SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE HÍBRIDOS DIHIDROPIRIMIDINONA-TRIAZOL VIA CLICK CHEMISTRY (CuAAC) COM POTENCIAL TERAPÊUTICO

Pedro Henrique Müer, Nicole Dalonso, Rogério Aparecido Gariani

INTRODUÇÃO

As dihidropirimidinonas (DHPMs) constituem uma importante classe de heterociclos nitrogenados obtidos principalmente pela reação de Biginelli, destacando-se devido às suas variadas propriedades biológicas e farmacológicas. Compostos contendo o núcleo DHPM têm demonstrado atividades antitumoral, anti-inflamatória, antimicrobiana, antiviral e antiparasitária, tornando-se plataformas moleculares relevantes para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (Mandal, 2025). Nos últimos anos, a química medicinal tem explorado a estratégia de hibridação molecular como ferramenta para o planejamento racional de compostos bioativos. Essa abordagem consiste na combinação de dois ou mais fragmentos farmacofóricos em uma única estrutura molecular, visando potencializar atividades biológicas, melhorar seletividade e reduzir efeitos adversos (Pinheiro et al., 2024).

Nesse contexto, a incorporação do anel 1,2,3-triazólico em moléculas bioativas tem despertado grande interesse devido à elevada estabilidade química, capacidade de formação de ligações de hidrogênio e importante participação em interações biomoleculares (Lengerli et al., 2022). A reação de cicloadição azida-alquino catalisada por cobre (CuAAC), conhecida como "*click chemistry*", destaca-se como uma metodologia eficiente, seletiva e sustentável para obtenção de derivados 1,2,3-triazólicos. Essa reação apresenta elevada regiosseletividade, condições reacionais brandas e alta eficiência sintética, sendo amplamente utilizada no desenvolvimento de novos híbridos moleculares com potencial aplicação farmacológica (Mashayekh, 2019).

Além da elevada eficiência da reação CuAAC, a utilização de síntese assistida por micro-ondas tem se destacado como uma importante estratégia em Química Orgânica Sintética e Química Verde. O aquecimento por micro-ondas proporciona rápida transferência de energia ao meio reacional, reduzindo significativamente o tempo das reações, aumentando rendimentos e diminuindo o consumo energético e o uso de solventes. Dessa forma, a associação entre *click chemistry* e síntese assistida por micro-ondas representa uma abordagem moderna, eficiente e sustentável para obtenção de novos compostos bioativos (Swami et al., 2025).

Assim, o presente projeto propõe a síntese de novos híbridos dihidropirimidinona-triazol (DHPM-triazol) utilizando reações de *click chemistry* assistidas por micro-ondas, visando o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais sustentáveis e a obtenção de compostos com potencial terapêutico.

DESENVOLVIMENTO

A obtenção dos híbridos DHPM-triazol seguiu uma rota sintética em cinco etapas, baseada em trabalhos prévios do grupo de pesquisa e adaptações da literatura. Inicialmente, o composto 1 foi sintetizado por meio de uma reação tipo Biginelli, com base no trabalho de Xavier (2026), a partir de acetoacetato de etila, ureia e benzaldeído, em etanol, utilizando cloreto de ferro (III) hexahidratado e ácido clorídrico como catalisadores, sob refluxo por 5 horas. O andamento foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD), e o produto foi precipitado em gelo, filtrado e purificado por recristalização em etanol, resultando em um sólido branco.

Na sequência, o composto 1 foi submetido a uma bromação em banho de gelo, metodologia também descrita por Xavier (2026), utilizando ácido acético glacial, com adição gota a gota de bromo

molecular sob agitação, originando o composto 2. Após 1 hora de reação, o produto foi precipitado em água gelada, filtrado e recristalizado em etanol, formando um sólido branco.

O composto 3 foi obtido a partir da formação de um sal de Bunte, metodologia descrita por Wodtke (2019), pela reação do composto 2 com tiossulfato de sódio em meio metanol/água, a 65 °C por 90 minutos. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/metanol 4:1), gerando um sólido branco.

