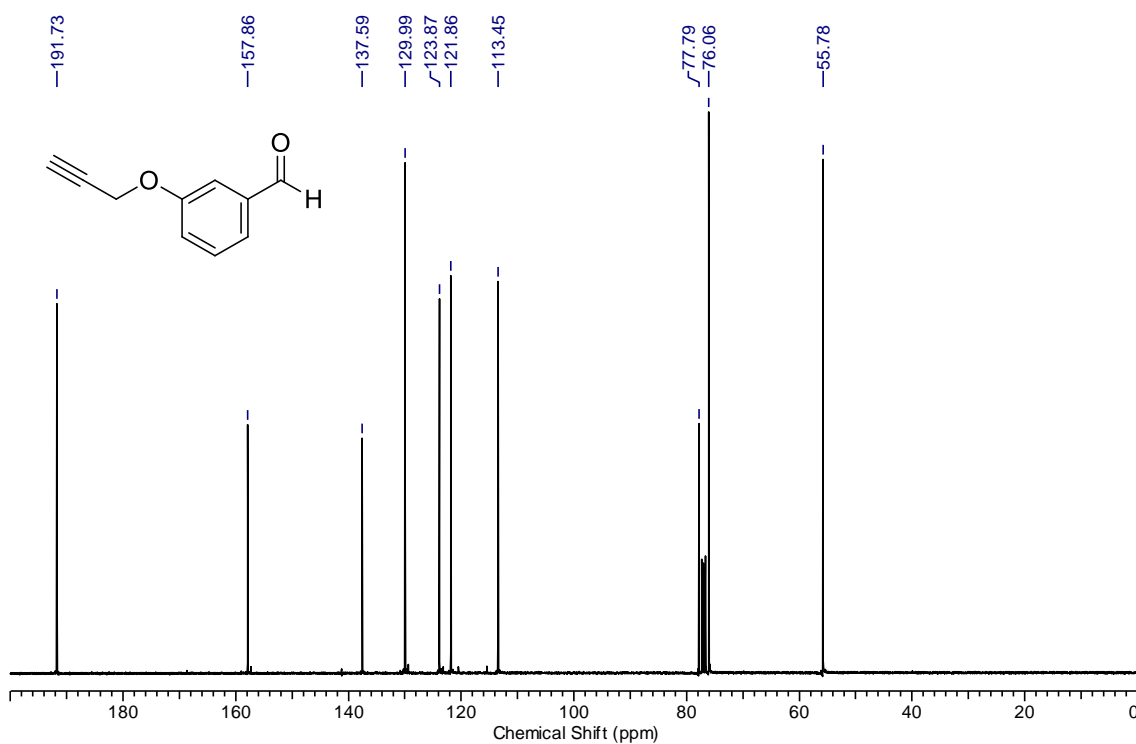
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **214b**.



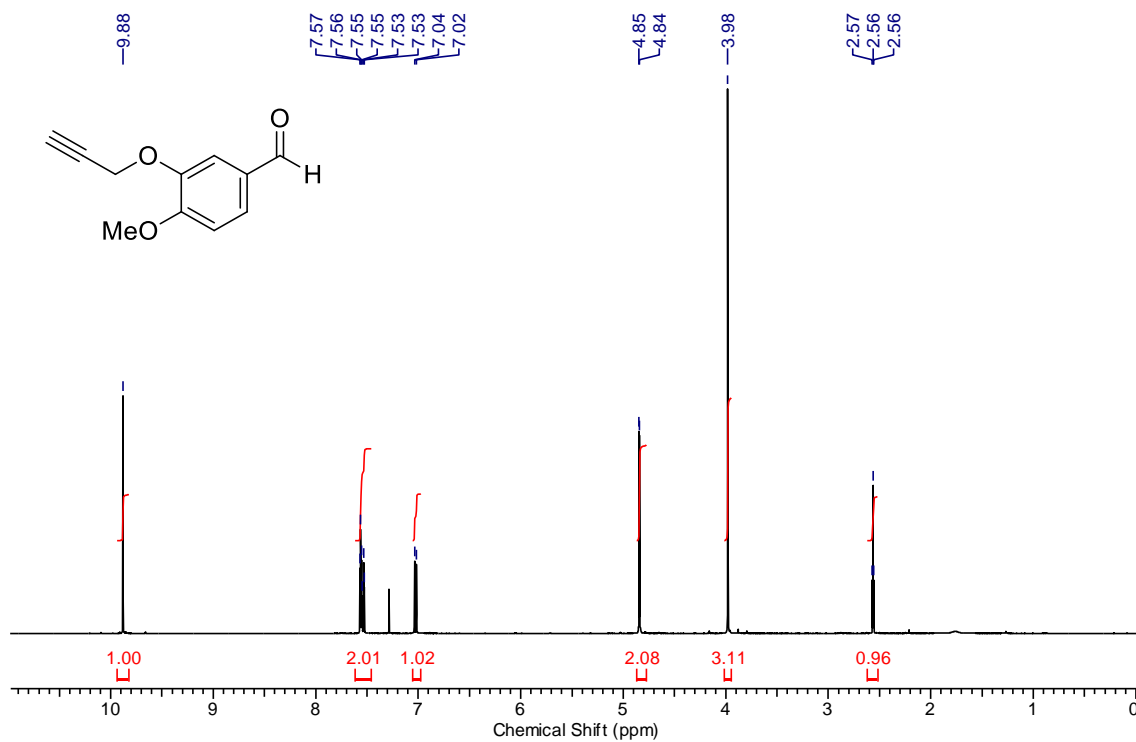
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **214b**.



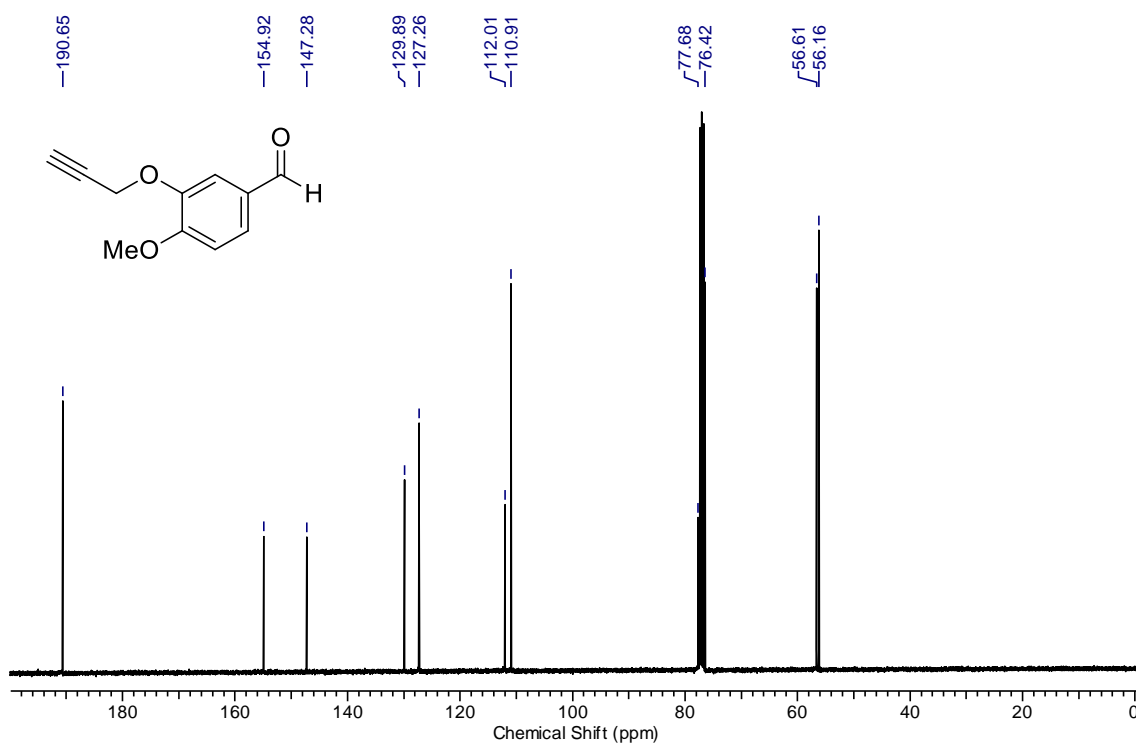
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **214c**.



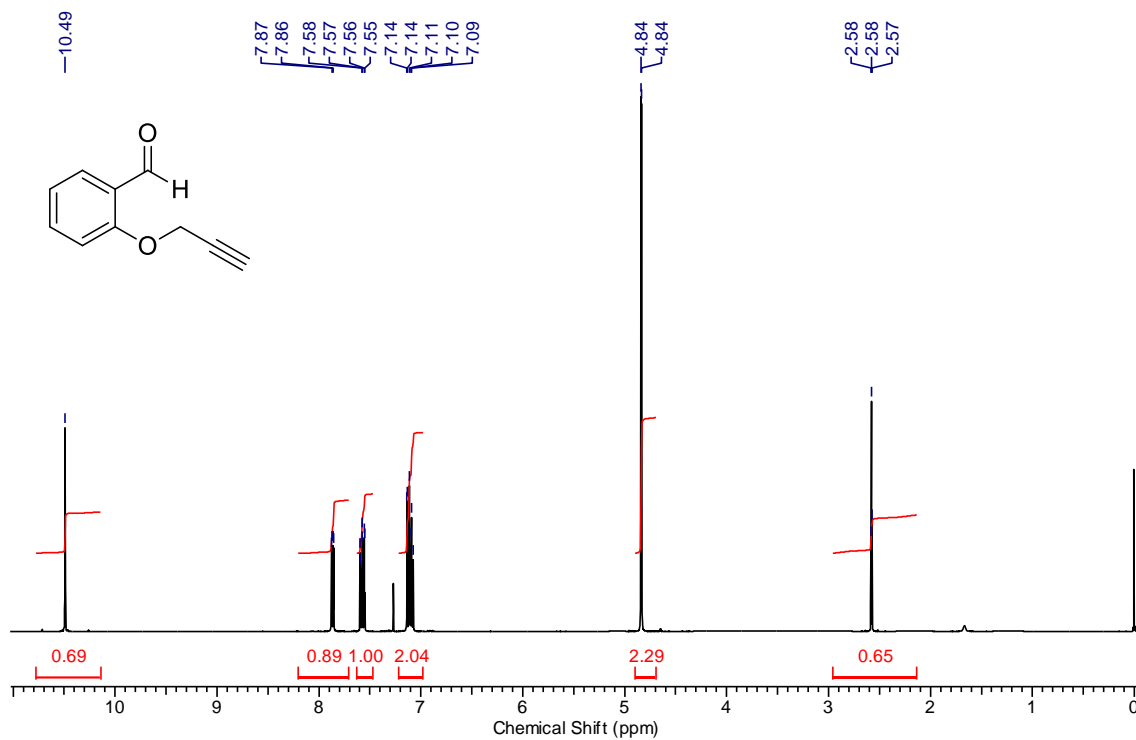
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **214c**.



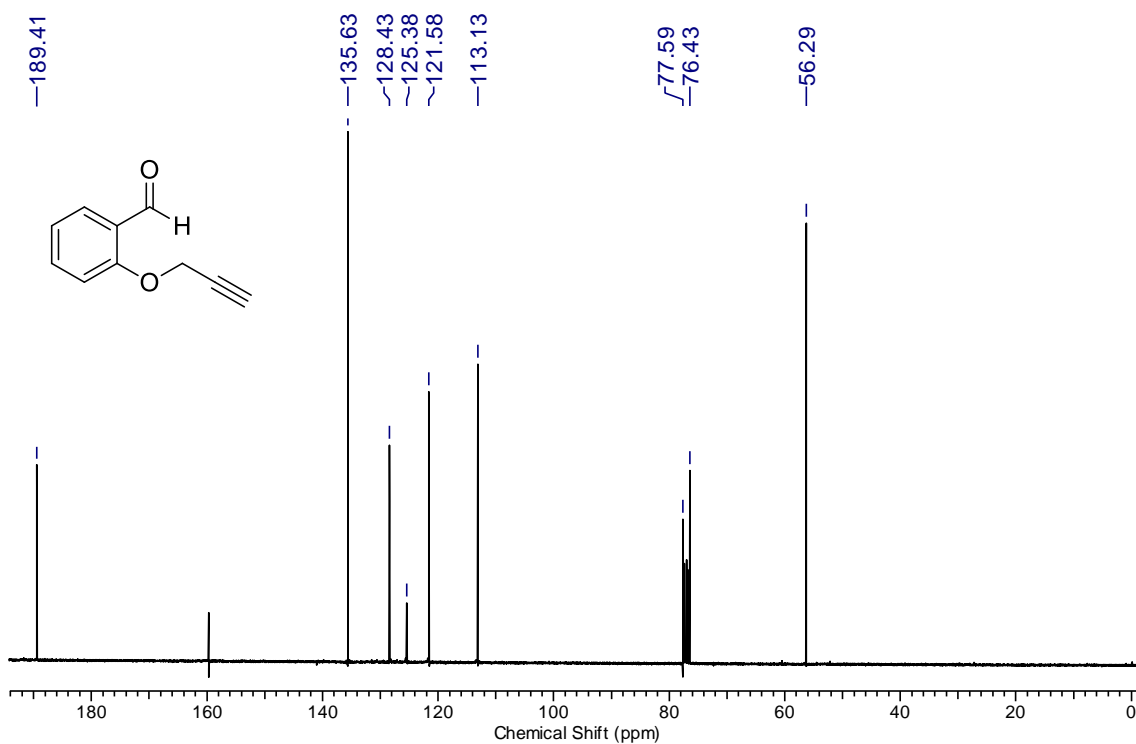
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **214d**.



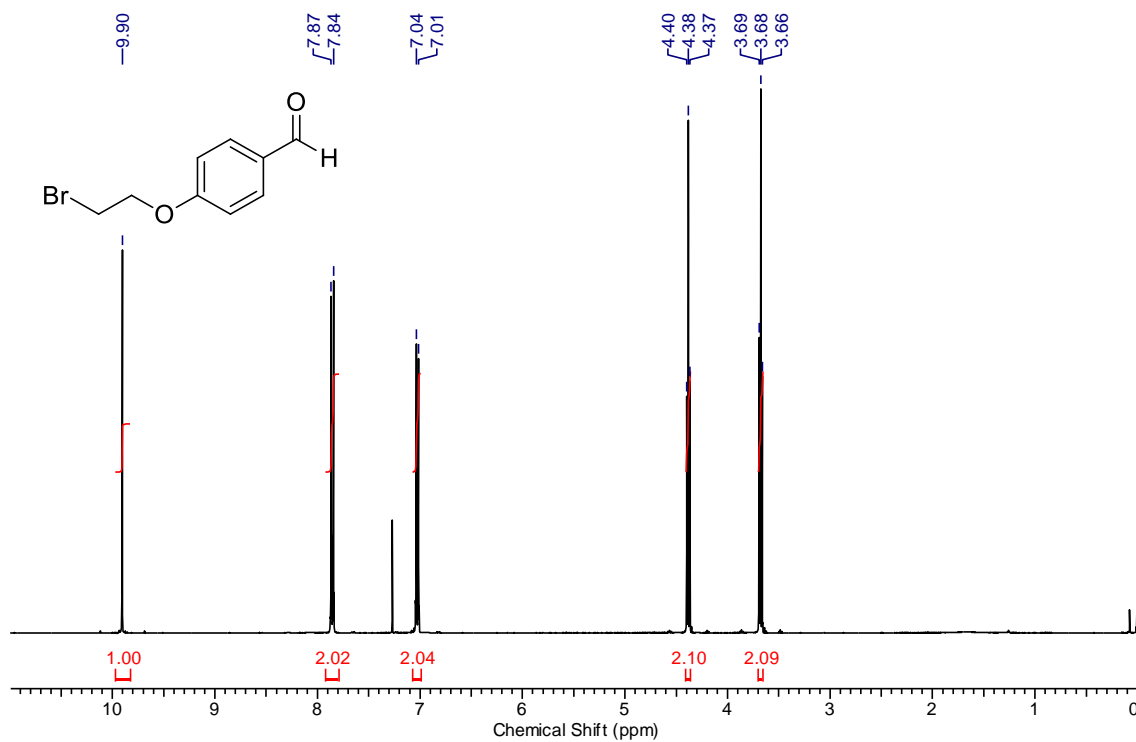
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **214d**.



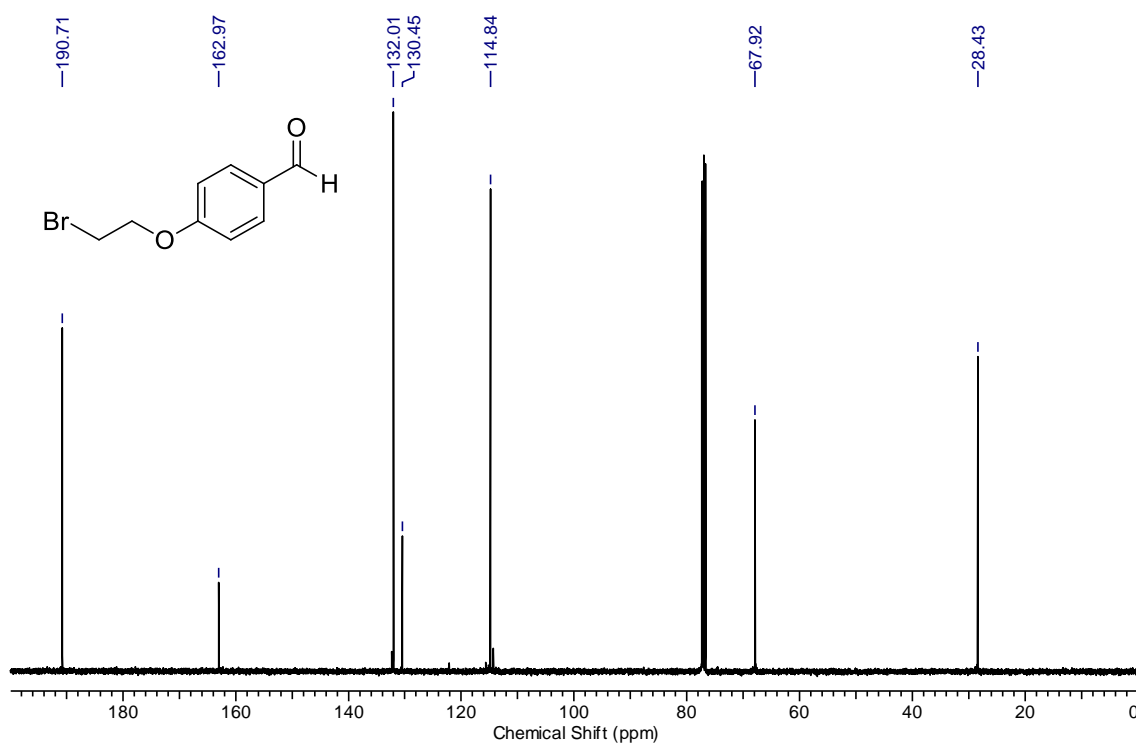
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **214e**.



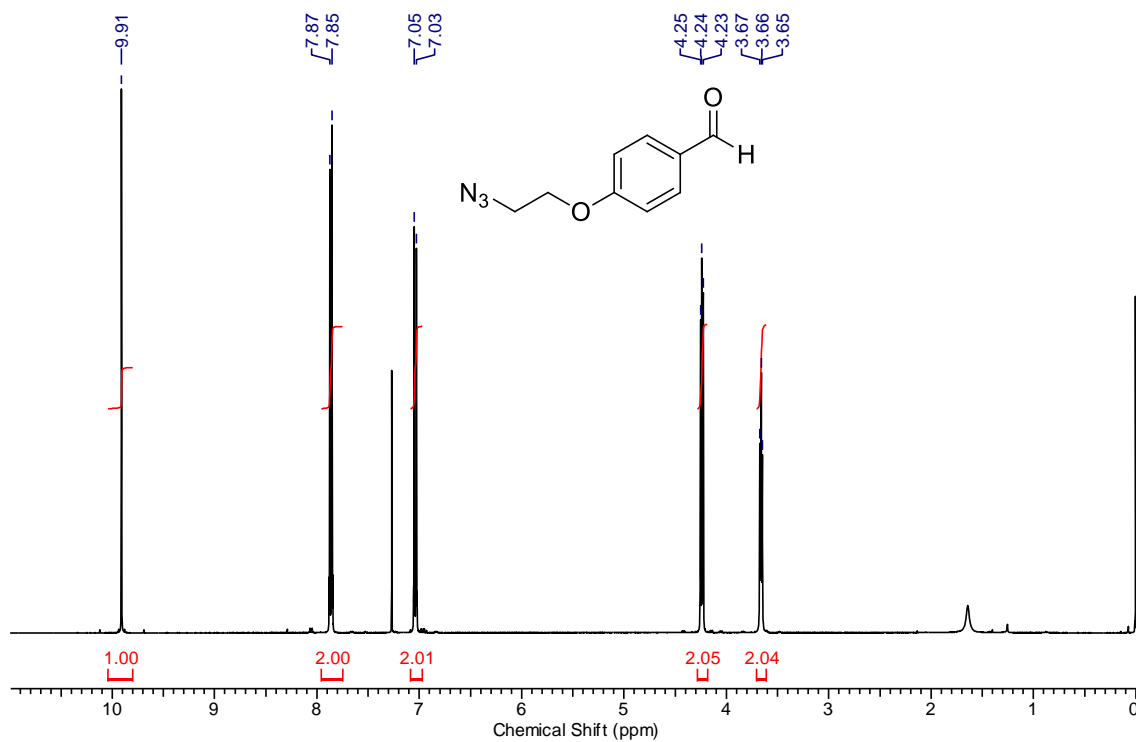
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **214e**.



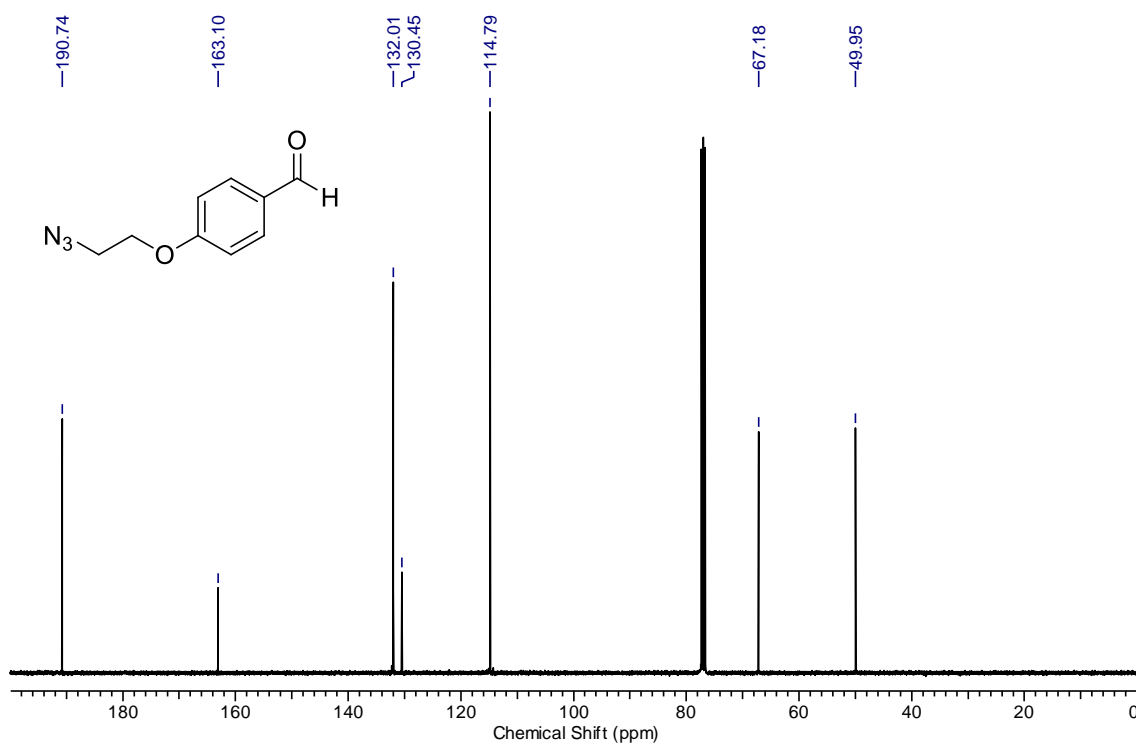
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **215**.



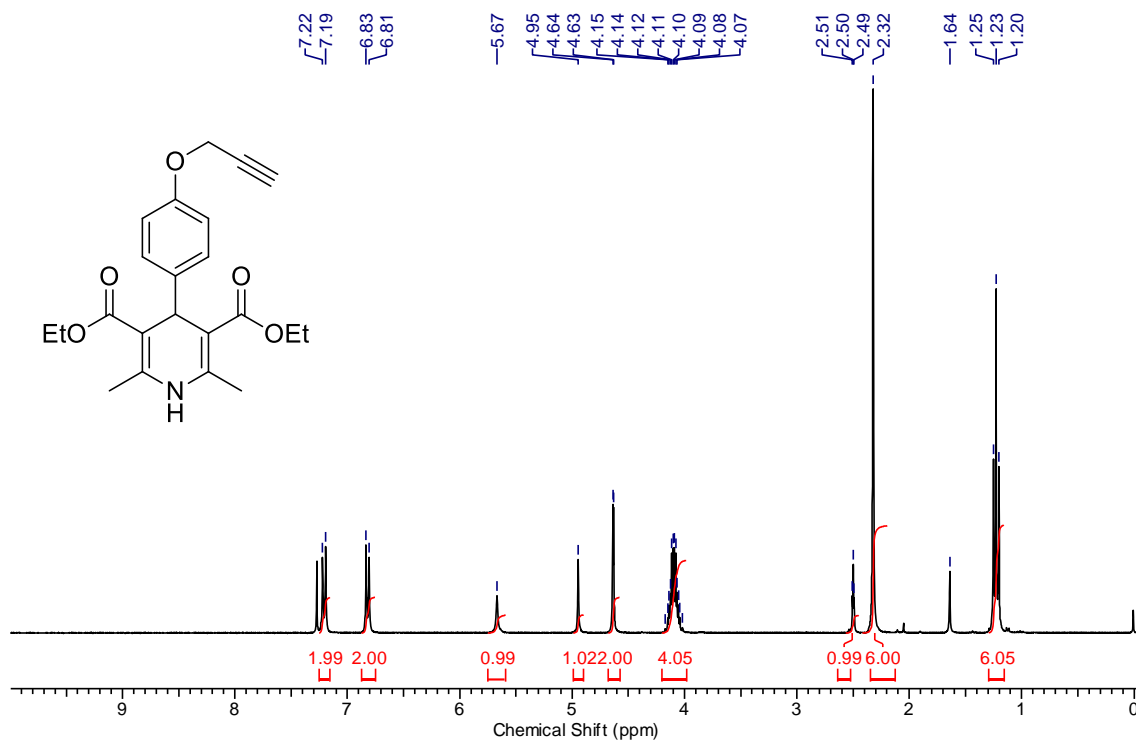
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **215**.



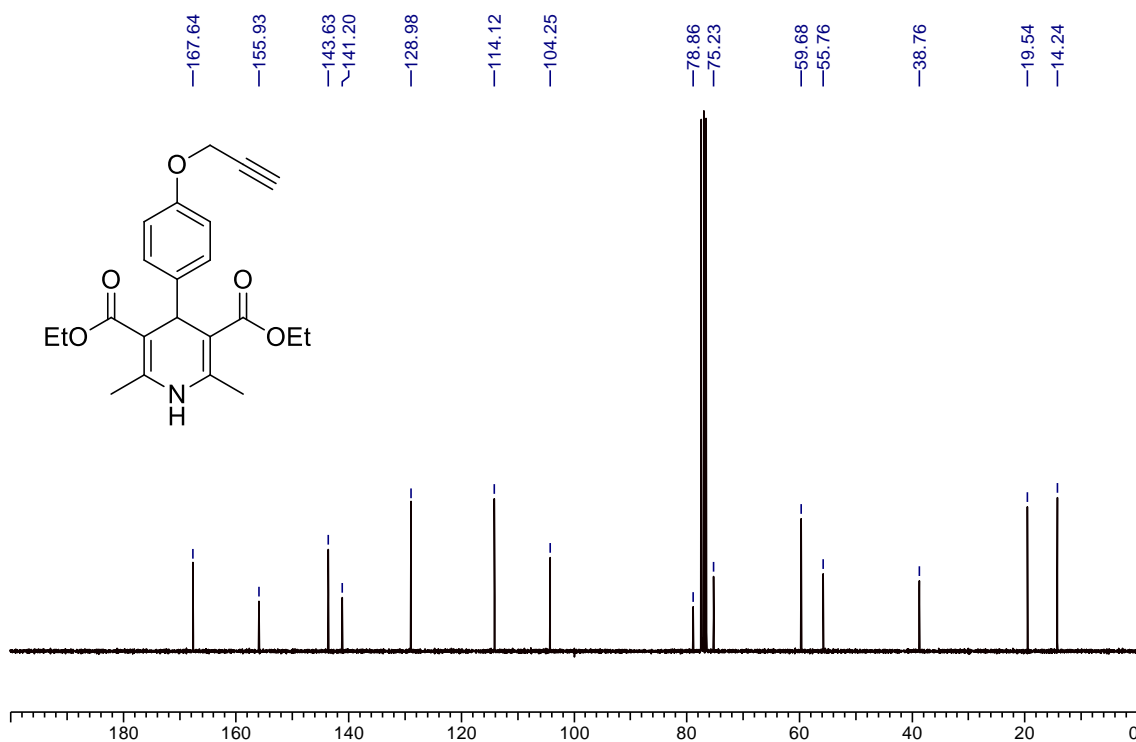
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **218**.



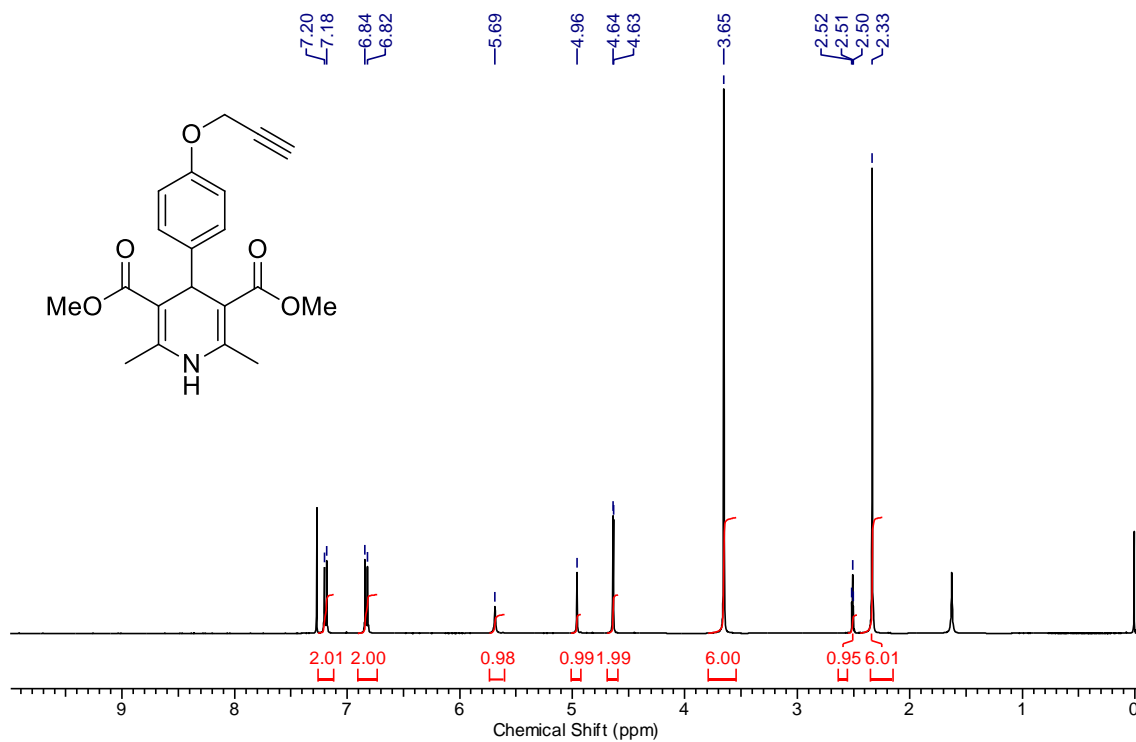
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **218**.



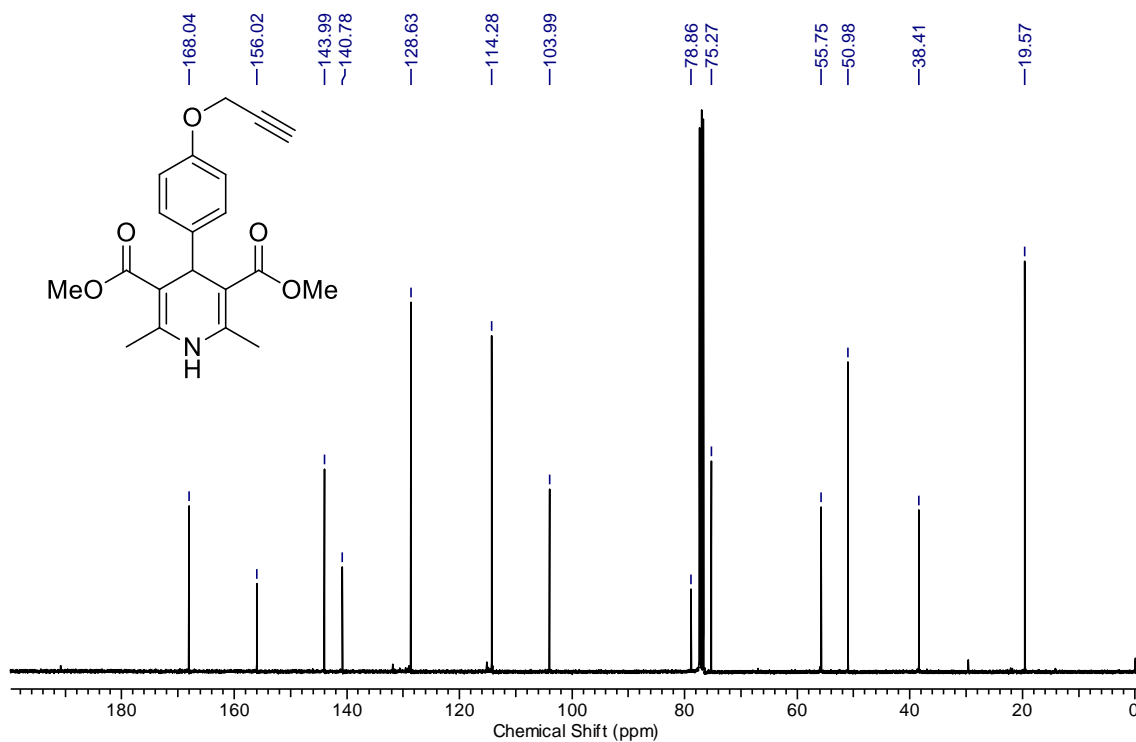
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **220a**.



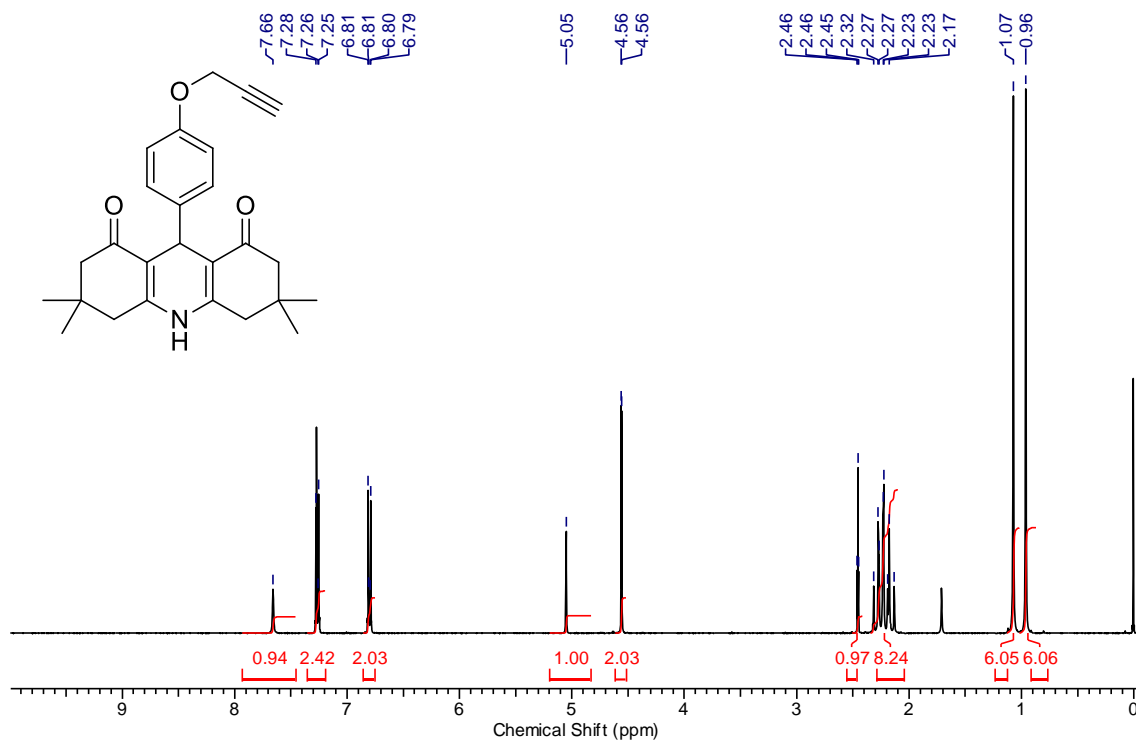
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **220a**.



