

Universidade de Brasília
Instituto de Química
Laboratório de Química Medicinal e Tecnológica

**Reações de Biginelli Promovidas por um
Novo Catalisador de Ferro Ionicamente
Marcado**

Aluna: Luciana Machado Ramos
Orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto
Co-orientador: Dr. Rafael G. da Silva
Brasília, Julho de 2012.



Universidade de Brasília – Instituto de Química

COMUNICADO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese de Doutorado da aluna **Luciana Machado Ramos**, intitulada **Reações de Biginelli Promovidas Por um Novo Catalisador Ionicamente Marcado**, apresentada no Instituto de Química da Universidade de Brasília em 03 de agosto de 2012.

Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto
Presidente (IQ – UnB)

Prof. Dr. Fábio Cesar Gozzo
Membro Titular (IQ – Unicamp)

Prof. Drª. Máisa Borges Costa
Membro Titular (IQ/UEG)

Prof. Dr. Wender Alves da Silva
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Marcelo Oliveira Rodrigues
Membro Titular (IQ/UnB)

Brasília, 03 de agosto de 2012.

Universidade de Brasília
Instituto de Química

**Reações de Biginelli Promovidas por um
Novo Catalisador de Ferro Ionicamente
Marcado**

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como
requisito para a obtenção do título de Doutora em Química.

Brasília, Julho de 2012.

*Aos meus pais: Abílio e Paraciaba, e minhas irmãs: Juliana e Tatyana
Pela presença constante, apoio e incentivo em minha contínua
Busca pelo aperfeiçoamento científico e realização pessoal:
Minha eterna gratidão!*

Agradecimentos

À Deus por toda proteção e força.

Agradeço especialmente aos meus pais, exemplos de vida e dedicação, por terem dado oportunidade de crescer e me guiado desde o início pelos longos caminhos.

Às minhas irmãs, Tatyana e Juliana que sempre me incentivaram e ajudaram em outros âmbitos de minha vida. Obrigada pela amizade e por todo amor!

Ao prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto, pela orientação realizada com extrema paciência e dedicação, e por ter compartilhado uma pequena parte de seus conhecimentos. Agradeço pela Amizade e por ter acreditado em meu trabalho.

À amiga Maísa pelo carinho e disposição em ajudar, fossem em quaisquer dificuldades encontradas ao longo desta trajetória.

Ao meu co-orientador Dr Rafael G. da Silva, ao prof. Dr Fábio Gozzo e Alexandre F. Gomes, por terem contribuído de maneira expressiva para o desenvolvimento científico desta tese.

Agradeço também ao Cristiano, Murilo e Ana Paula pelo convívio e força.

Ao professor Dr. Heibbe pelos cálculos computacionais e pela amizade.

Aos amigos da UEG: Marcos, Samuel, Loraine, Regina e os demais não citados, pelos diversos momentos que passamos no lab.

Aos colegas do LaQuiMeT pela convivência: Adrian, Alberto, Tiago, Helen, Diego, Haline, Gisele, Marcelo, Felipe, Júlia, Raquel, Rômulo, Haline, Victória, Pedro, Carol e Renata.

Agradeço à professora Dra Aline, Marcelo e Alberto pela ajuda com os espectros de RMN.

Aos colegas do LDPQ: Marcos, Robson, Gabriela, Marisol, prof. Dr.Fabício, prof Dr. Alexandre e em especial à Luana.

Agradeço ao professor José Raimundo Corrêa e doutoranda Bruna C. Guido pelos ensaios antitumorais e colaboração nos ensaios e resultados alcançados.

Agradeço também aos meus tios: Antônia, Marilsa, Léia, Lucas e João, pela preocupação e ajuda em diversas ocasiões.

À Central Analítica do IQ/UnB, em especial ao Arilson, pela ajuda com os espectros de infravermelho.

Ao Laboratório de Microbiologia da UEG, em especial ao Osvaldo e prof Dr. Plínio, pelo ensinamento, paciência e por toda troca de experiência.

Agradeço a banca por terem aceitado o convite e contribuído com sugestões para a conclusão do trabalho.

Ao CNPq, pela concessão da bolsa de estudo.

A todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho e que por esquecimento não foram mencionadas. Muito obrigada mesmo!

Sumário

| | |
|--|------|
| Lista de Figuras | viii |
| Lista de Esquemas | x |
| Lista de Tabelas | xi |
| Lista de Abreviações | xii |
| Resumo | xiv |
| Abstract | xv |
| CAPÍTULO I SÍNTESE DE COMPOSTOS DE BIGINELLI EMPREGANDO LÍQUIDOS IÔNICOS | |
| 1 Introdução | 1 |
| 2 Química Verde | 4 |
| 3 Líquidos Iônicos | 5 |
| 4 Catálise | 6 |
| 5 Reações Multicomponentes | 7 |
| 6 Reação de Biginelli | 12 |
| 7 Objetivos | 23 |
| 7.1 Objetivos gerais | 23 |
| 7.2 Objetivos específicos | 23 |
| CAPÍTULO II RESULTADOS E DISCUSSÕES | |
| 8 Resultados e Discussões | 25 |
| CAPÍTULO III PARTE EXPERIMENTAL | |
| 9 Parte experimental | 41 |
| 9.1 Síntese de Líquido Iônico: Butil-metil-imidazol (BMI.Cl ⁻) | 41 |
| 9.2 Síntese de 1-Butil-3-metilimidazol tetrafluorborato (BMI. BF ₄). | 41 |
| 9.3 Síntese do Metil-acetil-imidazol (MAI.Cl ⁻) | 41 |
| 9.4 Síntese do Catalisador MAI.Fe ₂ Cl ₇ . | 42 |
| 9.5 Reação de Biginelli: Metodologia geral para síntese de derivados DHPM | 42 |
| CAPÍTULO IV ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE ADUTOS DE BIGINELLI | |
| 10 Avaliação Microbiológica | 93 |

| | |
|--|-----|
| 10.1 Bactérias | 93 |
| 10.1.1 <i>Escherichia spp.</i> | 95 |
| 10.1.2 <i>Staphylococcus spp.</i> | 96 |
| 11 Fungos | 97 |
| 11.1 <i>Candida spp.</i> | 98 |
| 11.2 <i>Trichoderma spp.</i> | 98 |
| 12 Metodologia | 100 |
| 12.1 Preparação e padronização do Inóculo | 101 |
| 12.2 Método do Crescimento | 101 |
| 12.3 Preparo do meio | 102 |
| 12.3.1 Preparação do Ágar Müller-Hinton | 102 |
| 12.3.2 Preparação do Ágar Sabouraud dextrosado | 102 |
| 12.3.3 Preparação do Ágar dextrose de batata | 102 |
| 12.4 Aplicação dos discos antimicrobianos | 103 |
| 12.5 Leitura dos halos | 104 |
| 13 Resultado da avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica de derivados de DHPM | 104 |
| CAPÍTULO VII ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE ADUTOS DE BIGINELLI | |
| 14 Atividade antiproliferativa de adutos de Biginelli | 107 |
| 14.1 Câncer | 107 |
| 15 Resultados e discussões | 112 |
| 16 Conclusões e Perspectivas | 124 |
| ANEXO: ESPECTROS SELECIONADOS | 126 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Estrutura do Monastrol. | 1 |
| Figura 2. Estruturas comuns de líquidos iônicos (LIs): Cátions mais comuns e possíveis ânions. | 3 |
| Figura 3. Arranjo comum de líquidos iônicos imidazólios (LIs). | 6 |
| Figura 4. Característica de uma síntese ideal. | 8 |
| Figura 5. Esquema representativo de uma reação multi-etapas VS RMC. | 9 |
| Figura 6. Modelo de reação multicomponentes. | 9 |
| Figura 7. Comparação entre a síntese linear clássica e a convergente. | 10 |
| Figura 8. Reações do tipo RMCs. Dados obtidos no <i>ISI-Web of Science</i> . | 10 |
| Figura 9. Núcleo de uma diidropirimidinona (DHPM). | 15 |
| Figura 10. Proposta conformacional antagonista de DHPMs. | 16 |
| Figura 11. Efeito da temperatura no meio reacional promovido pelo catalisador MAI.Fe ₂ Cl ₇ durante o período de uma hora. | 27 |
| Figura 12. Efeito da concentração do catalisador MAI.Fe ₂ Cl ₇ na reação de Biginelli em uma hora de reação. | 27 |
| Figura 13. ESI-QToF íon-espectro em modo (+) e (-) de espécies reativas derivadas do catalisador MAI.Fe ₂ Cl ₇ . | 29 |
| Figura 14. Experimento de ¹ H e ¹³ C RMN. | 30 |
| Figura 15. Geometria otimizada e cálculos de coeficiente de Fukui. | 33 |
| Figura 16. Gráficos de rendimento vs. tempo com a variação da concentração dos substratos. | 35 |
| Figura 17. Gráfico de dependência de concentração da uréia vs. constante cinética global relativa. | 36 |
| Figura 18. Reações de reciclo usando MAI.Fe ₂ Cl ₇ . | 37 |
| Figura 19. Diferenças entre gram positiva e gram negativa. | 94 |
| Figura 20. Cultura de <i>Escherichia coli</i> . | 95 |
| Figura 21. Cultura de <i>Staphylococcus aureus</i> . | 96 |

| | |
|--|-----|
| Figura 22. Interação de <i>S. aureus</i> com célula do hospedeiro. | 97 |
| Figura 23. Cultura de <i>Candida albicans</i> . | 98 |
| Figura 24. Cultura de <i>Trichoderma asperellum</i> . | 99 |
| Figura 25. Mecanismo pelos quais <i>Trichoderma spp.</i> Controlam ou reduzem doenças em plantas. | 99 |
| Figura 26. Estriamento do ágar em fluxo laminar. | 103 |
| Figura 27. Etapas da carcinogênese. | 107 |
| Figura 28. Fases da divisão celular. | 109 |
| Figura 29. Atividade dos agentes quimioterápicos antineoplásicos conhecidos. | 110 |
| Figure 30. Estruturas de antineoplásicos derivados de produtos naturais. | 111 |
| Figura 31. Derivados DHPMs antineoplásicos. | 112 |
| Figura 30. Efeito de derivados de DHPMs em MCF-7 (24h). | 114 |
| Figura 32. Efeito de derivados de DHPMs em MCF-7 (48h). | 116 |
| Figura 33 Efeito de derivados de DHPMs em MCF-7 (72h). | 119 |
| Figura 34. Viabilidade celular vs tempo (24 h, 48 h e 72 h). | 121 |
| Figura 35. Alterações morfológicas causadas pelo tratamento com os derivados de DHPMs. | 123 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Estrutura geral das dihidropirimidinonas (DHPMs) e a Reação de Biginelli. | 1 |
| Esquema 2. Exemplos de RMCs. | 11 |
| Esquema 3. Proposta sintética de uma diidropiridinona. | 12 |
| Esquema 4. Mecanismo imínio para síntese de DHPMs. | 13 |
| Esquema 5. Mecanismo knovenagel para síntese de DHPMs. | 14 |
| Esquema 6. Mecanismo enamina para síntese de DHPMs. | 15 |
| Esquema 7. Variante das reações de Biginelli: modificação Atwal. | 18 |
| Esquema 8. Variante das reações de Biginelli: modificação Shutalev. | 19 |
| Esquema 9. Reação de Sildler e Hu. | 19 |
| Esquema 10. Síntese em fase sólida. | 20 |
| Esquema 11. Obtenção da Isocrambescidina realizada por Overman e colaboradores. | 21 |
| Esquema 12. Núcleo de alcalóides guanidínicos extraídos de esponjas marinhas | 22 |
| Esquema 13. Síntese da Saxitoxina. | 22 |
| Esquema 14. Síntese dos novos catalisadores ionicamente marcado de ferro MAI.FeCl ₄ e MAI.Fe ₂ Cl ₇ . | 25 |
| Esquema 15. Mecanismo sugerido com a utilização do catalisador MAI.Fe ₂ Cl ₇ . | 28 |
| Esquema 16. Ativação do aldeído pelo cátion MAI e efeito do líquido iônico em BMI.BF ₄ . | 34 |
| Esquema 17. Síntese do líquido iônico BMI.Cl ⁻ . | 41 |
| Esquema 18. Síntese do ligante do catalisador. | 41 |
| Esquema 19. Síntese do catalisador MAI.Fe ₂ Cl ₇ . | 42 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| Tabela 1. Avaliação de atividade dos novos catalisadores MAI.FeCl ₄ e MAI.Fe ₂ Cl ₇ como promotores da reação de Biginelli. | 26 |
| Tabela 2. Variação de substrato. | 37 |
| Tabela 3. Diametro do halo de inibição (mm). | 105 |
| Tabela 4. Tipos de Câncer | 108 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------------------|--|
| AcOEt | Acetato de etila |
| AMH | Agar Mueller Hinton |
| ASD | Agar Sabouraud Dextrosado |
| ATCC | <i>American Type Culture Collection</i> |
| BDA | Batata-dextrose-ágar |
| BMI.BF ₄ | Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio |
| BMI.PF ₆ | Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio |
| BMI.Cl | Cloreto de 1-butil-3-metilimidazólio |
| CCD | Cromatografia em camada delgada |
| CLSI | <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> |
| d | Dupleto |
| dd | Duplo dupleto |
| DFT | Teoria Funcional da Densidade |
| DHPM | Diidropirimidinona |
| DMF | Dimetil formamida |
| DMSO | Dimetil sulfóxido |
| EM | Espectrometria de massa |
| EPM | Erro padrão da média |
| EIEC | <i>E. coli</i> enteroinvasora |
| EPEC | <i>E. coli</i> enteropatogênica |
| ESI-MS | Espectrometria de massas com ionização por eletrospray |
| ETEC | <i>E. coli</i> enterotoxigênica |
| Hz | Hertz |
| IC ₅₀ | Concentração que inibe 50% do crescimento celular |
| IV | Infravermelho |
| <i>J</i> | Constante de acoplamento |
| LIs | Líquidos Iônicos |
| m | Multiplete |
| MAI.Cl | Cloreto de 1-metil-3-carboximetilimidazólio |
| MAI.Fe ₂ Cl ₇ | Heptacloro-bis-ferrato de 1-metil-3-carboximetilimidazólio |
| MAI.FeCl ₄ | Tetracloroferrato de 1-metil-3-carboximetilimidazólio |

| | |
|----------------------|--|
| MCF-7 | Adenocarcinoma de mama |
| MTT | Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium |
| m/z | relação massa/carga dos fragmentos do EM |
| Ppm | Parte por milhão |
| RMC | Reação multicomponente |
| s | Simpleto |
| t | Tripleto |
| t.a | Temperatura ambiente |
| TFA | Ácido trifluoracético |
| <i>R_f</i> | Fator de retenção |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| RMN ¹³ C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 |
| RMN ¹ H | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio |
| UFC | Unidade formadora de colônias |
| μL | Microlitro |
| μM | Micromolar |
| δ | Deslocamento químico |

Resumo

Compostos heterocíclicos do tipo pirimidinona são bastante conhecidos na terapêutica pelo seu enorme potencial farmacológico. Diversas atividades como: antiviral, antitumoral, antiinflamatórias e antibióticas, entre outras, são relatadas na literatura.

Reações de heterociclicização que permitem a obtenção dessa classe de compostos são bastante discutidas. Diante disto, a reação de Biginelli tem recebido uma significativa atenção e tornou-se uma alternativa sintética para síntese de diidropirimidinonas.

Baseado em inúmeras atividades biológicas e do conhecimento prévio de várias viabilidades sintéticas, este trabalho tem o objetivo de buscar o desenvolvimento de pirimidinonas bioativas através de pequenas modificações de metodologias já relatadas empregando líquidos iônicos na proposta sintética.

Foram sintetizados 48 compostos através dessa metodologia. Os compostos foram purificados e suas estruturas foram elucidadas por métodos usuais de ressonância magnética nuclear (^1H RMN e ^{13}C RMN), infravermelho (IV) e espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS).

Testes biológicos preliminares foram realizados tendo em vista a avaliação das propriedades antimicrobianas dos compostos sintetizados. As diidropirimidinonas obtidas não demonstraram atividades promissoras, sendo pouco ativas frente à *Candida albicans*, *Escherichia coli*. e *Staphylococcus aureus* e inativos frente a *Trichoderma asperellum*.

Quanto à avaliação antitumoral, 37 derivados de DHPMs se mostraram eficazes quando avaliados em linhagens de células MCF-7 e sendo não tóxicas para células normais.

Abstract

Dihydropyrimidinone-like heterocyclic compounds are well known due to their huge potential for therapeutic application. Various activities such as antiviral, antitumor, anti-inflammatory and antibiotic, among others, have already been reported in the literature.

Several methodologies of heterocyclic syntheses are well discussed for the formation of this class of compounds. Before this, the Biginelli reaction has received significant attention and has become an alternative for the synthesis of synthetic dihydropyrimidinones.

Based on numerous biological activities and prior knowledge of various synthetic feasibility, the current study aims the development of a novel and efficient catalyst applied in the synthesis of bioactive pyrimidinones using ionic liquids as the reaction media.

Forty-eight compounds were synthesized with this method. All compounds were purified and their structures confirmed by conventional methods of nuclear magnetic resonance (^1H NMR and ^{13}C NMR), infrared (IR) and electrospray tandem mass spectrometry analyses (ESI-MS).

Preliminary biological analyses were carried out with 37 derivatives obtained in this work. The obtained dihydropyrimidinones did not show promising activities, and low activities were noticed against *Candida albicans*, *Escherichia coli*. and *Staphylococcus aureus* and inactive against *Trichoderma asperellum*.

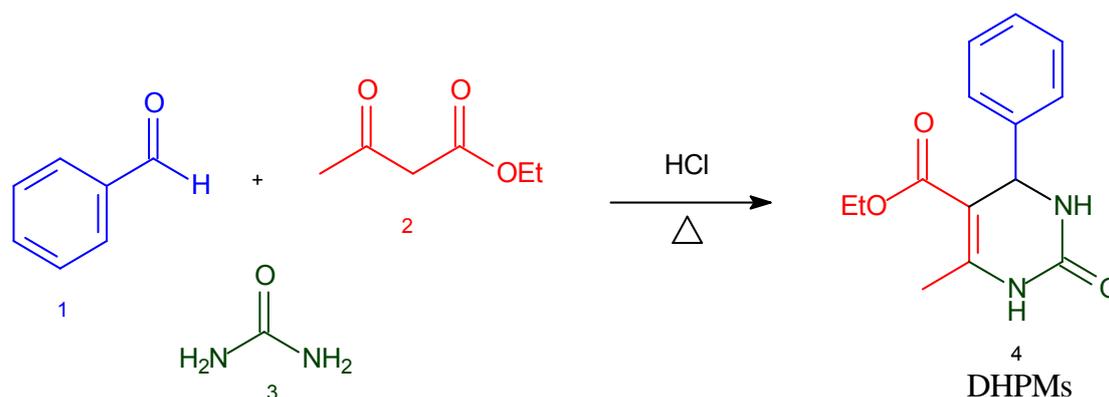
The antitumor evaluation, 37 DHPMs derivatives have proven effective when evaluated in cell lines MCF-7 and is not toxic to normal cells.

**CAPÍTULO I - SÍNTESE DE COMPOSTOS DE BIGINELLI
EMPREGANDO LÍQUIDOS IÔNICOS**

1 INTRODUÇÃO

Reações multicomponentes (RMCs) são de importância crescente nas áreas de Química Orgânica e Medicinal e aplicada como alternativas em inúmeras sínteses de substâncias bioativas. A diversidade e eficiência no processo de descoberta de substâncias farmacológicas amplamente descrita na literatura tornaram as RMCs uma alternativa sintética eficaz, já que oferecem vantagens significativas sobre a síntese linear tradicional.^{1,2,3}

A busca e descoberta de novas RMCs bem como o aproveitamento pleno de tais reações são, portanto, de interesse atual considerável. Nessa categoria, se insere a família das dihidropirimidin-2-(1H)-onas (dihidropirimidinonas, DHPMs, Esquema 1), obtidas principalmente através da Reação de Biginelli.



Esquema 1. Estrutura geral das dihidropirimidinonas (DHPMs) e a Reação de Biginelli.

Durante a última década, diidropirimidinona e seus derivados têm atraído considerável atenção nas áreas de interesse biológico. O advento do monastrol, uma DHPM de atividade biológica pronunciada, elevou esta classe de compostos para um status privilegiado e proporcionou o desenvolvimento de novas drogas antitumorais.^{4,5,6}

¹ Schreiber, S. L. *Science*, **2000**, 287, 1964.

² Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synlett*. **1999**, 3, 366.

³ Mizuno, N.; Misono, M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 199.

⁴ Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W. S.; Schreiber, I.; Mitchison, T. J. *Science*, **1999**, 286, 971.

⁵ Wacker S. A.; Kashyap, S.; Li, X.; Kapoor, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12386.

⁶ Kamal, A.; Malik, M. S.; Bajee, S.; Azeza, S.; Faazil, S.; Ramakrishna, S.; Naidu, V. G. M.; Vishnuwardhan, M. V. P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3274.

Devido ao interesse por moléculas com maior ação farmacológica que a já exibida pelo monastrol (Figura 1), a síntese de dímeros e derivados via RMC com valores de IC_{50} (concentração que inibe 50% de crescimento celular) mais satisfatórios, aliados a atividade antimicrobiana e citotóxica, já estão sendo investigadas intensamente na literatura científica atual.⁶

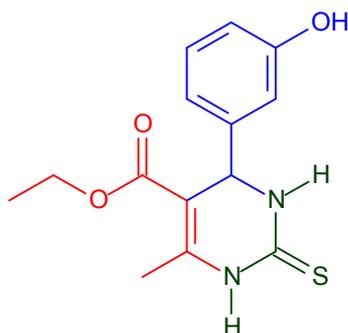
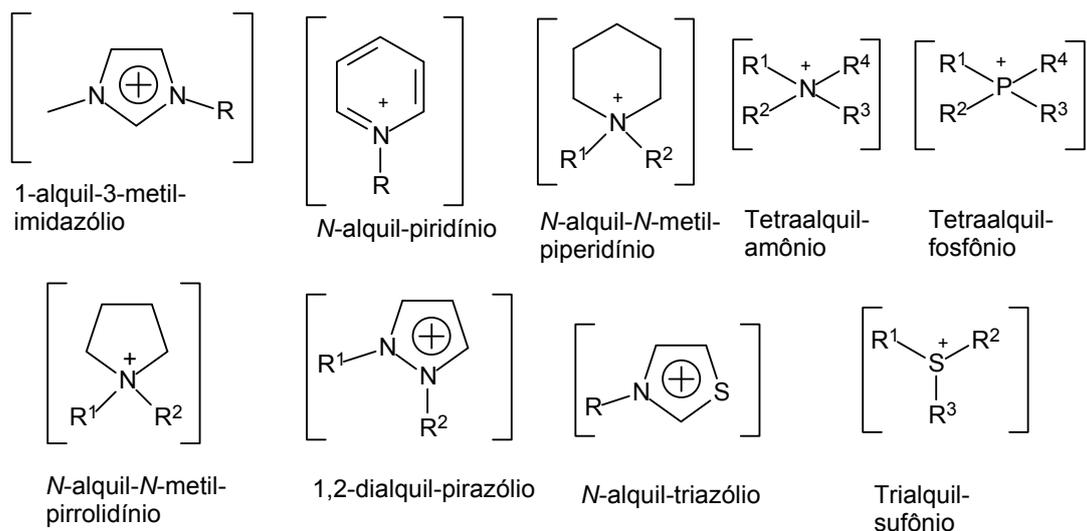


Figura 1. Estrutura do Monastrol.

Protocolos diversos são empregados e DHPMs em rendimentos variados e em tempo reacional menores estão sendo obtidas. Dentro da diversidade em protocolos alternativos em RMCs, a utilização de líquidos iônicos (LIs, Figura 2) tornou-se uma metodologia dentro do contexto de química sustentável, a qual vem crescendo muito nos últimos anos^{7a,7b} e com inúmeras aplicações.

⁷ a) Asri, Z.; Génisson, Y.; Guillen, F.; Baslé, O.; Isambert, N.; Sanchez, D. M. M. S.; Ladeira, S.; Rodriguez, J.; Constantieux, T.; Plaquent, J. C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2549. b) Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123.



$R^{1,2,3,4} = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$, ($n=1,3,5,7,9$); aril; etc.

Imiscibilidade em água



Miscibilidade em água

$[\text{PF}_6]^-$
 $[\text{NTf}_2]^-$
 $[\text{BR}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{R}^4]^-$

$[\text{BF}_4]^-$
 $[\text{OTf}]^-$
 $[\text{N}(\text{CN})_2]^-$

$[\text{CH}_3\text{CO}_2]^-$,
 $[\text{CF}_3\text{CO}_2]^-$, $[\text{NO}_3]^-$
 Br^- , Cl^- , I^-
 $[\text{Al}_2\text{Cl}_7]^-$, $[\text{AlCl}_4]^-$

Figura 2. Estruturas comuns de líquidos iônicos (LIs): Cátions mais comuns e possíveis ânions (Adaptado da referência 7b).

2 QUÍMICA VERDE

A Química possui um importante papel no fornecimento de subsídios e produtos de essencial importância para a humanidade.⁸

A maior parte dos processos que envolvem a utilização de produtos químicos pode causar impactos negativos ao meio ambiente, sendo necessário eliminar ou reduzir a um nível aceitável a geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao meio ambiente.⁹

Considerando-se questões de sustentabilidade, tem-se que o desenvolvimento econômico, social e ambiental requer o aprimoramento de técnicas e metodologias que gere cada vez menos resíduos e efluentes tóxicos.¹⁰ Este caminho delineado pela Química é conhecido por Química Verde ou Química Sustentável. Conceitualmente, esta nova vertente pode ser definida como “*a criação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias tóxicas*”.¹¹

Os princípios práticos voltados à sustentabilidade constituem os chamados doze princípios da química verde: **1)** prevenção; **2)** economia de átomos; **3)** sínteses com compostos de menor toxicidade; **4)** desenvolvimento de compostos seguros; **5)** diminuição de solventes e auxiliares; **6)** eficiência energética; **7)** uso de substâncias renováveis; **8)** evitar a formação de derivados; **9)** catálise; **10)** desenvolvimento de compostos degradáveis; **11)** análise em tempo real para a prevenção da poluição; **12)** química segura para a prevenção de acidentes.^{8,10,11}

⁸ Prado, A. G. S. *Quim. Nova*, **2006**, 26, 738.

⁹ Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R. *Science*, **2002**, 297, 807.

¹⁰ Boschen, S.; Lenoir, D.; Scheringer, M. *Naturwissenschaften*, **2003**, 90, 93.

¹¹ Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Myiamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1207.

3 LÍQUIDOS IÔNICOS

As reações químicas, por longos anos, foram comumente realizadas em diversos solventes orgânicos. Diante da necessidade de se utilizar substâncias de baixa toxicidade, principalmente solventes, os (LIs) tornaram-se um meio alternativo bastante investigado nos últimos anos.^{12,13,14}

LIs são sais orgânicos supramoleculares organizados com baixo ponto de fusão (abaixo de 100 °C). Esta classe de compostos é classificada como ecologicamente correta quando comparada aos tradicionais solventes orgânicos uma vez que suas pressões de vapor são desprezíveis, não inflamáveis, termicamente estáveis e recicláveis.^{14a,14b,15} Além disso, apresentam relativamente alta condutividade elétrica, alta tensão superficial, pequeno volume molar e pequeno coeficiente de expansão no estado fundido.¹⁵

A pressão de vapor desprezível é um dos mais importantes benefícios na utilização de LIs, que oferece uma menor toxicidade em relação ao ponto de ebulição dos solventes. Os LIs possuem uma série de propriedades físicas e químicas que são determinadas pela combinação de cátions e ânions, o que permite se modular as propriedades desejadas.^{16,7b}

O metilimidazol, por exemplo, após tratado com haleto de alquila seguido de uma reação de metátase aniônica em que o haleto aniônico é trocado por outro ânion (BF₄ e PF₆) confere ao LI uma maior estabilidade química e térmica, tornando-o menos viscoso.^{20,21}

Alguns catalisadores de metais de transição podem ser suportados e reciclados juntamente com diferentes LIs.¹⁷ Como exemplo, o imidazol e a piridina provaram ser bons núcleos orgânicos para o desenvolvimento de LIs e suporte para catalisadores metálicos.^{13,18, 19}

¹² Franzoi, A. C.; Brondani, D.; Zapp, E.; Mocellini, S. K.; Fernandes, S. C.; Vieira, I. C.; Dupont, J. *Quim. Nova*. **2011**,*34*,1042.

¹³ Consorti, C. S.; Souza, R. F.; Dupont, J.; Suarez, P. A. Z. *Quim. Nova*. **2001**,*24*, 830.

¹⁴ a) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**,*102*, 3667. b) Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341.

¹⁵ Weingrner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**,*47*, 654.

¹⁶ Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**,*72*, 7817.

¹⁷ Berthod, A.; Ruiz-Angel, M. J.; Broch, S. C. *J. Chromatogr. A.* **2008**,*1184*, 6.

¹⁸ Lee, S.; Park, J. H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *194*, 49.

¹⁹ Wei, H.; Qian, G.; Xia, Y.; Li, K. Y.; Li, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 4471.

O número de ânions que se ligam ao imidazólio é variado e normalmente possuem em média três ânions ao redor do cátion em sua estrutura (e vice-versa). Um exemplo é a ligação de hidrogênio com o cátion 1,3-dialquilimidazólio (Figura 3) e o ânion. No caso do ânion PF_6^- de estrutura octaédrica, nota-se que os átomos de flúor que ficam nas posições equatoriais participam melhor da ligação de hidrogênio. No caso BF_4^- de conformação tetraédrica, os três átomos de flúor estão comprometidos com a ligação de hidrogênio.¹⁴

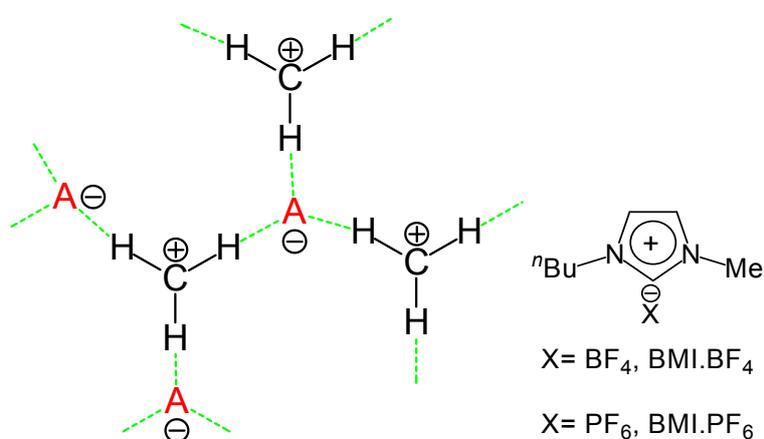


Figura 3. Arranjo comum de líquidos iônicos (LIs) imidazólios: interação de hidrogênio entre cátion imidazólio (C) e os ânions (A) (Adaptado da referência 14b).

Quanto à estrutura, os sais de 1,3 dialquilimidazólio tendem a formar uma rede de cátions e ânions, quando estão em estado sólido. Essa estrutura pode fornecer regiões hidrofóbicas ou hidrofílicas, e uma polarizabilidade elevada.^{14b}

4 CATÁLISE

Em catálise, busca-se um aumento na velocidade reacional, melhora nas seletividades e aumento dos rendimentos dos produtos desejados.²⁰ Existem dois tipos bem definidos de catálise: homogênea e heterogênea. De forma geral a catálise homogênea só é viável quando apresenta vantagens

²⁰ Van Leeuwen, P. W. N. M.; In Homogeneous Catalysis, Dordrecht , Kluwer Academic Publisher: **2004**.

(altos rendimentos e seletividade) o que permite a modulação das propriedades estéricas e eletrônicas do catalisador. A catálise heterogênea, por sua vez, só é vantajosa se o produto for facilmente separado por meio de técnicas extrativas e haja recuperação do catalisador utilizado no processo.¹⁴

Catálise ácida está entre as mais importantes empregadas em indústria considerando-se todos os setores. Em algumas reações orgânicas o controle do tipo e força da acidez é muito importante na seletividade da reação. Neste contexto, vários trabalhos são realizados com acidez controlada, o que está diretamente relacionado com a escolha do catalisador.²¹

A utilização de metais de transição normalmente tem inconveniente como: alto custo, toxicidade e exige condições específicas e controladas de reação, uma vez que um grande número de catalisadores são sensíveis à umidade e ao ar.^{23,22} Apesar das vantagens de reatividade e seletividade, catalisadores metálicos são dificilmente recuperados.²³

5 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

O desenvolvimento da química é marcado pelo aumento na variedade de compostos, produtos e rotas sintéticas.¹⁰

Uma síntese não deve apenas possuir um bom rendimento e pureza do produto, sendo necessário levar em conta outros fatores como a questão ambiental e o reaproveitamento de reagentes. Esses fatores (Figura 4) associados a baixos custos e alta eficiência, propõe uma nova visão de síntese ideal.^{14,24,25}

²¹ Clark, J. H. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 103.

²² Lapis, A. A. M; Neto, B. A. D.; Scholten, J,D; Nachtigall, F. M; Eberlin, M. N; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6775.

²³ Singhl. V.; Sapehiya, V.; Srivastava, V.; Kaur, S. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 571.

²⁴ Dupont, J. *Quim Nova*, **2000**, 23, 825.

²⁵ Domling A; Ugi, I. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3169.

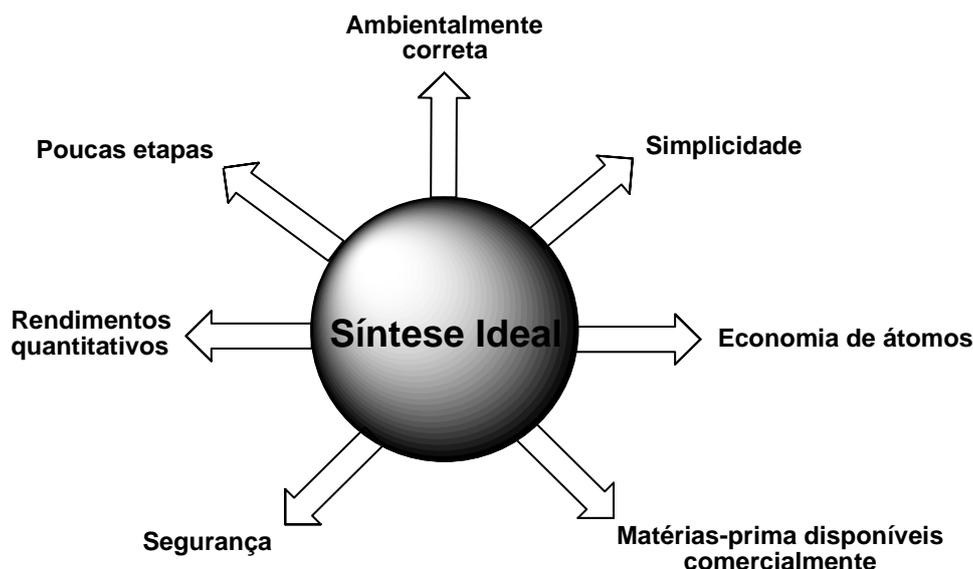


Figura 4. Característica de uma síntese ideal (Adaptado da referência 27).

Com a evolução da química sintética, novas técnicas de análise, conjugados com uma grande variedade de reações e metodologias permitiram a obtenção de compostos com altos rendimentos e controle enantiosseletivo. A economia de átomos, transformações, sejam quimio-, régio- e estereosseletivas, e desse modo os processos catalíticos tornaram-se essenciais para a desenvolvimento de qualquer reação.^{14,26}

Em reações de síntese convencionais, se exige vários processos e seu produto, seja intermediário ou final, geralmente deve ser isolado e purificado após cada etapa. Com o aumento no número de etapas (Figura 5), o trabalho preparativo cresce, os rendimentos dos produtos tendem a diminuir (uma vez que os subprodutos devem ser removidos) e a quantidade de solventes usados são maiores. Em tais reações, os aspectos ideais da Química Verde não podem ser realizados simultaneamente.²⁶

²⁶ a)Tundo, P.; Perosa, A.; Zecchini, F. *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction*, Wiley **2007**, pp 3- 20, 105- 120. b) Strubing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Hubner, S.; Beller, M. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11333.

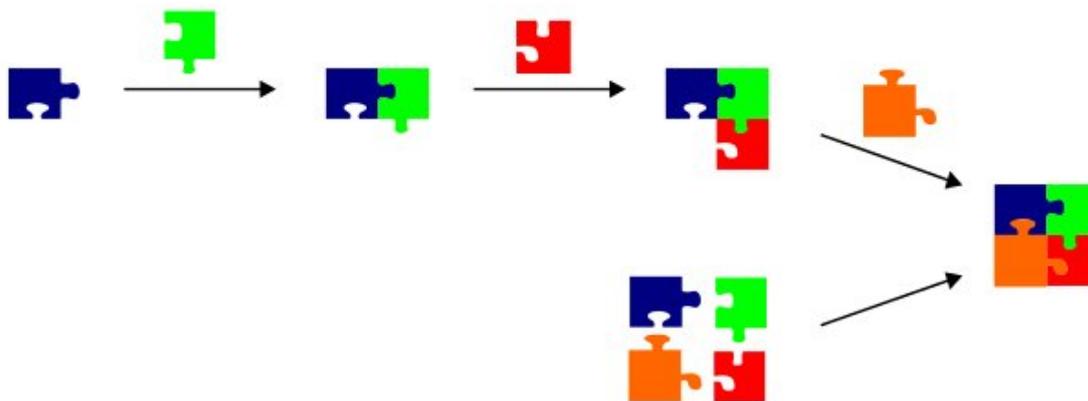


Figura 5. Esquema representativo de uma reação multi-etapas VS multicomponente (Adaptado da referência 26b).

Rotas sintéticas divergentes e convergentes são ferramentas úteis para obtenção de novos compostos. Neste contexto, um tipo de reação bastante atrativa é a da classe de reações chamadas de multicomponentes (RMC), que por definição compreende reações com mais de duas matérias-primas (Figura 6) que participam da reação e, ao mesmo tempo os átomos ficam comprometidos com o produto.^{27,28}

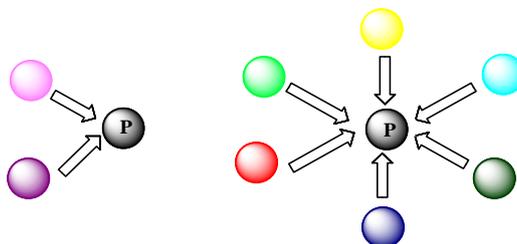


Figura 6. Modelo de reações multicomponente (Adaptado da referência 27).

RMCs possuem inúmeras vantagens sobre sínteses clássicas (linear ou síntese divergente). A principal delas é o fato de serem altamente convergentes. A vantagem da convergência sobre uma abordagem sintética divergente (Figura 7) é a considerável redução de tempo na metodologia sintética e melhores rendimentos. Além disso, as RMCs são um procedimento do tipo 'one-pot', o que aumenta a eficiência do processo.²⁹

²⁷ Kappe, C. O. The Biginelli Reaction, in: J. Zhu and H. Bienaymé (Editor): Multicomponent Reactions, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, pp 95-105.

²⁸ Beck, B.; Hess, S.; Domling, A. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1701.

²⁹ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.

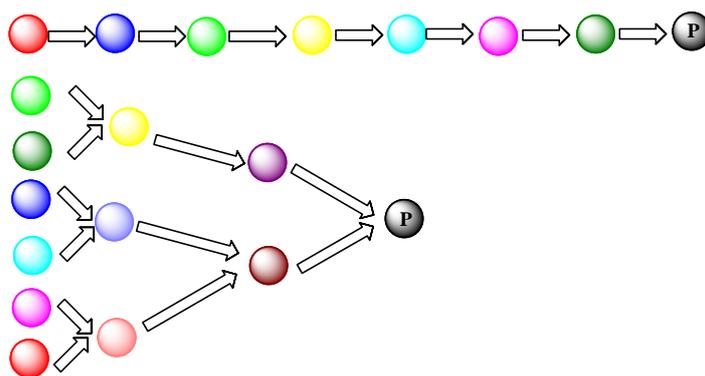


Figura 7. Comparação entre a síntese linear clássica e a convergente (Adaptado da referência 27).

Além de serem altamente exploradas, as RMCs apresentam eficiência sintética devido aos seguintes fatores: seletividade, economia de átomos, convergência e redução do número de etapas e de processos de purificação.²⁹

Nos últimos 160 anos, as RMCs se desenvolveram principalmente pela necessidade de obtenção de compostos bioativos, tanto na indústria farmacêutica quanto agroquímica.^{27,30} A importância e valoração crescente deste tipo de reações é claramente notada consultando-se o *ISI-Web of Sciences* utilizando-se a expressão chave “*Multicomponent reaction**” (Figura 8).

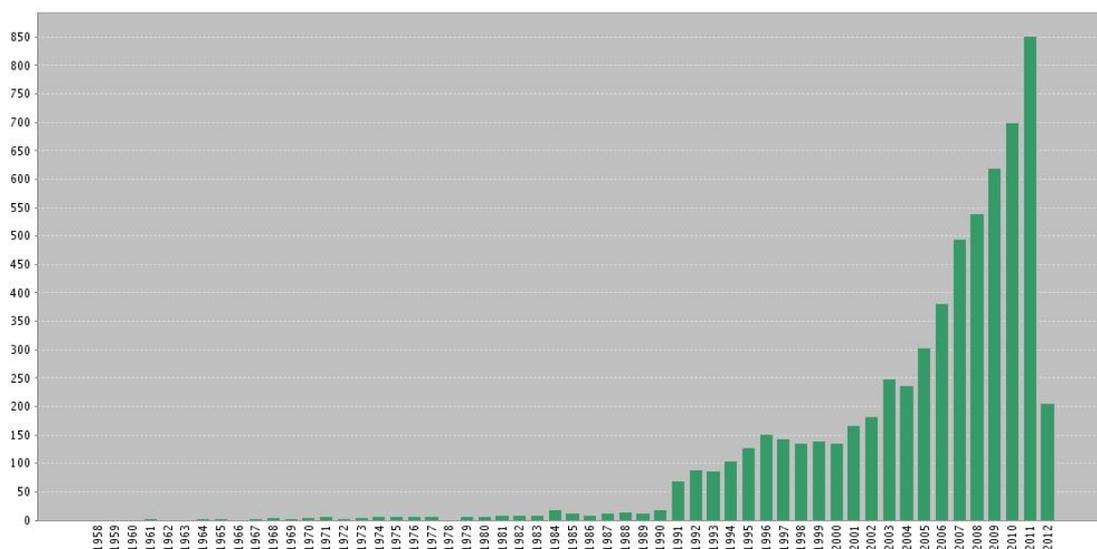
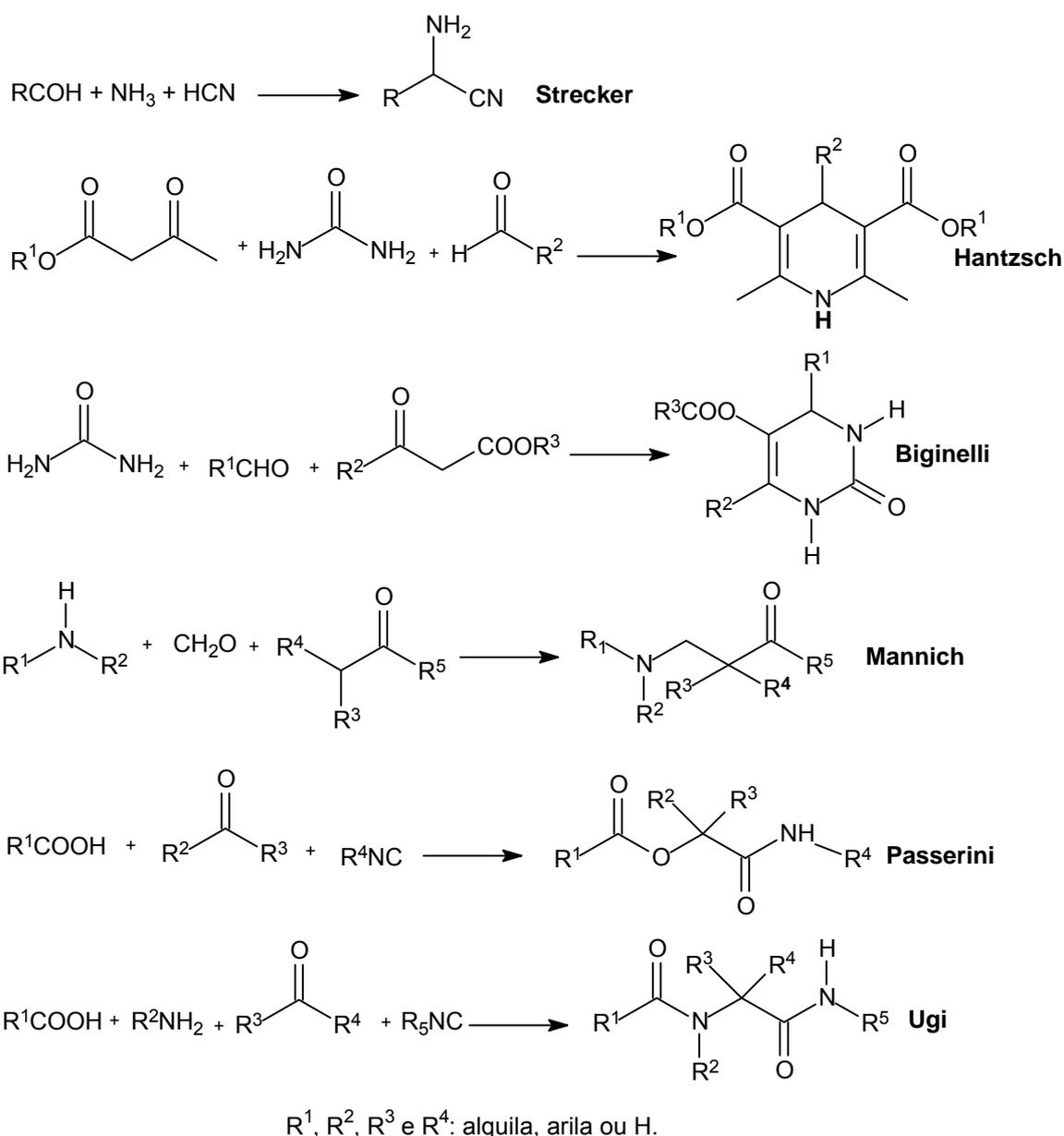


Figura 8. Reações do tipo RMCs. Dados obtidos no *ISI-Web of Science* em 06/04/2012.

³⁰ Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 463.

Várias sínteses foram propostas e são aplicadas com grande eficiência na síntese RMC, principalmente de compostos heterocíclicos. Exemplos de RMCs (Esquema 2) em ordem cronológica de descobertas: Strecker (1850), Hantzsch (1882), Biginelli (1891), Mannich (1912), Passerini (1921) e a Reação de Ugi (1959).^{29,30}

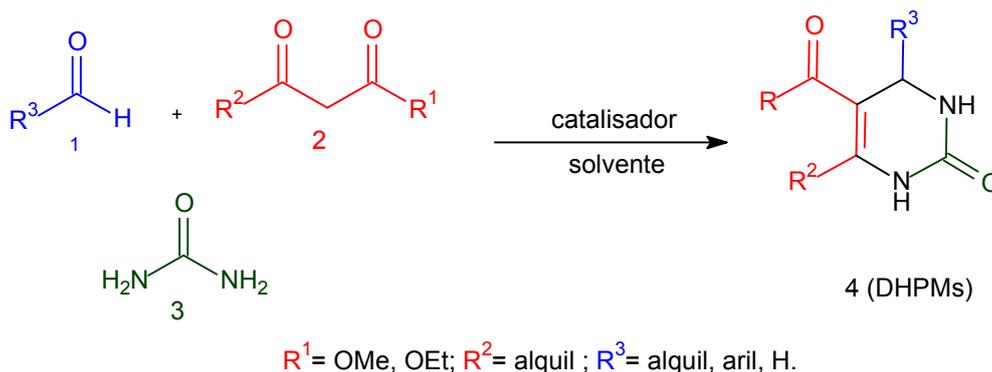


Esquema 2. Exemplos de RMCs.

6 REAÇÃO DE BIGINELLI

A reação Biginelli é uma das mais importantes reações para a síntese de dihidropirimidinonas (DHPMs).²⁹

A reação Biginelli clássica requer tempos de reação elevados e, muitas vezes, com baixos rendimentos. Originalmente proposta por Pietro Biginelli em 1893,³¹ essa reação envolve a combinação de um aldeído **1**, um β -cetoéster **2** e uréia **3** sob catálise ácida fornecendo uma DHPM **4** (Esquema 3).²⁹



Esquema 3. Proposta sintética de uma diidropiridinona.²⁹

A reação tornou-se alvo de investigação de pesquisadores que na tentativa de explicar a interação tri-componente, várias propostas mecanística foram discutidas.^{29, 32,33}

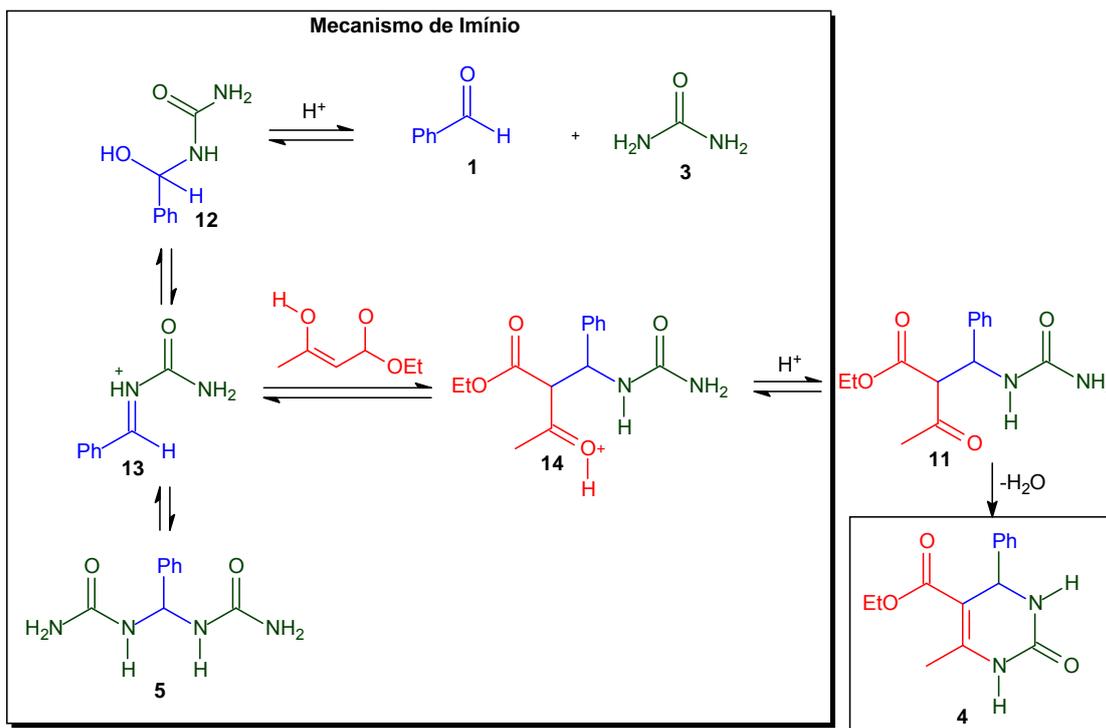
O primeiro estudo mecanístico da reação de Biginelli foi proposto em 1933 por Folkers e Johnson,³⁴ os quais basearam suas conclusões em rendimento da reação e observações visuais. Acreditava-se que dois equivalentes de uréia reagiam com benzaldeído para formar um intermediário **5** chamado de *N,N*-benzilidenobis-uréia (Esquema 4).

³¹ Shaabani, A.; Rahmati, A. *Catal. Lett.* **2005**, *100*, 177.

³² Dadhania, A. N.; Patel, V. K.; Raval, D. K. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *22*, 511.

³³ Souza, R. O.M.A.; Penha, E. T.; Humberto M. S. Milagre, H.M.S.; Garden, S. J.; Esteves, P.M.; Eberlin, M.N.; Antunes, O.A.C.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9799.

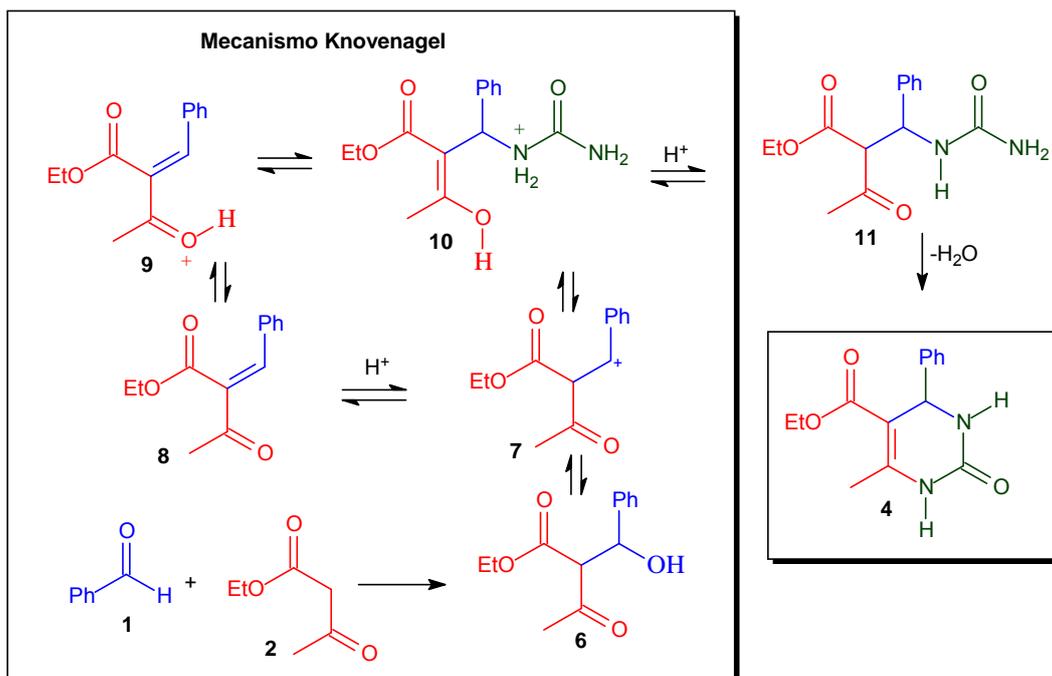
³⁴ Folkers, K.; Johnson, T.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *55*, 3784.



Esquema 4. Mecanismo imínio para síntese de DHPMs.

Em 1973, a segunda proposta mecanística foi sugerida por Sweet e Fissekis.³⁵ Conhecido por mecanismo de Knoevenagel (Esquema 5), esta proposta envolve a reação entre benzaldeído **1** e acetoacetato de etila **2** via condensação aldólica formando um carbocátion **7** estável com posterior reação com uréia **3**.

³⁵ Sweet, F. S.; Fissekis, J.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8741.

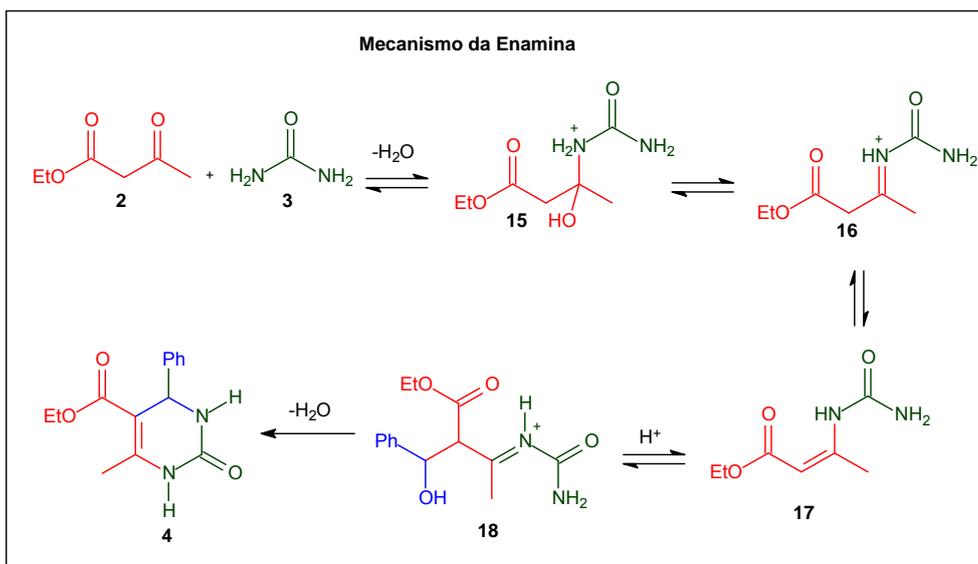


Esquema 5. Mecanismo Knoevenagel para síntese de DHPMs.

A formação do íon imínio foi proposta em 1997 por Kappe^{36a} e constitui a explicação mais concisa na formação da DHPMs. A primeira interação ocorre entre o benzaldeído **1** e a uréia **3** formando intermediário reativo do tipo íon imínio **13**. O intermediário formado reage com acetoacetato de etila **2** para formação de **4**. Os dados obtidos por experimentos de RMN foram fundamentais para a aceitação da proposta como demonstrado no esquema 4 acima.

O mecanismo de formação da enamina (Esquema 6) também foi identificado por Kappe^{36a} como um subproduto e reavaliado por Grungold e colaboradores^{36b} em 2007.

³⁶ a) Kappe, C.O.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201. b) Capanec, I.; Litvic', M.; Litvic', M.F.; Grungold, I. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 11822.



Esquema 6. Mecanismo Enamina para síntese de DHPMs.

As DPHMs (Figura 9) são conhecidas por apresentar uma ampla variedade de atividades biológicas tais como: antifúngica,^{37,38} antitumoral,^{39,40,41} moduladores de canais de cálcio,⁴² antioxidante⁴³ e antibacteriana.⁴⁴ Este largo espectro de atividade biológica faz com que as DHPMs sejam alvos de interesse sintético.⁴⁵

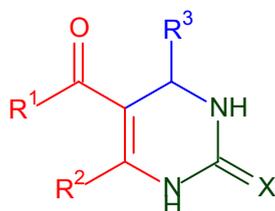


Figura 9. Núcleo de uma diidropirimidinona (DHPM).

³⁷ Chhillar, A. K.; Arya, P.; Mukherjee, C.; Kumar, P.; Yadav, Y.; Sharma, A. K.; Yadav, V.; Gupta, J.; Dabur, R.; Jha, H. N. Watterson, A.C.; Parmar, V.S.; Prasad, A. K.; Sharma, G.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 973.

³⁸ Singh, O. M.; Singh, S. J.; Devi, M. B.; Devi, L.N.; Singh, N.I.; Lee, S. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6462.

³⁹ Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; de Fátima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E. *Bioorg Chem.* **2006**, *34*, 173.

⁴⁰ Javad A. J.; Mohammadi, M. K.; Firuzi, O.; Mirza, B.; Miri, R. *Chem Biol Drug Des.* **2010**, *75*, 375.

⁴¹ Kumar, B. R. P.; Sankar, G.; Baig, R. B. N.; Chandrashekar, S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4192.

⁴² (a) Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, D.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; Zhang, R.; Morelande, S. *J. Med. Chem.* **1996**, *38*, 119. (b) Kappe, C.O.; Fabian, W. M. F.; Semone, M. A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2803. c) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.

⁴³ Sankaran, M.; Kumarasamy, C.; Chokkalingam, U.; Mohan, P. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7147.

⁴⁴ Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 367.

⁴⁵ Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.

A conformação bioativa de diidropirimidinonas foi relatada em 1995 (Figura 10), em que a configuração absoluta do carbono quiral indica a atividade antagonista versus agonista é dependente da configuração em C-4 do grupo arila (enantiômero *R* versus *S*). O grupo substituinte no anel em posição axial orienta *syn*periplanar em relação ao hidrogênio ligado a C-4. O sistema carbonílico α,β - insaturado (C-5 e C6) do grupo éster assume orientação *s-cis* e o heterociclo assume uma conformação aproximada de bote, orientando o grupo arila na posição axial.^{42c}

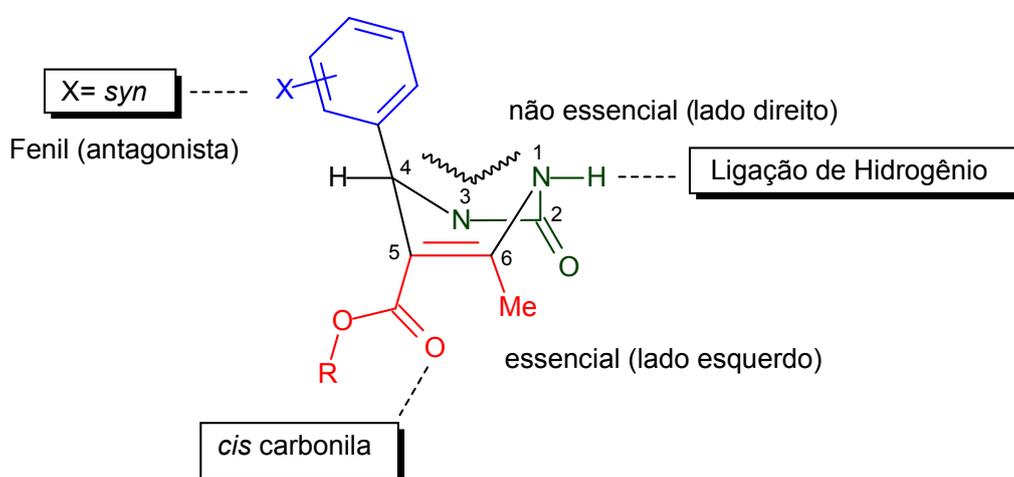


Figura 10. Proposta conformacional antagonista de DHPMs (Adaptado da referência 42c).

Diante da vasta aplicação biológica, o interesse em estratégias sintéticas com abordagens variadas para sua síntese aumentou ao longo dos últimos anos ampliando tanto o interesse químico quanto biológico, o que tem proporcionado grande exploração na literatura de DHPMs. Neste sentido, a reação de Biginelli é uma alternativa elegante que vem sendo empregada.^{29,42,46}

Nesta combinação tricomponente, dos três substratos envolvidos na reação de Biginelli o aldeído é o componente que pode ser variado em maior extensão. Em geral, a reação funciona melhor com aldeídos aromáticos, podendo estes apresentar substituintes em posições *orto*, *meta* ou *para*.

⁴⁶ Kappe, C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, 22, 630.

Aldeídos aromáticos que apresentam grupos doadores ou retirados de elétrons nas posições *meta* ou *para* fornecem os produtos com rendimentos relativamente bons. Enquanto, os aldeídos contendo substituintes volumosos em posição *orto*, os rendimentos são menores, dependendo do substituinte na cadeia. Aldeídos heterocíclicos e aldeídos alifáticos também são amplamente empregados em reações fornecendo os produtos correspondentes em rendimentos de bons a baixos, respectivamente.⁴⁶

Com o passar dos anos, os processos catalíticos não apenas diversificaram como os rendimentos também melhoraram. Metodologias sintéticas cada vez mais diferenciadas nas quais empregam catálise com ultrassom^{31,32} e ácidos de Lewis ou Bronsted,⁴⁷ sendo destaque: $\text{Cu}(\text{NH}_2\text{SO}_3)_2$,⁴⁸ $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,^{49a} $\text{ZrO}_2\text{-PILC}$,^{49b} HBF_4 ,⁵⁰ $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$,⁵¹ $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3$ e $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$,⁵² $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,^{53a} $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,^{53b} $[\text{Fe}_2\text{CuO}(\text{CCl}_3\text{COO})_6(\text{THF})_3]$,⁵⁴ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,⁵⁵ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,⁵⁶ InCl_3 ,⁵⁷ $\text{Ln}(\text{OTf})_3$,⁵⁸ $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,⁵⁹ $\text{Sm}(\text{ClO}_4)_3$,^{60a} $\text{SbCl}_3 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$,^{60b} $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$,⁶¹ ZrCl_4 ,⁶² CaF_2 ,⁶³ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,⁶⁴ NbCl_5 ,⁶⁵ $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,⁶⁶ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$,⁶⁷ TFA ⁶⁸ e outros.

⁴⁷ Cepanec, I.; Litvic', M.; Litvic', M. F.; Grungold, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11822.

⁴⁸ Liu, C.J.; Wang, J.D.; *Molecules* **2009**, *14*, 763.

⁴⁹ a) Xue, S.; Shen, Y. C.; Li, Y. L.; Shen, X. M.; Guo, Q. X. *Chin J. Chem.* **2002**, *20*, 385. b) Singh, V.; Sapehiyia, V.; Srivastava, V.; Kaur, S. *Catal. Comm.* **2006**, *7*, 571.

⁵⁰ Chen, W. Y.; Qin, S. D.; Jin, J. R. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 123.

⁵¹ Kamal, A.; Krishnaji, T.; Azhar, M. A. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1929.

⁵² Adibi, H.; Samimi, H. A.; Beygzadeh, M. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2119.

⁵³ a) Nasr-Esfahani, M.; Khosropour, A. R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1331 b) Xu, L. W.; Wang, Z. T.; Xia, C. G.; Li, L.; Zhao, P. Q. *Helv chim acta.* **2004**, *87*, 2608.

⁵⁴ Prodius, D.; Macaev, F.; Mereacre, V.; Shova, S.; Lutsenco, Y.; Styngach, E.; Ruiz, P.; Muraviev, D.; Lipkowski, J.; Simonov, Y. A.; Turta, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, *12*, 642.

⁵⁵ Wannberg, J.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 574.

⁵⁶ Hu, H. E.; Sidler, D. R.; Dolling, U. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.

⁵⁷ Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.

⁵⁸ Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386.

⁵⁹ Russowsky D.; Lopes, F.A.; Silva V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Ocab, M. M. G.; Godoi, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.

⁶⁰ a) Liu, C. J.; Wang, J. D. *Molecules* **2010**, *15*, 2087. b) Kapoor, K. K.; Ganai, B. A.; Kumar, S.; Andotra, C. S. *Canadian J. Chem- rev. Can. Chim.* **2006**, *84*, 433.

⁶¹ Litvic.M.; Vecenaj.I.; Ladisic, Z. M.; Lovric M.; Vinkovic. V.; Filipan-Litvic . M. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3463.

⁶² Reddy, C.V.; Mahesh, M.; Raju, P. V.K.; Babu, T. R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657.

⁶³ Chitra, S.; Pandiaraja, N, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2222.

⁶⁴ Paraskar, A. S.; Dewkar, .; G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305.

⁶⁵ Cai, Y. F.; Yang, H. M.; Li, L.; Jiang, K. Z.; Lai, G. Q.; Jiang, J.X.; Xu, L.W. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *26*, 4986.

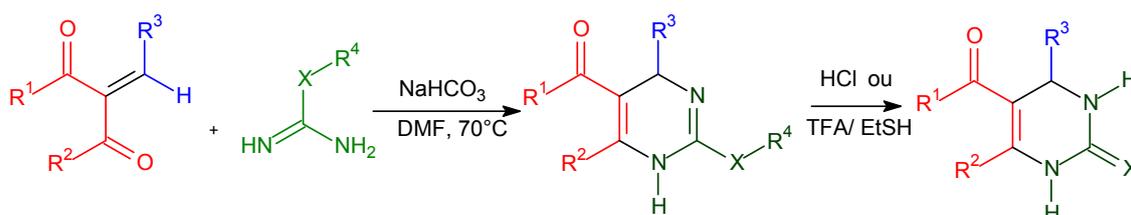
⁶⁶ Marques, M.V.; Ruthner, M.M.; Fontoura, L.A.M.; Russowsky, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*,171.

⁶⁷ Wang, D. C.; Guo, H. M.; Qu, G. R. *Synth. Commun.* **2010**, *40*,1115.

⁶⁸ Xin, J.; Chang, L.; Hou,Z.; Shang, D.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3177.

Existem diversas variações da reação Biginelli amplamente usada, para geração de compostos bioativos.^{69,70}

A variante mais significativa é chamada de modificação Atwal (Esquema 7) em que uma enona é reagido com uréia protegida ou derivados de tiouréia na presença de bicarbonato de sódio para formação de uma primeira dihidropirimidina que é, então, convertidos para o correspondente DHPM sob desproteção com ácido.^{69,70}



R^1 = OEt, NPh, NEt_2 , alquil, SEt; R^2 = alquil, aril, CH_2Br ; R^3 = aril, heteroaril, alquil;
 R^4 = Me quando $X=O$; R^4 = $p-OMeC_6H_4$ quando $X=S$; catalisador: HCl, $FeCl_3$, $InCl_3$, PPE, $BF_3 \cdot OEt_2$

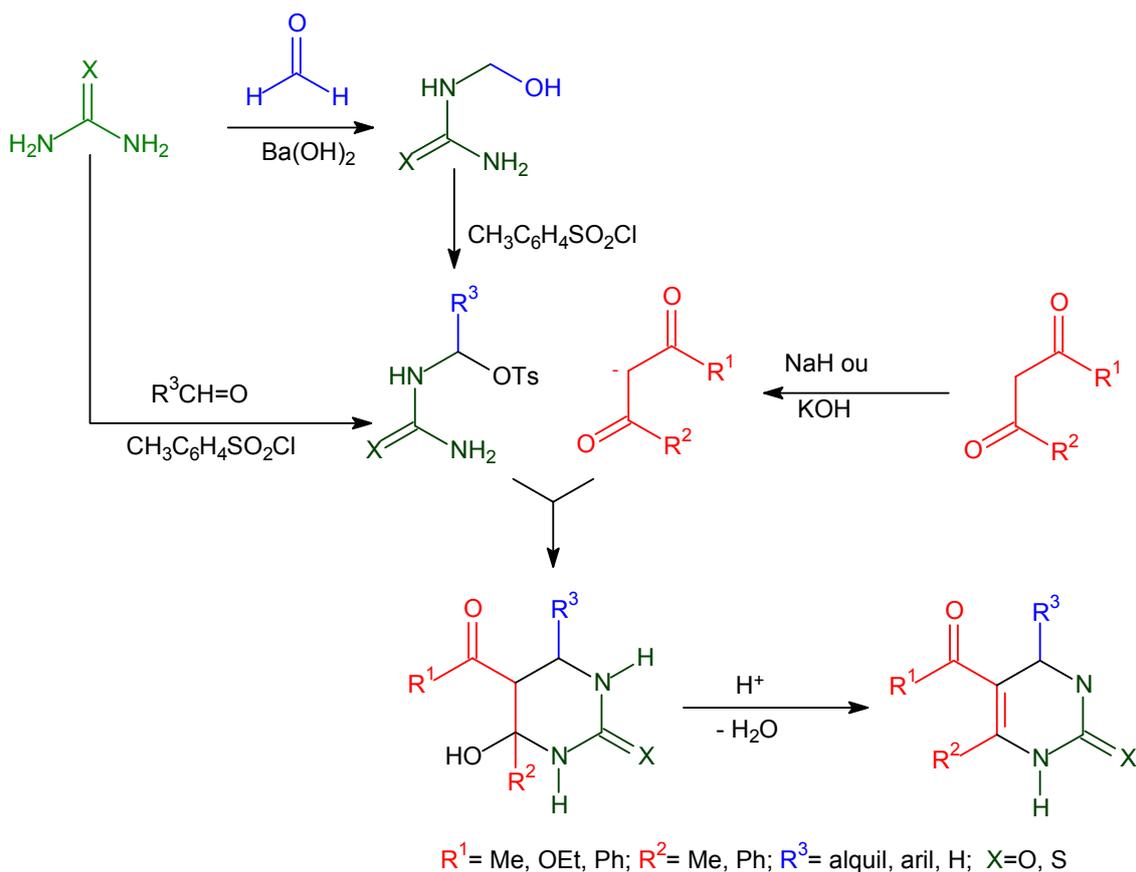
Esquema 7. Variante das reações de Biginelli: modificação Atwal.⁶⁹

Na modificação Shutalev (Esquema 8),^{69,70,71} α -azido, uréias ou α -tosil tiouréias substituídas reagem com enolatos de β -oxoésteres ou de compostos 1,3 dicarbonílicos, seguida por desidratação 5-acil-4-hidroxiexaidropirimidina catalisada por ácido das convertendo-as para DHPMs.

⁶⁹ Kurti, L.; Czako, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier Academic Press, 2005.

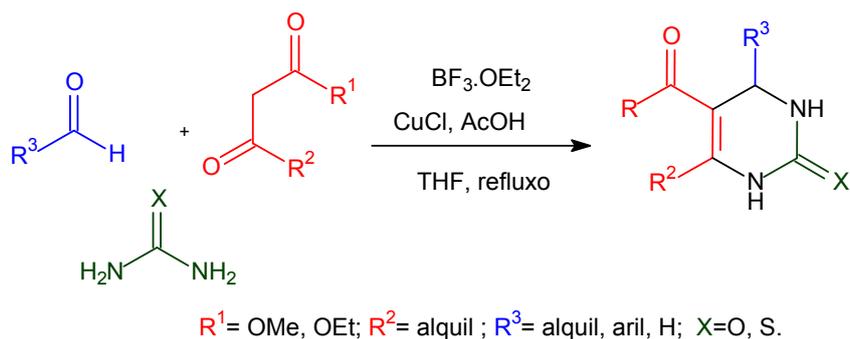
⁷⁰ Stefani, H. A. in Introdução à Química de compostos Heterocíclicos, Guanabara Koogan, 2009.

⁷¹ Shutalev, A. D., Kishko, E. A., Sivova, N. V., Kuznetsov, A. Y. A. *Molecules*, **1998**, 3, 100.



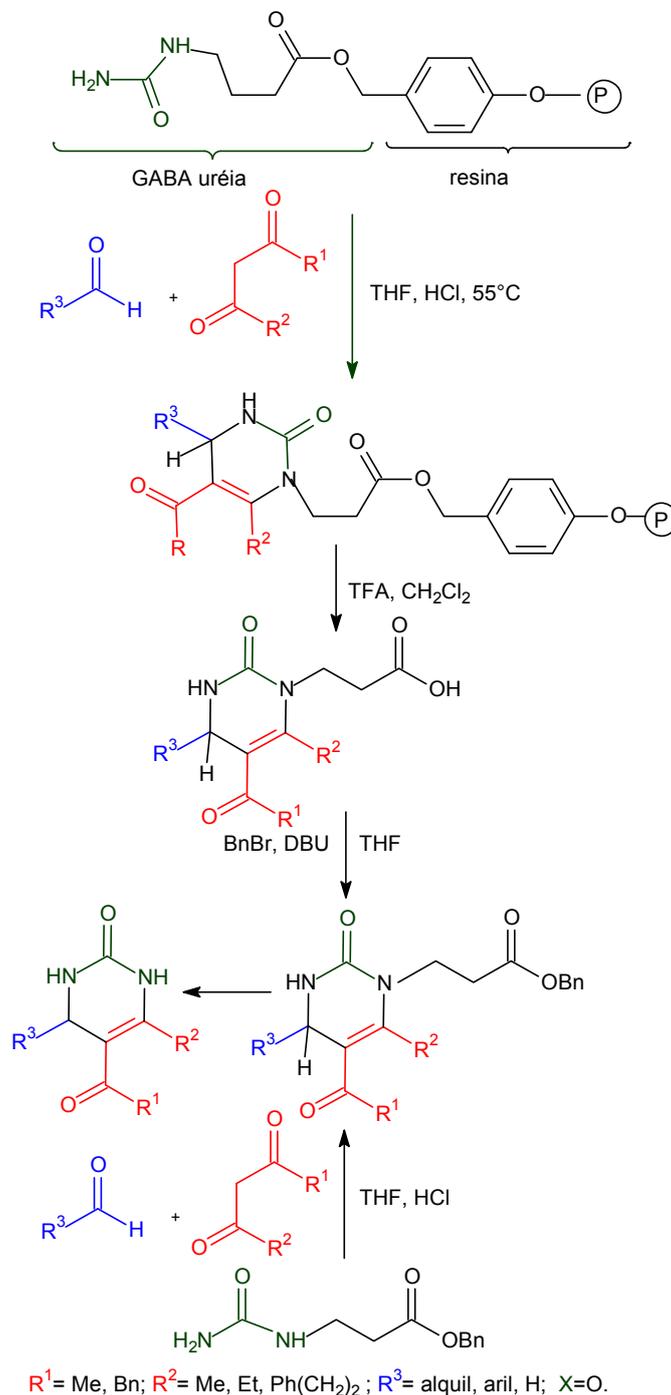
Esquema 8. Variante das reações de Biginelli: modificação Shutalev.⁷⁰

Modificações de Sildler e Hu,^{69,70} produziram diidropirimidin-2(1H)-onas através de uma metodologia mais sofisticada em meio ácido ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CuCl e HOAc) com bons rendimentos (Esquema 9).



Esquema 9. Reação de Sildler e Hu.⁶⁹

Outra variante, é a síntese em fase sólida^{70,72} com a uréia ancorada à resina permitindo a preparação de DHPMs com altos rendimentos e alta pureza. (Esquema 10):



Esquema 10. Síntese em fase sólida.⁷²

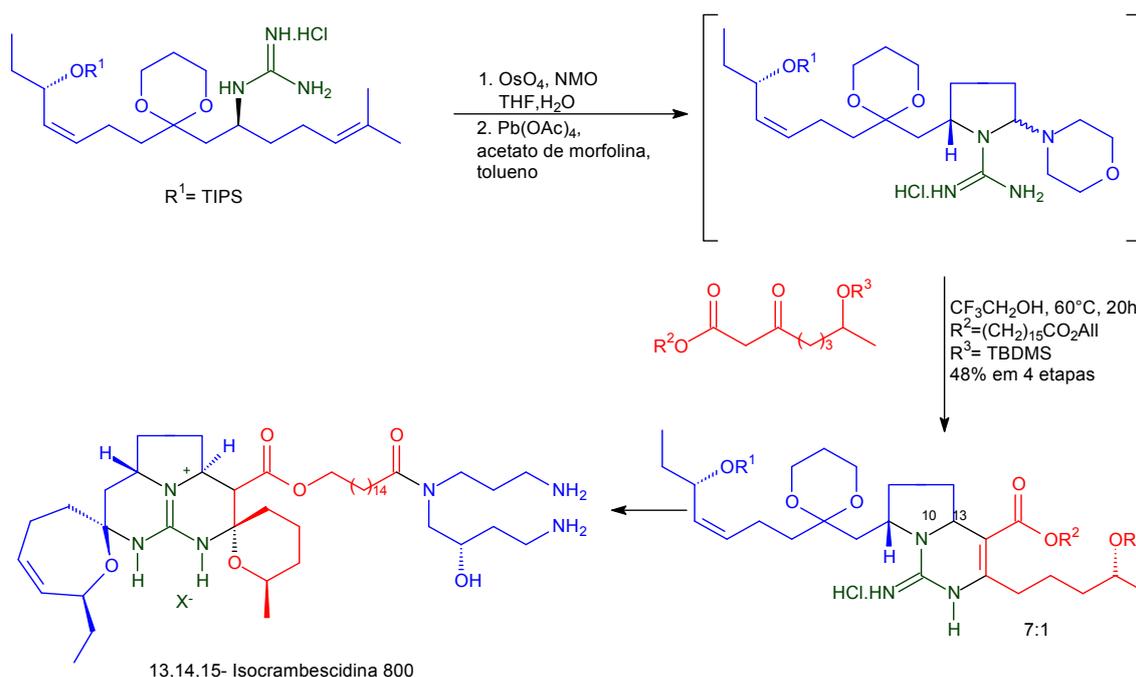
Devido à simplicidade reacional e a ampla aplicação, a utilização da variante de Biginelli para a síntese total de produtos naturais vem sendo

⁷² Wipf, P., Cunningham, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819.

estudada ao longo dos anos. Como exemplo, temos a síntese do alcalóide crambescidina, conhecida por (-)-ptilomicalina A assim como diversos núcleos que possuem o hidropirrolo [1,2-c] pirimidina-4-carboxilato. Exemplos dessa classe são os alcalóides crambescidina 816 e isocrambescidina 800 cuja atividade farmacológica incluem: anti-tumoral, inibição de canais de cálcio e íons Na^+ , K^+ e Ca^{2+} -ATPase.^{69,73,74a}

Para ilustrar a versatilidade da reação de Biginelli, destaca-se o protocolo reacional usado na síntese um alcalóide guanidínico na 13,14,15-Isocrambescidina 800, realizado por Overman e colaboradores.^{71,72a}

Uma guanidina amina opticamente ativa (Esquema 11) foi reagida com um β -cetoéster enantiopuro em trifluoroetanol formando 1-imino-hexahidropirrolo[1,2-c] pirimidina éster carboxílico (7:1 seletividade *trans* entre posições C10 e C13). Note que uma variação da reação de Biginelli foi uma etapa chave na síntese total.⁶⁹



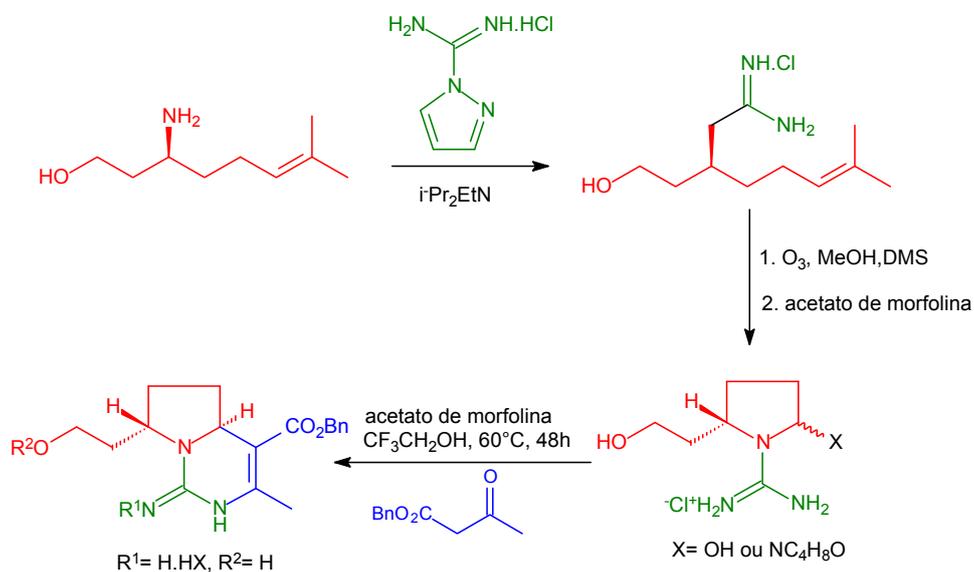
Esquema 11. Obtenção da Isocrambescidina realizada por Overman e colaboradores.⁶⁹

Na busca de desenvolver metodologia para preparo direto de guanidina hexahidropirrolopirimidinas funcionalizada como, por exemplo, a (-)-

⁷³ MacDonald, A.; Overman, L. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 1520

⁷⁴ a) Coffey, D. S.; Overman, L. E.; Stappenbeek, F. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4904. b) Tanino, H.; Nakata, T.; Kaneko, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2818.