Em seguida, com base no trabalho de Zerger (2025), foi realizada a inserção da porção alquínica terminal na molécula, gerando o composto 4. Para isso, o composto 3 foi reduzido com borohidreto de sódio em atmosfera inerte de argônio, seguido da adição de cloreto de propargila e iodeto de potássio, com agitação por 12 horas. O produto foi extraído com acetato de etila, seco com $MgSO_4$ e purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/hexano 3:1), resultando em um sólido levemente amarelado.

Por fim, utilizando a metodologia de Azevedo (2025) como ponto de partida para os parâmetros reacionais, os compostos 5a–5i foram obtidos por reações de cicloadição azida-alquino catalisada por cobre (*click chemistry* - CuAAC), empregando o composto 4 e diferentes azidas benzílicas e alquílicas, na presença de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ e ascorbato de sódio. Os parâmetros reacionais (solvente, equivalentes de azida e tempo de reação) foram previamente otimizados utilizando benzilazida como modelo, e posteriormente adaptados para síntese assistida por micro-ondas, visando maior eficiência reacional. Os compostos gerados foram devidamente caracterizados através de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), quando termicamente estáveis, e ressonância magnética nuclear (RMN) unidimensional (^1H, ^{13}C e DEPT-135) e bidimensional (COSY, HSQC e HMBC). Para os compostos ainda não relatados na literatura, foi realizada uma análise de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), a fim de confirmar as massas dos produtos obtidos.

RESULTADOS

Até o presente momento, foi concluída a otimização das condições reacionais para a obtenção dos híbridos DHPM-triazol, incluindo sua adaptação à síntese assistida por micro-ondas. Os resultados dessa etapa são apresentados no Quadro 1. A metodologia otimizada possibilitou a síntese de nove híbridos inéditos (5a-5i), com rendimentos elevados, variando de 66% a 99%, conforme apresentado na Figura 1. O emprego do reator de micro-ondas permitiu reduzir o tempo de reação de 24 h para 2,5 h, sem comprometer os rendimentos, proporcionando maior eficiência ao processo e redução do consumo energético. Além disso, os produtos obtidos por meio da reação *click* apresentaram boa estabilidade durante o armazenamento, sem sinais de degradação, e facilidade de manipulação, uma vez que sólidos à temperatura ambiente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos, a metodologia adotada mostrou-se eficiente para a síntese dos intermediários DHPM (compostos 1-4), bem como dos híbridos DHPM-triazol, levando a rendimentos expressivos e fácil manipulação e armazenamento. Como perspectivas futuras, pretende-se ampliar a biblioteca de híbridos DHPM-triazol e encaminhar os compostos sintetizados para a realização de ensaios *in vitro,* além de investigar seu potencial como ligantes quelantes.

Palavras-chave: dihidropirimidinona; *click chemistry*; síntese assistida por micro-ondas; hibridação molecular.

ANEXOS

Quadro 1. *Otimização da Reação de Click para o Sistema DHPM.*

Experimento	Azida (eq)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)**
1	2	DCM:H_2O	1,5	80
2	2	THF:H_2O	1,5	90
3	2	T-ButOH: H_2O	1,5*	40
4	1	THF:H_2O	24*	69
5	1,2	THF:H_2O	8,5*	76
6	1,5	THF:H_2O	10	87
7	1,5	THF:H_2O	24	90
8 Micro-ondas***	1,5	THF:H_2O	1,0*	78
9 Micro-ondas***	1,5	THF:H_2O	2,5*	**92**

* Foi observada a presença de resquícios do composto de partida 4;
** Rendimento isolado após purificação por coluna de filtração;
*** Condição de micro-ondas: 75 °C, Pressão ambiente.

