

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE COMPOSTOS  
HETEROCÍCLICOS VISANDO A DESCOBERTA DE  
FÁRMACOS ANTIVIRAIS**

**Jhonathan Renner Nunes dos Santos\***

Tese apresentada como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de  
concentração: QUÍMICA ORGÂNICA

**Orientadora: Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa**

**\* bolsista CAPES**

**São Carlos - SP**  
**2025**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Química

---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Jhonathan Renner Nunes dos Santos, realizada em 25/04/2025.

**Comissão Julgadora:**

Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa (UFSCar)

Profa. Dra. Vera Lucia Eitler Lima (UFRGS)

Prof. Dr. Rafael Victório Carvalho Guido (IFSC/USP)

Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha (UFABC)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

*Dedico este trabalho a toda sociedade brasileira.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar comigo em todos os momentos dessa longa e desafiadora trajetória.

Ao meu pai (Vanderley) e minha mãe (Cleonice), que são meu porto seguro, me ajudaram e ajudam diariamente, mesmo estando longe fisicamente, sem vocês este sonho não seria possível.

À todos meus professores, desde os que me conduziram a escrever as primeiras palavras até os que me ensinaram as teorias mais complexas em síntese orgânica.

À Profa. Dra. Arlene, por sempre buscar um ambiente de trabalho de excelência, por sempre que possível estar prontamente disponível em auxiliar na execução deste e outros trabalhos, além da incrível troca obtida ao longo do decorrer destes anos.

Todos os amigos do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN), por permitirem que a rotina pudesse ser mais leve, além das incríveis discussões científicas que sempre pudemos realizar.

Ao Prof. Dr. Rafael Guido (IFSC/USP), Dra. Mariana Ortiz e Dra. Nathalya Mesquita, pelas contribuições no desenvolvimento dos ensaios biológicos fundamentais para esta tese.

Ao Prof. Dr. Giovanni Amarante (UFJF), pela colaboração na síntese da pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina, além das sugestões para a melhora deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Javier Ellena (IFSC/USP) pelo auxílio no estudo de difração de raio-X.

Ao Dr. Carlos André e a Profa. Dra. Maria Fátima do Laboratório de Produtos Naturais da UFSCar pelas análises de HRMS.

Ao Valdir e a querida Rejeane, por ajudarem a resolver problemas no dia a dia.

Aos órgãos de fomento GSK, CNPq, FAPESP (14/50249-8, 21/12394-0) e em especial a CAPES (001) pela bolsa concedida (Prevenção e combate a surtos, endemias, epidemias e pandemias).

## LISTA DE ABREVIATURAS

4CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno
ACE	Acetona
AcOEt	Acetato de etila
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATR	Reflexão total atenuada
BI-OAc	acetoxibenziodoxol
CC <sub>50</sub>	Concentração citotóxica de 50%
CCD	Cromatografia em camada delgada
CoVs	Coronavírus
DENV	Vírus da dengue
DFT	Teoria funcional da densidade
DHPMs	Diidropirimidinonas
DHPs	Diidropiridinas
DSF	<i>Differential Scanning Fluorimetry</i>
ECA-2	Enzima conversora da angiotensina 2
EDA	Complexo doador aceptor de elétrons
ESI-MS	Espectrometria de Massas com Ionização por <i>Eletrospray</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HEs	Ésteres de Hantzsch
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana-1
HMF	5-hidroximetilfurfural
HRMS	<i>High-resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HSV-1	Vírus herpes simples do tipo 1
HuNoV	Norovírus humano
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória a 50%
IFAs	Insumos Farmacêuticos Ativos
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LEDs	Diodos emissores de luz
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio

MNV	Norovírus murino
M.O.	Micro-ondas
Mpro	<i>Main Protease</i>
MSD	Merck Sharp & Dohme
MST	Termoforese em microescala
N.D.	Não determinado
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Fotocatalisador
PET	Transferência de elétron fotoinduzida
PF	Ponto de fusão
PLpro	<i>Papain-like protease</i>
PTV	Vírus varicela-zóster
RdRp	RNA polimerase dependente de RNA
RMC	Reações Multicomponentes
RTB	Reações do tipo Biginelli
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAR	Relação estrutura-atividade
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SET	<i>Single eletron transfer</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldesterona
t.a.	Temperatura ambiente
TBAT	Trifenildifluorosilicato de tetrabutylamônio
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1-yl)oxil
TFA	Ácido trifluoracético
TFE	Trifluoroetanol
T <sub>m</sub>	Temperatura de <i>melting</i>
TSA	Ensaio de deslocamento térmico
TZP	[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidina
VZV	Vírus varicela-zóster
YFV	Vírus da febre amarela
ZIKV	Zika Vírus
$\delta$	Deslocamento químico

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Estudo para a obtenção da DHPM aromatizada.....	40
TABELA 2. Otimização das condições reacionais para obtenção de <b>121a</b> .....	46
TABELA 3. Dados espectroscópicos das principais correlações de HSQC de <b>121s</b> ...	52
TABELA 4. Tentativas para a funcionalização C-H de <b>13</b> .....	53
TABELA 5. Valores da Temperatura de <i>melting</i> ( $T_m$ ) para os híbridos DHPM-cumarina em relação a Mpro.....	81

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Linha temporal de fatos marcantes relacionados à pandemia de Covid-19.....	1
FIGURA 2. Representação da constituição do SARS-CoV-2.....	2
FIGURA 3. Relatos registrados a OMS no contexto a pandemia de covid-19. (A) Total de infectados. (B) Total de mortes .....	3
FIGURA 4. Estrutura da Mpro do SARS-CoV-2.....	5
FIGURA 5. Estrutura tridimensional da PLpro do SARS-CoV-2.....	5
FIGURA 6. Inibidores da enzima Mpro do SARS-CoV-2. ....	6
FIGURA 7. Fármacos em estudos clínicos em fase III.....	7
FIGURA 8. Fármacos inibidores da RdRp para o tratamento da Covid-19.....	7
FIGURA 9. Estruturas do remdesivir (GS-5734) (6) e do GS-441524 (7).....	8
FIGURA 10. Configuração do sistema de fluxo adotado por Kappe e colaboradores.....	10
FIGURA 11. Mecanismos gerais de um ciclo catalítico fotocatalítico.....	12
FIGURA 12. Exemplos de fotocatalisadores de complexos metálicos e orgânicos.....	13
FIGURA 13. Classes de compostos que podem ser empregadas como precursores de radicais em reações fotoquímicas.....	14
FIGURA 14. Diferença estrutural entre <i>N</i> -nucleosídeos e <i>C</i> -nucleosídeos.....	20
FIGURA 15. <i>C</i> -nucleosídeo <b>44</b> com atividade antiviral estudado por Li <i>et al.</i> .....	22
FIGURA 16. Derivados DMPMs com atividade biológica reconhecida.....	25
FIGURA 17. Representação geral de DMPMs com atividade antiviral.....	27
FIGURA 18. Representações de diferentes estratégias para a obtenção de compostos híbridos (Adaptado de Kumar <i>et al.</i> ).....	31
FIGURA 19. Estrutura química dos fotocatalisadores.....	41
FIGURA 20. Estrutura cristalográfica de <b>121s</b> .....	52
FIGURA 21. Espectro de emissão da lâmpada empregada nas reações fotoquímicas.....	56
FIGURA 22. Espectro de absorção UV-vis dos materiais de partida na presença de TFA.....	56

FIGURA 23. Espectro de ESI-MS do bruto reacional na presença de TEMPO.....	58
FIGURA 24. Estudo “on-off” para a obtenção de <b>121a</b> .....	59
FIGURA 25. Gráfico de determinação de IC <sub>50</sub> do composto <b>LSPN921</b> frente a PLpro.....	68
FIGURA 26. Determinação de IC <sub>50</sub> dos híbridos <b>LSPN904</b> e <b>LSPN905</b> frente à Mpro.....	70
FIGURA 27. Influência da inserção do núcleo cumarínico na inibição da Mpro.....	70
FIGURA 28. Gráficos de IC <sub>50</sub> para os derivados que apresentaram inibição superior a 50% para a PLpro a 100 µM (A) <b>LSPN906</b> (B) <b>LSPN1067</b> e (C) <b>LSPN1068</b> .....	71
FIGURA 29. Estruturas da taxifolina ( <b>155</b> ) e quercetina ( <b>156</b> ).....	74
FIGURA 30. Gráfico de IC <sub>50</sub> para o híbrido DHPM-cumarina-cromona ( <b>LSPN1062</b> ) frente à PLpro.....	76
FIGURA 31. Resumo dos resultados sobre a relação entre estrutura e atividade de inibição das proteases.....	77
FIGURA 32. IC <sub>50</sub> para os dímeros da 4-hidroxi-cumarina frente a PLpro (A) <b>LSPN1064</b> e (B) <b>LSPN1072</b> .....	79
FIGURA 33. IC <sub>50</sub> para o dímero <b>LPSN1112</b> frente a Mpro.....	80
FIGURA 34. Representação de um gráfico de DSF fornecendo a $\Delta T_m$ (Adaptado de Charvat <i>et. al.</i> ).....	81
FIGURA 35. Compostos que apresentaram inibição maior que 80% da NS2B-NS3Pro.....	83
FIGURA 36. Curvas de dose resposta frente ao complexo ZIKV_NS2B-NS3 <sup>Pro</sup> dos compostos mais promissores.....	84
FIGURA 37. Representação do método de funcionalização de heteroarenos através método fotoquímico. I) início da reação sem a presença de luz; II) reator fotoquímico (visão interna); III) reator fotoquímico (visão externa); IV) reação exposta a luz e V) término na reação.....	99

## LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Sínteses de 1 <sup>a</sup> e 2 <sup>a</sup> geração para obtenção do intermediário ribofuranonucleoesídeo <b>10</b> .....	9
ESQUEMA 2. Obtenção de <b>10</b> com emprego de aminas secundárias como aditivos.....	9
ESQUEMA 3. Método de C-glicosilação direta de <b>13</b> .....	10
ESQUEMA 4. Obtenção de radicais a partir de HEs.....	15
ESQUEMA 5. Modos de reacionais do HE na presença de luz visível, na ausência de um fotocatalisador.....	15
ESQUEMA 6. Funcionalização C-H de quinoxalina-2(1 <i>H</i> )-onas mediadas por luz visível.....	16
ESQUEMA 7. Mecanismo proposto para a funcionalização em C-3 de <b>19</b> .....	17
ESQUEMA 8. Reação fotoquímica entre sais de <i>N</i> -amidopiridínio <b>27</b> e ésteres de Hantzsch <b>15</b> .....	17
ESQUEMA 9. Hidroxialquilação fotoquímica de <i>N</i> - heterociclos.....	18
ESQUEMA 10. Funcionalização direta de ( <b>32</b> ) conduzido por um processo fotocatalisado.....	18
ESQUEMA 11. Mecanismo para reação de alquilação de <b>34</b> via processo fotocatalisado.....	19
ESQUEMA 12. Funcionalização C-H em C-2 de quinazolinonas <b>32</b> .....	20
ESQUEMA 13. Funcionalização em C-5 do núcleo pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazina <b>39</b> via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira e Suzuki-Miyaura.....	21
ESQUEMA 14. Representação geral da reação de Biginelli clássica.....	23
ESQUEMA 15. Mecanismos propostos para reação de Biginelli (forma simplificada).24	
ESQUEMA 16. Síntese de glicosil-DHPM <b>59</b> via RMC.....	25
ESQUEMA 17. Protocolos para a obtenção de C- e N-DHPMs através reação de Biginelli.....	26
ESQUEMA 18. Síntese de complexos de rutênio (II) contendo DHPM.....	28
ESQUEMA 19. Síntese de DHPMs fluoradas nas posições 2 e 4.....	28
ESQUEMA 20. Síntese de DHPM-tionas como potenciais inibidores da Mpro.....	29

ESQUEMA 21. Obtenção de estiril tiazolopirimidinas por meio de uma RMC.....	32
ESQUEMA 22. Síntese de 5-(tiazol-2-il)-pirimidinas sob regime de fluxo contínuo.....	33
ESQUEMA 23. Síntese de híbridos DHPMs-1,2,3-triazóis.....	34
ESQUEMA 24. Protocolo para obtenção de DHPMs 3- <i>N</i> -substituídas.....	35
ESQUEMA 25. Síntese de DHPMs contendo análogos de bioisósteros.....	35
ESQUEMA 26. Síntese da 4-aminoquinazolina ( <b>103</b> ) via método <i>one pot</i> .....	38
ESQUEMA 27. Mecanismo para a obtenção de <b>103</b> .....	39
ESQUEMA 28. Método fotocatalítico para dessulfuração e aromatização de diidropirimidina-2-(1 <i>H</i> )-tione. ....	40
ESQUEMA 29. Proposta mecanística para a dessulfuração e aromatização de <b>49</b> ....	42
ESQUEMA 30. Síntese de DHPs <b>15</b> via RMC.....	43
ESQUEMA 31. Mecanismo clássico para a obtenção das DHPs ( <b>15</b> ).....	44
ESQUEMA 32. Reação de funcionalização C-H de <b>103</b> .....	44
ESQUEMA 33. Protocolo para a obtenção de 4-amino-quinazolininas através RMC.....	45
ESQUEMA 34. Experimento de aumento de escala reacional.....	49
ESQUEMA 35. Estudo do escopo reacional.....	50
ESQUEMA 36. Reação de Minisci aplicada a funcionalização da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazina ( <b>13</b> ).....	53
ESQUEMA 37. Limitações do método.....	54
ESQUEMA 38. Experimento controle com o emprego de um sequestrador de radical.....	57
ESQUEMA 39. Proposta do mecanismo reacional para a funcionalização C-H de <b>103</b> , via processo fotoquímico.....	60
ESQUEMA 40. Protocolo para a obtenção de derivados [1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidina.....	61
ESQUEMA 41. Síntese assistida por micro-ondas dos compostos <b>67c</b> e <b>49</b> .....	62
ESQUEMA 42. Obtenção das DHPMs <b>67d-h</b> via RMC.....	62
ESQUEMA 43. Emprego do HMF ( <b>132</b> ) para síntese de <b>133 (LSPN902)</b> .....	63
ESQUEMA 44. Síntese do álcool protegido <b>134</b> partindo da <i>D</i> -Ribose.....	64
ESQUEMA 45. Obtenção do álcool ( <b>136</b> ), oriundo da <i>D</i> -Galactose ( <b>135</b> ).....	64

ESQUEMA 46. Oxidação de Swern para a obtenção de aldeídos glicosilados <b>137</b> e <b>138</b> .....	65
ESQUEMA 47. Mecanismo reacional para a oxidação de Swern.....	66
ESQUEMA 48. Síntese das cumarinas funcionalizadas em C-3 <b>149a-e</b> .....	67
ESQUEMA 49. Obtenção de híbridos cumarina-DHPMs através RMC de Biginelli.....	69
ESQUEMA 50. Síntese de novos híbridos cumarina-DHPMs.....	72
ESQUEMA 51. Diidropirimidina-2-(1 <i>H</i> )-ona/tiona com o emprego de ( <b>152</b> ) como $\beta$ -cetoéster.....	73
ESQUEMA 52. Protocolo para síntese de 3-formil-cromonas ( <b>158</b> ).....	74
ESQUEMA 53. Obtenção do híbrido DHPM-cumarina-cromona ( <b>159</b> ).....	75
ESQUEMA 54. Emprego da 4-hidroxi-cumarina ( <b>160</b> ) na reação de Biginelli.....	78

## RESUMO

SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS VISANDO A DESCOBERTA DE FÁRMACOS ANTIVIRAIS. A humanidade vem sendo acometida por várias epidemias causadas por vírus, alterando assim o modo de vida da população. Dentre elas, estão as infecções causadas pelos vírus da dengue e Zika, além da pandemia da covid-19 ocasionada pelo SARS-CoV-2. Neste contexto, houve uma força tarefa da comunidade científica para o desenvolvimento de vacinas e novas terapias. O reposicionamento de fármacos também foi evidente neste período, como no caso do remdesivir, um C-glicosídeo, desenvolvido inicialmente para combater o vírus Ebola, sendo um dos primeiros fármacos aprovados para o uso emergencial frente ao SARS-CoV-2. Mesmo este fármaco ter uma rota de síntese estabelecida, diversos grupos de pesquisa se empenharam em melhorar etapas que apresentavam baixos rendimentos e/ou empregavam condições drásticas. Mediante o exposto, o objetivo desta tese foi centrado na síntese de análogos a C-glicosídeos, por métodos mais sustentáveis, como por exemplo a funcionalização C-H de *N*-heterociclos por meio de um processo fotoquímico e reações multicomponentes. Após a obtenção destes compostos avaliou-se a atividade biológica dos mesmos frente as proteases Mpro e PLpro do SARS-CoV-2 e a NS2B-NS3<sup>Pro</sup> do vírus Zika. Assim, no que tange à funcionalização C-H de *N*-heterociclos, 14 compostos foram obtidos com 10-81% de rendimento. O protocolo desenvolvido demonstrou-se regioseletivo, pois permitiu a obtenção de um exemplo constituído pela formação de uma ligação C-C na posição C-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina, um *N*-heterociclo presente no remdesivir. Em seguida foram obtidos 38 compostos derivados de diidropirimidina-2-(1*H*)-onas/tionas (DHPM), cumarinas, híbridos de DHPMs com cumarinas e dímeros cumarínicos. Estes compostos demonstraram ser promissores ao inibir a atividade viral do SARS-CoV-2 e do vírus Zika. Para o SARS-CoV-2 sete compostos demonstraram ser mais promissores para a enzima Mpro, com IC<sub>50</sub> variando 4,8-87 µM. Já em relação a PLpro seis compostos demonstraram ser mais eficazes com IC<sub>50</sub> = 21-81 µM. Já no que se refere a NS2B-NS3<sup>Pro</sup> do vírus Zika sete compostos apresentaram atividade com IC<sub>50</sub> variando de 0,4-7,1 µM. Frente ao exposto, foi possível obter candidatos a inibidores enzimáticos das proteases do SARS-CoV-2 e Zika, usando a fotoquímica e reações multicomponentes. Estudos posteriores poderão ser conduzidos para melhorar a eficácia dos compostos estudados.

Palavras-chave: Inibidores enzimáticos; RMCs; SARS-CoV-2; ZIKV; fotoquímica

## ABSTRACT

SYNTHESIS AND FUNCTIONALIZATION OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS AIMING AT THE DISCOVERY OF ANTIVIRAL DRUGS. The humanity has faced numerous viral epidemics, significantly impacting daily life. Notable examples include infections caused by dengue and Zika virus, as well as the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2. In this respect, the scientific community mobilized a task force to develop vaccines and new therapies. Drug repurposing also played a crucial role during this period, as seen with remdesivir, a C-glycoside originally developed to combat the Ebola virus, that became one of the first drugs approved for emergency use against SARS-CoV-2. Despite having a well-established synthetic route, remdesivir production still posed challenges, prompting various research groups to optimize steps with low yields or harsh reaction conditions. In this context, the objective of this thesis was to synthesize C-glycoside analogs using more sustainable methods, such as C-H functionalization of *N*-heterocycles via photochemical processes and multicomponent reactions. Once these compounds were synthesized, their biological activity was evaluated against the proteases Mpro and PLpro of SARS-CoV-2 and NS2B-NS3<sup>Pro</sup> of the Zika virus. Concerning the C-H functionalization of *N*-heterocycles, 14 compounds were synthesized, with yields ranging from 10% to 81%. The developed protocol demonstrated to be regioselective, enabling the formation of a C-C bond at the C-7 position of pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine. Then, 38 compounds were obtained, including derivatives of dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones/thiones (DHPMs), coumarins, DHPM-coumarin hybrids, and coumarin dimers. These compounds have demonstrated potential in inhibiting the viral activity of SARS-CoV-2 and the Zika virus. For SARS-CoV-2, seven compounds showed promising activity against the Mpro enzyme, with IC<sub>50</sub> values ranging from 4.8 to 87 μM. Six compounds exhibited effectiveness against PLpro, with IC<sub>50</sub> values between 21 and 81 μM. Regarding the Zika virus NS2B-NS3<sup>Pro</sup>, seven compounds displayed activity, with IC<sub>50</sub> values ranging from 0.4 to 7.1 μM. In summary, this study successfully identified potential enzymatic inhibitors for SARS-CoV-2 and Zika virus proteases using more sustainable approaches, including photochemistry and multicomponent reactions. Further studies may be conducted to enhance the efficacy of these compounds.

Keywords: Enzyme inhibitors; MCRs; SARS-CoV-2; ZIKV; photochemistry

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1. Proteínas-alvo do SARS-CoV-2	4
1.2. Fármacos empregados para a Covid-19	6
1.3. Rotas Sintéticas para o Remdesivir	8
1.4. Emprego da Fotoquímica na Funcionalização Direta de Heterociclos	11
1.4.1. Fotoquímica: Definições Gerais	11
1.4.2. Funcionalização de heterociclos com o emprego de ésteres de Hantzsch como fonte de radicais	14
1.5. C-Nucleosídeos	20
1.6. Reação Multicomponente de Biginelli	22
1.6.1. DHPMs e Hibridação Molecular	30
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>38</b>
3.1. Funcionalização C-H Fotoquímica	38
3.1.1. Obtenção dos materiais de partida	38
3.1.1.1. Síntese dos heterociclos	38
3.1.1.2. Síntese dos precursores radicalares	42
3.1.2. Funcionalização C-H fotoquímica	44
3.2. Síntese e Avaliação da Atividade Biológica de Diidropirimidinonas e Híbridos Moleculares	61
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b>	<b>85</b>
<b>5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b>	<b>87</b>
5.1. Informações Gerais	87
5.2. Funcionalização fotoquímica de heterociclos	88
5.2.1. Obtenção dos heterociclos	88

5.2.2. Síntese dos precursores radicalares (DHPs).....	94
5.2.3. Funcionalização C-H fotoquímica de heteroarenos .....	98
5.3. Síntese de derivados de diidropirimidinonas .....	104
5.4. Síntese de híbridos moleculares através RMC .....	110
5.4.1. Obtenção das cumarinas .....	110
5.4.2. Síntese dos híbridos através RMC .....	112
5.5. Ensaio enzimáticos .....	121
5.5.1. SARS-CoV-2.....	121
5.5.1.1. PLpro .....	121
5.5.1.2. Mpro.....	123
5.5.2. ZIKV .....	124
5.5.2.1. N2B-NS3Pro .....	124
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>125</b>
<b>7. ANEXOS .....</b>	<b>146</b>

# 1. INTRODUÇÃO

Temos vivenciado na contemporaneidade várias epidemias causadas por vírus, dentre elas dengue e zika.<sup>1</sup> Estas por sua vez ocasionam mudanças no modo de vida da população, mostrando assim a importância de ações governamentais que auxiliem na promoção de saúde e, conseqüentemente, a minimização dos malefícios acarretados por estas enfermidades.

Neste cenário, de doenças ocasionadas por vírus, é importante ressaltar a grande incidência de quadros de uma pneumonia viral relatada em Wuhan na província de Hubei na China no final do ano de 2019. Rapidamente foi descoberto que se tratava de um novo coronavírus (inicialmente denominado por 2019-nCoV, posteriormente de SARS-CoV-2) com capacidade de infectar humanos.<sup>2</sup>

Os coronavírus (CoVs) são pertencentes a uma grande família de vírus de RNA, que podem ocasionar diversas doenças, dentre elas: respiratórias, gastrointestinais, hepáticas e neurológicas. Alguns exemplos evidentes são as zoonoses: SARS (síndrome respiratória aguda grave) e MERS (síndrome respiratória do Oriente Médio).<sup>2,3</sup>

No final de janeiro de 2020, a China já havia reportado quase 6000 casos confirmados e mais de uma centena de mortes em decorrência do novo vírus.<sup>4</sup> A notificação de casos do novo vírus aumentou de forma surpreendentemente em todo o mundo, até que em 23/03/2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estágio de pandemia.<sup>5</sup> Na FIGURA 1 encontra-se uma linha temporal, que expõe fatos marcantes ocorridos no cenário desta pandemia.<sup>6</sup>

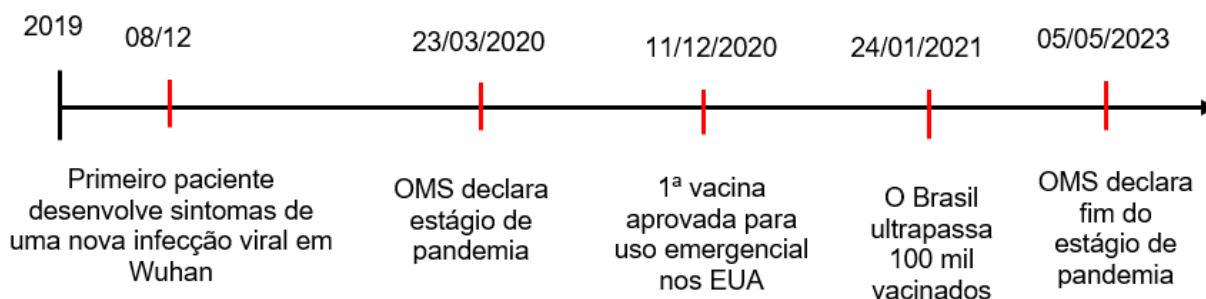


FIGURA 1. Linha temporal de fatos marcantes relacionados à pandemia de Covid-19.<sup>6</sup>

O SARS-CoV-2, causador da síndrome respiratória aguda grave-2, pertence à família Coronaviridae. Este é um vírus envelopado, cujo material genético consiste em um RNA de fita simples com polaridade positiva. É composto por uma glicoproteína denominada espícula (*spike*) que possui dois domínios (S1 e S2), sendo o S1 responsável pelo reconhecimento do receptor nas células humanas, que ocorre por meio do receptor enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2). Esta enzima por sua vez é responsável pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que atua como regulador de pressão arterial.<sup>7</sup> Este vírus ainda é constituído por outras proteínas estruturais e não estruturais, incluindo nucleocapsídeo, envelope e glicoproteína de membrana (FIGURA 2).<sup>8</sup>

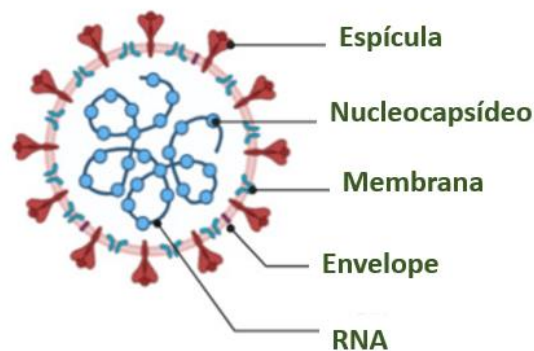
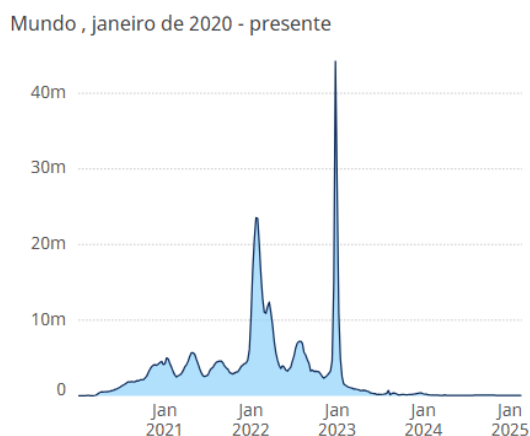


FIGURA 2. Representação da constituição do SARS-CoV-2.<sup>9</sup>

Frente a este cenário de pandemia, a população mundial passou a adotar medidas de assepsia mais rigorosas e isolamento social para evitar o contágio frente ao vírus, modificando assim o modo de vida e agravando ainda mais a desigualdade social. No entanto, apesar dessas ações, até o final de 2021, cerca de 5 milhões de pessoas já haviam morrido devido à infecção viral, além também do surgimento de novas variantes do vírus foram evidenciadas.<sup>10,11</sup> Na FIGURA 3 são expostos gráficos contendo o número total de infectados, bem como a quantidade de vítimas informadas a OMS desde o início da pandemia até o presente momento (informações acessadas em março de 2025).<sup>12</sup>

### Total de casos de covid-19 reportados a OMS (semanal)



### Total de mortes por covid-19 relatadas a OMS (semanal)

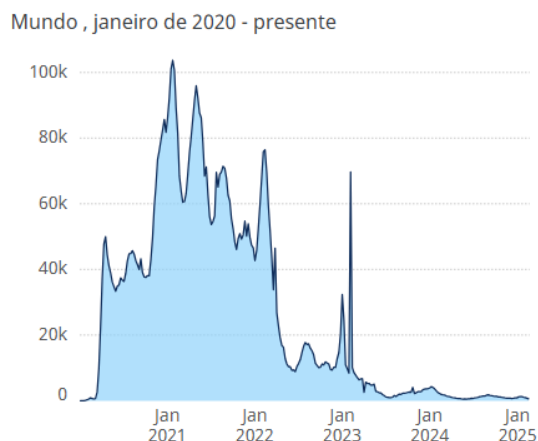


FIGURA 3. Relatos registrados a OMS no contexto a pandemia de covid-19. (A) Total de infectados. (B) Total de mortes.<sup>12</sup>

Concomitante neste período, houve uma força tarefa para o desenvolvimento de vacinas e terapias que pudessem combater o novo coronavírus. Neste cenário deu-se a largada para corrida pela vacinação, o que deixou ainda mais claro a dependência dos países menos desenvolvidos aos detentores da tecnologia da produção dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs). A desigualdade entre os índices de vacinação não ficou restrito apenas a diferentes países, mas também dentro do mesmo território nacional, como exemplo no Brasil. Neste contexto, podemos salientar São Paulo, o estado detentor de maior riqueza, foi o único a atingir a meta de 90% de cobertura vacinal estabelecida pelo Ministério da Saúde. Entre os municípios, apenas 16% chegaram a mais de 80% sendo estas em sua maioria localizadas no sul do país.<sup>13</sup>

Apesar das desigualdades salientadas anteriormente, com o avanço da imunização, e a queda no número de contágios e mortes, a humanidade pode retornar suas atividades gradativamente. Até que em maio de 2023, a OMS declarou o fim do estágio de pandemia.<sup>10</sup>

Ainda no contexto do desenvolvimento de imunizantes, no Brasil houve a busca pelo desenvolvimento de uma vacina nacional, a ButanVac, estudada pelo Instituto Butantan. Contudo, o instituto suspendeu os estudos em agosto de 2024 após os resultados em testes clínicos apontarem índices inferiores aos pré-estabelecidos.<sup>14</sup>

Além das vacinas, os medicamentos também tiveram seu destaque no contexto da pandemia, como os anticorpos monoclonais, administrados via intravenosa em pacientes hospitalizados.<sup>15</sup> No entanto, muitos dos medicamentos disponíveis limitavam-se apenas em tratar os sintomas, assim foi imprescindível a busca por antivirais específicos e que também fossem de fácil administração ao paciente.

Nesta perspectiva, diversos estudos tem sido desenvolvidos visando a descoberta de novos antivirais. Para a eficiência destes agentes, eles podem atuar: a) na fixação do vírus em receptores da célula hospedeira; b) na entrada do vírus através da membrana na célula hospedeira; c) no desencapsulamento do material genético viral; e d) como inibidores enzimáticos.<sup>16,17</sup>

Diferentes alvos moleculares têm sido empregados para estudo de desenvolvimento de novos antivirais para tratar a Covid-19, como por exemplo a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), a Mpro (*main protease*), também denominada por 3CLpro (protease semelhante à quimiotripsina da região 3' proximal) e a PLpro (*papain-like protease*).

## 1.1. Proteínas-alvo do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2, assim como outros tipos de coronavírus, apresenta entre suas proteases virais a Mpro, que desempenha um importante papel no processamento das poliproteínas do vírus. A enzima Mpro é uma cisteíno protease, em que estruturalmente é um homodímero composto por dois protômeros rotulados A e B, com três domínios (I-III) (FIGURA 4) com capacidade de clivar as poliproteínas produzidas pelo vírus.<sup>18</sup> Esta protease é responsável pela clivagem de poliproteínas para a obtenção de 12 proteínas não estruturais necessárias para a replicação viral, dentre elas a RdRp.<sup>19,20</sup>

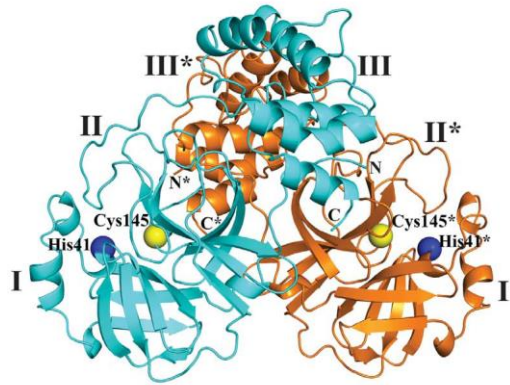


FIGURA 4. Estrutura da Mpro do SARS-CoV-2.<sup>20</sup>

A PLpro é uma protease do tipo papaína, que atua conjuntamente com a Mpro clivando ligações peptídicas para produzir proteínas não estruturais,<sup>21</sup> ou seja, cliva as proteínas não essenciais nsp1 a 3 do polipeptídeo formado. A PLpro também é uma cisteína protease, constituída por quatro domínios, e seu sítio ativo é formado pela tríade catalítica que consiste em Cys111, His272 e Asn286 que estão localizados na interface dos domínios palma e polegar (FIGURA 5). O domínio dedo zinco compreende quatro cisteínas coordenadas com um íon de zinco e é vital para a integridade estrutural e atividade enzimática da PLpro.<sup>22</sup>

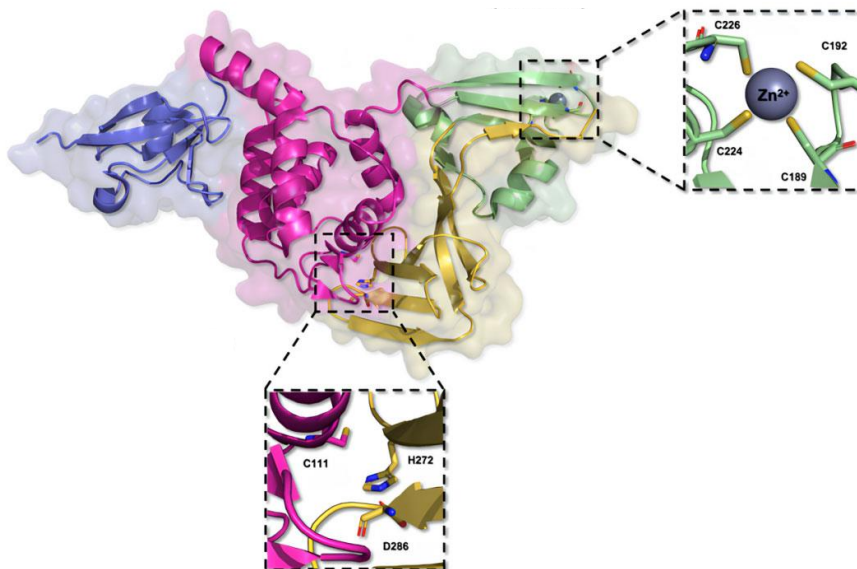


FIGURA 5. Estrutura tridimensional da PLpro do SARS-CoV-2.<sup>21</sup>

Após a entrada do vírus na célula, o processo de transcrição/replicação viral é mediado pelo complexo replicase RdRp. Os vírus de RNA de polaridade positiva traduzem diretamente sua RdRp logo no início da infecção, que se encarrega de replicar o genoma produzindo cópias de RNA de sentido antígenômico. Estas cópias servirão de molde para a síntese de mais cópias de sentido genômico. Quando a RdRp é inibida, o RNA genômico viral não poderá ser replicado e neste sentido este completo é classificado como um alvo farmacológicos.<sup>23</sup>

## 1.2. Fármacos empregados para a Covid-19

Em 2020, a indústria farmacêutica Pfizer realizou testes clínicos de fase I de um inibidor da enzima Mpro do SARS-CoV-2, identificado como PF-07304814 (**1**) (FIGURA 6).<sup>24</sup> Este composto foi usado como protótipo para o desenvolvimento do nirmatrelvir, o primeiro antiviral administrado de forma oral aprovado para o tratamento da Covid-19. O nirmatrelvir (**2**) foi combinado com o ritonavir, um antirretroviral já usado no tratamento da AIDS, e empregado para auxiliar na melhora no tempo de meia-vida do nirmatrelvir. Esta combinação recebeu o nome comercial de Paxlovid.<sup>25</sup>

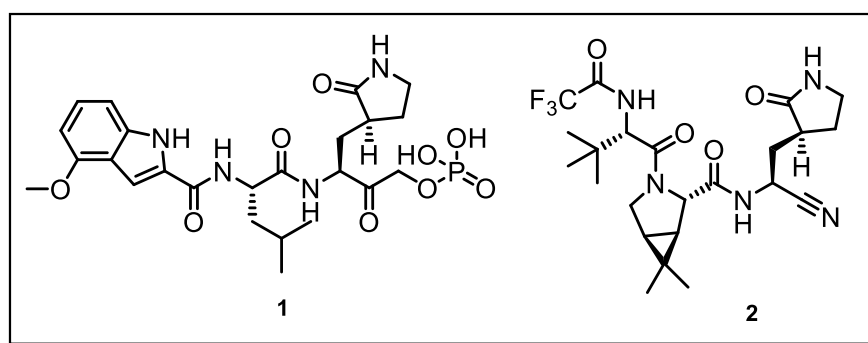


FIGURA 6. Inibidores da enzima Mpro do SARS-CoV-2.

Outros inibidores da Mpro, como o ensitrelvir (**3**) e atilotelvir (**4**), desenvolvidos por indústrias japonesas, e ibuzatrelvir (**5**)<sup>26</sup> da Pfizer (busca apresentar melhoras em relação ao Paxlovid, principalmente quanto as interações medicamentosas) estão em estudos clínicos de fase III (FIGURA 7).<sup>27</sup>

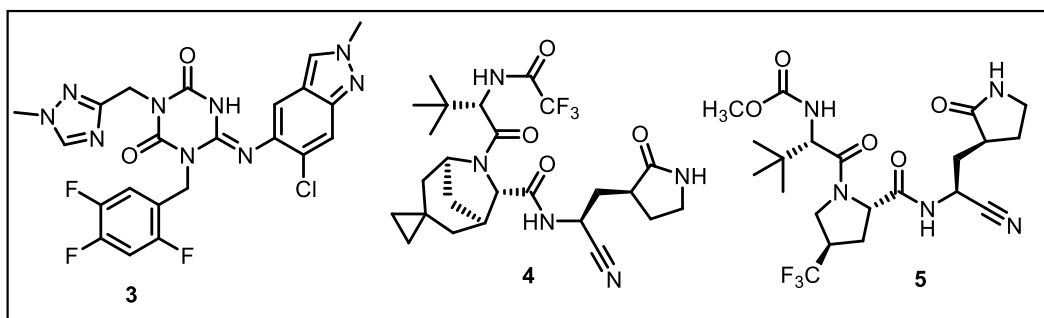


FIGURA 7. Fármacos em estudos clínicos em fase III.

Como inibidores da RdRp pode-se citar o remdesivir (GS-5734, Verklury) (**6**) (FIGURA 8), desenvolvido inicialmente para combater o vírus Ebola,<sup>28</sup> que é administrado de forma intravenosa. Seu uso emergencial frente ao SARS-CoV-2 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA em maio de 2020 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil em março de 2021, mostrando assim a importância do reposicionamento de fármacos. Já o molnupiravir (**7**), produzido pela Merck Sharp & Dohme (MSD), foi aprovado pela ANVISA em abril de 2022, e é administrado de forma oral.

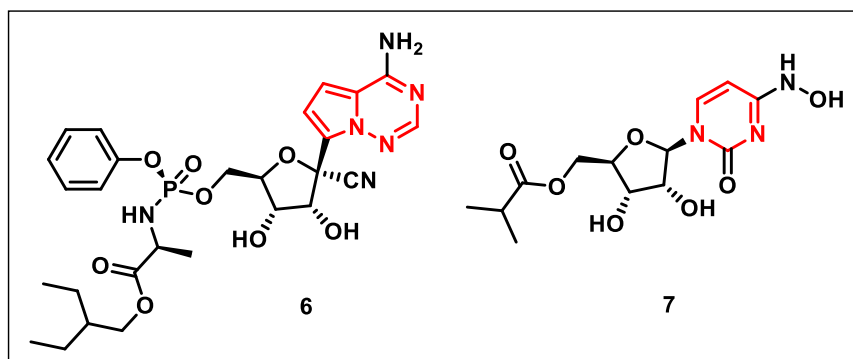


FIGURA 8. Fármacos inibidores da RdRp para o tratamento da Covid-19.

Neste sentido, no período que se iniciava o desenvolvimento desta tese, o remdesivir era um dos fármacos mais promissores para o emprego para o tratamento da Covid-19, assim, buscamos compreender melhor as etapas de sua síntese, bem como a possibilidade da obtenção de análogos, por métodos mais sustentáveis.

### 1.3. Rotas Sintéticas para o Remdesivir

O remdesivir (**6**) age como um pró-fármaco do GS-441524 (**7**), para auxiliar na permeabilidade e metabolização no meio intracelular.<sup>29</sup> A estrutura química do composto (**7**) consiste em três porções distintas, sendo elas: uma pentose, o núcleo pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina e um fosforamidato<sup>30</sup> (FIGURA 9).

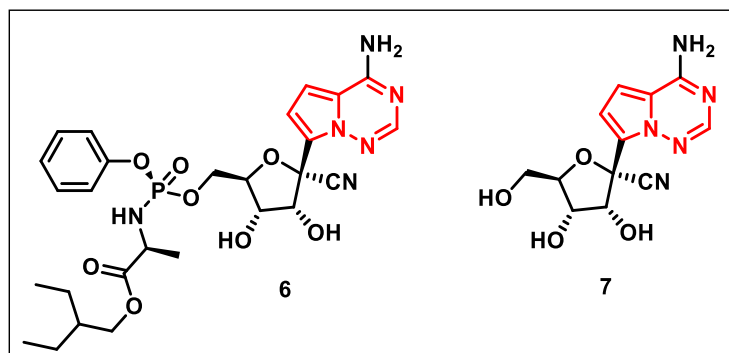
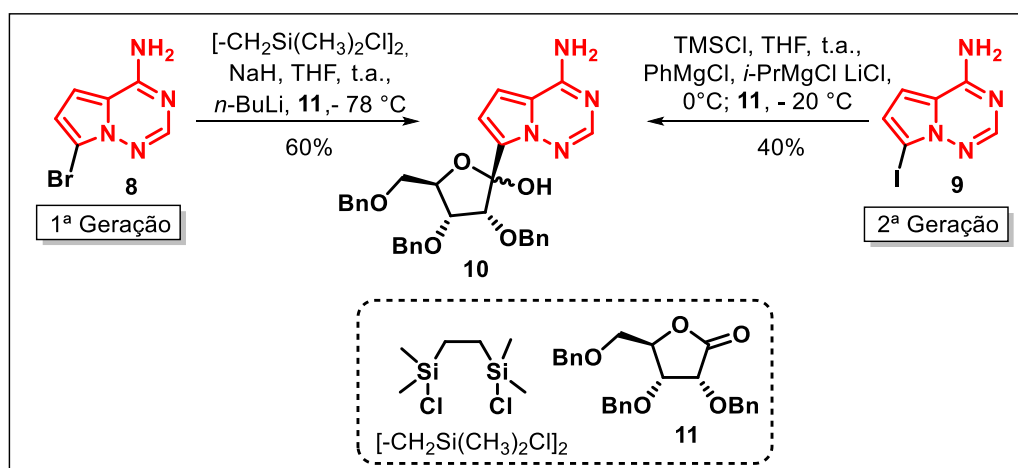


FIGURA 9. Estruturas do remdesivir (GS-5734) (**6**) e do GS-441524 (**7**).

Mesmo se tratando de um fármaco já disponível comercialmente, diversos grupos tem se dedicado na otimização da rota de síntese para a obtenção de **6**. A busca pela melhoria na rota de síntese encontra-se pautada em diferentes vertentes, sendo elas: síntese da base nitrogenada não natural (em vermelho na FIGURA 9), e as etapas de C-glicosilação, cianação e fosforamidação assimétrica.<sup>28</sup>

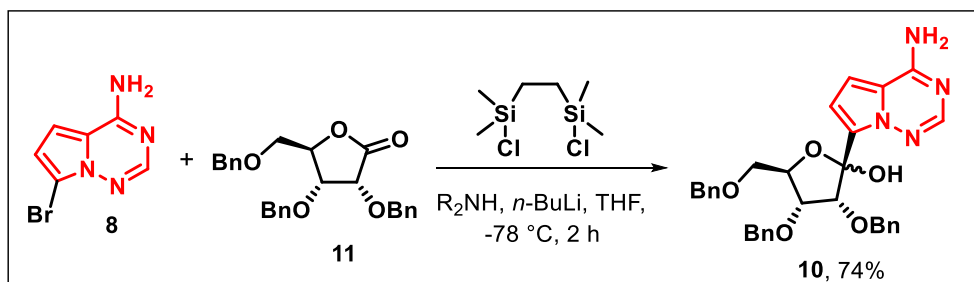
Neste contexto, na literatura, encontram-se trabalhos que descrevem a busca por novas rotas para a obtenção do nucleosídeo do remdesivir. Investigações para a etapa de C-glicosilação são comumente exploradas, uma vez que o produto almejado é obtido com rendimentos baixos a moderados.

O método denominado de primeira geração para obtenção do C-nucleosídeo do remdesivir adota a nucleobase bromada **8**, já o de segunda geração emprega a nucleobase iodada **9**. De forma convencional, os métodos envolvem a proteção da amina da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina, com o uso de trimetilclorosilano (TMSCl) ou 1,1,4,4-tetrametil-1,4-dicloro dissililetileno, [-CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>, e o emprego de reagentes organometálicos, para promover a litiação seguido pela adição nucleofílica na lactona **11**, para a formação da ligação C-C (ESQUEMA 1).



ESQUEMA 1. Sínteses de 1ª e 2ª geração para obtenção do intermediário ribofuranonucleosídeo **10**.

O grupo de Xue<sup>30</sup> investigou a influência da proteção da amina na reação de C-glicosilação entre a nucleobase **8** e a lactona **11** (ESQUEMA 2). Assim avaliaram diferentes aminas secundárias como aditivos, para que o intermediário de lítio fosse estabilizado. O método adotado mostrou-se efetivo uma vez que o produto **10** foi obtido com 74% de rendimento, com o emprego de diisopropilamina.



ESQUEMA 2. Obtenção de **10** com emprego de aminas secundárias como aditivos.

Como alternativa para obtenção do nucleosídeo **10** reações em regime de fluxo contínuo têm sido exploradas. Kappe e colaboradores obtiveram o composto **10** com rendimentos moderados com um tempo de residência menor que 1 minuto<sup>31</sup> (FIGURA 10).

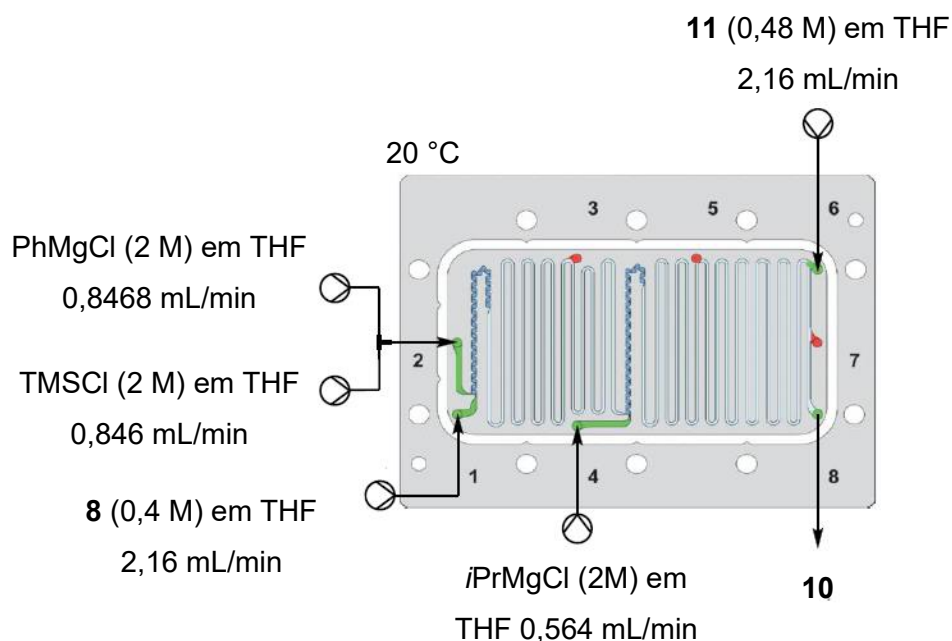
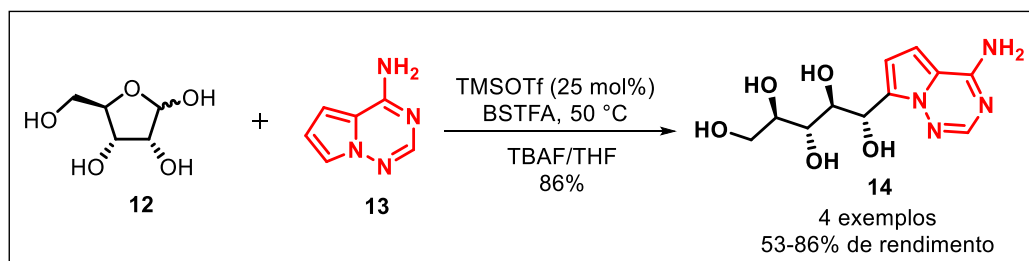


FIGURA 10. Configuração do sistema de fluxo adotado por Kappe e colaboradores.<sup>31</sup>

Mediante a todos os desafios da etapa de C-glicosilação, avanços na construção da ligação C-C de forma direta foi reportada pelo grupo de List.<sup>32</sup> O protocolo desenvolvido centrou-se na adição nucleofílica direta de arenos a açúcares desprotegidos. Esta adição nucleofílica conduz a obtenção dos respectivos polióis **14** por meio de um protocolo *one pot*, em que seguido de uma etapa de ciclização mediada por ácido evolui para a obtenção da  $\alpha$ -furanose cinética ou o  $\beta$ -anômero termodinamicamente favorecido (ESQUEMA 3).



ESQUEMA 3. Método de C-glicosilação direta de **13**.

Esta estratégia permite então a formação da ligação C-C entre a base nitrogenada não natural e o açúcar desprotegido, o que nas rotas tradicionais era empregada a riboclatona benzilada, além da ausência da instalação de grupos protetores ou ativadores da pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina. Não foram localizados protocolos que permeiam a formação desta ligação C-C de forma direta por meio de um processo fotoquímico.

## **1.4. EMPREGO DA FOTOQUÍMICA NA FUNCIONALIZAÇÃO DIRETA DE HETEROCICLOS**

### **1.4.1. Fotoquímica: Definições Gerais**

A fotoquímica aplicada à síntese orgânica encontra-se centrada no estudo de reações de compostos excitados eletronicamente induzidos pela luz. Este ramo da química pode promover uma gama de reações que não acessíveis por meio de protocolos clássicos.<sup>33</sup>

O interesse por esta área pode ser explicado por permitir o acesso a diferentes reatividades além da possibilidade de se operar as reações muitas vezes em condições mais brandas (temperatura ambiente, uso de luz visível, minimização do emprego reagentes tóxicos e perigosos), proporcionando assim uma melhora na tolerância a grupos funcionais em estudo.<sup>34</sup> Além disso, a luz é considerada uma forma de energia mais amigável para síntese química, uma vez que não é tóxica, não gera resíduos e pode ser obtida de fontes renováveis.<sup>35</sup>

Contudo, como qualquer ramo da ciência, a fotoquímica ainda enfrenta desafios e também a necessidade da melhora em seus processos. Neste sentido, podemos destacar o aumento de escala reacional, tempos reacionais e a reprodutibilidade dos protocolos desenvolvidos. Com isso, muitas empresas se empenharam em desenvolver e comercializar equipamentos padronizados, como exemplo, os diodos emissores de alta intensidade em uma faixa estreita de comprimento de onda para se tornarem fontes de luz ideais. Os reatores também vem sendo alvo de intenso desenvolvimento, como o emprego da química em regime de

fluxo contínuo, que vem ajudando a superar estes empasses no aumento de escala e reprodutibilidade de reações fotoquímicas.<sup>34,36</sup>

Neste contexto, uma reação permeada por um processo fotoquímico pode ser conduzida por: i) excitação direta dos substratos de partida ou intermediários ou por ii) capacidade de um fotocatalisador (PC) absorver luz e então ativar os substratos que não absorvem luz no comprimento de onda empregado.<sup>33</sup> Essa via explora a capacidade de um catalisador fotorredox, que ao absorver luz é conduzido ao seu estado eletronicamente excitado, e assim possui a capacidade de remover um elétron ou doar um elétron para os substratos de interesse, ou seja, o processo pode ser guiado por meio de um ciclo oxidativo ou redutivo (FIGURA 11).<sup>33</sup>

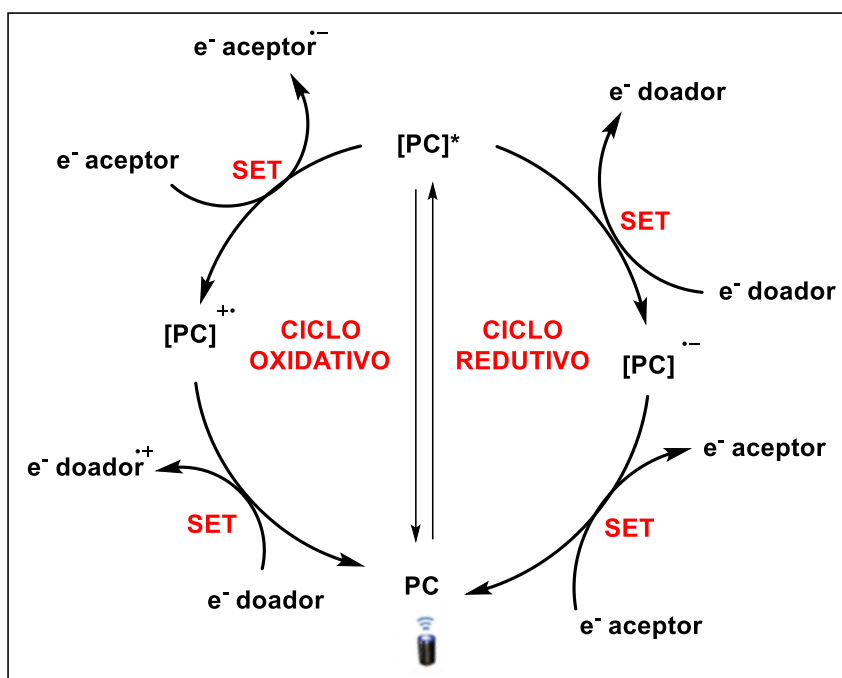


FIGURA 11. Mecanismos gerais de um ciclo catalítico fotorredox.<sup>37</sup>

Ainda no contexto das reações conduzidas com o emprego de um fotocatalisador, estas espécies podem atuar de formas distintas no processo em estudo, sendo elas: transferência de energia, transferência de átomo, transferência de elétron fotoinduzida (PET).<sup>33,37</sup> Os fotocatalisadores, de forma geral, podem ser oriundos de complexos de metais de transição de rutênio–tris(bipiridina) ou irídio–

tris(fenilpiridina) ou de corantes orgânicos, como exemplo: antraquinona, riboflavina (FIGURA 12).<sup>37</sup>

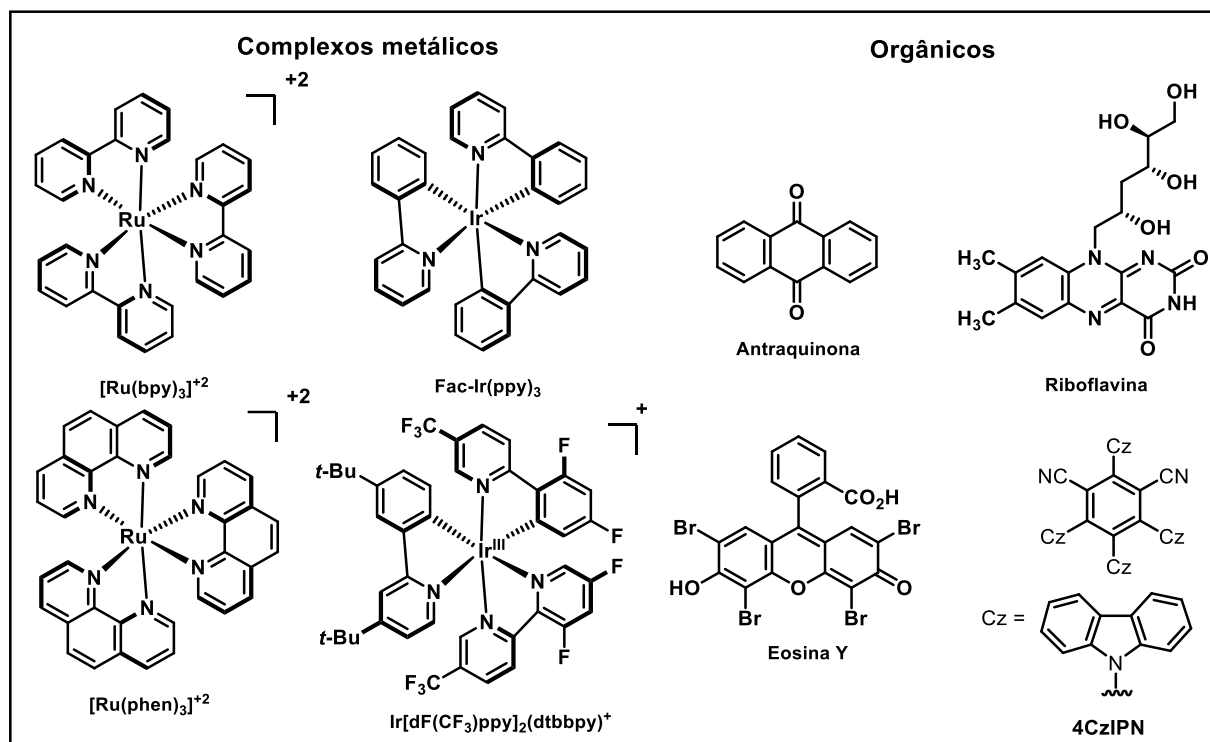


FIGURA 12. Exemplos de fotocatalisadores de complexos metálicos e orgânicos.

Caso o processo fotoquímico de interesse exija a formação de espécies radiculares, diferentes classes de compostos podem ser adotadas como precursores de radicais. Como exemplos podemos citar os ácidos carboxílicos, haletos de alquila e ácidos oxâmicos, que podem ser empregados como geradores de radicais carbamóila por meio de sua descarboxilação.<sup>38</sup> Os sais de Katritzky podem ser empregados em protocolos desaminativos para obtenção de radicais alquila. Esta classe de precursores também é explorada em processos que ocorrem a formação de complexos Doador-Aceptor de Elétrons (EDA).<sup>39</sup> As ftalimidias substituídas também vem recebendo destaque, uma vez que são capazes de promover a geração de radicais sob condições moderadas (FIGURA 13).<sup>40</sup>

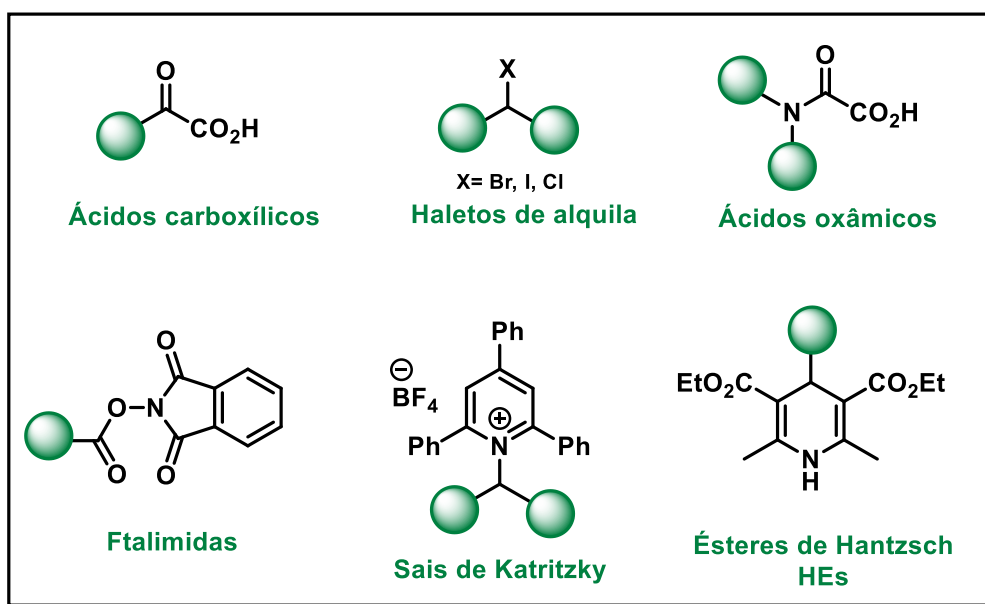
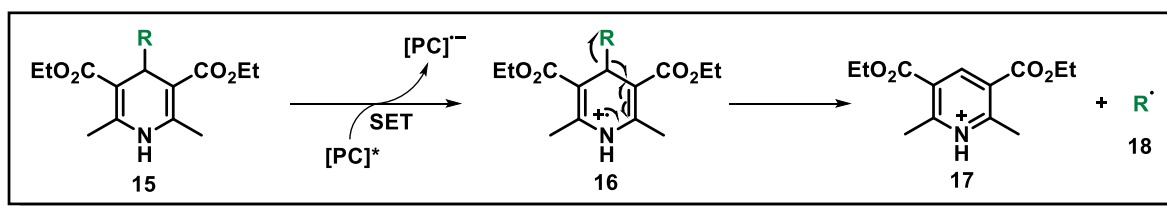


FIGURA 13. Classes de compostos que podem ser empregadas como precursores de radicais em reações fotoquímicas.

Os ésteres de Hantzsch também recebem atenção da comunidade científica como agentes precursores de radicais. A justificativa pelo seu emprego bem como aplicações destes compostos como precursores de radicais em funcionalização C-H direta de *N*-heterociclos, são expostos na seção a seguir.

#### 1.4.2. Funcionalização de heterociclos com o emprego de ésteres de Hantzsch como fonte de radicais

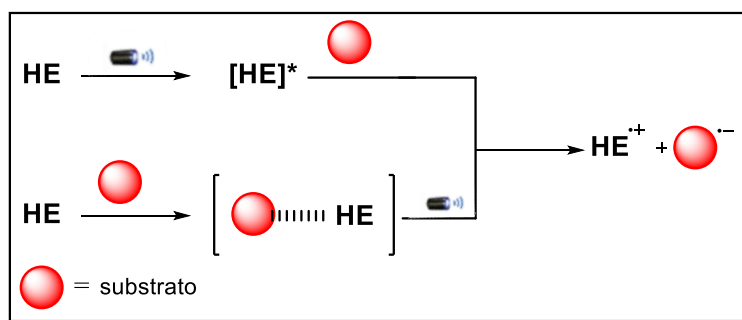
Os ésteres de Hantzsch (HEs) (**15**) vem recebendo destaque por se demonstrarem compostos versáteis, como doadores de elétrons e fontes de prótons em processos fotorredox, podendo ser empregados como precursores de radicais alquila, acila, dentre outros (ESQUEMA 4).



ESQUEMA 4. Obtenção de radicais a partir de HEs.<sup>41</sup>

Além de suas aplicações, os HEs são evidenciados devido sua obtenção ser considerada relativamente fácil, como por exemplo, as denominadas 4-alkil-1,4-diidropiridinas (DHPs) que podem ser facilmente preparadas por meio de RMCs, com materiais de partida disponíveis de forma comercial.<sup>41</sup>

No contexto da fotoquímica, podem ser aplicados em reações através fotoexcitação direta de HEs ou na formação de complexos EDA com moléculas orgânicas na presença de luz visível, mediadas por transformações orgânicas na ausência de um fotocatalisador externo (ESQUEMA 5).<sup>42</sup>

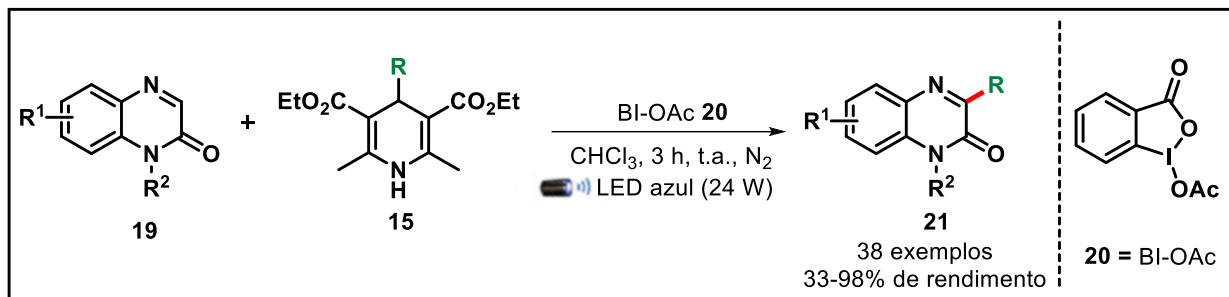


ESQUEMA 5. Modos reacionais do HE na presença de luz visível, na ausência de um fotocatalisador.<sup>42</sup>

Mediante a aplicação dos HEs em fotoquímica, a seguir são expostos exemplos recentes, reportados na literatura, destes compostos como precursores de radicais em funcionalização de compostos *N*-heterocíclicos livres de pré-funcionalização em processos mediados por luz visível.

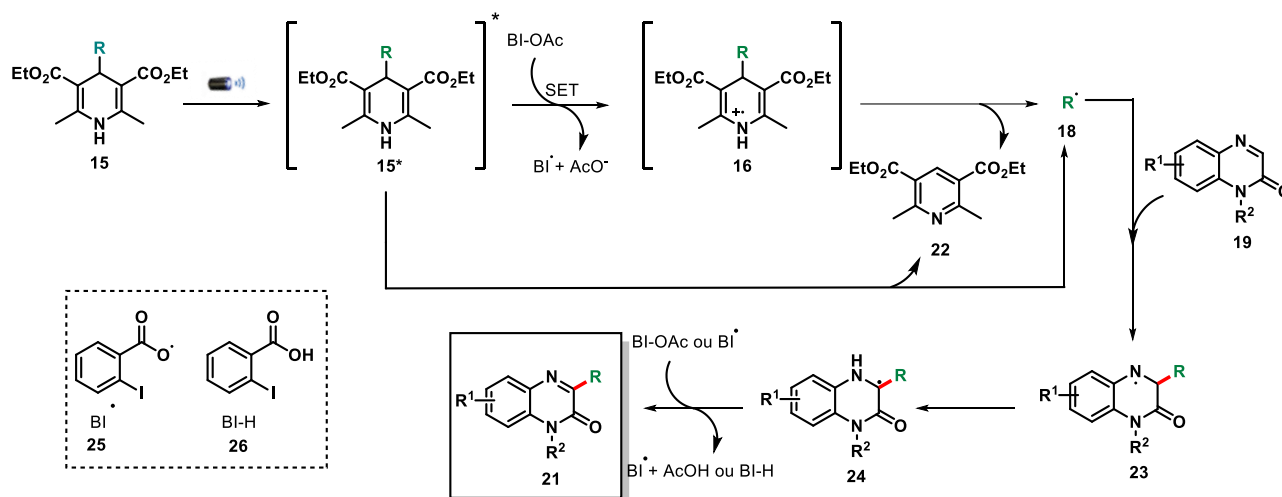
A funcionalização C-H direta em C-3 de quinoxalina-2(1*H*)-onas **19** mediada por um processo fotoquímico foi descrita por He e colaboradores.<sup>43</sup> No protocolo desenvolvido foram empregados ésteres de Hantzsch **15** como precursores de

radicais, já o acetoxibenziodoxol **20** foi usado comoceptor de elétrons. Este trabalho permitiu a obtenção de um amplo escopo constituído por 38 exemplos de quinoxalina-2(1*H*)-onas funcionalizadas **21** obtidas com até 98% de rendimento (ESQUEMA 6).



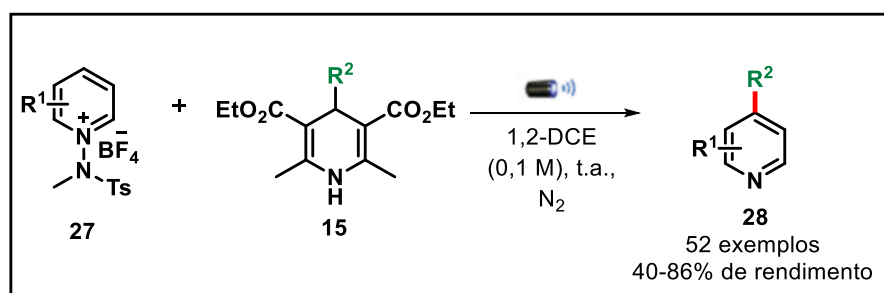
ESQUEMA 6. Funcionalização C-H de quinoxalina-2(1*H*)-onas mediadas por luz visível.

Os autores propuseram um mecanismo baseado na absorção de luz pela DHP **15**, conduzindo assim ao seu estado fotoexcitado **15\***. Posteriormente, por meio de uma transferência de um único elétron (SET) entre BI-OAc **20** e a DHP **15\*** fornece o cátion radical **16**, o qual é clivado fornecendo o radical de interesse **18** e a DHP aromatizada **22**. Em uma próxima etapa, o radical formado se adiciona a quinoxalina-2(1*H*)-ona **19**, evoluindo assim para a formação do intermediário **23**, o qual é seguido por uma etapa de migração 1,2-hidrogênio e de posterior oxidação, fornecendo o produto de interesse **21** (ESQUEMA 7).



ESQUEMA 7. Mecanismo proposto para a funcionalização em C-3 de **19**.

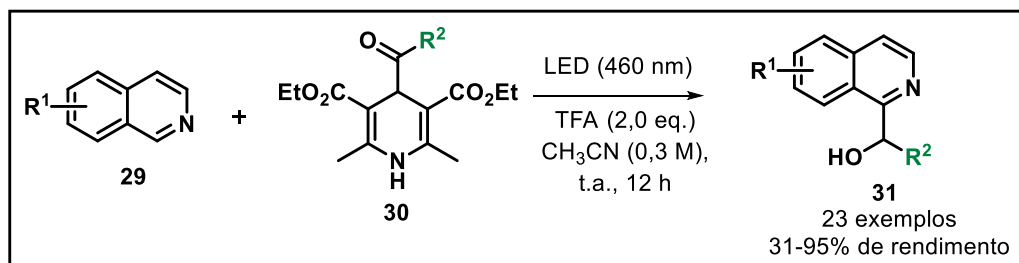
Uma abordagem livre de fotocatalisador e aditivos foi reportada para a funcionalização em C-4 de piridinas.<sup>44</sup> O método desenvolvido encontra-se pautado no emprego de sais de *N*-amidopiridínio **27** e HEs como fontes de radicais via um complexo EDA. A metodologia permitiu o alcance um amplo escopo constituído por 52 exemplos, em que foi possível acessar diferentes radicais alquila, acila e carbamoila, levando a piridinas funcionalizadas em C-4 com substituintes de diferentes naturezas (ESQUEMA 8).



ESQUEMA 8. Reação fotoquímica entre sais de *N*-amidopiridínio **27** e ésteres de Hantzsch **15**.

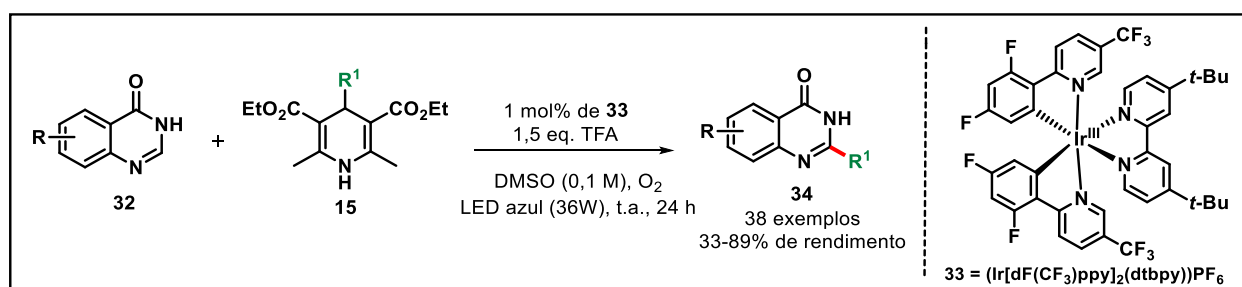
Melchiorre *et al.*<sup>45</sup> desenvolveram um protocolo fotoquímico livre de oxidantes e fotocatalisador para a hidroxialquilação direta de quinolinas e isoquinolinas

com a adoção de 4-acil-1,4-diidropiridinas (**30**) como precursores de radicais. O método permitiu a obtenção de um escopo reacional constituído por 23 exemplos, com rendimentos de 31-95% (ESQUEMA 9).



ESQUEMA 9. Hidroxialquilação fotoquímica de *N*-heterociclos.

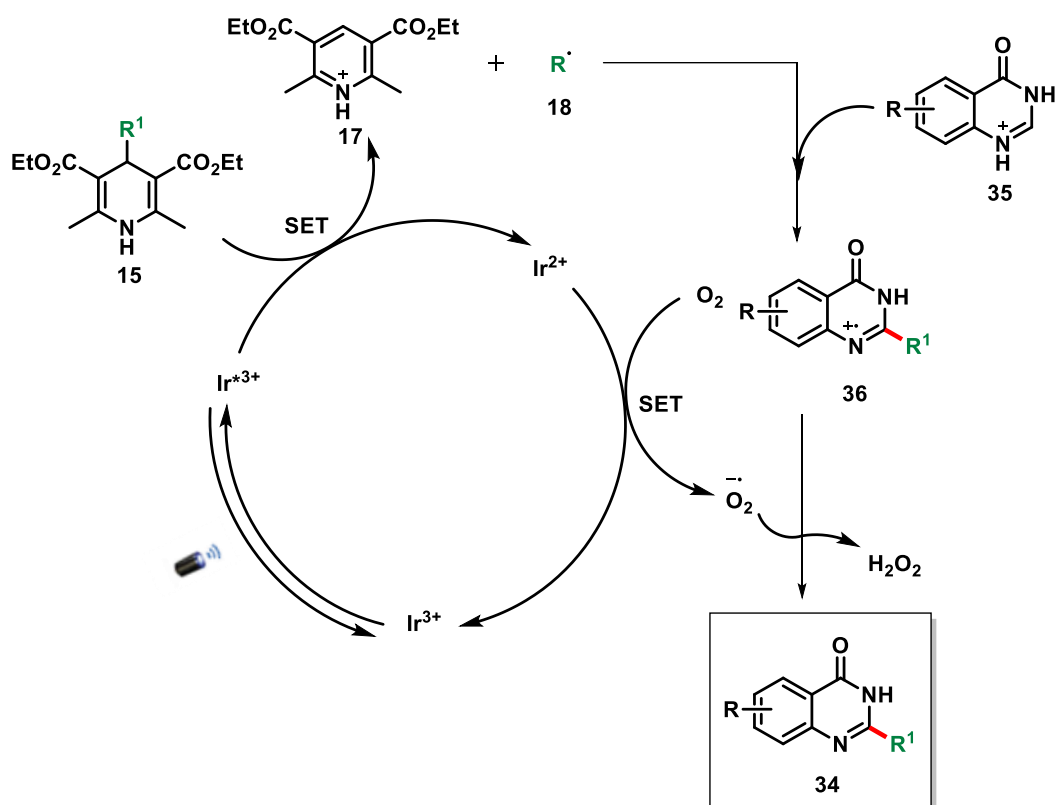
Estudos relacionados a alquilação direta em C-2 de quinazolinonas **32** foi reportado por Dong e colaboradores.<sup>46</sup> Neste trabalho, HEs foram adotados como fontes de radicais **15**, e verificou-se a necessidade de um focalizador no meio reacional, sendo o **33** o melhor empregado na condução da reação. Na reação o oxigênio foi adotado como oxidante do meio. Com isso, os autores construíram um escopo amplo, constituído por 38 exemplos, com rendimentos de 33-89% (ESQUEMA 10), incluindo produtos farmacêuticos e naturais.



ESQUEMA 10. Funcionalização direta de (**32**) conduzido por um processo fotocatalisado.

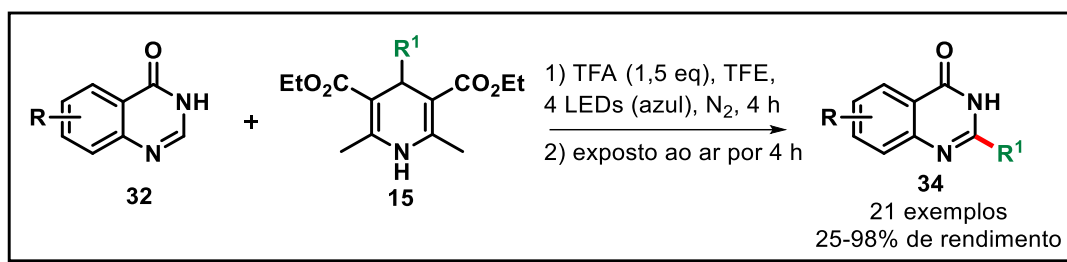
Mediante a evidências experimentais e estudos anteriores, os autores propuseram que o mecanismo é baseado na fotoexcitação de fotocatalisador de Ir<sup>3+</sup>, o qual promove a oxidação da DHP via SET, permitindo assim a obtenção da DHP

aromatizada **17** e o radical **18** e, conseqüentemente, o fotocatalisador é reduzido para Ir<sup>2+</sup>. Posteriormente, o radical formado é inserido ao *N*-heterociclo **35** obtendo o cátion radical **36**. O fotocatalisador retorna ao seu estado fundamental o qual é oxidado pelo oxigênio. Por fim, ocorre desprotonação de **36** por meio do ânion radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), conduzindo a obtenção do produto de interesse **34** e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (ESQUEMA 11).



ESQUEMA 11. Mecanismo para reação de alquilação de **34** via processo fotocatalisado.

Diversos estudos de funcionalização de análogos a bases nitrogenadas são descritos. Por exemplo, Chen e colaboradores<sup>47</sup> realizaram a funcionalização em C-2 de quinazolinonas **32** através de método fotoquímico, livre de metais de transição, fotocatalisador e oxidante. Neste estudo as DHPs **15** também foram usadas como precursores radicalares (ESQUEMA 12).



ESQUEMA 12. Funcionalização C-H em C-2 de quinazolinonas **32**.

## 1.5. C-Nucleosídeos

Os *N*-nucleosídeos são constituídos por uma base nitrogenada e uma porção de açúcar, e assim são estruturados com a ligação C-N, como por exemplo no nucleosídeo adenosina (**37**). Já os *C*-nucleosídeos são análogos aos nucleosídeos tradicionais, porém a porção do açúcar e a base nitrogenada estão ligadas por uma ligação glicosídica C-C, conforme constituição da 9-deazaadenosina (**38**) (FIGURA 14).

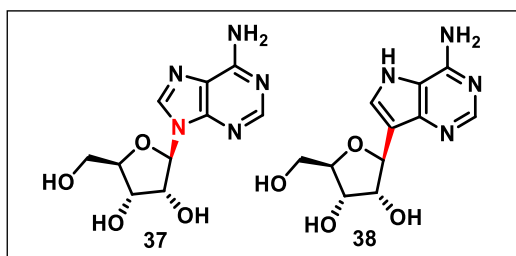
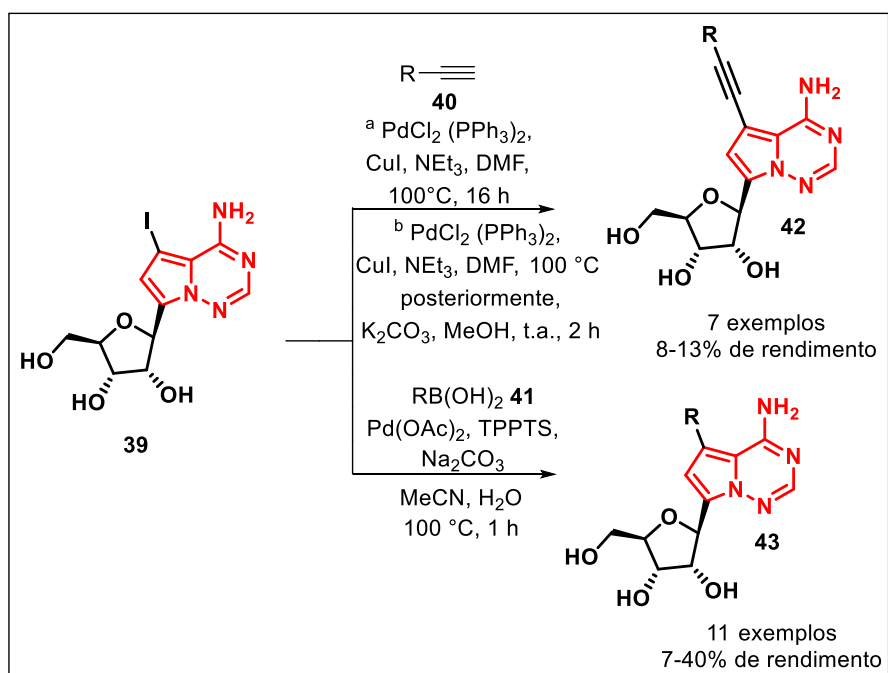


FIGURA 14. Diferença estrutural entre *N*-nucleosídeos e *C*-nucleosídeos.

A ligação C-C dos *C*-nucleosídeos confere a esta classe de compostos uma maior estabilidade frente à hidrólise química e enzimática, o que pode contribuir para que estes compostos sejam promissores na busca por compostos bioativos.<sup>48,49</sup>

Funcionalizações de *C*-nucleosídeos vêm sendo estudadas para a compreensão da relação estrutura-atividade biológica.<sup>50</sup> Neste contexto, Li e colaboradores realizaram funcionalizações na posição C-5 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina.<sup>51</sup> O composto **39**, substituído com iodo em C-5 do núcleo, foi empregado em uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira com catálise mediada por Pd, na presença de alquinos terminais. O Cul foi adotado como co-

catalisador, trietilamina como base e DMF como solvente e os derivados foram obtidos com rendimentos entre 8-13%. Os autores também realizaram reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, em que foram executadas funcionalizações com grupos aril em C-5, e os rendimentos variaram entre 7-40% (ESQUEMA 13). Todos os análogos alquinil e aril foram avaliados frente a oito diferentes linhagens de câncer.



ESQUEMA 13. Funcionalização em C-5 do núcleo pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina **39** via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira e Suzuki-Miyaura.

Em outro trabalho, Li e colaboradores realizaram funcionalizações do núcleo da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina na posição C-5 com halogênios. Os derivados tiveram suas propriedades biológicas estudadas frente a RdRp do norovírus murino (MNV). O composto sem halogênio **44** apresentou melhor potencial frente ao vírus em estudo, com EC<sub>50</sub> de 0,015 μM (FIGURA 15).<sup>52</sup>

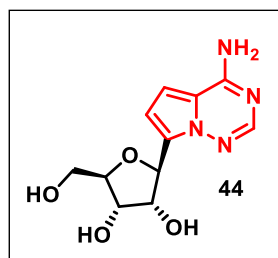


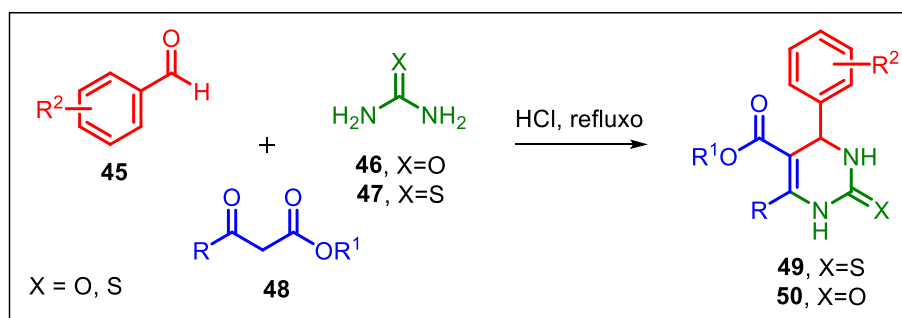
FIGURA 15. C-nucleosídeo **44** com atividade antiviral estudado por Li *et al.*<sup>52</sup>

Diversos compostos heterocíclicos podem ser obtidos por meio das reações multicomponentes, um exemplo é a reação de Biginelli para formação de diidropirimidinonas (DHPMs). Existem relatos desta reação para a obtenção de C-nucleosídeos e análogos.<sup>53,54</sup>

## 1.6. Reação Multicomponente de Biginelli

As reações multicomponentes (RMCs) são uma classe de reações que se destacam pela sua convergência, uma vez que permitem em uma única etapa a inserção de partes essenciais de três ou mais materiais de partida ao composto almejado, ou seja, são capazes de gerar compostos com complexidade estrutural em apenas uma etapa reacional. Neste sentido, ocorre uma maior incorporação de átomos, reduzindo o número de etapas e conseqüentemente o aumento na economia atômica e a diminuição na geração de resíduos. Assim este método se encontra alicerçado nos eixos norteadores da química verde.<sup>55</sup> A relevante importância dessa classe de reações é evidenciada em revisões recentes relatadas na literatura.<sup>56,57</sup>

A reação clássica de Biginelli foi inicialmente desenvolvida pelo químico italiano Pietro Biginelli em 1893.<sup>58</sup> Esta reação envolve o preparo das denominadas 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas ou tionas (DHPMs) ou também conhecidas como tetraidropirimidonas **49** ou **50**. A reação para obtenção destes compostos engloba uma RMC por meio de uma ciclocondensação entre três materiais de partida, sendo eles: aldeído **45**,  $\beta$ -cetoéster **48** e uréia **46**/tiouréia **47** (ESQUEMA 14).<sup>59</sup>

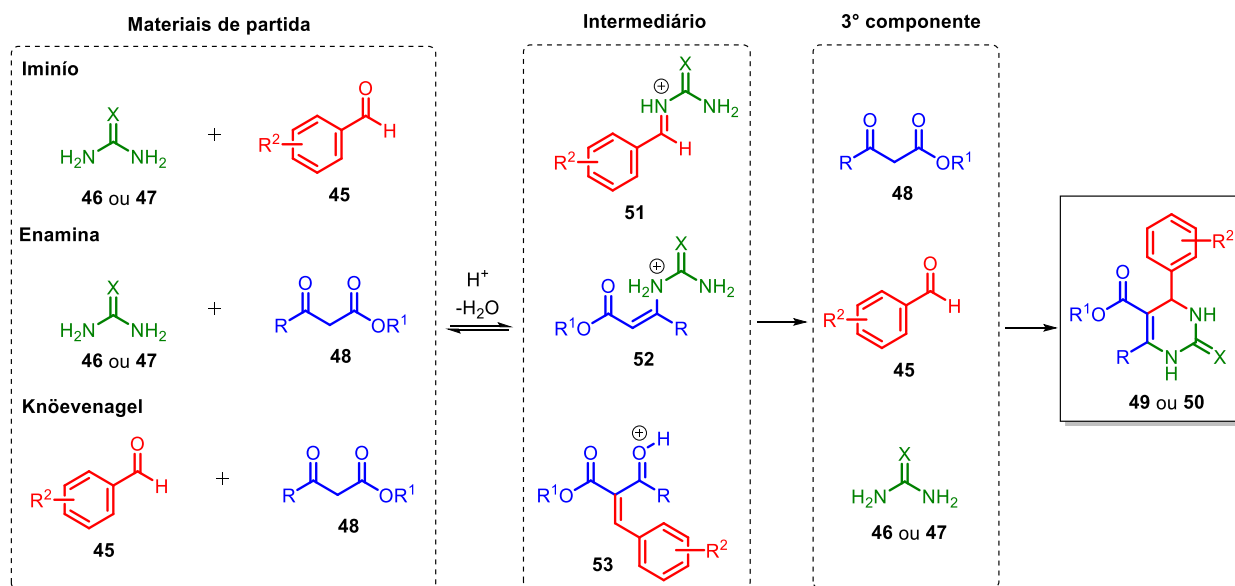


ESQUEMA 14. Representação geral da reação de Biginelli clássica.

No decorrer dos anos, modificações foram realizadas na reação de Biginelli original, como por exemplo nos materiais de partida propostos inicialmente. Estas reações são reportadas comumente na literatura como reações do tipo Biginelli (RTB) ou reações de Biginelli modificadas (RBM). Estas variantes foram e vem sendo consideradas úteis na obtenção de DHPMs com arranjos estruturais variados, os quais não eram possíveis de serem obtidos com o perfil de materiais de partida propostos inicialmente.<sup>60</sup>

As modificações na reação de Biginelli não ficaram centradas apenas em alterar os componentes reacionais, mas também na adoção de diferentes estratégias para obtenção das DHPMs. Um exemplo claro é o emprego de diferentes tecnologias facilitadoras,<sup>61</sup> como por exemplo química em regime de fluxo contínuo,<sup>62</sup> fotoquímica,<sup>63</sup> mecanoquímica,<sup>64,65,66</sup> micro-ondas<sup>67,68</sup> e ultrassom.<sup>69</sup>

O mecanismo para a obtenção das DHPMs tem sido alvo de várias discussões. Neste sentido três vias são comumente propostas para a reação de Biginelli, sendo elas: rota imínio, enamina e Knöevenagel (ESQUEMA 15).<sup>70</sup>



ESQUEMA 15. Mecanismos propostos para reação de Biginelli (forma simplificada).<sup>60</sup>

A rota denominada de imínio prossegue por meio da adição nucleofílica do derivado de ureia ao aldeído desejado **45**, ocasionado assim a formação do íon imínio **51** (íon este que leva o nome desta rota). Este intermediário formado reage então com o  $\beta$ -cetoéster de interesse, seguido de uma ciclização intramolecular que evolui para a obtenção da DHPM. Com relação a via enamina, estamos lidando com uma reação de condensação entre o derivado de ureia e o  $\beta$ -cetoéster, que seguido de uma reação de desidratação leva a obtenção da enamina. Em uma etapa posterior ocorre uma adição nucleofílica entre o intermediário obtido, seguido de uma ciclização intramolecular e o composto **49** ou **50** é obtido. Por fim, a rota Knöevenagel é oriunda de uma condensação aldólica entre o aldeído **45** e o  $\beta$ -cetoéster **48**. O intermediário obtido reage então com o derivado de ureia, e posteriormente, por uma etapa de ciclização, a DHPM é obtida.<sup>60</sup>

Esta classe de reações não se destaca apenas pela sua eficiência operacional, mas também pela possibilidade da obtenção de compostos bioativos. Estas propriedades ficaram ainda mais evidentes após o descobrimento do monastrol (**54**)<sup>71</sup> e conseqüentemente o interesse da comunidade científica. Neste contexto, seu destaque deve-se por ser um inibidor da ATPase do domínio do Eg5, atuando como

um inibidor mitótico. Assim, a busca por derivados ou análogos do monastrol levou por exemplo a condução do (S)-enastron (**55**) (FIGURA 16).<sup>72</sup>

Outra gama de atividades biológicas das DHMPs tem sido reportada,<sup>73</sup> como, por exemplo, a nitractina G (**56**), com atividade antiviral, e o (R)-SQ 32926 (**57**) como potencial agente hipertensivo (FIGURA 16).<sup>74</sup>

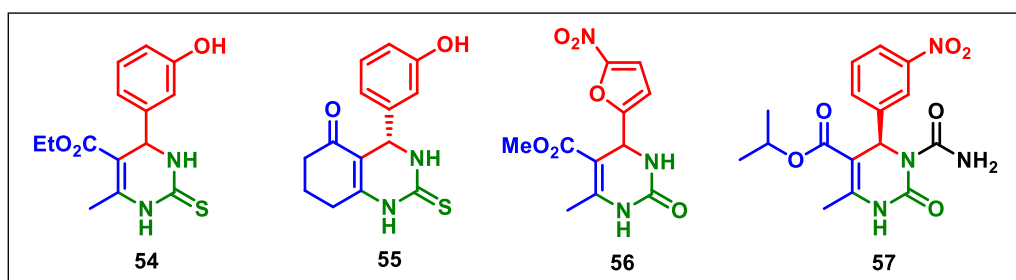
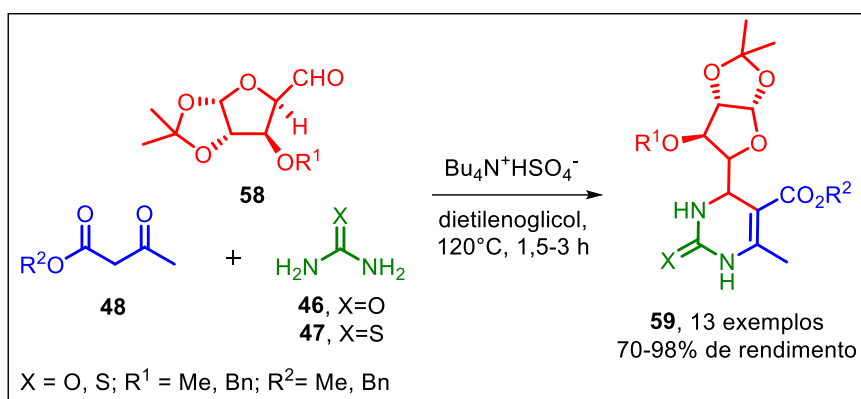


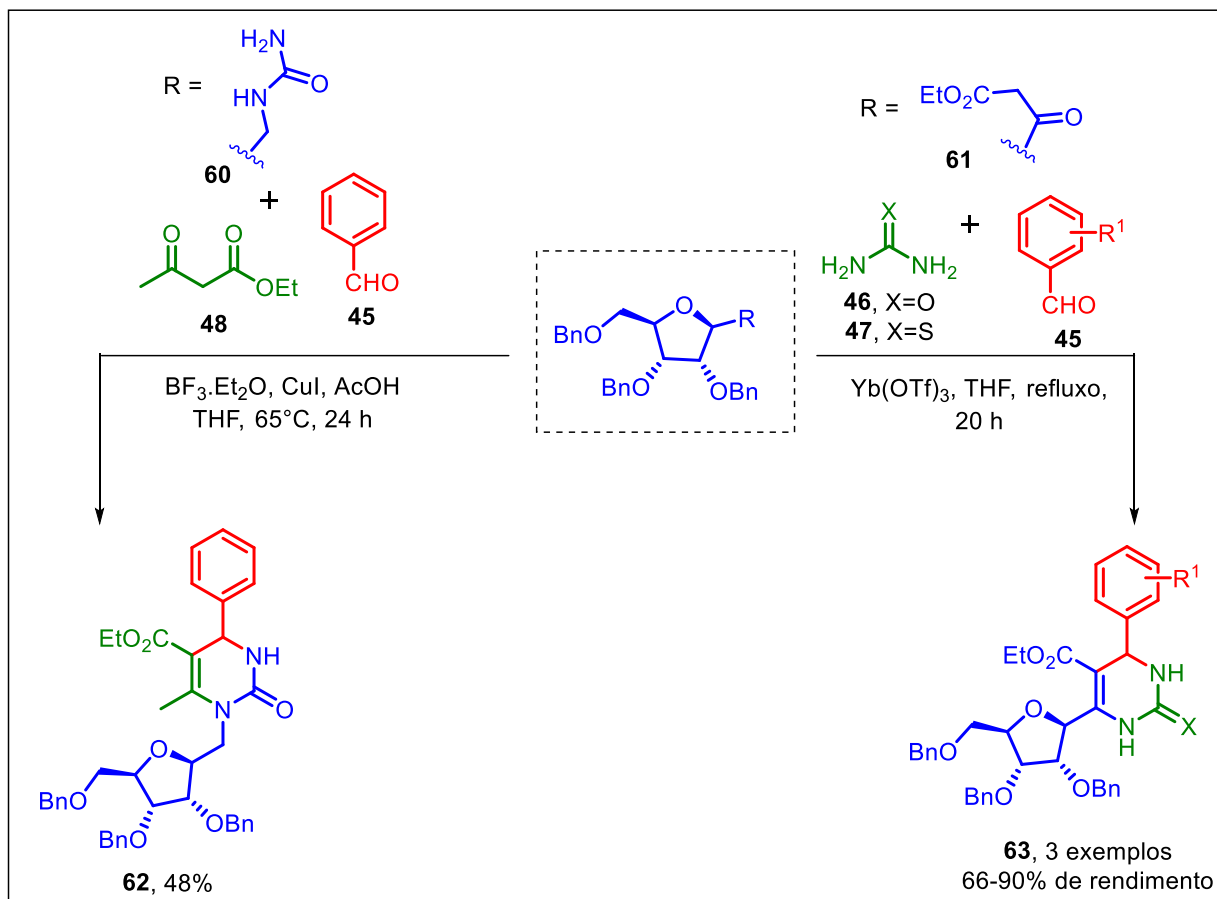
FIGURA 16. Derivados DMPMs com atividade biológica reconhecida.

O grupo de Tripathi<sup>75</sup> estudou a obtenção do glicosil-DHPM **59**, com o emprego de aldeídos glicosilados. O processo catalítico foi desempenhado pelo hidrogenossulfato de tetrabutilamônio e o dietilenoglicol foi adotado como um solvente mais verde. O protocolo permitiu a obtenção de glicosil-DHPM, com rendimentos de 70-98% (ESQUEMA 16).



DHPMs substituídas por açúcares em C-4 também foram exploradas por Sharma e colaboradores, em que o meio catalítico foi conduzido por 2,4,6-tricloro[1,3,5]triazina (TCT).<sup>76</sup> Além dos relatos expostos, são reportados DHPMs

substituídas com açúcares em outras posições do seu núcleo, como por exemplo em N-1 e C-6, ou seja, derivados de açúcares foram preparados com a porção ureia e  $\beta$ -cetoéster, respectivamente (ESQUEMA 17).<sup>77</sup>



ESQUEMA 17. Protocolos para a obtenção de C- e N-DHPMs através reação de Biginelli.

Na FIGURA 17 é exposto um recorte de compostos oriundos a partir da reação de Biginelli, com atividade antiviral, reportados nos últimos doze anos na literatura.

