

**Universidade Federal de Juiz de Fora**

**Pós-Graduação em Química**

**Doutorado em Química**

Arturene Maria Lino Carmo

**Síntese de Derivados Aminoquinolínicos e  
Nucleotídeos Não-Naturais, Potenciais Agentes  
Antiparasitários e Antibacterianos**

Juiz de Fora

2013



Universidade Federal de Juiz de Fora  
Instituto de Ciências Exatas  
Departamento de Química

---

*Síntese de Derivados Aminoquinolínicos e  
Nucleotídeos Não-Naturais, Potenciais Agentes  
Antiparasitários e Antibacterianos*

**Arturene Maria Lino Carmo**

**Orientador:** Prof. Dr. Adilson David da Silva

**Co-Orientadoras:** Profa. Dra. Elaine Soares Coimbra/ Profa. Dra. Clarice Abramo

**Supervisora Estrangeira:** Profa. Dra. Pascale Clivio

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Química.

Juiz de Fora

2013

Carmo, Arturene Maria Lino.

Síntese de derivados aminoquinolínicos e nucleotídeos não-naturais,  
potenciais agentes antiparasitários e antibacterianos / Arturene Maria Lino

Carmo. – Juiz de Fora, 2013.

332 f. : il.

Orientador: Adilson David da Silva

Coorientadoras: Elaine Soares Coimbra, Clarice Abramo

Supervisora estrangeira: Pascale Clivio

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto  
de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química.

*“Para aquele que crê, o impossível é tarefa que somente demora um pouco para ser realizada, já que o possível se pode realizar imediatamente.”*

*Joanna de Angelis*



*“Tão boa é a sabedoria como a herança, e dela tiram proveito os que vêm o sol. Porque a sabedoria serve de defesa, como de defesa serve o dinheiro; mas a excelência do conhecimento é que a sabedoria dá vida ao seu possuidor.”*

*Eclesiastes 7: 11-12.*

*Dedico este trabalho à minha mãe Efigênia, meu marido João Paulo e a meus queridos irmãos e irmãs que sempre estiveram comigo me dando força e suporte para seguir em frente.*

*Amo vocês!*

## *Agradecimentos*

*À Deus e a espiritualidade amiga por conceder-me a possibilidade do convívio com familiares e amigos maravilhosos e por ter me dado a graça de chegar até aqui me guiando e protegendo em todos os erros, acertos, aprendizados, conquistas e oportunidades.*

*Agradeço ao responsável maior desse trabalho, que confiou no meu potencial e esteve sempre ao meu lado como professor, orientador, amigo e pai. Muito obrigada Professor Adilson, pelos ensinamentos profissionais e pessoais.*

*Ao professor Dr. Mauro Vieira de Almeida pelas importantes contribuições em minha formação profissional e pessoal e pelos conselhos sempre muito adequados e pertinentes. À Profa. Dra. Ana Paula Soares Fontes, pela parceria na síntese de complexos de Pt (II). A todos os professores do Departamento de Química pela formação profissional e pessoal.*

*À secretária Simone por sempre estar disposta a ajudar resolver os problemas que são vários e por nunca perder o humor e a calma. E a todos funcionários do Departamento de Química sempre prontos a ajudar.*

*Aos queridos amigos do lab 3 que ganharam meu respeito e admiração Marcos e Isabela de Lade. À Dra. Roberta Corrales, minha querida amiga e colega de trabalho durante parte do doutorado, obrigada por sua amizade e companheirismo sempre. Ao amigo Dr. Gustavo por ter estado comigo desde a minha iniciação científica tornando os dias de trabalho bem mais divertidos e por sempre se mostrar disponível no desenvolvimento do trabalho. Aos queridos “Rafaeis” Zim e Zão pelos ótimos momentos que*

*vivemos no laboratório, conhecer vocês foi um grande presente. A Juliana Alves por seu profissionalismo, amizade, e pelos bons momentos que vivemos no laboratório.*

*À nova geração do lab 3: Larissa por sua doçura sempre muito prestativa e eficiente, a Isabela pela amizade e pela alegria que deixa por onde passa, deixando o laboratório mais alegre e descontraído, ao Pedro (Jiló) por seu companheirismo e amizade. Aprendi muito com todos vocês e deixo aqui meus sinceros agradecimentos por ter tido a oportunidade de conviver e aprender com pessoas tão maravilhosas como vocês.*

*A Taís (Bebel) por me dar a honra de sua amizade e por todos os momentos e confidências que pudemos compartilhar. E a todos os amigos e colegas que fiz ao longo desses anos na UFJF, obrigada pela oportunidade de conviver e aprender com vocês.*

*Ao Dr. Maurício Frota pela amizade, conselhos e por ter tido paciência comigo durante minhas intermináveis dúvidas sobre o processo de ida para o exterior.*

*Às Professoras do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF Dra. Clarice Abramo e a Dra. Elaine Soares Coimbra pela realização dos testes biológicos e por permitirem minha presença no Laboratório de Parasitologia (ICB- UFJF) dando-me a oportunidade aprender parte do trabalho por elas desenvolvido em malária e leishmaniose, respectivamente.*

*A Nicolli pela amizade e pelos ensinamentos para a realização dos testes antimaláricos. A Luciana e Therlem pelos testes antileishmania e por toda a ajuda.*

*À Profa. Dra. Clarice Queico F. Leite (UNESP) pela realização dos testes antituberculose.*

*“Merci Pascale Clivio qui m'a accueilli comme une fille en France, m'a donné tout le soutien pour me consacrer au travail.*

*Je remercie Stephanie Castex pour leurs conseils et d'orientation.*

*Ma belle amie Jouda pour votre amitié, ma sœur scientifique française! Nous avons pris beaucoup de rires, de nos expériences a été très intense et très camaraderie.*

*Mes belles amis, compagnons et confidents Ingrid Allart et Carine Machado, merci pour les bons moments que nous eu.*

*Pour tous les amis et les collègues de Reims. Lorsque Clément pour son irrévérence et de n'épargner aucun effort pour m'aider, pour Cricri par Le RMN et plus que cela, pour leur joie et leurs histoires pendant le café. Et à tous ceux qui faisaient partie de ma vie en France, tous avaient leur importance et a une place permanente dans mon cœur. Merci Beaucoup!”*

*Agradeço à Dra. Viridiana Ferreira Leitão e a Dra. Roberta Corrales pela parceira juntamente com o INT.*

*Agradeço aos meus amigos e familiares pela força e compreensão. Agradeço ao meu pai Arthur (saudades) e em especial a minha mãe Efigênia por ter acreditado em mim e por ter sempre me ajudado sem medir esforços.*

*Ao meu marido João Paulo pelo carinho, pela paciência, compreensão e pelos incentivos. Por me dar toda a força e o apoio que precisei. Nossa separação por um ano foi difícil, mas obrigada por sempre dizer que era pra eu aproveitar a oportunidade e seguir em frente. Vivemos muitas coisas e nem por isso nos desgastamos, pelo contrário, tudo serviu para aumentar e fortalecer o elo que existe entre nós. Obrigada por você querer participar da minha vida e estar sempre disposto a me amparar e me empurrar para a batalha novamente.*

*A minha irmã Cacau por ser mais que uma irmã, ser uma mãe e amiga.  
Ao meu querido cunhado loiro predileto Claudinho por todo apoio e amizade.*

*A minha irmã Ci pela amizade, por estar sempre disponível em me ajudar e por sempre torcer por mim.*

*Ao meu pai-irmão Elizeu a quem eu devo tudo que conquistei.  
Obrigada por tudo, até pelas broncas!*

*Ao meu irmão César por ser sempre tão preocupado, carinhoso e amigo.*

*A minha irmã Laura pela amizade e cumplicidade...*

*As minhas irmãs Gorete e Scarlet pelo carinho e atenção. Ao meu super cunhado Luis César, um bom amigo que já chegou me conquistando.  
Ao Mauro pela amizade e por ser sempre tão bem humorado.*

*Ao meu querido irmão Ronaldo (saudades) que nos deixou para brilhar e contar piadas em outro plano. Obrigada pela preocupação que sempre teve comigo e por toda a ajuda. Obrigada por ser tão especial e por ter deixado tantas lembranças doces e felizes...*

*A CAPES e CNPq pela concessão da bolsa, a FAPEMIG e CNPq pelos financiamentos de projetos. Ao Programa de Doutorado no Brasil com Estágio no Exterior - PDEE – Processo BEX: 2336/10-3, pela Bolsa de estágio sanduíche na “Université de Reims Champagne-Ardene” – França 2010 – 2011.*

*A “Université de Reims Champagne-Ardene” (URCA) por me receber e permitir a realização de parte do meu trabalho, bem como pela realização dos RMNs e massas de alta e baixa resolução.*

*A Universidade Federal de Juiz de Fora, por proporcionar a realização deste trabalho.*

## Resumo

A tese de doutorado intitulada ***Síntese de Derivados Aminoquinolínicos e Nucleotídeos Não-Naturais, Potenciais Agentes Antiparasitários e Antibacterianos*** está apresentada em dois capítulos que descrevem a síntese de substâncias com potencial atividade antiparasitária e antibacteriana.

Foram obtidos 46 compostos nesse trabalho, 31 compostos do capítulo 1, sendo 15 inéditos, e o restante foi desenvolvido durante a realização do capítulo 2, sendo 8 inéditos.

O capítulo 1 apresenta a síntese de derivados quinolínicos funcionalizados usando a reação do tipo “*click*” para obtenção dos conjugados aminoquinolina/ácido cólico. Inicialmente é apresentada a obtenção dos derivados aminoquinolinas, aminoalcinoquinolinas e aminodialcinoquinolinas, estes dois últimos foram usados na reação do tipo “*click*” para obtenção dos derivados triazólicos, alguns também foram utilizados como ligantes na síntese de complexos de Pt (II). Um estudo da relação estrutura/atividade dos compostos sintetizados foi realizado, permitindo a verificação da importância biológica dos compostos.

O segundo capítulo envolveu a síntese de derivados nucleotídicos não-naturais em que o grupo fosfato é substituído por um triazol e foi realizado no Instituto de Química Molecular de Reims na Universidade de Reims Champagne-Ardenne CNRS sob a coordenação da professora Dra. Pascale Clivio,

**Palavras chave:** reação “*click*”, aminoquinolinas, alcinos, triazóis, esteróide, nucleotídeos, 2'-desoxiinosina.

## Abstract

The doctoral thesis entitled “*Synthesis of Derivatives Aminoquinolínicos and Non-Natural Nucleotides, Potential Antiparasitic and Antibacterial Agents*” is presented in two chapters that describe the synthesis of substances with potential antibacterial and antiparasitic activity.

46 compounds were obtained in this work, Chapter 1 31 compounds, including 16 unpublished, and the remainder was developed during the course of Chapter 2, and 8 unpublished.

Chapter 1 presents the synthesis of functionalized quinoline using the click reaction to obtain the conjugated aminoquinoline/cholic acid. Initially it is presented to obtain the derivatives aminokynolines, and aminoalkynoquinolines aminodialkynoquinolines, these two latter were functionalized using reaction-type click to prepare the triazoles, some have also been used as binders in the synthesis of platinum (II) complexes. A study of the structure/activity of the synthesized compounds was performed by allowing verification of the biological importance of the compounds.

The second chapter involved the synthesis of non-natural nucleotide in which the phosphate group is replaced by a triazole and was conducted at the Institute of Molecular Chemistry of the University of Reims Champagne-Ardenne Reims CNRS under the supervision of Professor Dr. Pascale Clivio,

**Keywords:** “click” reaction, aminoquinolines, alkynes, triazoles, steroids, nucleotides, 2'-deoxyinosine.



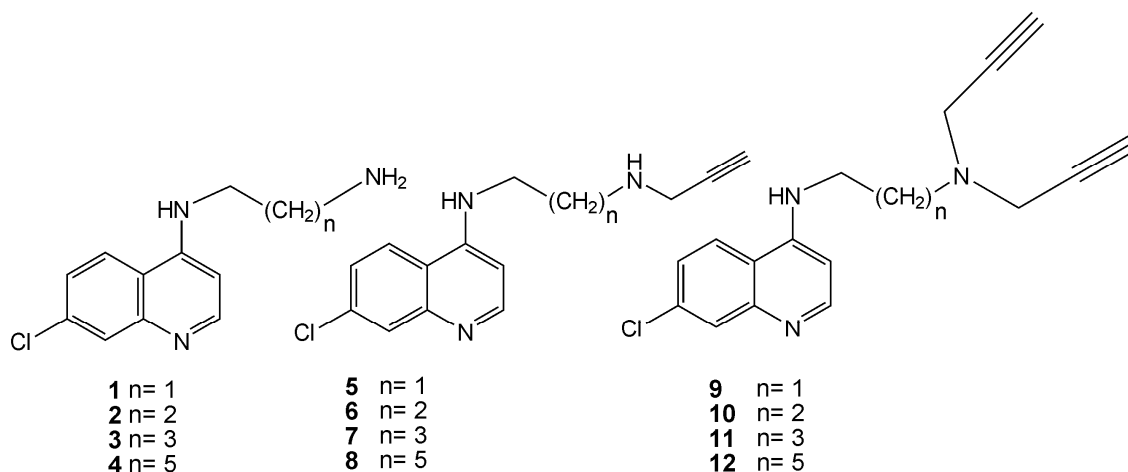
## Descrição do Trabalho

O presente trabalho intitulado “*Síntese de Derivados Aminoquinolínicos e Nucleotídeos Não-Naturais, Potenciais Agentes Antiparasitários e Antibacterianos*” divide-se em dois capítulos.

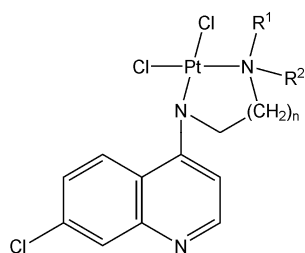
### Capítulo 1

O capítulo 1 apresenta a síntese de derivados de quinolina conjugados com esteróide e suas avaliações biológicas. Inicialmente é apresentada a obtenção dos derivados aminoquinolinas e aminoalcinoquinolinas. Os últimos são funcionalizados usando a reação do tipo “click” para obtenção dos derivados triazólicos e em seguida são conjugados a esteróides. Foram obtidos também derivados aminoquinolínicos e aminoalcinoquinolínicos complexados com platina (II). Este capítulo está apresentado em seis partes.

A **Parte I** trata da síntese de aminoquinolinas (compostos **1-4**), de aminoalcinoquinolinas e de aminodialcinoquinolinas (compostos **5-12**).

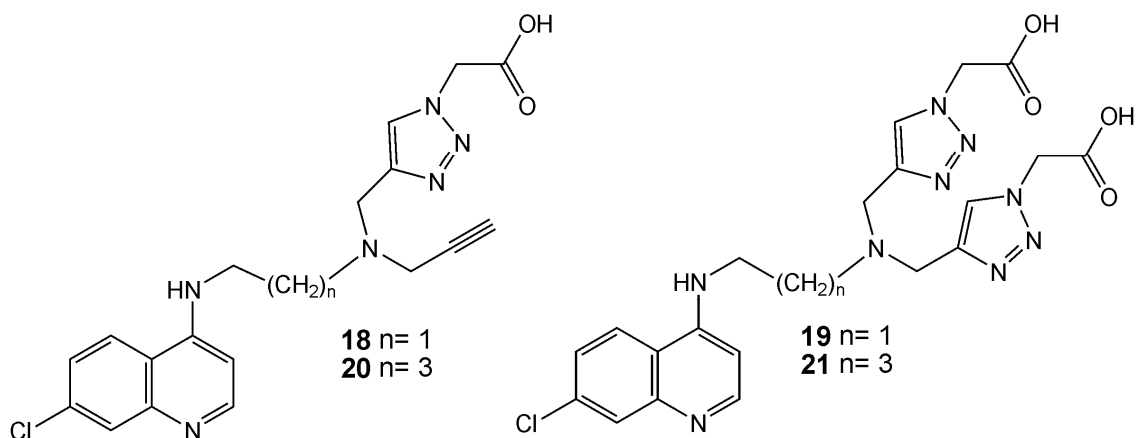


A **Parte II** aborda a síntese de complexos de Pt (compostos **13-16**) usando como ligantes os compostos obtidos na parte I. Estes complexos foram obtidos em parceria com a professora Dra. Ana Paula Soares Fontes do Departamento de Química da UFJF.

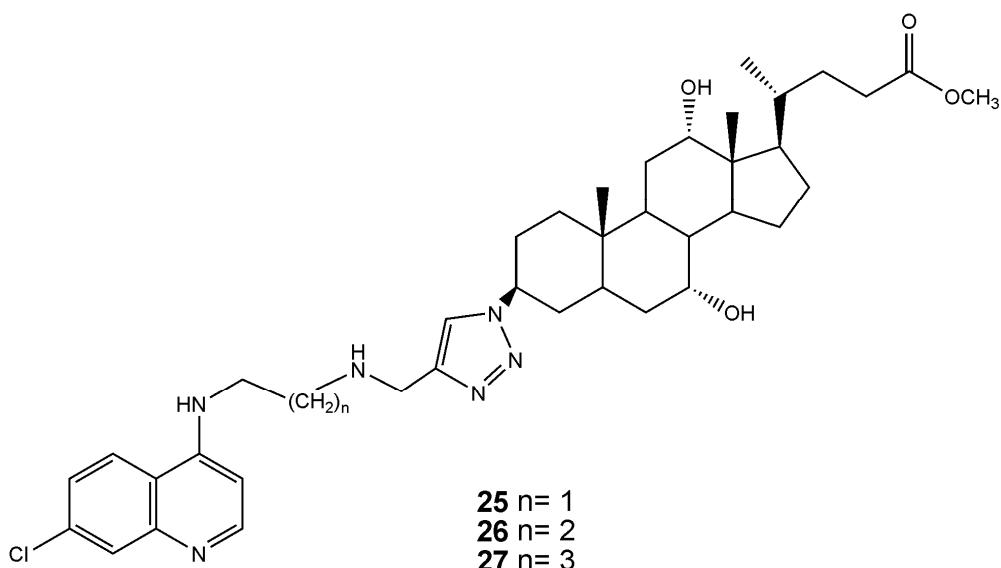


- 13**  $n=1$   $R^1=R^2=H$   
**14**  $n=1$   $R^1=CH_2CCH$ ,  $R^2=H$   
**15**  $n=1$   $R^1=R^2=CH_2CCH$   
**16**  $n=2$   $R^1=R^2=H$

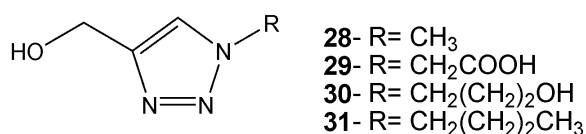
A Parte III trata da síntese de derivados aminoquinolínicos conjugados à triazóis (**18–21**). Para a obtenção destes derivados utilizou-se a reação do tipo “click” a partir dos derivados aminodialcinoquinolínicos (compostos **9** e **11**) e o ácido 2-azido-acético (composto **17**).



A Parte IV descreve a conjugação dos derivados aminoalcinoquinolínicos (compostos **5-7**) com o derivado azido do ácido cólico (composto **24**), usando a reação do tipo “click”, para formação dos compostos almeçados **25-27**.



Na **Parte V** obteve-se modelos contendo somente o derivado triazólico para avaliação e comparação das atividades biológicas (compostos **28-31**).

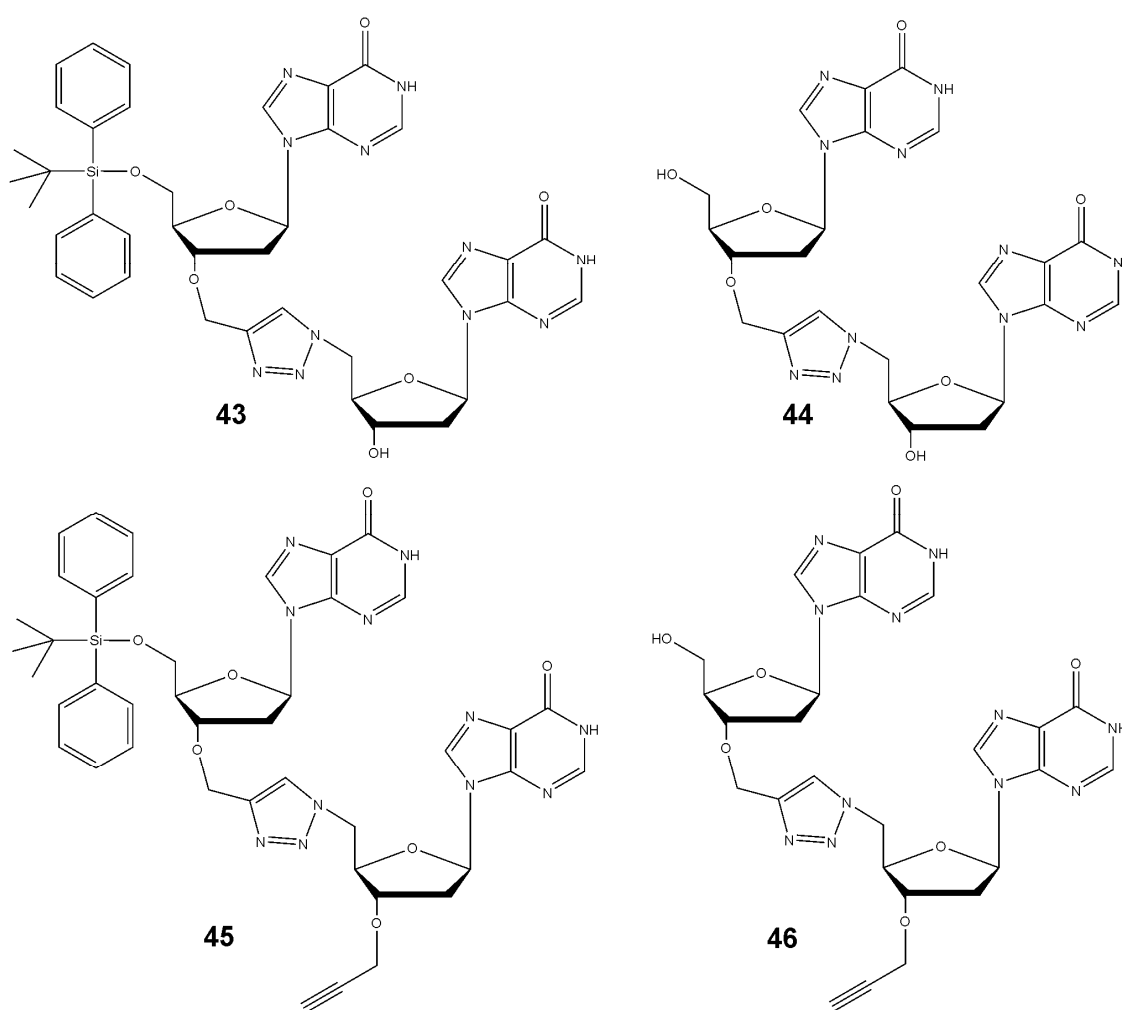


Finalmente, a **Parte VI** trata dos ensaios biológicos em dois tipos de parasitos. Os testes em crescimento de *Plasmodium berghei* foram orientados pela Profa. Dra. Clarice Abramo e os testes em espécies de leishmania foram orientados pela Profa. Dra. Elaine Soares Coimbra, ambas do departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF.

Alguns compostos foram enviados para avaliação de suas propriedades antituberculose e os ensaios foram desenvolvidos em parceria com o Laboratório de Micobacteriologia coordenado pela Profa Dra Clarice Queico F. Leite (UNESP).

## Capítulo 2

O segundo capítulo tratou da síntese de nucleotídeos não-naturais, usando como etapa chave a reação do tipo “click” para a junção dos nucleosídeos, substituindo o grupo fosfato pelo anel triazólico. Esse trabalho foi realizado no Instituto de Química Molecular de Reims na Universidade de Reims Champagne-Ardenne CNRS sob a coordenação da professora Dra. Pascale Clivio, (compostos **43-46**).



## Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

<b>AcOEt</b>	Acetato de etila
<b>AmB</b>	Anfotericina B
<b>c-di-GMP</b>	ácido diguanílico cíclico
<b>cm<sup>-1</sup></b>	Centímetros recíprocos
<b>CCS</b>	Cromatografia em coluna de sílica
<b>CCD</b>	Cromatografia em camada delgada
<b>CI<sub>50</sub></b>	Concentração do composto que inibiu 50% do crescimento Parasitário
<b>COSY</b>	“Homonuclear Correlation Spectroscopy”
<b>CIM</b>	“minimum inhibitory concentration” (Concentração inibitória mínima)
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b><math>\delta</math></b>	Deslocamento químico
<b>d</b>	Dupleto
<b>dd</b>	Dupleto duplo
<b>dt</b>	Dupleto de triplete
<b>4,7-DC</b>	4,7-Dicloroquinolina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>ES</b>	Electro spray
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>R<sub>f</sub></b>	Fator de retenção
<b>FM</b>	Fórmula Molecular
<b>g</b>	Gramas
<b>°C</b>	Grau Celsius
<b>HSQC</b>	“Heteronuclear Single Quantum Coherence”
<b>HMRS</b>	“High Resolution Mass Spectroscopy” Espectroscopia de Massas de Alta Resolução
<b>Hz</b>	Hertz

<b>h</b>	Hora(s)
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana (VIH)
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>Jmod</b>	“ <i>J</i> -modulation”
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MHz</b>	Mega Hertz
<b>m</b>	Multiplete
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>mm</b>	Milímetro
<b>mL</b>	Mililitro
<b>MM</b>	Massa molar
<b>MsCl</b>	Cloreto de Metanossulfonila
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>m/z</b>	Razão massa/carga
<b>RMN de <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>s</b>	Simpleto
<b>sl</b>	Simpleto largo
<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>UV</b>	Ultravioleta

## Lista de Figuras

Figura 1	Ciclo de transmissão da leishmaniose (VET, 2002). ....	4
Figura 2	Estrutura química do glucantime . ....	4
Figura 3	Estrutura química das drogas de segunda escolha e da miltefosina.....	5
Figura 4	Estrutura dos compostos antimaláricos isolados da Cinchona.....	8
Figura 5	Estruturas de alguns agentes antimaláricos.....	8
Figura 6	Estrutura química de azóis. ....	9
Figura 7	Exemplos de derivados triazólicos farmacologicamente ativos. ....	10
Figura 8	Estrutura de 1,2,3-triazol usado no tratamento do câncer de próstata.	12
Figura 9	Esquema de cicloadição 1,3-dipolar. ....	12
Figura 10	Tipos de interações entre os orbitais moleculares HOMO e LUMO em uma cicloadição 1,3-dipolar. ....	13
Figura 11	Regioisômeros via cicloadição térmica [3 + 2] clássica de Huisgen.	14
Figura 12	A reação “click” ou CuAAC.....	15
Figura 13	Esquema de catálise proposto por Sharpless (HIMO et al, 2005). ....	16
Figura 14	Exemplos de compostos sintetizados por nosso grupo de pesquisa...	18
Figura 15	Estrutura de derivados aminoquinolínicos conjugados ao ácido cólico. ....	20
Figura 16	Estrutura dos mono e dialcinos propostos.....	20
Figura 17	Complexos de platina (II) ( <b>13-16</b> ). ....	21
Figura 18	Estrutura de derivados aminoquinolínicos conjugados a 1,2,3-triazol... .....	21
Figura 19	Estrutura dos compostos <b>28 a 31</b> .....	22
Figura 20	Estrutura química da cloroquina e dos seus análogos propostos neste	

	trabalho (compostos <b>5-12</b> ).....	26
Figura 21	Derivados aminoquinolínicos, aminoalcinoquinolínicos e aminodialcinoquinolínicos .....	22
Figura 22	Esquema de reação dos compostos <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il) diaminoalcanos ( <b>1-4</b> ).....	23
Figura 23	Espectro de IV do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina <b>3</b> ....	24
Figura 24	Sobreposição dos espectros de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>1-4</b> .....	25
Figura 25	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>1</b> (CD <sub>3</sub> OD, 300MHz).....	26
Figura 26	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>1</b> (CD <sub>3</sub> OD, 75MHz) .....	27
Figura 27	Esquema de reação para preparação dos compostos 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(2-(prop-2- inilamino)alquil)quinolina ( <b>5-8</b> ).....	28
Figura 28	Espectro RAMAN do composto <b>6</b> .....	29
Figura 29	Sobreposição dos espectros de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>5-8</b> .....	30
Figura 30	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>5</b> (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD).....	31
Figura 31	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>5</b> (75 MHz, CD <sub>3</sub> OD).....	32
Figura 32	Esquema de obtenção dos 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(2-di(prop-2- inilamino) alquil)quinolina ( <b>9-12</b> ).....	33
Figura 33	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>9</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz).....	34
Figura 34	Mapa de contornos homonuclear COSY do composto <b>9</b> .....	35
Figura 35	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C <i>J</i> -mod do composto <b>9</b> (75MHz, CDCl <sub>3</sub> )....	36
Figura 36	Mapa de contornos HSQC do composto <b>9</b> .....	36
Figura 37	Espectro de massas HRMS do composto <b>9</b> .....	37
Figura 38	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>2</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz). .....	42
Figura 39	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>2</b> (DMSO- d <sub>6</sub> , 75MHz). .....	43
Figura 40	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>3</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz). .....	43



Figura 41	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3</b> (DMSO- $d_6$ , 75MHz). ....	44
Figura 42	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4</b> (DMSO- $d_6$ , 300MHz). ....	44
Figura 43	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4</b> (DMSO- $d_6$ , 75MHz). ....	45
Figura 44	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>6</b> (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	45
Figura 45	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6</b> (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	46
Figura 46	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7</b> (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	46
Figura 47	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7</b> (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	47
Figura 48	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8</b> (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	47
Figura 49	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>8</b> (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	48
Figura 50	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).....	48
Figura 51	Mapa de contornos homonuclear COSY de <b>10</b> (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ )..	49
Figura 52	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ <i>J</i> -mod do composto <b>10</b> (75MHz, $\text{CDCl}_3$ )..	49
Figura 53	Mapa de contornos HSQC do composto <b>10</b> .....	50
Figura 54	Espectro de massas HRMS do composto <b>10</b> .....	50
Figura 55	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>11</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).....	51
Figura 56	Mapa de contornos homonuclear COSY do composto <b>11</b> .....	51
Figura 57	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ <i>J</i> -mod do composto <b>11</b> .....	52
Figura 58	Espectro de massas HRMS do composto <b>11</b> .....	52
Figura 59	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>12</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).....	53
Figura 60	Mapa de contornos homonuclear COSY de <b>12</b> (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ )..	53
Figura 61	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ <i>J</i> -mod do composto <b>12</b> (75MHz, $\text{CDCl}_3$ )..	54
Figura 62	Espectro de massas HRMS do composto <b>12</b> .....	54
Figura 63	Derivados <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)-diaminoalcanos <b>1-4</b> .....	57
Figura 64	Estrutura do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina <b>1</b> .....	57
Figura 65	Estrutura do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina <b>2</b> .....	58

Figura 66	Estrutura do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina <b>3</b> . ....	59
Figura 67	Estrutura do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)hexano-1,6-diamina <b>4</b> . ....	60
Figura 68	Estrutura dos derivados 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -[(prop-2inilamino)alquil]quinolina <b>5-8</b> . ....	61
Figura 69	Estrutura do 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(2-(prop-2-inilamino)etil) quinolina <b>5</b> .....	61
Figura 70	Estrutura do 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(3-(prop-2-inilamino)propil)quinolina <b>6</b> .....	62
Figura 71	Estrutura do 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(4-(prop-2-inilamino)butil)quinolina <b>7</b> .....	63
Figura 72	4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(6-(prop-2-inilamino)hexil) quinolina <b>8</b> .....	64
Figura 73	Estrutura dos 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -[(di(prop-2-inilamino)alquil)quinolina <b>9-12</b> .....	65
Figura 74	Estrutura do <i>N</i> -(2-(di(prop-2-inil)amino)etil)-7-cloroquinolin-4 amina <b>9</b> .....	65
Figura 75	Estrutura do <i>N</i> -(3-(di(prop-2-inil)amino)propil)-7-cloroquinolin-4 amina <b>10</b> .....	66
Figura 76	Estrutura do <i>N</i> -(4-(di(prop-2-inil)amino)butil)-7-cloroquinolin-4 amina <b>11</b> .....	67
Figura 77	Estrutura do <i>N</i> -(6-(di(prop-2-inil)amino)hexil)-7-cloroquinolin-4 amina <b>12</b> .....	68
Figura 78	Complexos de Pt (II) <b>13-16</b> obtidos.....	71
Figura 79	Esquema de preparação dos complexos <b>13-16</b> . ....	72
Figura 80	Espectro de infravermelho do composto <b>13</b> .....	73
Figura 81	Espectro de infravermelho do composto <b>15</b> .....	73

Figura 82	Espectro de infravermelho do composto <b>16</b> .....	74
Figura 83	Estrutura do complexo de platina (II) <b>13</b> .....	76
Figura 84	Estrutura do complexo de platina (II) <b>14</b> .....	77
Figura 85	Estrutura do complexo de platina (II) <b>15</b> .....	78
Figura 86	Estrutura do complexo de platina (II) <b>16</b> .....	79
Figura 87	Estruturas dos compostos aminoquinolínicos conjugados a triazóis..	81
Figura 88	Esquema de síntese do composto <b>17</b> .....	82
Figura 89	Esquema de síntese dos compostos <b>18</b> a <b>21</b> .....	83
Figura 90	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>18</b> (300 MHz, DMSO- $d_6$ ). ....	84
Figura 91	Mapa de contornos COSY de <b>18</b> .....	85
Figura 92	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>18</b> (75 MHz, DMSO- $d_6$ ). ....	86
Figura 93	Mapa de contornos HSQC de <b>18</b> .....	86
Figura 94	Espectro de massas HRMS de <b>18</b> . ....	87
Figura 95	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>19</b> (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	88
Figura 96	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>19</b> (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	89
Figura 97	Espectro de massas HRMS do composto <b>19</b> .....	89
Figura 98	Sobreposição dos espectros de RMN $^1\text{H}$ de <b>18</b> e <b>19</b> . ....	90
Figura 99	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>20</b> (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	91
Figura 100	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>20</b> (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	92
Figura 101	Espectro de massas HRMS do composto <b>20</b> .....	92
Figura 102	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>21</b> (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	93
Figura 103	Sobreposição dos espectros de RMN $^1\text{H}$ de <b>20</b> e <b>21</b> . ....	94
Figura 104	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>21</b> (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ).....	95
Figura 105	Espectro de massas de baixa resolução do composto <b>21</b> . ....	95
Figura 106	Estrutura dos derivados mono e di-triazólicos <b>18-21</b> .....	99

Figura 107	Estrutura do composto mono- triazólico <b>18</b> .....	100
Figura 108	Estrutura do composto di-triazólico <b>19</b> .....	101
Figura 109	Estrutura do composto mono triazólico <b>20</b> .....	102
Figura 110	Estrutura do composto di-triazólico <b>21</b> .....	103
Figura 111	Conjugados aminoquinolina/esteróide ( <b>25-27</b> ) obtidos na parte IV..... .....	105
Figura 112	Esquema de preparação dos compostos <b>25-27</b> .....	106
Figura 113	Rota sintética para obtenção do metil-3 $\beta$ -azido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ - colano-24-ato <b>24</b> .....	107
Figura 114	Espectro de IV do composto <b>22</b> .....	109
Figura 115	Espectro de IV do composto <b>23</b> .....	110
Figura 116	Espectro de IV do composto <b>24</b> .....	111
Figura 117	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>22</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).....	112
Figura 118	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>23</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).....	113
Figura 119	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>24</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).....	113
Figura 120	Esquema de síntese dos compostos <b>25-27</b> .....	114
Figura 121	Espectro de IV do composto <b>25</b> .....	116
Figura 122	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>25</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	117
Figura 123	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>25</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).....	117
Figura 124	Espectro de massas (ES) do composto <b>25</b> .....	118
Figura 125	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>26</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	119
Figura 126	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>25</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	120
Figura 127	Espectro de massas HRMS de <b>26</b> .....	120
Figura 128	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>27</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	121
Figura 129	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>27</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	122

Figura 130	Espectro de massas HRMS de <b>27</b> . ....	122
Figura 131	Estrutura do derivado de ácido cólico esterificado <b>22</b> . ....	125
Figura 132	Estrutura do derivado de ácido cólico mesilado <b>23</b> . ....	126
Figura 133	Estrutura do derivado azido de ácido cólico <b>24</b> . ....	128
Figura 134	Conjugados aminoquinolina/esteróide <b>25-27</b> . ....	129
Figura 135	Estrutura do composto <b>25</b> . ....	130
Figura 136	Estrutura da composto <b>26</b> . ....	131
Figura 137	Estrutura do composto <b>27</b> . ....	132
Figura 138	Moléculas propostas na parte V. ....	134
Figura 139	Esquema de síntese dos compostos <b>28-31</b> . ....	135
Figura 140	Estrutura do (1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanol <b>28</b> . ....	136
Figura 141	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>28</b> (300 MHz, D <sub>2</sub> O). ....	137
Figura 142	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <b>28</b> (75MHz, D <sub>2</sub> O + dioxano). ....	138
Figura 143	Estrutura do ácido 2-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) acético <b>29</b> . ....	138
Figura 144	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>29</b> (300 MHz, D <sub>2</sub> O). ....	139
Figura 145	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <b>29</b> (75MHz, D <sub>2</sub> O + dioxano). ....	140
Figura 146	Estrutura do 3-[4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol <b>30</b> .....	140
Figura 147	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>30</b> (300 MHz, D <sub>2</sub> O). ....	141
Figura 148	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <b>30</b> (75MHz, D <sub>2</sub> O + dioxano). ....	142
Figura 149	Estrutura do (1-butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanol <b>31</b> . ....	142
Figura 150	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>31</b> (300 MHz, D <sub>2</sub> O). ....	143
Figura 151	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <b>31</b> (75MHz, D <sub>2</sub> O + dioxano). ....	143
Figura 152	Azidos utilizados na parte V. ....	144

Figura 153	Estutura do composto <b>28</b> .....	145
Figura 154	Estutura do composto <b>29</b> .....	146
Figura 155	Estutura do composto <b>30</b> .....	146
Figura 156	Estutura do composto <b>31</b> .....	147
Figura 157	Atividade dos compostos <b>5, 6, 7, 25, 26 e 27</b> na redução do número de amastigotas intracelulares de <i>L. major</i> /macrófago infectado. ..	159
Figura 158	Fotomicrografia ilustrativa da atividade anti-amastigota em <i>L. major</i> dos híbridos com esteroide após 72 horas de tratamento. ....	160
Figura 159	Atividades anti-promastigota e anti-amastigota comparativas em <i>L. major</i> entre os derivados de 4-aminoquinolinas (compostos <b>5, 6 e 7</b> ) e híbridos com esteroide (compostos <b>25, 26 e 27</b> ). ....	161
Figura 160	Estrutura do c-di-GMP.....	166
Figura 161	Fitas de DNA natural (A) e não-natural (B). ....	168
Figura 162	Dinucleotídeos não-naturais propostos. ....	169
Figura 163	Esquema retrossintético para obtenção dos compostos 5'-azido <b>38</b> e 3'-alcino. ....	170
Figura 164	Dinucleotídeo não-natural (3'-C-triazol) proposto através da reação de conjugação entre derivados 3'-alcino e o derivado 5'-azido <b>38</b> . ..	171
Figura 165	Esquema retrossintético para obtenção do composto 5'-azido <b>38</b> e 3'-O-propargil <b>40</b> . ....	171
Figura 166	Proposta de síntese dos derivados triazólicos <b>43-45</b> .....	172
Figura 167	Derivados da 2'-desoxiinosina <b>37, 39, 41 e 42</b> .....	173
Figura 168	Esquema de reação do derivado sililado <b>32</b> .....	174
Figura 169	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>32</b> (DMSO- d <sub>6</sub> , 300 MHz)..	175
Figura 170	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C ( <i>J</i> mod) do composto <b>32</b> (DMSO- d <sub>6</sub> ).....	176

Figura 171	Mapa de contornos HSQC de <b>32</b> .....	176
Figura 172	Rota sintética para tentativa de obtenção do derivado 3'-C-alcino.	177
Figura 173	Esquema de obtenção do derivado com grupo xantato <b>33</b> .....	178
Figura 174	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>33</b> (CD <sub>3</sub> OD, 300 MHz).....	179
Figura 175	Mapa de contornos COSY do composto <b>33</b> .....	180
Figura 176	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C ( <i>J</i> mod) do composto <b>33</b> .....	180
Figura 177	Esquema de síntese do composto <b>34</b> .....	181
Figura 178	Mecanismo radicalar de formação do composto <b>34</b> de acordo com Barton-McCombie.....	182
Figura 179	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>34</b> (CD <sub>3</sub> OD, 300 MHz).....	183
Figura 180	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>34</b> (CD <sub>3</sub> OD, 75 MHz).....	184
Figura 181	Esquema de síntese do composto <b>35</b> .....	184
Figura 182	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>35</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).....	185
Figura 183	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>35</b> (CD <sub>3</sub> OD, 75 MHz).....	186
Figura 184	Mapa de contornos 2D HSQC do composto <b>35</b> .....	186
Figura 185	Espectro de massas HRMS de <b>35</b> . .....	187
Figura 186	Esquema de tentativa de síntese do 3'-C-alcino. ....	187
Figura 187	Esquema de síntese do N <sub>3</sub> Ts .....	188
Figura 188	Esquema de formação do reagente de Bestmann.....	188
Figura 189	Esquema de tentativa de obtenção do derivado 3'-C- alcino.....	189
Figura 190	Esquema de obtenção dos derivados mono e ditosilados <b>36</b> e <b>37</b> ....	190
Figura 191	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>36</b> (DMSO- d <sub>6</sub> , 300 MHz)..	191
Figura 192	Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>36</b> . ....	192
Figura 193	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>36</b> (DMSO- d <sub>6</sub> , 75 MHz)...	192
Figura 194	Espectro de massas HRMS de <b>36</b> . .....	193

Figura 195	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>37</b> (DMSO- $d_6$ , 300 MHz). .	194
Figura 196	Sobreposição entre os espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados mono e ditosilados <b>36</b> e <b>37</b> . .....	195
Figura 197	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>37</b> (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).	196
Figura 198	Espectro de massas HRMS de <b>37</b> . .....	196
Figura 199	Esquema de formação do azido <b>38</b> . .....	197
Figura 200	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>38</b> (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).	198
Figura 201	Mapa de contornos COSY do composto <b>38</b> . .....	199
Figura 202	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>J</i> mod) do composto <b>38</b> .....	200
Figura 203	Esquema de obtenção do diazido <b>39</b> .....	200
Figura 204	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>39</b> (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).	201
Figura 205	Mapa de contornos COSY do composto <b>39</b> . .....	202
Figura 206	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>J</i> mod) do composto <b>39</b> . .....	203
Figura 207	Espectro de massas HRMS de <b>39</b> . .....	203
Figura 208	Esquema de síntese do composto <b>40</b> . .....	207
Figura 209	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>40</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz). .....	208
Figura 210	Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>40</b> . .....	208
Figura 211	Mapa de contornos COSY do composto <b>40</b> . .....	209
Figura 212	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>J</i> mod) do composto <b>40</b> .....	210
Figura 213	Espectro de massas HRMS de <b>40</b> .....	210
Figura 214	Esquema de reação do composto <b>41</b> . .....	211
Figura 215	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>41</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz). .....	212
Figura 216	Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>41</b> . .....	212
Figura 217	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>J</i> mod) do composto <b>41</b> .....	213
Figura 218	Espectro de massas HRMS de <b>41</b> . .....	213



Figura 219	Esquema de reação do composto <b>42</b> . ....	214
Figura 220	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>42</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	215
Figura 221	Mapa de contornos COSY do composto <b>42</b> .....	216
Figura 222	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>J</i> mod) do composto <b>42</b> .....	217
Figura 223	Mapa de contornos HSQC de <b>42</b> .....	218
Figura 224	Espectro de massas HRMS de <b>42</b> . ....	218
Figura 225	Esquema de obtenção do composto <b>43</b> . ....	219
Figura 226	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>43</b> . ....	220
Figura 227	Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>43</b> . ....	220
Figura 228	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de sobreposição entre os compostos <b>38</b> , <b>40</b> e <b>43</b> . ....	221
Figura 229	Mapa de contornos COSY do composto <b>43</b> .....	222
Figura 230	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>J</i> mod) do composto <b>43</b> .....	222
Figura 231	Mapa de contornos HSQC de <b>43</b> .....	223
Figura 232	Espectro de massas HRMS de <b>43</b> . ....	223
Figura 233	Esquema de desproteção do composto <b>43</b> .....	224
Figura 234	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>44</b> . ....	225
Figura 235	Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>44</b> . ....	225
Figura 236	Sobreposição entre os espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>43</b> protegido e <b>44</b> desprotegido. ....	226
Figura 237	Mapa de contornos COSY do composto <b>44</b> .....	226
Figura 238	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>J</i> mod) do composto <b>44</b> .....	227
Figura 239	Espectro de massas HRMS do composto <b>44</b> .....	227
Figura 240	Esquema de formação do composto <b>45</b> .....	228
Figura 241	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>45</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	229

Figura 242	Mapa de contornos COSY do composto <b>45</b> .....	230
Figura 243	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (Jmod) do composto <b>45</b> .....	231
Figura 244	Mapa de contornos HSQC de <b>45</b> .....	231
Figura 245	Espectro de massas HRMS de <b>45</b> . ....	232
Figura 246	Esquema de obtenção do composto <b>46</b> .....	232
Figura 247	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>46</b> . ....	233
Figura 248	Espectro de massas HRMS de <b>46</b> . ....	234
Figura 249	Esquema de reação do derivado sililado <b>32</b> .....	235
Figura 250	Esquema de reação do derivado com grupo xantato <b>33</b> .....	236
Figura 251	Esquema de síntese do composto <b>34</b> .....	237
Figura 252	Esquema de síntese do composto <b>35</b> .....	239
Figura 253	Esquema de tentativa de síntese do composto 3'-C-alcino.....	240
Figura 254	Esquema de síntese do N <sub>3</sub> Ts. ....	240
Figura 255	Esquema de formação do reagente de Bestmann.....	241
Figura 256	Esquema de tentativa de obtenção do 3'-C-alcino.....	241
Figura 257	Esquema de obtenção dos derivados mono e di-tosilados <b>36</b> e <b>37</b> .....	242
Figura 258	Composto monotosilado <b>36</b> .....	243

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Bioisósteros clássicos e bioisósteros não-clássicos.....	11
Tabela 2	Dados das reações de obtenção dos compostos <b>1 a 4</b> , e ponto de fusão..... .....	23
Tabela 3	Dados dos compostos <b>5 a 8</b> .....	28
Tabela 4	Fórmula molecular, massa molar, rendimento e ponto de fusão dos compostos <b>9 a 12</b> . ....	33
Tabela 5	Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>1, 2, 5, 6, 9 e 10</b> . ....	38
Tabela 6	Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>1, 2, 5, 6, 9 e 10</b> . ....	39
Tabela 7	Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>3, 4, 7, 8, 11, e 12</b> . ....	40
Tabela 8	Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3, 4, 7, 8, 11, e 12</b> . ....	41
Tabela 9	Resultados da análise elementar dos compostos <b>13-16</b> . ....	75
Tabela 10	Alguns deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos mono triazólicos <b>18 e 20</b> e dos di-triazólicos <b>19 e 21</b> .....	97
Tabela 11	Alguns deslocamentos químicos( $\delta$ , ppm) nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos monotriazólicos <b>18 e 20</b> e dos ditriazólicos <b>19 e 21</b> . ....	98
Tabela 12	Dados das reações de obtenção dos compostos <b>22 a 24</b> e suas características físicas. ....	108
Tabela 13	Dados das reações de obtenção dos compostos <b>25 a 27</b> e suas características físicas .....	115

Tabela 14	Principais deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ de <b>25</b> , <b>26</b> e <b>27</b> ..... 123
Tabela 15	Atividades antileishmania, anti <i>M. tuberculosis</i> e citotoxicidade dos derivados quinolínicos <b>1</b> a <b>16</b> (CARMO <i>et al</i> , 2011). ..... 156
Tabela 16	Resultados antileishmania e antituberculose dos compostos <b>5-7</b> e <b>25-27</b> (ANTINARELLI <i>et al</i> , 2012). ..... 158
Tabela 17	Inibição da Multiplicação do Parasito decorrente do tratamento com os compostos derivados de quinolina em <i>Plasmodium berghei</i> ..... 164
Tabela 18	Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>36-39</b> . ..... 205
Tabela 19	Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>36-39</b> . ..... 206

# Sumário

## Capítulo 1

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1. LEISHMANIOSES .....	2
1.1.1. Tratamento.....	4
1.2. MALÁRIA .....	6
1.2.2. Tratamento.....	7
1.3. ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA .....	8
1.4. TRIAZÓIS .....	9
1.5. REAÇÕES DO TIPO “CLICK” CHEMISTRY.....	12
<b>2. JUSTIFICATIVAS E PLANO DE TRABALHO</b> .....	18
<b>3. OBJETIVOS GERAIS</b> .....	20
<b>4. PARTE I</b> .....	26
<b>SÍNTESE DE DERIVADOS AMINOALCINOQUINOLÍNICOS E AMINODIALCINOQUINOLÍNICOS</b> .....	26
4.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	22
4.1.1. Síntese e caracterização dos <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)-diaminoalcano <b>1-4</b> .....	22
Caracterização do Composto <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)-etanodiamina <b>1</b> .....	25
4.1.2. Síntese e caracterização dos monoalcinos terminais <b>5-8</b> .....	27
Caracterização do composto 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(2-(prop-2-inilamino)etil)quinolina <b>5</b> .30	
4.1.3. Síntese e caracterização dos dialcinos terminais <b>9-12</b> .....	32
Caracterização do Composto <i>N</i> -(2-(di(prop-2-inil)amino)etil)-7-cloroquinolin-4-amina <b>9</b> .....	34

4.1.4. Seção de Espectros dos Derivados Aminoquinolínicos (2-4), Aminoalcinoquinolínicos (6-8) e Aminodialcinoquinolínicos (10-12).....	42
4.1.4.1. Seção de espectros das aminoquinolinas 2-4.....	42
4.1.4.2. Seção de espectros das aminoalcinoquinolinas 6-8.....	45
4.1.4.3. Seção de espectros das aminodialcinoquinolinas 10-12.....	48
4.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	55
4.2.1. Métodos Gerais.....	55
4.2.2. Síntese dos Derivados <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)-diaminoalcanos 1-4 .....	57
Caracterização do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina 1.....	57
Caracterização do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina 2 .....	58
Caracterização do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina 3.....	59
Caracterização do <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)hexano-1,6-diamina 4.....	60
4.2.3. Síntese dos derivados aminoalcinoquinolínicos 5-8.....	61
Caracterização 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(2-(prop-2-inilamino)etil) quinolina 5.....	61
Caracterização do 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(3-(prop-2-inilamino)propil) quinolina 6 .....	62
Caracterização do 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(4-(prop-2-inilamino)butil) quinolina 7 .....	63
Caracterização 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(6-(prop-2-inilamino)hexil) quinolina 8.....	64
4.2.4. Síntese dos derivados diaminoalcinoquinolinas 9-12.....	65
Procedimento geral de síntese do 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -[(di(prop-2-inilamino)alquil] quinolina 9-12.....	65
Caracterização do <i>N</i> -(2-(di(prop-2-inil)amino)etil)-7-cloroquinolin-4-amina 9 .....	65
Caracterização do <i>N</i> -(3-(di(prop-2-inil)amino)propil)-7-cloroquinolin-4-amina 10 .....	66
Caracterização do <i>N</i> -(4-(di(prop-2-inil)amino)butil)-7-cloroquinolin-4-amina 11.....	67
Caracterização do <i>N</i> -(6-(di(prop-2-inil)amino)hexil)-7-cloroquinolin-4-amina 12 .....	68
5. PARTE II .....	71

<b>SÍNTESE DE COMPLEXOS DE PT(II) USANDO DERIVADOS AMINOQUINOLÍNICOS COMO LIGANTES.....</b>	<b>71</b>
5.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	72
5.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	76
5.2.1. Métodos Gerais.....	76
5.2.2. Procedimento Geral Para a Síntese dos Complexos de Platina (II) de Derivados 4-Aminoquinolínicos <b>13</b> a <b>16</b> .....	76
Caracterização do complexo de platina (II) de 4-amino <i>N</i> -(2-aminoetil)-7-cloroquinolina <b>13</b> .....	76
Caracterização do complexo de platina (II) de 4-amino-7-cloro- <i>N</i> -(2-(prop-2-inilamino)etil) quinolina <b>14</b> .....	77
Caracterização do complexo de platina (II) de <i>N</i> -(2-(di(prop-2-inil)amino) etil)-7-cloroquinolin-4-amina <b>15</b> .....	78
Caracterização do complexo de platina (II) de <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il) propano-1,3-diamina <b>16</b> .....	79
<b>6. PARTE III.....</b>	<b>81</b>
<b>SÍNTESE DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS CONJUGADOS A TRIAZÓIS....</b>	<b>81</b>
6.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	82
6.1.1. Síntese do ácido 2-azido-acético <b>17</b> .....	82
6.1.2. Síntese dos derivados triazólicos <b>18</b> a <b>21</b> .....	82
Caracterização do composto <b>18</b> .....	83
Caracterização do composto <b>19</b> .....	87
Caracterização do composto <b>20</b> .....	90
Caracterização do composto <b>21</b> .....	93
6.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	99
6.2.1. Métodos Gerais.....	99

