

UFMG/ICEX/DQ.849^a

D. 487^a

DANIEL LEITE DA SILVA

**Reação de Biginelli: uso de ácidos *p*-sulfônico-calix[*n*]arenos
como catalisadores na síntese de 3,4-diidropirimidinonas de
interesse biológico**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química - Química Orgânica.

Belo Horizonte

2011

S586r
2011
D
Silva, Daniel Leite da,
Reação de Biginelli: uso de ácidos *p*-sulfônico-
calix[*n*]arenos como catalisadores na síntese de 3,4-
diidropirimidinonas de interesse biológico / Daniel
Leite da Silva. 2011.
xiii, 178 f. : il.

Orientador: Ângelo de Fátima.
Co-orientador: Adão Aparecido Sabino.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais. Departamento de Química.
Bibliografia: f. 170-178.

1. Química orgânica - Teses 2. Síntese orgânica - Teses 3. Reação de
Biginelli - Teses 4. Atividade antiproliferativa - Teses I. Fátima, Ângelo de,
Orientador II. Sabino, Adão Aparecido, Co-orientador III. Título.

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@qui.ufmg.br



"Reação de Biginelli: uso de ácidos *p*-sulfônico-calix[*n*]arenos como catalisadores na síntese de 3,4-diidropirimidinonas de interesse biológico"

Daniel Leite da Silva

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Angelo de Fátima - Orientador
UFMG


Prof. Adão Aparecido Sabino - Co-Orientador
UFMG


Profa. Lucienir Pains Duarte
UFMG


Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2011.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por estar ao meu lado, por me sustentar e guiar em todos os momentos da minha vida.

Aos meus amados pais Valceni e Zilda, pelo exemplo de vida, pelo amor, pelo apoio incondicional em todos os momentos e por sempre acreditarem nos meus sonhos.

Às minhas irmãs Denise e Danielle, pelo incentivo em todos os momentos.

Ao professor Ângelo de Fátima, pela orientação, pela amizade e pelos bons conselhos durante o período de curso.

Ao professor Adão Sabino pelo auxílio na realização deste trabalho.

Às professoras Rosemeire Brondi Alves e Lucienir Pains Duarte pelas valiosas sugestões.

A professora Luzia Valentina Modolo pelas sugestões e pelo grande auxílio na escrita deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela concessão da bolsa de mestrado.

Aos amigos do Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB).

Aos meus amigos do Departamento de Química pelos bons momentos vividos.

Aos irmãos da Igreja Cristã Maranata pelas contínuas orações e por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos.

E a todos que de alguma forma contribuíram para que eu alcançasse mais essa grande vitória.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	i
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ESQUEMAS.....	viii
LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii

CAPÍTULO I - SÍNTESE DE COMPOSTOS DE BIGINELLI EMPREGANDO-SE CALIXARENOS COMO CATALISADORES.....

1

I.1. Introdução.....	2
I.1.1. Reação Multicomponente de Biginelli.....	2
I.1.1.1. Mecanismo da Reação de Biginelli.....	5
I.1.1.2. Condições e Catalisadores Empregados em Reações de Biginelli.....	8
I.1.2. Calixarenos.....	9
I.1.2.1. Uso de Calixarenos em Catálise.....	10
I.2. Objetivos.....	12
I.3. Resultados e Discussão.....	12
I.3.1. Síntese dos Calix[n]arenos.....	12
I.3.1.1. Sínteses dos <i>p-terc</i> -Butilcalix[n]arenos.....	13
I.3.1.2. Síntese dos Calix[n]arenos (H4 e H6).....	20
I.3.1.3. Síntese do Ácidos <i>p</i> -sulfônico Calix[n]arenos CX4 e CX6.....	24
I.3.2. Síntese das Diidropirimidinonas Empregando-se Calixarenos como Catalisadores.....	29
I.3.2.1. Caracterização das Diidropirimidinonas.....	34
I.4. Conclusões.....	45

CAPÍTULO II - ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE ADUTOS DE BIGINELLI.....

47

II.1. Introdução.....	48
II.2. Atividades Biológicas de Adutos de Biginelli.....	51
II.3. Objetivos.....	54
II.4. Resultados e Discussão.....	54
II.5. Conclusões.....	57

CAPÍTULO III - SEQUESTRO DE RADICAIS DPPH' POR ADUTOS DE BIGINELLI.....	65
III.1. Introdução.....	66
III.2. Objetivos.....	68
III.3. Resultados e Discussão.....	68
III.4. Conclusões.....	73
CAPÍTULO IV - PARTE EXPERIMENTAL.....	75
IV.1. Materiais e Métodos.....	76
IV.1.1. Generalidades Metodológicas.....	76
IV.1.1.1. Cromatografia em Camada Delgada	76
IV.1.1.2. Temperaturas de Fusão.....	76
IV.1.1.3. Análise Elementar.....	76
IV.1.2. Técnicas Espectroscópicas e Espectrométricas.....	77
IV.1.2.1. Infravermelho	77
IV.1.2.2. Ressonância Magnética Nuclear.....	77
IV.1.2.3. Espectrometria de Massas.....	77
IV.1.3. Procedimentos Sintéticos.....	77
IV.1.3.1. Síntese do <i>p-terc</i> -Butilcalix[4]areno (T4).....	77
IV.1.3.2. Síntese do Calix[4]areno (H4).....	78
IV.1.3.3. Síntese do Ácido <i>p</i> -sulfônico Calix[4]areno (CX4).....	79
IV.1.3.4. Síntese do <i>p-terc</i> -Butilcalix[6]areno (T6).....	80
IV.1.3.5. Síntese do Calix[6]areno (H6).....	81
IV.1.3.6. Síntese do Ácido <i>p</i> -sulfônico Calix[6]areno (CX6).....	82
IV.1.3.7. Síntese das Diidropirimidinonas <i>via</i> Reação de Biginelli.....	82
ANEXO: ESPECTROS SELECIONADOS.....	109
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	170

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Primeira reação de Biginelli relatada (BIGINELLI, 1893).....	2
Figura 2: Exemplos de aldeídos utilizados em reações de Biginelli.....	3
Figura 3: Compostos 1,3-dicarbonílicos e análogos que são utilizados em reações de Biginelli.....	4
Figura 4: Uréias/tiouréias e guanidina utilizadas em reações de Biginelli.....	4
Figura 5: Intermediários de reação de Biginelli propostos por Folkers e Johnson (1933).....	5
Figura 6: Mecanismo <i>via</i> iminium (A), enamina (B) ou de Knoevenagel propostos para a reação de Biginelli.....	6
Figura 7: Estrutura dos intermediários observados na reação entre benzaldeído e uréia (DE SOUZA <i>et al.</i> , 2009).....	7
Figura 8: Estrutura do intermediário de m/z 219.....	7
Figura 9: Estruturas dos intermediários de m/z 191 e 173.....	7
Figura 10: Estrutura dos catalisadores quirais empregados por Chen e colaboradores (2006; A) e Wang e colaboradores (2009; B).....	9
Figura 11: Modelo molecular para o tetrâmero cíclico (calix[4]areno) e sua semelhança ao formato do vaso grego <i>calix crater</i>	10
Figura 12: Exemplo de reações empregando-se calixarenos sulfonados como organocatalisadores. A) Reação de condensação do tipo Mannich; (B) Reações de substituição aromática eletrofílica.....	11
Figura 13: Mecanismo representativo para a formação de T4 e T6.....	14
Figura 14: Espectro no IV (ATR, cm ⁻¹) do calixareno T4.....	15
Figura 15: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; CDCl ₃) de T4.....	17
Figura 16: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; CDCl ₃) de T6.....	17

Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo; 50 MHz; CDCl_3) e subespectro DEPT 135 (acima) do calixareno T4	19
Figura 18: Mecanismo para formação a dos calixarenos H4 e H6	20
Figura 19: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) de H4	22
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) de H4	23
Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz; CDCl_3) de H4	24
Figura 22: Mecanismo para obtenção dos calixarenos sulfonados CX4 e CX6	25
Figura 23: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) do calixareno CX4	26
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; D_2O) do calixareno CX4	27
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo; 50 MHz; D_2O) e subespectro DEPT 135 (acima) de CX4	28
Figura 26: Reação-modelo empregada nos estudos das condições ótimas para a reação de Biginelli sobre catálise dos calixarenos.....	29
Figura 27: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para o produto da reação-modelo.....	35
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H obtido para o produto da reação-modelo.....	36
Figura 29: Mapa de contornos COSY obtido para o produto da reação-modelo.....	37
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima), (50 MHz, DMSO) para o produto da reação-modelo.....	38
Figura 31: Espectro no infravermelho do <i>tio</i> -aduto de Biginelli.....	39
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H obtido para o <i>tio</i> -aduto.....	40
Figura 33: Mapa de contornos COSY obtido para o <i>tio</i> -aduto.....	41
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima), (50 MHz, DMSO) obtido para o <i>tio</i> -aduto.....	42
Figura 35: Espectro no IV obtido para o <i>oxo</i> -aduto derivado do butanal.....	43

Figura 36: Espectro de RMN de ^1H obtido para o <i>oxo</i> -aduto derivado do butanal.....	44
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (acima) e subspectro DEPT 135 (abaixo) obtidos para o <i>oxo</i> -aduto derivado do butanal.....	45
Figura 38: Estrutura química de alguns quimioterápicos antitumorais.....	49
Figura 39: Estrutura de alguns adutos de Biginelli com atividades biológicas promissoras.....	51
Figura 40: Estrutura do aduto de Biginelli monastrol.....	52
Figura 41: Estrutura geral dos adutos de Biginelli sintetizados por Kumar <i>et al.</i> (2009).....	53
Figura 42: Estrutura da <i>bis</i> -diidropirimidinona (9) estudada por Azizian <i>et al.</i> (2010) considerada a mais ativa contra algumas linhagens de células tumorais.....	54
Figura 43: Gráfico representativo da interpretação das curvas de porcentagem de crescimento <i>versus</i> concentração.....	55
Figura 44: Efeito dos adutos AB1 a AB6 na proliferação de células tumorais humanas.....	59
Figura 45: Efeito dos adutos AB7 a AB12 na proliferação de células tumorais humanas.....	60
Figura 46: Efeito dos adutos AB13 a AB18 na proliferação de células tumorais humanas.....	61
Figura 47: Efeito dos adutos AB19 a AB24 na proliferação de células tumorais humanas.....	62
Figura 48: Efeito dos adutos AB25 e AB26 na proliferação de células tumorais humanas. Doxorrubicina (DOX) foi utilizada como fármaco-referência.....	63
Figura 49: Estrutura dos compostos mais ativos estudados por Stefani <i>et al.</i> (2006)..	67
Figura 50: Estrutura dos adutos de Biginelli sintetizados por Kumar <i>et al.</i> (2009) e considerados mais ativos no sequestro de radicais DPPH $^{\bullet}$	67
Figura 51: Reação do radical DPPH $^{\bullet}$ com um dado agente antioxidante.....	68
Figura 52: Triagem de adutos de Biginelli derivados de uréia (A) ou da tiouréia (B)	69

quanto ao sequestro de radicais DPPH [•]	
Figura 53: Percentual de sequestro de radicais DPPH [•] como função da concentração dos aduto de Biginelli AB7 e AB8	70
Figura 54: Percentual de sequestro de radicais DPPH [•] como função da concentração dos aduto de Biginelli AB13-AB16	71
Figura 55: Cinética de sequestro de radicais DPPH [•] por adutos de Biginelli.....	73
Figura 56: Espectro no IV (ATR, cm ⁻¹) de T6	110
Figura 57: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; CDCl ₃) de T6	111
Figura 58: Espectro no IV (ATR, cm ⁻¹) de H6	112
Figura 59: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; CDCl ₃) de H6	113
Figura 60: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; CDCl ₃) de H6	114
Figura 61: Espectro no IV (ATR, cm ⁻¹) de CX6	115
Figura 62: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; D ₂ O) de CX6	116
Figura 63: Espectro de RMN de ¹³ C (abaixo; 50 MHz; D ₂ O) e subspectro DEPT 135 (acima) de CX6	117
Figura 64: Espectro de massas obtido para o calixareno CX4	118
Figura 65: Espectro de massas obtido para o calixareno CX6	119
Figura 66: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; DMSO-d ₆) de AB1	120
Figura 67: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; DMSO-d ₆) de AB1	121
Figura 68: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; DMSO-d ₆) de AB2	122
Figura 69: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; DMSO-d ₆) de AB2	123
Figura 70: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; DMSO-d ₆) de AB5	124

Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB5	125
Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB6	126
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB6	127
Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB7	128
Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB7	129
Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB8	130
Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB8	131
Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB9	132
Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB9	133
Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB10	134
Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB10	135
Figura 82: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB11	136
Figura 83: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB11	137
Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB12	138
Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB12	139
Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB13	140
Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB13	141
Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB14	142
Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB14	143
Figura 90: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB15	144
Figura 91: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB15	145

Figura 92: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB16	146
Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB16	147
Figura 94: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB17	148
Figura 95: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB17	149
Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB18	150
Figura 97: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB18	151
Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB19	152
Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB19	153
Figura 100: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB20	154
Figura 101: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB20	155
Figura 102: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB21	156
Figura 103: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB21	157
Figura 104: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB22	158
Figura 105: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB22	159
Figura 106: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB24	160
Figura 107: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB24	161
Figura 108: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB25	162
Figura 109: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB25	163
Figura 110: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB26	164
Figura 111: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB26	165

Figura 112: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB27	166
Figura 113: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB27	167
Figura 114: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB28	168
Figura 115: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB28	169

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos obtidos na reação-modelo utilizando diversos calixarenos como catalisadores.....	30
Tabela 2: Efeito do solvente sobre o rendimento da reação empregando CX4 como catalisador.....	32
Tabela 3: DHPMs sintetizadas empregando CX4 como catalisador.....	33
Tabela 4: Estrutura química dos adutos de Biginelli avaliados para a atividade antiproliferativa contra células tumorais.....	58
Tabela 5: Valores de concentração (CI_{50} em $\mu\text{g/mL}$) dos adutos necessárias para inibir a proliferação de células tumorais humanas* em 50%.....	64
Tabela 6: Concentração de adutos de Biginelli necessária para capturar 50% (CI_{50}) de radicais DPPH \cdot	72

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese geral de calixarenos.....	9
Esquema 2: Estratégia geral para obtenção dos calixarenos.....	12
Esquema 3: Síntese dos calixarenos <i>p-terc</i> -butilcalix[<i>n</i>]arenos T4 e T6	13
Esquema 4: Síntese dos calixarenos H4 e H-6	20
Esquema 5: Obtenção dos ácidos <i>p</i> -sulfônico calix[<i>n</i>]arenos.....	24
Esquema 6: Síntese das diidropirimidinonas.....	82

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

APTS	ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
ATR	reflectância total atenuada
°C	graus Celsius
CCD	cromatografia de camada delgada
CFM	Conselho Federal de Medicina
CPQBA	Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas
CI ₅₀	concentração da substância em teste que inibe 50% do crescimento celular
CS ₅₀	concentração necessária para sequestro de 50% de radicais
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
d	duplete
dd	duplete duplo
DEPT	Aumento sem distorção por transferência de polarização com pulso de 135° (<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>)
DHPM	diidropirimidinona
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPH [•]	2,2-difenil-1-picrilidrazil
DQ	departamento de química
DOX	doxorrubicina
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
ERN	Espécie Reativa de Nitrogênio
ESI	Infusão direta por electrospray
HeLa	células de carcinoma cervical humano
HT-29	células de carcinoma de cólon humano
Hz	hertz
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional para pesquisa em Câncer)
IV	espectroscopia na região do infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar
LS-180	carcinoma de cólon humano

m	multipleteo
MCF-7	células de tumor de mama
min	minuto
mg	miligrama
mmol	milimol
m/z	relação massa/carga dos fragmentos do EM
MHz	megahertz
mL	mililitro
NCI-ADR/RES	ovário resistente a múltiplos fármacos
NCI-H460	células não-pequenas de pulmão
nm	nanômetro
nmol	nanomol
OMS	Organização Mundial da Saúde
OVCAR-3	células de câncer de ovário humano
pág.	Página
PC-3	células de câncer de próstata humano
PPM	partes por milhão
PTBP	<i>p-terc</i> -butilfenol
q	quarteto
Raji	linfoma de Burkitt
RMC	reação multicomponente
RMN	ressonância magnética nuclear
RMN de ¹³ C	ressonância magnética de carbono 13
RMN de ¹ H	ressonância magnética de hidrogênio
s	simpleto
sl	simpleto largo
SKOV-3	adenocarcinoma
SUS	Sistema Único de Saúde
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
Tf	temperatura de fusão
U251	células de glioma humano
UV	ultravioleta
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

W	watts
786-0	carcinoma de rim
Δ	aquecimento
δ	deslocamento químico
δ_s	deformação angular simétrica
λ	comprimento de onda
μg	micrograma
μM	micromolar
μL	microlitro
$\bar{\nu}$	número de onda

RESUMO

Calix[*n*]arenos, macrociclos constituídos de unidades fenólicas ligadas por unidades metilênicas, são amplamente empregados como ligantes para a construção de catalisadores organometálicos. Porém, o uso destes macrociclos em Organocatálise é ainda pouco explorado. Este estudo visou à síntese de seis calix[*n*]arenos e seus possíveis empregos como organocatalisadores na reação de Biginelli. O ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (0,5 mol% em etanol) apresentou maior eficiência catalítica após 8 horas de reação entre diferentes aldeídos (aromáticos e não-aromáticos), uréia (ou tiouréia) e acetoacetato de etila. Na reação de Biginelli aldeídos aromáticos proporcionaram melhores rendimentos (49-92%) que os não-aromáticos (31-38%). Esta metodologia permitiu a obtenção de 28 diidropirimidinonas, que foram testadas quanto à atividade antiproliferativa de células tumorais humanas e ao sequestro de radicais 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH[•]). Os adutos **AB17** e **AB26** apresentaram grande espectro de ação frente às linhagens de câncer quando empregados a 10 µg/mL. Os adutos **AB10** (CI₅₀ = 0,99 µg/mL), **AB13** (CI₅₀ = 0,25 µg/mL), **AB26** (CI₅₀ = 0,42 µg/mL) foram tão potentes quanto o fármaco-referência doxorrubicina contra as células de câncer de ovário (OVCAR-03), ovário-resistente (NCI-ADR/RES) e próstata (PC-3), respectivamente. Quanto ao sequestro de radicais DPPH[•], os adutos **AB7**, **AB8**, **AB15** e **AB16** apresentaram valores de CS₅₀ menores que o controle positivo resveratrol (34,4 µM). Os *oxo*-adutos (**AB7** e **AB15**) apresentaram maiores velocidades que seus *tio*-análogos, quanto ao sequestro de DPPH[•]. O aduto **AB15** foi o que apresentou maior velocidade na captura de radicais (527,3 ± 25,7 pmol/min) enquanto que o **AB16** foi o mais lento (369,8 ± 6,4 pmol/min). Em resumo, um método eficiente para a preparação de adutos de Biginelli foi desenvolvido empregando-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno como organocatalisador. Os adutos de Biginelli sintetizados mostram-se como potenciais-candidatos para o desenvolvimento de novos agentes antiproliferativos e antioxidantes.

Palavras Chave: Calixareno, Organocatálise, Reação de Biginelli.

ABSTRACT

Calix[*n*]arenes, macrocyclic compounds of phenolic units linked by methylene groups at 2,6-positions, are widely used as ligands for obtaining organometallic catalysts. Their use as organocatalysts is, however, poorly explored. This study focused on the synthesis of six calix[*n*]arenes and their possible use as organocatalysts in Biginelli reactions. The *p*-sulfonic acid calix[4]arene (0.5 mol% in ethanol) exhibited the highest catalytic efficiency in 8 h-reaction performed with various aromatic or non-aromatic aldehydes, urea (or thiourea) and ethyl acetoacetate. In Biginelli reaction aromatic aldehydes provided better yields (49-92%) than did non-aromatic ones (31-38%). This approach allowed obtaining 28 dihydropyrimidinones that were further investigated for the antiproliferative activity against human cancer cells and also the ability to scavenge 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]) radicals. Adducts **AB17** e **AB26** presented a broad spectrum of action when used at 10 µg/mL. Compounds **AB10** (IC₅₀ = 0.99 µg/mL), **AB13** (IC₅₀ = 0.25 µg/mL), **AB26** (IC₅₀ = 0.42 µg/mL) were as potent as the reference drug doxorubicin against ovarian (OVCAR-03), drug-resistant ovarian (NCI-ADR/RES) and prostate (PC-3) cancer cells, respectively. For the DPPH[•]-scavenging activity, the adducts **AB7**, **AB8**, **AB15** and **AB16** were the most promising, presenting CS₅₀ values lower than that of the positive control resveratrol (34.4 µM). The *oxo*-adducts (**AB7** and **AB15**) were faster in scavenging DPPH[•] when compared with the corresponding *thio*-adducts (**AB8** and **AB16**, respectively). Indeed, **AB15** was the fastest adduct (527.3 ± 25.7 pmol of DPPH[•]/min) while **AB16** was the slowest one (369.8 ± 6.4 pmol of DPPH[•]/min). Overall, an efficient method for obtaining Biginelli adducts was developed based on the use of *p*-sulfonic acid calix[4]arene as a catalyst. Some of the synthesized adducts were found to be promising for the development of new antitumor and antioxidant agents.

Keywords: Calixarene, Organocatalyst, Biginelli Reaction.

**CAPÍTULO I - SÍNTESE DE COMPOSTOS DE BIGINELLI
EMPREGANDO-SE CALIXARENOS COMO
CATALISADORES**

I.1. Introdução

I.1.1. Reação Multicomponente de Biginelli

Uma reação multicomponente (RMC) é definida como um processo em que três ou mais reagentes são combinados em uma única etapa para formar um produto que incorpora as características estruturais de cada reagente. As RMCs oferecem como vantagens a simplicidade e a eficiência sintética. Além disso, praticamente todos os átomos dos reagentes são incorporados no produto (economia atômica) e geralmente bons rendimentos são descritos (GANEM, 2008; TEJEDOR e GARCIA-TELLADO, 2007; WEBER, 2002).

Em 1893, o químico italiano Pietro Biginelli relatou a reação multicomponente de ciclocondensação catalisada por ácido envolvendo acetoacetato de etila, benzaldeído e uréia (BIGINELLI, 1893). A reação foi realizada por simples aquecimento de uma mistura dos três componentes dissolvidos em etanol, na presença de uma quantidade catalítica de ácido clorídrico, em temperatura de refluxo. O produto desta reação de três componentes foi identificado como sendo uma 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-ona (DHPM, Figura 1). Tal procedimento é hoje conhecido como reação de Biginelli, condensação de Biginelli ou síntese de diidropirimidinona de Biginelli (KAPPE, 2000).

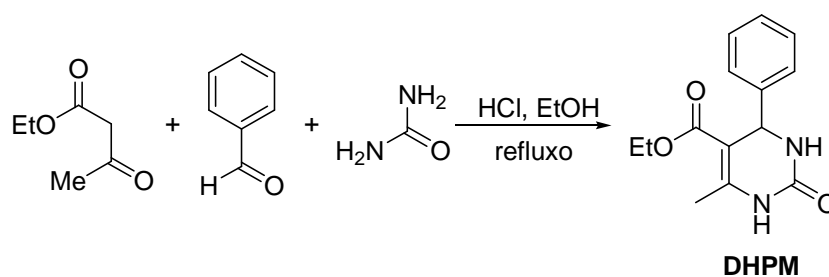


Figura 1: Primeira reação de Biginelli relatada (BIGINELLI, 1893).

Os primeiros exemplos desta ciclocondensação envolviam tipicamente cetoésteres, aldeídos aromáticos e uréia. Porém, o escopo desta reação foi substancialmente explorado, variando-se os substratos empregados.

Dos três substratos envolvidos na reação de Biginelli o aldeído é o componente que pode ser variado em maior extensão (Figura 2, pág. 3). Em geral, a reação funciona melhor com aldeídos aromáticos, podendo estes apresentar substituintes em posições *orto*, *meta* ou *para*. Aldeídos aromáticos apresentando grupos doadores ou retirados de

densidade eletrônica nas posições *meta* ou *para* normalmente fornecem os produtos desejados em bons rendimentos. Para aldeídos contendo substituintes volumosos em posição *orto*, os rendimentos podem ser substancialmente menores. Aldeídos heterocíclicos, como furano e derivados de anéis piridínicos também podem ser empregados, enquanto que o emprego de aldeídos alifáticos fornece os produtos correspondentes em rendimentos moderados (KAPPE, 2003).

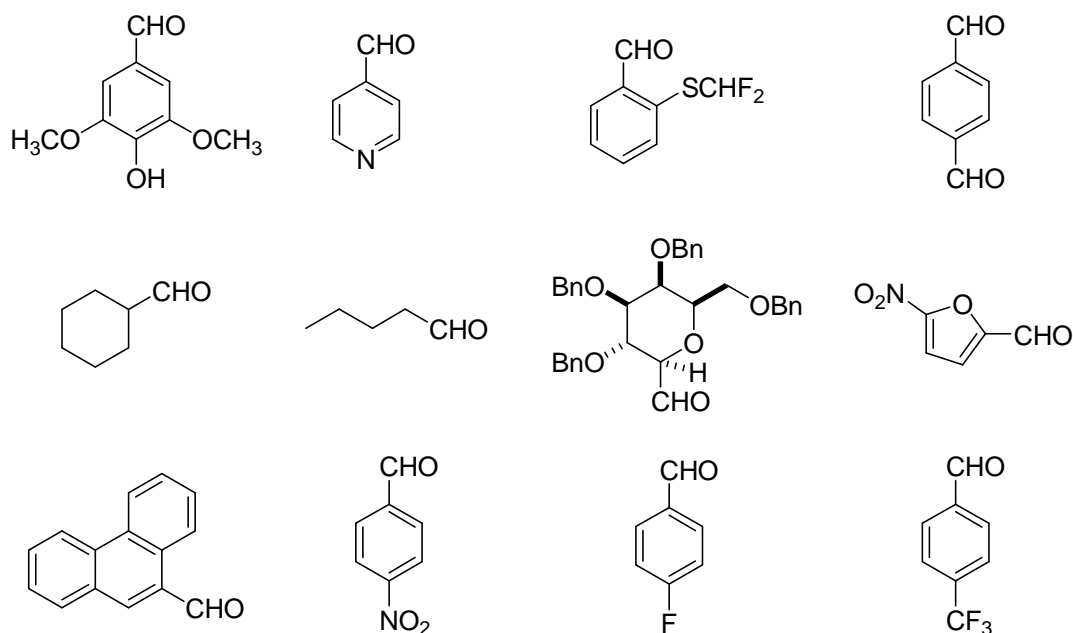


Figura 2: Exemplos de aldeídos utilizados em reações de Biginelli.

Tradicionalmente, acetoacetatos de alquila simples são empregados como substratos na reação de Biginelli. β -Ceto-tioésteres e acetoacetatos substituídos também podem ser utilizados, com sucesso, como substratos (KAPPE, 2003). A utilização de benzoilaceto ésteres, contudo, fornece os produtos em baixos rendimentos. Acetoamidas podem ser usadas em substituição aos cetoésteres para produzir piridino-5-carboxamidas. Substratos como β -dicetonas, cíclicas e acíclicas, também são viáveis em reações de Biginelli (Figura 3, pág. 4).

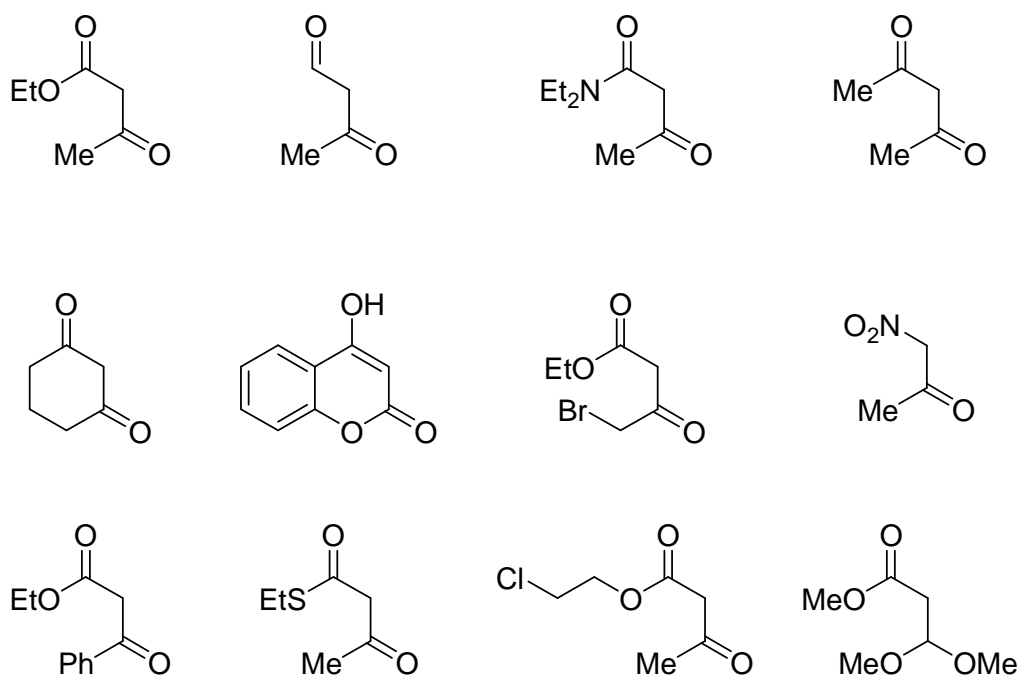


Figura 3: Compostos 1,3-dicarbonílicos e análogos que são utilizados em reações de Biginelli.

Dos componentes da reação de Biginelli, a uréia é o que apresenta maiores restrições em termos de variação estrutural (Figura 4). A maioria dos exemplos envolve a uréia como substrato. Entretanto, uréias substituídas também fornecem bons rendimentos. Tiouréias e tiouréias substituídas também são largamente empregadas, embora os rendimentos obtidos sejam normalmente menores e os tempos de reação maiores quando comparados à uréia correspondente. Há relato do emprego de guanidinas nestas reações (KAPPE, 2003).

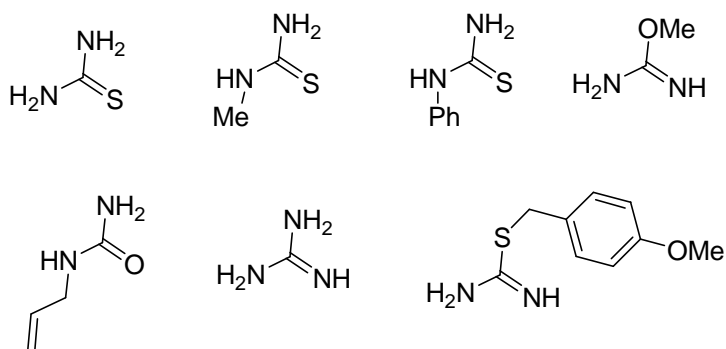


Figura 4: Uréias/tiouréias e guanidina utilizadas em reações de Biginelli.

I.1.1.1. Mecanismo da Reação de Biginelli

Após seu relato em 1893, diversos mecanismos foram propostos para a reação de Biginelli. Na década de 1930, Folkers e Johnson propuseram a formação de três possíveis intermediários chave (**1-3**) para a reação (Figura 5) (FOLKERS e JOHNSON, 1933). Esses autores defendiam a formação preferencial do intermediário **1** em relação a **2** e **3** a partir da condensação de uma molécula de aldeído com duas moléculas de uréia.

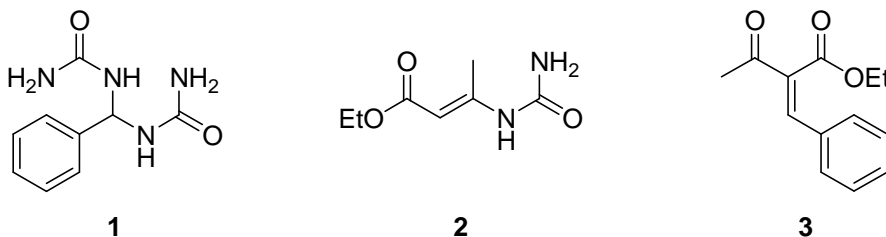


Figura 5: Intermediários de reação de Biginelli propostos por Folkers e Johnson (1933).

Anos depois, Sweet e Fissekis propuseram que o intermediário **3** (aduto de Knoevenagel) seria formado preferencialmente através de uma reação aldólica entre o benzaldeído e o acetoacetato de etila, catalisada por ácido (SWEET e FISSEKIS, 1973). Os mecanismos propostos envolvendo os três intermediários ficaram então conhecidos, respectivamente, como mecanismo *via* iminium (A), mecanismo *via* enamina (B) e mecanismo de Knoevenagel (C) (Figura 6, pág. 6).

Na década de 1990, o mecanismo da reação de Biginelli foi re-investigado, empregando como ferramenta de análise a ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C (KAPPE, 1997). A investigação baseou-se no estudo de reações entre uréia/aldeído, acetoacetato de etila/uréia e aldeído/acetoacetato de etila empregando-se CD_3OH como solvente (KAPPE, 1997). Ao realizar o acompanhamento da reação à temperatura ambiente entre benzaldeído e acetoacetato de etila não foi verificada nenhuma evidência de uma condensação aldólica (formação do intermediário **3**) ou outra reação entre os dois componentes. Observou-se a formação do acetal resultante da reação entre o benzaldeído e o solvente empregado ($\text{Ph-CH}(\text{OCD}_3)_2$). Após 12 horas de reação, os sinais correspondentes ao acetoacetato permaneceram nas mesmas posições e com a mesmas intensidades apresentadas no início do experimento (KAPPE, 1997). A presença do intermediário **2** foi observada por Kappe na reação entre uréia e acetoacetato. Entretanto, este intermediário rapidamente sofre hidrólise nas condições

da reação de Biginelli, sendo o equilíbrio da reação deslocado no sentido de formação dos materiais de partida (KAPPE, 1997).

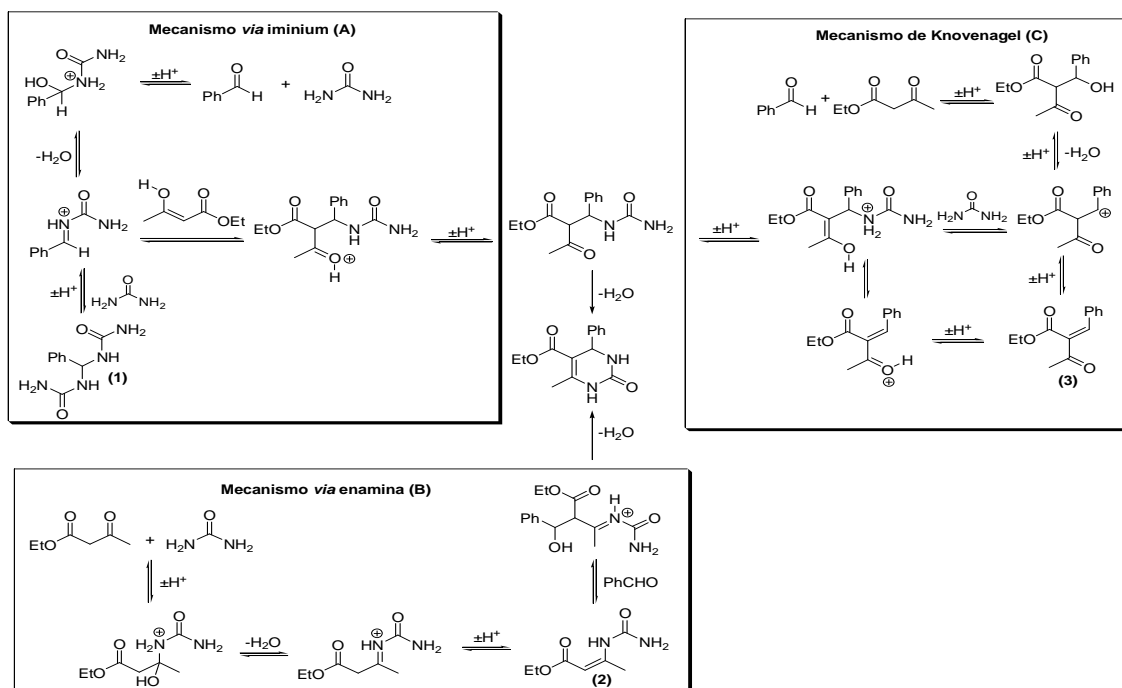


Figura 6: Mecanismos *via* iminium (A), enamina (B) ou de Knoevenagel (C) propostos para a reação de Biginelli.

A formação do intermediário **1** foi observada por Kappe através da reação entre uréia e benzaldeído, com a precipitação do composto **1** após um período de 15-20 minutos de reação. Na presença de acetoacetato de etila observou-se a formação da diidropirimidinona após um período de 1-2 horas de reação (KAPPE, 1997). Os resultados obtidos por Kappe permitiram então supor que a adição da primeira molécula de uréia ao aldeído é o passo determinante, e que tanto a desidratação catalisada por ácido quanto a adição de uma segunda molécula de uréia são etapas muito rápidas, permitindo apenas a detecção de **1** (KAPPE, 1997).

Recentemente, a reação de Biginelli foi monitorada empregando a técnica de espectrometria de massas com infusão direta por electrospray (ESI-MS) (DE SOUZA *et al.*, 2009). Através dessa técnica foi possível estudar a formação dos intermediários catiônicos da reação, bem como realizar a sua interceptação e caracterização empregando a técnica de ESI-MS/MS.

Inicialmente, através da reação entre benzaldeído e uréia observou-se a formação dos íons com razão m/z 209, 167 e 149 (Figura 7). Estes mesmos intermediários foram observados, quando a reação entre os três substratos (uréia, benzaldeído e acetoacetato) foi monitorada.

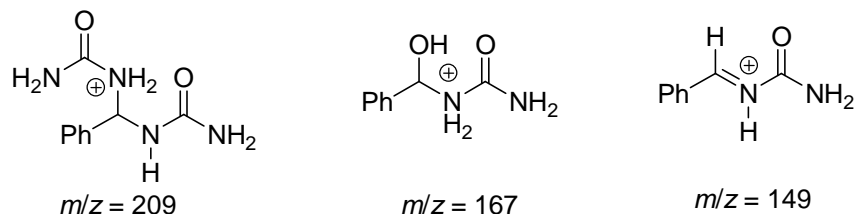


Figura 7: Estrutura dos intermediários observados na reação entre benzaldeído e uréia (DE SOUZA *et al.*, 2009).

Íons que deveriam ser observados no mecanismo de Knoevenagel, como o carbocátion de m/z 219 (intermediário **3** protonado) (Figura 8) não foram detectados pela técnica de ESI-MS, mesmo após um período de 6 horas de reação sob monitoramento contínuo. Estes íons foram apenas observados após 24 horas de reação, demonstrando sua lenta formação em relação aos tempos empregados rotineiramente em uma reação de Biginelli (8-12h).

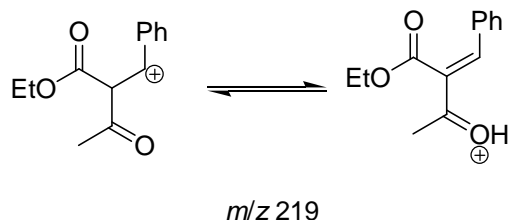


Figura 8: Estrutura do intermediário de m/z 219.

Através da reação entre uréia e acetoacetato (mecanismo *via* enamina), o intermediário de razão m/z 191 (Figura 9) foi detectado, enquanto que o intermediário **2** em sua forma protonada (m/z 173) era ausente. A não-detecção do intermediário **2** foi atribuída por de Souza e colaboradores ao pequeno tempo de existência deste íon no meio de reação.

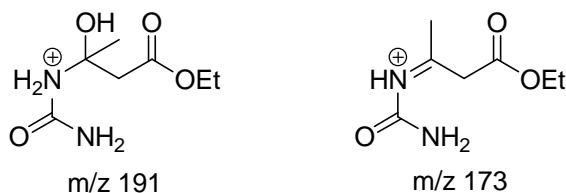


Figura 9: Estruturas dos intermediários de m/z 191 e 173.

Assim, através das evidências experimentais obtidas tanto por Kappe quanto por de Souza e colaboradores, pode-se verificar o prevalecimento do mecanismo *via* iminium conforme proposto por Folkers e Johnson (FOLKERS e JOHNSON, 1993).

I.1.1.2. Condições e Catalisadores Empregados em Reações de Biginelli

Diversas modificações nas condições empregadas nas reações de Biginelli foram realizadas. Tais alterações foram necessárias uma vez que a síntese original apresentava limitações tais como, uso de tempos prolongados de refluxo, uso de ácido clorídrico concentrado com catalisador, além de baixos rendimentos quando aldeídos alifáticos eram empregados como substratos (KULKARNI *et al.*, 2009).

Nos últimos anos diversos ácidos de Brønsted e de Lewis foram relatados como catalisadores para essa reação (KOLOSOV *et al.*, 2009). Ademais, uma grande variedade de substâncias não-ácidas, como líquidos iônicos (PENG e DENG, 2001), grafite (ZHANG *et al.*, 2005) e até mesmo fermento biológico (KUMAR e MAURYA, 2007), foram relatadas como catalisadores para a reação de Biginelli.

Mirza-Aghayan e colaboradores (2004) relataram o uso de radiação de micro-ondas na ausência de solvente para a promoção da reação de Biginelli. Foroughifar e colaboradores (2003) relataram a obtenção dos produtos da reação de Biginelli em condições de irradiação de luz visível (100W) na ausência de catálise ácida. Além disso, o emprego de ácidos de Lewis ou de Brønsted quirais como catalisadores nesta reação resultou na obtenção dos produtos com boa enantiosseletividade. Recentemente, Chen e colaboradores (2006) descreveram pela primeira vez o uso de ácidos fosfóricos estruturalmente baseados na forma enantiomericamente pura do (*R,R*)-1,1-bi-2-naftol (Figura 10A, pág. 9). Os organocatalisadores (ácidos de Brønsted-Lowry) empregados por Chen e colaboradores foram eficientes para a preparação enantiosseletiva das diidropirimidinonas (rendimentos: 40-86%; *ee*: 88-97%). Wang e colaboradores (2009) descreveram a obtenção de diidropirimidinonas em bons rendimentos com alta razão enantiosseletiva (rendimentos: 51-96%; *ee*: 67-99%) empregando como catalisador uma amina quiral derivada de tiouréia (Figura 10B, pág. 9).

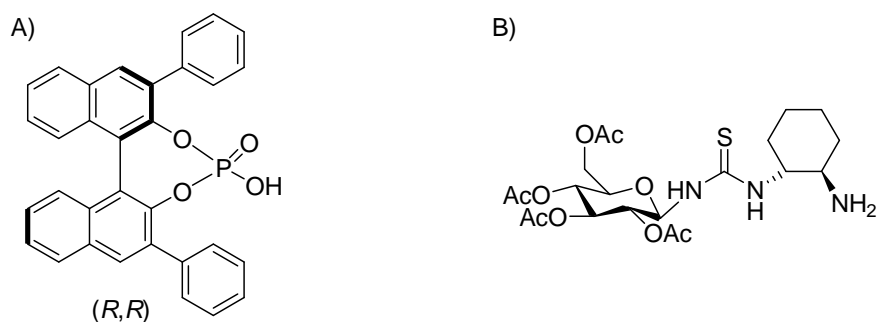
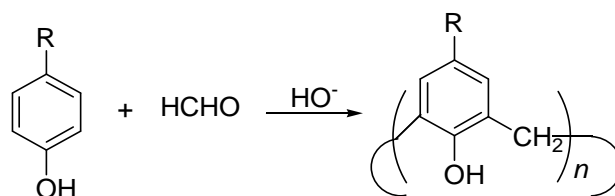


Figura 10: Estrutura dos catalisadores quirais empregados por Chen e colaboradores (2006; **A**) e Wang e colaboradores. (2009; **B**).

I.1.2. Calixarenos

Calixarenos são compostos macrocíclicos resultantes da *orto*-condensação direta, em meio básico, de fenóis *para*-substituídos com formaldeído (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese geral de calixarenos.

Historicamente, a descoberta dessa classe de substâncias iniciou-se há mais de um século a partir de estudos realizados pelo grupo do químico Adolph von Baeyer. Em 1872, visando à síntese de corantes a partir de reações envolvendo fenóis com uma série de aldeídos e cetonas, Baeyer aqueceu pela primeira vez formaldeído aquoso com fenol, o que resultou em um produto resinoso, sem possibilidade de caracterização na ocasião (LAZZAROTTO *et al.*, 1995).

Já no século 20, Leo Baekeland, usando pequena quantidade de base na condensação de fenol e formaldeído, obteve um material resinoso e elástico que foi então comercializado com o nome de bakelite (MARCOS e FÉLIX, 2007). Diversas pesquisas passaram então a ser realizadas visando à obtenção destes compostos. Durante as décadas de 1940 e 1950, Alois Zinke e Erich Ziegler substituíram o fenol por fenóis *para*-substituídos. Zinke e Ziegler condensaram vários *p*-alquifenóis com formaldeído aquoso e hidróxido de sódio, obtendo produtos insolúveis com elevados pontos de

fusão. Zinke então determinou a massa molecular do produto de ciclização acetilado derivado do *p-terc*-octilfenol e atribuiu àqueles produtos estruturas tetraméricas cíclicas (ZINKE *et al.*, 1952).

No início da década de 1970, David Gutsche, interessado na construção de simuladores enzimáticos, pensou nos tetrâmeros cíclicos de Zinke como substâncias contendo cavidades apropriadas para esse fim. Suas pesquisas demonstraram que a condensação direta de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em condições básicas conduzia geralmente a misturas de oligômeros cíclicos com anéis de vários tamanhos.

O nome calixareno foi então sugerido por Gutsche devido à semelhança por ele encontrada entre o modelo molecular de um dos confôrmeros do tetrâmero cíclico (Figura 11) e o formato do vaso grego *calix crater* (GUTSCHE, 1998). Assim, *calix* vem de vaso e *areno* indica a presença de anéis aromáticos. Para adaptar este nome a outros oligômeros cíclicos, o tamanho do macrociclo é indicado por um número entre colchetes, inserido entre as palavras “calix” e “areno”.

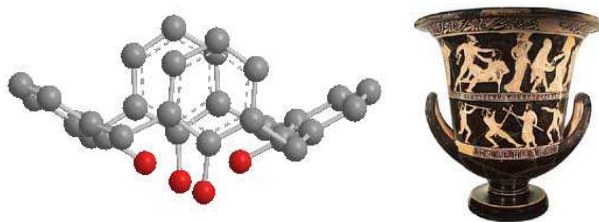


Figura 11: Modelo molecular para o tetrâmero cíclico (calix[4]areno) e sua semelhança ao formato do vaso grego *calix crater*.

I.1.2.1. Uso de Calixarenos em Catálise

Os últimos 20 anos marcaram o uso de calixarenos como ligantes em catalisadores organometálicos. Estes catalisadores são empregados em diferentes tipos de reações tais como: alquilação/alilação, aminação, formação de éster, polimerização de olefinas dentre outras (amplamente revisado por HOMDEN e REDSHAW, 2008). Apesar do grande número de reações que empregam catalisadores metálicos baseados em calixarenos, poucos exemplos relatam o uso de calixarenos por si só como organocatalisadores (BOZKURT *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2008; SHIMIZU *et al.*, 2001; SHIMIZU *et al.*, 1997; LIU *et al.*, 2008; SHIMIZU *et al.*, 2006).

Organocatálise corresponde à aceleração de uma reação química causada pela presença de um composto orgânico que não contém traços de grupos metálicos (DALKO e MOISAN, 2003). O interesse na organocatálise aumenta a cada dia devido à baixa toxicidade dos catalisadores usados, baixa sensibilidade dos catalisadores a presença de ar atmosférico e a presença de traços de água, simplicidade operacional e ao baixo custo da maioria dos catalisadores de origem natural ou sintética. Além disso, os produtos oriundos de reações catalisadas por compostos orgânicos, por não apresentarem contaminação por metal, despertam o interesse da indústria farmacêutica, química em geral e de perfumes e fragrâncias (AMARANTE e COELHO, 2009).

Dentre os calixarenos já empregados como organocatalisadores, destaque é dado àqueles contendo grupos sulfônicos (SO_3H) em sua estrutura devido à alta eficiência na promoção de diferentes reações. Shimizu e colaboradores (2006) descreveram o uso de calixarenos sulfonados como organocatalisadores em reações de condensação envolvendo aldeídos, aminas primárias e enóis (Figura 12A). Liu e colaboradores (2008) empregaram calixarenos sulfonados como organocatalisadores em reações de substituição aromática eletrofílica (Figura 12B). Estes catalisadores foram empregados fornecendo os produtos desejados em altos rendimentos.

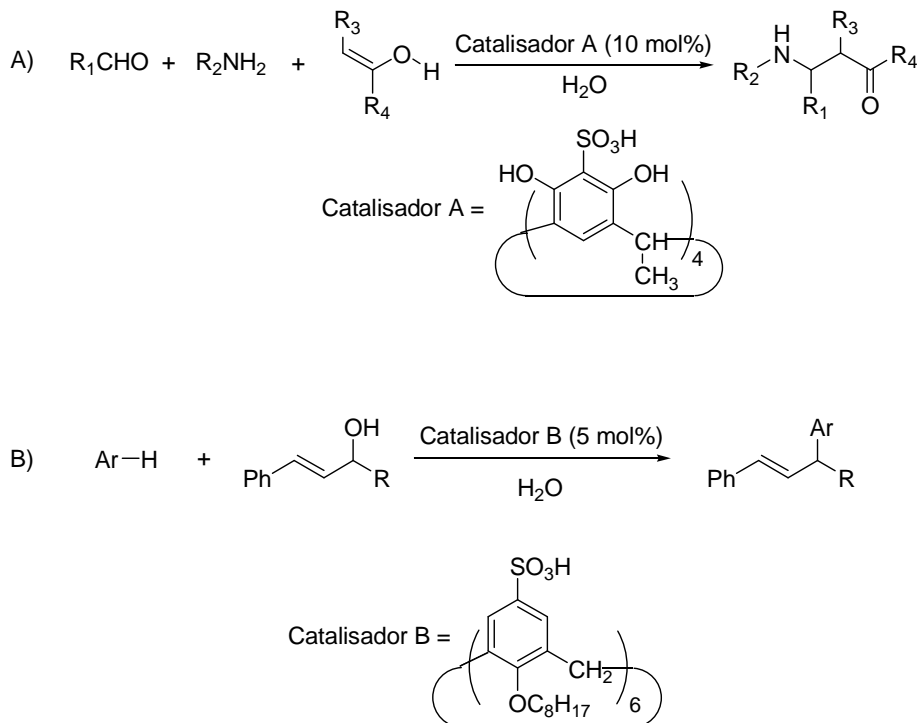
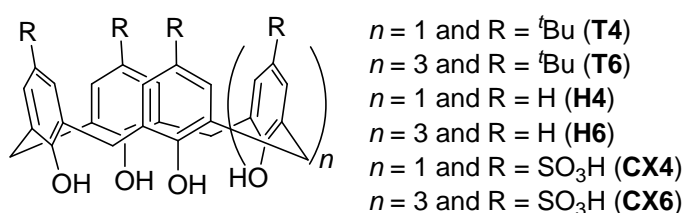


Figura 12: Exemplo de reações empregando-se calixarenos sulfonados como organocatalisadores. A) Reação de condensação do tipo Mannich; B) Reações de substituição aromática eletrofílica.

Entretanto, até o presente momento não há na literatura relatos do uso de calixarenos como organocatalisadores na reação de Biginelli. Sendo assim, os calixarenos e principalmente os calixarenos sulfonados, devido a sua já comprovada eficiência em diferentes reações, surgem como potenciais organocatalisadores a serem empregados na reação de Biginelli.

I.2. Objetivos

- ✓ Sintetizar os calixarenos **T4**, **T6**, **H4**, **H6**, **CX4** e **CX6**;

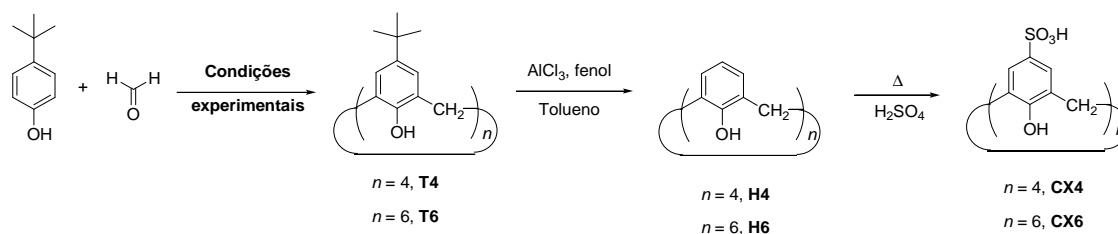


- ✓ Avaliar a potencial atividade catalítica dos calixarenos sintetizados na reação de Biginelli.
- ✓ Sintetizar adutos de Biginelli para avaliar seu potencial biológico.

I.3. Resultados e Discussão

I.3.1. Síntese dos Calix[n]arenos

Seis calixarenos foram sintetizados neste estudo, empregando-se os procedimentos descritos por Perret e colaboradores (2006) (Esquema 2).



Condições experimentais:

$n = 4$ (Base: NaOH, Solvente: Éter difenílico, T = 260 °C)

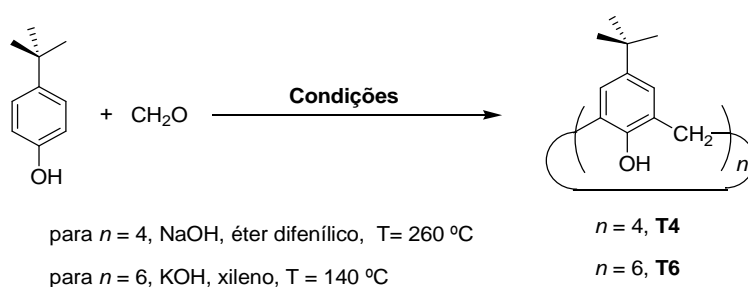
$n = 6$ (Base: KOH, Solvente: Xileno, T = 140 °C)

Esquema 2: Estratégia geral para a obtenção dos calixarenos.

A estratégia de síntese consistiu numa primeira etapa de *orto*-condensação entre o *p-terc*-butilfenol com formaldeído em meio básico, fornecendo os *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos **T4** e **T6**. Na segunda etapa realizou-se uma reação de desalquilação dos calixarenos **T4** e **T6** empregando cloreto de alumínio, na presença de fenol, fornecendo então os calixarenos **H4** e **H6**. Finalmente os calixarenos **CX4** e **CX6** foram obtidos através de uma reação de sulfonação dos calixarenos **H4** e **H6**, respectivamente.

I.3.1.1. Sínteses dos *p-terc*-Butilcalix[*n*]arenos

A síntese dos *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos **T4** e **T6** foi realizada mediante condensação do *p-terc*-butilfenol com formaldeído em meio básico e sob aquecimento, conforme mostrado no Esquema 3.



Esquema 3: Síntese dos calixarenos **T4** e **T6**.

Como apresentado no Esquema 3, condições controladas foram necessárias para a formação preferencial de *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos com um número específico de unidades fenólicas. Para a síntese de **T4** foi empregado NaOH como base e éter difenílico como solvente num sistema que foi mantido a 265 °C. Para a síntese de **T6** empregou-se KOH como base e xileno como solvente, mantendo-se o sistema a 140 °C. Estas condições foram empregadas por favorecem a formação de **T4** e **T6** (GUTSCHE *et al.*, 1981). Segundo Gutsche e colaboradores (1981), a formação do tetrâmero cíclico é favorecida pela característica do cátion da base empregada. Ao empregarmos bases apresentando cátions de menores diâmetros como LiOH ou NaOH, favorecemos a formação do macrociclo com quatro unidades monoméricas enquanto que ao empregarmos bases com cátions de maiores diâmetros, como KOH ou RbOH, os macrociclos com seis unidades monoméricas são formados. Os calixarenos **T4** e **T6**

foram obtidos com rendimentos respectivamente de 49% e 41%. Os rendimentos obtidos estão de acordo com a literatura (Gutsche *et al.*, 1981).

Um mecanismo representativo para a formação de **T4** e **T6** é mostrado na figura a seguir.

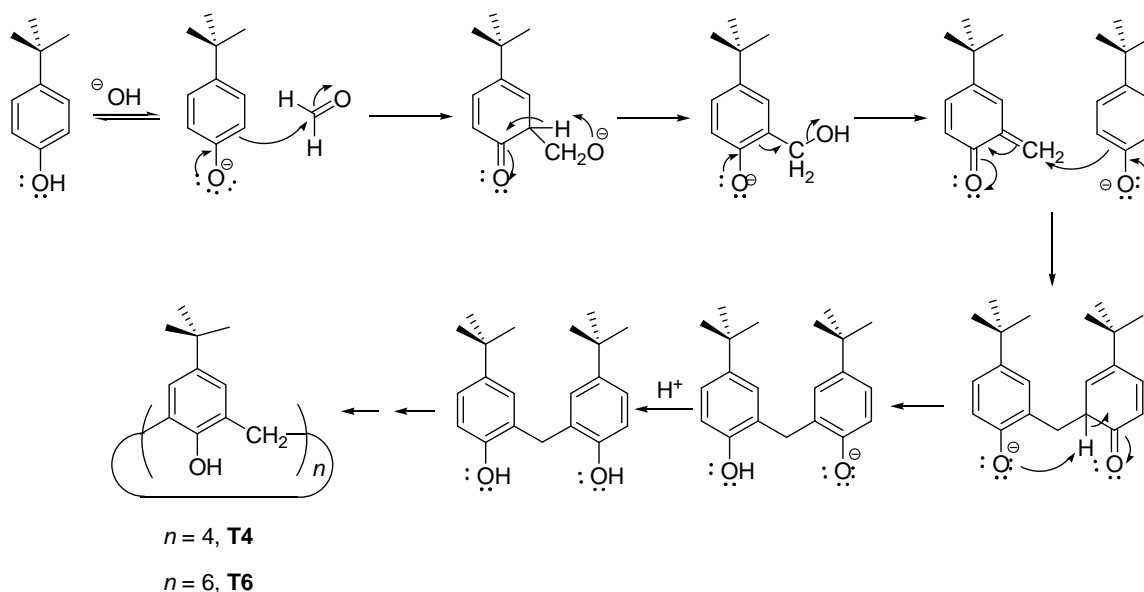


Figura 13: Mecanismo representativo para a formação de **T4** e **T6**.

A primeira etapa deste mecanismo consiste na abstração do próton da hidroxila fenólica, levando à formação do fenóxido. Ocorre então um ataque nucleofílico da dupla ligação do anel aromático ao carbono do formaldeído, com conseqüente perda da aromaticidade do *p-tert*-butilfenol. A aromaticidade é regenerada na etapa posterior, fornecendo um intermediário da condensação do *p-tert*-butilfenol com formaldeído. A perda da aromaticidade e liberação do grupamento hidroxila do grupo hidroximetil, fornece ao final, um aduto de condensação do formaldeído com o *p-tert*-butilfenol (tipo quinona). A dupla ligação do fenóxido presente no meio realiza então uma adição do tipo Michael ao aduto quinona, seguido de uma reação ácido-base levando a formação de um dímero de *p-tert*-butilfenol ligado por uma ponte metilênica. Os calixarenos são então formados a partir de sucessivas reações de condensação entre os dímeros formados que estão no meio de reação na esfera de coordenação com os cátions presentes.

A caracterização estrutural dos calixarenos **T4** e **T6** foi realizada mediante a obtenção dos espectros no infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C . Devido à semelhança estrutural apresentada por **T4** e **T6**, serão discutidos mais detalhadamente os dados de

caracterização obtidos para **T4**. Dados necessários para a distinção do tamanho do macrociclo formado são apresentados.

O espectro no infravermelho de **T4** é apresentado na Figura 14. A banda em 3231 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento das ligações O-H do *p-terc*-butilcalix[4]areno. Esta banda apresenta-se com um formato um pouco mais estreito e em menor número de onda quando comparada a banda observada para fenóis não-condensados ($3620\text{-}3590\text{ cm}^{-1}$) (BARBOSA, 2007). Este comportamento ocorreu devido as fortes interações intramoleculares do tipo ligação de hidrogênio existentes no calixareno. Em 2951 cm^{-1} observa-se uma banda referente aos estiramentos das ligações $C_{sp^3}\text{-H}$ e em 1486 cm^{-1} uma banda forte relativa ao estiramento das ligações C=C. A banda intensa em 1202 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C-O, enquanto que as duas bandas em 1391 cm^{-1} e 1361 cm^{-1} são características para a identificação do grupo *terc*-butil, sendo estas absorções causadas pela deformação angular simétrica (δ_s) das ligação C-H existentes neste grupo (BARBOSA, 2007).

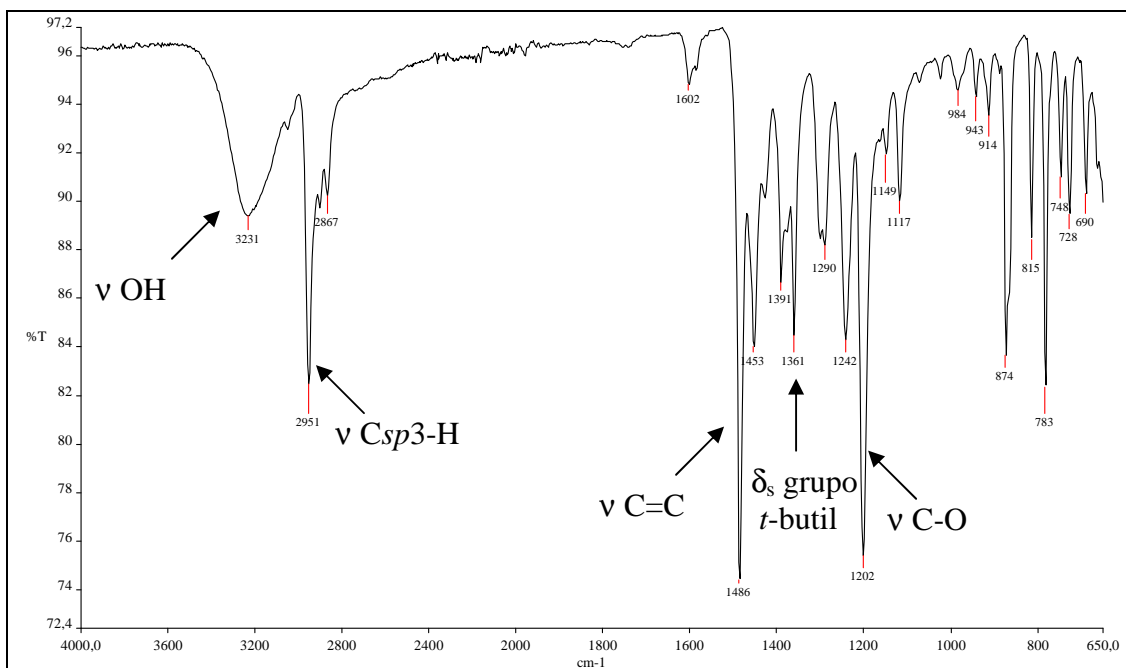


Figura 14: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) do calixareno **T4**.

No espectro no infravermelho obtido para **T6** (Figura 56, Anexo: pág. 110) as mesmas bandas características podem ser observadas, apresentando apenas pequenas variações nos valores de número de onda.

Ao analisarmos os espectros de RMN de ^1H (obtidos em CDCl_3) dos calixarenos **T4** (Figura 15, pág. 17) e **T6** (Figura 16, pág. 17), observa-se que o espectro de **T4** apresenta para os hidrogênios do grupo CH_2 um par de dupletos em $\delta 3,53$ e $\delta 4,34$ (ambos apresentando integração para 4 hidrogênios) com constante de acoplamento (J) de 12,6 Hz, enquanto que no espectro de **T6** observa-se para os hidrogênios do CH_2 um único sinal ($\delta 3,89$) na forma de simpleto largo integrado para aproximadamente 12 hidrogênios. Isso ocorre, pois o calixareno **T4** apresenta uma menor liberdade conformacional o que leva a uma menor velocidade de interconversão entre suas conformações, permitindo a detecção dos hidrogênios metilênicos ($\text{CH}_2\text{-Ha}$ e $\text{CH}_2\text{-Hb}$) em ambientes químicos diferentes (hidrogênios heterotópicos) e desta forma estes hidrogênios apresentam deslocamentos químicos diferentes. Os sinais apresentam-se com dupletos devido ao acoplamento geminal entre os hidrogênios Ha e Hb. Já para o calixareno **T6** a interconversão ocorre mais rapidamente e os hidrogênios do grupo CH_2 apresentam-se como um único sinal.

No espectro de RMN de ^1H obtido do calixareno **T4** (Figura 15, pág. 17) os hidrogênios $\text{CH}_2\text{-Ha}$ voltados para a cavidade do calixareno apresentam-se mais blindados ($\delta 3,53$), enquanto que hidrogênios $\text{CH}_2\text{-Hb}$ que estão voltados para fora da cavidade do calixareno apresentam-se mais desblindados ($\delta 4,34$).

De fato, calixarenos podem apresentar várias conformações, sendo estas resultantes da rotação dos anéis em torno das ligações sigma (metilênicas) presentes entre as unidades fenólicas. Em geral, o aumento do número de unidades fenólicas no macrociclo leva a um aumento da mobilidade conformacional. Essa característica é empregada como ferramenta para identificação e determinação estrutural destes macrociclos (MANDOLINI e UNGARO, 2000).

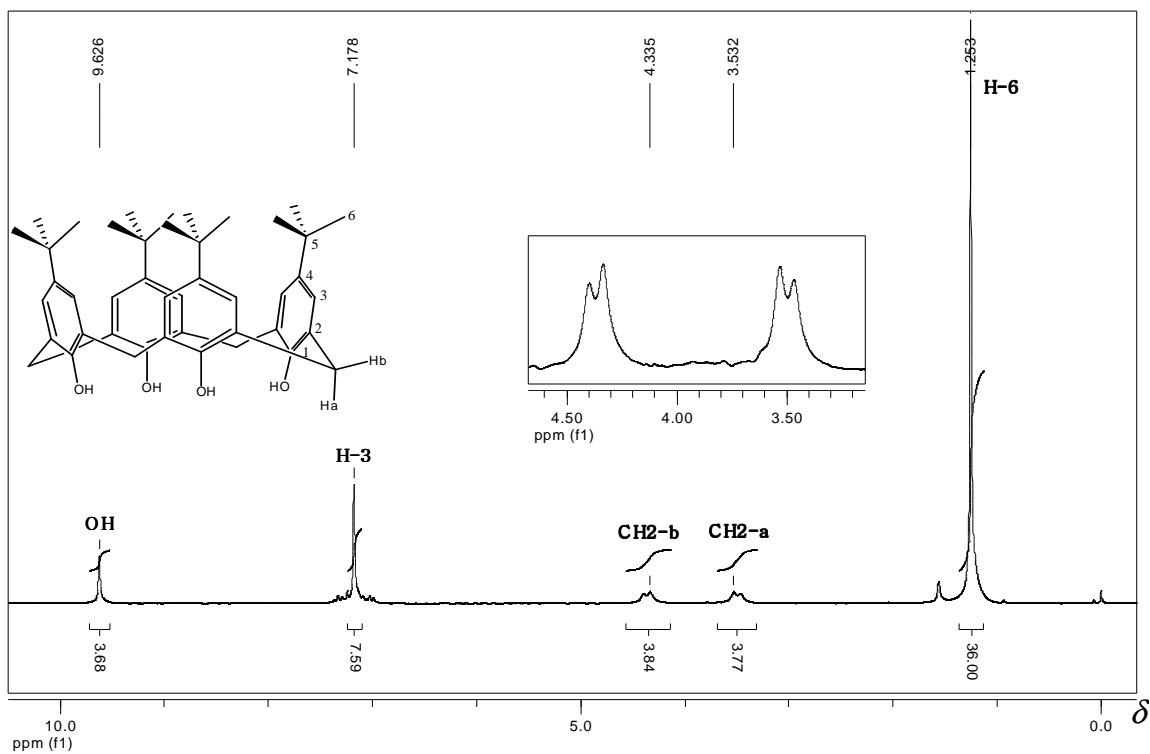


Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) de **T4**.