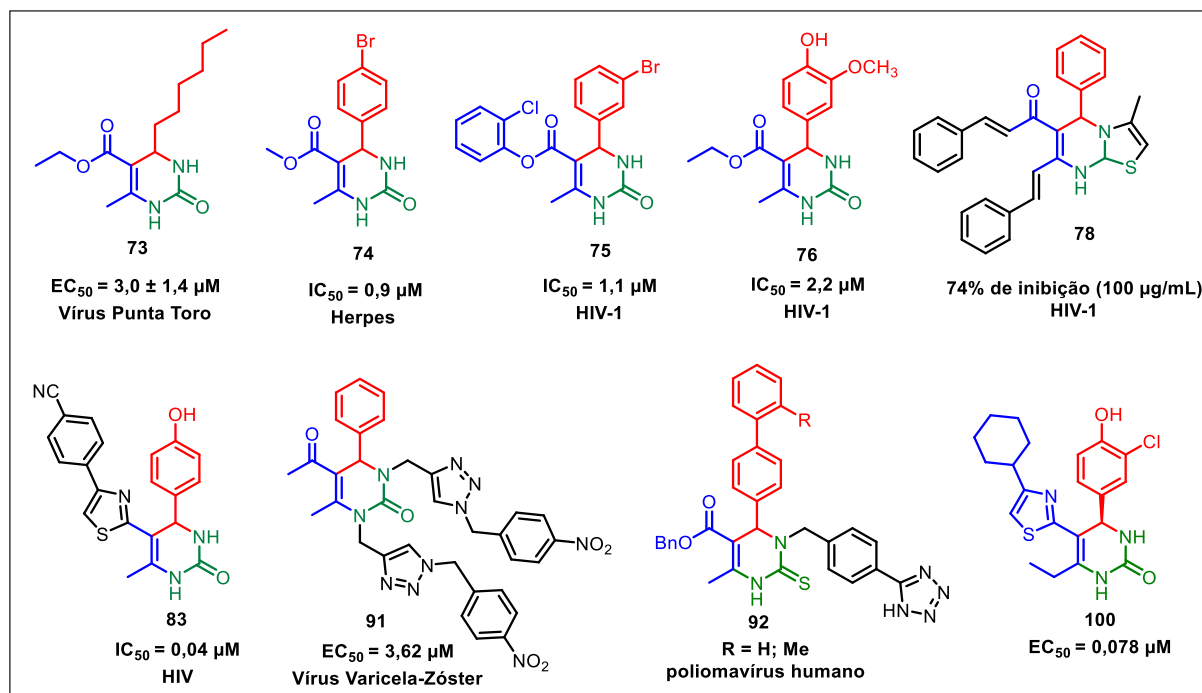
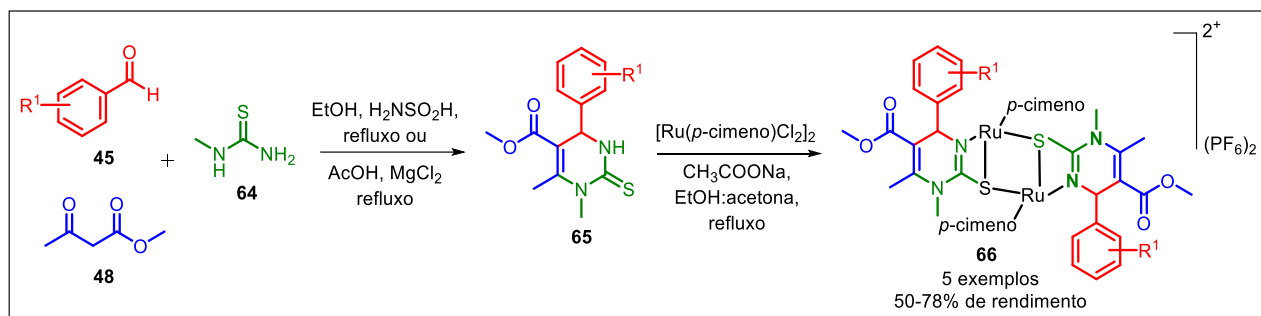


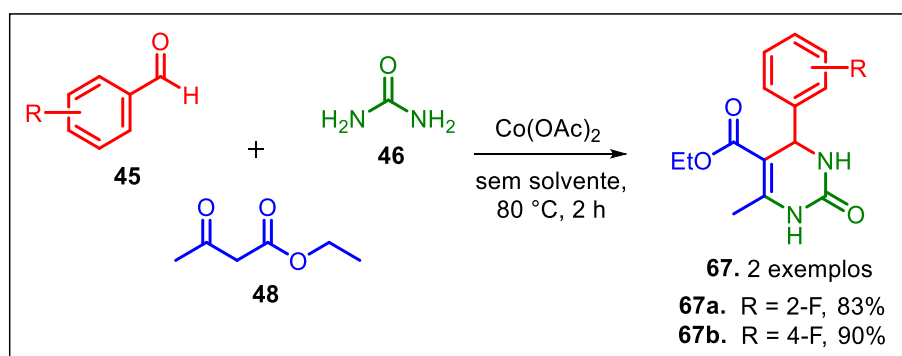
FIGURA 17. Representação geral de DMPMs com atividade antiviral.

Jankovic e colaboradores<sup>78</sup> obtiveram complexos de rutênio (II) contendo DHPM **66**, por meio de uma pós modificação do produto de Biginelli (ESQUEMA 18). Estes compostos tiveram seu potencial antiviral avaliado frente a Mpro do SARS-CoV-2. Os autores consideraram que os complexos em estudo possuem uma atividade inibitória significativa. Nesta perspectiva, foi verificado que complexo oriundo das substituições 3-OMe e 4-OH na porção do aldeído demonstrou-se o mais efetivo com  $K_i = 4,18 \mu M$ . Neste trabalho os valores de  $K_i$  indicam a maior afinidade de ligação, e que a menor concentração de um composto é necessária para interagir com o sítio ativo do receptor.<sup>78</sup>



ESQUEMA 18. Síntese de complexos de rutênio (II) contendo DHPM.

Recentemente, Mammeri *et al.*<sup>79</sup> realizaram a obtenção de DHMPs funcionalizadas com flúor, nas posições 2 e 4 oriundas do aldeído aromático de partida. Neste processo foi empregado acetato de cobalto como catalisador, conduzindo assim a obtenção dos produtos de interesse com rendimentos de até 90% (ESQUEMA 19). Neste estudo foram exploradas a teoria funcional da densidade (DFT) e pre-ADMET frente as proteases Mpro e RdRp do SARS-CoV-2. Mediante os estudos *in silico*, foi observado que estes derivados podem possuir boa biodisponibilidade oral. Também foi observado que os exemplos de DHPMs estudados possuem vários sítios de ligação com as proteases estudadas.

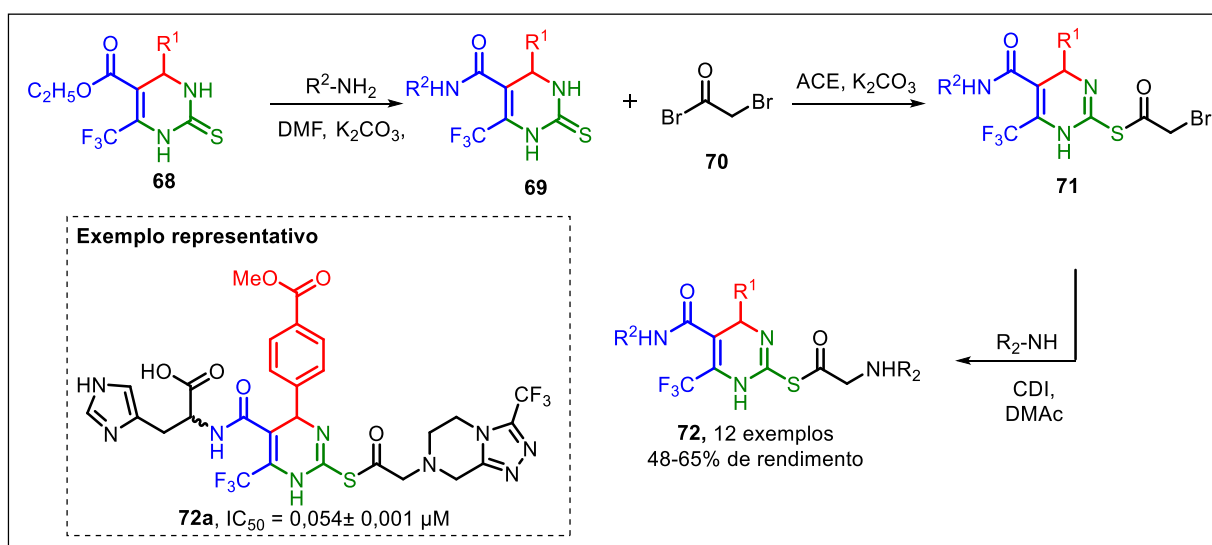


ESQUEMA 19. Síntese de DHPMs fluoradas nas posições 2 e 4.

Estudos *in vitro* de derivados de diidropirimidina-2-tiona frente a Mpro do SARS-CoV-2 foram realizados por Saeed e colaboradores.<sup>80</sup> Para a obtenção destes derivados, inicialmente as diidropirimidina-2-tionas **68** foram submetidas a uma reação de substituição na presença de aminas primárias para a obtenção do intermediário **69**.

Posteriormente, estes compostos foram submetidos a reação na presença de brometo de bromoacetila (**70**), para assim haver o preparo de derivados de DHPM bromoacetiladas **71**, e por fim, estes derivados reagiram com aminas secundárias e assim, obtendo-se 12 exemplos DHPM com rendimentos de até 65% (ESQUEMA 20).

Todos os derivados oriundos deste trabalho foram submetidos a ensaios de inibição *in vitro* frente a Mpro. Foi verificado que todos os compostos apresentaram inibição e assim os valores de IC<sub>50</sub> foram determinados, apresentando variações entre 0,054 a 23,42 µM, sendo **72a** o composto mais promissor com IC<sub>50</sub> de 0,054 µM, em destaque no ESQUEMA 20.



ESQUEMA 20. Síntese de DHPM-tionas como potenciais inibidores da Mpro.

O grupo de Naesens<sup>81</sup> relatou a obtenção de 13 exemplos DMPMs, com o emprego de aldeídos aromáticos e alifáticos com rendimentos de até 95%. Os autores avaliaram a atividade antiviral destes compostos frente a diversos vírus. Mediante a série estudada, o composto **73** (FIGURA 17), o qual é constituído por uma longa cadeia lateral lipofílica na posição 4 do núcleo pirimidina, foi considerado o inibidor mais potente dentre a série estudada, frente o vírus Punta Toro (PTV) com EC<sub>50</sub> = 3,0 ± 1,4 µM.

Zabihollahi e colaboradores<sup>82</sup> estudaram compostos de Biginelli perante o vírus herpes simples do tipo 1 (HSV-1). Neste trabalho, foram evidenciados que 9

derivados dos 46 empregados se demonstraram promissores em inibir a atividade viral, sendo **74** (FIGURA 17) o composto mais promissor, o qual apresentou o IC<sub>50</sub> de 0,9 µM. O mesmo grupo também relatou a possibilidade das DHPMs como potenciais inibidores da atividade do vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1.<sup>83</sup> Dentre os exemplos avaliados o derivado **75** se destacou, apresentando IC<sub>50</sub> de 1,1 µM e concentração citotóxica de 50% (CC<sub>50</sub>) maior que 100 µM. Em ambas as pesquisas os autores abordam possíveis relações entre a estrutura e atividade, mediante a essas evidências é possível realizar o planejamento direcionado de novos derivados para a obtenção de possíveis candidatos a fármacos antivirais.

A possibilidade de as DHPMs atuarem como inibidores da glicoproteína viral gp120 do HIV-1 foi estudada pelo grupo de Kondapi.<sup>84</sup> Para a compreensão da propriedade biológica desejada, os autores realizam a síntese de 14 exemplos de DHPMs com rendimentos de até 85%. Na obtenção desta quimioteca, o protocolo foi conduzido com EtOH como solvente e ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) como catalisador. Neste estudo foram adotados apenas aldeídos aromáticos. Foi notório que os compostos constituídos por enxofre no núcleo da pirimidina apresentaram-se como melhores inibidores com uma com valores IC<sub>50</sub> < 5,0 µM, evidenciando-se o composto **76** (FIGURA 17), com substituições 3-OMe e 4-OH, como o mais promissor do estudo com IC<sub>50</sub> = 2,2 ± 0,19 µM.

Diversas estratégias podem ser empregadas para compreender o *design* de uma determinada série de compostos em estudo e, conseqüentemente compreender como este arranjo molecular influi na atividade biológica de interesse, dentre estas estratégias podemos ressaltar a hibridação molecular. Nesta perspectiva, serão discutidos avanços que contenham esta estratégia com o emprego das DHPMs na busca de compostos como possíveis agentes antivirais.

### **1.6.1. DHPMs E HIBRIDAÇÃO MOLECULAR**

Um híbrido molecular é uma molécula que combina dois ou mais grupos farmacofóricos de diferentes compostos, buscando sinergia em suas atividades ou novas propriedades. A obtenção de um híbrido também pode ser almejada para a

melhora de alguma propriedade que não era promissora quando apenas um componente da unidade do híbrido é avaliado, como por exemplo: toxicidade, solubilidade, biodisponibilidade.<sup>85,86,87</sup> A combinação entre as unidades formadoras do híbrido desejado pode ocorrer de diferentes maneiras, conforme exposto na FIGURA 18.

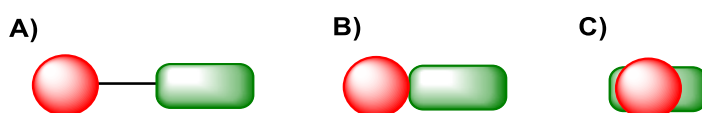
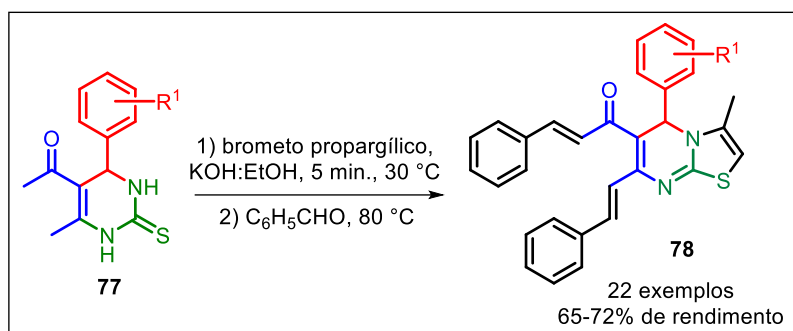


FIGURA 18. Representações de diferentes estratégias para a obtenção de compostos híbridos (adaptado de Kumar *et al.*).<sup>85</sup>

A junção entre os componentes formadores do híbrido pode ser realizada por meio de um espaçador (FIGURA 18A), o qual pode ser uma molécula flexível ou rígida. A ligação destas subunidades também pode ser realizada sem a presença de um espaçador (FIGURA 18B), ou por fim podem estes componentes estar dispostos de forma fundida (FIGURA 18C).<sup>85,88</sup>

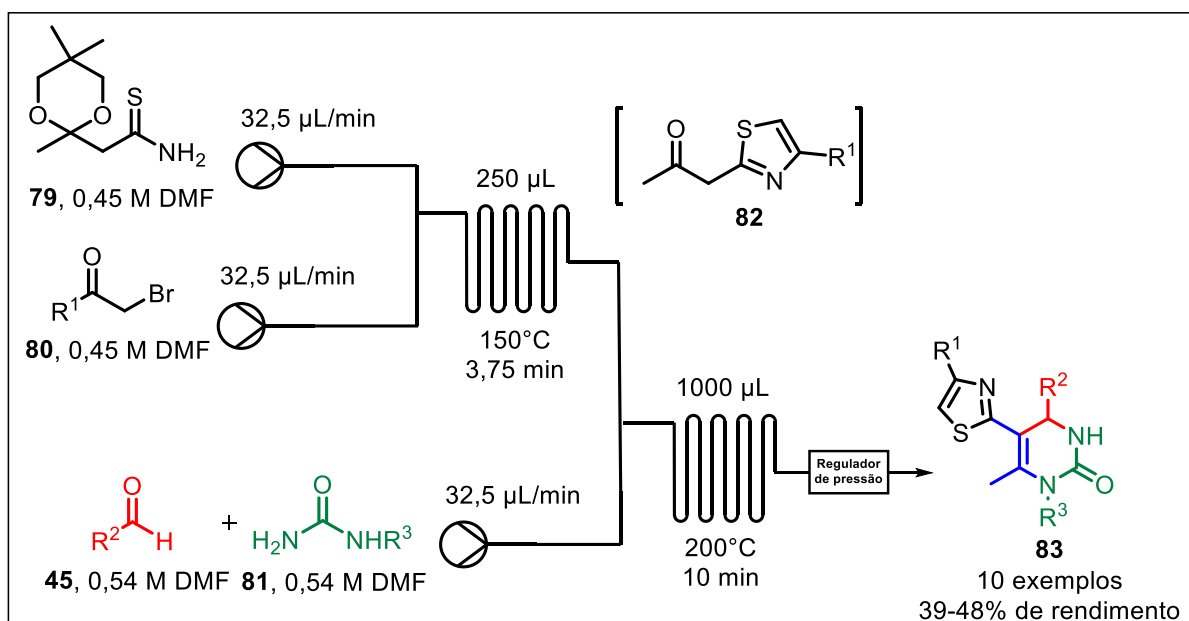
Mediante a abordagem de obtenção de híbridos moleculares, a síntese de DHPMs polifuncionalizadas do tipo estiril tiazolopirimidinas **78** foi reportada pelo grupo de Tripathi.<sup>89</sup> Neste estudo, os autores desenvolveram um protocolo pautado em duas etapas *one pot*, em que em uma primeira etapa ocorre uma reação entre **77** e brometo propargílico em meio básico, para a obtenção do intermediário tiazolopirimidina. Posteriormente, ocorre a adição do aldeído de interesse em excesso, e assim a reação evolui para os derivados estiril tiazolopirimidinas **78** (ESQUEMA 21). Neste trabalho, todos os compostos obtidos foram avaliados frente a HIV-RT (transcriptase reversa do HIV), e foi possível verificar que três compostos tiveram a atividade inibitória mais promissora com até 74% de inibição a 100 mg/mL.



ESQUEMA 21. Obtenção de estilil tiazolopirimidinas por meio de uma RMC.

Ainda nesta vertente de DHPMs com aplicação antiviral, Pagano *et al.*<sup>90</sup> alcançaram híbridos 5-(tiazol-2-il)-pirimidinas **83** por meio da química em regime de fluxo contínuo<sup>91</sup> (ESQUEMA 22). Neste protocolo os autores empregaram soluções em DMF de bromocetonas **80** e tioamida **79** como materiais de partida. Estas soluções foram bombeadas continuamente para um microrreator para a obtenção do cetodiazol **82**. Em uma nova linha, foram bombeados os demais componentes, o aldeído **45** e o derivado de ureia **81**. Estes por sua vez, entraram em contato em um novo reator com o intermediário cetodiazol previamente formado, e assim evoluem para a obtenção dos compostos de interesse **83**.

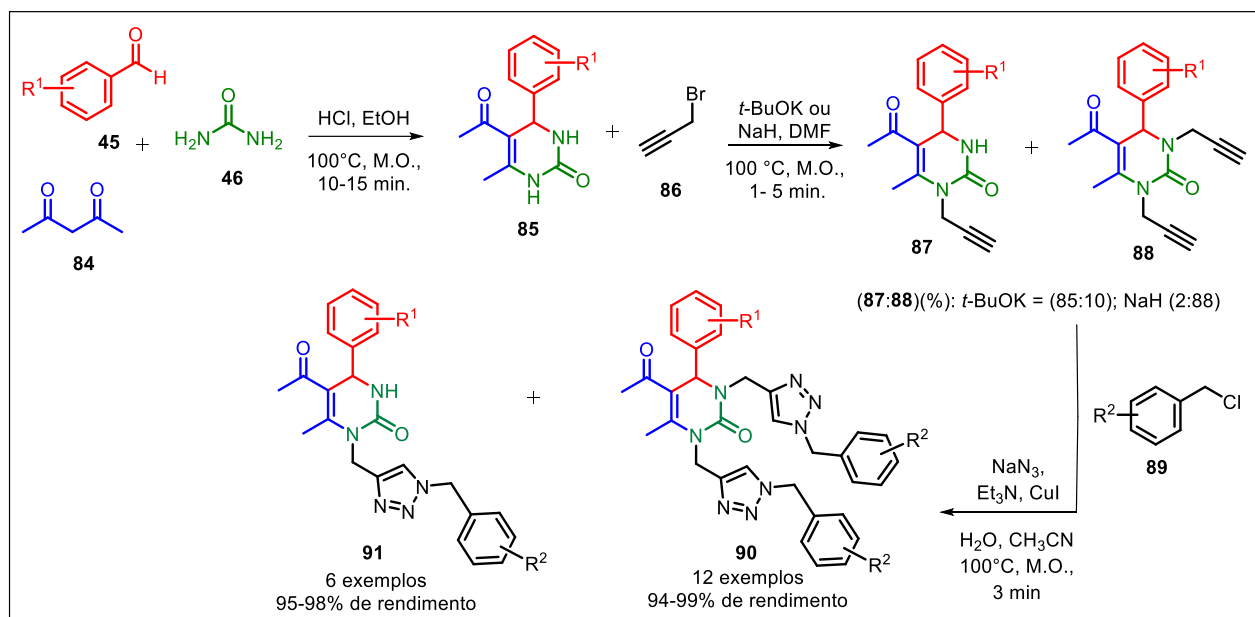
Inicialmente foram obtidos 10 compostos, sendo o derivado com R<sup>1</sup> = 4-CNPh demonstrou ser o mais promissor da série estudada com IC<sub>50</sub> de 0,44 μM. Posteriormente a este resultado, os autores realizaram a síntese de vários exemplos por meio de aquecimento convencional, com intuito de melhorar a potência dos derivados frente ao alvo de interesse. Com isso foi observado, que os híbridos com R<sup>2</sup> constituídos por 4-OHPH produziram compostos com melhores potências com IC<sub>50</sub> < 0,15 μM.



ESQUEMA 22. Síntese de 5-(tiazol-2-il)-pirimidinas sob regime de fluxo contínuo.

Lazrek *et al.*<sup>92</sup> também investigaram a potencialidade de híbridos de DHPMs contudo realizando a inserção de 1,2,3-triazóis, e os compostos foram avaliados contra o vírus varicela-zóster (VZV). Inicialmente os autores obtiveram as DHPMs **85**, com auxílio de processo mediado por irradiação de micro-ondas. Posteriormente, foram realizadas modificações pós-sintéticas nos produtos obtidos, assim foi realizada uma *N*-alquilação, levando aos produtos de mono- e dialquilação **87** e **88**, respectivamente, de forma seletiva apenas com a modificação da base empregada (*t*-BuOK ou NaH). Por fim, estes compostos contendo os alcinos terminais foram submetidos individualmente a reações de cicloadições com azidas catalisada por cobre,<sup>93</sup> sob irradiação de micro-ondas (ESQUEMA 23).

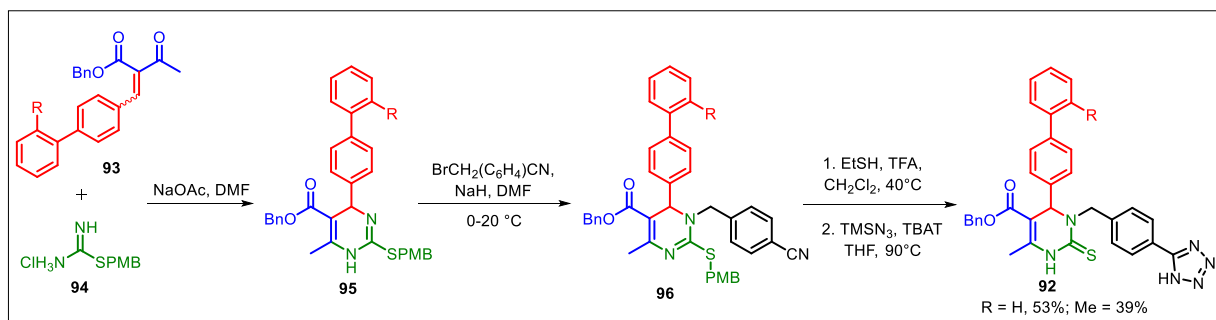
Dentre os compostos estudados, quatro demonstraram maior potência, sendo todos eles constituídos por duas porções triazolilmetil. Os híbridos apresentaram EC<sub>50</sub> de até 3,6 µM frente a cepa TK+ VZV.



ESQUEMA 23. Síntese de híbridos DHPMs-1,2,3-triazóis.

O grupo de Brodsky<sup>94</sup> também estudou a influência da inserção de substituintes nas posições *N*-1 e *N*-3 do núcleo pirimidina, contudo frente ao poliomavírus humano. Nesta perspectiva, os autores verificaram que a alquilação da posição 3 acentua a inibição da atividade viral. Também se compreendeu que a presença da tiouréia nos produtos *N*-3 alquilados favoreciam o aumento da potência destes compostos. Sendo assim, a DMPM *N*-3 alquilada (**92**) foi a mais promissora no estudo desenvolvido, sendo considerada um excelente inibidor, apresentando atividade superior ao fármaco cidofovir.

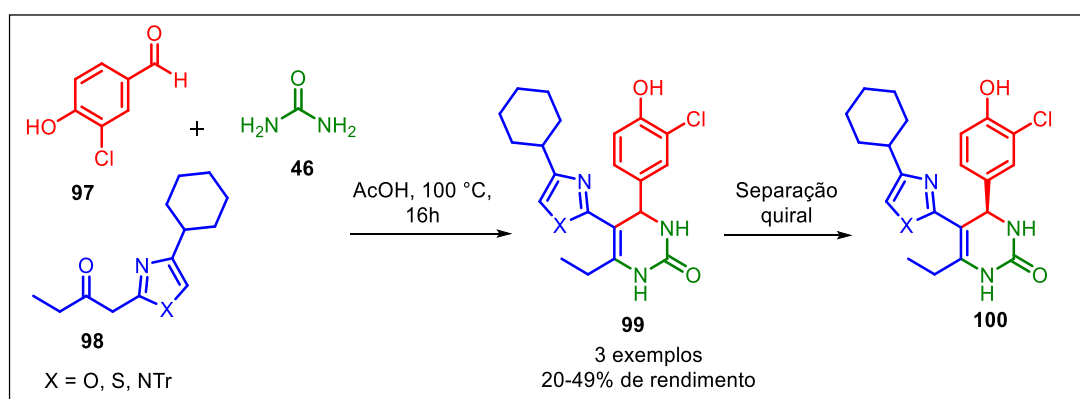
Para a obtenção destes compostos foram adotadas as enonas **93** previamente sintetizadas, na presença de cloreto de (4-metoxibenzil)isotiourônio (**94**). Posteriormente, os derivados obtidos foram submetidos a reações de *N*-alquilação com bromonitrila, em que foram obtidos os derivados funcionalizados **96**. Estes por sua vez foram convertidos em tetrazóis **92** na presença de TMS-azida e trifenildifluorosilicato de tetrabutilamônio (TBAT) (ESQUEMA 24).



ESQUEMA 24. Protocolo para obtenção de DHPMs 3-N-substituídas.

A inserção de um farmacóforo na porção do éster da DHPM também pode ser conduzida. Nesta perspectiva, Kim *et al.*<sup>95</sup> estudaram três possíveis modificações estruturais nessa região da molécula, podendo então originar: análogos de lactona e análogos de cetona e bioisómeros, com intuito de obter compostos com estabilidade metabólica, mantendo a atividade antiviral contra a replicação do HIV-1.

Neste estudo, foi verificado que os compostos constituídos por análogos da lactona foram inativos, já os derivados formados por análogos de cetona, apresentaram melhora na atividade, sendo considerados inibidores moderados. Contudo, quando houve a substituição por derivados bioisostéricos (oxazol e tiazol) (ESQUEMA 25) houve uma melhor estabilidade metabólica e, concomitantemente, melhora significativa na atividade antiviral, quando comparado aos demais da série em estudo, sendo assim, o composto **100** foi o mais promissor com  $EC_{50} = 0,078 \mu\text{M}$ .



ESQUEMA 25. Síntese de DHPMs contendo análogos de bioisómeros.

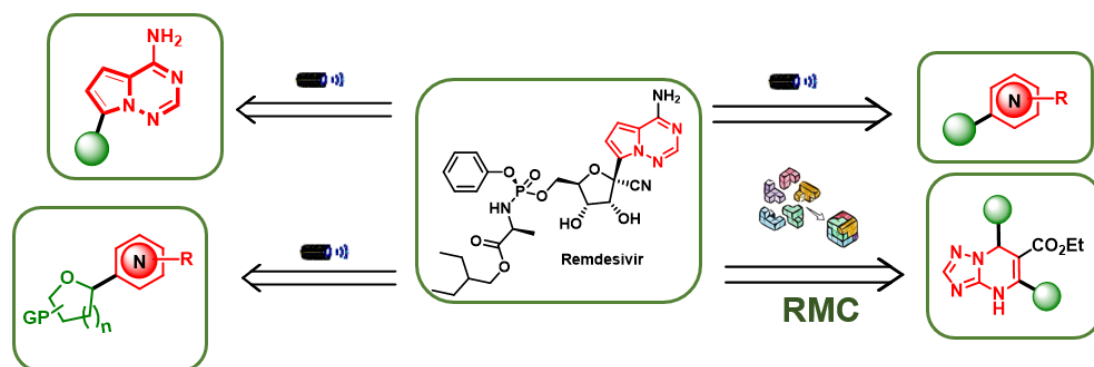
O mesmo grupo<sup>96</sup> ainda no interesse na busca de DHPMs como possíveis inibidores da replicação do HIV-1, realizou a síntese de novos derivados obtendo diferentes ésteres/amidas da porção oriunda do  $\beta$ -cetoéster.

## 2. OBJETIVOS

Os objetivos desta tese foram a síntese de análogos de C-nucleosídeos (diidropirimidina-2-(1*H*)-onas/tionas, cumarinas, híbridos de DHPMs com cumarinas e dímeros cumarínicos, quinazolininas funcionalizadas), empregando métodos sustentáveis, tais como funcionalização C-H de *N*-heterociclos por meio de processo fotoquímico e reações multicomponentes. Após a obtenção destes compostos buscou-se avaliar a atividade biológica destes compostos frente a diferentes proteases virais.

Mais especificamente pretendeu-se:

- explorar protocolos para a construção de ligação C-C entre análogos de bases nitrogenadas com diferentes precursores de radicais, visando obter a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-4-amina funcionalizada;
- promover novos métodos de funcionalização C-H direta em *N*-heterocíclicos via processo fotoquímico;
- estudar reações multicomponentes para a síntese de análogos de C-nucleosídeos;
- avaliar a atividade biológica dos compostos obtidos frente as proteases Mpro e PLpro do SARS-CoV-2;
- submeter os compostos obtidos frente a protease NS2B-NS3<sup>Pro</sup> do vírus Zika



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1. FUNCIONALIZAÇÃO C-H FOTOQUÍMICA

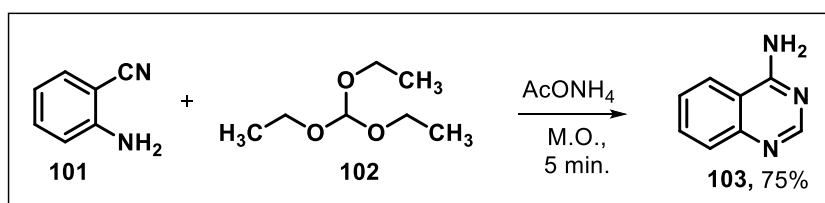
A funcionalização direta de *N*-heterociclos vem recebendo destaque, pois permite a inserção do grupo de interesse no substrato desejado, sem a necessidade de fazer uma pré-ativação na ligação que se deseja ser funcionalizada.<sup>97</sup> São relatados na literatura diversos métodos para a funcionalização de *N*-heterociclos, dentre eles podemos destacar as reações de alquilação de Minisci,<sup>98,99,100,101</sup> porém apresentam desafios de seletividade e obtenção de condições mais amenas.

A fim de se estudar novos métodos de funcionalização C-H, a 4-aminoquinazolina (**103**) foi escolhida como modelo para iniciar nossos estudos por ser um análogo de bases nitrogenadas, principalmente das purinas. Além disso, este composto apresenta similaridade com a base nitrogenada não natural pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina **13**, que está presente no remdesivir (em destaque na FIGURA 8, página 7). Vale ressaltar que até o momento não foram encontrados relatos de funcionalização C-H direta via processo fotoquímico da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina.

##### 3.1.1. Obtenção dos materiais de partida

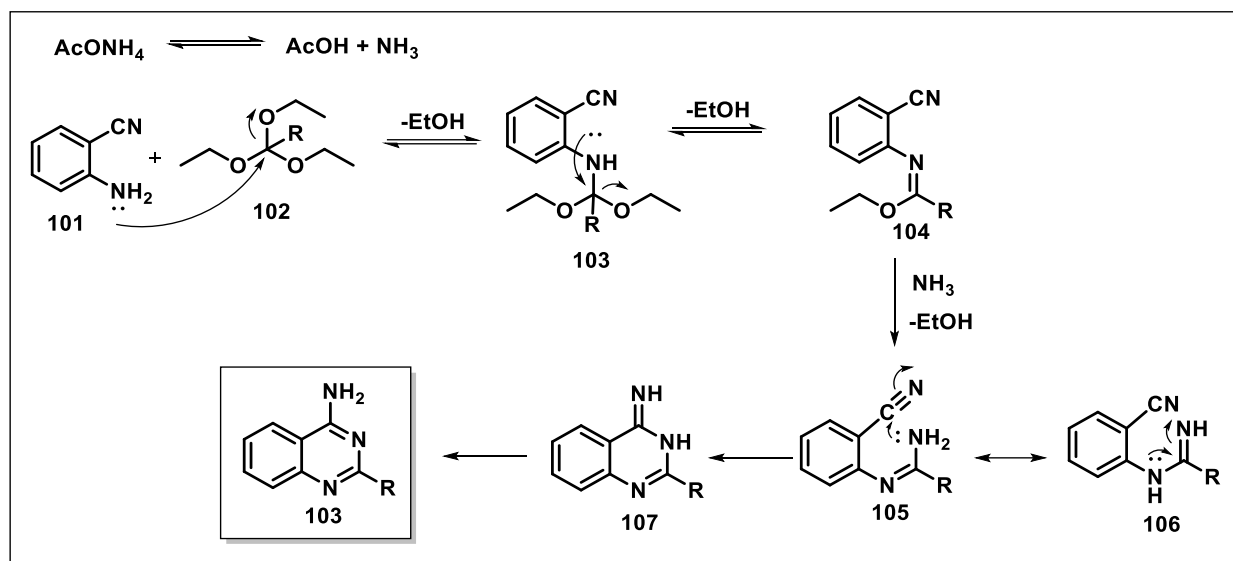
###### 3.1.1.1. Síntese dos heterociclos

Inicialmente foi realizada a síntese do composto **103** a partir da 2-aminobenzonitrila (**101**) e trietoximetano (**102**) sob irradiação de micro-ondas (M.O.).<sup>102</sup> O protocolo adotado permitiu a obtenção de **103** com 75% de rendimento (ESQUEMA 26).



ESQUEMA 26. Síntese da 4-aminoquinazolina (**103**).

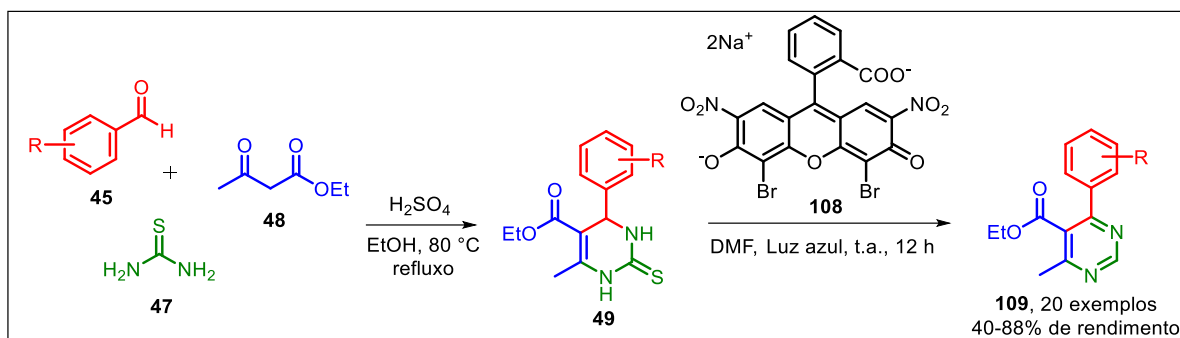
Samavi e Moghadam<sup>102</sup> realizaram uma proposta do mecanismo para a obtenção de **103**, o qual encontra-se disposto no ESQUEMA 27.



ESQUEMA 27. Mecanismo para a obtenção de **103**.

O mecanismo proposto inicia-se com a obtenção da amidina **105**, formada pela reação entre a 2-aminobenzonitrila **101** e trietoximetano **102**. Posteriormente, ocorre uma ciclização por meio de um ataque nucleofílico do grupo amina na nitrila, conduzindo a obtenção de **107**, que em seguida por meio de uma tautomerização a 4-aminoquinazolinona **103** é obtida.<sup>102</sup>

Foi também preparada uma pirimidina conforme abordagem de Yang e colaboradores (ESQUEMA 28).<sup>103</sup> Os autores empregaram inicialmente a reação multicomponente de Biginelli levando ao composto **49**. Em seguida, **49** é submetido a uma dessulfuração aeróbica e aromatização via catálise fotorredox para a obtenção do núcleo pirimidina **109**.



ESQUEMA 28. Método fotocatalítico para dessulfuração e aromatização de diidropirimidina-2-(1*H*)-tiona.

O método empregado pelos autores foi realizado na presença de eosina B (**108**) como fotocatalisador, LED de luz azul 15 W (não foi informada a faixa de absorção), com a adoção de DMF como solvente, a temperatura ambiente por um período de 12 horas. Ao começar o preparo deste material, não tínhamos a disposição a eosina B, contudo neste trabalho os autores, no processo da otimização das condições reacionais, também avaliaram a eosina Y (tetrabromofluoresceína) (FIGURA 19), com um rendimento de 54%. Com isso, tentou-se obter **109**, conforme descrito na TABELA 1.

TABELA 1. Estudo para a obtenção da DHPM aromatizada **109**.

Entrada <sup>a</sup>	Modificações nas condições padrão	Rendimento <b>109</b> (%) <sup>b</sup>
1	tetrabromofluoresceína (2 mol%); $\lambda_{m\acute{a}x.} = 450 \text{ nm}$ P = 10 W	10
2	<b>4CzIPN (2 mol%);</b> $\lambda_{m\acute{a}x.} = 450 \text{ nm}$ , P = 10 W	<b>21</b>
3	4CzIPN (2 mol%); $\lambda_{m\acute{a}x.} = 440 \text{ nm}$ , P = 40 W	7

<sup>a</sup>Condições: reações realizadas em frasco *Schlenk* de 10 mL, contendo DHPM (**49**) (0,2 mmol; 55,2 mg), fotocatalisador (2 mol%) e DMF (0,6 mL). O sistema reacional foi exposto a emissão de um LED Kessil azul por 12 h. <sup>b</sup>Rendimentos isolados após purificação em coluna cromatográfica.

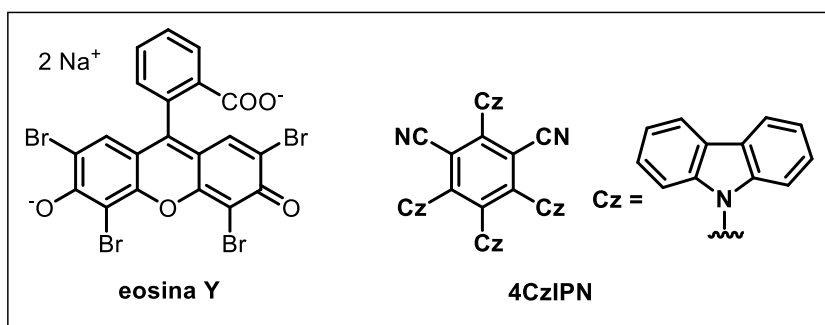
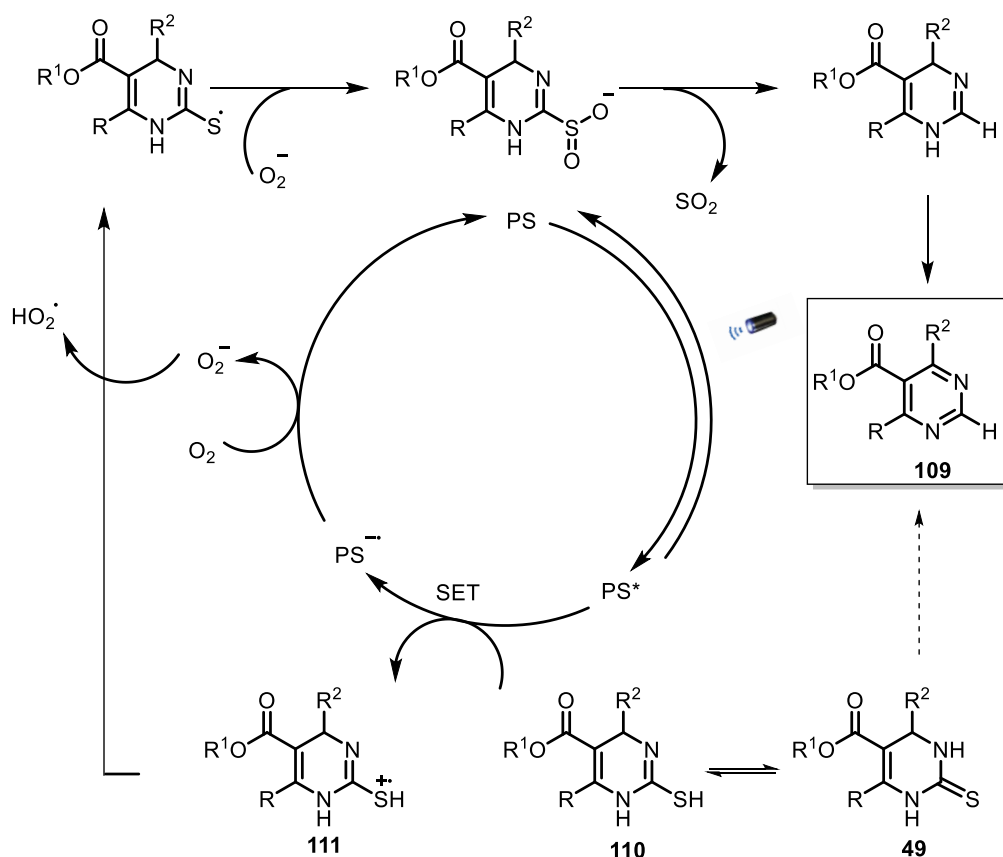


FIGURA 19. Estrutura química dos fotocatalisadores.

Assim, iniciou-se o processo para a obtenção de **109**, porém ao se adotar as condições reportadas na literatura alterando apenas o fotocatalisador da eosina B para a eosina Y, o produto foi obtido apenas com 10% de rendimento, resultado discrepante ao reportado na literatura (Entrada 1, TABELA 2). Com intuito de aumentar o rendimento para a obtenção de **109**, foi investigado outro fotocatalisador no meio reacional, sendo este o 4CZIPN (FIGURA 19), e felizmente houve um aumento no rendimento para 21% (Entrada 2, TABELA 1). Houve também o estudo do LED empregado, modificando para um de emissão máxima de 440 nm e potência de 40 W. o produto almejado foi obtido com apenas 7% (Entrada 3, TABELA 1). Como nosso objetivo não era o desenvolvimento de um novo protocolo para obtenção de **109**, mas sim estudar a funcionalização do mesmo por meio de um processo fotoquímico, não foram realizados mais ensaios com intuito de aumentar o rendimento. Porém, estes ensaios evidenciam a importância de uma melhor descrição do aparato reacional nos trabalhos descritos na literatura.

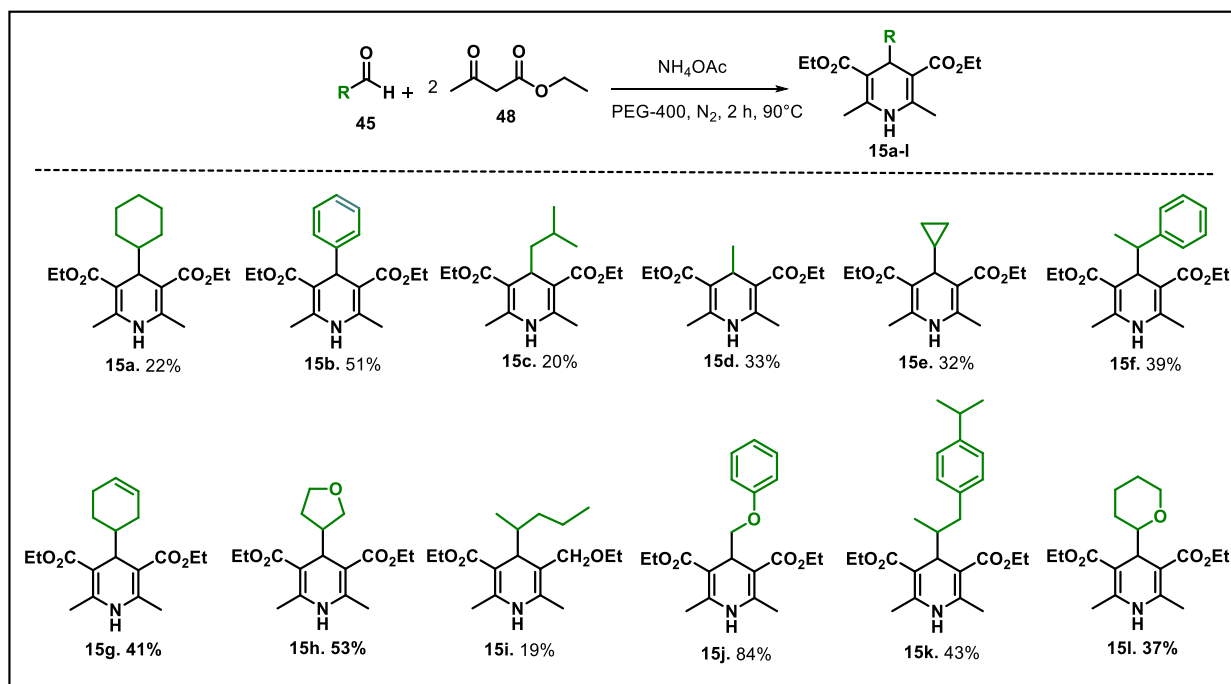
Uma proposta mecanística para a reação em estudo desenvolvida pelos autores está pautado em que o fotocatalisador (PC) é excitado pela fonte de luz. A DHPM é tautomerizada **110**, que posteriormente por um processo de SET leva a forma com a obtenção de um cátion tiol radical **111**. O ânion radical do fotocatalisador é então oxidado pelo ciclo aeróbio, formando o ânion peroxi o qual intercepta o radical tiol. Em seguida, podem ocorrer etapas de dessulfuração e aromatização para obtenção da diidropirimidina aromatizada **109** (ESQUEMA 29).



ESQUEMA 29. Proposta mecanística para a dessulfuração e aromatização de **49**.

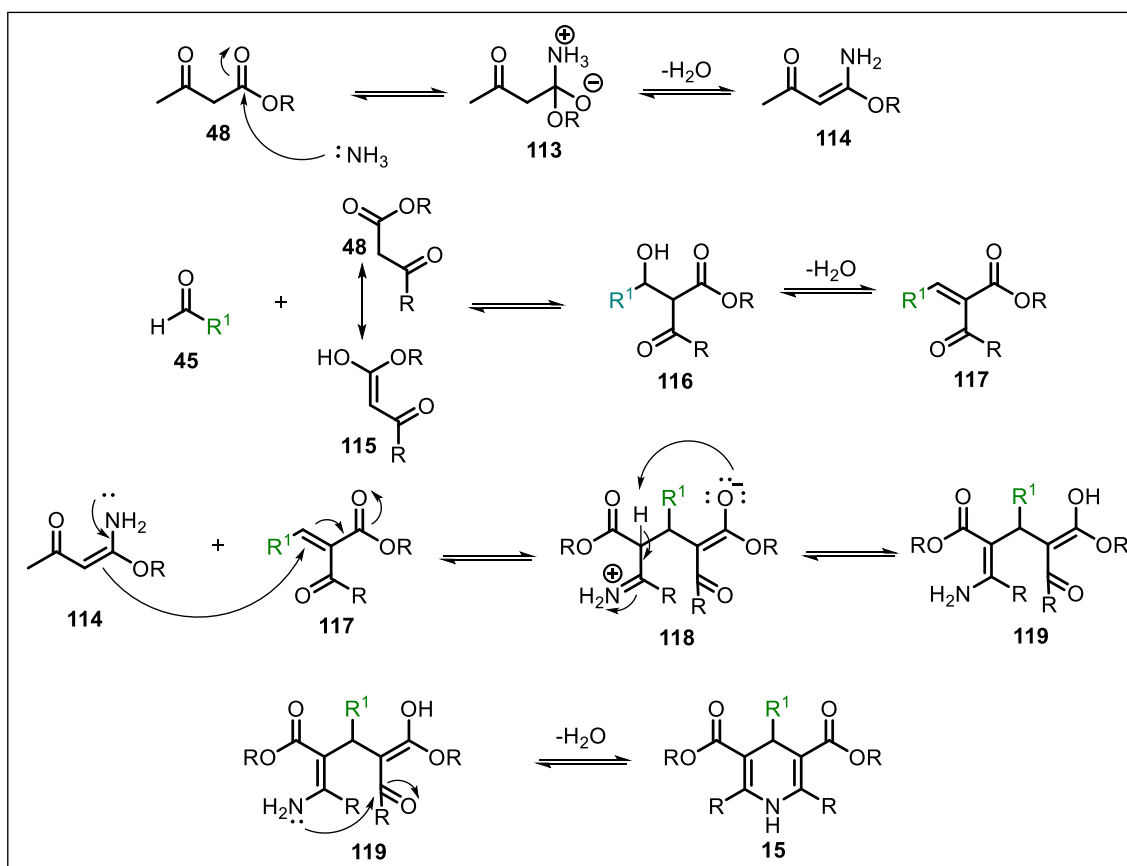
### 3.1.1.2. Síntese dos precursores radiculares

Visando a funcionalização de **103**, foi realizada a síntese dos precursores radiculares, as DHPs por meio da reação multicomponente de Hantzsch através de método já reportado na literatura.<sup>104</sup> Foram obtidas as DHPs **15a-i** com rendimentos de 19-84%, contendo diferentes grupos na posição 4, dentre eles: alquílico cíclico saturado **15a** e **15e**, alquílico cíclico insaturado **15g**, alquil acíclico saturado **15c** e **15i**, aromático **15b**, benzílico **15f** e derivado de um fármaco (ibuprofeno) **15k** (ESQUEMA 30).



ESQUEMA 30. Síntese de DHPs **15a-l** via RMC.

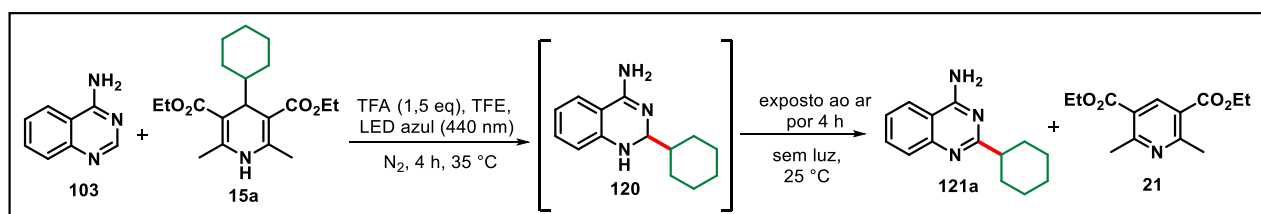
O mecanismo comumente proposto para a síntese das DHPs (**15**) envolve o ataque nucleofílico da amônia ao  $\beta$ -cetoéster **48** conduzindo a formação da enamina **114**. Concomitantemente, outro equivalente do  $\beta$ -cetoéster **48** em sua forma enólica **115** realiza uma condensação com o aldeído **45**, conduzindo a obtenção de um intermediário  $\alpha,\beta$ -insaturado **117**. Este por sua vez sofre uma adição de Michael pela enamina **114** formada previamente, que após reação de ciclização intramolecular e de desidratação conduz a formação das DHPs de interesse **15** (ESQUEMA 31).<sup>105</sup>



ESQUEMA 31. Mecanismo clássico para a obtenção das DHPs (15).

### 3.1.2. Funcionalização C-H fotoquímica

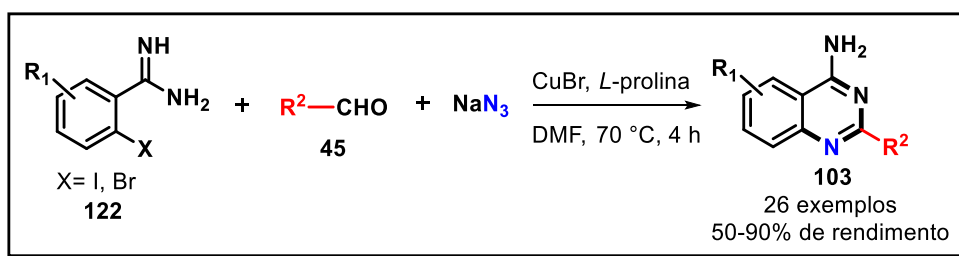
Assim, com a obtenção dos materiais de partida, foi iniciada a investigação sobre a funcionalização C-H de **103**. No primeiro teste, empregou-se as condições reacionais reportadas por Chen e colaboradores,<sup>47</sup> e foi possível obter o produto **121a** funcionalizado em C-2 com 57% de rendimento (TABELA 2, Entrada 1), além da DHP aromatizada **21** como subproduto (ESQUEMA 32).



ESQUEMA 32. Reação de funcionalização C-H de **103**.

Análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de **121a** foram realizadas e comparadas com a literatura<sup>106</sup> e certificou-se o sucesso de sua síntese. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Anexo, FIGURA A41, página 167) é possível obter sinais que evidenciam a formação de **121a**, como por exemplo, tripleto ( $\delta = 2,86$  ppm) que é referente ao hidrogênio que se liga ao carbono na ligação C-C formada entre a quinazolina **103** e o cicloexano. Também deve-se salientar a ausência do sinal clássico do hidrogênio que se liga ao carbono-2 da quinazolina **103** (singlete,  $\delta = 8,38$  ppm), mostrando assim que a funcionalização em C-2 se deu de forma efetiva.

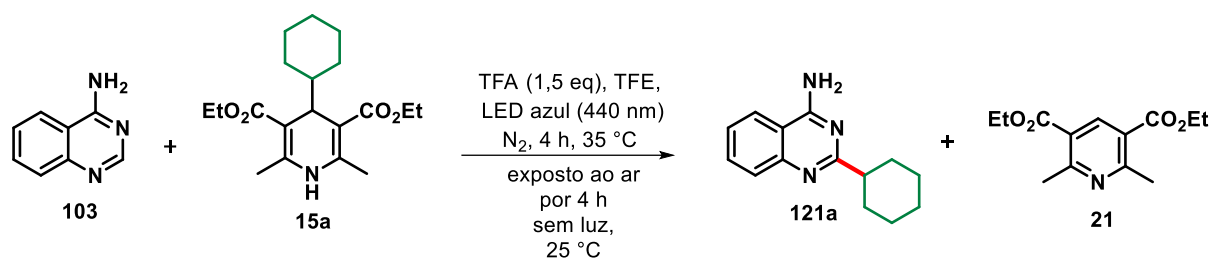
O produto oriundo da funcionalização C-H **121a** já é descrito na literatura, porém não há relatos da obtenção de 4-amino-quinazolininas substituídas em C-2, por meio de um processo fotoquímico. São escassos relatos de alquilação em C-2 de 4-amino-quinazolininas, e os principais avanços estão pautados em RMC. Como, por exemplo, pode-se citar o processo desenvolvido por Yang *et al.*<sup>107</sup> em que são adotados como materiais de partida 2-halo-benzimidamida (**122**), aldeídos e azida de sódio, com o uso de CuBr como catalisador, em que o protocolo otimizado conduziu a síntese de 26 exemplos de 2-amino-quinazolininas C-2 substituídas com rendimentos de medianos a excelentes (ESQUEMA 33).



ESQUEMA 33. Protocolo para a obtenção de 4-amino-quinazolininas através RMC.

Com o composto **121a** em mãos, foi iniciado o estudo da otimização das condições reacionais (TABELA 2).

TABELA 2. Otimização das condições reacionais para obtenção de **121a**.



Entrada <sup>a</sup>	Modificações nas condições padrão	Rendimento <b>121a</b> (%) <sup>c</sup>
1	-	57
2	2 LEDs (40 W cada)	13
3	Ausência de luz em todo processo	-
4	Exposição ao ar em todo o método	-
5	Ausência de ácido	-
6	$CHF_3O_3S$	traços
7	$BF_3.OEt_2$	8
8	AcOH	traços
9	<i>p</i> -TsOH.H <sub>2</sub> O	traços
10	Exposição a luz nas duas etapas	20
11	0,1 → 0,2 mol.L <sup>-1</sup>	30
<b>12</b>	<b>0,1 → 0,05 mol.L<sup>-1</sup></b>	<b>74</b>
13	0,1 → 0,04 mol.L <sup>-1</sup>	61
14 <sup>b</sup>	4 h → 2 h na primeira etapa	19
15 <sup>b</sup>	4 h → 6 h na primeira etapa	37
16 <sup>b</sup>	4 h → 2 h na segunda etapa	16
17 <sup>b</sup>	4 h → 6 h na segunda etapa	21
18 <sup>b</sup>	0,75 eq. TFA	traços
19 <sup>b</sup>	2,0 eq. TFA	55
20 <sup>b</sup>	MeCN:H <sub>2</sub> O (9:1)	traços
21 <sup>b</sup>	EtOH	9
22 <sup>b</sup>	$\lambda_{m\acute{a}x.} = 390 \text{ nm}$ P = 40 W	10
23 <sup>b</sup>	$\lambda_{m\acute{a}x.} = 397 \text{ nm}$ P = 50 W	7
24 <sup>b</sup>	Luz branca	traços
25 <sup>b</sup>	4CzIPN (1 mol%)	12

<sup>a</sup>Condições: reações realizadas em frasco *Schlenk* de 10 mL, sob atmosfera de  $N_2$ , contendo **121** (0,2 mmol; 1 eq.), **15a** (0,3 mmol; 1,5 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,3 mmol; 1,5 eq.) (exceto Entradas 5-9 e 18-19) e 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) (2 mL) (exceto Entrada 20-21), irradiando-se por um LED Kessil azul de 40 W ( $\lambda_{m\acute{a}x.} = 440 \text{ nm}$ ) (exceto Entradas 2-3 e 22-24). Realizando *freeze-pump-thaw* (3 ciclos). <sup>b</sup>Emprego de 4 mL de TFE. <sup>c</sup>Rendimentos isolados após purificação em coluna cromatográfica.

Inicialmente buscou-se compreender se a quantidade de luz emitida ao sistema, influenciaria no processo reacional. Assim, com o aumento para dois diodos emissores de luz (LEDs) de 40 W ( $\lambda_{m\acute{a}x.} = 440$  nm), o rendimento para obtenção de **121a** diminuiu drasticamente para 13% (TABELA 2, Entrada 2). Também foram realizados estudos controle para uma melhor compreensão da natureza da reação. Sendo assim, foi verificado que a emissão de luz no sistema é fundamental para a obtenção do produto de interesse, uma vez que na ausência de luz não foi observada a formação do produto (TABELA 2, Entrada 3). A influência da atmosfera inerte também foi avaliada, uma vez quando o sistema foi exposto ao ar em todo o processo reacional, o produto não foi obtido (TABELA 2, Entrada 4). Por fim, foi estudado se o ácido seria fundamental para o progresso da reação, tal fato foi confirmado, sendo que **121a** não foi formado ao longo do percurso reacional com ausência de ácido (TABELA 2, Entrada 5).

Findado os estudos controle, o intuito foi estudar diferentes ácidos como promotores da reação. Dentre eles, testou-se o ácido trifluorometanossulfônico ( $\text{CHF}_3\text{O}_3\text{S}$ ) (TABELA 2, Entrada 6) e o éterato de trifluoreto de boro ( $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ) (TABELA 2, Entrada 7), porém nenhum deles apresentou resultados promissores para a obtenção de **121a**. Na tentativa de tornar o método mais ambientalmente amigável, ácidos “mais verdes” foram adotados,<sup>108</sup> tais como o ácido acético ( $\text{AcOH}$ ) (TABELA 2, Entrada 8) e o ácido *p*-toluenossulfônico (TABELA 2, Entrada 9), porém nenhum destes conduziu ao progresso reacional.

Mediante a estes resultados seguiu-se com o processo de otimização, e buscou-se compreender como a exposição da fonte emissora de luz influi no avanço da reação. Assim iniciou-se o estudo do período de exposição a fonte de luz. Ela foi mantida apenas na primeira etapa da reação, que possivelmente conduz a formação do possível intermediário **120**, (não oxidado) que depois em uma segunda etapa é exposto ao ar e sem a presença de luz conduz a formação do produto oxidado **121a**, com 57% rendimento (TABELA 2, Entrada 1). Verificou-se que quando o sistema foi irradiado por luz nas duas etapas o rendimento diminuiu drasticamente para 20% (TABELA 2, Entrada 10). Mediante ao exposto, o estudo foi continuado mantendo a

exposição a luz no sistema reacional apenas na primeira etapa, e assim o próximo parâmetro avaliado foi a concentração do meio reacional.

Nesta perspectiva, observou-se que adotar um meio mais concentrado para a reação não foi satisfatório, uma vez que o rendimento diminuiu para 30% (TABELA 2, Entrada 11). Com a adoção de um meio reação mais diluído ( $0,05 \text{ mol.L}^{-1}$ ) (TABELA 2, Entrada 12), felizmente levou o aumento do rendimento para 74%. Diluindo ainda mais o meio para compreender até onde a diluição era satisfatória, percebeu-se que na concentração de  $0,04 \text{ mol.L}^{-1}$ , houve um decréscimo no rendimento para 61% (TABELA 2, Entrada 13).

Com a fixação da concentração de  $0,05 \text{ mol.L}^{-1}$ , foram explorados diferentes tempos reacionais na primeira etapa na reação em estudo. Com duas horas de reação não houve a formação do produto (TABELA 2, Entrada 14), e com tempo reacional mais longo (6 horas) também não contribuíram para a melhora para a síntese de **121a** (TABELA 2, Entrada 15). Sendo assim, foi fixado o período de 4 horas para a primeira etapa da reação. Com isso, seguiu-se com a avaliação do tempo reacional na segunda etapa da reação (oxidação). Nesta perspectiva, também se notou que períodos menores ou maiores 2 h e 6 h (TABELA 2, Entradas 16 e 17), na segunda etapa da reação não conduziram melhoria no método em estudo.

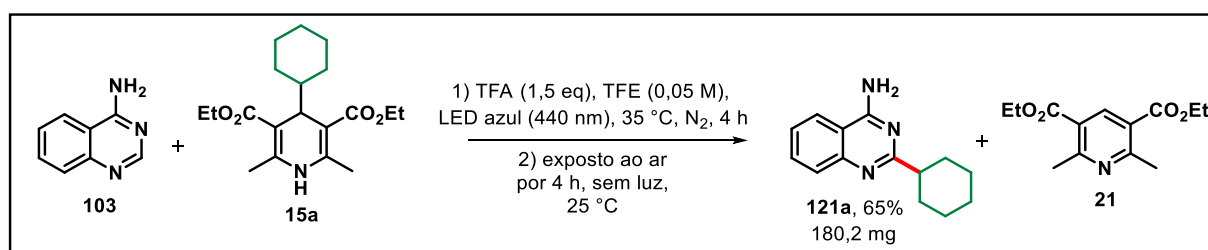
Ainda no contexto da otimização, foi estudada a quantidade de ácido trifluoracético (TFA) presente no meio reacional. Com a diminuição de ácido no meio para 0,75 eq. apenas traços de **121a** foi observado (Entrada 18) e com o aumento da quantidade para 2,0 eq. o rendimento diminuiu para 55% (TABELA 2, Entrada 19) e assim manteve-se com a quantidade adotada desde o início do estudo.

Outros solventes polares também foram analisados como MeCN:H<sub>2</sub>O (9:1) e EtOH (Entradas 20 e 21) e nenhum deles demonstrou ser mais efetivo que o (2,2,2-trifluoroetanol).

Em seguida, outros diodos emissores de luz também foram avaliados. Dentre eles um LED Kessil de  $\lambda_{m\acute{a}x.} = 390 \text{ nm}$  e potência de 40 W (Entrada 22), outro de  $\lambda_{m\acute{a}x.} = 397 \text{ nm}$  com  $P = 50 \text{ W}$  (Entrada 23), além de uma lâmpada branca (Entrada 24), porém os resultados não foram satisfatórios levando a formação do produto **121a**, desde traços a 10% de rendimento.

Por fim, buscou-se compreender se algum fotocatalisador ajudaria na condução da reação. Assim foi empregado o 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno (4CzIPN) (FIGURA 19), o qual foi escolhido por apresentar elevado tempo de meia-vida no seu estado excitado e aos seus potenciais de oxirredução.<sup>109,110</sup> Contudo quando empregado este fotocatalisador, apenas 12% do produto de interesse foi obtido (Entrada 25).

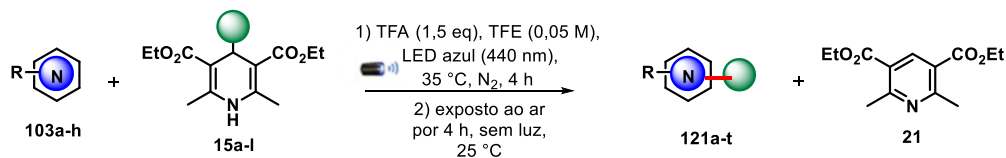
Com o término da otimização das condições reacionais, adotou-se como condição ótima a obtida na Entrada 12 (TABELA 2). Para mostrar o possível escalonamento, a reação foi realizada com 1 mmol do substrato **103** (ESQUEMA 34). Felizmente foi possível observar que a reação se processou de maneira satisfatória com o aumento de escala, com uma ligeira queda no rendimento para 65% e sendo possível assim obter 180,2 mg do composto de interesse **121a**.



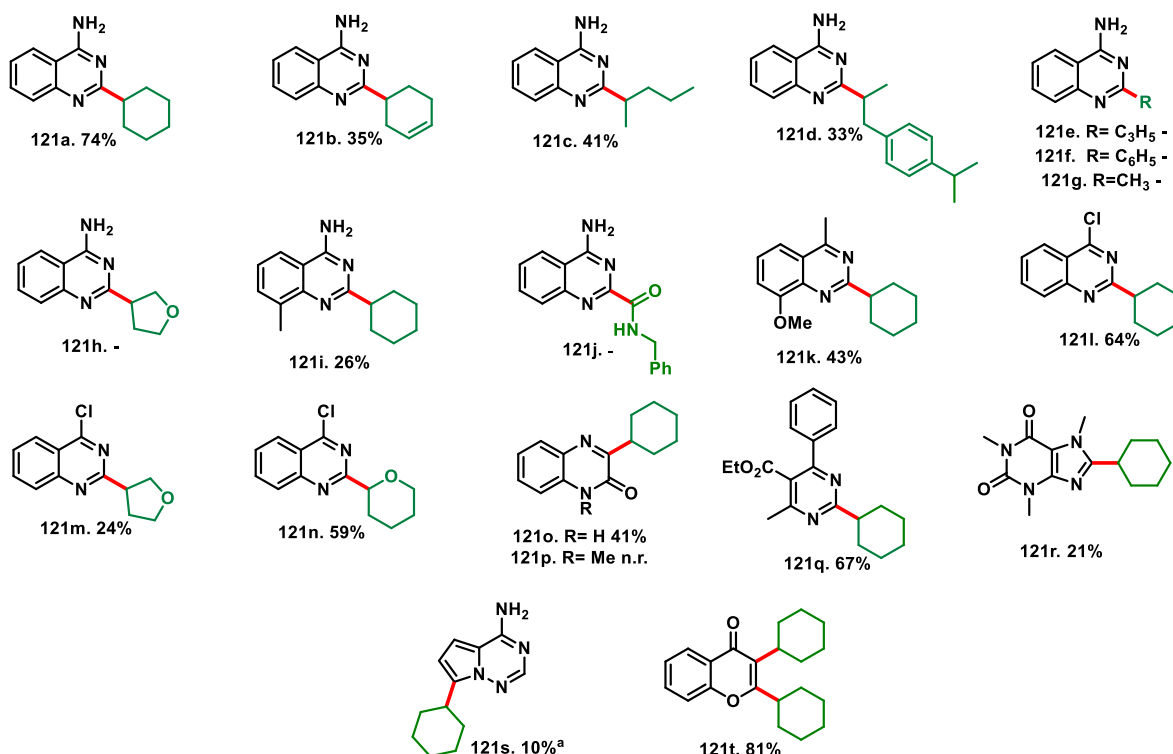
ESQUEMA 34. Experimento de aumento de escala reacional.

Em seguida, iniciou-se o estudo do escopo reacional e das limitações do método (ESQUEMA 35). Primeiramente, buscou-se explorar diferentes 4-alkil-DHPs no método em estudo. Sendo assim, foi possível obter o produto funcionalizado com diferentes precursores radiculares, dentre eles: alquílico cíclico insaturado **121b** e alquílico acíclico saturado **121c**, com 35 e 41% de rendimento, respectivamente. Foi possível explorar um precursor radicalar derivado do ibuprofeno e assim obteve-se o produto **121d** funcionalizado em C-2 com 33% de rendimento. Outras 4-alkil-DHPs foram empregadas, porém não conduziram a formação dos produtos funcionalizados **121e-121g**. Tal fato se deve pelos radicais formados nestes exemplos não serem suficientemente estáveis para a condução da formação do produto de interesse. Infelizmente não houve a formação de **121h** quando empregado o composto **15h** com

a DHP substituída com 4-(tetraidrofuran-3-il). Também foi estudado o emprego da 4-carbamoil-diidropiridina, contudo não foi observado a obtenção do produto de funcionalização **121j**, foi observado a DHP aromatizada e funcionalizada em C-4.



#### Estudo do Escopo Reacional



Condições: reações realizadas em frasco Schlenk de 10 mL, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, contendo o heterociclo **103a-h** (0,2 mmol; 1 eq.), DHP **15a-l** (0,3 mmol; 1,5 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,3 mmol; 1,5 eq.) e 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) (4 mL), irradiando-se por um LED Kessil azul de 40 W e 440 nm. Realizando *freeze-pump-thaw* (3 ciclos). Os rendimentos foram determinados após purificação em coluna cromatográfica.<sup>a</sup>reação realizada na escala de 0,1 mmol.

#### ESQUEMA 35. Estudo do escopo reacional.

Diferentes *N*-heterociclos também foram adotados como aceptores radiculares. Como, por exemplo, a 4-metil-quinazolina substituída na posição C-8, permitiu a obtenção do produto alquilado em C-2 **121k** com 43% de rendimento.

Além dos substituintes amino e metila na posição 4 da quinazolina, a inserção do cloro foi avaliado. Felizmente a inserção do cloro noceptor radicalar

conduziu a obtenção do produto alquilado em C-2 **121i** com 64% de rendimento. Mediante a este resultado, avaliou-se a DHP substituída com 4-(tetraidrofurano-3-il) em conjunto com a 4-cloro-quinazolina, e assim neste caso, o produto alquilado cíclico e com a presença de heteroátomo **121m** foi produzido com 24% de rendimento.

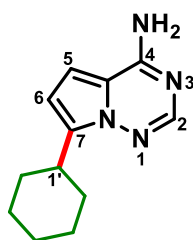
Para compreender a versatilidade da reação em estudo, *N*-heterociclos distintos da quinazolina foram explorados. Nesta perspectiva, com o emprego da quinoxalin-2(1*H*)-ona como substrato levou a obtenção do produto de funcionalização **121o** com 41% de rendimento, porém quando foi adotada a quinoxalin-2(1*H*)-ona *N*-alquilada não foi observado o consumo dos materiais de partida.

Ao submeter o substrato pirimidina **109**, na reação de funcionalização, o produto de alquilação **121q** foi alcançado com rendimento satisfatório de 67%. Não foram encontrados relatos de reações de funcionalização C-H de pirimidinas não substituídas em C-2 por meio de um método fotoquímico. As únicas discussões pautadas para este substrato encontram-se centradas em métodos de reações de acoplamento cruzado com emprego de reagentes de Grignard.<sup>111,112</sup>

O protocolo de alquilação de Minisci desenvolvido foi aplicado na funcionalização de compostos oriundos de produtos naturais, como por exemplo a cafeína, sendo o produto alquilado **121r** obtido com rendimento de 21%. Além disso, empregando a flavona, que pode ser encontrada como metabólito secundário em plantas,<sup>113</sup> foi possível obter o produto dialquilado **121t** com 81% de rendimento.

Em uma colaboração com o Prof. Giovanni Amarante (UFJF), nós aplicamos o protocolo desenvolvido na pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina (**13**), núcleo central do remdesivir. Através da análise de RMN <sup>1</sup>H do produto obtido **121s** (Anexo, Figura A65, Página 179) verificou-se que o sinal característico do hidrogênio que se liga ao carbono-2 (singleto,  $\delta = 7,79$  ppm), encontrava-se presente, mostrando assim que a funcionalização ocorreu em outra posição. Ao analisar os sinais oriundos da porção do pirrol, nota-se a ausência de um hidrogênio deste anel, mostrando assim que a funcionalização se deu de forma efetiva nesta porção do anel. Análises de HSQC (Anexo, Figura A67, Página 180) (TABELA 3) ajudaram a compreender a posição adequada da funcionalização, sendo essa na posição C-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina.

TABELA 3. Dados espectroscópicos das principais correlações de HSQC de **121s**.



Posição	Multiplicidade	$^1\text{H}$		$^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm)
		$\delta$ (ppm)	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)	HSQC
2	s	7,79	-	147,8
5	d	6,39	4,3	106,9
6	d	6,79	4,3	101,0
7	-	-	-	136,0

Monocristais de **121s** foram obtidos e submetidos a técnica de difração de raio-X, em colaboração com o Prof. Javier Ellena (IFSC/USP), confirmando assim, a funcionalização em C-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina **13** (FIGURA 20).

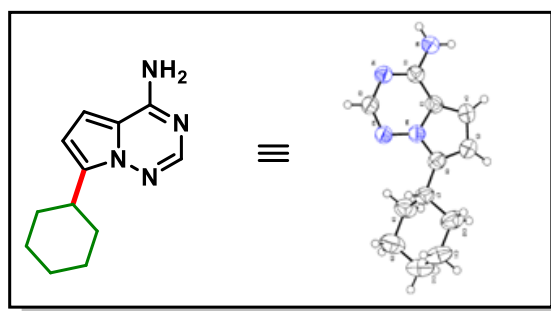
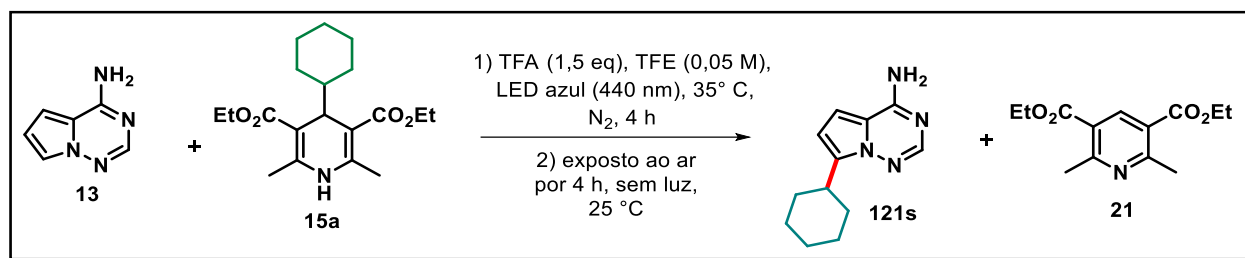


FIGURA 20. Estrutura cristalográfica de **121s**.

Alguns parâmetros reacionais foram avaliados brevemente para tentar obter **121s** com maior rendimento (TABELA 4), uma vez que, conforme já mencionado, não há relatos de funcionalização direta fotoquímica deste substrato. Estes ensaios foram realizados alterando as condições otimizadas para **121a** (ESQUEMA 36).



ESQUEMA 36. Reação de Minisci aplicada a funcionalização da pirrolo[2,1-*b*]triazina (**13**).

TABELA 4. Tentativas para a funcionalização C-H de **13**.

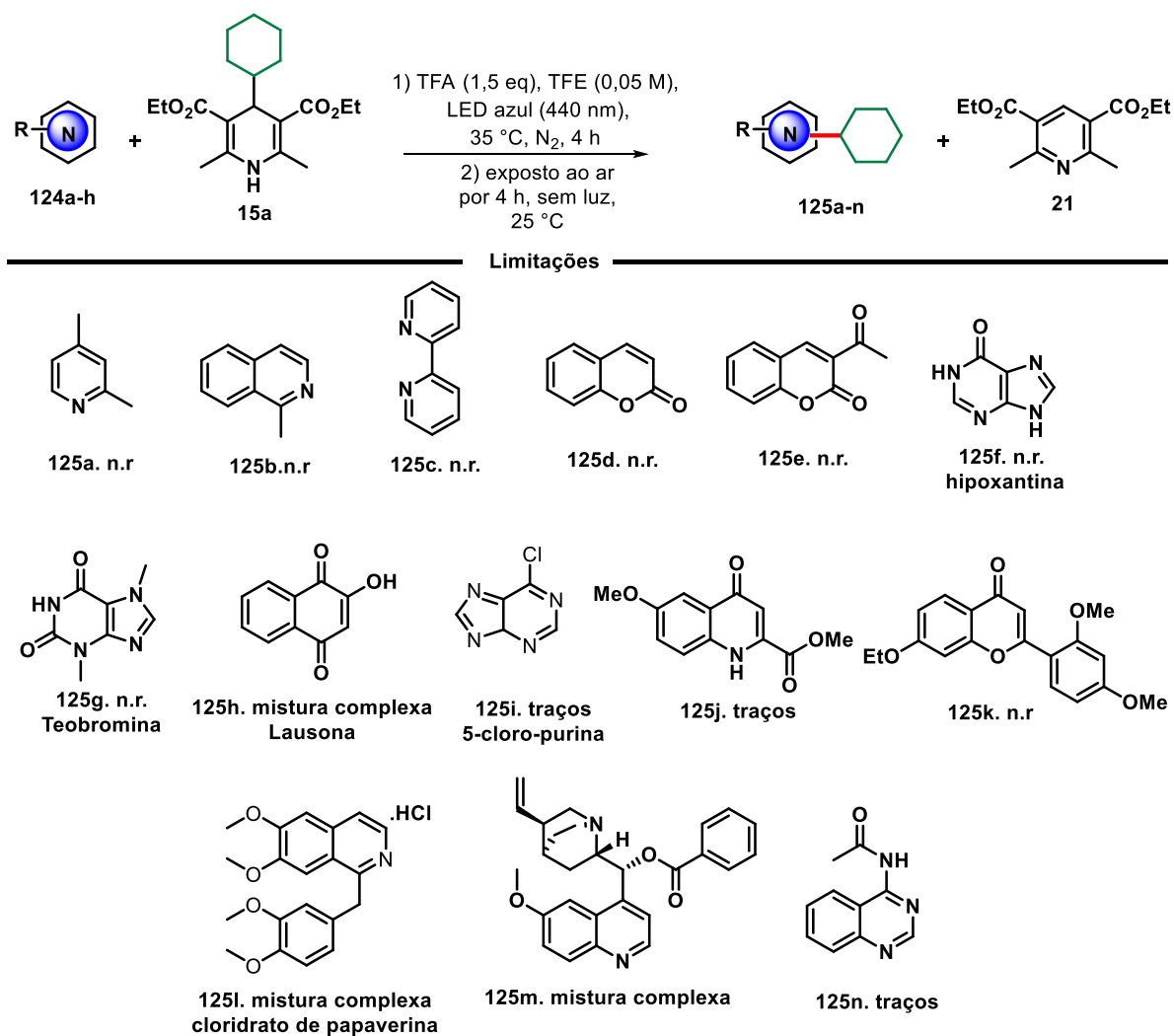
Entrada <sup>a</sup>	Modificações nas condições padrão	Rendimento <b>121s</b> (%) <sup>b</sup>
1	-	10
2	24 h na primeira etapa	20
3	48 h na primeira etapa	Degradação
4	$\lambda_{m\acute{a}x.} = 390 \text{ nm}$ P = 40 W	n.r.
5	TFE (1 mL)	traços
6	3,0 eq. de <b>15a</b>	traços

<sup>a</sup>Condições: reações realizadas em frasco *Schlenk* de 10 mL, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, contendo **13** (0,1 mmol; 1 eq.), **15a** (1,5 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (1,5 eq.) e 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) (2 mL), irradiando-se com um LED Kessil azul de 40 W ( $\lambda_{m\acute{a}x.} = 440 \text{ nm}$ ), realizando *freeze-pump-thaw* (3 ciclos).

<sup>b</sup>Rendimentos isolados após purificação em cromatografia em placa preparativa.

Ao extrapolar o tempo reacional na primeira etapa para 24 h, notou-se que o rendimento dobrou (Entrada 2). Com este resultado, estabeleceu-se a hipótese da necessidade de um maior tempo reacional, porém ao conduzir a reação em um período maior de 24 h, sendo este 48 h, foi observado degradação do produto desejado (Entrada 3). Também investigou-se alterar a fonte emissora de luz, porém neste ensaio não foi observada nenhuma reação (Entrada 4). Buscou-se avaliar se a concentração do meio reacional poderia contribuir no progresso na reação, e com um meio mais concentrado também não foi observada reação (Entrada 5). Também foi explorado o aumento da quantidade de precursor radicalar presente no meio reacional, o que permitiu apenas a obtenção de traços do produto (Entrada 6).

Dada a relevância nesta transformação, estudos de otimização deste protocolo se fazem necessários e serão continuados. Posteriormente a obtenção de uma melhor condição reacional, novas DHPs como as 4-glicosil-1,4-diidropiridinas serão empregadas como precursores de radicais, para que assim seja possível obter novos C-nucleosídeos e análogos ao remdesivir e assim avaliar a atividade antiviral destes derivados. Outros compostos *N*-heterociclos foram explorados na reação de funcionalização C-H fotoquímica, contudo infelizmente o protocolo aqui desenvolvido não foi tolerado para uma série de substratos, os quais encontram-se expostos no ESQUEMA 37.



Condições: reações realizadas em frasco Schlenk de 10 mL, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, contendo o heterociclo **124a-h** (0,2 mmol; 1 eq.), DHP **15a** (0,3 mmol; 1,5 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,3 mmol; 1,5 eq.) e 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) (4 mL), irradiando-se por um LED Kessil azul de 40 W e 440 nm. Realizando *freeze-pump-thaw* (3 ciclos). Os rendimentos foram determinados após purificação em coluna cromatográfica.

ESQUEMA 37. Limitações do método.

Na busca de compreender se *N*-heterociclos não fundidos levariam ao progresso da reação, empregou-se a 2,4-lutidina (**125a**) como substrato a ser funcionalizado, porém não foi observada reação. Ainda na busca de expandir o escopo reacional, explorou-se outro azaareno fundido, a 1-metil-isoquinolina (**125b**), contudo também não foi observada reação e quando se adotou o cloridrato de papaverina (**125l**), foi observada a formação de uma mistura complexa em que não foi possível isolar nenhum produto. Foram avaliados compostos derivados de produtos naturais, como cumarinas (**125d** e **125e**), além de outros derivados com a posição C-2 bloqueada, dentre eles a quinolona (**125j**) e a flavona (**125k**), porém em todos os casos não se notou a formação de nenhum produto.

Outros derivados de bases nitrogenadas também avaliados, sendo eles: hipoxantina (**125f**), teobromina (**125g**) e 5-cloro-purina (**125i**). Para estes casos também não se mostraram efetivos frente ao método estudado, pois também para estes exemplos não foi observado reação.

A *N*-(quinazolin-4-il)acetamida (**125n**) também foi estudada, para compreender se o azaareno menos rico em elétrons contribuiria para o progresso reacional, contudo neste ensaio foi observada a hidrólise da acetamida, obtendo assim a 4-amino-quinazolina (**103**). Ainda foi observada a formação de algum outro composto, porém em pequena quantidade, não sendo possível isolá-lo.

Em relação a aspectos da investigação do mecanismo, o trabalho adotado como referência<sup>47</sup> não realizou estudos UV-Vis para a melhor compreensão da reação, ou seja, se ela prossegue por meio da excitação direta do precursor de radical ou através de um complexo EDA. Também não foi explorada a ocorrência de reações paralelas no processo e não são expostas informações sobre a faixa do comprimento de onda do LED adotado. Ainda no trabalho de Chen, o experimento com sequestrador de radical foi conduzido, mostrando que a reação prossegue via radicalar. Mediante a isso, buscamos explorar informações adicionais no quesito do mecanismo que não foram relatadas no estudo base.

Assim inicialmente estudos espectroscópicos foram realizados. Com isso, foi feita a análise do espectro de emissão da lâmpada empregada (FIGURA 21), em parceria com o Prof. Daniel Varela Magalhães (IFSC-USP).

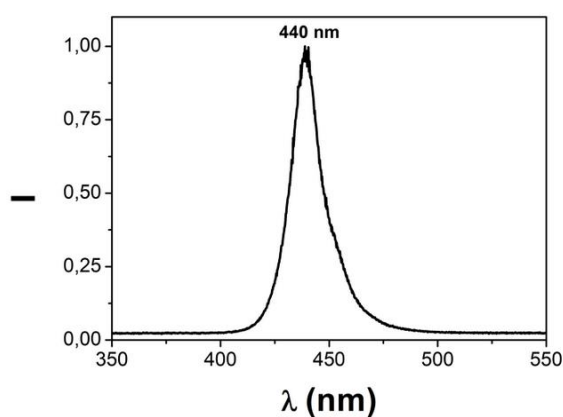


FIGURA 21. Espectro de emissão da lâmpada empregada nas reações fotoquímicas.

Este espectro mostra que a lâmpada empregada possui uma faixa de emissão em aproximadamente 400-500 nm, com seu máximo em 440 nm. Nesta perspectiva, estudos de UV-Vis dos materiais de partida **103**, precursor radicalar **15a** em conjunto com o TFA foram realizados (FIGURA 22).

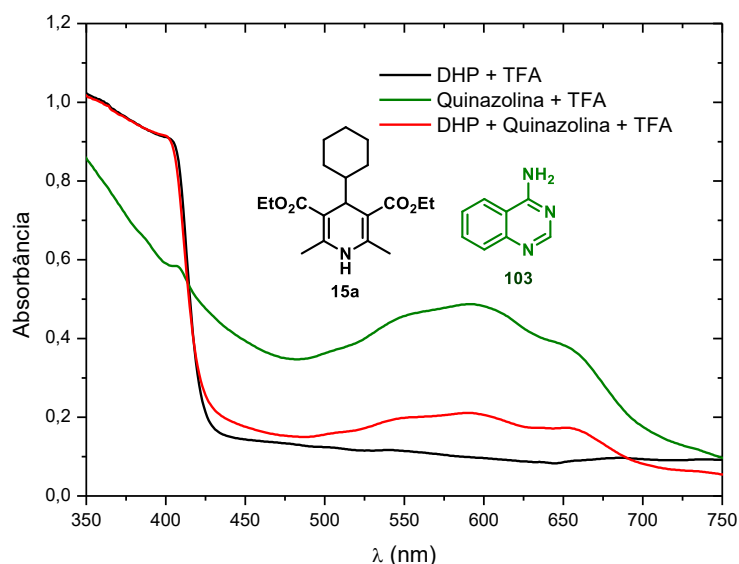
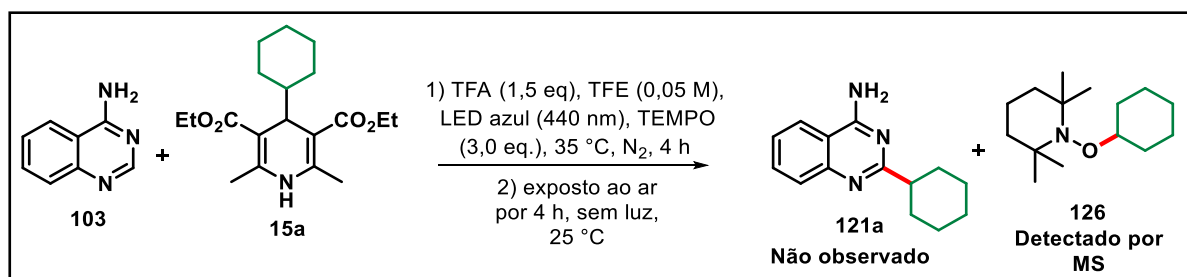


FIGURA 22. Espectro de absorção UV-vis dos materiais de partida na presença de TFA.

Frente a análise do espectro de UV-Vis (FIGURA 22), verifica-se que o máximo de absorção da diidropiridina **15a** na presença do TFA é de aproximadamente 425 nm, mostrando assim que a faixa de emissão do LED Kessil é adequado para a possível fotoexcitação de **15a**. Também é possível observar no espectro a absorção máxima da 4-amino-quinazolina (**103**) (linha verde), mostrando então que este composto não é responsável pela absorção de luz nas condições estudadas. Assim, quando foi realizada a mistura de todos os componentes reacionais (linha vermelha), não foi possível observar deslocamento batocrômico da mistura, indicando que a reação não prossegue recorrendo a um complexo EDA,<sup>114,115</sup> mas sim pela excitação direta do precursor radicalar **15a**.

Concomitantemente a estas análises, foram realizados estudos com sequestradores radiculares, com intuito de compreender a natureza reacional e a identificação de possíveis intermediários. Assim, realizou-se a reação sob as condições otimizadas com a inserção do sequestrador radicalar 2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1-óxil (TEMPO), conforme exposto no ESQUEMA 38.



ESQUEMA 38. Experimento controle com o emprego de um sequestrador de radical.

Ao término do período reacional sob as condições expostas no ESQUEMA 38, não foi possível observar com análises de CCD a formação do produto funcionalizado em C-2, entendendo assim que a espécie radicalar presente no meio que conduz a formação de **126** pode ter sido capturada pelo agente sequestrante inserido no meio reacional. Com isso, com o bruto reacional em mãos, foi realizada a análise por espectrometria de massas através infusão direta. O espectro massas de varredura completa do bruto reacional encontra-se exposto na FIGURA 23.

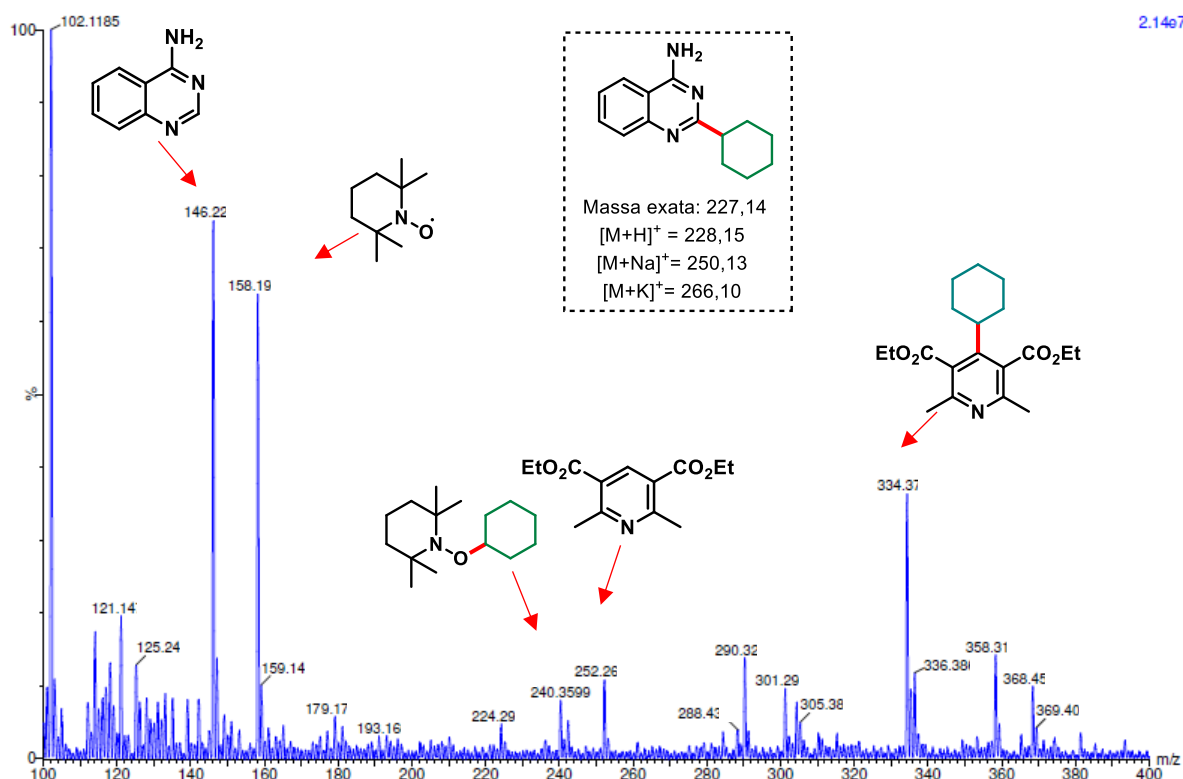


FIGURA 23. Espectro de ESI-MS do bruto reacional na presença de TEMPO.

Mediante o estudo deste espectro, não foi possível observar o sinal de 228,15  $m/z$  do produto **121a** funcionalizado em C-2, mostrando que o radical formado no processo foi inibido, também não foi possível observar os adutos de sódio de potássio do produto funcionalizado. Notou-se a presença do sinal de 240,35  $m/z$  referente ao produto oriundo da ligação do radical alquila do ciclohexano da DHP com o sequestrador radicalar TEMPO, mostrando assim, que o radical alquila é formado no meio reacional. Outros possíveis intermediários foram observados, dentre eles a DHP aromatizada na ausência da porção alquila na posição 4, referente ao sinal 252,26  $m/z$ .

Além disso, experimentos “on-off” foram conduzidos, com intuito de compreender, se no método em estudo há a necessidade de irradiação constante de luz, além de compreender se há reações paralelas no processo. Reações independentes foram realizadas em cada ciclo, ora na presença ou ausência da fonte emissora de luz. Para cada ciclo, o rendimento foi determinado após isolar o produto. O resultado deste estudo encontra-se exposto na FIGURA 24.

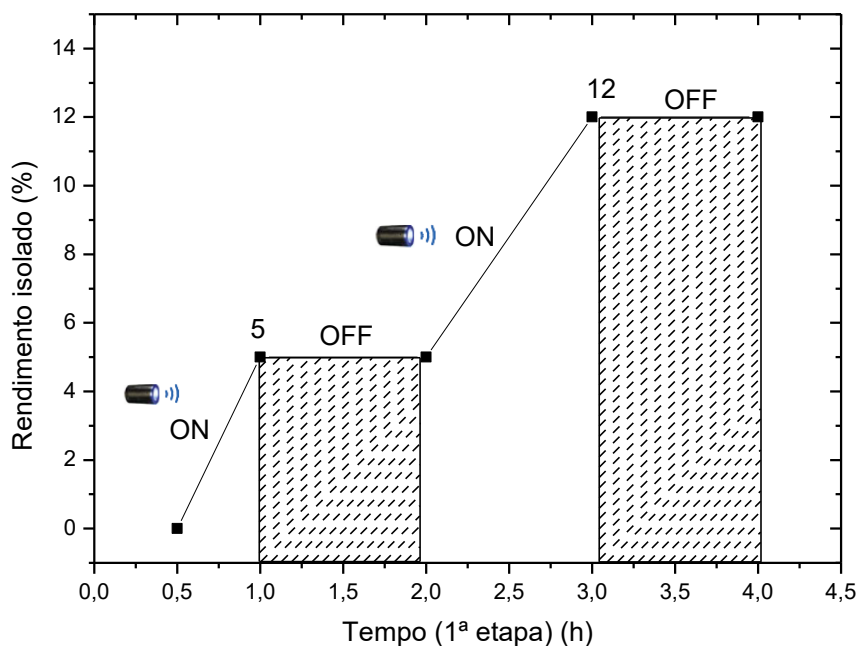
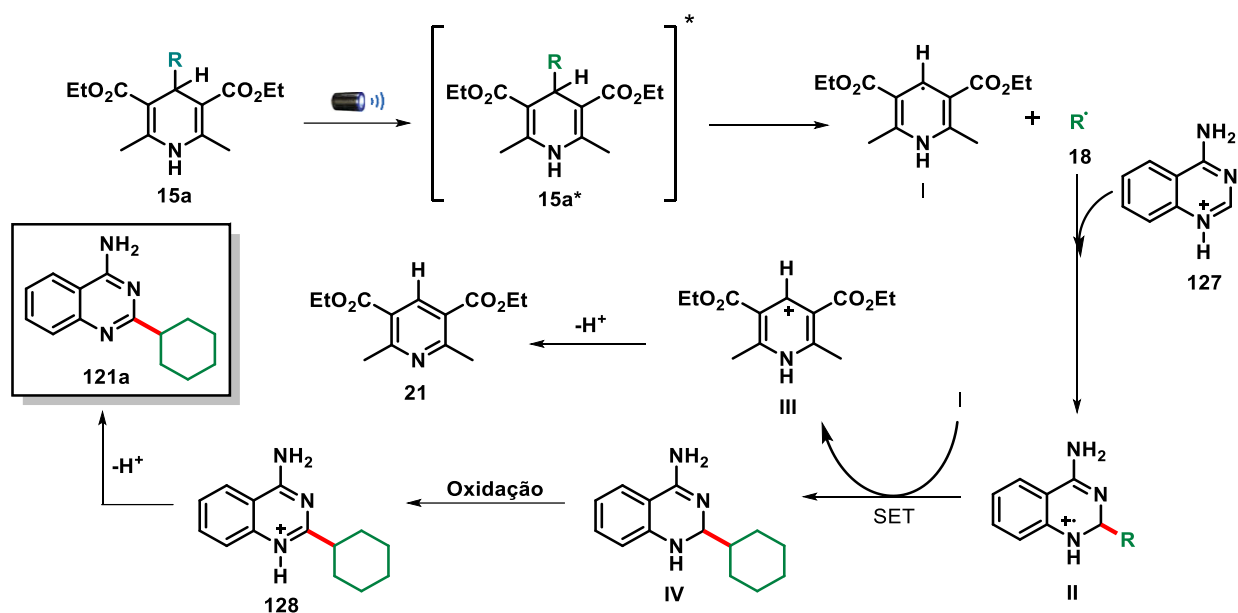


FIGURA 24. Estudo "on-off" para a obtenção de **121a**.

Mediante a análise dos resultados expostos na FIGURA 24 é possível compreender que na reação em estudo há a necessidade da irradiação constante para a obtenção de **121a**, uma vez que em períodos que a luz permaneceu desligada o rendimento permaneceu contante (períodos entre 1-2 h e 3-4 h). Mostrando assim que o radical alquila presente no meio pode se tratar de um radical transitório, e conseqüentemente não ocorrendo reações paralelas.

Frente as constatações realizadas e o que se é reportado na literatura,<sup>47</sup> no ESQUEMA 39 é exposto uma proposta do mecanismo reacional para a funcionalização C-H de **121a**.