6.2.2. Procedimento Geral Para a Síntese dos derivados mono e di triazólicos <b>18-21.</b> ..	99
Caracterização do ácido 2-(4-(((2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)(prop-2-inil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) acético <b>18</b> .....	100
Caracterização do ácido 2,2'-(4,4'-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etilazanedil)bis(metileno)bis(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,1-diil)) diacético <b>19</b> .....	101
Caracterização do ácido 2-(4-(((4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil)(prop-2-inil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)acético <b>20</b> .....	102
Caracterização do ácido 2,2'-(4,4'-(4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butilazanodiil)bis(metileno)bis(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,1-diil))diacético <b>21</b> .....	103
<b>7. PARTE IV</b> .....	105
<b>SÍNTESE DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS CONJUGADOS A UM GRUPO ESTERÓIDE USANDO A REAÇÃO DO TIPO “CLICK”</b> .....	105
7.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	106
7.1.1. Procedimento para obtenção dos compostos <b>25 a 27</b> .....	106
7.1.1.1. Síntese do 3-azido(metil-3 $\beta$ -azido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ -colano-24-ato) <b>24</b> .....	106
7.1.1.2. Procedimento geral de cicloadição ( <b>25-27</b> ) .....	114
Caracterização do Metil 3 $\beta$ -( <i>N</i> -[(7-cloroquinolin-4il)amino]etilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ -colano-24-oato <b>25</b> .....	116
Caracterização do Metil 3 $\beta$ -( <i>N</i> -[(7-cloroquinolin-4il)amino]propilaminoetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ -colano-24-oato <b>26</b> .....	119
Caracterização do Metil 3 $\beta$ -( <i>N</i> -[(7-cloroquinolin-4il)amino]butilaminoetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ -colano-24-oato <b>27</b> .....	121
7.2. PARTE EXPERIMENTAL .....	125
7.2.1. Métodos Gerais .....	125
7.2.2. Obtenção do Azido Derivado de Ácido Cólico .....	125



Síntese e caracterização do éster metil-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triidroxi-5 $\beta$ -colano-24-ato <b>22</b> .....	125
Síntese do 3 $\alpha$ ,24-dimesiloxi-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diidroxi-5 $\beta$ -colano <b>23</b> .....	126
Síntese do metil-3 $\beta$ -azido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diidroxi- 5 $\beta$ -colano-24-ato <b>24</b> .....	127
7.2.3. Procedimento geral para cicloadição e obtenção dos derivados triazólicos <b>25, 26 e 27</b> .....	129
Caracterização do Metil 3 $\beta$ -( <i>N</i> -[(7-cloroquinolin-4il)amino]etilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato <b>25</b> .....	130
Caracterização do Metil 3 $\beta$ -( <i>N</i> -[(7-cloroquinolin-4il)amino]propilaminoetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato <b>26</b> .....	131
Caracterização do Metil 3 $\beta$ -( <i>N</i> -[(7-cloroquinolin-4il)amino]butilaminoetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato <b>27</b> .....	132
<b>8. Parte V</b> .....	134
<b>SÍNTESE DOS DERIVADOS TRIAZÓLICOS</b> .....	134
8.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	135
Caracterização do (1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanol <b>28</b> .....	136
Caracterização do ácido 2-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) acético <b>29</b> .....	138
Caracterização do 4-hidroximetil-1-(3-hidroxiopropil)-1,2,3-triazol <b>30</b> .....	140
Caracterização do (1-butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanol <b>31</b> .....	142
8.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	144
8.2.1. Métodos Gerais.....	144
8.2.2. Síntese dos derivados azido.....	144
8.2.3. Procedimento geral para cicloadição e obtenção dos derivados triazólicos <b>28-31</b> . .....	145
Procedimento para síntese in situ do 1-metil-4-hidroximetil-1,2,3-triazol <b>28</b> e do 1-butil-4-hidroximetil-1,2,3-triazol <b>31</b> .....	145

Caracterização do (1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanol <b>28</b> .....	145
Caracterização do ácido 2-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) acético <b>29</b> .....	146
Caracterização do 1-[4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il] propan-1-ol <b>30</b> .....	146
Caracterização do (1-butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanol <b>31</b> .....	147
<b>9. PARTE VI</b> .....	149
<b>AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS EM LEISHMANIA SP, PLASMÓDIUM BERGHEI E MICOBACTÉRIA</b> .....	149
<b>9.1. OBJETIVOS</b> .....	149
9.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	149
9.2.1 Ensaio anti-Leishmania .....	150
Avaliação da citotoxicidade dos compostos em promastigotas de Leishmania.....	150
Avaliação da citotoxicidade dos compostos em amastigotas intracelulares de Leishmania .....	151
9.2.2. Teste de atividade antimalárica in vivo .....	151
9.2.3. Resultados parciais obtidos em Leishmania <i>sp</i> e tuberculose .....	153
Resultados antileishmania dos derivados quinolínicos conjugados ao grupo acetato ( <b>18-21</b> ).....	161
Resultados antileishmania dos derivados triazólicos <b>36-40</b> .....	161
9.2.4. Resultados obtidos em malária .....	162
 <b>Capítulo 2</b>	
<b>10. SÍNTESE DE DINUCLEOTÍDEOS NÃO-NATURAIS DE DESOXIINOSINA</b> .....	166
10.1. INTRODUÇÃO.....	166
10.2. JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS .....	169
10.3. PLANO DE SÍNTESE .....	170
Estratégia de Síntese do dinucleotídeo 3'-metil-triazol .....	170

Estratégia de Síntese do dinucleotídeo 3'-O-metil-triazol .....	171
10.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	174
10.4.1. Síntese e caracterização do 5'- <i>O</i> -(terc-butildifenilsilil)-2'-desoxinosina <b>32</b> .....	174
10.4.2. Procedimento para a tentativa de síntese do derivado 3'- <i>C</i> -alcino .....	177
Síntese e caracterização do <i>O</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2-((terc-butildifenil sililoxi)metil)-5-(6-oxo-1 <i>H</i> -purin-9(6 <i>H</i> )-il)tetraidrofuran-3-il <i>O</i> -fenil carbonotioato <b>33</b> .....	178
Síntese e caracterização do 9-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-alil-5-((terc-butildifenilsililoxi)tetraidro furan-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>34</b> .....	181
Oxidação do 9-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-alil-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil) tetraidro furan-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>35</b> .....	184
Tentativa de formação do 3'- <i>C</i> -alcino terminal .....	187
10.4.3. Procedimento Para Obtenção dos Derivados Mono e Diazido <b>38</b> e <b>39</b> .....	190
Derivados Mono e Ditosilado <b>36</b> e <b>37</b> .....	190
Caracterização do derivado monotosilado <b>36</b> .....	191
Caracterização do derivado ditosilado <b>37</b> .....	193
Formação de 5'-Azido-2'-desoxinosina <b>38</b> .....	197
Obtenção do 3',5'-diazido-2'-desoxiinosina <b>39</b> .....	200
10.4.4. Procedimento Para a Inserção de Grupos Propargílicos (Compostos <b>40-42</b> )....	207
Síntese e caracterização do 9-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-((terc-butildifenil sililoxi)metil)-4-(prop-2-iniloxi)tetraidrofuran-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>40</b> .....	207
Síntese e caracterização do 9-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-(azidometil)-4-(prop-2-iniloxi)tetraidrofuran-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>41</b> .....	211
Síntese e caracterização do 9-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-(prop-2-iniloxi)-5-((prop-2-iniloxi)metil)tetraidrofuran-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>42</b> .....	214
10.4.5. Procedimento Para Obtenção dos Derivados Triazólicos <b>43-46</b> .....	219

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)tetraidrofuran-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetraidro- furan-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona <b>43</b> .....	219
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-((4-(((2R,3S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)tetraidrofuran-3-iloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil) tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona <b>44</b> .....	224
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)-3-(prop-2-iniloxi)tetraidrofuran-2-il)metil) 1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi) tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona <b>45</b> .....	228
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-(hidroximetil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)-3-(prop-2-iniloxi)tetraidrofuran-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metoxi)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin(9H)ona <b>46</b> .....	232
10.5. PARTE EXPERIMENTAL.....	235
Síntese e caracterização do 5'-O-(terc-butildifenilsilil)-2'-desoxinosina <b>32</b> .....	235
Síntese e caracterização do O-(2R,3R,5R)-2-((terc-butildifenil sililoxi)metil)-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)tetraidrofuran-3-il O-fenil carbonotioato <b>33</b> .....	236
Síntese e caracterização do 9-((2R,4R,5S)-4-alil-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil) tetraidro furan-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona <b>34</b> .....	237
Oxidação do 9-((2R,4R,5S)-4-allil-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil) tetraidro furan-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona <b>35</b> .....	239
Tentativa de formação do 3'-C-alcino terminal .....	240
Síntese dos Derivados Mono e Di-tosilado <b>36</b> e <b>37</b> .....	242
Caracterização do Monotosilado <b>36</b> .....	243
Formação de 5'-Azido-2'-desoxinosina <b>38</b> .....	245
Obtenção do 3', 5'-diazido-2'-desoxiinosina <b>39</b> .....	246

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((terc-butildifenil sililoxi)metil)-4-(prop-2-iniloxi) tetraidrofurano-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>40</b> .....	247
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-(azidometil)-4-(prop-2-iniloxi)tetraidrofurano-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>41</b> .....	248
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-4-(prop-2-iniloxi)-5-((prop-2-iniloxi)metil)tetraidrofurano-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>42</b> .....	250
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((terc-butildifenilsililoxi) metil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(6-oxo-1 <i>H</i> -purin-9(6 <i>H</i> )-il)tetraidro- furano-2-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetraidro- furano-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>43</b> .....	251
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-((4-(((2R,3S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(6-oxo-1 <i>H</i> -purin-9(6 <i>H</i> )-il)tetraidrofurano-3-iloxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil) tetraidrofurano-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>44</b> .....	253
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-5-(6-oxo-1 <i>H</i> -purin-9(6 <i>H</i> )-il)-3-(prop-2-iniloxi)tetraidrofurano-2-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoxi) tetraidrofurano-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>45</b> .....	254
Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-(hidroximetil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-5-(6-oxo-1 <i>H</i> -purin-9(6 <i>H</i> )-il)-3-(prop-2-iniloxi)tetraidro- furano-2-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metoxi)tetraidrofurano-2-il)-1 <i>H</i> -purin-6(9 <i>H</i> )-ona <b>46</b> .....	256
<b>11. CONCLUSÕES</b> .....	258
<b>12. REFERÊNCIAS</b> .....	260
<b>ANEXOS</b> .....	273
Anexo 1. Estruturas dos compostos obtidos nesse trabalho.....	274
Anexo 2. Publicações obtidas durante a realização desse trabalho..	279
Anexo 3. Artigos publicados.....	282

# Capitulum 1

O capítulo 1 aborda a síntese de derivados quinolínicos, reações de formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos via reação “click” e as avaliações biológicas dos compostos obtidos para o tratamento de malária, leishmaniose e tuberculose.

## 1. Introdução

Doenças negligenciadas não só prevalecem em condições de pobreza, mas contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade. O termo “doenças negligenciadas” foi originalmente proposto na década de 1970, por um programa da Fundação Rockefeller como “The Great Neglected Diseases”, coordenado por Kenneth Warren. Esse termo tem sido desde então utilizado para se referir a um conjunto de doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários (vírus, bactérias, protozoários e helmintos) que são endêmicas em populações de baixa renda. Hoje o combate a essas enfermidades, que atingem particularmente as populações marginalizadas, é essencial para o cumprimento dos objetivos de desenvolvimento da Organização das Nações Unidas (FIOCRUZ).

Segundo a OMS, nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, quatro dentre as dez principais causas de morte, são atribuídas às doenças infecciosas e estima-se que haja 14 milhões de mortes anualmente. Dentre essas doenças pode-se destacar a tuberculose, a malária e as leishmanioses (FIOCRUZ). Leishmanioses são consideradas, pela OMS, uma das principais “Doenças Tropicais Negligenciadas”, concentradas principalmente em países com menores índices de desenvolvimento, portanto, estão relacionadas fortemente com a pobreza, falta de investimento em novos medicamentos e vacinas, além da pouca eficácia dos programas de controle (WHO, 2010).

Segundo dados da OMS, mais de um bilhão de pessoas estão infectados com uma ou mais doenças negligenciadas, o que representa um sexto da população mundial (REV. SAÚDE PÚBLICA, 2010).

No Brasil, em 2006, foi realizada a primeira oficina de prioridades em doenças negligenciadas, iniciando o “Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas no Brasil”. Por meio de dados epidemiológicos, demográficos e o impacto da doença, foram definidas, entre as doenças consideradas negligenciadas, sete prioridades de atuação que compõem o programa em doenças negligenciadas: dengue, doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmanioses, malária e tuberculose



(FIOCRUZ). Destacam-se as três últimas doenças, pois são o alvo principal desse trabalho.

### 1.1. Leishmanioses

Leishmanioses é o termo designado a um grupo de manifestações clínicas causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. É uma doença infecciosa zoonótica que afeta homens e animais. Nas Américas, em 1571, Pedro Pizarro relatou que os povos situados nos vales quentes do Peru eram dizimados por uma doença que desfigurava o nariz, a qual foi posteriormente caracterizada como leishmaniose (RATH *et al*, 2003; PORTAL SAÚDE, 2000).

Atualmente, leishmanioses são endêmicas em algumas áreas tropicais do mundo e em países subdesenvolvidos, com cerca de 1,5 a 2 milhões de casos por ano em 98 países, isso faz com que ocorra um número estimado de 70.000 mortes por ano. Existem mais de 20 espécies de *Leishmania* que podem infectar o homem e as manifestações clínicas das leishmanioses dependem de vários fatores, incluindo a espécie envolvida e a resposta imune do hospedeiro. Classicamente, essas manifestações podem ser classificadas em três formas: cutânea, mucocutânea e visceral, sendo esta última considerada fatal se não tratada precocemente (PISCOPO *et al*, 2006; CARMO *et al*, 2011).

A forma cutânea é a forma mais comum e se apresenta com lesões nodulares não-ulcerativas encontradas principalmente na face, braços e pernas. As lesões podem resultar em deficiência física e cicatrizes permanentes (SINGH *et al*, 2004; BRAGA *et al*, 2007).

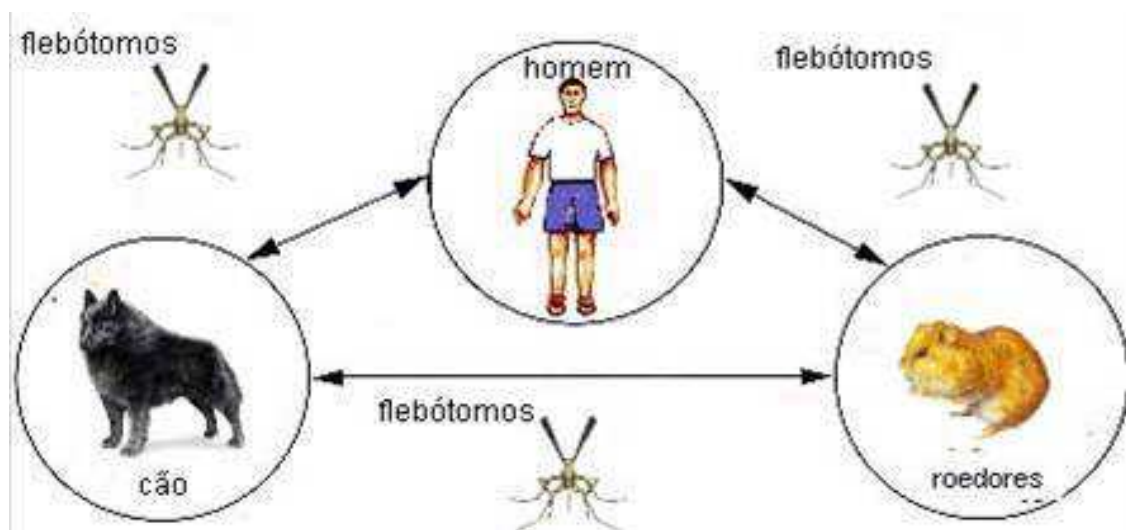
A forma mucocutânea ocorre frequentemente como uma doença metastática em meses ou anos, após a forma cutânea, e resulta em cicatrizes desfigurantes na face, afetando as membranas mucosas do nariz, boca e garganta (VET, 2002; ALTAMIRANO-ENCISO *et al*, 2003).

A leishmaniose visceral, também conhecida como “Febre Negra” ou Kala-Azar é a forma mais grave e pode ser fatal se não tratada. Ocorre predominantemente em crianças e também como infecção oportunista em pacientes imunodeprimidos como aqueles infectados por HIV. O parasito infecta os órgãos ricos em macrófagos como baço, fígado e medula óssea. Os sinais clínicos são inespecíficos e incluem anorexia, febre, emagrecimento,

hepatoesplenomegalia, epistaxe, diarreia e tosse. Os achados clínicos incluem anemia, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, leucopenia e trombocitopenia (VET, 2002; SINGH *et al*, 2004).

A principal forma de transmissão das leishmanioses para os hospedeiros vertebrados é feita por meio da inoculação das formas promastigotas infectantes, durante a picada do inseto vetor popularmente conhecido como mosquito palha, birigui ou tatuquira. Consistem de várias espécies do gênero *Lutzomia* (Novo Mundo) e *Phlebotomus* (Velho Mundo), que são pequenos mosquitos, com 1 a 3 mm de comprimento. Somente as fêmeas são hematófagas (SINGH *et al*, 2004) (os machos se alimentam de néctar das plantas). Entretanto, outras possibilidades de transmissão já foram descritas tais como a via cutânea, placentária, venérea e a transfusão de sangue (GRIMALDI Jr, 1993; SARMAN, 1996).

As fêmeas dos mosquitos ao picarem o hospedeiro mamífero infectado, aspiram macrófagos parasitados ou amastigotas livres no sangue ou tecidos e podem, assim, transmitir a doença ao homem. Os mamíferos portadores de leishmaniose são geralmente preguiça, tamanduá, roedores, raposa, cães e outros. Após a inoculação nos hospedeiros mamíferos, as promastigotas infectantes ligam-se aos macrófagos por meio de diversos receptores celulares, sendo subsequentemente fagocitadas e se localizam em um vacúolo que se funde com lisossomas, denominado vacúolo parasitóforo. Os parasitos sobrevivem à fagocitose e sofrem diversas transformações metabólicas, sendo convertidos em formas amastigotas, que se multiplicam e rompem as células hospedeiras para então infectarem outras células mononucleares e deste modo ocorre o ciclo de transmissão das leishmanioses (Figura 1) (VET, 2002).

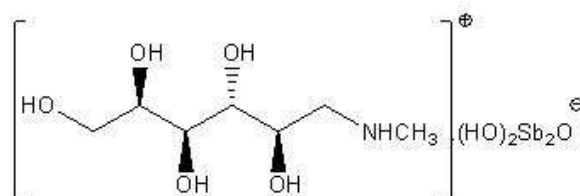


**Figura 1.** Ciclo de transmissão da leishmaniose (VET, 2002).

### 1.1.1. Tratamento

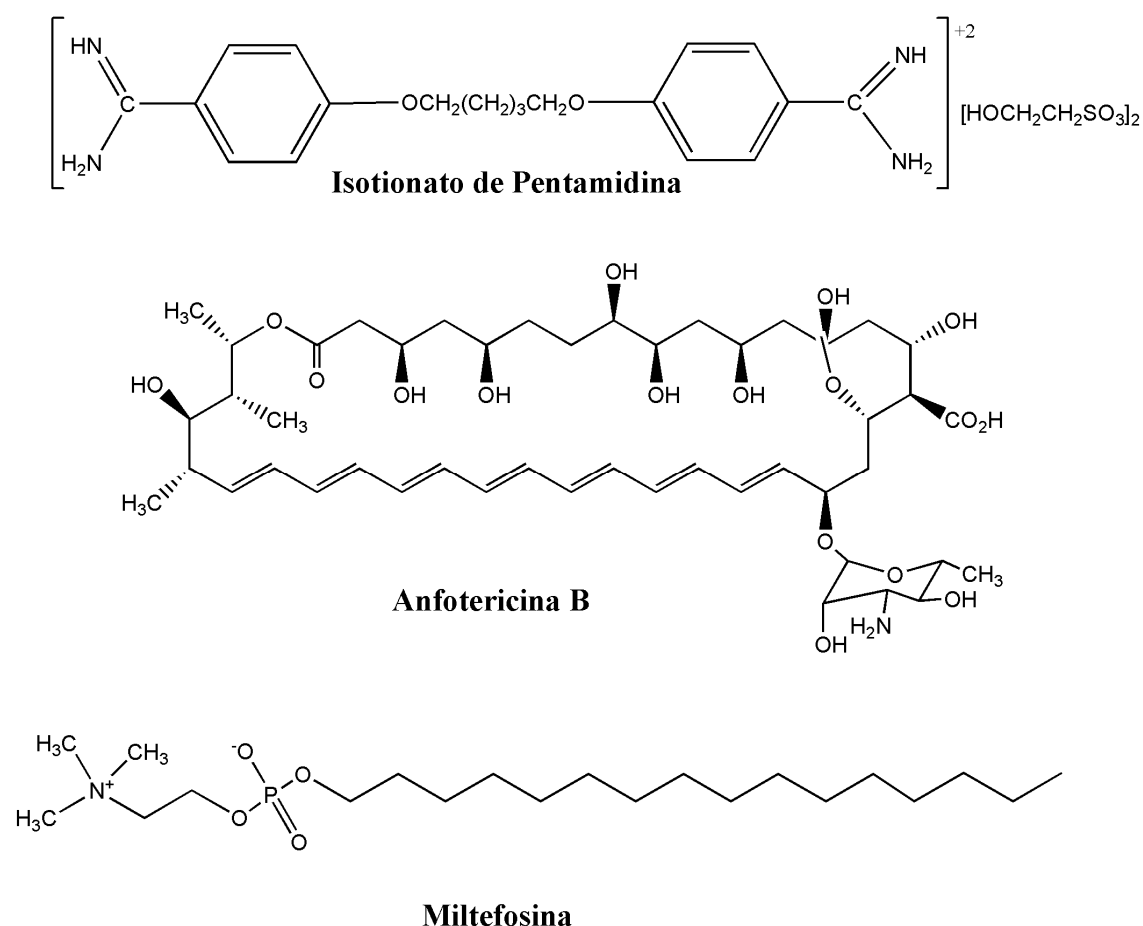
Não há vacina contra as leishmanioses, assim como ainda não há para quaisquer doenças parasitárias humanas. Portanto, o controle baseia-se principalmente no combate aos insetos vetores e aos reservatórios, medida dispendiosa e nem sempre praticada em países subdesenvolvidos (PORTAL SAÚDE, 2000; VET, 2002; RATH *et al*, 2003; SINGH *et al*, 2004).

Em média, existem aproximadamente 25 compostos usados em clínica médica com ação antileishmanial, mas poucos são classificados como fármacos que podem ser utilizados pelo homem (SINGH *et al*, 2004). O tratamento de primeira escolha envolve o uso de antimoniais pentavalentes como glucantime (Figura 2), que administrados por via parenteral, apresentam elevada toxicidade e são ineficazes em muitos casos (RATH *et al*, 2003; SINGH *et al*, 2004).



**Figura 2.** Estrutura química do glucantime, tratamento de primeira escolha para leishmaniose (Nogueira *et al*, 2011; RATH *et al*, 2003).

Tem-se como drogas de segunda escolha a anfotericina B e a isotionato de pentamidina, as quais apresentam desvantagens similares a do glucantime. Outras drogas têm sido desenvolvidas, incluindo várias formulações lipídicas e coloidais, e recentemente a droga oral miltefosina (Figura 3). Tendo em vista a importância das leishmanioses e as dificuldades envolvidas em seus tratamentos, tais como resistência aos antimoniais, a miltefosina surgiu como um medicamento promissor para o tratamento das leishmanioses, sendo administrada por via oral e com menos efeitos colaterais, chegando a ser registrado na Índia para o tratamento da leishmaniose visceral (calazar) em 2002 (COSTA FILHO, 2008). No entanto, apesar de ser mais eficiente e apresentar menos efeitos colaterais, tal medicamento é ineficaz para algumas manifestações clássicas da doença (MARQUES *et al*; LANDFEAR *et al*/2004).



**Figura 3.** Estrutura química das drogas de segunda escolha e primeira droga oral miltefosina.

## 1.2. Malária

A malária é a principal parasitose de áreas tropicais e subtropicais o que implica que cerca de 40% da população mundial vive em áreas de risco. O maior foco de transmissão é a África Sub-Sahariana onde ocorrem 90% dos casos no mundo. É considerada endêmica em 53 países na África (incluindo oito países ao sul), em 21 países nas Américas, quatro países na Europa e 14 na região leste do Mediterrâneo, e sudeste Asiático. É também uma das mais frequentes causas de morte em crianças nessas áreas (ROSENTHAL, 2003; FIDOCK *et al* , 2004; SOLOMON *et al*, 2005; SOLOMON *et al*, 2007).

Trata-se de uma doença infecciosa aguda ou crônica causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium*. São quatro espécies de *Plasmodium* que infectam os seres humanos: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Destes, o *P. falciparum* é o mais nocivo, responsável por mais de 90% dos casos da doença com altas taxas de morbidade e mortalidade, responsável por cerca de 500 milhões de casos anualmente com um número de mortes entre 1,5 a 2 milhões em mais de 109 países na África, Ásia e América Latina. Assim, a malária consiste em um dos maiores problemas de saúde pública e representa uma das principais doenças infecciosas que aflige a espécie humana nos dias de hoje (ROSENTHAL, 2003; CHIYANZU *et al*, 2005; SOLOMON *et al*, 2007; SOUZA *et al*, 2011).

A transmissão ocorre pela picada das fêmeas do mosquito *Anopheles*, que se contaminam com o plasmódio causador da doença ao picar os portadores, tornando-se assim o principal vetor de transmissão desta para outras pessoas (FERRAZ, 2002).

Como os plasmódios ficam presentes na circulação sanguínea durante a infecção, a transmissão da malária também pode ocorrer de forma induzida a partir de transfusões de sangue, de transplantes de órgãos, da utilização compartilhada de seringas por usuários de drogas endovenosas ou da gestante para o filho (MARTINS *et al*, 2011).

