

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

**REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI ACOPLADA À CICLOADIÇÃO  
1,3-DIPOLAR DE HUISGEN PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS HÍBRIDOS  
PERILIL-DIHIDROPIRIMIDINONAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Vinícius Vendrusculo  
Orientador: Prof. Dr. Dennis Russowsky

Porto Alegre, julho de 2016

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

VINÍCIUS VENDRUSCULO

**REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI ACOPLADA À CICLOADIÇÃO  
1,3-DIPOLAR DE HUISGEN PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS HÍBRIDOS  
PERILIL-DIHIDROPIRIMIDINONAS**

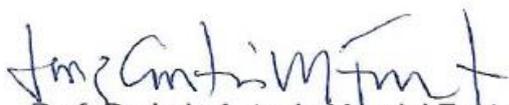
Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Dennis Russowsky  
Orientador

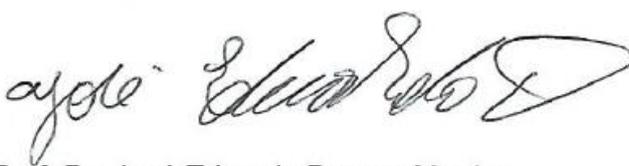
Porto Alegre, julho de 2016

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (07/2014) e (07/2016), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Dennis Russowsky. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**



Prof. Dr. Luiz Antonio Mazzini Fontoura



Prof. Dr. José Eduardo Damas Martins



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider



Prof. Dr. Dennis Russowsky



Vinícius Vendrusculo

*Esta Dissertação é dedicada às minhas tias Margarete e Reci, e ao tio Bruno (in memoriam). O sofrimento que passaram ao serem vitimados pelo câncer, e o vazio deixado naqueles que os amavam são grandes motivações na busca por alternativas mais eficientes e menos agressivas no tratamento do câncer.*

*Dedico esta dissertação também à minha esposa Lisilene, e a meus pais Daltro e Sirlei, sem os quais eu nunca teria chegado até aqui.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida, por me dar forças e fé para seguir em frente, sempre iluminando minhas escolhas e meus caminhos. Sem Ele, nada do que eu fizesse teria sentido.

À Lisilene, minha amada esposa, por sempre me incentivar e desafiar a seguir em frente. Por todo amor e apoio, por compreender meus momentos de stress e ausência, e por acreditar e realizar este sonho junto comigo.

Aos meus pais Daltro e Sirlei, por me proporcionarem um família feliz e amorosa desde pequeno, o que com certeza reflete hoje em minha vida e em meus estudos. Por todo apoio, mesmo sem entender exatamente do que se tratava, e também por todos os lanches e caronas durante este período.

À minha irmã Michele, aos meus avós, a minha família e meus amigos, pelo apoio e incentivo, e por entenderem meus momentos de ausência em tantas ocasiões especiais.

Aos meus amigos da Corsan, Mauro, Nilmar, Carlos, Gilnei, Edson, Rogério, e Eduardo, por ajudarem sempre que possível com trocas de turno para que eu pudesse frequentar as aulas. Também ao ex-chefe e amigo Fernando Orth, pelo incentivo, e por sempre tentar ajudar meus estudos na confecção das escalas.

Ao Instituto de Química e ao PPGQ – UFRGS, por ter proporcionado toda infraestrutura para meus estudos e a realização deste trabalho.

À CAPES, ao CNPq e à Fapergs pelo auxílio financeiro.

À Cientec por fornecer a estrutura para a realização de parte das reações.

Aos técnicos do IQ, Joyce, Fabiana, Alexsandro e Larissa, e aos bolsistas Renata, Alessandro e Giovanni, por toda ajuda na realização dos experimentos de caracterização dos compostos.

Aos professores do IQ – UFRGS, pelas ótimas aulas e trocas de experiências, as quais me agregaram muito conhecimento, e me ajudaram a entender melhor o que é pesquisa.

Ao professor Paulo Henrique Schneider pela permissão para o uso do Espectrômetro de IR-ATR, e à Virgínia por toda atenção e instrução sobre a operação do mesmo.

Às minhas *teachers* Marina e Ana Laura, por toda paciência e disponibilidade durante minhas aulas de inglês, que me possibilitaram compreender toda literatura necessária para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas e amigos Eduardo, Vanessa, Esthefani, Ingrid, Marcela, Brenda, Filipe, Bruna, Diego, Vinícius, Herbert e Gisele, por todo aprendizado, conversas descontraídas e trocas de experiências. Em especial à Carol, com quem aprendi muito sobre pesquisa e síntese orgânica, e que tantas vezes esteve disposta a parar o que estava fazendo para me ajudar.

À Vanessa por ceder as DHPMs 72a-d usadas na síntese dos híbridos.

À Mariana por toda a parceria, troca de ideias e ótimo trabalho realizado neste quase um ano que trabalhamos juntos. Sempre disposta a ajudar com muito comprometimento e pró-atividade.

Ao professor, amigo e mentor Luiz Mazzini, por ter instigado em mim o gosto pela química orgânica e pelo ramo acadêmico, por todo incentivo, paciência e atenção que sempre dedicou a mim. Seu papel foi muito importante para que eu pudesse chegar até aqui.

Ao orientador e amigo Dennis, por todo aprendizado proporcionado neste período, pela parceria, pela experiência transmitida e pelas longas conversas, seja sobre pesquisa, química, postura acadêmica ou assuntos mais descontraídos. Seus ensinamentos foram fundamentais para meu desenvolvimento como pós-graduando, e para que os resultados fossem atingidos nesta pesquisa. Muito obrigado.

## PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO

### Resumos em congressos:

**1)** Vendrusculo, V., Russowsky, D., Fontoura, L. A. M. *“Reações tipo click como estratégia para a síntese de compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas.”* XXII Encontro de Química da Região Sul, **2015**, Joinville, Santa Catarina.

**2)** Vendrusculo, V., Cecílio, M. S., Souza, V. P., Fontoura, L. A. M., Russowsky, D. *“Síntese de compostos híbridos Perilil-Dihidropirimidinonas através da reação de Huisgen com formação de anéis 1,2,3-triazólicos.”* 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2016**, Goiânia, Goiás.

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

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. FÁRMACOS MULTIFUNCIONAIS E COMPOSTOS HÍBRIDOS.....	1
1.2. AS REAÇÕES MULTICOMPONENTE .....	6
1.2.1. As Reações Multicomponente e a Busca pela Síntese Ideal.....	6
1.2.2. Reações Multicomponente – uma visão geral .....	9
1.2.2.1. A Reação de Passerini .....	10
1.2.2.2. A Reação de Ugi.....	12
1.3. A REAÇÃO DE BIGINELLI E AS DIIDROPIRIMIDINONAS .....	13
1.3.1. Histórico da Reação .....	13
1.3.2. Mecanismo da Reação de Biginelli.....	15
1.3.3. Modificações na Reação de Biginelli .....	20
1.3.4. As Dihidropirimidinonas .....	21
1.3.4.1. Atividade Biológica das Dihidropirimidinonas .....	21
1.3.4.2. Assimetria nas Dihidropirimidinonas.....	26
1.4. O ÁLCOOL PERÍLICO.....	30
1.5. A CICLOADIÇÃO DE HUISGEN .....	32
1.5.1. <i>Click Chemistry</i> e a Cicloadição de Huisgen .....	32
1.5.2. Mecanismo da Cicloadição de Huisgen.....	33
1.5.3. Os Triazóis em Hibridização Molecular .....	35
2. OBJETIVOS.....	36
2.1. OBJETIVO GERAL.....	36
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	36
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
3.1. PREPARAÇÃO DAS DIIDROPIRIMIDINONAS PROPARGILADAS.....	38
3.1.1. Síntese dos Benzaldeídos oxi-propargilados.....	38
3.1.2. Síntese das Dihidropirimidinonas Propargiladas na Porção Aromática .....	42
3.1.2.1. Síntese de Dihidropirimidinonas Derivadas do Acetoacetato de Etila .....	43

3.1.2.2. Síntese de Dihidropirimidinonas Derivadas da Acetilacetona.....	46
3.1.2.3. Síntese de Dihidropirimidinonas Derivadas da Dimedona.....	49
3.1.3. Síntese das Dihidropirimidinonas Propargiladas na Porção Ceto-éster .....	56
3.2. PREPARAÇÃO DA (S)-PERILIL AZIDA.....	62
3.2.1. Síntese do (S)-Cloreto de Perila.....	63
3.2.2. Síntese da (S)-Perilil Azida a partir do (S)-Cloreto de Perila .....	68
3.3. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-DHPM .....	73
3.3.1. Síntese dos Híbridos Perilil-DHPM 77a-e.....	74
3.3.2. Síntese dos Híbridos Perilil-DHPM 78a-e.....	81
3.3.3. Síntese dos Híbridos Perilil-DHPM 79a-e.....	88
3.3.4. Síntese dos Híbridos Perilil-DHPM 80a-d.....	95
4. CONCLUSÕES.....	103
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	104
REFERÊNCIAS .....	131
ANEXOS.....	140

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Esquema Genérico: Drogas Híbridas e Drogas Quiméricas. ....	2
<b>Figura 2</b> - Drogas híbridas obtidas a partir da berberina e de agentes antioxidantes .....	3
<b>Figura 3</b> - A Quimera de Arezzo - Museu Arqueológico Nacional de Florença.....	4
<b>Figura 4</b> - Quimera Química: Discodermolídeo-Paclitaxel.....	5
<b>Figura 5</b> - Quimera THIQ - Molécula produzida pela combinação das moléculas Colchicina e 2-metóxi-estradiol.....	5
<b>Figura 6</b> - Esquema Pictórico: Reação Multi Etapas x Reação Multicomponente. ....	6
<b>Figura 7</b> - Esquema Genérico: Síntese atual vs síntese ideal .....	7
<b>Figura 8</b> - Representação gráfica do conceito de síntese ideal proposto por Wender.....	8
<b>Figura 9</b> - Bicalutamida, sintetizada via reação de Passerini .....	11
<b>Figura 10</b> - Compostos de interesse biológico detentores do núcleo $\alpha$ -amidoamidas .....	12
<b>Figura 11</b> - Evolução das publicações envolvendo a reação de Biginelli .....	14
<b>Figura 12</b> - Síntese das DHPMs sob catálise ácida. Intermediários de reação propostos por diferentes autores.....	16
<b>Figura 13</b> - Compostos isolados análogos aos intermediários anteriormente propostos por Kappe.....	18
<b>Figura 14</b> - Espectro de massas (ESI-MS) captado diretamente do meio reacional da reação de Biginelli.....	19
<b>Figura 15</b> - Dihidropiridina e Dihidropirimidinona. ....	21
<b>Figura 16</b> - Estruturas de DHPMs biologicamente ativas. ....	22
<b>Figura 17</b> - Estruturas do antimitótico Monastrol e seus análogos. ....	22
<b>Figura 18</b> - Fuso mitótico visualizado através de microscopia de fluorescência. Cromátídeas podem ser visualizadas em azul, e microtúbulos em vermelho. ....	23
<b>Figura 19</b> - Fuso mitótico visualizado através de microscopia de fluorescência.....	24
<b>Figura 20</b> - Fuso mitótico visualizado através de microscopia de fluorescência.....	24
<b>Figura 21</b> - Moléculas híbridas a partir de Dihidropirimidinonas.....	26
<b>Figura 22</b> - Enantiômeros <i>R</i> e <i>S</i> de uma DHPM. ....	27
<b>Figura 23</b> - DHPM formadas a partir do ( <i>R</i> ) - gliceraldeído 2,3-acetonídeo.....	27
<b>Figura 24</b> - Complexos catalisador-substrato parcialmente impedidos, indutores de enantioseletividade na formação das DHPMs. ....	28

<b>Figura 25</b> - Complexo catalisador-substrato indutor de enantioseletividade na formação das DHPMs catalisada por uma tioureia quiral.....	29
<b>Figura 26</b> - Complexo catalisador-auxiliar quiral-substrato indutor de enantioseletividade na formação das DHPMs.. .....	29
<b>Figura 27</b> - Isopreno (molécula base dos terpenos), e os terpenos Mentol e Álcool Perílico.	31
<b>Figura 28</b> - Biomoléculas detentoras do núcleo perilil com atividades biológicas.....	31
<b>Figura 29</b> - Compostos híbridos que utilizam 1,2,3-triazóis como <i>linker</i> .....	35
<b>Figura 30</b> - Representação esquemática da hibridização a ser realizada. ....	36
<b>Figura 31</b> - Processos de hibridização a serem realizados. ....	37
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>61a</b> . ....	40
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>61a</b> . ....	40
<b>Figura 34</b> - Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr) do composto <b>61a</b> . ....	41
<b>Figura 35</b> - Sinais de RMN <sup>1</sup> H na região dos hidrogênios aromáticos – diferentes padrões de substituição. ....	42
<b>Figura 36</b> - Compostos 1,3-dicarbonílicos utilizados na síntese das DHPMs. ....	43
<b>Figura 37</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) do composto <b>65d</b> . ....	45
<b>Figura 38</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO) do composto <b>65d</b> . ....	45
<b>Figura 39</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto <b>65d</b> . ....	46
<b>Figura 40</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) do composto <b>66b</b> . ....	48
<b>Figura 41</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, DMSO) do composto <b>66b</b> .....	48
<b>Figura 42</b> - Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr) do composto <b>66b</b> . ....	49
<b>Figura 43</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) do composto <b>67c</b> . ....	51
<b>Figura 44</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO) do composto <b>67c</b> . ....	51
<b>Figura 45</b> - Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr) do composto <b>67c</b> . ....	52
<b>Figura 46</b> - Composto 1,8-dioxo-octahidroanteno. ....	52
<b>Figura 47</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) do composto <b>68</b> . ....	53
<b>Figura 48</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) do composto <b>72b</b> . ....	58
<b>Figura 49</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO) do composto <b>72b</b> . ....	59
<b>Figura 50</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto <b>72b</b> . ....	60
<b>Figura 51</b> - Região dos hidrogênios aromáticos dos espectros de <sup>1</sup> H RMN dos compostos <b>72b</b> e <b>72d</b> .....	61
<b>Figura 52</b> - Região dos carbonos aromáticos do espectro de <sup>13</sup> C RMN do composto <b>72d</b> ..	62

<b>Figura 53</b> - Constantes de acoplamento dos espectros de $^{13}\text{C}$ RMN dos compostos Fluorbenzeno <b>73</b> e DHPM <b>72d</b> .	62
<b>Figura 54</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>74</b> .	64
<b>Figura 55</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>74</b> .	65
<b>Figura 56</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto <b>74</b> .	66
<b>Figura 57</b> - Estruturas de ressonância as (S)-perilil azida <b>75</b> .	69
<b>Figura 58</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>75</b> .	70
<b>Figura 59</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>75</b> .	70
<b>Figura 60</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto <b>75</b> .	71
<b>Figura 61</b> - (S)-perilil azida e possível subproduto formado.	72
<b>Figura 62</b> - Comparativo: Espectro de RMN $^1\text{H}$ da (S)-perilil azida vs espectro simulado no software ChemDraw Ultra do subproduto proposto <b>76</b> .	72
<b>Figura 63</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>77a</b> .	75
<b>Figura 64</b> - Comparativo entre os espectros de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>65a</b> , <b>75</b> e <b>77a</b> .	76
<b>Figura 65</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>77a</b> .	77
<b>Figura 66</b> - Comparativo entre os espectros de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>65a</b> , <b>75</b> e <b>77a</b> .	78
<b>Figura 67</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto <b>77a</b> .	79
<b>Figura 68</b> - Espectro COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do composto <b>77a</b> .	80
<b>Figura 69</b> - Espectro de HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do composto <b>77a</b> .	81
<b>Figura 70</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) do composto <b>78c</b> .	83
<b>Figura 71</b> - Comparativo entre os espectros de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>66c</b> , <b>75</b> e <b>78c</b> .	84
<b>Figura 72</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, DMSO) do composto <b>78c</b> .	85
<b>Figura 73</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto <b>78c</b> .	86
<b>Figura 74</b> - Espectro COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do composto <b>78c</b> .	87
<b>Figura 75</b> - Espectro HSQC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ do composto <b>78c</b> .	88
<b>Figura 76</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) do composto <b>79b</b> .	90
<b>Figura 77</b> - Comparativo entre os espectros de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>69b</b> , <b>75</b> e <b>79b</b> .	91
<b>Figura 78</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, DMSO) do composto <b>79b</b> .	92
<b>Figura 79</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto <b>79b</b> .	93
<b>Figura 80</b> - Espectro COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do composto <b>79b</b> .	94
<b>Figura 81</b> - Espectro HSQC $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ do composto <b>79b</b> .	95
<b>Figura 82</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>80a</b> .	97

<b>Figura 83</b> - Comparativo entre os espectros de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>72a</b> , <b>75</b> e <b>80a</b> . ....	98
<b>Figura 84</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>80a</b> . ....	99
<b>Figura 85</b> - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto <b>80a</b> . ....	100
<b>Figura 86</b> - Espectro COSY $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ do composto <b>80a</b> . ....	101
<b>Figura 87</b> - Espectro HSQC $^{13}\text{C}$ – $^1\text{H}$ do composto <b>80a</b> . ....	102

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Síntese dos benzaldeídos oxi-propargilados <b>61a-e</b> .....	39
<b>Tabela 2</b> - Síntese das DHPMs <b>65a-e</b> .....	44
<b>Tabela 3</b> - Síntese das DHPMs <b>66a-e</b> .....	47
<b>Tabela 4</b> - Síntese das DHPMs <b>67a-e</b> .....	50
<b>Tabela 5</b> - Síntese das DHPMs <b>72a-d</b> .....	57
<b>Tabela 6</b> - Síntese dos híbridos <b>77a-e</b> .....	74
<b>Tabela 7</b> - Síntese dos híbridos <b>78a-e</b> .....	82
<b>Tabela 8</b> - Síntese dos híbridos <b>79a-e</b> .....	89
<b>Tabela 9</b> - Síntese dos híbridos <b>80a-d</b> .....	96

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Reação Tri componente de Passerini. ....	10
<b>Esquema 2</b> - Mecanismo da reação de Passerini. ....	11
<b>Esquema 3</b> - Reação tetracomponente de Ugi. ....	12
<b>Esquema 4</b> - Mecanismo da reação de Ugi. ....	13
<b>Esquema 5</b> - Reação realizada por Pietro Biginelli em 1891.....	14
<b>Esquema 6</b> - Reação genérica Multicomponente de Biginelli.....	15
<b>Esquema 7</b> - Mecanismo proposto por Kappe a partir do íon N-acilimínio .....	17
<b>Esquema 8</b> - Mecanismo da Reação de Biginelli aceito atualmente. ....	20
<b>Esquema 9</b> - Síntese de Dihidroazopirimidinil Carbamidas.....	20
<b>Esquema 10</b> - Síntese de híbridos DHPM – açúcar via formação de acetoacetato de propargila <i>in situ</i> , reação de Biginelli e cicloadição de Huisgen. ....	21
<b>Esquema 11</b> - Mecanismo proposto por Sharpless para a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.....	33
<b>Esquema 12</b> - Mecanismo da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen aceito atualmente. ....	34
<b>Esquema 13</b> - Mecanismo de propargilação dos hidroxibenzaldeídos.....	38
<b>Esquema 14</b> - Mecanismo de formação 1,8-dioxo-octahidroxanteno propargilado. ....	54
<b>Esquema 15</b> - Possíveis caminhos para a formação dos produtos encontrados.....	55
<b>Esquema 16</b> - Reação de Biginelli tetracomponente para obtenção dos compostos <b>72a-d</b> . 57	
<b>Esquema 17</b> - Rota sintética planejada para a obtenção da (S)-perilil azida.....	63
<b>Esquema 18</b> - Esquema de mesilação esperado para o álcool (S)-perílico. ....	63
<b>Esquema 19</b> - Formação do (S)-cloreto de perila via MsCl.....	67
<b>Esquema 20</b> - Formação do cloreto de perila ( <b>74</b> ) via reação de Appel.....	68
<b>Esquema 21</b> - Azidação do cloreto de perila.....	68
<b>Esquema 22</b> - Mecanismo proposto para formação do subproduto <b>76</b> . ....	73
<b>Esquema 23</b> – Síntese dos híbridos Perilil-DHPM <b>77a-e</b> . ....	74
<b>Esquema 24</b> - Síntese dos híbridos Perilil-DHPM <b>78a-e</b> .....	82
<b>Esquema 25</b> - Síntese dos híbridos Perilil-DHPM <b>79a-e</b> .....	88
<b>Esquema 26</b> - Síntese dos híbridos Perilil-DHPM <b>80a-d</b> .....	95

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i> (Reflexão Total Atenuada)
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio Deuterado
DCM	Diclorometano
DHPM	Dihidropirimidinona
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido Deuterado
ESI	Ionização por <i>Electrospray</i>
IV	Espectroscopia de Infravermelho
HRMS	<i>High-resolution Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas de Alta Resolução)
EtOH	Etanol
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LSO	Laboratório de Sínteses Orgânicas
MeOH	Metanol
MFC	<i>Multifunctional Compound</i>
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
N <sub>3</sub>	Radical azido
OEt	Radical etoxila
OMe	Radical metoxila
Pf	Ponto de fusão
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
QTOF	Quadrupolo acoplado a detector por tempo de voo
ppm	Partes por milhão
Rf	Fator de retenção
RMC	Reação Multicomponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TMS	Tetrametilsilano
$\delta$	Deslocamento químico
$\Delta$	Aquecimento
$\lambda$	Comprimento de onda

## RESUMO

Uma estratégia importante no combate a doenças multifatoriais é a síntese de compostos multifuncionais, que pode ocorrer através da hibridização entre diferentes farmacóforos. A cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen trata-se de uma reação entre uma azida e um alcino, formando anéis triazólicos. Esta reação segue os conceitos da *click chemistry*, e é ideal para síntese de moléculas híbridas.

A reação de Biginelli trata-se da ciclocondensação entre um aldeído, um composto 1,3-dicarbonílico e ureia, gerando as Dihidropirimidinonas (DHPM). Esta classe de moléculas têm apresentado atividades antiproliferativa contra células de câncer. O álcool perílico é um composto natural pertencente à família dos terpenos, que também tem demonstrado atividade biológica anticâncer.

Com o intuito de agregar atividades de ambas as classes de compostos, ou ainda encontrar efeitos sinérgicos em relação às suas atividades biológicas, realizou-se a síntese de dezenove novos compostos híbridos Perilil-DHPM.

Primeiramente, foram preparados cinco aldeídos aromáticos propargilados, que foram então utilizados na reação de Biginelli, com três diferentes compostos 1,3-dicarbonilados, produzindo-se quinze DHPMs propargiladas na porção aromática com rendimentos entre 62% e 90%. Também foram realizadas reações de Biginelli tetracomponente utilizando álcool propargílico, que através de uma reação de transesterificação simultânea à reação de Biginelli, gerou mais quatro DHPM, porém desta vez, propargiladas na porção éster da molécula, com rendimentos de 62-70%.

A (S)-Perilil azida foi preparada a partir do álcool (S)-perílico, procedendo-se inicialmente a halogenação do álcool, e em seguida a azidação do cloreto de perila.

Por fim, procedeu-se a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre as DHPMs propargiladas e a (S)-Perilil azida, e os novos compostos híbridos Perilil-DHPM foram obtidos com rendimentos de 67% a 90%.

## ABSTRACT

An important strategy on the treatment of multifactorial diseases is the synthesis of multifunctional compounds which can take place through the hybridization of different pharmacophores. The Huisgen's 1,3-dipolar cycloaddition is a reaction between an alkyne and an azido compound producing a triazole ring. This reaction fits perfectly in the concept of click chemistry and it is ideal to synthesize hybrid molecules.

The Biginelli's reaction is a cyclocondensation of an aldehyde, a 1,3-dicarbonylated compound and urea that results in the formation of dihydropyrimidinones (DHPM). This class of molecules has showed good activity against cell cancer lines. The Perillyl Alcohol is a natural compound that also has demonstrated antitumoral activity.

Aiming to aggregate the activities of both classes of compounds or still find synergic effects related to biological activity, the synthesis of nineteen new hybrid compounds Perillyl-DHPM has been done.

At first, five propargylated aromatic aldehydes were prepared, and used in the Biginelli's reaction with three different 1,3-dicarbonylated compounds generating fifteen aromatic-propargylated DHPMs with yields from 62 to 90%. Tetracomponent Biginelli's reactions were also carried out using propargylic alcohol that, through a simultaneous transesterification reaction, generated four keto-ester-propargylated DHPMs with yields from 62 to 70%.

The (S)-perillyl azide was prepared from the (S)-perillyl alcohol through its halogenation followed by the azidation of the perillyl chloride.

The last step was the Huisgen's 1,3-dipolar cycloaddition between the propargylated DHPMs and the (S)-perillyl azide. The new hybrid compounds were obtained with yields from 67% to 90%.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. FÁRMACOS MULTIFUNCIONAIS E COMPOSTOS HÍBRIDOS

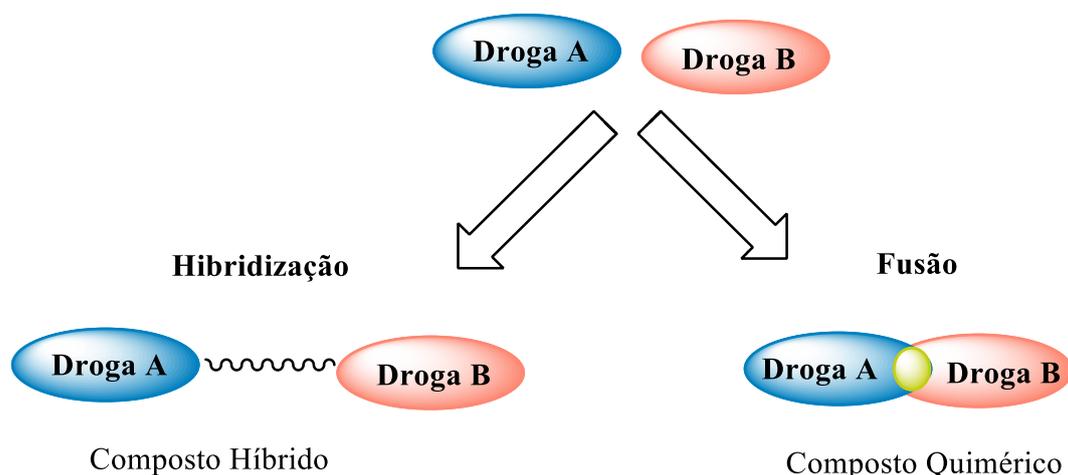
A indústria farmacêutica moderna tem enfrentado desafios sem precedentes, no que diz respeito ao desenvolvimento de novas drogas. Embora o valor gasto neste tipo de pesquisa tenha dobrado desde 1991, a aprovação de novas drogas caiu em 50% no mesmo período. Considerando que a maioria das doenças humanas envolvem múltiplos fatores patogênicos, a queda no desenvolvimento de novas drogas pode ser atribuída, em parte, ao “*one-drug-one-target paradigm*”, o qual se trata do desenvolvimento de uma droga com o intuito de que ela aja apenas em um determinado alvo molecular.<sup>1</sup> Soma-se a isto o fato de que muitos tratamentos tradicionais para doenças multifatoriais, utilizando um único medicamento, provaram serem ineficientes, devido à incapacidade da droga para agir em locais diferentes do organismo.<sup>2</sup>

Alternativamente, o uso de coquetéis de drogas representa um avanço. Entretanto, vários inconvenientes associados aos severos efeitos colaterais, e à baixa adesão dos pacientes impedem seu uso indiscriminado.<sup>3</sup> Para contornar este problema, tem sido postulada uma nova concepção para os fármacos, na qual objetiva-se criar uma “*entidade química única*” com múltiplas atividades biológicas associadas.<sup>4</sup> Na busca por estas estruturas, o objetivo passa a ser encontrar moléculas que possam atuar sobre variados alvos ou receptores moleculares, e não mais sobre apenas um, sendo esta a chamada “*one-compound-multiple-targets strategy*”<sup>1,5</sup>.

Moléculas com capacidade de atuar em mais de um alvo molecular são denominadas “*drogas multifuncionais*” (MFC – *Multifunctional compounds*), e têm trazido resultados promissores no que se refere à melhora do potencial terapêutico com efeitos sinérgicos e também com minimização de efeitos colaterais. Também se pode destacar o menor risco de interação droga-droga, em relação aos coquetéis de fármacos.<sup>3,6</sup> A multifuncionalidade destas moléculas surge como resultado da integração de substâncias químicas poli funcionalizadas.<sup>3,5</sup>

Para ter-se acesso a tais compostos, faz-se necessário o uso de estratégias capazes de unir duas estruturas com diferentes atividades em uma única entidade química. Neste contexto, pode-se destacar a estratégia química de hibridização molecular, a qual se trata de um processo de modificação estrutural, no qual se une dois compostos biologicamente ativos, criando-se uma conexão estável entre eles, normalmente, através da formação de uma ligação covalente, obtendo-se uma nova molécula híbrida, que mantenha a porção desejada dos compostos originais. Vale a pena destacar também a Bioconjugação, que é uma espécie de Hibridização, entretanto, recebe este nome específico por tratar-se da união de duas ou mais biomoléculas.<sup>7,8</sup>

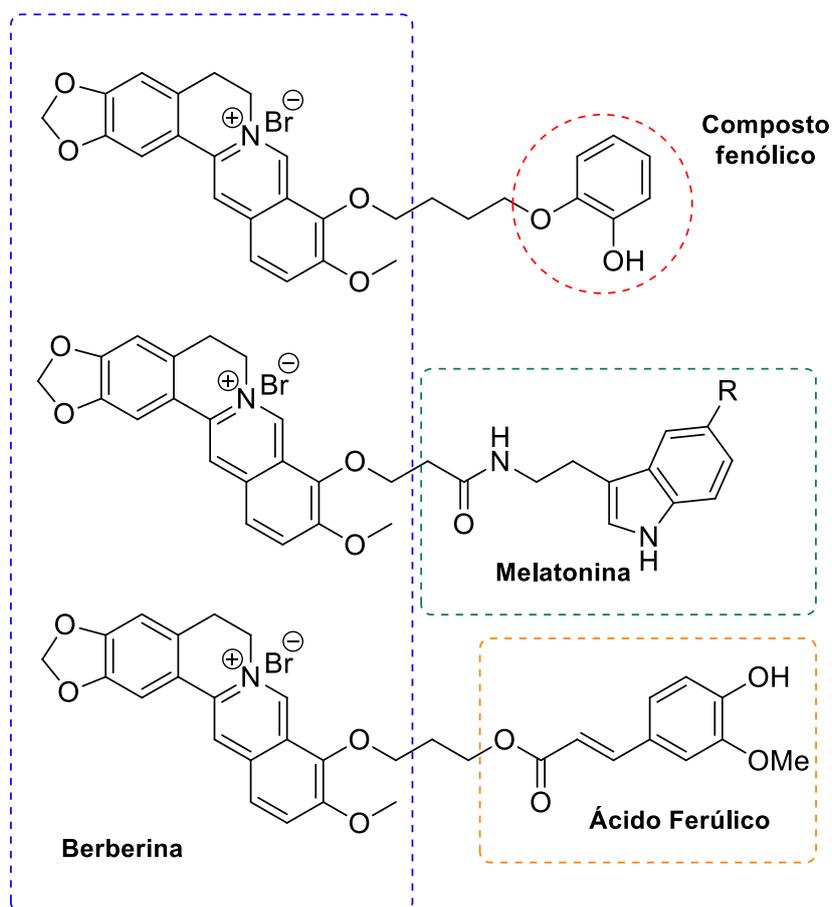
Os MFCs são classificados como Drogas Híbridas ou Drogas Quiméricas. As Drogas Híbridas são projetadas segundo conceitos de hibridização em Química Medicinal,<sup>6</sup> em que duas ou mais drogas com diferentes atividades são ligadas através de uma conexão estável ou metabolizável (*Linker*). Neste caso, as estruturas químicas das moléculas originais permanecem essencialmente as mesmas. Já as substâncias chamadas de Drogas Quiméricas são projetadas a partir da fusão de dois ou mais farmacóforos de diferentes moléculas, formando uma estrutura única que guarda apenas partes das estruturas das moléculas originais (Figura 1).<sup>6,9</sup>



**Figura 1** - Esquema Genérico: Drogas Híbridas e Drogas Quiméricas.

Embora ambos os tipos de MFCs (híbridos e quiméricos) tenham suas próprias vantagens e desvantagens, a ideia central da associação de dois farmacóforos é de aumentar a potência de ambos e/ou reduzir sua dosagem.<sup>10</sup>

Recentemente, o conceito de hibridização molecular foi aplicado à berberina, um composto natural capaz de inibir as enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, sendo assim usada no tratamento do mal de Alzheimer. Sabe-se que, além da inibição destas enzimas, outra estratégia para o tratamento da mesma doença é a utilização de agentes antioxidantes que desaceleram a degeneração das células atingidas. Tendo em mente a estratégia de formação de compostos multifuncionais, Jiang e colaboradores realizaram a conjugação da berberina com poderosos agentes antioxidantes, conforme a figura 2.<sup>3</sup>



**Figura 2** - Drogas híbridas obtidas a partir da berberina e de agentes antioxidantes.

Os três compostos híbridos acima mostraram um aumento na capacidade inibitória sobre as enzimas, e aumento do poder antioxidante, em relação às moléculas originais, encaixando-se perfeitamente nos objetivos propostos para a síntese de MFC.<sup>3,11</sup>

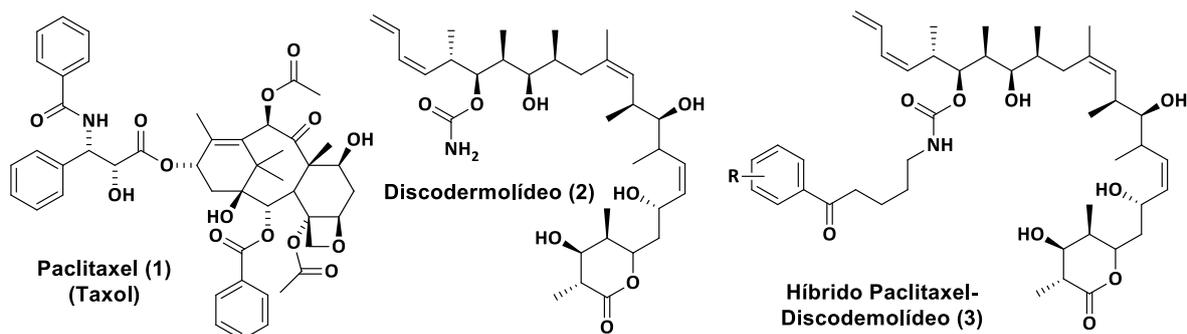
A segunda abordagem para a síntese de MFC é a síntese de compostos quiméricos. A palavra quimera representa uma composição constituída de elementos ilógicos ou contraditórios, algo formado por partes de elementos independentes, que juntos, não representam nenhum deles em sua totalidade. Na mitologia grega, a quimera é representada por um animal com cabeça de leão, corpo de cabra, e cauda de serpente.<sup>12</sup>



**Figura 3** - A Quimera de Arezzo - Museu Arqueológico Nacional de Florença.

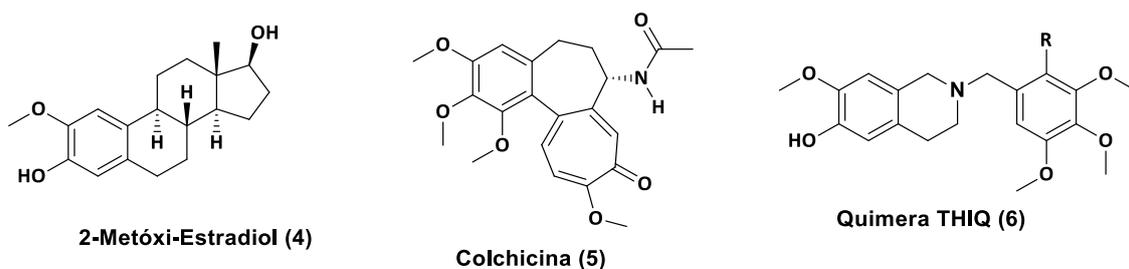
Na concepção química, uma Quimera é uma molécula formada por partes de outros compostos, que seja capaz de agregar as propriedades individuais de cada estrutura, ou ainda desenvolver propriedades novas. Este conceito tem sido utilizado na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos direcionados a vários tipos de enfermidades.<sup>9</sup>

Recentemente, Amos Smith e colaboradores<sup>13</sup> procederam a síntese do composto quimérico Discodermolídeo-Paclitaxel (**3**), através de uma conexão amida. O paclitaxel (**1**) é um inibidor da mitose utilizado na quimioterapia. Foi isolado a partir da casca de *Taxus brevifolia* (Teixo do Pacífico) e é comercializado sob o nome de Taxol. O Discodermolideo (**2**) é um policetideo natural com potente atividade antitumoral, isolado a partir da *Discodermia*, uma esponja marinha nativa do Mar do Caribe. Estudos realizados por Amos Smith sobre atividade antiproliferativa do híbrido demonstraram ser este cerca de oito vezes mais potente do que cada molécula original isolada, mostrando um efeito sinérgico para o novo fármaco (Figura 4).



**Figura 4 -** Quimera Química: Discodermolídeo-Paclitaxel.

Outro exemplo pode ser visualizado no trabalho de Potter e colaboradores,<sup>14</sup> onde fragmentos dos inibidores da repolimerização de  $\alpha$ - e  $\beta$ -Tubulina, o 2-Metóxi-Estradiol (4) e a Colchicina (5) são unidos para a formação da Quimera THIQ (6) (Figura 5).



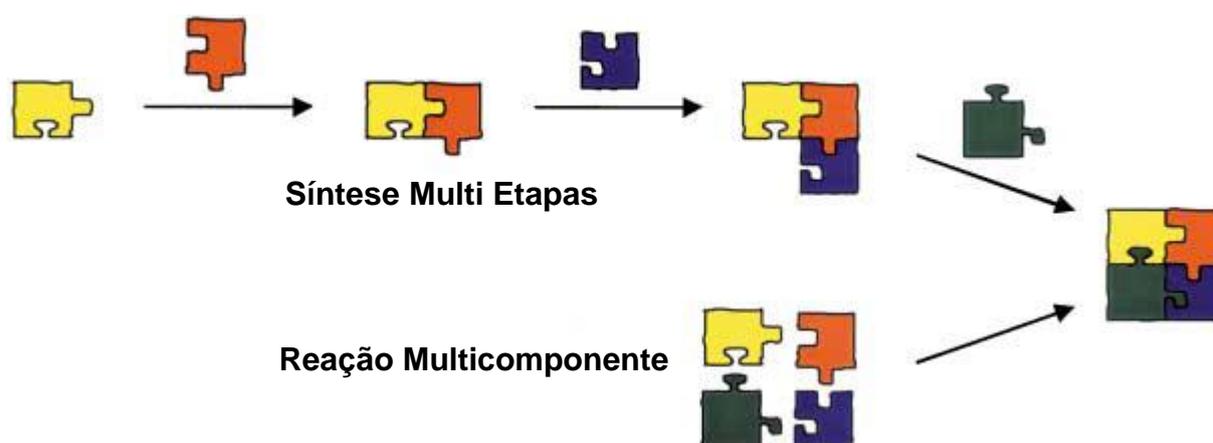
**Figura 5 -** Quimera THIQ - Molécula produzida pela combinação das moléculas Colchicina e 2-metóxi-estradiol.

Sabe-se que o 2-metóxi-estradiol é um excelente inibidor de repolimerização, porém, sua utilização via oral é limitada, devido ao seu nível de toxicidade. Algumas quimeras sintetizadas neste trabalho demonstraram características promissoras, uma vez que apresentaram pronunciada atividade antiproliferativa contra células de câncer, porém, não foram detectados sinais de toxicidade aparentes, o que representou uma melhora em relação ao seu precursor.<sup>14</sup>

Embora os MFC sejam promissores, geralmente são moléculas complexas, que podem apresentar consideráveis dificuldades em sua síntese multi-etapas, tornando-se compostos de difícil obtenção. Uma boa estratégia para contornar este problema é a utilização de reações multicomponentes para a construção destes blocos estruturais.<sup>15</sup>

## 1.2. AS REAÇÕES MULTICOMPONENTE

Reações Multicomponente (RMC) podem ser definidas como reações onde três ou mais reagentes são postos a reagir em um mesmo vaso reacional, dando origem a um novo produto que contém porções dos reagentes, e onde a maioria dos átomos dos reagentes pode ser encontrada nos produtos. A Figura 6 ilustra comparativamente o processo de síntese em várias etapas com o processo multicomponente.<sup>16,17</sup>



**Figura 6** - Esquema Pictórico: Reação Multi Etapas x Reação Multicomponente.

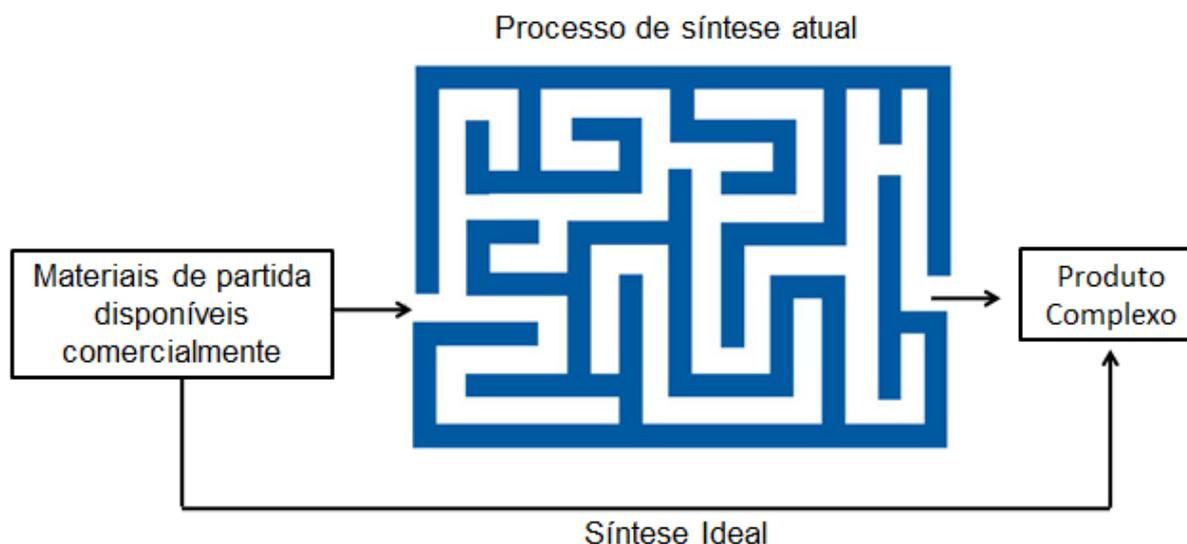
Devido à sua concepção, as RMC possuem um grande potencial para atuar na busca de muitos paradigmas perseguidos pela síntese orgânica, baseados em conceitos de eficiência sintética.<sup>18</sup>

### 1.2.1. As Reações Multicomponente e a Busca pela Síntese Ideal

A síntese orgânica busca constantemente aprimorar seus processos, objetivando encontrar maneiras mais simples, eficientes e econômicas de sintetizar compostos. Dentre os conceitos de eficiência sintética propostos, pode-se destacar o conceito de síntese ideal, proposto por Hendrickson, em 1975:<sup>19</sup>

*“Criação de uma molécula complexa, em uma sequência de etapas reacionais construtivas, que não envolvam refuncionalizações de intermediários, e leve diretamente à molécula alvo, não apenas a seu esqueleto, mas uma molécula com todas as funcionalidades desejadas.”<sup>19</sup>*

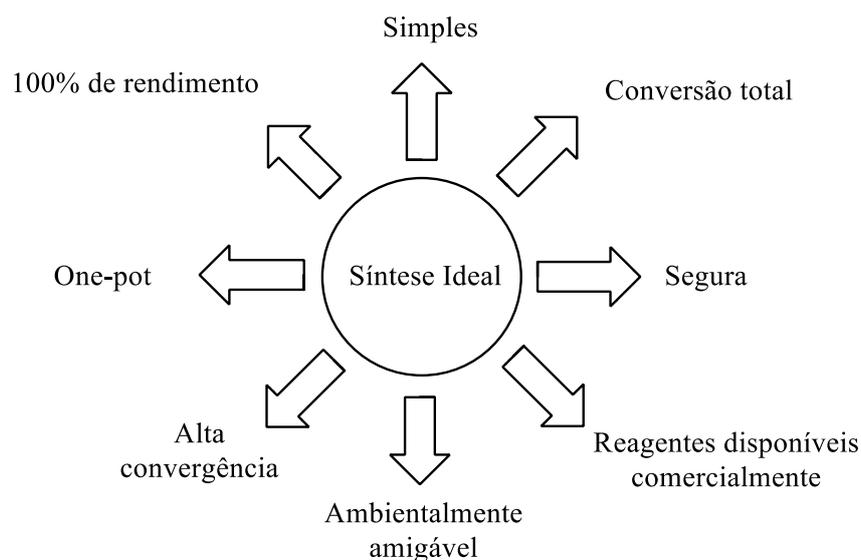
Este processo pode ser visualmente comparado aos processos de síntese clássica, observando-se a figura 7.<sup>19</sup>



**Figura 7** - Esquema Genérico: Síntese atual vs síntese ideal

Sabe-se que a busca por este processo é um grande desafio, e embora ele não seja comumente alcançado, a síntese orgânica tem caminhado rumo à aproximação deste paradigma, procurando processos que possam reunir o maior número de características possíveis em direção à síntese ideal, como as RMC.<sup>20</sup>

A utilização de RMCs permite a produção de uma variedade de moléculas de uma maneira seletiva, econômica, com reduzido número de processos e ecologicamente favorável, reunindo diversas características do conceito de síntese ideal proposto por Wender em 1997, resumido na figura 8.<sup>18,20</sup>



**Figura 8** - Representação gráfica do conceito de síntese ideal proposto por Wender.

A principal vantagem da síntese multicomponente está relacionada com a simplicidade técnica na sua execução, e a consequente diminuição do número de etapas no processo de síntese, trazendo benefícios do ponto de vista econômico e ambiental. Esta metodologia tem produzido avanços significativos na Química Combinatória, uma vez que normalmente, todos os reagentes podem ser modificados, permitindo a construção de bibliotecas de compostos com grande variabilidade estrutural, simplificando o processo de descoberta de novos produtos com interesse biológico, e sua produção em larga escala.<sup>18</sup>

As MCRs também se inserem dentro do conceito geral de Economia Atômica desenvolvido por Trost, o qual objetiva que o maior número possível de átomos dos reagentes esteja presente no produto,<sup>21</sup> que inspiraria o conceito da “Síntese Ideal” (uma única etapa e 100% de rendimento), já citado anteriormente.<sup>18,22</sup> Outro conceito no qual as MCRs se encaixam é o de Economia de Etapas, onde busca-se simplificar as estruturas de compostos bioativos conhecidos, procedendo-se a síntese de uma molécula que mantenha seu núcleo bioativo, mantendo-se assim sua atividade (ou melhorando-a), porém evitando a necessidade de diversas etapas para a síntese de um composto demasiadamente complexo (síntese de quimeras químicas).<sup>23</sup>

Paralelamente, pode-se citar ainda o conceito de Economia Oxi-Redutiva também desenvolvido como parâmetro de avaliação da eficiência de processos de

sínteses totais.<sup>24</sup> Ainda se faz necessário mencionar o processo *One Pot* ou *Síntese One Pot*, que quimicamente, refere-se ao processo no qual uma sequência de processos químicos ocorrem ordenadamente em um único vaso reacional, economizando tempo e recursos, além de minimizar perdas em processos por transferência, e proporcionar uma menor geração de resíduos reacionais. Ao utilizar-se esta estratégia, elimina-se também a necessidade de purificação de intermediários reacionais estáveis, além de permitir a utilização de intermediários que não podem ser isolados.<sup>15,25</sup>

Baseado nestes paradigmas de eficiência, Clark sugeriu recentemente o conceito de *Pot Economy* (PASE – *Pot, Atom & Step Economy*), processo definindo como uma “síntese orgânica total multi-etapas, multi-reacional e em um único recipiente de reação”.<sup>26</sup> Este novo e ambicioso paradigma de eficiência tem sido perseguido desde 2009,<sup>27</sup> e foi definitivamente alcançado em 2011 por Hayashi e colaboradores na síntese *One Pot Tetracomponente* do ABT-341, um inibidor seletivo da enzima Dipeptidil Peptidase IV (DPP4),<sup>28</sup> que atua na desativação de hormônios reguladores da glicose, e que tem se mostrado eficiente no combate ao Diabetes - Tipo 2.<sup>29</sup>

De posse dos conceitos de idealidade acima, pode-se afirmar que as RMC trazem uma grande contribuição na busca por processos sintéticos mais eficientes. Embora dificilmente se chegue a “idealidade” proposta, as RMC geralmente possuem diversas vantagens quando comparadas às sínteses lineares para os mesmos compostos.<sup>19</sup>

### 1.2.2. Reações Multicomponente – uma visão geral

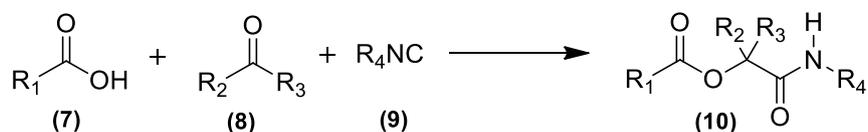
A primeira RMC foi descrita em 1851, porém, os químicos não perceberam a grande utilidade deste recurso naquela época. Elas começaram a ganhar importância na síntese orgânica mais de 100 anos depois, quando Ugi descobriu a reação tetracomponente batizada em sua homenagem. Muitas RMC já foram descritas, desde as clássicas reações tri componente, até complexas reações octa-componentes. Há também a possibilidade de unirem-se duas reações multicomponente compatíveis, criando-se uma RMC de maior ordem.<sup>18,30</sup>

As RMC são ainda subdivididas em dois grupos: as RMC baseadas em isocianetos, e as não baseadas em isocianetos. Tal classificação ocorre devido à reatividade singular dos isocianetos, já que estes formam a única classe de compostos orgânicos estáveis com carbono bivalente, o que levou ao desenvolvimento de uma gama de RMC que os utilizam.<sup>30</sup>

Para exemplificar as RMC, podem-se citar algumas das mais famosas: as reações tri componente de Passerini, tetracomponente de Ugi e o objeto deste trabalho, a reação tri componente de Biginelli, a qual será dado destaque, com um maior detalhamento de sua história e mecanismos.<sup>30</sup>

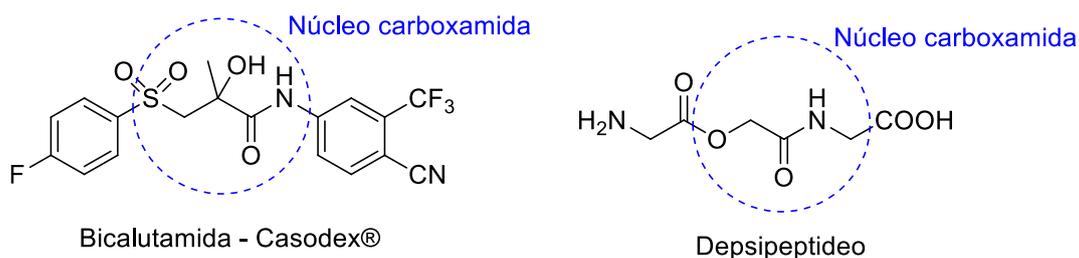
### 1.2.2.1. A Reação de Passerini

Em 1921, Mário Passerini desenvolveu uma reação entre três componentes, um ácido carboxílico (7), um aldeído ou cetona (8), e um isocianeto (9), obtendo como produto uma  $\alpha$ -aciloxicarboxamida (10), conforme o esquema 1.<sup>31</sup>



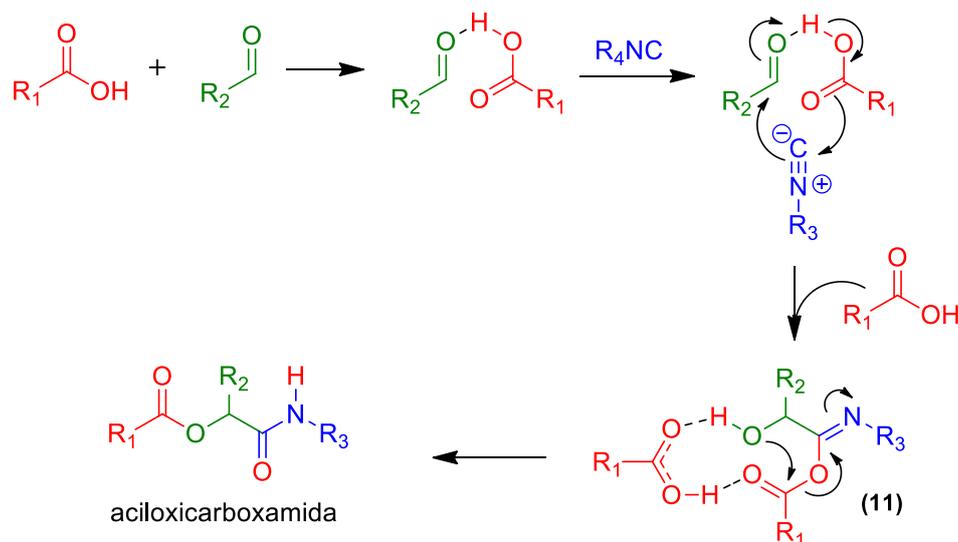
**Esquema 1** - Reação Tri componente de Passerini.

Posteriormente, esta reação foi batizada com o nome de seu criador, e tornou-se um importante membro do grupo de RMC baseadas em isocianetos. Ela tem sido largamente utilizada na síntese de famílias de compostos potencialmente bioativos, especialmente pelas características peptidomiméticas das  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas, que também são encontradas em diversas estruturas de moléculas naturais. Dentre os compostos naturais que apresentam o núcleo das  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas, destacam-se os depsipeptídeos, os quais têm mostrado promissora atividade antifúngica, antibacteriana, antiviral e anti-inflamatória.<sup>32</sup> Já, um dos exemplos mais conhecidos de compostos sintéticos é a bicalutamida, comercialmente chamada de Casodex®, um poderoso agente no combate ao câncer de próstata, sintetizado via reação de Passerini assistida por tetracloreto de titânio.<sup>33</sup>



**Figura 9** - Bicalutamida, sintetizada via reação de Passerini.

Assim como ocorre em outras RMC, o mecanismo da reação de Passerini é discutido até hoje. Diversas investigações mecanísticas foram realizadas, levando a diferentes sugestões, contudo, a proposta mais plausível e amplamente aceita na literatura, é a da ocorrência de um mecanismo não iônico, onde a formação do imidato (**11**) ocorre de forma concertada, e a formação do produto se dá através da transacilação intramolecular do intermediário imidato formado. Recentemente, foi relatado por Maeda et al que uma segunda molécula de ácido seria necessária para o término da reação, funcionando como catalisador do rearranjo de Mumm, e possibilitando assim, a formação do produto, conforme demonstrado no esquema 2.<sup>34</sup>

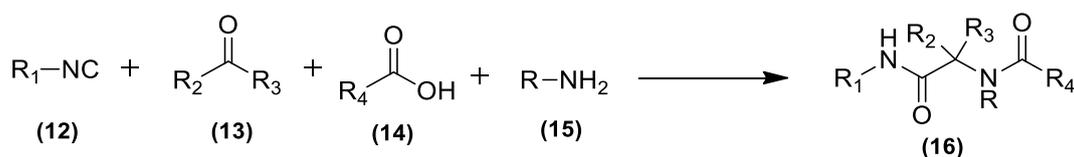


**Esquema 2** - Mecanismo da reação de Passerini.

Geralmente, esta reação é de manipulação extremamente simples, gerando produtos de fácil purificação. Ela pode ainda sofrer variações estruturais e mecanísticas, aumentando ainda mais seu escopo de atuação.<sup>34</sup>

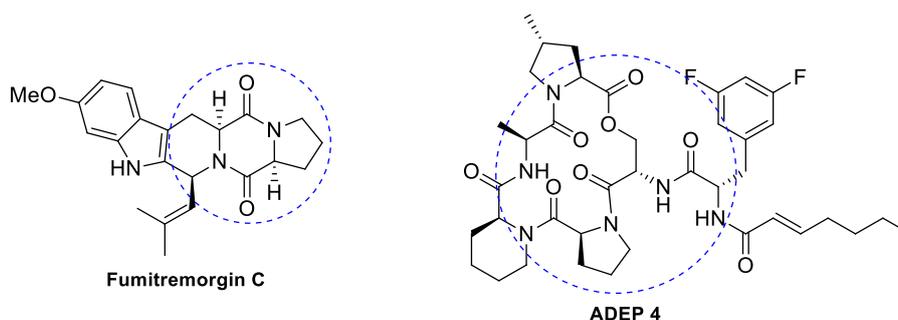
### 1.2.2.2. A Reação de Ugi

Em 1959, Ivar Ugi e colaboradores descreveram uma reação de condensação de quatro componentes: um isocianeto (**12**), um oxo-componente (como aldeídos ou cetonas, **13**), um ácido carboxílico (**14**) e uma amina primária (**15**), resultando na formação de uma  $\alpha$ -amidoamida (**16**). Mais tarde, esta reação seria chamada de Reação tetracomponente de Ugi, uma das mais importantes RMC já relatadas.<sup>35</sup>



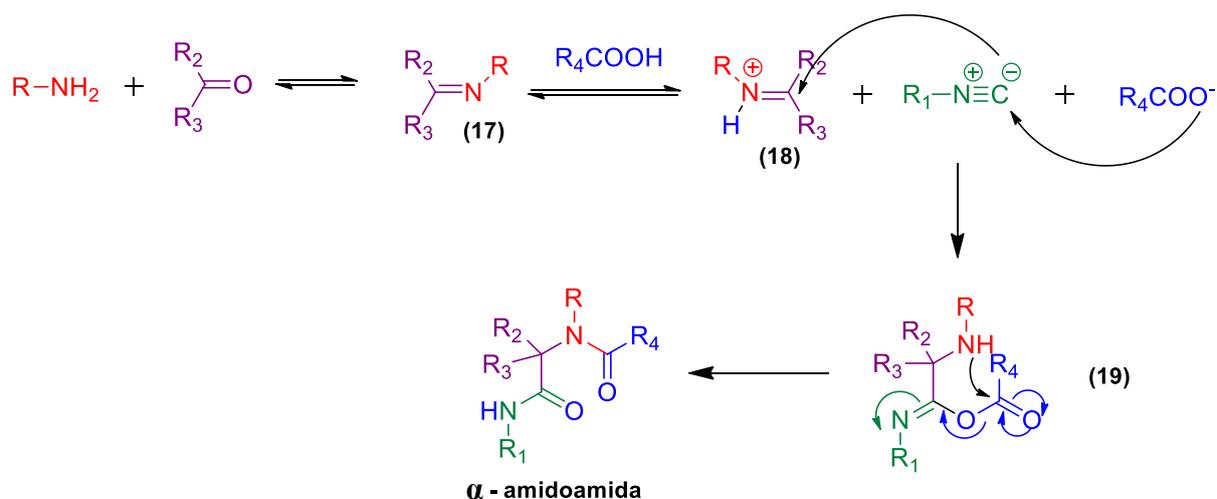
**Esquema 3** - Reação tetracomponente de Ugi.

Analogamente às  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas produzidas na reação de Passerini, as  $\alpha$ -amidoamidas têm despertado grande interesse do ponto de vista da atividade biológica, uma vez que também possuem propriedades peptidomiméticas, além de estarem presentes em diversos compostos naturais. Um exemplo é o Fumitremorgin C, um alcalóide isolado do fungo *aspergillus fumigatus*, com poderosa atividade contra o câncer de mama.<sup>33</sup> Já o composto ADEP 4 é de origem sintética, obtido via reação de Ugi (juntamente de outras etapas), e demonstra pronunciada atividade antibacteriana.<sup>36</sup>



**Figura 10** - Compostos de interesse biológico detentores do núcleo  $\alpha$ -amidoamidas.

A reação de Ugi acontece via um mecanismo iônico, afirmação feita em virtude de a reação ser acelerada em solventes próticos. Na primeira etapa, ocorre a formação de uma imina (**17**) entre a amina e o aldeído, que na sequência, é protonado pelo ácido carboxílico, formando o íon imínio (**18**). Paralelamente, o ânion carboxilato adiciona-se ao isocianeto, que por sua vez, ataca o intermediário imínio. Por fim, após uma acilação intramolecular do intermediário (**19**), conhecida como rearranjo de Mumm, forma-se o produto.<sup>37</sup>



**Esquema 4 - Mecanismo da reação de Ugi.**

Recentemente, este mecanismo originalmente proposto por Ugi foi questionado por estudos teóricos,<sup>38</sup> porém, logo em seguida, a proposta de Ugi foi reafirmada por um estudo mecanístico realizado utilizando-se de análises de espectrometria de massas do meio reacional, durante o curso da reação.<sup>37</sup>

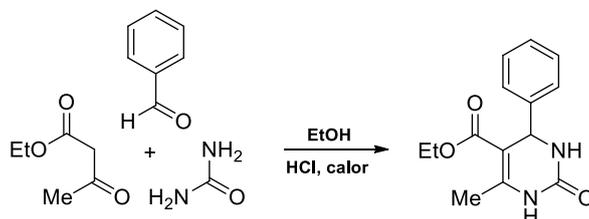
Esta reação pode ainda ser submetida a diversas variações, ou ainda acoplamentos com outras RMC, com o intuito de obterem-se compostos mais complexos com operações laboratoriais simples.<sup>30</sup>

### 1.3. A REAÇÃO DE BIGINELLI E AS DIIDROPIRIMIDINONAS

#### 1.3.1. Histórico da Reação

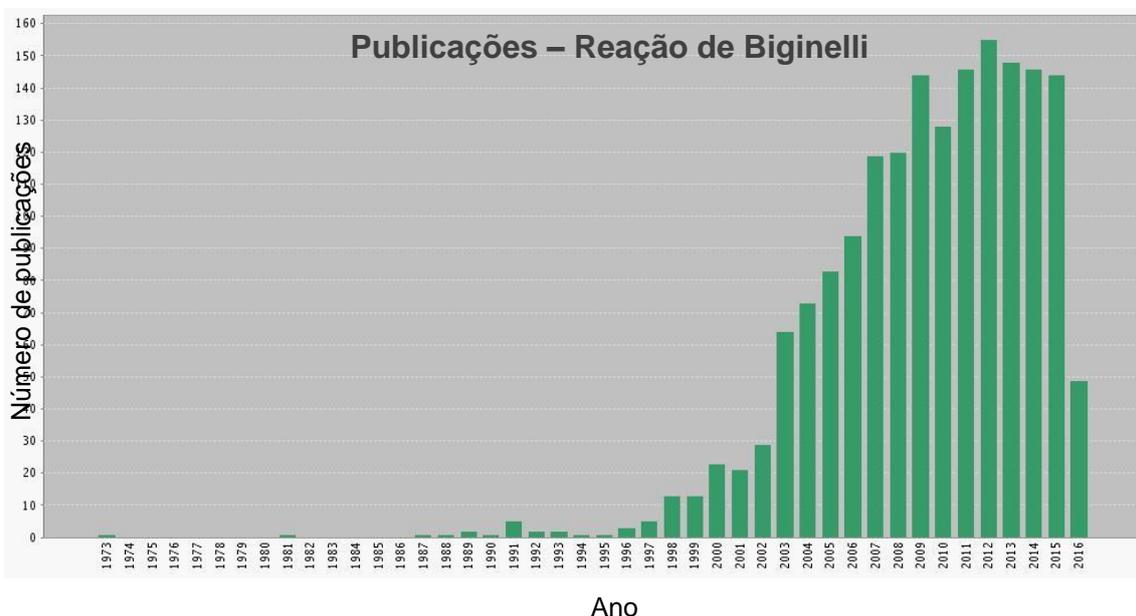
A reação de Biginelli trata-se de uma reação multicomponente de grande utilidade na síntese orgânica, especificamente, na síntese de heterociclos

nitrogenados funcionalizados, as 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas ou -tionas (DHPMs). Ela leva o nome de seu criador, o Químico Italiano Pietro Biginelli, que realizou a reação pela primeira vez em 1891, publicando – a em 1893, no periódico *Gazzetta Chimica Italiana*.<sup>39</sup>



**Esquema 5** - Reação realizada por Pietro Biginelli em 1891.

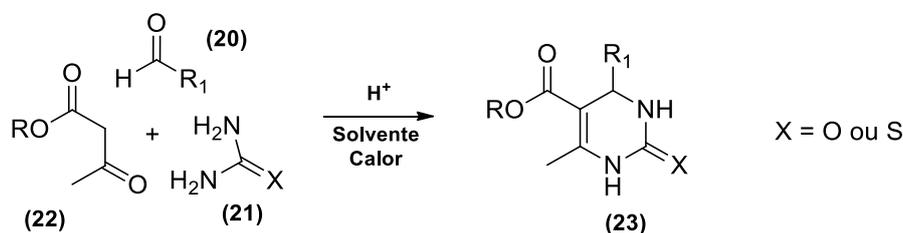
Com exceção de algumas publicações de Karl Folkers na década de 40, a reação de Biginelli não despertou o interesse dos químicos por quase um século, retornando, de forma discreta, nos anos 80. Alguns anos mais tarde, após 1995, um grande crescimento do número de publicações nesta área foi identificado, conforme a figura 11.<sup>40,41</sup>



**Figura 11** - Evolução das publicações envolvendo a reação de Biginelli.

A reação de Biginelli é muito útil na síntese de famílias de compostos, já que todos os seus reagentes podem ser variados, levando a uma grande diversidade estrutural. A reação ocorre através da ciclocondensação de um aldeído (**20**), ureia

ou tioureia (**21**) e um  $\beta$ -ceto-éster (**22**), fornecendo a respectiva DHPM (**23**), conforme o esquema 6.<sup>39</sup>



**Esquema 6** - Reação genérica Multicomponente de Biginelli.

Muitos trabalhos têm sido desenvolvidos com o intuito de melhorar as condições reacionais na síntese das DHPMs, e diversos avanços foram alcançados. Inicialmente, a reação foi realizada sob catálise ácida de um ácido de Bronsted forte, como o HCl,<sup>39</sup> e algum tempo depois, utilizou-se também ácidos de Lewis.<sup>42</sup> Dentre os ácidos de Lewis, pode-se destacar a utilização de haletos metálicos hidratados, como os haletos  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>42</sup>  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>43</sup>  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>44</sup>  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>45</sup> que levam a excelentes rendimentos, sem a exigência de condições reacionais anidras, as quais são necessárias para a utilização dos haletos anidros dos mesmo metais.<sup>46</sup>

Mais recentemente, reações assistidas por radiação micro-ondas<sup>47</sup> e ultrassom,<sup>48</sup> além de reações catalisadas por líquidos iônicos<sup>49</sup> e catalisadores heterogêneos<sup>50</sup> também têm sido relatadas. Além das alterações de catalisadores, modificações de temperatura<sup>51</sup> e tipos de solventes<sup>52</sup> também foram publicadas, chegando-se em alguns casos a diminuição dos tempos reacionais, condições brandas de reação, recuperação de catalisadores e melhores rendimentos.<sup>53</sup>

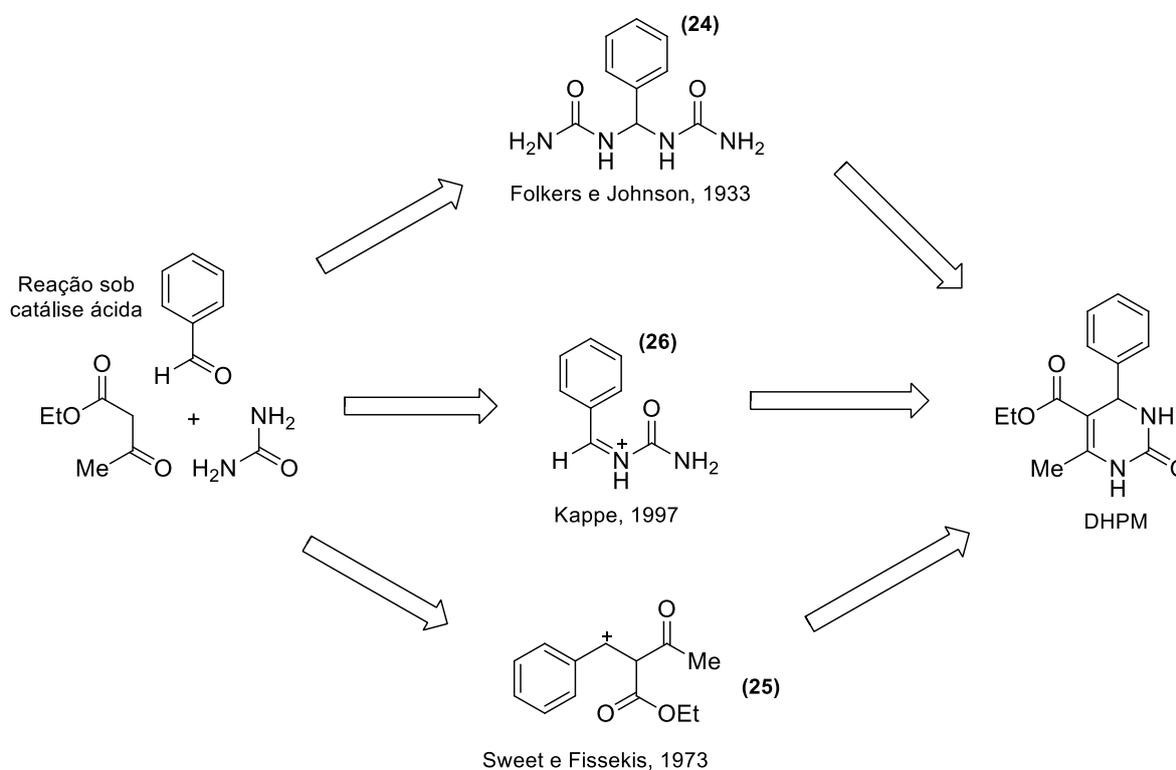
### 1.3.2. Mecanismo da Reação de Biginelli

Após a publicação da reação de Biginelli, foram sugeridas diversas propostas apresentando mecanismos de reação e intermediários. Também foram apresentados estudos sobre diferentes mecanismos em reações de Biginelli modificadas. Dentre as propostas mecanísticas sugeridas para a reação clássica de Biginelli (via catálise ácida), algumas merecem destaque.<sup>53</sup>

A primeira tentativa de explicar o mecanismo da reação de Biginelli foi realizada por Folkers e Johnson, em 1933. Através de uma série de observações práticas, eles propuseram que a reação se dava através da condensação do aldeído com duas moléculas de ureia, formando o intermediário *N,N*-benzilidenodiureia (**24**). Em seguida, este intermediário sofreria uma adição nucleofílica do acetoacetato de etila, resultando na DHPM.<sup>54</sup>

Em 1973, Sweet and Fissekis sugeriram outro mecanismo, o qual consistia na condensação aldólica entre o aldeído e o composto 1,3-dicarbonilado, que após desidratação, geraria um carbocátion intermediário (**25**), com subsequente adição nucleofílica da ureia, resultando na DHPM.<sup>55</sup>

Já no ano de 1997, Kappe, utilizando recursos de RMN H<sup>1</sup> e C<sup>13</sup>, realizou um estudo mecanístico, e propôs o seguinte: na primeira etapa da reação, ocorre o ataque nucleofílico da ureia sobre o carbono deficiente de elétrons do aldeído, formando o intermediário, íon *N*-acilimínio (**26**). Na sequência, ocorreria uma adição nucleofílica do composto 1,3-dicarbonilado, e a formação da DHPM.<sup>56</sup>

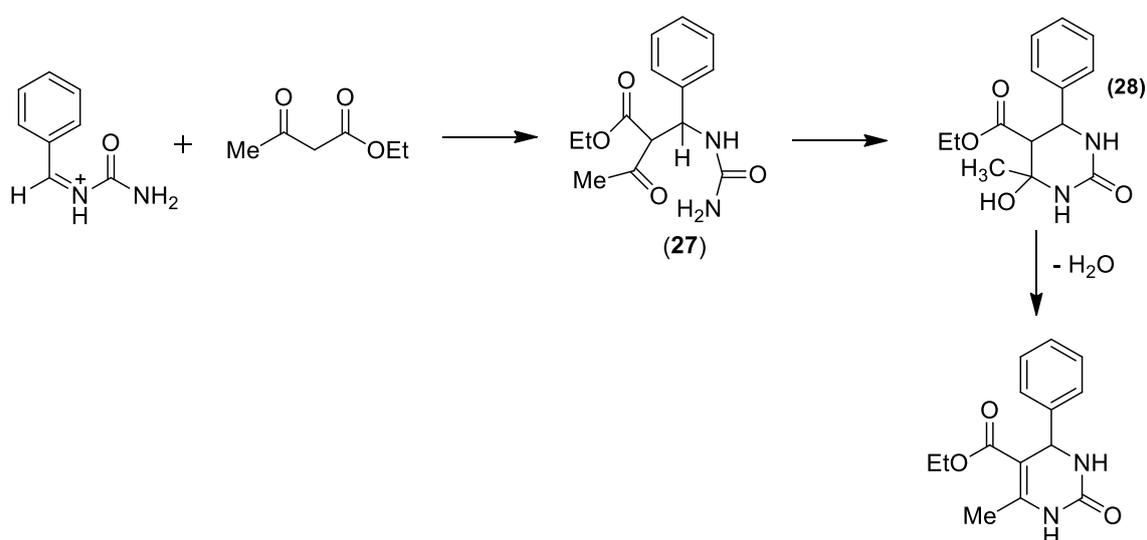


**Figura 12** - Síntese das DHPMs sob catálise ácida. Intermediários de reação propostos por diferentes autores.

A partir dos estudos de Kappe, em 1997, diversos autores investigaram o mecanismo da reação com técnicas modernas, e pôde-se com isso obter evidências concretas sobre o caminho da reação.<sup>53</sup>

Ao tentar reagir o aldeído e o composto 1,3-dicarbonílico em CD<sub>3</sub>OH/HCl, realizando acompanhamento via análises de RMN, não foi encontrado nenhum vestígio do intermediário **25**, ou de qualquer outra reação, o que fez com que Kappe descartasse a proposta de Sweet e Fissekis. Através de seus experimentos, Kappe também pôde confirmar, em parte, a proposta de Folkers e Johnson, de que a reação entre aldeído e ureia origina o intermediário **24**, já que o mesmo foi detectado, na ausência do composto 1,3-dicarbonílico. Porém, ao realizar a reação de forma completa, nenhum intermediário foi detectado.<sup>56</sup>

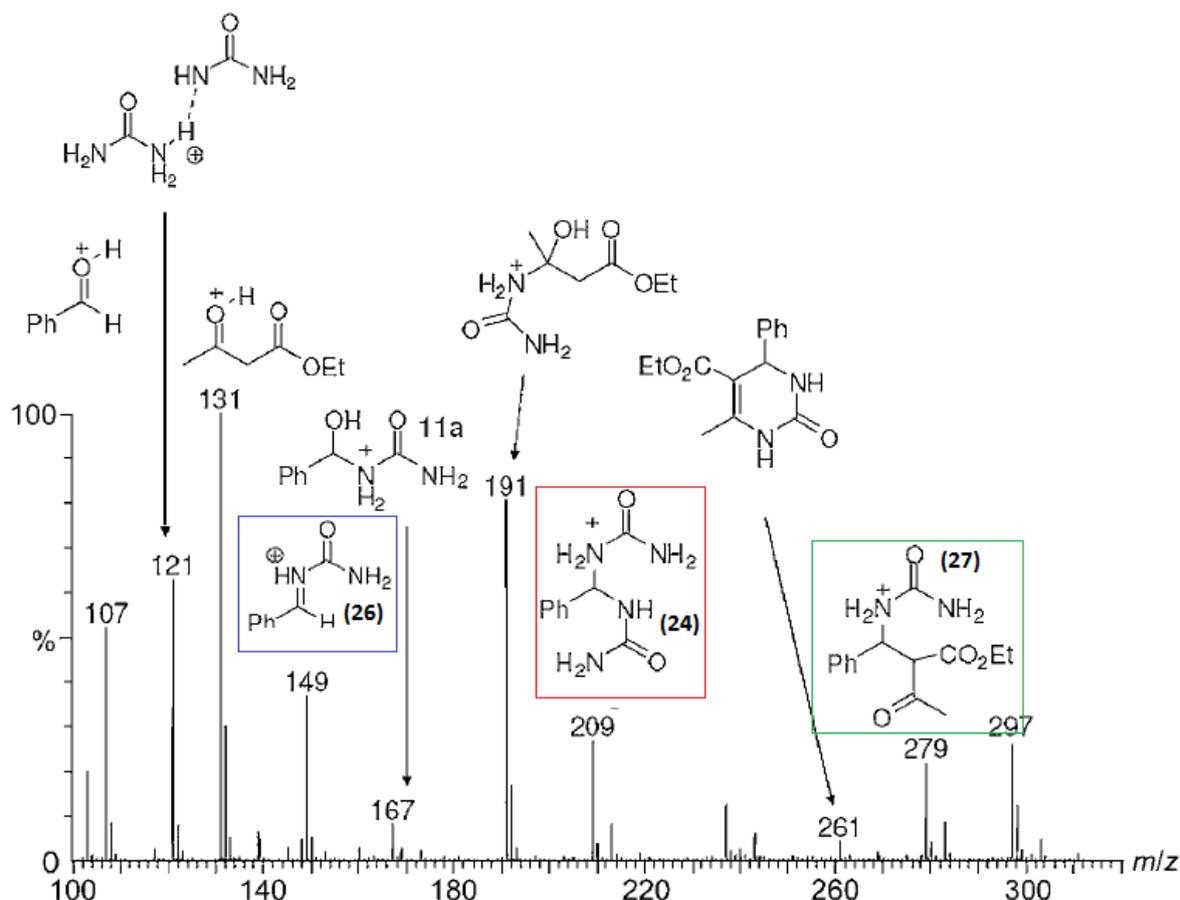
Tais evidências levaram Kappe a propor que o intermediário chave do processo não se trata do *N,N*-benzilidenodiureia **24**, mas sim o íon reativo e deficiente de elétrons *N*-acilimínio **26**, que seria formado na etapa lenta da reação. A etapa seguinte, a adição do composto 1,3-dicarbonilado (em sua forma enólica) é uma etapa rápida, e por isso, dificulta a formação do *N,N*-benzilidenodiureia **24** em uma possível combinação com a segunda molécula de ureia, além de não permitir que o intermediário se acumule no meio reacional, à ponto de ser detectado.<sup>56</sup>



**Esquema 7** - Mecanismo proposto por Kappe a partir do íon *N*-acilimínio.

Em 1998, Hu e colaboradores isolaram e identificaram o análogo (**29**) correspondente ao intermediário **27**, utilizando de um composto 1,3-dicarbonílico



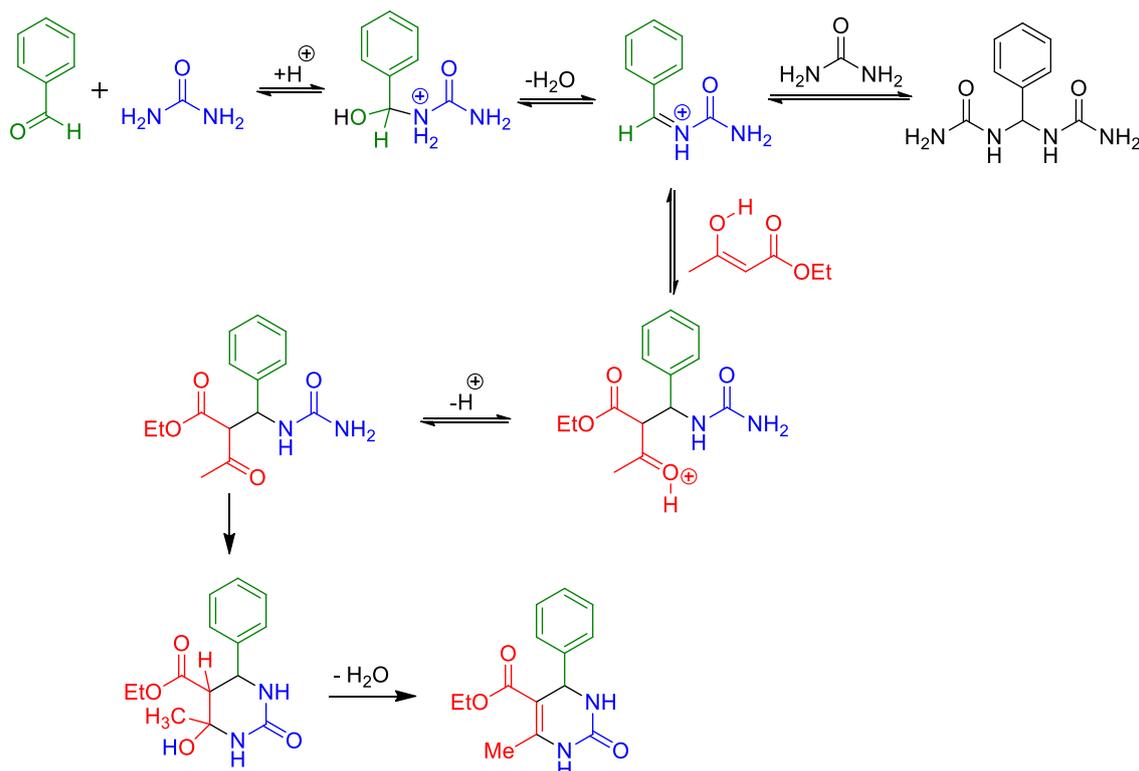


**Figura 14** - Espectro de massas (ESI-MS) captado diretamente do meio reacional da reação de Biginelli.

Reagindo-se benzaldeído com acetoacetato de etila, na ausência de ureia, foram detectadas estruturas coerentes com a proposta de Sweet and Fissekis, porém apenas após 24h de reação. Isto demonstrou que esta proposta mecanística poderia ocorrer, porém, em condições padrão da reação de Biginelli, este mecanismo é muito lento, e não contribui para o produto final.<sup>59</sup>

Foram também realizados estudos teóricos em química computacional, nos quais foram simulados ambos os caminhos de reação. As conclusões mostraram-se coerentes com os resultados de laboratório, sendo favorecido o mecanismo via *N*-acilimínio.<sup>59</sup>

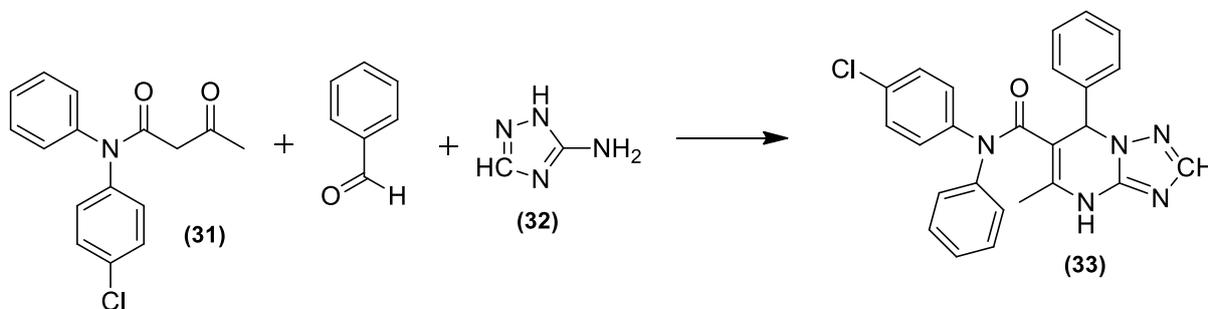
Após serem analisadas todas as teorias, estudos mecanísticos, e evidências práticas, pode-se definir o mecanismo abaixo (esquema 8) como sendo o mecanismo mais provável para a reação clássica de Biginelli.<sup>59</sup>



**Esquema 8** - Mecanismo da Reação de Biginelli aceite atualmente.

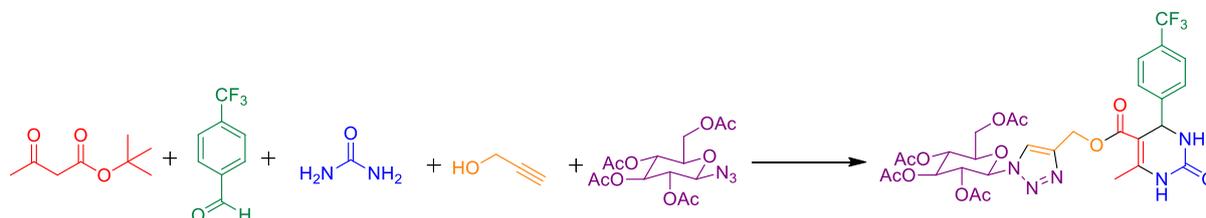
### 1.3.3. Modificações na Reação de Biginelli

Com o intuito de alterar algumas características da reação, ou ainda reduzir etapas de processos sintéticos, a reação de Biginelli tem sido submetida a uma série de modificações, como por exemplo, a mudança de classes de reagentes.<sup>53</sup> Gladkov e colaboradores desenvolveram um processo de síntese de uma série de Dihidroazopirimidinil Carbamidas (**33**) via reações de Biginelli modificadas, utilizando 3-amino-1,2,4-triazóis (**32**) em substituição à ureia, e variados ceto-ésteres (**31**).<sup>60</sup>



**Esquema 9** - Síntese de Dihidroazopirimidinil Carbamidas.

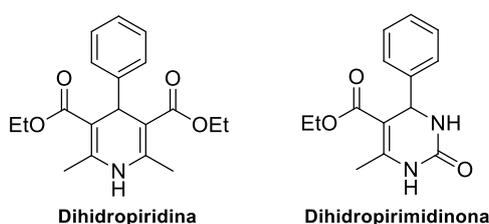
Outras alternativas também utilizadas são a inserção de reagentes, de forma possam reagir *one-pot* com a DHPM logo após sua formação, ou ainda, a formação de reagentes *in situ*, com posterior ocorrência da reação de Biginelli, como na síntese *one-pot* penta-componente de híbridos DHPM-açúcares.<sup>61</sup>



**Esquema 10** - Síntese de híbridos DHPM – açúcar via formação de acetoacetato de propargila *in situ*, reação de Biginelli e cicloadição de Huisgen.

### 1.3.4. As Dihidropirimidinonas

As DHPMs formam uma classe importante de compostos heterocíclicos, na qual muitos destes apresentam grande diversidade de atividades biológicas.<sup>40</sup> Inicialmente, as DHPMs despertaram interesse em relação à atividade biológica, devido a sua semelhança com as dihidropiridinas (DHPs), compostos com atividade biológica previamente conhecida. Com o passar do tempo, percebeu-se que as DHPMs possuíam algumas atividades além das apresentadas pelas DHPs, sendo que hoje elas são investigadas de forma mais intensa do que seu análogo.<sup>62,63</sup>

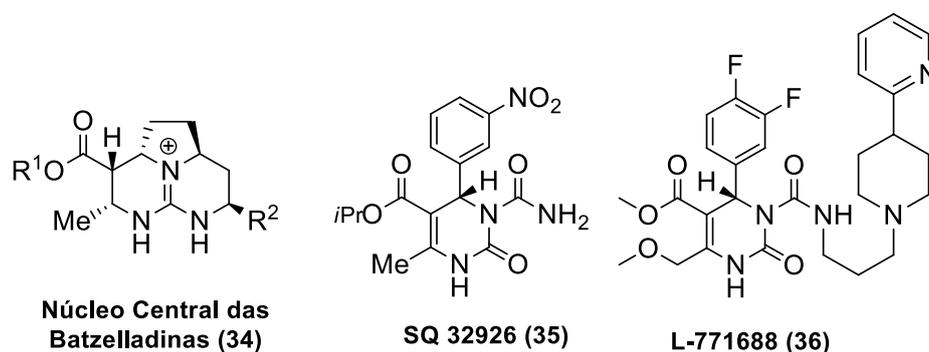


**Figura 15** - Dihidropiridina e Dihidropirimidinona.

#### 1.3.4.1. Atividade Biológica das Dihidropirimidinonas

As DHPM estão presentes tanto em estruturas de produtos naturais, como em compostos sintéticos. Por exemplo, o núcleo da DHPM está presente nos alcalóides

Batzeladine (**34**), um dos compostos naturais marinhos com relevante propriedade anti-HIV.<sup>10,64</sup> Por outro lado, o SQ 32926 (**35**, bloqueador de canais de cálcio)<sup>63,65</sup> e o L-771688 (**36**, antagonista seletivo do receptor  $\alpha_{1A}$ -adrenérgico),<sup>67</sup> são compostos sintéticos com acentuada atividade biológica (Figura 16). Além destes, também foram descobertas DHPMs com atividades antifúngicas,<sup>68</sup> antibacterianas,<sup>69</sup> antialérgicas,<sup>70</sup> e anti-inflamatórias.<sup>71</sup> DHPMs com potencial utilidade no tratamento de arteriosclerose, insuficiência renal crônica, doenças pulmonares, obesidade e anorexia nervosa foram patenteadas, como objetivo de garantir o direitos sobre as mesmas a seus autores.<sup>72</sup>



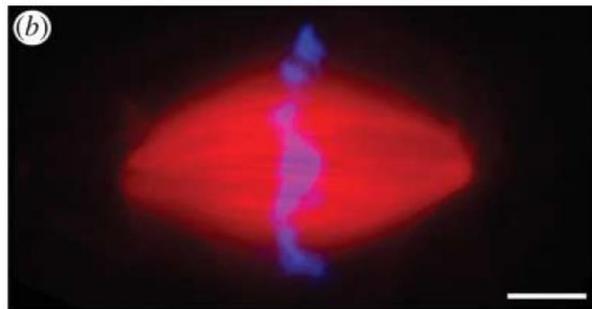
**Figura 16** - Estruturas de DHPMs biologicamente ativas.

Dentre as DHPMs já sintetizadas, o composto que mais se destaca no ramo da química medicinal é o poderoso antimitótico Monastrol (**37**)<sup>73</sup>. O Monastrol foi descoberto por Mayer e colaboradores, em 1999, na Universidade de Harvard, EUA,<sup>73</sup> e similarmente ao seu análogo Dimetilenastron (**38**),<sup>74</sup> ele interfere na mitose celular, evitando sua conclusão, e por consequência, impedindo a multiplicação celular, efeito este, muito desejado no que diz respeito ao tratamento do câncer.<sup>73</sup>



**Figura 17** - Estruturas do antimitótico Monastrol e seus análogos.

Para que ocorra o processo de mitose celular, é necessária a formação do fuso mitótico (ou fuso acromático), uma estrutura bipiramidal, na qual existe uma placa de cromátídeas (cromossomos condensados) alinhadas em seu centro, com um centríolo em cada uma das extremidades, e microtúbulos ligando ambos. Após a formação desta estrutura, as cromátídeas se dividem, originando os cromossomos filhos, e após uma sequência de etapas, geram-se duas células filhas, finalizando o processo de divisão celular.<sup>74</sup>



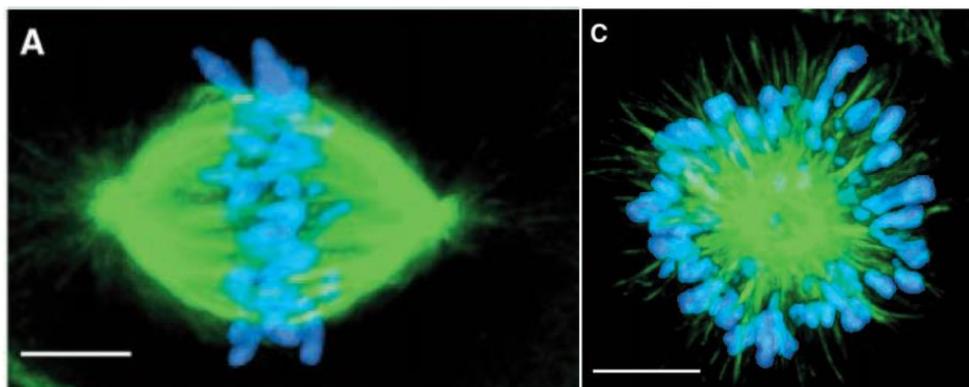
**Figura 18** - Fuso mitótico visualizado através de microscopia de fluorescência. Cromátídeas podem ser visualizadas em azul, e microtúbulos em vermelho.<sup>75</sup>

Até a descoberta do Monastrol, a busca por moléculas inibidoras do processo de mitose limitava-se a compostos que alteravam o processo de polimerização das tubulinas, impedindo ou dificultando a formação dos microtúbulos. Nesta condição, a formação do fuso mitótico fica comprometida, impedindo assim a mitose celular. O grande problema desta abordagem é que as estruturas dos microtúbulos estão presentes em muitos outros processos biológicos, e sendo estas estruturas atacadas, uma gama de processos biológicos é prejudicada, gerando severos efeitos colaterais ao organismo.<sup>73</sup>

Após estudar-se o mecanismo pelo qual o Monastrol impede a mitose celular, e leva a célula a apoptose, descobriu-se que ele age sobre a proteína Cinesina Eg5, uma proteína motora que atua na organização das cromátídeas e microtúbulos para formação do fuso mitótico. Com sua inibição, ao invés da formação da estrutura bipiramidal organizada, forma-se uma estrutura desorganizada, que acaba por conduzir a célula à apoptose. Como o Monastrol age sobre uma proteína específica, e não sobre todos os microtúbulos, isso o torna um agente antimitótico mais seletivo,

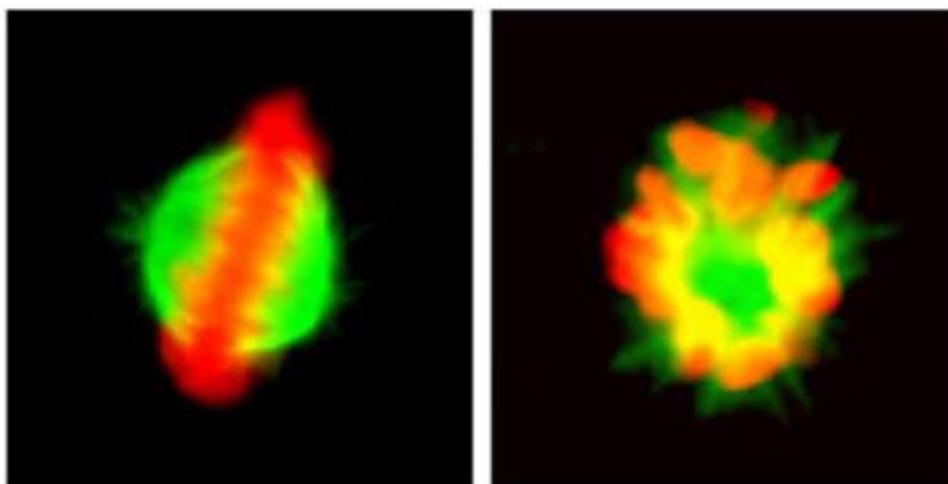
podendo desta forma diminuir danos colaterais a outros processos biológicos, conferindo-lhe um potencial muito maior para o tratamento do câncer.<sup>73</sup>

Na figura 19, pode-se visualizar o efeito causado pelo Monastrol no processo mitótico. À esquerda, visualiza-se o fuso mitótico formado sem a presença do Monastrol. Já à direita, o processo de mitose na presença do Monastrol, onde não há a formação do fuso, e conseqüentemente, não ocorre a divisão celular.<sup>73</sup>



**Figura 19** - Fuso mitótico visualizado através de microscopia de fluorescência.

Esta promissora propriedade do Monastrol justifica a investigação de seus análogos, as DHPMs, na busca de compostos que possam apresentar propriedades semelhantes, ou até melhores. Como exemplo desta abordagem, o já citado Dimetilenastron (**38**) apresentou propriedades similares ao Monastrol, atuando como inibidor da Cinesina Eg5, evitando a mitose celular, e levando a célula à apoptose.<sup>74</sup>



**Figura 20** - Fuso mitótico visualizado através de microscopia de fluorescência.

Similarmente ao exemplo anterior, pode-se visualizar na figura 20, à esquerda o processo de mitose, com o fuso mitótico formado. À direita, na presença do Dimetilenastron, não há a formação do fuso mitótico.<sup>74</sup>

Estudos de atividade biológica contra diversas linhagens de células de câncer foram realizados, a fim de comparar o efeito do Monastrol com seu oxo-análogo, o Oxo-monastrol (**39**). Pôde-se concluir que o Monastrol é um antimitótico mais enérgico em comparação ao seu oxo-análogo, demonstrando efeito citostático (impedimento da multiplicação celular) contra a maioria das linhagens de células, e produzindo ainda efeitos citotóxicos (morte de células) sobre outras linhagens. Já seu oxo-análogo apresentou efeitos citostáticos contra todas as linhagens de células, porém, estes efeitos foram menos intensos.<sup>76</sup>

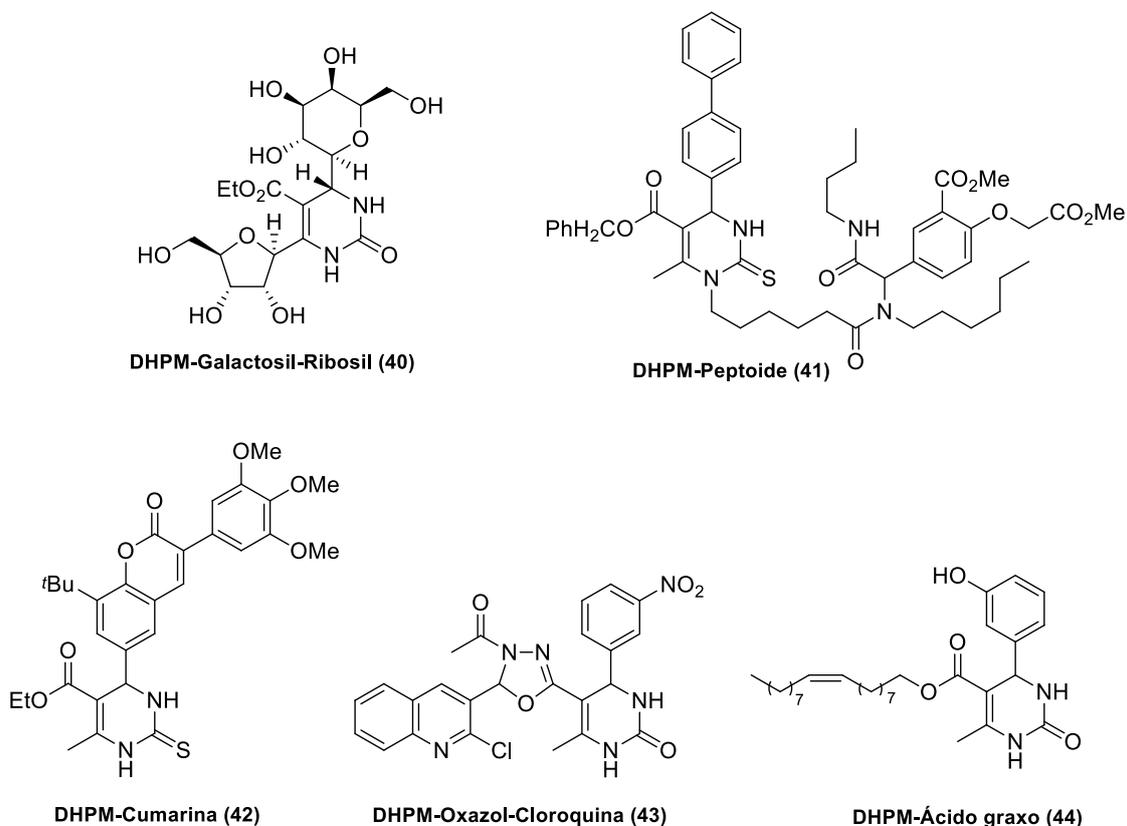
Outro análogo do Monastrol, o LASOM 65, que possui um grupo NO<sub>2</sub> em substituição ao grupo OH no anel aromático, foi relatado recentemente, possuindo pronunciada atividade contra células de glioma.<sup>77</sup>

Tais fatos deixam em aberto a possibilidade de estudos sobre análogos do Monastrol que possam apresentar efeitos citostáticos, sem apresentar efeitos citotóxicos fortes, ou ainda diversos outros tipos de atividade inibitória do crescimento celular.<sup>76</sup>

A preparação das DHPMs através do processo multicomponente é relativamente fácil e tem-se observado, além do aumento na quantidade publicações dedicadas ao desenvolvimento da reação Biginelli,<sup>53</sup> o crescimento da investigação de métodos de produção em larga escala.<sup>78</sup> Devido ao grande interesse da Indústria farmacêutica na descoberta de novos fármacos, tem crescido o número de patentes nesta área, como tentativa de proteger inovações estruturais e atividades biológicas em novas DHMPs.<sup>72</sup>

Muitos estudos têm sido direcionados para o desenvolvimento de novos derivados de DHPMs estruturalmente diversos. Esta busca contínua de novos compostos capazes de modular as bioatividades já conhecidas, ou para a descoberta de novos compostos bioativos, tornou-se uma rotina no âmbito das DHPMs.<sup>79</sup> Neste contexto, várias modificações estruturais tem sido realizadas sobre o núcleo central da DHPMs. Híbridos DHPM-Açúcar (**40**),<sup>80</sup> DHPM-Peptóide (**41**),<sup>81</sup> DHPM-Cumarina (**42**),<sup>82</sup> DHPM-oxadiazol-Cloroquina (**43**)<sup>83</sup> ou DHPM-Ácido graxo

(44)<sup>40</sup> foram sintetizados, e suas atividades biológicas foram investigadas sistematicamente (Figura 21).