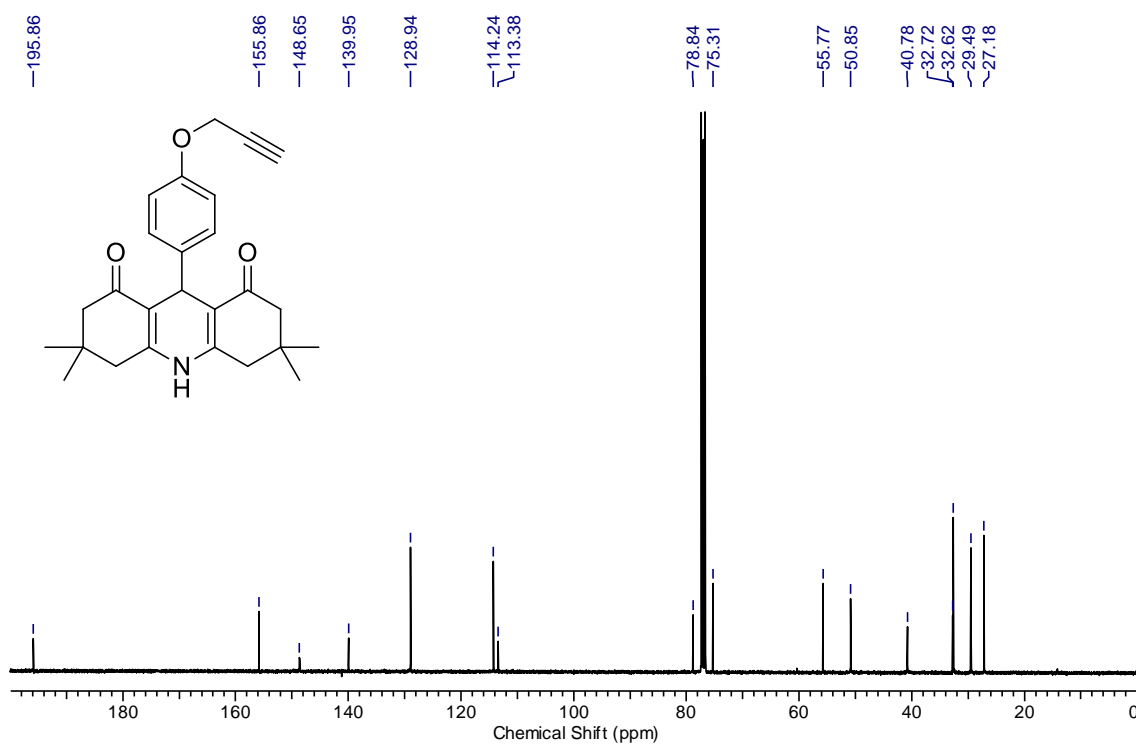
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **220b**.



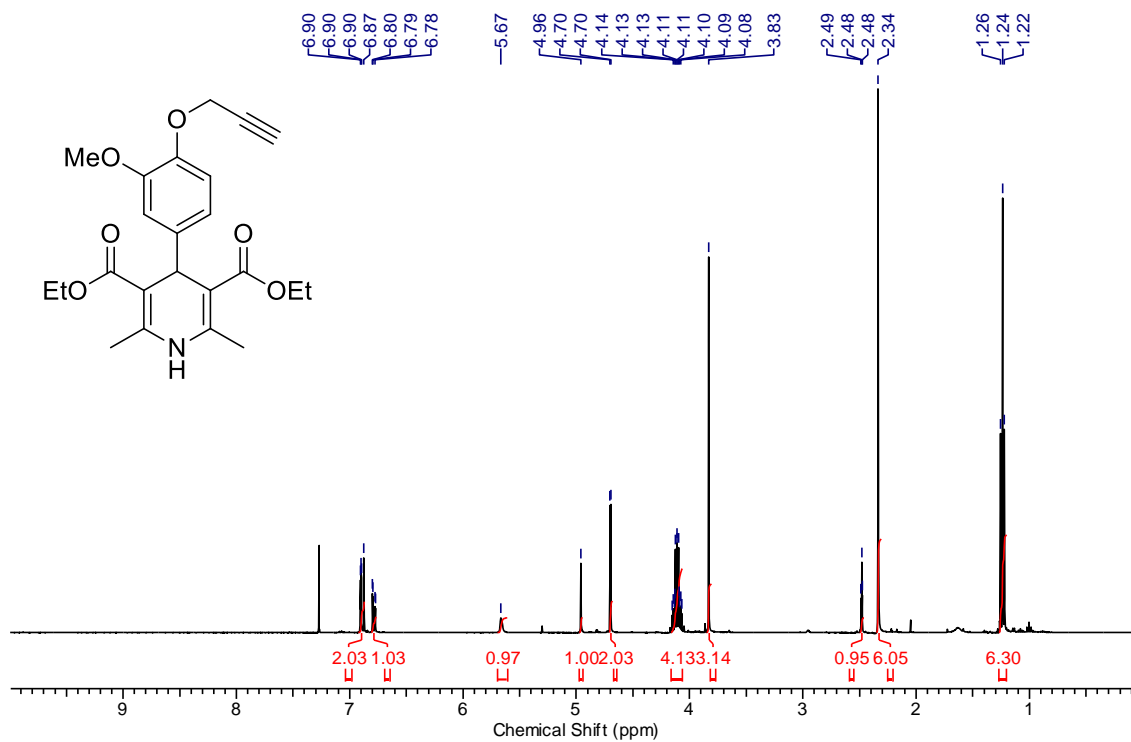
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **220b**.



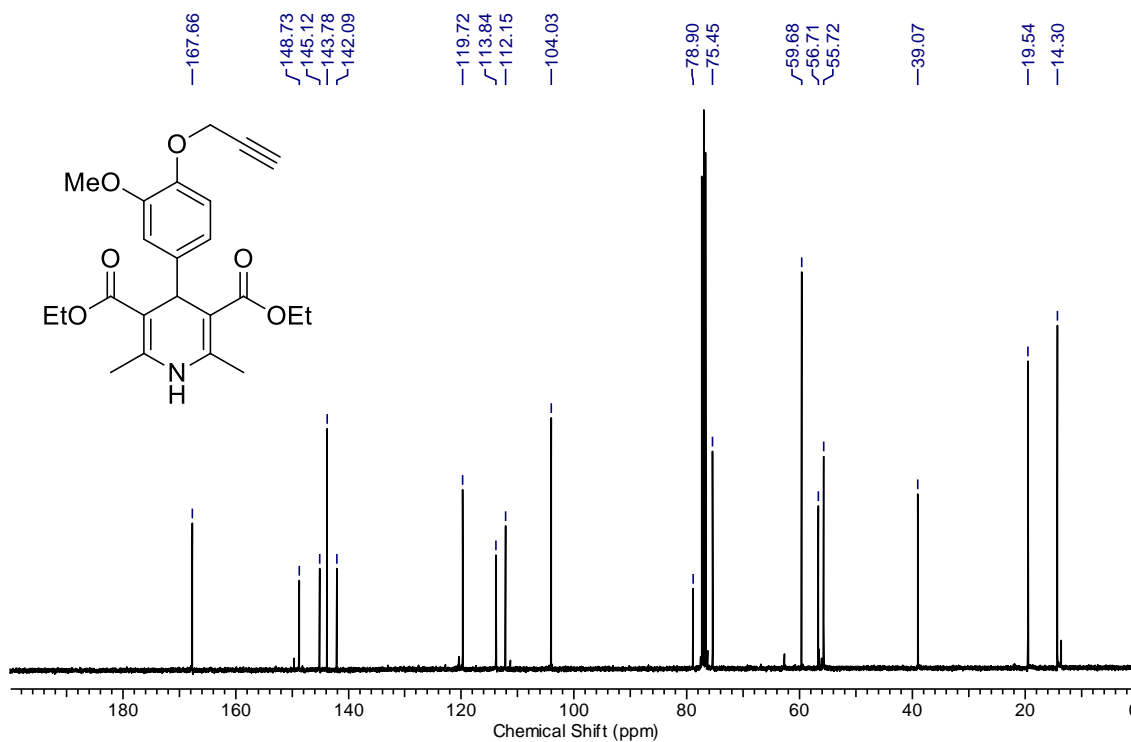
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **220c**.



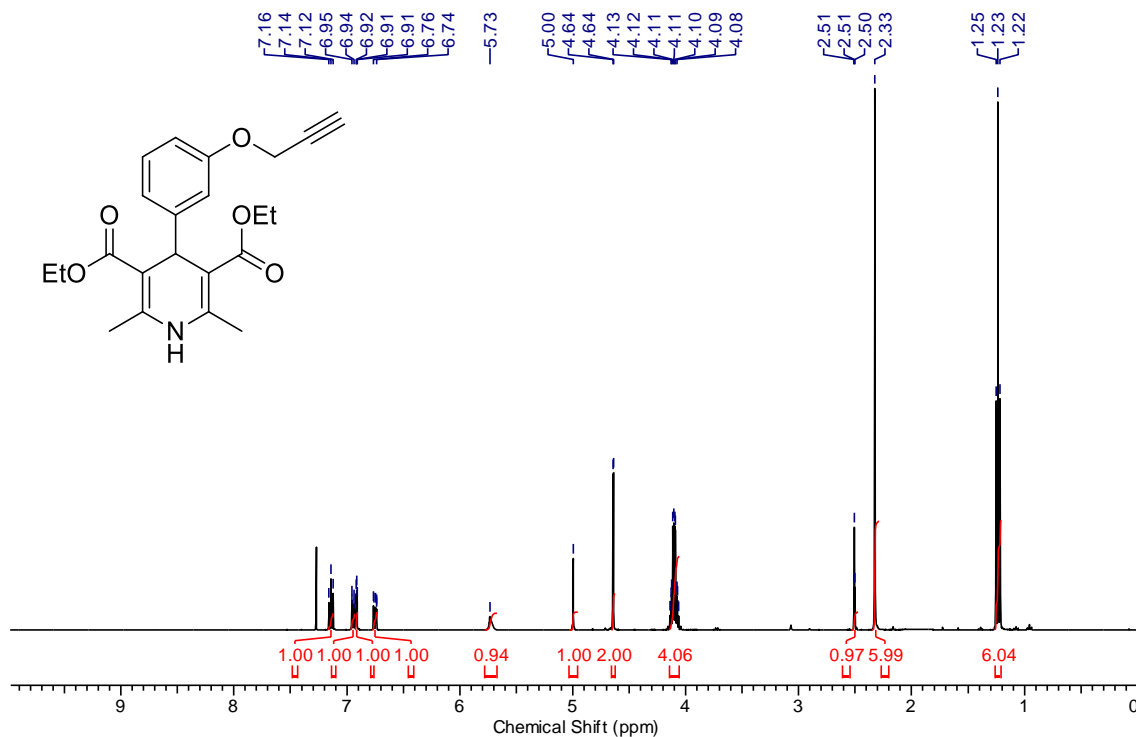
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **220c**.



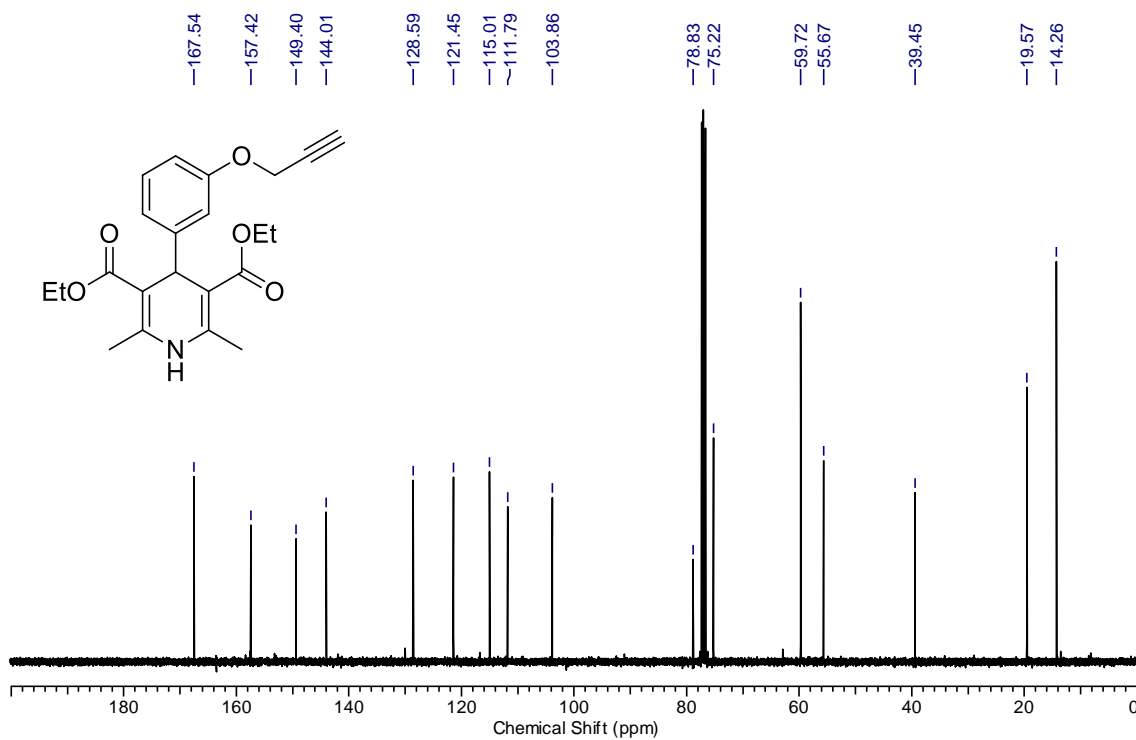
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **220d**.



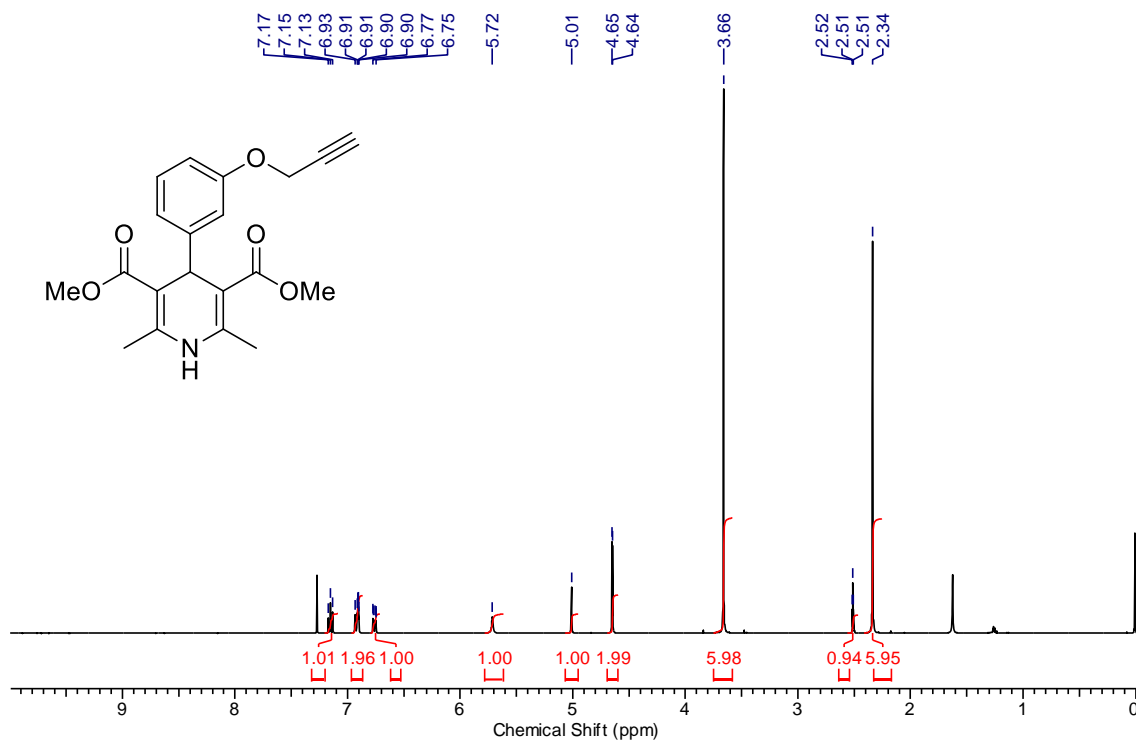
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **220d**.



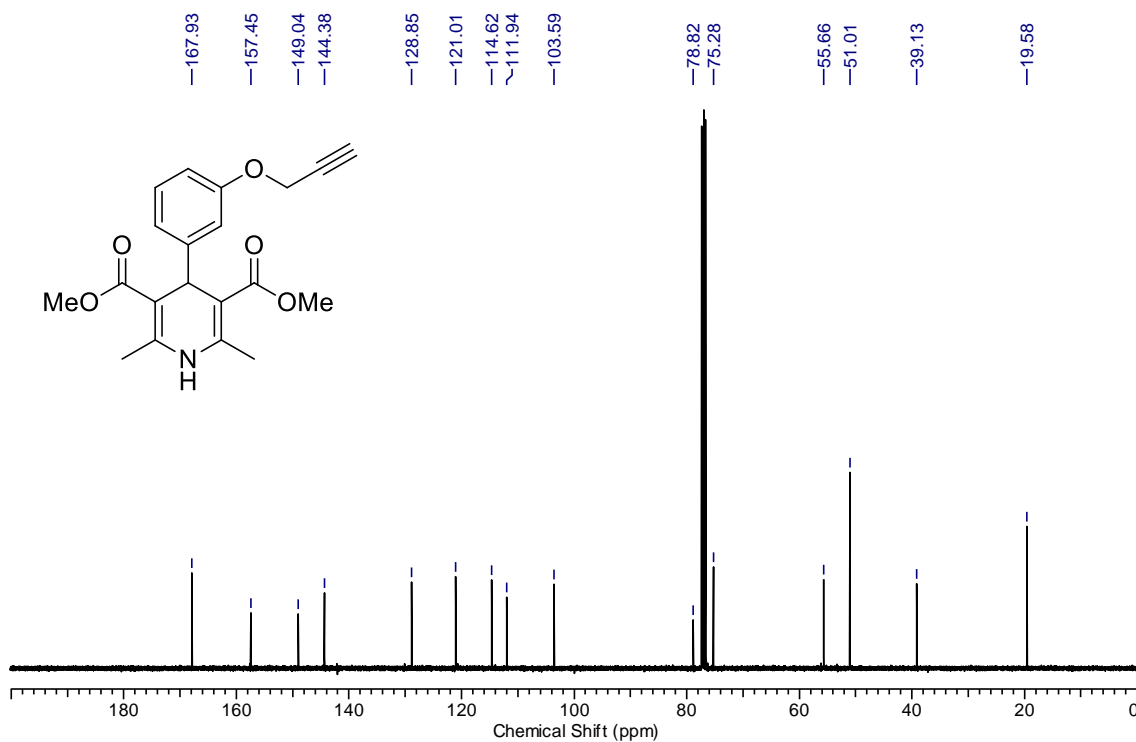
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **220e**.



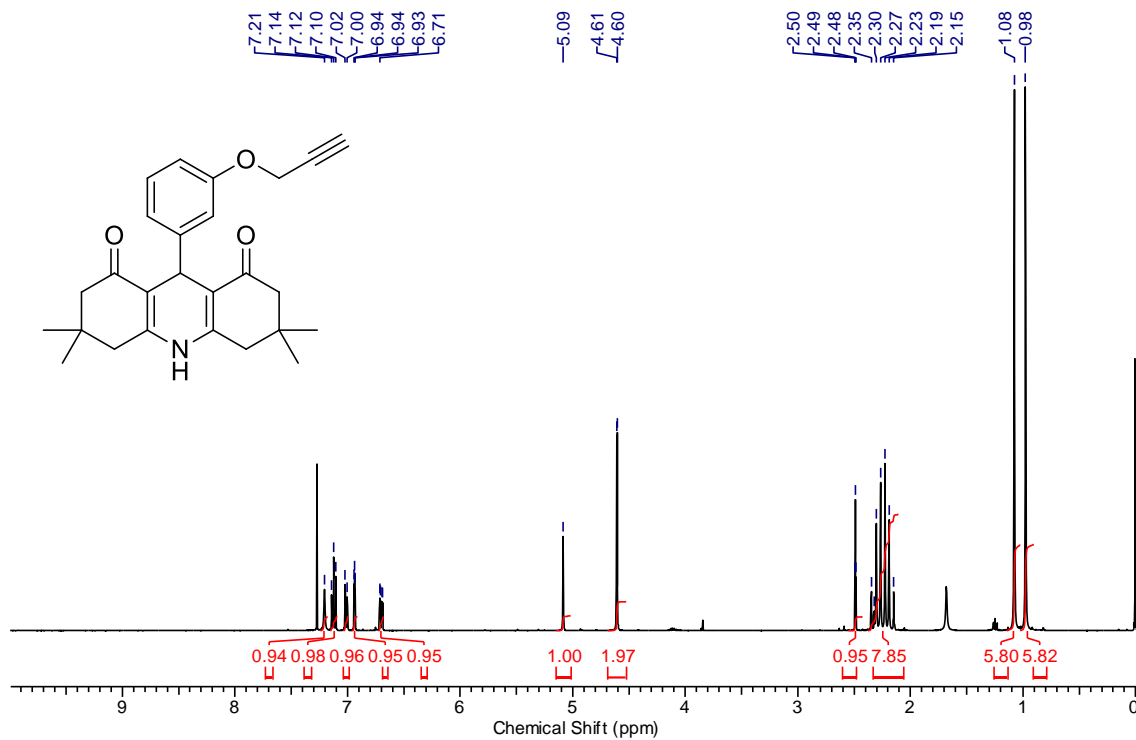
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **220e**.



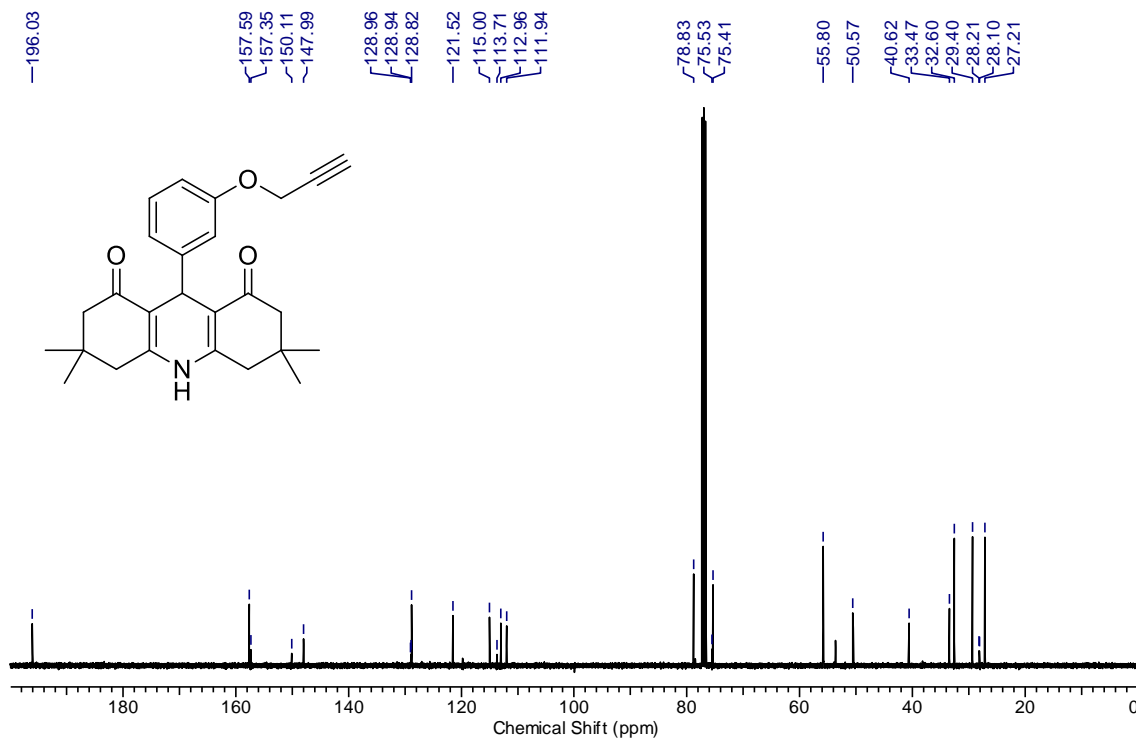
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) co composto **220f**.



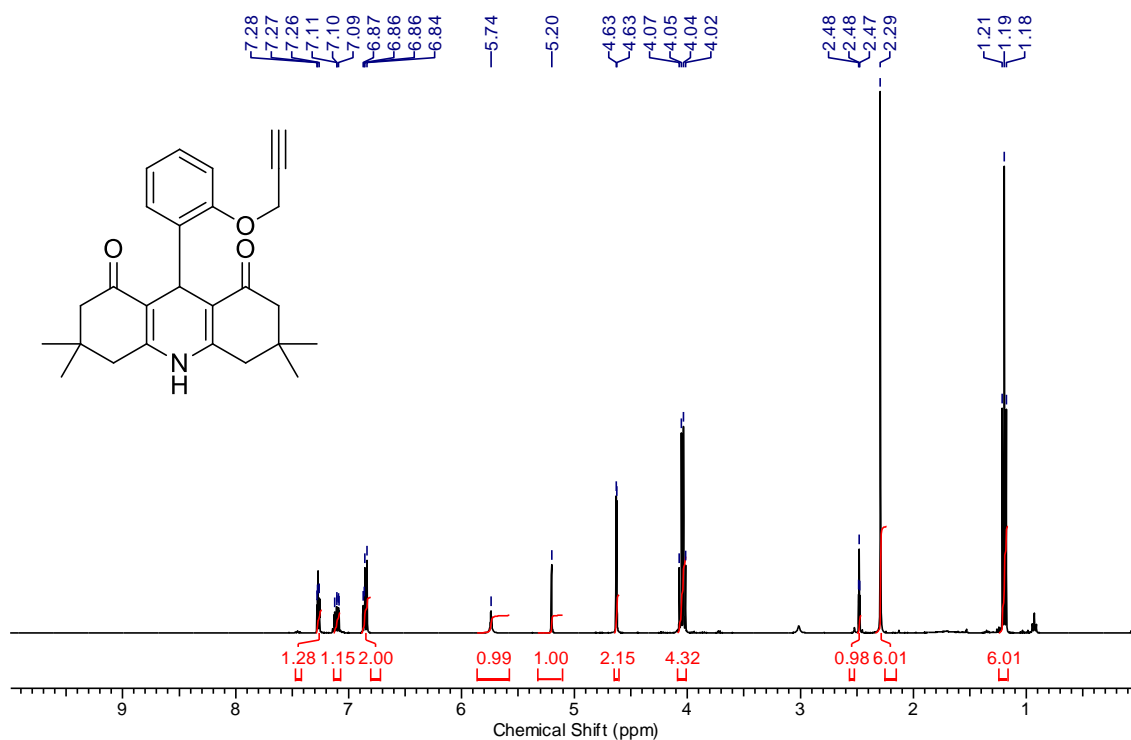
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) co composto **220f**.



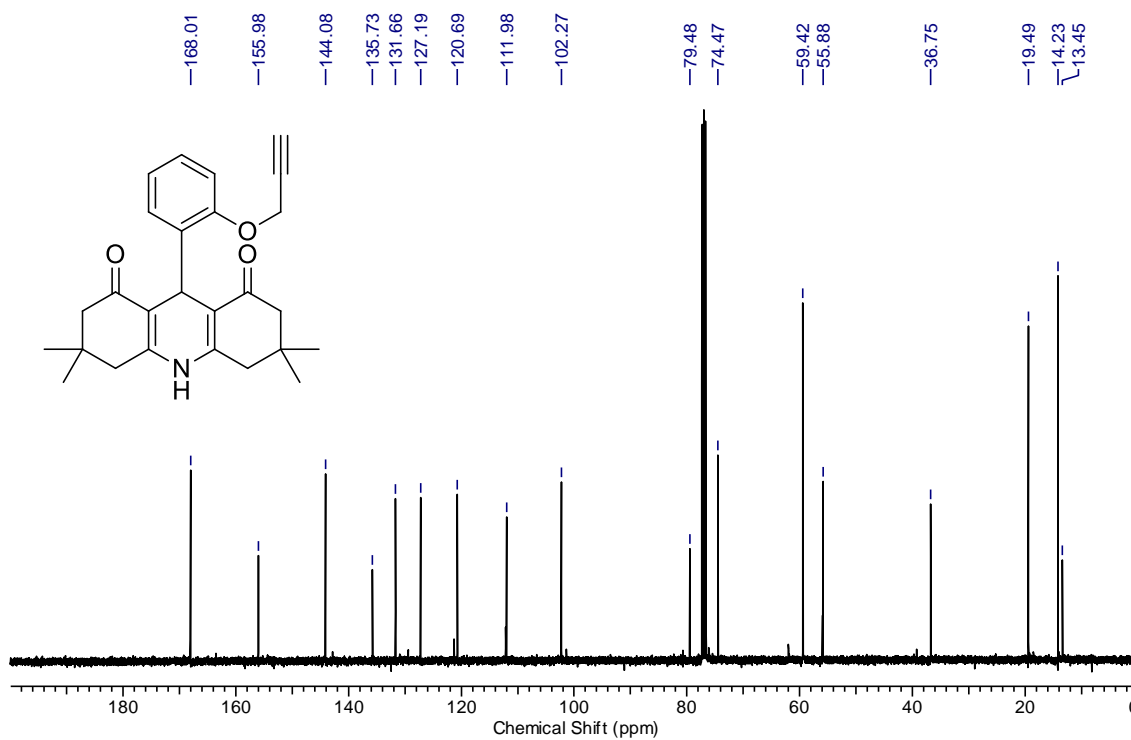
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **220g**.



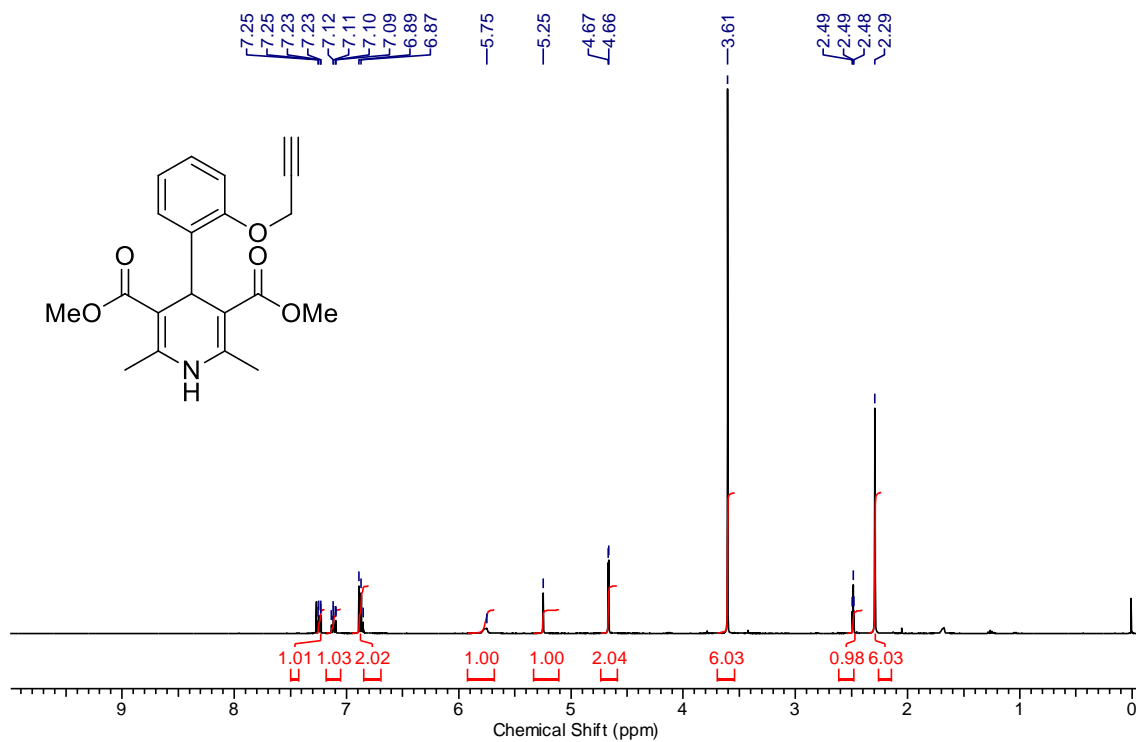
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **220g**.



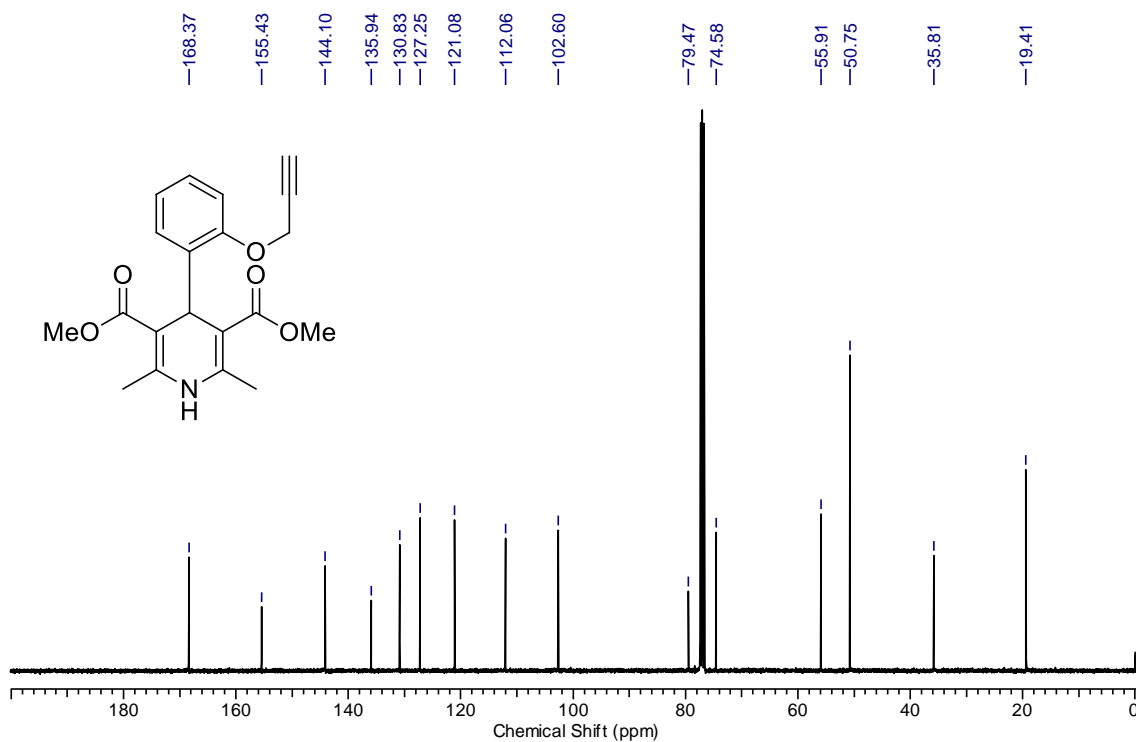
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **220h**.



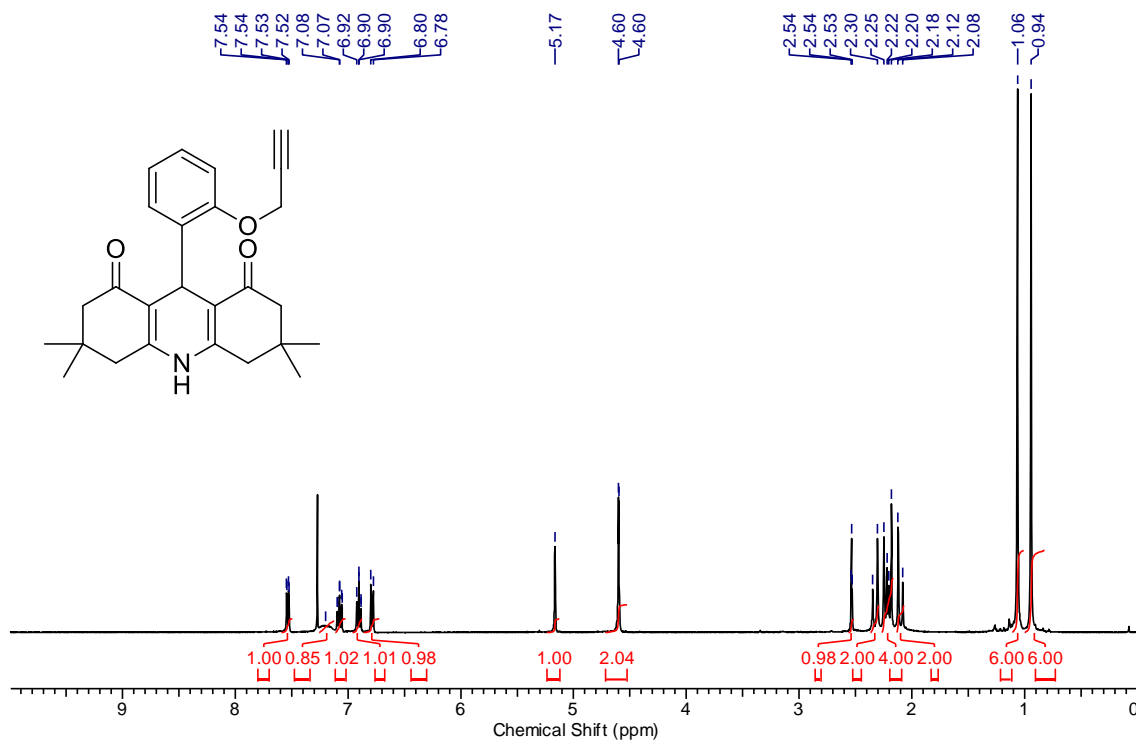
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **220h**.



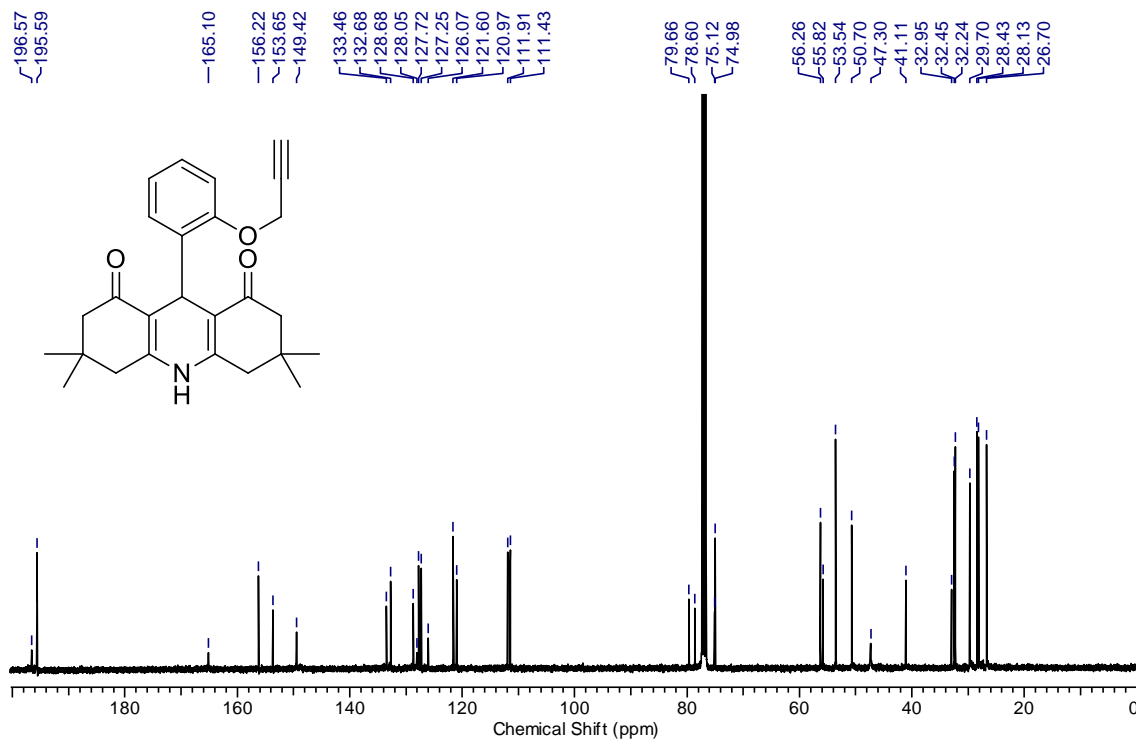
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **220i**.