Na corrente sanguínea, os plasmódios chegam ao fígado, onde se multiplicam e ao romper a célula hepática têm acesso ao sangue onde atacam

os eritrócitos, causando anemia intensa e, em alguns casos, a morte (MARTINS *et al*, 2011).

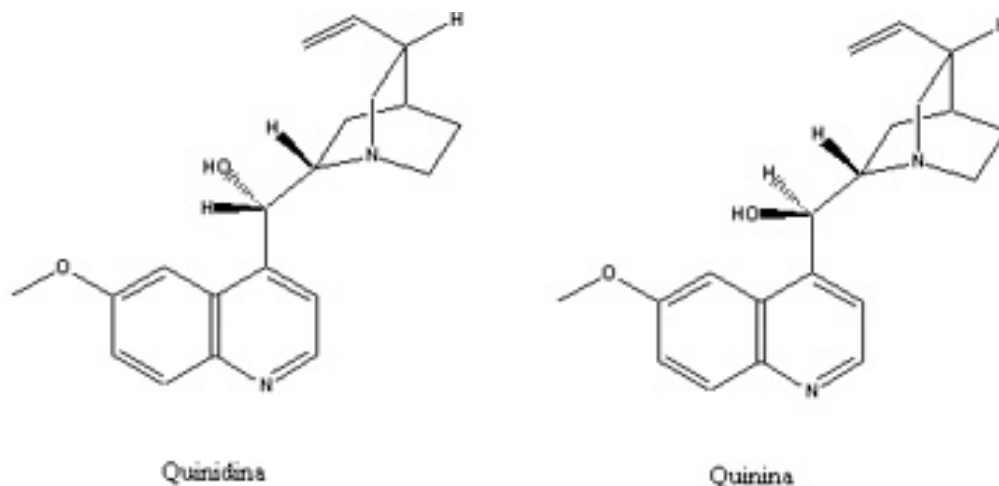
Manifestações clínicas da doença caracterizam-se inicialmente por sintomas como dores de cabeça, fadiga, febre, calafrios, prostração e anemia que coincidem com a destruição maciça de hemácias e com a liberação de substâncias imunogênicas tóxicas na corrente sanguínea ao fim de cada ciclo reprodutivo do parasita. Estas crises são seguidas de tremores e febre de 41°C, terminando em vermelhidão da pele e suores abundantes, os quais são conhecidos como acesso malárico (FRANÇA *et al*, 2008; FIDOCK *et al*, 2004).

Os casos mais severos da doença incluem delírio, acidoses metabólicas, malária cerebral e falência múltipla dos órgãos podendo seguir por coma e morte (FIDOCK *et al*, 2004).

### 1.2.2. Tratamento

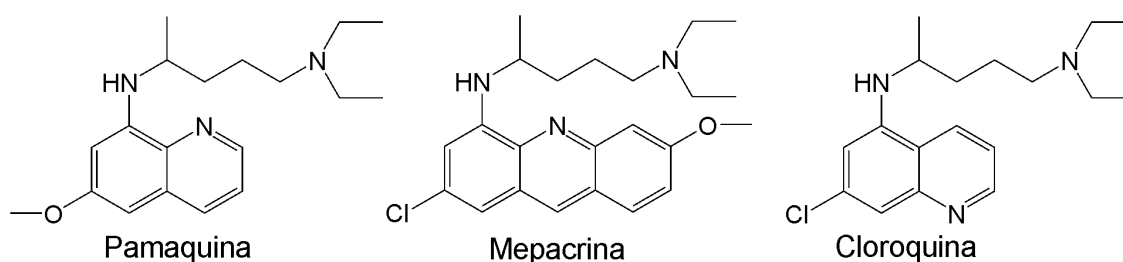
Os medicamentos antimaláricos são usados principalmente para controlar a doença e também podem ser usados para preveni-la no caso de alguns grupos de alto risco, tais como mulheres grávidas, portadores de anemia falciforme e os visitantes em regiões endêmicas que não possuem nenhuma imunidade natural. Os serviços de saúde precisam considerar os riscos e os benefícios oferecidos pelos medicamentos, assim como o custo e a facilidade com que são obtidos e receitados (WARHUST, 2005).

No século XVII observou-se que o extrato de uma planta originária dos Andes, a *Cinchona*, era usado por nativos para o tratamento da malária, e logo o seu uso se espalhou pela Europa. Porém, só em 1820 que seus princípios ativos foram isolados, entre os quais a Quinidina e, principalmente, a Quinina (Figura 4). No entanto, a maioria dos parasitos já são resistentes às suas ações (MENEGATTI *et al*, 2001; FRANÇA *et al*, 2008).



**Figura 4.** Estrutura dos compostos antimaláricos isolados da Cinchona.

A quinina ou seu isômero quinidina, foi suplantada por drogas sintéticas mais eficientes, como pelos compostos derivados de quinolina, dentre eles pamaquina, mepacrina e cloroquina (Figura 5), principalmente este último. Estes foram por muito tempo bem aceitos para o tratamento da malária (VALE *et al*, 2005; França *et al*, 2008).



**Figura 5.** Estruturas de alguns agentes antimaláricos.

Devido ao surgimento de plasmódios resistentes às drogas existentes, principalmente os da espécie *P. falciparum*, agravou-se o problema causado pela malária e atualmente é a doença infecciosa mais disseminada do mundo, tornando-se necessário o desenvolvimento de fármacos mais eficazes para o tratamento da mesma (ROSENTHAL *et al*, 2003; SOLOMON *et al*, 2007; SOUZA *et al*, 2011)

### 1.3. Estratégia Terapêutica

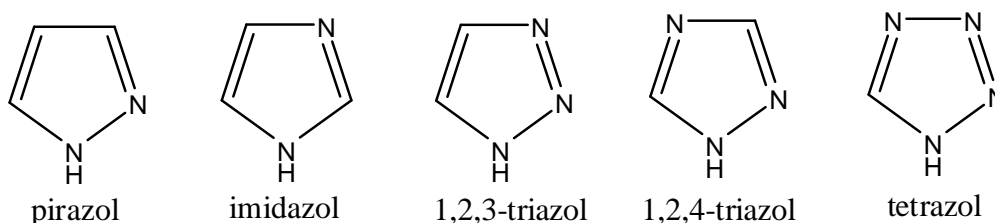
De acordo com as informações apresentadas, torna-se evidente a necessidade de desenvolvimento de fármacos mais eficazes para o tratamento

de doenças negligenciadas como leishmanioses e malária, visto que todas as drogas existentes apresentam algum tipo de limitação, tais como resistência do parasito, toxicidade e alto custo (SINGH *et al*, 2004; GRIMALDI Jr., 1993). No entanto, a indústria pouco tem contribuído no desenvolvimento de novos medicamentos antiparasitários.

A descoberta de medicamentos à base de produtos naturais é geralmente lenta, dispendiosa, e prejudicada por sínteses complexas (ABBOUD *et al*, 2001).

A importância dos derivados heterocíclicos é incontestável, principalmente quanto à sua atuação como medicamentos em diferentes classes terapêuticas, tais como anti-hipertensiva (losartan), antiviral (ribavirina), antitumoral (carbamato de fluorouracila), antifúngica (fluconazol), antiinflamatória e analgésica (dipirona), antiprotozoária (metronidazol). (ABBOUD *et al*, 2001; MELO *et al*, 2006; ANTINARELLI *et al*, 2012).

Dentre os heterociclos nitrogenados mais estudados destaca-se a classe dos azóis, que são compostos nitrogenados aromáticos de cinco membros como os representados na figura 6 (ABBOUD *et al*, 2001; MELO *et al*, 2006).



**Figura 6.** Estrutura química de azóis.

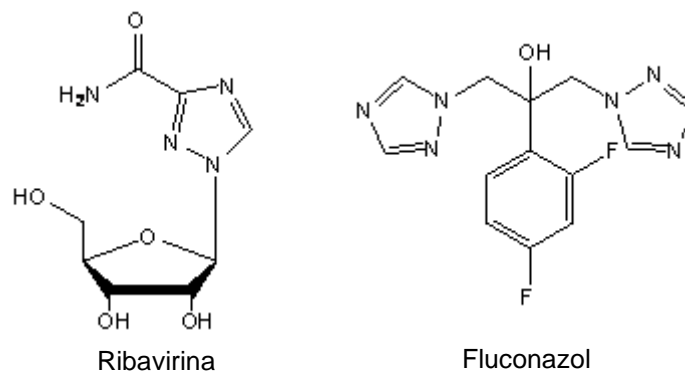
#### 1.4. Triazóis

Dentre os azóis (Figura 6), os triazóis merecem destaque devido a sua grande importância biológica. Os triazóis são de origem sintética e não há indicações até o momento de sua existência na natureza. Os triazóis são classificados em vicinais (1,2,3-triazóis) ou simétricos (1,2,4-triazóis).

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde seu uso como explosivos, até como agroquímicos e fármacos. Os fármacos apresentam atividades farmacológicas



diversificadas, tais como antiviral (ribavirina) e antifúngica (fluconazol) (Figura 7) (MELLO *et al*, 2006).



**Figura 7.** Exemplos de derivados triazólicos farmacologicamente ativos.

O interesse em derivados 1,2,3-triazólicos pela área farmacológica deve-se ao fato destes compostos serem bioisómeros dos anéis heterocíclicos imidazólicos encontrados em substâncias com atividades farmacológicas diversas, como antifúngica, antidepressiva, antiviral, antitumoral e anti-hipertensiva (ANTINARELLI *et al*, 2012).

É comum a confusão entre os conceitos de substituição isostérica e bioisosterismo. Substituição isostérica é a troca de um grupamento por outro com configurações estéricas e eletrônicas semelhantes. Isso significa que a grande maioria dos isómeros possui volume molecular, número de átomos e disposição eletrônica semelhante (JORDÃO, 2007; LIMA *et al*, 2005).

Bioisosterismo trata-se de uma substituição isostérica em que busca-se um melhoramento das propriedades do fármaco no qual se está realizando os experimentos de modificação molecular. Obrigatoriamente, para ser considerado um bioisómero, o congênere produzido a partir da substituição isostérica deve possuir a mesma ação biológica que o fármaco protótipo. A vantagem do processo é que se pode obter um fármaco com a mesma ação terapêutica, contudo, mais intensa, com menos efeitos colaterais, com menor toxicidade, maior estabilidade e outras modificações benéficas. Os bioisómeros podem ser classificados em dois grupos (BARREIRO *et al*, 2001; JORDÃO, 2007; LIMA *et al*, 2005):

- ❖ **Bioisósteros Clássicos:** Segundo Erlenmeyer, são aqueles átomos, íons ou moléculas que possuem as camadas eletrônicas mais externas idênticas ou semelhantes (Tabela 1).
- ❖ **Bioisósteros Não-Clássicos:** Substituintes de natureza iônica ou molecular que garantem uma configuração eletrônica e estérica similar ao fármaco congênere sem perdas no âmbito terapêutico (Tabela 1) (LIMA *et al*, 2005; JORDÃO, 2007).

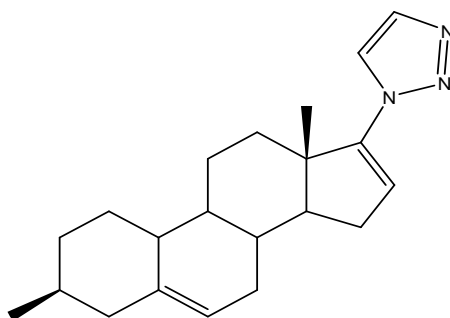
*Tabela 1. Bioisósteros clássicos e bioisósteros não-clássicos.*

Grupos e átomos bioisósteros clássicos						
Monovalentes		Divalentes		Trivalentes		Tetravalentes
F, OH, NH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> , OR, Cl,		-CH <sub>2</sub> -		=CH-		=C=
SH, PH <sub>2</sub> , SiH <sub>3</sub> , SR		-O-		=N-		=Si=
Br		-S-		=P-		=N <sup>+</sup> =
I		-Se-		=As-		=P <sup>+</sup> =
		-Te		=Sb-		=As <sup>+</sup> =
						=Sb <sup>+</sup> =
Bioisósteros não-clássicos						
-CO-	-COOH	-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-H	-CONH-	-COOR-	-
-CO <sub>2</sub> -	-SO <sub>3</sub> H	-	-F	-NHCO-	-ROCO-	CONH <sub>2</sub>
-SO-	Tetrazol	PO(OH)NH <sub>2</sub>				-
-SO <sub>2</sub> NR-	-SO <sub>2</sub> NHR		-OH		Catecol	CSNH <sub>2</sub>
-CON-			-CH <sub>2</sub> OH		-	
-CH(CN)-					benzimidazol	
R-S-R'	=N-	-NHCONH <sub>2</sub>				
(R-O-R')	-C(CN)=	-NH-CS-				-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N
R-N(CN)-	-	NH <sub>2</sub>				-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N
R'	halogênio					
	-CF <sub>3</sub>					
	-CN					

Fonte: Barreiro, Fraga, 2001

Estudos visando a síntese de novos derivados 1,2,3-triazólicos estão em evolução, bem como a avaliação das potenciais aplicações farmacológicas dos novos compostos dessa classe. Os 1,2,3-triazóis são de grande importância, por sua atividade biológica diversificada, destacando-se como potenciais fármacos de alta eficácia contra doenças de impacto social crescente, como AIDS, câncer e mal de Alzheimer e Parkinson (MELO *et al*, 2006).

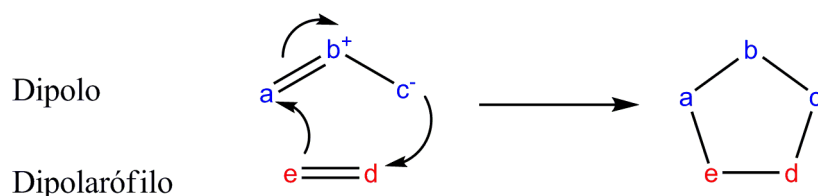
Cabe ainda destacar a atividade inibitória de esteróides ligados a 1,2,3-triazóis (Figura 8) em cultura de células humanas de câncer de próstata foi observada pelo grupos de pesquisa (GODOVIKOVA *et al*, 1989).



**Figura 8.** Estrutura de 1,2,3-triazol esteroidal usado no tratamento do câncer de próstata.

### 1.5. Reações do tipo "click" chemistry

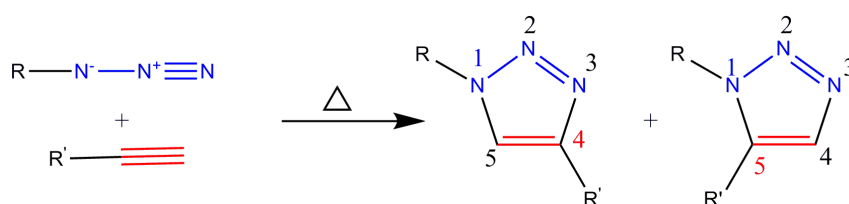
Uma das formas de obtenção de triazóis é através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidos e alcinos conhecida por reação de cicloadição de Huisgen. O 1,3-dipolo (azido, oxido de nitrila, diazo-alceno) reage com o sistema  $\pi$  dipolarófilo (alceno, alcino, carbonila, nitrila) num processo sincronizado que conduzem à formação de um heterociclo de cinco membros (Figura 9) (ABBOUD *et al*, 2001; KOLB *et al*, 2001; TORNOE *et al*, 2002; ROSTOVTSEV *et al*, 2002)



**Figura 9.** Esquema de cicloadição 1,3-dipolar.



A formação de triazóis por meio da cicloadição entre uma azida e um alcino terminal foi relatada pela primeira vez por Michael (FREITAS *et al*, 2011) em 1893, mas as generalidades, aplicações e mecanismo dessas reações de cicloadição foi desenvolvida em 1967 por Huisgen. A cicloadição de Huisgen requer temperaturas elevadas, e não é estereoespecífica. Particularmente, a cicloadição entre um derivado com grupo azido e um alcino conduz a uma mistura de triazóis 1,4 e 1,5 dissustituídos (Figura 11) (KOLB *et al*, 2001; ABOUD *et al*, 2001;; TORNOE *et al*, 2002; ROSTOVTSEV *et al*, 2002, CORRALES, 2011; WANG *et al*, 2003).



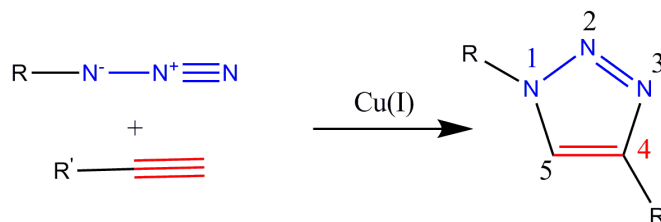
**Figura 11.** Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3 + 2] clássica de Huisgen.

Sharpless e colaboradores introduziram em 2001 o conceito da “click chemistry” (KOLB *et al*, 2001, FREITAS *et al*, 2011), mais conhecida hoje simplesmente por “click”, que engloba reações que respondem a uma série de critérios precisos. A “click” inclui reações termodinamicamente favoráveis que, realizadas em laboratório, são capazes de conectar duas moléculas de forma simples e com bons rendimentos. Segundo Sharpless, vários tipos de reações podem ser classificados como reações de “click”: cicloadições de espécies insaturadas (1,3-dipolar, Diels-Alder), algumas substituições nucleofílicas (abertura de heterociclos eletrófilos), ou adições sobre ligações C-C (epoxidação, dihidroxilação, aziridinação, adições de Michael), entre outras.

Em 2002 as equipes de Meldal e Sharpless utilizaram sais de Cu(I) para catalisar a reação de cicloadição azida/alcino, permitindo a síntese à temperatura ambiente de 1,2,3-triazóis 1,4-dissustituídos de forma regioseletiva, dando surgimento a **CuAAC** (**Cu**<sup>I</sup> – catalised **Azide-Alkyne** 1,3-dipolar **Cycloaddition**) (HIMO *et al*, 2005; KOLB *et al*, 2001). Assim, as outras reações de “click” consideradas por Sharpless foram encobertas pela cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) entre um alcino e uma azida

(CuAAC). E as pesquisas em reações tipo “click” nesses últimos anos são principalmente envolvendo esse tipo de cicloadição.

Dessa forma, todas as condições reunidas revigoraram a cicloadição de Huisgen, e tal tipo de reação na presença de cobre tornou-se uma das reações mais utilizadas por muitos grupos de pesquisa como estratégia de síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (Figura 12), tornando-se o protótipo da química “click” (FREITAS *et al*, 2011).



**Figura 12.** A reação “click” ou CuAAC.

A reação de cicloadição de Huisgen catalisada por Cu(I) conhecida por “click”, apresenta várias vantagens tais como: fácil purificação, rendimentos altos, geração de subprodutos inofensivos, condições de reação simples, é estereoespecífica, proporciona economia de átomos e gera compostos estáveis (PATTON *et al*, 2010; CORRALES, 2011; HIMO *et al*, 2005).

A regioseletividade é atribuída ao Cu(I) que catalisa a reação na formação de acetiletos de cobre. Várias espécies Cu(I), tais como sais de CuI e CuOTf·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, podem ser utilizados. A redução *in situ* de cobre (II), utilizando sais de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O com ascorbato de sódio em solventes alcoólicos aquosos permite a formação de triazóis 1,4-dissubstituídos, à temperatura ambiente com um rendimento elevado. Devido a confiabilidade do método, uma diversidade de conjugações foram possíveis a partir de reações de cicloadição entre azidas e alcinos catalisadas por cobre (I), possibilitando a obtenção de triazóis 1,4-dissubstituídos. Esse tipo de reação tem sido utilizado na descoberta de novas drogas (PATTON *et al*, 2010)

O sal de Cu(I) se liga ao alcino terminal conforme representado na figura 15, formando o acetileto de cobre **5**, que é transformado no intermediário **6** por complexação com o nitrogênio nucleofílico da azida. No ciclo catalítico o intermediário **6** sofre uma cicloadição, transformando-se em **7**, que, posteriormente, através de uma contração do anel fornece o triazol **8** com

regeneração do ligante Cu(I)-ligante, conforme representado na figura 13 (PATTON *et al*, 2010; JORDÃO, 2007; CORRALES, 2011; FREITAS *et al*, 2011; HIMO *et al*, 2005) .

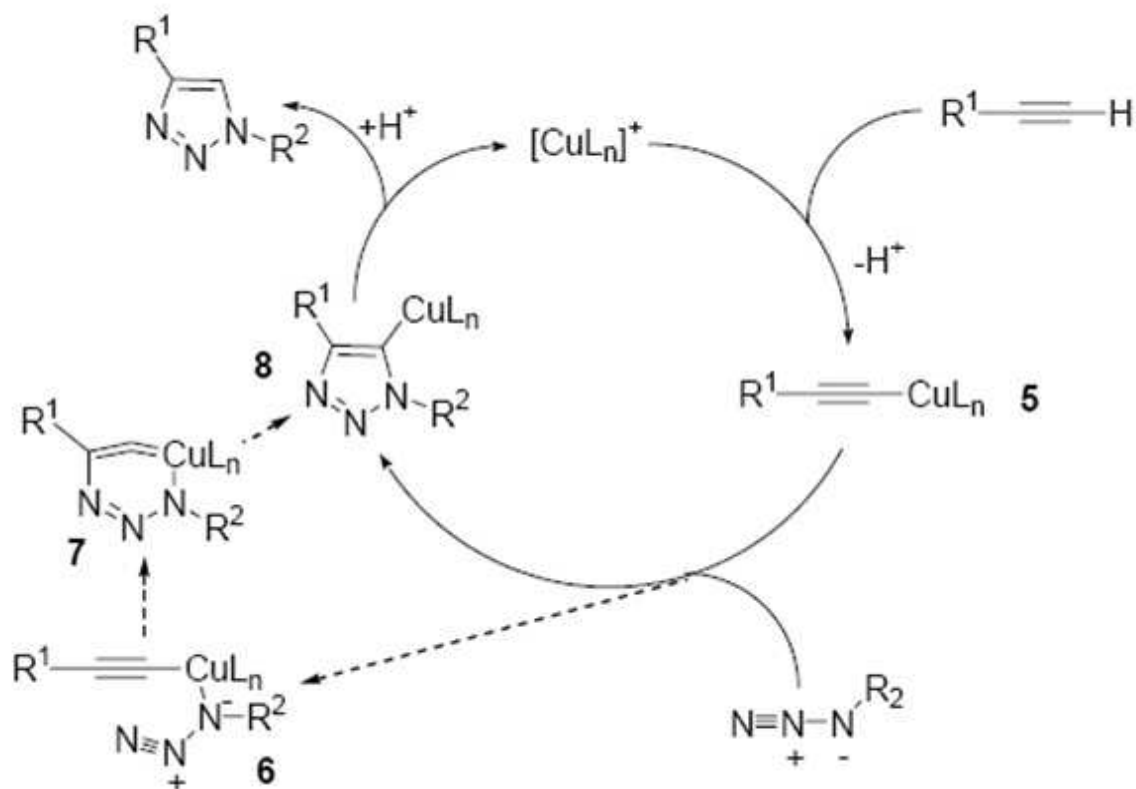


Figura 13. Esquema de catálise proposto por Sharpless (HIMO *et al*, 2005).

Embora este mecanismo simplificado esclareça as etapas elementares envolvendo formação e quebra de ligações, vários estudos mostram que a reação é muito mais complexa do que isso e deve envolver intermediários de cobre dinucleares (FREITAS *et al*, 2011). A grande dificuldade em se estabelecer as estruturas exatas dos intermediários envolvidos na reação “click” e a ordem global da mesma advêm da tendência das espécies de cobre formarem complexos polinucleares e da facilidade de trocas de ligantes que este metal apresenta. De modo geral, múltiplas espécies de organocobre se encontram em rápido equilíbrio umas com as outras no meio reagente. Embora isto dificulte a determinação exata do mecanismo Cu(I) da reação CuAAC, essa dinâmica exclusiva do cobre é responsável pelo fato de que a reação “click” se adapte a tantas condições diferentes de solventes e de que o cobre seja o único metal que promova esta reação de forma tão eficiente. Outros metais

conhecidos como catalisadores de reações de alcinos (Ag(I), Pd(0/ II), Pt(II), Au(I/III), Hg(II), entre outros) se mostraram ineficazes para produzir triazóis em rendimentos aceitáveis em síntese (FREITAS *et al*, 2011, HEIN *et al*, 2010).

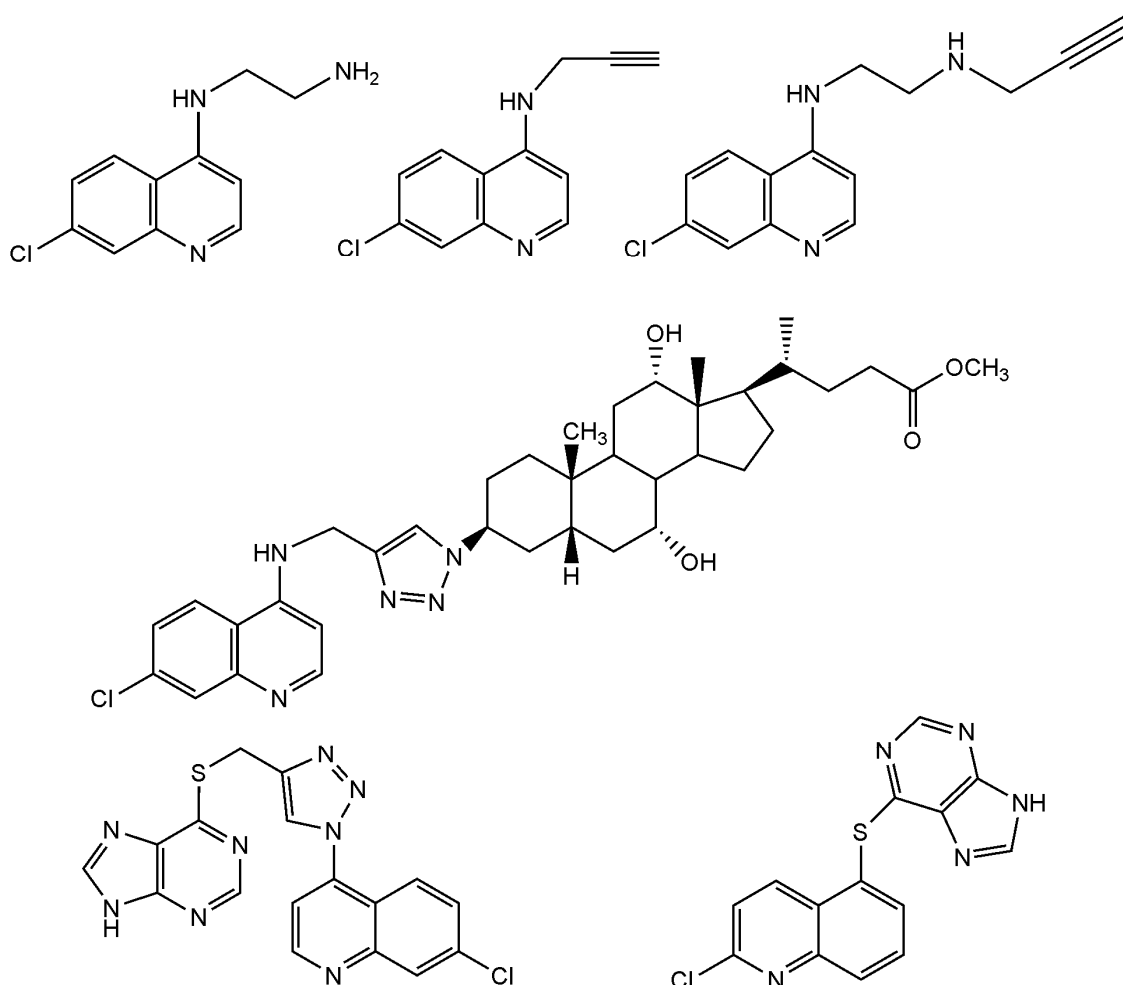
A reação de formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos a partir de alcinos e azidas, usando cobre como catalisador, tem se mostrado uma das mais eficazes formas para se conectar duas moléculas contendo vários grupos funcionais.