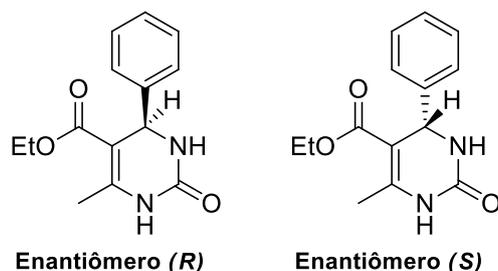


**Figura 21** - Moléculas híbridas a partir de Dihidropirimidinonas.

Tais evidências justificam a investigação de novas DHPMs e seus híbridos com outras moléculas com potencial atividade biológica, na busca por novos fármacos.<sup>40</sup>

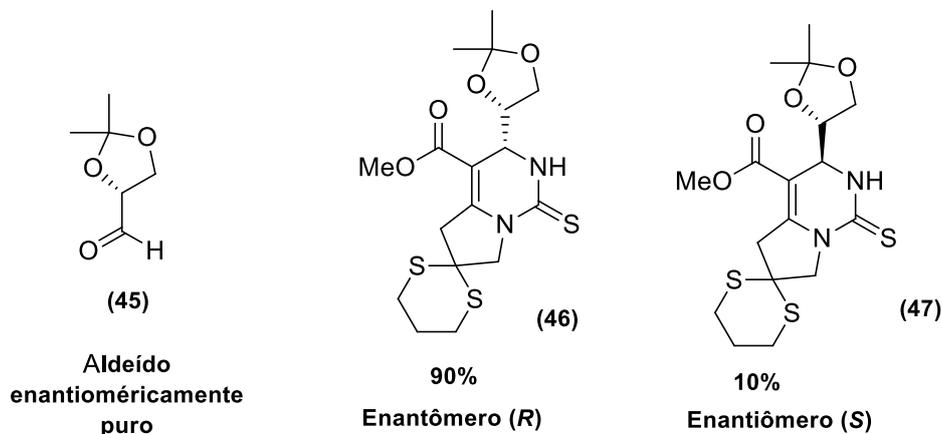
#### 1.3.4.2. Assimetria nas Dihidropirimidinonas

As DHPM possuem um centro assimétrico em sua estrutura, o que faz com que existam dois enantiômeros possíveis para cada molécula. Esta configuração, muitas vezes, pode trazer reflexos à atividade biológica do composto, uma vez que cada enantiômero terá características próprias.<sup>84</sup>



**Figura 22** - Enantiômeros *R* e *S* de uma DHPM.

Para a obtenção de DHPM enantiomericamente puras (seja antes ou após estudo de atividade prévio da mistura racêmica), algumas possibilidades já foram relatadas, como resolução química ou enzimática,<sup>85</sup> ou ainda a cromatografia quiral.<sup>86</sup> Outra possibilidade seria a utilização de reagentes enantiomericamente puros na reação, os quais tendem a induzir uma configuração preferencial na formação do produto, como no exemplo abaixo, onde o (*R*) - gliceraldeído 2,3-acetonídeo (**45**), quando utilizado como precursor de DHPMs, leva à formação de 90% do enantiômero *R* (**46**) e 10% do enantiômero *S* (**47**).<sup>84,87</sup>

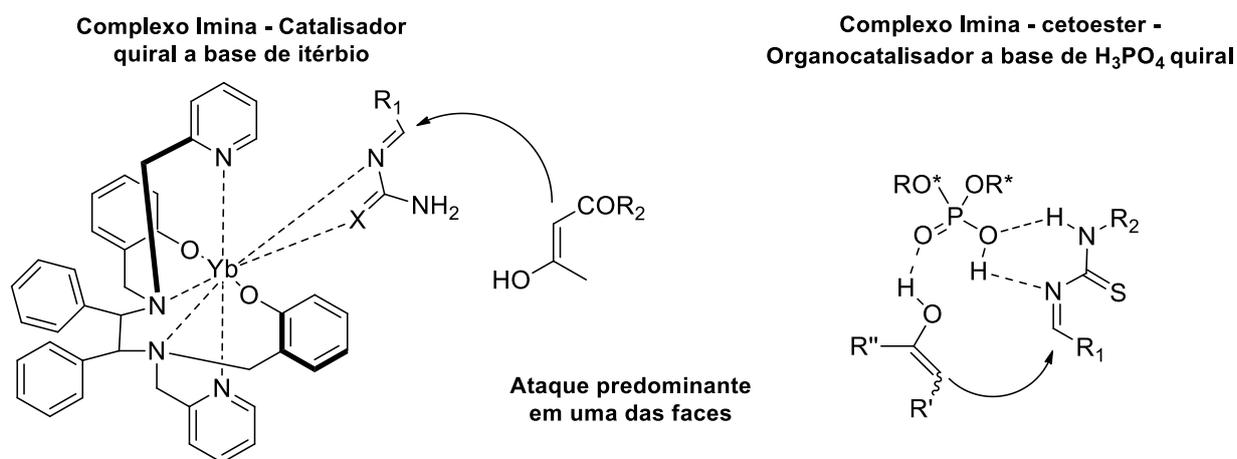


**Figura 23** - DHPM formadas a partir do (*R*) - gliceraldeído 2,3-acetonídeo.

Atualmente, as estratégias mais utilizadas para obtenção de DHPM enantiomericamente enriquecidas são o uso de catalisadores ou auxiliares quirais. Estes atuam na reação, principalmente, via interação com o intermediário imínio (por ligação de hidrogênio), levando a produtos com altos excessos enantioméricos. Catalisadores quirais metálicos a base de cobre,<sup>88</sup> ytérbio,<sup>89</sup> entre outros, assim como organocatalisadores a base de ácidos fosfóricos<sup>90</sup> e tioureias quirais<sup>91</sup> foram relatados, demonstrando resultados de até 99% de excesso enantiomérico.

Auxiliares quirais como aminas funcionalizadas, também demonstraram bons resultados em publicações recentes.<sup>92</sup>

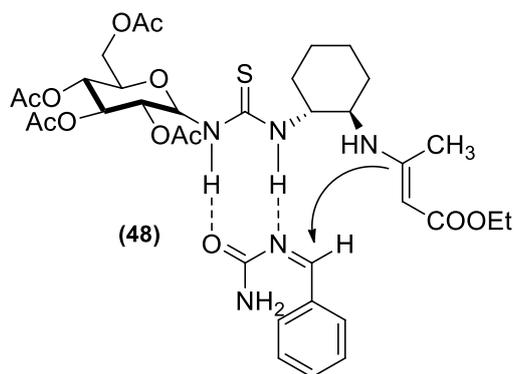
Cálculos teóricos indicam que a indução de configuração se dá devido à formação de ligações entre o intermediário imínio e o catalisador ou auxiliar quiral, envolvendo, ou não, a forma enólica do composto 1,3-dicarbonilado, de forma que uma das faces da imina fique impedida, favorecendo o ataque, por parte do composto 1,3-dicarbonílico, na face mais acessível.<sup>84</sup>



**Figura 24** – Complexos catalisador-substrato parcialmente impedidos, indutores de enantioseletividade na formação das DHPMs.

Neste campo de catálise quiral, pode-se destacar a utilidade das tioureias. Além de serem utilizadas frequentemente como reagentes, em substituição à ureia, Miao e colaboradores relataram o uso de tioureias funcionalizadas como catalisadores quirais na síntese assimétrica de DHPMs. No complexo catalisador-substrato proposto (**48**), o catalisador bifuncional liga-se à imina via ligações de hidrogênio, e também com o composto 1,3-dicarbonilado via enamina, favorecendo assim o ataque por apenas uma das faces, alcançando excessos enantioméricos de até 99%.<sup>91</sup>

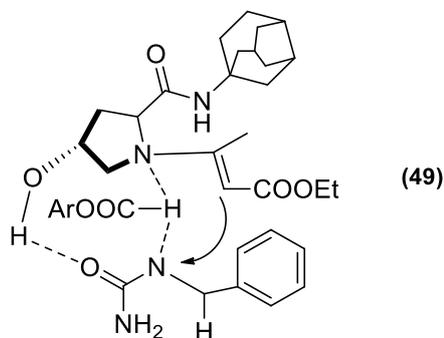
**Complexo Imina- tioureia  
funcionalizada-cetoester**



**Figura 25** – Complexo catalisador-substrato indutor de enantioselectividade na formação das DHPMs catalisada por uma tioureia quiral.

Com relação aos auxiliares quirais, pode-se citar como exemplo o uso de aminas secundárias estericamente impedidas, em conjunto com ácidos de Bronsted não quirais, para a síntese de DHPMs enantiomericamente enriquecidas. Feng e colaboradores relataram um uso de uma amina quiral estericamente impedida, em conjunto com o ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico, na síntese de DHPMs, alcançando excessos enantioméricos de até 98%. Foi proposto que a reação ocorra através da formação do complexo catalisador-substrato **49**, no qual tanto o auxiliar quiral, como o catalisador estejam ligados à imina via ligações de hidrogênio, e o auxiliar quiral ligue-se ao ceto-éster via formação de uma enamina.<sup>92</sup>

**Complexo imina-cetoester-  
auxiliar quiral-catalisador ácido**



ArCOOH = Ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico

**Figura 26** – Complexo catalisador-auxiliar quiral-substrato indutor de enantioselectividade na formação das DHPMs.

Tendo em mãos tais recursos, a investigação de DHPMs com promissoras atividades biológicas em sua forma enantiomericamente pura tem sido um campo muito explorado na química medicinal, na busca por fármacos cada vez mais eficientes no tratamento de doenças multifatoriais.<sup>84</sup>

#### 1.4. O ÁLCOOL PERÍLICO

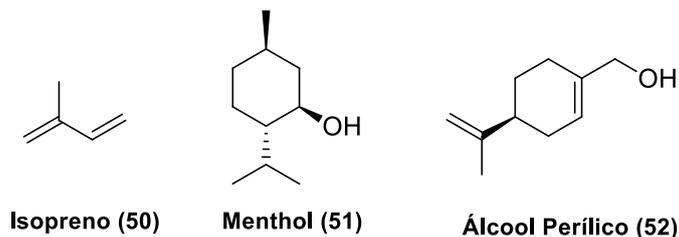
Em geral, quando se busca a construção de novas moléculas híbridas potencialmente bioativas, é de praxe que ela seja construída por fragmentos de moléculas que já apresentem atividade biológica, ou outra atividade interessante ao estudo proposto.<sup>82</sup> Encaixa-se neste perfil o álcool perílico, um terpeno isolado dos óleos essenciais de menta, cereja, e de algumas sementes e outras plantas.<sup>93</sup>

Os terpenos são compostos naturais que formam a mais vasta família de biomoléculas da natureza, contendo mais de 55.000 diferentes compostos, sendo eles os componentes majoritários dos óleos essenciais. São compostos derivados de unidades do monômero isopreno (**50**), e são comumente representados como (C<sub>5</sub>)<sub>n</sub>, podendo ser hemiterpenos (C<sub>5</sub>), monoterpenos (C<sub>10</sub>), sesquiterpenos (C<sub>15</sub>), etc.<sup>94,95</sup>

Os terpenos são utilizados na indústria para diversos fins, como aromatizantes e temperos na indústria alimentícia, perfumes, e na indústria cosmética. No ramo farmacêutico, além de serem usados como princípios ativos para novas drogas, eles também são utilizados para melhorar a penetração cutânea de outros fármacos.<sup>94</sup>

Buscando a síntese de drogas mais eficazes e seguras, os terpenos têm servido de fonte natural de moléculas, visando a construção de famílias de compostos e sua investigação de atividade biológica.<sup>96</sup> Terpenos com atividades analgésicas,<sup>97</sup> anticonvulsivas,<sup>98</sup> e, especialmente, anti-inflamatórias têm sido relatados na literatura.<sup>94,99</sup> Foram também relatadas atividades antitumoral,<sup>94,100</sup> antimicrobiana<sup>95</sup>, antifúngica,<sup>101</sup> antibiótica<sup>102</sup>, antiviral,<sup>103</sup> anti-hiperglicêmica<sup>104</sup> e anti-parasitária.<sup>105</sup> Dentre os compostos derivados dos terpenos com atividade biológica já provada, pode-se destacar o anteriormente citado Paclitaxel (**1**), com comprovada atividade antitumoral,<sup>13</sup> o Mentol (**51**), composto analgésico utilizado na

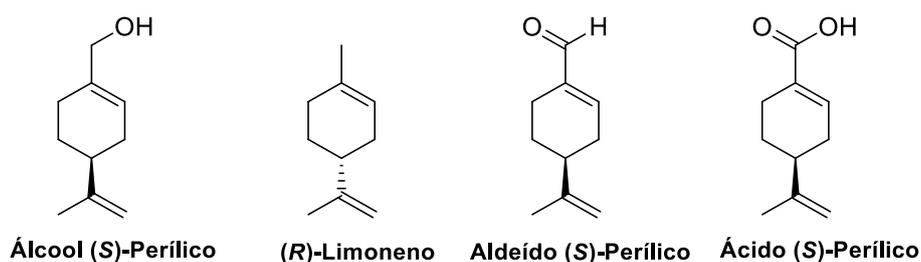
formulação do analgésico local comercialmente vendido como Salompas,<sup>97</sup> e o álcool perílico (**52**), utilizado com agente antitumoral.<sup>94,100</sup>



**Figura 27** - Isopreno (molécula base dos terpenos), e os terpenos Mentol e Álcool Perílico.

O álcool perílico pertence à classe dos monoterpenos. Ele vem sendo investigado como um potencial agente antitumoral em tumores sólidos. Estudos em animais demonstraram sua eficácia como agente quimioterápico na regressão de tumores de mama, pâncreas, pulmão, fígado e próstata.<sup>93,100,106</sup> Pesquisas sugerem que ele atue na indução da apoptose de células tumorais sem afetar células normais, atingindo um dos grandes objetivos buscados na descoberta de novos compostos antitumorais.<sup>106</sup>

Atividades biológicas de outras moléculas contendo o núcleo perilil vêm sendo relatadas na literatura, como por exemplo, a atividade antibacteriana do limoneno,<sup>107</sup> atividade antimicrobiana<sup>108</sup> e antibacteriana do perililaldeído<sup>109</sup>, e a atividade antitumoral contra câncer de pulmão do ácido perílico<sup>106</sup>.



**Figura 28** - Biomoléculas detentoras do núcleo perilil com atividades biológicas.

Tais relatos reforçam a ideia de que a formação de um híbrido perilil-DHPM pode vir a apresentar importantes resultados na busca por novas e eficientes moléculas bioativas.

## 1.5. A CICLOADIÇÃO DE HUISGEN

Em um processo de hibridização molecular, além da escolha dos núcleos que serão conjugados na formação da nova classe de compostos, a escolha do *linker* também é muito importante. Neste contexto, destaca-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por cobre (I), para a formação de 1,2,3-triazóis, entre alcinos terminais e azidas.<sup>110</sup>

### 1.5.1. *Click Chemistry* e a Cicloadição de Huisgen

Em um trabalho publicado em 2001, Sharpless e colaboradores perceberam que na natureza, as bioconjugações que ocorrem para ligar diferentes substratos costumam ocorrer através de heteroátomos (C – X – C), e não através de ligações C – C, como se costuma fazer em laboratório. Seguindo esta lógica natural, eles trouxeram o conceito de *Click Chemistry*, o qual se trata de um conjunto de reações seletivas e robustas, capazes de atuar em pequena e grande escala, no qual se enquadra a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.<sup>111</sup>

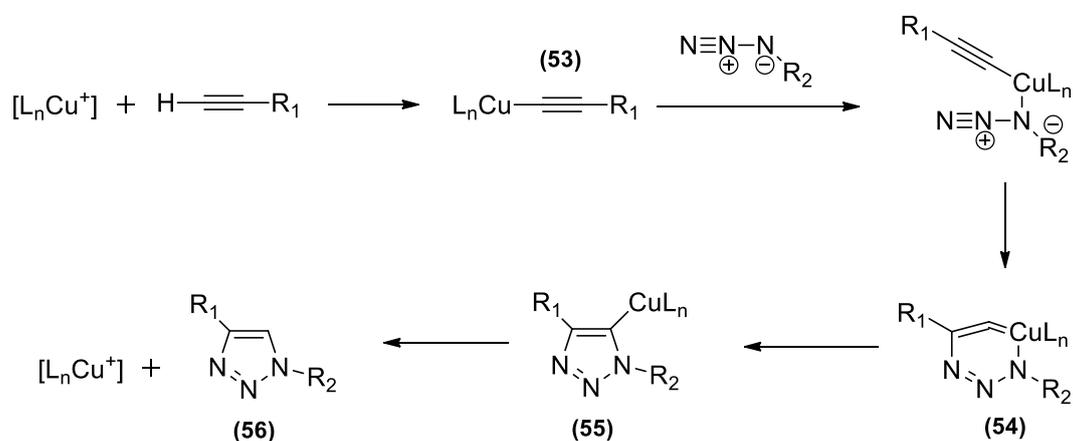
*Click Chemistry* ou reações *click*, são reações termodinamicamente favoráveis, rápidas, regioespecíficas, que produzam subprodutos inofensivos e de fácil separação. A reação *click* deve ainda utilizar reagentes estáveis e de fácil obtenção, ser realizada sem solventes, ou com solventes inofensivos, não necessitar de condições especiais (como atmosfera inerte, por exemplo), e principalmente, ser capaz de conectar duas moléculas com alto rendimento.<sup>111,112</sup>

As reações de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen são processos exotérmicos de união de dois substratos insaturados, que dão origem a uma gama de heterociclos de cinco membros de maneira simples e rápida. Dentro desta família de reações, a cicloadição entre azidas e alcinos terminais, originando triazóis é sem dúvida a reação mais útil. Isto se dá devido à sua estabilidade cinética, tolerância a diversos grupos funcionais e condições reacionais, alta conversão e seletividade, além de dispensar o uso de grupos protetores e processos complexos de purificação, fazendo desta reação o melhor modelo existente de *Click Chemistry*.<sup>110,111</sup>

### 1.5.2. Mecanismo da Cicloadição de Huisgen

A cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen foi desenvolvida em 1967, porém a mesma apresentava diversos problemas, como altos tempos reacionais, necessidade de altas temperaturas, baixos rendimentos (características que podem ser atribuídas à alta energia de ativação necessária para a reação direta entre azida e alcino) e a formação de uma mistura de dois regioisômeros.<sup>112,113</sup>

Em 2002, foi publicada a utilização de Cu(I) como catalisador, estratégia esta que proporcionou um drástico aumento na velocidade de reação, além de levar à formação exclusiva do regioisômero 1-4 dissustituído.<sup>110b</sup> Com este protocolo, a reação pôde ser realizada sob condições brandas, levando a altos rendimentos. Sharpless e colaboradores sugeriram o seguinte mecanismo: inicia-se com a formação do acetileno de cobre (**53**), que em seguida complexa-se com a azida, que após um rearranjo, origina o intermediário metalociclo de seis membros (**54**). A etapa seguinte seria uma etapa de contração do anel, originando o triazol ainda ligado ao cobre (**55**), que na etapa final, libera o cobre por protonação, ou reação com eletrófilos, originando o composto 1,4-dissustituído 1,2,3- triazol (**56**), conforme esquema o esquema 11.<sup>110,112</sup>

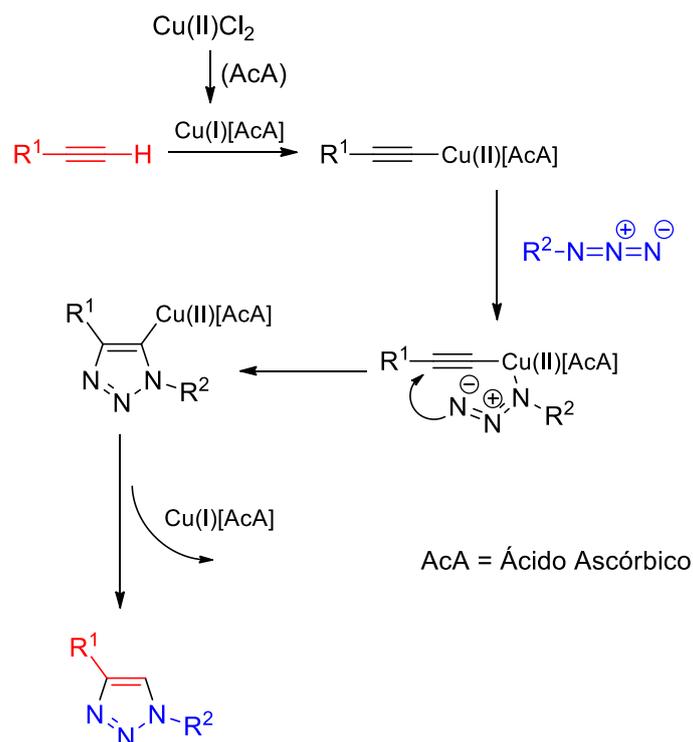


**Esquema 11** - Mecanismo proposto por Sharpless para a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

Este mecanismo simplificado foi válido por algum tempo, porém, após diversas considerações teóricas e experimentais obtidas posteriormente à proposta de Sharpless, se sabe que se trata de um mecanismo mais complexo, sendo a

reação ao menos de 2ª ordem em relação à concentração de Cu(I), supondo-se desta forma, que mais de um átomo de cobre esteja envolvido no estado de transição.<sup>110,112</sup>

Inicialmente, através de cálculos teóricos, descobriu-se que o Cu(I), quando adicionado ao meio associado à ligantes, coordena-se primeiramente aos elétrons  $\pi$  do acetileno, diminuindo o pKa de seu próton, possibilitando sua desprotonação em meio aquoso, sem a necessidade de adição de base. Outra sugestão é a de que o alcino e a azida não estejam complexados ao mesmo átomo de cobre no estado de transição. É importante também ressaltar que, devido à tendência de compostos de cobre formarem compostos polinucleares, com facilidade de trocas de ligantes, torna-se muito difícil estabelecer as estruturas exatas dos intermediários.<sup>110,112</sup> Quando utiliza-se sais de cobre (II), como  $\text{CuCl}_2$  ou  $\text{CuSO}_4$ , na ausência de ligantes, o mecanismo ocorre de forma mais simples, e pode ser observado no esquema 12.<sup>111</sup>

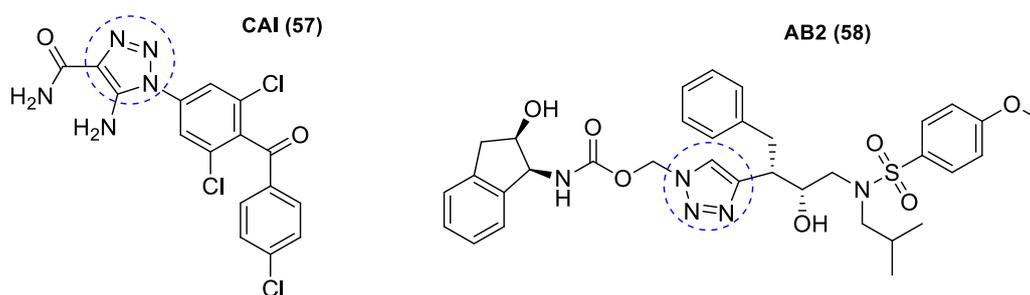


**Esquema 12** - Mecanismo da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen utilizando sal de Cobre (II).

### 1.5.3. Os Triazóis em Hibridização Molecular

Os heterociclos 1,2,3-triazóis são de origem exclusivamente sintética, não ocorrendo na natureza.<sup>112</sup> Tratam-se ligantes ideais para hibridizações moleculares que busquem moléculas bioativas, uma vez que são estáveis sob condições fisiológicas normais e são capazes de formar ligações de hidrogênio.<sup>114</sup> Além disso, os 1,2,3-triazóis tem a capacidade de mimetizar características topológicas e eletrônicas da ligação de amida (Ligação Peptídica), possuindo assim propriedades peptidomiméticas.<sup>115</sup> Tais estruturas estão presentes em várias classes de compostos que exibem diferentes atividades biológicas,<sup>114</sup> e na indústria, tem sido utilizados no desenvolvimento de novos materiais.<sup>116</sup>

Os triazóis são utilizados como *linker* em diversos tipos de compostos. Como exemplo, podemos citar o composto anti-câncer CAI (**57**),<sup>115a</sup> o composto anti-HIV AB2 (**58**),<sup>115c</sup> conforme a figura 34.



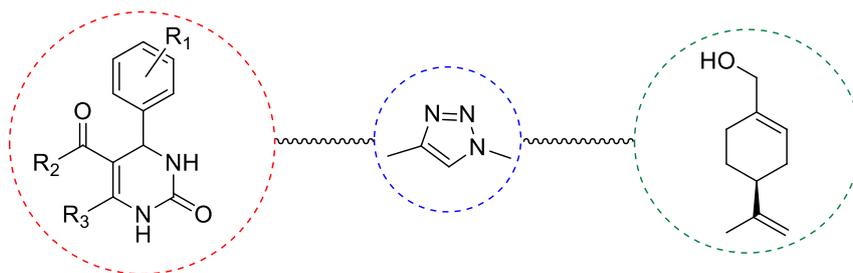
**Figura 29** - Compostos híbridos que utilizam 1,2,3-triazóis como *linker*.

Além de atuar como linker, o anel triazol presente no composto hibridizado pode ainda ter uma contribuição no que diz respeito à atividade biológica, através de uma possível interação com alvos moleculares via ligações de hidrogênio. Tal fato sustenta a utilização dos triazóis na busca por híbridos com atividade biológica.<sup>114</sup>

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Sintetizar novos compostos híbridos com os núcleos das DHPMs e do álcool (S)-perílico, utilizando anéis triazólicos como *linker*, conforme mostrado na figura 30.



**Figura 30** - Representação esquemática da hibridização a ser realizada.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

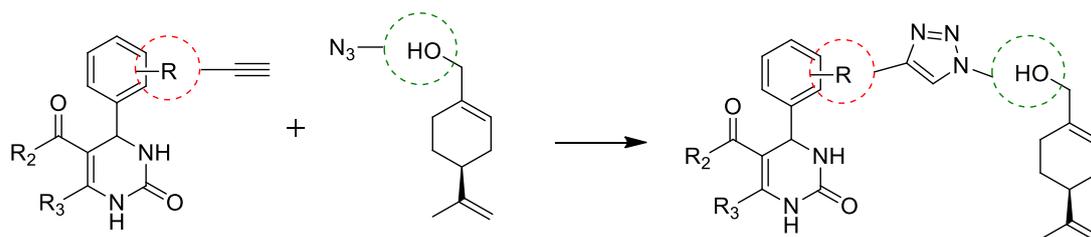
**a)** Síntese de DHPMs com grupamentos alcinos terminais em diferentes posições da porção aromática da molécula

**b)** Síntese de DHPMs com grupamentos alcinos terminais na porção ceto-éster da molécula

**c)** Síntese de um derivado do álcool (S)-perílico com uma porção azida, para que possa ser hibridizado com as variadas DHPMs.

**d)** Realização da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, a fim de se unir as porções alcino-DHPM e azido-perilil através de um anel triazol, conforme mostrado na figura 31.

Hibridização com DHPMs propargiladas na porção aromática



Hibridização com DHPMs propargiladas na porção ceto-éster

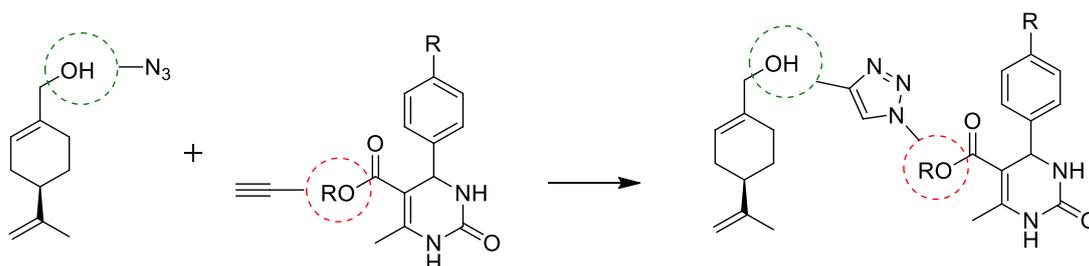


Figura 31 - Processos de hibridização a serem realizados.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a construção dos híbridos perilil-DHPM, as etapas sintéticas foram divididas em três grandes grupos: a) inserção do grupamento alcino terminal nas DHPMs; b) inserção do grupamento azida no álcool perílico e; c) reação *click* entre os dois compostos funcionalizados.

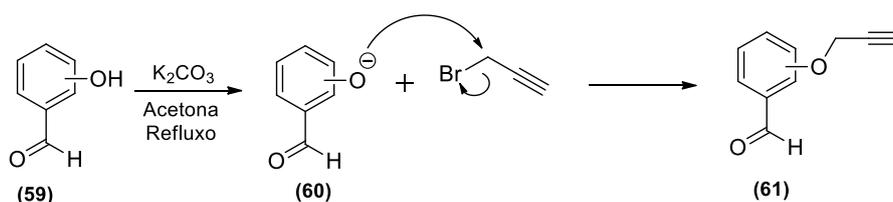
#### 3.1. PREPARAÇÃO DAS DIHIDROPIRIMIDINONAS PROPARGILADAS

Uma das grandes vantagens de se utilizar a Reação de Biginelli na construção de famílias de compostos é a sua pré-disposição à variabilidade estrutural. Como os três reagentes podem ser variados, a modificação estrutural foi realizada primeiramente no anel aromático do aldeído, que posteriormente ficaria localizado na posição 4 do anel da DHPM.

##### 3.1.1. Síntese dos Benzaldeídos Oxi-propargilados

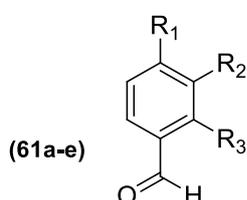
O grupamento propargil contém um alcino terminal cuja reatividade na reação *click* é excelente.<sup>117</sup> Este grupo pode ser facilmente agregado à uma molécula orgânica através da O-alkilação de uma hidroxila, procedendo-se a síntese de Williamson.<sup>118</sup>

Nesta síntese, utiliza-se uma base para a desprotonação da hidroxila, formando um íon alcóxido (**60**), que irá então atacar o carbono ligado a um bom grupo de saída, via  $S_N^2$ , gerando um novo éter.<sup>119</sup> Seguindo este mecanismo, pôde-se obter os benzaldeídos oxi-propargilados (**61**) a partir dos hidroxibenzaldeídos (**59**), conforme o esquema 13.



Esquema 13 - Mecanismo de propargilação dos hidroxibenzaldeídos.

Para se obter uma família de compostos estruturalmente diversificada, foram utilizados cinco diferentes hidroxibenzaldeídos, dando origem aos cinco propargiloxibenzaldeídos **61a-e**, conforme a tabela 1.

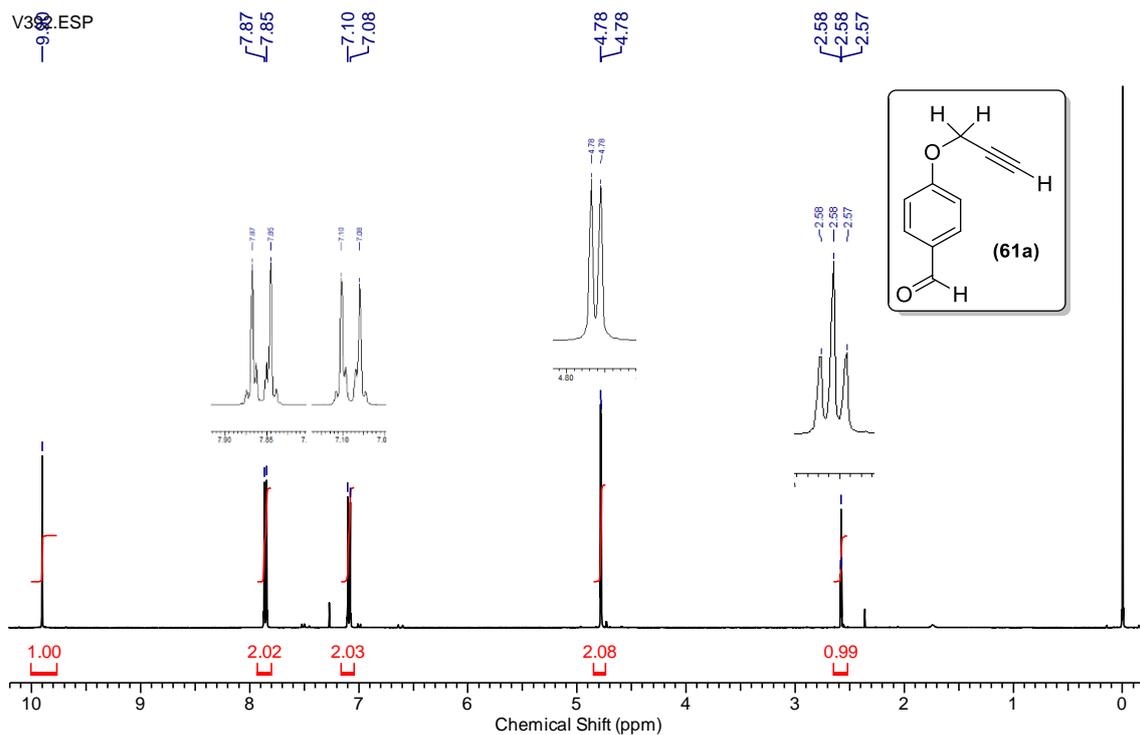


61a: R<sub>1</sub> = O-propargil, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H  
 61b: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = O-propargil, R<sub>3</sub> = H  
 61c: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = O-propargil  
 61d: R<sub>1</sub> = O-propargil, R<sub>2</sub> = OMe, R<sub>3</sub> = H  
 61e: R<sub>1</sub> = OMe, R<sub>2</sub> = O-propargil, R<sub>3</sub> = H

**Tabela 1** - Síntese dos benzaldeídos oxi-propargilados **61a-e**.

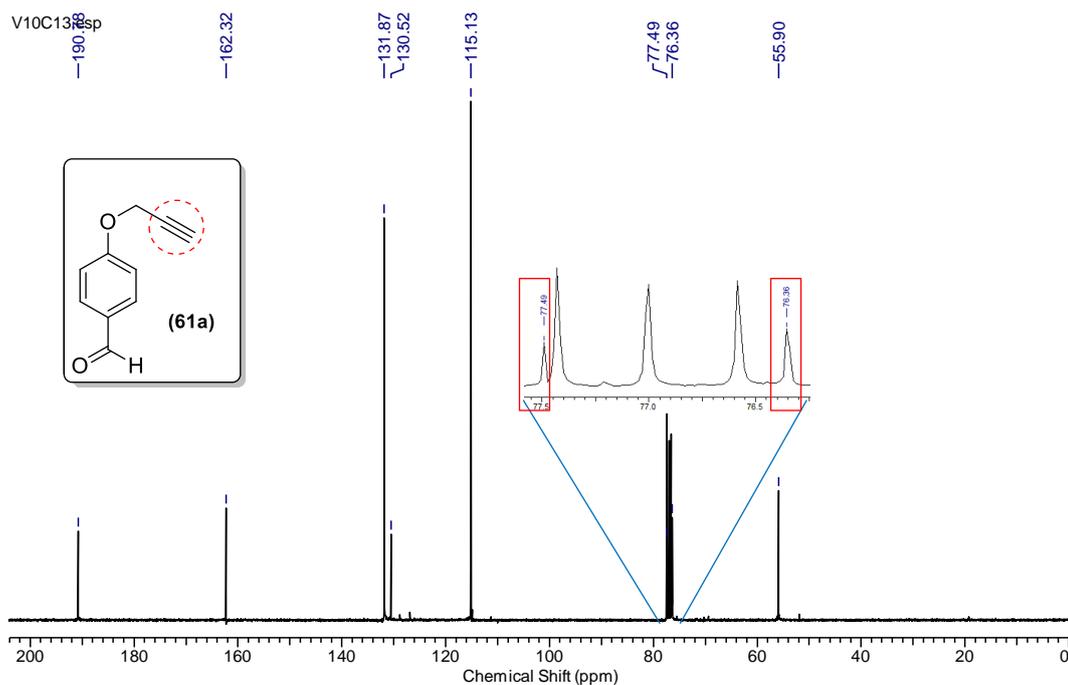
Composto	R1	R2	R3	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
<b>61a</b>	O-propargil	H	H	2	95
<b>61b</b>	H	O-propargil	H	2	85
<b>61c</b>	H	H	O-propargil	3	95
<b>61d</b>	O-propargil	OMe	H	1,5	96
<b>61e</b>	OMe	O-propargil	H	1,5	97

A caracterização dos produtos foi realizada via análises de espectroscopia no IV e de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de hidrogênio do composto **61a**, nota-se o aparecimento de dois sinais característicos do grupo propargil. Um tripleto com acoplamento <sup>4</sup>J em 2,6 ppm, referente ao hidrogênio metínico, e um dubleto com acoplamento <sup>4</sup>J em 4,8 ppm, referente aos hidrogênios do metileno. Este acoplamento <sup>4</sup>J é típico de alcinos terminais, apresentando uma constante de acoplamento de 2,5 Hz.<sup>120</sup> Já na região aromática, percebe-se o padrão de um anel aromático 1,4-dissubstituído, com a presença de dois dubletos com acoplamento <sup>3</sup>J= 8,8 Hz, referentes aos dois pares de hidrogênios presentes.



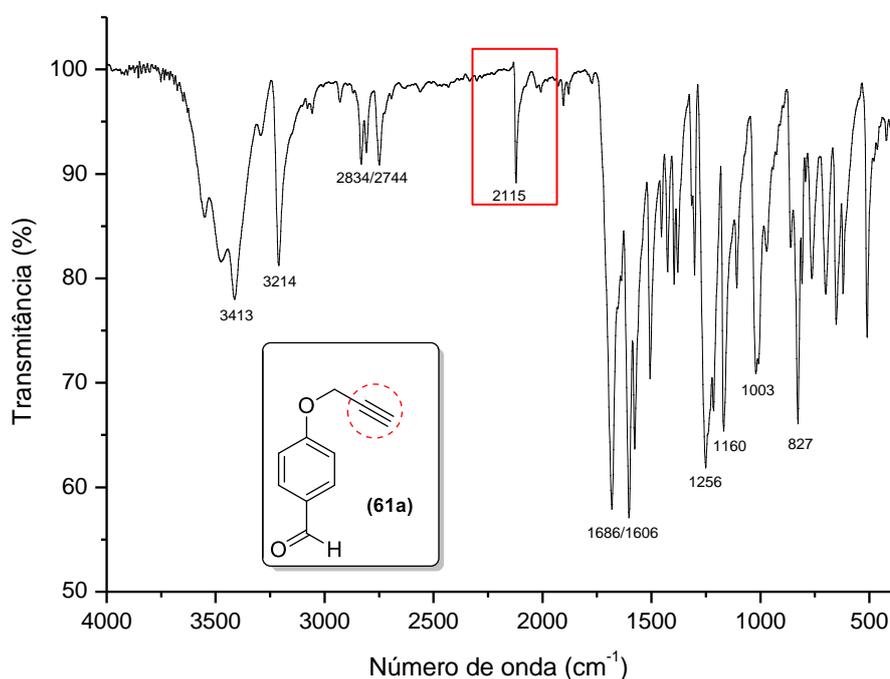
**Figura 32** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **61a**.

Já no espectro de RMN de carbono, a melhor evidência da formação do produto é o aparecimento de dois sinais dos  $\text{C}_{\text{sp}}$ , pertencentes à ligação tripla, em torno de 77,0 ppm, próximos dos sinais do  $\text{CDCl}_3$ , conforme a figura 33.



**Figura 33** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **61a**.

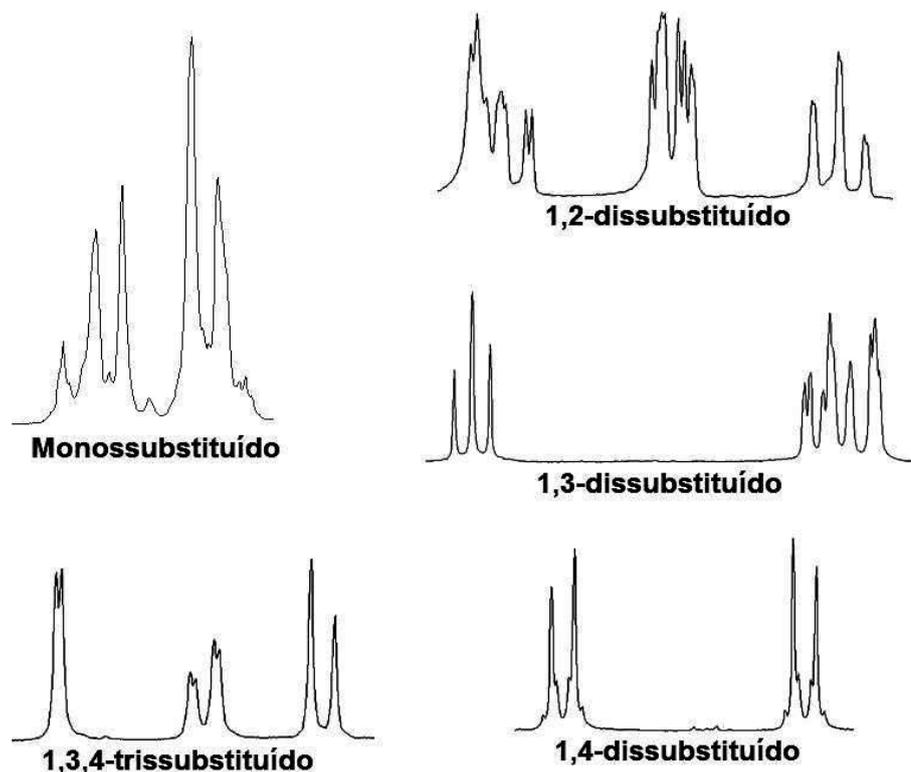
Por fim, ao analisarmos o espectro de Infravermelho, existem duas principais evidências da formação do produto. A primeira delas é a ausência de uma banda larga e intensa por volta de  $3200\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação O–H dos fenóis. Tal ausência evidencia a eliminação da ligação O–H durante a O-alkilação. A segunda evidência é o surgimento de uma banda fraca e aguda em  $2115\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação tripla entre os carbonos da porção alcino terminal, conforme pode-se visualizar na figura 34.



**Figura 34** - Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr) do composto **61a**.

O composto **61a** foi utilizado como exemplo na atribuição dos sinais desta série de aldeídos. Em geral, os padrões apresentados se aplicam aos outros integrantes da mesma série, havendo algumas modificações pontuais em virtude das diferenças entre eles. O mesmo procedimento será adotado para cada uma das demais séries de produtos, onde se discutirá a espectroscopia de um de seus representantes.

Basicamente, dentro de cada série, a maior diferença entre os compostos ocorre no espectro de  $^1\text{H}$  RMN, na região dos hidrogênios aromáticos. Cinco diferentes padrões de substituição coerentes com a literatura foram encontrados nos anéis aromáticos dos produtos,<sup>121</sup> mostrados na figura 35.



**Figura 35** - Sinais de RMN  $^1\text{H}$  na região dos hidrogênios aromáticos – diferentes padrões de substituição.

Os padrões serão discutidos separadamente, dentro de cada uma das séries de benzaldeídos oxi-propargilados e DHPMs.

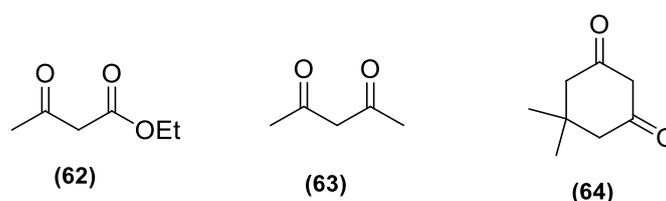
### 3.1.2. Síntese das Dihidropirimidinonas Propargiladas na Porção Aromática

A síntese das DHPMs com benzaldeídos oxi-propargilados foi realizada através da reação de Biginelli. Como citado anteriormente, diversas metodologias foram desenvolvidas, havendo, portanto, variadas opções de solventes e catalisadores.

Trabalhos anteriores do grupo de pesquisa do LSO K210 – UFRGS desenvolveram uma metodologia eficiente para a síntese de DHPMs catalisada por haletos metálicos hidratados, utilizando etanol como solvente.<sup>42,46,122</sup> Haletos hidratados apresentam como vantagens a facilidade de manipulação, menor toxicidade e menor custo em relação a ácidos fortes e haletos anidros. A

possibilidade de utilização de etanol como solvente também representa uma vantagem, pois se trata de um solvente de baixa toxicidade, ao qual os haletos metálicos hidratados se adaptam.

Para incrementar a diversidade estrutural da família de DHPMs a ser construída, três diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos foram escolhidos para a síntese. Optou-se por utilizar um ceto-éster, o acetoacetato de etila (**62**), uma 1,3-dicetona, a acetilacetona (**63**) e uma 1,3-dicetona cíclica, a dimedona (**64**).

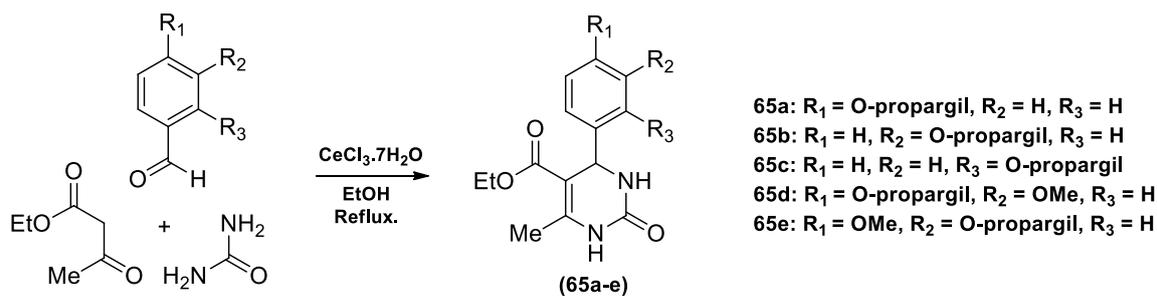


**Figura 36** - Compostos 1,3-dicarbonílicos utilizados na síntese das DHPMs.

De posse dos cinco aldeídos diferentes, e dos três compostos 1,3-dicarbonílicos, pôde-se sintetizar quinze diferentes DHPMs com o grupo alcino terminal ligado ao anel aromático.

### 3.1.2.1. Síntese de Dihidropirimidinonas Derivadas do Acetoacetato de Etila

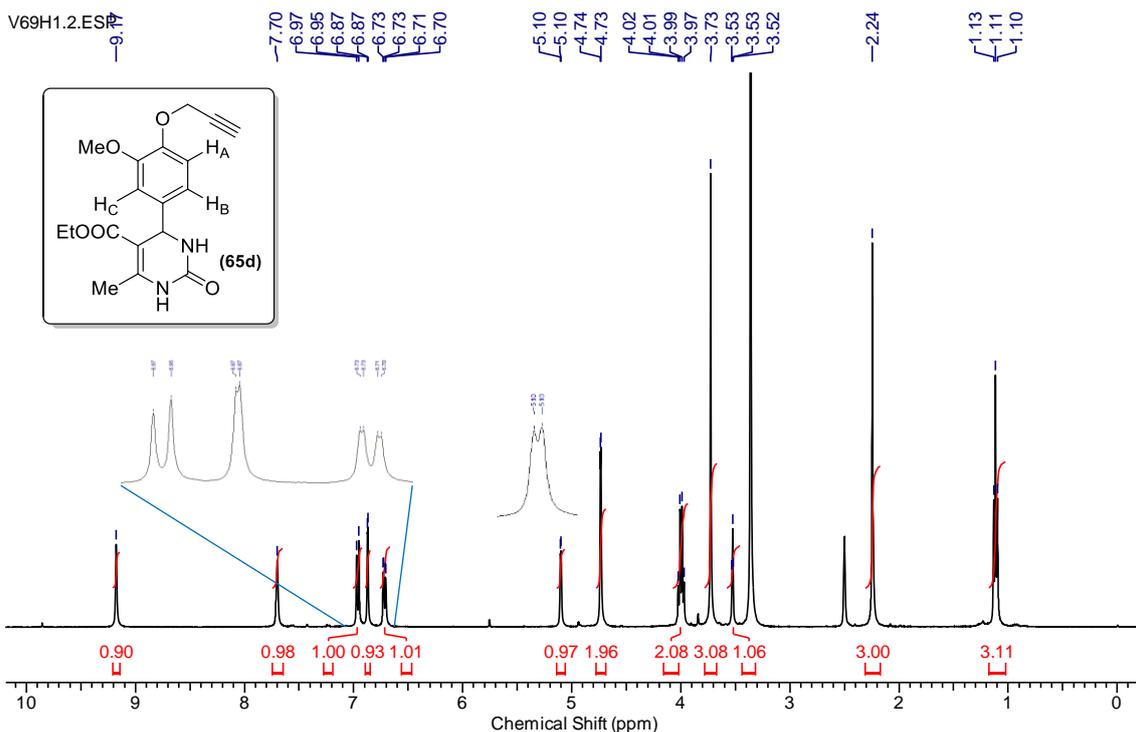
As reações de Biginelli utilizando acetoacetato de etila foram realizadas de acordo com um procedimento experimental já estabelecido,<sup>42</sup> utilizando-se  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  como catalisador, produzindo as DHPMs **65a-e** conforme a tabela 2.



**Tabela 2 - Síntese das DHPMs 65a-e.**

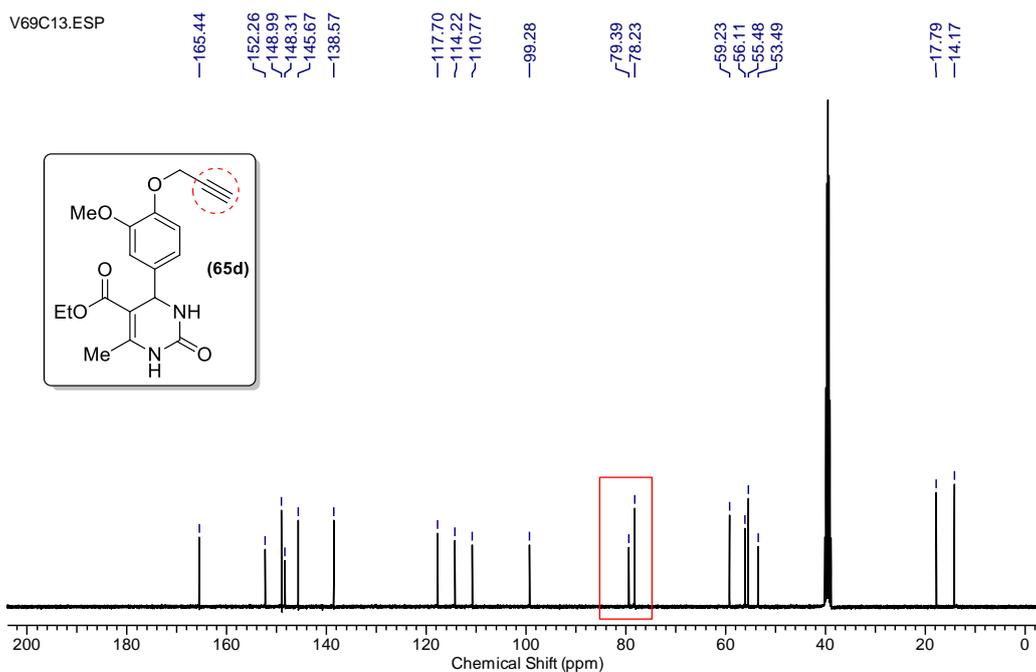
Composto	R1	R2	R3	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
<b>65a</b>	O-propargil	H	H	6	75
<b>65b</b>	H	O-propargil	H	6	90
<b>65c</b>	H	H	O-propargil	6	83
<b>65d</b>	O-propargil	OMe	H	4	86
<b>65e</b>	OMe	O-propargil	H	4	75

A caracterização dos produtos foi realizada por espectroscopia de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de hidrogênio do composto **65d**, nota-se um sinal característico das DHPMs, referente ao hidrogênio benzílico, localizado em 5,10 ppm. Este sinal pode aparecer na forma desdobrada de um dubleto, em virtude de um acoplamento com o hidrogênio do NH vizinho. Estão presentes também os dois hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio, com deslocamentos químicos de 9,20 ppm e 7,70 ppm, e ainda, o sistema tripleto-quarteto, referente à etila do acetoacetato de etila. Na região dos hidrogênios aromáticos, tem-se um padrão de anel aromático 1,3,4-trissubstituído. Em 6,93 ppm está o sinal do hidrogênio H<sub>A</sub>, na forma de um dubleto com <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, resultado de seu acoplamento com H<sub>B</sub>. Em 6,87 ppm aparece o sinal referente ao hidrogênio H<sub>C</sub>, na forma de um dubleto com <sup>4</sup>J = 1,8 Hz, resultado de seu acoplamento com H<sub>B</sub>. Já em 6,72 ppm, visualiza-se o sinal referente ao hidrogênio H<sub>B</sub>, um dubleto de dubleto, resultado de seu acoplamento <sup>3</sup>J com H<sub>A</sub> e <sup>4</sup>J com H<sub>C</sub>. Por fim, nota-se ainda presença dos sinais referentes ao grupo propargil, um tripleto em 3,53 ppm e um dubleto em 4,73 ppm, conforme a figura 37.



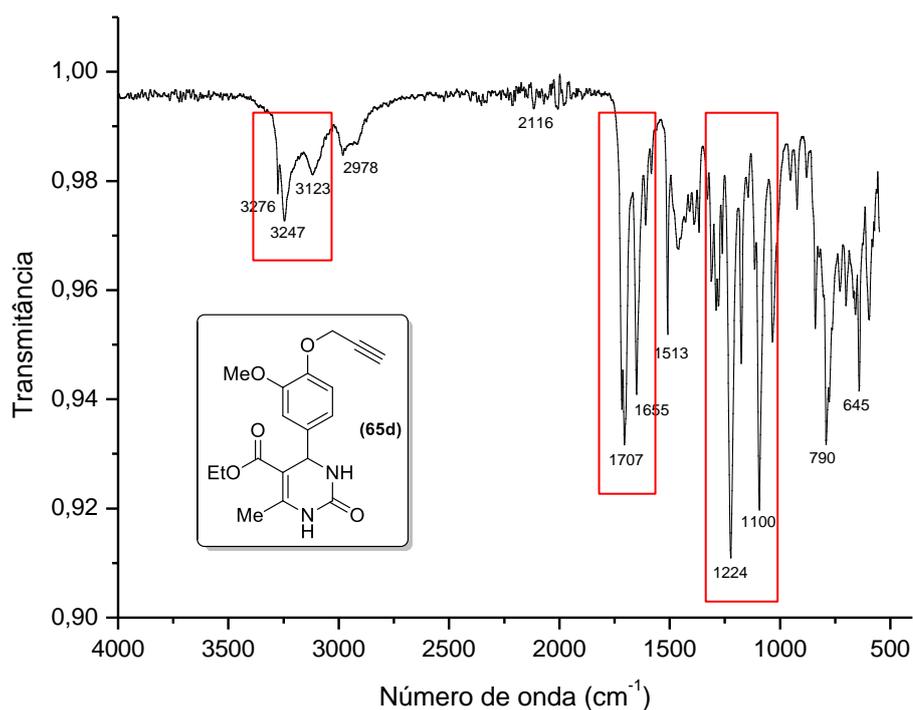
**Figura 37** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto **65d**.

O espectro de RMN de carbono mostrou-se coerente com o esperado. Pode-se destacar a presença dos carbonos  $sp$ , próximos de 77 ppm, os carbonos  $sp^2$  com deslocamentos superiores a 98 ppm, e ainda os carbonos  $sp^3$  com deslocamentos inferiores a 60 ppm.



**Figura 38** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto **65d**.

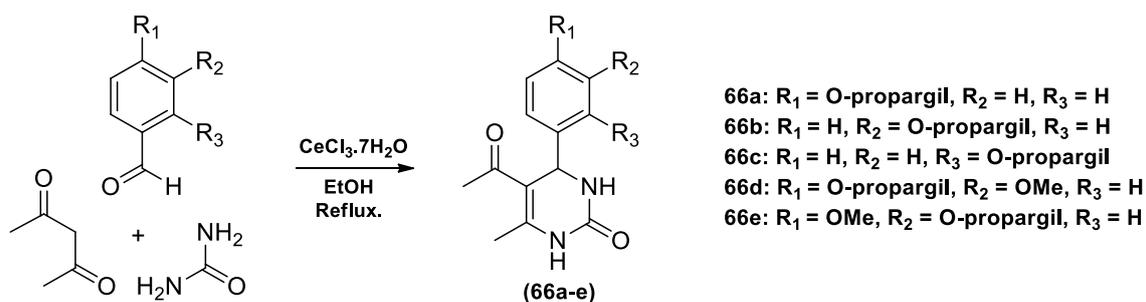
Por fim, no espectro de IV, podem-se destacar alguns sinais esperados para o composto, como as bandas em torno de  $3270\text{ cm}^{-1}$  e  $3250\text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos das duas ligações N – H. Visualiza-se também as bandas de estiramento das ligações C=O, por volta de  $1700\text{ cm}^{-1}$ , e as bandas de deformação axial simétrica e assimétrica do sistema C – O – C, em  $1224\text{ cm}^{-1}$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$ , conforme a figura 39.



**Figura 39** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **65d**.

### 3.1.2.2. Síntese de Dihidropirimidinonas Derivadas da Acetilacetona

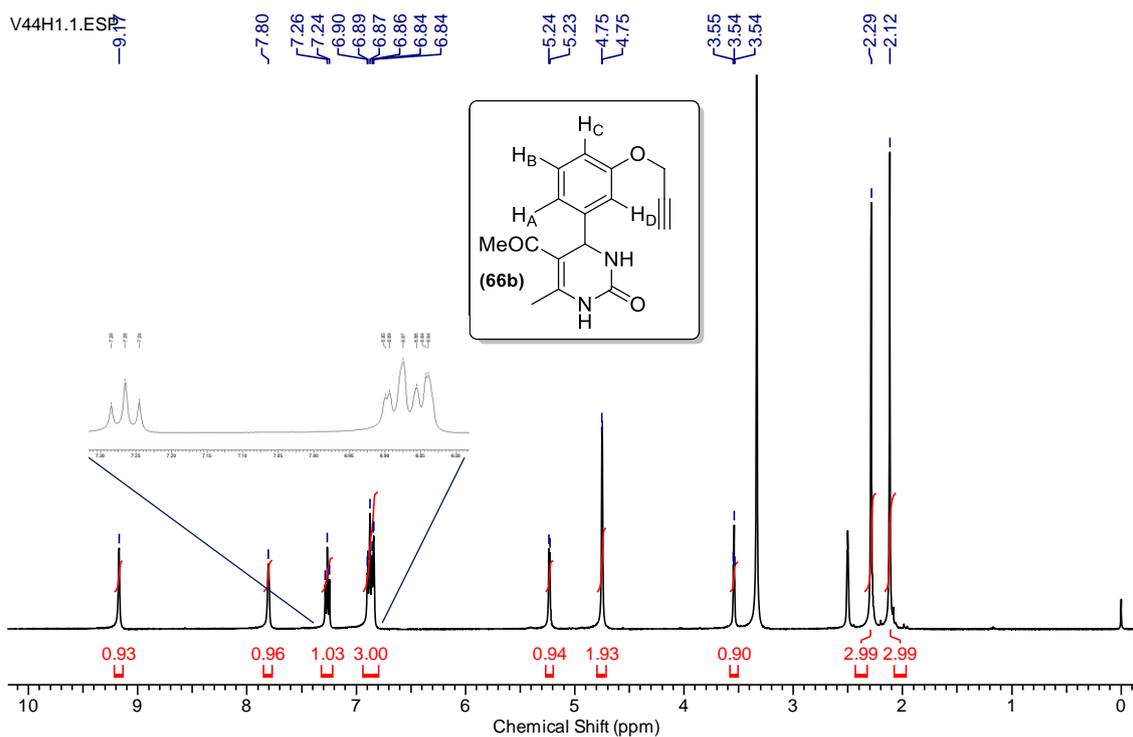
As reações de Biginelli utilizando acetilacetona foram realizadas através do mesmo procedimento utilizado na síntese dos análogos com acetoacetato de etila, produzindo as DHPMs **66a-e** conforme a tabela 3.



**Tabela 3 - Síntese das DHPMs 66a-e.**

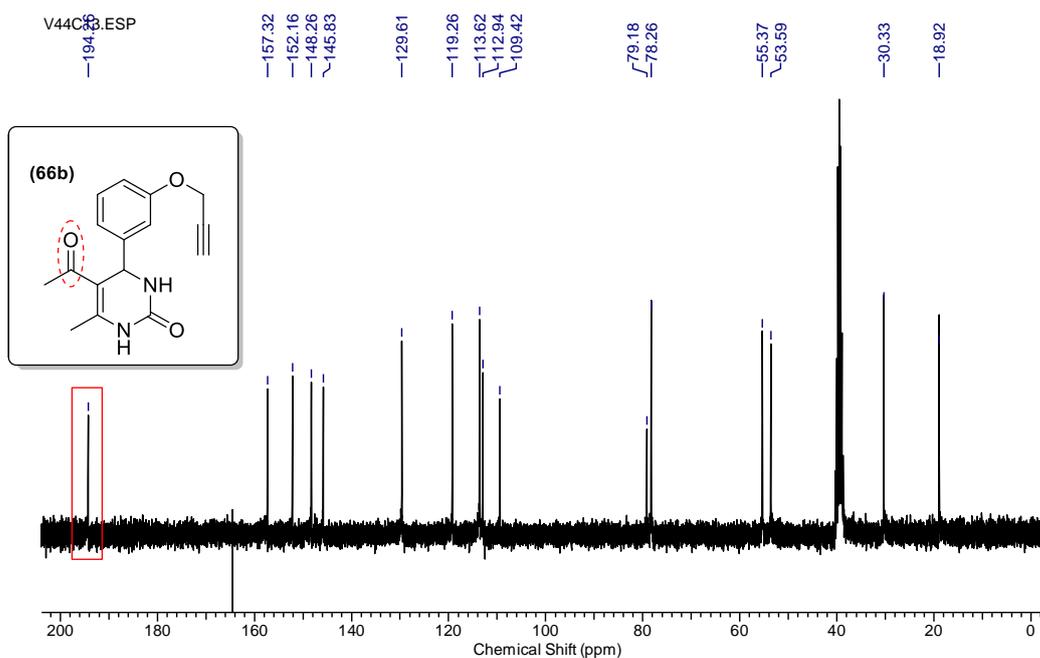
Composto	R1	R2	R3	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
<b>66a</b>	O-propargil	H	H	3	67
<b>66b</b>	H	O-propargil	H	4	69
<b>66c</b>	H	H	O-propargil	4	67
<b>66d</b>	O-propargil	OMe	H	4	62
<b>66e</b>	OMe	O-propargil	H	4	64

A caracterização dos produtos foi realizada através de espectroscopia de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de hidrogênio do composto **66b**, a maior diferença em relação à DHPM **65d** é a ausência do sistema tripleto-quarteto, e a presença de uma metila na forma de singlete, referente aos hidrogênios da metila da porção acetil, em 2,1 ppm. Existe também a mudança no padrão dos hidrogênios aromáticos, onde o H<sub>B</sub> se apresenta como um tripleto em 7,26 ppm, resultado do seu acoplamento com H<sub>A</sub> e H<sub>C</sub>. Já os hidrogênios H<sub>A</sub>, H<sub>C</sub> e H<sub>D</sub> são mostrados como um multipletto, em torno de 6,87 ppm, resultado da soma dos três sinais, dos quais se esperariam dois dubletos e um singlete, além de possíveis acoplamentos à longa distância, conforme a figura 40.



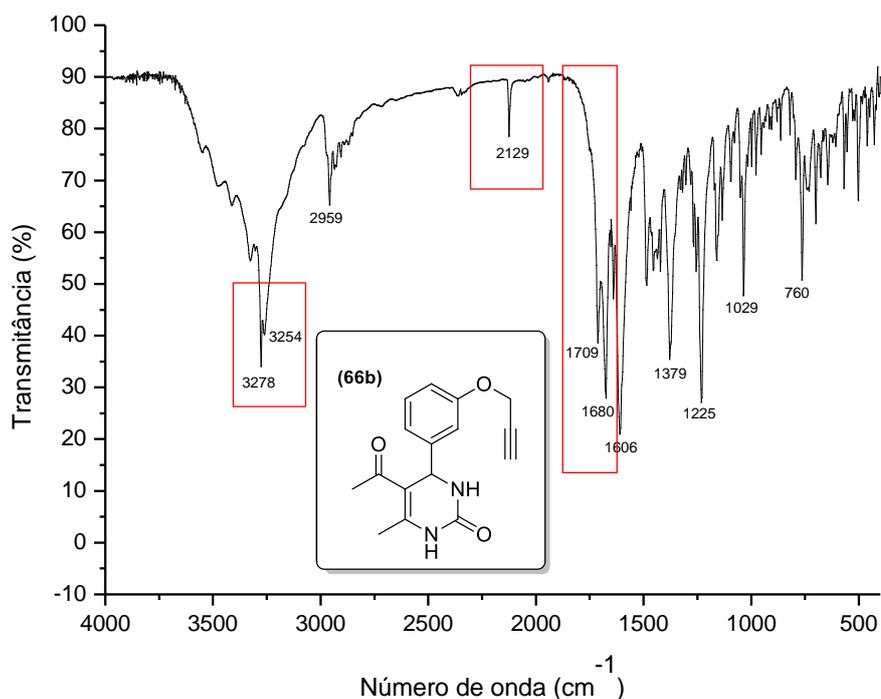
**Figura 40** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto **66b**.

Já no espectro de RMN de carbono, pode-se destacar a presença de um sinal próximo de 200 ppm, característico de carbonilas de cetonas. O restante do espectro apresenta-se de acordo com os itens citados anteriormente.



**Figura 41** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto **66b**.

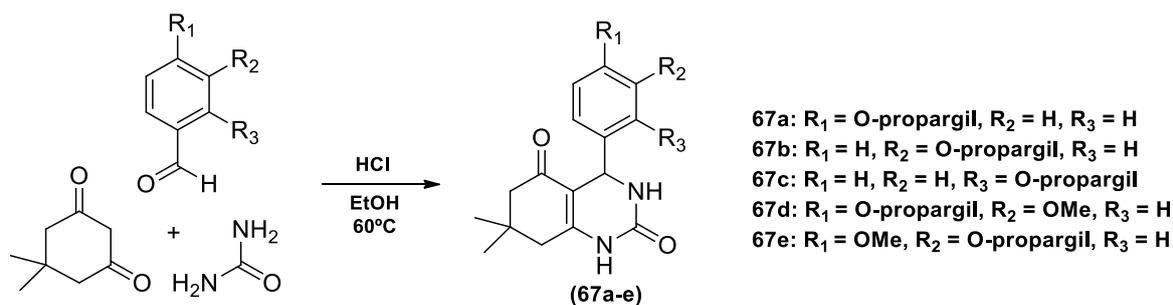
Por fim, o espectro de IV não apresenta grandes alterações em relação aos espectros dos análogos **65a-e**. Nota-se a presença das bandas em torno de  $3270\text{ cm}^{-1}$  e  $3250\text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos das duas ligações N – H, a banda em  $2129\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação tripla, e as bandas por em  $1709\text{ cm}^{-1}$  e  $1680\text{ cm}^{-1}$ , resultantes dos estiramentos das ligações C=O.



**Figura 42** - Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr) do composto **66b**.

### 3.1.2.3. Síntese de Dihidropirimidinonas Derivadas da Dimedona

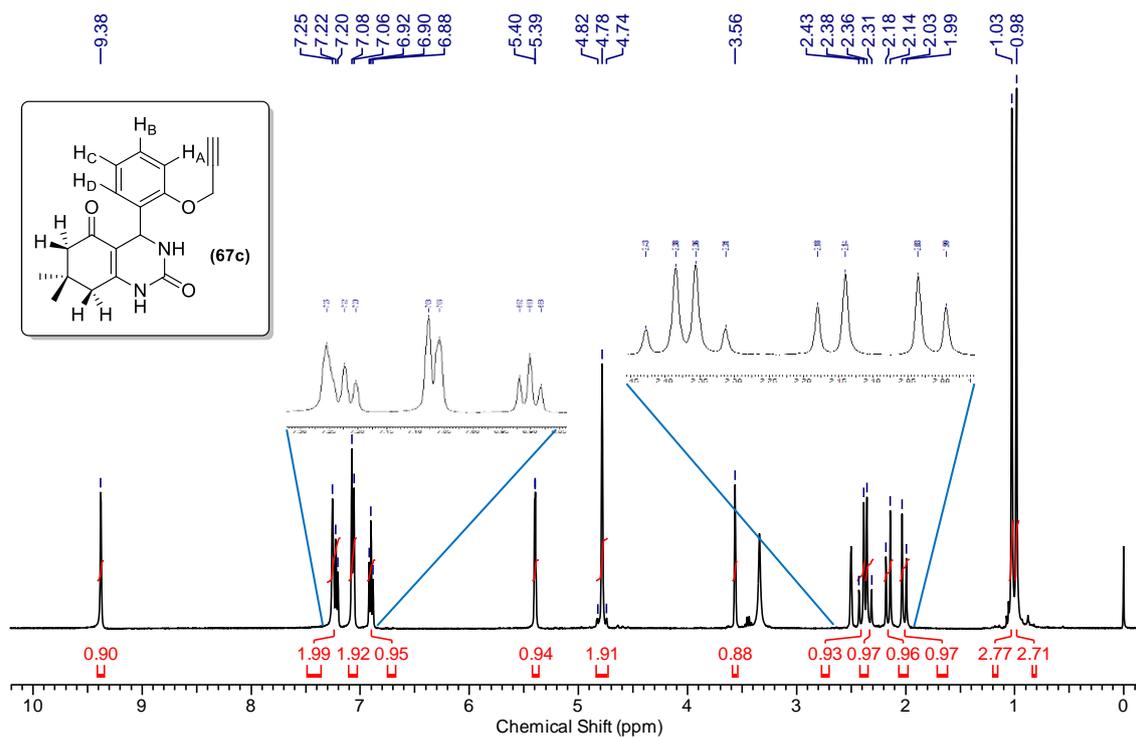
As reações de Biginelli utilizando dimedona foram inicialmente planejadas para serem realizadas de acordo com procedimento experimental anteriormente citado. Porém, durante o acompanhamento da primeira reação, percebeu-se a formação de outros compostos juntamente com o produto desejado. Após a separação em coluna cromatográfica, a DHPM **67a** foi isolada com rendimento de 27%. Após algumas mudanças realizadas na metodologia, que serão discutidas na sequência, obtiveram-se as DHPMs **67a-e** conforme a tabela 4.



**Tabela 4 - Síntese das DHPMs 67a-e.**

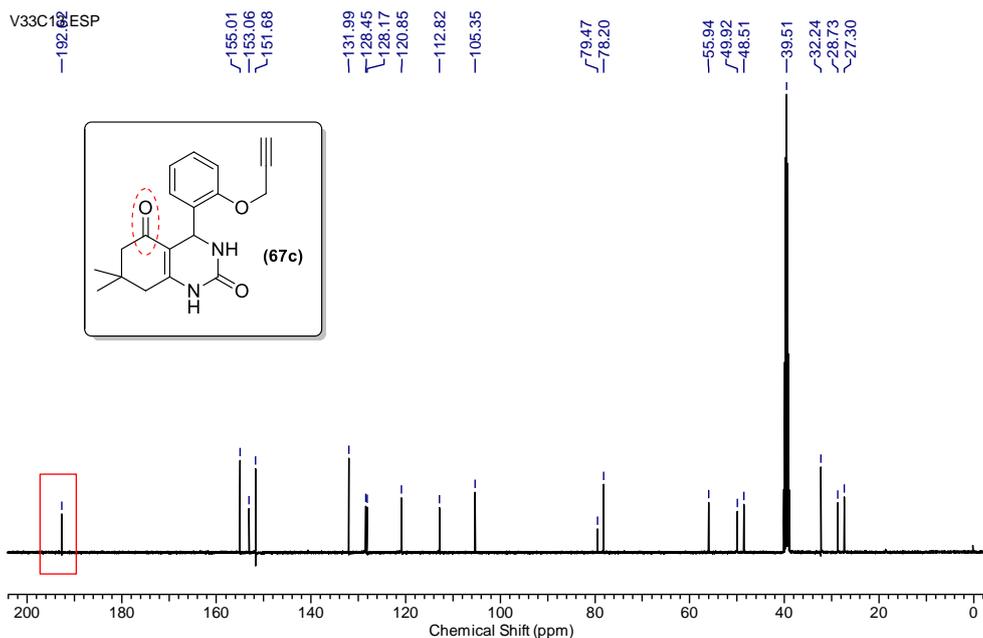
Composto	R1	R2	R3	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
67a	O-propargil	H	H	4	74
67b	H	O-propargil	H	3,5	67
67c	H	H	O-propargil	4	70
67d	O-propargil	OMe	H	3	72
67e	OMe	O-propargil	H	3	81

A caracterização dos produtos foi realizada por espectroscopia de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de hidrogênio do composto **67c**, percebe-se que esta classe de compostos apresenta alguns picos característicos entre 1,0 e 3,0 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos originados da dimedona. Cada um dos metilenos possui um par de hidrogênios diastereotópicos, que apresentam constantes de acoplamento <sup>2</sup>J na ordem de 16-17Hz, formando dois pares de dubletos. Semelhantemente, as metilas também estão em ambientes químicos diferentes, gerando dois singletos próximos a 1,0 ppm, um para cada metila. Já na região dos aromáticos, observa-se a presença de um multipeto formado pela soma dos dois dubletos referentes aos hidrogênios H<sub>A</sub> e H<sub>D</sub>. Há também a presença de um tripleto e um multipeto, referentes aos hidrogênios H<sub>B</sub> e H<sub>C</sub>, sendo que o multipeto é formado pela sobreposição de um tripleto e o sinal largo hidrogênio do NH, conforme a figura 43.



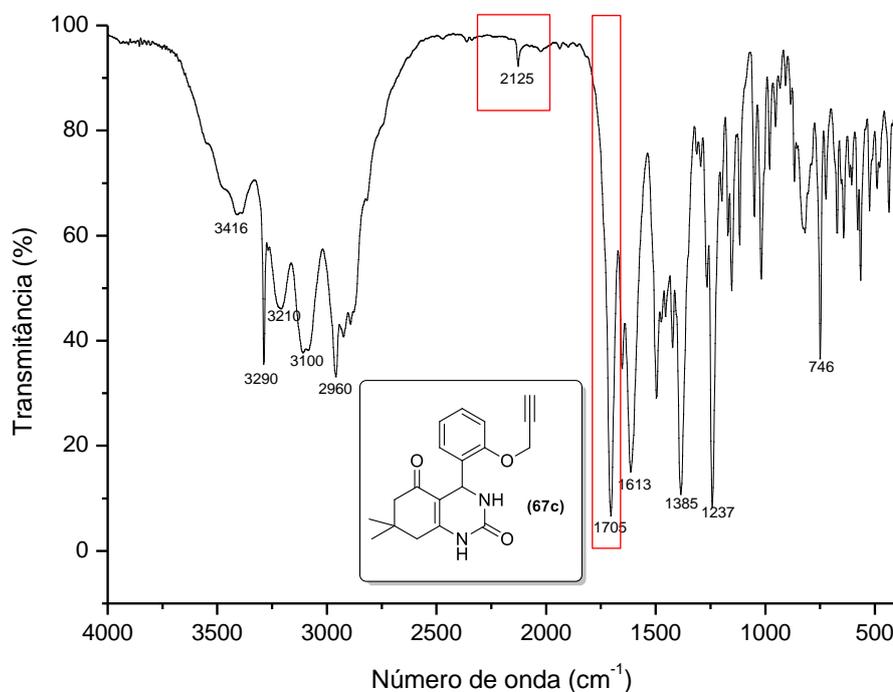
**Figura 43** - Espectro de RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO) do composto **67c**.

No espectro de RMN de carbono, pode-se destacar, assim como nas DHPM **66a-e**, a presença de um sinal próximo de 200 ppm, característico de carbonilas de cetonas. O restante do espectro apresenta-se de acordo com o esperado, conforme pode ser visualizado na figura 44.



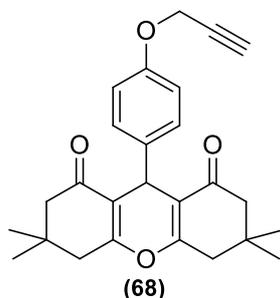
**Figura 44** - Espectro de RMN  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO) do composto **67c**.

Já o espectro de IV não apresenta grandes alterações, visualizando-se nele a banda em de  $2125\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação tripla, e a banda em  $1705\text{ cm}^{-1}$ , resultante da deformação axial da ligação C=O.



**Figura 45** - Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr) do composto **67c**.

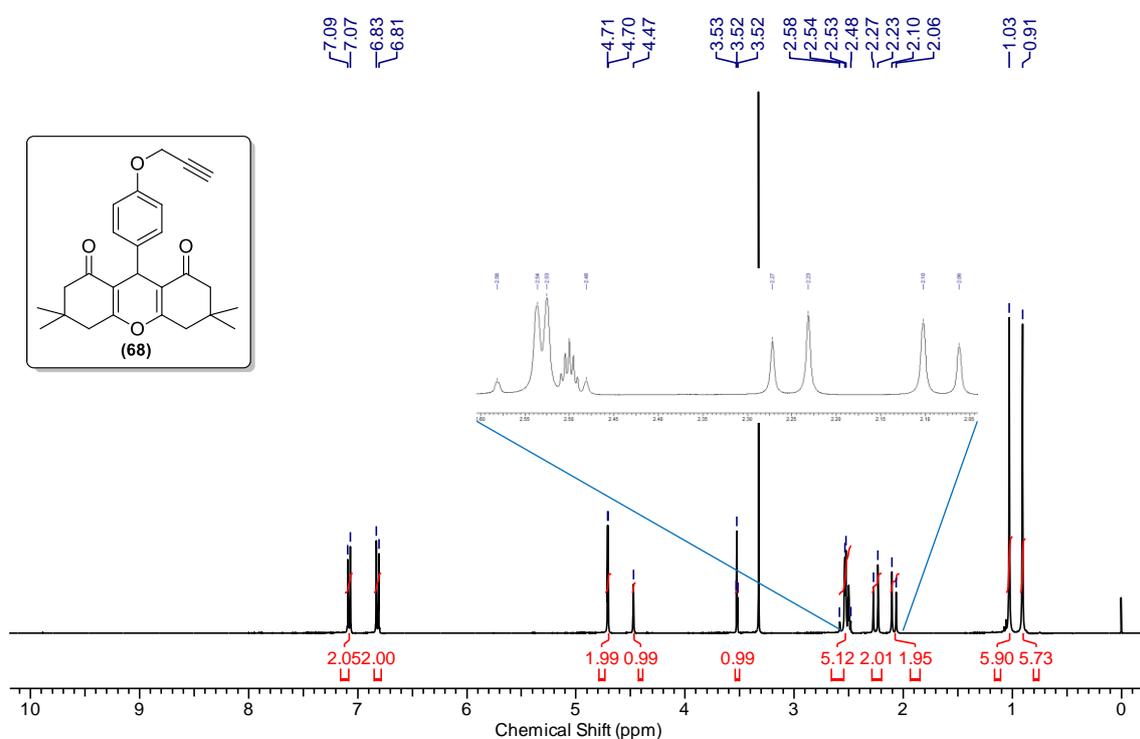
Ao se investigar os produtos formados juntamente com a DHPM, foi isolado o composto 1,8-dioxo-octahidroanteno propargilado (**68**) mostrado na figura 46, que teve sua estrutura confirmada por análise de RMN de hidrogênio.



**Figura 46** - Composto 1,8-dioxo-octahidroanteno.

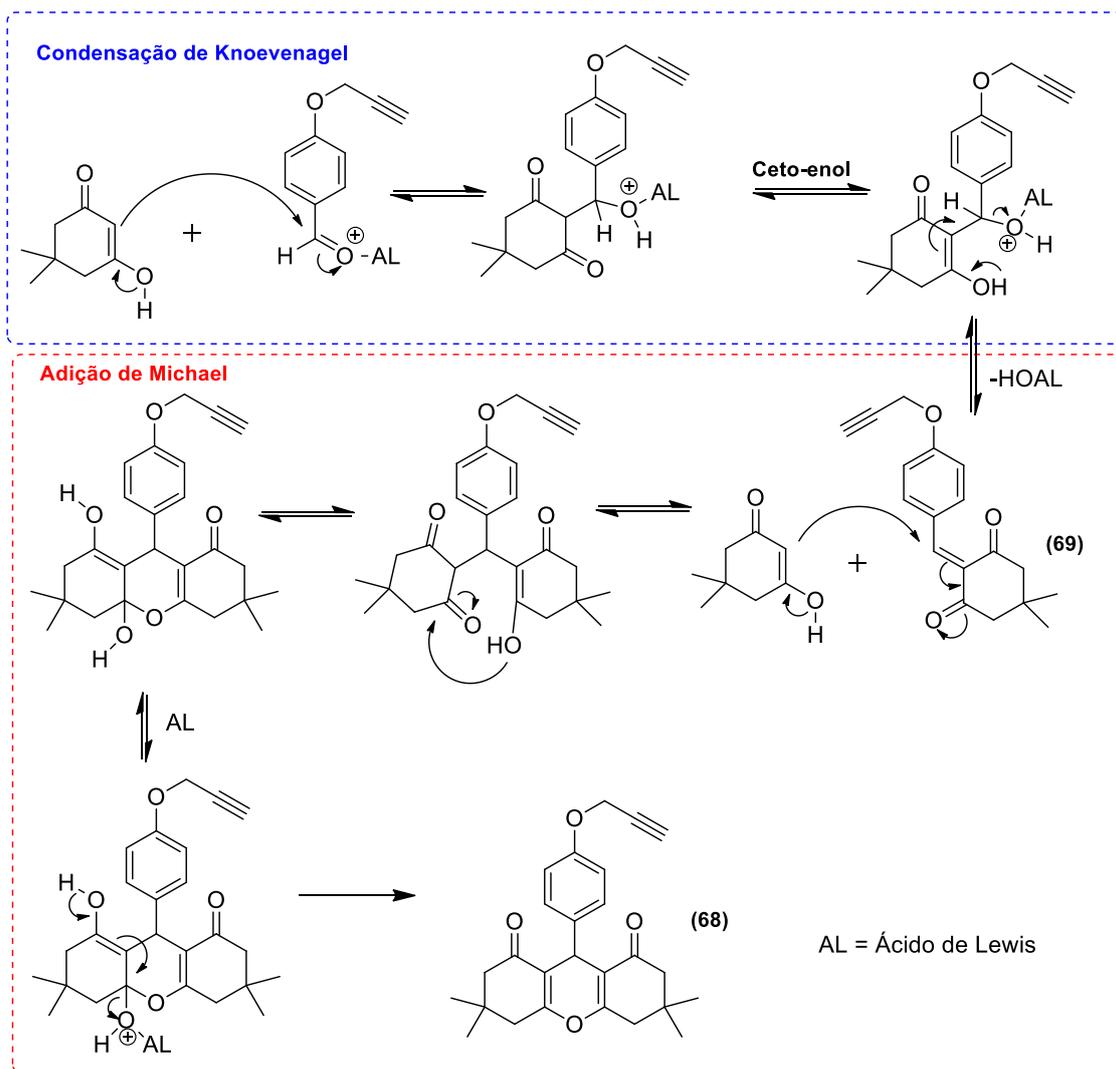
Compostos análogos não propargilados já foram descritos na literatura, e sua formação provém da reação entre um equivalente de aldeído e dois equivalentes de dimedona, sob catálise ácida.<sup>123</sup>

Visualiza-se no espectro a presença dos sinais da porção aromática propargilada, além dos sinais característicos da dimedona (metilas e metilenos), tendo estes as integrais com o valor dobrado em relação à DHPM. A maior evidência de que a DHPM não foi formada é a ausência dos sinais característicos dos hidrogênios de NH, acima de 7,5 ppm. O espectro de <sup>1</sup>H RMN pode ser visualizado na figura 47.



**Figura 47** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto **68**.

A formação deste composto sugere que reação tenha seguido um caminho via intermediário do tipo Knoevenagel (**69**), seguida de uma adição de Michael e posterior desidratação, gerando o composto **68** conforme o esquema 14.<sup>123</sup>

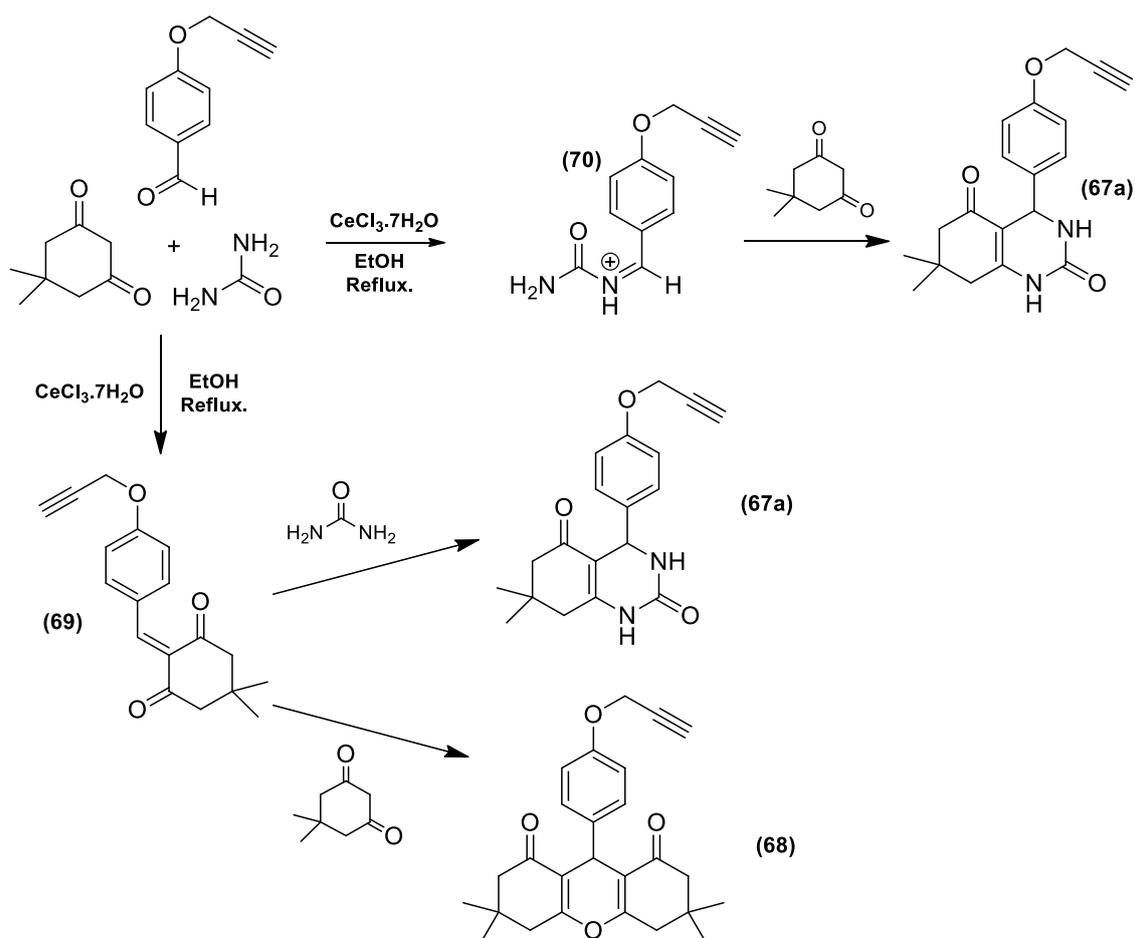


**Esquema 14** - Mecanismo de formação 1,8-dioxo-octahidrooxanteno propargilado.

Esta reação de formação de 1,8-dioxo-octahidrooxantenos já foi relatada como uma possível reação competitiva à reação de Biginelli.<sup>123</sup> Pode-se atribuir a ocorrência desta reação lateral à alta acidez do  $\alpha$ -H da dimedona. Enquanto o acetoacetato de etila tem um pKa de 10,7, a dimedona possui pKa de 4,3. Tal fato faz com que a forma enólica da dimedona seja mais favorecida do que a forma enólica do acetoacetato de etila, tornando maior a probabilidade de competição entre dimedona e ureia no ataque ao aldeído. Soma-se a isso o fato de que a forma enólica da dimedona é menos estável do que a do ceto-éster, uma vez que há uma estabilização do enolado do ceto-éster via formação de um anel de seis membros, diminuindo assim a sua nucleofilicidade, o que não ocorre na dimedona devido à rigidez de sua estrutura cíclica.<sup>119</sup> Depois de formado o intermediário **69**, novamente

pode ocorrer a competição entre dimedona e ureia, podendo-se formar o composto **68**, pelo mecanismo acima descrito, ou ainda formar-se a DHPM **67a** via mecanismo proposto por Sweet and Fissekis.<sup>55</sup>

Um análogo do intermediário **69**, porém formado a partir do acetoacetato de etila, foi relatado por De Souza e colaboradores em seus estudos mecanísticos. Nas condições reacionais dos experimentos de De Sousa, tal intermediário não contribuía significativamente para a formação do produto, pois sua formação se mostrava muito lenta. Porém, ao utilizar-se a dimedona, pôde-se concluir que a formação do intermediário **69** foi rápida, podendo inclusive gerar o composto **68**. Isto sugere que a formação da DHPM nestas condições possa ter dois caminhos diferentes. Via intermediário do tipo Knoevenagel **69**, ou via *N*-acilimínio **70**, conforme o esquema 15.<sup>59</sup>



**Esquema 15** - Possíveis caminhos para a formação dos produtos encontrados.

Para contornar o problema da ocorrência de reações laterais, as seguintes medidas foram tomadas:

**a)** Induzir a formação prévia do intermediário imínio **70**: aldeído e ureia foram submetidos a uma reação prévia por uma hora, porém, não se visualizou a formação do intermediário via CCD. Com isso, o catalisador foi trocado para um ácido de Bronsted forte, o HCl. Ao reagir-se ureia e aldeído em etanol, na presença de HCl, pôde-se observar a formação de um novo composto, o qual acredita-se ser o intermediário **70** protonado, conforme sugerido por Kappe em seu estudo mecanístico.<sup>56</sup> Com a formação prévia do intermediário imínio, buscou-se minimizar a ocorrência do intermediário **69**, diminuindo assim as chances de formação do produto lateral **68**.

**b)** Diminuir a concentração de dimedona no meio: a dimedona foi adicionada em frações, ao longo do tempo da reação. Foram adicionadas porções de dimedona apenas após o consumo da porção anterior. O objetivo de tal alteração é diminuir a possibilidade de formação do intermediário **69**, pois com o meio reacional mais diluído em relação à dimedona, diminui-se a probabilidade de choques efetivos entre as moléculas de aldeído restantes e a forma enólica da dimedona.

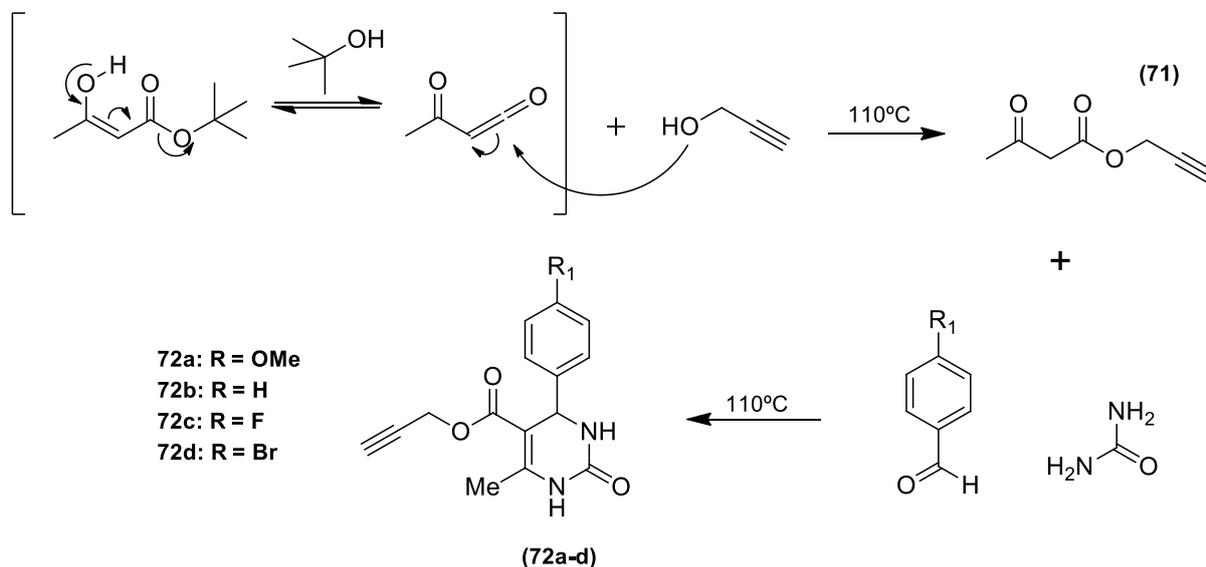
**c)** Diminuição da temperatura: esta alteração teve como objetivo diminuir a energia cinética das moléculas, diminuindo a ocorrência de choques efetivos, e por consequência, a formação de reações laterais.

Após a realização destas alterações, pôde-se obter as DHPMs **67a-e** com rendimentos entre 67% e 81%, conforme mostrado na tabela 4. Tal fato representa uma melhora em relação aos 27% de rendimento obtidos inicialmente.

### 3.1.3. Síntese das Dihidropirimidinonas Propargiladas na porção Ceto-éster

Recentemente, Rao e colaboradores descreveram a síntese tetracomponente de DHPMs propargiladas na porção ceto-éster.<sup>124</sup> Esta reação é feita *one-pot* entre um aldeído, ureia, acetoacetato de *terc*-butila e álcool propargílico. Segundo o autor, ocorre a formação do acetoacetato de propargila **71** *in situ*, através da reação de transesterificação entre o álcool propargílico e acetoacetato de *terc*-butila. Na sequência, ocorre a reação de Biginelli via *N*-acilimínio, para a obtenção dos

produtos **72a-d**, conforme o esquema 16. Outro caminho também viável é a ocorrência da reação de Biginelli e posterior transesterificação da porção ceto-éster, originando da mesma forma os produtos **72a-d**.



**Esquema 16** - Reação de Biginelli tetracomponente para obtenção dos compostos **72a-d**.

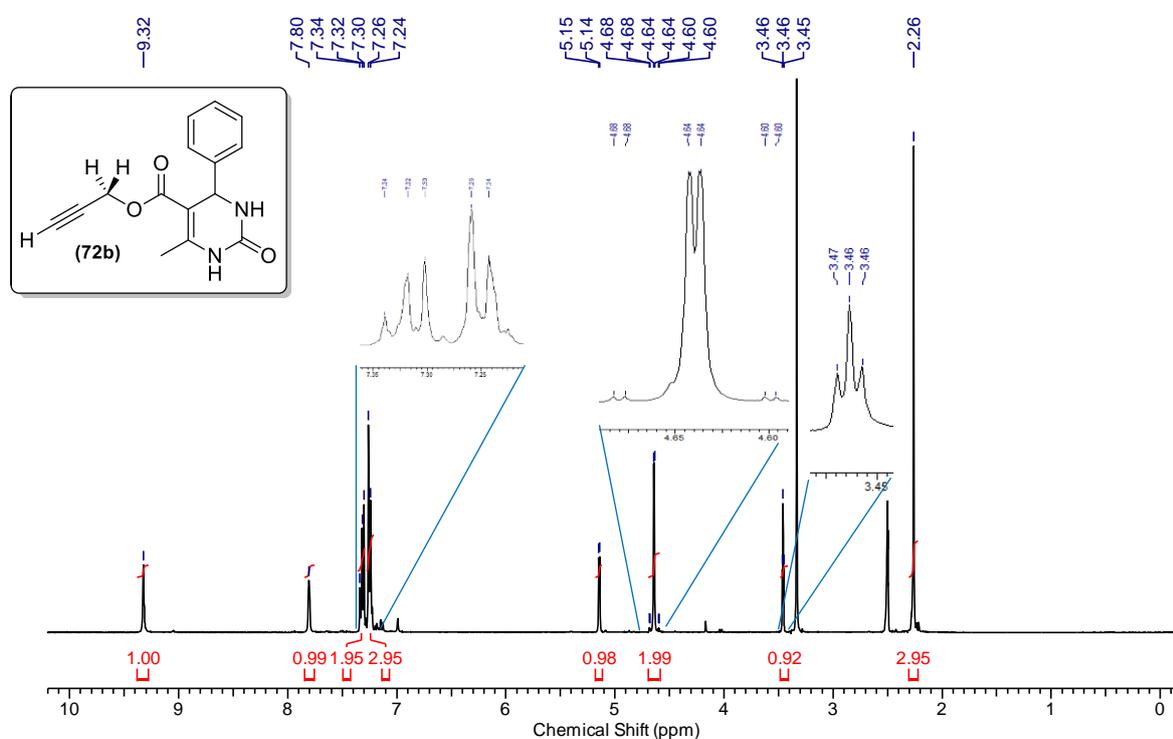
Este processo levou à obtenção das DHPM **72a-d**, com os rendimentos descritos na tabela 5.