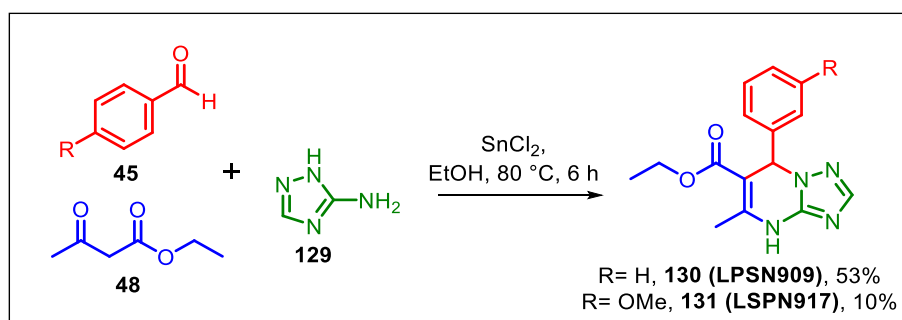
ESQUEMA 39. Proposta do mecanismo reacional para a funcionalização C-H de **103** via processo fotoquímico.

Inicialmente, a DHP **15a** absorve luz, sendo então conduzida ao seu estado eletronicamente excitado **15a\***, em seguida ocorre uma homólise formando assim o radical de interesse **18**. Posteriormente, o radical formado se insere na 4-aminoquinazolina protonada (**127**), ocorrendo a formação do cátion radical **II**. Com isso, em uma próxima etapa ocorre uma SET entre **I** e **II**, conduzindo a formação do intermediário **IV**, o qual é oxidado pelo oxigênio do meio levando a obtenção do produto alquilado protonado. A DHP aromatizada é obtida como subproduto deste protocolo.

Alguns compostos oriundos da reação de funcionalização C-H foram submetidos para avaliação da atividade de inibição das enzimas Mpro e PLpro do SARS-CoV-2, contudo até o presente momento não apresentaram resultados promissores.

### 3.2. SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DIIDROPIRIMIDINONAS E HÍBRIDOS MOLECULARES

O estudo exploratório inicial pautou-se no emprego de *N*-heterociclos fundidos, que possuem uma ligação N-N em que um dos nitrogênios faz a conexão em um sistema bicíclico, como encontrado no remdesivir.<sup>116</sup> Compostos contendo *N*-heterociclos fundidos, como por exemplo o [1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidina (TZP), são estudados por apresentarem atividades frente aos vírus influenza, SARS-CoV-2,<sup>117,118</sup> e flavivírus.<sup>119</sup> Mediante o exposto, foi explorada a obtenção do núcleo TZP na reação de Biginelli, conforme método reportado na literatura.<sup>120</sup> Assim, os derivados **130** e **131** (sendo este inédito) foram obtidos com 53 e 10% de rendimento, respectivamente (ESQUEMA 40).

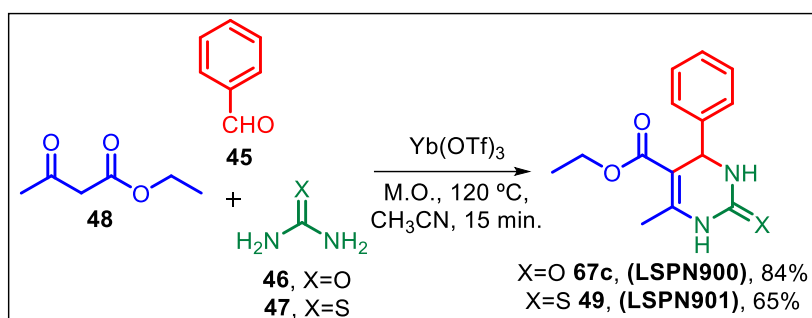


ESQUEMA 40. Protocolo para a obtenção de derivados [1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidina.

Os derivados TZT, bem como os demais compostos obtidos nesta tese foram submetidos a ensaios para avaliação da atividade enzimática frente às proteases Mpro e PLpro do SARS-CoV-2. Os ensaios foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Glaucius Oliva e Prof. Dr. Rafael Guido, ambos do Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar)<sup>121</sup> do IFSC-USP. Em vista disso, todos os compostos que mostraram inibição superior a 50% em relação à atividade da enzima nativa a 100  $\mu$ M foram submetidos a ensaios de concentração inibitória a 50% (IC<sub>50</sub>).

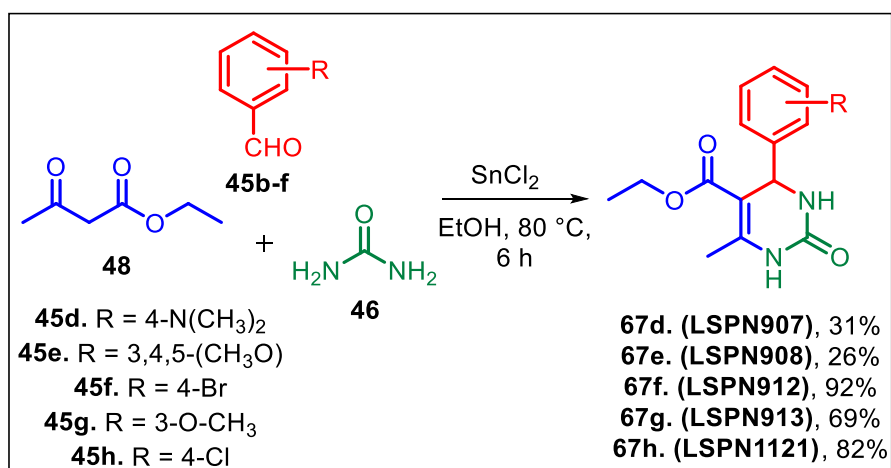
Logo, os compostos **130** e **131** foram estudados frente as duas proteases, porém não apresentaram inibição superior a 50% e conseqüentemente não tiveram os valores de IC<sub>50</sub> determinados.

Mediante a estes resultados, buscou-se mudar a vertente para a obtenção destes compostos, e passou-se a avaliar as DHPMs clássicas, ou seja, sem a porção da TZT. Nesta perspectiva, a diidropirimidina-2-(1*H*)-ona **67c** (LSPN900) ou a tiona **49** (LSPN901) foram obtidas, conforme métodos reportados na literatura,<sup>122</sup> com 84 e 65% de rendimento, respectivamente (ESQUEMA 41).



ESQUEMA 41. Síntese assistida por micro-ondas dos compostos **67c** e **49**.

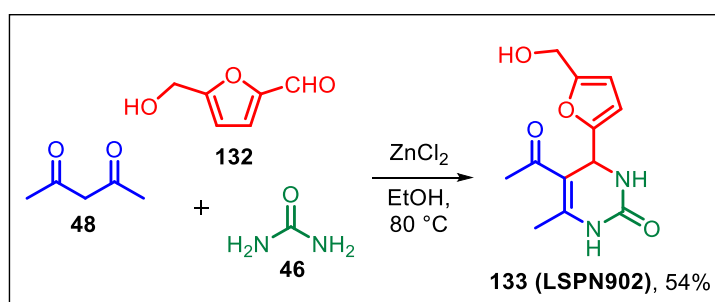
Os compostos **67c** e **49** também foram avaliados frente às proteases de interesse, porém, de forma similar ao sistema bicíclico, não apresentaram atividade relevante. Contudo, ainda com intuito de explorar esta classe de compostos, a síntese de novos derivados foi realizada, inserindo diferentes substituintes na porção oriunda do aldeído, uma vez que esta é a porção da molécula que permite o maior número de modificações estruturais. Visto isto, os derivados com diferentes substituintes **45d-h** foram obtidos, com rendimentos entre 26-92%, conforme exposto no ESQUEMA 42.<sup>123</sup>



ESQUEMA 42. Obtenção das DHPMs **67d-h** via RMC.

Neste contexto, de forma similar aos compostos **LSPN900 e LSPN901**, os derivados funcionalizados na porção do aldeído **67d-h**, não apresentaram inibição enzimática.

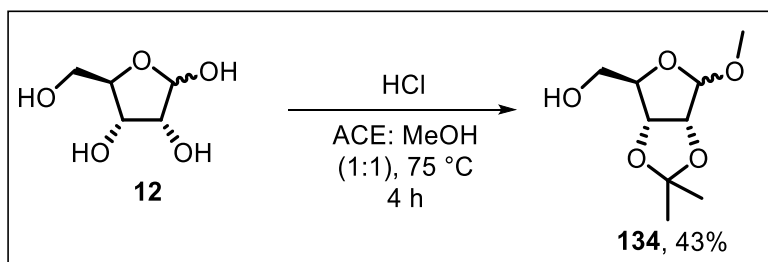
Posteriormente aos resultados obtidos, outra alternativa foi explorada. Buscou-se realizar a obtenção de um derivado de DHPM com o 5-hidroximetilfurfural (HMF) (**132**), uma vez que o HMF é um material de partida renovável, facilmente obtido a partir da celulose.<sup>124</sup> Com isso, o derivado constituído pelo HMF foi obtido, conforme reportado por Fan *et al.*<sup>125</sup> (ESQUEMA 43), levando a 5-acetil-4-[5'-(hidroximetil)furan-2'-il]-6-metil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona **133 (LSPN902)** com 54% de rendimento.



ESQUEMA 43. Emprego do HMF (**132**) para síntese de **133 (LSPN902)**.

O derivado **133 (LSPN902)** obtido é constituído por uma hidroxila livre (oriundo do HMF), o que é interessante do ponto de vista da síntese orgânica, pois este composto pode ser usado em modificações estruturais pós reação de Biginelli para a aquisição de novos derivados de DHPMs.<sup>125</sup> Contudo, ao ser avaliado frente as proteases do SARS-CoV-2, este derivado não apresentou inibição da atividade enzimática.

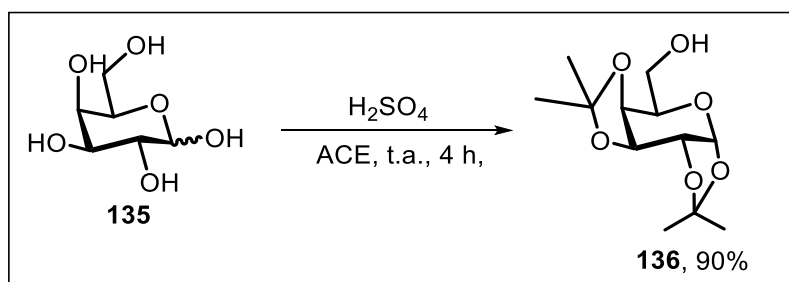
Frente a todas essas abordagens adotadas não apresentarem êxito na obtenção de compostos como inibidores das proteases do SARS-CoV-2, buscou-se avaliar a obtenção de derivados C-DHPMs. Para isso inicialmente outros materiais de partida foram explorados, como por exemplo os aldeídos glicosilados. Partindo-se da *D*-Ribose (**12**), em uma primeira etapa realizou-se uma reação de proteção das hidroxilas das posições 2 e 3 e uma metilação na posição anomérica, alcançando assim o composto **134**, com 43% de rendimento (ESQUEMA 44).<sup>126</sup>



ESQUEMA 44. Síntese do álcool protegido **134** partindo da *D*-Ribose.

Quando analisado o espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **134** (Anexo, FIGURA A89, Página 191), é possível observar os sinais característicos da obtenção deste composto. Assim, em 1,30 e 1,49 ppm observou-se 2 singletos integrando para três hidrogênios referentes as metilas do acetal, oriundos da proteção das hidroxilas das posições 2 e 3. Já em 3,41 ppm nota-se a presença de um singlete constituído por 3 hidrogênios proveniente da metoxila da posição anomérica. Os sinais foram comparados aos da literatura e correspondem ao álcool de interesse **134**.

Em seguida a *D*-Galactose (**135**) foi submetida a uma reação de proteção seletiva das hidroxilas para obter o álcool protegido de interesse **136** com 90% de rendimento (ESQUEMA 45). Os dados de RMN foram analisados e comparados aos da literatura,<sup>126</sup> assim como realizado com **134**, e pode-se verificar que os sinais são similares.

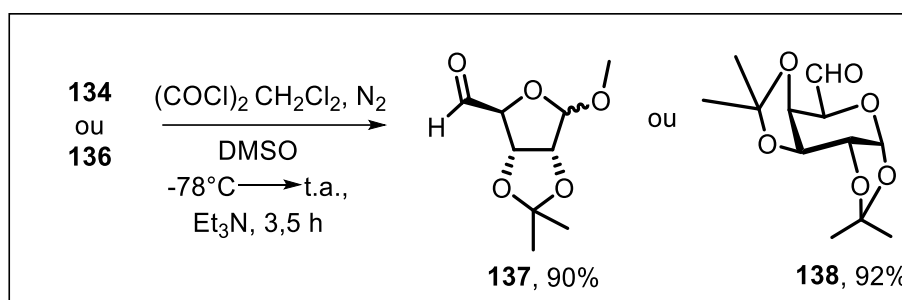


ESQUEMA 45. Obtenção do álcool (**136**) oriundo da *D*-Galactose (**135**).

Na literatura existem diversos métodos para a oxidação de álcoois, como por exemplo: *o*-iodoxi-benzóico (IBX),<sup>127</sup> Dess-Martin periodinano (DMP),<sup>128</sup>

clorocromato de piridínio (PCC),<sup>129</sup> *N*-oxil,2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO),<sup>130</sup> Swern.<sup>131</sup>

A oxidação de Swern foi adotada como promotora da oxidação de **134** e **136** por ser um método que emprega reagentes facilmente disponíveis em laboratório, operar em condições amenas e os subprodutos da reação serem sais e/ou gases. Além disso, é mais eficiente quando comparado a outros oxidantes que apresentam baixa economia atômica e/ou alta toxicidade. Mediante o exposto, os aldeídos **137** e **138** foram obtidos com 90 e 92% de rendimento, respectivamente (ESQUEMA 46).

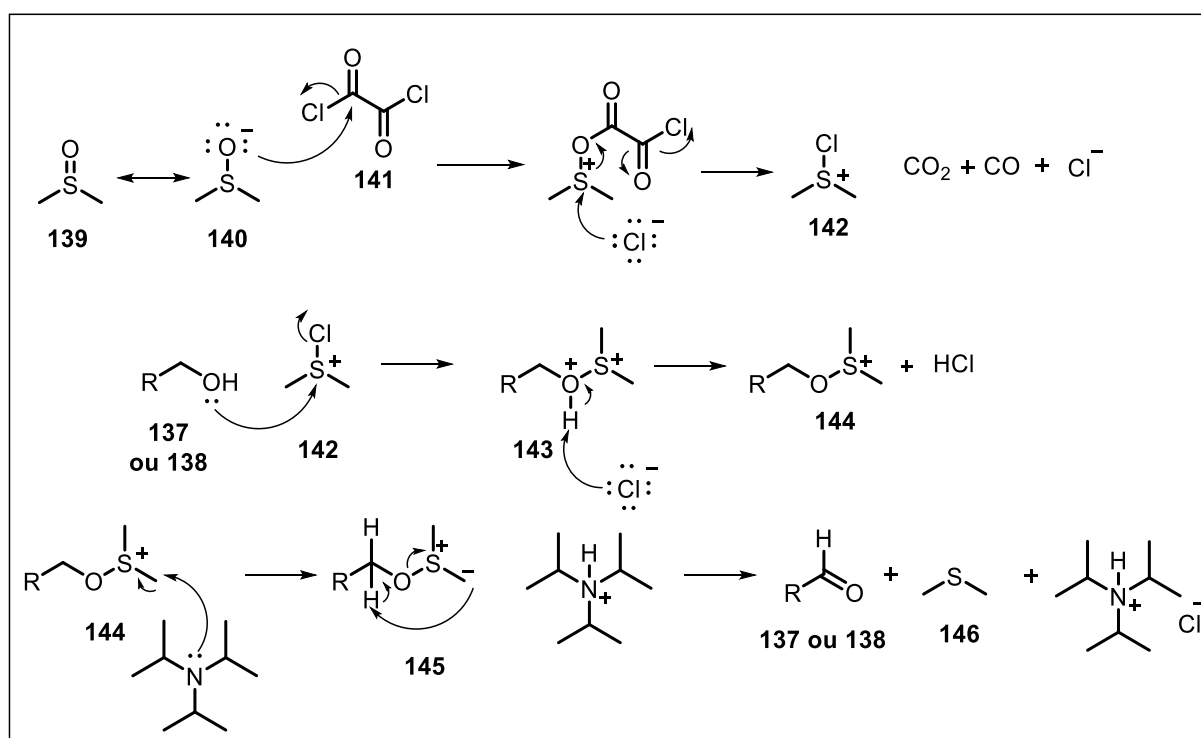


ESQUEMA 46. Oxidação de Swern para a obtenção de aldeídos glicosilados **137** e **138**.

Levando em consideração a análise de RMN  $^1\text{H}$  do aldeído **138** (Anexo, FIGURA A93, Página 193) proveniente da *D*-Galactose foi possível observar sinais típicos que sugerem a conversão do álcool para o aldeído de interesse, podendo salientar por exemplo a ausência de um multipletto em 3,83-3,90 ppm constituído por 2 hidrogênios, que são oriundos do metileno ligado ao álcool, que pode indicar a conversão desejada. Também se notou a presença de um singletto em 9,62 ppm integrando para um hidrogênio, referente ao aldeído. Os dados também foram comparados com os reportados na literatura e estão condizentes que sugerem a formação do composto de interesse.<sup>126</sup>

A reação de oxidação de Swern se processa na presença de cloreto de oxalila (**141**)  $\text{Et}_3\text{N}$  e DMSO (**139**), com todos os componentes anidros. Neste contexto, o oxigênio do DMSO atua como nucleófilo atacando a carboxila do cloreto de oxalila, permitindo a formação do ílideo **142** que atua como agente oxidante. Assim, o oxigênio

do álcool **137** ou **138** a ser oxidado ataca o centro positivo do agente oxidante, obtendo o intermediário **143**, que é desprotonado pelo cloreto proveniente do meio reacional levando a obtenção do sal de alcooxisulfônico **144** e ácido clorídrico, que é neutralizado pela base no meio reacional. Em uma etapa posterior o sal de alcooxisulfônico **144** é desprotonado pela base, obtendo assim a formação do íldeo **145**, que após uma migração interna de hidrogênio obtêm-se o aldeído de interesse **137** ou **138** e como subproduto dimetil sulfeto (**146**).



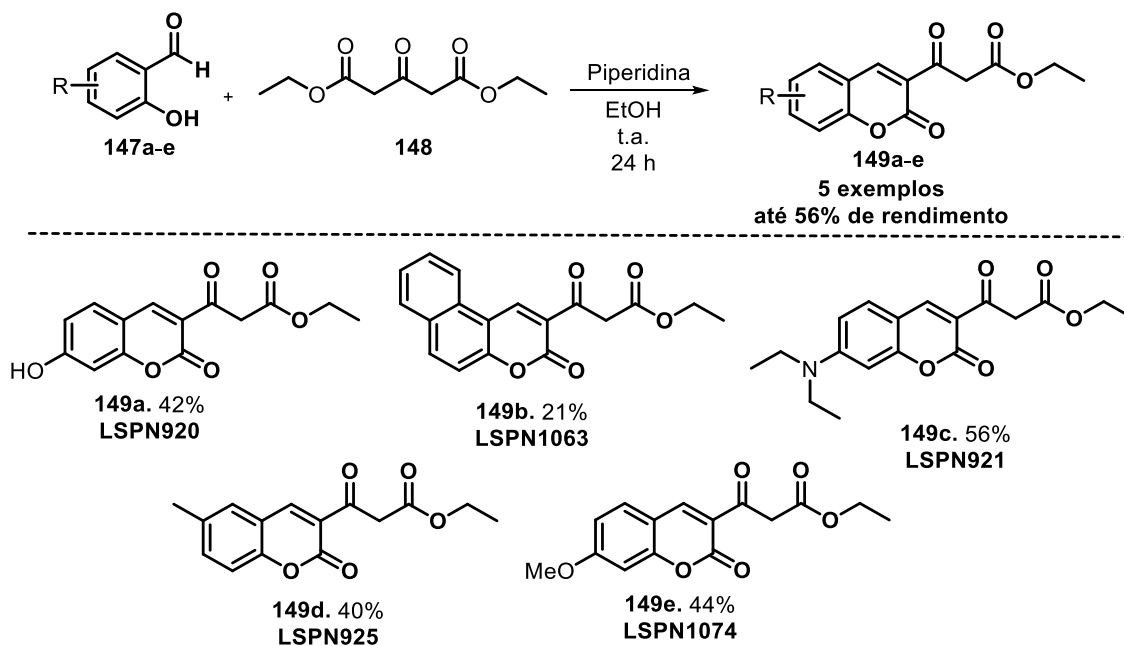
ESQUEMA 47. Mecanismo reacional para a oxidação de Swern.

Infelizmente ainda não foi possível testar ainda os aldeídos glicosilados **137** e **138** na reação de Biginelli. Este estudo deverá ser feito futuramente.

Paralelamente a síntese destes aldeídos, cumarinas foram exploradas, uma vez que recebem destaque frente sua ampla gama de potencialidades biológicas já reportadas, inclusive antiviral.<sup>132,133,134</sup> Nesta perspectiva, buscamos realizar a síntese de compostos de Biginelli em que em sua constituição possuam cumarinas e

assim, posteriormente, avaliar se estes compostos apresentam atividade frente as proteases do SARS-CoV-2.

Neste contexto, inicialmente foi realizada a síntese de cumarinas, via a reação de Knövenagel,<sup>135</sup> para serem empregadas na reação de Biginelli como  $\beta$ -cetoésteres. Dessa forma, foram obtidas cinco cumarinas com rendimentos variando de 21-56% de rendimento<sup>135</sup> (ESQUEMA 48).



ESQUEMA 48. Síntese das cumarinas **149a-e** funcionalizadas em C-3.

Todas as cumarinas obtidas foram avaliadas frente às proteases do SARS-CoV-2. Felizmente verificou-se que a cumarina funcionalizada **149c** apresentou inibição maior que 50% a 100  $\mu$ M para a PLpro e assim seu valor de IC<sub>50</sub> foi determinado como sendo de 4,8  $\mu$ M (FIGURA 25).

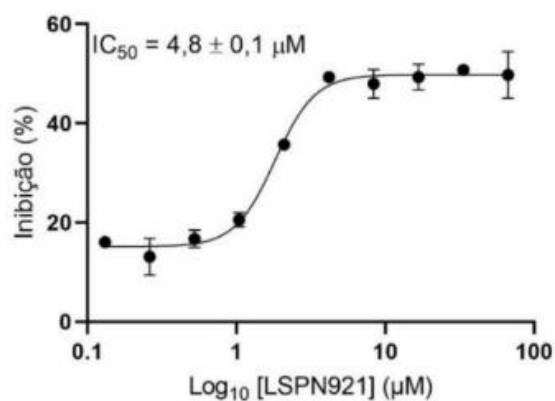
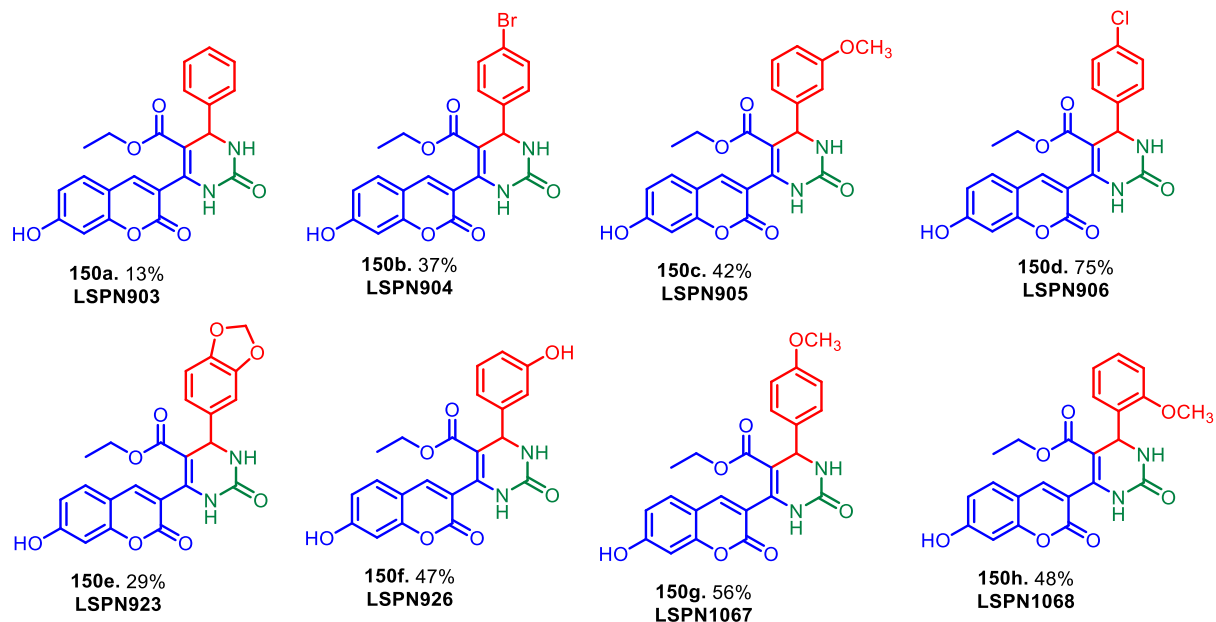
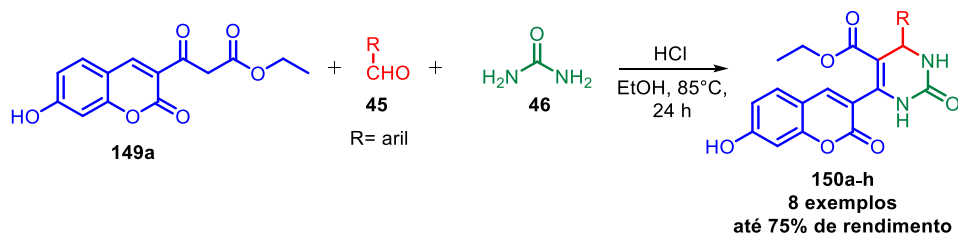


FIGURA 25. Gráfico de determinação de IC<sub>50</sub> do composto **LSPN921** frente a PLpro.

Posteriormente, a cumarina **149a** foi adotada como  $\beta$ -cetoéster modelo na reação de Biginelli. Nesta perspectiva, também foi possível realizar modificações estruturais com o emprego de diferentes aldeídos aromáticos, assim foram obtidos oito híbridos cumarina-DHPM **150a-h** com rendimentos de até 75% de rendimento (sendo **150f** e **150h** inéditos) (ESQUEMA 49).



ESQUEMA 49. Obtenção de híbridos coumarina-DHPMs através RMC de Biginelli.

Estes derivados também foram avaliados frente aos alvos de interesse, e pode-se observar que dentre os avaliados da série anterior, os compostos **150b** (**LSPN904**) e **150c** (**LSPN905**) foram os mais promissores para a protease Mpro a 100  $\mu\text{M}$ . O gráfico para a determinação do  $\text{IC}_{50}$  destes compostos encontra-se exposto na FIGURA 26.

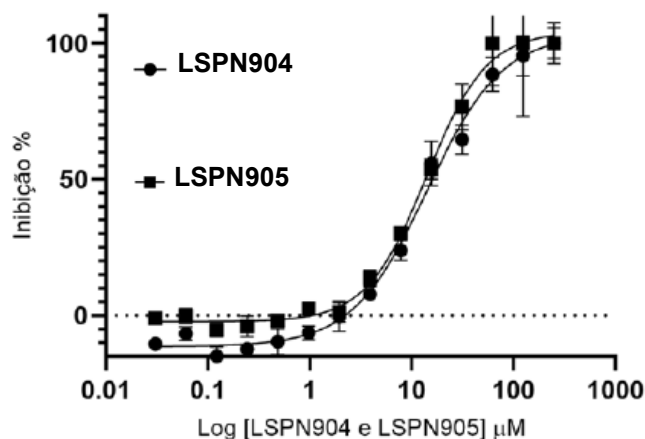


FIGURA 26. Determinação de  $IC_{50}$  dos híbridos **LSPN904** e **LSPN905** frente à Mpro.

Conforme o exposto, os compostos **LSPN904** e **LSPN905** apresentaram  $IC_{50}$  de 14 e 12  $\mu M$ , respectivamente. Este resultado ressalta a importância da cumarina para a atividade, uma vez que compostos **LSPN912** e **LSPN913** sem este núcleo) não apresentaram inibição da Mpro (FIGURA 27).

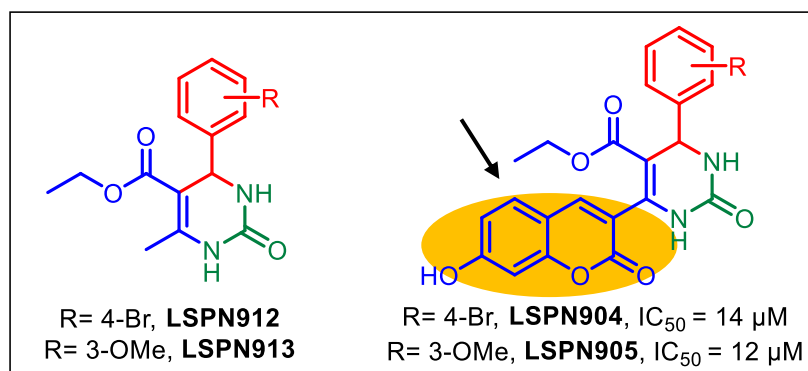


FIGURA 27. Influência da inserção do núcleo cumarínico na inibição da Mpro.

Ainda tentando melhorar a atividade de inibição da Mpro, outros substituintes foram adotados, como por exemplo a inserção do cloro na posição 4 oriunda do aldeído (**LSPN906**), porém não foi observado nenhum resultado promissor. Tomando como base que o melhor resultado, o composto **LSPN904** que possui uma metoxila na posição 3, avaliou-se o efeito da posição das metoxilas, ou seja, posição 2 (**LSPN1068**), e posição 4 (**LSPN1067**). Porém, não se observou nenhuma melhora na

inibição da Mpro, o que se pode inferir que a posição 3 pode ser uma região que contribui para a atividade biológica desejada. Foi ainda realizada a substituição de metoxila por uma hidroxila na posição 3 (**LSPN926**), contudo infelizmente não foi verificada uma melhora na atividade.

No entanto, no cenário desta série frente a PLpro, resultados distintos foram obtidos. Os derivados substituídos pela metoxila nas posições 2 (**LSPN1068**) e 4 (**LSPN1067**) apresentaram  $IC_{50}$  de 24 e 36  $\mu\text{M}$ , respectivamente, já o composto funcionalizado com a metoxila na posição 3 (**LSPN905**), não apresentou inibição satisfatória. Estas evidências podem auxiliar na compreensão que as posições 2 e 4 podem ser uma região que contribuem para inibição enzimática em relação a PLpro. Estes resultados encontram-se expostos a seguir, na FIGURA 28.

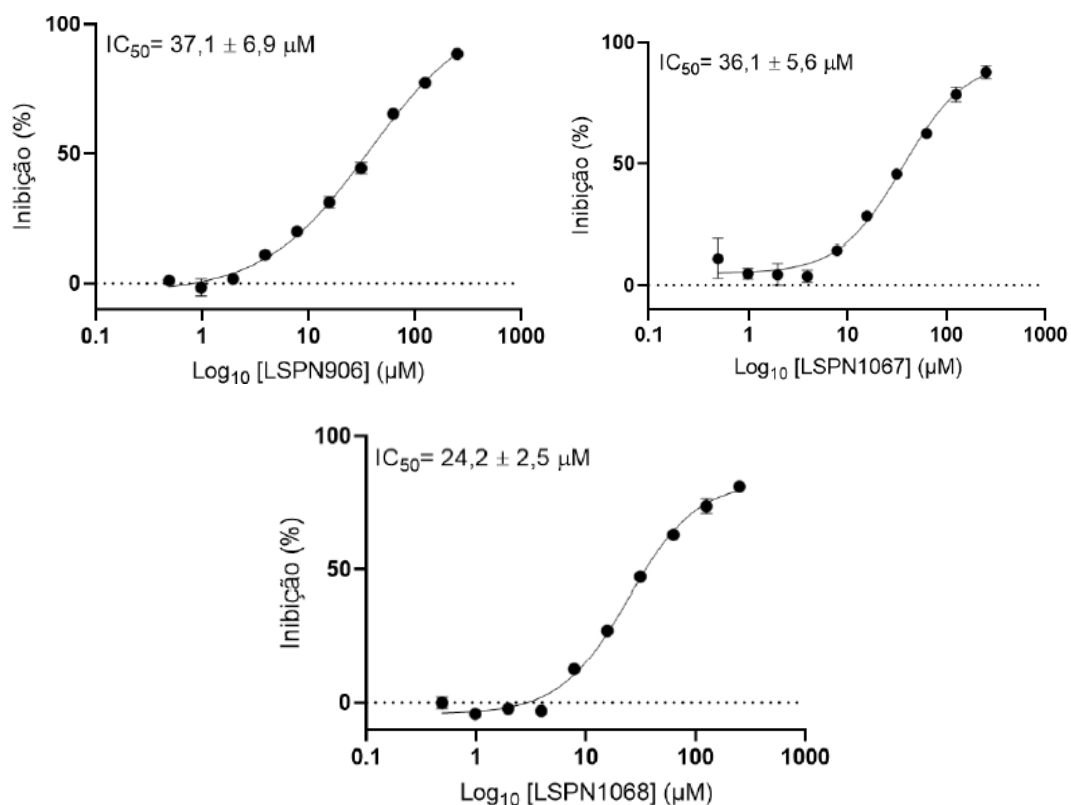
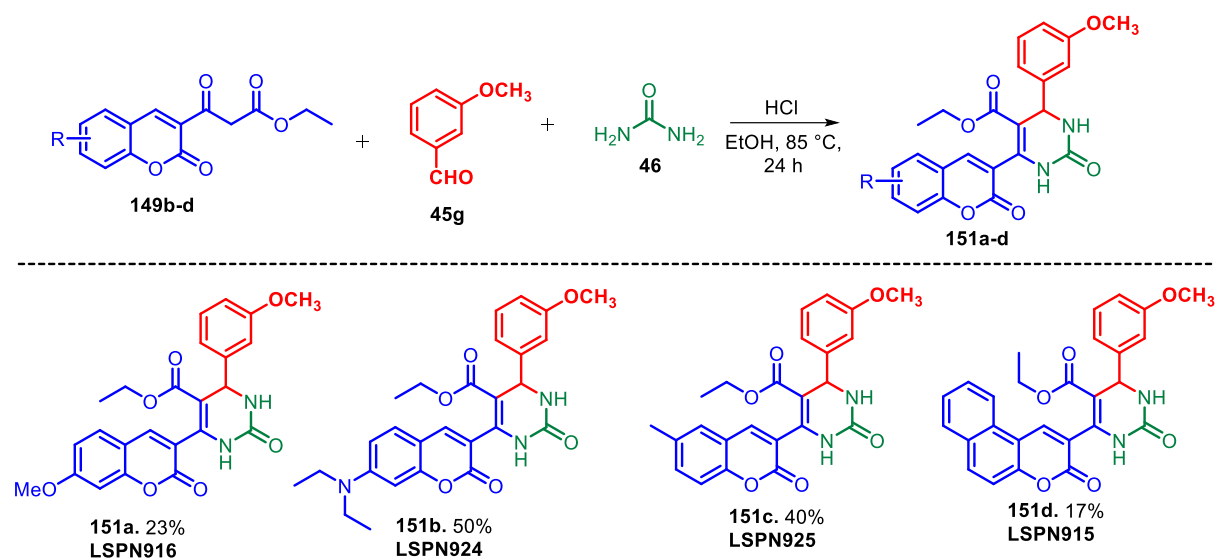


FIGURA 28. Gráficos de  $IC_{50}$  para os derivados que apresentaram inibição superior a 50% para a PLpro a 100  $\mu\text{M}$  (A) **LSPN906** (B) **LSPN1067** e (C) **LSPN1068**.

De forma similar que a Mpro, para a PLpro é observado que a cumarina também é fundamental para a atividade antiviral. Porém, foi observado que a modificações na posição das metoxilas influenciaram na atividade inibitória, sendo o composto mais promissor o substituído na posição 2 (**LSPN1068**), com IC<sub>50</sub> de 24 µM.

Dessa forma, foi fixada a porção oriunda do aldeído (3-metoxibenzaldeído), uma vez que até o momento a melhor inibição foi apresentada com a inserção deste grupo nesta posição (**LPSN905**). Empregando as cumarinas previamente obtidas **149b-d**, foi possível obter 4 exemplos **151a-d** com até 50% de rendimento (ESQUEMA 50).

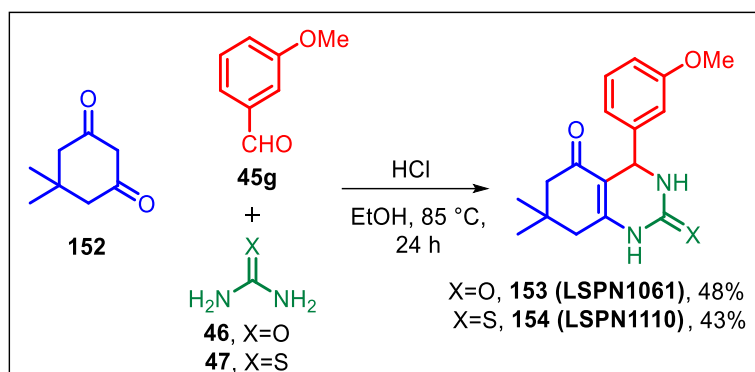


ESQUEMA 50. Síntese de novos híbridos cumarina-DHPMs.

Os resultados dos ensaios enzimáticos desta última série demonstraram que nenhum dos compostos estudados apresentaram atividade relevante, logo em nenhum destes exemplos o valor de IC<sub>50</sub> foi calculado. Logo é possível compreender que a inserção de substituintes em outras posições da cumarina não contribuem na atividade de interesse. É possível entender que a hidroxila livre na posição 7 no núcleo cumarínico no composto **150c** (**LSPN905**) é fundamental para a atividade, uma vez que o composto metilado (**LSPN916**) demonstrou queda na atividade enzimática.

No contexto da porção oriunda do β-cetoéster, também buscou-se verificar se outros substituintes modificariam a atividade biológica de interesse. Logo explorou-se a 5,5-dimetil-1,3-ciclohexadiona (**152**) como substrato sob condições

reportadas na literatura,<sup>136</sup> e assim foi possível obter os compostos **153 (LSPN1061)** e **154 (LSPN1110)** com 48 e 43% de rendimento, respectivamente (ESQUEMA 51).



ESQUEMA 51. Diidropirimidina-2-(1H)-ona/tiona com o emprego de (**152**) como  $\beta$ -cetoéster.

Após a avaliação destes compostos, observou-se que eles não apresentaram atividade relevante, sendo que o **153 (LSPN1061)** apresentou inibição para a protease PL<sub>pro</sub> de  $33,4 \pm 0,6\%$  a 100  $\mu\text{M}$ . Quando comparado ao **154 (LSPN1110)**, ou seja, com a inserção da tioureia, não foi observada melhora na atividade, uma vez que a inibição decaiu para 27,08%, mostrando assim que a troca de oxigênio por enxofre no núcleo da pirimidina não contribui na atividade. Quando avaliados frente a M<sub>pro</sub> estes derivados não apresentaram nenhuma inibição da atividade enzimática.

Estudos realizados pelo grupo do Prof. Glaucius Oliva e Prof. Rafael Guido, ambos do Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar) identificaram que a taxifolina (**155**) e derivados da quercetina (**156**) como promissores inibidores da M<sub>pro</sub> do SARS-CoV-2 (FIGURA 29).

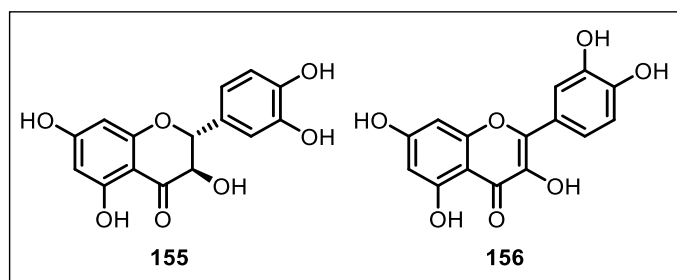
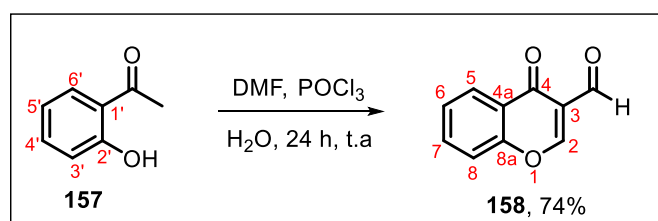


FIGURA 29. Estruturas da taxifolina (**155**) e quercetina (**156**).

Baseado nesses resultados e outros expostos na literatura,<sup>137</sup> buscamos realizar a síntese de novos híbridos, que contenham em sua estrutura alguma similaridade com os compostos **155** e **156**, que apresentam em sua estrutura o núcleo cromona (4*H*-1-benzopirano-4-ona). Esta classe de compostos é pertencente à família dos flavonoides e assim como as cumarinas recebem atenção frente a ampla aplicação farmacológica.<sup>138,139,140</sup> Neste contexto, inicialmente foi realizada a síntese da 3-formil-cromona (**158**) a partir da reação de Vilsmeier–Haack,<sup>141</sup> que foi obtida com 74% de rendimento (ESQUEMA 52).

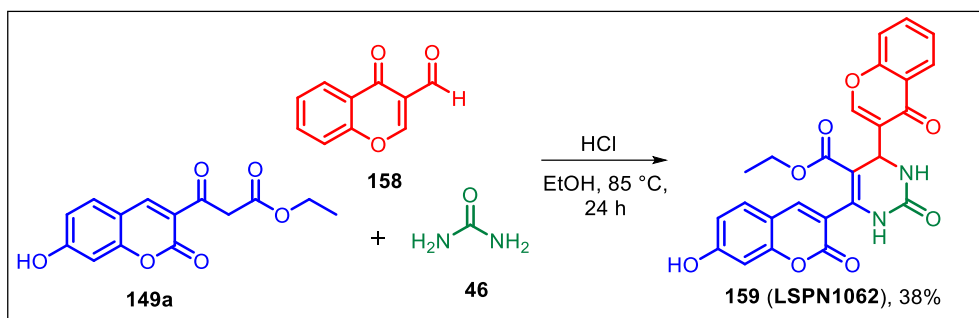


ESQUEMA 52. Protocolo para síntese de 3-formil-cromona (**158**).

A obtenção do composto **158** pode ser confirmada com auxílio da análise de RMN de <sup>1</sup>H (Anexo, FIGURA A127, Página 210), sendo observado um singlete intenso em campo baixo ( $\delta = 10,39$  ppm) que corresponde ao hidrogênio do aldeído. Outro sinal importante observado foi o hidrogênio 2, como um singlete ( $\delta = 8,55$  ppm), oriundo da ciclização intramolecular para a formação da cromona de interesse.

Com a obtenção da formil-cromona **158**, ela foi submetida a reação de Biginelli nas mesmas condições reacionais das séries anteriores, e o composto de

interesse **LSPN1062** foi obtido com 38% de rendimento (ESQUEMA 53), sendo este um híbrido inédito do tipo DHPM-cumarina-cromona.



ESQUEMA 53. Obtenção do híbrido DHPM-cumarina-cromona (**159**).

Com análise de RMN  $^1\text{H}$  (Anexo, FIGURA A129, Página 211), de **159**, foi possível notar a presença dos sinais clássicos que sugerem a formação do produto de interesse. Como por exemplo, a etila oriunda da porção do  $\beta$ -cetoéster, é possível identificar um tripleto ( $\delta = 0,86$  ppm) e um multipletto ( $\delta = 3,83$ - $3,87$  ppm). Outro sinal importante que pode ser observado foi o da formação do centro estereogênico oriundo da ciclização intramolecular para a formação do núcleo diidropirimidina (singleto em  $\delta = 5,41$  ppm). Além das análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , o estudo de HRMS também foi realizado, em que a razão  $m/z$  calculada para o produto é de 475,1141; e sendo obtida  $m/z$  de 475,1152; ou seja, foi possível encontrar a massa do produto almejado com uma margem de erro de 2,31%, sendo essa mais uma evidência experimental da obtenção do híbrido de interesse.

Este derivado também foi avaliado frente às proteases do SARS-CoV-2, e demonstrou inibição quando estudado frente a PLpro, o resultado encontra-se alocado na FIGURA 30.

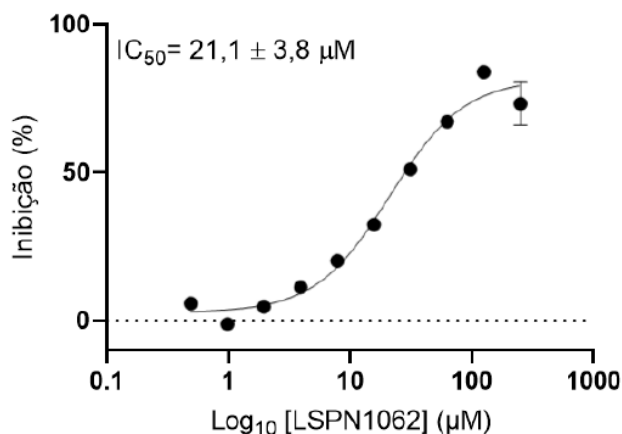


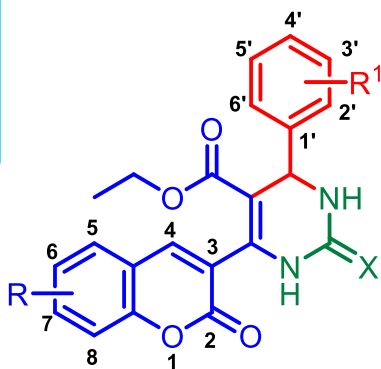
FIGURA 30. Gráfico de IC<sub>50</sub> para o híbrido DHPM-cumarina-cromona (**LSPN1062**) frente à PLpro

Mediante a análise da FIGURA 30, é possível observar que a inserção da flavona no núcleo em estudo auxiliou na atividade antiviral, uma vez que este híbrido apresentou o menor valor de IC<sub>50</sub> (21,1 ± 3,8 µM) para a PLpro dentre todas as séries estudadas. Nesta perspectiva, nota-se que esta é uma classe promissora de possíveis inibidores. Caso seja necessário para estudos posteriores novos derivados podem ser preparados a partir de diferentes 3-formil-cromonas. A formil-cromona (**158**) também foi avaliada de forma isolada, e não foi verificada nenhuma inibição, mostrando assim que a inserção deste núcleo no híbrido cumarina-DHPM é fundamental para a efetivação da indução da atividade.

Frente a todas as discussões elencadas, na FIGURA 31, encontra-se um resumo das principais observações realizadas no contexto das modificações realizadas nas séries em estudos e seu reflexo na atividade de inibição das proteases do SARS-CoV-2.

A cumarina demonstrou-se fundamental na inibição da atividade enzimática. Quando outros  $\beta$ -cetoésteres foram adotados, não houve inibição enzimática significativa.

R = OH na posição 7 é imprescindível na inibição da atividade. Inserção de substituintes nas posições 5 e 6 diminuem a inibição.

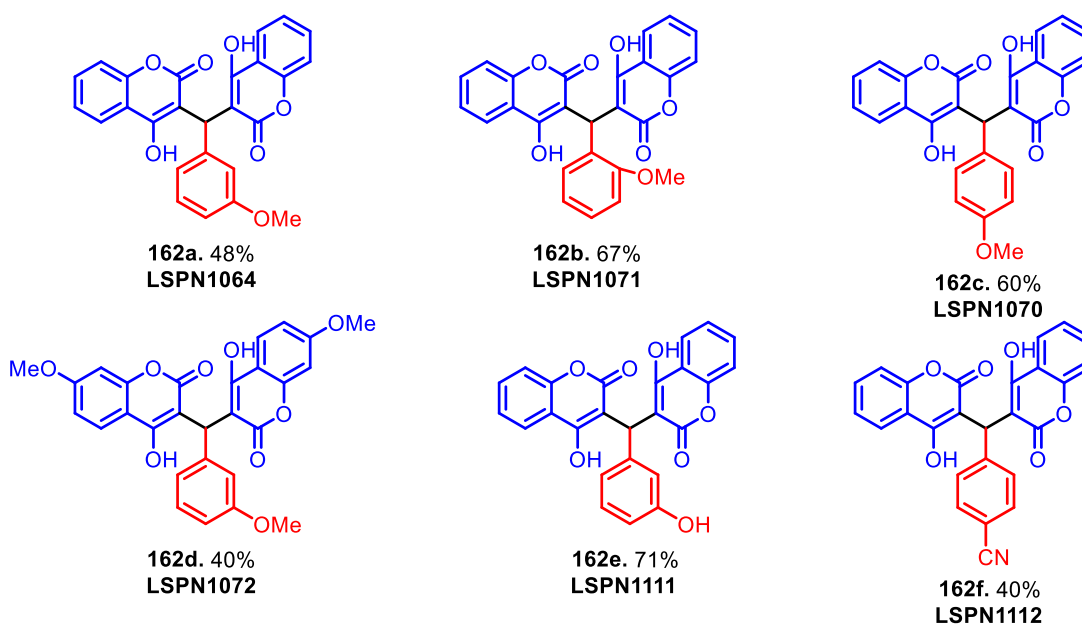
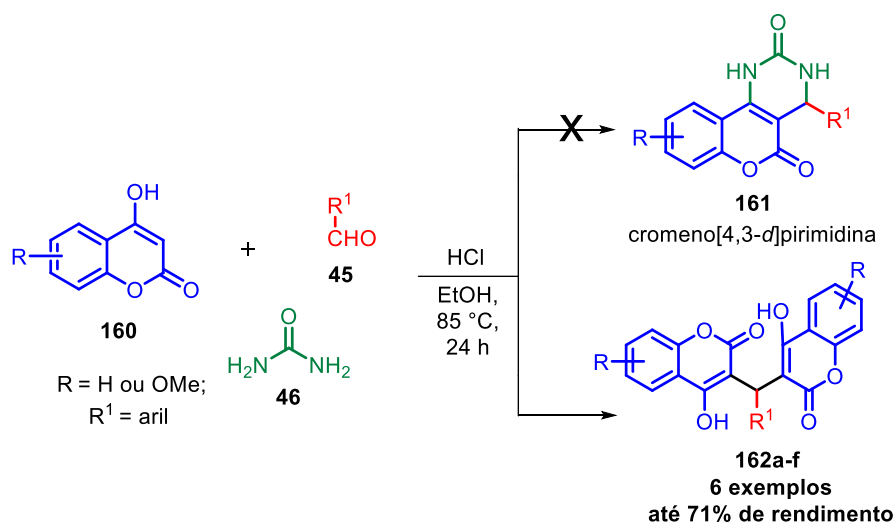


Substituições em 3' apresentam melhora na inibição frente a Mpro. Já para a PLpro a posição mais promissora foi a 2'. A inserção da cromona auxilia na inibição frente a PLpro.

A uréia é importante na inibição da atividade enzimática; tiouréia e 3-amino-1,2,4-triazol diminuíram inibição.

FIGURA 31. Resumo dos resultados sobre a relação entre estrutura e atividade de inibição das proteases.

Após todo o estudo para a compreensão da relação entre a estrutura e atividade dos híbridos DHPM-cumarina, buscou-se investigar se o arranjo estrutural destes híbridos afetaria na atividade biológica de interesse. Nesta perspectiva, a 4-hidroxi-cumarina (**160**) foi avaliada como material de partida na reação de Biginelli, para assim conduzir a obtenção de híbridos do perfil cromeno[4,3-*d*]pirimidina (**161**). Contudo, ao submeter os materiais de partida nas mesmas condições reacionais usadas para a obtenção dos híbridos das séries anteriores, não foi possível obter o produto desejado **161**, mas o que foi verificado foi a obtenção de dímeros de cumarina **162** (ESQUEMA 54).



ESQUEMA 54. Emprego da 4-hidroxi-cumarina (**160**) na reação de Biginelli.

Mediante a análises iniciais de RMN  $^1\text{H}$  (Anexo, FIGURA A131, Página 212), foi observado um singleto em aproximadamente ( $\delta = 6,00$  ppm), o que se demonstrou controverso, uma vez que o hidrogênio desta posição oriundo da ciclização intramolecular para a formação do núcleo diidropirimidina esperava-se um sinal disposto em um deslocamento químico característico de aproximadamente 5,00 ppm. Este deslocamento para um campo baixo pode ser compreendido pela formação do dímero, uma vez que não há formação do centro estereogênico, mas sim uma posição

benzílica adjacente a duas hidroxilas que auxiliam no aumento do deslocamento químico por meio do processo de blindagem.

Outra evidência avaliada foi a quantidade de hidrogênios aromáticos esperados. Para ilustrar este fato, ao tomar o composto **LSPN1068** como exemplo, esperava-se 8 hidrogênios aromáticos, enquanto para o dímero 12. Logo, o que foi observado foi a presença de 12 hidrogênios aromáticos, corroborando mais uma evidência para a obtenção do dímero. Além disso, a análise de HRMS também auxiliou para mais uma evidência para a obtenção do dímero, em que considerando o **LSPN1072** como exemplo, a razão  $m/z$  calculada para o dímero é 503,1342 já para o respectivo cromeno[4,3-*d*]pirimidina 353,1137, e sendo obtido 503,1334, ou seja, foi encontrada a razão  $m/z$  com 1,59% de erro experimental, em relação ao dímero. Discussões similares foram realizadas recentemente por Neto *et al.*,<sup>142</sup> e ainda relatam que atribuições indevidas entre o dímero e o produto cromeno[4,3-*d*]pirimidina são comumente reportados.

Mesmo obtendo os dímeros, seis derivados foram alcançados com até 71% de rendimento (sendo o composto **162d** inédito) e tiveram a atividade biológica estudada. Os resultados estão dispostos no ESQUEMA 56.

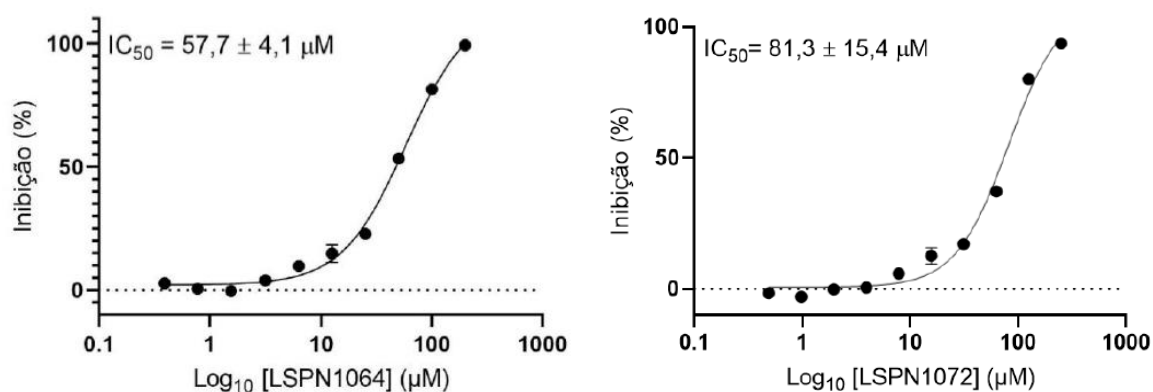


FIGURA 32. IC<sub>50</sub> para os dímeros da 4-hidroxi-cumarina frente a PLpro (A) **LSPN1064** e (B) **LSPN1072**.

Os únicos exemplos que se demonstraram mais promissores foram os **LSPN1064** e **LSPN1072** para a PLpro (IC<sub>50</sub> variaram entre 57-81 μM). Ambos os dímeros são constituídos por metoxilas na posição três do aldeído aromático. Quando

a modificação da posição das metoxilas foram avaliadas houve perda da atividade. Outro fato a ser destacado é a inserção de uma metoxila na posição 7 da cumarina, onde a atividade decaiu. Os resultados demonstram que os dímeros são inibidores menos potentes que os híbridos DHPM-cumarina estudados nas séries anteriores.

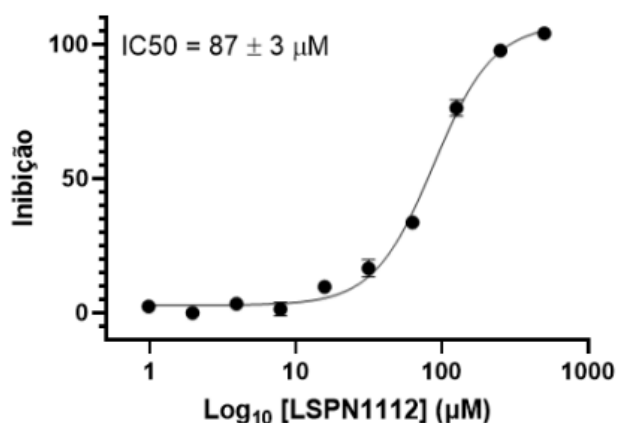


FIGURA 33. IC<sub>50</sub> para o dímero **LPSN1112** frente a Mpro.

O único derivado da classe dímeros que se demonstrou mais promissor para a Mpro foi o composto **LPSN1112**, com IC<sub>50</sub> de 87 ± 3 µM (FIGURA 33). Mesmo sendo o mais promissor desta classe, é possível compreender que os dímeros de cumarina são inibidores menos potentes que os híbridos DHPM-cumarina, fato similar foi observando quando estes compostos foram estudados frente a PLpro, conforme exposto anteriormente.

Além disso, os compostos **LPSN904** e **LPSN905** também foram avaliados pela técnica de *Differential Scanning Fluorimetry* (DSF) denominado alternativamente de ensaio de deslocamento térmico (TSA). Esta técnica é comumente empregada para compreender a estabilidade de uma proteína, ou seja, é possível verificar os estados de desnovelamento da proteína e sua estabilidade térmica, fornecendo informações sobre o processo de desnaturação.<sup>143</sup>

O gráfico resultante deste estudo encontra-se pautado na variação de temperatura *versus* a fluorescência, sendo assim adotado usado para determinar a temperatura de *melting* (T<sub>m</sub>), em que o valor da T<sub>m</sub> é obtido como a metade do máximo

temperatura da curva de desdobraimento de proteínas, um exemplo encontra-se exposto a seguir na FIGURA 34.

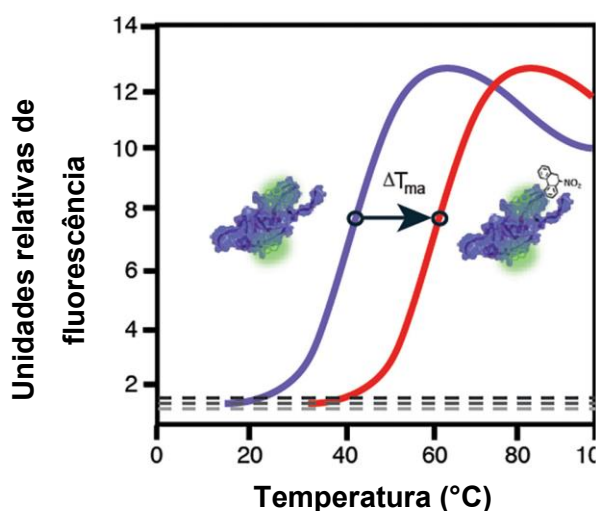


FIGURA 34. Representação de um gráfico de DSF fornecendo a  $\Delta T_m$  (Adaptado de Charvat *et. al.*).<sup>144</sup>

A técnica pode ser usada para estudar uma ampla gama de fenômenos, incluindo a ligação de uma proteína a possíveis candidatos a ligantes. Assim, na TABELA 5 estão expostos os resultados da  $T_m$  para os híbridos **LSPN904** e **LSPN905**.

TABELA 5. Valores da Temperatura de *melting* ( $T_m$ ) para os híbridos DHPM-cumarina em relação a Mpro.

Condição	$T_m$ (°C)	$\Delta T_m$ (°C)
Mpro Apo	54,3 ± 0,2	-
<b>LSPN904</b>	51,9 ± 0,2	- 2,4
<b>LSPN905</b>	50,4 ± 0,2	- 3,9

É possível observar que os derivados estudados apresentaram uma  $\Delta T_m$  de 2,4°C para o **LSPN904** e de 3,9 para o **LSPN905** em relação a forma Apo da Mpro, esse resultado pode indicar uma possível interação entre o candidato a inibidor e a protease Mpro. Os demais compostos que tiveram seus valores de  $IC_{50}$  determinados,

também terão os valores de  $T_m$  estudados pelos nossos colaboradores, tanto para Mpro e PLpro. Como perspectivas, nossos colaboradores avaliarão os derivados mais promissores frente a técnica de termoforese em microescala (MST), sendo esta usada para medir a afinidade entre a proteína de interesse e os candidatos a inibidores.<sup>145</sup>

Todos os compostos aqui estudados também tiveram sua atividade antiviral avaliada frente ao complexo NS2B-NS3<sup>Pro</sup> do Zika Vírus (ZIKV). O vírus Zika (ZIKV) pertence à família Flaviviridae, a qual também é constituída por outros vírus conhecidos pela população, dentre eles da febre amarela (YFV) e da dengue (DENV).<sup>146</sup>

Estudos associaram a infecção ocasionada pelo ZIKV a outras doenças, como por exemplo: síndrome de Guillain-Barré e microcefalia em recém-nascidos.<sup>147</sup> Neste contexto, a OMS declarou as infecções por ZIKV e suas complicações neurológicas como uma emergência global de saúde pública em 2016.<sup>148</sup> No Brasil, em 2015, a alta incidência de nascimentos com microcefalia e sua associação com a infecção pelo vírus Zika, foi declarado o estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional.<sup>149</sup>

Apesar dos esforços realizados pela ciência, ainda não se encontram disponíveis vacinas ou terapias específicas para tratamento da infecção gerada pelo vírus Zika.<sup>149,150</sup> Diversos alvos do ZIKV vêm sendo estudados para obtenção de antivirais. Um alvo que vem recebendo destaque é a NS2B-NS3<sup>Pro</sup>, sendo esta uma serino-protease que possui uma tríade catalítica (His51-Asp75-Ser135). O domínio da protease NS3 requer NS2B como seu co-factor, sendo assim responsável pela clivagem da poliproteína viral.<sup>146</sup>

Nesta perspectiva, alguns compostos obtidos nesta tese foram estudados frente a NS2B-NS3<sup>Pro</sup> do ZIKV. A partir dos ensaios realizados, 7 compostos apresentaram inibição maior que 80% (FIGURA 35) e foram submetidos aos ensaios para determinação dos valores de  $IC_{50}$ , em que as curvas se encontram expostas na FIGURA 35.

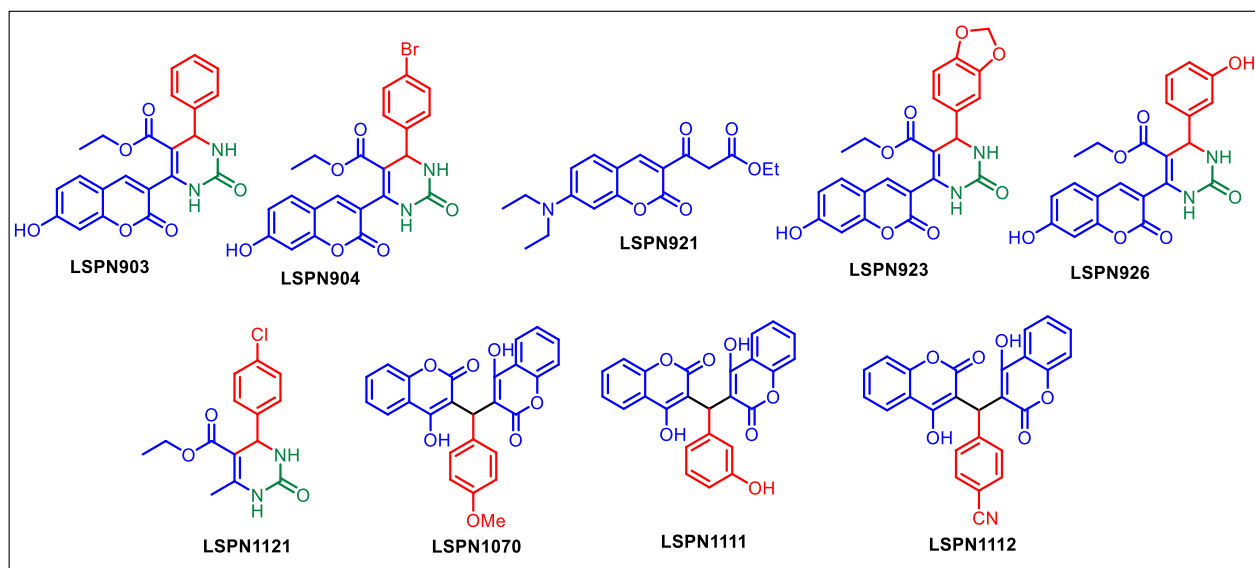


FIGURA 35. Compostos que apresentaram inibição maior que 80% da NS2B-NS3<sup>Pro</sup>.

Ao estudar essas curvas é possível compreender que os compostos avaliados apresentaram  $IC_{50}$  relevantes na faixa de 0,4-7,1  $\mu$ M. Porém, ainda se faz necessário realizar ajustes nesta análise uma vez que para alguns casos, por exemplo **LSPN923** e **LSPN1121**, as curvas apresentaram desvios significativos afetando assim o coeficiente de correlação. Temos ainda como perspectiva a determinação do  $IC_{50}$  dos compostos **LSPN904** e **LSPN926**, que também apresentaram inibição superior a 80%.

Mediante ao exposto, é possível compreender que as séries de compostos estudadas apresentaram exemplos como potenciais candidatos a inibidores da NS2B-NS3<sup>Pro</sup> do ZIKV. Contudo, estudos adicionais ainda são necessários para a compreensão do mecanismo de ação desses inibidores e a relação estrutura-atividade, que servirão como base para o planejamento de novos compostos.

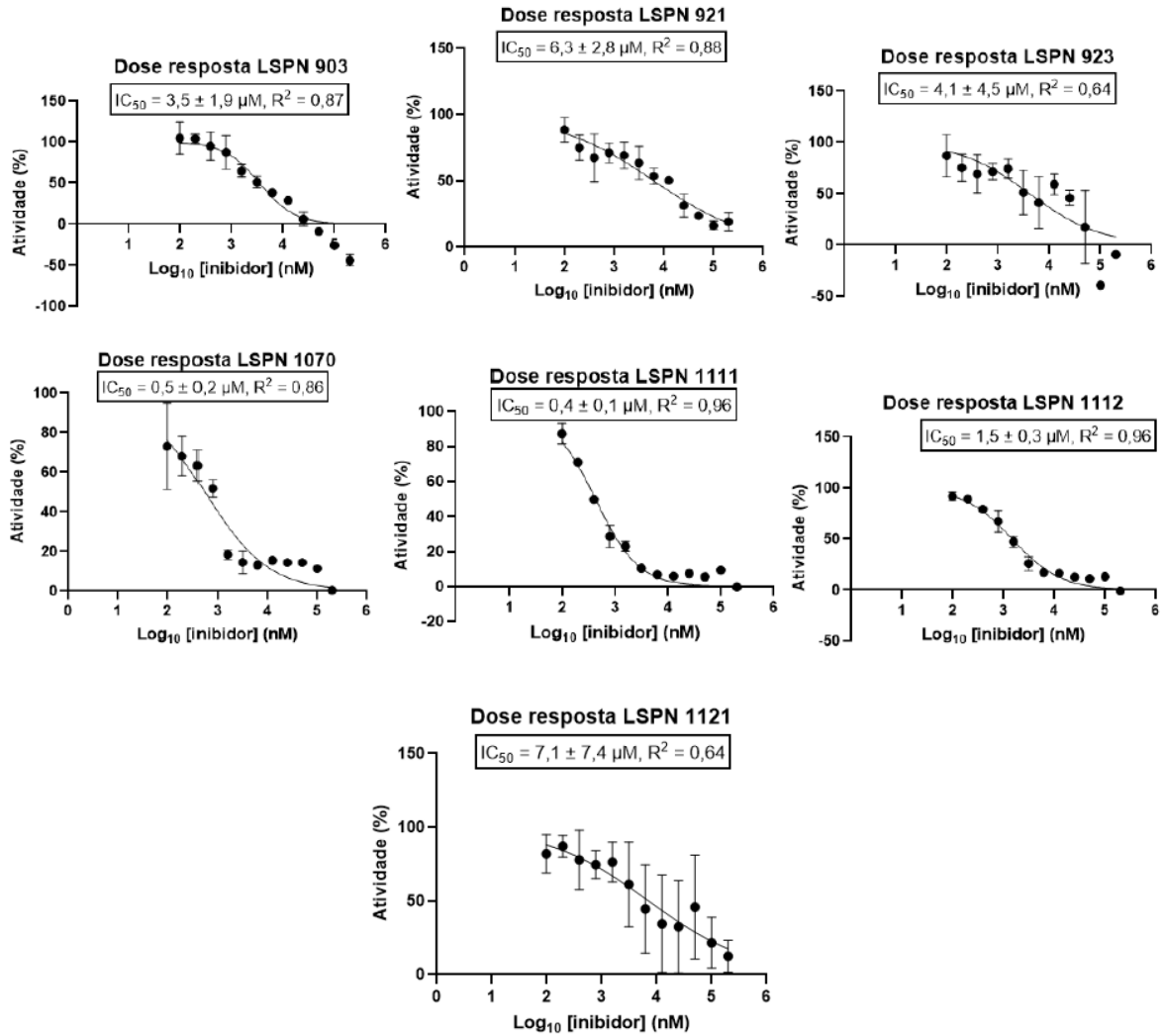


FIGURA 36. Curvas de dose resposta frente ao complexo ZIKV\_NS2B-NS3<sup>Pro</sup> dos compostos mais promissores.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Os objetivos deste trabalho foram a síntese de análogos de C-glicosídeos e a avaliação da atividade biológica destes compostos frente as proteases Mpro e PLpro do SARS-CoV-2 e NS2B-NS3Pro do vírus Zika.

No que se refere ao estudo de funcionalização C-H de *N*-heterociclos através reação fotoquímica, foram obtidos 14 compostos com 10-81% de rendimento. O protocolo desenvolvido permitiu a obtenção de um exemplo, constituído pela formação de uma ligação C-C em C-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina, sem a necessidade da sua pré-funcionalização. Estudos exploratórios foram realizados com intuito de obter o produto de interesse com maior rendimento, porém as tentativas realizadas ainda não apresentaram muito sucesso, com isso, dada a importância nesta transformação, estudos de otimização serão continuados. Posteriormente a obtenção de uma melhor condição reacional, novas DHPs como as 4-glicosil-1,4-diidropiridinas serão empregadas como precursores de radicais, para que seja possível obter novos C-glicosídeos análogos ao remdesivir e assim avaliar a atividade destes derivados.

Em relação a estratégia de obter *N*-heterociclos via RMC, obteve-se 38 compostos constituídos por diidropirimidina-2-(1*H*)-onas/tionas, cumarinas, híbridos de DHPMs com cumarinas e dímeros cumarínicos. Estes compostos foram obtidos com rendimentos variados entre 10-92%. Todos os compostos tiveram sua atividade inibitória avaliada frente as proteases Mpro e PLpro do SARS-CoV-2.

Os ensaios enzimáticos revelaram que sete compostos apresentaram atividade inibitória para a enzima Mpro, com porcentagem de inibição variando entre 40-97% e com IC<sub>50</sub> = 4,8-87 μM. Já em relação a PLpro seis compostos se demonstraram mais eficazes, com variações na porcentagem inibitória entre 48-85% e com IC<sub>50</sub> = 21-81 μM. Mediante os resultados obtidos, foi possível propor uma breve relação entre a estrutura e a atividade dos compostos em estudo.

Dois compostos foram estudados frente a técnica de DSF e apresentaram uma temperatura de *melting* de até - 3,9 °C em relação a forma Apo da Mpro. Os demais compostos que apresentaram inibição satisfatória também serão submetidos ao ensaio de DSF, tanto para Mpro e PLpro.

Os compostos estudados também serão utilizados na preparação de co-cristais, assim novos derivados poderão ser planejados para contribuir com o estudo da relação estrutura-atividade.

Ainda como perspectivas por parte de nossos colaboradores, os derivados mais promissores serão estudados pela técnica de termoforese em microescala (MST). Pretende-se realizar ensaios enzimáticos para a compreensão do mecanismo de ação dos compostos, além de avaliar a atividade dos compostos oriundos desta tese frente a RdRp do SARS-CoV-2.

Frente ao exposto verifica-se que mesmo se tratando de classes de compostos conhecidos na literatura, foi possível elencar um novo potencial biológico para os mesmos. Com a descoberta deste novo potencial, compostos inéditos também foram obtidos, que auxiliaram nas discussões de relação entre a estrutura e atividade. Dessa forma, este trabalho demonstrou a importância destes compostos como possíveis inibidores das proteases do SARS-CoV-2 e do ZIKV, abrindo assim caminho para novos estudos.

## 5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.1. Informações gerais

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e de  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  e bidimensionais foram obtidos no espectrômetro Bruker ARX 400 MHz, localizado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal de São Carlos. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm), e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). Para a multiplicidade dos sinais foram empregadas algumas abreviaturas: s-singlete, sl-singlete largo, d-duplete, t-triplete, q-quadruplete, m-multiplete ou não resolvido.

Os espectros vibracionais de absorção na região do IV foram gerados em um espectrofotômetro Shimadzu, modelo IR Prestige-21, acoplado a um dispositivo ATR da PIKE Technologies.

As reações promovidas sob irradiação de micro-ondas foram realizadas em um forno Discovery<sup>®</sup> da CEM.

As reações conduzidas a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  foram acessadas por meio de um refrigerador criogênico da Thermo NESLAB.

As reações fotoquímicas foram realizadas em um frasco Schlenk de 10 mL o qual foi irradiado por um LED azul Kessil H1160L de 40 W com emissão máxima de 440 nm, o LED foi posicionado a 3 cm do Schlenk.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatoplasmas de alumínio Merck DC Kieselgel 60 (230-400 mesh), revestidas com sílica visualizadas em uma câmara com luz U.V. SOLAB SL-204 (254 ou 365 nm) e/ou reveladas em vanilina sulfúrica, vapores de iodo, ninidrina, permanganato de potássio ou 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNP).

A purificação dos compostos foi realizada por coluna cromatográfica flash, em que se utilizou sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 A, 70-230 mesh AldrichCo.

Os pontos de fusão (PF) foram obtidos com o emprego de um fusômetro digital (Büchi, modelo M-560) e foram reportados em graus Celsius ( $^\circ\text{C}$ ).

As análises de absorção UV/Vis foram realizados em uma cubeta constituída de quartzo de 1,0 cm utilizando um espectrofotômetro Shimadzu UV/Vis, modelo 1800 a 20 °C. Os espectros de absorção dos componentes individuais, foram realizados na mesma concentração da reação estudada.

Os espectros de massas de varredura completa do bruto reacional foram obtidos em um equipamento da Waters (*Xevo TQD Triple Quadrupole Mass Spectrometry*).

As análises por UHPLC-QToF-MS/MS foram realizadas com o emprego de uma coluna XDB-C18 (Zorbax Eclipse 2,1 x 100 mm), com os solventes A = Água com 0,1% de ácido fórmico e B = Acetonitrila com 0,1% de ácido fórmico. A vazão foi de 0,3 mL/min, e o volume de injeção foi de 3 µL. A análise qualitativa foi realizada usando um sistema Agilent 6545 qTOF MS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) equipado com uma interface eletrospray (ESI).

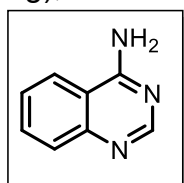
## 5.2. Funcionalização fotoquímica de heterociclos

### 5.2.1. Obtenção dos heterociclos

A 8-metoxi-4-metilquinazolina empregada para a obtenção do produto **121k** foi obtida por meio do material de acervo do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN) da Universidade Federal de São Carlos.<sup>151,152</sup> A pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (**13**) foi obtida em colaboração com o Prof. Giovanni Amarante da Universidade Federal de Juiz de Fora, cuja rota de síntese desenvolvida pelo seu grupo ainda não foi publicada.

#### 4-amino-quinazolina (**103a**):<sup>153</sup>

Em um tubo foram adicionados 2-aminobenzonitrila (**101**) (1 mmol, 118 mg), trietoximetano (**102**) (2 mmol, 296 mg) e acetato de amônio (2 mmol, 154mg). Em



seguida este tubo foi introduzido no reator de micro-ondas e irradiado a 1800 W por um período de 5 minutos. O sólido formado foi lavado com EtOH (5 mL) e em seguida com H<sub>2</sub>O (10 mL). O precipitado obtido foi

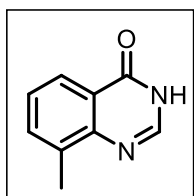
coletado por meio de uma filtração a vácuo. O composto foi purificado por recristalização simples em EtOH. Foi obtido um sólido de coloração cinza com rendimento de 75% (109 mg; 0,75 mmol), **PF:** 273-275°C (lit. 270-272°C).<sup>153</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,39 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 3H), 7,68 – 7,66 (m, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,2; 6,9; 1,2 Hz, 1H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 162,1; 155,8; 150,0; 133,2; 127,7; 125,8; 124,0; 114,8.

### Obtenção de quinazolinonas substituídas (32):<sup>154</sup>

#### Procedimento Geral:

Em um frasco selado foram adicionados o ácido antranílico substituído de interesse (2 mmol) e formamida (797,1 µL, 20 mmol). O frasco selado contendo a mistura foi introduzido em uma chapa metálica a uma temperatura de 120 °C. Após 5 h, deixou-se o sistema resfriar até atingir a temperatura ambiente. Posteriormente foi adicionado ao bruto reacional água gelada (10 mL), em que se verificou a formação de um precipitado, o qual foi recolhido por meio de filtração a pressão reduzida.

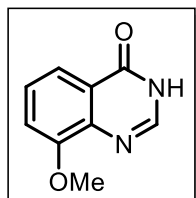
**8-Metil-4(3H)-quinazolinona (32a):**<sup>155</sup> o produto foi obtido sem a necessidade de



purificações adicionais. Sendo assim o produto foi alcançado na forma de um sólido marrom com 21% de rendimento (65,7 mg; 0,40 mmol).

**PF:** 256-258°C (lit.251-253°C).<sup>155</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).

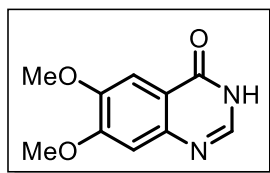
**8-Metóxi-4(3H)-quinazolinona (32b):**<sup>155</sup> o produto foi purificado em coluna



cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 1:1 como eluente, obtendo-se um sólido de cor marrom com 38% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,03 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,9; 1,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,0; 1,3 Hz,

1H), 3,90 (s, 3H).

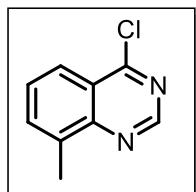
**6,7-Dimetoxi-4(3H)-quinazolinona (32c):**<sup>155</sup> o produto foi purificado em coluna



cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila como eluente, obtendo-se um sólido de cor marrom com 42% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 12,07 (sl, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 160,5; 154,9; 149,0; 145,3; 144,3; 116,1; 108,5; 105,4; 56,4; 56,1.

**4-Cloro-8-metilquinazolina (103b):**<sup>156</sup>

Em um sistema adaptado para refluxo foram inseridos a quinazolinona **41a** previamente sintetizada (0,4 mmol; 64mg), cloreto de tionila (1,3 mL) e DMF (2 gotas). Este sistema se manteve em refluxo por um período reacional de 8 h. Findado

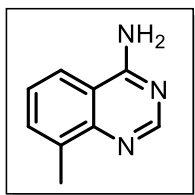


este período, o SOCl<sub>2</sub> foi removido do bruto reacional via pressão reduzida. Posteriormente, o resíduo obtido foi dissolvido em DCM (5 mL), e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e de NaCl (10 mL). Findada as lavagens, as frações orgânicas foram reunidas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Em seguida, a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 3:7 como eluente, obtendo-se um sólido branco com 82% de rendimento (58,4 mg; 0,32 mmol). **PF:** 123-127°C (lit.129-130°C).<sup>157</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,57 (s, 1H), 8,03 – 7,99 (m, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 7,4; 1,4; 0,8 Hz; 1H), 7,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 160,6; 147,1; 143,0; 136,3; 133,3; 127,8; 124,5; 122,4; 17,9.

**8-metil-4-amino-quinazolina (103c):**<sup>158</sup>

Em um frasco selado foi inserida uma solução contendo a 4-cloro-quinazolina **48c** (35,7 mg; 0,2 mmol), hidróxido de amônio 28% (2,5 mL) e EtOH (2,5 mL). Este frasco foi inserido a uma placa metálica a uma temperatura de 60 °C,

posteriormente, este sistema permaneceu por agitação constante por 15 h. Ao término do período deste período, o bruto reacional foi concentrado a pressão reduzida e

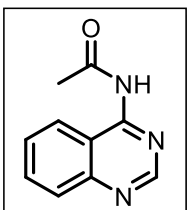


posteriormente purificado em coluna cromatográfica. O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com a adoção de um gradiente de AcOEt:Hex 50% até 100% como fase móvel, obtendo-se assim o produto na forma de um sólido branco com 65% de rendimento

(20,5 mg; 0,12 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (sl, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,1; 7,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 162,5; 155,1; 148,9; 135,6; 133,1; 125,2; 121,6; 114,5; 17,9.

### ***N*-(quinazolin-4-il)-acetamida (125n):<sup>159</sup>**

Em um balão de fundo redondo foi preparada uma solução com 4-aminoquinazolina (**103**) (1,38 mmol; 200 mg) em diclorometano (11 mL). A esta solução foi

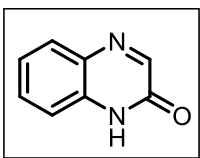


inserido anidrido acético (1,38 mmol; 130,4 μL) e piridina (111,75 μL). Assim, a mistura reacional permaneceu sob agitação constante a temperatura ambiente por 4 dias. Ao término do período reacional, houve a formação de um sólido que foi filtrado H<sub>2</sub>O (20 mL) e seco a

pressão reduzida. O composto foi usado na etapa posterior sem purificações adicionais. Foi obtido um sólido preto com rendimento de 81% (209,2 mg; 1,11 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 10,86 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 2,36 (s, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 171,0; 157,8; 154,5; 151,2; 134,5; 128,3; 127,6; 125,4; 117,7; 25,1.

### **Quinoxalin-2(1H)-ona (19a):<sup>160</sup>**

Foi preparada uma solução de *o*-fenileno de amino (1 mmol; 108,4 mg) em MeOH (769,2 μL). Esta solução foi mantida a 0 °C a agitação constante. A esta solução foi adicionada lentamente uma solução de

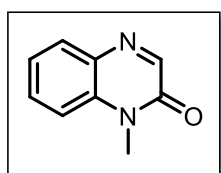


ácido glioxílico (1 mmol; 92 μL) em H<sub>2</sub>O destilada (152 μL). A mistura

resultante permaneceu sob agitação constante por um período de 30 min. Findado esse tempo, houve a formação de um sólido que foi filtrado e lavado com MeOH gelado (10 mL), e posteriormente seco a pressão reduzida. O produto de interesse foi obtido na forma de um sólido amarelo com 13% de rendimento (20,6 mg; 0,14 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,17 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H).

#### **1-metilquinoxalin-2(1H)-ona (19b):<sup>160</sup>**

Foi preparada uma suspensão de quinoxalin-2(1H)-ona (**28**) (1 mmol; 146,4 mg) na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 mmol; 165,8 mg) em DMF (3,2 mL).

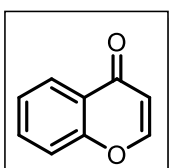


Posteriormente, a esta suspensão foi adicionado iodo metano (1,6 mmol; 99,9 μL) e assim o sistema permaneceu por agitação constante a temperatura ambiente por 15 horas). Findado o período reacional foi realizada uma extração com AcOEt (3 x 10 mL). As

frações orgânicas foram reunidas e lavadas com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). Posteriormente, as frações orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro e concentradas a pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 1:1 como eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 34% de rendimento (54,2 mg; 0,33 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,24 (s, 1H); 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).

#### **4H-cromen-4-ona:<sup>161</sup>**

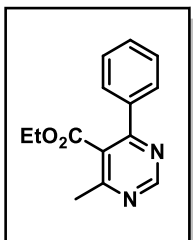
Em uma solução de 2'-hidroxiacetofenona (2 mmol; 240,9 μL) e formiato de etila (3 mL), foi adicionado em porções hidreto de sódio suspensão em óleo (288,4 mg, 11,8 mmol) a 0 °C. Este sistema permaneceu por agitação por um período de 2 h. Findado esse período, foi inserido ao sistema metanol (1 mL) e assim o sistema mante-se a agitação constante a temperatura



ambiente por mais 1,5 h. Posteriormente, HCl 37% (3,1 mL) foi inserido a mistura reacional, e assim permaneceu com agitação constante a temperatura ambiente por mais 16 h. Em seguida, foi adicionado H<sub>2</sub>O (10 mL) no bruto reacional e foram realizadas extrações com DCM (3 x 15 mL). Logo após as frações orgânicas foram reunidas e lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio (10 mL). Por fim, a fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, o excesso de solvente foi removido a pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 1:9 como eluente. Sendo assim o produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 59% de rendimento (172,3 mg; 1,17 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,21 (dd, *J* = 8,0; 1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 177,8; 156,7; 155,5; 133,9; 126,0; 125,4; 125,0; 118,3; 113,1.

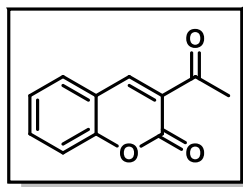
#### 4-metil-6-fenilpirimidina-5-carboxilato de etila (109):<sup>162</sup>

Em um frasco Schlenk foram adicionados a DHPM (**49**) (0,2 mmol; 55,2 mg) e o fotocatalisador 4 CziPN (**123**) (2 mol%; 3,1 mg) e DMF (0,6 mL). O sistema reacional foi exposto a emissão de um LED azul de  $\lambda_{\text{máx.}} = 440$  nm e potência de 40 W. Este sistema permaneceu por agitação constante por 15 horas. Ao término desse período, ao bruto reacional foi inserido uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (4 mL) e posteriormente foram realizadas extrações com AcOEt (3 x 10 mL). Posteriormente, as frações orgânicas foram reunidas e lavadas com uma solução saturada de NaCl (10 mL). Por fim, as frações orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como eluente. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 28% de rendimento (13 mg; 0,05 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9,16 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,56 – 7,37 (m, 3H), 4,21 (dd, *J* = 14,0; 6,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).



### 3-acetil-2H-cromen-2-ona (70e):<sup>163</sup>

Em um balão de fundo redondo foram adicionados salicilaldeído (532  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) e acetoacetato de etila (**48**) (632  $\mu\text{L}$ , 5 mmol), e o sistema permaneceu por 10



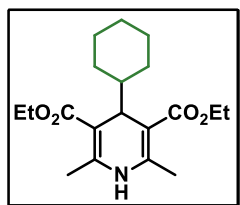
minutos sob agitação constante à 0 °C. Posteriormente, adicionou-se gota a gota dietilamina (521  $\mu\text{L}$ , 5 mmol) mantendo a reação à 0 °C e agitação por mais 30 minutos. Formou-se um sólido amarelo, que foi filtrado e deixado sob agitação em água gelada e depois filtrado novamente. Foi obtido, então, o produto **125e** como um sólido branco e rendimento de 51% (483 mg; 2,56 mmol). **PF** = 116 – 117 °C.<sup>163</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8,52 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,37(dd, 2H,  $J$  = 8 Hz, 8Hz), 2,73 (s, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 195,2; 158,9; 155,0; 147,2; 134,1; 129,9; 124,7; 124,1; 117,9; 116,4; 30,3.

## 5.2.2. SÍNTESE DOS PRECURSORES RADICALARES (DHPs)(15a-I):

### Procedimento Geral:

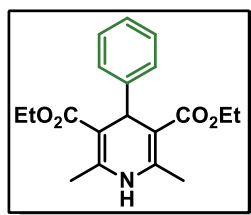
Em um tubo Schlenk, sob atmosfera de nitrogênio, foram inseridos o aldeído de interesse (1 mmol), o  $\beta$ -cetoéster (**48**) (2 mmol; 255,17  $\mu\text{L}$ ), acetato de amônio (2 mmol; 154,1 mg) e PEG-400 (0,5 mL). O Schlenk foi inserido em uma chapa metálica aquecida à 90 °C por 2 h.<sup>104</sup>

### 4-ciclohexil-1,4-diidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (15a):<sup>164</sup>



O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como eluente. Foi obtido um sólido de cor branco com 22% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5,58 (s, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 4H), 3,91 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,63 (s, 3H), 1,54 (d,  $J$  = 12,1 Hz, 2H), 1,29 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 6H), 1,07 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 3H), 0,92 (t,  $J$  = 11,8 Hz, 2H).

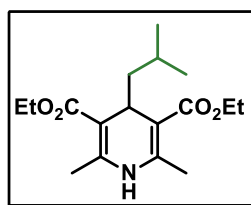
**3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-diidropiridina (15b):**<sup>165</sup> O produto foi



purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 1:5 como eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido branco amarelado com 51% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 167,8; 147,8; 144,2; 128,0; 127,8; 126,1; 104,0; 59,8; 39,6; 19,5; 14,3.

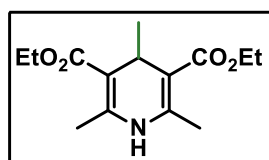
**1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-metilpropil)-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (15c):**<sup>166</sup>



O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como eluente. Foi obtido na forma de um sólido branco com 20% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 5,75 (s, 1H), 4,27 – 4,07 (m, 4H), 3,94 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,52 – 1,40 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,10 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 168,2; 144,6; 104,1; 59,6; 47,0; 30,6; 23,7; 23,0; 19,4; 14,3.

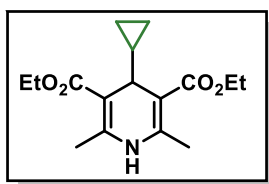
**1,4-diidro-2,4,6-trimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (15d):**<sup>167</sup> O produto foi



purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como eluente. Foi obtido na forma de um sólido branco com 33% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 5,53 (s, 1H), 4,17– 4,06 (m, 4H), 3,76 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 167,9; 144,3; 104,7; 59,6; 28,5; 22,2; 19,5; 14,4.

**4-ciclopropil-1,4-diidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (15e):**<sup>165</sup> O

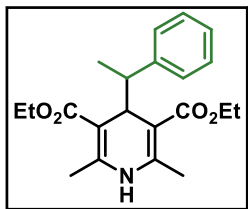


produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:7 como eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 32% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 5,67 (s, 1H), 4,05 – 3,84 (m, 4H),

3,35 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,06 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H), 0,65 – 0,48 (m, 1H), 0,09 – -0,08 (m, 4H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 168,9; 145,1; 103,1; 60,1; 35,6; 19,9; 18,4; 14,9; 2,4.

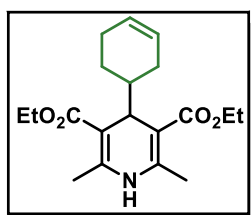
**1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(1-feniletil)-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (15f):**<sup>168</sup> O



produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:7 como eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido branco amarelado com 39% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,18-7,08 (m, 5H), 5,32 (s, 1H); 4,27 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 3H), 3,93 – 3,80

(m, 1H), 2,19 (d,  $J = 0,9$  Hz, 6H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (dd,  $J = 7,2$ ; 3,3 Hz, 5H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 168,8; 145,6; 145,3; 144,5; 128,9; 127,6; 126,3; 101,5; 101,4; 60,0 (2C sobrepostos); 46,4; 40,6; 19,8; 19,6; 15,9; 14,8; 14,7.

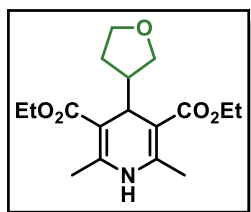
**4-(3-ciclohexen-1-il)-1,4-diidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (15g):**<sup>164</sup> O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash*



com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 41% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 5,69 – 5,53 (m, 3H), 4,26 – 4,09 (m, 4H), 4,01 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,07 – 1,59

(m, 6H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 169,0; 169,0; 145,3; 145,1; 127,5; 127,1; 102,1; 60,1; 42,0; 38,2; 27,9; 26,5; 25,4; 20,0; 19,9; 14,8.

**1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(tetrahidro-3-furanil)-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (15h):**<sup>169</sup> O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash*

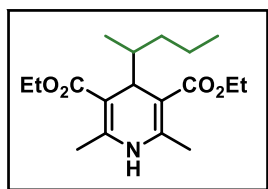


com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 53% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 6,29 (s, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 5H), 3,75 (td,  $J = 8,2$ ; 3,3 Hz, 1H), 3,60 (dt,  $J = 22,8$ ; 7,9 Hz, 2H), 3,36 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 2,24 (d,  $J = 3,8$  Hz, 6H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 1,74 – 1,63

(m, 1H), 1,58 (dd,  $J = 21,1$ ; 9,2 Hz, 1H); 1,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100**

**MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 168,5; 168,4; 146,4; 146,2; 102,0; 101,8; 70,2; 68,3; 60,2; 47,1; 33,9; 28,8; 19,8; 19,7; 14,8 (2C sobrepostos).

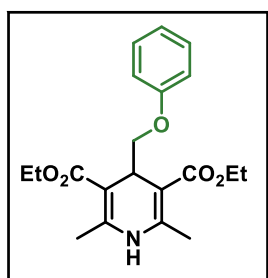
**1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(1-metilbutil)-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (15i):**<sup>168</sup> O



produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 1:5 como eluente. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 19% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 6,27 (s, 1H), 4,18 – 4,00 (m, 4H), 3,93 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 1H), 2,21 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 6H), 1,38 – 1,30 (m, 1H), 1,22 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 6H), 1,16-1,13 (m, 1H), 0,92 – 0,80 (m, 2H), 0,75 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,63 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 169,5; 169,0; 145,5; 145,3; 102,2; 101,2; 59,9 (2C sobrepostos); 41,2; 38,0; 35,2; 31,2; 20,9; 19,5; 19,4; 15,3; 14,7 (2C sobrepostos); 14,6.

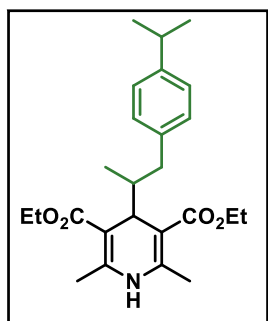
**2,6-dimetil-4-(fenoximetil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (15j):**<sup>170</sup> O



produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 84% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7,32 – 7,20 (m, 3H), 7,00 – 6,85 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,42 (t,  $J$  = 5,7 Hz; 1H), 4,18 – 4,06 (m, 4H), 3,86 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,08 (s, 1H), 1,20 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 6H).

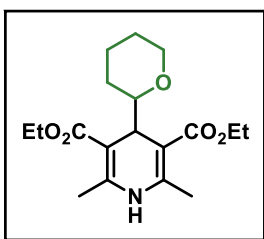
**4-(1-(4-iso-propil)fenilpropan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (15k):**<sup>171</sup> O produto foi purificado em coluna



cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como eluente. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 43% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7,01 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 6,92 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 5H), 2,77 (dt,  $J$  = 13,8; 6,9 Hz; 1H), 2,69 (dd,  $J$  = 13,3; 3,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,65 (dd,  $J$  = 10,8;

6,5 Hz, 1H), 1,25 – 1,17 (m, 6H), 1,13 (d,  $J = 6,8$  Hz; 6H), 0,56 (d,  $J = 6,8$  Hz; 2H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 169,2; 168,9; 146,2; 145,5; 145,5; 139,8; 129,3 (2C sobrepostos); 126,4 (2C sobrepostos); 102,0; 101,6; 60,1 (2C sobrepostos); 43,5; 39,2; 39,1; 34,0; 24,5 (2C sobrepostos); 19,8; 19,7; 14,9; 14,8; 14,7.

### 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3,5-piridinadicarboxilato de



**dietila (15)**:<sup>171</sup> O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 1:9 como eluente. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 37% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 5,68 (s, 1H), 4,42 (q,  $J = 7,1$  Hz; 1H), 4,28 – 4,14 (m, 4H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,08 (ddd,  $J = 10,3; 5,8; 1,9$  Hz; 1H), 2,95 (s, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 6H), 1,48 – 1,34 (m, 4H), 1,32 – 1,26 (m, 6H).

## 5.2.3. Funcionalização C-H fotoquímica de heteroarenos

### Procedimento Geral:

Em um tubo Schlenk de 10 mL, foram inseridos a 4-amino-quinazolina (**103**) (0,2 mmol; 29,03 mg) o precursor radicalar de interesse (**15a-I**) e 2,2,2-trifluoroetanol (4 mL). Posteriormente, foi realizado ao sistema o *freeze-pump-thaw* (3 ciclos) e após com o auxílio de uma seringa, o TFA (0,3 mmol; 23,1  $\mu\text{L}$ ) foi inserido no sistema reacional. O Schlenk foi posicionado em frente a um LED azul Kessil H1160L de 40 W com emissão máxima de 440 nm, permitindo que assim fosse irradiado por 4 horas o sistema também permaneceu sob agitação constante neste período. Findado esse período o Schlenk foi aberto e o LED desligado, e assim o sistema reacional continuou sob agitação por mais 4 h (FIGURA 37). Com a conclusão do período reacional foi inserido  $\text{Et}_3\text{N}$  (69  $\mu\text{L}$ ; 0,43 mmol). Desta forma, a mistura reacional foi evaporada a pressão reduzida e posteriormente purificado em coluna cromatográfica *flash*.<sup>47</sup>

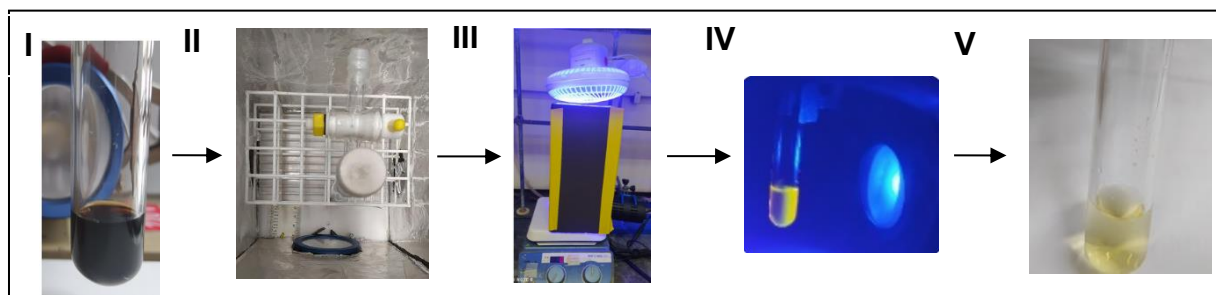
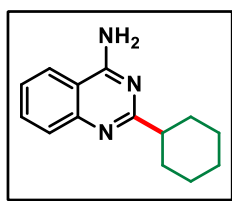


FIGURA 37. Representação do método de funcionalização de heteroarenos através método fotoquímico. I) início da reação sem a presença de luz; II) reator fotoquímico (visão interna); III) reator fotoquímico (visão externa); IV) reação exposta a luz e V) término na reação.