A síntese de um novo fármaco que seja melhor transportado pelo organismo e que tenha toxicidade reduzida é de grande interesse. A bioconjugação, que envolve a conjugação de compostos de importância biológica conhecida, tem se mostrado uma boa estratégia para o desenvolvimento de novos fármacos. A combinação de compostos bioativos, via reações de “click”, vem sendo uma alternativa promissora no mundo científico (FREITAS *et al*, 2011).



## 2. Justificativas e Plano de Trabalho

A justificativa para realização deste trabalho baseou-se na necessidade de obtenção de novos agentes antiparasitários, no surgimento de parasitas resistentes às drogas atuais, na importância biológica dos derivados aminoquinolínicos e na experiência de nosso grupo de pesquisa na síntese de derivados aminoquinolínicos com atividade antiparasitária, que podem ser representados pelos compostos abaixo, recentemente publicados (Figura 14) (SOUZA *et al*, 2012; VASHIST *et al*, 2009; CORRALES, *et al*, 2011; CARMO, 2007).



**Figura 14.** Exemplos de derivados quinolínicos sintetizados por nosso grupo de pesquisa.

A síntese de um novo fármaco que seja melhor transportado pelo organismo e que tenha toxicidade reduzida é de grande interesse, e o uso de terapias através da conjugação de compostos de importância biológica

tem se mostrado uma boa estratégia para o desenvolvimento de novos fármacos (PORE *et al*, 2006).

Partindo-se desse princípio, o objetivo principal do capítulo 1 foi a realização da **parte IV** onde propomos como plano de trabalho a síntese de derivados aminoalcinoquinolínicos conjugados com o derivado azido de ácido cólico, por serem conhecidos como bons carreadores (PORE *et al*, 2006) usando a reação do tipo “click” como etapa chave. Desse modo, os compostos conjugados possuem em sua estrutura três importantes grupos com importância biológica, que são os análogos aminoquinolínicos, o grupo esteroidal e o anel triazólico.

Para tal, propôs-se na **parte I** a síntese dos intermediários aminoalcinoquinolínicos e aminodialcinoquinolínicos na intenção de obter análogos estruturais da cloroquina e também precursores para reações de conjugação com derivados com grupos azido.

Desse modo, propôs-se também a conjugação dos derivados aminodialcinoquinolínicos ao ácido 2-azidoacético usando a reação do tipo “click” (**parte III**).

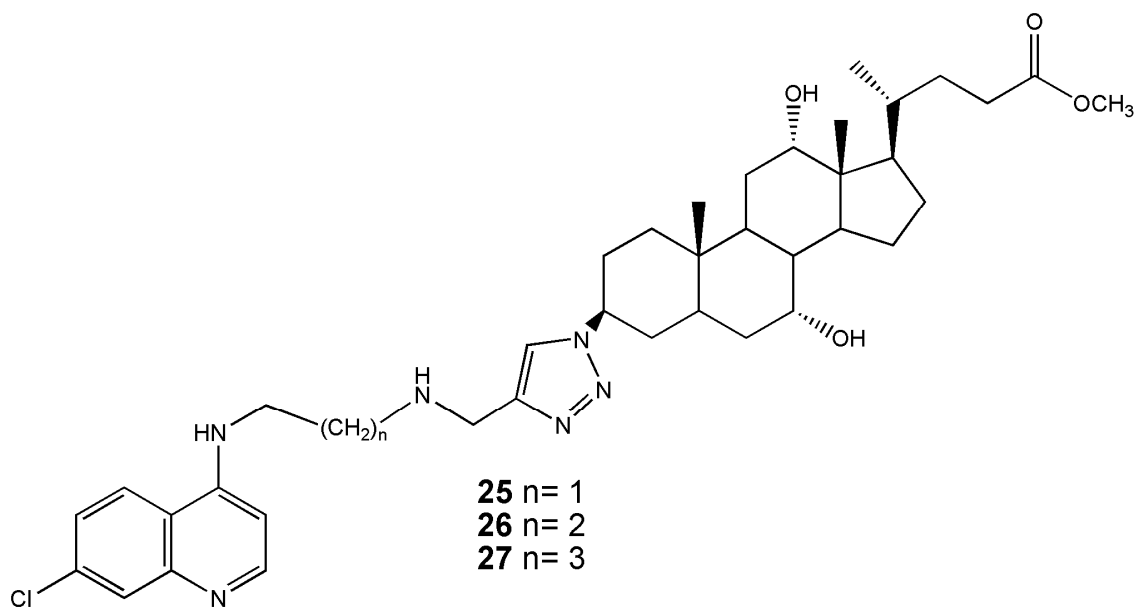
A partir dos derivados aminoquinolínicos com variação de dois e três carbonos entre as diaminas planejou-se, na **parte II**, a formação de complexos de Pt (II), pois é sabido que complexos de Pt vêm apresentando melhor atividade biológica que seus ligantes orgânicos (HOUK *et al*, 1973; CORRALES, 2011; FREITAS, *et al*, 2011)

Na **parte V** propôs-se a síntese de derivados triazólicos 1,4-dissubstituídos sem os grupos aminoquinolínico e esteróide a fim de avaliar as propriedades biológicas desses derivados.

A **parte VI** deste trabalho descreve as avaliações biológicas dos compostos obtidos em leishmaniose, tuberculose e malária.

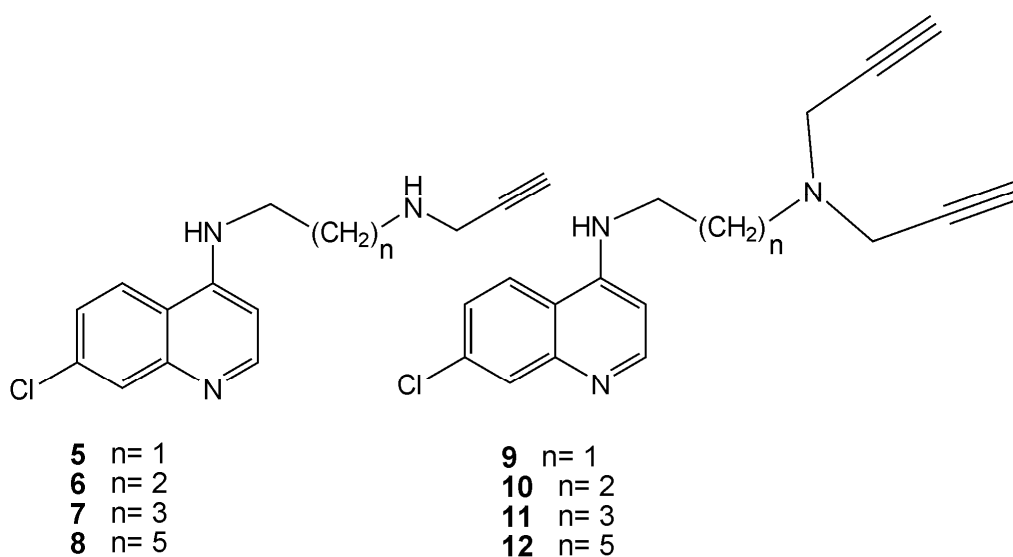
### 3. Objetivos Gerais

O objetivo principal é a obtenção por via sintética de derivados quinolínicos conjugados com o ácido cólico via reação de cicloadição do tipo “click” (Figura 15).



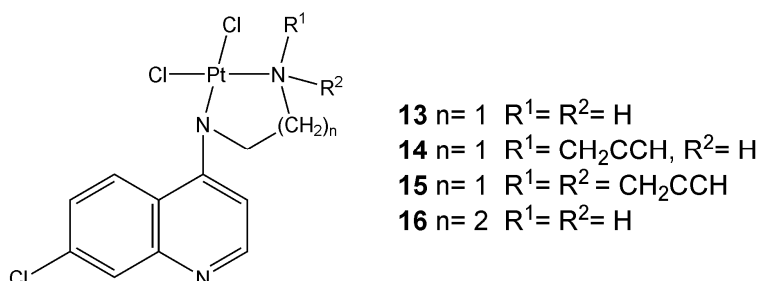
*Figura 15. Estrutura de derivados aminoquinolínicos conjugados ao ácido cólico.*

Para a obtenção destes compostos objetivou-se a síntese dos blocos construtores tais como os derivados aminoalcinoquinolínicos e aminodialcinoquinolínicos (Figura 16).



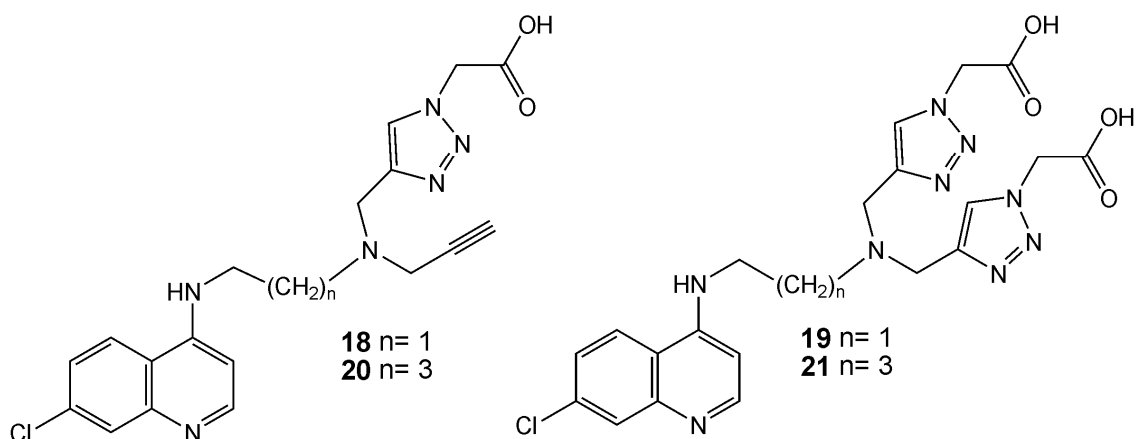
*Figura 16. Estrutura dos mono e dialcinos propostos.*

Adicionalmente, alguns intermediários (compostos **1**, **2**, **5** e **9**) foram submetidos a reações de complexação com platina, pois sabe-se que os complexos de platina apresentam atividade biológica em crescimento de parasitos (Figura 17).



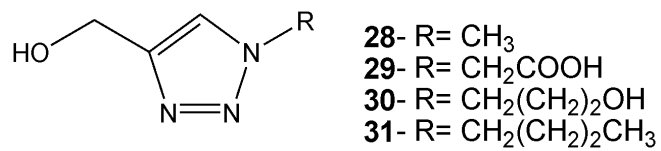
**Figura 17.** Complexos de platina (II) (**13** – **16**).

Também almejou-se obter derivados triazólicos a partir dos intermediários dialcinos **9** e **11** e o ácido 2-azidoacético. O interesse em obter estes modelos foi de testar a reação do tipo “click” para estes compostos e avaliar a atividade biológica destes derivados (Figura 18, compostos **18** a **20**), sem a presença da unidade esteroide. Dessa forma, é possível fazer uma avaliação comparativa da atividade biológica de vários componentes, antes da obtenção da molécula final, que é a aminoquinolina acoplada ao ácido cólico via conjugação com o triazol.



**Figura 18.** Estrutura de derivados aminoquinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis.

Sintetizou-se também os derivados triazólicos **28** a **31** (Figura 19), com o intuito de avaliar a importância biológica do anel 1,2,3-triazólico isolado.



*Figura 19. Estrutura dos compostos 28 a 31.*

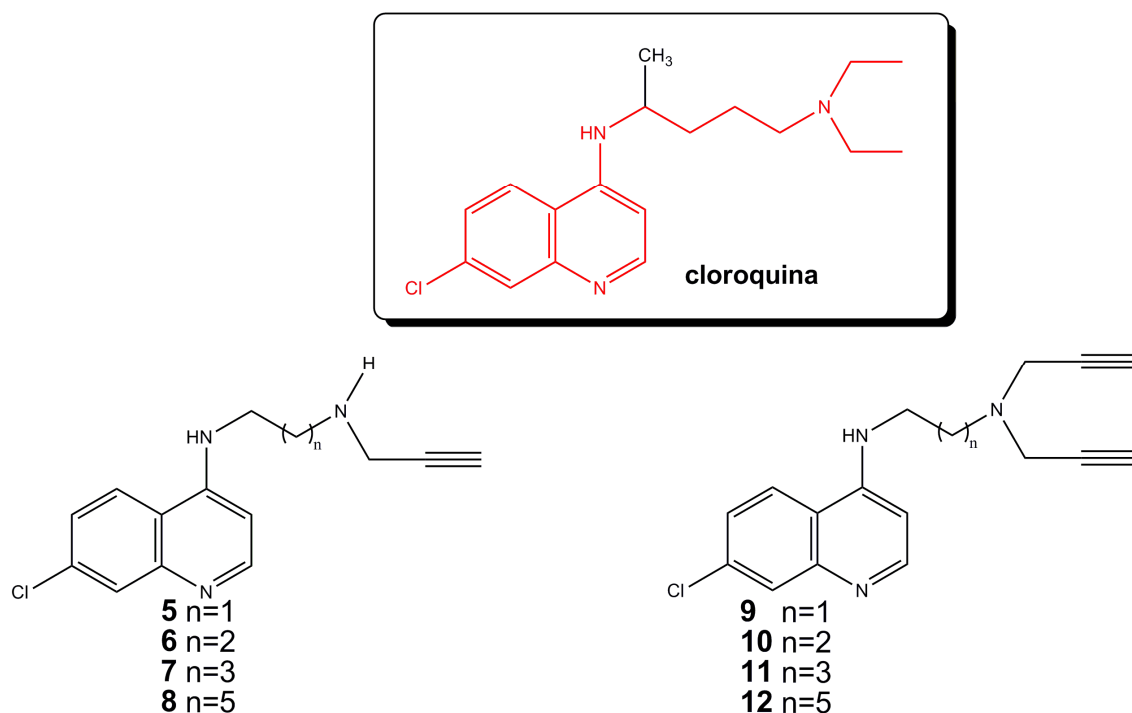
# ***Parte I***

***Síntese de Derivados Aminoquinolínicos,  
Aminoalcinoquinolínicos e Aminodialcinoquinolínicos***

## 4. Parte I

### Síntese de Derivados Aminoalcanoquinolínicos e Aminodialcanoquinolínicos

Nesta parte foi proposto obter derivados aminoalcanoquinolínicos e aminodialcanoquinolínicos, análogos da cloroquina, com variações no número de grupos metilênicos (2, 3, 4 ou 6) entre as aminas (Figura 20).

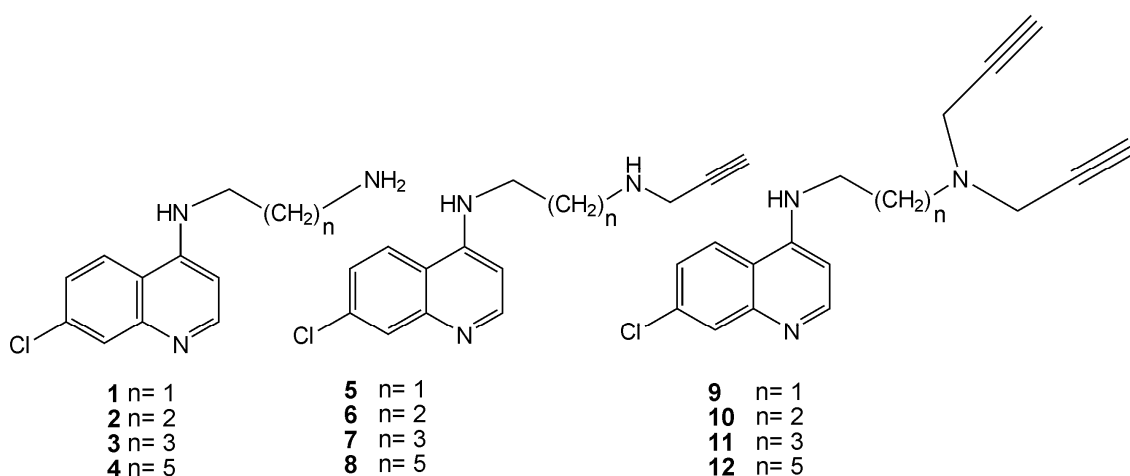


**Figura 20.** Estrutura química da cloroquina e dos seus análogos propostos neste trabalho (compostos 5-12).

Os compostos foram usados como blocos construtores para obtenção dos derivados triazólicos via reação do tipo “click” (partes III e IV desse capítulo). Os derivados com espaçamentos de 2 e 3 grupos metilênicos entre as diaminas foram utilizados como ligantes para a síntese de complexos de platina (II) conforme será mostrado na parte II.

#### 4.1. Resultados e Discussões

Foram obtidos 12 derivados aminoquinolínicos (compostos **1-12**) (figura 21), sendo que 5 deles são inéditos (compostos **7** e **9-12**). Os derivados aminoquinolínicos foram obtidos através da reação da 4,7-dicloroquinolina em presença de 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina e 1,6-hexanodiamina. Os compostos obtidos foram posteriormente submetidos ao tratamento com brometo de propargila para a formação dos derivados mono e dialcinos (compostos **5-12**).



**Figura 21.** Derivados aminoquinolínicos, aminoalcinoquinolínicos e aminodialcinoquinolínicos

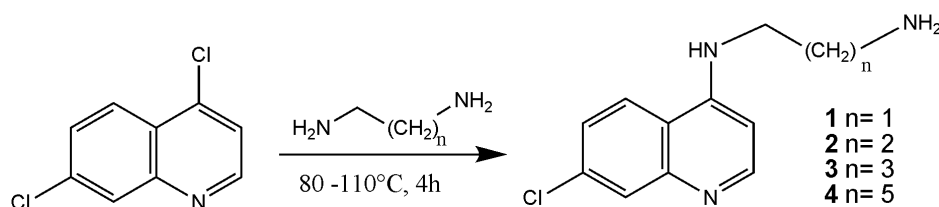
##### 4.1.1. Síntese e caracterização dos N-(7-cloroquinolin-4-il)-diaminoalcano **1-4**

Uma mistura de 4,7-dicloroquinolina com os diaminoalcanos correspondentes (1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina ou 1,6-hexanodiamina) foi deixada em agitação sob aquecimento à 80°C por 1 hora e, posteriormente, elevou-se a temperatura para 110°C por 3 horas até o consumo do material de partida verificado por CCD (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:8).

Em seguida, realizou-se extração líquido-líquido em diclorometano e água, a fase orgânica foi lavada três vezes com solução aquosa de NaOH (5%) e finalmente com uma solução aquosa de NaCl. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e os compostos sob forma de sólido amarelo foram obtidos com rendimentos em torno de 80% (Figura 22).



Todos os compostos foram caracterizados através de seus pontos de fusão e análise de seus espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os dados obtidos estão de acordo com aqueles da literatura (SOLOMON *et al*, 2005; PORE *et al*, 2006; SOLOMON *et al*, 2007; CARMO, 2007; NATARAJAN *et al*, 2008).



**Figura 22.** Esquema de reação dos compostos *N*-(7-cloroquinolin-4-il) diaminoalcanos (1-4).

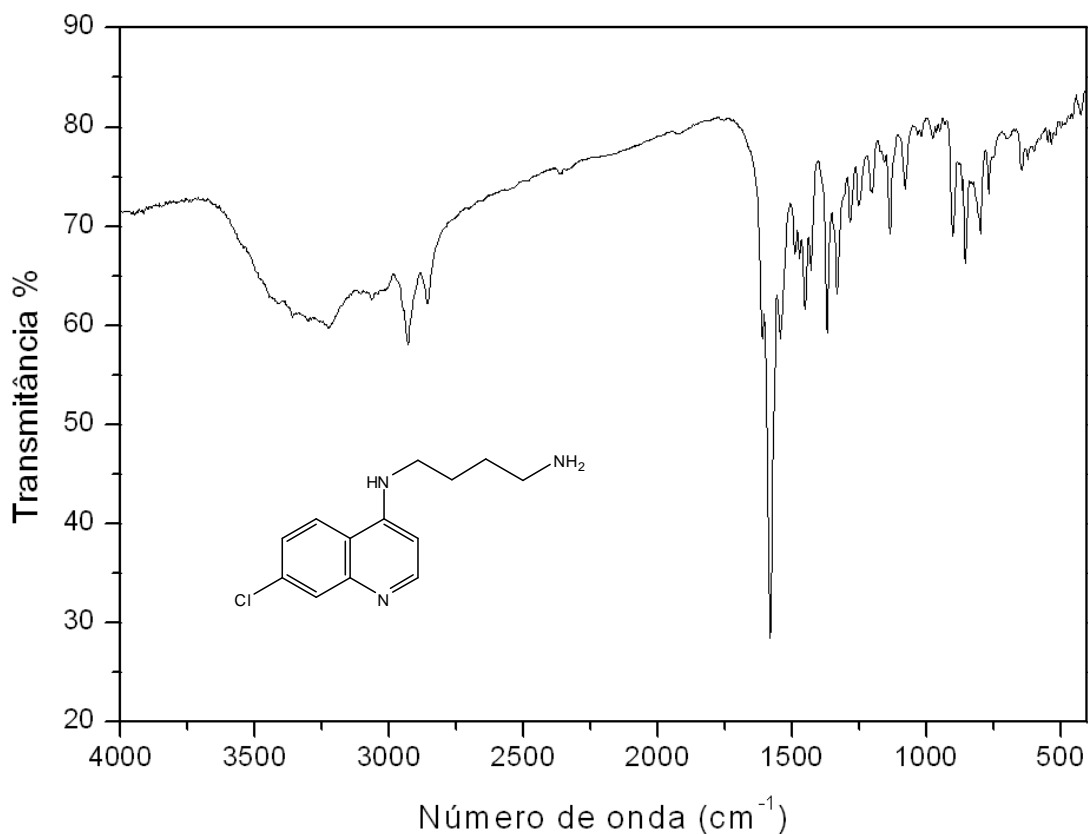
A massa molar, o rendimento e um comparativo entre ponto de fusão dos compostos 1 a 4 e seus valores na literatura (SOUZA *et al*, 2009) estão apresentados na tabela 2.

**Tabela 2.** Dados das reações de obtenção dos compostos 1 a 4, e ponto de fusão.

Produto	MM	Rendimento %	Ponto de Fusão °C	Ponto de Fusão (Literatura) °C
1	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> 221,68 g/mol	90	141	138
2	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> 235,71 g/mol	88	97	97
3	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> 249,74 g/mol	90	123	123
4	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> 277,79 g/mol	80	136	135

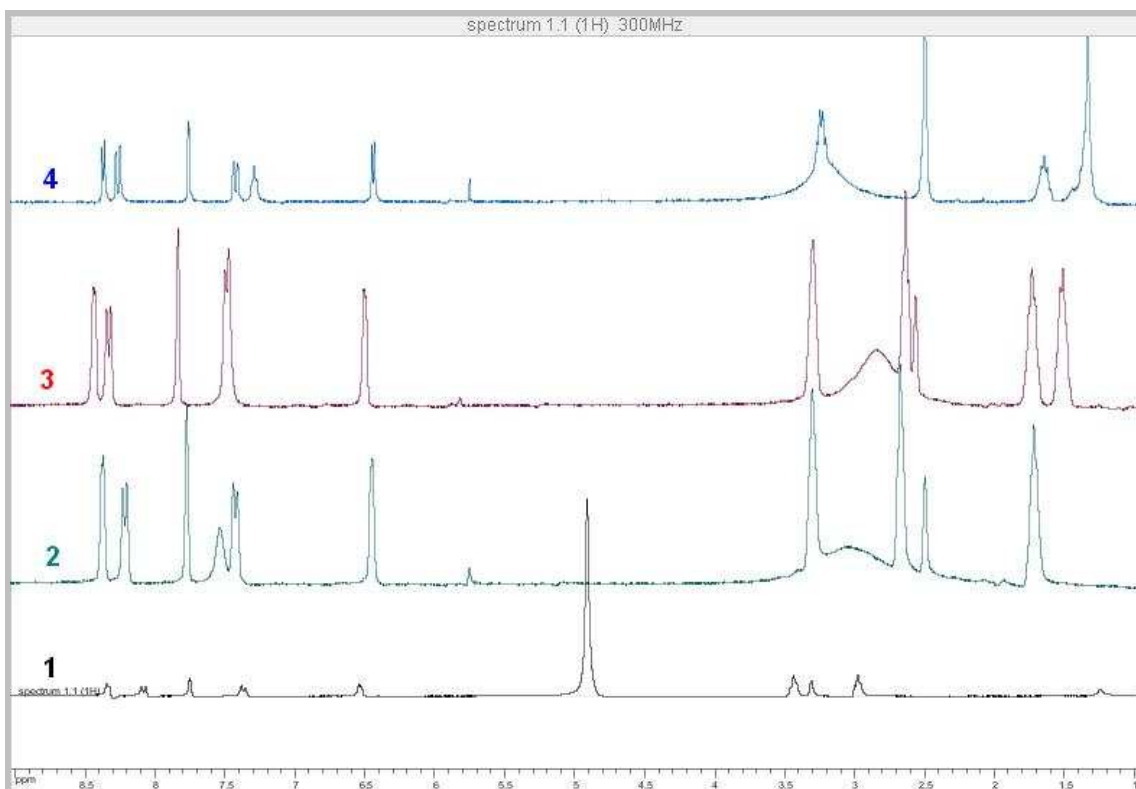
Devido à semelhança estrutural dos compostos 1-4 eles possuem espectros de IV muito parecidos, por essa razão, escolheu-se o espectro de IV do composto 3 como ilustração.