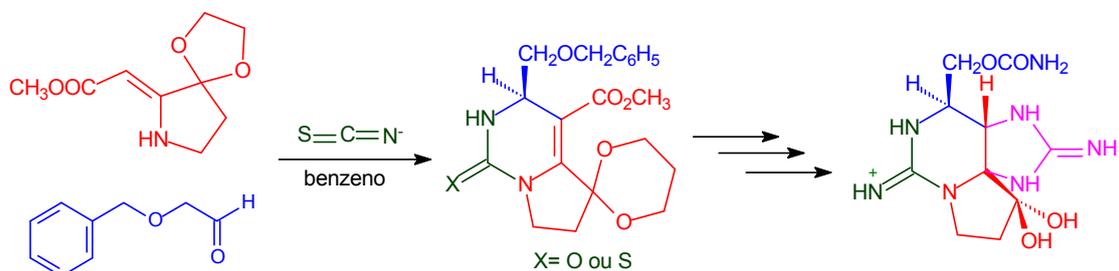
ptilomicalina A, Overman e MacDonald,⁷³ realizaram uma condensação de Biginelli estereosseletiva obtendo núcleo de interesse (Esquema 12) de forma satisfatória.



Esquema 12. Núcleo de alcalóides guanidínicos extraídos de esponjas marinhas.⁶⁹

Outra síntese importante que emprega uma etapa de Biginelli é a reação de formação da Saxitoxina, uma neurotoxina isolado de ostra (*Saxidomus giganteus*), mexilhões tóxicos (*Mytilus californianus*), e algas dinoflagelados (*Gonyaulax catenella*).^{74b}

Proposta inicialmente por Tanini e colaboradores,^{74b} a síntese da Saxitoxina (Esquema 13) tem variações nas metodologias trabalhadas ao longo dos anos com ênfase na estereosseletividade da reação:



Esquema 13. Síntese da Saxitoxina por Tanini e colaboradores.^{74b}

7 OBJETIVOS:

7.1 GERAL

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver um novo catalisador ionicamente marcado e testar sua eficiência como promotor da reação de Biginelli.

Por se tratar de um catalisador ionicamente marcado, espera-se verificar uma maior eficiência em reações suportadas em LIs imidazólios.

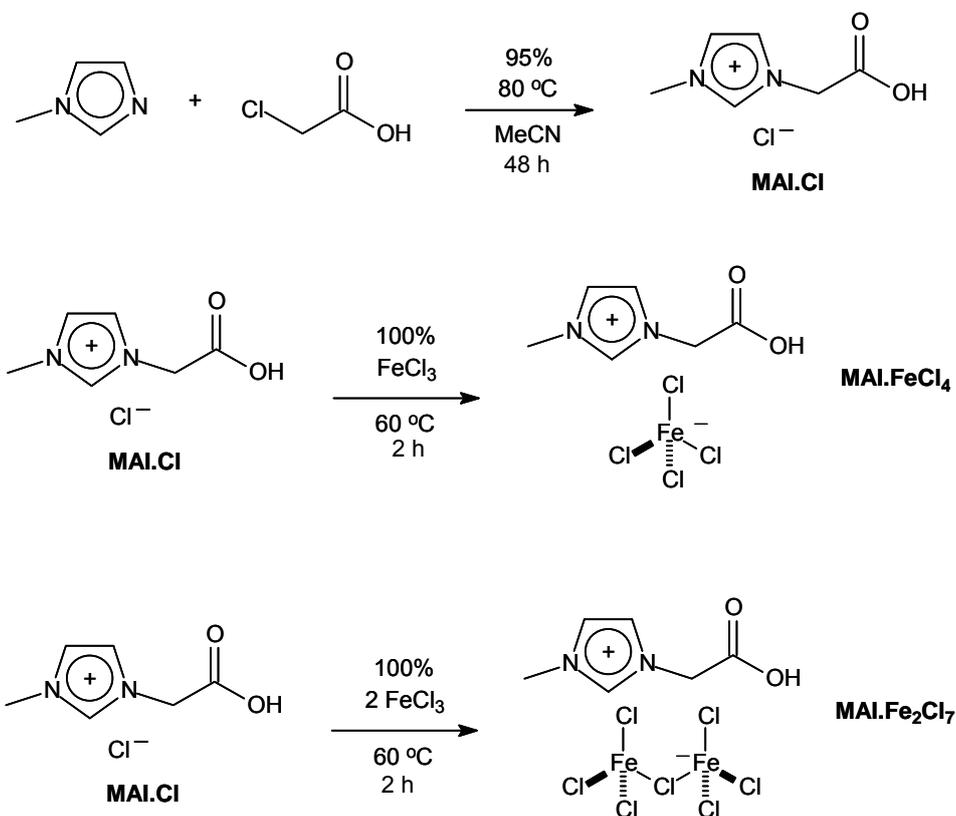
7.2 ESPECÍFICOS

- (i) Síntese de um novo catalisador ionicamente marcado contendo ferro.
- (ii) Sintetizar e purificar uma nova série de pirimidinonas, através de reação de Biginelli em LIs.
- (iii) Testes de reciclo do novo catalisador em LIs.
- (iv) Estudo de cinética reacional e mecanismo de reação de formação de DHPMs nas condições desenvolvidas.
- (v) Determinação do espectro de ação microbiológico dos compostos sintetizados, através da leitura de halos de inibição formados através de método de difusão em meios sólidos.
- (vi) Avaliação *in vitro* das DHPMs sintetizadas frente a linhagens de células MCF-7.

CAPÍTULO II – RESULTADOS E DISCUSSÕES

8 RESULTADOS E DISCUSSÕES

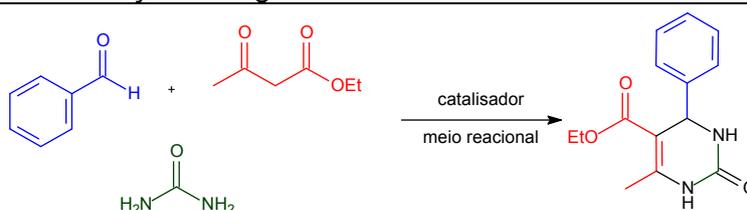
Os novos catalisadores ionicamente marcado de ferro (MAI.FeCl₄ e MAI.Fe₂Cl₇) foram sintetizados conforme o Esquema 14.



Esquema 14. Síntese dos novos catalisadores ionicamente marcado de ferro MAI.FeCl₄ e MAI.Fe₂Cl₇.

Inicialmente, avaliou-se a diferença de reatividade dos novos catalisadores em LIs e em solventes orgânicos. Para as reações em estudo foram utilizados 3 mmol do benzaldeído, 3 mmol da uréia, 3 mmol do acetoacetato de etila e 10 mol% do catalisador selecionado. Os resultados são visualizados na Tabela 1.

Tabela 1. Avaliação de atividade dos novos catalisadores MAI.FeCl₄ e MAI.Fe₂Cl₇ como promotores da reação de Biginelli.^a



| Entrada | Solvente (meio) | Catalisador (10 mol%) | Rendimento (%) ^b |
|---------|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | - | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 26 |
| 2 | - | MAI.FeCl ₄ | 14 |
| 3 | H ₂ O | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | Traços |
| 4 | H ₂ O | MAI.FeCl ₄ | Traços |
| 5 | CH ₂ Cl ₂ | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 12 |
| 6 | CH ₂ Cl ₂ | MAI.FeCl ₄ | 6 |
| 7 | Benzeno | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 5 |
| 8 | Benzeno | MAI.FeCl ₄ | 1 |
| 9 | MeCN | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 27 |
| 10 | MeCN | MAI.FeCl ₄ | 1 |
| 11 | MeOH | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 39 |
| 12 | MeOH | MAI.FeCl ₄ | 26 |
| 13 | EtOH | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 38 |
| 14 | EtOH | MAI.FeCl ₄ | 25 |
| 15 | BMI.Cl | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 19 |
| 16 | BMI.Cl | MAI.FeCl ₄ | 14 |
| 17 | BMI.NTf ₂ | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 40 |
| 18 | BMI.NTf ₂ | MAI.FeCl ₄ | 26 |
| 19 | BMI.PF ₆ | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 46 |
| 20 | BMI.PF ₆ | MAI.FeCl ₄ | 42 |
| 21 | BMI.BF ₄ | MAI.Fe ₂ Cl ₇ | 46 |
| 22 | BMI.BF ₄ | MAI.FeCl ₄ | 42 |

^a Reações conduzidas à 80 °C por 1 h. ^b Rendimentos isolados.

A Tabela 1 mostra claramente o efeito de líquido iônico no meio reacional e tem o MAI.Fe₂Cl₇ como o catalisador mais ativo (Tabela 1, Entradas 19 e 21). Uma vez que o uso de BMI.PF₆ tornava a reação escura, provavelmente devido a decomposição do ânion, os estudos continuaram a ser conduzidos em BMI.BF₄ como meio reacional. O tempo de reação foi de apenas uma hora para se verificar a atividade catalítica, sendo que o tempo

reacional otimizado será discutido durante a apresentação da cinética reacional.

O efeito da temperatura na reação, a fim de se avaliar o efeito entrópico na formação do aduto de Biginelli, também foi investigado (Figura 11).

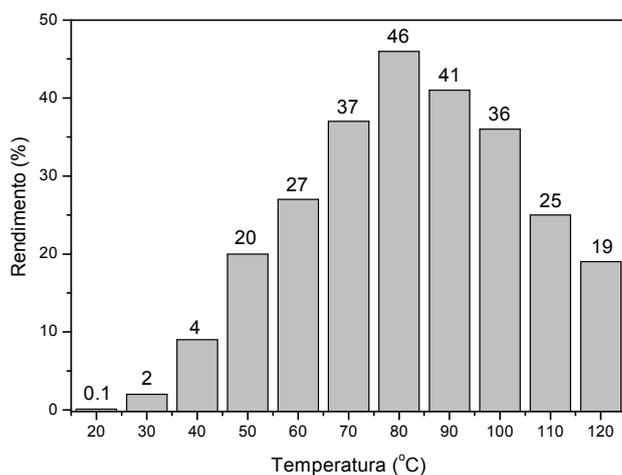


Figura 11. Efeito da temperatura no meio reacional promovido pelo catalisador MAI.Fe₂Cl₇ durante o período de uma hora.

A partir de 80°C observa-se que ocorre uma queda no rendimento devido à instabilidade decorrente do aumento da temperatura na formação dos estados de transição e intermediários da reação de Biginelli.

O efeito da concentração do catalisador foi igualmente estudado (Figura 12).

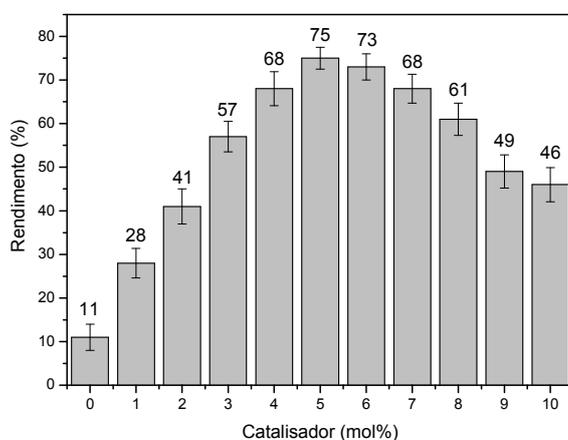
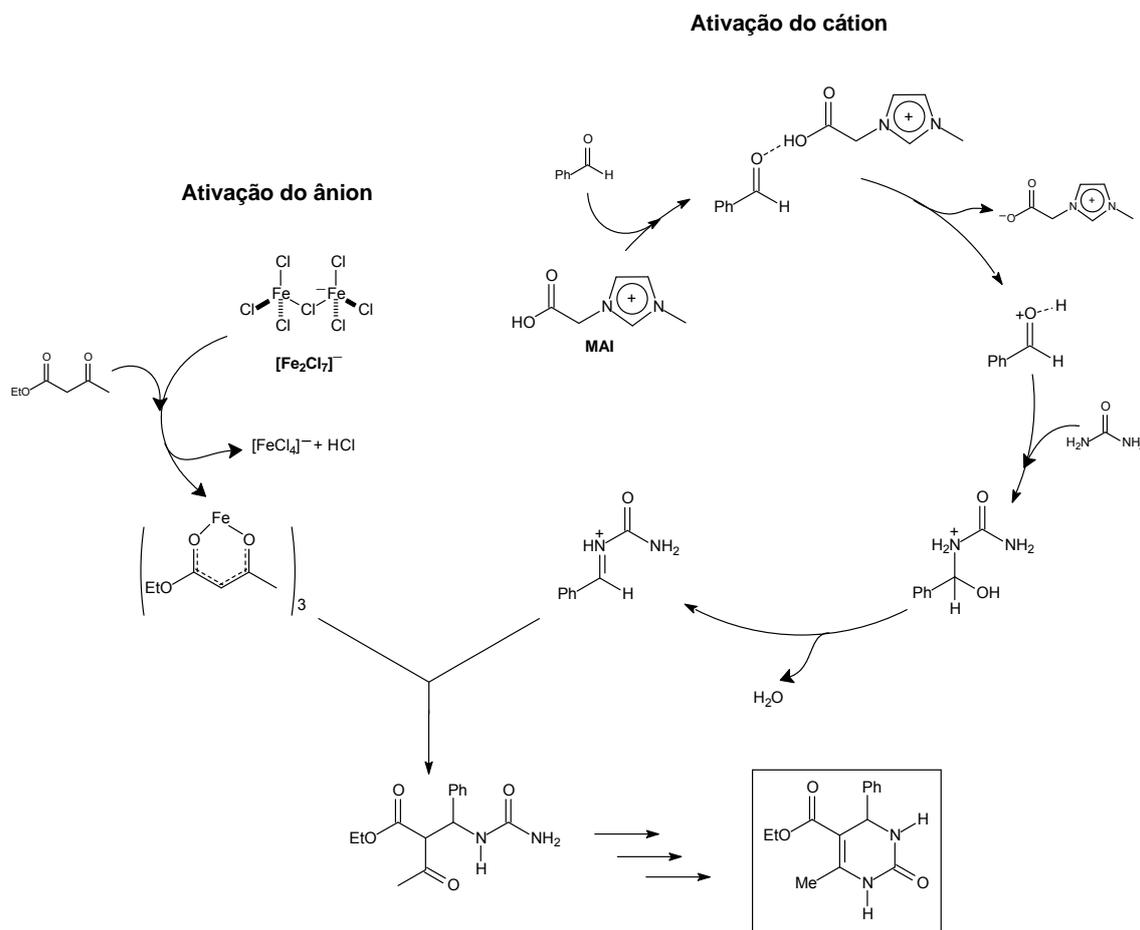


Figura 12. Efeito da concentração do catalisador MAI.Fe₂Cl₇ na reação de Biginelli (1h).

Teoricamente, após 5 mol% ocorre uma agregação do catalisador ionicamente marcado, característica comum de derivados imidazólios e, desta forma, diminuindo a concentração da espécie ativa no meio reacional. Por consequência, tem-se uma queda de rendimento. No Esquema 15, tem-se uma proposta mecanística com a utilização do catalisador MAI. Fe_2Cl_7 .



Esquema 15. Mecanismo sugerido com a utilização do catalisador MAI. Fe_2Cl_7 .

Na proposta apresentada (Esquema 15) o catalisador se comporta como tipo *dual activation* (ativação dupla), sendo uma parte responsável pela catálise de Lewis (ânion) e outra pela catálise de Bronsted (cátion). A formação destes intermediários foi verificada por espectrometria de massas do tipo ESI-QTof, onde se interceptou e se caracterizou as espécies de interesse (Figura 13).

O ácido de Bronsted da estrutura do MAI é responsável pela ativação do grupamento carbonila do aldeído. Enquanto o ácido de Lewis (Fe_2Cl_7) é responsável pela formação *in situ* do complexo de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ reagindo com o aldeído ativado. Este complexo de ferro formado é um forte nucleófilo, quando comparado com acetoacetato de etila.

Neste procedimento, apenas os intermediários do mecanismo do imínio foram detectados e não foi observado intermediários das vias enamina ou Knoevenagel.

Pelos dados experimentais de procedimentos cinéticos e espectrometria de massa, nossos resultados condizem com as observações de Folkers e Johnson⁷⁴ e exploradas mais tarde por Kappe,⁷⁶ sendo o primeiro ataque da uréia ao benzaldeído.

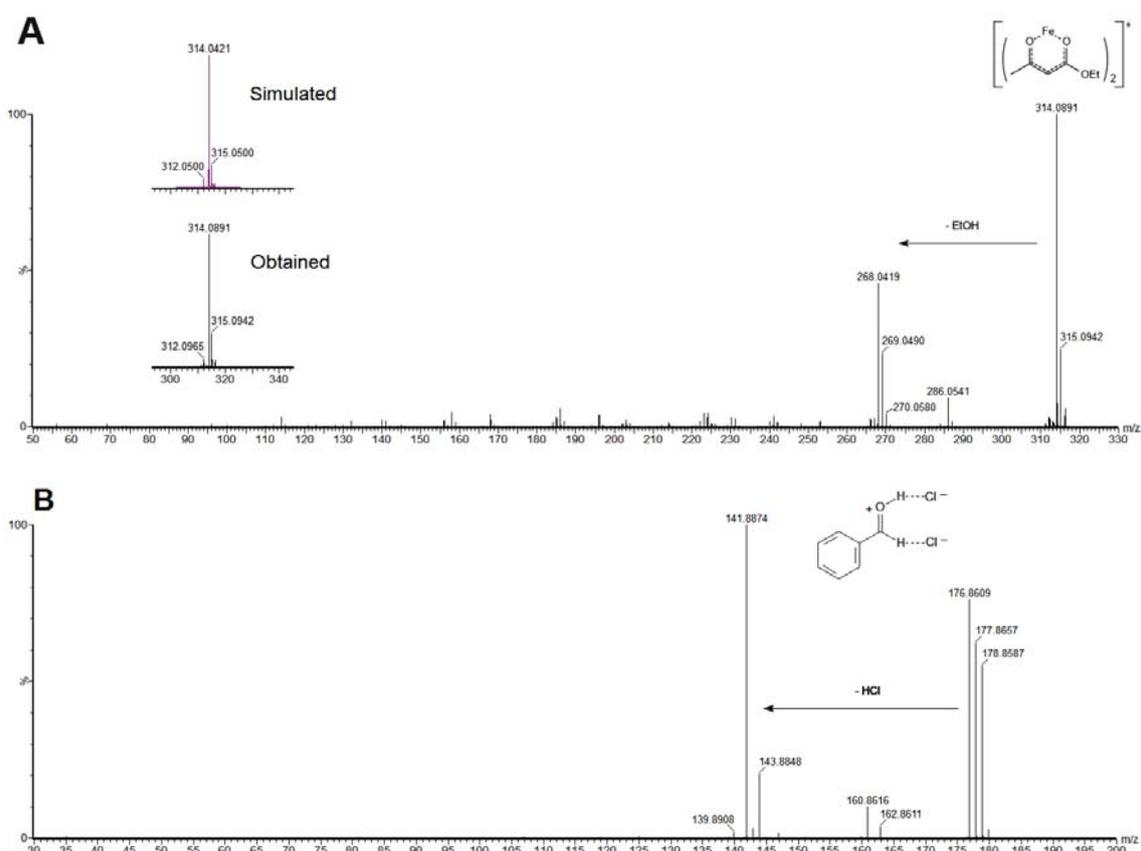


Figura 13. ESI-QToF MS/MS em modo (+) e (-) de espécies reativas derivadas do catalisador $\text{MAI.Fe}_2\text{Cl}_7$.

Note que os espectros obtidos corroboram com a proposta apresentada de mecanismo de reação (Esquema 15).

Experiências realizadas em RMN também identificaram a atuação do próton MAI.Cl na ativação pelo cátion no benzaldeído. Em tubo de RMN foi colocado um tubo capilar lacrado contendo DMSO-*d*6 para ajustar a escala (padrão externo). Inicialmente colocou-se benzaldeído, depois benzaldeído e MAI.Cl e posteriormente benzaldeído, MAI.Cl e BMI.BF₄, os deslocamento das espécies analisadas foram identificadas como mostrado nos espectros abaixo (Figura 14). O efeito de desblindagem do aldeído C = O a partir de 191,1 ppm (C) a 192,0 ppm (D) com mistura dos reagentes. Observe também a baixa intensidade de sinais MAI.Cl em (B), devido à sua baixa concentração em relação ao aldeído e concentrações iônicas de líquidos.

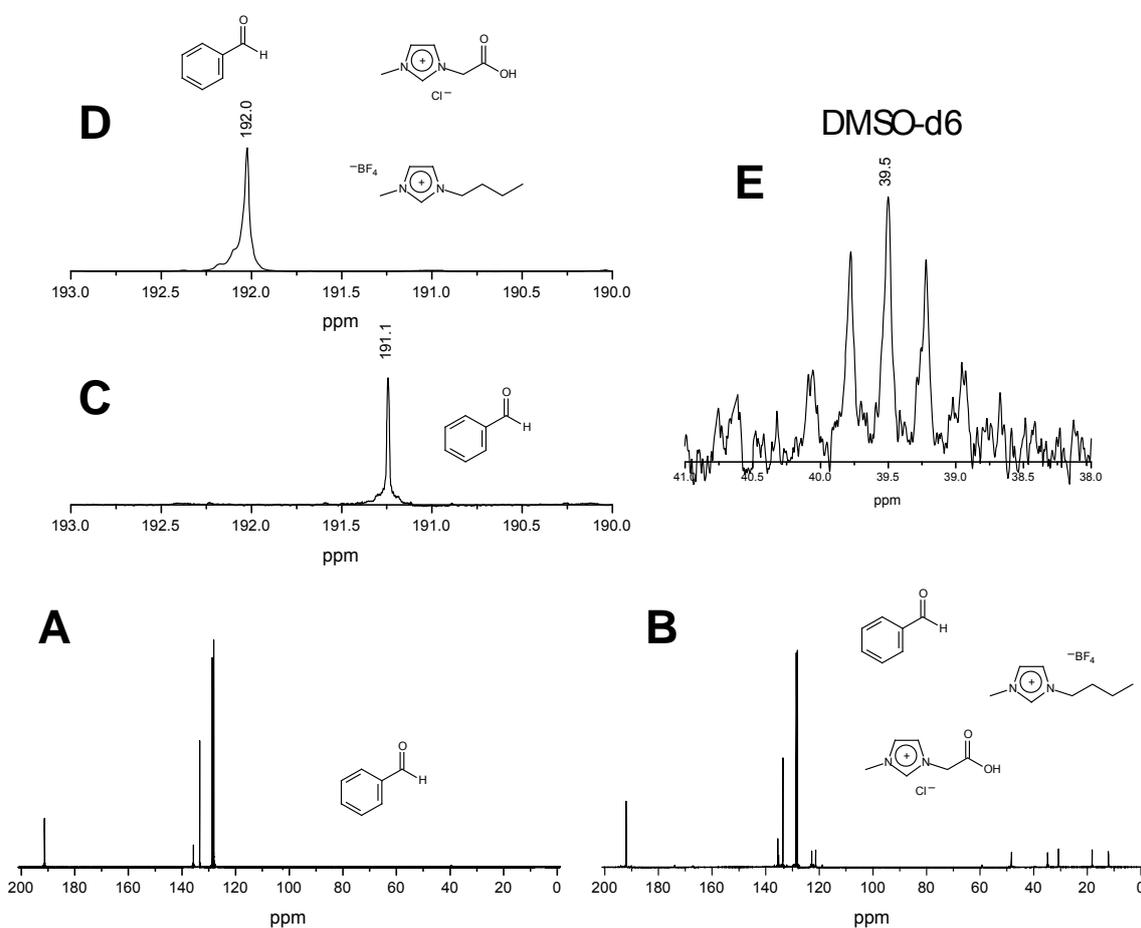


Figura 14. ¹³C-¹H-RMN (A) benzaldeído puro (0,8 mL). (B) Mistura de benzaldeído (0,8 mL), MAI.Cl (≈ 50 mg) e BMI.BF₄ (0,8 mL). (C) Expansão a partir de (A). (D) Expansão a partir de (B). (E) Expansão do solvente DMSO-*d*6.

Nota-se que a carbonila (C=O) do aldeído sofre desblindagem, com deslocamento em uma frequência mais elevada na presença do MAI.Cl. Isso

demonstra que na presença do ácido de Bronsted, o carbono eletrofílico torna-se mais dispostos a um ataque nucleofílico.

No intuito de explorar o sistema catalítico do MAI.Fe₂Cl₇ e sua eficácia no mecanismo de reação, cálculos teóricos foram realizados.

O tratamento teórico dos sistemas incluídos neste trabalho foi realizado através da teoria funcional de densidade (DFT) abordagem de programa série Gaussian 09^{75a}. Foi utilizado neste estudo a CAM-B3LYP DFT^{75b}. CAM-B3LYP combina as características de funcionais híbridos, como B3LYP^{75c} com os funcionais de longo alcance corrigidos de Hirao et al.^{75d}. A otimização geométrica foi realizada com um conjunto de base 631LAN (isto é, Lan12dz para Fe e 6-31G (2df, p) para os outros elementos). Cálculos de frequências harmônicas foram realizados para verificação da localização a um mínimo real e também foram utilizados para calcular energia ponto zero vibracional (ZPVE) e, também, derivar as correções termoquímicas de energia livre de Gibbs. O ponto-zero de energias e funções termodinâmicas foram calculadas a 298,15 K e 1 atm. As geometrias otimizadas foram utilizadas para o cálculo único ponto CAM-B3LYP/6-311++G(2df,p)/LANL2DZ de cálculo. Para evitar um erro de superposição base set-(BSSE) a energia livre de Gibbs foi corrigida usando uma abordagem padrão de Boys e Bernardi^{75e}.

As funções de Fukui^{75g, 75g} foram utilizados para determinar os locais de reatividade na molécula. Esta função denotada como $f(\vec{r})$, e é definida como derivada de densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$, com r número total de elétrons do sistema, N , sob um potencial externo constante, $v(\vec{r})$:

$$f(\vec{r}) = \left[\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right]_{v(\vec{r})} \quad (1)$$

Devido à descontinuidade da primeira derivada da Equação (1) com respeito ao número de elétrons de N , as três funções seguintes podem ser definidos em uma diferença de aproximação finita:

⁷⁵ a) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B et al.; GAUSSIAN 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. b) Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 393, 51. c) Stephens, P. J.; Devlin, J. F.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 11623. d) Tawada, Y.; Tsuneda, T.; Yanagisawa, S.; Yanai, T.; Hirao, K. *J. Chem. Phys.* 2004, 120, 8425. e) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* 1970, 19, 553–566. f) Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049. g) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989. h) Yang, W.; Parr, R.G. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82:6723. i) Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 361.

$$f^+(\vec{r}) = \rho(\vec{r})_{N+1} - \rho(\vec{r})_N \quad (2a)$$

$$f^-(\vec{r}) = \rho(\vec{r})_N - \rho(\vec{r})_{N-1} \quad (2b)$$

$$f^0(\vec{r}) = \frac{1}{2} [\rho(\vec{r})_{N+1} - \rho(\vec{r})_{N-1}] \quad (2c)$$

onde $\rho(\vec{r})_{N+1}$, $\rho(\vec{r})_N$ e $\rho(\vec{r})_{N-1}$ são as densidades eletrônicas do sistema com N+1, N, e N-1 elétrons, respectivamente com a geometria do estado fundamental com sistema de N elétrons. Equações (2a), (2b), e (2c) são avaliadas para espécies nucleofílicas, eletrofílicas e ataques de radicais livres, respectivamente^{75h}. A diferença de formulação finita é frequentemente usado em combinação com a função de Fukui condensada. As funções condensadas Fukui pode também ser empregue para determinar a reatividade de cada átomo na molécula. As funções condensadas correspondentes são dadas por:

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (\text{ataque nucleofílico}) \quad (3a)$$

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad (\text{ataque eletrofílico}) \quad (3b)$$

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad (\text{ataque radicalar}) \quad (3c)$$

onde $q_k(N+1)$, $q_k(N)$ e $q_k(N-1)$ são as cargas parciais no átomo k sobre as espécies ânions, neutro, e os cátions, respectivamente. Calculamos cargas parciais de cada átomo usando método CHELPG (cargas de potenciais eletrostáticos utilizando por base Grid).⁷⁵ⁱ

Considerando o mecanismo proposto, índices condensados de Fukui (f^+ e f^-) foram calculados analisando a reatividade dos reagentes em BMI.BF₄. As estruturas tiveram suas geometrias otimizadas (Figura 14) por mecânica quântica, usando a Teoria Funcional da Densidade (DFT). Os cálculos computacionais foram realizados pelo professor Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira.

Para os índices condensados de Fukui calculados observou-se que a espécie nucleofílica (acetoacetato de etila) obteve-se f^- de 0,02 para o átomo de carbono do grupo CH₂ (Figura 15). Na formação do complexo (Fe(acac)₃) *in situ* o f^- foi de 0,19, sendo um nucleófilo mais reativo que o acetoacetato de etila livre. O acetato de etila comprometido com o complexo formado, ficando

não disponível para reagir com a uréia o que explica a não ocorrência do mecanismo da enamina nas condições trabalhadas.

O f^+ do benzaldeído isolado foi de 0,22. Quando protonado exibe um valor de 0,31 tornando-o mais ativo para adição de um nucleófilo. O cátion MAI, ácido de Bronsted, apresentaram um comportamento de um superácido em líquidos iônicos. O ânion BF_4^- coordena o aldeído protonado e tornando o $\text{C}=\text{O}$ mais suscetível para uma adição nucleofílica (f^+ 0,34), tendo sua reatividade aprimorada pela interação com o cátion do MAI (Figura 15).

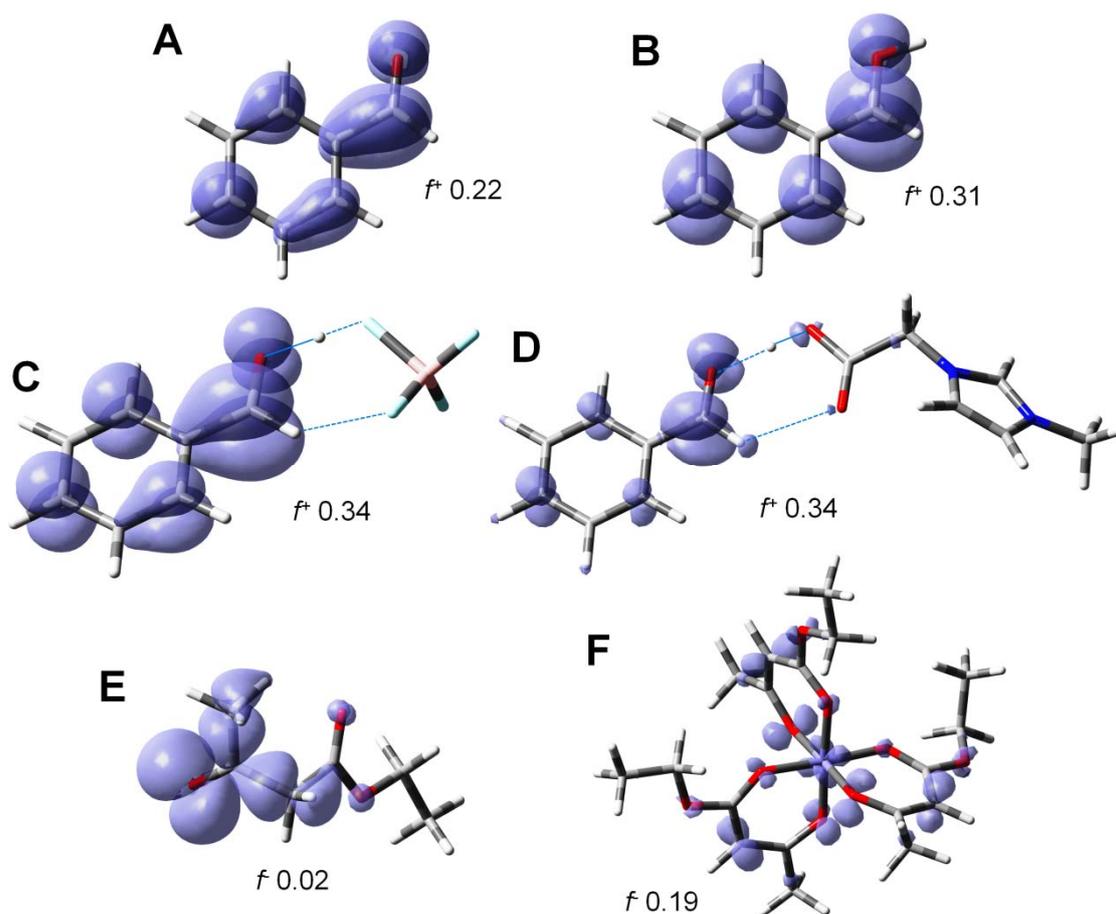
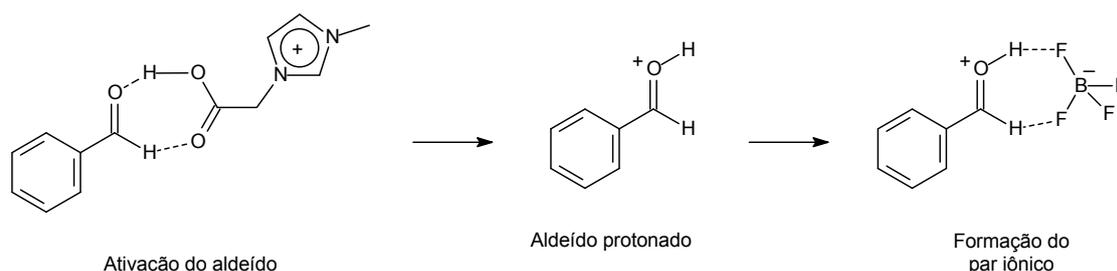


Figura 15. Geometrias otimizadas e cálculos de índices de Fukui (f^+ e f^-) de intermediários reativos da reação de Biginelli e suas superfícies usando o nível de cálculo CAM-B3LYP/6-311 + G (2df, p)/ LANL2DZ . (A) benzaldeído f^+ (0,22) para o carbono do $\text{C}=\text{O}$. (B) benzaldeído protonado f^+ (0,31) para o carbono $\text{C}=\text{O}+\text{H}$. (C) benzaldeído coordenado com o ânion (BF_4^-) do líquido iônico (BMI. BF_4^-) e f^+ (0,34) para o carbono do $\text{C}=\text{O} +\text{H}\cdots\text{BF}_4^-$. (D) benzaldeído com ativação o cátion do catalisador (MAI) e f^+ (0,34) para o carbono do $\text{C}=\text{O}\cdots\text{MAI}$. (E) acetoacetato de etila, f^- (0,02) da reatividade do grupo ($\text{O}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{O}$). (F) complexo de Fe (acac)₃ formado *in situ* com f^- (0,19) do grupo reativo ($\text{O}=\text{CCH}_2\text{C}=\text{O}$). No caso do complexo obtido três valores de f^- para os grupos CH_2 (0,19, 0,21 e 0,19).

A energia livre de Gibbs calculada após a formação de emparelhamento de íons (coordenação com BF_4) foi $-90,97$ kcal/mol (mais estável que o aldeído protonado), concluindo que o efeito do líquido iônico influencia nos rendimentos mais satisfatórios devido às espécies estarem mais estáveis em meios iônicos. É importante observar também as duas ligações de hidrogênio formadas pela aproximação do **MAI** e mais duas ligações de hidrogênio formadas após coordenação com o ânion (Esquema 16).



Esquema 16. Ativação do aldeído pelo cátion do **MAI** e o efeito do líquido iônico em BMI.BF_4 .

De forma até mesmo surpreendente, até o momento não se encontram estudos cinéticos para a reação de Biginelli. Neste sentido, para contribuir de forma mais significativa na discussão mecanística da reação, uma cinética global é apresentada, sendo que todos os rendimentos descritos se referem aos produtos isolados.

As reações foram conduzidas variando-se as concentrações de cada reagente, sendo que utilizado inicialmente 3 mmol de cada um dos reagentes, conforme a reação modelo descrita anteriormente. Os resultados obtidos, com as variações de concentração dos reagentes foram fitados por uma equação Sigmoidal clássica, conforme a equação abaixo:

$$Y = A/(1 + Be^{-kt})$$

Na equação acima, Y representa o rendimento, A e B fatores de ajuste da curva, t o tempo e k a constante cinética global relativa (Figura 16).

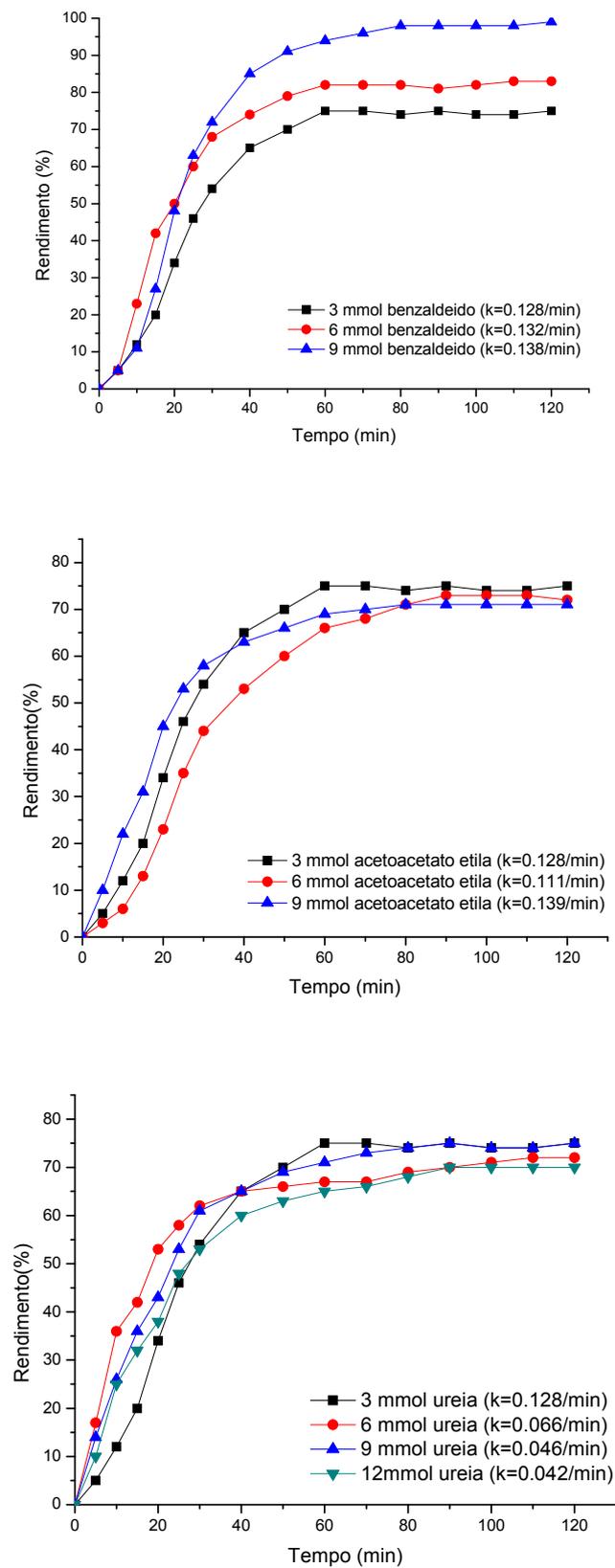


Figura 16. Gráficos de rendimento vs. tempo com a variação da concentração dos substratos.

Através dos valores de constante (k) obtidos, percebe-se claramente que o único reagente que tem influência significativa para a velocidade da reação é a uréia. Portanto, com as constantes obtidas para este reagente, se pode construir o gráfico de dependência de velocidade (Figura 17).

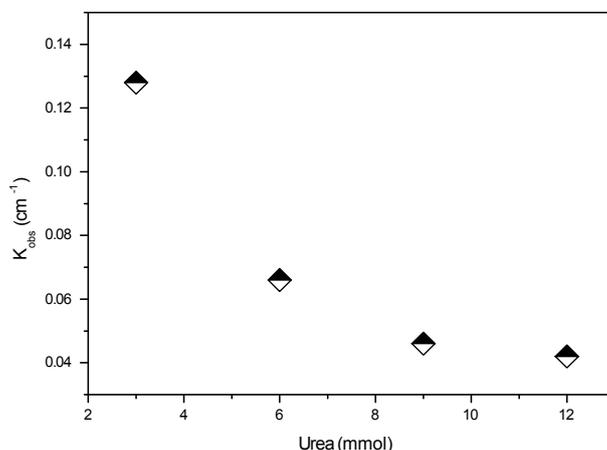


Figura 17. Gráfico de dependência de concentração da uréia vs. constante cinética global relativa.

A partir da concentração de 9 mmols de uréia, não há mais aumento da velocidade reacional, o que indica uma ordem reacional relativa aparente de zero para este reagente, pois o aumento de sua concentração não irá aumentar a velocidade reacional. Outro fato importante observado foi que somente a presença em excesso do benzaldeído levou a rendimentos maiores. Com 9 mmols de aldeído no meio reacional o rendimento foi quantitativo em 2 h de reação.

Desta forma, com os dados cinéticos obtidos, pode-se claramente mostrar que nas condições reacionais deste trabalho, o único mecanismo coerente com os dados obtidos é o mecanismo do imínio, conforme apresentado no Esquema 15. E, desta forma, tanto o mecanismo via enamina ou Knoevenagel podem ser descartados (Esquemas 5 e 6). Com excesso de aldeído no meio reacional, o equilíbrio é deslocado para a formação do primeiro intermediário reativo, o íon imínio derivado da adição da uréia no aldeído. Com excesso de uréia no meio reacional, o aldeído é consumido mais rapidamente, entretanto, há um favorecimento da formação do aduto de uma segunda adição de uréia, conforme visto no Esquema 15 (mecanismo do imínio).

Reciclos do catalisador e do LI também foram testados e, pelo menos, oito ciclos (Figura 18) foram realizados sem perda alguma de atividade, demonstrando a eficiência do catalisador com *dual activation* em reações de Biginelli.

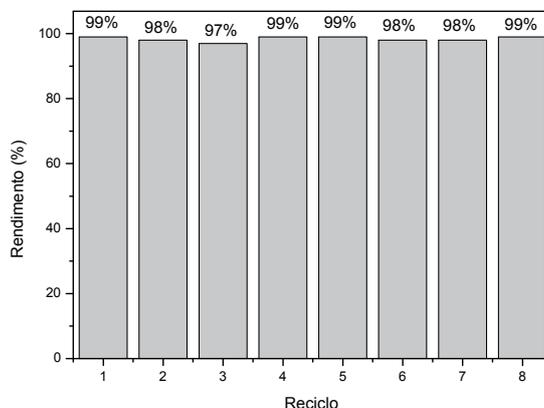
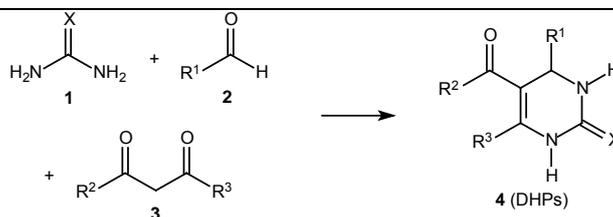


Figura 18. Reações de reciclou usando MAI.Fe₂Cl₇.

Após, realizada toda cinética de reação e estabelecidas todas as condições reacionais para reação de Biginelli em LI e um catalisador com ativação dupla, foram realizadas variações de substratos no intuito de sintetizar compostos que possivelmente possuem uma pronunciada atividade biológica.

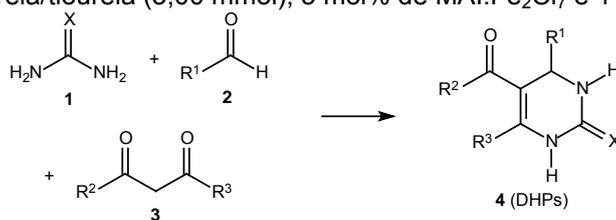
Nas melhores condições reacionais para obtenção de um aduto de Biginelli (Esquema 13), diferentes reagentes foram utilizados para formação dos produtos (Tabela 2).

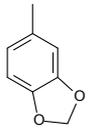
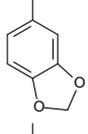
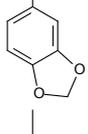
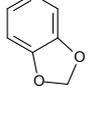
Tabela 2. Variação de substrato usando: β -cetocarbonilado (3,00 mmol), aldeído (9,00 mmol), uréia/tiouréia (3,00 mmol), 5 mol% de MAI.Fe₂Cl₇ e 1 mL de BMI.BF₄ (2h reação à 80°C).



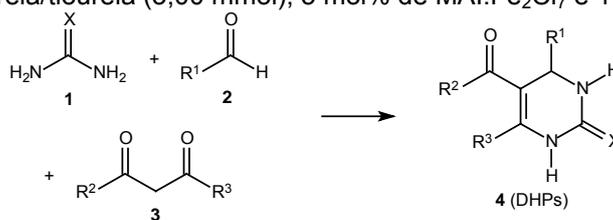
| Entrada | Reagente | | | | Produto | Rendimento (%) |
|---------|----------------|----------------------------------|----------------|---|-----------|----------------|
| | R ¹ | R ² | R ³ | X | | |
| 1 | Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4b | 99 |
| 2 | Ph | Me | Me | O | 4c | 99 |
| 3 | Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4d | 93 |
| 4 | Ph | Me | Me | S | 4e | 83 |
| 5 | 4-Cl-Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4f | 87 |
| 6 | 4-Cl-Ph | Me | Me | O | 4g | 82 |
| 7 | 4-Cl-Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4h | 80 |
| 8 | 4-Cl-Ph | Me | Me | S | 4i | 77 |
| 9 | 3-OH-Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4j | 98 |

Continuação **tabela 2**. Variação de substrato usando: β -cetocarbonilado (3,00 mmol), aldeído (9,00 mmol), uréia/tiouréia (3,00 mmol), 5 mol% de MAI.Fe₂Cl₇ e 1 mL de BMI.BF₄.



| | | | | | | |
|-----------------|---|----------------------------------|----|---|------------|-----------------|
| 10 | 3-OH-Ph | Me | Me | O | 4k | 80 |
| 11 ^a | 3-OH-Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4l | 93 |
| 12 | 3-OH-Ph | Me | Me | S | 4m | 88 |
| 13 | 2-OH-Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4n | 84 |
| 14 | 2-OH-Ph | Me | Me | O | 4o | 80 |
| 15 | 2-OH-Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4p | 84 |
| 16 | 2-OH-Ph | Me | Me | S | 4q | 90 |
| 17 | 3-NO ₂ -Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4r | 96 |
| 18 | 3-NO ₂ -Ph | Me | Me | O | 4s | 97 |
| 19 | 3-NO ₂ -Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4t | 86 |
| 20 | 3-NO ₂ -Ph | Me | Me | S | 4u | 86 |
| 21 | 2-NO ₂ -Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4v | 70 |
| 22 | 2-NO ₂ -Ph | Me | Me | O | 4x | 60 |
| 23 | 2-NO ₂ -Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4y | 72 |
| 24 | 2-NO ₂ -Ph | Me | Me | S | 4z | 60 ^e |
| 25 | 4-OH-3-MeO-Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4ba | 98 |
| 26 | 4-OH-3-MeO-Ph | Me | Me | O | 4bb | 80 |
| 27 | 4-OH-3-MeO-Ph | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4bc | 85 |
| 28 | 4-OH-3-MeO-Ph | Me | Me | S | 4bd | 85 |
| 29 | H | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4be | 96 |
| 30 | H | Me | Me | O | 4bf | 94 |
| 31 | H | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4bg | 86 |
| 32 | H | Me | Me | S | 4bh | 84 |
| 33 | Me | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4bi | 82 |
| 34 | Me | Me | Me | O | 4bj | 66 |
| 35 | Me | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4bk | 70 |
| 36 | Me | Me | Me | S | 4bl | 60 |
| 37 |  | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4bm | 87 |
| 38 |  | Me | Me | O | 4bn | 89 |
| 39 ^b |  | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4bo | 97 |
| 40 |  | Me | Me | S | 4bp | 99 |

Continuação **tabela 2**. Variação de substrato usando: β -cetocarbonilado (3,00 mmol), aldeído (9,00 mmol), uréia/tiouréia (3,00 mmol), 5 mol% de MAI.Fe₂Cl₇ e 1 mL de BMI.BF₄.



| | | | | | | |
|-----------------|---------|----------------------------------|----|------------|------------|-----------------|
| 41 | 3-OH-Ph | | O | 4bq | 80 | |
| 42 ^c | 3-OH-Ph | | S | 4br | 82 | |
| 43 | 3-OH-Ph | | O | 4bs | 70 | |
| 44 ^d | 3-OH-Ph | | S | 4bt | 80 | |
| 45 | | OCH ₂ CH ₃ | Me | O | 4bu | 66 ^f |
| 46 | | Me | Me | S | 4bv | 50 ^f |
| 47 | | OCH ₂ CH ₃ | Me | S | 4bx | 42 ^f |
| 48 | | Me | Me | O | 4by | 83 |

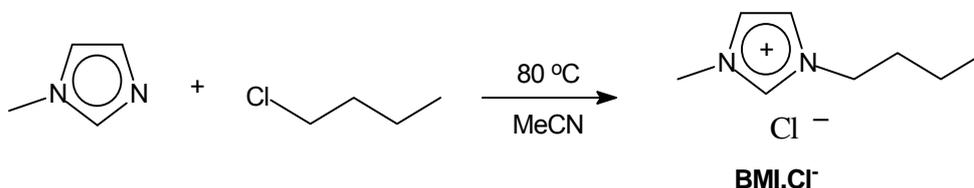
^a Monastrol. ^b Piperastrol. ^c Enastron. ^d Dimetilenastron. ^e 12 h reação. ^f Produto formado com 90% de rendimento médio, mas com perda durante a purificação.

Todos os produtos obtidos foram purificados em coluna cromatográfica, recristalizados e estruturas confirmados por IV e RMN (¹H e ¹³C). Os pontos de fusão foram medidos e comparados com dados já disponíveis na literatura quando disponíveis.

CAPÍTULO III - PARTE EXPERIMENTAL

9 Parte experimental

9.1 Síntese de Líquido Iônico: Butil-metil-imidazol (BMI.Cl⁻)



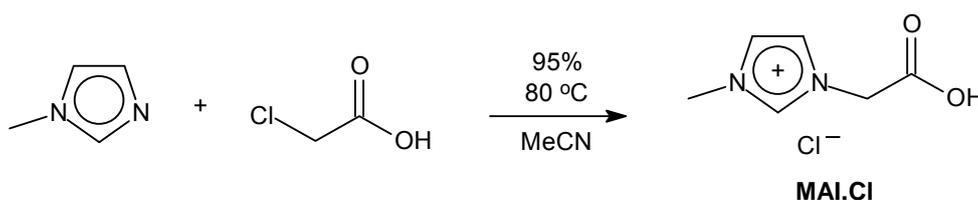
Esquema 17. Síntese do líquido iônico BMI.Cl⁻.

Em balão de fundo redondo de três bocas, adicionou-se 1 equiv (1,85 mol) de *N*-metil-imidazol, 100 mL de acetonitrila (CH₃CN), 1,3 equiv (2,4 mol) de 1-clorobutano e refluxado à 80 ° C sob agitação. A solução foi aquecida sob refluxo, durante 48 horas e, em seguida, resfriado a temperatura ambiente. O material volátil foi retirado da solução resultante sob pressão reduzida. O sal de metil-imidazol foi cristalizado e seco à vácuo (289,5 g , 89%, PF 66-67 °C)

9.2 Síntese de 1-Butil-3-metilimidazol tetrafluorborato (BMI. BF₄).

Cerca de 1 equiv de BMI.Cl⁻ (0,52 mol) foi solubilizado em água destilada e misturado com 1 equiv de tetrafluorborato de potássio (0,52 mol). As misturas de reação foi então agitada por 2 horas a temperaturas ambiente formando duas fases. Separou-se as fases em funil de decantação, lavo-se com diclorometano. Secou-se a mistura com sulfato de magnésio anidro e a água remanescente foi removida sob pressão reduzida (0,48 mol, 91% de 1-butil-3-metilimidazol tetrafluorborato, viscoso de Ponto de Fusão -74 °C)

9.3 Síntese do Metil-acetil-imidazol (MAI.Cl⁻)



Esquema 18. Síntese do ligante do catalisador.

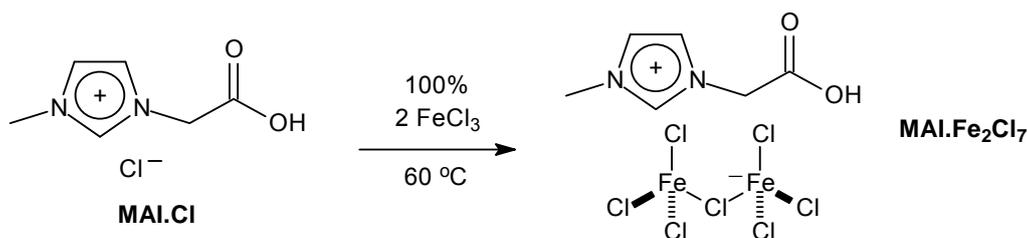
Em balão de fundo redondo de duas bocas (banho de óleo) adicionou-se 16 mL (200 mmol) de *N*-metil-imidazol, 50 mL de acetonitrila (CH₃CN), 29,48 g (312 mmol) de ácido cloroacético em refluxo, banho de óleo, a 80 °C. A solução foi aquecida durante 48 horas sob atmosfera inerte. O produto foi lavado com acetonitrila em funil de vidro sinterizado e o sólido branco obtido foi seco em vácuo (95%).

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3158, 3095, 2984, 2884, 1735, 1578, 1439, 1395, 1201, 1191,772.

RMN ¹H (HOD, 300 MHz, δ em ppm):8.83 (s, 1H, CH-Ar), 7.52 (s, 2H, CH-Ar), 5.15 (s, 1H, CH₂COOH) e 3.94 (s, CH₃).

RMN ¹³C (HOD, 75 MHz, δ em ppm):170.8 (C=O), 138.1 (C-Ar), 124.2 (C-Ar), 50.8 (CH₂COOH) e 36.6 (CH₃).

9.4 Síntese do Catalisador MAI.Fe₂Cl₇



Esquema 19. Síntese do catalisador MAI.Fe₂Cl₇.

Em um balão foram adicionados 1 equiv de MAI.Cl⁻ e 2 equiv de Fe₂Cl₃, sob agitação contínua e em atmosfera inerte. O produto foi conservado no balão e utilizado em seguida.

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3156, 1728, 1644, 1457, 1393, 1164, 625.

9.5 Reação de Biginelli: Metodologia geral para síntese de derivados DHPM

A preparação das dihidropirimidinona “one-pot” via reação RMC, foram realizadas com reagentes disponíveis comercialmente e analiticamente puros.

Quando necessário os reagentes e solventes foram submetidos à purificação adicional, conforme descrito na literatura.⁷⁶

Todas as reações foram monitoradas em cromatografia em camada delgada (CCD) quando foram submetidas à coluna cromatográfica com sílica gel (70-230 mesh) e reveladas em lodo e/ou vanilina sulfúrica.

Os pontos de fusão foram determinados em capilares aberto usando aparelho Thomas Hoover Uni-Melt Capillary Melting Point Apparatus e não foram corrigidas.

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram registrados em de RMN - Varian Mercury plus 7.05 T. Os solventes indicados foram usados como padrões internos de alta resolução. Deslocamento químico (δ) é referida em termos de ppm, constantes de acoplamento (J) são dadas em hertz. Seguintes abreviaturas para multiplicidade: s= singlete, d= duplete, t= tripleto, q = quarteto, m= multiplete ou não resolvido.

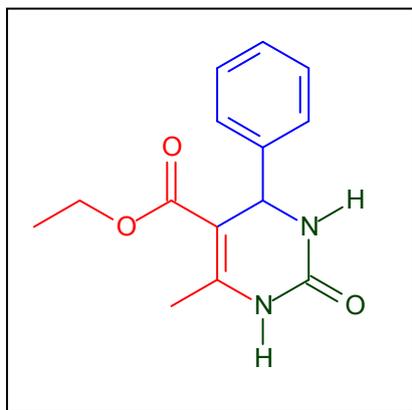
Os espectros de infravermelho foram registrados em um Varian 640 FT-IV e relatado em cm^{-1} . As amostras foram preparadas por técnica de pastilha em KBr.

Os espectros de massas foram obtidos em Espectrômetro de Massas com Fonte de Ionização Electrospray (ESI-QTOF-MS e MS/MS) da Waters.

Metodologia Geral: β -cetocarbonilado (3,00 mmol), aldeído (9,00 mmol) e uréia/tiouréia (3,00 mmol) foram colocados em tubos do tipo Schlenk selado. Após um tempo médio de 2 h a reação foi finalizada. A conclusão da reação foi verificada por CCD (geralmente duas horas) e o sólido resultante foi lavado duas a três vezes com etanol gelado, filtrado e seco. Quando necessário, o produto foi purificado por coluna cromatográfica. Os produtos foram recristalizados em etanol a quente, e submetido à medição do ponto de fusão, como descrito acima.

⁷⁶ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. Purification of Laboratory Chemicals. 6ª edição. Great Britain: Pergamon Press, 2009, 743p.

9.5.1 Síntese do 6-metil-4-fenil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4b):



Sólido de coloração branca de rendimento 99%. Ponto de Fusão 212-213 °C (literatura⁷⁷ 213-214 °C) e *Rf* 0,60 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

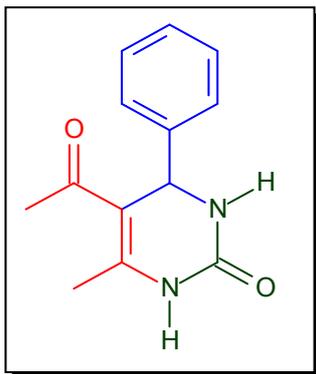
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3252, 3109, 2972, 1728, 1689, 1645, 1468, 1230, 1097, 778.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.22 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 5.14 (s, 1H), 3.97 (q, 2H, *J*=6.8 Hz), 2.24 (s, 3H) e 1.07 (t, 3H, *J*=6.8 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 165.8, 152.6, 148.8, 145.3, 128.8, 127.7, 126.7, 99.7, 59.6, 54.4, 18.2 e 14.5.

⁷⁷ Bigdeli, M, A.; Jafari, S.; Mahdavinia, G. H.; Hazarkhani, H. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1641.

9.5.2 Síntese do 5-acetil-4-fenil-6-metil-3,4-diidro-Pirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4c):



Sólido de coloração branca com 99% de rendimento. Ponto de Fusão 238-240°C (literatura⁷⁸ 238-240°C) e *Rf* 0,64 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

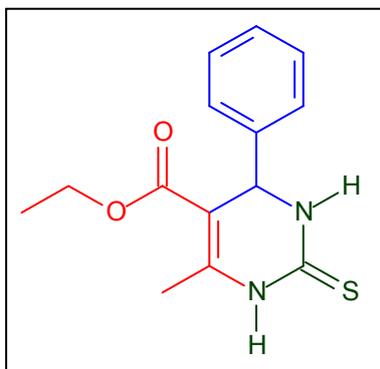
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3287, 3241, 2914, 1706, 603, 1466, 1248, 764.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 5.25 (s, 1H), 3.43 (q, *J*=6.2 Hz) e 1.06 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 194.7, 152.6, 148.6, 144.6, 128.9, 128.8, 110.0, 56.5, 30.7 e 19.3.

⁷⁸ Pasunooti, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 80.

9.5.3 Síntese do 6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato(DHPM 4d):



Sólido de coloração amarela com 93% de rendimento. Ponto de Fusão 200-202 °C (literatura⁷⁹ 201°C) e *Rf* 0,5 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

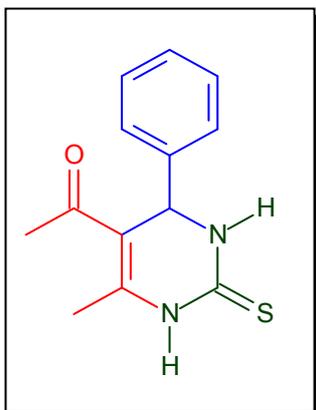
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3322, 3466, 3176, 3111, 1670, 1575, 1470, 1277, 1197, 1105, 696.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, δ em ppm): 11.15 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.31-8.04 (m, 5H), 5.94 (d, 1H, *J*= 3.0 Hz), 4.75 (q, 2H, *J*=6.7 Hz), 3.05 (s, 3H) e 1.84 (t, 3H, *J*= 7.1 Hz).

RMN ¹³C(DMSO-d₆, 75 MHz, δ em ppm): 174.7, 166.9, 165.4, 145.9, 130.1, 129.0, 128.8, 100.7, 60.1, 53.9, 17.7 e 14.6 .

⁷⁹ Akhaja, T. N.; Raval, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5573 .

9.5.4 Síntese do 6-metil-4-fenil-2-tioxo-3,4-dihidropirimidinil-5-etanona.
(DHPM 4e):



Sólido de coloração branca de rendimento 83%. Ponto de Fusão 228-230 °C (literatura⁸⁰ 228-230°C) e *Rf* 0,3 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

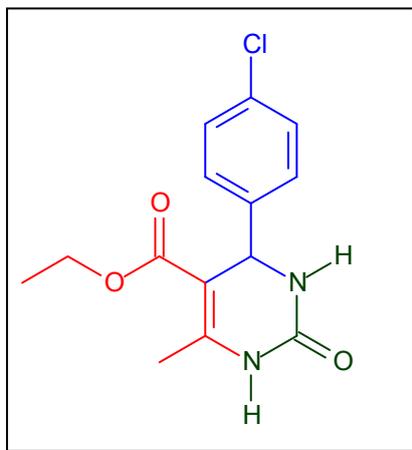
FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3323, 3180, 2984, 1669, 1578, 1463, 1272, 1201, 758.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 10.29 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.325-7.20 (m, 5H), 5.28 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 3.39 (s, 3H) e 2.31 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 195.2, 174.5, 145.1, 143.3, 129.1, 128.2, 127.0, 110.9, 54.2, 30.9 e 18.7.

⁸⁰ Kolosov, M. A. *Mol. Divers.* **2009**, 13, 5.

9.5.5 Síntese do 6-metil-4(4-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etil-carboxilato (DHPM 4f):



Sólido de coloração branca com 87%. Ponto de Fusão 214-216 °C (literatura⁸¹ 214-216 °C) e *R_f* 0,78 (etanol 100%).

Dados espectroscópicos:

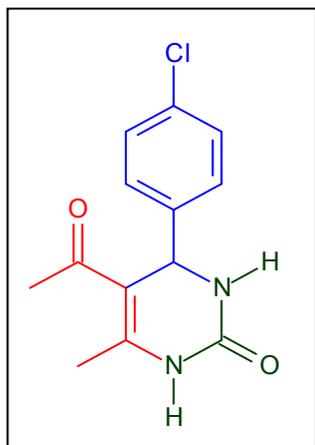
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3245, 3119, 2972, 1650, 1487, 1471, 1287, 1220, 1084, 778, 484.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.24 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz), 7.23 (d, 2H, *J*= 7.5 Hz), 5.14 (s, 1H), 3.94 (q, 2H, *J*=6.7 Hz), 2.24 (s, 3H) e 1.07 (t, 3H, *J*=7.1 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 165.9, 152.73, 149.3, 144.4, 132.4, 129.1, 128.8, 99.6, 59.9, 54.1, 19.5 e 14.6.

⁸¹ Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Zadsirjan, V.; Oskooie, H. A. *Heterocycl. Commun.* **2006**, *12*, 369.

9.5.6 Síntese do 5-acetil-4-(4-clorofenil)- 6-metil- 3,4-dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4g):



Sólido de coloração branca com 82% de rendimento. Ponto de Fusão 212-215 °C (literatura⁸² 216°C) e *Rf* 0,92 (etanol 100%).

Dados espectroscópicos:

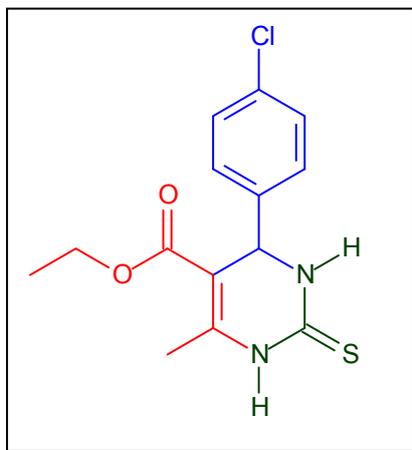
FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3290, 3118, 2998, 1696, 1613, 1493, 1430, 1225, 837, 563.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 10.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 8.03 (d, 2H, $J= 8.1$ Hz), 6.02 (s, 1H), 4.02 (s, 2H) e 1.81 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 194.64, 152.58, 148.98, 129.1, 129.3, 128.9, 110.0, 53.5, 30.9 e 19.5.

⁸² Heravi, M. M.; Derikvand, F; Bamoharram, F. F. *J. Mol. Catal A: Chem*, **2005**, 242, 173.

9.5.7 Síntese do 6-metil-(4-clorofenil)- 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4h):



Sólido de coloração amarela com 80% de rendimento. Ponto de Fusão 168-169 °C (literatura⁸³ 214-216 °C) e *R_f* 0,47 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3331, 3167, 3105, 2978, 1668, 1570, 1197, 747.

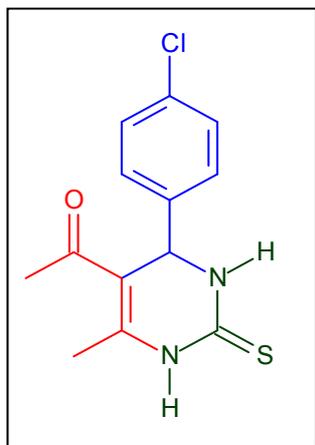
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 9.11 (s, 1H), 7.93-7.12 (m, 4 H), 5.27 (s, 1H), 3.99 (q, 2H, $J=7.05$ Hz), 1.96 (s, 3H) e 1.14 (t, 3H, $J=7.05$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 188.9, 175.5, 160.2, 147.2, 133.9, 133.6, 133.5, 133.36, 106.3, 64.9, 25.9, 19.2 e 5.2.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: calculado $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: 311.0621, encontrado: 311.0630.

⁸³ Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Zadsirjan, V.; Oskooie, H.A. *Heterocycl. Commun.* **2006**, *12*, 369.

9.5.8 Síntese do 6-metil-4-(4-clorofenil)-2-tioxa-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil-5- Etanona (DHPM 4i):



Sólido de coloração branca com 77%. Ponto de Fusão 209-210 °C (literatura⁸⁴ 214-216 °C) e *Rf* 0,28 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

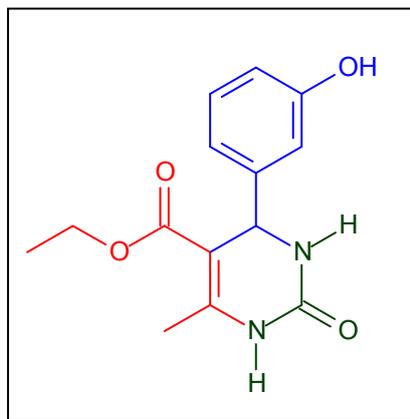
FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3292, 3170, 2978, 1707, 1609, 1572, 1450, 1357, 1199, 1014, 826.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 11.11 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.55 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz), 8.08 (d, 2H), 6.05 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 3.09 (s, 3H) e 2.93 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 195.1, 174.7, 145.5, 142.3, 132.8, 131.7, 129.8, 110.8, 53.1, 31.0 e 18.8.

⁸⁴ Ramu, E.; Kotra, V.; Bansal, N.; Varala, R.; Adapa, S. *R. J. C.* **2008**, *1*, 188.

9.5.9 Síntese do 6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4j):



Sólido de coloração branca com 98% de rendimento foi recristalizado com etanol à quente em banho de gelo. Ponto de Fusão 168-170 °C (literatura⁸⁵ 165-168°C) e *Rf* 0,33 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

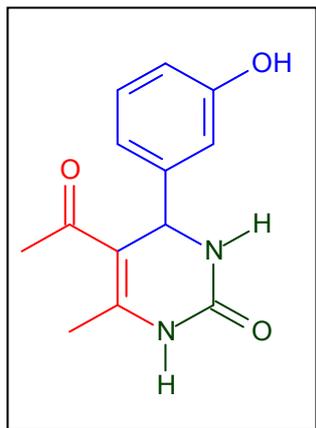
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3514,03364, 3250, 3104, 2978, 1722, 1638, 1600, 1475, 1305, 1221, 1056, 771.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.14 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.65 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.44-7.36 (m, 3H), 5.82 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 4.76 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.99 (s, 3H) e 1.87 (t, 3H, *J*=7.1 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 165.9, 157.8, 152.7, 148.6, 146.7, 129.8, 128.8, 117.3, 114.6, 99.8, 59.6, 54.3, 18.2 e 14.6.

⁸⁵ Hegedues, A.; Hell, Z.; Vigh, I. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 129.

9.5.10 Síntese do 5-acetil-4-(3-hidroxifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4k):



Sólido de coloração branca com 80% de rendimento. Ponto de Fusão 214-215 °C (literatura⁸⁴ 204-208 °C) e *Rf* 0,77 (hexano/ AcOEt 7:3).

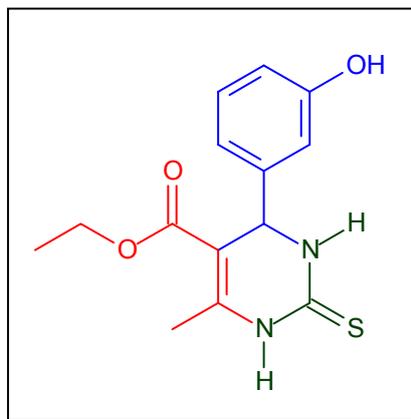
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3248, 3107, 2942, 1707, 1657, 1606, 1462, 1235, 742.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 10.18 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (t, 1H, $J=7.1$ Hz), 7.42 (t, 1H, $J=10.5$ Hz), 5.94 (s, 1H) e 3.04 (s, 3H) e 2.85 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 194.9, 157.9, 152.6, 148.4, 146.1, 130.0, 117.5, 114.8, 113.7, 110.0, 54.3, 30.7 e 19.4.

9.5.11 Síntese do [4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato] (Monastrol-DHPM 4I):



Sólido de coloração amarela com 93% de rendimento. Ponto de Fusão 180-181 °C (literatura⁸⁶ 180-183 °C) e *Rf* 0,24 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

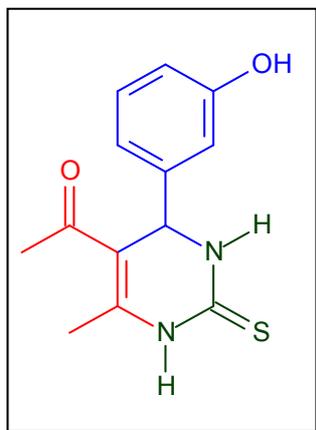
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3304, 3179, 3109, 2982, 1662, 1573, 1479, 1375, 1293, 1196, 1117, 747.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.28 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 6.65 (m, 3H), 5.09 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 3.98 (q, 2H, *J*=6.7 Hz), 2.27 (s, 3H) e 1.08 (t, 3H, *J*=6.9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 174.6, 165.6, 157.9, 145.3, 145.2, 129.9, 117.5, 115.0, 113.7, 101.2, 60.5, 54.4, 17.6 e 14.4.

⁸⁶ Singh, V.; Sapehiya, V.; Srivastava, V.; Kaur, S. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 571.

9.5.12 Síntese do 6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil- 5-Etanona (DHPM 4m):



Sólido de coloração branca com 88 % de rendimento. Ponto de Fusão 223-225 °C (literatura⁸⁷ 210-212°C) e *Rf* 0,35 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

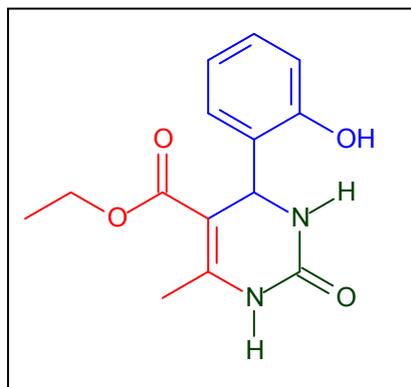
FT-IV (KBr,cm⁻¹): 3514, 3272, 3184, 2993, 1621, 1582, 1486, 1372, 1193, 742, 571.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.24 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, *J*=6.9 Hz), 6.64 (d, 2H, *J*=8.1 Hz), 5.19 (s, 1H), 3.44 (s, 1 H), 2.29 (s, 3H) e 2.12 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 195.3, 174.3, 157.9, 144.8, 130.1, 117.6, 115.1, 113.8, 110.8, 54.2, 30.8 e 18.7.

⁸⁷ Saudi, M. N. S.; Gaafar, M. R.; El-Azzouni, M. Z.; Ibrahim, M. A.; Eissa, M. M. *Med. Chem.Res.* **2008**, *17*, 541.

9.5.13 Síntese do 6-metil-2-oxo-4-(2-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro pirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4n):



Sólido de coloração amarela com 84% de rendimento. Ponto de Fusão 217-218 °C (literatura 224-226 ⁸⁸ °C) e *Rf* 0,75 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

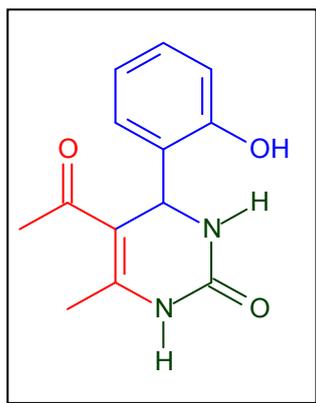
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3330, 3189, 2976, 2920, 1715, 1565, 1504, 1454, 1376, 1190, 1087, 909, 753.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, δ em ppm): 7.63 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.88-6.75 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.14 (d, 1H, *J*=9Hz), 3.36, (q, 2H, *J*=3Hz), 1.72 (s, 3H) e 1.21 (t, 3H, *J*=6.9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz, δ em ppm): 168.8, 155.0, 151.0, 129.7, 129.1, 125.8, 120.9, 116.9, 83.5, 61.0, 48.1, 44.2, 24.4 e 14.5.

⁸⁸ Shanmugam, P.; Annie, G.; Perumal, P. T. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 879.

9.5.14 Síntese do 5-acetil-4-(2-hidroxifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-one (DHPM 4o):



Sólido de coloração branca com 80% de rendimento foi recristalizado com etanol à quente em banho de gelo. Ponto de Fusão 212 °C (literatura⁸⁹ 208-210°C) e *Rf* 0,78 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

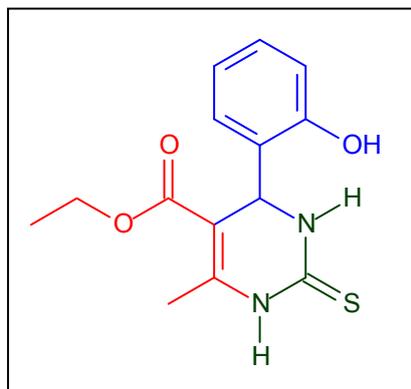
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3247, 3112, 2939, 1706, 1695, 1513, 1357, 1239, 1093, 902, 758.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 7.49 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.75 (d, 1H, *J*= 6Hz), 2.26 (s, 3H) e 1.62 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 203.9, 154.6, 150.7, 129.2, 128.8, 125.9, 120.2, 116.5), 83.3, 49.7, 28.9 e 23.5.

⁸⁹ Wang, M.; Song, Z.; Jiang, H.; Gong, H. *Prep.Biochem.Biotechnol.* **2010**, *40*, 101.

9.5.15 Síntese do 6-metil-4-(2-hidroxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroimidina-5- etilcarboxilato (DHPM 4p):



Sólido obtido de coloração amarela com 84% de rendimento. Ponto de Fusão 175-176 °C (literatura⁹⁰ 178-179°C) e *Rf* 0,35 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

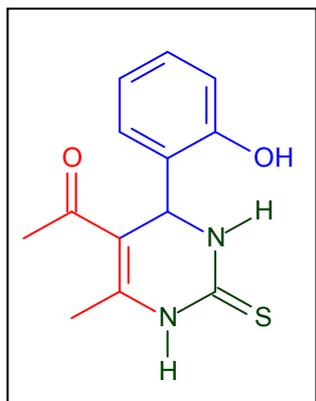
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3328, 3201, 2975, 1721, 1565, 1505, 1383, 1260, 1182, 1089, 908, 758, 523.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.67 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.94-6.79 (m, 2H), 5.44 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 4.13 (q, 2H, *J*=1.8 Hz), 1.77 (d, 3H) e 1.21 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 176.8, 168.26, 150.9, 130.1, 129.2, 124.1, 121.3, 116.8, 100.0, 81.8, 61.2, 48.6, 23.8 e 14.4.

⁹⁰ Zheng, R.; Wang, X.; Xu, H.; Du, J.; *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1503.

9.5.16 Síntese do 6-metil-4-(2-hidroxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil-5- Etanona (DHPM 4q):



Sólido de coloração amarela com 90 % de rendimento. Ponto de Fusão 203-205 °C (literatura⁸⁷ 240-243 °C) e *Rf* 0, 56 (hexano/ AcOEt 7:3).

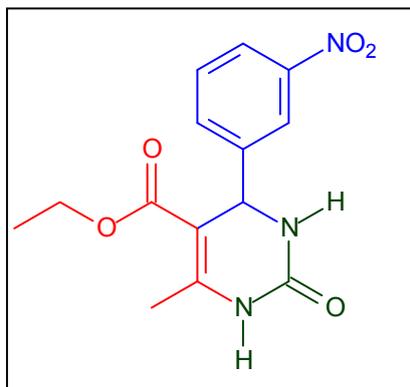
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3382, 3244, 3090, 1692, 1638, 1523, 1357, 1250, 778.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 10.24 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.91-7.47(m, 4H), 5.87 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$), 2.34 (s, 3H) e 2.12 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 194.1, 156.9, 151.9, 149.5, 148.0, 139.3, 134.5, 129.2, 124.5, 110.1, 49.9, 31.2 e 19.6.

9.5.17 Síntese do 6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4r):



Sólido de coloração branca com 96% de rendimento. Ponto de Fusão 240-242 °C (literatura⁸⁸ 239-241 °C) e *Rf* 0,85 (hexano/ AcOEt 7:3).

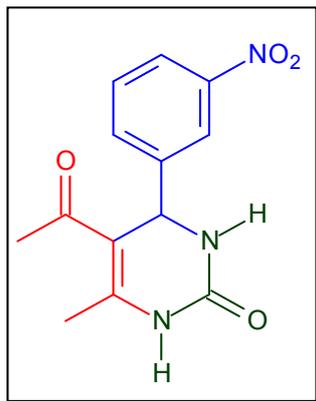
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3330, 3213, 3105, 2965, 1709, 1631, 1520, 1456, 1343, 1221, 1084, 810, 686, 530.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 9.39 (s, 1H), 8.16 -7.68 (m, 4H), 3.89 (q, 2H, $J=2.7$ Hz), 2.28 (s, 3H) e 1.10 (t, 3H, $J= 6.9$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 165.1, 151.8, 149.5, 147.7, 147.0, 133.0, 130.3, 122.4, 121.0, 98.3, 59.4, 53.6, 17.9 e 14.0.

9.2.18 Síntese do 5-acetil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4s):



Sólido de coloração amarela com 97% de rendimento. Ponto de Fusão 261-262 °C (literatura⁹¹ 267-269 °C) e *Rf* 0,88 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

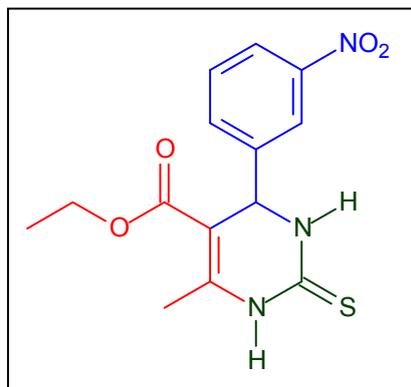
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3357, 3271, 3057, 1721, 1683, 1591, 1532, 1347, 1239, 764, 693, 578.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.37 (s, 1H), 8.14-7.6 (m, 4H), 5.4 (d, 1H, *J*=3Hz), 2.33 (s, 3H) e 2.19 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 194.1, 152.0, 149.2, 147.9, 146.5, 133.0, 130.2, 122.4, 121.1, 109.5, 53.0, 30.7 e 19.1.

⁹¹ Sangshetti, J. N.; Kokare, N. D.; Shinde, D. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1191.

9.5.19 Síntese do 6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4t):



Sólido de coloração amarela com 86% de rendimento. Ponto de Fusão 215-217 °C (literatura⁹² 212-215°C) e *Rf* 0,85 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

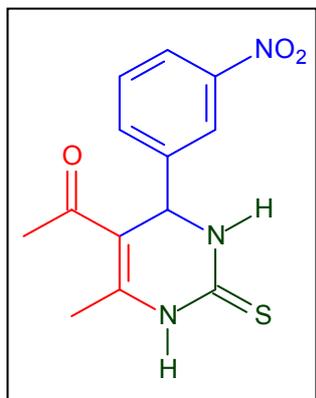
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3182, 3141, 2991, 1715, 1651, 1594, 1526, 1343, 1201, 1101, 732, 673.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.49 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.68 – 7.76 (m, 4H), 5.31 (d, 1H, *J*=3Hz), 3.99 (q, 2H, *J*=3.6 Hz), 2.29 (s, 3H) e 1.08 (t, 3H, *J*=7.05 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz, δ em ppm): 192.2, 174.9, 165.27, 148.2, 146.45, 133.46, 130.86, 123.17, 121.6, 100.2, 60.28, 53.9, 17.7, 14.3.

⁹² Mobinikhaledi, A.; Forughifar, N.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 2653.