**2-ciclohexil-4-quinazolinamina (121a):**<sup>107</sup> O produto foi purificado em um gradiente

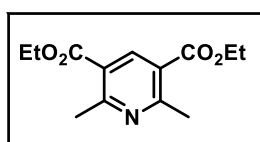


de 30-70% AcOEt: Hexano, com a coluna dopada com Et<sub>3</sub>N a 1%.

O produto foi obtido como um sólido branco com 74% de rendimento (33,6 mg; 0,14 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ:

9,70 (d, *J* = 35,1 Hz, 2H), 8,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,86 (ddd, *J* = 11,7, 8,6, 3,3 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,83 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 2H), 1,35 (dd, *J* = 25,5, 12,7 Hz, 2H), 1,29 – 1,13 (m, 1H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 167,7; 164,0; 139,4; 136,7; 128,1; 125,3; 119,4; 111,6; 44,0; 30,6; 25,6. **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calculado para: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 228,1500; obtido: 228,1509.

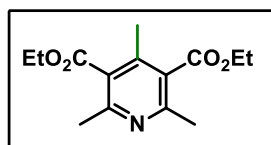
**2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (21a):**<sup>172</sup> O produto foi purificado com



30% AcOEt: Hexano, como fase móvel. O produto foi obtido como um sólido branco. O rendimento deste subproduto não foi determinado. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,77 (s, 1H), 4,40 (q,

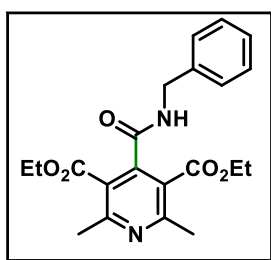
*J* = 7,1 Hz, 4H), 2,89 (s, 6H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 165,2; 161,7; 142,0; 123,8; 61,7; 23,8; 14,2.

**2,4,6-trimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietila (21b):**<sup>173</sup> O produto foi purificado



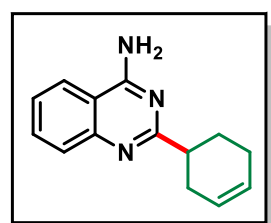
com 30% AcOEt: Hexano, como fase móvel. O produto foi obtido como um óleo amarelo. O rendimento deste subproduto não foi determinado. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 4,33 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 2,44 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 168,3; 154,9; 142,1; 127,6; 61,6; 22,8; 16,9; 14,1.

**4-(benzilcarbamoil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (21c):** O produto



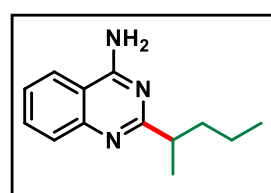
foi purificado com 30% AcOEt: Hexano, como fase móvel. O produto foi obtido como um óleo amarelo. O rendimento deste subproduto não foi determinado. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7,30 – 7,19 (m, 5H), 6,40 (sl, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,8 Hz; 2H), 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz; 4H), 2,51 (s, 6H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

**Ciclohex-3-en-1-il)quinazolin-4-amina (121b):** O produto foi purificado em um



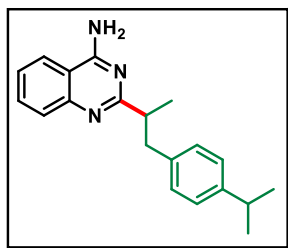
gradiente de 30-70% AcOEt: Hexano, com a coluna dopada com Et<sub>3</sub>N a 1%. Este composto ainda necessita de purificações adicionais.

**2-(1-metilbutil)-4-quinazolinamina (121c):**<sup>107</sup> O produto foi purificado com um



gradiente de 30-70% AcOEt: Hexano, com a coluna dopada com Et<sub>3</sub>N a 1%. O produto foi obtido como um sólido branco com 41% de rendimento (17,6 mg; 0,08 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,15 (dd, *J* = 8,2; 0,7 Hz, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 4H), 7,38 (ddd, *J* = 8,1; 6,9; 1,2 Hz, 1H), 2,78 (dd, *J* = 14,6; 6,8 Hz, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,52 – 1,40 (m, 1H), 1,20 (dd, *J* = 9,9; 4,7 Hz, 4H), 0,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 170,8; 162,4; 150,6; 132,9; 127,5; 124,8; 123,8; 113,4; 42,8; 38,4; 20,8; 20,3; 14,6.

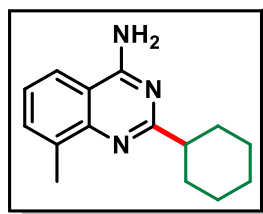
**2-(1-(4-isopropilfenil)propan-2-il)quinazolin-4-amina (121d):** O produto foi purificado



com um gradiente de 30-70% AcOEt: Hexano, com a coluna dopada com Et<sub>3</sub>N a 1%. O produto foi obtido como um óleo incolor com 33% de rendimento (20,1 mg; 0,06 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,14 (d, *J* = 7,6 Hz; 1H), 7,74 – 7,58 (m, 4H), 7,40 (dd, *J* = 11,0; 4,0 Hz; 1H), 7,07 (s, 4H), 3,20 –

3,12 (m, 1H), 3,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,83 – 2,66 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 9H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 170,3; 162,5; 150,4; 146,0; 138,8; 133,2; 129,3; 127,5; 126,5; 125,2; 123,9; 113,4; 44,9; 41,3; 33,5; 24,5; 24,4; 19,9.

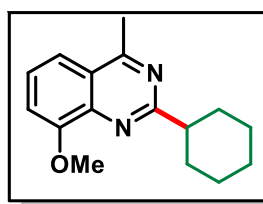
**2-ciclohexil-8-metil-4-quinazolinamina (121i):** O produto foi purificado em placa



preparativa com 100% AcOEt como fase móvel. O produto foi obtido como óleo amarelo com 26% de rendimento (5 mg; 0,02 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz; 1H), 7,34 (d, *J* = 7,2 Hz; 1H), 6,88 (d, *J* = 3,5 Hz; 1H), 6,72 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 6,2; 3,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,75 – 1,48

(m, 6H), 1,16 – 0,91 (m, 4H).

**4-metil-7-metoxi-2-cicloexilquinazolina (121k):** O produto foi purificado com 20%

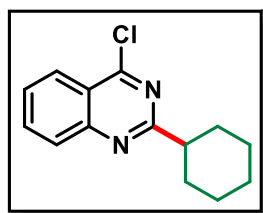


AcOEt: Hexano, como fase móvel. O produto foi obtido como um óleo amarelo com 43% de rendimento (22,0 mg; 0,08 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 6,93 (d, *J* = 7,9 Hz; 1H); 6,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 2,91 (s, 1H);

2,32 (s, 3H); 1,29-1,17 (m, 10H).

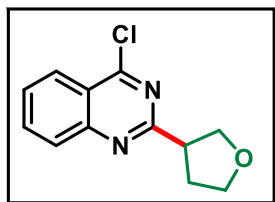
**4-cloro-2-cicloexilquinazolina (121l):**<sup>174</sup> O produto foi purificado com AcOEt: Hexano



2:8 como fase móvel. O produto foi obtido como um sólido branco com 64% de rendimento (31,5 mg; 0,12 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,28 (dd, *J* = 8,0; 1,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H),

7,46 (ddd,  $J = 8,1; 7,0; 1,4$  Hz; 1H), 2,77 – 2,71 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 3H).

**4-cloro-2-(tetraidro-3-furanil)quinazolina (121m):** O produto foi purificado com

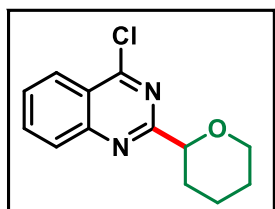


AcOEt: Hexano 3:7 como fase móvel. O produto foi obtido como um sólido branco com 24% de rendimento (11,2 mg; 0,04 mmol).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,26 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,77 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 2H), 4,04 – 4,00 (m, 1H), 3,92 – 3,86 (m, 1H),

3,58-3,49 (m, 1H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H).

**4-cloro-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)quinazolina (121n):** O produto foi purificado com

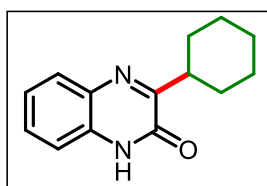


AcOEt: Hexano 3:7 como fase móvel. O produto foi obtido como um óleo amarelo com 59% de rendimento (15,0 mg; 0,06 mmol).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 6,83 (td,  $J = 7,3; 4,3$  Hz; 1H), 6,66 (dd,  $J = 7,9; 3,9$  Hz; 1H), 4,78 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,60 (d,  $J = 7,2$  Hz; 1H), 4,04 – 3,99

(m, 1H), 3,45 – 3,41 (m, 2H), 1,92 (d,  $J = 12,2$  Hz; 1H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,55 – 1,52 (m, 2H).

**3-ciclohexil-2(1H)-quinoxalinona (121o):**<sup>175</sup> O produto foi purificado com AcOEt:

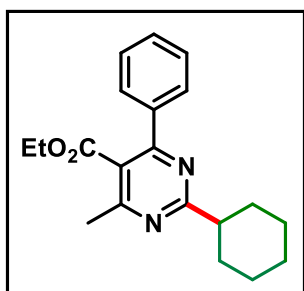


Hexano 2:8, como fase móvel. O produto foi obtido como um sólido branco com 41% de rendimento (18,7 mg; 0,08 mmol). **PF:**

252-253°C (lit. 252-253°C).<sup>175</sup> **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 10,77 (sl, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,34 (t,

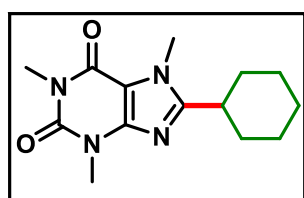
$J = 7,6$  Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 3,44 – 3,31 (m, 1H), 2,01 (d,  $J = 11,3$  Hz, 2H), 1,91 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H), 1,81 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 3H), 1,53 – 1,46 (m, 2H).

**2-cicloexil-4-metil-6-fenil-5-pirimidinacarboxilato de etila (121q):**<sup>112</sup> O produto foi



purificado com AcOEt: Hexano 1:9 como fase móvel. O produto foi obtido como um óleo amarelo com 67% de rendimento (43,4 mg; 0,13 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7,63 (dd, *J* = 7,8; 1,8 Hz, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,81 – 1,77 (m, 3H), 1,64 – 1,55 (m, 3H), 1,49 – 1,45 (m, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 2H), 1,33 – 1,28 (m, 1H). **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z calculado para: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 325,1916; obtido: 325,1923.

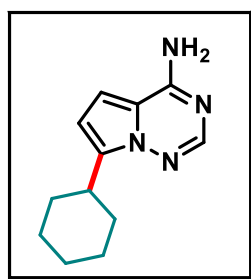
**8-ciclohexilcafeína (121r):**<sup>176</sup> O produto foi purificado com AcOEt: Hexano 3:7 como



fase móvel. O produto foi obtido como um sólido branco com 21% de rendimento (11,6 mg; 0,04 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 3,92 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,70 (ddd, *J* = 11,7; 8,3; 3,4 Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 4H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,45 – 1,32 (m, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ:

158,0; 155,5; 151,8; 148,1; 107,0; 35,8; 31,4; 30,9; 29,7; 27,8; 26,0; 25,6. **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z calculado para: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 277,1665; obtido: 277,1665.

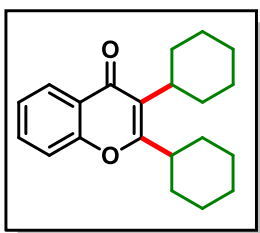
**7-cicloexil-pirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazina (121s):** O produto foi purificado em placa preparativa com o emprego de AcOEt: Hexano 6:4 como eluente.



O produto foi obtido como um sólido branco com 20% de rendimento (4 mg; 0,02 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 7,79 (s, 1H), 7,54 (sl, 2H), 6,79 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,39 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,06 (s, 1H), 1,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,75 (dd, *J* = 24,9; 9,3 Hz, 4H), 1,39 (t, *J* = 9,9 Hz, 4H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz,**

**DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 156,1; 147,9; 136,0; 114,1; 107,0; 101,1; 34,5; 31,8; 26,4; 26,2.

**2,3-dicicloexil-4H-cromen-4-ona (121t):** O produto foi purificado com AcOEt: Hexano



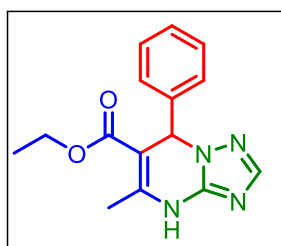
1:9 como fase móvel. O produto foi obtido como um óleo amarelo com 81% de rendimento (37,5 mg; 0,12 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7,98 – 7,83 (m, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 2H), 4,22 (ddd, *J* = 9,4; 5,6; 3,3 Hz, 2H), 2,78-2,53 (m, 4H), 2,02-1,72 (m, 10H), 1,62 (s, 4H).

### 5.3. Síntese de derivados de diidropirimidinonas

#### Síntese de 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidinas:<sup>123</sup>

Em um frasco selado foi adicionado o aldeído de interesse **45** (1 mmol), 3-amino-1,2,4-triazol (**129**) (1,2 mmol; 100 mg) e acetoacetato de etila (**48**) (1,0 mmol; 126,6 μL), na presença de cloreto de estanho (20 mol%) e EtOH (1,5 mL). O sistema permaneceu aquecimento a 80 °C por 6 h. Ao término do período reacional o sólido formado foi lavado com água (10 mL). A purificação destes compostos se deu por recristalização simples em EtOH.<sup>123</sup>

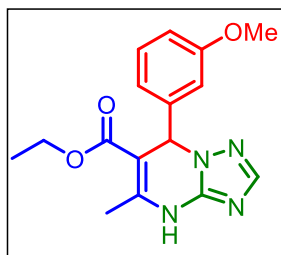
**5-metil-7-fenil-4,7-diidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-6-carboxilato de etila (130) (LSPN909):**<sup>177</sup> Foi obtido um sólido branco com 53% de rendimento (150,6 mg;



0,52 mmol). **PF:** 187-192°C (lit. 190-192°C).<sup>177</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 7,61 (s, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,84 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 168,3; 152,9; 149,2;

140,2; 128,9; 128,5; 81,7; 60,5; 57,3; 53,3; 25,9; 14,2.

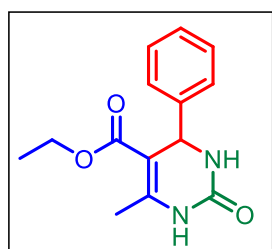
**5-metil-7-fenil-4,7-diidro-7-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etila (131) (LSPN917):** Foi obtido um sólido branco com 10% de rendimento (31,4 mg; 0,09 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 10,79 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,72 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 165,5; 159,8; 148,0; 147,2; 144,5; 139,3; 130,5; 118,9; 113,4; 113,3; 95,9; 59,8; 56,2; 55,5; 19,2; 14,4.



**Síntese de diidropirimidina-2-(1H)-onas/tionas (49) e (67c):<sup>122</sup>**

Em um tubo de reator de micro-ondas, foram inseridos benzaldeído (1,0 mmol; 102 μL), ureia ou tiourea (1,0 mmol; 60 mg ou 76 mg), acetoacetato de etila **48** (1,5 mmol; 191 μL), triflato de itérbio (0,1 mmol) e CH<sub>3</sub>CN (0,5 mL). O sistema foi irradiado a 120°C por um período de 15 min em um reator de micro-ondas. No final do período de reação, um sólido foi formado, o qual foi lavado com água (10 mL), filtrado e seco sob pressão reduzida. Os compostos **LSPN900** e **LSPN901** foram purificados por recristalização simples em EtOH.

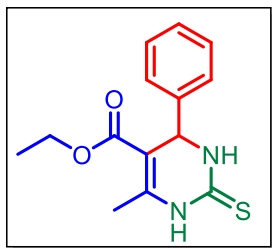
**6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila (LSPN900)**



**(67c):<sup>178</sup>** O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 84% de rendimento (218 mg; 0,83 mmol). **PF:** 204-206°C (lit. 202-204°C).<sup>178</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 9,21 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 5H), 5,15 (s, 1H), 3,96 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,09 (t, *J* = 6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**

δ: 165,9; 152,7; 148,9; 145,3; 128,9; 127,8; 126,8; 99,8; 59,7; 54,5; 18,3; 14,6.

**6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila**

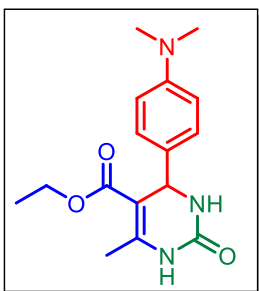


(LSPN901) (**49**):<sup>179</sup> O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 65% rendimento (176 mg; 0,63 mmol). **PF**: 203-204°C. (lit. 202-204°C).<sup>179</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 10,35 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 5H), 5,17 (s, 1H), 4,01 (q,  $J$  = 8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,10 (t,  $J$  = 6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 174,7; 165,6; 145,5; 144,0; 129,0; 128,1; 126,8; 101,1; 60,0; 54,5; 17,6; 14,5.

**Síntese de diidropirimidina-2-(1H)-onas (67d-h):<sup>123</sup>**

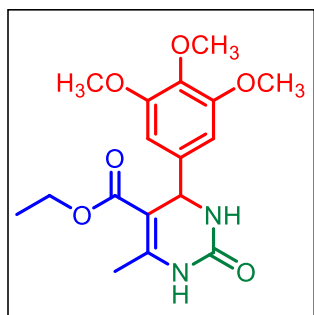
O protocolo para a obtenção dos derivados **67d-h**, ocorreu seguindo o mesmo método adotado para os exemplos de 1,2,4-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidinas.

**4-[4-(dimetilamino)fenil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila (LSPN907) (67d):<sup>180</sup>**



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 31% de rendimento (94 mg; 0,31 mmol). **PF**: 257-265°C (lit. 255-258°C).<sup>180</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 9,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,03 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 6,65 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 5,03 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,11 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 165,9; 152,7; 150,2; 148,0; 133,1; 127,3; 112,7; 100,4; 59,5; 53,8; 18,2; 14,6.

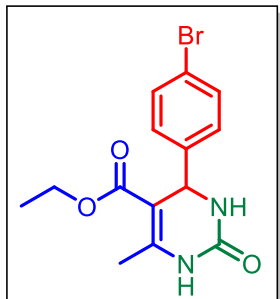
**6-metil-2-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila (LSPN908) (67e):<sup>181</sup>**



O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 26% de rendimento (91 mg; 0,25 mmol). **PF**: 212-214°C (lit. 213-215°C).<sup>181</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 9,21 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,12 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 4,02 (q,  $J$  = 8 Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (t,  $J$  = 8 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**

$\delta$ : 165,9; 153,2; 152,7; 148,9; 140,9; 137,3; 103,9; 99,5; 60,4; 59,7; 56,2; 54,3; 18,2; 14,6.

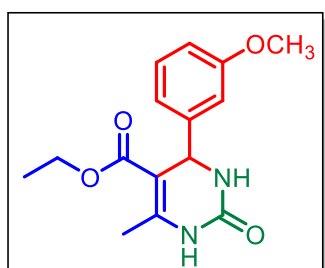
#### 4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxo-5-pirimidinacarboxilato de etila



(LSPN912) (67f):<sup>182</sup> O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 92% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 9,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 5,12 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 3,97 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 165,7; 152,4; 149,2; 144,7; 131,8; 129,0; 120,8;

99,2; 59,8; 54,0; 18,3; 14,5.

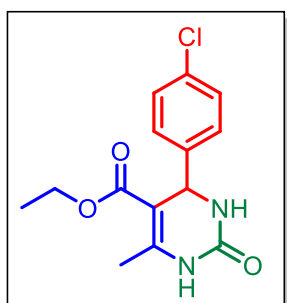
#### 4-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila



(LSPN913) (67g):<sup>182</sup> O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 69% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 9,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,24 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,83 – 6,79 (m, 2H), 6,77 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,11 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 3,99 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 165,8;

159,7; 152,7; 148,9; 146,8; 130,1; 118,7; 112,9; 112,6; 59,7; 55,4; 54,2; 18,2; 14,6.

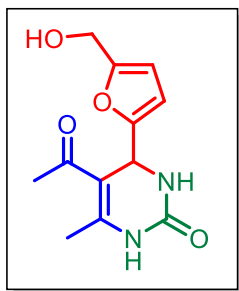
#### 4-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila



(LSPN1121) (67h):<sup>182</sup> O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 82% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 9,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 5,13 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 3,98 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,09 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

### 5-acetil-3,4-diidro-4-[5-(hidroximetil)-2-furanil]-6-metil-2(1H) pirimidinona

(LSPN902) (133):<sup>183</sup> Em frasco Schlenk foram inseridos 5-hidroximetilfurfural (HMF)



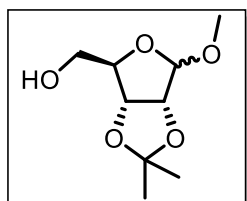
(132) (1,0 mmol; 126 mg), acetilacetona (1,0 mmol; 103  $\mu$ L), ureia (46) (1,5 mmol; 114 mg) e  $ZnCl_2$  (37 mg; 20 mol%) na presença de EtOH (2,0 mL). Essa mistura permaneceu sob aquecimento a 80 °C durante 4 h. Findado o período reacional, o sistema foi deixado em repouso até atingir a temperatura ambiente. Posteriormente, foi adicionado água destilada gelada (10 mL) ao bruto reacional, o qual

foi observado a formação de um precipitado o qual foi filtrado e seco sob pressão reduzida. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 54% rendimento (135 mg; 0,53 mmol). PF: 248-252 °C (lit. 252-254 °C).<sup>184</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,15 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 6,03 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 5,27 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 5,20 (t,  $J$  = 6Hz, 1H), 4,32 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 194,3; 155,5; 155,3; 152,9; 149,4; 108,1; 107,6; 106,7; 56,1; 48,3; 30,4; 19,4.

### SÍNTESE DOS AÇUCARES PROTEGIDOS<sup>126</sup>

#### Metil 2,3-O-(1-metiletilideno)-D-ribo-pentodialdo-1,4-furanosideo (134):<sup>126</sup>

Em um frasco selado foram adicionados *D*-Ribose (12) (0,5 mmol; 76 mg), metanol (302,5  $\mu$ L) e acetona (302,5  $\mu$ L) e posteriormente HCl (37%) (7,56  $\mu$ L), o



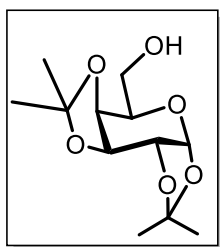
sistema permaneceu em aquecimento a 75 °C por 4 horas. Findado esse período, deixou o sistema resfriar e em seguida, o meio reacional foi neutralizado com piridina (75,6  $\mu$ L). A solução resultante foi concentrada e posteriormente diluída com AcOEt (5

mL), em seguida a esta solução foi adicionada uma solução saturada de  $NaHCO_3$  (15 mL), e posteriormente foi realizada uma extração com AcOEt (10 mL). A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  anidro, concentrada a pressão reduzida e purificada em cromatografia em coluna com AcOEt: Hex (1:1) como fase móvel. Foi obtido um óleo amarelo, com 43% de rendimento (44 mg; 0,21 mmol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :

4,94 (s, 1H), 4,80 (d,  $J = 5,9$  Hz; 1H), 4,56 (d,  $J = 5,9$  Hz; 1H), 4,40 (t,  $J = 2,9$  Hz; 1H), 3,72 – 3,54 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,03 (sl, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 112,1; 109,9; 88,3; 85,8; 81,4; 63,9; 55,5; 26,3; 24,6.

### 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -*D*-galactopirranose (**136**):<sup>185</sup>

Foi adicionado em um balão de fundo redondo *D*-Galactose (**135**) (5,5 mmol, 99 mg) e acetona (37 mL). Em seguida inseriu-se no sistema  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado



(1,1 mL) com o sistema a uma temperatura de 0 °C. O sistema permaneceu por agitação constante a temperatura ambiente por 5 h.

Ao término desse período o inseriu-se  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) e em seguida  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  até o pH = 7. Posteriormente, a mistura reacional foi filtrada em celite e em seguida, concentrada a pressão reduzida. Foi obtido

um óleo amarelo com 90% de rendimento (1,31g; 5,03 mmol). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 5,54 (d,  $J = 5,0$  Hz; 1H), 4,59 (dd,  $J = 7,9$ ; 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd,  $J = 5,0$ ; 2,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 2,36 (sl, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (s, 6H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 109,5; 108,7; 96,3; 71,6; 70,7; 70,6; 68,1; 62,3; 29,7; 26,0; 25,9; 24,3.

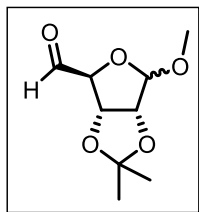
## OXIDAÇÃO DOS ÁLCOOIS PROTEGIDOS

### Procedimento Geral:

Em um balão de fundo redondo foi inserido cloreto de oxalila (**141**) (1,63 mmol; 139,7  $\mu\text{L}$ ) e DCM anidro (1,82 mL) a uma temperatura de - 78 °C, em seguida DMSO anidro (3,27 mmol; 232,2  $\mu\text{L}$ ) e DCM anidro (0,5 mL) foram inseridos gota a gota e o sistema permaneceu por agitação por 10 min a - 78 °C. Então o álcool protegido **134** ou **136** (1,49 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (0,5 mL) e essa solução foi inserida no meio reacional gota a gota, e o sistema continuou em agitação constante por mais 15 minutos a - 78 °C. Após o período mencionado trietilamina anidra (7,45 mmol; 1 mL) foi inserida gota a gota no sistema reacional e o sistema continuou em

agitação por um período de 30 minutos ainda na temperatura de - 78 °C. Findado esse tempo, o sistema permaneceu em agitação por 1,5 h a temperatura ambiente. O sistema foi neutralizado com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL), posteriormente foram realizadas extrações com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, e concentradas a pressão reduzida.

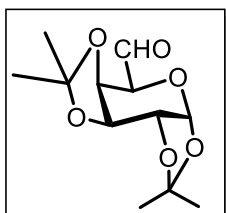
**Metil 2,3-O-(1-metiletilideno)-D-ribo-pentodialdo-1,4-furanosideo (137):**<sup>186</sup> Foi



obtido um óleo amarelo com 92% de rendimento (277 mg; 1,36 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9,56 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,03 (d, *J* = 5,9 Hz; 1H), 4,49 – 4,47 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

**2,2,7,7-tetrametil-(3aR,5S,5aR,8aR,8bR)-tetrahidrodi[1,3]dioxo[5,4-b;5,4-d]pirano-**



**5-carbaldeído (138):**<sup>187</sup> Foi obtido um óleo amarelo com 92% de

rendimento (354 mg; 1,37 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 9,62 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 4,9 Hz; 1H), 4,70 – 4,56 (m, 3H), 4,39 (dd, *J* = 4,9; 2,4 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 2,0 Hz; 1H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 3H),

1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

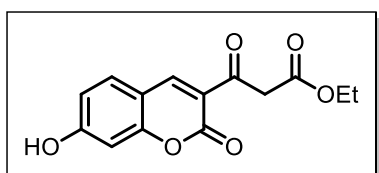
## 5.4. Síntese de híbridos moleculares via RMCs

### 5.4.1. Obtenção das cumarinas 149a-e

#### Procedimento Geral:

Em um balão de fundo redondo foram adicionados o aldeído de interesse **147a-e** (1,55 mmol), 3-oxopentanodioato de dietila (**148**) (1,55 mmol; 281 μL), piperidina (0,77 mmol; 38 μL) e etanol (5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 24 h à temperatura ambiente.<sup>136</sup>

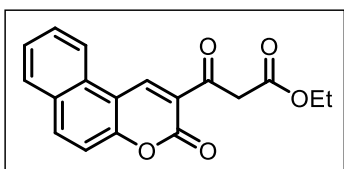
### 3-(7-(hidroxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (149a)



(LSPN920):<sup>136</sup> Ao término da reação formou-se um precipitado amarelo, que foi lavado e filtrado com etanol gelado. Obteve-se o produto desejado **139a** como um sólido de coloração amarela e rendimento de 42% (179,8

mg; 0,65 mmol). **PF:** 145-146°C (lit. 142-144°C).<sup>136</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 11,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 8$ Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 8$ Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,09 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 1,17 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 190,3; 168,2; 166,0; 159,8; 158,0; 149,2; 117,9; 115,3; 113,5; 111,1; 102,4; 60,9; 48,7; 14,5.

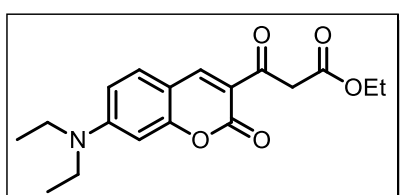
### 3-oxo-3-(3-oxo-3H-benzo[f]cromen-2-il)propanoato de etila (149b) (LSPN1063):<sup>188</sup>



Foi obtido um sólido amarelo, com 21% de rendimento (97,7 mg; 0,31 mmol) **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 12,75 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H), 8,07 (d,  $J = 9,0$  Hz; 1H), 7,94 (d,  $J = 8,4$  Hz; 1H), 7,76 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,68 – 7,58

(m, 1H), 7,48 (d,  $J = 9,1$  Hz; 1H), 6,76 (s, 1H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz; 2H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz; 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 173,7; 163,6; 157,9; 154,2; 138,7; 135,1; 130,3; 129,4; 129,2; 128,8; 126,5; 121,7; 118,1; 116,5; 113,0; 93,6; 60,7; 14,2.

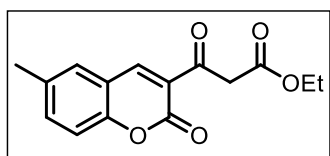
### 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (149c)



(LSPN921):<sup>136</sup> Ao término da reação houve a formação de um precipitado amarelo, que foi lavado e filtrado com etanol gelado. Obteve-se o produto de interesse como um sólido de coloração amarela e rendimento de 56%

(295 mg; 0,89 mmol). **PF:** 111-113°C (lit. 108-110°C).<sup>189</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 8,56 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,82 (dd,  $J = 9,1; 2,3$  Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,08 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,50 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4H), 1,18-1,13 (m, 9H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 189,8; 168,4; 160,5; 158,9; 153,8; 148,7; 133,2; 114,0; 110,9; 108,1; 96,3; 60,8; 48,8; 45,0; 14,5; 12,8.

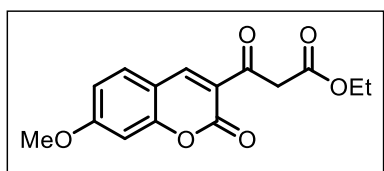
### 3-(6-metil)-2-oxo-2H-crome-3-il)-3-oxopropanoato de etila (149d) (LSPN922):<sup>190</sup> Ao



término do período reacional o bruto foi agregado à sílica gel, por evaporação à baixa pressão e purificada por coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 2:8 como fase móvel. Obteve-se o produto desejado

como um sólido de coloração palha e rendimento de 28% (118 mg; 0,43 mmol). **PF:** 126-130°C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,72 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5; 1,9 Hz; 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H), 4,05 (s, 3H), 2,39 (s, 5H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 190,7; 167,9; 153,4; 148,5; 136,5; 135,0; 130,9; 123,6; 118,3; 116,5; 61,0; 48,7; 20,7; 14,4. **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calculado para: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 275,0919; obtido: 275,0916.

### 3-(7-(metoxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (149e) (LSPN1074):



Ao término da reação formou-se um precipitado amarelo, que foi lavado e filtrado com etanol gelado. Obteve-se o produto desejado **139e** como um sólido de coloração verde claro e rendimento de 44% (197,7; 0,68 mg). **RMN**

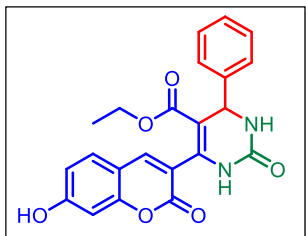
**<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,59 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz; 1H), 6,91 (td, *J* = 8,2; 2,3 Hz; 1H), 6,83 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calculado para: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 291,0869; obtido: 291,0864.

## 5.4.2. Síntese dos híbridos através RMC<sup>136</sup>

### Procedimento Geral:

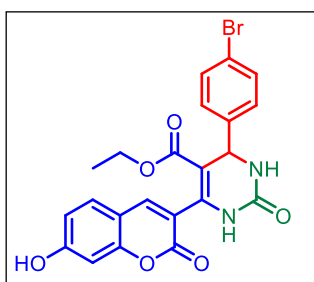
Em um tubo selado foram adicionados cumarina β-cetoéster de interesse (**149a-e**) (0,15 mmol), aldeído (0,25 mmol), ureia (**46**) (0,17 mmol; 10 mg), ácido clorídrico 36,5% (6,25 μL) e etanol (1,0 mL). O tubo foi colocado sob uma placa metálica a 75 °C com agitação constante por 24 h. No final da reação, o bruto da reação foi concentrado sob pressão reduzida e posteriormente purificado em uma coluna cromatográfica *flash*.<sup>136</sup>

**1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-il)-2-oxo-4-fenil-5-pirimidineacarboxilato de etila (150a) (LSPN903):**<sup>136</sup> A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel.



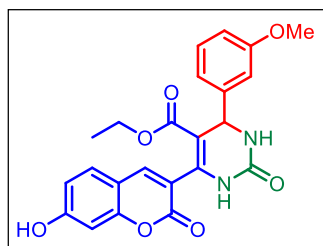
Foi obtido um sólido amarelo com 13% de rendimento (8 mg; 0,02 mmol). **PF:** 217-220°C (lit. 218-220°C).<sup>136</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 10,75 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,49 – 7,32 (m, 5H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,28 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 8 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 164,9; 162,2; 159,2; 155,7; 152,5; 144,5; 143,7; 142,4; 130,6; 129,0; 128,1; 127,1; 119,6; 114,0; 111,5; 102,5; 60,0; 54,6; 14,1.

**4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-il)-2-oxo-5-pirimidineacarboxilato de etila (150b) (LSPN904):**<sup>136</sup> A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. Foi obtido um sólido branco com 37% de rendimento (26,9 mg; 0,05 mmol).



**PF:** 128-131°C (lit.128-130°C).<sup>136</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 10,75 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 – 7,58 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,82 (dd, *J* = 4 Hz, 4Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,21 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3,82 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 0,85 (t, *J* = 6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 164,8; 162,2; 159,1; 155,7; 152,3; 143,9; 142,4; 131,9; 130,6; 129,3; 121,1; 119,3; 114,0; 111,4; 102,4; 60,0; 54,0; 14,0.

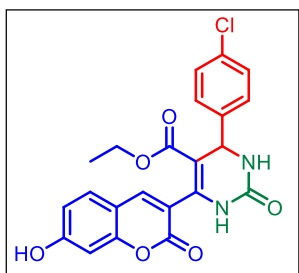
**1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-il)-4-(3-metoxifenil)-2-oxo-5-pirimidineacarboxilato de etila (150c) (LSPN905):**<sup>136</sup>



A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 42% de rendimento (27,4 mg; 0,06 mmol). **PF:** 247-253°C (lit. 245-

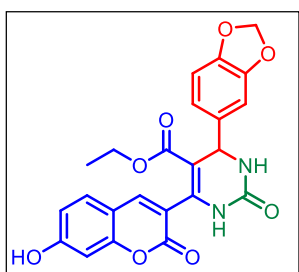
247°C).<sup>136</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 9,37 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 165,0; 162,9; 162,2; 159,9; 159,3; 155,7; 152,6; 145,9; 143,8; 142,3; 130,7; 130,1; 119,5; 119,2; 114,0; 133,3; 112,8; 111,5; 102,4; 60,0; 55,4; 54,4; 14,1.

**1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-1-benzopiran-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-oxo-5-pirimidinacarboxilato de etila (150d) (LSPN906):**<sup>136</sup> A purificação foi conduzida em



coluna cromatográfica sendo adotado como fase móvel um gradiente de AcOEt:Hexano (4:6) até 100% AcOEt. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 75% de rendimento (66,8 mg; 0,15 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 10,70 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 4H), 6,83 (dd, *J* = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

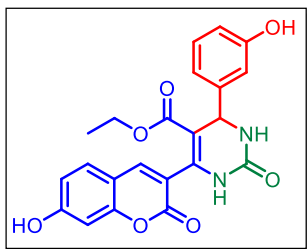
**4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-6-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-**



**tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila (150e) (LSPN923):**<sup>136</sup> A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 29% de rendimento (66,2 mg; 0,14 mmol). **RMN**

**<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 9,37 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,9 Hz; 1H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz; 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 8,5; 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,2 Hz; 1H), 6,00 (s, 2H), 5,14 (d, *J* = 3,3 Hz; 1H), 3,81 (q, *J* = 7,0 Hz; 2H), 0,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 164,9; 162,1; 159,2; 155,6; 152,4; 147,8; 147,0; 143,6; 142,1; 138,4; 130,6; 120,4; 119,5; 113,9; 111,0; 108,6; 107,4; 102,4; 101,4; 56,0; 54,2; 14,1.

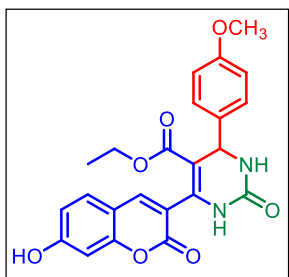
**1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirran-3-il)-4-(3-hidroxifenil)-2-**



**oxo-5-pirimidinacarboxilato de etila (150f) (LSPN926):** A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 47% de rendimento (106,8 mg; 0,25 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-**

**d<sub>6</sub>)** δ: 10,71 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 1,8 Hz; 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 – 7,82 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz; 1H), 6,90 – 6,81 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 2,2 Hz; 1H), 6,68 (ddd, *J* = 8,0; 2,4; 0,9 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 3,3 Hz; 1H), 3,83 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H), 0,87 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 164,9; 162,1; 159,0; 157,9; 155,7; 152,6; 145,9; 143,4; 142,2; 130,6; 129,9; 119,4; 117,5; 114,9; 114,0; 113,9; 111,4; 102,4; 59,9; 54,5; 14,1.

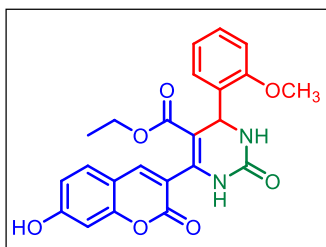
**1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirran-3-il)-4-(4-metoxifenil)-2-**



**oxo-5-pirimidinacarboxilato de etila (150g) (LSPN1067):**<sup>136</sup> A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 56% de rendimento (120,0 mg; 0,27 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-**

**d<sub>6</sub>)** δ: 9,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz; 2H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (dd, *J* = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,1 Hz; 1H), 5,18 (d, *J* = 3,3 Hz; 1H), 3,81 (q, *J* = 7,0 Hz; 2H), 3,75 (s, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H).

**1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirran-3-il)-4-(2-metoxifenil)-2-**

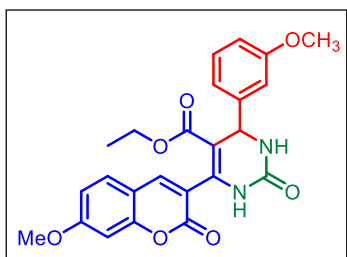


**oxo-5-pirimidinacarboxilato de etila (150h) (LSPN1068):** A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 48% de rendimento (41,8 mg; 0,30 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,**

**DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 9,33 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz; 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,0; 4,8

Hz; 2H), 7,28 (td,  $J = 8,2; 1,6$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 7,8$  Hz; 1H), 6,92 (dd,  $J = 11,5; 4,0$  Hz, 1H), 6,85 (dd,  $J = 8,5; 2,3$  Hz; 1H), 6,80 (d,  $J = 2,2$  Hz; 1H), 5,57 (d,  $J = 3,2$  Hz; 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 – 3,74 (m, 2H), 0,83 (t,  $J = 7,1$  Hz; 3H). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 164,8; 162,2; 160,1; 159,2; 157,1; 155,6; 152,6; 144,2; 142,2; 131,2; 130,5; 129,4; 127,8; 120,7; 119,7; 113,9; 111,5; 102,4; 100,8; 59,8; 55,8; 49,5; 14,1.

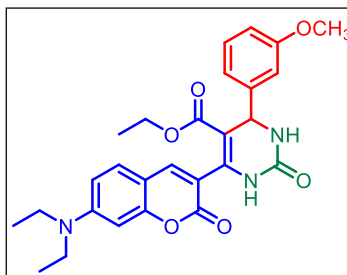
**1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-metoxi-2-oxo-2H-1-benzopirano-3-il)-4-(3-metoxifenil)-2-**



**oxo-5-pirimidinacarboxilato de etila (151a) (LSPN916):** A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 23% de rendimento. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 9,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,7$  Hz; 1H), 7,30 (t,  $J = 8,1$  Hz; 1H), 7,08 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 7,05 – 6,98 (m, 3H), 6,87 (dd,  $J = 8,2; 2,3$  Hz, 1H), 5,22 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (q,  $J = 7,1$  Hz; 2H), 3,76 (s, 3H), 0,86 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 164,8; 163,3; 159,8; 159,1; 155,6; 152,4; 145,8; 143,6;

142,0; 130,3; 130,1; 101,0; 60,0; 56,5; 55,4; 54,4; 14,1.

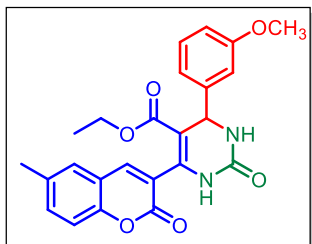
**1,2,3,4-tetrahidro-6-(7-dietilamino-2-oxo-2H-1-benzopirano-3-il)-4-(3-metoxifenil)-**



**2-oxo-5-pirimidinacarboxilato de etila (151b) (LSPN924):** A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 50% de rendimento (121,1 mg; 0,24

mmol). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 9,40 (s, 1H), 7,91 (dd,  $J = 3,1; 2,0$  Hz; 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,34 (t,  $J = 8,1$  Hz; 1H), 7,08 (d,  $J = 7,2$  Hz; 2H), 6,91 (ddd,  $J = 8,1; 2,3; 1,1$  Hz; 1H), 6,78 (dd,  $J = 8,9; 2,4$  Hz; 1H), 6,63 (d,  $J = 2,3$  Hz; 1H), 5,24 (d,  $J = 3,4$  Hz; 1H), 3,93 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (q,  $J = 6,9$  Hz; 4H), 1,19 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 0,95 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 165,1; 159,8; 159,7; 156,6; 152,7; 151,3; 146,0; 144,3; 142,5; 130,2; 130,0; 119,2; 116,2; 113,2; 112,8; 109,5; 107,7; 96,7; 59,8; 55,4; 54,3; 44,5; 14,2; 12,8.

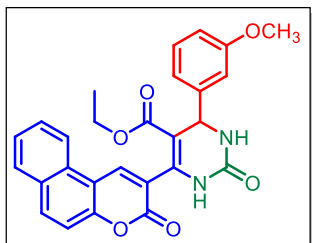
**1,2,3,4-tetrahidro-6-(6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirran-3-il)-4-(3-metoxifenil)-2-oxo-**



**5-pirimidinacarboxilato de etila (151c) (LSPN925):** A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 40% de rendimento (50,9 mg; 0,11 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-**

**d<sub>6</sub>)** δ: 9,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz; 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz; 1H), 7,30 (t, *J* = 8,1 Hz; 1H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Hz; 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,6; 2,0 Hz; 1H), 5,23 (d, *J* = 3,3 Hz; 1H), 3,83 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H), 3,77 (s, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 164,8; 159,4; 152,0; 145,8; 143,4; 141,6; 134,1; 130,1; 128,8; 124,2; 119,2; 118,8; 116,4; 113,4; 112,7; 60,0; 55,5; 54,4; 20,8; 14,1. **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 435,1556; obtido: 435,1551.

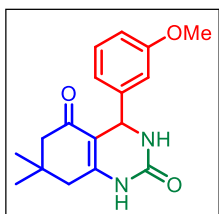
**4-(3-metoxifenil)-2-oxo-6-(3-oxo-3H-benzo[*f*]cromen-2-il)-1,2,3,4-**



**tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila (151d) (LSPN915):** A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 17% de rendimento (22,2 mg; 0,04 mmol). **RMN**

**<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 9,51 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,5 Hz; 1H), 8,26 (d, *J* = 9,1 Hz; 1H), 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz; 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,6 Hz; 1H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz; 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz; 2H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 3,2 Hz; 1H), 3,85 – 3,76 (m, 5H), 0,81 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H).

**4,6,7,8-tetrahidro-4-(3-metoxifenil)-7,7-dimetil-2,5(1H,3H)-quinazolinadiona (153)**

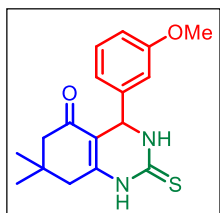


**(LSPN1061):**<sup>191</sup> O produto foi purificado por recristalização simples em etanol. Foi obtido um sólido de cor branco com 48% de rendimento (72,0 mg; 0,23 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 9,48 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84 – 6,73 (m, 3H), 5,13 (d, *J* =

1,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,42 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 2,24 (dd,  $J = 27,2; 16,7$  Hz, 2H), 2,05 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 193,4; 159,6; 153,0; 152,4; 146,5; 129,9; 118,8; 112,8; 112,5; 107,7; 55,4; 52,2; 50,3; 39,6; 32,7; 29,3; 27,3.

### 2,3,4,6,7,8-hexahidro-4-(3-metoxifenil)-7,7-dimetil-2-tioxo-5(1H)-quinazolinona

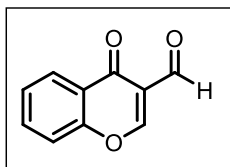
**(154) (LSPN1161)**:<sup>191</sup> O produto foi purificado por recristalização simples em etanol. Foi



obtido um sólido de cor branco com 43% de rendimento (64 mg; 0,20 mmol). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 10,57 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,25 (dd,  $J = 10,4, 5,4$  Hz, 1H), 6,85 – 6,76 (m, 3H), 5,15 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,41 (q,  $J = 17,6$  Hz, 2H), 2,24 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 2,08 (d,  $J = 16,1$  Hz; 1H), 1,03 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

### Síntese da 3-formilcromona (**158**):<sup>192</sup>

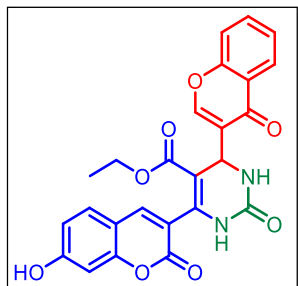
Em um balão de fundo redondo bitubulado sob atmosfera de nitrogênio, foi preparada a 0 °C, uma solução de 2'-hidroxiacetofenona (**157**) (2 mmol; 241,2  $\mu\text{L}$ ) com DMF anidro (3 mL). Posteriormente o oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) (224,3  $\mu\text{L}$ ; 1,2 eq.) foi adicionado ao sistema reacional gota a gota. Em seguida, a mistura reacional permaneceu por agitação constante por 24 h a temperatura ambiente. Ao término deste



período foi adicionada  $\text{H}_2\text{O}$  destilada (15 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl (3 x 5 mL), secas com sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida. O produto foi cristalizado com auxílio de EtOH, sendo obtido um sólido branco com 74% de rendimento (257,1 mg; 1,44 mmol). **PF**: 154-156°C (lit. 152-153°C).<sup>193</sup> **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 10,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (dd,  $J = 7,9; 1,6$  Hz, 1H), 7,76 (ddd,  $J = 8,6; 7,2; 1,7$  Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 3H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 188,7; 176,0; 160,6; 156,2; 134,7; 126,7; 126,2; 125,3; 120,3; 118,6.

**(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-(3-cromona)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (149) (LSPN1062):**

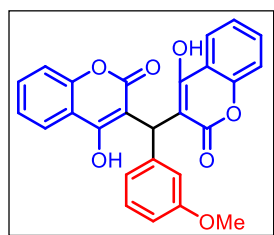
Em um tubo selado foram adicionados o  $\beta$ -cetoéster previamente sintetizado (**149a**)



(0,20 mmol; 55,2 mg), 3-formilcromona (**158**) (0,33 mmol; 57,4 mg), ureia (**46**) (0,23 mmol; 13,8 mg), ácido clorídrico 36,5% (8,33  $\mu$ L) e etanol (1,3 mL). O tubo foi inserido em uma chapa metálica aquecida à 75 °C durante 24 h. O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com o emprego de acetato de etila : hexano 6:4 como eluente, obtendo-se um sólido de cor

marrom com 38% de rendimento (35,6 mg; 0,07 mmol). **PF:** 255-259°C. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 10,73 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,5 Hz; 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (ddd,  $J = 8,7$ ; 7,3; 1,6 Hz; 1H), 7,69 (d,  $J = 8,3$  Hz; 1H), 7,61 (d,  $J = 8,5$  Hz; 1H), 7,53 (dd,  $J = 14,1$ ; 6,0 Hz; 2H), 6,85 (dd,  $J = 8,5$ ; 2,3 Hz; 1H), 6,80 (d,  $J = 2,1$  Hz; 1H), 5,41 (d,  $J = 3,3$  Hz; 2H), 3,89 – 3,81 (m, 2H), 0,86 (t,  $J = 7,1$  Hz; 3H). **RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 176,1; 164,5; 162,3; 156,3; 155,6; 155,1; 152,4; 145,2; 142,6; 134,9; 130,7; 126,2; 125,5; 124,4; 124,0; 119,3; 119,0; 114,1; 111,4; 102,5; 98,5; 60,0; 14,1. **HRMS (ESI $^+$ ):**  $m/z$  calculado para:  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8$  [(M+H) $^+$ ]: 475,1141; obtido: 475,1152.

**3,3'-[(3-metoxifenil)metileno]bis[4-hidroxi-2H-1-benzopirran-2-ona] (162a) (LSPN1064):**<sup>194</sup> O produto foi purificado por recristalização simples em etanol. Foi

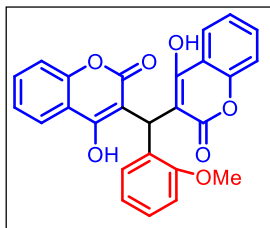


obtido um sólido branco com 48% de rendimento (53,2 mg; 0,11 mmol). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 7,89 (dd,  $J = 7,9$ ; 1,5 Hz, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 4H), 7,14 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,76 – 6,71 (m, 2H), 6,31 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H).

**RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 166,3; 165,2; 159,6; 152,7; 142,7; 132,2; 129,4; 124,4; 124,0; 119,7; 118,6; 116,3; 113,7; 110,4; 104,4; 55,3; 36,4.

**3,3'-[(2-metoxifenil)metileno]bis[4-hidroxi-2H-1-benzopirano-2-ona] (162b)**

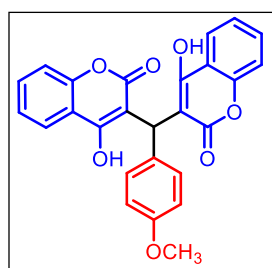
(LSPN1071):<sup>194</sup> A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura



de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 61% de rendimento (74,9 mg; 0,16 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 7,88 (dd, *J* = 7,8; 1,5 Hz, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,31– 7,25 (m, 5H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,60 (s,

3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 167,6; 164,6; 157,7; 152,8; 131,4; 130,9; 129,4; 126,8; 124,4; 123,8; 120,6; 119,8; 115,8; 111,4; 104,2; 55,9; 33,2.

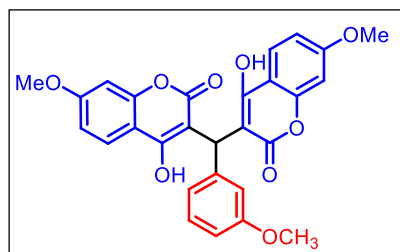
**3,3'-[(4-metoxifenil)metileno]bis[4-hidroxi-2H-1-benzopirano-2-ona] (162c)**



(LSPN1070):<sup>194</sup> A purificação foi conduzida por recristalização simples em etanol. O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 67% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 7,89 (dd, *J* = 7,9; 1,4 Hz, 2H), 7,59 (ddd, *J* = 8,6; 7,4; 1,6 Hz, 2H), 7,42 – 7,26 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,8

Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,92 (sl, 2H), 3,70 (s, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 165,3; 165,2; 157,8; 152,6; 132,5; 131,5; 128,2; 124,3; 118,1; 116,5; 114,0; 104,9; 55,4; 35,7.

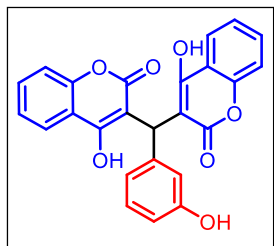
**3,3'-((3-metoxifenil)metileno)bis(4-hidroxi-7-metoxi-2H-cromeno-2-ona) (162d)**



(LSPN1072): A purificação foi conduzida por recristalização simples em etanol. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 40% de rendimento (50 mg; 0,09 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95

(d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 10,3; 8,8; 1,6 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,64 (s, 3H). **RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 166,2; 165,7; 162,9; 159,7; 154,4; 142,6; 129,5; 125,5; 119,6; 113,6; 112,3; 111,3; 110,6; 102,3; 100,5; 56,3; 55,3; 36,0. **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calculado para: C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>O<sub>9</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 503,1342; obtido: 503,1334.

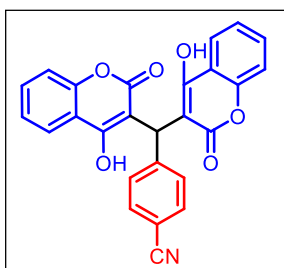
### 3,3'-[(3-hidroxifenil)metileno]bis[4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona] (162e)



(LSPN1111):<sup>194</sup> A purificação foi conduzida em coluna cromatográfica com a mistura de acetato de etila/hexano 8:2 como fase móvel. O produto foi obtido na forma de um sólido rosa com 71% de rendimento (76,8 mg; 0,11 mmol). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 8,92 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,8; 1,5 Hz, 2H),

7,55 – 7,47 (m, 3H), 7,24 (dd, *J* = 14,6; 7,6 Hz, 5H), 6,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 7,9; 2,2 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H). **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 429,0974; obtido: 429,0961.

### 3,3'-[(4-cianofenil)metileno]bis[4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona] (162f)



(LSPN1112):<sup>194</sup> A purificação foi conduzida por recristalização simples em etanol. O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 40% de rendimento (43,7 mg; 0,09 mmol). **FT-IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2922, 2613, 1651, 1604, 1566, 1348, 1309, 1097, 763. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: 7,86 (dd, *J* = 7,9; 1,5 Hz;

2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (ddd, *J* = 8,7; 7,3; 1,6 Hz, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 6H), 6,99 (sl, 2H), 6,35 (s, 1H).

## 5.5. Ensaios enzimáticos

### 5.5.1. SARS-CoV-2:

#### 5.5.1.1. PLpro:<sup>195</sup>

Os ensaios enzimáticos de inibição foram conduzidos com base em um ensaio de atividade previamente padronizado pelo grupo do Prof. Dr. Rafael Guido (IFSC/USP). A atividade enzimática da protease PLpro foi medida utilizando-se um substrato peptídico específico para o sistema de ensaios FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*). Esse método possibilitou uma análise precisa de interações moleculares em escala nanométrica, sendo ideal para estudos de atividade proteolítica em tempo real.

Para os ensaios de inibição, uma concentração final de 20  $\mu\text{M}$  do substrato FRET-peptide Abz-TLKGG APIKEDDPS-EDDnp, 70 nM da enzima PLpro, e os potenciais inibidores em concentrações variando entre 10 e 200  $\mu\text{M}$ . A reação foi realizada em tampão de reação (50 mM HEPES pH 7,5, 5 mM DTT, 0,01% Triton). Cada ensaio foi executado em microplacas ELISA de fundo chato, brancas ou pretas, com volumes de reação de 100  $\mu\text{L}$  para placas de 96 poços ou 50  $\mu\text{L}$  para placas de 384 poços, em duas etapas. Na primeira etapa, incubamos metade do volume de reação contendo a concentração final de cada potencial inibidor (diluído em DMSO, limitado a 1% do volume total de reação) e a concentração final da proteína a 37 °C por 30 minutos. Após a incubação, adicionamos a outra metade do volume de reação contendo o substrato na concentração final. Ambas as etapas foram realizadas em tampão de reação, e a atividade enzimática foi imediatamente medida pela emissão de fluorescência em leitor de microplacas SpectraMax Gemini EM ( $\lambda$  excitação/emissão de 320/420 nm), com leituras a cada 30 s durante 30 minutos. Para identificar possíveis compostos inibidores da atividade proteolítica, foram subtraídas de todas as reações a média de leitura do controle branco e utilizamos a média do controle positivo como 100% de atividade. Os valores das outras reações foram expressos como atividade relativa em relação ao controle. Subtraindo a atividade relativa de 100, foram obtidos a porcentagem de inibição para cada composto. Esses ensaios foram realizados em duplicata e o erro associado foi calculado.

Para compostos com inibição satisfatória e que não apresentaram emissão ou inibição de fluorescência do ensaio, foram determinadas a concentração média de inibição e curva de dose-resposta ( $\text{IC}_{50}$ ). Para as medidas de  $\text{IC}_{50}$ , os ensaios de inibição foram realizados nas mesmas condições de concentração de proteína, substrato e tampão descritas para o ensaio de atividade, também em duas etapas, com incubação da proteína com o ligante seguida de adição do substrato e leitura da fluorescência. Os inibidores pré-selecionados foram diluídos de forma seriada com razão  $\frac{1}{2}$ , partindo de aproximadamente 4 vezes a concentração testada anteriormente. A diluição do composto foi feita em DMSO, incluindo controles de reação com o mesmo volume de DMSO sem inibidor e controles de fluorescência basal com a maior concentração de ligante sem proteína. As leituras de fluorescência foram realizadas em

microplacas ELISA de fundo chato, brancas ou pretas, com o mesmo volume de reação descrito anteriormente, em leitor SpectraMax Gemini EM nas mesmas condições de  $\lambda$  excitação/emissão, a cada 30 s por 30 minutos a 37 °C. Todos os ensaios foram realizados em triplicata, derivando as velocidades iniciais da inclinação da fase linear de cada reação, descontando a fluorescência média das reações brancas e utilizando os controles de DMSO como atividade total. O gráfico de inibição e o valor de IC<sub>50</sub> foram obtidos aplicando o modelo de inibição de dose-resposta com curva variável (4 parâmetros), ajuste não-linear e função de Hill 1, usando o software GraphPad Prism 8.4.3.

#### **5.5.1.2. Mpro:<sup>195</sup>**

Foram realizados seguindo o mesmo protocolo em duas etapas e utilizando um substrato peptídico específico para Mpro do tipo FRET, conforme reportado para a PLpro.

Apenas as condições específicas para a enzima Mpro foram alteradas. Sendo assim, uma concentração final de 20  $\mu$ M do substrato FRET DABCYL-KTSAVLQ ↓ SGFRKM-E (EDANS) -NH<sub>2</sub> (Creative Biolabs), 0,015  $\mu$ M da proteína Mpro, e os potenciais inibidores em concentrações variando de 10 a 200  $\mu$ M. A reação foi conduzida em tampão de reação (20 mM Tris pH 7,3, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0,01% Triton X-100) e incubada com cada potencial inibidor a 37 °C por 10 minutos. Após a incubação, o substrato foi adicionado, e a atividade enzimática foi medida pela fluorescência em leitor de microplacas SpectraMax Gemini EM ( $\lambda$  excitação /  $\lambda$  emissão de 360/460 nm) a cada 30 s, durante 30 minutos. Todos os compostos que mostraram inibição superior a 60%, em relação à atividade da enzima nativa foram submetidos a ensaios de IC<sub>50</sub>.

Para a determinação dos valores IC<sub>50</sub>, foi adotado o mesmo protocolo descrito anteriormente para a PLpro, contudo adaptado para as condições específicas de Mpro. Diferentes amostras de reação foram pré-incubadas com concentrações variadas dos inibidores pré-selecionados (série 1/2, partindo de 4x da concentração testada em ponto único) a 37 °C por 10 minutos. Os inibidores foram diluídos em DMSO,

e reações controle, contendo o mesmo volume de DMSO na ausência do inibidor, foram realizadas na presença da proteína. Os cálculos foram realizados conforme descrito para a PLpro. Todos os ensaios foram realizados em triplicata, e as velocidades iniciais foram derivadas da inclinação da fase linear de cada reação.

## **5.5.2. ZIKV**

### **5.5.2.1. NS2B-NS3Pro**

Para a avaliação do potencial inibitório dos compostos, 5  $\mu$ L de enzima foi adicionado a 84  $\mu$ L de tampão de reação (Tris 20 mM, pH 8,5; Triton X 100 0,01 % e 10% de glicerol) para concentração final de 8 nM. 1  $\mu$ L de cada composto diluídos previamente a 20 mM em 100% de DMSO foi adicionado à mistura para concentração final de 200  $\mu$ M, seguido de um período de 30 minutos de incubação á 8 °C. Após esse período, 10  $\mu$ L de substrato (Bz-nKRR-AMC) ( $\lambda$  excitação = 380 nm,  $\lambda$  emissão = 460 nm) a 300  $\mu$ M foi adicionado para o início da reação.

Para a determinação dos valores de IC<sub>50</sub> dos compostos que exibiram atividade inibitória significativa no ensaio anterior, foram realizados ensaios de concentração-resposta para cada um, a partir de diluições seriadas.

Para isso, a enzima foi diluída em tampão de reação (Tris 20 mM, pH 8,5; Triton X 100 0,01 % e 10% de Glicerol) para a concentração final de 8 nM, seguido da adição de 1  $\mu$ L de uma diluição seriada de 10 pontos de composto iniciando a 20 mM em 100% de DMSO. A mistura foi incubada por 30 minutos a 8 °C, tempo necessário para que a interação enzima-composto acontecesse. Após esse período, 10  $\mu$ L de substrato (Bz-nKRR-AMC) ( $\lambda$  excitação = 380 nm,  $\lambda$  emissão = 460 nm) a 300  $\mu$ M foi adicionado para iniciar a reação.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Valle, D., Nacif Pimenta, D. & Aguiar, R. Zika, dengue e chikungunya: desafios e questões. *Epidemiol. Serv. Saúde* **25**, 1–2 (2016).
2. Lu, H., Stratton, C. W. & Tang, Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* **92**, 401–402 (2020).
3. Mermer, A., Keles, T. & Sirin, Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. *Bioorg. Chem.* **114**, 105076 (2021).
4. Lu, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* **395**, 565–574 (2020).
5. Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus. <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus> (2020). Acesso realizado em: 12/03/2025.
6. Key milestones in the spread of the coronavirus pandemic. <https://www.weforum.org/stories/2020/04/coronavirus-spread-covid19-pandemic-timeline-milestones/> (2020). Acesso realizado em: 12/03/2025.
7. Brown, N. J. & Vaughan, D. E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation* **97**, 1411–1420 (1998).
8. Yang, Y. *et al.* Progress in Research on Inhibitors Targeting SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro). *ACS Omega* **9**, 34196–34219 (2024).
9. Hathout, R. M. & Kassem, D. H. Positively Charged Electrochemical Spun Chitosan Nanofibers Can Protect Health Care Providers From COVID-19 Infection: An Opinion. *Front Bioeng Biotechnol* **8**, (2020).
10. Edwards, A. M., Baric, R. S., Saphire, E. O. & Ulmer, J. B. Stopping pandemics before they start: Lessons learned from SARS-CoV-2. *Sci.* (1979) **375**, 1133–1139 (2022).

11. Chatterjee, S., Bhattacharya, M., Nag, S., Dhama, K. & Chakraborty, C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses* **15**, 167 (2023).
12. World Health Organization Data. <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?m49=001&n=o> (2025). Acesso realizado em: 12/03/2025.
13. Desigualdade no Acesso a Vacinas Contra a Covid-19. <https://www.oxfam.org.br/justica-social-e-economica/desigualdade-no-acesso-a-vacinas/>. Acesso realizado em: 12/03/2025.
14. Por que a vacina do Butantan foi suspensa? <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-com-ciencia/noticias/2024/outubro/por-que-a-vacina-do-butantan-foi-suspensa> (2024). Acesso realizado em: 12/03/2025.
15. Vitiello, A., Sabbatucci, M., Ponzio, A., Salzano, A. & Zovi, A. A Short Update on the Use of Monoclonal Antibodies in COVID-19. *AAPS J* **26**, 30 (2024).
16. Katzung, B. G. & Trevor, A. J. *Farmacologia Básica e Clínica*. (Rio de Janeiro, 2017).
17. Del Prete, S. & Pagano, M. Enzyme Inhibitors as Multifaceted Tools in Medicine and Agriculture. *Molecules* **29**, 4314 (2024).
18. Zagórska, A., Czopek, A., Fryc, M. & Jończyk, J. Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) as Anti-Coronavirus Agents. *Biomolecules* **14**, 797 (2024).
19. Atatreh, N., Mahgoub, R. E. & Ghattas, M. A. Exploring covalent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: from peptidomimetics to novel scaffolds. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **40**, (2025).
20. Zhang, L. *et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science* (1979) **368**, 409–412 (2020).

21. Diogo, M. A., Cabral, A. G. T. & de Oliveira, R. B. Advances in the Search for SARS-CoV-2 Mpro and PLpro Inhibitors. *Pathogens* **13**, 825 (2024).
22. Tan, H., Hu, Y., Jadhav, P., Tan, B. & Wang, J. Progress and Challenges in Targeting the SARS-CoV-2 Papain-like Protease. *J. Med. Chem.* **65**, 7561–7580 (2022).
23. E. F. Flores. *Virologia Veterinária*. (Santa Maria, 2007).
24. Dai, W. *et al.* Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science (1979)* **368**, 1331–1335 (2020).
25. Bethany Halford. How Pfizer scientists transformed an old drug lead into a COVID-19 antiviral. *Chem. Eng. News* **100**, (2022).
26. Allerton, C. M. N. *et al.* A Second-Generation Oral SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitor Clinical Candidate for the Treatment of COVID-19. *J. Med. Chem.* **67**, 13550–13571 (2024).
27. Bethany Halford. Pfizer readies its next-generation COVID-19 antiviral. *Chem. Eng. News* **103**, 31–33 (2025).
28. Braga, T., dos Santos, J., de Castro, P. & Amarante, G. Avanços recentes na síntese do remdesivir, molnupiravir (EIDD-2801) e tenofovir: moléculas promissoras no tratamento da Covid-19. *Quim. Nova* **45**, 53–73 (2021).
29. Eastman, R. T. *et al.* Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent. Sci.* **6**, 672–683 (2020).
30. Xue, F. *et al.* Improvement of the C-glycosylation Step for the Synthesis of Remdesivir. *Org. Process. Res. Dev.* **24**, 1772–1777 (2020).
31. Von Keutz, T., Williams, J. D. & Kappe, C. O. Continuous Flow C-Glycosylation via Metal–Halogen Exchange: Process Understanding and Improvements toward Efficient Manufacturing of Remdesivir. *Org. Process. Res. Dev.* **24**, 2362–2368 (2020).

32. Obradors, C. *et al.* Direct and Catalytic C-Glycosylation of Arenes: Expeditious Synthesis of the Remdesivir Nucleoside. *Angew. Chem. Int. Ed.* **61**, (2022).
33. Buzzetti, L., Crisenza, G. E. M. & Melchiorre, P. Mechanistic Studies in Photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **131**, 3768–3786 (2019).
34. Buglioni, L., Raymenants, F., Slattery, A., Zondag, S. D. A. & Noël, T. Technological Innovations in Photochemistry for Organic Synthesis: Flow Chemistry, High-Throughput Experimentation, Scale-up, and Photoelectrochemistry. *Chem. Ver.* **122**, 2752–2906 (2022).
35. Yoon, T. P., Ischay, M. A. & Du, J. Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. *Nat. Chem.* **2**, 527–532 (2010).
36. König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979–1981 (2017).
37. Marzo, L., Pagire, S. K., Reiser, O. & König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**, 10034–10072 (2018).
38. Ogbu, I. M., Kurtay, G., Robert, F. & Landais, Y. Oxamic acids: useful precursors of carbamoyl radicals. *Chem. Commun.* **58**, 7593–7607 (2022).
39. M. Correia, J. T. *et al.* Photoinduced deaminative strategies: Katritzky salts as alkyl radical precursors. *Chem. Commun.* **56**, 503–514 (2020).
40. Budnikov, A. S., Krylov, I. B., Lastovko, A. V., Yu, B. & Terent'ev, A. O. N-Alkoxyphthalimides as Versatile Alkoxy Radical Precursors in Modern Organic Synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **11**, (2022).
41. Wang, P.-Z., Chen, J.-R. & Xiao, W.-J. Hantzsch esters: an emerging versatile class of reagents in photoredox catalyzed organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **17**, 6936–6951 (2019).

42. Suresh Yedase, G., Venugopal, S., P., A. & Reddy Yatham, V. Catalyst-free Hantzsch Ester-mediated Organic Transformations Driven by Visible light. *Asian J. Org. Chem.* **11**, (2022).
43. He, X.-K. *et al.* BI-OAc-Accelerated C3-H Alkylation of Quinoxalin-2(1*H*)-ones under Visible-Light Irradiation. *Org. Lett.* **22**, 5984–5989 (2020).
44. Kim, I., Park, S. & Hong, S. Functionalization of Pyridinium Derivatives with 1,4-Dihydropyridines Enabled by Photoinduced Charge Transfer. *Org. Lett.* **22**, 8730–8734 (2020).
45. Bieszczad, B., Perego, L. A. & Melchiorre, P. Photochemical C-H Hydroxyalkylation of Quinolines and Isoquinolines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**, 16878–16883 (2019).
46. Dong, J. *et al.* Visible-light-mediated minisci C-H alkylation of heteroarenes with 4-alkyl-1,4-dihydropyridines using O<sub>2</sub> as an oxidant. *Green Chem.* **22**, 5599–5604 (2020).
47. Chen, X., Luo, X., Wang, K., Liang, F. & Wang, P. Late-Stage Alkylation of N-Containing Heteroarenes Enabled by Homolysis of Alkyl-1,4-dihydropyridines under Blue LED Irradiation. *Synlett* **32**, 733–737 (2021).
48. Draffan, A. G. *et al.* Derivatives of imidazotriazine and pyrrolotriazine C-nucleosides as potential new anti-HCV agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24**, 4984–4988 (2014).
49. Temburnikar, K. & Seley-Radtke, K. L. Recent advances in synthetic approaches for medicinal chemistry of C-nucleosides. *Beilstein J. Org. Chem.* **14**, 772–785 (2018).
50. Milisavljevic, N. *et al.* Antiviral Activity of 7-Substituted 7-Deazapurine Ribonucleosides, Monophosphate Prodrugs, and Triphosphates against Emerging RNA Viruses. *ACS Infect. Dis.* **7**, 471–478 (2021).
51. Li, Q., Groaz, E., Persoons, L., Daelemans, D. & Herdewijn, P. Synthesis and Antitumor Activity of C-7-Alkynylated and Arylated

- Pyrrolotriazine C-Ribonucleosides. *ACS Med. Chem. Lett.* **11**, 1605–1610 (2020).
52. Li, Q., Groaz, E., Rocha-Pereira, J., Neyts, J. & Herdewijn, P. Antinorovirus activity of C7-modified 4-amino-pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine C-nucleosides. *Eur. J. Med. Chem.* **195**, 112198 (2020).
  53. Koszytkowska-Stawińska, M. & Buchowicz, W. Multicomponent reactions in nucleoside chemistry. *Beilstein J. Org. Chem.* **10**, 1706–1732 (2014).
  54. Khan, Md. M., Yousuf, R., Khan, S. & Shafiullah, S. Recent advances in multicomponent reactions involving carbohydrates. *RSC Adv.* **5**, 57883–57905 (2015).
  55. Messire, G., Caillet, E. & Berteina-Raboin, S. Green Catalysts and/or Green Solvents for Sustainable Multi-Component Reactions. *Catalysts* **14**, 593 (2024).
  56. de Lima, H., das Neves, G., Gonçalves, I., Merlo, A. & Eifler-Lima, V. Multicomponent Reactions in the Last 30 Years: How are we Today? *J. Braz. Chem. Soc.* **35**, e20240075–e20240075 (2024).
  57. Patel, P. *et al.* Efficiency and Diversity in Chemical Synthesis: Exploring One-Pot Multicomponent Reactions. *Russ. J. Org. Chem.* **60**, 1752–1760 (2024).
  58. P Biginelli & P Gazz. Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1*H*)-ones. *Gazz. Chim. Ital* **23**, 360 (1893).
  59. Heravi, M. M. & Zadsirjan, V. Recent Advances in Biginelli-type Reactions. *Curr. Org Chem.* **24**, 1331–1366 (2020).
  60. Heravi, M. M. & Zadsirjan, V. Recent Advances in Biginelli-type Reactions. *Curr. Org. Chem.* **24**, 1331–1366 (2020).
  61. Fitzpatrick, D. E., Battilocchio, C. & Ley, S. V. Enabling Technologies for the Future of Chemical Synthesis. *ACS Cent. Sci.* **2**, 131–138 (2016).

62. Silva, G. C. O. *et al.* The Biginelli reaction under batch and continuous flow conditions: catalysis, mechanism and antitumoral activity. *RSC Adv.* **5**, 48506–48515 (2015).
63. Mohamadpour, F. Carbazole-based photocatalyst (4CzIPN) for novel donor–acceptor (D–A) fluorophore-catalyzed visible-light-induced photosynthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones *via* a proton-coupled electron transfer (PCET) process. *RSC Adv.* **13**, 2514–2522 (2023).
64. Koumpoura, C. L. *et al.* Unprecedented linear products by a mechanochemically activated Biginelli reaction using lawsone. *RSC Mechanochem.* **1**, 167–175 (2024).
65. Krauskopf, F., Truong, K.-N., Rissanen, K. & Bolm, C. 2,3-Dihydro-1,2,6-thiadiazine 1-Oxides by Biginelli-Type Reactions with Sulfonimidamides under Mechanochemical Conditions. *Org. Lett.* **23**, 2699–2703 (2021).
66. Sahoo, P. K., Bose, A. & Mal, P. Solvent-Free Ball-Milling Biginelli Reaction by Subcomponent Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6994–6998 (2015).
67. Malik, A. A., Dangroo, N. A. & Ara, T. Microwave-Assisted Tandem Kornblum Oxidation and Biginelli Reaction for the Synthesis of Dihydropyrimidones. *ChemistrySelect* **5**, 12965–12970 (2020).
68. Heravi, M. M., Ghavidel, M. & Heidari, B. Microwave-Assisted Biginelli Reaction: An Old Reaction, a New Perspective. *Curr. Org. Synth.* **32**, 569–600 (2016).
69. Machado, I. V., dos Santos, J. R. N., Januario, M. A. P. & Corrêa, A. G. Greener organic synthetic methods: Sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions. *Ultrason. Sonochem.* **78**, 105704 (2021).
70. Costanzo, P., Nardi, M. & Oliverio, M. Similarity and Competition between Biginelli and Hantzsch Reactions: an Opportunity for Modern Medicinal Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3954–3964 (2020).

71. Kolluru, A., Sivalanka, S., Phadke, S. & Renganathan, G. Monastrol: Unveiling the Mechanisms, Efficacy, and Therapeutic Potential – A Comprehensive Review. *J. of Student Research* **12**, (2023).
72. Nikam, D. & Jain, A. Advances in the discovery of DHPMs as Eg5 inhibitors for the management of breast cancer and glioblastoma: A review. *Results Chem* **5**, 100718 (2023).
73. Marinescu, M. Biginelli Reaction Mediated Synthesis of Antimicrobial Pyrimidine Derivatives and Their Therapeutic Properties. *Molecules* **26**, 6022 (2021).
74. Sánchez-Sancho, F. *et al.* Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin(thio)one Containing Scaffold: Biginelli-like Reactions. *Pharm.* **15**, 948 (2022).
75. Dwivedi, N., Mishra, R. & Tripathi, R. Tetrabutylammonium Hydrogensulphate Catalyzed Efficient Synthesis of Glycosyl(aryl) Dihydropyrimidinones. *Lett. Org. Chem.* **2**, 450–457 (2005).
76. Sharma, G. V. M., Reddy, K. L., Lakshmi, P. S. & Krishna, P. R. Stereoselective synthesis of new dihydropyrimidinone glycoconjugates. *J. Heterocycl. Chem.* **42**, 1387–1391 (2005).
77. Dondoni, A., Massi, A., Sabbatini, S. & Bertolasi, V. Three-Component Biginelli Cyclocondensation Reaction Using C-Glycosylated Substrates. Preparation of a Collection of Dihydropyrimidinone Glycoconjugates and the Synthesis of C-Glycosylated Monastrol Analogues. *J. Org. Chem.* **67**, 6979–6994 (2002).
78. Janković, N. *et al.* A new class of half-sandwich ruthenium complexes containing Biginelli hybrids: anticancer and anti-SARS-CoV-2 activities. *Chem. Biol. Interact.* **363**, 110025 (2022).
79. Mammeri, S., Kerkour, R., Chafai, N., Harkat, H. & Chafaa, S. Synthesis, Characterization, DFT Analysis, Pharmacokinetics, and Inhibition of Mpro and RdRp of SARS-CoV-2 by Two Dihydropyrimidines Derivatives. *J. Mol. Struct.* **1324**, 140797 (2025).

80. Saeed, A. *et al.* Dihydropyrimidine-2-thione derivatives as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: synthesis, SAR and in vitro profiling. *RSC Adv.* **15**, 6424–6440 (2025).
81. Kumarasamy, D. *et al.* Synthesis and in vitro antiviral evaluation of 4-substituted 3,4-dihydropyrimidinones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**, 139–142 (2017).
82. Zabihollahi, R. *et al.* Inhibitory effect and structure–activity relationship of some Biginelli-type pyrimidines against HSV-1. *Med. Chem. Res.* **22**, 1270–1276 (2013).
83. Zabihollahi, R. *et al.* Evaluation of the in vitro antiretroviral potential of some Biginelli-type pyrimidines. *Acta Virol.* **56**, 11–18 (2012).
84. Senapathi, J., Bommakanti, A., Kusuma, V., Vangara, S. & Kondapi, A. K. Design, Synthesis, and Antiviral activity of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine derivatives acting as novel entry inhibitors to target at “Phe43 cavity” of HIV-1 gp120. *Bioorg. Med. Chem.* **52**, 116526 (2021).
85. Sampath Kumar, H. M., Herrmann, L. & Tsogoeva, S. B. Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **30**, 127514 (2020).
86. Claudio Viegas-Junior, Eliezer J. Barreiro & Carlos Alberto Manssour Fraga. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Curr. Med. Chem.* **14**, 1829–1852 (2007).
87. dos Santos, J. L., Antonio, L., de Melo, T. R. F. & Man, C. New Antitubercular Drugs Designed by Molecular Modification. in *Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance* 169–186 (InTech, 2012). doi:<http://hdl.handle.net/11449/245703>.
88. Liman, W. *et al.* Hybrid Molecules as Potential Drugs for the Treatment of HIV: Design and Applications. *Pharm.* **15**, 1092 (2022).
89. Fatima, S. *et al.* One pot efficient diversity oriented synthesis of polyfunctional styryl thiazolopyrimidines and their bio-evaluation as

- antimalarial and anti-HIV agents. *Eur. J. Med. Chem.* **55**, 195–204 (2012).
90. Pagano, N. *et al.* An integrated chemical biology approach reveals the mechanism of action of HIV replication inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 6248–6265 (2017).
91. Guidi, M., Seeberger, P. H. & Gilmore, K. How to approach flow chemistry. *Chem. Soc. Ver.* **49**, 8910–8932 (2020).
92. Kaoukabi, H. *et al.* Dihydropyrimidinone/1,2,3-triazole hybrid molecules: Synthesis and anti-varicella-zoster virus (VZV) evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **155**, 772–781 (2018).
93. Breugst, M. & Reissig, H. U. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* vol. 59 12293–12307 Preprint at <https://doi.org/10.1002/anie.202003115> (2020).
94. Manos-Turvey, A. *et al.* Dihydropyrimidinones and -thiones with improved activity against human polyomavirus family members. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **26**, 5087–5091 (2016).
95. Kim, J. *et al.* A novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one: HIV-1 replication inhibitors with improved metabolic stability. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 2522–2526 (2012).
96. Kim, J. *et al.* Discovery of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones with inhibitory activity against HIV-1 replication. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 2119–2124 (2012).
97. Gutiérrez-Bonet, Á., Remeur, C., Matsui, J. K. & Molander, G. A. Late-Stage C–H Alkylation of Heterocycles and 1,4-Quinones via Oxidative Homolysis of 1,4-Dihydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 12251–12258 (2017).
98. Proctor, R. S. J. & Phipps, R. J. Recent Advances in Minisci-Type Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**, 13666–13699 (2019).
99. Wang, W. & Wang, S. Recent Advances in Minisci-type Reactions and Applications in Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **25**, 894–934 (2021).

100. Zhang, X. *et al.* Photocatalyzed Minisci-type reactions for late-stage functionalization of pharmaceutically relevant compounds. *Green Chem.* **26**, 3595–3626 (2024).
101. Martos, M., Bosque, I. & Gonzalez-Gomez, J. C. Advances in Photoinduced Minisci-like Reactions. *Synth. (Stuttg)* **57**, 706–721 (2025).
102. Rad-moghadam, K. & Samavi, L. One-pot Three-component Synthesis of 2-Substituted. *J. Heterocyclic. Chem.*, **43**, 913–915 (2006).
103. Yang, T.-Y., Wang, X.-C. & Quan, Z.-J. Metal-Free Visible-Light-Mediated Desulfurization and Aromatization of Dihydropyrimidine-2-thiones for Synthesis of 2-Unsubstituted Pyrimidines. *Synlett.* **28**, 847–850 (2017).
104. Sohal, H. S., Goyal, A., Sharma, R. & Khare, R. One-pot, multicomponent synthesis of symmetrical Hantzsch 1,4-dihydropyridine derivatives using glycerol as clean and green solvent. *Eur. J. Chem.* **5**, 171–175 (2014).
105. Rodrigues Rogerio, K., Vitória, F., Eugen Kummerle, A. & Graebin, C. S. Multicomponent Reactions: A Brief History and their Versatility for the Synthesis of Biologically Active Molecules. *Ver. Virtual Quím.* **8**, 1934–1962 (2016).
106. Yang, L. *et al.* A Highly Efficient Copper-Catalyzed Three-Component Synthesis of 4-Aminoquinazolines. *Synth. (Stuttg)* **49**, 2535–2543 (2017).
107. Yang, L. *et al.* A Highly Efficient Copper-Catalyzed Three-Component Synthesis of 4-Aminoquinazolines. *Synth. (Germany)* **49**, 2535 (2017).
108. Henderson, R. K., Hill, A. P., Redman, A. M. & Sneddon, H. F. Development of GSK's acid and base selection guides. *Green Chem.* **17**, 945–949 (2015).

109. Shang, T.-Y. *et al.* Recent advances of 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) in photocatalytic transformations. *Chem. Comm.* **55**, 5408–5419 (2019).
110. Pugal, L., Pissinati, E., Quaglio, K. & Paixão, M. Recentes aplicações do organofotocatalisador 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno em transformações químicas. *Quím. Nova* **44**, 301–317 (2020).
111. Chen, X., Quan, Z. & Wang, X. Iron-catalyzed cross-coupling of heteroaromatic tosylates with alkyl and aryl Grignard reagents. *Appl. Organomet. Chem.* **29**, 296–300 (2015).
112. Xing, T., Zhang, Z., Da, Y., Quan, Z. & Wang, X. Iron-Catalyzed Kumada Cross-Coupling Reactions of Pyrimidin-2-yl Phosphates: An Efficient Approach to C2-Functionalized Pyrimidines. *Asian J. Org. Chem.* **4**, 538–544 (2015).
113. Liu, W. *et al.* The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 12824 (2021).
114. Lima, C. G. S., de M. Lima, T., Duarte, M., Jurberg, I. D. & Paixão, M. W. Organic Synthesis Enabled by Light-Irradiation of EDA Complexes: Theoretical Background and Synthetic Applications. *ACS Catal.* **6**, 1389–1407 (2016).
115. Yuan, Y., Majumder, S., Yang, M. & Guo, S. Recent advances in catalyst-free photochemical reactions via electron-donor-acceptor (EDA) complex process. *Tetrahedron Lett.* **61**, 151506 (2020).
116. Ott, G. R. & Favor, D. A. Pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines: From C-nucleosides to kinases and back again, the remarkable journey of a versatile nitrogen heterocycle. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**, 4238–4246 (2017).
117. Pismataro, M. C. *et al.* 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines: Efficient one-step synthesis and functionalization as influenza polymerase PA-PB1 interaction disruptors. *Eur. J. Med. Chem.* **221**, 113494 (2021).

118. Ettahiri, W. *et al.* Recent advance in the development of N-heterocyclic derivatives as anti-SARS-CoV-2 inhibitors: A review. *Phytochem. Lett.* **61**, 247–269 (2024).
119. Pacetti, M. *et al.* Switching the three-component Biginelli-like reaction conditions for the regioselective synthesis of new 2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Org. Biomol. Chem.* **22**, 767–783 (2024).
120. Russowsky, D. *et al.* Multicomponent Biginelli's synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones promoted by SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. *J. Braz. Chem. Soc.* **15**, 165–169 (2004).
121. Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos. <https://cibfar.ifsc.usp.br/> (2025). Acesso realizado em 12/03/2025.
122. Wannberg, J., Dallinger, D., Kappe, C. O. & Larhed, M. Microwave-enhanced and metal-catalyzed functionalizations of the 4-aryl-dihydropyrimidone template. *J. Comb. Chem.* **7**, 574–583 (2005).
123. Russowsky, D. *et al.* Multicomponent Biginelli's synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones promoted by SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. *J. Braz. Chem. Soc.* **15**, 165–169 (2004).
124. Menegazzo, F., Ghedini, E. & Signoretto, M. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) Production from Real Biomasses. *Molecules* **23**, 2201 (2018).
125. Fan, W., Queneau, Y. & Popowycz, F. HMF in multicomponent reactions: utilization of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in the Biginelli reaction. *Green Chem.* **20**, 485–492 (2018).
126. Lambrecht, M. J. *et al.* Synthesis of Dimeric ADP-Ribose and Its Structure with Human Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 3558–3564 (2015).
127. More, J. D. & Finney, N. S. A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols witho-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *Org. Lett.* **4**, 3001–3003 (2002).
128. Barrett, A. G. M., Hamprecht, D. & Ohkubo, M. Dess–Martin Periodinane Oxidation of Alcohols in the Presence of Stabilized

- Phosphorus Ylides: A Convenient Method for the Homologation of Alcohols via Unstable Aldehydes. *J. Org. Chem.* **62**, 9376–9378 (1997).
129. Luzzio, F. A., Fitch, R. W., Moore, W. J. & Mudd, K. J. A Facile Oxidation of Alcohols Using Pyridinium Chlorochromate/Silica Gel. *J. Chem. Educ.* **76**, 974 (1999).
  130. Souza, M. V. N. de. Utilização do TEMPO (N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) na oxidação de álcoois primários e secundários. *Quím. Nova* **27**, 287–292 (2004).
  131. Mancuso, A. J., Huang, S.-L. & Swern, D. Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide ‘activated’ by oxalyl chloride. *J. Org. Chem.* **43**, 2480–2482 (1978).
  132. Bouhaoui, A. *et al.* Synthesis and Biological Properties of Coumarin Derivatives. A Review. *ChemistrySelect* **6**, 5848–5870 (2021).
  133. Franco, D. *et al.* A importância das cumarinas para a química medicinal e o desenvolvimento de compostos bioativos nos últimos anos. *Quím. Nova* **44**, 180–197 (2020).
  134. Mountessou, B. Y. G. *et al.* In Silico Study of Two Linear Furanocoumarins for Dual Inhibition of Human Rhinovirus and SARS-CoV-2. *ChemistrySelect* **10**, (2025).
  135. Torabi, M., Yarie, M., Karimi, F. & Zolfigol, M. A. Catalytic synthesis of coumarin-linked nicotinonitrile derivatives via a cooperative vinylogous anomeric-based oxidation. *Res. Chem. Intermed.* **46**, 5361–5376 (2020).
  136. Vitória, F. *et al.* Synthesis and mechanism of novel fluorescent coumarin-dihydropyrimidinone dyads obtained by the Biginelli multicomponent reaction. *New J. Chem.* **39**, 2323–2332 (2015).
  137. Jayabal, K. *et al.* Green and Regioselective Approach for the Synthesis of 3-Substituted Indole Based 1,2-Dihydropyridine and Azaxanthone Derivatives as a Potential Lead for SARS-CoV-2 and

- Delta Plus Mutant Virus: DFT and Docking Studies. *ACS Omega* **7**, 43856–43876 (2022).
138. Mohsin, N. ul A., Irfan, M., Hassan, S. ul & Saleem, U. Current Strategies in Development of New Chromone Derivatives with Diversified Pharmacological Activities: A Review. *Pharm. Chem. J.* **54**, 241–257 (2020).
139. Keri, R. S., Budagumpi, S., Pai, R. K. & Balakrishna, R. G. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **78**, 340–374 (2014).
140. Gaspar, A., Matos, M. J., Garrido, J., Uriarte, E. & Borges, F. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.* **114**, 4960–4992 (2014).
141. Shrestha, R., Khanal, H. D., Rubio, P. Y. M., Mohandoss, S. & Lee, Y. R. Base-Mediated Denitrogenative Sulfonylation/Benzannulation of Conjugated N-Sulfonylhydrazones with 3-Formylchromones for the Construction of Polyfunctionalized Biaryl Sulfones. *Org. Lett.* **22**, 7531–7536 (2020).
142. Beck, P. S. *et al.* Revisiting Biginelli-like reactions: solvent effects, mechanisms, biological applications and correction of several literature reports. *Org. Biomol. Chem.* **22**, 3630–3651 (2024).
143. Sun, C., Li, Y., Yates, E. A. & Fernig, D. G. SimpleDSFviewer: A tool to analyze and view differential scanning fluorimetry data for characterizing protein thermal stability and interactions. *Protein Sci.* **29**, 19–27 (2020).
144. Charvat, A. F., Mason-Chalmers, K. & Gestwicki, J. E. A beginner's guide to differential scanning fluorimetry. *Biochem (Lond)* (2025) doi:10.1042/bio\_2024\_921.
145. Jerabek-Willemsen, M. *et al.* MicroScale Thermophoresis: Interaction analysis and beyond. *J. Mol. Struct.* **1077**, 101–113 (2014).
146. Lima, C. S. *et al.* Flavonoids from *Pterogyne nitens* as Zika virus NS2B-NS3 protease inhibitors. *Bioorg. Chem.* **109**, 104719 (2021).

147. Roy, A., Lim, L., Srivastava, S., Lu, Y. & Song, J. Solution conformations of Zika NS2B-NS3pro and its inhibition by natural products from edible plants. *PLoS One* **12**, e0180632 (2017).
148. Santos, F. R. S. *et al.* Identification of Zika Virus NS2B-NS3 Protease Inhibitors by Structure-Based Virtual Screening and Drug Repurposing Approaches. *J. Chem. Inf. Model.* **60**, 731–737 (2020).
149. Ministério da Saúde. Zika Vírus. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/z/zika-virus> Acesso realizado em 15/03/2025,
150. Pattnaik, A., Sahoo, B. R. & Pattnaik, A. K. Current Status of Zika Virus Vaccines: Successes and Challenges. *Vaccines (Basel)* **8**, 266 (2020).
151. Moreira, N. M. *et al.* Copper-Catalyzed Synthesis of Pyrrolo[1,2-c]quinazolines and Pyrrolo[2,1-a]isoquinolines and Antiplasmodial Evaluation. *J. Org. Chem.* **88**, 8781–8790 (2023).
152. Moreira, N. M. *et al.* Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of 3-(N-Heteroarenyl)acrylonitriles through Radical Conjugated Addition of  $\beta$ -Nitrostyrene to Methylazaarenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4563–4570 (2020).
153. Rad-Moghadam, K. & Samavi, L. One-pot three-component synthesis of 2-substituted 4-aminoquinazolines. *J. Heterocycl. Chem.* **43**, 913–916 (2006).
154. Huan, L. C. *et al.* Novel 3,4-dihydro-4-oxoquinazoline-based acetohydrazides: Design, synthesis and evaluation of antitumor cytotoxicity and caspase activation activity. *Bioorg. Chem.* **92**, 103202 (2019).
155. Wang, X. *et al.* Design, Synthesis and 3D-QSAR of New Quinazolin-4(3H)-one Derivatives Containing a Hydrazide Moiety as Potential Fungicides. *ChemistrySelect* **3**, 10663–10669 (2018).
156. Zhang, Q., Li, Y., Zhang, B., Lu, B. & Li, J. Design, synthesis and biological evaluation of novel histone deacetylase inhibitors

- incorporating 4-aminoquinazoliny systems as capping groups. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **27**, 4885–4888 (2017).
157. Armarego, W. L. F. Quinazolines. Part IV. Covalent hydration in the cations of substituted quinazolines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* 561 (1962) doi:10.1039/jr9620000561.
158. Jiao, Y. *et al.* Discovery and Optimization of 1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)- phenyl)-3-(2-(amino)pyridin-3-yl)ureas as Novel KDR Kinase Inhibitors. *Med. Chem. (Los Angeles)* **12**, 328–337 (2016).
159. Dieter Dorsch, Alfred Jonczyk, Guenter Hoelzemann, Christiane Amendt & Frank Zenke. Preparation of 2,4-diaryl-substituted [1,8]naphthyridines as kinase inhibitors for use against cancer. (2014).
160. Jiao, H. *et al.* Photoinduced Dehydrogenative Amination of Quinoxalin-2(1*H*)-ones with Air as an Oxidant. *J. Org. Chem.* **89**, 5371–5381 (2024).
161. Stubbing, L. A., Li, F. F., Furkert, D. P., Caprio, V. E. & Brimble, M. A. Access to 2-alkyl chromanones via a conjugate addition approach. *Tetrahedron* **68**, 6948–6956 (2012).
162. Yang, T.-Y., Wang, X.-C. & Quan, Z.-J. Metal-Free Visible-Light-Mediated Desulfurization and Aromatization of Dihydropyrimidine-2-thiones for Synthesis of 2-Unsubstituted Pyrimidines. *Synlett* **28**, 847–850 (2017).
163. Erşatır, M., Yıldırım, M., Giray, E. S. & Yalın, S. Synthesis and antiproliferative evaluation of novel biheterocycles based on coumarin and 2-aminoselenophene-3-carbonitrile unit. *Monatsh. Chem.* **151**, 625–636 (2020).
164. Gutiérrez-Bonet, Á., Tellis, J. C., Matsui, J. K., Vara, B. A. & Molander, G. A. 1,4-Dihydropyridines as Alkyl Radical Precursors: Introducing the Aldehyde Feedstock to Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *ACS Catal.* **6**, 8004–8008 (2016).

165. Bridgwood, K. L., Veitch, G. E. & Ley, S. V. Magnesium Nitride as a Convenient Source of Ammonia: Preparation of Dihydropyridines. *Org. Lett.* **10**, 3627–3629 (2008).
166. Devarajan, N. & Suresh, P. MIL-101-SO<sub>3</sub>H metal–organic framework as a Brønsted acid catalyst in Hantzsch reaction: an efficient and sustainable methodology for one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine. *New J. Chem.* **43**, 6806–6814 (2019).
167. Kumar, A. & Maurya, R. Efficient Synthesis of Hantzsch Esters and Polyhydroquinoline Derivatives in Aqueous Micelles. *Synlett* **2008**, 883–885 (2008).
168. Li, G. *et al.* Alkyl Transfer from C–C Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 8432–8436 (2013).
169. Liu, X.-G., Dong, C.-S., Li, F. & Zhang, B. Manganese-Mediated Direct Functionalization of Hantzsch Esters with Alkyl Iodides via an Aromatization–Dearomatization Strategy. *Org. Lett.* **23**, 4002–4007 (2021).
170. Verrier, C. *et al.* Direct Stereoselective Installation of Alkyl Fragments at the  $\beta$ -Carbon of Enals via Excited Iminium Ion Catalysis. *ACS Catal.* **8**, 1062–1066 (2018).
171. Gutiérrez-Bonet, Á., Remeur, C., Matsui, J. K. & Molander, G. A. Late-Stage C–H Alkylation of Heterocycles and 1,4-Quinones via Oxidative Homolysis of 1,4-Dihydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 12251–12258 (2017).
172. Matsuda, Y., Nakajima, M. & Nemoto, T. Acridine PNP-Pincer Ligands Enabling Transition Metal-Catalyzed Photoreactions. *ACS Catal.* **13**, 10224–10231 (2023).
173. Nasr-Esfahani, M., Karami, B. & Behzadi, M. A simple, efficient, one-pot three-component domino synthesis of Hantzsch pyridines under solvent-free condition. *J. Heterocycl. Chem.* **46**, 931–935 (2009).

174. Liu, B. *et al.* Metal- and photosensitizer-free cross-dehydrogenative coupling through photoinduced energy transfer. *Green Chem.* **26**, 4742–4748 (2024).
175. Gao, Y., Wu, Z., Yu, L., Wang, Y. & Pan, Y. Alkyl Carbazates for Electrochemical Deoxygenative Functionalization of Heteroarenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 10859–10863 (2020).
176. McCallum, T. & Barriault, L. Direct alkylation of heteroarenes with unactivated bromoalkanes using photoredox gold catalysis. *Chem. Sci.* **7**, 4754–4758 (2016).
177. Mousapour, M. & Shirini, F. Preparation and Identification of a Novel Dicationic Acidic Ionic Liquid Deployed on Cross-Linked Chitosan and its Application in the Promotion of the Synthesis of 1,2,4-Triazolo[5,1-*b*]quinazolinones and 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Catal Lett.* **154**, 2370–2385 (2024).
178. Yao, B.-J., Wu, W.-X., Ding, L.-G. & Dong, Y.-B. Sulfonic Acid and Ionic Liquid Functionalized Covalent Organic Framework for Efficient Catalysis of the Biginelli Reaction. *J. Org. Chem.* **86**, 3024–3032 (2021).
179. Alponi, L. H. R. *et al.* Multicomponent Reactions Promoted by Ecocatalyst from Metal Hyperaccumulating Plant *Pluchea sagittalis*. *Reactions* **4**, 552–568 (2023).
180. Xie, Z.-B. *et al.* Efficient biocatalytic strategy for one-pot Biginelli reaction via enhanced specific effects of microwave in a circulating reactor. *Bioorg. Chem.* **101**, 103949 (2020).
181. Fekrat, N., Mazloumi, M. & Shirini, F. Copper salt of a DABCO-based molten salt: a high-performance catalyst in the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidine and polyhydroquinoline derivatives. *RSC Adv.* **13**, 35659–35671 (2023).
182. Zheng, S. *et al.* N-Donor ligand activation of titanocene for the Biginelli reaction via the imine mechanism. *RSC Adv.* **8**, 8657–8661 (2018).