No espectro de infravermelho dos compostos obtidos, representado pelo espectro de IV de **3** (Figura 23) observou-se a presença das bandas em 3300  $\text{cm}^{-1}$  características de estiramento de N-H de amina, em 3050 e 2930  $\text{cm}^{-1}$  têm-se os estiramentos característicos de C-H aromático e alifático, respectivamente, e em 1580  $\text{cm}^{-1}$  há uma banda intensa que pode ser atribuída aos estiramentos das ligações C-C e C-N.



**Figura 23.** Espectro de IV do *N*-(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina **3**

A figura 24 mostra a sobreposição dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **1** – **4**, onde se pode observar a presença dos sinais característicos dos hidrogênios no anel quinolínico, bem como os sinais referentes a porção alifática entre  $\delta$ 3,43 e 1,33.

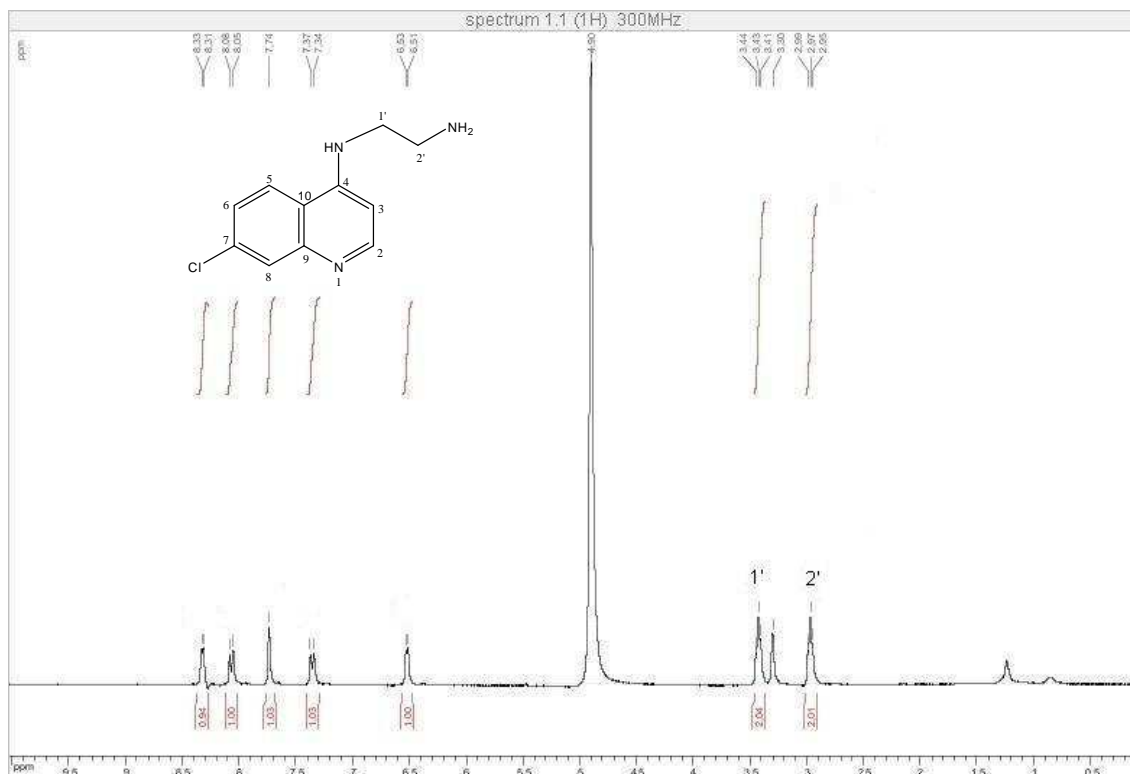


**Figura 24.** Sobreposição dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **1** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **2-4** ( $\text{DMSO}$ ).

Devido à semelhança estrutural dos compostos **1-4** escolheu-se os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto **1** para discussão dos resultados. Os espectros dos compostos **2-4** estão dispostos na seção 4.1.4 e os dados de caracterização para os compostos **1-4** encontram-se descritos na parte experimental.

#### Caracterização do Composto *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-etanodiamina **1**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4-aminoquinolina **1** (Figura 25) notou-se, além dos cinco sinais referentes aos hidrogênios da porção aromática, a presença de dois tripletos em  $\delta$  3,43 e 2,97 ppm que podem ser atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-1' e H-2', respectivamente.



**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 26) do composto **1** observou-se a presença dos sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico, bem como os sinais referentes aos dois carbonos metilênicos em  $\delta$  46,1 e 40,8 ppm que correspondem a C-1' e C-2', respectivamente.

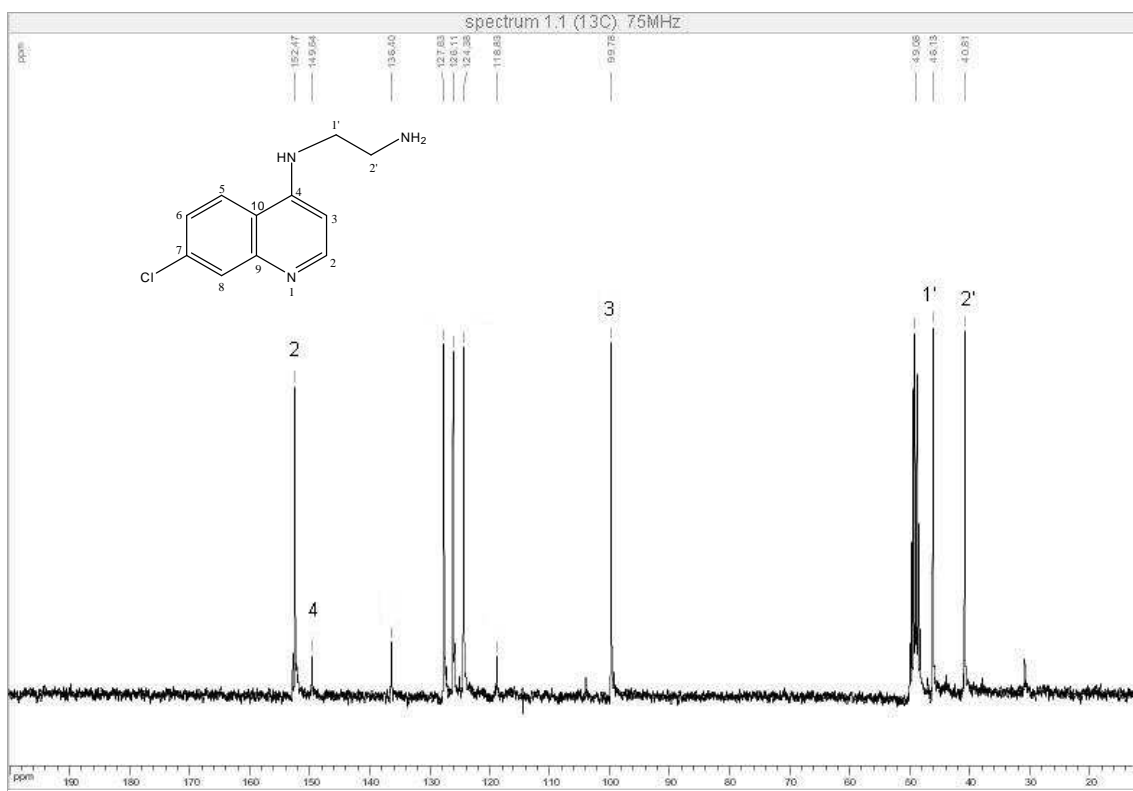
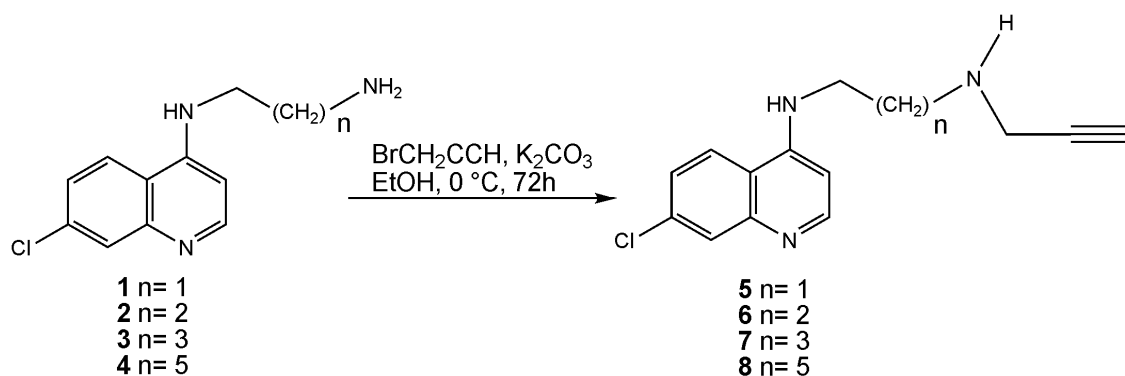


Figura 26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz).

#### 4.1.2. Síntese e caracterização dos monoalcinos terminais **5-8**

Os compostos **1-4** foram tratados com 2 equivalentes de brometo de propargila e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em EtOH a  $0^\circ\text{C}$  por 72h. Após verificação do consumo do material de partida por CCD ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8:2, revelador: luz UV, Rf:0,4) fez-se extração líquido-líquido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  e purificação através de CCS usando um gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) obtendo os compostos **5-8** em 50 a 60% de rendimento.

Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de RAMAN ou IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  e massa de alta resolução (HRMS).



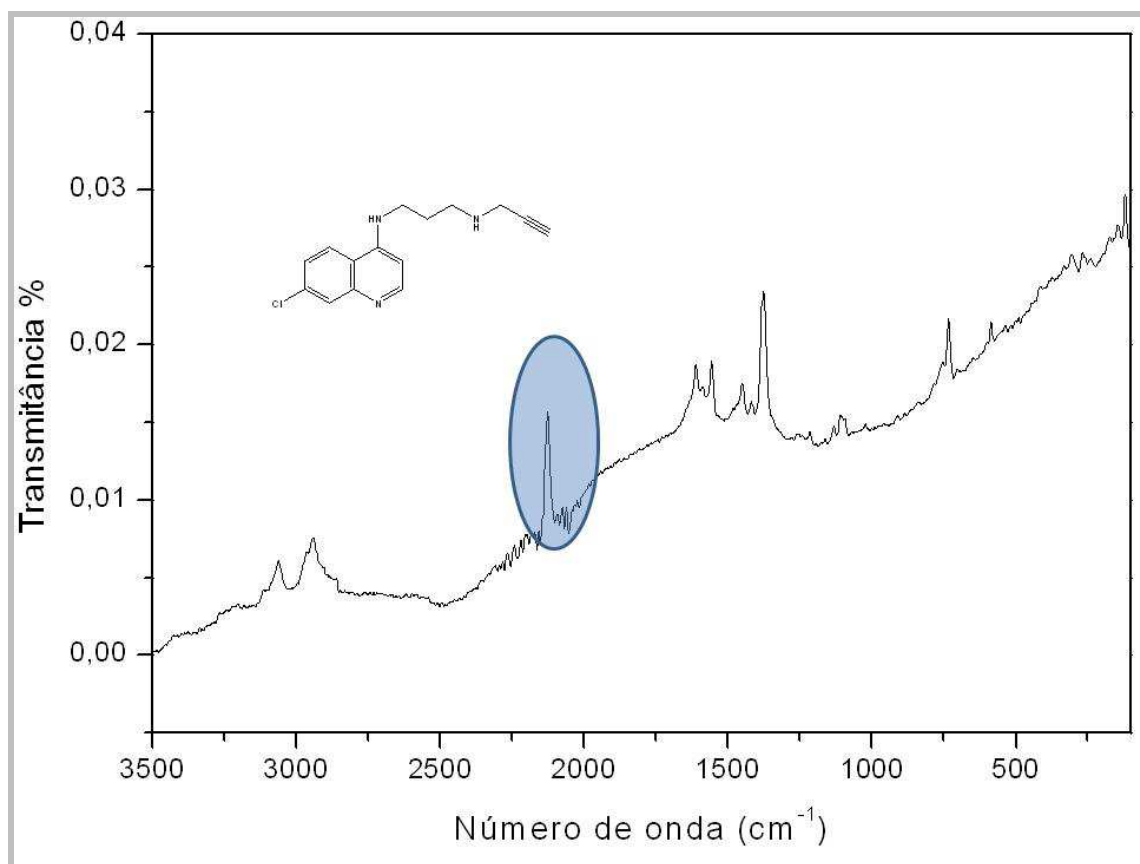
**Figura 27.** Esquema de reação para preparação dos compostos 4-amino-7-cloro-N-(2-(prop-2-inilamino)alquil)quinolina (5-8).

A tabela 3 mostra a fórmula molecular, a massa molar, o rendimento e o ponto de fusão dos compostos **5** a **8**.

**Tabela 3.** Dados dos compostos 5 a 8.

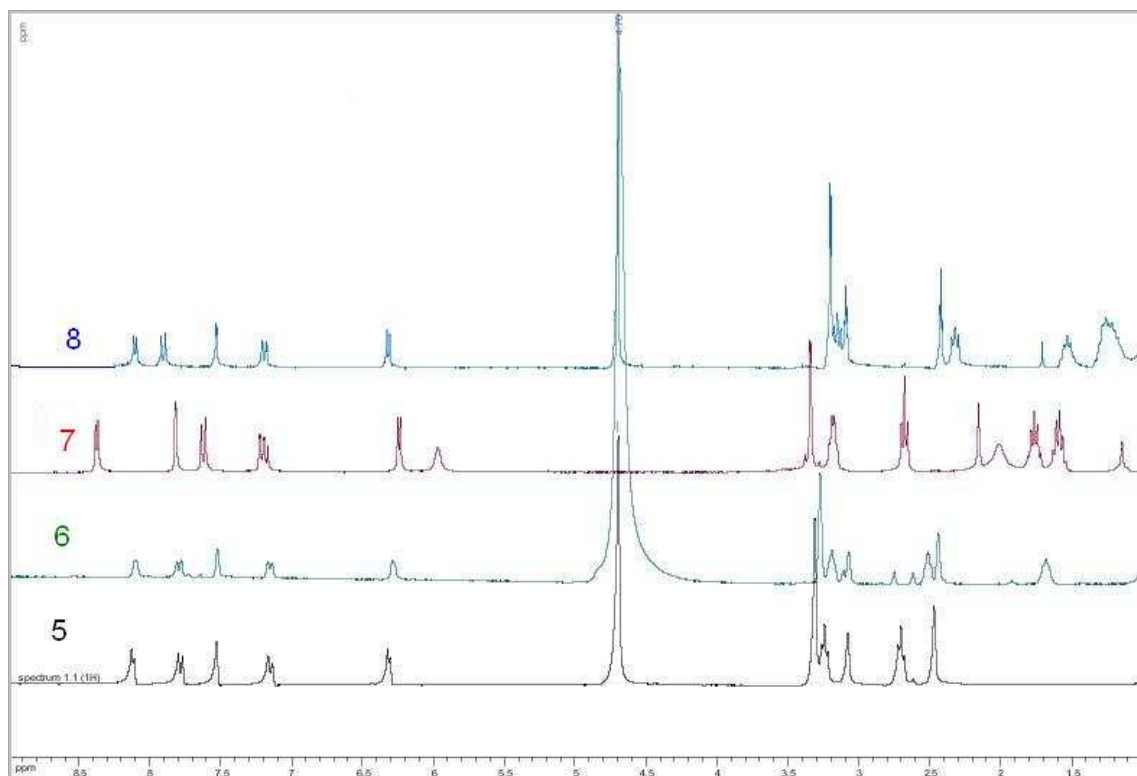
Produto	MM	Rendimento	Ponto de fusão
<b>5</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> 259,73 g/mol	56%	99°C
<b>6</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> 273,76 g/mol	60%	75°C
<b>7</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> 315,84 g/mol	62%	72°C
<b>8</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> 287,79 g/mol	53%	69°C

Os espectros RAMAN dos monoalcinos **5** - **8** sugerem a presença do grupamento alcino devido a presença da banda em 3308 cm<sup>-1</sup> que pode ser atribuída ao estiramento de C-H da porção alcino. Outro dado que também sugere a presença do grupo alcino seria a banda em 2105 cm<sup>-1</sup> característica da tripla ligação tripla CC. Além disso, observou-se as bandas referentes a C-H de grupo aromático e C-H de alifático. Na figura 28 está apresentado o espectro RAMAN do composto **6**.



**Figura 28.** Espectro RAMAN do composto 6.

A figura 29 mostra a sobreposição dos espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos 5-8, onde se pode observar a presença dos cinco sinais característicos dos hidrogênios no anel quinolínico, bem como a presença da porção alifática entre  $\delta$ 3,3 e 1,3.



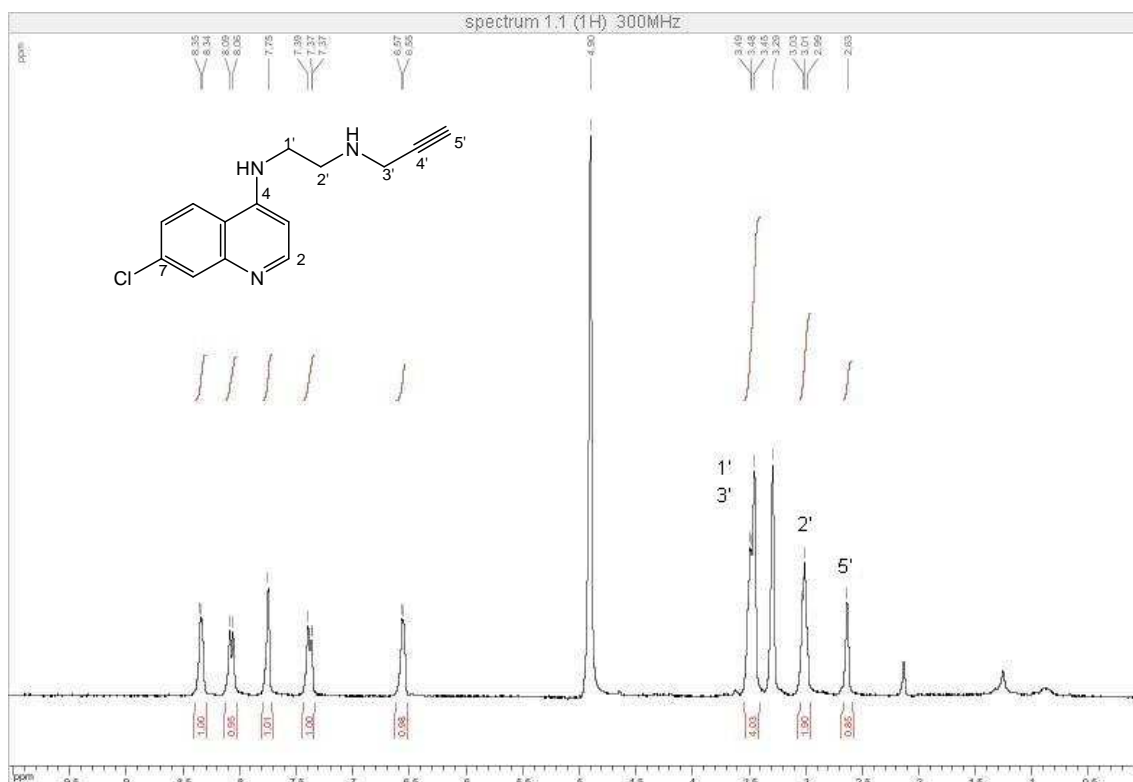
*Figura 29. Sobreposição dos espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos 5 – 8.*

Devido à semelhança estrutural dos compostos **5-8** escolheu-se o composto **5** para discussão dos resultados. Os espectros dos compostos **6-8** estão dispostos na seção 4.1.4 e os dados de caracterização para os compostos **5-8** encontram-se descritos na parte experimental.

#### Caracterização do composto 4-amino-7-cloro-N-(2-(prop-2-inilamino)etil)quinolina **5**

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H evidencia a estrutura do composto **5** destacando-se, além dos sinais característicos do anel quinolínico, um multipletto em  $\delta$  3,51 referente aos quatro hidrogênios de H-1' e H-3' bem como um simpleto em  $\delta$  2,63 que pode ser atribuído ao hidrogênio da posição H-5' referente ao grupo alcino (Figura 30).





**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 5 (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  destaca-se a presença dos sinais referentes aos carbonos do grupo alcino  $\text{C-4'}$  e  $\text{C-5'}$ , em  $\delta$  82 e 73 respectivamente, bem como os sinais característicos do anel quinolínico e também dos carbonos  $\text{C-1'}$ ,  $\text{C-2'}$  e  $\text{C-3'}$  (Figura 31) evidenciando a formação do derivado aminoalcinoquinolínico.

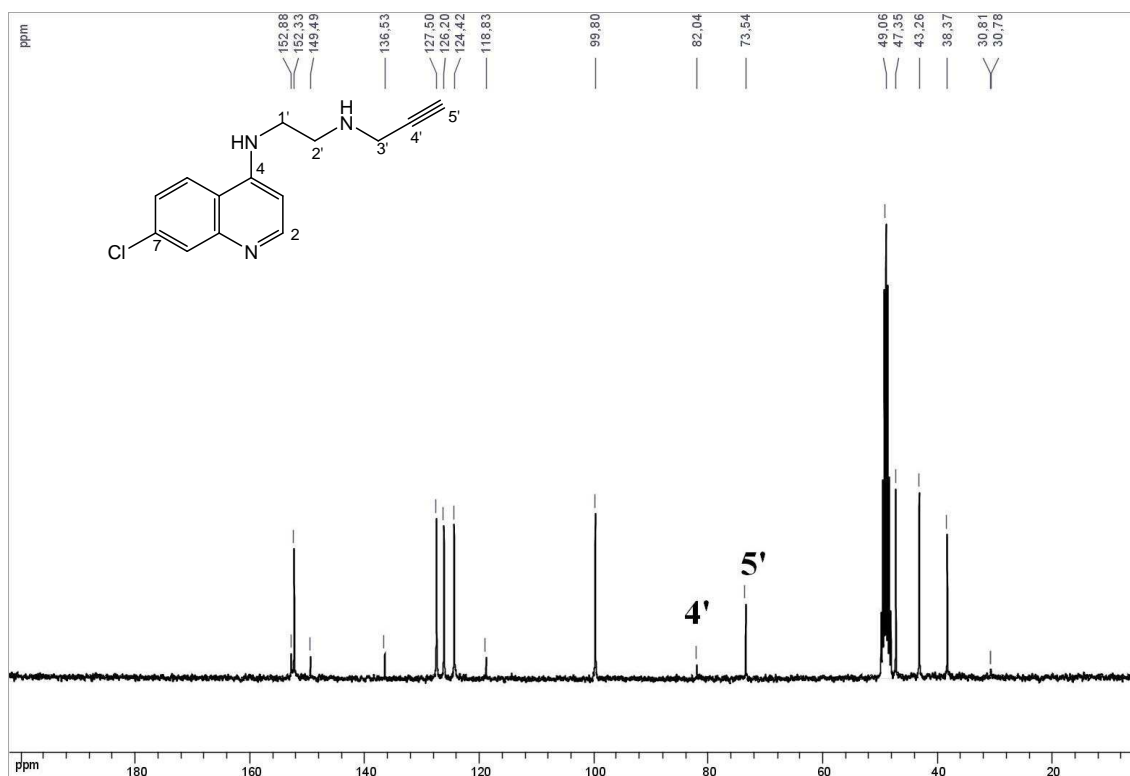
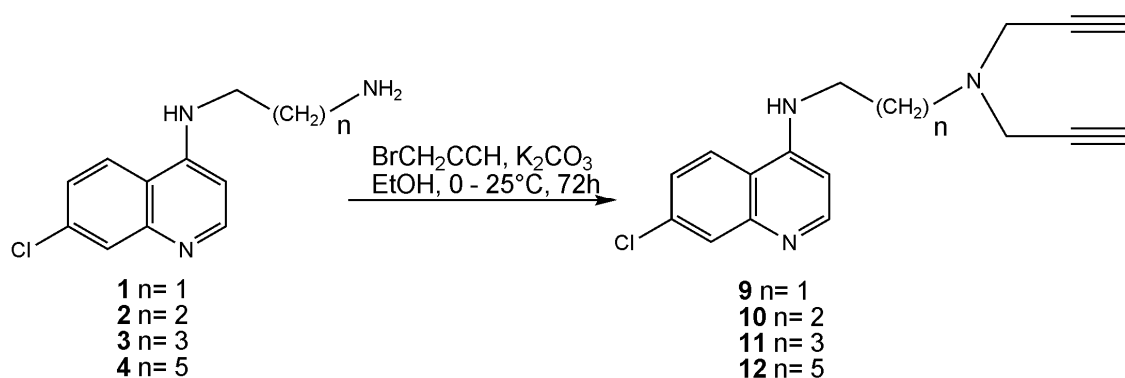


Figura 31. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

#### 4.1.3. Síntese e caracterização dos dialcinos terminais **9-12**

Para obtenção dos derivados dissustituídos foram adicionados 4 equivalentes de brometo de propargila, na presença de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em EtOH a  $0^\circ\text{C}$ , às 4-aminoquinolinas **1 - 4**. Deixou-se a mistura reagente sob agitação constante a t.a. por 72h e, após verificação do consumo do material de partida, via CCD ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8:2, revelador: luz UV, Rf: 0,7) fez-se extração líquido-líquido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  e evaporação da fase orgânica. O resíduo formado foi purificado através de CCS usando um gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  resultando na obtenção dos compostos **9-12** com 50 a 60% de rendimento (Figura 32).

Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de RAMAN ou IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas de alta ou baixa resolução.



**Figura 32.** Esquema de obtenção dos 4-amino-7-cloro-N-(2-di(prop-2-inilamino)alquil)quinolina (**9 - 12**).

A fórmula molecular, massa molar, rendimento e ponto de fusão dos compostos **9 a 12** estão apresentados na tabela 4.