9.5.20 Síntese do 6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil- 5-etanona (DHPM 4u):



Sólido de coloração amarela com 86% de rendimento. Ponto de Fusão 168-170 °C (literatura⁹³ 210-212°C) e *Rf* 0,78 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

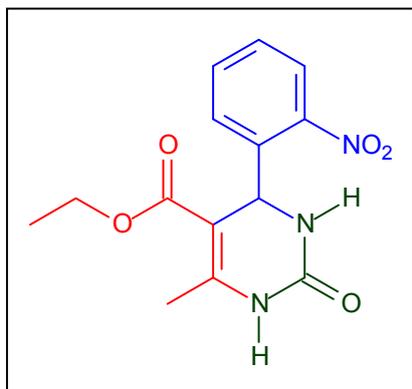
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3300, 3182, 3063, 1676, 1610, 1528, 1343, 1183, 1076, 764.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.48 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.17-7.65 (m, 4H), 5.44 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 2.38 (s, 3H) e 2.25 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 199.9, 179.7, 153.1, 150.3, 150.1, 138.2, 135.6, 127.9, 115.4, 58.1, 35.9 e 23.6.

⁹³ Sangshetti, J. N.; Kokare, N. D.; Shinde, D. B.J. *Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1191.

9.5.21 Síntese do 6-metil-4-(2-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-primidina- 5-etil-carboxilato (DHPM 4v):



Sólido de coloração branca com 70% de rendimento. Ponto de Fusão 230-231 °C (literatura⁹⁴ 224-225°C) e *Rf* 0,67(hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

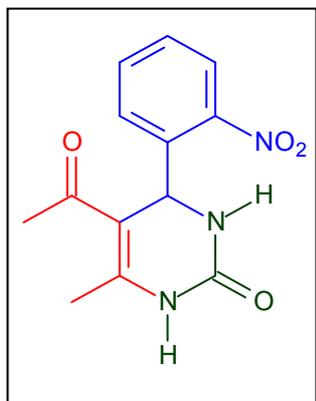
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3484, 3436, 3361, 3301, 1677, 1592, 1522, 1363, 1183, 767.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.22 (s, 1H), 7.85 -7.50 (m, 4H), 6.53 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 5.40 (q, 2H, *J*=2.4 Hz), 3.37 (s, 3H) e 2.48 (t, 3H, *J*=1.89 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz, δ em ppm): 157.3, 148.9, 147.9, 136.3, 132.5, 128.4, 128.3, 124.1, 87.9 e 56.1.

⁹⁴ Maradur, S. P.; Gokavi, G. S. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 279.

9.5.22 Síntese do 5-acetil-6-metil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4x):



Sólido de coloração amarela com 60% de rendimento. Ponto de Fusão 200°C (literatura⁹⁶ 239-242°C) e *Rf* 0,64 (hexano/ AcOEt 7:3).

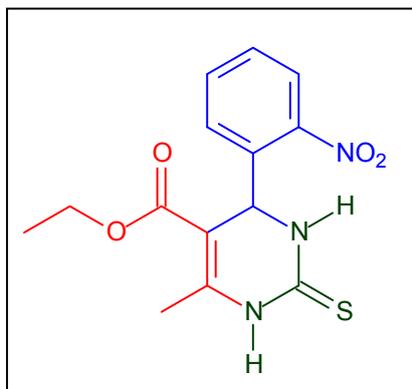
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3470, 3442, 3371, 3286, 1672, 1592, 1514, 1372, 1199, 787, 586.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.85-6.51 (m, 4H), 4.13 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 2.31 (s, 3 H) e 2.11 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 157.8, 154.9, 148.5, 136.8, 134.6, 133.1, 129.0, 128.9, 124.6, 56.6, 29.0 e 19.2.

9.5.23 Síntese do 6-metil-4-(2-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etil-caboxilato (DHPM 4y):



Óleo de coloração amarela com 72% de rendimento, apresentando *R_f* 0,58 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

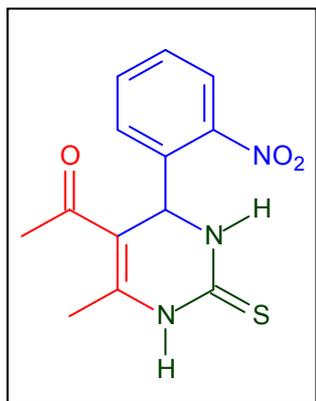
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3420, 2985, 1710, 1522, 1343, 1260, 1190, 792.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.46 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.20 - 7.48 (m, 4H), 6.84 (d, 1H, *J*=16 Hz), 4.20 (q, 2H, *J*=7.05 Hz), 1.26 (s, 3H) e 1.21 (t, 3H, *J*=1.8 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 195.2, 189.8, 174.1, 165.3, 145.8, 141.1, 134.6, 130.2, 124.2, 100.5, 80.9, 49.5, 16.6 e 13.2.

Espectro com sinais de degradação.

9.5.24 Síntese do 6-metil-4-(2-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil-5-etanona (DHPM 4z):



Sólido de coloração amarela com 60% de rendimento. Ponto de Fusão 215-219°C (literatura⁹⁵ 216-220°C) e *Rf* 0,67(hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

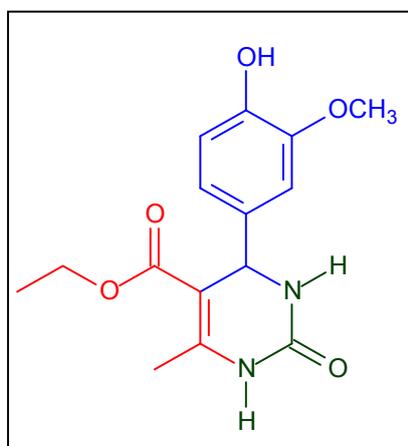
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3470, 3419, 3341, 1715, 1666, 1511, 1344, 1228, 778.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.93 - 7.61 (m, 4H), 3.45 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 2.51 (s, 3H) e 1.99 (s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 183.8, 134.3, 134.2, 132.7, 129.7, 127.3, 124.2, 63.0, 56.1, 18.6 e 14.7.

⁹⁵ Mukhopadhyaya, C.; Datta. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 136.

9.5.25 Síntese do 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5- etilcarboxilato (DHPM 4ba):



Sólido de coloração branca com 98% de rendimento. Ponto de Fusão 228-229 °C (literatura⁹⁶ 228-231 °C) e *Rf* 0,85 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

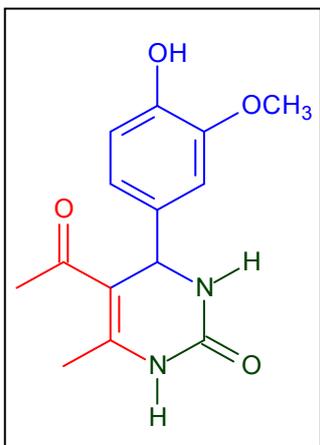
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3542, 3242, 3115, 2972, 2922, 1703, 1642, 1509, 1219, 1086, 782.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.81- 6.65 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 22.46 (s, 3H) e 1.06 (t, 3H, *J*=5.2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 165.9, 152.9, 148.2, 147.7, 146.19, 136.3, 118.0, 115.7, 111.2, 100.1, 59.6, 55.9, 54.0, 18.1 e 14.5.

⁹⁶ Kamal, A.; Krishnaji, T.; Azhar, M. A. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1929

9.5.26 Síntese do 5-acetil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4bb):



Sólido de coloração branca com 80% de rendimento. Ponto de Fusão 245°C (literatura⁹⁷ 248 °C) e *Rf* 0,18 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

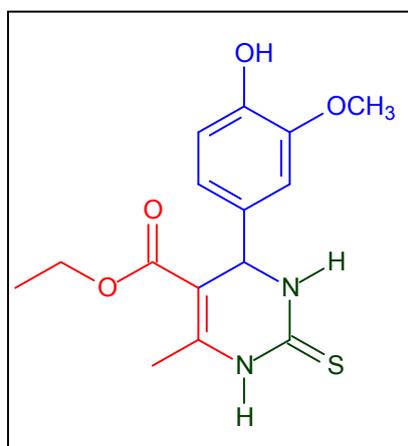
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3346, 3283, 2941, 1699, 1620, 1522, 1435, 1385, 1327, 1239, 1132, 763.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.11 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.85 (s, 3H), 6.71- 6.37 (m, 3H), 3.72 (d, 1H), 2.28 (s, 3H) e 2.06 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 195.0, 152.6, 148.2, 147.9, 146.3, 135.5, 118.8, 115.7, 111.6, 109.6, 56.0, 54.1, 30.5 e 19.2.

⁹⁷ Patel, M.; Kapadia, M.; Joshi, J. *J. Polym. Res.* **2009**, 16, 755.

9.5.27 Síntese do 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4bc):



Sólido obtido de coloração branca com 85% de rendimento. Ponto de Fusão 233-234 °C (literatura⁹⁸ 241-242°C) e *Rf* 0,15 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

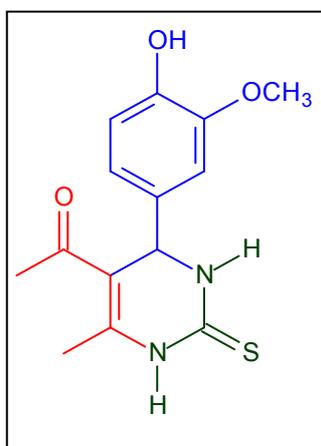
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3417, 3154, 3001, 1680, 1592, 1509, 1454, 1253, 1190, 1031, 760.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.26 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 6.77-6.56 (m, 3H), 5.06 (d, 1H, *J*= 1.05Hz), 4.01 (q, 2H, *J*= 6.9Hz), 3.71 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) e 1.1 (t, 3H, *J*= 6.9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 174.4, 165.7, 147.7, 146.5, 145.1, 135.0, 118.9, 115.8, 111.3, 101.4, 60.0, 56.0, 54.1, 17.6 e 14.5.

⁹⁸ Srinivas, K. V. N. S.; Das, B. *Synthesis*, **2004**, 13, 2091.

9.5.28 Síntese do 6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil- 5-Etanona (DHPM 4bd):



Sólido obtido de coloração amarela com 85% de rendimento. Ponto de Fusão 232-233 °C (literatura⁹⁹ 232-234 °C) e *Rf* 0,13 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

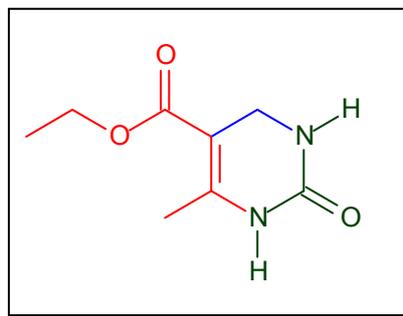
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3482, 3382, 3286, 3185, 2993, 1628, 1571, 1510, 1510, 1453, 1278, 1193, 1006, 772, 538.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.20 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.7 (d, 1H, *J*= 9Hz), 6.56 (d, 1H, *J*= 9Hz), 3.72 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) e 2.09 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 195.5, 174.1, 147.9, 146.6, 144.6, 134.2, 119.2, 115.8, 111.6, 110.5, 56.0, 30.6 e 18.6.

⁹⁹ El-Hamouly, W. S.; Tawfik, H. A.; Abbas, E. M. H. *Green Chem. Lett.* **2009**, 2, 213.

9.5.29 Síntese do 6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4be):



Sólido de coloração branca com 96% de rendimento. Ponto de Fusão 258-259 °C (literatura¹⁰⁰ 256-258°C).

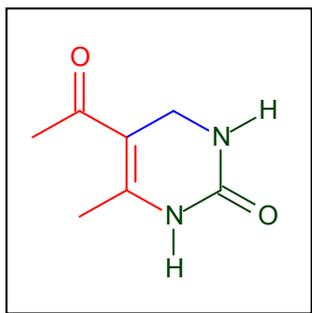
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3356, 2928, 1621, 1571, 1242, 664.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, δ em ppm): 4.58 (q, 2H, *J*= 3.7Hz), 3.43 (d, 2H) e 1.07 (t, 3H, *J*= 7.0Hz).

¹⁰⁰ Yu, Y.; Liu, D.; Liu, C.; Jiang, H.; Luo, G. *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2007**, 37, 381.

9.5.30 Síntese do 5-acetil-6-metil-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4bf):



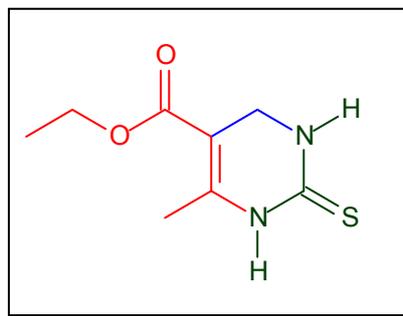
Sólido de coloração branca com 94 % de rendimento. Ponto de Fusão 240 °C (literatura¹⁰¹ 268-271°C). Composto insolúvel em DMSO ou qualquer outro solvente disponível.

Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3352, 2978, 2930, 1710, 1640, 1238, 1086, 913, 636.

¹⁰¹ Bakibaev, A. A.; Filimonov, V. D. *Zh. Org. Khim.* **1991**, 27, 854.

**9.5.31 Síntese do 4-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-
etilcarboxilato (DHPM 4bg):**



Sólido obtido de coloração amarela com 86 % de rendimento. Ponto de Fusão 212-213 °C (literatura¹⁰² 219-221°C) e *Rf* 0.33 (hexano/AcOEt 7:3).

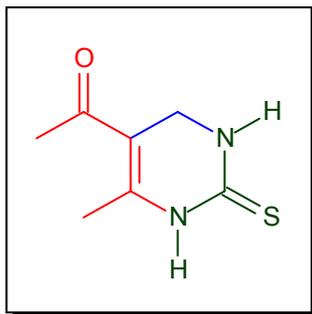
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3257, 2985, 2913, 1700, 1534, 1229, 1098, 920, 620.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, δ em ppm): 4.56 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) e 1.20 (t, 3H, *J*= 3.6 Hz).

¹⁰² Luo, Z. *Adv. Mater. Res.* **2011**, 233, 273.

9.5.32 Síntese do 6-metil-2-tioo -1,2,3,4-tetrahidropirimidinil)-5- Etanona (DHPM 4bh):



Sólido obtido de coloração amarela com 84% de rendimento. Ponto de Fusão 222-223 °C (sem dados na literatura).

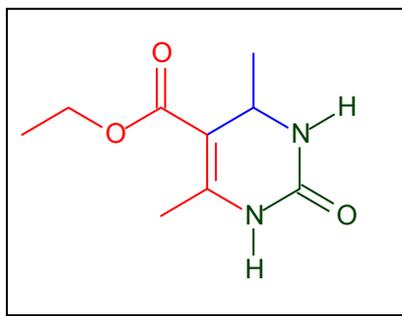
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3478, 3415, 3278, 3185, 1613, 1471, 1372, 1185, 1085, 936, 638.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 9.91 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.19 (d, 2 H), 3.95 (s, 3H) e 2.16 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 194.8, 175.7, 144.03, 105.8, 30.1 e 17.8.

9.5.33 Síntese do 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etil-carboxilato (DHPM 4bi):



Sólido de coloração branca com 82% de rendimento. Ponto de Fusão 168-170 °C (literatura¹⁰³ 180°C) e *Rf* 0,83(hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

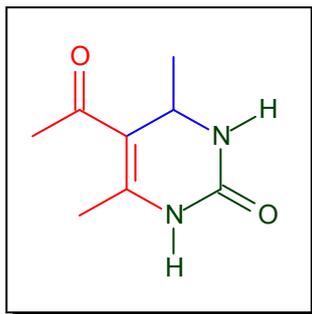
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3250, 3118, 2972, 2944, 1720, 1662, 1482, 1238, 1086, 774, 642.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 8.99 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.15 (s, 3H) e 1.14 (q, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 165.7, 152.9, 148.2, 100.9, 59.5, 46.7, 23.8, 18.1 e 14.6.

¹⁰³ Zhang, G.L.; Cai, X. H. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 829.

9.5.34 Síntese do 5-acetil-4,6-dimetil-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-one (DHPM 4bj):



Sólido de coloração amarela com 66% de rendimento. Ponto de Fusão 182°C (literatura¹⁰⁴ 186-188°C) e *Rf* 0,62 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

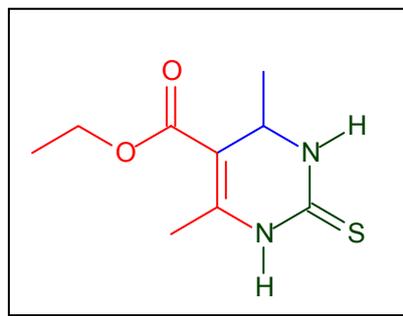
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3484, 3415, 3249, 2922, 1703, 1668, 1595, 1482, 1238, 787, 556.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.00 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.19 (q, 1H, *J*= 3.4 Hz), 3.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) e 1.07 (d, 3H, *J*= 6Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz, δ em ppm): 193.9, 152.5, 146.9, 111.4, 46.2, 30.0, 23.0 e 18.7.

¹⁰⁴ Gui, Jianzhou; Liu, Dan; Wang, Chan; Lu, F.; Lian, J.; Jiang, H.; Sun, Z. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3436.

9.5.35 Síntese do 4,6-dimetil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4bk):



Sólido de coloração amarela com 70% de rendimento. Ponto de Fusão 191-192 °C (literatura¹⁰⁵ 190-192°C) e *Rf* 0,45 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

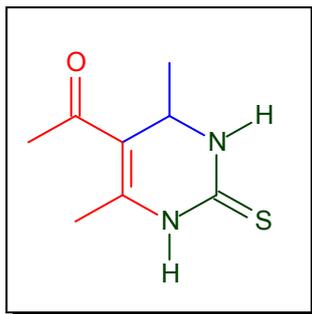
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3310, 3179, 2978, 1659, 1587, 1476, 1288, 1197, 1123, 767.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.12 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.10 (d, 3H), 2.19 (s, 1H) e 1.12 (t, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 175.1, 165.5, 145.1, 102.3, 59.9, 47.0, 23.2, 18.9 e 14.6.

¹⁰⁵ Hegedues, A.; Hell, Z.; Vigh, I. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 129.

9.5.36 Síntese do 4,6-dimetil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil-5-Etanona
(DHPM 4b):



Sólido de coloração amarela com 60% de rendimento. Ponto de Fusão 189-190 °C (literatura¹⁰⁶ 194°C) e *Rf* 0,25 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

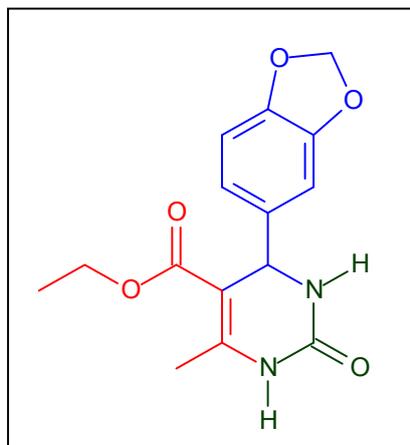
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3433, 3286, 3184, 2985, 1613, 1457, 1357, 1196, 1121, 957, 786.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.11 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 4.22 (q, 1H, *J*= 3.9Hz), 3.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) 2.24 (q, 3H) e 1.06 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 194.5, 174.4, 143.6, 112.1, 46.5, 30.1, 22.3 e 18.1.

¹⁰⁶ Shutalev, A.D.; Savinkina, E. V.; Albov, D.V.; Zamilatskov, I.A.; Buravlev, E. A. *Struct. Chem.* **2011**, *22*, 849.

9.5.37 Síntese do 4-(benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4bm):



Sólido de coloração branca com 87% de rendimento. Ponto de Fusão 190-188 °C (literatura¹⁰⁷ 188-187 °C) e *Rf* 0,51 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

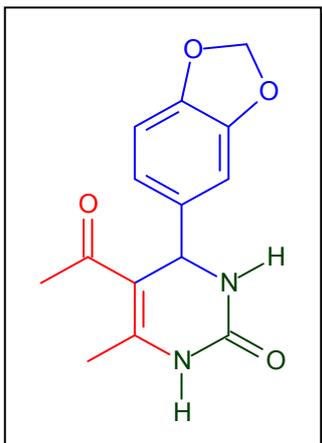
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3360, 3102, 2964, 1692, 1678, 1487, 1445, 1275, 1211, 1085 e 783.3356, 3206, 3104, 2942, 1692, 1634, 1485, 1429, 1372, 1286, 1221, 1100, 786, 664.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.84-6.55 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 3.96 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.22 (s, 3H) e 1.06 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 165.7, 152.5, 148.7), 147.7, 146.8, 139.3, 119.6, 108.5, 107.8 (C-Ar), 101.4, 99.7, 59.6, 54.1, 18.2 e 14.5.

¹⁰⁷ Singh, O. M.; Singh, S. J.; Devi, M. B.; Devi, L. M.; Singh, N.I.; Lee, S. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6462.

9.5.38 Síntese do 5-acetil-4-(benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-3,4-dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4bn):



Sólido de coloração marron com 79% de rendimento. Ponto de Fusão 262°C (sem dados na literatura) e *R_f* 0,40 (hexano/ AcOEt 7:3).

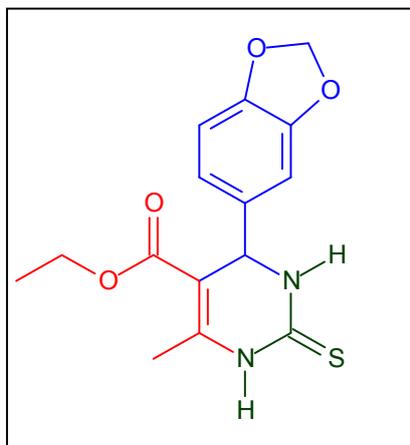
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr cm^{-1}): 3297, 3116, 2941, 2891, 1698, 1616, 1476, 1361, 1314, 1239, 1051, 776, 588.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 9.78 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 6.84-6.66 (m, 3H), 5.16 (d, 1H, $J= 3.3\text{Hz}$), 2.56 (s, 3H) e 2.06 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 194.8, 152.5, 148.5, 138.6, 119.9, 109.8, 108.5, 107.3, 101.4, 54.0, 30.6 e 19.3.

9.5.39 Síntese 4-(benzo-[1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (Piperastrol-DHPM 4bo):



Sólido de coloração amarela com 70% de rendimento. Ponto de Fusão 175°C (literatura¹⁰⁸ 174- 175°C) e *Rf* 0,55 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

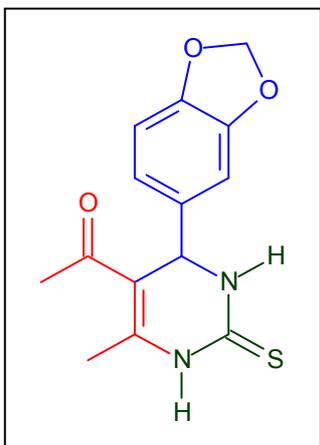
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3320, 3185, 2978, 2892, 1163, 1573, 1492, 1336, 1235, 1202, 110

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.34 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, 2H, *J*= 1.5 Hz), 6.00 (s, 2H), 5.09 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 2.29 (s, 3H) e 1.12 (t, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 174.4, 166.5, 147.8, 147.1, 145.5, 137.8, 134.1, 120.1, 108.6, 107.2, 101.5, 60.0, 54.1, 17.6 e 14.5.

¹⁰⁸ Ghosh, R; Maiti, S.; Chakraborty, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**,217, 47.

9.5.40 Síntese do 6-metil-[4-benzo-[1,3]dioxol-5-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil- 5-Etanona (DHPM 4bp):



Sólido de coloração amarela com 71% de rendimento. Ponto de Fusão 238-240°C (sem dados na literatura) e *R_f* 0,48 (hexano/ AcOEt 7:3).

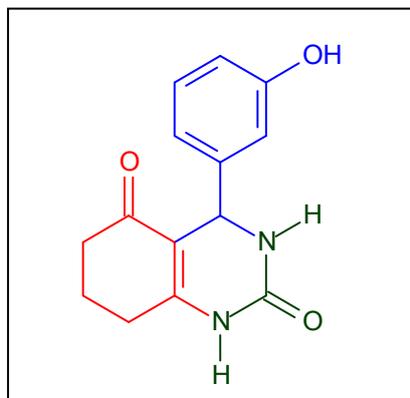
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3395, 3286, 3177, 2677, 1613, 1478, 1406, 1185, 1043, 729, 485.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.25 (s, 1H), 9.7 (s, 2H), 6.85-5.99 (m, 3H), 5.18 (d, 1H, *J*= 3.3Hz), 2.29 (s, 3H) e 2.11 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 195.3, 174.3, 147.9, 147.2, 144.9, 137.3, 120.3, 110.7, 108.6, 107.4, 101.5, 53.9, 30.8 e 18.6.

9.5.41 Síntese do 4-(3-Hidroxifenil)-3,4,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,6H)-diona (DHPM 4bq):



Sólido de coloração branca com 60% de rendimento. Ponto de Fusão 198-199°C (Literatura¹⁰⁹ 282-285°C) e *R_f* 0,22 (hexano/ AcOEt4:6).

Dados espectroscópicos:

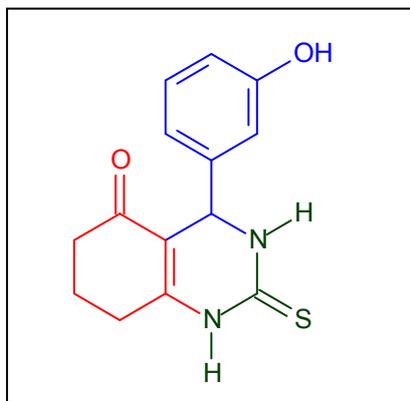
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3464, 3349, 3170, 2949, 1678, 1663, 1621, 1592, 1514, 1460, 1170, 765, 632.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.88 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.09-6.86 (m, 1H), 6.66-6.39 (m, 3H), 4.87 (d, *J*= 3.6Hz), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.29- 2.16 (m, 2H) e 1.66-1.57 (m, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 210.6, 205.1, 157.8, 155.9, 138.2, 129.9, 118.4, 115.9, 114.7, 86.9, 82.2, 56.5, 18.9 e 14.4.

¹⁰⁹ Zhu, Y.; Pan, Y.; Huang, S. *Heterocycles*, **2005**, 65, 133.

9.5.42 Síntese do 4-(3-hidroxifenil)-2-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidro-5(1H)-Quinazolinona (Enastron- DHPM 4br):



Sólido de coloração amarela com 72% de rendimento. Ponto de Fusão 229-231°C (literatura¹¹⁰ 217-219°C) e *Rf* 0,81 (metanol 100%).

Dados espectroscópicos:

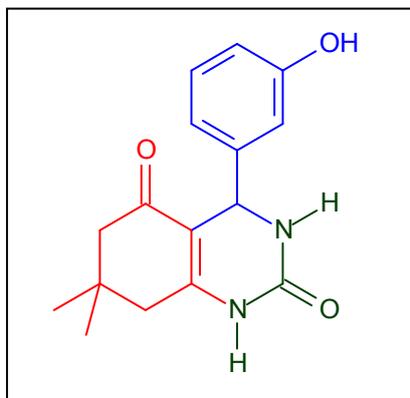
FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3408, 3284, 2916, 1620, 1447, 1356, 1175, 760.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.57 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 5.08 (d, *J*=3.3 Hz), 3.38 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, *J*= 4.2 Hz), 1.96 (m, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 194.4, 184.2, 174.8, 157.8, 151.0, 145.1, 129.9, 117.4, 113.7, 109.5, 52.1, 36.8, 25.7 e 20.9.

¹¹⁰ Sarli, V.; Huemmer, S.; Sunder-Plassmann, N.; Mayer, T. U.; Giannis, A. *Chem. Bio. Chem.* **2005**, *6*, 2005.

9.5.43 Síntese do 7,7-dimetil-4-(3-hidroxifenil)-4,6,7,8-tetrahidro-Quinazolina-2,5(1H,3H)-diona (DHPM 4bs):



Sólido de coloração branca com 70% de rendimento. Ponto de Fusão 220-222°C (sem dados na literatura) e R_f 0,36(hexano/ AcOEt 7:3).

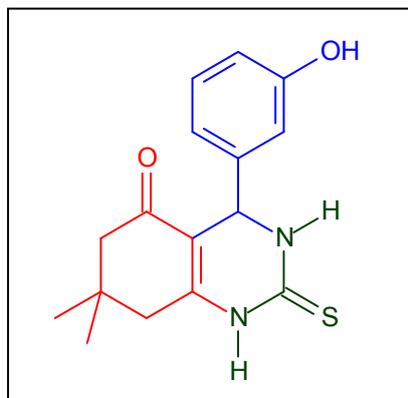
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3577, 3314, 2957, 1678, 1628, 1514, 1266, 728.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 9.52 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.81 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 6.57 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, $J=3$ Hz), 3.56 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.75 (s, 3H) e 1.70 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 209.8, 205.2, 193.6, 157.8, 138.5, 129.8, 119.5, 116.1, 66.6, 62.8, 56.06, 54.3, 30.5 e 28.4.

9.5.44 Síntese do 7,7-dimetil-4-(3-hidroxifenil)-2-tioxa-2,3,4,6,7,8-hexahidro-Quinazolina-5(1H)-ona (Dimetilenastron- DHPM 4bt):



Sólido de coloração amarela com 70% de rendimento. Ponto de Fusão 220°C (literatura¹¹¹220 °C) e *Rf* 0,17 (hexano/ AcOEt 7:3).

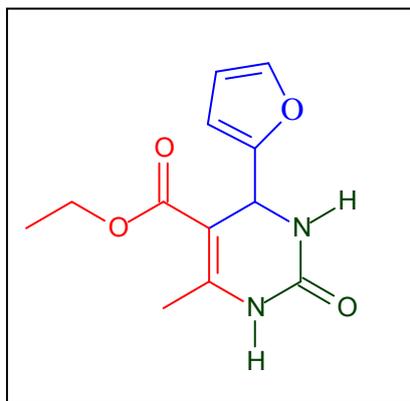
Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3400, 2957, 1644, 1585, 1463, 1364, 1193, 793, 692, 472.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.56 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.14- 6.63 (m, 4H), 5.07 (d, 1H, *J*=3.3 Hz), 1.99 (s, 2H), 1.74 (s, 2H) e 1.19 (s, 6H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 196.7, 194.3, 184.2, 174.8, 157.8, 151.0, 145.1, 129.9, 117.4, 109.5, 52.1, 36.8, 32.4, 25.7 e 20.9.

9.5.45 Síntese do 4-(2-furanil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato (DHPM 4bu):



Sólido de coloração branca com 66% de rendimento. Ponto de Fusão 207-208 °C (literatura¹¹¹ 207-209°C) e *Rf* 0,13 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3364, 3221, 3120, 2970, 1699, 1638, 1457, 1372, 1299, 1229, 1092, 1014, 793, 742, 449.

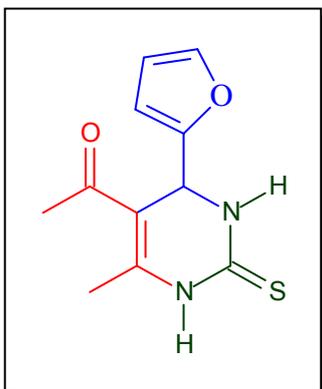
RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.08 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 5.19 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 4.01 (q, 2H, *J*= 6.6 Hz), 2.2 (s, 3H) e 1.12 (t, 3H, *J*= 6.9Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 165.4, 156.3, 152.8, 149.8, 142.6, 110.8, 105.7, 97.1, 59.7, 48.1, 18.2 e 14.6.

HRMS (ESI) *m/z* [M+1]⁺: calculado de C₁₂H₁₄N₂O₄: 251.1032, encontrado: 251.1033.

¹¹¹ Shirini, F.; Zolfigol, M. A; Mollarazi, E. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2307.

9.5.48 Síntese do 4-(2-furanil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinil-5-Etanona (DHPM 4bv):



Sólido de coloração marron com 50% de rendimento. Ponto de Fusão 225-226 °C (Literatura⁸⁴ 240-242 °C) e *Rf* 0,33 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

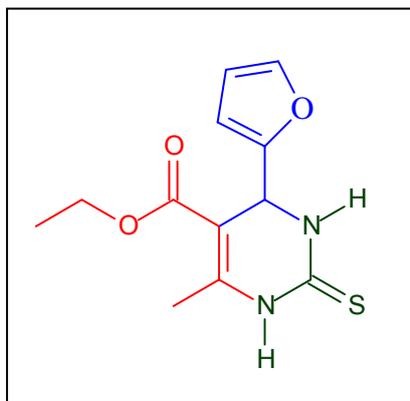
FT-IV (KBr, cm^{-1}): 3487, 3413, 3278, 1621, 1556, 1442, 1314, 1170, 750.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 10.50 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.89-6.29 (m, 3H), 5.47 (d, 1H, $J= 3.6\text{Hz}$), 2.63 (s, 3H) e 2.33 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ em ppm): 194.7, 175.2, 154.9, 145.7, 143.2, 110.9, 108.5, 106.9, 48.1, 30.5 e 18.67.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: calculado de $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 237.0698, encontrado: 237.0697.

9.5.47 Síntese do 6-metil-2-tioxo-4-(2-furanil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etil-carboxilato (DHPM 4bx):



Sólido de coloração marron com 42% de rendimento. Ponto de Fusão 215-216 °C (literatura¹¹²216-217 °C) e *Rf* 0,44 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3478, 3406, 3316, 3177, 2985, 1663, 1571, 1442, 1364, 1275, 1187, 1121, 765.

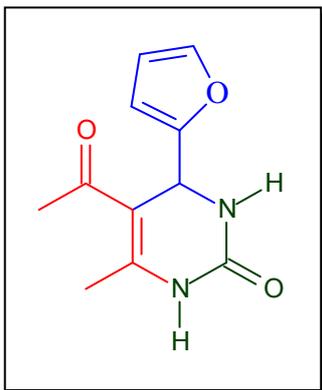
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 10.55 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (q, 2H, *J*= 6Hz), 2.4 (s, 3H) e 1.26 (t, 3H, *J*= 6Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 175.3, 165.2), 154.9, 146.5, 143.1, 110.9, 106.7, 98.6, 60.0, 48.1, 17.6 e 14.5.

HRMS (ESI) *m/z* [M+1]⁺: calculado de C₁₂H₁₄N₂O₃S: 267.0804, encontrado: 267.0777.

¹¹² Phukan, M.; Chaliha, P.; Borah, K.; Thakur, A. J.; Borah, R. *J. Org. Chem.: An Indian*, **2008**, 4, 40.

9.5.46 Síntese do 5-acetil-4-(2-furanil)-6-metil- 3,4-dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 4by):



Sólido de coloração branca com 83% de rendimento. Ponto de Fusão 215-216 °C (literatura¹¹³ 216-217°C) e *Rf* 0,27 (hexano/ AcOEt 7:3).

Dados espectroscópicos:

FT-IV (KBr, cm⁻¹): 3283, 1717, 1689, 1415, 1307, 1247, 1005, 729, 578.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ em ppm): 9.63 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.78-7.42 (m, 3H), 5.32 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 2.36 (s, 3H) e 2.17 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, δ em ppm): 194.2, 156.3, 153.5, 149.1, 142.8, 110.8, 107.6, 106.6, 48.2, 30.4 e 19.3.

HRMS (ESI) *m/z* [M+1]⁺: calculado de C₁₁H₁₂N₂O₃: 221.0930, encontrado: 221.0926.

¹¹³ Nagawade, Rahul R.; Kotharkar, Sandeep, A.; Shinde, Devanand. B.; *Mendeleev Commun.* **2005**, *4*, 150.

**CAPÍTULO VI - ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE ADUTOS DE
BIGINELLI**

10 Avaliação Microbiológica

10.1 Bactérias

As bactérias são organismos unicelulares relativamente simples, cujo material genético não está envolto por uma membrana especial (procariotas).^{114,115}

As bactérias são envolvidas por uma parede celular que é praticamente composta por um complexo de carboidratos e proteínas denominadas de peptídeoglicana. As bactérias normalmente se reproduzem pela divisão de uma célula formando duas células idênticas; esse processo é chamado de fissão binária.¹¹⁵

Para sua nutrição, algumas bactérias utilizam compostos orgânicos encontrados na natureza a partir de organismos vivos ou mortos. Algumas sintetizam seu alimento por fotossíntese, e algumas obtêm seu alimento a partir de substâncias inorgânicas.¹¹⁴

De acordo com a constituição da parede, as bactérias podem ser divididas em dois grandes grupos:¹¹⁴

- Gram-negativas: se apresentam de cor avermelhada quando coradas pelo método de Gram.
- Gram-positivas: se apresentam de cor roxa quando coradas pelo método de Gram.

A parede das gram-positivas é praticamente formada de uma só camada, enquanto a das gram-negativas é formada de duas camadas. Entretanto, os dois tipos de parede apresentam uma camada em comum, situada externamente à membrana citoplasmática que é denominada camada basal, mureína ou peptídeoglicano. A segunda camada, presente somente nas células das gram-negativas é denominada membrana externa. Entre a membrana externa e a membrana citoplasmática encontra-se o espaço periplasmático no qual está o peptídeoglicano (Figura 19).¹¹⁴

¹¹⁴ Tortora, G.; Funke, B. R.; Case, C. L. Microbiologia. 8aed. Porto Alegre: Artmed. 2008 pp 2-10.

¹¹⁵ Gest, H. *A.S.M News*, **2004**, 70, 269.

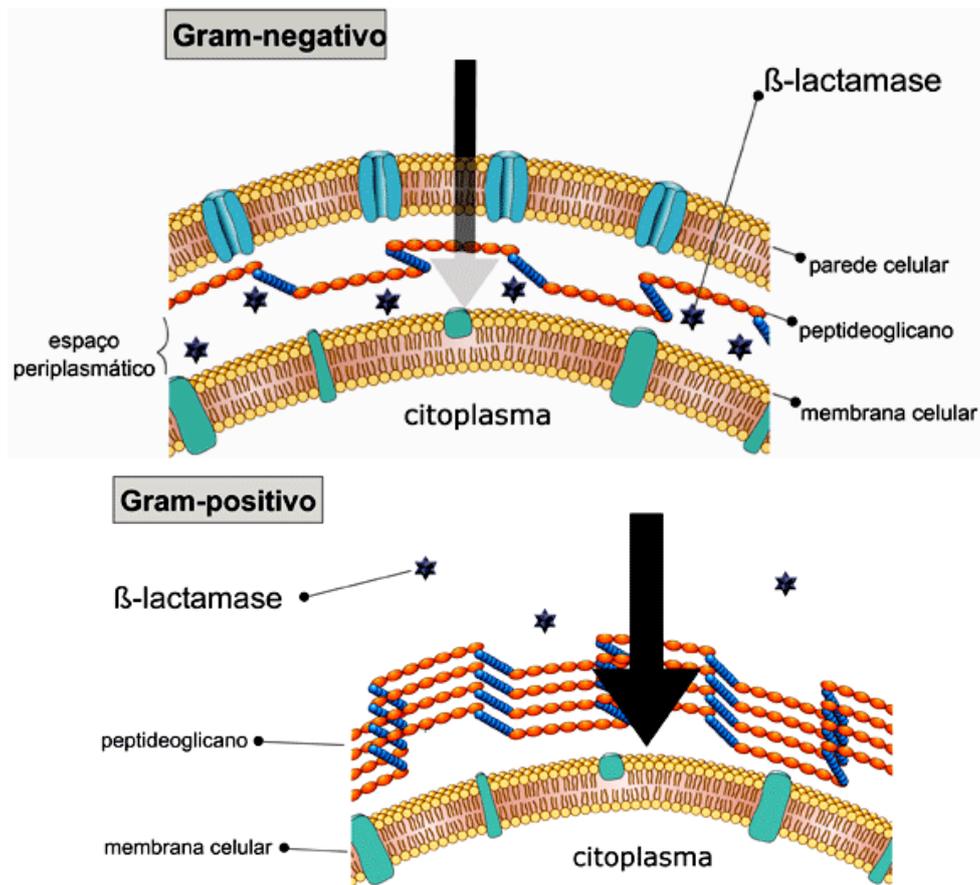


Figura 19. Diferenças entre gram positiva e gram negativa (Adaptado da referência¹¹⁶)

Os agentes antimicrobianos podem atuar na parede celular/ membrana celular, sobre a atividade enzimática ou estrutura protoplasma, inibindo reações enzimáticas ou síntese de enzimas nas células microbianas podendo levar a destruição desse microrganismo.^{117,118}

Antibióticos são agentes que interferem em atividades da célula bacteriana, fazendo com seu crescimento seja inibido ou causando a morte do microrganismo. Quando o antibiótico provoca a eliminação do agente bacteriano, é denominado bactericida. Por outro lado, quando o antibiótico somente inibir o crescimento ou reprodução bacteriana sem provocar sua morte imediata, recebe a denominação de bacteriostático. No caso dos

¹¹⁶ http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramn_lacta2.htm acessado em 13.05.2012

¹¹⁷ Rang, H. P. Farmacologia, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 3 ed, 1997, PP 692.

¹¹⁸ Trabulsi, L. R.; Alterthum, F.; Gompertz, O. F.; Candeias, J.A. N.; Microbiologia, 5 ed, 2008, Atheneu, São Paulo

fármacos bacteriostáticas, defesas da bactéria como fagocitose e produção de anticorpos podem ocasionar morte do microorganismo.¹¹⁵

Os antibióticos apresentam eficácia frente às bactérias, interferindo em etapas essenciais ao seu desenvolvimento: ataca a parede bacteriana, a membrana celular ou outros constituintes bacterianos necessários para a vida e reprodução.¹¹⁵

10.1.1 *Escherichia spp.*

Escherichia coli (Figura 20) são Enterobactérias do tipo bastonetes gram-negativo. Constitui uma espécie bacteriana que engloba linhagens tanto patogênicas quanto não patogênicas para o homem. As linhagens não patogênicas fazem parte da microbiota intestinal humana. Responsável por infecção urinária, principalmente em mulheres.^{115, 119,120}



Figura 20. Cultura de *Escherichia coli* (Adaptado da referência 120).

A *E. coli* enteropatogênica (EPEC) – Causa diarréia não sanguinolenta epidérmica em crianças. Tem um fator de adesão a enterócitos e produzem enterotoxinas, resultando em destruição das microvilosidades do intestino delgado, com má absorção dos nutrientes e conseqüente diarréia osmótica. Há também febre, náuseas e vômitos.^{113,119}

¹¹⁹ Peres, A.; Fiegenbaum, M.; Tasca, T. Manual de consulta rápida em microbiologia, Universitária Metodista IPA, 2007.

¹²⁰ Baron, S. Medical Microbiology. 4th edition.

Disponível in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/#A749> acessado em fevereiro de 2012.

As *E. coli* enterotoxigênicas (ETEC) são a causa mais frequente da chamada “diarréia dos turistas”. Aderem à superfície do epitélio intestinal, mas não o invade, produzem enterotoxinas semelhantes às toxinas da cólera, com atividade adenilatociclase.^{115,120}

As *E. coli* enteroinvasora (EIEC) são invasivas e destrutivas da mucosa intestinal, causando úlceras e inflamações. O resultado é diarréia aquosa inicial seguida em alguns casos de diarréia com sangue e muco, semelhante à disenteria bacteriana.^{115,120}

10.1.2 *Staphylococcus spp*

Staphylococcus aureus (Figura 21) são cocos gram-positivos de 0.5 - 1.0 mm de diâmetro,¹²⁰ e é um importante patógeno devido à sua virulência, resistência aos antimicrobianos e associação a várias doenças, incluindo enfermidades sistêmicas potencialmente fatais e infecções cutâneas.^{115,120}



Figura 21. Cultura de *Staphylococcus aureus* (Adaptado da referência 120).

A temperatura ótima de crescimento de *S. aureus* é de 35 - 40°C. A produção de toxinas ocorre numa faixa mais limitada de temperatura. Os limites de pH para crescimento estão entre 4,2 e 9,3 e a atividade de água mínima é de 0,85 (quantidade mínima de água para a proliferação do microrganismo). Sob esse aspecto, é uma bactéria atípica entre os patógenos de origem

alimentar, que normalmente não crescem em atividade de água menor do que 0,92.^{115, 120, 121}

Células de *S. aureus* promovem a fixação de proteínas hospedeiras, tais como laminina, fibronectina, que fazem parte da matriz extracelular (Figura 22). A fibronectina está presente em superfícies epiteliais e endoteliais, bem como sendo um componente de formação de coágulos sanguíneos. Além disso, a maioria expressa uma proteína de ligação fibrinogênio / fibrina (o fator de aglutinação) que promove a ligação com coágulos de sangue e tecidos traumatizados.^{115,120}

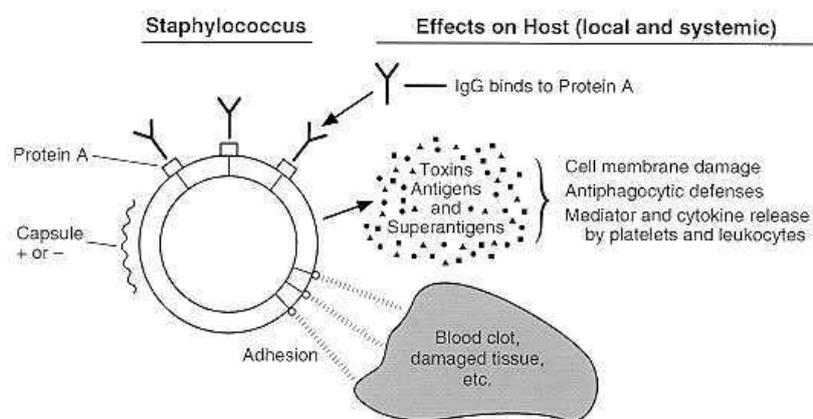


Figura 22. Interação de *S. aureus* com célula do hospedeiro (Adaptado da referência 120).

O receptor que promove a ligação com o colágeno é particularmente associada com cepas que causam osteomielite e artrite séptica. A interação com o colágeno pode também ser importante na promoção da fixação bacteriana no tecido danificado onde as camadas subjacentes foram expostos.¹²¹

Além dessas infecções, a *Staphylococcus* pode causar outros vários tipos de infecções e intoxicações como: síndrome da pele escalada (doença de Ritter), impetigo bolhoso, intoxicação alimentar e síndrome do choque tóxico.¹²⁰

11 Fungos

¹²¹ Madigan, M. T.; Martinko, J. M.; Dunlap, P. V.; Clark, D. P. Microbiologia de Brock, editora Artmed, 12º Ed. 2010.

Os fungos são organismos eucariontos, possuem núcleo delimitado por uma membrana nuclear, uma parede celular rígida, retículo endoplasmático, e as mitocôndrias como os de células vegetais e animais. Estas estruturas diferem substancialmente das bactérias.¹²²

Possuem sistema de defesa semelhante aos utilizados contra doenças bacterianas. Imunidade inespecífica e imunidade mediada por células constituem os meios mais importantes dos quais os seres humanos resistem ou eliminar fungos patogênicos.¹²²

11.1 *Candida spp.*

Dentro do grupo das leveduras patogênicas, estão as do gênero *Candida* (Figura 23) que são classificadas no Reino Fungi, como membros do grupo *Eumycota*. *Candida albicans* faz parte da flora normal, estando presente do trato respiratório, gastrointestinal e genital feminino.^{115,120}



Figura 23. Cultura de *Candida albicans* (Adaptado da referência 120).

11.2 *Trichoderma spp.*

Trichoderma spp. (Figura 24) são bolores de vida livre que interagem facilmente com raiz e solo. Exercem efeito benéfico em plantas, sendo que várias espécies são usadas agentes de controle biológico de doenças de

¹²² Pelczar Jr, M. J.; Chan, E. C. S.; Krieg, N. R. Microbiologia: Conceitos e Aplicações, vol 1. Ed. Makron, 1996.

plantas, por serem naturalmente resistentes a muitos compostos tóxicos, incluindo herbicidas, fungicidas, inseticidas e compostos fenólicos.¹²³

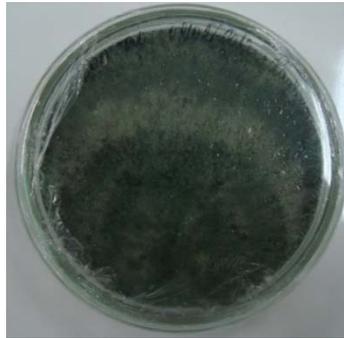


Figura 24. Cultura de *Trichoderma asperellum*.(Fonte: arquivo pessoal)

Quando patógenos atacam raízes (Figura 25), na presença de *Trichoderma spp*, a infecção é inibida.

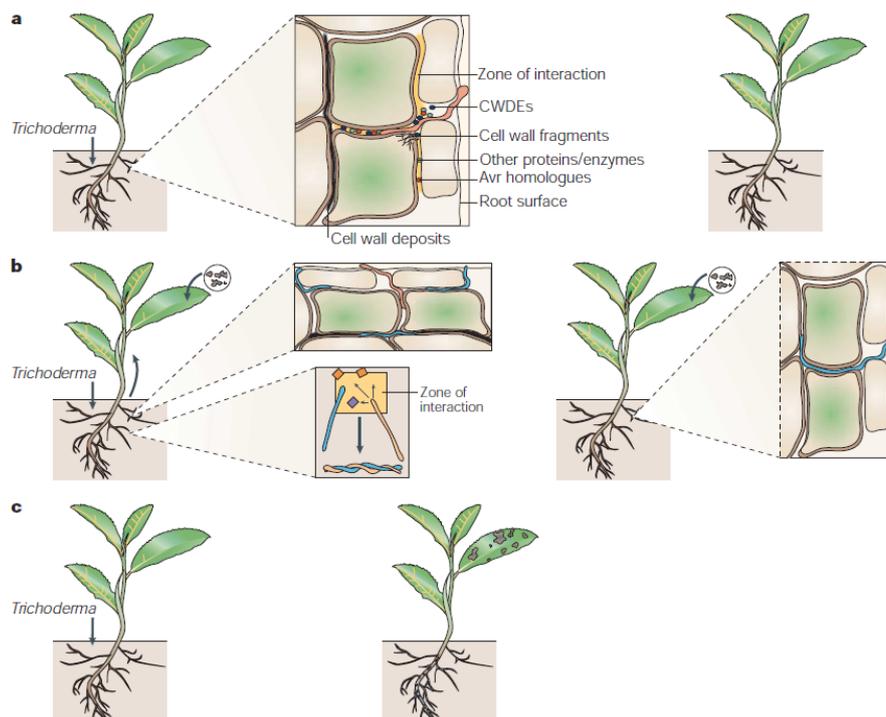


Figura 25. Mecanismo pelos quais *Trichoderma spp*. Controlam ou reduzem doenças em plantas (retirado da referência 123).

¹²³ Harman, G. E.; Howell, C. R.; Viterbo, A.; Chet, I.; Lorito, M. *Nature Reviews Microbiology*, **2004**, 2, 43.

12 Metodologia

Existem poucos estudos *in vitro* envolvendo dihidropirimidinonas em atividades antifúngica e antibacteriana. Com essa finalidade, foram testadas diversas dihidropirimidinonas, a fim de avaliar sua atividade contra microorganismos.

Essa metodologia corresponde a um dos métodos mais amplamente utilizados para o ensaio de susceptibilidade bacteriana, devido à simplicidade da realização e interpretação dos resultados, além de ser um método reconhecido e recomendado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI*.

Modificado e padronizado por Bauer e colaboradores em 1966¹²⁴, esse método é baseado nos princípios de difusão inibitória de agentes antimicrobianos em um meio de cultura apropriado contendo o patógeno a avaliar.

Durante esse período, o agente antimicrobiano em estudo (DHPM) irá difundir pelo meio em questão e atuará negativamente ou positivamente no crescimento do microrganismo, o qual será visualmente identificado pelo aparecimento de uma área em volta do disco antibiótico onde as bactérias ou fungos não terão seu crescimento afetado, denominada halo de inibição. Quanto maior for o seu diâmetro, mais susceptível é o microrganismo enquanto que a pequena ou nenhuma zona de inibição indica resistência por parte da bactéria.¹²⁵

A metodologia utilizada foi baseada em protocolos usuais^{124,126}, dados da literatura e na *CLSI*.¹²⁷ Todos os ensaios foram realizados em triplicata usando cepas ATCC (*American Type Culture Collection*).

Os microorganismos usados para a realização da pesquisa foram: *Escherenchia coli* (ATCC 8739), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Trichoderma asperellum* (identificada e doada pelo Laboratório de microbiologia da UFG).

¹²⁴ Bauer, A. W.; Kirby, W. M. M.; Sherris, J. C.; Turk, M. *Am. J. Clin.Pathol.* **1966**, *45*, 493.

¹²⁵ Vermelho, A. B.; Pereira, A. F.; Coelho, R. R. R.; Padrón, T. S. *Práticas de microbiologia*. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2006.

¹²⁶ Okura, M. H.; Rende, J. C. *Microbiologia: Roteiros de aulas práticas*. Tecmed editora, São Paulo, 2008.

¹²⁷ *CLSI*. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests Approved Standard- Eighth Edition. CLSI document M2-A8 [ISBN 1-56238-485-6]. 2003.

O método de difusão em ágar foi realizado através das técnicas de disco. Quando se utiliza essa metodologia algumas fontes de erros podem ocorrer, tais como composição do meio de cultura, preparação incorreta do meio, densidade do inóculo incorreta, uso de swab com excesso de caldo para inoculação das placas, temperatura e tempo de incubação inadequada, interações entre o antimicrobiano e o meio de cultura, leitura prematura, erro na medida das zonas de inibição ou uso de culturas mistas ou contaminadas.^{128,129a}

12.1 Preparação e padronização do Inóculo

A fim de assegurar a reprodutibilidade dos ensaios, padronizou-se a quantidade de inóculo a ser utilizada uma vez que a densidade do inóculo influencia no resultado dos experimentos. Ajustou-se a turbidez da cultura em crescimento com solução salina estéril 0,9 % de modo a obter uma turbidez óptica comparável à da solução padrão de McFarland a 0,5. Isso resultou numa suspensão contendo aproximadamente de 1 a 2 x 10⁸ UFC/mL.

12.2 Método do Crescimento

O crescimento bacteriano foi realizado em uma cultura nova (com crescimento de 18 – 24 horas) em ágar com meio não seletivo e para fungos, crescimento de 72 horas.

O método do crescimento foi realizado da seguinte maneira:

- i. Selecionou-se 3 a 5 colônias, bem isoladas, do mesmo tipo morfológico da placa de ágar.
- ii. A superfície de cada colônia foi tocada com uma alça de platina flambada e fria, e transferida para um tubo contendo 4-5 mL de um meio de cultura adequado.
- iii. Incubou-se a cultura em caldo, a 35°C, até alcançar a turbidez de uma solução padrão de McFarland 0,5.

¹²⁸ Alves, E. G.; Vinholis, A. H. C.; Casemiro, L. A.; Jacometti, N. A.; Furtado, C.; Silva, M. L. A.; Cunha, W. R.; Martins, C. H. G. *Quim. Nova*, **2008**, *31*, 1224.

¹²⁹ a) Rios, J. L.; Recio, M. C.; Villar, A.; *J. Ethnopharmacol.* **1988**, *23*, 127. b) Pothiraj, C.; Velan, A. S.; Joseph, J.; Raman, N.; *Mycobiology*, **2008** *36*, 66.

12.3 Preparo do meio

Foram selecionados meio próprio e padronizado para o microrganismo isolado:

- i. **Ágar Mueller Hinton (AMH)** – *Escherenchia coli* e *Staphylococcus aureus*;
- ii. **Ágar Sabouraud (ASD)** - *Candida albicans* e *Trichoderma esperellum*;
- iii. **Batata-dextrose-ágar (BDA)** - *Trichoderma asperellum*.

Após preparo do meio de interesse, o ágar foi distribuídos em placas de Petri de 150 x 15 mm esterilizadas. As placas permaneceram em superfície plana até a solidificação do meio.

12.3.1 Preparação do Ágar Müller-Hinton (AMH)

Foram dissolvidos 38 g de AMH (HIMEDIA®) em 1000 mL de água destilada, autoclavado em 121 °C em 15 lbs.

Composição do AMH: Infusão de carne, ácido hidrolisado de caseína, amido, ágar em pH $7,3 \pm 0,2$ (25°C)

O preparo do ágar Müller-Hinton compreende as seguintes etapas: Despejou-se o meio recém preparado e resfriado em placas de petri de fundo chato, numa superfície horizontal, para garantir uma profundidade uniforme de aproximadamente 4 mm.

12.3.2 Preparação do Ágar Sabouraud dextrosado

Dissolveu-se 65 g de Ágar Sabouraud dextrosado (Prodimol biotecnologia S/A) em 1L de água. O meio foi autoclavado a 121°C e derramado em placas de petri estéreis.

Composição do Ágar Sabouraud: peptona de caseína, peptona de carne, dextrose, ágar em pH $5,6 \pm 0,2$ (25°C)

12.3.3 Preparação da Batata dextrose ágar (BDA)

Duzentos e cinquenta gramas de batatas descascadas e cortadas em fatias foram lavadas em água e cozido em 500 mL de água destilada durante 30 min ou até que possa ser esmagadas com um bastão de vidro. O extrato foi filtrado e 20 g de dextrose foram adicionados ao extrato e o volume foi completado até 1000 mL por adição de água destilada adicional para formar o caldo de dextrose de batata. Após adição de ágar o meio foi esterilizado em autoclave.

12.4 Aplicação dos discos antimicrobianos

As placas foram preparadas seguindo a padronização do CLSI. O swab estéril foi mergulhado no tubo do inóculo e depois retirado o excesso. O estriamento com swab foi realizado em toda superfície do ágar em 3 direções (Figura 26), girando a placa aproximadamente 60° cada vez, a fim de assegurar a distribuição uniforme do inóculo.

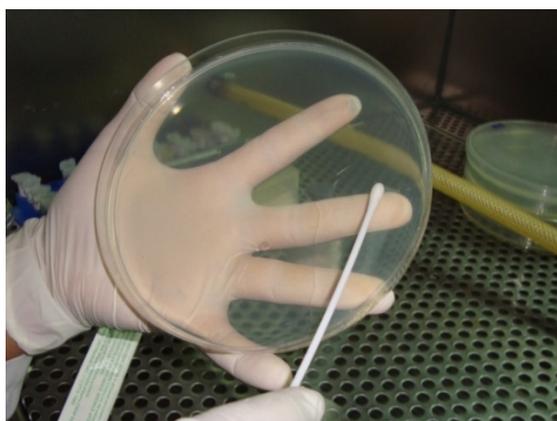


Figura 26. Estriamento do ágar no fluxo laminar (Fonte: arquivo pessoal).

Selecionou-se os discos a serem utilizados no antibiograma, consultando a relação dos antimicrobianos¹²⁴ padronizados pelo setor de bacteriologia.

Como controle negativo foi usado DMSO (solvente) e não apresentou nenhuma atividade antimicrobiana frente a qualquer microrganismo testado. Para controle positivo antibiótico: *Escherenchia coli* (gentamicina), *Staphylococcus aureus* (gentamicina), *Candida albicans* (fluconazol) e *Trichoderma asperellum* (fluconazol).

Os testes foram realizados em triplicatas. Preparou-se soluções estoques de todos os compostos purificados e depois foram realizadas micro diluições de 289 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 28,9 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 5.78 $\mu\text{L}/\text{mL}$ e 3.85 $\mu\text{L}/\text{mL}$.

A aplicação ocorreu com o auxílio da pinça flambada e fria (disposição manual). Após a colocação, a superfície de cada disco (com quantidades iguais de DHPM) foi pressionada levemente, um a um, para que haja o contato completo com o ágar e difusão da droga antimicrobiana.

12.4 Leitura dos halos

O sistema foi incubado a 35 °C, por 24 horas em estufa bacteriológica. Os diâmetros dos halos de inibição total (julgadas a olho nu) são medidos, incluindo o diâmetro do disco. O halo de inibição será considerado a área sem crescimento e detectável a olho nu.

13 Resultados da avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica de derivados de Dihidropirimidinonas

Todos os derivados de DHPM de 4b a 4by foram testados nas linhagens citadas e as que apresentaram sensibilidade, foram descritos na tabela 3:

Tabela 3. Diâmetro do halo de inibição (mm)

| Microorganismo | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------|------|------|------|------------------------------|------|------|------|-------------------------|------|------|------|-------------------------------|------|------|------|
| | <i>Escherichia coli</i> | | | | <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | <i>Candida albicans</i> | | | | <i>Trichoderma asperellum</i> | | | |
| Conc. | 289 | 28,9 | 5,78 | 3,85 | 289 | 28,9 | 5,78 | 3,85 | 289 | 28,9 | 5,78 | 3,85 | 289 | 28,9 | 5,78 | 3,85 |
| DHPM 4i | 10 | 10 | 8 | 7 | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| DHPM 4bq | 8 | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | 15 | 12 | 7 | NI | NI | NI | NI | NI |
| DHPM 4bs | NI | NI | NI | NI | 15 | 12 | 7 | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| DHPM 4bt | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | 14 | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |
| DHPM 4bp | NI | NI | NI | NI | 12 | 11 | 9 | 8 | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |

*NI= não houve halo de inibição. * **Gentamicina:** Resistente ≤ 12 , intermediário entre 13 e 14, sensível ≥ 15 . * **Fluconazol:** Resistente < 14 , intermediário entre 14 e 19, sensível > 19 .

Os números representam a leitura dos halos de inibição formados através do método de difusão em meio sólido, segundo metodologia de Bauer e Kirby.¹²⁴

Tendo em vista a avaliação das propriedades antimicrobianas dos compostos sintetizados, os testes preliminares realizados não demonstraram atividades muito promissoras, frente aos microrganismos testados. Esses resultados nos dão indícios de que os compostos não apresentam um grande espectro de ação microbiana. Contudo, não impedem que haja possibilidade de se poder encontrar algum microrganismo em especial, que seja sensível a algum dos compostos sintetizados, mostrando que essas novas moléculas têm atividade antimicrobiana seletiva, como tem sido demonstrado por dados da literatura.

**CAPÍTULO VII –ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE ADUTOS
DE BIGINELLI**

14 Atividade antiproliferativa de adutos de Biginelli

14.1 Câncer

No organismo, verificam-se formas de crescimento celular controladas e descontroladas. A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos de crescimento controlado, enquanto que as neoplasias correspondem às formas de crescimento não controladas e são denominadas de "tumores".¹³⁰

Segundo o INCA, Câncer é um crescimento desordenado de células que acometem tecidos e órgãos, perfazendo um conjunto de mais de 100 doenças. Dividindo-se de forma rápida e incontrolável, estas células formam os tumores. O câncer pode ter tanto causas externas ou internas, estando as mesmas inter-relacionadas. Quando se refere a causas externas, o meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade são os fatores considerados. Enquanto as causas internas são geneticamente pré-determinadas e estão ligadas à autodefesa do organismo de agressões externas em grande parte das vezes (Figura 27).^{131,132}



Figura 27. Etapas da carcinogênese (Adaptado da referência 131).

De acordo com as células o qual os tumores inicialmente se manifestam, algumas nomeações são dadas:¹³¹

¹³⁰ INCA: <http://www.inca.gov.br>, acessado em 29/04/2012.

¹³¹ INCA: Fitopatologia do câncer, Cap 2, pp 51: <http://www1.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap2.pdf> acessado em 29/04/2012.

¹³² Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C.L. *Quim. Nova*, **2005**, 28, 118.

Tabela 4. Tipos de Câncer

| Origem | Benigno | Maligno |
|--|----------------------------------|-----------------------------|
| Tecido Epitelial | | |
| Revestimento Glandular | Papiloma Adenoma | Carcinoma adenocarcinoma |
| Tecido conjuntivo | | |
| Fibroso | Fibroma | Fibrossarcoma |
| Mixóide | Mixoma | Mixossarcoma |
| Adiposo | Lipoma | Lipossarcoma |
| Cartilagem | Condroma | condrossarcoma |
| Vasos sanguíneos | Hemangioma | hemangiossarcoma |
| Glômus | Glomangioma | - |
| Pericitos | Hemangiopericitom | linfangiossarcoma |
| Vasos linfáticos | Linfangioma | mesotelioma maligno |
| Mesotélio | - | meningioma maligno |
| Meninge | Meningioma | |
| Tecido Hemolinfopoético | | |
| Mielóide | - | leucemia (Vários tipos) |
| Linfóide | - | leucemia linfocítica |
| - | - | Linfoma |
| - | - | Plasmocitoma |
| - | - | Doença de Hodgkin |
| Células de Langerhans | - | histiocitose X |
| Tecido Muscular | | |
| Liso | Leiomioma | leiomiossarcoma |
| Estriado | Rabdomioma | rabdomiossarcoma |
| Tecido Nervoso | | |
| Neuroblasto e/ou Neurônio | Ganglioneuroma | glanglioneuroblastoma |
| - | - | Neuroblastoma |
| - | - | simpaticogonioma |
| Células gliais | - | Gliomas |
| Nervos periféricos | Neurilemoma | Neurilemoma |
| Neuroepitélio | - | Ependimoma |
| Melanócitos | - | Melanoma |
| Trofoblasto | mola hidatiforme (corioma) | Coriocarcinoma |
| Células Embrionárias Totipotentes | teratoma maduro (cisto dermóide) | teratoma imaturo (maligno) |

O ciclo celular compreende um processo pelo qual uma célula somática duplica seu material genético e o reparte igualmente às suas células-filhas. É dividido em duas fases principais, a intérfase e a mitose, e compreende uma seqüência de eventos e tem cinco fases: G₁, S, G₂, M e G₀ (Figura 28).¹³²

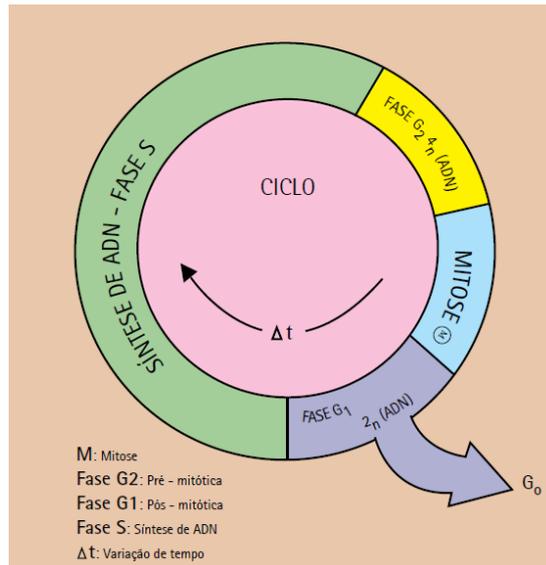


Figura 28. Fases da divisão celular (Adaptado da referência 130).

Na interfase ocorre a duplicação do DNA e a preparação para a fase de mitose, na qual ocorre a divisão celular propriamente dita, finalidade maior do ciclo celular. A mitose, apesar de ocupar uma pequena parte do ciclo, é crucial para o crescimento e diferenciação do organismo.¹³²

A origem das células cancerosas está associada a anomalias na regulação do ciclo celular e à perda de controle da mitose. Alterações do funcionamento de genes controladores do ciclo celular, em decorrência de mutações, são relacionadas ao surgimento de um câncer.¹³⁰

A existência de diversos mecanismos que estão envolvidos na evolução de uma célula normal para uma célula cancerígena, torna-se necessária o conhecimento aproximado dos ciclos metabólicos com os tipos de agentes quimioterápicos antineoplásicos usados (Figura 29). Fármacos comumente usados destroem tanto célula normal quanto célula cancerígena.^{129, 130}

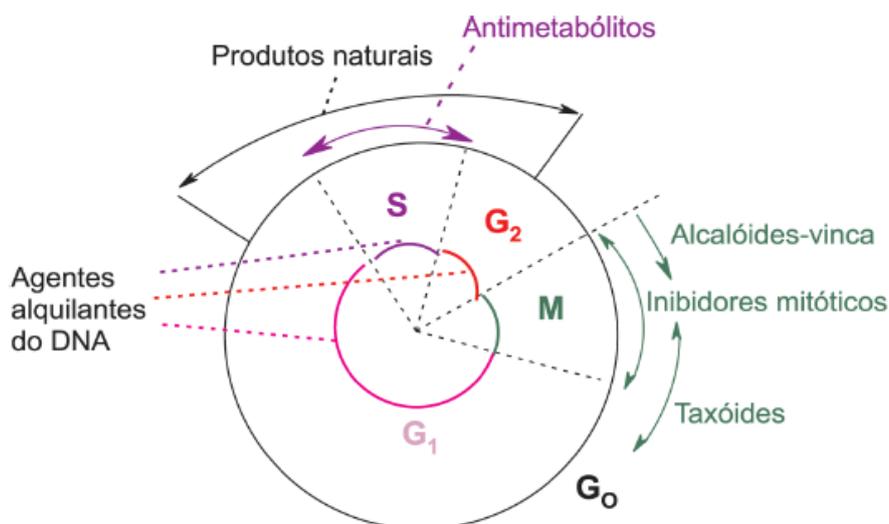


Figura 29. Atividade dos agentes quimioterápicos antineoplásicos conhecidos (Adaptado da referência 132).

Além de produtos naturais, compostos não-naturais são também atualmente empregados como quimioterápicos.¹³³

Diante da necessidade em descobertas de compostos antineoplásicos, os heterociclos nitrogenados vêm se destacando neste contexto, despertando um interesse na química orgânica e medicinal.¹³⁴

Como destaque, em heterociclos nitrogenados sintéticos, o monastrol se mostrou como um eficiente inibidor específico da proteína mitótica Eg5. Cinesina Eg5 é uma proteína que está envolvida na formação e manutenção do fuso mitótico, que desempenha um papel fundamental na divisão celular sendo assim, um importante alvo na terapia do câncer.^{134,135}

O monastrol (DHPM 4I) é uma molécula permeável em células que inibe a cinesina por um mecanismo alostérico, interrompendo o ciclo celular na fase de mitose. A proteína Eg5 é responsável pela separação dos centrosomos e estabiliza o eixo bipolar durante a mitose. Quando comparado com outros inibidores da mitose como os alcalóides da Vinca, taxanos e epotilonas (Figura 30), o monastrol se mostrou mais eficaz uma vez que não

¹³³ Muller, C.; Gross, D.; Sarli, V.; Gartner, M.; Giannis, A.; Bernhardt, G.; Buschauer, A. *Cancer Chemother Pharmacol*, **2007**, *59*, 157.

¹³⁴ Godoi, M. G.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; D'Oca, M. G. M.; Russowsky, D. *Quim. Nova*, **2005**, *6*, 1010.

¹³⁵ Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Fátima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; Carvalho, J. E. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.

interfere e outros processos que envolvem microtúbulos, tendo baixo efeito neurotóxico.^{134,135}

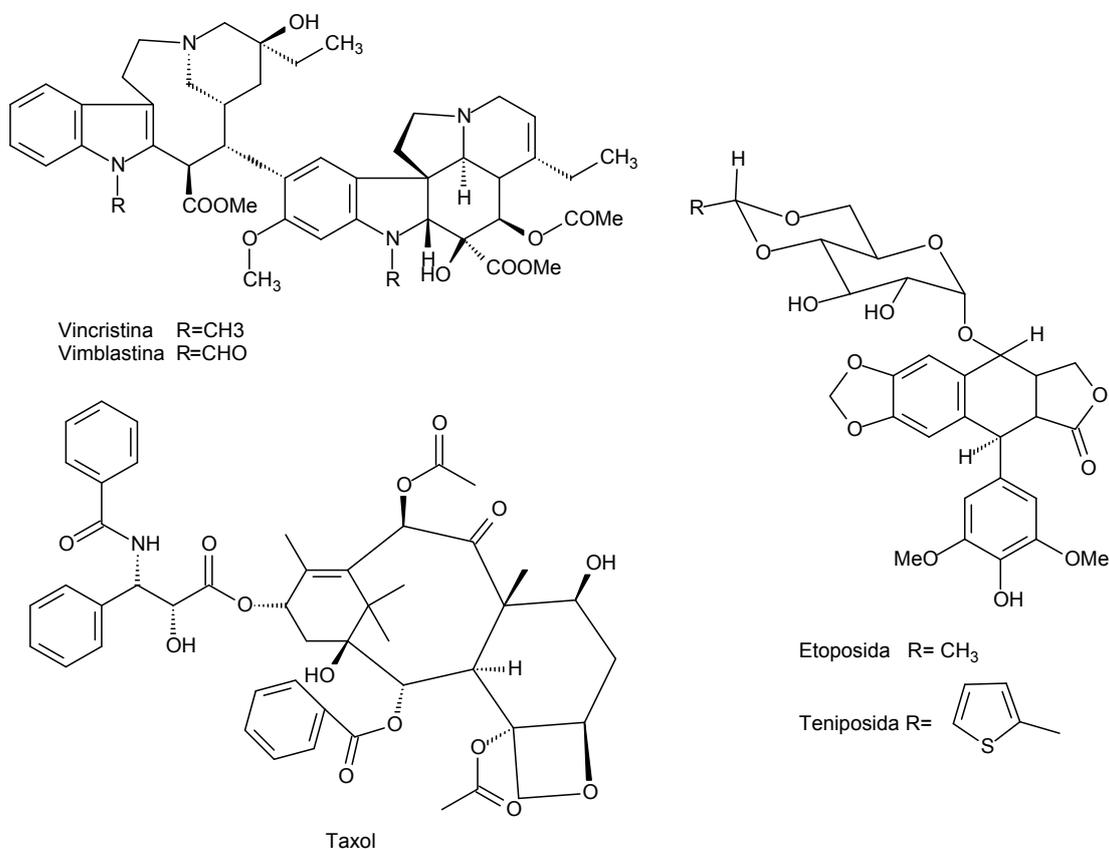


Figura 30. Estruturas de antineoplásicos derivados de produtos naturais.¹³²

Perante da ação do monastrol, análogos foram investigados com intuito de descobrir novos fármacos eficazes. Nesta mesma classe se destacam o piperastrol, enastron e dimetilenastron (Figura 31), cuja ação conduz a inibição do ciclo celular e em última análise, a apoptose, não interferindo com outros microtúbulo de processos dependentes.^{136,137}

¹³⁶ Canto, R. F. S.; Bernardi, A.; Battastini, A. M. O.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L. *J. Braz. Chem. Soc.* 2011, 22, 1379.

¹³⁷ Sarli, V.; Huemmer, S.; Sunder-Plassmann, N.; Mayer, T. U.; Giannis, A. *ChemBioChem*, 2005, 6, 2005.

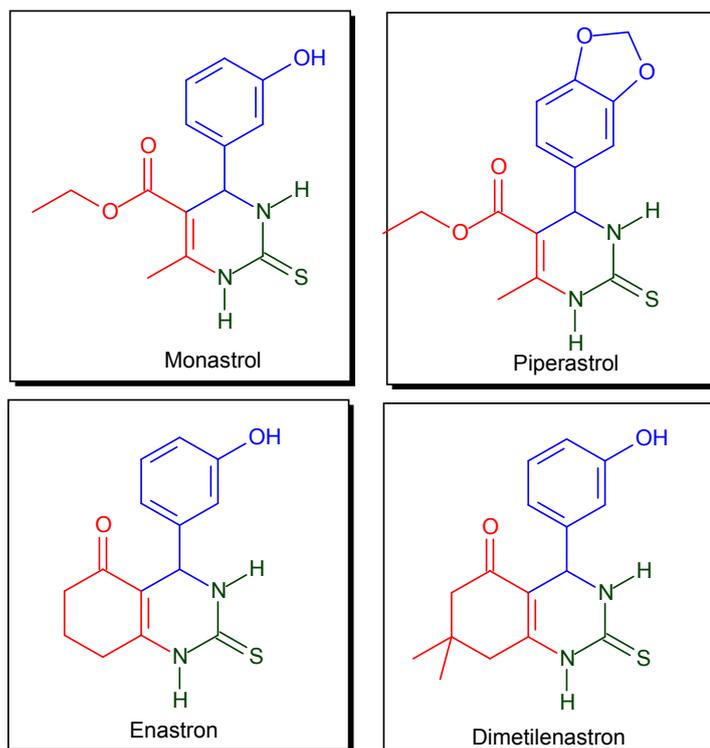


Figura 31. Derivados DHPMs antineoplásicos.

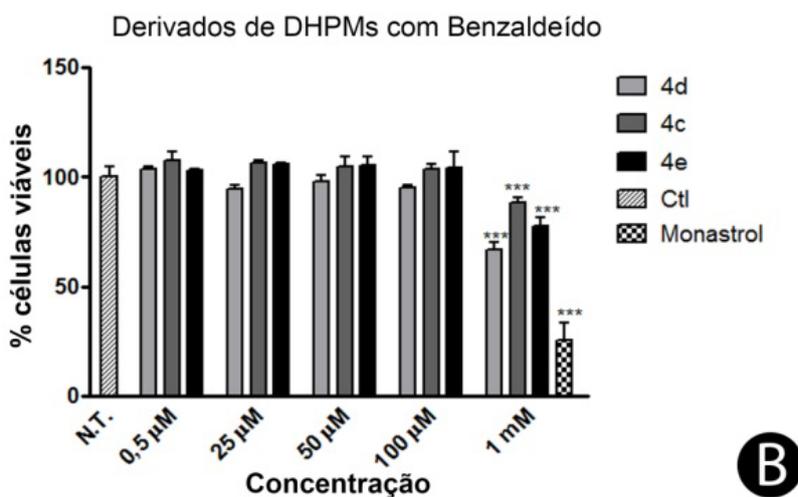
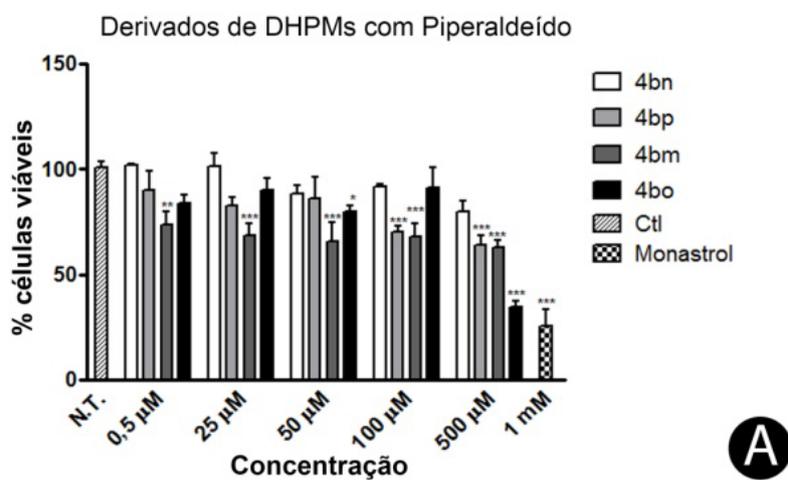
15 Resultados e discussões

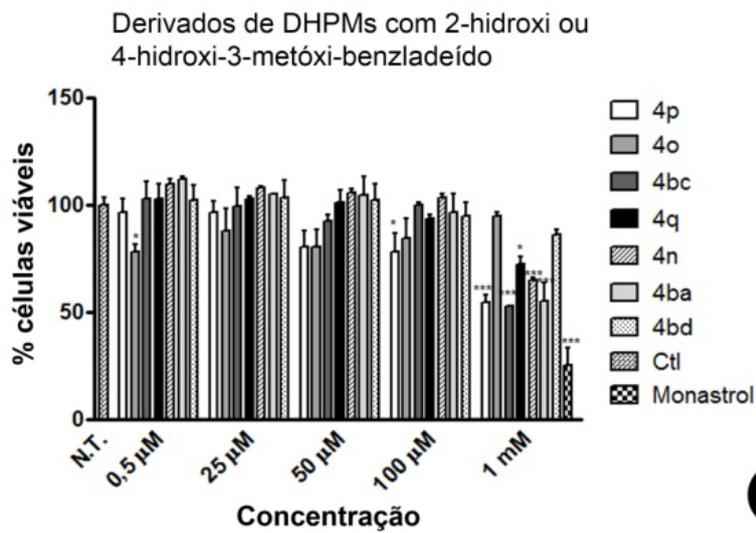
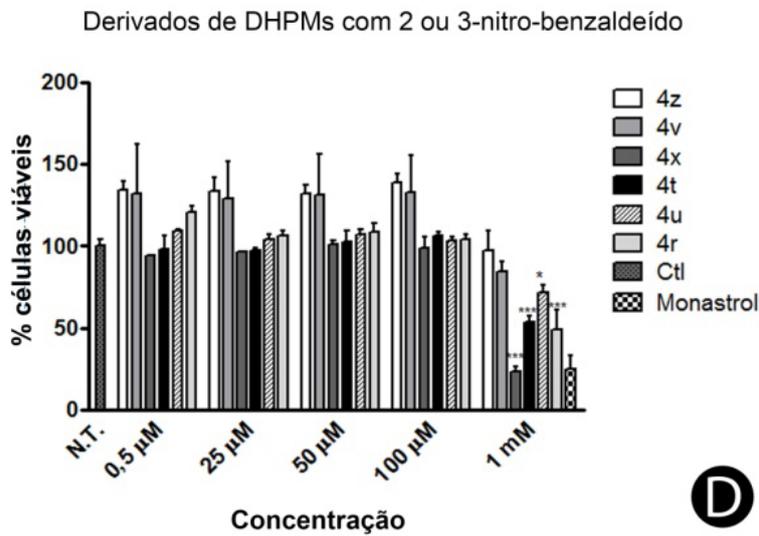
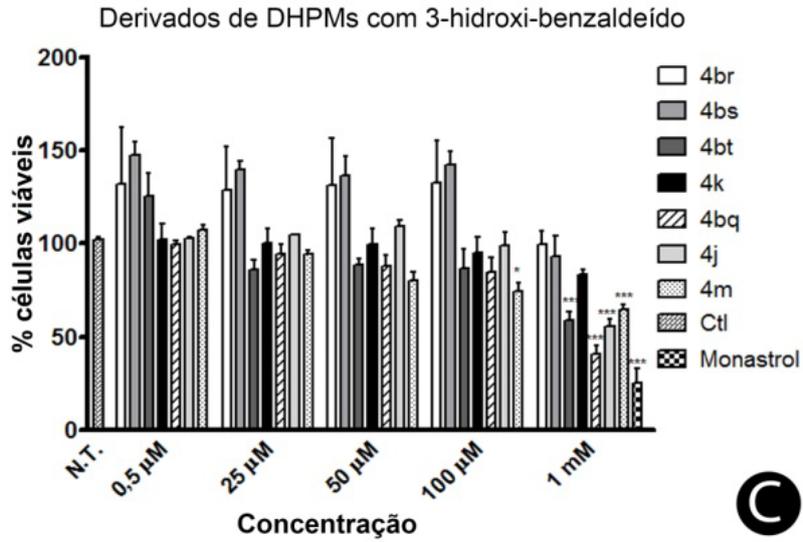
Diante de estudos voltados para o monastrol, piperastrol, enastron e dimetilenastron, os compostos sintetizados também foram avaliados quanto à atividade antitumoral.