183. Fan, W., Queneau, Y. & Popowycz, F. HMF in multicomponent reactions: utilization of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in the Biginelli reaction. *Green Chem.* **20**, 485–492 (2018).
184. Afradi, N., Foroughifar, N., Pasdar, H. & Qomi, M. Aspartic-acid-loaded starch-functionalized Mn–Fe–Ca ferrite magnetic nanoparticles as novel green heterogeneous nanomagnetic catalyst for solvent-free synthesis of dihydropyrimidine derivatives as potent antibacterial agents. *Res. Chem. Intermed.* **45**, 3251–3271 (2019).
185. McNamee, R. E. *et al.* Synthesis of 1,3-disubstituted bicyclo[1.1.0]butanes via directed bridgehead functionalization. *Chem. Sci.* **12**, 7480–7485 (2021).
186. Alfaro, J. F., Zhang, T., Wynn, D. P., Karschner, E. L. & Zhou, Z. S. Synthesis of LuxS Inhibitors Targeting Bacterial Cell–Cell Communication. *Org. Lett.* **6**, 3043–3046 (2004).
187. Liu, J., Gong, H. & Zhu, S. Nickel-Catalyzed, Regio- and Enantioselective Benzylic Alkenylation of Olefins with Alkenyl Bromide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **60**, 4060–4064 (2021).
188. Omar, A. & Ablajan, K. Efficient one-pot catalyst-free synthesis of novel coumarin- spiro[indoline-3,4'-pyran] conjugates via three-component domino reaction in aqueous medium. *Green Chem. Lett. Ver.* **12**, 1–8 (2019).
189. Vitório, F. *et al.* Synthesis and mechanism of novel fluorescent coumarin-dihydropyrimidinone dyads obtained by the Biginelli multicomponent reaction. *New J. of Chem.* **39**, 2323–2332 (2015).
190. de Almeida, P. S. V. B. *et al.* Cytotoxicity evaluation and DNA interaction of Rull-bipy complexes containing coumarin-based ligands. *Dalton Trans.* **50**, 14908–14919 (2021).
191. Mashhoori, M.-S. & Sandaroos, R. The effective role of reusable Mn(III) Schiff-base nano-catalyst in carrying out Chromene & Biginelli reactions under eco-friendly conditions. *J. Organomet. Chem.* **1025**, 123486 (2025).

192. Shrestha, R., Khanal, H. D., Rubio, P. Y. M., Mohandoss, S. & Lee, Y. R. Base-Mediated Denitrogenative Sulfonylation/Benzannulation of Conjugated N-Sulfonylhydrazones with 3-Formylchromones for the Construction of Polyfunctionalized Biaryl Sulfones. *Org. Lett.* **22**, 7531–7536 (2020).
193. Jiang, X. *et al.* Palladium-Catalyzed Formylation of Aryl Halides with tert-Butyl Isocyanide. *Org. Lett.* **16**, 3492–3495 (2014).
194. Garg, P. & Rajasekhara Reddy, S. Organo-Catalytic Approach for Biscoumarin Synthesis via a Biomass-Derived Sustainable Strategy. *ChemistrySelect* **8**, (2023).
195. Godoy, M. O. de. Descoberta de inibidores como candidatos a fármacos antivirais para covid-19: Estudos bioquímicos e estruturais das enzimas protease principal (nsp5), protease "papain-like" (nsp3) e complexo de replicação e transcrição (nsp12/nsp7/nsp8) de SARS-CoV-2. (Universidade de São Paulo, São Carlos, 2025). doi:10.11606/T.76.2025.tde-14052025-092658.

# **7. ANEXOS**



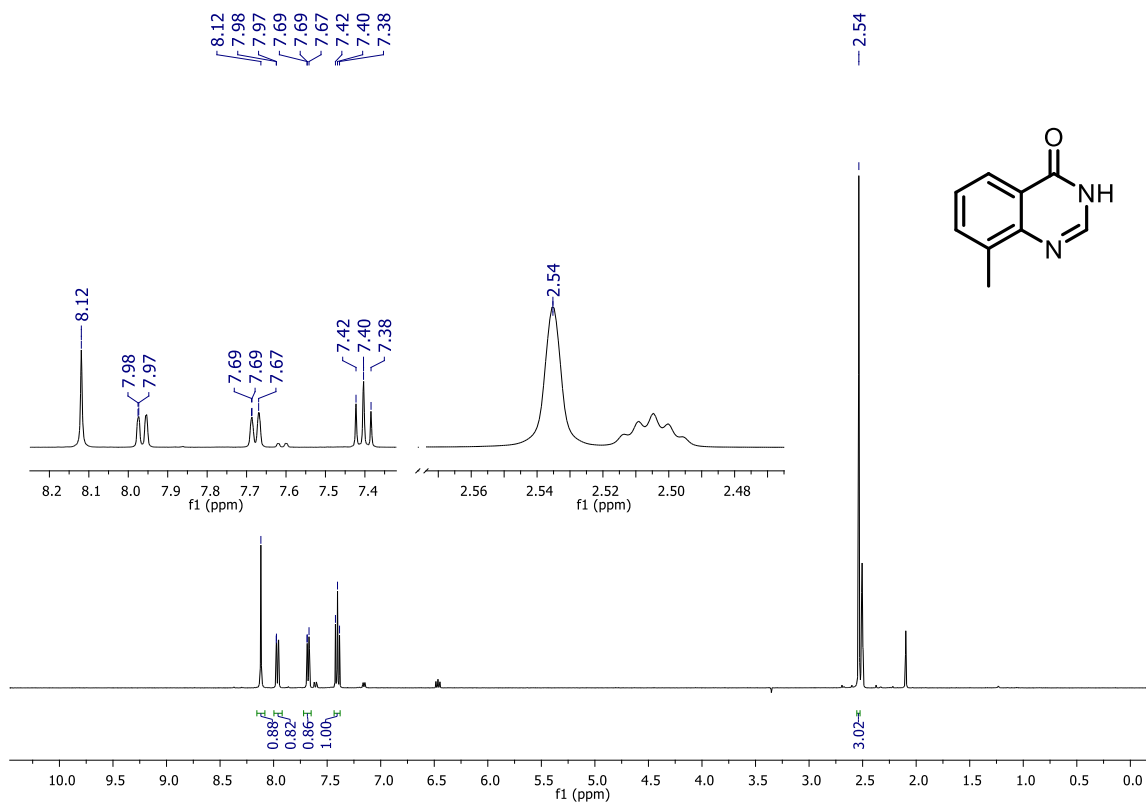


FIGURA A3. RMN de  $^1\text{H}$  de 8-metilquinazolin-4(3H)-ona (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

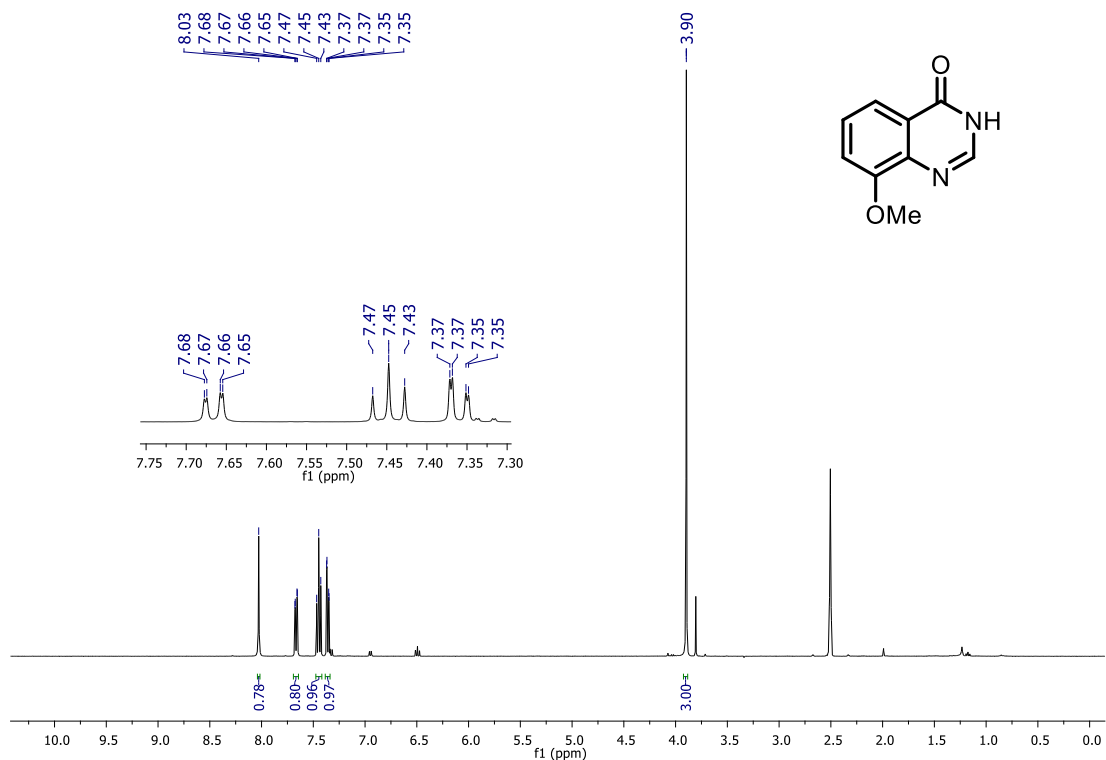


FIGURA A4.  $^1\text{H}$  RMN de 8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

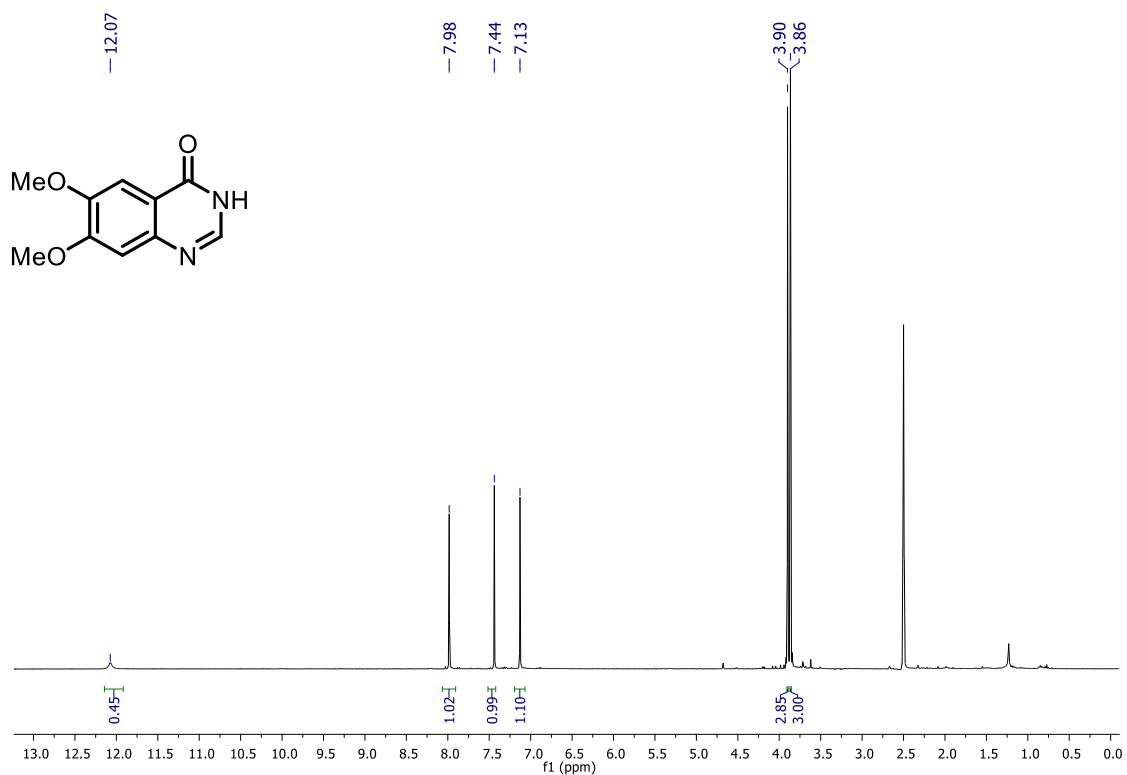


FIGURA A5. RMN de  $^1\text{H}$  de 6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz).

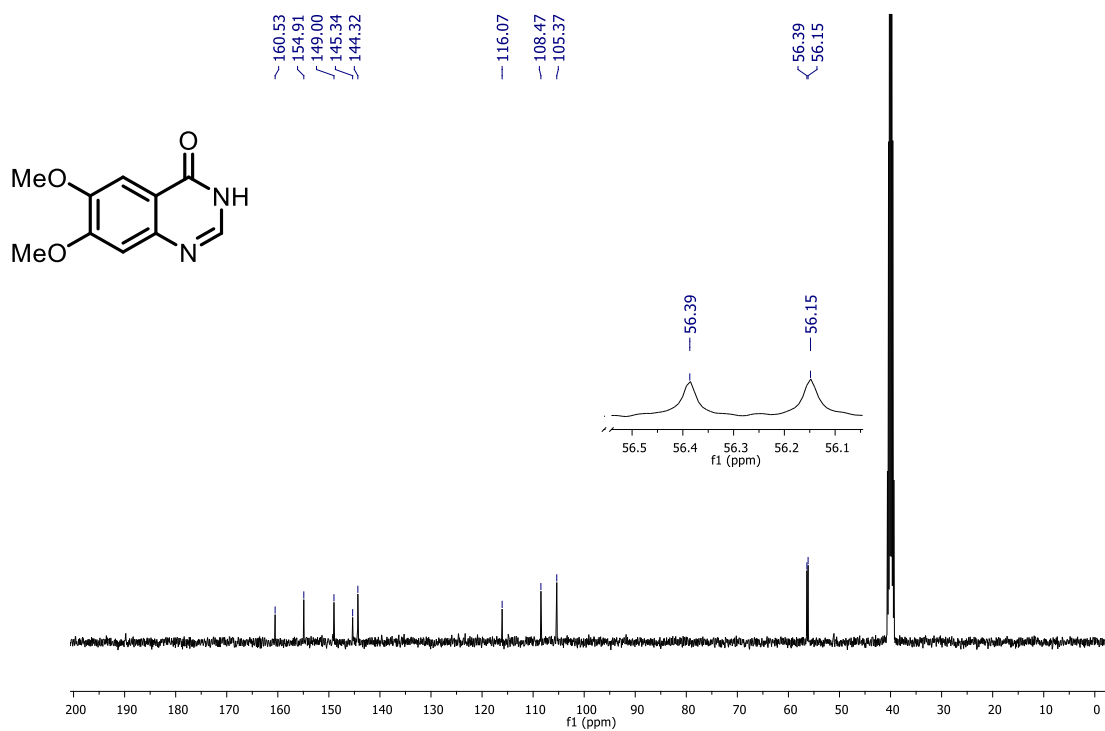


FIGURA A6. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de 6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (DMSO- $\text{d}_6$ , 100 MHz).

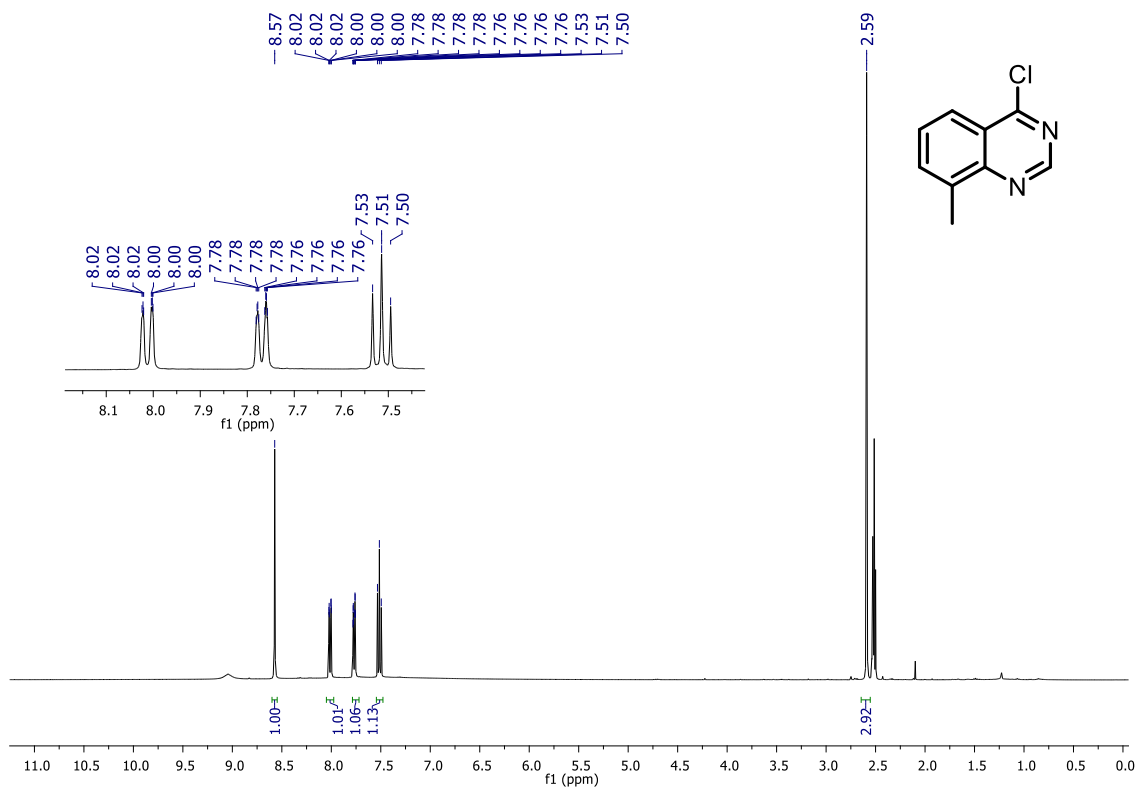


FIGURA A7. RMN de <sup>1</sup>H de 4-cloro-8-metilquinazolina (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

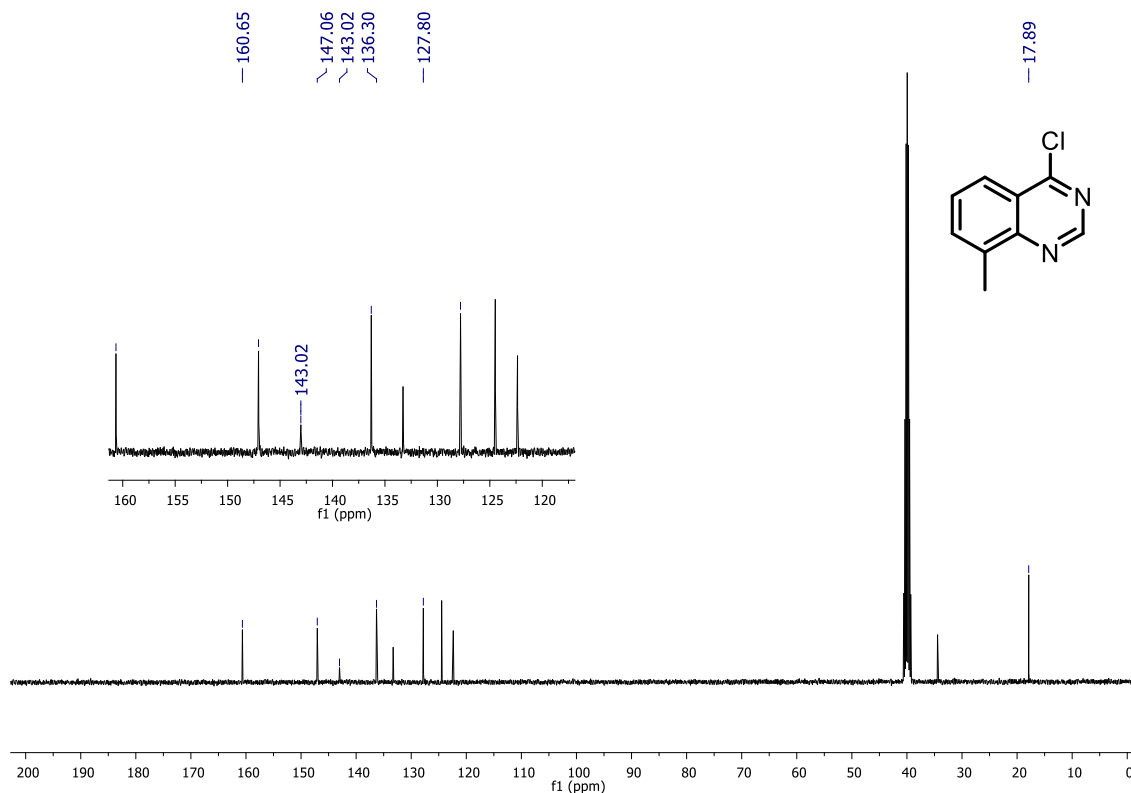


FIGURA A8. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} de 4-cloro-8-metilquinazolina (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

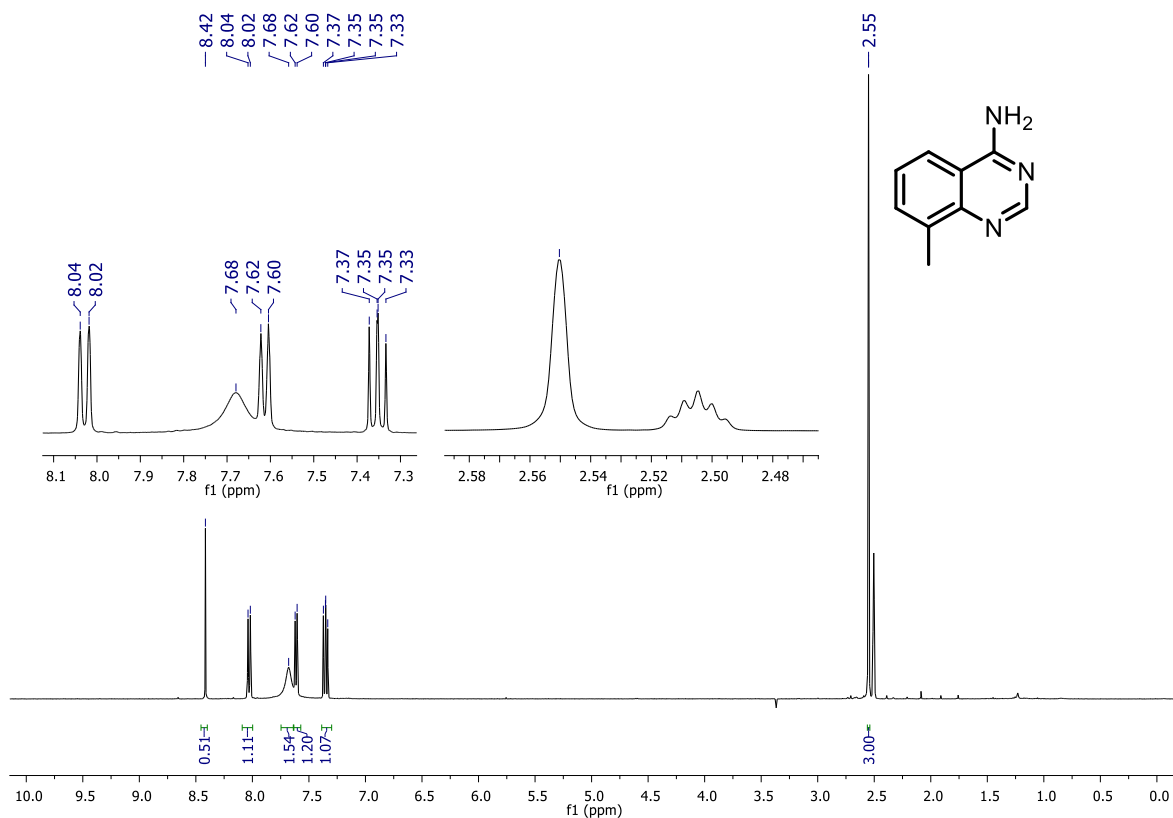


FIGURA A9. RMN de <sup>1</sup>H de 8-metilquinazolin-4-amina (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

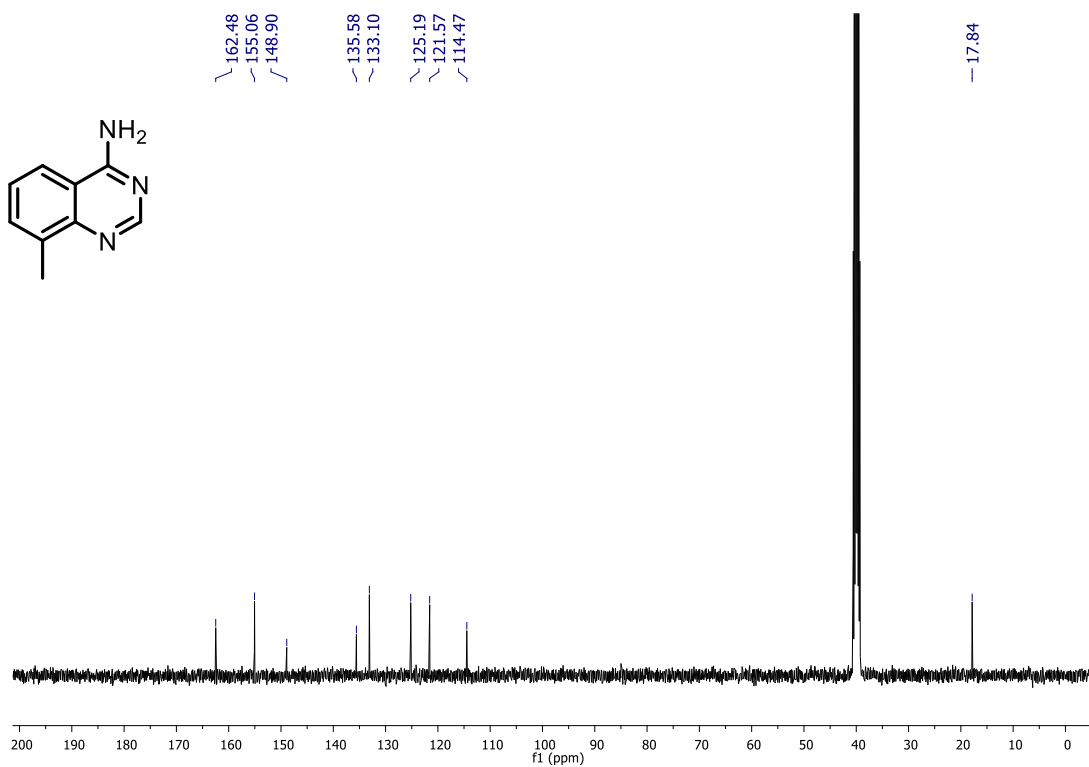


FIGURA A10. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} de 8-metilquinazolin-4-amina (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

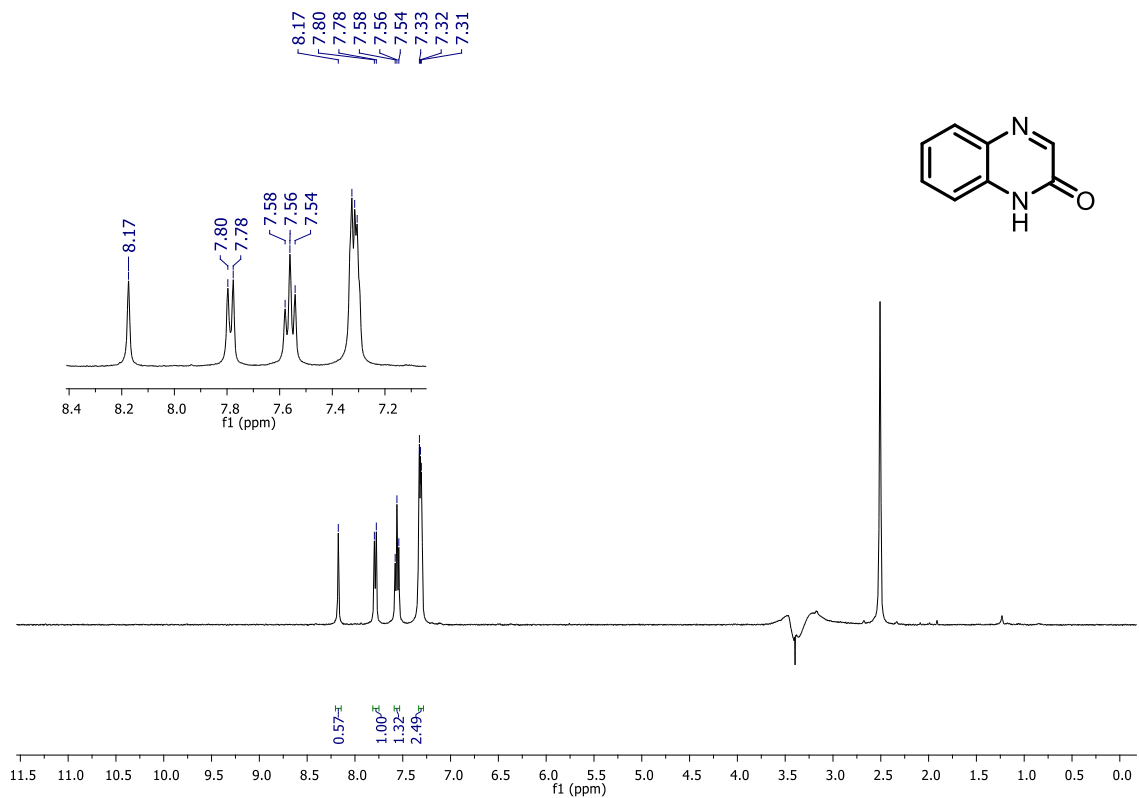


FIGURA A11. RMN  $^1\text{H}$  da quinoxalin-2(1H)-ona (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz).

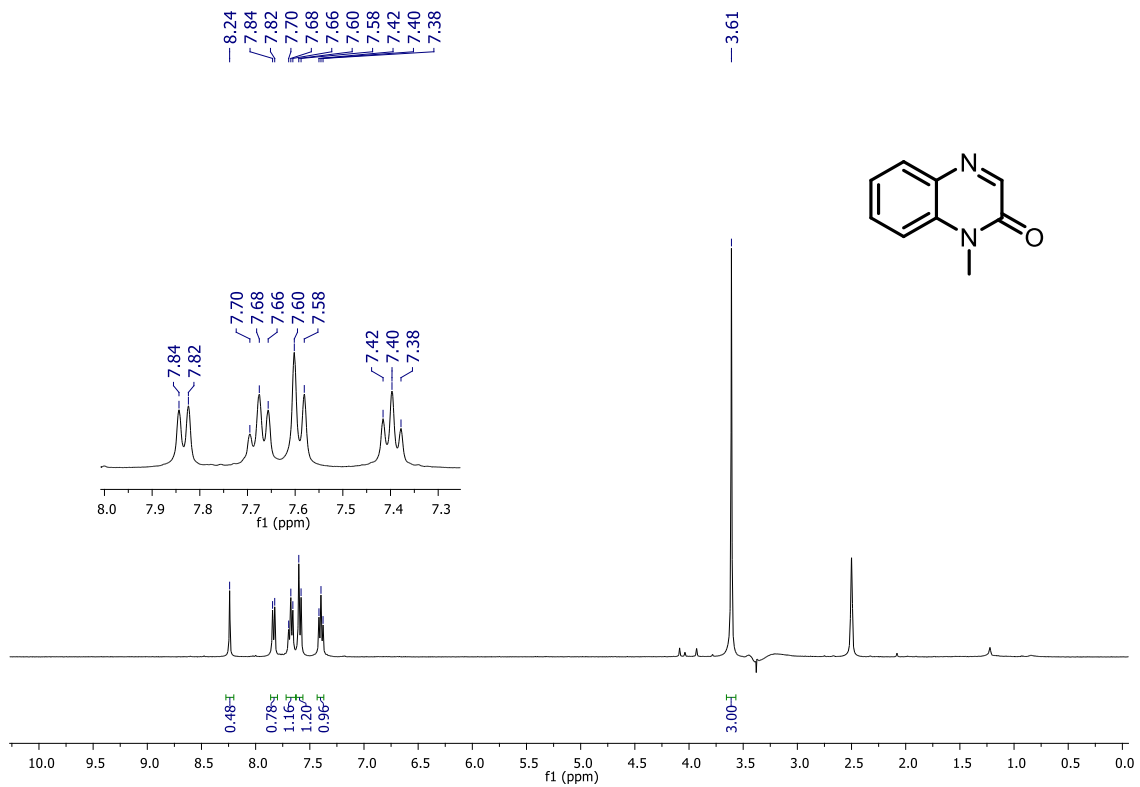


FIGURA A12. RMN  $^1\text{H}$  da 1-metilquinoxalin-2(1H)-ona (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz).

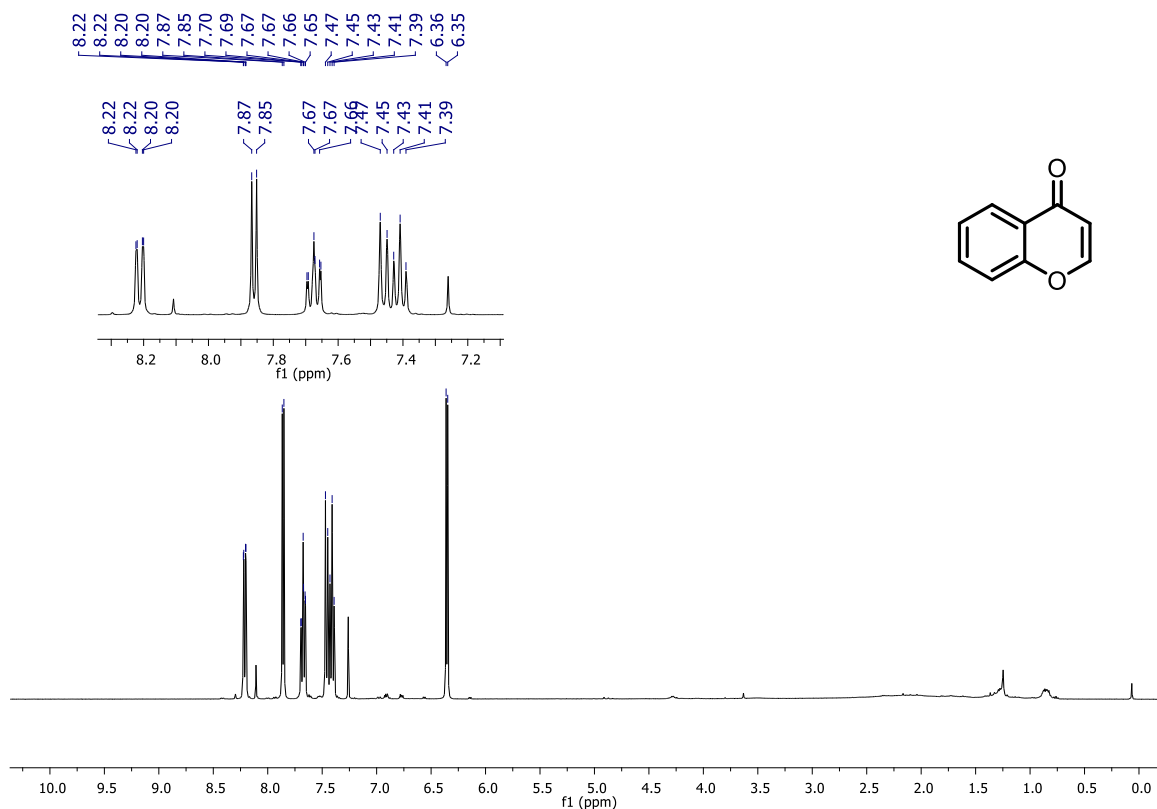


FIGURA A13. RMN  $^1\text{H}$  da 4H-cromen-4-ona ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

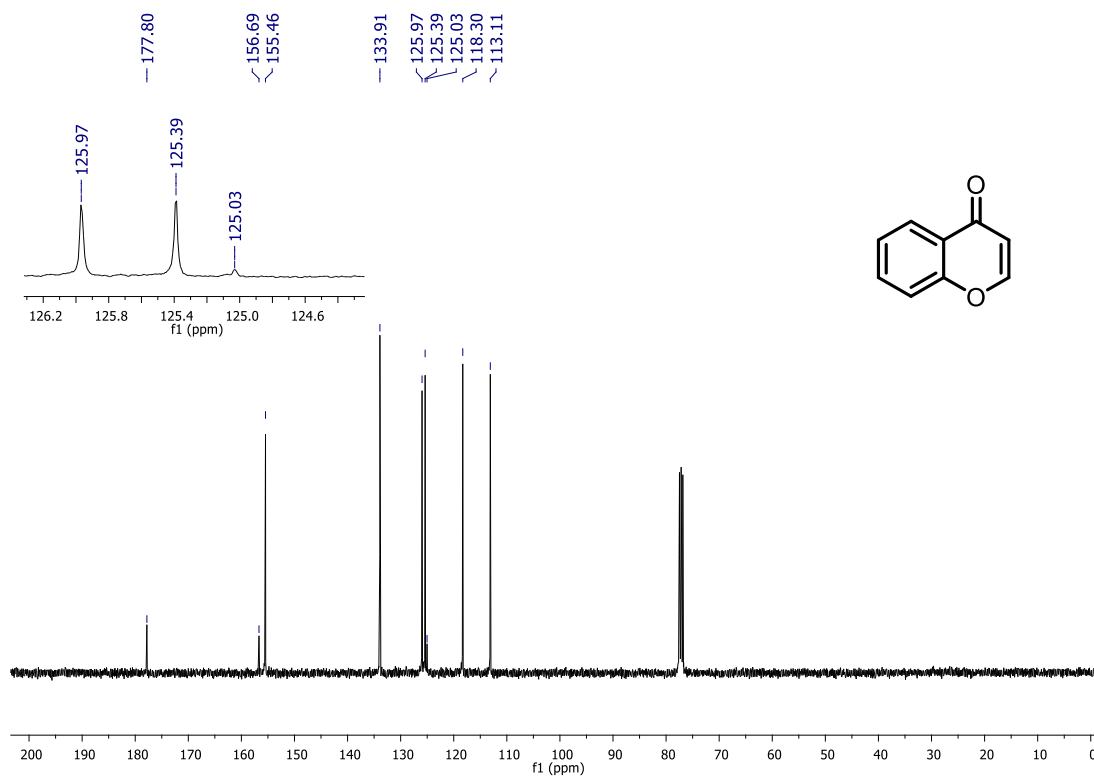


FIGURA A14. RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  da 4H-cromen-4-ona ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

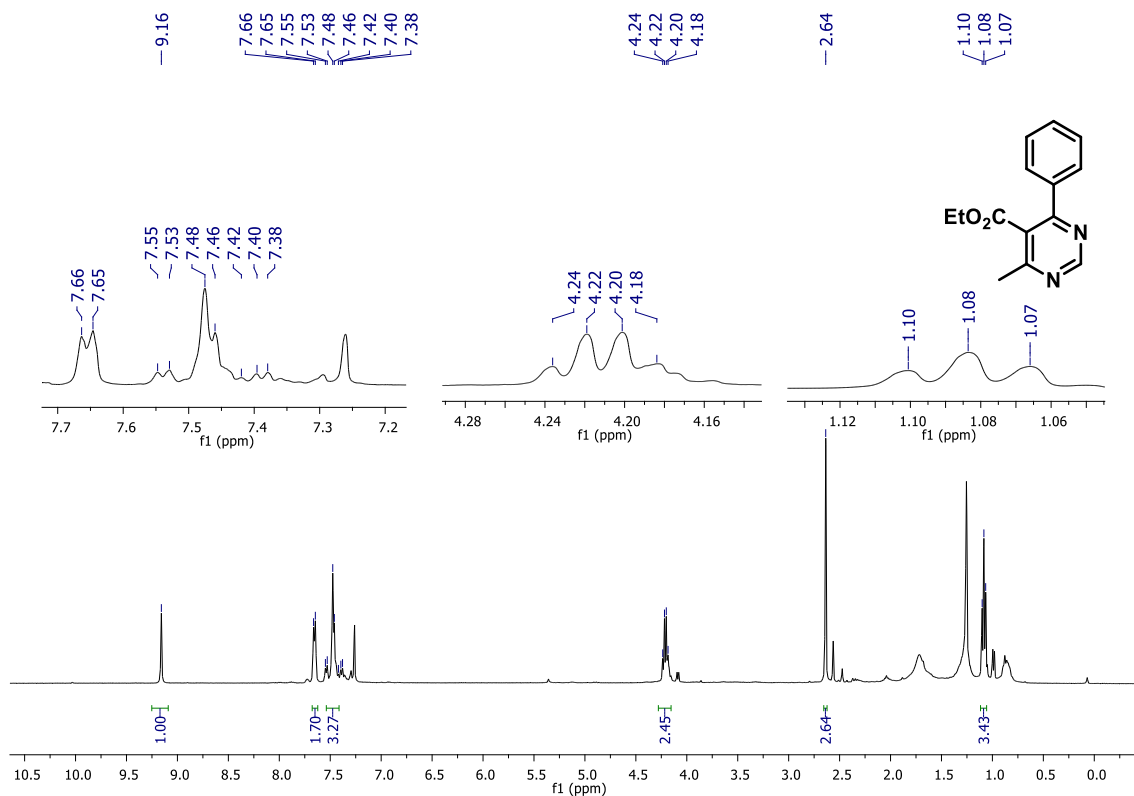


FIGURA A15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **109** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

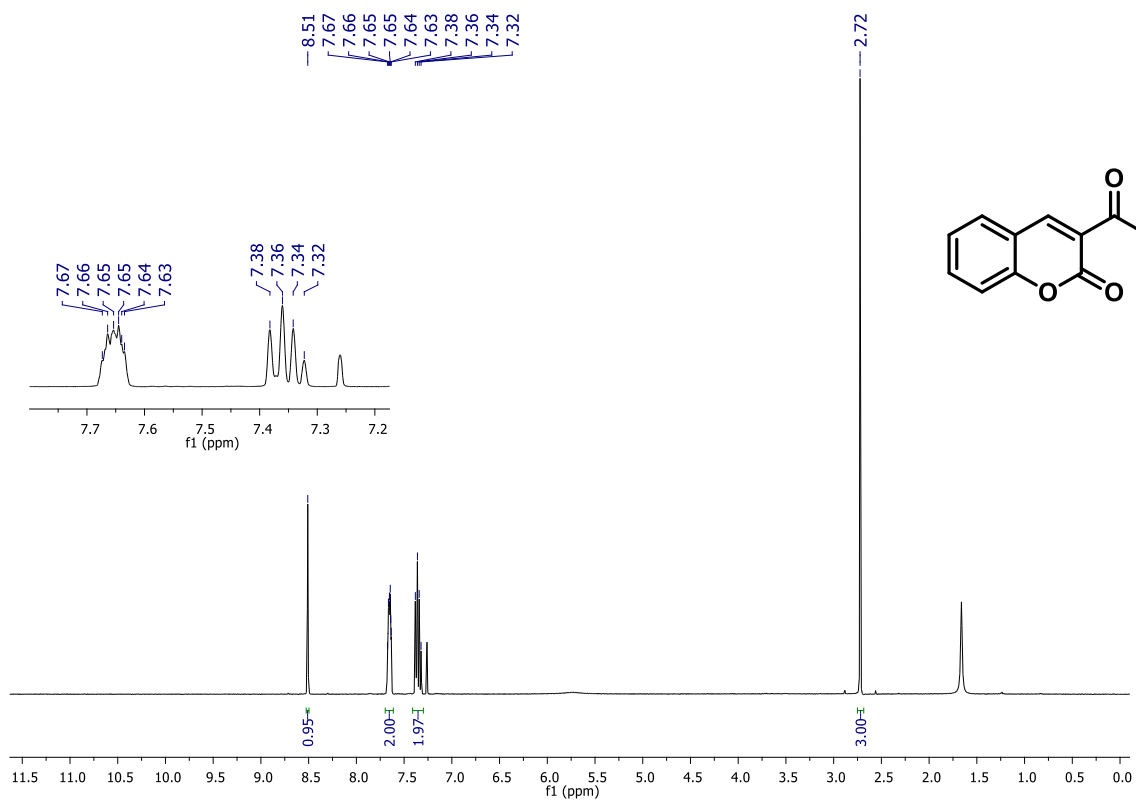


FIGURA A16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (**125e**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

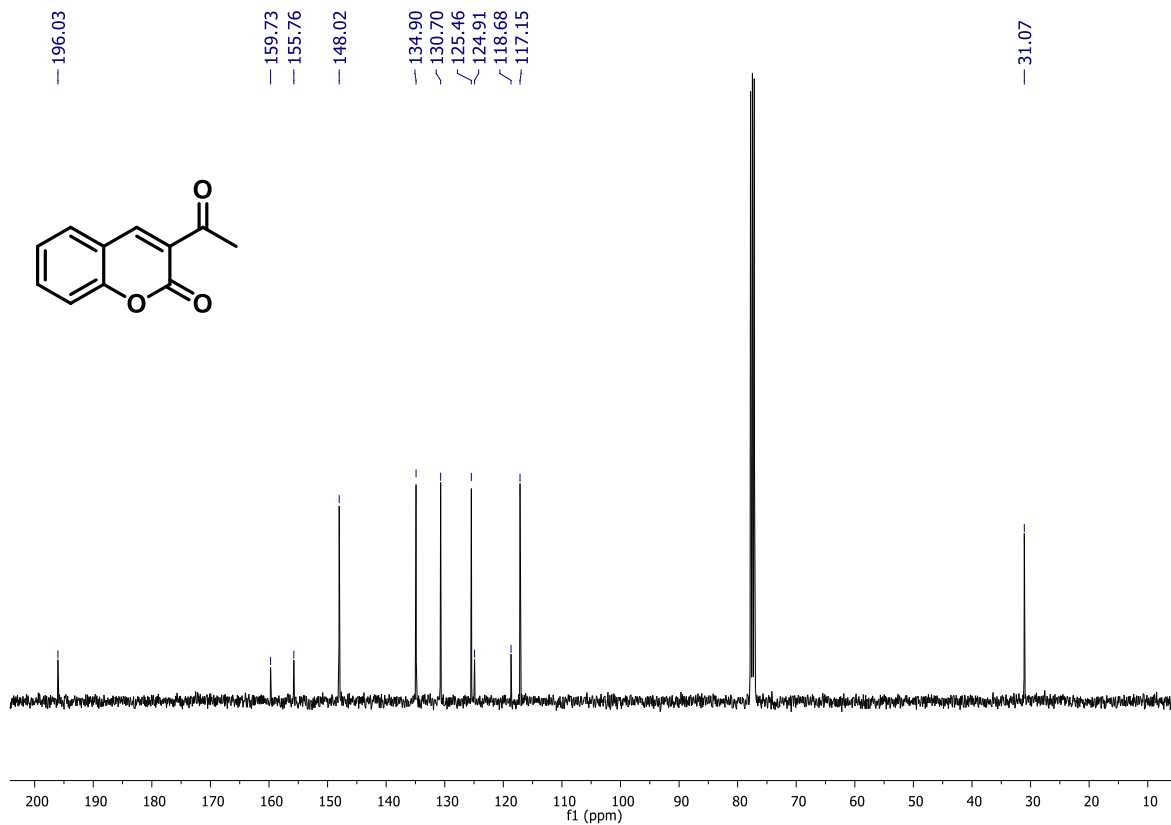


FIGURA A17. Espectro de RMN $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de (**125e**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

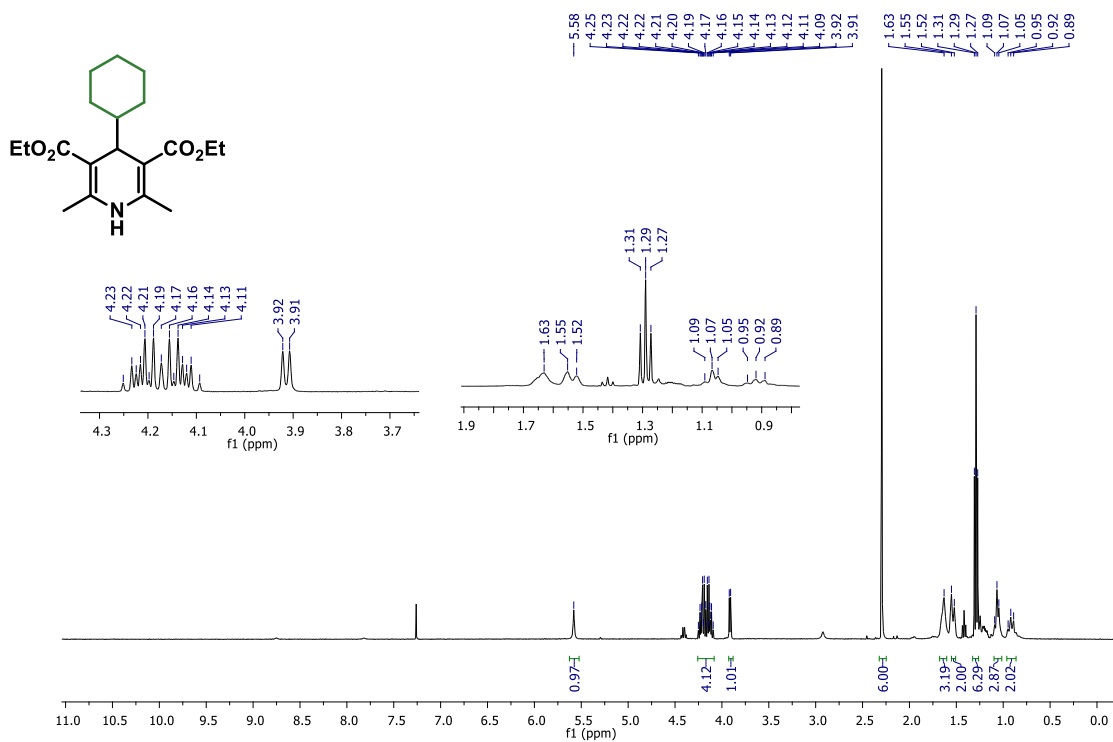


FIGURA A18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (**15a**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

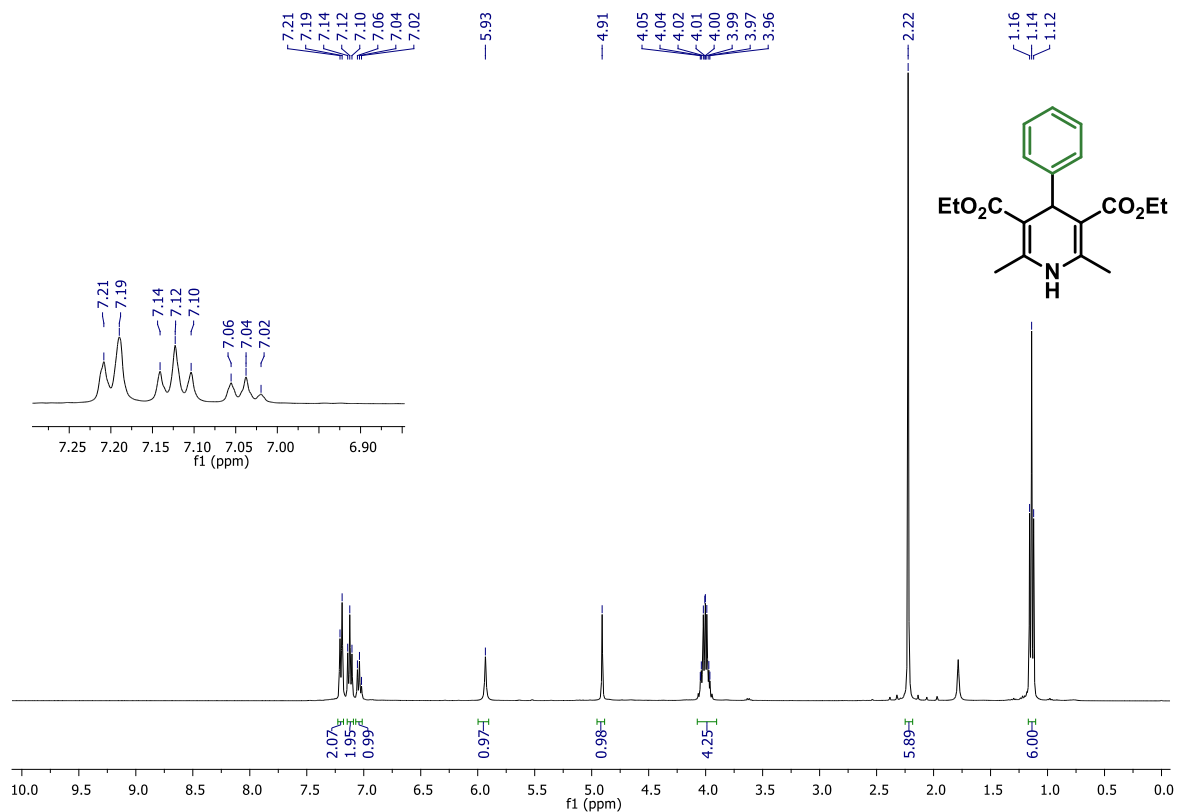


FIGURA A19. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**15b**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

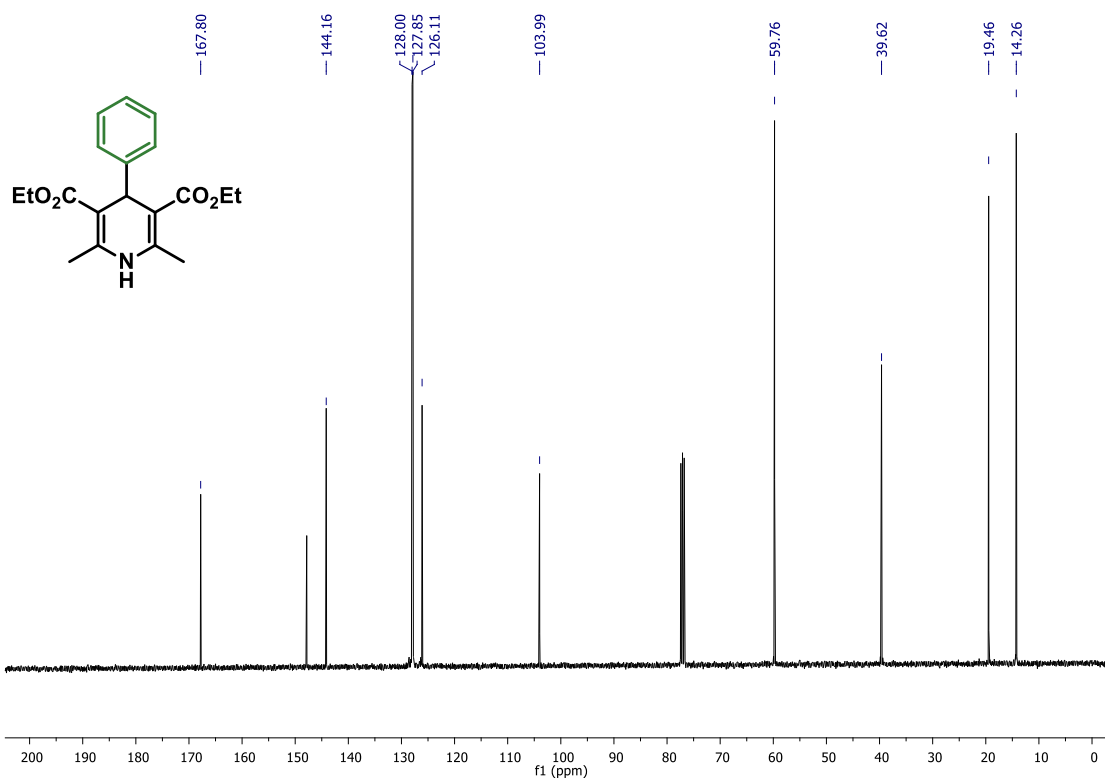


FIGURA A20. Espectro de RMN{<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de (**15b**) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

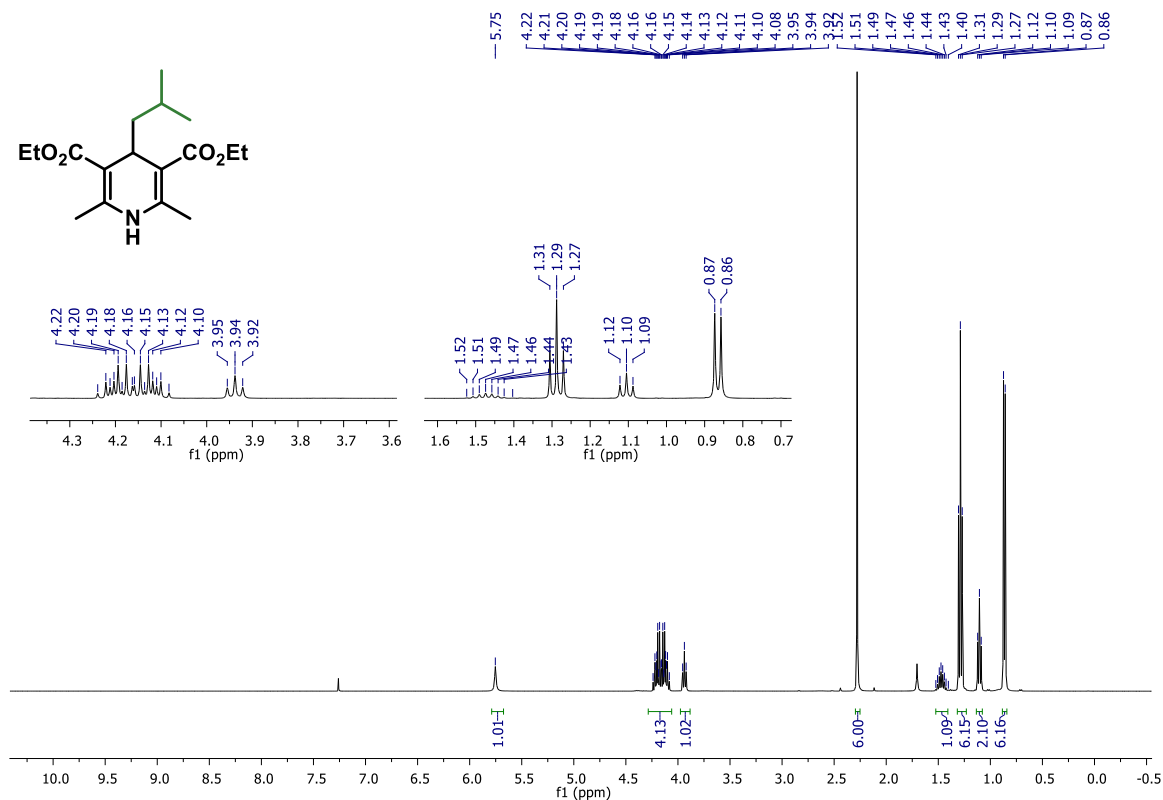


FIGURA A21. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**15c**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

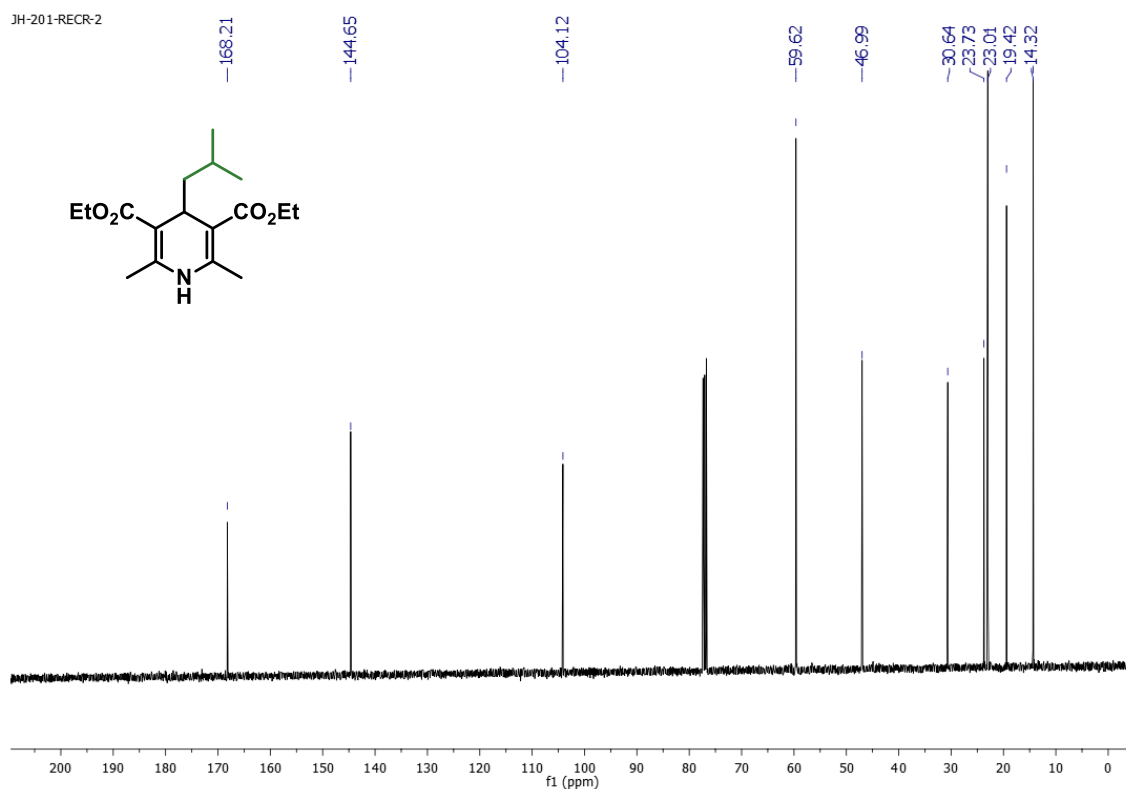


FIGURA A22. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de (**15c**) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

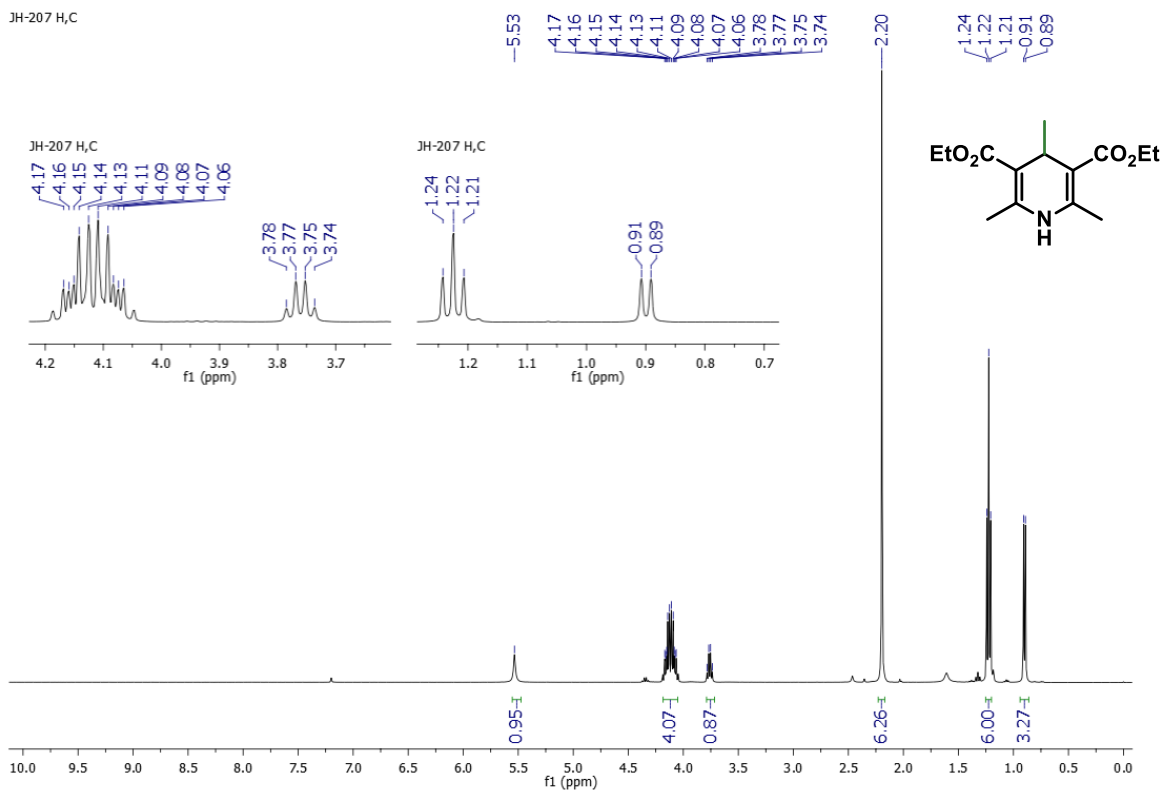


FIGURA A23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (**15d**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

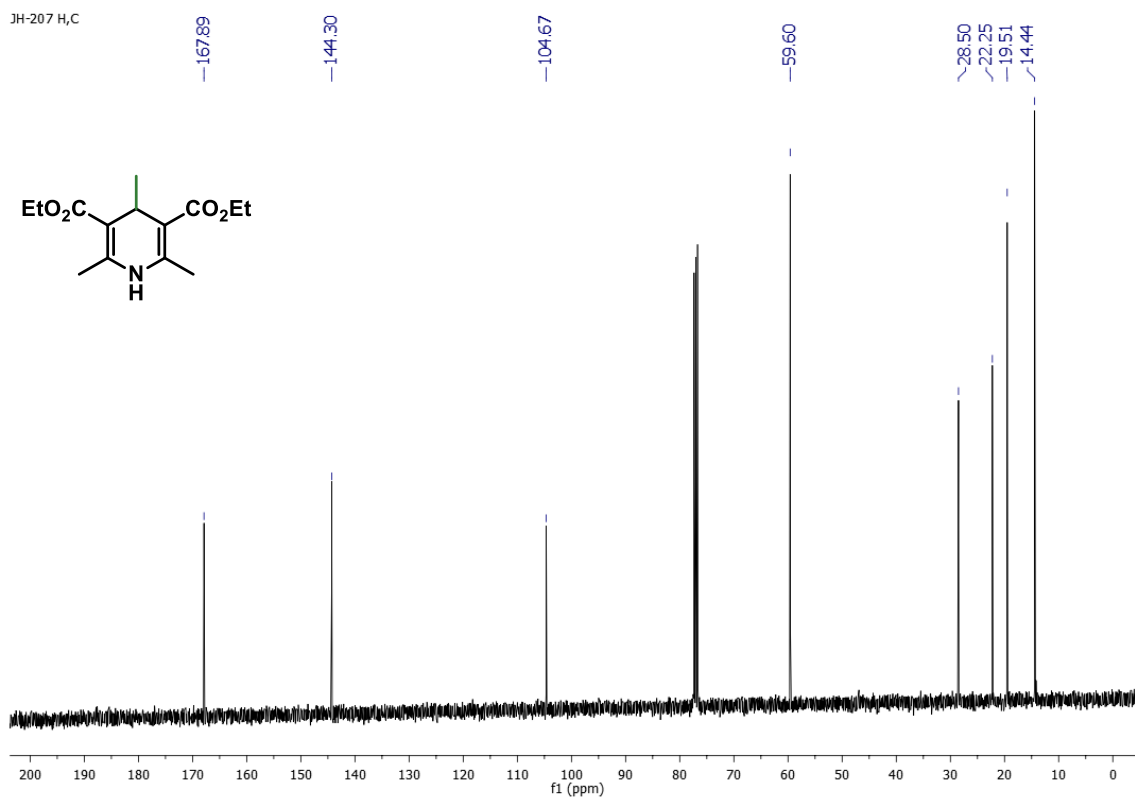


FIGURA A24. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de (**15d**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

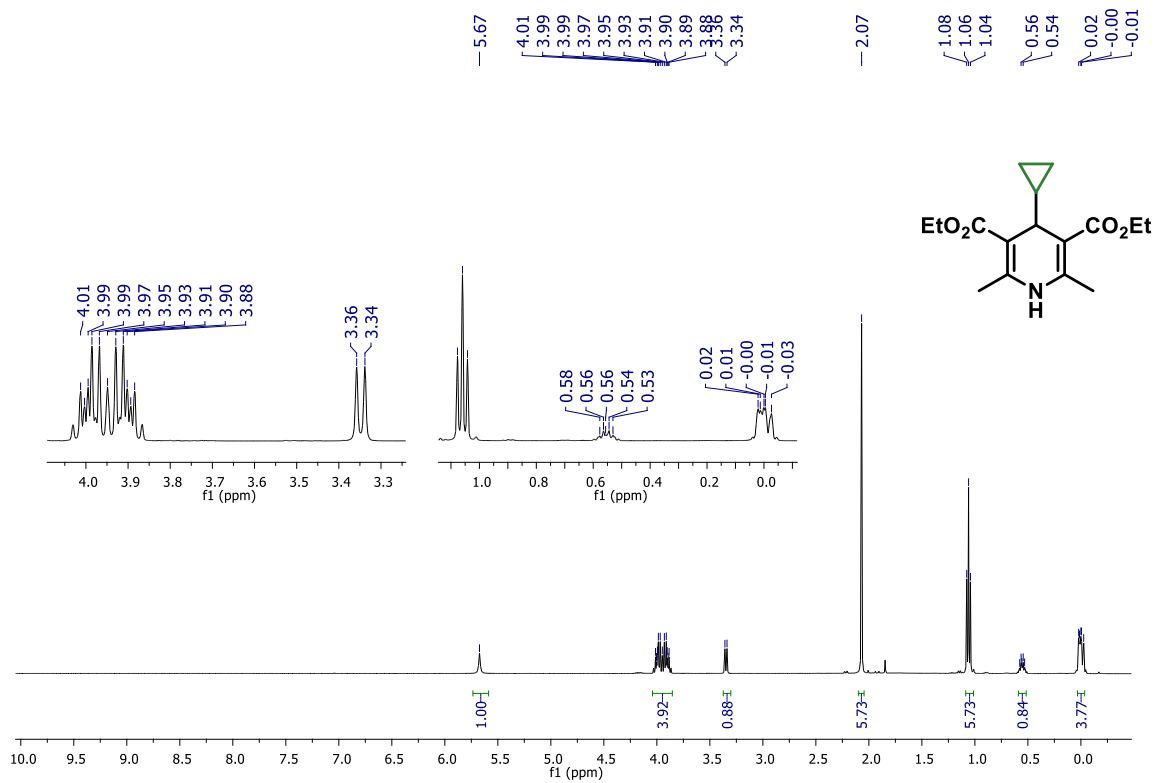


FIGURA A25. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**15e**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

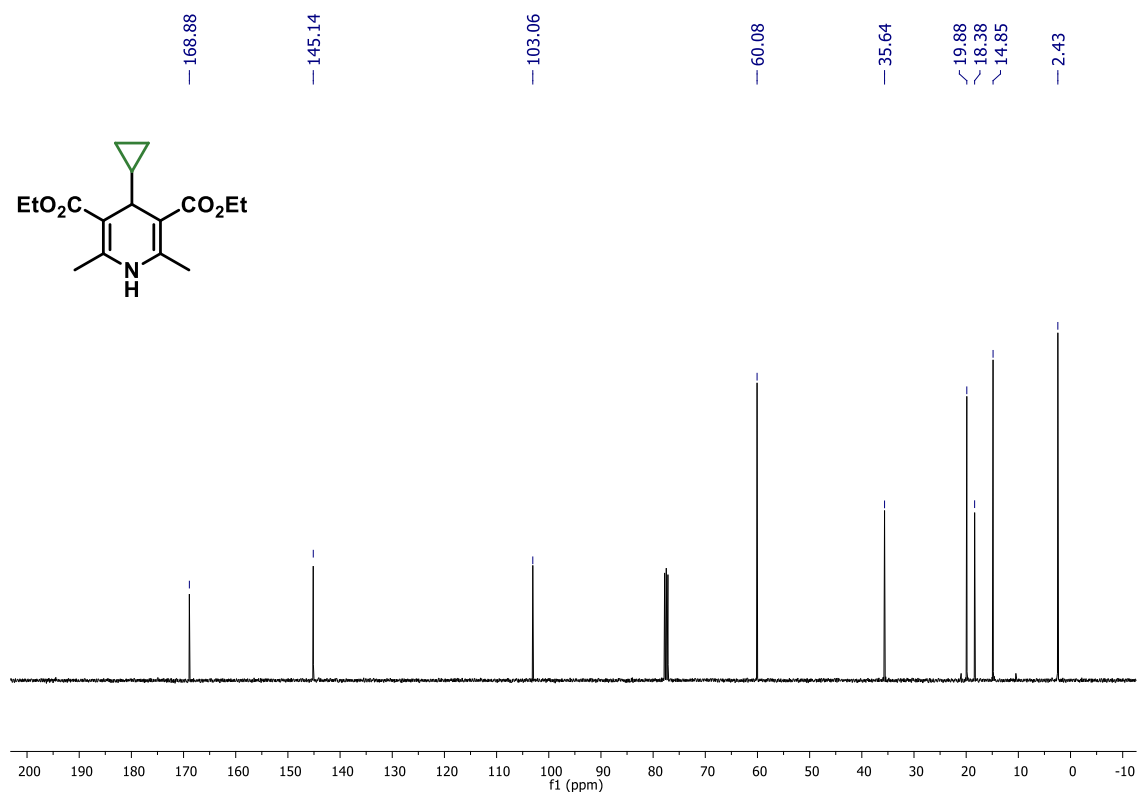


FIGURA A26. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de (**15e**) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

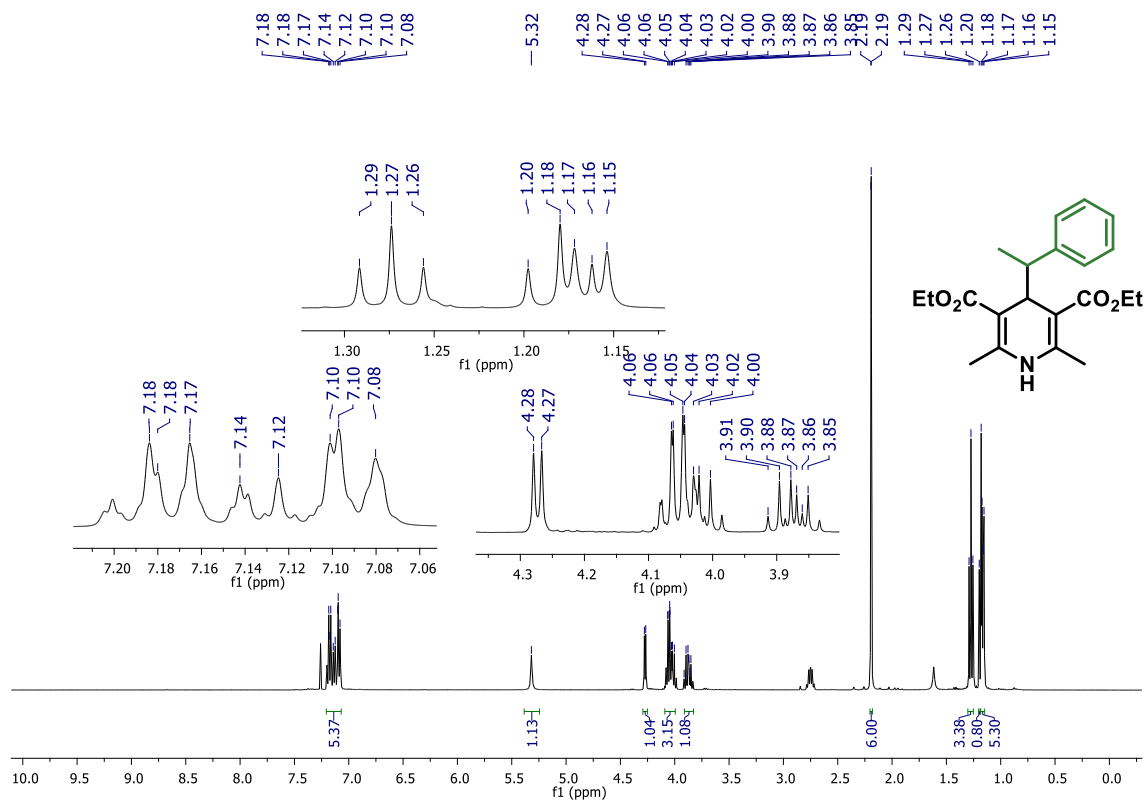


FIGURA A27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (**15f**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

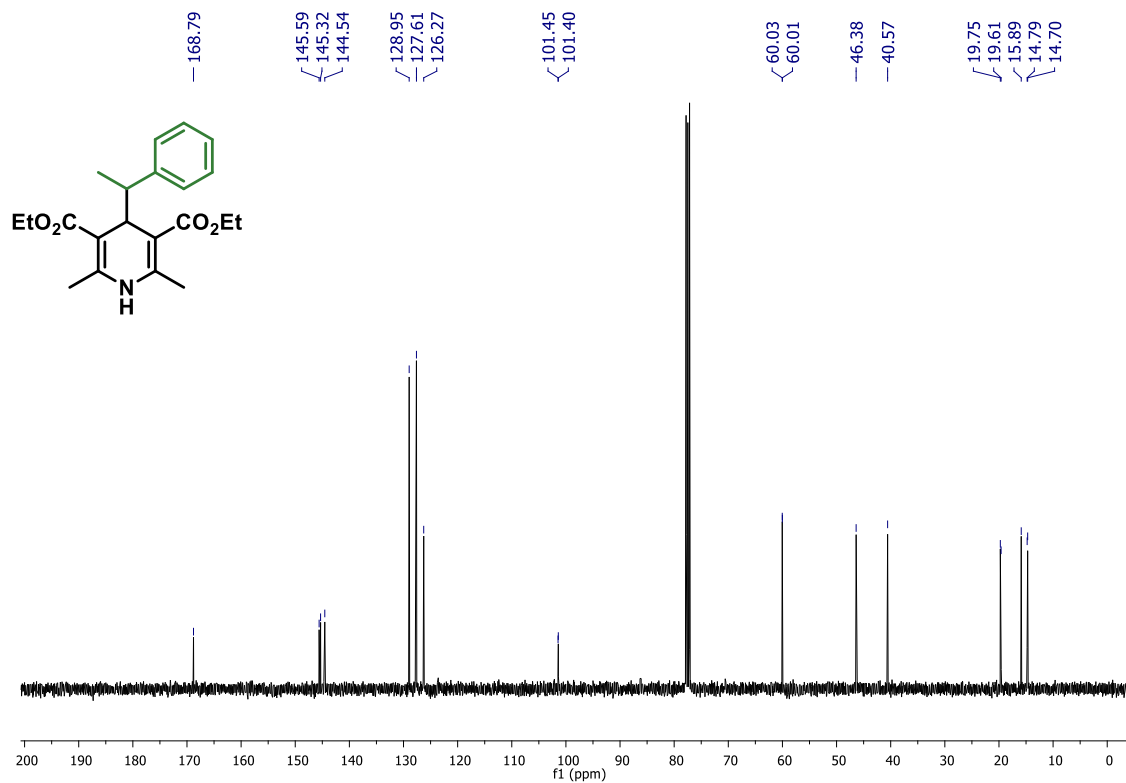


FIGURA A28. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de (**15f**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

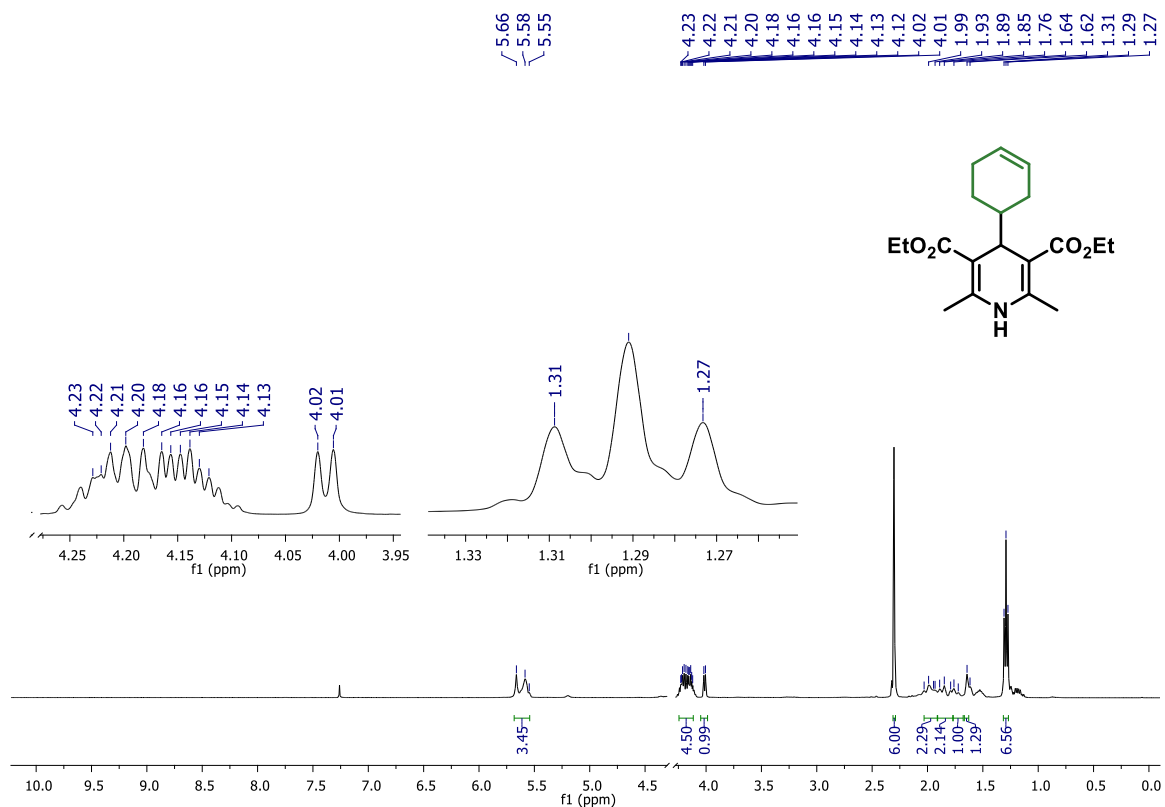


FIGURA A29. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**15g**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

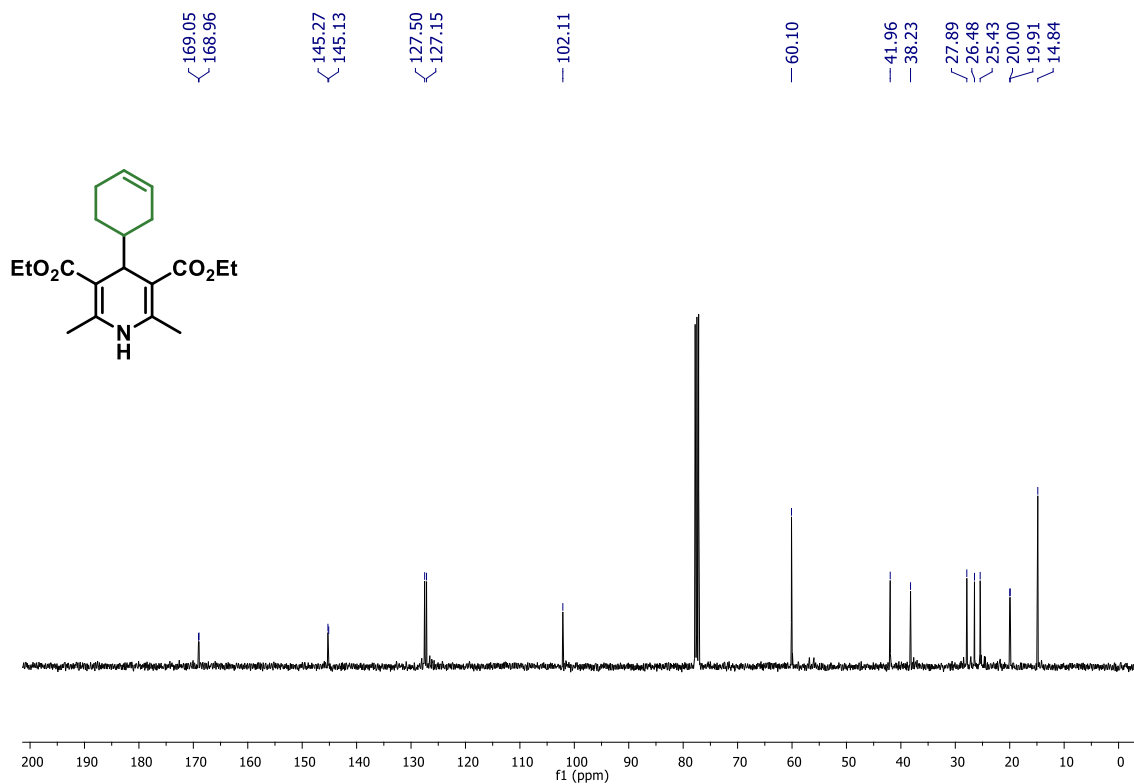


FIGURA A30. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de (**15g**) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

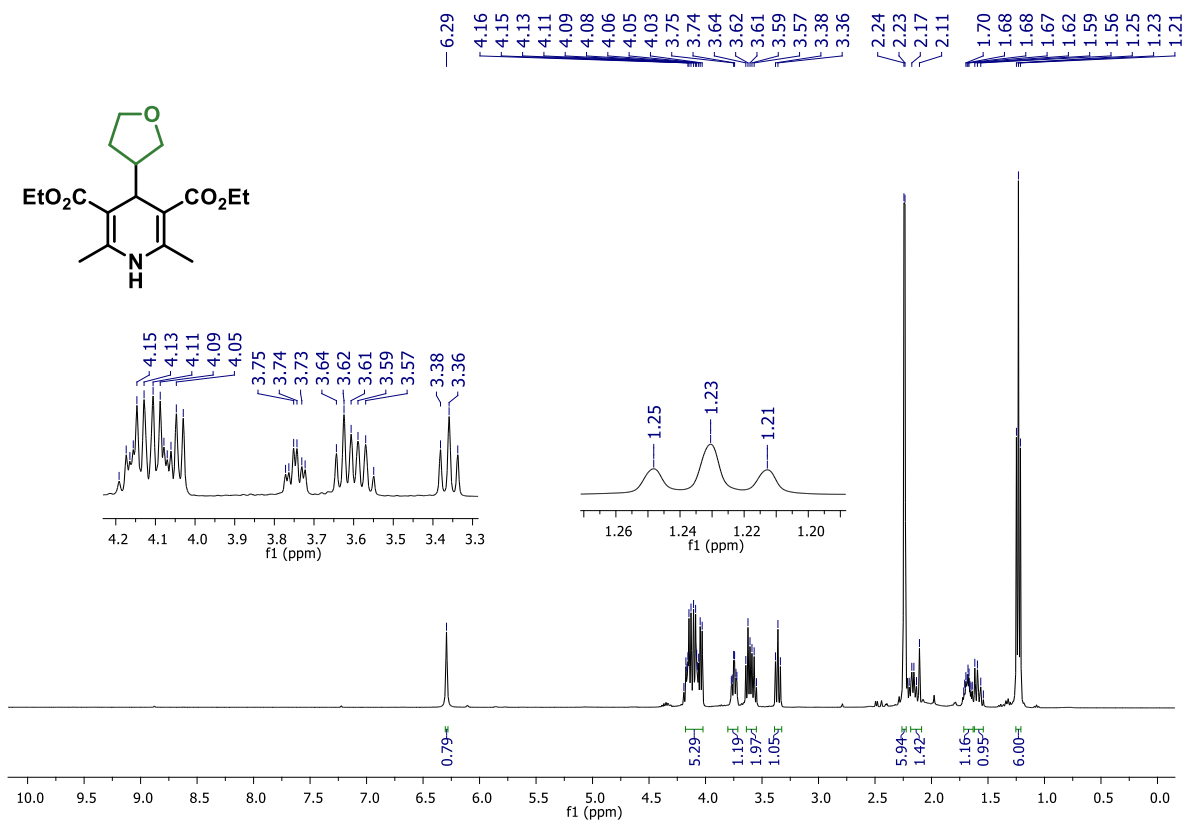


FIGURA A31. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**15h**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

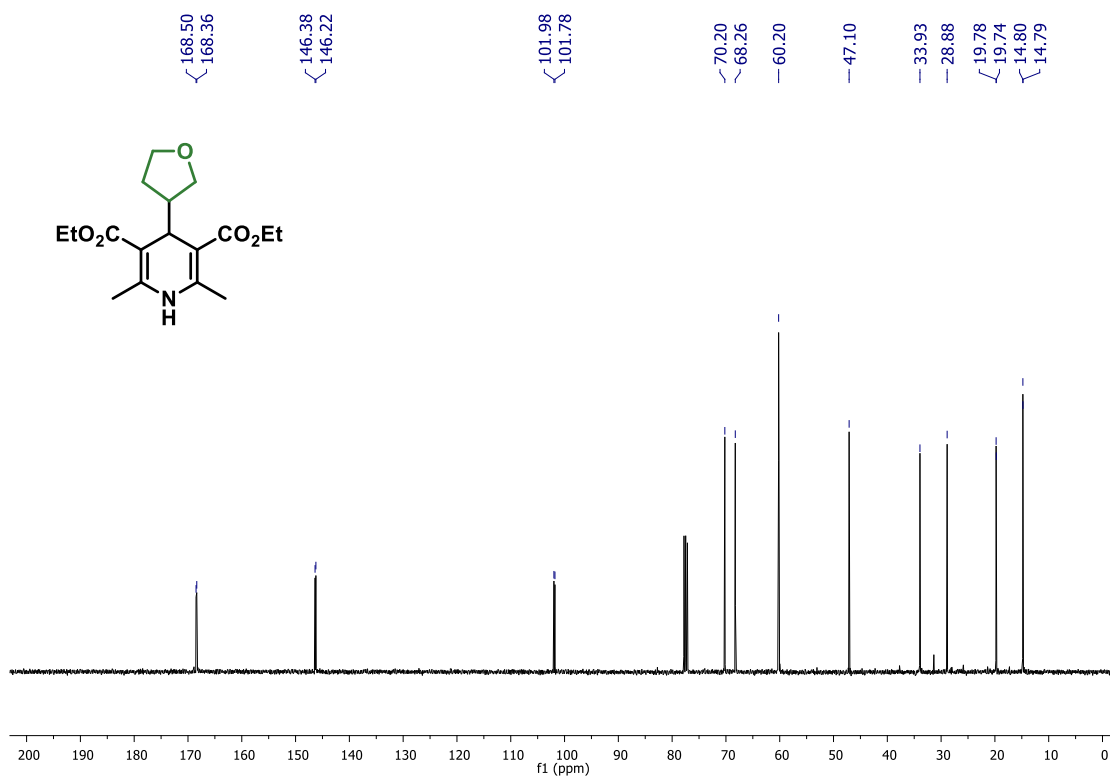


FIGURA A32. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de (**15h**) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

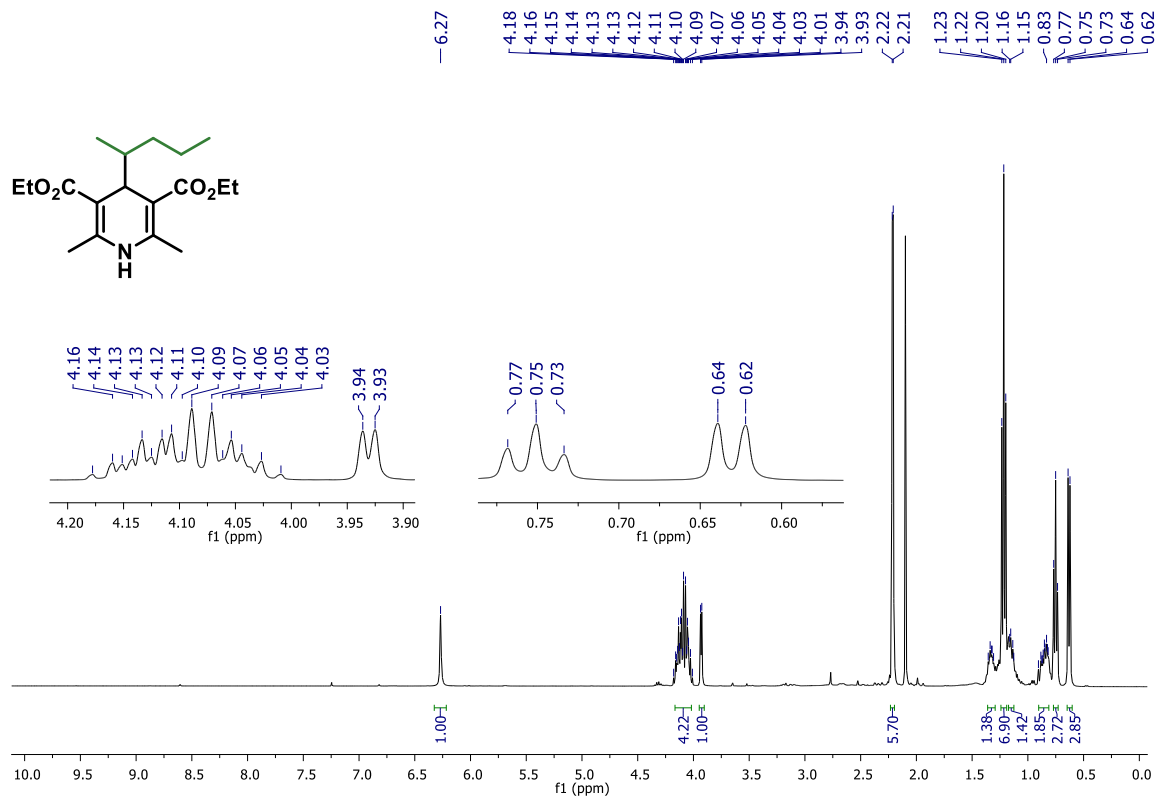


FIGURA A33. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **(15i)** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

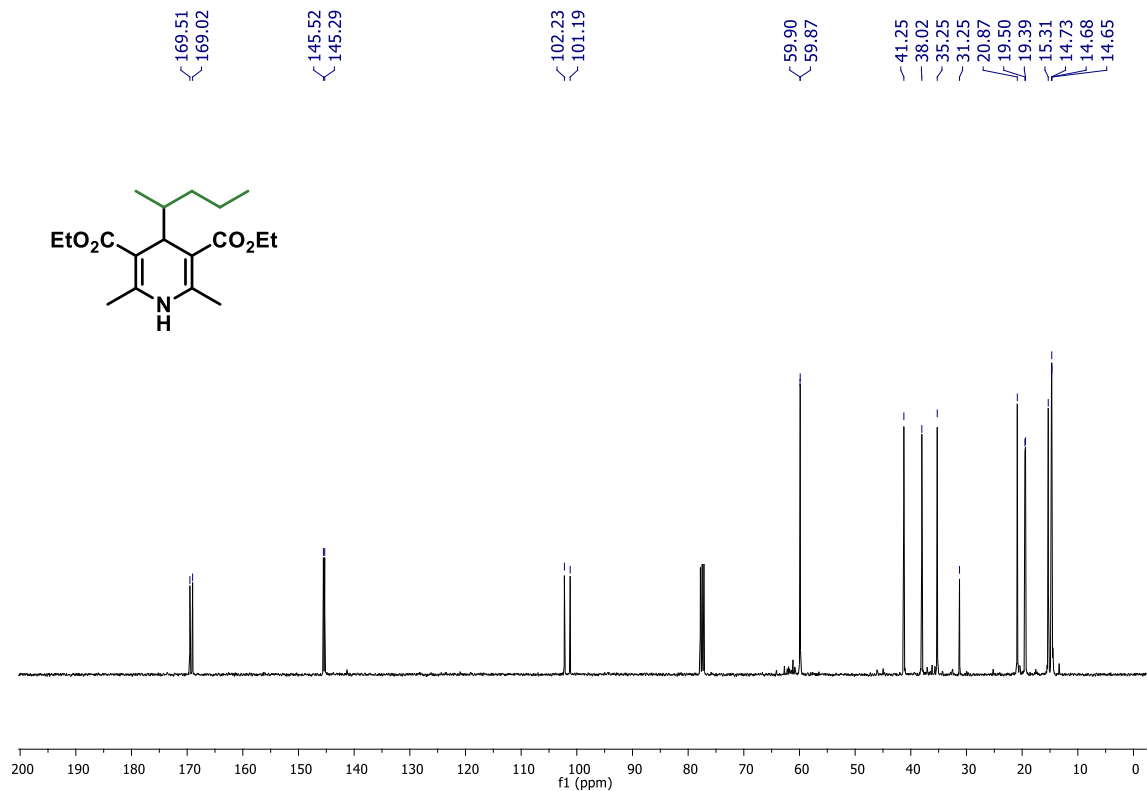


FIGURA A34. Espectro de RMN <sup>13</sup>C de **(15i)** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

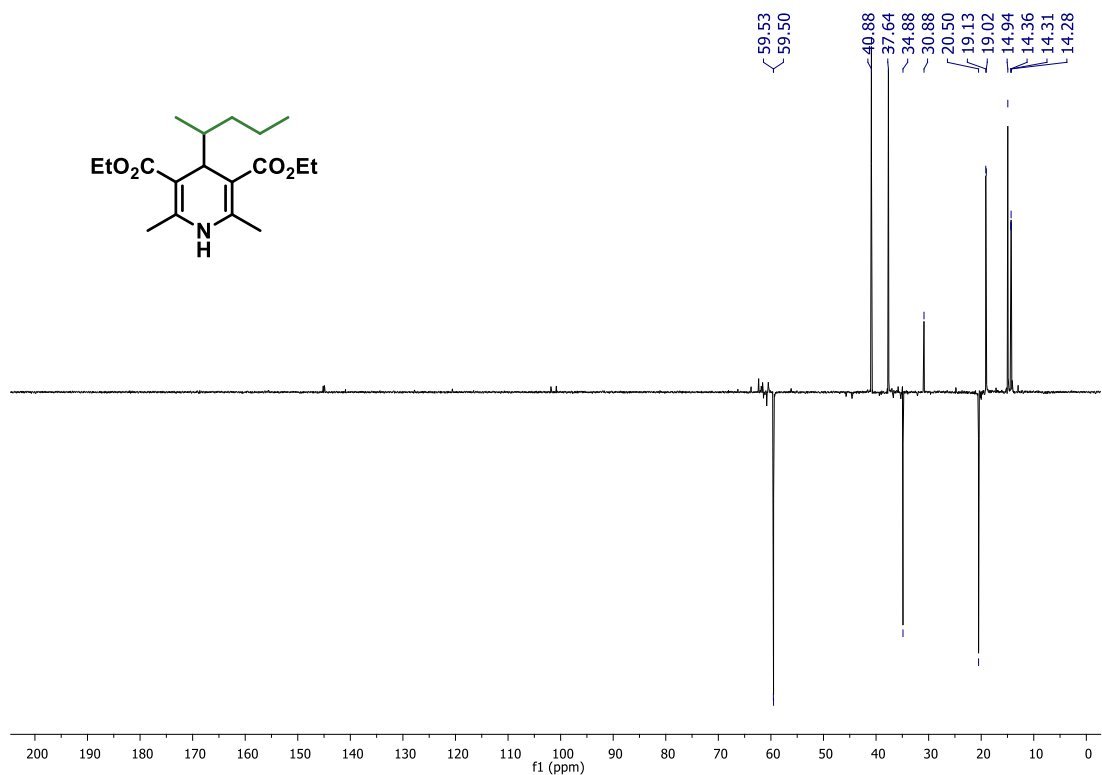


FIGURA A35. Espectro de RMN DEPT-135 de **(15i)** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

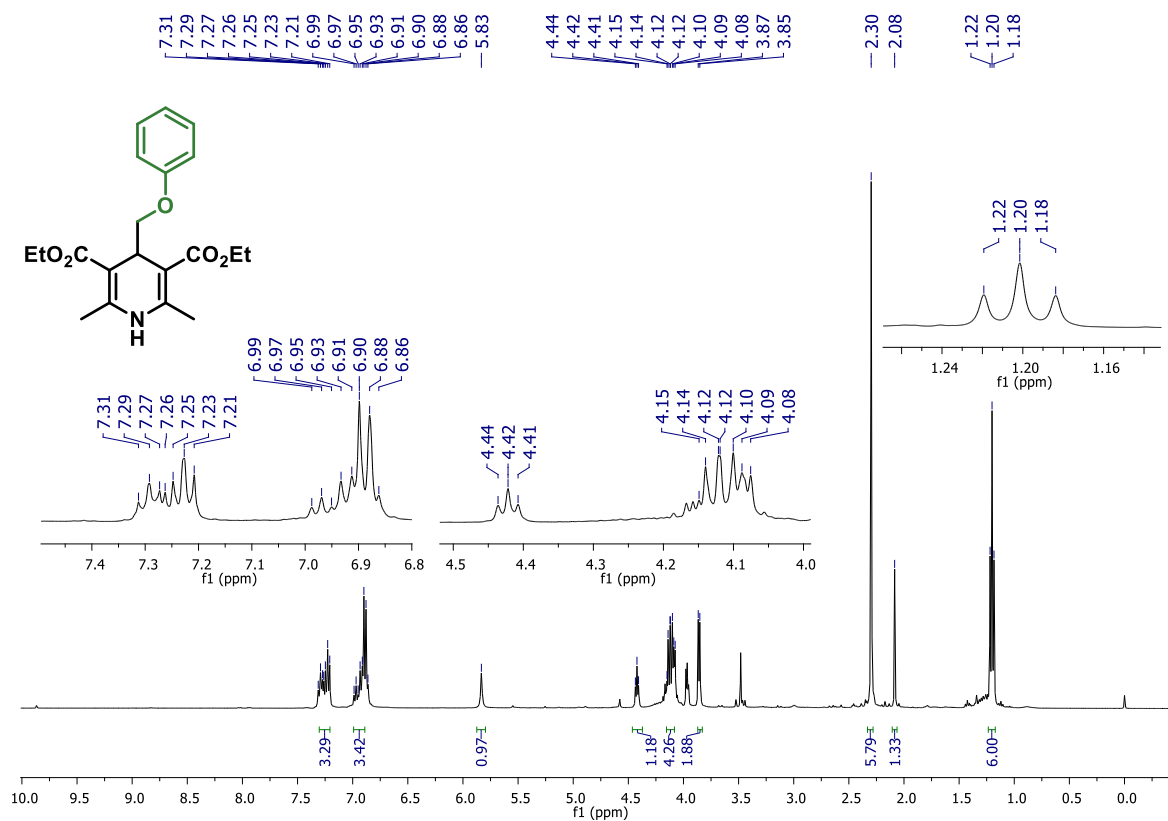


FIGURA A36. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de **(15j)** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

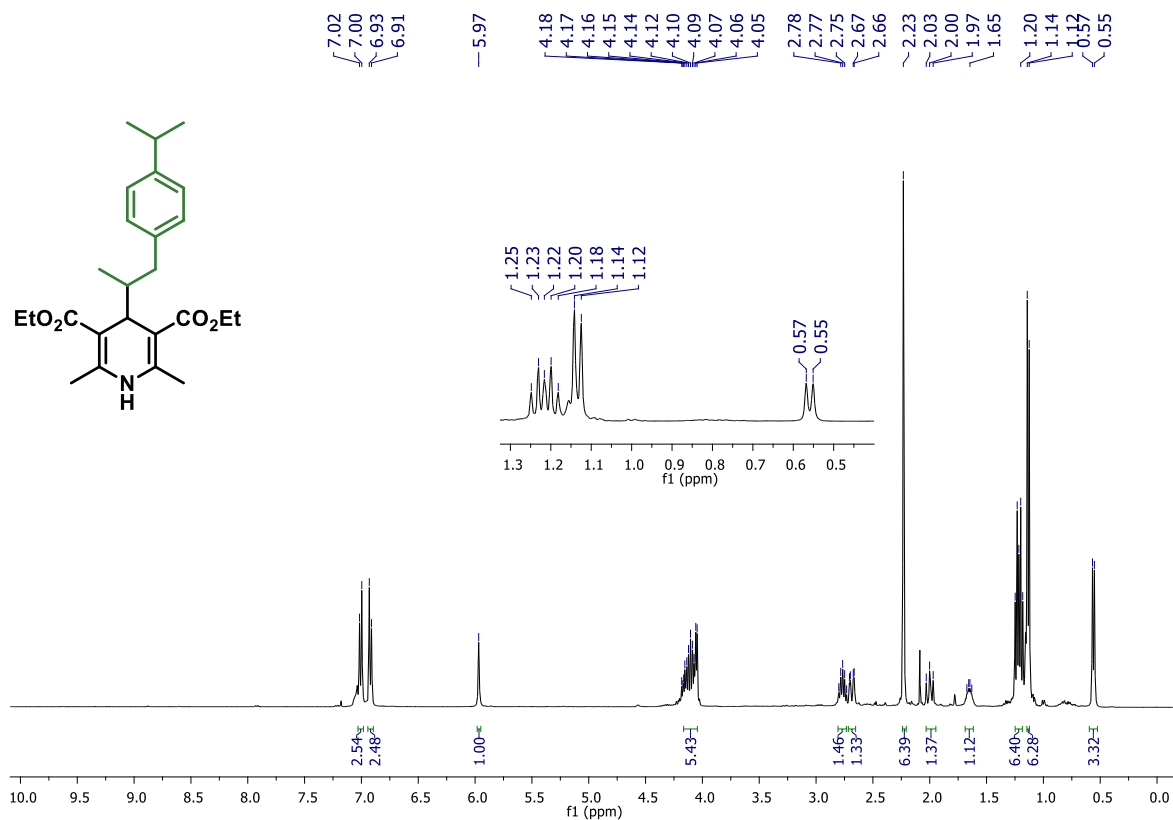


FIGURA A37. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**15k**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

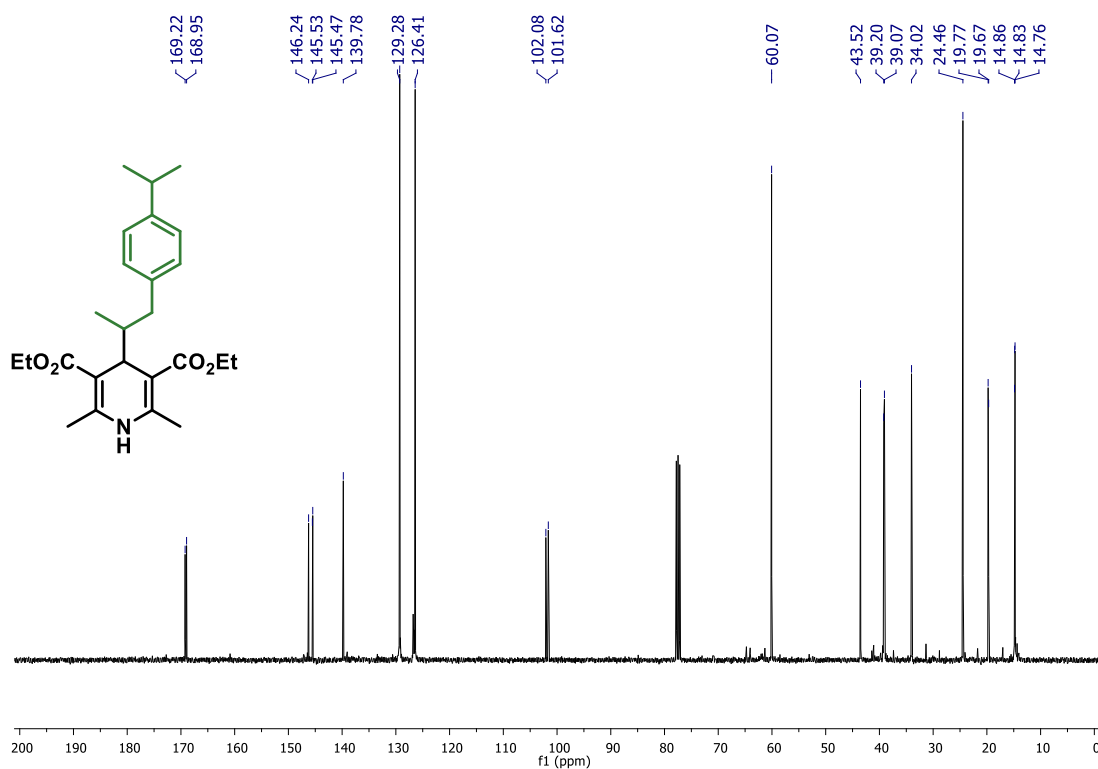


FIGURA A38. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de (**15k**) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).