**Tabela 5** - Síntese das DHPMs **72a-d**.

Composto	R <sub>1</sub>	Tempo de Reação (h)	Rendimento (%)
<b>72a</b>	OMe	4	69
<b>72b</b>	H	4	70
<b>72c</b>	Br	4,5	62
<b>72d</b>	F	3	68

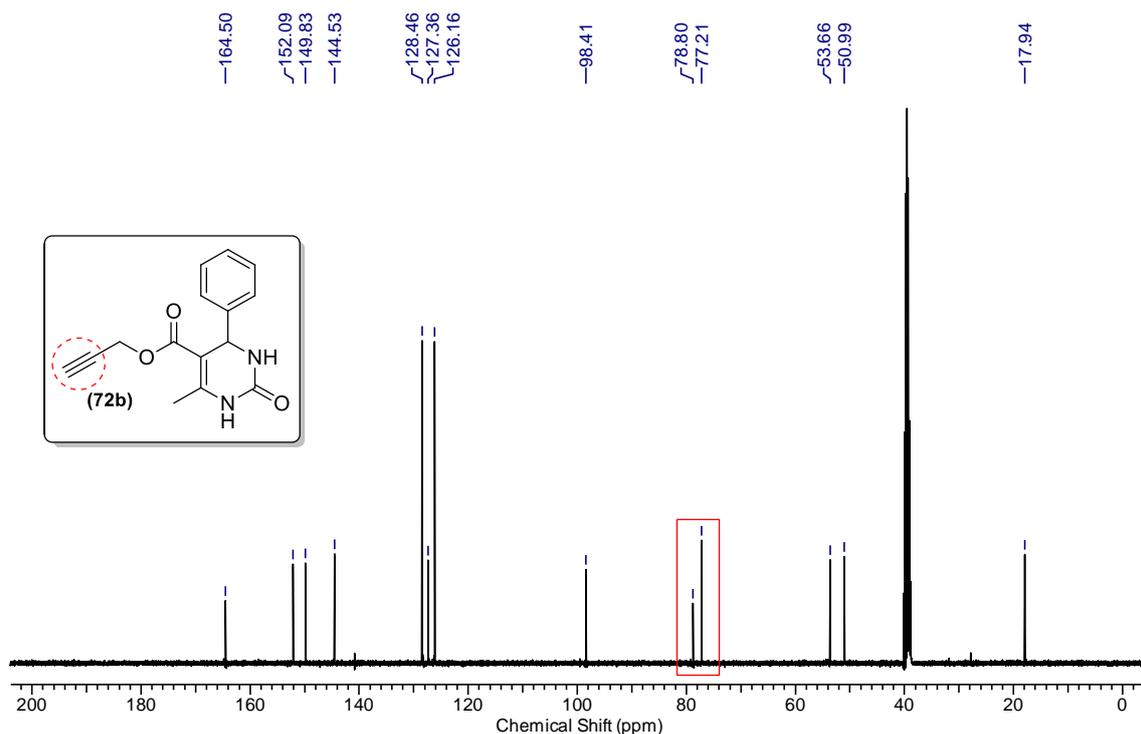
Embora a publicação de Rao relate rendimentos acima de 85%, não foi possível alcançar este patamar. Os rendimentos encontrados na síntese dos produtos **72a-d** giraram em torno de 70%. Tal fato está de acordo com relatos da literatura, onde rendimentos acima de 60% têm sido frequentemente obtidos para reações de Biginelli que utilizam blocos estruturais mais complexos.<sup>125</sup>

A caracterização dos produtos foi realizada por espectroscopia de IV e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de hidrogênio do composto **72b**, a maior modificação em relação aos exemplos já discutidos ocorre na porção éster, notando-se o desdobramento dos hidrogênios metilênicos. A presença de um centro assimétrico torna tais hidrogênios diastereotópicos, fazendo com que acoplem entre si, originando dois dubletos. Soma-se a isso o fato de que ambos acoplam com o hidrogênio metínico, originando assim um dubleto de dubleto para cada um dos hidrogênios metilênicos, com  $^2J = 15,9\text{Hz}$  e  $^4J = 2,5\text{Hz}$ . Na região dos aromáticos, estão presentes dois multipletos de acordo com o padrão encontrado em anéis aromáticos monossustituídos, conforme mostra a figura 48.



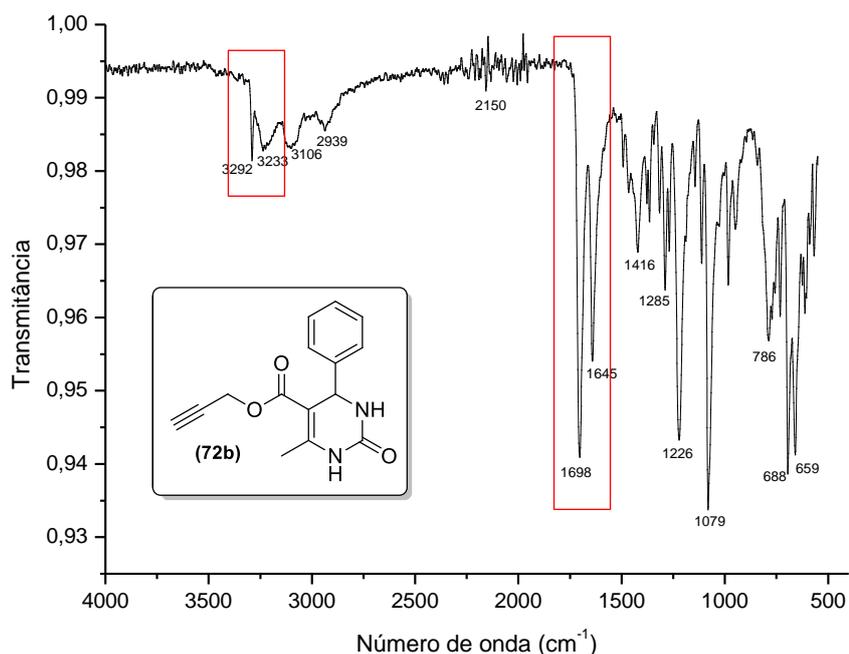
**Figura 48** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto **72b**.

No espectro de RMN de carbono, pode-se destacar a presença dos sinais dos carbonos *sp*, próximos de 77 ppm, e a presença dos demais picos já citados anteriormente.



**Figura 49** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto **72b**.

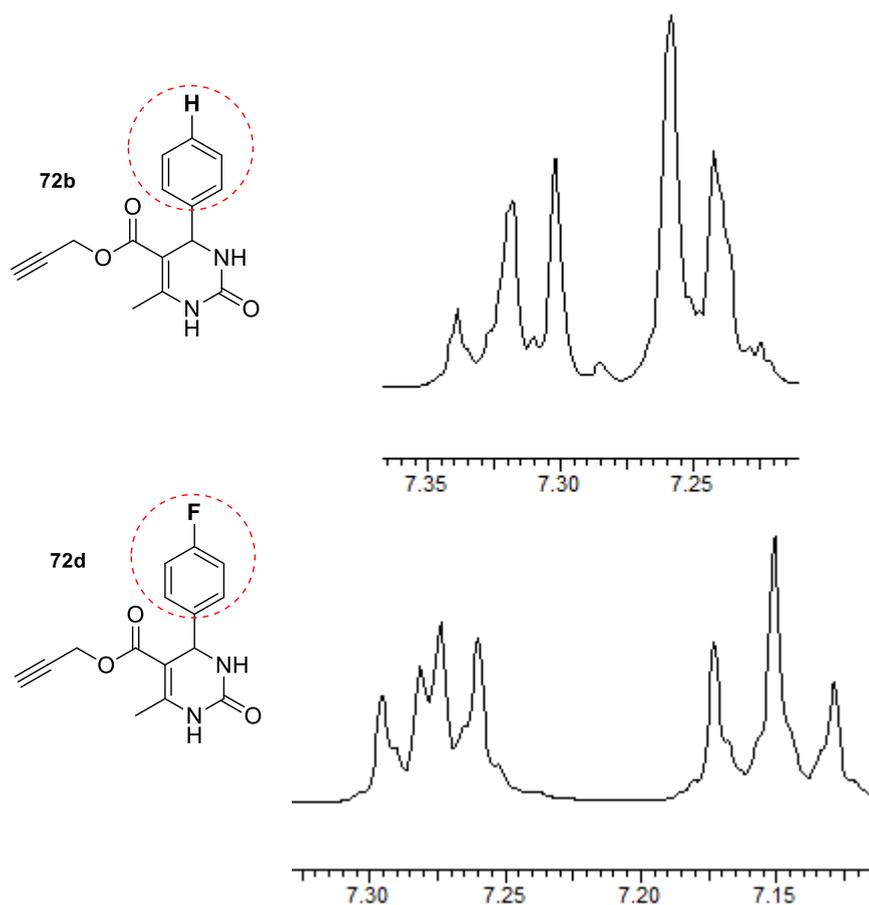
O espectro de IV do composto **72b** segue o mesmo padrão dos espectros das DHPMs anteriormente citados, podendo-se visualizar bandas em torno de  $3270\text{ cm}^{-1}$  e  $3250\text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos das duas ligações N – H, e a banda em  $1696\text{ cm}^{-1}$ , resultante de estiramentos de ligações C=O, de acordo com a figura 41. Nesta série de DHPMs, pode-se destacar ainda a ocorrência das bandas de estiramento C–Br ( $636\text{ cm}^{-1}$ ) e C–F ( $1098\text{ cm}^{-1}$ ) nos espectros dos compostos **72c** e **72d**, respectivamente.



**Figura 50** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **72b**.

É importante também destacar uma particularidade do composto **72d**. O mesmo possui um átomo de flúor ligado ao anel aromático. Como o  $^{19}\text{F}$  possui número de spin =  $\frac{1}{2}$ , ele é capaz de acoplar com átomos de hidrogênio e carbono. Embora o  $^{13}\text{C}$  também possua spin =  $\frac{1}{2}$ , ele não possui abundância isotópica suficiente para gerar desdobramentos no espectro de  $^1\text{H}$ , ao contrário do  $^{19}\text{F}$ .<sup>121</sup>

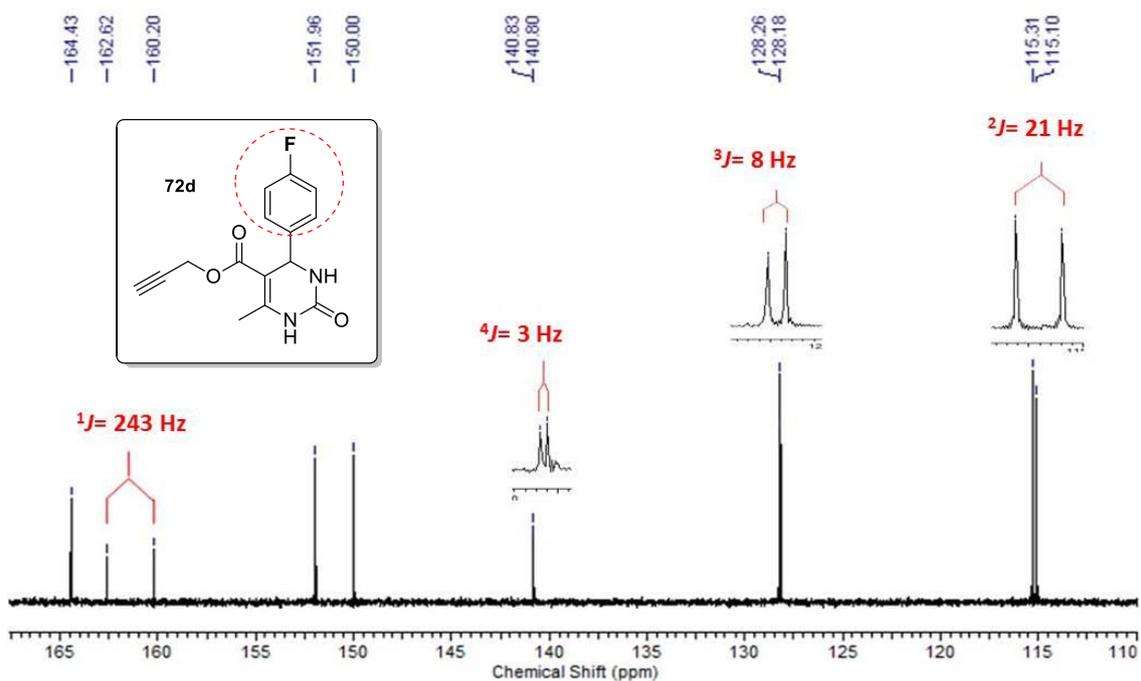
Acoplamentos H-F, em geral, obedecem a regras semelhantes aos acoplamentos H-H, embora possuam maiores constantes, e seu acoplamento à longa distância seja mais significativo do que o do hidrogênio. Desta forma, ao se comparar os multipletos da região aromática dos compostos **72b** e **72d**, percebe-se certa semelhança entre os mesmos, embora as razões acima modifiquem a multiplicidade dos sinais.<sup>121</sup>



**Figura 51** - Região dos hidrogênios aromáticos dos espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **72b** e **72d**.

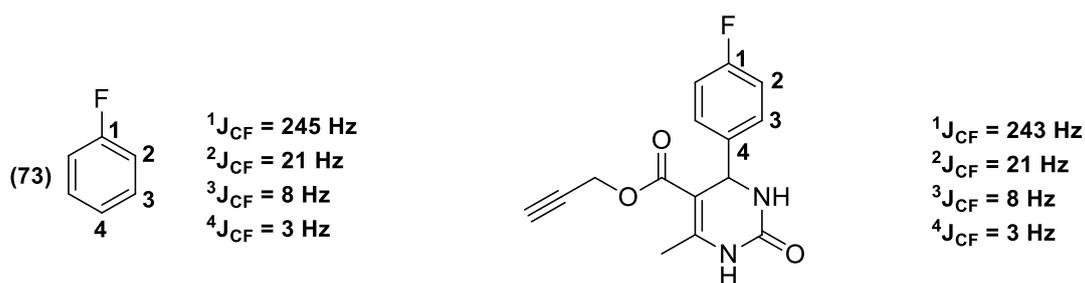
Acoplamentos C–F ocorrem quando existem átomos de flúor e carbono ligados diretamente, e costumam ter grandes constantes de acoplamento a uma ligação, acima de 200 Hz. Acoplamentos a duas ou mais ligações também podem ser visualizados.<sup>121</sup>

No espectro de carbono do composto **72d**, percebe-se a formação de um dubleto com acoplamento a uma ligação, tendo  $^1J = 243\text{Hz}$ . Acoplamentos a duas ou mais ligações também ocorrem, visualizando-se assim dubletos com acoplamentos  $^2J = 21\text{Hz}$ ,  $^3J = 8\text{Hz}$  e  $^4J = 3\text{Hz}$ , conforme a figura 52.



**Figura 52** - Região dos carbonos aromáticos do espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **72d**.

Comparando-se os dados de constantes de acoplamentos do composto **72d** com as constantes encontradas para o fluorbenzeno (**73**),<sup>120</sup> nota-se grande semelhança na magnitude das mesmas, o que confirma a atribuição realizada. O comparativo é mostrado na figura 53.

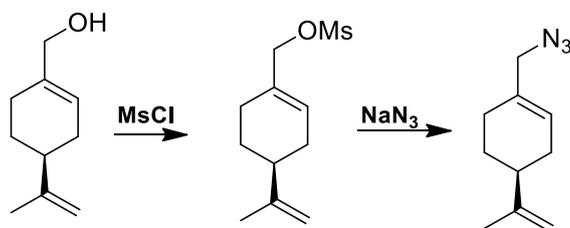


**Figura 53** - Constantes de acoplamento dos espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos Fluorbenzeno **73** e DHPM **72d**.

### 3.2. PREPARAÇÃO DA (S)-PERILIL AZIDA

A fim de preparar a segunda porção das moléculas híbridas a serem formadas, partiu-se do álcool (S)-perílico, com o objetivo de obter a (S)-perilil azida,

a qual estaria apta a participar da reação de cicloadição com as DHPMs propargiladas. Uma alternativa para converter um álcool em uma azida é a mesilação do álcool, utilizando do cloreto de mesila, e posterior conversão do mesilato em azida.<sup>126</sup> Desta forma, a obtenção da (*S*)-perilil azida foi planejada conforme a rota descrita no esquema 17.

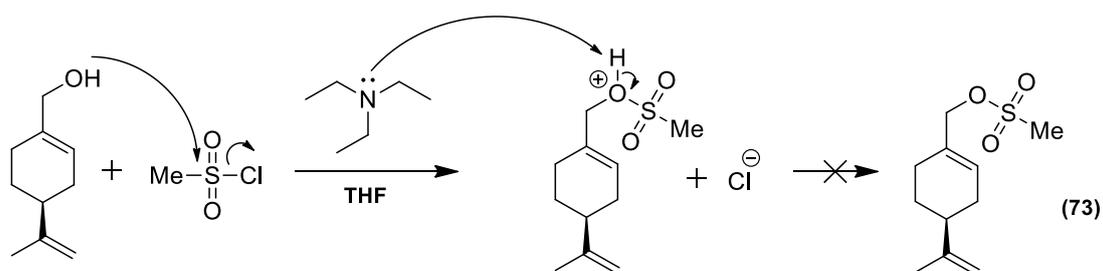


**Esquema 17** - Rota sintética planejada para a obtenção da (*S*)-perilil azida.

### 3.2.1. Síntese do (*S*)-Cloreto de Perila

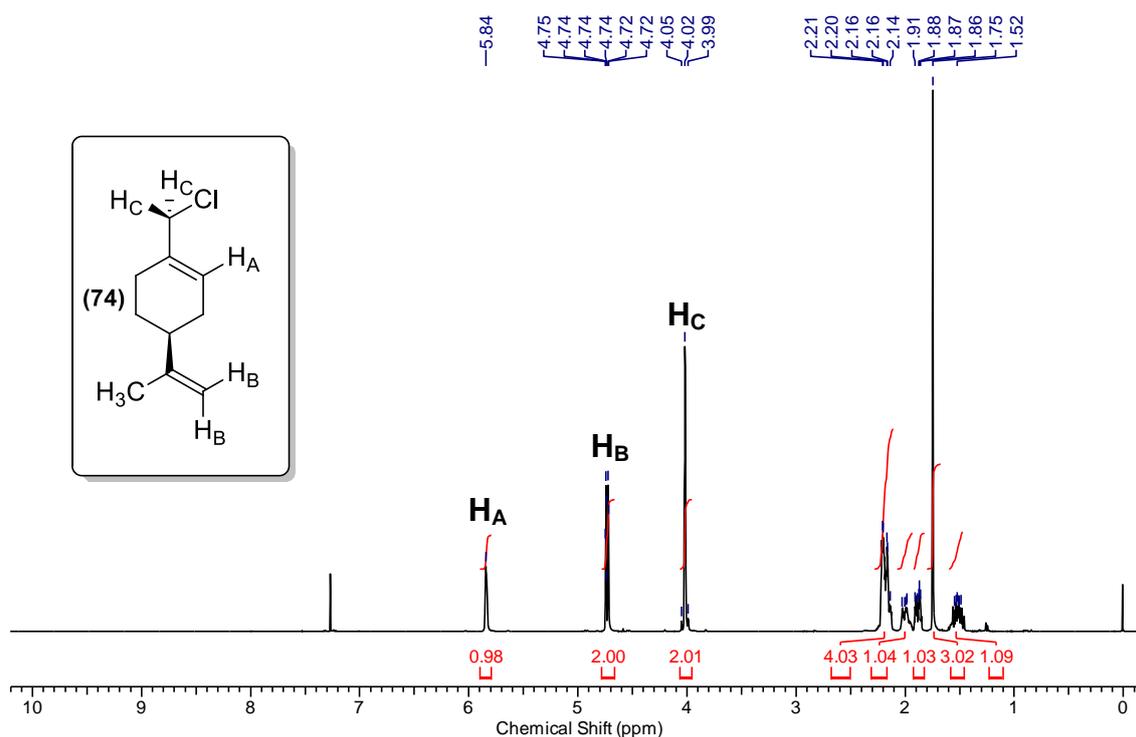
Álcoois não são substratos adequados para reações de substituição, pois o grupo hidroxila é um péssimo grupo de saída, devido à sua alta basicidade. Por outro lado, o grupo mesilato é um excelente grupo de saída, o que faria do mesilato perílico um bom substrato para posterior azidação. Na reação de mesilação, a hidroxila do álcool reage via adição nucleofílica ao enxofre. Após a formação do intermediário protonado, a base trietilamina realiza a desprotonação, resultando na formação do mesilato perílico (**73**). O mecanismo da reação segue conforme o esquema 18.<sup>127</sup>

Após a realização desta reação, foi isolado um líquido incolor, que foi caracterizado via <sup>1</sup>H RMN. Porém, o espectro não estava de acordo com o esperado, pois não havia a presença da metila referente ao grupo mesila.



**Esquema 18** - Esquema de mesilação esperado para o álcool (*S*)-perílico.

No espectro obtido, pôde-se visualizar a presença do sinal referente ao hidrogênio vinílico do anel, na forma de um sinal largo em 5,84 ppm. Por volta de 4,73 ppm, notou-se a presença de dois multipletos muito próximos, referentes aos hidrogênios vinílicos terminais. Na sequência, há a presença de dois dubletos, cujos sinais convergem, na região de 4,0 ppm, referentes aos hidrogênios diastereotópicos do metileno externo ao anel, apresentando constantes de acoplamento  $^2J$  na ordem de 12 Hz. Este desdobramento ocorre devido à presença de um centro assimétrico na molécula. Por fim, na região entre 1,0 e 2,5 ppm percebeu-se a presença de multipletos referentes aos demais hidrogênios do anel perilil, incluindo também o singlete localizado em 1,74 ppm, referente à metila. É importante dizer que a complexidade dos sinais deste espectro ocorre devido aos acoplamentos a longa distância, e à presença do centro assimétrico na molécula. Assim, pôde-se concluir que o espectro obtido correspondeu, na verdade, ao cloreto (S)-perílico (**74**),<sup>128</sup> mostrado na figura 54.



**Figura 54** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **74**.

O composto foi caracterizado também por espectroscopia de IV e RMN  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de carbono, conforme esperado, estão presentes os quatro

sinais referentes aos carbonos  $sp^2$ , todos acima de 100 ppm. Já abaixo de 60 ppm, visualiza-se os sinais dos seis carbonos  $sp^3$  da molécula, conforme a figura 55.

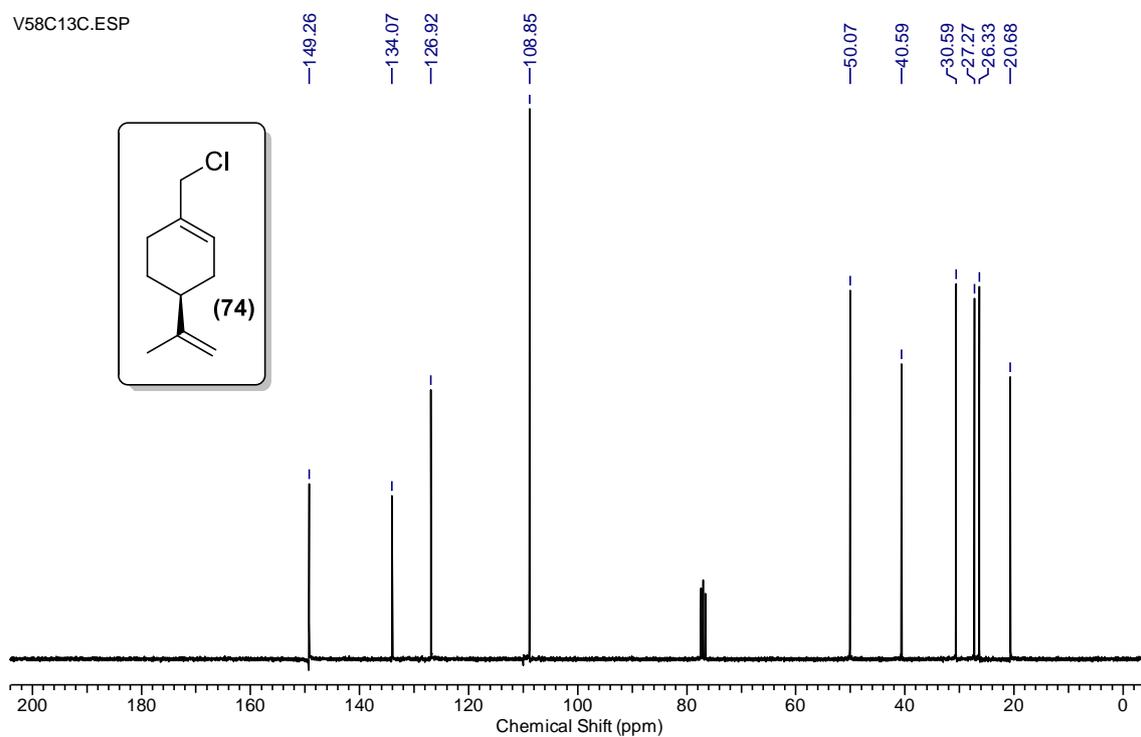
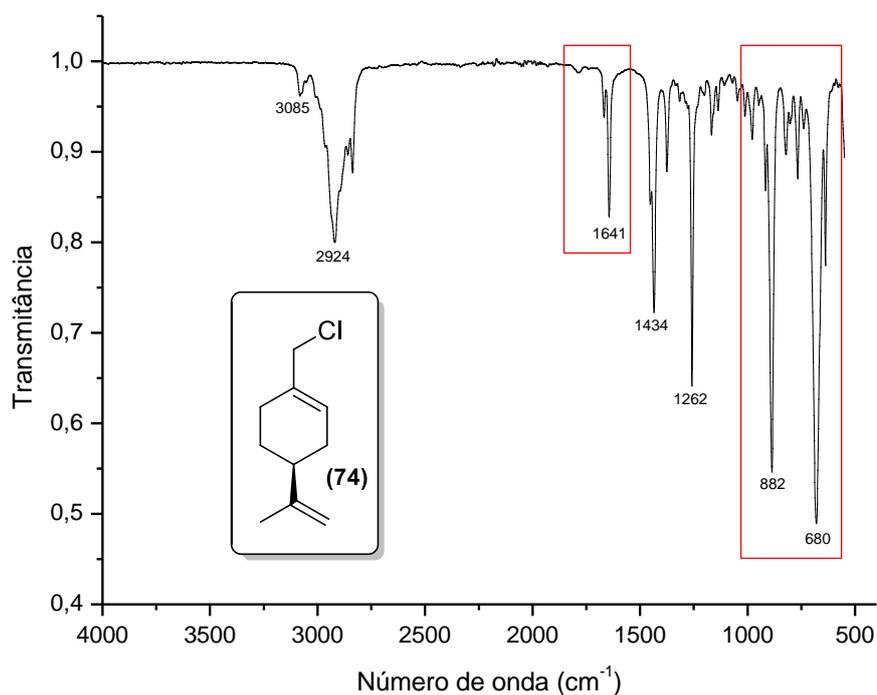


Figura 55 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 74.

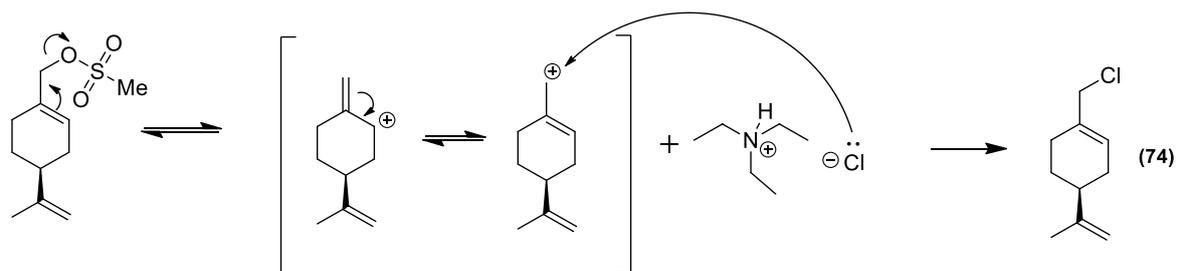
Já no espectro de infravermelho, pode-se destacar as bandas referentes ao estiramento da ligação  $\text{C}=\text{C}$  ( $1641\text{ cm}^{-1}$ ), à deformação angular fora do plano de alcenos ( $882\text{ cm}^{-1}$ ) e ao estiramento da ligação  $\text{C}-\text{Cl}$  ( $680\text{ cm}^{-1}$ ), conforme a figura 56.



**Figura 56** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **74**.

Embora a mesilação de álcoois alílicos via MsCl já tenha sido realizada com sucesso,<sup>129</sup> foram também relatados casos nos quais ocorre a formação de cloretos (40% - 50% de rendimento) em lugar dos respectivos mesilatos inicialmente projetados a partir de álcoois alílicos.<sup>130,131</sup>

A formação dos cloretos é atribuída ao fato de que mesilatos alílicos são lábeis, pois geram carbocátions mais estáveis, sendo assim mais susceptíveis ao ataque por parte da base fraca Cl<sup>-</sup> presente no meio. O mecanismo sugerido para a formação do cloreto de perila segue no esquema 19, no qual ocorreria uma ionização unimolecular do mesilato alílico, com posterior cloração.<sup>130</sup> Tal fato explica a não ocorrência deste fenômeno em mesilatos não alílicos. O cloreto (S)-perílico foi obtido com rendimento de 38%.

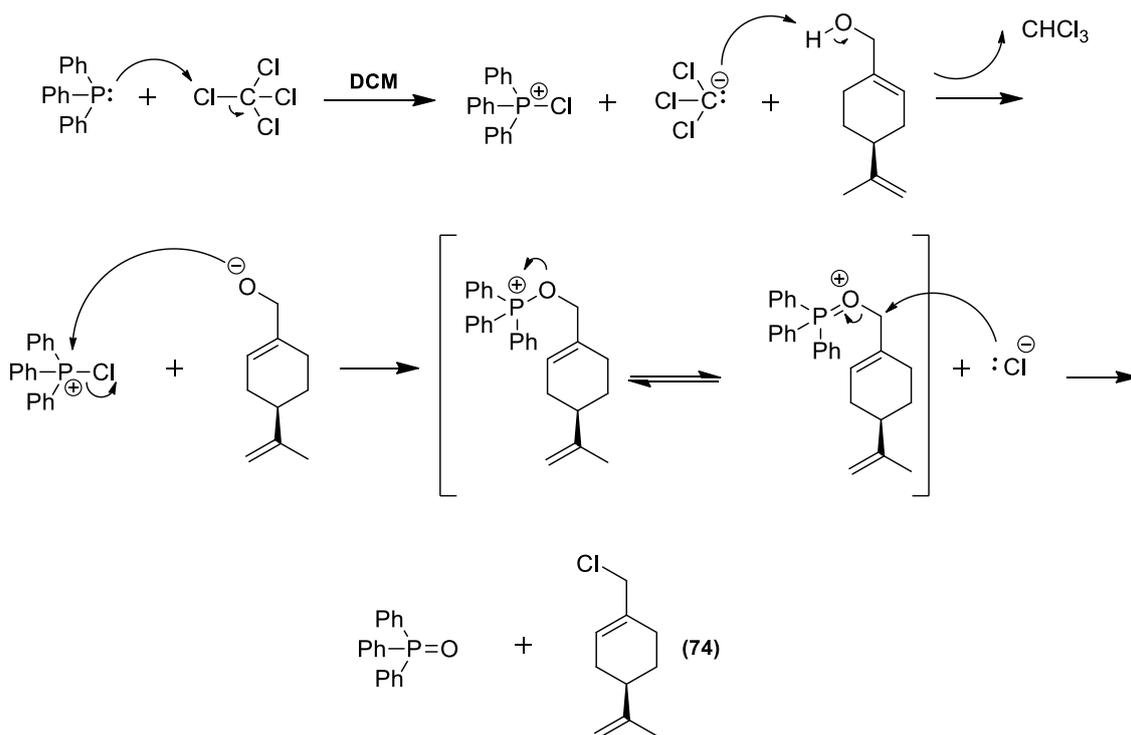


**Esquema 19** - Formação do (S)-cloreto de perila via MsCl.

A preferência pelo isômero **74** se dá devido ao menor impedimento estérico da posição terminal da molécula, o que é comum em reações do tipo  $S_N^1$  envolvendo álcoois alílicos.<sup>119</sup>

Embora não sejam tão bons grupos de saída quanto mesilatos, cloretos alílicos são capazes de participar de reações de substituição nucleofílicas, e desta forma, também são uma boa alternativa sintética para se chegar à perilil azida.<sup>119</sup>

Hui e colaboradores prepararam o cloreto de perila através da reação de Appel. Nesta reação, ocorre a ativação da trifetilfosfina ( $PPh_3$ ) através da reação com o  $CCl_4$ , seguido por um ataque nucleofílico do íon alcóxido formado ao cloreto de  $PPh_3$ , formando um intermediário oxi-fosfônio. A partir de então, o oxigênio originalmente do álcool integra um bom grupo de saída, o qual dá lugar ao cloreto livre no meio via  $S_N^2$ , produzindo o cloreto de perila conforme o esquema 20.<sup>132</sup>

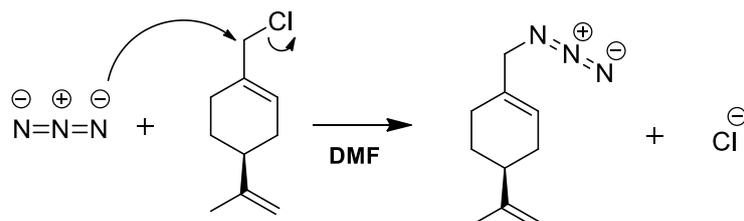


**Esquema 20** - Formação do cloreto de perila (74) via reação de Appel.

Seguindo esta metodologia, pôde-se isolar o (S)-Cloreto de Perila com rendimento de 93%

### 3.2.2. Síntese da (S)-Perilil Azida a partir do (S)-Cloreto de Perila

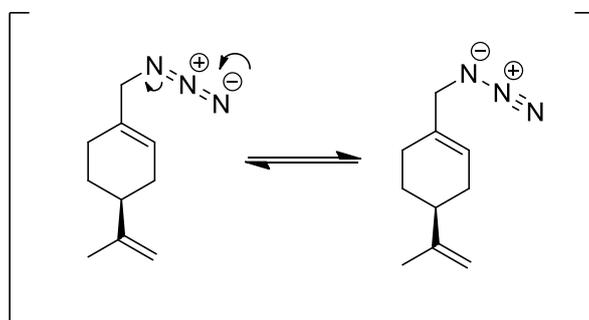
Alquil azidas podem ser facilmente preparadas a partir de haletos de alquila e azida de sódio. O íon  $\text{N}_3^-$  é de um bom nucleófilo, pois é igualmente nucleofílico em ambas as extremidades. Esta reação ocorre via mecanismo  $\text{S}_\text{N}^2$ , no qual o nucleófilo  $\text{N}_3^-$ , formado após a dissociação do sal inorgânico  $\text{NaN}_3$ , ataca o haleto de alquila, gerando uma alquil azida,<sup>133</sup> no caso, a (S)-perilil azida (75), conforme o esquema 21.<sup>119</sup>



**Esquema 21** - Azidação do cloreto de perila.

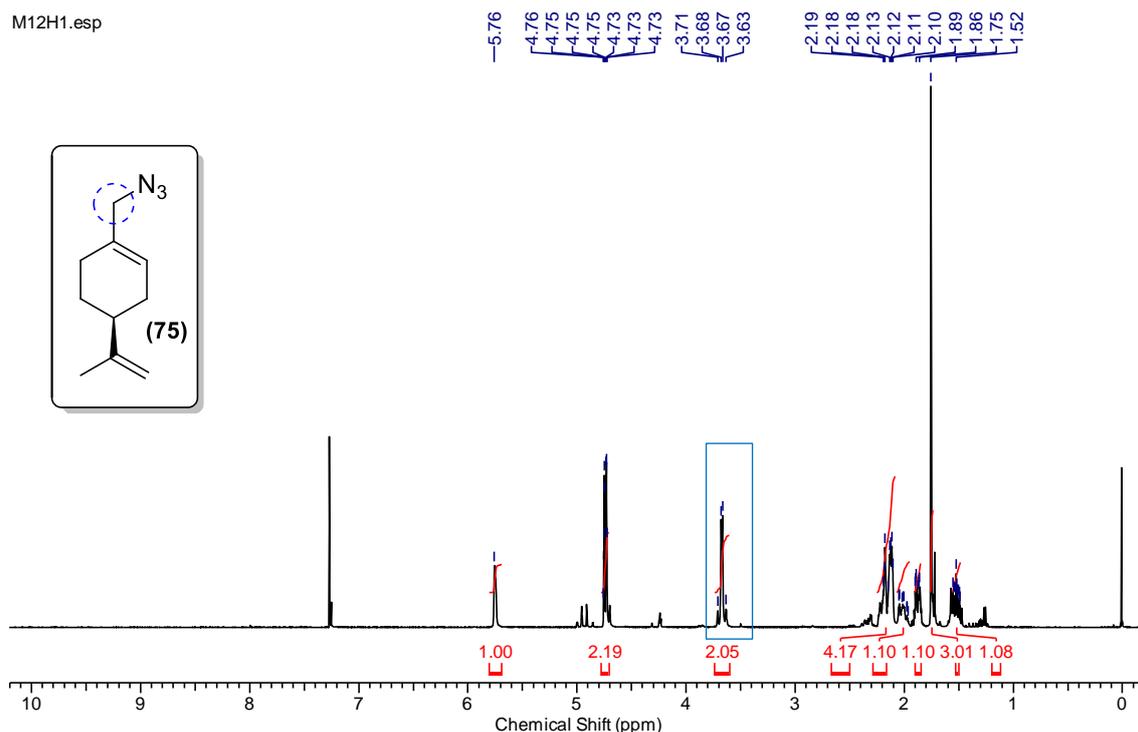
A (*S*)-perilil azida (**75**) foi obtida com rendimento bruto de 90%, e foi caracterizada via espectroscopia de IV, e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

O espectro de RMN de hidrogênio é muito semelhante ao do seu precursor, como esperado. A maior diferença ocorre no deslocamento químico dos sinais referentes aos hidrogênios vizinhos ao grupo azida, os quais aparecem em torno de 3,70 ppm, enquanto no cloreto, ocorriam próximos de 4,00 ppm. Tal fato pode ser atribuído às estruturas de ressonância do novo composto, as quais produzem um efeito de blindagem sobre os hidrogênios metilênicos vizinhos, como mostrado na figura 57.



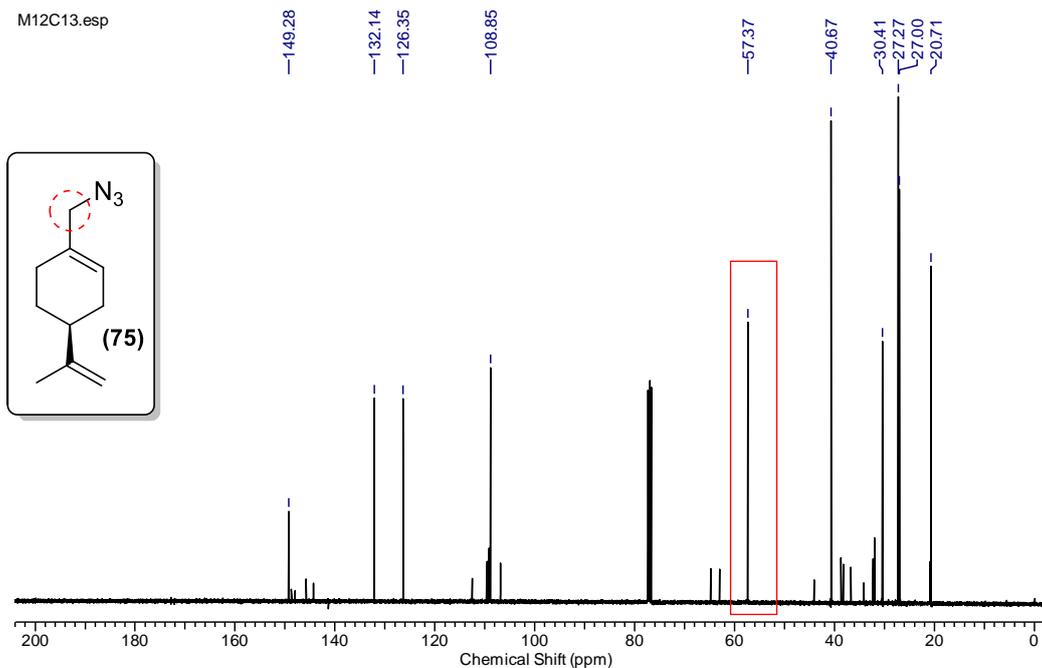
**Figura 57** - Estruturas de ressonância as (*S*)-perilil azida **75**.

Este efeito de blindagem desloca o sinal para um campo mais alto, como se pode observar no espectro mostrado na figura 58.



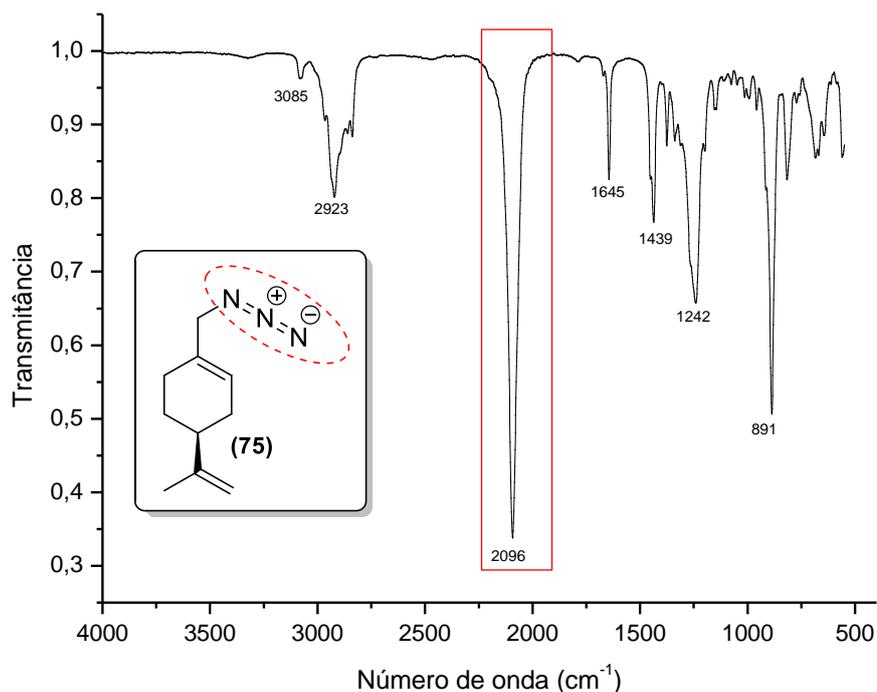
**Figura 58** - Espectro de RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) do composto **75**.

O espectro de RMN de carbono é muito semelhante ao espectro do precursor **74**, notando-se apenas uma mudança significativa, que é o deslocamento do sinal referente ao carbono  $\alpha$ -azida, para 57 ppm, enquanto o mesmo sinal no cloreto era visualizado em 50 ppm. O espectro de RMN  $^{13}C$  pode ser visualizado na figura 59.



**Figura 59** - Espectro de RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) do composto **75**.

Já no espectro de IV, notam-se duas grandes modificações em relação ao (S)-cloreto de perila. Uma delas é o desaparecimento da banda intensa em  $680\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação C–Cl. Já a modificação mais significativa é a ocorrência de uma banda intensa em  $2096\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento assimétrico do grupo azido, conforme se pode visualizar na figura 60.

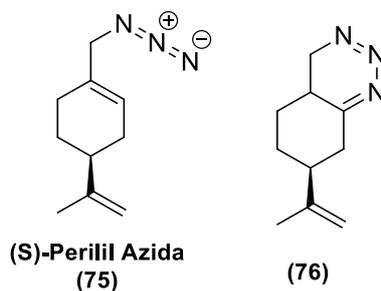


**Figura 60** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **75**.

Ao se analisar os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , nota-se a presença de pequenos sinais que não pertencem à (S)-perilil azida. Tentativas de purificação do composto por coluna cromatográfica não levaram à obtenção do produto puro. Sua alta volatilidade sob vácuo, e a degradação do produto à temperatura ambiente foram fatores que contribuíram negativamente nos processos de purificação. Por este motivo, a (S)-perilil azida foi utilizada na etapa reacional posterior sem purificações adicionais.

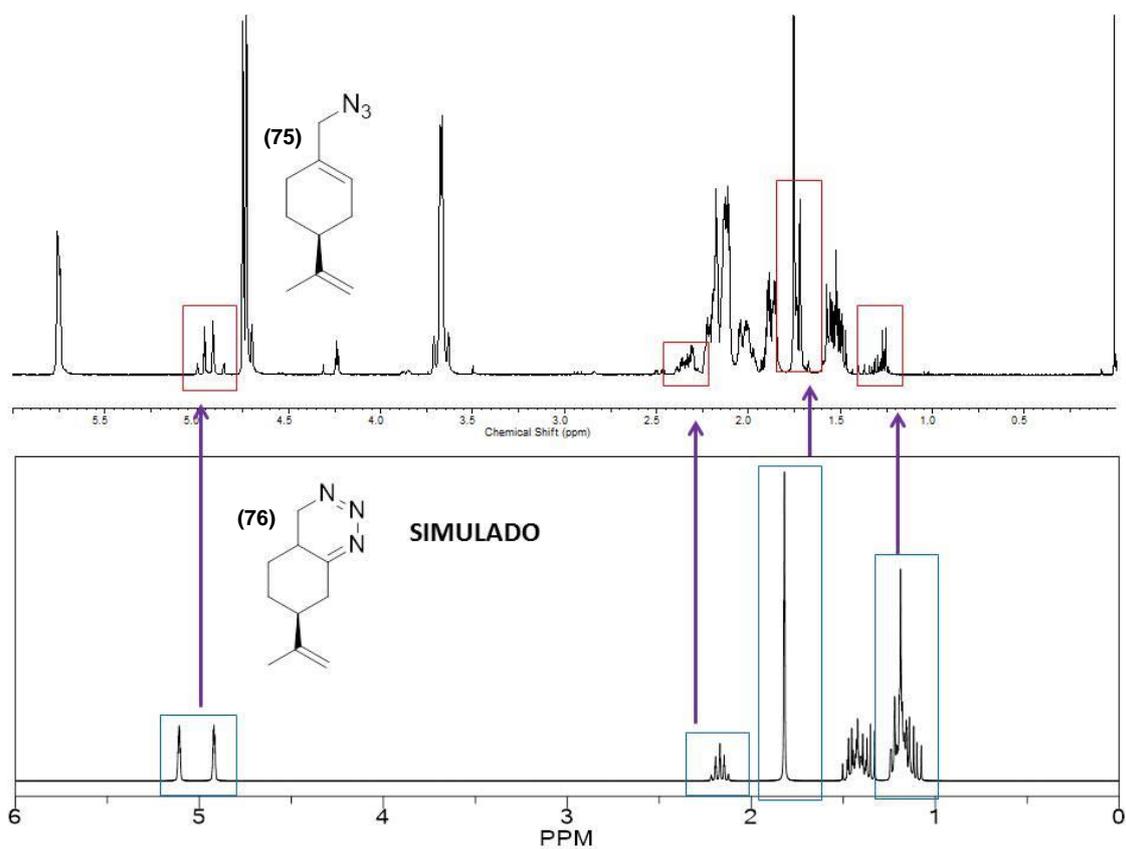
As impurezas encontradas no espectro de RMN de hidrogênio não correspondem a nenhum reagente, portanto, parecem ser resultado de uma reação lateral. Zhou e Murphy relataram a formação de anéis triazólicos através de uma ciclização intramolecular, a partir de uma porção azida e outra alceno, promovida por

aquecimento.<sup>134</sup> Tal fato motivou a proposta da possível formação de anel triazólico intramolecular, que geraria o composto **76**, conforme a figura 61.



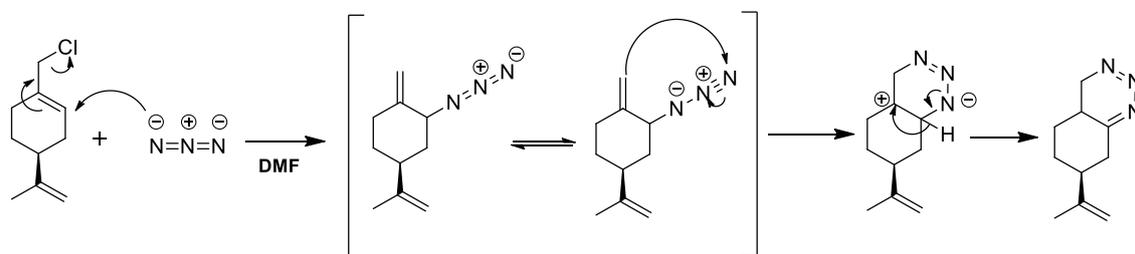
**Figura 61** - (S)-perill azida e possível subproduto formado.

Ao compararem-se as impurezas encontradas no espectro do composto **75** com o espectro simulado pelo software ChemDraw Ultra para o composto **76**, nota-se certa semelhança, conforme pode-se visualizar na figura 62.



**Figura 62** - Comparativo: Espectro de RMN 1H da (S)-perill azida vs espectro simulado no software ChemDraw Ultra do subproduto proposto **76**.

Tais fatos são um indício da formação de pequenas quantidades do composto **76**, pelo mecanismo proposto no esquema 22, similar a mecanismos já encontrados na literatura.<sup>135</sup>



**Esquema 22** - Mecanismo proposto para formação do subproduto **76**.

### 3.3. SÍNTESE DOS HÍBRIDOS PERILIL-DHPM

Tendo-se preparadas as DHPMs propargiladas e a perilil azida, pôde-se proceder a síntese de dezenove novos compostos híbridos. Esta síntese foi realizada através da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, pertencente ao grupo de reações conhecidas como reações *click*.

Esta reação é catalisada por Cu(I), que pode ser adicionado ao meio tanto como uma sal de Cu(I),<sup>136a</sup> como pode ser produzido *in situ* via redução de um sal de Cu(II).<sup>136b</sup> Outra importante maneira de utilização deste catalisador é através de catálise heterogênea, utilizando-se compósitos Cu(I)-SiO, permitindo assim o reuso do mesmo.<sup>137</sup>

Para a reação *click* entre as DHPMs e a perilil azida, utilizou-se um procedimento já descrito na literatura, o qual usa o  $\text{CuSO}_4$  como fonte de cobre. O Cu(I) é formado *in situ* através de uma redução por Ascorbato de Sódio. A reação é realizada em duas fases, utilizando DCM e água como solventes.<sup>136b</sup> Enquanto o DCM proporciona a solubilidade necessária para os compostos orgânicos, a água solubiliza o sal de cobre e seu redutor e, desta forma, a reação ocorre na interface entre as fases não miscíveis.

Os compostos híbridos sintetizados foram divididos em quatro classes, a fim de facilitar sua discussão.

### 3.3.1. Síntese dos Híbridos Perilil-DHPM 77a-e

A primeira série de híbridos foi sintetizada a partir da (*S*)-perilil azida e das DHPMs **65a-e**, conforme o esquema 23.



Esquema 23 – Síntese dos híbridos Perilil-DHPM 77a-e.

Os híbridos **77a-e** foram obtidos após 24h de reação à temperatura ambiente com bons rendimentos, conforme a tabela 6.

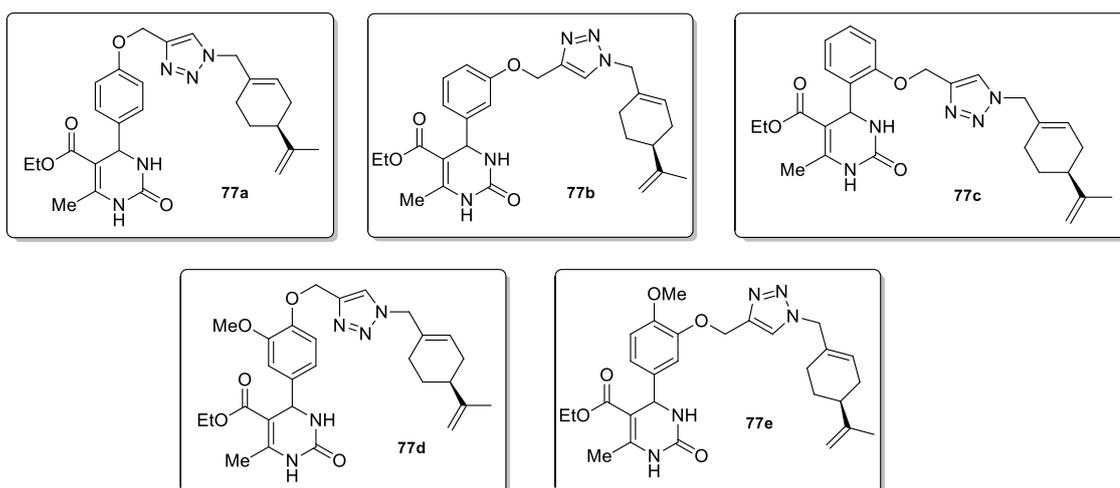


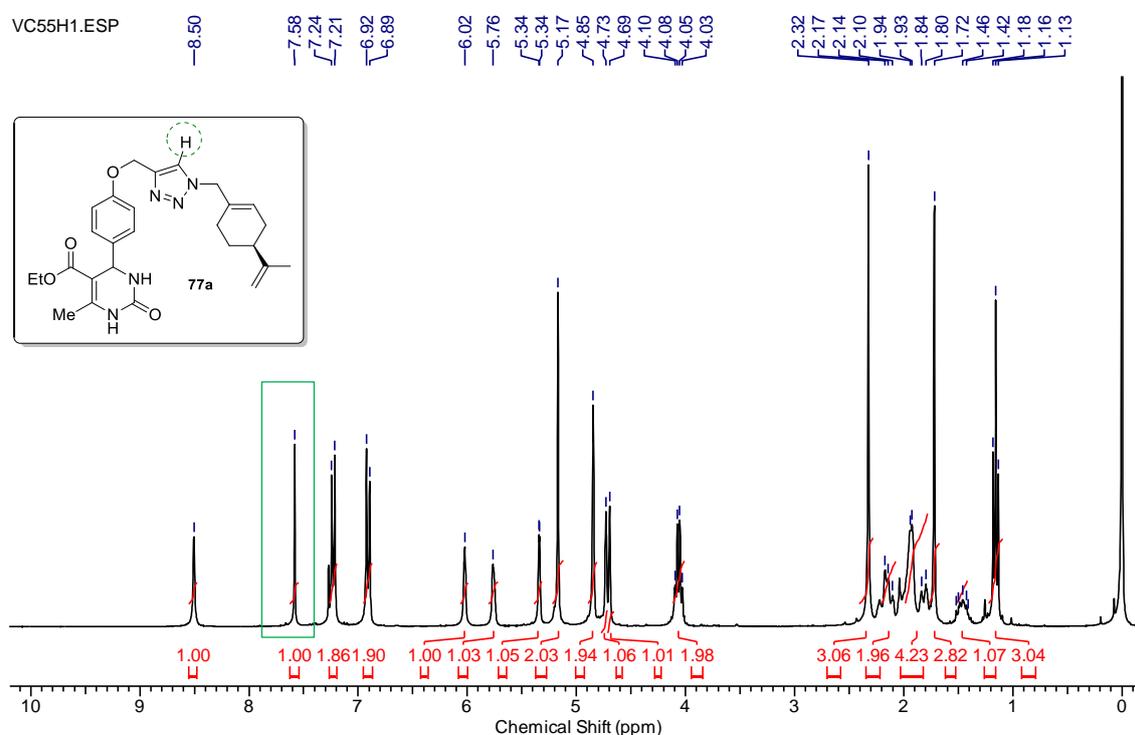
Tabela 6 - Síntese dos híbridos 77a-e.

Composto	Purificação <sup>a</sup>	Rendimento (%)
77a	CC	79
77b	CC	90
77c	D	85
77d	D	73
77e	D	71

<sup>a</sup>A purificação final do composto foi realizada por separação em coluna cromatográfica (CC) ou decantação em Éter etílico (D), dependendo da solubilidade dos mesmo.

A caracterização dos produtos foi realizada por espectroscopia de IV e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Complementarmente, análises de RMN – 2D foram realizadas em um composto de cada série, para obter-se maiores informações dos mesmos.

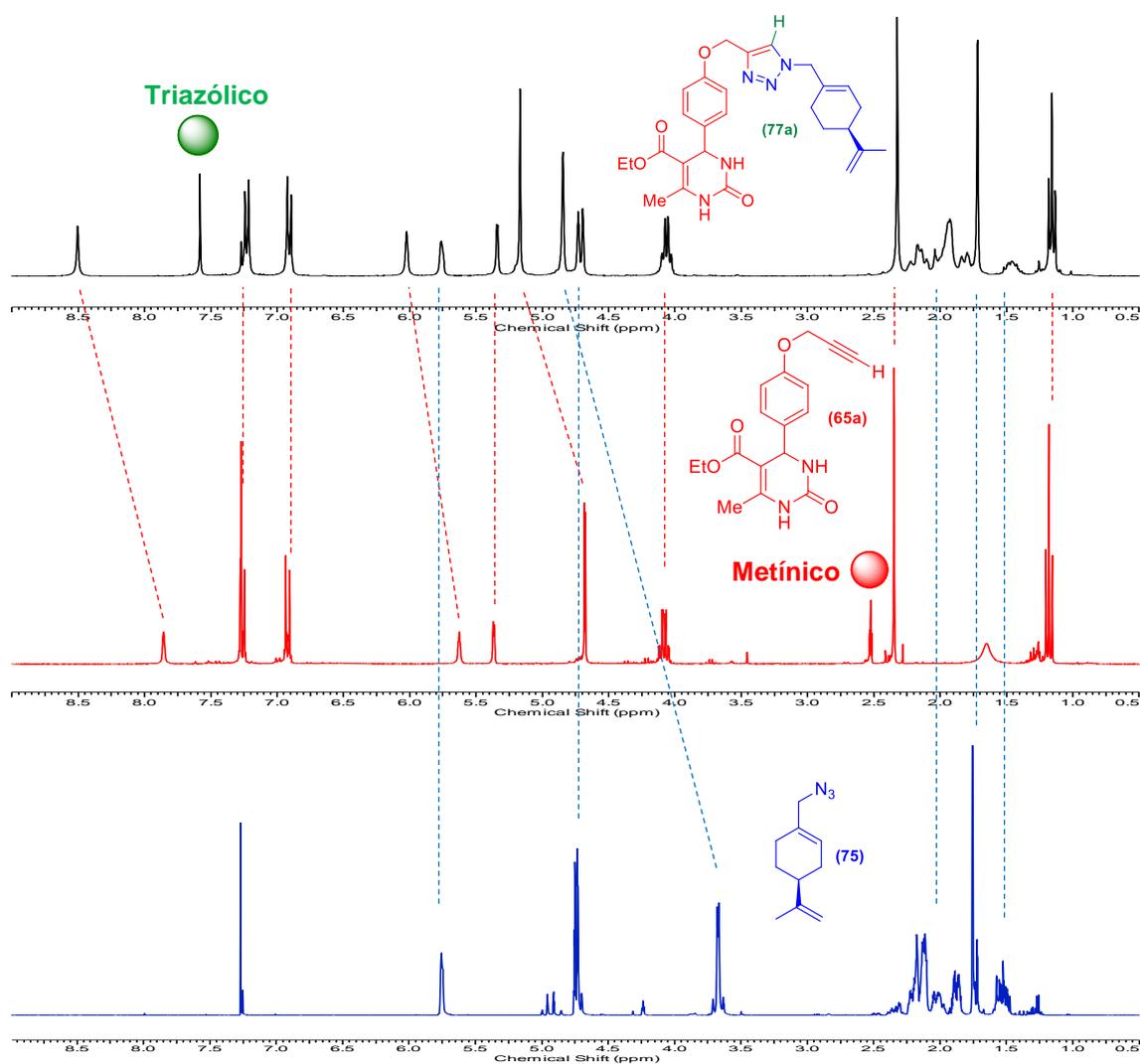
No espectro de RMN de hidrogênio do composto **77a**, percebe-se o padrão dos sinais originais de cada um dos precursores (discutidos anteriormente), como esperado. Os principais indicativos da formação do produto são o desaparecimento do hidrogênio metínico da porção propargil da DHPM, e o aparecimento de um singleto em 7,58 ppm, o qual foi atribuído ao hidrogênio triazólico, conforme a figura 63.



**Figura 63** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **77a**.

A atribuição dos sinais do composto híbrido **77a** foi feita com base no estudo comparativo dos seus precursores **65a** e **75**, mostrado na figura 50. Neste comparativo, pode-se visualizar o desaparecimento do sinal do hidrogênio metínico da DHPM **65a** e o aparecimento do sinal hidrogênio triazólico do produto **77a**, conforme citado anteriormente. Outra mudança significativa ocorre no sinal do grupo metilênico, que no espectro da azida **76** é detectado em 3,70 ppm, e no produto, agora ligado ao anel triazol, é visualizado em 4,08 ppm. Os demais sinais ocorrem

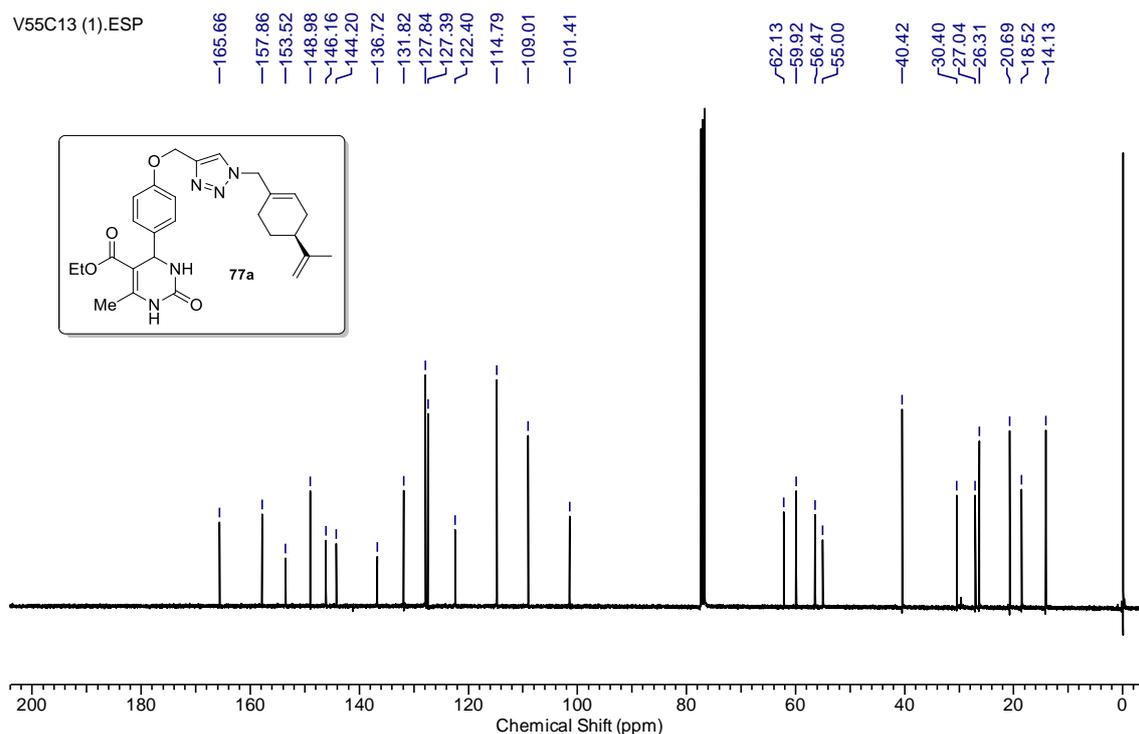
em regiões próximas aos deslocamentos observados nos precursores. O estudo comparativo pode ser visto na figura 64.



**Figura 64** - Comparativo entre os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **65a**, **75** e **77a**.

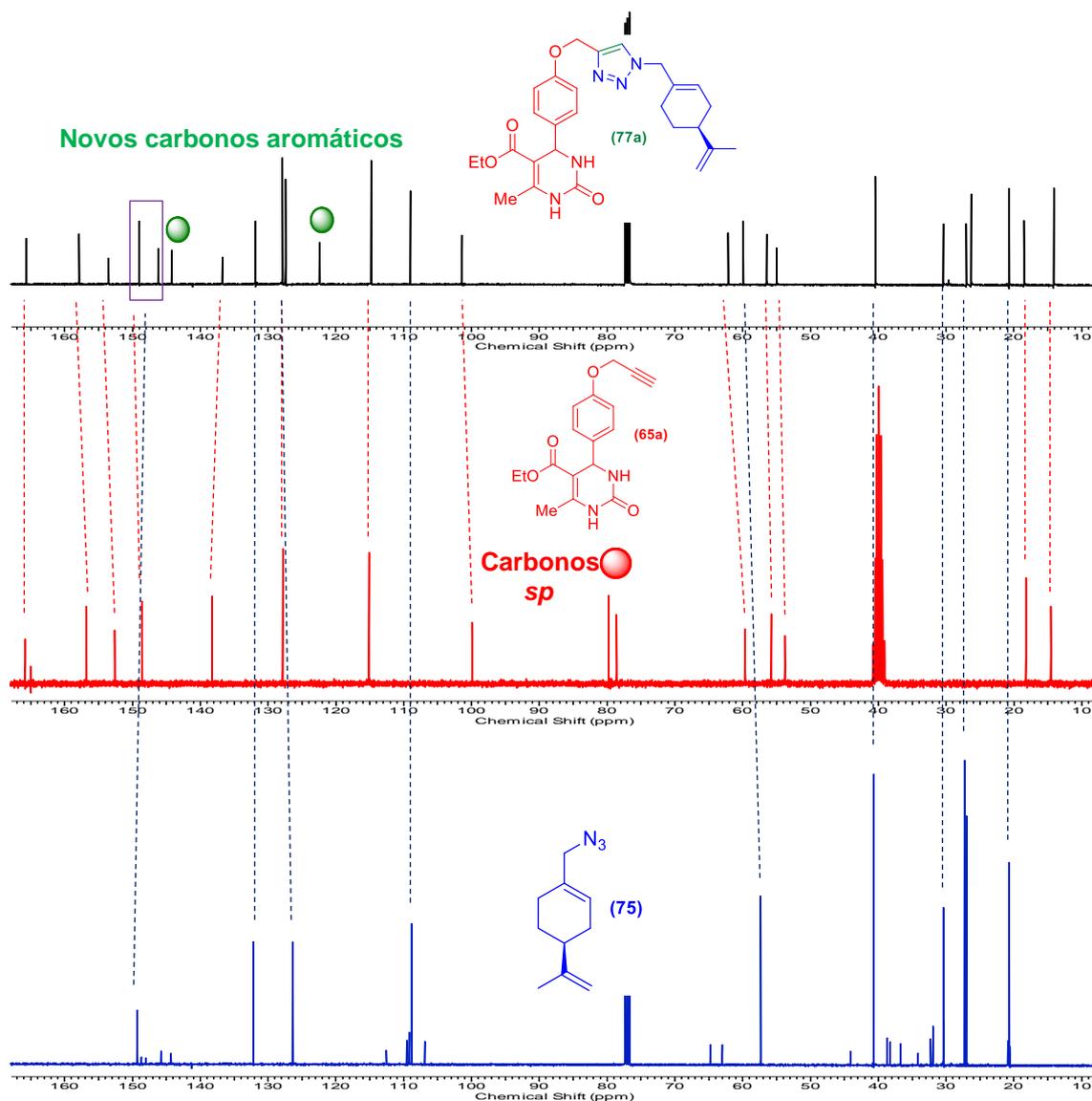
O espectro de RMN de carbono do produto **77a** está coerente com o esperado no que diz respeito à quantidade de picos, e as regiões em que os mesmos são esperados, embora seja difícil fazer a atribuição exata de cada sinal. Em relação à DHPM, pode-se destacar o desaparecimento dos picos referentes aos carbonos *sp* da ligação tripla, e o aparecimento de dois novos carbonos na região dos aromáticos, conforme a figura 65.

V55C13 (1).ESP



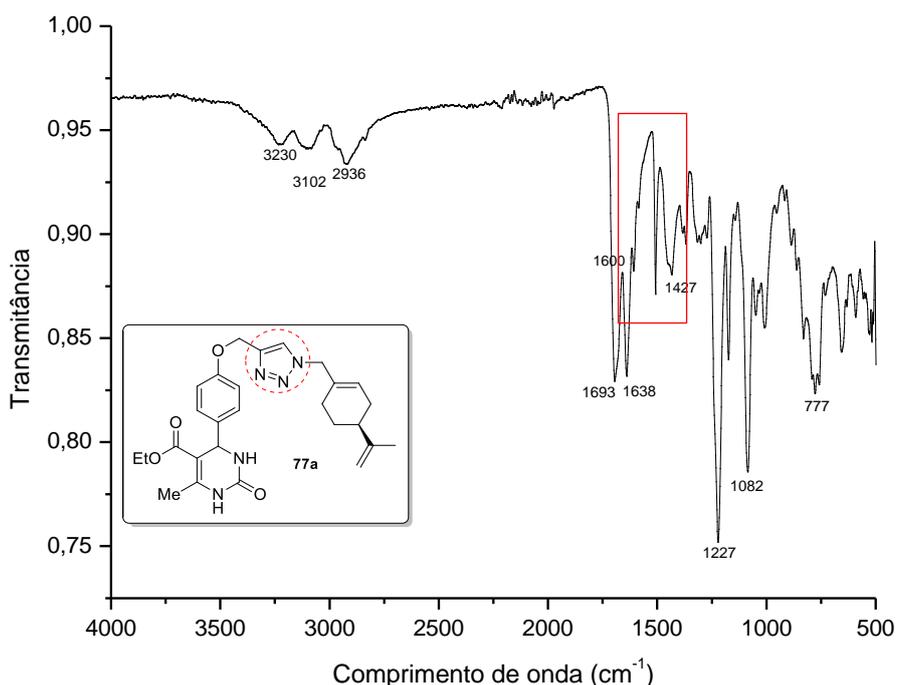
**Figura 65** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **77a**.

O estudo comparativo dos espectros de carbono de reagentes e produto não é capaz de detectar a origem exata de todos os sinais, porém, pode-se perceber através desta abordagem a coerência do espectro do produto **77a** em relação ao esperado, conforme a figura 66.



**Figura 66** - Comparativo entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **65a**, **75** e **77a**.

Ao se analisar o espectro de IV, algumas evidências mostram a formação do produto. Primeiramente, pode-se destacar o desaparecimento da banda fraca e aguda em torno de  $2120\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação tripla do alcino da DHPM. Junto a isso, também ocorre o desaparecimento da banda intensa, por volta de  $2100\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento assimétrico do grupo  $\text{N}_3$  da perill azida. Por fim, nota-se ainda as bandas referentes aos estiramentos  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{N}=\text{N}$  do anel triazol, em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$  respectivamente,<sup>138</sup> conforme pode-se visualizar na figura 67.



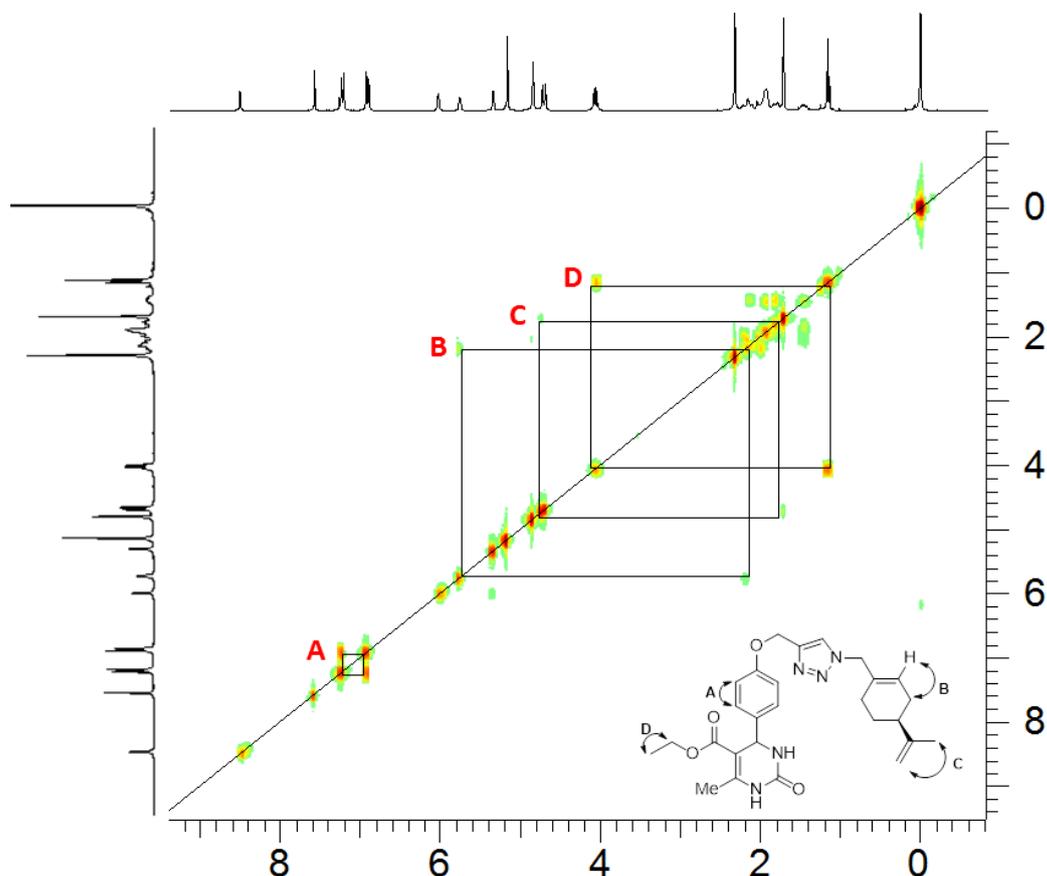
**Figura 67** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **77a**.

A fim de confirmar as atribuições realizadas, por se tratarem de moléculas mais complexas que seus precursores, foram realizados experimentos de Ressonância Magnética Nuclear em duas dimensões (RMN – 2D).

O primeiro experimento realizado foi o COSY <sup>1</sup>H – <sup>1</sup>H (**Correlation Spectroscopy**), o qual se trata de uma análise de espectroscopia de correlação. Esta técnica fornece dados sobre a conectividade dos átomos, pois o espectro de RMN <sup>1</sup>H – 1D é representado pelos sinais na diagonal, e os sinais fora da diagonal, na forma de pares simétricos, representam os acoplamentos entre os átomos de hidrogênio.<sup>121</sup>

No espectro de COSY <sup>1</sup>H – <sup>1</sup>H do composto **77a**, pode-se notar os acoplamentos dos hidrogênios aromáticos, com pontos de acoplamento próximos a 7,0 ppm, assinalado como A. Verifica-se também o acoplamento entre o hidrogênio vinílico do anel perilil e o metileno vizinho, assinalado como B. Fica evidente também o acoplamento entre os hidrogênios vinílicos terminais e a metila terminal da porção perilil (C). Por fim, o acoplamento entre o metileno e a metila terminal da porção éster pode ser visualizado (D). Estão presentes ainda uma série de acoplamentos

entre 1,5 ppm – 3,0 ppm, referentes à porção perilil, porém sua atribuição exata é dificultada devido à complexidade dos sinais naquela região. O espectro é mostrado na figura 68.



**Figura 68** - Espectro COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **77a**.

O segundo experimento de RMN – 2D realizado foi o HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*). Este experimento é capaz de detectar acoplamentos a uma ligação, ou seja, interações entre hidrogênios e carbonos ligados diretamente.<sup>139</sup>

Diversas confirmações nas atribuições realizadas também foram obtidas através desta técnica. Dentre as principais, o sinal A mostra a correlação entre carbono e hidrogênio triazólicos. O sinal B confirma a atribuição do hidrogênio vinílico do anel perilil (5,77 ppm), enquanto o sinal D mostra a correlação carbono - hidrogênio benzílico (5,35 ppm). Por exclusão, consegue-se confirmar também o hidrogênio do NH (5,93 ppm). O sinal C confirma a atribuição dos hidrogênios

vinílicos terminais. Os demais sinais também estão de acordo com a atribuição anteriormente realizada, conforme pode ser visto na figura 69.

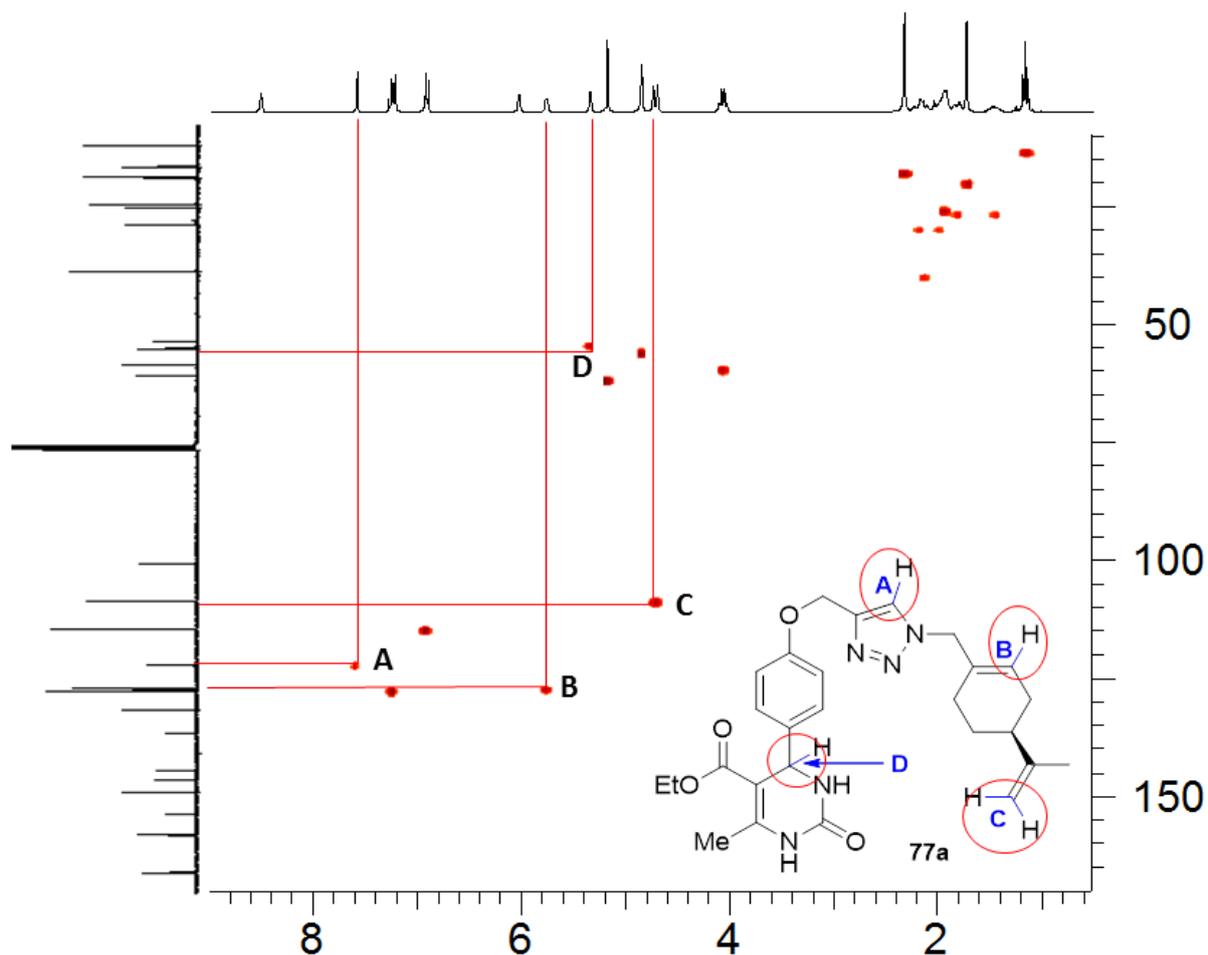
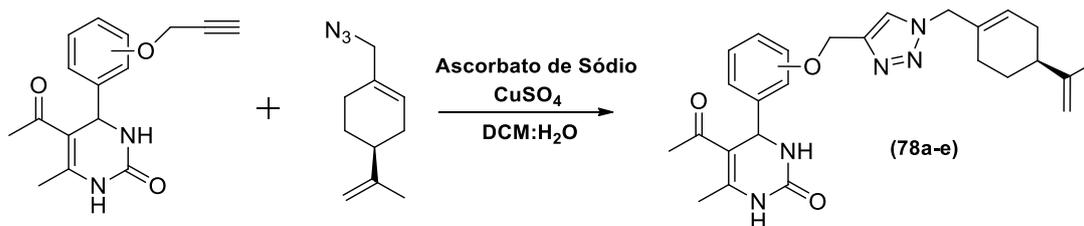


Figura 69 - Espectro de HSQC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  do composto **77a**.

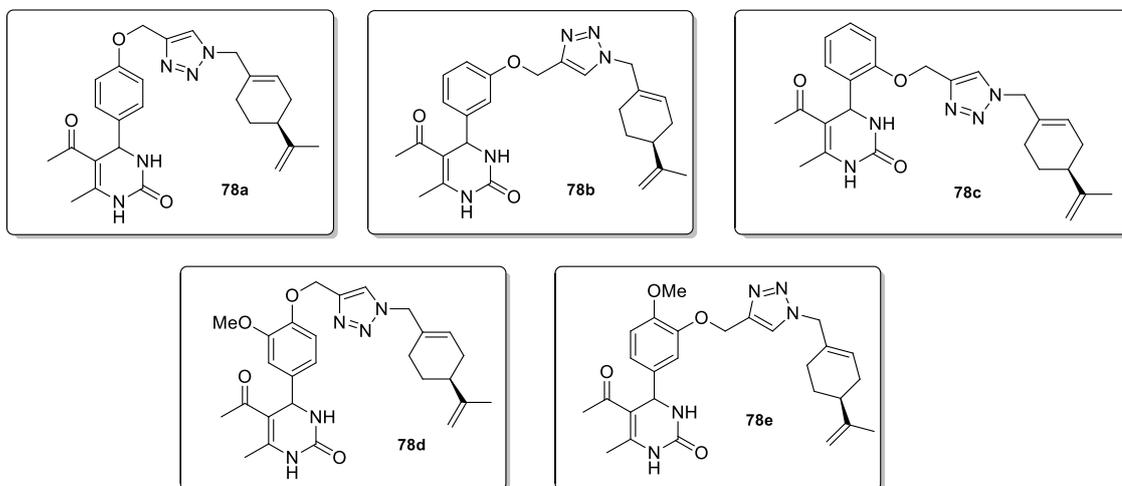
### 3.3.2. Síntese dos Híbridos Perilil-DHPM **78a-e**

A segunda série de híbridos foi sintetizada a partir da (*S*)-perilil azida e das DHPM **66a-e**, conforme o esquema 24.



Esquema 24 - Síntese dos híbridos Perilil-DHPM **78a-e**.

Os híbridos **78a-e** foram obtidos após 24h de reação à temperatura ambiente com bons rendimentos, conforme a tabela 6.



**Tabela 7 - Síntese dos híbridos 78a-e.**

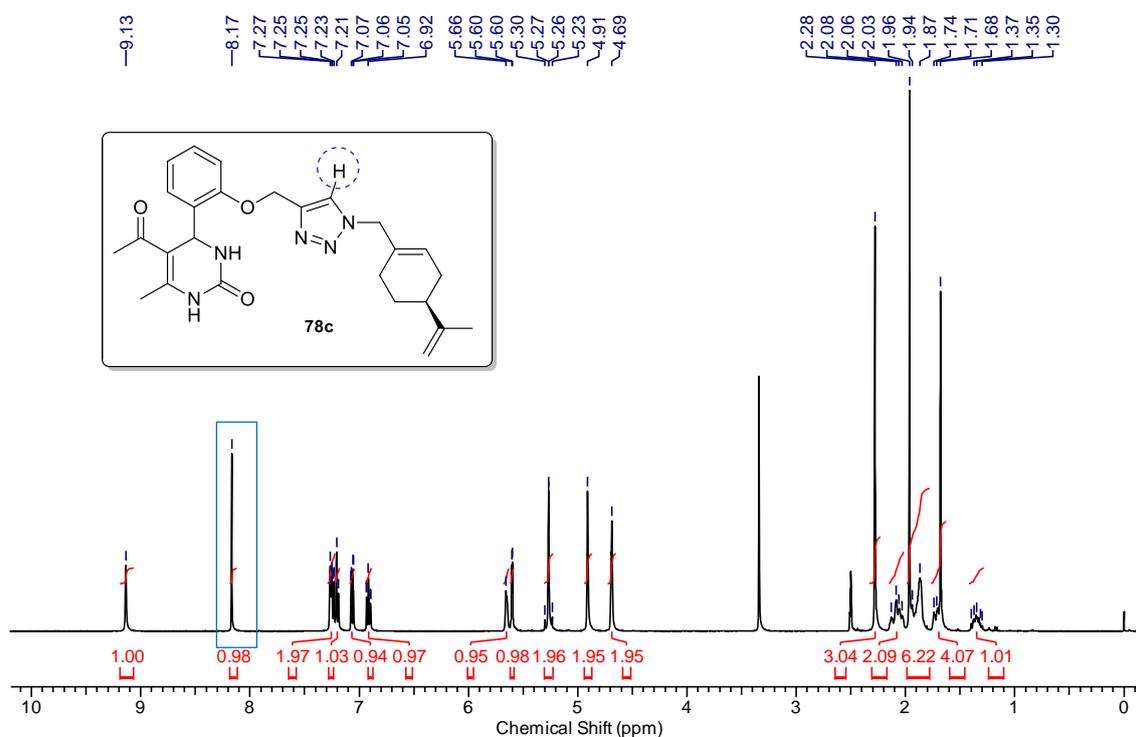
Composto	Purificação <sup>a</sup>	Rendimento (%)
<b>78a</b>	CC	71
<b>78b</b>	CC	72
<b>78c</b>	CC	68
<b>78d</b>	CC	67
<b>78e</b>	D	76

<sup>a</sup>A purificação final do composto foi realizada por separação em coluna cromatográfica (CC) ou decantação em Éter etílico (D), dependendo da solubilidade dos mesmo.

A caracterização dos produtos foi realizada por espectroscopia de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Complementarmente, análises de RMN – 2D também foram realizadas em um composto da série.

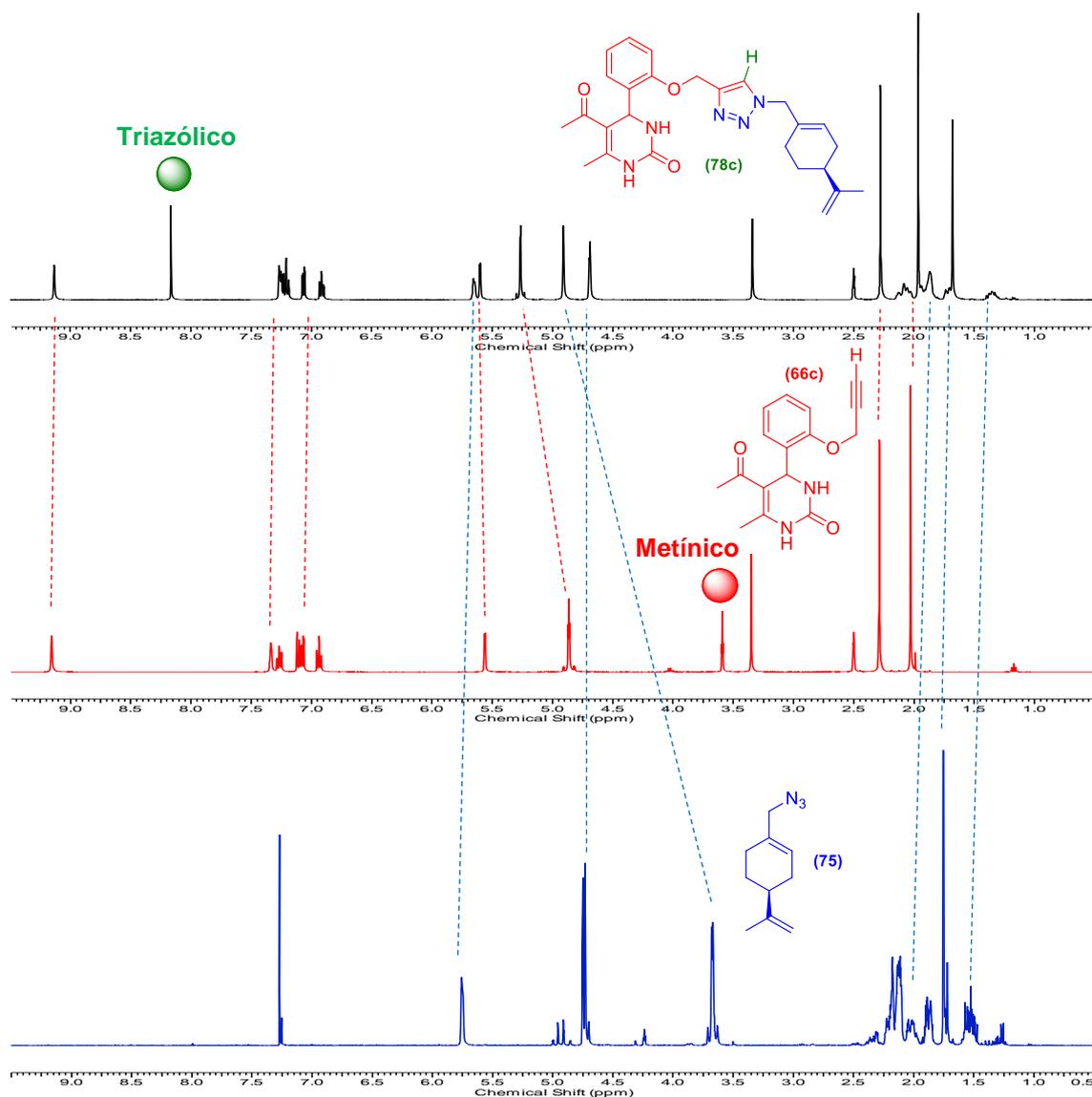
O espectro de RMN de hidrogênio do composto **78c** segue o mesmo padrão do exemplo anterior, mostrando sinais referentes aos seus precursores DHPM e perilil azida, além do sinal referente ao hidrogênio triazólico em 8,17 ppm. Além disso, assim como ocorreu nas DHPMs, este espectro se diferencia do espectro do híbrido **77a** pela ausência do sistema tripleto-quarteto da porção éster, e a presença da metila da porção cetona. Os deslocamentos químicos também são diferentes, pois, a amostra do composto **77a** pôde ser preparada em CDCl<sub>3</sub>, enquanto, por

questões de solubilidade, esta e outras foram preparadas em DMSO  $d^6$ . O espectro pode ser visualizado na figura 70.



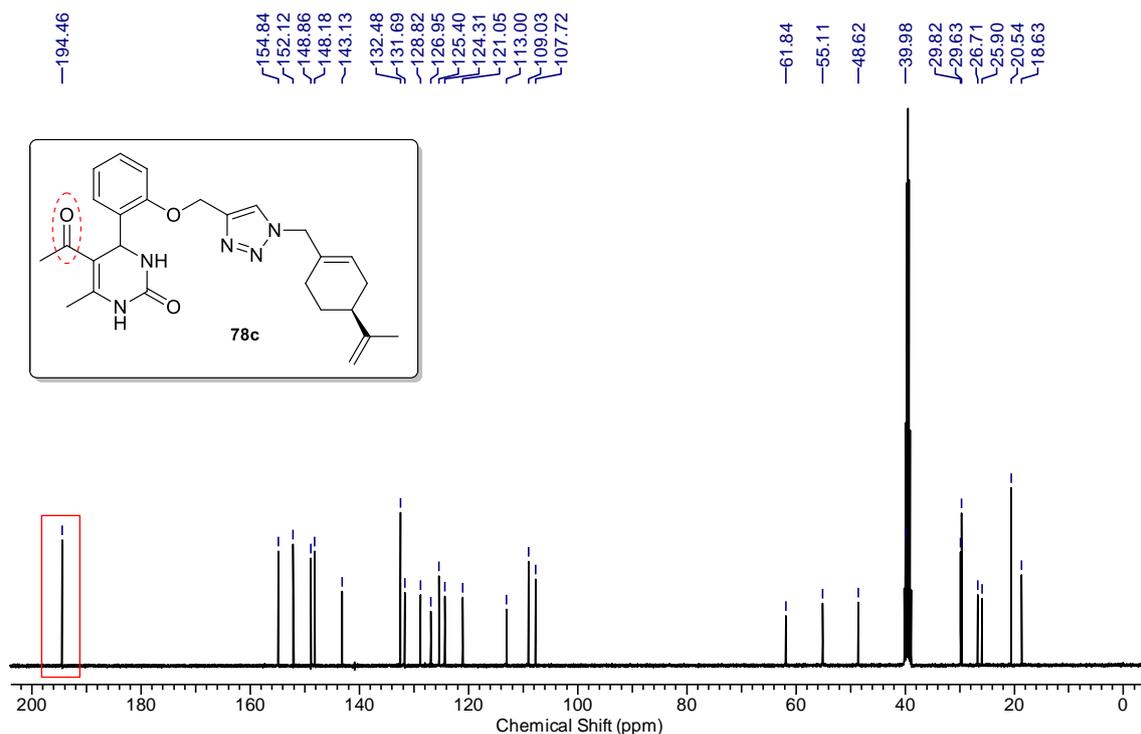
**Figura 70** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto **78c**.

A atribuição dos sinais do composto híbrido **78c** foi feita com base no estudo comparativo dos seus precursores **66c** e **75**, mostrado na figura 71. As mudanças de deslocamento dos sinais do hidrogênio triazólico e do metileno  $\alpha$ -triazol seguem o mesmo padrão já discutido.



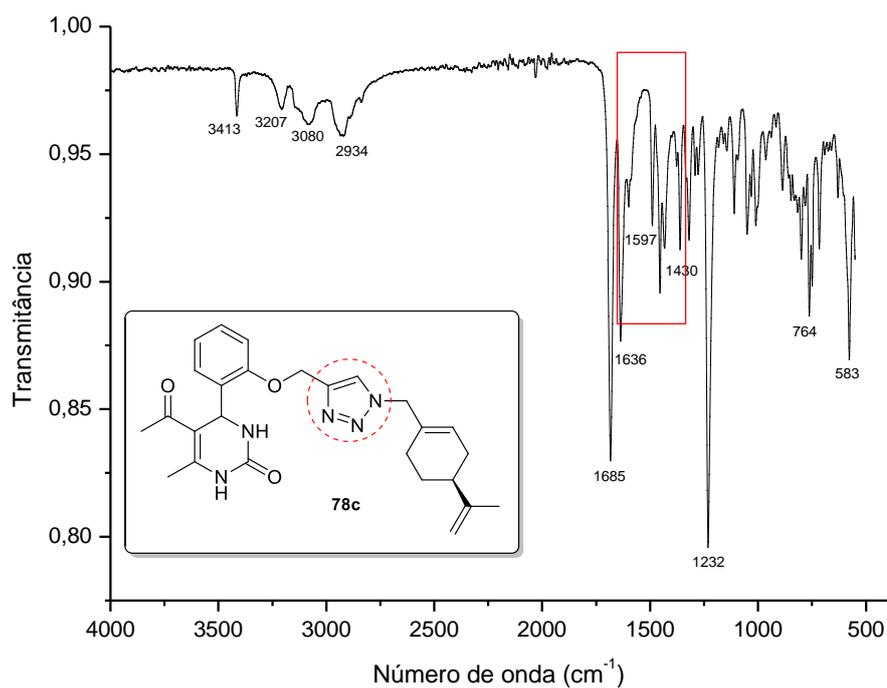
**Figura 71** - Comparativo entre os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **66c**, **75** e **78c**.

No espectro de RMN de carbono do produto **78c** visualiza-se a presença de todos os sinais esperados. Como anteriormente, pode-se destacar o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos *sp* da ligação tripla, e o aparecimento de dois novos carbonos na região dos aromáticos. Uma diferença em relação ao espectro anteriormente discutido é a presença de um sinal referente à carbonila de cetonas, próximo de 200 ppm, conforme se pode visualizar na figura 72.



**Figura 72** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto **78c**.

No espectro de infravermelho, como anteriormente, o desaparecimento da banda fraca e aguda em torno de  $2120\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação tripla do alcino da DHPM, e da banda intensa, por volta de  $2100\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento assimétrico do grupo  $\text{N}_3$  da perilil azida indicam a formação do produto. Nota-se também as bandas referentes aos estiramentos  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{N}=\text{N}$  do anel triazol, em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, conforme a figura 73.



**Figura 73** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **78c**.

O híbrido **78c** foi submetido a análises de RMN – 2D, e assim como no composto **77a**, as técnicas foram úteis para confirmar as atribuições já realizadas.

No espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  visualiza-se acoplamentos similares aos do composto **77a**, como os acoplamentos entre hidrogênios aromáticos, e os acoplamentos entre os hidrogênios do anel perillil. Além destes, pode-se visualizar o acoplamento entre hidrogênio benzílico e o hidrogênio vizinho ligado ao nitrogênio (A), o acoplamento do hidrogênio vinílico com os hidrogênios vizinhos do anel perillil (B) e o acoplamento entre a metila e os hidrogênios vinílicos terminais da porção perillil (C), conforme pode-se visualizar na figura 74.