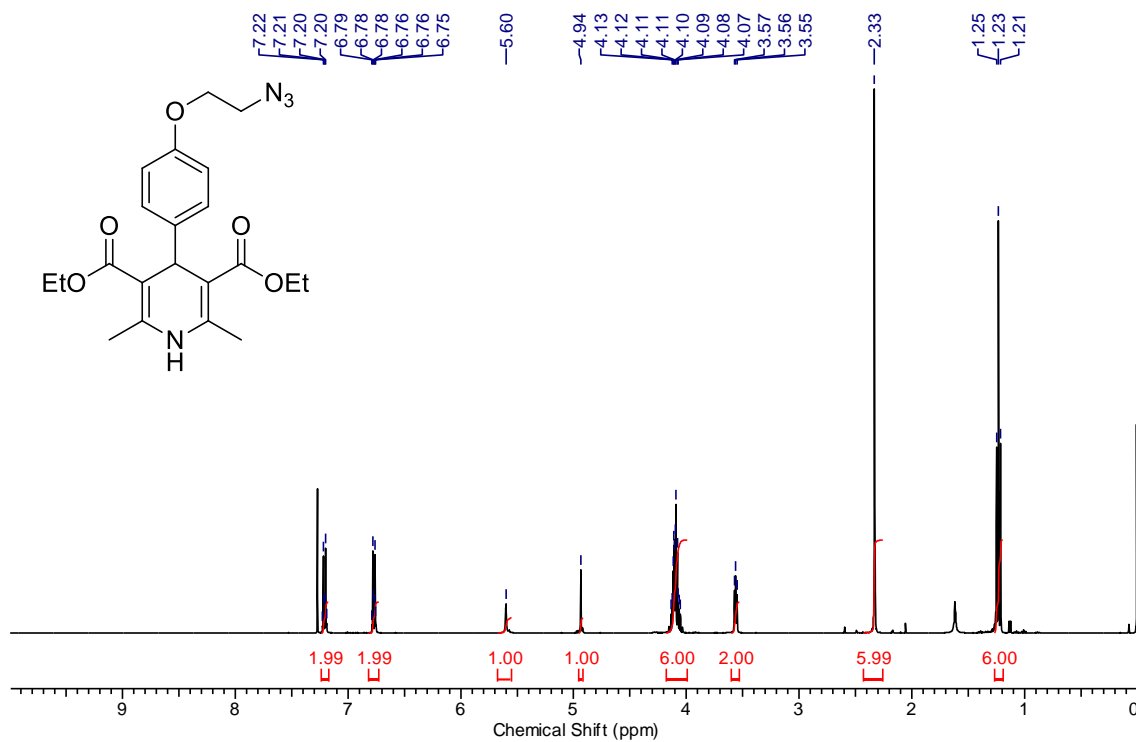
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **220i**.



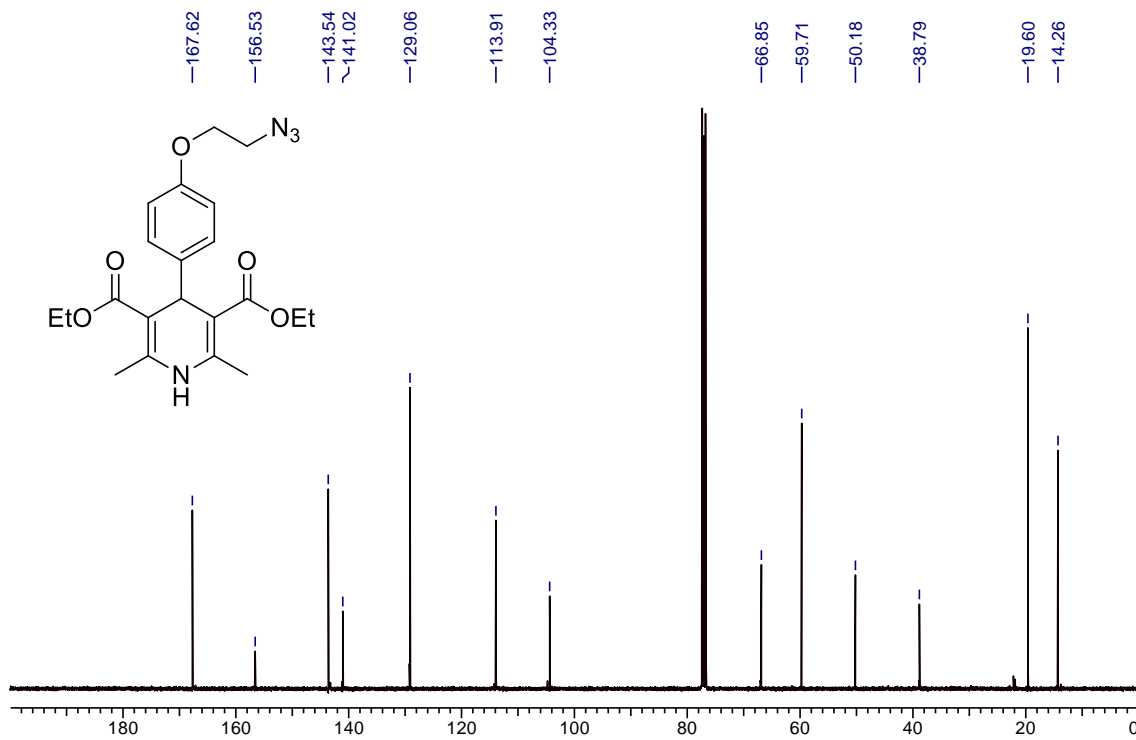
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **220j**.



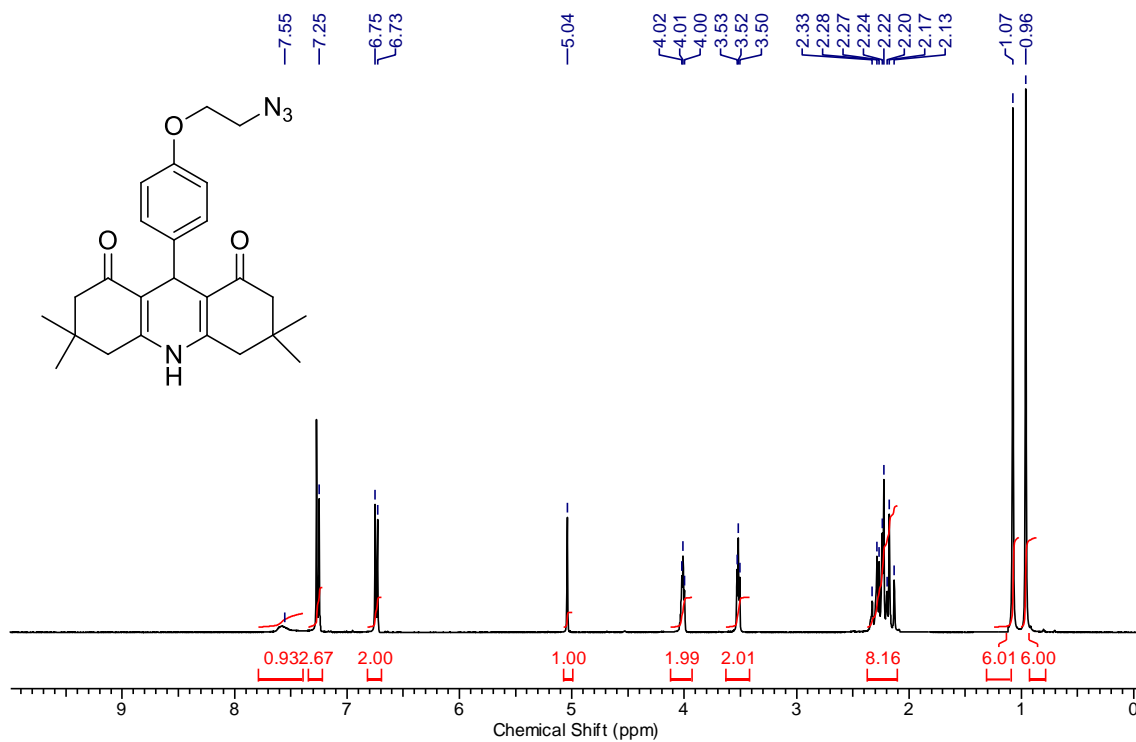
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **220j**.



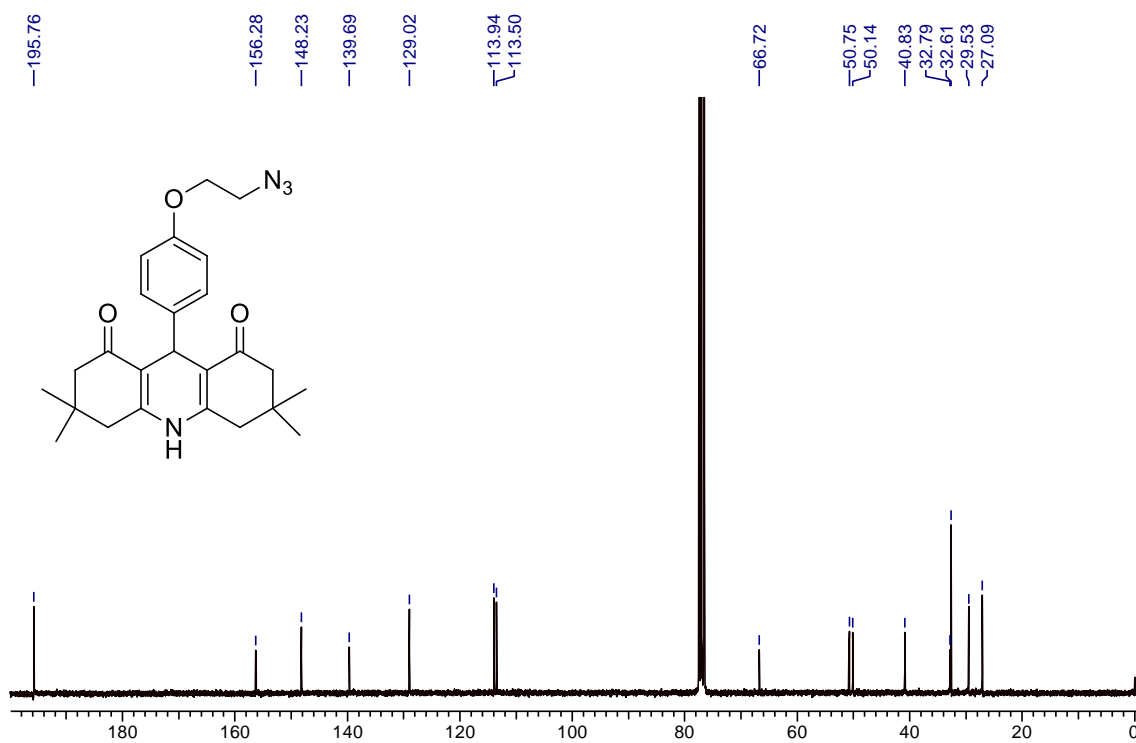
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **221a**.



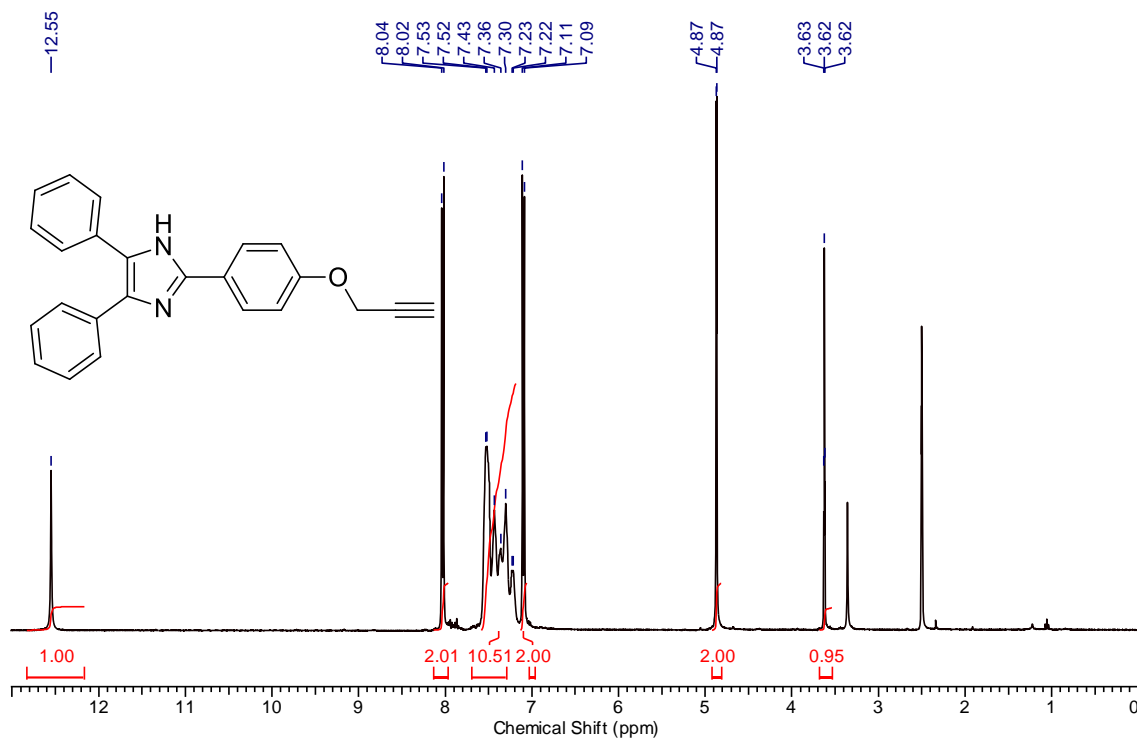
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **221a**.



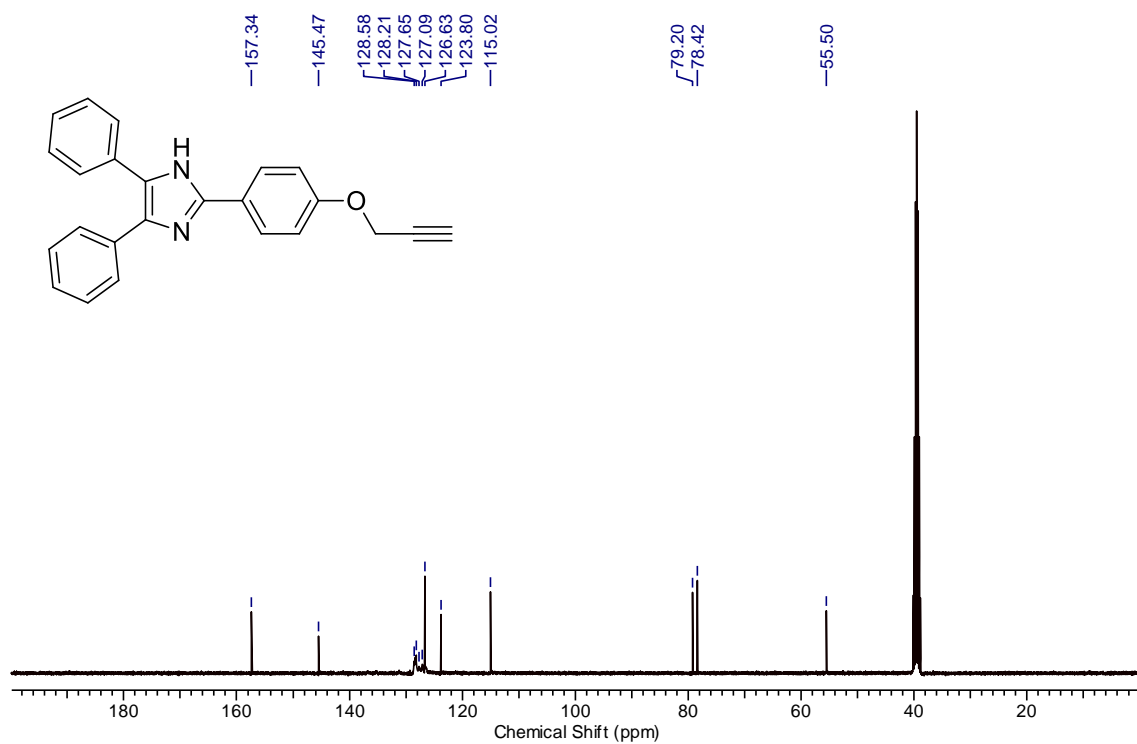
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **221b**.



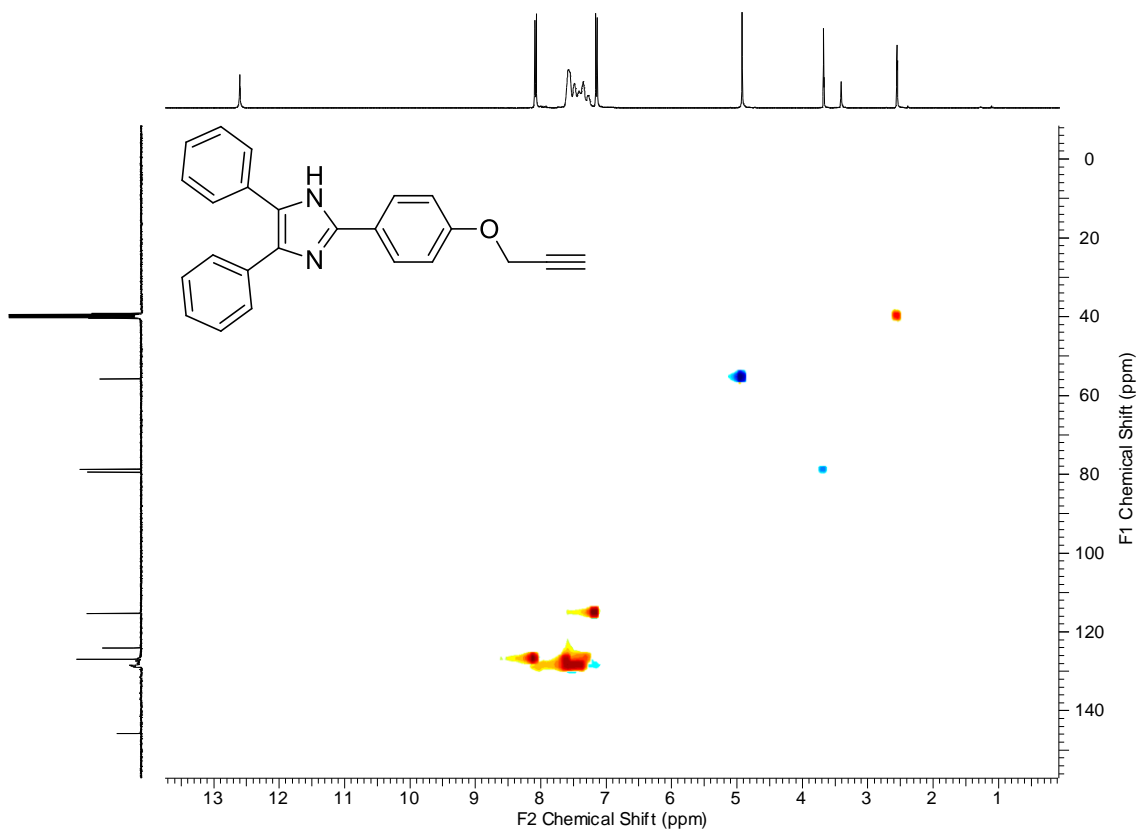
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **221b**.



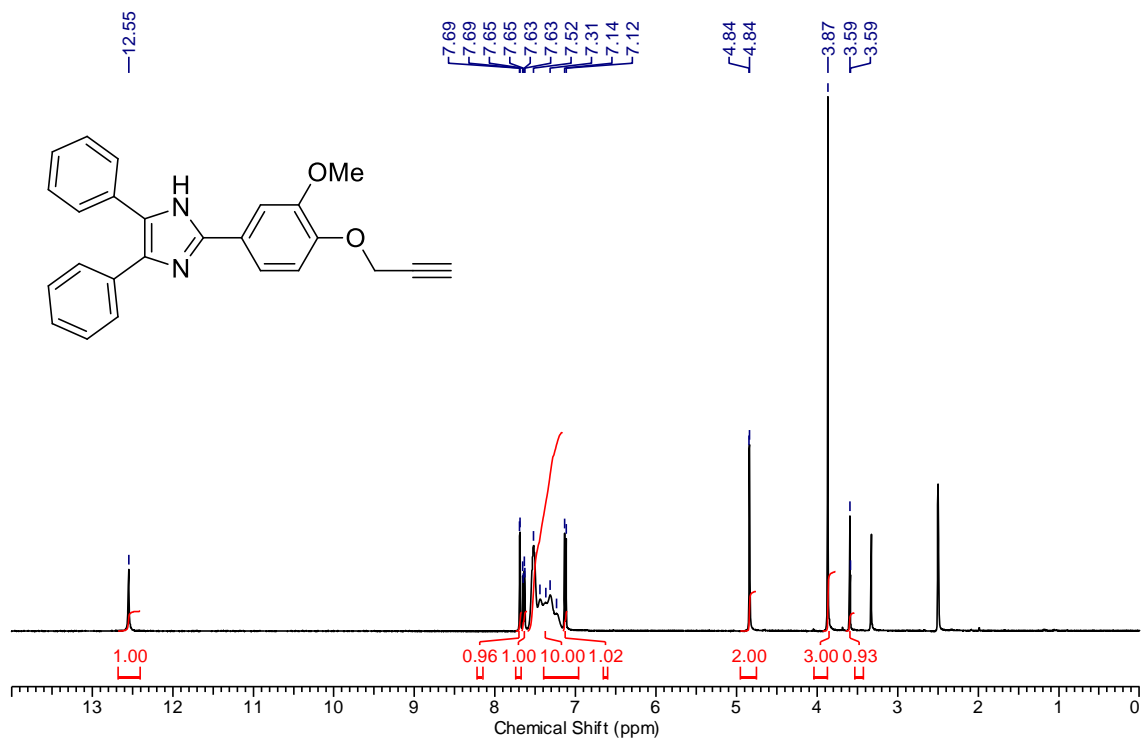
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223a**.



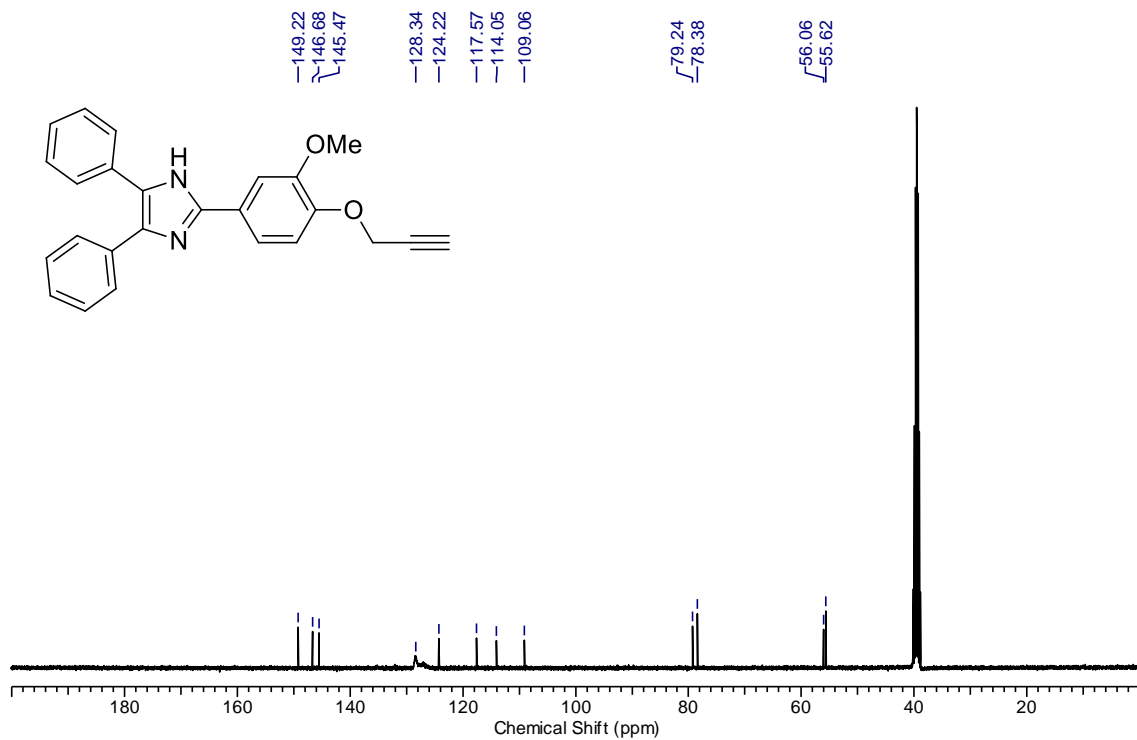
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223a**.



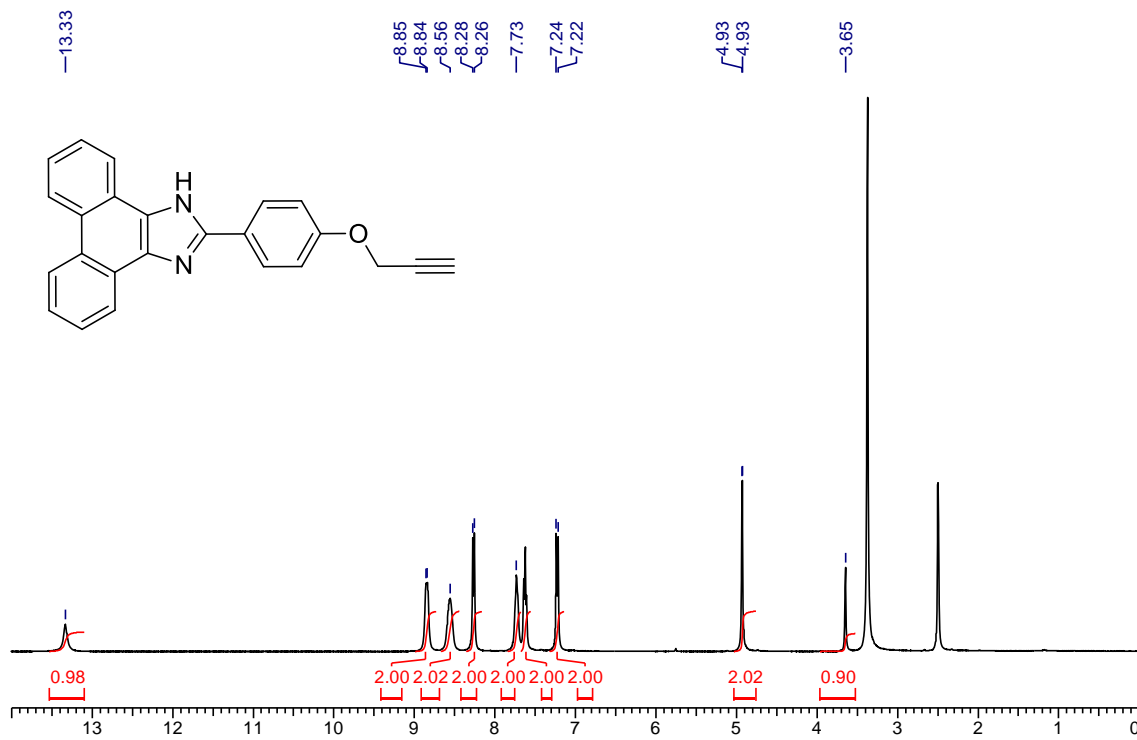
Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C (400 MHz, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223a**.



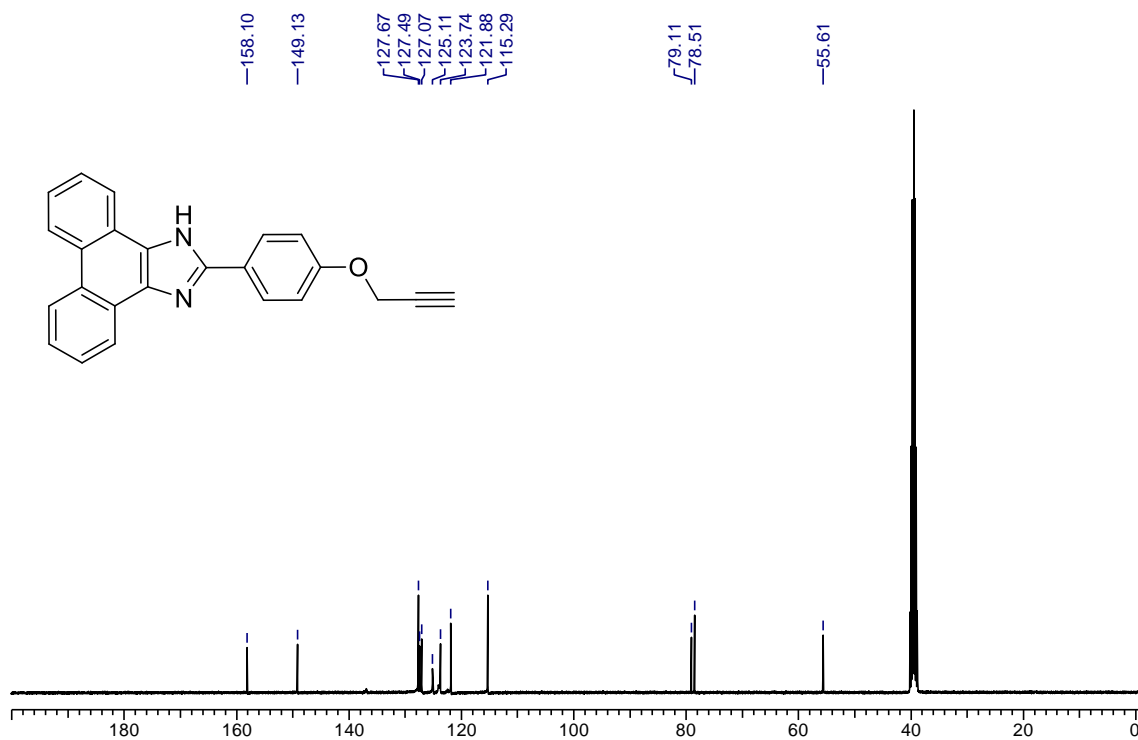
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223b**.



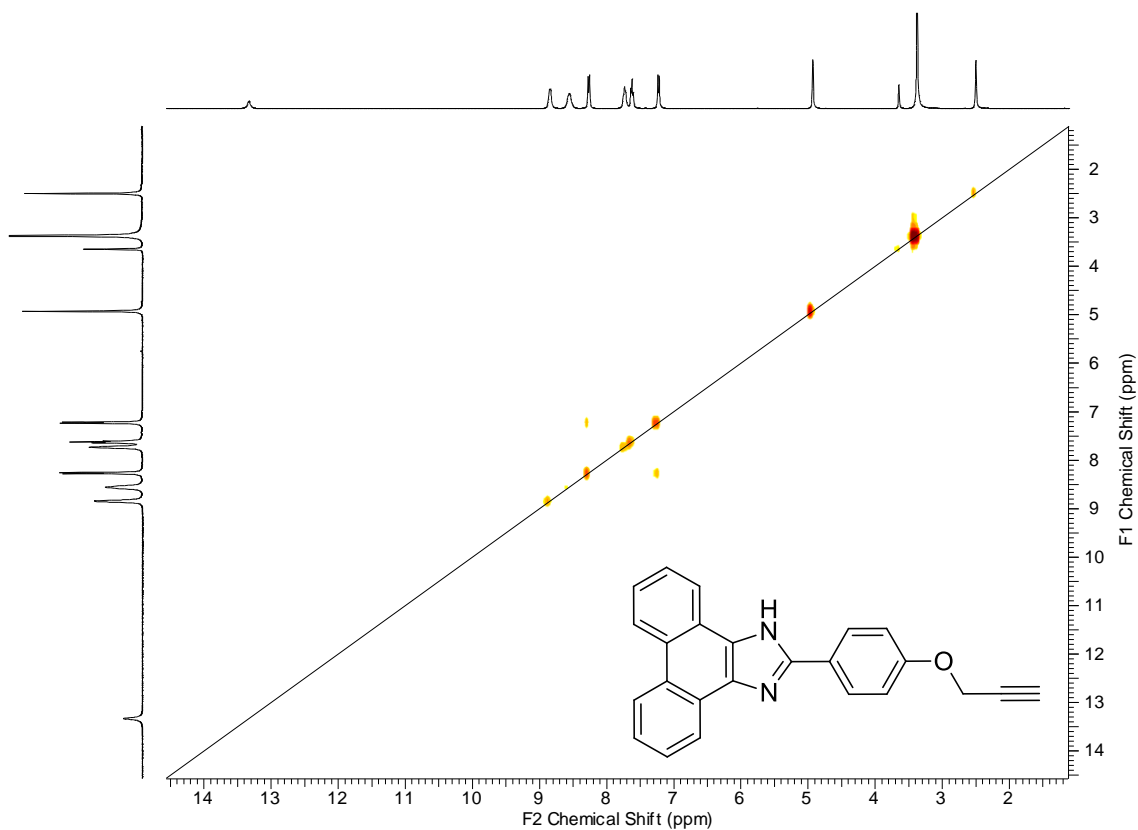
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223b**.



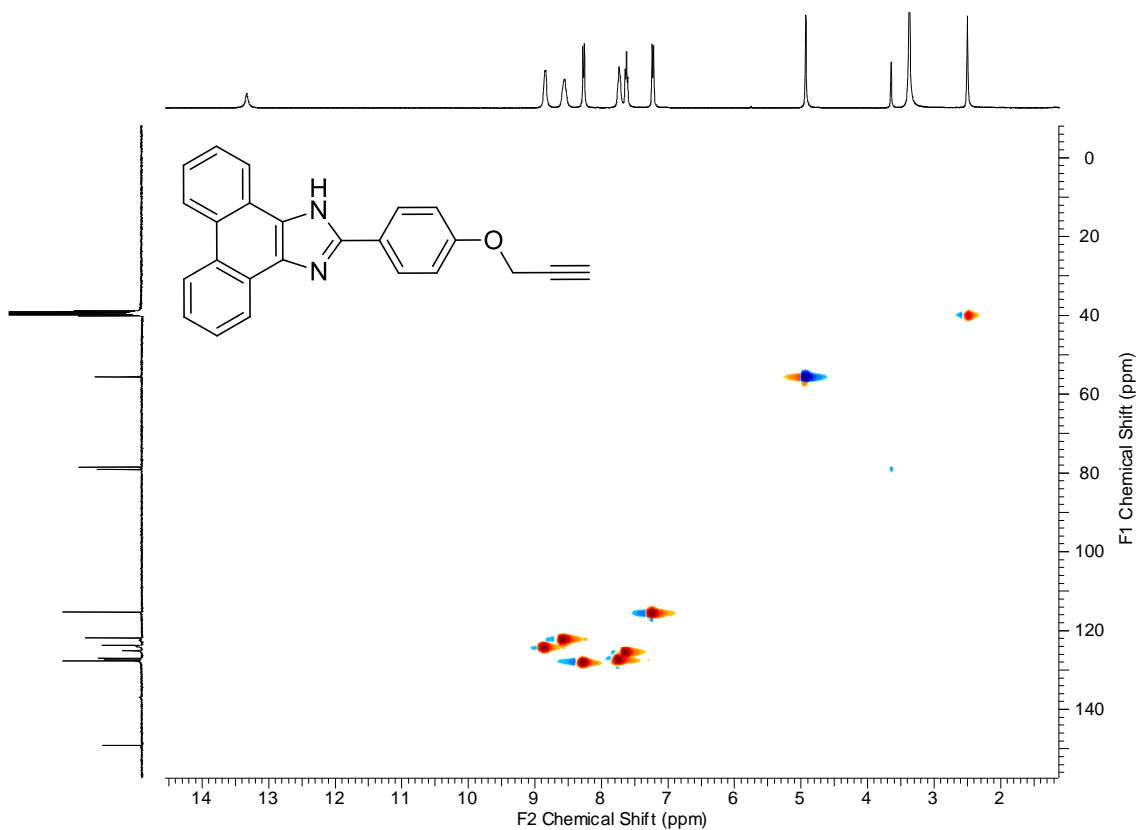
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223c**.



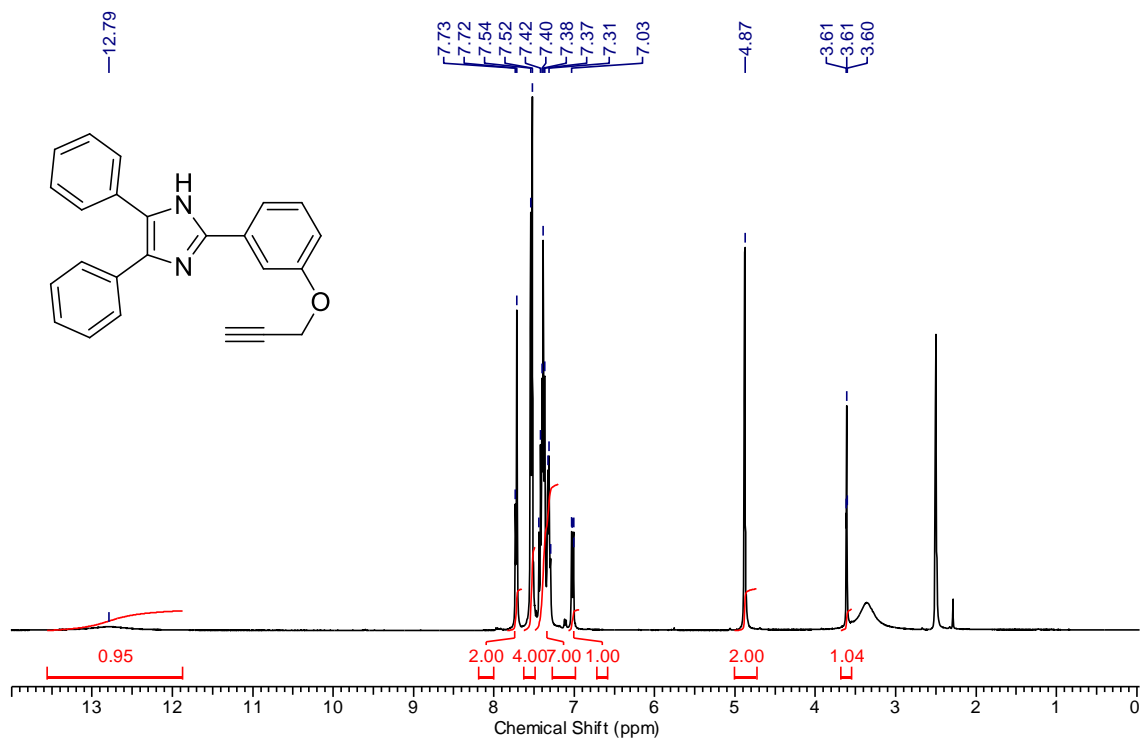
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223c**.