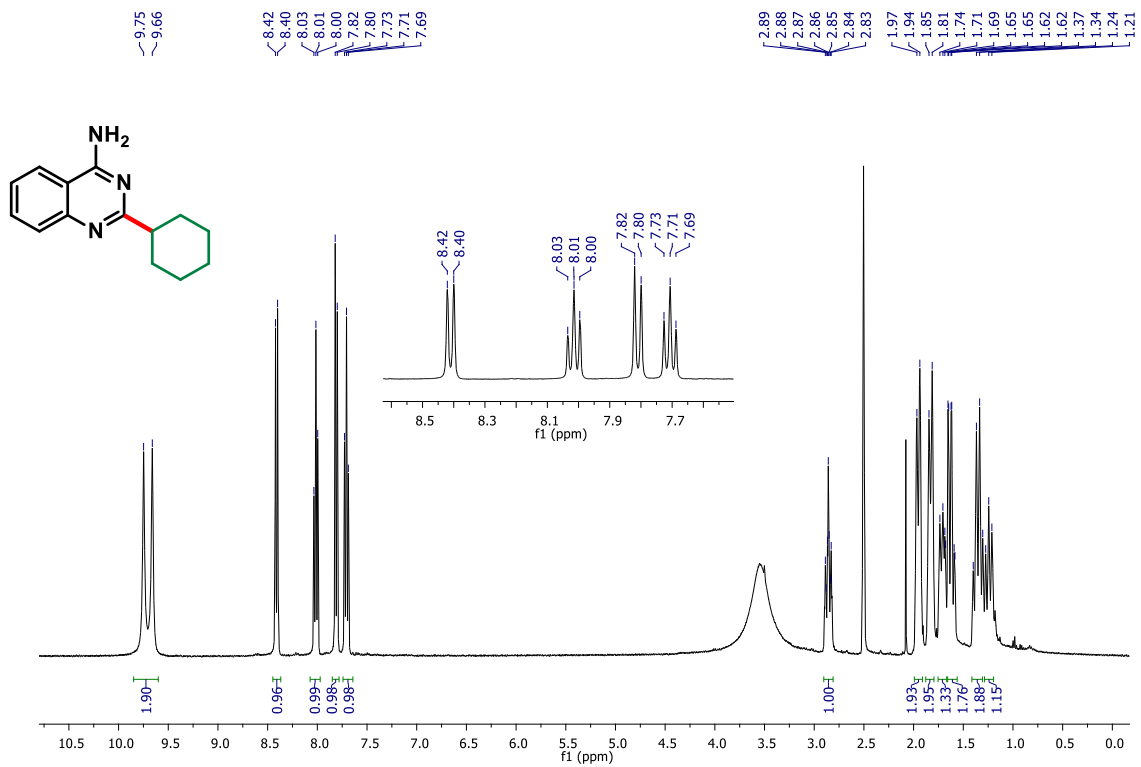


FIGURA A41. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**121a**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

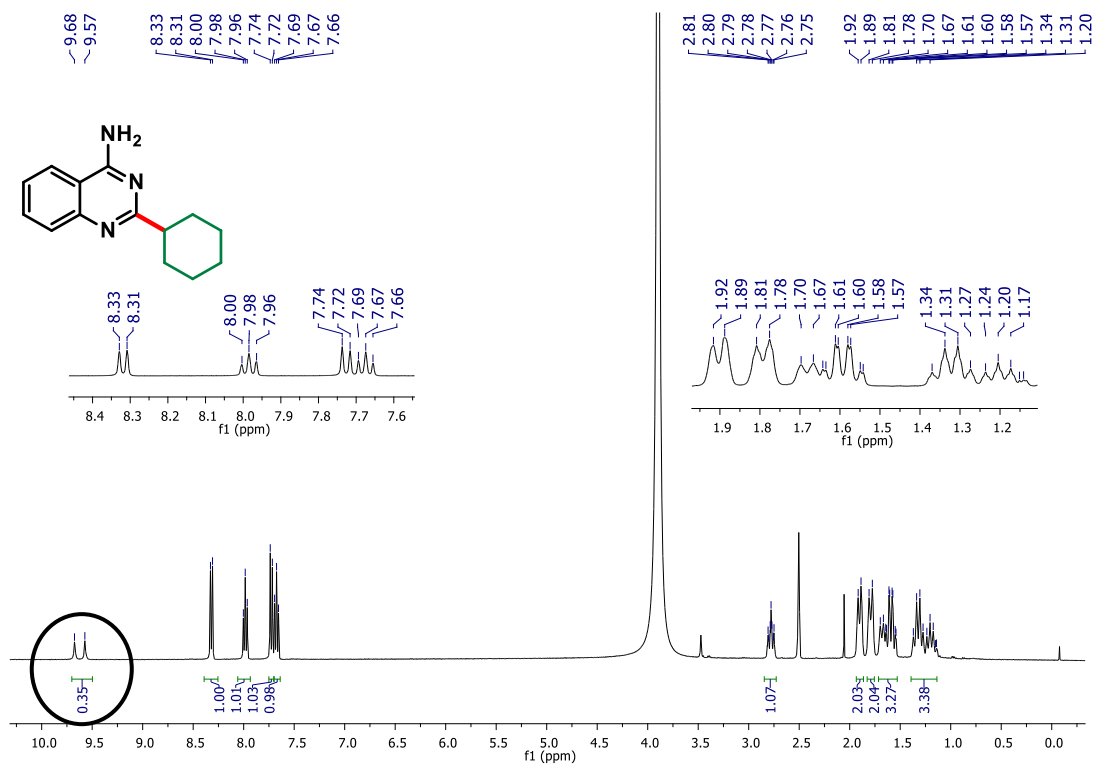


FIGURA A42. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**121a**) + D<sub>2</sub>O (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

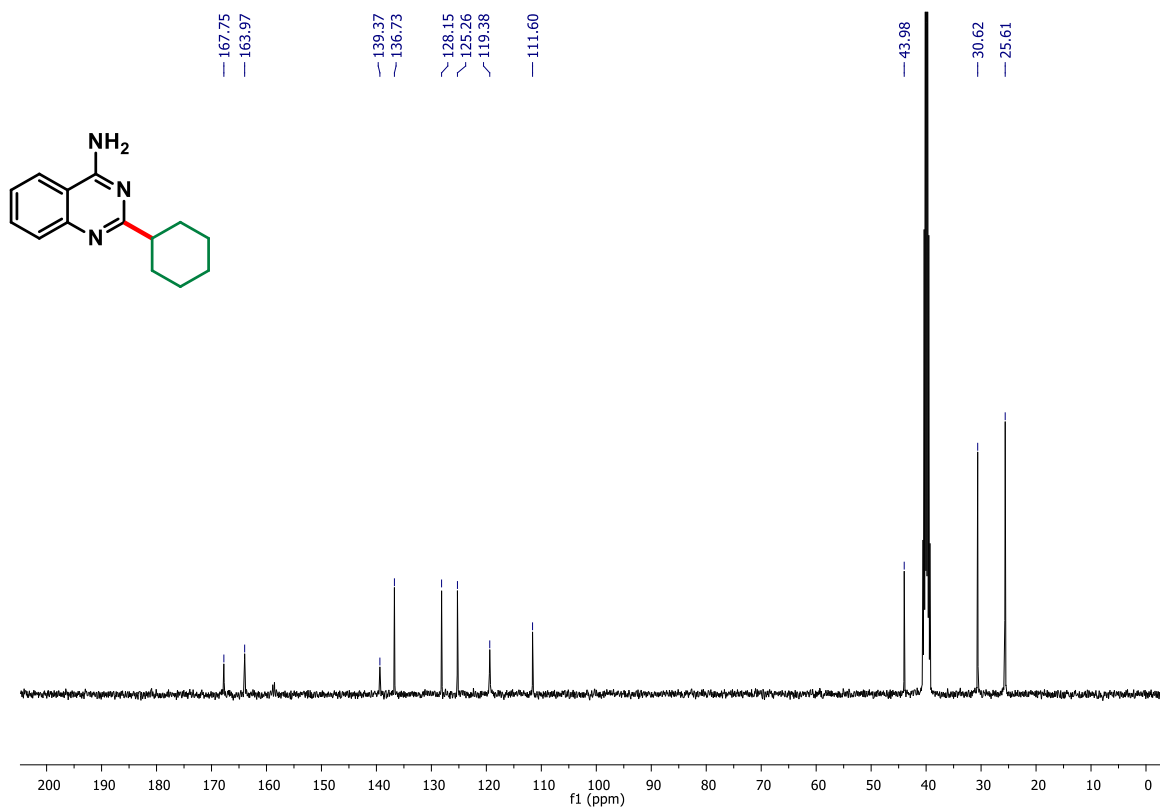


FIGURA A43. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de **(121a)** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

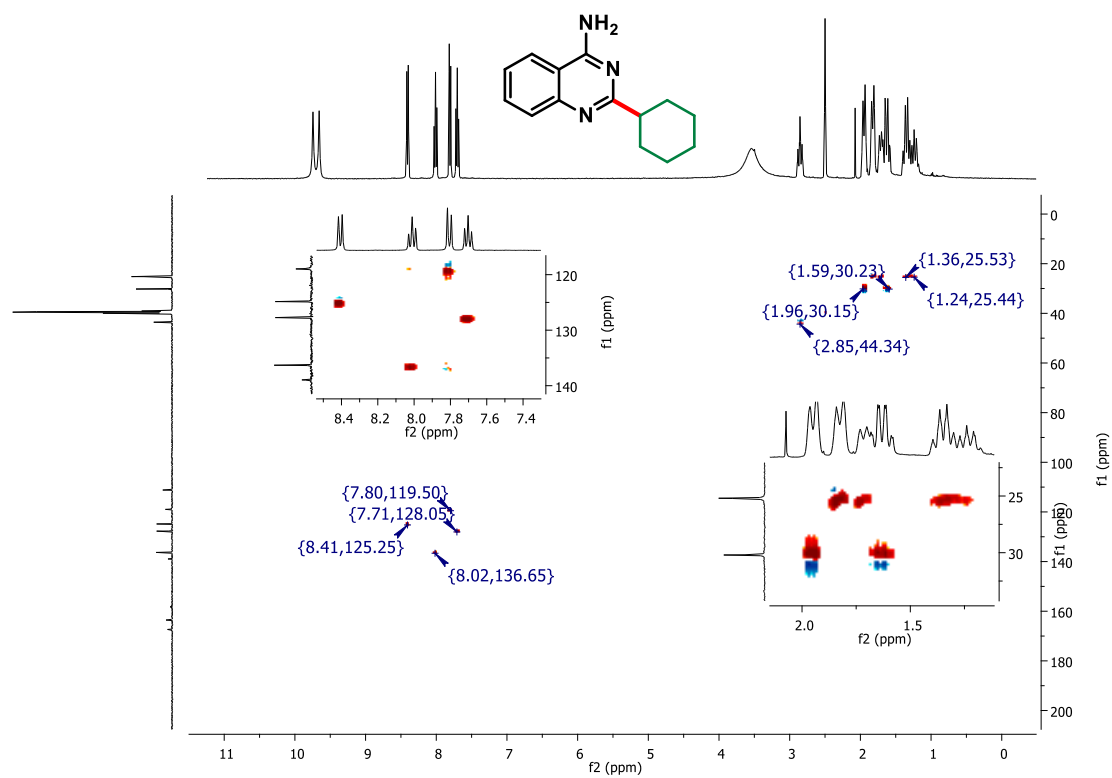


FIGURA A44. Mapa de correlações de HSQC de **(121a)**.

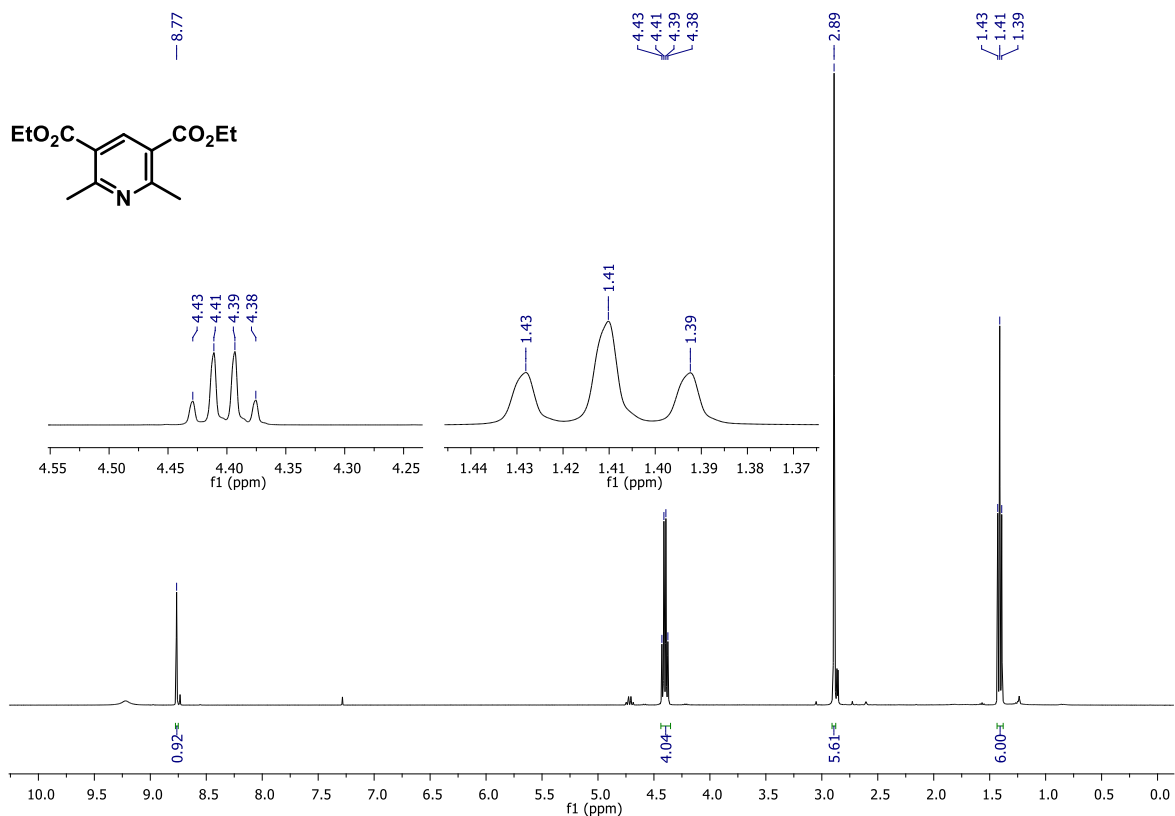


FIGURA A45. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **(21a)** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

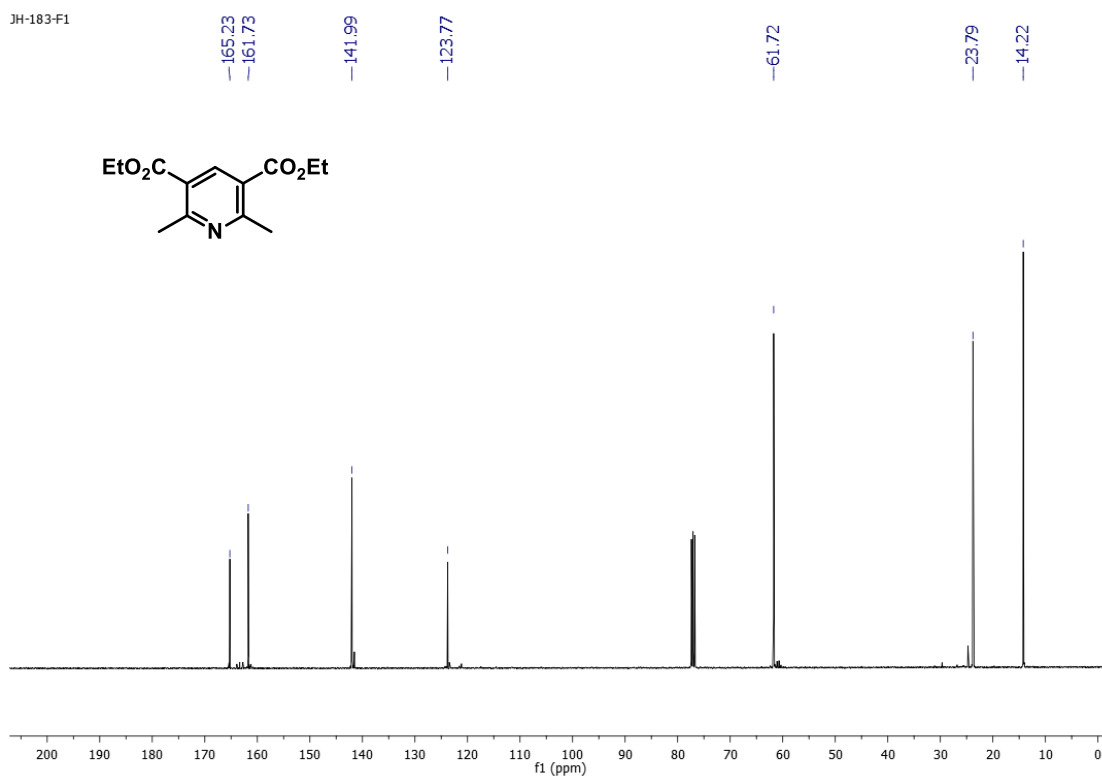


FIGURA A46. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de **(21a)** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

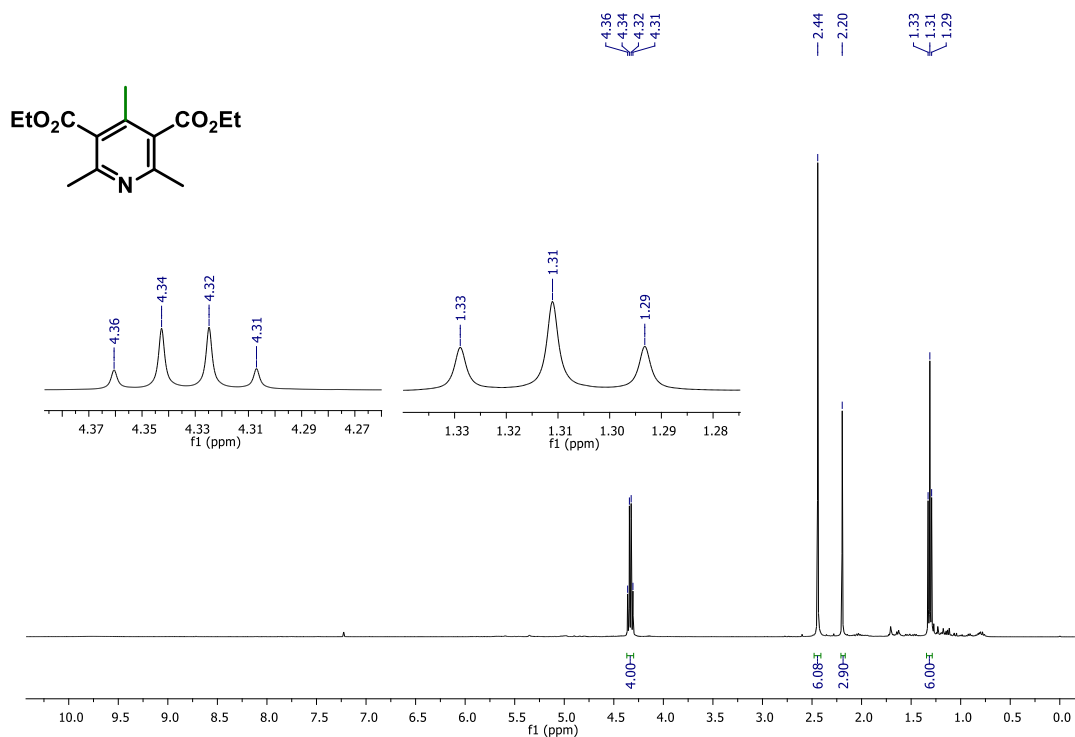


FIGURA A47. RMN de  $^1\text{H}$  de 3,5-dietil 2,4,6-trimetil-3,5-piridinadicarboxilato ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

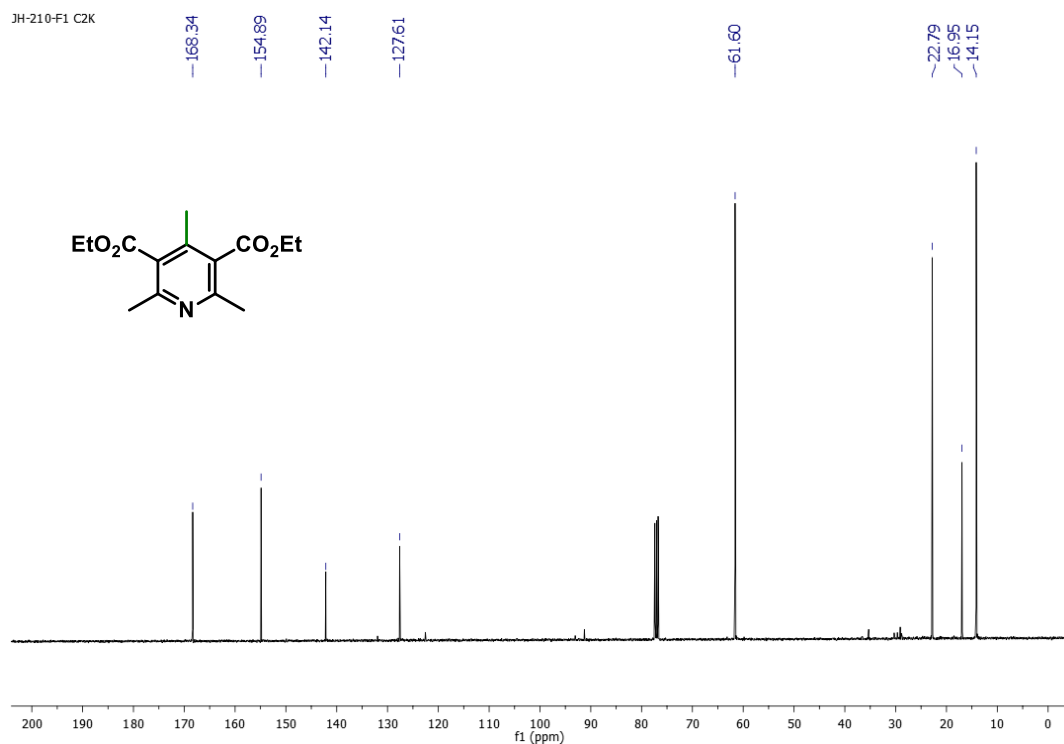


FIGURA A48. RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de 3,5-dietil 2,4,6-trimetil-3,5-piridinadicarboxilato ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).  
170

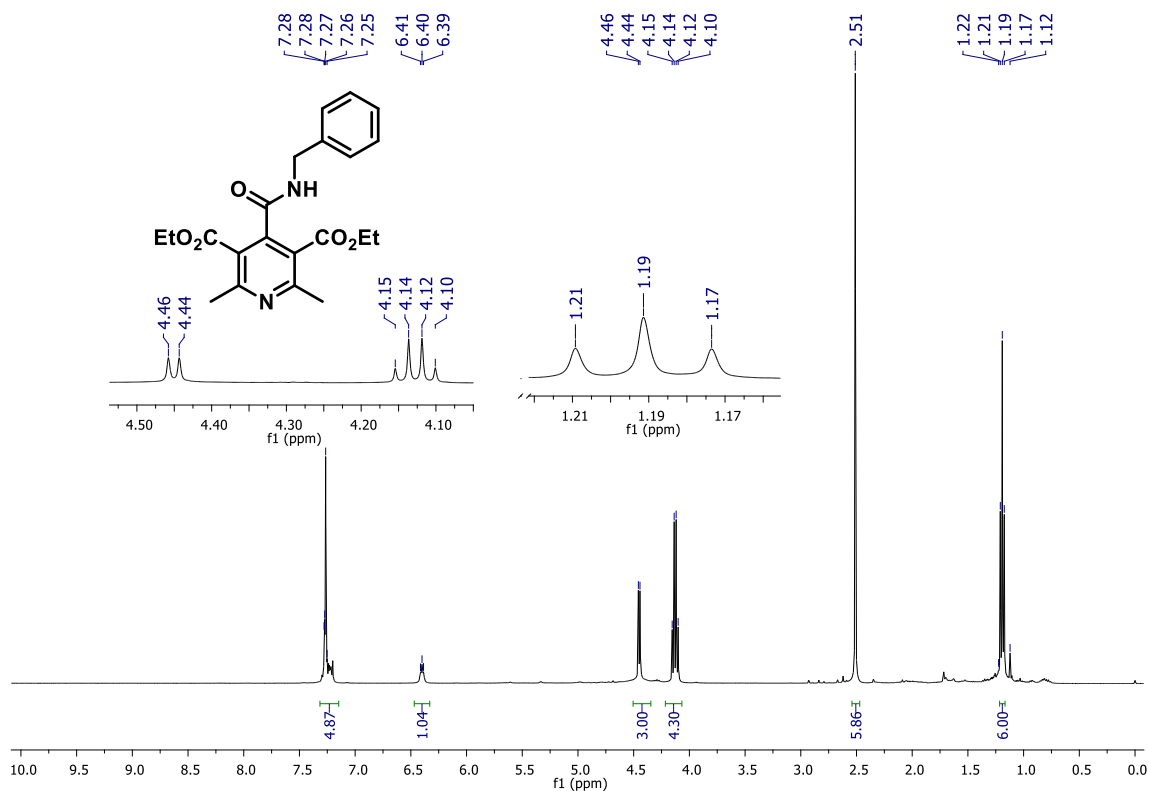


FIGURA A49. RMN  $^1\text{H}$  de dietil 4-(benzilcarbamoil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

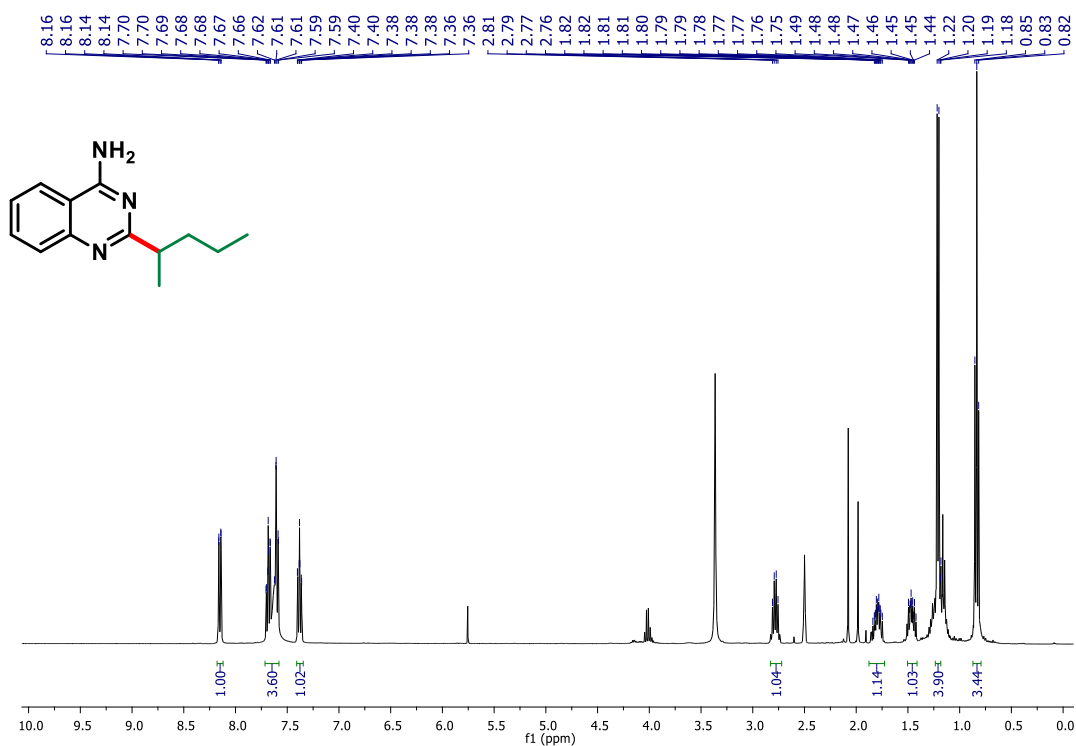


FIGURA A50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (**121c**) ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz).

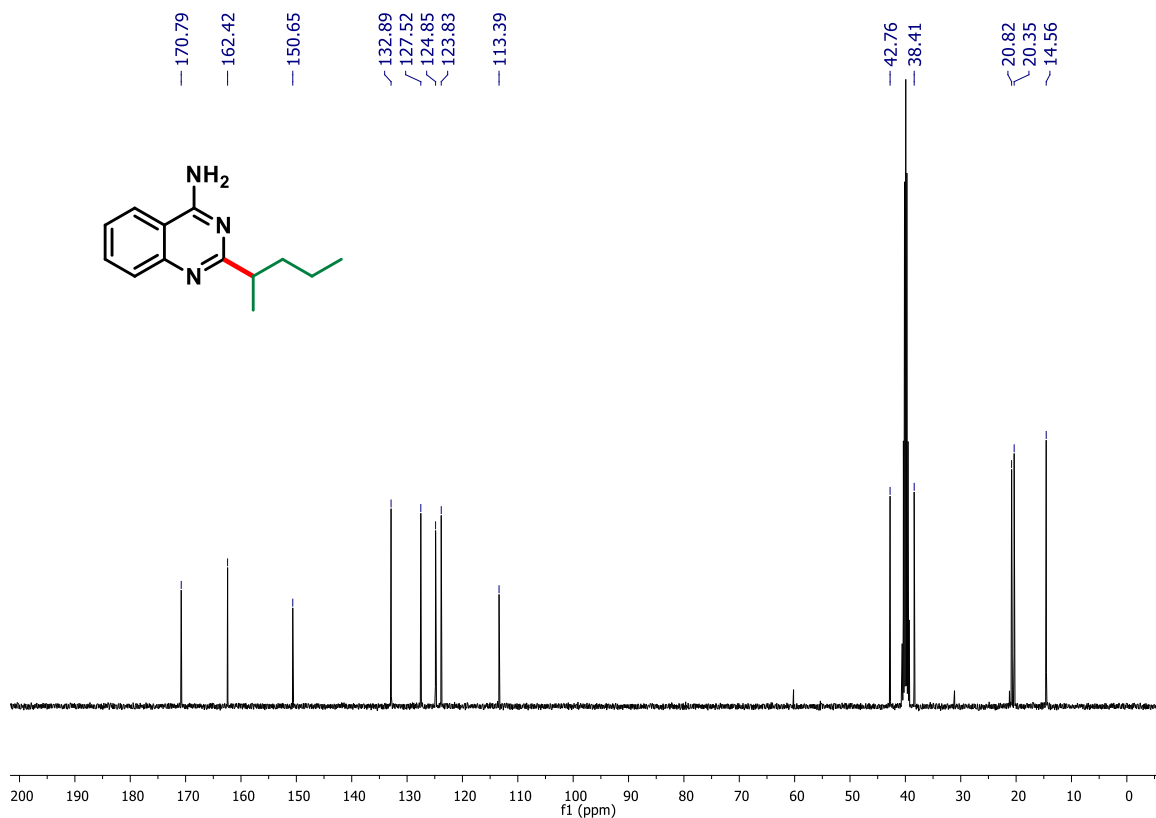


FIGURA A51. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de (**121c**) (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

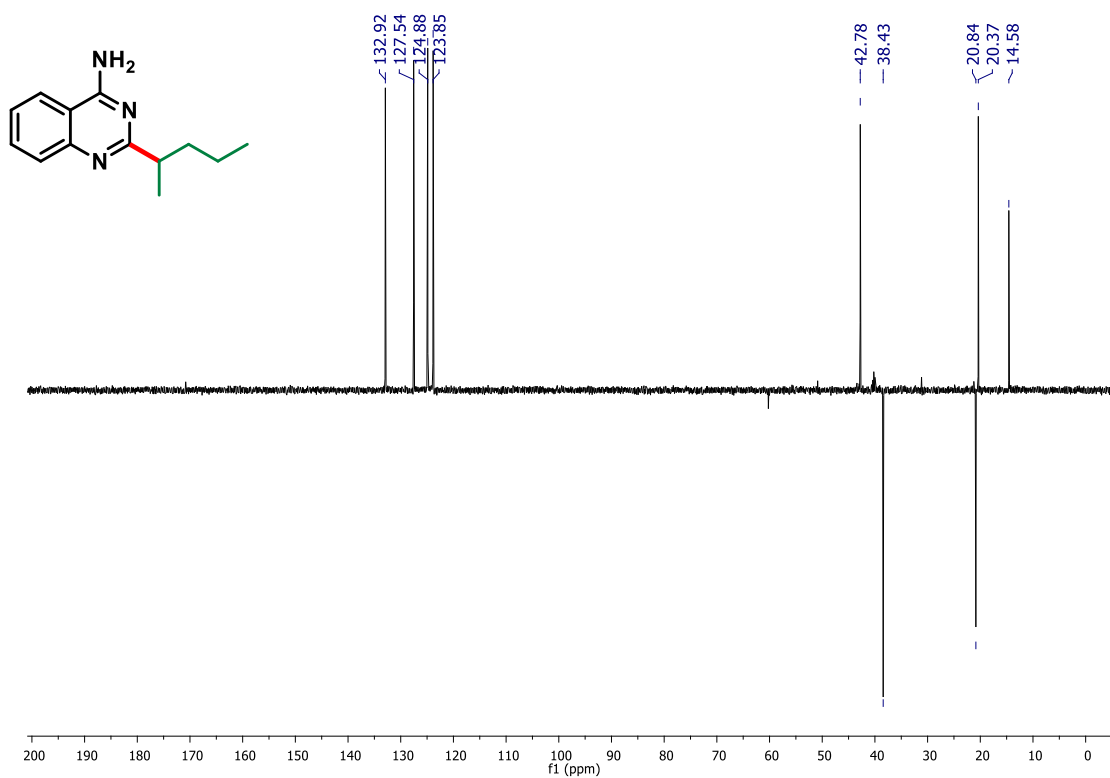


FIGURA A52. Espectro de RMN DEPT-135 de (**121c**) (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

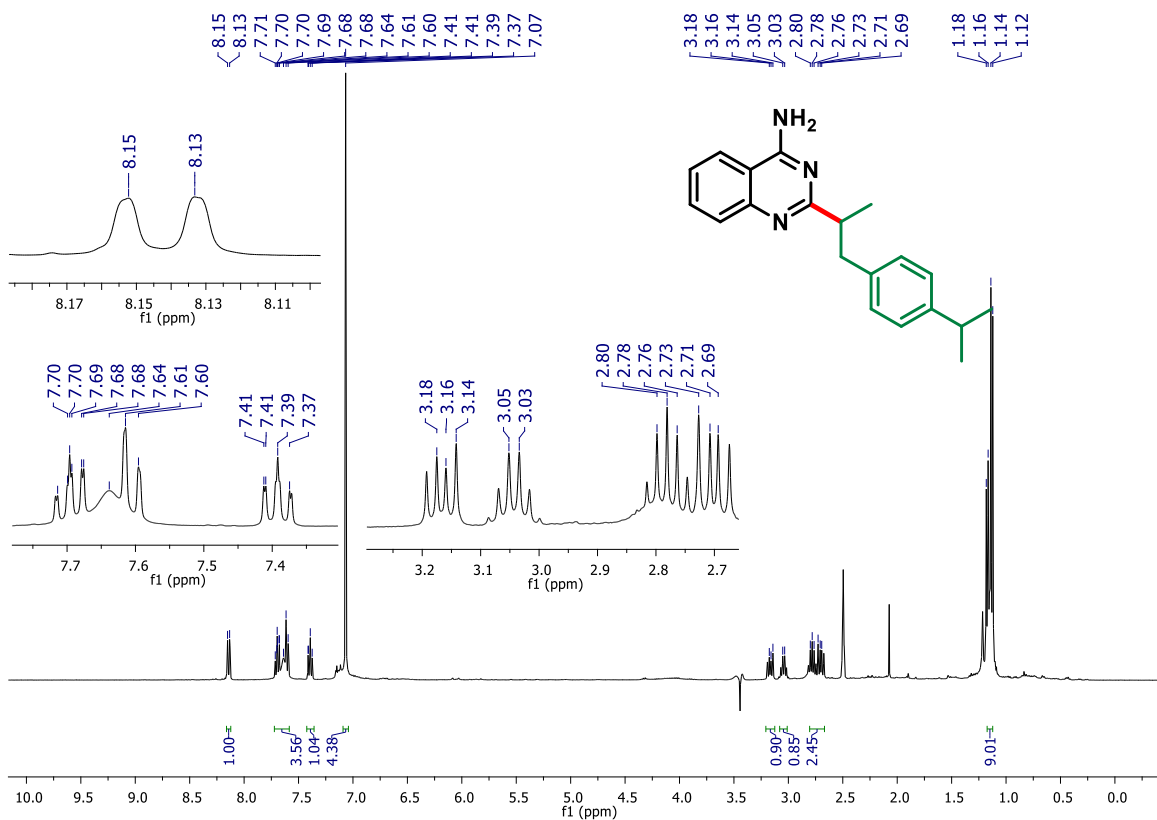


FIGURA A53. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (121d) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

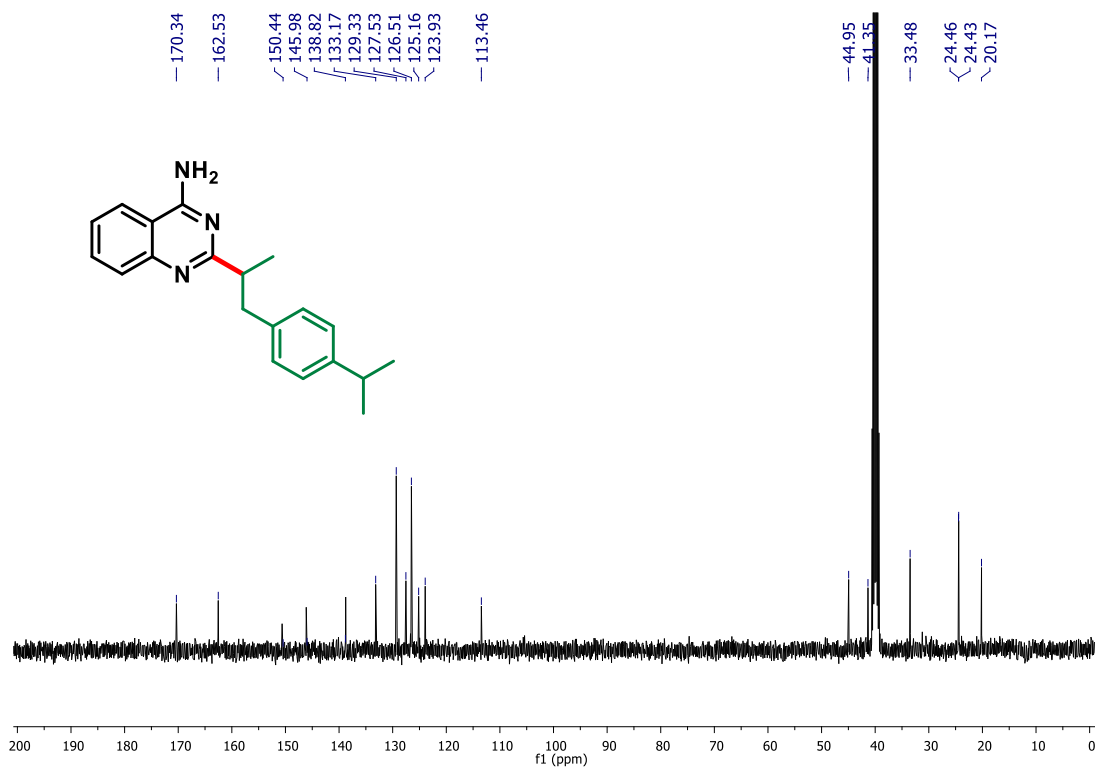


FIGURA A54. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de (121d) (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

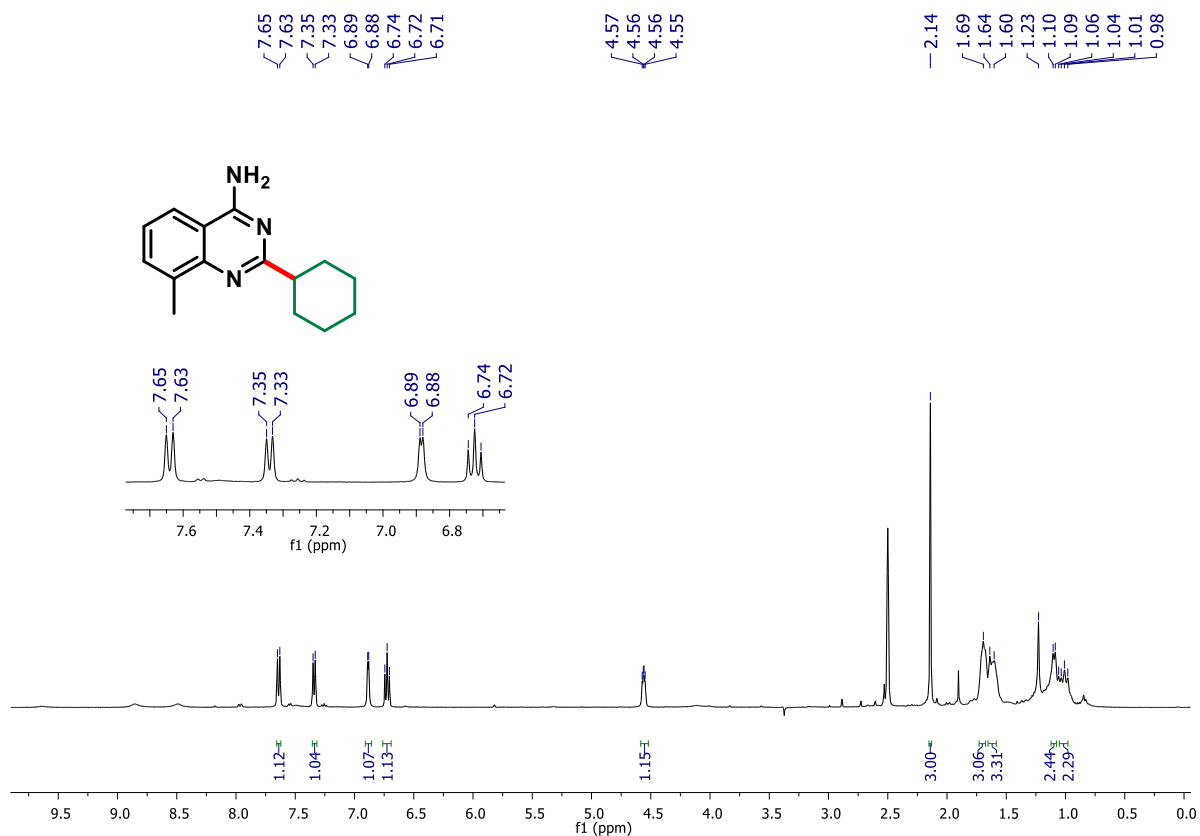


FIGURA A55. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (121i) (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

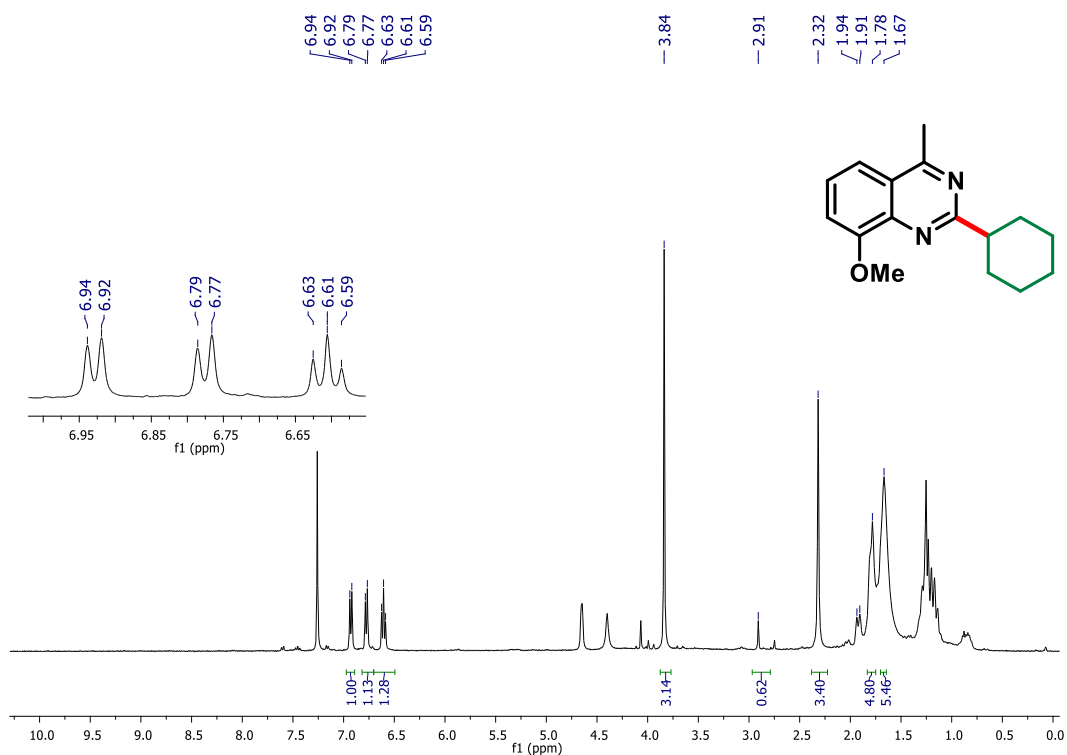


FIGURA A56. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (121k) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

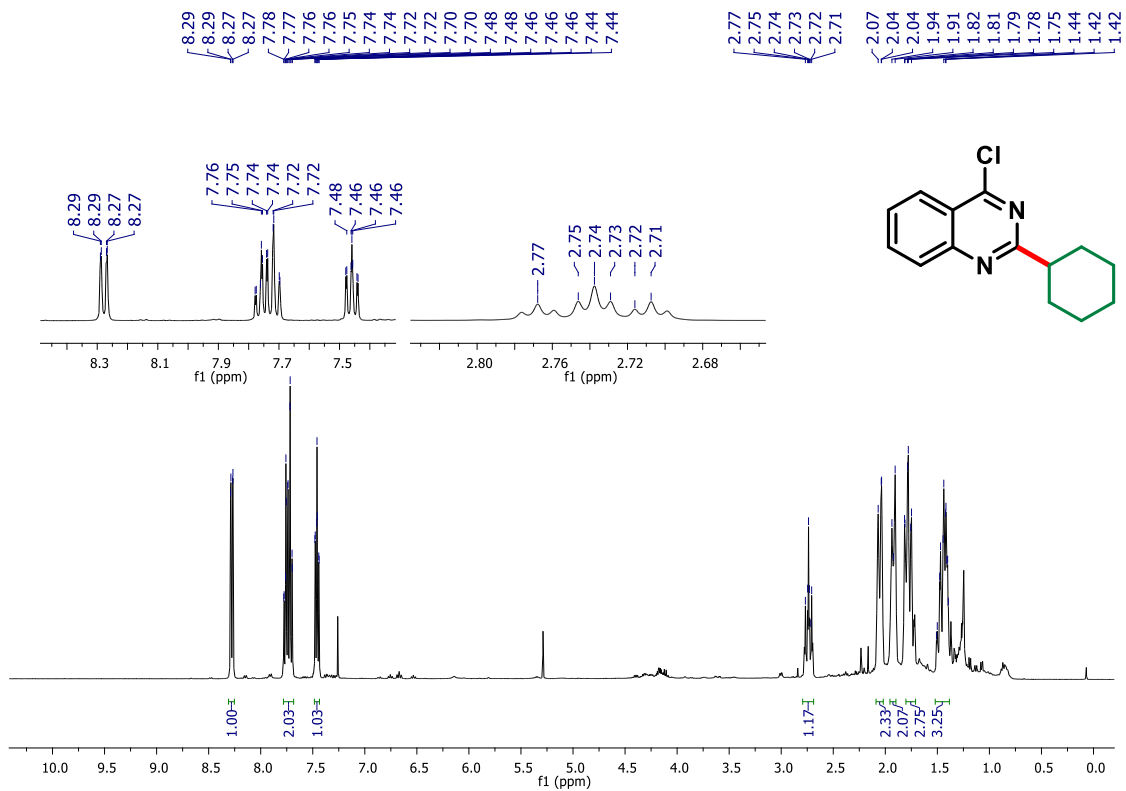


FIGURA A57. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (121i) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

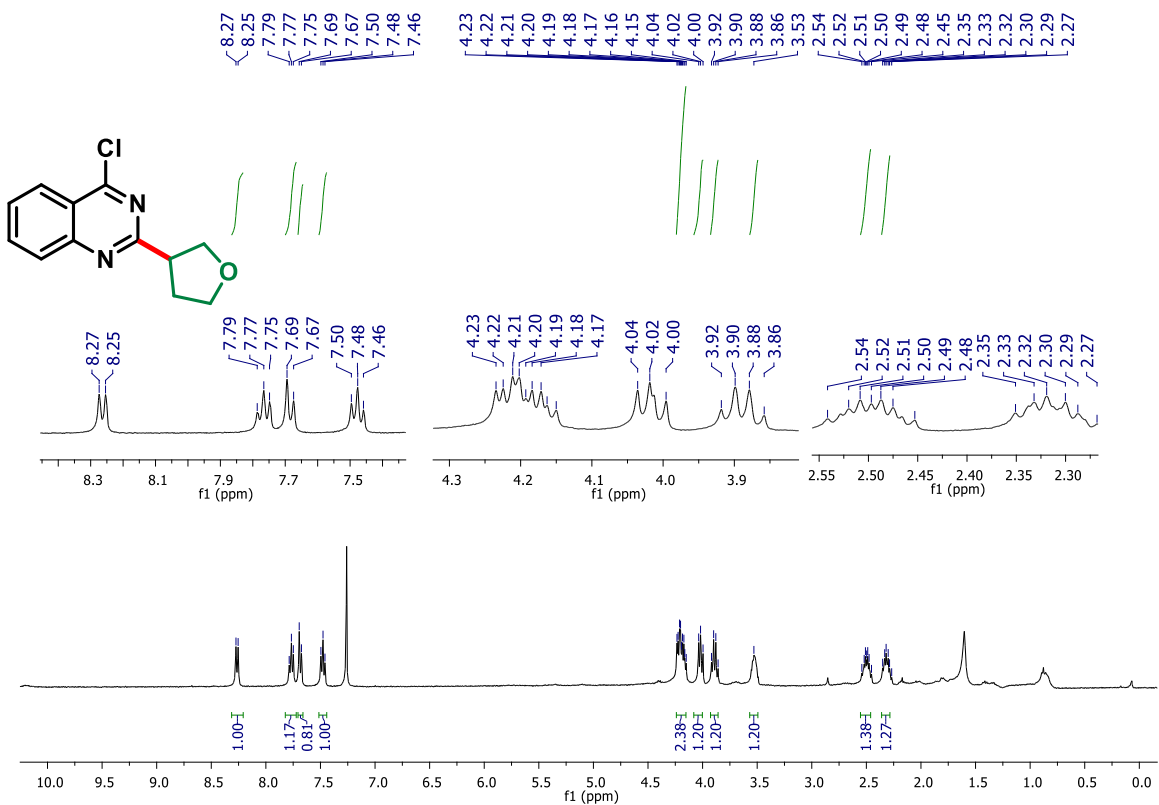


FIGURA A58. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (121m) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

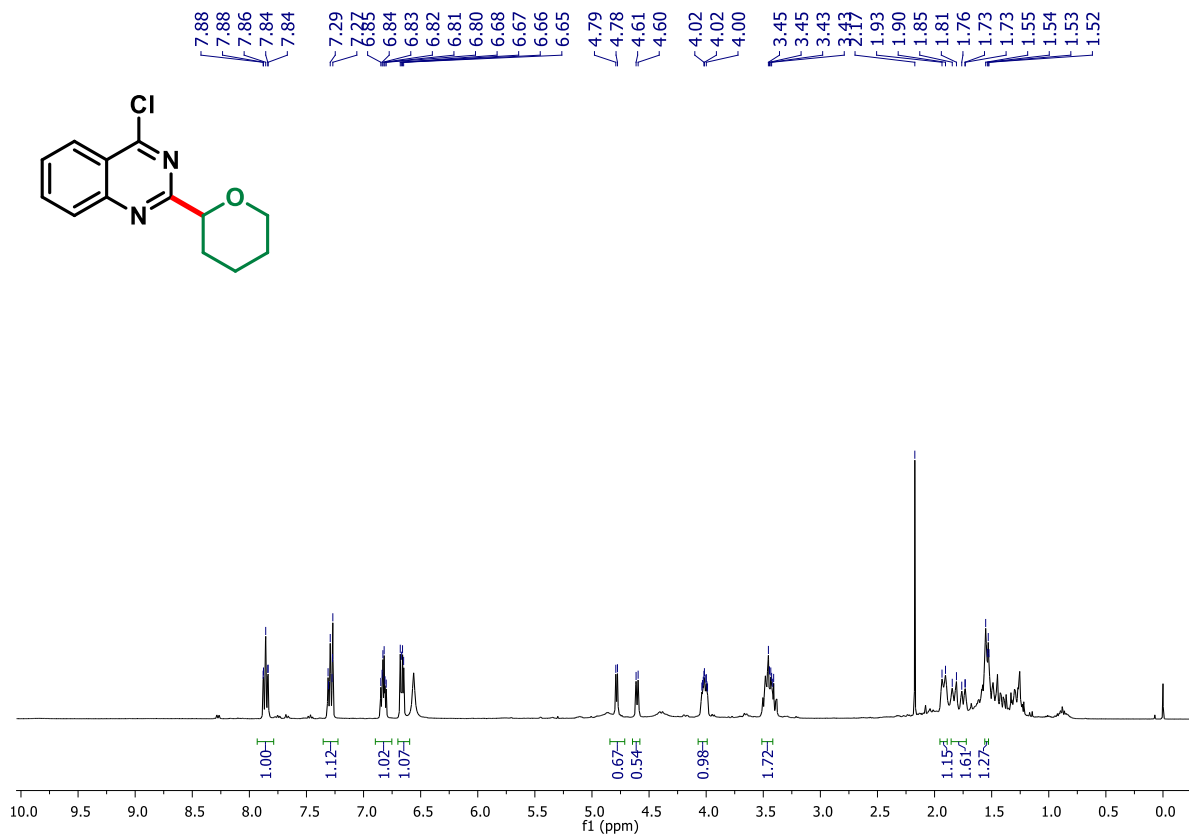


FIGURA A59. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **(121n)** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

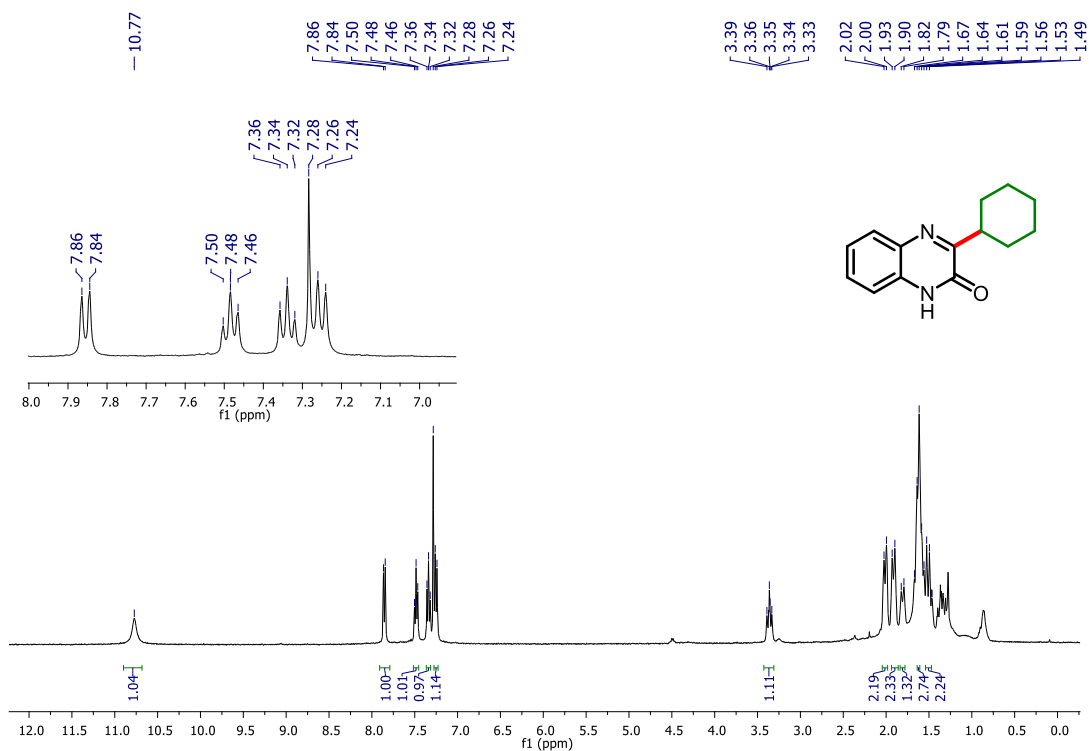


FIGURA A60. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **(121o)** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

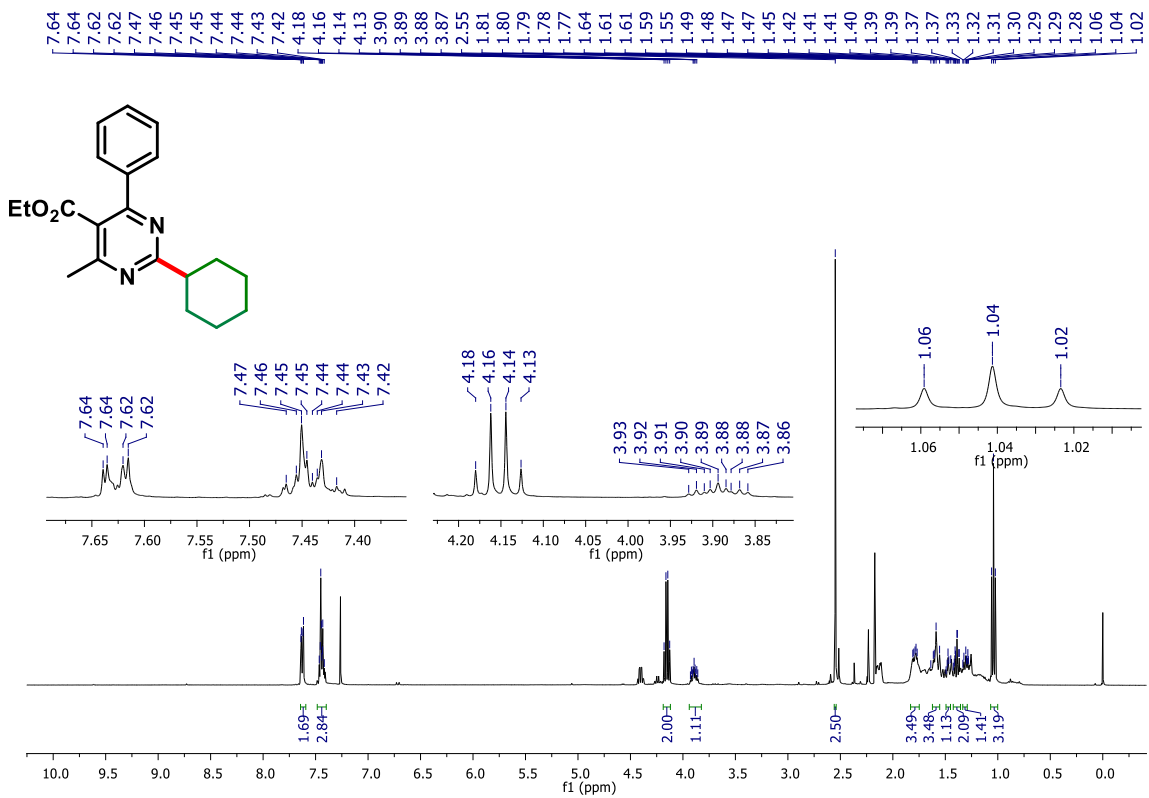


FIGURA A61. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**121q**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

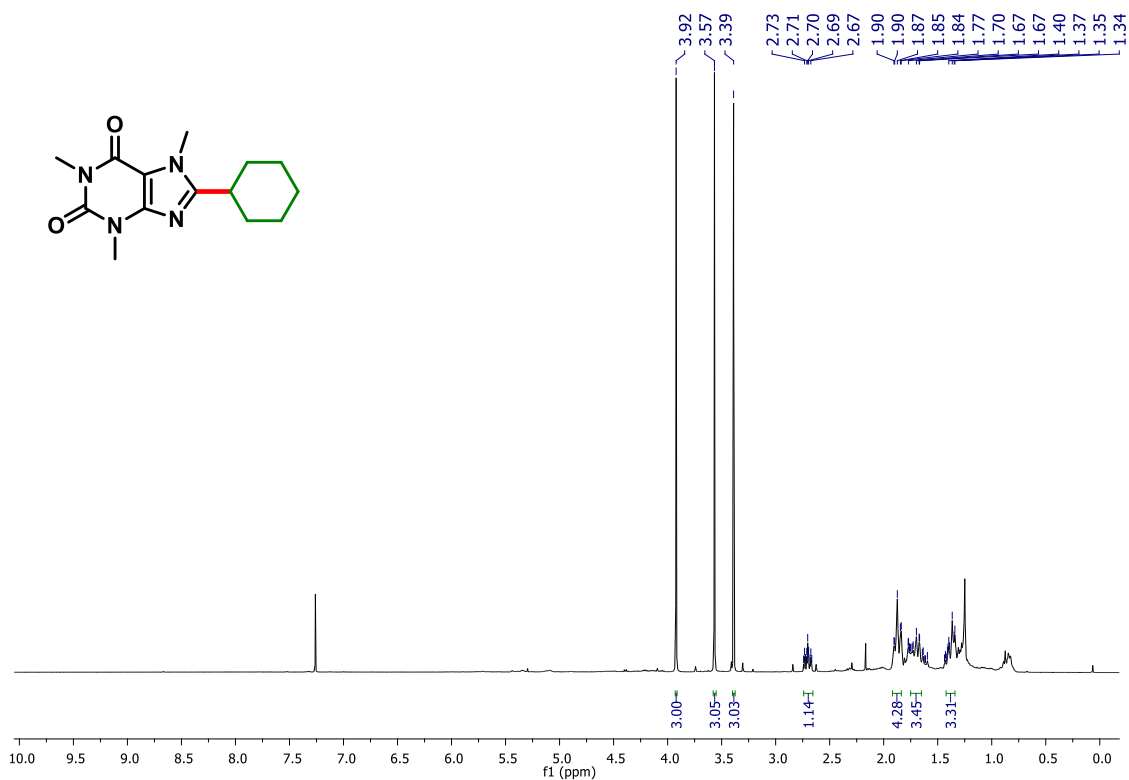


FIGURA A62. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (**121r**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

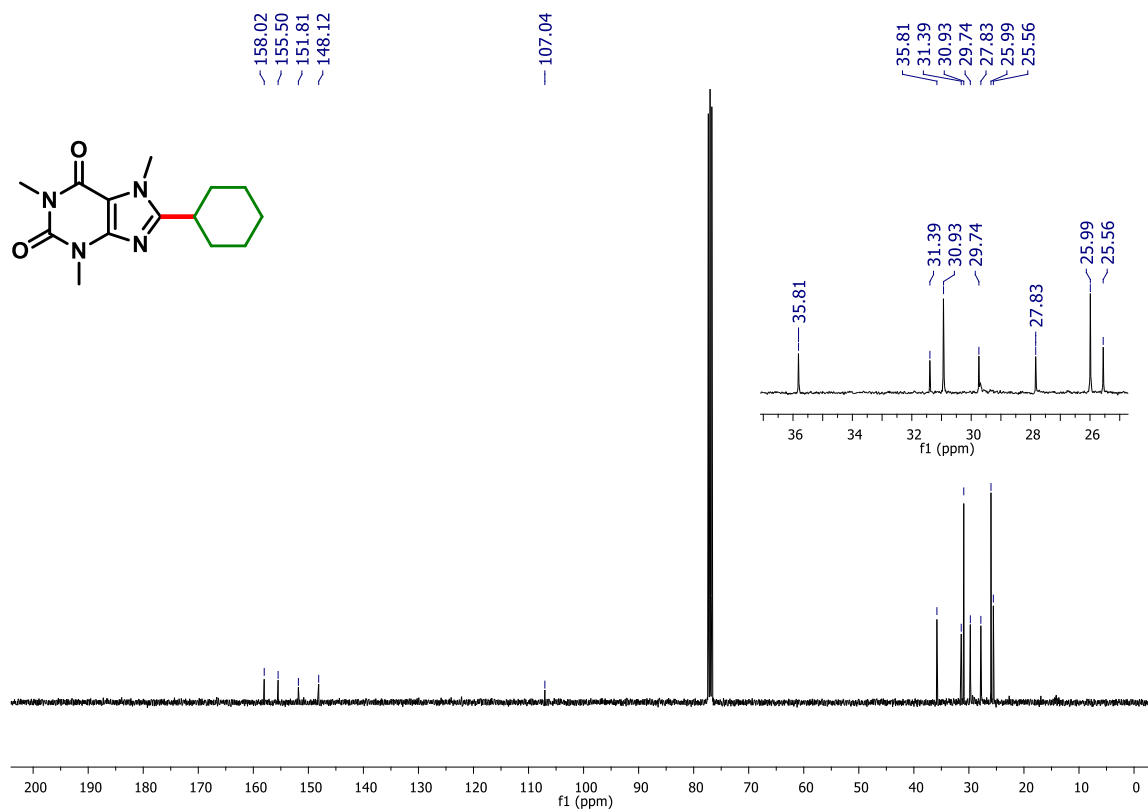


FIGURA A63. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de (**121r**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

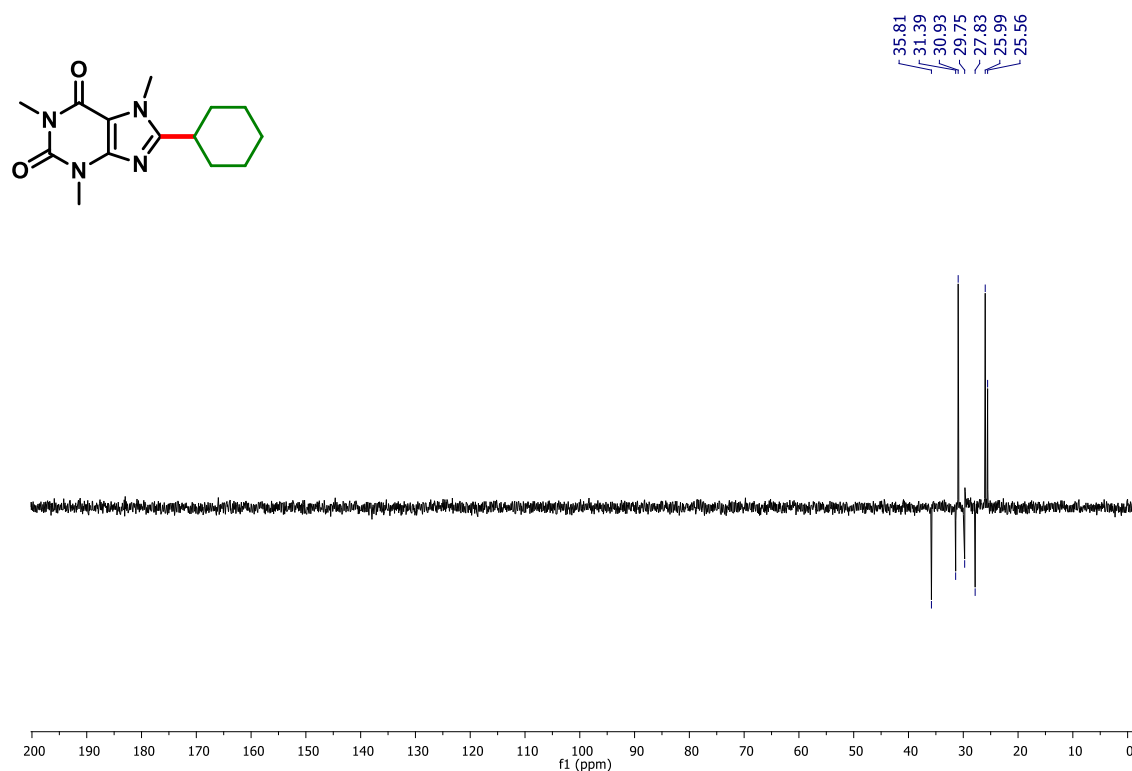


FIGURA A64. Espectro de RMN DEPT-135 de (**121r**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

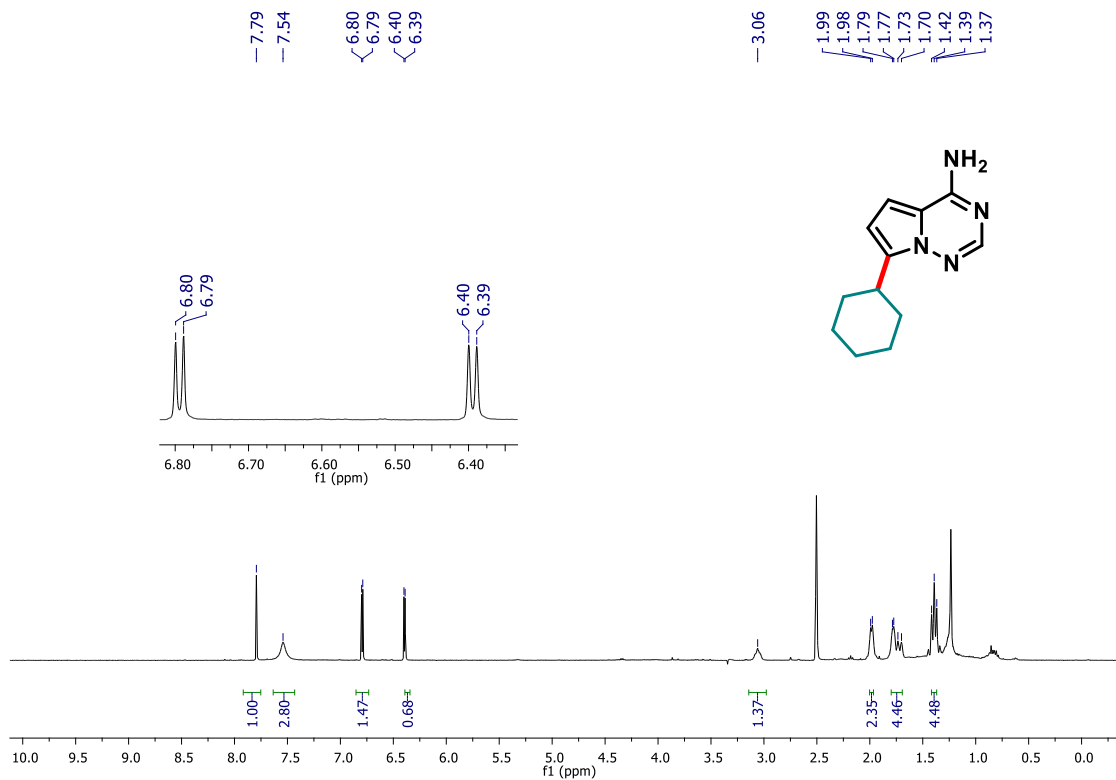


FIGURA A65. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (121s) (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

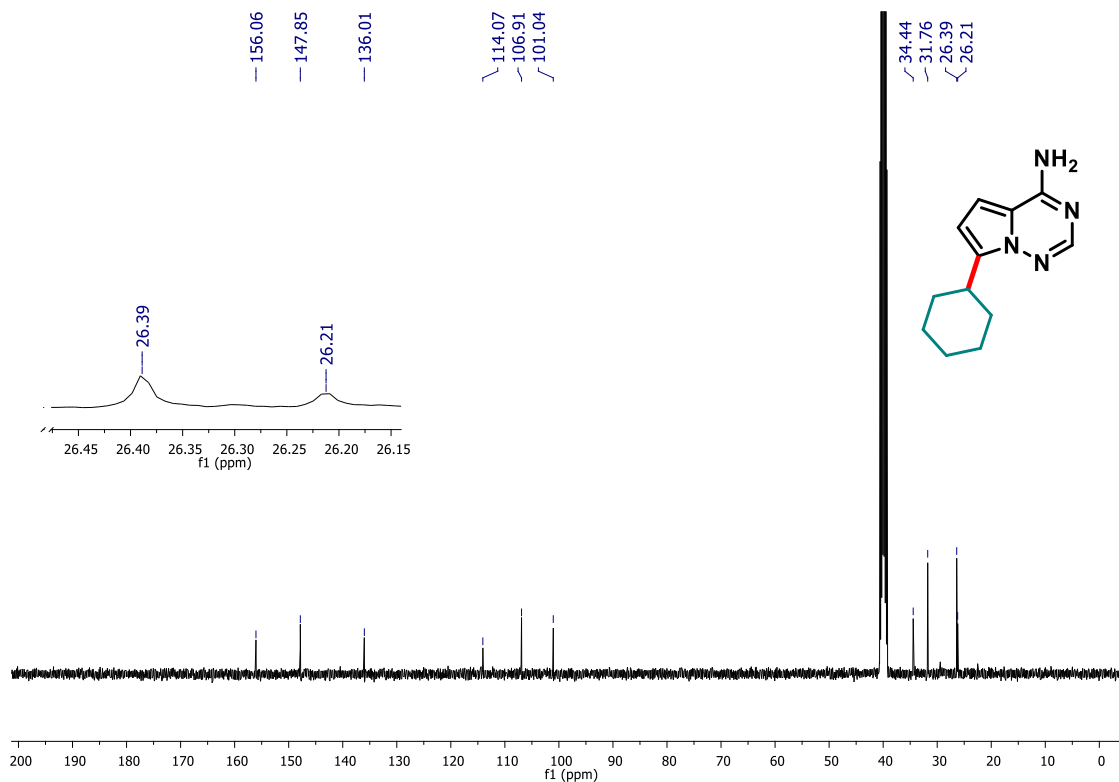


FIGURA A66. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de (121s) (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

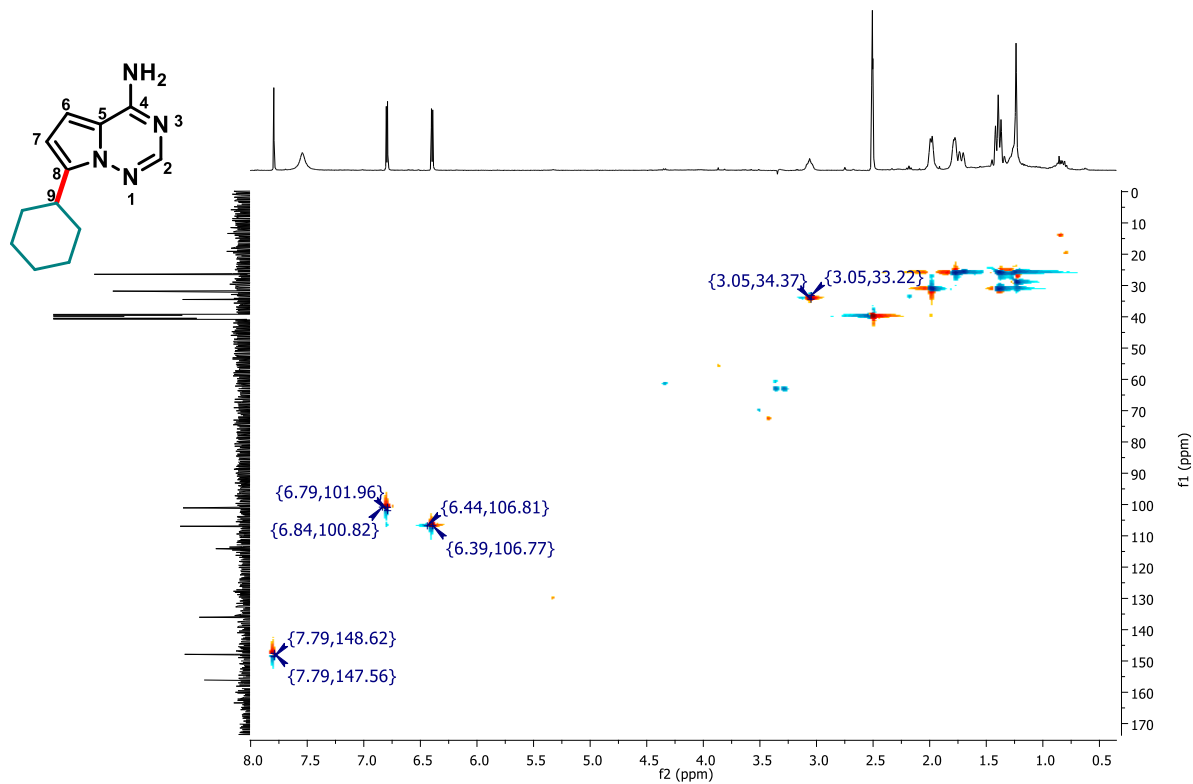


FIGURA A67. Mapa de contorno de correlações de HSQC de (**121s**).