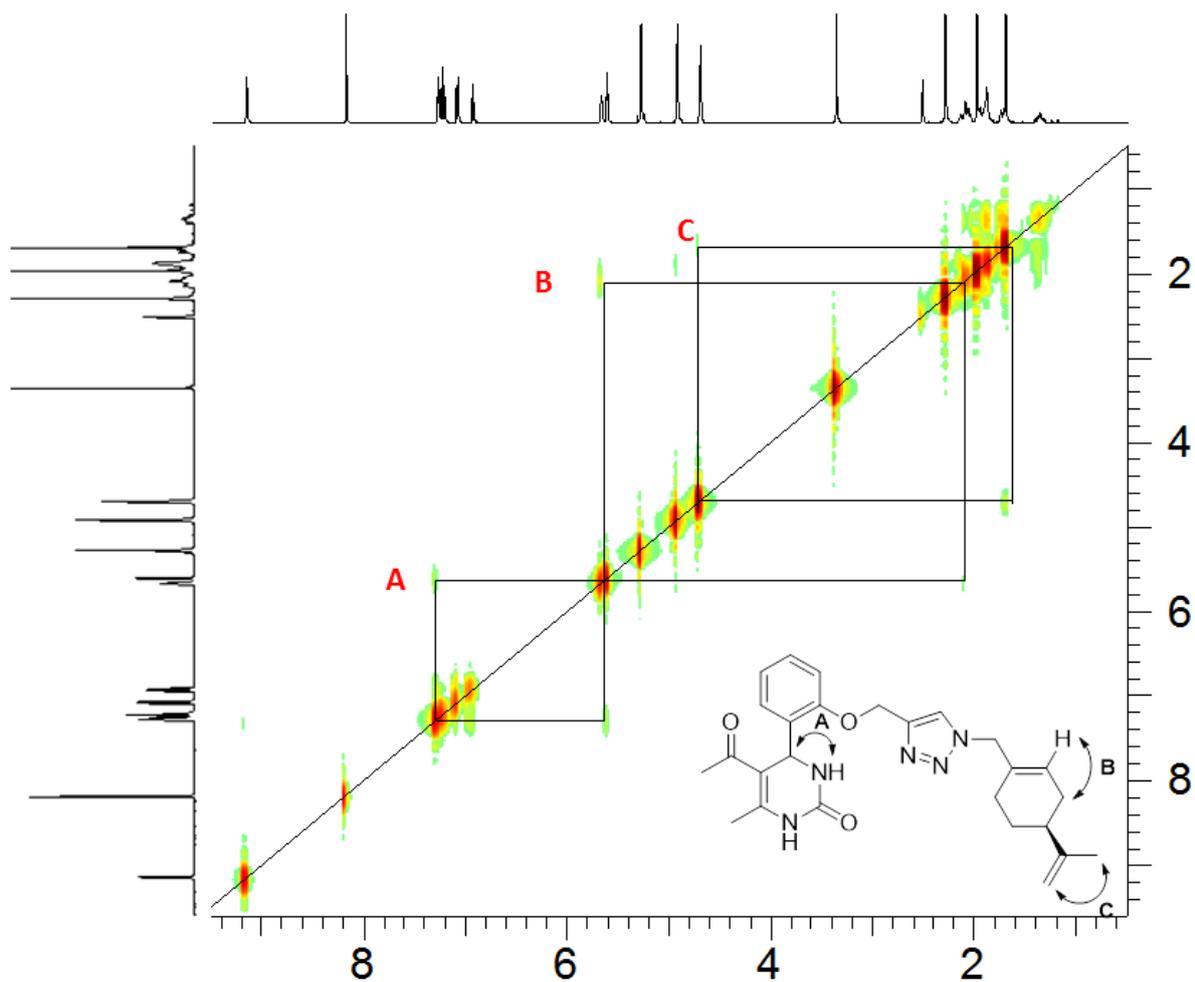


Figura 74 - Espectro COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **78c**.

No espectro de RMN HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  do composto **78c**, visualiza-se sinais já esperados, como no sinal A, que mostra a correlação entre carbono e hidrogênio triazólicos. Entre 7,0 ppm e 8,0 ppm visualiza-se os acoplamentos entre C–H aromáticos. A correlação B ocorre entre o hidrogênio vinílico do anel perillil e o carbono que o mesmo se liga. Nota-se também o acoplamento C – H benzílico (C), o que permite diferenciar os sinais próximos (5,66 ppm e 5,60 ppm) no espectro de RMN  $^1\text{H}$  1D. O acoplamento D é referente ao grupo metileno ligado ao oxigênio da porção éter, enquanto o acoplamento E refere-se ao metileno que liga o anel triazol ao grupo perillil. Por fim, nota-se a correlação referente ao grupo vinílico terminal (F), o que permite a confirmação da atribuição realizada para os 3 sinais de integral 2H na região entre 4,6 ppm e 5,4 ppm no espectro de RMN  $^1\text{H}$  1D. Visualiza-se ainda sinais na região de campo mais alto, referentes às demais ligações H – Csp<sup>3</sup>.

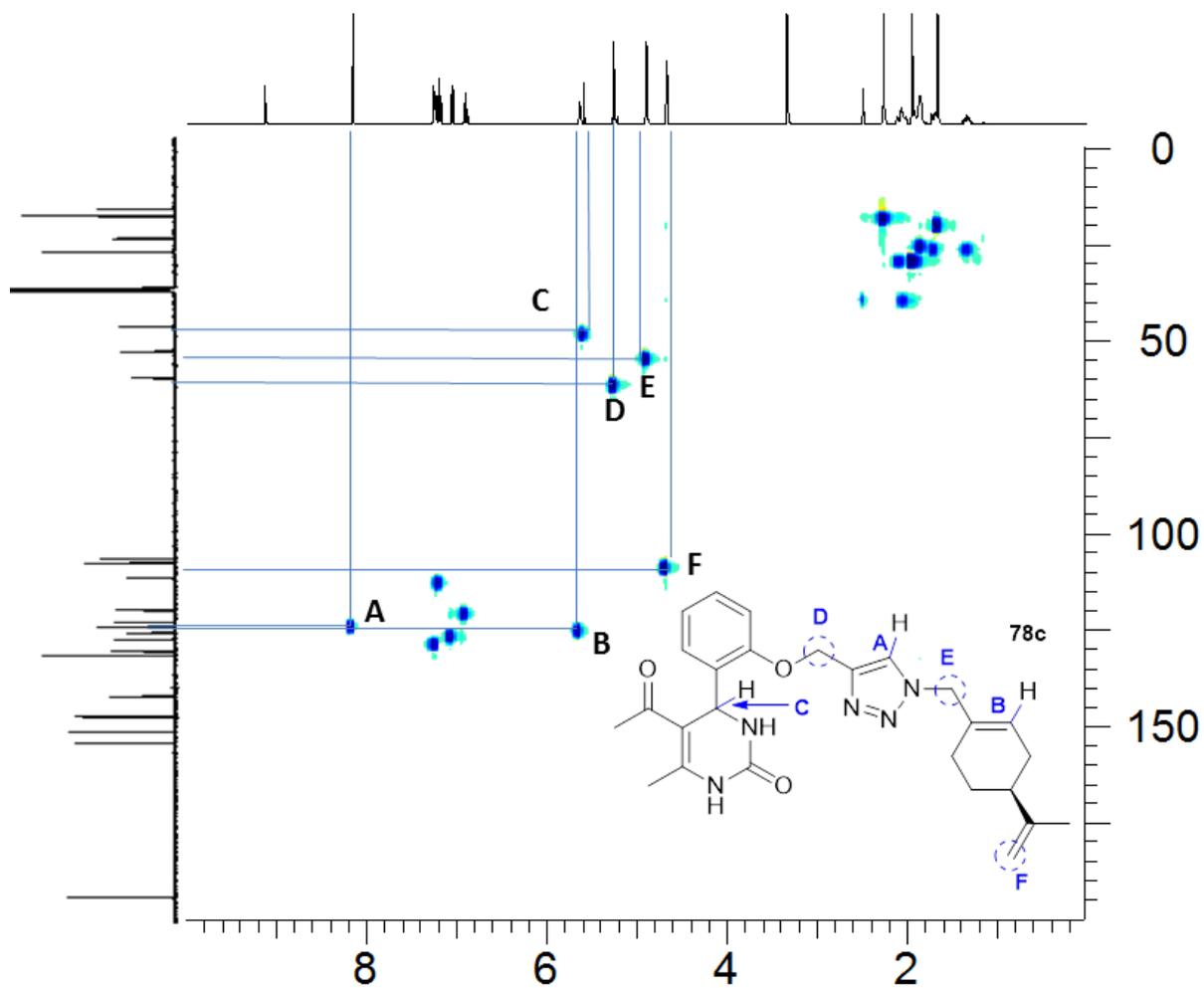


Figura 75 - Espectro HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  do composto **78c**.

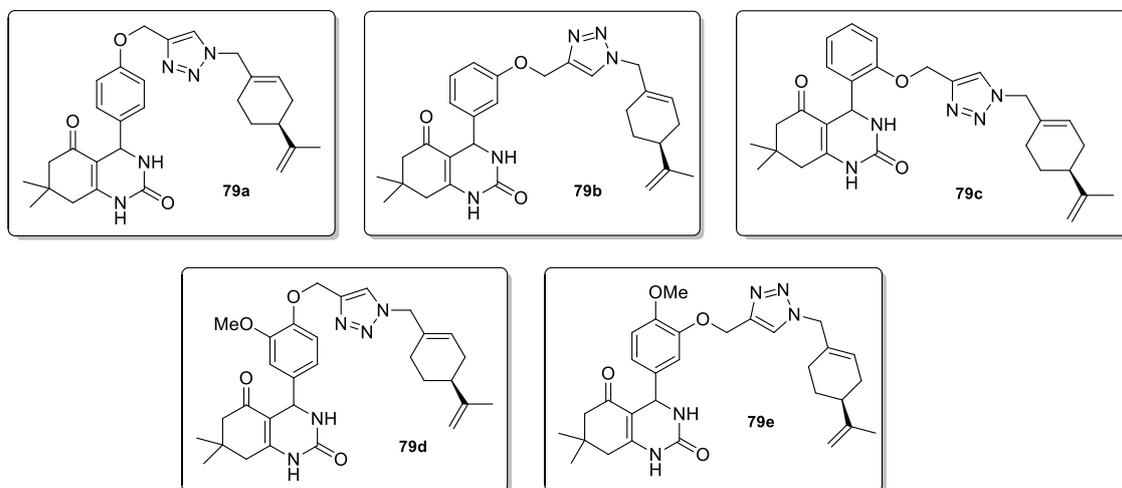
### 3.3.3. Síntese dos Híbridos Perilil-DHPM **79a-e**

A terceira série de híbridos foi sintetizada a partir da (*S*)-perilil azida e das DHPM **67a-e**, conforme o esquema 25.



Esquema 25 - Síntese dos híbridos Perilil-DHPM **79a-e**.

Os híbridos **79a-e** foram obtidos após 24h de reação à temperatura ambiente, conforme descrito na tabela 8.



**Tabela 8 - Síntese dos híbridos 79a-e.**

Composto	Purificação <sup>a</sup>	Rendimento (%)
<b>79a</b>	D	68
<b>79b</b>	D	84
<b>79c</b>	CC	80
<b>79d</b>	D	71
<b>79e</b>	CC	79

<sup>a</sup>A purificação final do composto foi realizada por separação em coluna cromatográfica (CC) ou decantação em Éter etílico (D), dependendo da solubilidade dos mesmo.

A caracterização dos produtos foi realizada por espectroscopia de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Complementarmente, análises de RMN – 2D foram realizadas de um composto da série.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **79b** apresenta os sinais característicos dos híbridos perillyl-DHPM já vistos. Uma particularidade desta série é que o espectro se torna mais complexo entre 1,5 ppm e 2,5 ppm, devido à sobreposição de sinais entre os hidrogênios alifáticos do anel perillyl e os hidrogênios metilênicos originados do anel da dimedona. Estes hidrogênios metilênicos são diastereotópicos e, sendo assim, seus sinais são vistos como quatro dubletos, com

constantes de acoplamento  $^2J$  na ordem de 17 Hz, conforme visualizado na figura 76.

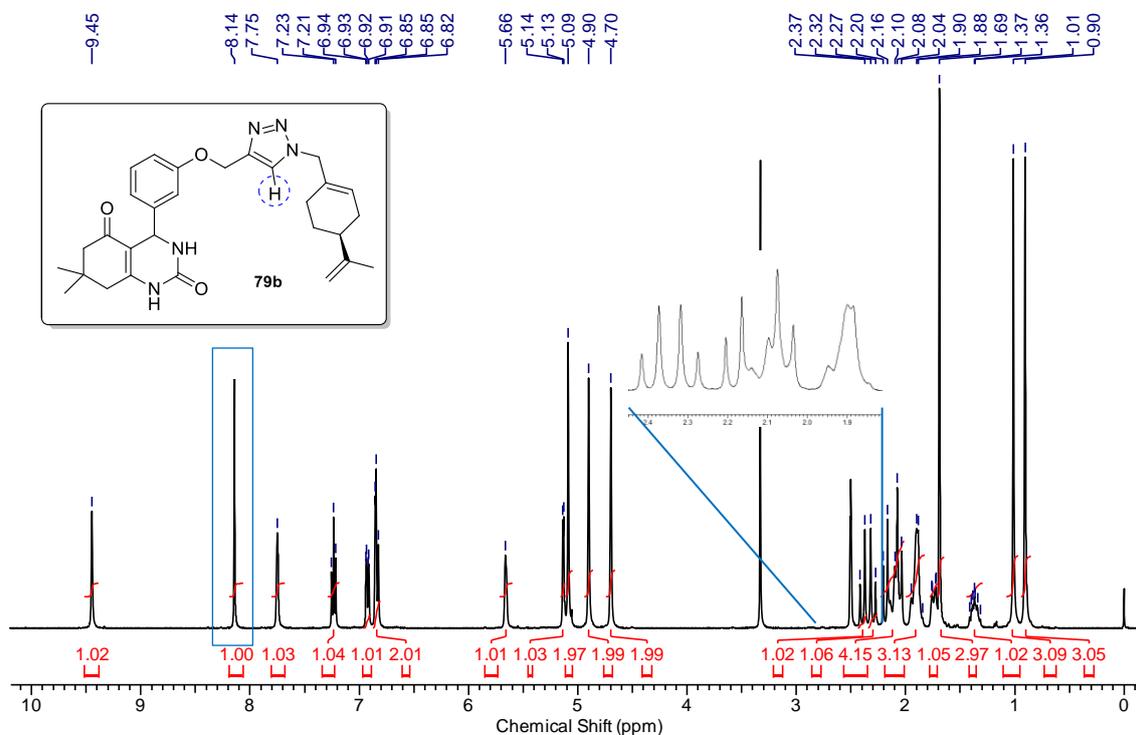
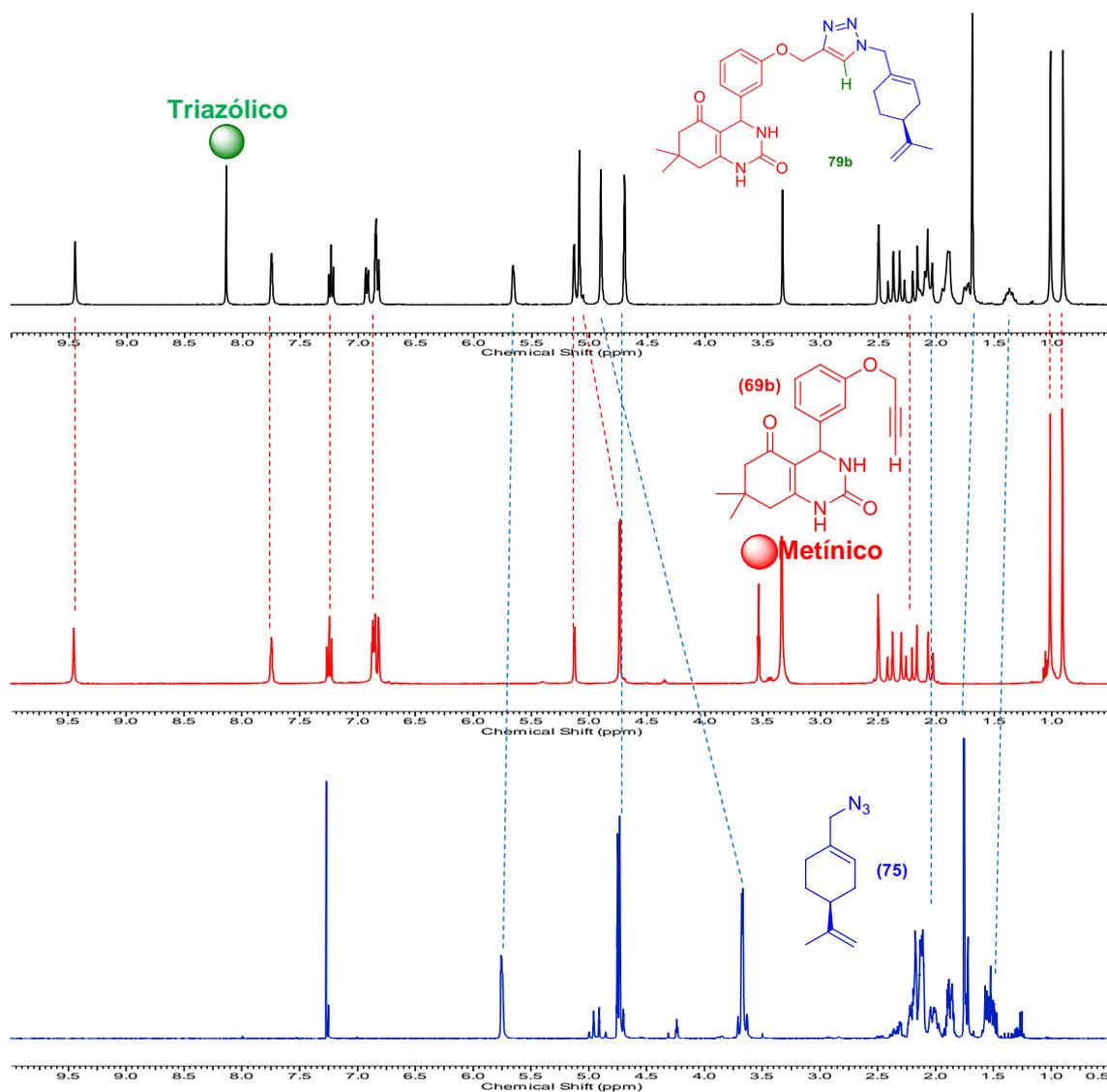


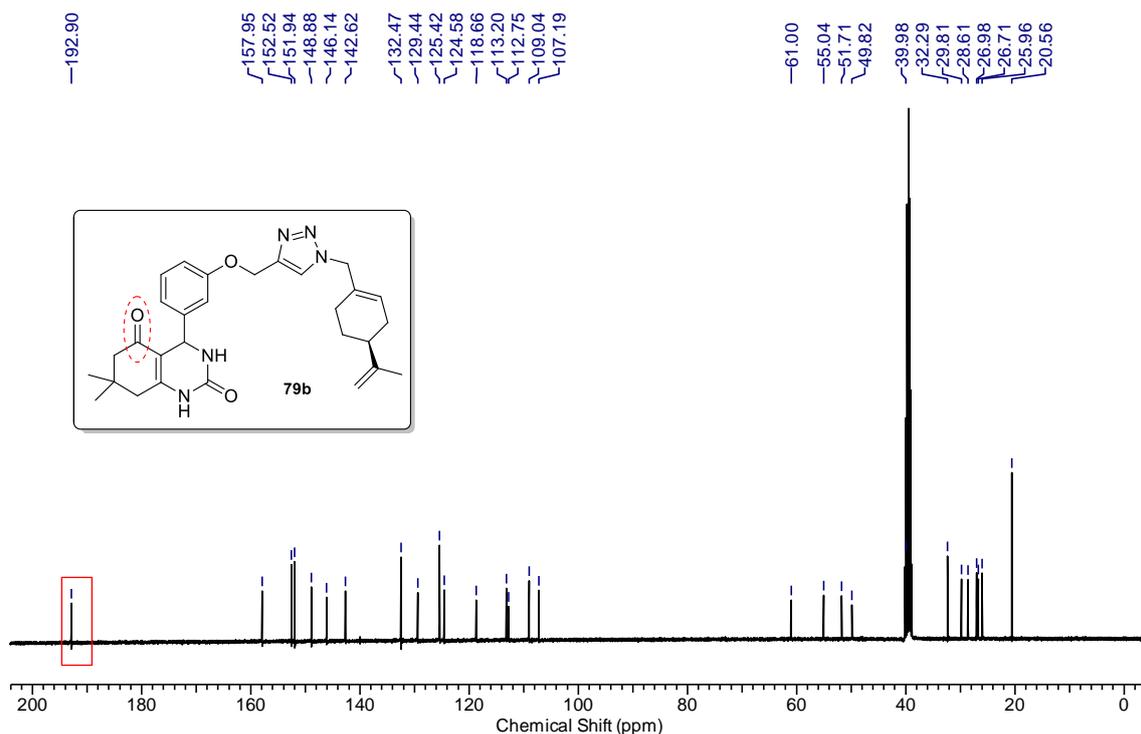
Figura 76 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto **79b**.

O comparativo mostrado na figura 77 auxilia na identificação da origem dos sinais dos híbridos **79a-e**. O deslocamento dos picos está coerente com o esperado, conforme já discutido anteriormente.



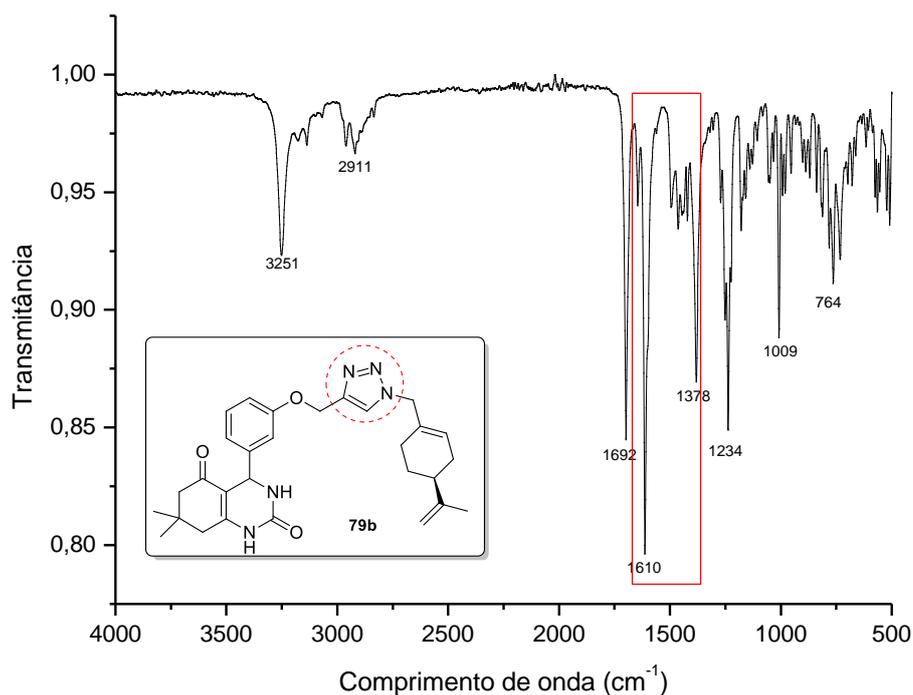
**Figura 77 - Comparativo entre os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos 69b, 75 e 79b.**

O espectro de RMN de carbono do produto **79b** está coerente com o esperado, no qual nota-se o desaparecimento dos carbonos *sp* da ligação tripla, além de poder-se visualizar o sinal referente à carbonila de cetona, próximo de 200 ppm, conforme a figura 78.



**Figura 78** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto **79b**.

Como citado nos híbridos anteriores, o espectro de infravermelho apresenta as bandas referentes aos estiramentos C=C e N=N do anel triazol, em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. Já as bandas em  $2120\text{ cm}^{-1}$  e  $2100\text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos da ligação tripla do alcino, e do grupo  $\text{N}_3$  da perilil azida desapareceram, conforme pode-se visualizar na figura 79.



**Figura 79** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **79b**.

Como nas séries anteriores, o composto **79b** também foi submetido à análises de RMN-2D, que foram capazes de confirmar algumas afirmações realizadas anteriormente.

O espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **79b** foi capaz de mostrar mais acoplamentos do que os anteriores já discutidos. Inicialmente, pode-se visualizar o acoplamento dos dois hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio no anel da DHPM (A). O acoplamento entre o hidrogênio benzílico e o hidrogênio ligado ao nitrogênio vizinho também pode ser notado (B). O acoplamento entre o hidrogênio triazólico com os hidrogênios metilênicos que ligam anel triazol ao anel aromático também é mostrado (C). Pode-se visualizar ainda o acoplamento entre o hidrogênio vinílico do anel perilil e os hidrogênios metilênicos que ligam os anéis triazol e perilil (D). São vistos também os acoplamentos do hidrogênio vinílico do anel perilil com hidrogênios vizinhos do mesmo anel (E) e o acoplamento dos hidrogênios vinílicos terminais com os hidrogênios da metila vizinha. Além destes, outros sinais ainda são notados na região de campo mais alto do espectro, que

embora complexos, são coerentes com o esperado. O espectro pode ser visualizado na figura 80.

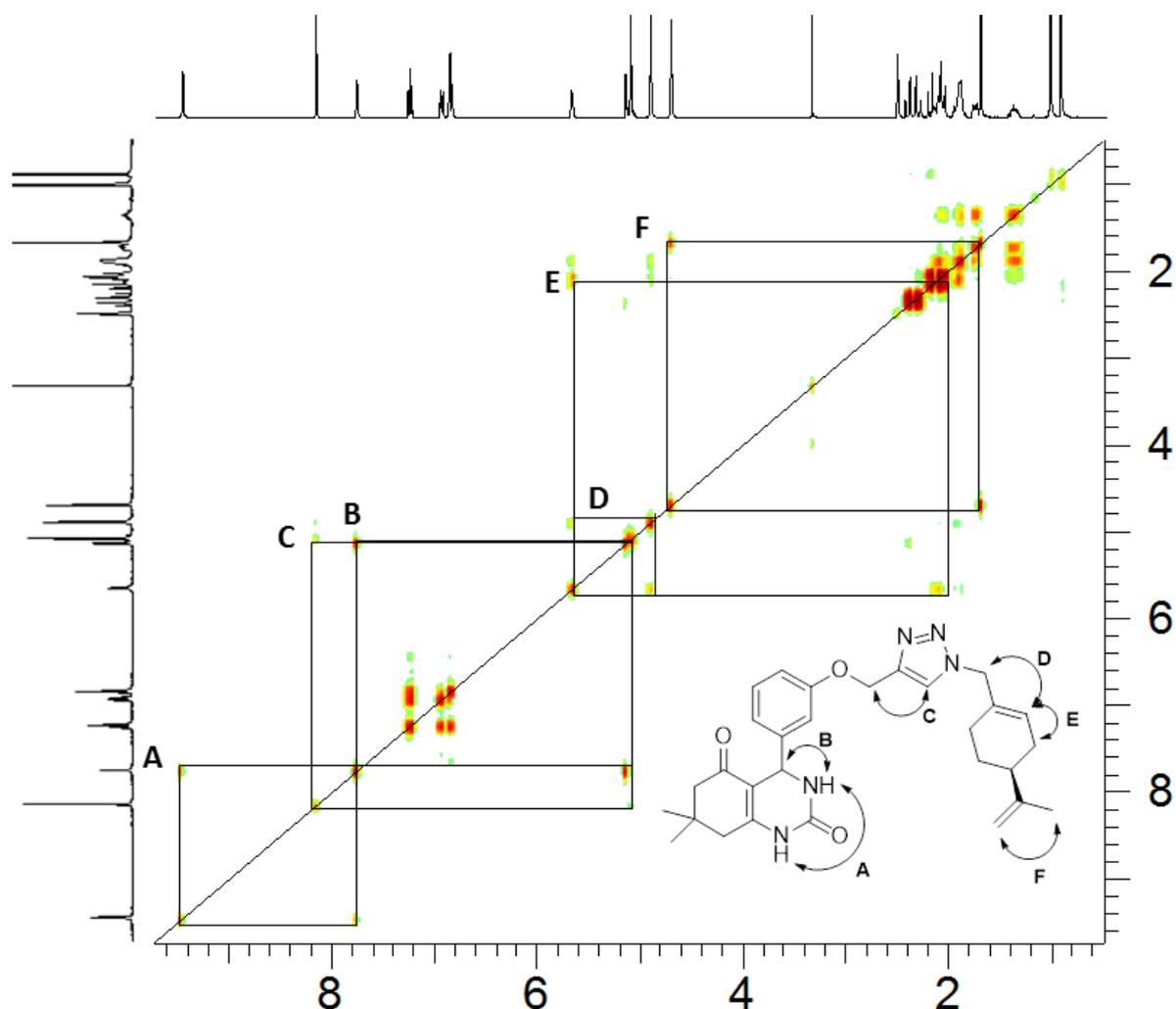


Figura 80 - Espectro COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto 79b.

No espectro de RMN HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ , o sinal A mostra a correlação entre carbono e hidrogênio triazólicos. O acoplamento B ocorre entre o hidrogênio vinílico do anel perilil e o carbono em que se liga, e pode-se visualizar também a correlação entre o hidrogênio benzílico e o carbono a ele ligado (C), possibilitando a confirmação da atribuição destes dois sinais no RMN  $^1\text{H}$  1D. A correlação C – H do metileno que liga os anéis triazol e perilil também pode ser vista (D), assim como a do metileno que liga os anéis triazol e aromático (E), e do grupo vinílico terminal, permitindo a diferenciação entre estes três sinais no RMN  $^1\text{H}$  1D. O espectro pode ser visualizado na figura 81.

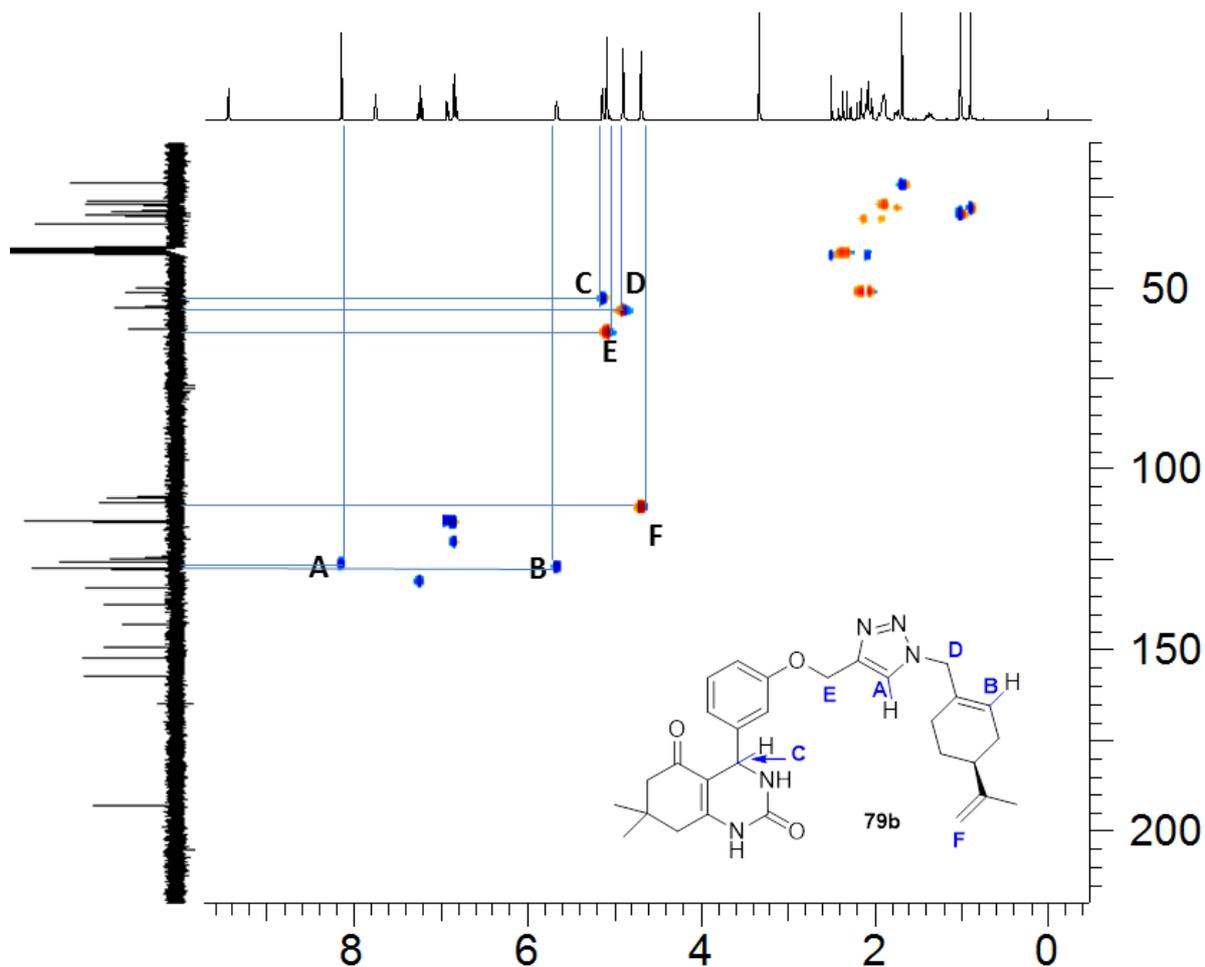
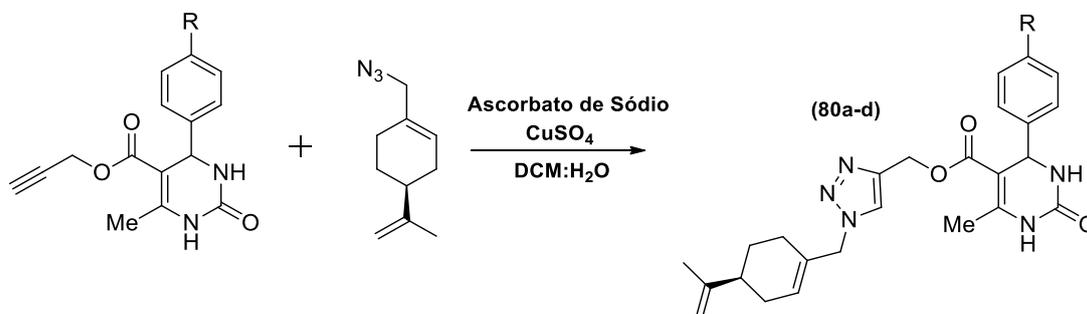


Figura 81 - Espectro HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  do composto 79b.

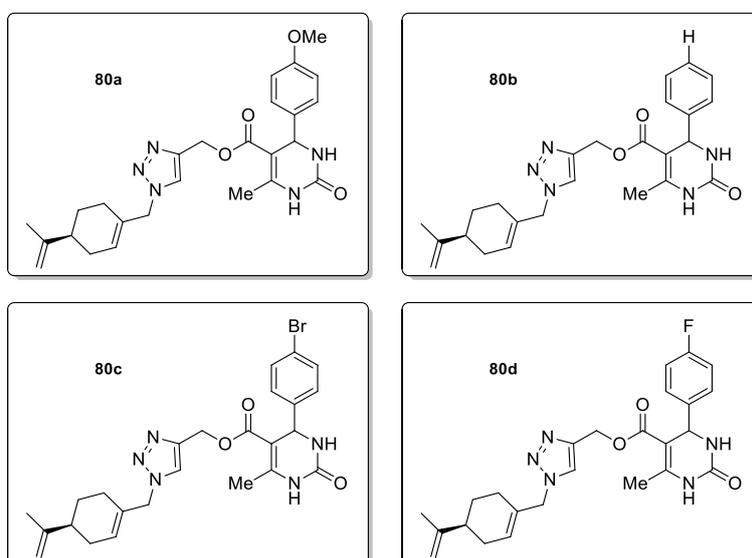
### 3.3.4. Síntese dos Híbridos Perilil-DHPM 80a-d

Esta série de híbridos foi sintetizada a partir da (*S*)-perilil azida e das DHPM 72a-d, conforme o esquema 26.



Esquema 26 - Síntese dos híbridos Perilil-DHPM 80a-d.

Os híbridos **80a-d** foram obtidos após 24h de reação à temperatura ambiente com bons rendimentos, conforme a tabela 9.



**Tabela 9 - Síntese dos híbridos 80a-d.**

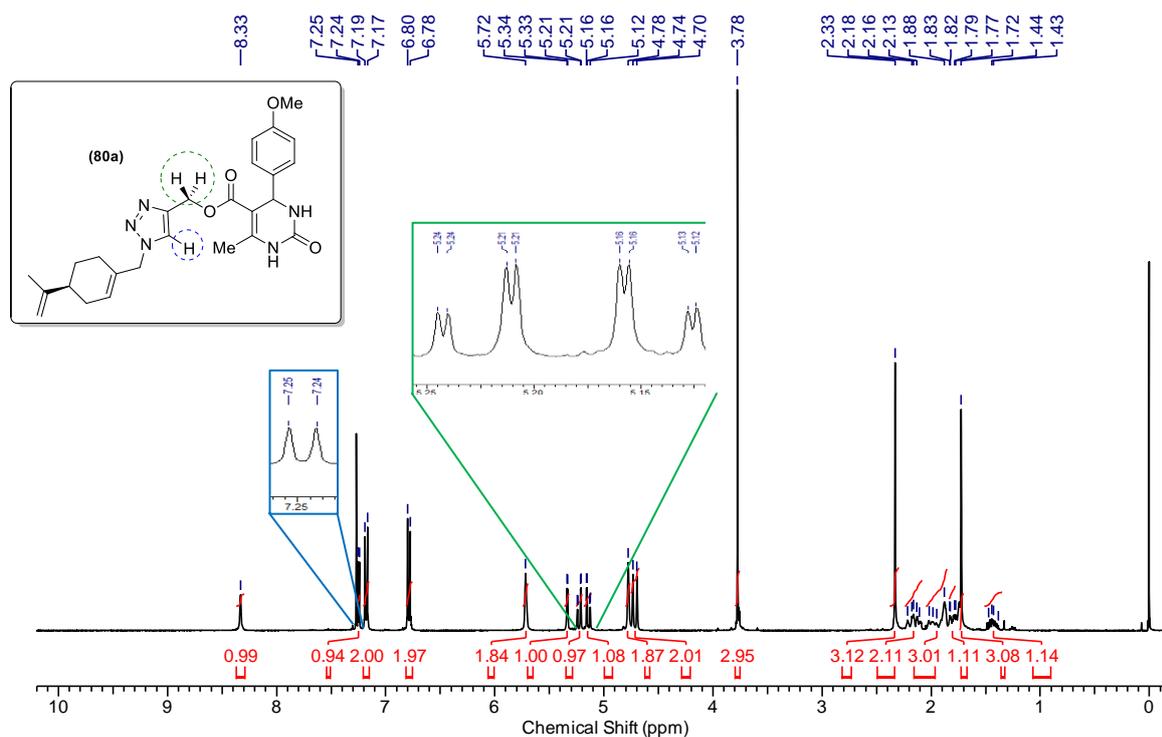
Composto	Purificação <sup>a</sup>	Rendimento (%)
<b>80a</b>	D	72
<b>80b</b>	D	67
<b>80c</b>	D	75
<b>80d</b>	D	70

<sup>a</sup>A purificação final do composto foi realizada por separação em coluna cromatográfica (CC) ou decantação em Éter etílico (D), dependendo da solubilidade dos mesmo.

A caracterização dos produtos foi realizada por espectroscopia de IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Análises de RMN – 2D foram realizadas para obter-se maiores informações na atribuição dos sinais.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **80a** apresenta os sinais característicos de seus precursores. Porém, podem-se notar algumas diferenças em relação aos compostos já discutidos. O sinal referente ao hidrogênio triazólico aparece na forma de um dubleto em 7,24 ppm. Já o sinal referente aos hidrogênios metilênicos em destaque, aparecem na forma de dois duplos dubletos, com acoplamento <sup>2</sup>J na ordem de 12,8 Hz, típico de hidrogênios diasterotópicos ligados

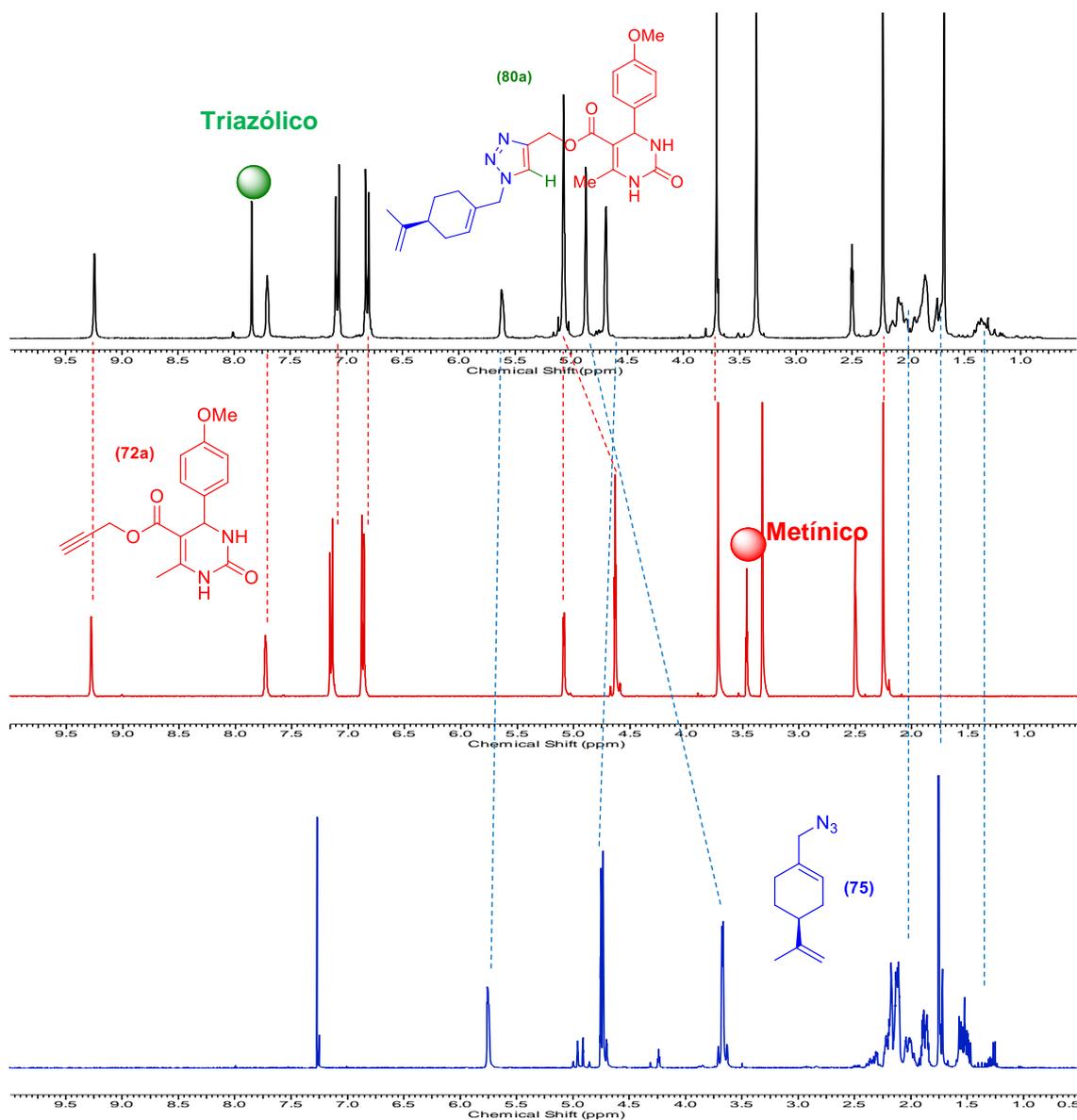
ao mesmo carbono. Como nos compostos anteriores, o hidrogênio benzílico também aparece na forma de um dubleto. Todos estes desdobramentos ocorrem em virtude da presença de centros assimétricos na molécula. Os demais sinais também estão coerentes com o esperado, e o espectro do composto **80a** pode ser visualizado na figura 82.



**Figura 82** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **80a**.

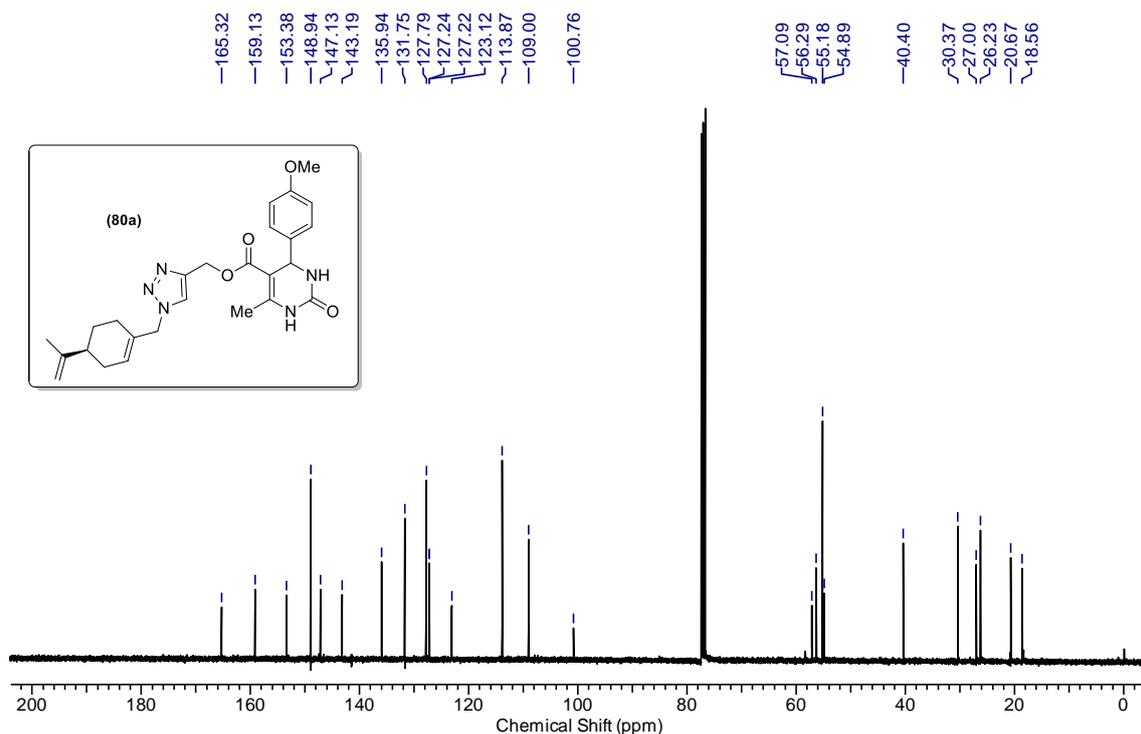
É importante citar que no composto **80d**, ocorrem acoplamentos H–F na região dos hidrogênios aromáticos, conforme discutido anteriormente na análise de seu precursor, a DHPM **72d**.

O comparativo abaixo mostra a origem dos sinais do híbrido **80a**. O deslocamento dos picos está coerente com o esperado, conforme já discutido anteriormente, e pode ser visualizado na figura 83.



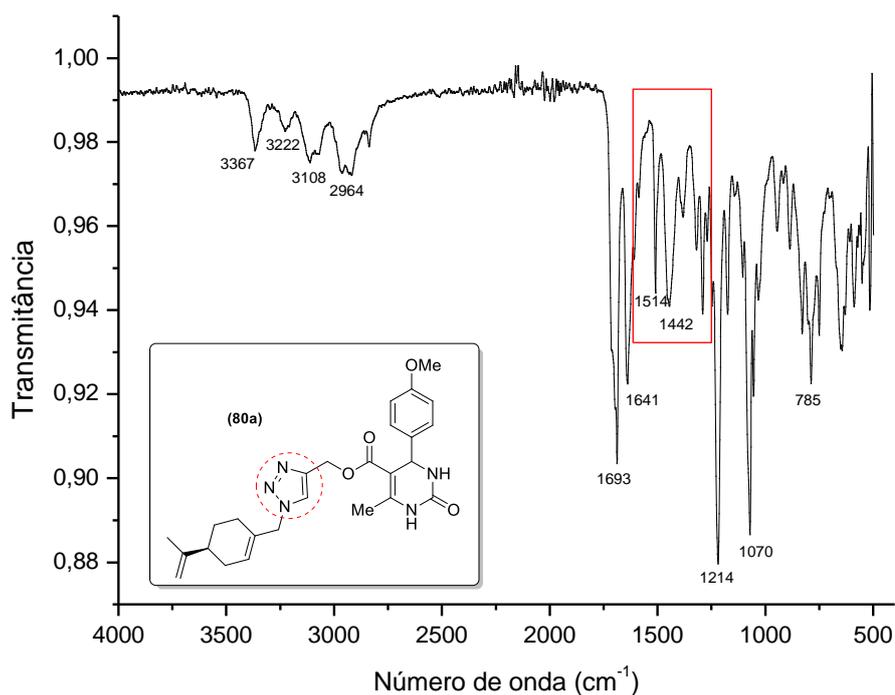
**Figura 83** - Comparativo entre os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **72a**, **75** e **80a**.

Já no espectro de <sup>13</sup>C RMN do composto **80a**, pode-se visualizar, assim como anteriormente, o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos *sp*, próximos de 77 ppm. Um ponto a ser destacado nesta série é que no espectro do composto **80d**, ocorrem acoplamentos C–F, seguindo o padrão já discutido para seu precursor, a DHPM **72d**. Os demais sinais no espectro estão coerentes com o esperado, conforme a figura 84.



**Figura 84** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **80a**.

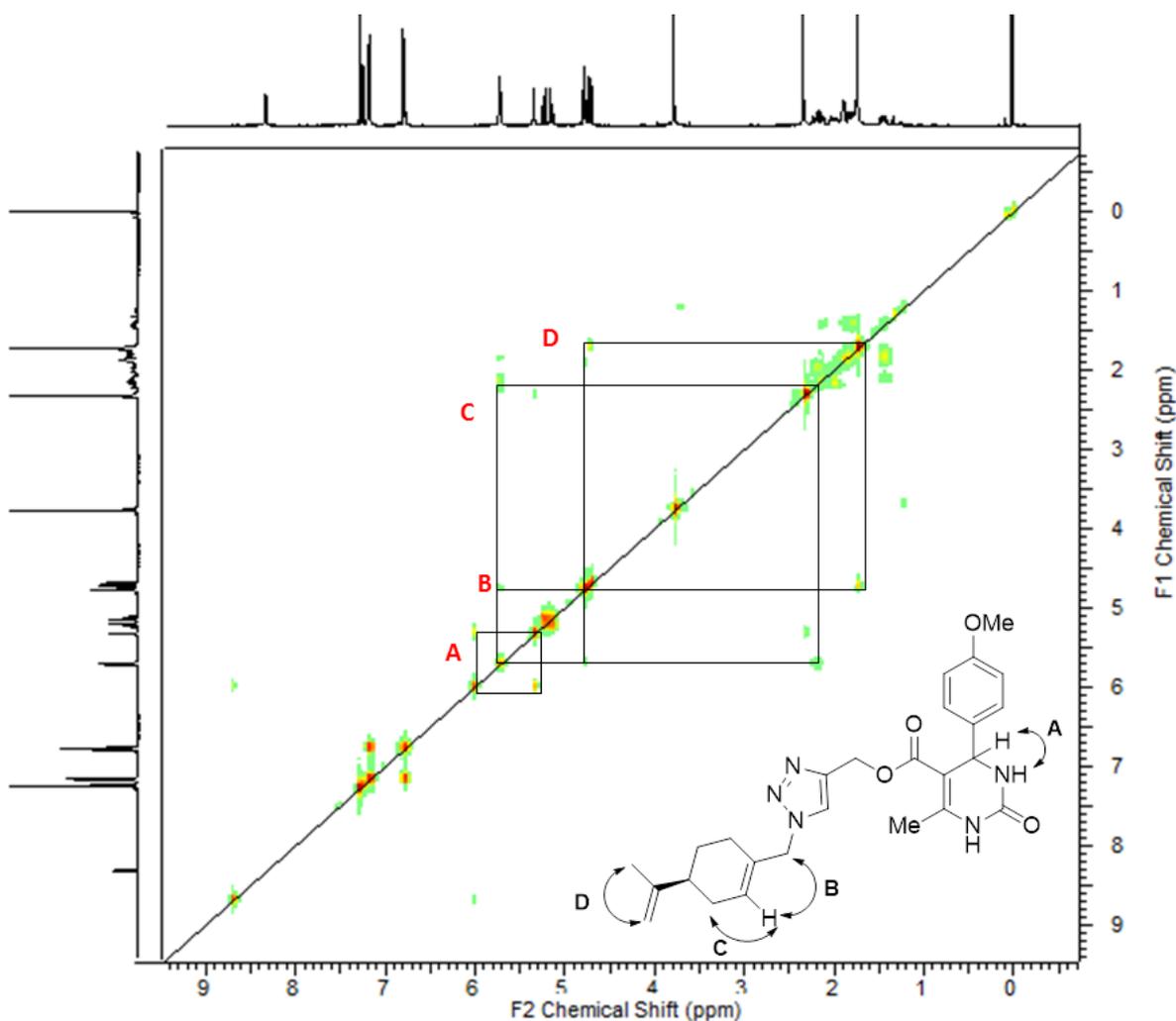
Como citado nos híbridos anteriores, o espectro de infravermelho apresenta as bandas referentes aos estiramentos  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{N}=\text{N}$  do anel triazol, em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. Já as bandas em  $2120\text{ cm}^{-1}$  e  $2100\text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos da ligação tripla do alcino, e do grupo  $\text{N}_3$  da perilil azida desapareceram, conforme pode-se visualizar na figura 85. Pode-se ainda notar as bandas de estiramento  $\text{C}-\text{Br}$  ( $627\text{ cm}^{-1}$ ) e  $\text{C}-\text{F}$  ( $1055\text{ cm}^{-1}$ ) nos espectros dos compostos **80c** e **80d**, respectivamente.



**Figura 85** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **80a**.

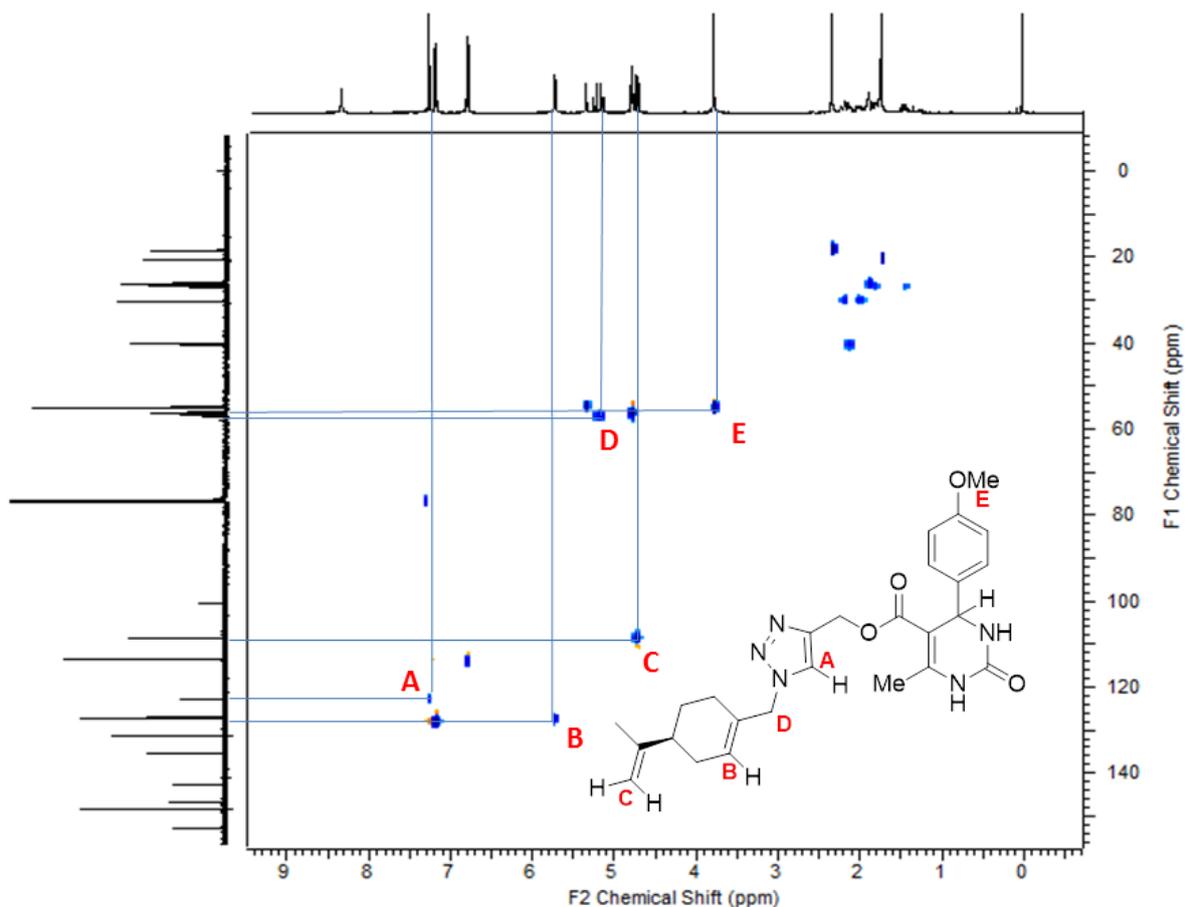
O produto **80a** também foi submetido às análises de RMN – 2D, com o intuito de confirmar algumas das atribuições realizadas.

No espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$ , pode ser visualizado o acoplamento entre o hidrogênio benzílico e o hidrogênio vizinho, ligado ao nitrogênio (A). O ponto B é referente ao acoplamento dos hidrogênios vinílico do anel perilil com os hidrogênios metilênicos ligados ao anel triazol. O acoplamento do hidrogênio vinílico com seus hidrogênios vizinhos do anel perilil também é identificado (C). Por fim, o acoplamento dos hidrogênios vinílicos terminais com a metila vizinha também pode ser visto (D), além de outros acoplamentos que são coerentes com o padrão esperado para o composto. O espectro pode ser visualizado na figura 86.



**Figura 86** - Espectro COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **80a**.

No espectro de RMN HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ , pode-se observar a correlação do hidrogênio triazólico com o carbono em que este se liga (A). Visualiza-se também o acoplamento entre o hidrogênio vinílico do anel perillil com o carbono a ele ligado (B). Pode-se notar ainda a correlação C – H do grupo vinílico terminal (C), e do grupo metilênico que liga os anéis triazol e perillil (D). Por fim, nota-se a correlação C – H da metoxila ligada ao anel aromático (E), e os demais sinais que também estão de acordo com o esperado. O espectro pode ser visualizado na figura 87.



**Figura 87** - Espectro HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  do composto **80a**.

Os espectros de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  e HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  do produto **80a** estão coerentes com o esperado, e confirmam as atribuições realizadas anteriormente.

## 4. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos, foram preparados dezenove novos compostos híbridos Perilil-DHPM via Reação multicomponente de Biginelli seguida da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

As DHPMs propargiladas na porção aromática foram preparadas a partir de benzaldeídos oxi-propargilados, em rendimentos de 62% a 90%. Já as DHPMs propargiladas na porção cetó-éster foram obtidas com sucesso, via reação tetracomponente, em rendimentos de 70% a 81%.

Não foi possível realizar a mesilação do álcool (S)-perílico, entretanto, a (S)-Perilil Azida pôde ser sintetizada via (S)-cloreto de perila, através de uma reação de halogenação, seguida de uma reação de azidação.

A cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre as DHPMs propargiladas e a (S)-Perilil Azida ocorreu de forma satisfatória, gerando os novos compostos híbridos Perilil-DHPM, com rendimentos razoáveis a bons, entre 67% e 90%.

A maioria dos compostos híbridos foi purificada a partir de processos simples como decantação em solventes apropriados. Eventualmente, cromatografia em coluna foi utilizada.

Desta forma, desenvolveu-se uma nova rota sintética que originou uma classe de moléculas inéditas com potencial para atuação como compostos multifuncionais, utilizando protocolos simples e eficientes.

Tanto o núcleo das DHPMs como o núcleo perilil possuem conhecida atividade biológica contra células tumorais. Tais evidências tornam os novos híbridos Perilil-DHPM potenciais candidatos a apresentarem atividade anticâncer, deixando em aberto assim a perspectiva de investigação das atividades biológicas dos mesmos, principalmente aquelas relacionadas com atividades antiproliferativas.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados foram obtidos comercialmente, e submetidos a métodos de purificação específicos, quando mencionado. Dimetilformamida foi tratada com hidreto de cálcio e destilada antes do uso. Hexano, acetato de etila e diclorometano foram destilados. Peneira molecular foi ativada a 120°C, sob agitação e vácuo por 12 horas. Os demais reagentes e solventes foram utilizados sem nenhum tratamento adicional.

### Métodos Cromatográficos

Para a purificação dos compostos, quando citado, foi realizada cromatografia de adsorção em coluna, utilizando-se sílica gel (230-400 mesh). Para acompanhamento reacional, foi realizada cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se sílica gel 60 F254 com revelador para UV, suportada em placas de vidro, tendo vapor de iodo e luz UV como reveladores.

### Métodos de Caracterização

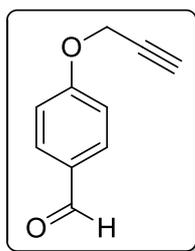
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$  RMN) e de carbono ( $^{13}\text{C}$  RMN) foram obtidos nos aparelhos Inova 300 MHz ou Bruker 400 MHz, utilizando-se DMSO  $d_6$  ou  $\text{CDCl}_3$  como solventes. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm), e foi utilizada padronização interna dos mesmos pelo sinal do tetrametilsilano (TMS). A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros foi indicada segundo a convenção: s (singleto), sl (sinal largo), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), dd (dubleto de dubleto), td (tripleto de dubleto) e m (multipletto). As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram expressas em hertz (Hz).

Os espectros de infravermelho foram obtidos a partir de amostras puras, em um aparelho IR-ATR Bruker modelo Alpha P, ou em um aparelho Shimadzu IR-Prestige-21, utilizando pastilhas de KBr ou discos de NaCl. As frequências de

absorção foram expressas em  $\text{cm}^{-1}$ , nas faixas de 4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$  e 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Pontos de fusão foram determinados em um medidor automático Buchi modelo M 565, utilizando um termômetro não aferido. Os dados de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos utilizando-se um espectrômetro Bruker Impact II, dotado de quadrupolo e analisador de massas por tempo de voo, com ionização por *electrospray* (ESI-QTOF-MS). A ionização se deu no modo positivo, por infusão direta, utilizando-se calibração por formiato de sódio, e metanol como solvente. Os compostos inéditos deste trabalho foram submetidos à análise de HRMS, o que incluiu quase todas DHPMs e todos os compostos híbridos, com a finalidade de comprovação da síntese do novo composto.

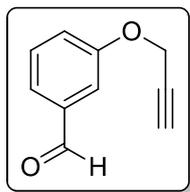
**Procedimento geral para a síntese dos benzaldeídos oxi-propargilados 61a-e:**<sup>140</sup> Uma mistura de aldeído **59a-e** (5 mmol), brometo de propargila (10 mmol), carbonato de potássio (10 mmol) e acetona (50 mL) foi submetida a agitação sob refluxo por 1h – 4h, sendo o término da reação observado por CCD. Finalizada a reação, foi realizada uma filtração, e o filtrado foi evaporado, originando os benzaldeídos oxi-propargilados **61a-e**.

**4-propargiloxibenzaldeído (61a).**<sup>118</sup>



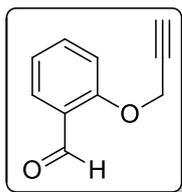
Rendimento: 95%; sólido amarelo; p.f. 71°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,90 (s, 1H); 7,86 (d, 2H,  $J= 8,8\text{Hz}$ ); 7,09 (d, 2H,  $J= 8,6\text{Hz}$ ); 4,78 (d, 2H,  $J= 2,5\text{Hz}$ ); 2,58 (t, 1H,  $J= 2,4\text{Hz}$ ); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  190,8; 162,3; 131,9; 130,5; 115,1; 77,5; 76,4; 55,9; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3413, 3214, 2834, 2744, 2115, 1686, 1606, 1256, 1160, 1003, 827.

**3-propargiloxibenzaldeído (61b).**<sup>118</sup>



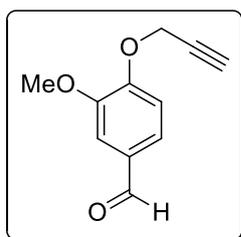
Rendimento: 85%; líquido incolor; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,98 (s, 1H); 7,53-7,46 (m, 3H); 7,23 (ddd, 1H, *J* = 7,8; 2,8 e 1,5Hz); 4,76 (d, 2H, *J* = 2,5Hz); 2,56 (t, 1H, *J* = 2,5Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191,7; 157,9; 137,6; 130,0; 123,9; 121,9; 113,4; 77,8; 76,1; 55,8; IV (*ν*<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3284, 2836, 2740, 2123, 1701, 1588, 1266, 1246, 1038, 791, 681.

**2-propargiloxibenzaldeído (61c).**<sup>118</sup>



Rendimento: 95%; sólido amarelo; p.f. 66°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,50 (s, 1H); 7,87 (dd, 1H, *J* = 7,6 e 2,0); 7,60-7,56 (m, 1H); 7,14-7,08 (m, 2H); 4,85 (d, 2H, *J* = 2,3Hz); 2,57 (t, 1H, *J* = 2,3Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 189,4; 160,0; 135,6; 128,4; 125,4; 121,6; 113,1; 77,6; 76,4; 56,3; IV (*ν*<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3266, 2879, 2119, 1686, 1599, 1478, 1458, 1227, 1008, 758.

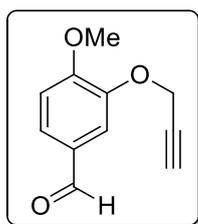
**3-metoxi-4-propargiloxibenzaldeído (61d).**<sup>118</sup>



Rendimento: 96%; sólido amarelo; p.f. 88°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,86 (s, 1H); 7,45 (dd, 1H, *J* = 2,0 e 8,1Hz); 7,43 (d, 1H, *J* = 1,8Hz); 7,14 (d, 1H, *J* = 8,3Hz);

4,85 (d, 2H,  $J= 2,4\text{Hz}$ ); 3,93 (s, 3H); 2,56 (t, 1H,  $J= 2,4\text{Hz}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190,8; 152,0; 150,0; 130,8; 126,1; 112,5; 109,4; 77,4; 76,6; 56,5; 55,9; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3245, 3006, 2845, 2121, 1685, 1584, 1504, 1263, 1132, 1001, 800, 740.

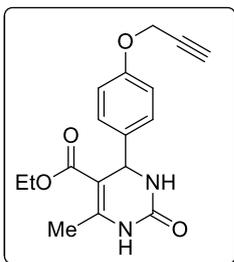
**4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído (61e).**<sup>141</sup>



Rendimento: 97%; sólido amarelo; p.f. 71°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,86 (s, 1H); 7,55-7,51 (m, 2H); 7,01 (d, 1H,  $J= 8,1\text{Hz}$ ); 4,82 (d, 2H,  $J= 2,3\text{Hz}$ ); 3,96 (s, 3H); 2,55 (t, 1H,  $J= 2,5\text{Hz}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190,6; 154,8; 147,2; 129,8; 127,2; 111,9; 110,8; 77,6; 76,4; 56,5; 56,1; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3225, 2936, 2836, 2122, 1669, 1588, 1508, 1438, 1257, 1126, 1015, 714, 634.

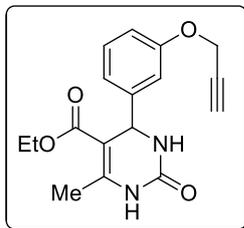
**Procedimento geral para a síntese das 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas 65a-e e 66a-e:**<sup>42</sup> Foram transferidos o aldeído (2,0 mmol), ureia (2,4 mmol),  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (20 mol%) e etanol (2 mL) a um balão, e em seguida adicionou-se o composto 1-3 dicarbonilado (2,0 mmol). Esta mistura foi submetida a agitação sob refluxo por 3h – 6h, sendo o término da reação observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado, e a purificação se deu por separação em coluna cromatográfica, utilizando-se hexano-acetato de etila como eluentes, obtendo-se assim as DHPMs **65a-e** e **66a-e**.

**5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (65a).**<sup>142</sup>



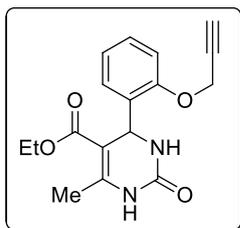
Rendimento: 75%; sólido branco; p.f.: 153°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,18 (sl, 1H); 7,69 (sl, 1H); 7,15 (d, 2H,  $J= 8,8\text{Hz}$ ); 6,92 (d, 2H,  $J= 8,8\text{Hz}$ ); 5,08 (d, 1H,  $J= 3,3\text{Hz}$ ); 4,76 (d, 2H,  $J= 2,3\text{Hz}$ ); 3,98 (q, 2H,  $J= 7,0\text{Hz}$ ); 3,55 (t, 1H,  $J= 2,3\text{Hz}$ ); 2,24 (s, 3H); 1,10 (t, 3H,  $J= 7,0\text{Hz}$ ); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO):  $\delta$  165,8; 156,8; 152,6; 148,6; 138,3; 127,8; 115,1; 99,9; 79,8; 78,6; 59,7; 55,8; 53,8; 18,2; 14,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>): 3276, 3247, 3123, 2978, 2116, 1707, 1655, 1224, 1100, 790, 645; HRMS calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na]: 337,1159; HRMS encontrado: 337,1152.

**5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (65b).**



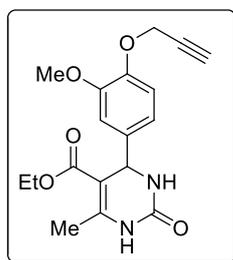
Rendimento: 90%; sólido branco; p.f.: 156°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,21 (sl, 1H); 7,75 (sl, 1H); 7,26 (t, 1H,  $J= 7,8\text{Hz}$ ); 6,90-6,81 (m, 3H); 5,11 (d, 1H,  $J= 3,3\text{Hz}$ ); 4,75 (d, 2H,  $J= 2,3\text{Hz}$ ); 4,00 (q, 2H,  $J= 7,3\text{Hz}$ ); 3,55 (t, 1H,  $J= 2,5\text{Hz}$ ); 2,24 (s, 3H); 1,11 (t, 3H,  $J= 7,0\text{Hz}$ ); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  165,8; 157,7; 152,7; 149,0; 146,8; 130,0; 119,5; 113,8; 113,4; 99,6; 79,6; 78,6; 59,8; 55,8; 54,1; 18,2; 14,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>): 3279, 3247, 3118, 2977, 2928, 2117, 1717, 1699, 1643, 1225, 1097, 777; HRMS calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na]: 337,1159; HRMS encontrado: 337,1158.

**5-etoxicarbonil-6-metil-4-(2-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (65c).**



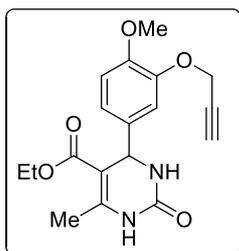
Rendimento: 83%; sólido verde pálido; p.f.: 155°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,14 (sl, 1H); 7,21-7,27 (m, 2H); 7,06-7,10 (m, 2H); 6,92 (t, 1H,  $J=7,0$ Hz); 5,49 (d, 1H,  $J=2,2$ Hz); 4,85 (dd, 1H,  $J=2,3$  e 16,1Hz); 4,78 (dd, 1H,  $J=2,6$  e 16,1Hz); 3,99-3,84 (m, 2H); 3,58 (t, 1H,  $J=2,3$ Hz); 2,28 (s, 3H); 1,03 (t, 3H,  $J=7,0$ Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO):  $\delta$  165,3; 154,6; 152,1; 149,0; 132,3; 128,5; 127,4; 121,0; 112,6; 97,6; 79,5; 78,2; 59,0; 55,8; 48,8; 17,8; 14,1; IV ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 3252, 3115, 2981, 2928, 2123, 1707, 1668, 1637, 1488, 1228, 1088, 759; HRMS calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na]: 337,1159; HRMS encontrado: 337,1156.

**5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-3,4-dihidro pirimidin-2-(1H)-ona (65d).**



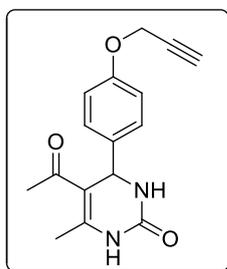
Rendimento: 86%; sólido amarelo; p.f.: 119°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,17 (sl, 1H); 7,70 (sl 1H); 6,96 (d, 1H,  $J=8,3$ Hz); 6,87 (d, 1H,  $J=1,8$ Hz); 6,71 (dd, 1H,  $J=1,8$  e 8,3Hz); 5,10 (d, 1H,  $J=3,0$ Hz); 4,73 (d, 2H,  $J=2,0$ Hz); 4,00 (q, 2H,  $J=7,0$ Hz); 3,73 (s, 3H); 3,53 (t, 1H,  $J=3,5$ Hz); 2,24 (s, 3H); 1,11 (t, 3H,  $J=7,0$ Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  165,4; 152,3; 149,0; 148,3; 145,7; 138,6; 117,7; 114,2; 110,8; 99,3; 79,4; 78,2; 59,2; 56,1; 55,5; 53,5; 17,8; 14,2; IV ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 3236, 3102, 2937, 2122, 1695, 1654, 1510, 1220, 1096, 786, 642; HRMS calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+Na]: 367,1264; HRMS encontrado: 367,1269.

**5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-3,4-dihidro pirimidin-2-(1H)-ona (65e).**



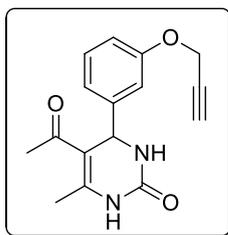
Rendimento: 75%; sólido amarelo; p.f.:149°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  8,40 (sl, 1H); 7,04 (d, 1H,  $J= 1,8\text{Hz}$ ); 6,92 (dd, 1H,  $J= 8,3$  e  $1,8\text{Hz}$ ); 6,81 (d,1H  $J= 8,3\text{Hz}$ ); 5,97 (sl, 1H); 5,36 (d, 1H,  $J= 2,5\text{Hz}$ ); 4,73 (d, 2H,  $J= 2,0\text{Hz}$ ); 4,09 (q, 2H,  $J= 7,3\text{Hz}$ ); 3,84 (s, 3H); 2,49 (t, 1H,  $J= 2,4\text{Hz}$ ); 2,34 (s, 3H); 1,18 (t, 3H,  $J= 7,0\text{Hz}$ ); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  165,7; 153,6; 149,4; 146,8; 146,3; 136,3; 120,2; 113,3; 111,7; 101,4; 78,5; 76,0; 60,0; 57,0; 55,9; 55,1; 18,6; 14,2; IV ( $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>): 3268, 3237, 2976, 2122, 1701, 1642, 1511, 1219, 1089, 1018, 798; HRMS calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+Na]: 367,1264; HRMS encontrado: 367,1259.

**5-acetil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (66a).**



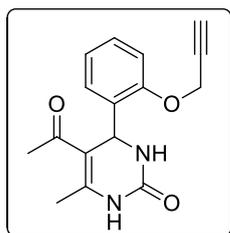
Rendimento: 67%; sólido amarelo; p.f. 187°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,14 (sl, 1H); 7,75 (sl, 1H); 7,17 (d, 2H,  $J= 8,6\text{Hz}$ ); 6,93 (d, 2H,  $J= 8,6\text{Hz}$ ); 5,20 (d, 1H,  $J= 3,3\text{Hz}$ ); 4,76 (d, 2H,  $J= 2,3\text{Hz}$ ); 3,53 (t, 1H,  $J= 2,5\text{Hz}$ ); 2,28 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  194,4; 156,4; 152,1; 147,9; 137,2; 127,6; 114,8; 109,7; 79,3; 78,2; 55,4; 53,3; 30,2; 18,9; IV ( $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>): 3297, 2940, 2117, 1674, 1613, 1238, 1029; HRMS calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+Na]: 307,1053; HRMS encontrado: 307,1047.

**5-acetil-6-metil-4-(3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (66b).**



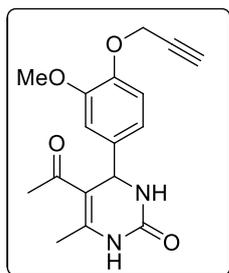
Rendimento: 69%; sólido amarelo pálido; p.f. 190°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,17 (sl, 1H); 7,80 (sl, 1H); 7,26 (t, 1H,  $J=7,8\text{Hz}$ ); 6,90 – 6,84 (m, 3H); 5,24 (d, 1H,  $J=3,3\text{Hz}$ ); 4,75 (d, 2H,  $J=2,0\text{Hz}$ ); 3,54 (t, 1H,  $J=2,3\text{Hz}$ ); 2,29 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO):  $\delta$  194,3; 157,3; 152,2; 148,3; 145,8; 129,6; 119,3; 113,6; 112,9; 109,4; 79,2; 78,3; 55,4; 53,6; 30,3; 18,9; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3278, 3254, 2959, 2129, 1709, 1680, 1606, 1379, 1225, 1029, 760; HRMS calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]$ : 307,1053; HRMS encontrado: 307,1048.

**5-acetil-6-metil-4-(2-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (66c).**



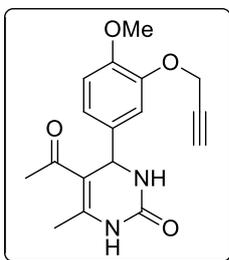
Rendimento: 67%; sólido amarelo; p.f. 182°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,16 (sl, 1H); 7,34 (sl, 1H); 7,27 (td, 1H,  $J=7,5$  e  $1,5\text{Hz}$ ); 7,11 (d, 1H,  $J=7,8\text{Hz}$ ); 7,07 (dd, 1H,  $J=7,6$  e  $1,5\text{Hz}$ ); 6,94 (t, 1H,  $J=7,3\text{Hz}$ ); 5,56 (d, 1H,  $J=3,3\text{Hz}$ ); 4,89 (dd, 2H,  $J=16,1$  e  $2,3\text{Hz}$ ); 4,84 (dd, 2H,  $J=16,1$  e  $2,3\text{Hz}$ ); 3,59 (t, 1H,  $J=2,3\text{Hz}$ ); 2,29 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  194,4; 154,3; 152,1; 148,2; 131,7; 128,8; 127,1; 121,3; 112,8; 107,8; 79,4; 78,3; 55,8; 48,7; 29,7; 18,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 2948, 2117, 1674, 1613, 1225, 1029; HRMS calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]$ : 307,1053; HRMS encontrado: 307,1049.

**5-acetil-6-metil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (66d).**



Rendimento: 62%; sólido amarelo; p.f. 183°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,15 (sl, 1H); 7,76 (sl, 1H); 6,96 (d, 1H,  $J=8,3$ Hz); 6,93 (d, 1H,  $J=2,0$ Hz); 6,70 (dd, 1H,  $J=8,3$  e 2,0Hz); 5,21 (d, 1H,  $J=3,5$ Hz); 4,74 (d, 2H,  $J=2,5$ Hz); 3,74 (s, 3H); 3,51 (t, 1H,  $J=2,4$ Hz); 2,29 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO):  $\delta$  194,5; 152,1; 149,2; 148,0; 145,8; 137,8; 117,8; 114,2; 111,1; 109,3; 79,4; 78,2; 56,1; 55,5; 53,5; 30,2; 18,8; IV ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 3380, 3266, 2947, 2114, 1672, 1590, 1232, 1139, 1015; HRMS calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na]: 337,1159; HRMS encontrado: 337,1153.

**5-acetil-6-metil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (66e).**

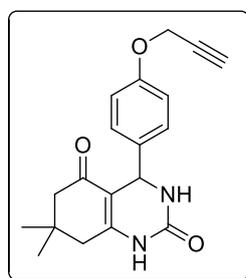


Rendimento: 64%; sólido amarelo; p.f. 143°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,13 (sl, 1H); 7,73 (sl, 1H); 6,97 (d, 1H,  $J=1,8$ Hz); 6,93 (d, 1H,  $J=8,3$ Hz); 6,81 (dd, 1H,  $J=8,3$  e 1,8Hz); 5,19 (d, 1H,  $J=3,3$ Hz); 4,69 (d, 2H,  $J=2,3$ Hz); 3,73 (s, 1H); 3,51 (t, 1H,  $J=2,3$ Hz); 2,28 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  194,4; 152,1; 148,7; 148,0; 146,3; 136,5; 119,7; 113,5; 112,2; 109,3; 79,2; 78,4; 56,3; 55,6; 53,2; 30,1; 18,8; IV ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 3303, 3272, 3117, 2941, 2125, 1691, 1618, 1505, 1226, 1133, 1019; HRMS calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na]: 337,1159; HRMS encontrado: 337,1167.

**Procedimento geral para a síntese das 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas 67a-e:**

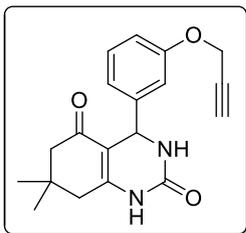
Foram transferidos o aldeído (2,0 mmol), ureia (2,4 mmol), HCl (3 gotas) e etanol (2 mL) a um balão, e esta mistura foi submetida a agitação sob refluxo por 1h. Em seguida adicionou-se a dimedona (2,0 mmol) em 6 porções, sendo uma delas a cada 30 minutos, mantendo o meio a 60°C, sob agitação. O término da reação observado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado, e a purificação se deu por separação em coluna cromatográfica, utilizando-se hexano-acetato de etila como eluentes, obtendo-se as DHPMs **67a-e**.

**7,7-dimetil-4-(4-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (67a).**



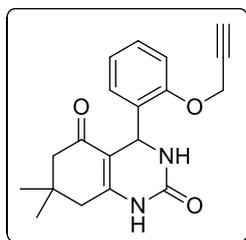
Rendimento: 74%; sólido amarelo pálido; p.f.: 223°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,42 (sl, 1H); 7,69 (sl, 1H); 7,15 (d, 2H,  $J= 8,8\text{Hz}$ ); 6,91 (d, 2H,  $J= 8,8\text{Hz}$ ); 5,10 (d, 1H,  $J= 2,8\text{Hz}$ ); 4,75 (d, 2H,  $J= 2,5\text{Hz}$ ); 3,52 (t, 1H,  $J= 2,3\text{Hz}$ ); 2,40 (d, 1H,  $J= 17,4\text{Hz}$ ); 2,28 (d, 1H,  $J= 17,1\text{Hz}$ ); 2,18 (d, 1H,  $J= 16,1\text{Hz}$ ); 2,03 (d, 1H,  $J= 16,1\text{Hz}$ ); 1,01 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO):  $\delta$  193,4; 156,7; 152,7; 152,3; 130,1; 127,8; 115,0; 108,0; 79,8; 78,6; 55,8; 51,9; 50,3; 39,6; 32,8; 29,2; 27,4; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3303, 3241, 3069, 2965, 2872, 2129, 1693, 1625, 1502, 1373, 1250, 1023, 826; HRMS calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+Na]: 347,1366; HRMS encontrado: 347,1362.

**7,7-dimetil-4-(3-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (67b).**



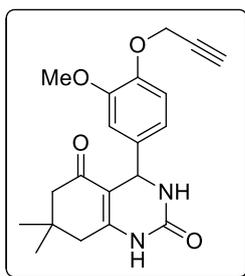
Rendimento: 67%; sólido amarelo pálido; p.f.: 203°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,45 (sl, 1H); 7,74 (sl, 1H); 7,24 (t, 1H,  $J=7,9$ Hz); 6,88-6,81 (m, 3H); 5,12 (d, 1H,  $J=2,8$ Hz); 4,73 (d, 2H,  $J=2,5$ Hz); 3,53 (t, 1H,  $J=2,3$ Hz); 2,40 (d, 1H,  $J=17,1$ Hz); 2,28 (d, 1H,  $J=17,1$ Hz); 2,19 (d, 1H,  $J=16,1$ Hz); 2,05 (d, 1H,  $J=16,4$ Hz); 1,02 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  193,4; 157,7; 153,1; 152,4; 146,6; 129,9; 119,6; 113,9; 113,2; 107,6; 79,7; 78,7; 55,8; 52,2; 50,3; 39,6; 32,8; 29,2; 27,4; IV ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 3272, 2952, 2123, 1680, 1607, 1373, 1232, 1035, 760; HRMS calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+Na]: 347,1366; HRMS encontrado: 347,1367.

**7,7-dimetil-4-(2-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (67c).**



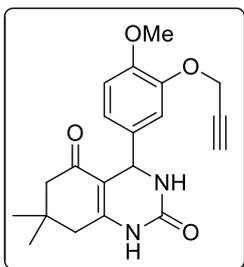
Rendimento: 70%; sólido amarelo pálido; p.f. 218°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,38 (sl, 1H); 7,25-7,20 (m, 2H); 7,07 (m, 2H); 6,90 (t, 1H,  $J=7,3$ Hz); 5,39 (d, 1H,  $J=1,8$ Hz); 4,80 (d, 1H,  $J=15,9$ Hz); 4,76 (d, 1H,  $J=15,9$ Hz); 3,56 (s, 1H); 2,40 (d, 1H,  $J=17,1$  Hz); 2,33 (d, 1H,  $J=17,4$  Hz); 2,16 (d, 1H,  $J=16,1$ Hz); 2,01 (d, 1H,  $J=16,1$ Hz); 1,03 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  192,6; 155,0; 153,1; 151,7; 132,0; 128,5; 128,2; 120,8; 112,8; 105,4; 79,5; 78,2; 55,9; 48,9; 48,5; 39,5; 32,2; 28,7; 27,3; IV ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 3416, 3290, 3210, 3100, 2960, 2125, 1705, 1613, 1385, 1237, 746; HRMS calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+Na]: 347,1366; HRMS encontrado: 347,1362.

**7,7-dimetil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (67d).**



Rendimento: 72%; sólido verde pálido; p.f.: 215°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,45 (sl, 1H); 7,73 (sl, 1H); 6,95 (d, 1H,  $J= 8,3\text{Hz}$ ); 6,86 (d, 1H,  $J= 1,8\text{Hz}$ ); 6,71 (dd, 1H,  $J= 8,3$  e  $1,8\text{Hz}$ ); 5,11 (d, 1H,  $J= 3,0\text{Hz}$ ); 4,73 (d, 2H,  $J= 2,5\text{Hz}$ ); 3,71 (s, 3H); 3,53 (t, 1H,  $J= 2,3\text{Hz}$ ); 2,41 (d, 1H,  $J= 17,1\text{Hz}$ ); 2,28 (d, 1H,  $J= 17,4\text{Hz}$ ); 2,20 (d, 1H,  $J= 16,1\text{Hz}$ ); 2,05 (d, 1H,  $J= 16,1\text{Hz}$ ); 1,02 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  193,0; 152,5; 151,9; 149,0; 145,6; 138,2; 117,8; 114,0; 110,7; 107,3; 79,4; 78,2; 56,1; 55,4; 51,5; 49,9; 39,2; 32,3; 28,8; 26,9; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3324, 3272, 2962, 2122, 1676, 1614, 1366, 1222, 1125, 1007, 758; HRMS calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4+\text{Na}]$ : 377,1472; HRMS encontrado: 377,1469.

**7,7-dimetil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (67e).**

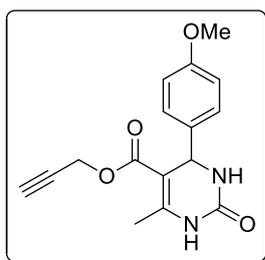


Rendimento: 81%; sólido branco; p.f.: 236°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,44 (sl, 1H); 7,71 (sl, 1H); 6,95 (d, 1H,  $J= 1,8\text{Hz}$ ); 6,92 (d, 1H,  $J= 8,3\text{Hz}$ ); 6,80 (dd, 1H,  $J= 8,3$  e  $1,8\text{Hz}$ ); 5,10 (d, 1H,  $J= 2,8\text{Hz}$ ); 4,68 (d, 2H,  $J= 2,3\text{Hz}$ ); 3,73 (s, 3H); 3,53 (t, 1H,  $J= 2,4\text{Hz}$ ); 2,41 (d, 1H,  $J= 17,1\text{Hz}$ ); 2,28 (d, 1H,  $J= 17,4\text{Hz}$ ); 2,20 (d, 1H,  $J= 16,1\text{Hz}$ ); 2,05 (d, 1H,  $J= 15,9\text{Hz}$ ); 1,02 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  192,9; 152,3; 151,9; 148,6; 146,3; 137,0; 119,6; 113,2; 111,9; 107,4; 79,2; 78,3; 56,4; 55,6; 51,4; 49,9; 39,2; 32,3; 28,8; 27,0; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3256, 2974, 2153, 1676,

1603, 1376, 1231, 1138, 1014, 776, 694, 642; HRMS calculado para  $[C_{20}H_{22}N_2O_4+Na]$ : 377,1472; HRMS encontrado: 377,1471.

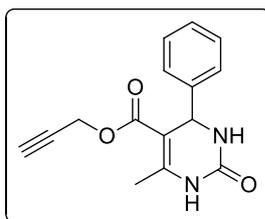
**Procedimento geral para a síntese das 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas 72a-d:**<sup>124</sup> Foram adicionados a um balão de 25 mL o acetoacetato de *tert*-butila (1 mmol) e o álcool propargílico (1,5 mL), e o sistema foi aquecido a 110°C por 30 minutos. Após isto adicionou-se o aldeído (1,0 mmol) e a ureia (1,2 mmol), e a mistura foi aquecida a 110°C, sendo o término da reação observado por CCD. O bruto reacional foi então lavado com éter etílico (3 x 10 mL), água gelada (3 x 15 mL), filtrado e seco sob vácuo, originando as DHPMs **72a-d**.

**5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (72a).**<sup>143</sup>



Rendimento: 69%; sólido amarelo pálido; p.f. 174°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,28 (sl, 1H); 7,73 (sl, 1H); 7,15 (d, 2H,  $J= 8,8\text{Hz}$ ); 6,87 (d, 2H,  $J= 8,8\text{Hz}$ ); 5,08 (d, 1H,  $J= 3,5\text{Hz}$ ); 4,66 (dd, 1H,  $J= 15,9$  e  $2,5\text{Hz}$ ); 4,60 (dd, 1H,  $J= 15,9$  e  $2,5\text{Hz}$ ); 3,72 (s, 1H); 3,46 (t, 1H,  $J= 2,5\text{Hz}$ ); 2,25 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  165,0; 159,0; 152,6; 150,0; 137,2; 127,8; 114,2; 99,2; 79,3; 77,7; 55,5; 53,5; 51,4; 18,4; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3236, 3109, 2952, 2128, 1698, 1645, 1508, 1213, 1086, 773, 646.

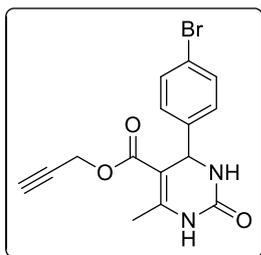
**5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (72b).**<sup>124</sup>



Rendimento: 70%; sólido branco; p.f. 175°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,32 (sl, 1H); 7,80 (sl, 1H); 7,34-7,30 (m, 2H); 7,27-7,23 (m, 3H); 5,15 (d, 1H,  $J= 3,5\text{Hz}$ ); 4,68-

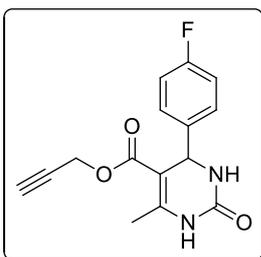
4,60 (m, 2H); 3,46 (t, 1H,  $J=2,5\text{Hz}$ ); 2,26 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  164,5; 152,1; 149,8; 144,5; 128,5; 127,4; 126,2; 98,4; 78,8; 77,2; 53,7; 51,0; 17,9; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3292, 3233, 3106, 2939, 2150, 1698, 1645, 1416, 1285, 1226, 1079, 786, 688, 659.

**5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (72c).**



Rendimento: 62%; sólido branco; p.f. 203°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,38 (sl, 1H); 7,84 (sl, 1H); 7,52 (d, 2H,  $J=8,4\text{Hz}$ ); 7,20 (d, 2H,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 5,13 (d, 1H,  $J=3,5\text{Hz}$ ); 4,64 (d, 2H,  $J=2,5\text{Hz}$ ); 3,46 (t, 1H,  $J=2,5\text{Hz}$ ); 2,26 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO):  $\delta$  164,8; 152,3; 150,6; 144,3; 131,8; 128,9; 120,9; 98,4; 79,2; 77,7; 53,7; 51,5; 18,4; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3357, 3298, 3210, 3093, 2956, 2114, 1692, 1642, 1373, 1226, 1069, 780, 636. HRMS calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}+\text{Na}]$ : 371,0002; HRMS encontrado: 371,0000.

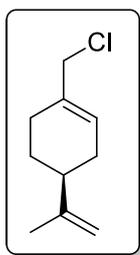
**5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (72d).**



Rendimento: 68%; sólido branco; p.f. 192°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,36 (sl, 1H); 7,82 (sl, 1H); 7,30-7,26 (m, 2H); 7,17-7,13 (m, 2H); 5,15 (d, 1H,  $J=3,5\text{Hz}$ ); 4,64 (d, 2H,  $J=2,5\text{Hz}$ ); 3,46 (t, 1H,  $J=2,5\text{Hz}$ ); 2,27 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  164,4; 161,4 (d,  $^1J_{\text{CF}}=243\text{Hz}$ ); 152,0; 150,0; 140,8 (d,  $^4J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$ ); 128,3 (d,  $^3J_{\text{CF}}=8\text{Hz}$ ); 115,2 (d,  $^2J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ); 98,3; 78,8; 77,2; 53,1; 51,0; 18,0; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3279,

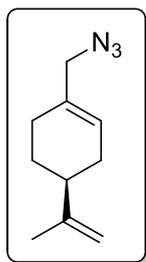
3128, 2947, 2126, 1730, 1678, 1647, 1504, 1380, 1245, 1098, 1074, 795. HRMS calculado para  $[C_{15}H_{13}N_2O_3F+Na]$ : 311,0802; HRMS encontrado: 308,0808.

**Procedimento para a síntese do (S)-Cloreto de Perila (74):**<sup>128</sup> A uma solução de álcool perílico (10 mmol) e trifenilfosfina (20 mmol) em diclorometano (10 mL), foi adicionado gota a gota, a uma temperatura abaixo de 0°C, uma mistura de tetracloreto de carbono (20 mmol) e diclorometano (3,4 mL). A reação foi submetida a agitação à temperatura ambiente, *overnight*. O término da reação foi confirmado por CCD. Na sequência, o solvente foi evaporado, e o sólido obtido foi lavado com hexano. O líquido de lavagem foi concentrado, e a purificação foi realizada por separação em coluna cromatográfica, utilizando-se hexano como eluente, obtendo-se o cloreto de perila, com rendimento de 93%.



Rendimento: 93%; líquido incolor; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,84 (sl, 1H); 4,75-4,72 (m, 2H); 4,04 (d, 1H,  $J=11,8$ Hz); 4,00 (d, 1H,  $J=11,6$ Hz); 2,21 – 2,12 (m, 4H); 2,03-1,98 (m, 1H); 1,91-1,86 (m, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,56-1,48 (m, 1H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  149,3; 134,1; 126,9; 108,9; 50,1; 40,6; 30,6; 27,3; 26,3; 20,7; IV ( $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ): 3085, 2924, 1641, 1434, 1262, 882, 680.

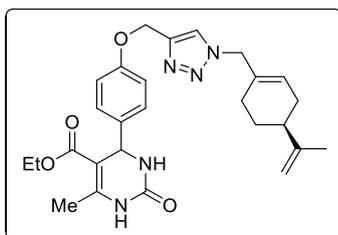
**Procedimento para a síntese da (S)-Perilil Azida (75):**<sup>144</sup> A uma mistura de Cloreto de Perila **74** (5 mmol) e dimetilformamida (1,5 mL), foi adicionada azida de sódio (15 mmol), e o meio ficou sob agitação por 12h. O término da reação foi confirmado por CCD. Na sequência, foram adicionando água (5 mL), e a fase aquosa foi lavada com hexano (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e o filtrado foi evaporado, originando a perilil azida, com rendimento bruto de 90%.



Rendimento: 90%; líquido incolor; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,76 (sl, 1H); 4,76-4,73 (m, 2H); 3,70 (d, 1H,  $J=13,4\text{Hz}$ ); 3,65 (d, 1H,  $J=13,1\text{Hz}$ ); 2,19 – 2,10 (m, 4H); 2,05-1,96 (m, 1H); 1,90-1,86 (m, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,55-1,49 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149,3; 134,1; 126,4; 108,9; 57,4; 40,7; 30,4; 27,3; 27,0; 20,7; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3085, 2923, 2096, 1645, 1439, 1242, 891.

**Procedimento geral para a síntese dos híbridos perilil-DHPM 77a-e, 78a-e, 79a-e e 80a-d:**<sup>136b</sup> Foram transferidos a DHPM (0,5 mmol), perilil azida (0,6 mmol), diclorometano (5 mL) e água (5 mL) a um balão, e em seguida adicionou-se sulfato de cobre pentahidratado (10 mol%) e ascorbato de sódio (10 mol%). A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 24h, e o término da reação foi confirmado por CCD. Em seguida, adicionou-se EDTA 0,1M (10 mL), e a fase aquosa foi lavada com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi então evaporado, originando um sólido, que foi purificado através de decantação em eter etílico ou por separação em coluna cromatográfica, utilizando hexano-acetato de etila como eluentes, obtendo-se assim os dezenove novos híbridos perilil-DHPM **77a-e**, **78a-e**, **79a-e** e **80a-d**.

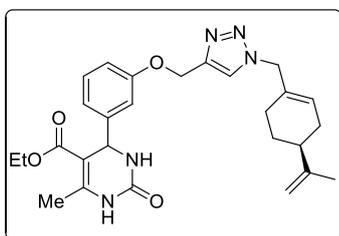
**5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (77a).**



Rendimento: 79%; sólido branco; p.f. 80°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,50 (sl, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,23 (d, 2H,  $J=8,8\text{Hz}$ ); 6,91 (d, 2H,  $J=8,8\text{Hz}$ ); 6,02 (sl, 1H); 5,76

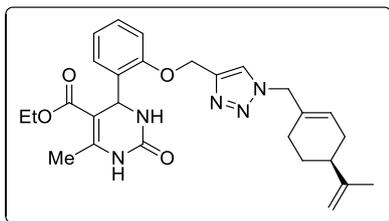
(sl, 1H); 5,34 (d, 1H,  $J= 2,4\text{Hz}$ ); 5,17 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 4,78 – 4,65 (m, 2H), 4,08 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,17-2,10 (m, 2H); 1,94-1,80 (m, 4H); 1,72 (s, 3H); 1,52-1,41 (m, 1H); 1,16 (t, 3H,  $J= 7,0\text{Hz}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,7; 157,9; 153,5; 149,0; 146,2; 144,2; 136,7; 131,8; 127,8; 127,4; 122,4; 114,8; 109,0; 101,4; 62,1; 59,9; 56,5; 55,0; 40,4; 30,4; 27,0; 26,3; 20,7; 18,5; 14,1; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3230, 3102, 2936, 1693, 1638, 1600, 1427, 1227, 1082, 777; HRMS calculado para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}]$ : 492,2605; HRMS encontrado: 492,2607.