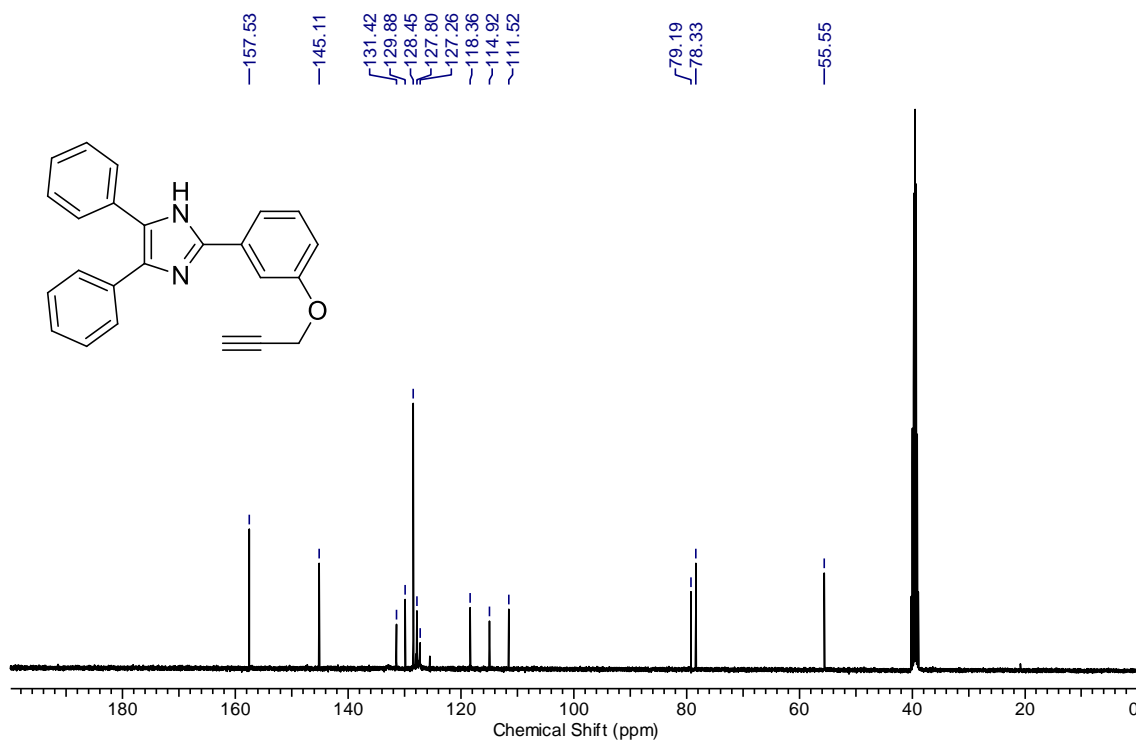
Espectro de RMN COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223c**.



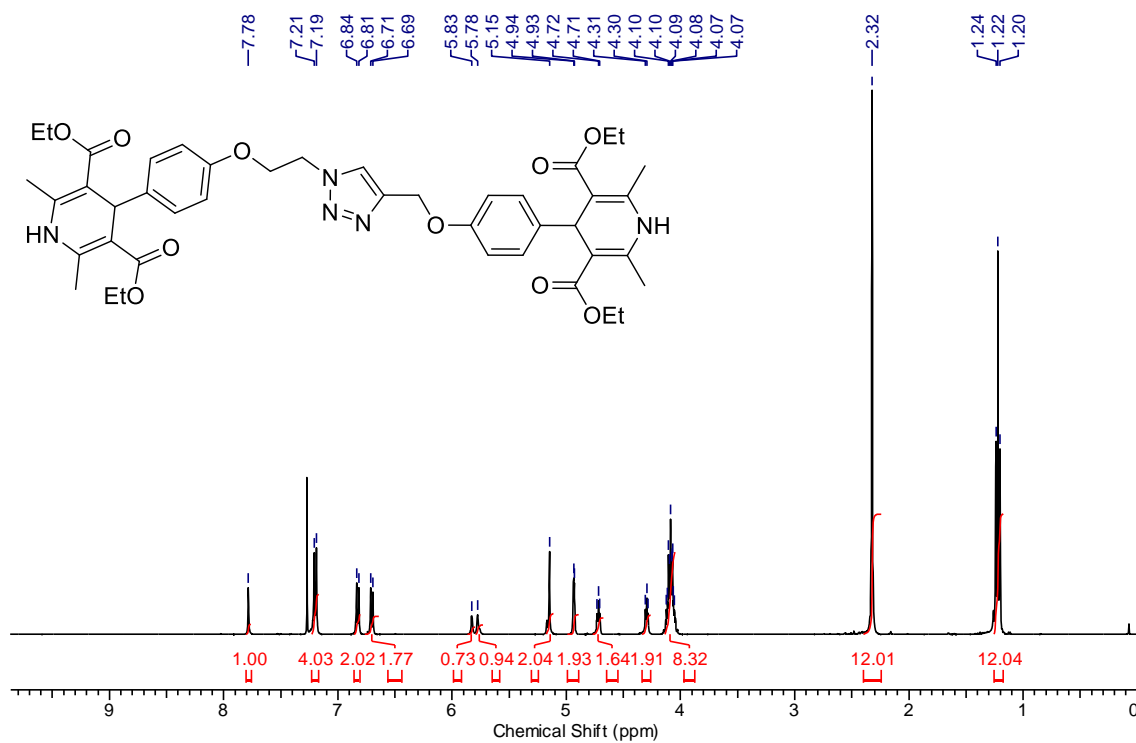
Espectro de RMN HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (400 MHz, 100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223c**.



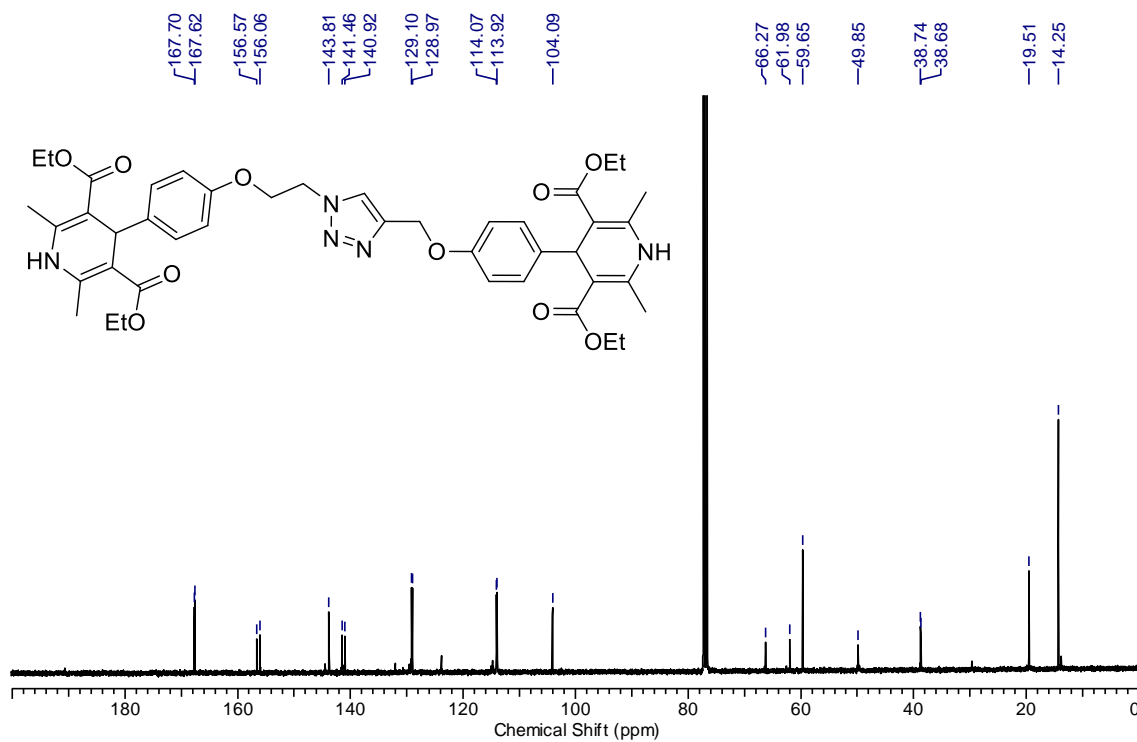
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **223d**.



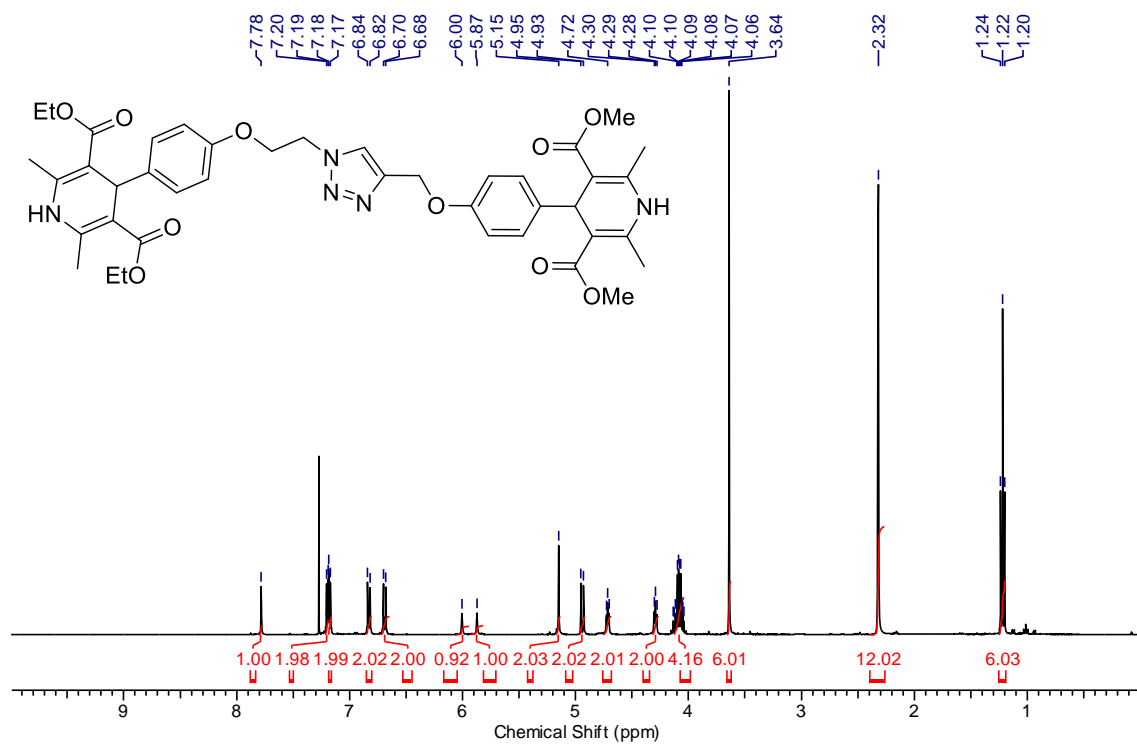
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **223d**.



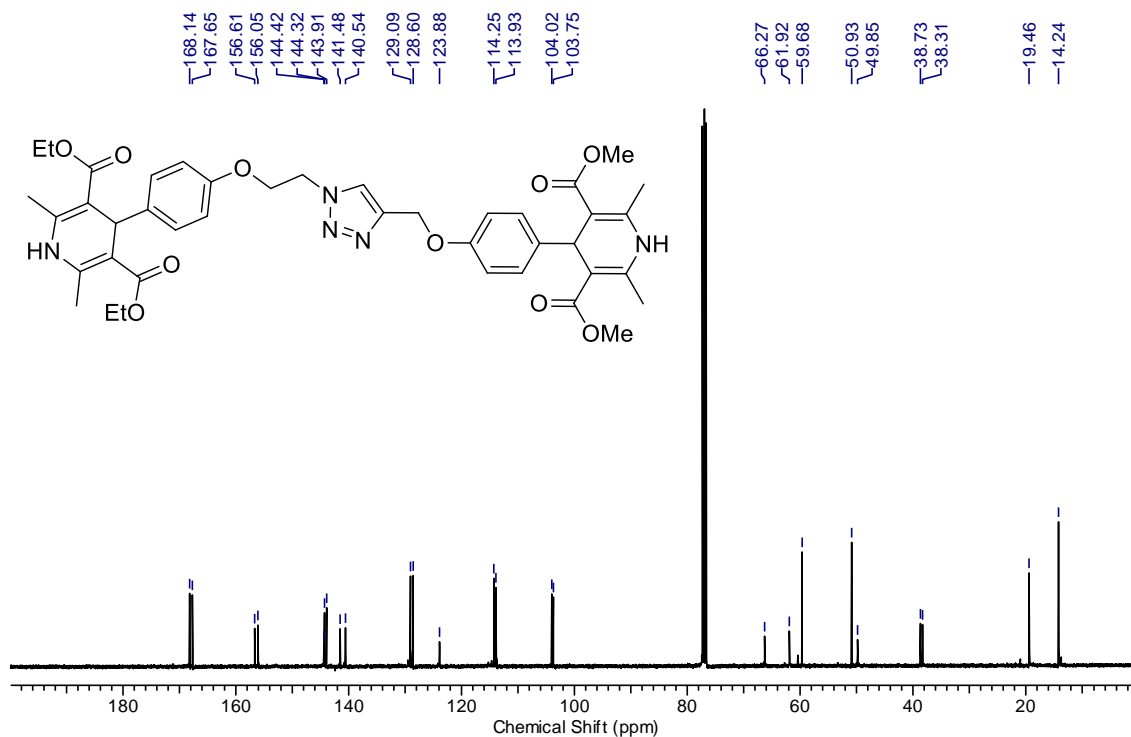
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **224a**.



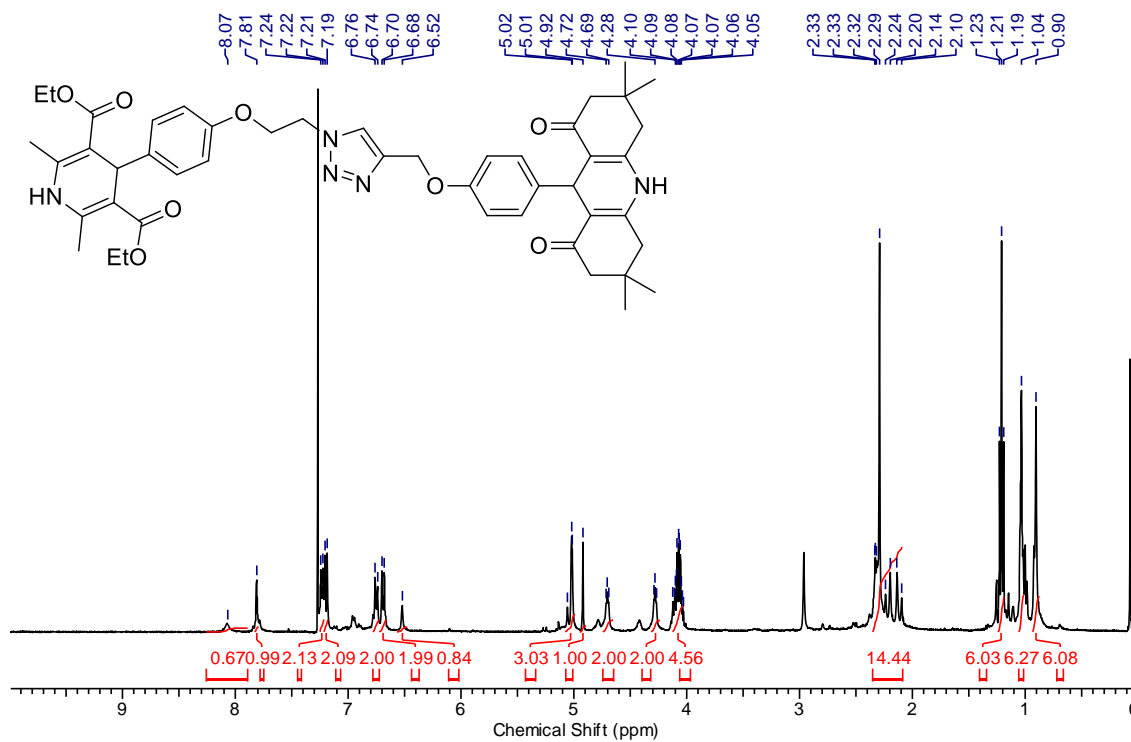
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **224a**.



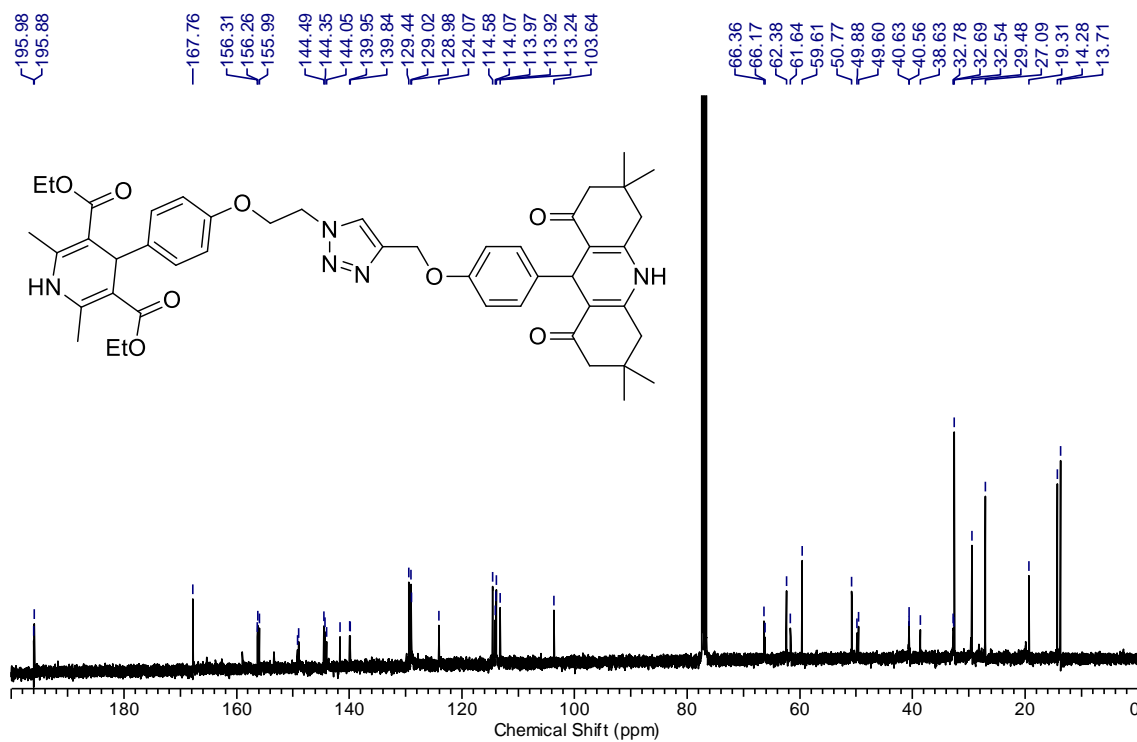
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **224b**.



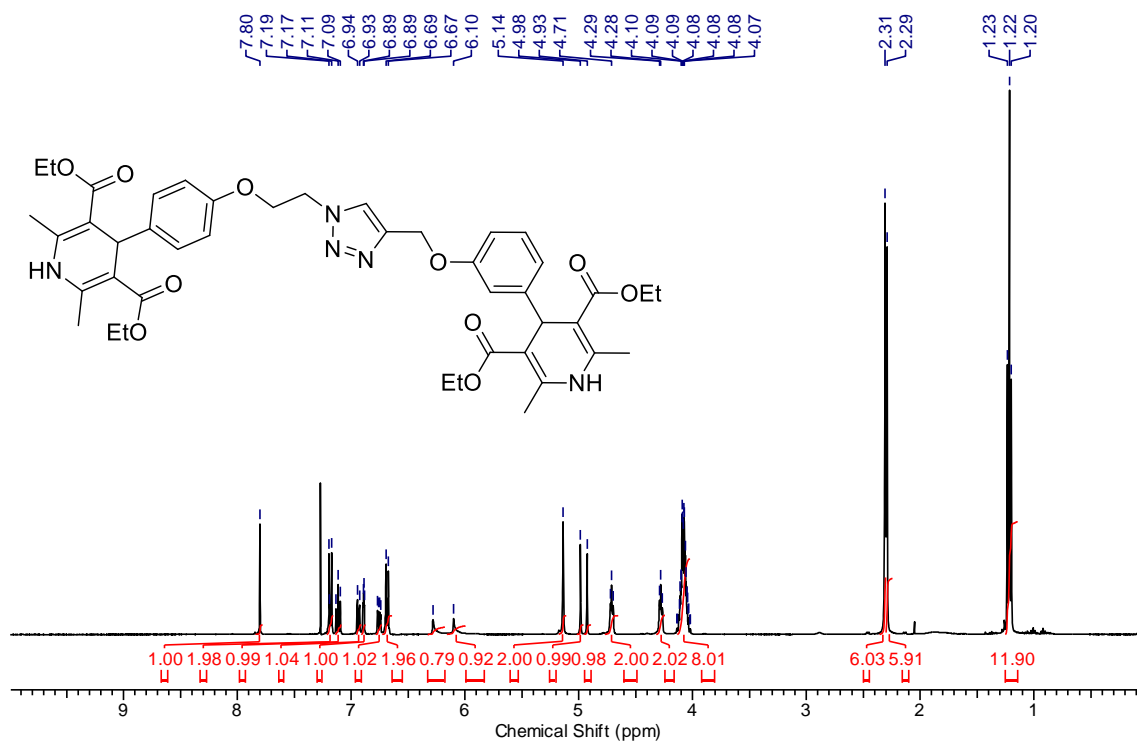
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **224b**.



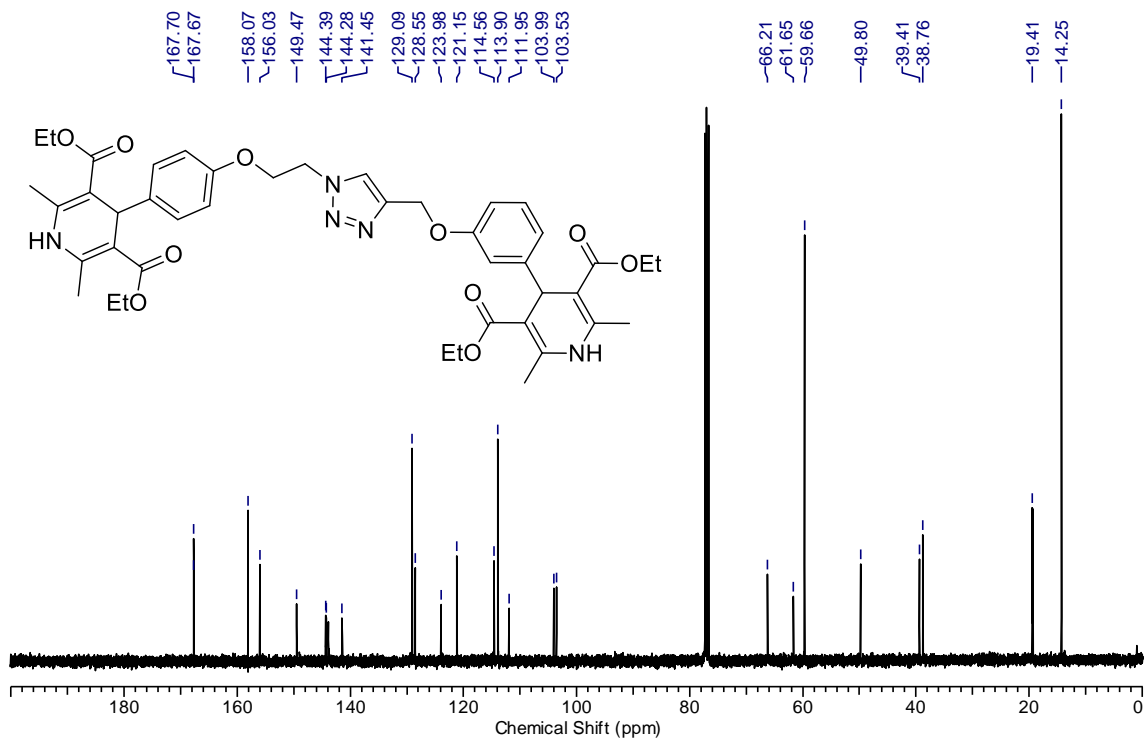
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **224c**.



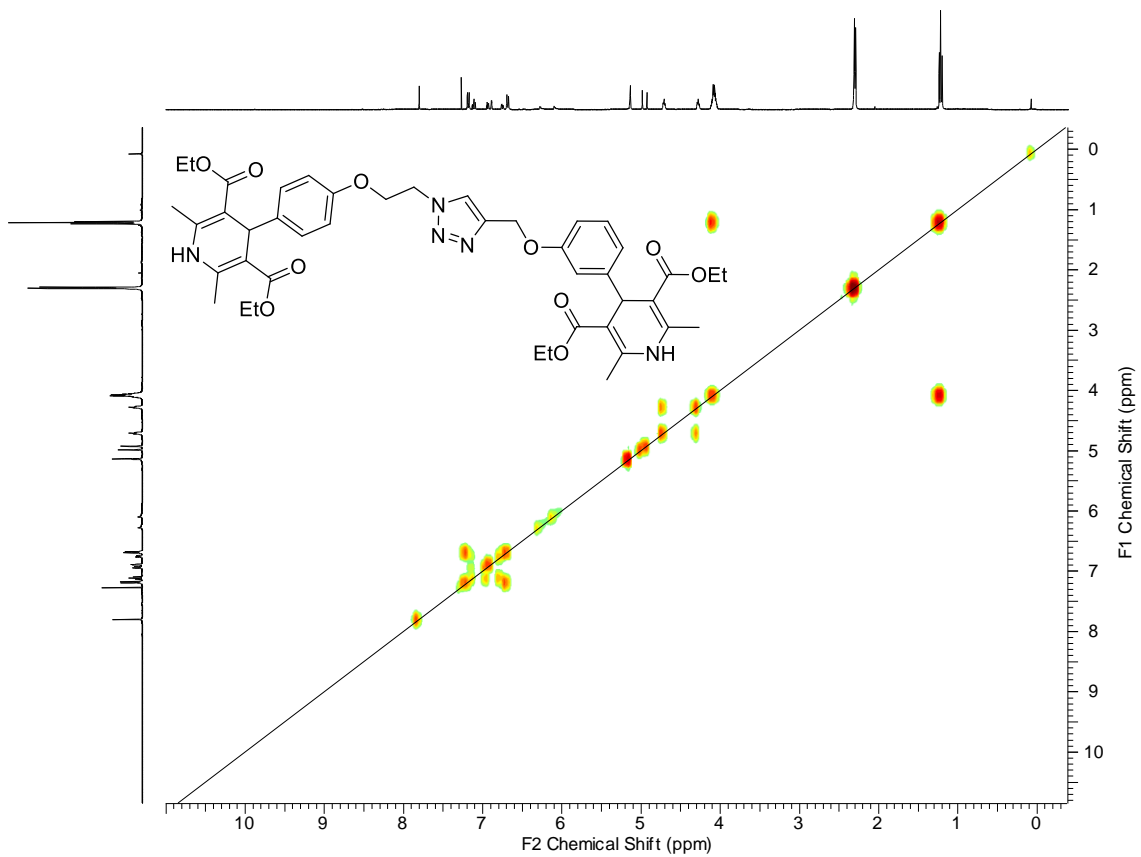
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **224c**.



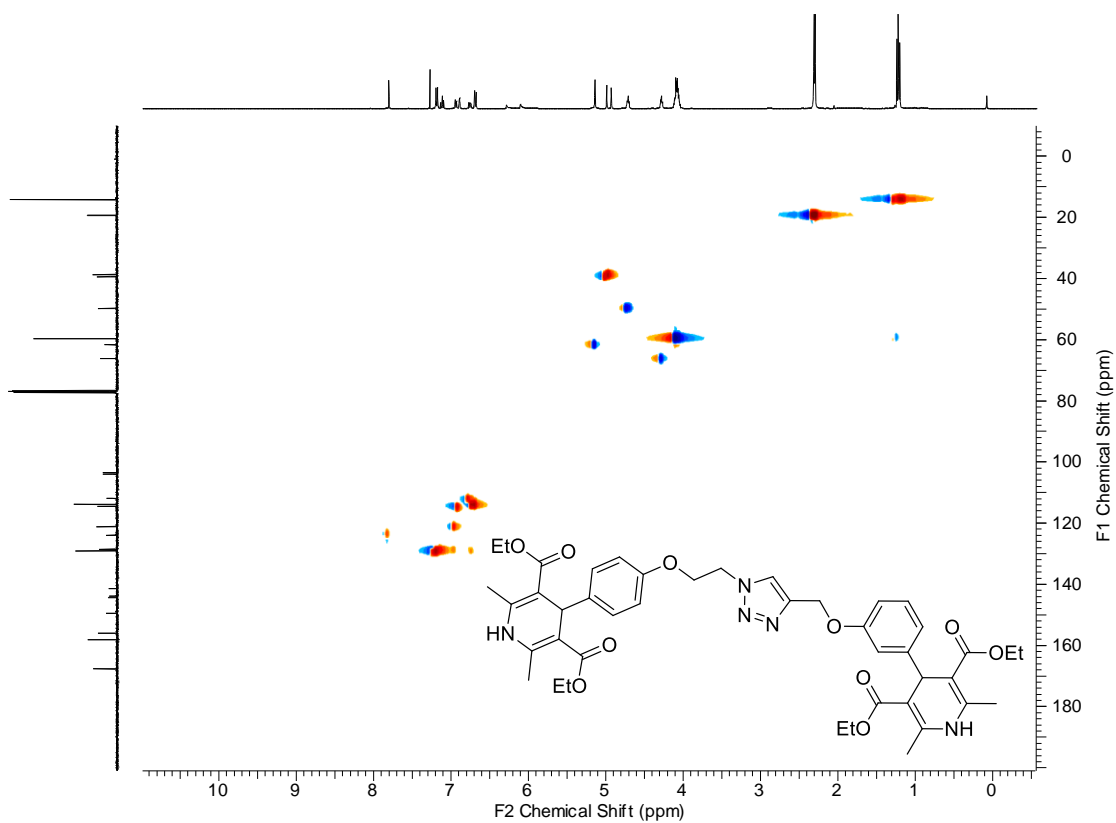
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **224d**.



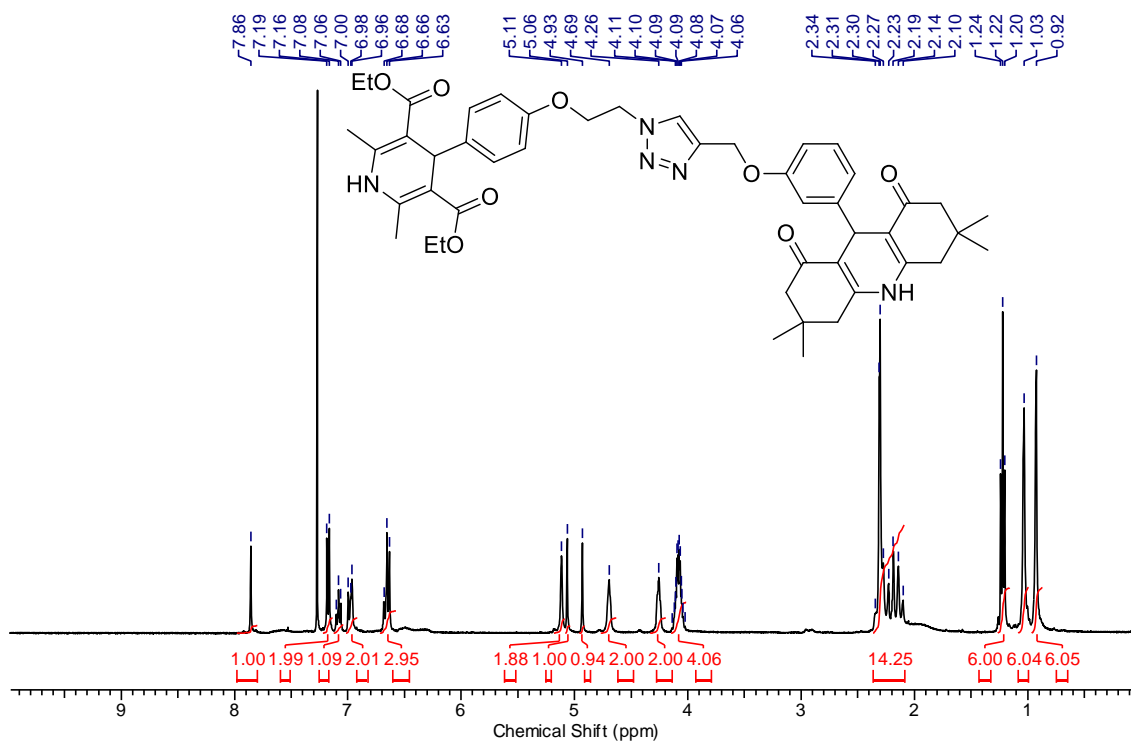
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **224d**.



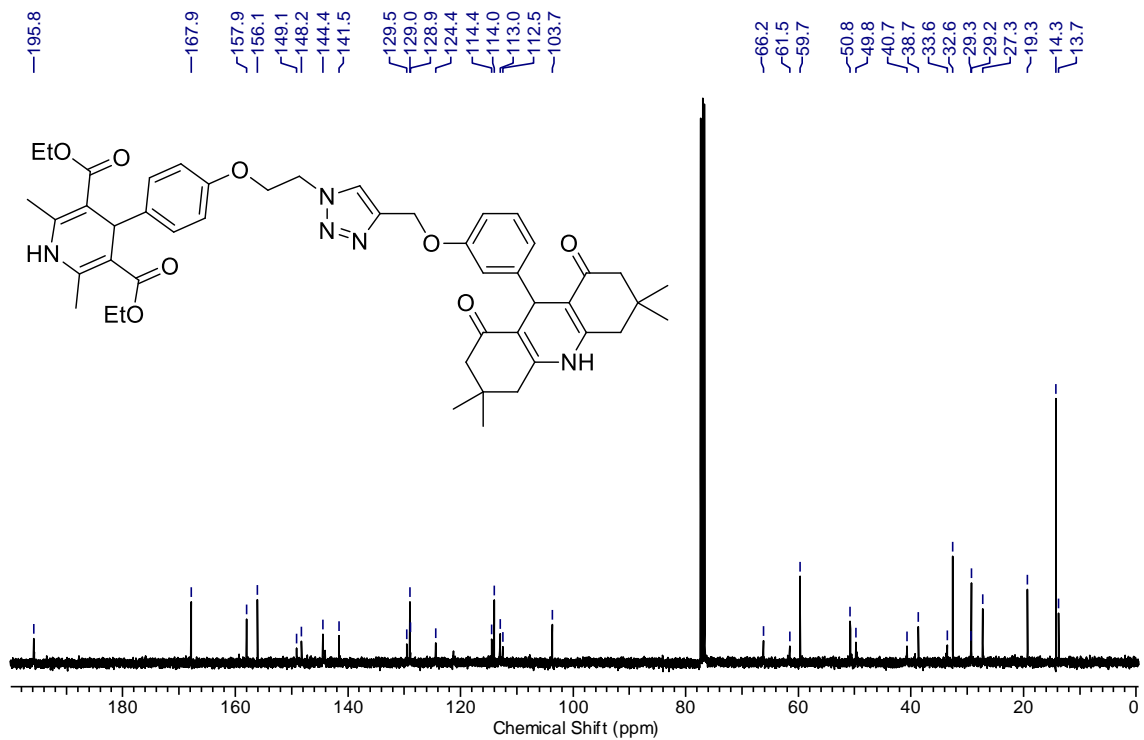
Espectro de RMN COSY $\text{H}^1 - ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) do composto **224d**.



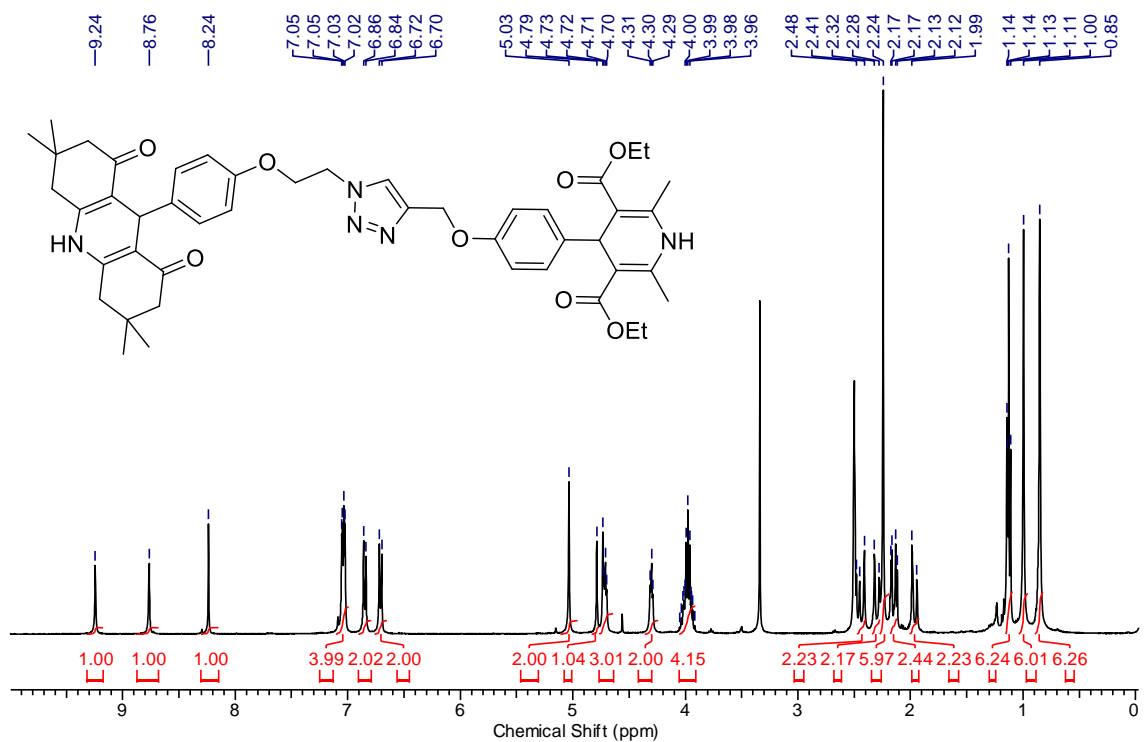
Espectro de RMN HSQC $\text{H}^1 - ^{13}\text{C}$ (400 MHz, 100 MHz, CDCl_3) do composto **224d**.