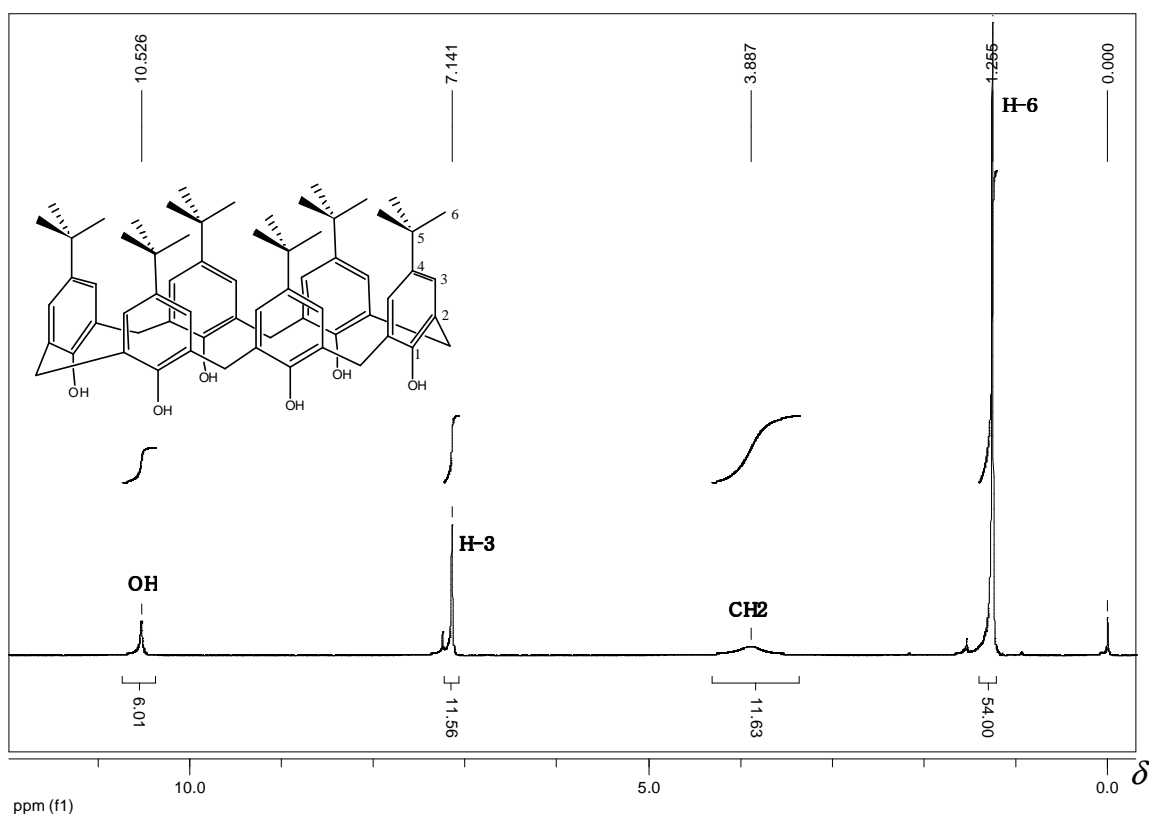


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) de **T6**.

Adicionalmente no espectro de **T4** observa-se ainda um simpleto em δ 1,25 que corresponde aos hidrogênios metílicos (H-6) do grupamento *terc*-butila integrado para

aproximadamente 36 hidrogênios. O sinal dos hidrogênios aromáticos H-3 pôde ser observado em δ 7,18 apresentando integração aproximada para 8 hidrogênios. Enquanto que em δ 9,63 encontra-se o sinal correspondente aos hidrogênios das hidroxilas fenólicas, com integração aproximada para 4 hidrogênios.

Uma atribuição semelhante para os hidrogênios H-6 e H-3 do calixareno **T6** pôde ser realizada. Ao analisarmos o espectro de RMN de ^1H obtido para **T6** (Figura 16, pág. 17), observamos que os valores de deslocamento químico de H-6 e H-3 foram respectivamente δ 1,26 e δ 7,14, enquanto os hidrogênios das hidroxilas foram observados em δ 10,53.

Na Figura 17 (pág. 19) são apresentados o espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e o subespectro de DEPT 135 (acima) obtidos para o calixareno **T4**. Nos subespectros de DEPT 135, apenas carbonos ligados a átomos de hidrogênios são observados, carbonos do tipo CH e CH₃ são apresentados com fases positivas e carbonos do tipo CH₂ com fase negativa. Assim, o sinal intenso em δ 31,7 com fase positiva nos dois espectros pode ser atribuído aos carbonos metílicos (C-6) do grupo *terc*-butila. Este sinal encontra-se ainda numa região normalmente característica para os sinais de grupamentos alquila (δ 0-45 ppm) (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). O sinal presente nos espectros em δ 32,6 apresenta-se como único sinal com fase negativa no espectro de DEPT 135 (acima). Dessa forma, esse sinal pode ser atribuído inequivocamente aos carbonos das pontes metilênicas do *p-terc*-butilcalix[4]areno por se tratarem estes dos únicos carbonos do tipo CH₂ presentes na estrutura. Ainda na região normalmente atribuída a carbonos de grupamentos alquila, o sinal em δ 34,3 (ausente no subespectro de DEPT 135) foi atribuído ao carbono quaternário C-5 do grupo *terc*-butila. A ausência deste sinal no subespectro de DEPT ocorre pelo fato de o carbono C-5 não apresentar ligações a átomos de hidrogênio.

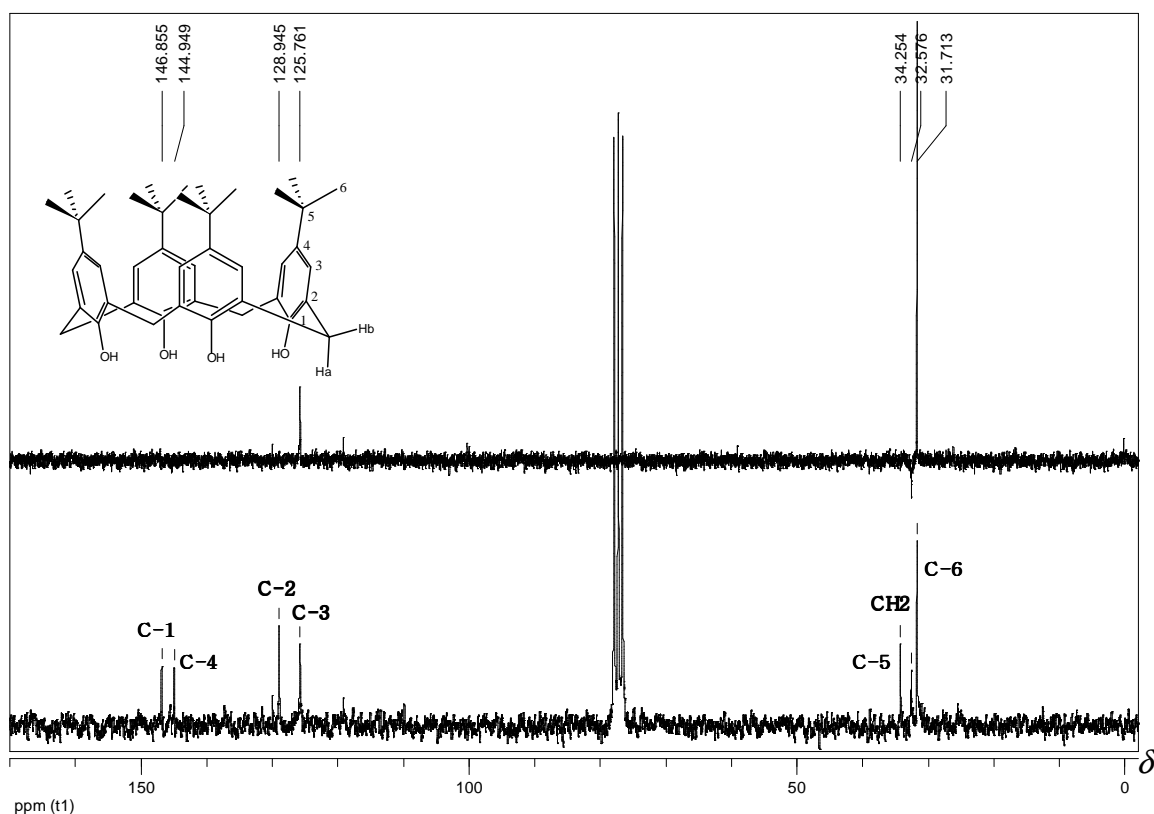


Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo; 50 MHz; CDCl_3) e subspectro DEPT 135 (acima) do calixareno **T4**.

Na região normalmente característica de carbonos aromáticos (δ 110-170 ppm) são observados no espectro de RMN de ^{13}C de **T4** quatro sinais, enquanto que no subspectro de DEPT 135 apenas um sinal é observado. Desta forma, o sinal em δ 125,8 (presente nos dois espectros) pode ser atribuído aos carbonos C-3 uma vez que estes são os únicos carbonos aromáticos da molécula que se encontram ligados a átomos de hidrogênio. Com relação aos três sinais presentes no espectro de RMN de ^{13}C (δ 129,0, 145,0 e 146,9) ainda não-atribuídos, vemos que o sinal em δ 129,0 apresenta uma maior intensidade. Este sinal pode ser atribuído aos carbonos C-2, uma vez que dentre os carbonos ainda não identificados (C-1, C-2 e C-4), estes se apresentam em maior número na molécula (8 carbonos C-2). O sinal em δ 146,9 pode então ser atribuído aos carbonos C-1 que por estarem diretamente ligados a hidroxilas apresentam-se mais desblindados. O sinal em 145,0 é atribuído aos carbonos C-4.

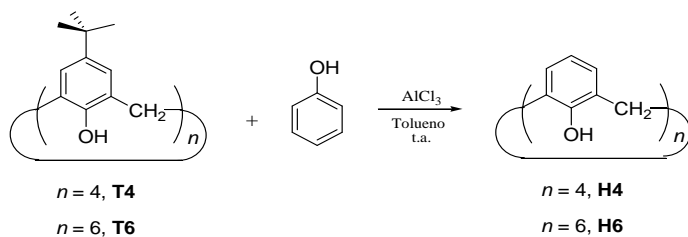
O espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) e o subspectro de DEPT 135 foram também obtidos para **T6** (Figura 57, Anexo: pág. 111). Ao compararmos estes espectros aos do composto análogo com quatro unidades fenólicas, apenas pequenas variações nos valores de deslocamento foram observadas. Uma interpretação de maneira

similar pode então ser realizada. Assim, as atribuições dos sinais presentes nos espectros obtidos para o calixareno **T6** foram feitas de maneira análoga, sendo estas $\delta_{31,44}$ (C-6), $\delta_{32,27}$ (CH₂), $\delta_{33,99}$ (C-5), $\delta_{125,50}$ (C-3), $\delta_{128,67}$ (C-2), $\delta_{144,67}$ (C-4) e $\delta_{146,57}$ (C-1). Estes valores encontram-se de acordo com valores previamente descritos na literatura (Gutsche *et al.*, 1981).

I.3.1.2. Síntese dos Calix[*n*]arenos **H4** e **H6**

Os calixarenos **H4** e **H6** foram obtidos a partir de uma reação de desalquilação do correspondentes *p*-*tert*-butilcalix[*n*]arenos **T4** ou **T6**, respectivamente.

Para isso, os calixarenos **T4** e **T6** foram tratados com fenol empregando-se tolueno como solvente. Cloreto de alumínio (AlCl₃) foi empregado como catalisador nestas reações e os sistemas foram mantidos sob agitação magnética e atmosfera de argônio conforme Esquema 4. Os calixarenos **H4** e **H6** foram obtidos com rendimentos de 55% e 62%, respectivamente.



Esquema 4: Síntese dos calixarenos **H4** e **H-6**.

Um mecanismo representativo para formação dos calixarenos **H4** e **H6** é mostrado na Figura 18.

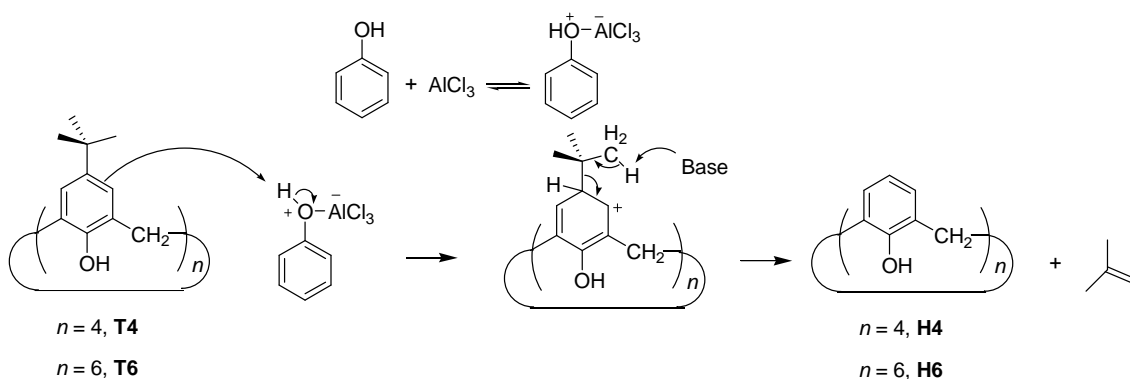


Figura18: Mecanismo para a formação dos calixarenos **H4** e **H6**.

Como mostrado, inicialmente ocorre a complexação do AlCl_3 com o oxigênio da hidroxila do fenol, aumentando desta forma a polarização da ligação O-H. Assim, o hidrogênio desta hidroxila torna-se mais susceptível a um ataque nucleofílico. Posteriormente este hidrogênio sofre um ataque nucleofílico da ligação dupla da unidade monomérica do calixareno, levando a abstração do próton, com consequente perda da aromaticidade desta unidade monomérica do macrociclo. Na etapa seguinte ocorre a abstração de um próton do grupamento CH_3 , levando à restauração da aromaticidade e formação de 2-metil-propeno (isobutileno).

A caracterização estrutural dos calixarenos **H4** e **H6** foi realizada mediante a obtenção dos espectros no infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C . Devido à semelhança estrutural apresentada por **H4** e **H6**, serão discutidos mais detalhadamente os dados de caracterização obtidos para **H4**. Dados necessários para a distinção do tamanho do macrociclo formado são apresentados. O espectro no infravermelho obtido para **H-4** é apresentado na Figura 19 (pág. 22). Observou-se uma banda intensa em 3225 cm^{-1} característica do estiramento das ligação O-H do calixareno **H4**. Observou-se ainda no espectro em 3032 cm^{-1} uma banda relativa ao estiramento da ligação $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ e em 1468 e 1210 cm^{-1} as bandas características aos estiramentos das ligações C=C e C-O, respectivamente. No espectro obtido para **H6** (Figura 58, Anexo: pág. 111) as mesmas bandas características do calix[4]areno foram observadas, apresentando apenas pequenas variações nos valores de números de onda. As bandas características dos estiramentos das ligações O-H, C=C, C-O foram observadas, respectivamente, em 3279 cm^{-1} , 1461 cm^{-1} , e 1217 cm^{-1} .

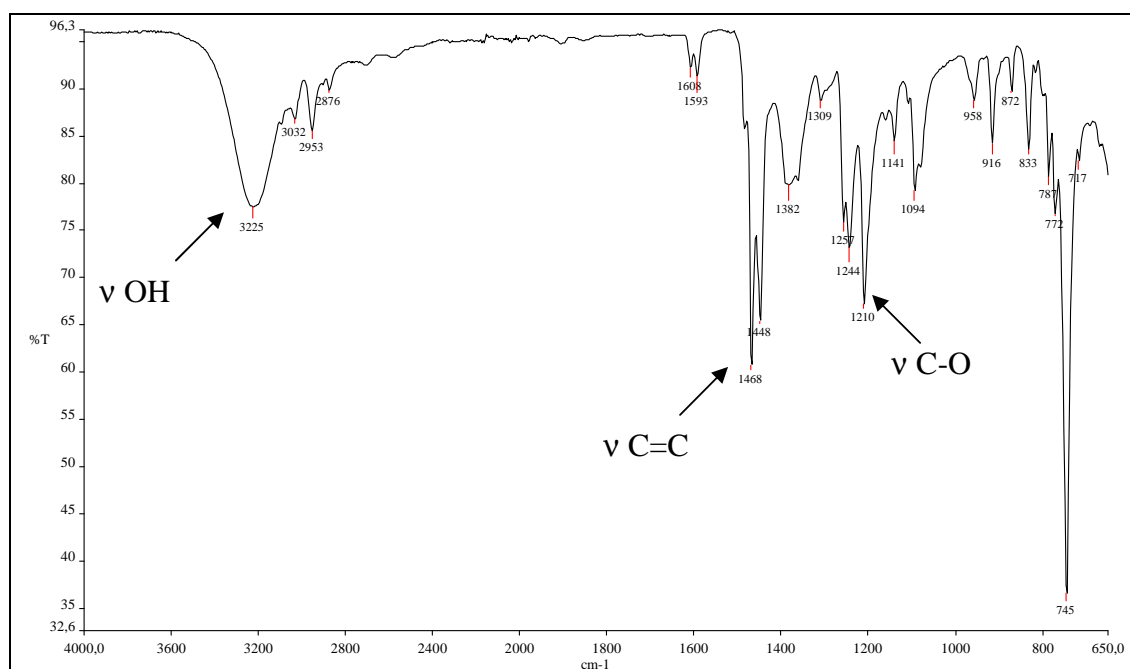


Figura 19: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) de **H4**.

O espectro de RMN de ^1H do calixareno **H4** é mostrado na Figura 20 (pág. 23). Neste espectro observou-se um padrão semelhante àquele presente no espectro do *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (Figura 15, pág. 17), uma vez que um par de sinais pode ser observado para hidrogênios dos grupos metilênicos ($\text{CH}_2\text{-Ha}$ em $\delta 3,55$ e $\text{CH}_2\text{-Hb}$ em $\delta 4,35$). Assim como ocorrido para o *p*-*tert*-butilcalix[6]areno (**T6**), o espectro de RMN de ^1H do calix[6]areno (**H6**) (Figura 59, Anexo: pág. 113) apresentou para os hidrogênios do grupo CH_2 um único sinal ($\delta 3,89$) na forma de simpleto. Este comportamento diferente para **H4** e **H6** pôde ser novamente atribuído a menor mobilidade conformacional do calixareno **H4**, que permite a detecção dos hidrogênios do grupamento CH_2 em ambientes químicos diferentes.

No espectro de RMN de ^1H obtido para o calix[4]areno observou-se ainda na região de hidrogênios aromáticos ($\delta 6\text{-}9$ ppm) um sinal em $\delta 6,71$ na forma de um tripleto ($J = 7,6$ Hz) que pôde ser atribuído aos hidrogênios H-4. O sinal em $\delta 7,13$ na forma de duplete ($J = 7,6$ Hz) é referente aos hidrogênios H-3, enquanto que o sinal correspondente aos hidrogênios das hidroxilas foi observado na forma de um simpleto em $\delta 10,14$.

Para o espectro do calixareno **H6** (Figura 59, Anexo: pág. 113) os sinais correspondentes aos hidrogênios H-3 e H-4 foram observados respectivamente em $\delta 7,14$ e $\delta 6,81$, enquanto que os hidrogênios das hidroxilas fenólicas foram observados

em δ 10,39. Os hidrogênios H-3 e H-4 apresentaram-se novamente como duplete e um tripleto com constante de acoplamento escalar igual a 7,6 Hz.

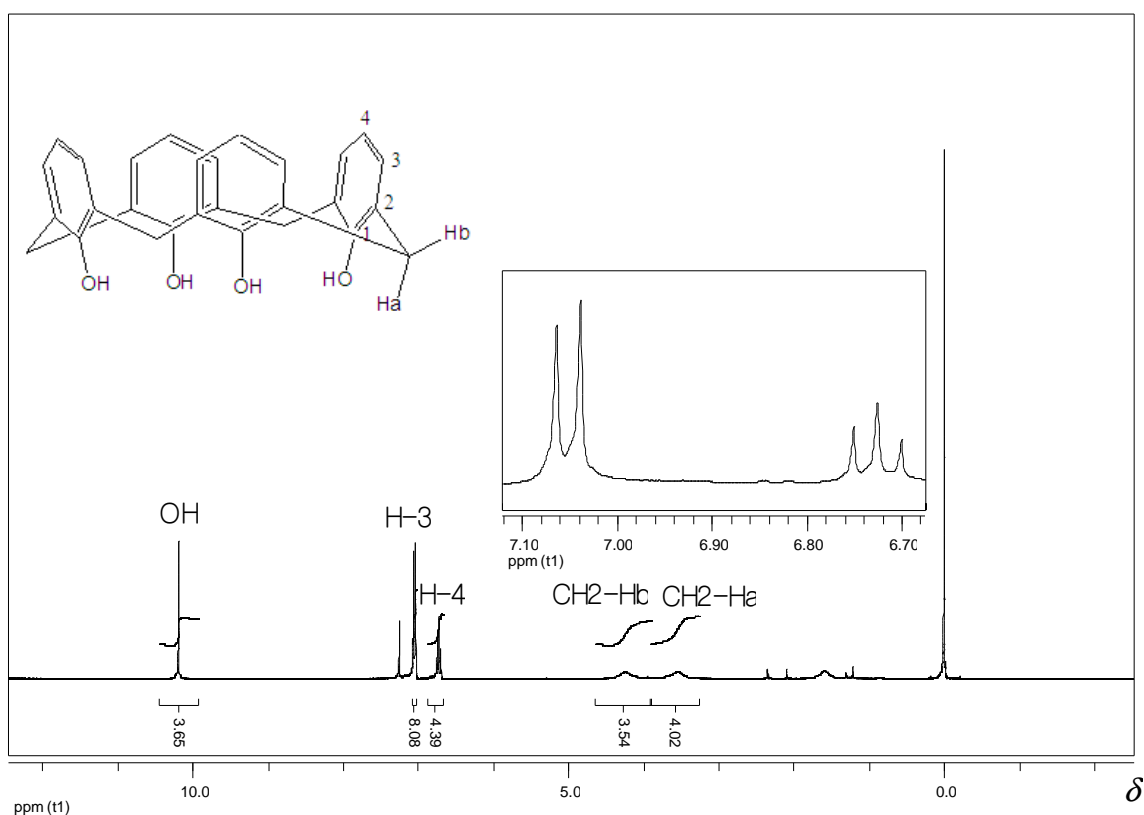


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) de **H4**.

No espectro de RMN de ^{13}C do calixareno **H4** (Figura 21, pág. 24) o sinal em δ 31,9 é referente aos carbonos metilênicos. Na região de carbonos aromáticos os sinais presentes em δ 122,5, 128,5 e 129,2 podem ser atribuídos respectivamente a C-4, C-2 e C-3. O sinal observado em δ 149,0 é referente à C-1, sendo este mais desblindado por estar diretamente ligado a hidroxila. Para o calixareno **H6**, apenas pequenas variações nos valores de deslocamento químico dos átomos de carbono foram observadas (Figura 60, Anexo: pág. 114), podendo ser feitas as seguintes atribuições: 32,41 (CH_2), 122,06 (C-4), 127,60 (C-2), 129,69 (C-3), 149,84 (C-1). Estas atribuições foram realizadas comparando-se os espectros obtidos com os dados espectroscópicos previamente descritos na literatura para estes compostos (RATHORE *et al.*, 2004).

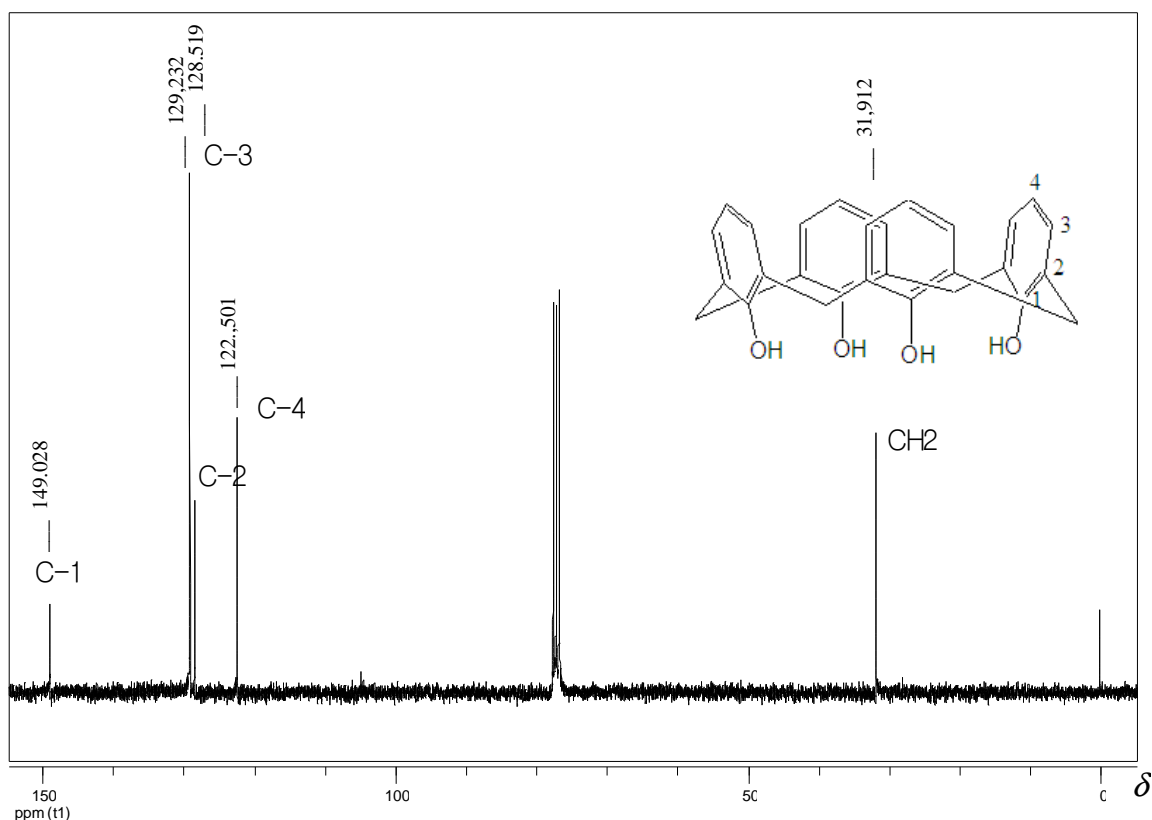
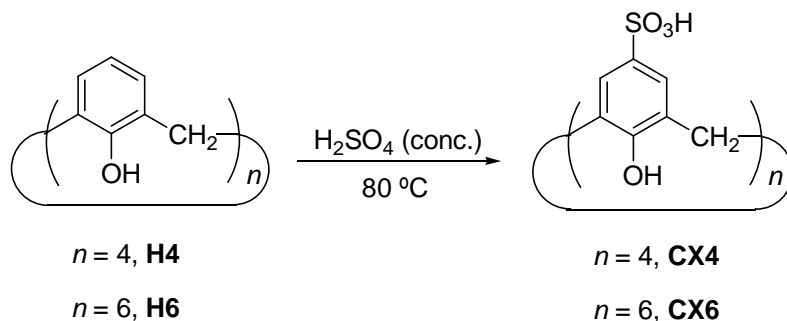


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) de **H4**.

I.3.1.3. Síntese dos Ácidos *p*-sulfônico Calix[*n*]arenos **CX4** e **CX6**

Para a síntese dos calixarenos sulfonados **CX4** e **CX6**, os correspondentes calixarenos precursores **H4** e **H6**, respectivamente, foram submetidos a uma reação de sulfonação empregando-se ácido sulfúrico concentrado (95-98 %) como agente de sulfonação (Esquema 5). Sob estas condições os calixarenos **CX4** e **CX6** foram obtidos com rendimentos de 48% e 62%, respectivamente.



Esquema 5: Obtenção dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos.

Um mecanismo geral para a etapa de sulfonação dos calix[*n*]arenos é mostrado na Figura 22 (pág. 25).

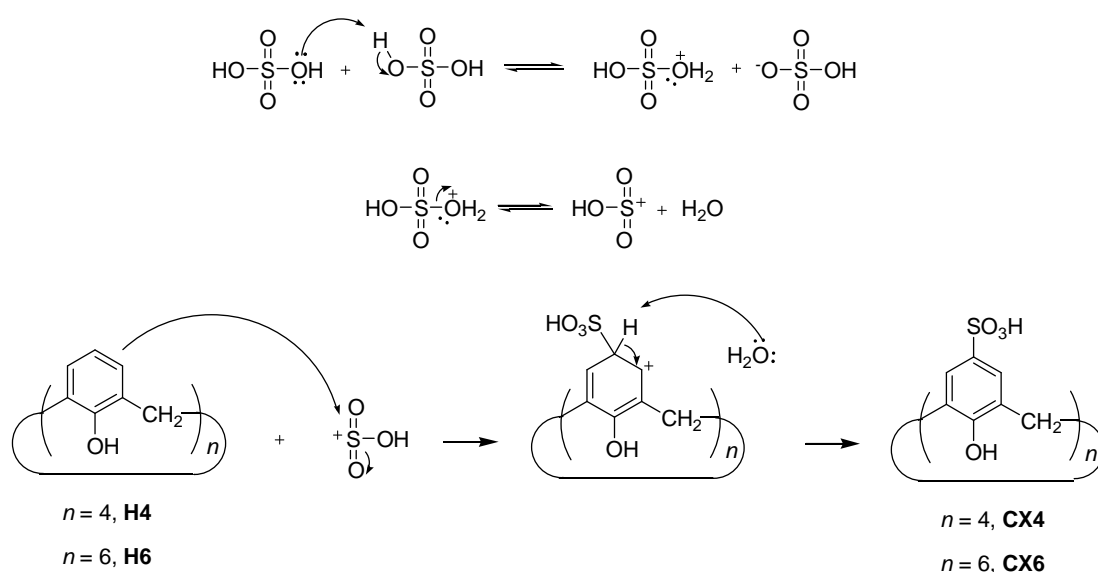


Figura 22: Mecanismo para obtenção dos calixarenos sulfonados **CX4** e **CX6**.

A primeira etapa do mecanismo consiste na autoproteção do ácido sulfúrico. Posterior perda de água pelo ácido sulfúrico protonado leva a formação do eletrófilo $^+\text{SO}_3\text{H}$. Ocorre então um ataque nucleofílico da dupla ligação de uma das unidades aromáticas do calixareno ao eletrófilo formado, com conseqüente perda da aromaticidade desta unidade monomérica. A abstração do hidrogênio do carbono ligado ao grupo SO_3H por moléculas de água leva à regeneração da aromaticidade e à formação do anel contendo o grupo sulfônico (SO_3H).

A caracterização estrutural dos calixarenos **CX4** e **CX6** foi realizada mediante a obtenção dos espectros no infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C . Devido à semelhança estrutural apresentada por **CX4** e **CX6**, serão discutidos mais detalhadamente os dados de caracterização obtidos para **CX4**. Dados necessários para a distinção do tamanho do macrociclo formado são apresentados.

O espectro obtido para **CX4** é mostrado na Figura 23 (pág. 26). Observou-se em 3385 cm^{-1} uma banda larga referente ao estiramentos das ligações O-H. Em 1152 cm^{-1} observou-se uma banda larga e forte, relativa ao estiramento da ligação S-O. No espectro de infravermelho obtido para o calixareno **CX6** (Figura 61, Anexo: pág. 115) estas mesmas bandas características foram observadas. A banda referente ao estiramento das ligações O-H foi observada em 3350 cm^{-1} e a absorção correspondente ao estiramento da ligação S-O em 1113 cm^{-1} .

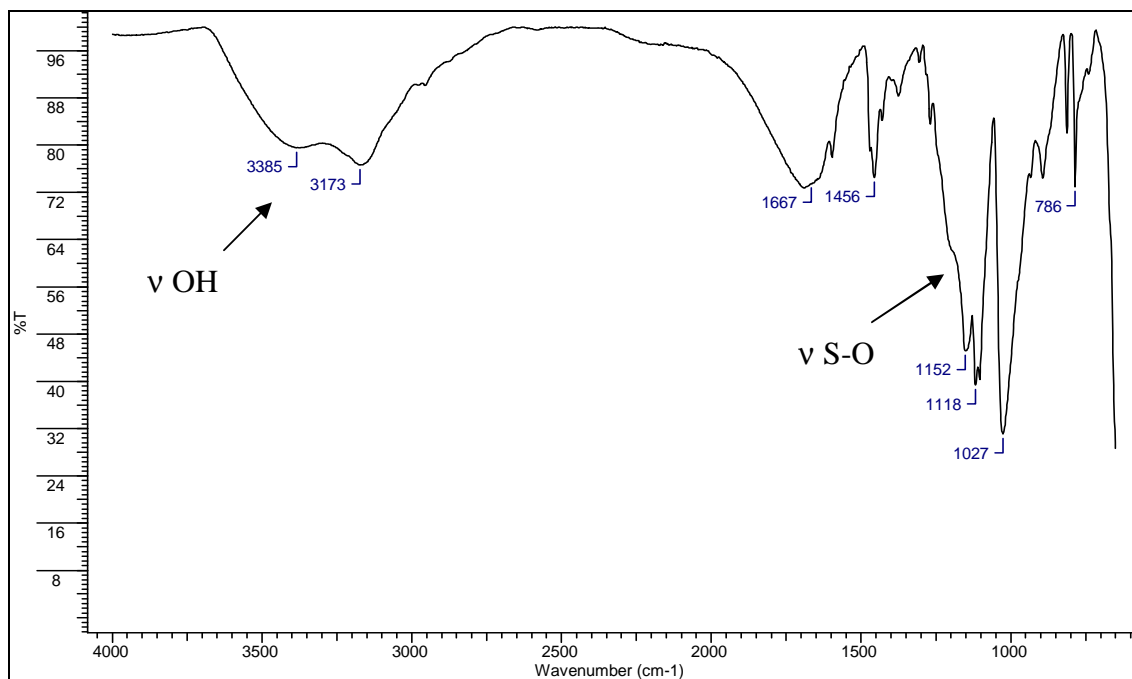


Figura 23: Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) do calixareno **CX4**.

Os espectros de RMN de ¹H dos calixarenos sulfonados foram obtidos, sendo o espectro de RMN de ¹H do calixareno **CX4** mostrado na Figura 24 (pág. 27). Diferentemente do ocorrido nos espectros de RMN de ¹H (obtidos em CDCl₃) dos calixarenos **T4** (Figura 15, pág. 17) e **H4** (Figura 20, pág. 23), no espectro mostrado na Figura 24 (obtido em D₂O) podemos ver que os hidrogênios dos grupos CH₂ aparecem como um único sinal (δ 3,87). Isso ocorre, pois o aumento da polaridade do solvente utilizado na obtenção dos espectros favorece um aumento da mobilidade conformacional dos calixarenos, desta forma os hidrogênios dos grupos CH₂ do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno não podem ser detectados em ambientes químicos diferentes, aparecendo então como um único sinal. Observou-se ainda um simpleto em δ 7,48 relativo aos hidrogênios dos anéis aromáticos (H-3). No espectro obtido em água os hidrogênios do grupo OH e SO₃H não foram observados devido à ocorrência do fenômeno de troca química rápida.

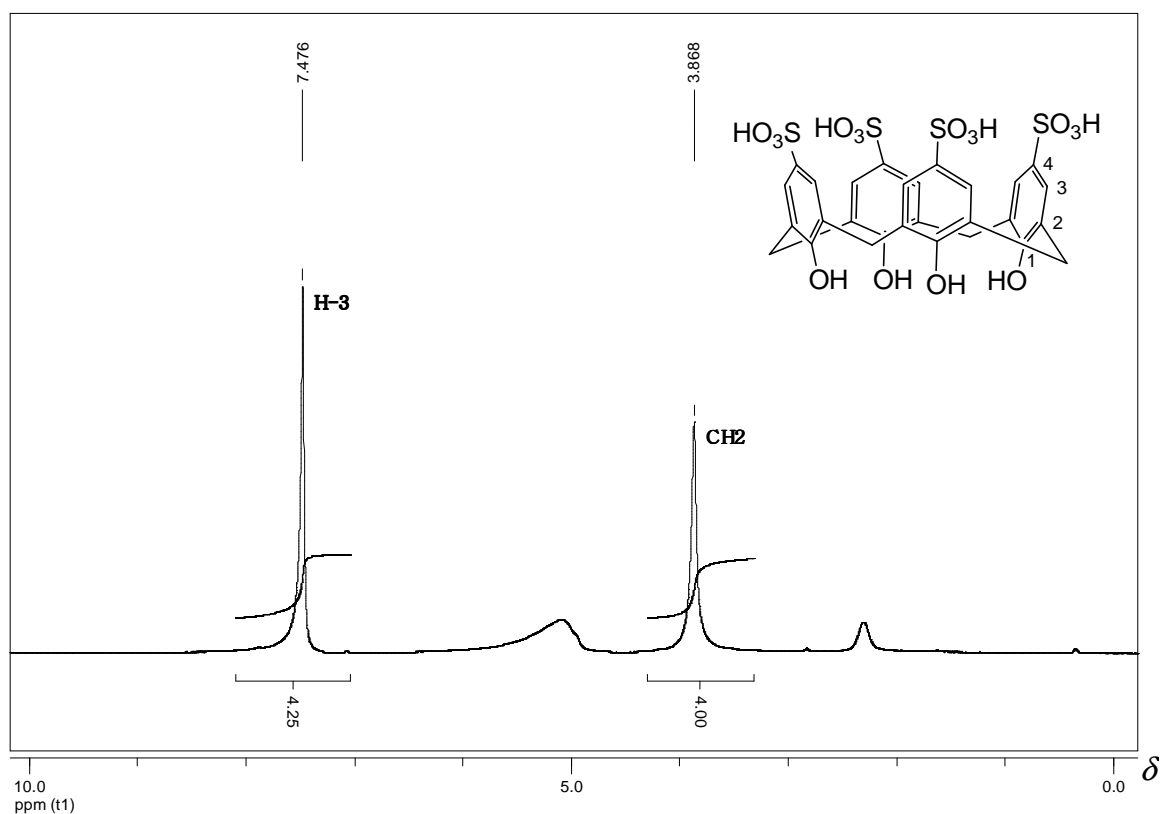


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; D_2O) do calixareno **CX4**.

No espectro de RMN de ^1H obtido para o calixareno **CX6** (Figura 62, Anexo: pág. 116), os sinais dos hidrogênios dos grupamentos CH_2 (δ 3,85) e dos hidrogênios H-3 (δ 7,43) foram observados com os mesmos padrões aos apresentados no espectro de **CX4**.

O espectro de RMN de ^{13}C e o subspectro DEPT 135 obtidos para **CX4** são mostrados na Figura 25 (pág. 28). O sinal presente em δ 30,47 em ambos, aparece como único sinal com fase negativa no subspectro de DEPT 135. Assim, este sinal foi atribuído aos carbonos das pontes metilênicas do calixareno, por serem estes os únicos carbonos do tipo CH_2 presentes na estrutura. Dos sinais presentes na região característica de carbonos aromáticos, podemos observar que apenas o sinal em δ 126,12 está presente em ambos os espectros, podendo então ser atribuído aos carbonos C-3 dos anéis aromáticos, uma vez que estes são os únicos carbonos aromáticos hidrogenados da estrutura. Observou-se ainda na região de carbonos aromáticos três sinais (δ 127,7, 134,9 e 152,9) presentes apenas no espectro de RMN de ^{13}C . Estes sinais podem ser atribuídos aos carbonos aromáticos não-hidrogenados do calixareno. Dentre os carbonos aromáticos não-hidrogenados (C-1, C-2 e C-4), C-2 é aquele que se

encontra ligado diretamente a grupos menos eletronegativos (mais blindado) e assim pode ser atribuído ao sinal de menor valor de deslocamento químico (δ 127,66). O sinal em δ 134,98 foi atribuído ao C-4, enquanto que o sinal em δ 152,89 referiu-se ao carbono C-1, que por estar diretamente ligado a hidroxila encontra-se mais desblindado.

Para a atribuição dos sinais presentes no espectro de RMN de ^{13}C e no subespectro de DEPT 135 (Figura 63, Anexo: pág. 117) obtidos para o calixareno **CX6** um raciocínio semelhante ao anterior pôde ser utilizado, e a seguinte atribuição realizada: 30,3 (CH_2), 126,3 (C-3), 127,9 (C-2), 135,7 (C-4), 151,2 (C-1).

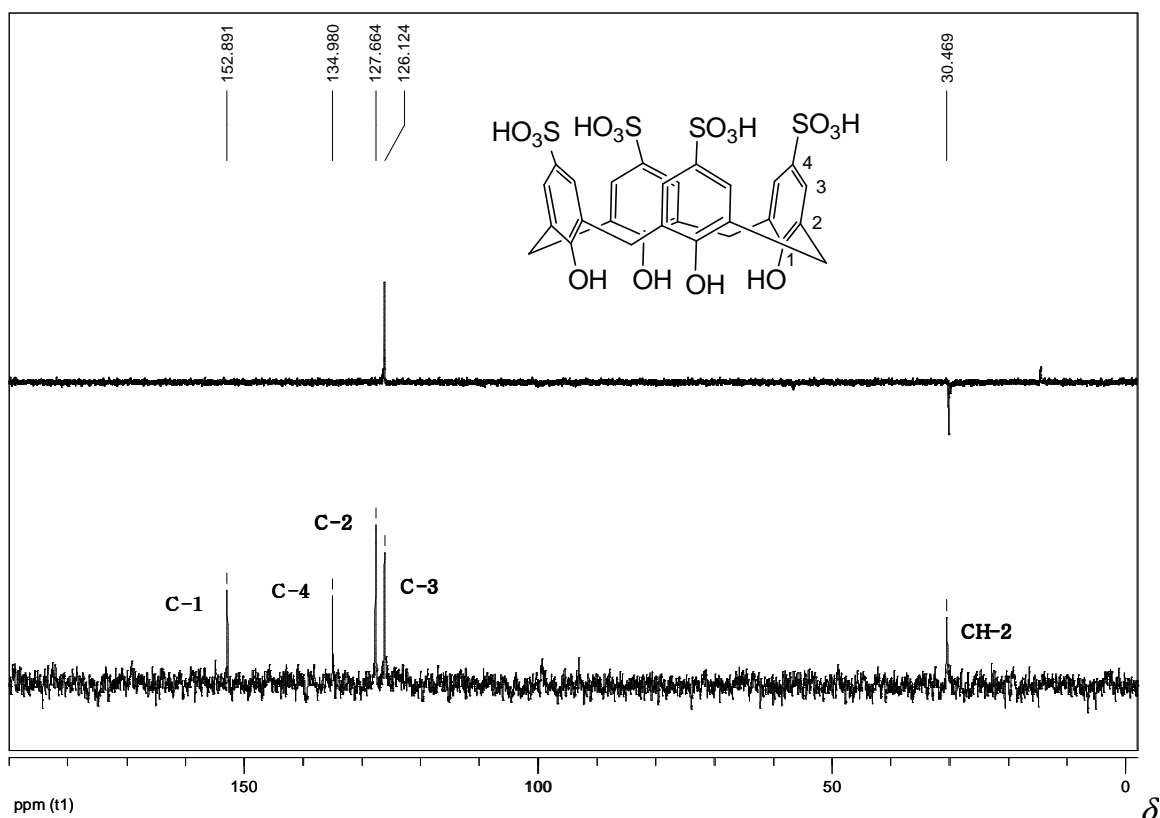


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo; 50 MHz; D_2O) e subespectro DEPT 135 (acima) de **CX4**.

Para os calixarenos **CX4** e **CX6** foram obtidos também os espectros de massas (ESI-MS) (Figuras 64 e 65, pág. 118 e 119, respectivamente) estando os dados espectrométricos de acordo com a literatura (Perret *et al.*, 2006).

I.3.2. Síntese das Diidropirimidinonas Empregando-se Calixarenos como Catalisadores

Uma vez concluída a síntese dos calixarenos, iniciaram-se os estudos sobre a potencial aplicação dessas substâncias como organocatalisadores na reação de Biginelli. Os efeitos do tempo (t) de reação, da quantidade de catalisador e do solvente na reação de Biginelli sob catálise dos calixarenos sintetizados foram avaliados. Para tal, a reação entre o 4-hidroxibenzaldeído, acetoacetato de etila e uréia foi estabelecida como modelo desses estudos (Figura 26).

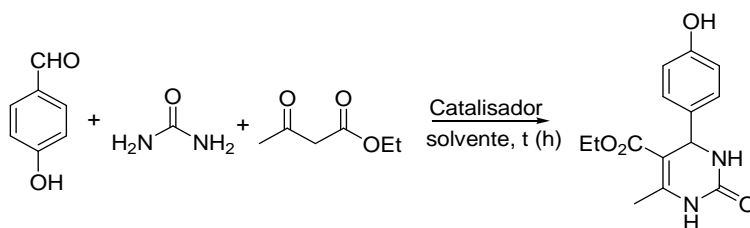


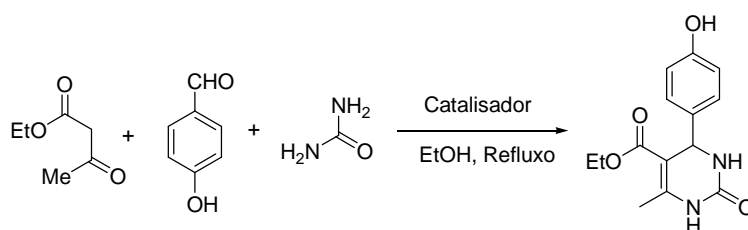
Figura 26: Reação-modelo empregada nos estudos das condições ótimas para a reação de Biginelli sob catálise dos calixarenos.

O primeiro parâmetro avaliado foi a eficiência catalítica dos calixarenos sintetizados e para tal optou-se por utilizar uma concentração inicial de 0,15 mol% dos catalisadores. Para esta avaliação foi escolhido etanol como solvente por se tratar de um solvente comumente empregado na reação de Biginelli e pelo fato dos calixarenos estudados serem solúveis ou parcialmente solúveis nesse solvente. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 1 (pág. 30).

A reação realizada sem a presença dos calixarenos forneceu apenas 12% do produto esperado (Tabela 1, Experimento 1). Na presença de *tert*-butilcalixarenos (**T4** ou **T6**), observou-se um aumento no rendimento da reação, sendo o produto desejado obtido com rendimentos de 56% e 51% (Tabela 1, Experimentos 2 e 3, respectivamente). Resultados similares foram obtidos quando do emprego dos calixarenos **H4** (Tabela 1, Experimento 4) e **H6** (Tabela 1, Experimento 5). Esses resultados indicam que não há influência significativa sobre a ação catalítica dos calixarenos quando substituímos o grupo *tert*-butil por hidrogênio. Além disso, os rendimentos foram muito semelhantes para calixarenos com quatro (**T4** ou **H4**) ou seis unidades fenólicas (**T6** ou **H6**). Diferentemente, o uso dos calixarenos **CX4** e **CX6** permitiu a obtenção do produto de Biginelli em bons rendimentos (77% e 72%) (Tabela

1, Experimentos 6 e 7, respectivamente). De fato, os calixarenos sulfonados (**CX4** e **CX6**) são os ácidos mais fortes entre os calixarenos estudados, e essa característica se deve a presença de grupos $-SO_3H$. Um aspecto interessante sobre os resultados obtidos é o fato de que o rendimento obtido para **CX4** foi ligeiramente superior aquele apresentado para **CX6**.

Tabela 1: Rendimentos obtidos na reação-modelo utilizando diversos calixarenos como catalisadores.



Experimento	Catalisador (mol%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	--	24	12
2	T4 (0,15)	24	56
3	T6 (0,15)	24	51
4	H4 (0,15)	24	54
5	H6 (0,15)	24	53
6	CX4 (0,15)	24	77
7	CX6 (0,15)	24	72
8	CX4 (0,50)	8	81
9	CX6 (0,50)	8	75
10	APTS ^b (0,50)	8	57
11	APTS ^b (2,0)	8	73
12	APTS ^b (2,5)	8	64
13	PTBF ^c (0,15)	24	29
14	APTS/PTBF (2,0:2,0)	8	72

Reagentes e condições: 4-hidroxibenzaldeído:acetoacetato de etila:uréia (razão molar = 1:1.5:1.5). ^b ácido *p*-tolueno sulfônico (APTS). ^c *p*-*terc*-butilfenol (PTBF)

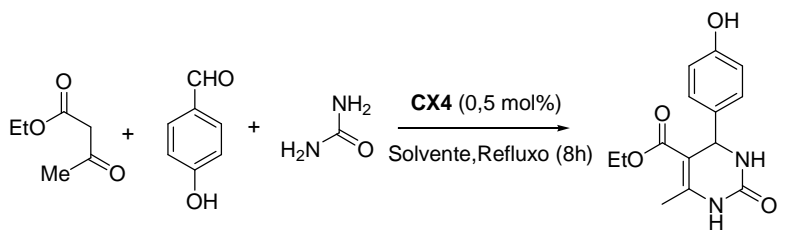
O uso de uma maior quantidade (0,50 mol%) dos calixarenos **CX4** e **CX6** permitiu a obtenção do produto desejado após 8 horas de reação sem prejuízo do rendimento (Tabela 1, Experimentos 8 e 9). Este resultado implica numa redução

significativa do tempo de reação. Novamente, observou-se um melhor rendimento para a reação quando empregou-se o calixareno contendo quatro unidades fenólicas (**CX4**).

O efeito da influência da organização das unidades monoméricas dos calixarenos em sua atividade catalítica também foi verificado ao realizar a reação-modelo empregando-se como catalisadores o ácido *p*-tolueno sulfônico (APTS) e o *p*-*terc*-butilfenol (PTBF). Os resultados obtidos demonstraram que os calixarenos foram mais eficientes como catalisadores quando comparados aos seus análogos monoméricos. De fato, o uso do *p*-*terc*-butilfenol como catalisador forneceu o produto desejado em apenas 29% de rendimento (Tabela 1, Experimento 13) e os calixarenos **T4** e **T6** rendimentos de 56% e 51%, respectivamente (Tabela 1, Experimentos 2 e 3, respectivamente). O emprego do APTS como catalisador em diferentes concentrações (Tabela 1, Experimentos 10-12) forneceu o produto de Biginelli em rendimentos inferiores aos obtidos quando os calixarenos **CX4** e **CX6** foram empregados como catalisadores. Além disso, ao realizarmos a reação-modelo na presença da mistura APTS/PTBF (2,0:2,0 mol%) (Tabela 1, Experimento 14) o produto foi obtido com 72% de rendimento, sendo o rendimento novamente inferior ao obtido para reações na presença de **CX4**. Esses resultados sugerem que a presença de grupos sulfônicos e grupamentos hidroxila na estrutura do calixareno **CX4** não são as únicas características estruturais responsáveis por sua atividade catalítica.

Em geral, o calixareno **CX4** foi o mais eficiente organocatalisador entre os calixarenos estudados, fornecendo o produto de Biginelli em 81% de rendimento após 8 horas de reação (Tabela 1, Experimento 8). Assim, nossos esforços foram direcionados para o estudo do efeito do solvente no rendimento da reação catalisada por **CX4** (Tabela 2). Na presença de THF (Tabela 2, Experimento 2) ou hexano (Tabela 2, Experimentos 6) não observou-se a formação do produto desejado. Rendimentos inferiores aos obtidos em etanol foram observados com outros solventes como 1,4-dioxano, acetonitrila e metanol (Tabela 2, pág. 32). Esses resultados confirmam que, entre os solventes testados, o etanol é mais adequado para a reação catalisada com calixarenos.

Tabela 2: Efeito do solvente sobre o rendimento da reação empregando **CX4** como catalisador.

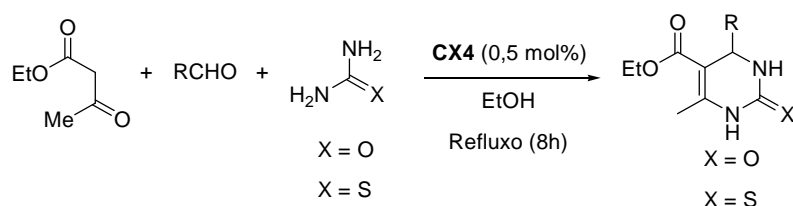


Experimento	Solvente	Rendimento (%)
1	EtOH	81
2	THF	----
3	1,4-Dioxano	18
4	CH ₃ CN	31
5	MeOH	52
6	Hexano	----

Em resumo, os resultados obtidos permitiram estabelecer as condições experimentais mais adequadas para a realização da reação de Bigineli. São elas: utilização de 0,50 mol% do catalisador **CX4**, um período de 8 horas de reação e etanol como solvente.

Uma vez definidas as melhores condições de reação, o ácido *p*-sulfônico-calix[4]areno (**CX4**) foi, então, empregado como catalisador em uma série de reações, nas quais variaram-se os aldeídos utilizados. Nestas reações foram empregados ainda acetoacetato de etila, uréia ou tiouréia. Uma variedade de aldeídos aromáticos apresentando grupos doadores e/ou retiradores de densidade eletrônica foram utilizados e os rendimentos obtidos para os produtos registrados na Tabela 3 (pág. 33). Ao analisarmos os rendimentos obtidos empregando-se os aldeídos aromáticos vemos que a presença de substituintes com diferentes efeitos sobre a densidade eletrônica do anel aromático não afetou substancialmente os rendimentos das reações. Os produtos derivados de uréia foram em geral obtidos em melhores rendimentos que seus análogos derivados de tiouréia. Esse comportamento pode ser atribuído à facilidade de precipitação dos *oxo*-adutos. Aldeídos não-aromáticos mostraram-se menos reativos e proporcionaram rendimentos moderados (Tabela 3, Experimentos 23-26). Novamente, os rendimentos dos produtos obtidos empregando-se uréia (Tabela 3, Experimentos 23 e 25) foram superiores aos obtidos empregando-se tiouréia (Tabela 3, Experimentos 24 e 26)

Tabela 3: DHPMs sintetizadas empregando **CX4** como catalisador.

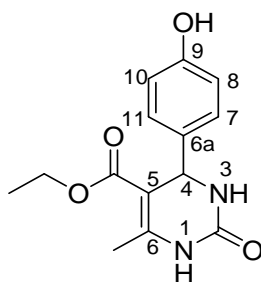


Linha	Código	R	X	Rendimento (%)
1	AB1	C ₆ H ₅	O	69
2	AB2	C ₆ H ₅	S	63
3	AB3	4-OH-C ₆ H ₄	O	81
4	AB4	4-OH-C ₆ H ₄	S	77
5	AB5	3-OH-C ₆ H ₄	O	79
6	AB6	3-OH-C ₆ H ₄	S	52
7	AB7	3,4-OH-C ₆ H ₃	O	56
8	AB8	3,4-OH-C ₆ H ₃	S	49
9	AB9	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	O	89
10	AB10	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	S	78
11	AB11	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	O	78
12	AB12	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	S	74
13	AB13	4-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃	O	76
14	AB14	4-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃	S	72
15	AB15	3,5-OCH ₃ -4-OH-C ₆ H ₂	O	65
16	AB16	3,5-OCH ₃ -4-OH-C ₆ H ₂	S	80
17	AB17	4-SMe-C ₆ H ₄	O	92
18	AB18	4-SMe-C ₆ H ₄	S	78
19	AB19	3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	O	71
20	AB20	3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	S	64
21	AB21	4F-C ₆ H ₄	O	91
22	AB22	4F-C ₆ H ₄	S	83
23	AB23	C ₃ H ₇	O	34
24	AB24	C ₃ H ₇	S	31
25	AB25	C ₆ H ₁₁	O	38
26	AB26	C ₆ H ₁₁	S	34
27	AB27	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	62
28	AB28	4-OCH ₃ -3-BrC ₆ H ₃	O	68

Reagentes e condições: aldeído/acetato de etila/uréia ou tiouréia (razão molar = 1:1.5:1.5).

I.3.2.1. Caracterização das Diidropirimidinonas

Todos os produtos obtidos através da reação multicomponente de Biginelli foram devidamente caracterizados através da medida do ponto de fusão e por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , e análise elementar. Uma vez que os compostos apresentam grande similaridade estrutural, será discutida neste trabalho a caracterização de um par de adutos de Biginelli, sendo um o produto obtido a partir da reação modelo (Figura 26, pág. 28) e o análogo correspondente a partir da reação de Biginelli empregando-se tiouréia ao invés de uréia. Também será discutida a caracterização do aduto de Biginelli obtido a partir de um aldeído alifático, o butanal. A caracterização dos demais produtos foi realizada de modo semelhante e os dados espectroscópicos encontram-se no Capítulo IV.



O produto (estrutura acima) da reação-modelo foi obtido como um sólido amarelo e apresentou temperatura de fusão de 226,0-227,6 °C (Lit. = 226-228 °C; LI *et al.*, 2003). No espectro no IV do composto (Figura 27, pág. 35) foi observada uma banda alargada entre 3000-3500 cm^{-1} sendo esta banda característica do estiramento do grupo -OH. Em 3286 e 3230 cm^{-1} observou-se estiramentos característicos das ligações N-H. A banda presente em 3116 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C-H de carbono sp^2 . Em 1716 cm^{-1} observou-se o estiramento do grupamento carbonila do grupo éster, enquanto que as bandas intensas em 1686 cm^{-1} e 1654 cm^{-1} correspondem, respectivamente, aos estiramentos da ligação C=C existente entre os carbonos 5 e 6 e do grupamento carbonílico derivado da uréia. As bandas apresentadas em 1612 cm^{-1} e 1514 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento das ligações C=C presentes no anel aromático (BARBOSA, 2007). Observou-se ainda em 1228 cm^{-1} uma banda intensa característica do estiramento da ligação C-O do grupamento éster da estrutura.

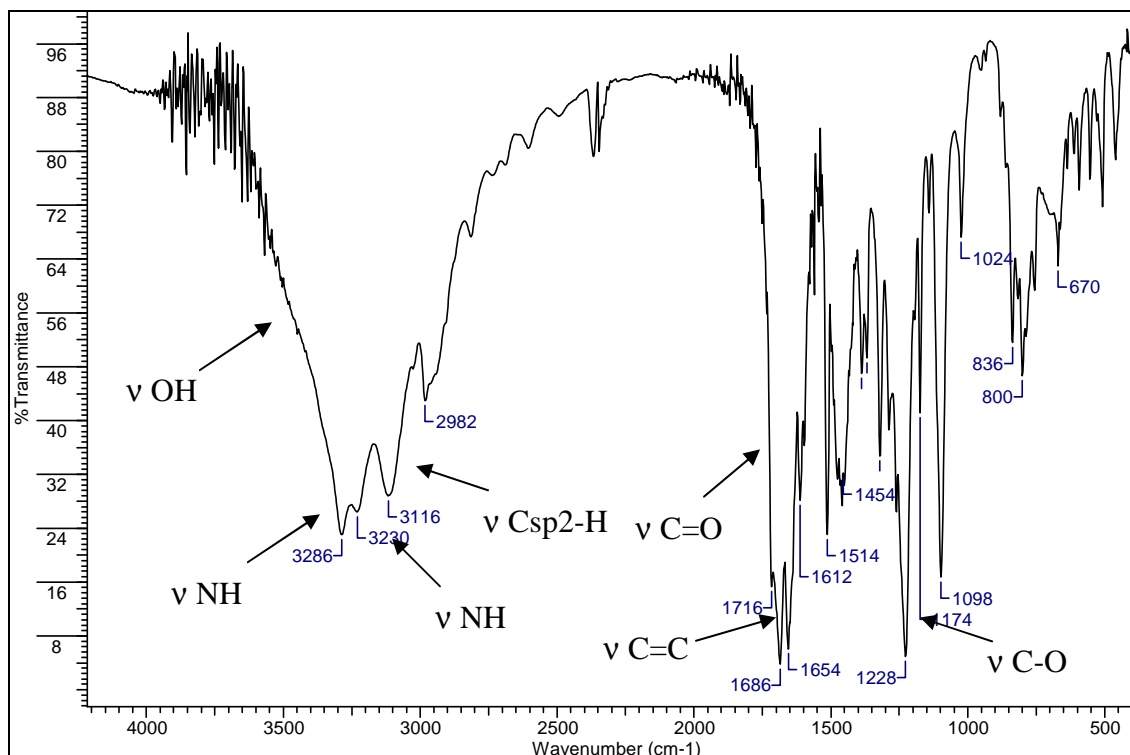


Figura 27: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para o produto da reação-modelo.

O espectro de RMN de ^1H obtido para o composto (Figura 28, pág. 36) apresentou um tripleto em δ 1,09 integrado para três hidrogênios, com constante de acoplamento escalar de 7,1 Hz, correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$. Em δ 2,24 observou-se a presença de um simpleto, integrado para três hidrogênios, sendo este atribuído ao grupo $-\text{CH}_3$ ligado ao carbono 6. Um quarteto integrado para dois hidrogênios, presente em δ 3,98, com constante de acoplamento escalar de 7,1 Hz, foi atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$. Um duplete, integrado para um hidrogênio, foi observado em δ 5,06 sendo atribuído ao hidrogênio benzílico H-4, sendo o duplete resultante do acoplamento deste com o hidrogênio do grupo $-\text{NH}$ na posição 3. Dois dupletos, ambos integrados para dois hidrogênios, foram observados em δ 6,70 e 7,04 com constante de acoplamento escalar de 8,3 Hz, sendo o primeiro atribuído aos hidrogênios H-8 e H-10 e o segundo aos hidrogênios H-7 e H-11.

As atribuições dos hidrogênios NH-1, NH-3 e do grupo OH foram realizadas mediante análise dos dados do mapa de contorno COSY (Figura 29, pág. 37). Observou-se uma correlação entre o sinal em δ 7,64 com o sinal correspondente ao hidrogênio benzílico em δ 5,06. Este sinal pode ser atribuído ao hidrogênio NH-3.

Observou-se ainda uma correlação entre o sinal em $\delta 9,14$ com aquele atribuído ao grupamento NH-3 ($\delta 7,64$), sendo o sinal em $\delta 9,14$ então atribuído ao grupamento NH-1. O sinal em $\delta 9,34$ pode ser atribuído inequivocamente ao hidrogênio do grupamento OH. Os valores de deslocamento químico de hidrogênio, bem como os valores das constantes de acoplamento escalar encontram-se de acordo com os dados anteriormente apresentados na literatura (SUJATHA *et al.*, 2006).

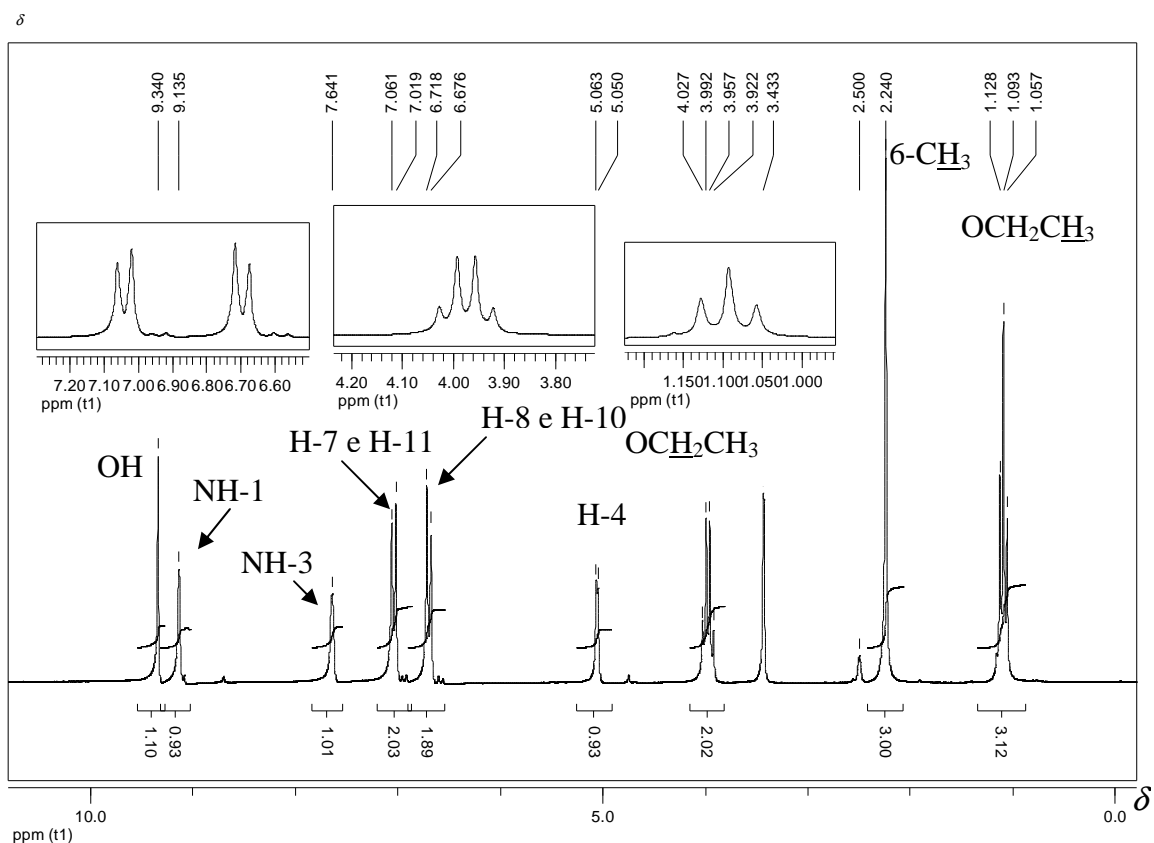


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) obtido para o produto da reação-modelo.

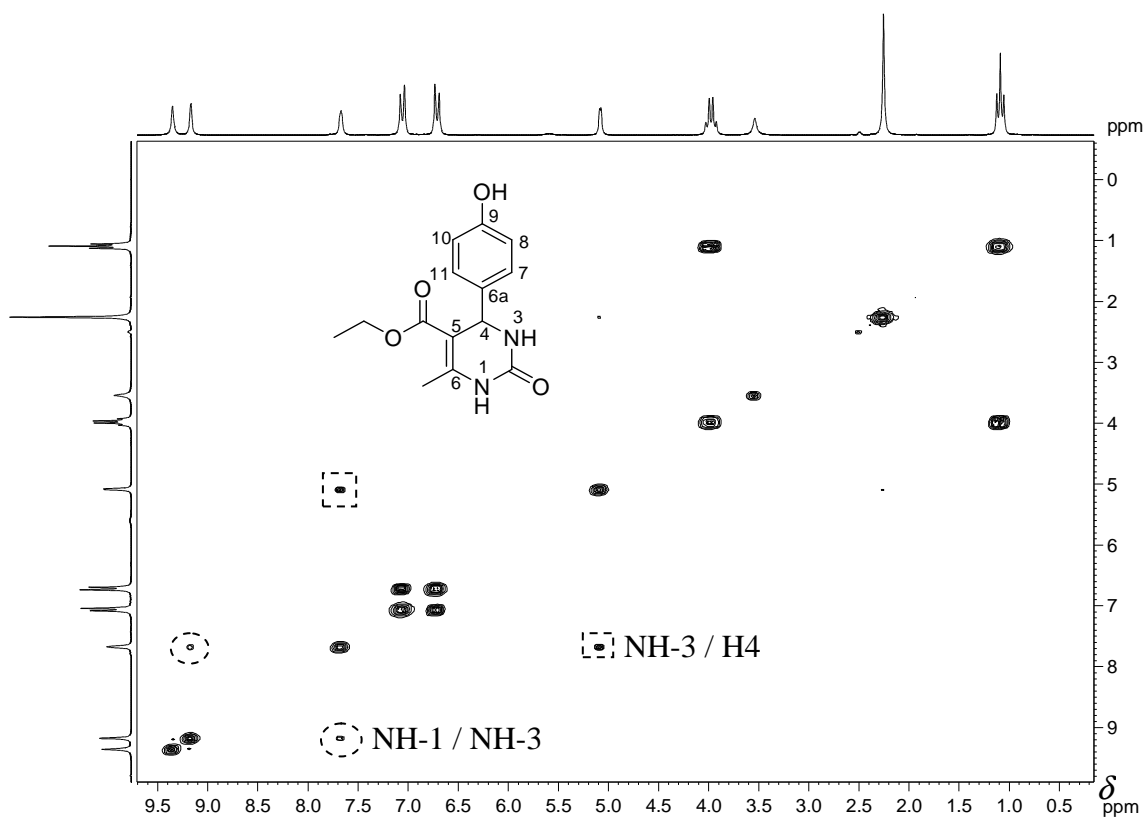


Figura 29: Mapa de contornos COSY obtido para o produto da reação-modelo (200 MHz, DMSO- d_6).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (Figura 30, pág. 38) foi verificada a presença de doze sinais e seis sinais no subespectro DEPT 135, como esperado. Os sinais dos carbonos OCH_2CH_3 e do CH_3 ligado a posição 6 foram observados em δ 14,2 e δ 17,9, respectivamente. Os sinais do carbono C-4 e do carbono metilênico foram observados em δ 53,6 e 59,2, sendo que o carbono CH_2 apresenta-se voltado para baixo no subespectro DEPT 135 (Figura 30). O sinal verificado em δ 99,9 corresponde ao carbono C-5, sendo que este carbono não-hidrogenado, não é verificado no subespectro DEPT 135. O espectro apresentou dois sinais mais intensos em δ 115,1 e 127,5, sendo o primeiro relativo aos carbonos C-8 e C-10 e o segundo relativo aos carbonos C-7 e C-11. A maior intensidade observada se refere à dois carbonos equivalentes. Os sinais em δ 135,5, 147,8 e 152,4 correspondem aos carbonos C-6a, C-6 e C-2, respectivamente. O carbono C-9 apresenta sinal em δ 156,7, enquanto o grupamento carbonílico do grupo éster refere-se ao sinal em δ 165,5.