**5-etoxicarbonil-6-metil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (77b).**



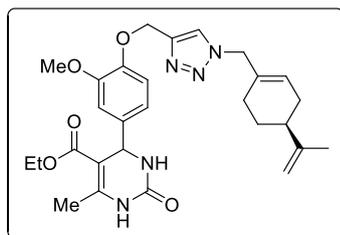
Rendimento: 90%; sólido branco; p.f. 74°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,41 (sl, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,21 (t, 1H,  $J= 7,8\text{Hz}$ ); 6,95 (s, 1H); 6,91 (d, 1H,  $J= 7,8\text{Hz}$ ); 6,88 (d, 1H,  $J= 7,8\text{Hz}$ ); 6,10 (sl, 1H); 5,76 (sl, 1H); 5,36 (s, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,84 (s, 2H); 4,73 (s, 1H); 4,69 (s, 1H); 4,06 (q, 2H,  $J= 7,3\text{Hz}$ ); 2,33 (s, 3H); 2,21-2,11 (m, 2H); 2,04-1,93 (m, 4H); 1,72 (s, 3H); 1,49-1,41 (m, 1H); 1,15 (t, 3H,  $J= 7,3\text{Hz}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,6; 158,5; 153,4; 149,0; 146,7; 145,3; 144,1; 131,8; 129,7; 127,3; 122,5; 119,4; 113,8; 113,4; 109,0; 100,9; 62,1; 59,9; 56,4; 55,4; 40,4; 30,4; 27,0; 26,3; 20,7; 18,6; 14,1; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3232, 3101, 2818, 1695, 1634, 1596, 1446, 1224, 1084, 773; HRMS calculado para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}]$ : 492,2605; HRMS encontrado: 492,2609.

**5-etoxicarbonil-6-metil-4-((2-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (77c).**



Rendimento: 85%; sólido branco; p.f. 182°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (sl, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,22 (td, 1H, *J* = 7,8 e 1,8Hz); 7,06 (dd, 1H, *J* = 7,6 e 1,8Hz); 7,01 (d, 1H, *J* = 7,8Hz); 6,90 (t, 1H, *J* = 7,6Hz); 5,99 (sl, 1H); 5,74 (sl, 2H); 5,28 (s, 2H); 4,87 (d, 1H, *J* = 16,1Hz); 4,83 (d, 1H, *J* = 16,1Hz); 4,73 (s, 1H); 4,69 (s, 1H); 4,04 (q, 2H, *J* = 7,0Hz); 2,39 (s, 3H); 2,21-2,10 (m, 2H); 1,98-1,79 (m, 4H); 1,72 (s, 3H); 1,50-1,40 (m, 1H); 1,09 (t, 3H, *J* = 7,0Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,8; 155,5; 153,7; 149,0; 148,2; 143,9; 131,8; 130,4; 129,0; 127,3; 127,0; 122,5; 121,2; 112,2; 109,0; 98,2; 62,3; 59,8; 56,5; 50,1; 40,4; 30,4; 27,0; 26,3; 20,7; 18,5; 14,1; IV (*ν*<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3397, 3113, 2980, 1724, 1694, 1639, 1592, 1446, 1221, 1080, 753; HRMS calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+H]: 492,2605; HRMS encontrado: 492,2605.

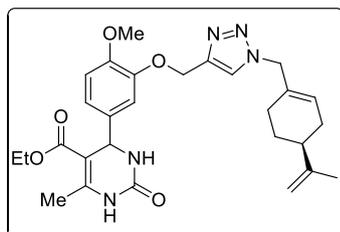
**5-etoxicarbonil-6-metil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (77d).**



Rendimento: 73%; sólido amarelo; p.f. 78°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 9,16 (sl, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,68 (sl, 1H); 7,07 (d, 1H, *J* = 8,3Hz); 6,87 (d, 1H, *J* = 2,0Hz); 6,73 (dd, 1H, *J* = 8,3 e 2,0Hz); 5,67 (sl, 1H); 5,12 (d, 1H, *J* = 3,3Hz); 5,08 (s, 2H); 4,91 (s, 2H); 4,71 (s, 2H); 4,01 (q, 2H, *J* = 7,0Hz); 3,72 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,17-2,05 (m, 2H); 1,93-1,89 (m, 3H); 1,77-1,73 (m, 1H); 1,70 (s, 3H); 1,42-1,32 (m, 1H); 1,12 (t, 3H, *J* = 7,0Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO): δ 165,4; 152,2; 148,9; 148,8; 148,2; 146,6; 142,7; 138,0; 132,5; 125,4; 124,6; 117,8; 113,7; 110,7; 109,0; 99,3; 61,8; 59,2; 55,4; 55,0; 53,5; 40,0; 29,8; 26,7; 26,0; 20,6; 17,7; 14,1; IV (*ν*<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3232,

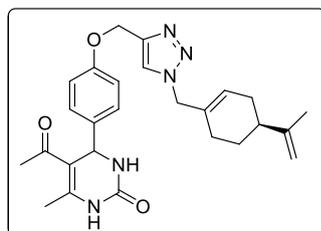
3105, 2929, 1698, 1640, 1515, 1449, 1220, 1082, 774; HRMS calculado para  $[C_{28}H_{35}N_5O_5+Na]$ : 544,2530; HRMS encontrado: 544,2533.

**5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-metoxi-3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (77d).**



Rendimento: 71%; sólido amarelo; p.f. 182°C; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,17 (sl, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,70 (sl, 1H); 7,01 (d, 1H,  $J=1,8$ Hz); 6,91 (d, 1H,  $J=8,6$ Hz); 6,76 (dd, 1H,  $J=8,3$  e 1,8Hz); 5,66 (sl, 1H); 5,10 (d, 1H,  $J=3,0$ Hz); 5,07 (d, 1H,  $J=11,8$ Hz); 5,04 (d, 1H,  $J=11,8$ Hz); 4,91 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 3,99 (q, 2H,  $J=7,3$ Hz); 3,71 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,14-2,04 (m, 2H); 1,94-1,86 (m, 3H); 1,75-1,72 (m, 1H); 1,69 (s, 3H); 1,39-1,33 (m, 1H); 1,10 (t, 3H,  $J=7,0$ Hz); RMN  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  165,4; 152,3; 148,9; 148,5; 148,3; 147,1; 142,6; 137,3; 132,5; 125,5; 124,7; 118,8; 112,6; 112,0; 109,1; 99,3; 61,9; 59,2; 55,5; 55,1; 53,4; 40,0; 29,9; 26,8; 26,0; 20,6; 17,8; 14,2; IV ( $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ): 3260, 3115, 2929, 1692, 1511, 1454, 1256, 1225, 1084, 1001, 754; HRMS calculado para  $[C_{28}H_{35}N_5O_5+Na]$ : 544,2530; HRMS encontrado: 544,2527.

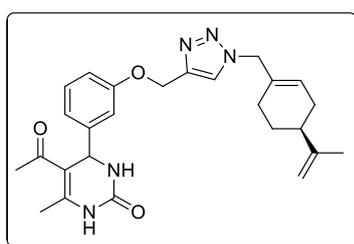
**5-acetil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (78a).**



Rendimento: 71%; sólido verde pálido; p.f. 92°C; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO): RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,14 (sl, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,76 (sl, 1H); 7,17 (d, 2H,  $J=8,6$ Hz); 6,98 (d, 2H,  $J=8,8$ Hz); 5,65 (sl, 1H); 5,21 (d, 1H,  $J=3,3$ Hz); 5,11 (s, 2H);

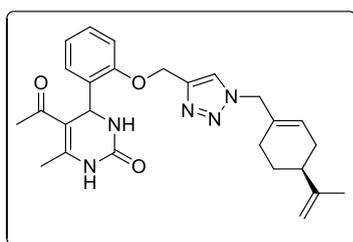
4,90 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,14-2,03 (m, 5H); 1,94-1,84 (m, 3H); 1,75-1,72 (m, 1H); 1,69 (s, 3H); 1,41-1,31 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO):  $\delta$  194,3; 157,3; 152,0; 148,9; 147,8; 142,7; 136,7; 132,5; 127,6; 125,4; 124,5; 114,6; 109,6; 109,0; 61,1; 55,0; 53,3; 40,0; 30,2; 29,8; 26,7; 25,9; 20,5; 18,8; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3242, 3112, 2922, 1699, 1609, 1509, 1429, 1227, 1168, 1006, 781; HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$ : 484,2319; HRMS encontrado: 484,2317.

**5-acetil-6-metil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (78b).**



Rendimento: 72%; sólido branco; p.f. 145°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,17 (sl, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,81 (sl, 1H); 7,25 (t, 1H,  $J=7,8\text{Hz}$ ); 6,96 (dd, 1H,  $J=8,1$  e  $2,3\text{Hz}$ ); 6,87-6,84 (m, 2H); 5,66 (sl, 1H); 5,24 (d, 1H,  $J=3,5\text{Hz}$ ); 5,11 (s, 2H); 4,90 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,14-2,04 (m, 5H); 1,95-1,88 (m, 3H); 1,76-1,69 (m, 4H); 1,41-1,31 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO):  $\delta$  194,2; 158,1; 152,1; 148,9; 148,2; 145,8; 142,6; 132,4; 129,6; 125,4; 124,6; 118,9; 113,4; 113,0; 109,4; 109,0; 61,0; 55,0; 53,6; 40,0; 30,2; 29,8; 26,7; 26,0; 20,5; 18,9; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3270, 3110, 2928, 1690, 1599, 1446, 1240, 1013, 806, 776; HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$ : 484,2319; HRMS encontrado: 484,2310.

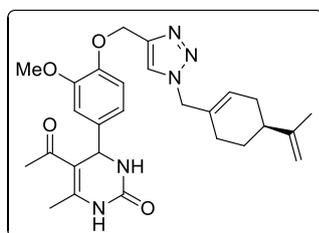
**5-acetil-6-metil-4-((2-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (78c).**



Rendimento: 68%; sólido branco; p.f. 139°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,13 (sl, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,27-7,25 (m, 2H); 7,20 (dd, 1H,  $J=8,3$  e  $1,1\text{Hz}$ ); 7,07 (dd, 1H,  $J=$

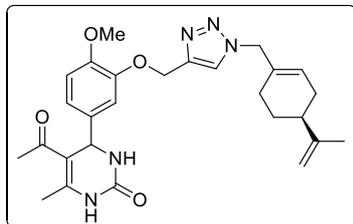
7,6 e 1,8Hz); 6,92 (td, 1H,  $J= 7,3$  e  $1,0$ Hz); 5,66 (sl, 1H); 5,60 (d, 1H,  $J= 3,3$ Hz); 5,29 (d, 1H,  $J= 12,6$ Hz); 5,24 (d, 1H,  $J= 12,6$ Hz); 4,91 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,13-2,03 (m, 2H); 1,96-1,87 (m, 6H); 1,74-1,68 (m, 4H); 1,40-1,30 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  194,5; 154,8; 152,1; 148,9; 148,2; 143,1; 132,5; 131,7; 128,8; 127,0; 125,4; 124,3; 121,0; 113,0; 109,0; 107,7; 61,8; 55,1; 48,6; 40,0; 298; 29,6; 26,7; 25,9; 20,5; 18,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3413, 3207, 3080, 2934, 1685, 1636, 1597, 1430, 1232, 764, 583; HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$ : 484,2319; HRMS encontrado: 484,2320.

**5-acetil-6-metil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (78d).**



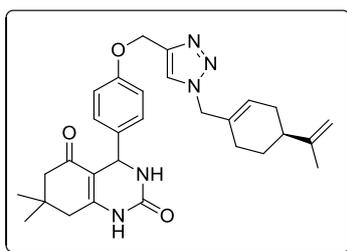
Rendimento: 67%; sólido verde pálido; p.f. 93°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,15 (sl, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,77 (sl, 1H); 7,07 (d, 1H,  $J= 8,3$ Hz); 6,93 (d, 2H,  $J= 2,0$ Hz); 6,71 (dd, 1H,  $J= 8,3$  e  $2,0$ Hz); 5,67 (sl, 1H); 5,23 (d, 1H,  $J= 3,3$ Hz); 5,09 (s, 2H); 4,91 (s, 2H); 4,70 (s, 2H); 3,73 (s, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,14-2,05 (m, 5H); 1,95-1,89 (m, 3H); 1,76-1,70 (m, 4H); 1,42-1,32 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO):  $\delta$  194,4; 152,1; 149,0; 148,9; 148,0; 146,8; 142,8; 137,2; 132,5; 125,4; 124,6; 118,0; 113,7; 111,0; 109,2; 109,0; 61,8; 55,4; 55,0; 53,6; 40,0; 30,1; 29,8; 26,7; 26,0; 20,6; 18,8; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3232, 3134, 2929, 1701, 1600, 1514, 1417, 1226, 1131, 754; HRMS calculado para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4+\text{Na}]$ : 514,2425; HRMS encontrado: 514,2431.

**5-acetil-6-metil-4-((4-metoxi-3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (78e).**



Rendimento: 76%; sólido amarelo; p.f. 154°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 9,14 (sl, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,75 (sl, 1H); 7,04 (d, 1H, J= 1,6Hz); 6,90 (d, 2H, J= 8,3Hz); 6,76 (dd, 1H, J= 8,3 e 1,6Hz); 5,66 (sl, 1H); 5,20 (d, 1H, J= 3,0Hz); 5,08 (s, 2H); 4,90 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 3,71 (s, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,13-2,04 (m, 5H); 1,94-1,88 (m, 3H); 1,75-1,69 (m, 4H); 1,41-1,31 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO): δ 194,5; 152,2; 149,0; 148,5; 148,1; 147,2; 142,6; 136,6; 132,5; 125,5; 124,8; 119,0; 112,8; 112,1; 109,3; 109,1; 61,8; 55,6; 55,1; 53,6; 40,0; 30,2; 29,9; 26,8; 26,0; 20,6; 18,9; IV (ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3232, 3125, 2929, 1695, 1598, 1510, 1422, 1223, 1128, 757; HRMS calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+Na]: 514,2425; HRMS encontrado: 514,2422.

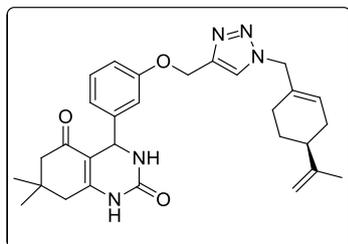
**7,7-dimetil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (79a).**



Rendimento: 68%; sólido branco; p.f.: 223°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 9,42 (sl, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,70 (sl, 1H); 7,15 (d, 2H, J= 8,6Hz); 6,96 (d, 2H, J= 8,6Hz); 5,65 (s, 1H); 5,09 (sl, 3H); 4,89 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,40 (d, 1H, J= 17,4Hz); 2,27 (d, 1H, J= 17,1Hz); 2,20-2,00 (m, 4H); 1,94-1,88 (m, 3H); 1,76-1,69 (m, 4H); 1,39-1,33 (m, 1H); 1,01 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO): δ 192,8; 157,1; 152,1; 151,9; 148,9; 142,7; 137,3; 132,5; 127,3; 125,4; 124,5; 114,4; 109,1; 107,6; 61,1; 55,0; 51,3; 49,8; 40,0; 32,3 (x2); 29,8; 28,8; 26,9; 26,7; 26,0; 20,6; IV (ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>):

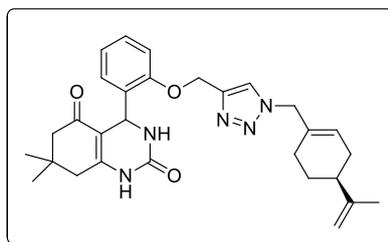
3310, 3099, 2938, 1681, 1641, 1606, 1453, 1372, 1244, 1044, 818, 778, 557; HRMS calculado para  $[C_{29}H_{35}N_5O_3+H]$ : 502,2813; HRMS encontrado: 502,2813.

**7,7-dimetil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (79b).**



Rendimento: 84%; sólido branco; p.f.: 192°C; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,45 (sl, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,75 (sl, 1H); 7,23 (t, 1H,  $J = 8,1$ Hz); 6,93 (dd, 2H,  $J = 8,1$  e 2,0Hz); 6,85-6,82 (m, 2H); 5,66 (s, 1H); 5,14 (d, 1H,  $J = 2,8$ Hz); 5,09 (s, 2H); 4,90 (s, 2H); 4,70 (s, 2H); 2,40 (d, 1H,  $J = 17,1$ Hz); 2,30 (d, 1H,  $J = 17,4$ Hz); 2,20-2,04 (m, 4H); 1,95-1,85 (m, 3H); 1,76-1,72 (m, 1H); 1,69 (s, 3H); 1,41-1,31 (m, 1H); 1,01 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  192,9; 158,0; 152,5; 151,9; 148,9; 146,1; 142,6; 132,5; 129,4; 125,4; 124,6; 118,7; 113,2; 112,8; 109,0; 107,2; 61,0; 55,0; 51,7; 49,8; 40,0; 32,3 (x2); 29,8; 28,6; 27,0; 26,7; 26,0; 20,6; IV ( $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ): 3251, 2911, 1692, 1610, 1378, 1234, 1009, 764; HRMS calculado para  $[C_{29}H_{35}N_5O_3+H]$ : 502,2813; HRMS encontrado: 502,2816.

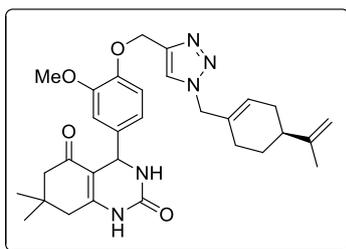
**7,7-dimetil-4-((2-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (79c).**



Rendimento: 80%; sólido branco; p.f.: 198°C; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,34 (sl, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,22-7,14 (m, 3H); 7,04 (dd, 1H,  $J = 7,6$  e 1,5Hz); 6,88 (t, 1H,  $J = 7,3$ Hz); 5,67 (sl, 1H); 5,48 (d, 1H,  $J = 2,3$ Hz); 5,24 (d, 1H,  $J = 12,3$ Hz); 5,20 (d, 1H,  $J = 12,6$ Hz); 4,91 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,38 (d, 1H,  $J = 17,4$ Hz); 2,32 (d, 1H,  $J = 17,1$ Hz); 2,16-1,84 (m, 7H); 1,74-1,68 (m, 4H); 1,41-1,30 (m, 1H); 1,02 (s, 3H); 0,98 (s, 3H);

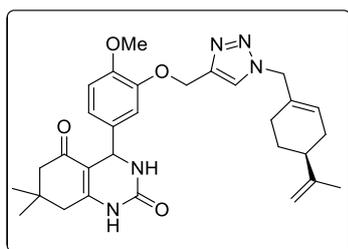
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  192,6; 155,3; 153,0; 151,7; 148,9; 143,3; 132,4; 132,0; 128,5; 127,5; 125,4; 124,2; 120,7; 113,0; 109,0; 105,6; 62,0; 55,1; 49,9; 47,5; 40,0; 39,2; 32,3; 29,8; 28,5; 27,4; 26,7; 25,9; 20,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3355, 3225, 2913, 1695, 1645, 1459, 1371, 1240, 1054, 796, 747, 558; HRMS calculado para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3+\text{Na}]$ : 524,2632; HRMS encontrado: 524,2626.

**7,7-dimetil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi) fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (79d).**



Rendimento: 71%; sólido salmão; p.f.: 188°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,44 (sl, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,73 (sl, 1H); 7,05 (d, 1H,  $J=8,3\text{Hz}$ ); 6,85 (d, 1H,  $J=1,8\text{Hz}$ ); 6,71 (dd, 1H,  $J=8,3$  e  $1,8\text{Hz}$ ); 5,66 (sl, 1H); 5,10-5,06 (m, 3H); 4,90 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,42 (d, 1H,  $J=17,1\text{Hz}$ ); 2,27 (d, 1H,  $J=17,4\text{Hz}$ ); 2,21 (d, 1H,  $J=16,1\text{Hz}$ ); 2,14-2,03 (m, 3H); 1,94-1,88 (m, 3H); 1,75-1,69 (m, 4H); 1,41-1,30 (m, 1H); 1,02 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta$  193,0; 152,4; 152,0; 148,9; 148,8; 146,6; 142,8; 137,7; 132,5; 125,4; 124,6; 117,9; 113,4; 110,5; 109,1; 107,4; 61,7; 55,4; 55,0; 51,4; 49,9; 40,0; 32,3 (x2); 29,8; 28,9; 26,8; 26,7; 26,0; 20,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3229, 3102, 2936, 1678, 1630, 1517, 1449, 1373, 1246, 1138, 1020, 603; HRMS calculado para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}]$ : 554,2738; HRMS encontrado: 554,2737.

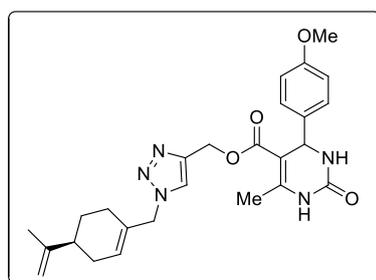
**7,7-dimetil-4-((4-metoxi-3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi) fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (79e).**



Rendimento: 79%; sólido branco; p.f.: 200°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9,41 (sl, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,70 (sl, 1H); 7,00 (d, 1H,  $J=1,8\text{Hz}$ ); 6,90 (d, 1H,  $J=8,3\text{Hz}$ ); 6,76

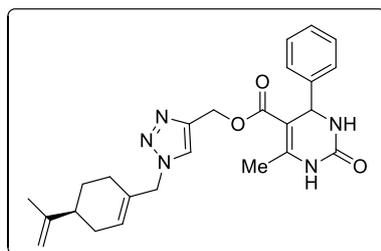
(dd, 1H,  $J = 8,3$  e  $1,8\text{Hz}$ ); 5,67 (sl, 1H); 5,11 (d, 1H,  $J = 2,8\text{Hz}$ ); 5,06 (d, 1H,  $J = 11,8\text{Hz}$ ); 5,01 (d, 1H,  $J = 14,9\text{Hz}$ ); 4,90 (s, 2H); 4,70 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,40 (d, 1H,  $J = 17,4\text{Hz}$ ); 2,32 (d, 1H,  $J = 17,1\text{Hz}$ ); 2,21-2,04 (m, 4H); 1,94-1,90 (m, 3H); 1,76-1,69 (m, 4H); 1,42-1,31 (m, 1H); 1,02 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO):  $\delta$  193,0; 152,4; 151,9; 148,9; 148,3; 147,0; 142,5; 137,0; 132,5; 125,5; 124,7; 118,8; 112,5; 111,9; 109,0; 107,3; 61,8; 55,5; 55,0; 51,4; 49,9; 40,0; 39,1; 32,3; 29,8; 28,6; 27,1; 26,7; 26,0; 20,6; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3265, 3138, 2933, 1692, 1642, 161, 1442, 1374, 1246, 1129, 1002, 770; HRMS calculado para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}]$ : 554,2738; HRMS encontrado: 554,2735.

**5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (80a).**



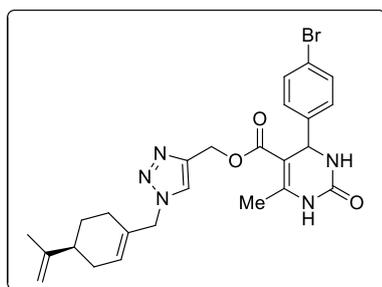
Rendimento: 72%; sólido branco; p.f. 150°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,33 (sl, 1H); 7,25 (d, 1H,  $J = 4,5\text{Hz}$ ); 7,18 (d, 2H,  $J = 8,8\text{Hz}$ ); 6,79 (d, 2H,  $J = 8,8\text{Hz}$ ); 5,72 (sl, 2H); 5,34 (d, 1H,  $J = 2,5\text{Hz}$ ); 5,23 (dd, 1H,  $J = 12,8$  e  $1,8\text{Hz}$ ); 5,14 (dd, 1H,  $J = 12,8$  e  $1,8\text{Hz}$ ); 4,78 (s, 2H); 4,72 (d, 2H,  $J = 15,6\text{Hz}$ ); 3,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,21-2,11 (m, 2H); 2,02-1,88 (m, 3H); 1,83-1,77 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,47-1,38 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,3; 159,1; 153,4; 148,9; 147,1; 143,2; 135,9; 131,8; 127,8; 127,2 (x2); 123,1 (x2); 113,9; 109,0; 100,8 (x2); 57,1; 56,3; 55,2; 54,9; 40,4; 30,4; 27,0; 26,2; 20,7; 18,6; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3367, 3222, 3108, 2964, 1693, 1641, 1514, 1442, 1214, 1070, 785; HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4+\text{Na}]$ : 500,2268; HRMS encontrado: 500,2272.

**5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (80b).**



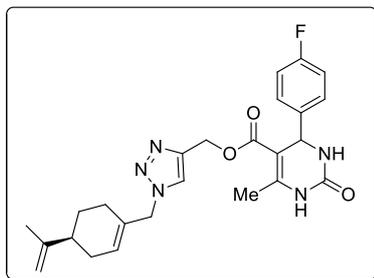
Rendimento: 67%; sólido branco; p.f. 162°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,28 (sl, 1H); 7,28-7,23 (s, 5H); 7,22 (sl, 1H); 5,76 (sl, 1H); 5,72 (sl, 1H); 5,40 (d, 1H, J= 2,5Hz); 5,23 (d, 1H, J= 12,9Hz); 5,14 (d, 1H, J= 12,9 Hz); 4,78 (s, 2H); 4,75-4,70 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,23-2,09 (m, 2H); 2,04-1,93 (m, 1H); 1,92-1,78 (m, 3H); 1,73 (s, 3H); 1,50-1,41 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,3; 153,3; 149,0; 147,5; 143,6; 131,8; 128,7; 127,9; 127,3; 126,6; 126,5; 123,1; 109,1; 100,6; 57,2; 56,4; 55,6; 40,5; 30,5; 27,1; 26,3; 20,7; 18,7; IV (ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3371, 3226, 3112, 2947, 1715, 1684, 1643, 1440, 1225, 1080, 698; HRMS calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+Na]: 470,2163; HRMS encontrado: 470,2161.

**5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (80c).**



Rendimento: 75%; sólido branco; p.f. 158°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,27 (sl, 1H); 7,37 (d, 2H, J= 8,3Hz); 7,27 (s, 1H); 7,12 (d, 2H, J= 8,3Hz); 5,91 (sl, 1H); 5,73 (sl, 1H); 5,35 (d, 1H, J= 2,5Hz); 5,23 (d, 1H, J= 12,6Hz); 5,13 (d, 1H, J= 12,8Hz); 4,80 (s, 2H); 4,71 (d, 2H, J= 15,1Hz); 2,33 (s, 3H); 2,25-2,10 (m, 2H); 2,04-1,83 (m, 4H); 1,72 (s, 3H); 1,49-1,39 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,1; 153,2; 149,0; 147,7; 142,7; 131,7; 128,4; 127,4 (x2); 125,0; 123,2; 121,8; 109,1; 100,3; 57,1; 56,5; 55,0; 40,5; 30,5; 27,1; 26,3; 20,8; 18,7; IV (ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3371, 3226, 3102, 2947, 1719, 1688, 1637, 1444, 1222, 1084, 808, 627.

**5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (80d).**



Rendimento: 70%; sólido salmão; p.f. 195°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,57 (sl, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,24-7,19 (m, 2H); 6,95-6,89 (m, 2H); 6,04 (sl, 1H); 5,72 (sl, 1H); 5,36 (d, 1H,  $J=2,4\text{Hz}$ ); 5,23 (d, 1H,  $J=12,9\text{Hz}$ ); 5,13 (d, 1H,  $J=12,9\text{Hz}$ ); 4,78 (s, 2H); 4,75-4,67 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,26-2,08 (m, 2H); 2,10-1,70 (m, 7H); 1,48-1,39 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO):  $\delta$  165,2; 162,2 (d,  $^1J_{\text{CF}}=246\text{Hz}$ ); 153,2; 149,0; 147,4; 143,0; 139,5 (d,  $^4J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$ ); 131,7; 128,4 (d,  $^3J_{\text{CF}}=8\text{Hz}$ ); 127,4; 123,2; 115,4 (d,  $^2J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ); 109,1; 100,6; 57,1; 56,4; 54,9; 40,4; 30,4; 27,0; 26,3; 20,7; 18,8; IV ( $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3367, 3222, 3108, 2964, 1716, 1685, 1644, 1595, 1435, 1218, 1084, 1055, 795, 510.

## REFERÊNCIAS

1. Zhang, H. Y. *FEBS Lett.* **2005**, 579, 5260.
2. Maggiora, G. M. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2011**, 25, 699.
3. Bansal, Y.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 31.
4. Medina-Franco, J. L.; Giulianotti, M.A; Welmaker, G.S.; Houghten, R.A.; *Drug Discov. Today* **2013**, 18, 495.
5. Youdim, M. B. H.; Buccafusco, J. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, 26, 27.
6. Morphy, R.; Rankovic, Z. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6523.
7. Nepali, K.; Sharma, S.; Sharma, M.; Bedi, P. M. S.; Dhar, K. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 422.
8. Bosquesi, P. L.; Melo, T. R. F.; Vizioli, E. O.; dos Santos, J. L.; Chung, M. C. *Pharmaceuticals* **2011**, 4, 1450.
9. (a). Karoli, T.; Mamidyala, S. K.; Zuegg, J.; Fry, S. R.; Tee, E. H. L.; Bradford, T. A.; Madala, P. K.; Huang, J. X.; Ramu, S.; Butler, M. S.; Cooper, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2428; (b) Muregi, F. W.; Ishih, A. *Drug Dev. Res.* **2010**, 71, 20.
10. Liu, C.; Gu, X.; Zhu, Y.Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6942.
11. Jiang, H.; Wang, X.; Huang, L.; Luo, Z.; Su, T.; Ding, K.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7228.
12. Bazopoulou-kyrkanidou, E. *Am. J. Med. Gent.* **2001**, 100, 66.
13. Smith, A. B.; Sugasawa, K.; Atasoylu, O.; Yang, C. H.; Horwitz, S. B. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6319.
14. Leese, M. P.; Jourdan, F.; Kimberley, M. R.; Cozier, G. E.; Thiyagarajan, N.; Stengel, C.; Regis-Lydi, S.; Foster, P. a.; Newman, S. P.; Acharya, K. R.; Ferrandis, E.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2907.
15. Shabaan, S.; Ba, L. A.; Abbas, M.; Burkholz, T.; Denkert, A.; Gohr, A.; Wessjohann, L. A.; Sasse, F.; Weber, W.; Jacob, C. *Chem. Commun. (Camb)*. **2009**, 31, 4702.
16. (a) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. a.; Brown, S. D.; Keating, T. a. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123. (b). Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 10,

1471. (c). Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gördes, D.; Klaus, S.; Strübing, D.; Beller, M. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9*, 4286.
17. A. Weber, L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2085.
18. Dömling, A; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **2000**, *39*, 3168.
19. Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
20. Wender, P. A. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433.
21. Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
22. Wender, P. A.; Miller, B. L.; *Toward the in "Ideal Synthesis: Connectivity Analysis and Multibond-Forming Processes - Organic Synthesis: Theory and Applications"*; Hudlicky, T., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1993; pp 27.
23. (a). Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40. (b). Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010.
24. Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 2854.
25. Wahba, A. E.; Hamann, M. T. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2395.
26. Clarke, P. A.; Santos, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.
27. (a) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304. (b) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Orita, H.; Uchimar, T.; Hayashi, Y. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 12616.
28. Ishikawa, H.; Honma, M.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824.
29. Pei, Z.; Li, X.; Geldern, T. W. Von; Madar, D. J.; Longenecker, K.; Yong, H.; Lubben, T. H.; Stewart, K. D.; Zinker, B. A.; Backes, B. J.; Judd, A. S.; Mulhern, M.; Ballaron, S. J.; Stashko, M. A.; Mika, A. K.; Beno, D. W. A.; Reinhart, G. A.; Fryer, R. M.; Preusser, L. C.; Kempf-grote, A. J.; Sham, H. L.; Trevillyan, J. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6439.
30. Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M.X.; *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VHC: Weinheim, 2015.
31. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126.
32. Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418.
33. Abreu, P. M.; Branco, P. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 675.
34. Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5652.

35. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
36. Socha, A. M.; Tan, N. Y.; Laplante, K. L.; Sello, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7193.
37. Medeiros, G. A.; Silva, W. A.; Bataglion, G. A.; Ferreira, D. A. C.; Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 338.
38. Chéron, N.; Ramozzi, R.; Kaïm, L. El; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361.
39. (a) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360. (b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
40. Treptow, T. G. M.; Figueiró, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; Montes D'Oca, C. D. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 552.
41. Web of Science. Home Page. <https://webofknowledge.com> (acessado em 06 de maio de 2016). Citation report. Disponível em: [https://apps.webofknowledge.com/CitationReport.do?product=UA&search\\_mode=CitationReport&SID=3FQrSRhuTaEdHRnRkBb&page=1&cr\\_pqid=1&viewType=summary](https://apps.webofknowledge.com/CitationReport.do?product=UA&search_mode=CitationReport&SID=3FQrSRhuTaEdHRnRkBb&page=1&cr_pqid=1&viewType=summary)
42. Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.
43. Zych, A. J.; Wang, H.; Sakwa, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5103.
44. Majd, M. M.; Saidi, K.; Khabazzadeh, H. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* **2010**, *185*, 325.
45. Zhou, H.; He, M.; Liu, C.; Jiang, H.; Luo, G. *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2006**, *35*, 375.
46. Marques, M. V.; Ruthner, M. M.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 171.
47. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, E. J.; Ramalingam, T. *J. Chem. Research.* **2000**, *3*, 354.
48. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Raj, K. S.; Prasad, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *2*, 1939.
49. Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917.

50. Russowsky, D.; Benvenuti, E. V.; Roxo, G. S.; Grasel, F. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 39.
51. Debache, A.; Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B. *Open Org. Chem. J.* **2012**, *6*, 12.
52. Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 5174.
53. Suresh; Sandhu, J. *ARKIVOC* **2012**, (i), 66.
54. Folkers, K.; Johnson, T. B. *Res. Pyrimidin.* **1933**, *55*, 3784.
55. Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *2*, 8741.
56. Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
57. Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
58. Putilova, E. S.; Troitskii, N. A.; Zlotin, S. G.; Khudina, O. G.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1392.
59. De Souza, R. O. M. A.; Da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15*, 9799.
60. Gladkov, E.; Sirko, S.; Khanetskii, B.; Lukinova, E.; Desenko, S. *Chem. Pap.* **2007**, *61*, 146.
61. Dharma Rao, G. B.; Anjaneyulu, B.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 19–22.
62. (a) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043. (b) Singh, K.; Arora, D.; Singh, K.; Singh, S. *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 95. (c) Wan, J. P.; Pan, Y. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 337.
63. Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; Montes D'Oca, M. G.; Russowsky, D. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 1010.
64. Hua, H. M.; Peng, J.; Dunbar, D. C.; Schinazi, R. F.; Andrews, A. G. C.; Cuevas, C.; Garcia-Fernandez, L. F.; Kelly, M.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11179.
65. Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.
66. Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; D'Oca, M. G. M. **2005**, *28*, 1010.
67. (a) Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling,

P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barrish, a; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703. (b) Borowsky, B.; Durkin, M. M.; Ogozalek, K.; Marzabadi, M. R.; DeLeon, J.; Lagu, B.; Heurich, R.; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Daniewska, I.; Blackburn, T. P.; Brancheck, T. a; Gerald, C.; Vaysse, P. J.; Forray, C. *Nat. Med.* **2002**, *8*, 825.

68. Mukherjee, O.; Joychandra, S.; Babita, M.; Nalini, L.; Irabanta, N.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6462.

69. Kidwai, M.; Saxena, S.; Rahman, M. K.; Thukral, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 816.

70. Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M.; Smith, H.; Spicer, B. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2262.

71. Balan, B.; Bahulayan, D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 227.

72. Nevez-Filho, R. A. W.; Brauer, M. C. N.; Palm-forster, M. A. T.; Oliveira, R. N. de; Wessjohann, L. A. *Rec. Pat. Catal.* **2012**, *49*, 51.

73 (a) Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, *286*, 971. (b) Maliga, Z.; Kapoor, T. M.; Mitchison, T. J. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 989.

74. Liu, M.; Aneja, R.; Liu, C.; Sun, L.; Gao, J.; Wang, H.; Dong, J.; Sarli, V.; Giannis, A.; Joshi, H. C.; Zhou, J. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 18090.

75. Mitchison, T. J. *Phil. Trans. R. Soc. B* **2005**, *360*, 623.

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

77. Stuepp, C. S.; Figueiró, F.; Mendes, F. B.; Braganhol, E.; Bernardi, A.; Frozza, R. L.; Salbego, C. G.; Canto, R. F. S.; Russowsky, D.; Eifler-lima, V. L.; Battastini, A. M. O. *Anticancer Res.* **2013**, *33*, 4463.

78. (a) Wang, Y.; Yu, J.; Yang, H.; Miao, Z.; Chen, R. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 264. (b) Glasnov, T. N.; Vugts, D. J.; Koningstein, M. M.; Desai, B.; Fabian, W. M. F.; Orru, R. V. A.; Kappe, C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 509. (c) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Dang, H.; He, W.; Mandadi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1901.

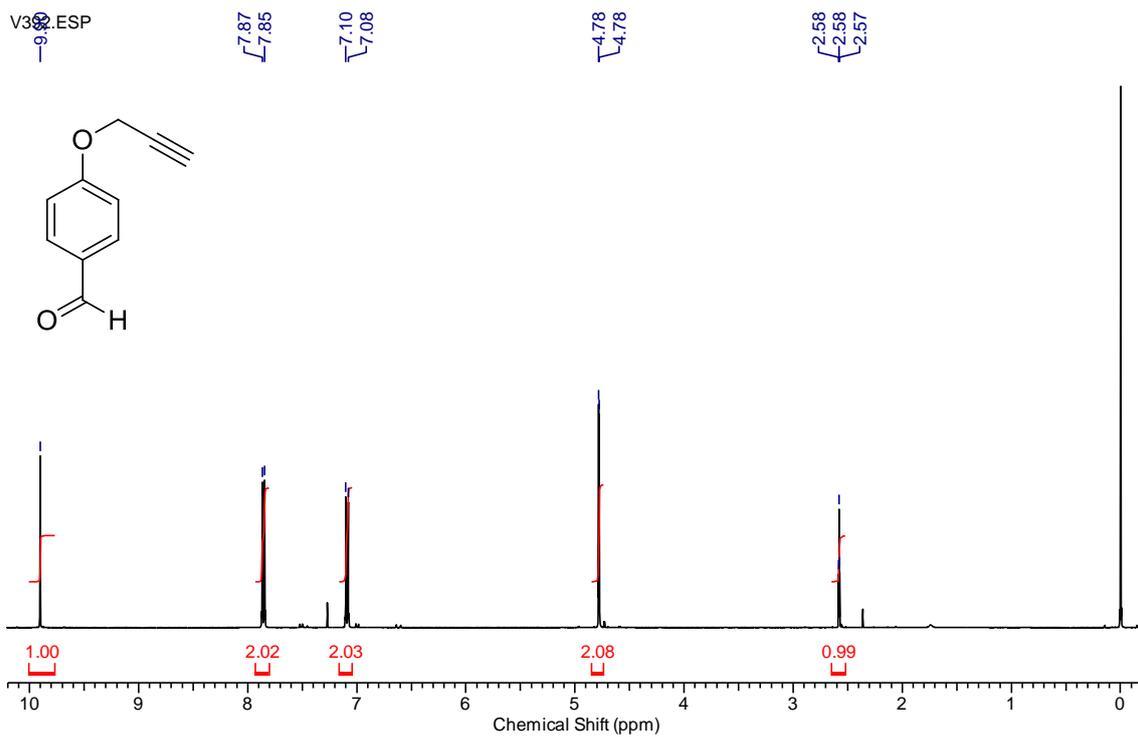
79. Pérez, R.; Beryozkina, T.; Zbruyev, O. I.; Haas, W.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 501.
80. Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6979.
81. Wright, C. M.; Chovatiya, R. J.; Jameson, N. E.; Turner, D. M.; Zhu, G.; Werner, S.; Huryn, D. M.; Pipas, J. M.; Day, B. W.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3291.
82. Sashidhara, K. V.; Avula, S. R.; Sharma, K.; Palnati, G. R.; Bathula, S. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 120.
83. Shaikh, A.; Meshram, J. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 4607.
84. Wan, J. P.; Lin, Y.; Liu, Y. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 687.
85. Gong, L.-Z.; Chen, X.-H.; Xu, X.-Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920.
86. Kleidernigg, O. P.; Kappe, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2057.
87. Yong, C.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7001.
88. Karthikeyan, P.; Aswar, S. A.; Muskawar, P. N.; Bhagat, P. R.; Kumar, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 154.
89. Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386.
90. Chen, X.; Xu, X.; Liu, H.; Cun, L.; Gong, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802.
91. Wang, Y.; Yang, H.; Yu, J.; Miao, Z.; Chen, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3057.
92. Xin, J.; Chang, L.; Hou, Z.; Shang, D.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3177.
93. Fischer, J. S. G.; Silva, M. S. M.; Paschoal, M. E.; Gattass, C. R.; Carvalho, P. C.; Carvalho, M. C. *J. Bras. Pneumol.* **2005**, *31*, 511.
94. Guimarães, A. G.; Serafini, M. R.; Quintans-Júnior, L. J. *Expert Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 243.
95. Trombetta, D.; Castelli, F.; Sarpietro, M. G.; Venuti, V.; Cristani, M.; Daniele, C.; Saija, A.; Mazzanti, G.; Bisignano, G.; Grazia, M. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 2474.
96. Paduch, R.; Szerszeń, M. K.; Trytek, M.; Fiedurek, J. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2007**, *55*, 315.

97. Galeotti, N.; Di, L.; Mannelli, C.; Mazzanti, G.; Bartolini, A.; Ghelardini, C. *Neurosci. Lett.* **2002**, *322*, 145.
98. Kubacka, M.; Librowski, T.; Czarnecki, R.; Frckowiak, B.; Lochyński, S. *Pharmacol. Reports* **2006**, *58*, 936.
99. Souza, M. T. S.; Almeida, J. R. G. S.; Araujo, A. A. S.; Duarte, M. C.; Gelain, D. P.; Moreira, J. C. F.; Santos, M. R. V.; Quintans-Júnior, L. J. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2014**, *115*, 244.
100. Haag, J. D.; Gould, M. N. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1994**, *34*, 477
101. Knobloch, K.; Pauli, A.; Iberl, B.; Weigand, H.; Weis, N. *J. Essent. Oil Res.* **1989**, *1*, 119.
102. Togashi, N.; Inoue, Y.; Hamashima, H.; Takano, A. *Molecules* **2008**, *13*, 3069.
103. Astani, A.; Reichling, J.; Schnitzler, P. *Phyther. Res.* **2010**, *24*, 673.
104. Jeppesen, P. B.; Gregersen, S.; Poulsen, C. R.; Hermansen, K. *Metabolism* **2000**, *49*, 208.
105. Uys, A. C. U.; Malan, S. F.; Dyk, S. Van; Zyl, R. L. Van. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2167.
106. Yeruva, L.; Pierre, K. J.; Elegbede, A.; Wang, R. C.; Carper, S. W. *Cancer Lett.* **2007**, *257*, 216.
107. Dorman, H. J.; Deans, S. G. *J. Appl. Microbiol.* **2000**, *88*, 308.
108. Sato, K.; Krist, S.; Buchbauer, G. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 2292.
109. Kim, J.; Marshall, M. R.; Wei, C. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 2839.
110. (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Vsevolod, V. R.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708. (c) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36* (8), 1249–1262. (d) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
111. (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 2004. (b) McCarthy, S. A.; Davies, G.; Gun, Y. K. *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 1677.
112. Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. de. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791.
113. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.

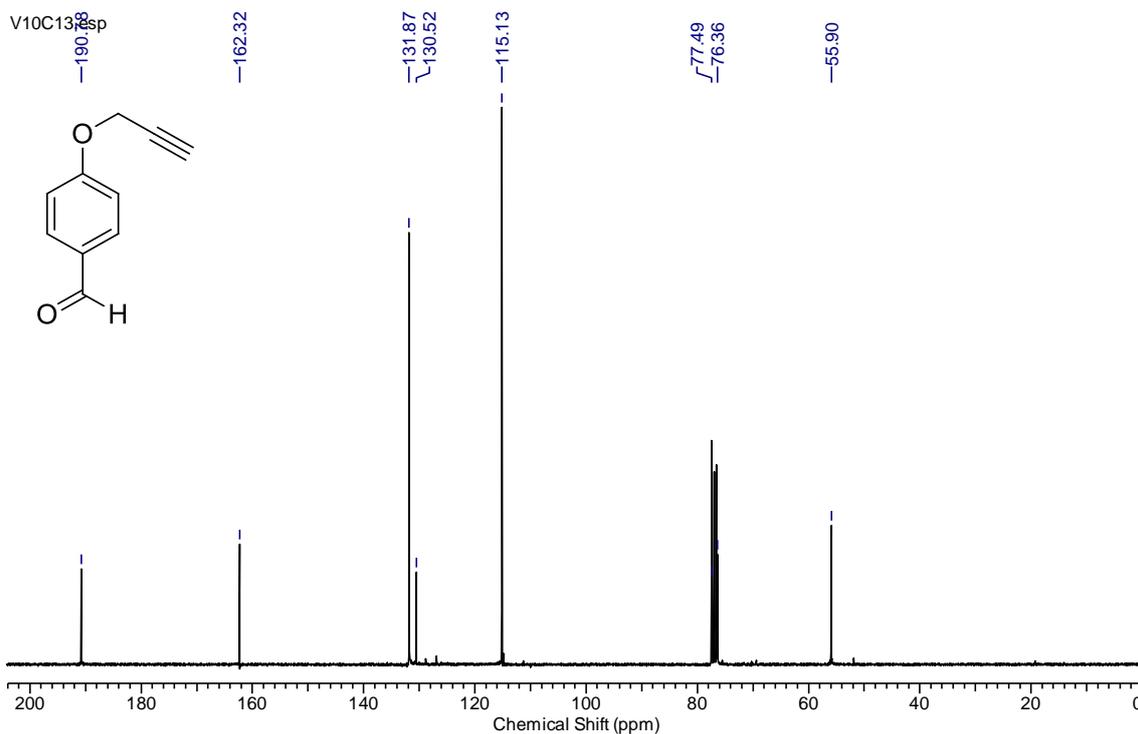
- 114 (a) Kolb, H. C.; Sharpless, B. *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128. (b) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15366.
115. (a) Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1674. (b) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1280. (c) Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1325.
116. (a) Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, 19, 2197. (b) Lee, B. S.; Lee, J. K.; Kim, W.; Jung, Y. H.; Sim, S. J.; Lee, J.; Choi, I. S. *Biomacromolecules* **2007**, 8, 744.
117. Kislukhin, A. A.; Hong, V. P.; Breitenkamp, K. E.; Finn, M. G. *Bioconjug. Chem.* **2013**, 24, 684.
118. Hans, R. H.; Guantai, E. M.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 942.
119. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2000.
120. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M.; *Structure Determination of Organic Compounds*; Springer-Verlag, Berlin, 2009.
121. Pávia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; *Introduction to Spectroscopy*; Thomson Learning, USA, 2001.
122. Schwalm, C. S.; Ceschi, M. A.; Russowsky, D. *J. Braz. Chem. Soc* **2011**, 22, 623.
123. Kantevari, S.; Bantu, R.; Nagarapu, L. *Arkivoc* **2006**, xvi, 136.
124. Rao, G. B. D.; Anjaneyulu, B.; Kaushik, M. P. *RSC Adv.* **2014**, 4, 43321.
125. Kappe, C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, 22, 630.
126. Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costa, M. S.; Ferreira, V. F. *J. Braz. Chem. Soc* **2007**, 18, 1285.
127. Coulter, V.; *Advanced Organic Chemistry*; Global Media, Delhi, 2009.
128. (a) Hui, Z.; Zhang, M.; Cong, L.; Xia, M.; Dong, J. *Molecules* **2014**, 19, 6671. (b) Boualy, B.; Firdoussi, L. El; Ali, M. A.; Karim, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 1259. (c) Eumner, J. T.; Gibbs, B. S.; Zahn, T. J.; Sebolt-Leopold, J. S.; Gibbs, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 241.
129. Rigby, J. H.; Cuisiat, S. V. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6286.

130. Collington, E. W.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3044.
131. Yoshida, A.; Oida, S.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 365.
132. Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *12*, 801.
133. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
134. Zhou, Y.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3777.
135. Janreddy, D.; Kavala, V.; Kuo, C.; Chen, W.; Ramesh, C.; Kotipalli, T.; Kuo, T.; Chen, M.; He, C.-H.; Yao, C.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2918.
136. (a) Özçubukçu, S.; Ozkal, E.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680. (b) Moro, V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201.
137. Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1410.
138. Al-Ajely, M. S.; Al-Ajely, H. M.; Al-Naib, A. N. *Tikrit J. Pure Sci.* **2008**, *13*, 100.
139. Diercks, T.; Coles, M.; Kessler, H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *3*, 285.
140. Giguère, J. B.; Thibeault, D.; Cronier, F.; Marois, J. S.; Auger, M.; Morin, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5497.
141. Zammit, S. C.; Cox, A. J.; Gow, R. M.; Zhang, Y.; Gilbert, R. E.; Krum, H.; Kelly, D. J.; Williams, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 7003.
142. González-Olvera, R.; Román-Rodríguez, V.; Negrón-Silva, G.; Espinoza-Vázquez, A.; Rodríguez-Gómez, F.; Santillan, R. *Molecules* **2016**, *21*, 250.
143. Rao, G. B. D.; Acharya, B. N.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6644.
144. Tingoli, M.; Tiecco, M.; Chianelli, D.; Balducci, R.; Temperini, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6809.

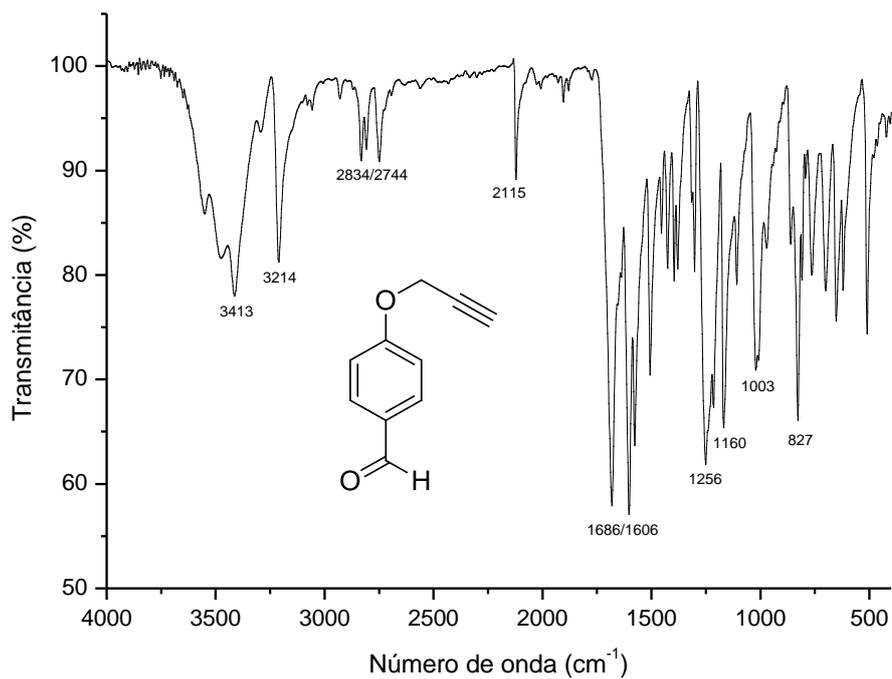
## **ANEXOS**



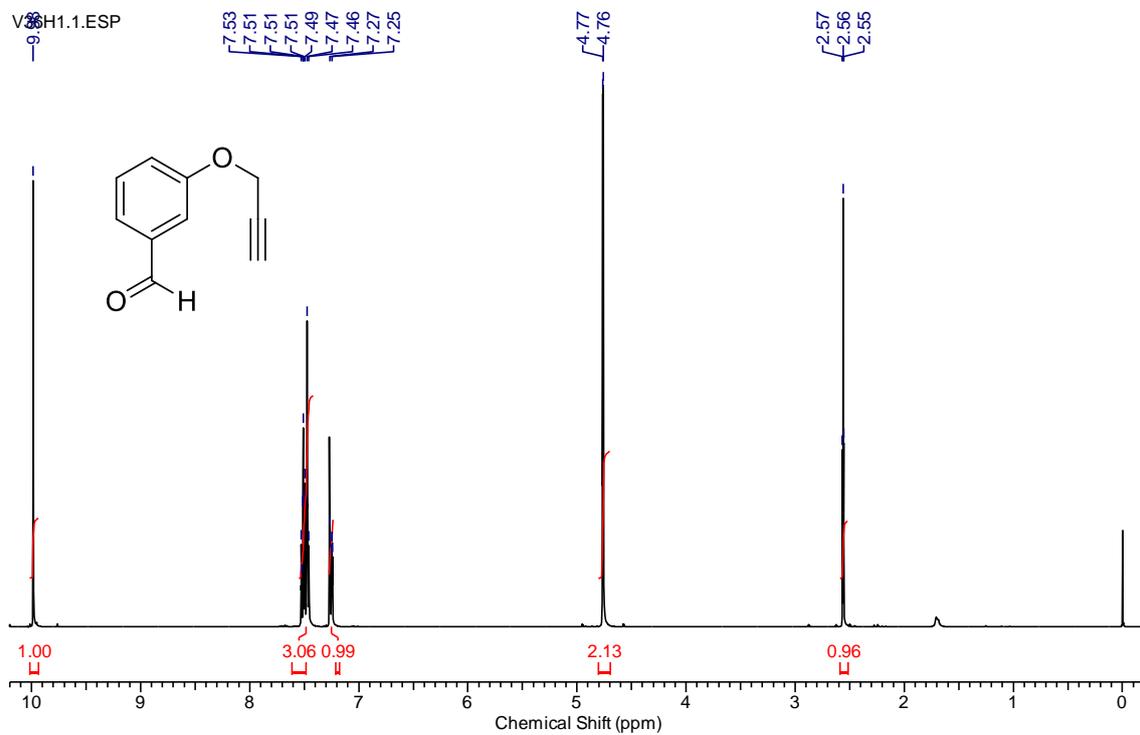
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4-propargiloxibenzaldeído (**61a**).



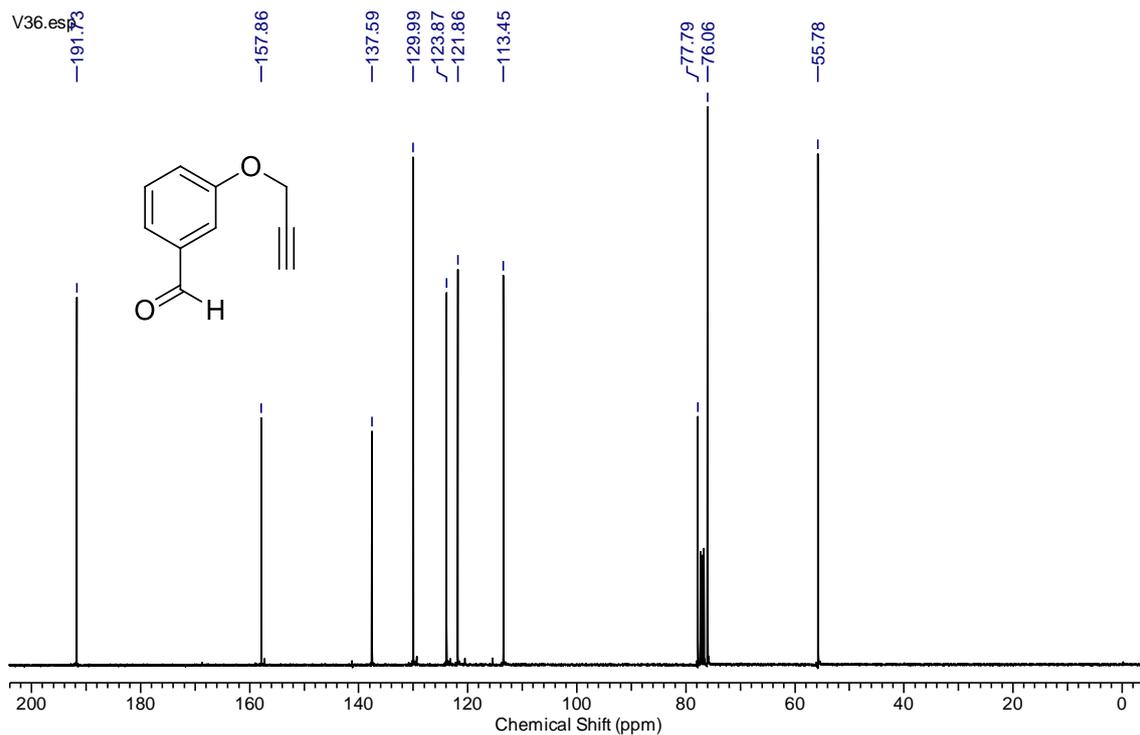
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4-propargiloxibenzaldeído (**61a**).



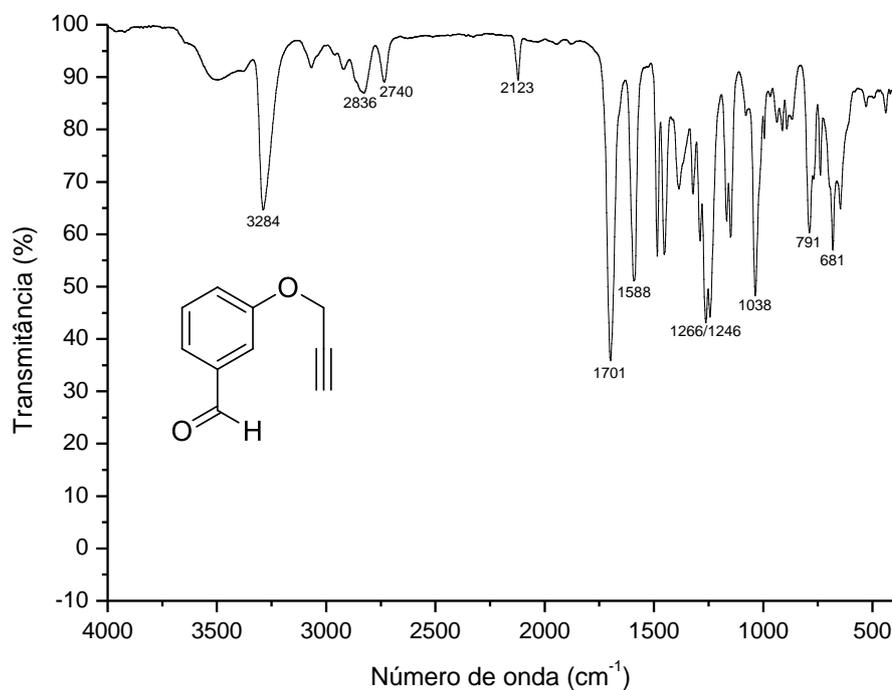
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 4-propargiloxibenzaldeído (**61a**).



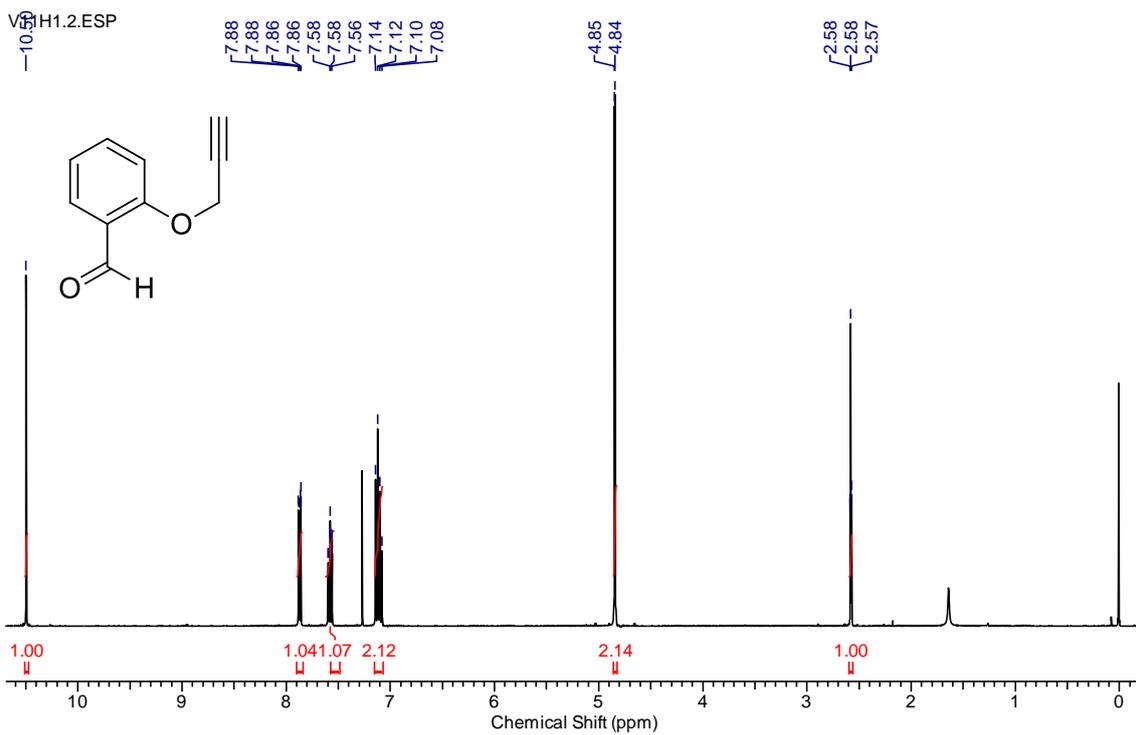
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3-propargiloxibenzaldeído (**61b**).



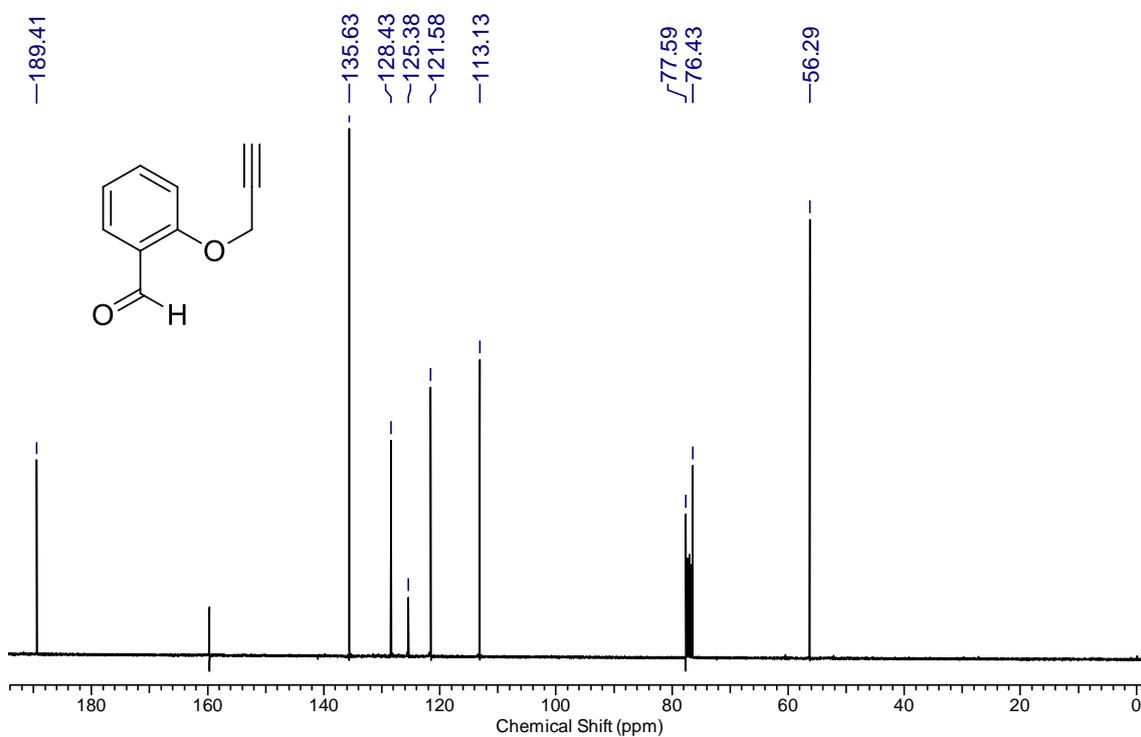
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3-propargiloxibenzaldeído (**61b**).



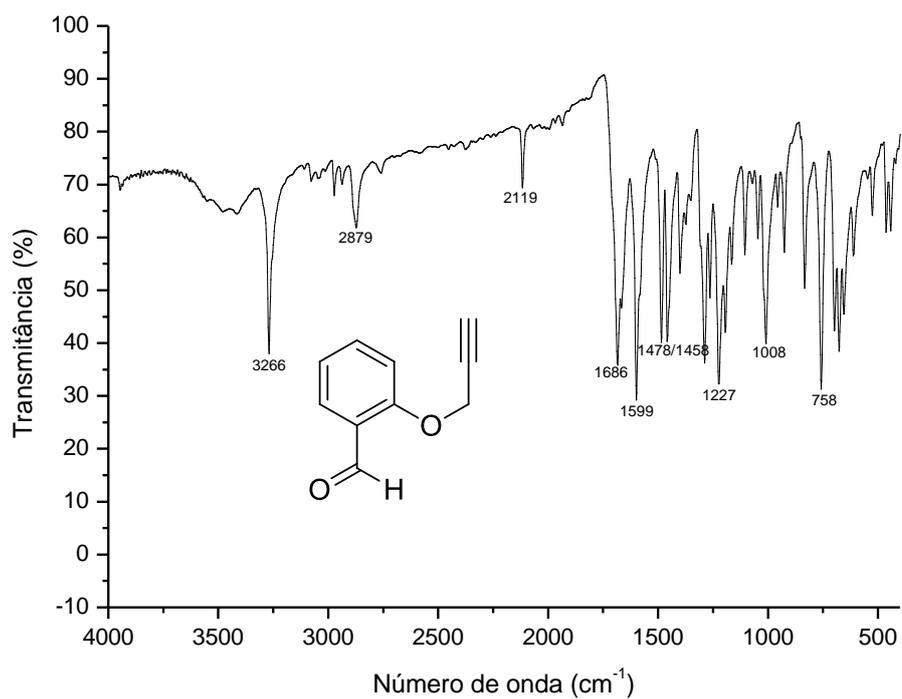
Infravermelho (disco de NaCl) do composto 3-propargiloxibenzaldeído (**61b**).



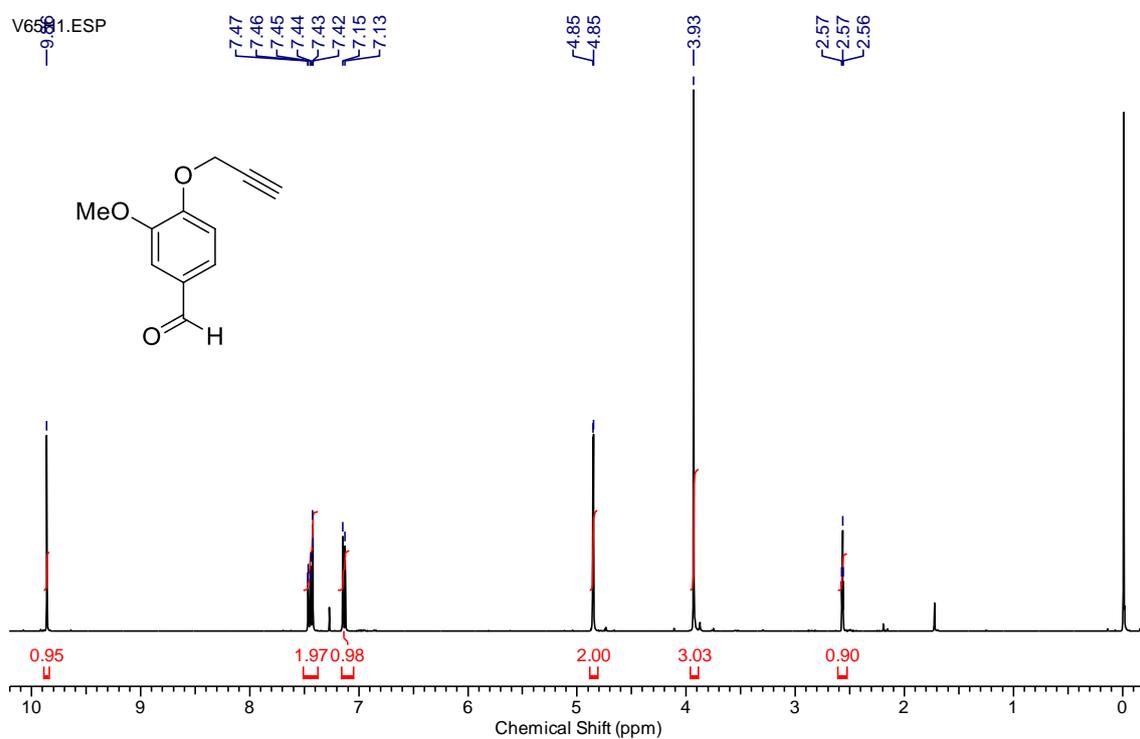
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-propargiloxibenzaldeído (**61c**).



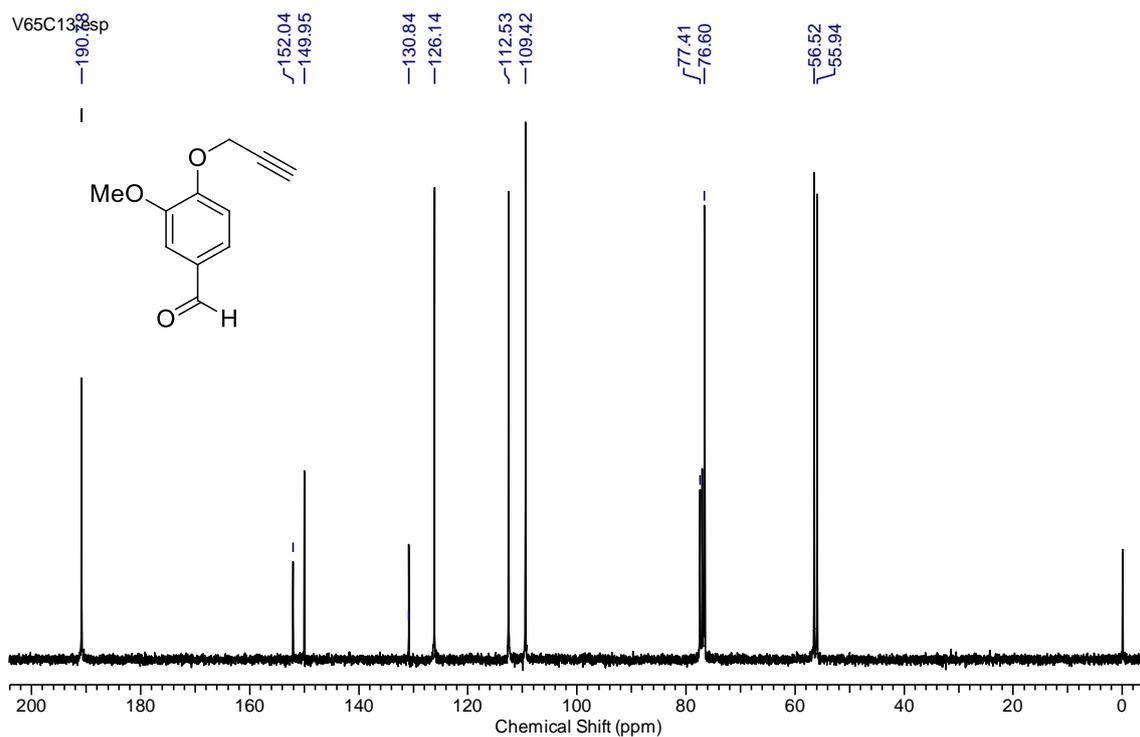
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3-propargiloxibenzaldeído (**61c**).



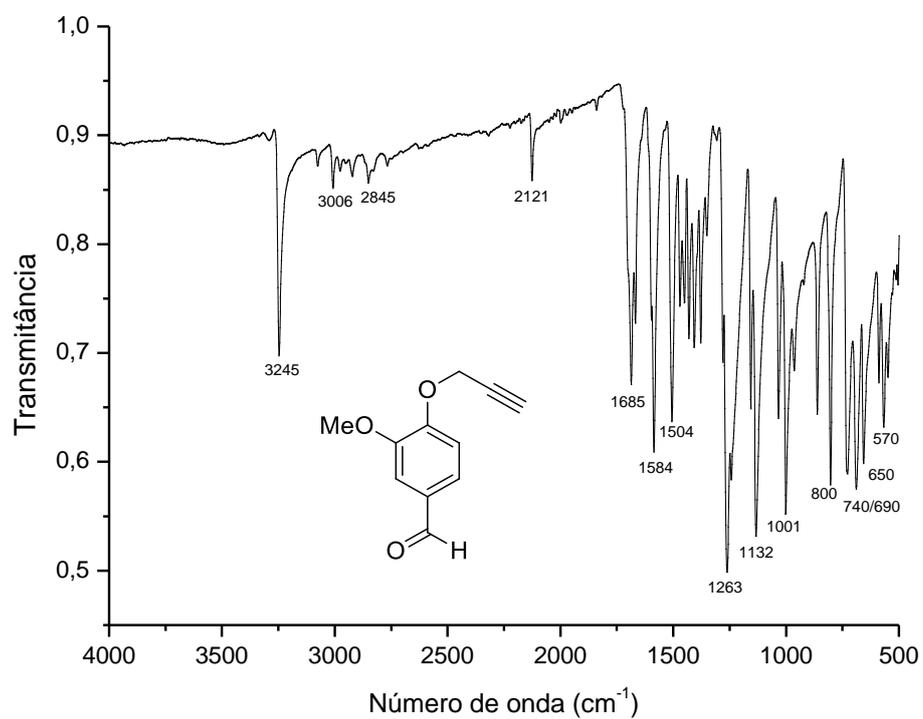
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 2-propargiloxibenzaldeído (**61c**).



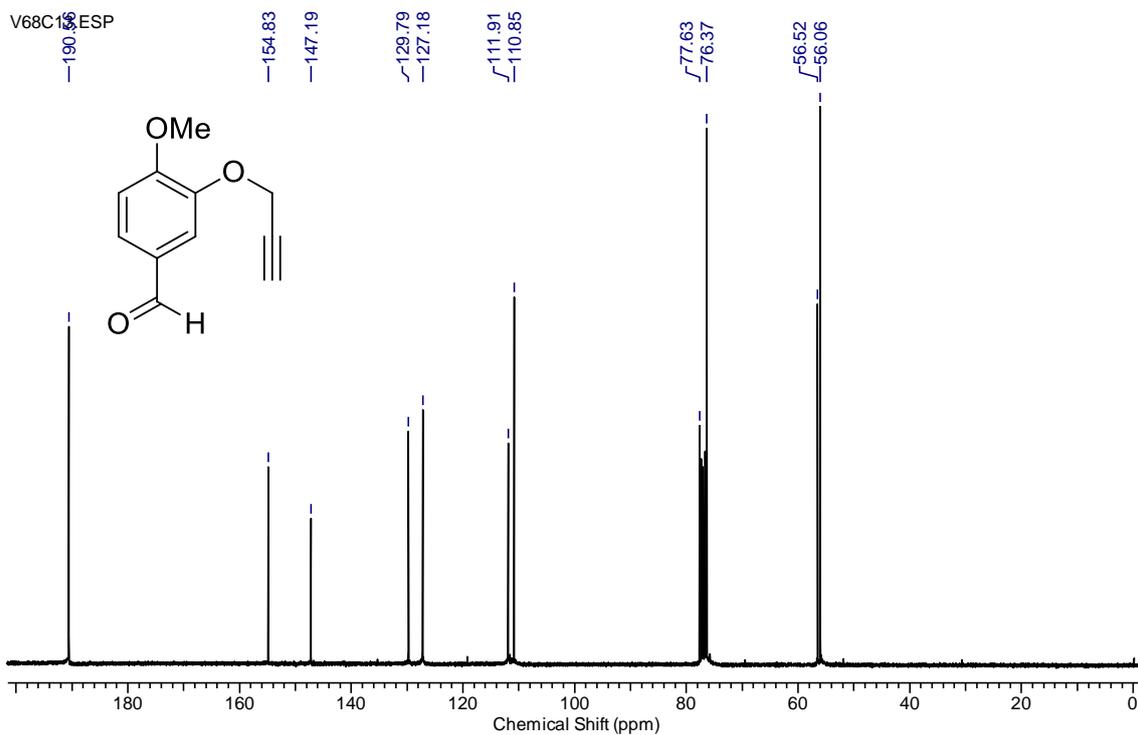
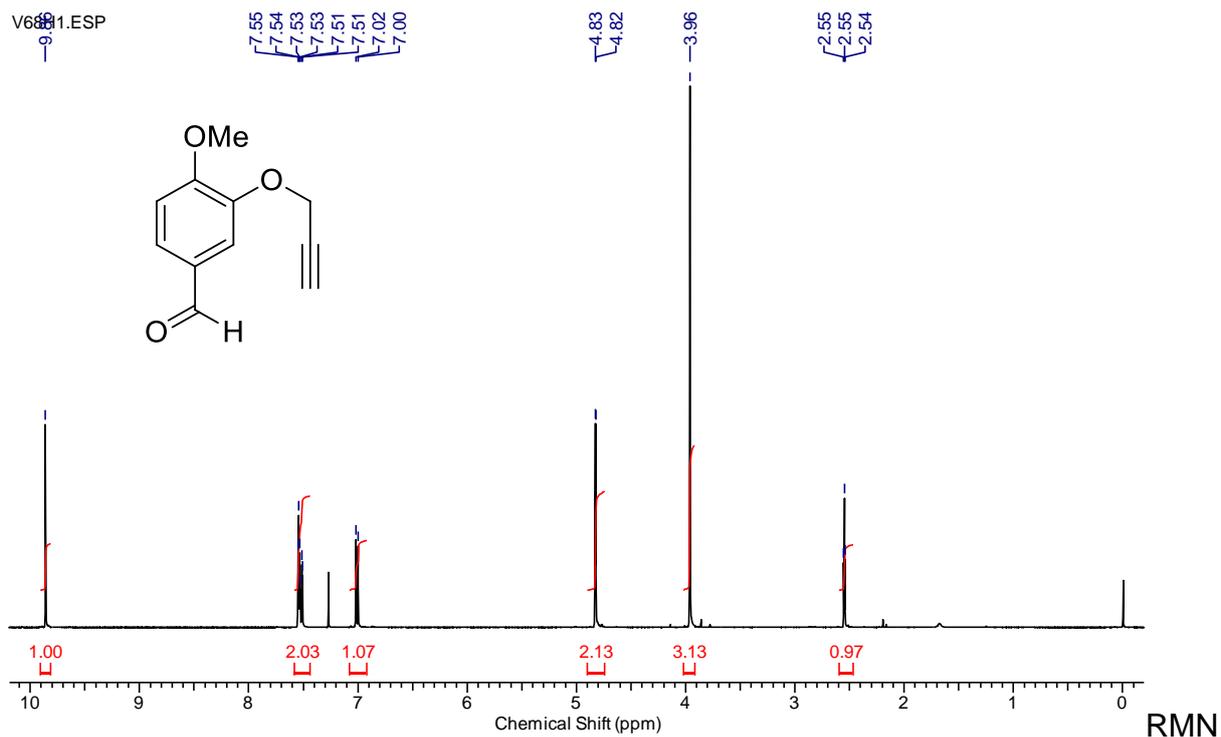
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3-metoxi-4-propargiloxibenzaldeído (**61d**).

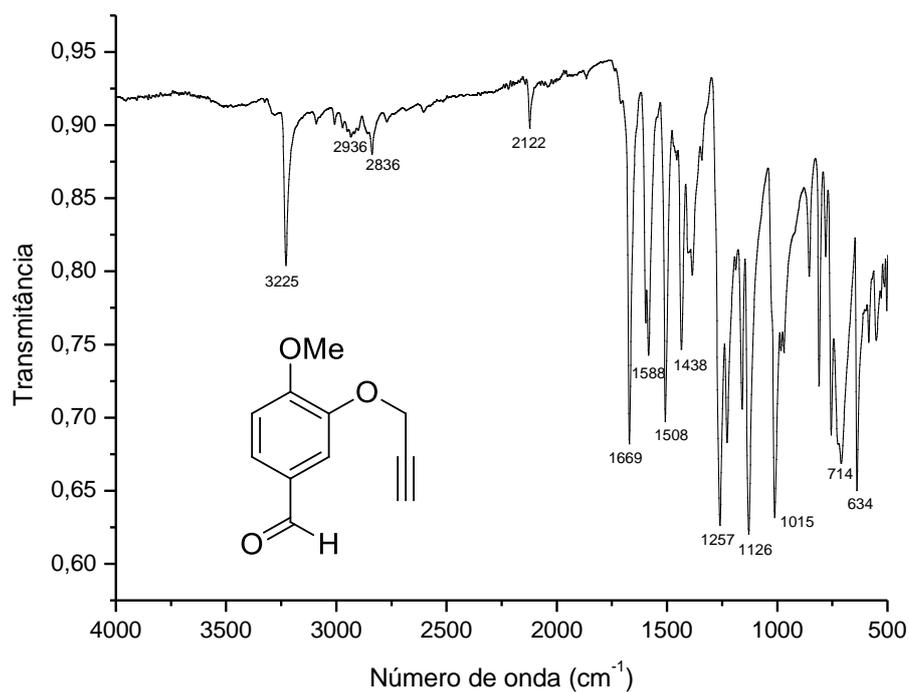


RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3-metoxi-4-propargiloxibenzaldeído (**61d**).

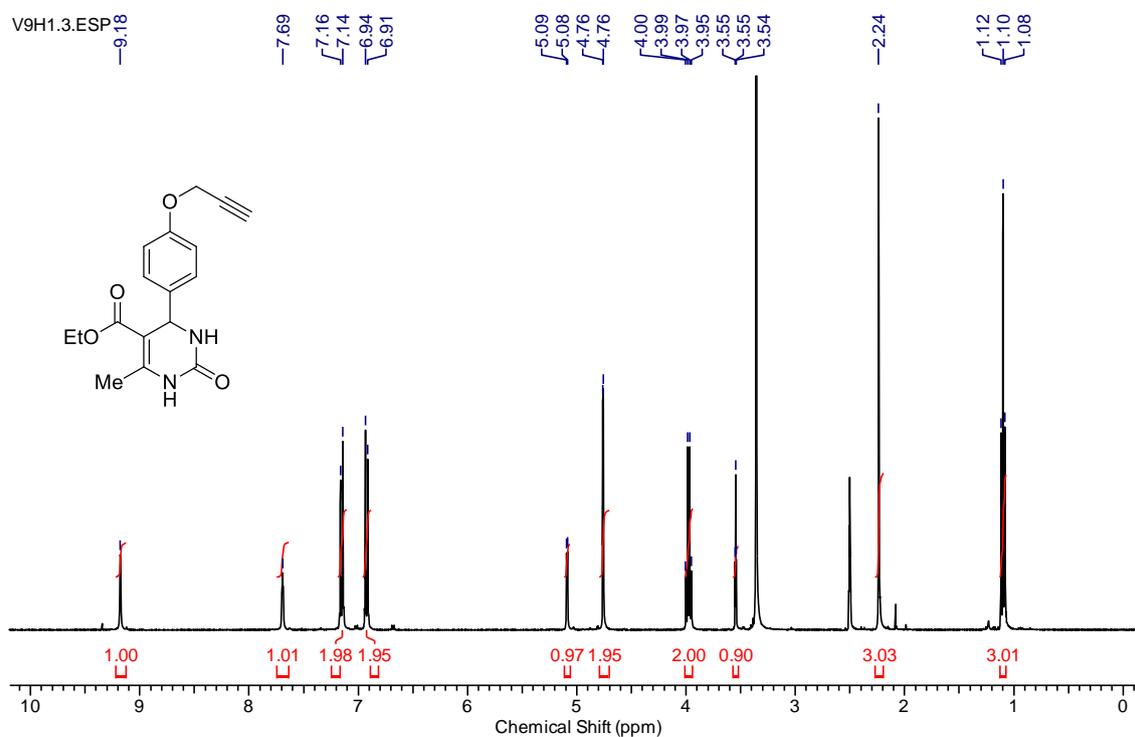


Infravermelho (ATR) do composto 3-metoxi-4-propargiloxibenzaldeído (**61d**).



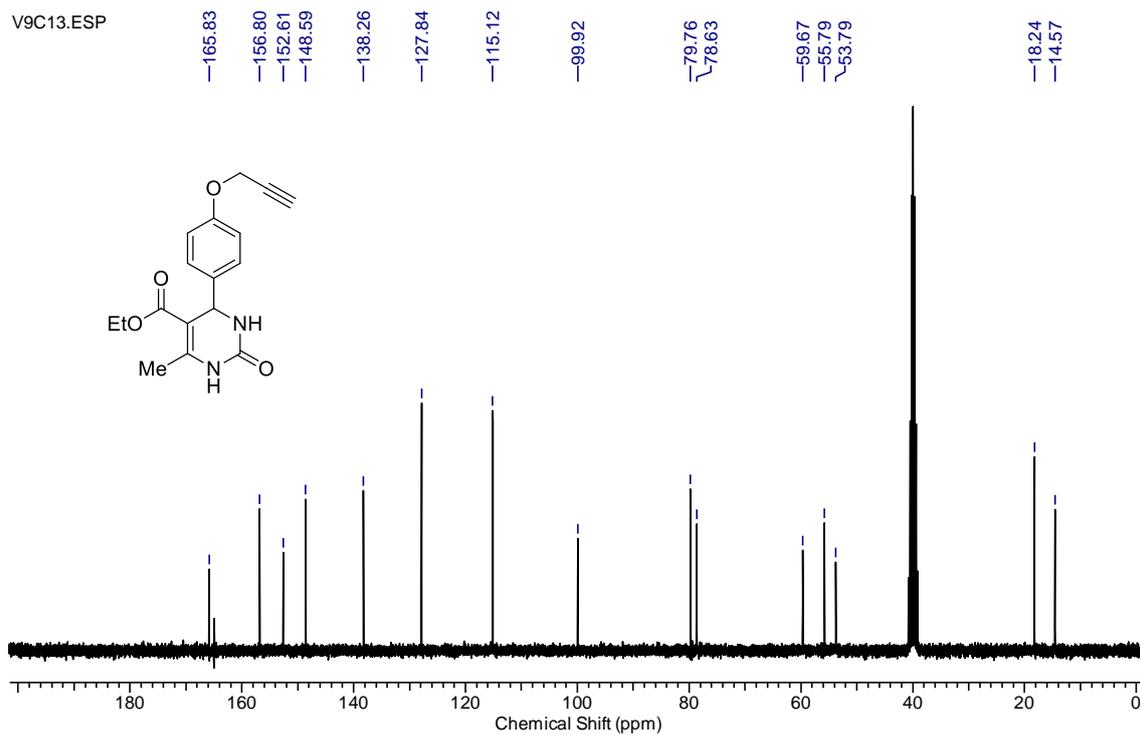


Infravermelho (ATR) do composto 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldeído (**61e**).

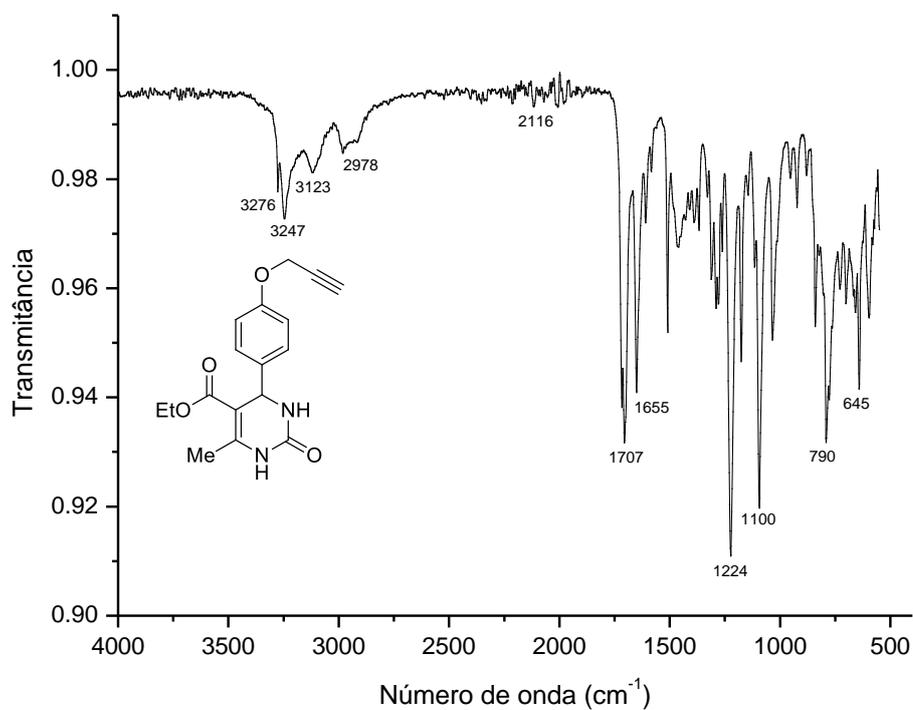


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65a**).

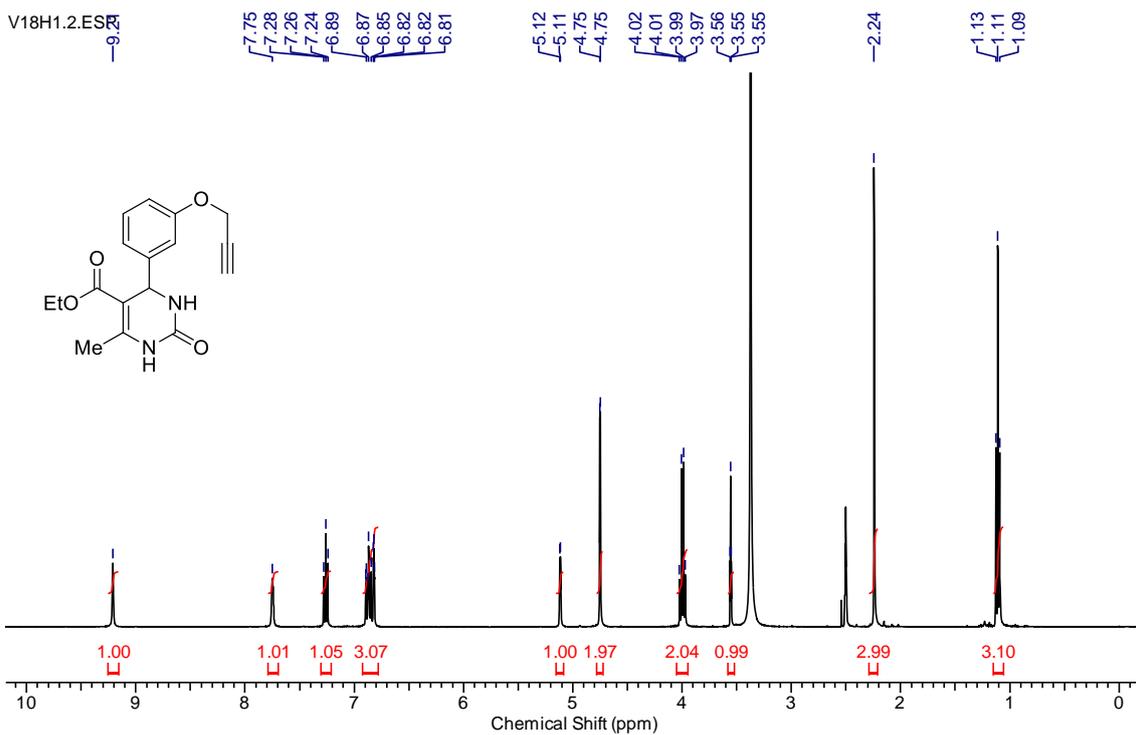
V9C13.ESP



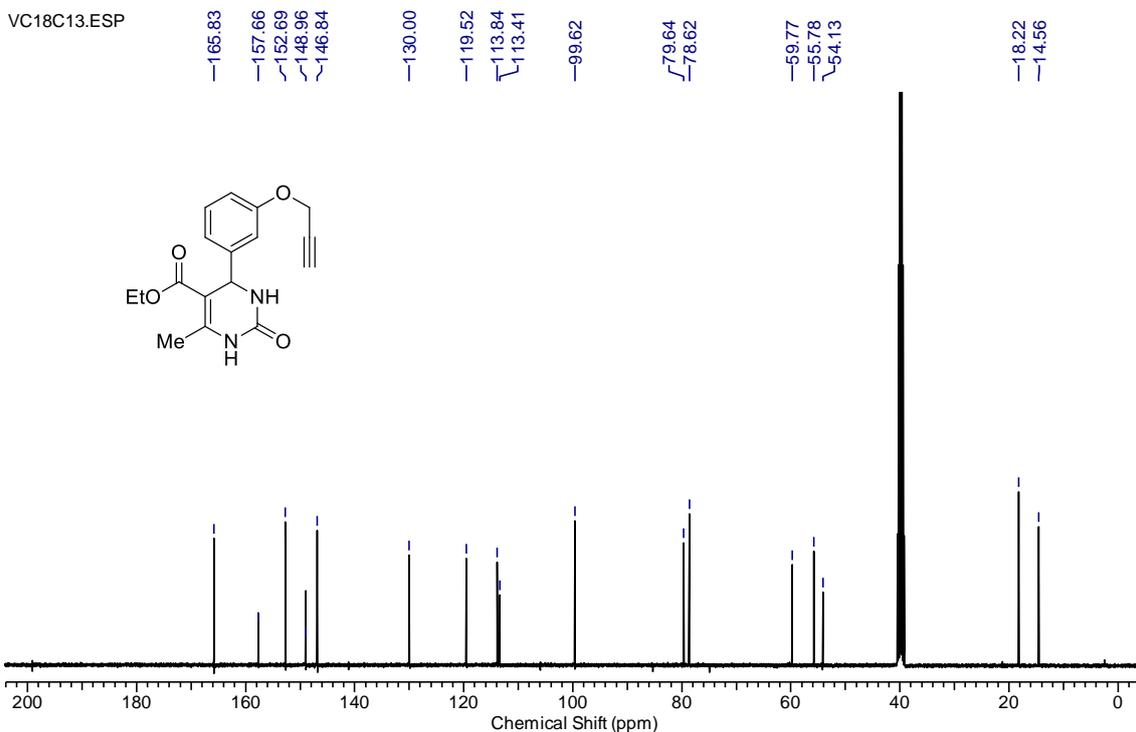
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65a**).



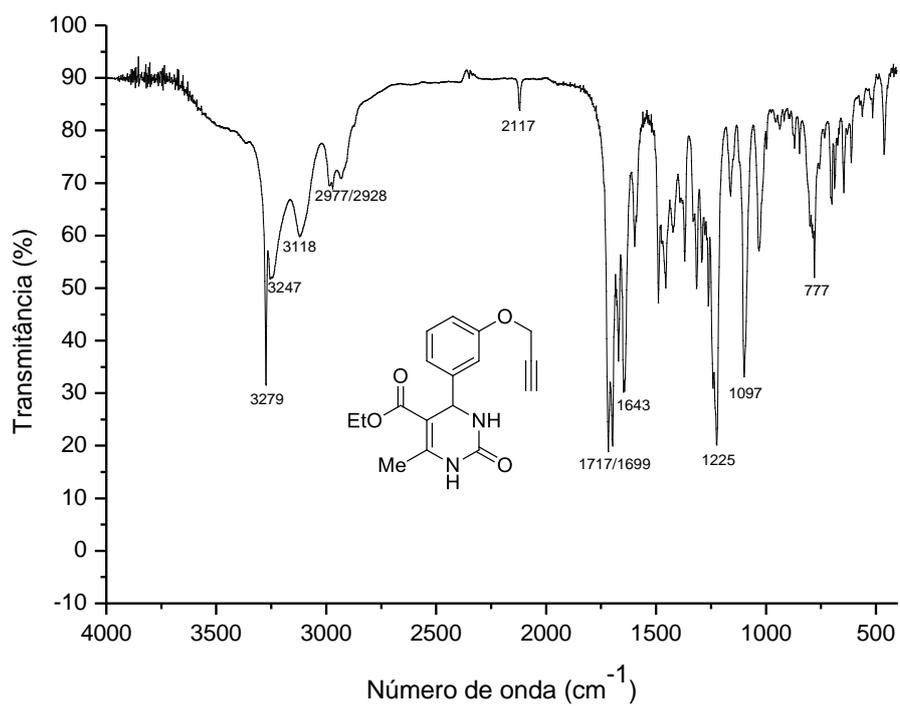
Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65a**).



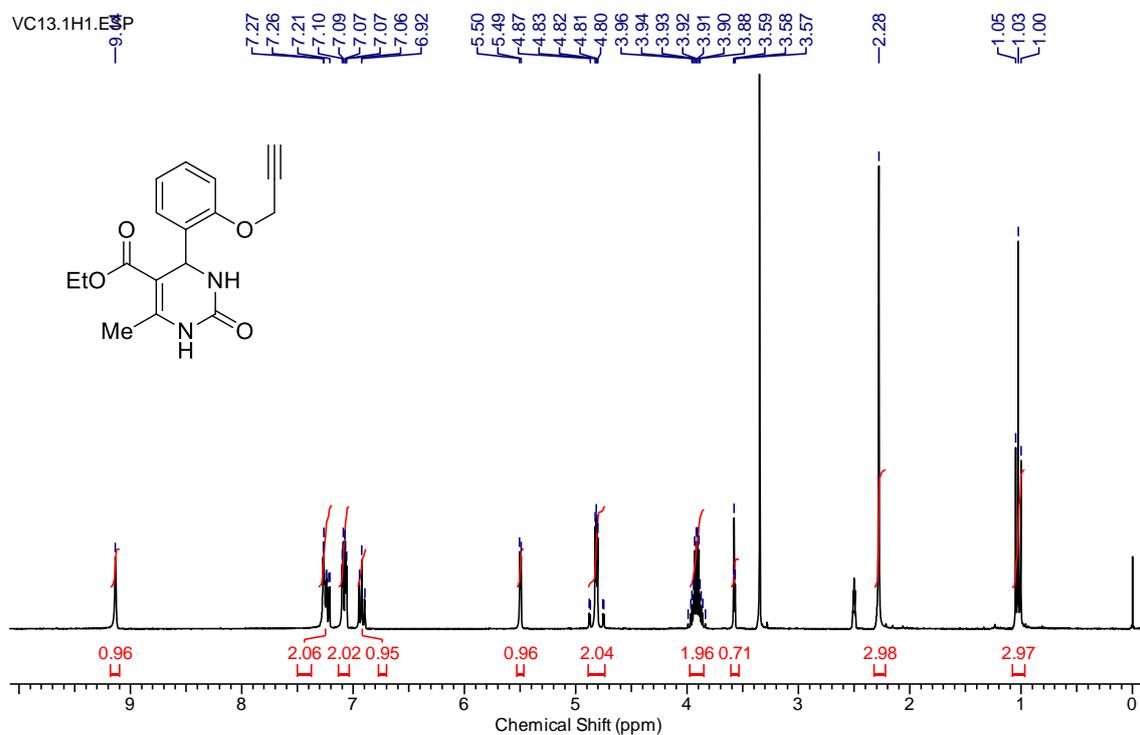
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65b**).



RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65b**).

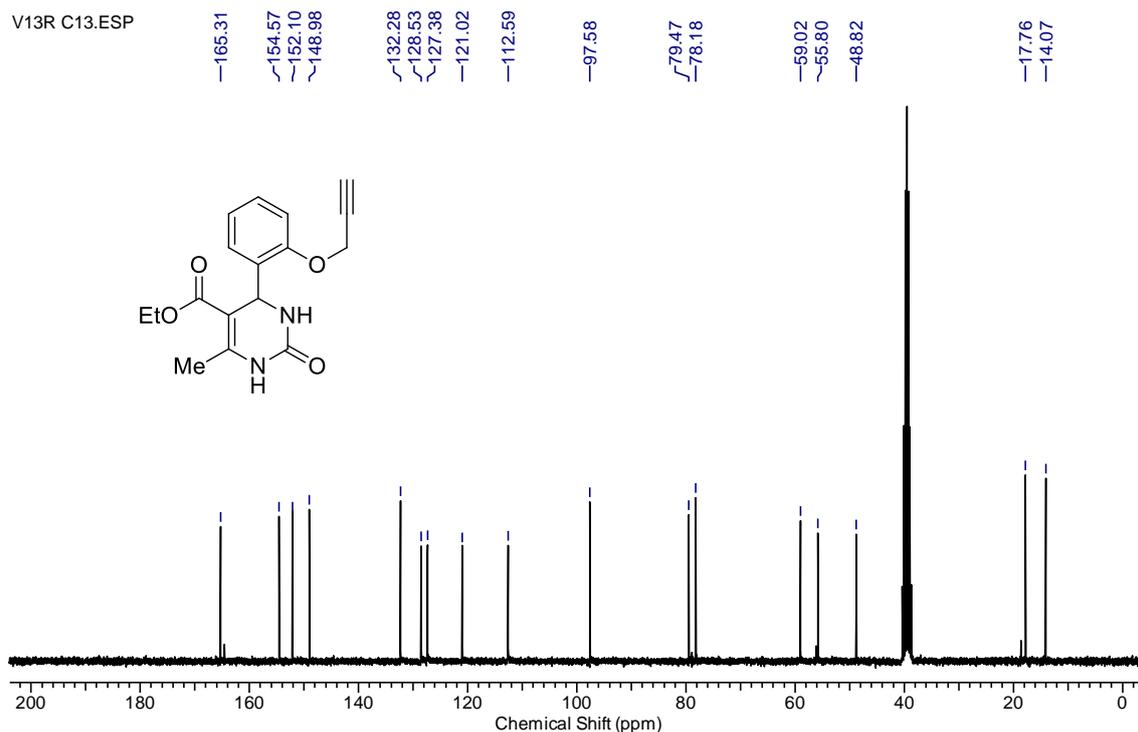


Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65b**).

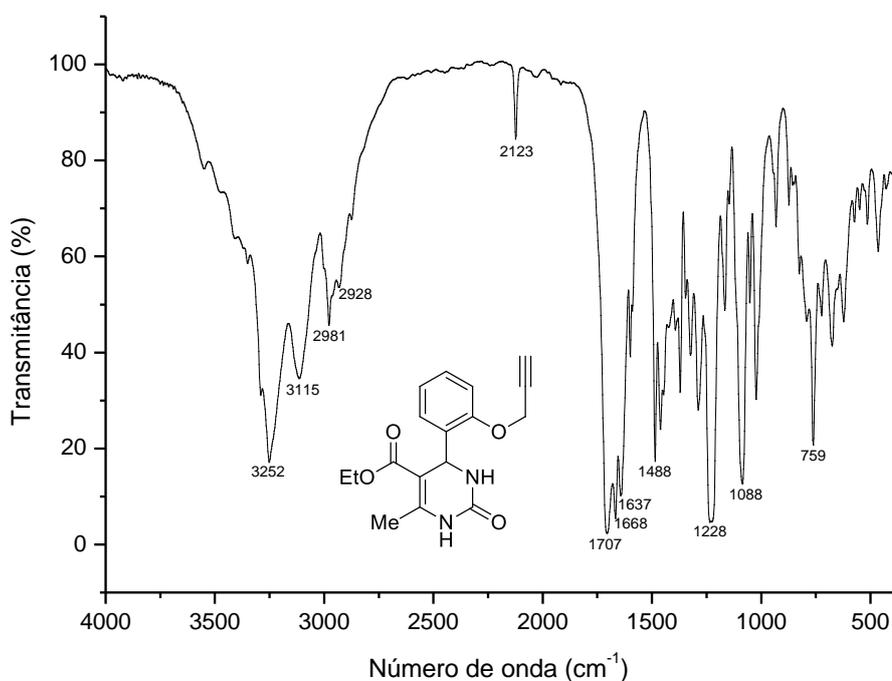


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(2-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65c**).

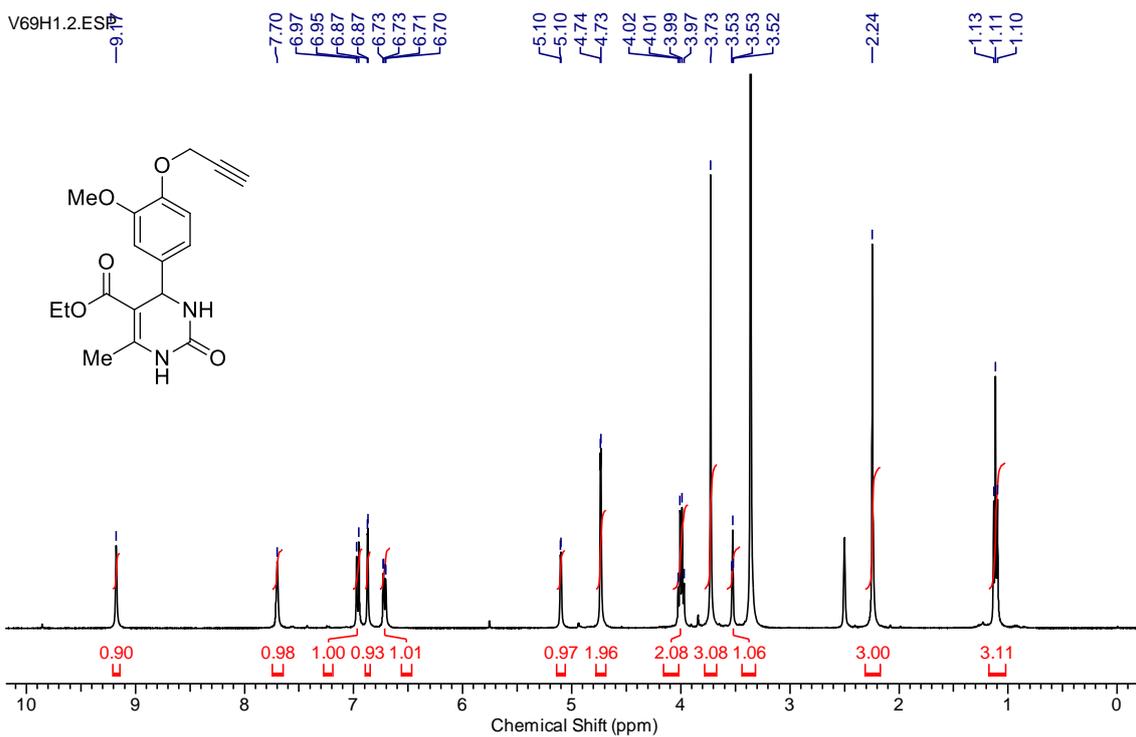
V13R C13.ESP



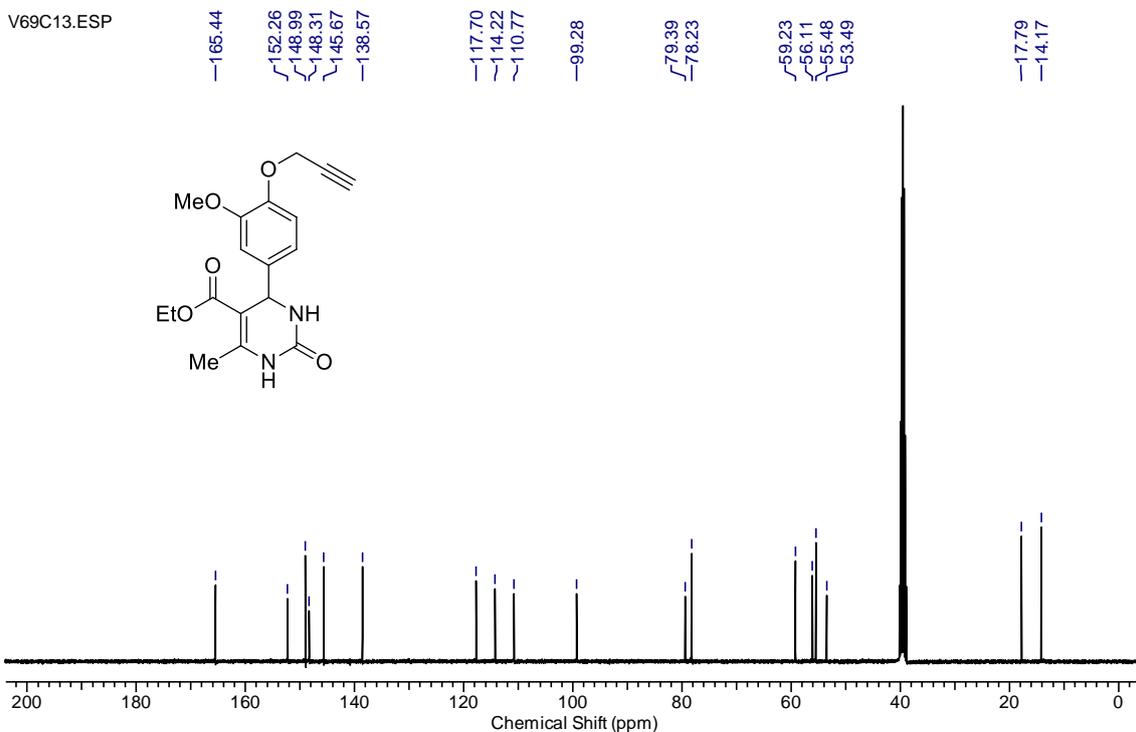
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(2-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65c**).



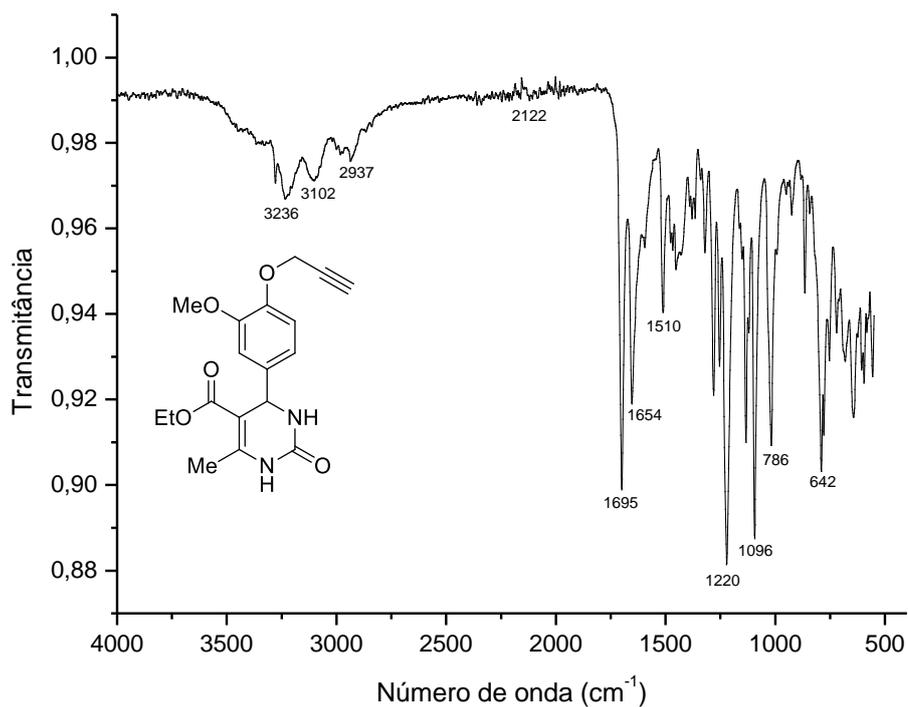
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(2-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65c**).



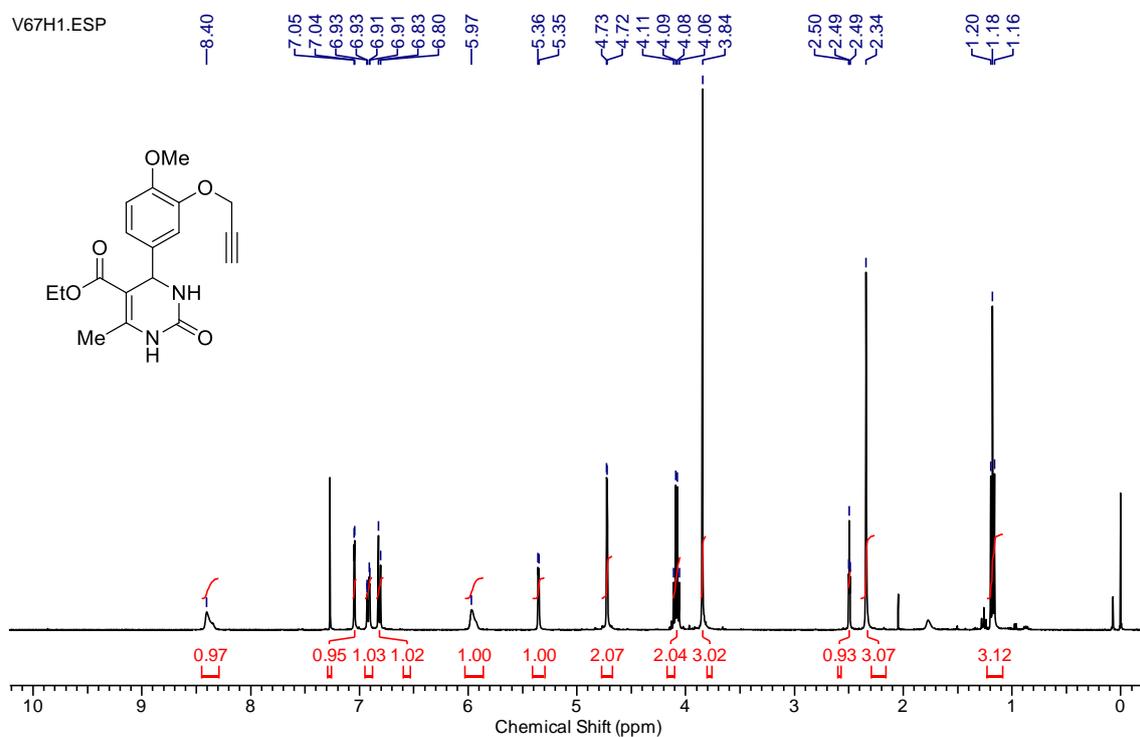
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65d**).



RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65d**).

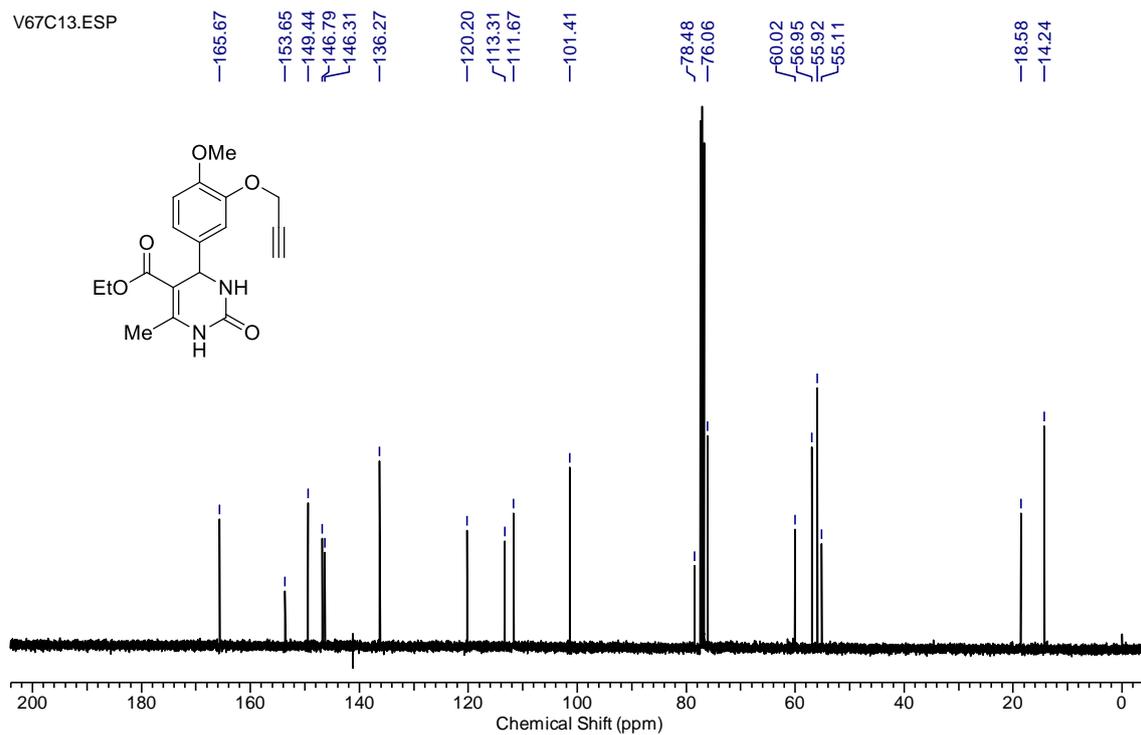


Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65d**).

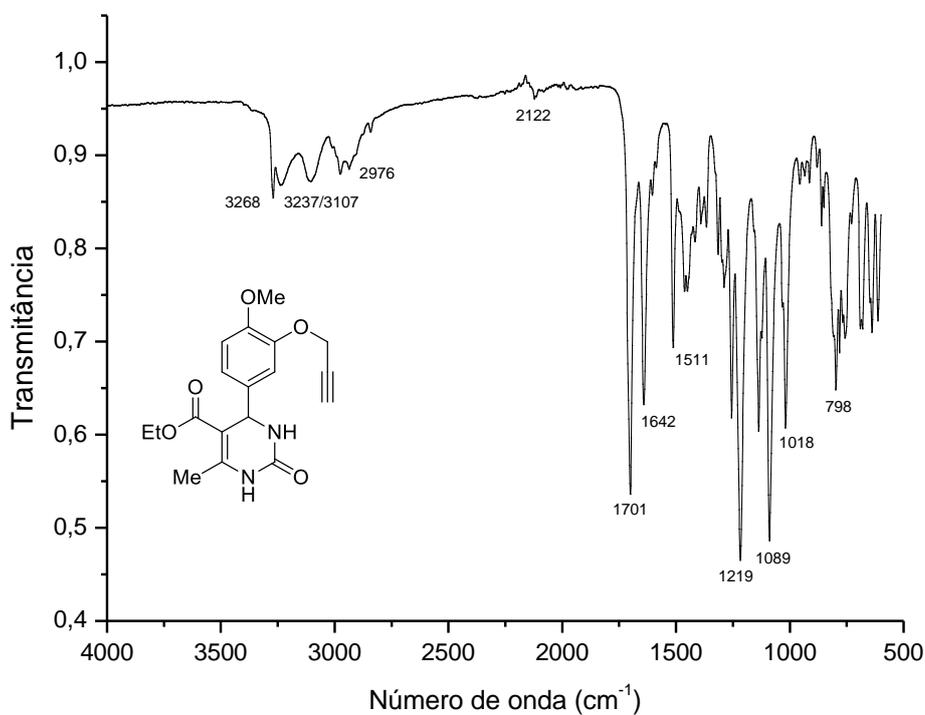


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65e**).

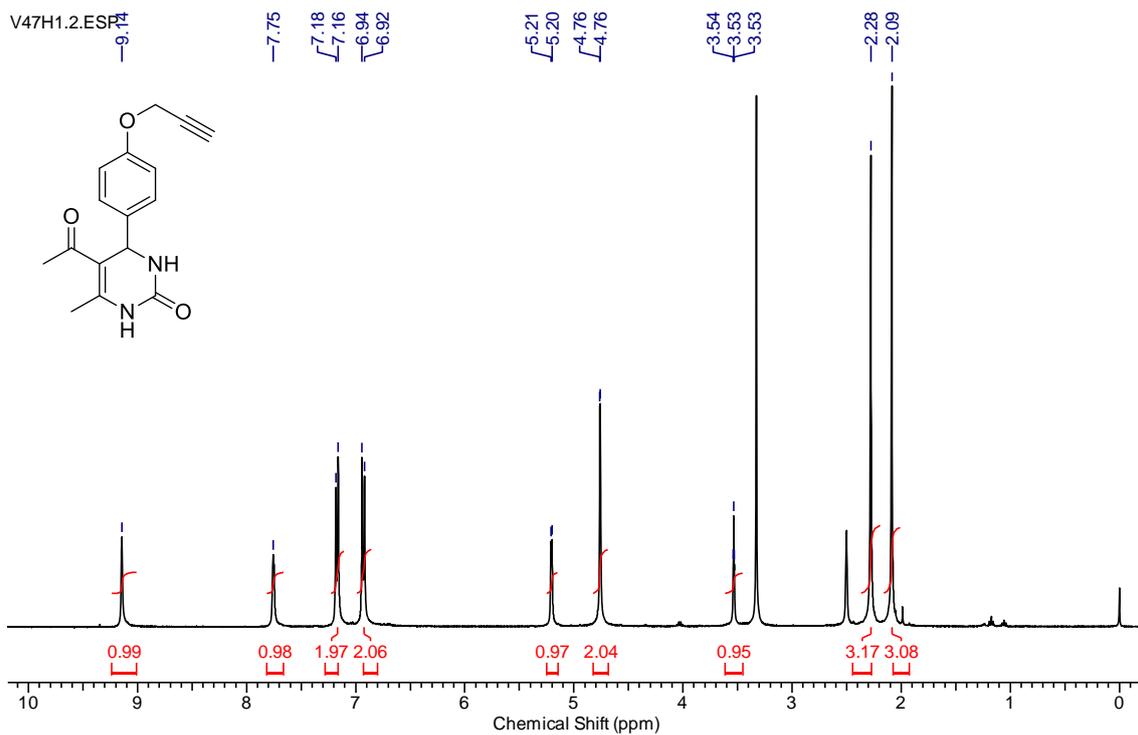
V67C13.ESP



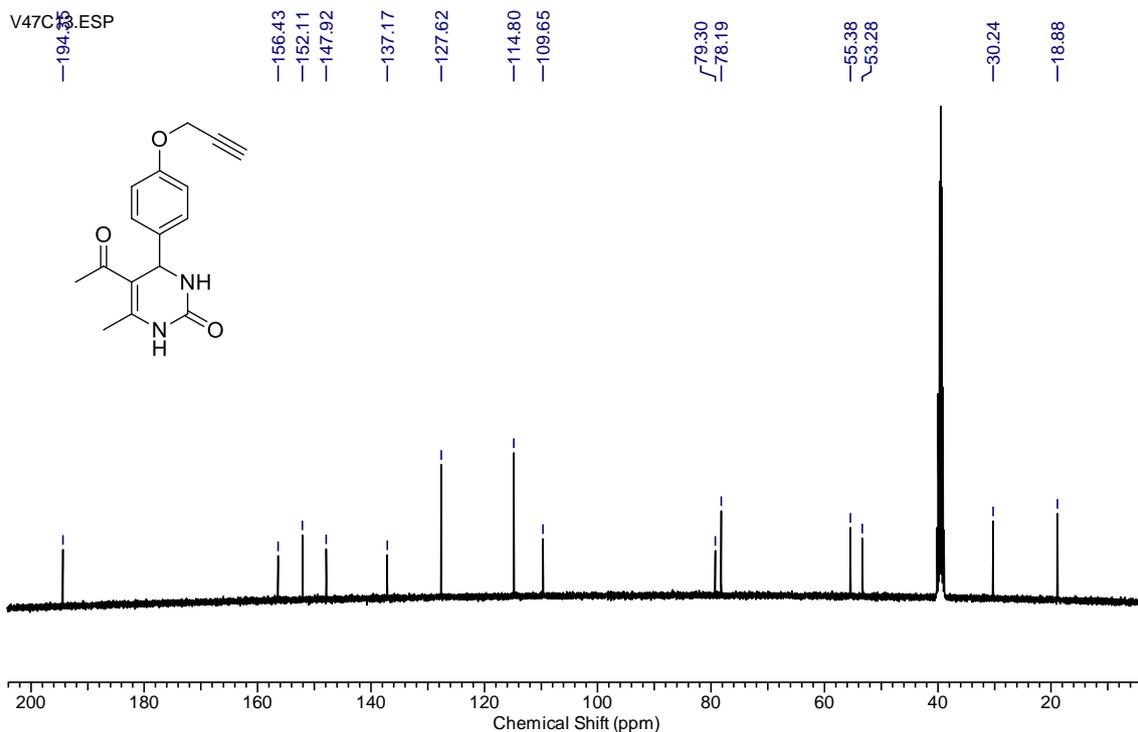
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65e**).



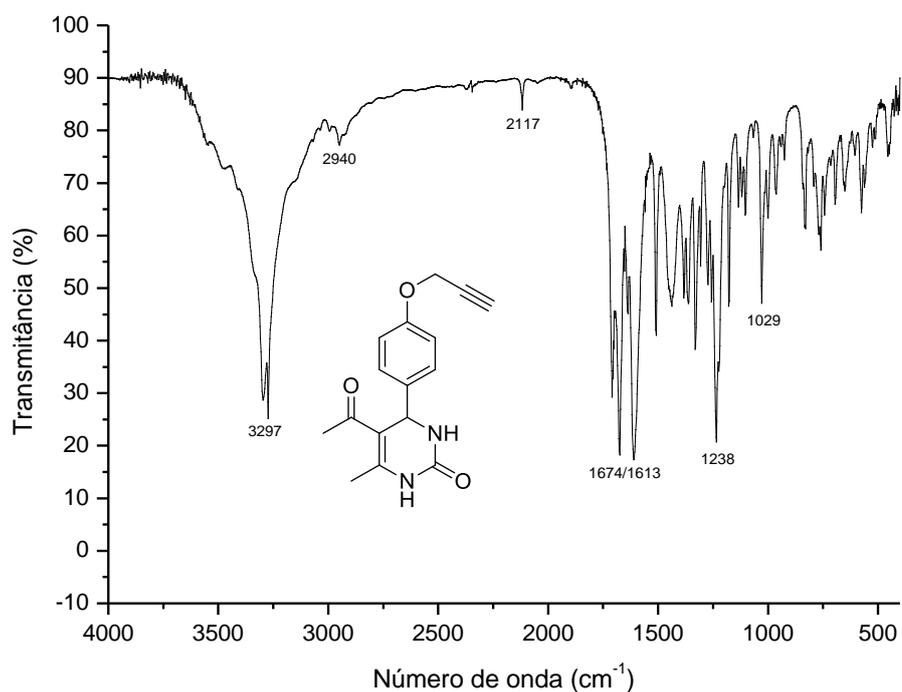
Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**65e**).



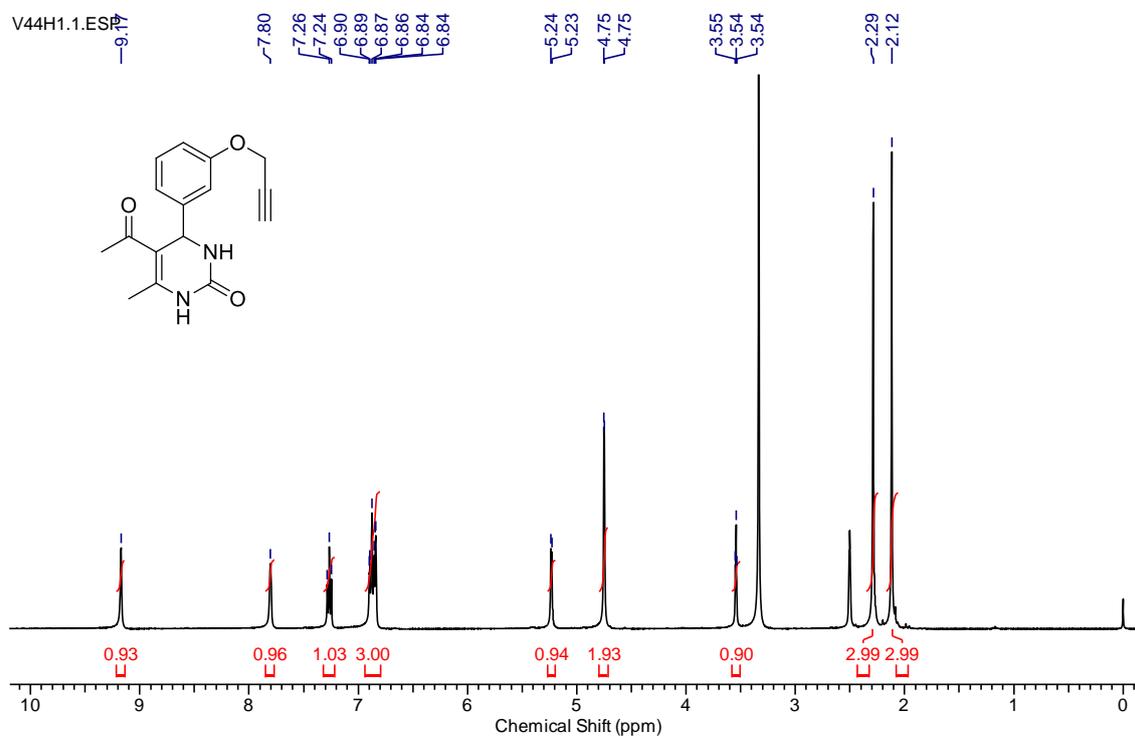
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66a**).



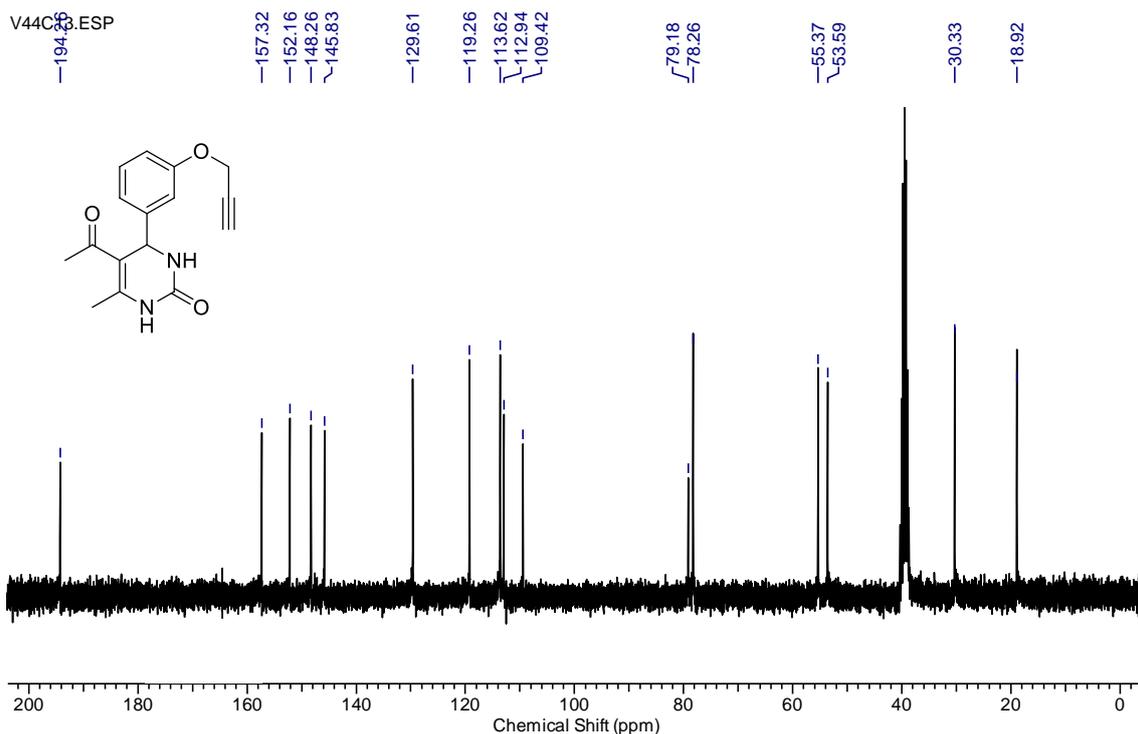
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66a**).



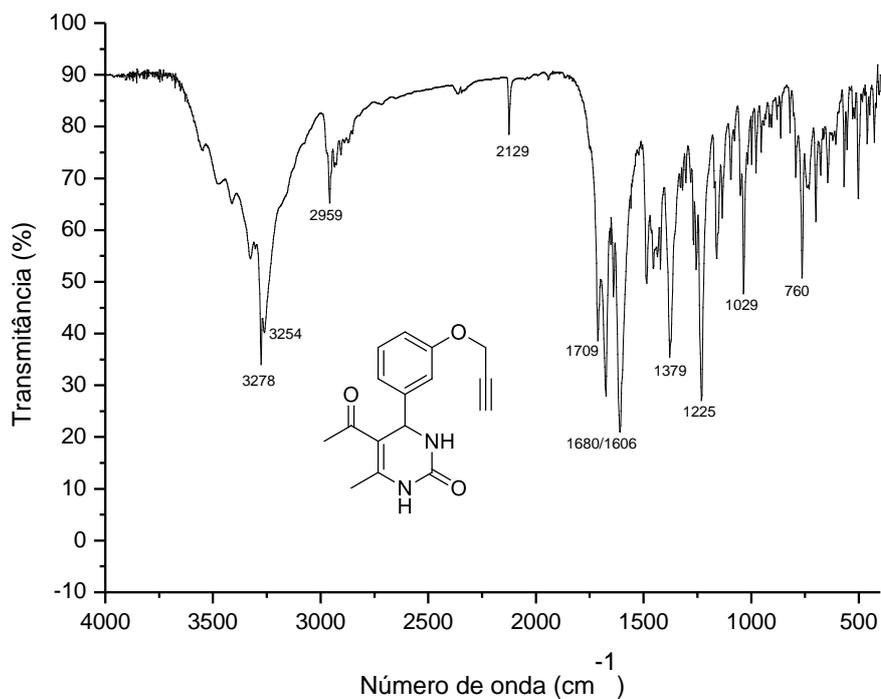
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 5-acetil-6-metil-4-(4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66a**).



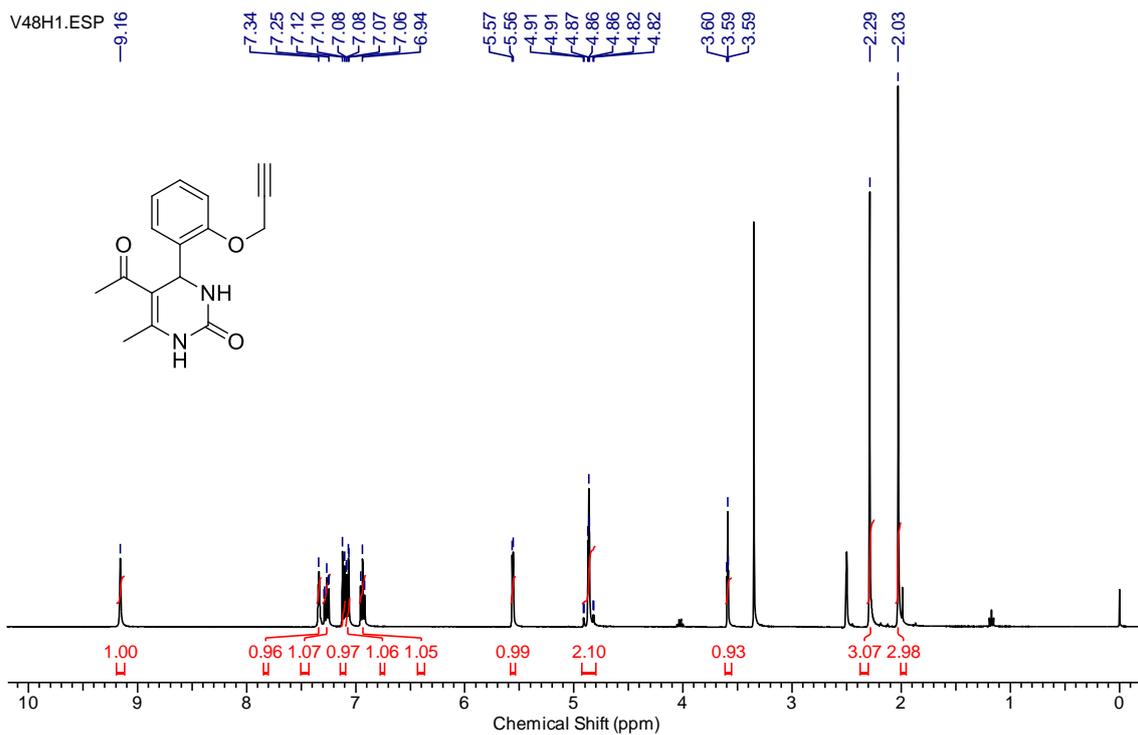
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66b**).



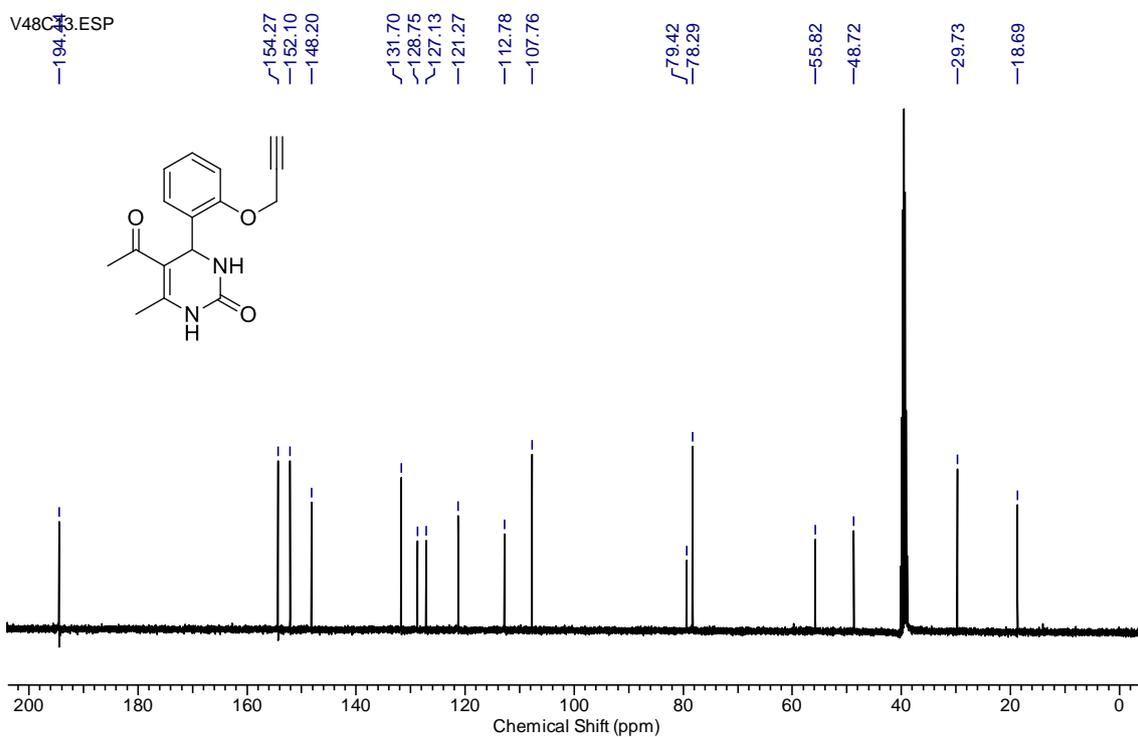
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66b**).



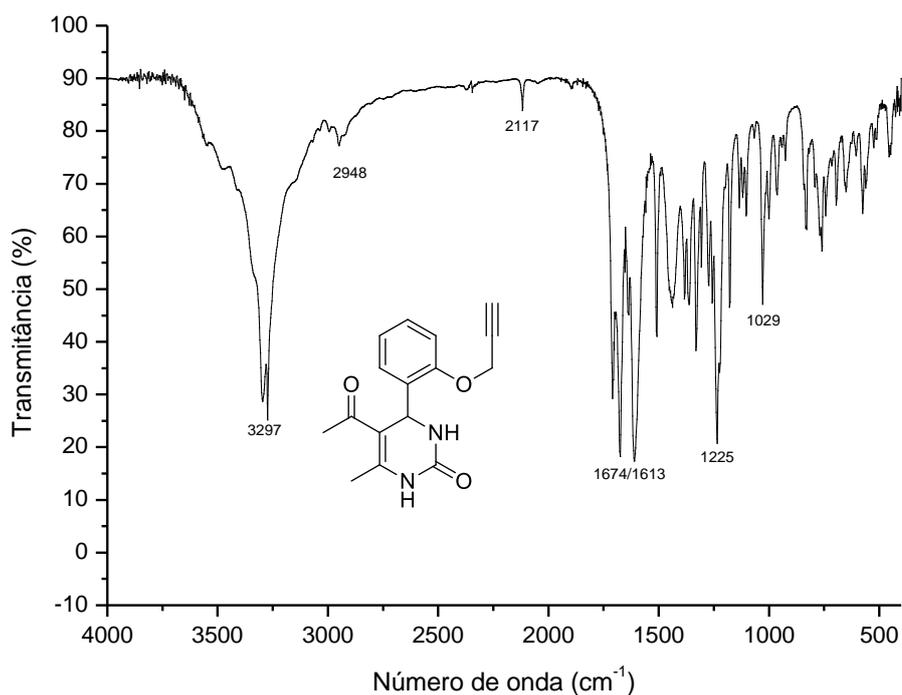
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 5-acetil-6-metil-4-(3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66b**).



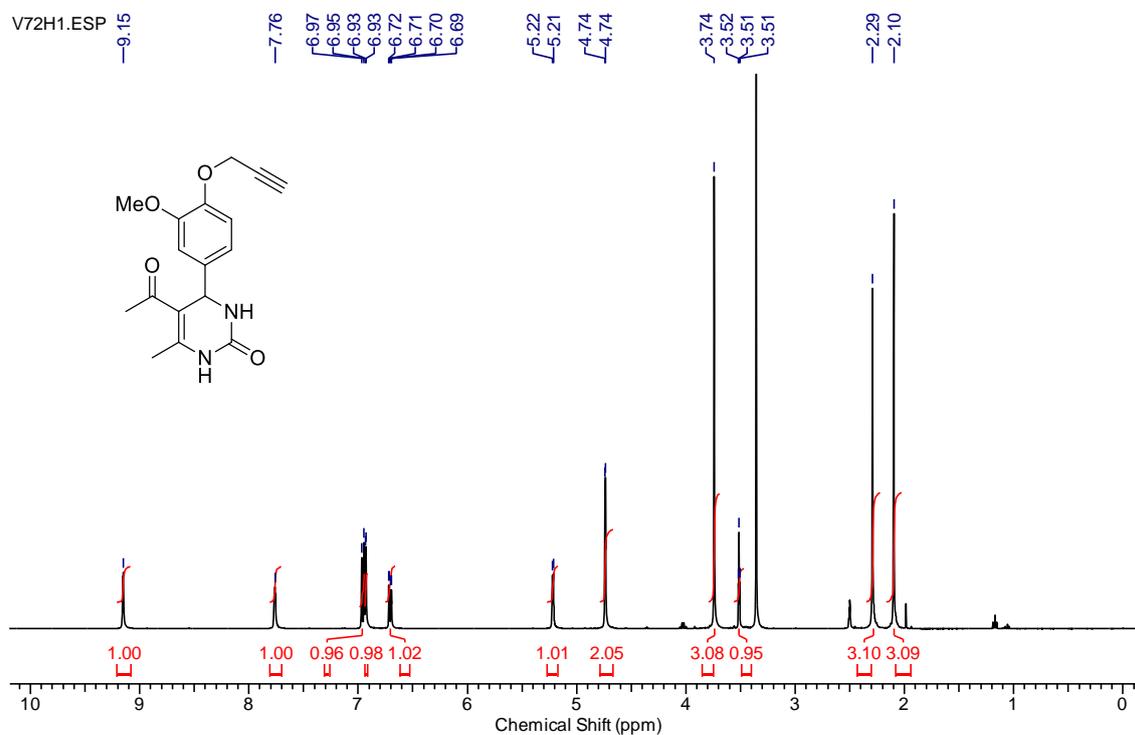
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(2-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66c**).



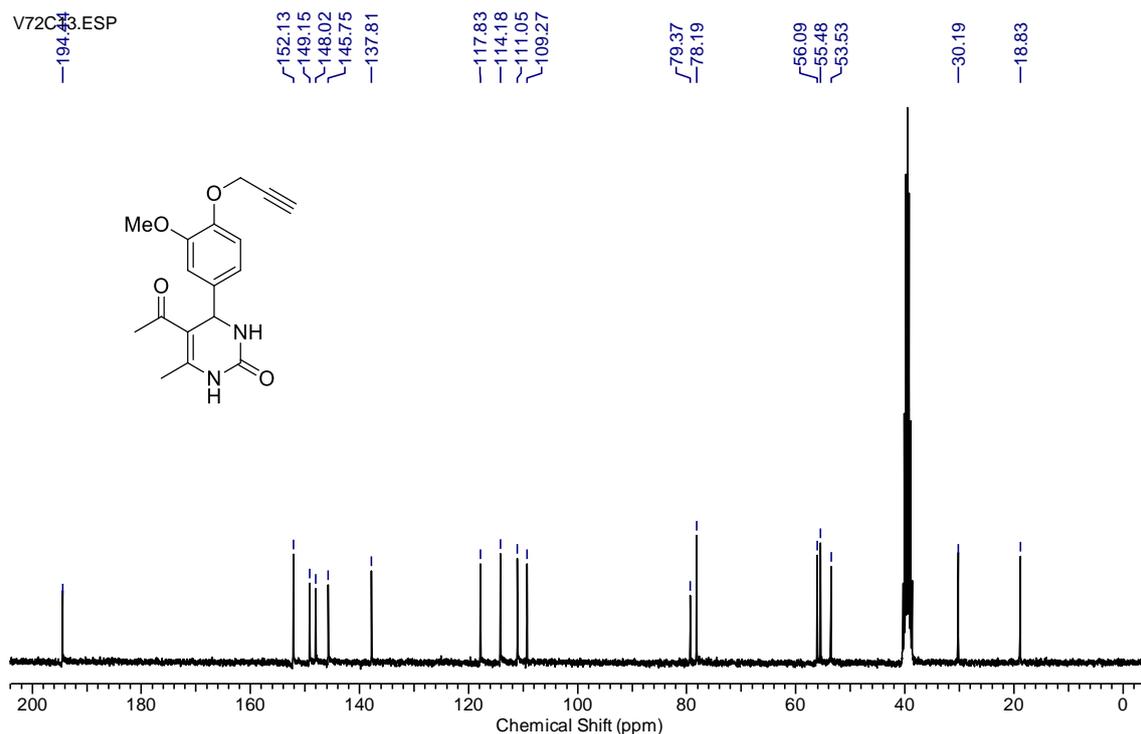
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(2-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66c**).



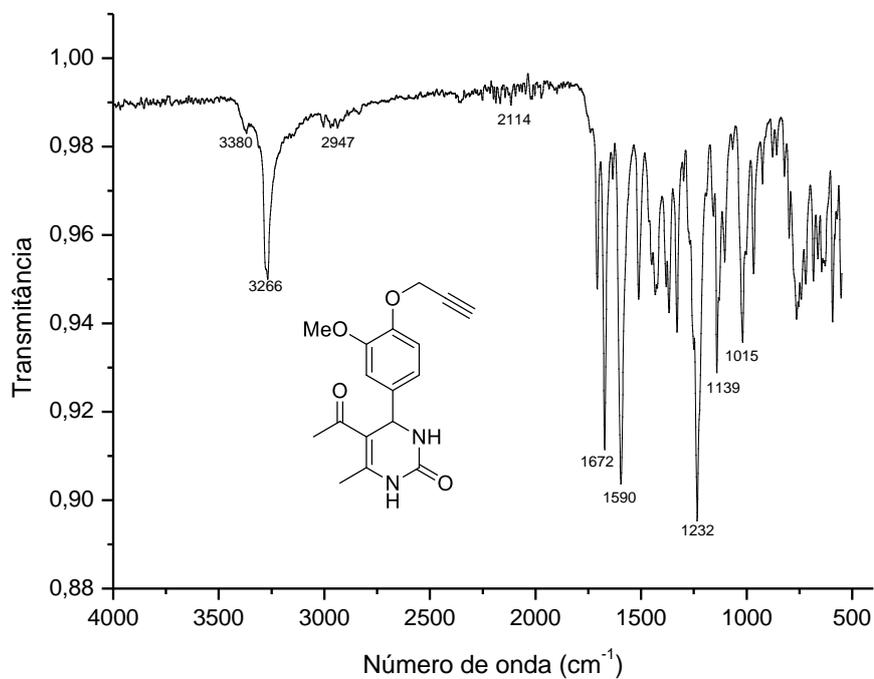
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 5-acetil-6-metil-4-(2-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66c**).



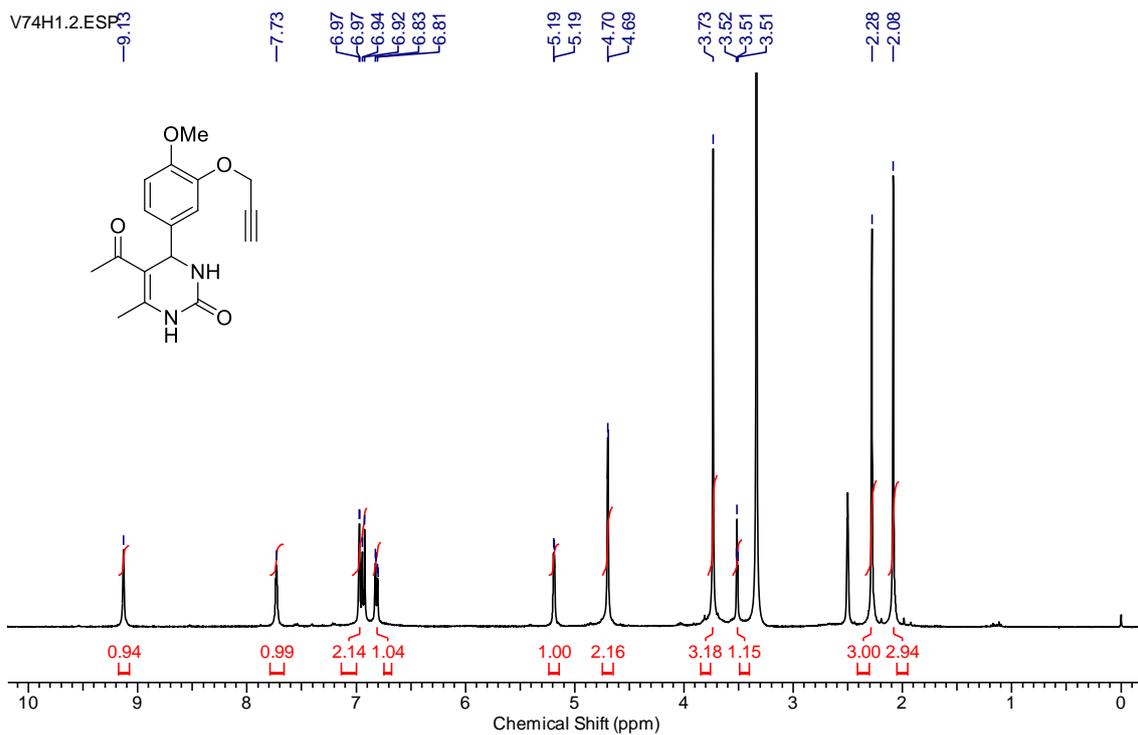
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66d**).



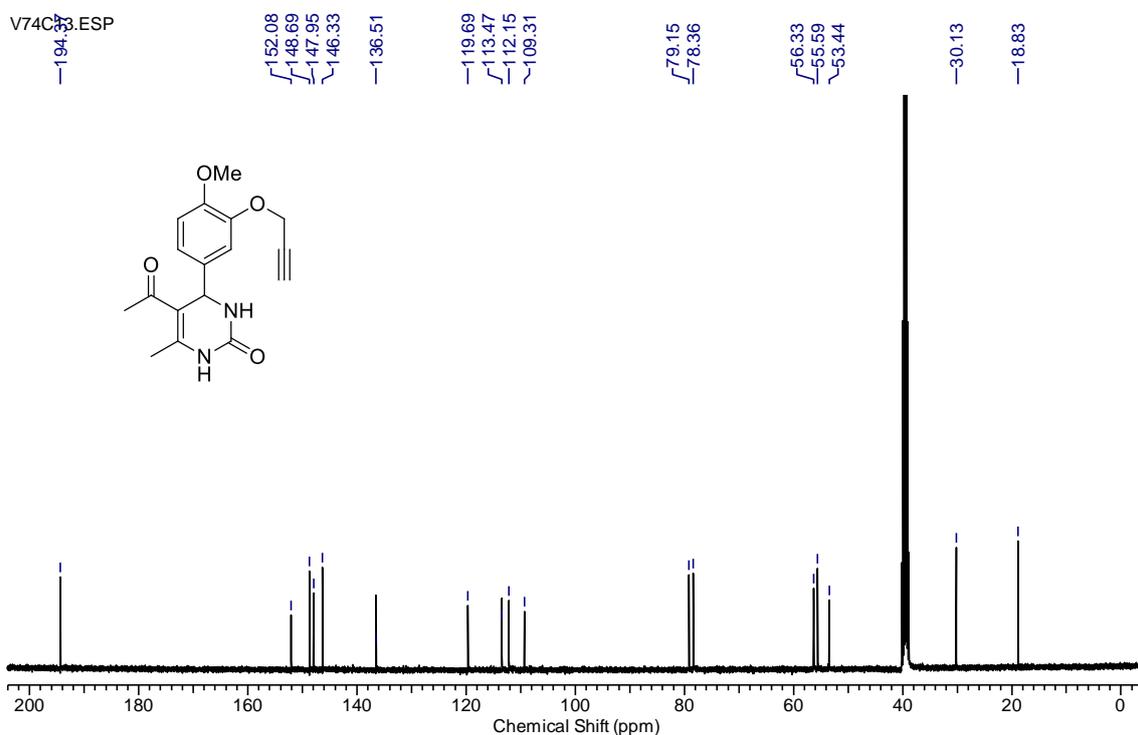
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66d**).



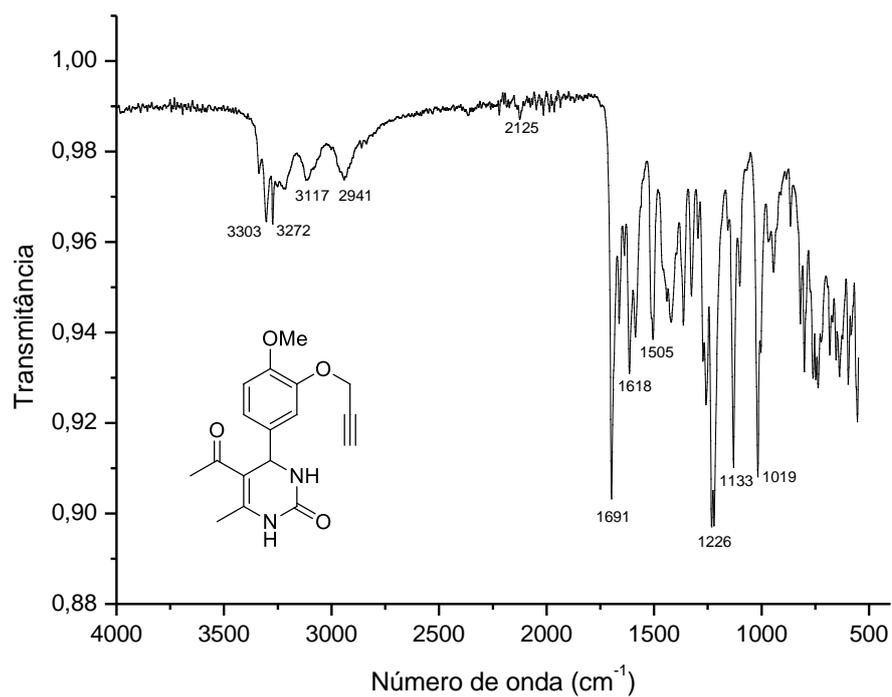
Infravermelho (ATR) do composto 5-acetil-6-metil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66d**).



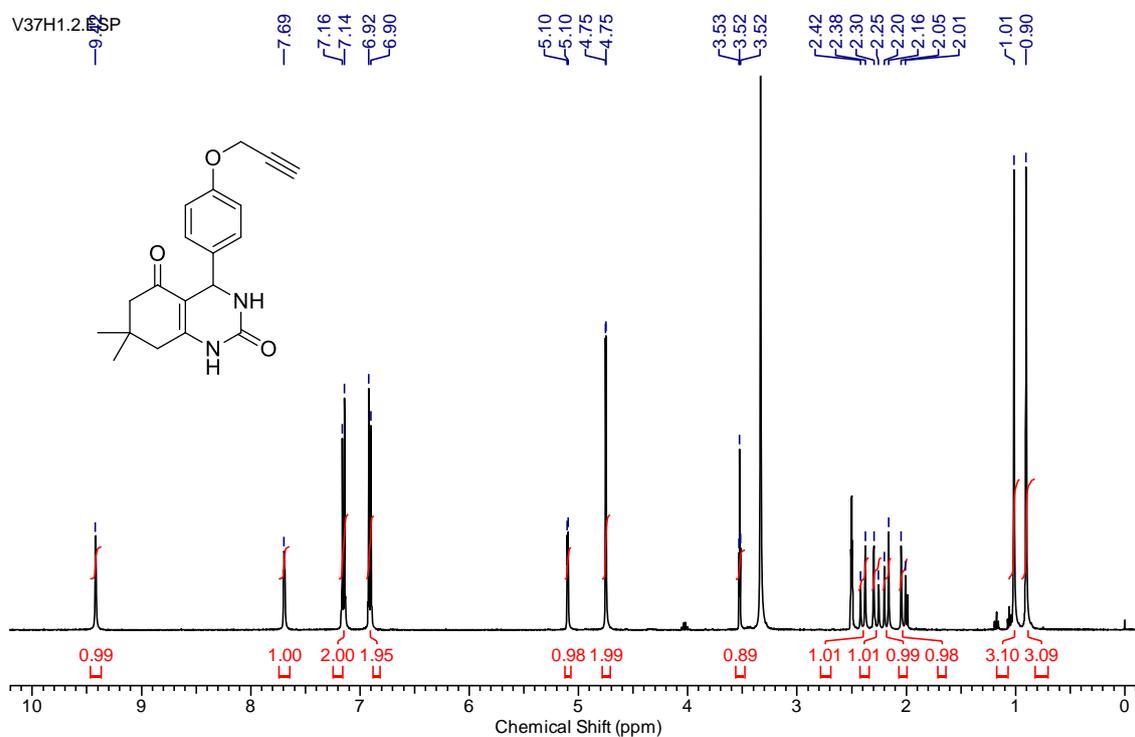
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66e**).



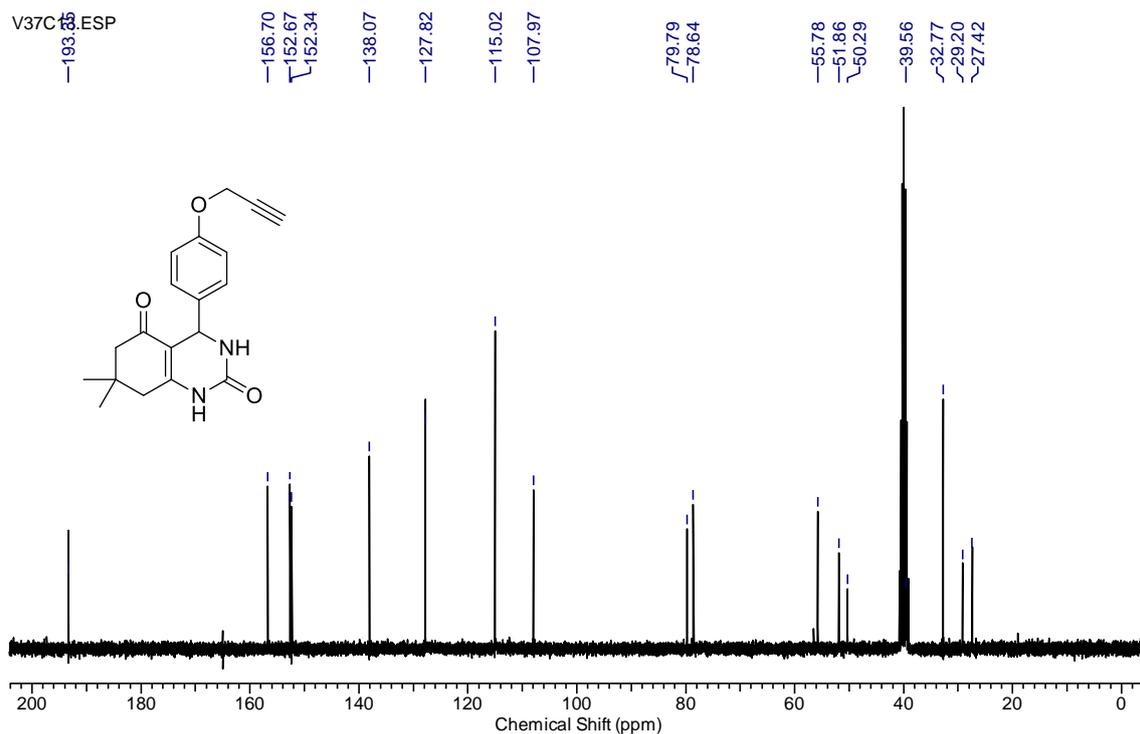
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66e**).



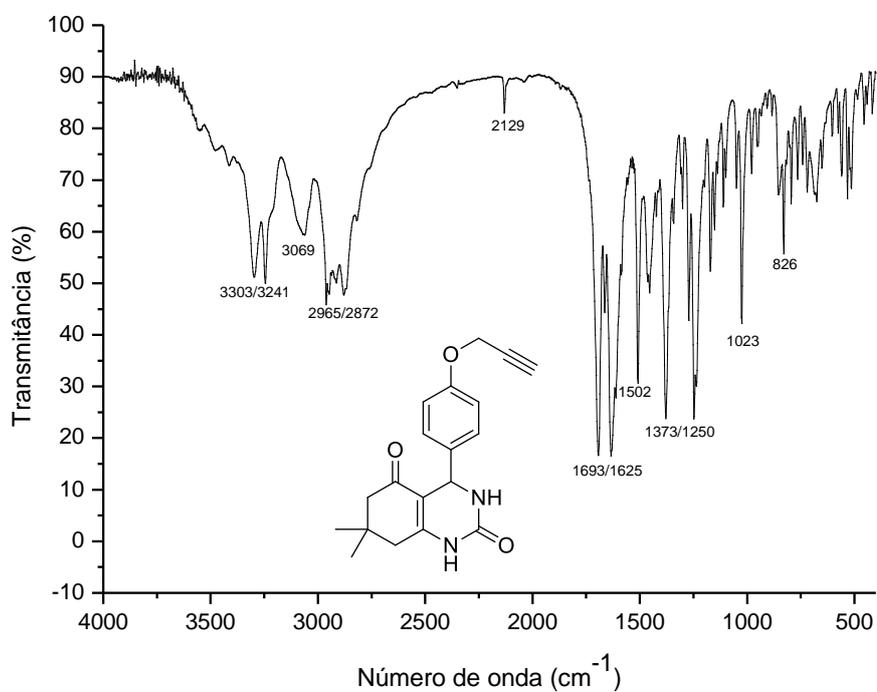
Infravermelho (ATR) do composto 5-acetil-6-metil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**66e**).



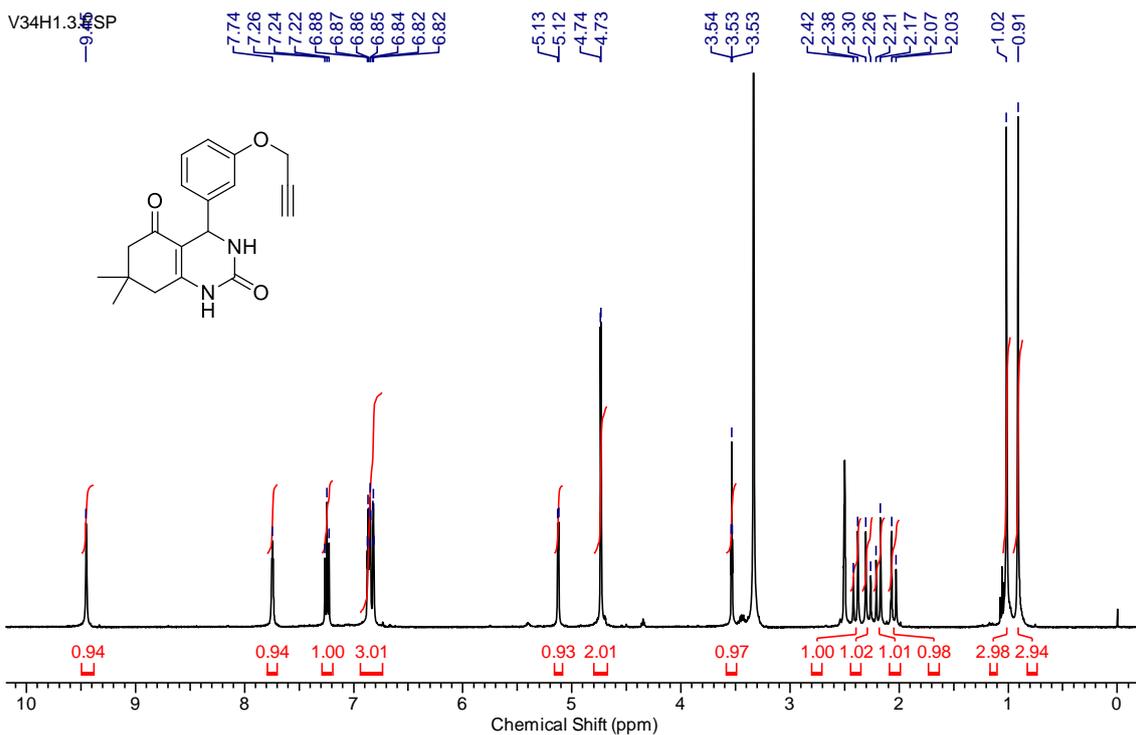
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(4-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67a**).



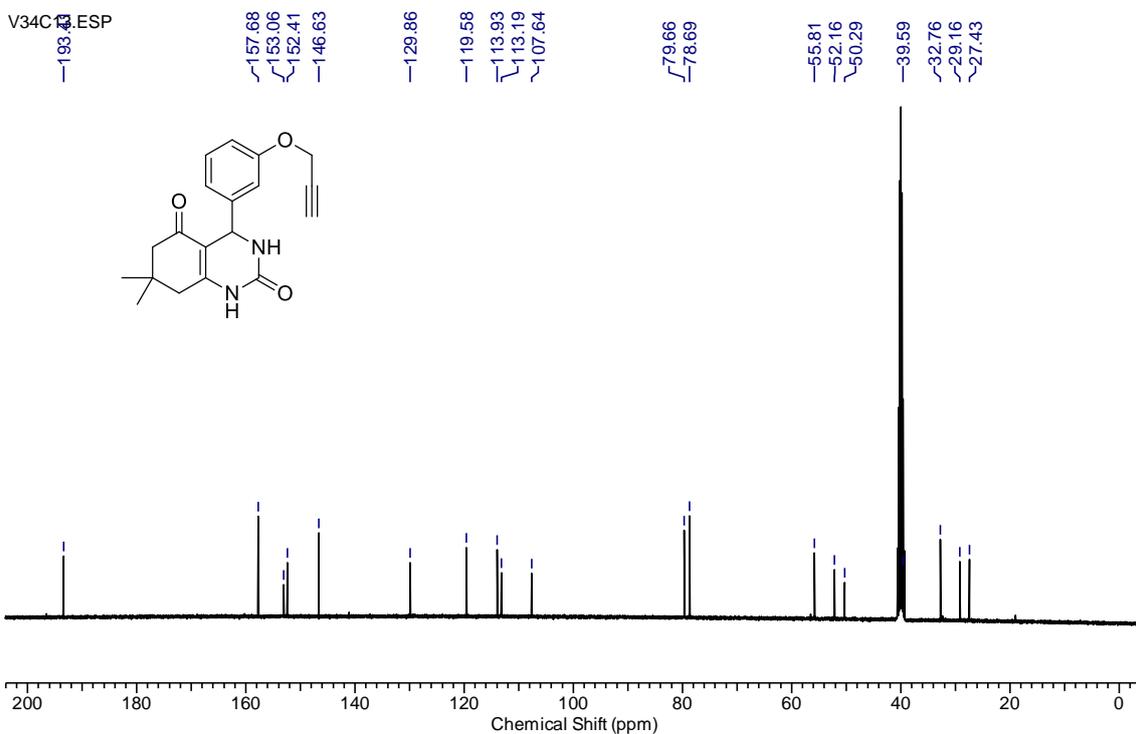
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(4-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67a**).



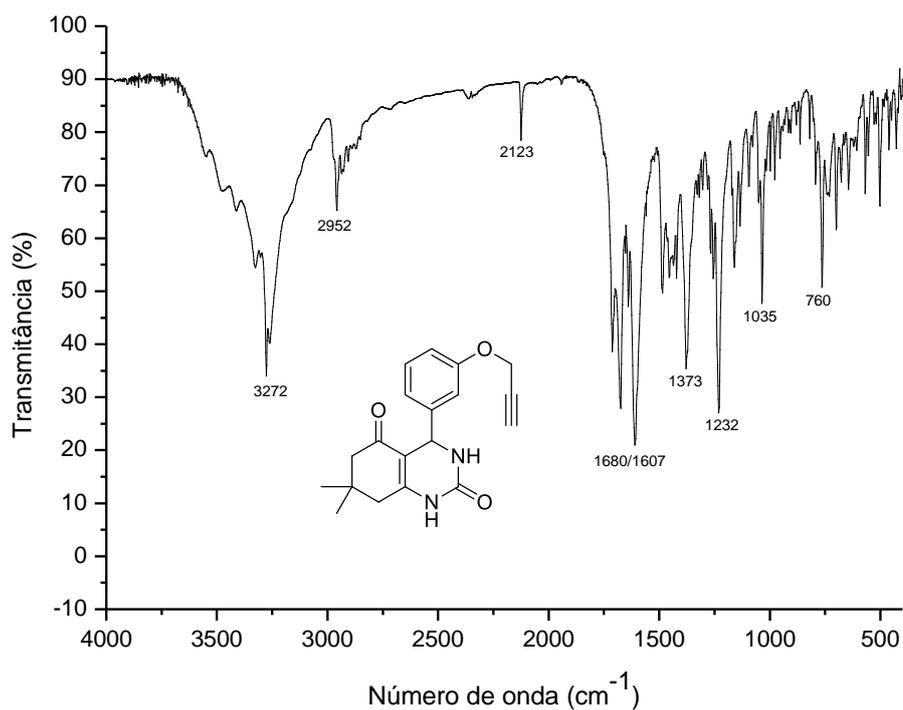
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 7,7-dimetil-4-(4-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67a**).



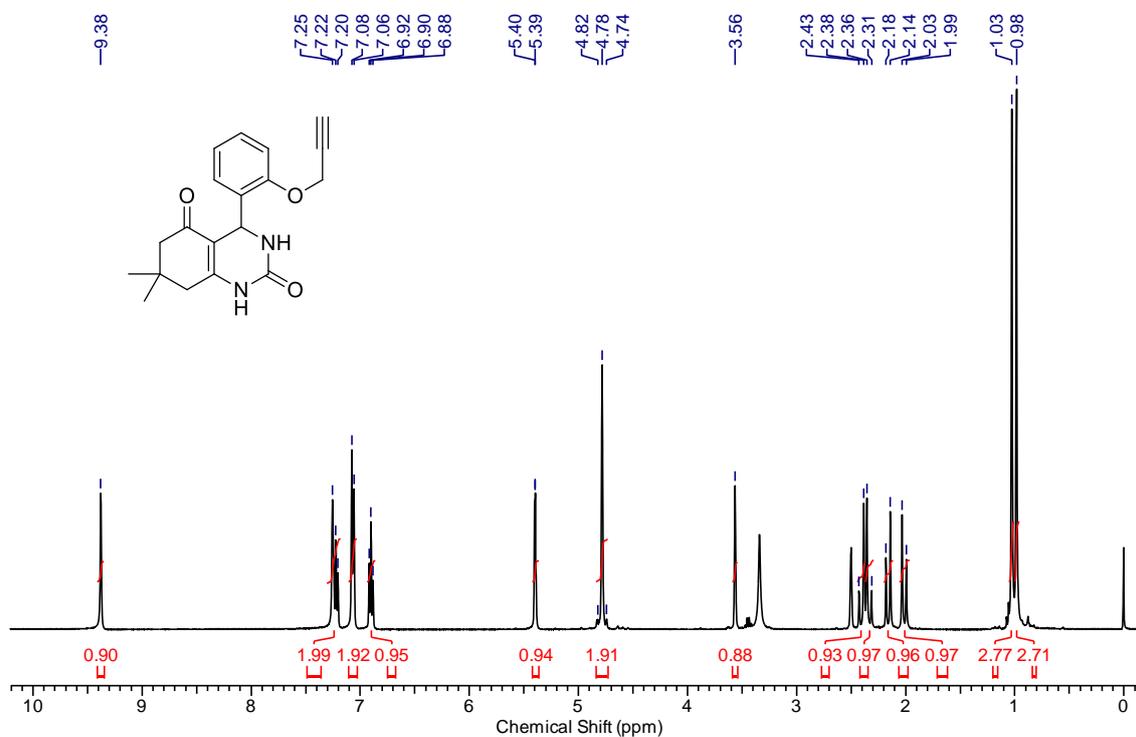
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(3-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67b**).



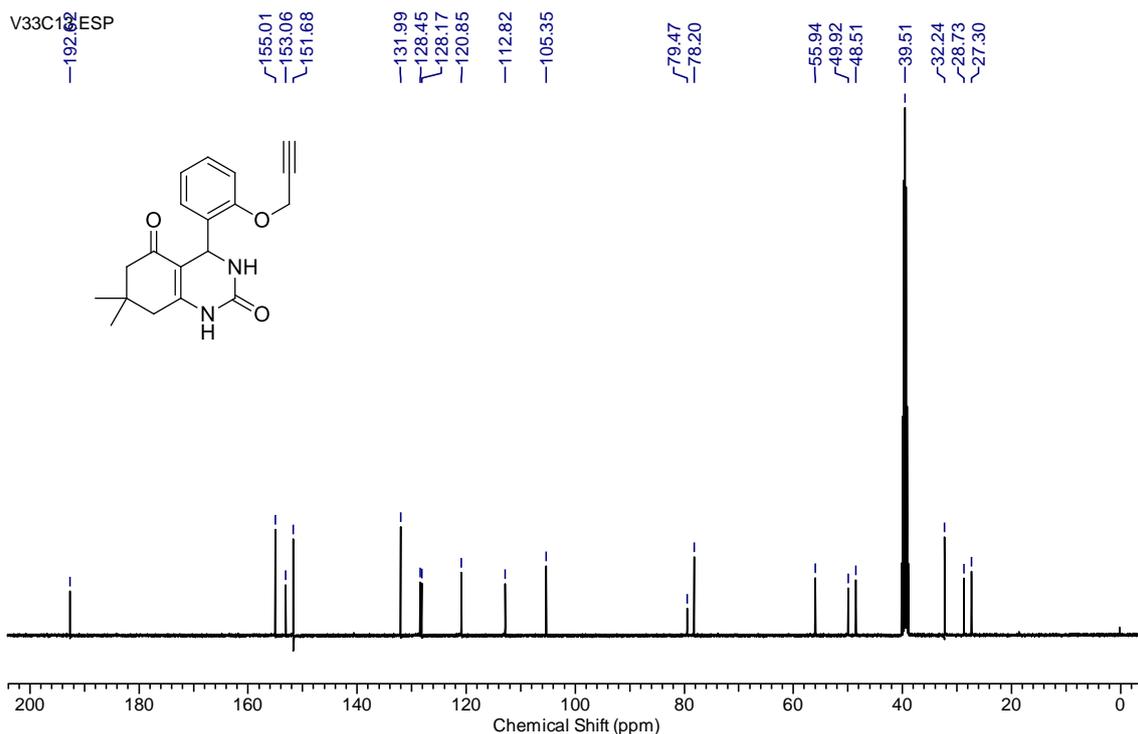
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(3-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67b**).



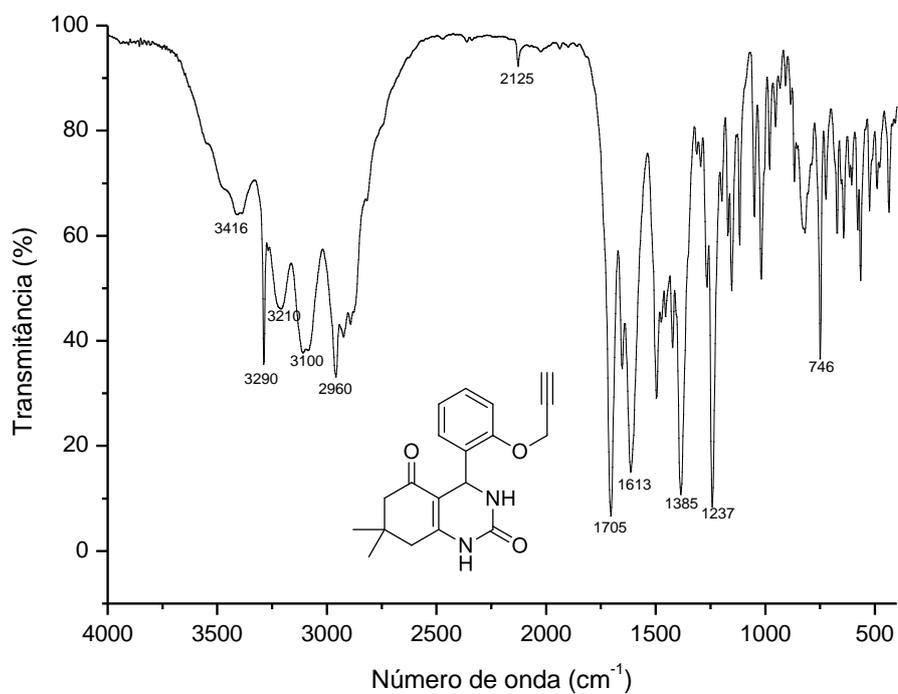
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 7,7-dimetil-4-(3-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67b**).



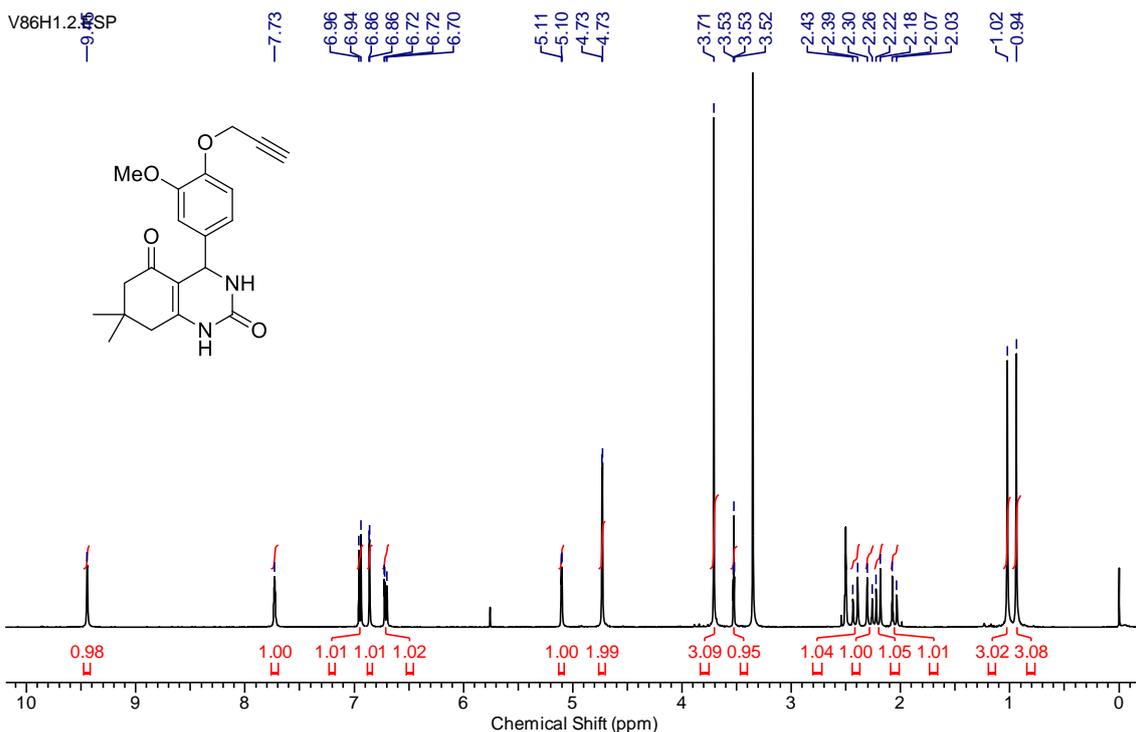
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(2-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67c**).



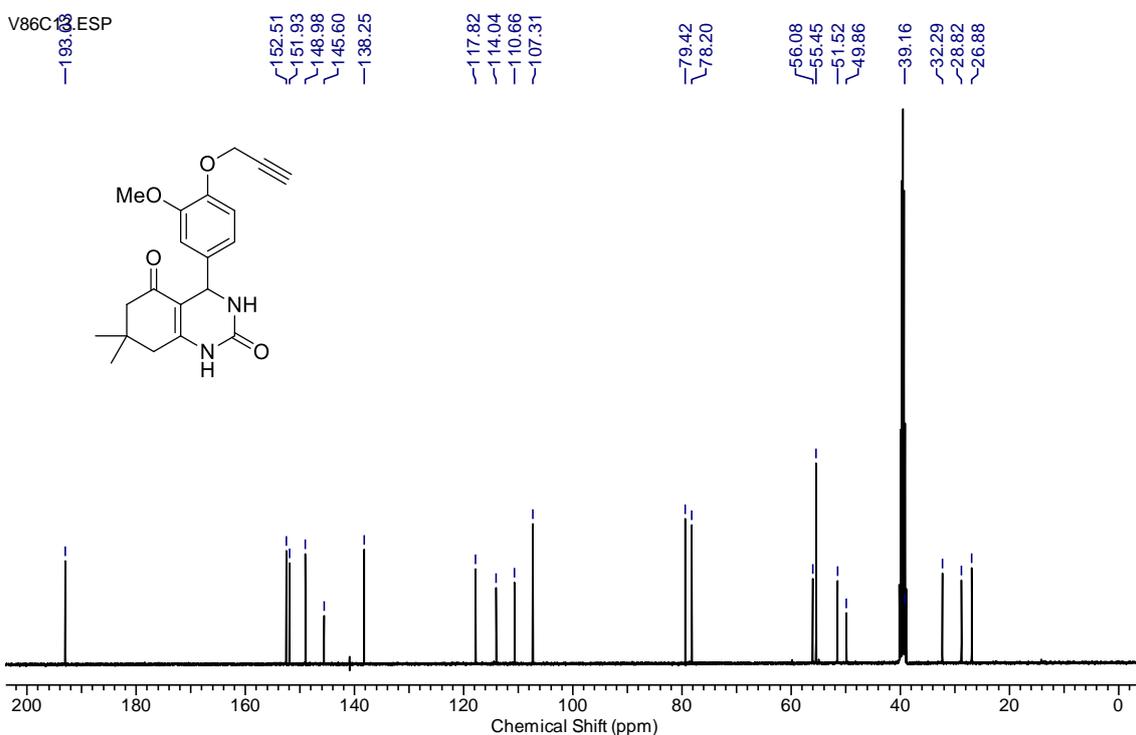
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(2-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67c**).



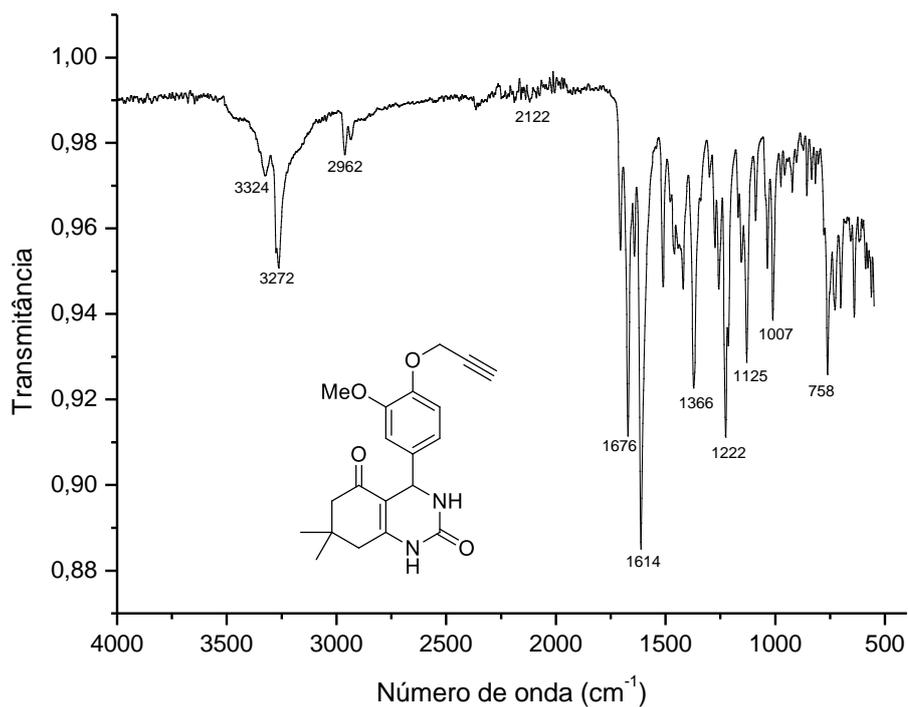
Infravermelho (pastilha de KBr) do composto 7,7-dimetil-4-(2-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1H,3H)-diona (**67c**).



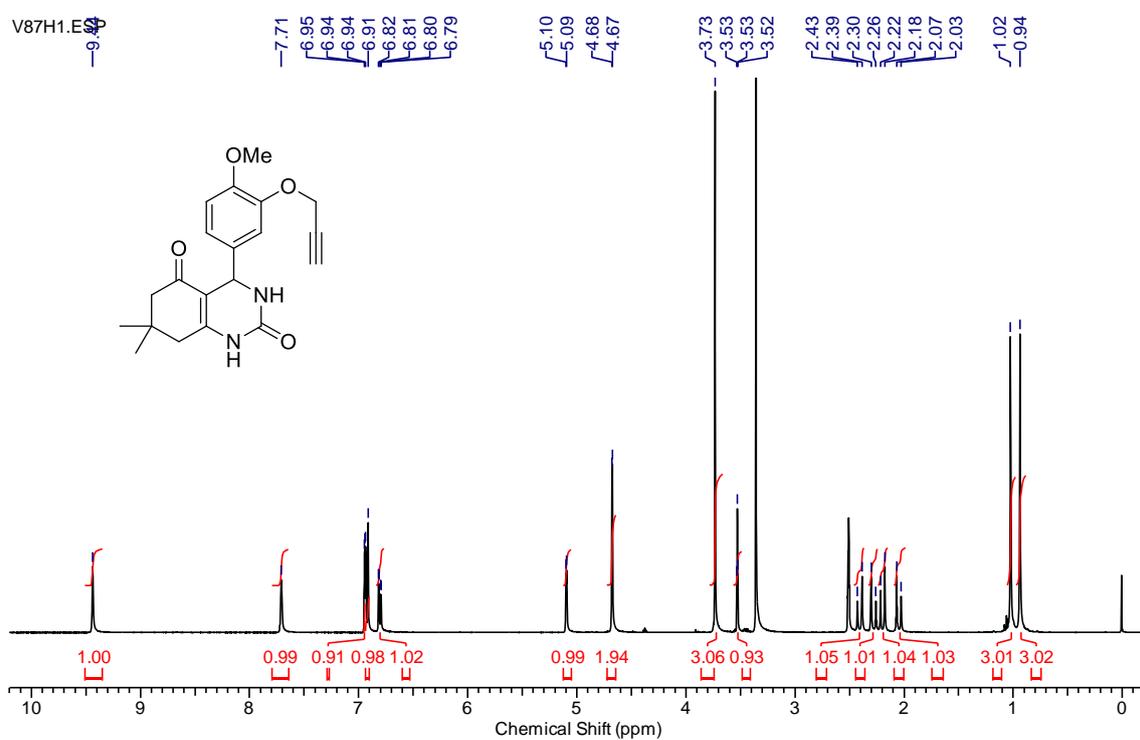
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**67d**).



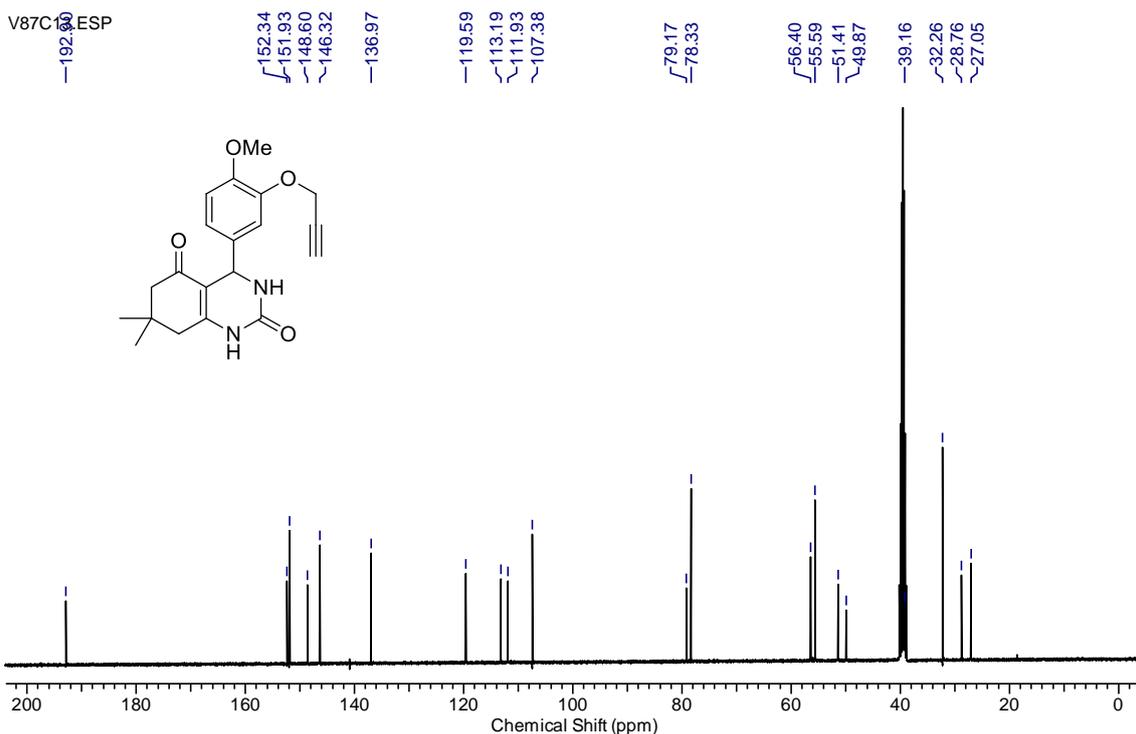
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**67d**).



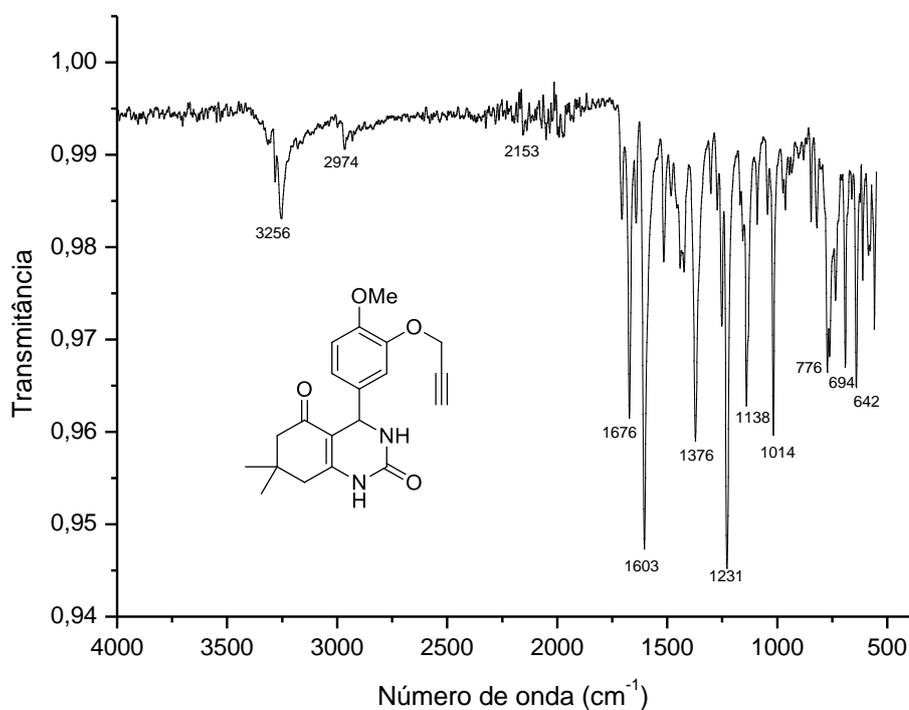
Infravermelho (ATR) do composto 7,7-dimetil-4-(3-metoxi-4-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**67d**).



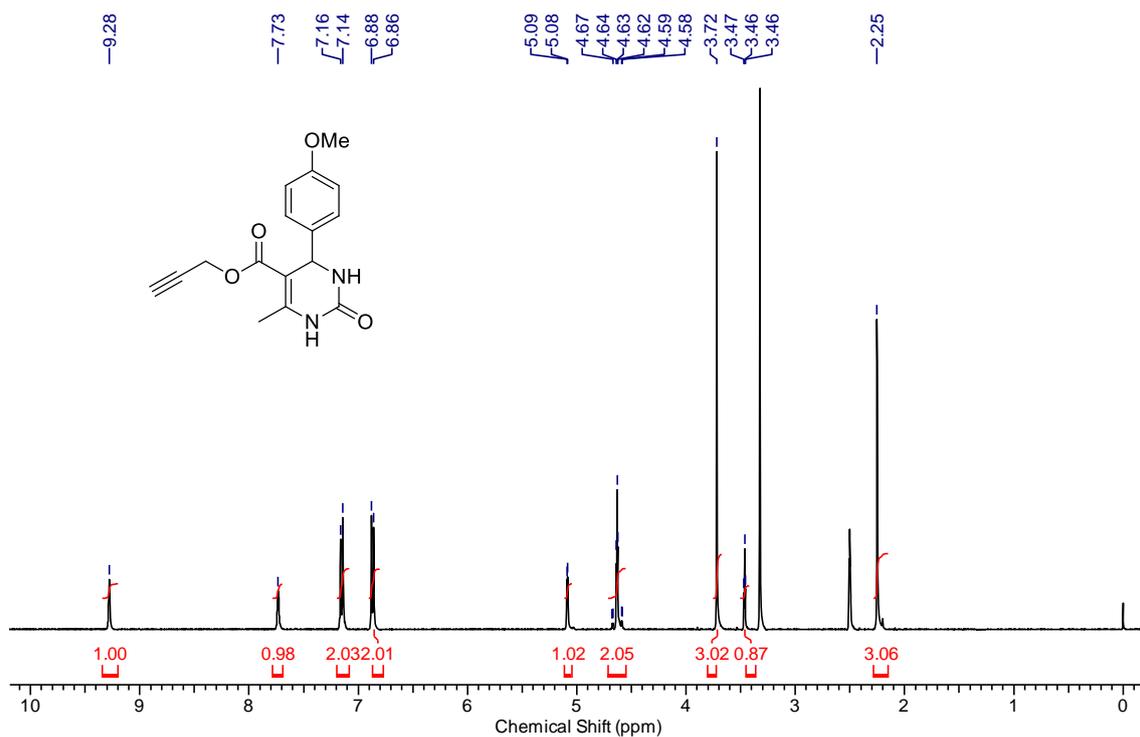
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**67e**).



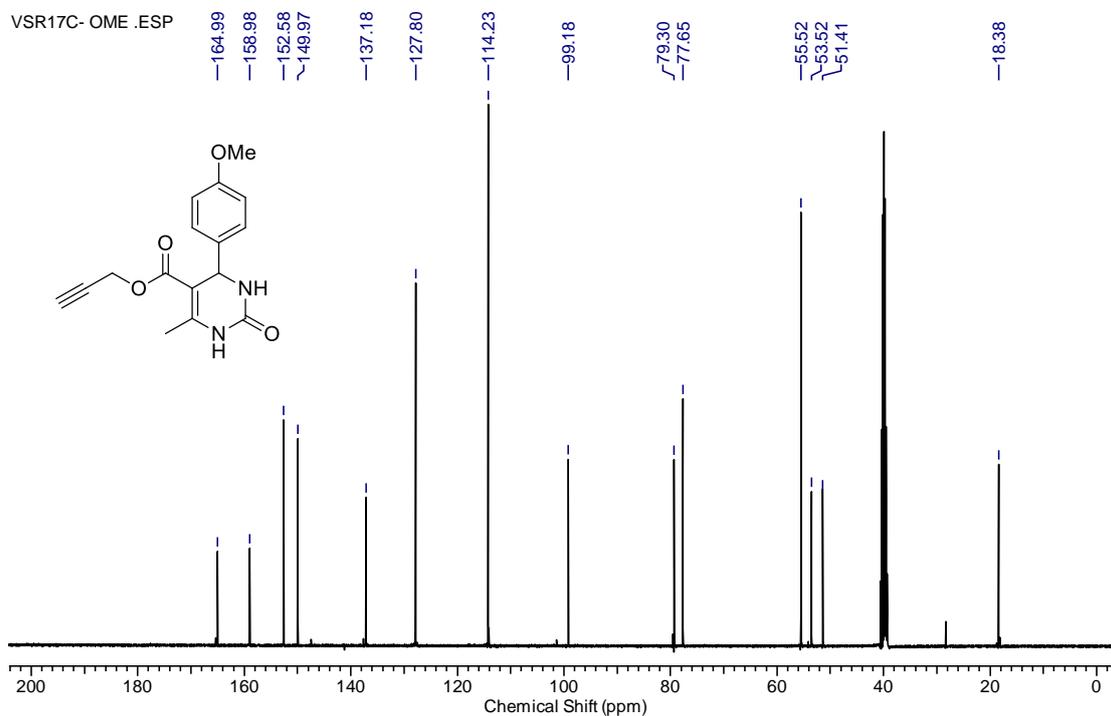
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**67e**).