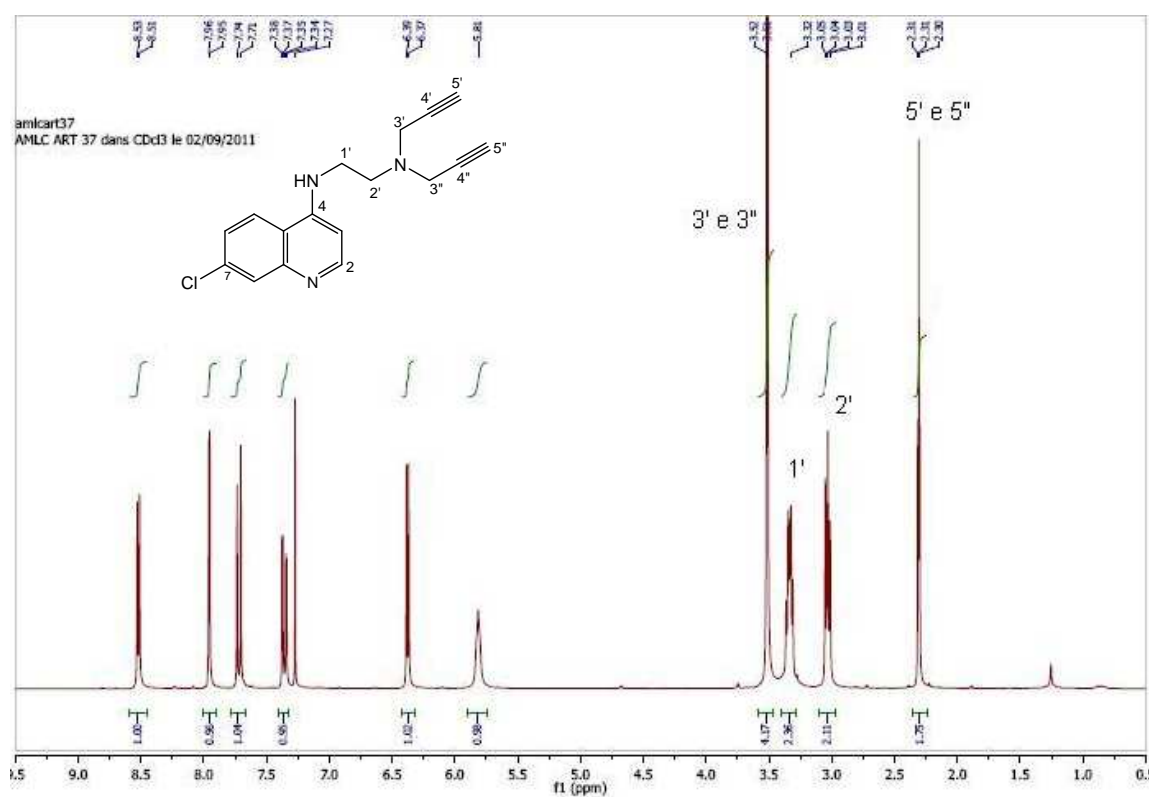
**Tabela 4.** Fórmula molecular, massa molar, rendimento e ponto de fusão dos compostos **9 a 12**.

Produto	MM	Rendimento	Ponto de fusão
<b>9</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> 297,78 g/mol	58%	103°C
<b>10</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> 311,81 g/mol	54%	75°C
<b>11</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> 325,83 g/mol	50%	96°C
<b>12</b>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> 353,89 g/mol	60%	87°C

Devido à semelhança estrutural dos compostos **9-12** escolheu-se o composto **9** para discussão dos resultados. Os espectros dos compostos **10-12** estão dispostos na seção 4.1.4 e o dados de caracterização para os compostos **9-12** encontram-se descritos na parte experimental.

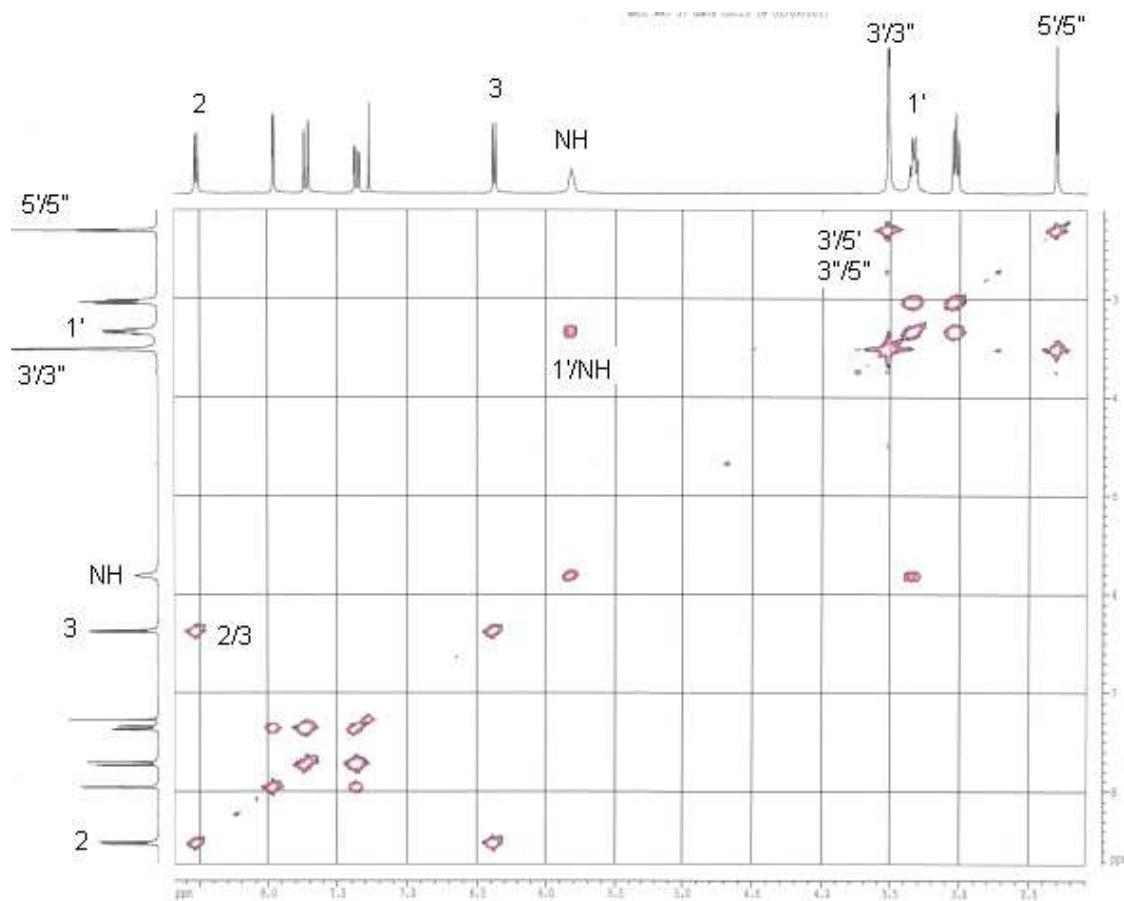
### Caracterização do Composto *N*-(2-(di(prop-2-ínil)amino)etil)-7-cloroquinolin-4-amina **9**

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostra os cinco sinais referentes ao anel quinolinínico entre  $\delta$ 6,37 e 8,53, os dois sinais característicos dos grupos metilênicos das posições 1' e 2', em  $\delta$ 3,32 e 3,04, respectivamente. O sinal em  $\delta$ 3,52 pode ser atribuído aos grupos metilênicos de H-3' e H-3''. Por fim, em  $\delta$ 2,30 tem-se um sinal que pode ser atribuído aos dois hidrogênios (H-5' e H-5'') dos grupos alcino (Figura 33).



**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

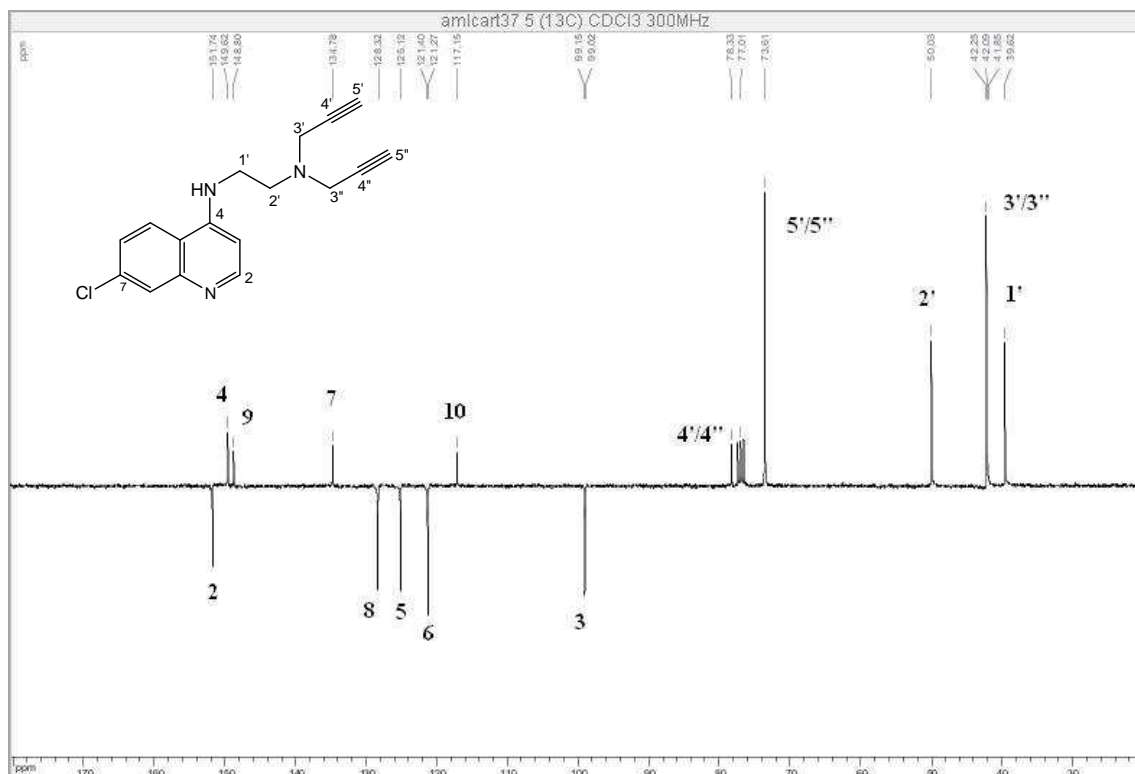
No mapa de contornos COSY (Figura 34) foi possível correlacionar os hidrogênios metilênicos H-1' (em  $\delta$ 3,32 ppm) com sinal referente ao hidrogênio N-H (em  $\delta$ 5,81), além da correlação entre os hidrogênios do anel quinolinínico de H-3 (em  $\delta$ 6,37 ppm) com H-2 (em  $\delta$ 8,53 ppm).



**Figura 34.** Mapa de contornos homonuclear COSY do composto **9** (300 MHz,  $CDCl_3$ ).

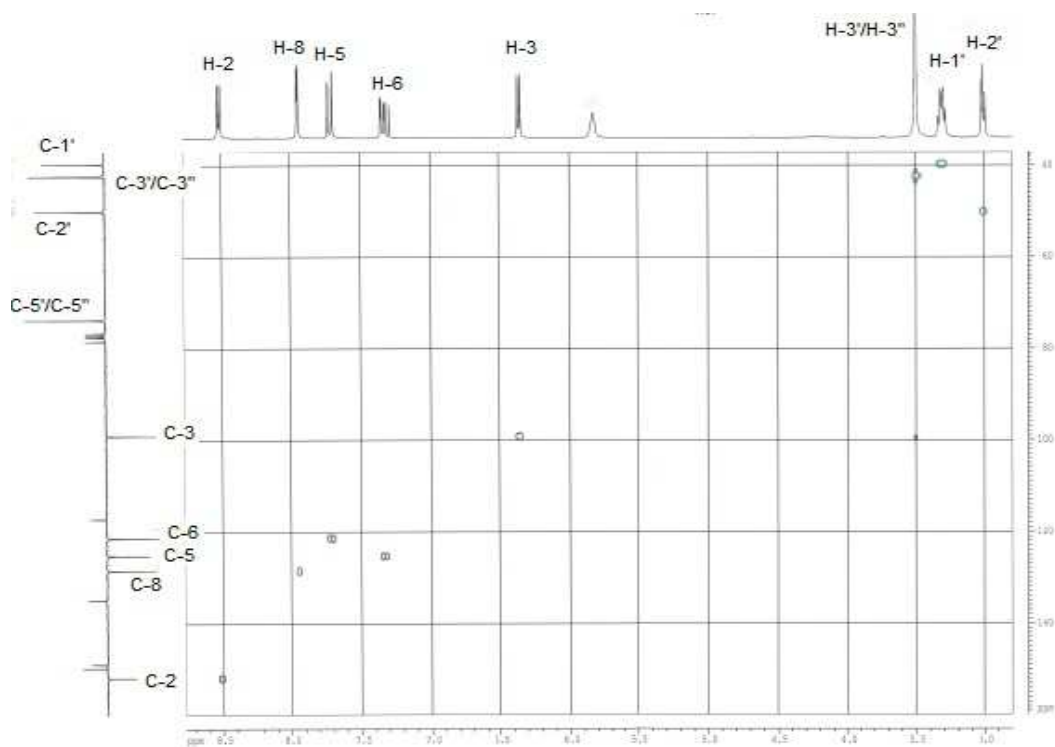
O espectro de RMN de  $^{13}C$   $J$ -mod do composto **9** (Figura 35) evidencia a presença do grupo propargílico na molécula devido a presença dos sinais em  $\delta$  78; 73 e 42 que podem ser atribuídos aos carbonos das unidades propargílicas C-4' e C-4'', C-5' e C-5'', C-3' e C-3'', respectivamente.

$J$ -mod é um método 1D usado para espectros de RMN de carbono-13. O aparelho pode ser ajustado para produzir os espectros em que as multiplicidades diferentes produzem diferentes respostas. Um resultado típico seria fornecer espectros em que os sinais de  $CH_2$  e de carbonos não hidrogenados têm fase oposta às ressonâncias de  $CH$  e  $CH_3$ .



**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  J-mod do composto **9** (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

As atribuições dadas ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **9** são condizentes com a estrutura da molécula e foram feitas com o auxílio do mapa de contornos HSQC (Figura 36).



**Figura 36.** Mapa de contornos HSQC do composto **9**.

O espectro de massa de alta resolução (HRMS) do composto **9** (Figura 37) apresentou um sinal em 298,1116 m/z, correspondente a  $[M+H]^+$ , (calculado 298,1111 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar do composto **9**.

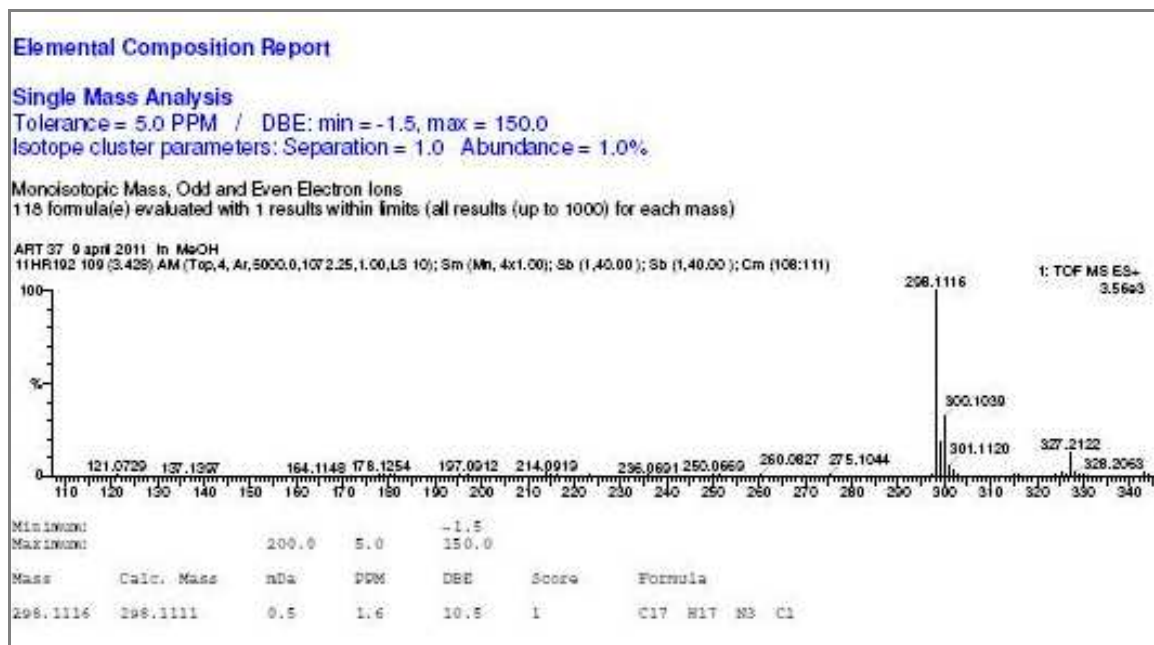
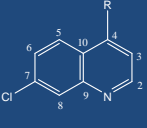
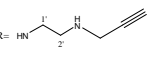
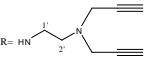
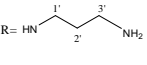
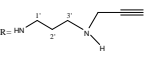
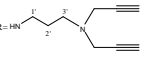


Figura 37. Espectro de massas HRMS do composto **9**.

As tabelas 5 e 6 mostram a análise de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos derivados mono e dialcinos com espaçadores contendo 2 ou 3 átomos de carbono entre as diaminas (alcinos **5**, **6**, **9**, **10**), bem como de seus respectivos precursores *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-etanodiamina **1** e *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-propanodiamina **2**. As tabelas 7 e 8 mostram, por sua vez, os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos derivados 4-aminoquinolínicos com variação de quatro e seis carbonos entre as diaminas e seus análogos mono e dialcinos (compostos **3**, **4**, **7**, **8**, **11** e **12**).

Tabela 5. Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **1** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **2** ( $\text{DMSO}-d_6$ ), **5** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **6** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **9** ( $\text{CDCl}_3$ ) e **10** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Composto	Anel quinolínico					Porção alifática entre as aminas			Grupo propargílico	
	H-2	H-3	H-5	H-6	H-8	H-1'	H-2'	H-3'	CH <sub>2</sub>	CH
 <b>1</b>	8,31 (1H, d, $J=6,0$ Hz)	6,53 (1H, d, $J=6,0$ Hz)	8,08 (1H, d, $J=9,0$ Hz)	7,37 (1H, d, $J=9,0$ Hz)	7,74 (1H, s)	3,43 (2H, m)	2,97 (2H, m)	—	—	—
 <b>5</b>	8,35 (1H, d, $J=3,0$ Hz)	6,67 (1H, d, $J=3,0$ Hz)	8,09 (1H, d, $J=9,0$ Hz)	7,37 (1H, d, $J=6$ Hz)	7,75 (1H, s)	3,48 (2H, m)	3,01 (2H, m)	—	3,48 (2H, s)	2,63 (1H, s)
 <b>9</b>	8,53 (1H, d, $J=6,0$ Hz)	6,39 (1H, d, $J=6,0$ Hz)	7,74 (1H, d, $J=8,9$ Hz)	7,36 (1H, dd, $J^1=8,9$ Hz, $J^2=2,1$ Hz)	7,95 (1H, d, $J=2,1$ Hz)	3,32 (2H, dt, $J^1=4,5$ ; $J^2=6,4$ )	3,04 (2H, t, $J=6,8$ )	—	3,52 (4H, d, $J=2,4$ Hz)	2,63 (2H, t, $J=2,4$ Hz)
 <b>2</b>	8,37 (1H, d, $J=6,0$ Hz)	6,48 (1H, d, $J=6,0$ Hz)	8,23 (1H, d, $J=9,0$ Hz)	7,44 (1H, d, $J=9,0$ Hz)	7,78 (1H, s)	3,06 (2H, m)	1,72 (2H, m)	2,68 (2H, m)	—	—
 <b>6</b>	8,13 (1H)	6,31 (1H)	7,83 (1H, d, $J=9,0$ Hz)	7,19 (1H, d, $J=9,0$ Hz)	7,54 (1H, s)	3,21 (2H, m)	1,69 (2H, m)	2,53 (2H, m)	2,45 (2H, s)	3,09 (1H, s)
 <b>10</b>	8,49 (1H, d, $J=5,5$ Hz)	6,35 (1H, d, $J=5,5$ Hz)	7,74 (1H, d, $J=8,9$ Hz)	7,30 (1H, dd, $J^1=8,9$ Hz, $J^2=2,0$ Hz)	7,97 (1H, d, $J=2,0$ Hz)	3,43 (2H, dt, $J^1=4,9$ ; $J^2=5,5$ )	1,95 (2H, t, $J=5,5$ )	2,85 (2H, t, $J=5,5$ )	3,58 (4H, d, $J=2,3$ Hz)	2,31 (2H, t, $J=2,3$ Hz)



**Tabela 6.** Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **1** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **2** ( $\text{DMSO}-d_6$ ), **5** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **6** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **9** ( $\text{CDCl}_3$ ) e **10** ( $\text{CDCl}_3$ ).

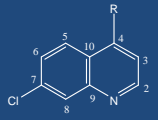
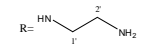
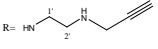
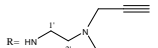
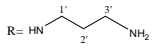
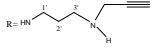
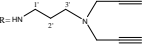
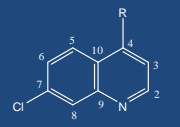
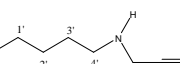
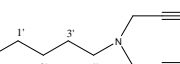
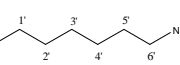
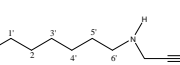
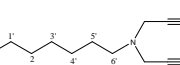
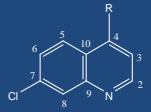
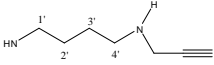
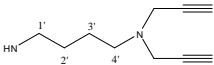
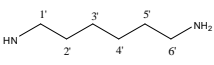
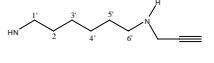
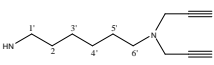
Composto 	Anel quinolínico									Porção alifática entre as aminas			Grupo propargílico		
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-1'	C-2'	C-3'	CH <sub>2</sub>	<u>C</u> CH	CH
<b>1</b> 	152,5	99,8	149,6	127,6	124,4	118,6	127,6	136,4	104,0	46,1	40,8	—	—	—	—
<b>5</b> 	152,3	99,8	152,8	126,2	124,4	136,5	127,5	149,5	118,8	47,3	38,4	—	30,8	82,0	73,5
<b>9</b> 	151,8	99,1	149,6	125,2	121,3	134,8	128,4	148,8	117,1	39,6	50,0	—	42,2	78,3	73,6
<b>2</b> 	151,9	98,5	150,1	123,9	123,9	133,3	127,4	149,0	117,4	40,6	31,2	39,5	—	—	—
<b>6</b> 	152,0	99,7	153,1	126,3	124,5	136,7	127,2	149,0	118,7	42,9	26,4	52,3	42,9	79,2	75,1
<b>10</b> 	151,5	98,3	150,5	124,9	122,1	134,8	127,9	148,5	117,3	43,5	24,2	52,7	42,0	78,0	73,6

Tabela 7. Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos 3 (CD<sub>3</sub>OD), 4 (DMSO- d<sub>6</sub>), 7 (CDCl<sub>3</sub>), 8 (CD<sub>3</sub>OD), 11 (CDCl<sub>3</sub>), e 12 (CDCl<sub>3</sub>).

Composto	Anel quinolínico						Porção alifática entre as aminas						Grupo propargílico	
	H-2	H-3	H-5	H-6	H-8	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	CH <sub>2</sub>	CH	
<p><b>3</b> R=</p> 	8,45 (1H, d, J=6,0 Hz)	6,50 (1H, d, J=6,0 Hz)	8,35 (1H, d, J=9,0 Hz)	7,50 (1H, d, J=9,0 Hz)	7,84 (1H, s)	2,84 (2H, m)	1,51 (2H, m)	1,71 (2H, m)	2,64 (2H, m)	—	—	—	—	
<p><b>7</b> R=</p> 	8,46 (1H, d, J=6,0 Hz)	6,32 (1H, d, J=3,0 Hz)	7,71 (1H, d, J=9,0 Hz)	7,29 (1H, dd, J <sup>1</sup> =9,0 Hz, J <sup>2</sup> =3,0 Hz)	7,89 (1H, s)	3,25 (2H, dt, J=6 Hz)	1,81 (2H, qui, J <sup>1</sup> =6,0 Hz, J <sup>2</sup> =9,0 Hz)	1,66 (2H, qui, J=6,0 Hz)	2,75 (2H, t, J=6,0 Hz)	—	—	3,42 (2H, d, J=3,0 Hz)	2,23 (1H, t, J=3,0 Hz)	
<p><b>11</b> R=</p> 	8,47 (1H, d, J=5,42 Hz)	6,39 (1H, d, J=5,65 Hz)	7,79 (1H, d, J=8,85 Hz)	7,35 (1H, dd, J <sup>1</sup> =8,85 Hz, J <sup>2</sup> =2,26 Hz)	7,95 (1H, d, J=2,26 Hz)	3,34 (2H, dt, J <sup>1</sup> =7,0 Hz, J <sup>2</sup> =4,9 Hz)	1,87 (2H, qui, J=7,0 Hz)	1,69 (2H, qui, J=7,0 Hz)	2,62 (2H, t, J=7,0 Hz)	—	—	3,45 (4H, d, <sup>4</sup> J=2,4 Hz)	2,27 (2H, t, <sup>4</sup> J=2,4 Hz)	
<p><b>4</b> R=</p> 	8,37 (1H, d, J=3,0 Hz)	6,45 (1H, d, J=3,0 Hz)	8,27 (1H, d, J=9,0 Hz)	7,42 (1H, dd, J=9,0 Hz, J <sup>2</sup> =3,0 Hz)	7,76 (1H, s)	3,25 (2H, m)	1,33 (2H, m)	1,33 (2H, m)	1,33 (2H, m)	1,67 (2H, m)	3,25 (2H, m)	—	—	
<p><b>8</b> R=</p> 	8,31 (1H, d, J=6,0 Hz)	6,31 (1H, d, J=6,0 Hz)	8,12 (1H, d, J=9,0 Hz)	7,40 (1H, d, J=9,0 Hz)	7,73 (1H, s)	2,62 (2H, t, J=6,0 Hz)	1,75 (2H, m)	1,48 (2H, m)	1,48 (2H, m)	1,48 (2H, m)	2,50 (2H, m)	3,40 (2H, s)	3,35 (1H, s)	
<p><b>12</b> R=</p> 	8,49 (1H, d, J=5,5 Hz)	6,40 (1H, d, J=5,5 Hz)	7,74 (1H, d, J=8,9 Hz)	7,35 (1H, dd, J <sup>1</sup> =8,9 Hz, J <sup>2</sup> =1,8 Hz)	7,95 (1H, d, J=1,8 Hz)	3,32 (2H, dt, J <sup>1</sup> =7,0 Hz, J <sup>2</sup> =5,3 Hz)	1,76 (2H, qui, J=7,0 Hz)	1,47 (2H, m)	1,47 (2H, m)	1,47 (2H, m)	2,54 (2H, t, J=7,0 Hz)	3,58 (4H, d, <sup>4</sup> J=2,3 Hz)	2,31 (2H, t, <sup>4</sup> J=2,3 Hz)	

**Tabela 8.** Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **4** ( $\text{DMSO}-d_6$ ), **7** ( $\text{CDCl}_3$ ), **8** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), **11** ( $\text{CDCl}_3$ ), e **12** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Composto	Anel quinolínico										Porção alifática entre as aminas						Grupo propargílico		
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	CH <sub>2</sub>	<u>C</u> CH	<u>C</u> CH	
<b>3</b> R= 	151,8	98,6	150,1	124,1	123,9	133,3	127,4	149,1	117,4	42,4	30,7	25,3	41,4	—	—	—	—	—	
<b>7</b> R= 	152,0	98,9	150,1	125,2	121,6	135,0	128,6	149,1	117,4	38,3	27,6	26,4	48,0	—	—	43,3	81,8	71,9	
<b>11</b> R= 	151,3	98,5	149,8	124,8	121,3	135,5	127,8	148,3	116,8	42,7	25,8	24,6	51,5	—	—	41,7	78,0	73,1	
<b>4</b> R= 	151,3	98,0	149,5	124,8	121,2	132,8	127,0	148,6	116,9	41,8	27,3	26,1	25,7	32,8	41,1	—	—	—	
<b>8</b> R= 	151,0	100,0	153,9	126,4	124,9	137,4	127,0	148,1	118,6	44,4	29,6	28,2	29,3	28,2	54,0	43,0	79,3	75,1	
<b>12</b> R= 	151,3	98,8	150,1	126,2	126,2	135,0	128,0	148,3	116,9	43,1	28,6	26,9	27,2	26,9	52,6	42,0	78,7	73,0	

#### 4.1.4. Seção de Espectros dos Derivados Aminoquinolínicos (2 - 4), Aminoalcinoquinolínicos (6 - 8) e Aminodialcinoquinolínicos (10 - 12).