Os experimentos iniciaram com o ensaio de citotoxicidade em células de adenocarcinoma mamário humano (MCF-7). A viabilidade das células MCF-7 tratadas com os compostos derivados da 3,4-dihidropirimidinona foi determinada pelo ensaio padrão por brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium (MTT) segundo as recomendações do fabricante. Células plaqueadas em placas de 96 poços e tratadas com os trinta e sete derivados de DHPMs em concentrações variando de 0,5 μ M a 1 mM foram analisadas quanto à viabilidade nos tempos de 24, 48 e 72h. Como controle negativo do experimento foram utilizadas células que não receberam o tratamento com os derivados, incubadas por cada um dos tempos indicados. O controle positivo foi feito com o tratamento das células com 1 mM de monastrol. O ensaio de MTT foi feito em triplicata para cada composto e concentração utilizada. A

porcentagem de inibição foi determinada comparando a densidade celular das células tratadas com as células controle (não tratadas) no mesmo período de incubação [porcentagem de inibição = $(1 - \text{densidade da célula do grupo tratado}) / \text{densidade da célula do grupo controle}$]. Os experimentos foram realizados em série de três repetições.

Diferenças significativas na viabilidade das células tratadas e controle foram observadas na viabilidade celular. Muitos compostos apresentaram atividade inibitória tempo e dose dependente na proliferação celular. Entretanto, alguns deles já apresentaram atividade considerável no tempo de 24h (Figura 32).





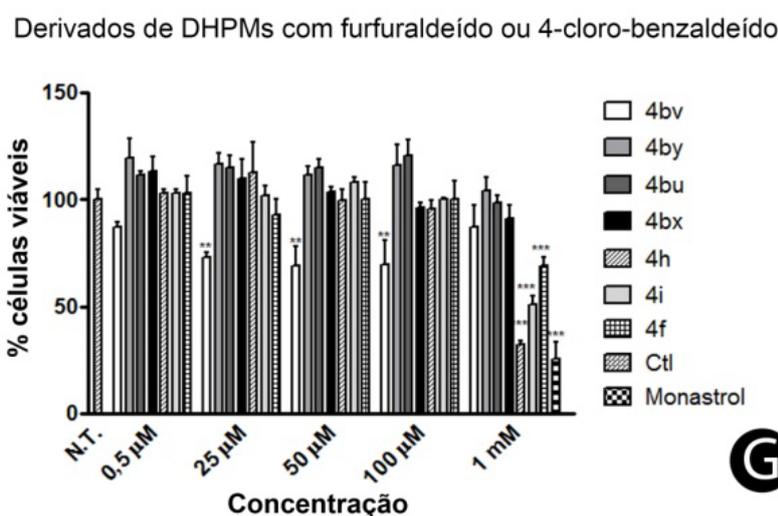
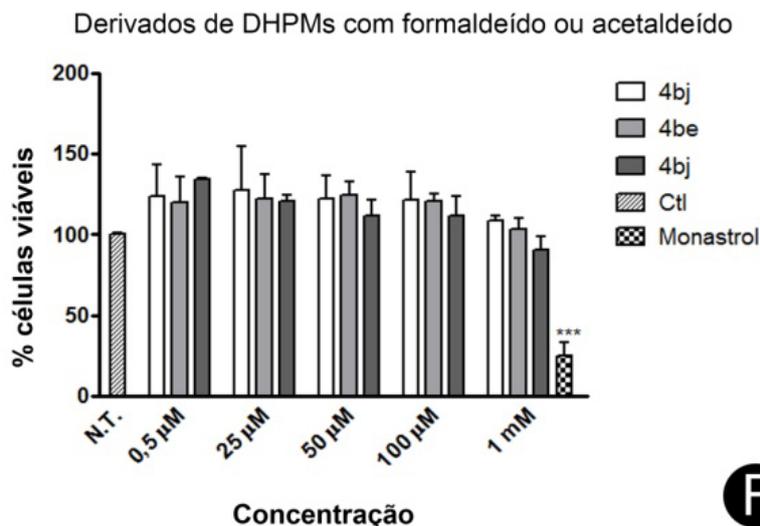
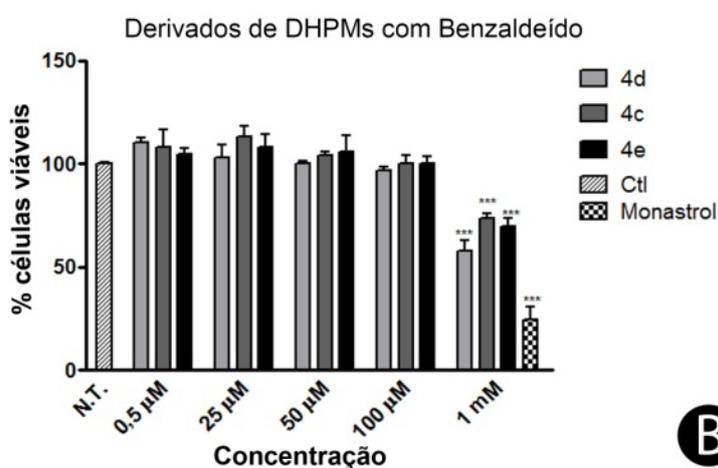
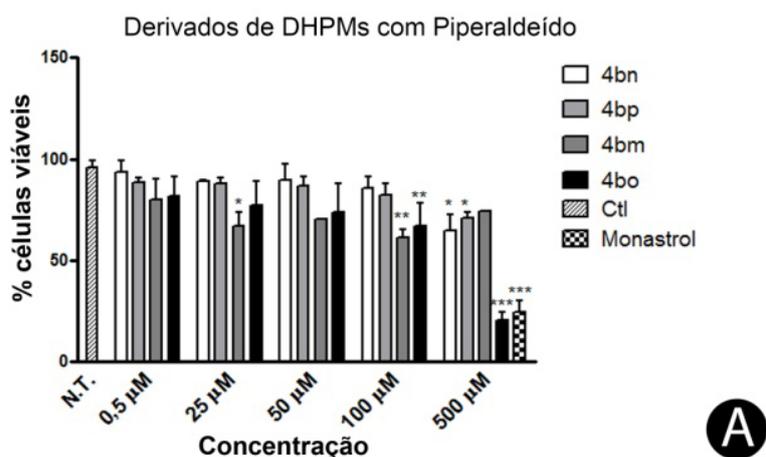


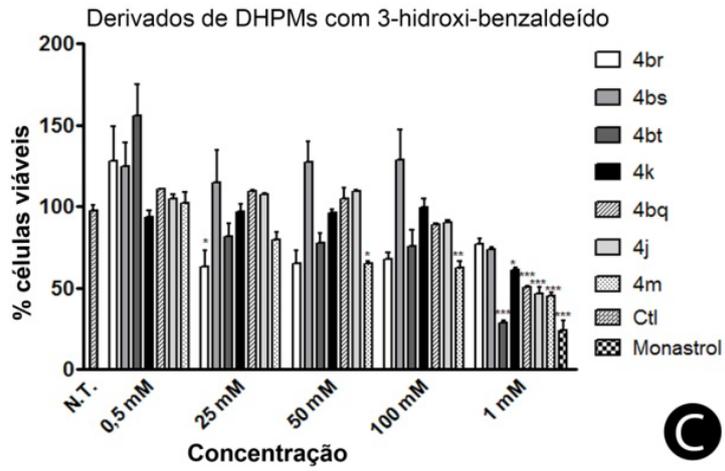
Figure 32. Efeito de derivados de DHPMs em MCF-7. (A-G) células de MCF-7 foram tratadas com concentrações diferentes de cada composto testado (0,5 μ M – 1mM) por 24 h e a viabilidade celular foram determinadas em ensaios de MTT. Dados representados por média \pm EPM de experimentos independentes em triplicata. *P<0.05, **P<0.01 e ***P<0.001 vs grupo controle não tratado

Os derivados **4bo**, **4bq**, **4x** e **4h** (Figuras 32 A, 32 C, 32 D e 32 F, respectivamente) exibiram 50% de atividade inibidora na concentração mais alta testada quando comparado com o controle não tratado. Os compostos derivados de piperonal mostraram que este grupo é cerca de 30 vezes mais potente do que monastrol quando foram testadas em linhagens de células cancerígenas diferente.

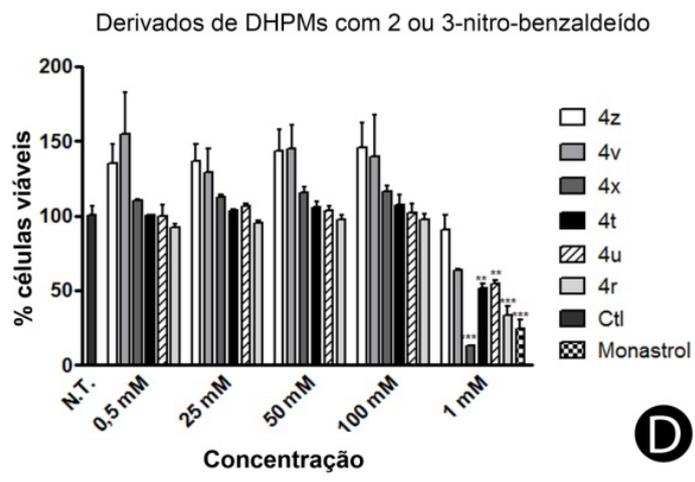
Derivados DHPMs com benzaldeído, 2-hidroxi-benzaldeído ou 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído e 4-cloro-benzaldeído também mostraram efeito citotóxico significativo a 1,00 mM em 24 horas, mas com atividade inferiores a 50% (Figuras 32 B e 32 D, respectivamente). Derivados do acetaldeido e formaldeído não apresentaram atividade significativa.

No tempo de 48 horas (Figura 33), os derivados que apresentaram melhor atividade inibidora a 50% foram **4bt**, **4bq**, **4m**, **4r**, **4p**, **4bc**, **4ba** e **4i** (Figuras 31 C-E e 31 G) e três deles exibiram atividade antiproliferativa maior do que 75%: **4bo** (79%), **4x** (87%) e **4h** (85%) - (Figuras 33 A, 33 G e 33 D, respectivamente).

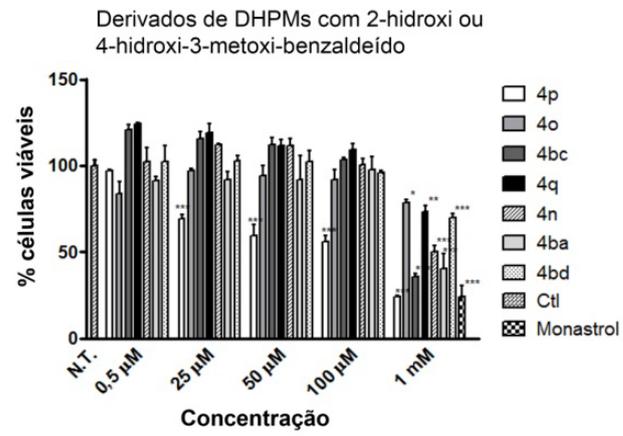




C



D



E

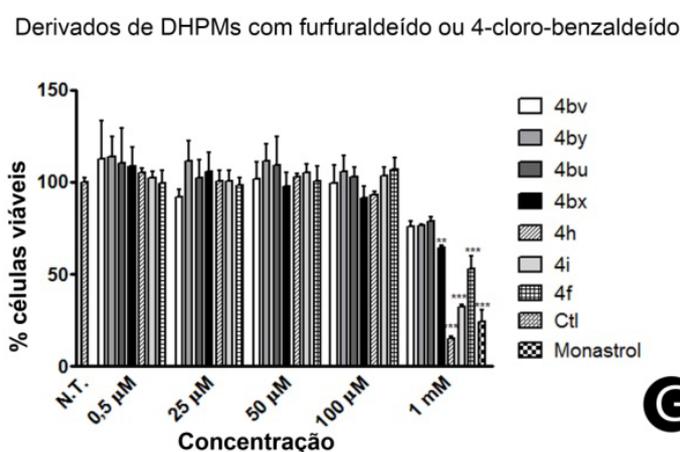
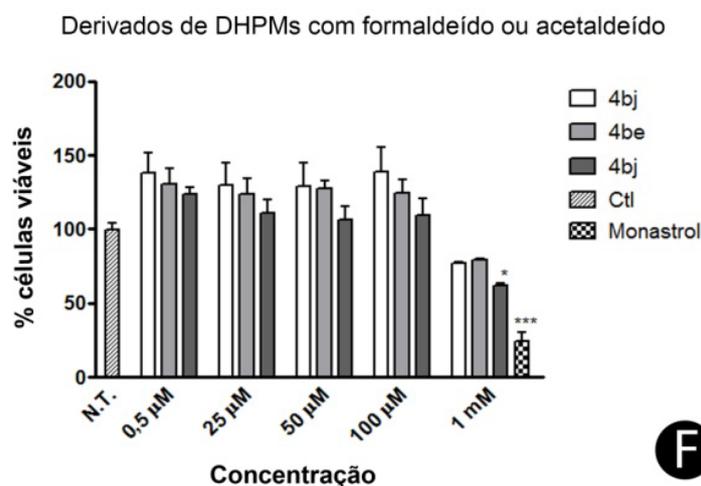
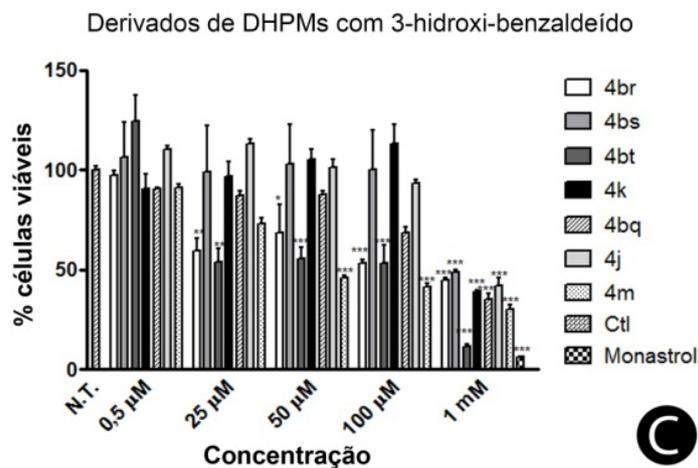
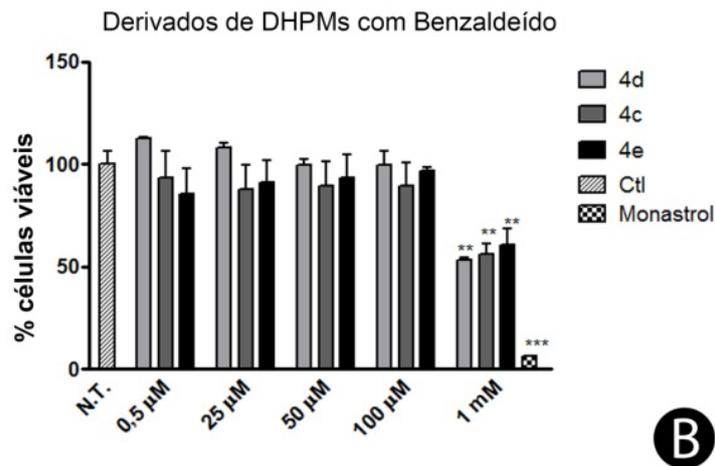
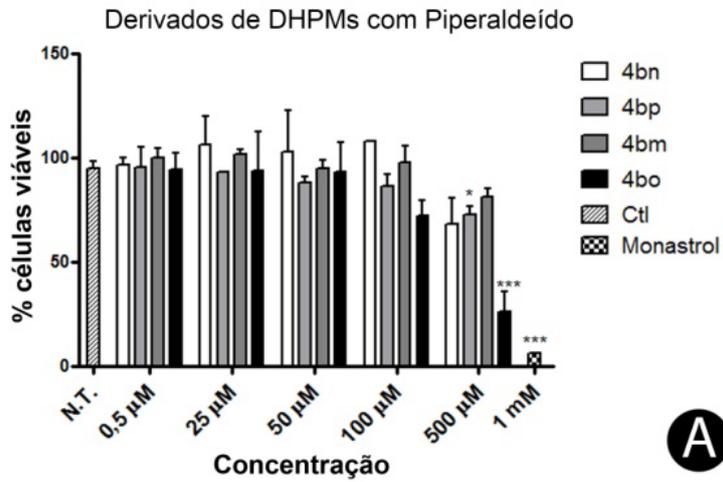


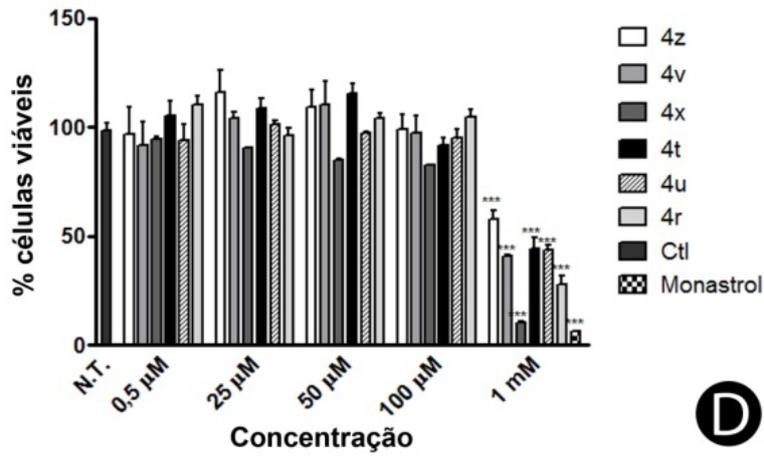
Figura 33. Efeitos de derivados DHPMs em MCF-7. (A-G) MCF-7 células foram tratadas com diferentes concentrações dos compostos teste (0.50 µM – 1.00 mM) por 48 h e a viabilidade celular determinada por ensaios de MTT. Dados representados por média ± EPM de três ensaios independentes e em triplicata. *P<0.05, **P<0.01 e ***P<0.001 vs grupo controle sem tratamento.

Após 72 horas de tratamento, 33 dos 37 compostos testados mostraram estatisticamente significativa atividade inibidora (Figura 34) com a concentração mais elevada. Entre os 23 compostos testados, alguns apresentaram atividade superior a 50%: **4bo**, **4br**, **4bs**, **4bt**, **4k**, **4bq**, **4j**, **4m**, **4v**, **4x**, **4t**, **4u**, **4p**, **4bc**, **4n**, **4ba**, **4bv**, **4h**, **4i** e **4f** (Figuras 34 A, 34 C, 34 D, 34 E, 34 F e 34 G). Os grupos tratados com compostos **4bo** (500,00 mM), **4bt** (1,00 mM), **4x** (1,00 mM), **4t** (1,00 mM), **4bc** (1,00 mM) e **4h** (1,00 mM) tinha uma viabilidade celular média de 26%, 11% , 10%, 9%, 4% e 10%, respectivamente. Isto mostra que estes derivados têm efeito citotóxico significativo sobre as células tumorais (Figuras 34 A, 34 C, 34 D, 34 E e 34 G).

A concentração mais elevada de DHPMs com derivados de benzaldeído e formaldeído não mostraram atividade satisfatória em qualquer um dos três pontos de tempos (Figuras 34 B e 34 F).

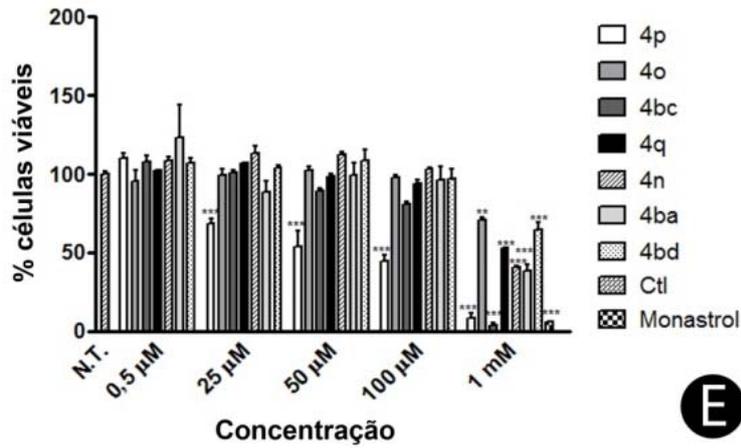


Derivados de DHPMs com 2 ou 3-nitro-benzaldeído



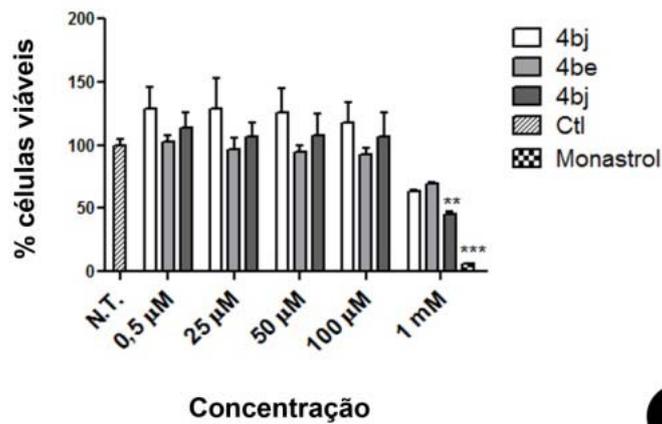
D

Derivados de DHPMs com 2-hidroxi ou 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído



E

Derivados de DHPMs com formaldeído ou acetaldeído



F

Derivados de DHPMs com furfuraldeído ou 4-cloro-benzaldeído

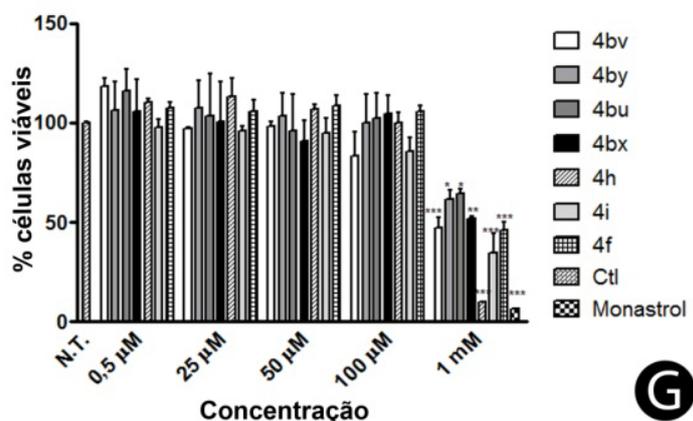
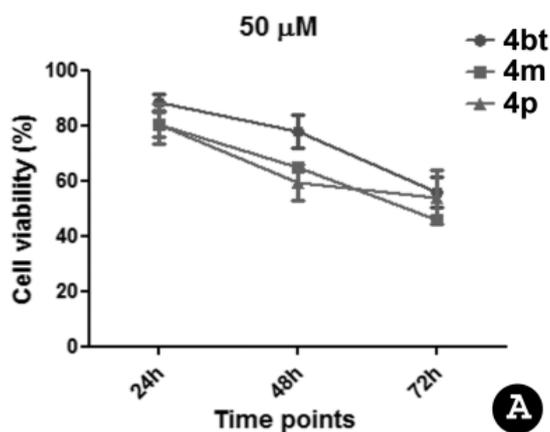


Figura 34. Efeitos de derivados de DHPMS em células proliferativas MCF-7. (A-G) células MCF-7 tratadas com diferentes concentrações de cada composto testado (0.50 µM – 1.00 mM) por 72 h e viabilidade celular testada por ensaios de MTT. Dados representados por média ± EPM de três ensaios independentes e em triplicata. *P<0.05, **P<0.01 e ***P<0.001 vs grupo controle sem tratamento.

A atividade inibidora foi observada em células tratadas com derivados **4bt**, **4n** e **4p** em doses mais baixas quando comparadas com células não tratadas em 72 horas (Figura 34 C e 34 E). Estes compostos podem ser agentes quimioterapêuticos promissores sobre o tratamento do câncer, uma vez que eles podem ser citotóxica para as células cancerosas com doses pequenas, sem qualquer dano considerável para as células normais.

Os melhores resultados de citotoxicidade em função do tempo obtido por tratamento com os derivados testados em 50,00 µM, 100,00 µM, 500,00 µM e 1,00 mM concentrações são mostrados na Figura 35.



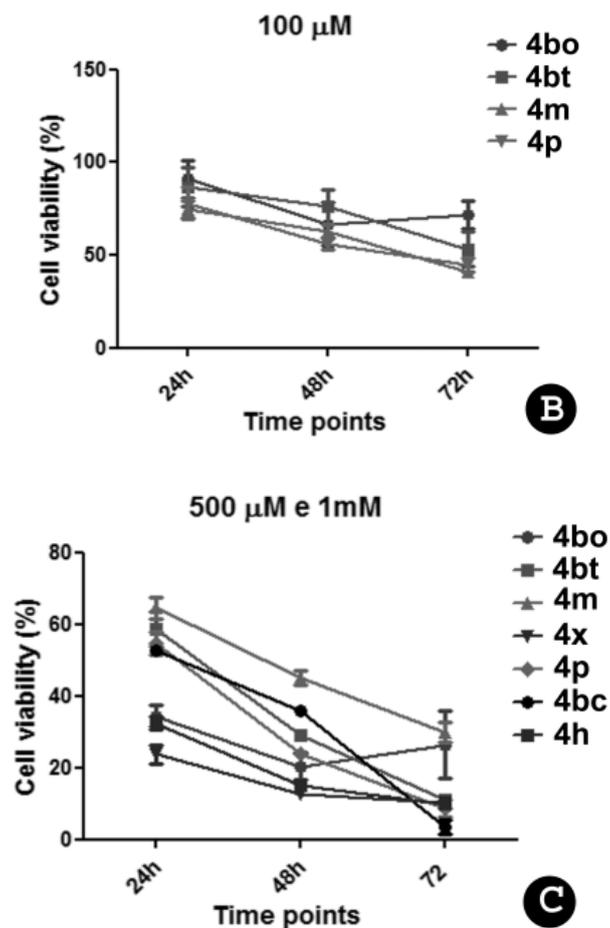


Figura 35. Viabilidade celular vs tempo (24 h, 48 h e 72 h) dos melhores resultados citotóxico de concentrações de 50.00 μ M, 100.00 μ M, 500.00 μ M e 1.00 mM usando o melhor derivado DHPM testado em cada concentração.

Todos estes compostos causam morte das células tumorais, em diferentes taxas, que pode ser observada pela presença de células arredondas e desaderidas do fundo da placa. Células não tratadas (Figura 35 A) e tratadas com 1 mM de monastrol (Figura 35 B) foram utilizadas como controle.

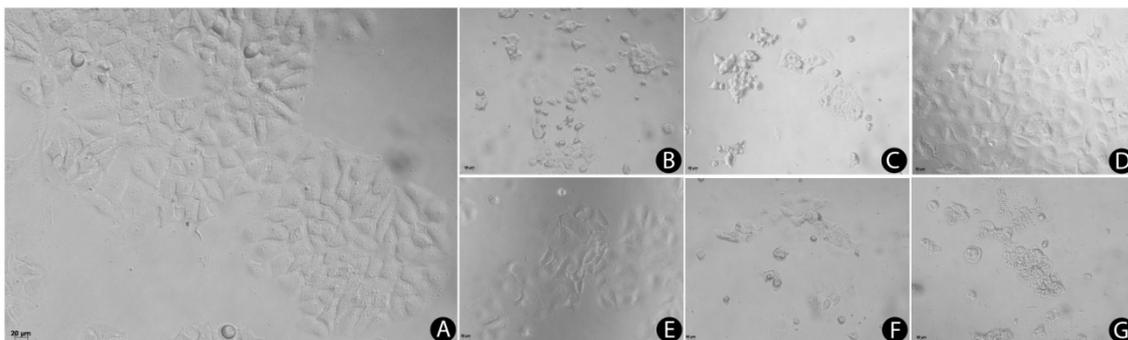


Figura 35. Alterações morfológicas causadas pelo tratamento com os derivados de DHPMs. Células MCF-7 não tratadas (A) ou tratadas por 72 h com 1 mM de monastrol (B), 800 μ M do derivado 4bt – (C), 1 mM de 4m (D), 800 μ M de 4x (E), 400 μ M de 4p (F) e 1 mM de 4bc (G) foram analisadas com auxílio do microscópio óptico invertido Axiovert 100 (ZEISS – Germany). As alterações morfológicas como diminuição, arredondamento e desaderência das células em decorrência da morte celular causada pelos tratamentos podem ser observadas nas figuras B-G. Barra: 20 μ M.

Estudos preliminares utilizando células saudáveis mostraram uma não-toxicidade dos derivados testados contra células normais. Além disso, esta classe de compostos se mostra importante contra células cancerígenas fazendo com que esses derivados novos candidatos potenciais na terapia do câncer.

16 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Através de uma metodologia adaptada das reações de Biginelli, foram sintetizados 48 compostos com rendimentos variando de bons a excelentes (40%-99%), quando comparados com as demais metodologias relatadas na literatura científica.

Pela primeira vez, até onde sabemos, um estudo cinético sobre a reação de Biginelli é apresentado, indicando que, nas melhores condições reacionais descritas neste trabalho, o mecanismo do imínio é amplamente favorecido em relação aos demais.

Cálculos teóricos indicaram a origem do efeito do líquido iônico, bem como corroborou com os experimentos de RMN e MS mostrando a natureza de ativação dupla do novo catalisador de ferro utilizado.

O novo catalisador de ferro ionicamente marcado foi utilizado de forma eficiente como o promotor na reação de Biginelli, com vantagens significativas: (i) ionicamente marcado permitindo reações eficientes de reciclo, (ii) ecologicamente correto por utilizar ferro, (iii) facilmente reciclado do meio reacional e (iv) tempo de reação significativamente menor do que comumente reportado.

Todos os compostos obtidos tiveram suas estruturas caracterizadas e confirmadas por ressonância magnética nuclear (^1H RMN e ^{13}C RMN), infravermelho (IV), análise elementar e espectrometria de massa, quando necessário.

Ensaio biológicos de atividade do banco de compostos obtidos indicaram novas substâncias bioativas de derivados DHPMs os quais ainda não tiveram sua atividade descrita na literatura.

Todos os compostos sintetizados apresentaram como inconvenientes a ausência de solubilidade na maioria dos solventes orgânicos usualmente utilizados em laboratórios. As substâncias foram solúveis apenas em solventes orgânicos polares como o DMSO e DMF. A insolubilidade dos compostos em água dificultou a análise e conclusão mais específica nos dados obtidos, que foram então descartados. Houve muita inibição em concentração menor, sendo descartados esses resultados.

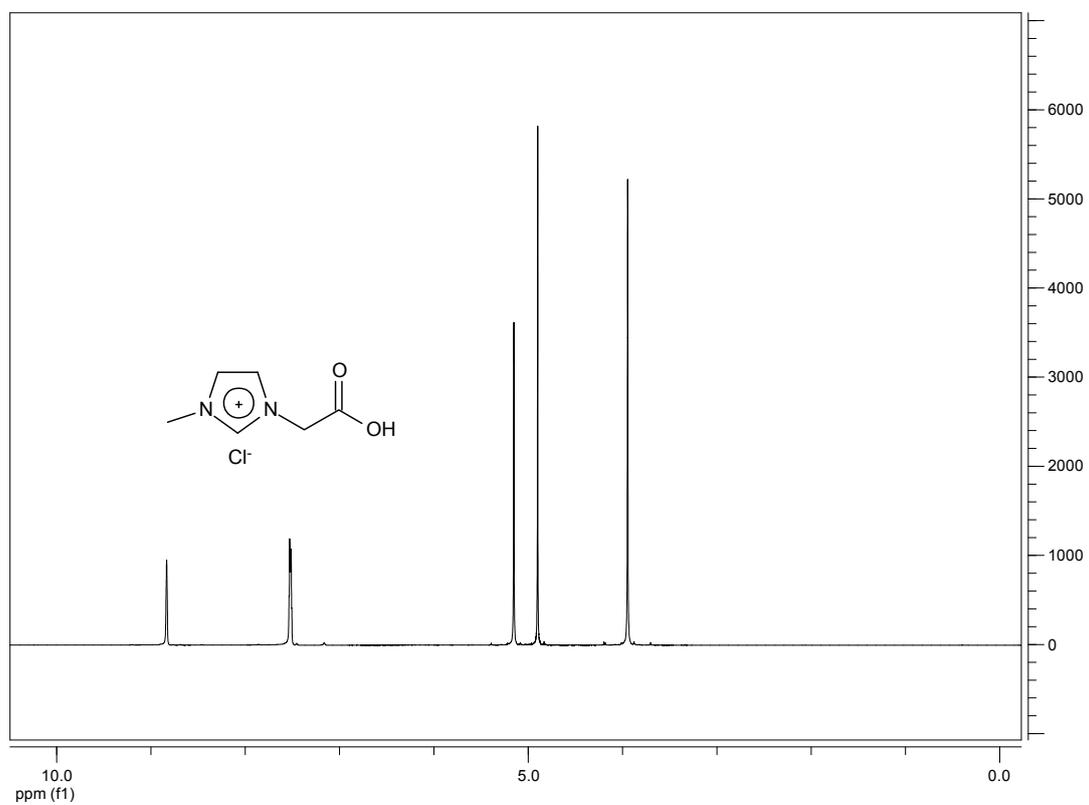
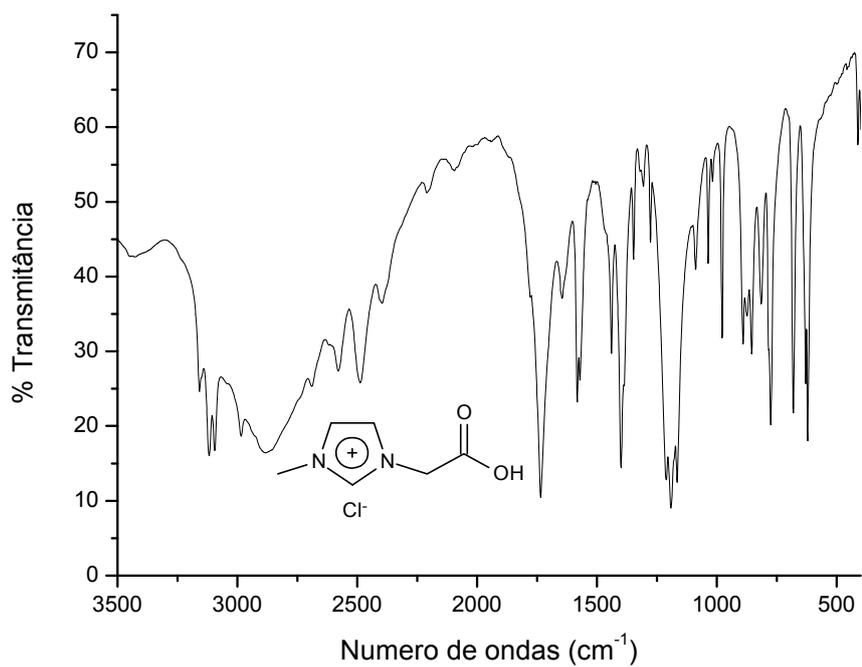
Os testes preliminares realizados, tendo em vista a avaliação das propriedades antimicrobianas dos compostos, não demonstraram atividades muito promissoras, frente aos microrganismos testados, tendo como únicas exceções os compostos DHPM **4i**, DHPM **4bq**, DHP **4bs**, DHPM **4bt** e DHPM **4bp** que demonstraram atividade de intermediária a sensível frente a microrganismo *E. coli*, *S. aureus* e *C. albicans*, sendo que as concentrações de 289 µg/mL foram mais ativas.

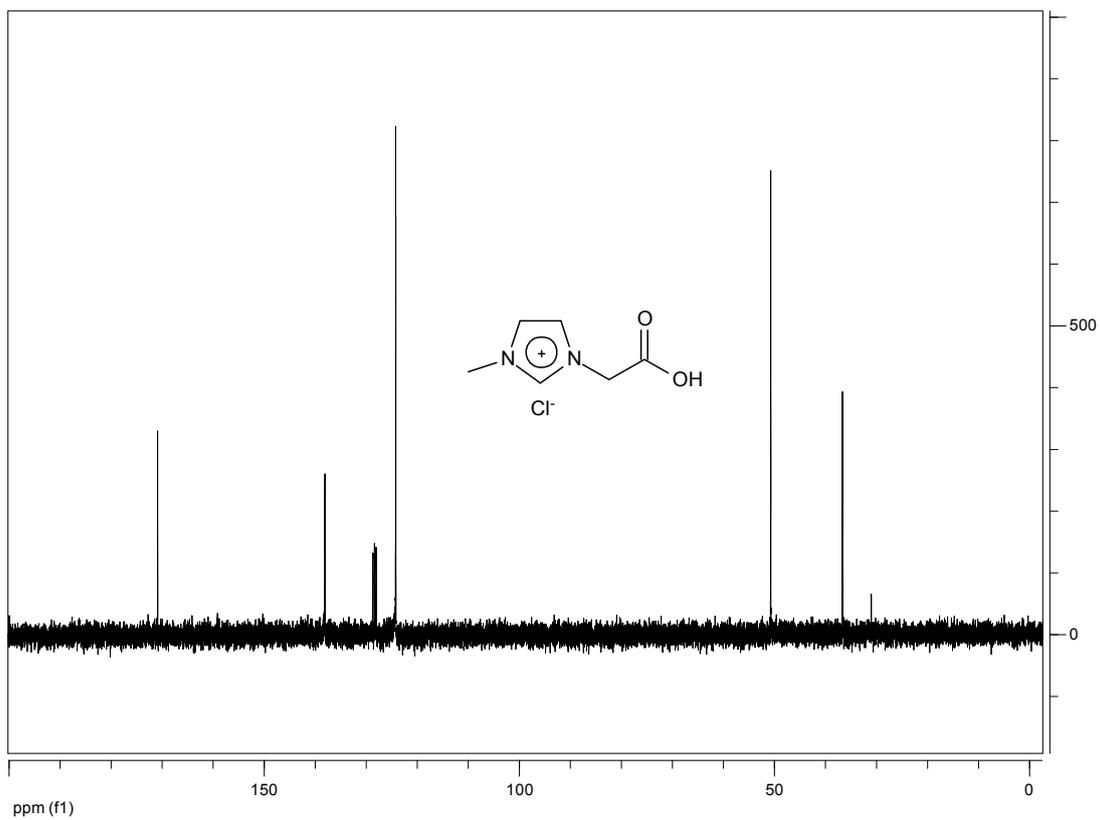
Esses resultados não são desanimadores, apenas nos dão indícios de que os compostos dessa série não apresentam um grande espectro de ação microbiana, contrariando artigos previamente publicados.^{32,129b} Contudo, não impedem a possibilidade de se poder encontrar algum microorganismo em especial, que seja sensível a algum dos compostos sintetizados, mostrando que essas novas moléculas têm atividade antimicrobiana seletiva, como tem sido demonstrado por dados da literatura.

Quanto à avaliação antitumoral, 37 derivados de DHPMs se mostraram eficazes quando avaliados em linhagens de células MCF-7 e sendo não tóxicas para células normais.

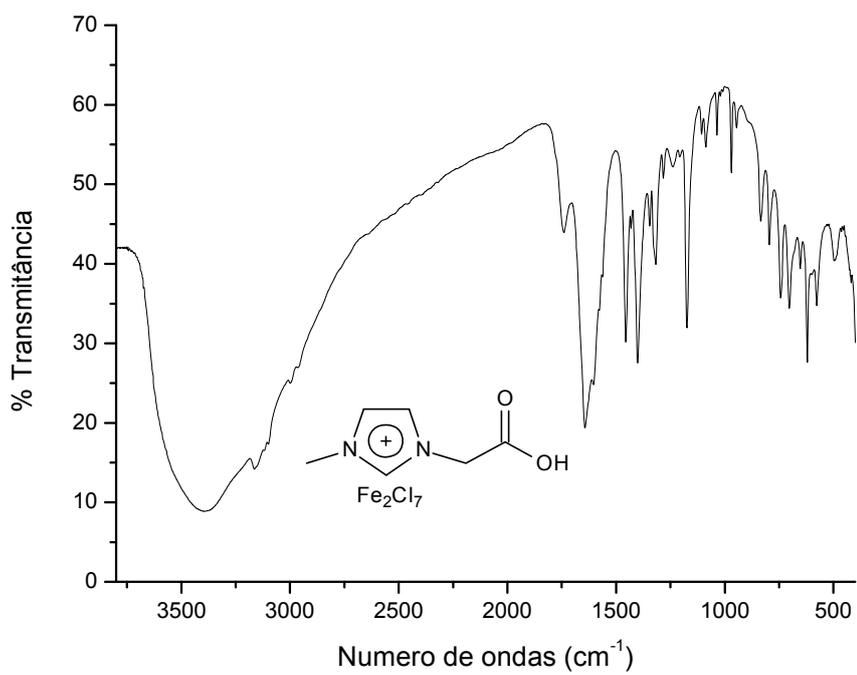
Diante do trabalho abordado e da eficiência do catalisador sintetizado, as RMCs podem ser bastante exploradas, incluindo o teste do catalisador como promotor de outros tipos de reações, tais como Mannich, Hantzsch, aminações, arilações, hidroxaminações, entre outras, ficando como perspectiva futura este trabalho.

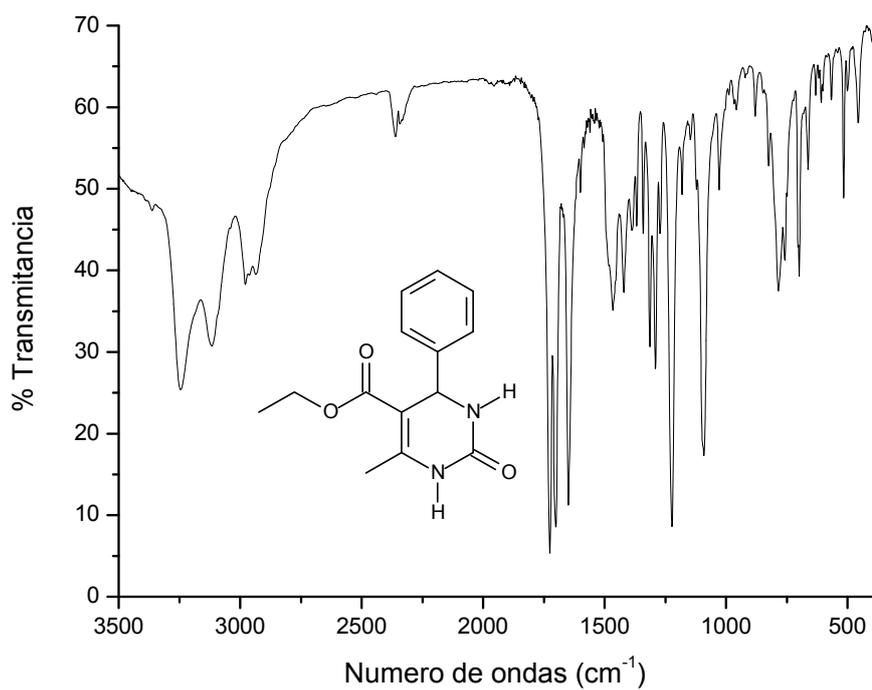
ANEXO: ESPECTROS SELECCIONADOS



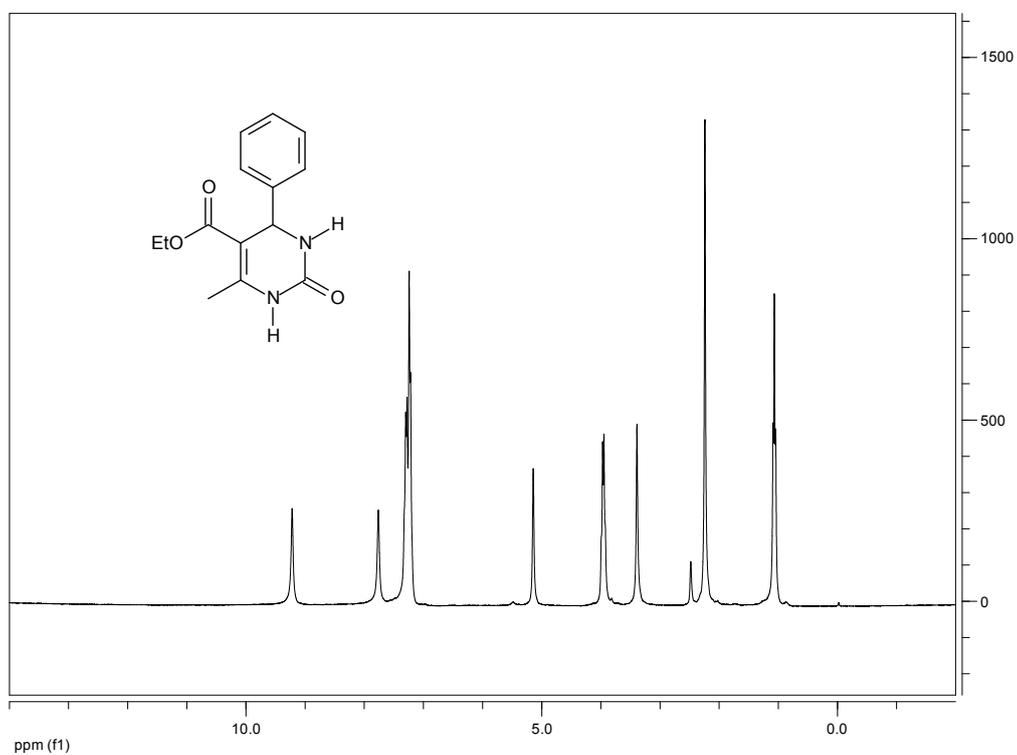


¹³C NMR (75 MHz, benzeno-d₆) de MAI.Cl

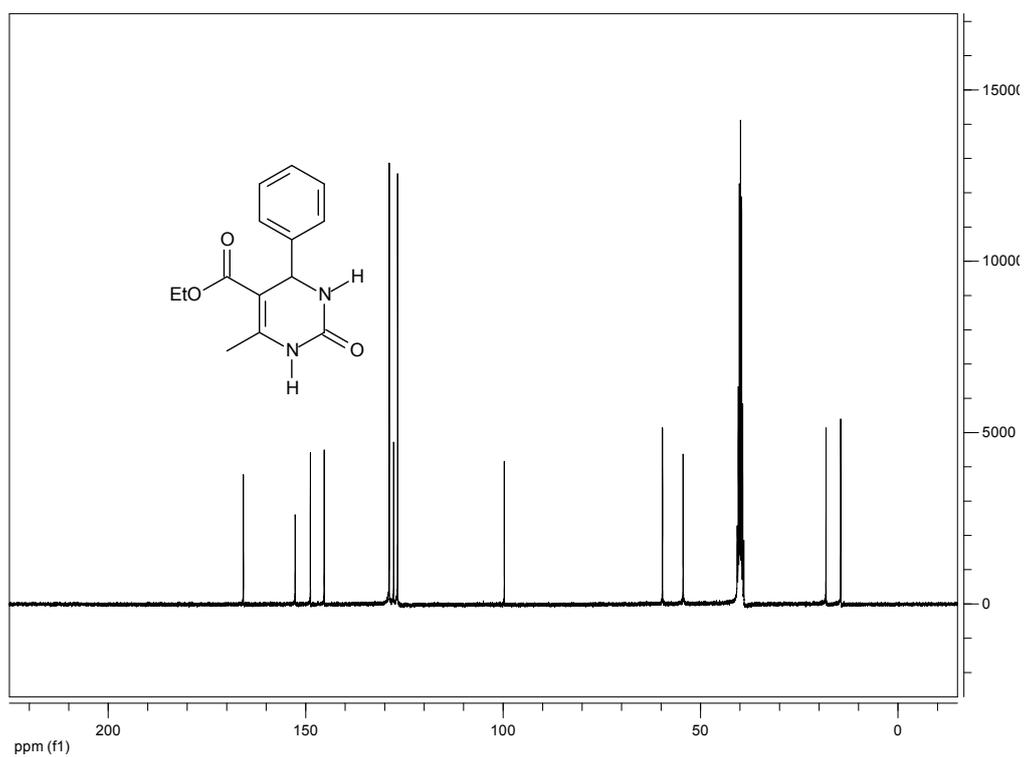




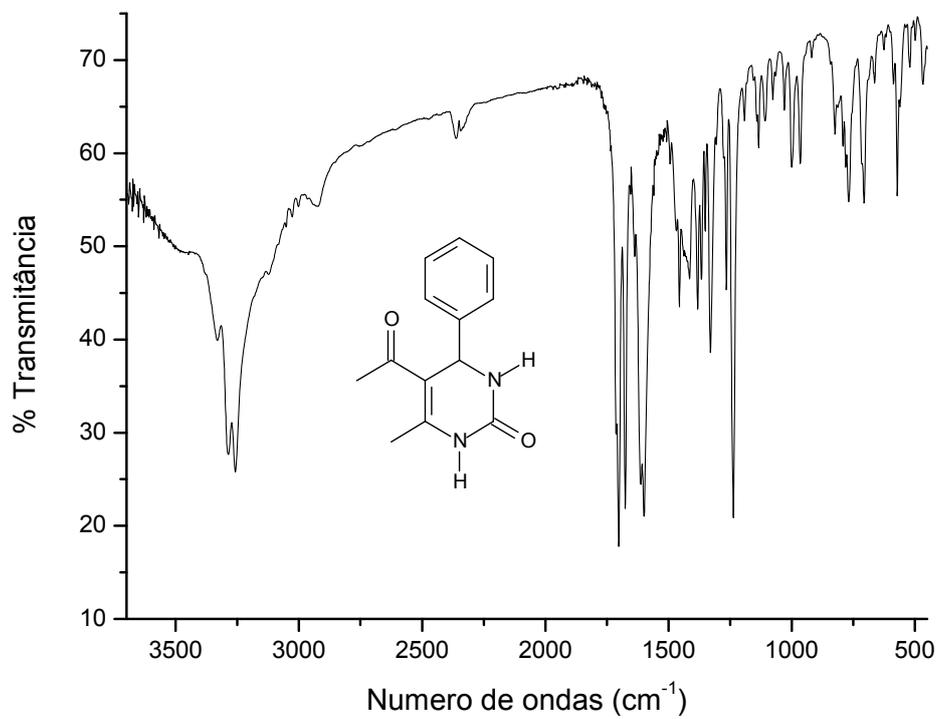
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4b.



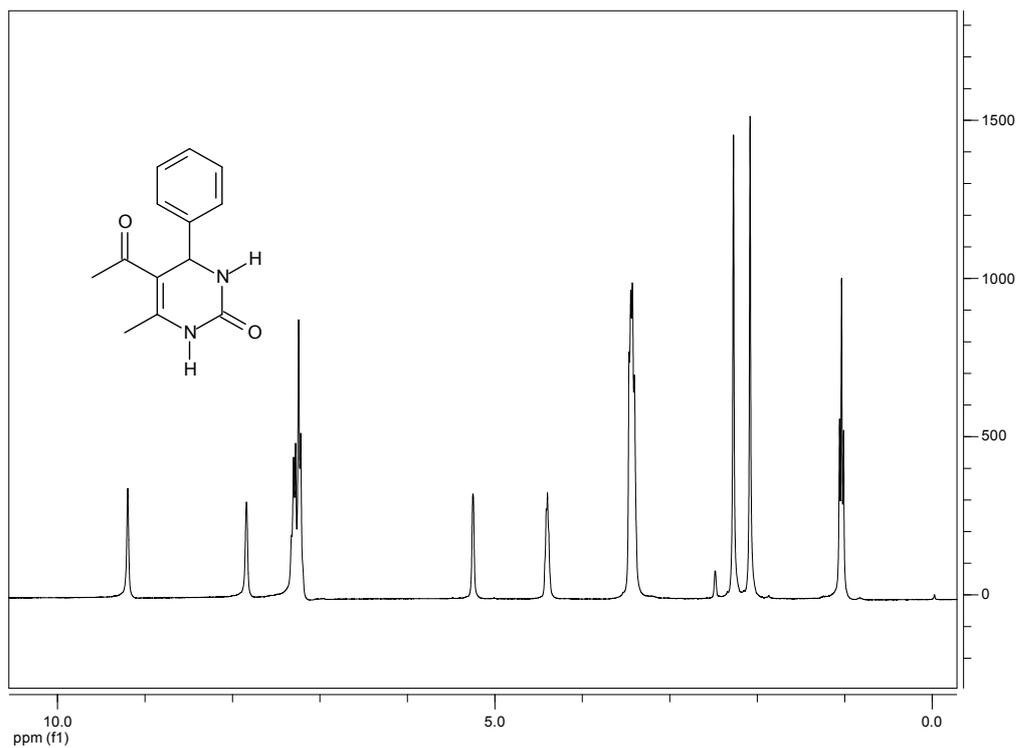
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) do compost 4b



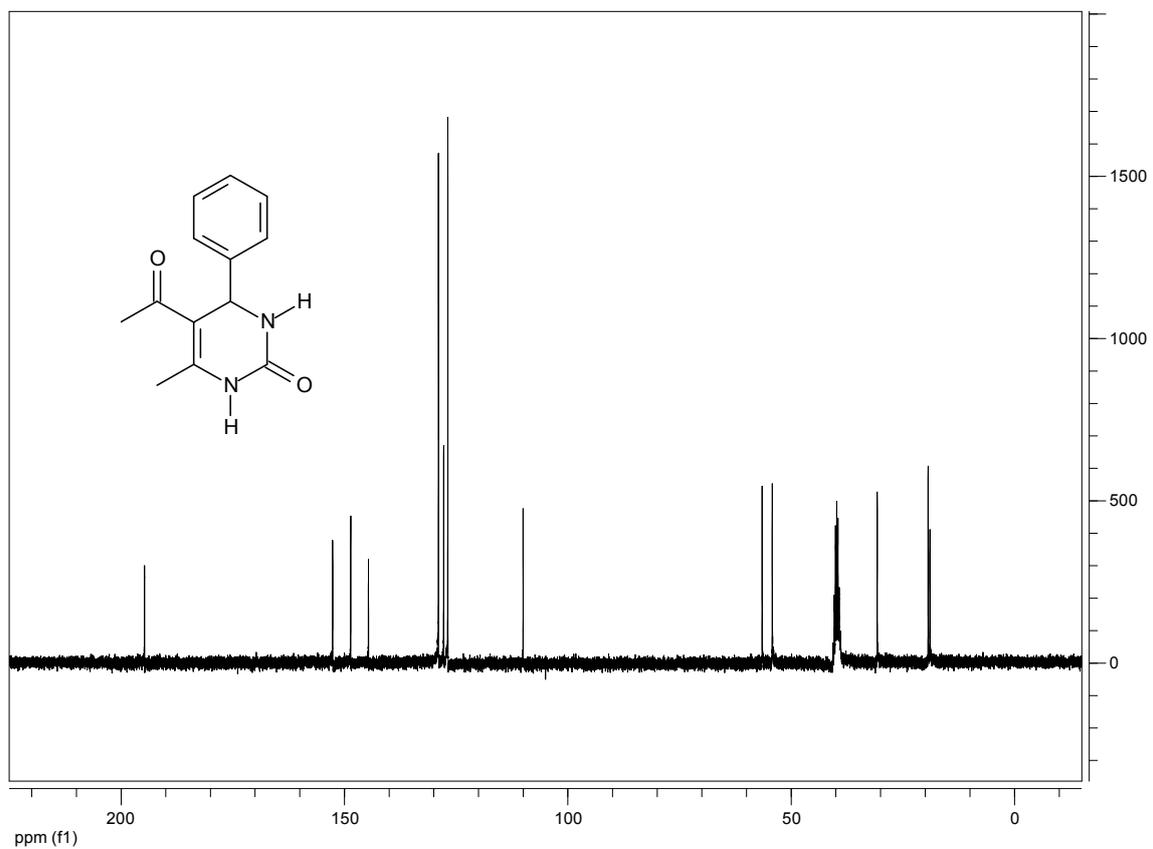
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) de DHPM 4b



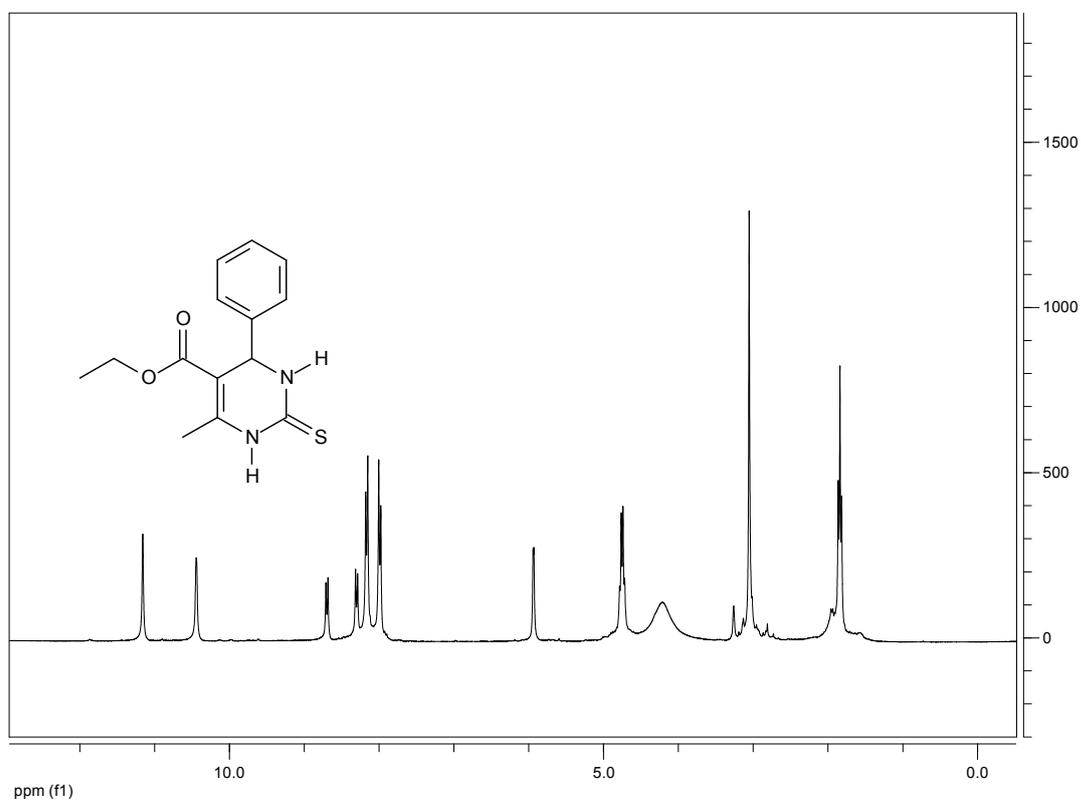
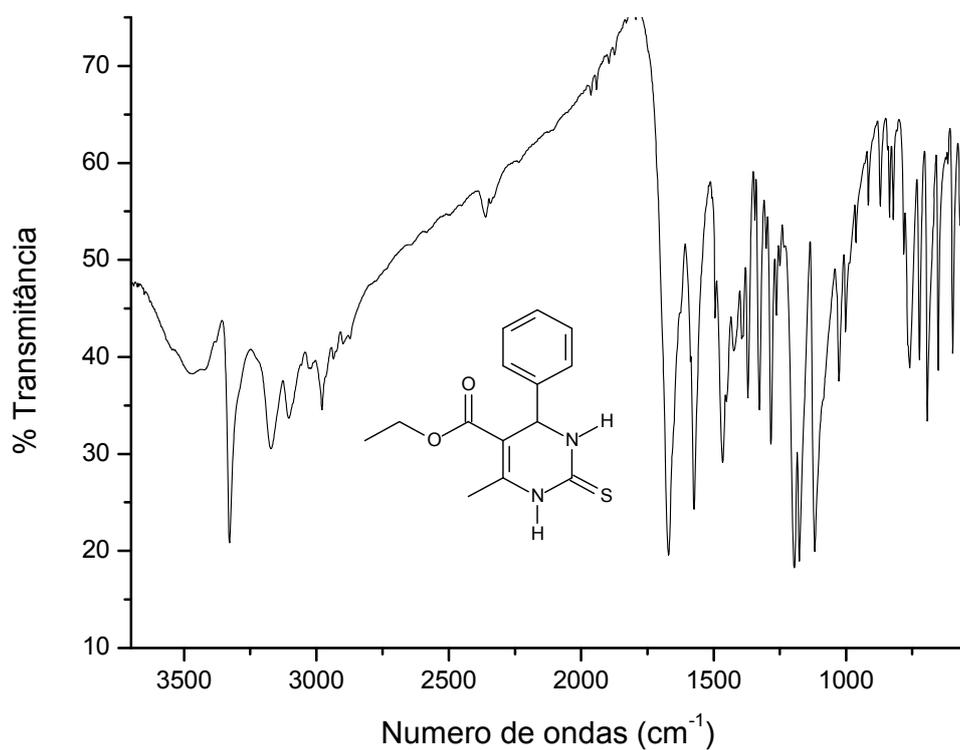
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4c.

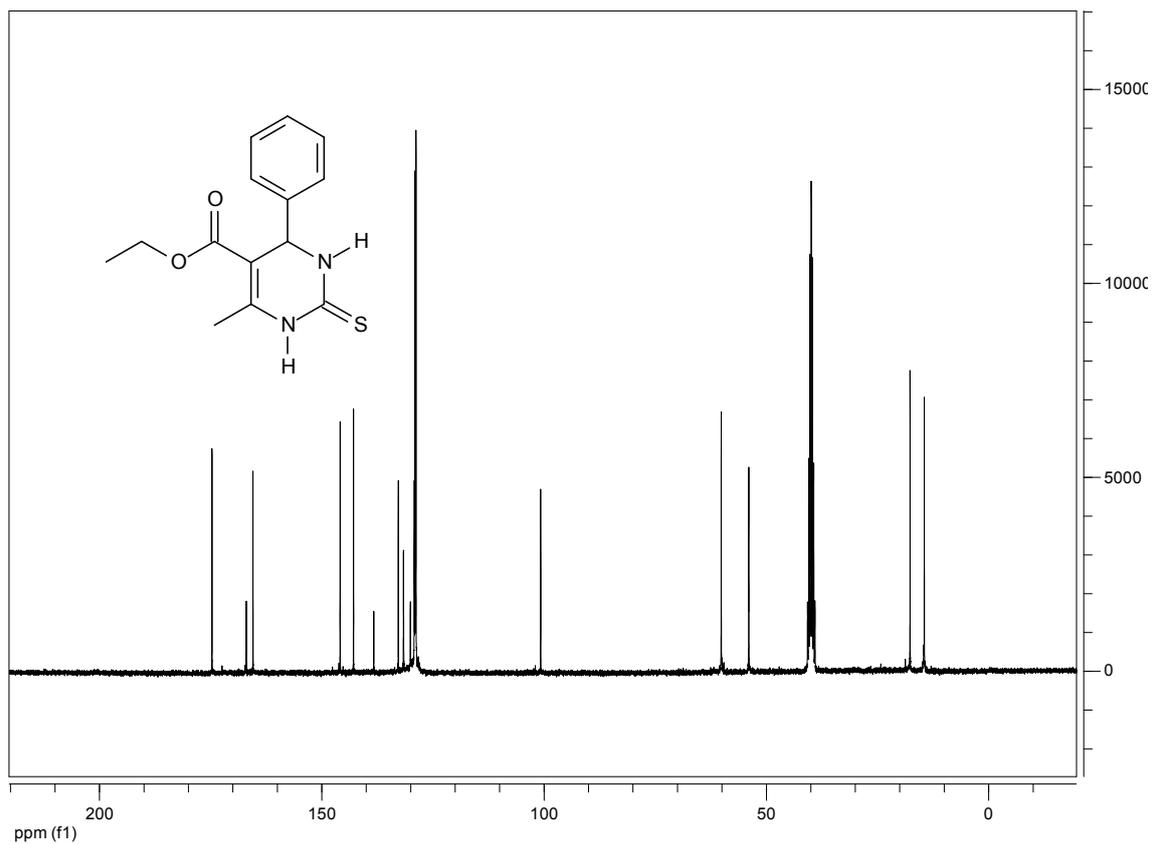


¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4c

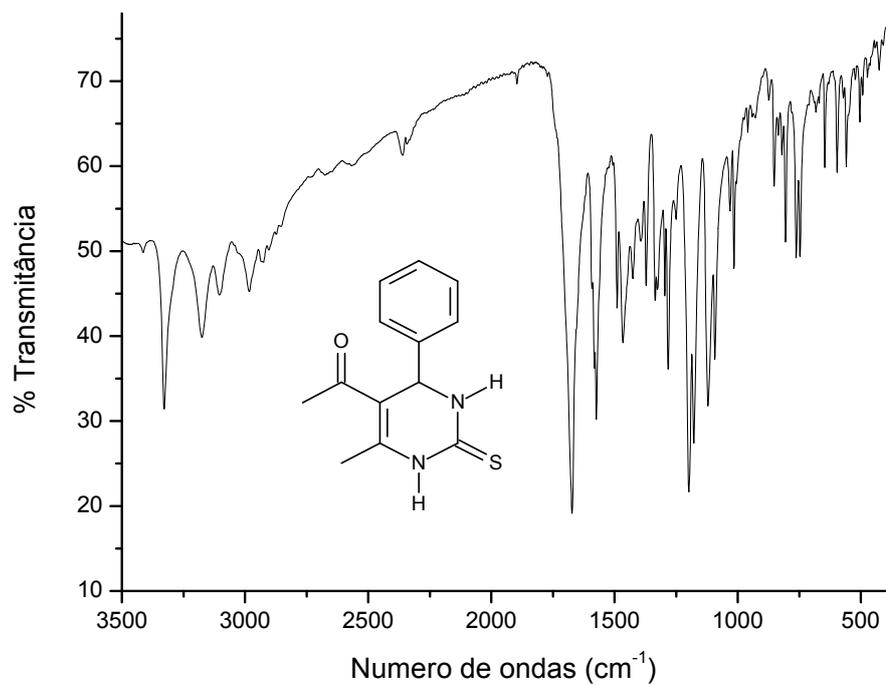


¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4c

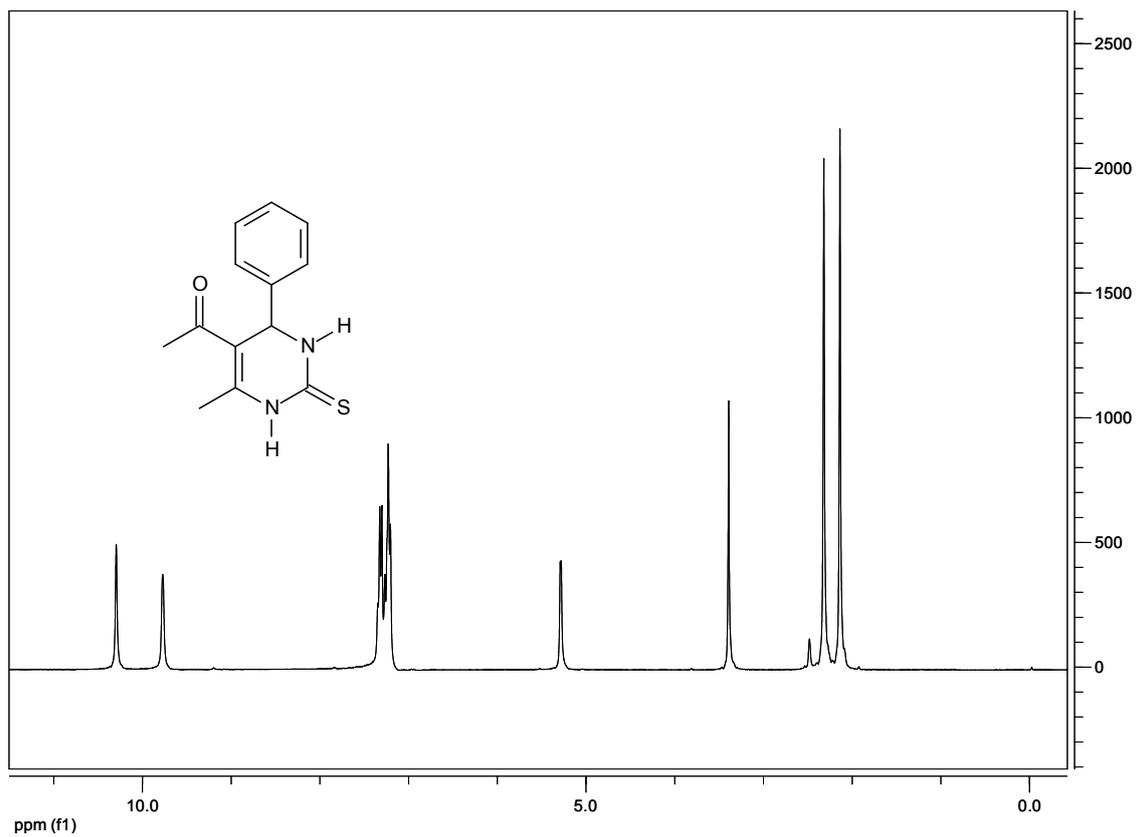




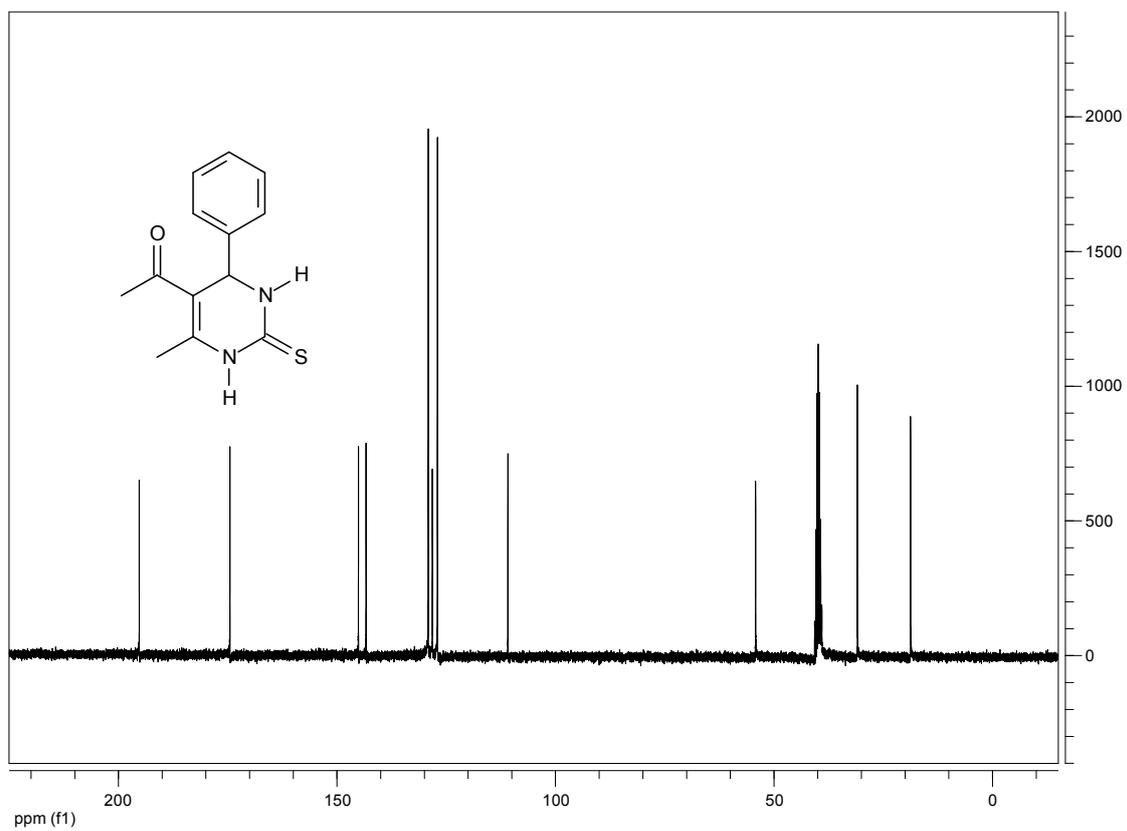
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) de DHPM 4d



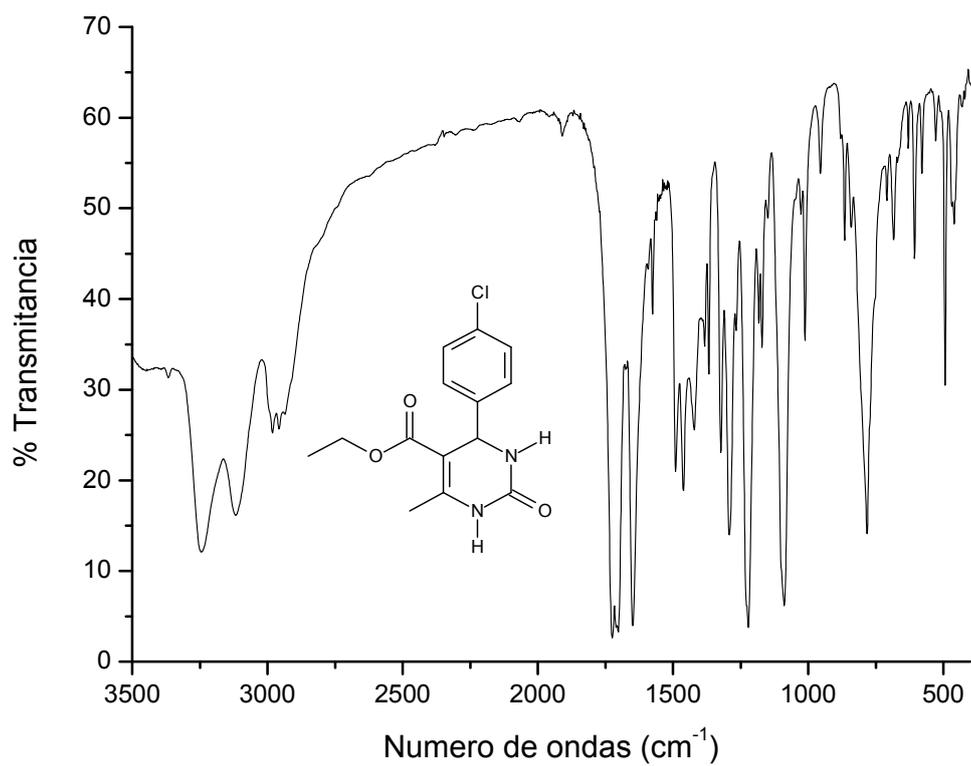
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4e.



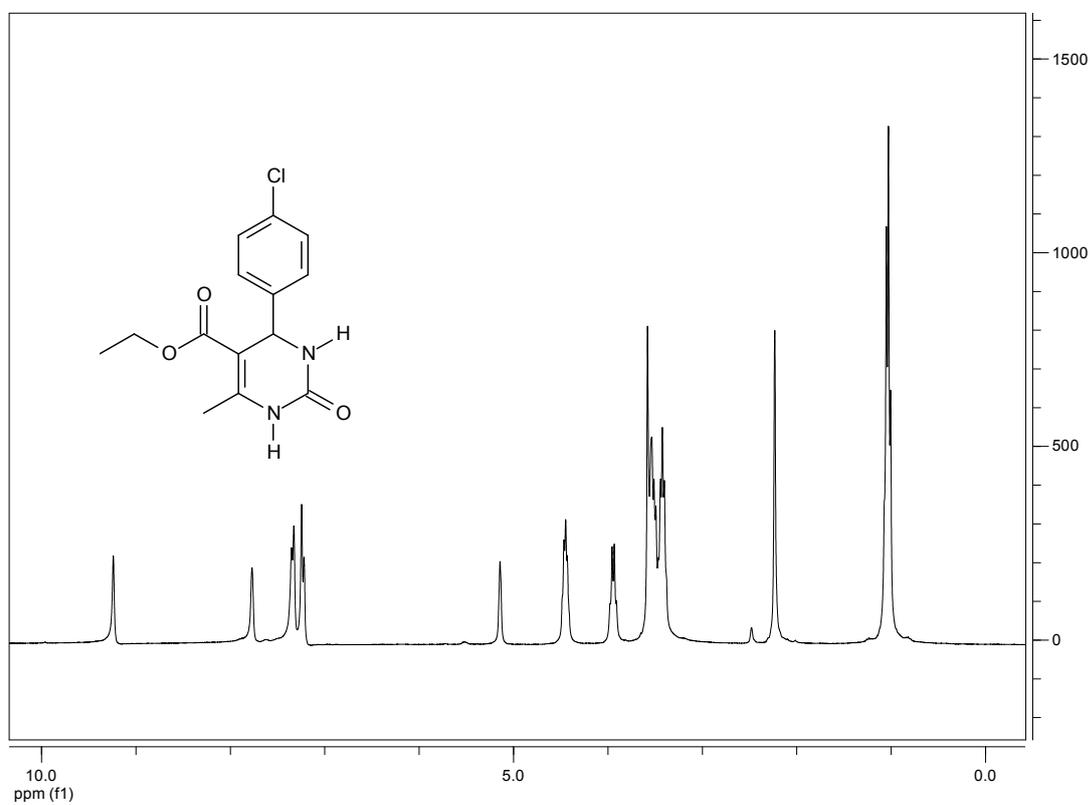
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4e



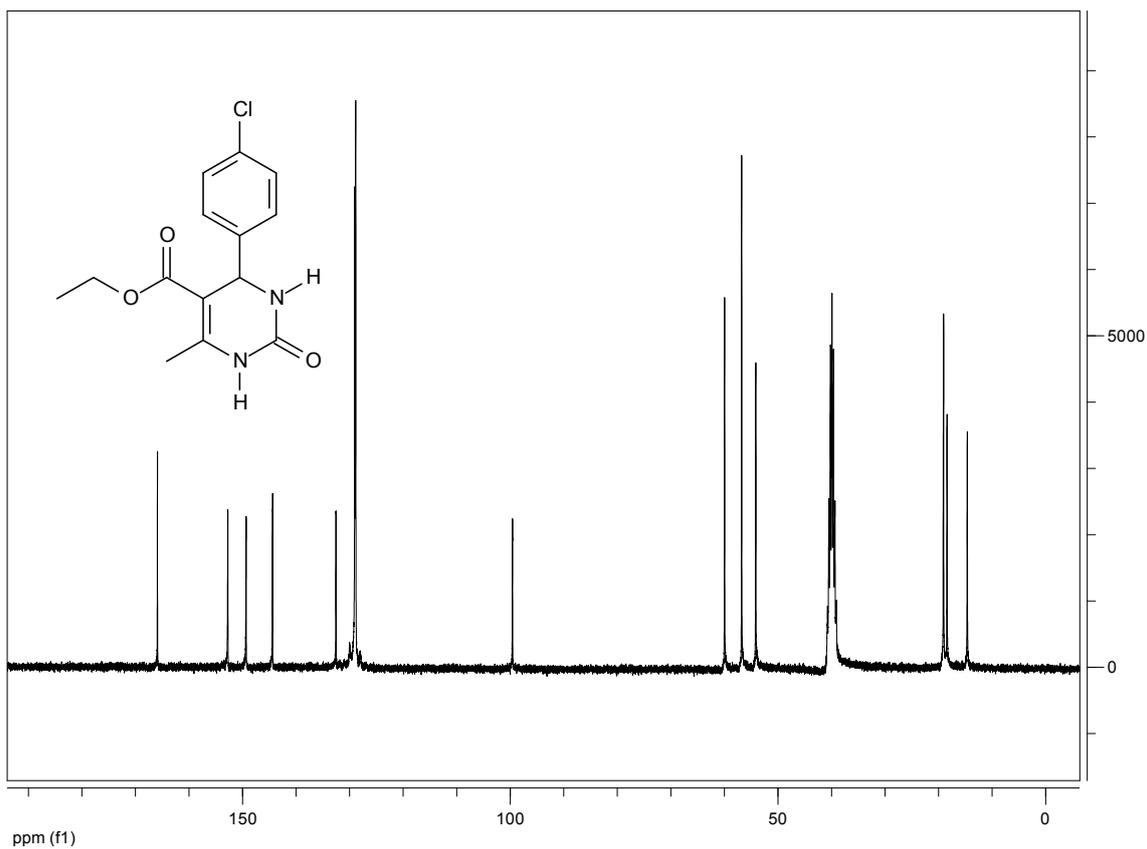
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4e



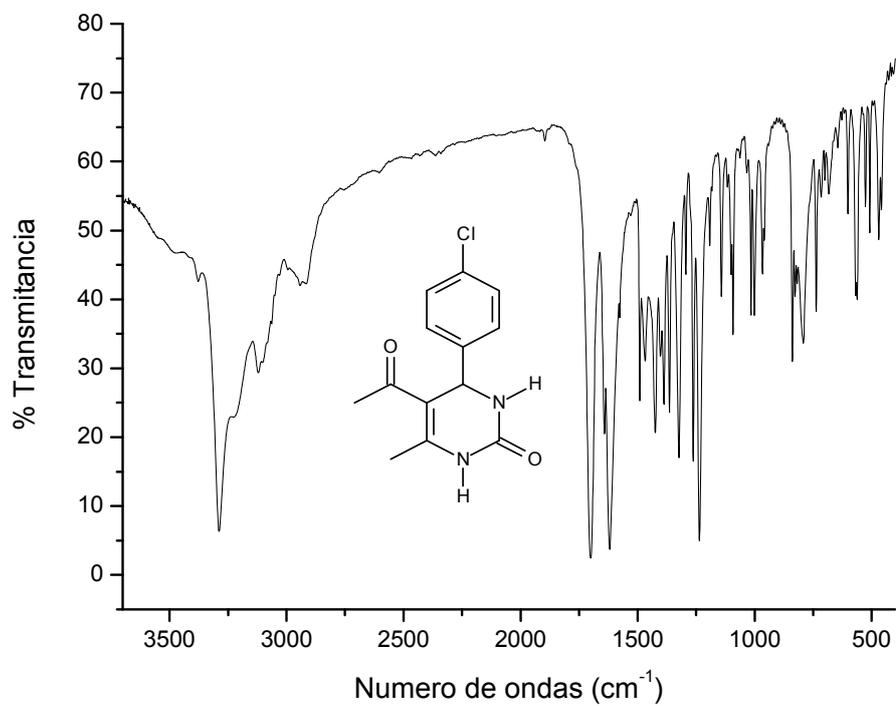
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4f.