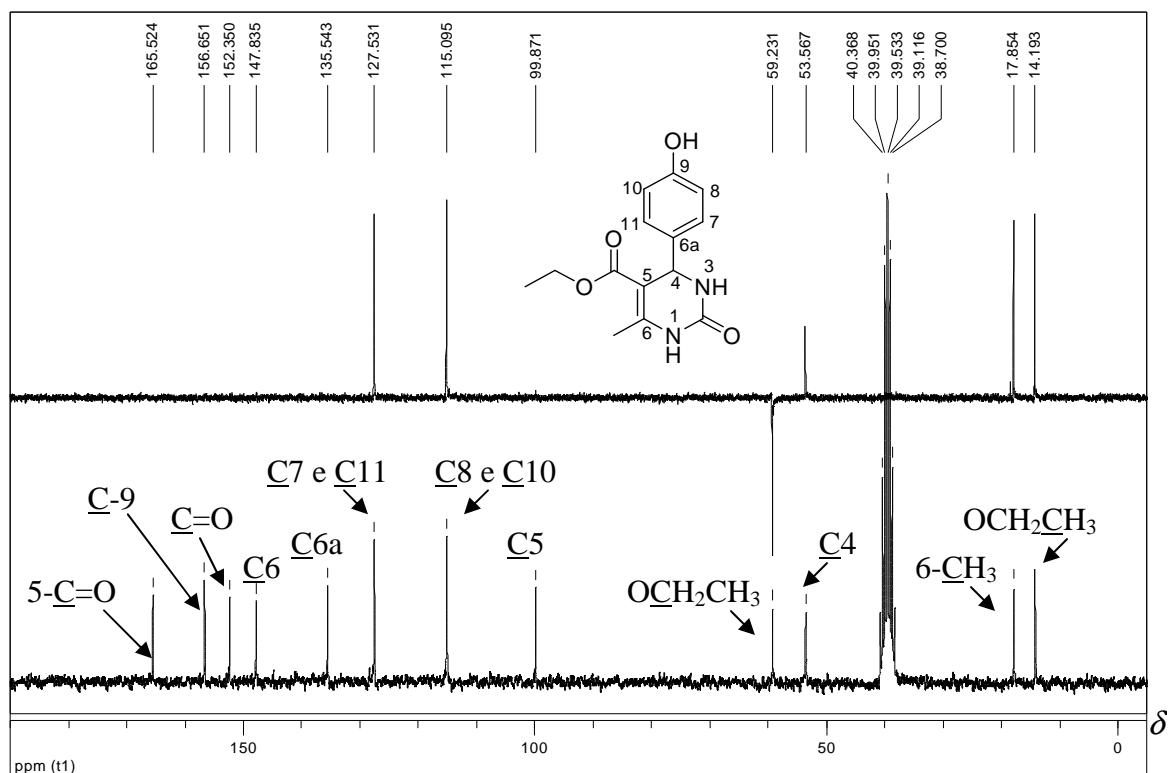
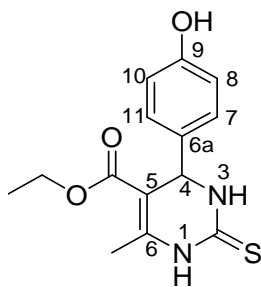


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima), (50 MHz, DMSO-d_6) para o produto da reação-modelo.

Em resumo, os dados de caracterização obtidos para o produto da reação-modelo estão de acordo com a estrutura proposta.



O *tio*-aduto (estrutura acima) foi obtido como um sólido amarelo que apresentou faixa de fusão de 202,0-203,1 °C (Lit. = 202,0-203,0 °C; KUMAR *et al.*, 2007).

No espectro no IV do composto (Figura 31, pág. 39) foi observada uma banda alargada entre 3000-3500 cm^{-1} que foi atribuída ao estiramento do grupo $-\text{OH}$. As bandas em 3386 e 3330 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento das ligações N-H. Em 3122 cm^{-1} observa-se uma banda característica do estiramento de ligação C-H de carbono sp^2 . As bandas presentes em 1794 cm^{-1} e 1702 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos da ligação C=O do grupo éster e ao estiramento da ligação C=C existente entre os carbonos 5 e 6. A banda em 1642 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação

C=S e a banda em 1590 cm^{-1} é característica do estiramento de ligação C=C de anel aromático. Observou-se ainda em 1228 cm^{-1} uma banda característica do estiramento da ligação C-O do grupamento éster da estrutura (BARBOSA, 2007).

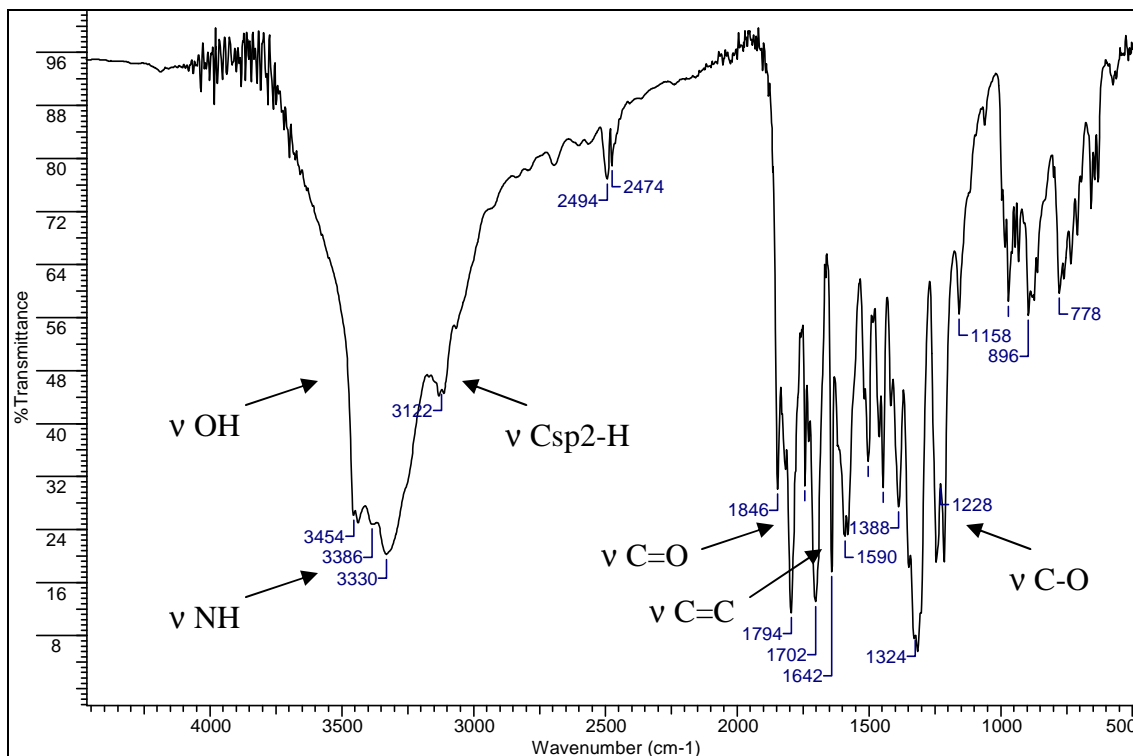


Figura 31: Espectro no infravermelho do *tio*-aduto de Biginelli.

O espectro de RMN de ^1H obtido para o *tio*-aduto (Figura 32, pág. 40) apresentou o mesmo padrão do espectro da Figura 28 (pág. 36). O tripleto em δ 1,09, integrado para três hidrogênios ($J = 7,0\text{ Hz}$) corresponde aos hidrogênios metílicos do grupo $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$. Em δ 2,28 observou-se um simpleto, integrado para três hidrogênios, atribuído ao grupo $-\text{CH}_3$ ligado ao carbono 6. Um quarteto ($J = 7,0\text{ Hz}$), integrado para dois hidrogênios em δ 3,98, foi atribuído aos hidrogênios CH_2 do grupo $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$. Um duplete, integrado para um hidrogênio, foi observado em δ 5,07 e atribuído ao hidrogênio benzílico H-4. O duplete observado é resultado do acoplamento do hidrogênio benzílico com o hidrogênio do grupo-NH na posição 3. Dois dupletos, ambos integrados para dois hidrogênios, foram observados em δ 6,71 e 7,02 com constante de acoplamento escalar de 8,5 Hz. O primeiro foi atribuído aos hidrogênios H-8 e H-10 e o segundo aos hidrogênios H-7 e H-11.

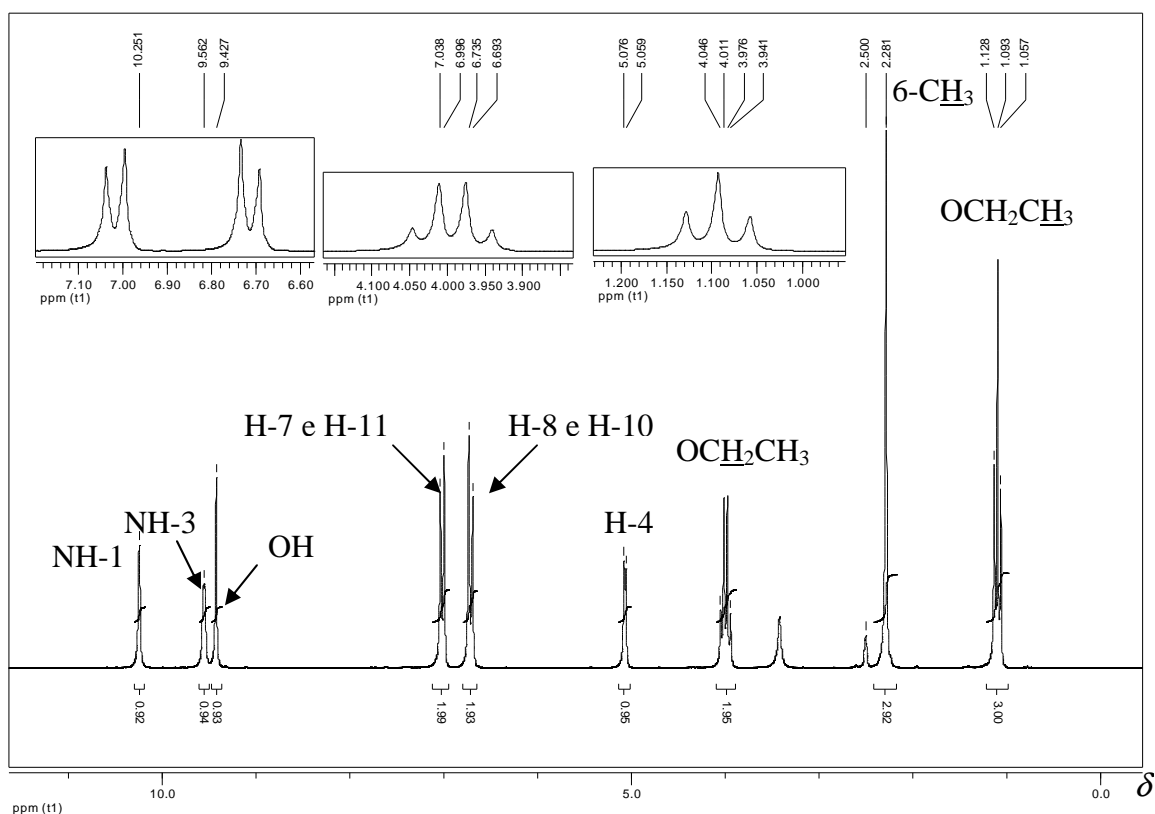


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) obtido para o *tio*-aduto.

As atribuições dos hidrogênios NH-1, NH-3 e do grupo OH foram realizadas mediante análise dos dados do mapa de contorno COSY (Figura 33, pág. 41).

Para o *tio*-aduto observou-se uma correlação entre o sinal em δ 9,56 com o sinal correspondente ao hidrogênio benzílico em δ 5,07. Desta forma, o sinal δ 9,56 é atribuído ao hidrogênio NH-3. Observou-se ainda uma correlação entre o sinal em δ 9,56, atribuído ao grupamento NH-3, com o sinal em δ 10,25 podendo, assim, o sinal em δ 10,25 ser atribuído ao grupamento NH-1. O sinal presente em δ 9,43 foi então atribuído inequivocamente ao hidrogênio do grupamento OH.

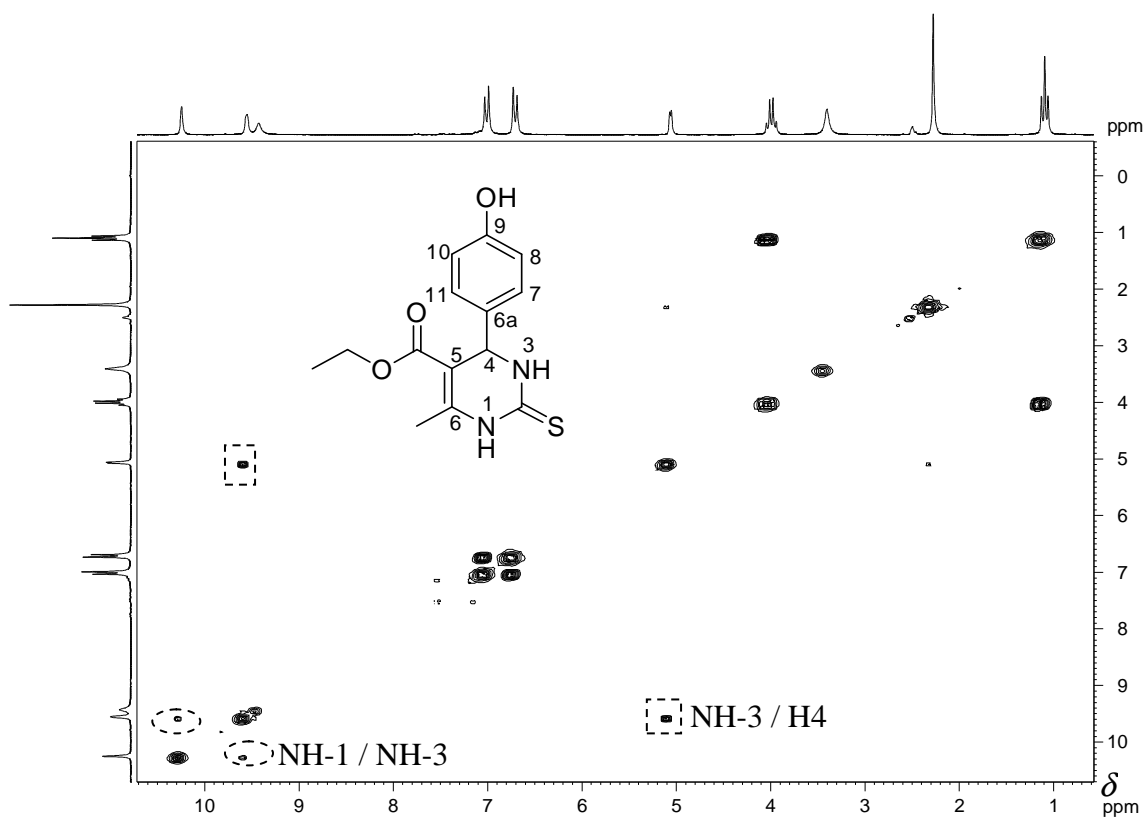


Figura 33: Mapa de contornos COSY obtido para o *tio-aduto* (200 MHz, DMSO-d_6).

Assim como verificado no espectro da Figura 30 (pág. 37), observou-se para o *tio-aduto* doze sinais no espectro de RMN de ^{13}C e seis sinais no subspectro DEPT 135, como esperado (Figura 34, pág. 42). Os sinais em δ 14,1 e 17,1 foram atribuídos, respectivamente, ao carbono metílico do grupo OCH_2CH_3 e ao carbono metílico ligado a posição 6. Os sinais do carbono C-4 e do carbono CH_2 do grupo $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ foram observados em δ 53,7 e 59,6, sendo que o carbono CH_2 apresenta-se voltado para baixo no subspectro DEPT 135. O sinal verificado em δ 101,18 corresponde ao carbono C-5. Este carbono não-hidrogenado não é observado no subspectro DEPT 135. O espectro apresentou dois sinais mais intensos em δ 115,2 e 127,7, sendo o primeiro relativo aos carbonos C-8 e C-10 e o segundo relativo aos carbonos C-7 e C-11. Assim, a maior intensidade se deve aos dois carbonos equivalentes. Os sinais em δ 134,2, 144,6 e 157,0 correspondem aos carbonos C-6a, C-6 e C-9, respectivamente. O carbono carbonílico do grupo éster apresenta sinal em δ 165,3, enquanto o grupo $\text{C}=\text{S}$ corresponde ao sinal δ 173,9.

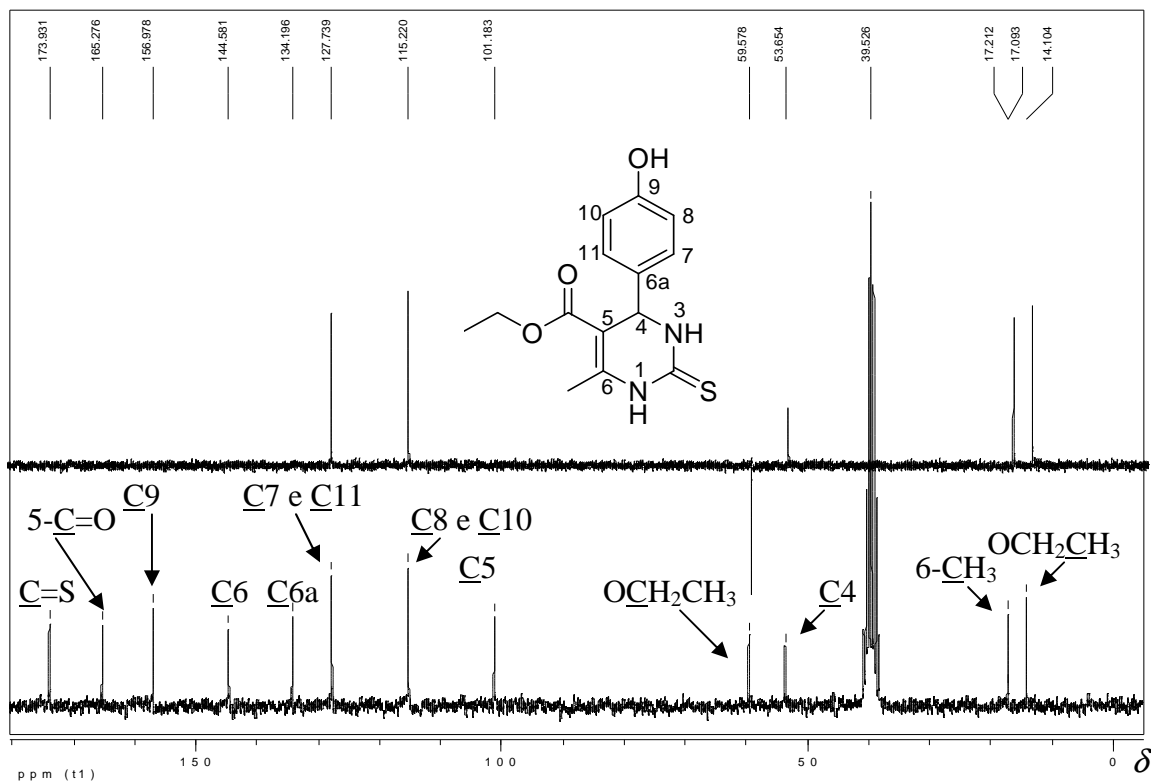
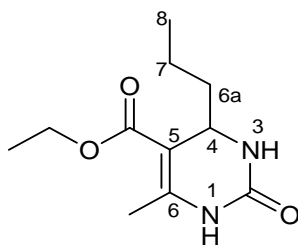


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima), (50 MHz, DMSO-d_6) obtido para o *tio*-aduto.

O aduto de Biginelli obtido a partir da reação entre butanal, acetoacetato de etila e uréia (estrutura abaixo) apresentou-se como um sólido branco com temperatura de fusão de 176,0-178,0 °C, estando estes valores de acordo com a literatura (Lit. = 177,0-179,0 °C; KHABAZZADEH *et al.*, 2008).



No espectro no IV do composto (Figura 35, pág. 43) foram observadas duas bandas em 3246 cm^{-1} e 3116 cm^{-1} características do estiramento das ligações N-H. A banda presente em 1706 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=O do grupo éster, enquanto que a banda intensa em 1654 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C=O derivado da uréia. Observou-se ainda em 1236 cm^{-1} uma banda intensa característica do estiramento da ligação C-O do grupamento éster da estrutura (BARBOSA, 2007).

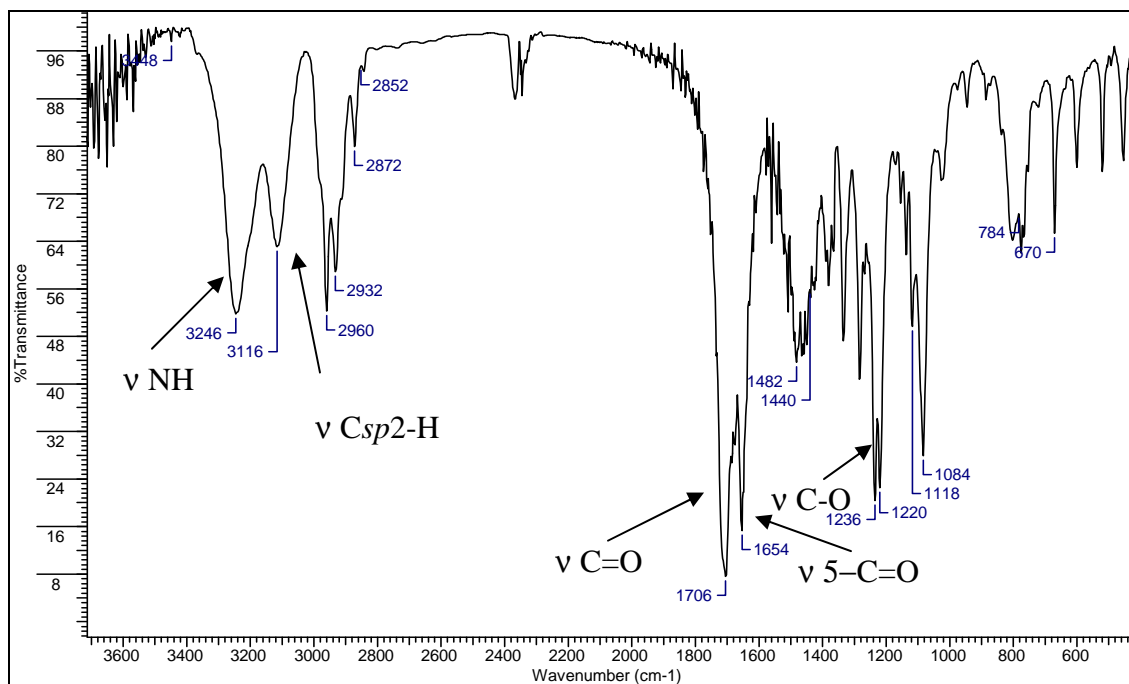


Figura 35: Espectro no IV obtido para o *oxo*-aduto derivado do butanal.

O espectro de RMN de ¹H obtido para o *oxo*-aduto derivado do butanal (Figura 36, pág. 44) apresentou triplete em δ 0,87, integrado para três hidrogênios ($J = 6,1$ Hz), correspondente aos hidrogênios metílicos H-8. Em δ 1,40-1,15 observou-se um multiplete, integrado para sete hidrogênios, atribuído aos hidrogênios H-6a, H-7 e aos hidrogênios metílicos do grupo OCH₂CH₃, enquanto que o simpleto integrado para três hidrogênios em δ 2,15 pode ser atribuído aos hidrogênios do grupo metila ligado a posição 6. Outro multiplete foi observado em δ 4,20-3,94, integrado para três hidrogênios, sendo este atribuído aos hidrogênios metilênicos presentes no grupamento OCH₂CH₃ e ao hidrogênio H-4. Observou-se ainda em δ 7,33 e 8,93 dois simpletos, ambos integrados para um hidrogênio, que foram atribuídos aos hidrogênios NH-3 e NH-1, respectivamente.

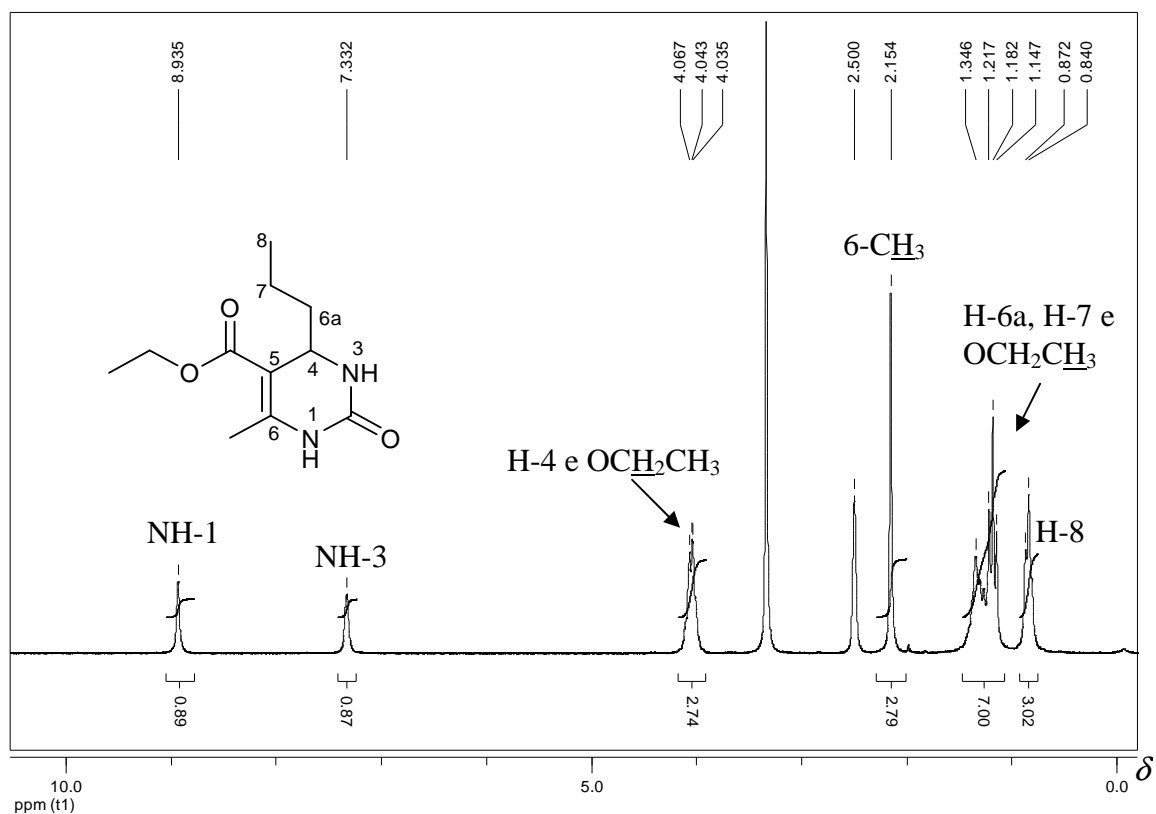


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) obtido para o *oxo*-aduto derivado do butanal.

Na Figura 37 (pág. 45) são mostrados o espectro de RMN de ^{13}C e o subspectro DEPT 135 obtidos para o derivado do butanal. Os sinais em δ 13,8 e 14,2 foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos C-8 e metílico do grupo OCH_2CH_3 . O sinal em δ 17,0, que aparece com fase negativa no subspectro DEPT 135, foi atribuído ao carbono C-7, enquanto que o sinal correspondente ao carbono metílico (6- CH_3) apareceu em δ 17,7. O sinal presente em δ 39,6 no subspectro DEPT (fase negativa) pode ser atribuído ao carbono C6a. Este sinal foi sobreposto pelo sinal do solvente no espectro de RMN de ^{13}C . O sinal em δ 49,8 foi atribuído ao carbono C-4, enquanto que o sinal em δ 59,1 (com fase negativa no subspectro de DEPT 135) foi atribuído ao carbono metilênico do grupo OCH_2CH_3 . Os sinais em δ 99,5 e 148,3 presentes apenas no subspectro DEPT 135 foram atribuídos aos carbonos C-5 e C-6, respectivamente. O carbono carbonílico C-2 apresentou sinal em δ 152,9, enquanto que o carbono carbonílico do grupo éster foi atribuído ao sinal δ 165,5.

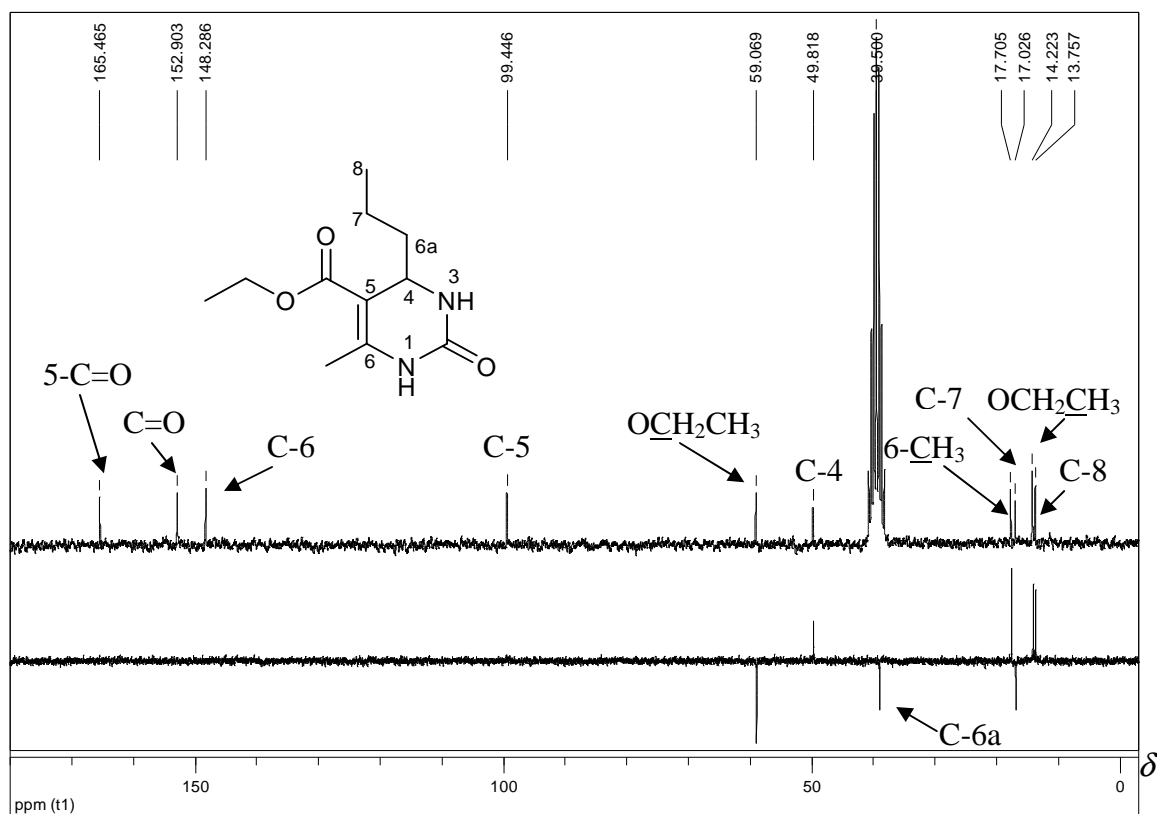


Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (acima, 200 MHz, DMSO-d_6) e subspectro DEPT 135 (abaixo) obtidos para o *oxo*-aduto derivado do butanal.

Os demais adutos de Biginelli foram caracterizados de maneira análoga, encontrando-se os espectros obtidos em anexo.

I.4. Conclusões

Seis calixarenos foram sintetizados e avaliados como catalisadores para a reação de Biginelli. Dentre os calixarenos estudados, o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4**) foi o catalisador mais eficiente para a reação estudada. Estudos detalhados mostraram que as melhores condições para a realização da reação-modelo foram: i) utilização de **CX4** a 0,5 mol%; ii) utilização de etanol como solvente; iii) emprego de um período de reação de 8 horas. O calixareno **CX4** se mostrou mais eficiente como catalisador para a reação que o ácido *p*-tolueno sulfônico (APTS) ou o *p-terc*-butilfenol (PTBF) sob as mesmas condições experimentais. Estes resultados sugerem que a organização espacial das unidades monoméricas dos calixarenos favorece a atividade catalítica desses compostos. As condições estabelecidas permitiram obter uma série de adutos de

Biginelli em reações realizadas com uréia ou tiouréia na presença de diferentes aldeídos e acetoacetato de etila. O calixareno **CX4** se mostrou compatível com os diversos substratos, podendo ser empregado na reação tanto com aldeídos aromáticos quanto não-aromáticos. Os aldeídos aromáticos forneceram melhores rendimentos de reação.

Em geral, a metodologia desenvolvida baseada no uso de calixarenos com organocatalisadores possibilitou a síntese de 28 diidropirimidinonas, em bons rendimentos.

**CAPÍTULO II - ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA
DE ADUTOS DE BIGINELLI**

II.1. Introdução

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm como característica comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo (INCA, 2009). Devido à rápida divisão celular, essas células apresentam um caráter altamente agressivo e incontrolável, o que leva a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Tumores podem também ser benignos, correspondendo apenas a uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente, se assemelham ao tecido que a deu origem e raramente representam um risco de morte.

Cada um dos diversos tipos existentes de câncer corresponde a um determinado tipo de célula do corpo. Os cânceres se diferenciam por suas velocidades de propagação e capacidade de invasão de tecidos e órgãos. Fatores externos e/ou internos podem ser responsáveis pelo surgimento do câncer. Os fatores externos estão relacionados ao meio ambiente e aos hábitos, costumes sociais e culturais do indivíduo. Os fatores internos são, em sua maioria, causados por características genéticas, estando relacionados à capacidade do organismo de se defender de agressões externas. De acordo com os dados divulgados pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC)/OMS (World Cancer Report, 2008), o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. Estimativas para aquele ano apontavam o surgimento de cerca de 12 milhões de novos casos de câncer e 7 milhões de óbitos.

Segundo a OMS, o contínuo crescimento populacional, aliado ao aumento da expectativa de vida da população global impactará significativamente os países de médio e baixo desenvolvimento no que se refere ao número de pacientes acometidos por algum tipo de câncer (INCA, 2009). No Brasil, dados divulgados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2007, apontaram as neoplasias malignas como a segunda maior causa de morte no país, representando quase 17% dos óbitos registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade. Estimativas divulgadas pelo mesmo instituto no referido ano apontavam o surgimento de mais quase 490.000 novos casos de câncer em 2010 e 2011. Eram esperados 236.240 casos novos para o sexo masculino e 253.030 para o sexo feminino só em 2010 (INCA, 2009).

O aumento da incidência do câncer no Brasil provoca a cada ano uma elevação dos gastos públicos tanto com tratamento quanto com combate a esta doença. Segundo o Conselho Federal de Medicina (CFM), aproximadamente 80% dos casos de câncer no Brasil são tratados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), onerando ao Ministério da Saúde um montante de R\$ 1,6 bilhão apenas em 2009 (INCA, 2010).

A quimioterapia é um dos métodos mais empregados para o tratamento do câncer. Este método consiste na utilização de compostos químicos, denominados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antilblástica. Do montante investido em 2009 pelo Ministério da Saúde no tratamento do câncer, R\$ 1,25 bilhão foram investidos em procedimentos quimioterápicos (INCA, 2010). As estruturas químicas de alguns compostos já descritos na literatura como quimioterápicos antilblásticos são apresentadas na Figura 38.

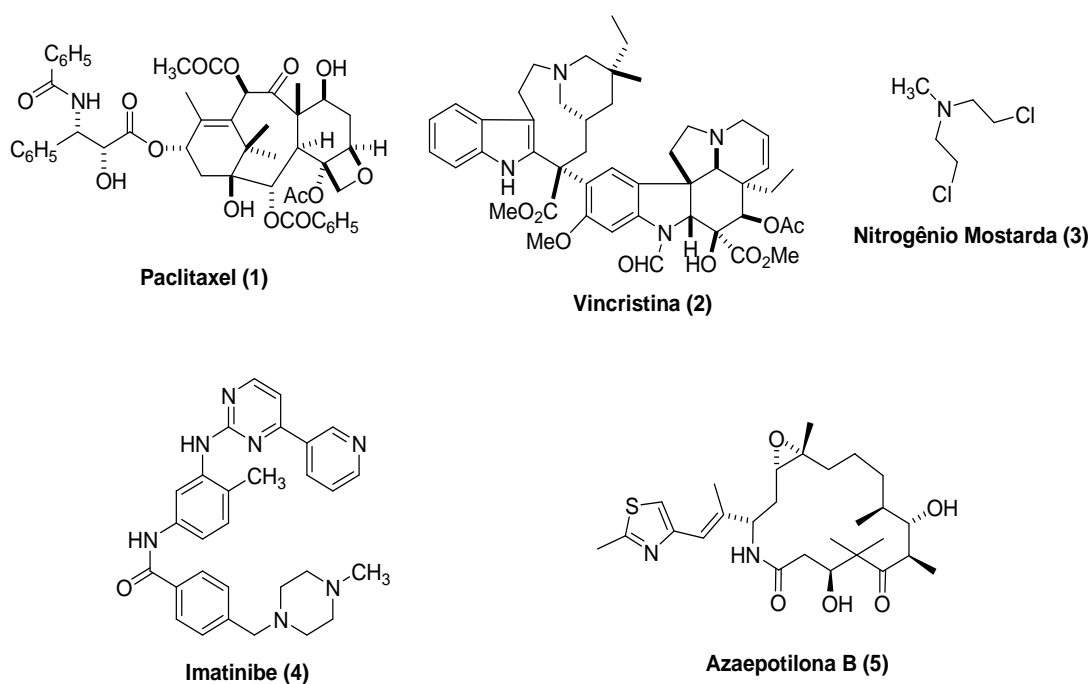


Figura 38: Estrutura química de alguns quimioterápicos antilblásticos.

Os produtos naturais sempre se fizeram presentes como importante fonte para a descoberta de novos fármacos. Agentes quimioterápicos como o paclitaxel (Taxol[®]) (1) e a vincristina (2) (Figura 38) são metabólitos secundários de plantas. O paclitaxel (1) é um diterpeno encontrado na casca do caule de espécies de *Taxus*. Este composto inibe a mitose ao acelerar a polimerização e estabilizar os microtúbulos. Atualmente o

paclitaxel é empregado em tratamentos de neoplasias como o câncer de mama e de ovário (PANDEY, 2009). A vincristina (**2**) (Oncovin[®]) é um alcalóide obtido da planta *Catharanthus roseus* e é empregado no tratamento de cânceres como leucemia, linfoma, mama e pulmão.

Além de produtos naturais, compostos não-naturais são também atualmente empregados como quimioterápicos. O primeiro quimioterápico empregado para o tratamento do câncer foi o nitrogênio mostarda (**3**) (Figura 38, pág. 49). A utilização deste composto para esta finalidade iniciou após a observação de que a exposição a este agente químico causava uma diminuição na proliferação de células linfóides cancerosas. Goodman e Gilman estenderam os estudos com este composto para um contexto terapêutico e usaram o nitrogênio mostarda para tratar um paciente com linfoma não-Hodgkin (LORD e ASHWORTH, 2010; CHABNER e ROBERTS, 2005). O imatinibe (**4**, Figura 38) (Gleevec[®]) é um inibidor da proteína tirosina quinase BCR-ABL, um reconhecido alvo terapêutico para o combate à leucemia mieloide crônica (MÜLLER, 2009). Com o intuito de obter um inibidor para esta proteína, pesquisadores realizaram um processo de *design* racional de fármaco. Após triagens de bibliotecas químicas encontraram a 2-aminopiridina como um grupo farmacofórico importante para o *design* de inibidores mais potentes. A partir deste grupo farmacofórico, várias modificações foram realizadas, entre elas, a introdução de grupos metílicos e benzamida resultando no imatinibe (MÜLLER, 2009). O composto sintético azaepotilona B (**5**, Figura 38) é outro exemplo de *design* bem sucedido de fármacos. Esta substância foi aprovada em 2007 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para uso no tratamento de câncer de mama.

Um dos grandes problemas dos medicamentos quimioterápicos atuais é a sua não-especificidade para células tumorais, sendo também tóxicos para células normais. Problemas relacionados à ineficiência dos fármacos existentes frente a diferentes tipos de câncer, bem como o aumento do aparecimento de linhagens resistentes a estes medicamentos são também relatados (CHABNER e ROBERTS, 2005). Desta forma, a busca por novos quimioterápicos para o tratamento do câncer continua despertando o interesse da comunidade científica.

II.2. Atividades Biológicas de Adutos de Biginelli

Os adutos de Biginelli possuem um núcleo básico diidropirimidinona (DHPM). Nas últimas décadas, o interesse na reação aumentou dramaticamente uma vez que DHPMs e seus derivados apresentam propriedades promissoras, tais como, atividades antiproliferativa, antibacteriana e antifúngica (ASHOK *et al.*, 2007), anti-inflamatória (KAPPE, 2000), antioxidante (STEFANI *et al.*, 2006; ISMAILLI *et al.*, 2008) além da capacidade de modular canais de cálcio (ATWAL, 1990). A Figura 39 apresenta a estrutura de algumas diidropirimidinonas e análogos que se destacam quanto às atividades biológicas por elas exibidas.

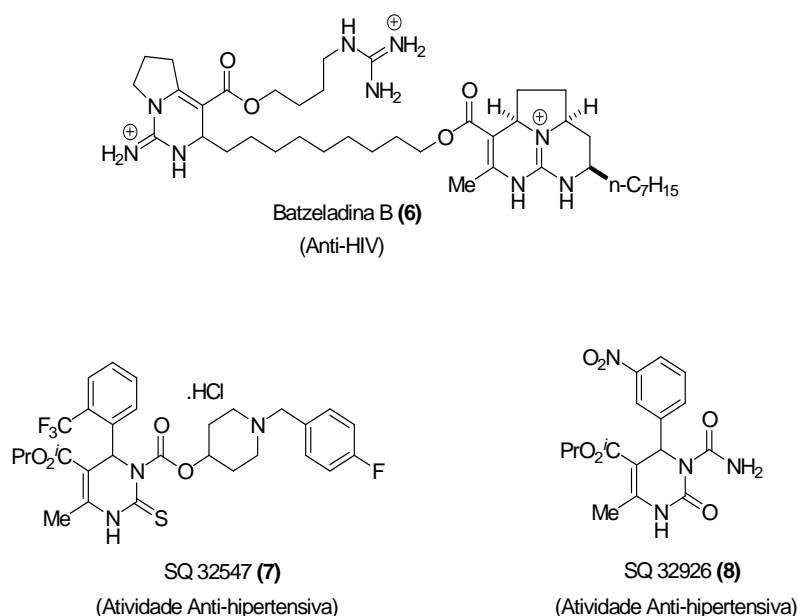


Figura 39: Estrutura de alguns adutos de Biginelli com atividades biológicas promissoras.

Alguns alcalóides marinhos contendo um núcleo DHPM, tais como a batzeladina B (6, Figura 39), isolados de várias espécies de esponjas, foram relatados como os primeiros produtos naturais de baixa massa molecular capaz de inibir a ligação do HIV gp-120 à células CD₄. Portanto, são de grande interesse como candidatos ao desenvolvimento de novos compostos para a terapia contra AIDS (PATIL *et al.*, 1995).

DHPMs não-naturais, tais como SQ 32547 (7) e SQ 32926 (8) (Figura 39) foram relatados como agentes eficazes no tratamento de hipertensão arterial (ATWAL *et al.*, 1990; ROVNYAK *et al.*, 1992). Em 1999 Mayer e colaboradores relataram o aduto de

Biginelli não-natural 4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidino-5-etilcarboxilato (ou monastrol) (Figura 40) como o primeiro inibidor específico da proteína mitótica Eg5 (MAYER *et al.*, 1999).

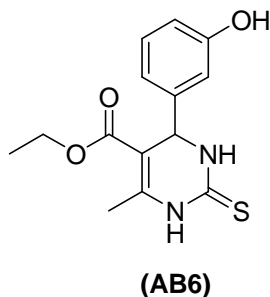


Figura 40: Estrutura do aduto de Biginelli monastrol.

De fato, a inibição da proteína quinase Eg5 é uma estratégia atrativa em termos de tratamento contra o câncer (MULLER *et al.*, 2009). A proteína Eg5 é responsável pela separação dos centrossomos e pela formação do eixo bipolar durante a mitose (KAAN *et al.*, 2010). A grande vantagem de se utilizar um inibidor específico para Eg5 em detrimento a outros inibidores de mitose (ex.: alcalóides da vinca, taxanos e epotilonas) é que a inibição de tal proteína não interfere em nenhum outro processo relacionado aos microtúbulos. Tal inibição virtualmente não desencadeia efeitos neurotóxicos (MULLER *et al.*, 2009). Assim, o monastrol possivelmente apresentaria pouco ou nenhum efeito neurotóxico. Contudo, mais estudos devem ser conduzidos para comprovar a inocuidade deste aduto de Biginelli.

A descoberta do efeito regulatório do monastrol na função de um proteína-alvo no tratamento contra o câncer trouxe perspectivas para estudos com análogos estruturais. Russowsky e colaboradores (2006) estudaram pela primeira vez a atividade antiproliferativa de diidropirimidinonas contra diferentes linhagens de célula de câncer humano. Neste estudo avaliou-se a atividade antiproliferativa do monastrol e de mais nove análogos derivados de aldeídos aromáticos com substituintes oxigenados. Em geral, observou-se uma maior citotoxicidade dos *tio*-adutos (derivados de tiouréia) sobre as linhagens estudadas em comparação aos correspondentes *oxo*-adutos (derivados de uréia).

Kumar e colaboradores (2009) descreveram a síntese e atividade antiproliferativa de adutos de Biginelli em estudos realizados com células de tumor de mama (MCF-7). Os compostos avaliados neste trabalho (Figura 41, pág. 53) foram

obtidos através da condensação de aldeídos aromáticos (Ar) ou heteroaromáticos (HetAr), *ortho*-cloroacetanilida e uréia ou tiouréia. O percentual de citotoxicidade de tais compostos foi na ordem de 7 a 79 % quando empregados a 50 µg/mL.

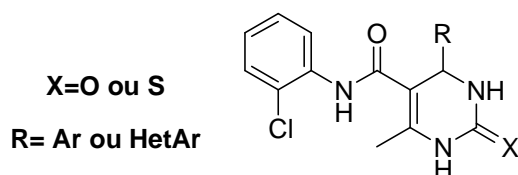


Figura 41: Estrutura geral dos adutos de Biginelli sintetizados por Kumar *et al.* (2009).

Azizian e colaboradores (2010) relataram a atividade antiproliferativa de *bis*-diidropirimidinonas obtidas através da reação entre isoftalaldeído, uréia (ou tiouréia) e diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos. Os compostos foram testados contra células de carcinoma cervical humano (HeLa), adenocarcinoma (SKOV-3), carcinoma de cólon humano (LS-180), câncer de mama (MCF-7) e linfoma de Burkitt (Raji). A *bis*-diidropirimidinona (**9**) (Figura 42) foi a mais promissora dentre os compostos sintetizados. As concentrações do composto **9** necessárias para inibir a proliferação celular em 50% foi de 26,4; 23,9; >100,0; 45,3 e 32,9 µM para as linhagens HeLa, SKOV-3, LS-180, MCF-7 e Raji, respectivamente (AZIZIAN *et al.*, 2010).

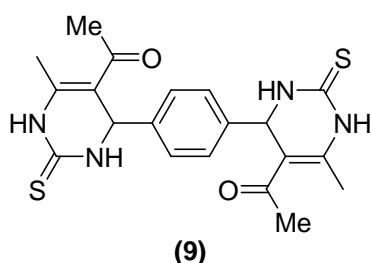


Figura 42: Estrutura da *bis*-diidropirimidinona (**9**) estudada por Azizian *et al.* (2010) considerada a mais ativa contra algumas linhagens de células tumorais.

A promissora atividade antiproliferativa descrita para alguns adutos de Biginelli levou o nosso grupo de pesquisa a investigar o potencial dos adutos de Biginelli aqui descritos em inibir a proliferação de 7 linhagens de células de câncer humano.

II.3. Objetivos

- ✓ Avaliar a atividade antiproliferativa de 26 diidropirimidinonas (Tabela 4, pág. 57) contra as seguintes linhagens de células de câncer humano: glioma (U251), ovário resistente a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES), rim (786-0), células não-pequenas de pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), ovário (OVCAR-3) e colorretal (HT-29).

II.4. Resultados e Discussão

A atividade antiproliferativa dos compostos foi avaliada para sete linhagens de células cancerígenas U251 (glioma), NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células), PC-3 (próstata), OVCAR-3 (ovário), HT29 (colorretal). Os testes foram realizados pelo grupo de pesquisa do Dr. João Ernesto de Carvalho, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Unicamp.

A proliferação celular foi determinada através da quantificação do conteúdo protéico das amostras através de um teste com sulforrodamina B (MONKS *et al.*, 1991), onde doxorubicina (DOX) foi empregada como controle positivo. Em cada avaliação foram realizadas medidas espectrofotométricas no tempo zero (T_0 ; início da incubação) e 48 horas após a incubação tanto das células-controle (C; não-tratadas) quanto expostas aos compostos-teste (T) com concentrações na faixa de 0 a 250 $\mu\text{g/mL}$. A proliferação celular foi determinada empregando-se a equação $100x[(T-T_0)/(C-T_0)]$.

Os resultados referentes à atividade antiproliferativa dos compostos foram apresentados nas formas de curvas de concentração *versus* porcentagem de crescimento celular. Valores positivos referem-se à atividade citostática do fármaco, ou seja, o fármaco inibe o crescimento celular sem afetar o número inicial de células. Os valores negativos referem-se ao efeito citotóxico, ou seja, o fármaco além de inibir por completo o crescimento celular causa uma redução no número inicial de células. Assim o efeito citostático é observado quando $C > T \geq T_0$ enquanto que o efeito citotóxico pode ser verificado quando $T < T_0$. São considerados seletivos os compostos que apresentarem comportamento diferenciado sobre uma determinada linhagem celular em detrimento das demais testadas.

A Figura 43 exemplifica a maneira pela qual os resultados são interpretados.

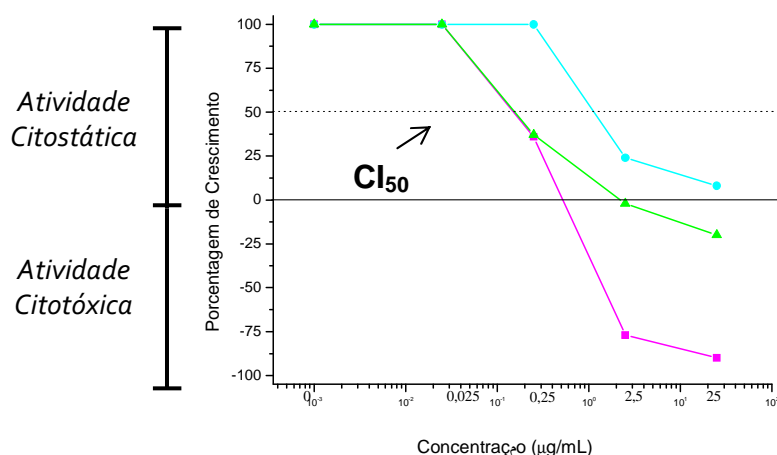


Figura 43: Gráfico representativo da interpretação das curvas de percentagem de crescimento *versus* concentração.

Nas Figuras 44 a 48 (pág. 59-63) são mostrados os gráficos da percentagem de crescimento celular após 48 horas de incubação das células cancerígenas com os compostos-teste. Todos os compostos apresentaram efeito citostático quando empregados a concentrações menores que 25 µg/mL. A 250 µg/mL, a propriedade citostática foi mantida para os adutos de Biginelli **AB1**, **AB11**, **AB13**, **AB15**, **AB23** e **AB25**. Diferentemente, os correspondentes *tio*-adutos de Biginelli (**AB2**, **AB12**, **AB14**, **AB16**, **AB24** e **AB26**) apresentaram efeitos citotóxicos na concentração de 250 µg/mL para algumas linhagens estudadas (Figuras 44 a 48; pág. 59-63). Este comportamento pode ser atribuído à substituição de um átomo que apresenta maior dureza (oxigênio) por outro de maior maciez (enxofre). O perfil de citotoxicidade aqui descrito está de acordo com o já relatado por Russowsky e colaboradores (2006). As características eletrônicas do anel aromático presente nos adutos de Biginelli parece não ser crítica para as atividades destes compostos, uma vez que tanto compostos derivados de aldeídos aromáticos quanto derivados de aldeídos não-aromáticos demonstraram o perfil apresentado acima.

A Tabela 5 (pág. 64) apresenta os valores de concentração dos compostos-teste necessários para inibir o crescimento de células tumorais em 50% (CI₅₀). As linhagens U251, NCI-ADR/RES e OVCAR-03 foram as mais sensíveis aos adutos de Biginelli testados. Sete compostos apresentaram valores de CI₅₀ inferiores a 10 µg/mL contra células das linhagens U251 e NCI-ADR/RES, enquanto que as células da linhagem

OVCAR-03 foram sensíveis a 9 compostos quando empregados a 10 µg/mL. A linhagem HT-29 foi a menos sensível, uma vez que nenhum dos compostos testados apresentou valor de $CI_{50} < 10$ µg/mL. O valor de CI_{50} de 10 µg/mL é o valor referência recomendado pelo Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos (INCA) para fins de determinação se um composto é candidato bom ou ruim para futuros testes como agentes antiproliferativos.

Para a linhagem U251, os adutos **AB7** e **AB16** foram os mais ativos apresentando para esta linhagem valores de CI_{50} de 0,25 µg/mL e 0,77 µg/mL, respectivamente. Observou-se ainda atividades promissoras para os compostos **AB3** ($CI_{50} = 4,2$ µg/mL), **AB5** ($CI_{50} = 5,1$ µg/mL), **AB13** ($CI_{50} = 4,5$ µg/mL), **AB17** ($CI_{50} = 4,2$ µg/mL), **AB18** ($CI_{50} = 4,2$ µg/mL) (Tabela 5, pág. 64).

A linhagem NCI-ADR/RES foi mais sensível ao aduto **AB13**. Este composto apresentou contra esta linhagem um valor de CI_{50} igual 0,25 µg/mL, estando este na mesma ordem de grandeza do apresentado pelo controle positivo (DOX; $CI_{50} = 0,14$ µg/mL). Os compostos **AB3**, **AB7**, **AB9**, **AB10**, **AB17** e **AB21** também apresentaram valores de CI_{50} promissores (Tabela 5).

Os compostos **AB6**, **AB17**, **AB18** e **AB26** foram os mais ativos frente à linhagem 786-0, com valores de CI_{50} menores que 5,5 µg/mL (Tabela 5). Para a linhagem NCI-H460, os compostos mais ativos foram **AB17** e **AB26** com valores de CI_{50} em torno de 3,5 µg/mL.

Para a linhagem PC-3 o composto **AB26** foi o composto mais ativo apresentando um valor de CI_{50} igual a 0,46 µg/mL, sendo que este valor encontra-se na mesma ordem de grandeza ao apresentado pela droga de referência (DOX; $CI_{50} = 0,24$ µg/mL). Para esta linhagem os compostos **AB6** ($CI_{50} = 5,6$ µg/mL), **AB10** ($CI_{50} = 5,5$ µg/mL), **AB17** ($CI_{50} = 9,5$ µg/mL), **AB21** ($CI_{50} = 3,1$ µg/mL) e **AB22** ($CI_{50} = 1,7$ µg/mL) também apresentaram atividades promissoras com valores de CI_{50} inferiores 10 µg/mL.

A linhagem OVCAR-03 foi mais sensível ao composto **AB10** cujo valor de CI_{50} é similar ao apresentado pela DOX. Os compostos **AB5**, **AB7**, **AB9**, **AB12**, **AB13**, **AB16**, **AB18** e **AB26** também apresentaram atividades promissoras frente a esta linhagem de células, apresentando valores de CI_{50} menores que 8,5 µg/mL (Tabela 5).

Interessantemente, vários dos compostos estudados neste trabalho mostraram-se mais ativos que os adutos de Biginelli já relatados (RUSSOWSKY *et al.*, 2006). Os estudos de Russowsky e colaboradores (2006), também realizados com o composto

AB6, indicam que este foi o mais promissor contra as linhagens estudadas. Segundo esses autores, **AB6** foi o mais ativo contra as linhagens NCI-ADR/RES ($CI_{50} = 19,6 \mu\text{g/mL}$) e PC-3 ($CI_{50} = 12,3 \mu\text{g/mL}$). O estudo aqui apresentado mostra que os novos adutos **AB3**, **AB10**, **AB13**, **AB17** e **AB21** foram de 5 a 78 vezes mais potentes contra células NCI-ADR/RES em comparação a **AB6**. Já, para a linhagem PC-3, o novo aduto **AB26** ($CI_{50} = 0,46 \mu\text{g/mL}$) foi 27 vezes mais potente que **AB6**.

Os adutos **AB3**, **AB13**, **AB17**, **AB19** e **AB21** foram mais potentes contra a linhagem de câncer de ovário resistente a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES) do que contra células de câncer de ovário não-resistente (OVCAR-03; Tabela 5, pág. 64). Outro aspecto importante deste estudo é a observação de que os novos adutos **AB17** e **AB26** apresentaram maior espectro de ação frente às células avaliadas. **AB17** foi ativo contra as linhagens U251, NCI-ADR/RES, 786-0, NCI-H460 e PC-3, enquanto que **AB26** foi eficiente contra as linhagens 786-0, NCI-H460, PC3 e OVCAR-03.

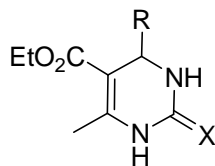
II.5. Conclusões

A atividade antiproliferativa de 26 diidropirimidinonas foi investigada contra 7 linhagens de células de tumor humano. Os adutos de Biginelli testados apresentaram efeito citostático quando empregados a concentrações menores que $25 \mu\text{g/mL}$. As linhagens U251, NCI-ADR/RES e OVCAR-03 foram as mais sensíveis aos tratamentos impostos. Os compostos **AB7** e **AB16** foram os mais ativos contra células U251. Os adutos **AB13** e **AB10** foram os mais ativos contra células NCI-ADR/RES e OVCAR-03, apresentando valores de CI_{50} comparáveis ao do fármaco-referência doxorrubicina (DOX). O composto **AB26** foi tão potente quanto a DOX contra células PC-3. Dentre os adutos estudados, **AB17** e **AB26** foram os que apresentaram maior espectro de ação, atuando eficientemente a uma concentração tão baixa quanto $10 \mu\text{g/mL}$.

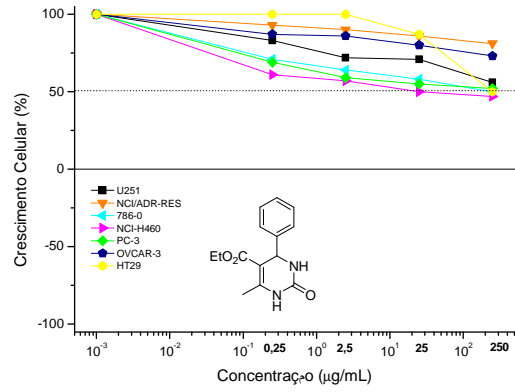
Conclui-se que os adutos de Biginelli objeto deste estudo caracterizam protótipos para o desenvolvimento de novos agentes antiproliferativos. Os *tio*-adutos são, em geral, mais potentes que os correspondentes *oxo*-adutos.

Estudos visando à elucidação do mecanismo de ação de tais adutos de Biginelli levarão à compreensão do papel do átomo de enxofre na atividade antiproliferativa dessa classe de substâncias.

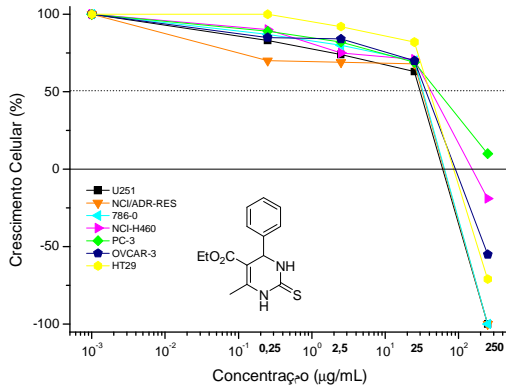
Tabela 4: Estrutura química dos adutos de Biginelli avaliados para a atividade antiproliferativa contra células tumorais.



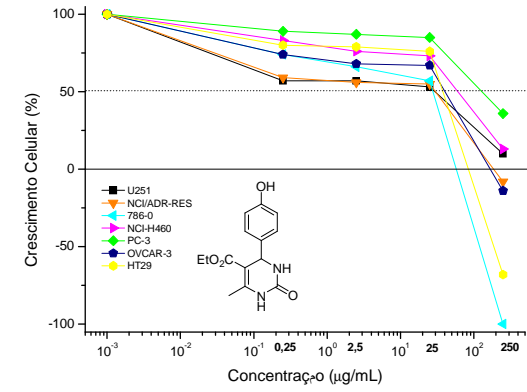
R	X=O	X=S
C ₆ H ₅	AB1	AB2
4-OH-C ₆ H ₄	AB3	AB4
3-OH-C ₆ H ₄	AB5	AB6
3,4-OH-C ₆ H ₃	AB7	AB8
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	AB9	AB10
3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	AB11	AB12
4OH-3OCH ₃ -C ₆ H ₃	AB13	AB14
4OH-3,5OCH ₃ -C ₆ H ₂	AB15	AB16
4-SCH ₃ -C ₆ H ₄	AB17	AB18
3,4-(OCH ₂)O-C ₆ H ₃	AB19	AB20
4F-C ₆ H ₄	AB21	AB22
C ₃ H ₇	AB23	AB24
C ₆ H ₁₁	AB25	AB26



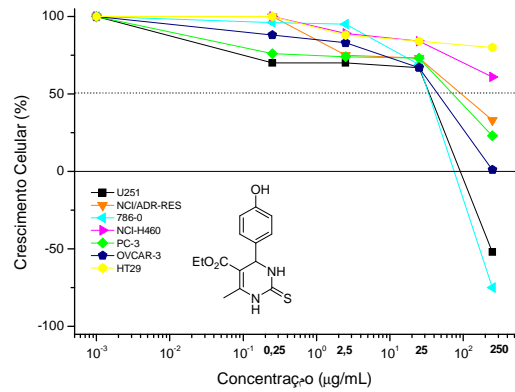
AB1



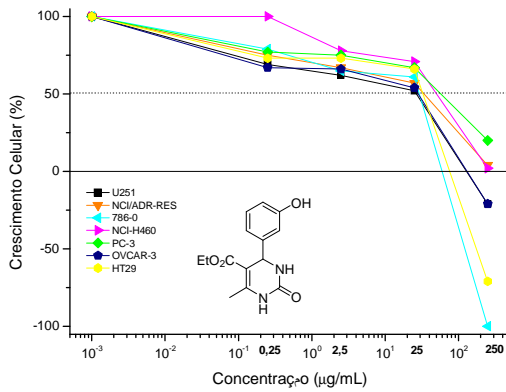
AB2



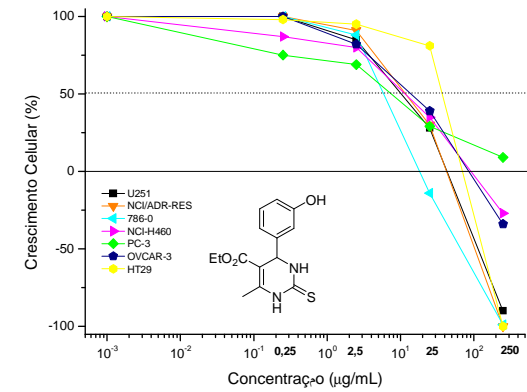
AB3



AB4



AB5



AB6

Figura 44: Efeito dos adutos AB1 a AB6 na proliferação de células tumorais humanas.

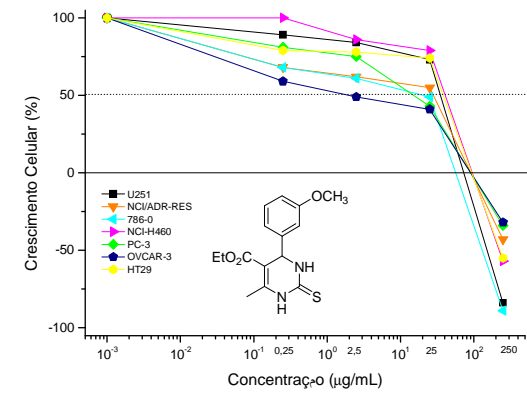
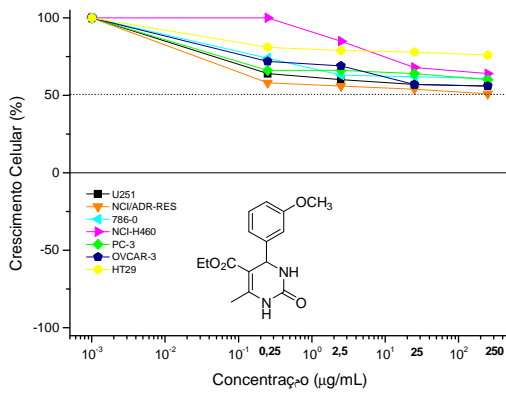
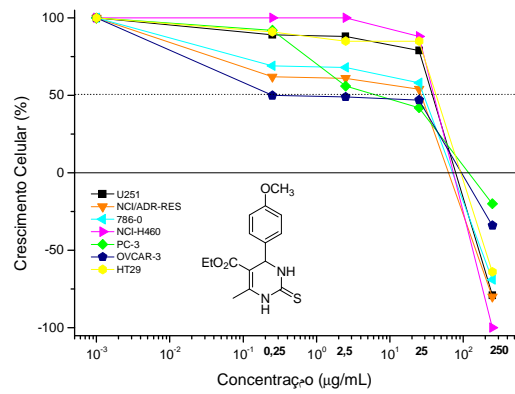
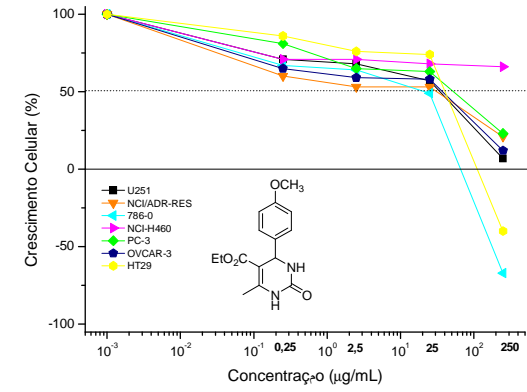
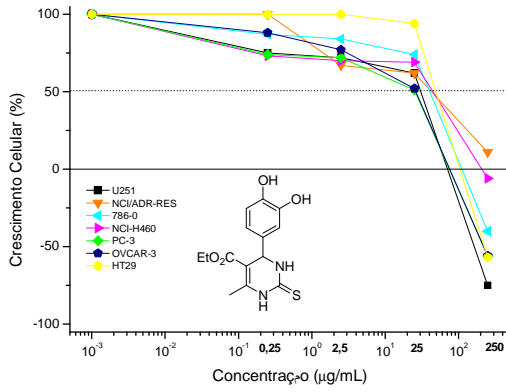
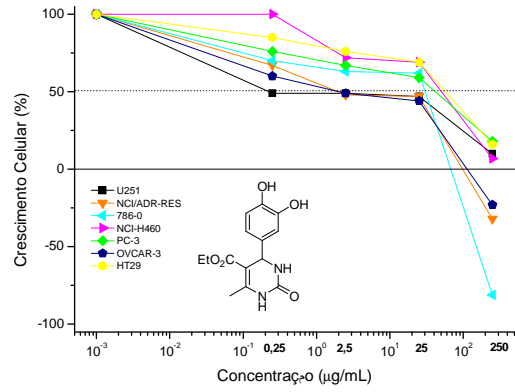
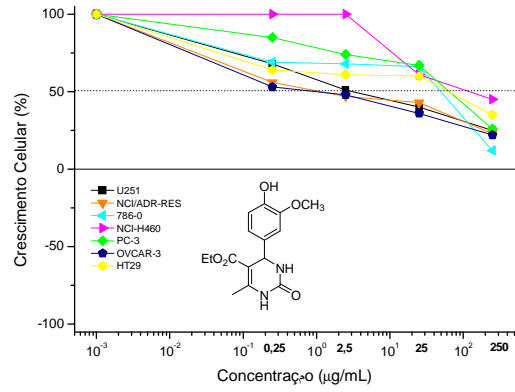
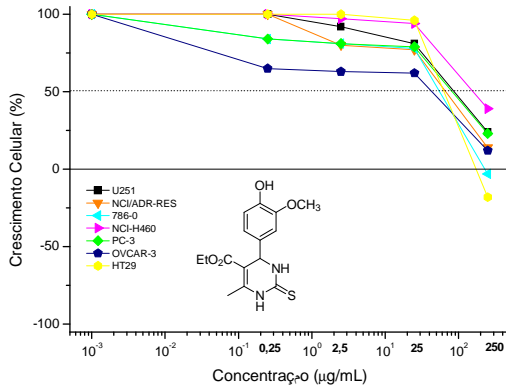


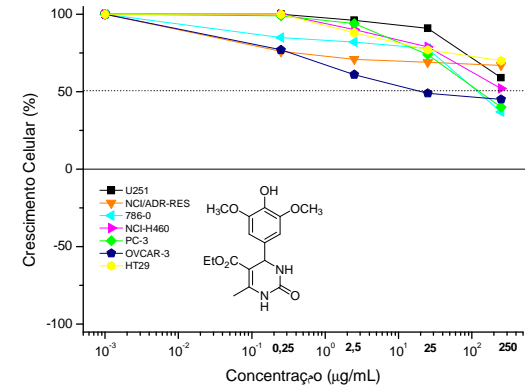
Figura 45: Efeito dos adutos AB7 a AB12 na proliferação de células tumorais humanas.