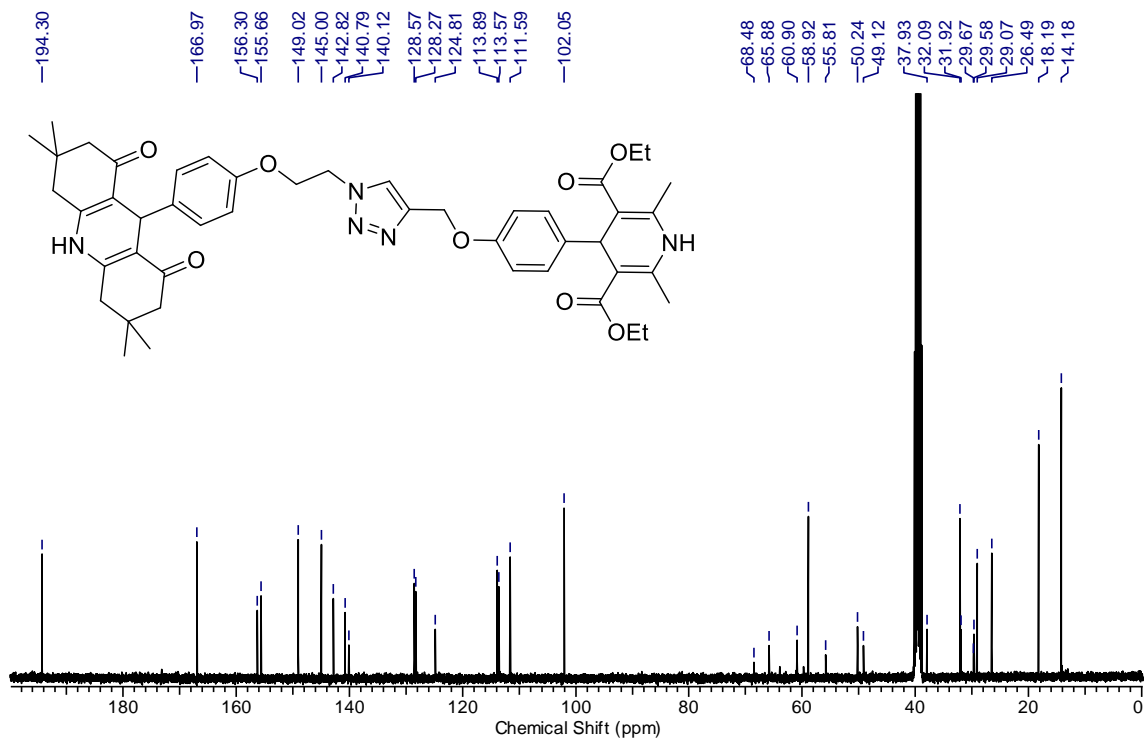
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **224e**.



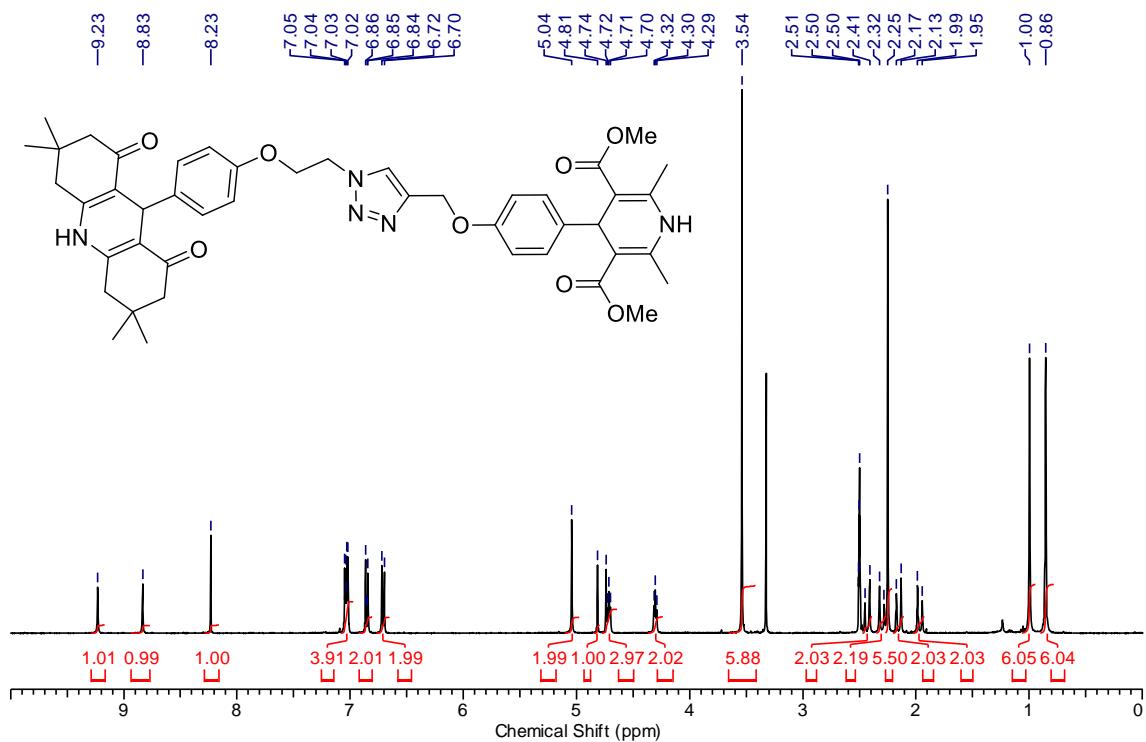
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **224e**.



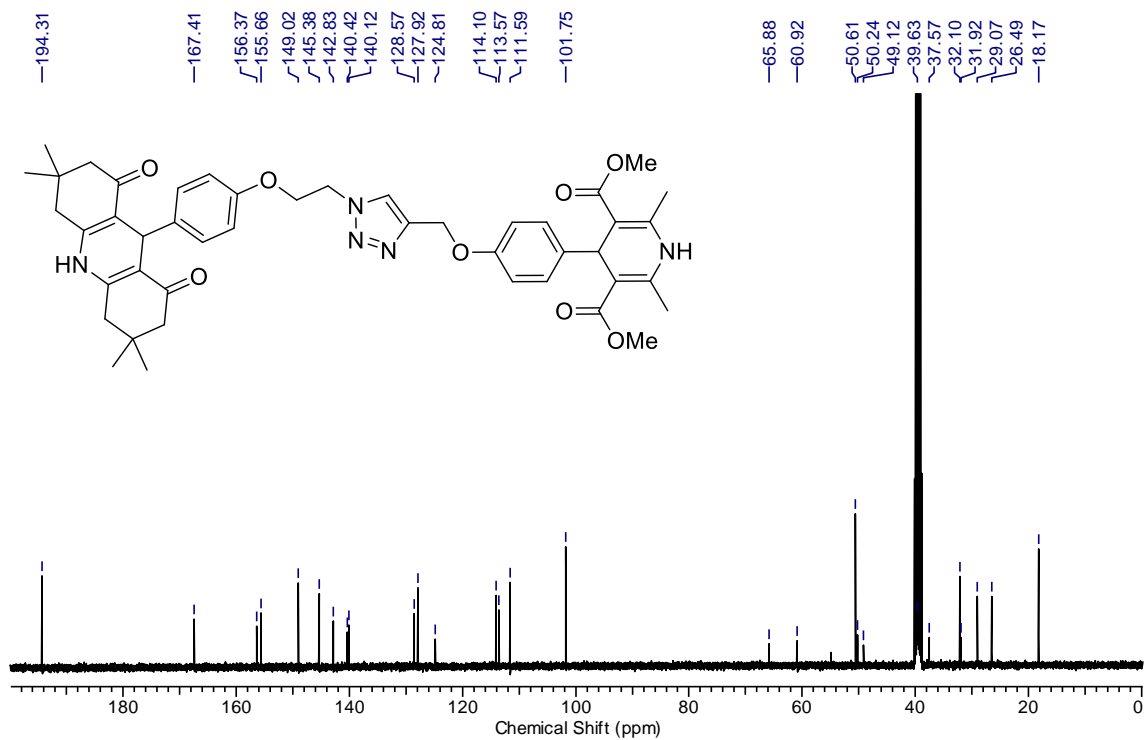
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **224f**.



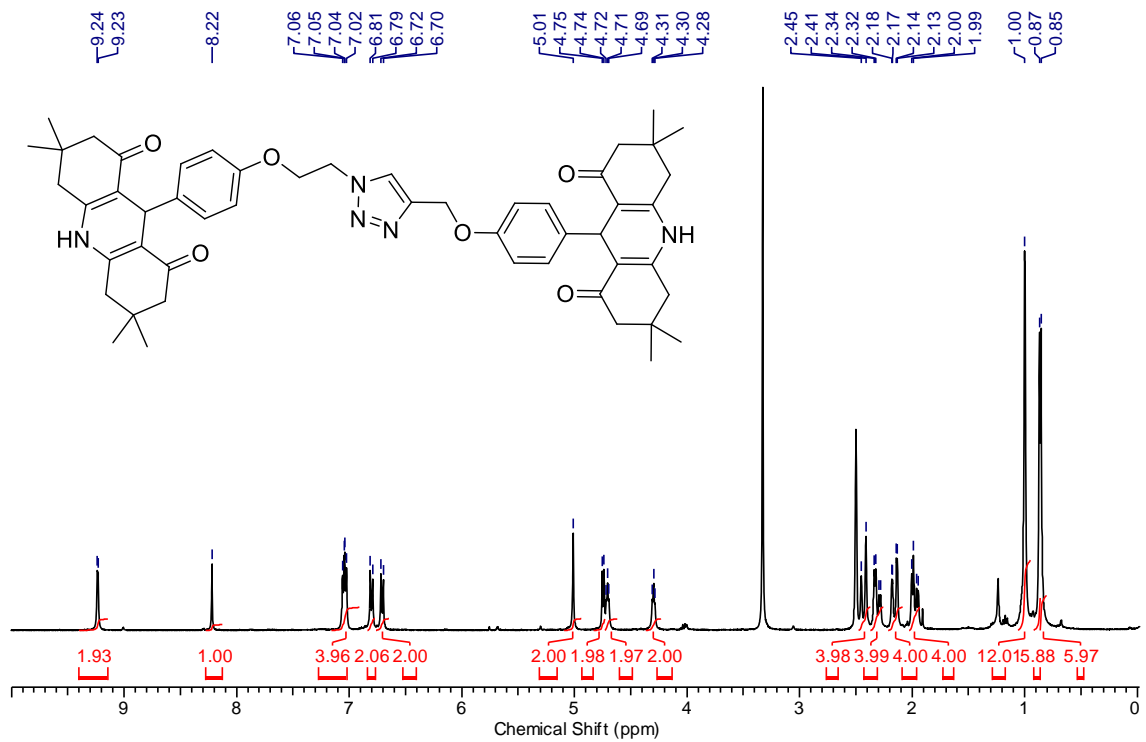
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **224f**.



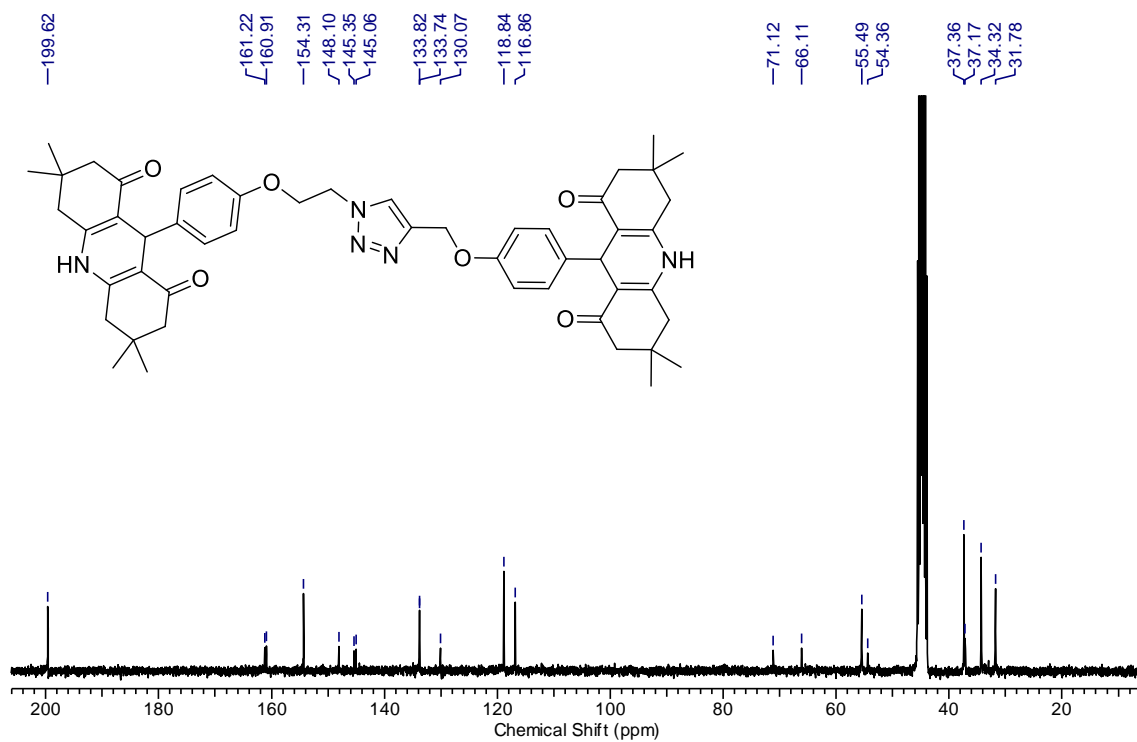
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **224g**.



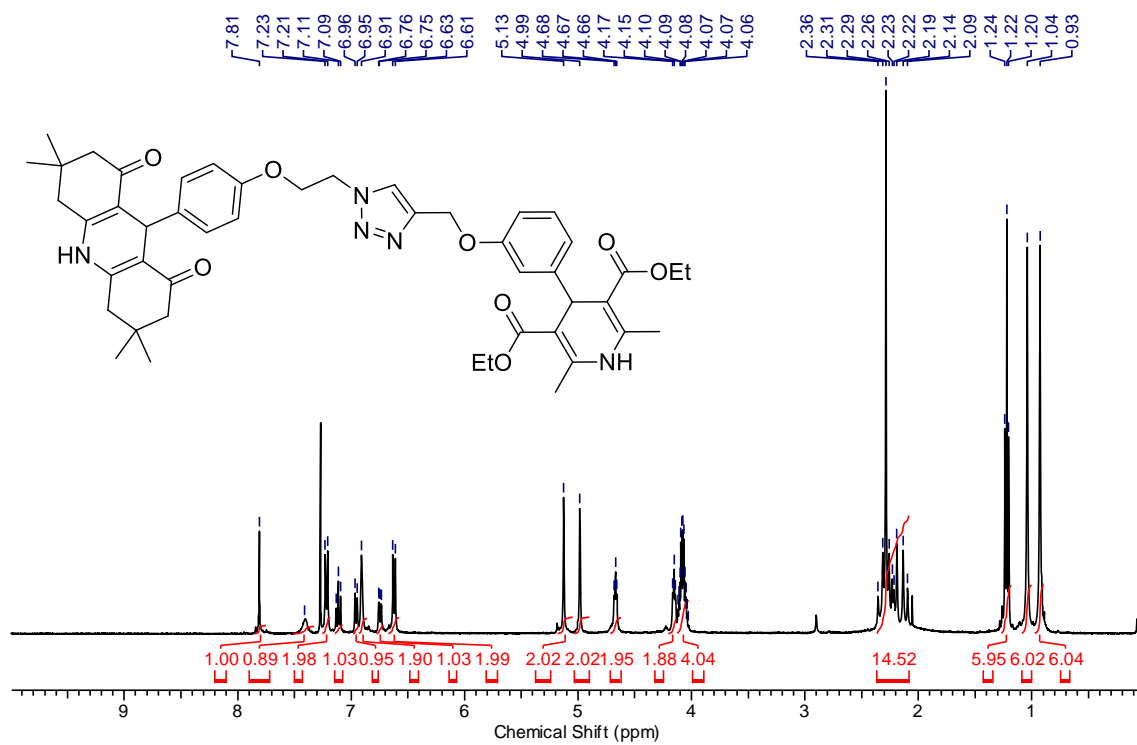
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **224g**.



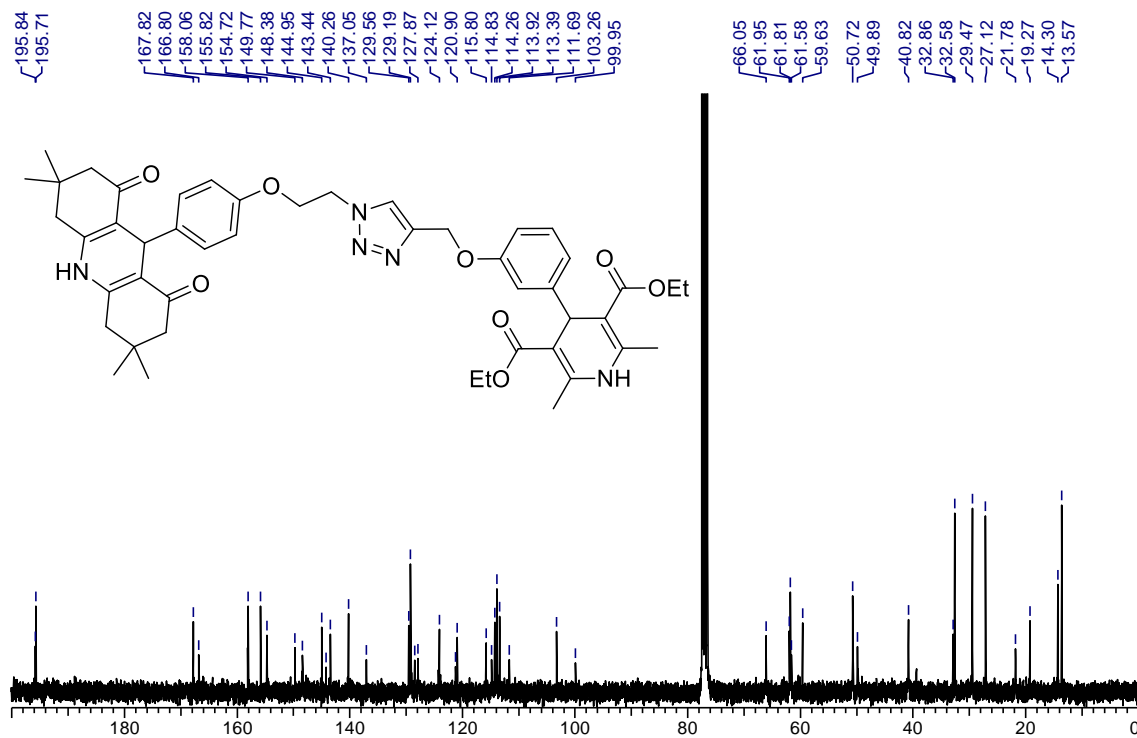
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **224h**.



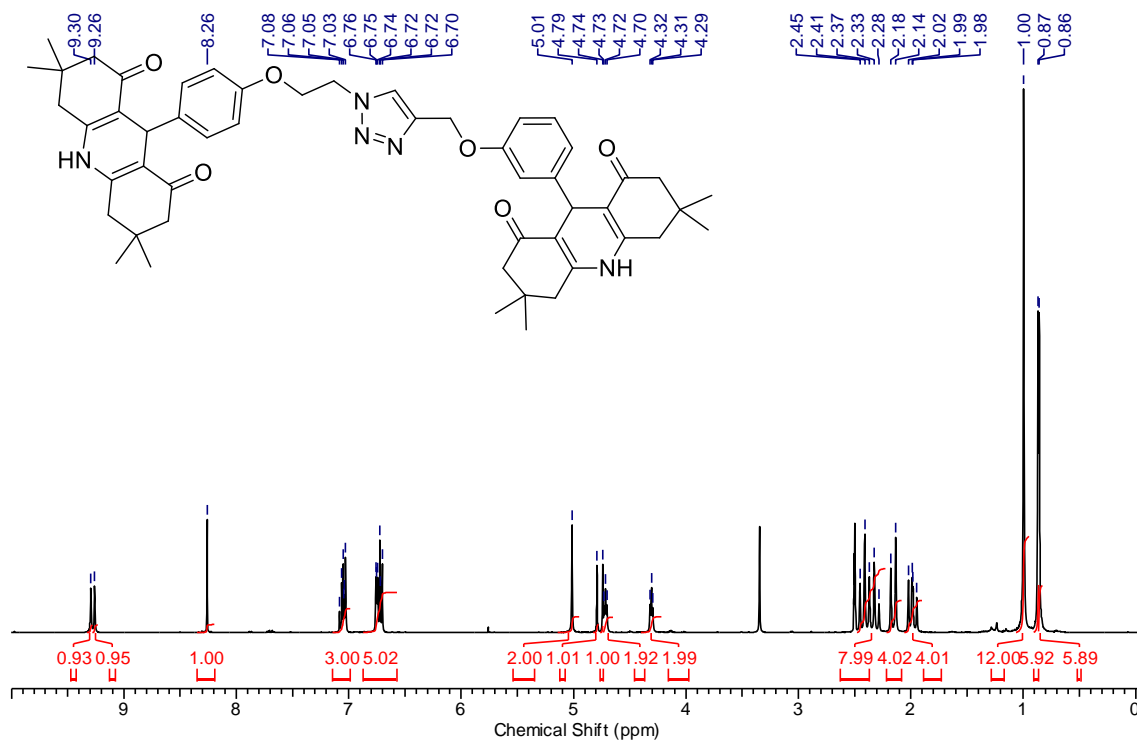
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **224h**.



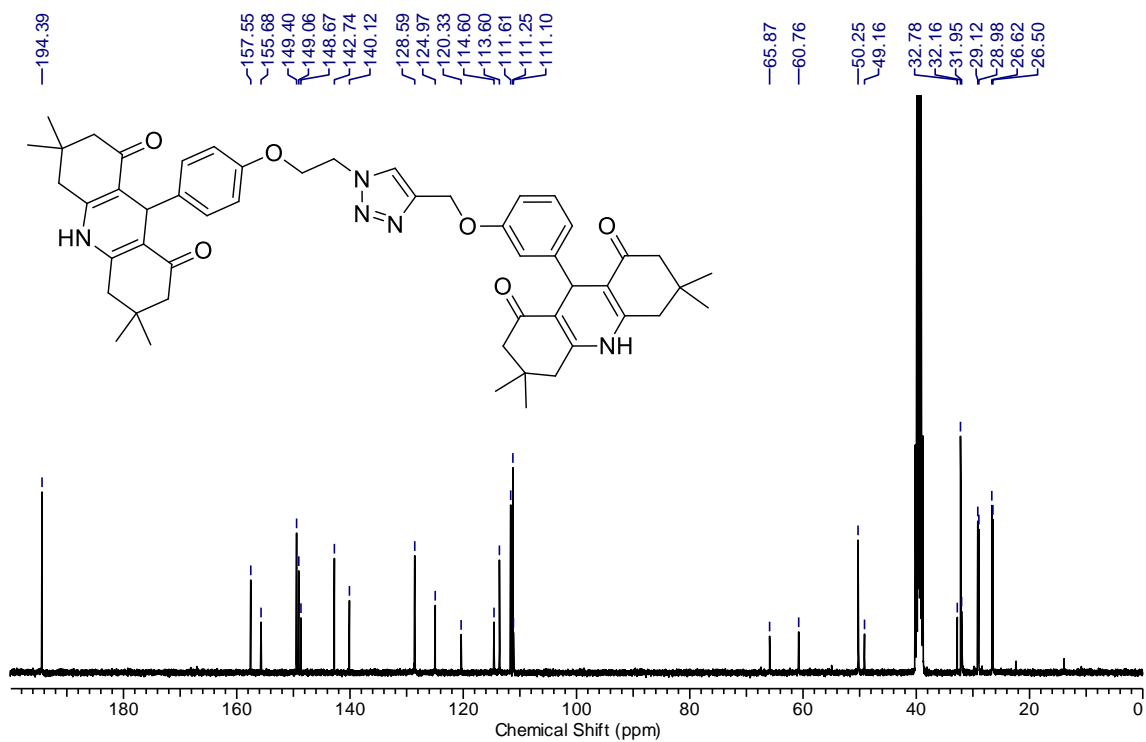
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **224i**.



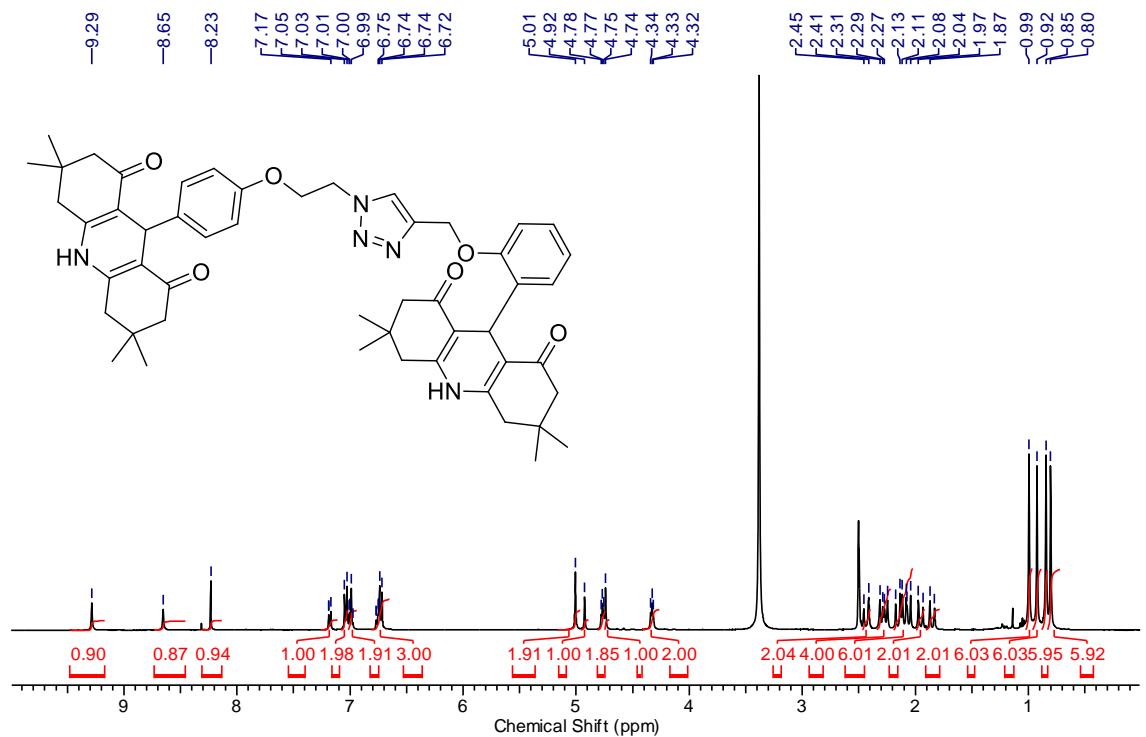
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **224i**.



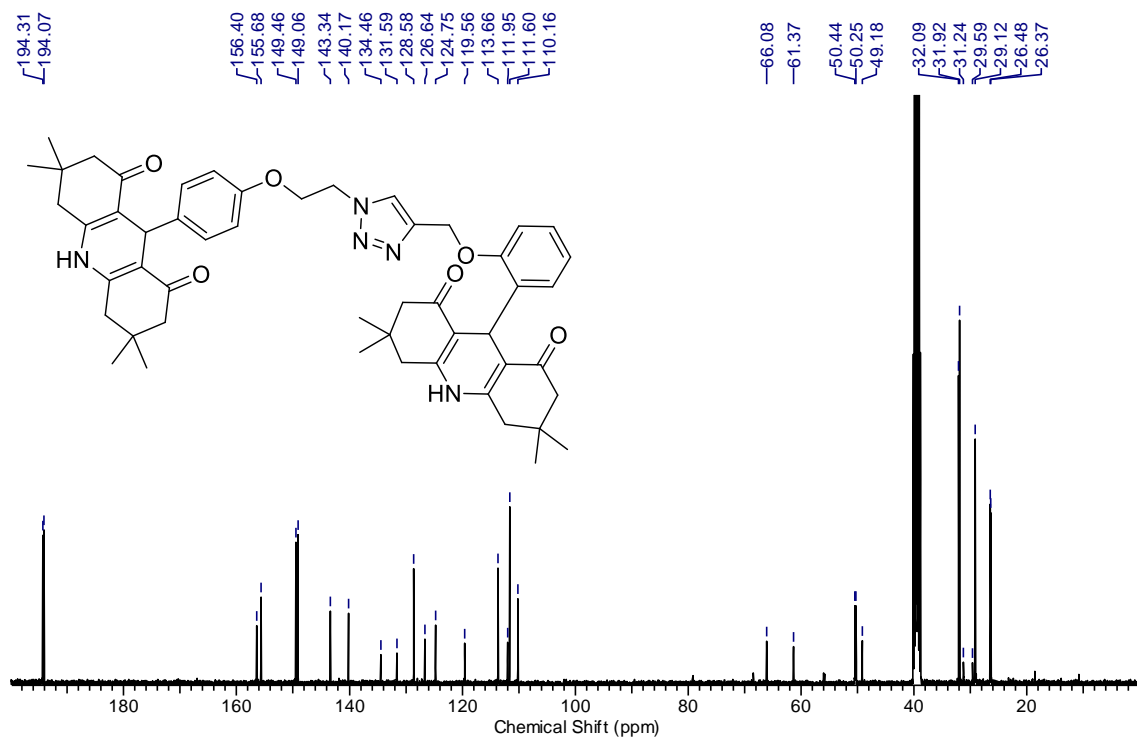
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **224j**.



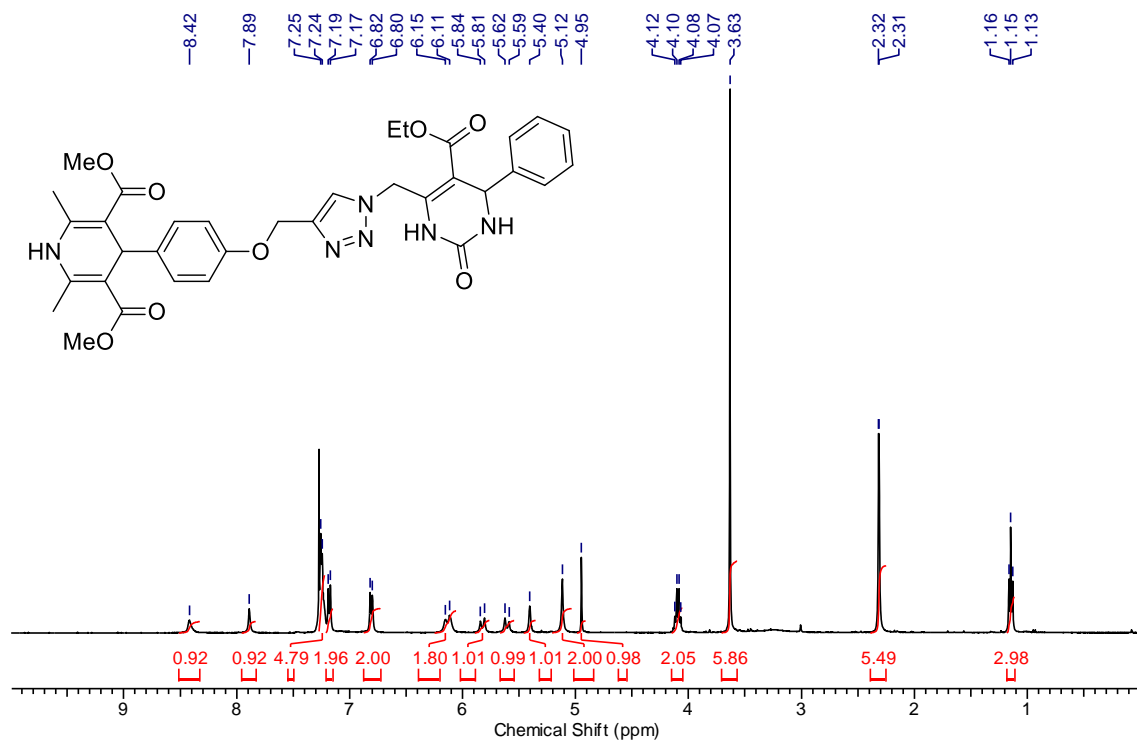
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **224j**.



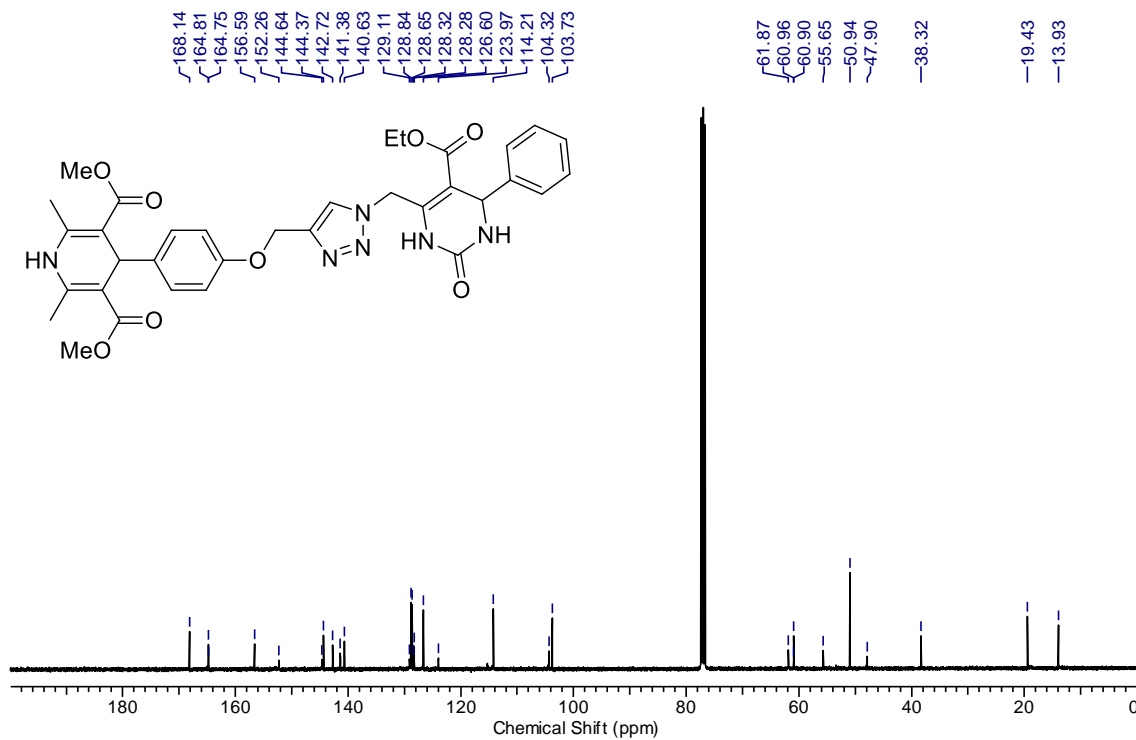
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **224k**.



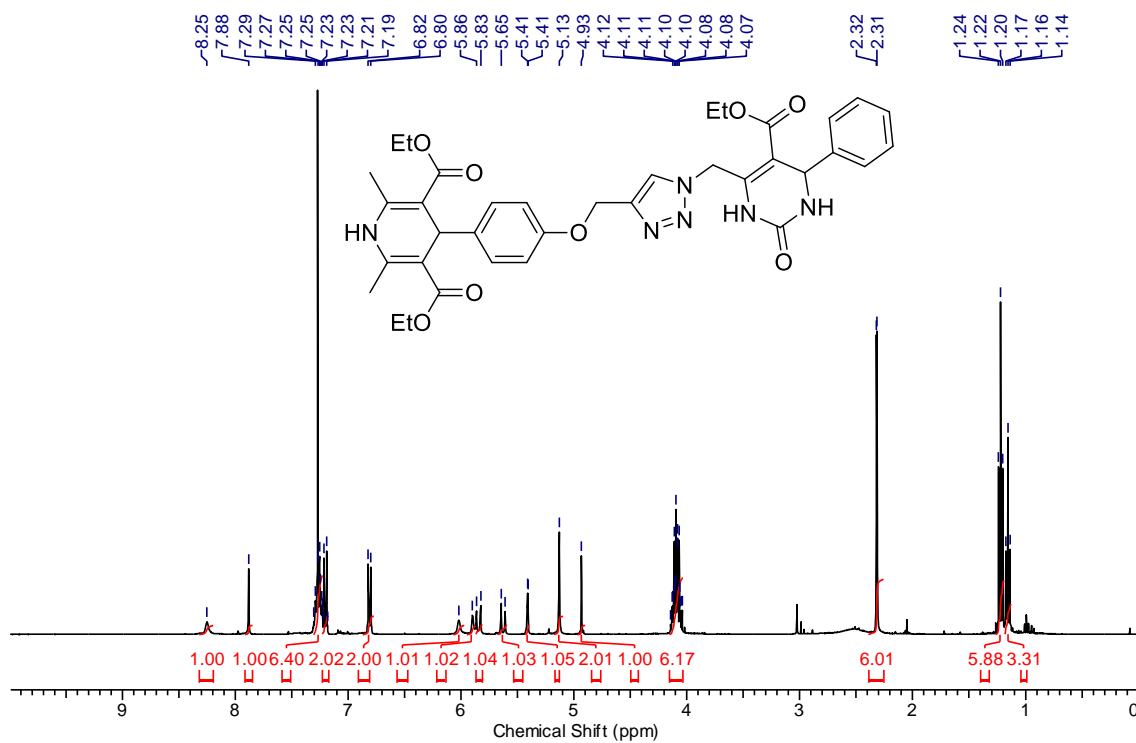
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **224k**.