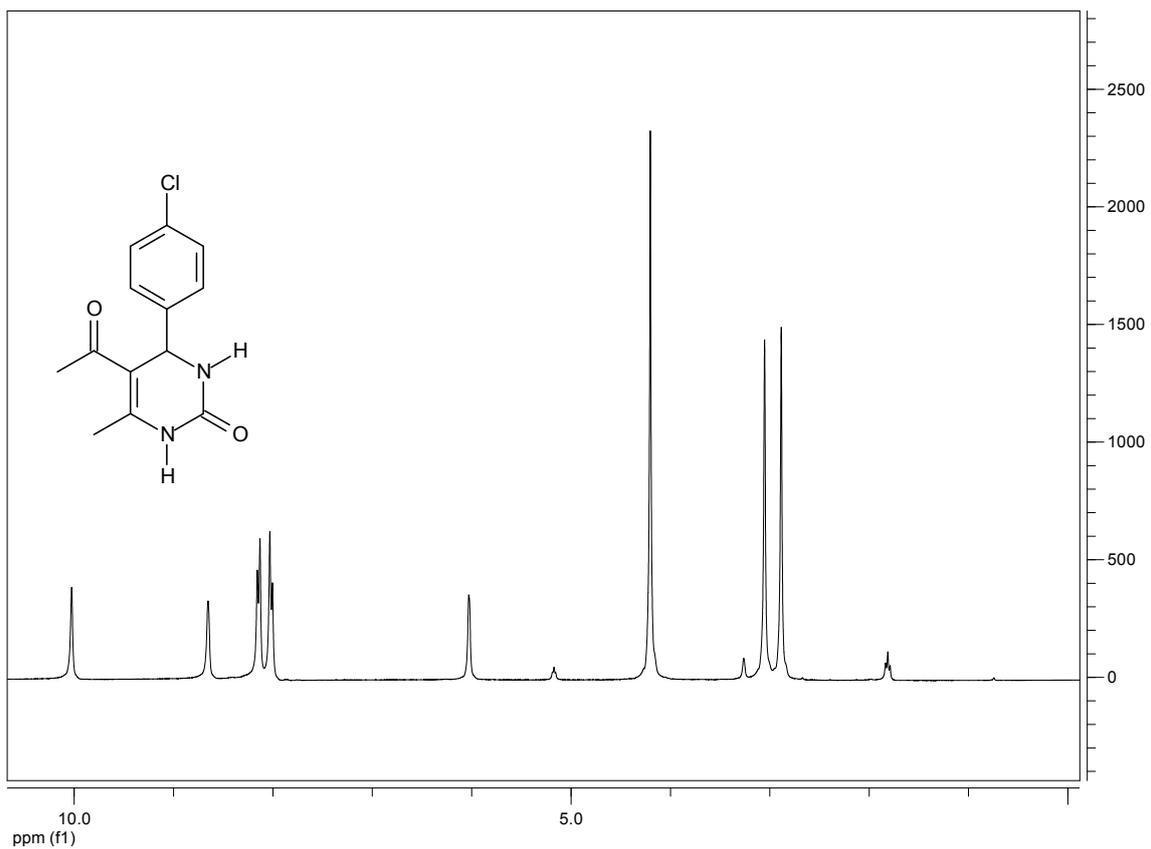
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de DHPM 4f



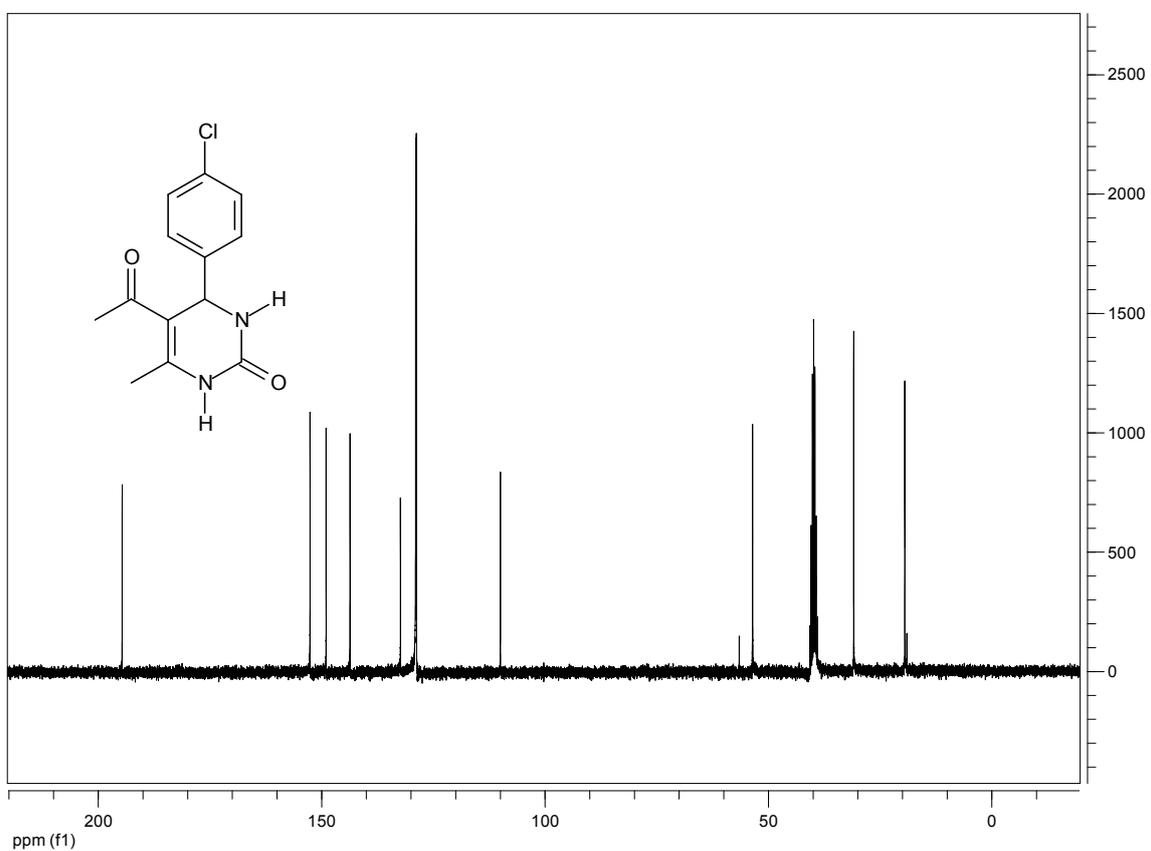
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4f



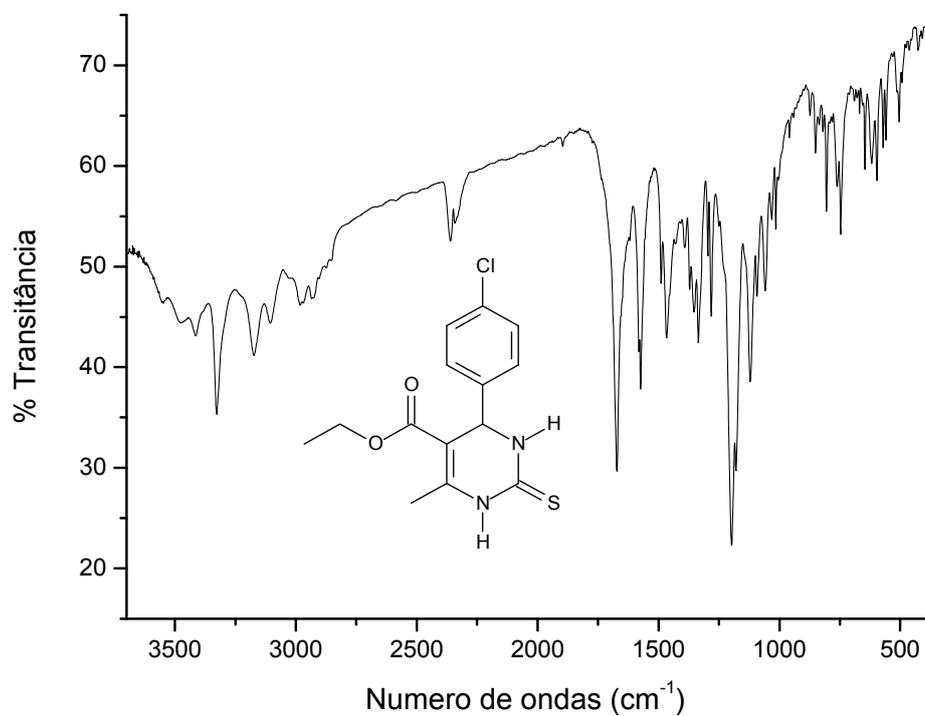
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4g.



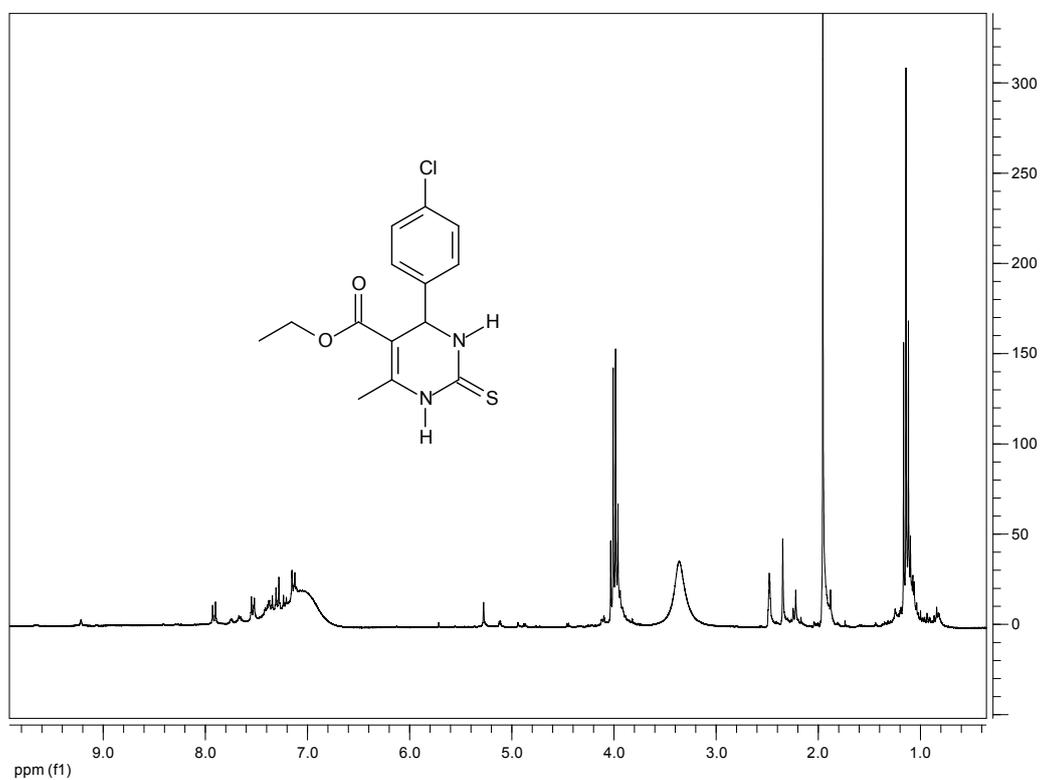
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4g



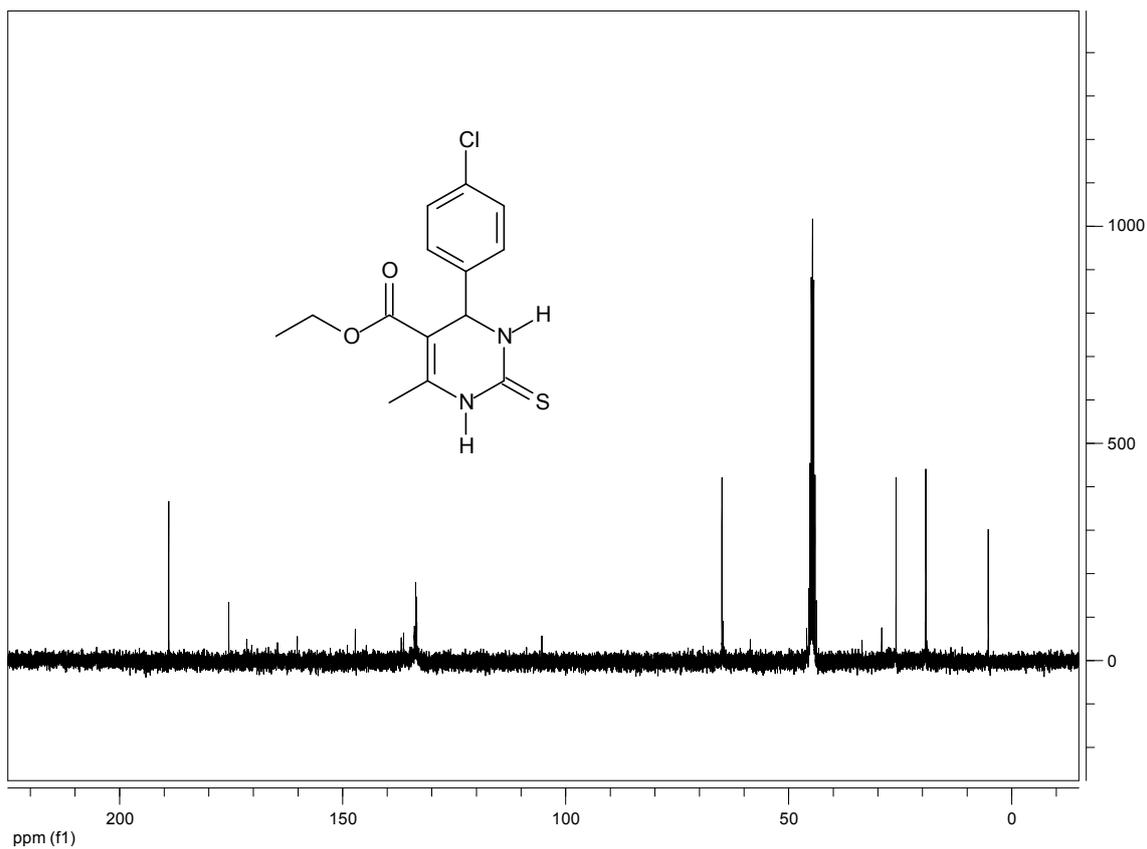
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO-*d*6) de DHPM 4g



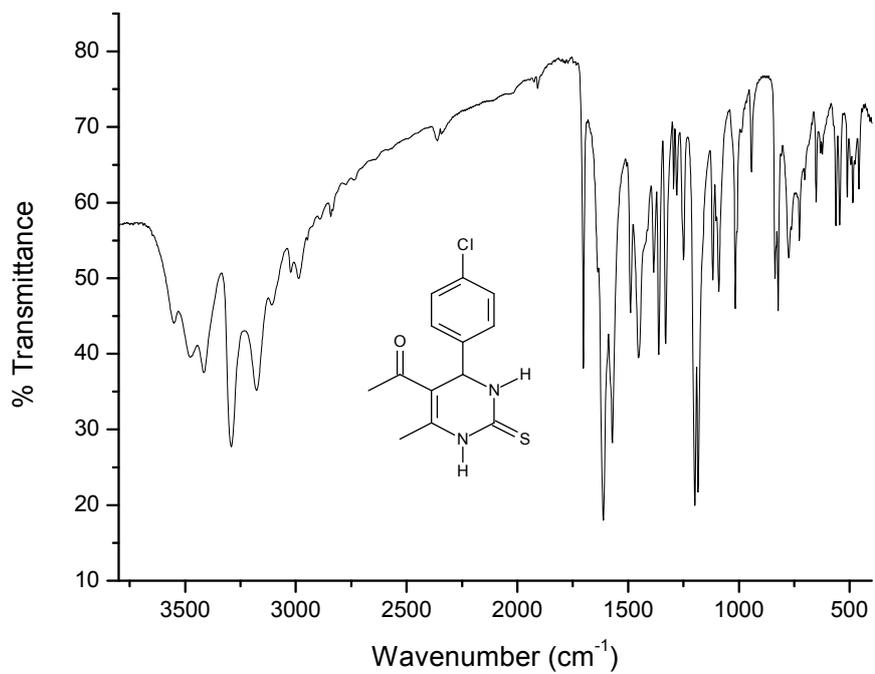
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4h.



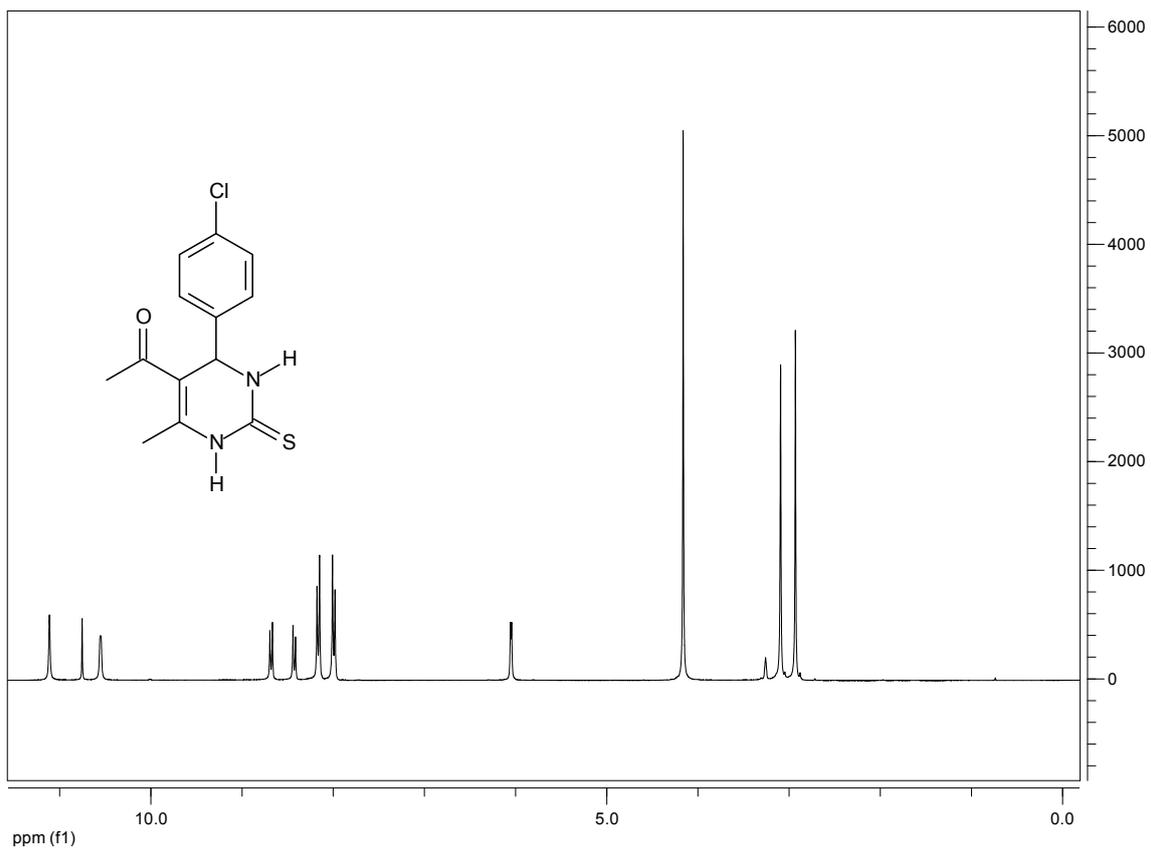
^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) de DHPM 4h



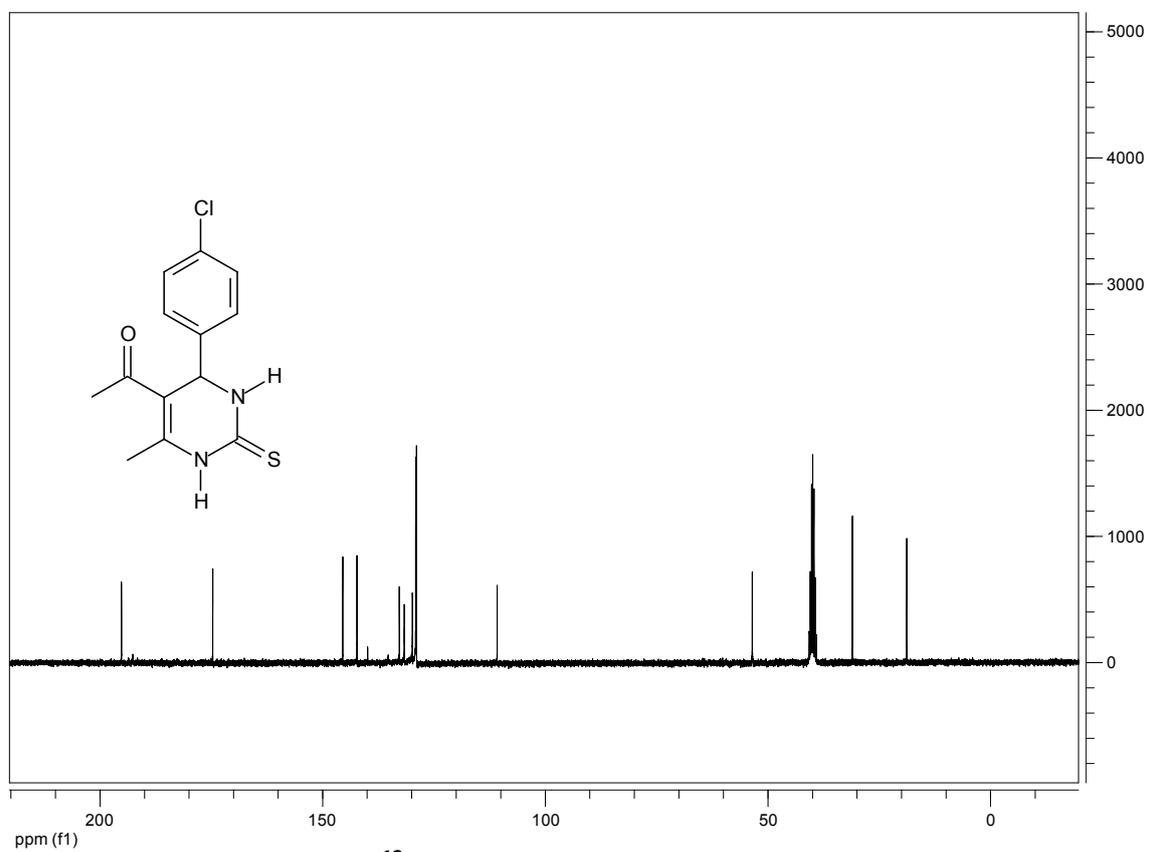
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4h



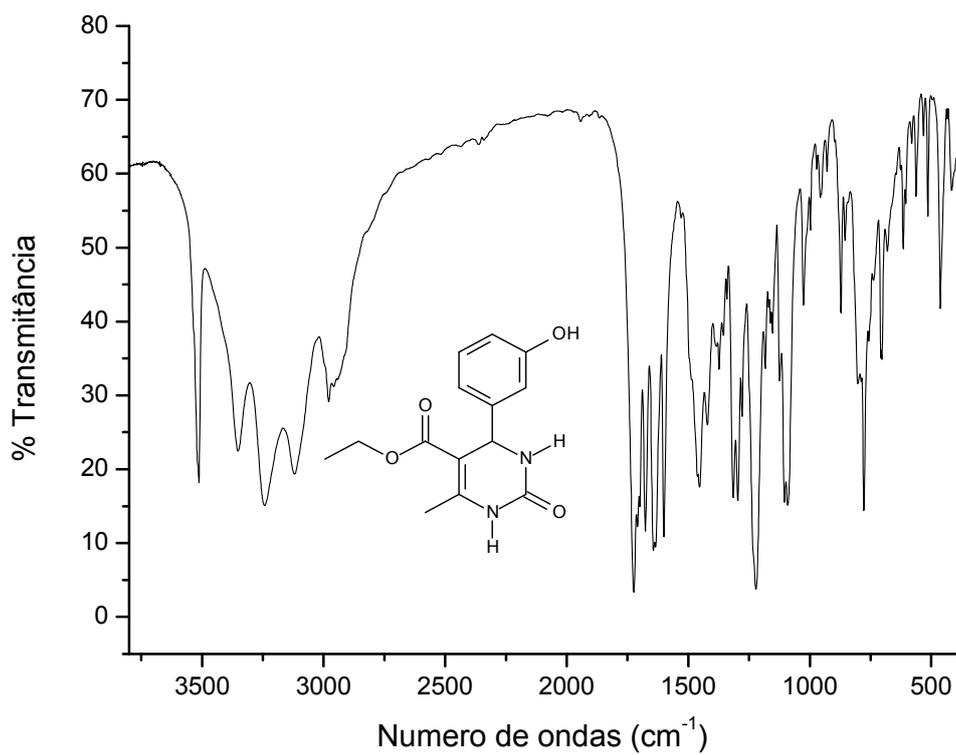
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4i.



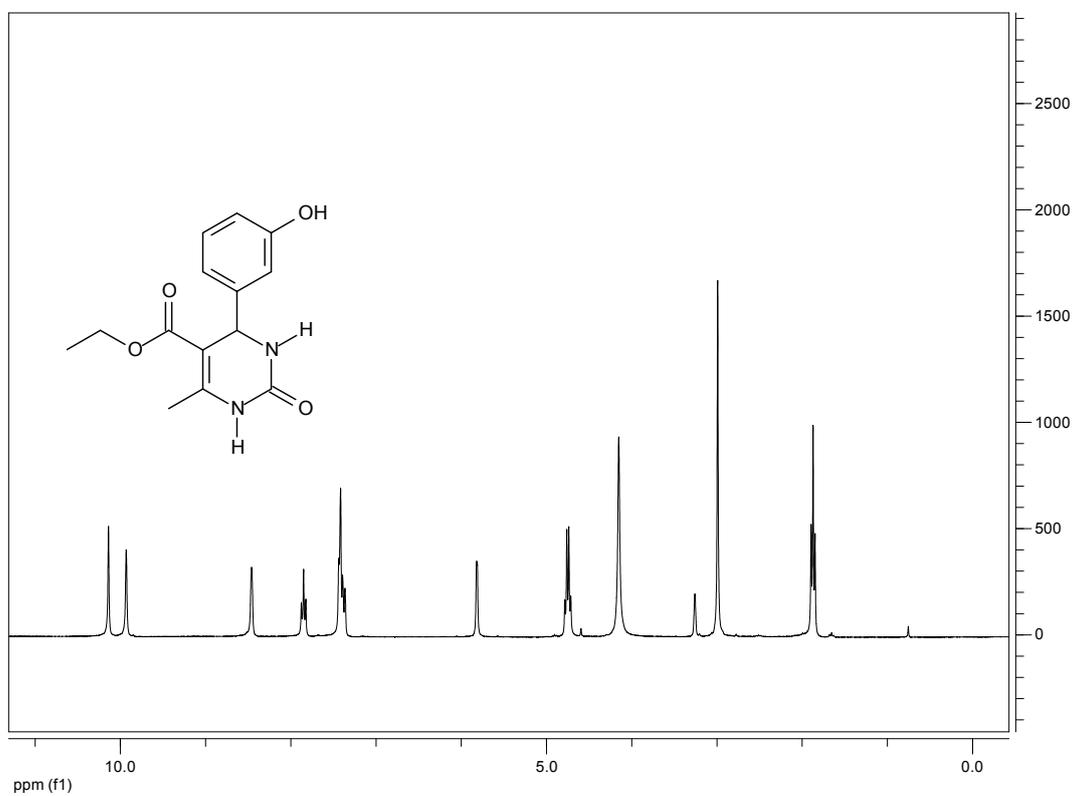
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4i



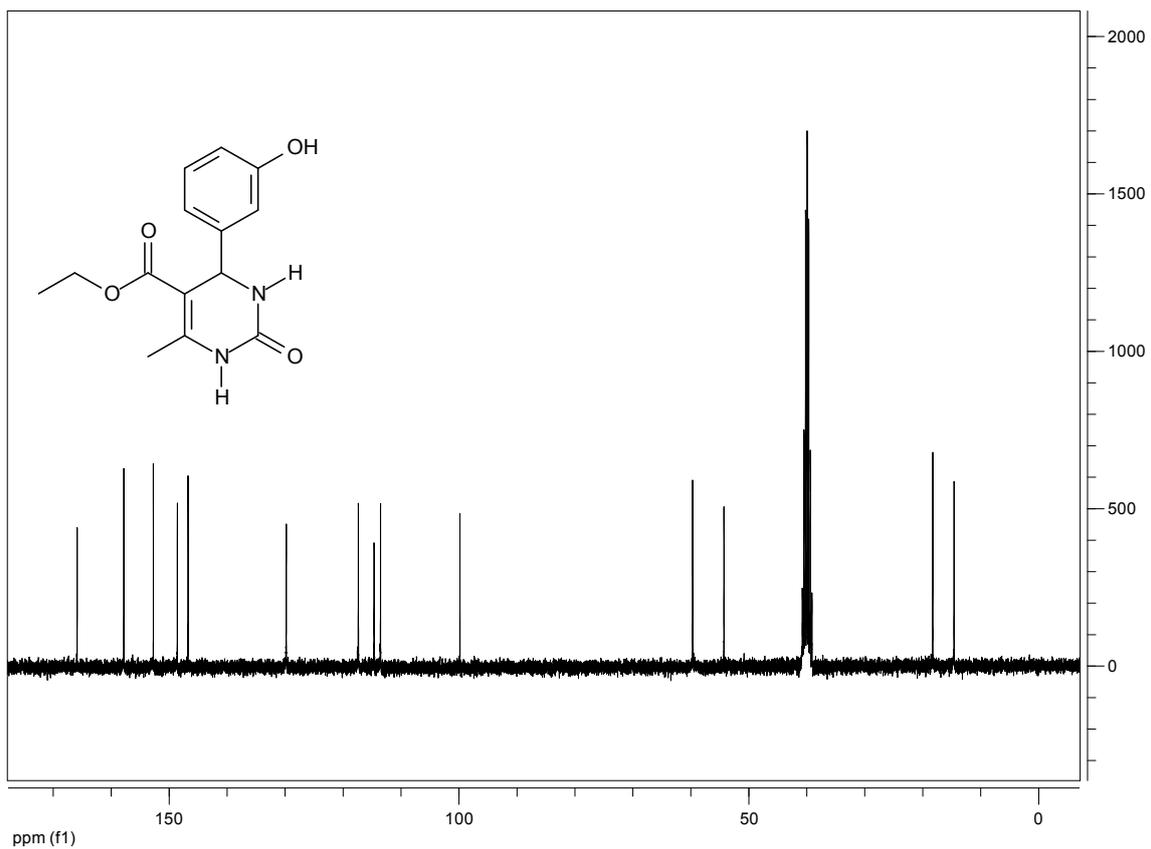
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆)



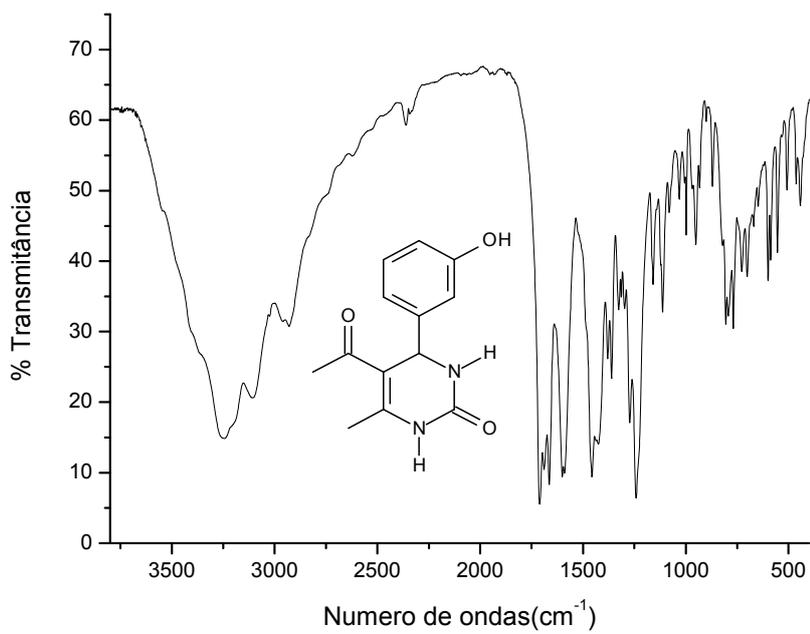
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4j.



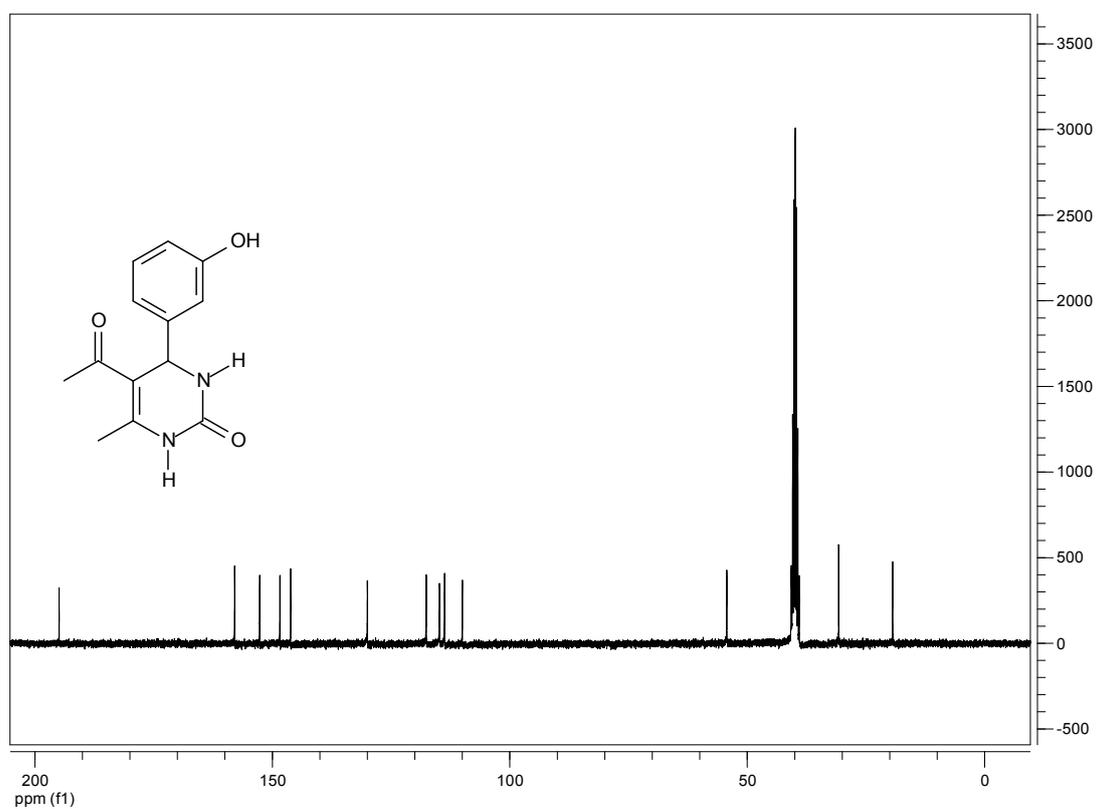
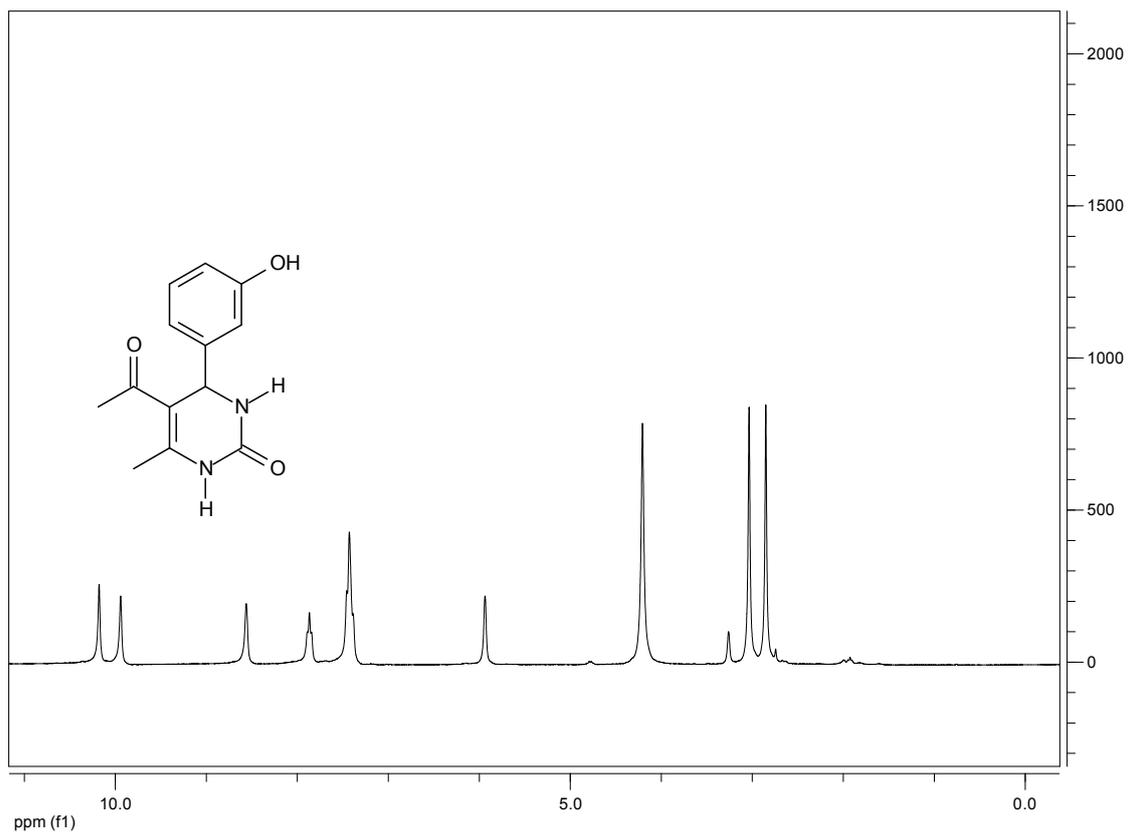
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de DHPM 4j

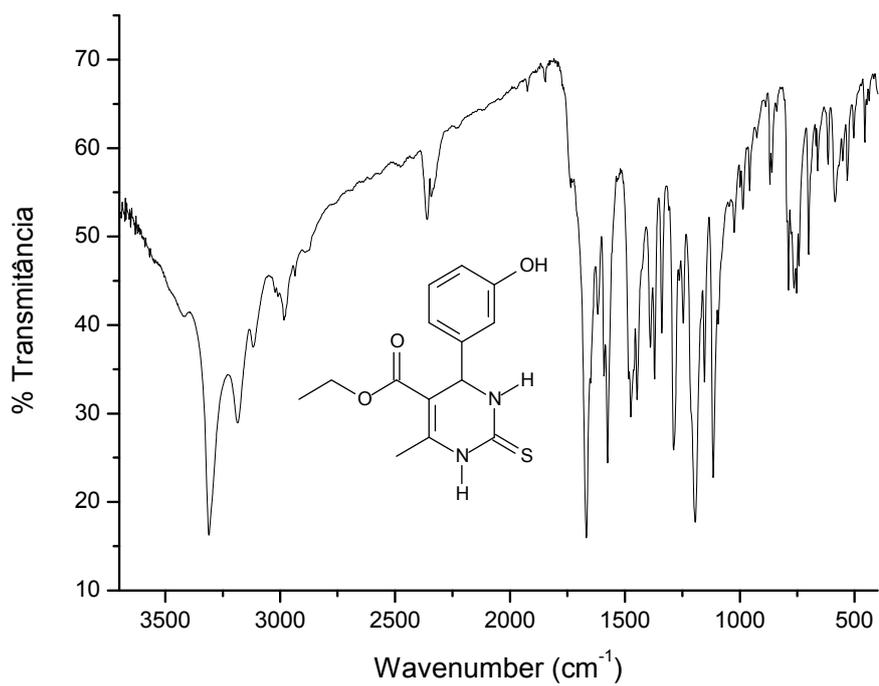


^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) de DHPM 4j

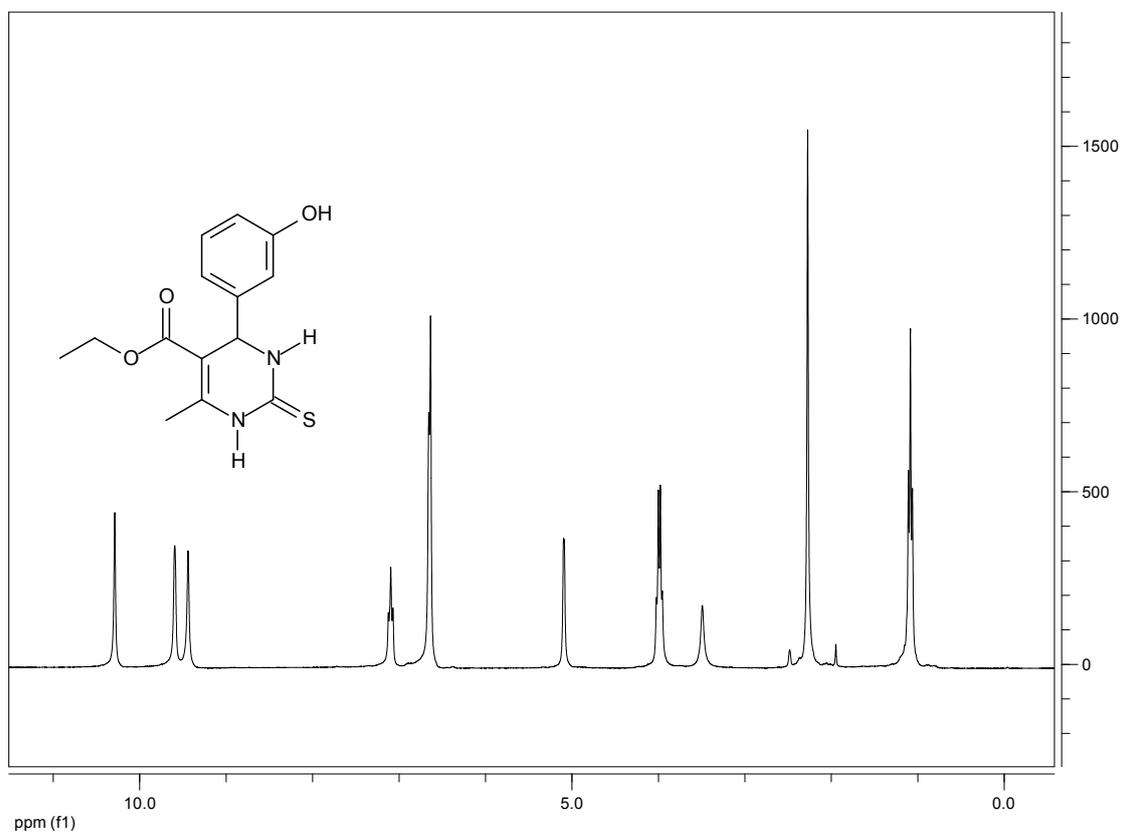


IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4k.

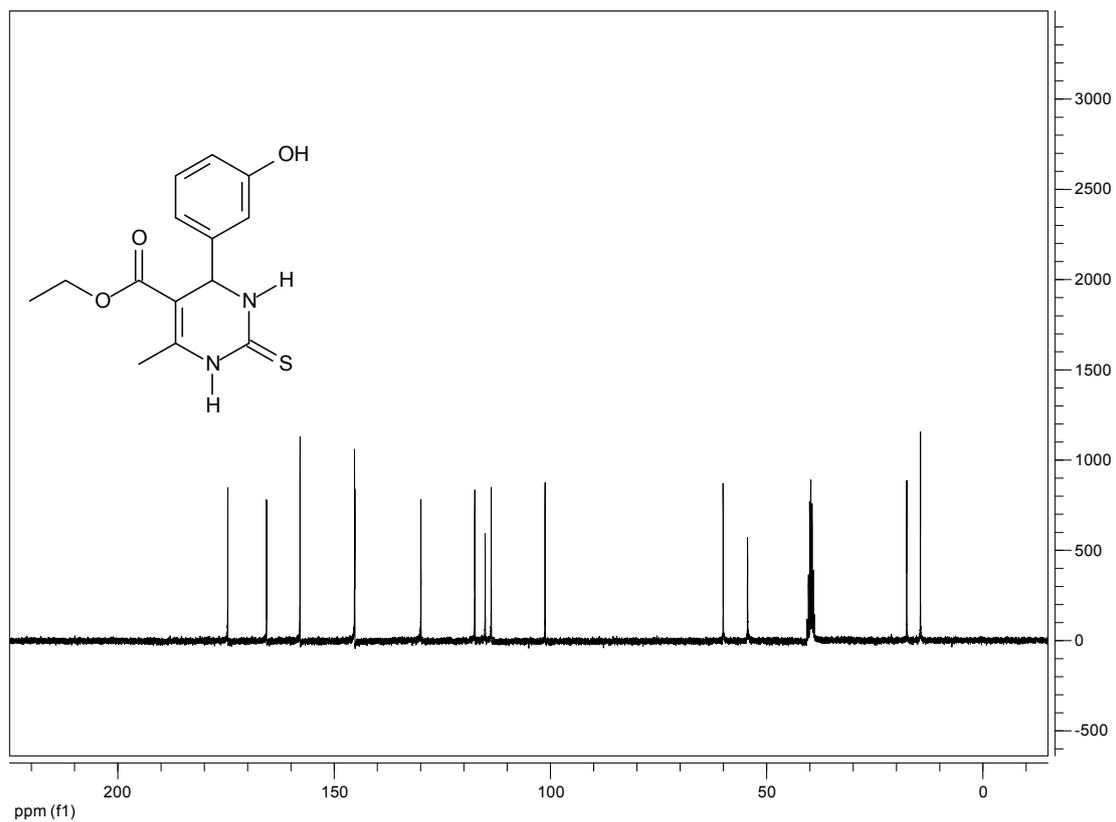




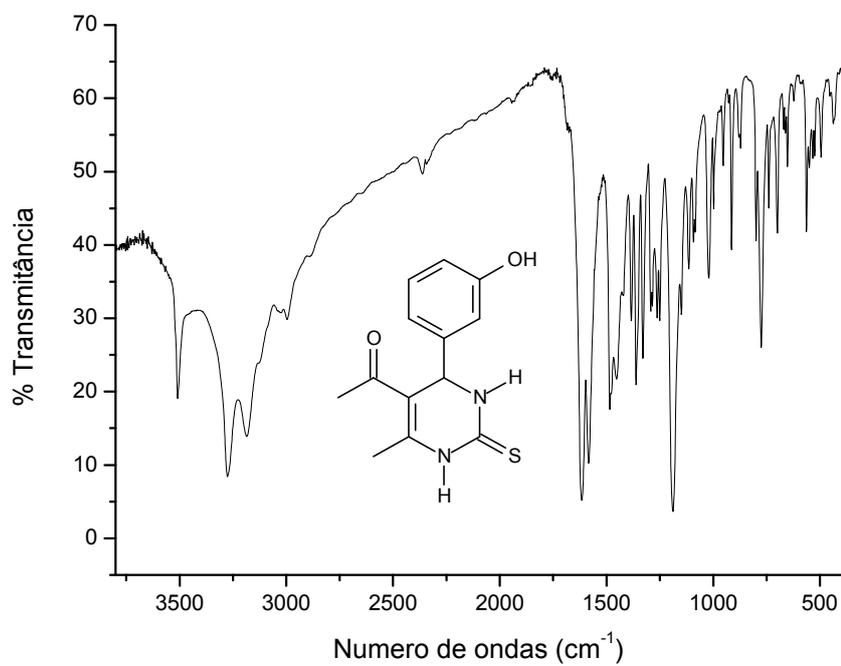
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4I.



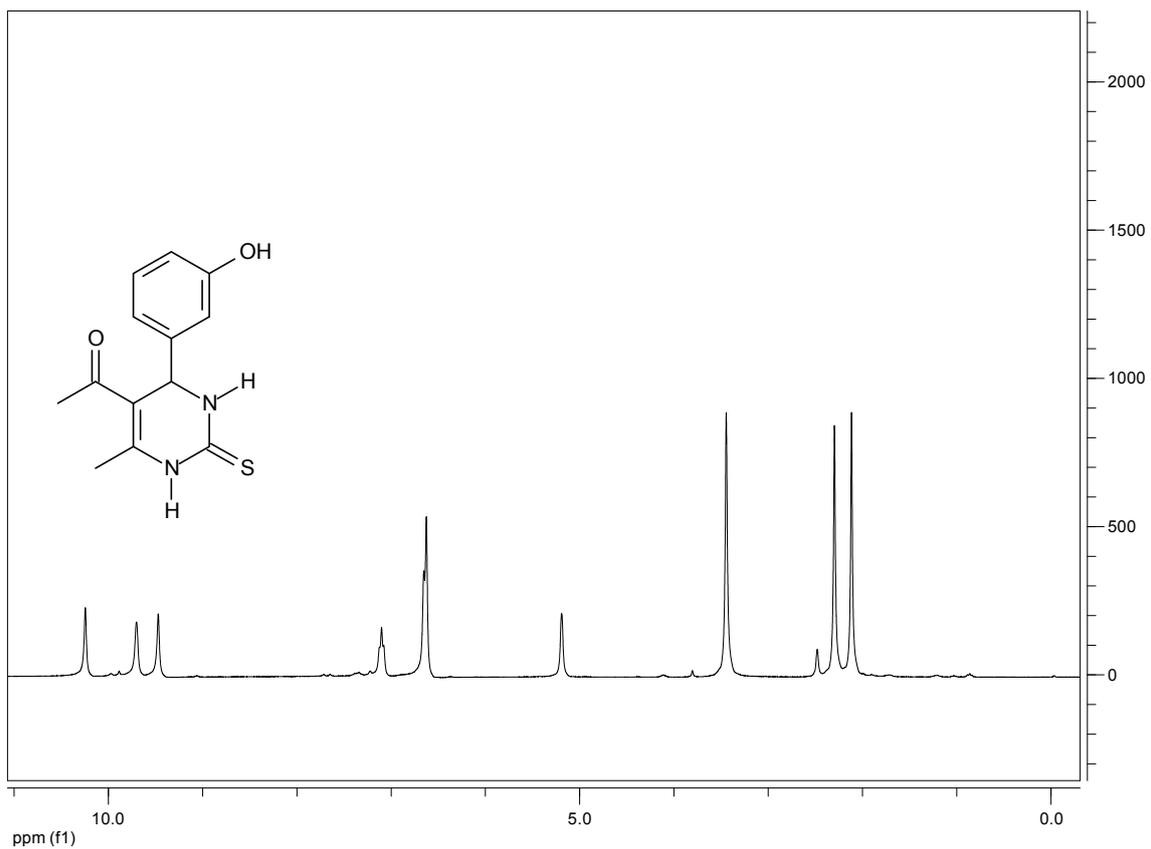
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de DHPM 4I



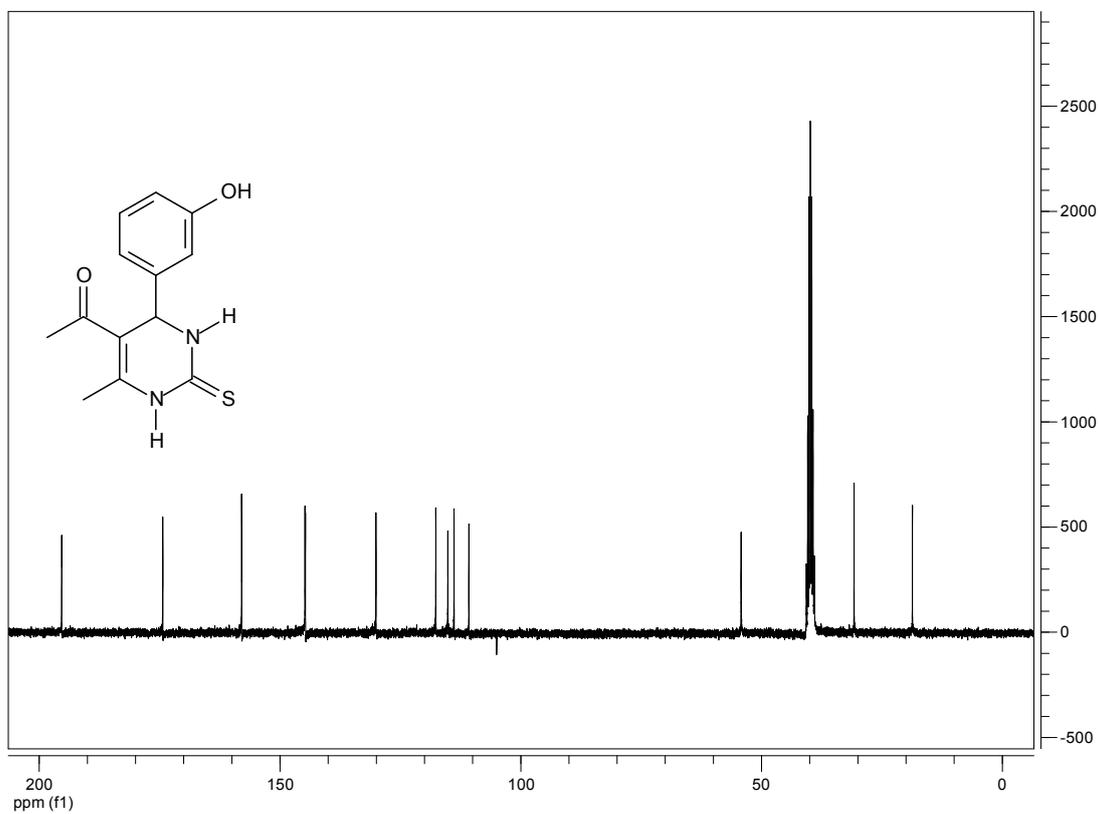
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*6) de DHPM 4I



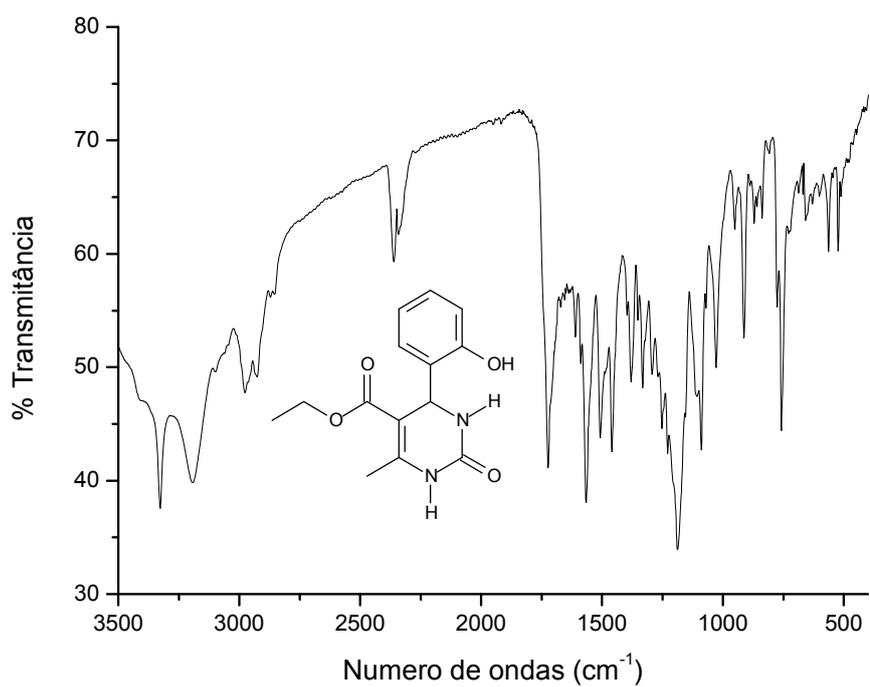
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4m.



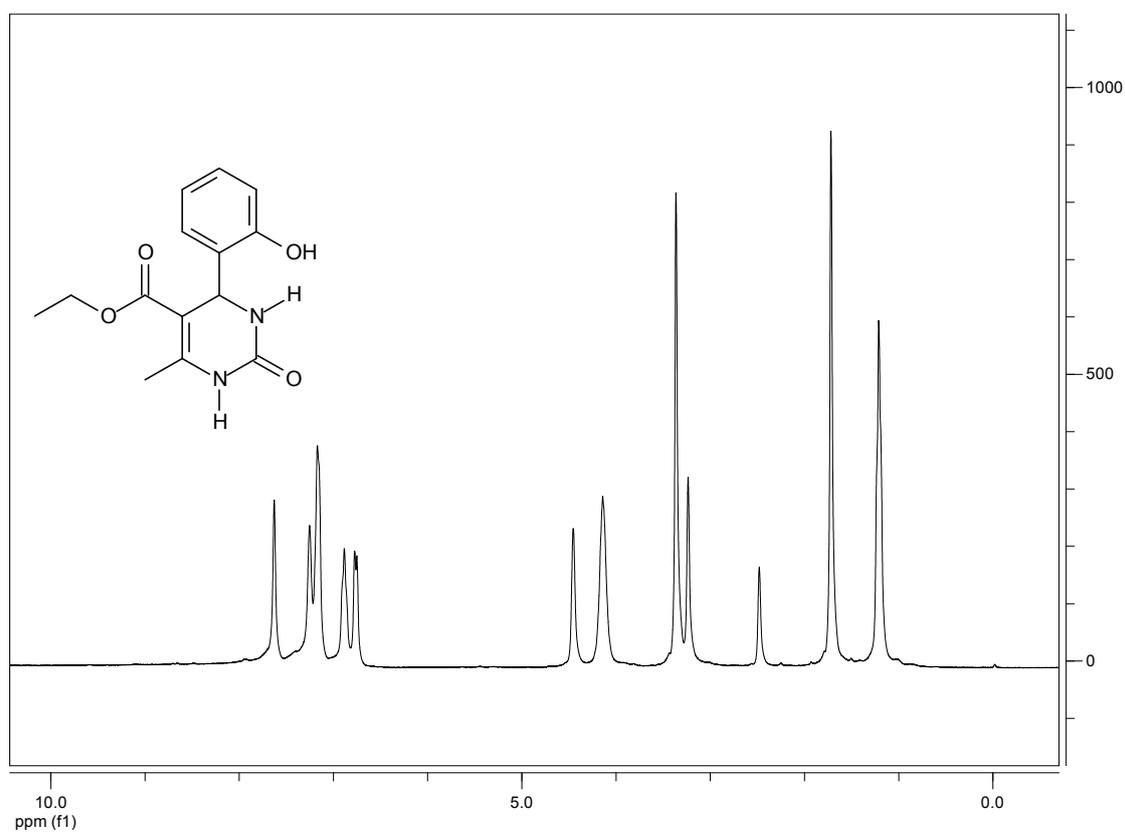
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4m



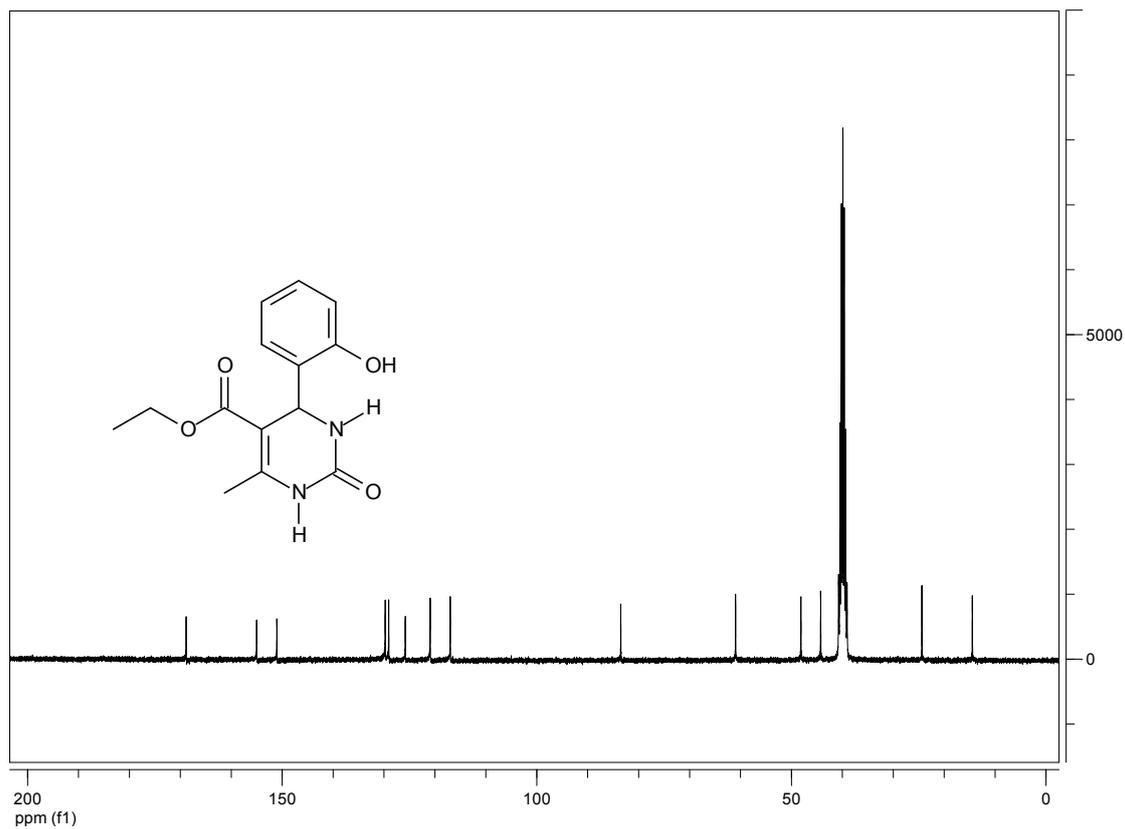
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4m.



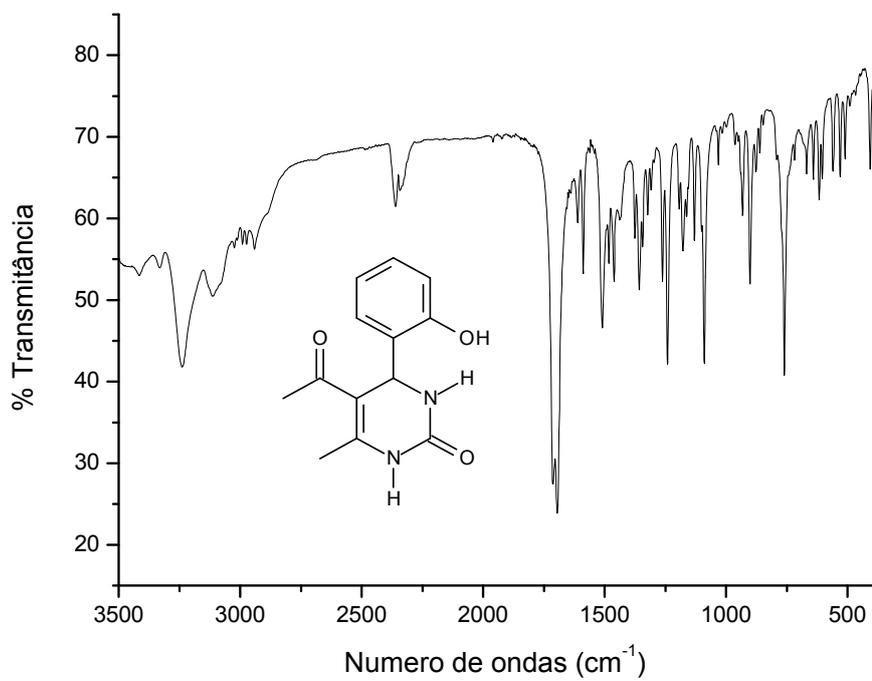
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4n.



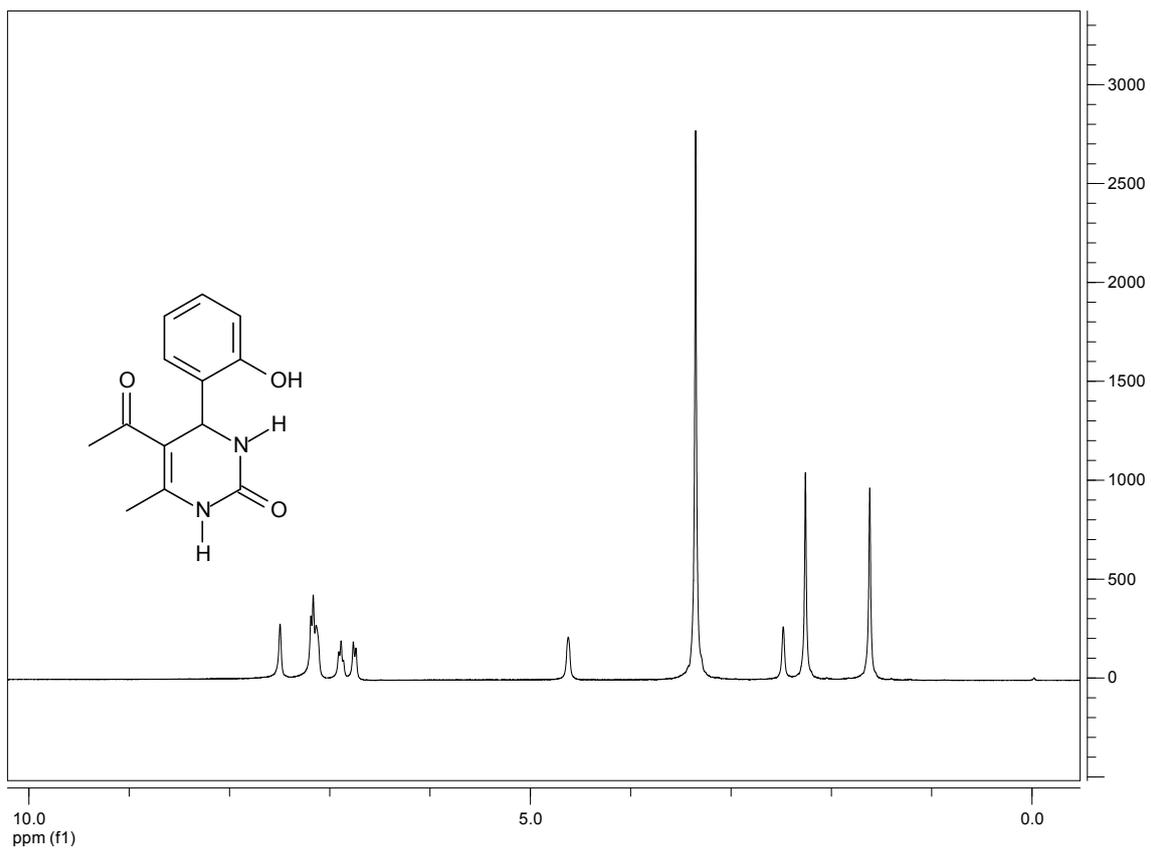
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de DHPM 4n



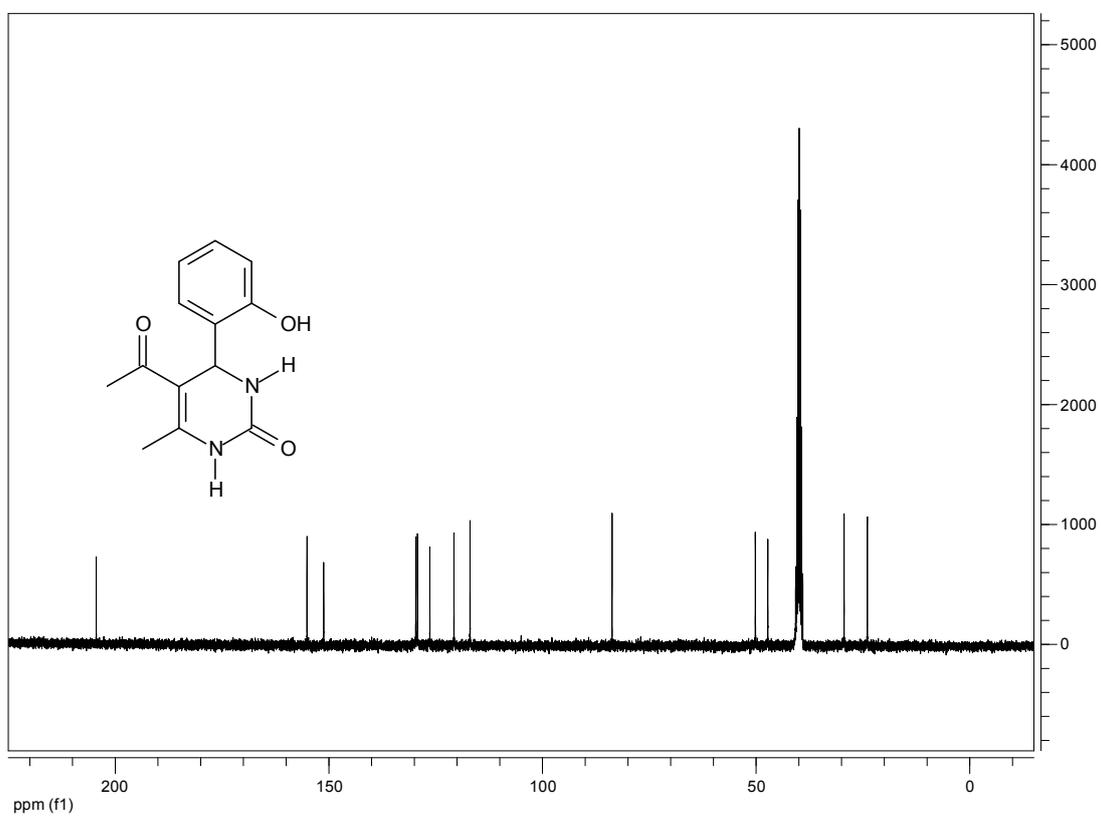
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) de DHPM 4n



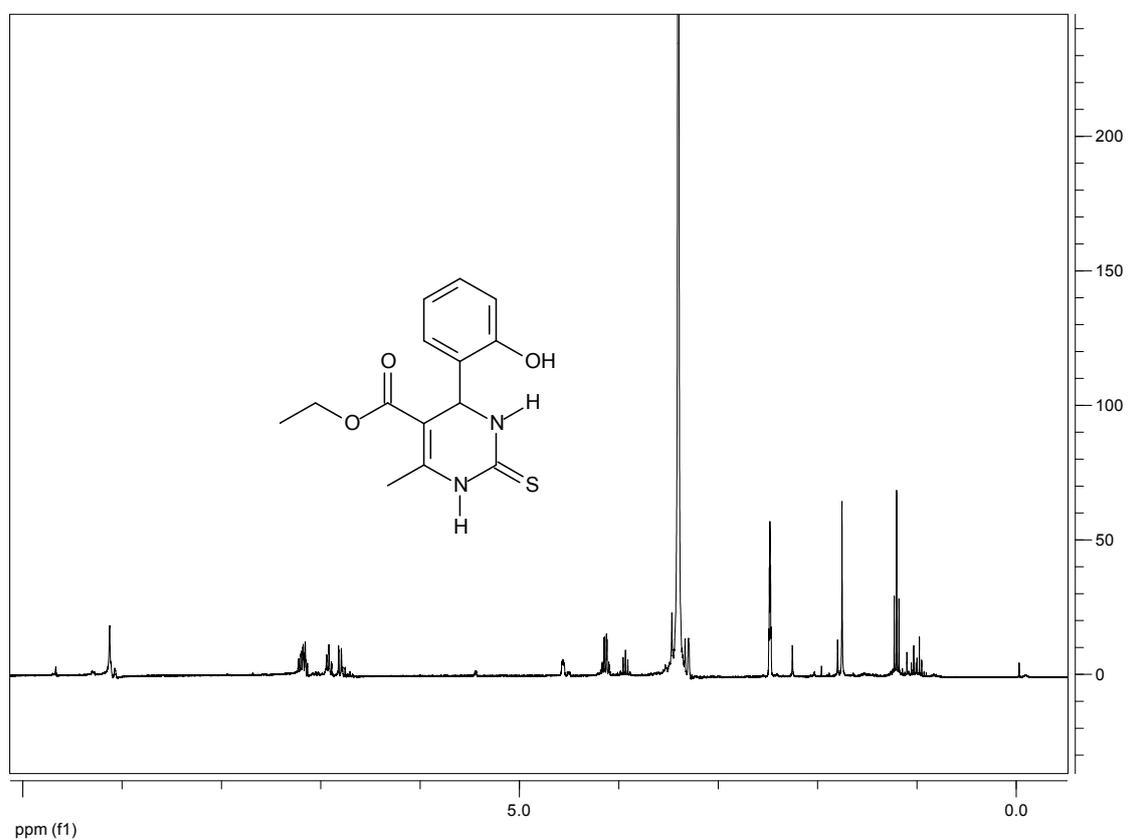
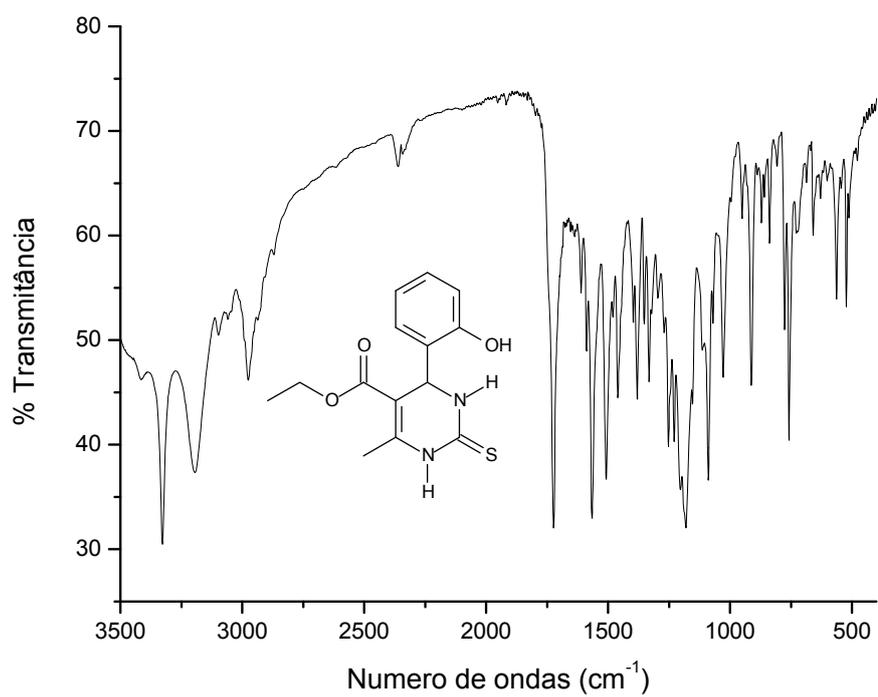
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4o.

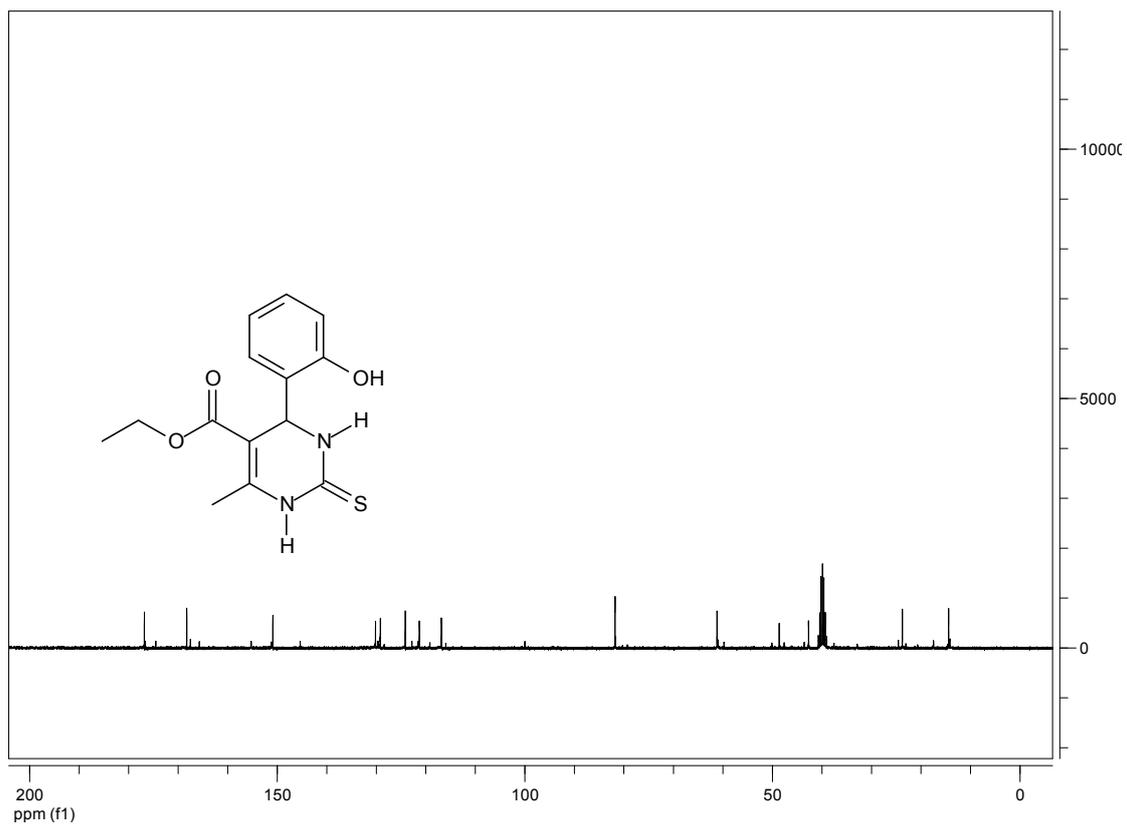


^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) de DHPM 4o

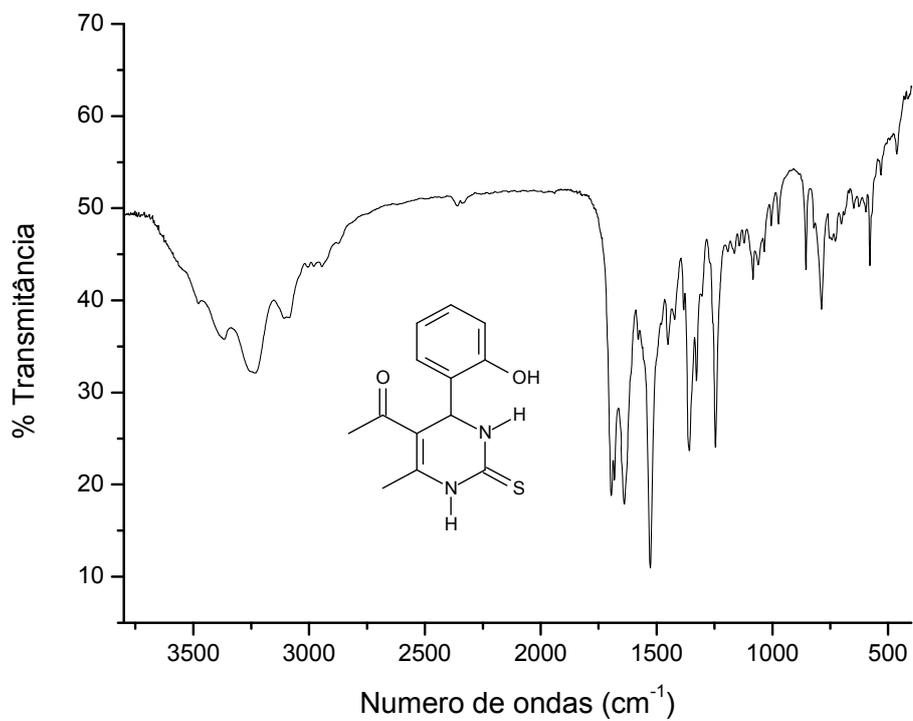


^{13}C NMR (75 MHz; DMSO-*d*6) de DHPM 4o

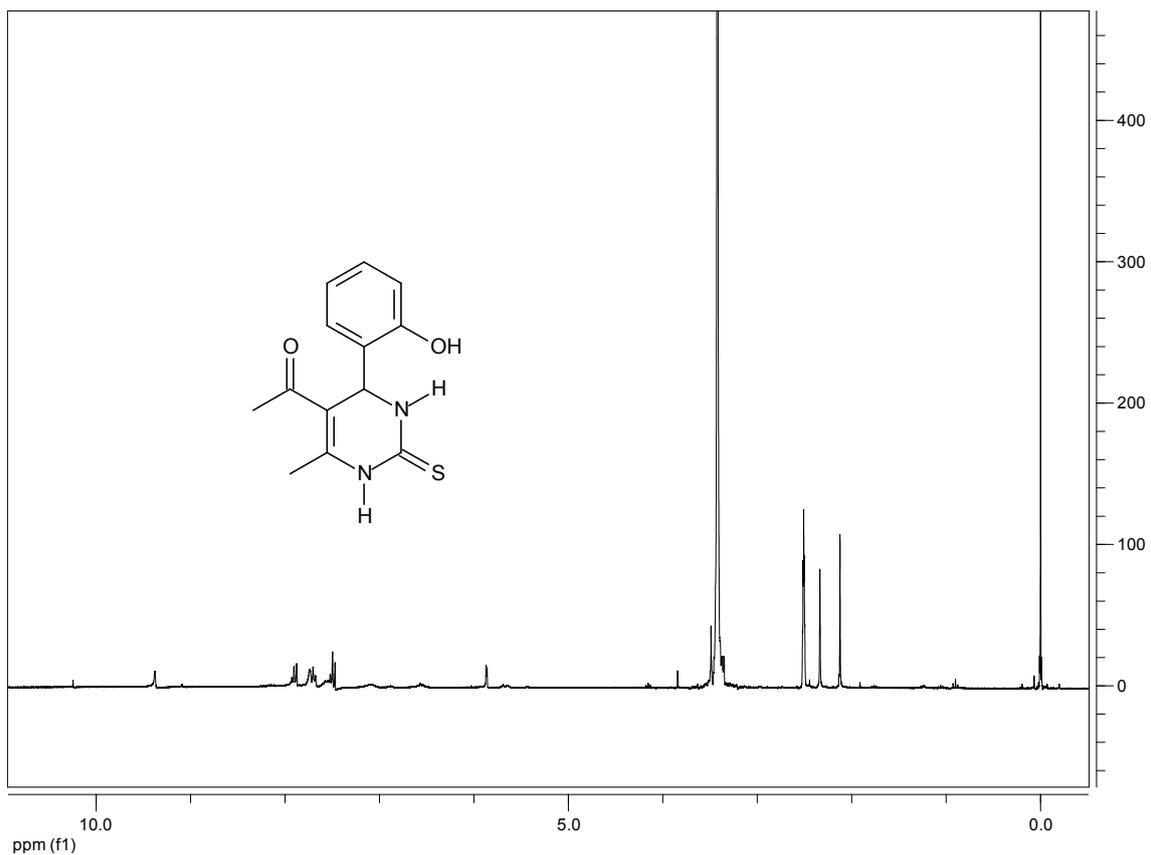




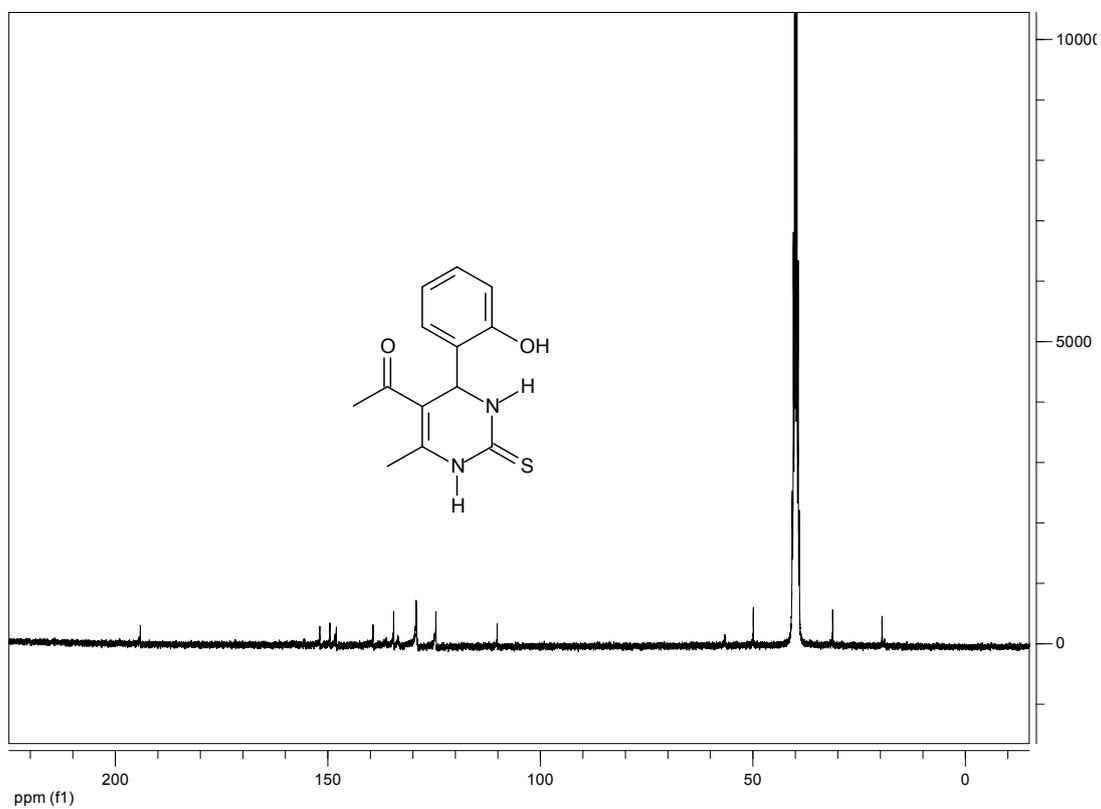
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO-*d*6) de DHPM 4p



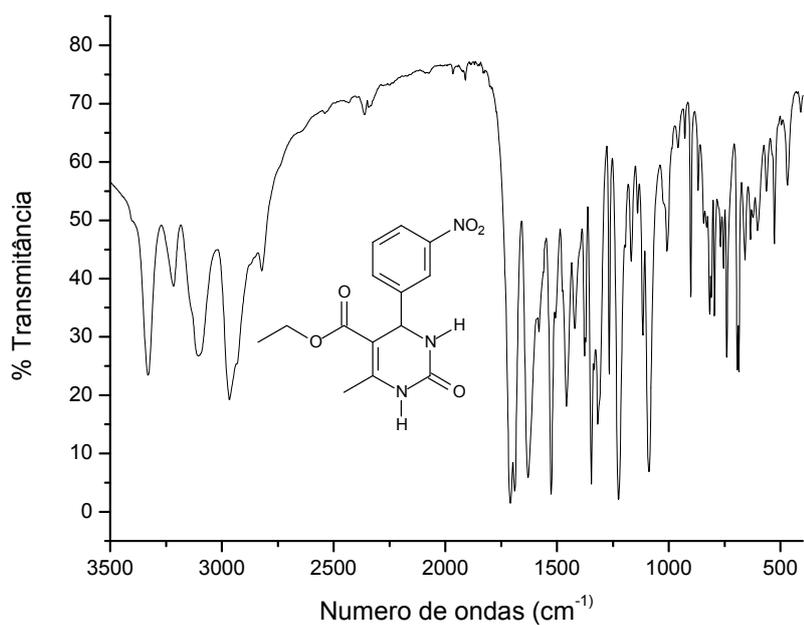
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4q.