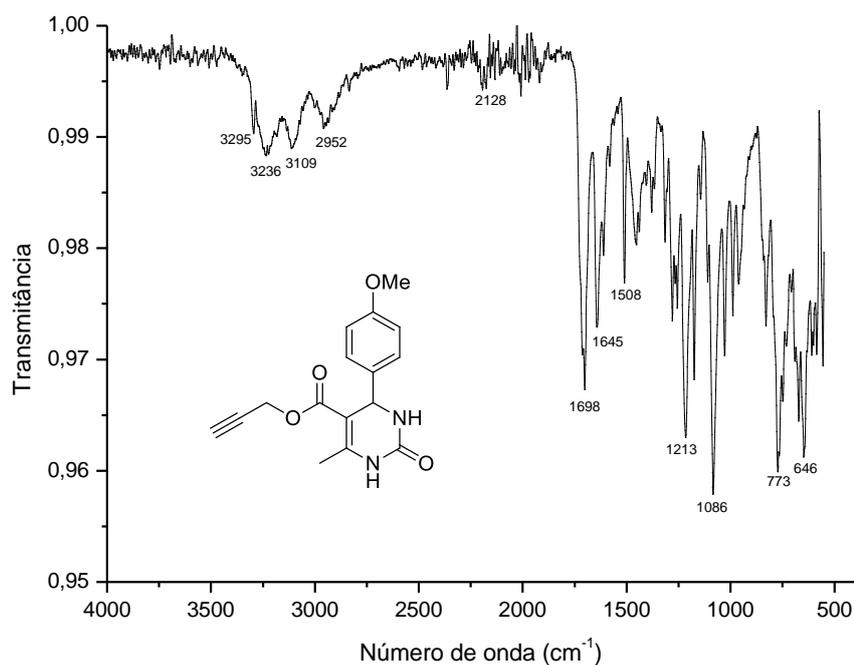
Infravermelho (ATR) do composto 7,7-dimetil-4-(4-metoxi-3-propargiloxifenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**67e**).



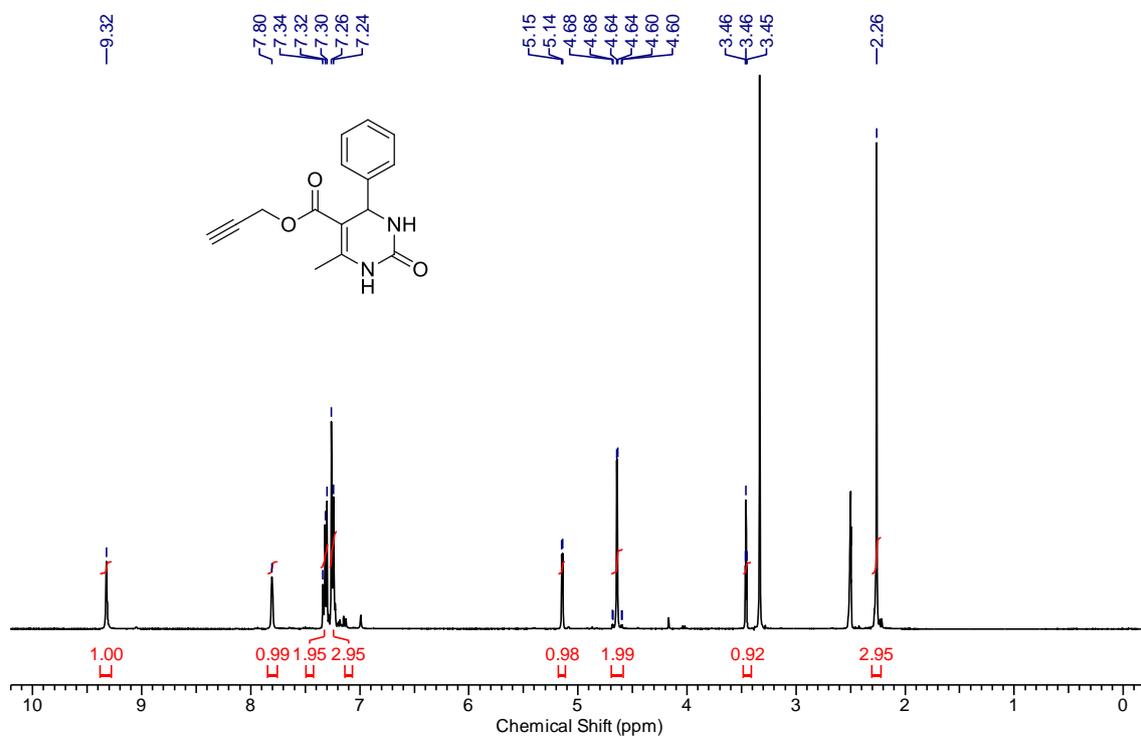
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto 5-propargiloxycarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72a**).



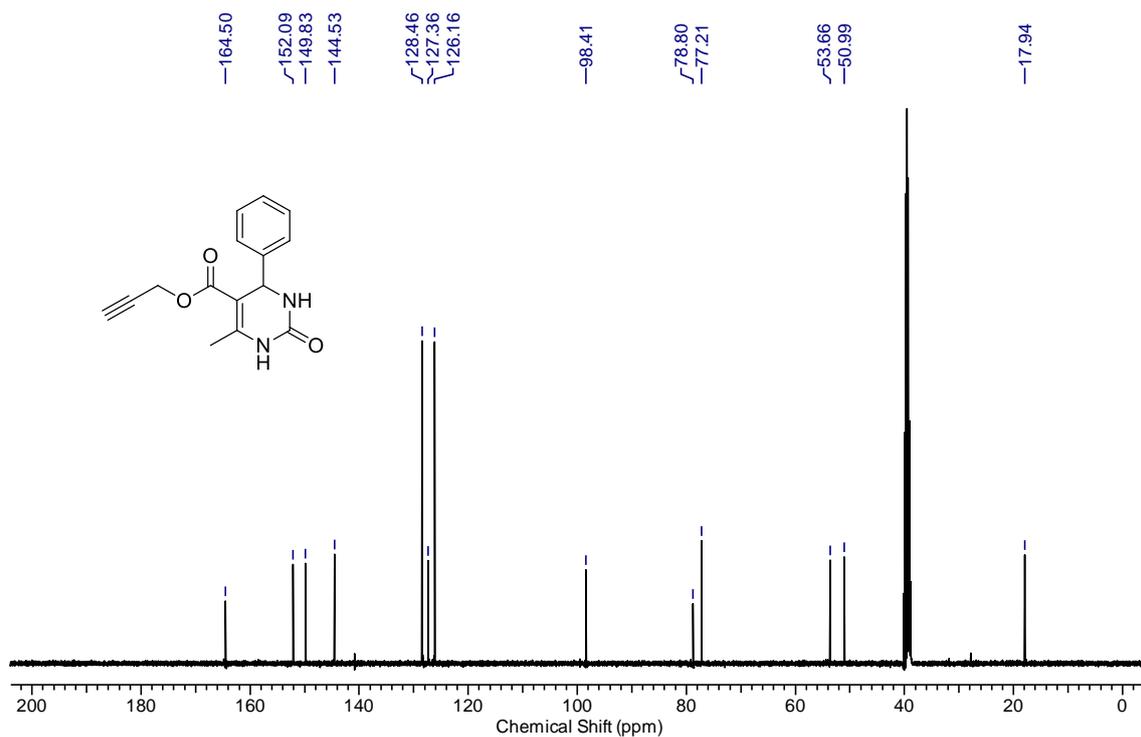
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO) do composto 5-propargiloxycarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72a**).



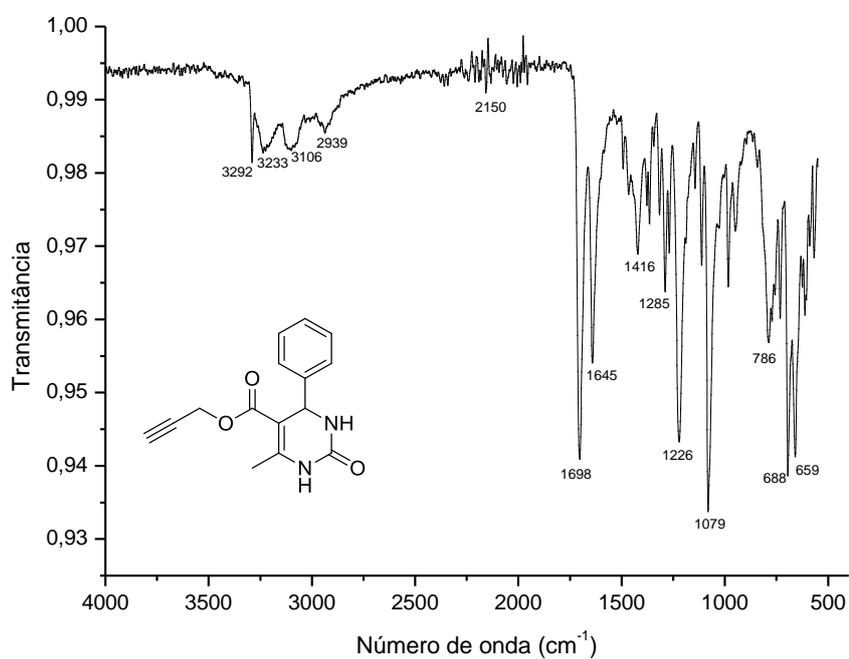
Infravermelho (ATR) do composto 5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72a**).



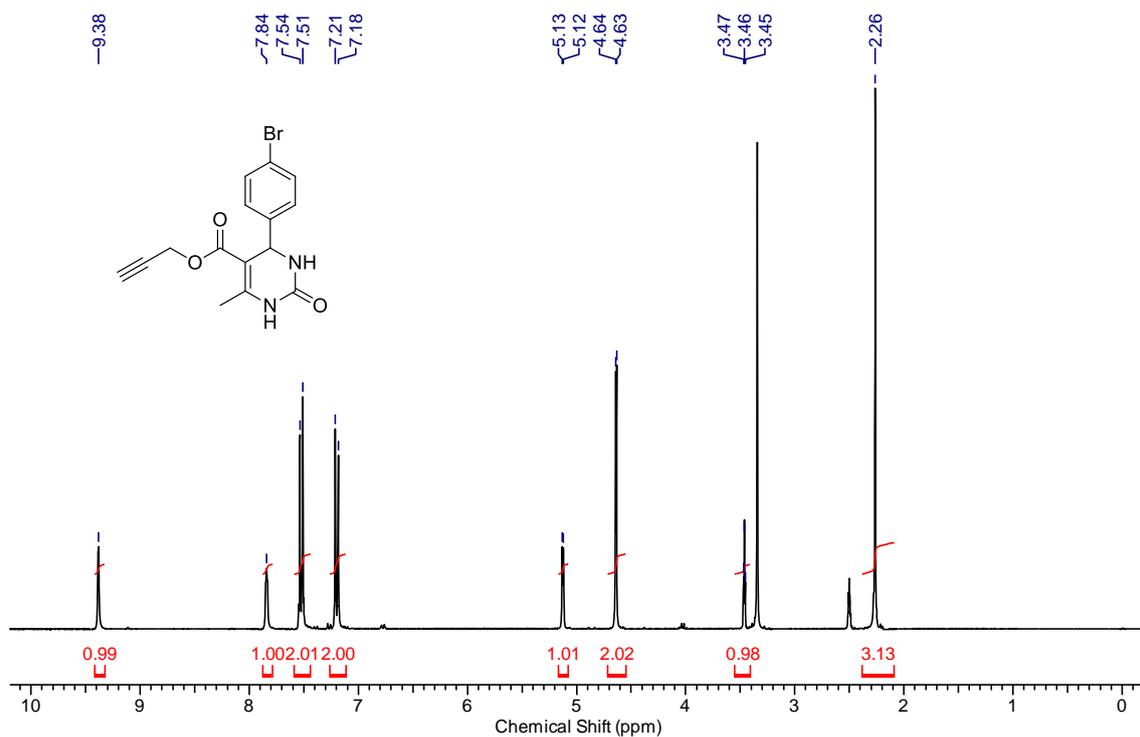
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72b**).



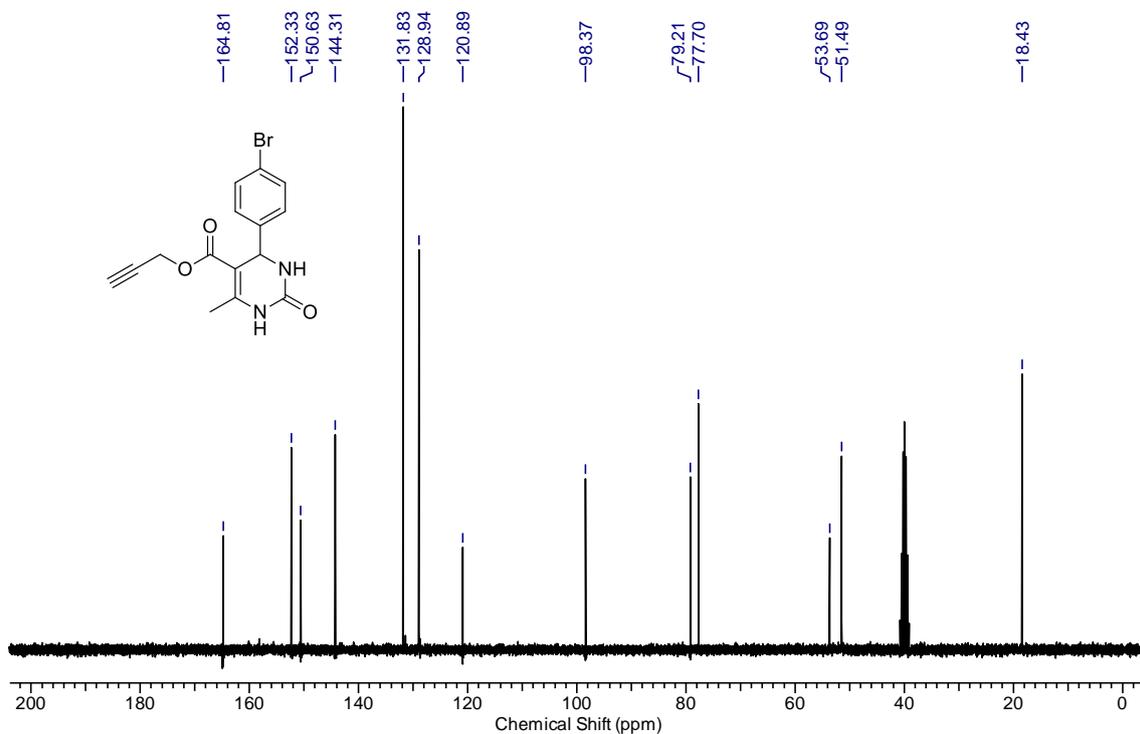
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-propargiloxycarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72b**).



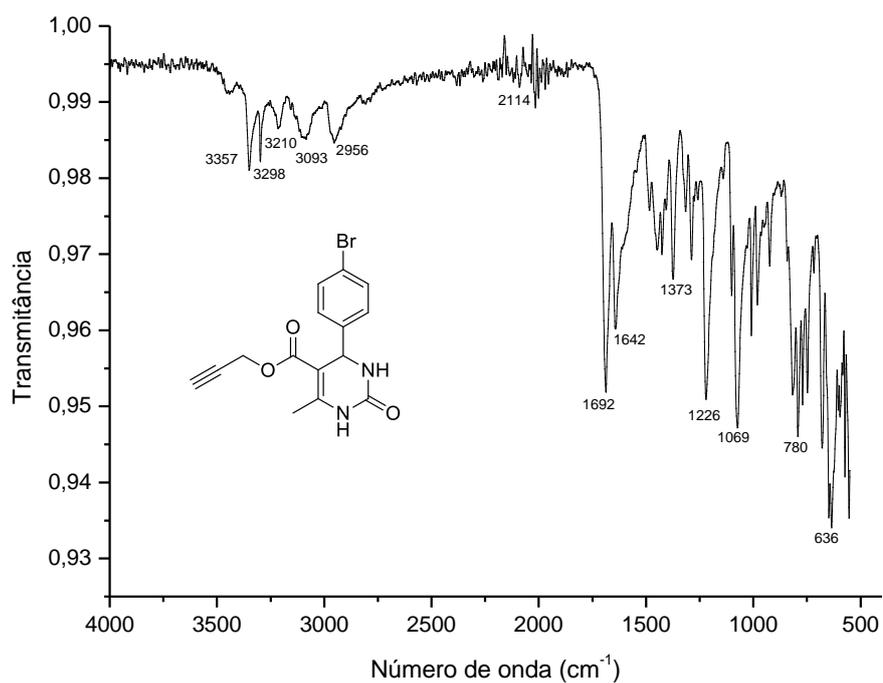
Infravermelho (ATR) do composto 5-propargiloxycarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72b**).



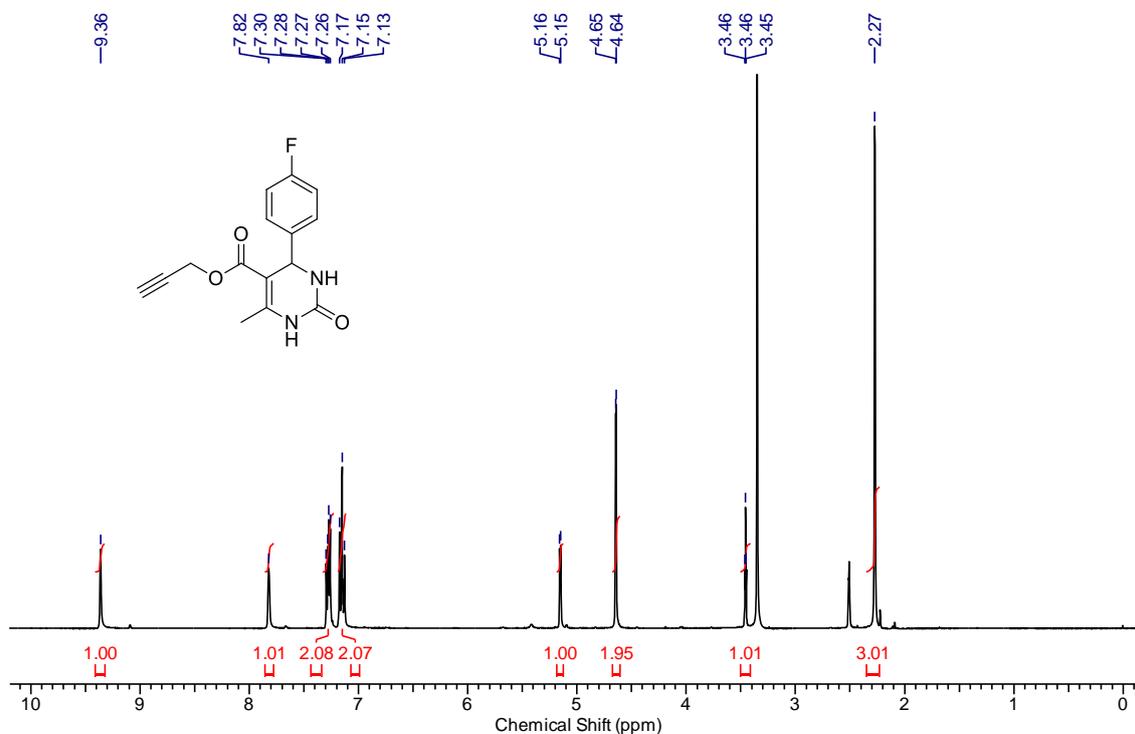
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) do composto 5-propargiloxycarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72c**).



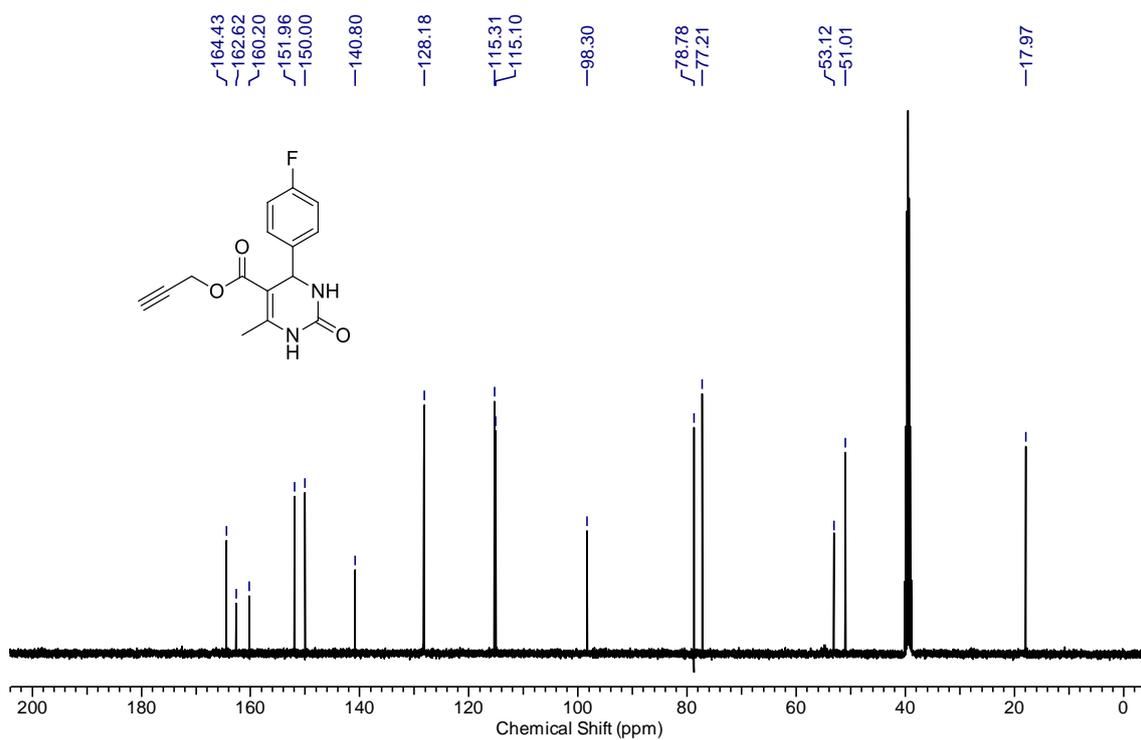
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) do composto 5-propargiloxycarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72c**).



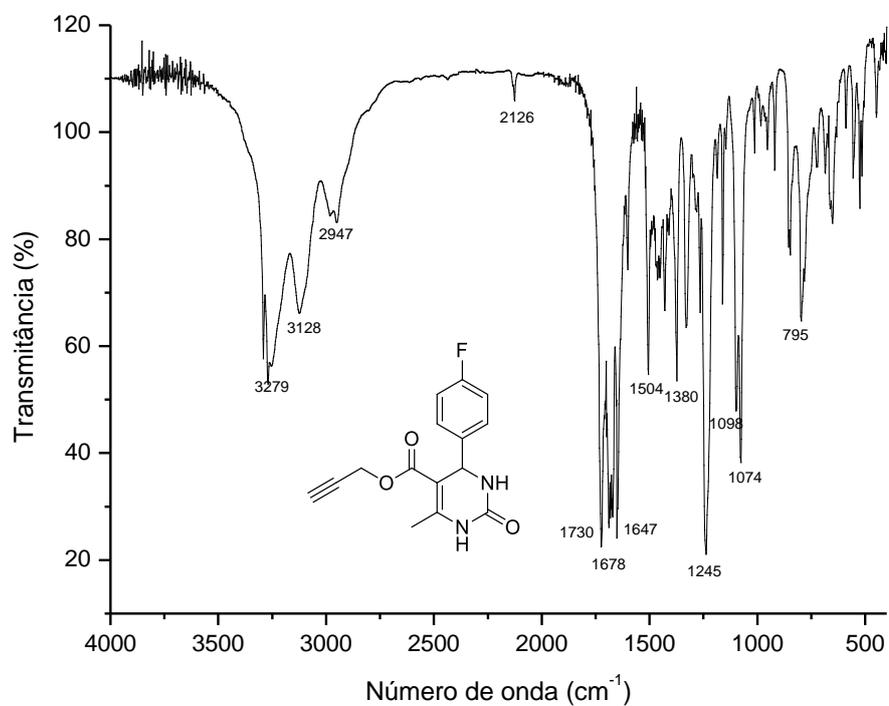
Infravermelho (ATR) do composto 5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72c**).



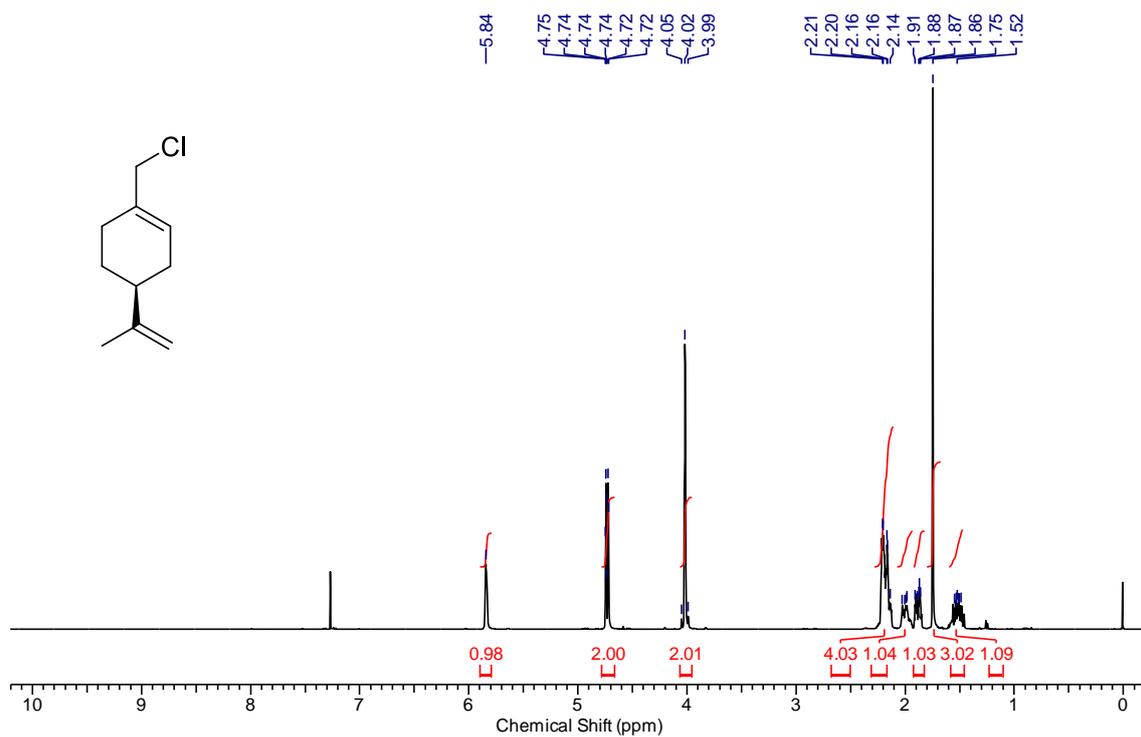
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-propargiloxicarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72d**).



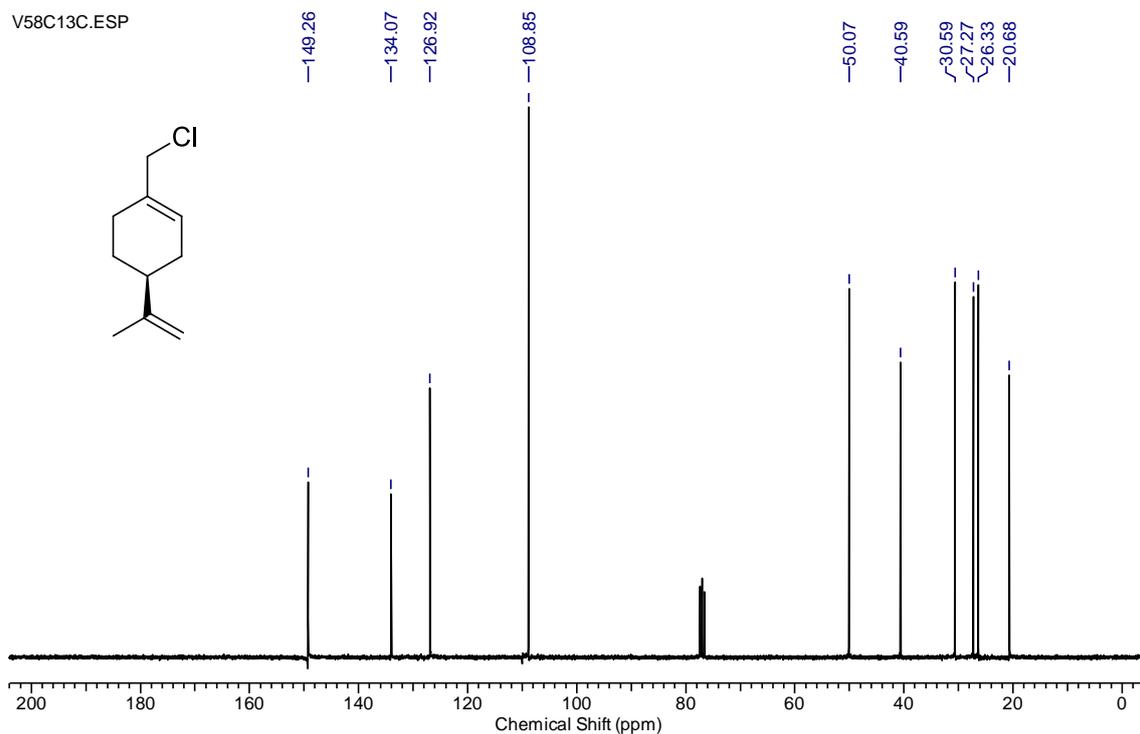
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-propargiloxycarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72d**).



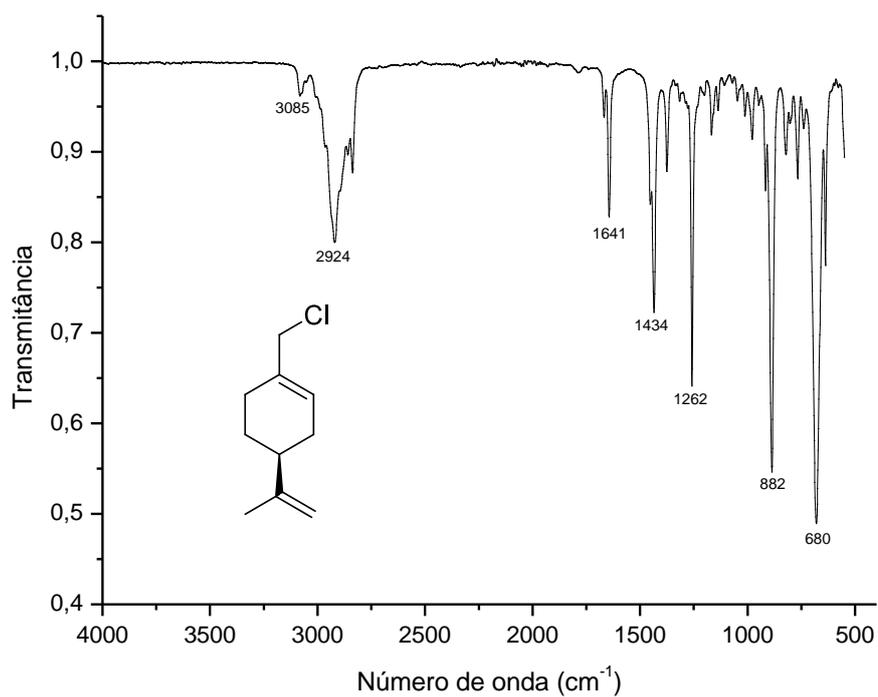
Infravermelho (ATR) do composto 5-propargiloxycarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**72d**).



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (S)-Cloroeto de perila (74).

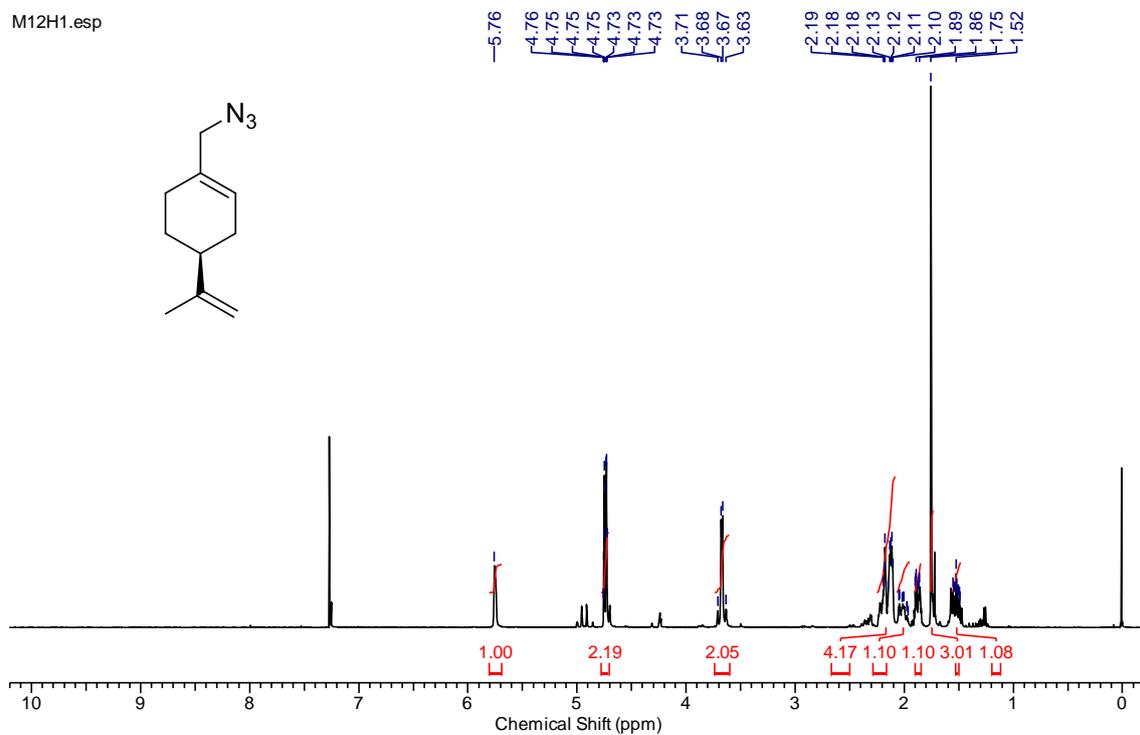


RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (S)-Cloroeto de perila (74).



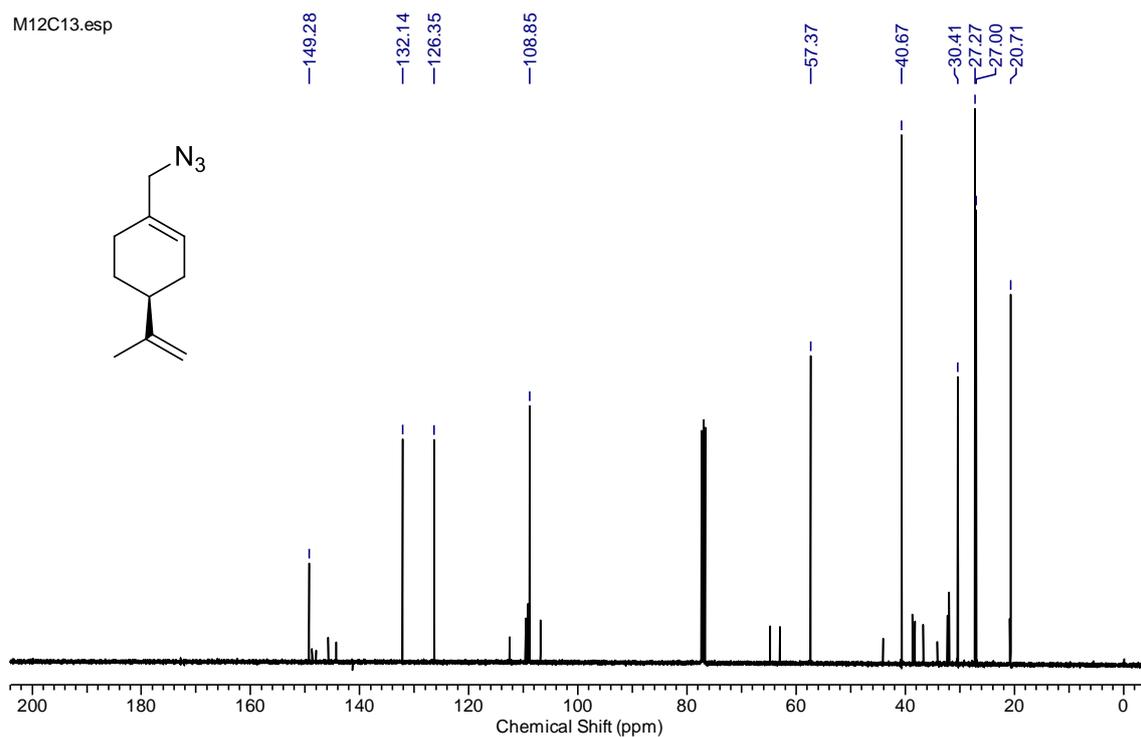
Infravermelho (ATR) do composto (S)-Cloreto de perila (**74**).

M12H1.esp

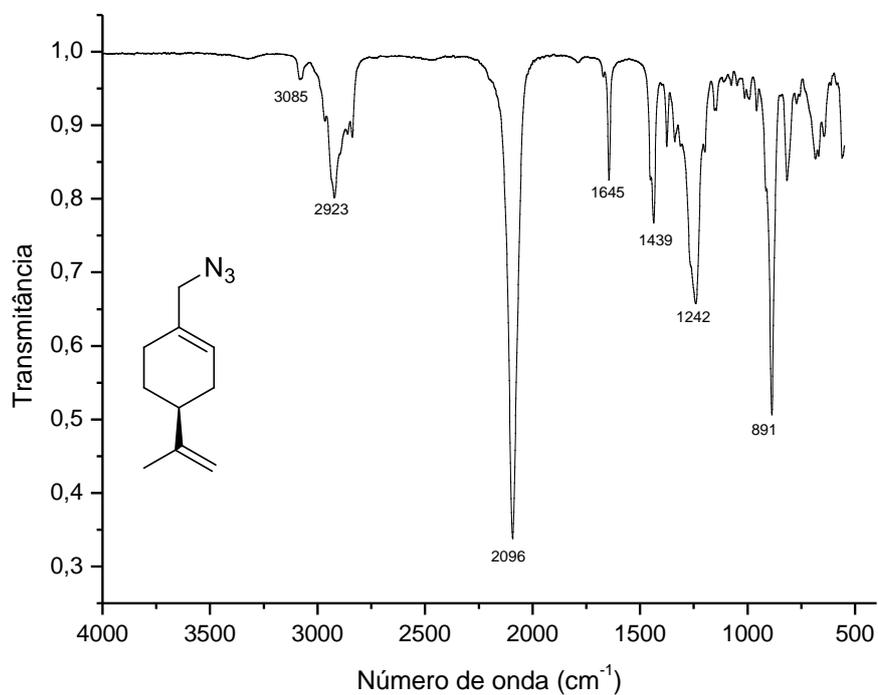


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (S)-Perilil azida (**75**).

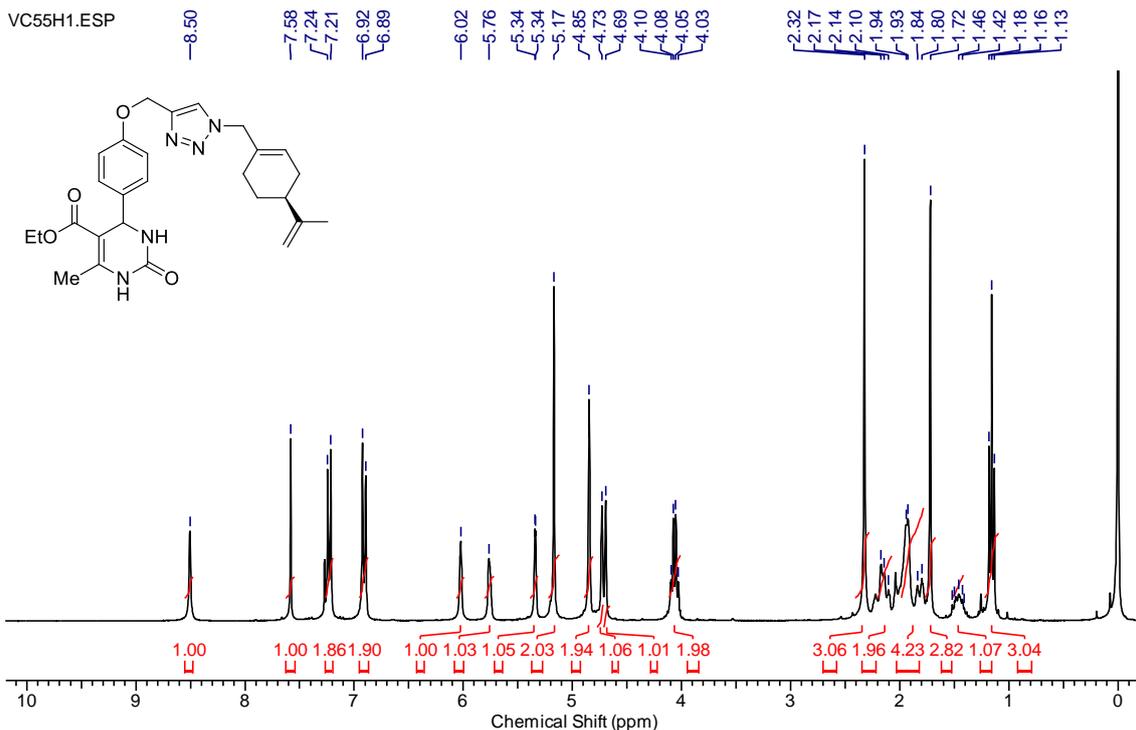
M12C13.esp



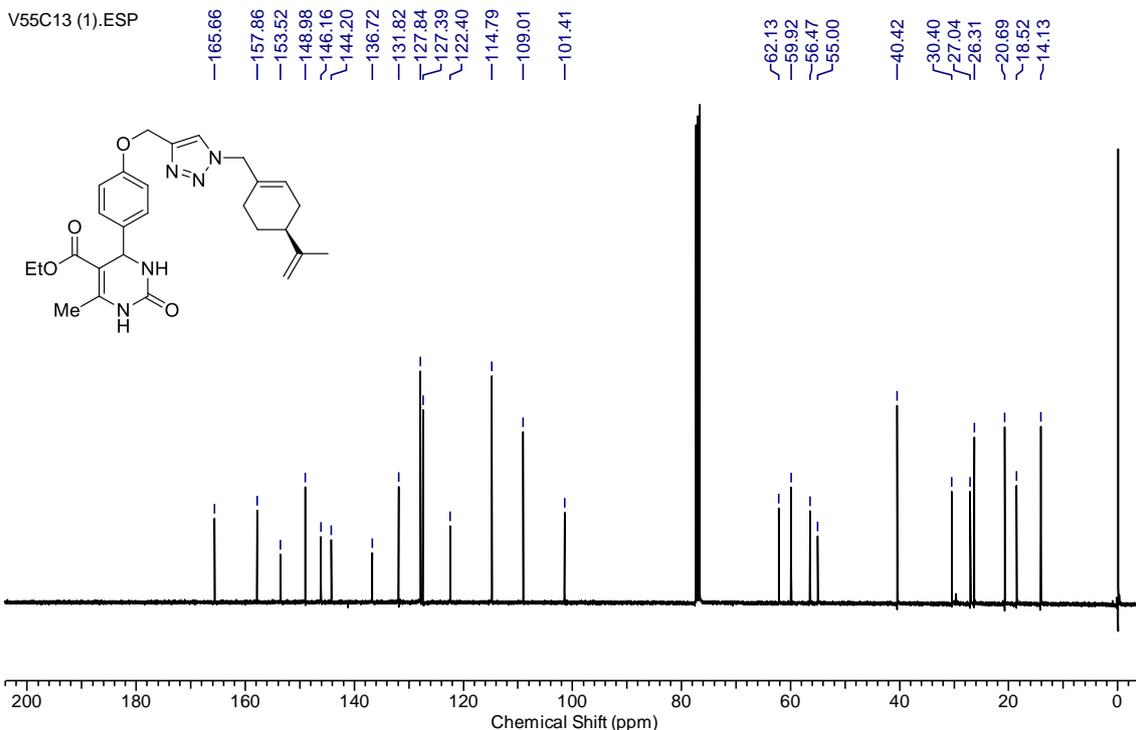
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (S)-Perilil azida (75).



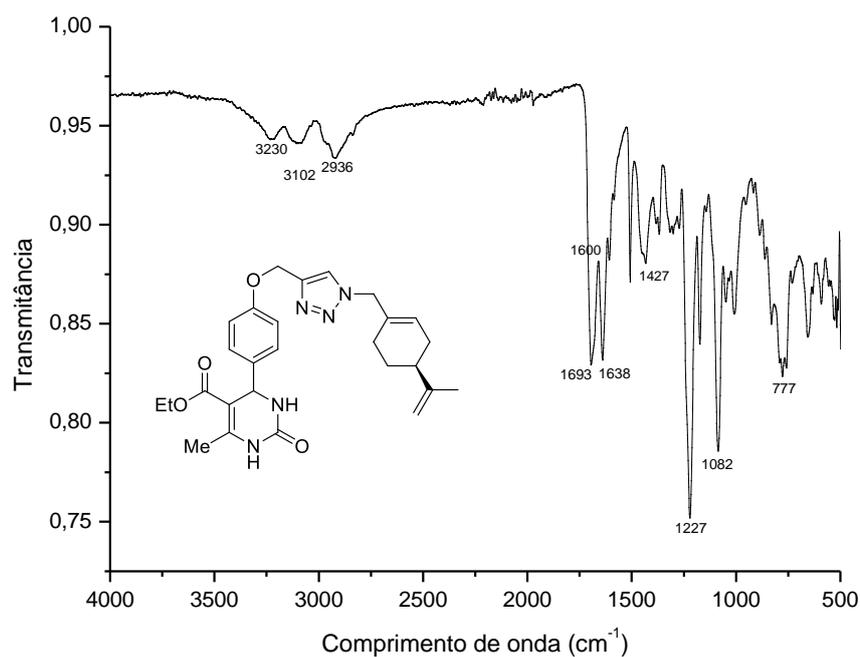
Infravermelho (ATR) do composto (S)-Perilil azida (75).



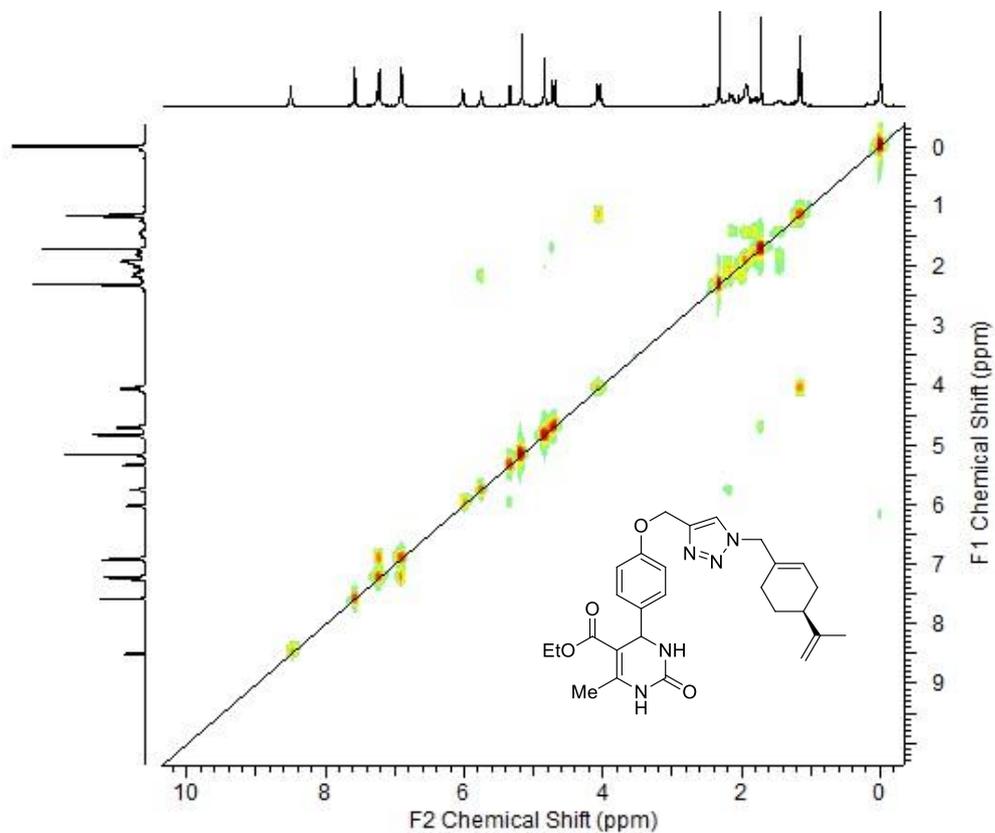
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77a**).



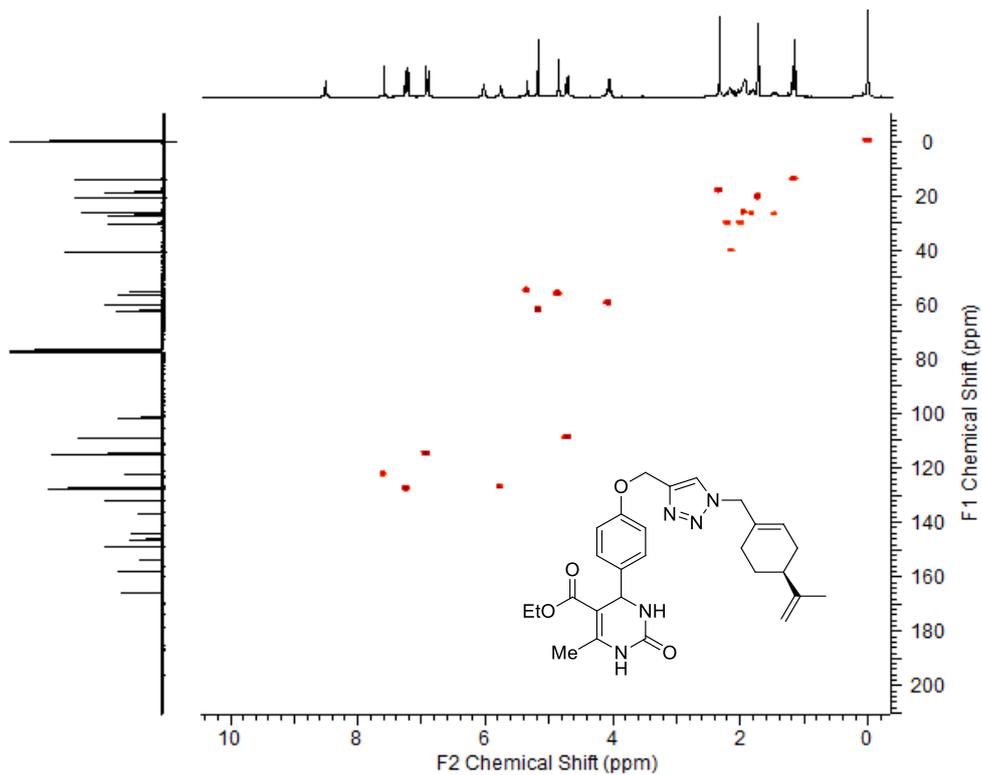
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77a**).



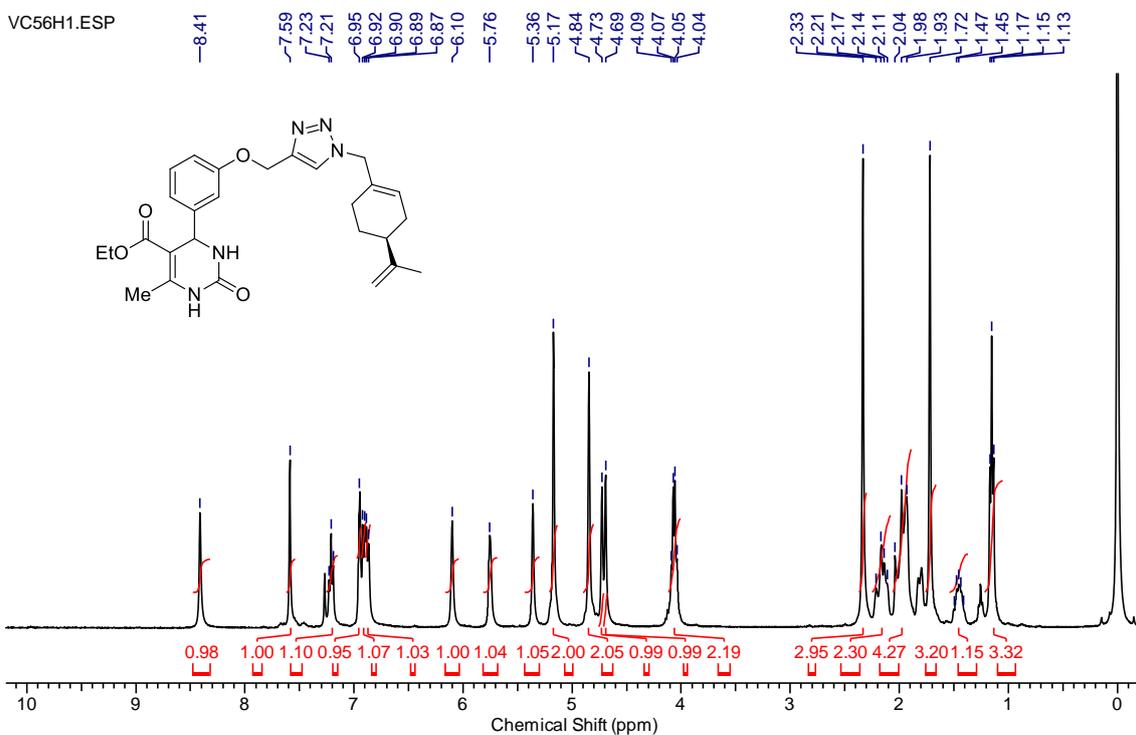
Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77a**).



RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77a**).

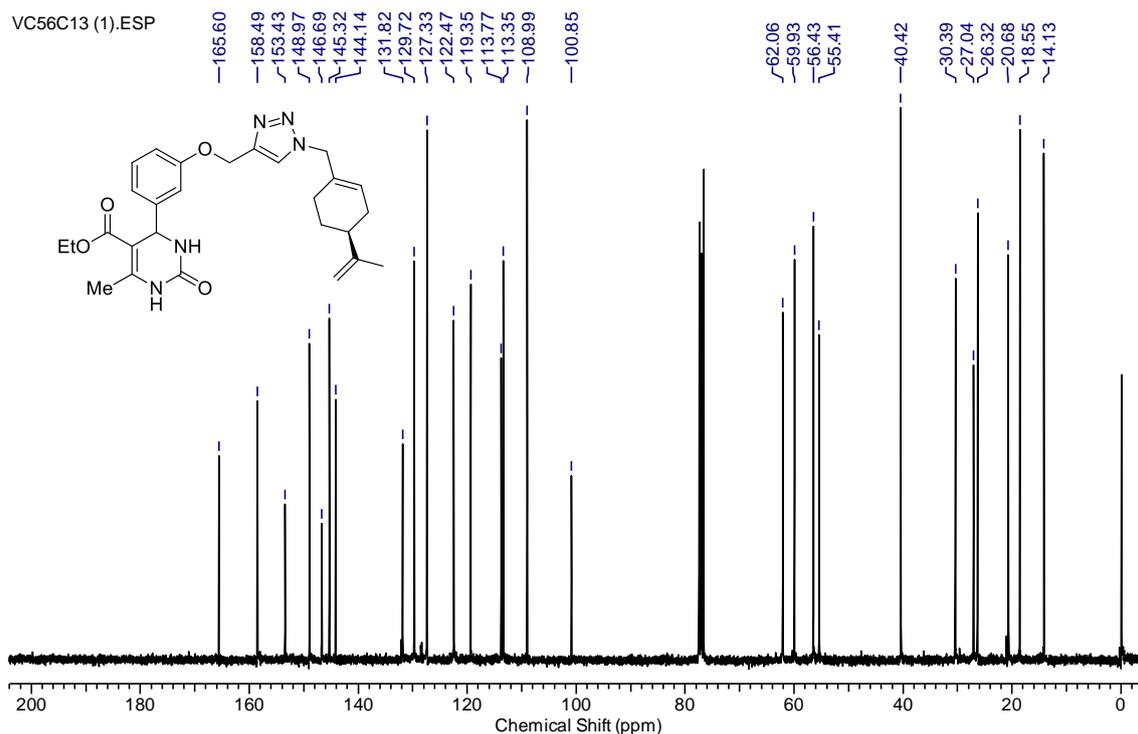


RMN HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  do ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77a**).

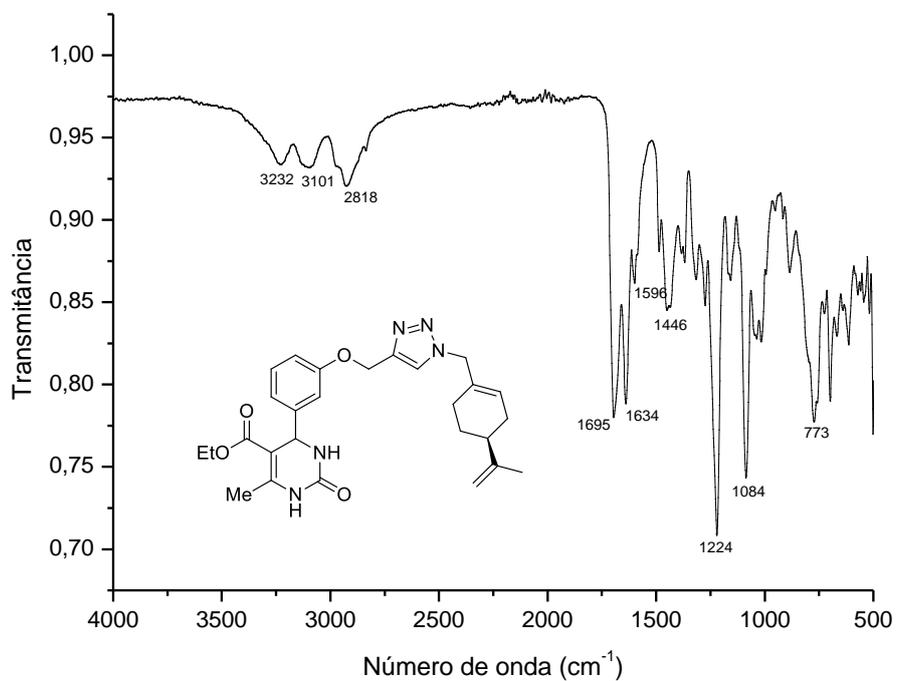


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77b**).

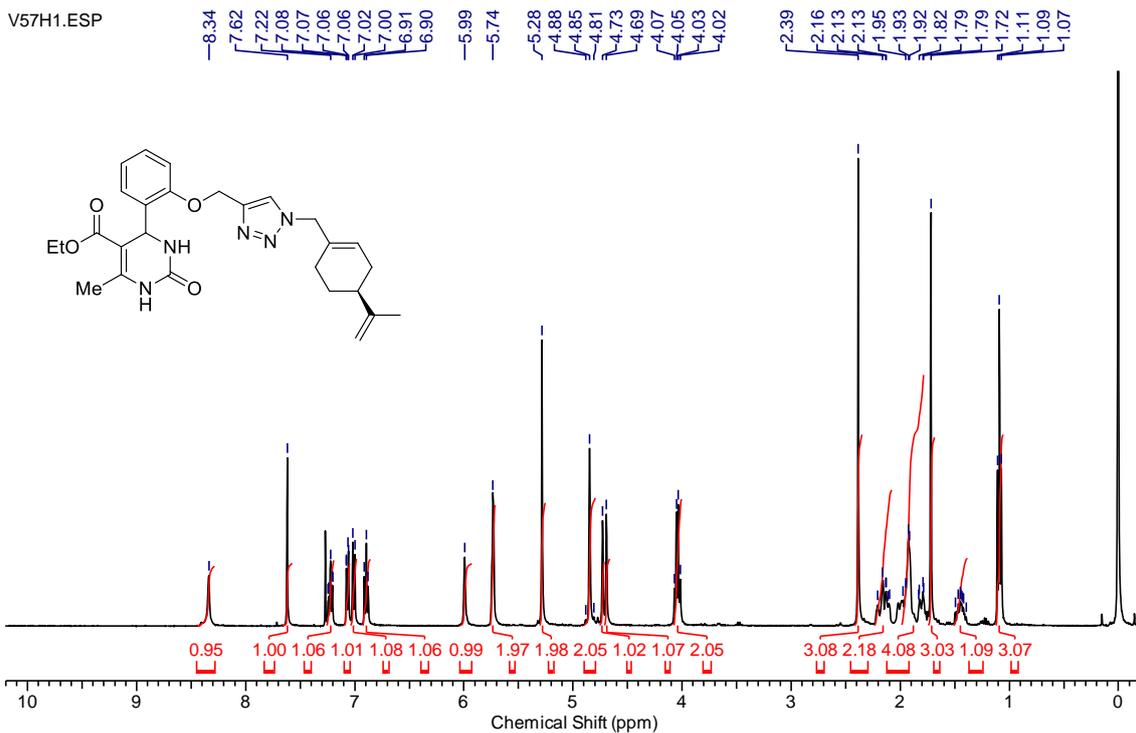
VC56C13 (1).ESP



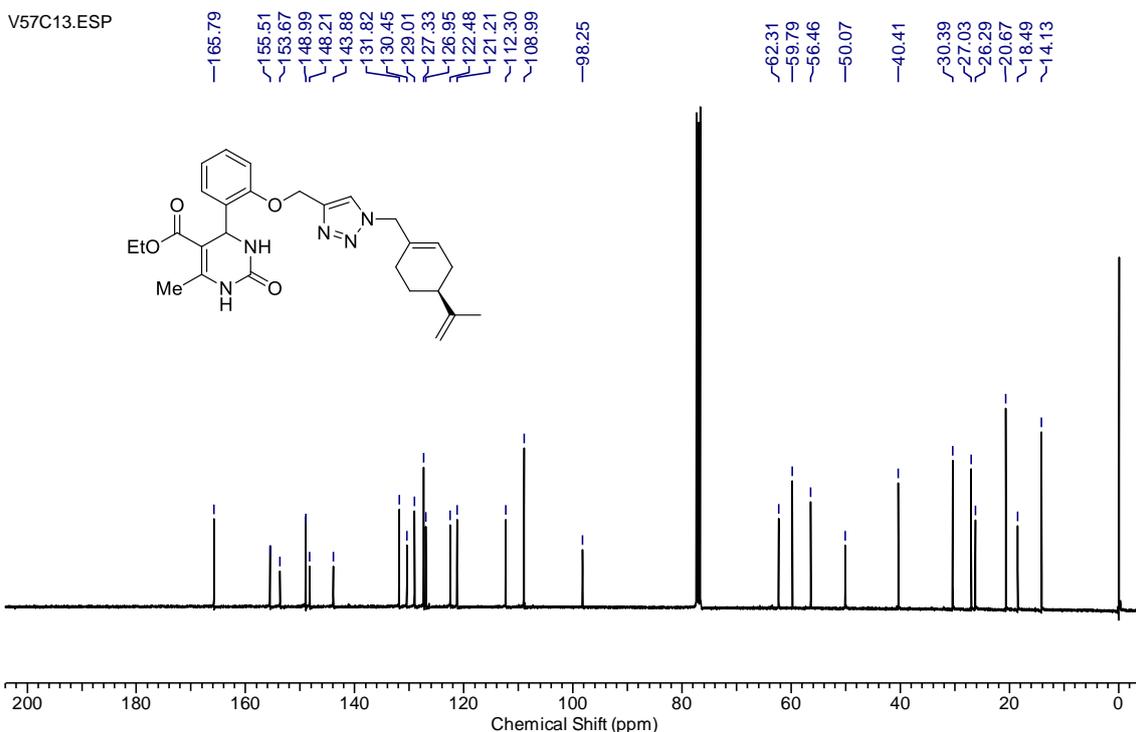
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77b**).



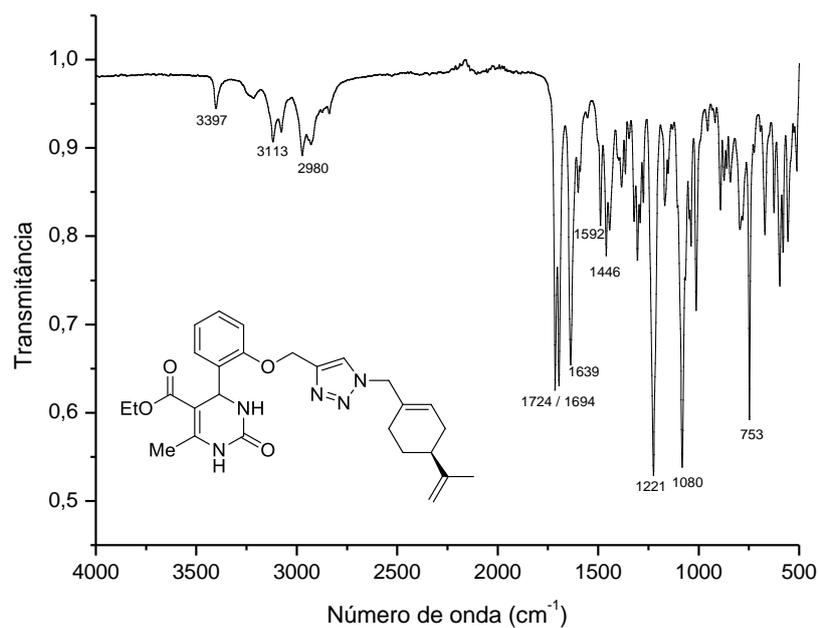
Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77b**).



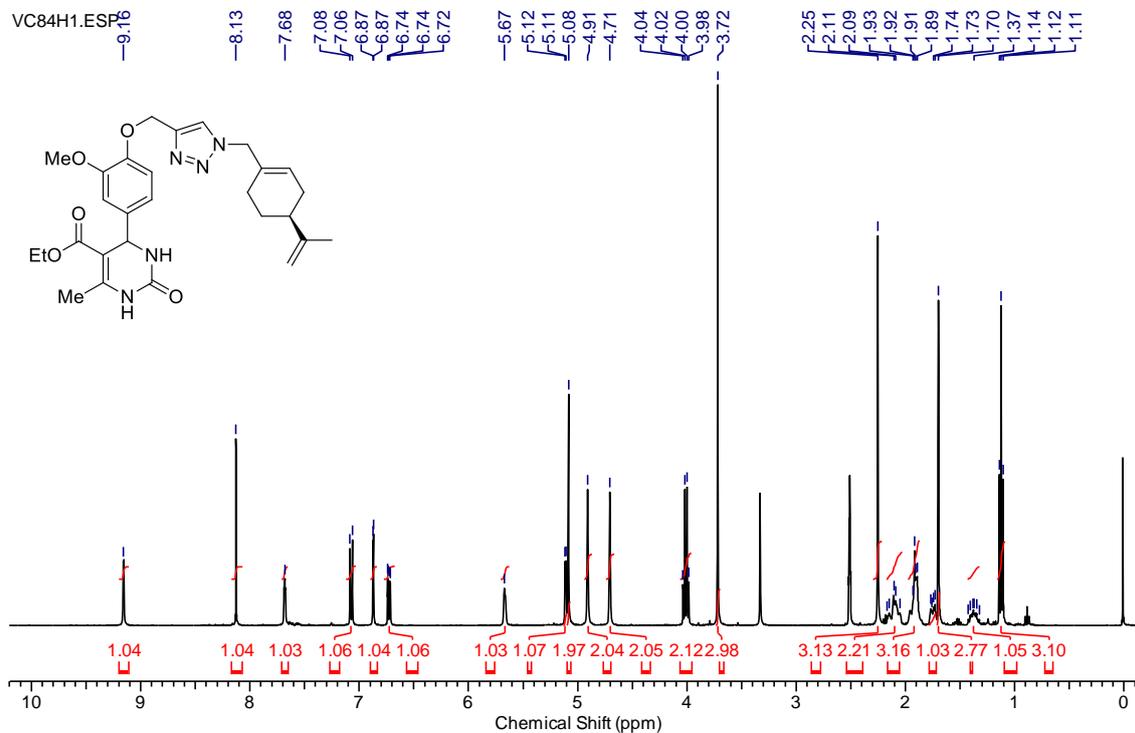
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((2-((1-(S)-perillil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77c**).



RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((2-((1-(S)-perillil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77c**).

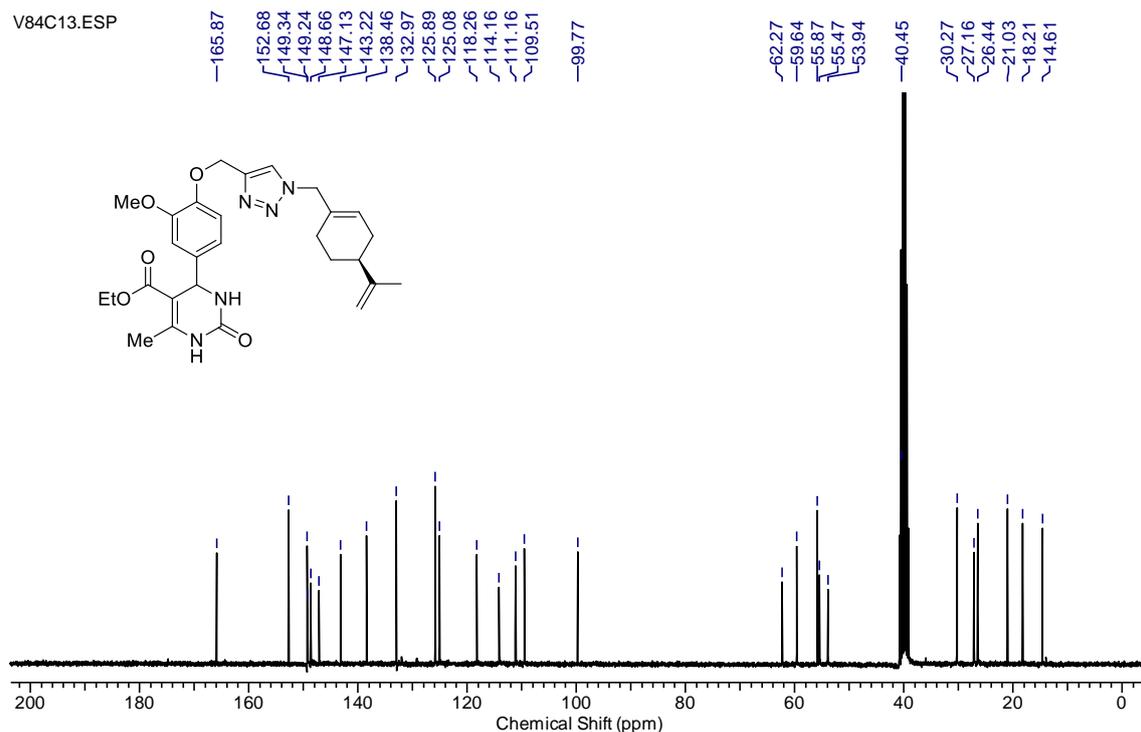


Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((2-((1-(*S*-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77c**).

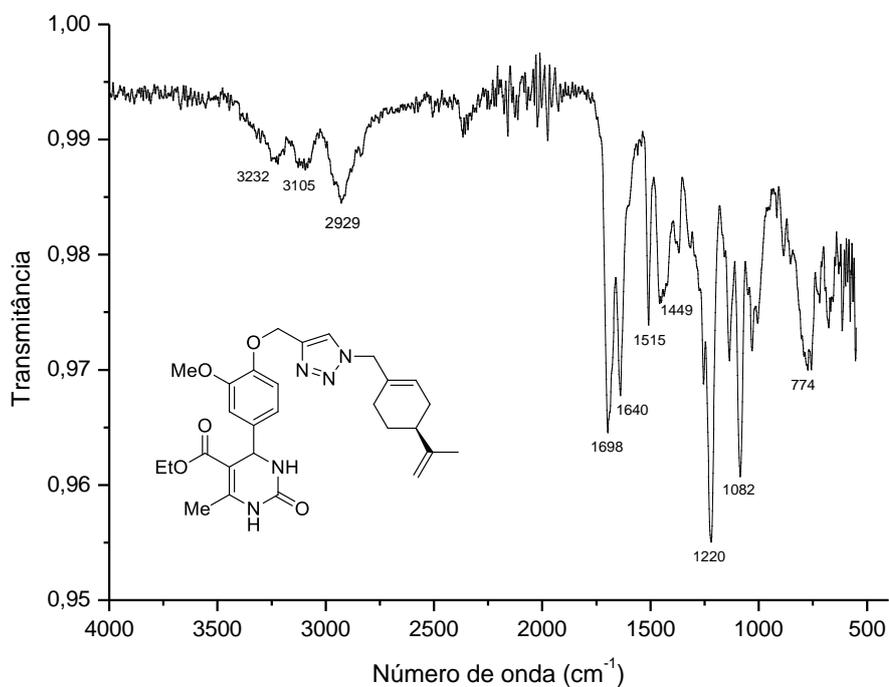


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((3-metoxi-4-((1-(*S*-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77d**).

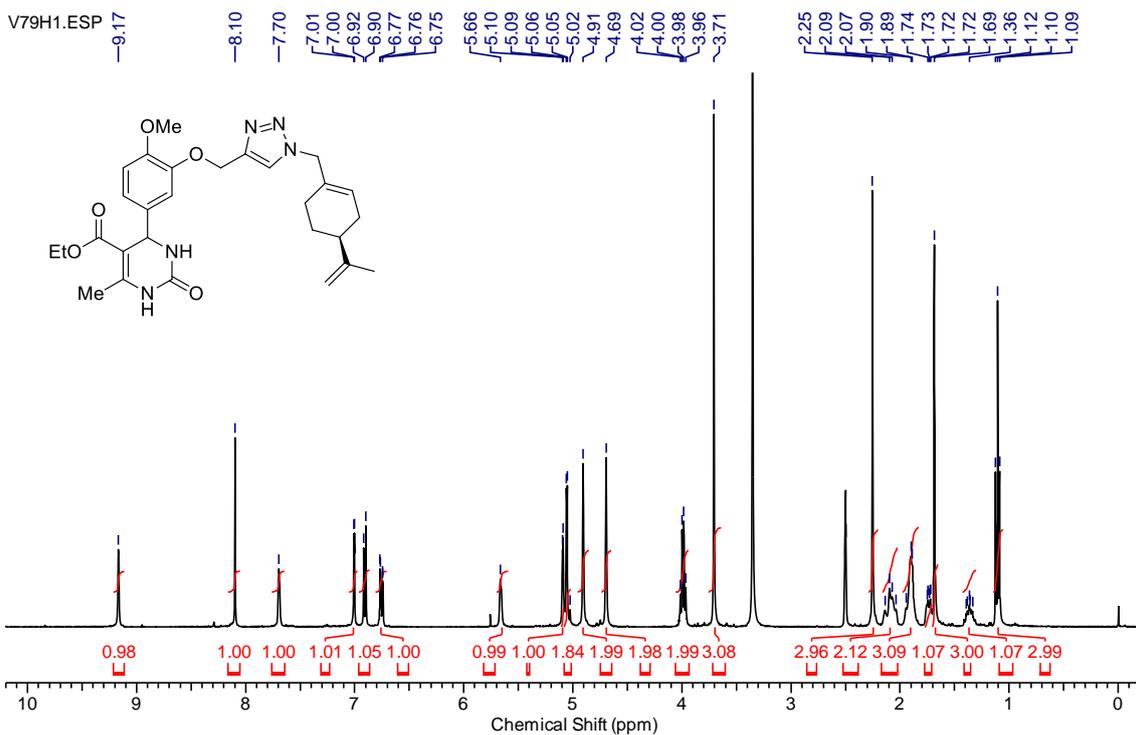
V84C13.ESP



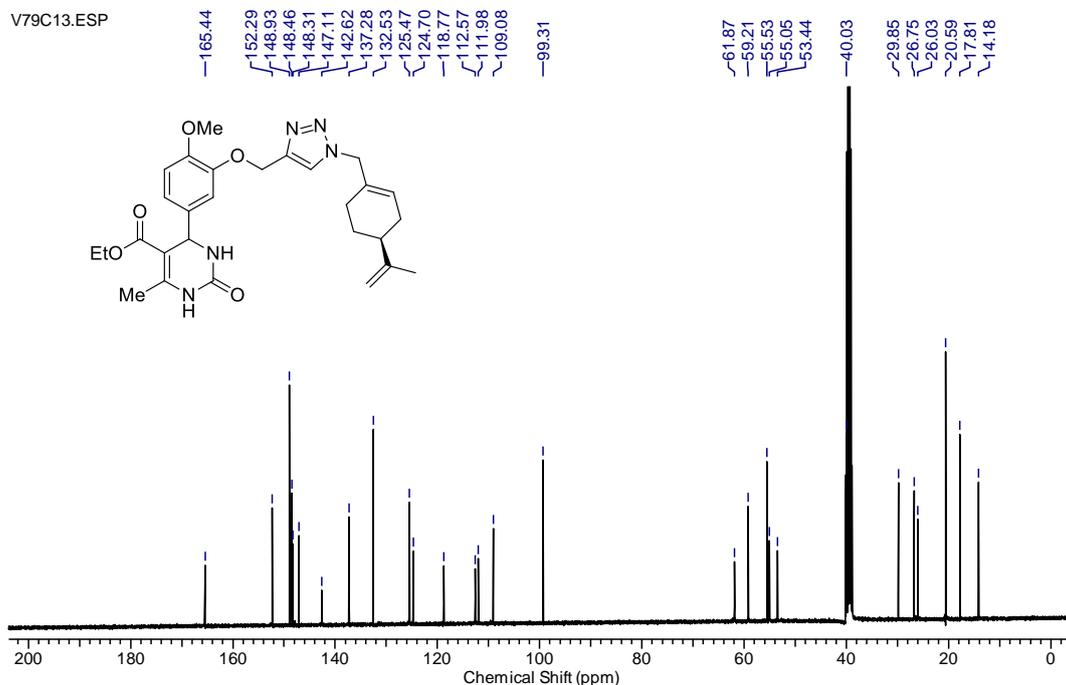
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77d**).



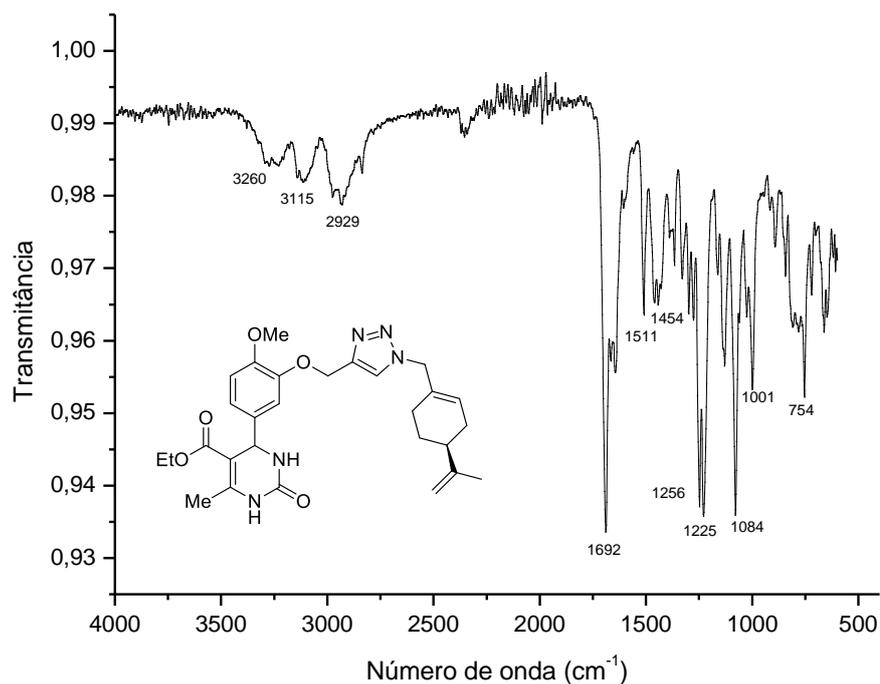
Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77d**).



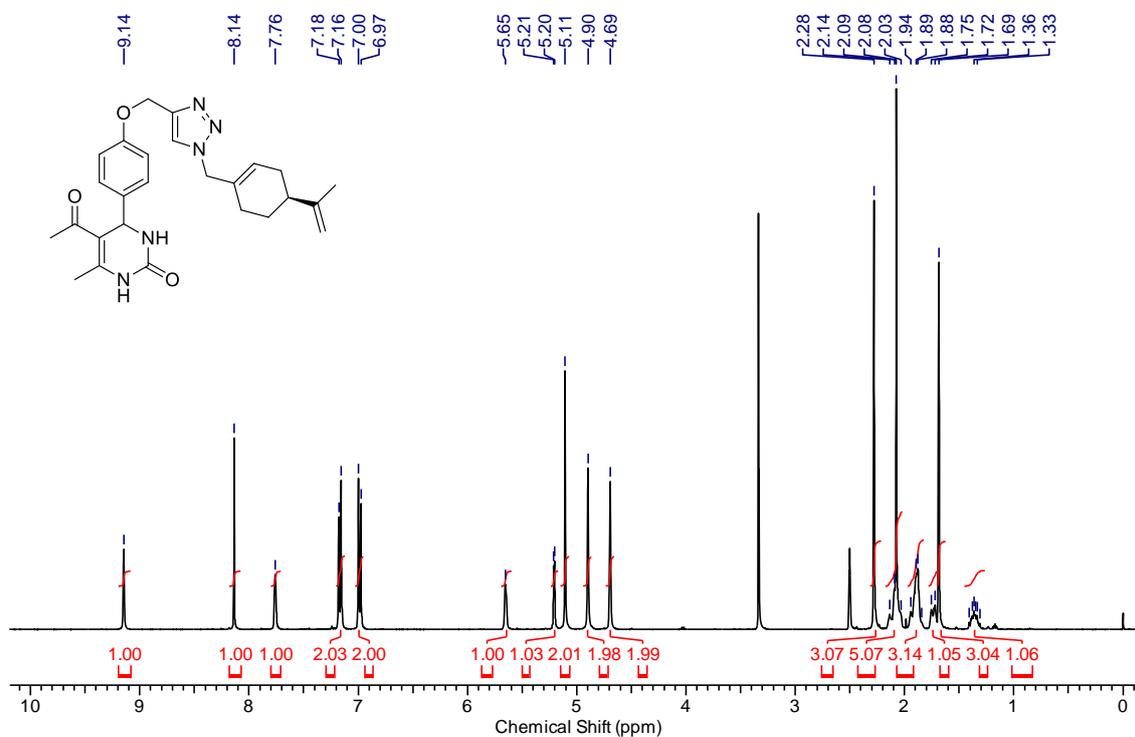
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-metoxi-3-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77e**).



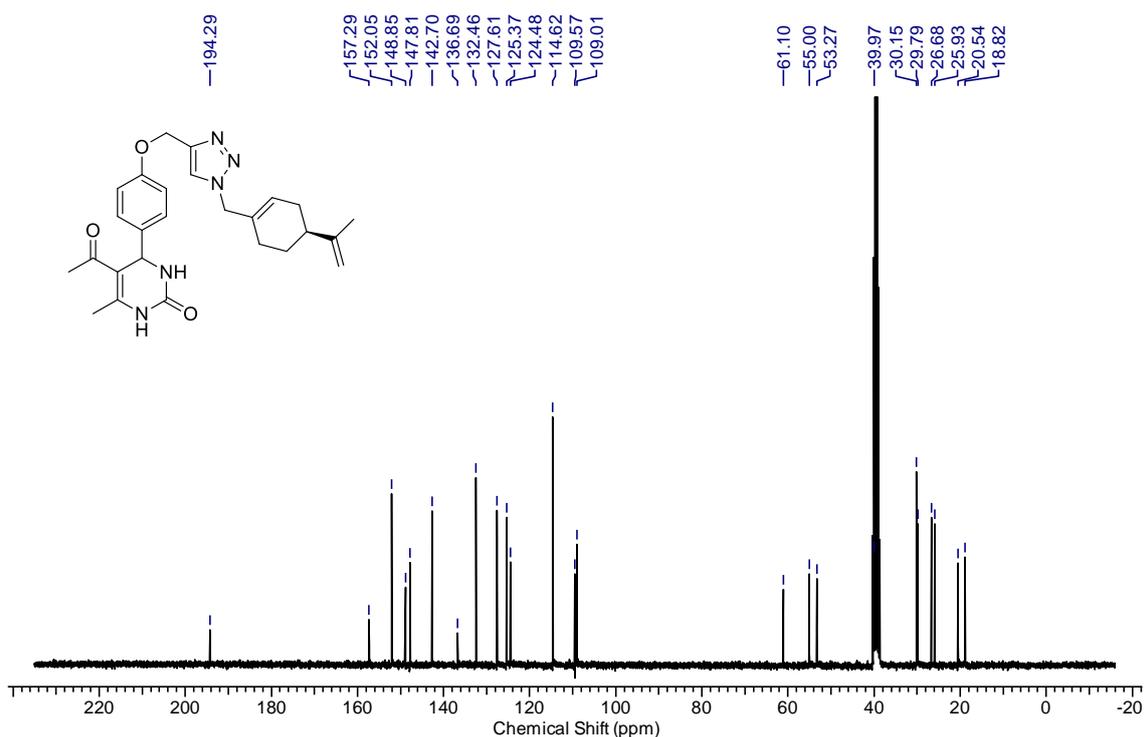
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-metoxi-3-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77e**).



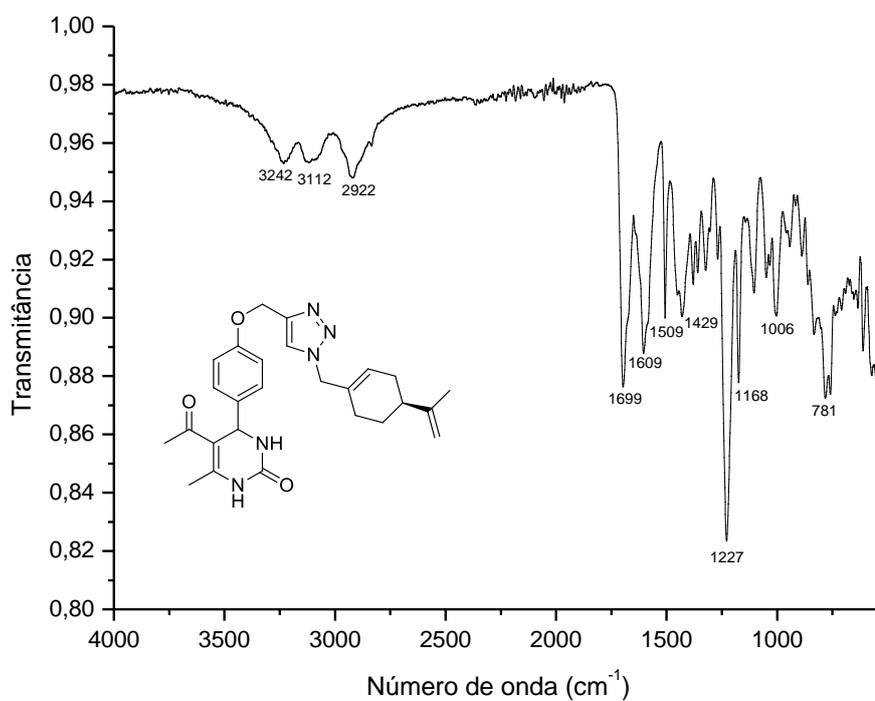
Infravermelho (ATR) do composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-((4-metoxi-3-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77e**).



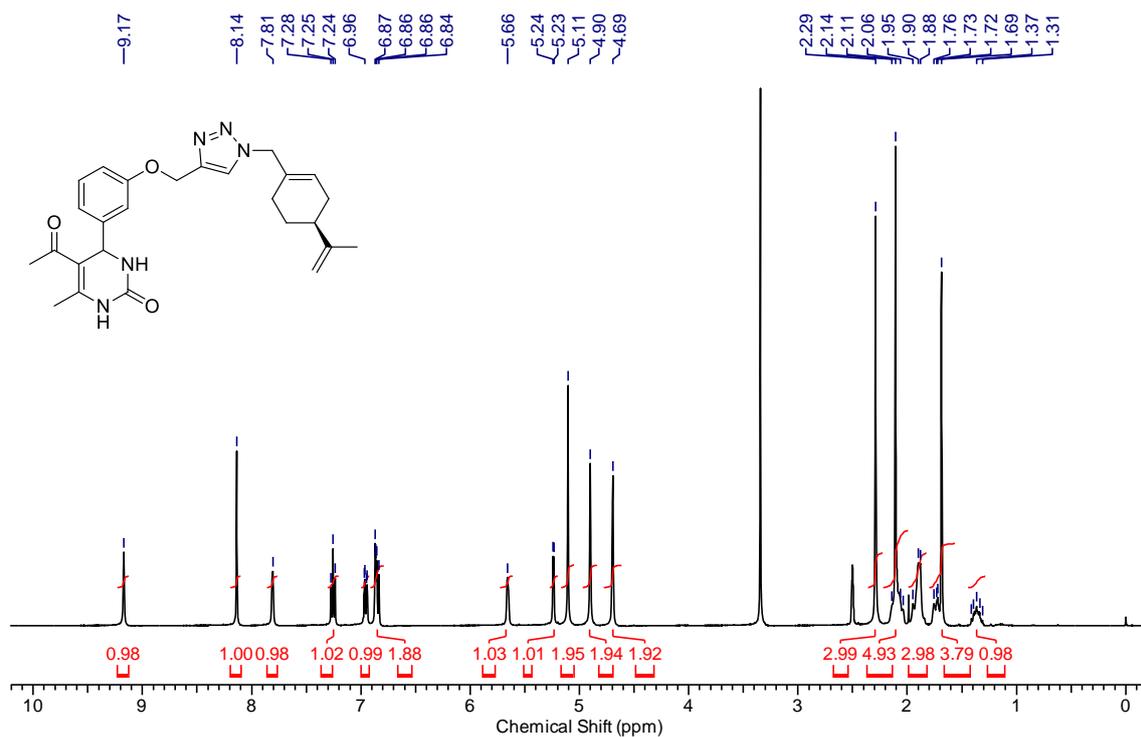
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((4-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**77a**).



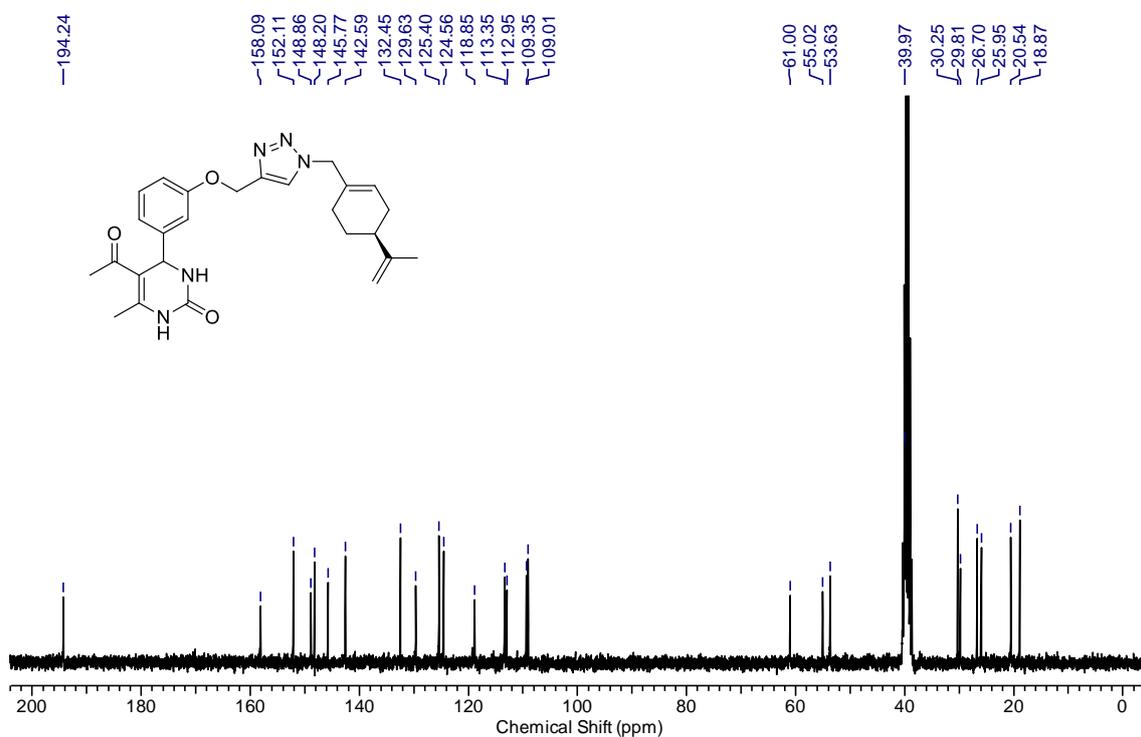
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78a**).



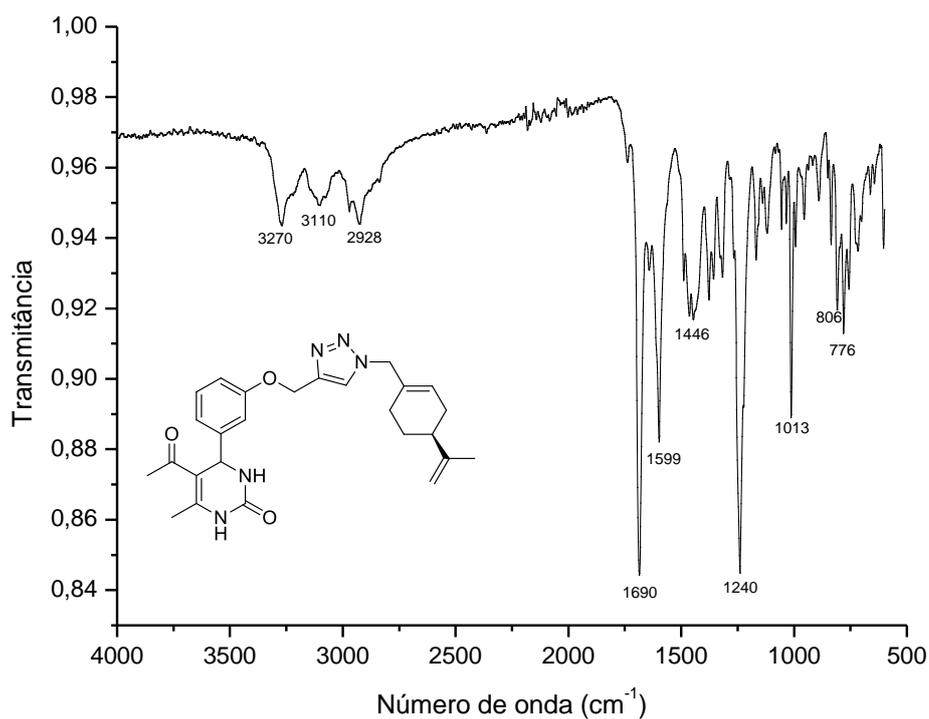
Infravermelho (ATR) do composto 5-acetil-6-metil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78a**).



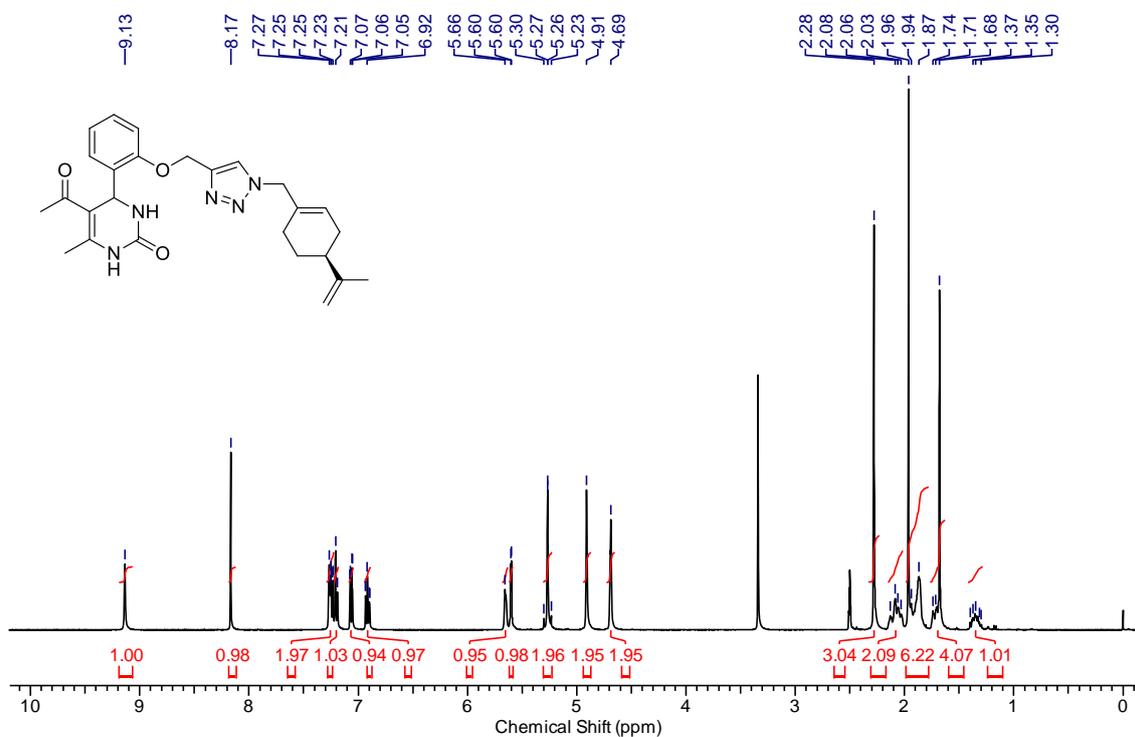
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((3-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78b**).