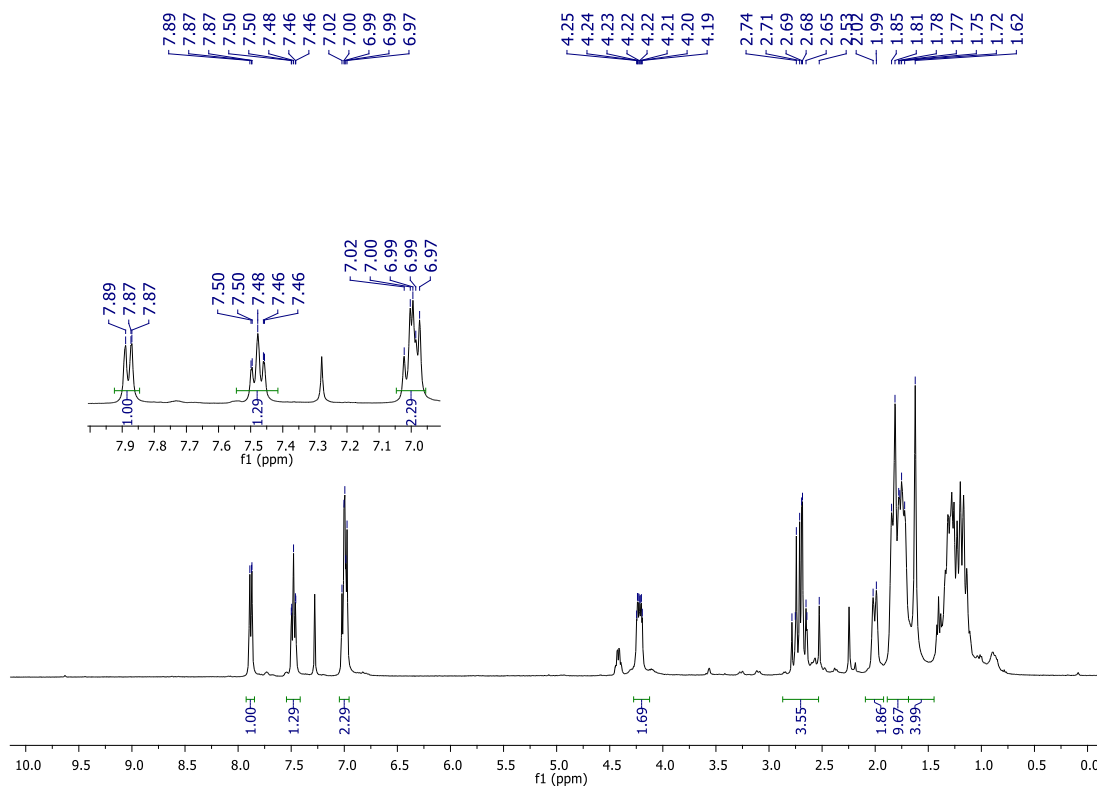


FIGURA A68. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (**121t**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

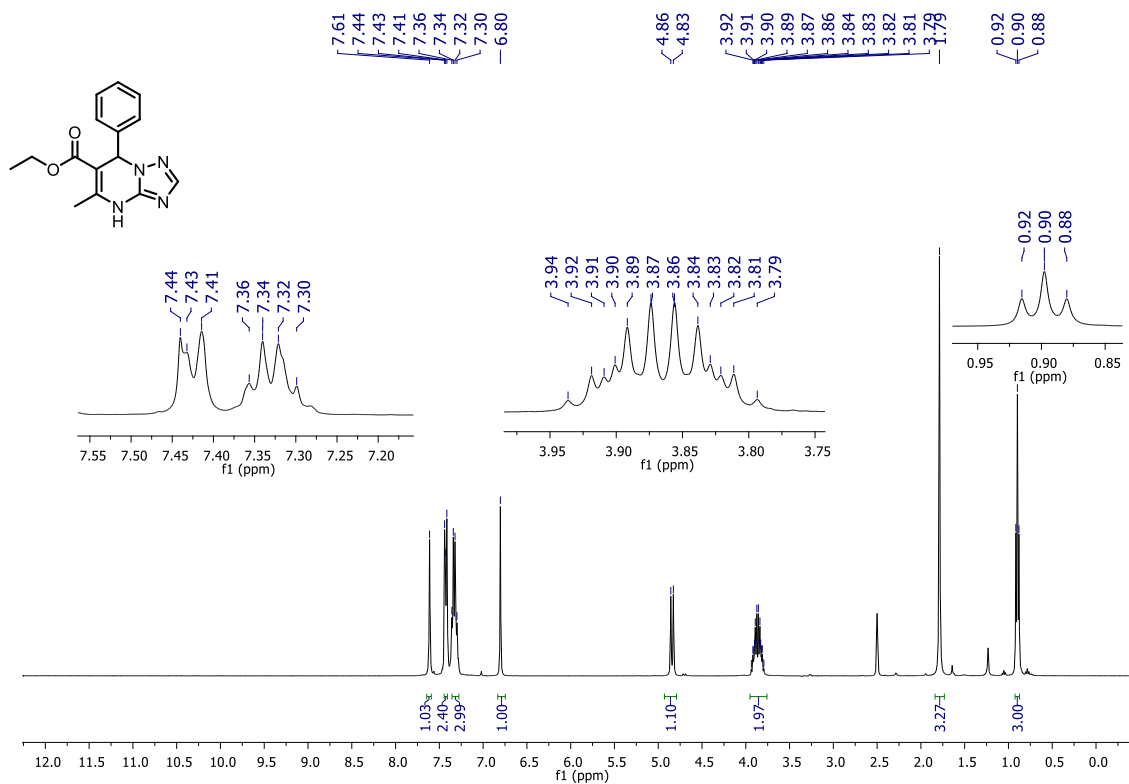


FIGURA A69. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN909** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

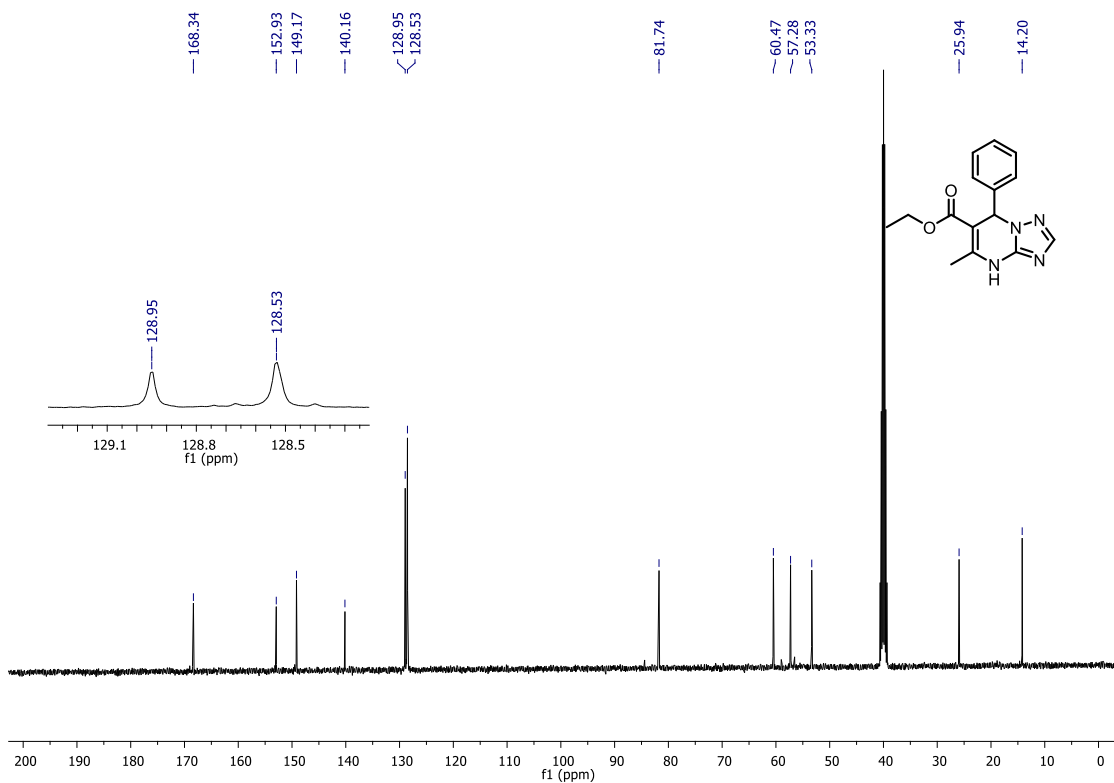


FIGURA A70. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN909** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

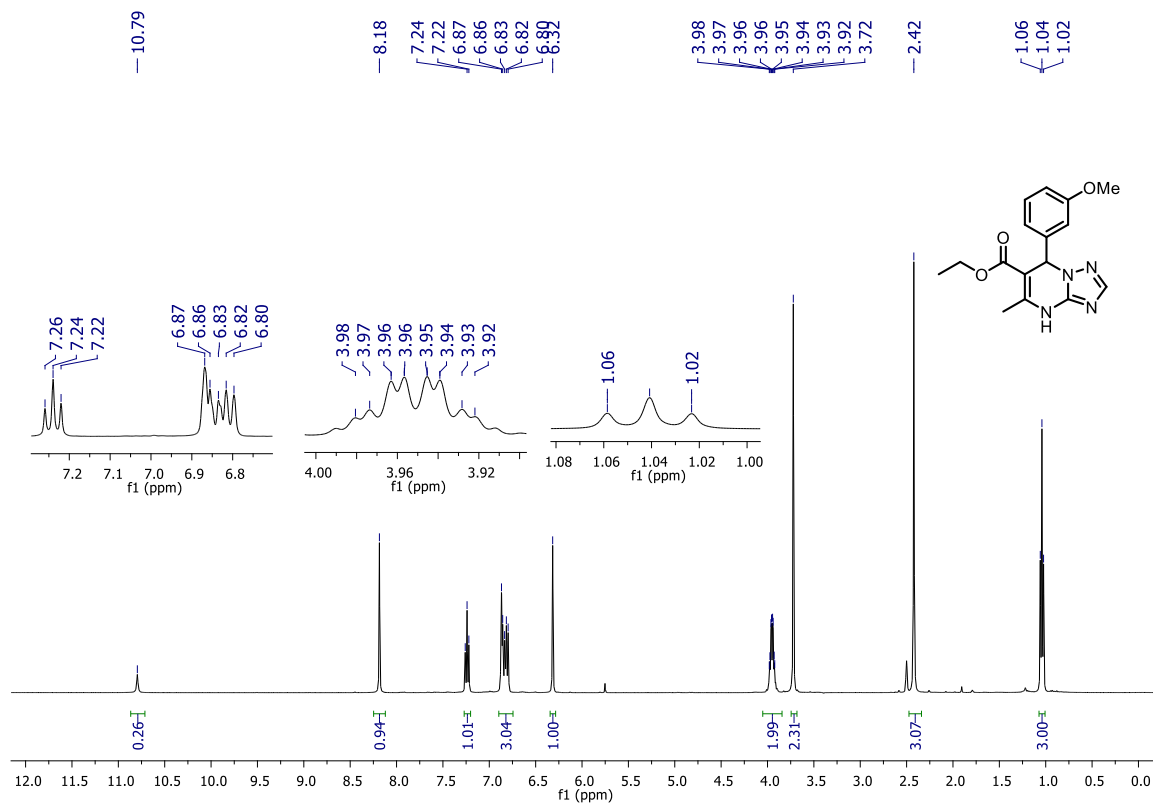


FIGURA A71. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN917** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

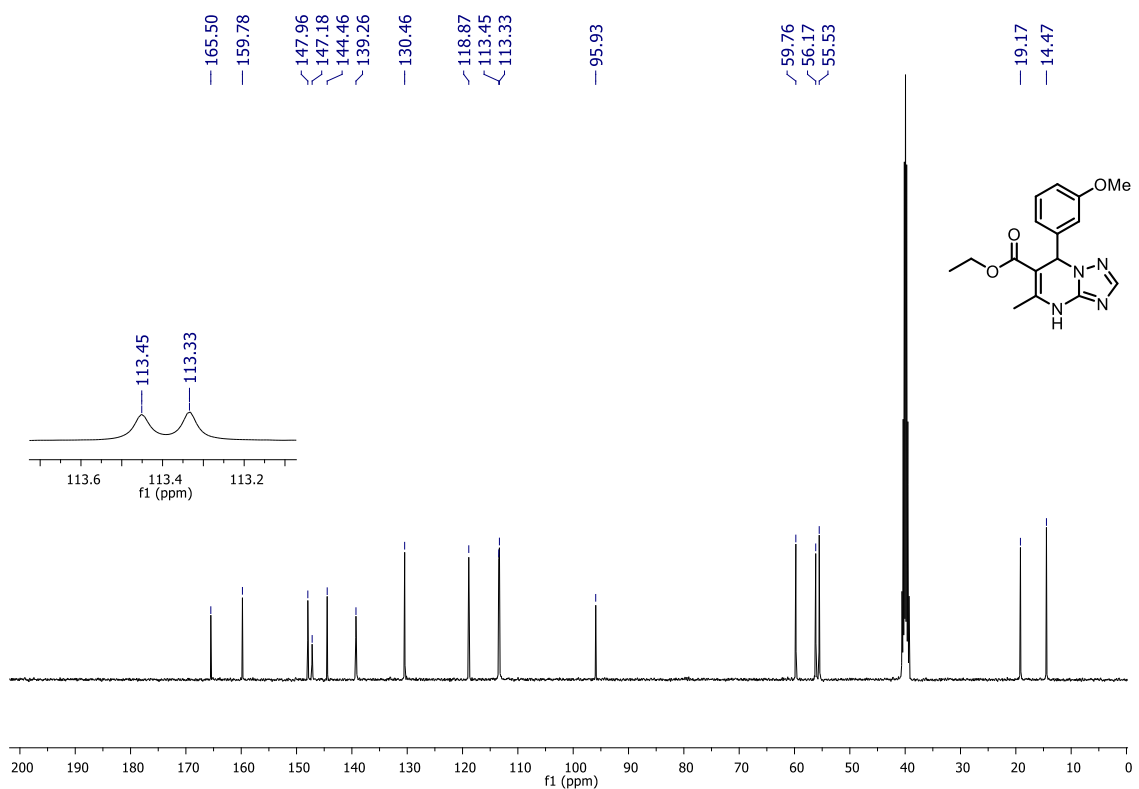


FIGURA A72. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN917** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

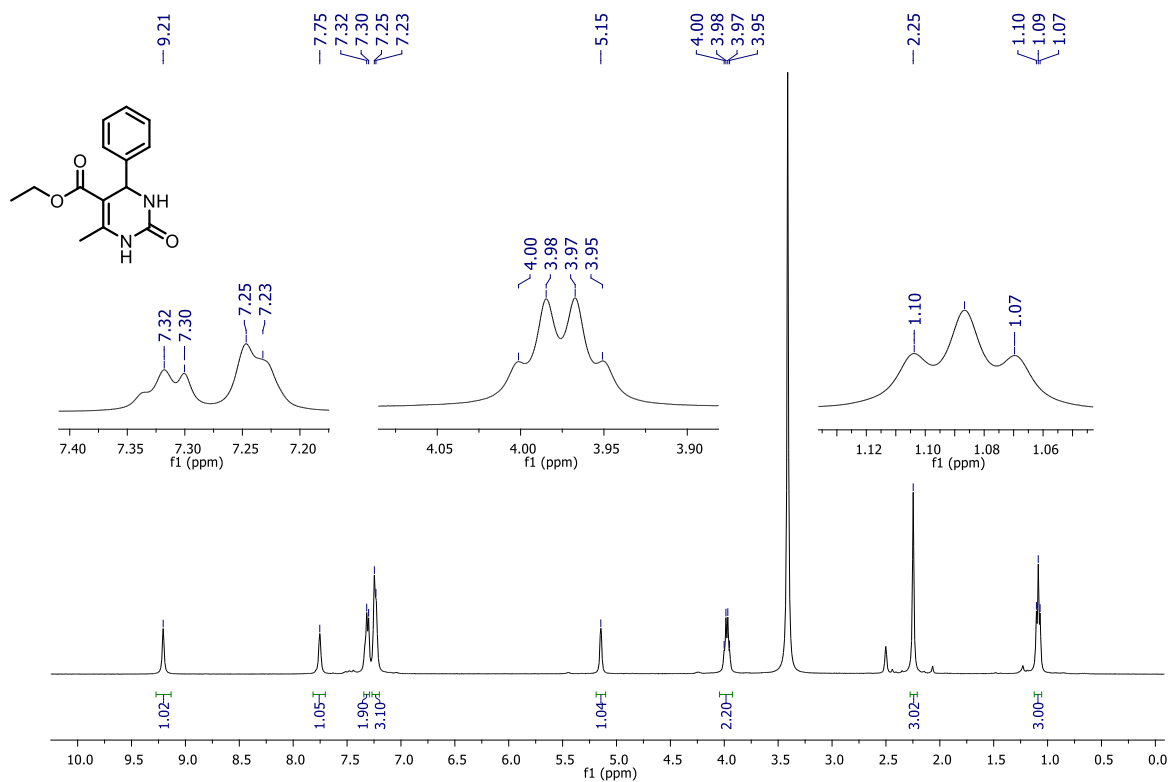


FIGURA A73. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN900** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

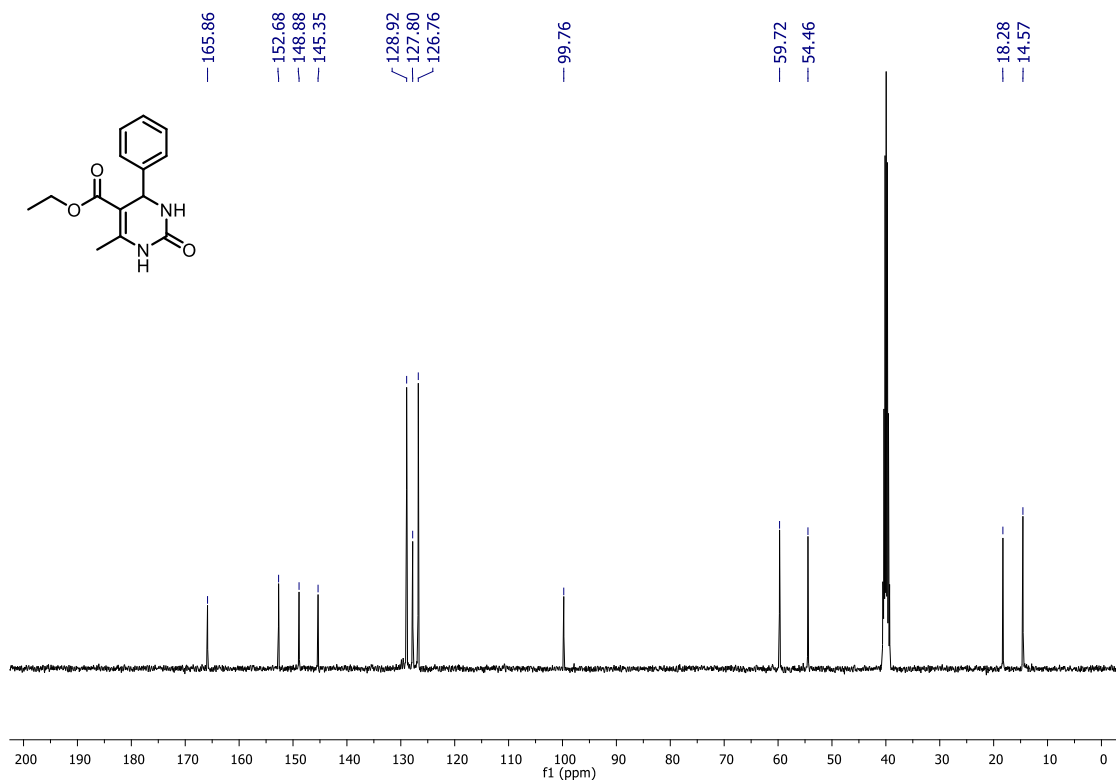


FIGURA A74. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN900** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

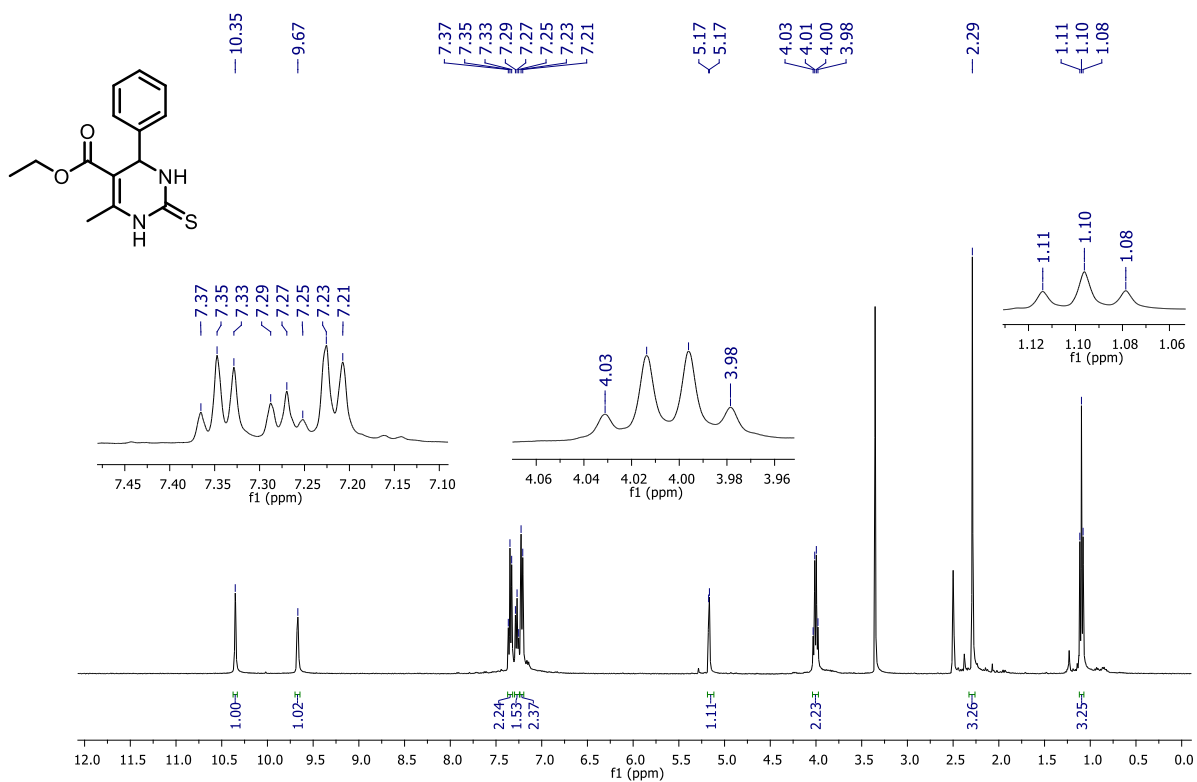


FIGURA A75. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN901** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

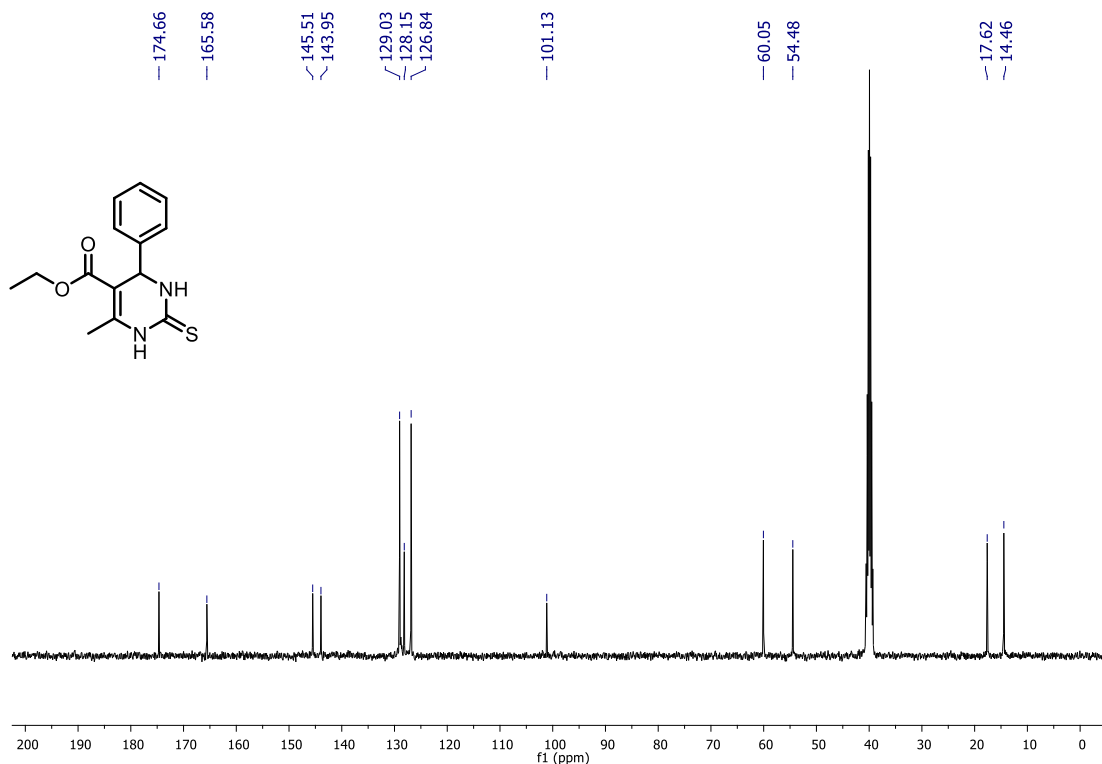


FIGURA A76. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN901** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

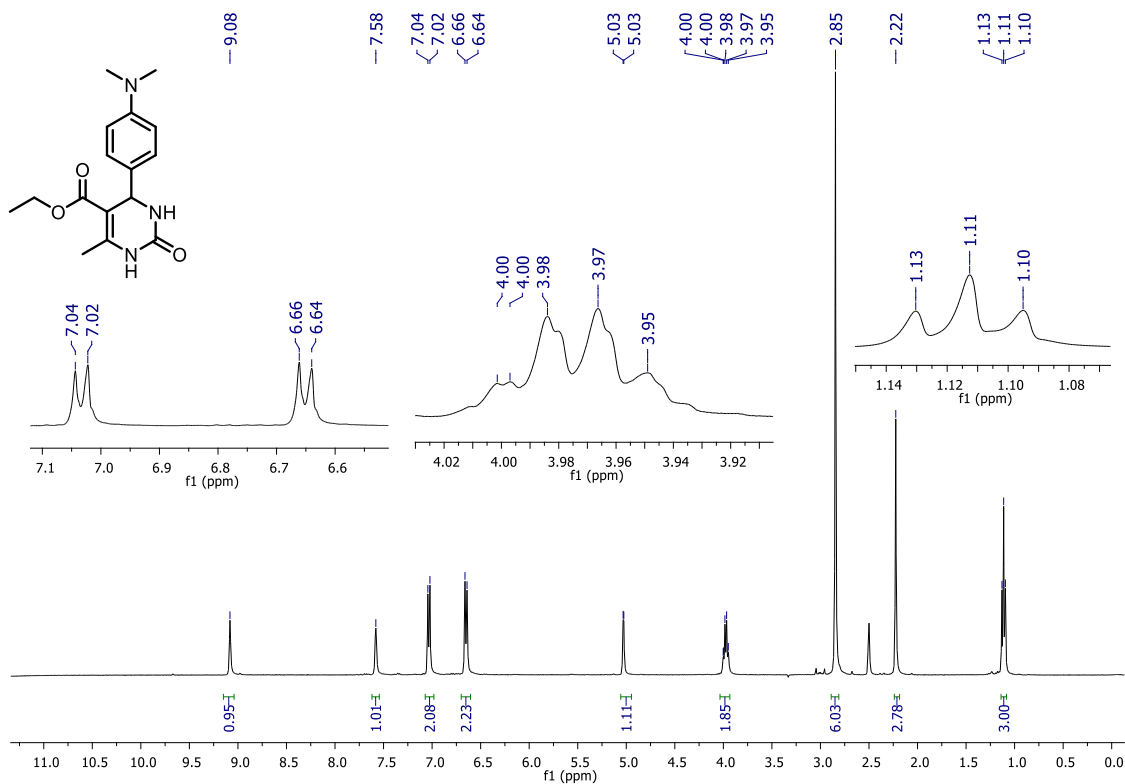


FIGURA A77. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN907** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

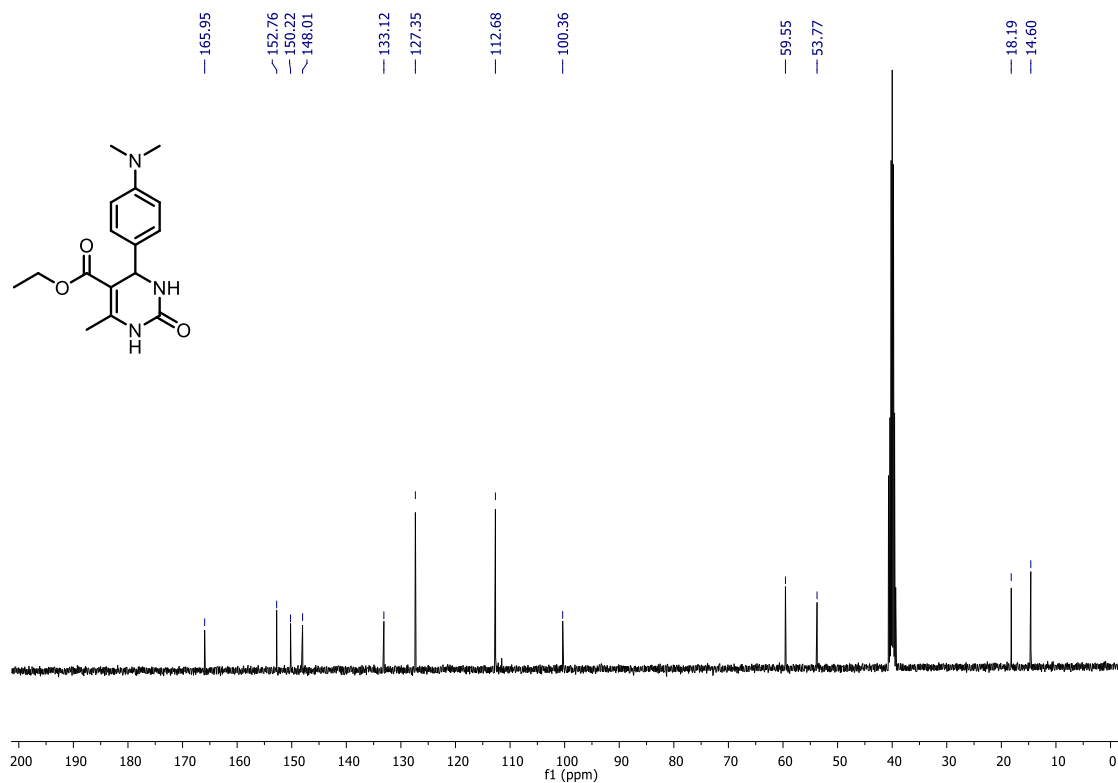


FIGURA A78. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN907** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

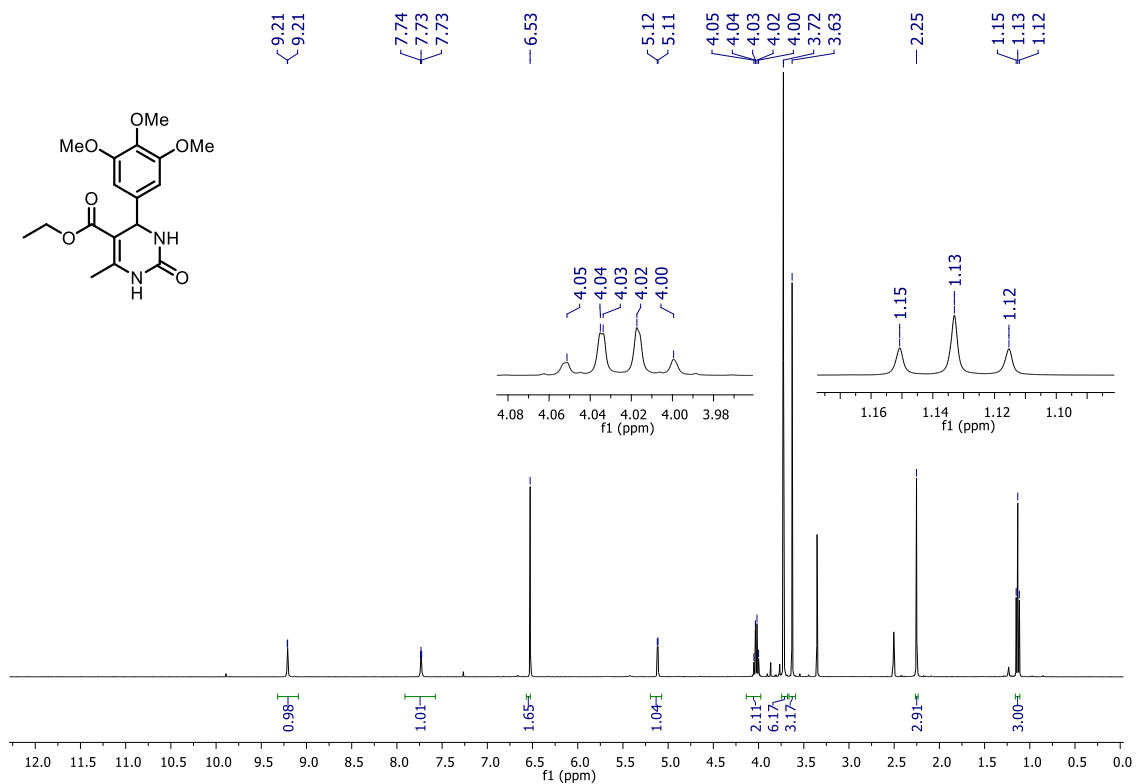


FIGURA A79. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN908** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

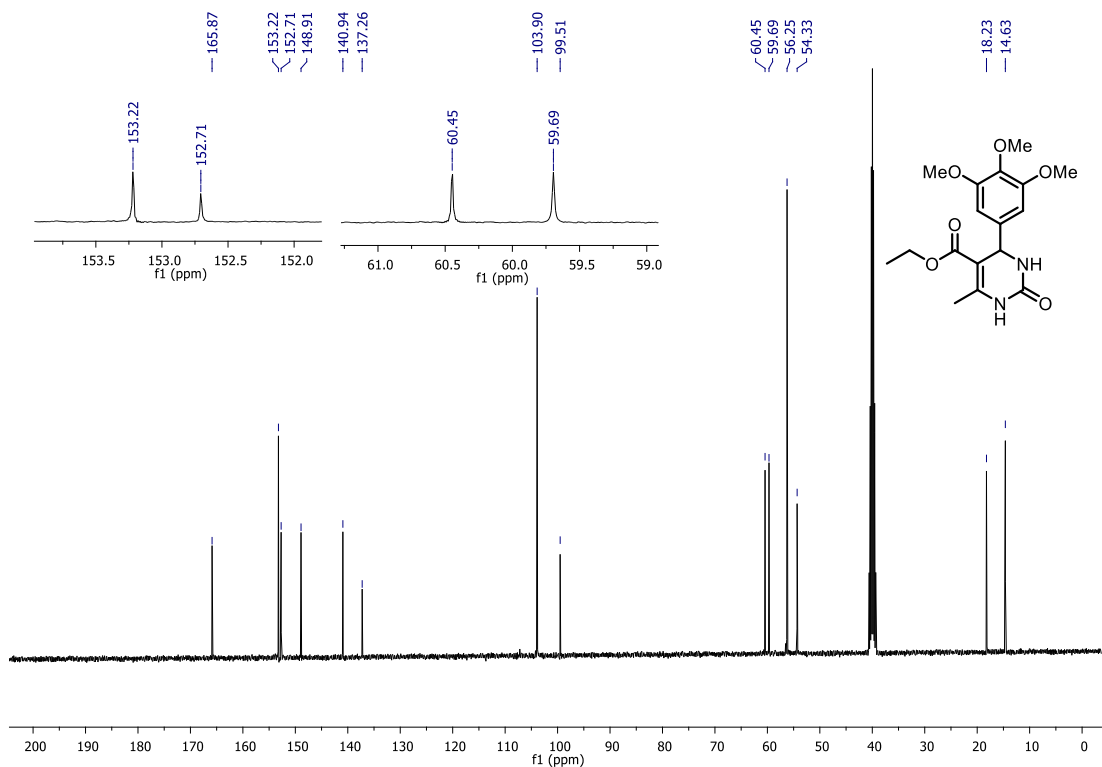


FIGURA A80. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN908** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

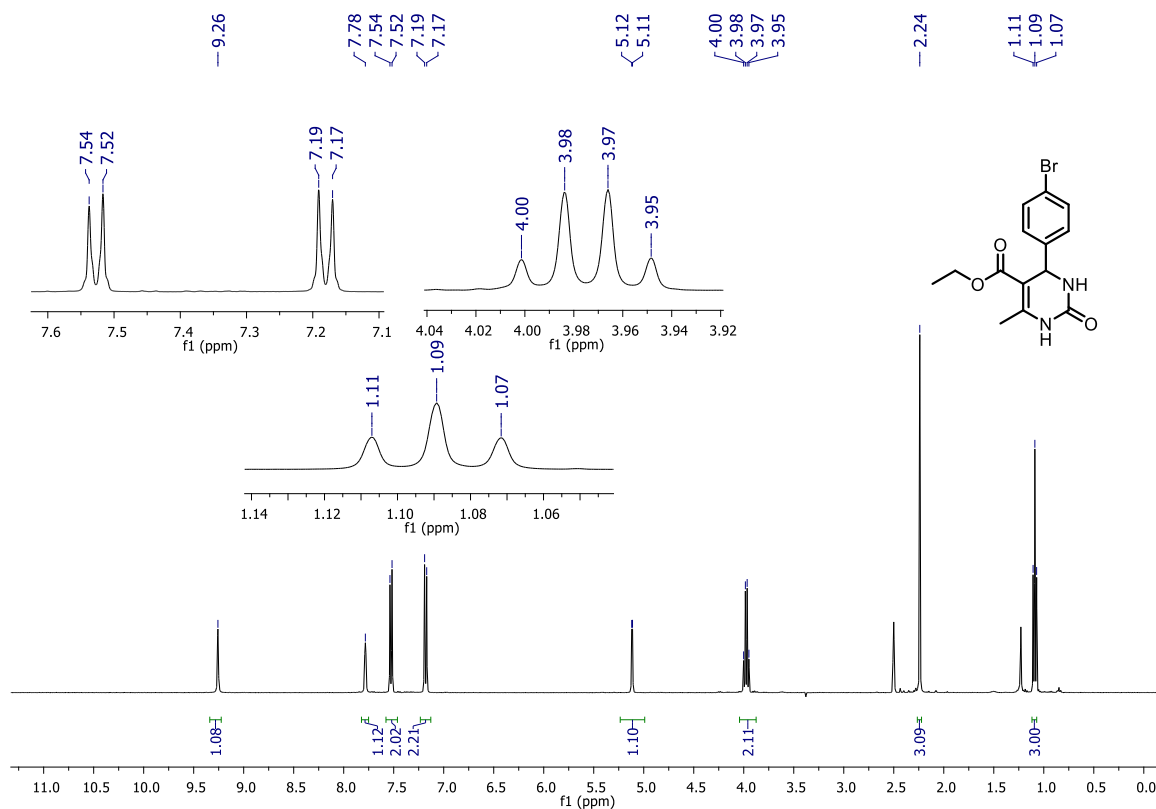


FIGURA A81. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN912** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

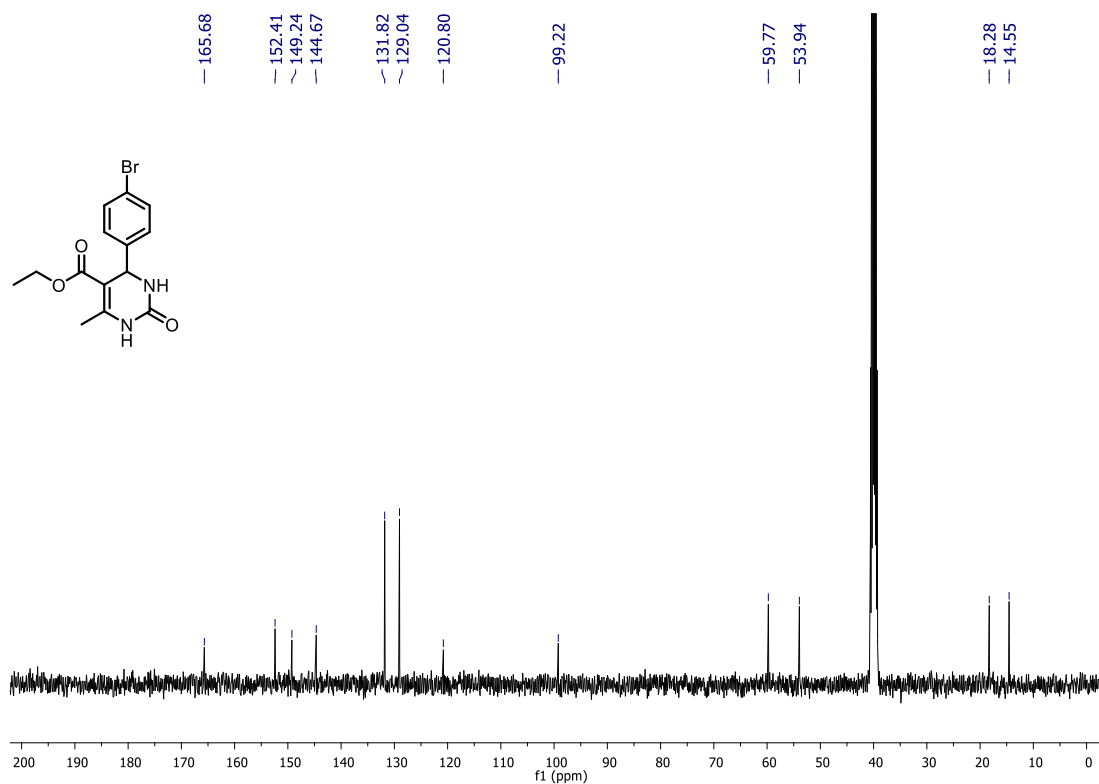


FIGURA A82. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN912** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

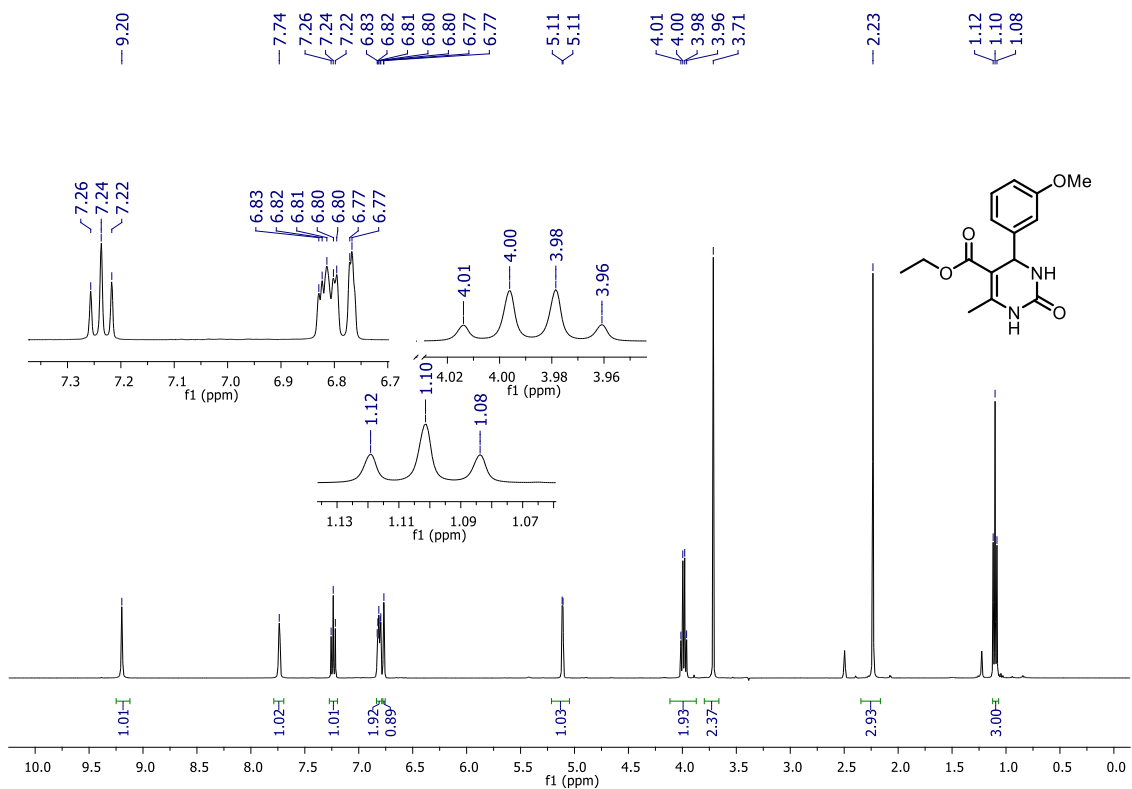


FIGURA A83. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN913** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

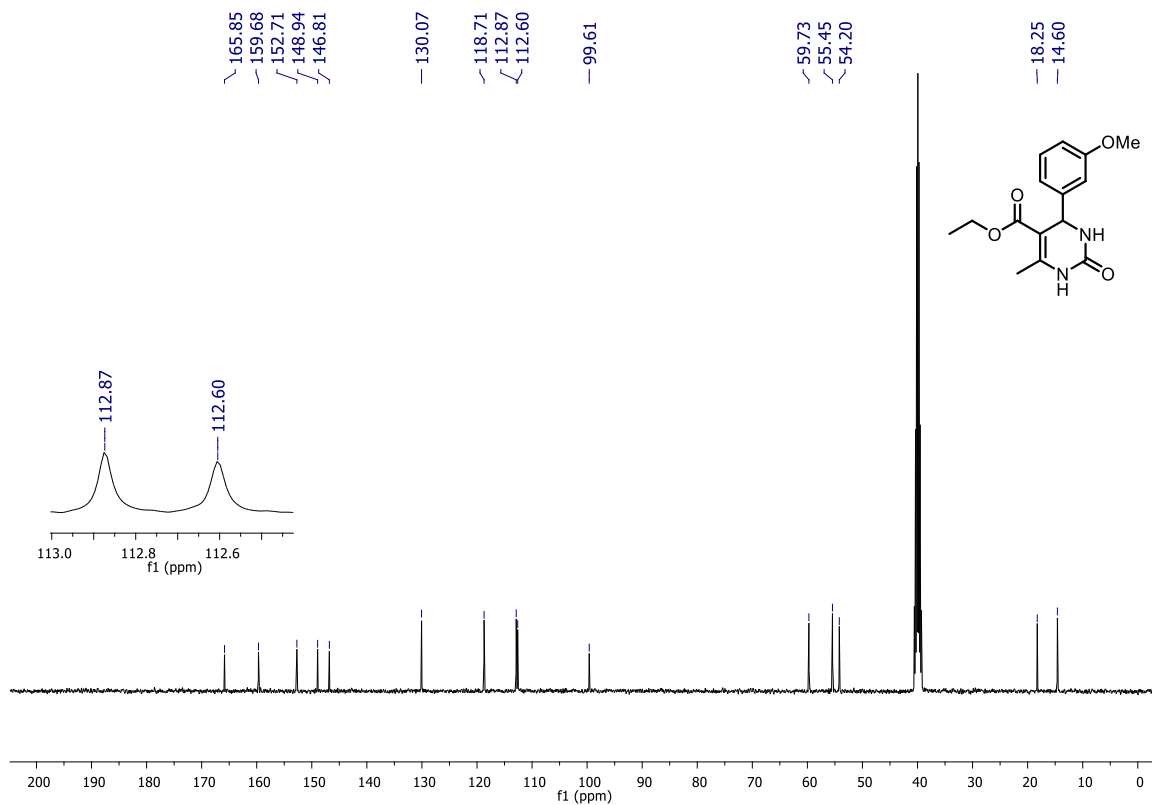


FIGURA A84. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN913** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

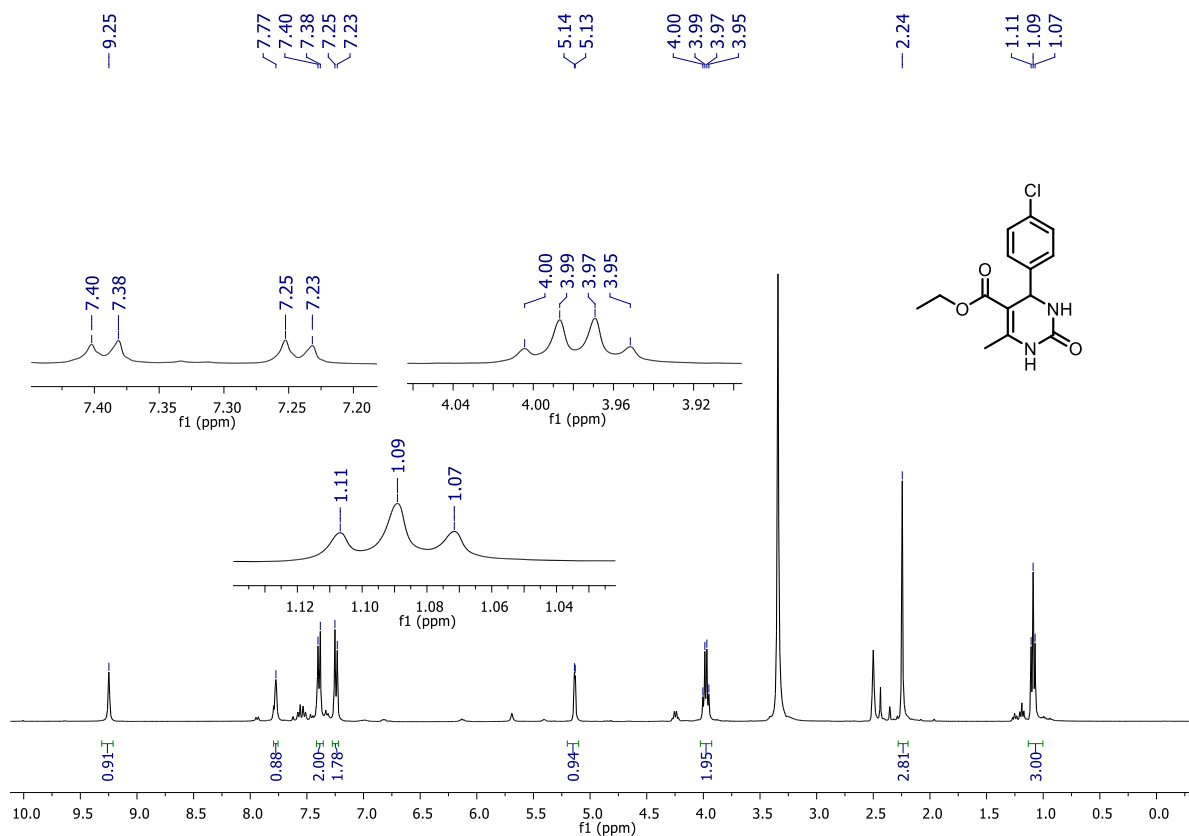


FIGURA A85. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN1121** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

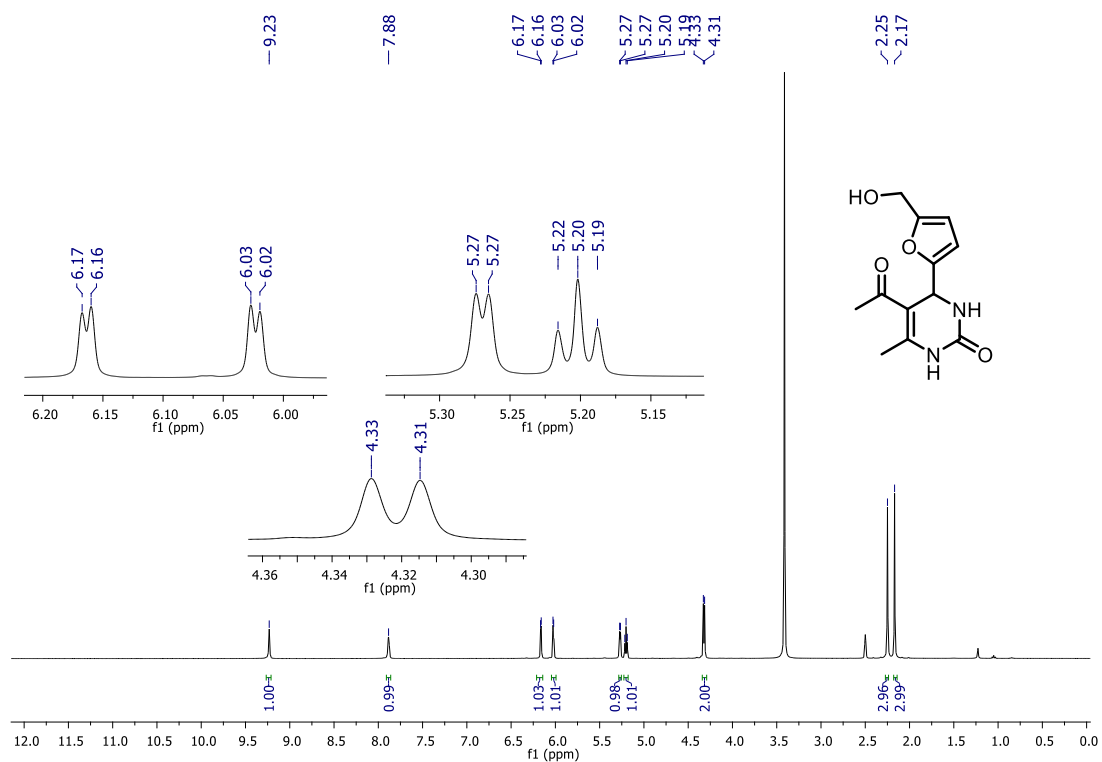


FIGURA A86. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN902** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

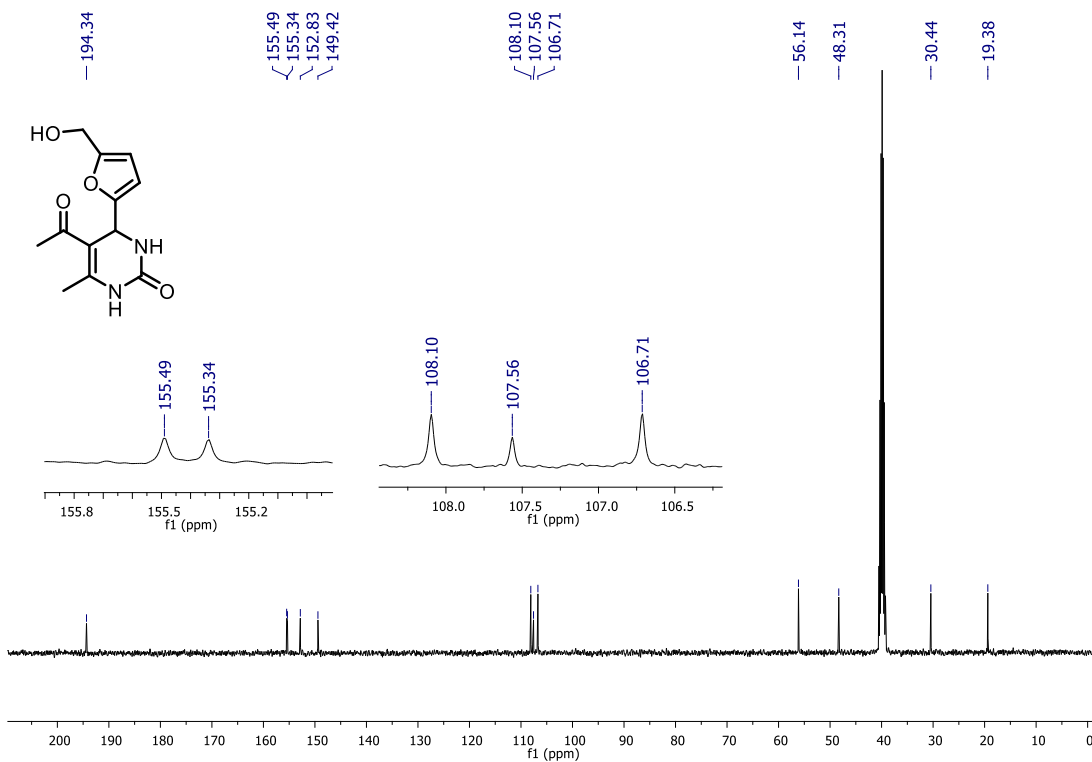


FIGURA A87. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN902** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

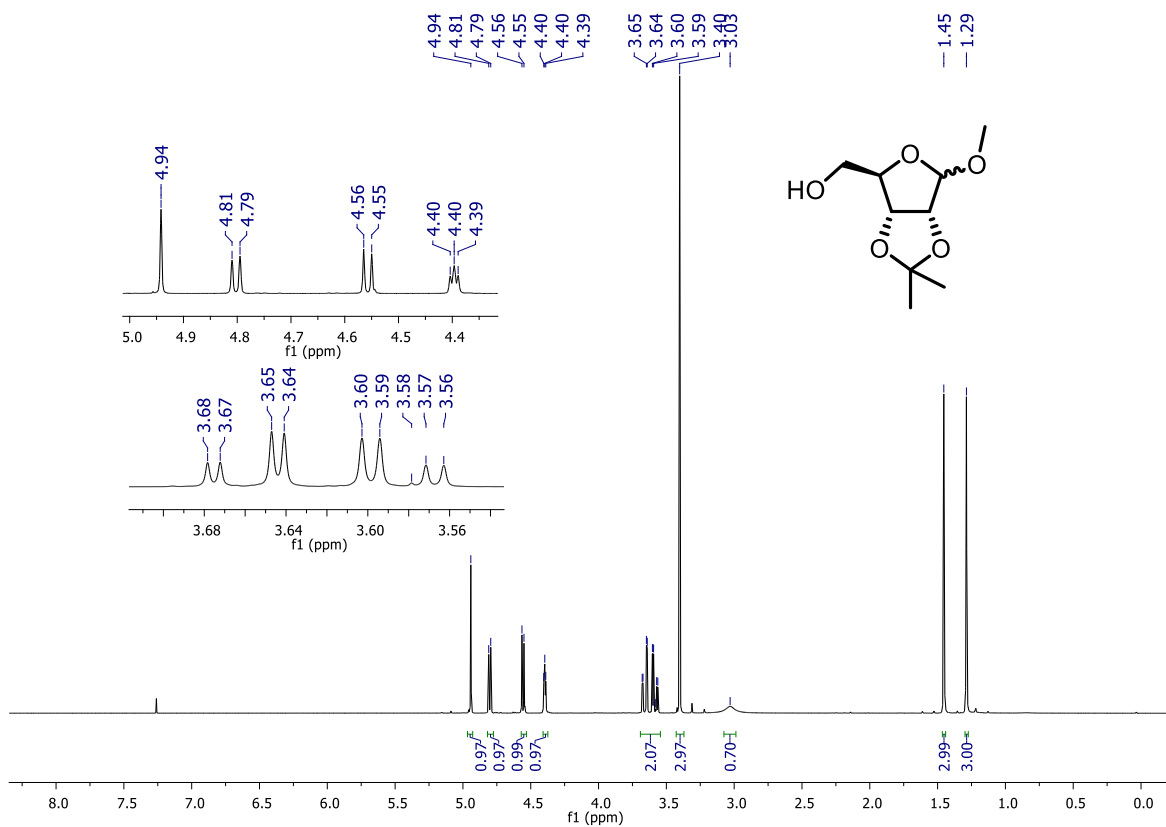


FIGURA A88. RMN de  $^1\text{H}$  de **134** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

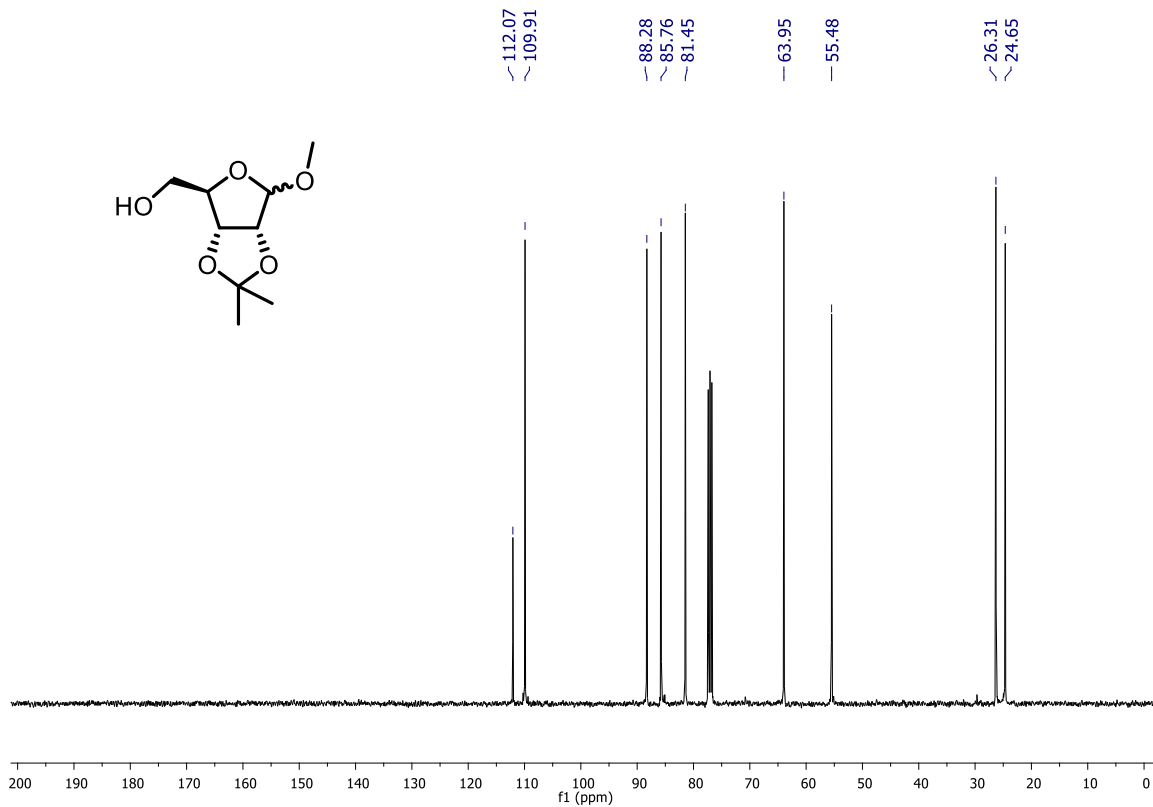


FIGURA A89. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **134** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

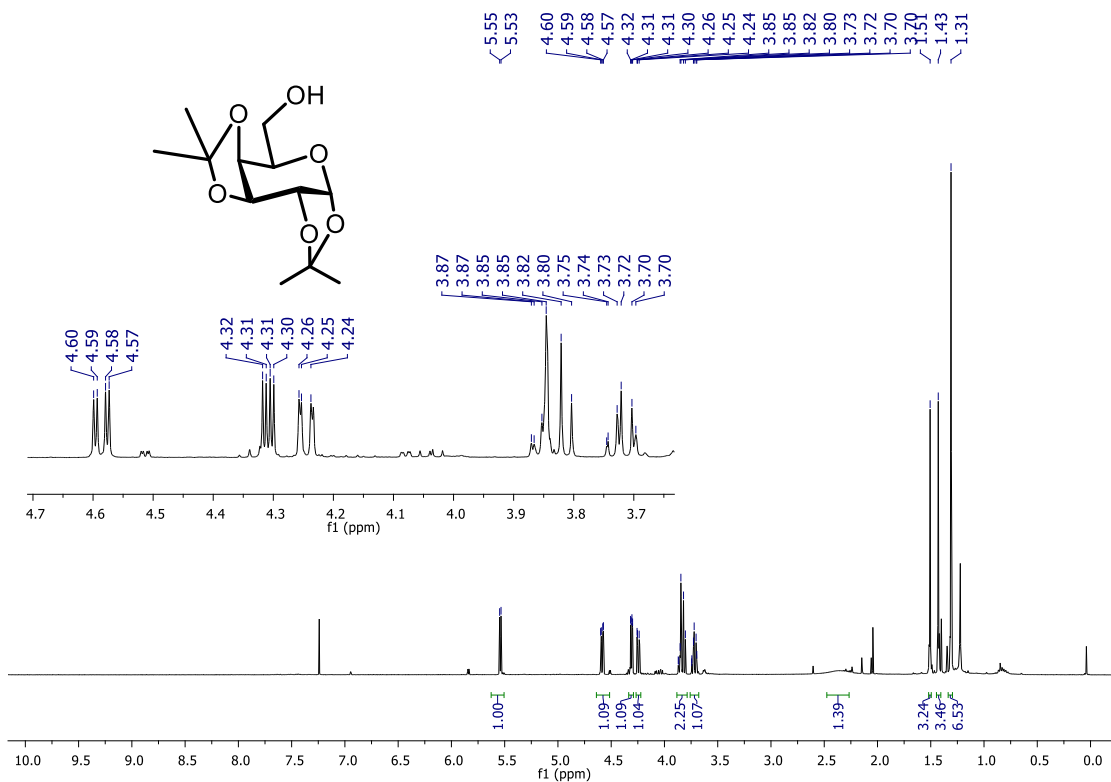


FIGURA A90. RMN de  $^1\text{H}$  de **136** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

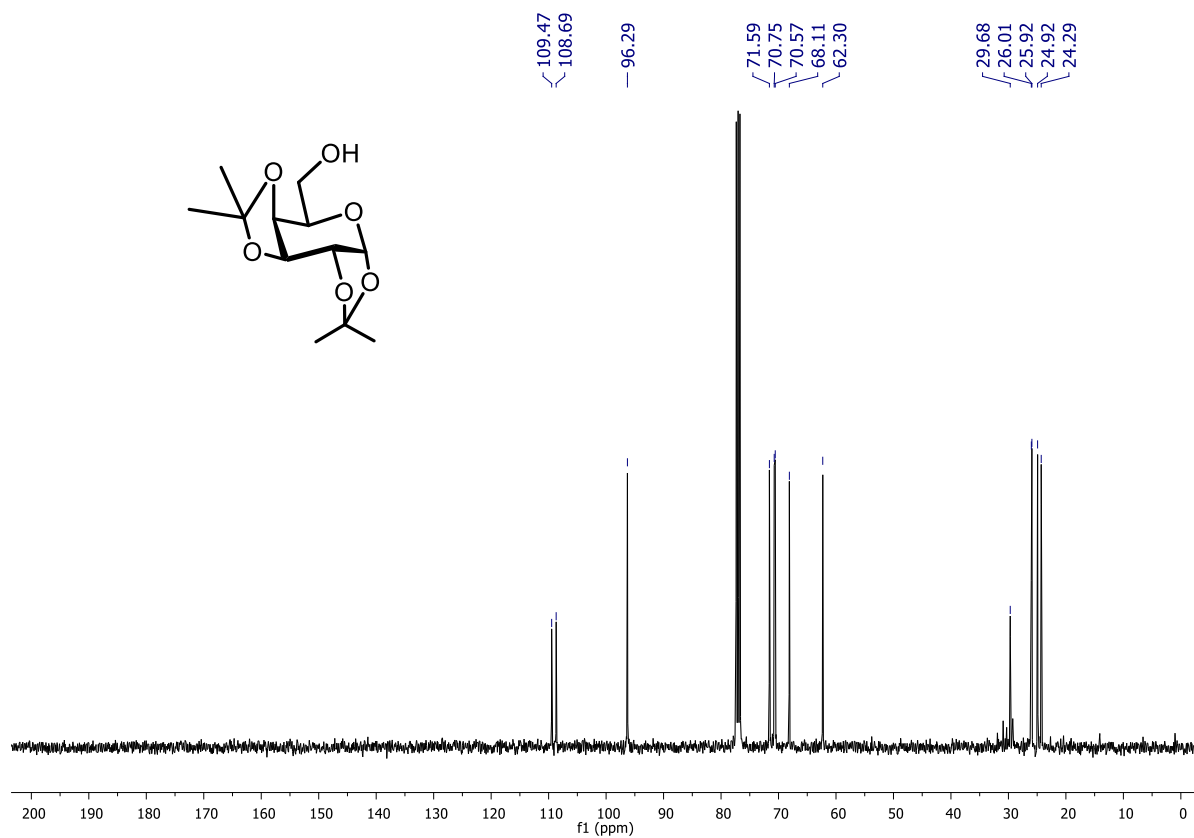


FIGURA A91. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **136** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

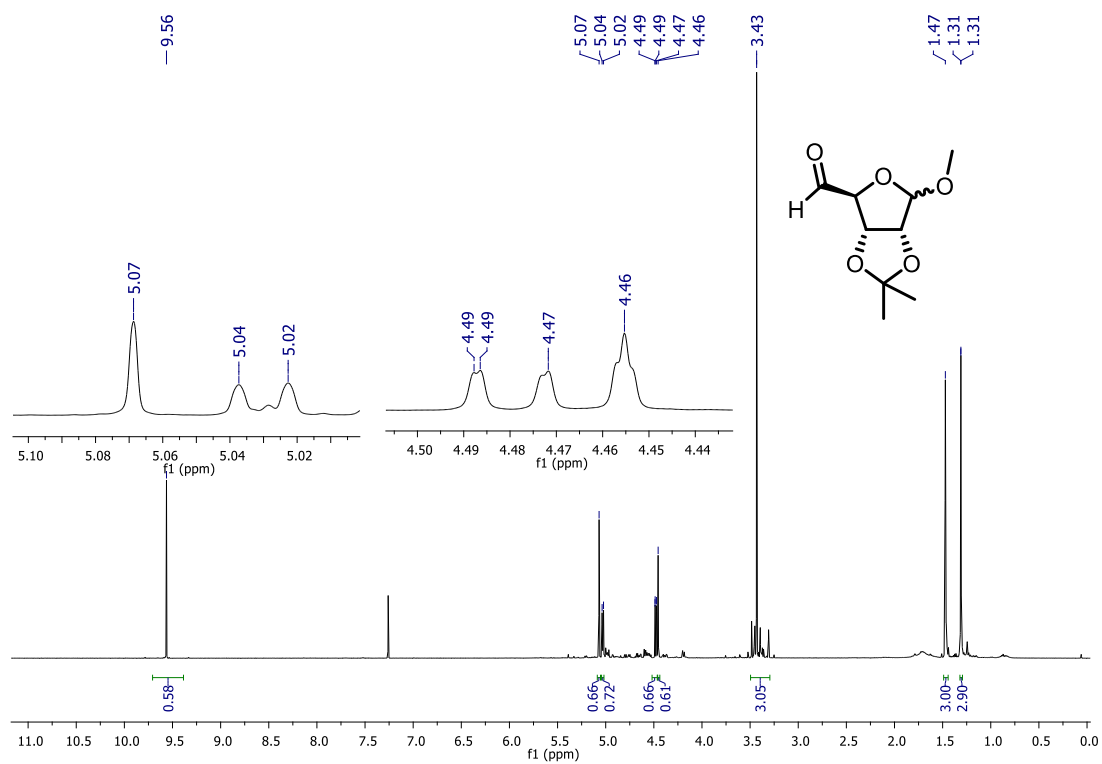


FIGURA A92. RMN de  $^1\text{H}$  de **137** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

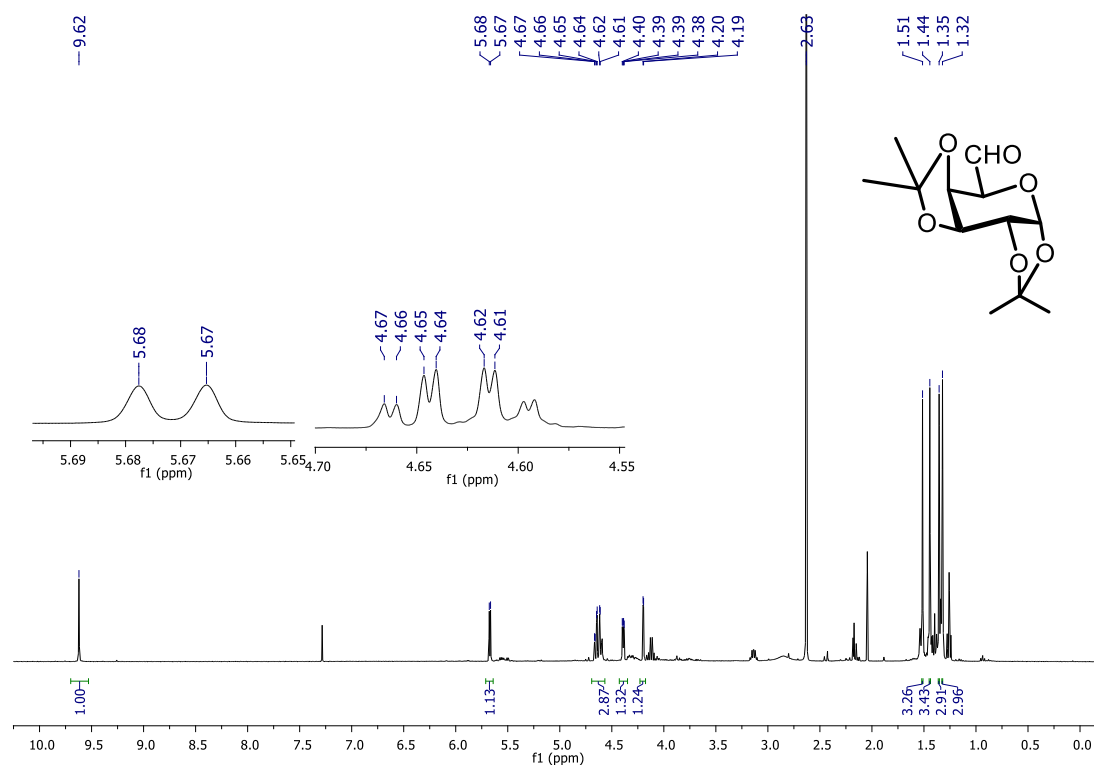


FIGURA A93. RMN de  $^1\text{H}$  de **138** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

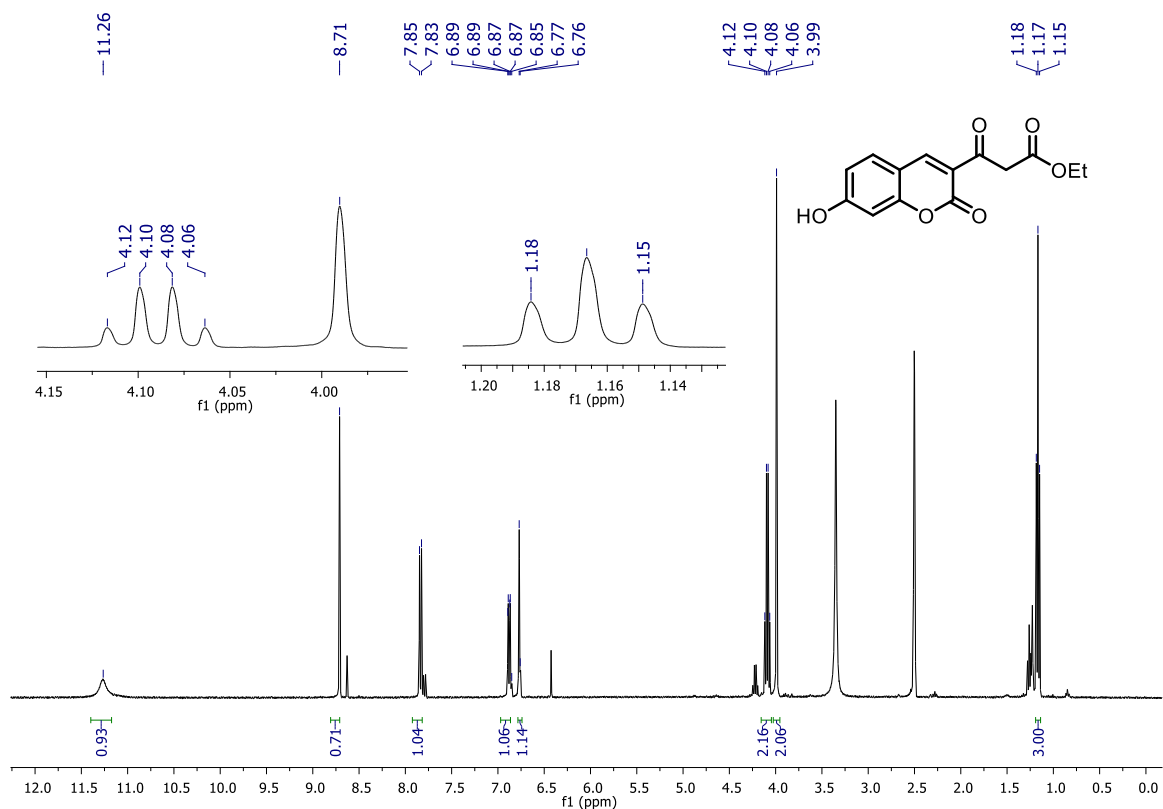


FIGURA A94. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN920** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz).

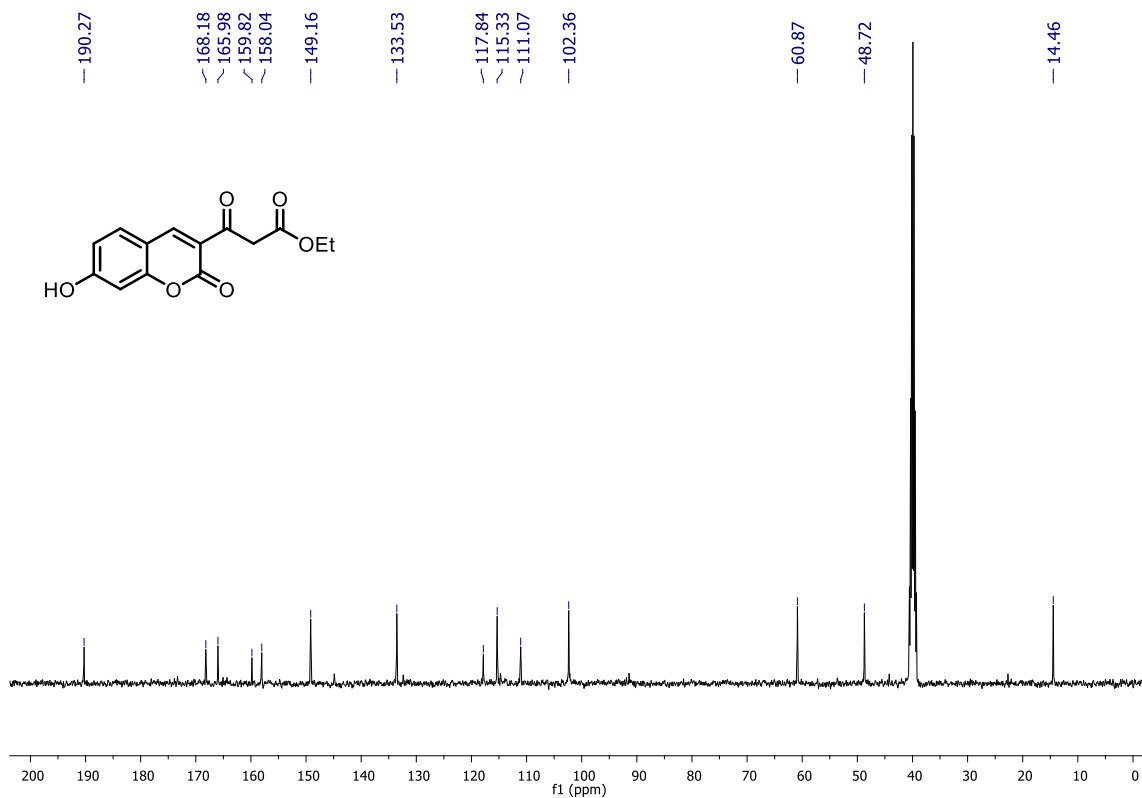


FIGURA A95. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN920** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

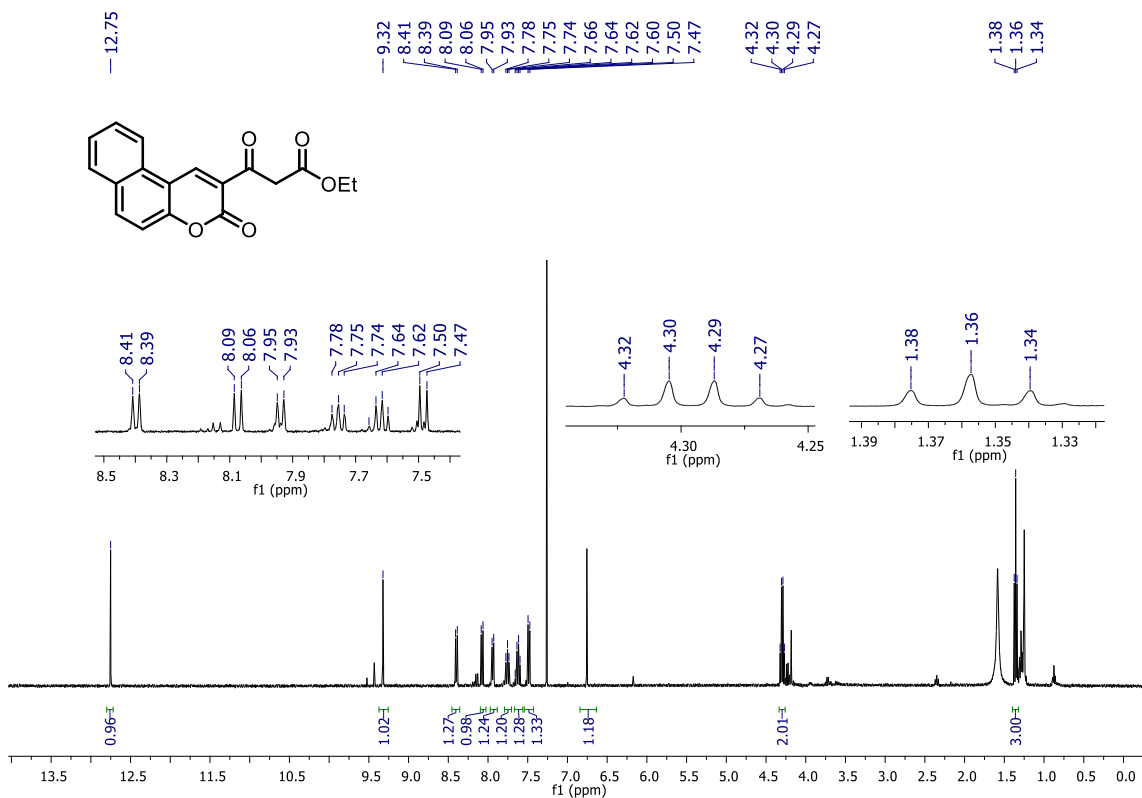


FIGURA A96. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN1063** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

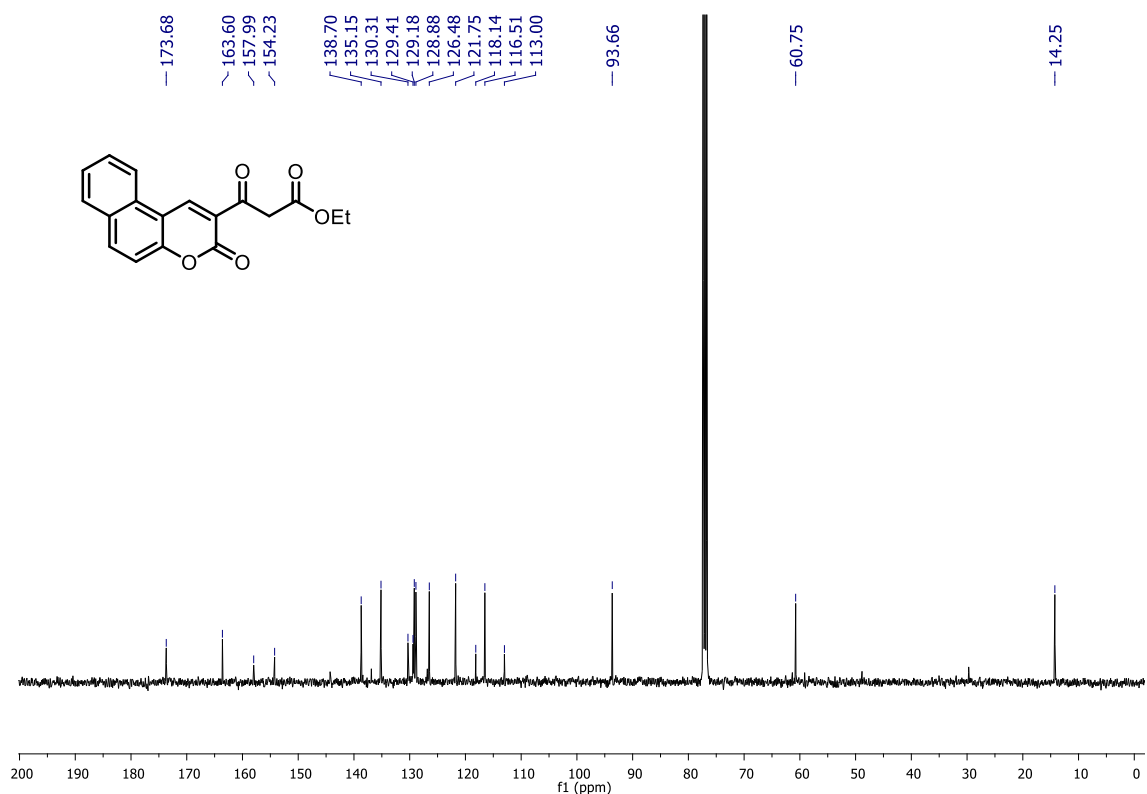


FIGURA A97. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN1063** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

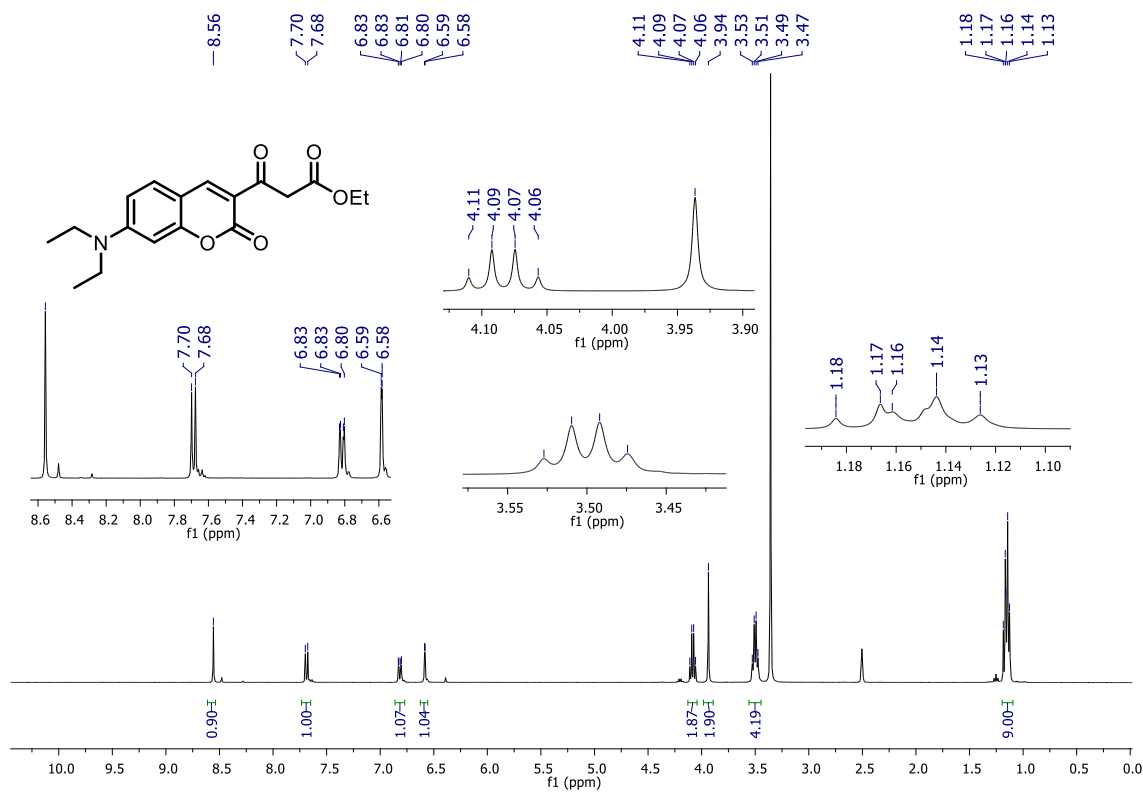


FIGURA A98. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN921** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz).

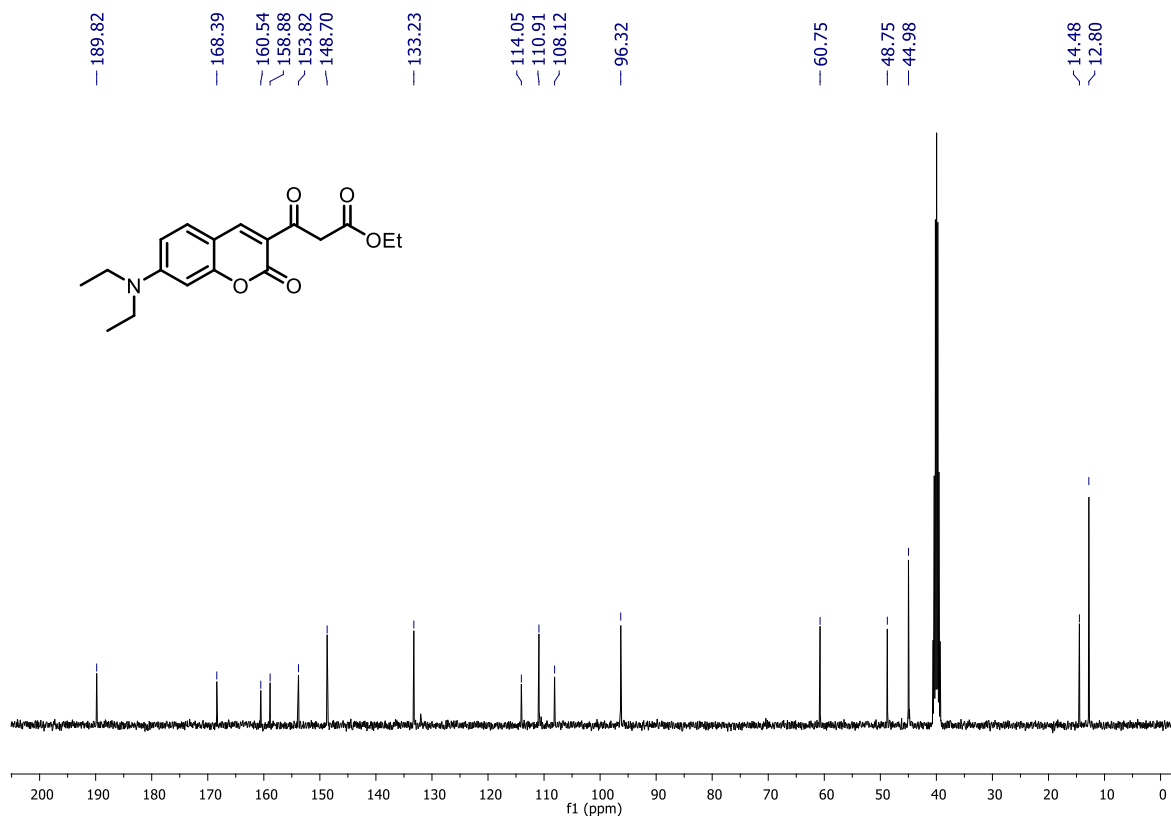


FIGURA A99. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN921** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

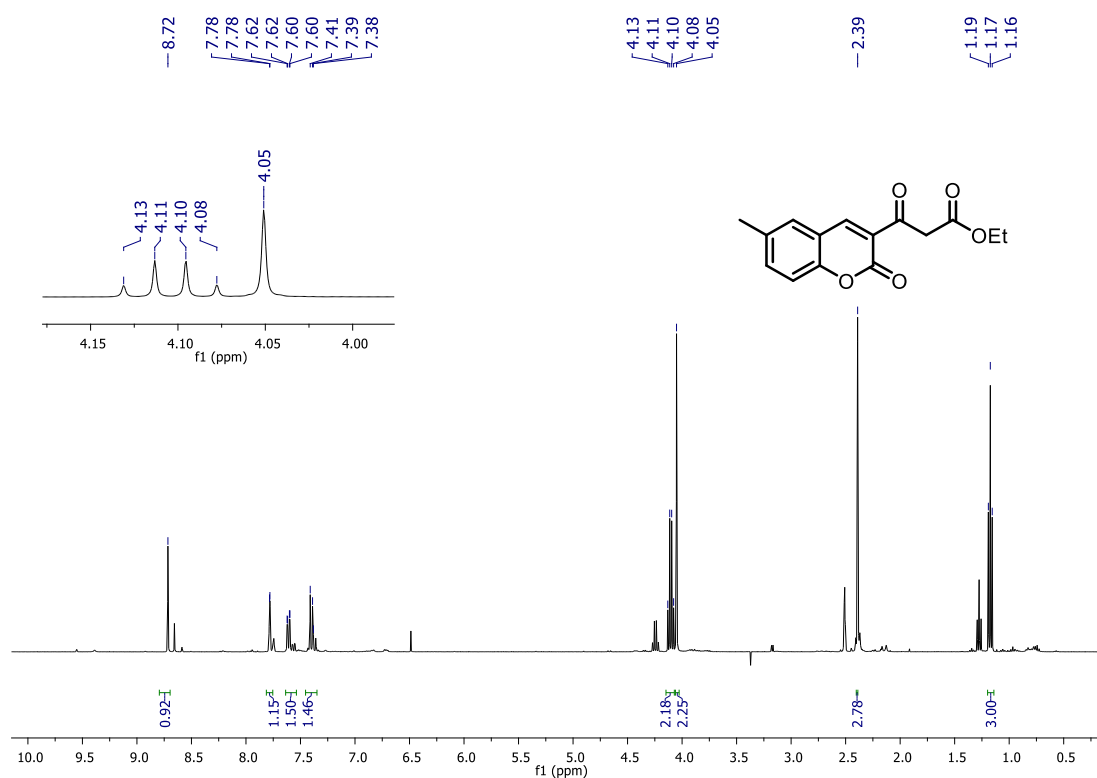


FIGURA A100. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN925** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

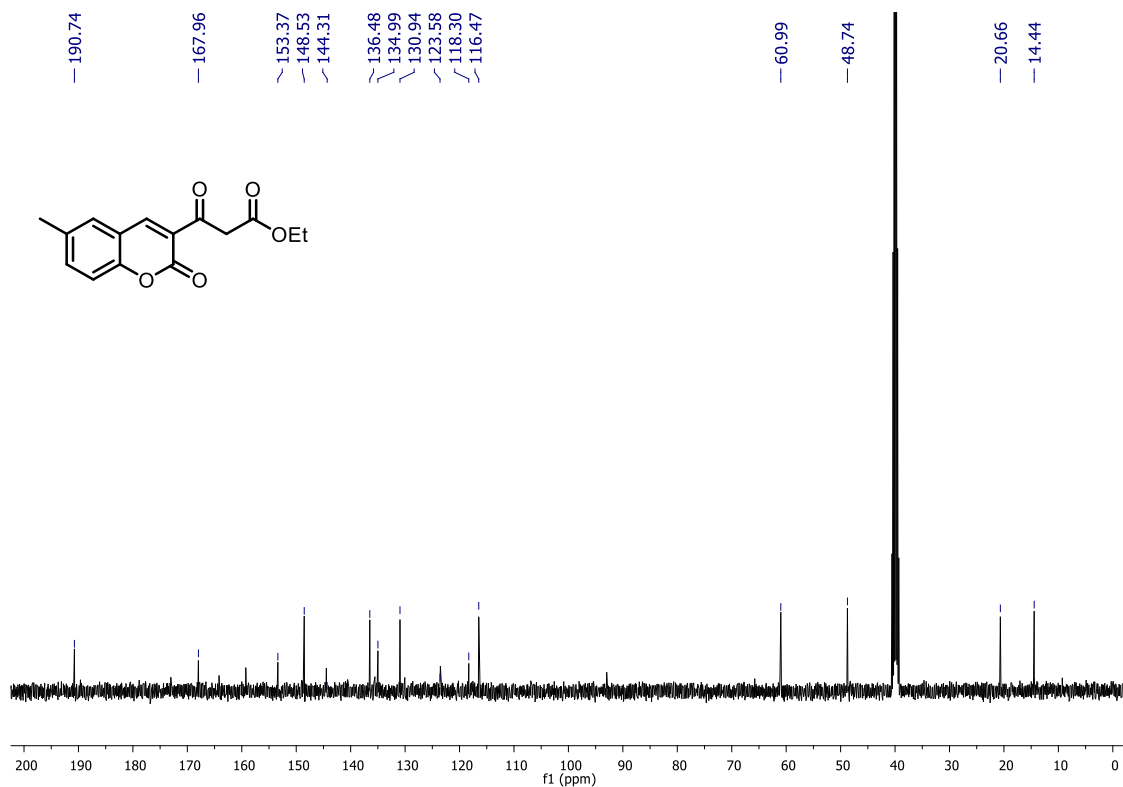


FIGURA A101. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN925** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

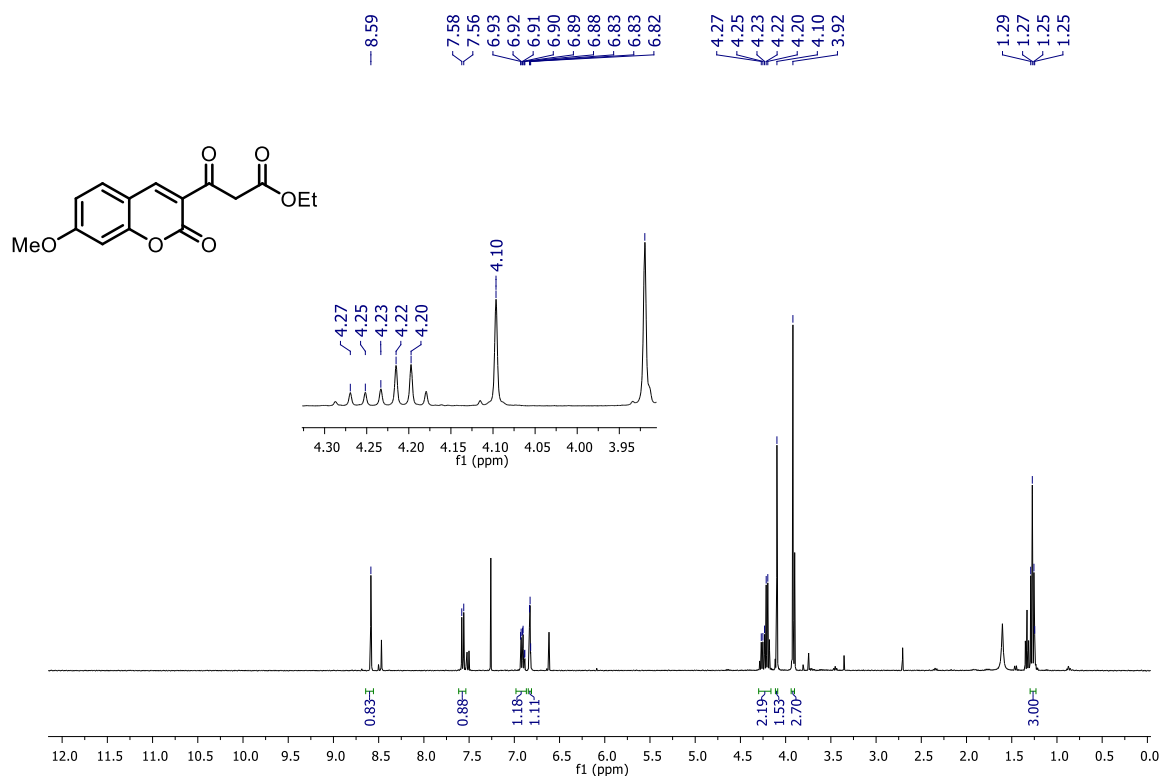


FIGURA A102. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN1074** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

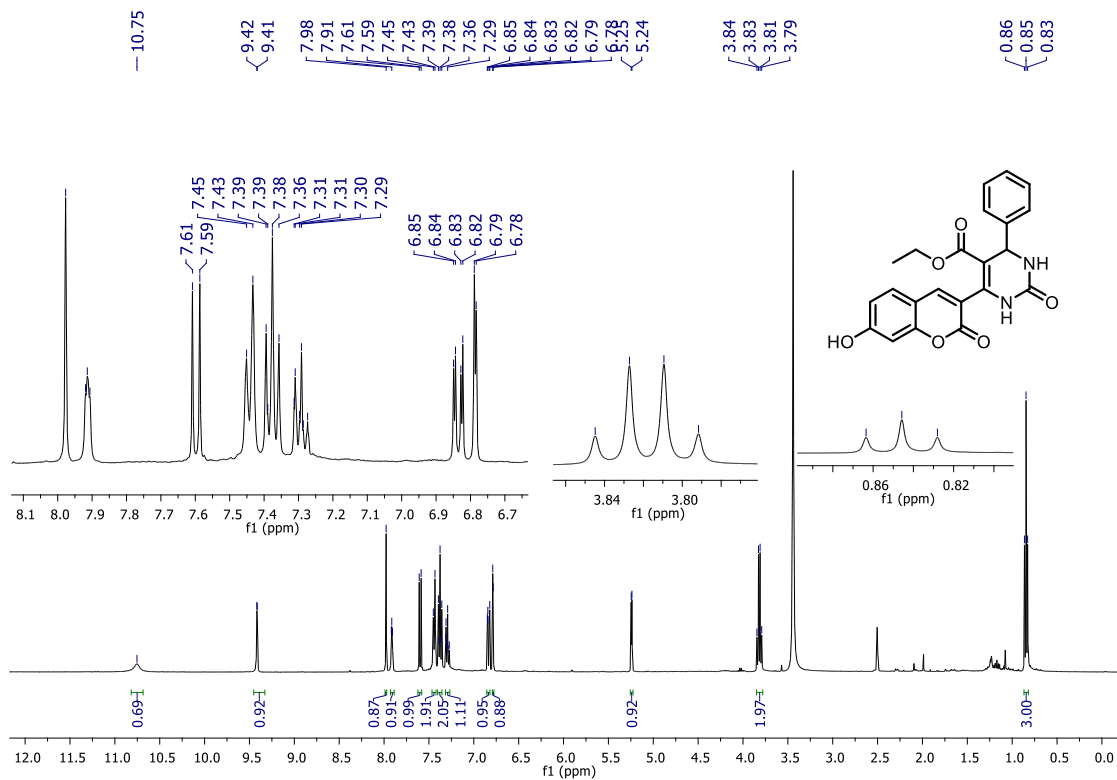


FIGURA A103. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN903** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

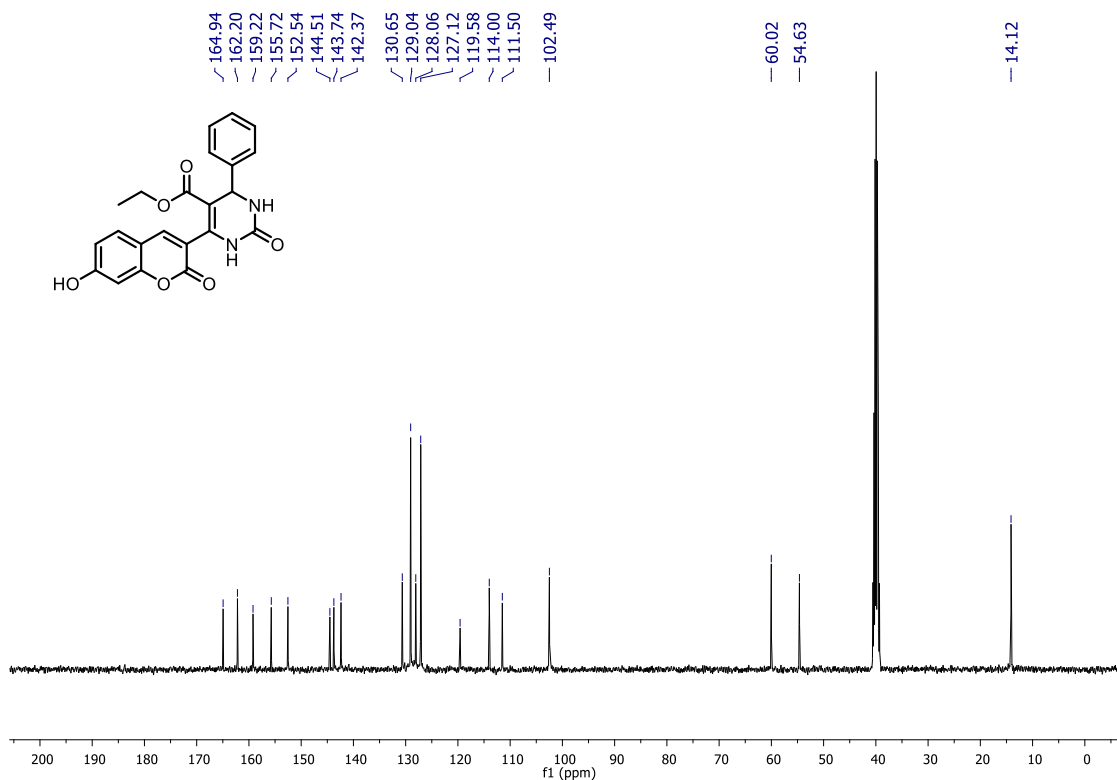


FIGURA A104. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN903** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

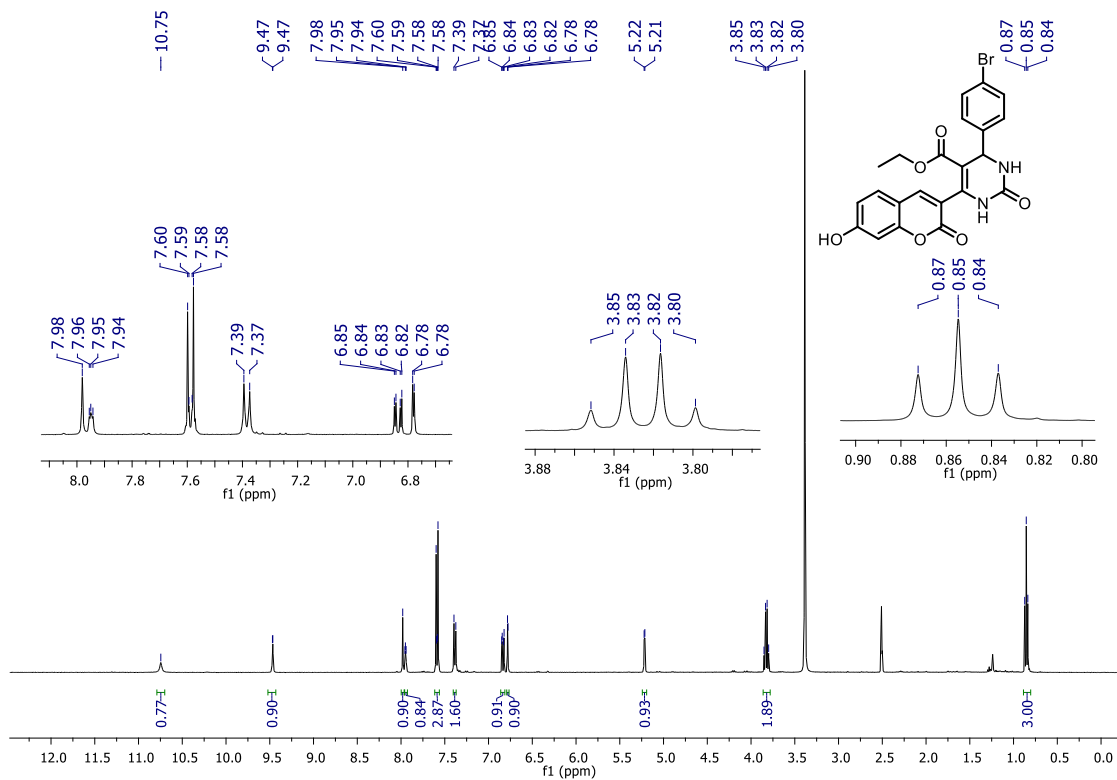


FIGURA A105. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN904** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

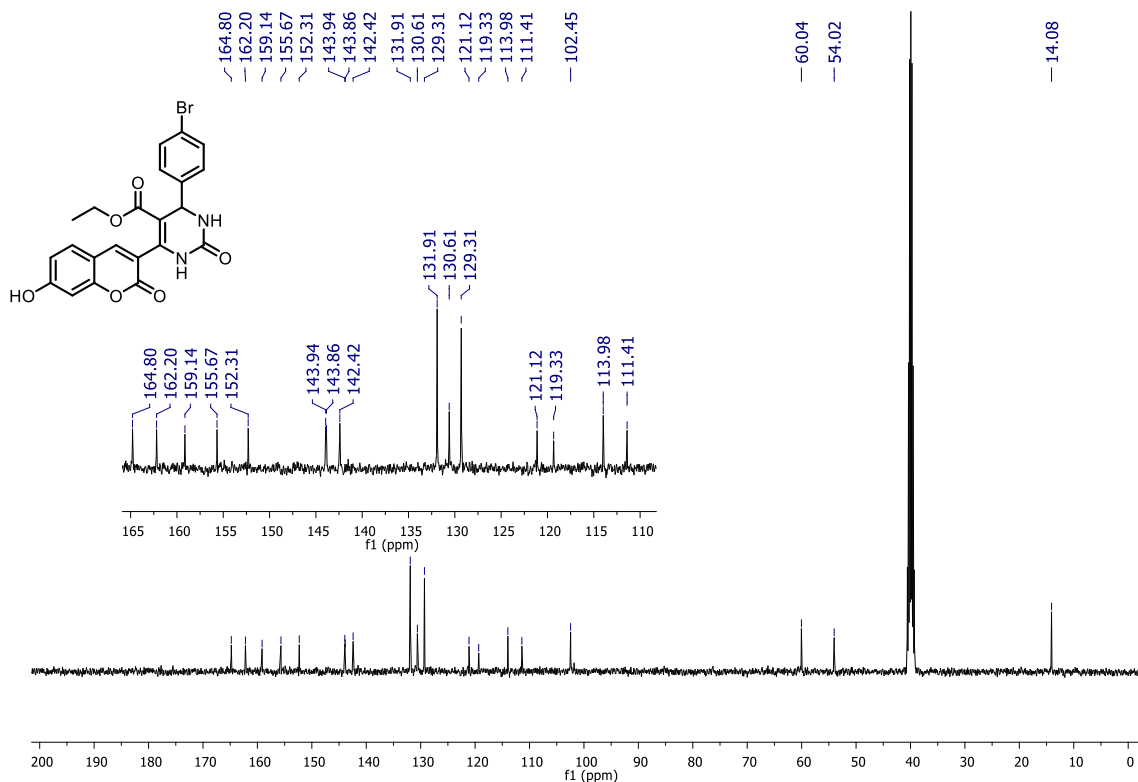


FIGURA A106. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN904** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

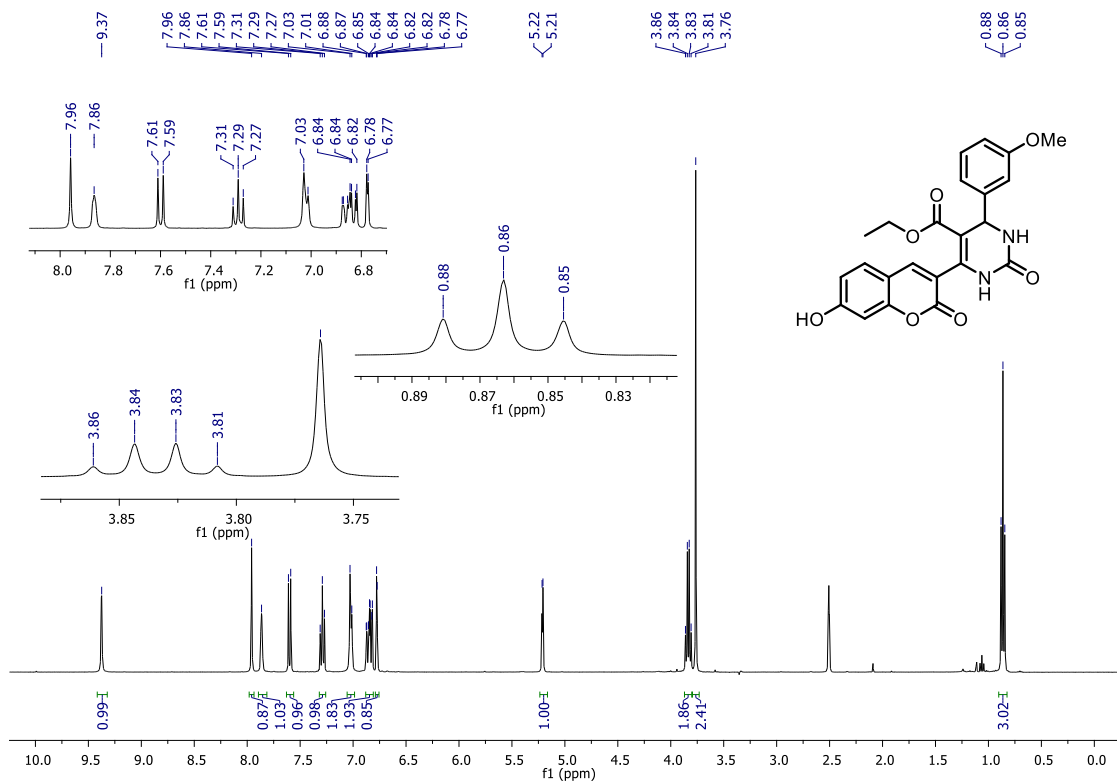


FIGURA A107. RMN de <sup>1</sup>H do composto LSPN905 (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