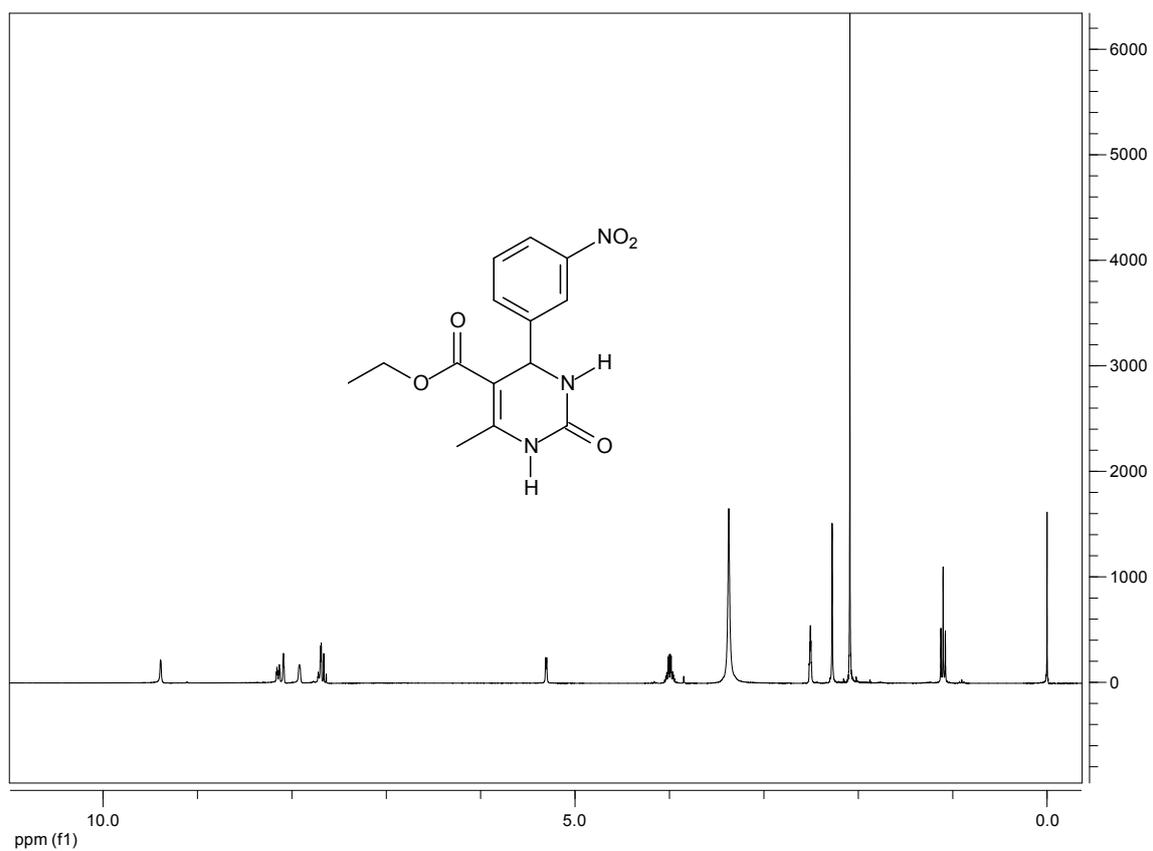
^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) de DHPM 4q



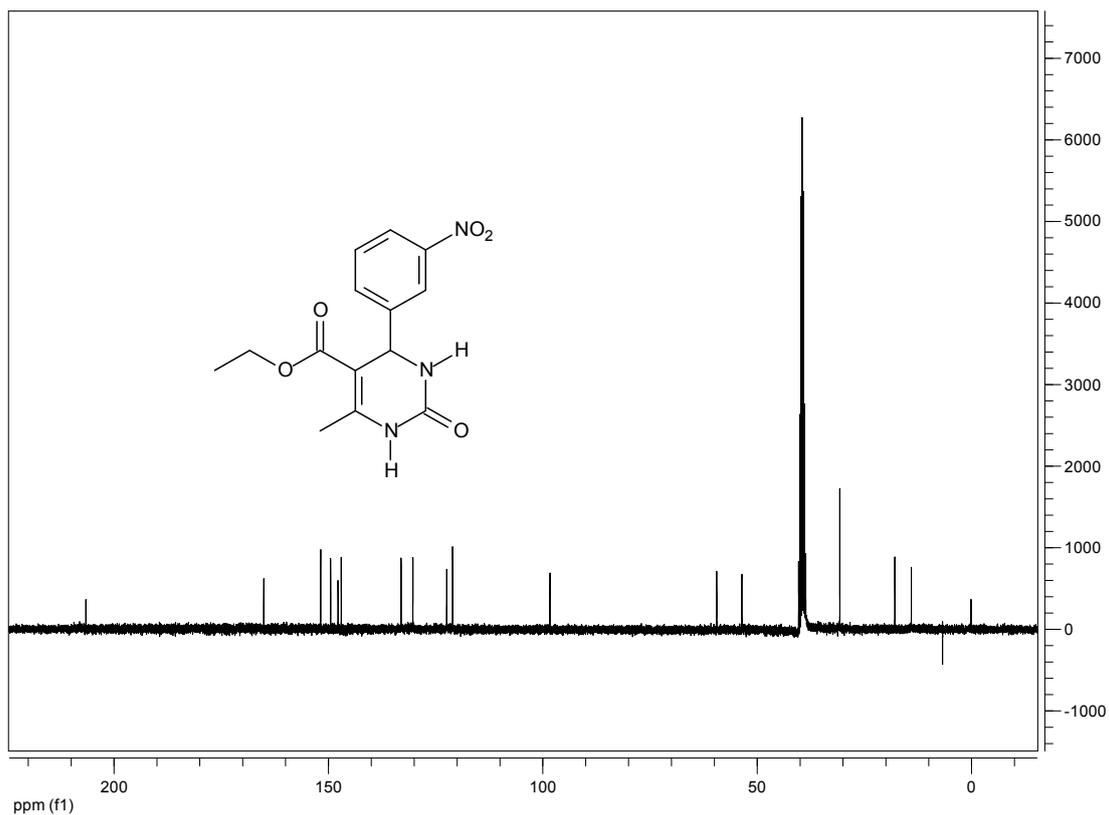
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO-*d*6) de DHPM 4q



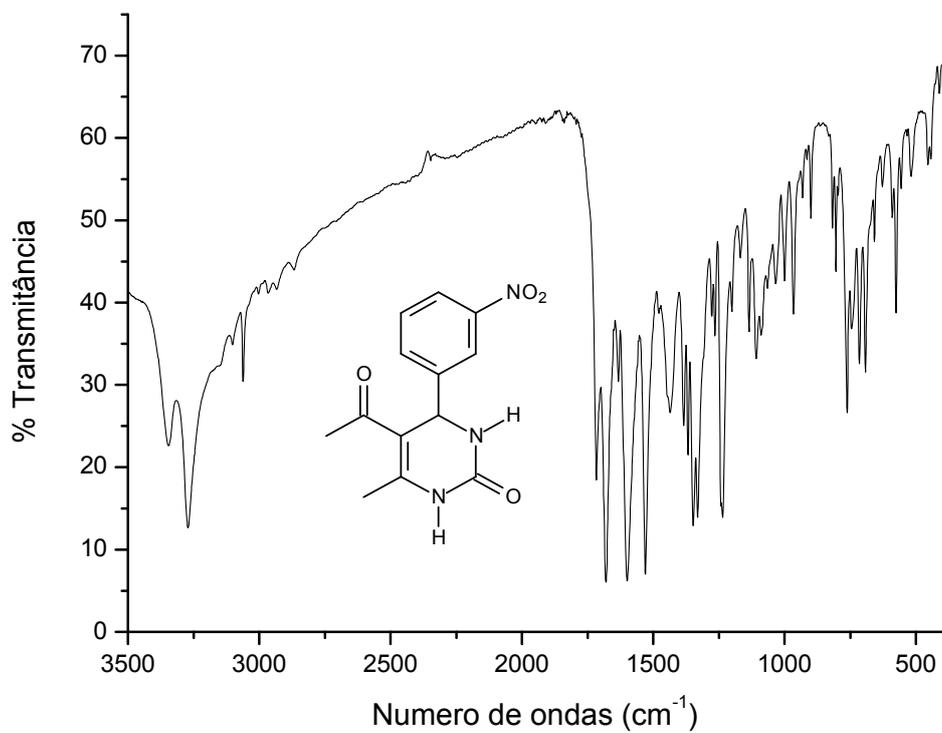
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4r.



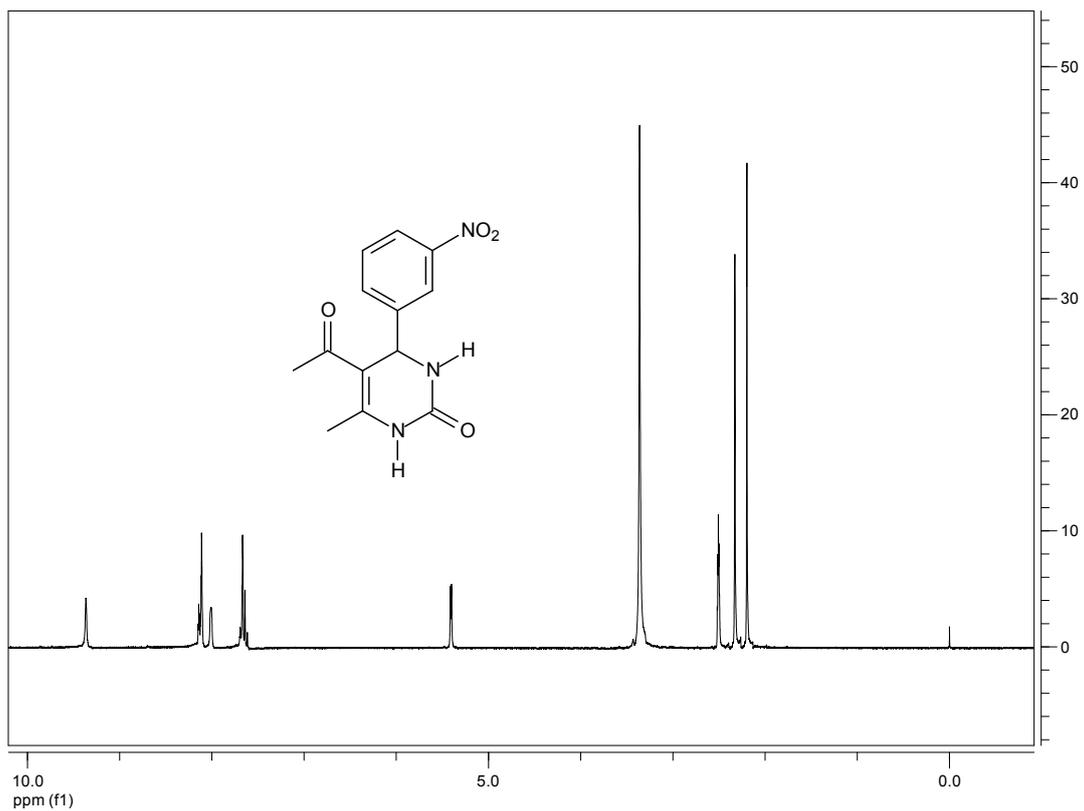
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de DHPM 4r



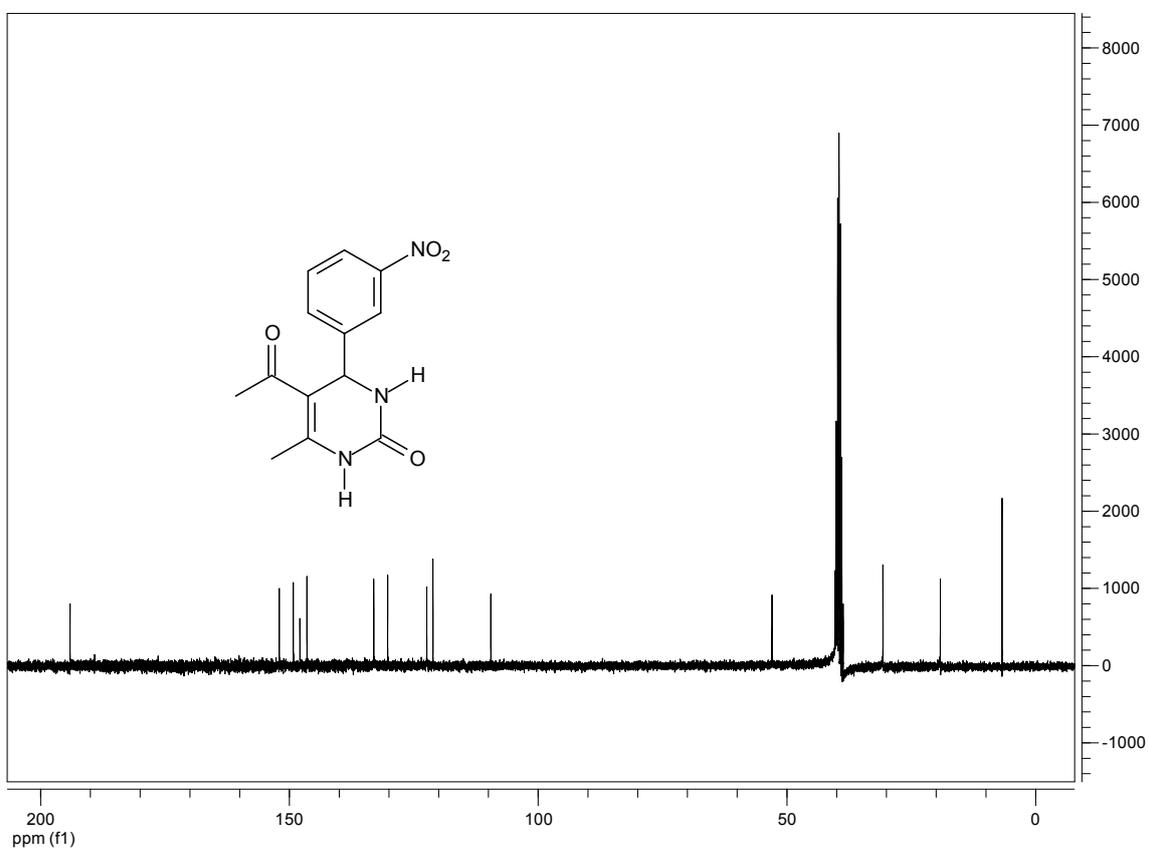
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) de DHPM 4r



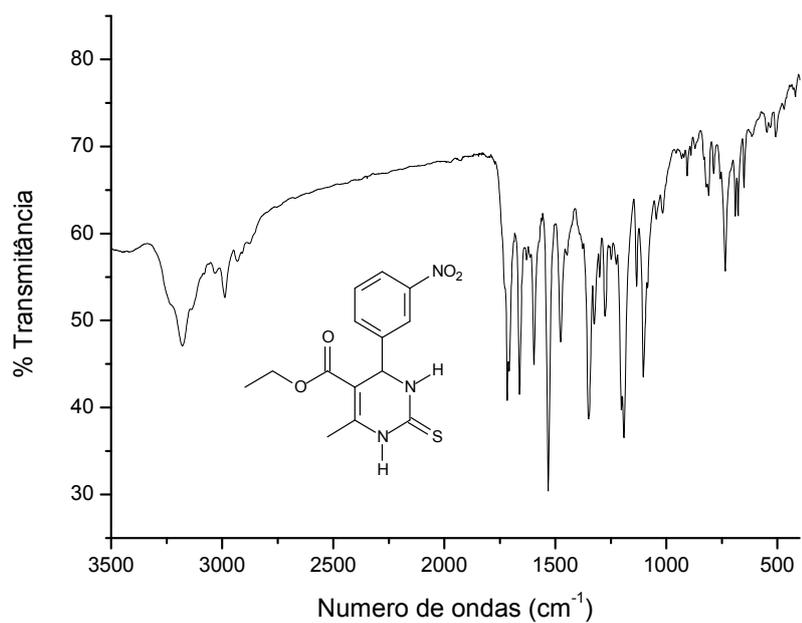
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4s.



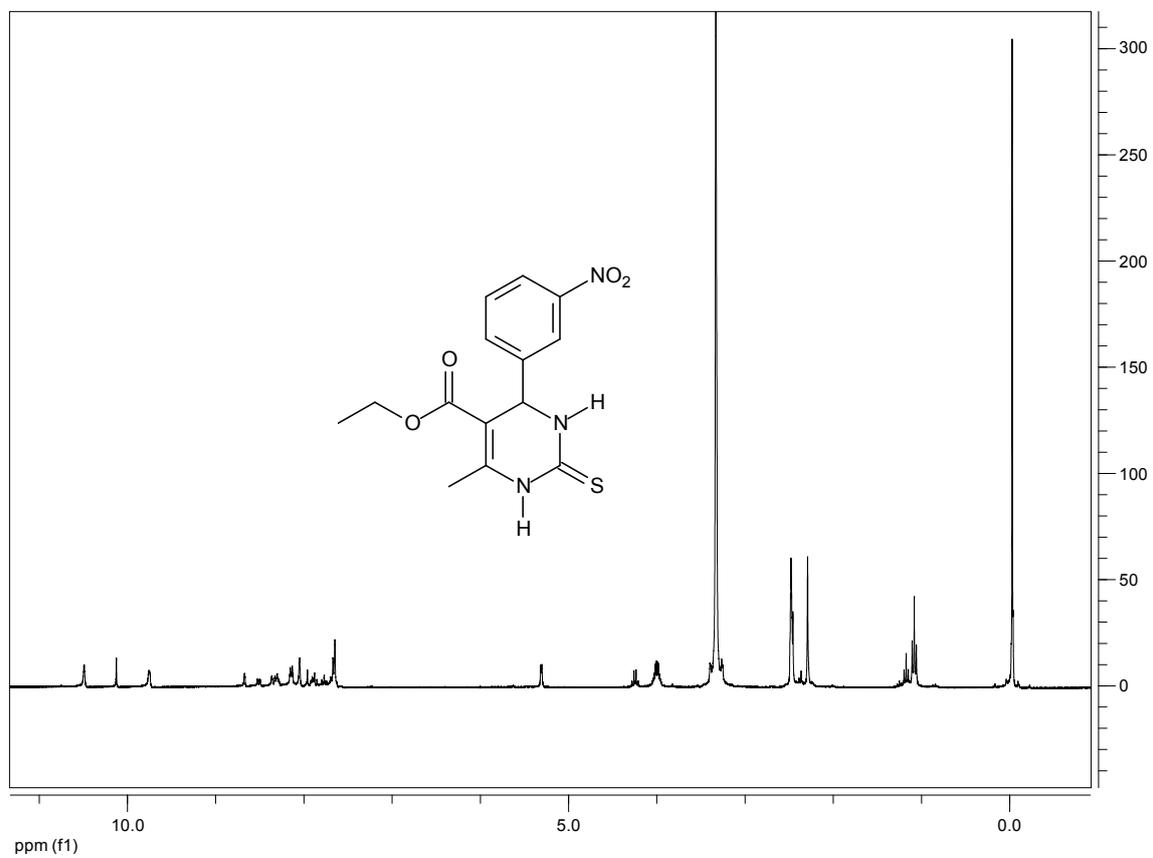
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4s



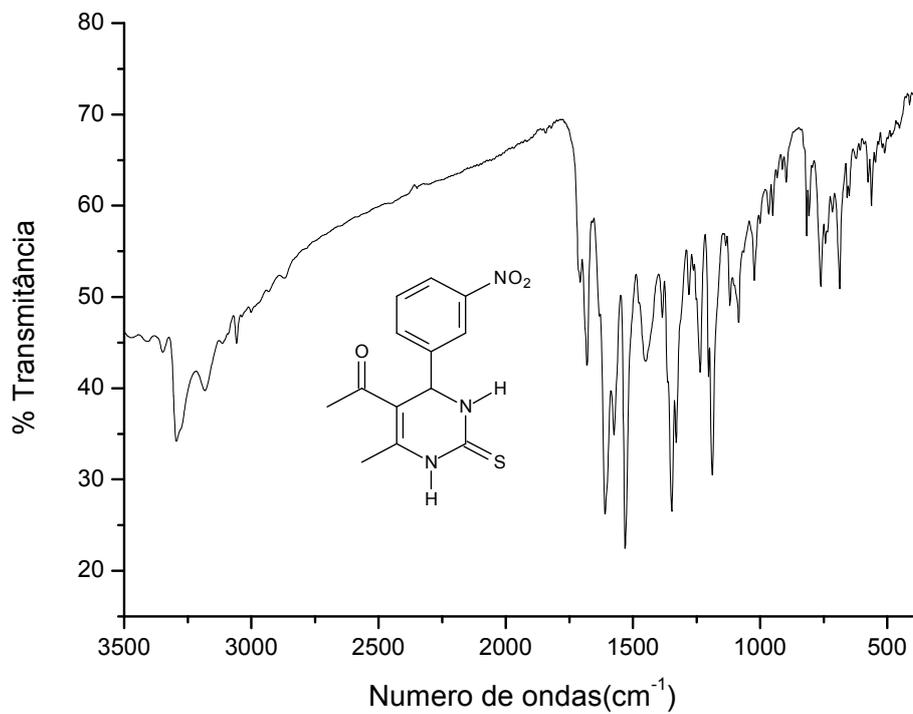
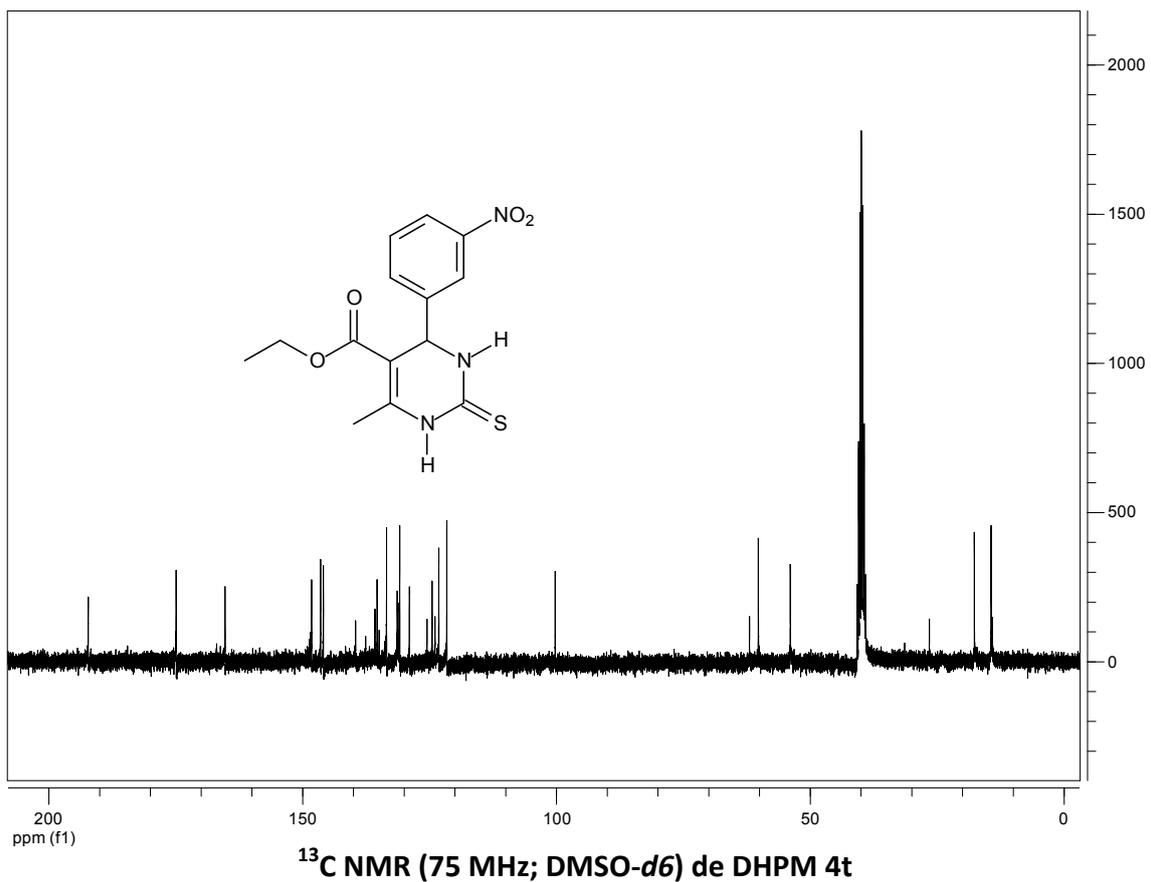
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4s.

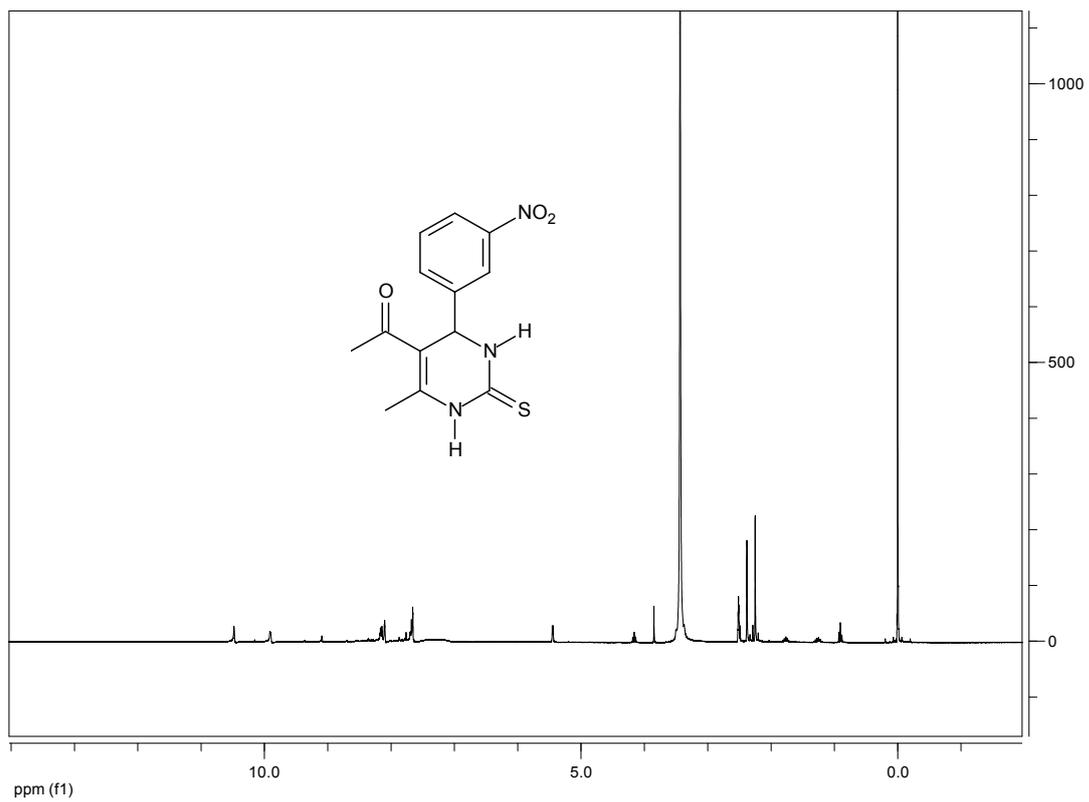


IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4t.

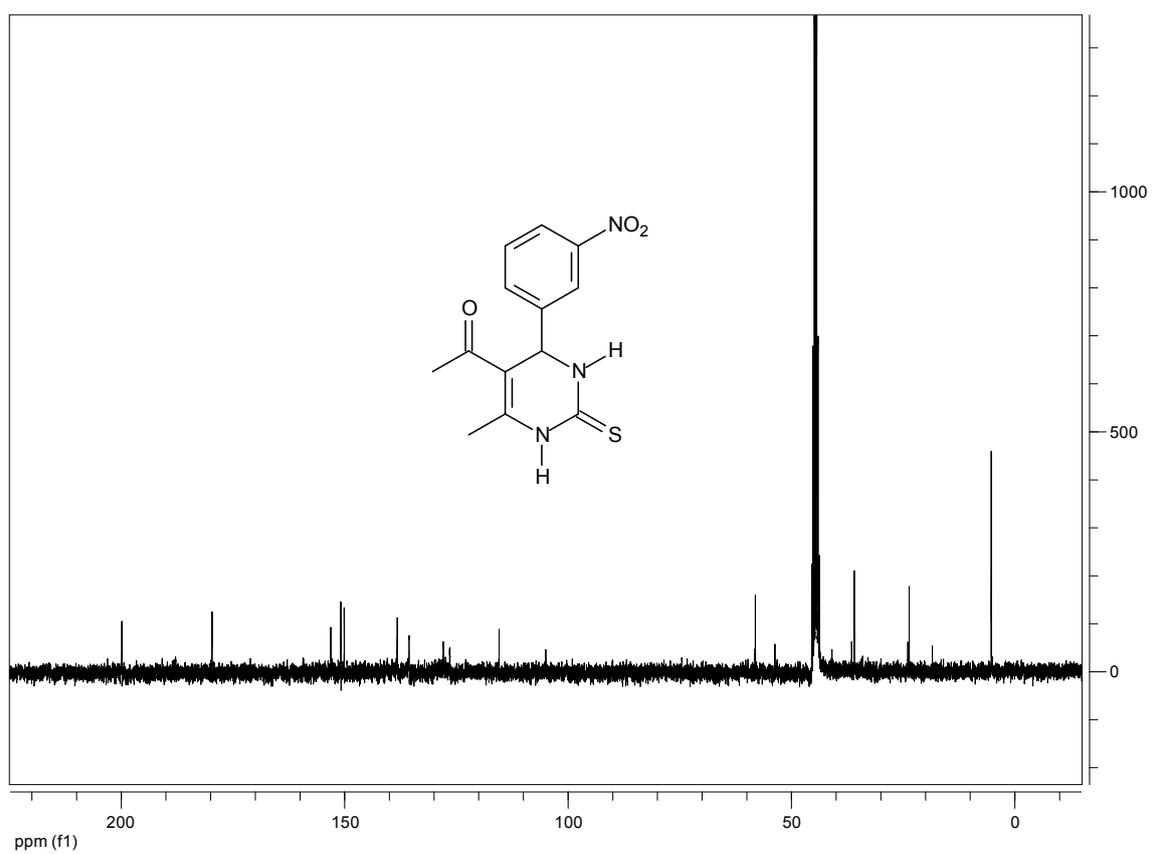


^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de DHPM 4t

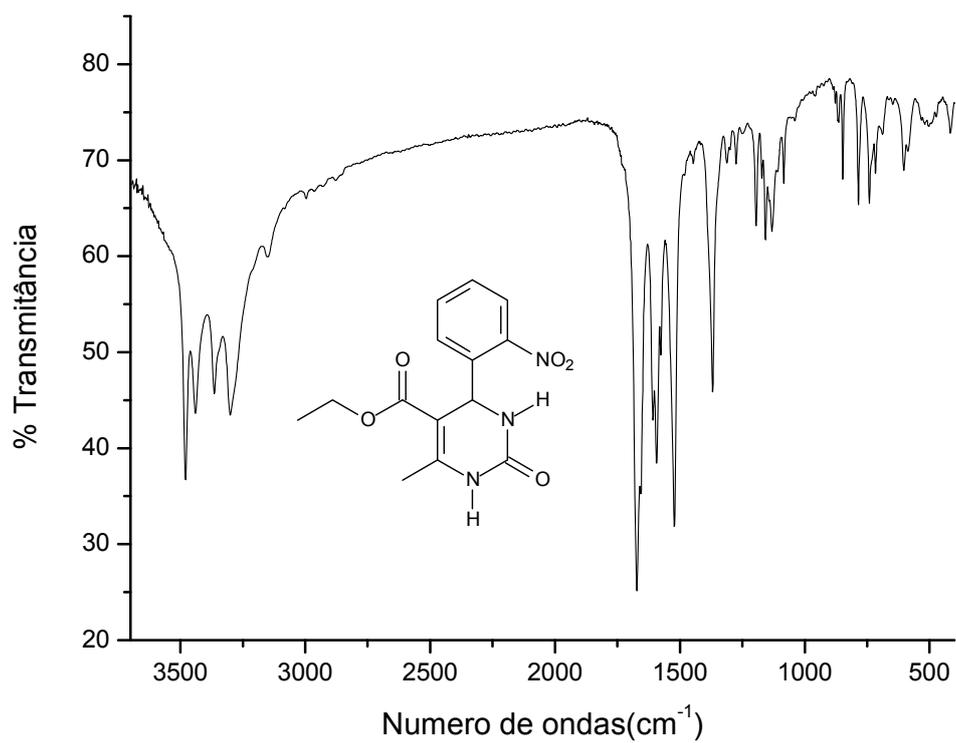




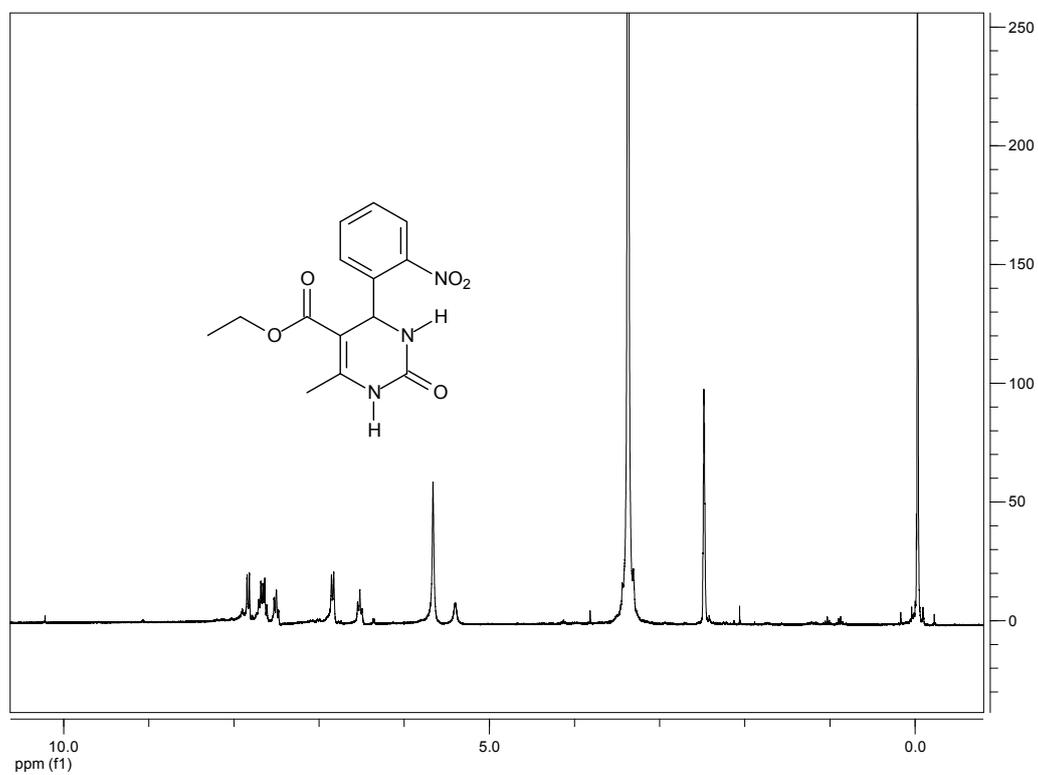
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4u



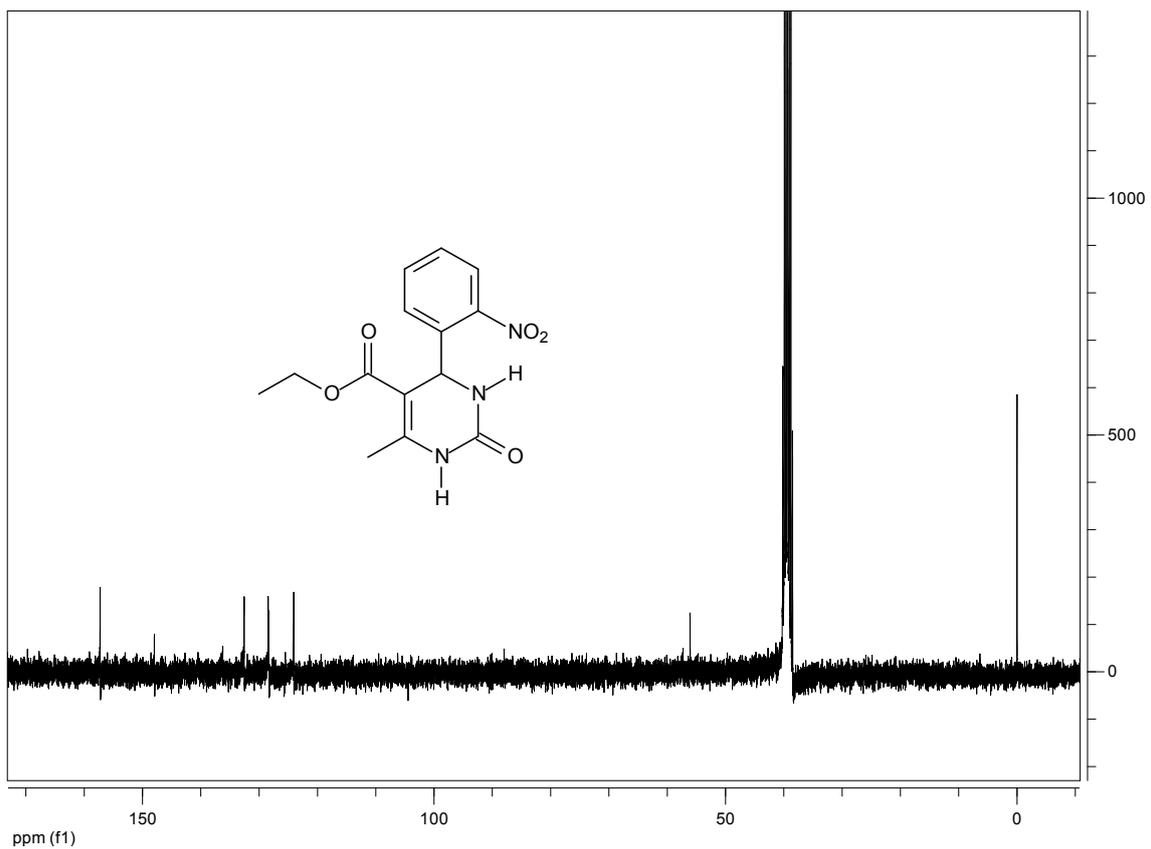
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4u



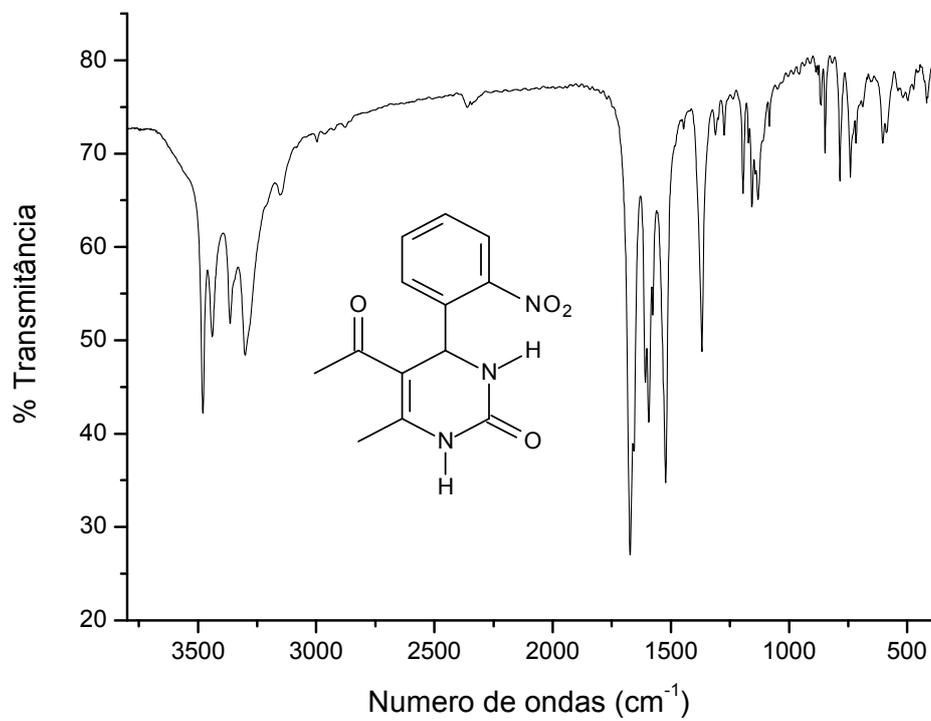
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4v.



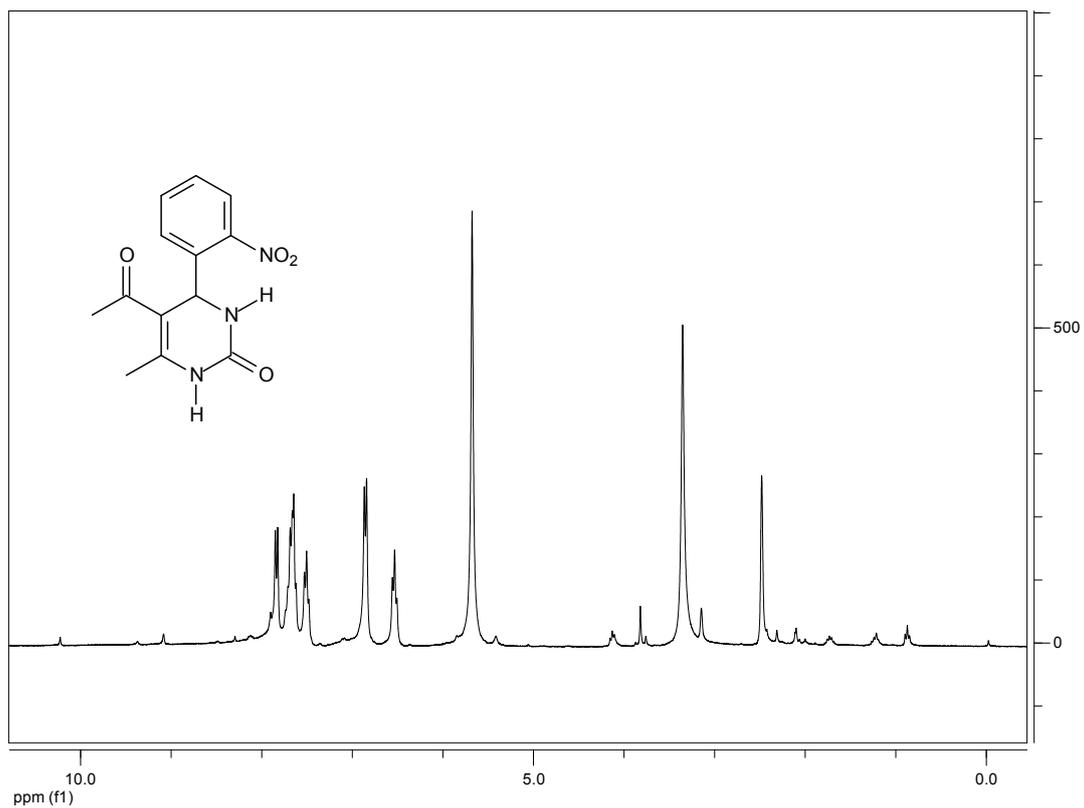
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de DHPM 4v



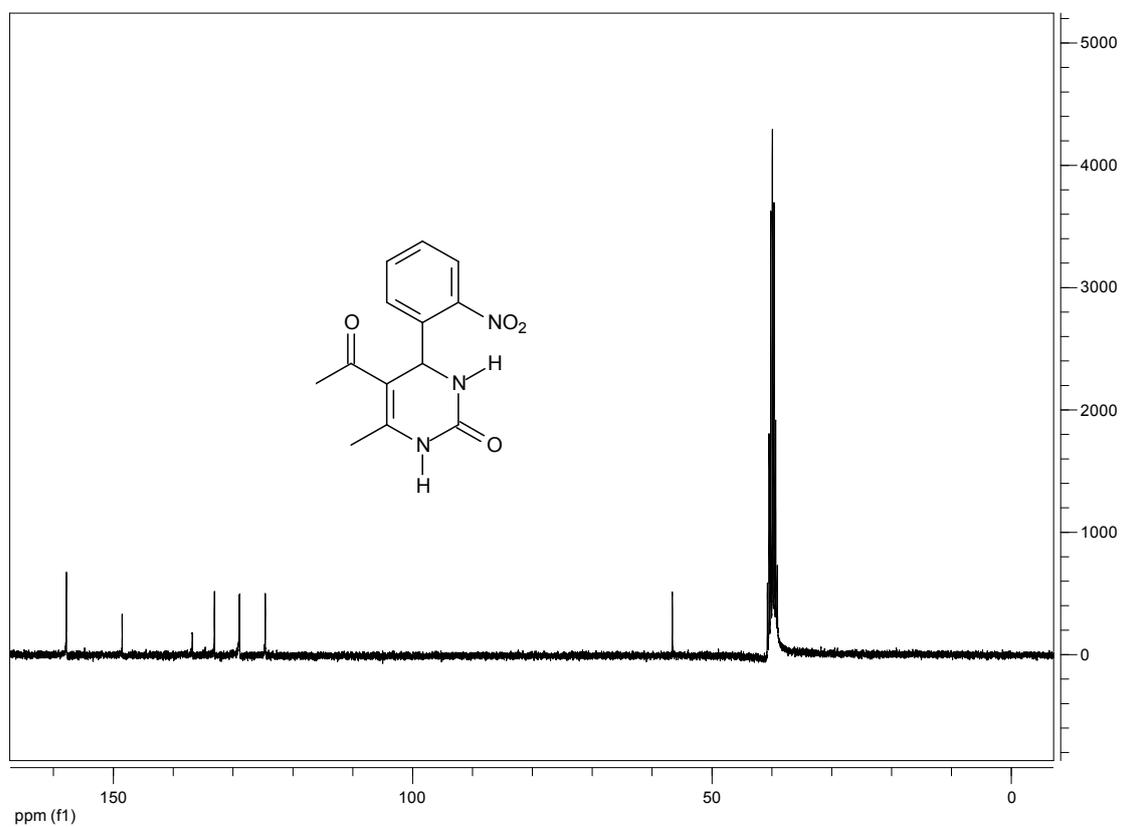
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4v



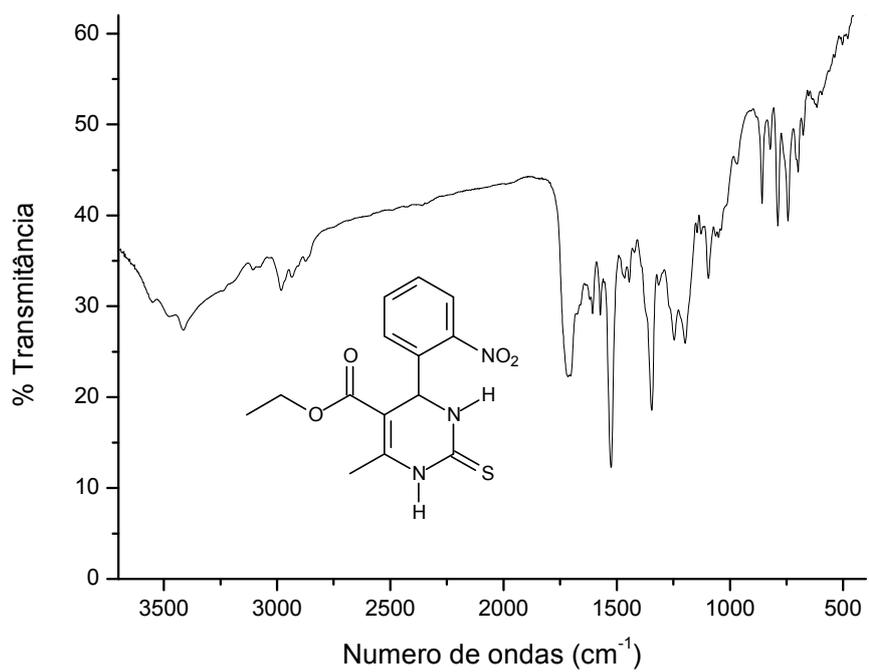
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4x.



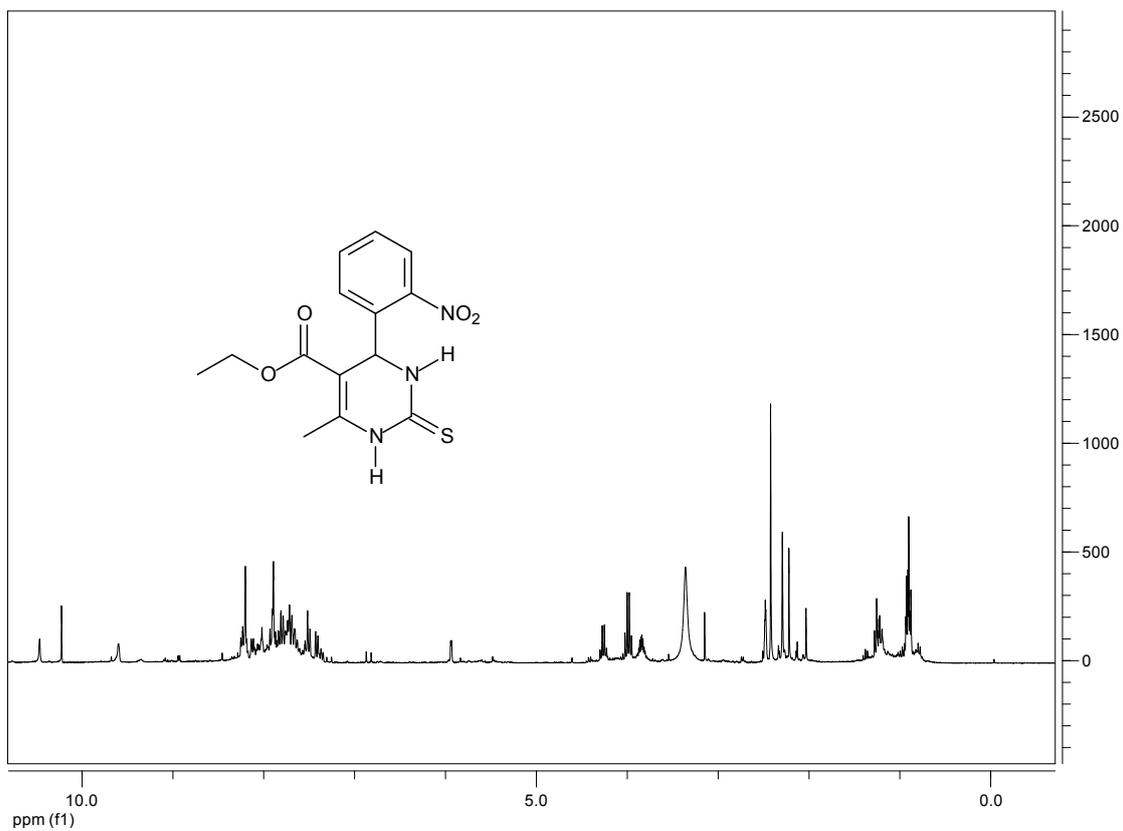
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4x



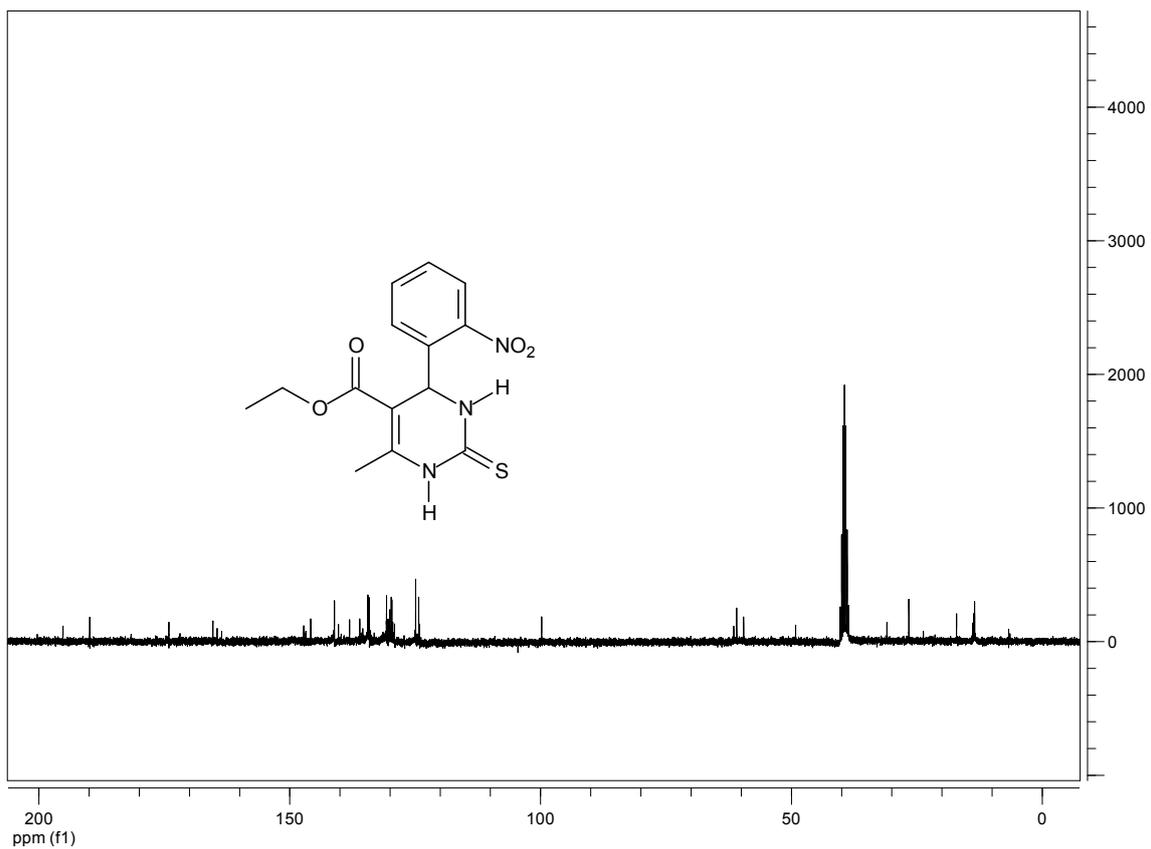
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4x



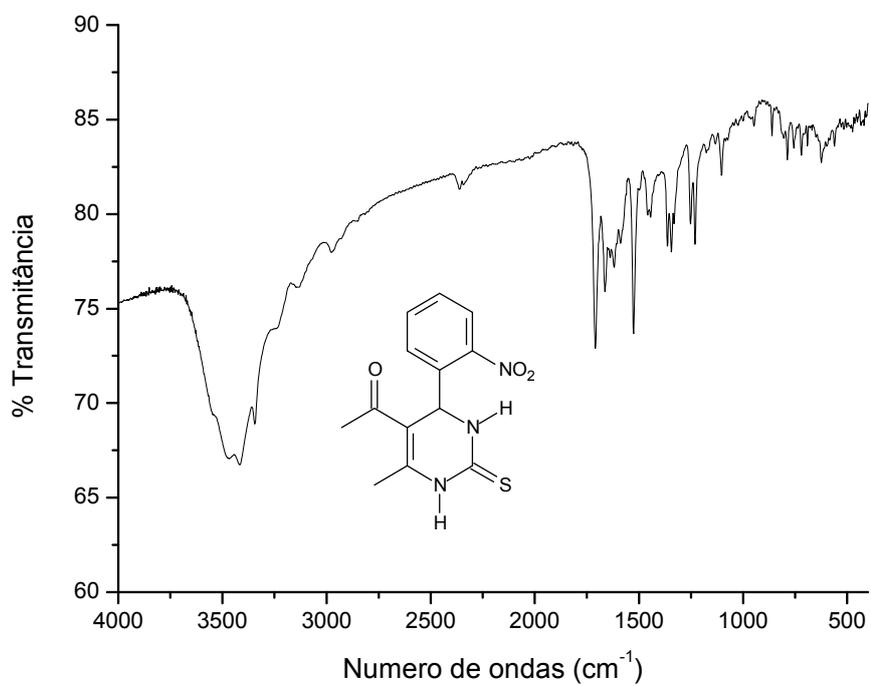
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4y.



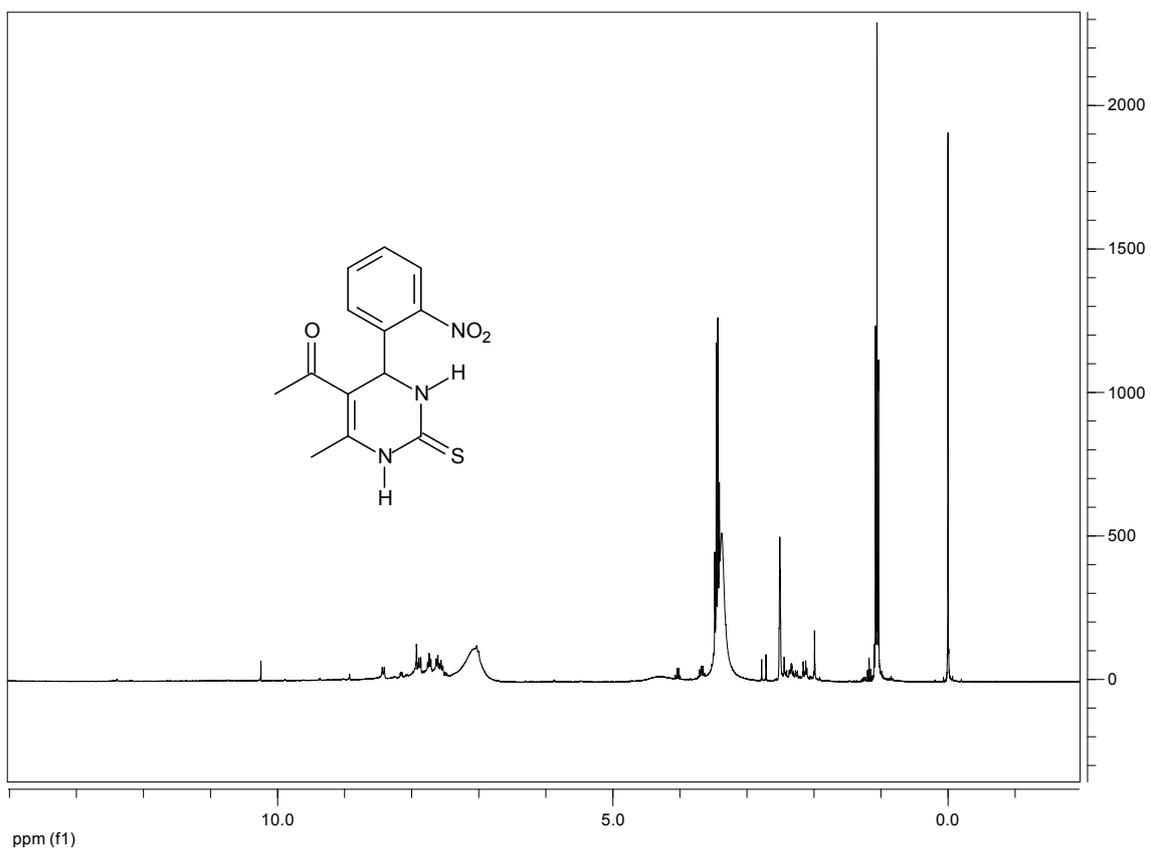
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de DHPM 4y



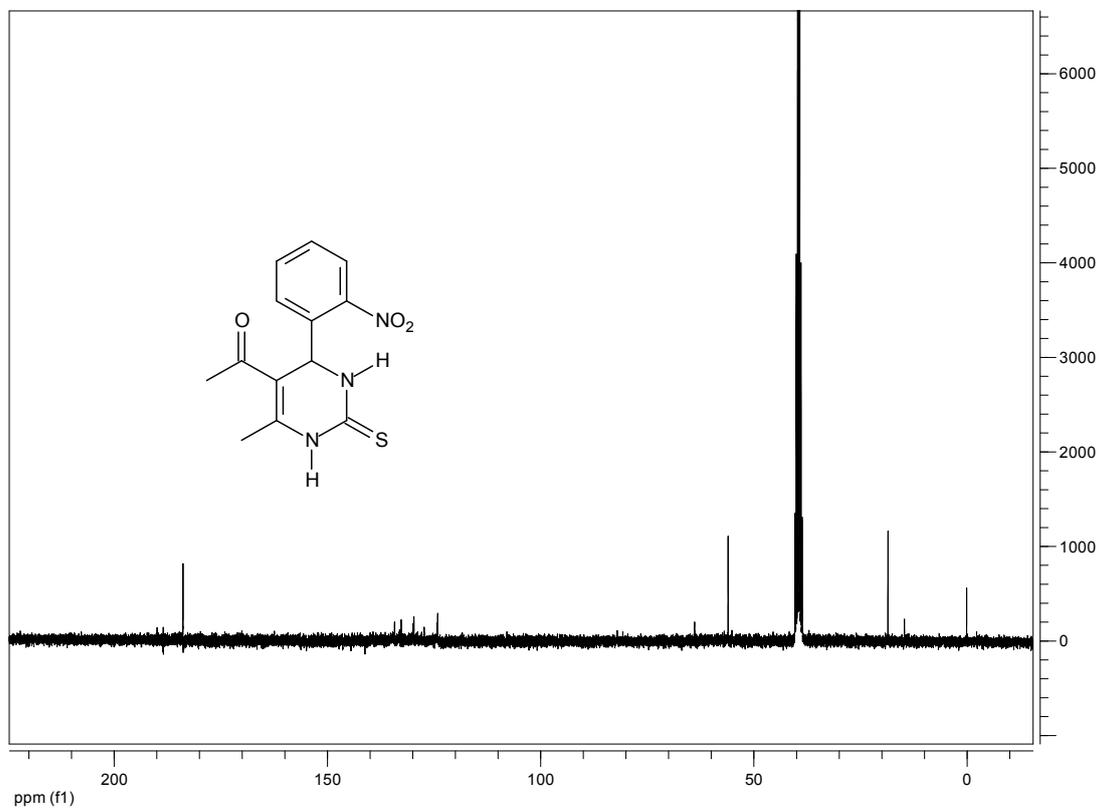
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO-*d*6) de DHPM 4y



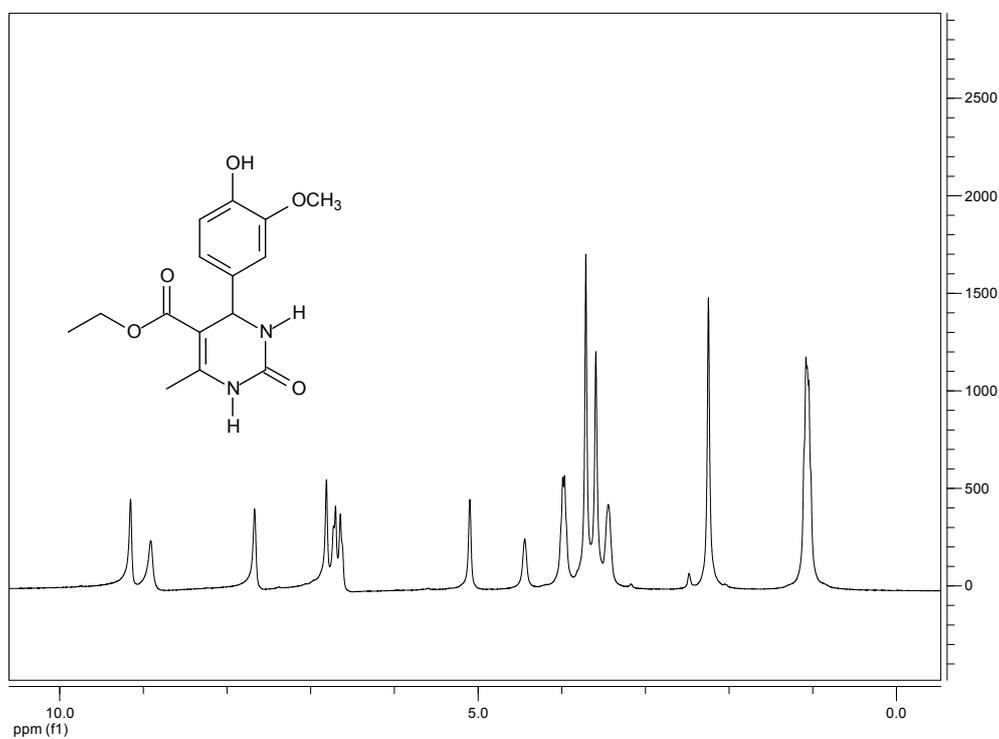
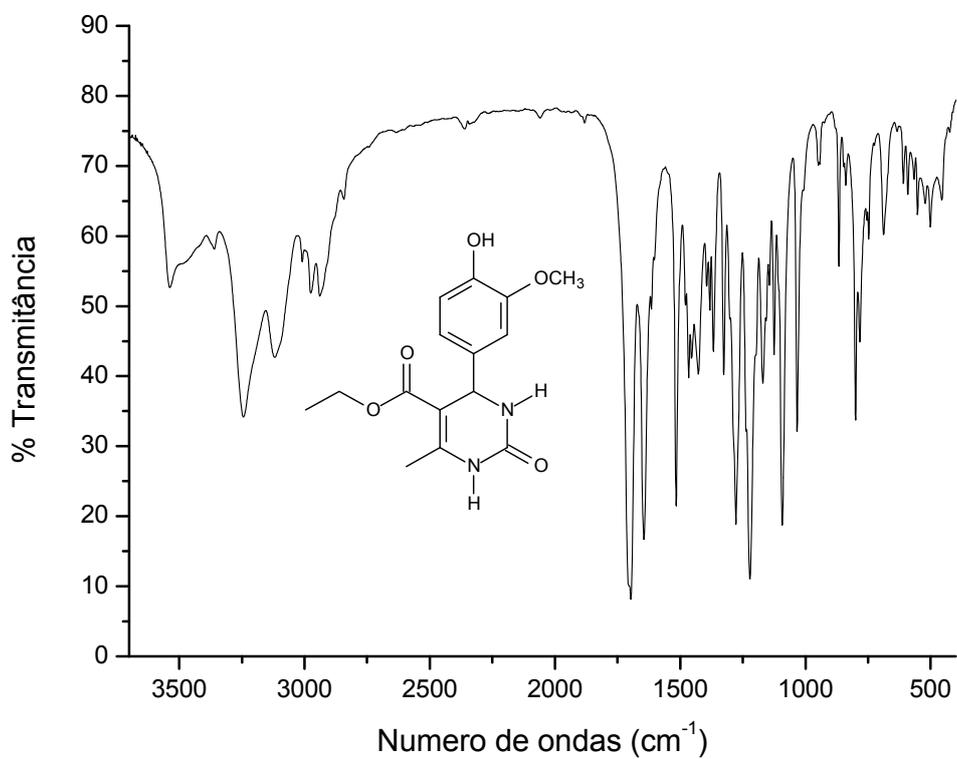
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4z

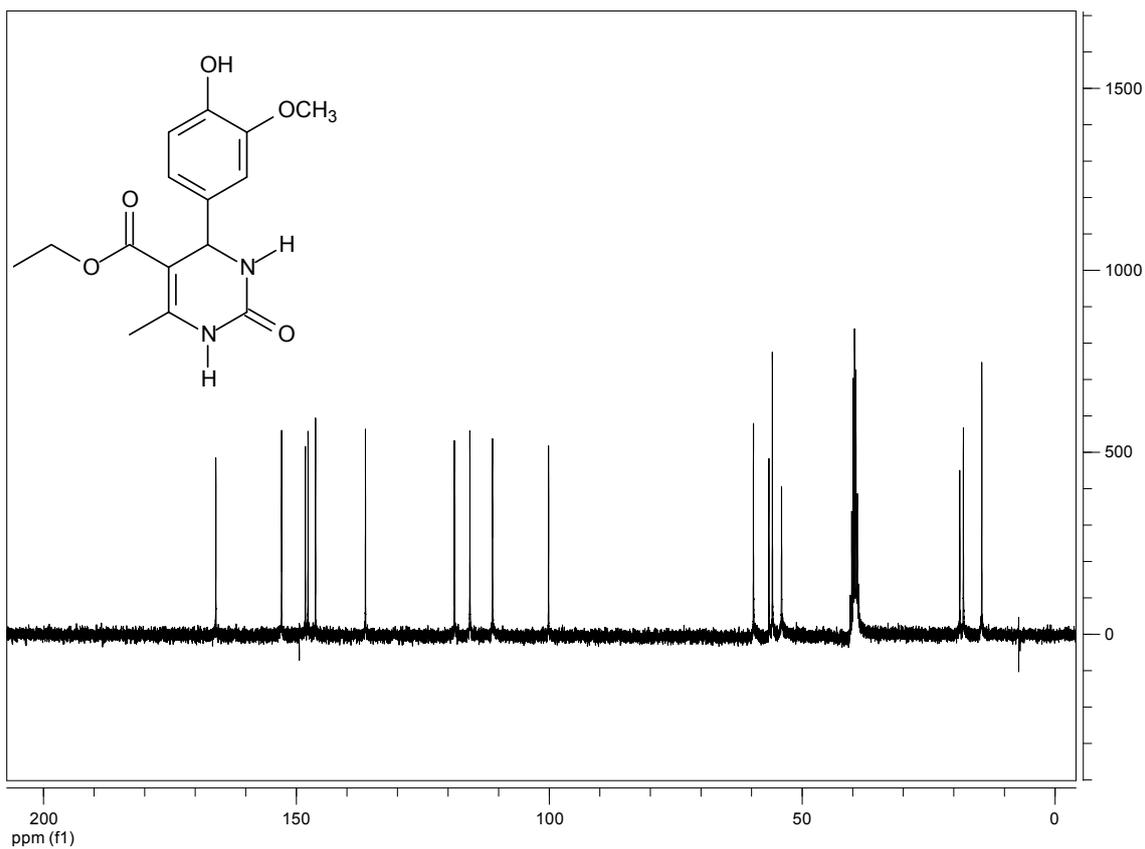


¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4z

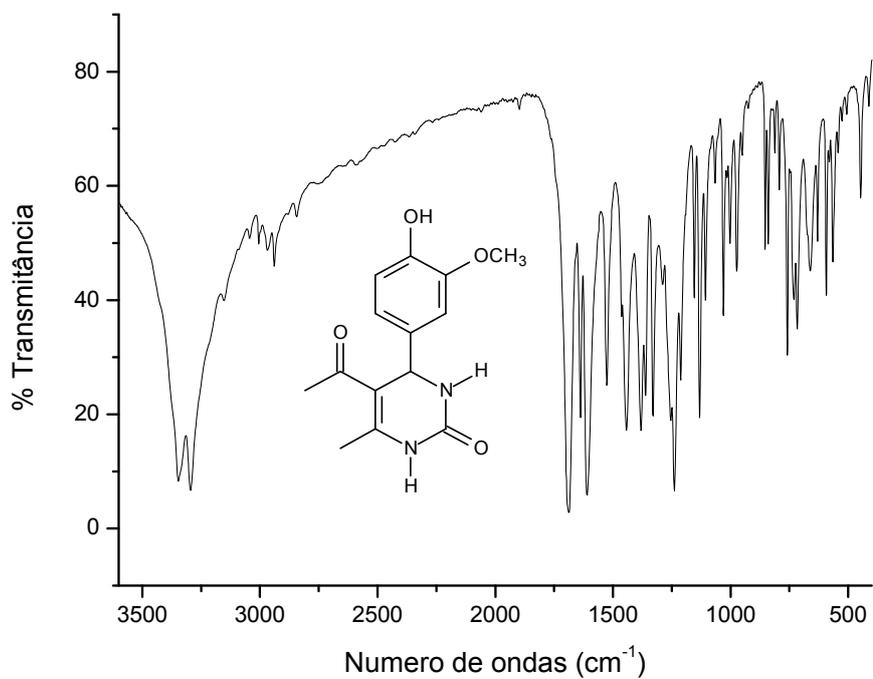


¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4z

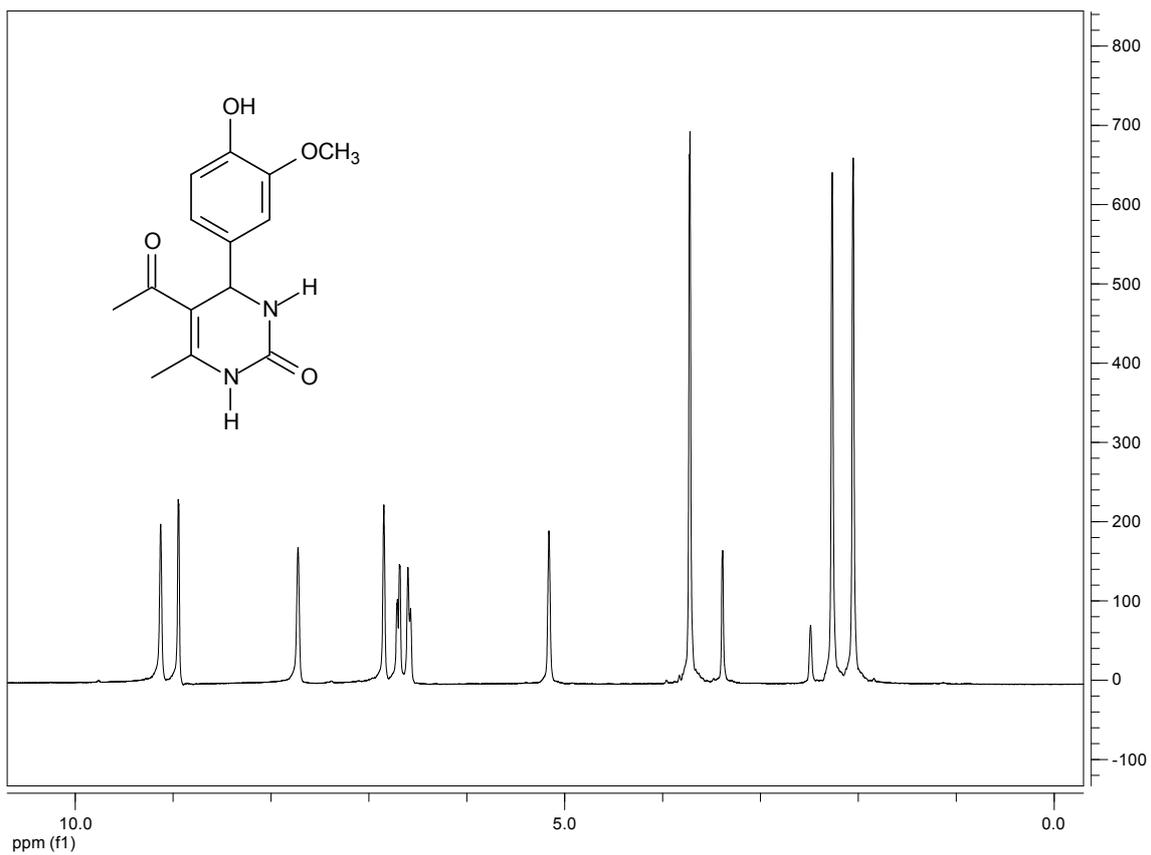




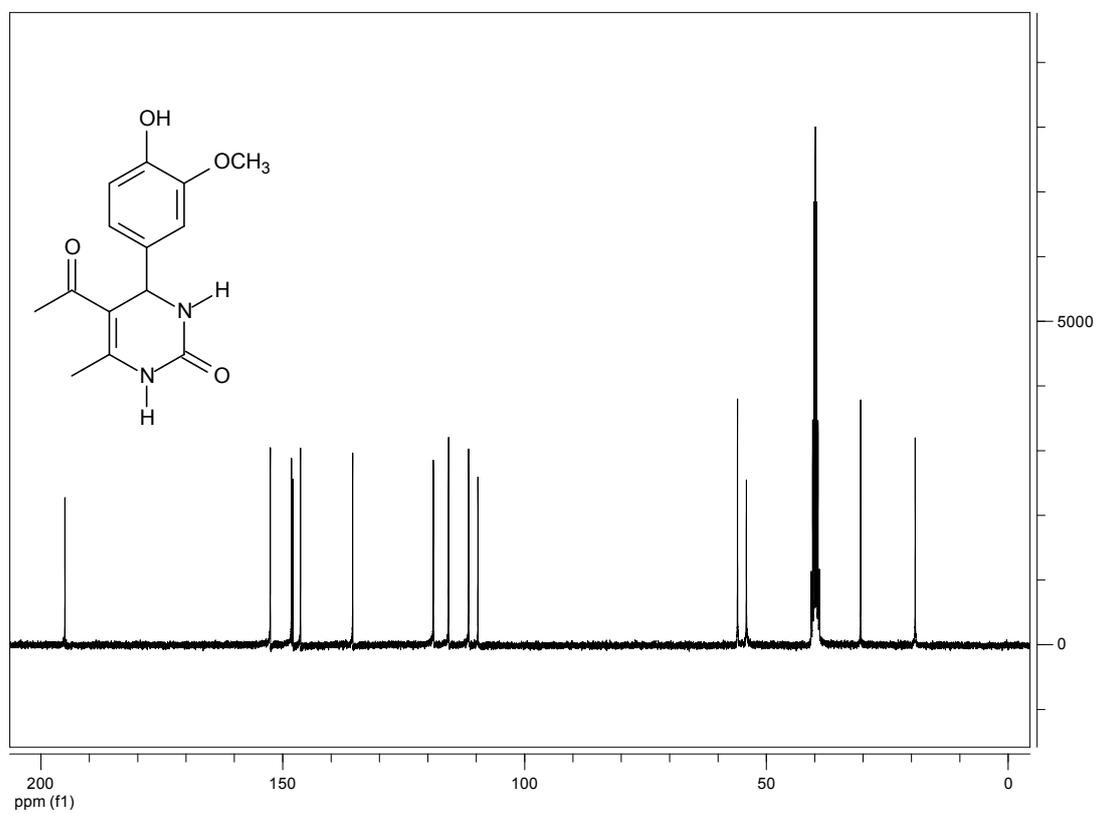
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) de DHPM 4ba