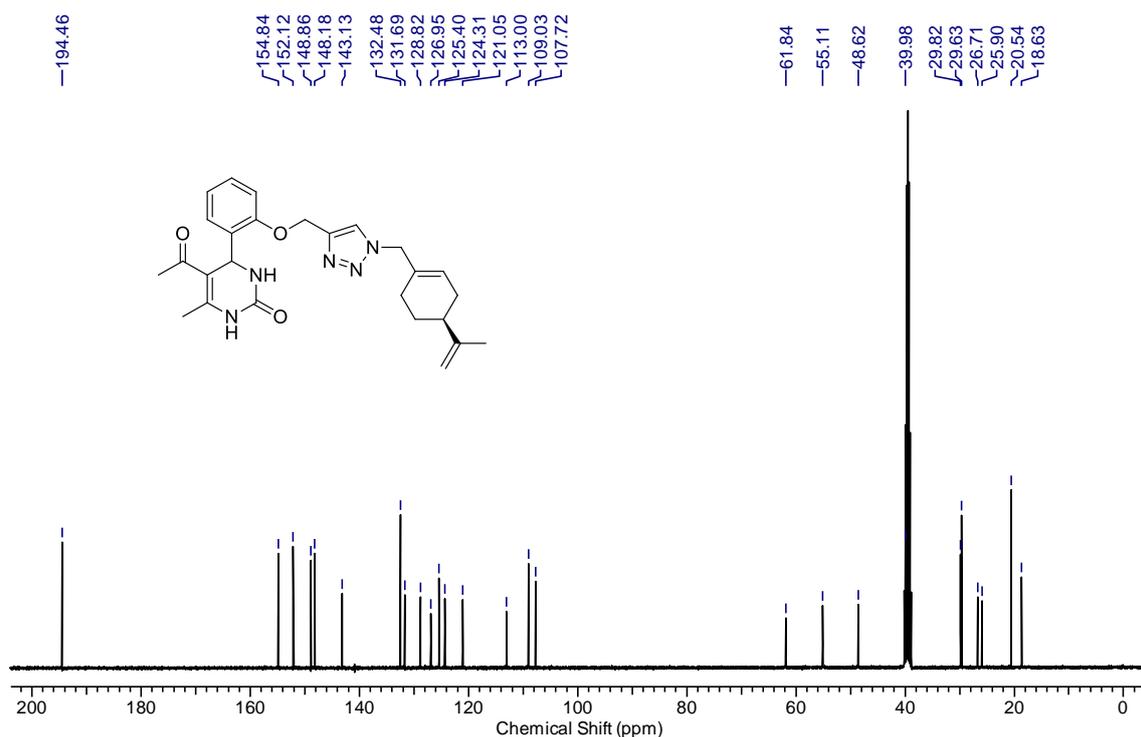
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((3-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78b**).



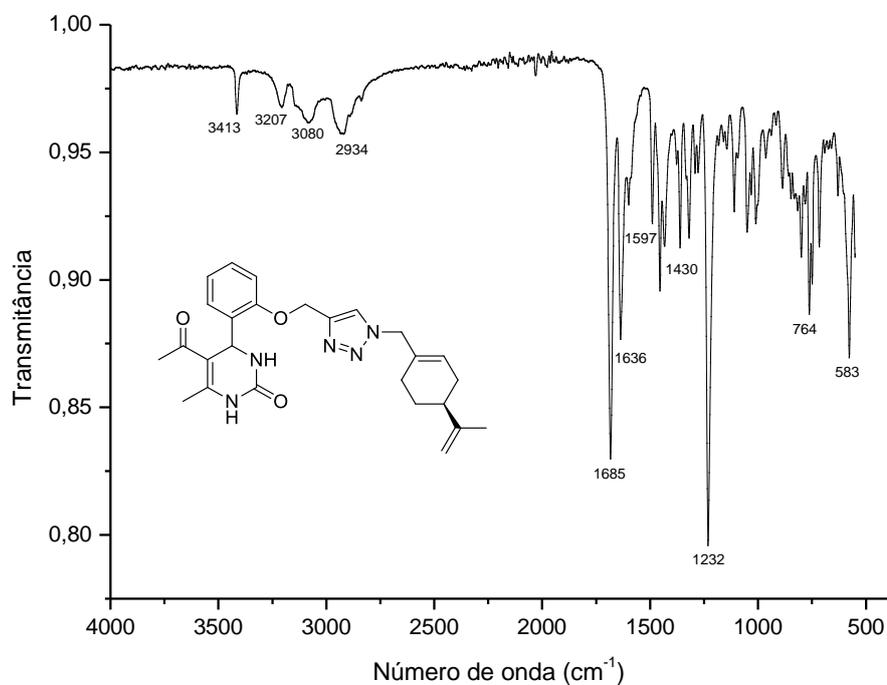
Infravermelho (ATR) do composto 5-acetil-6-metil-4-((3-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78b**).



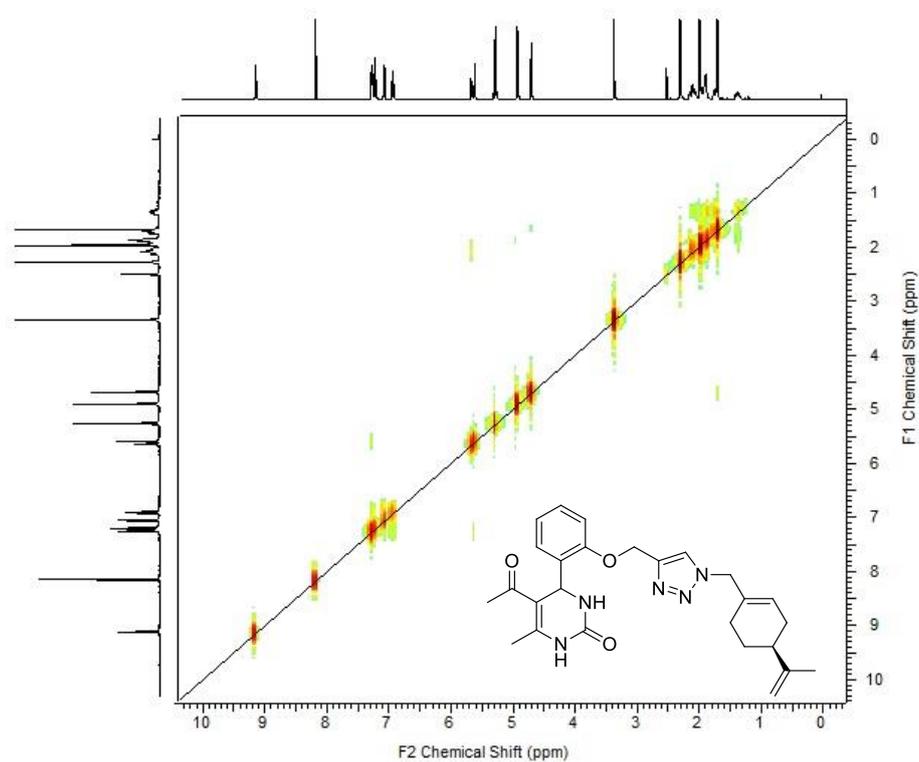
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((2-((1-*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78c**).



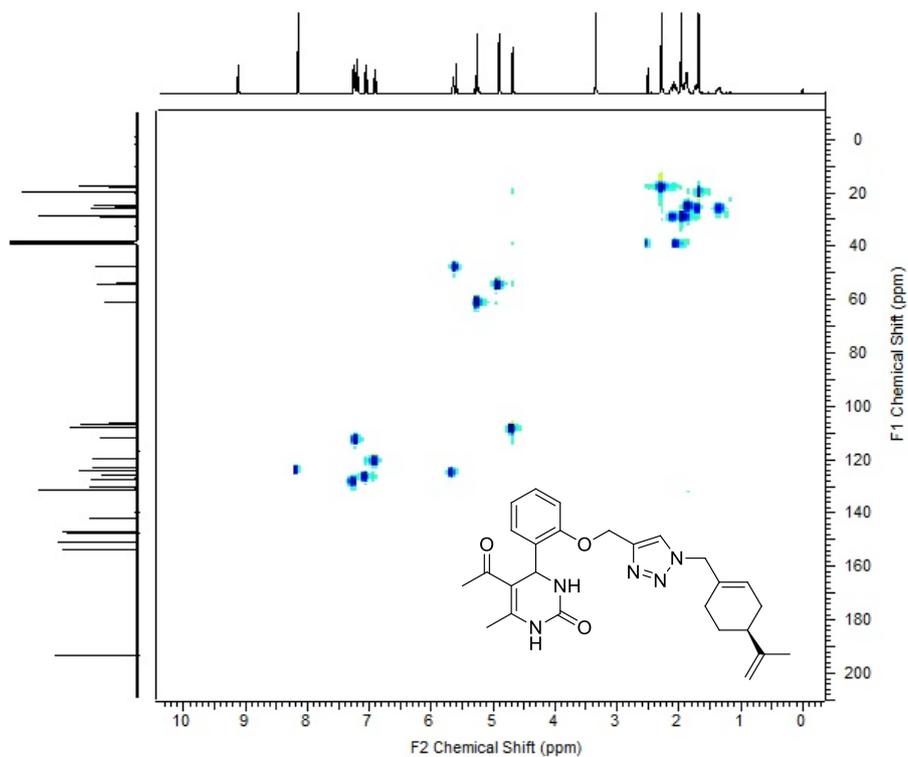
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((2-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78c**).



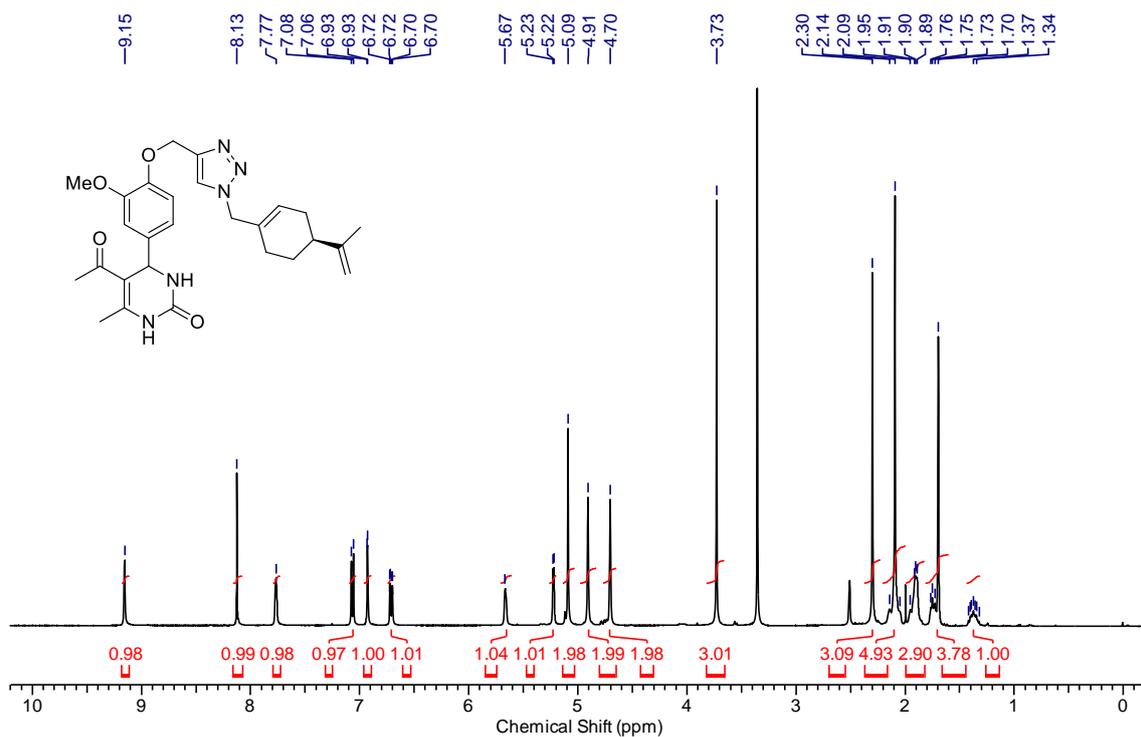
Infravermelho (ATR) do composto 5-acetil-6-metil-4-((2-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78c**).



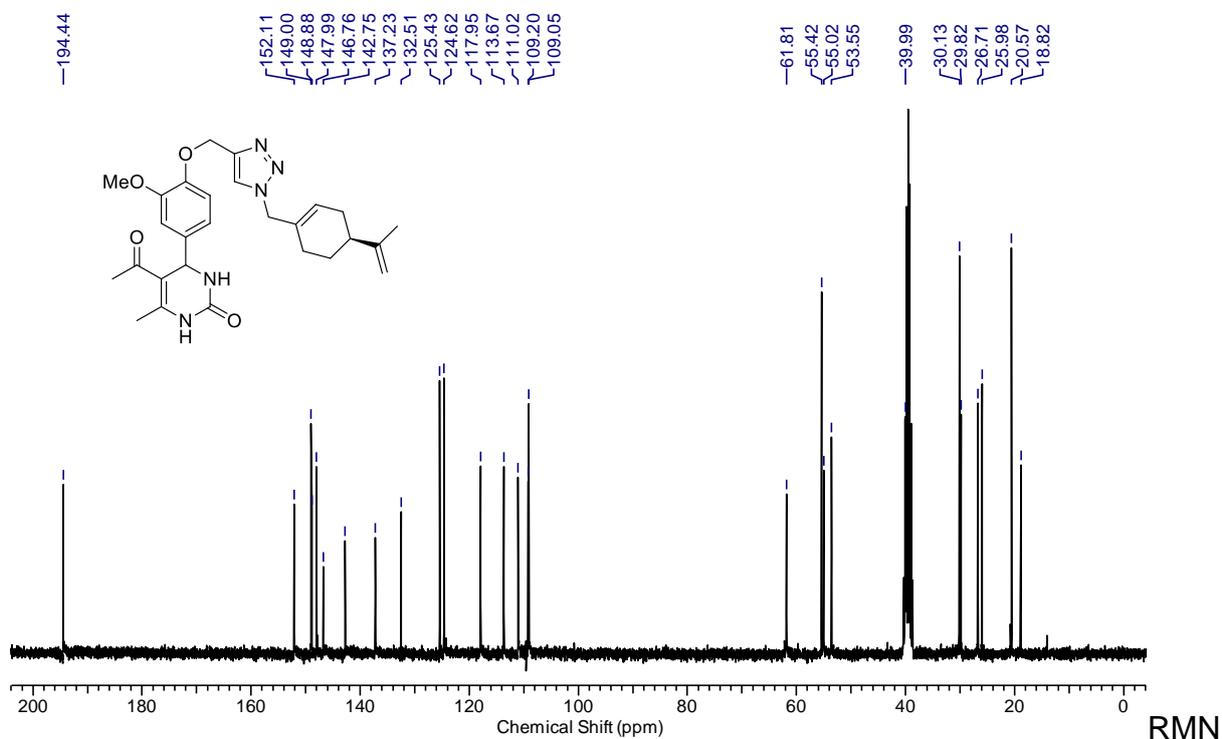
RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do (DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((2-((1-(*S*)-perililmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78c**).



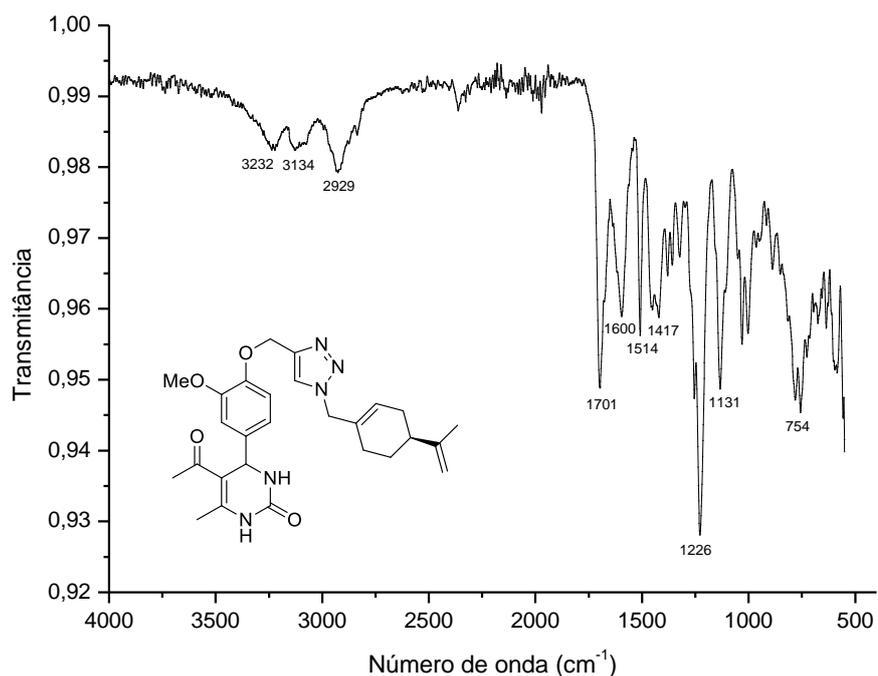
RMN HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  do (DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((2-((1-(*S*)-perililmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78c**).



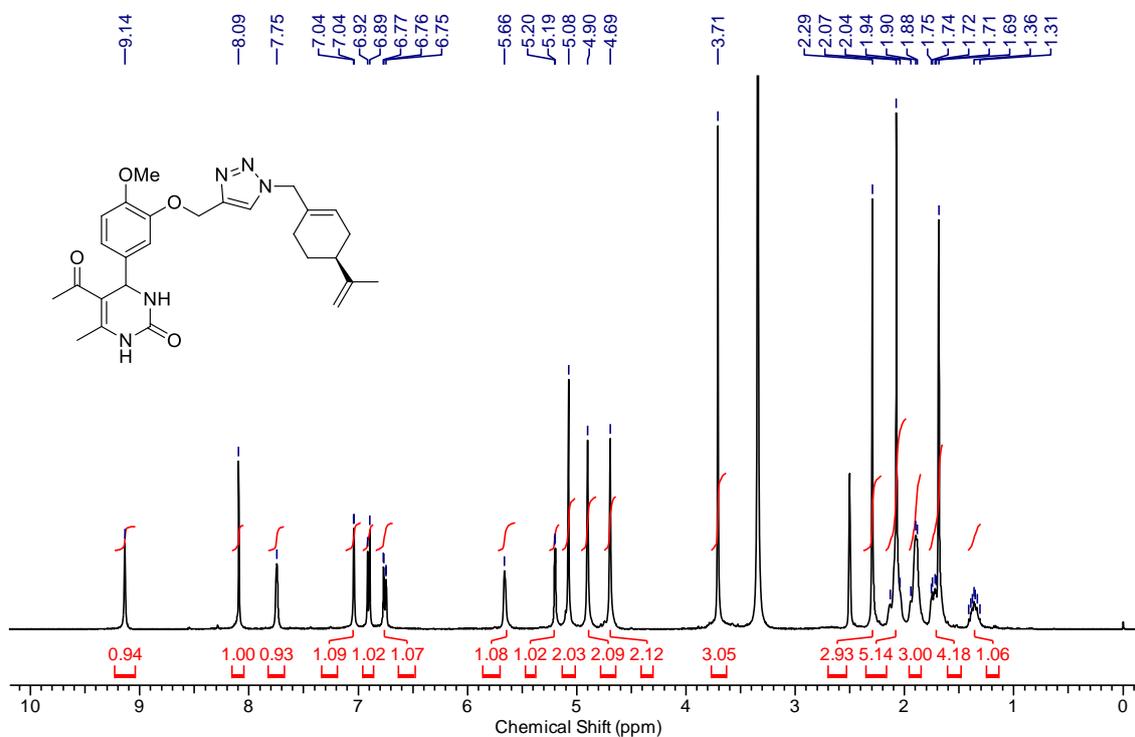
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78d**).



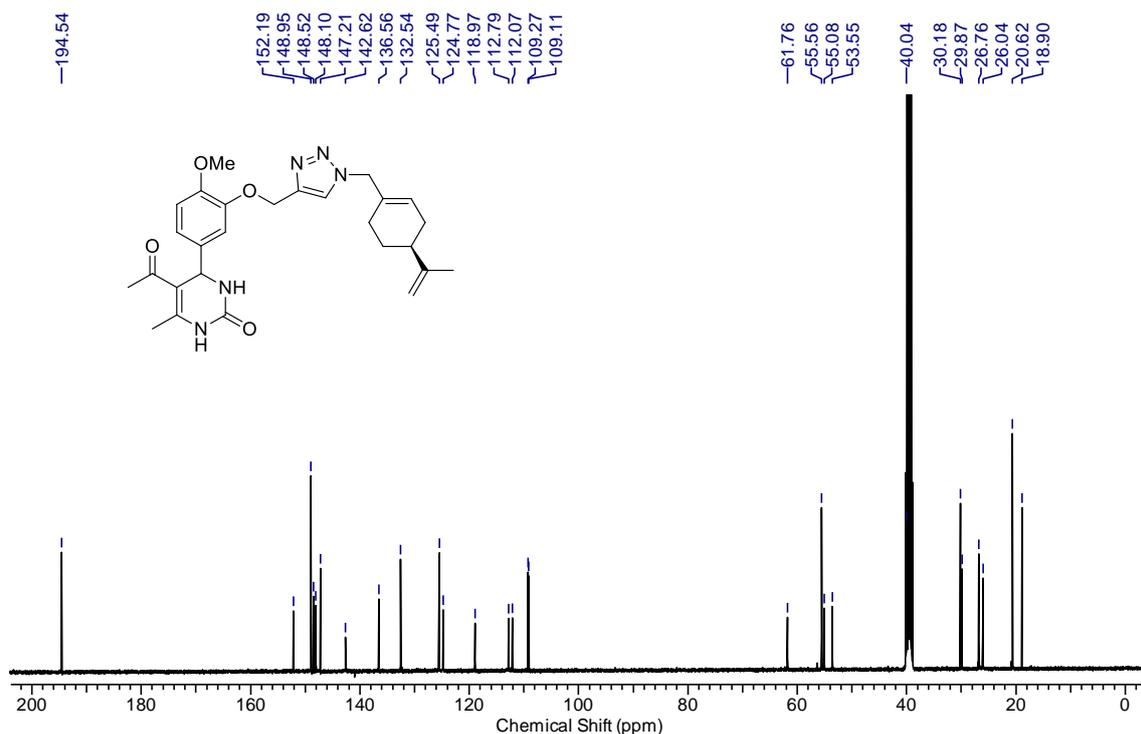
<sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78d**).



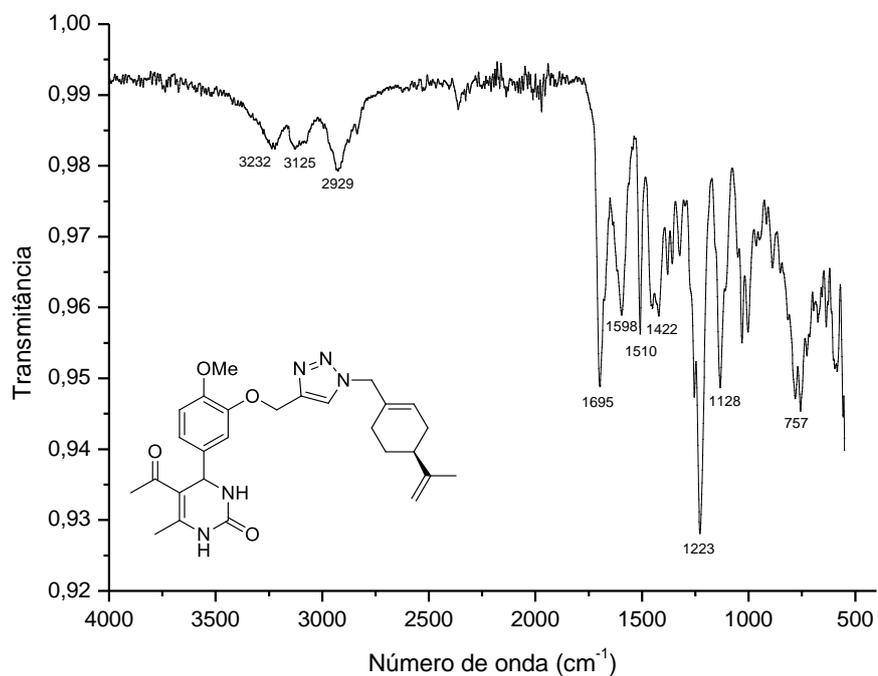
Infravermelho (ATR) do composto 5-acetil-6-metil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78d**).



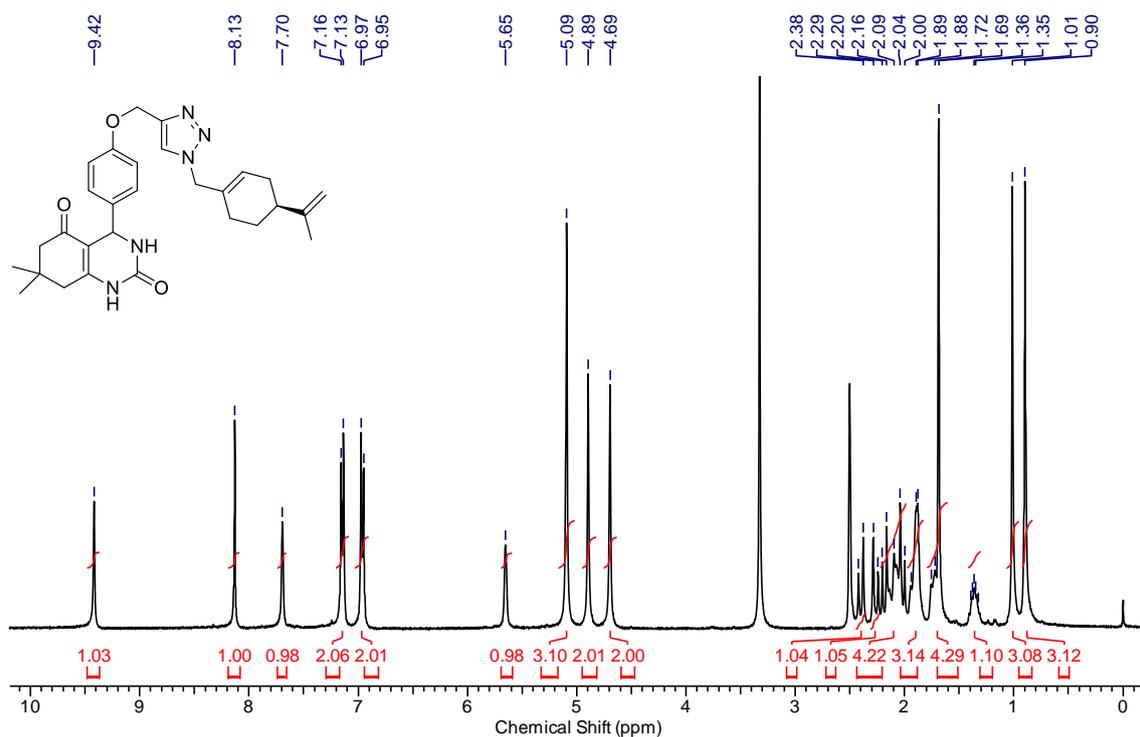
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((4-metoxi-3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78e**).



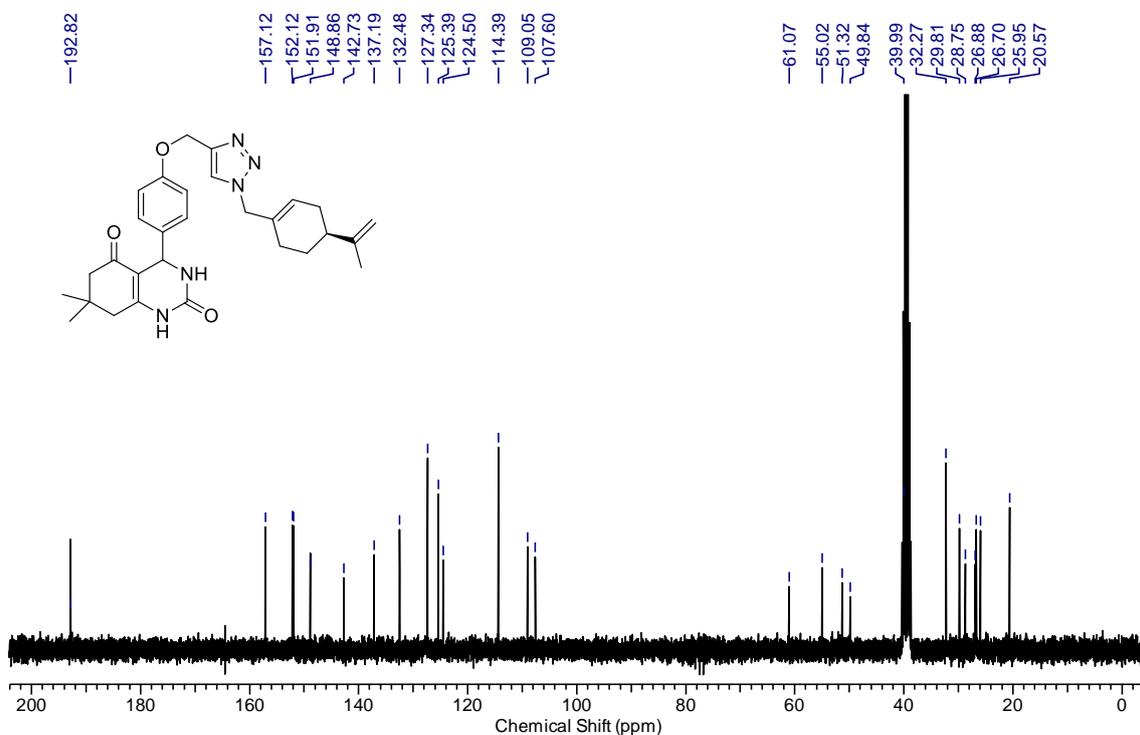
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 5-acetil-6-metil-4-((4-metoxi-3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78e**).



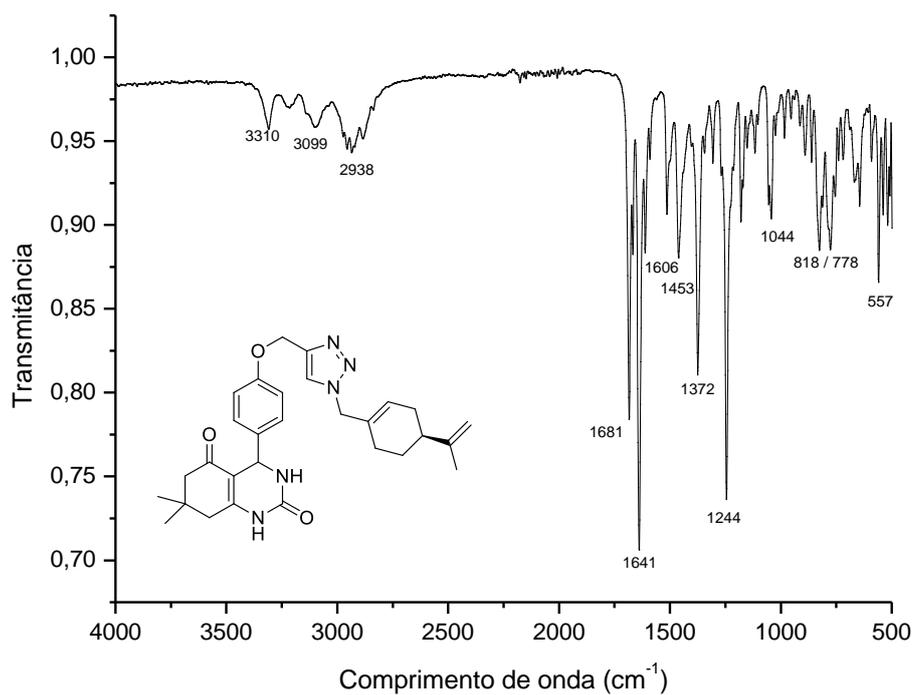
Infravermelho (ATR) do composto 5-acetil-6-metil-4-((4-metoxi-3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**78e**).



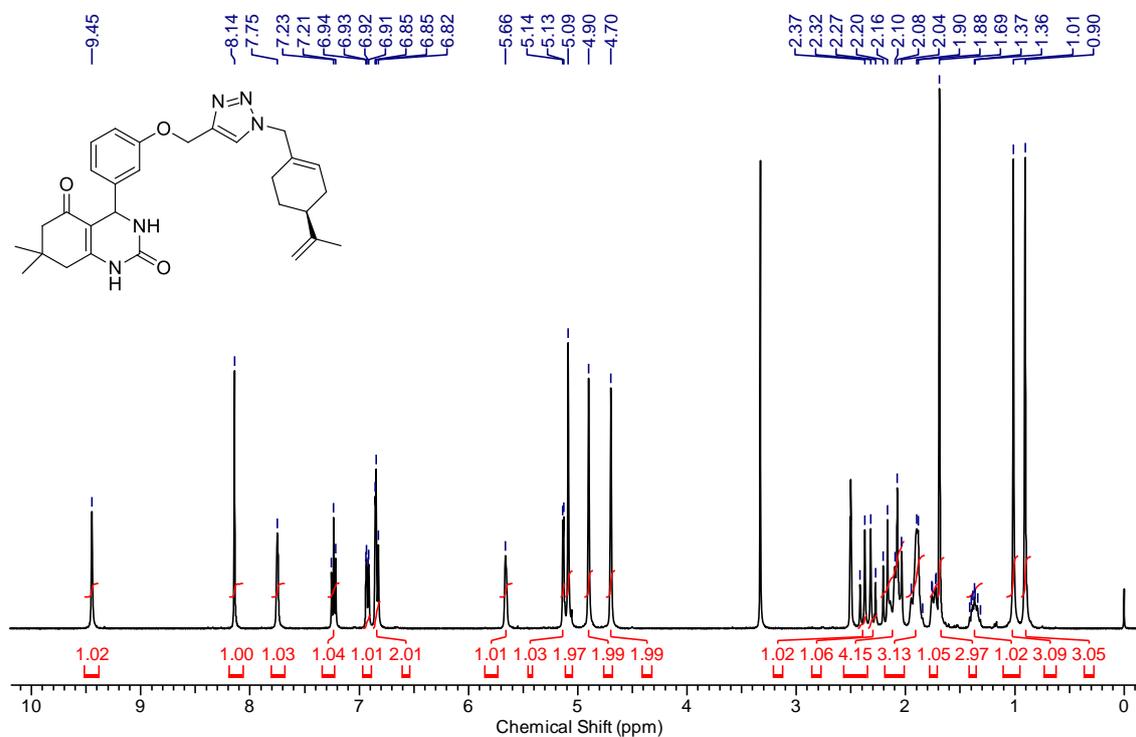
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79a**).



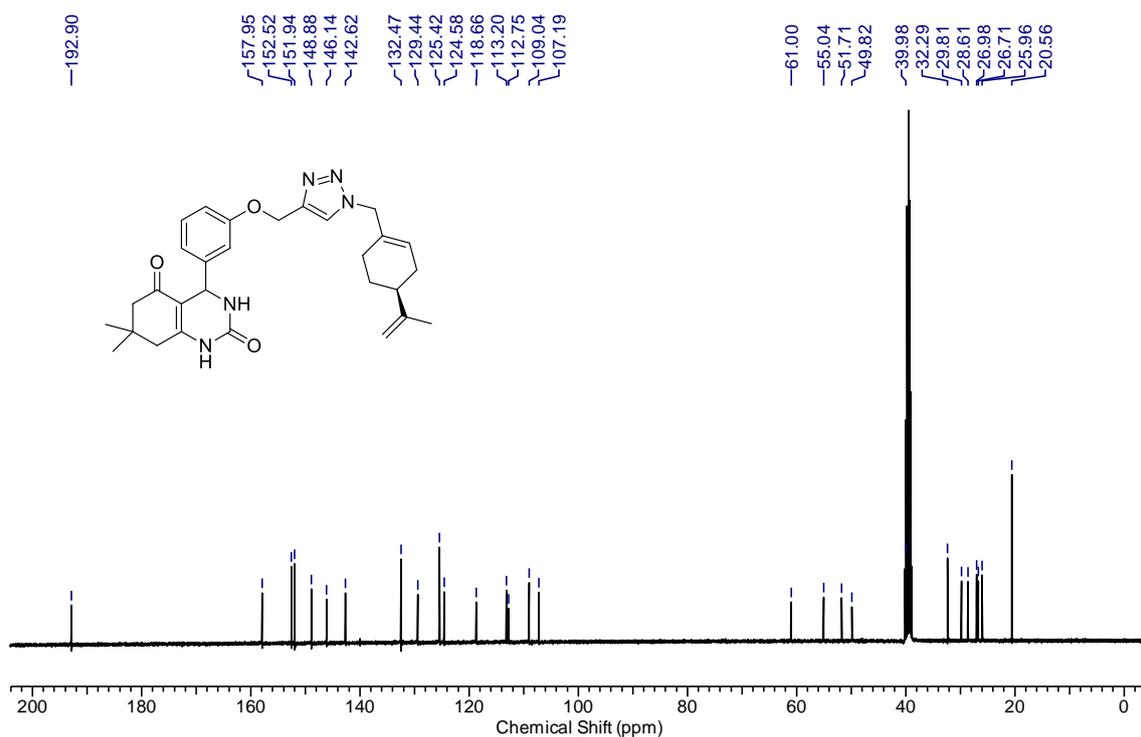
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79a**).



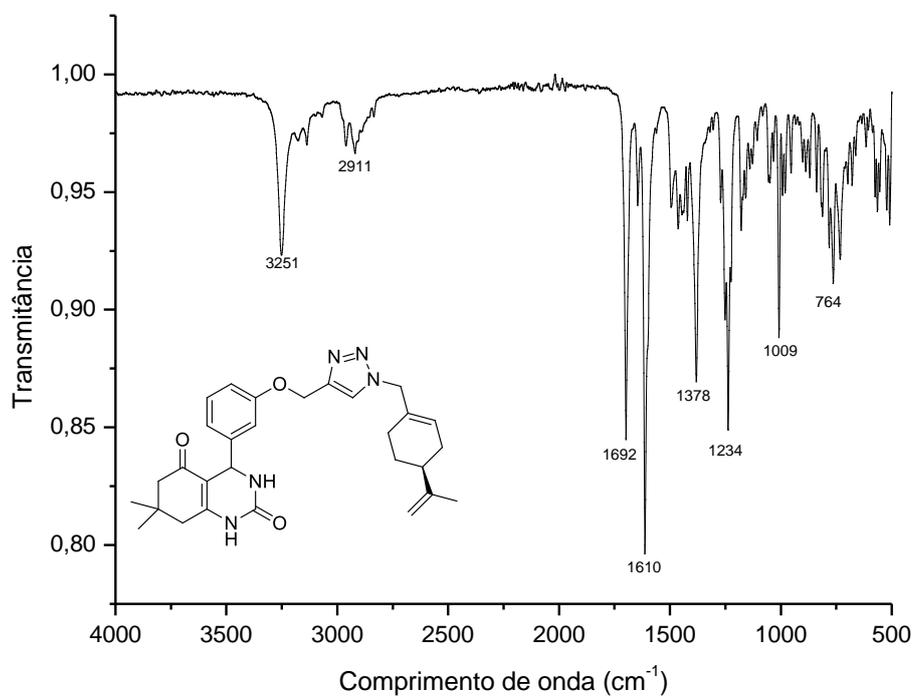
Infravermelho (ATR) do composto 7,7-dimetil-4-((4-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79a**).



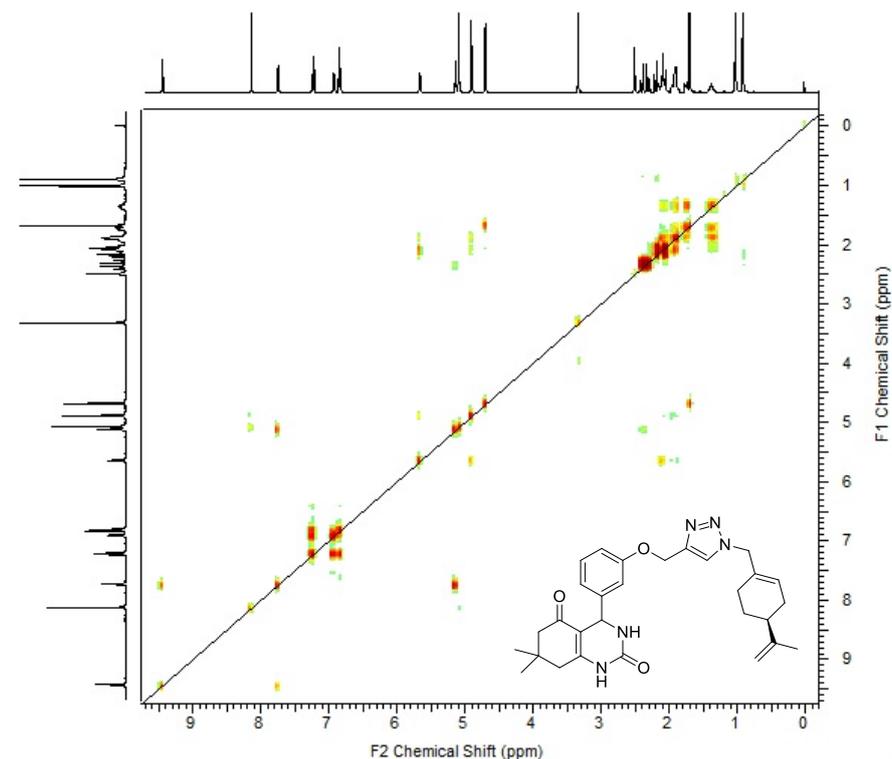
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((3-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79b**).



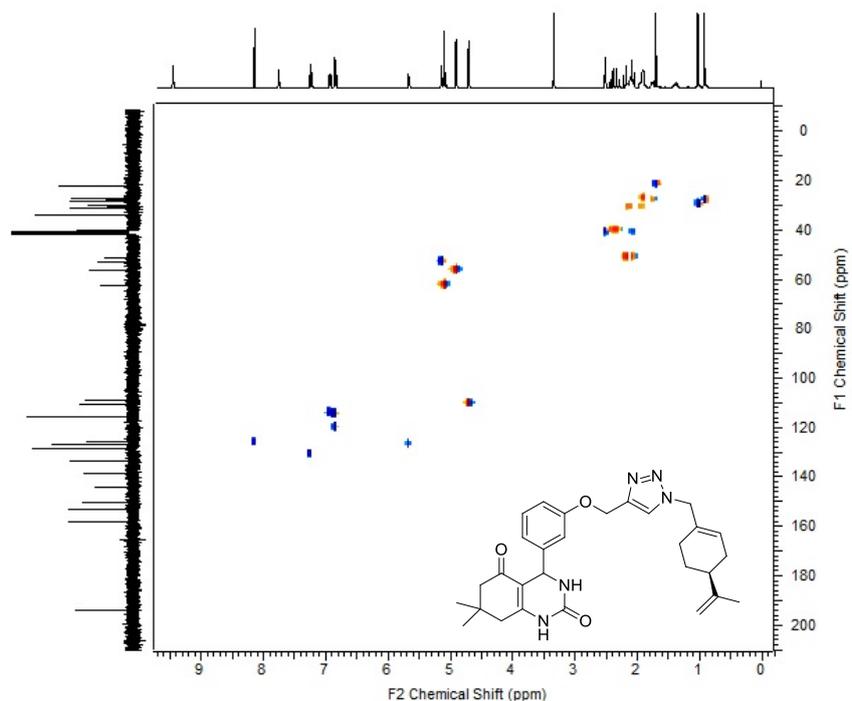
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79b**).



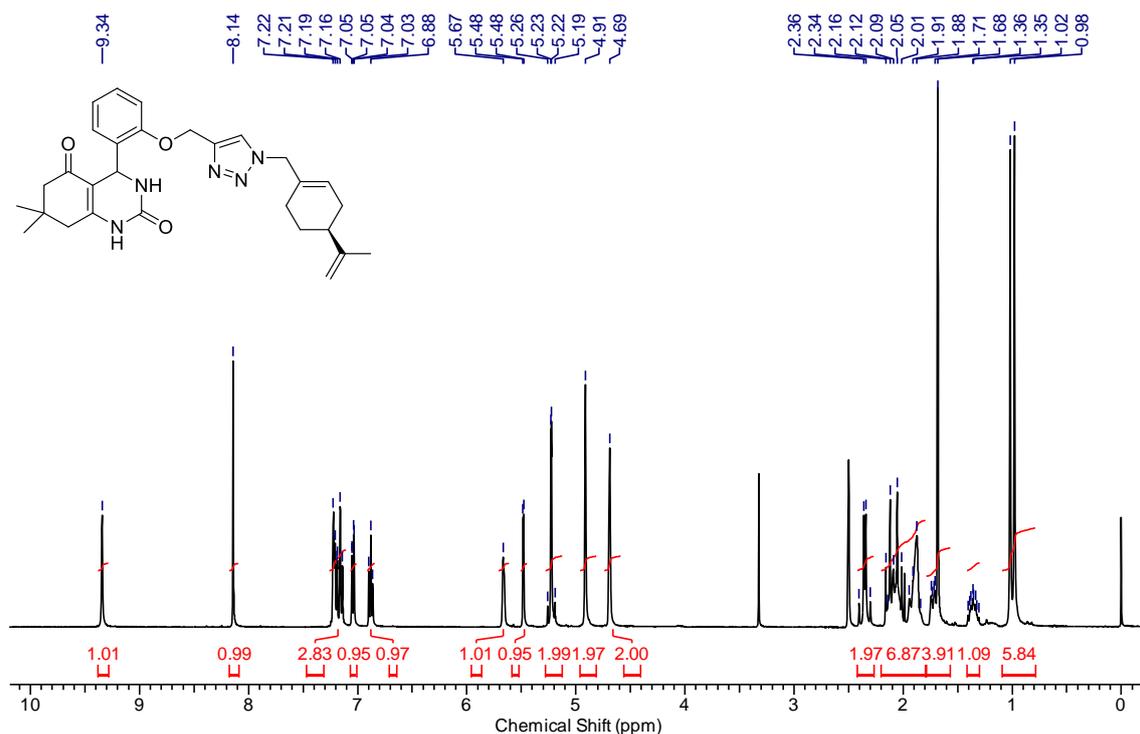
Infravermelho (ATR) do composto 7,7-dimetil-4-((3-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79b**).



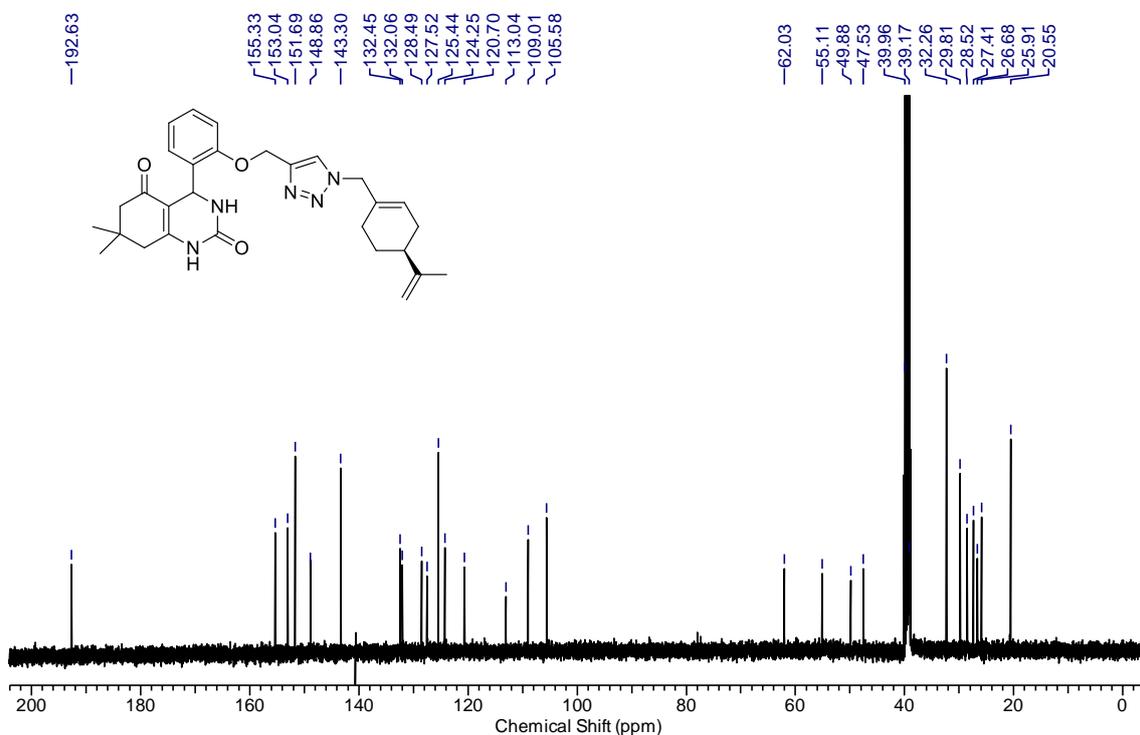
RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((3-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79b**).



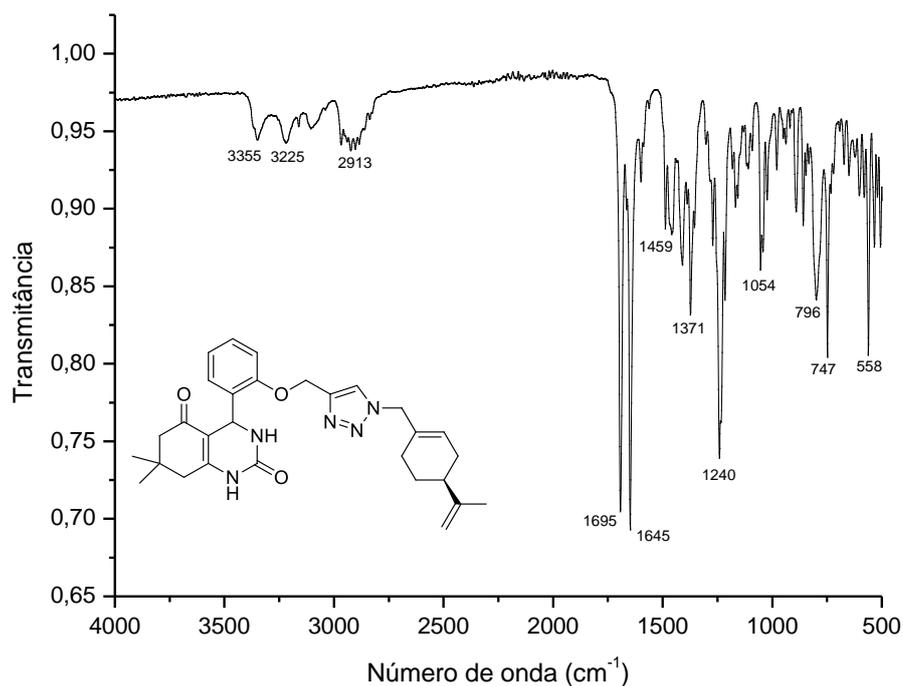
RMN HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  (DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((3-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79b**).



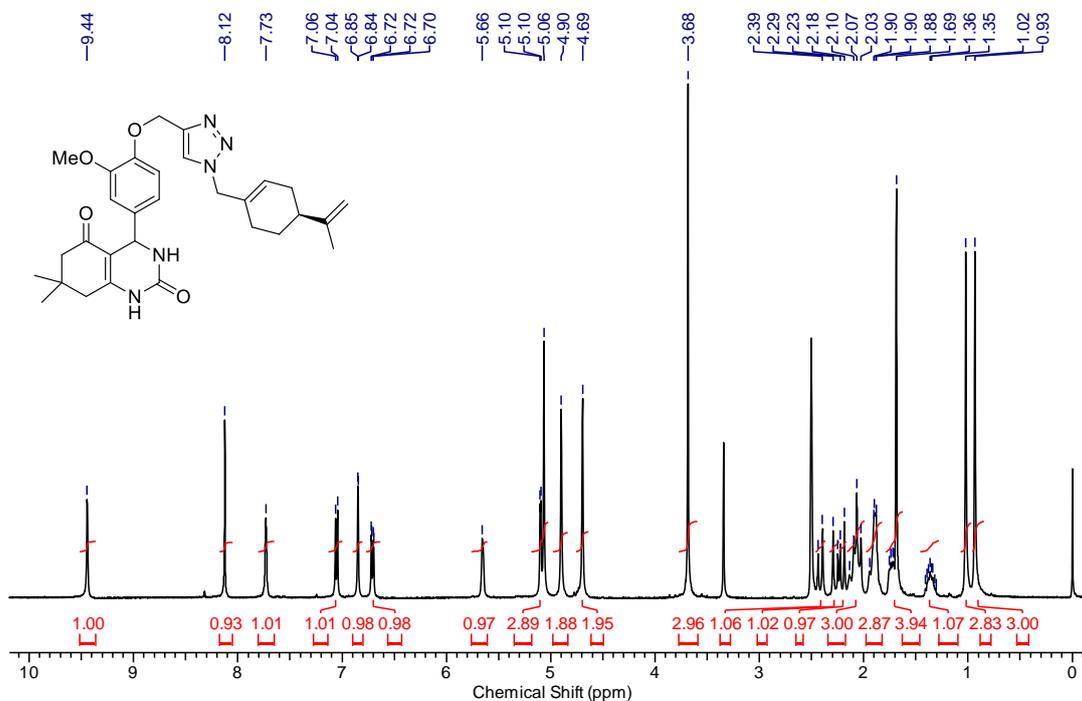
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((2-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79c**).



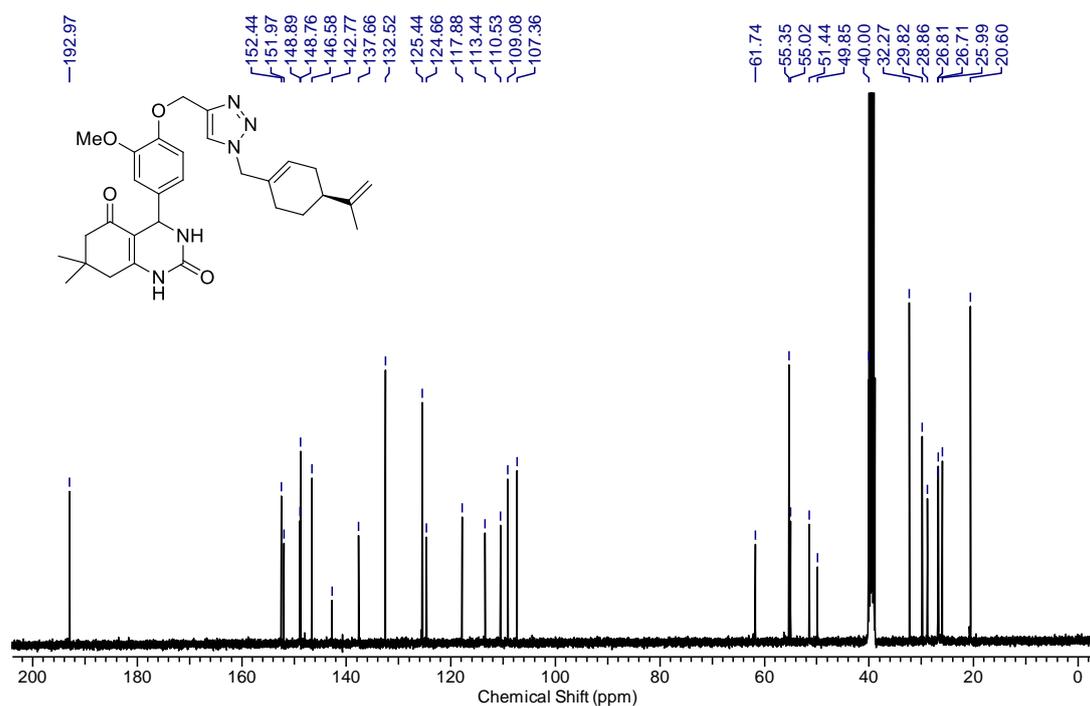
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((2-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79c**).



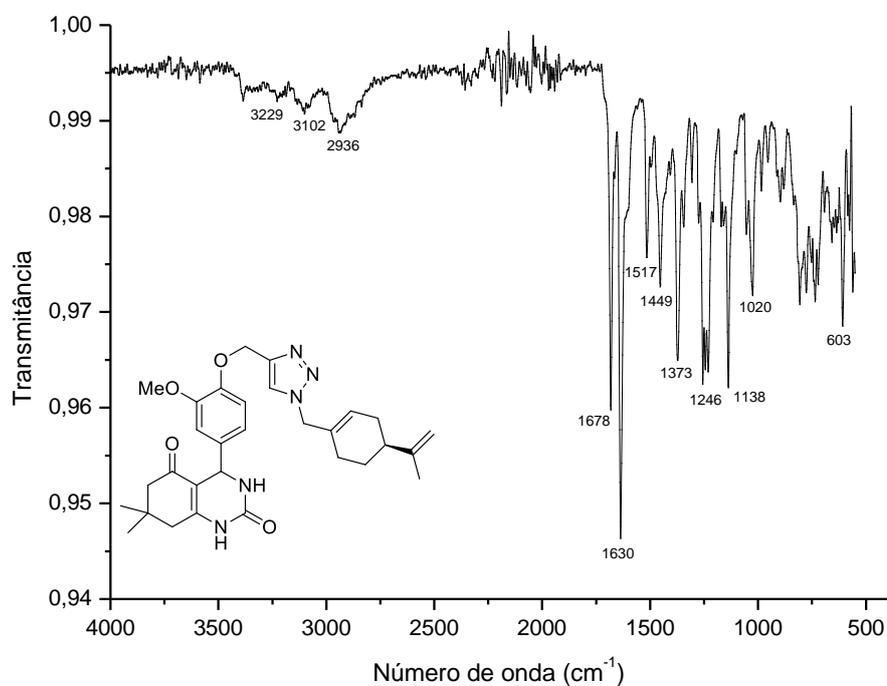
Infravermelho (ATR) do composto 7,7-dimetil-4-((2-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79c**).



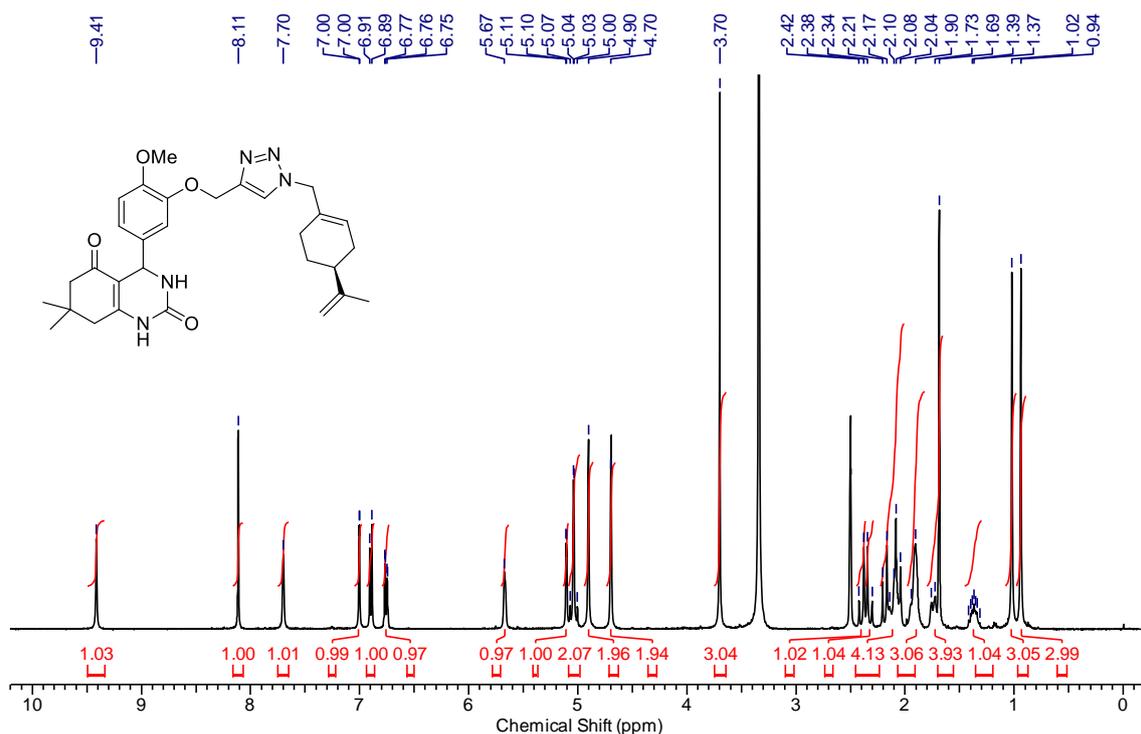
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((3-metoxi-4-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79d**).



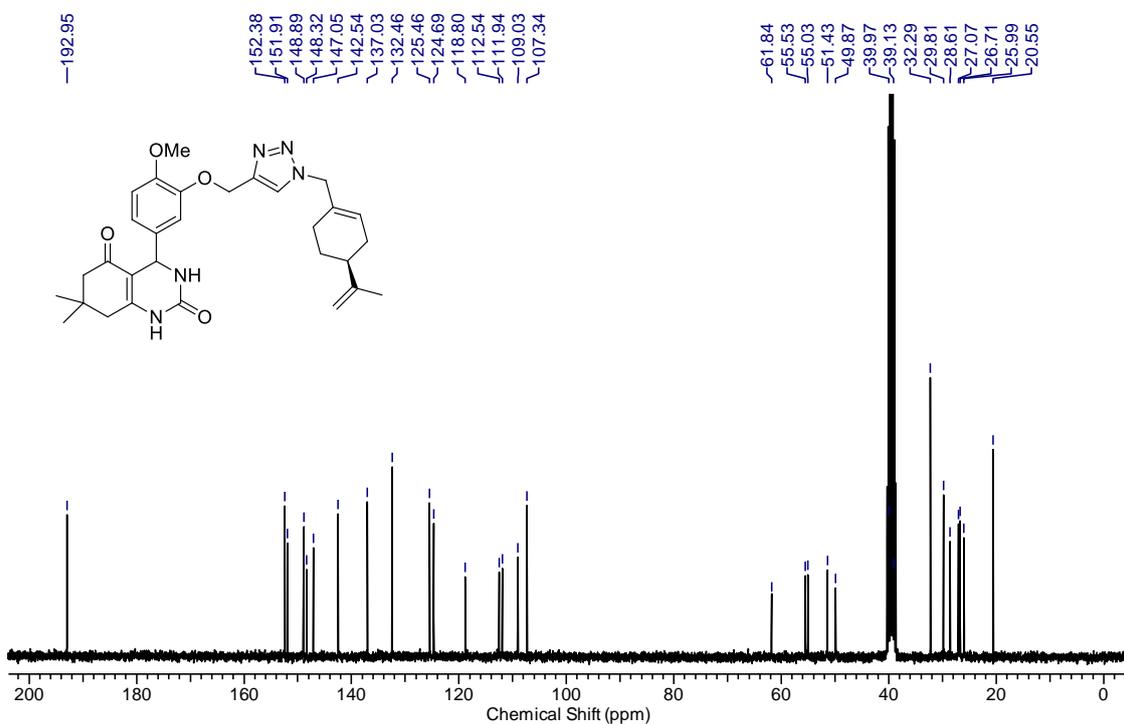
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79d**).



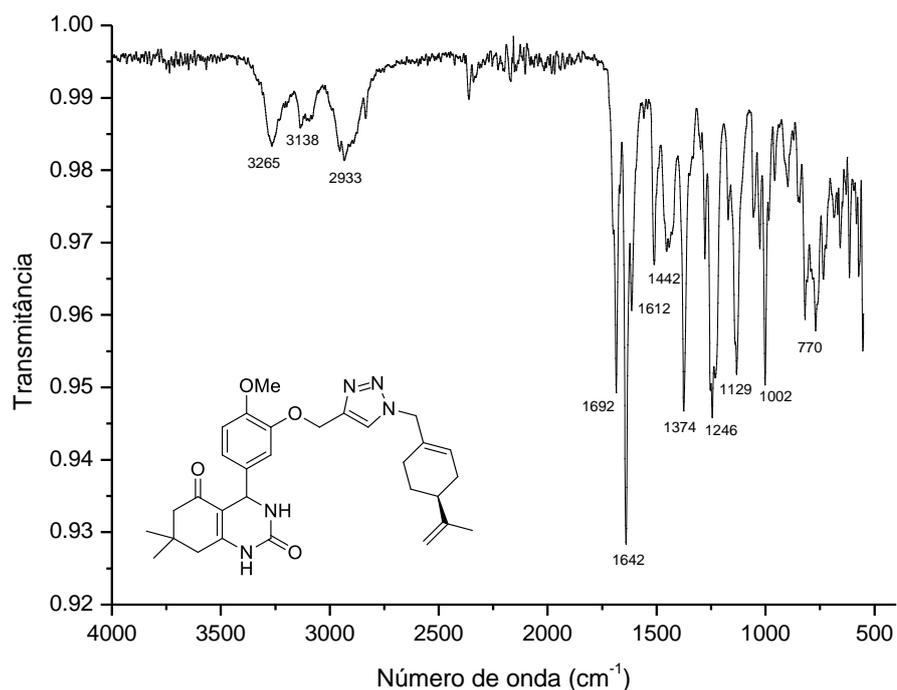
Infravermelho (ATR) do composto 7,7 -dimetil-4-((3-metoxi-4-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79d**).



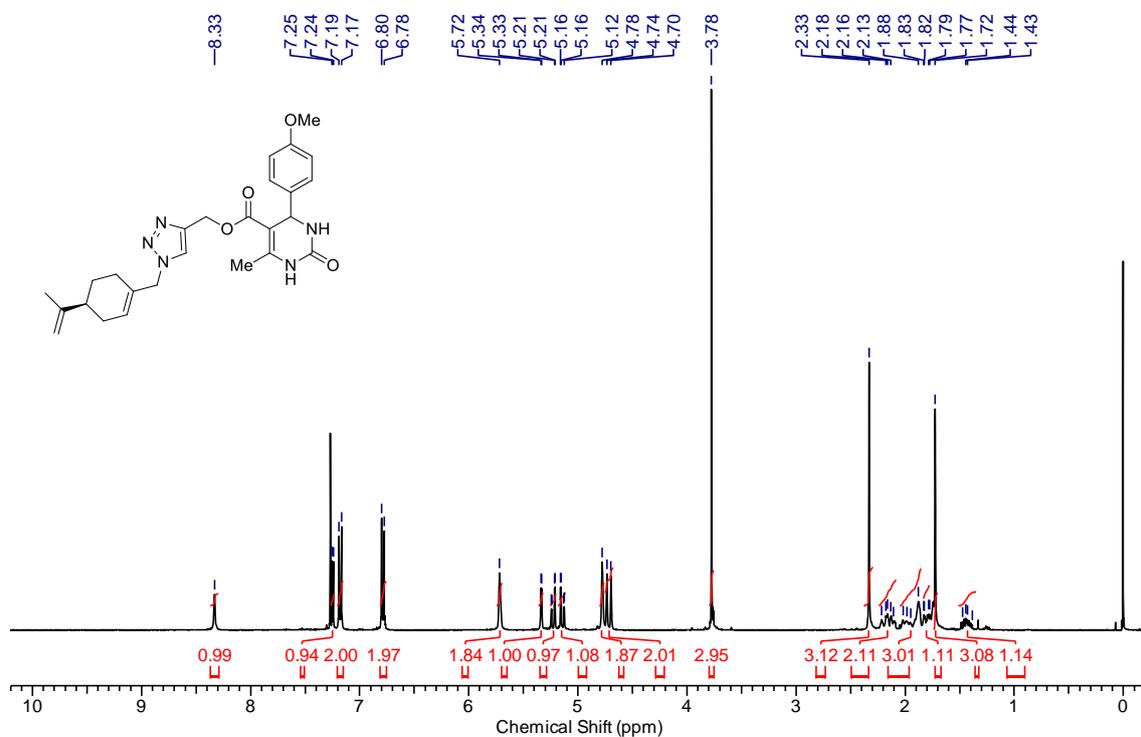
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((4-metoxi-3-((1-*S*)-perilil-metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1*H*,3*H*)-diona (79e).



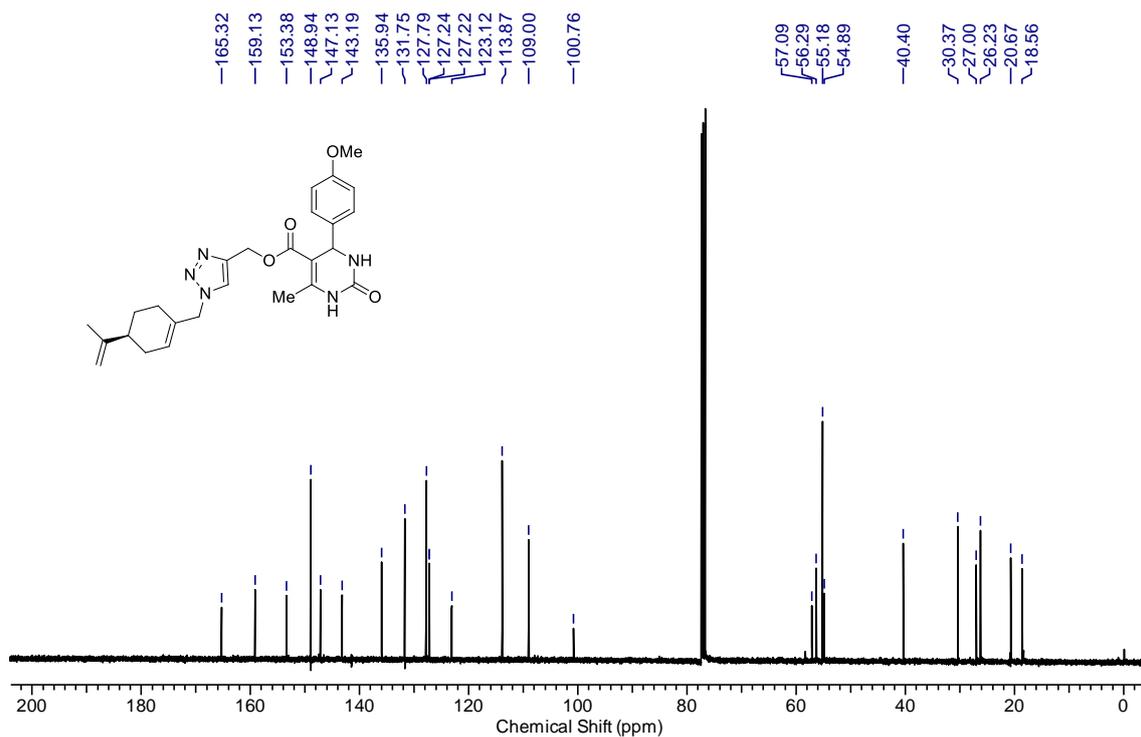
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) do composto 7,7-dimetil-4-((4-metoxi-3-((1-*S*)-perilil-metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1*H*,3*H*)-diona (79e).



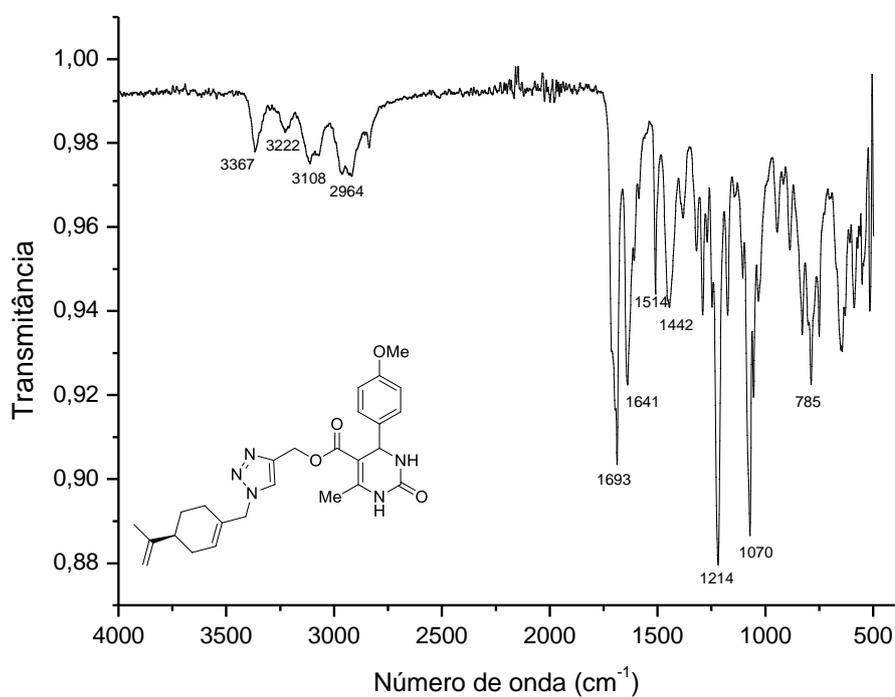
Infravermelho (ATR) do composto 7,7-dimetil-4-((4-metoxi-3-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-4,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,5(1H,3H)-diona (**79e**).



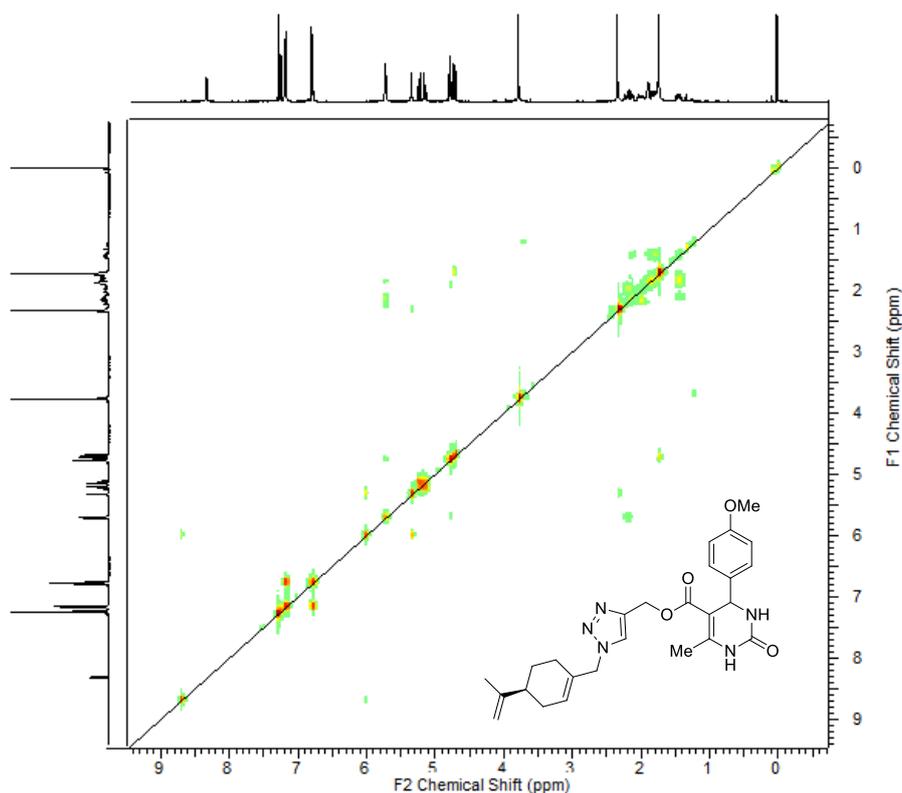
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxycarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80a**).



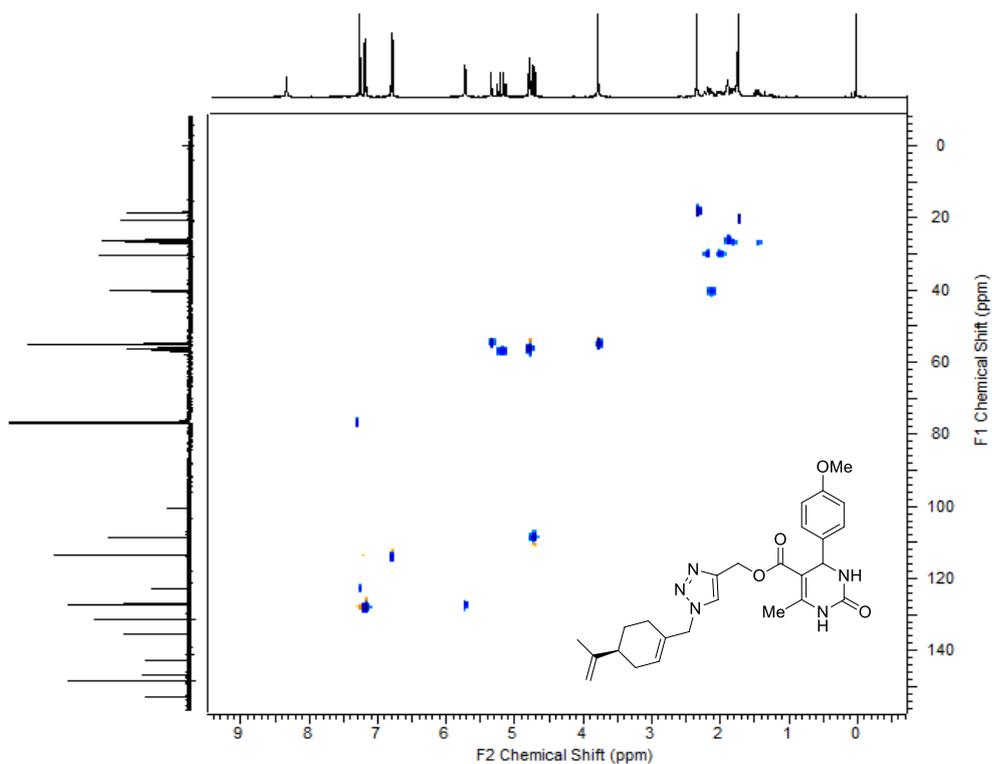
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80a**).



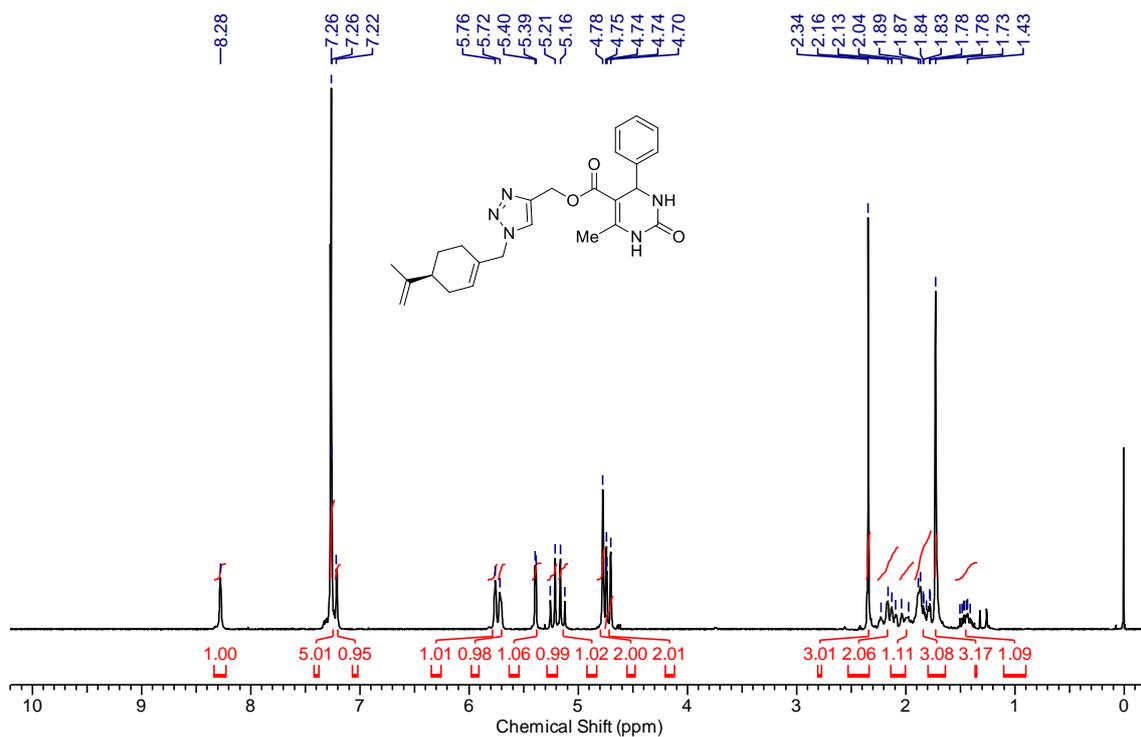
Infravermelho (ATR) do composto 5-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80a**).



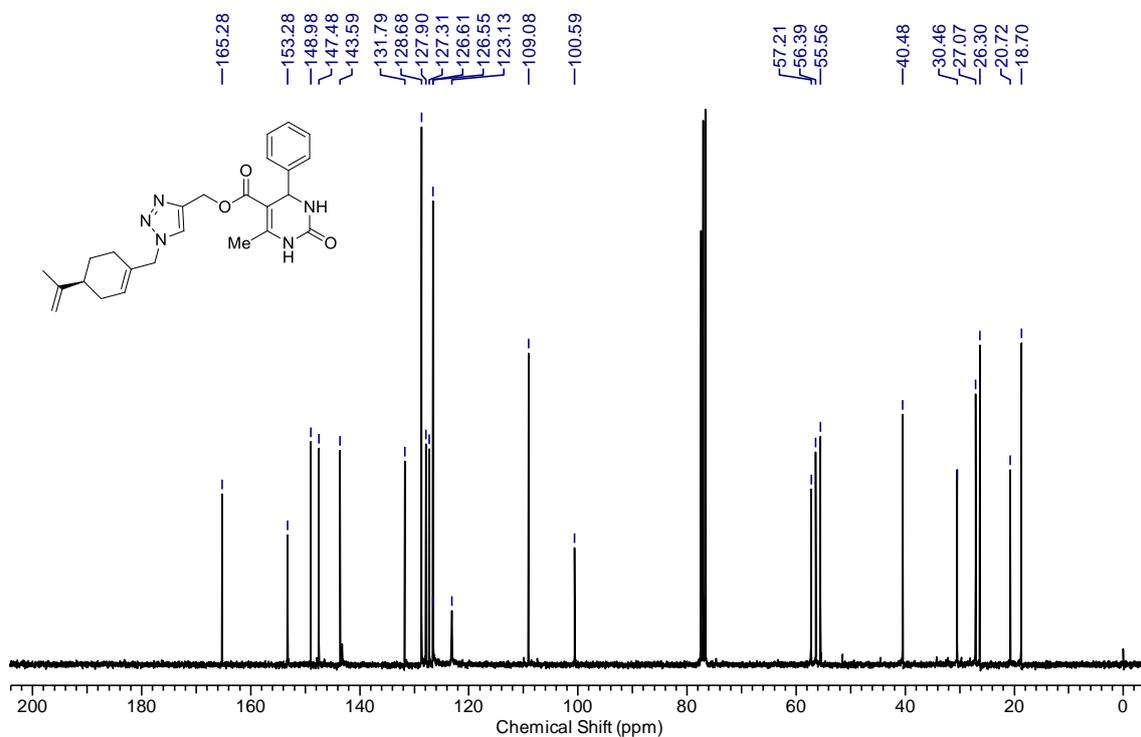
RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80a**).



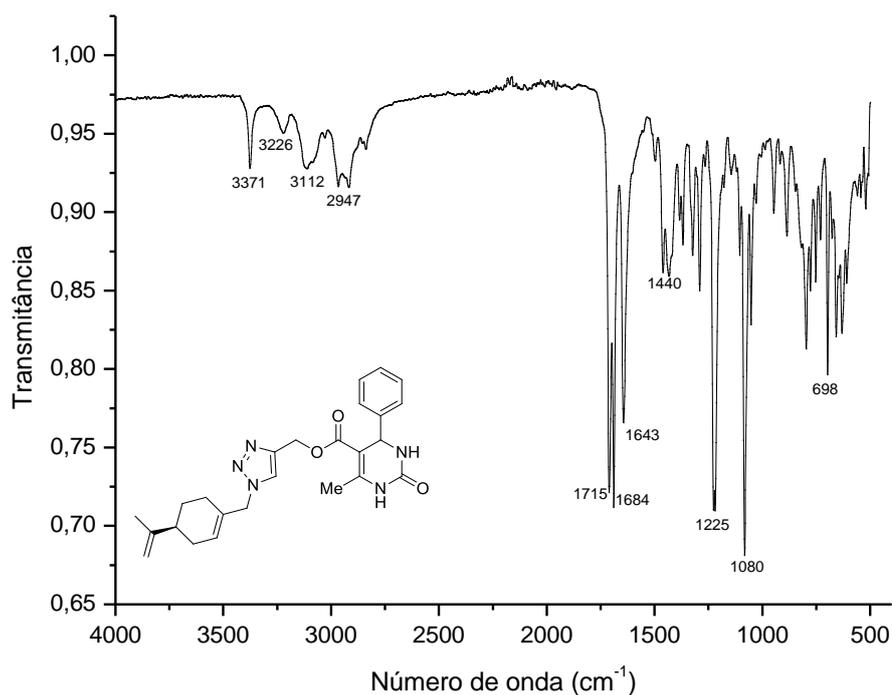
RMN HSQC  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  (DMSO) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80a**).



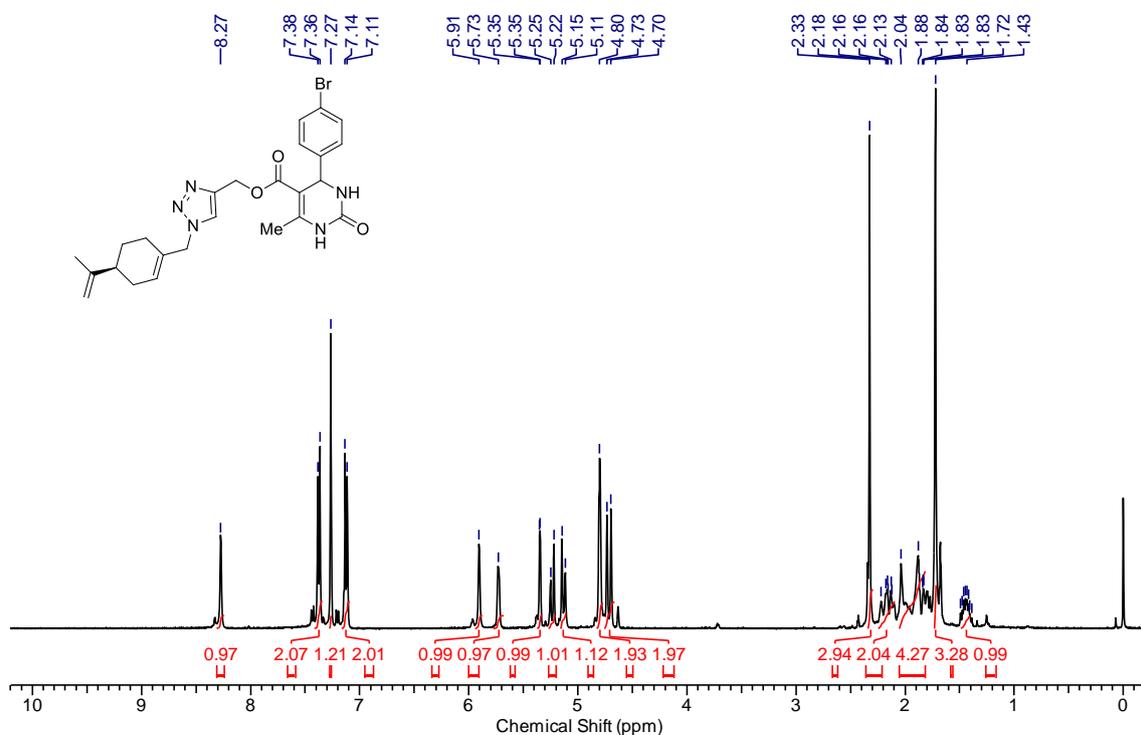
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80b**).



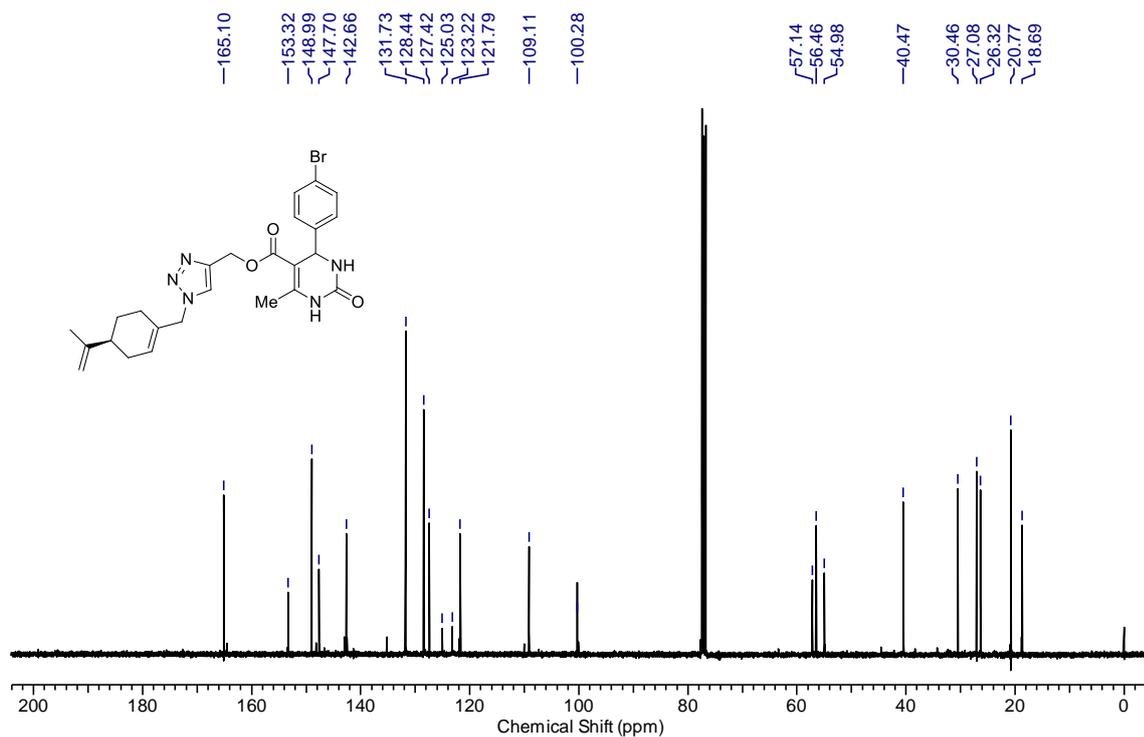
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80b**).



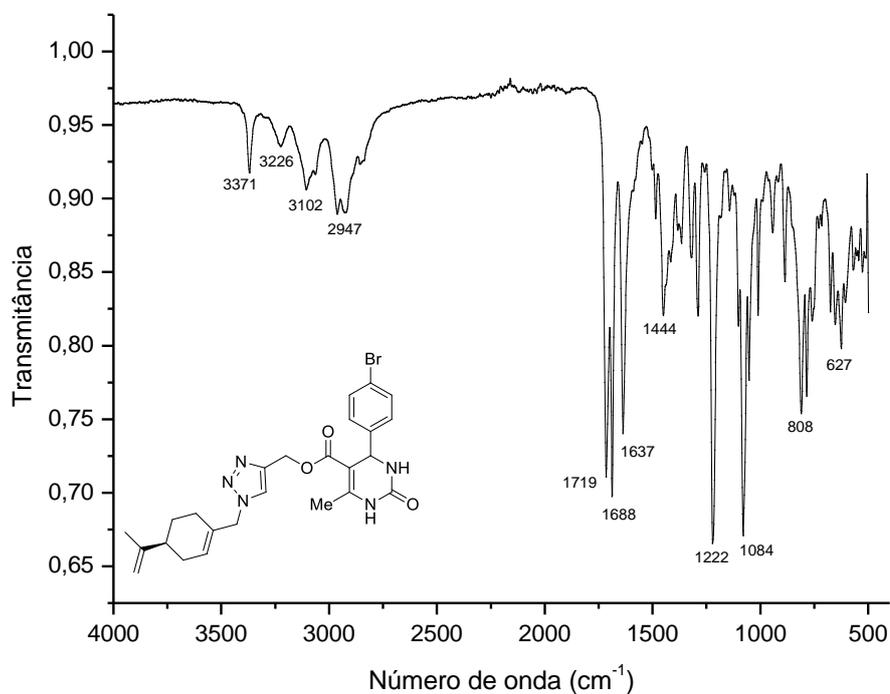
Infravermelho (ATR) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80b**).



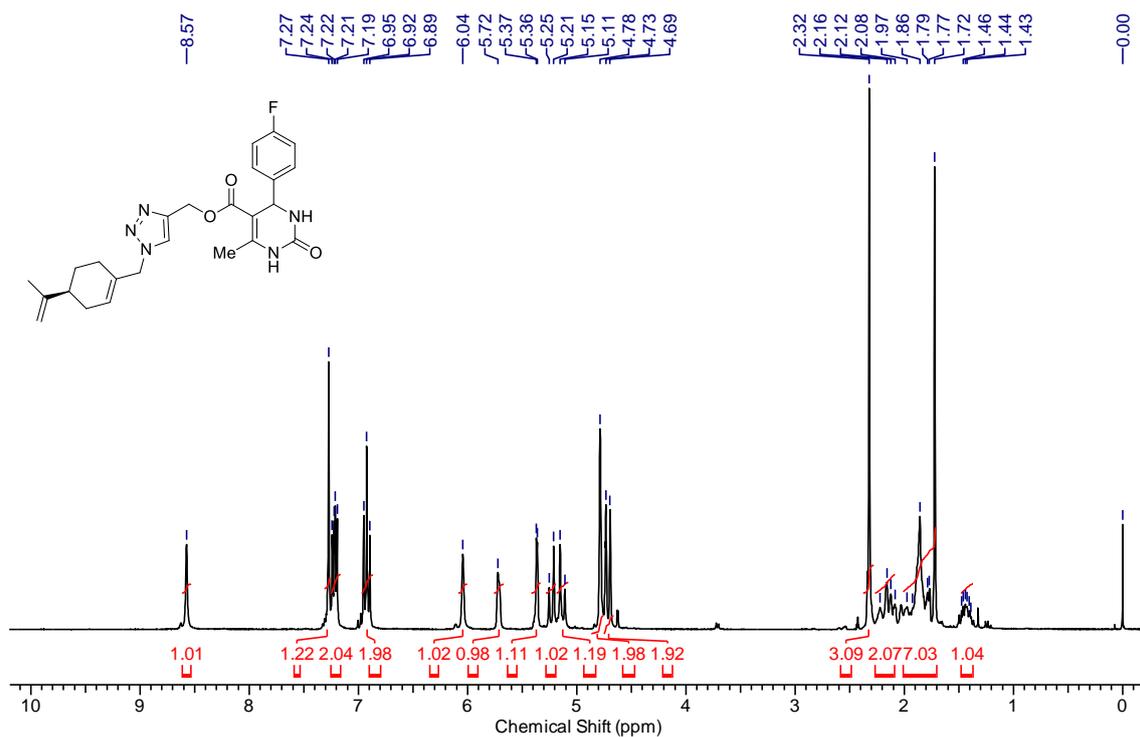
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80c**).



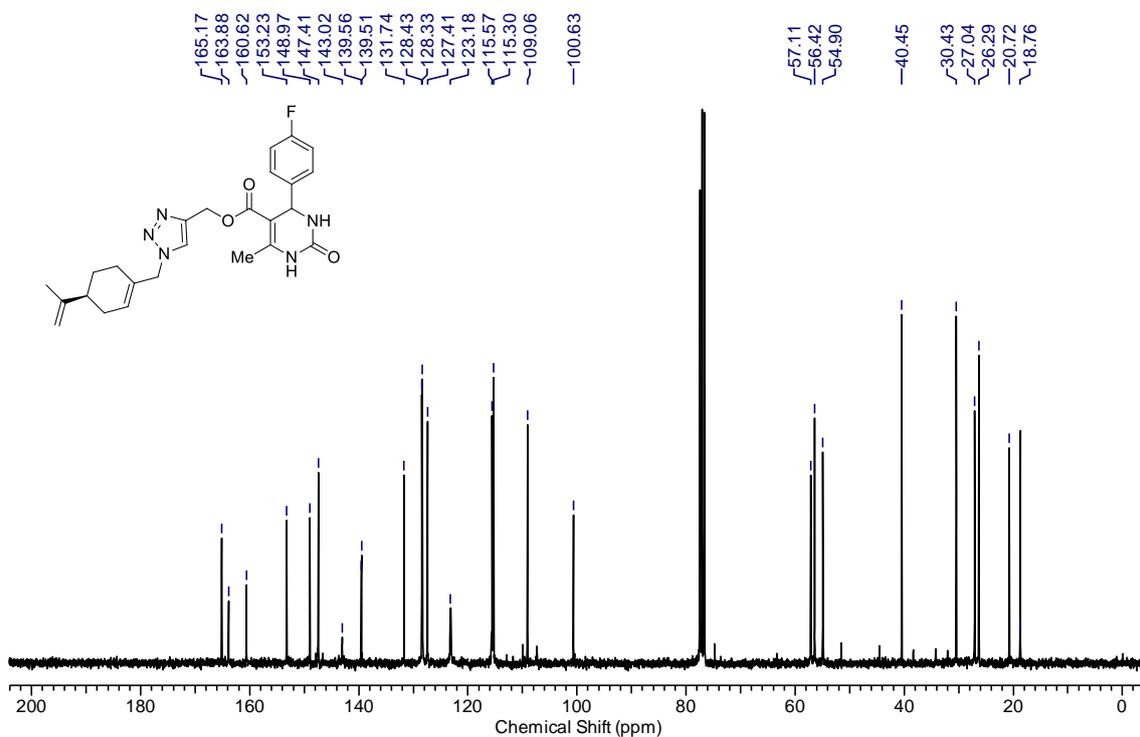
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80c**).



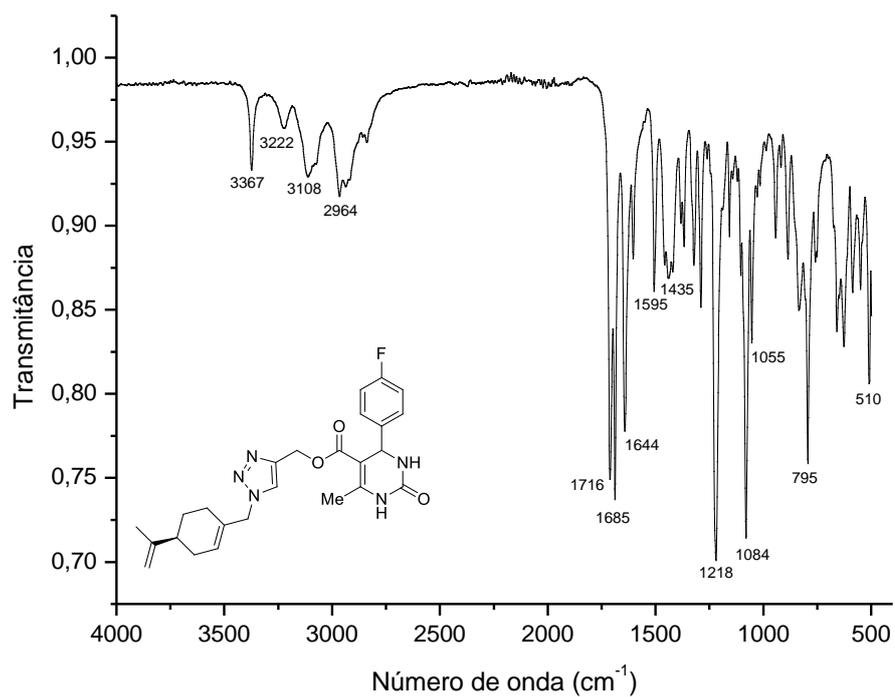
Infravermelho (ATR) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-bromofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80c**).



RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80d**).



RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5-((1-(*S*)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80d**).



Infravermelho (ATR) do composto 5-((1-(S)-perilil-metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxicarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-ona (**80d**).