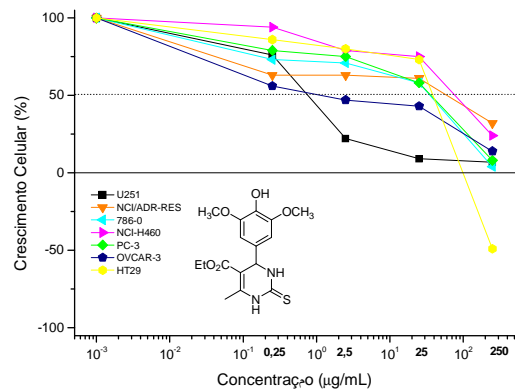
AB13



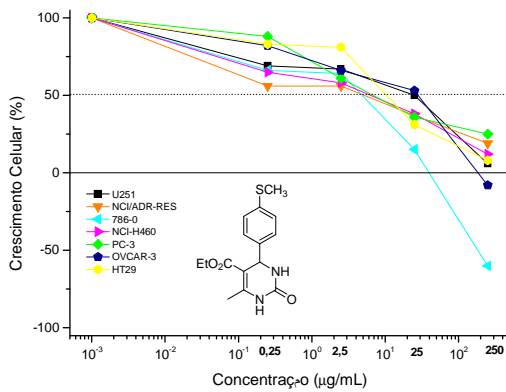
AB14



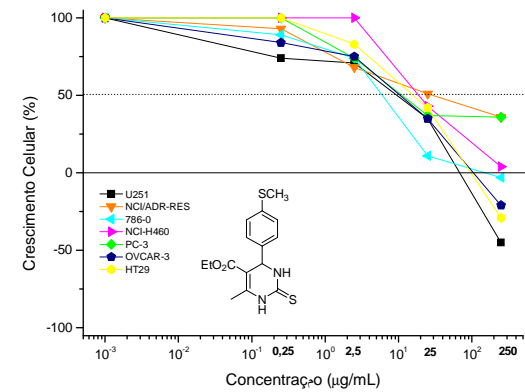
AB15



AB16

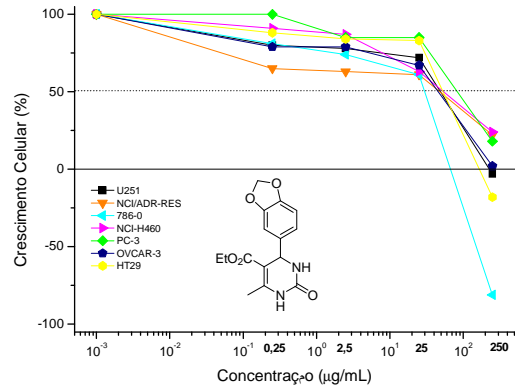


AB17

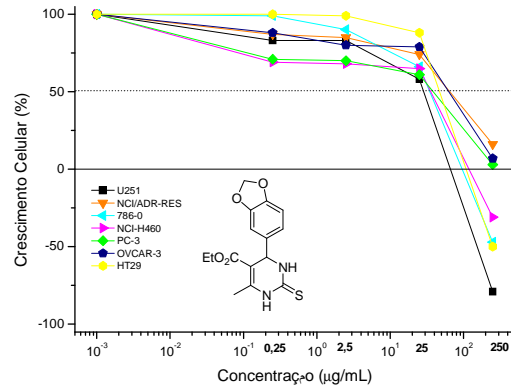


AB18

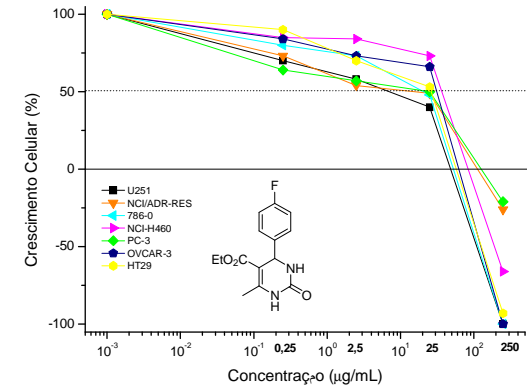
Figura 46: Efeito dos adutos AB13 a AB18 na proliferação de células tumorais humanas.



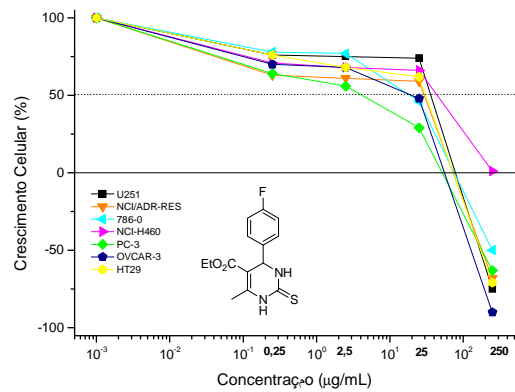
AB19



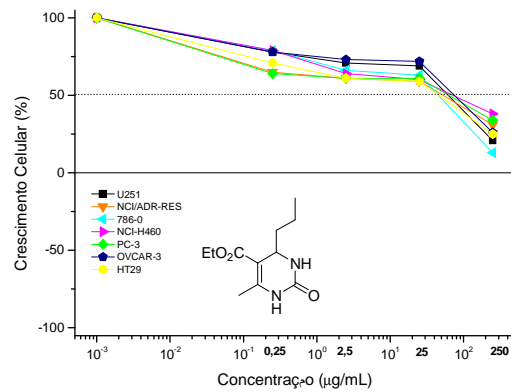
AB20



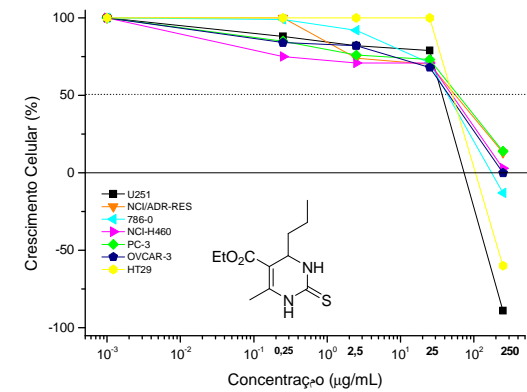
AB21



AB22

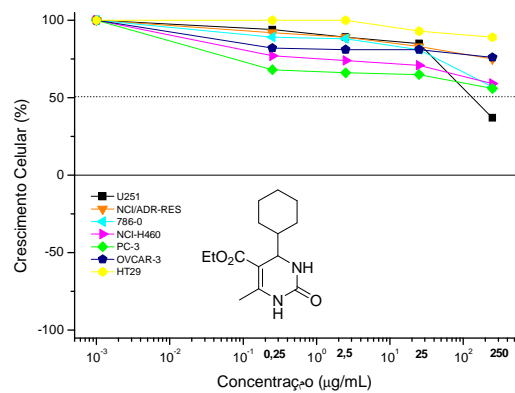


AB23

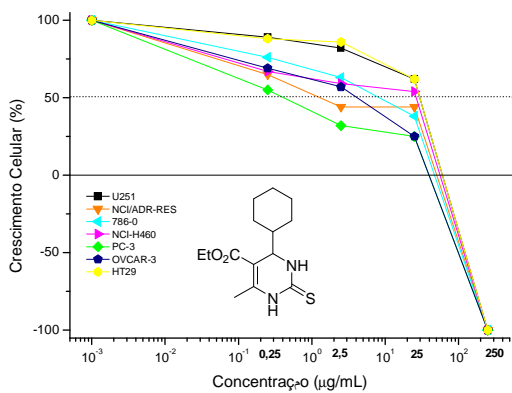


AB24

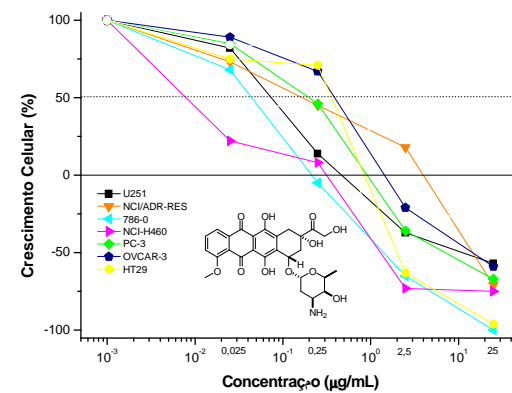
Figura 47: Efeito dos adutos AB19 a AB24 na proliferação de células tumorais humanas.



AB25



AB26



DOX

Figura 48: Efeito dos adutos **AB25** e **AB26** na proliferação de células tumorais humanas. Doxorrubicina (DOX) foi utilizada como fármaco-referência.

Tabela 5: Valores de concentração (CI₅₀ em µg/mL) dos adutos necessárias para inibir a proliferação de células tumorais humanas* em 50%.

	U251	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	PC-3	OVCAR-03	HT29
AB1	>250	>250	>250	28,9	>250	>250	>250
AB2	26,6	27,4	27,7	28,0	42,2	27,7	29,8
AB3	4,2	3,2	25,8	40,6	135,9	27,3	28,7
AB4	27,2	83,6	27,5	>250	47,6	37,7	>250
AB5	5,1	11,7	26,3	42,0	34,7	6,0	27,1
AB6	24,0	22,2	4,0	10,6	5,6	14,4	29,6
AB7	0,25	2,1	25,7	34,0	18,2	1,6	37,8
AB8	26,5	24,3	28,3	31,7	25,0	25,0	33,7
AB9	11,6	5,7	24,8	>250	26,5	8,0	28,3
AB10	29,0	3,2	25,9	31,4	5,5	0,99	30,6
AB11	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
AB12	28,1	25,6	24,9	29,2	10,2	1,3	28,3
AB13	4,5	0,25	17,5	125,6	46,3	1,7	28,1
AB14	88,3	59,7	30,0	180,4	72,6	11,0	34,9
AB15	>250	>250	129,2	>250	131,7	39,0	>250
AB16	0,77	25	13,4	65,6	19,0	1,9	28,2
AB17	8,0	2,7	2,5	3,6	9,5	10,0	10,2
AB18	6,0	35,7	5,3	21,6	23,6	8,5	17,2
AB19	34,9	15,5	26,3	48,9	83,1	32,4	29,9
AB20	25,9	57,1	27,0	27,0	13,4	55,3	31,4
AB21	23,5	3,6	24,7	28,1	3,1	27,1	25,3
AB22	28,3	26,1	24,5	14,2	1,7	24,7	26,5
AB23	35,4	20,9	18,8	49,7	25	52,4	17,5
AB24	29,2	40,3	27,7	22,5	42,4	38,1	50,4
AB25	141,9	>250	>250	>250	>250	>250	>250
AB26	25,2	24,1	4,2	3,5	0,46	2,2	25,2
Dox	0,068	0,14	0,18	<0,025	0,24	0,27	0,27

*U251 (glioma); NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos); 786-0 (rim); NCI-H460 (células não-pequenas de pulmão); PC-3 (próstata); OVCAR-3 (ovário) e HT29 (colorretal)

**CAPÍTULO III - SEQUESTRO DE RADICAIS DPPH[•] POR
ADUTOS DE BIGINELLI**

III.1. Introdução

Espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) são altamente reativas e constantemente produzidas em organismos vivos através cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria (FERNANDES-PANCHON *et al.*, 2008). São exemplos de EROs o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o oxigênio singlete ($^1O_2^*$), o radical hidroxila ($\cdot OH$), o radical superóxido ($\cdot O_2^-$), o radical peroxila ($ROO\cdot$) e o radical alcoxila ($RO\cdot$). Constituem ERNs os radicais óxido nítrico ($NO\cdot$) e dióxido de nitrogênio ($\cdot NO_2$), bem como peroxinitrito ($ONOO^-$) (RAJKAPOOR *et al.*, 2010).

Em menores concentrações ou em níveis moderados as EROs e ERNs exercem funções benéficas relacionadas tanto à resposta celular quanto ao bom funcionamento do sistema imunológico (RAJKAPOOR *et al.*, 2010). Condições inflamatórias inevitavelmente levam à formação exacerbada de EROs e ERNs. A ineficiência do sistema antioxidante do organismo proporciona um quadro de superprodução descontrolada de tais espécies. Por serem instáveis, EROs e ERNs podem reagir facilmente com macromoléculas tais como lipídeos, proteínas e DNA. Esta “explosão” oxidativa, também conhecida como estresse oxidativo compromete as funções vitais do indivíduo, podendo levar ao desenvolvimento de doenças como câncer, cardiovasculares, catarata, além de declínio da resposta do sistema imune e disfunções cerebrais (SOUSA *et al.*, 2007).

A produção de radicais livres é controlada por enzimas do sistema antioxidante (ex.: superóxido dismutase, catalase etc) e também por substâncias provenientes da dieta alimentar (ex.: vitamina E, vitamina C, polifenóis, selênio e carotenóides). Lesões oxidativas de caráter cumulativo podem ocorrer quando a disponibilidade de agentes antioxidantes é limitada. Diante disso, é imperativa a busca por substâncias que apresentem propriedades antioxidantes para fins de aumento da qualidade de vida de indivíduos (HALLIWELL, 1995).

Apesar das diversas atividades biológicas descritas na literatura para adutos de Bignelli, poucos são os trabalhos relatando as propriedades antioxidantes desta classe de compostos. O primeiro estudo das propriedades antioxidantes de compostos contendo o núcleo DHPM foi descrito por Stefani *et al.* (2006). Segundo esses autores, os adutos **10** e **11** (Figura 49, pág. 67) foram capazes de sequestrar ~46% das EROs do meio de reação, quando empregados nas concentrações de 100 μM . (STEFANI *et al.*, 2006).

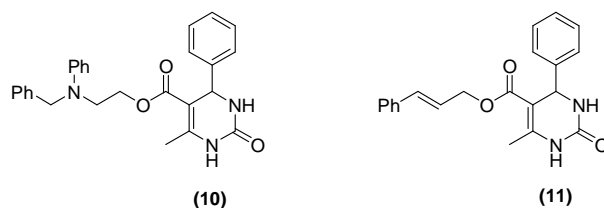


Figura 49: Estrutura dos compostos mais ativos estudados por Stefani *et al.* (2006).

Kumar *et al.* (2009) avaliaram a capacidade de sequestro de radicais DPPH[•] (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) por diversas DHPMs obtidas através da reação entre diferente aldeídos, *N*-metilacetanilida (ou *N*-cloroacetanilida) e uréia (ou tiouréia). Dentre os compostos testados, os compostos mais ativos foram as DHPMs **12** e **13** (Figura 50) que apresentaram valores de CS₅₀ em torno de 1 mM, em experimentos utilizando DPPH.

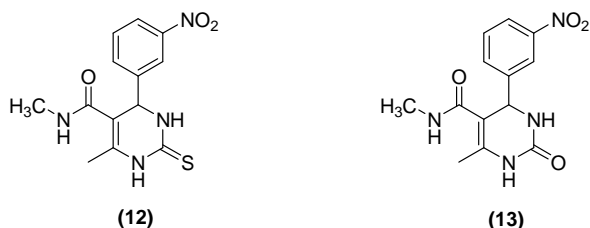


Figura 50: Estrutura dos adutos de Biginelli sintetizados por Kumar e colaboradores (2009) e considerados mais ativos no sequestro de radicais DPPH[•].

Os resultados obtidos por Stefani *et al.* (2006) e Kumar *et al.* (2009) trouxeram boas perspectivas quanto à investigação da potencial atividade sequestradora de radical livre pelos adutos de Biginelli alvos deste trabalho de dissertação.

O método do DPPH[•], por se tratar de um protocolo simples e de fácil execução, foi utilizado como critério de avaliação da atividade dos adutos de Biginelli aqui descritos. Este radical livre é estável, e o método baseado no seu uso foi desenvolvido por Brand-Willams *et al.* (1995). A solução de DPPH[•] (coloração violeta), quando em contato com um agente antioxidante, muda de coloração permitindo o monitoramento do sequestro de tais radicais através do decréscimo de absorbância do meio a 517 nm. Este método é amplamente utilizado para avaliar a atividade antioxidante em um intervalo de tempo relativamente curto, quando comparado a outros métodos.

O efeito dos antioxidantes sobre o radical DPPH[•] reside na habilidade dos mesmos em favorecer o emparelhamento do elétron desemparelhado do átomo de

nitrogênio do DPPH[•], como por exemplo através da doação de um átomo de hidrogênio (Figura 51).

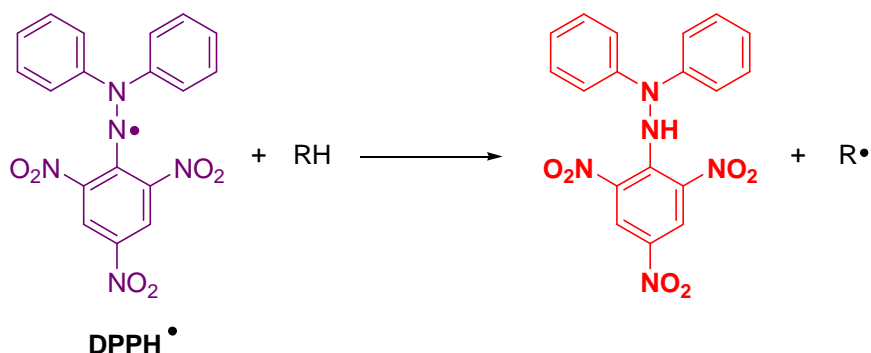


Figura 51: Reação do radical DPPH[•] com um dado agente antioxidante.

III.2. Objetivo

- ✓ Avaliar a capacidade de vinte e seis adutos de Biginelli em capturar radicais DPPH[•].

III.3. Resultados e Discussão

Os experimentos iniciais se basearam na triagem dos compostos-teste avaliados à concentração de 160 μ M em meio contendo uma solução etanólica de DPPH a 100 μ M. Cada meio de reação foi analisado a 517 nm após 30 min de incubação à temperatura ambiente, ausência de luz e agitação de 200 rpm. Os códigos atribuídos aos compostos foram os mesmos descritos na Tabela 4 (pág. 58) incluída no Capítulo 2. O estilbeno resveratrol foi empregado como controle positivo. Esses testes foram realizados no Laboratório de Bioquímica de Plantas do Departamento de Botânica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG em colaboração com a Professora Luzia Valentina Modolo.

O percentual de sequestro de radicais DPPH[•] para os adutos de Biginelli derivados da uréia são apresentados na Figura 52A (pág. 69) e os resultados obtidos para os respectivos análogos derivados de tiouréia são descritos na Figura 2B (pág. 69).

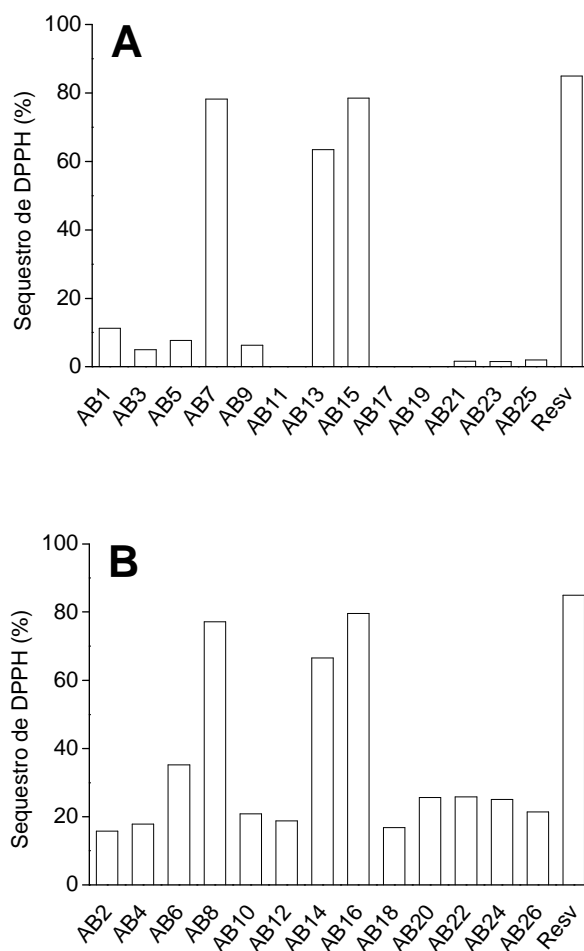


Figura 52: Triagem de adutos de Biginelli derivados de uréia (**A**) ou da tiouréia (**B**) quanto ao sequestro de radicais DPPH[•]. O meio de reação foi constituído do composto-teste (160 µM) e DPPH[•] (100 µM). Resveratrol (Resv) foi empregado como controle positivo.

A Figura 52 apresenta os adutos **AB7**, **AB8**, **AB15** e **AB16** como os melhores candidatos para estudos detalhados sobre o sequestro de radicais DPPH[•], uma vez que tais compostos apresentaram percentuais de captura de radicais livres comparáveis àqueles exibidos pelo controle positivo resveratrol (85%). Os compostos **AB13**, **AB14** também se mostraram promissores uma vez que sequestraram aproximadamente 65% dos radicais DPPH[•] presentes no meio. Os demais compostos não apresentaram valores significativos quando comparados ao controle positivo. Notavelmente, os adutos **AB7**, **AB8**, **AB13-AB16** foram mais potentes que os adutos de Biginelli considerados mais ativos no estudo relatado por Stefani *et al.*, (2006). Outro aspecto interessante é que os adutos **AB7**, **AB8**, **AB13-AB16** apresentam uma hidroxila fenólica em posição *para* no

anel aromático e grupos oxigenados (hidroxila ou metoxila) em posição *meta*. Compostos apresentando apenas um grupo hidroxila ou metoxila (em outras posições) ou outros substituintes no anel aromático não apresentaram atividade expressiva. De uma maneira geral, os adutos derivados da tiouréia (Figura 52B, pág. 69) mostraram-se mais eficientes que seus *oxo*-análogos (Figura 52A, pág. 69) na captura de radicais DPPH[•].

Experimentos variando a concentração (0 a 160 μ M) dos compostos-teste mais promissores foram conduzidos para fins de determinação de CS₅₀. Um perfil linear de sequestro de radicais DPPH[•] foi observado quando os compostos foram empregados em concentrações menores que 40 μ M (Figuras 53 e 54, pág. 70 e 71, respectivamente). A captura de radicais DPPH[•] tornou-se, contudo, praticamente constante (*plateau*) quando os testes foram conduzidos com os compostos a concentrações maiores que 40 μ M.

Esses resultados possibilitaram determinar a concentração de cada composto necessária para capturar 50% de radicais DPPH[•], cujos valores são apresentados na Tabela 6 (pág. 72).

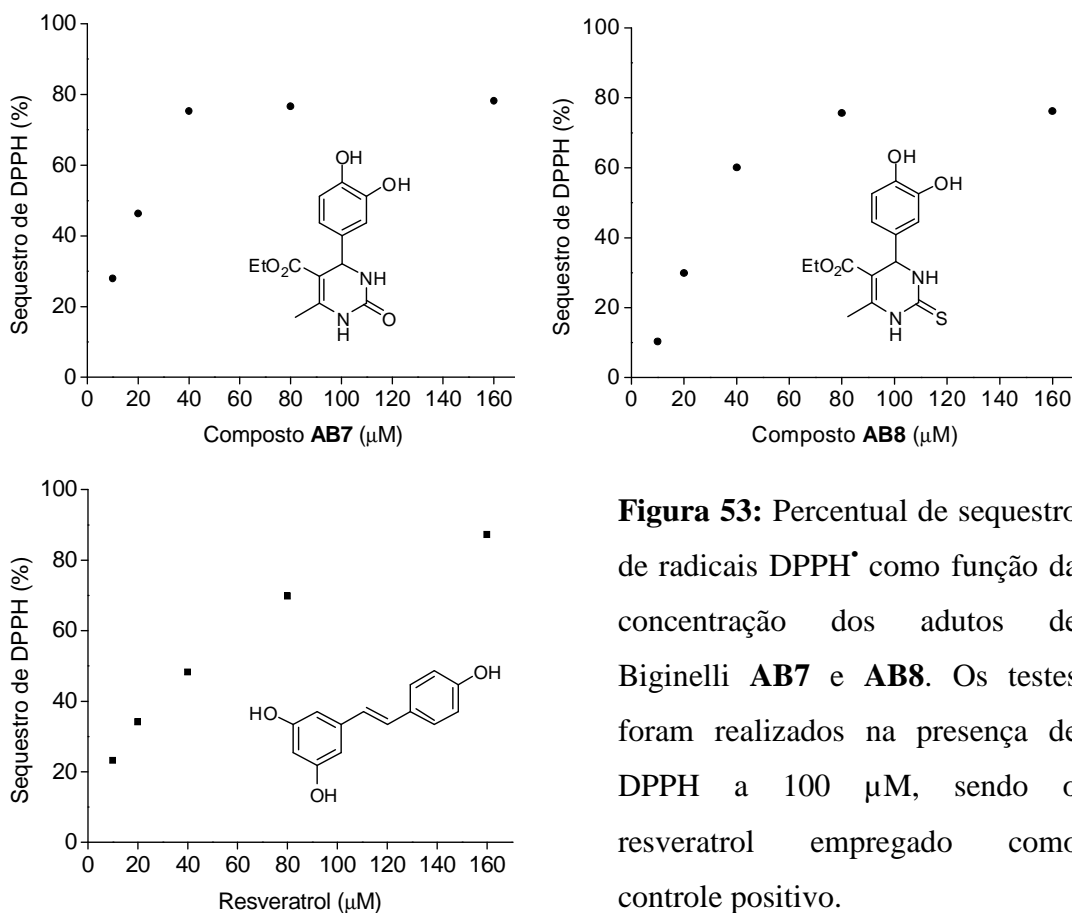


Figura 53: Percentual de sequestro de radicais DPPH[•] como função da concentração dos adutos de Biginelli AB7 e AB8. Os testes foram realizados na presença de DPPH a 100 μ M, sendo o resveratrol empregado como controle positivo.

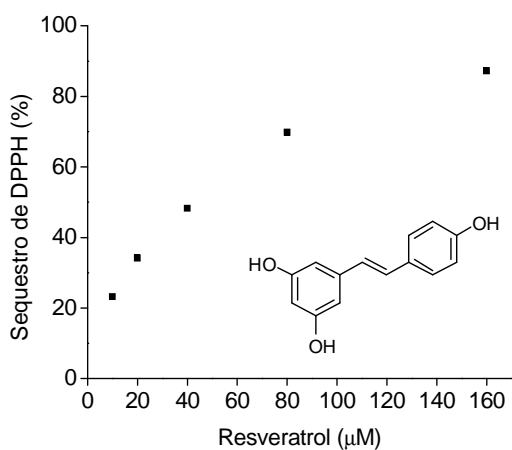
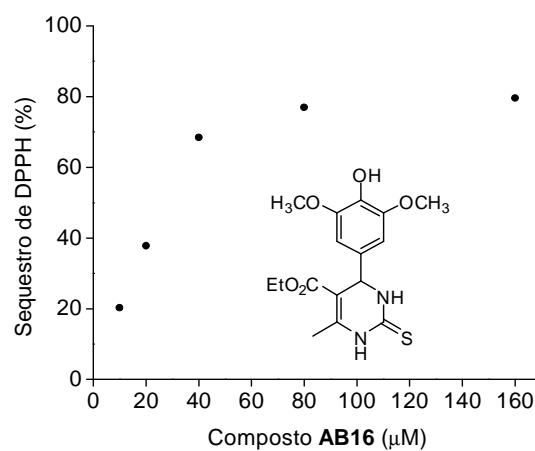
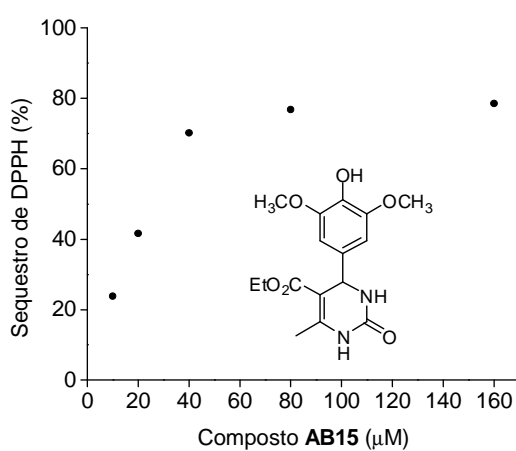
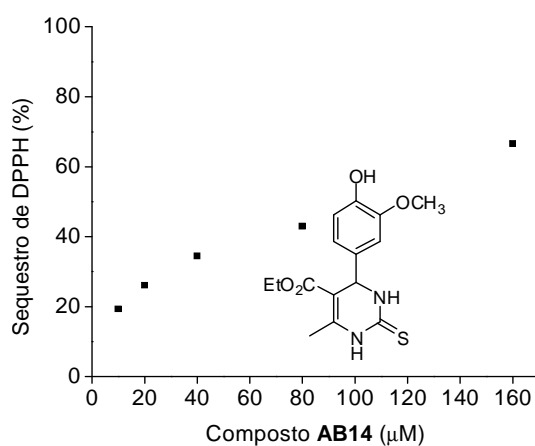
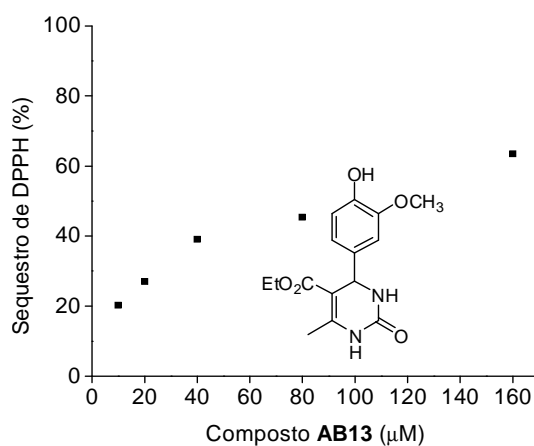


Figura 54: Percentual de sequestro de radicais DPPH[•] como função da concentração dos adutos de Biginelli **AB13-AB16**. Os testes foram realizados na presença de DPPH a 100 μM, sendo o resveratrol empregado como controle positivo.

Tabela 6: Concentração de adutos de Biginelli necessária para seqüestro de 50% (CS₅₀) de radicais DPPH[•].

COMPOSTO	*CS ₅₀ (µM)
AB7	20,3
AB8	29,7
AB13	105,4
AB14	103,9
AB15	23,3
AB16	24,2
Resveratrol	34,4

*Os valores foram obtidos a partir de experimentos realizados com DPPH a 100 µM.

Os compostos **AB7**, **AB8**, **AB15** e **AB16** foram os que apresentaram valores de CS₅₀ (Tabela 6) inferiores ao exibido para o controle positivo (resveratrol). Os adutos **AB13** e **AB14** foram aproximadamente 4 vezes menos potentes que os adutos **AB7**, **AB8**, **AB15** e **AB16**. Além disso, estes últimos quatro adutos foram de 37 a 40 vezes mais potentes que os adutos estudados por Kumar e colaboradores (2009). Tais resultados indicam o grande potencial dos compostos **AB7**, **AB8**, **AB15** e **AB16** no seqüestro de radicais DPPH[•].

Dando continuidade aos estudos, conduziu-se um experimento para determinar a cinética de seqüestro de radicais DPPH[•] pelos adutos mais promissores (**AB7**, **AB8**, **AB15** e **AB16**) utilizados nas suas respectivas CS₅₀. Para isso, foram realizadas, minuto-à-minuto, medidas espectrofotométricas a 517 nm para o acompanhamento dos 10 primeiros minutos de reação de captura de radicais DPPH[•]. Assim, foi possível determinar a velocidade de seqüestro de radicais livres para cada aduto investigado.

Já no primeiro minuto de reação, todos os adutos de Biginelli testados foram mais eficientes no seqüestro de DPPH[•] do que o resveratrol (Figura 55, pág. 72). O composto **AB7**, o mais ativo de todos, foi duas vezes mais eficiente que o resveratrol 1 minuto após a incubação da reação. A captura de radicais DPPH[•] por resveratrol nos 10 primeiros minutos de reação foi tão lenta que impossibilitou a determinação da velocidade de seqüestro. Um comportamento linear de captura de radicais DPPH[•] foi observado para todos os adutos de Biginelli até o terceiro minuto de reação, a partir do qual foi atingido o *plateau*. Os adutos **AB7** e **AB15**, derivados da uréia, apresentaram

velocidade de sequestro de $488,5 \pm 14,5$ e $527,3 \pm 25,7$ pmol/min, respectivamente enquanto que os correspondentes derivados da tioruréia (**AB8** e **AB16**) capturaram $412,8 \pm 23,8$ e $369,8 \pm 6,4$ pmol de DPPH[•]/min. Tais resultados indicam que os *oxo*-adutos sequestraram radicais DPPH[•] mais rapidamente que os *tio*-análogos.

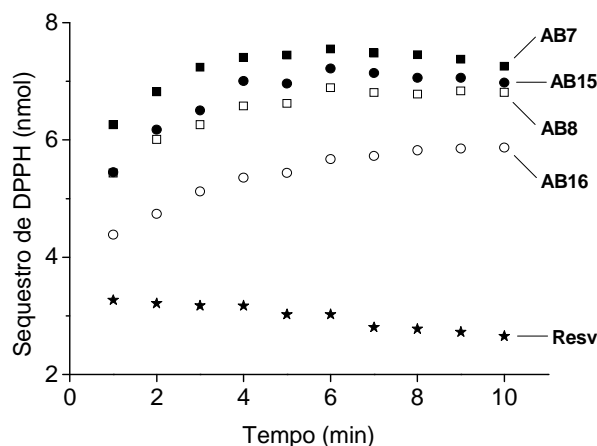


Figura 55: Cinética de sequestro de radicais DPPH[•] por adutos de Biginelli. Foram utilizados 10 nmols de radicais DPPH[•] enquanto que os compostos-teste foram empregados à concentração necessária para capturar 50% de radicais livres, a saber: **AB7** (20,3 μ M), **AB8** (29,7 μ M), **AB15** (23,3 μ M), **AB16** (24,2 μ M) e resveratrol (Resv; 34,4 μ M). Um decréscimo de 0,2 nmol/min de radical DPPH[•] foi observado ao longo do experimento, sendo o mesmo considerado na determinação da taxa de sequestro destes radicais pelos compostos-teste. O desvio padrão para os dados obtidos para os compostos **AB7**, **AB8**, **AB15**, **AB16** e Resv foram inferiores a 0,26; 0,53; 0,61; 0,28 e 0,28 nmol, respectivamente.

III.4. Conclusões

Vinte e seis diidropirimidinonas foram avaliadas quanto à capacidade de captura de radicais DPPH[•]. Dos 26 compostos testados, apenas os adutos **AB7**, **AB8**, **AB15** e **AB16** proporcionaram o sequestro de DPPH[•] em valores percentuais comparáveis ao conhecido agente antioxidante resveratrol (Figura 52, pág. 68). Os compostos **AB13** e **AB14** também apresentaram atividades significativas (percentual de sequestro de ~ 65%), dignas de mais investigações. Todos os adutos que apresentaram atividade promissora apresentam em sua estrutura um grupo hidroxila na posição *para* do anel aromático e grupos oxigenados (hidroxila ou metoxila) em posição *meta* no anel. A

determinação da concentração necessária para sequestrar 50% de radicais DPPH[•] (CS₅₀) revelou que todos os adutos de Biginelli promissores (**AB7**, **AB8**, **AB15**, **AB16**) foram mais potentes que o resveratrol apresentando valores de CS₅₀ similares entre si (Tabela 6, pág. 71). Adicionalmente, os adutos de Biginelli sequestram radicais DPPH[•] mais rapidamente que o resveratrol (Figura 55, pág. 72). Os *oxo*-adutos (**AB7** e **AB15**) são mais rápidos no sequestro de DPPH[•] que seus *tio*-análogos. O aduto **AB15** foi o que apresentou maior rapidez na captura de radicais ($527,3 \pm 25,7$ pmol/min) enquanto que o **AB16** foi o mais lento dos adutos testados ($369,8 \pm 6,4$ pmol/min).

Em geral, as evidências aqui descritas salientam o potencial dos adutos de Biginelli **AB7**, **AB8**, **AB15** e **AB16** como agentes antioxidantes.

CAPÍTULO IV - PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. Materiais e Métodos

IV.1.1. Generalidades Metodológicas

Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros e/ou indicados pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica. Sempre que necessário os reagentes e solventes foram submetidos aos métodos gerais de purificação, descritos na literatura (PERRIN *et al.*, 1980).

IV.1.1.1. Cromatografia em Camada Delgada

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando placas POLYGRAM-UV₂₅₄ 0,20 mm MACHEREY-NAGEL (20x20 cm).

As placas de CCD foram reveladas com solução de ácido fosfomolibdico (12g de 2H₃PO₄.20MoO₃.48 H₂O em 250 mL de etanol) ou solução aquosa de permanganato de potássio [KMnO₄ (6g) + K₂CO₃ (20g) + 5% NaOH(aq) (5 mL) + água (300 mL)], após terem sido observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ ou 365 nm, em um transiluminador).

IV.1.1.2. Temperaturas de Fusão

As temperaturas de fusão não corrigidas foram determinadas em um aparelho MQAPF-302 (Departamento de Química-UFMG) e os valores obtidos para os compostos conhecidos comparados com a literatura.

IV.1.1.3. Análise Elementar

As porcentagens de C, H e N foram obtidas através de análise elementar. As análises elementares foram feitas em aparelho Perkin Elmer, modelo 2400 série II CHNS/O Analyser (Departamento de Química-UFMG).

IV.1.2. Técnicas Espectroscópicas e Espectrométricas

IV.1.2.1. Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos pela técnica de ATR em espectrofotômetro Spectro One Perkin Elmer (Faculdade de Farmácia-UFMG).

IV.1.2.2. Ressonância Magnética Nuclear

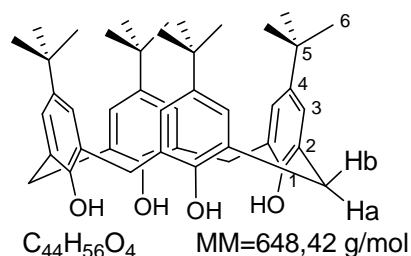
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos em espectrofotômetro Bruker DPX 200 AVANCE (Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG). Os espectros foram calibrados a partir dos sinais residuais dos solventes.

IV. 1.2.3. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos em Espectrômetro de Massas com Fonte de Ionização Electrospray (ESI-MS) modelo LCQ Flett (Thermo Scientific, San Jose, CA) com analisador ion trap.

IV.1.3. Procedimentos Sintéticos

IV.1.3.1. Síntese do *p-terc*-Butilcalix[4]areno (T4) (Gutsche et al. 1981)



A um balão (1 L) de três bocas equipado com agitador mecânico adicionaram-se 25 g (167 mmol) de *p-terc*-butilfenol, 16 mL de solução de formaldeído (37% em água) e 0,3 g (7,5 mmol) de hidróxido de sódio. A mistura reagente foi aquecida a (110-120 °C) por 2 horas sob agitação mecânica. Com o progresso da reação, a solução clara tornou-se amarelada e, com a remoção da água, formou-se um resíduo amarelo,

altamente viscoso, sob o qual adicionaram-se 250 mL de éter difenílico mantendo-se o sistema sob agitação mecânica por mais 1 hora. A mistura então foi colocada em refluxo (260 °C), sob atmosfera inerte de argônio por 2 horas, empregando-se um sistema Dean-Stark para remoção de água. Durante o refluxo observou-se a formação de um precipitado marrom escuro e, em seguida, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente. Ao meio reacional foram adicionados 375 mL de acetato de etila e agitado por 30 min. O material sólido foi filtrado à vácuo em um funil de Buchner, lavado com acetato de etila (2 x 25 mL), ácido acético (50 mL), e água (2 x 25 mL) (Gutsche et al. 1981), fornecendo um sólido branco de massa 13,12g com rendimento de 49%.

Fórmula Molecular: C₄₄H₅₆O₄

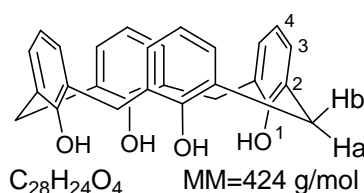
Aspecto: sólido Branco

IV (ATR, cm⁻¹): 3231, 2951, 2867, 1602, 1486, 1453, 1391, 1361, 1242, 1202, 874, 815, 783.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H, multiplicidade, integração, J(Hz), atribuição): 1,25 (s, 36H, H-6), 3,53 (d, 4H, 12,6 Hz, CH₂-Ha), 4,34 (d, 4H, 12,6 Hz, CH₂-Hb), 7,18 (s, 8H, H-3), 9,63 (4H, s, OH).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 31,7 (C-6), 32,6 (CH₂), 34,3 (C-5), 125,8 (C-3), 129,0 (C-2), 145,0 (C-4), 146,9 (C-1).

IV.1.3.2. Síntese do Calix[4]areno (H4)



A um balão de duas bocas adicionaram-se 5 g (7,7 mmol) de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno (**T4**), fenol (3,1 g; 33 mmol) e tolueno (50 mL) sendo a mistura colocada sob atmosfera de argônio. Em seguida adicionaram-se 6 g (46 mmol) de cloreto de alumínio (AlCl₃), e a mistura de reação foi mantida sob agitação por uma hora à temperatura ambiente, obtendo-se uma solução avermelhada. Após este período a reação foi interrompida, e a solução obtida vertida lentamente em um béquer contendo 300 mL de água gelada, adicionou-se mais água gelada ao béquer até consumir todo o excesso de AlCl₃. A fase orgânica foi separada utilizando-se um funil de separação, e o

solvente da fase orgânica foi removido utilizando-se um evaporador rotatório. Ao resíduo obtido foi adicionado metanol e clorofórmio para que ocorresse a precipitação do produto desejado, como um pó branco. Obteve-se 1,72 g do composto **H4** (rendimento igual a 52%).

Fórmula Molecular: C₂₈H₂₄O₄

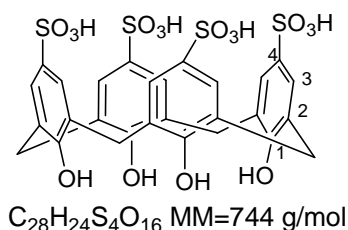
Aspecto: sólido Branco

IV (ATR, cm⁻¹): 3225, 3032, 2953, 2876, 1603, 1468, 1448, 1382, 1244, 1210, 1094, 958, 916, 833, 745.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H, multiplicidade, integração, J(Hz), atribuição): 3,55 (4H, dl, 12,6 Hz, Ha), 4,35 (4H, dl, 12,6 Hz, Hb), 6,71 (4H, t, 7,6 Hz, H-4), 7,13 (8H, d, 7,6 Hz, H-3), 10,14 (4H, s, OH).

RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃): 31,9 (CH₂), 122,5 (C-4), 128,5 (C-2), 129,2 (C-3), 149,0 (C-1).

IV.1.3.3. Síntese do ácido *p*-sulfônico Calix[4]areno (**CX4**)



Adicionaram-se a um balão de fundo redondo 1,50 g (3,5 mmol) de calix[4]areno (**H4**) e 15 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%). A mistura de reação foi colocada sob aquecimento e agitação magnética a uma temperatura de 80 °C. Após 4 horas de reação, retirou-se uma alíquota e testou sua solubilidade em água, quando essa foi totalmente solúvel a reação foi considerada completa. Após o término da reação, o sólido formado foi filtrado a vácuo em um funil de vidro sinterizado. O produto desejado foi obtido na forma de um sólido cinza (1,26g) com rendimento de 48%.

Fórmula Molecular: C₂₈H₂₄S₄O₁₆

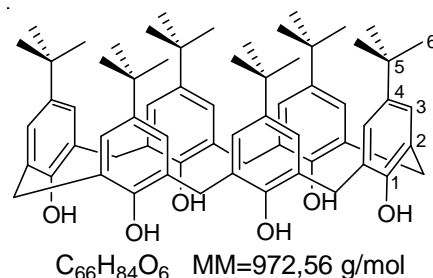
Aspecto: sólido cinza

IV (ATR, cm⁻¹): 3385, 3173, 1667, 1456, 1152, 1118, 1027, 786.

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O, δ_H, multiplicidade, integração, J(Hz), atribuição): 3,87 (8H, s, CH₂), 7,48 (8H, s, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz; D_2O): 30,5 (CH_2), 126,1 (C-3), 127,7 (C-2), 135,0 (C-4), 152,9 (C-1).

IV.1.3.4. Síntese do *p*-*tert*-Butilcalix[6]areno (T6) (Gutsche et al. 1981)



Adicionaram-se a um balão de duas bocas 3 g (20 mmol) de *p*-*tert*-butilfenol, 4,1 mL de solução de formaldeído (37%) e 0,45 (8 mmol) g de hidróxido de potássio. O aquecimento e agitação foram iniciados, e após 15 min um fluxo contínuo de argônio foi acoplado ao sistema de reação de forma a facilitar a remoção da água, o sistema foi aquecido a uma temperatura de 110-130 °C e mantido a essa temperatura por 2h e 30 min. Com o progresso da reação, a solução originalmente clara tornou-se amarelada, e com a remoção da água, a mistura de reação adquiriu uma consistência viscosa de coloração amarela. A este resíduo foi adicionado xileno (200 mL), resultando em uma solução amarela que imediatamente foi aquecida até a temperatura de refluxo (140 °C). O refluxo foi mantido por três horas, e após este período o aquecimento foi removido, e a mistura deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sob vácuo em um funil de Buchner e o precipitado foi lavado com xileno a frio. O material foi pulverizado, transferido para um erlenmeyer, dissolvido em 100 mL de clorofórmio, e tratado com 25 mL de ácido clorídrico (1 mol L⁻¹). Após 10-15 min sob agitação a solução tornou-se amarelo-alaranjada. A mistura então foi transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi separada e tratada com sulfato de sódio para a remoção da água residual. O sulfato de sódio foi removido por filtração, a solução de clorofórmio foi concentrada para aproximadamente 60 mL por aquecimento. Adicionaram-se então 60 mL de acetona quente à solução de clorofórmio fervente. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada, resultando em 1,23 g (41%) de sólido branco (Gutsche et al. 1981).

Fórmula Molecular: $\text{C}_{66}\text{H}_{84}\text{O}_6$

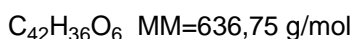
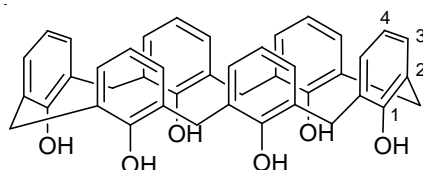
Aspecto: sólido branco

IV (ATR, cm^{-1}): 3113, 2959, 2867, 1604, 1484, 1393, 1362, 1291, 1201, 872, 809, 762, 746, 722.

RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3 , δ_{H} , multiplicidade, integração, $J(\text{Hz})$, atribuição): 1,26 (s, 54H, H-6), 3,89 (s, 12H, CH_2), 7,14 (s, 12H, H-3), 10,53 (s, 6H, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): 31,4 (C-6), 32,3 (CH_2), 34,0 (C-5), 125,5 (C-3), 128,7 (C-2), 144,7 (C-4), 146,6 (C-1).

IV.1.3.5. Síntese do Calix[6]areno (H6)



A um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio adicionaram-se 1 g (1 mmol) de *p-terc*-butilcalix[6]areno (**T6**), 0,60 g (6 mmol) de fenol e 12 mL de tolueno. Em seguida foi adicionado 1,12 g (8,5 mmol) de cloreto de alumínio (AlCl_3), e a mistura de reação foi mantida sob agitação por uma hora à temperatura ambiente. Após este período a reação foi interrompida, e a mistura obtida foi lentamente adicionada a um béquer contendo 30 mL de água gelada, adicionou-se mais água gelada ao béquer até consumir todo o excesso de AlCl_3 . Seguiu-se então, a separação da fase orgânica usando um funil de separação. O tolueno foi removido utilizando-se um evaporador rotatório e ao resíduo foi adicionado metanol e clorofórmio para que ocorresse a precipitação do produto desejado. Filtrou-se a solução e obteve-se como produto um pó branco (0,388 g) com 55% de rendimento.

Fórmula Molecular: $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{O}_6$

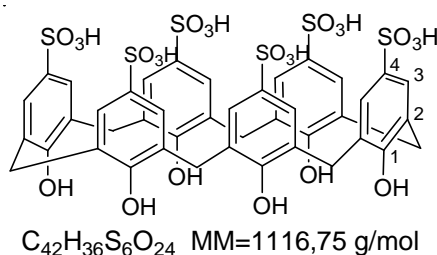
Aspecto: sólido branco.

IV (ATR, cm^{-1}): 3279, 1590, 1461, 1444, 1371, 1217, 1079, 917, 832, 767, 747.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} , multiplicidade, integração, $J(\text{Hz})$, atribuição): 3,89 (sl, 12H, CH_2), 6,81 (t, 6H, 7,60, H-4), 7,14 (d, 12H, 7,60, H-3); 10,39 (s, 6H, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): 32,4 (CH_2), 122,1 (C-4), 127,6 (C-2), 129,7 (C-3), 149,8 (C-1).

IV.1.3.6. Síntese do Ácido *p*-sulfônico Calix[6]areno (CX6)



O ácido *p*-sulfônico calix[6]areno foi preparado tratando-se 0,65 g (1 mmol) do calix[6]areno (**H6**) com 6,5 mL de H_2SO_4 concentrado. A mistura foi aquecida a $80^\circ C$ por três horas sob agitação magnética. A reação foi considerada completa quando nenhum material insolúvel em água foi detectado. Após resfriamento, a mistura foi filtrada em funil de vidro sinterizado, onde o sólido foi recolhido. O precipitado obtido passou por um processo de secagem obtendo-se ao final 0,71 g do produto desejado com rendimento de 62%.

Fórmula Molecular: $C_{42}H_{36}S_6O_{24}$

Aspecto: sólido cinza

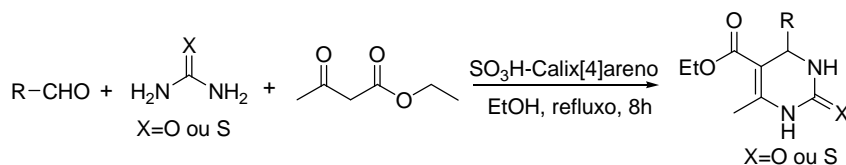
IV (ATR, cm^{-1}): 3350, 3256, 1719, 1594, 1113, 1027, 888.

RMN de 1H (200 MHz, D_2O , δ_H , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 3,85 (12H, s, CH_2), 7,43 (12H, s, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz; D_2O): 30,3 (CH_2), 126,3 (C-3), 127,9 (C-2), 135,7 (C-4), 151,2 (C-1).

IV.1.3.7. Síntese das Diidropirimidinonas *via* Reação de Biginelli

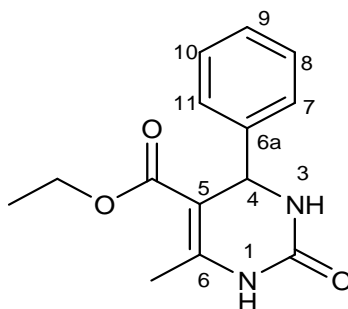
Neste trabalho foram sintetizadas vinte e oito diidropirimidinonas, sendo que estas foram obtidas empregando-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno como catalisador (Esquema 6). O procedimento geral empregado nas sínteses é descritos a seguir.



Esquema 6: Síntese das diidropirimidinonas.

Transferiram-se para um balão de fundo redondo de 25 mL, 3 mmol de aldeído, 4,5 mmol de uréia ou tiouréia, 4,5 mmol de acetoacetato e 2,5 mL de etanol. A mistura foi colocada sob agitação magnética e aquecida a temperatura de refluxo, após completa dissolução dos reagentes, adicionou-se o catalisador (0,5 mol% de ácido *p*-sulfônico calix[4]areno). O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada. Após um período de 8 horas de reação o aquecimento foi desligado e adicionou-se lentamente à mistura algumas gotas de água e a mistura foi colocada sob agitação. Após, aproximadamente, 15 minutos de agitação o precipitado formado foi filtrado à vácuo em funil de porcelana. Através dessa metodologia foram sintetizados 28 diidropirimidinonas, empregando-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno como catalisador.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB1)



Rendimento: 69 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₆N₂O₃

Aspecto: sólido branco

Faixa de Fusão: 202,0-203,1 °C (Lit. = 202,0-204,0 °C; LI *et al.*, 2003).

IV (ATR, cm⁻¹): 3235, 3112, 2979, 1722, 1698, 1644, 1599, 1455, 1419, 1385, 1367, 1313, 1290, 1218, 1180, 1087, 1027, 955, 878, 756, 697.

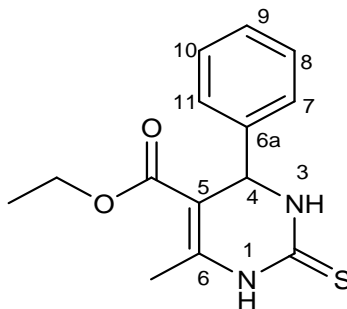
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,08 (t, 3H, 7,0, OCH₂CH₃), 2,24 (s, 3H, 6-CH₃), 3,97 (q, 2H, 7,0, OCH₂CH₃), 5,14 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 2,9, H-4), 7,40-7,16 (m, 5H, ArH), 7,74 (s, 1H, NH-3), 9,19 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 15,8 (OCH₂CH₃), 19,5 (6-CH₃), 55,7 (C-4), 60,9 (OCH₂CH₃), 101,0 (C-5), 128,0 (C-7, C-11), 129,0 (C-9), 130,1 (C-8, C-10), 146,6 (C-6a), 150,1 (C-6), 153,9 (C=O), 167,1 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 64,60 %; H: 6,20 %; N: 10,76 %.

Experimental – C: 62,49 %; H: 5,85 %; N: 12,15 %.

6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB2)



Rendimento: 63 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₆N₂SO₂

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 204,9-205,8 °C (Lit. = 205,0-207,0 °C; ZUMPE *et al.*, 2007).

IV (ATR, cm⁻¹): 3326, 3171, 3105, 2980, 1667, 1573, 1464, 1424, 1370, 1327, 1193, 1175, 1117, 1027, 916, 758, 722, 692.

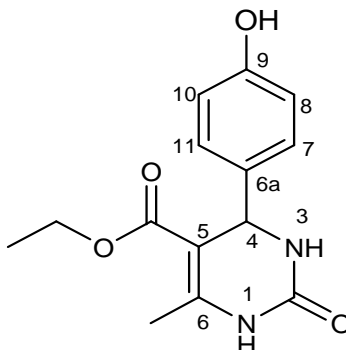
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,09 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,29 (s, 3H, 6-CH₃), 4,00 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,17 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 2,9, H-4), 7,41-7,16 (m, 5H, ArH), 9,63 (s, 1H, NH-3), 10,31 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0 (OCH₂CH₃), 17,2 (6-CH₃), 54,1 (C-4), 59,6 (OCH₂CH₃), 100,8 (C-5), 126,4 (C-7, C-11), 127,7 (C-9), 128,6 (C-8, C-10), 143,5 (C-6a), 145,0 (C-6), 165,1 (5-C=O), 174,3 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 60,85 %; H: 5,84 %; N: 10,14 %.

Experimental – C: 59,34 %; H: 5,18 %; N: 11,00 %.

4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB3)



Rendimento: 81 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₆N₂O₄

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de Fusão: 226,0-227,6 °C (Lit. = 226,0-228,0 °C; LI *et al.*, 2003).

IV (ATR, cm^{-1}): 3286, 3230, 3216, 3116, 1716, 1686, 1654, 1514, 1454, 1228, 1098, 1024, 836, 800.

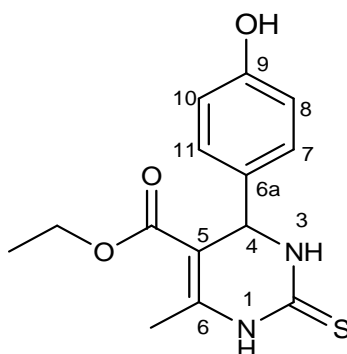
RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ_H , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,09 (t, 3H, 7,1, OCH_2CH_3), 2,24 (s, 3H, 6- CH_3), 3,97 (q, 2H, 7,1, OCH_2CH_3), 5,06 (d, 1H, $J_{\text{H4-NH-3}} = 2,9$, H-4), 6,70 (d, 2H, $J_{\text{H8-H7}}=J_{\text{H10-H11}}=8,3$, H-8, H-10), 7,04 (d, 2H, $J_{\text{H7-H8}}=J_{\text{H11-H10}}=8,3$, H-7, H-11), 7,64 (s, 1H, NH-3), 9,14 (s, 1H, NH-1), 9,34 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 14,2 (OCH_2CH_3), 17,9 (6- CH_3), 53,6 (C-4), 59,2 (OCH_2CH_3), 99,9 (C-5), 115,1 (C-8, C-10), 127,5 (C-7, C-11), 135,5 (C-6a), 147,8 (C-6), 152,4 (C=O), 156,7 (C-9), 165,5 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 60,86 %; H: 5,84 %; N: 10,14 %.

Experimental – C: 59,77 %; H: 5,21 %; N: 10,28 %.

4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato
(AB4)



Rendimento: 77 %

Fórmula Molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_3$

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de Fusão: 202,0-203,1 °C (Lit. = 202,0-203,0 °C; KUMAR *et al.*, 2007).

IV (ATR, cm^{-1}): 3386, 3330, 3122, 1794, 1702, 1642, 1590, 1388, 1324, 1228, 1158, 896, 778.

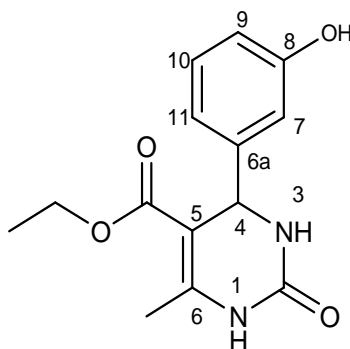
RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ_H , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,09 (t, 3H, 7,0, OCH_2CH_3), 2,28 (s, 3H, 6- CH_3), 3,99 (q, 2H, 7,0, OCH_2CH_3), 5,07 (d, 1H, $J_{\text{H4-NH-3}} = 2,9$, H-4), 6,71 (d, 2H, $J_{\text{H8-H7}}=J_{\text{H10-H11}}=8,5$, H-8, H-10), 7,02 (d, 2H, $J_{\text{H7-H8}}=J_{\text{H11-H10}}=8,5$, H-7, H-11), 9,43 (s, 1H, OH), 9,56 (s, 1H, NH-3), 10,25 (s, 1H, NH-1).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): 14,1 (OCH $_2$ CH $_3$), 17,1 (6-CH $_3$), 53,7 (C-4), 59,6 (OCH $_2$ CH $_3$), 101,2 (C-5), 115,2 (C-8, C-10), 127,7 (C-7, C-11), 134,2 (C-6a), 144,6 (C-6), 157,0 (C-9), 165,3 (5-C=O), 173,9 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 57,52 %; H: 5,52 %; N: 9,58 %.

Experimental – C: 54,94 %; H: 5,38 %; N: 9,14 %.

4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,3-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB5)



Rendimento: 79 %

Fórmula Molecular: C $_{14}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_4$

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de Fusão: 180,3-182,6 °C (Lit. = 187,0-188,0 °C; GHOSH *et al.*, 2004).

IV (ATR, cm $^{-1}$): 3512, 3342, 3239, 3118, 2979, 2900, 1723, 1698, 1675, 1634, 1600, 1453, 1422, 1314, 1295, 1218, 1182, 1283, 1103, 1088, 1026, 997, 956, 872, 775, 703.

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6 , δ_H , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,12 (t, 3H, 7,1, OCH $_2$ CH $_3$), 2,24 (s, 3H, 6-CH $_3$), 3,99 (s 1H, 7,1, OCH $_2$ CH $_3$), 5,05 (d, 1H, $J_{\text{H4-NH-3}} = 2,9$, H-4), 6,72-6,56 (m, 3H, H-7, H-9, H-11), 7,09 (t, 1H, 7,9, H-10), 7,70 (s, 1H, NH-3), 9,18 (s, 1H, NH-1), 9,37 (s, 1H, OH).

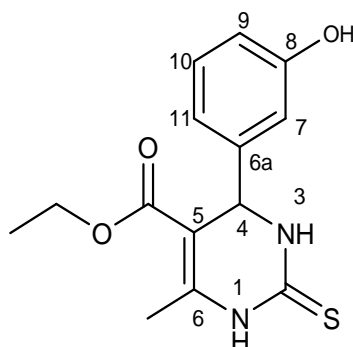
RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): 14,2 (OCH $_2$ CH $_3$), 17,8 (6-CH $_3$), 53,9 (C-4), 59,3 (OCH $_2$ CH $_3$), 99,5 (C-5), 114,2 (C-7), 116,9 (C-9), 118,6 (C-11), 131,0 (C-10), 148,0 (C-6a), 149,8 (C-6), 153,9 (C=O), 159,1 (C-8), 167,1 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 60,86 %; H: 5,84 %; N: 10,14 %.

Experimental – C: 59,85 %; H: 5,40 %; N: 10,39 %.

4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB6)



Rendimento: 52 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₆N₂SO₃

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de Fusão: 175,3-176,4 °C (Lit. = 179,0-180,0 °C; SAINI *et al.*, 2009).

IV (ATR, cm⁻¹): 3305, 3179, 3116, 2984, 1663, 1614, 1590, 1573, 1472, 1445, 1370, 1339, 1281, 1245, 1189, 1113, 1024, 869, 860, 787, 700.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,12 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,28 (s, 3H, 6-CH₃), 4,02 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,09 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,4, H-4), 6,75-6,57 (m, 3H, H-7, H-9, H-11), 7,19 (t, 7,9, 1H, H-10), 9,45(s, 1H, OH), 9,61 (s, 1H, NH-3), 10,30 (s, 1H, NH-1).

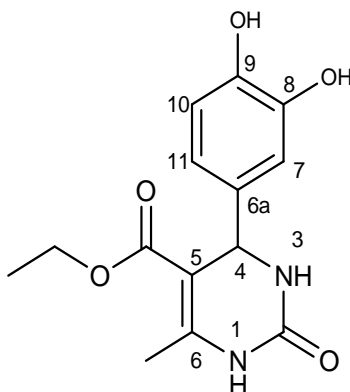
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 13,7 (OCH₂CH₃), 16,8 (6-CH₃), 53,6 (C-4), 59,2 (OCH₂CH₃), 100,3 (C-5), 112,8 (C-7), 114,2 (C-9), 116,6 (C-11), 129,1 (C-10), 144,4 (C-6, C-6a), 157,0 (C-8), 164,7 (5-C=O), 173,7 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 57,52 %; H: 5,52 %; N: 9,58 %.

Experimental – C: 56,79 %; H: 5,06 %; N: 9,71 %.

4-(3,4-di-hidroxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-teraidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB7)



Rendimento: 56 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₆N₂O₅

Aspecto: sólido vermelho

Faixa de Fusão: 233,0-235,1 °C (Lit. = 243,0-244,0 °C; BESOLUK *et al.*, 2008).

IV (ATR, cm⁻¹): 3303, 2989, 2900, 1678, 1652, 1522, 1474, 1443, 1369, 1337, 1264, 1234, 1094, 1003, 943, 868, 771, 754.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,11 (t, 3H, 7,0, OCH₂CH₃), 2,23 (s, 3H, 6-CH₃), 3,99 (q, 2H, 7,0, OCH₂CH₃), 4,99 (sl, 1H, H-4), 6,78-6,41 (m, 3H, H-7, H-10, H-11), 7,60 (s, 1H, NH-3), 8,78 (s, 1H, 8-OH), 8,88 (s, 1H, 9-OH), 9,10 (s, 1H, NH-1).

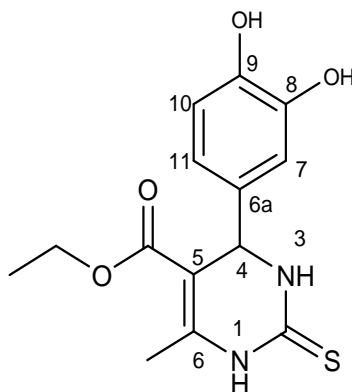
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,2 (OCH₂CH₃), 17,8 (6-CH₃), 53,6 (C-4), 59,2 (OCH₂CH₃), 99,9 (C-5), 113,8(C-7), 115,2 (C-10), 117,2 (C-11), 136,1 (C-6a), 144,6 (C-9), 145,0 (C-8), 147,5 (C-6), 152,3 (C=O), 165,6 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 57,73 %; H: 5,52 %; N: 9,58 %.

Experimental – C: 56,67 %; H: 4,86 %; N % 9,49.

4-(3,4-di-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB8)



Rendimento: 49 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₆N₂SO₄

Aspecto: sólido cinza

Faixa de Fusão: 183,0-185,1 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3309, 3245, 3012, 1661, 1608, 1567, 1510, 1463, 1449, 1375, 1340, 1284, 1270, 1192, 1113, 988, 943, 862, 763.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,11 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,27 (s, 3H, 6-CH₃), 4,00 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,00 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,4, H-4), 6,80-6,36 (m, 3H, H-7, H-10, H-11), 8,94 (sl, 2H, 8-OH, 9-OH), 9,53 (s, 1H, NH-3), 10,22 (s, 1H, NH-1).

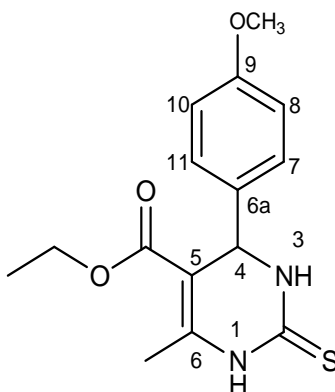
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1 (OCH₂CH₃), 17,2 (6-CH₃), 53,7 (C-4), 59,5 (OCH₂CH₃), 101,2 (C-5), 113,9 (C-7), 115,3 (C-10), 117,4 (C-11), 134,6 (C-6a), 144,3 (C-6), 144,9 (C-9), 145,1 (C-8), 165,3 (5-C=O), 173,8 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 54,53 %; H: 5,23 %; N: 9,08 %.