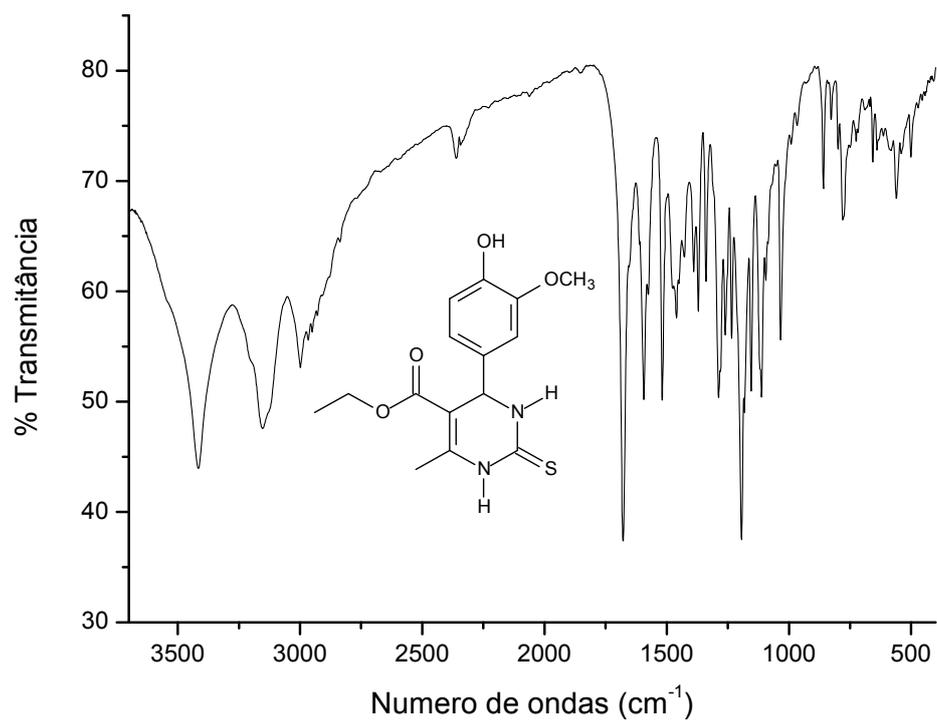
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4bb



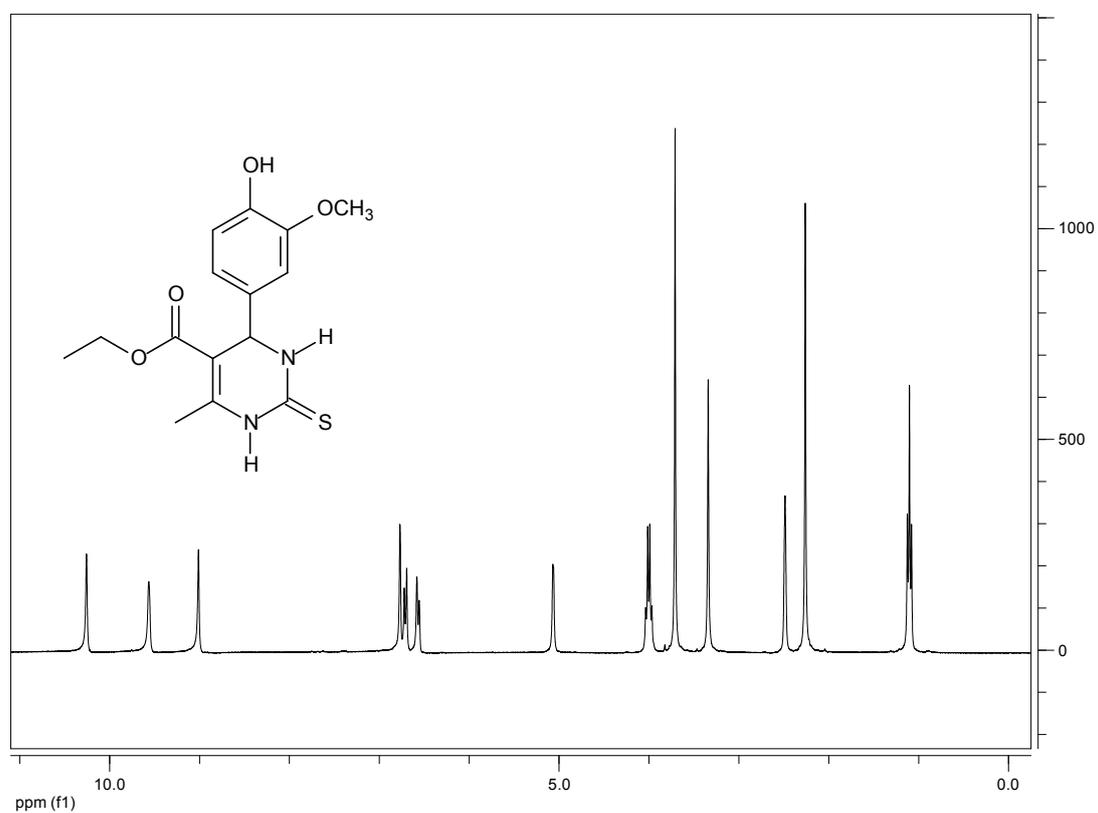
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bb



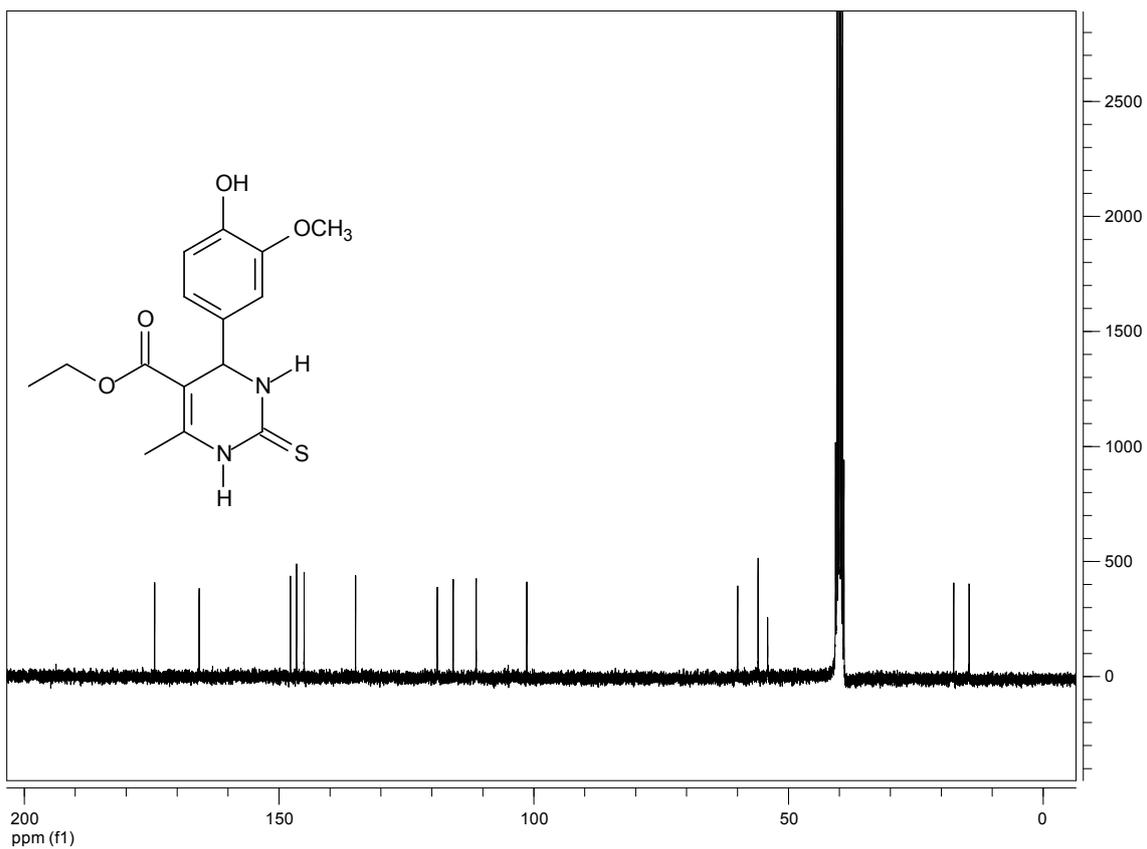
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bb



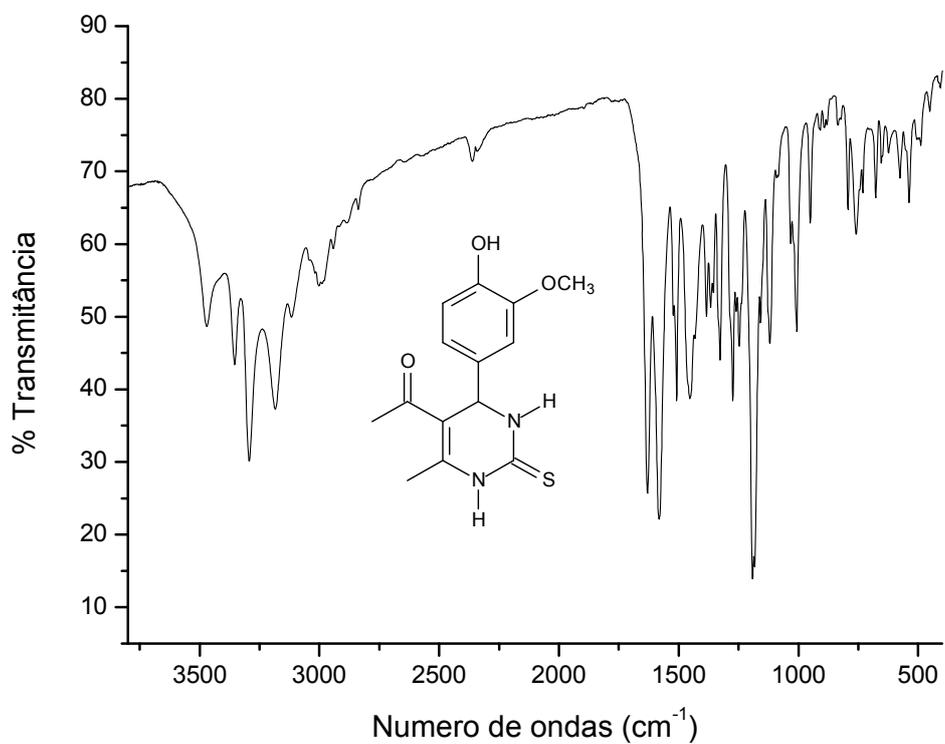
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4bc



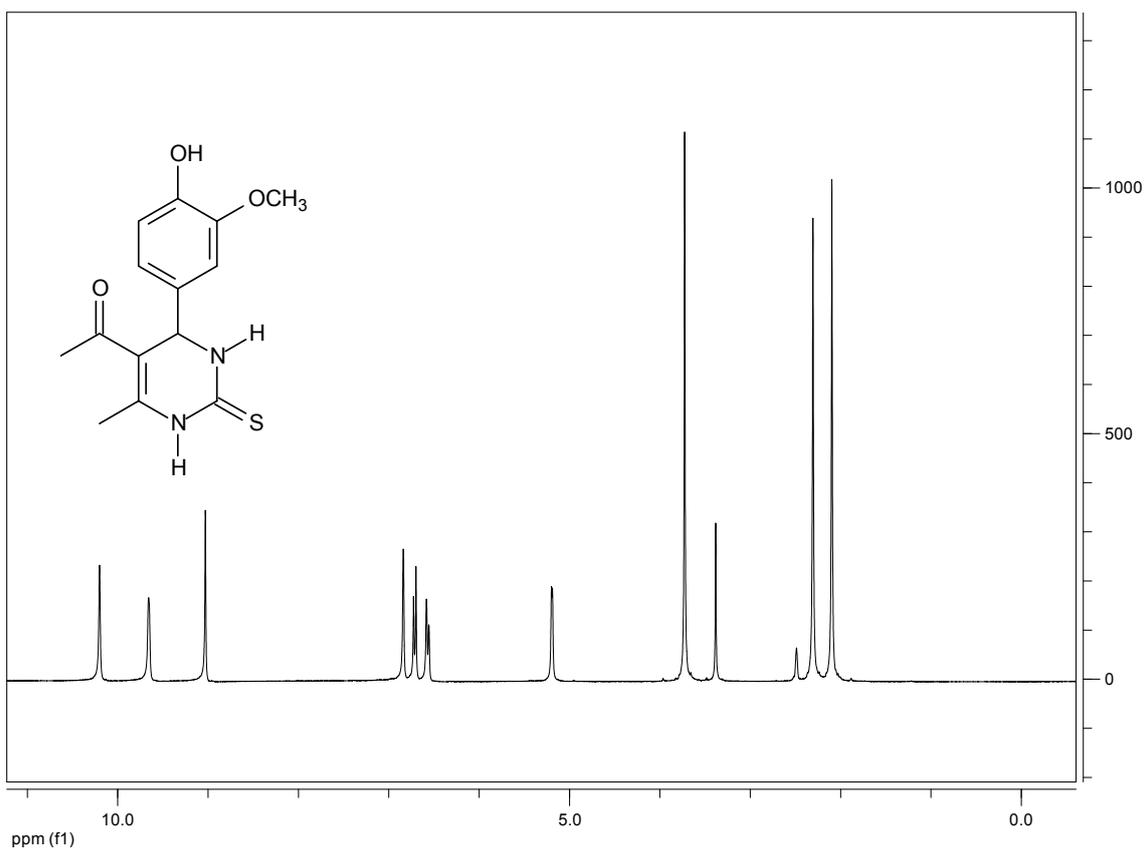
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de DHPM 4bc



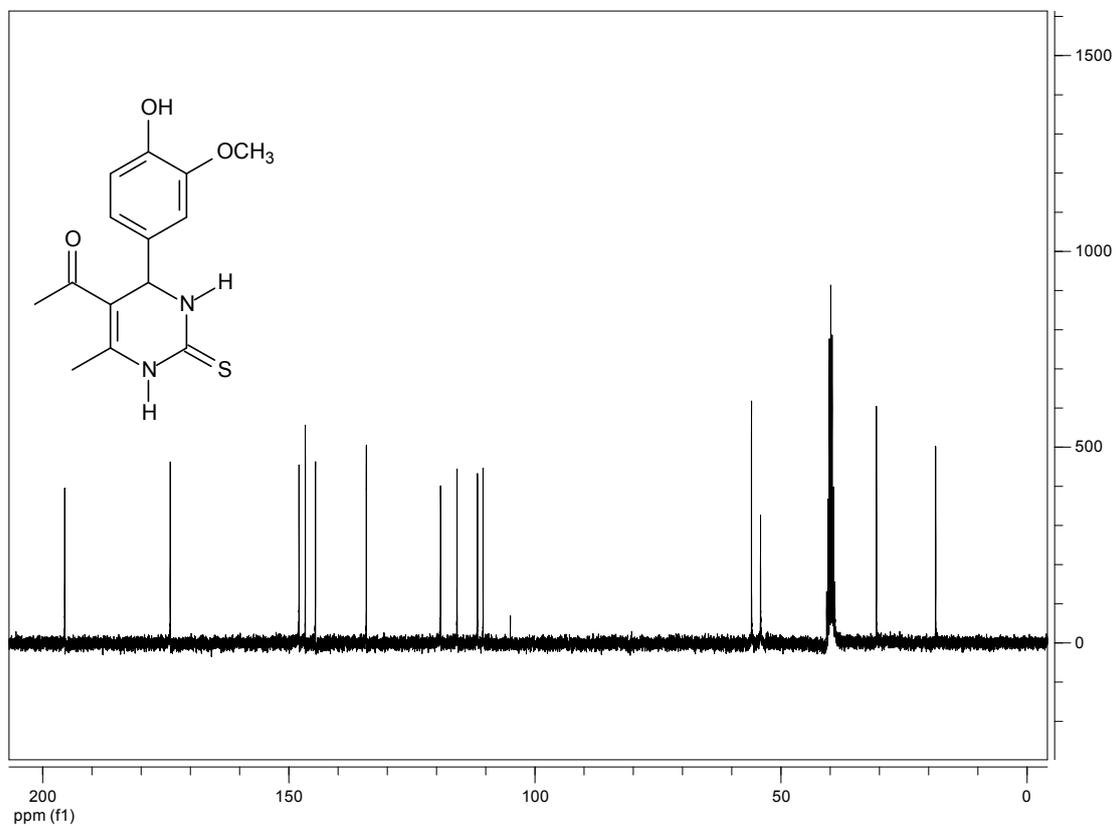
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) de DHPM 4bc



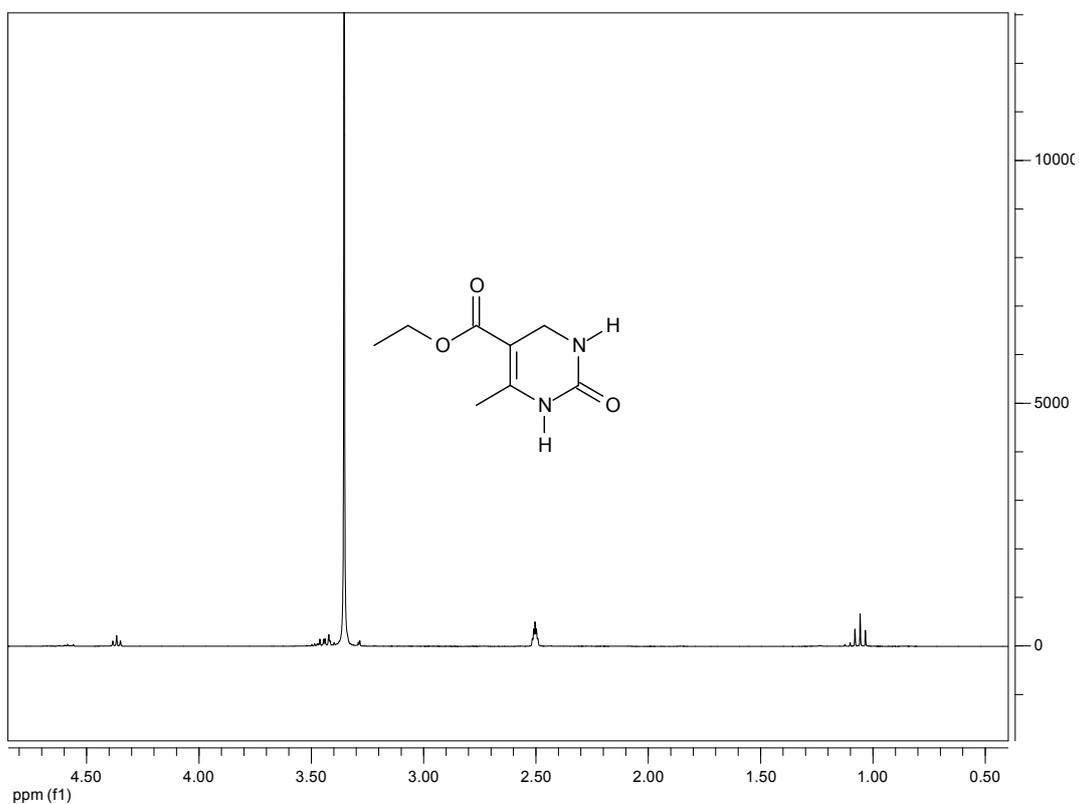
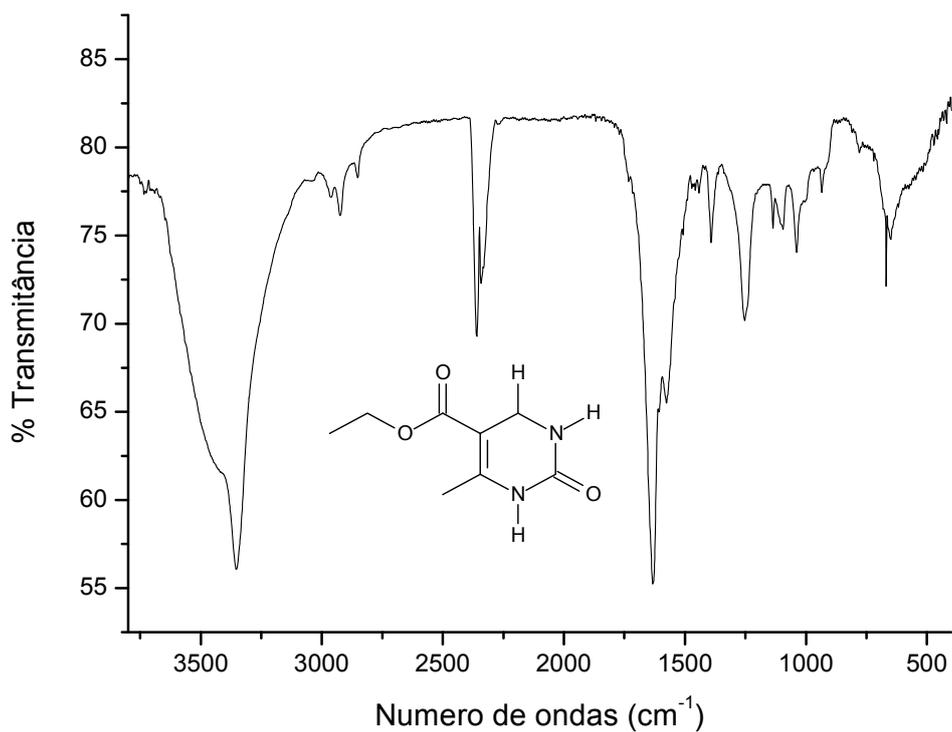
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4bd.

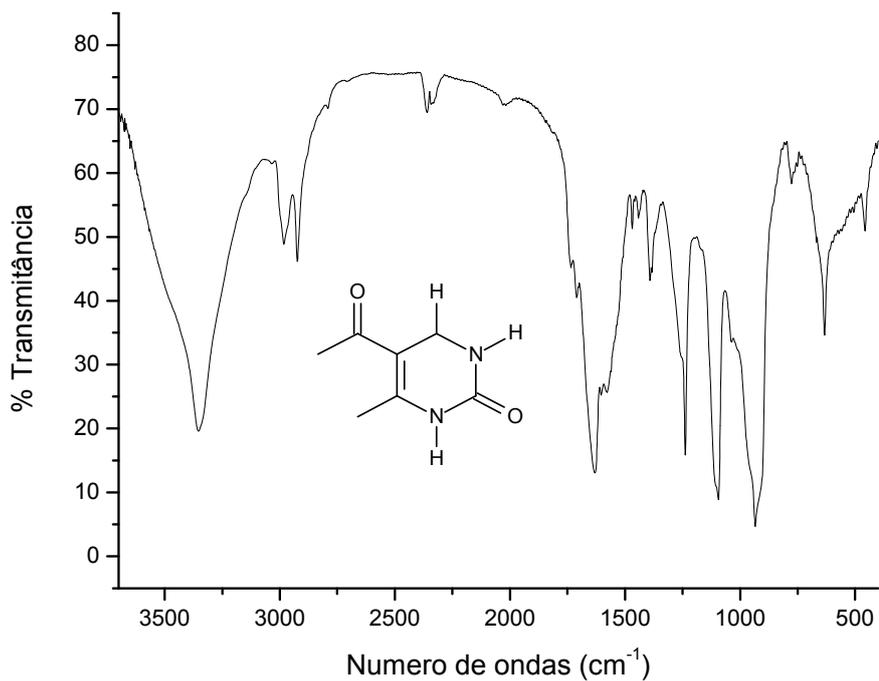


¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bd

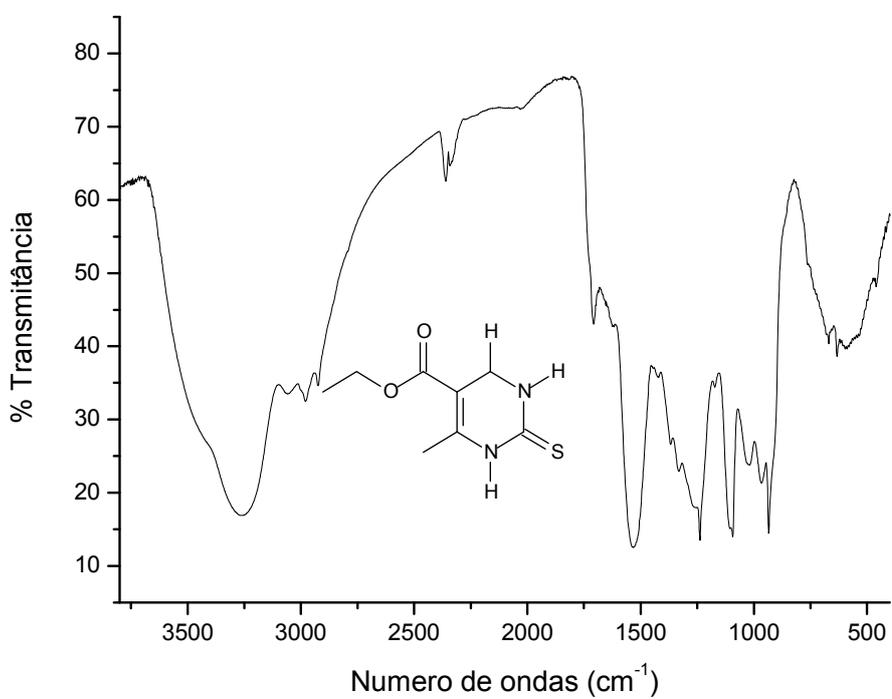


¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bd

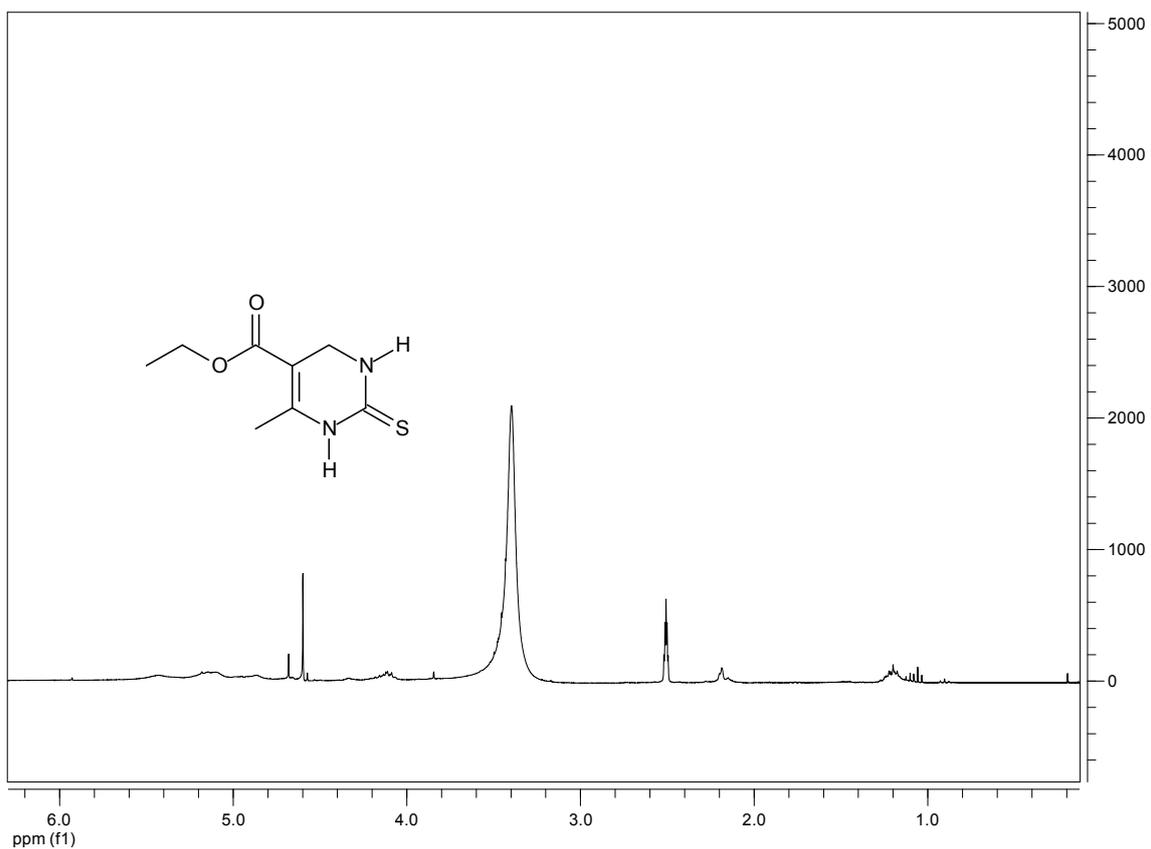




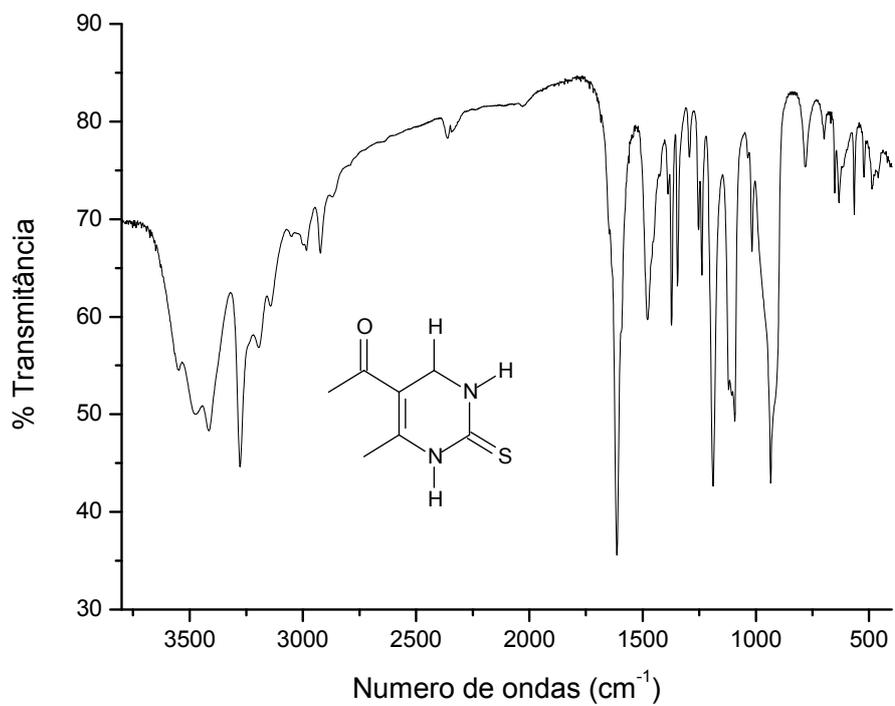
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4bf.



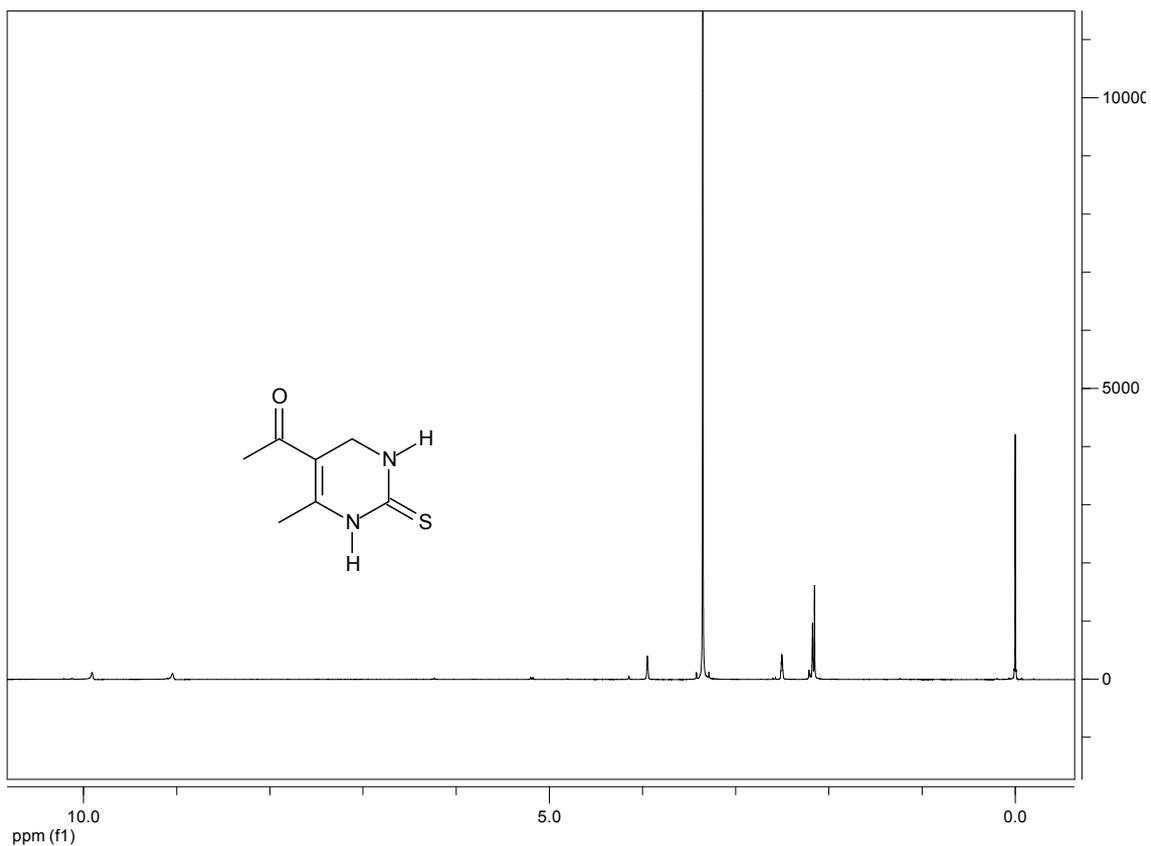
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4bg.



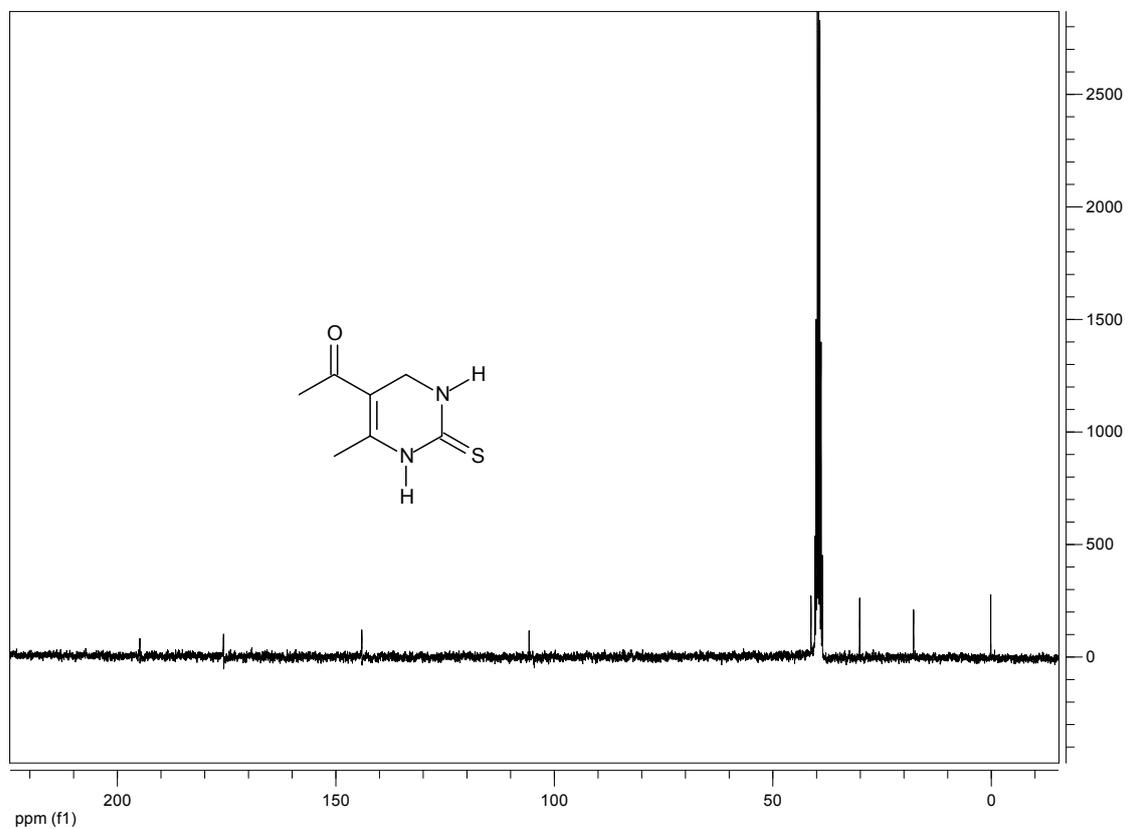
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bg



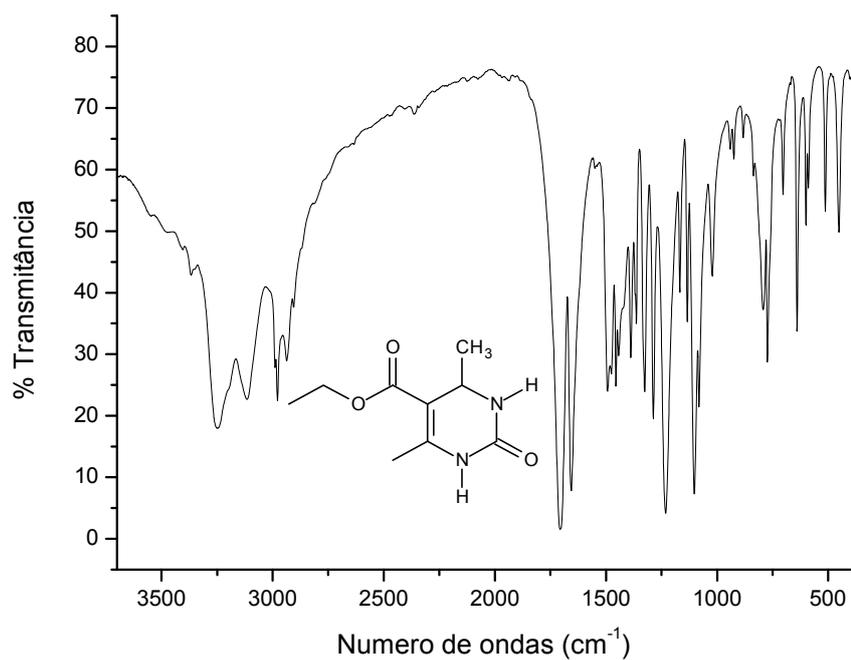
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4bh.



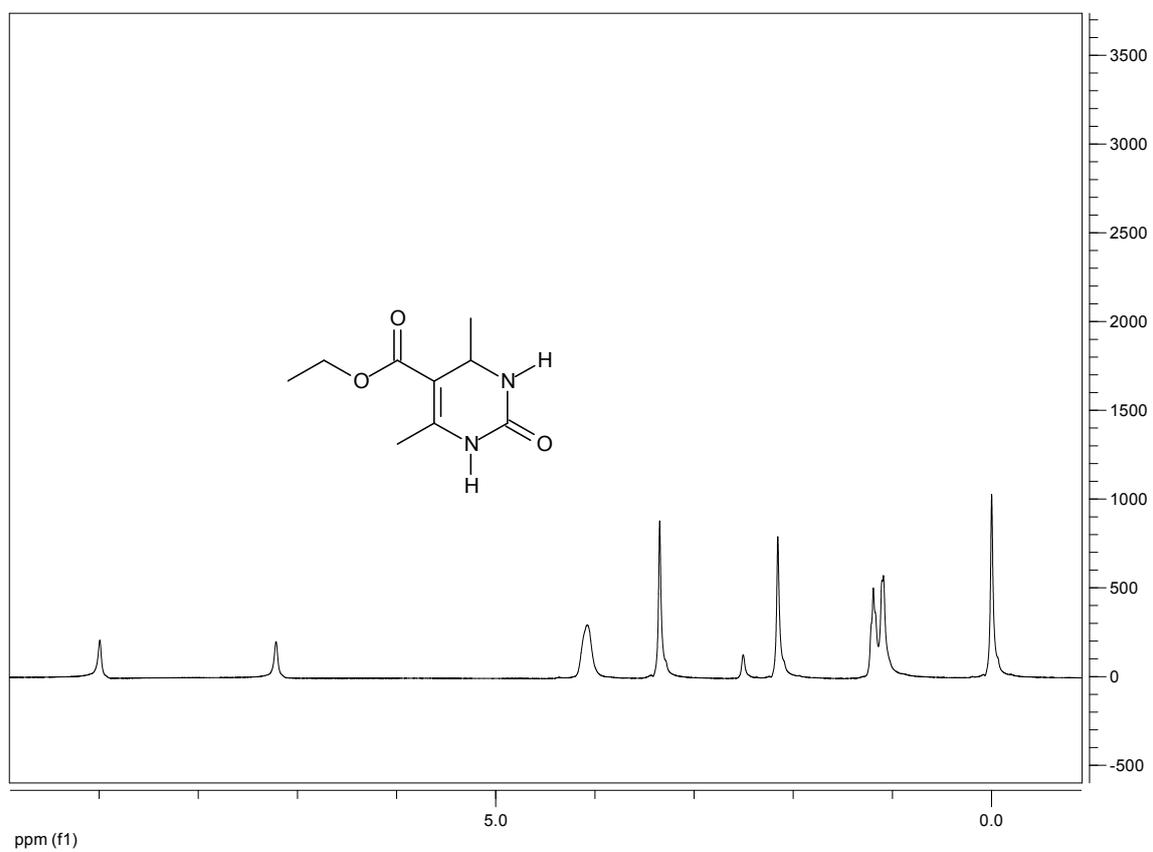
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bh



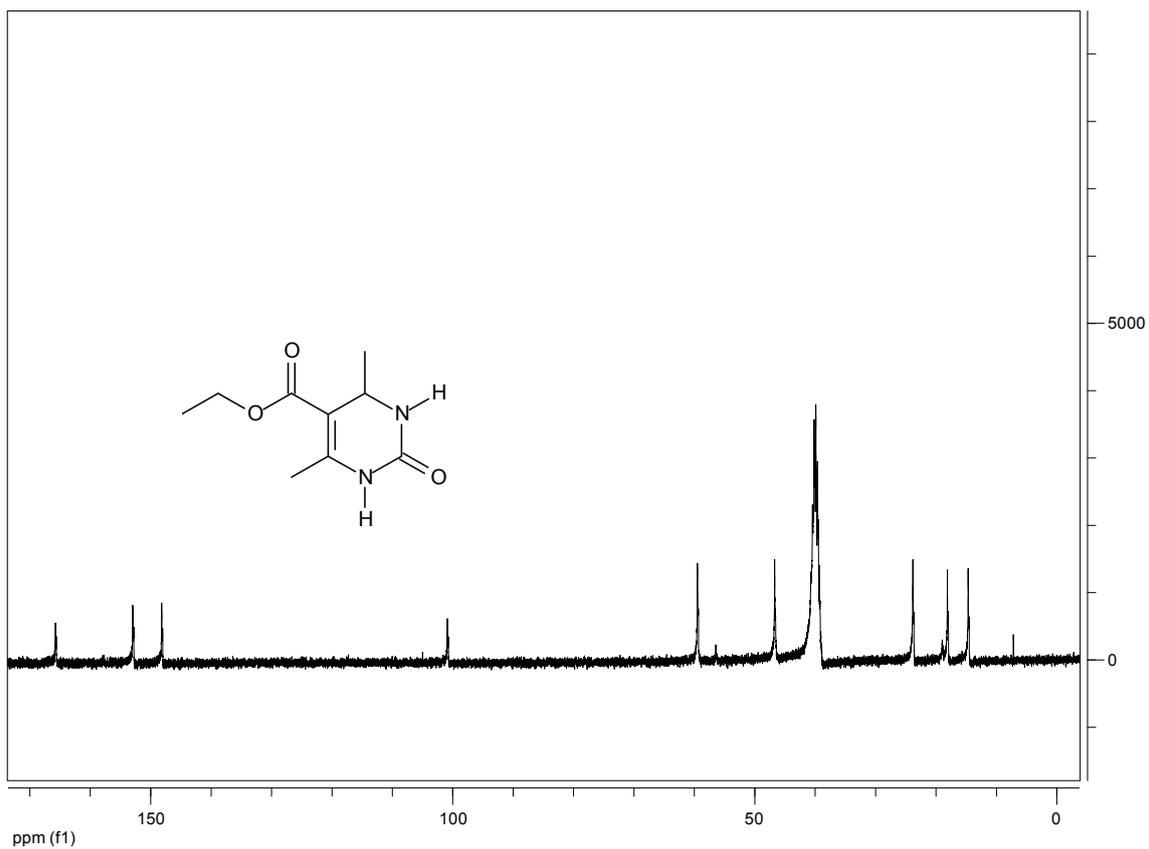
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bh



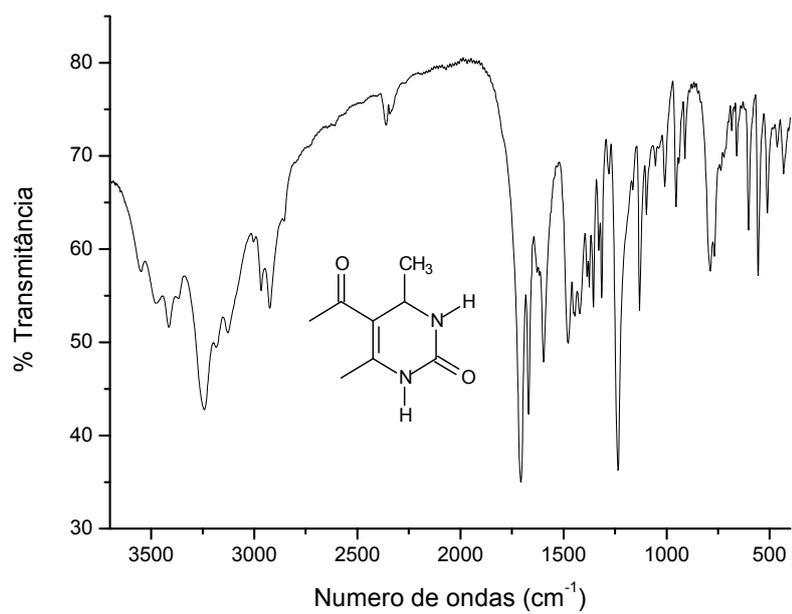
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4bi.



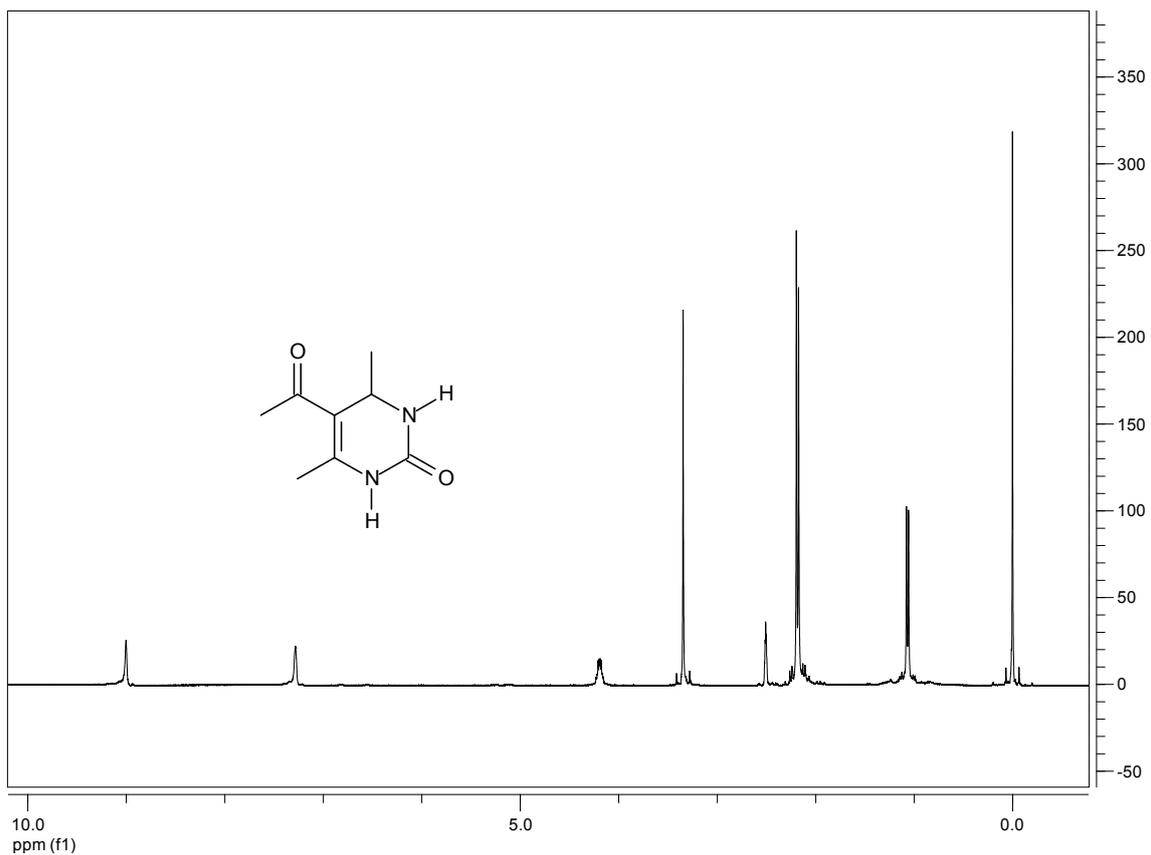
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de DHPM 4bi



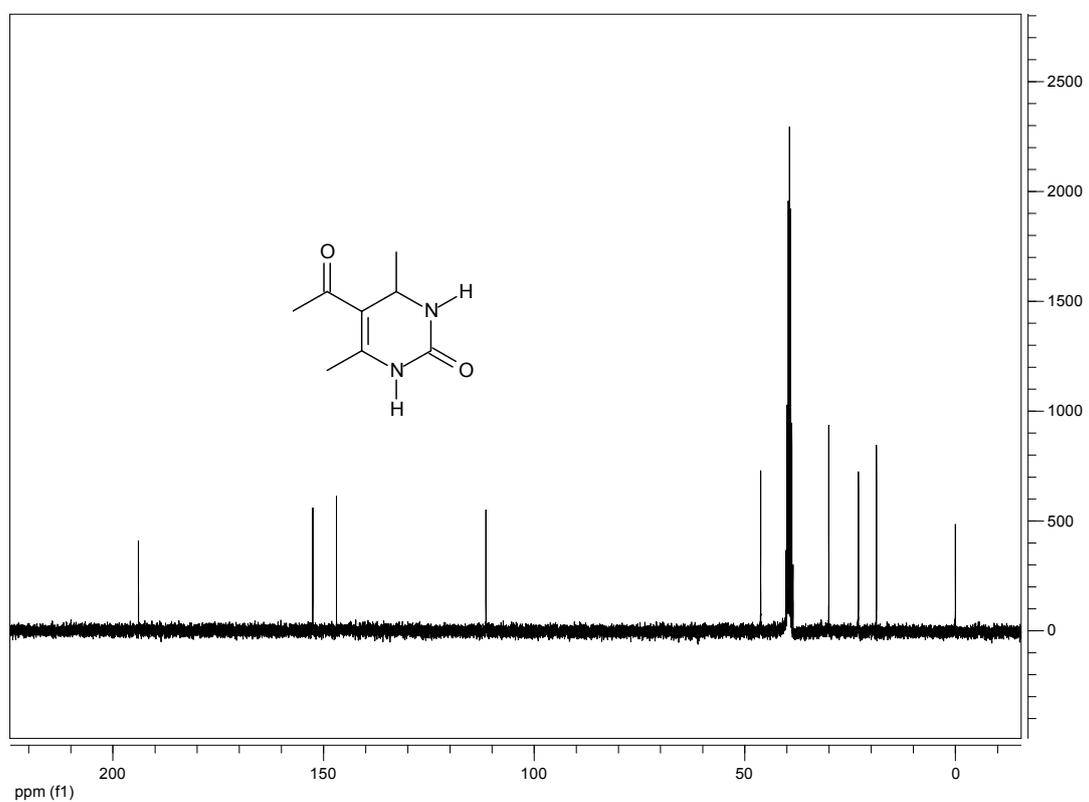
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bi



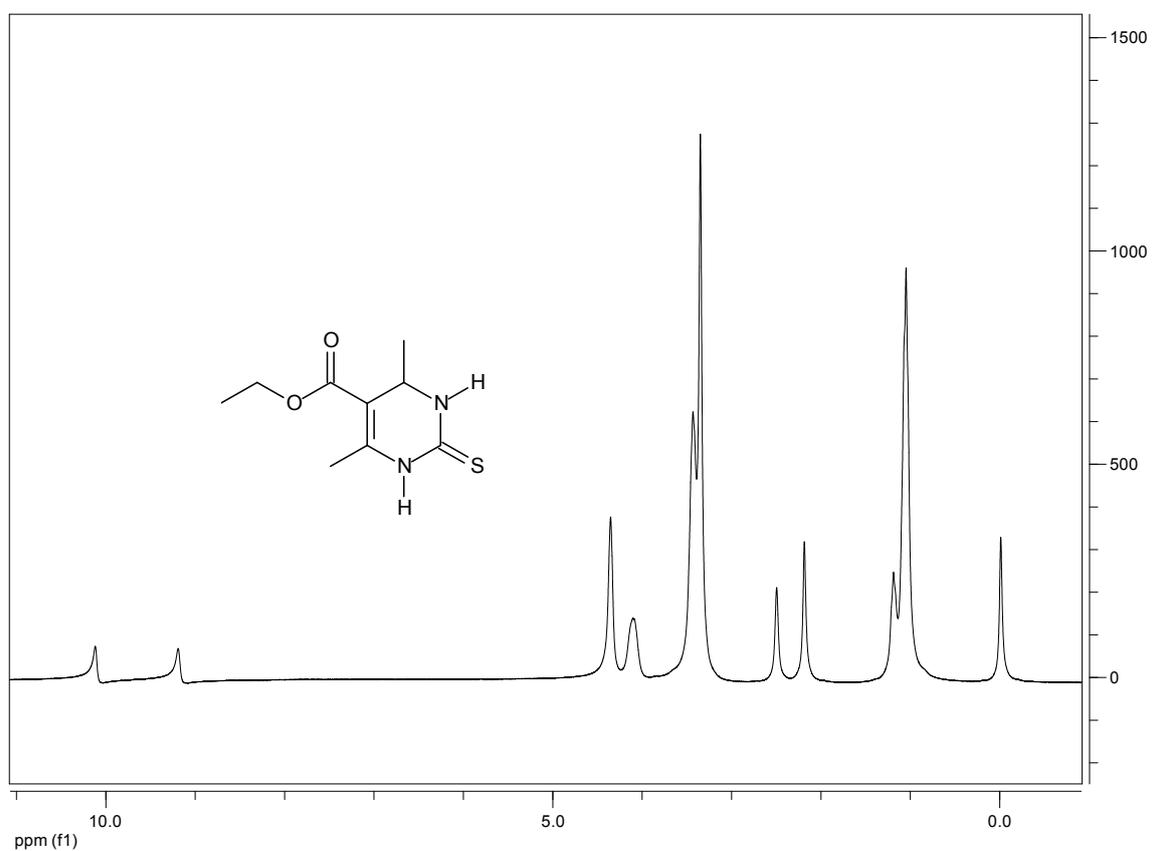
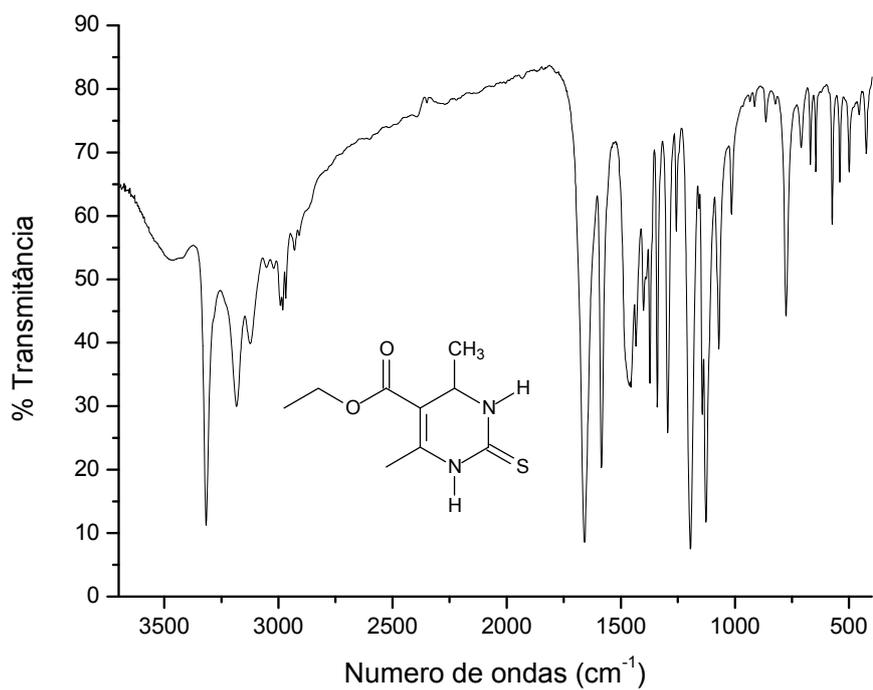
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4bj.

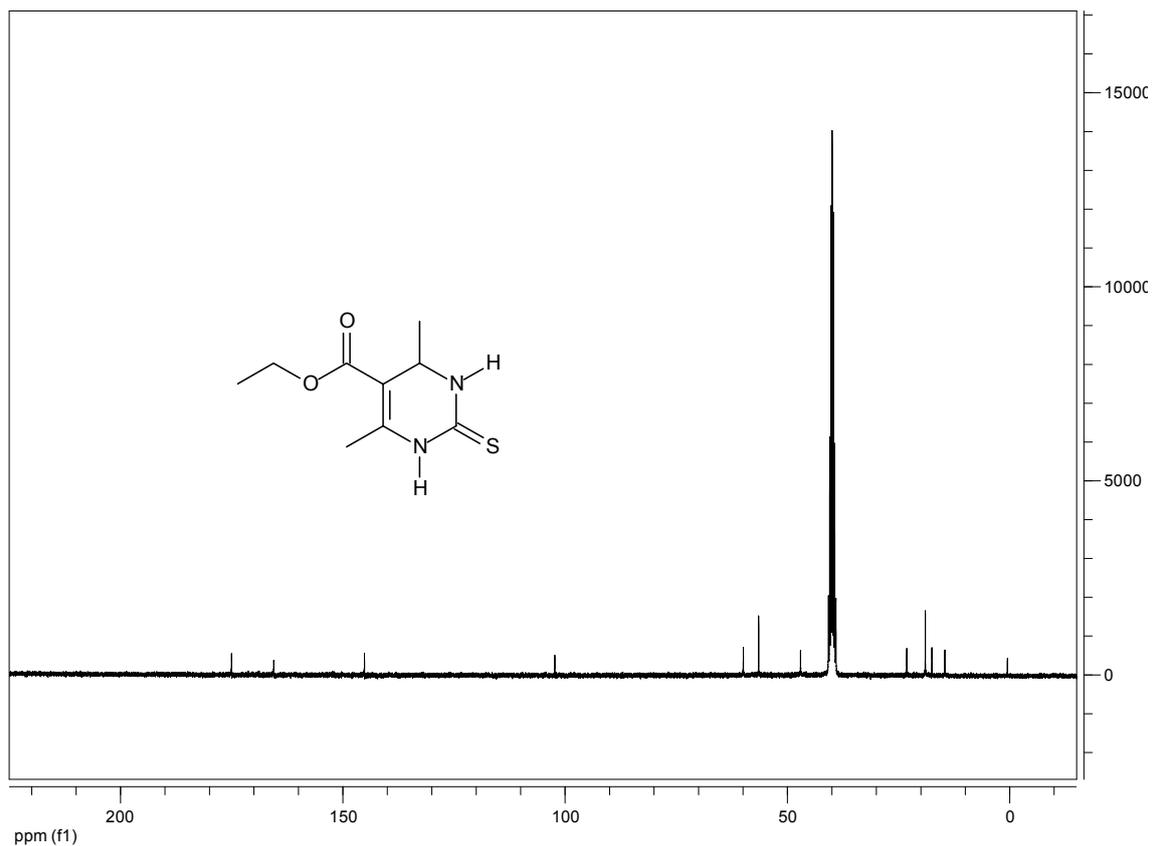


¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bj

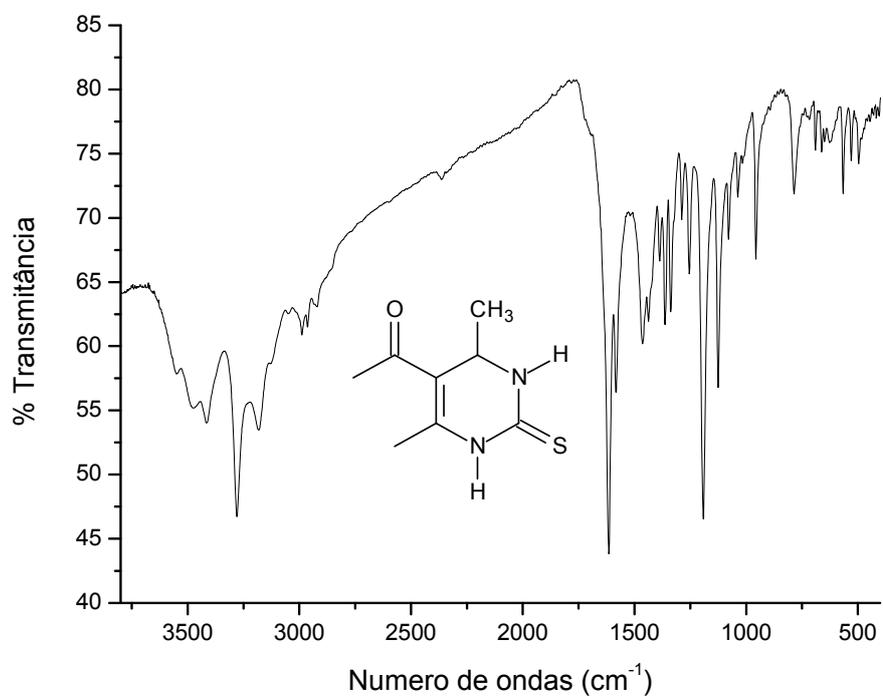


¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bj

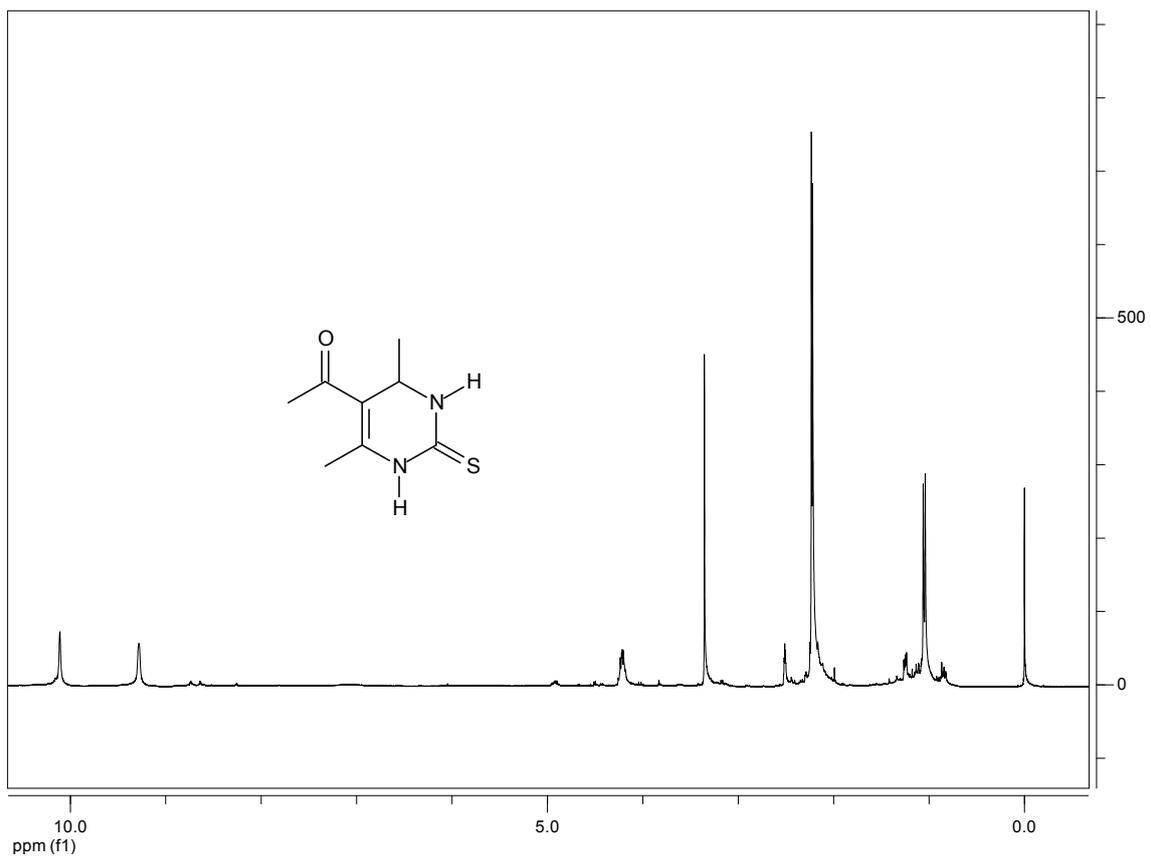




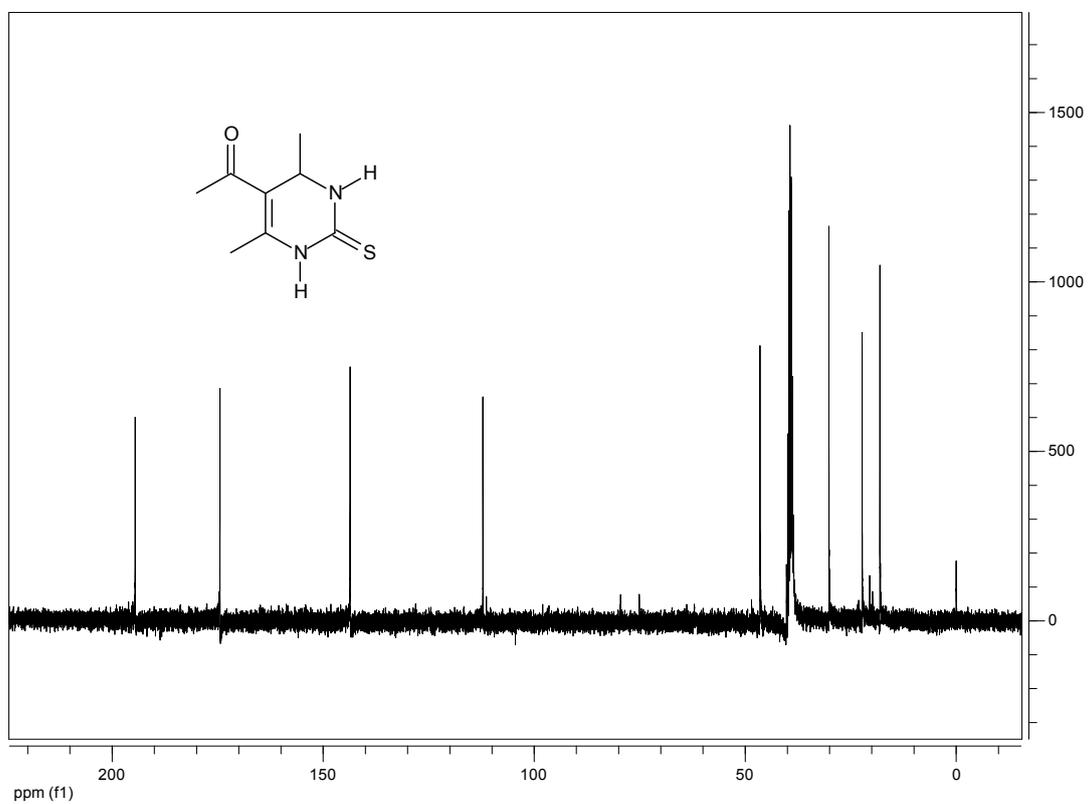
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO-*d*6) de DHPM 4bk



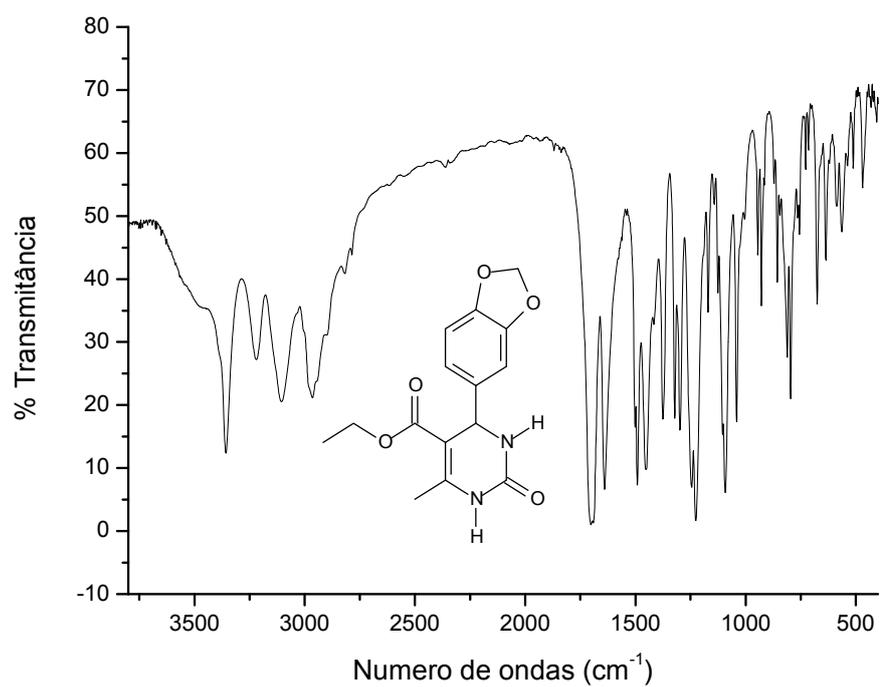
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4bl.



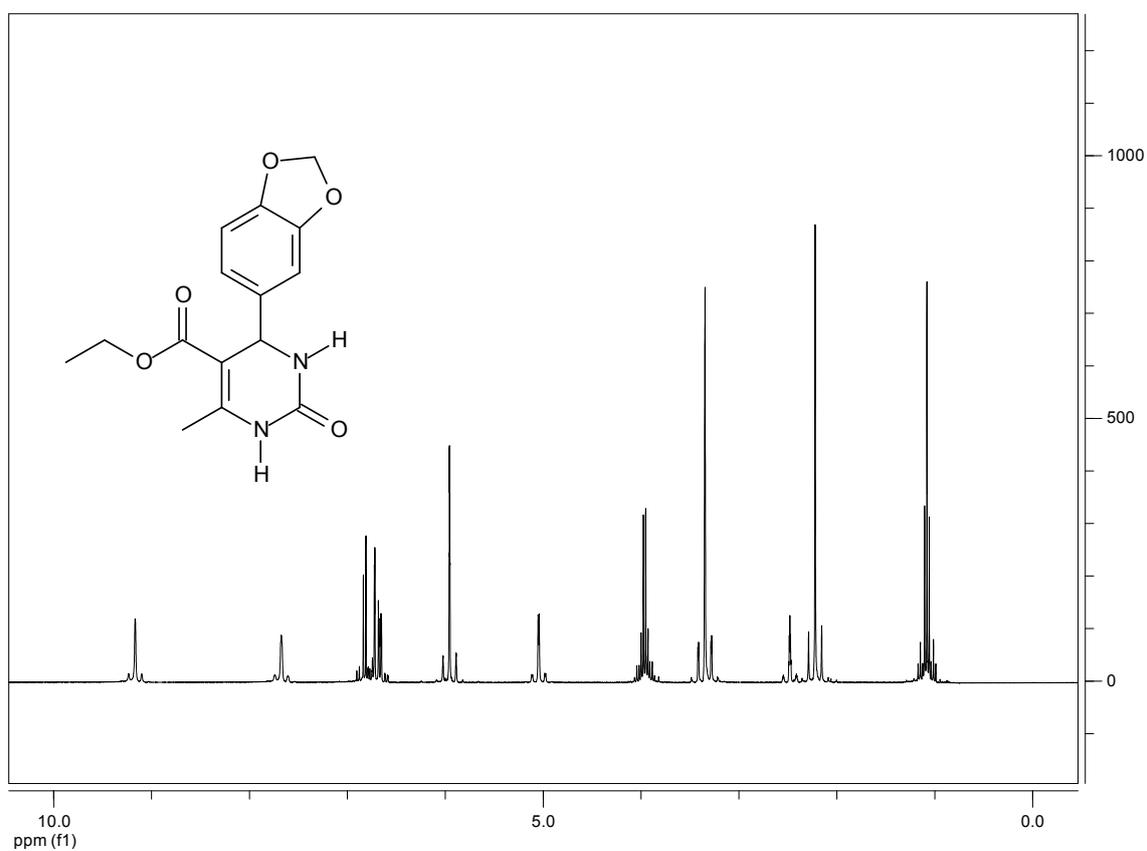
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bI



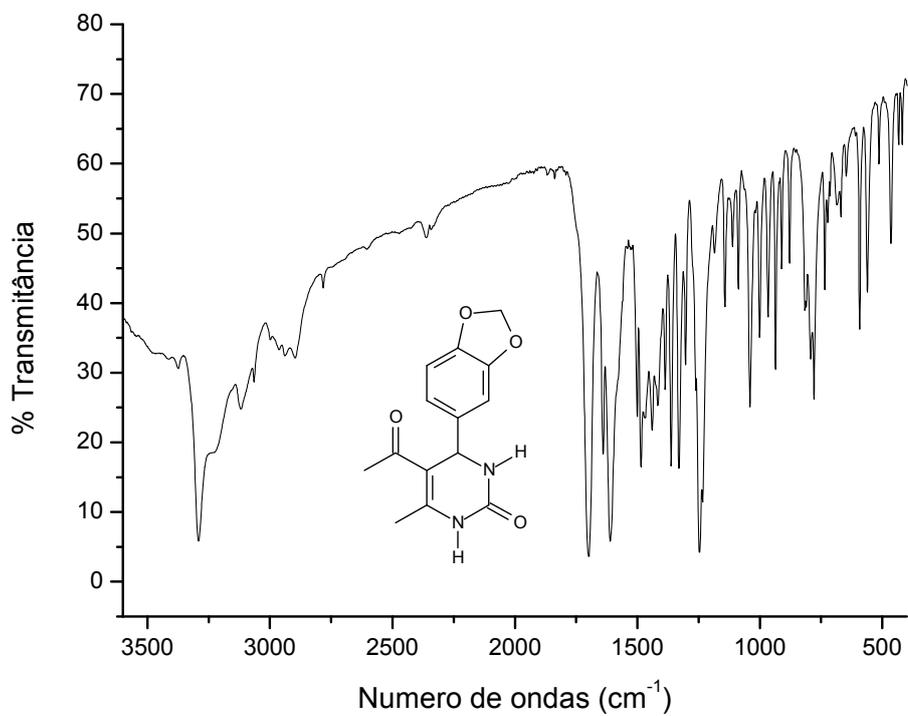
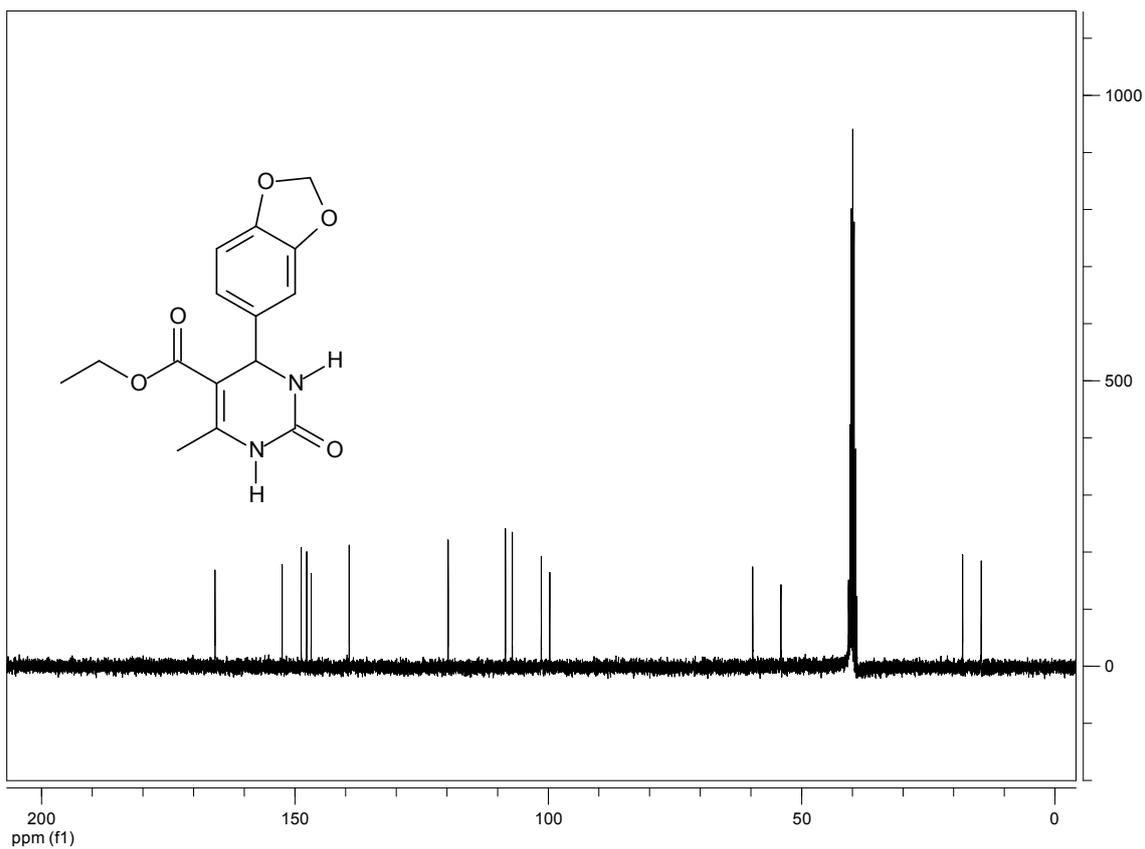
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bI

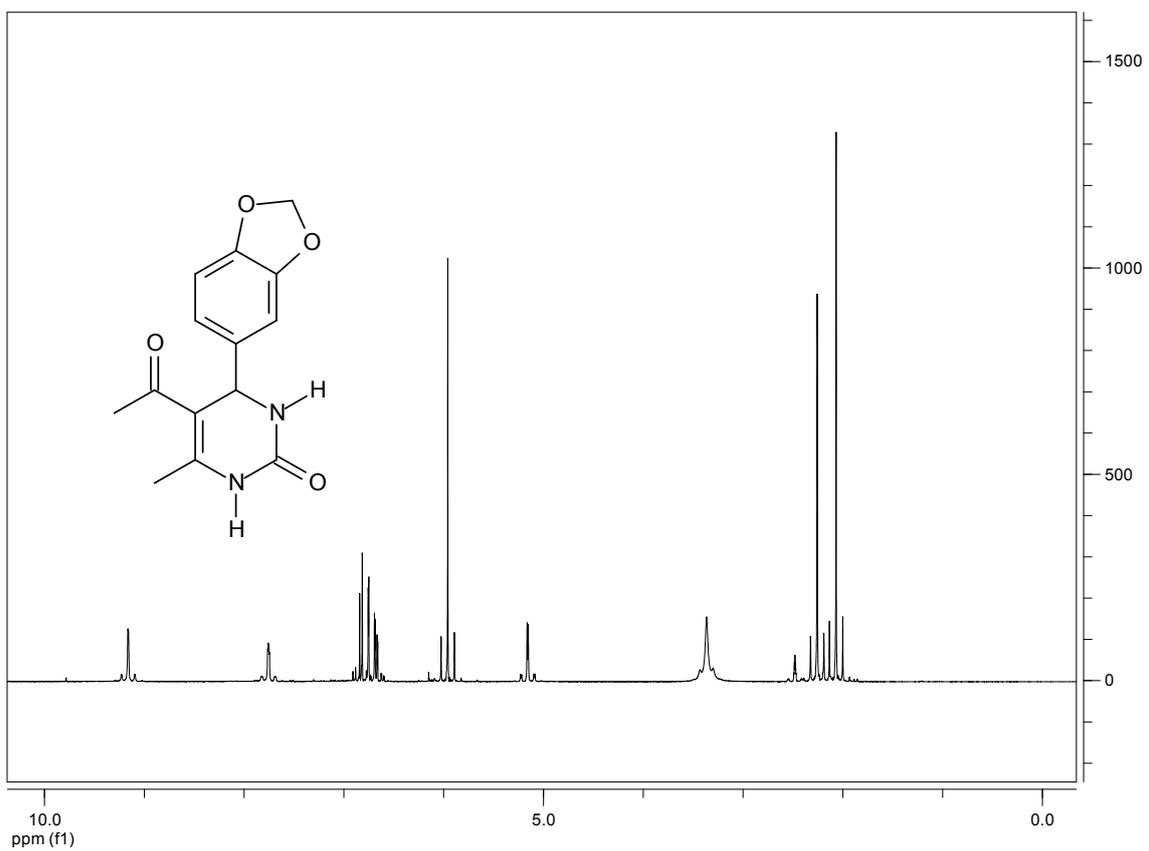


IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4bm.