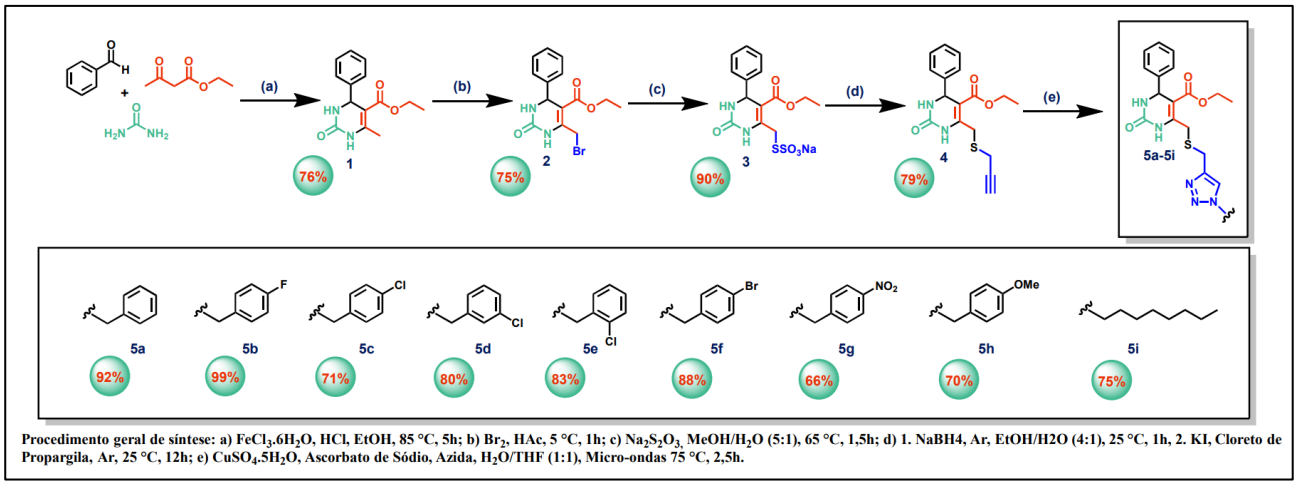


Figura 1. *Rota Sintética Desenvolvida e Rendimentos obtidos.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, Amanda R. et al. Design, Synthesis, Photophysical, Theoretical, and Electrochemical Characterization of Novel Organochalcogen-DHPM-Triazole Hybrids. **ChemistrySelect**, v. 10, n. 22, p. e02730, 2025.

DE SENA MURTEIRA PINHEIRO, Pedro et al. Molecular hybridization: a powerful tool for multitarget drug discovery. Expert Opinion on Drug Discovery, v. 19, n. 4, p. 451-470, 2024.

LENGERLI, Deniz et al. The 1, 2, 3-triazole 'all-in-one'ring system in drug discovery: A good bioisostere, a good pharmacophore, a good linker, and a versatile synthetic tool. Expert opinion on drug discovery, v. 17, n. 11, p. 1209-1236, 2022.

MANDAL, Anirban; GHOSH, Prasanjit; DAS, Sajal. Synthesis of dihydropyrimidinones via urea-based multicomponent reactions. Organic & Biomolecular Chemistry, 2025.

MASHAYEKH, Koroush; SHIRI, Pezhman. An overview of recent advances in the applications of click chemistry in the synthesis of bioconjugates with anticancer activities. ChemistrySelect, v. 4, n. 46, p. 13459-13478, 2019.

SWAMI, Suman et al. Recent advances in microwave-assisted synthesis of triazoles and their derivatives: a green approach toward sustainable development methods. RSC advances, v. 15, n. 4, p. 2361-2415, 2025.

WODTKE, Felipe. **Preparação de dihidropirimidinonas: estudo da interação com ácidos nucleicos**. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade do Estado de Santa Catarina, Joinville, SC, 2019.

XAVIER, Francisco Antônio Silva. **Sais de Bunte como intermediários sintéticos na obtenção de tiolactonas derivadas de DHPMs**. 2026. Dissertação (Pós-Graduação em Química) - Udesc, Joinville, 2026.

ZERGER, Vitor Emanuel Simette. **Síntese de sulfetos dissimétricos de dihidropirimidinona (DHPM) a partir de sais de bunte**: um estudo metodológico. 2025. Dissertação (Pós-Graduação em Química) - Udesc, Joinville, 2025.