Experimental – C: 54,39 %; H: 4,83 %; N % 9,27.

4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB10)



Rendimento: 78 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₈N₂SO₃.

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 123,0-125,0 °C (Lit. = 130,0-132,0 °C; MISHRA *et al.*, 2006).

IV (ATR, cm⁻¹): 3310, 3167, 3101, 2982, 1664, 1608, 1573, 1508, 1455, 1371, 1330, 1284, 1251, 1194, 1120, 1025, 852, 835, 764.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,10 (t, 3H, 6,7, OCH₂CH₃), 2,29 (s, 3H, 6-CH₃), 3,71 (s, 3H, 9-OCH₃), 3,99 (q, 2H, 6,7, OCH₂CH₃), 5,11 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,5, H-4), 6,89 (d, 2H, *J*_{H8-H7}=*J*_{H10-H11} = 7,5, H-8, H-10), 7,12 (d, 2H, *J*_{H7-H8}=*J*_{H11-H10} = 7,5, H-7, H11), 9,61 (s, 1H, NH-3), 10,30 (s, 1H, NH-1).

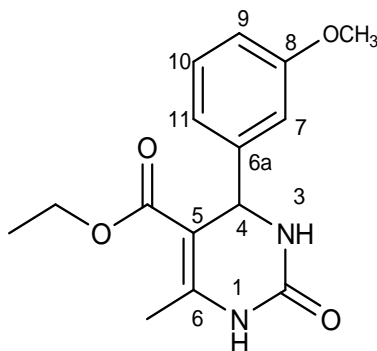
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,4 (OCH₂CH₃), 17,6 (6-CH₃), 53,9 (C-4), 55,5 (9-OCH₃), 60,0 (OCH₂CH₃), 101,4 (C-5), 114,3 (C-8, C-10), 128,0 (C-7, C-11), 136,1 (C-6a), 145,1 (C-6), 159,1 (C-9), 165,6 (5-C=O), 174,4 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 58,80 %; H: 5,92 %; N: 9,14 %.

Experimental – C: 58,46 %; H: 4,90 %; N: 8,26 %.

4-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB11)



Rendimento: 78 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₆N₂O₃

Aspecto: sólido branco

Faixa de Fusão: 219,0-220,0 °C (Lit. = 220,0-221,0 °C; ZUMPE *et al.*, 2007).

IV (ATR, cm⁻¹): 3234, 3101, 2935, 1698, 1647, 1598, 1494, 1427, 1330, 1285, 1223, 1092, 1038, 862, 787, 751.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,11 (t, 3H, 6,7, OCH₂CH₃), 2,26 (s, 3H, 6-CH₃), 3,72 (s, 3H, 8-OCH₃), 3,99 (q, 2H, 6,7, OCH₂CH₃), 5,12 (d, 1H, *J*_{H4-NH3} = 3,1, H-4), 6,93-6,70 (m, 3H, H-7, H-9, H-11), 7,24 (t, 1H, 7,5, H-10), 7,76 (s, 1H, NH-3), 9,22 (s, 1H, NH-1).

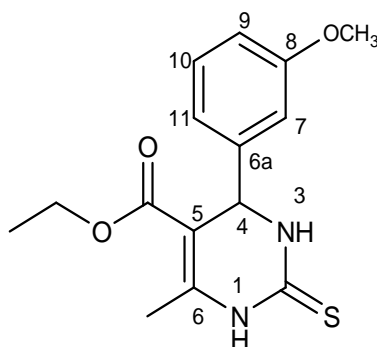
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,2 (OCH₂CH₃), 17,9 (6-CH₃), 53,8 (C-4), 55,0 (8-OCH₃), 59,3 (OCH₂CH₃), 99,2 (C-5), 112,2 (C-7 ou C-9), 112,5 (C-7 ou C-9), 118,4 (C-11), 129,6 (C-10), 146,4 (C-6a), 148,5 (C-6), 152,3 (C=O), 159,3 (C-8), 165,4 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 62,06 %; H: 6,25 %; N: 9,65 %.

Experimental – C: 62,17 %; H: 6,19 %; N: 10,12 %.

4-(3-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB12)



Rendimento: 74 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₈N₂SO₃

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 141,0-143,0 °C (Lit. = 150,0-151,0 °C; KUMAR *et al.*, 2007).

IV (ATR, cm⁻¹): 3154, 3119, 2994, 1709, 1651, 1595, 1490, 1427, 1327, 1276, 1250, 1191, 1094, 1034, 1013, 855, 788, 756, 696.

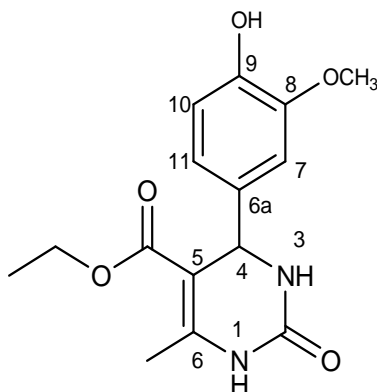
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,12 (t, 3H, 7,0, OCH₂CH₃), 2,29 (s, 3H, 6-CH₃), 3,73 (s, 3H, 8-OCH₃), 4,03 (q, 2H, 7,0, OCH₂CH₃), 5,16 (d, 1H, *J*_{H4-NH3} = 3,3, H-4), 7,00-6,70 (m, 3H, H-7, H-9, H-11), 7,27 (dd, 1H, 7,6, H-10), 9,64 (s, 1H, NH-3), 10,34 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0 (OCH₂CH₃), 17,1 (6-CH₃), 53,8 (C-4), 55,0 (8-OCH₃), 60,0 (OCH₂CH₃), 101,0 (C-5), 113,0 (C-7, C-9) 118,3 (C-11), 129,7 (C-10), 144,9 (C-6 ou C-6a), 145,1 (C-6 ou C-6a), 159,3 (C-8), 165,1 (5-C=O), 174,4 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 58,80 %; H: 5,92 % N: 9,14 %.

Experimental – C: 58,67 %; H: 5,06 %; N: 8,90 %.

4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB13)



Rendimento: 76 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₈N₂O₅

Aspecto: Sólido amarelo

Faixa de Fusão: 226,0-228,0 °C (Lit. = 230,0-232,0 °C; GHOSH *et al.*, 2004).

IV (ATR, cm⁻¹): 3360, 3237, 3115, 1693, 1642, 1514, 1465, 1425, 1325, 1274, 1217, 1088, 1031, 943, 865, 838, 797, 780.

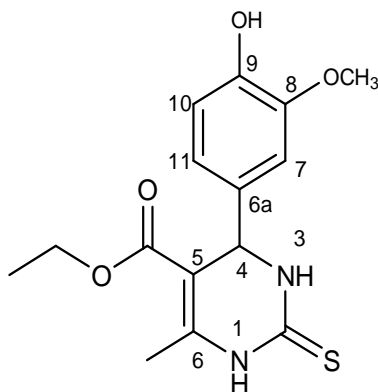
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,11 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,24 (s, 3H, 6-CH₃), 3,73 (s, 3H, 8-OCH₃) 4,00 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,07 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 2,9, H-4), 6,90-6,55 (m, 3H, H-7, H-10, H-11), 7,64 (s, 1H, NH-3), 8,91 (s, 1H, NH-1), 9,13 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,2 (OCH₂CH₃), 17,8 (6-CH₃), 53,6 (C-4), 55,6 (8-OCH₃), 59,2 (OCH₂CH₃), 99,6 (C-5), 110,9 (C-7), 115,3 (C-10), 118,3 (C-11), 135,9 (C-6a), 145,8 (C-8), 147,2 (C-6 ou C-9), 147,9 (C-6 ou C-9), 152,2 (C=O), 165,5 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 58,82 %; H: 5,92 %; N: 9,15 %.

Experimental – C: 58,88 %; H: 5,22 %; N: 9,38 %.

4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB14)



Rendimento: 72 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₈N₂SO₄

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 206,0-208,0 °C (Lit. = 205,0-206,0 °C; GHOLAP *et al.*, 2004).

IV (ATR, cm⁻¹): 3474, 3315, 3165, 3101, 2973, 1667, 1603, 1572, 1518, 1451, 1373, 1329, 1270, 1236, 1179, 1116, 1026, 850, 833, 771, 739.

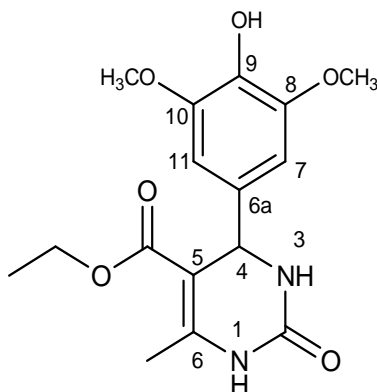
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,11 (t, 3H, 7,2, OCH₂CH₃), 2,27 (s, 3H, 6-CH₃), 3,72 (s, 3H, 8-OCH₃) 4,01 (q, 2H, 7,2, OCH₂CH₃), 5,08 (d, 1H, , *J*_{H4-NH-3} = 2,9, H-4), 6,89-6,50 (m, 3H, H-7, H-10, H-11), 9,00 (s, 1H, NH-3), 9,56 (s, 1H, OH), 10,25 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0 (OCH₂CH₃), 17,1 (6-CH₃), 53,7 (8-CH₃), 55,6 (C-4), 59,6 (OCH₂CH₃), 101,0 (C-5), 110,9 (C-7), 115,4 (C-10), 118,6 (C-11), 134,6 (C-6a), 144,6 (C-9), 146,2 (C-8), 147,4 (C-6), 165,3 (5-C=O), 174,1 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 55,88 %; H: 5,63 %; N: 8,69 %.

Experimental – C: 55,40 %; H: 4,59 %; N: 8,67 %.

4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB15)



Rendimento: 65 %

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₀N₂O₆

Aspecto: Sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 168,0-171,0 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3370, 3254, 3099, 2934, 1696, 1652, 1515, 1461, 1426, 1316, 1278, 1219, 1109, 1087, 1024, 875, 803, 755, 681.

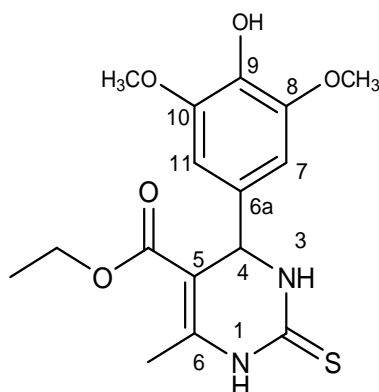
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,12 (t, 3H, 7,0, OCH₂CH₃), 2,24 (s, 3H, 6-CH₃), 3,70 (s, 6H, 8-OCH₃, 10-OCH₃), 4,01 (q, 2H, 7,0, OCH₂CH₃), 5,07 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 2,9, H-4), 6,48 (s, 2H, H-7, H-11), 7,65 (s, 1H, NH-3), 8,33 (s, 1H, NH-1), 9,14 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,2 (OCH₂CH₃), 17,2 (6-CH₃), 53,8 (C-4), 56,0 (8-OCH₃, 10-OCH₃), 59,2 (OCH₂CH₃), 99,4 (C-5), 103,9 (C-7, C-11), 135,0 (C-6a, C-9), 147,8 (C-8, C-10), 148,0 (C-6), 152,3 (C=O), 165,5 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 57,14 %; H: 5,99 %; N: 8,33 %.

Experimental – C: 55,45 %; H: 5,58 %; N: 8,35 %.

4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB16)



Rendimento: 80 %

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₀N₂SO₅

Aspecto: Sólido amarelo

Faixa de Fusão: 189,3-191,6 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3473, 3326, 3193, 2945, 2840, 1663, 1619, 1516, 1454, 1432, 1371, 1330, 1278, 1217, 1184, 1148, 1119, 859, 821, 789, 753, 672.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,14 (t, 3H, 7,0, OCH₂CH₃), 2,28 (s, 3H, 6-CH₃), 3,71 (s, 6H, 8-OCH₃, 10-OCH₃), 4,04 (q, 2H, 7,0, OCH₂CH₃), 5,11 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,2, H-4), 6,46 (s, 2H, H-7, H-11), 8,42 (s, 1H, OH), 9,58 (s, 1H, NH-3), 10,29 (s, 1H, NH-1).

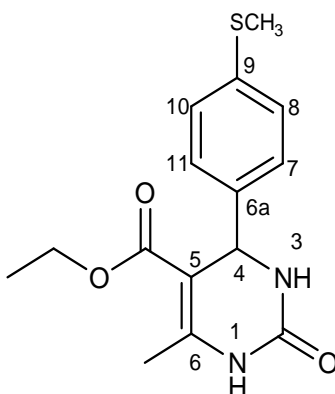
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1 (OCH₂CH₃), 17,1 (6-CH₃), 53,9 (C-4), 56,0 (8-OCH₃, 10-OCH₃), 59,6 (OCH₂CH₃), 100,9 (C-5), 103,9 (C-7, C-11), 133,7 (C-9), 135,3 (C-6a), 144,7 (C-6), 147,9 (C-8, C-10), 165,3 (5-C=O), 174,3 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 54,53 %; H: 5,72 %; N: 7,95 %.

Experimental – C: 55,20 %; H: 5,62 %; N: 7,33 %.

6-metil-4-(4-(metiltio)fenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB17)



Rendimento: 92 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₈N₂SO₃

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de Fusão: 177,0-179,0 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3235, 3101, 2980, 1720, 1703, 1646, 1491, 1459, 1283, 1216, 1083, 1012, 953, 836, 778.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,10 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,26 (s, 3H, 6-CH₃), 2,43 (s, 3H, 9-SCH₃) 3,98 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,13 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 2,7 = H-4), 7,20 (sl, 4H, H-7, H-8, H-10, H-11), 7,75 (s, 1H, NH-3), 9,23 (s, 1H, NH-1).

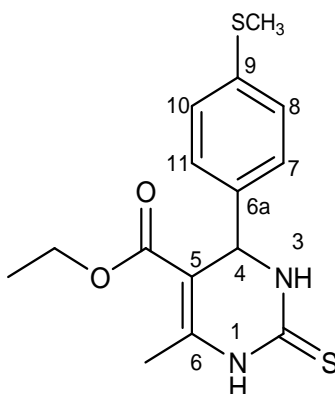
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,2 (OCH₂CH₃), 14,9 (9-SCH₃), 17,9 (6-CH₃), 53,7 (C-4), 59,3 (OCH₂CH₃), 99,3 (C-5), 126,1 (C-8, C-10), 127,0 (C-7, C-11), 137,1 (C-9), 141,6 (C-6a), 148,4 (C-6), 152,3 (C=O), 165,4 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 58,80 %; H: 5,92 %; N: 9,14 %.

Experimental – C: 58,98 %; H: 5,59 %; N: 9,10 %.

6-metil-4-(4-(metiltio)fenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB18)



Rendimento: 78 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₈N₂S₂O₂

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 152,0-154,0 °C (Lit. = 150,0-152,0 °C; ASHOK *et al.*, 2007).

IV (ATR, cm⁻¹): 3310, 3167, 3101, 2982, 1664, 1608, 1573, 1508, 1455, 1371, 1330, 1284, 1251, 1194, 1120, 1025, 852, 835, 764.

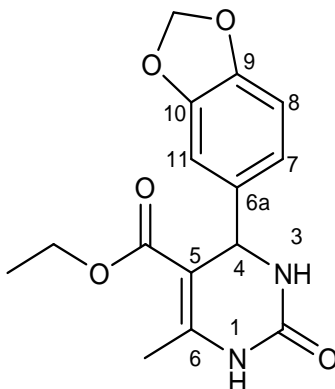
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,10 (t, 3H, 7,0, OCH₂CH₃), 2,29 (s, 3H, 6-CH₃), 2,44 (s, 3H, 9-SCH₃) 4,00 (q, 2H, 7,0, OCH₂CH₃), 5,14 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,2, H-4), 7,15 (d, 2H, 8,3, H-7,H-11), 7,24 (d, 2H, 8,3, H-8, H10), 9,62 (s, 1H, NH-3), 10,32 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1 (OCH₂CH₃), 14,7 (9-SCH₃), 17,2 (6-CH₃), 53,6 (C-4), 59,7 (OCH₂CH₃), 100,6 (C-5), 126,0 (C-8, C-10), 127,0 (C-7, C-11) 137,7 (C-9), 140,1 (C-6a), 145,1 (C-6), 165,1 (5-C=O), 174,2 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 58,80 %; H: 5,92 %; N: 9,14 %.

Experimental – C: 58,46 %; H: 4,90 %; N: 8,26 %.

4-(benzo[d][1,3]-dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB19)



Rendimento: 71 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₆N₂O₅

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 185,0-187,0 °C (Lit. = 187,0-189,0 °C; LI *et al.*, 2003).

IV (ATR, cm⁻¹): 3355, 3215, 3101, 2963, 1688, 1637, 1488, 1447, 1373, 1295, 1223, 1090, 1039, 927, 856, 810, 794, 674.

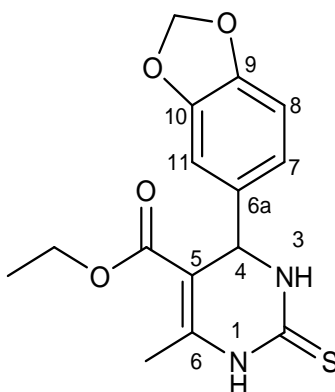
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H , multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,10 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,24 (s, 3H, 6-CH₃), 3,99 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,08 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 2,9, H-4), 5,98 (s, 2H, OCH₂O), 6,68 (dd, 1H, *J*_{H7-H-8} = 7,6, *J*_{H7-H-11} = 1,2, H-7), 6,74, (d, 1H, 1,2, H-11), 6,85 (d, 1H, 7,6, H-8), 7,69 (s, 1H, NH-3), 9,18 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,2 (OCH₂CH₃), 17,8 (6-CH₃), 53,7 (C-4), 59,3 (OCH₂CH₃), 99,4 (C-5), 101,0 (OCH₂O), 106,7 (C-11), 108,0 (C-8), 119,4 (C-7), 138,9 (C-6a), 146,4 (C-9), 147,3 (C-6), 148,3 (C-10), 152,2 (C=O), 165,4 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 59,21 %; H: 5,30 %; N: 9,21 %.

Experimental – C: 59,01 %; H: 5,02 %; N: 9,42 %.

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB20)



Rendimento: 64 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₆N₂SO₄

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 173,0-175,0 °C (Lit. = 185,0-186,0 °C; REDDY *et al.*, 2007).

IV (ATR, cm⁻¹): 3313, 3177, 3109, 2981, 2896, 1662, 1574, 1499, 1484, 1445, 1371, 1336, 1266, 1234, 1181, 1110, 1037, 937, 917, 747.

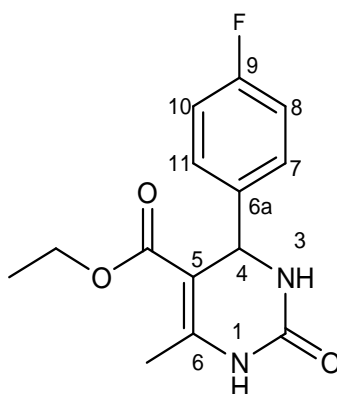
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H , multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,10 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,28 (s, 3H, 6-CH₃), 4,00 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,08 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,4, H-4), 5,98 (s, 2H, OCH₂O), 6,73 (dd, 1H, *J*_{H7-H-8} = 7,58, *J*_{H7-H-11} = 1,64, H-7), 6,74 (d, 1H, 1,64, H-11), 6,86 (d, 1H, 7,58, H-8), 9,60 (s, 1H, NH-3), 10,32 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1 (OCH₂CH₃), 17,2 (6-CH₃), 53,8 (C-4), 59,7 (OCH₂CH₃), 100,8 (C-5), 101,1 (OCH₂O) 106,7 (C-11), 108,0 (C-8), 119,7 (C-7), 137,5 (C-6a), 145,0 (C-9), 146,8 (C-6), 147,4 (C-10), 165,2 (5-C=O), 174,0 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 56,24 %; H: 5,03 %; N: 8,74 %.

Experimental – C: 55,64 %; H: 4,47 %; N: 9,12 %.

4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB21)



Rendimento: 91 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₅FN₂O₃

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de Fusão: 171,0-173,0 °C (Lit. = 176,0-177,0 °C; TAJBAKHSB *et al.*, 2005).

IV (ATR, cm⁻¹): 3236, 3115, 2980, 1724, 1712, 1692, 1645, 1600, 1505, 1463, 1289, 1215, 1161, 1085, 955, 839, 775, 660.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,08 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,26 (s, 3H, 6-CH₃), 3,98 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,16 (sl, 1H, H-4), 7,47-6,95 (m, 4H, H-7, H-8, H-10, H-11), 7,77 (s, 1H, NH-3), 9,24 (s, 1H, NH-1).

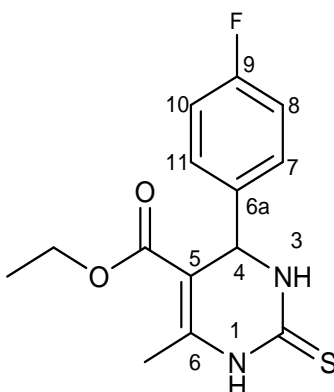
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1 (OCH₂CH₃), 17,8 (6-CH₃), 53,4 (C-6), 59,3 (OCH₂CH₃), 99,2 (C-5), 115,2 (d, *J*_{C-F} = 21,1, C-8, C-10), 128,3 (d, *J*_{C-F} = 7,7, C-7, C-11), 141,1 (C-6a), 148,5 (C-6), 152,0 (C=O), 161,4 (d, *J*_{C-F} = 243,7, C-9), 165,3 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 60,42 %; H: 5,43 %; N: 10,07 %.

Experimental – C: 60,86 %; H: 4,41 %; N: 10,37 %.

4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-etilcarboxilato

(AB22)



Rendimento: 83 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₅FN₂SO₂

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de Fusão: 182,0-184,0 °C (Lit. = 191,0-192,0 °C; CHANDAK *et al.*, 2009).

IV (ATR, cm⁻¹): 3226, 3108, 2970, 1722, 1707, 1682, 1635, 1603, 1505, 1461, 1283, 1211, 1160, 1082, 951, 832, 772, 663.

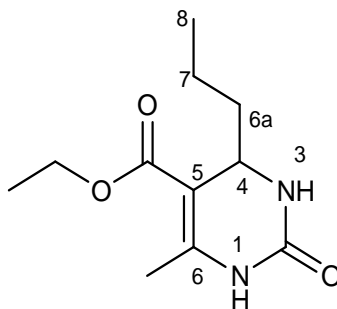
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H , multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,08 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,30 (s, 3H, 6-CH₃), 4,00 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,18 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,4, H-4), 7,50-6,91 (m, 4H, ArH), 9,67 (s, 1H, NH-3), 10,38 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0 (OCH₂CH₃), 17,2 (6-CH₃), 53,4 (C-4), 59,6 (OCH₂CH₃), 100,6 (C-5), 115,4 (d, *J*_{C-F} = 21,5, C-8, C-10), 128,5 (d, *J*_{C-F} = 8,1, C-7, C-11), 139,8 (C-6a), 145,2 (C-6), 160,5 (d, *J*_{C-F} = 243,8, C-9), 165,1 (5-C=O), 174,2 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 57,13 %; H: 5,14 %; N: 9,52 %.

Experimental – C: 55,97 %; H: 5,13 %; N: 10,43 %.

6-metil-2-oxo-4-propil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB23)



Rendimento: 34 %

Fórmula Molecular: C₁₁H₁₈N₂O₃

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 176,0-178,0 °C (Lit. = 177,0-179,0 °C; KHABAZZADEH *et al.*, 2008).

IV (ATR, cm⁻¹): 3246, 3216, 2960, 2932, 1706, 1654, 1236, 1220, 1118, 1084, 784, 670.

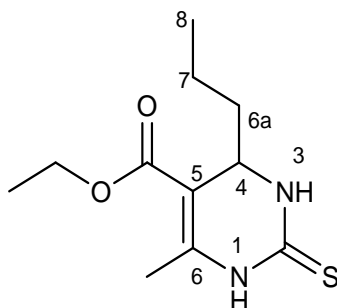
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 0,87 (t, 3H, 6,1, H-8), 1,40-1,15 (m, 7H, H-6a, H-7, OCH₂CH₃), 2,15 (s, 3H, 6-CH₃), 4,20-3,94 (m, 3H, H-4, OCH₂CH₃), 7,33 (s, 1H, NH-3), 8,94 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 13,8 (C-8), 14,2 (OCH₂CH₃), 17,0 (C-7), 17,7 (6-CH₃), 39,6 (C-6a), 49,8 (C-4), 59,1 (OCH₂CH₃), 99,5 (C-5), 148,3 (C-6), 152,9 (C=O), 165,5 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 58,39 %; H: 8,02 %; N: 12,38 %.

Experimental – C: 57,24 %; H: 7,70 %; N: 14,35 %.

6-metil-4-propil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB24)



Rendimento: 34 %

Fórmula Molecular: C₁₁H₁₈N₂SO₂

Aspecto: sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 148,0-151,0 °C.

IV (ATR, cm^{-1}): 3317, 3177, 3113, 2955, 1663, 1577, 1456, 1374, 1338, 1290, 1253, 1195, 1125, 1090, 1014, 768, 658.

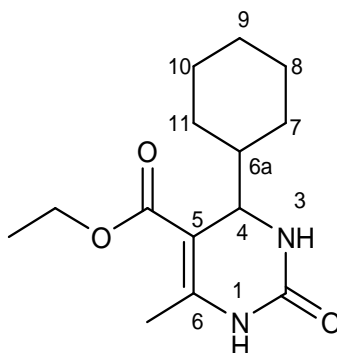
RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ_H , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 0,83 (t, 3H, 7,2, H-8), 1,50-1,00 (m, 7H, H-6a, H-7, OCH_2CH_3), 2,19 (s, 3H, 6- CH_3), 4,20-3,92 (m, 3H, H-4, OCH_2CH_3), 9,23 (s, 1H, NH-3), 10,07 (s, 1H, NH-1).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13,7 (C-8), 14,1 (OCH_2CH_3), 16,7 (6- CH_3), 17,1 (C-7), 38,5 (C-6a), 50,2 (C-4), 59,5 (OCH_2CH_3), 100,7 (C-5), 145,2 (C-6), 165,2 (5-C=O), 175,0 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 54,07 %; H: 8,25 %; N: 11,46 %.

Experimental – C: 51,67 %; H: 6,82 %; N: 13,74 %.

4-ciclo-hexil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB25)



Rendimento: 38 %

Fórmula Molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

Aspecto: Sólido branco.

Faixa de Fusão: 231,0-233,0 °C (Lit. = 232,0-234,0 °C; WANG *et al.*, 2010).

IV (ATR, cm^{-1}): 3221, 3115, 2919, 2849, 1723, 1702, 1645, 1505, 1449, 1381, 1332, 1283, 1228, 1173, 1083, 1022, 960, 890, 780.

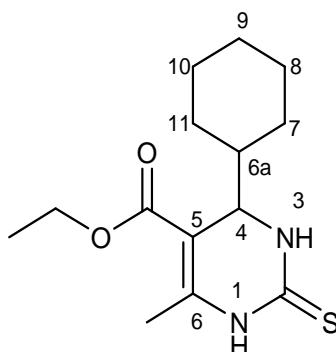
RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ_H , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,90-0,70 (m, 14H, H6a, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, OCH_2CH_3), 2,16 (s, 3H, 6- CH_3), 4,22-3,85 (m, 3H, H-4, OCH_2CH_3), 7,28 (s, 1H, NH-3), 8,87 (s, 1H, NH-1).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 14,3, (OCH_2CH_3), 17,8 (6- CH_3), 25,9 (C-7 e C-11 ou C-8 e C-10), 26,0 (C-7 e C-11 ou C-8 e C-10), 28,5 (C-9), 44,9 (C-6a), 55,0 (C-4), 59,1 (OCH_2CH_3), 98,0 (C-5), 148,5 (C-6), 153,3 (C=O), 165,8 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 62,66 %; H: 9,01 %; N: 10,44 %.

Experimental – C: 63,30 %; H: 8,51 %; N: 9,85 %.

4-ciclo-hexil-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB26)



Rendimento: 38 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₂N₂SO₂

Aspecto: Sólido amarelo.

Faixa de Fusão: 189,0-192,0 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3174, 2924, 2848, 1706, 1644, 1588, 1442, 1365, 1319, 1262, 1196, 1128, 1103, 1032, 950, 893, 754, 664.

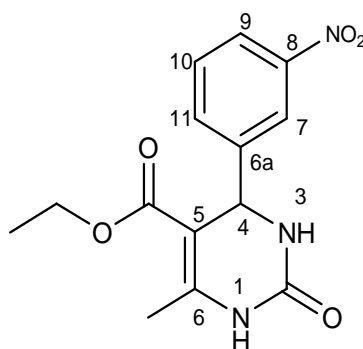
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 2,00-0,90 (m, 14H, H_{6a}, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, OCH₂CH₃), 2,21 (s, 3H, 6-CH₃), 4,26-3,90 (m, 3H, H-4, OCH₂CH₃), 9,21 (s, 1H, NH-3), 10,05 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1 (CH₂CH₃), 17,1 (6-CH₃), 25,7 (C-7 e C-11 ou C-8 e C-10), 26,6 (C-7 e C-11 ou C-8 e C-10), 28,0 (C-9), 44,9 (C-6a), 55,3 (C-4), 59,5 (OCH₂CH₃), 99,4 (C-5), 148,3 (C-6), 165,6 (5-C=O), 175,2 (C=S).

Análise Elementar: Calculado – C: 59,12 %; H: 8,51 %; N: 9,85 %.

Experimental – C: 59,42 %; H: 7,40 %; N: 11,03 %.

6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-etilcarboxilato (AB27)



Rendimento: 62 %

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₅N₃O₅

Aspecto: sólido branco

Faixa de Fusão: 228,0-230,0 °C (Lit. = 230,0-232,0 °C; GHOSH *et al.*, 2004).

IV (ATR, cm⁻¹): 3326, 3216, 3091, 2963, 1705, 1686, 1626, 1522, 1455, 1420, 1375, 1345, 1266, 1220, 1115, 1084, 1002, 900, 815, 794, 738.

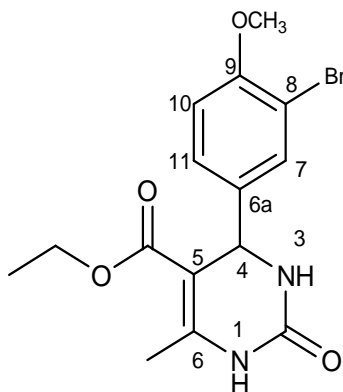
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,09 (t, 3H, 7,1, OCH₂CH₃), 2,28 (s, 3H, 6-CH₃), 3,98 (q, 2H, 7,1, OCH₂CH₃), 5,30 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,4, H-4), 7,80-7,56 (m, 2H, H-10, H-11), 7,91 (s, 1H, NH-3), 8,28-8,00 (m, 2H, H-7, H-9), 9,38 (s, 1H, NH-1).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0 (OCH₂CH₃), 17,9 (6-CH₃), 53,6 (C-4), 59,4 (OCH₂CH₃), 98,4 (C-5), 121,1 (C-7), 122,4 (C-9), 130,3 (C-10), 133,0 (C-11), 147,0 (C-6 ou C-6a), 147,7 (C-6 ou C-6a), 149,5 (C-8), 151,9 (C=O), 165,1 (5-C=O).

Análise Elementar: Calculado – C: 55,08 %; H: 4,95 %; N: 13,76 %.

Experimental – C: 55,64 %; H: 3,95 %; N: 14,13 %.

4-(3-bromo-4-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato
(AB28)



Rendimento: 68 %

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₇BrN₂O₄

Aspecto: sólido amarelo

Faixa de Fusão: 212,0-215,0 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3357, 3218, 3101, 2966, 1692, 1644, 1602, 1496, 1459, 1446, 1366, 1322, 1286, 1224, 1097, 1053, 1021, 871, 800, 754, 676.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,10 (t, 3H, 7,0, OCH₂CH₃), 2,25 (s, 3H, 6-CH₃), 3,81 (s, 3H, 9-OCH₃), 3,99 (q, 2H, 7,0, OCH₂CH₃), 5,10 (d, 1H, *J*_{H4-NH-3} = 3,0, H-4), 7,06 (d, 1H, *J*_{H10-H11}=8,3, H-10), 7,19 (dd,

^1H , $J_{\text{H11-H10}} = 8,3$, $J_{\text{H11-H7}} = 1,9$, H-11), 7,39 (d, ^1H , $J_{\text{H7-H11}} = 1,9$, H-7), 7,74 (s, ^1H , NH-3), 9,24 (s, ^1H , NH-1).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 14,0 (OCH_2CH_3), 17,7 (6-CH_3), 52,8 (C-4), 56,1 (9- OCH_3), 59,2 (OCH_2CH_3), 98,9 (C-5), 110,1 (C-8), 112,6 (C-10), 126,6 (C-11), 130,7 (C-7), 138,5 (C-6a), 148,4 (C-6), 151,9 (C-9), 154,5 ($\text{C}=\text{O}$), 165,1 (5- $\text{C}=\text{O}$).

Análise Elementar: Calculado – C: 48,80 %; H: 4,64 %; N: 7,59 %.

Experimental – C: 48,85 %; H: 4,21 %; N: 7,52 %.

ANEXO: ESPECTROS SELECCIONADOS

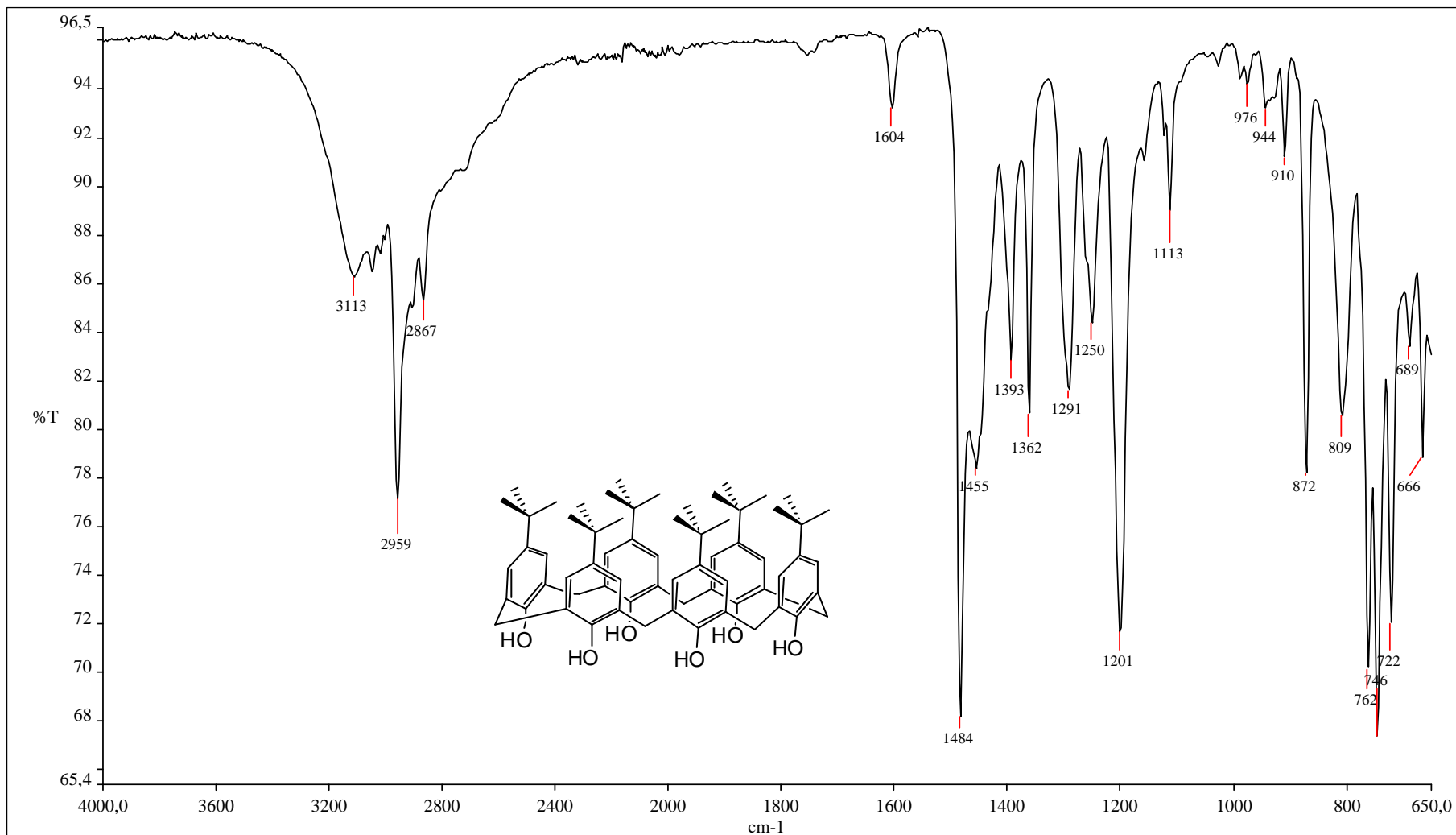


Figura 56: Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) de T6.

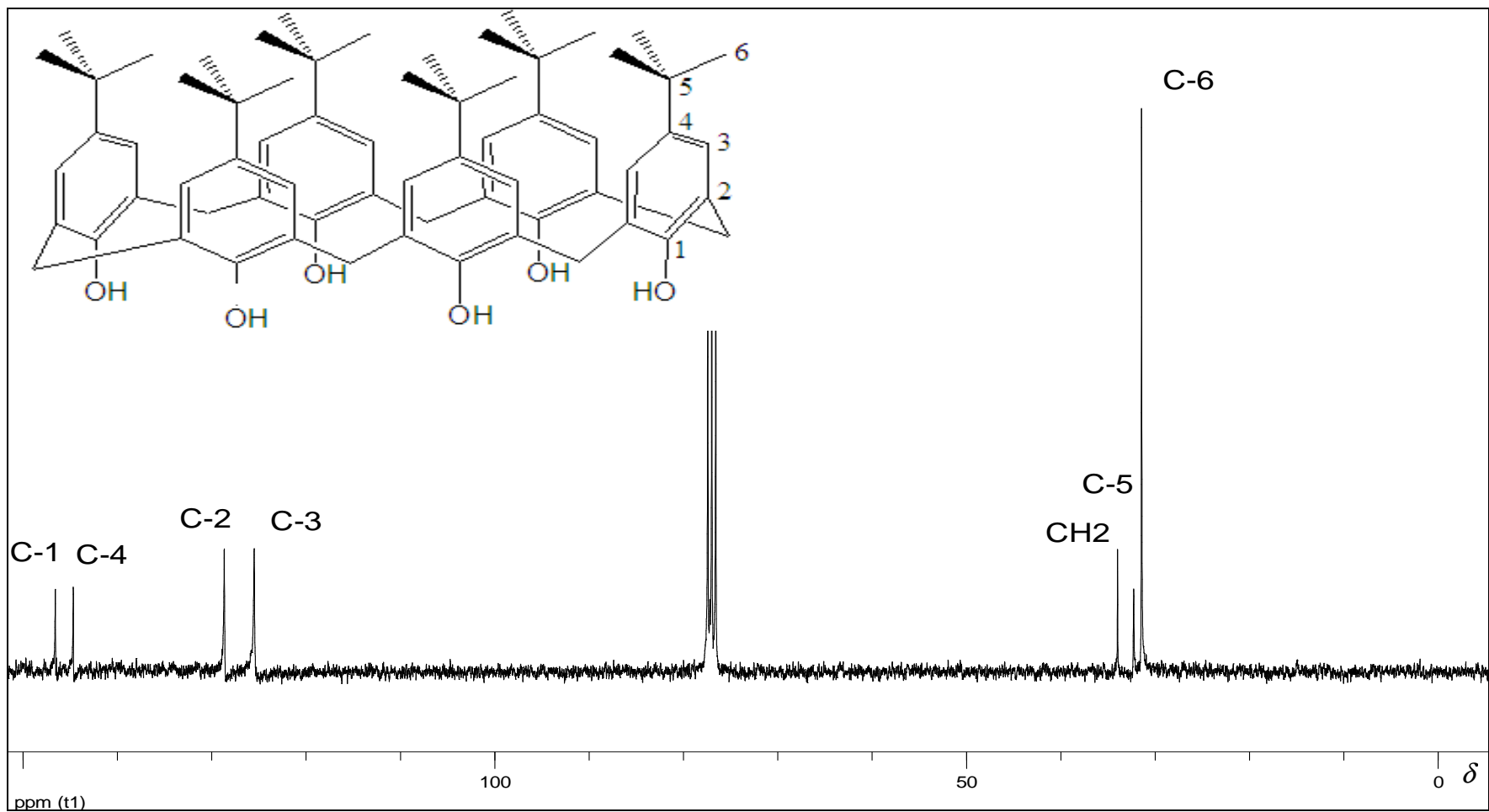


Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) de T6.

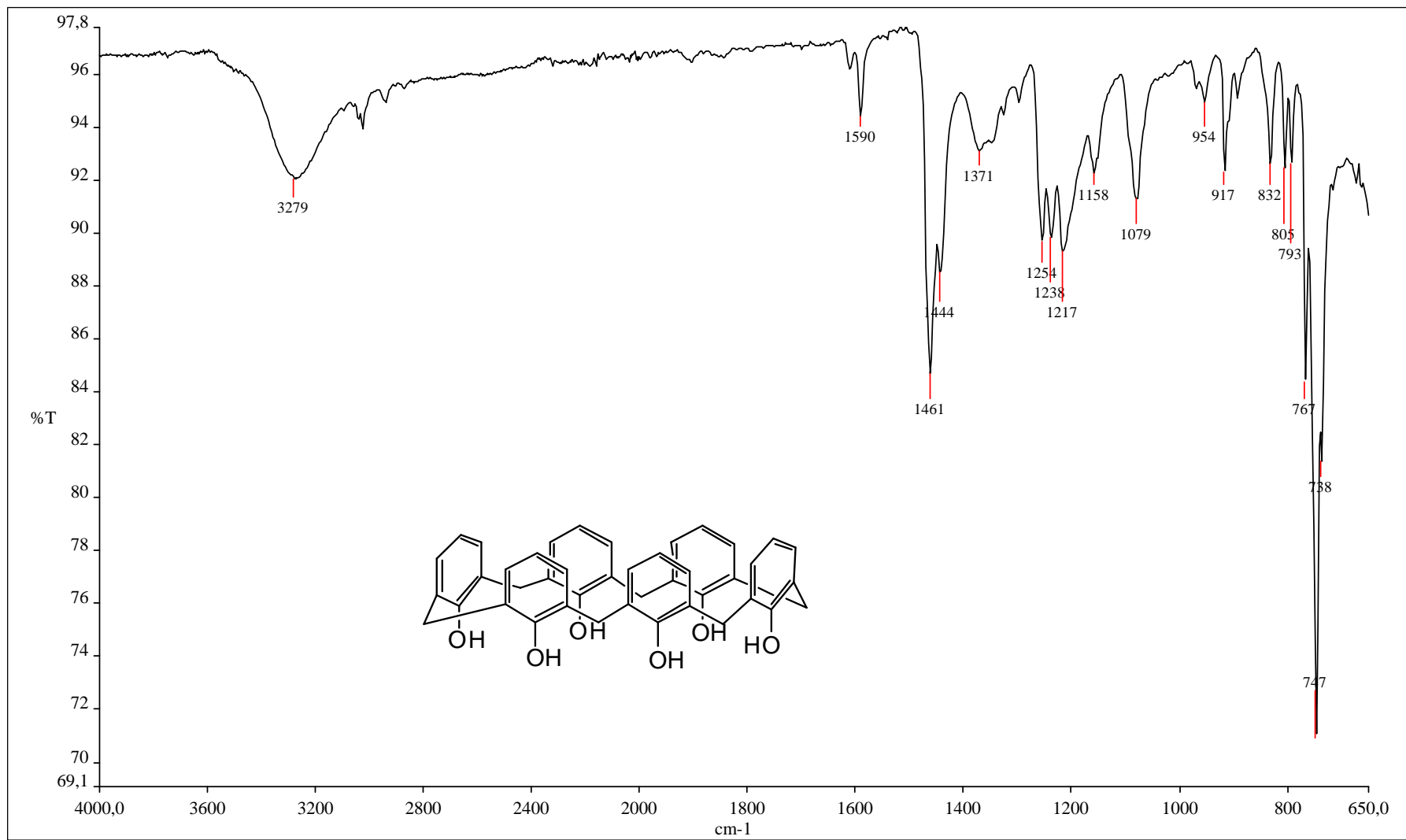


Figura 58: Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) de H6.

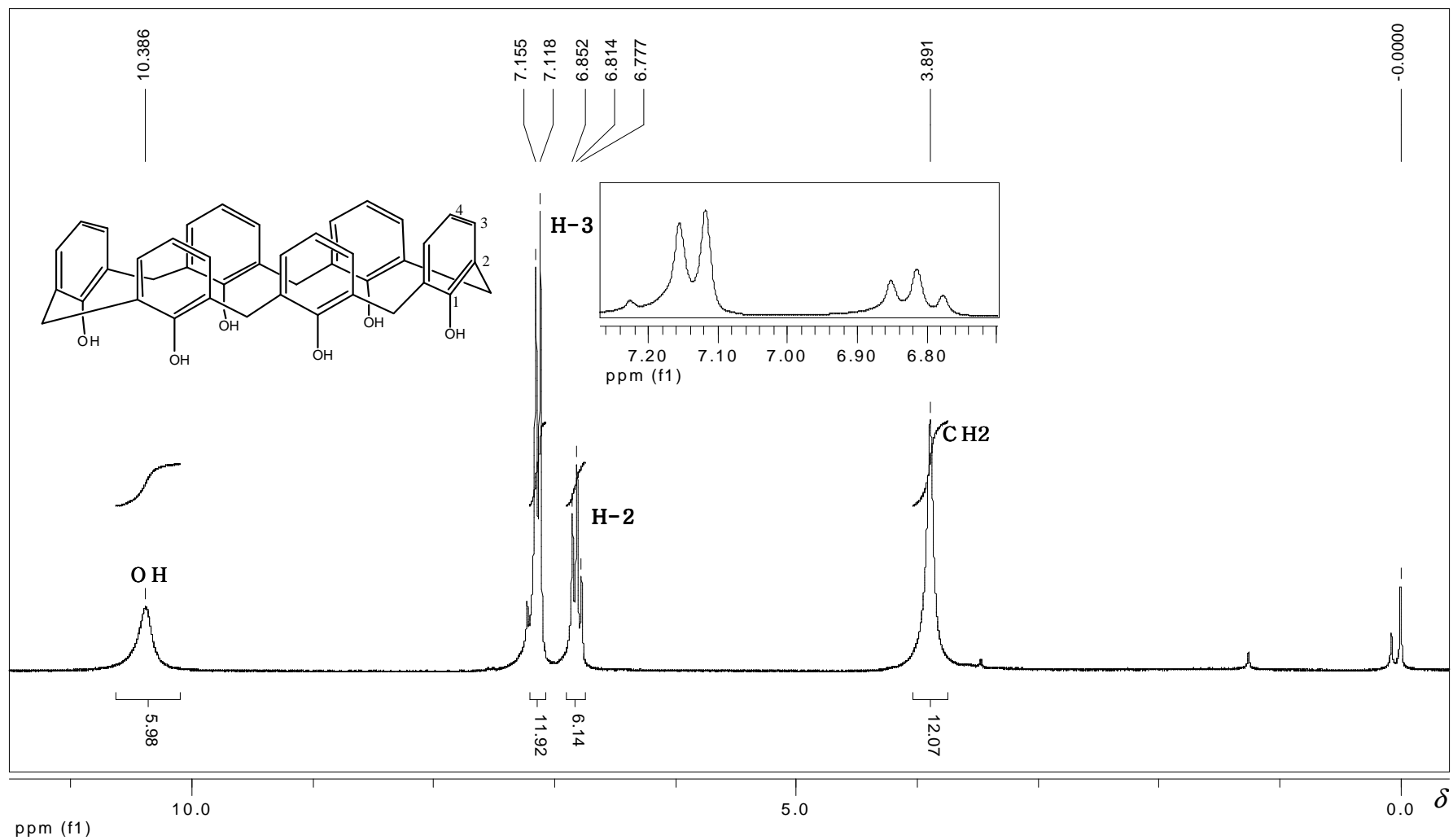


Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) de **H6**.

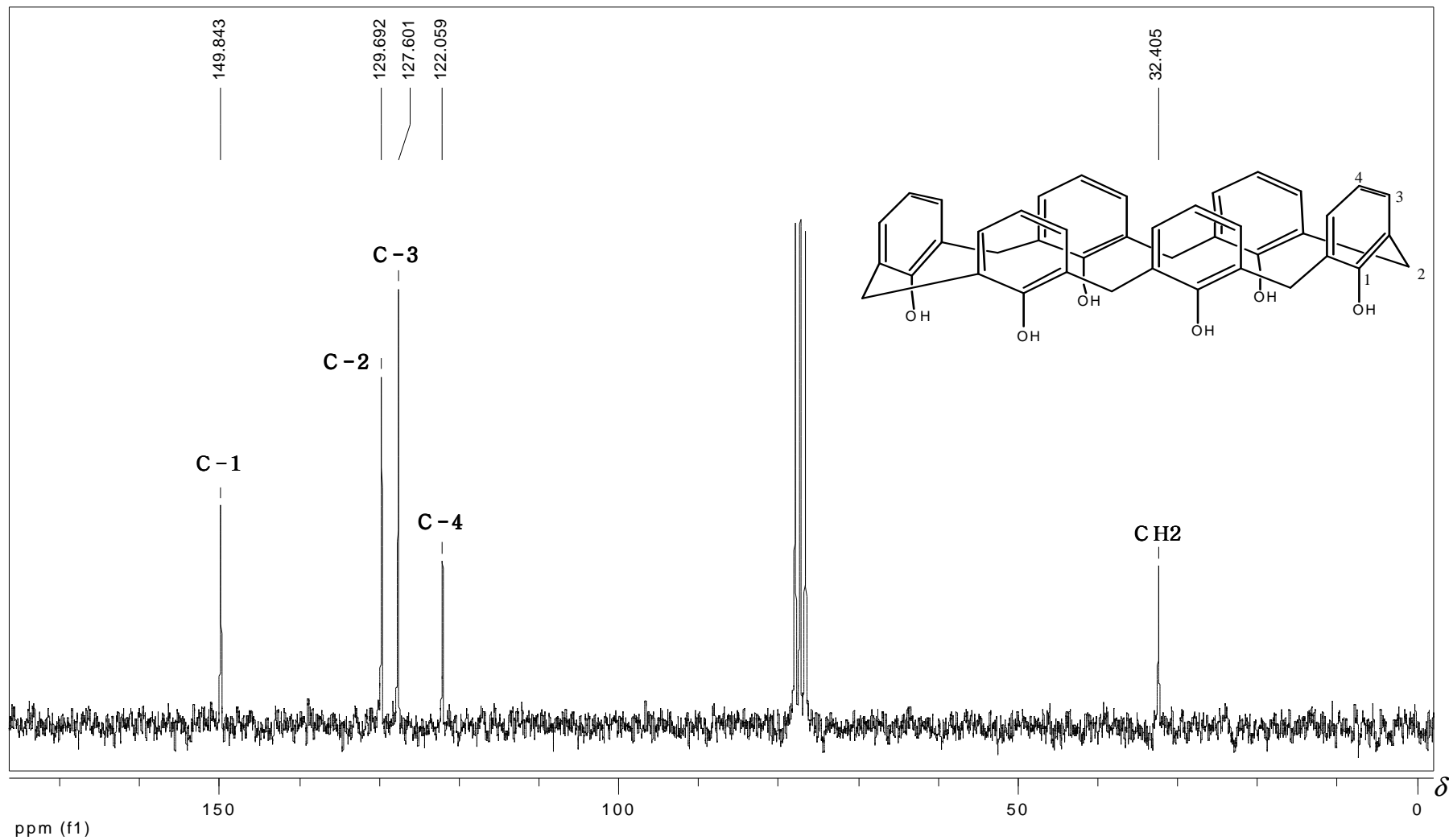


Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) de **H6**.

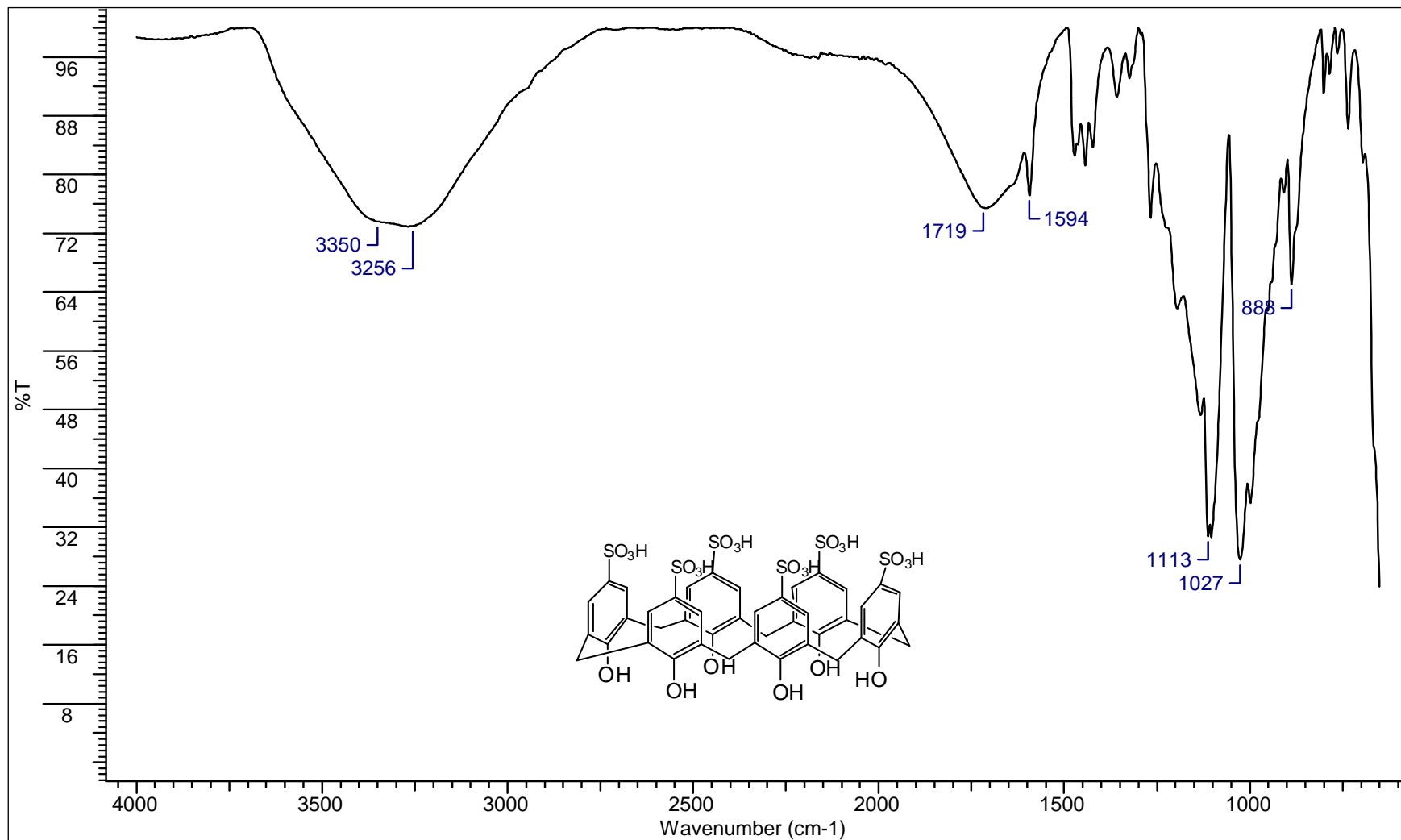


Figura 61: Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) de **CX6**.

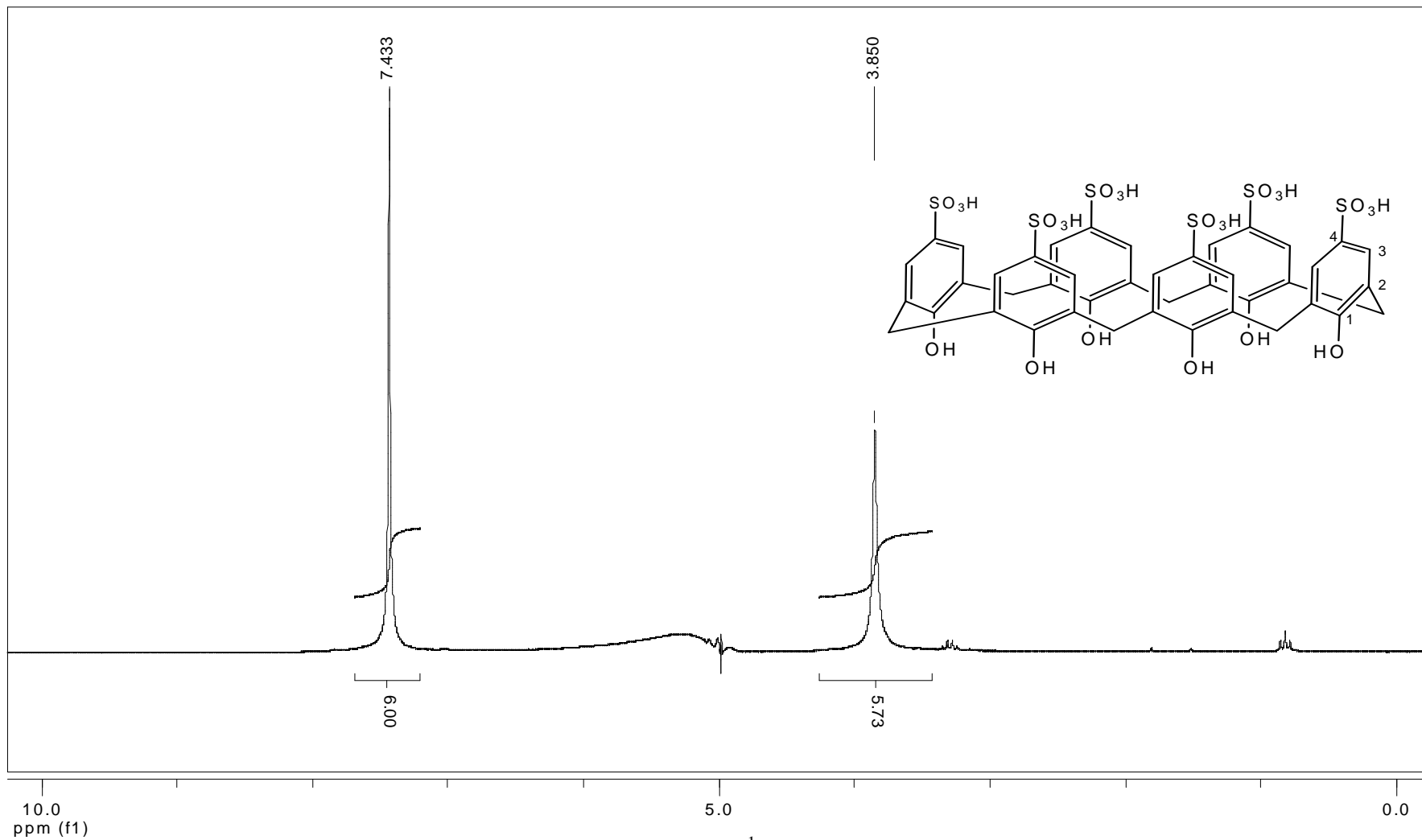


Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; D_2O) de CX6.

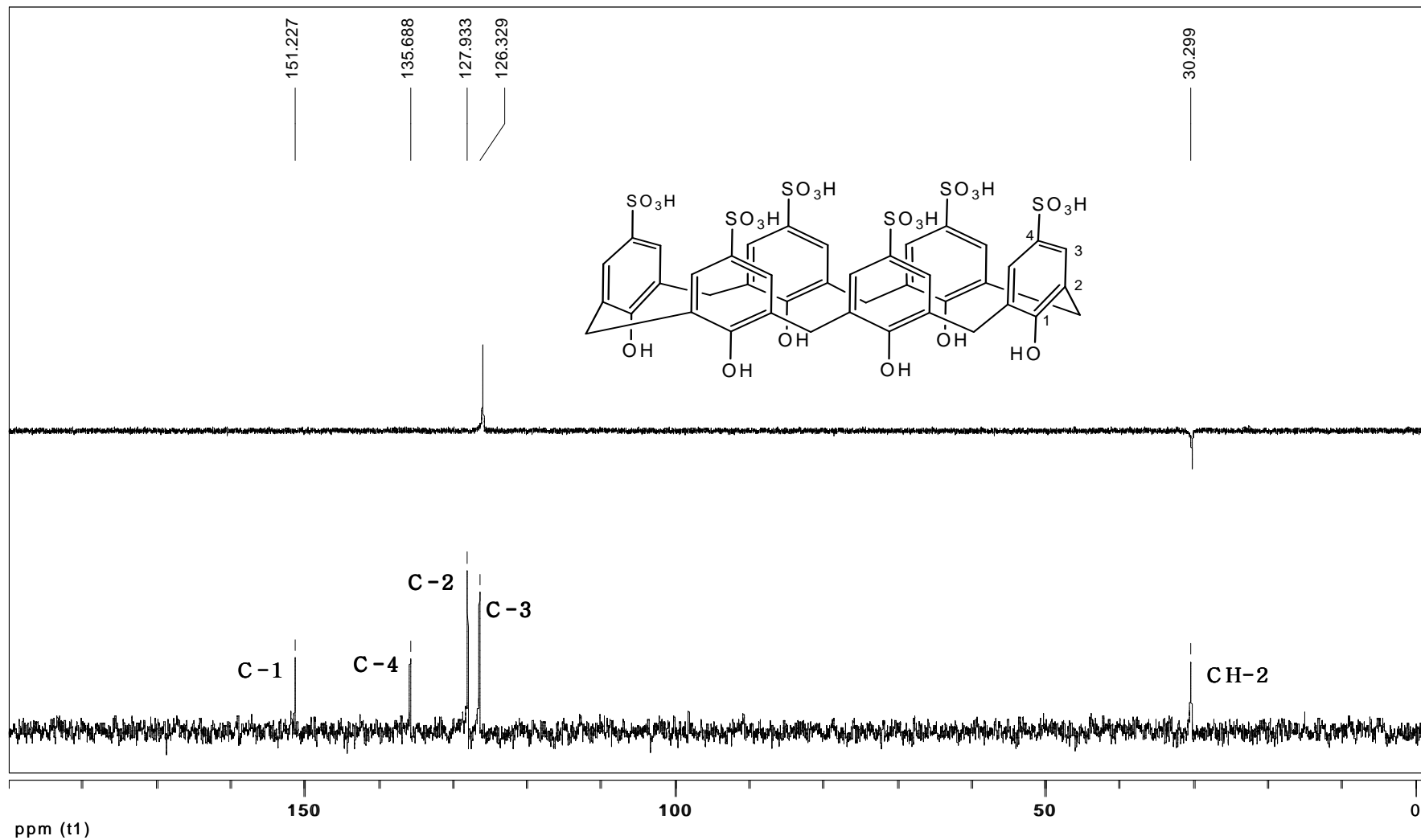


Figura 63: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo; 50 MHz; D_2O) e subspectro DEPT 135 (acima) de CX6.

SO3HCX4 #1 RT: 0,00 AV: 1 NL: 5,43E4
T: ITMS - c ESI Full ms [150,00-2000,00]

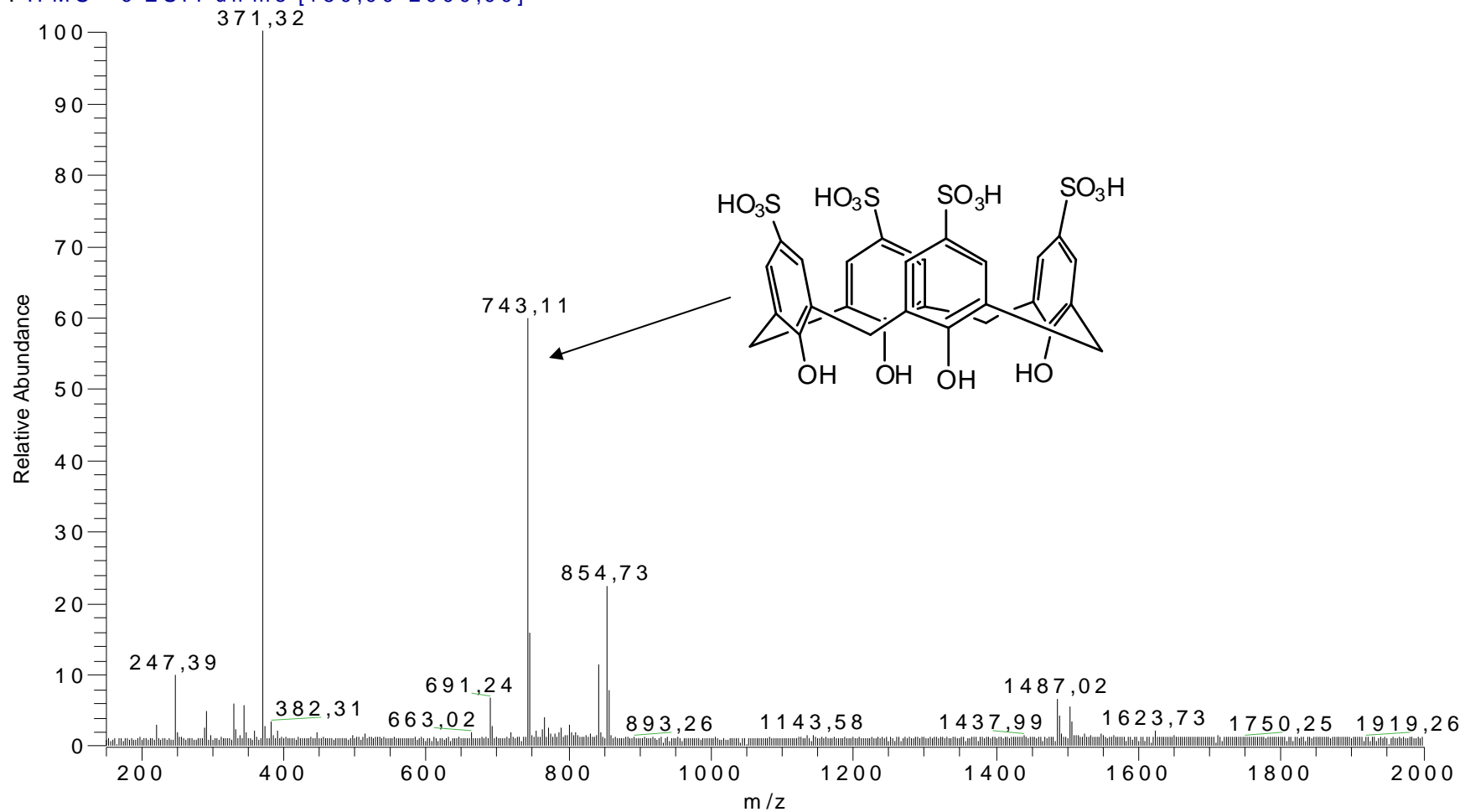


Figura 64: Espectro de massas obtido para o calixareno CX4.