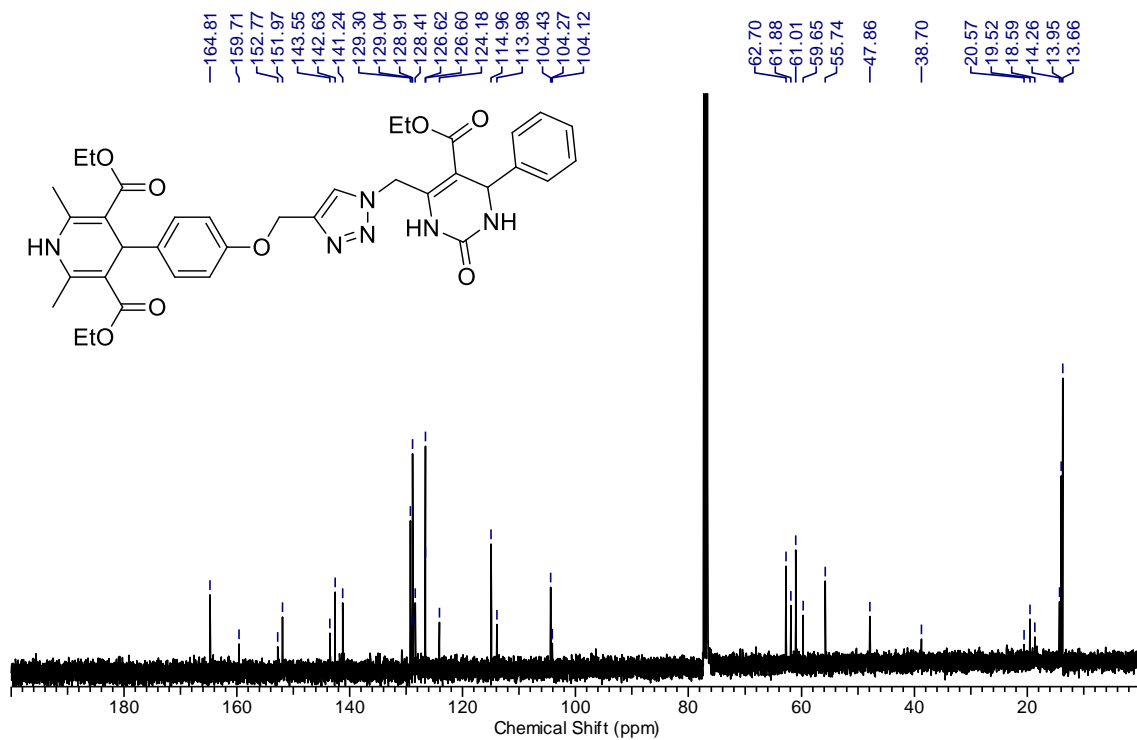
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **225a**.



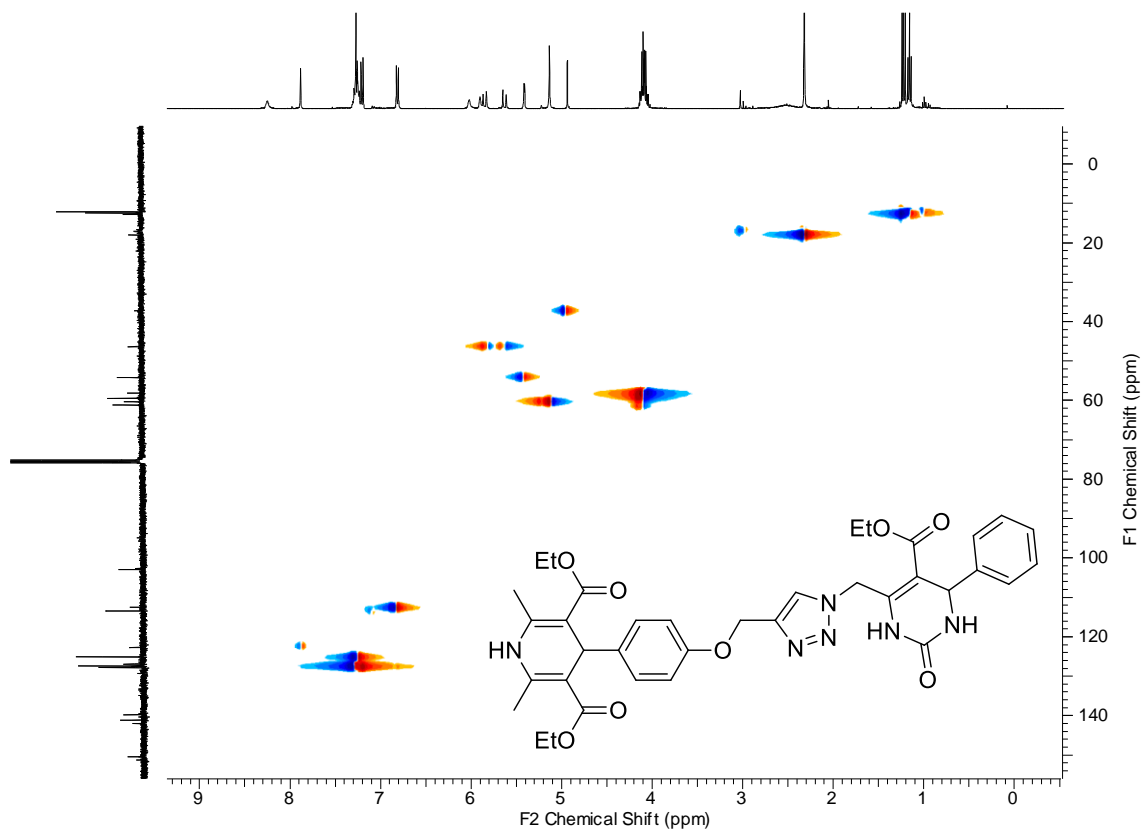
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **225a**.



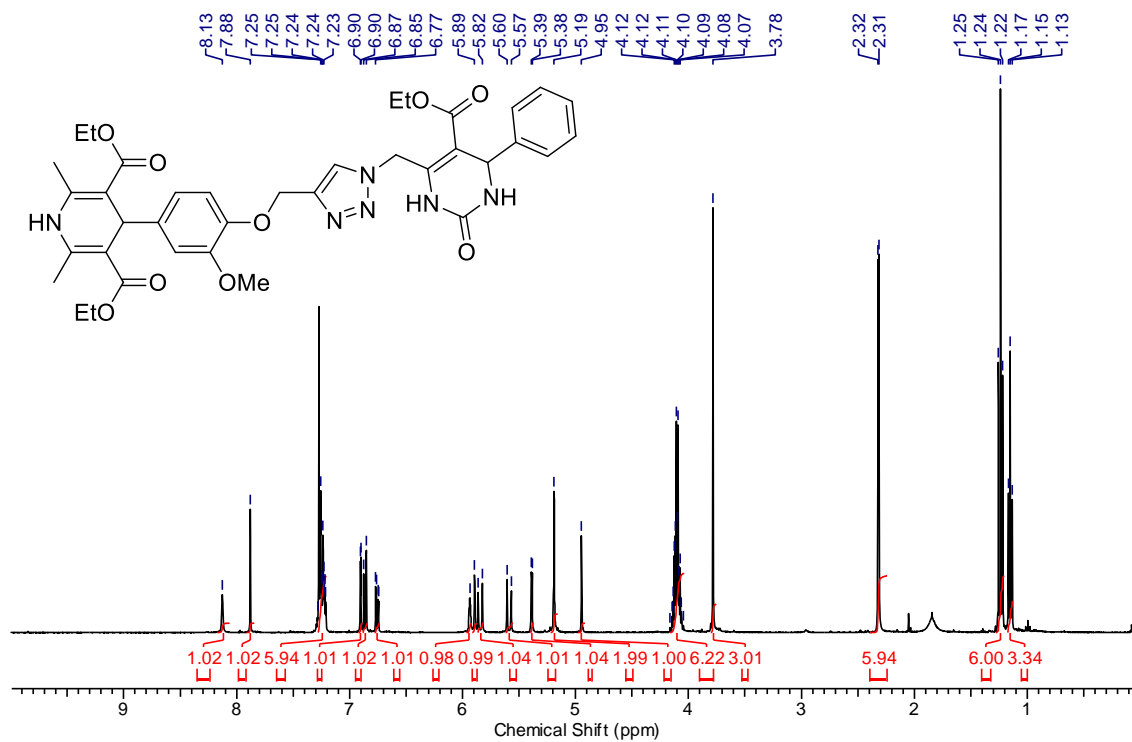
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **225b**.



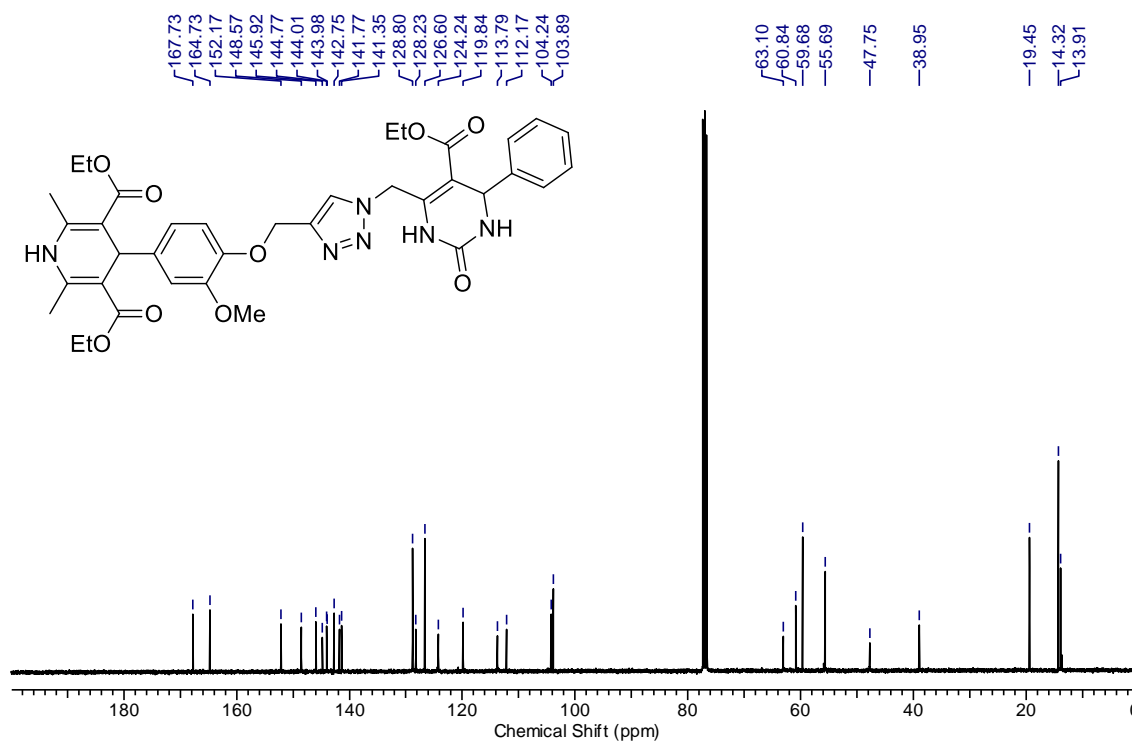
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **225b**.



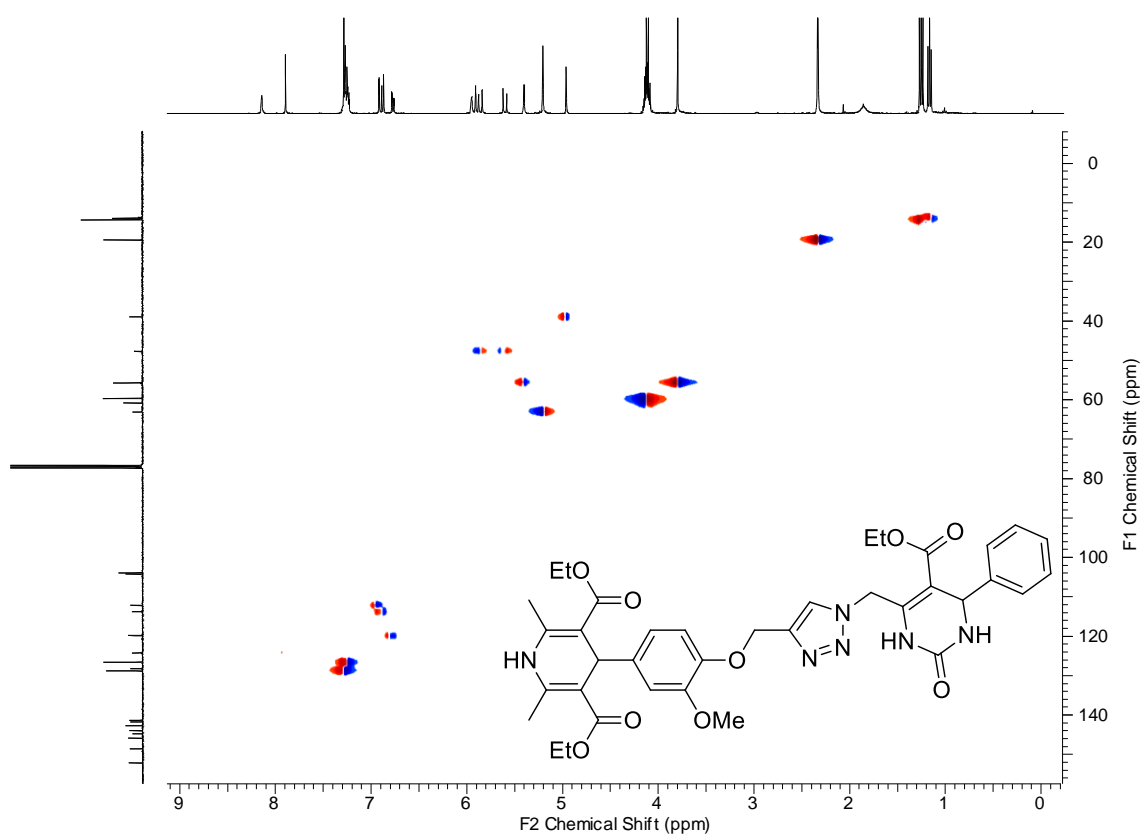
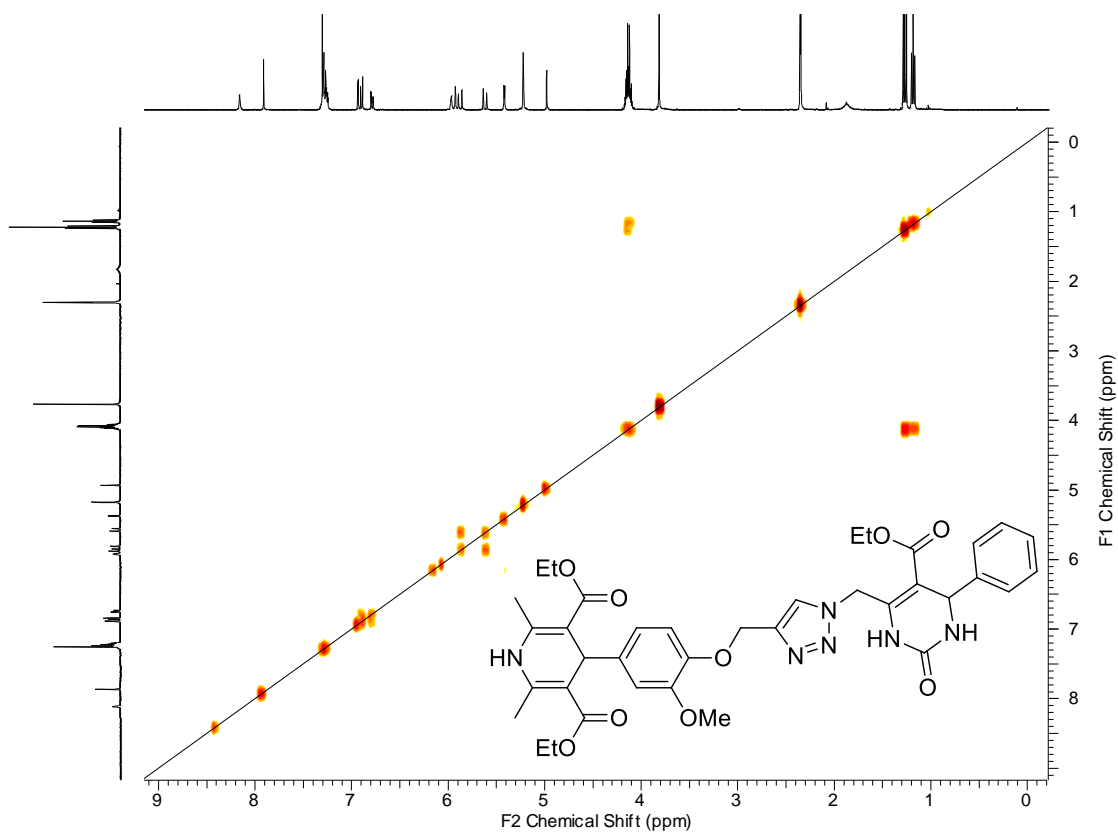
Espectro de RMN HSQC ^1H - C^{13} (400 MHz, 100 MHz, CDCl_3) do composto **225b**.

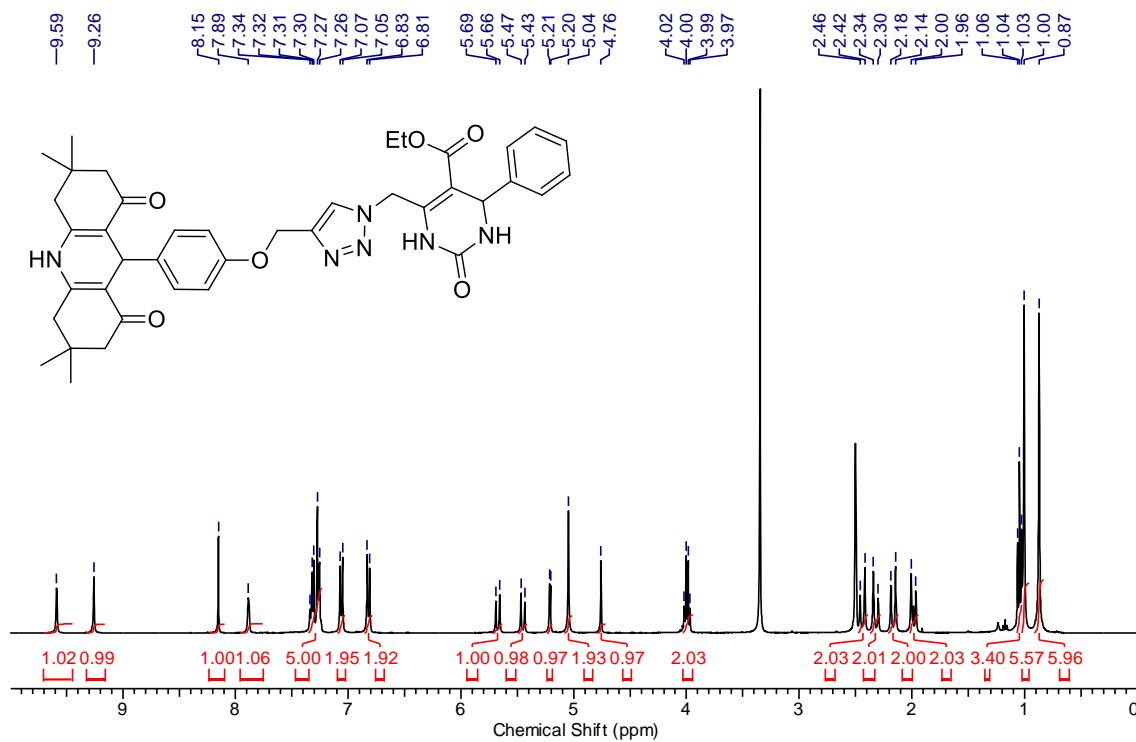


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **225c**.

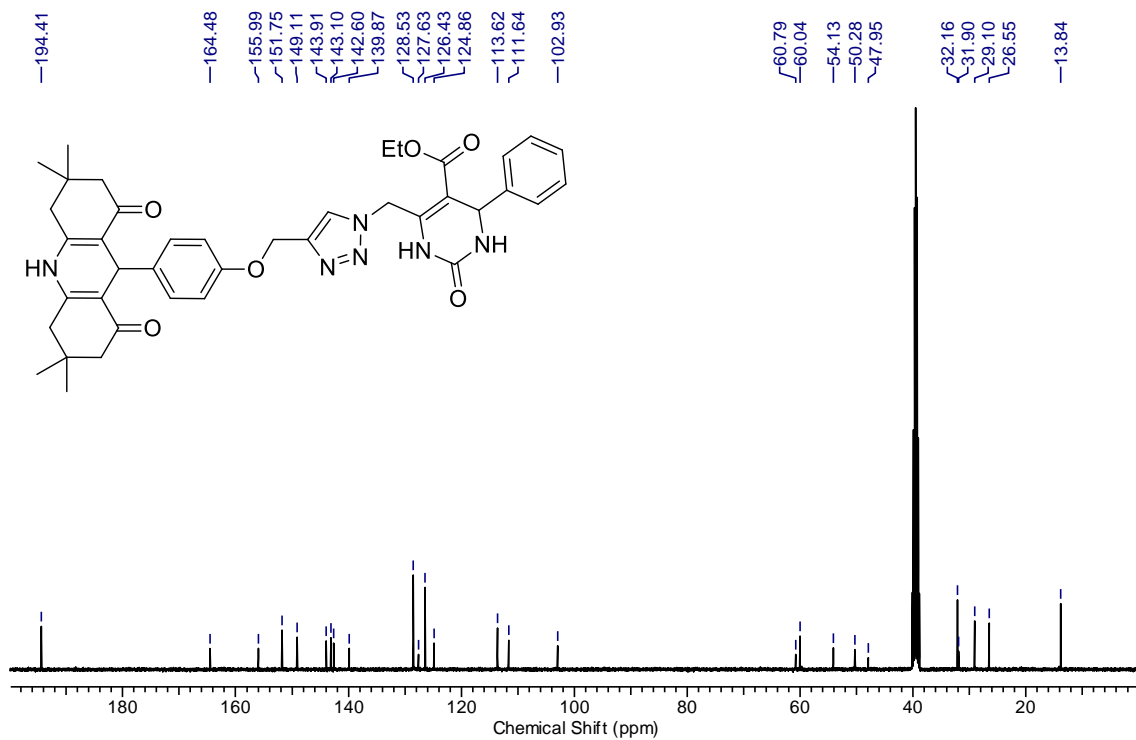


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **225c**.

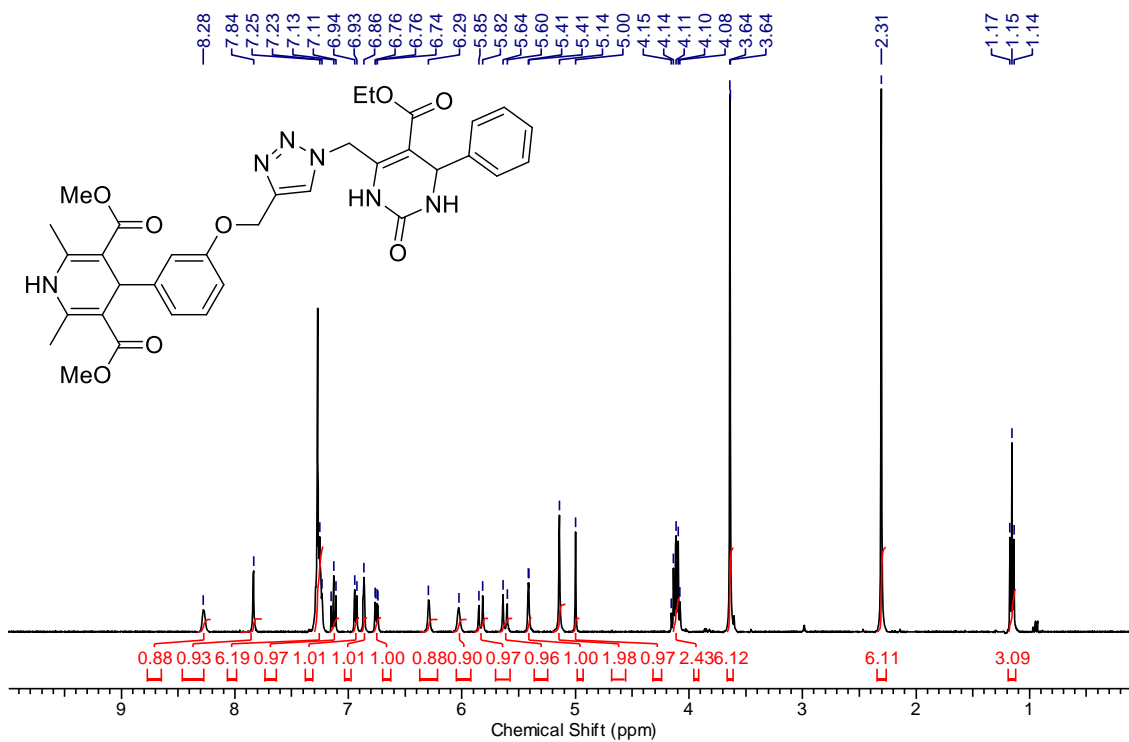




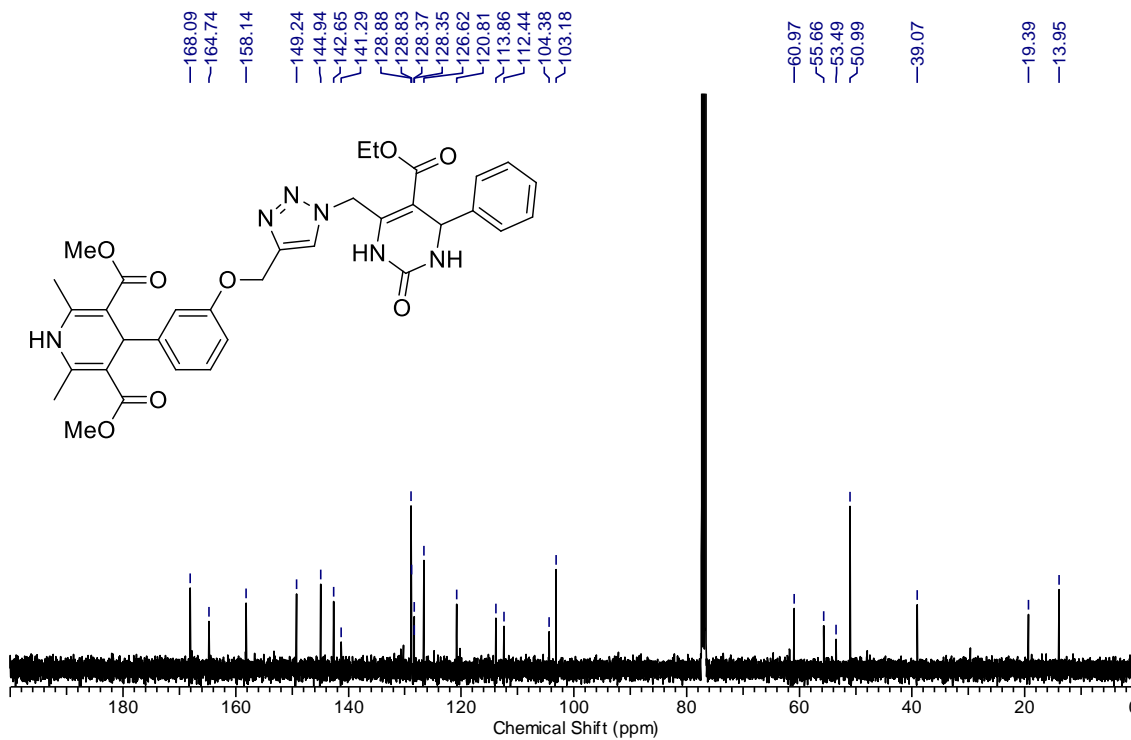
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **225d**.



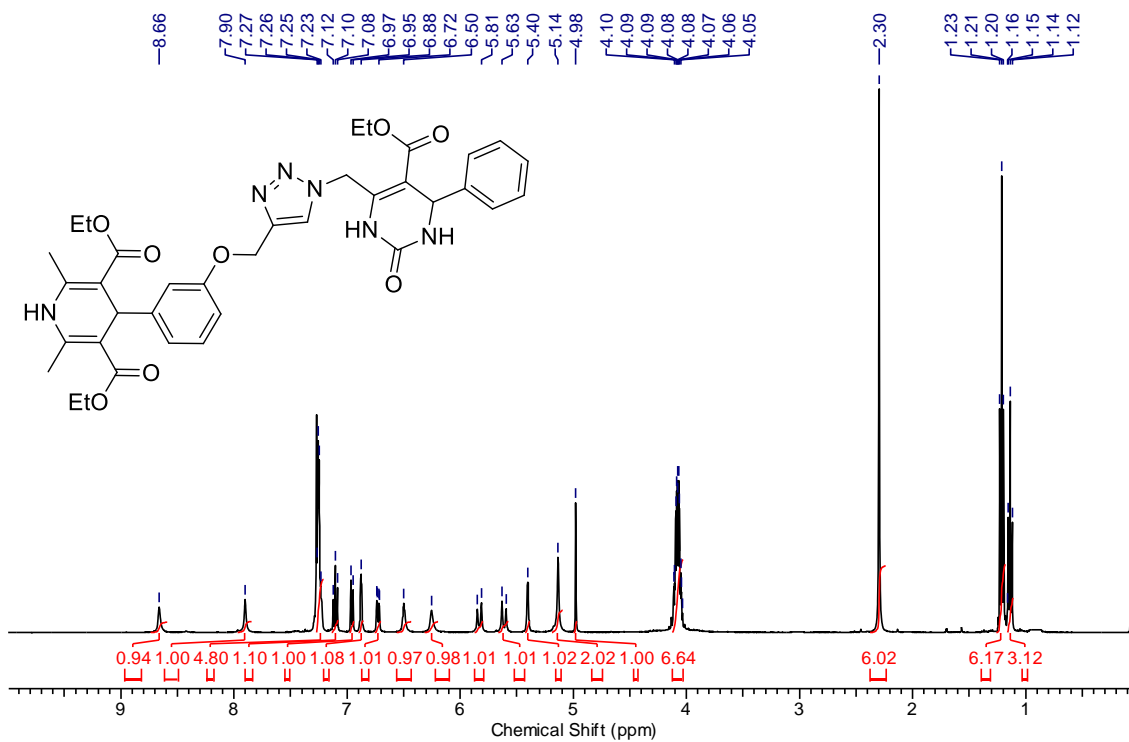
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **225d**.



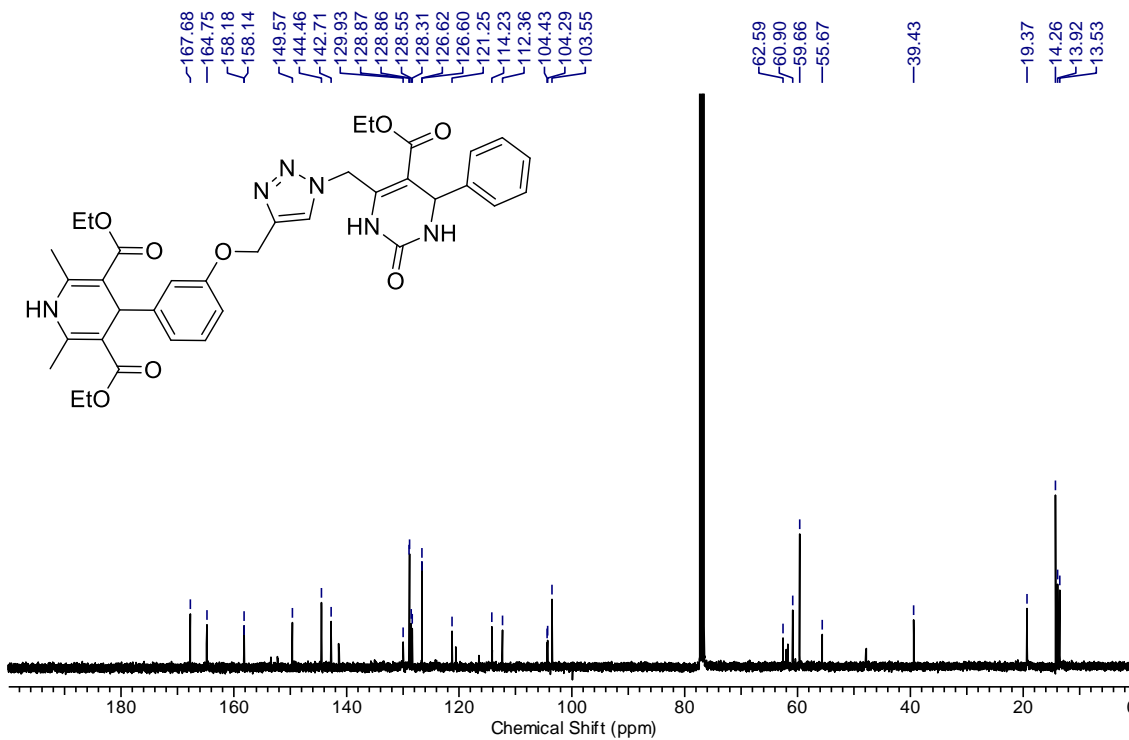
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **225e**.



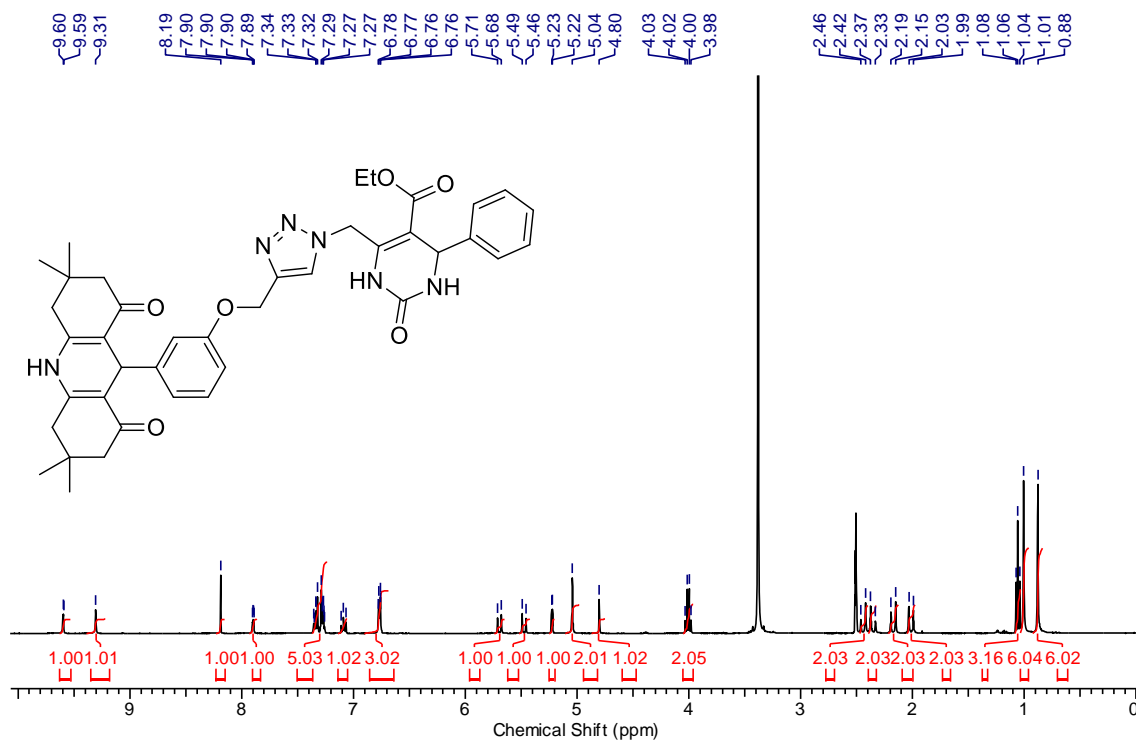
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **225e**.



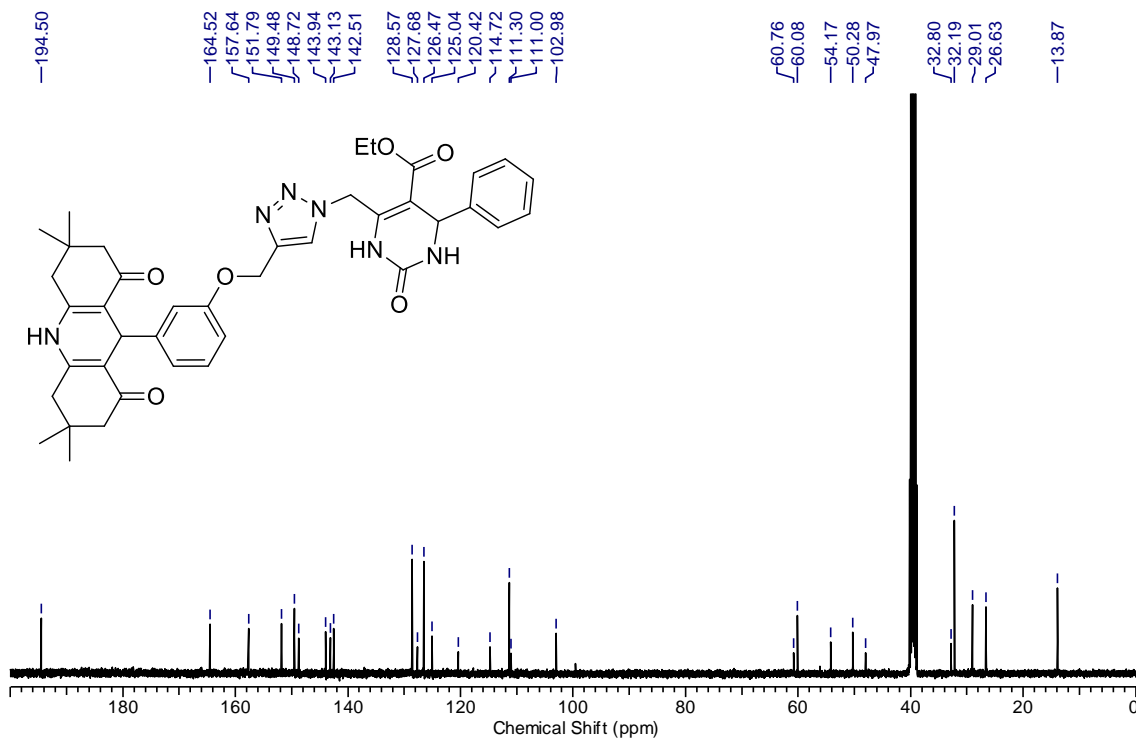
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **225f**.