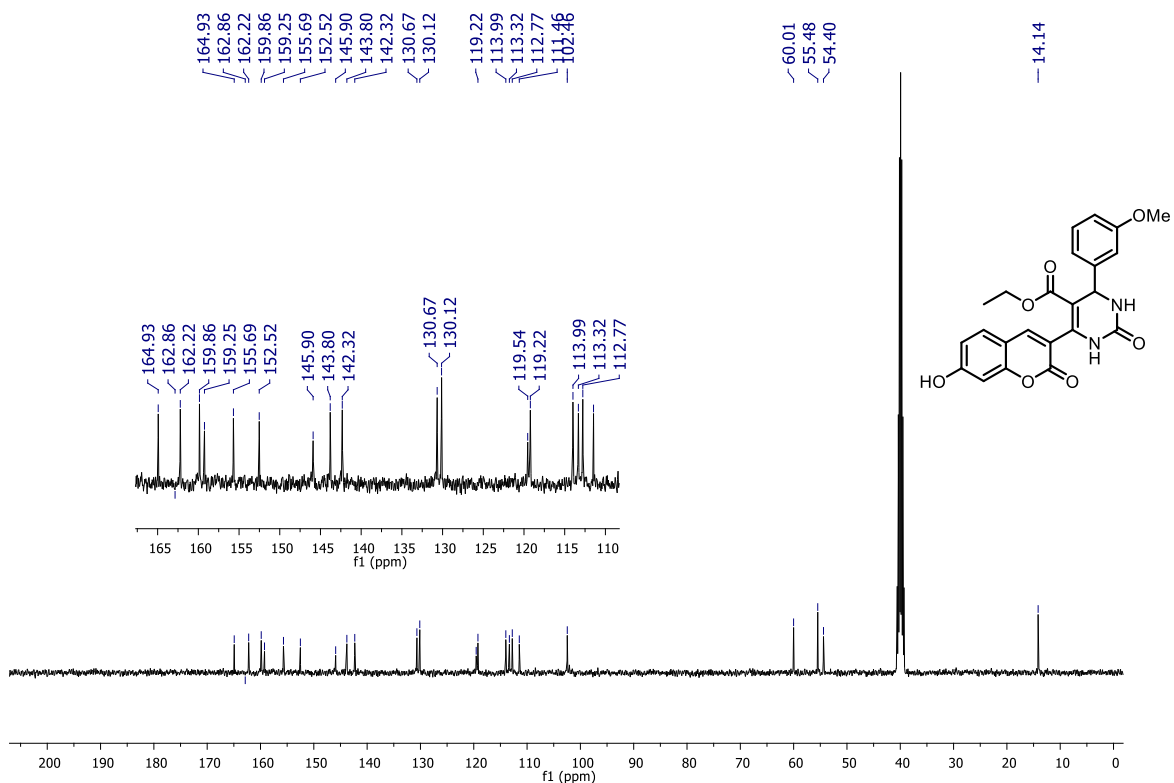


FIGURA A108. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto LSPN905 (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

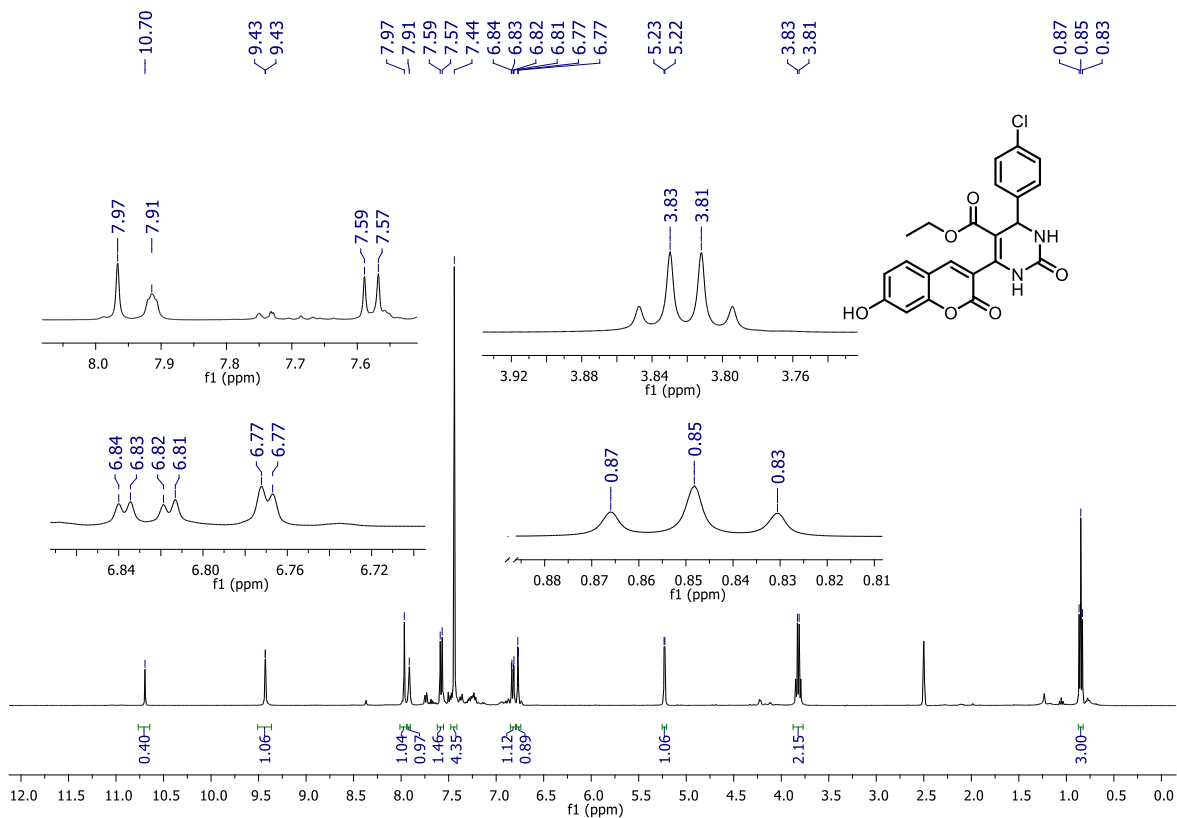


FIGURA A109. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN906** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

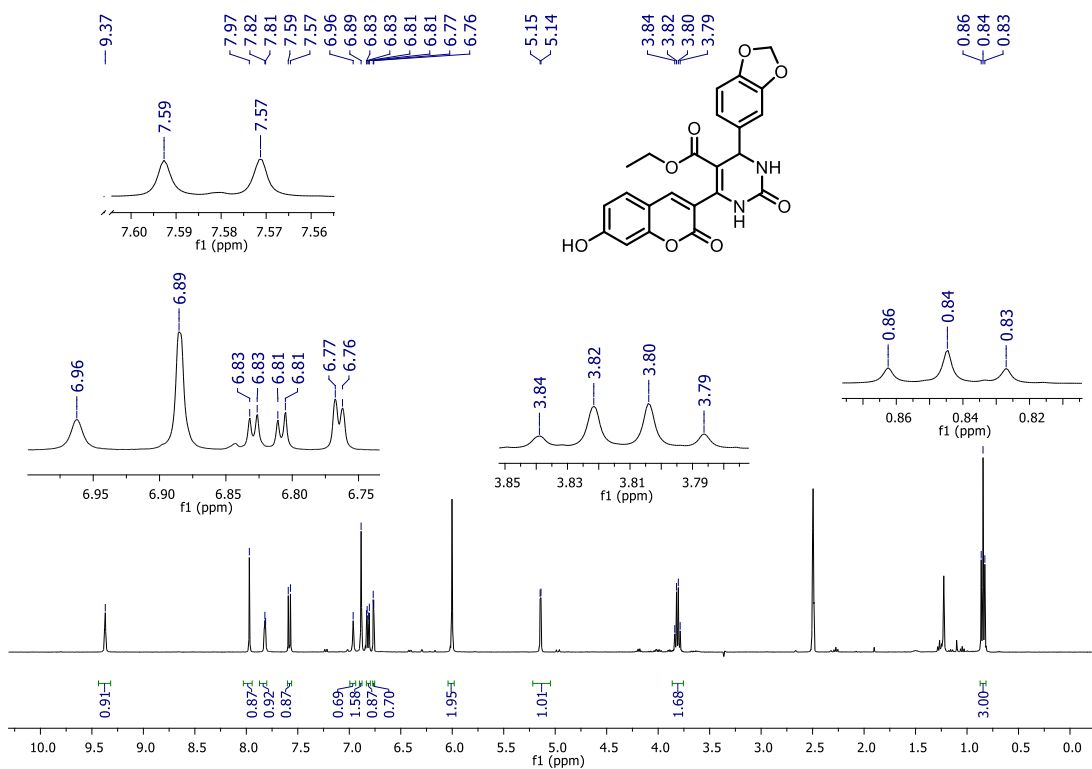


FIGURA A110. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN923** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

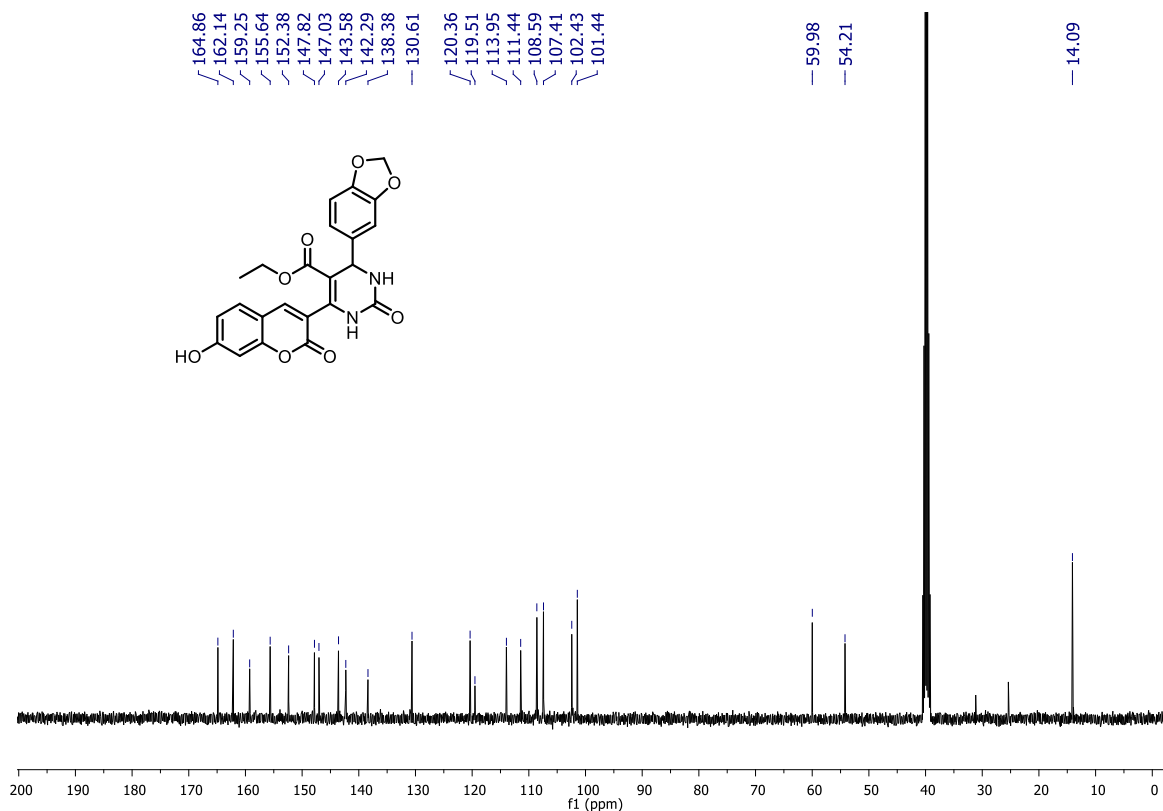


FIGURA A111. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de LSPN923 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

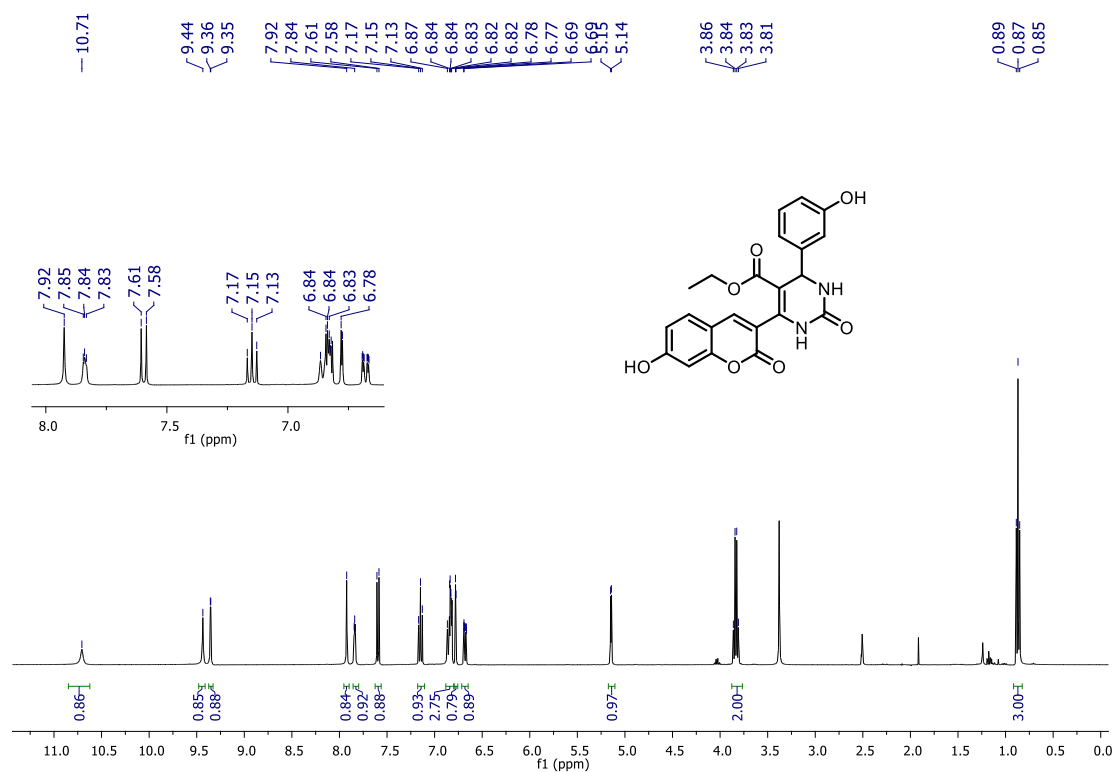


FIGURA A112. RMN de  $^1\text{H}$  do composto LSPN926 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

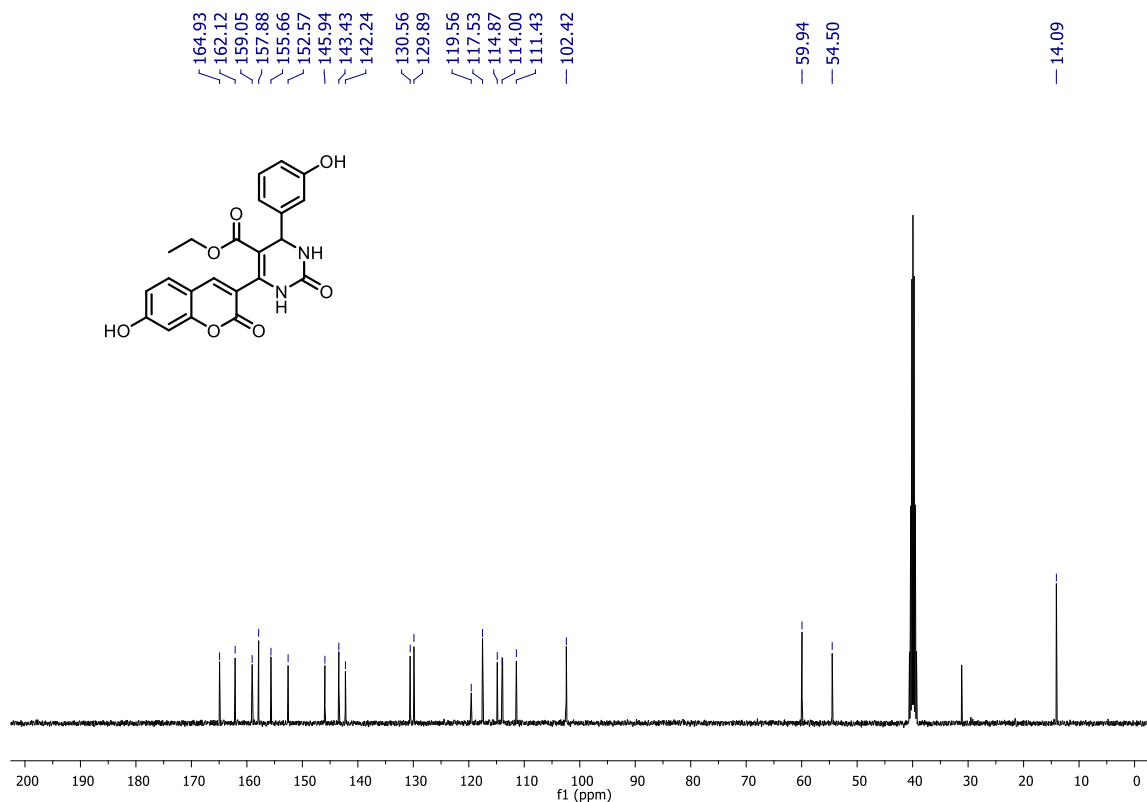


FIGURA A113. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de LSPN926 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

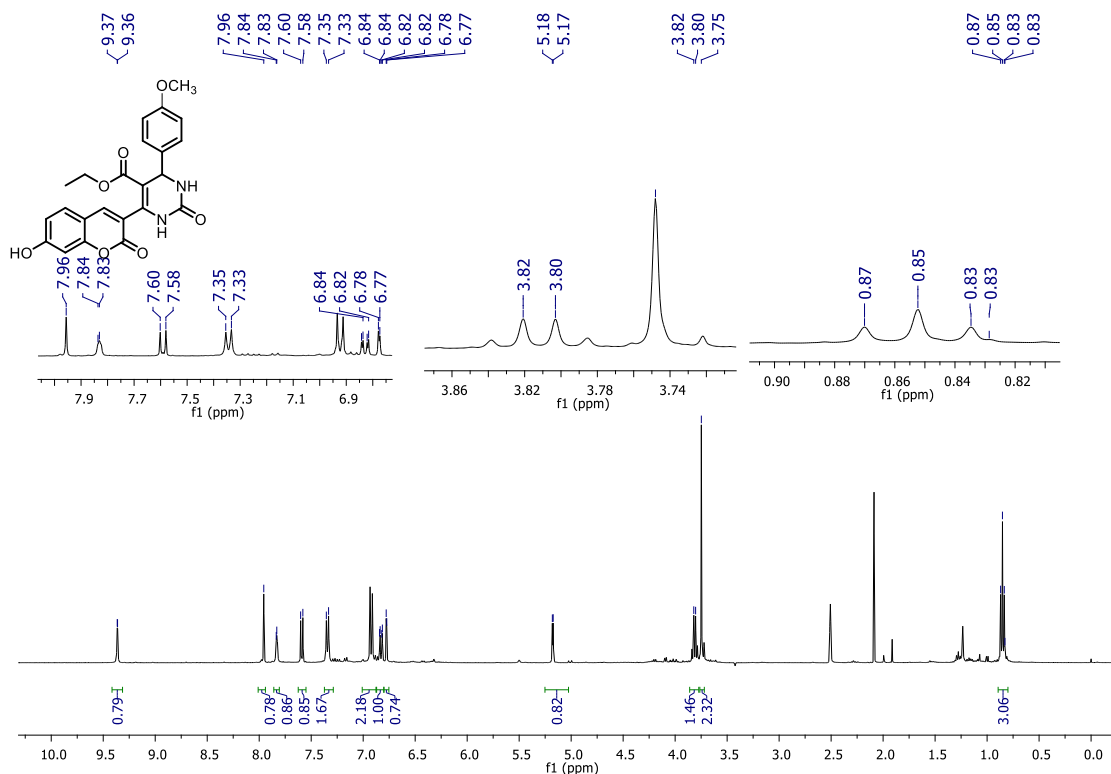


FIGURA A114. RMN de  $^1\text{H}$  do composto LSPN1067 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

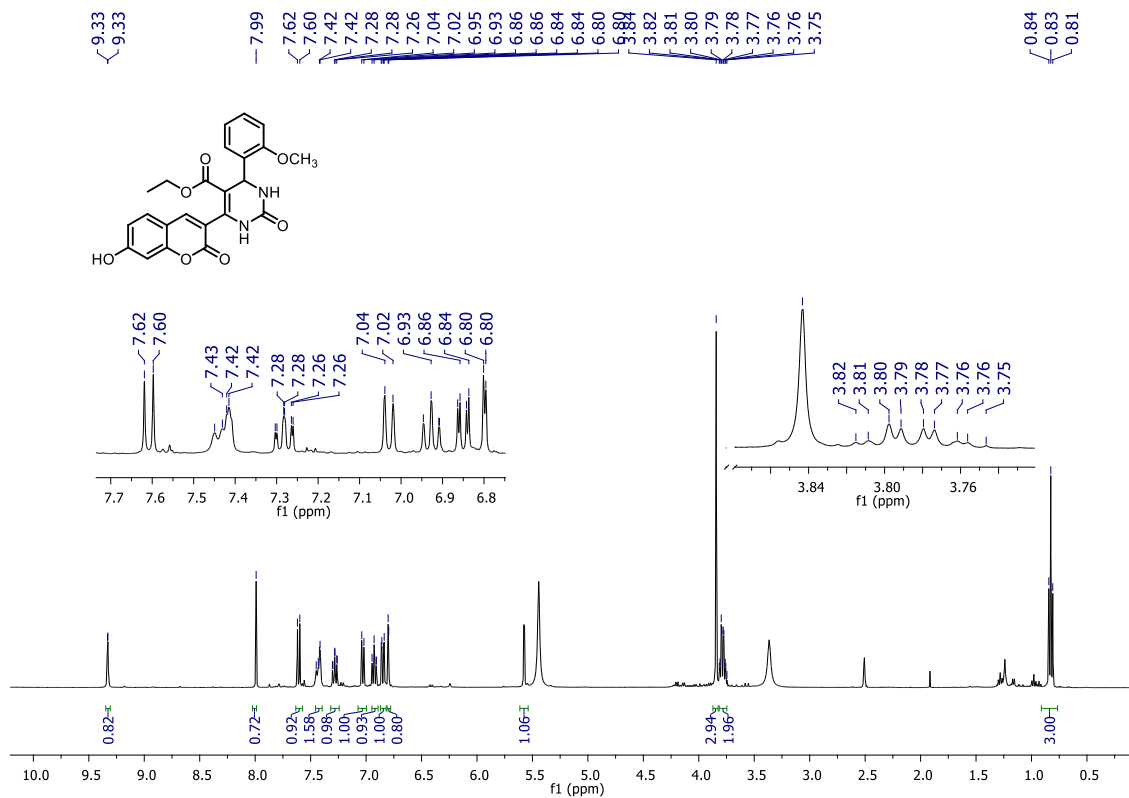


FIGURA A115. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN1068** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

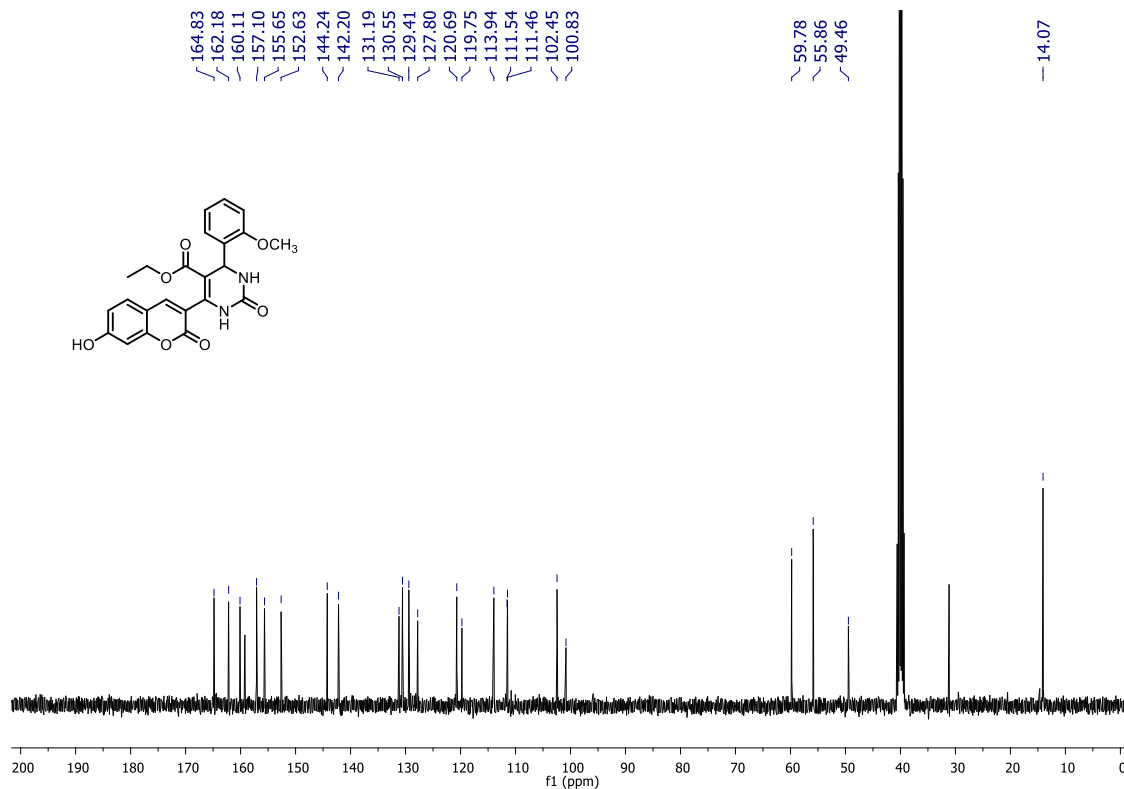


FIGURA A116. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de **LSPN1068** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

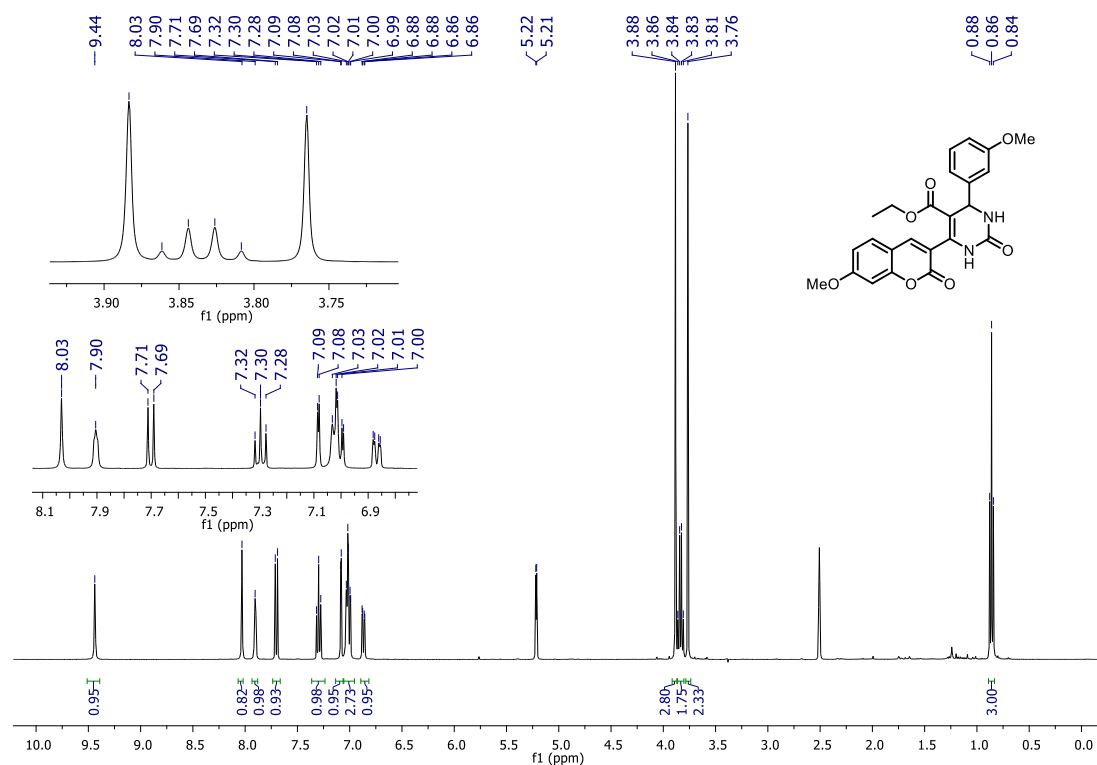


FIGURA A117. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN916** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

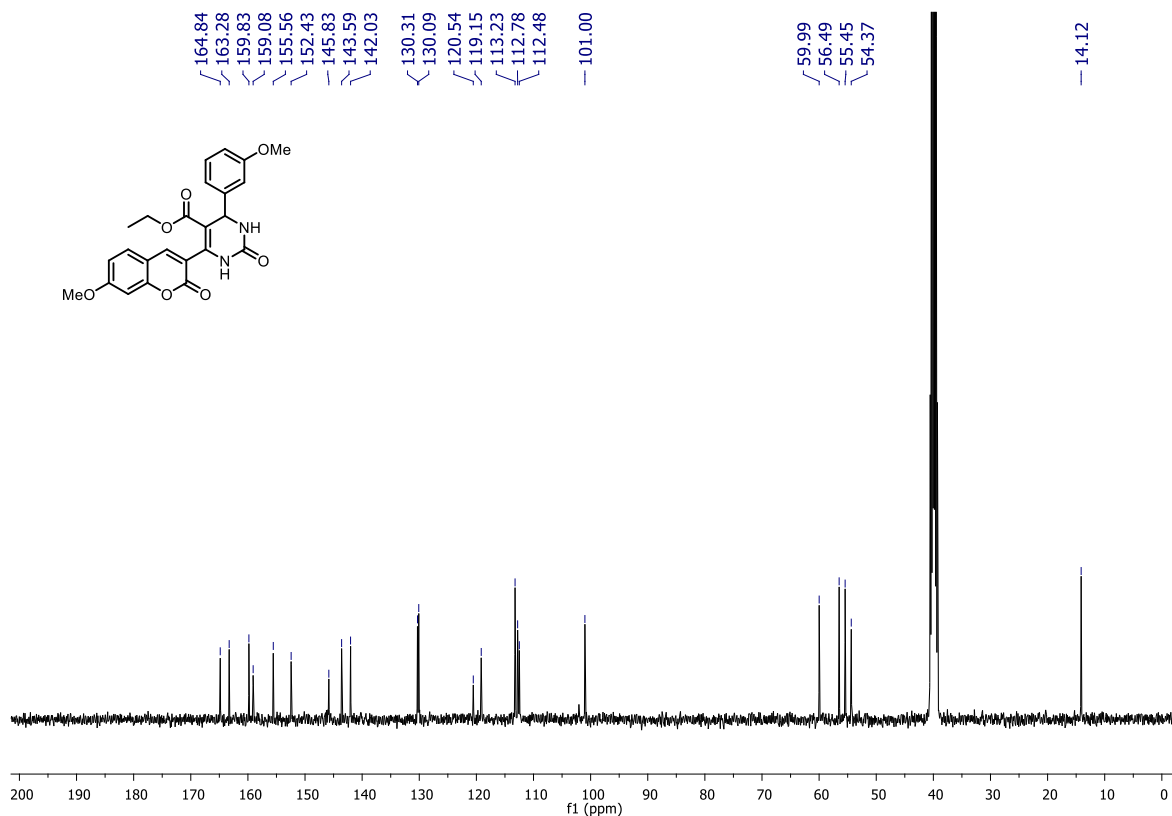


FIGURA A118. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de **LSPN916** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

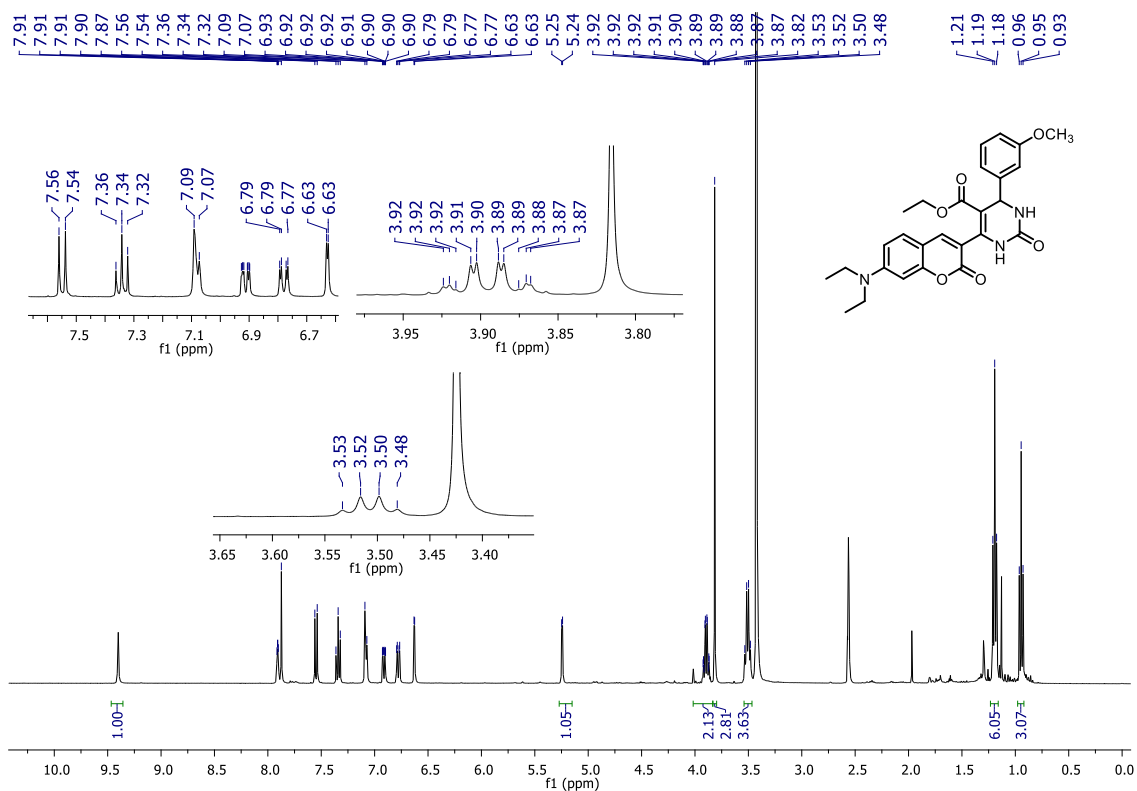


FIGURA A119. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN924** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

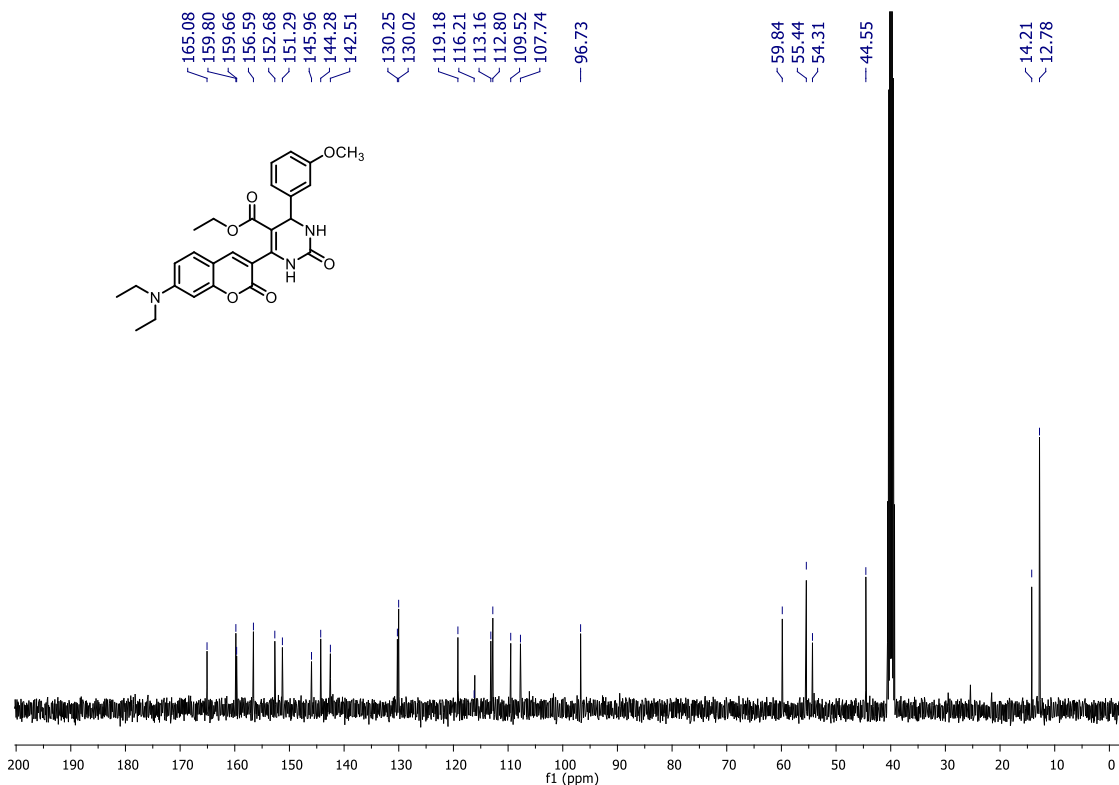


FIGURA A120. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de **LSPN924** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

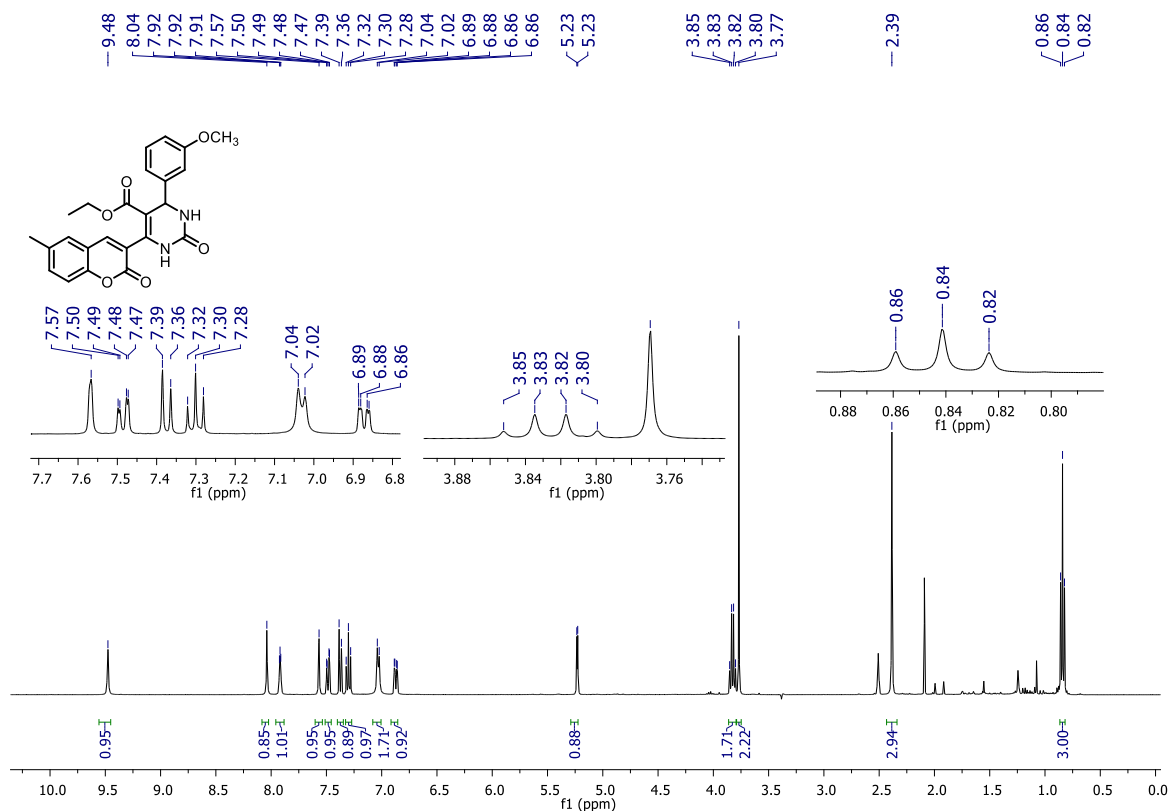


FIGURA A121. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN925** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

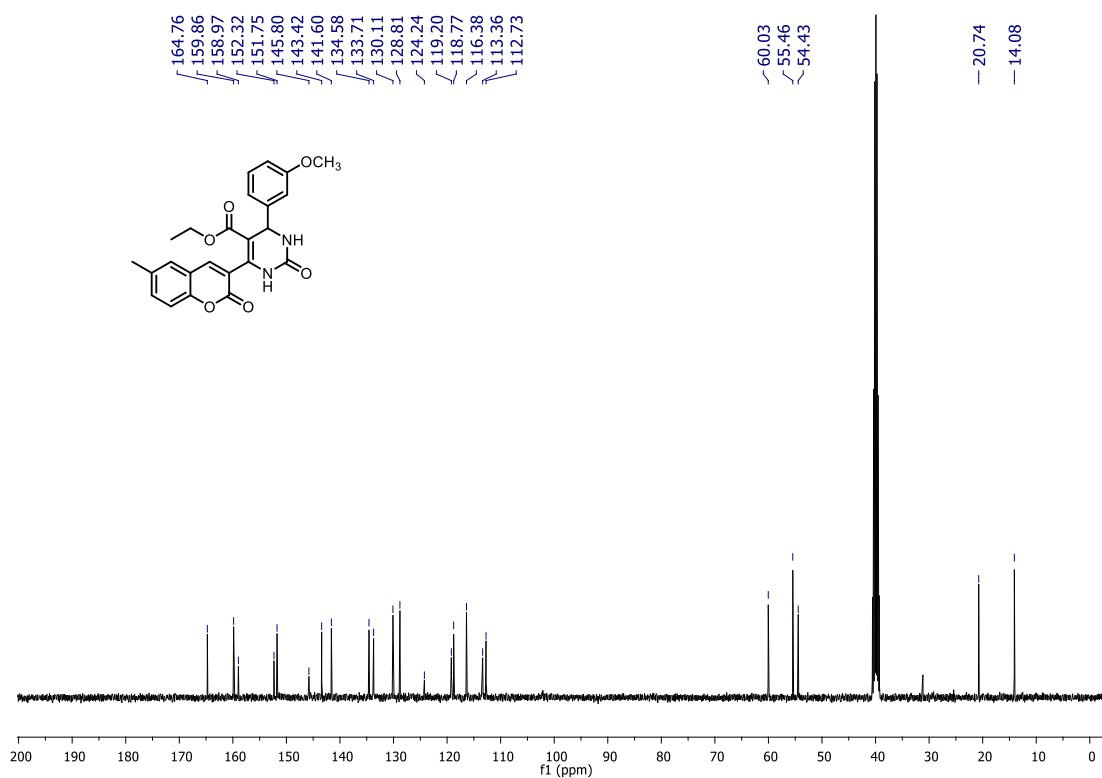


FIGURA A122. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de **LSPN925** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

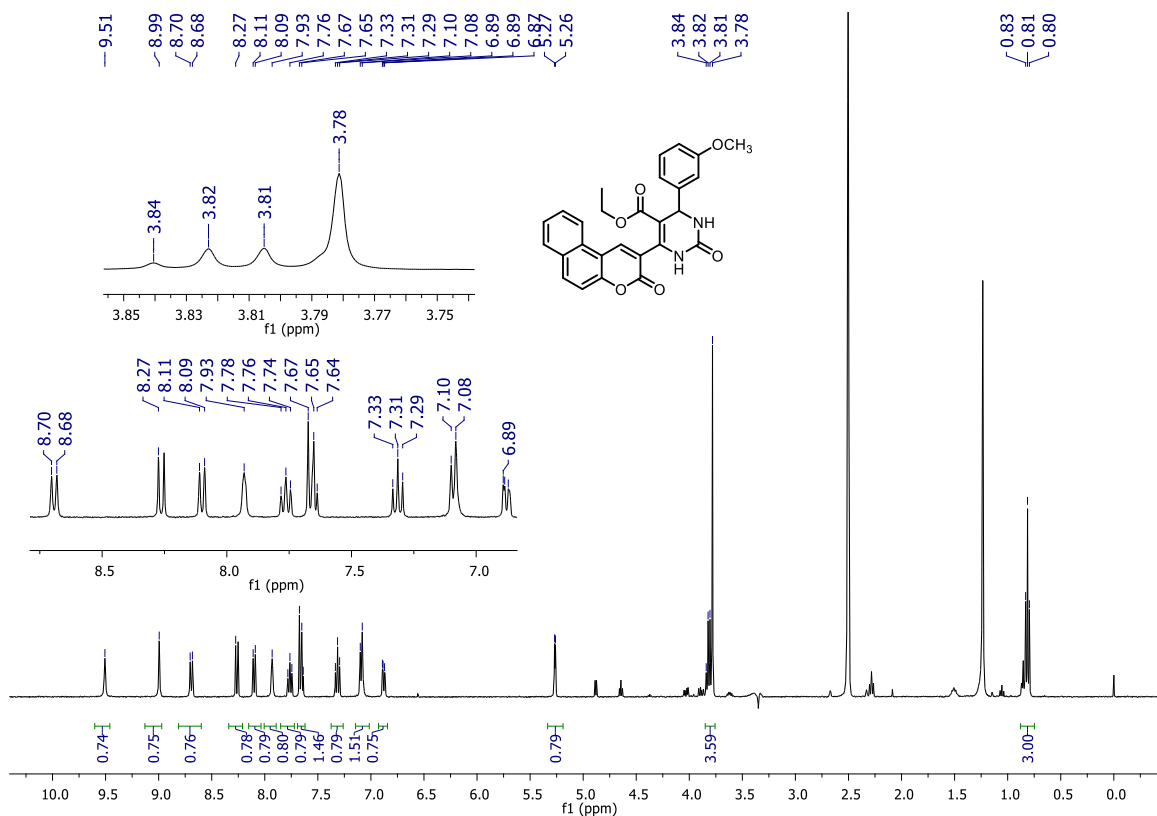


FIGURA A123. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN915** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

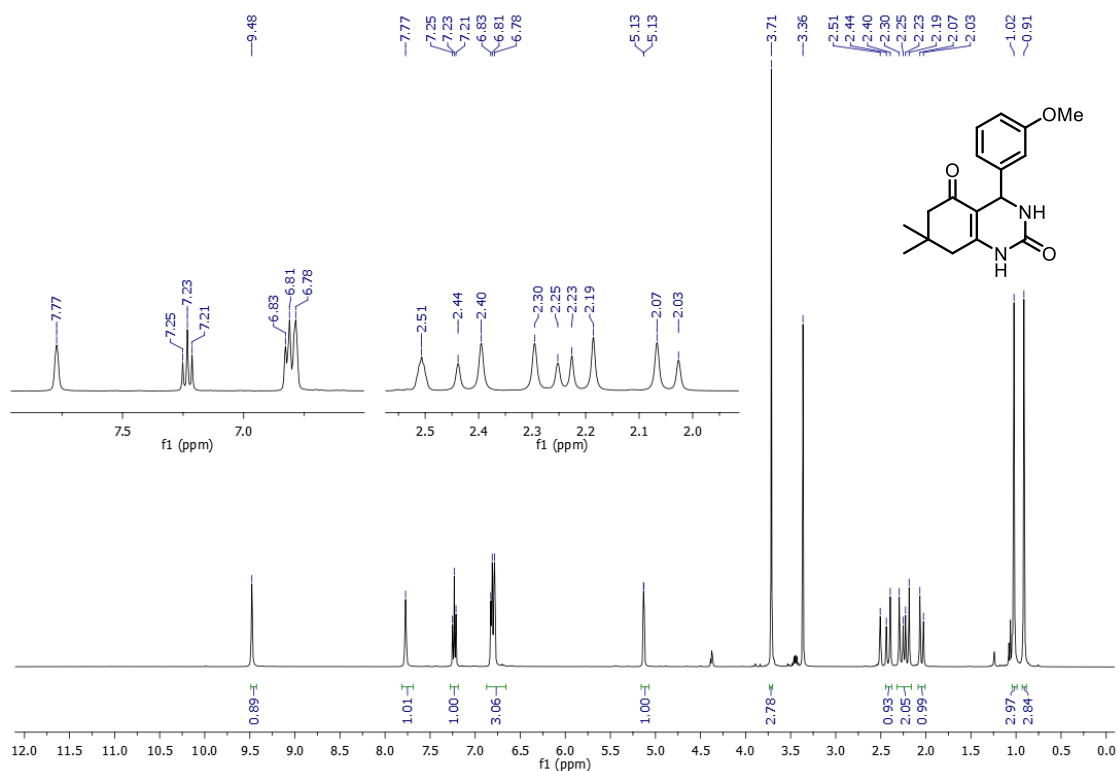


FIGURA A124. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (**LSPN1061**) (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

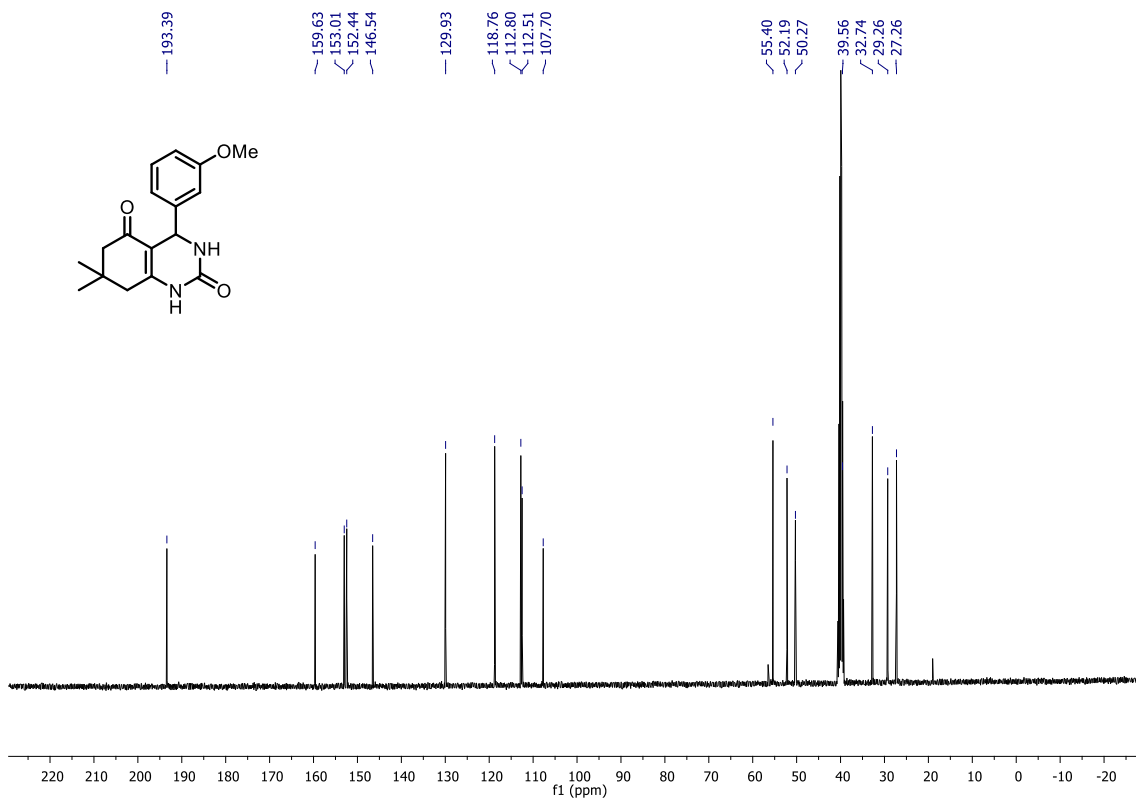


FIGURA A125. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de (LSPN1061) (DMSO- $\text{d}_6$ , 100 MHz).

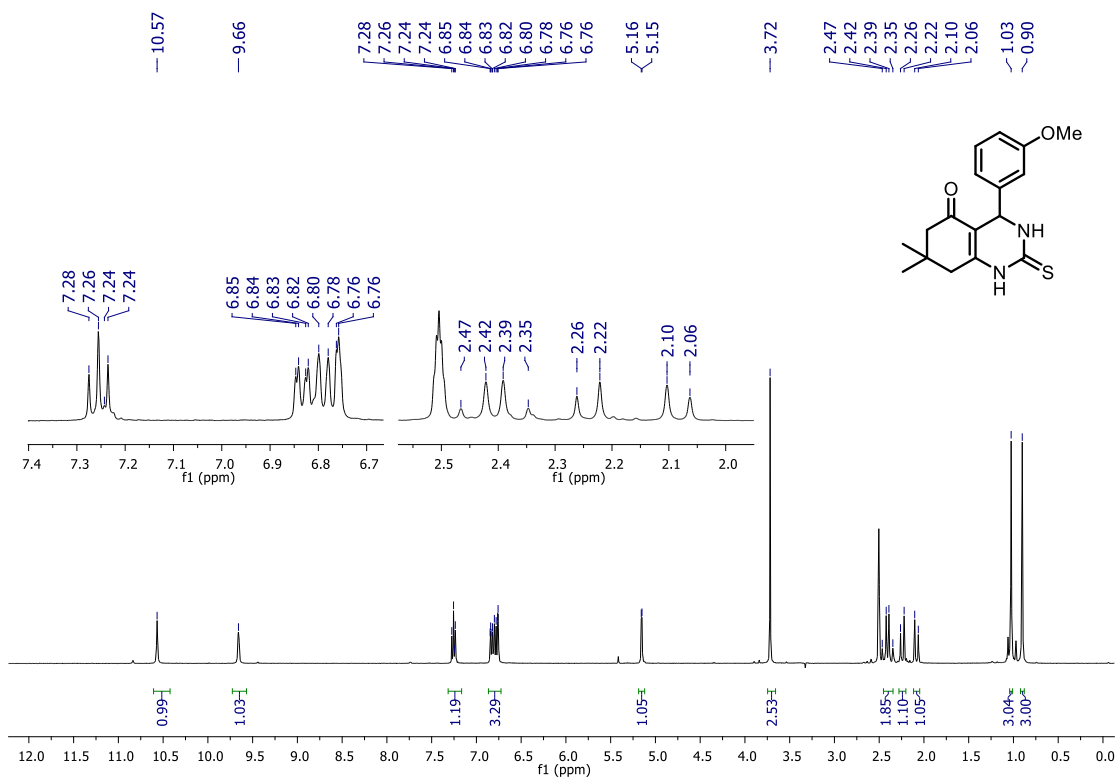


FIGURA A126. RMN de  $^1\text{H}$  do composto LSPN1110 (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz).

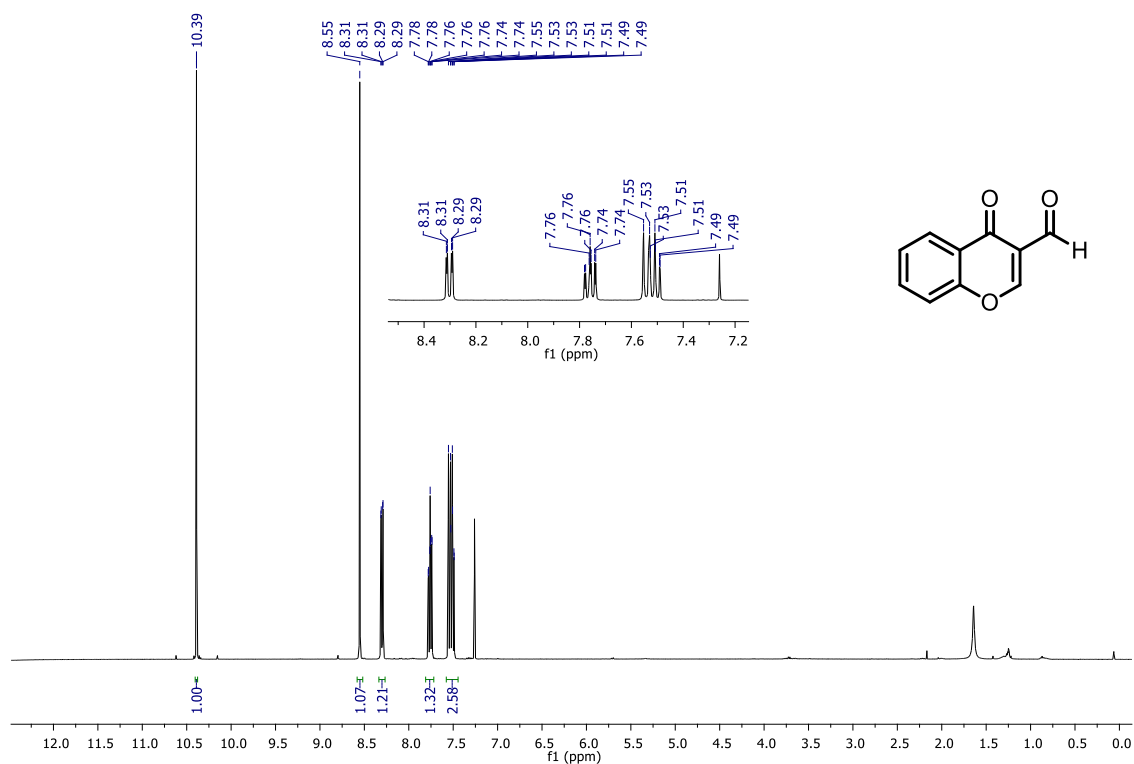


FIGURA A127. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **158** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

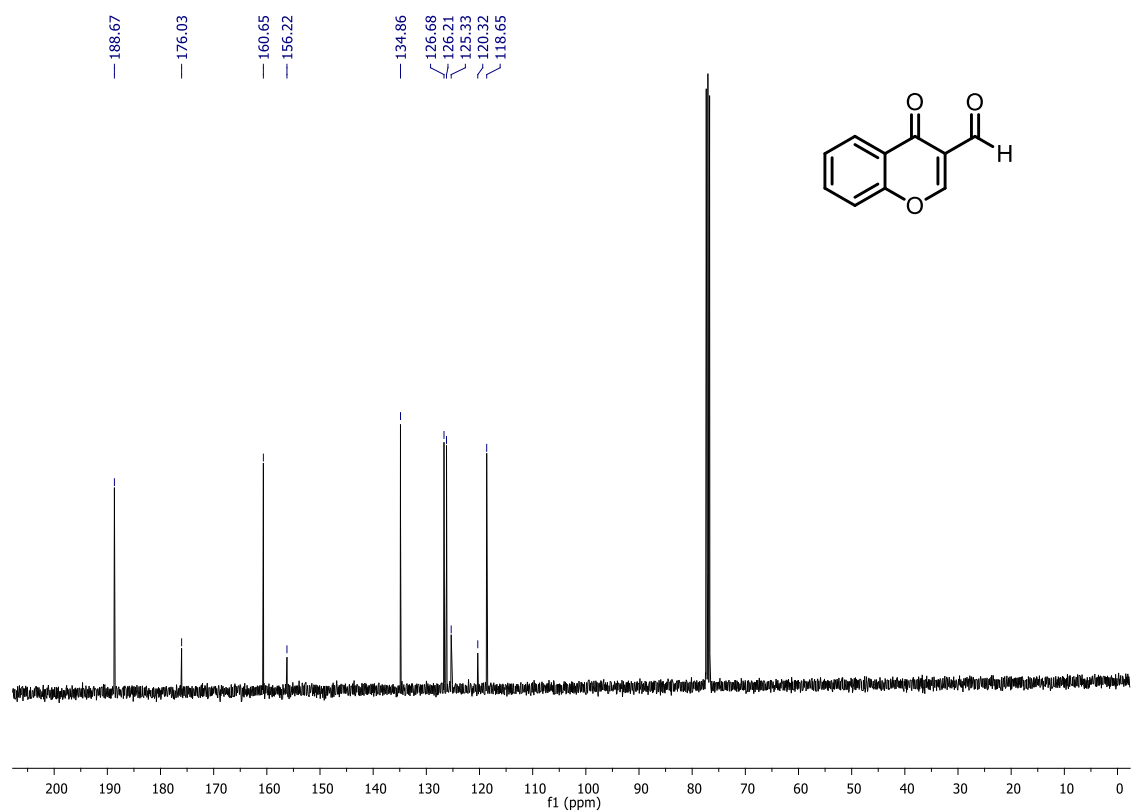


FIGURA A128. Espectro de RMN  $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$  de **158** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

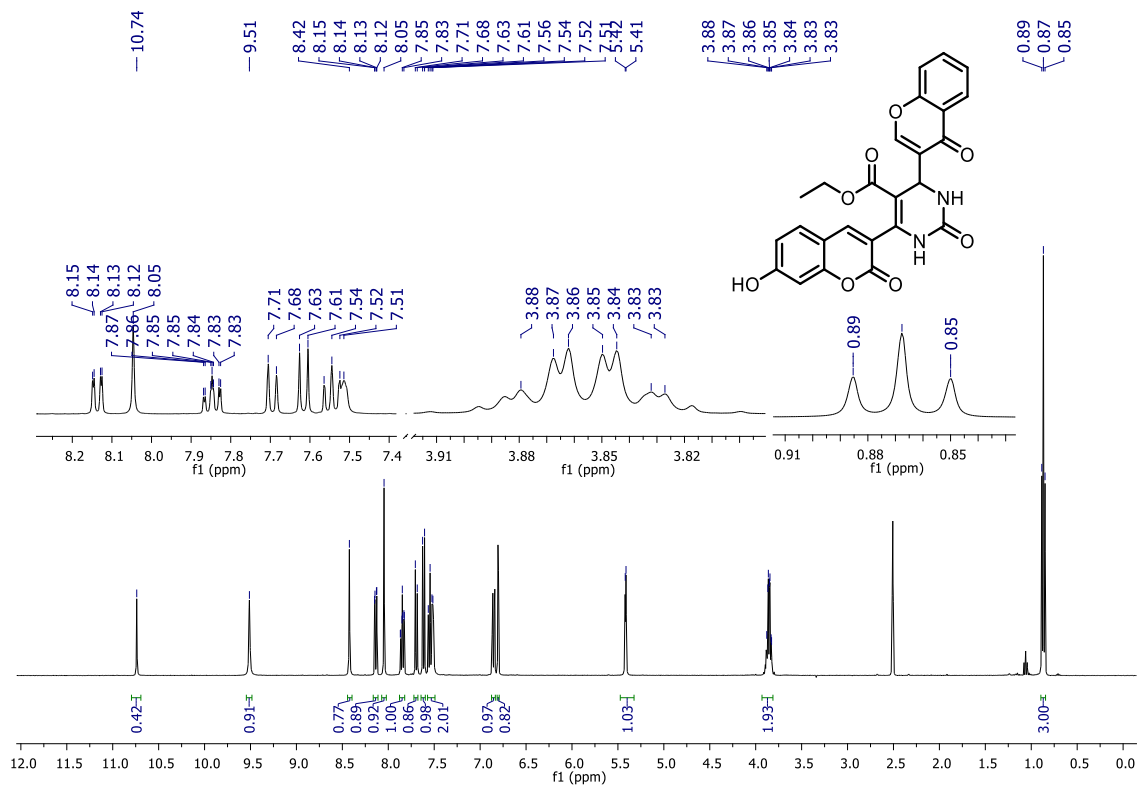


FIGURA A129. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN1062** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

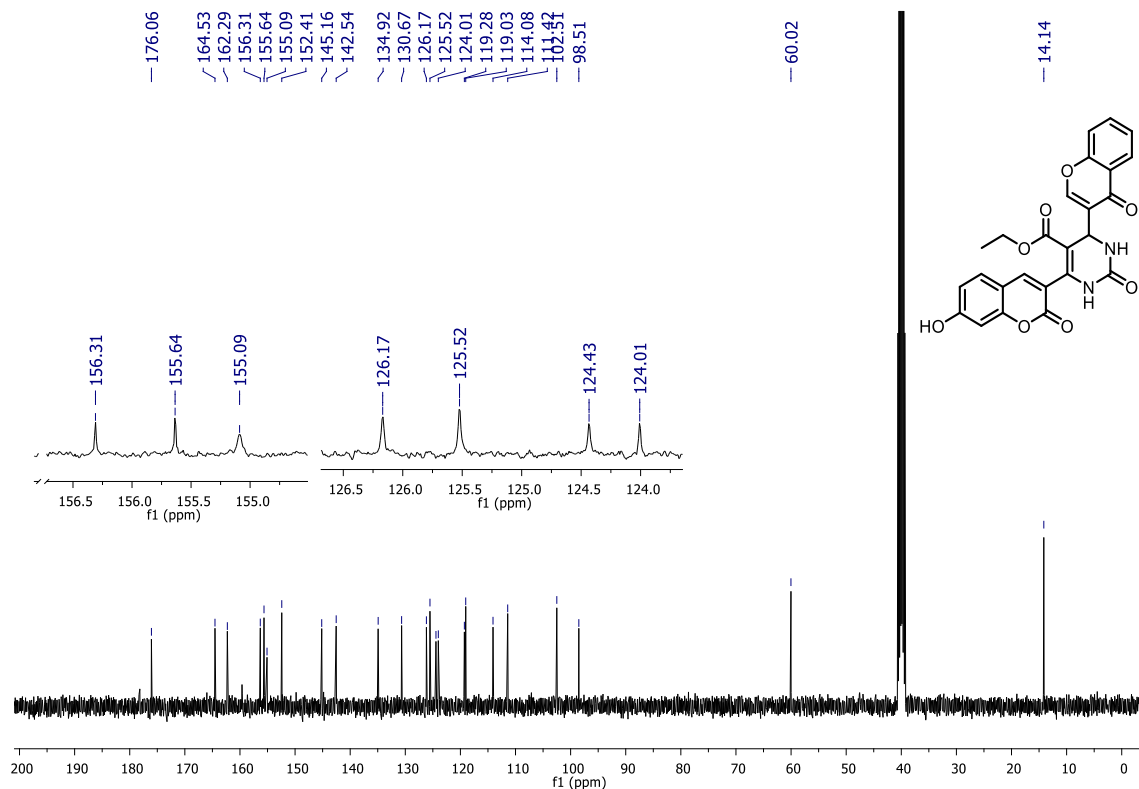


FIGURA A130. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de **1062** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

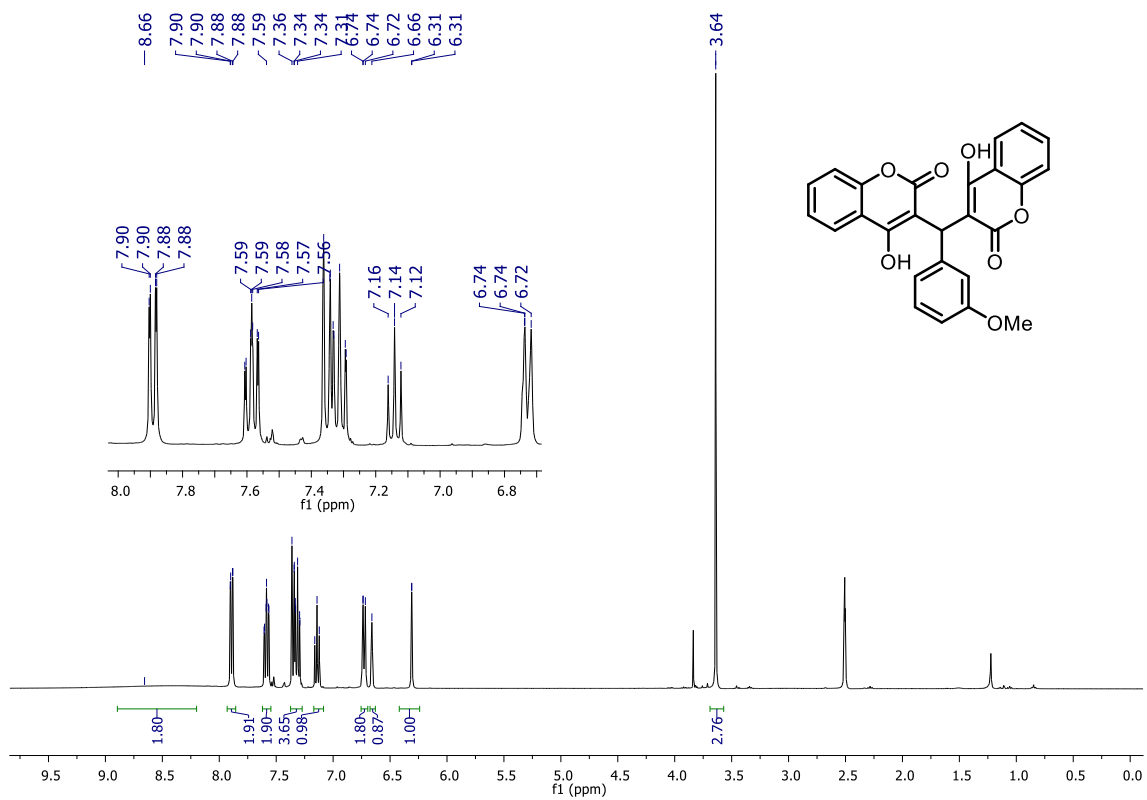


FIGURA A131. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (LSPN1064) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

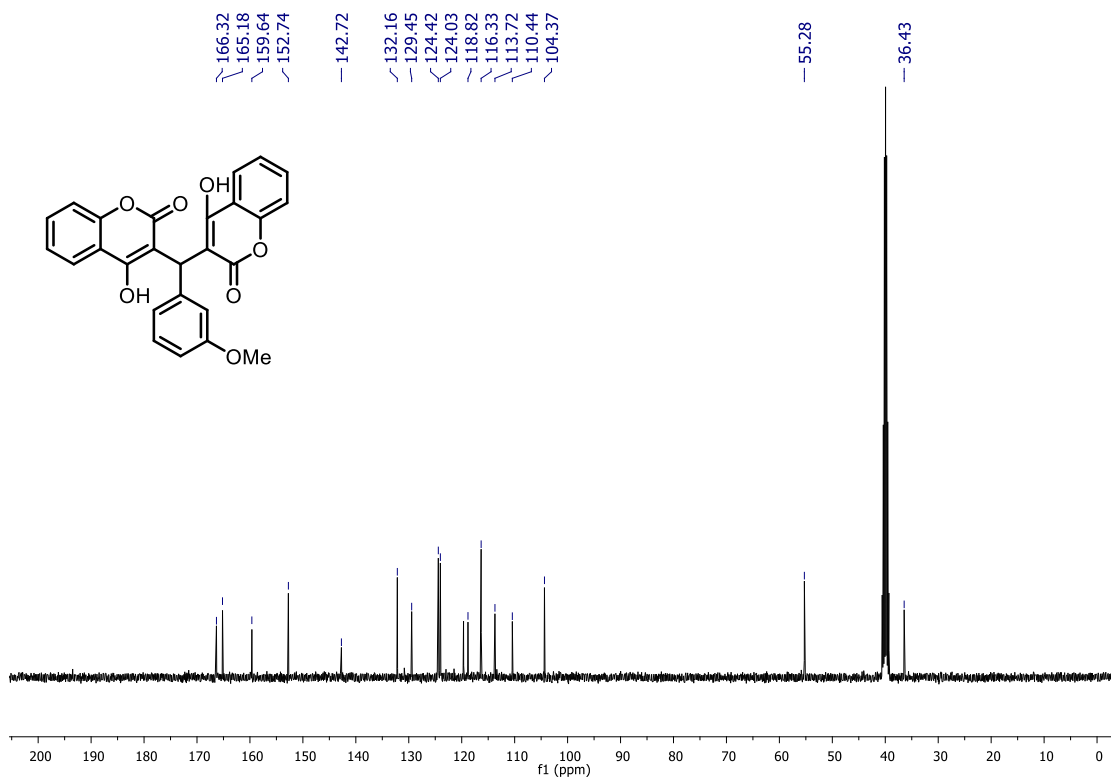


FIGURA A132. Espectro de RMN {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C de (LSPN1064) (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

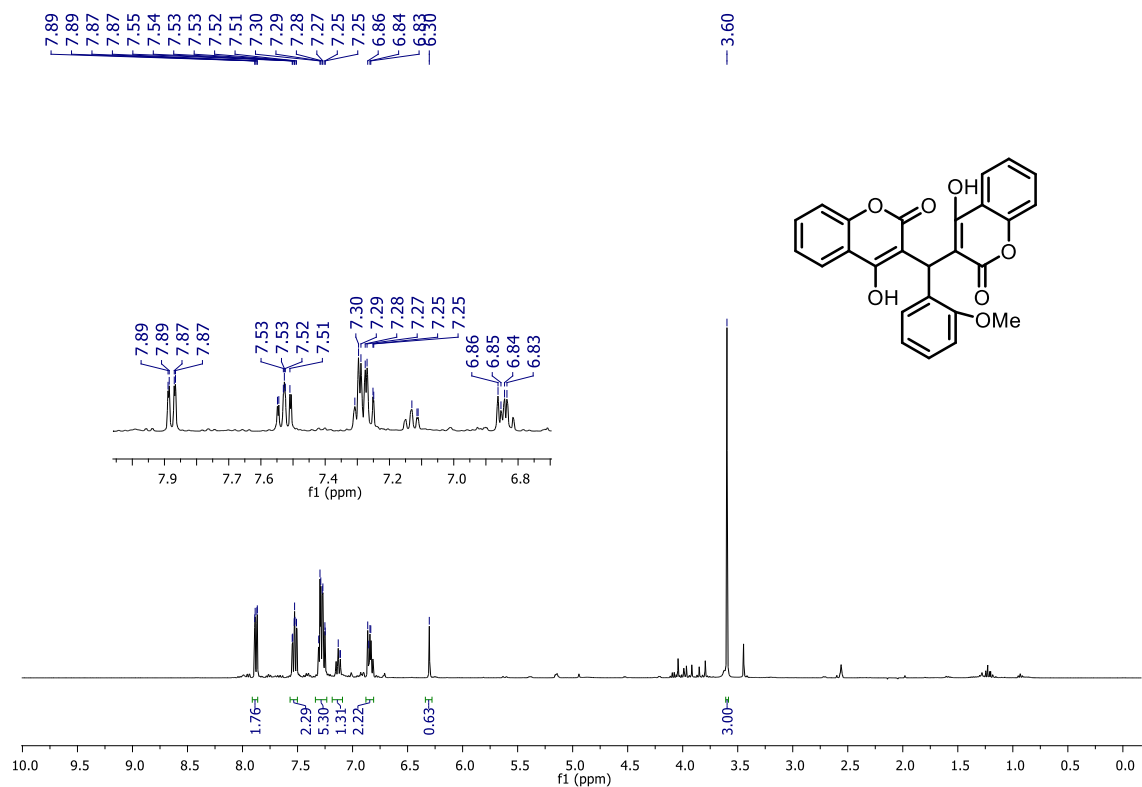


FIGURA A133. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN1071** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

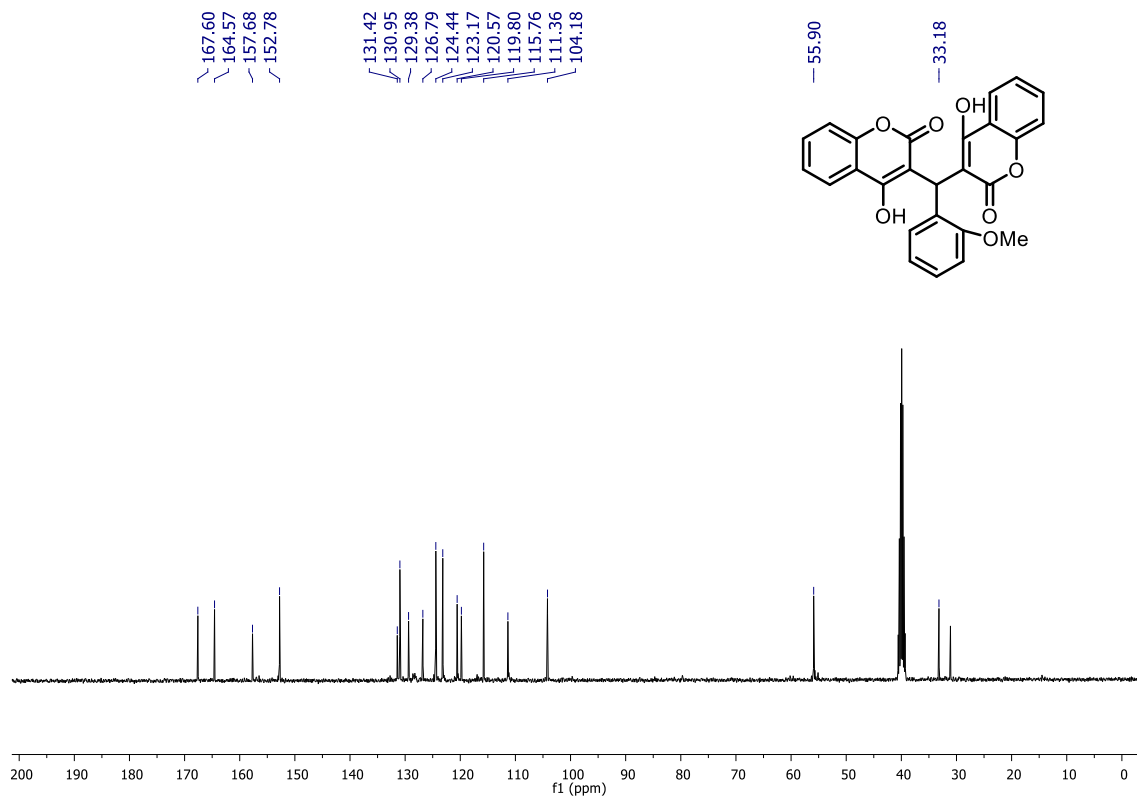


FIGURA A134. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN1071** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

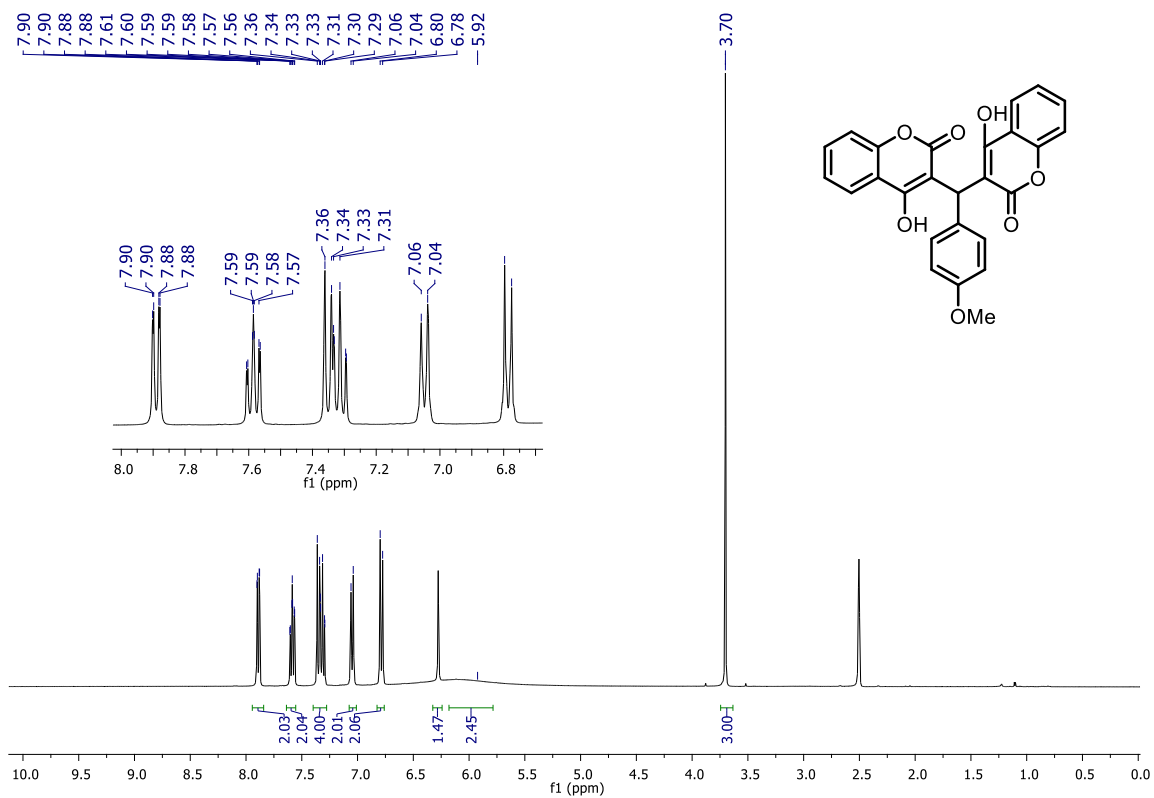


FIGURA A135. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN1070** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

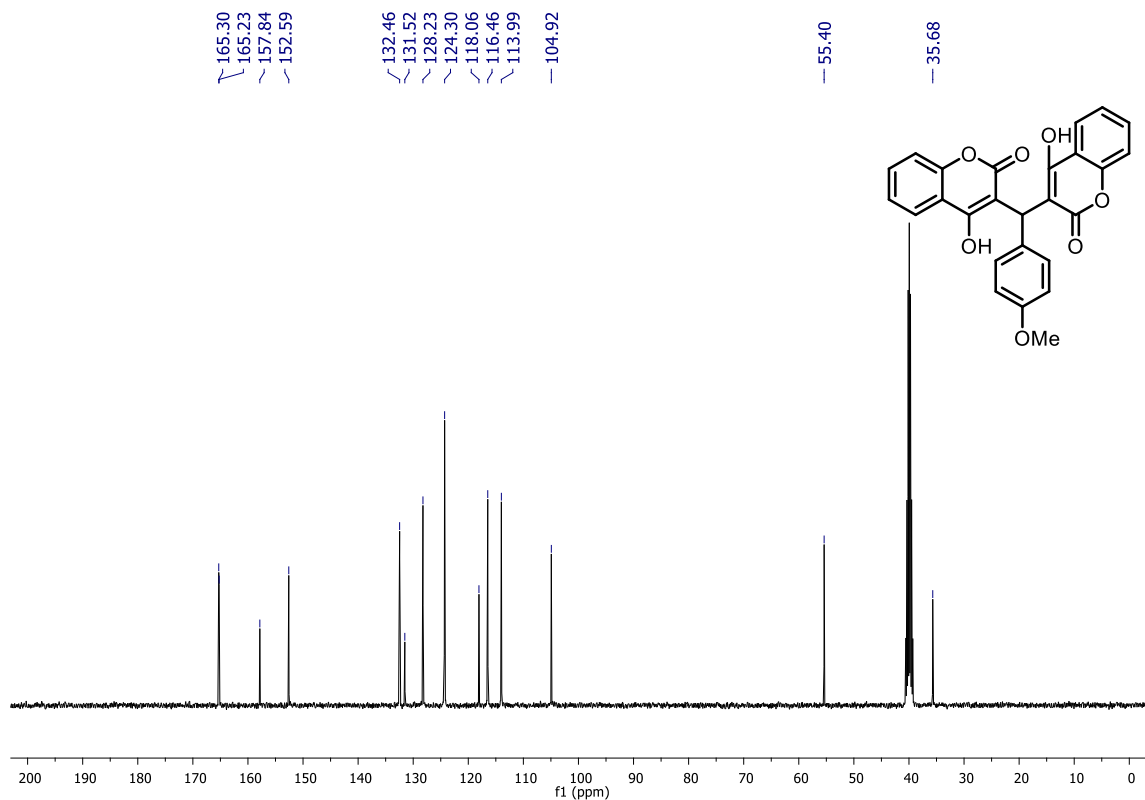


FIGURA A136. RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **LSPN1070** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

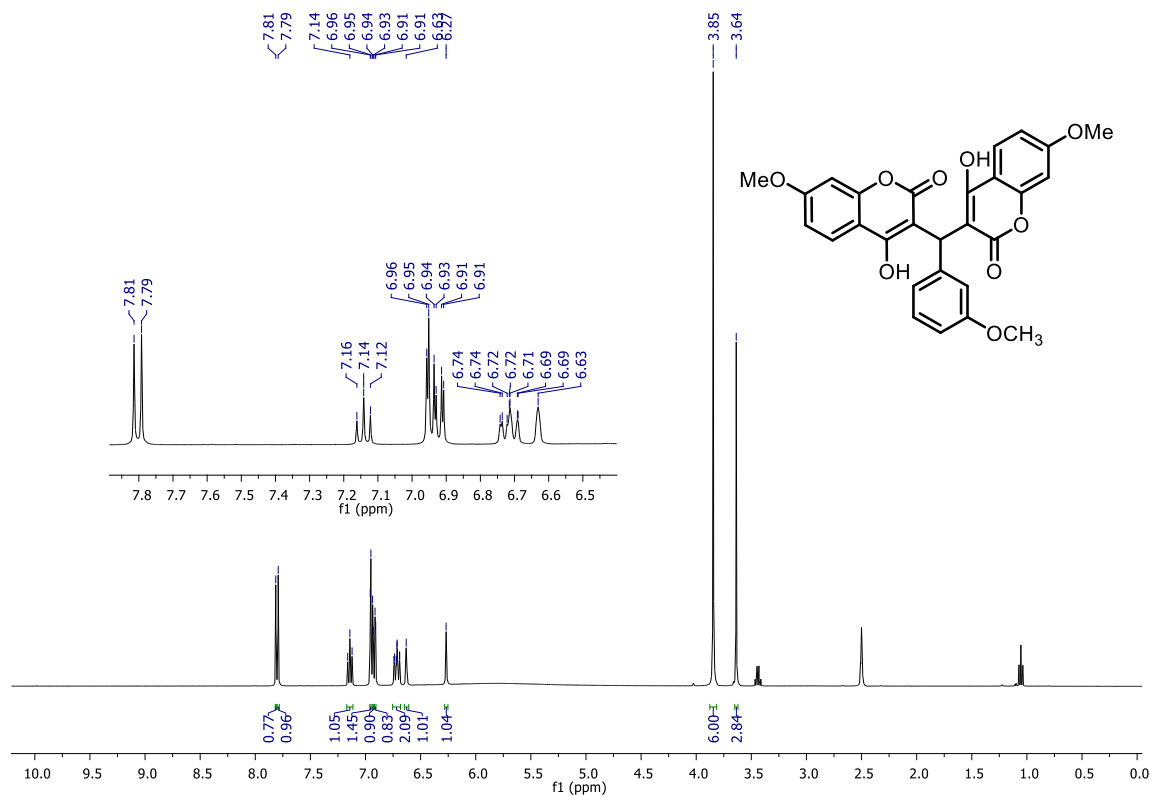


FIGURA A137. RMN de <sup>1</sup>H do composto **LSPN1072** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz).

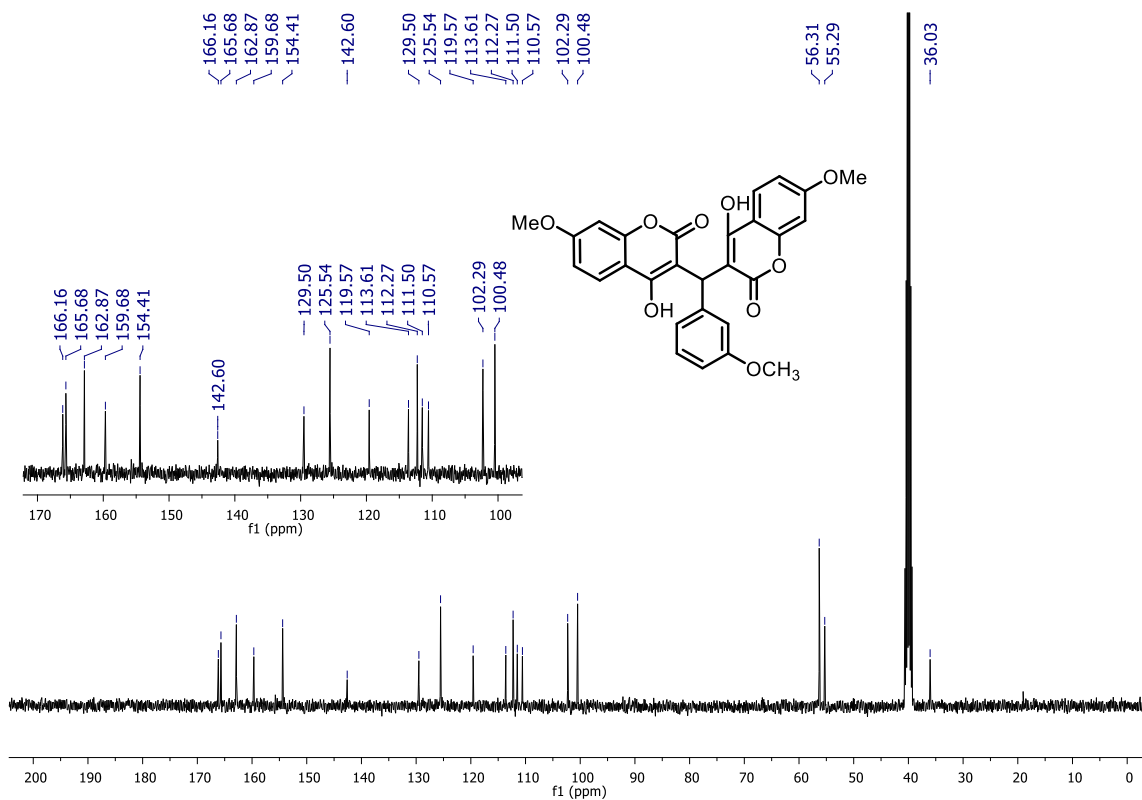


FIGURA A138. RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **LSPN1072** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).

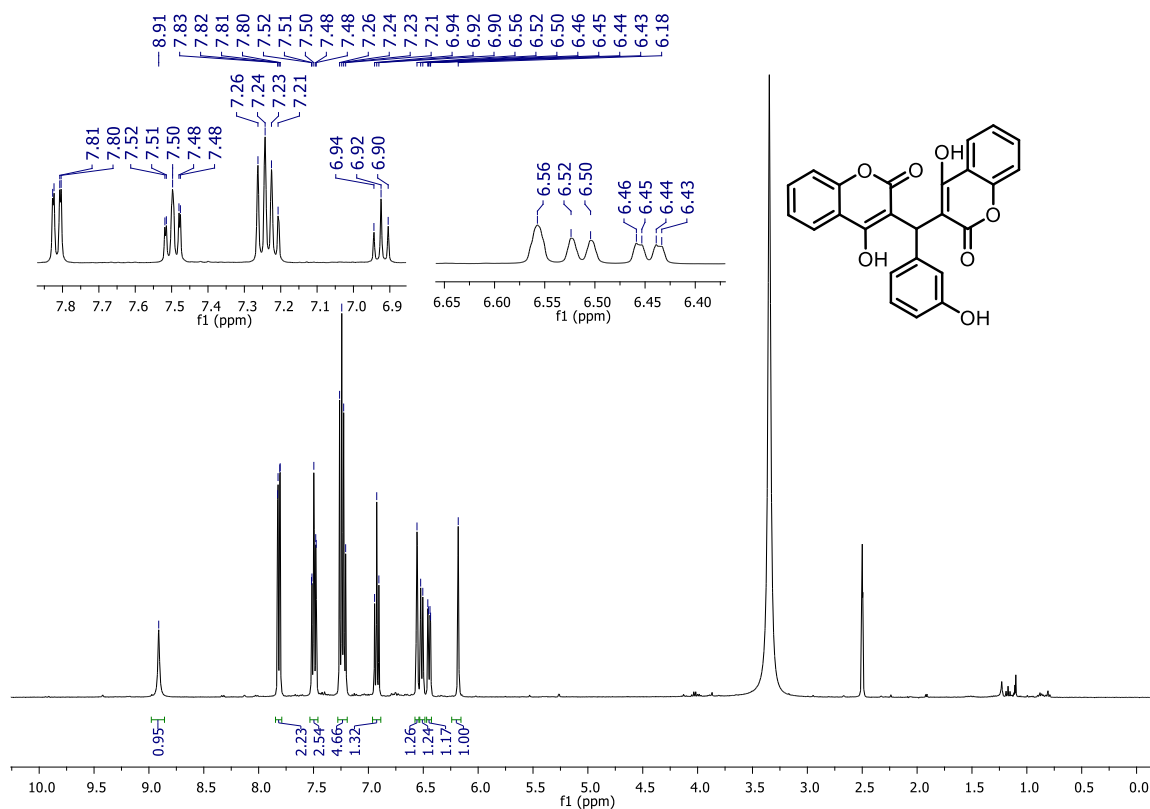


FIGURA A139. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN111** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

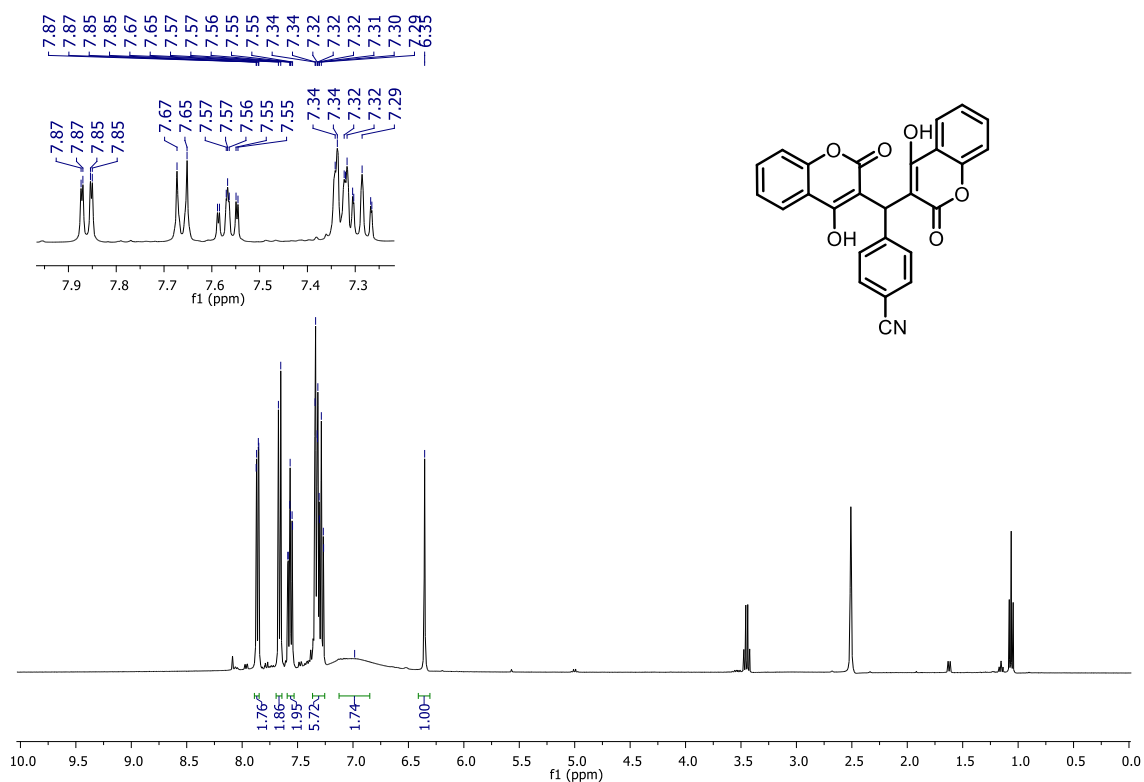
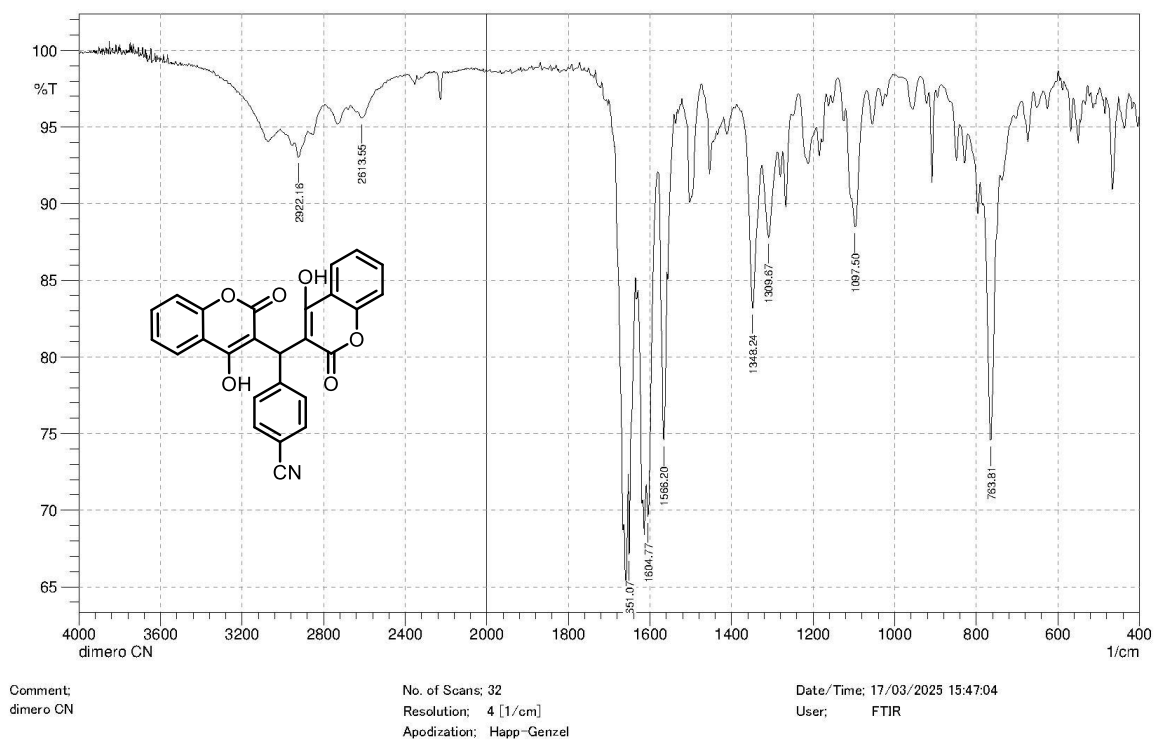


FIGURA A140. RMN de  $^1\text{H}$  do composto **LSPN112** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

FIGURA A141. FT-IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) de LSPN1112.