SO3HCX6 #1 RT: 0,00 AV: 1 NL: 9,86E4
T: ITMS - c ESIFull ms [150,00-1500,00]

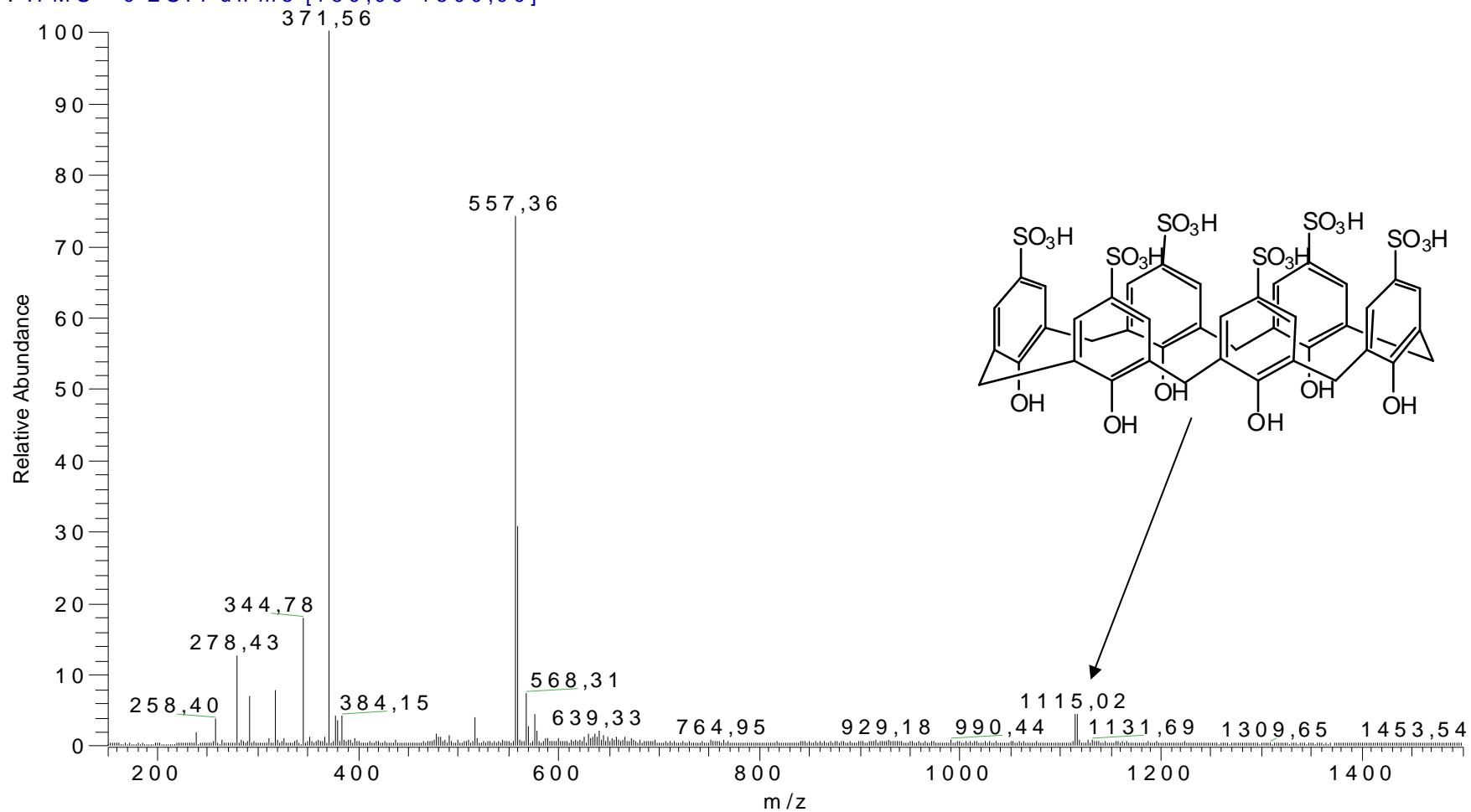


Figura 65: Espectro de massas obtido para o calixareno CX6.

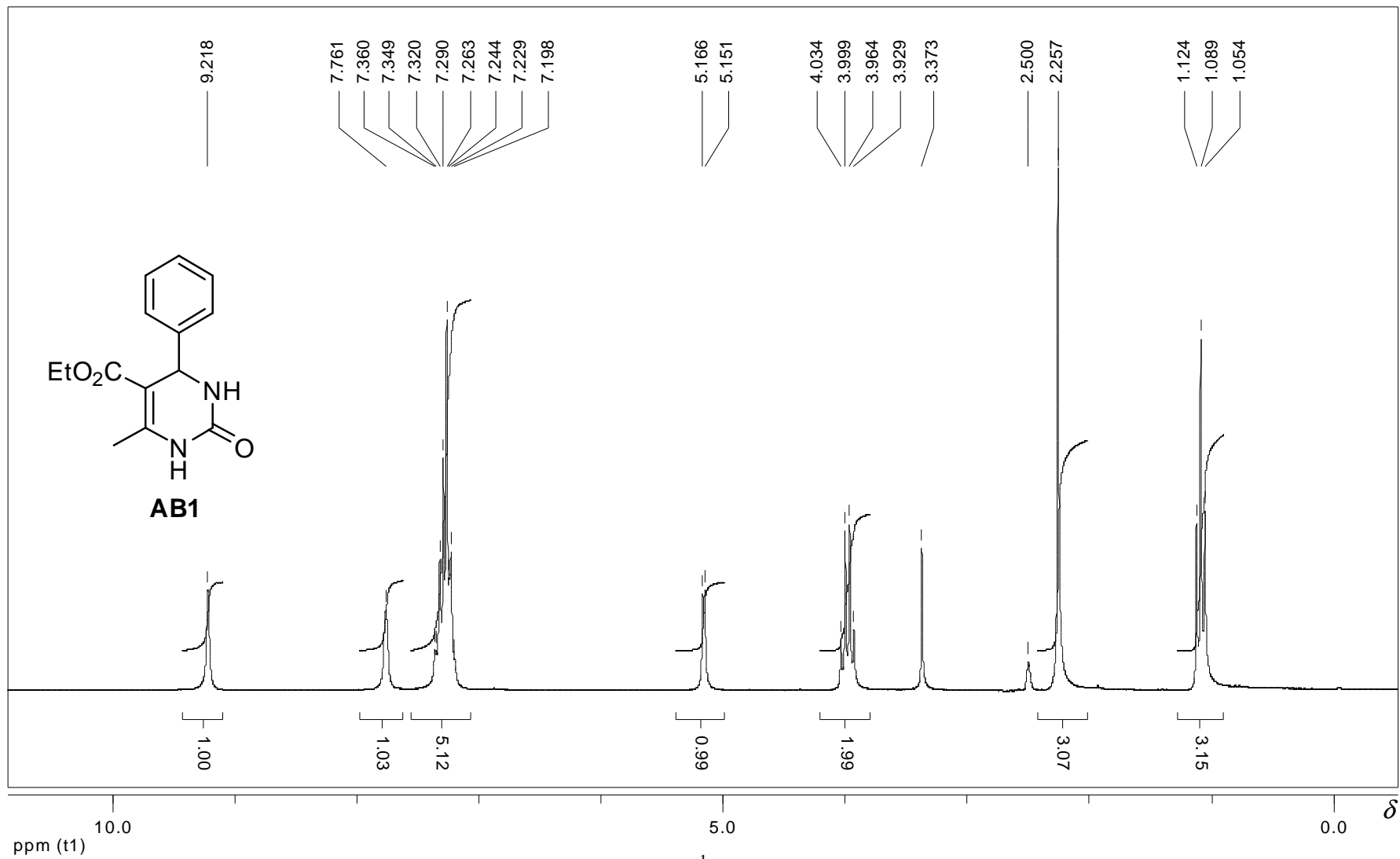


Figura 66: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB1

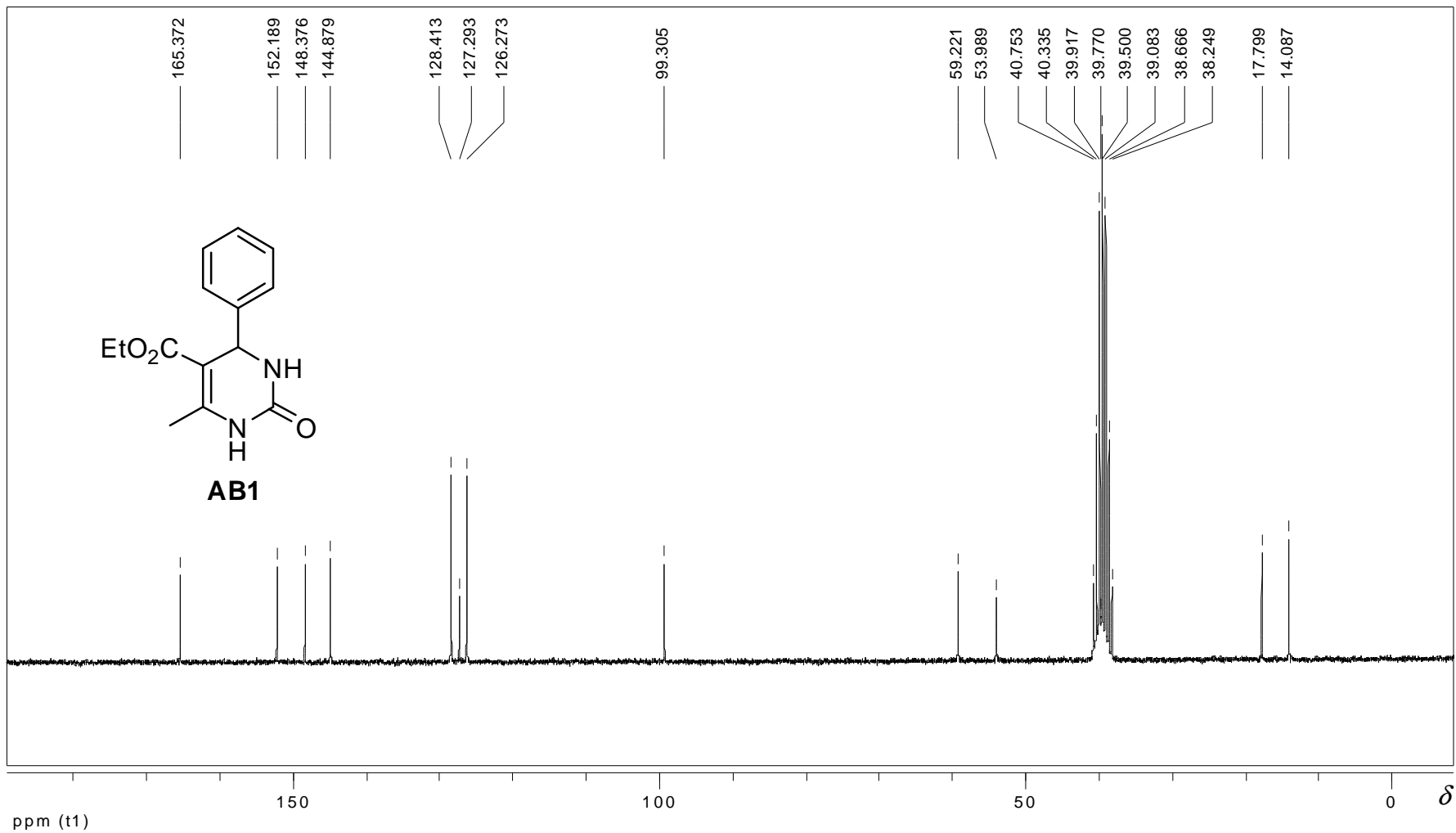


Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de **AB1**.

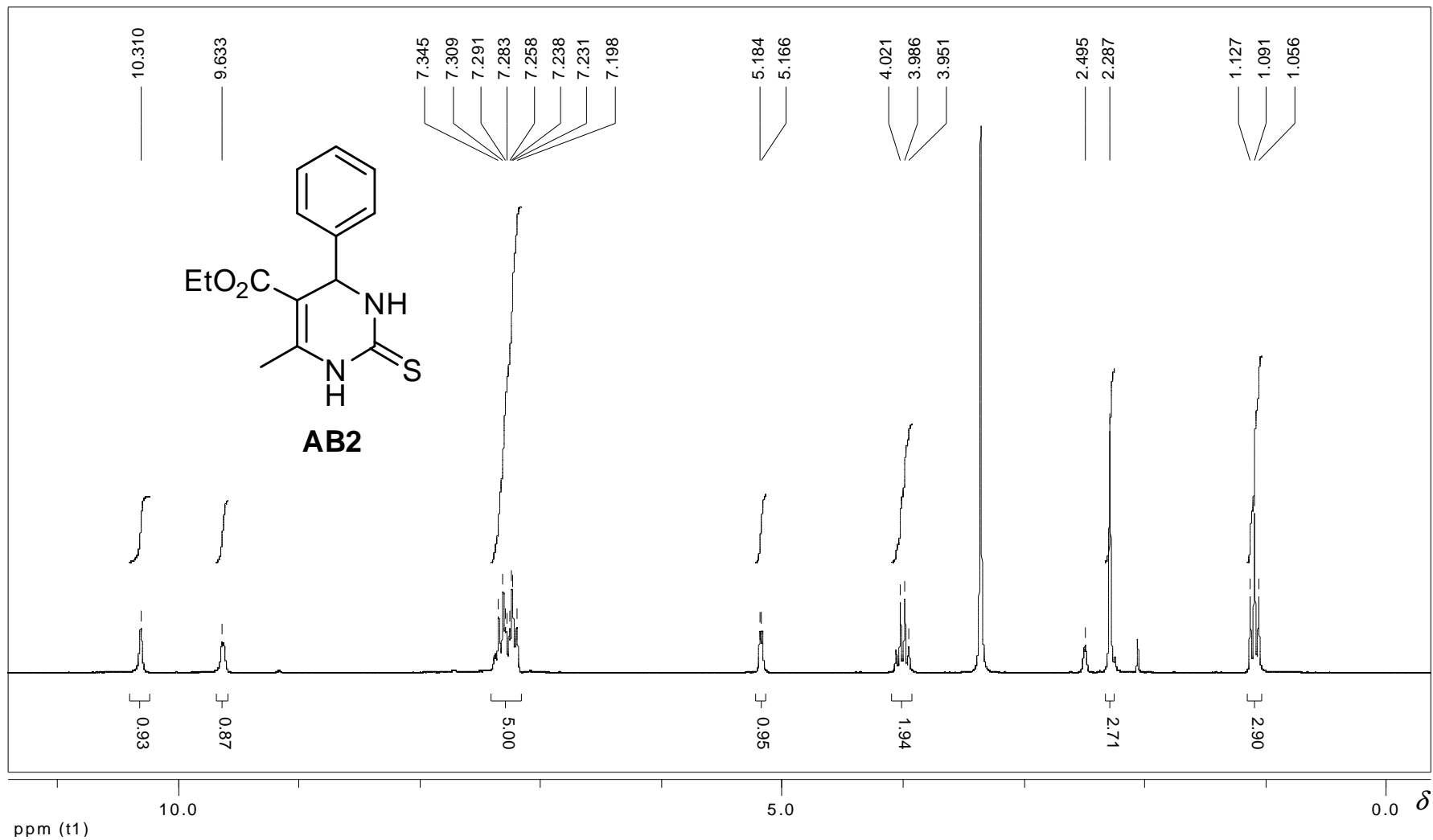


Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB2

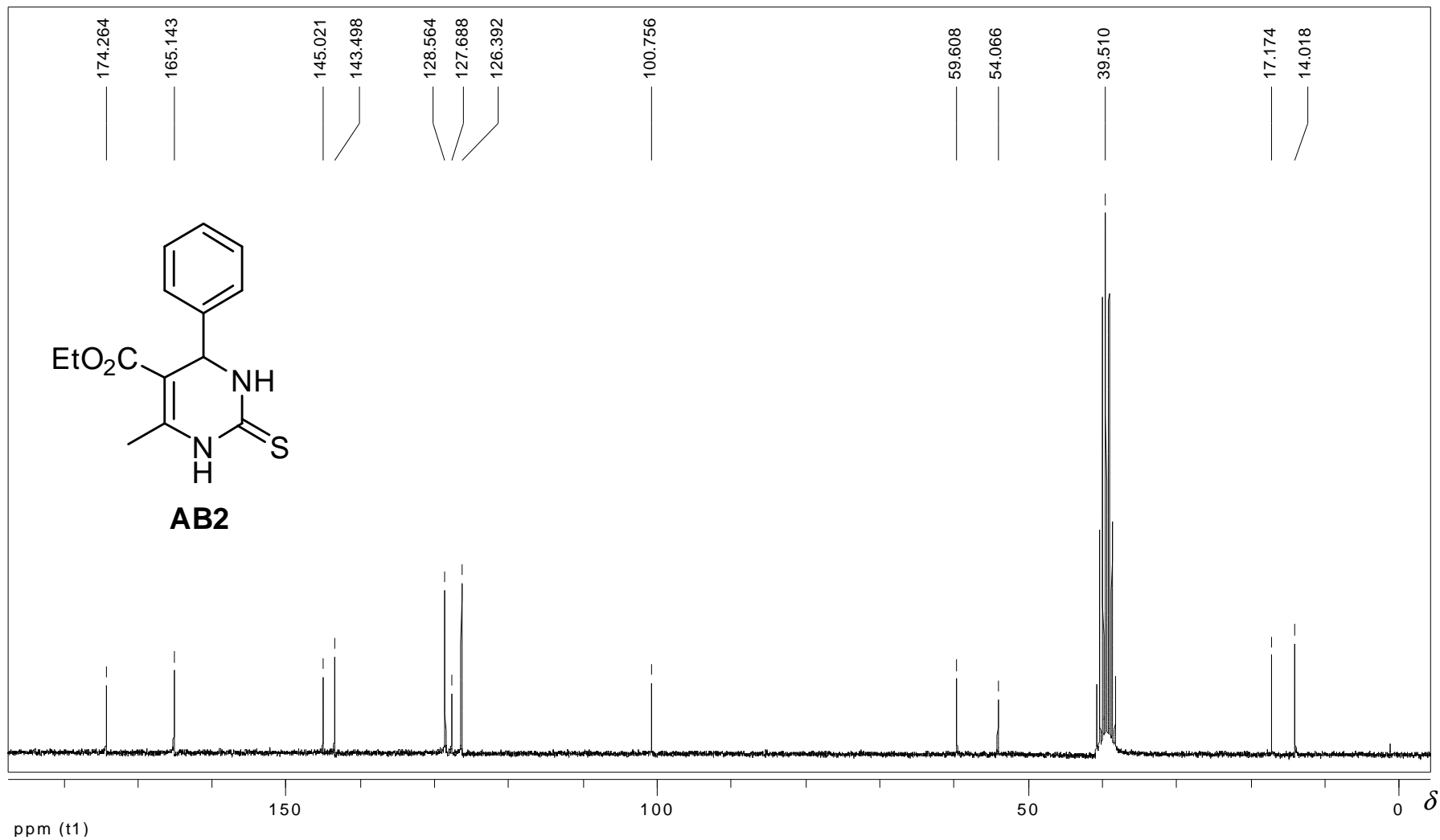


Figura 69: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆) de AB2.

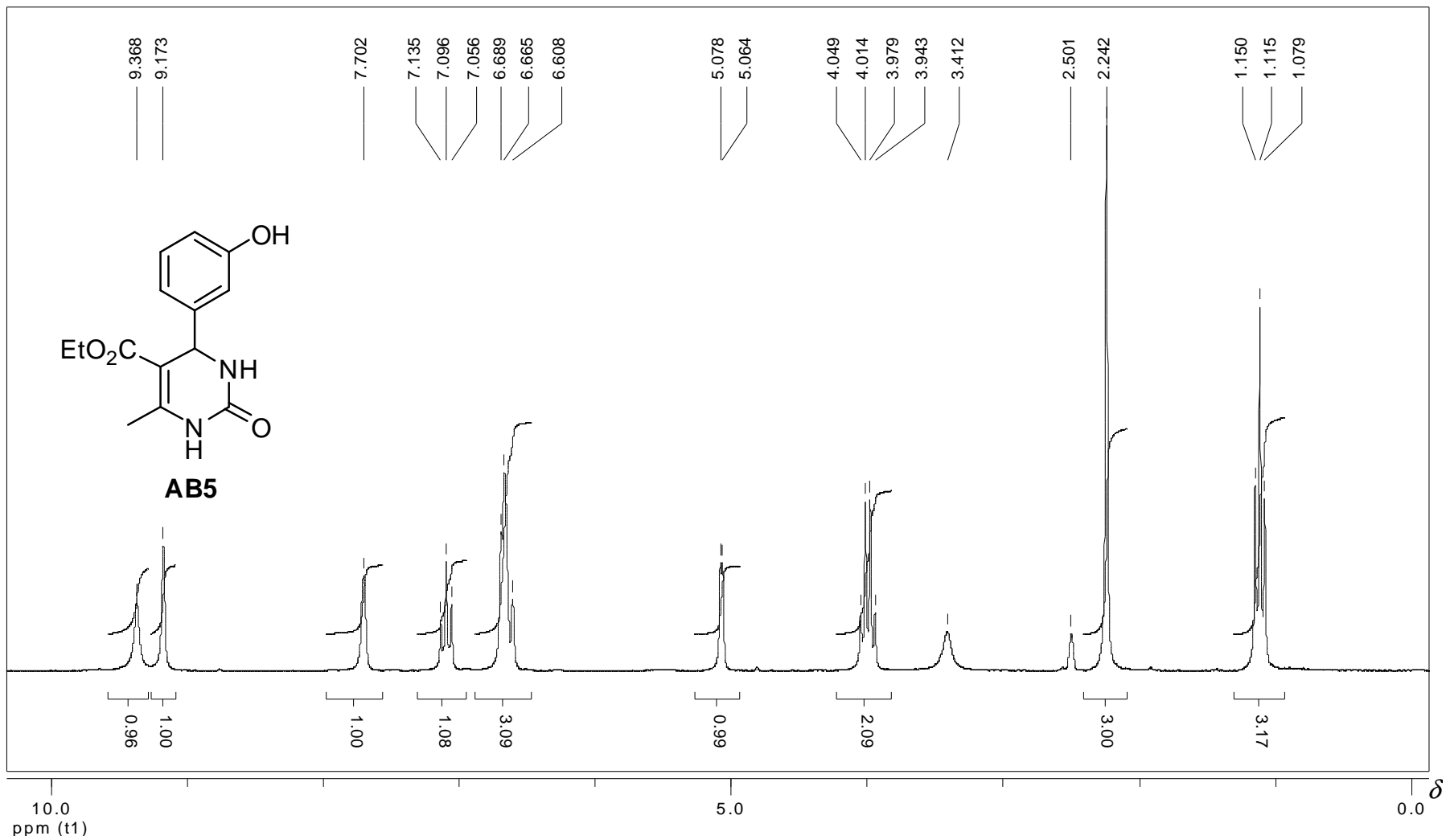


Figura 70: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB5

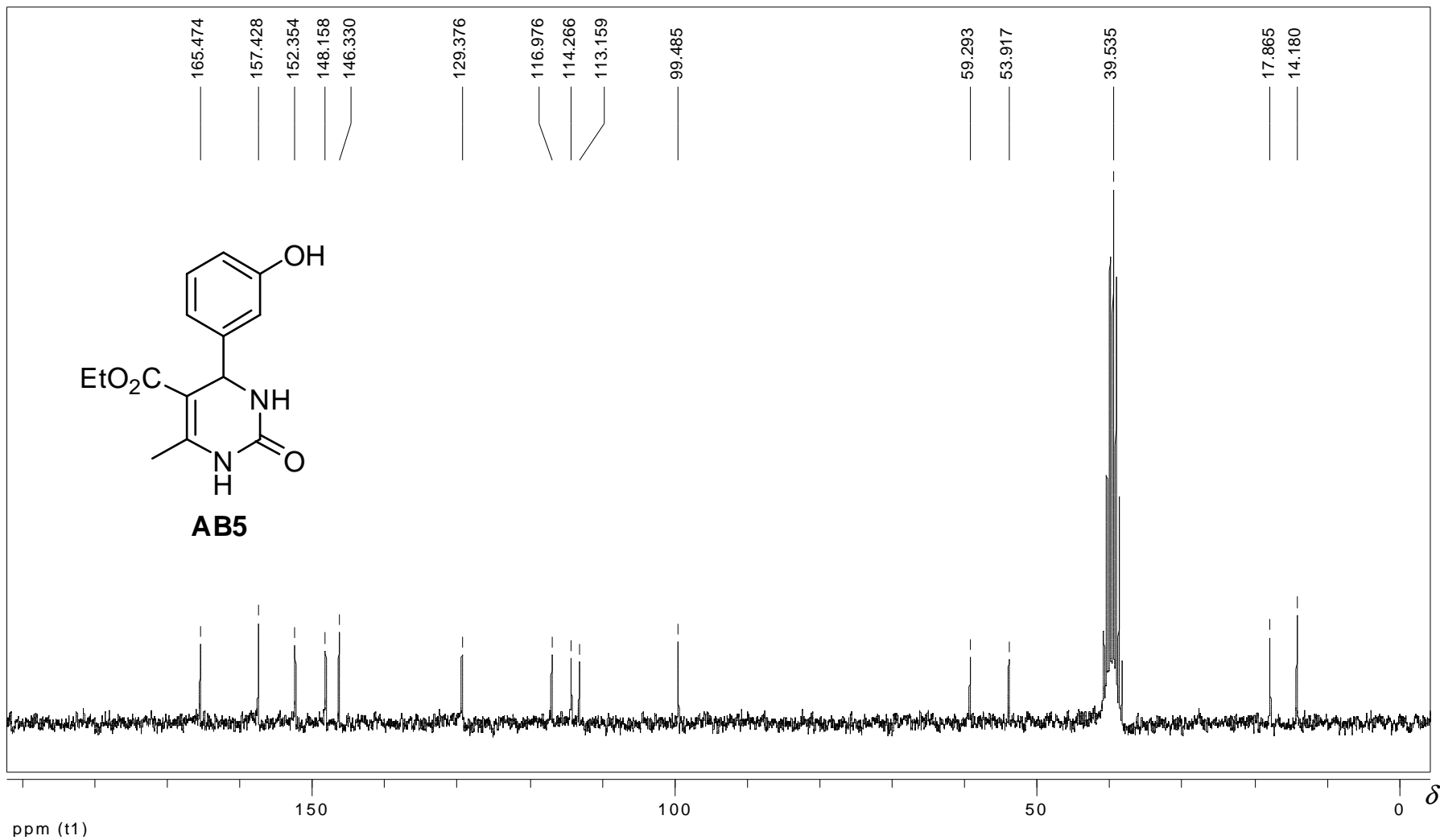


Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB5.

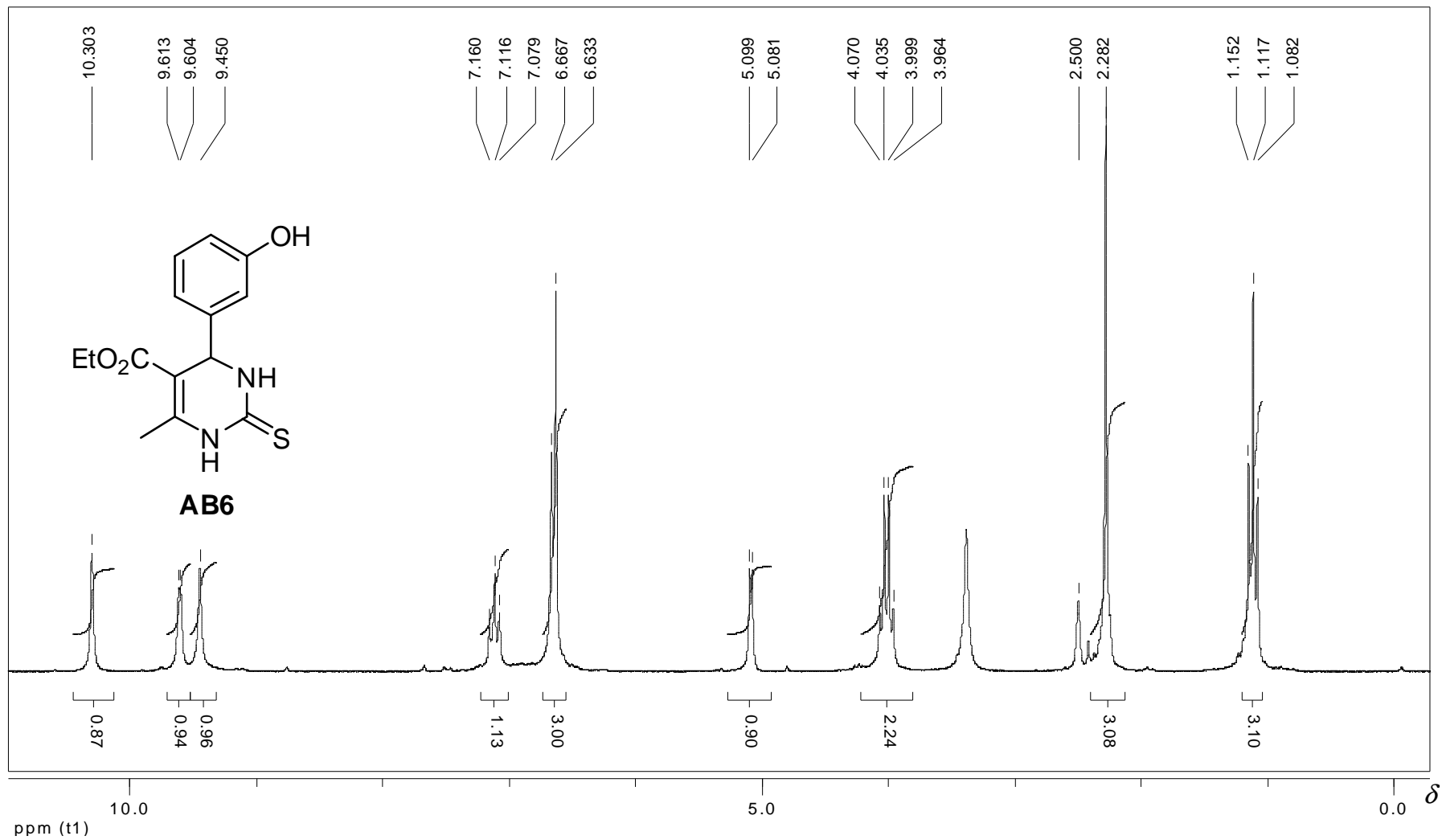


Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB6

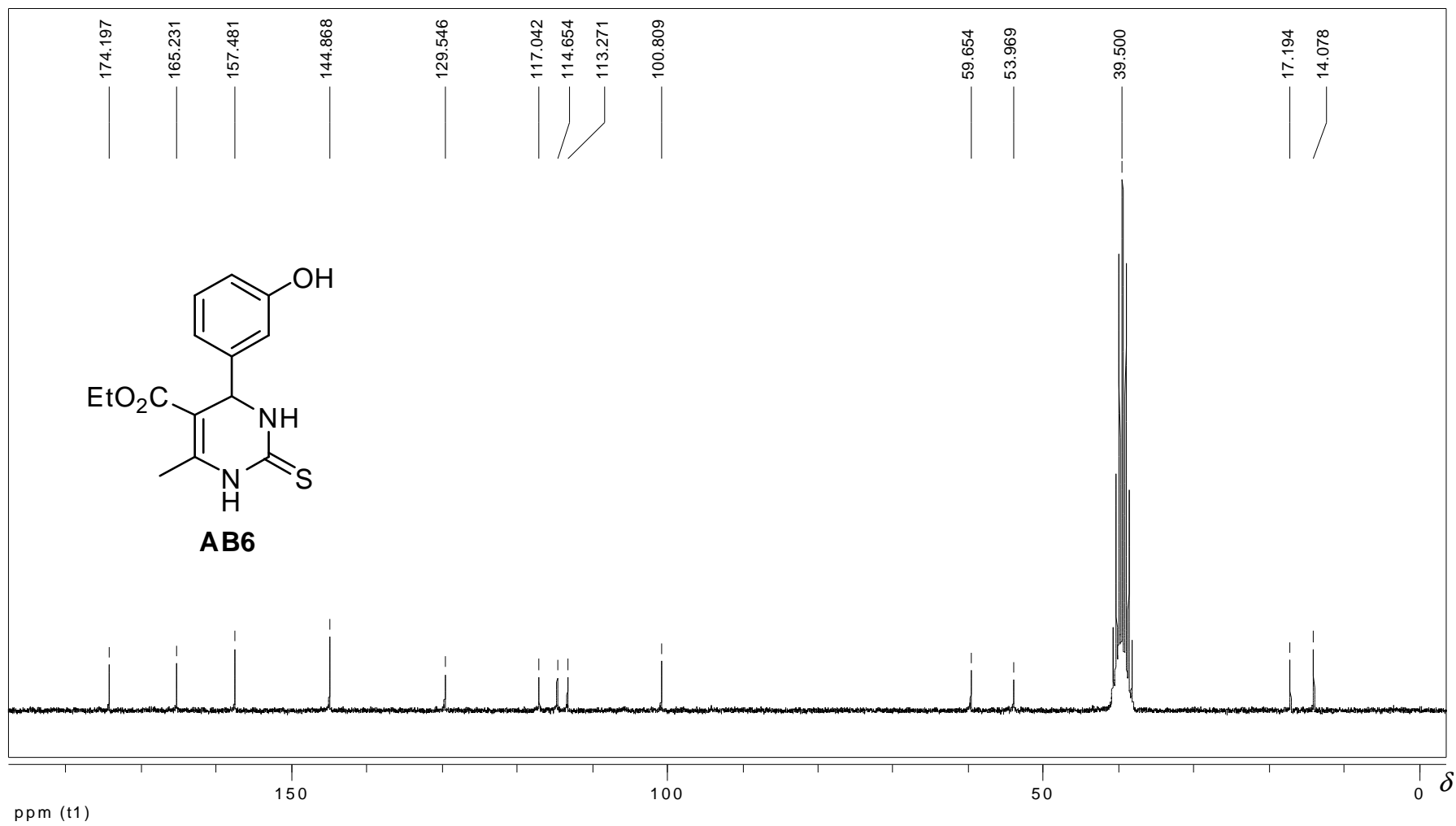


Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO-d_6) de **AB6**.

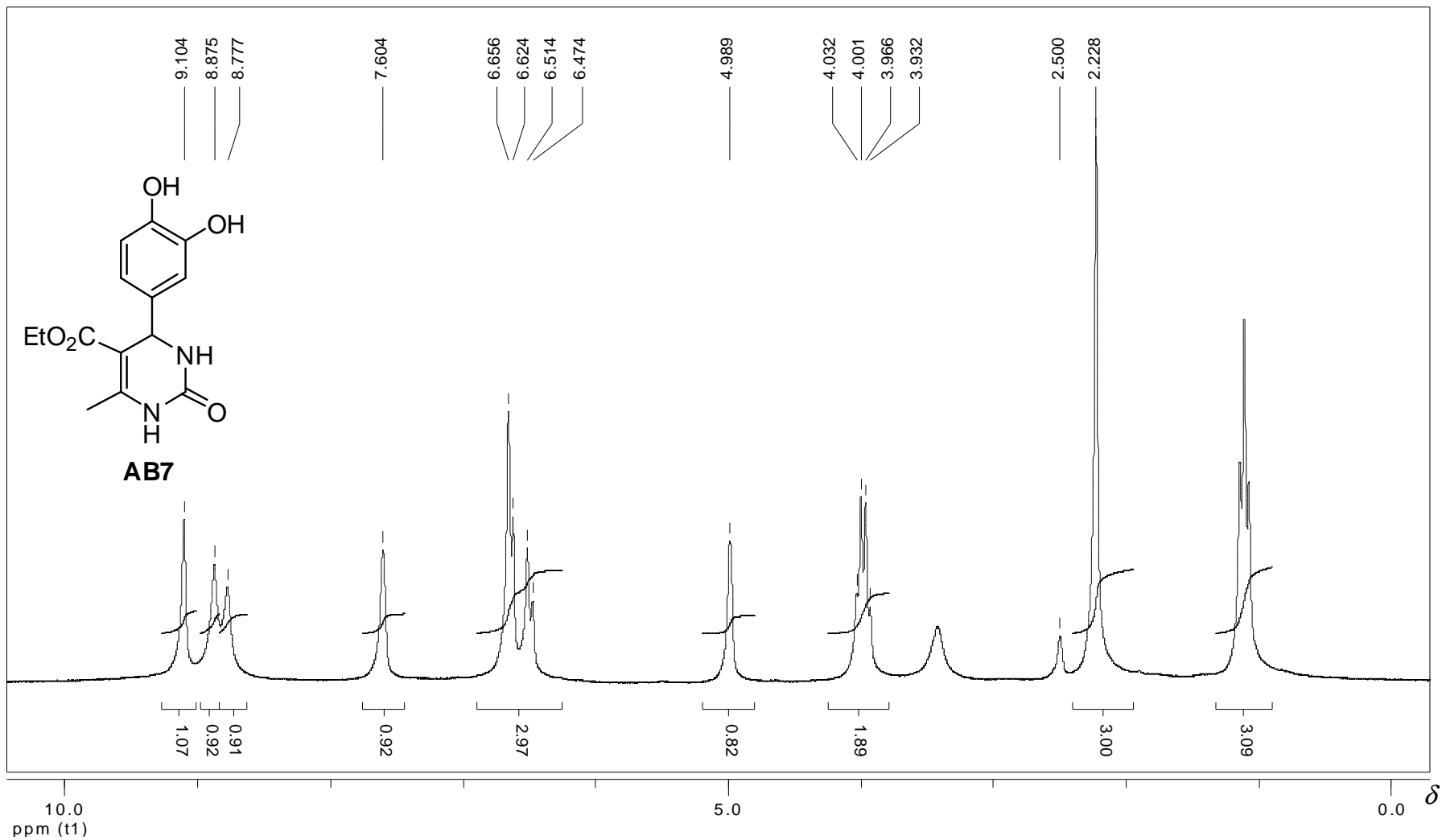


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO-d_6) de AB7.

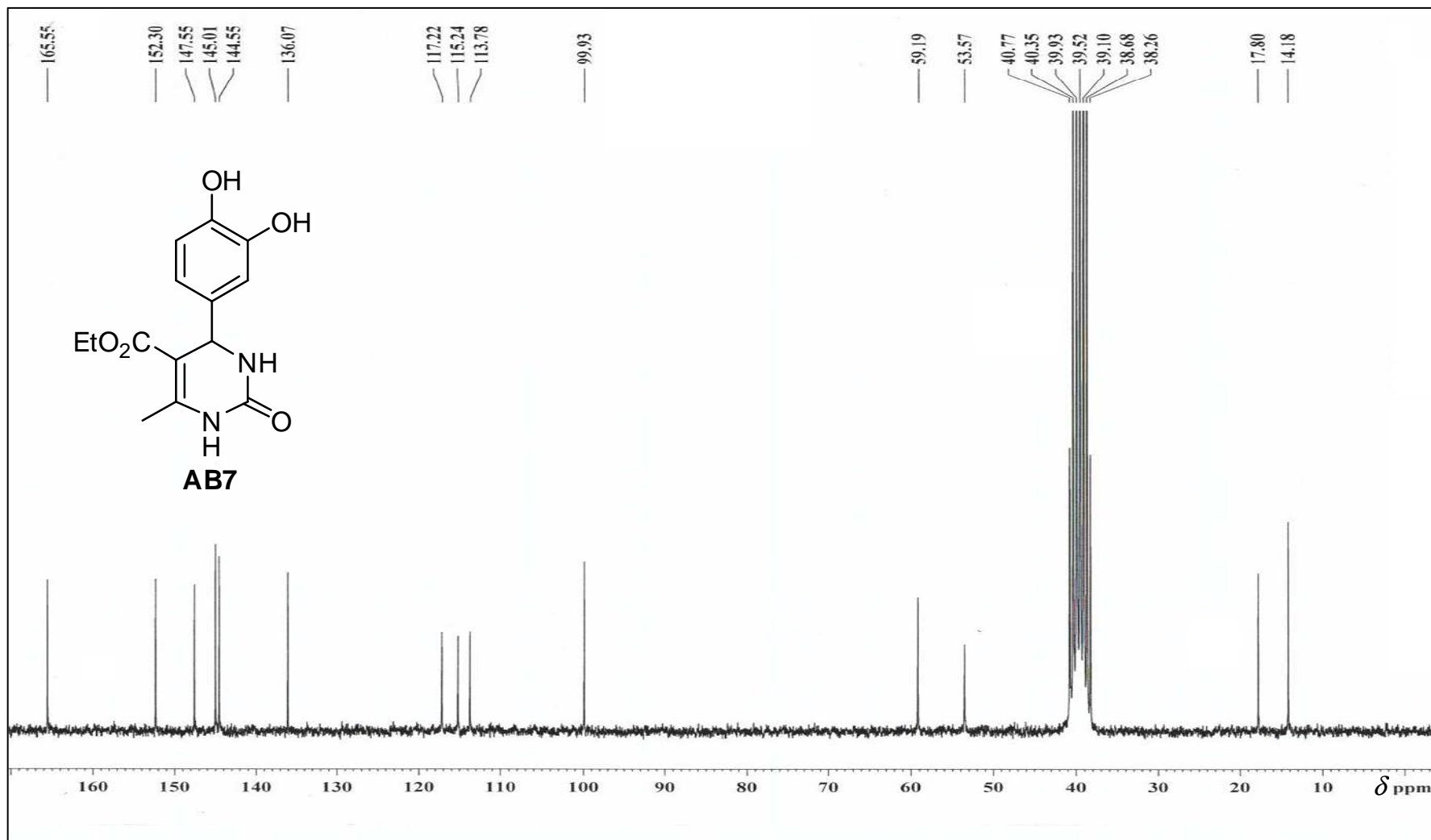


Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de **AB7**.

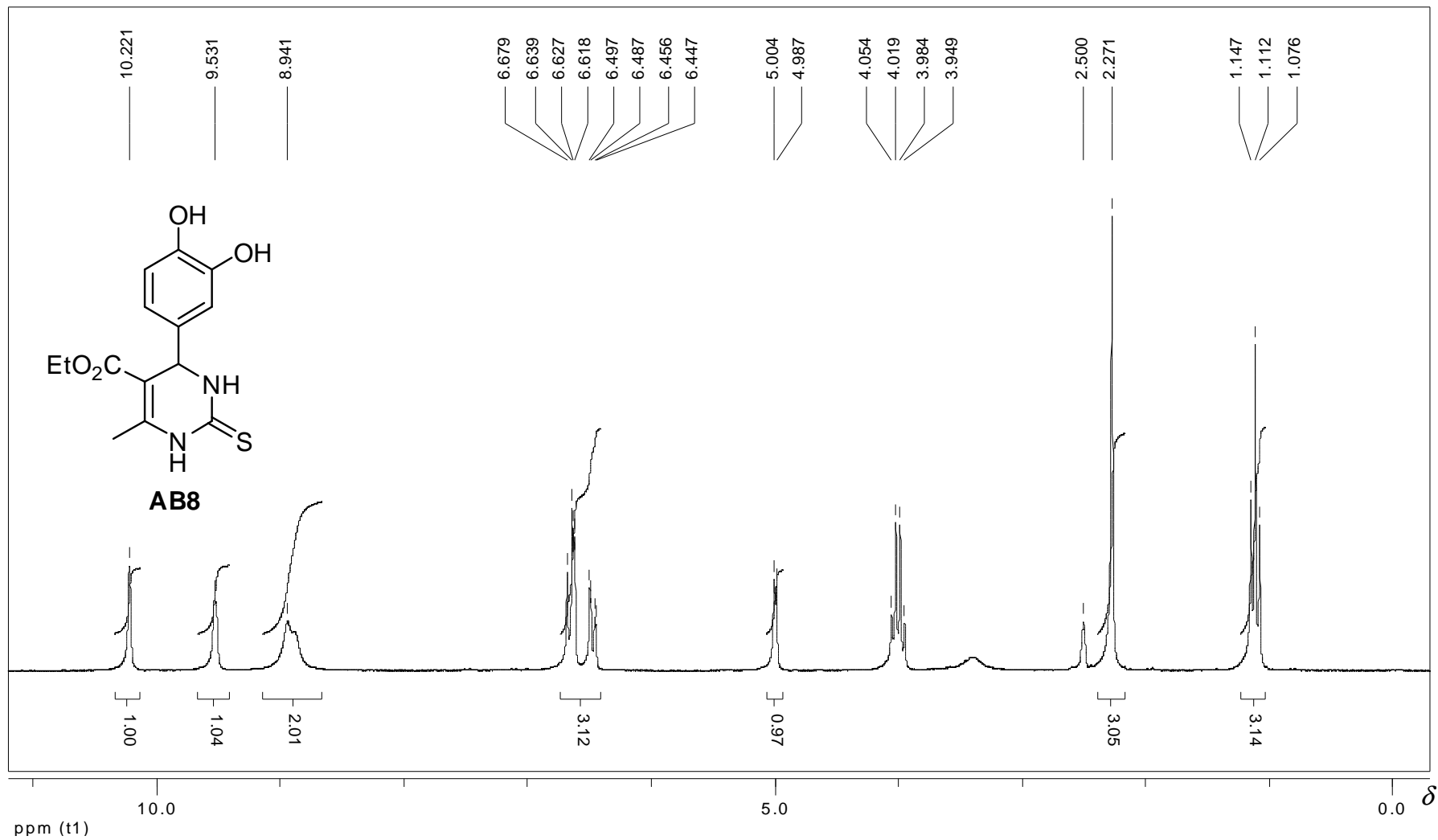


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de **AB8**.

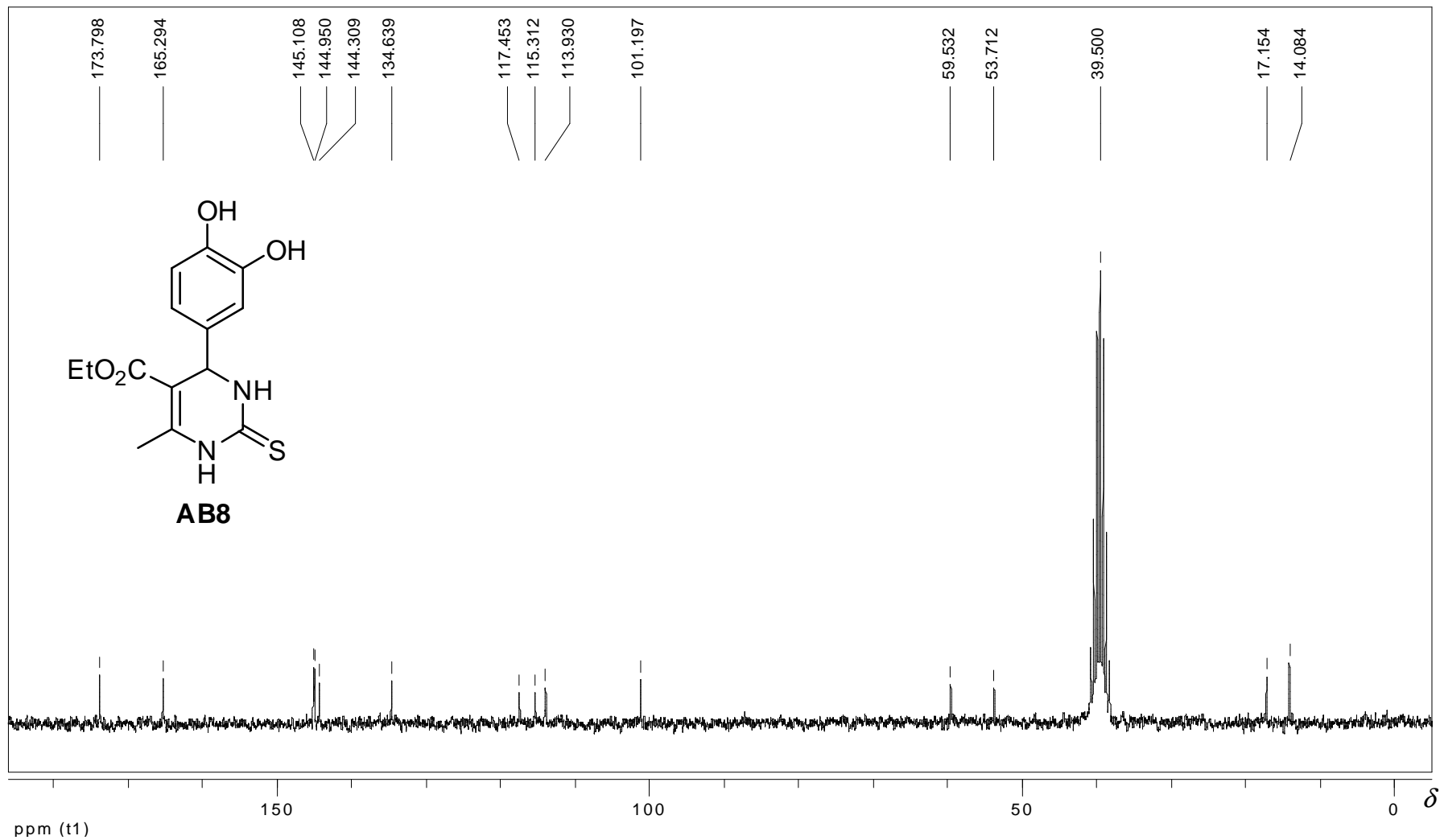


Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO-d_6) de **AB8**.

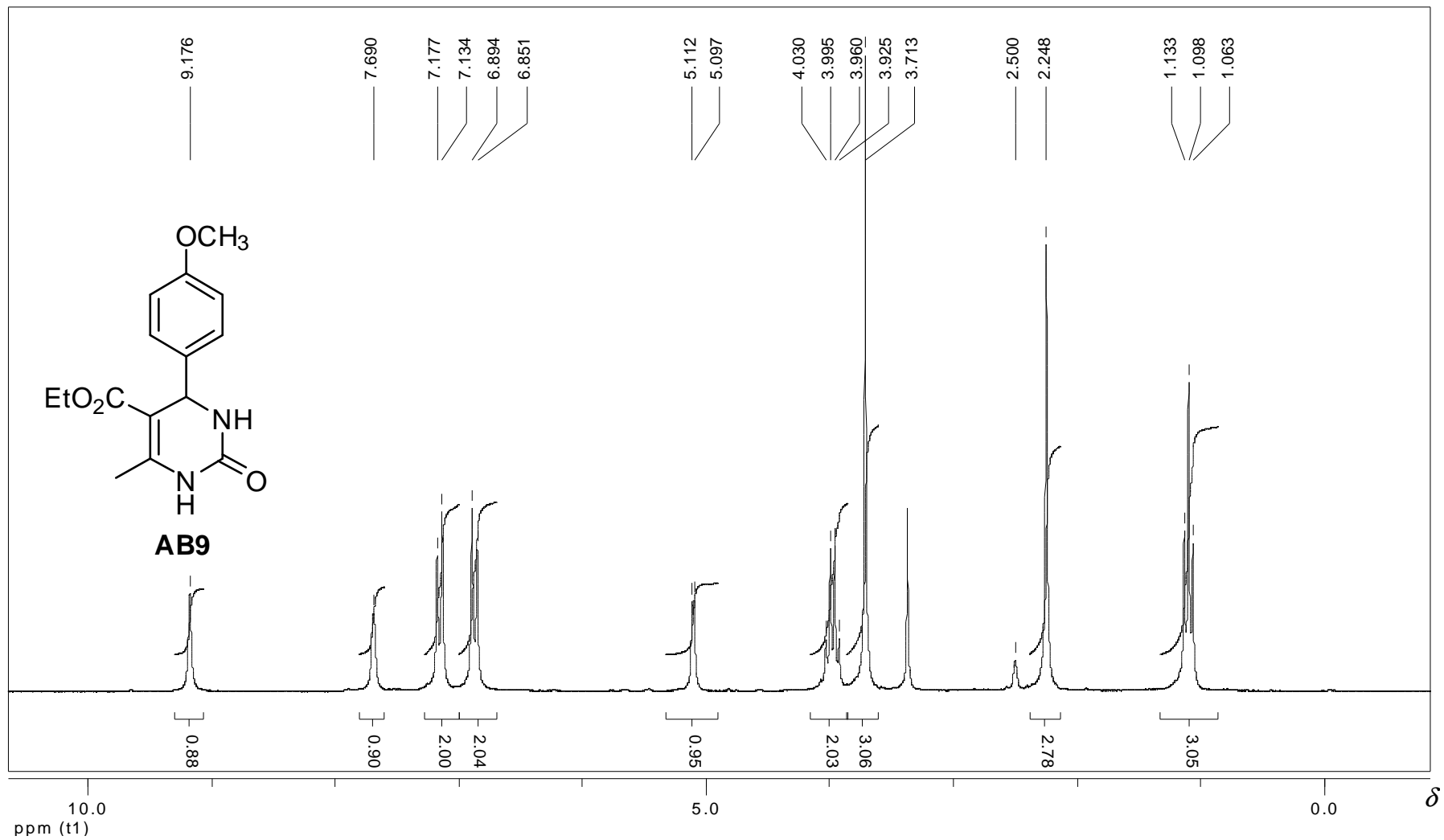


Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de **AB9**.

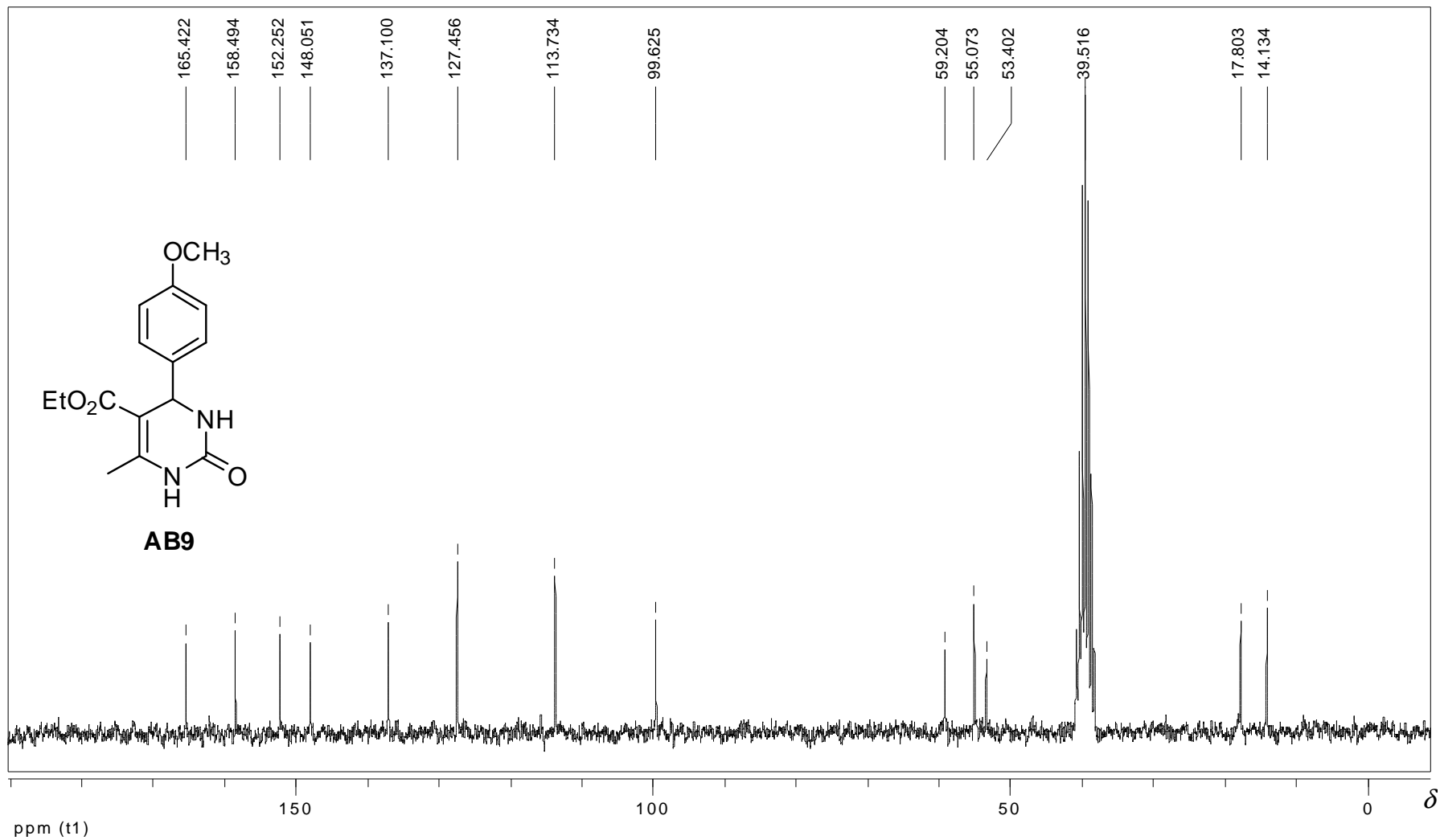


Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de **AB9**.

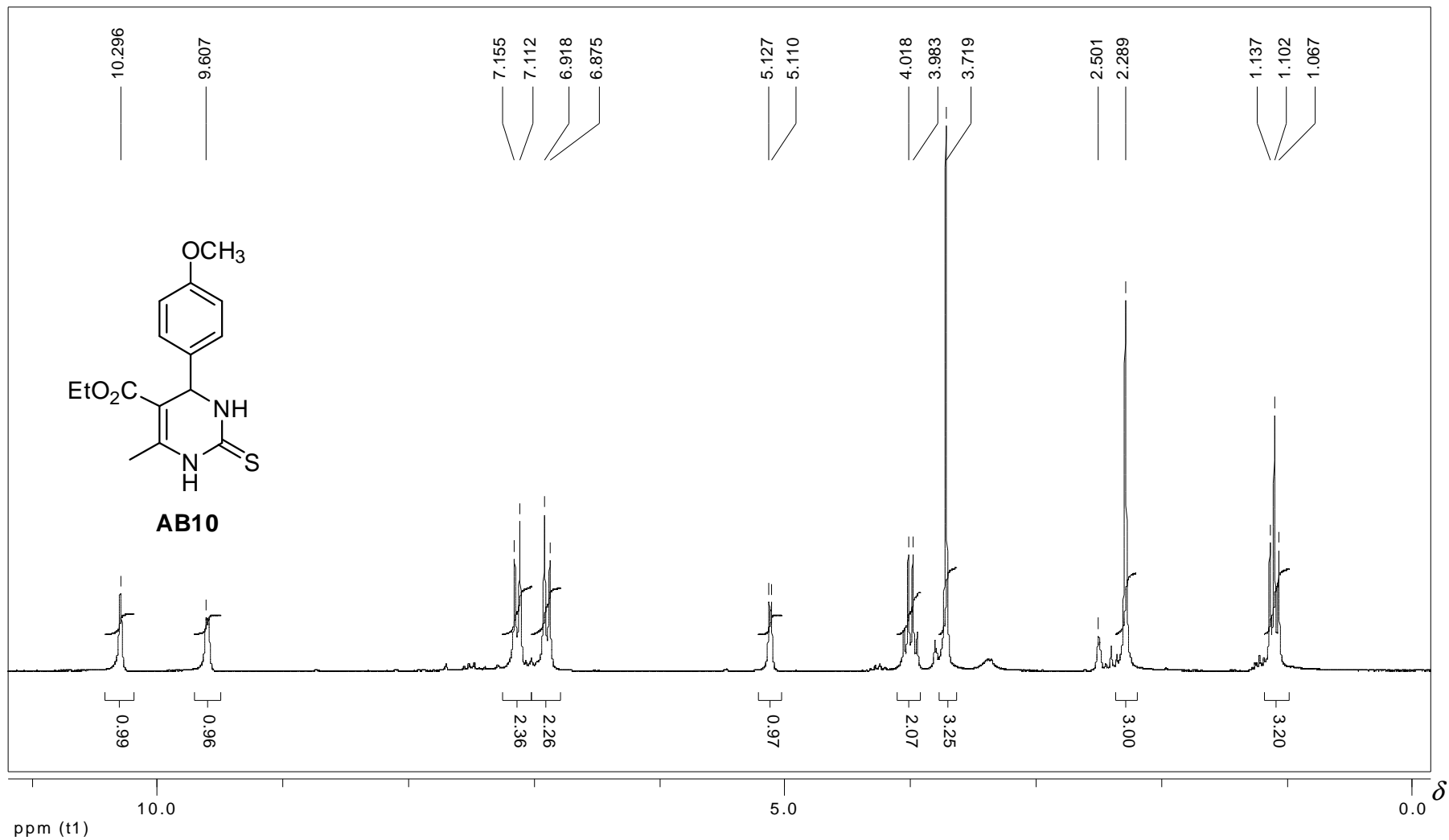


Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de **AB10**.

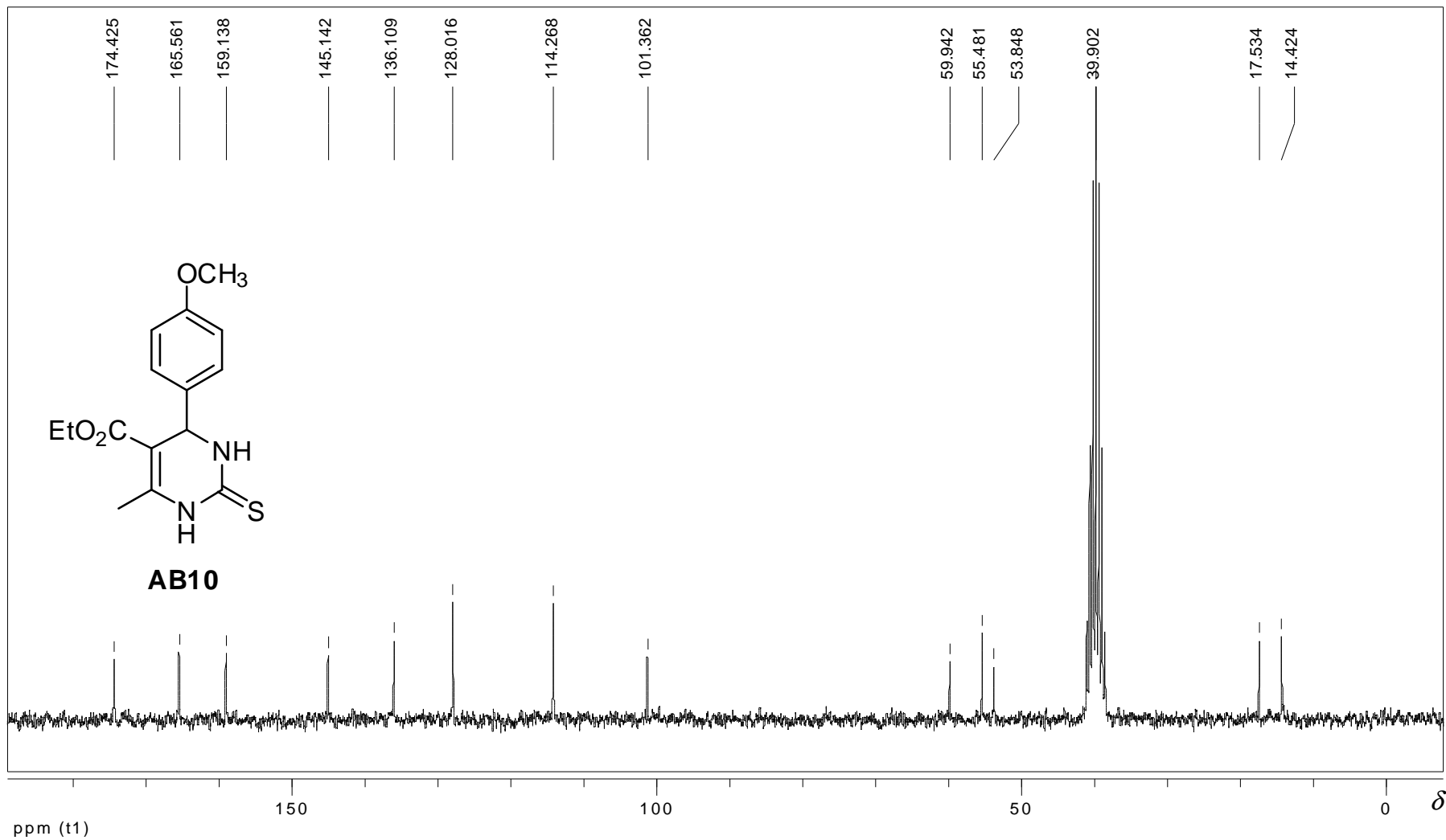


Figura 81: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆) de AB10.

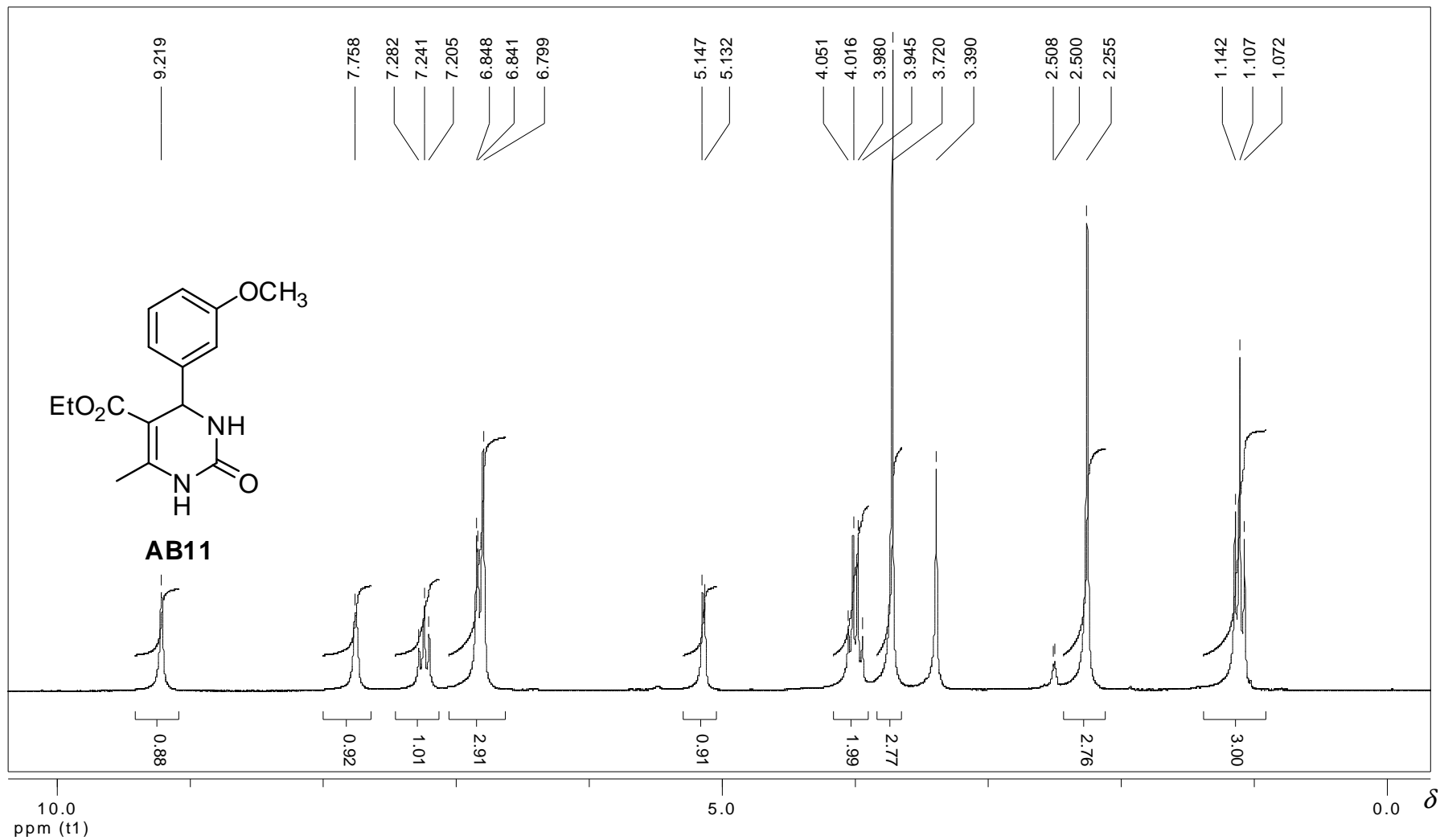


Figura 82: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB11.