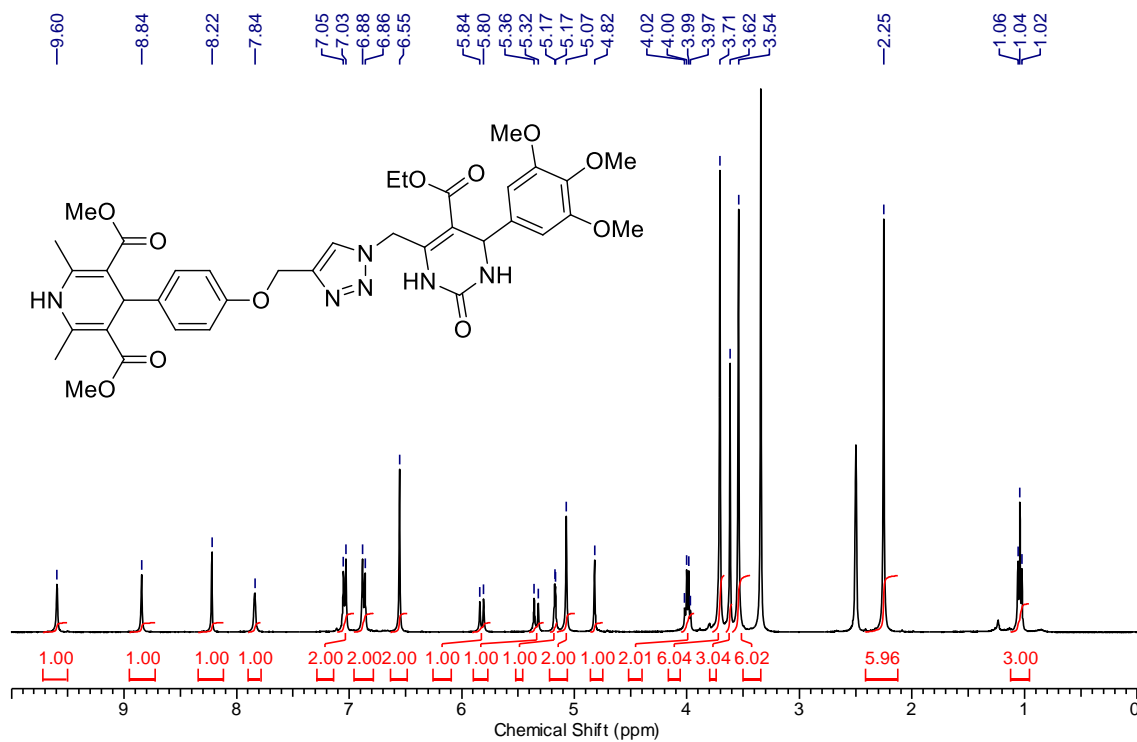
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **225f**.



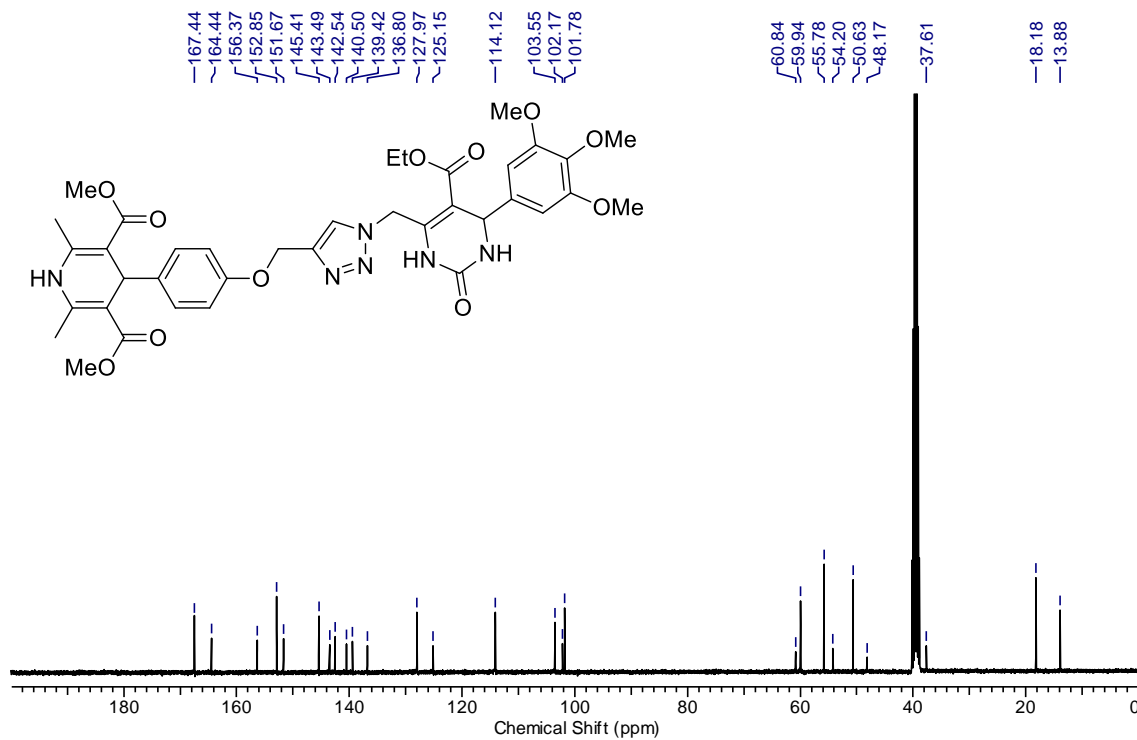
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **225g**.



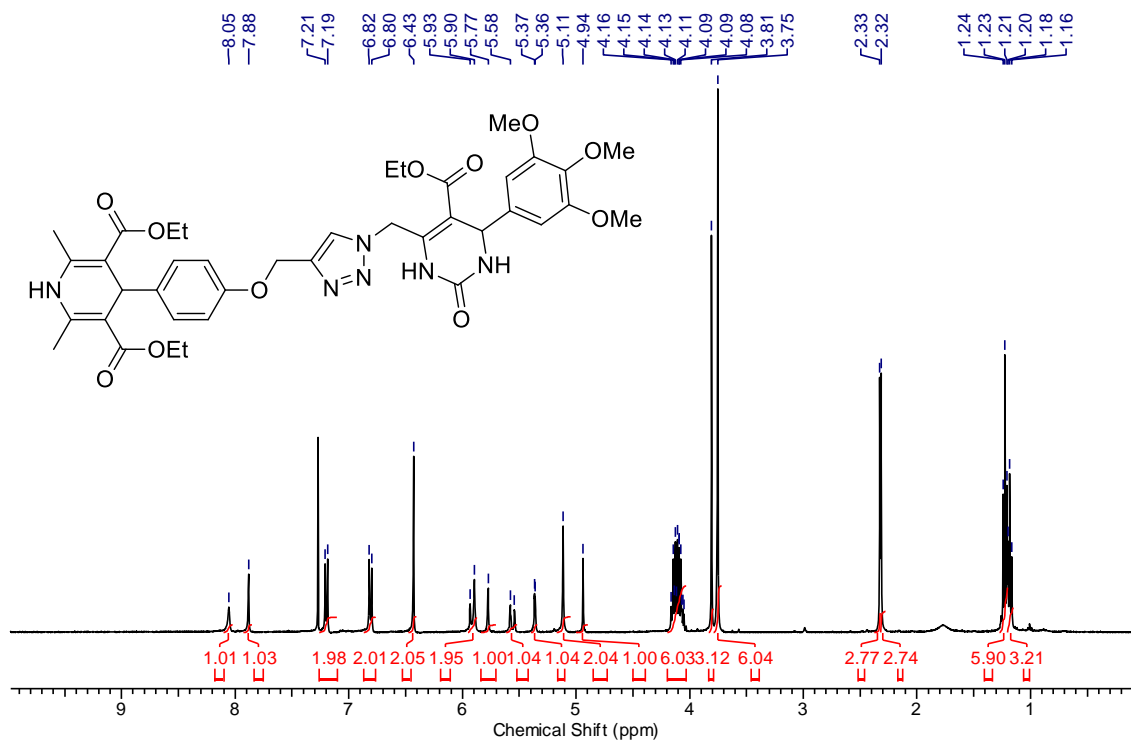
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **225g**.



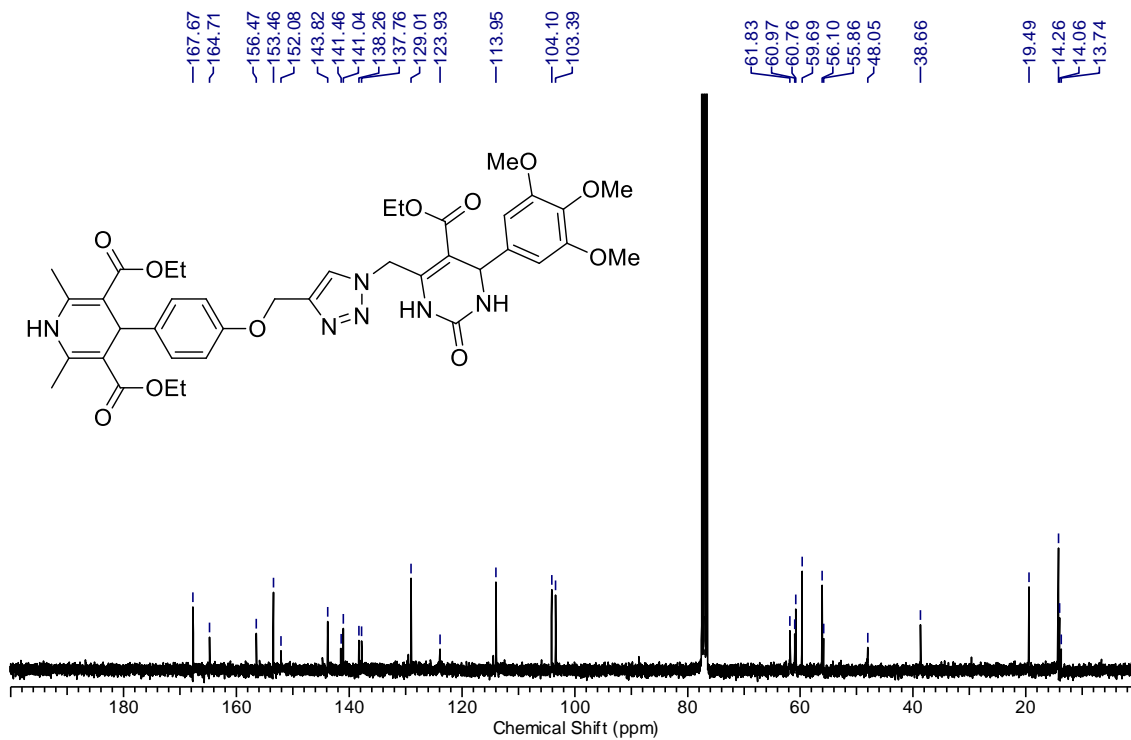
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **225h**.



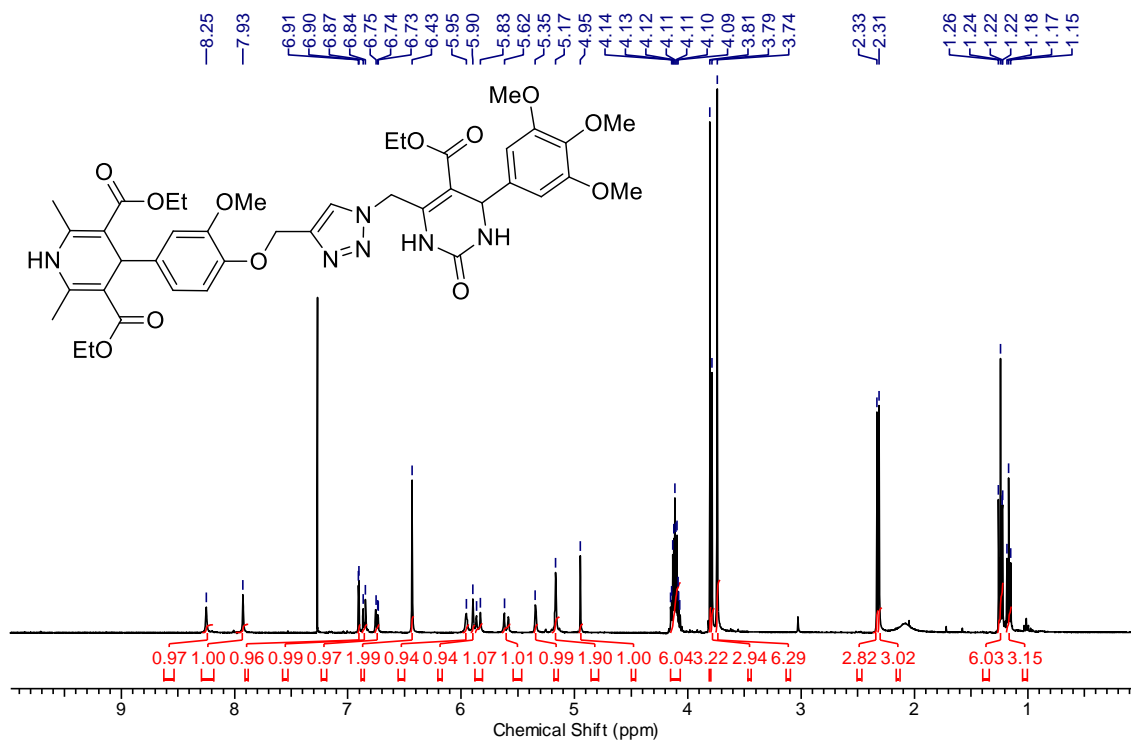
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **225h**.



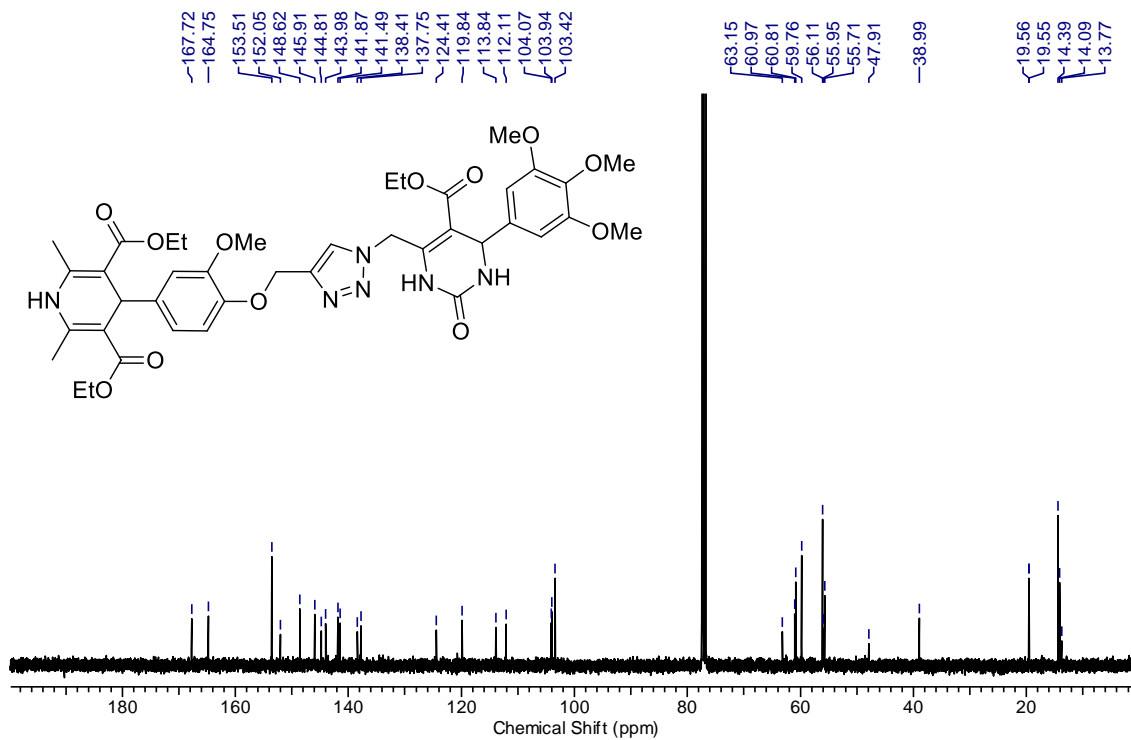
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **225i**.



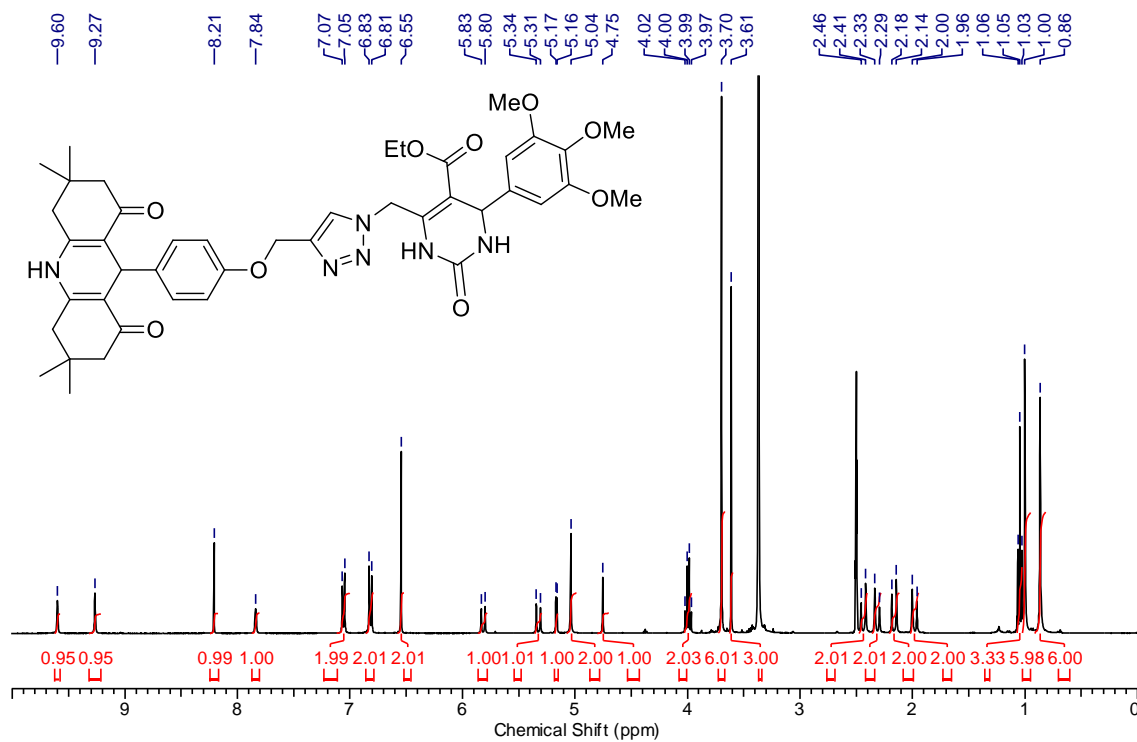
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **225i**.



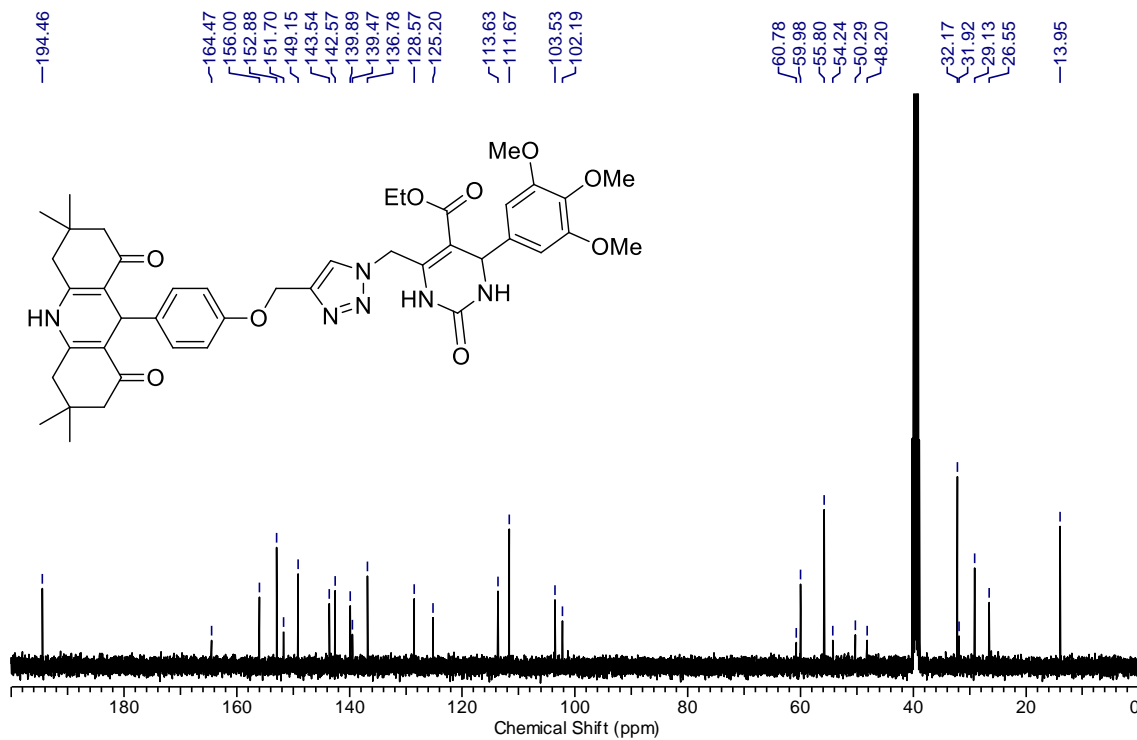
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **225j**.



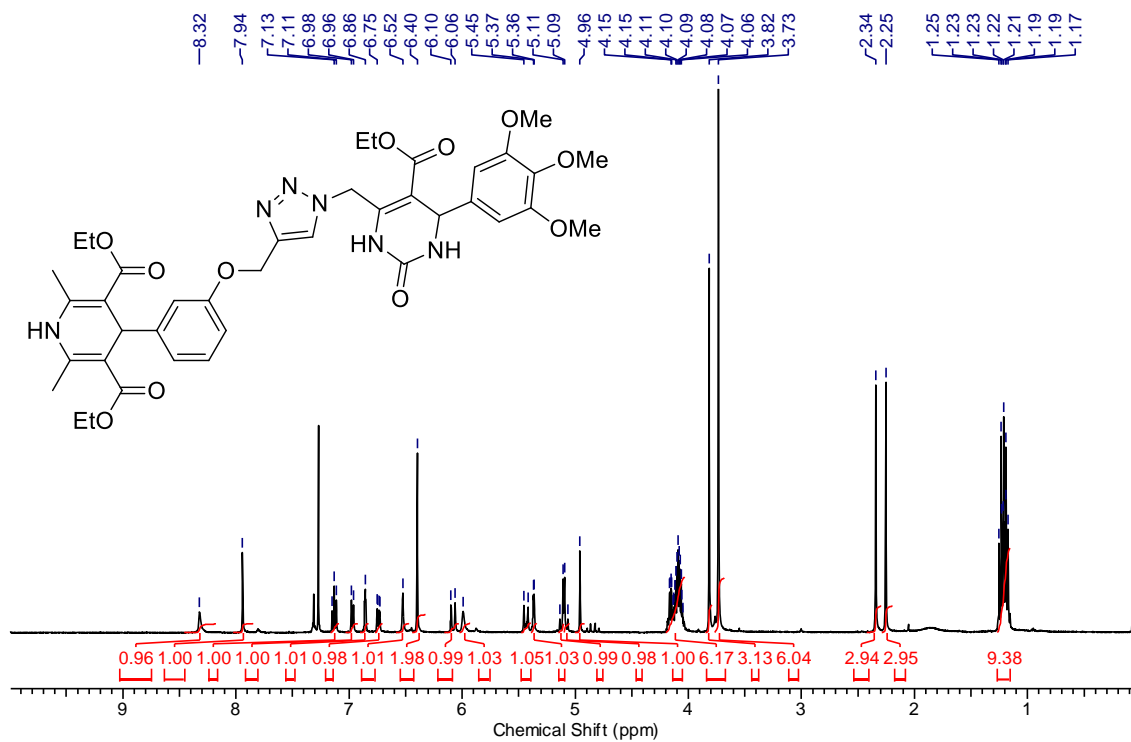
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **225j**.



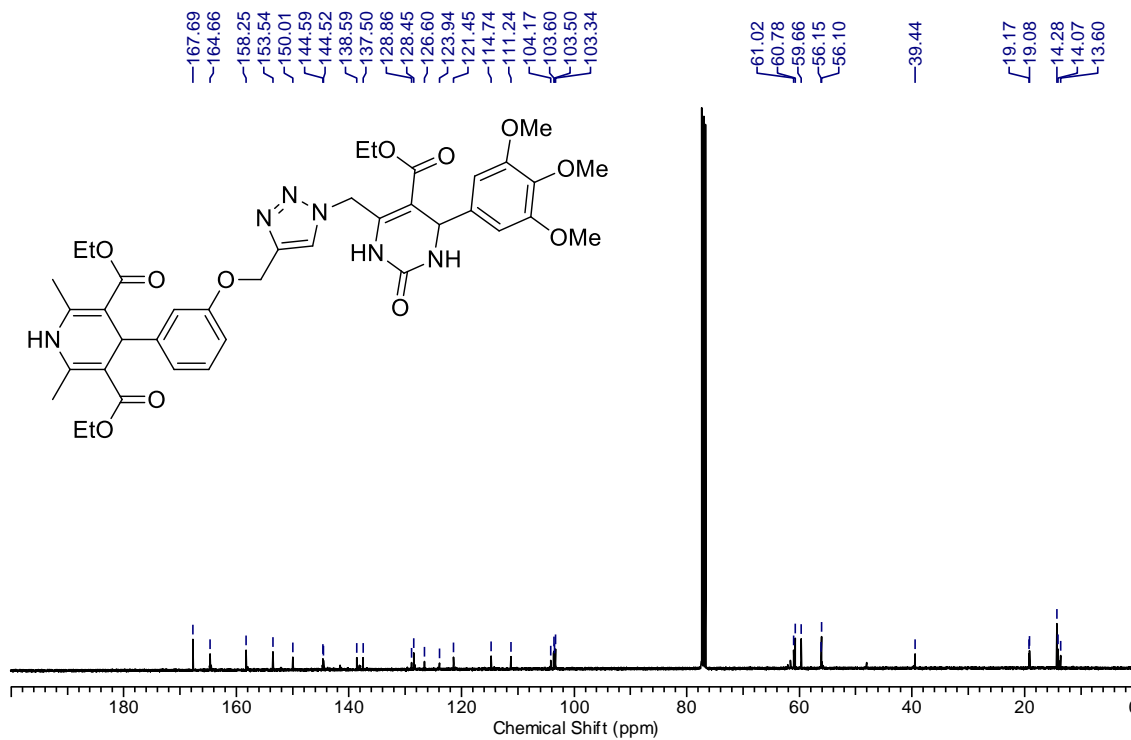
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **225k**.



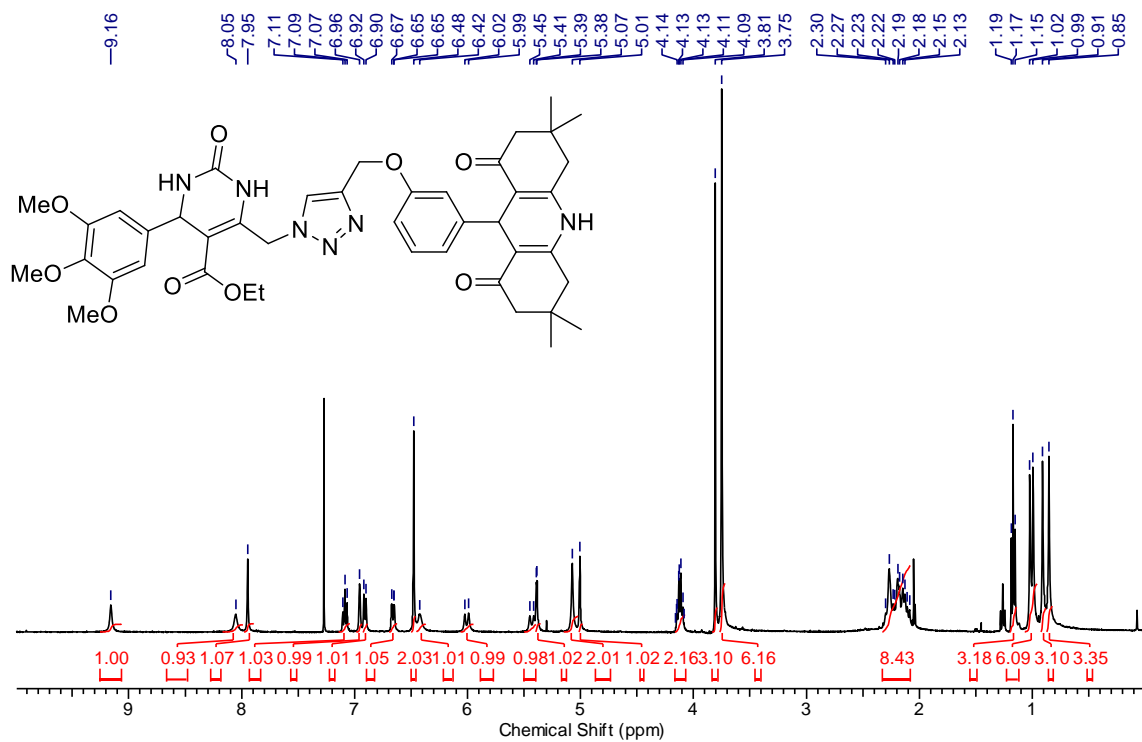
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **225k**.



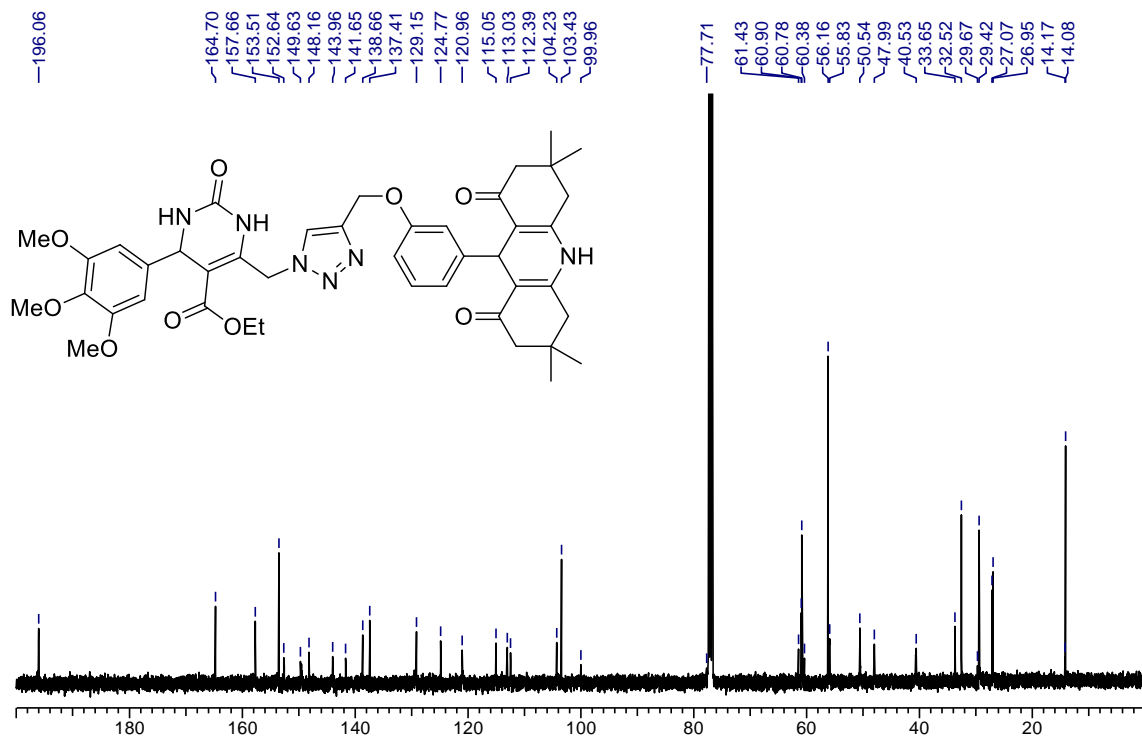
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2251**.



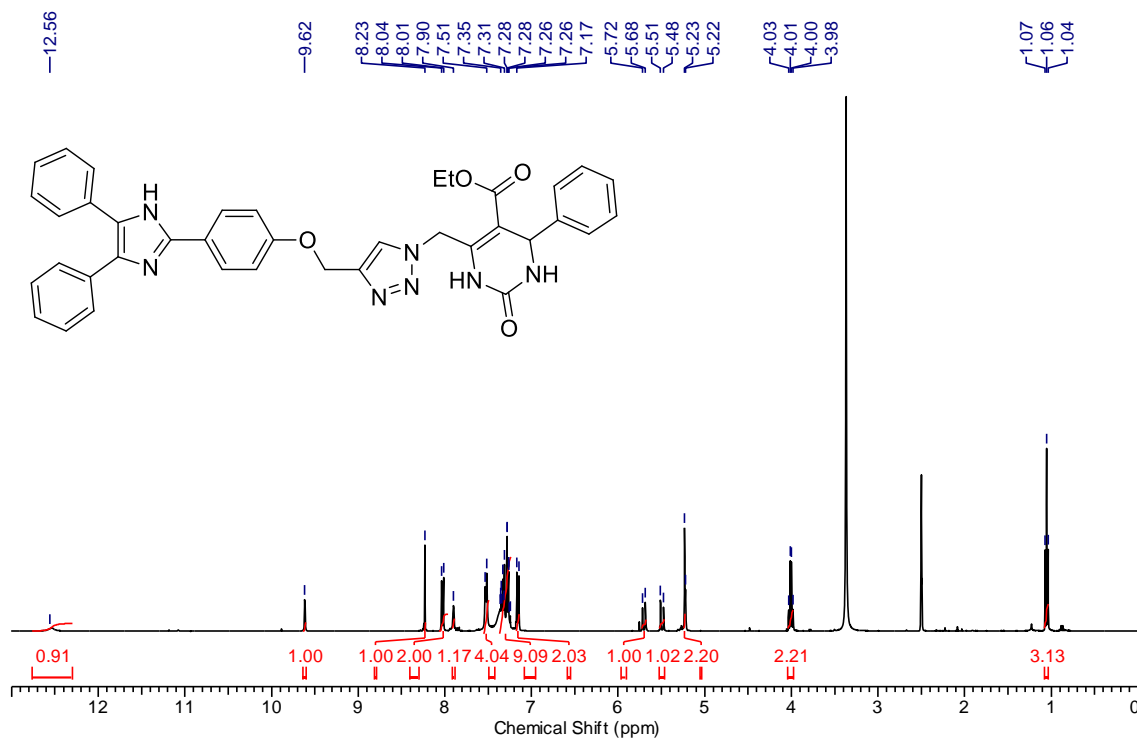
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2251**.



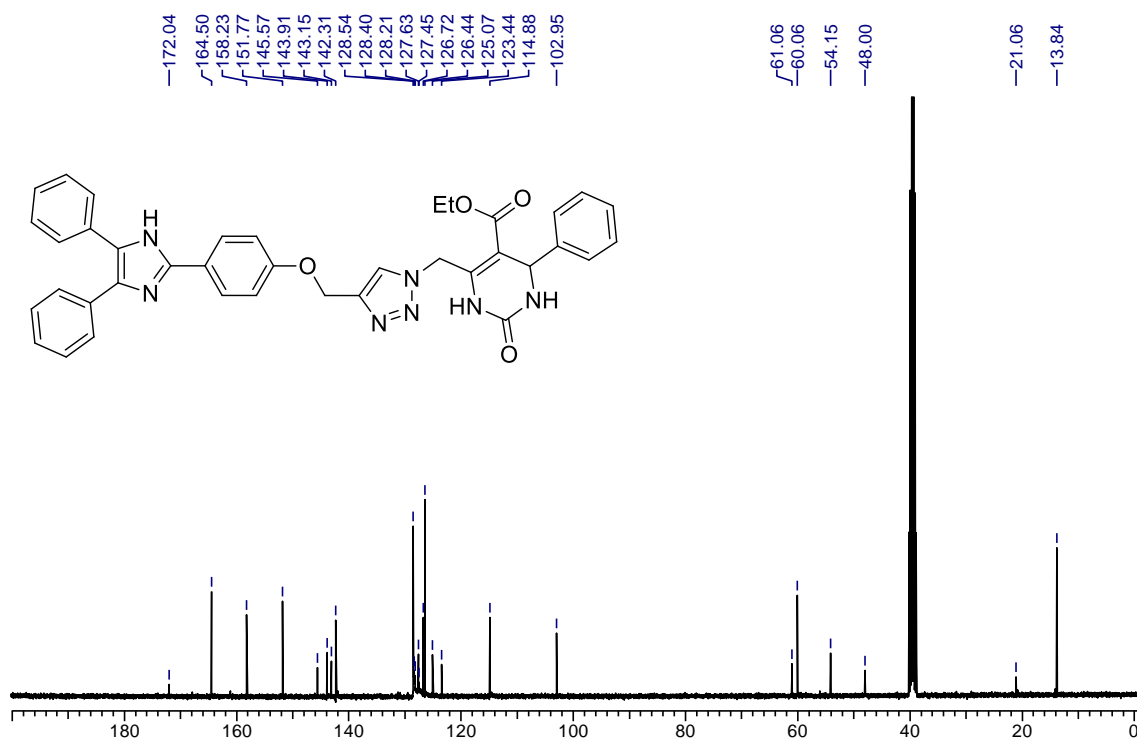
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **225m**.