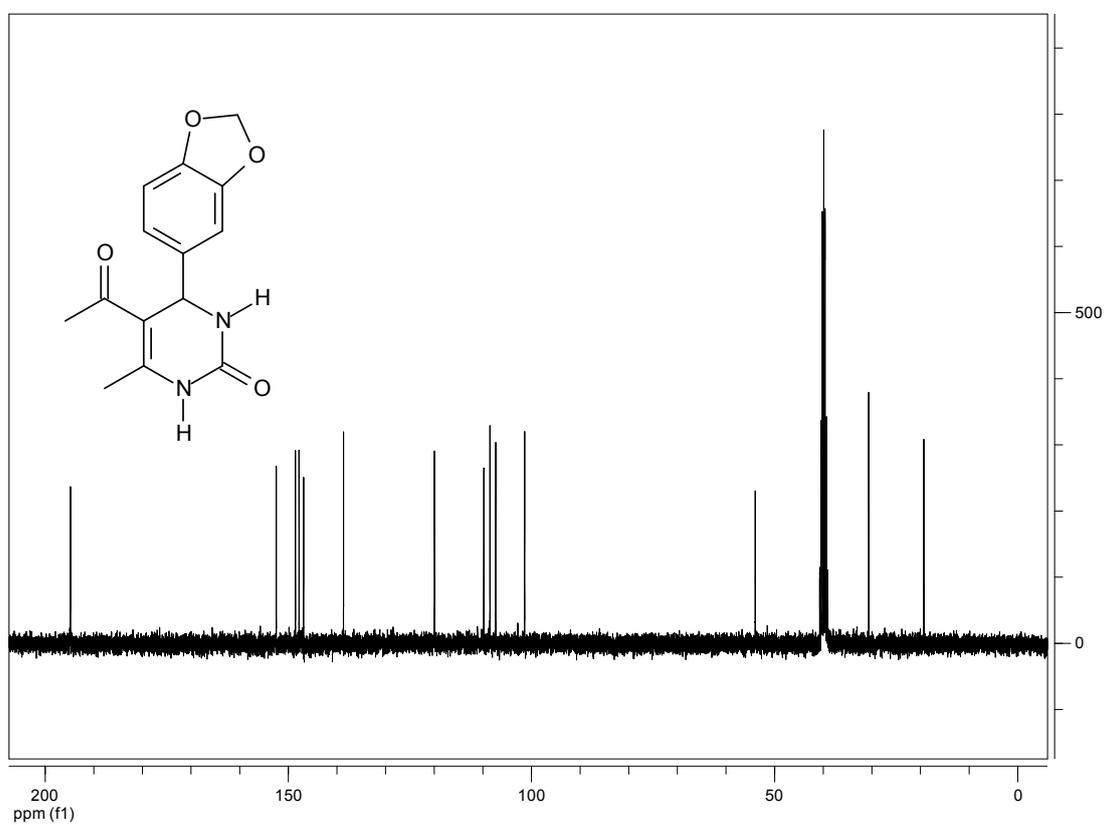


^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de DHPM 4bm

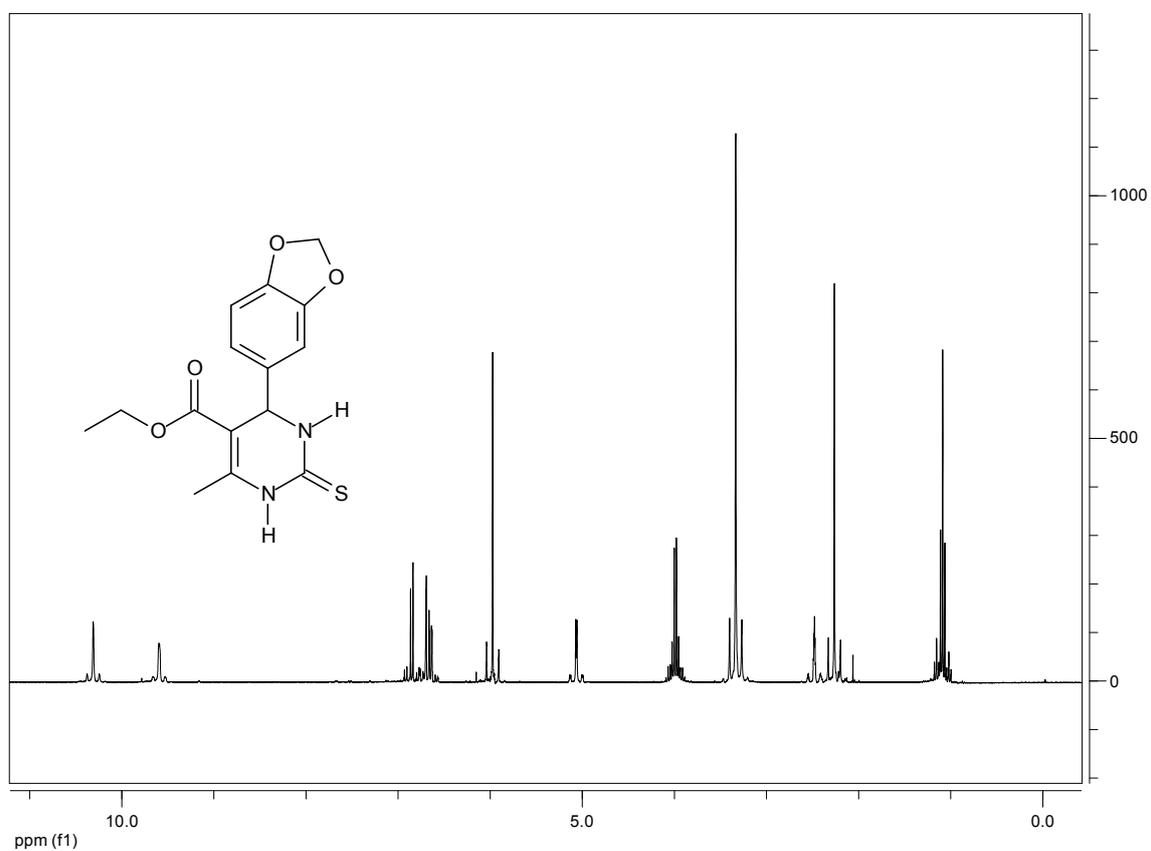
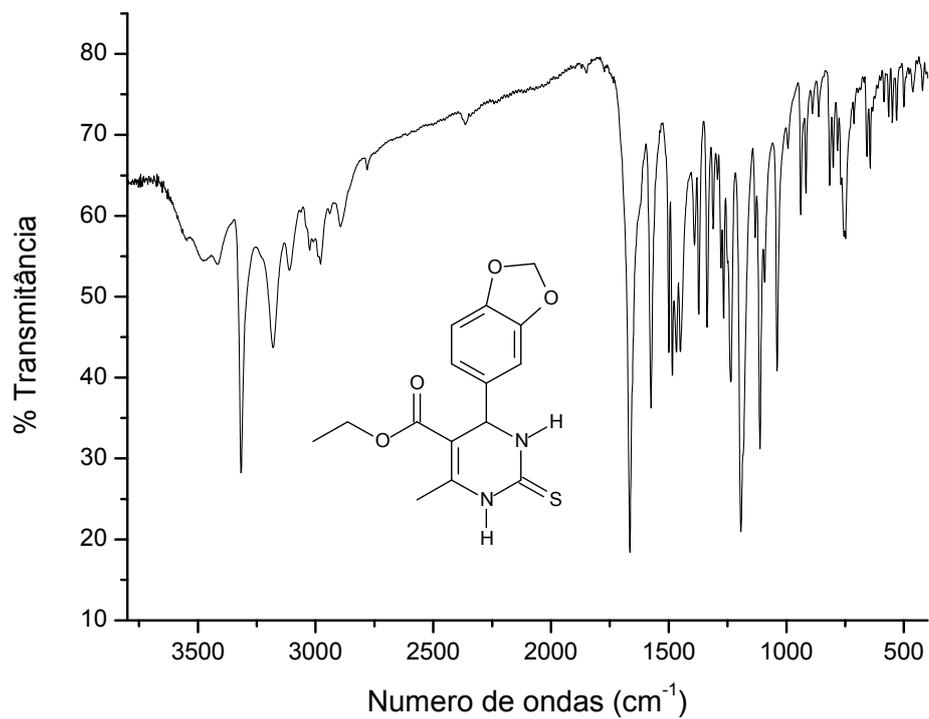


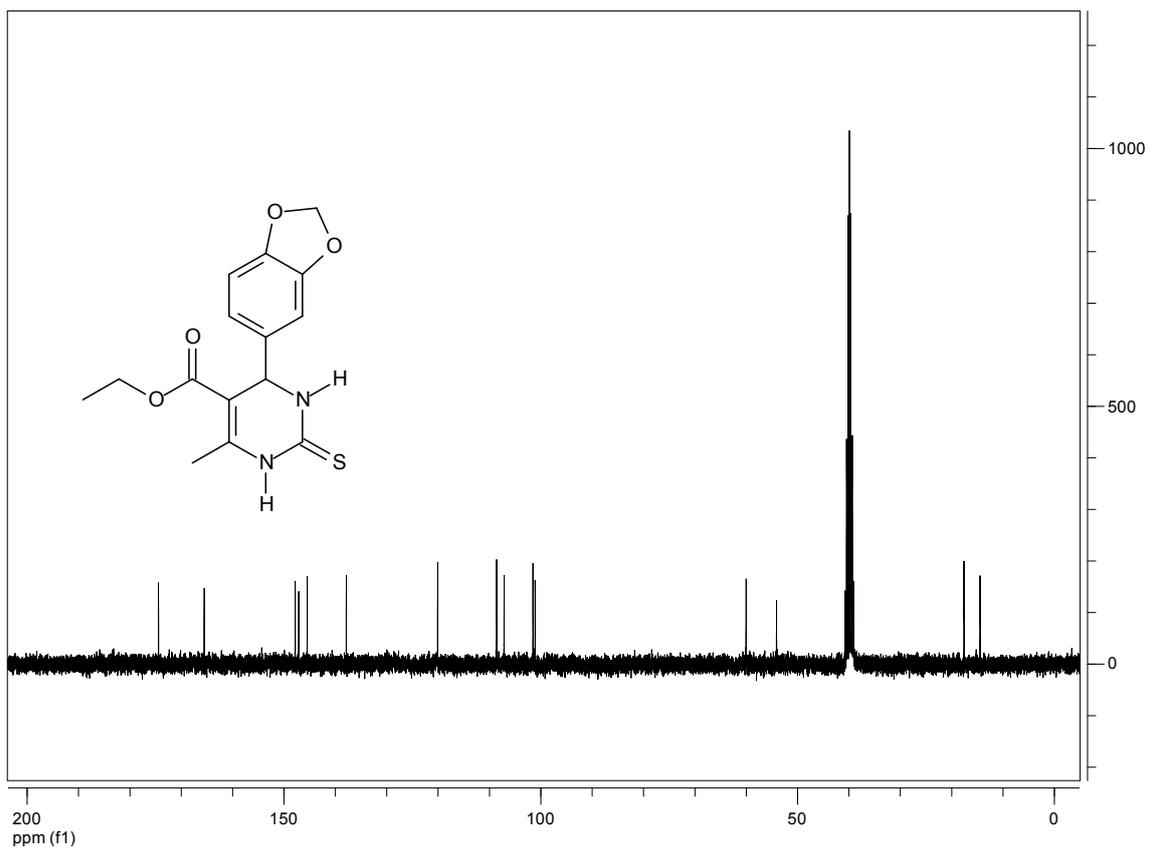


¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bn

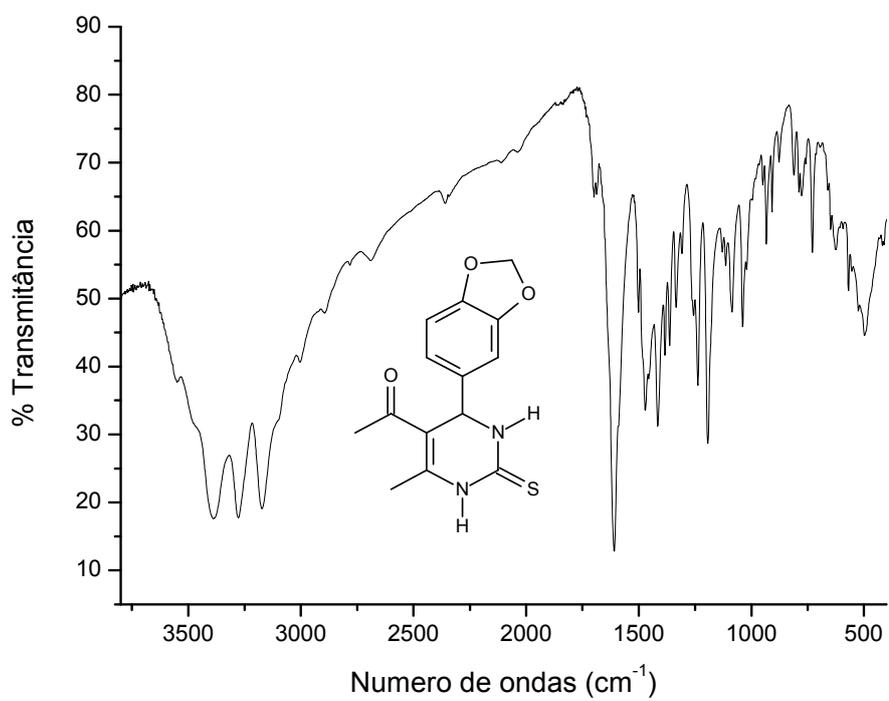


¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bn

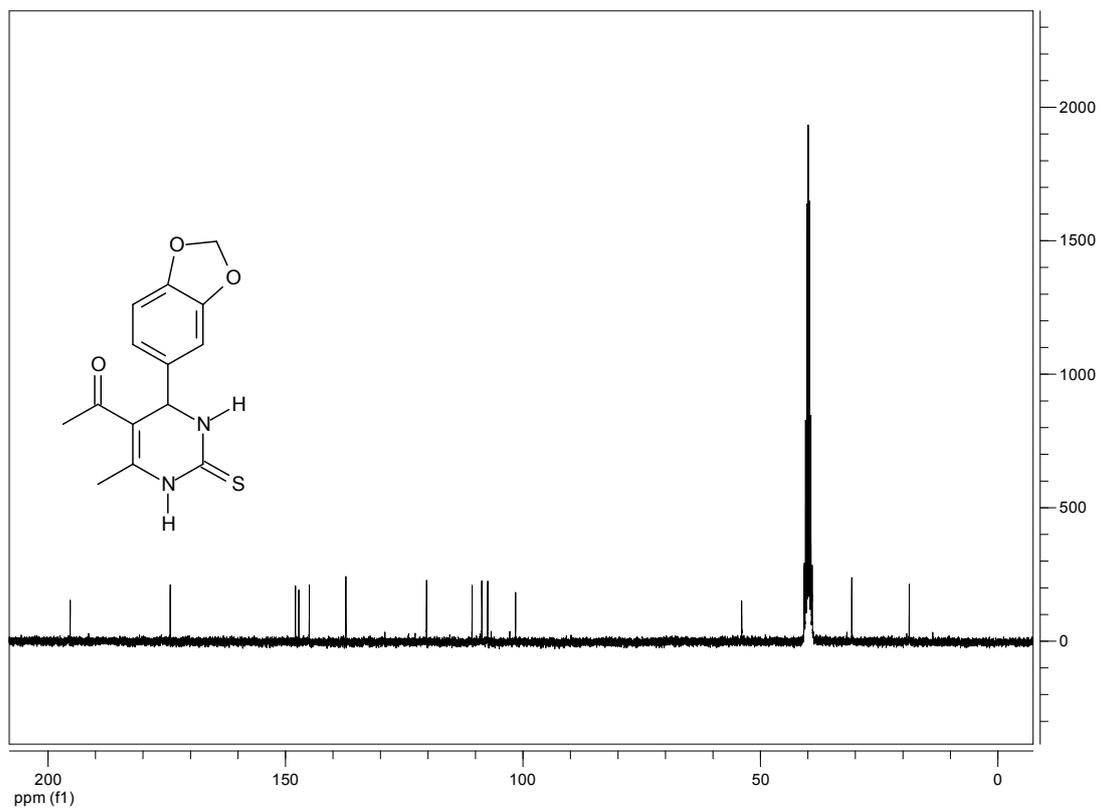
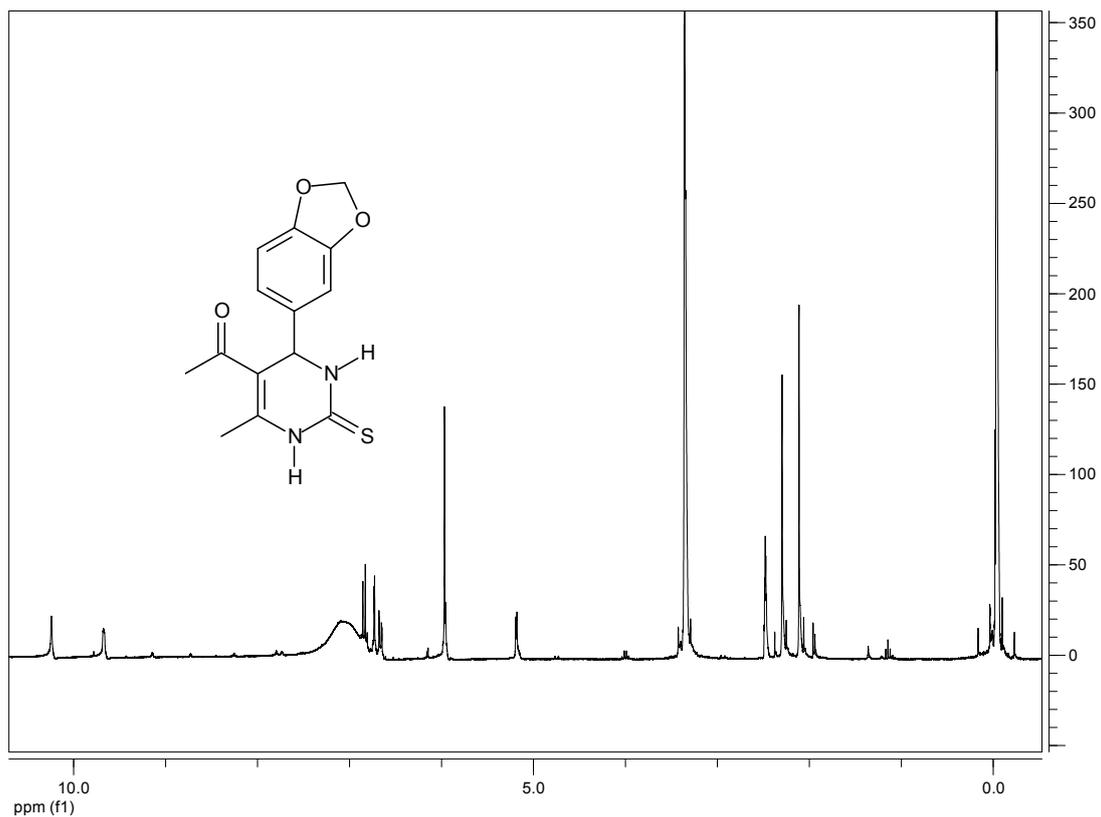


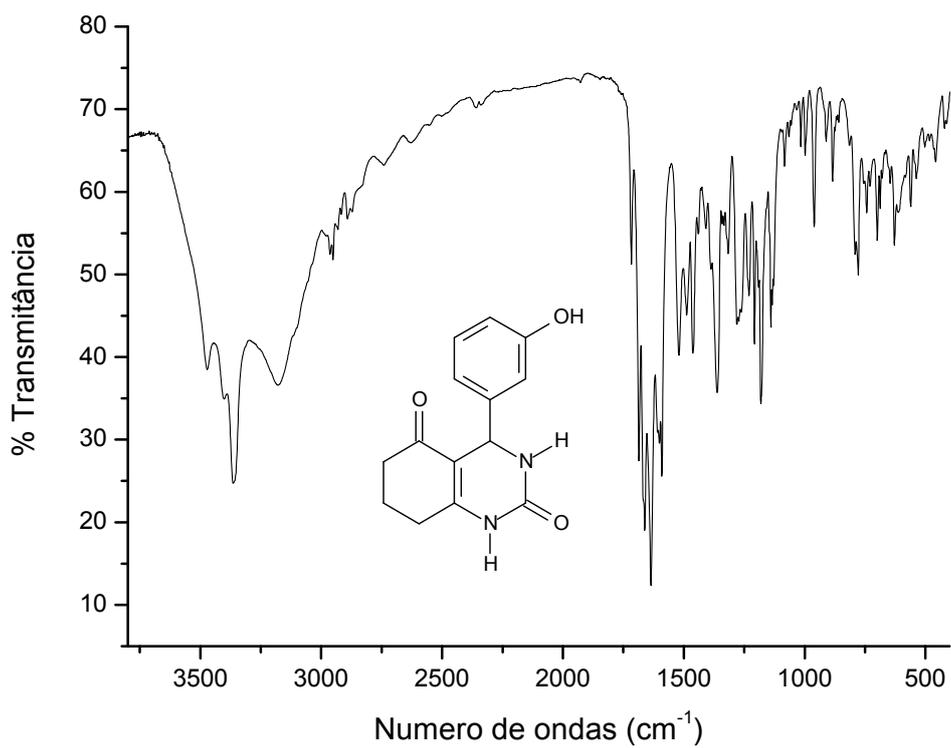


¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bo

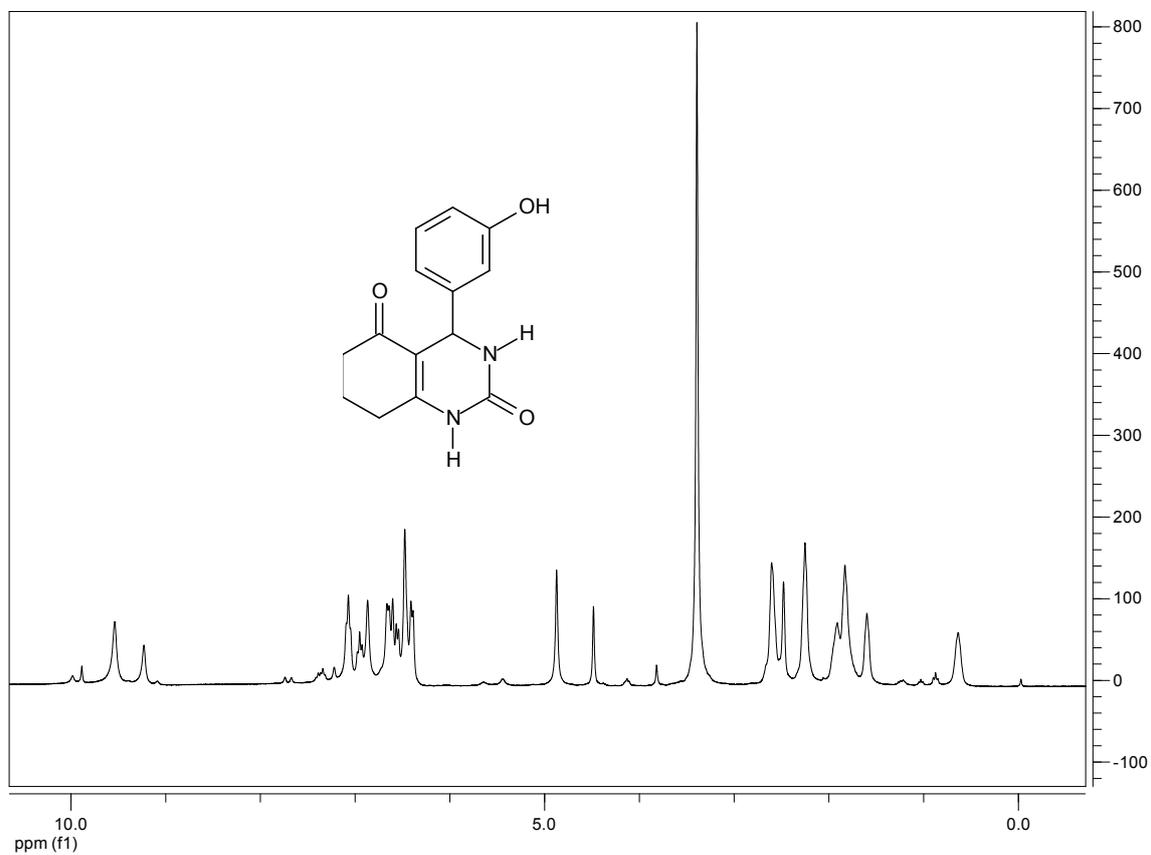


IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4bp.

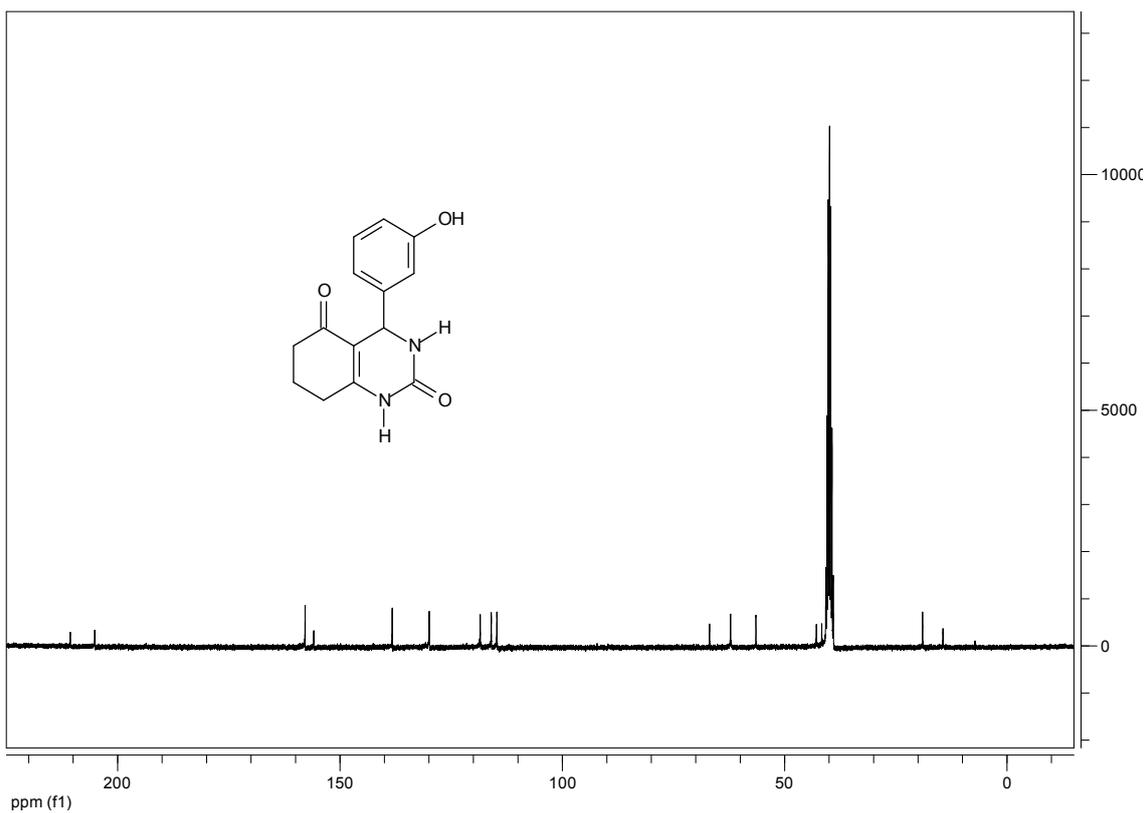




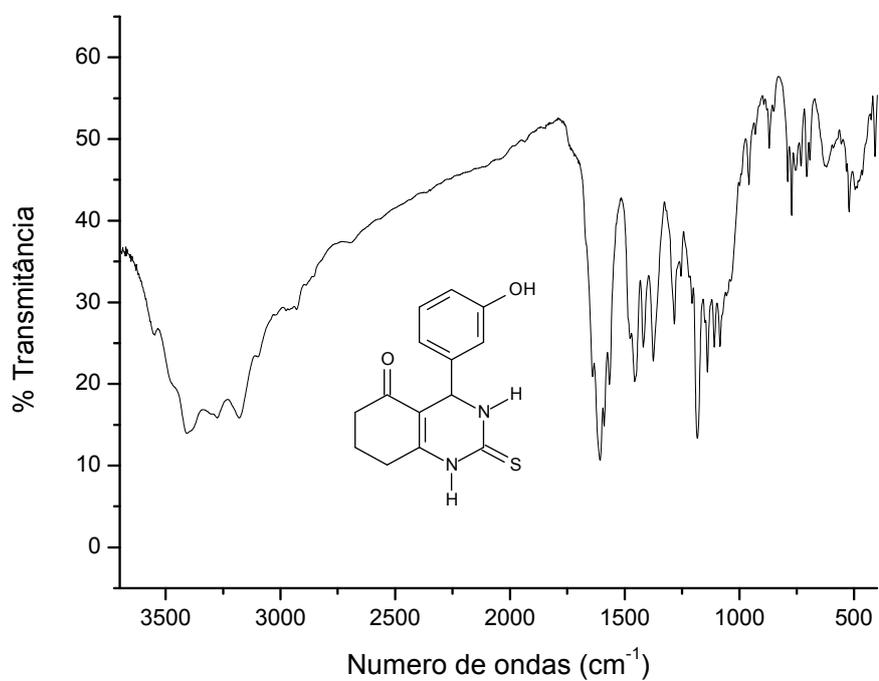
IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4bq.



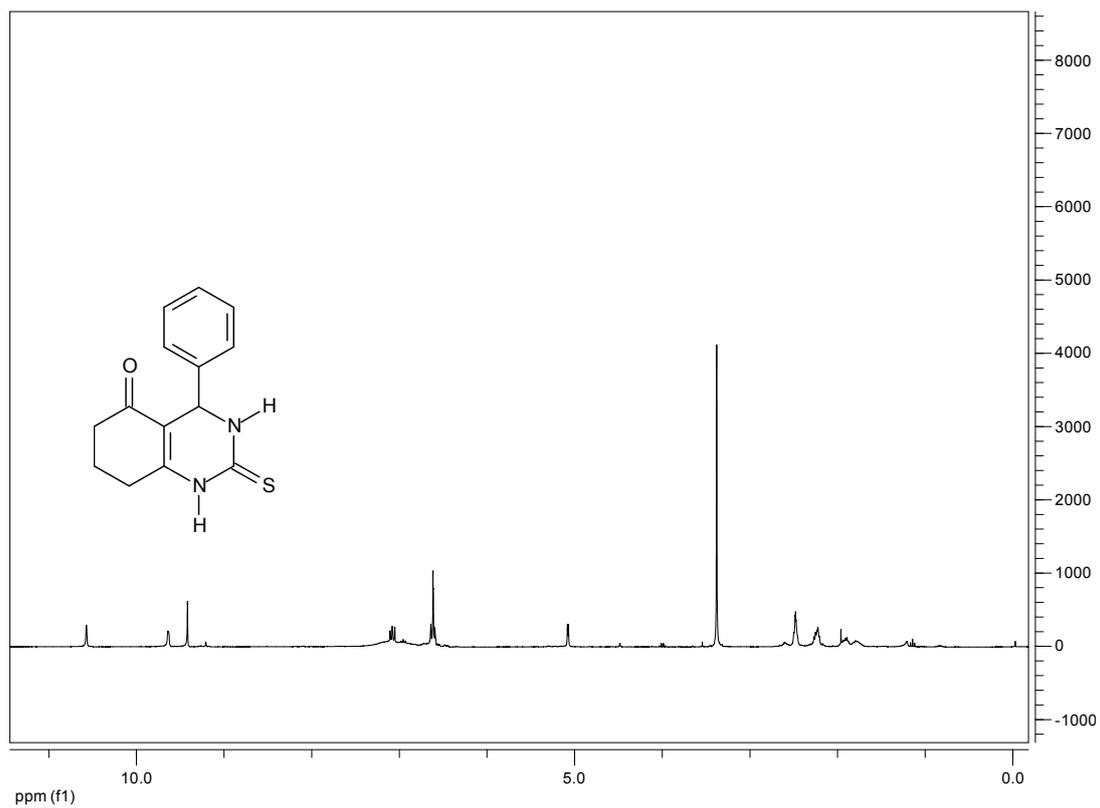
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bq



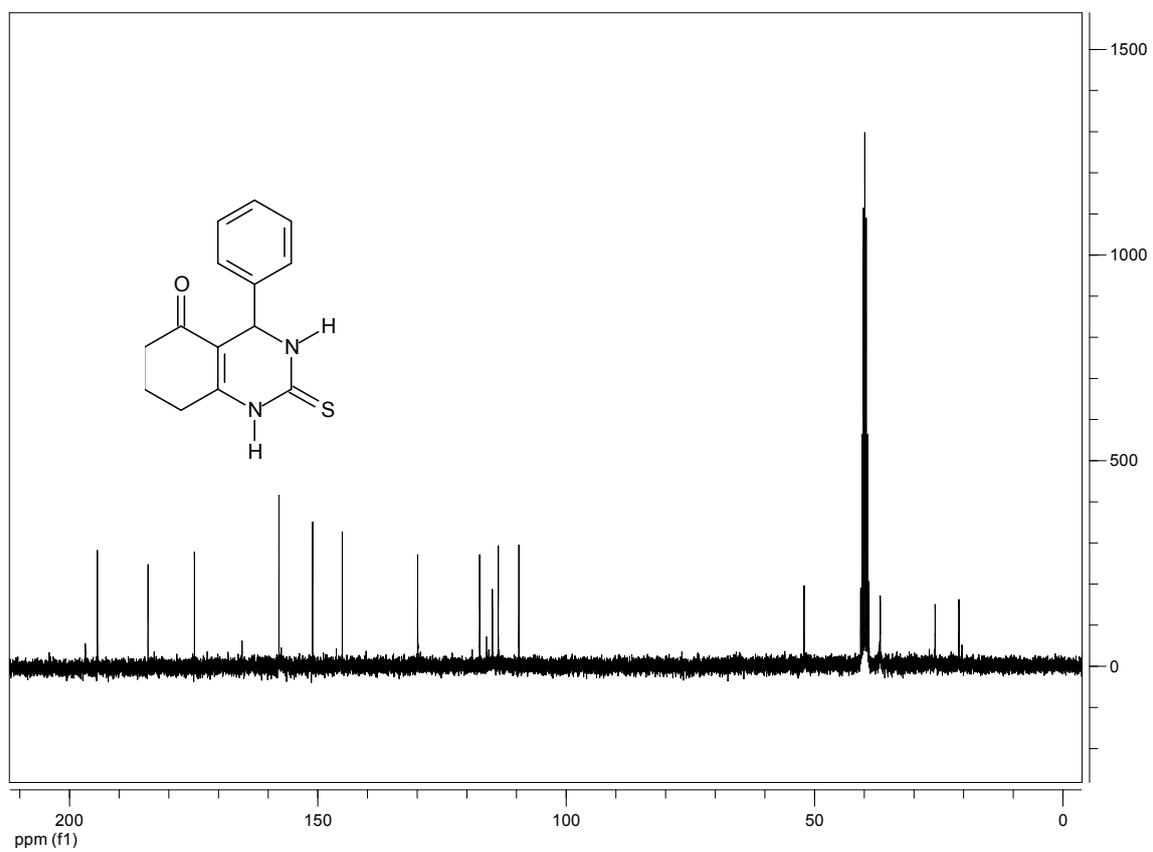
^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) de DHPM 4bq



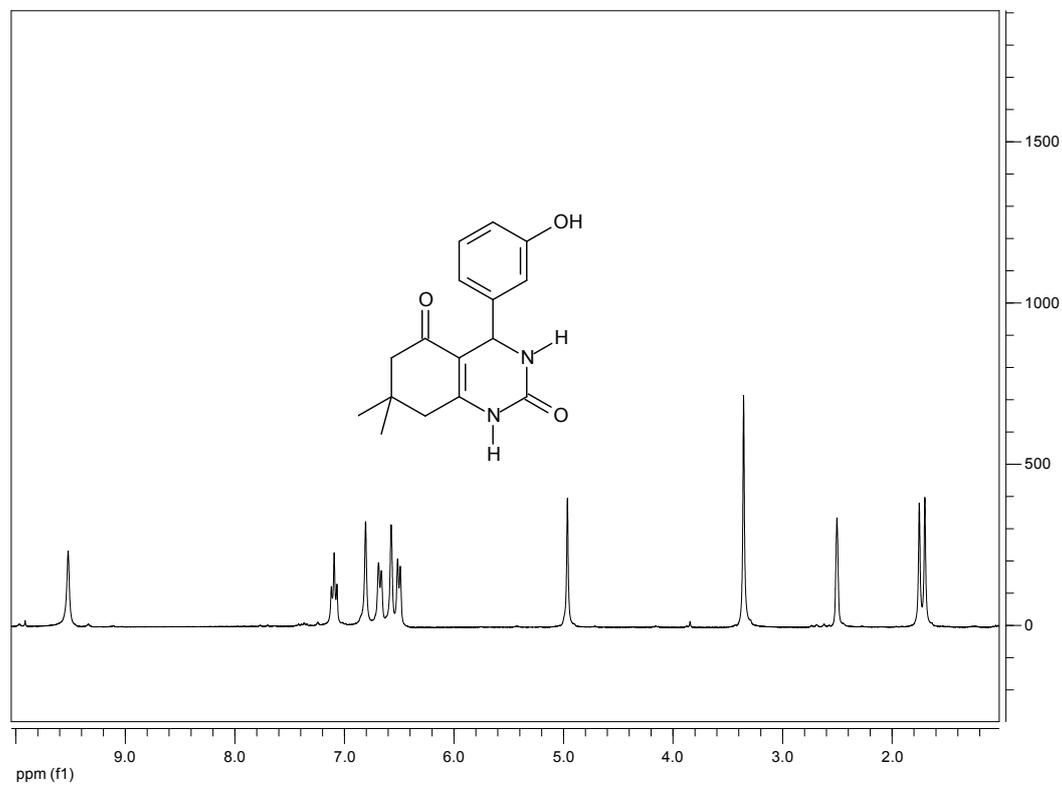
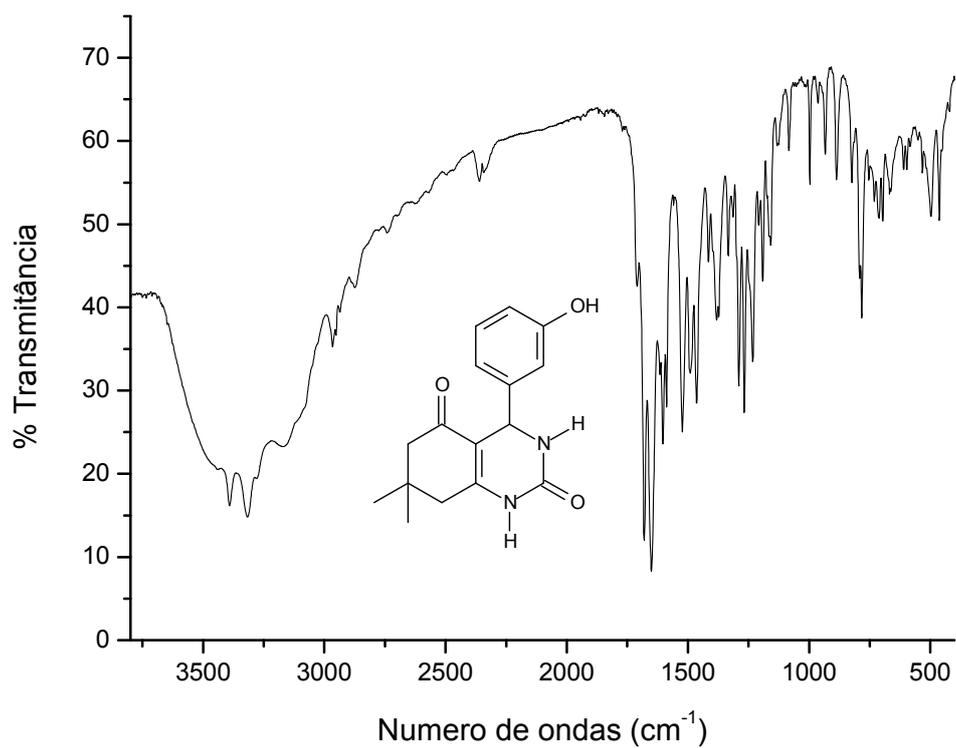
IV-FT (KBr, cm^{-1}) do composto 4br.

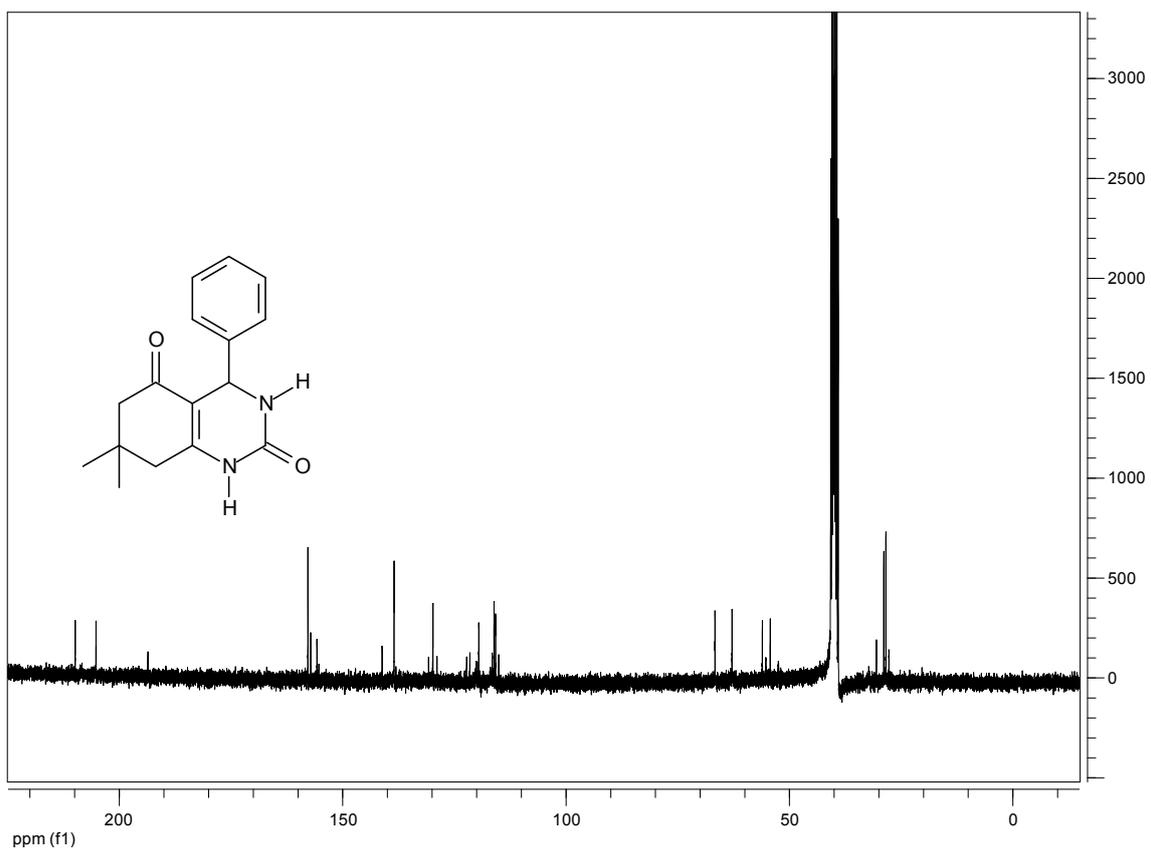


¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de DHPM 4br

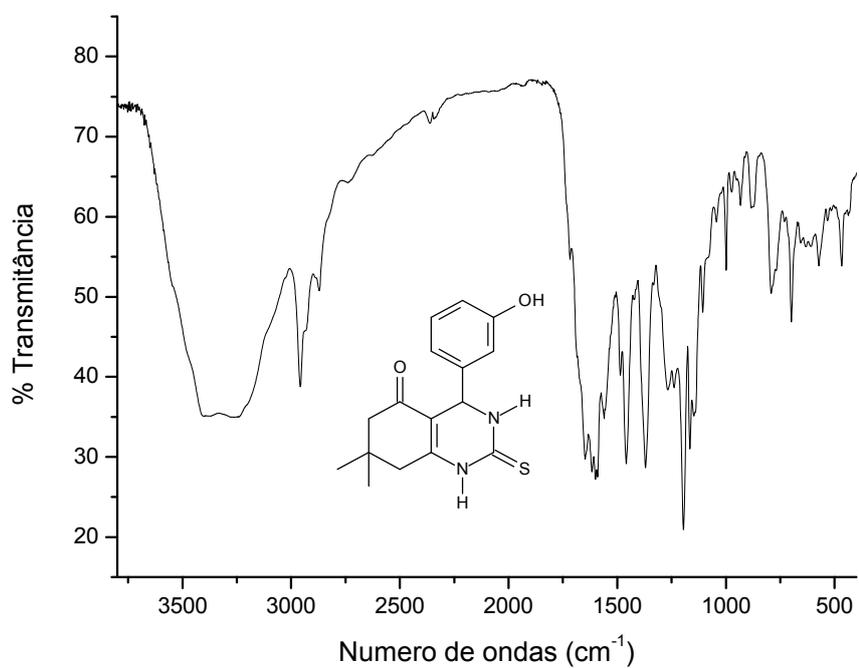


¹³C NMR (75 MHz; DMSO-d₆) de DHPM 4br

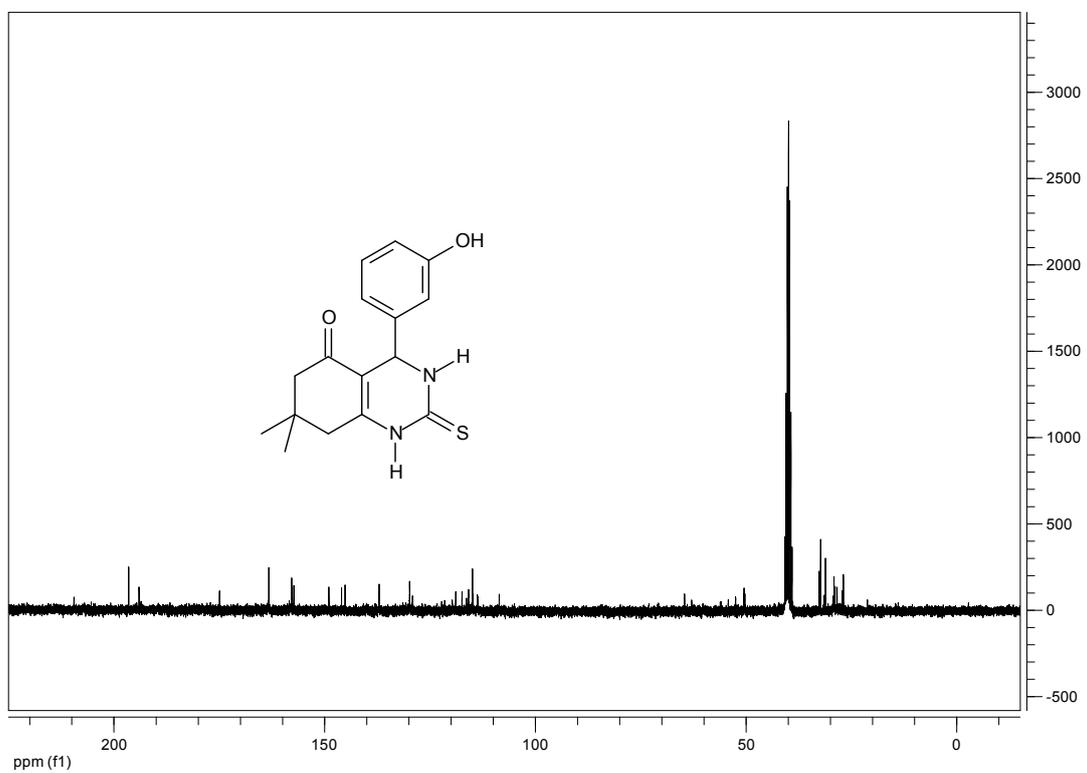
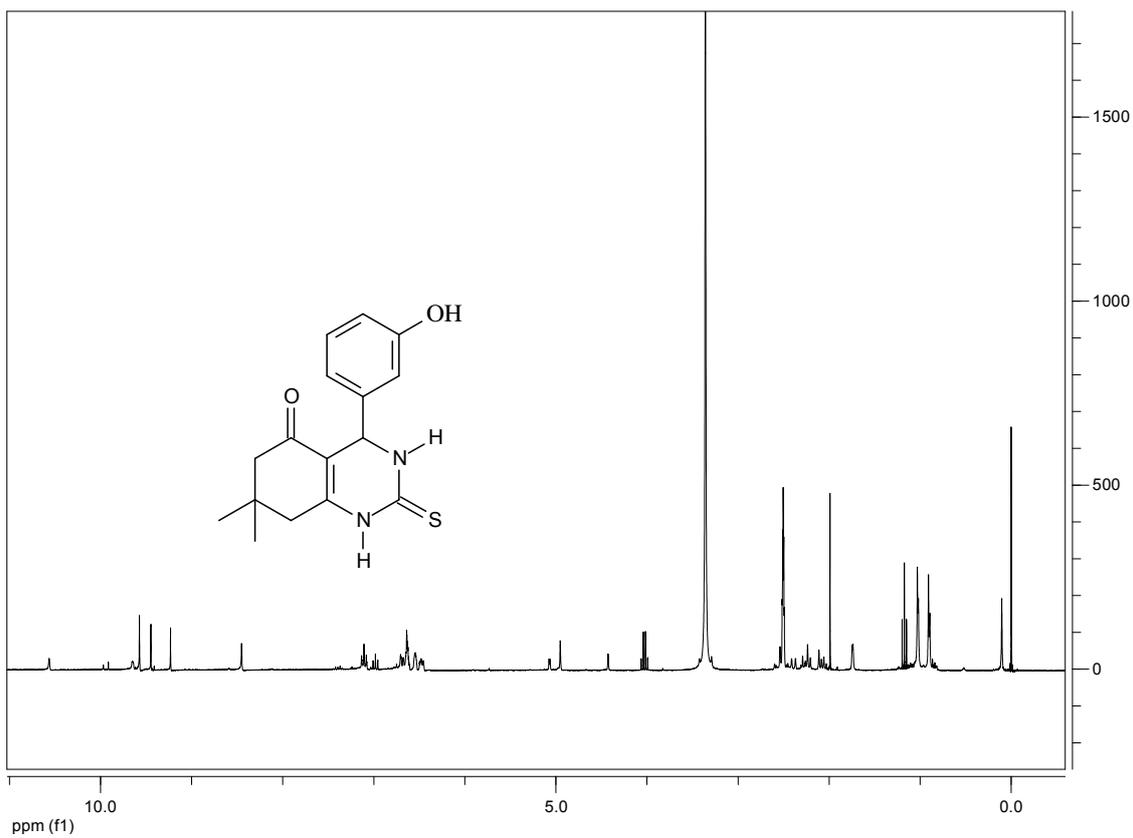


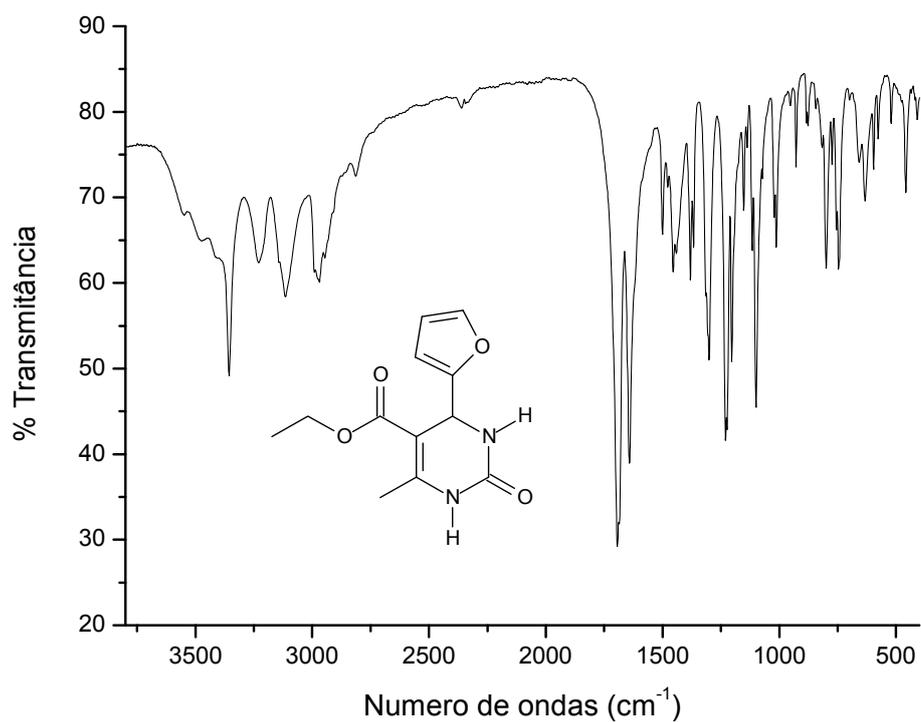


¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bs

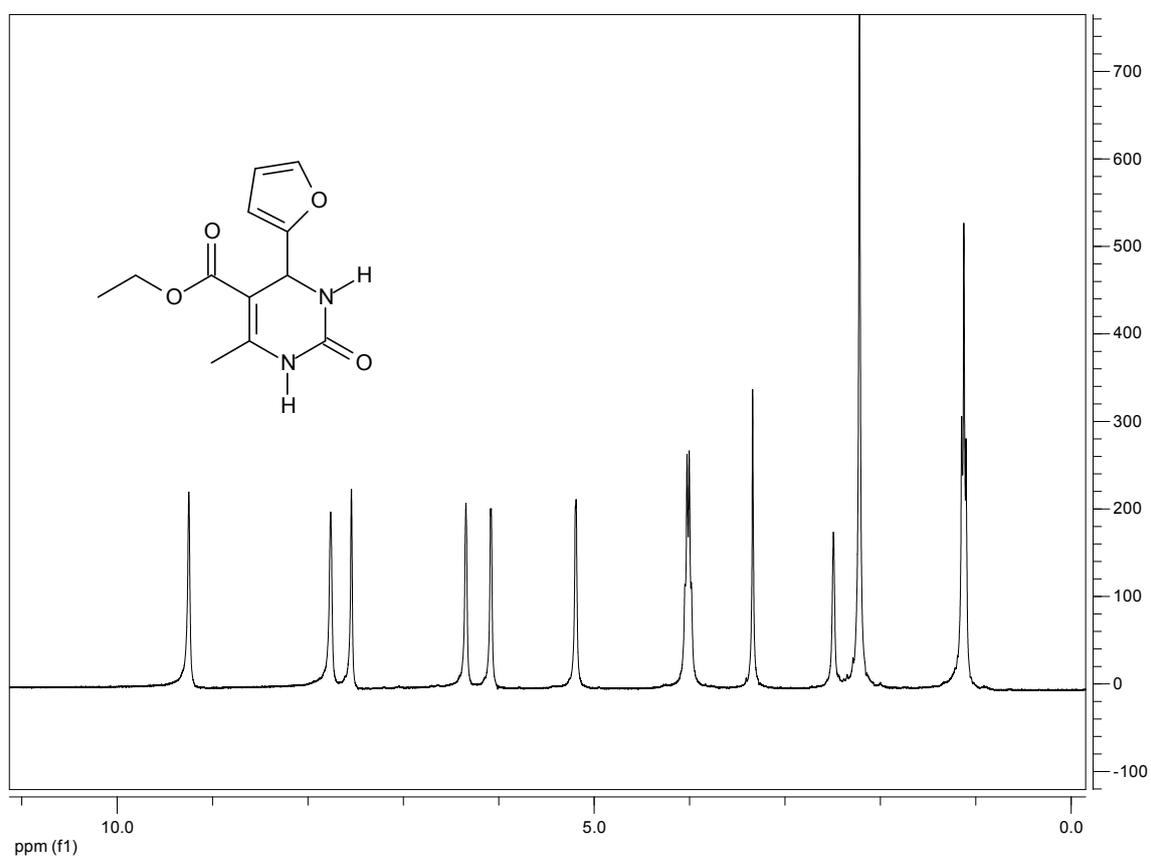


IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4bt.

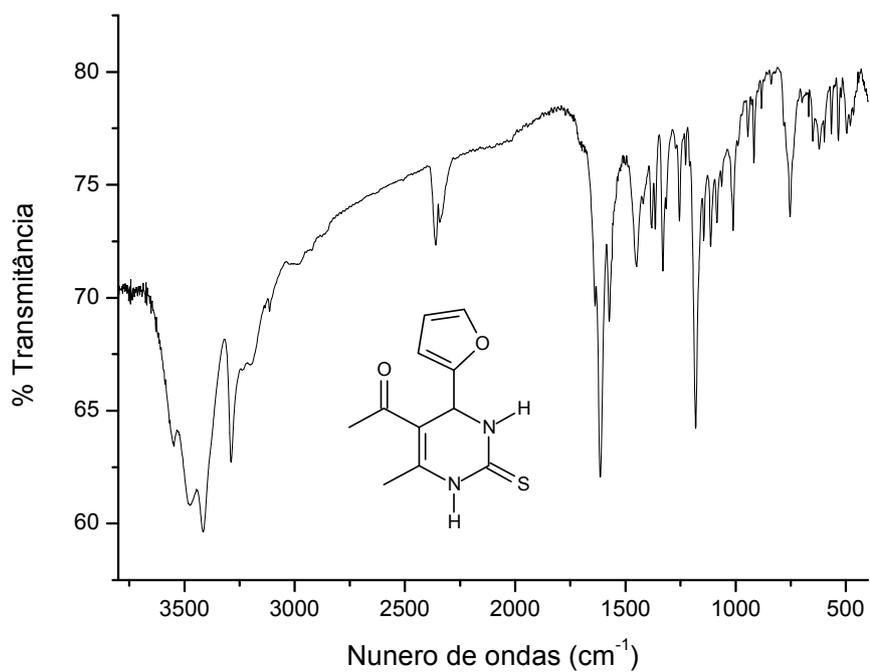
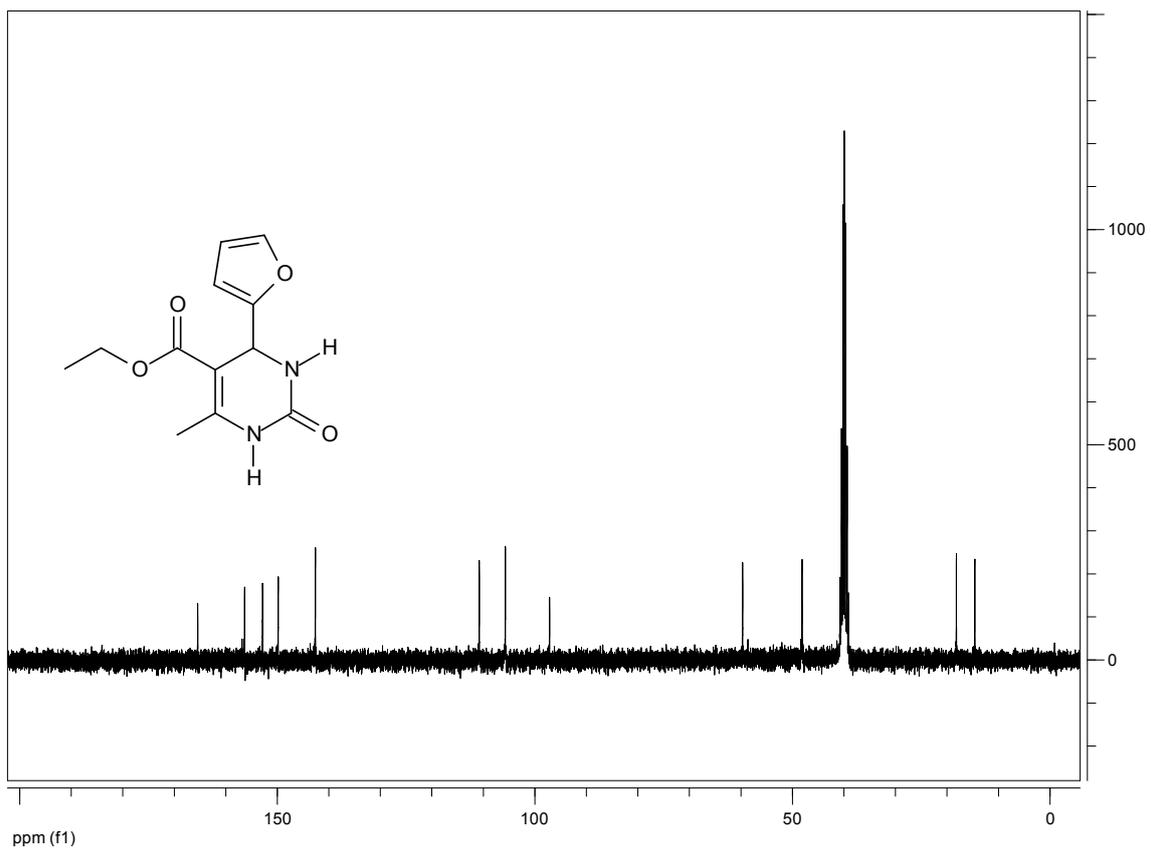


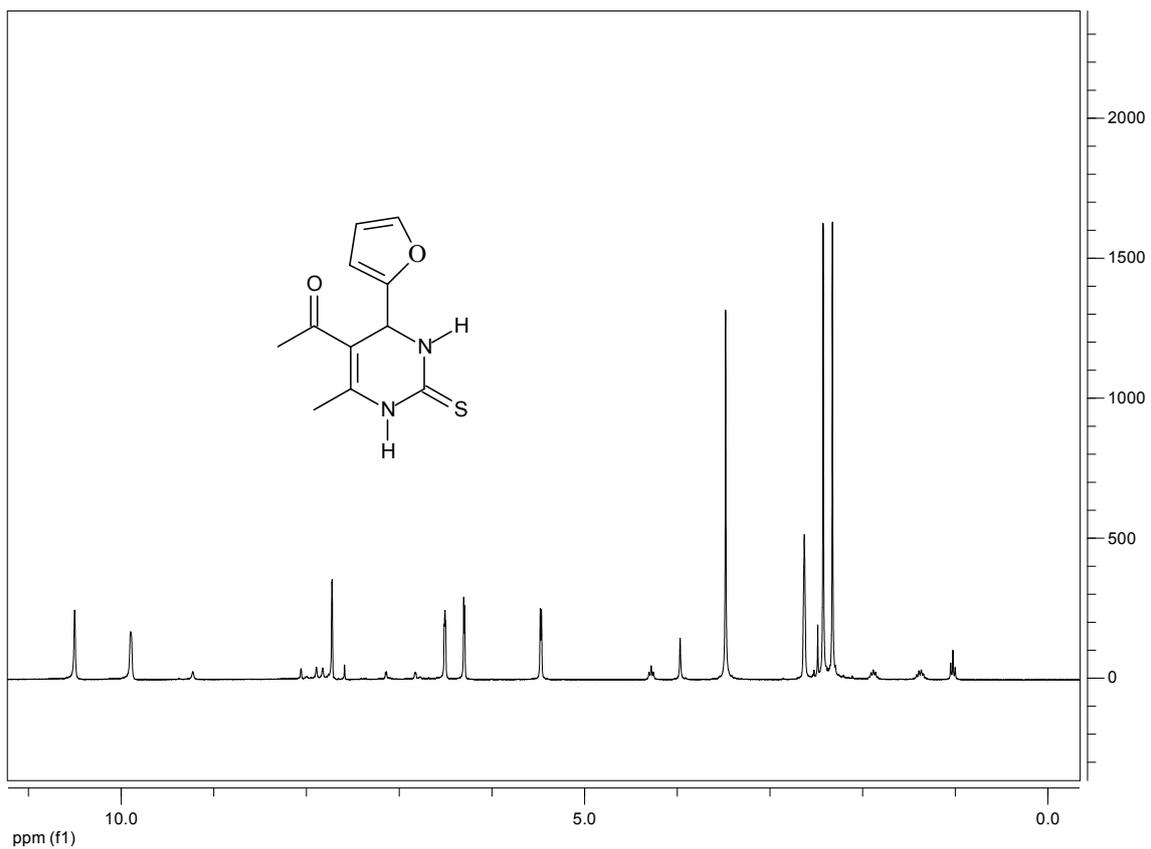


IV-FT (KBr, cm⁻¹) do composto 4bu.

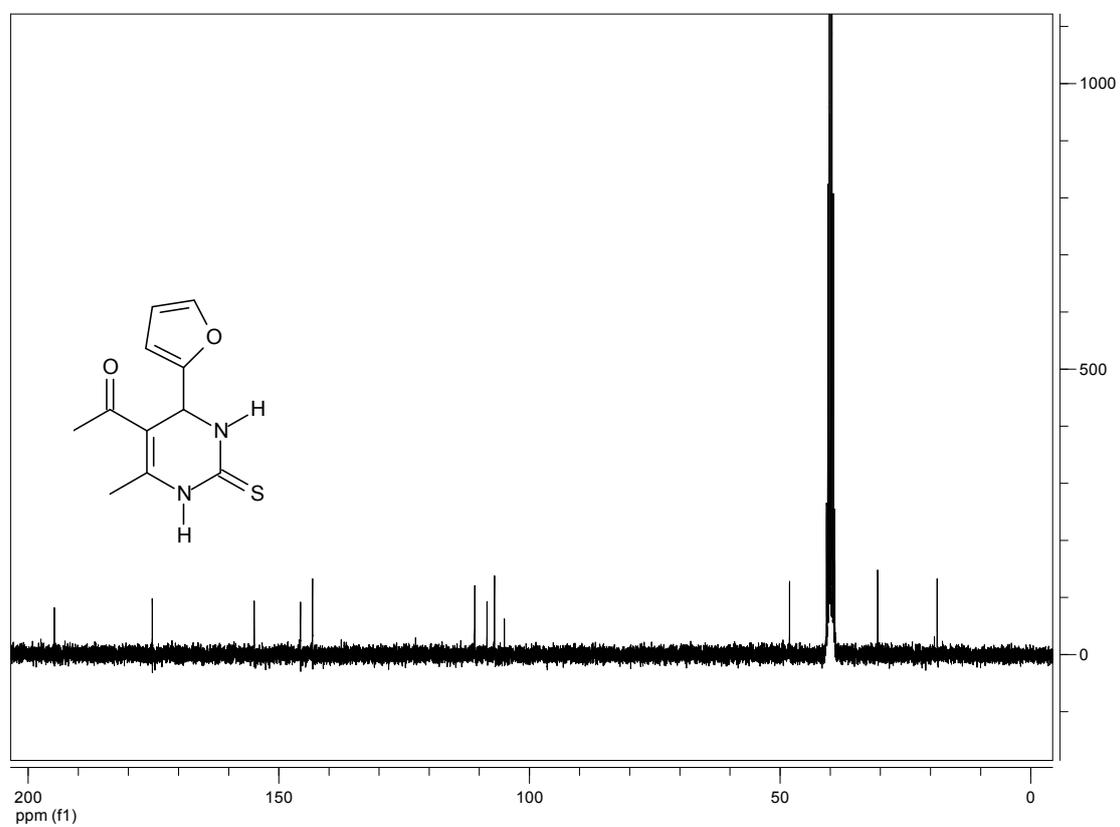


¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de DHPM 4bu

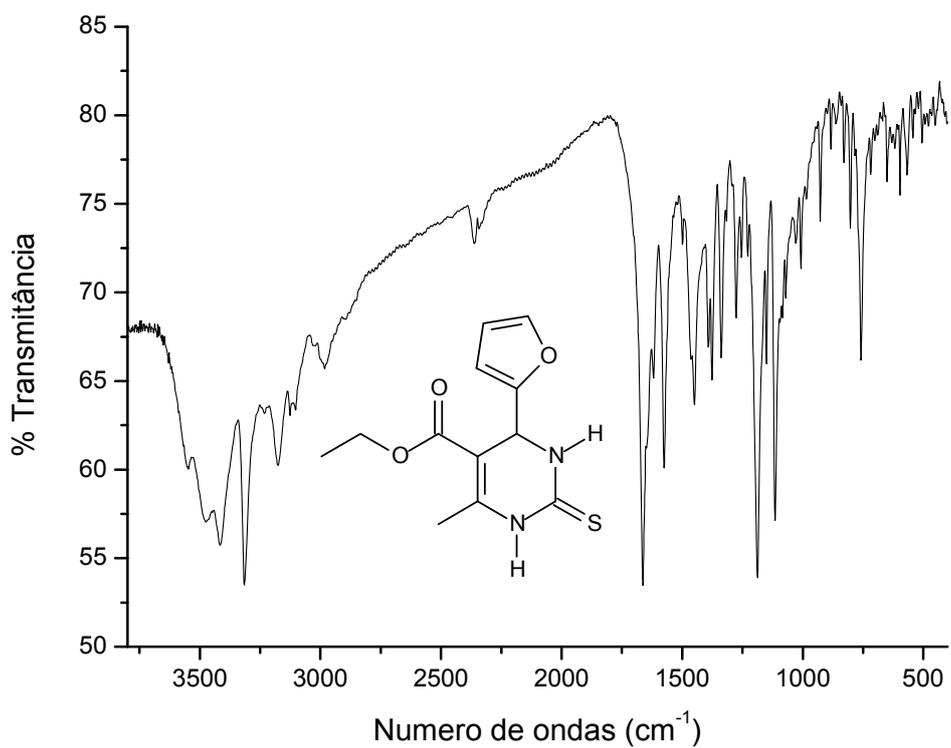




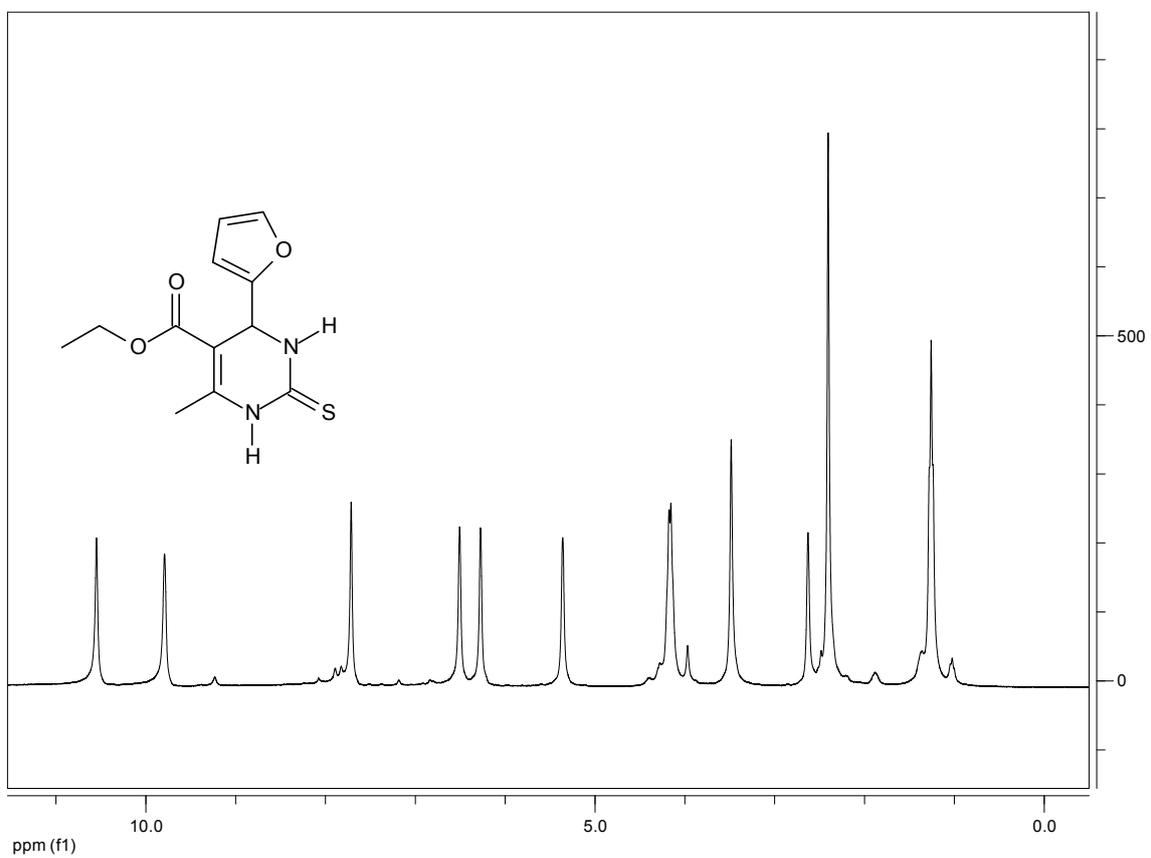
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bv



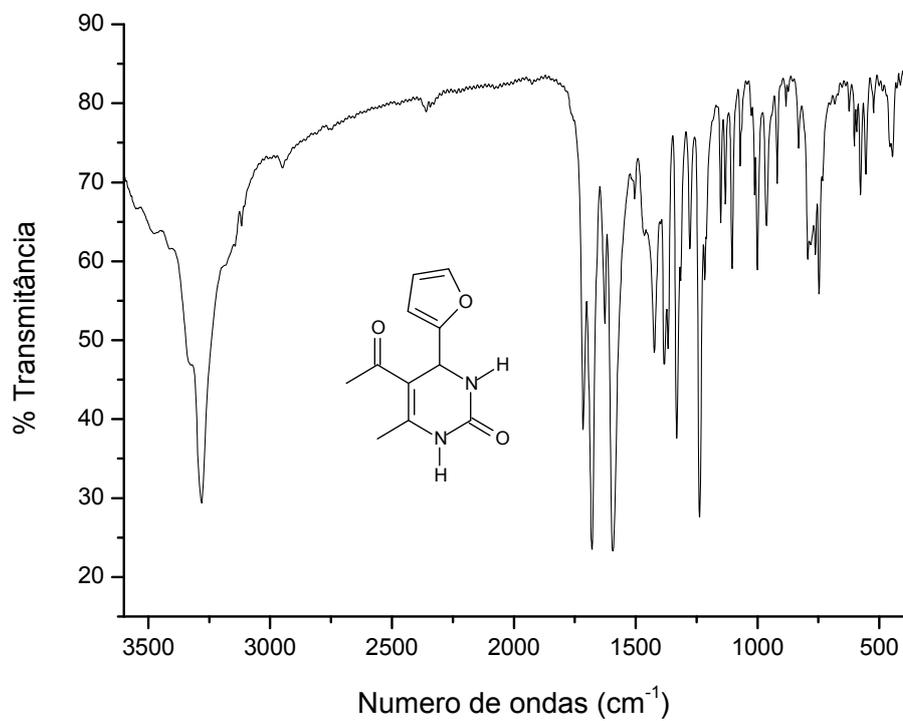
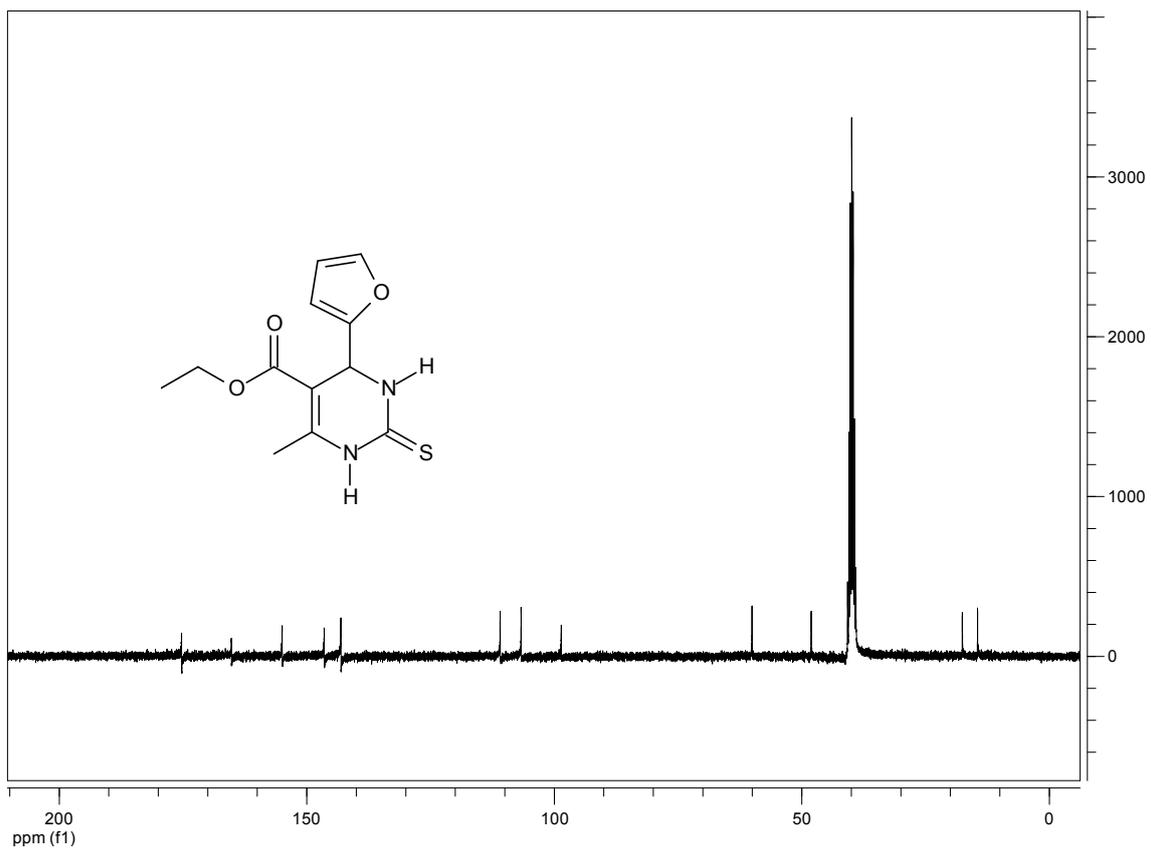
¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4bv

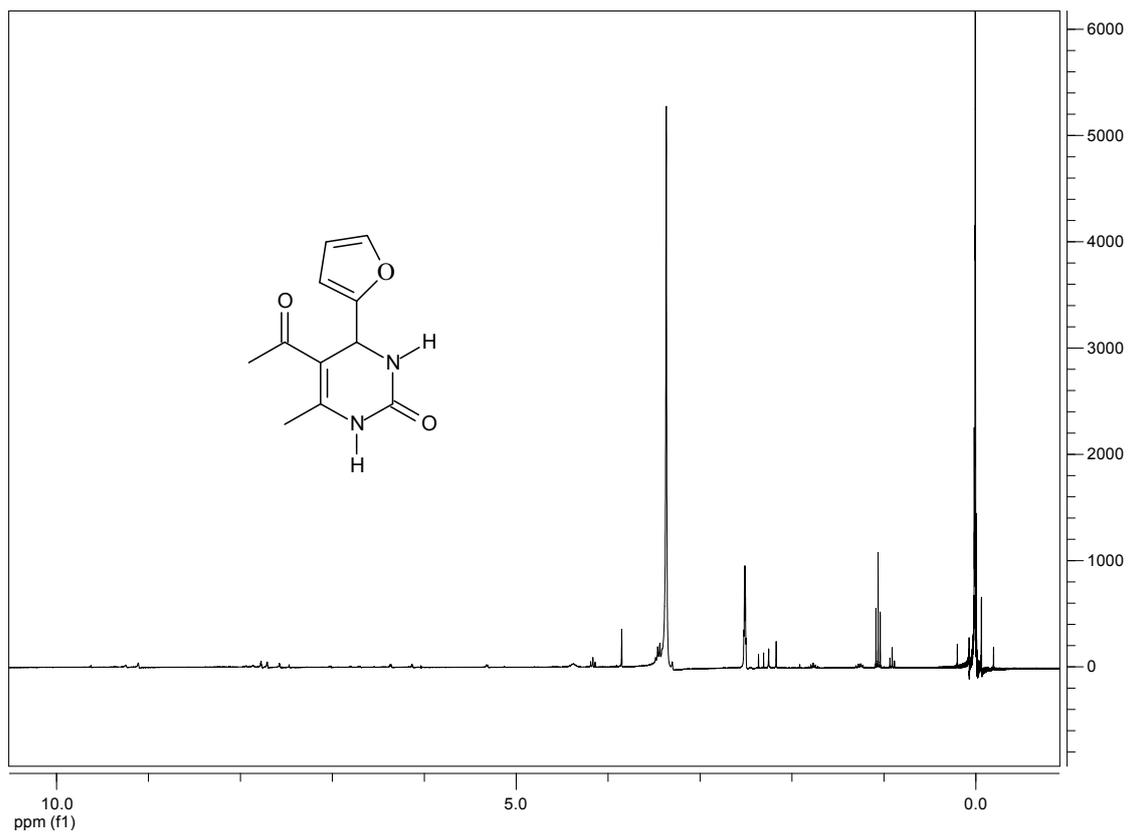


IV-FT (KBr, cm⁻¹) do compv.sto 4bx

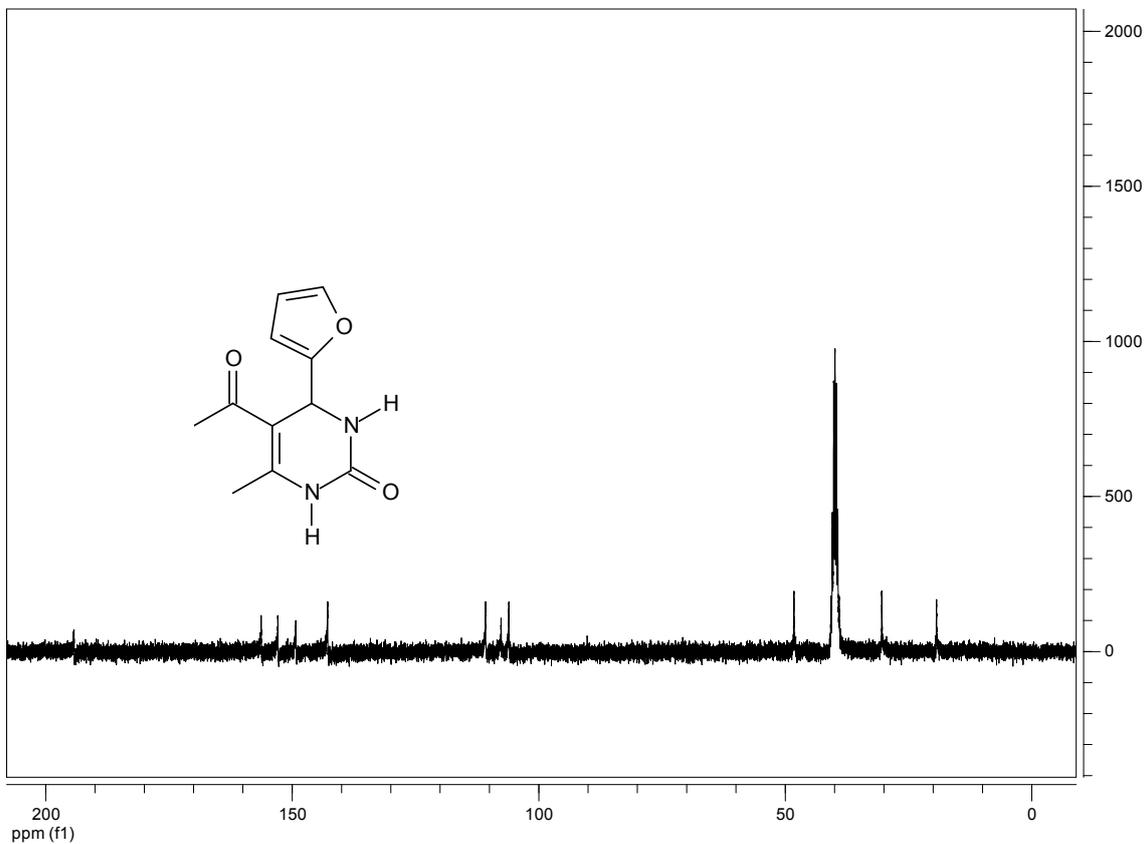


¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4bx





¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) de DHPM 4by



¹³C NMR (75 MHz; DMSO-*d*₆) de DHPM 4by