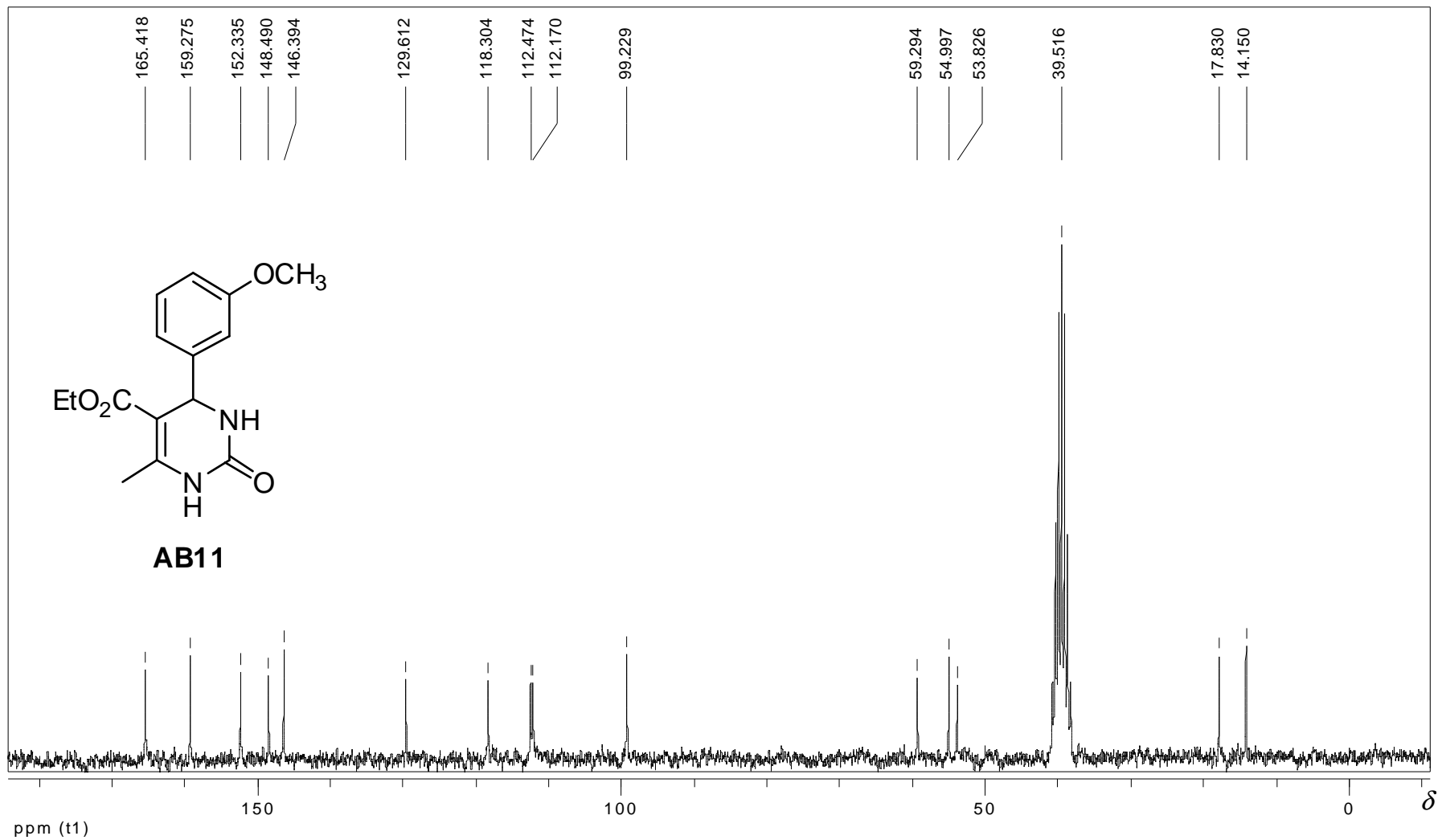


Figura 83: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆) de **AB11**.

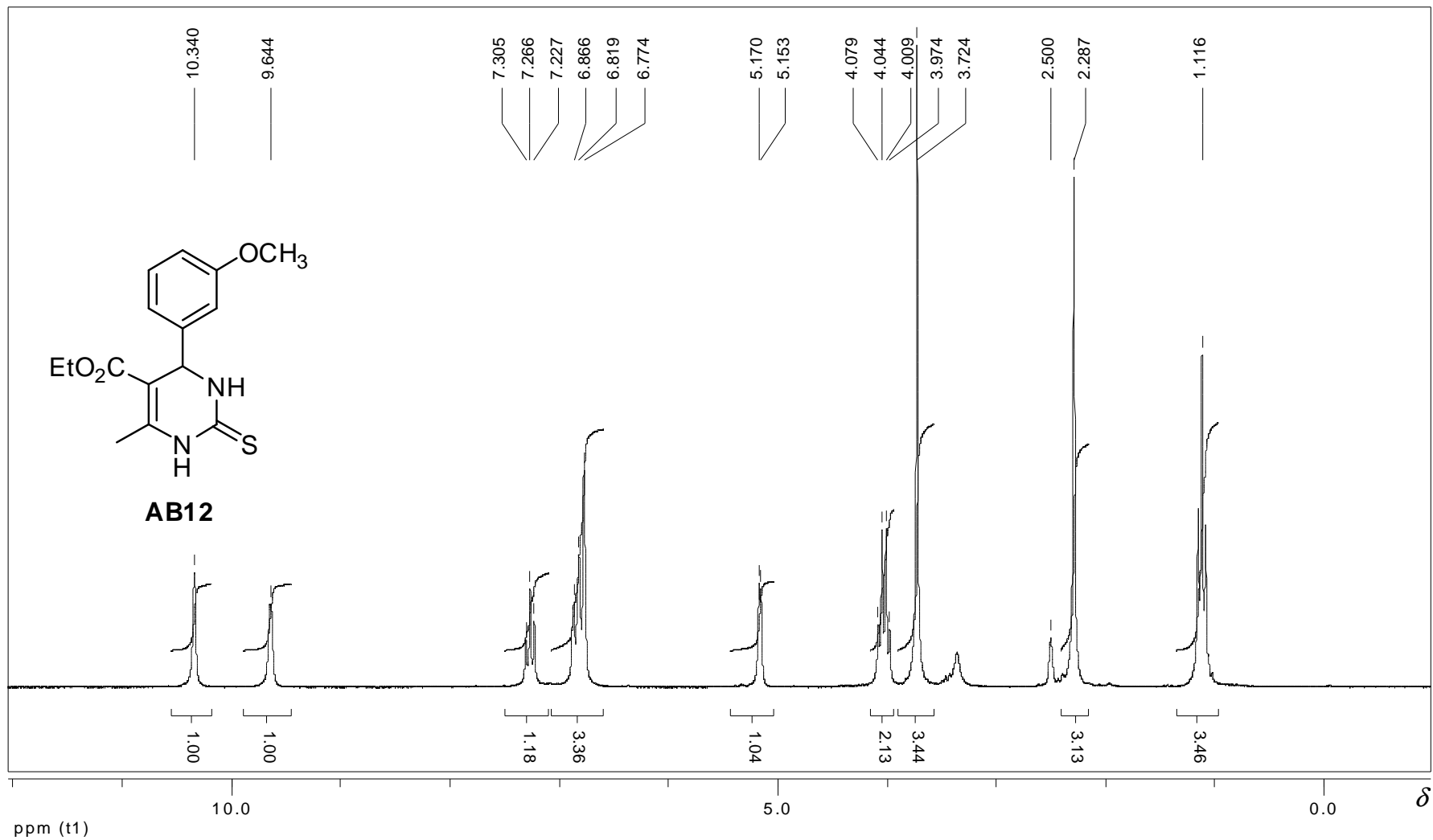


Figura 84: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB12.

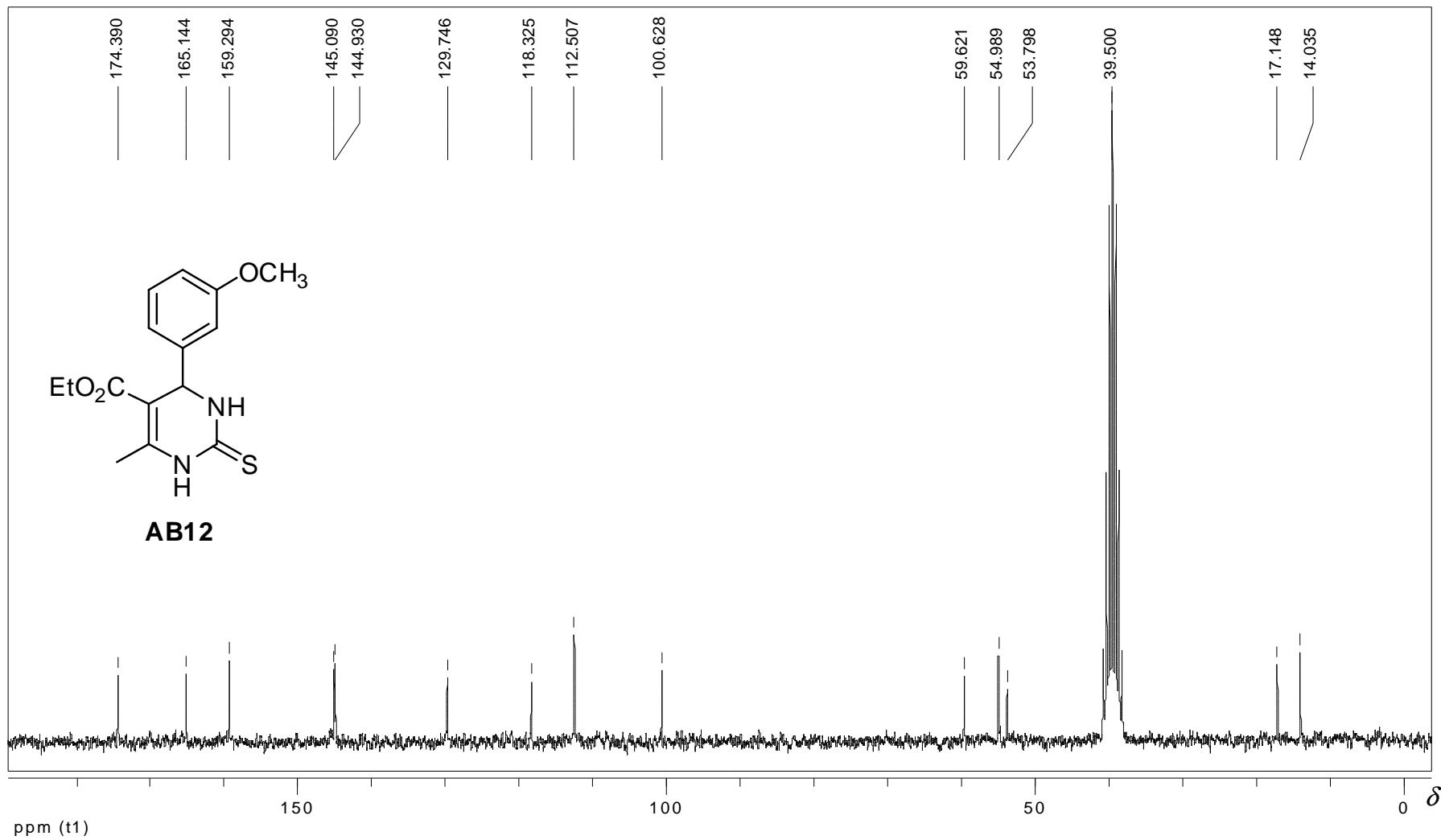


Figura 85: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆) de **AB12**.

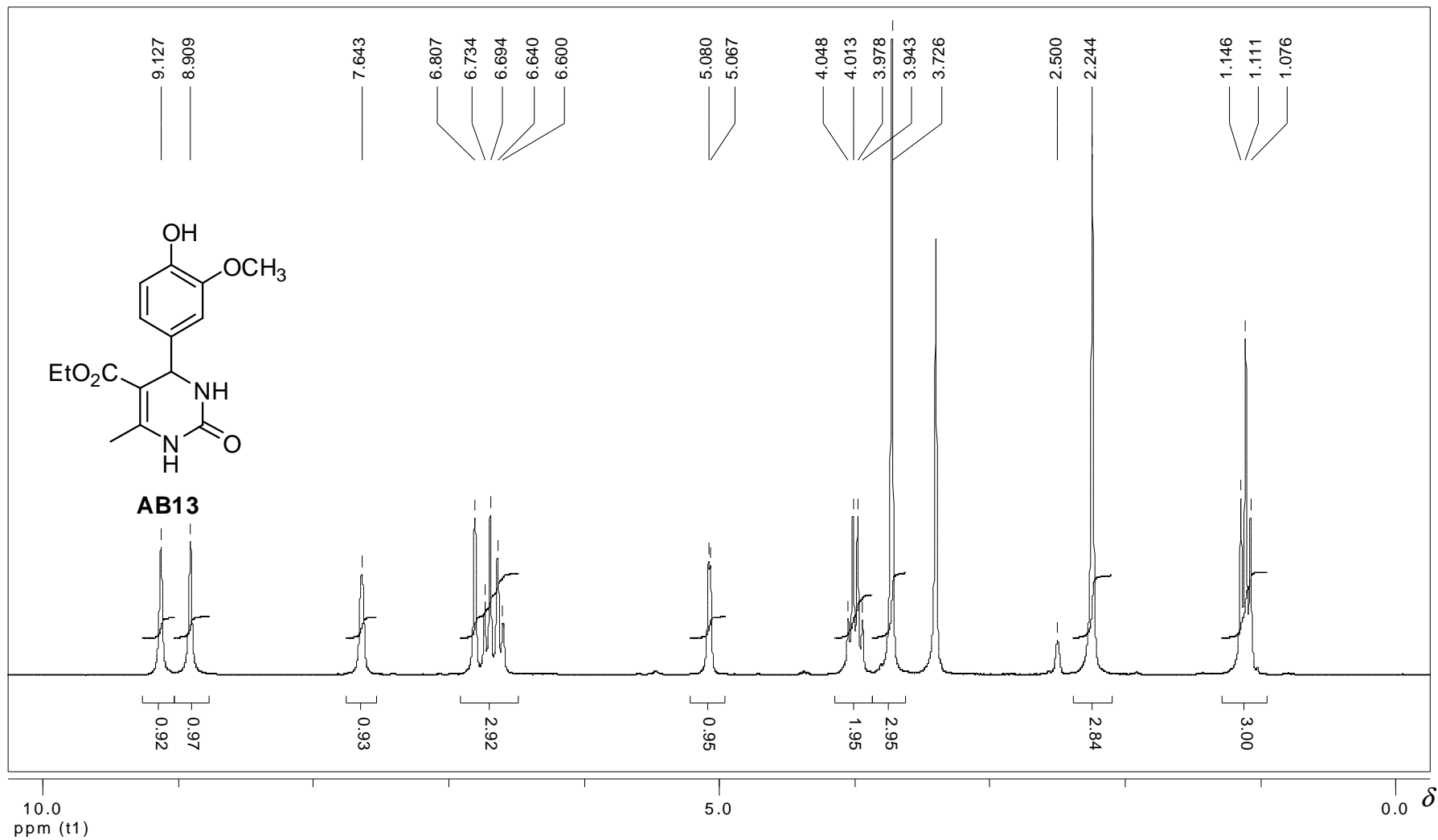


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de **AB13**.

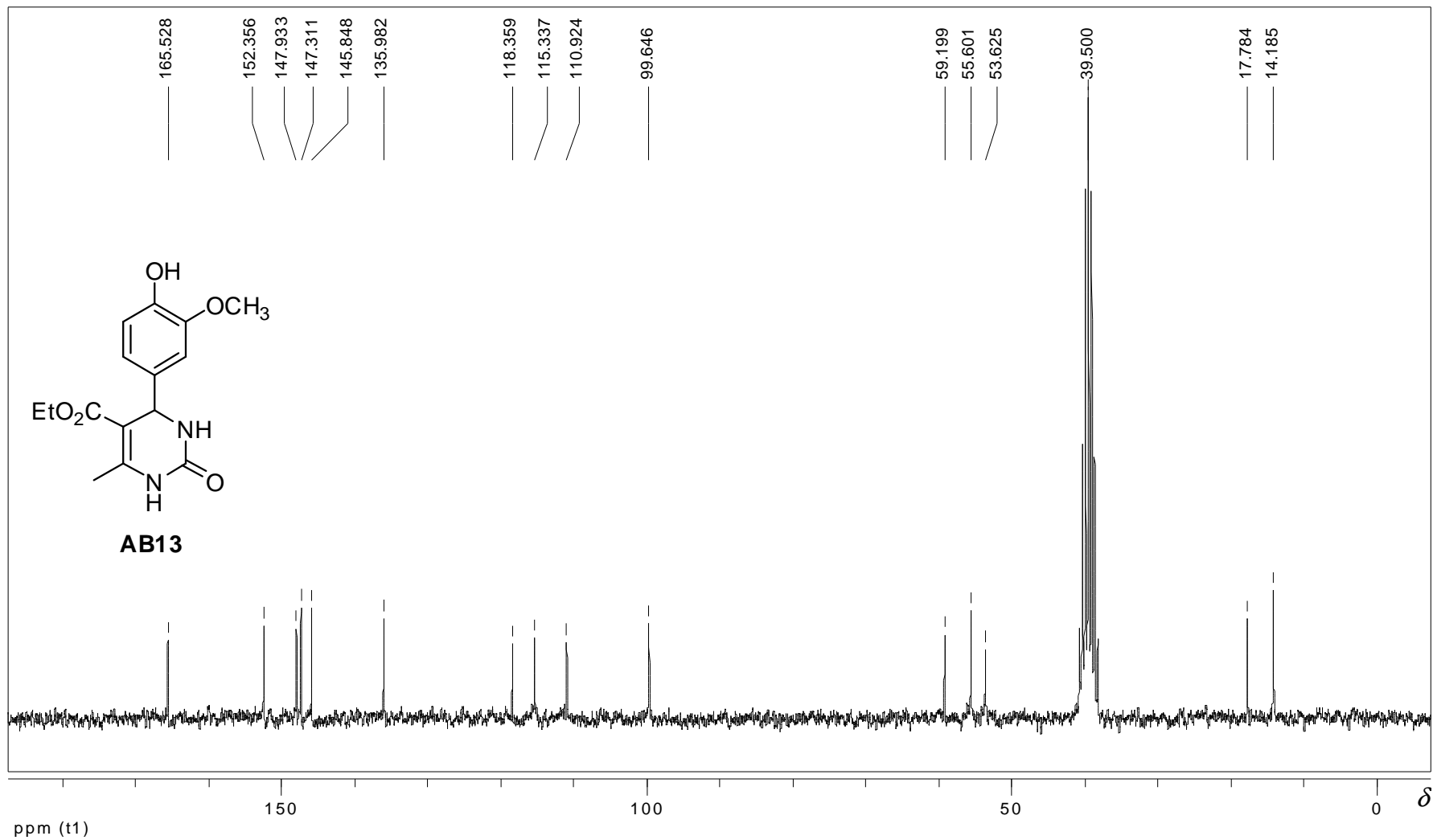


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de **AB13**.

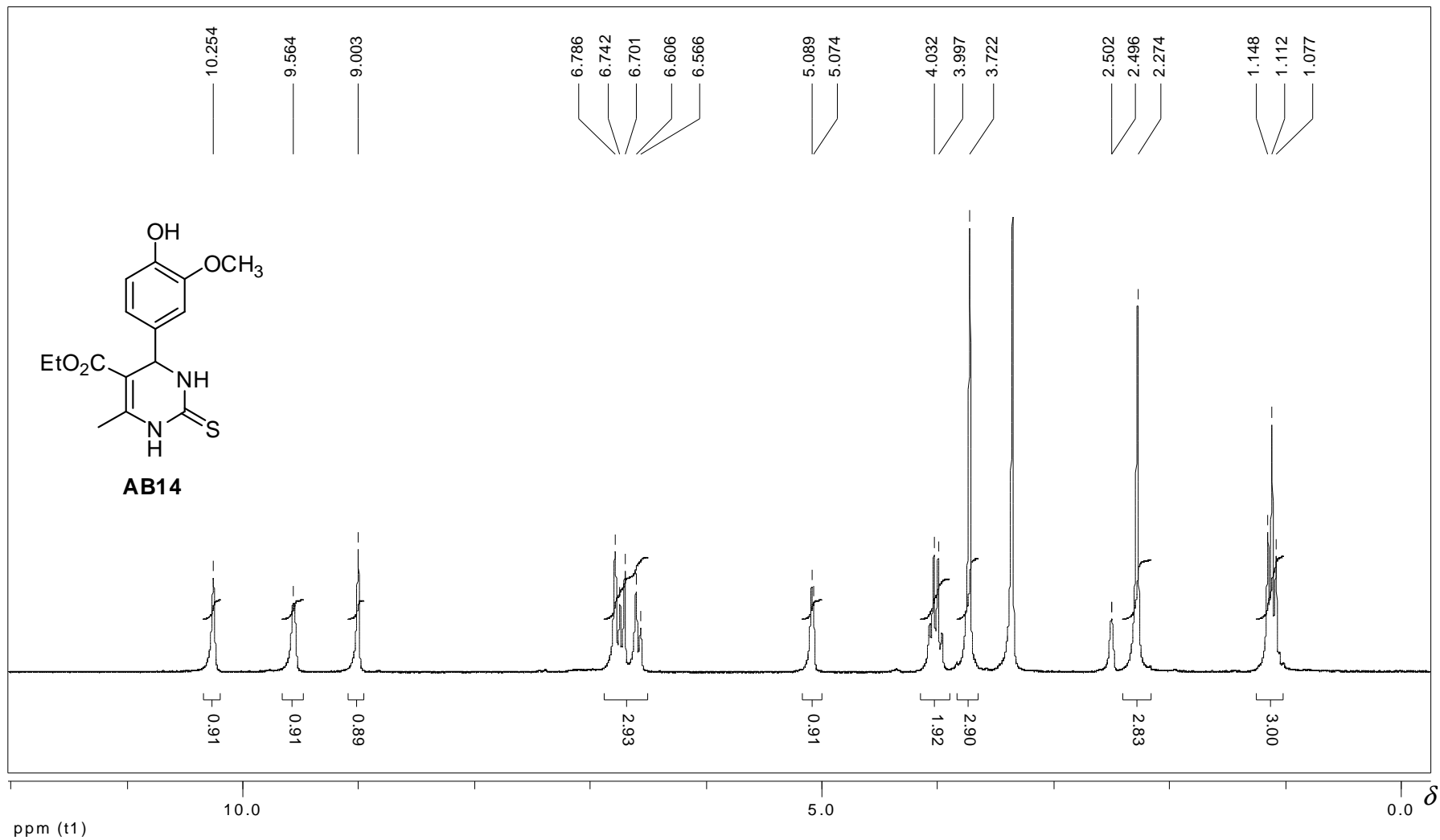


Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB14.

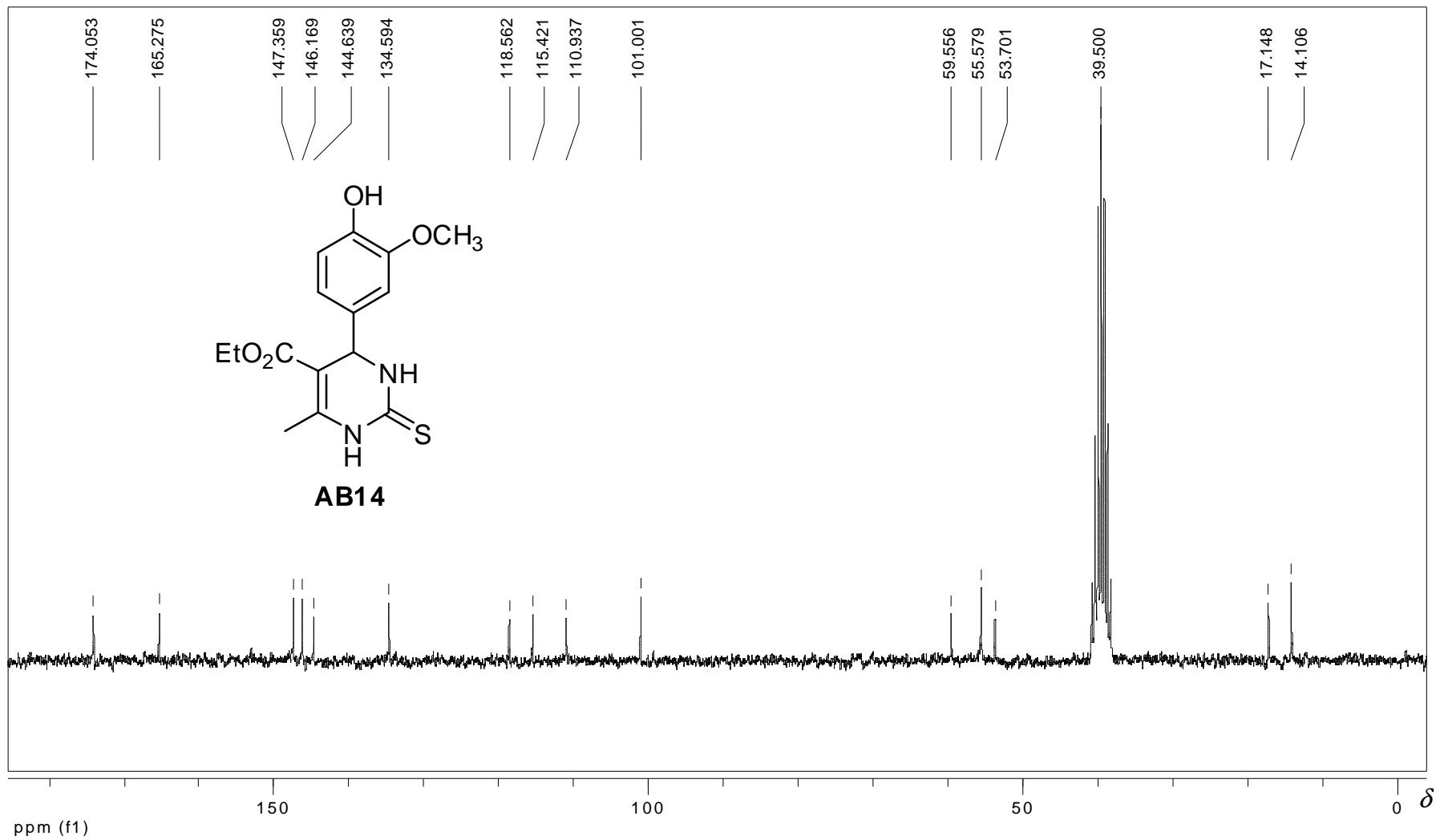


Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB14.

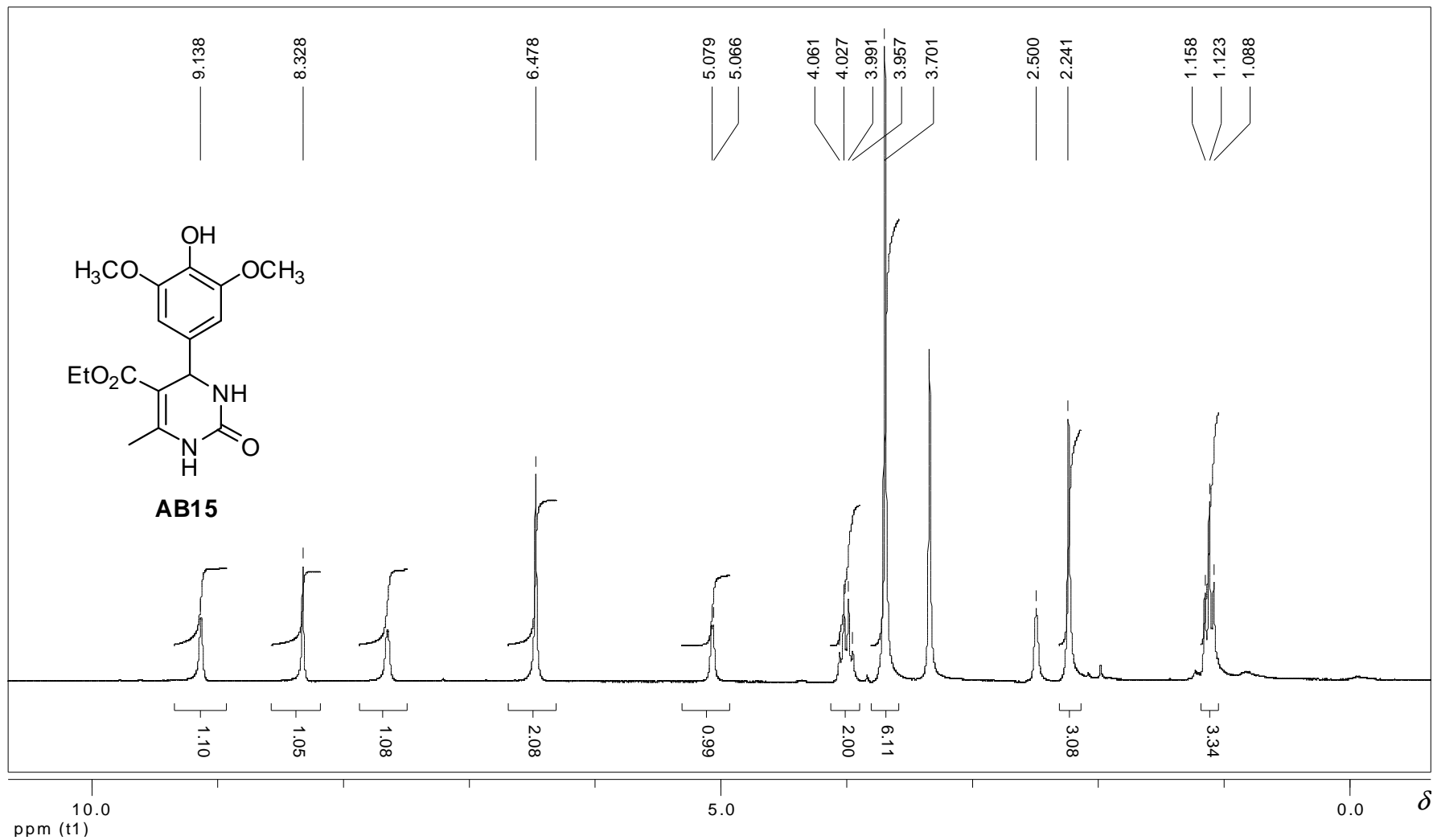


Figura 90: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB15.

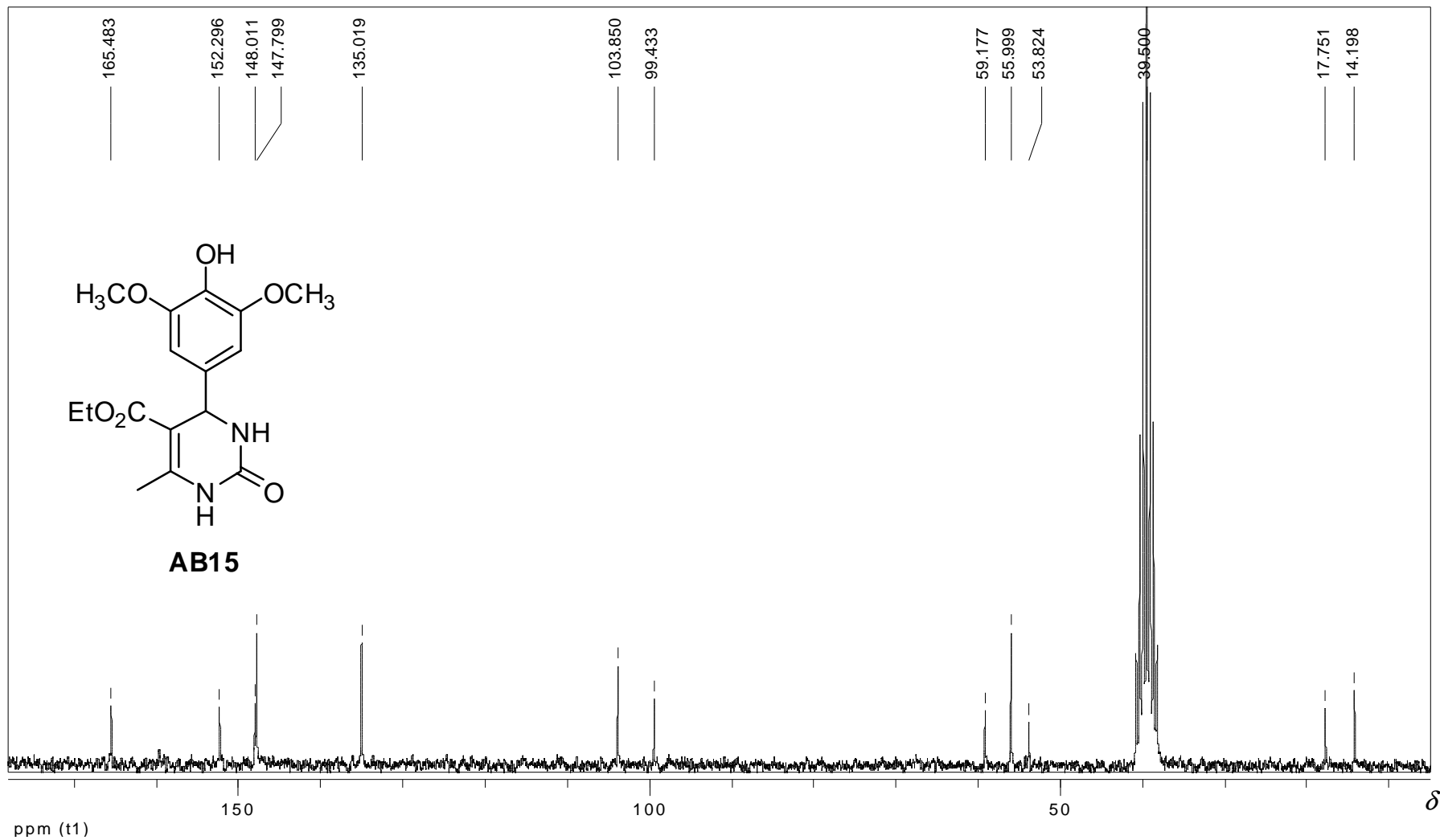


Figura 91: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB15.

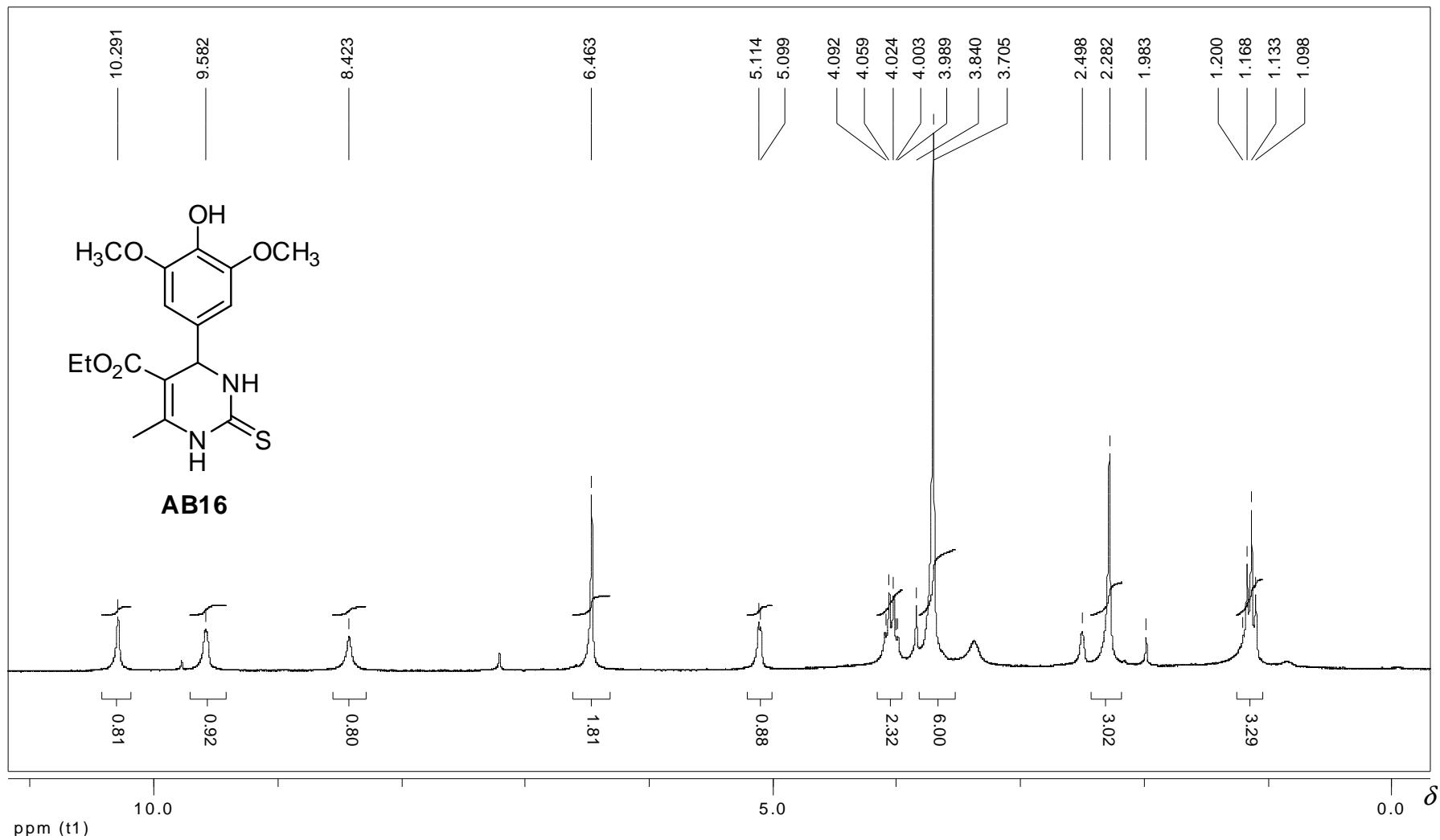


Figura 92: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB16.

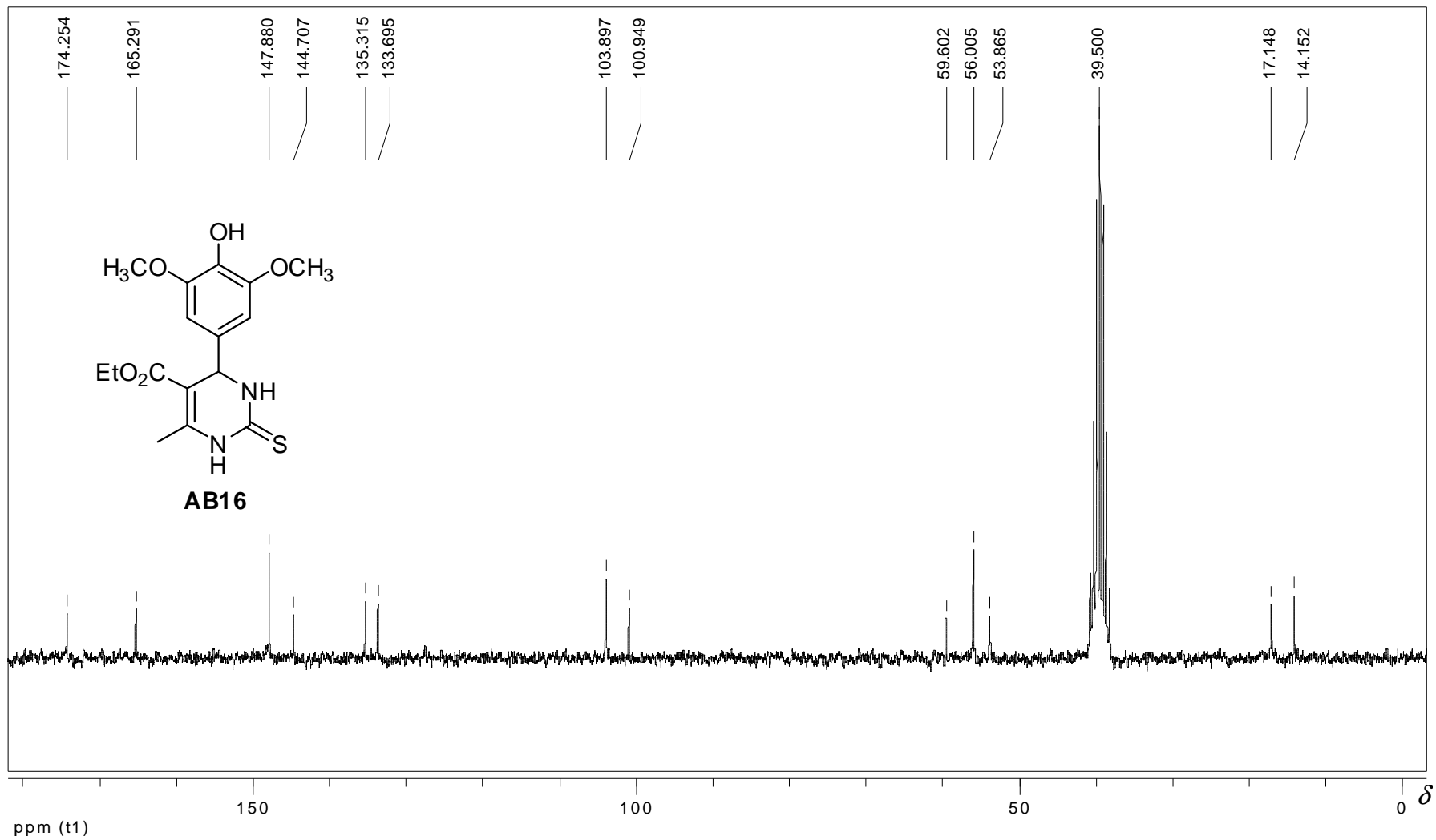


Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de **AB16**.

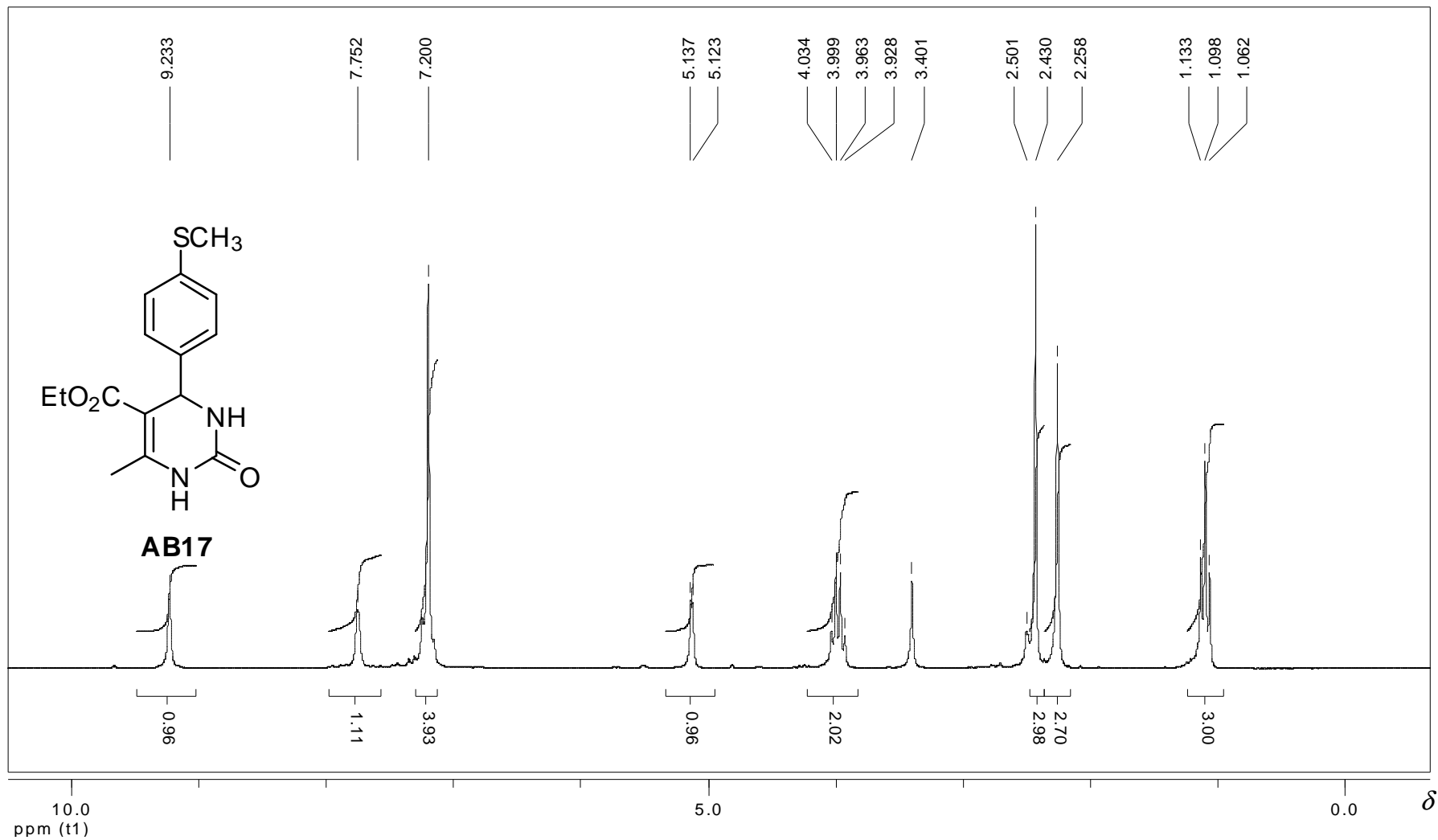


Figura 94: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB17.

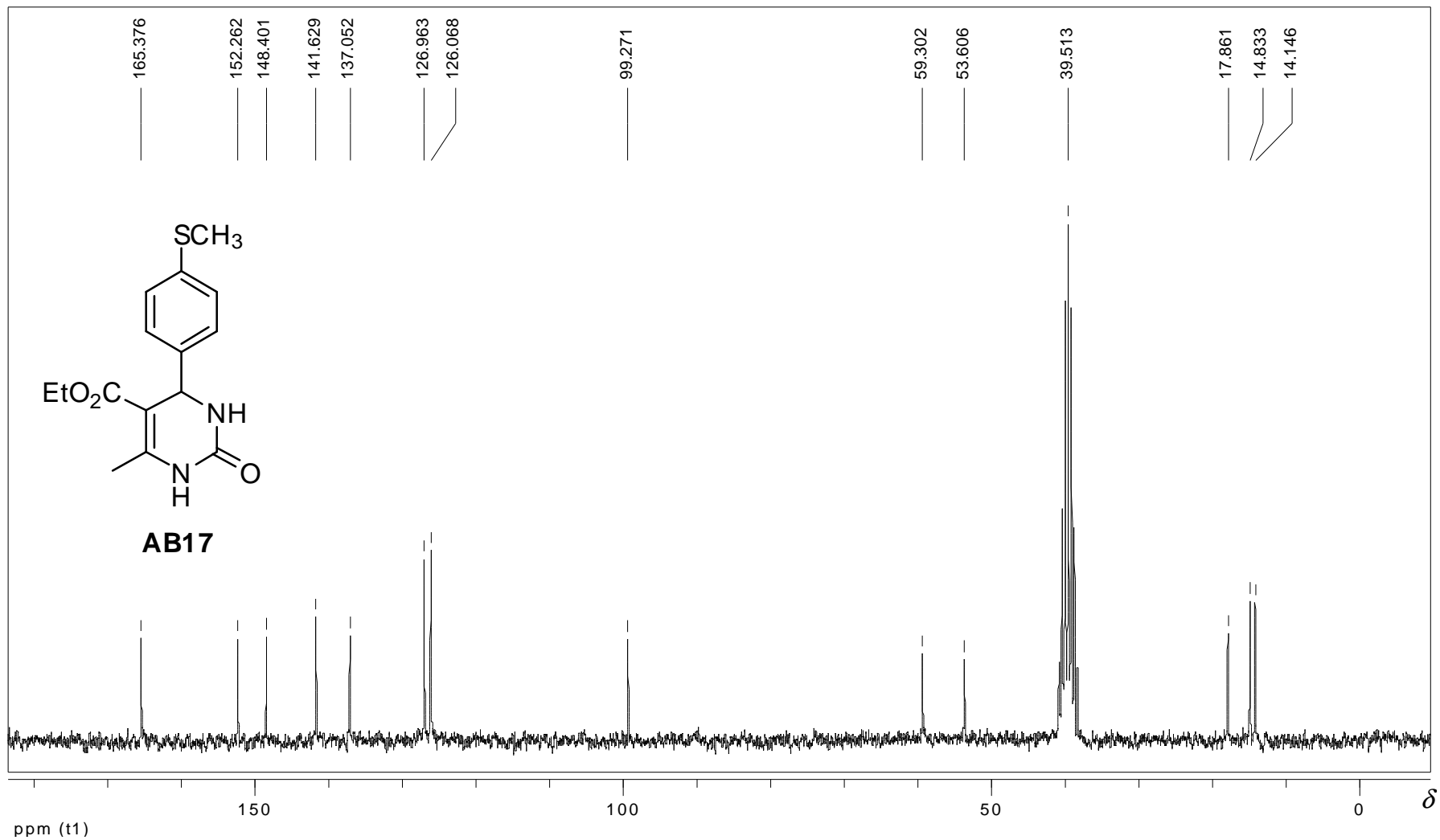


Figura 95: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆) de AB17.

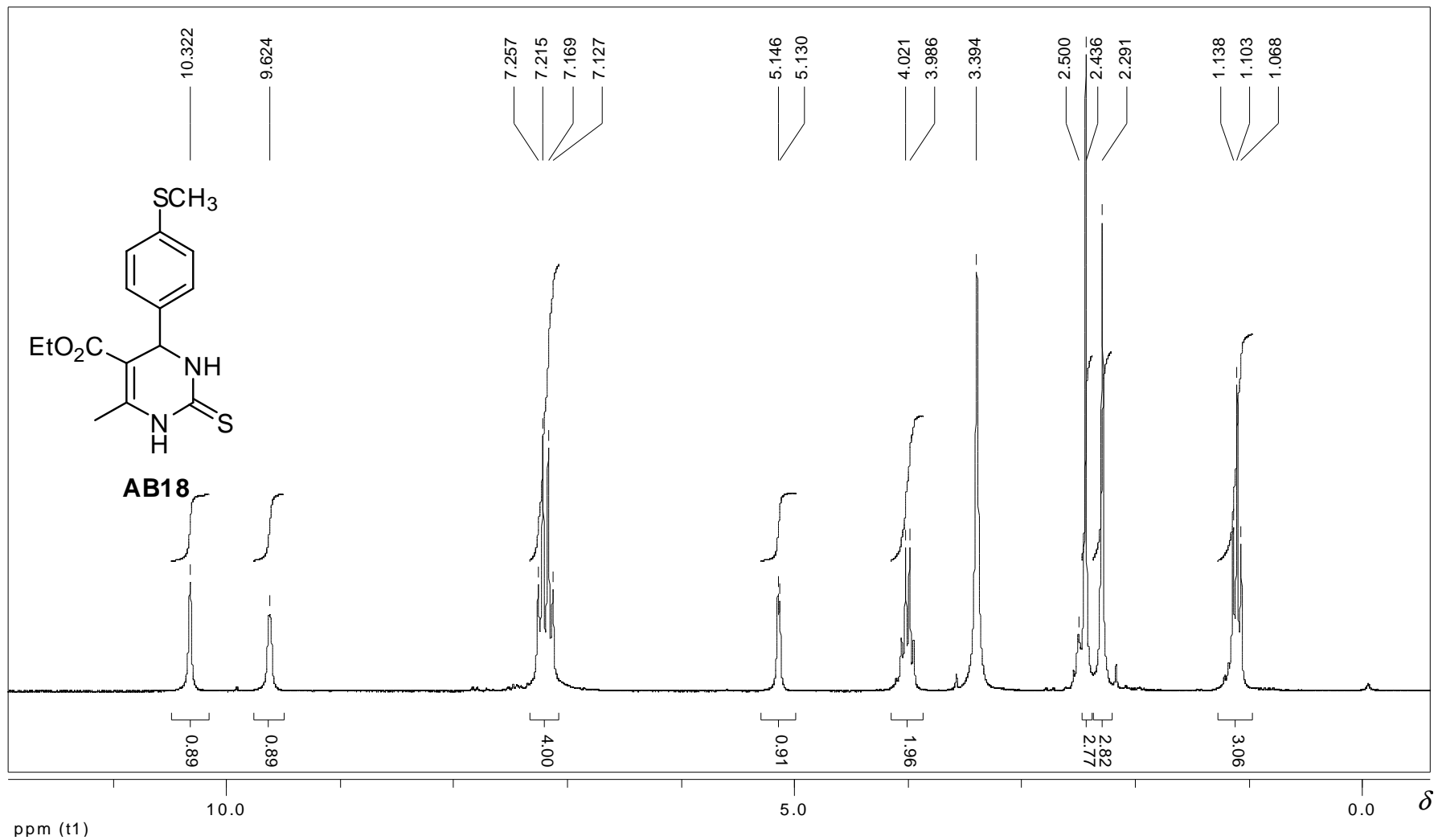


Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de AB18.

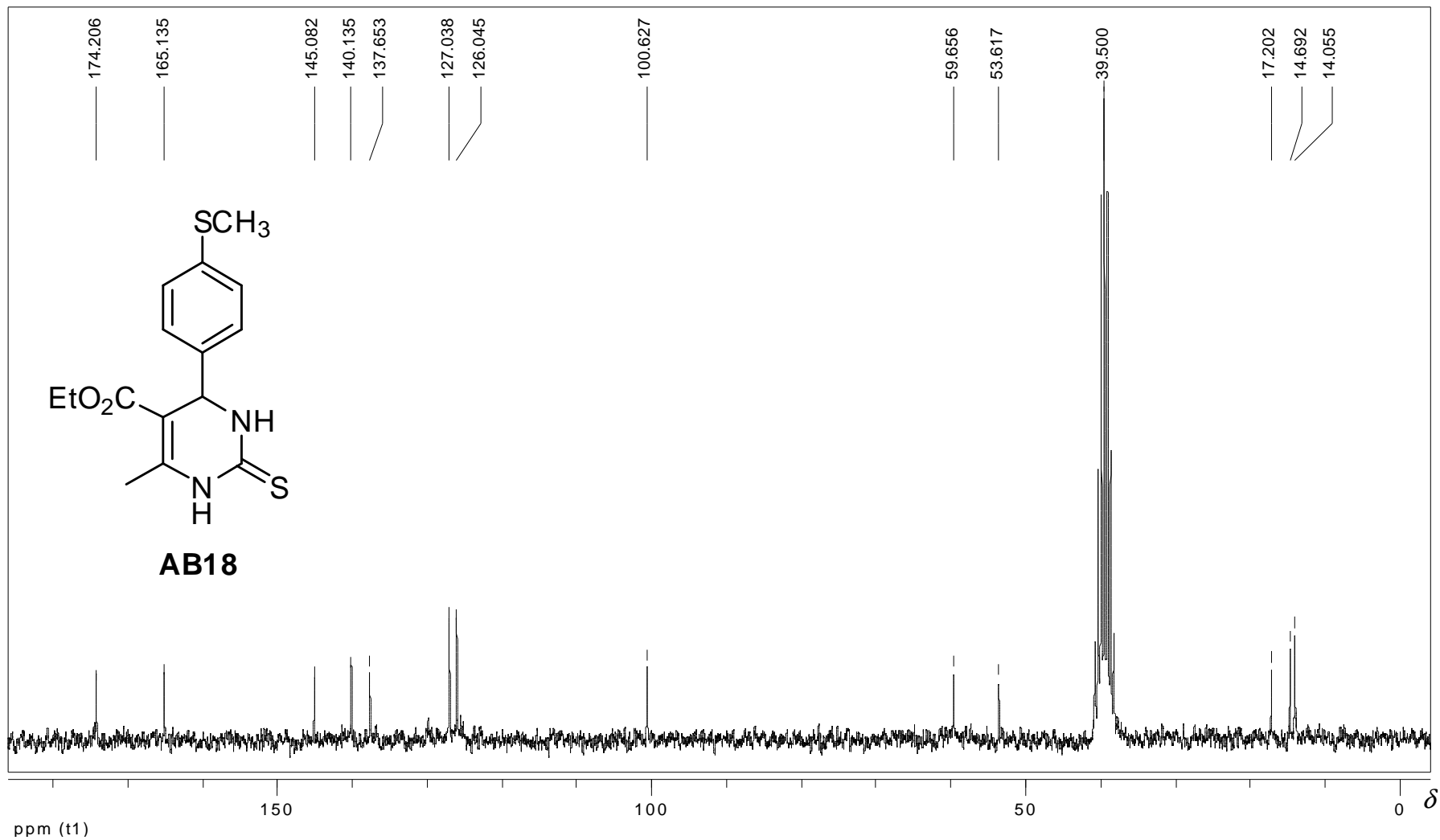


Figura 97: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆) de **AB18**.

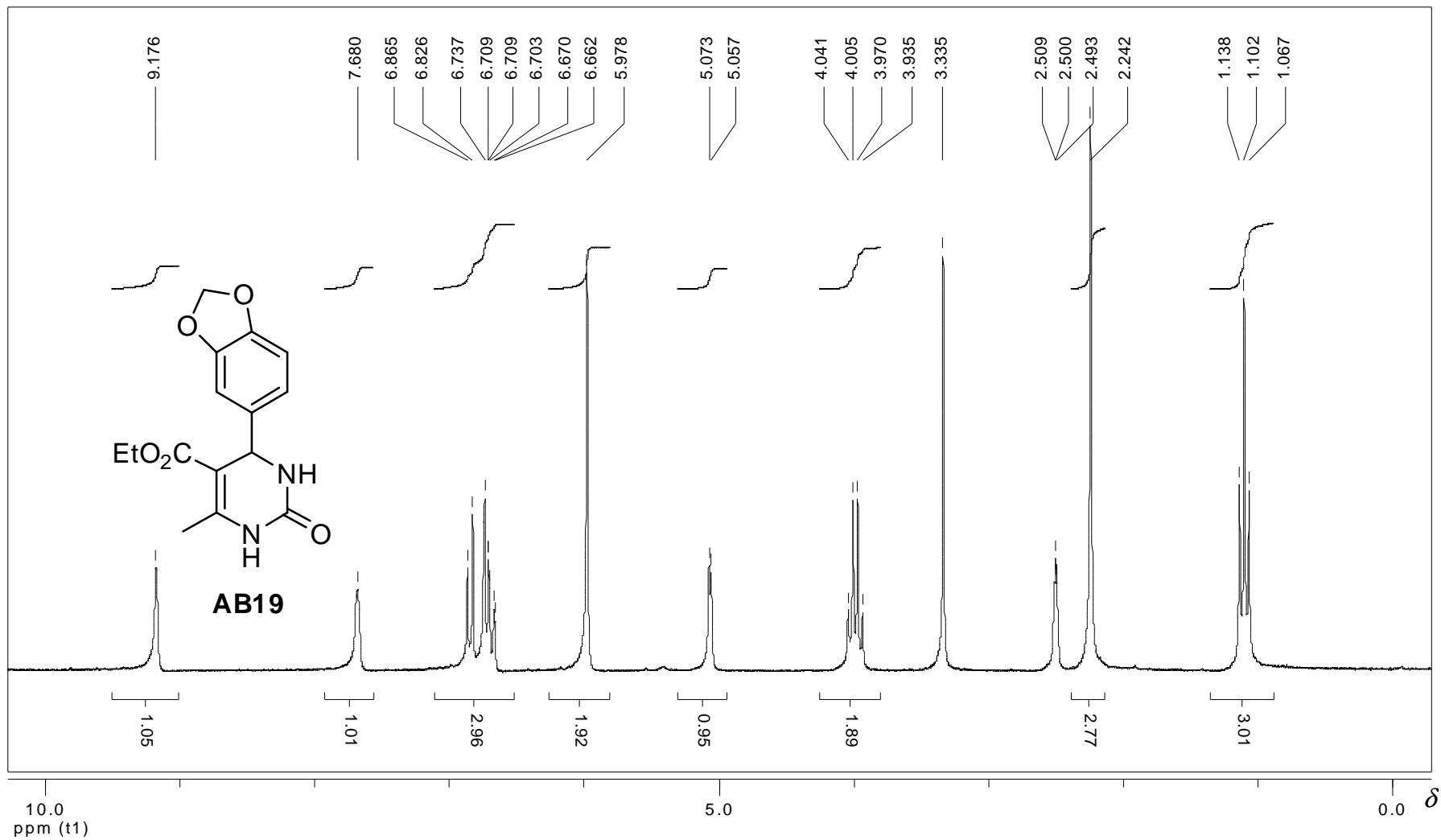


Figura 98: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB19.

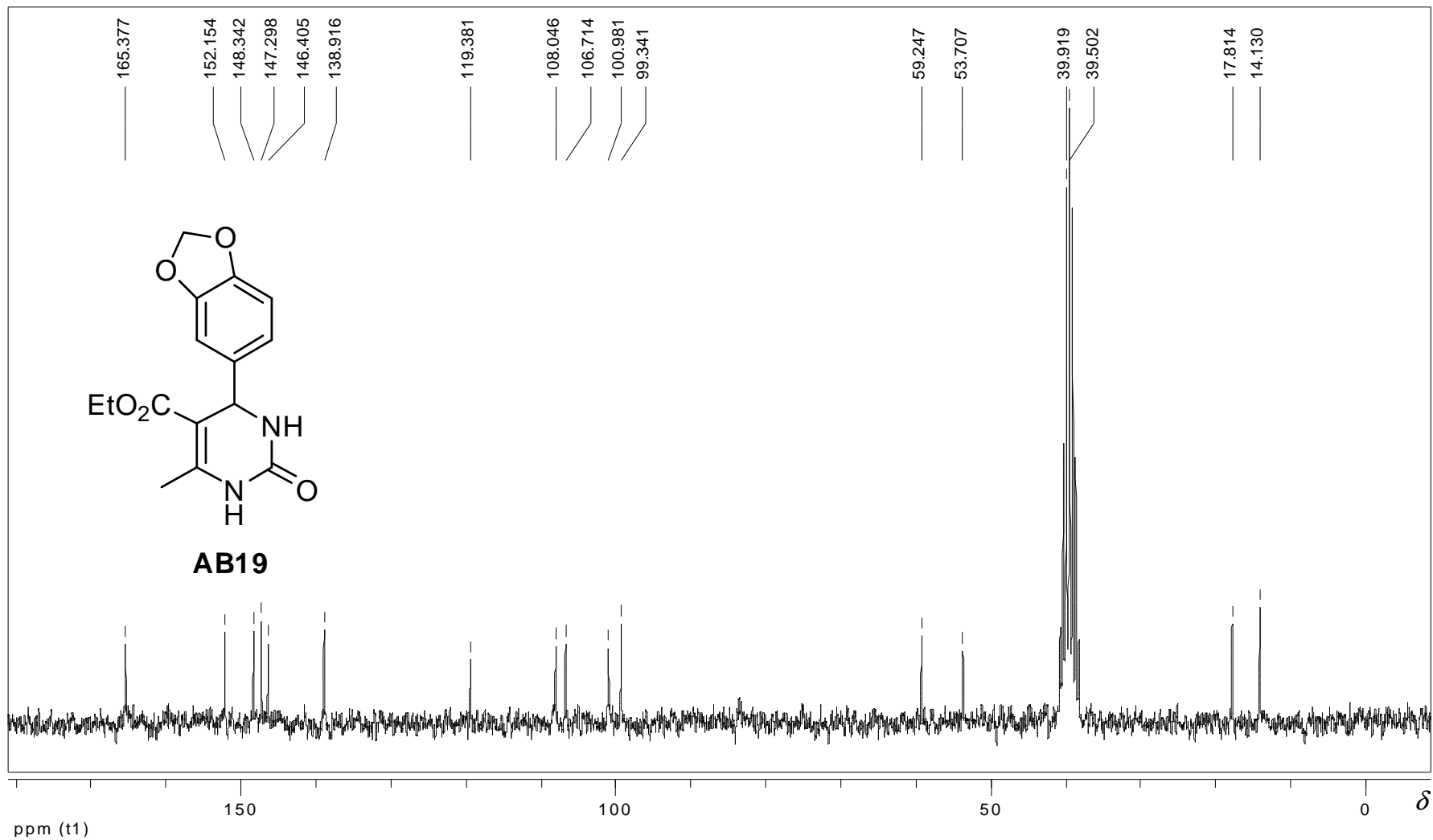


Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB19.

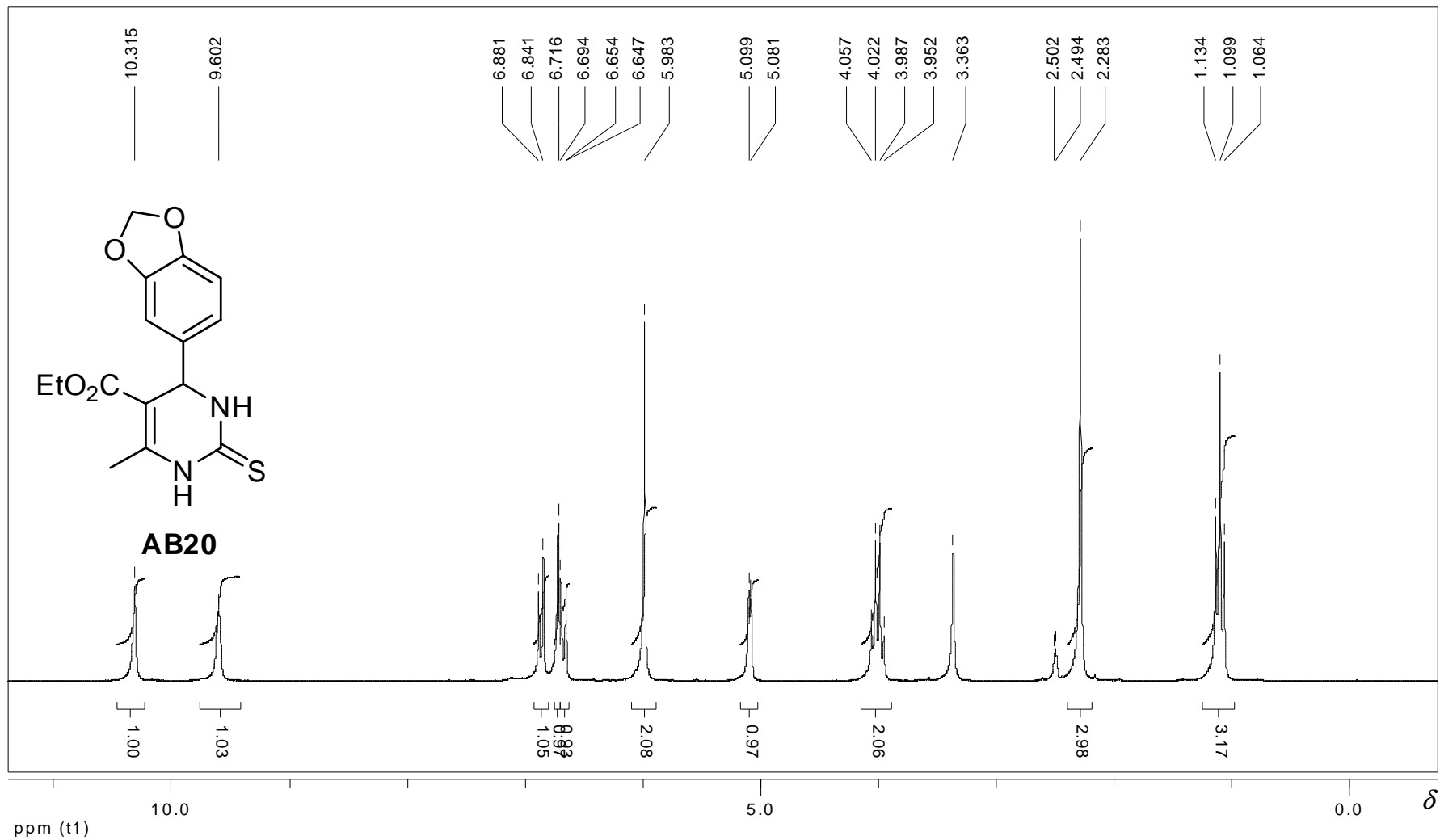


Figura 100: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO-d_6) de **AB20**.