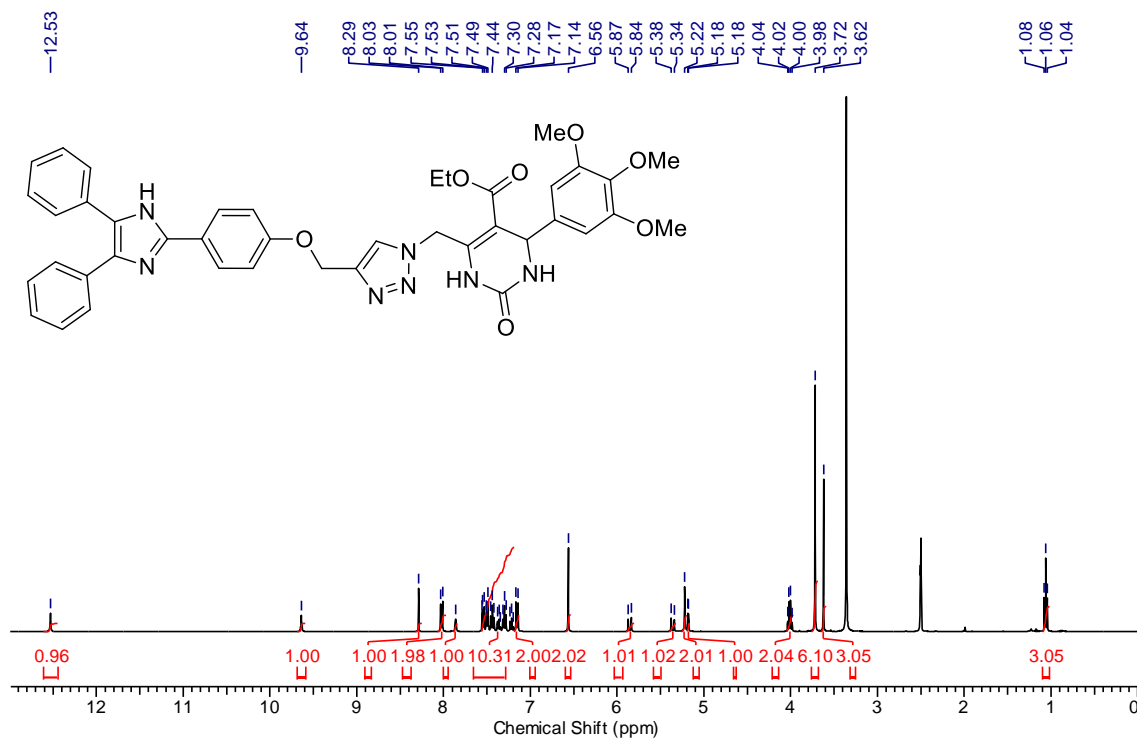
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **225m**.



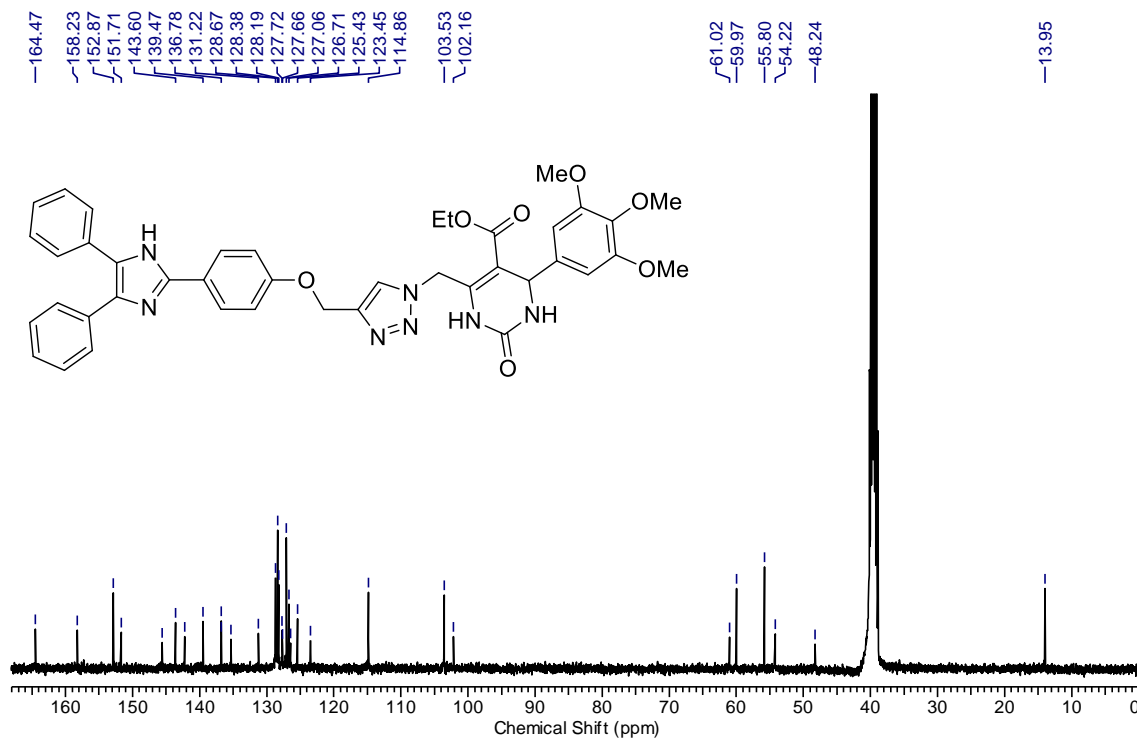
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **226a**.



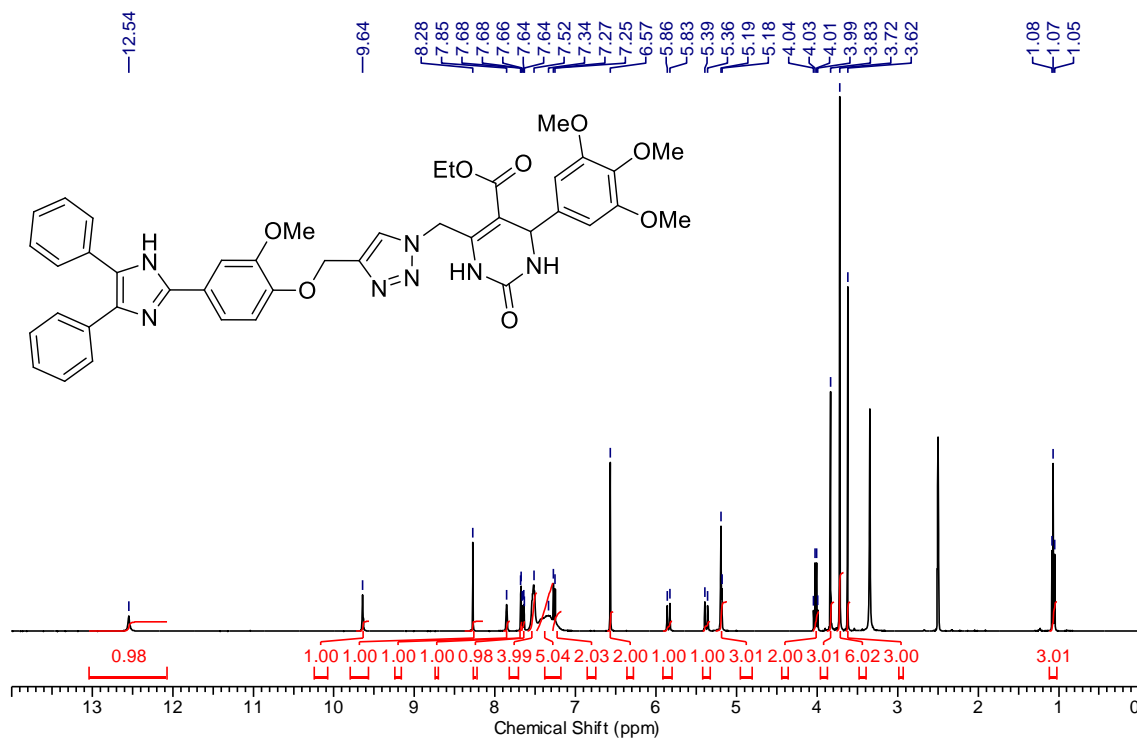
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **226a**.



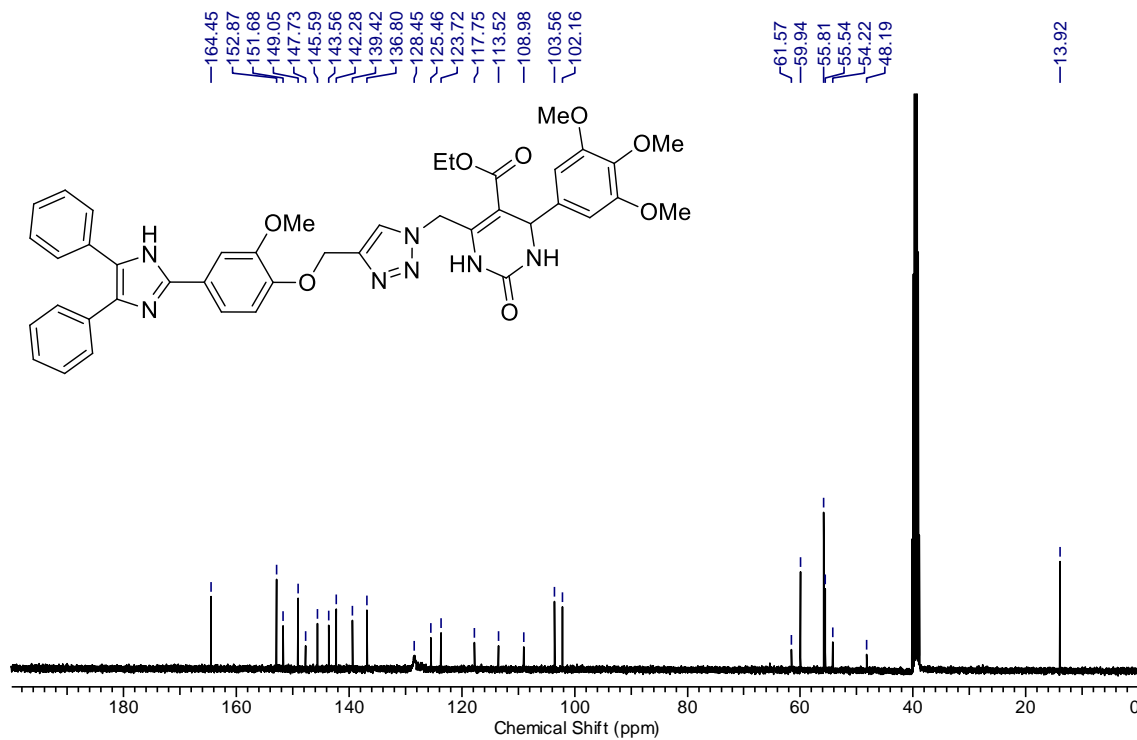
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **226b**.



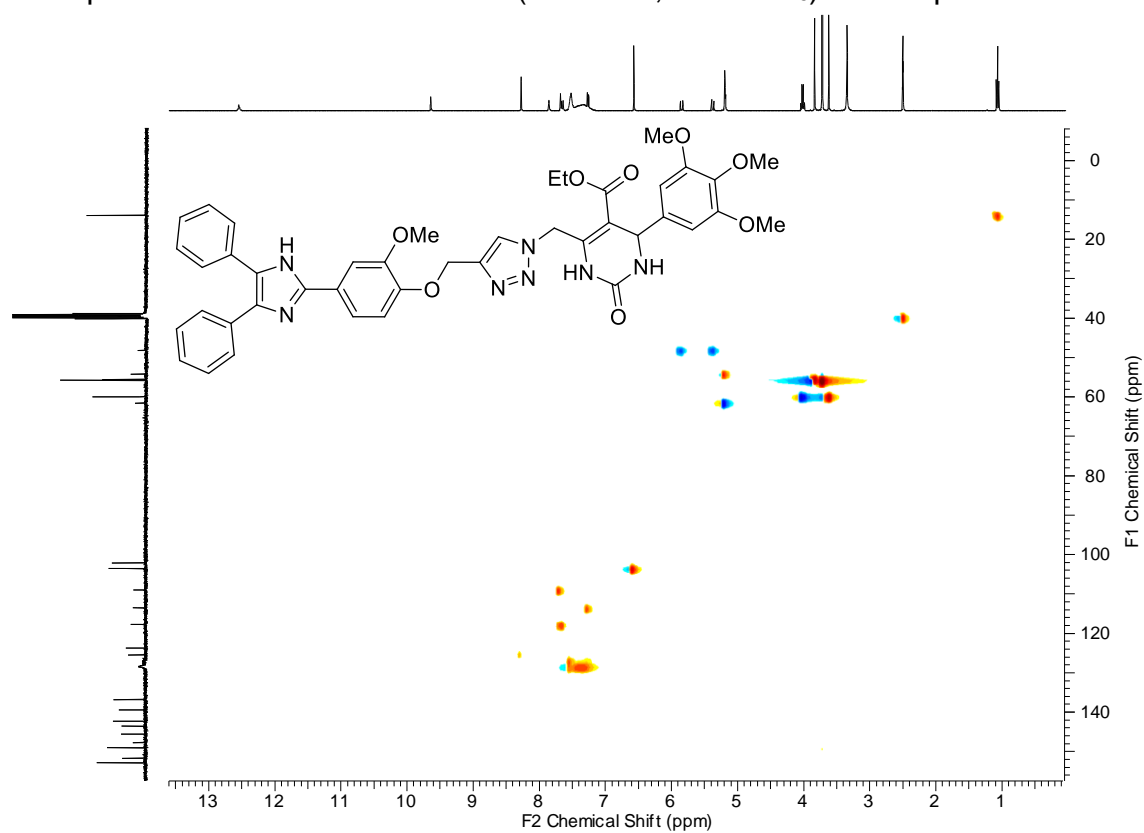
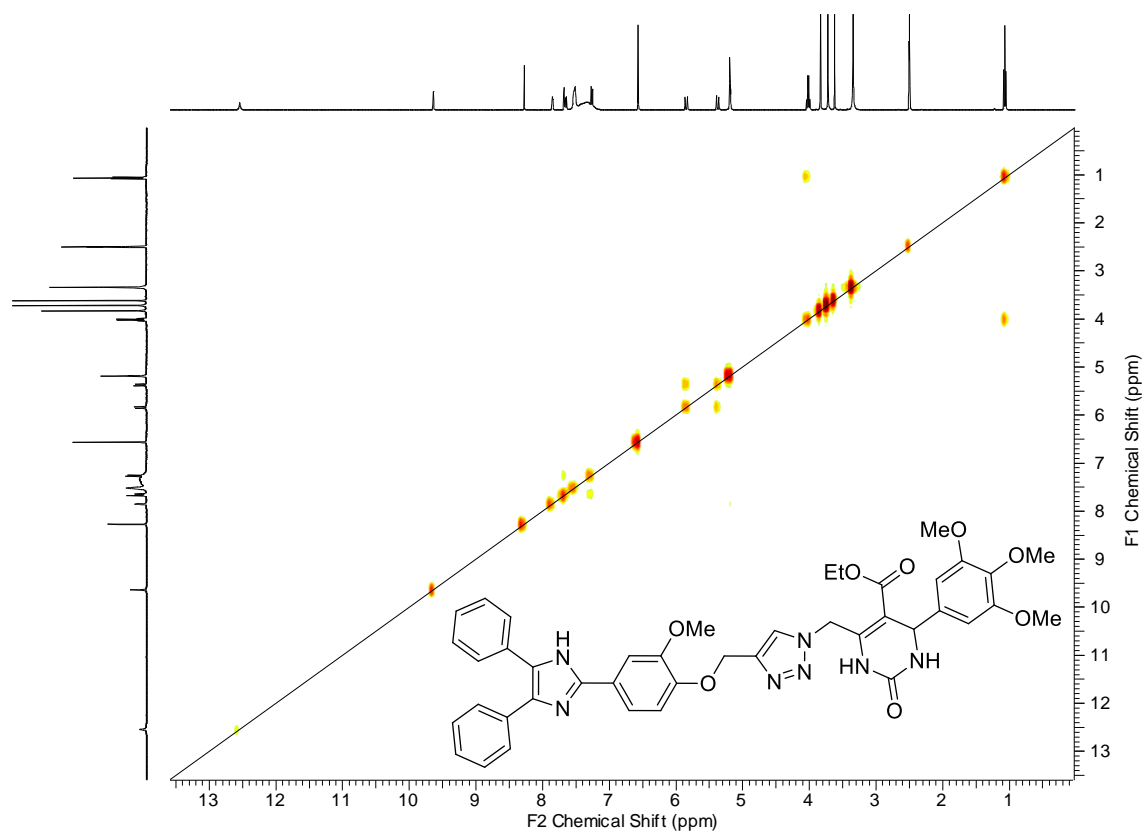
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **226b**.

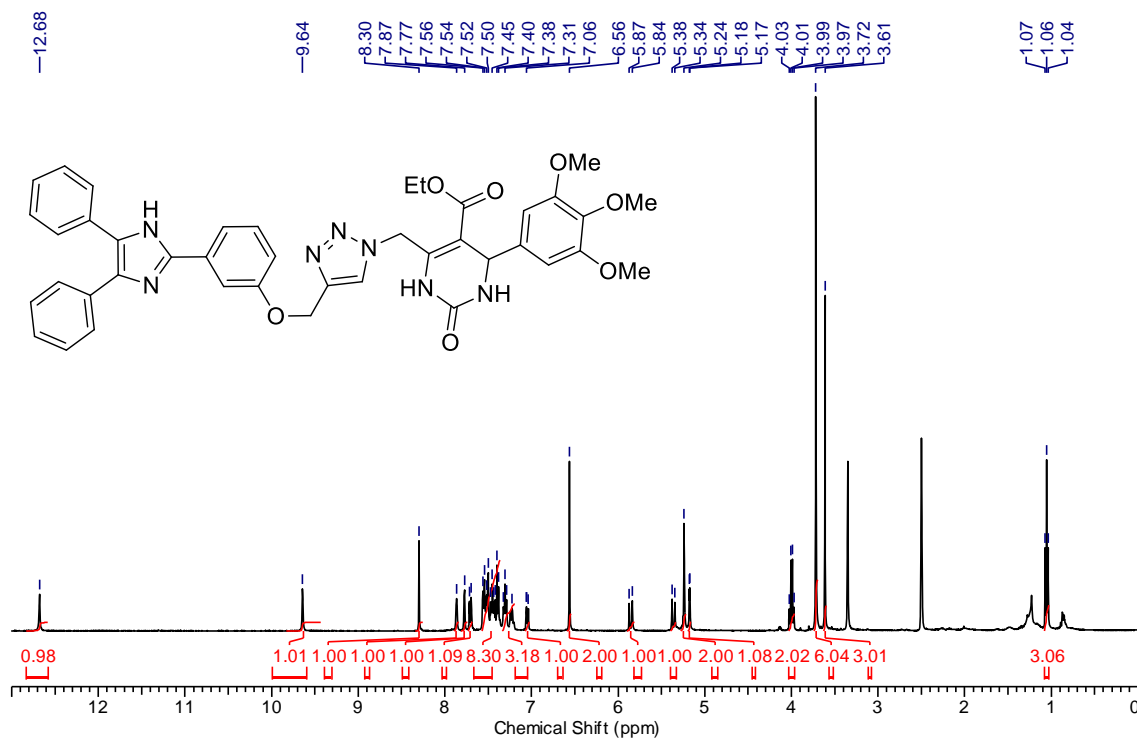


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **226c**.

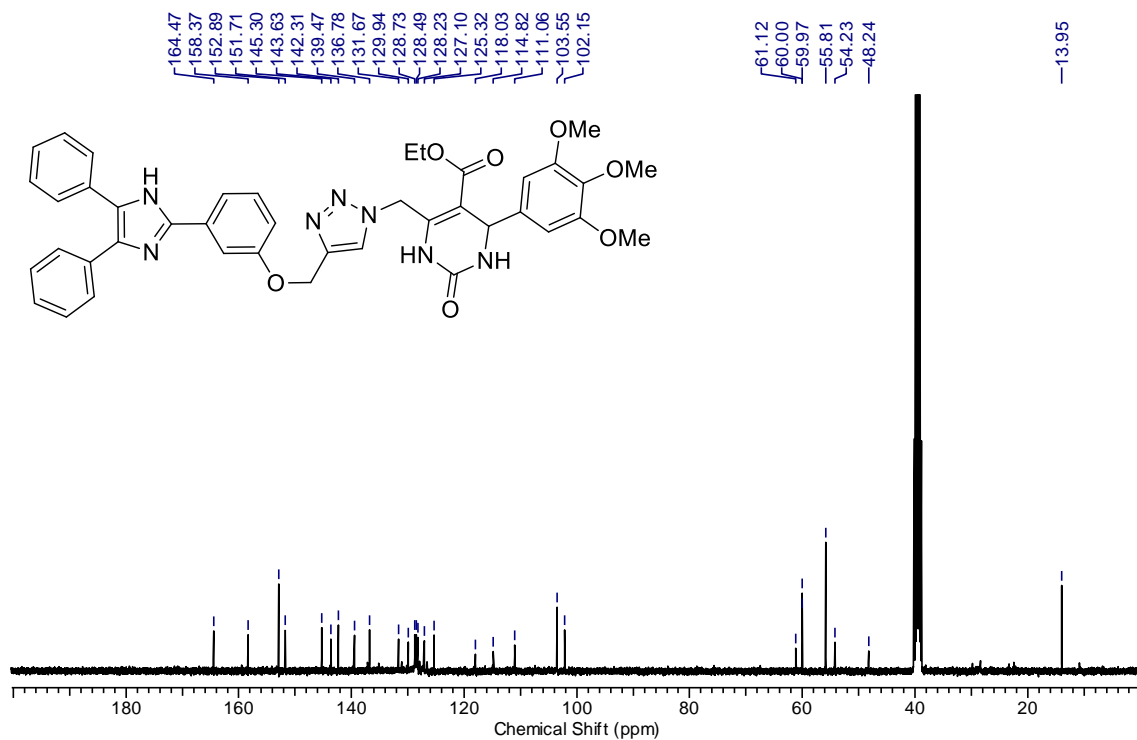


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **226c**.

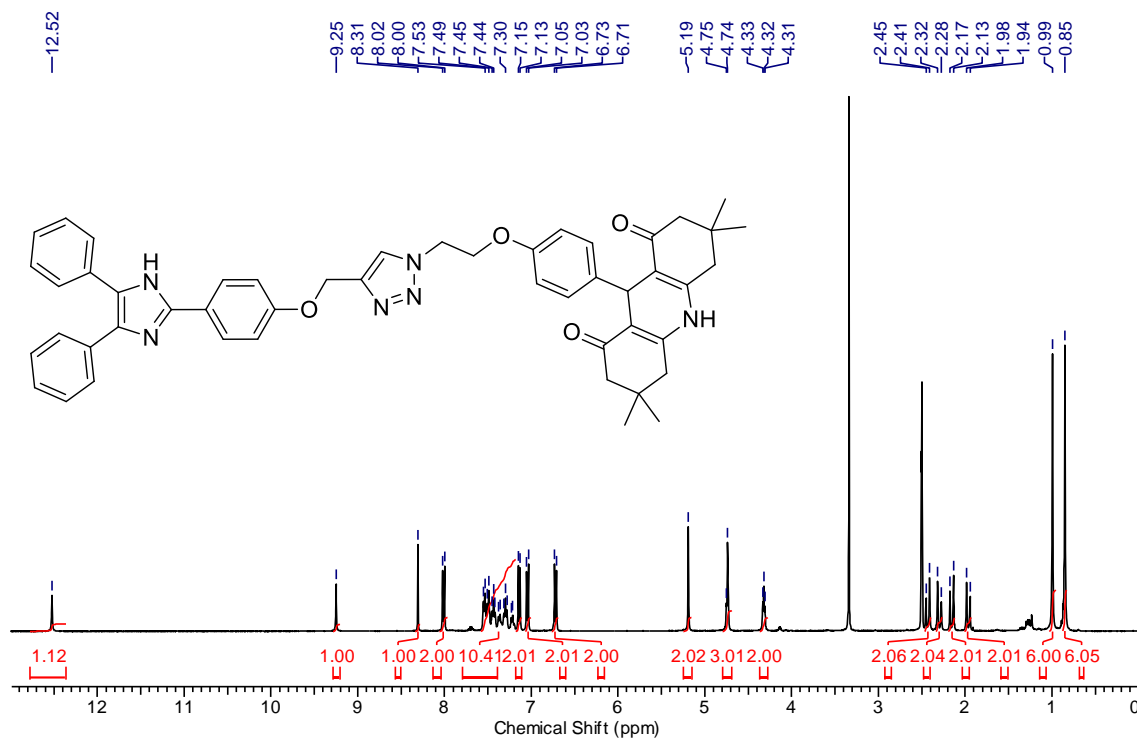




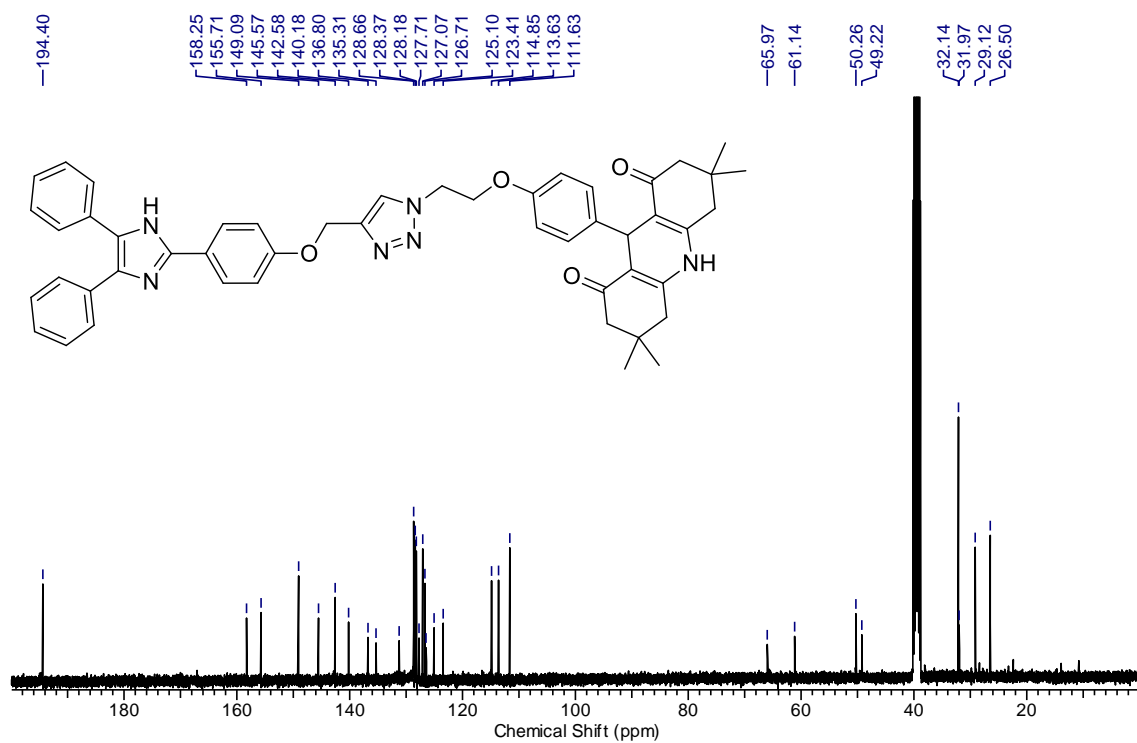
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **226d**.



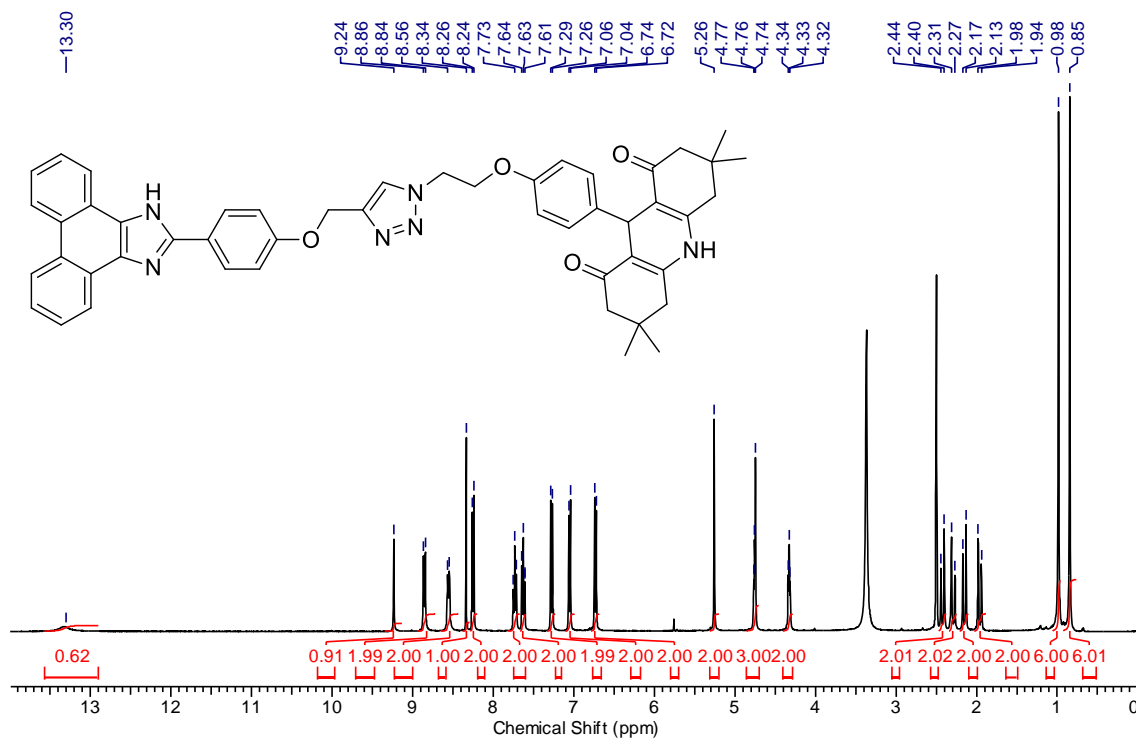
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **226d**.



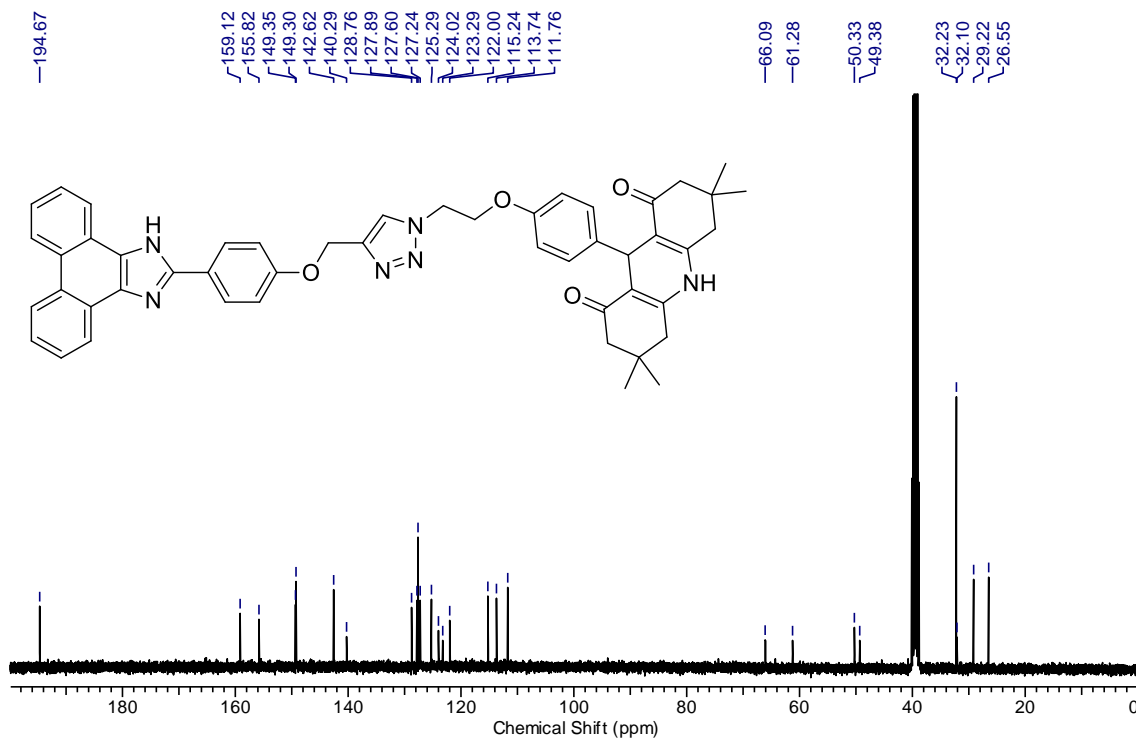
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **227a**.



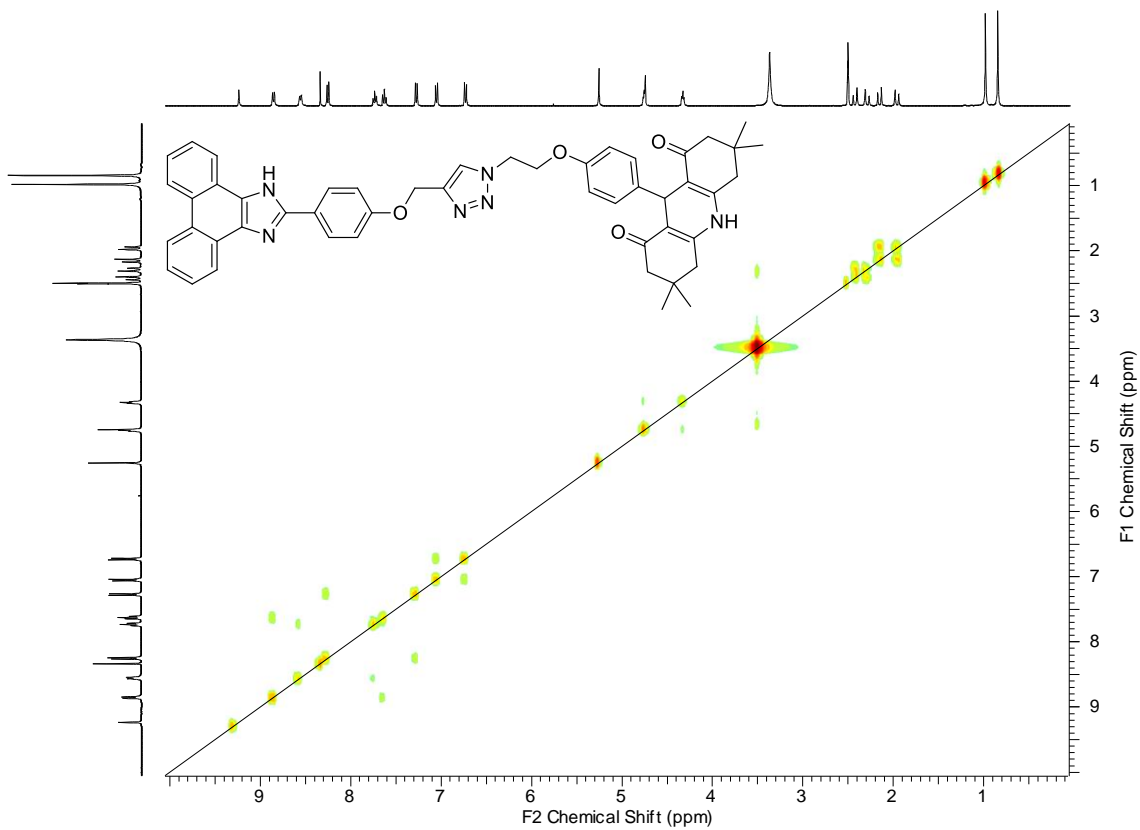
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **227a**.



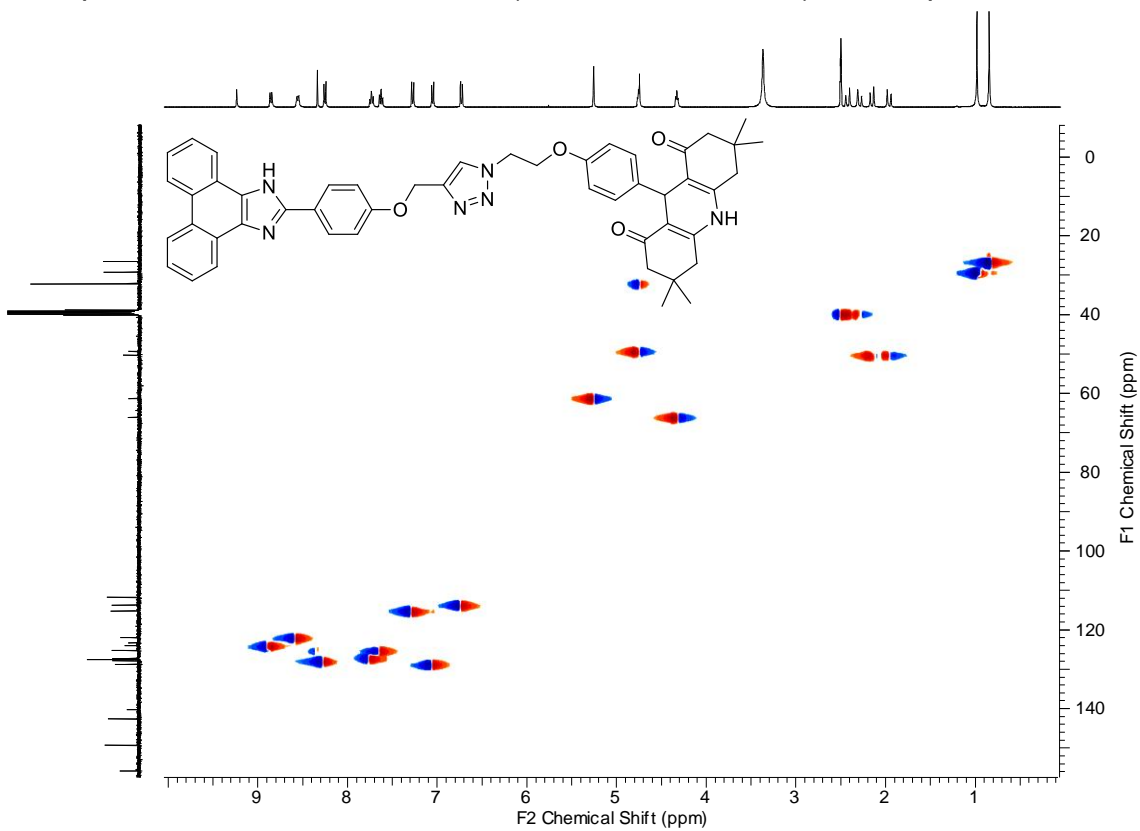
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **227b**.



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **227b**.



Espectro de RMN COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **227b**.



Espectro de RMN HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (400 MHz, 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **227b**.