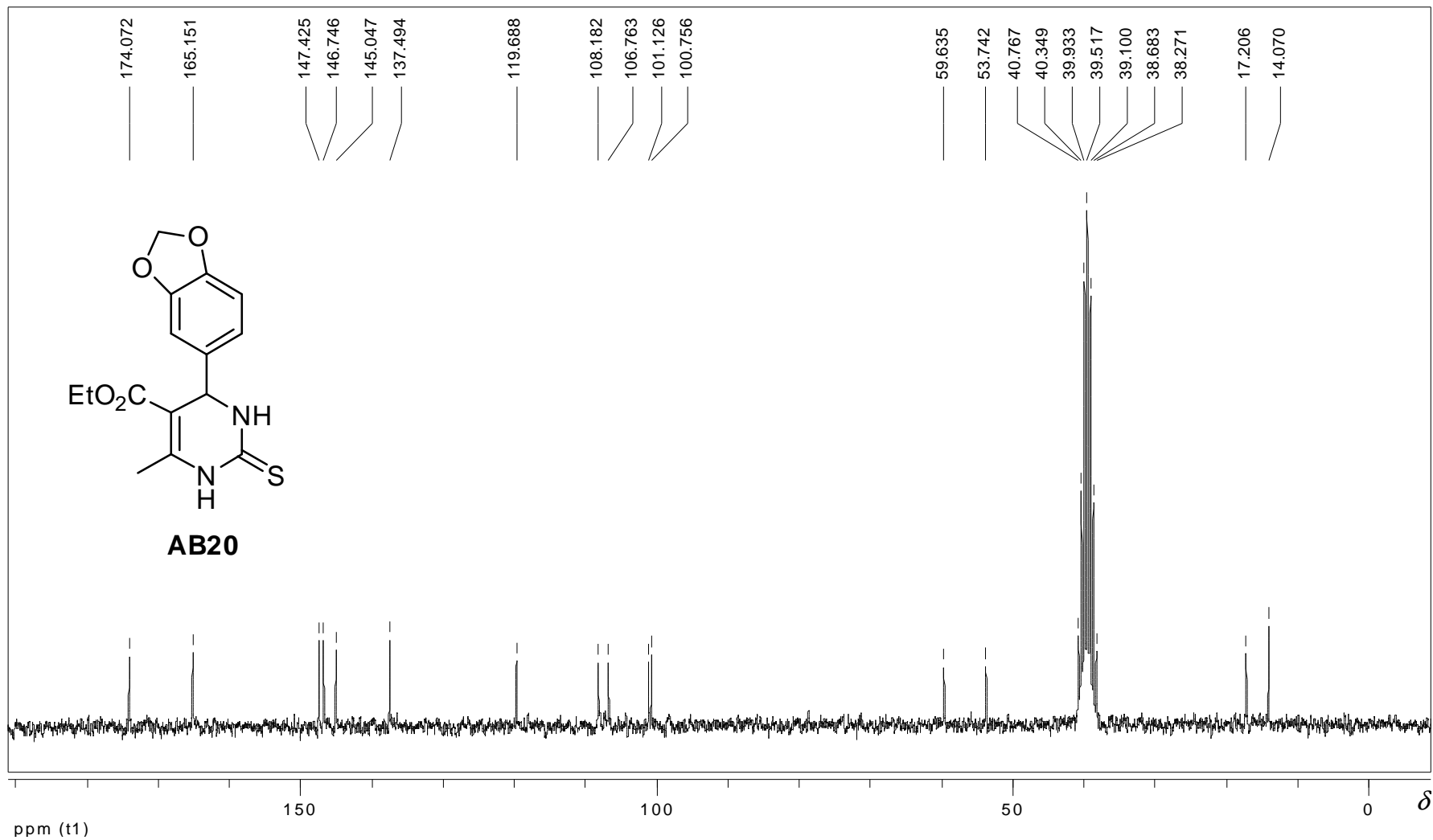


Figura 101: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB20.

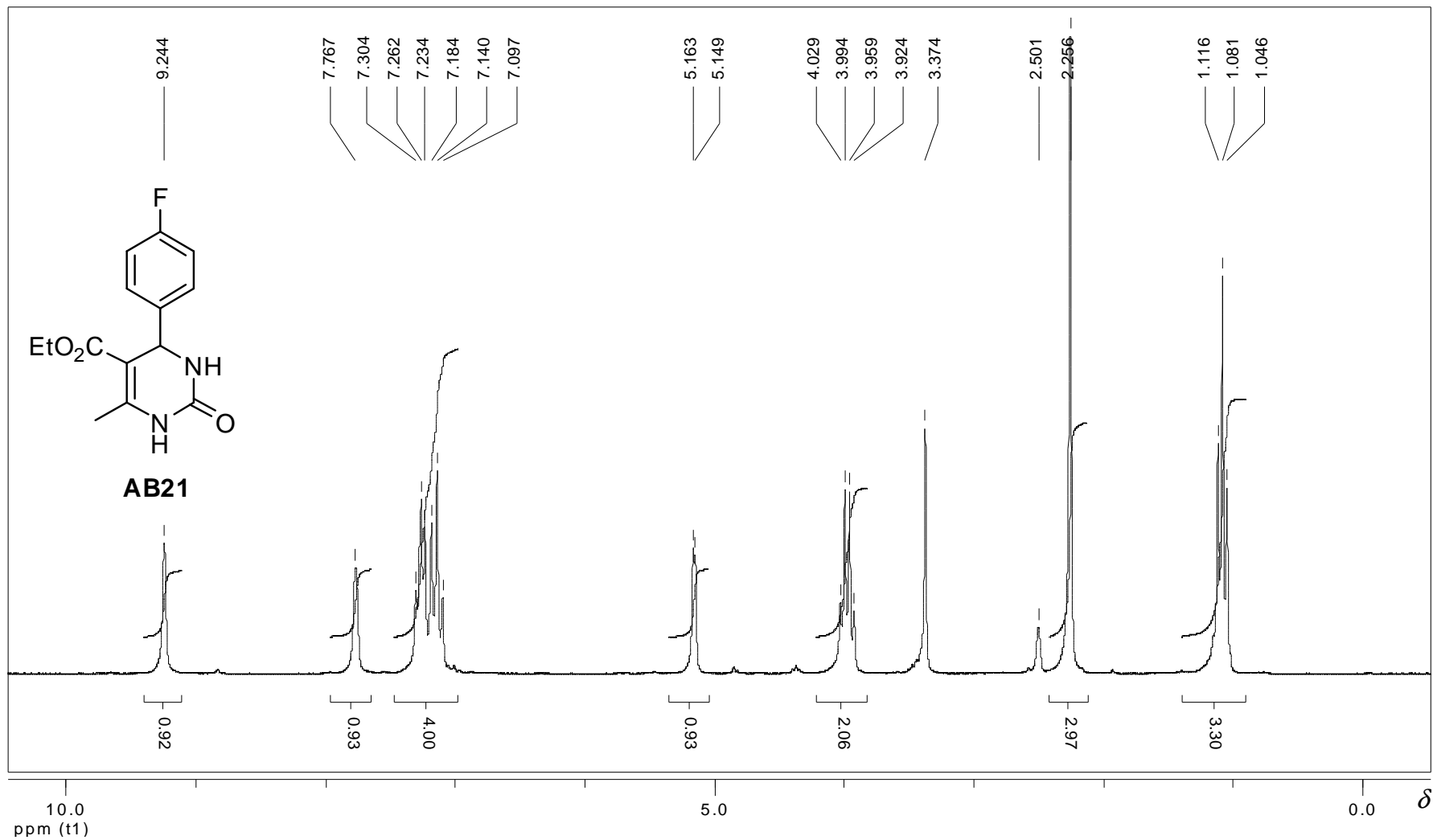


Figura 102: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB21.

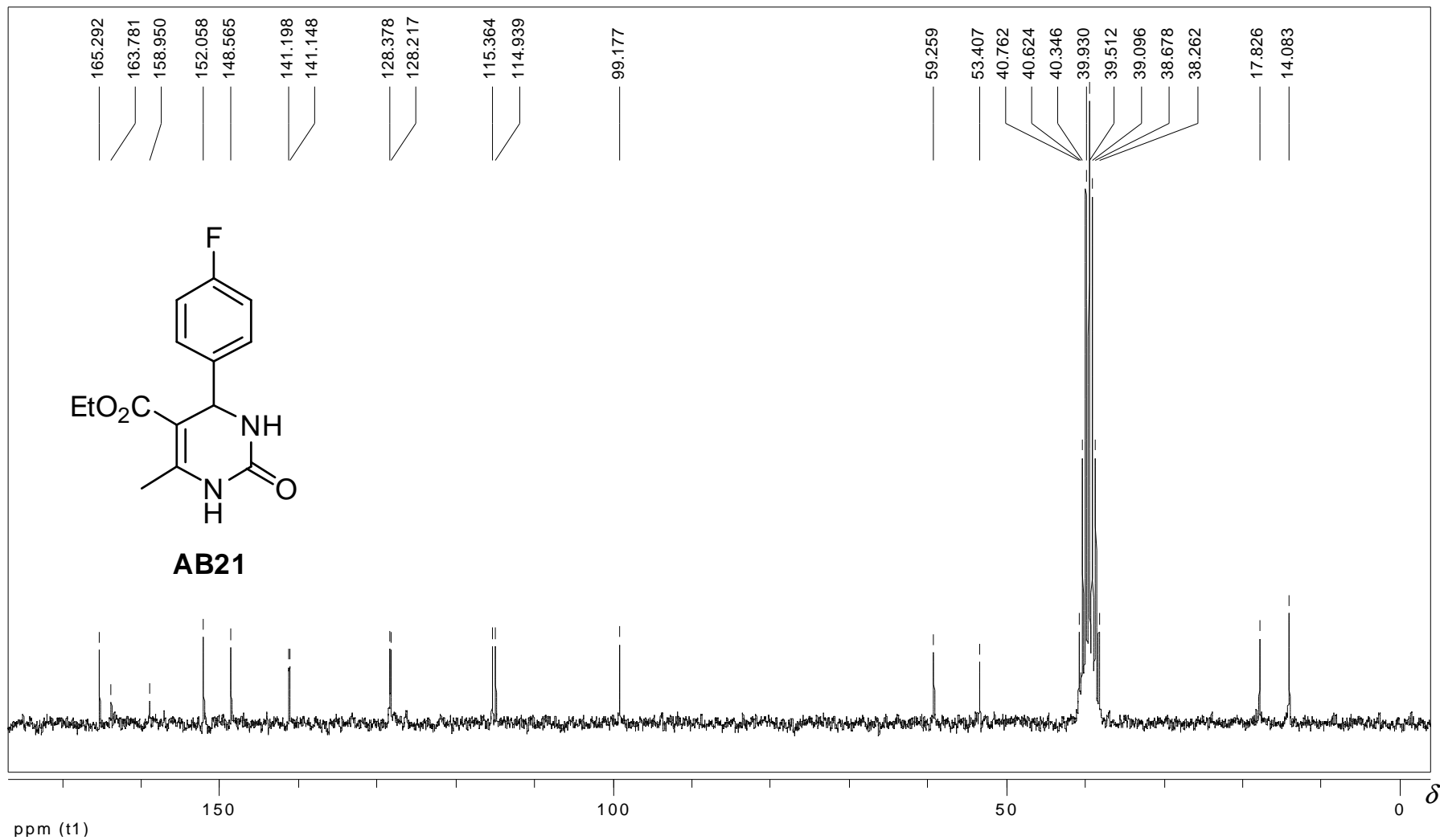


Figura 103: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB21.

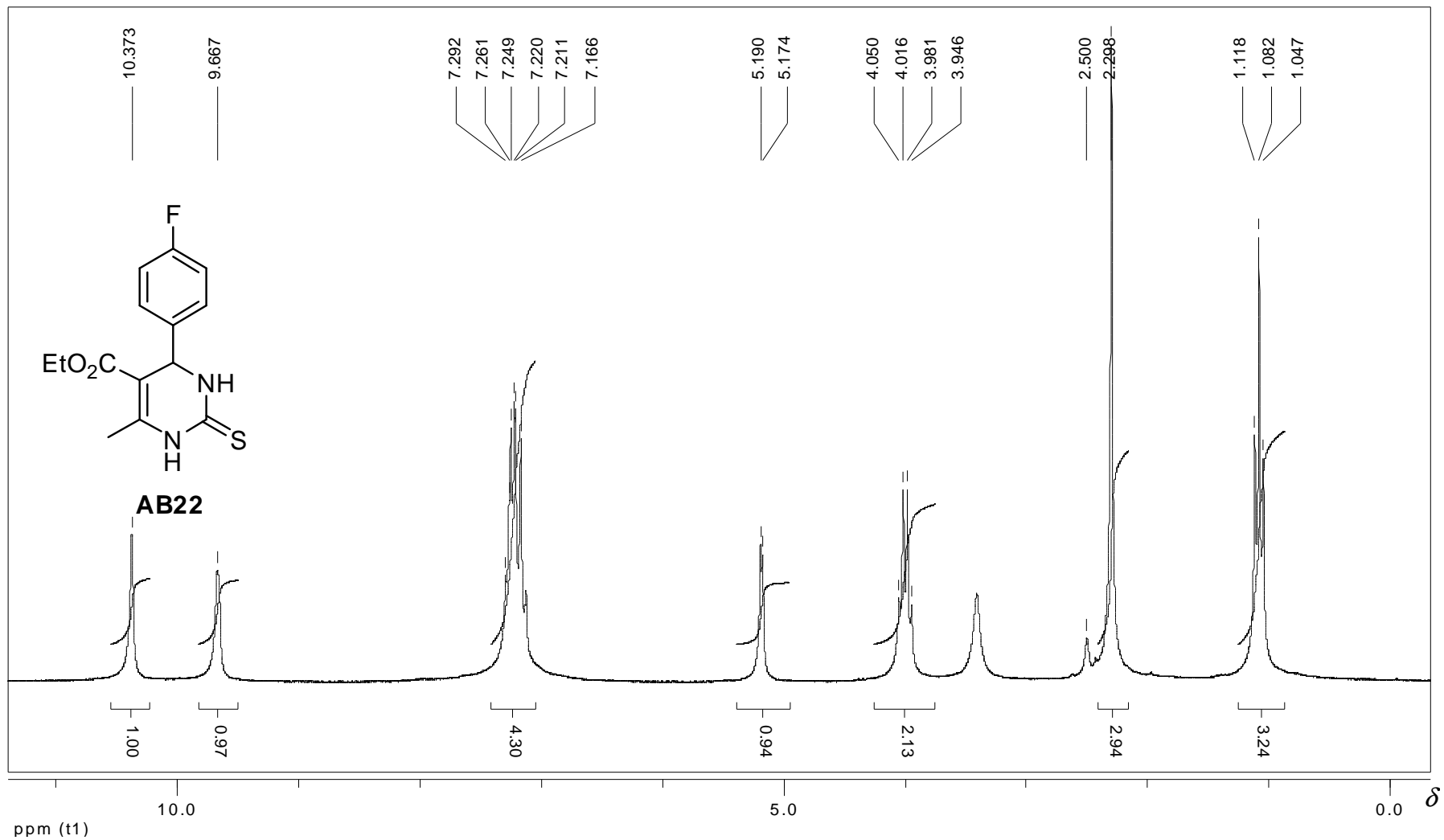


Figura 104: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO-d_6) de **AB22**.

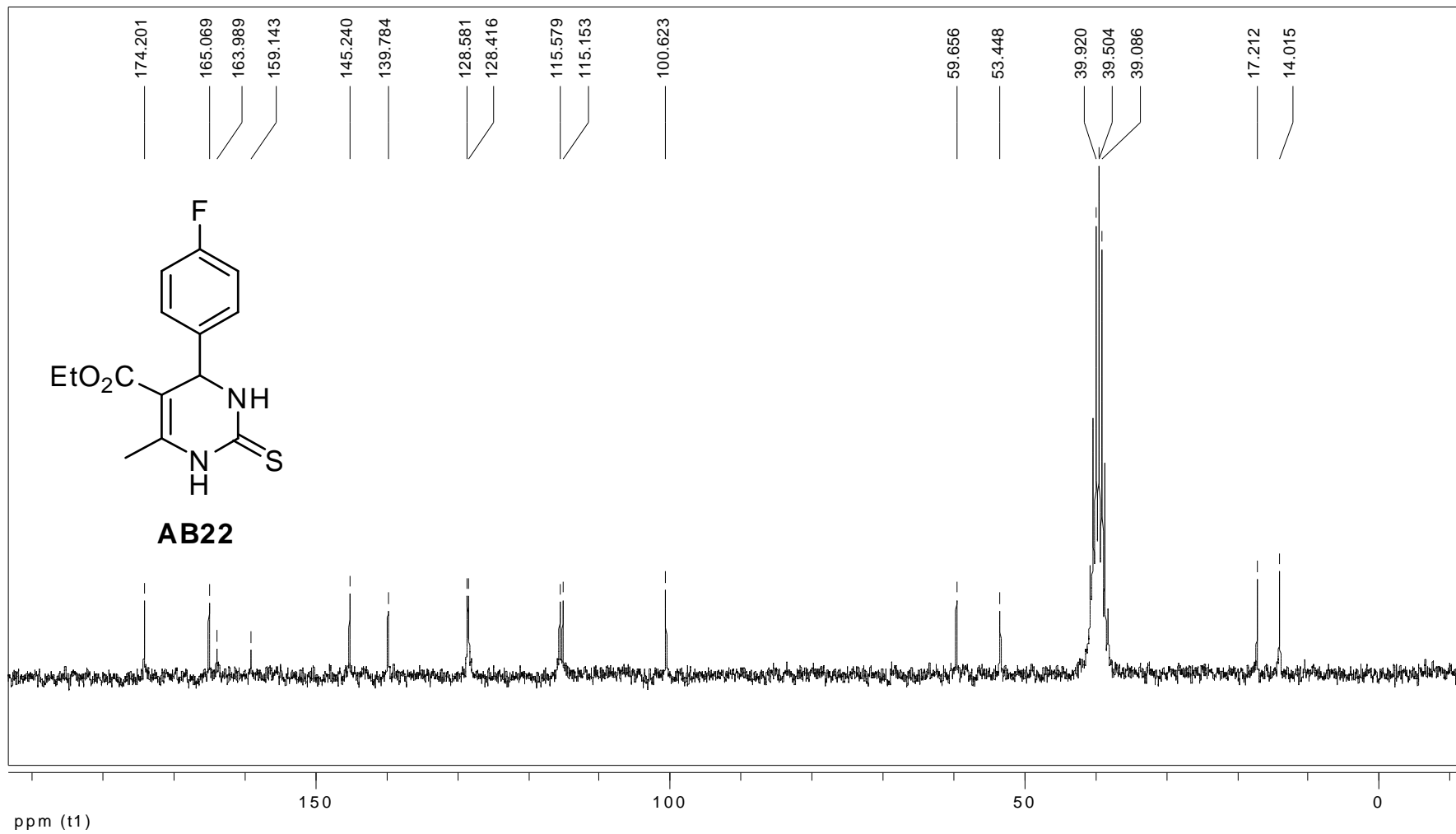


Figura 105: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆) de AB22.

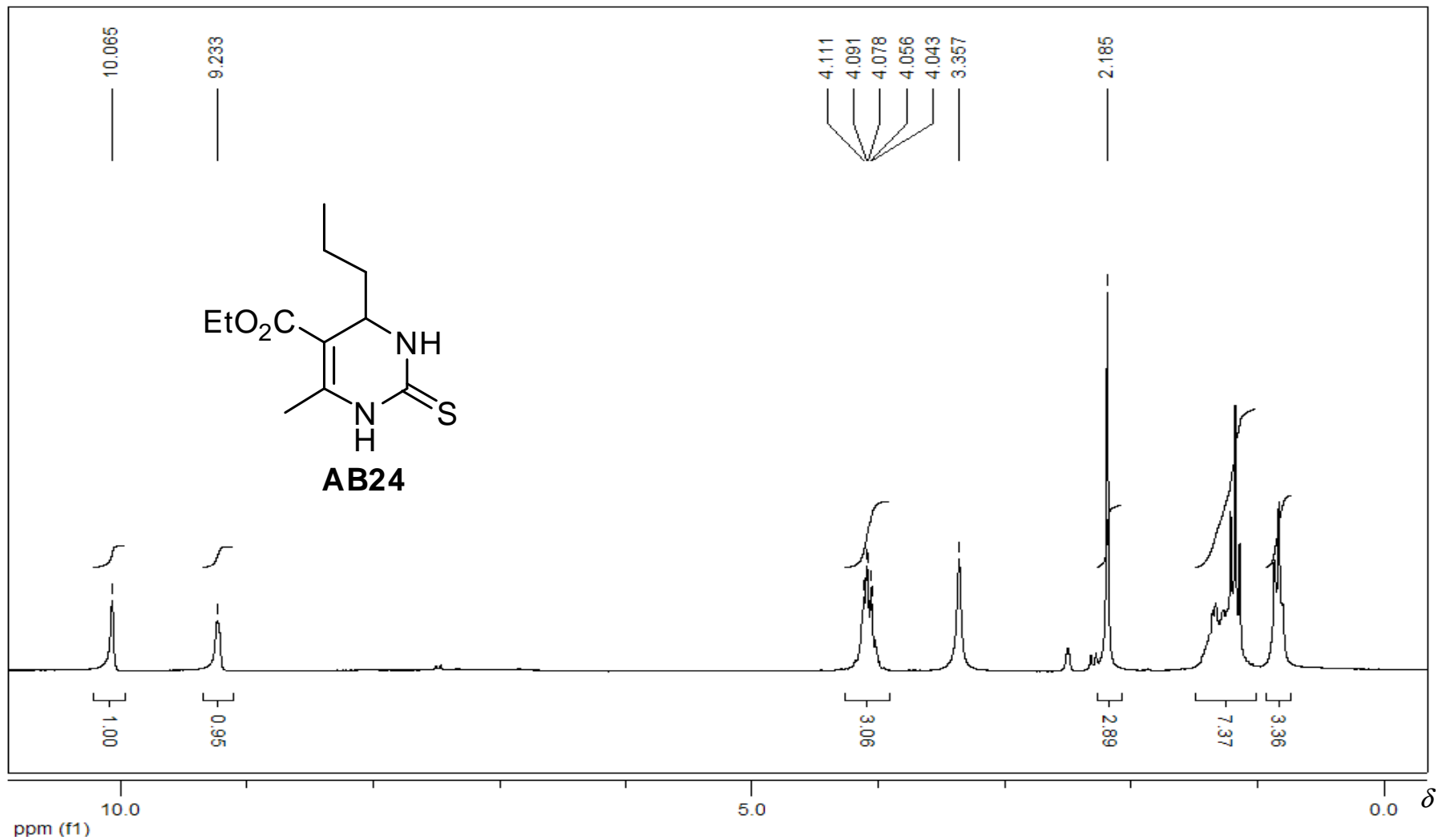


Figura 106: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) de **AB24**.

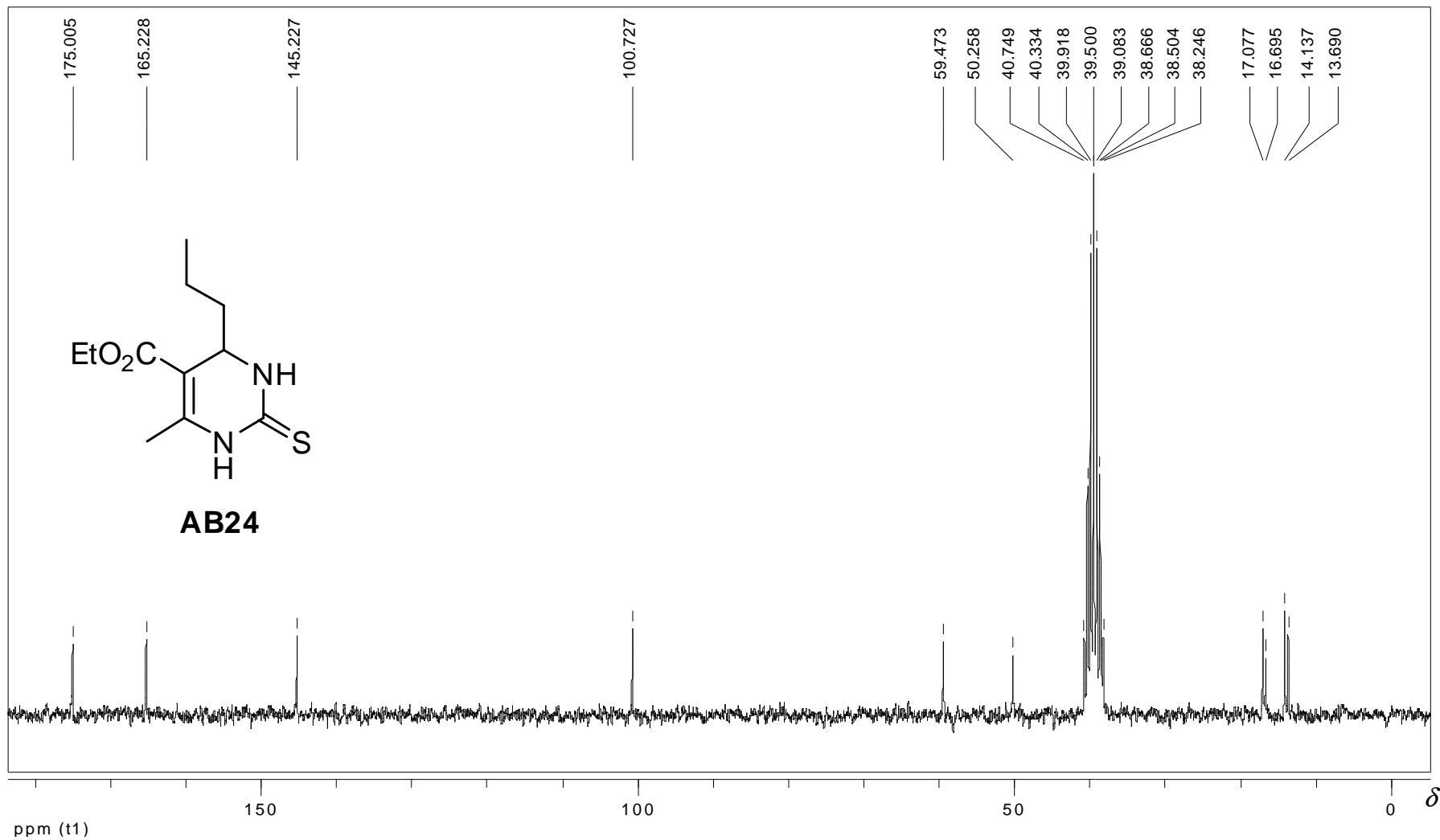


Figura 107: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB24.

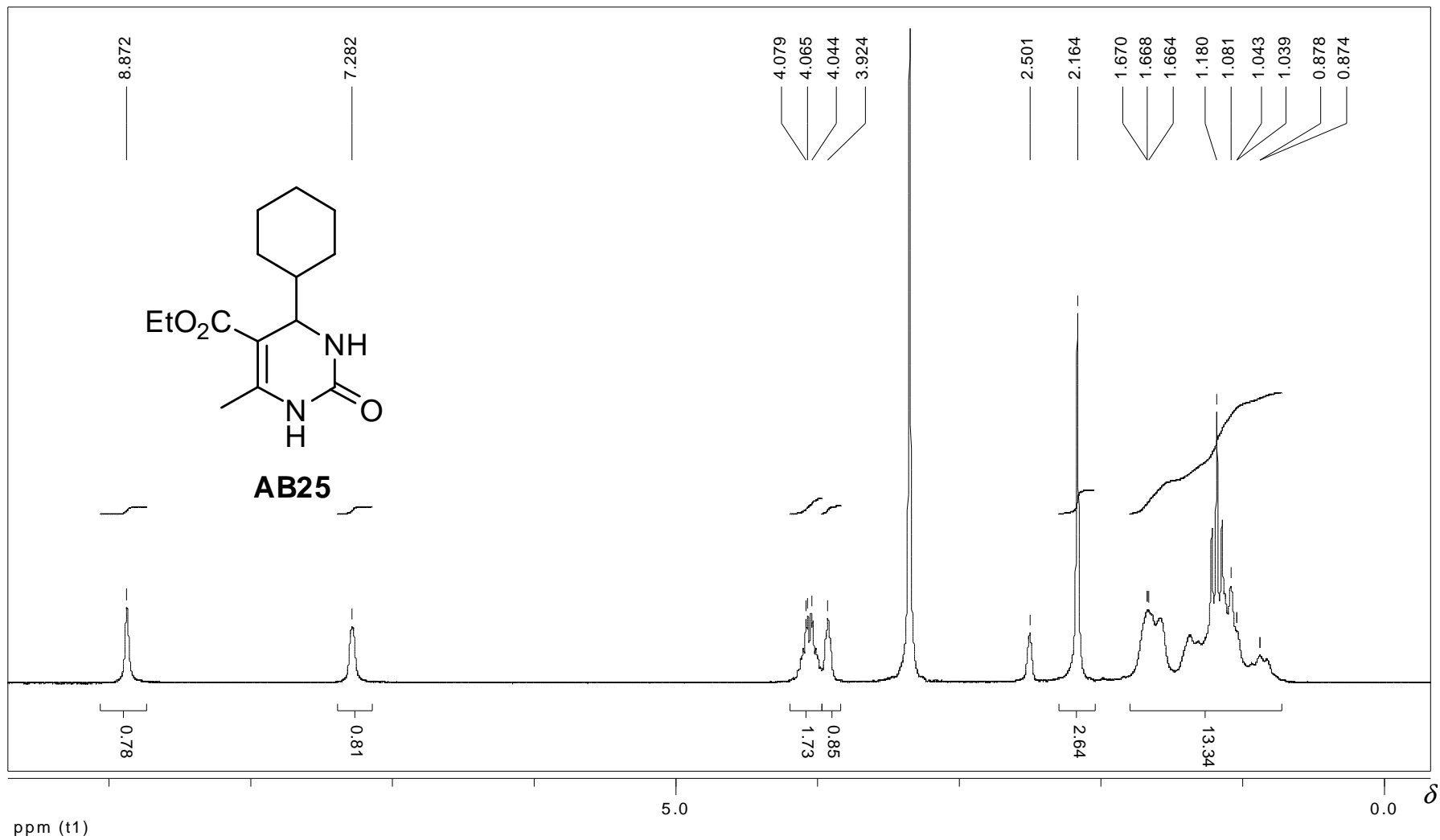


Figura 108: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO-d_6) de **AB25**.

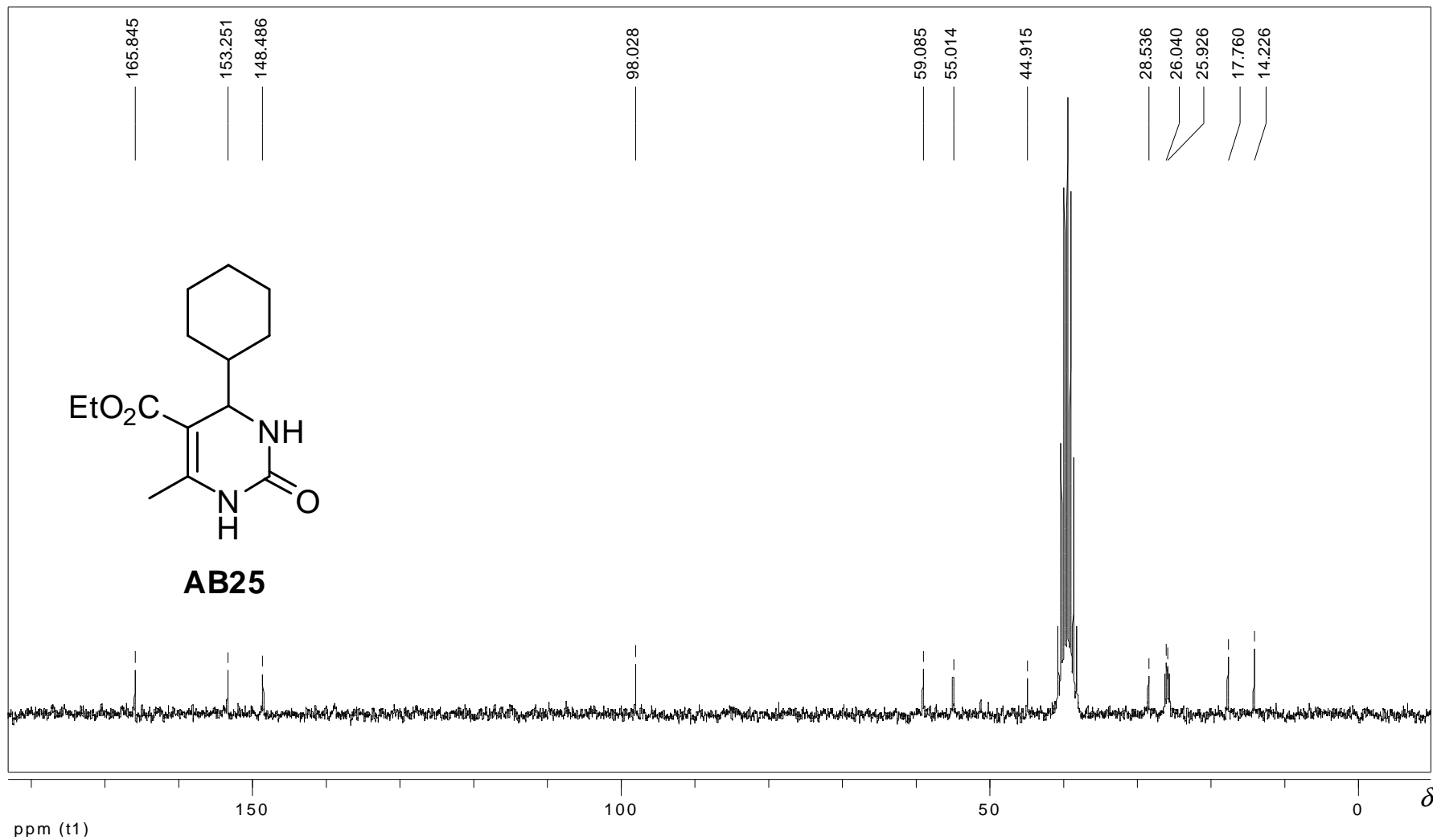


Figura 109: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de **AB25**.

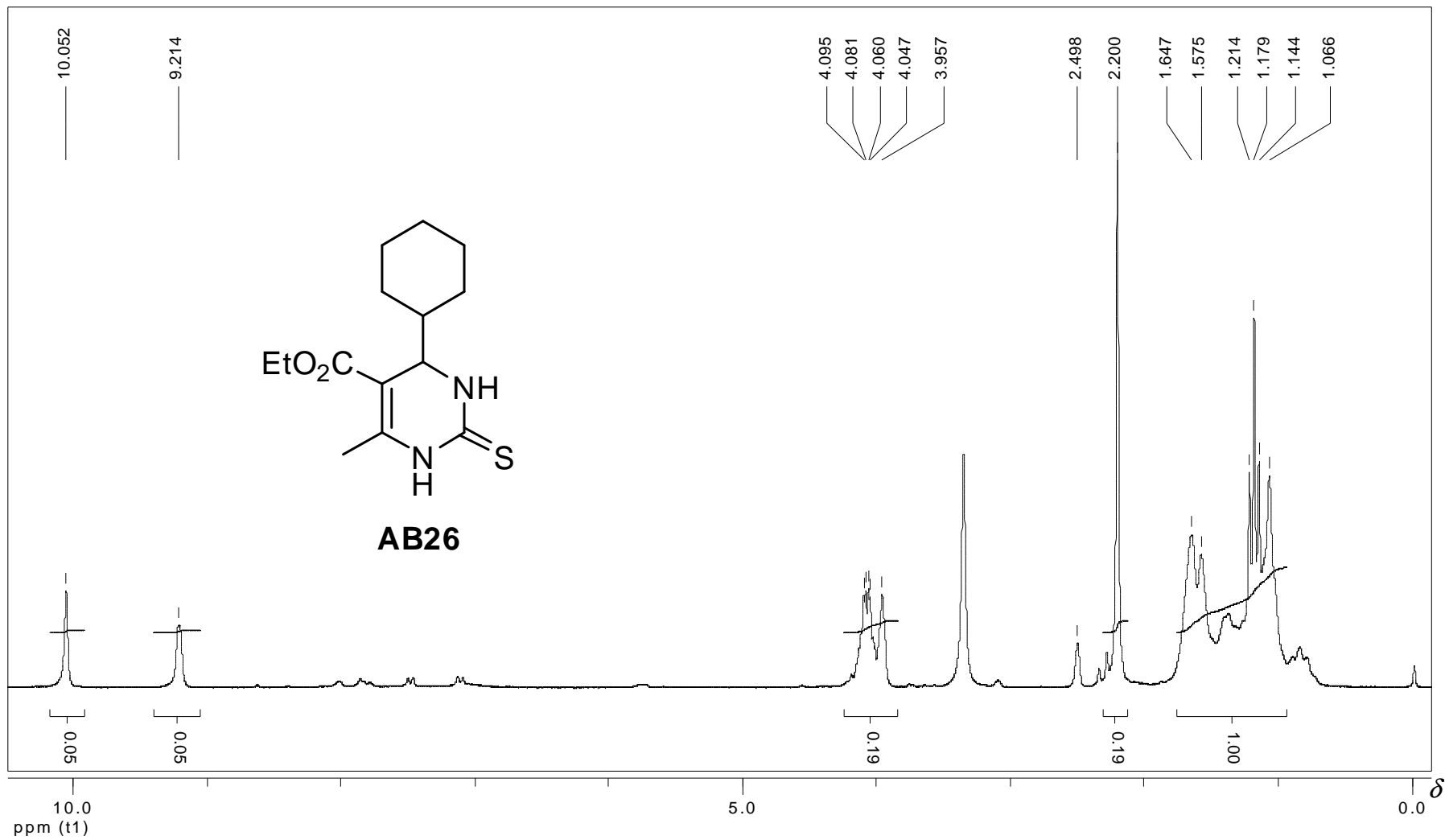


Figura 110: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO-d_6) de **AB26**.

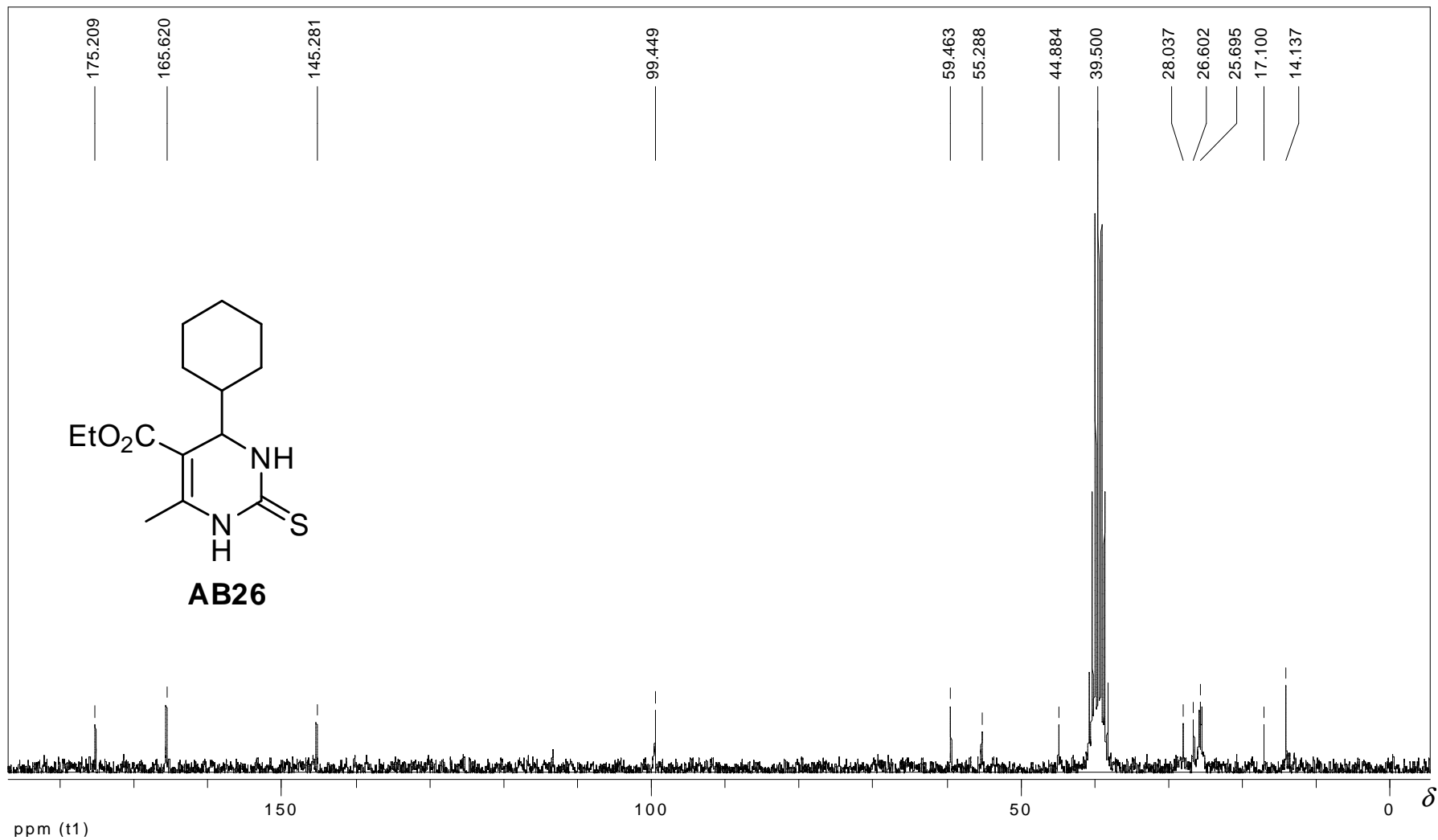


Figura 111: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB26.

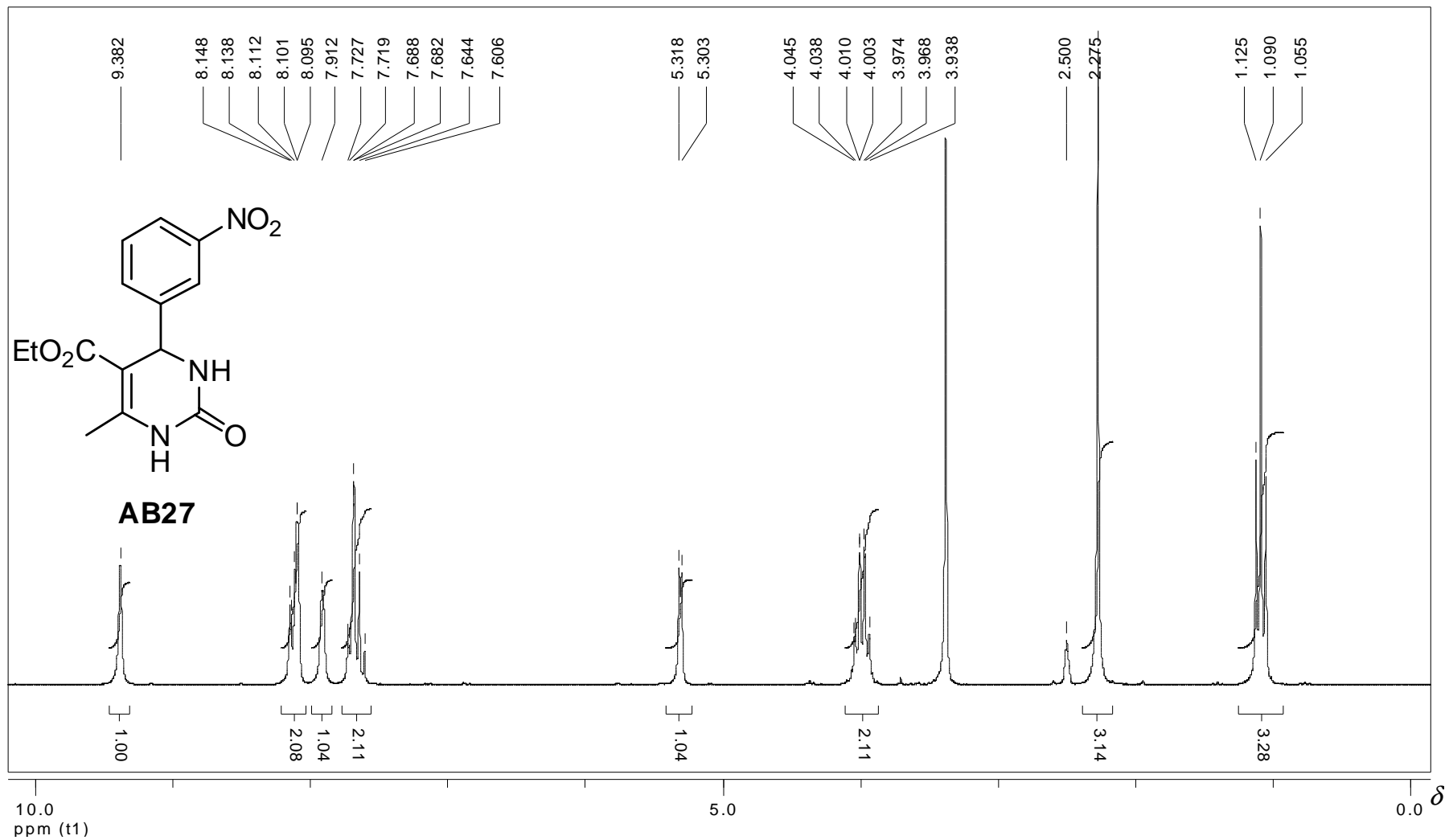


Figura 112: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO-d_6) de **AB27**.

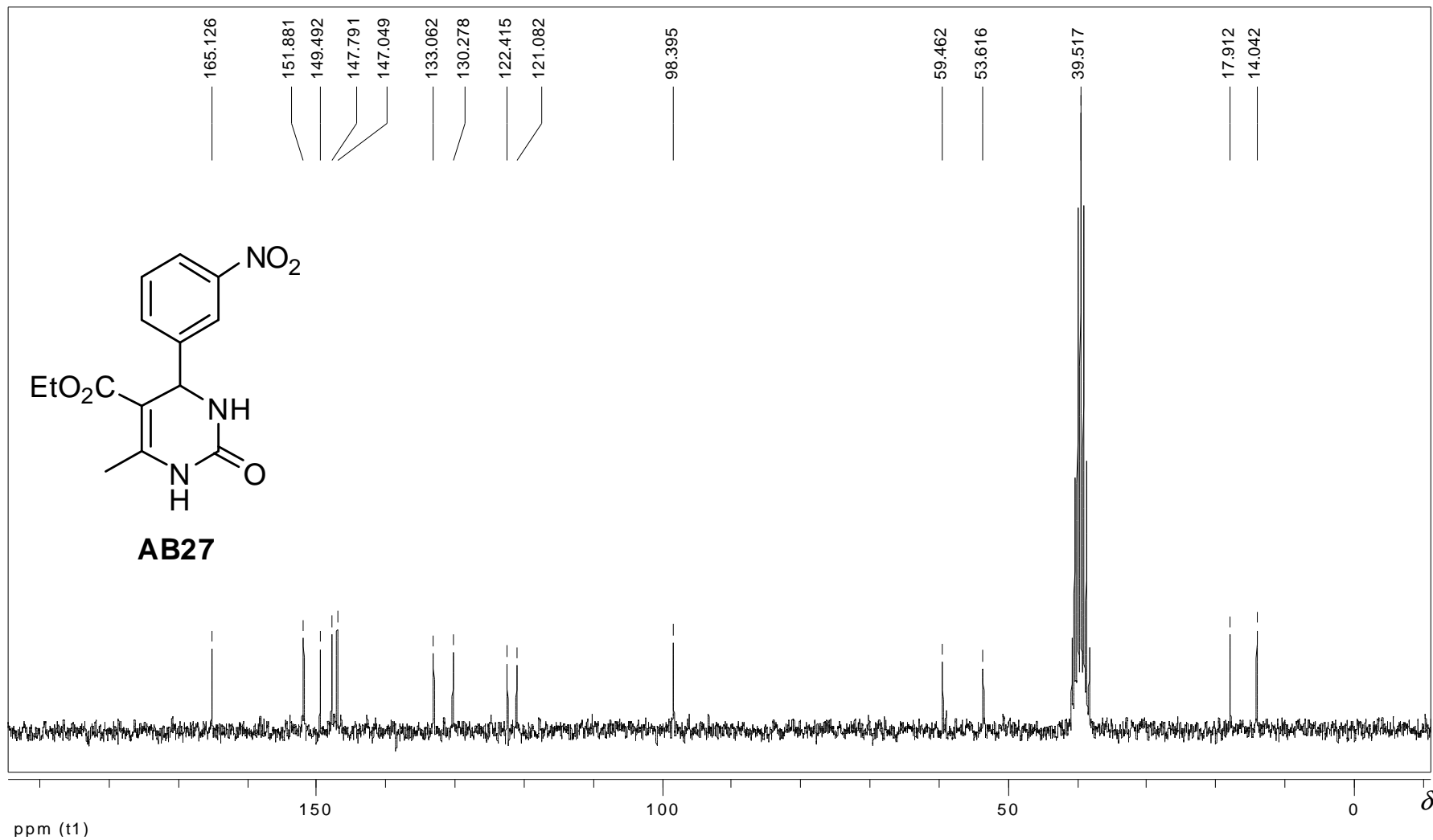


Figura 113: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de AB27.

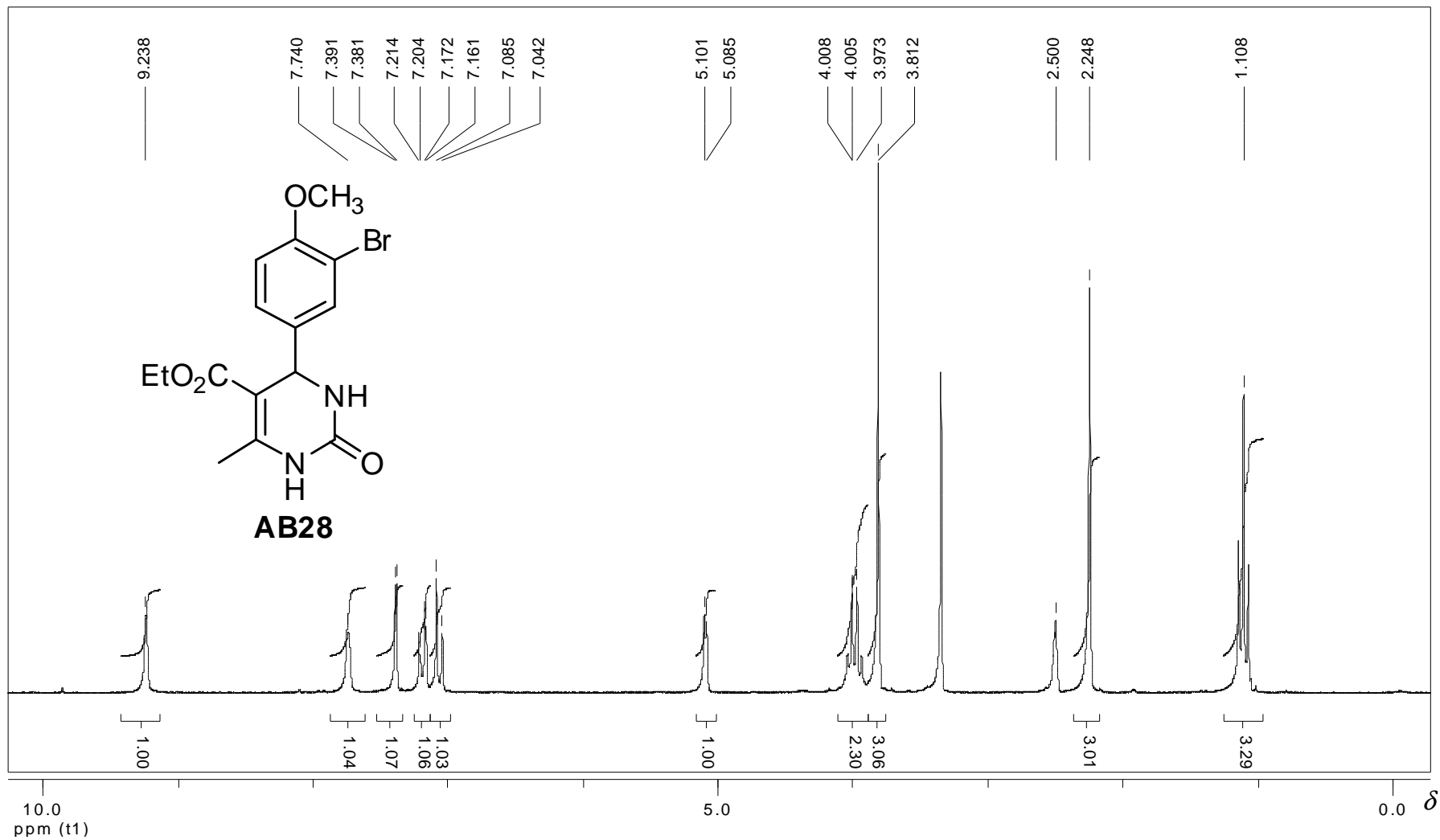


Figura 114: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆) de AB28.

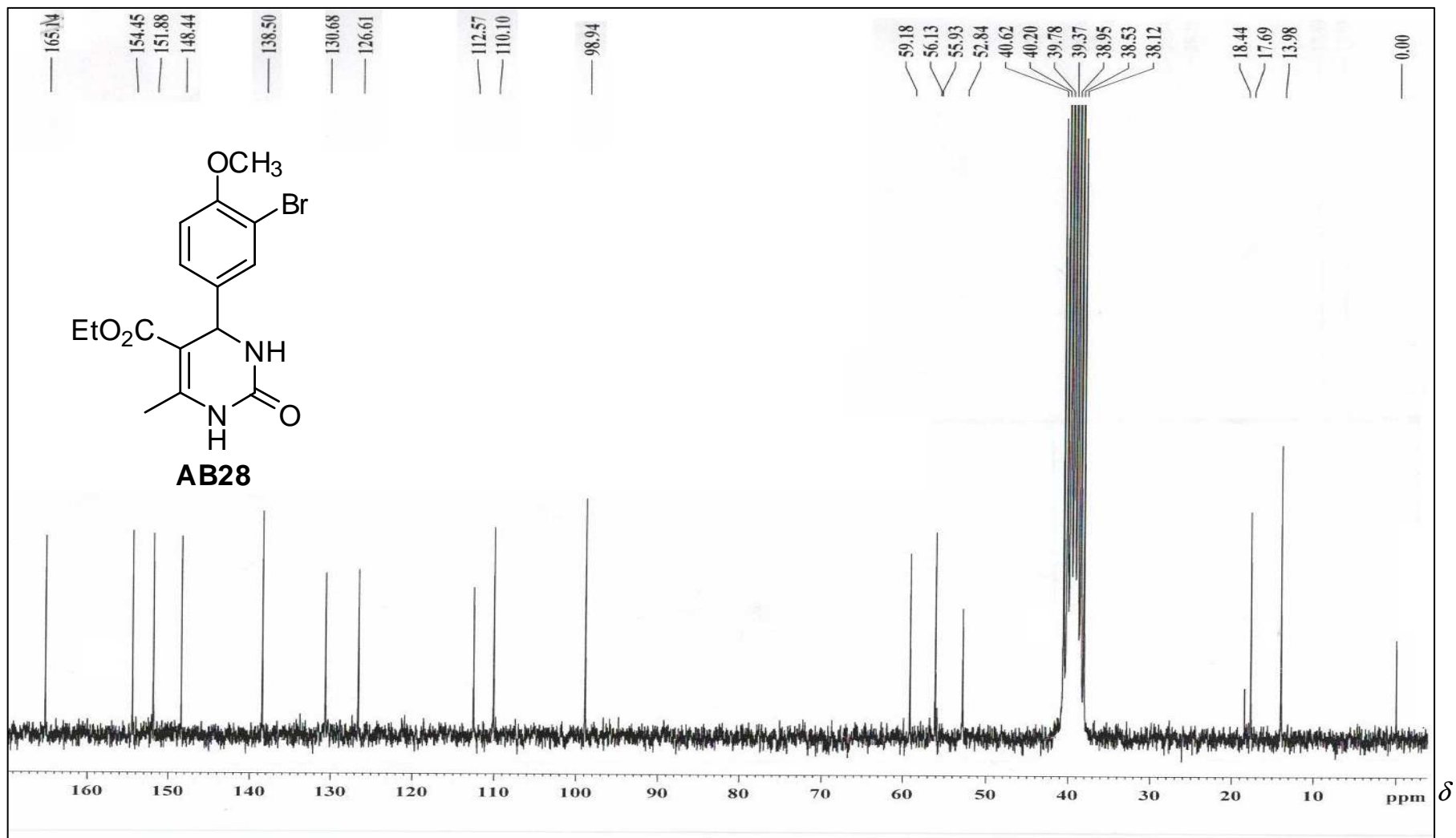


Figura 115: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6) de **AB28**.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amarante, G. W.; Coelho, F. Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. *Quimica Nova*, **32**, 469-481, 2009.

Ashok, M.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. Convenient one pot synthesis of novel derivatives of thiazolo[2,3-*b*]dihydropyrimidinone possessing 4-methylthiophenyl moiety and evaluation of their antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 380-385, 2007.

Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **34**, 806-811, 1991.

Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kinball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Mallay, M. F. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. II. 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines. *Journal Medicinal Chemistry*, **33**, 2629-2635, 1990.

Azizian, J.; Mohammadi, K. M.; Firuzi, O.; Mirza, B.; Miri, R. Microwave-assisted solvent-free synthesis of bis(dihydropyrimidinone)benzenes and evaluation of their cytotoxic activity. *Chemical Biology and Drug Discovery*, **75**, 375-380, 2010.

Barbosa, L. C. A. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. 1 ed. Editora UFV, Viçosa MG, 2007, 189p.

Besoluk, S.; Kucikislamoglu, M.; Nebioglu, M.; Zengin, M.; Arslan, M. Solvent-free synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by alumina sulfuric acid at room temperature. *Journal of the Iranian Chemical Society*, **5**, 62-66, 2008.

Biginelli, P. Aldehyde-urea derivatives of aceto- and oxaloacetic acids. *Gazzetta Chimica Italiana*, **23**, 360-413, 1893.

Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A. Calixarene-based chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of α -amino acids. *Tetrahedron Asymmetry*, **19**, 618-623, 2008.

Brand-Williams, W.; Cuvelier, M. E.; Berset, C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology*, **28**, 25-30, 1995.

Chabner, B. A.; Roberts, T. G. Jr. Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews*, **5**, 65-71, 2005.

Chandak, H. S.; Lad, N. P.; Upare, P. P. Recyclable Amberlyst-70 as a Catalyst for Biginelli Reaction: An Efficient One-Pot Green Protocol for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Catalysis Letters*, **131**, 469-473, 2009.

Chen, X.H.; Xu, X.Y.; Liu, H.; Cun, L.F.; Gong, L.Z. Highly Enantioselective Organocatalytic Biginelli Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 14802-14803, 2006.

Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **43**, 5138-5175, 2003.

De Souza, R. O. M. A.; da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. The three-component Biginelli reaction: a combined experimental and theoretical mechanistic investigation. *Chemistry a European Journal*, **15**, 9799-9804, 2009.

Fernandes-Panchons, M. S.; Villano, D.; Troncoso, A. M.; Garcia-Parrilla, M. C. Antioxidant activity of phenolic compounds: from *in vitro* results to *in vivo* evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **48**, 649-671, 2008.

Folkers, K.; Johnson, T. B. Researches on pyrimidines. CXXXVI. The mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the Biginelli reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **55**, 3784-3791, 1933.

Foroughifar, N.; Mobinikhaledi, A.; Fathinejad, J. H. Synthesis of some Biginelli compounds in solvent medium using a photochemistry method. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **178**, 495-500, 2003.

Ganem, B. Strategies for innovation in multicomponent reaction design. *Accounts of Chemical Research*, **42**, 463-472, 2008.

Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. Ionic liquid promoted novel and efficient one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones at ambient temperature under ultrasound irradiation. *Green Chem.* **2004**, 6, 147-150.

Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A. In(OTf)₃-catalysed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones *Journal of Molecular Catalysis A Chemical*, **217**, 47-50, 2004.

Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan, R. Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from *p-tert*-butylphenol. *Journal of the American Chemical Society*, **103**, 3782-3792, 1981.

Gutsche, C.D. *In Calixarenes Revisited*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998.

Halliwell, B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*, **49**, 1341-1348, 1995.

Homden, D. M.; Redshaw, C. The Use of Calixarenes in Metal-Based Catalysis. *Chemical Review*, **108**, 5086-5130, 2008.

<http://www.inca.gov.br/impressao.asp?op=pr&id=1600>

Inca. Estimativa 2010: Incidência do câncer no Brasil. 98p. 2009. Acessado em 22/12/2010.

Ismaili, L.; Nadaradjane, A.; Nicod, L. Synthesis and antioxidant activity evaluation of new hexahydropyrimido[5,4-c]quinoline-2,5-diones and 2

thioxohexahydropyrimido[5,4-*c*]quinoline-5-ones obtained by Biginelli reaction in two steps. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 1270-1275, 2008.

Kaan, H. Y. K.; Ulaganathan, V.; Rath, O.; Prokopcová, H.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Kozielski, F. Structural basis for inhibition of Eg5 by dihydropyrimidines: stereoselectivity of antimetabolic inhibitors enastron, dimethylenastron and fluorastrol. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**, 5676-5683, 2010.

Kappe, C. O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an *N*-acyliminium ion intermediate. *Journal of Organic Chemistry*, **62**, 7201-7204, 1997.

Kappe, C. O. The generation of dihydropyrimidine libraries utilizing Biginelli multicomponent chemistry. *QSAR & Combinatorial Science*, **22**, 630-645, 2003.

Kappe, C. O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. *Accounts of Chemical Research*, **33**, 879-888, 2000.

Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Beloborodov, D. A.; Dotsenko, V. V. A chemical placebo: NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (-thiones) synthesis. *Molecular Diversity*, **13**, 5-25, 2009.

Khabazzadeh, H.; Saidi, K.; Sheibani, H. Microwave-assisted synthesis of dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones using graphite supported lanthanum chloride as a mild and efficient catalyst. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **18**, 278-280, 2008.

Kulkarni, M. G.; Chavhan, S. W.; Shinde, M. P.; Gaikwad, D. D.; Borhade, A. S.; Dhondge A. P.; Shaikh, Y. B.; Ningdale, V. B.; Desai, M. P.; Birhade, D. R. Zeolite catalyzed solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones – A practical synthesis of monastrol. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **5**, 1-4, 2009.

Kumar, A.; Maurya, R. A. An efficient bakers' yeast catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. *Tetrahedron Letters*, **48**, 4569-4571, 2007.

Kumar, B. R. P.; Sankar, G.; Baig, R. B. N.; Chandrashekaram, S. Novel Biginelli dihydropyrimidines with potencial anticancer activity: a parallel synthesis and CoMSIA study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4192-4198, 2009.

Lazzarotto, M.; Nachtigall F. F.; Nome F. Calixarenos: Receptores para reconhecimento Molecular. *Química Nova*, **18**, 444-451, 1995.

Li, J. T.; Han, J. F.; Yang, J. H.; Li, T. S. An efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones catalyzed by $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, **10**, 119-122, 2003.

Liu, Y. L.; Liu, L.; Lin, Y. W.; Han, Y. C.; Wang, D.; Chen, Y. J. Calix[*n*]arene sulfonic acids bearing pendant aliphatic chains as recyclable surfactant-type Brønsted acid catalysts for allylic alkylation with allyl alcohols in water. *Green Chemistry*, **10**, 635-640, 2008.

Lord, C. J.; Ashworth, A. Biology-driven cancer drug development: back to the future. *Lord and Ashworth BMC Biology*, **8**, 1-12, 2010.

Mandolini, L.; Ungaro, R. *Calixarenes in Action*. World Scientific Pub Co Inc, 2000, 284p.

Marcos, P. M.; Félix, S. "Calixarenos. I. Obtenção e Propriedades". *Química*, **107**, 31-39, 2007.

Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science*, **286**, 971-974, 1999.

Mirza-Aghayan, M.; Bolourtchian, M.; Hosseini, M. Microwave assisted efficient synthesis of dihydropyrimidines in solvent-freecondition. *Synthetic Communication* **34**, 3335–3341, 2004.

Mishra, B. G.; Kumar, D.; Rao, V. S. H₃PW₁₂O₄₀ catalyzed expeditious synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Catalysis Communications*, **7**, 457-459, 2006.

Monks, A.; Scudeiro, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbelli, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *Journal of the National Cancer Institute*, **83**, 757-766, 1991.

Müller, B. A. Imatinib and its successors-how modern chemistry has changed drug development. *Current Pharmaceutical Design*, **15**, 120-133, 2009.

Pandey, G. An overview on certain anticancer natural products. *Journal of Pharmacy and Research*, **2**, 1799-1803, 2009.

Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, C. W.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; De Brosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner D. J.; Carte, B.; Breen, A. L.; Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westley, J. W.; Pottst, B. C. M. Novel Alkaloids from the Sponge *Batzella* sp.: Inhibitors of HIV gp120-Human CD4 Binding. *Journal of Organic Chemistry*, **60**, 1182-1188, 1995.

Peng, J.; Deng, Y. Ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, **42**, 5917-5919, 2001.

Perret, F.; Lazar, A. N.; Coleman, A. W. Biochemistry of the *para*-sulfonato-calix[n]arenes. *Chemical Communication*, 2425-2438, 2006.

Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*. 2^a edição. Great Britain: Pergamon Press, 1980, 568p.

Raj Kapoor, B.; Burkan, Z. E.; Kumar, R. S. Oxidants and human diseases: role of antioxidant medicinal plants-a review. *Pharmacology online*, **1**, 1117-1131, 2010.

Rathore, R.; Abdelwahed, S. H.; Guzei, I. A. Synthesis of a calyx[4]arene derivative for isolation of a stable cation radical salt for use as a colorimetric sensor of nitric oxide. *Journal of the American Chemical Society*, **126**, 13582-13583, 2004.

Reddy, C. S.; Nagaraj, A. *Heterocyclic Communications*, **13**, 67-74, 2007.

Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 4. Basic 3-substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters. Potent antihypertensive agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **35**, 3254-3263, 1992.

Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; de Fátima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; Carvalho, J. E. Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues. *Bioorganic Chemistry*, **34**, 173-182, 2006.

Saini, A.; Kumar, D.; Sandhu, J. S. Multicomponent eco-friendly synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2-(1*H*)-ones using an organocatalyst Lactic acid. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2**, 29-33, 2009.

Siverstein, R. M.; Webster, F. X. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 7^a ed. Rio de Janeiro, LTC Editora S. A., 2000, 490p.

Shimizu, S.; Kito, K.; Sasaki, Y.; Hirai, C. Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Nucleophilic substitution of alkyl and arylalkyl halides in aqueous media. *Chemical Communication*, 1629-1630, 1997.

Shimizu, S.; Shimada, N.; Sasaki, Y. Mannich-type reactions in water using anionic water-soluble calixarenes as recoverable and reusable catalysts. *Green Chemistry*, **8**, 608-614, 2006.

Shimizu, S.; Shirakawa, S.; Susuki, T.; Sasaki, Y. Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Their application to aldol-type condensation and Michael addition reactions in water. *Tetrahedron*, **57**, 6169-6173, 2001.

Sousa, C. M. M.; Silva, H. R.; Vieira, G. M.; Ayres, M. C. C.; Costa, C. L. S.; Araújo, D. S.; Cavalcante, L. C. D.; Barros, E. D. S.; Araújo, P. B.; Brandão, M. S.; Chaves, M. H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. *Química Nova*, **2**, 351-355, 2007.

Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. Dihydropyrimidin-(2*H*)-ones obtained by ultrasound irradiation: a new class of potential antioxidant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 513-518, 2006.

Sujatha, K.; Shanmugam, R.; Perumal, P. T.; Muralidharan, D.; Rajendran, M. Synthesis and cardiac effects of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one-5-carboxylates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 4893-4897, 2006.

Sweet, F. S.; Fissekis, J. D. Synthesis of 3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **95**, 8741-8749, 1973.

Tajbakhsh, M.; Mohajerani, B.; Heravi, M. M.; Ahmadi, A. N. Natural HEU type zeolite catalyzed Biginelli reaction for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*) one derivatives. *Journal of Molecular Catalysis A Chemical*, **236**, 216-219, 2005.

Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. Chemo-differentiating ABB9 multicomponent reactions. Privileged building blocks. *Chemical Society Review*, **36**, 484-491, 2007.

Wang, D. C.; Guo, H. M.; Qu, G. R. Efficient, green, solvent-free synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones via Biginelli reaction catalyzed by $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ *Synthetic Communication*, **40**, 1115-1122, 2010.

Wang, Y.; Yang, H.; Yu, J.; Miao, Z.; Chen, R. Highly enantioselective Biginelli reaction promoted by chiral bifunctional primary amine-thiourea catalysts: asymmetric synthesis of dihydropyrimidines. *Advanced Synthesis and Catalyst*, **351**, 3057-3062, 2009.

Weber, L. Multi-component reactions and evolutionary chemistry. *Drug Discovery Today*, **7**, 143-147, 2002.

Xu, Z. X.; Li, G. K.; Chen, C. F.; Huang, Z. T. Inherently chiral calix[4]arene-based bifunctional organocatalysts for enantioselective aldol reactions. *Tetrahedron*, **64**, 8668-8675, 2008.

Yarapathi, R. V.; Kurva, S.; Tammishetti, S. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)ones using reusable poly(4-vinylpyridine-co-divinylbenzene)-Cu(II) complex. *Catalysis Communications*, **3**, 511-513, 2004.

Zhang, Y. Q.; Wang, C.; Li, G. S.; Li, J. C.; Liu, H. M.; Wu, Q. H. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones catalyzed by expandable graphite. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **25**, 1265-1267, 2005.

Zinke, A.; Kretz, R.; Leggewie, E.; Hossinger, K. Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen. *Monatshefte für Chemie*, **83**, 1213-1227, 1952.

Zumpe, F. L.; Flüb, M.; Schmitz, K.; Lender, A. Propane phosphonic acid anhydride: a new promoter for the one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones *Tetrahedron Letters*, **48**, 1421-1423, 2007.