##### 4.1.4.1. Seção de espectros das aminoquinolinas 2-4

##### Composto N-(7-cloroquinolin-4-il)-propanodiamina 2

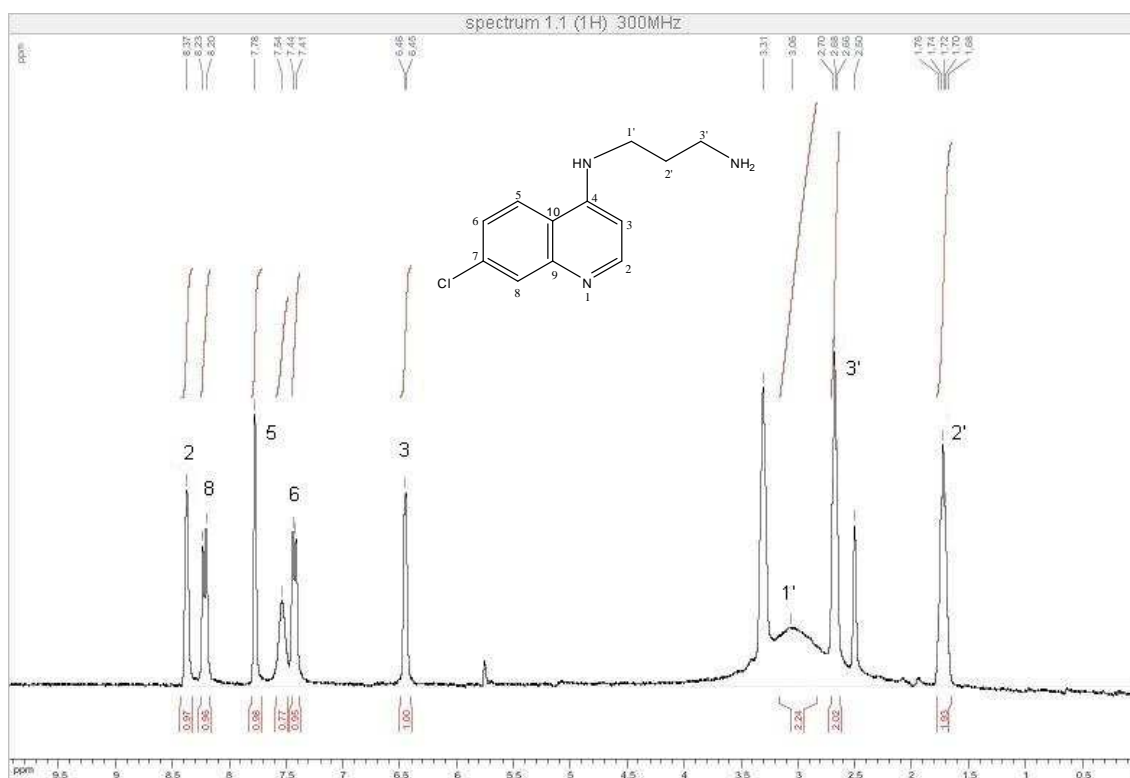


Figura 38. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2 ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300MHz).

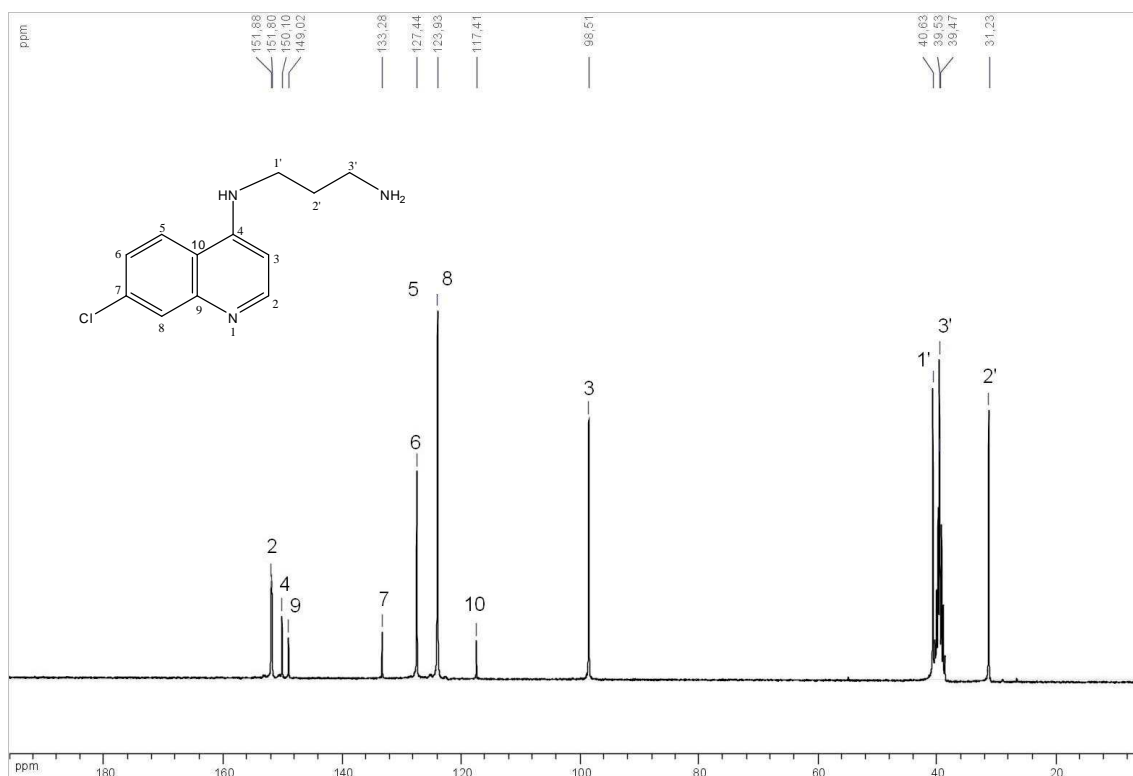


Figura 39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 2 (DMSO- $d_6$ , 75MHz).

Composto N-(7-cloroquinolin-4-il)-butanodiamina 3

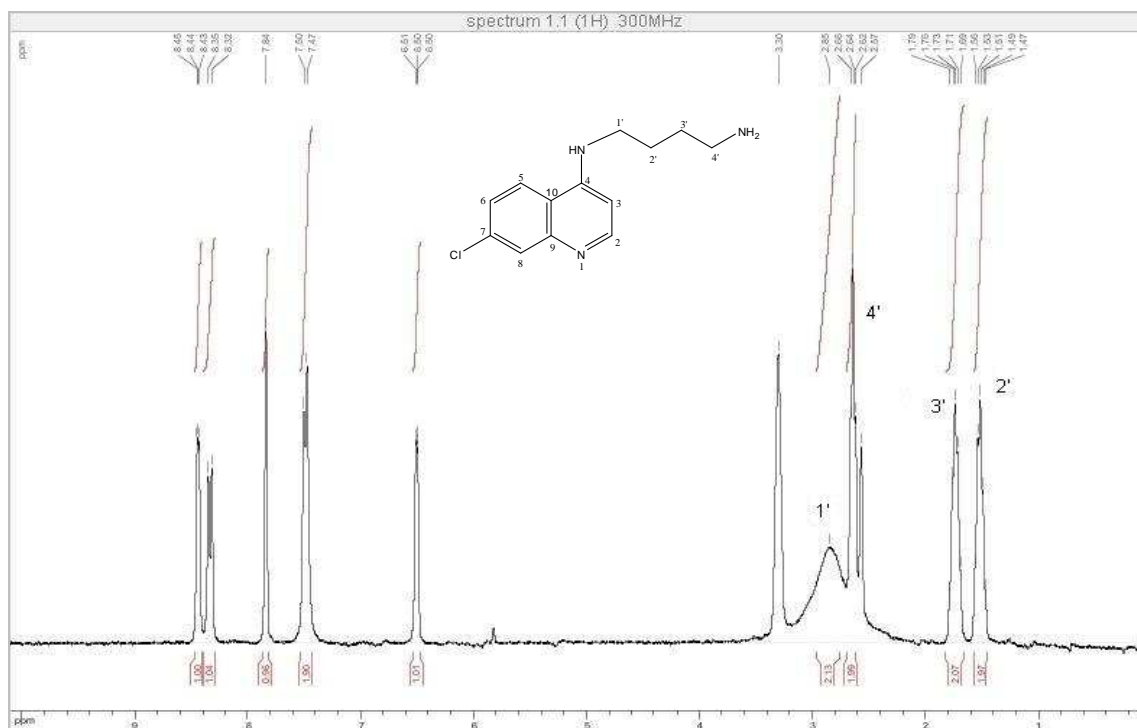


Figura 40. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3 (DMSO- $d_6$ , 300MHz).

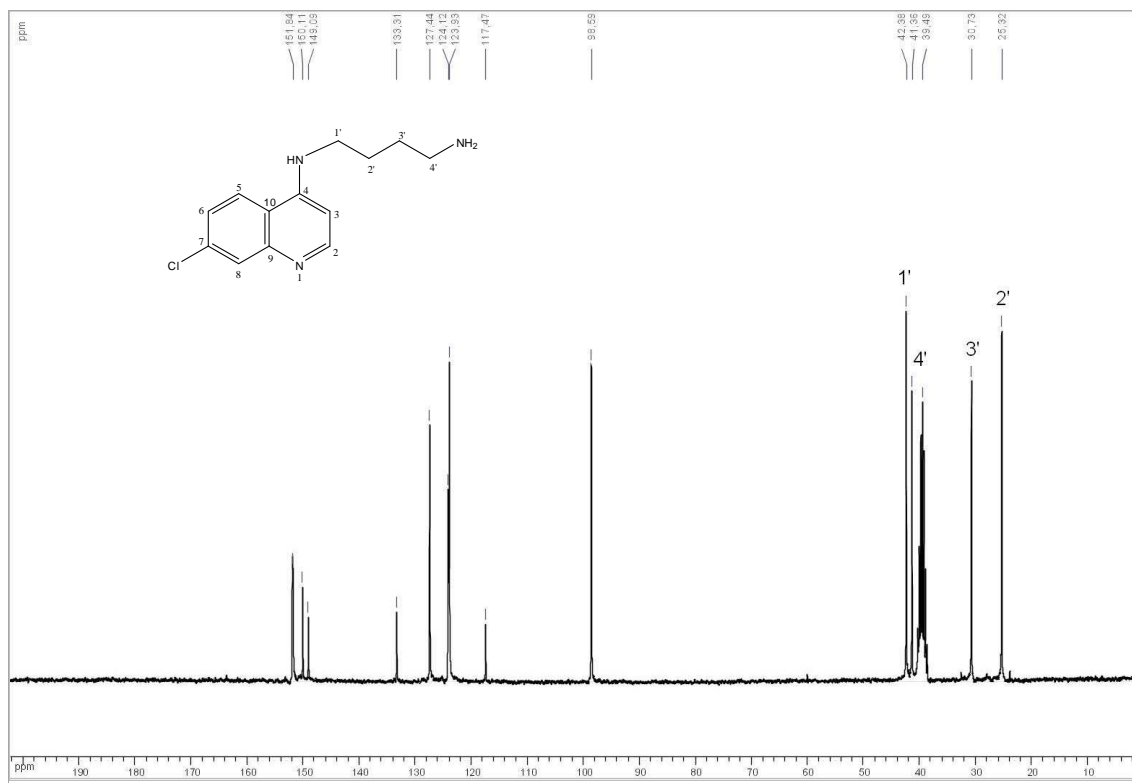


Figura 41. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3 (DMSO- $d_6$ , 75MHz).

Composto N-(7-cloroquinolin-4-il)-hexanodiamina 4

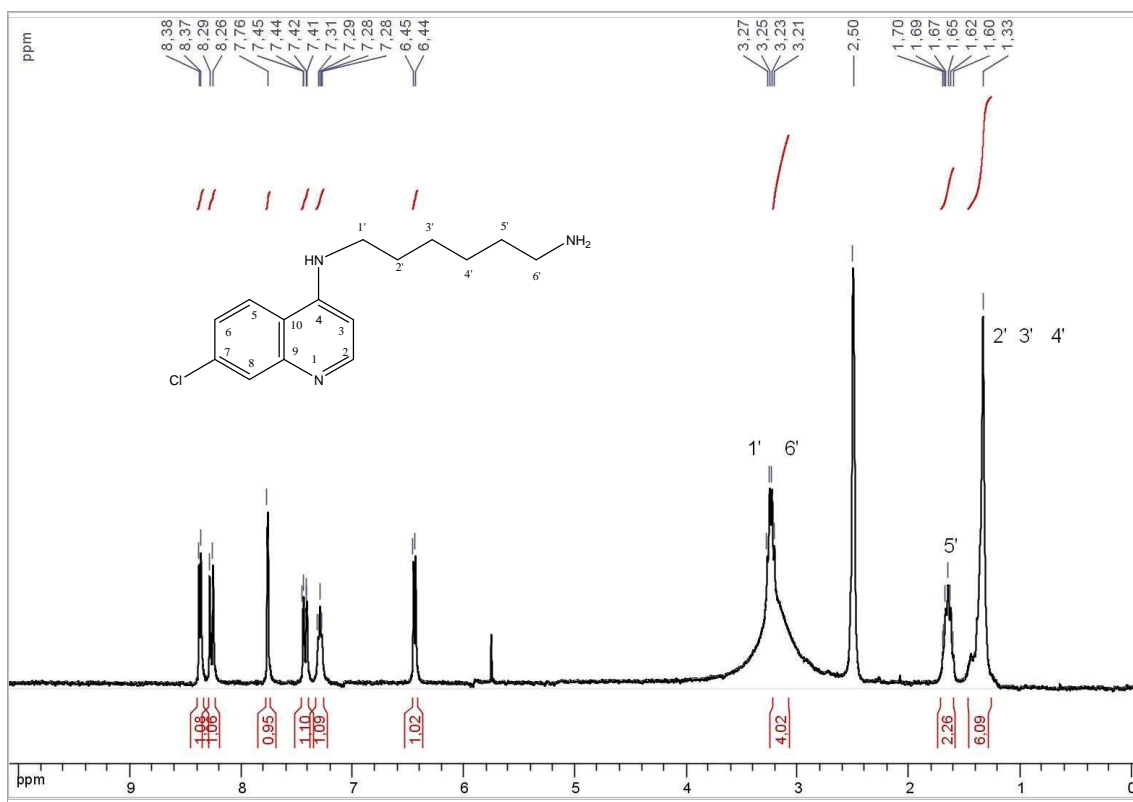


Figura 42. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4 (DMSO- $d_6$ , 300MHz).



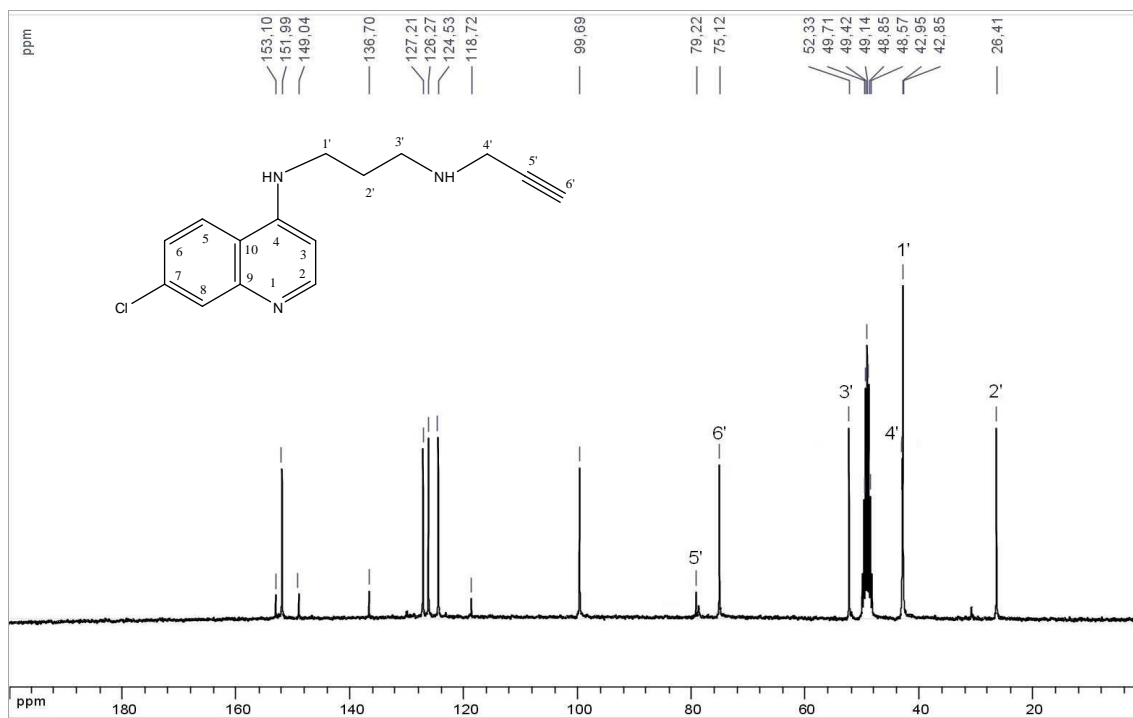


Figura 45. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Composto 4-amino-7-cloro-N-(4-(prop-2-inilamino)propil)quinolina **7**

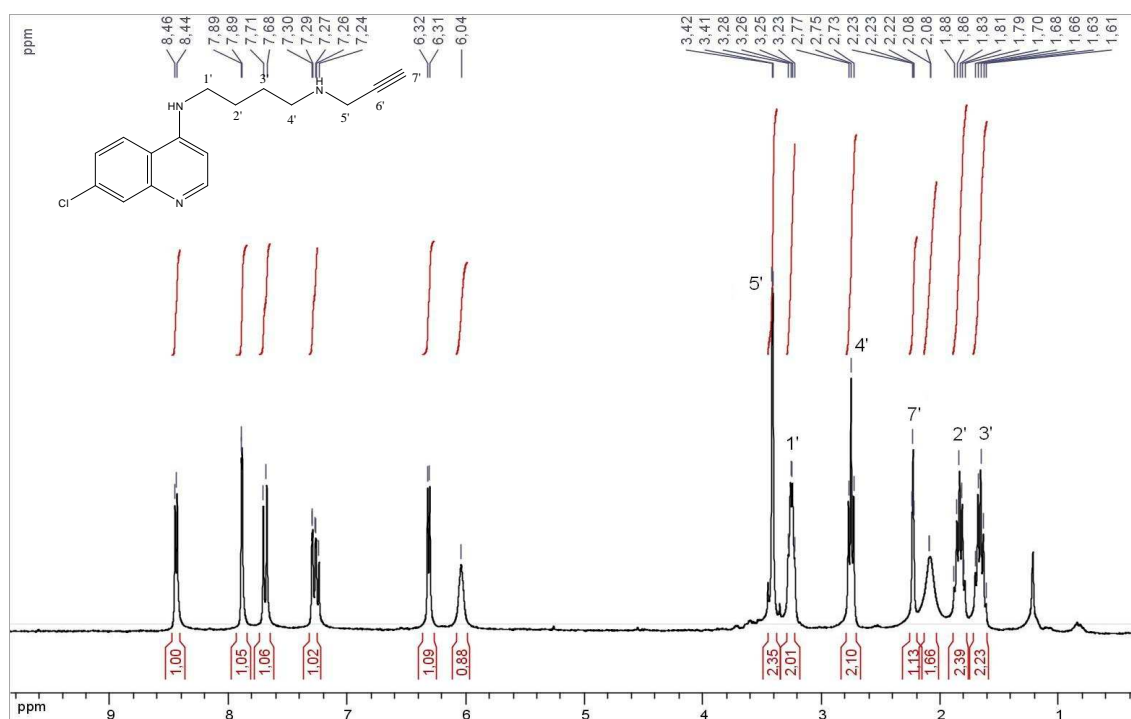


Figura 46. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



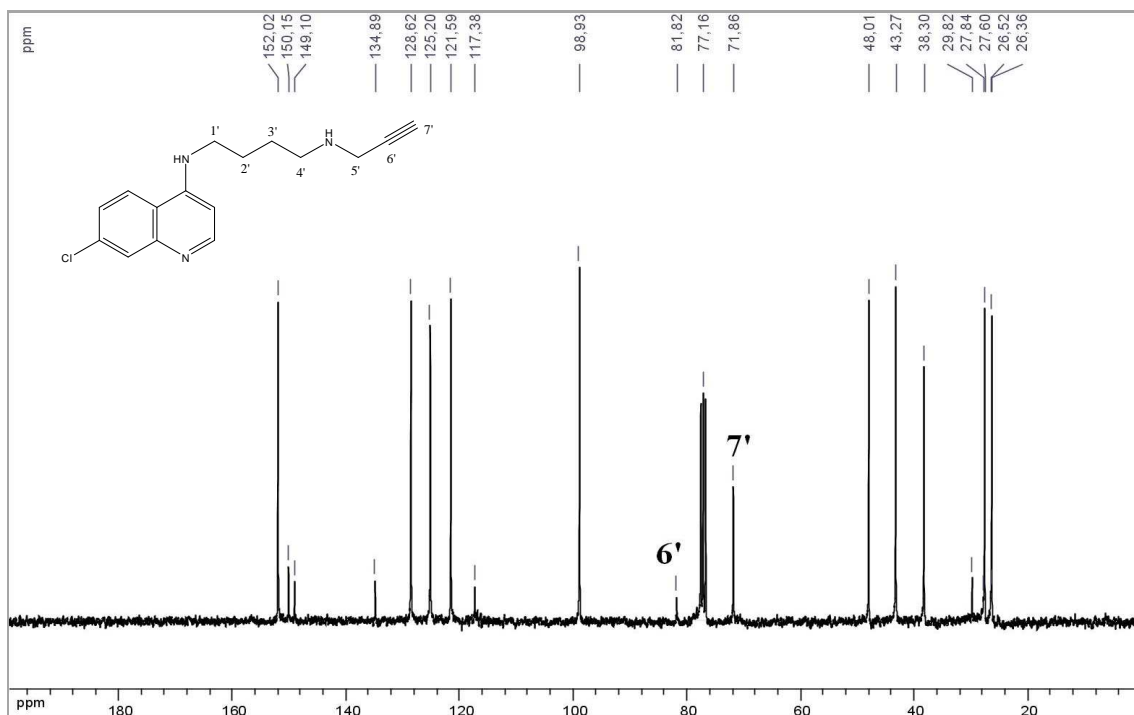


Figura 47. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Composto 4-amino-7-cloro-N-(6-(prop-2-inilamino)hexil)quinolina 8

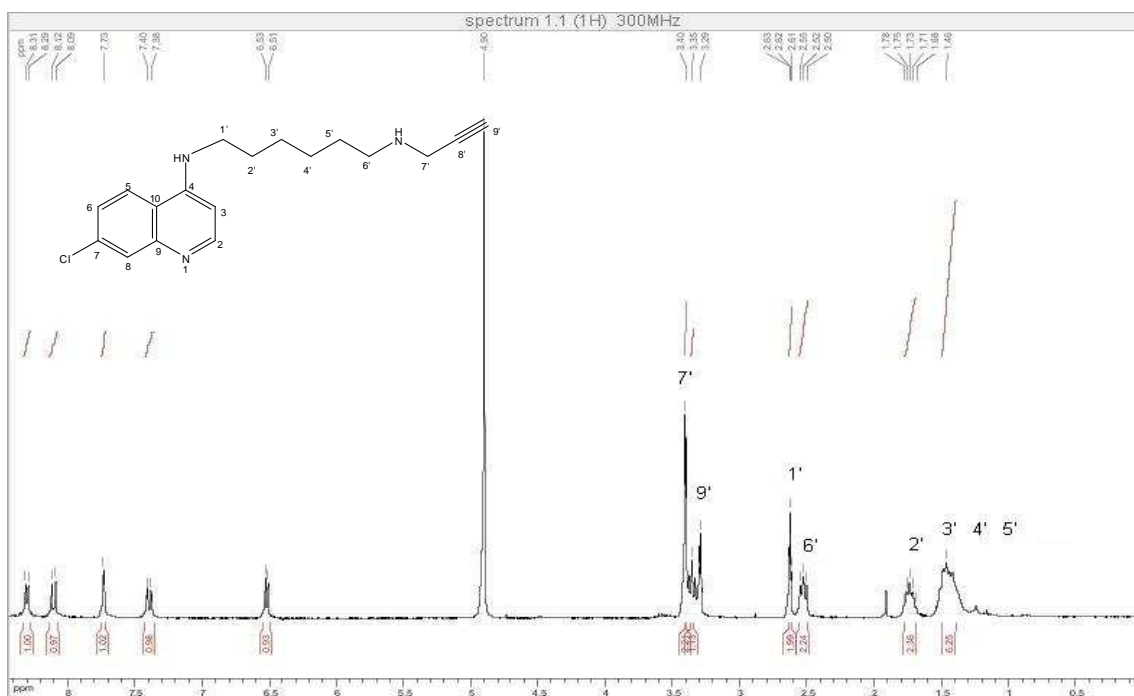


Figura 48. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 8 (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).



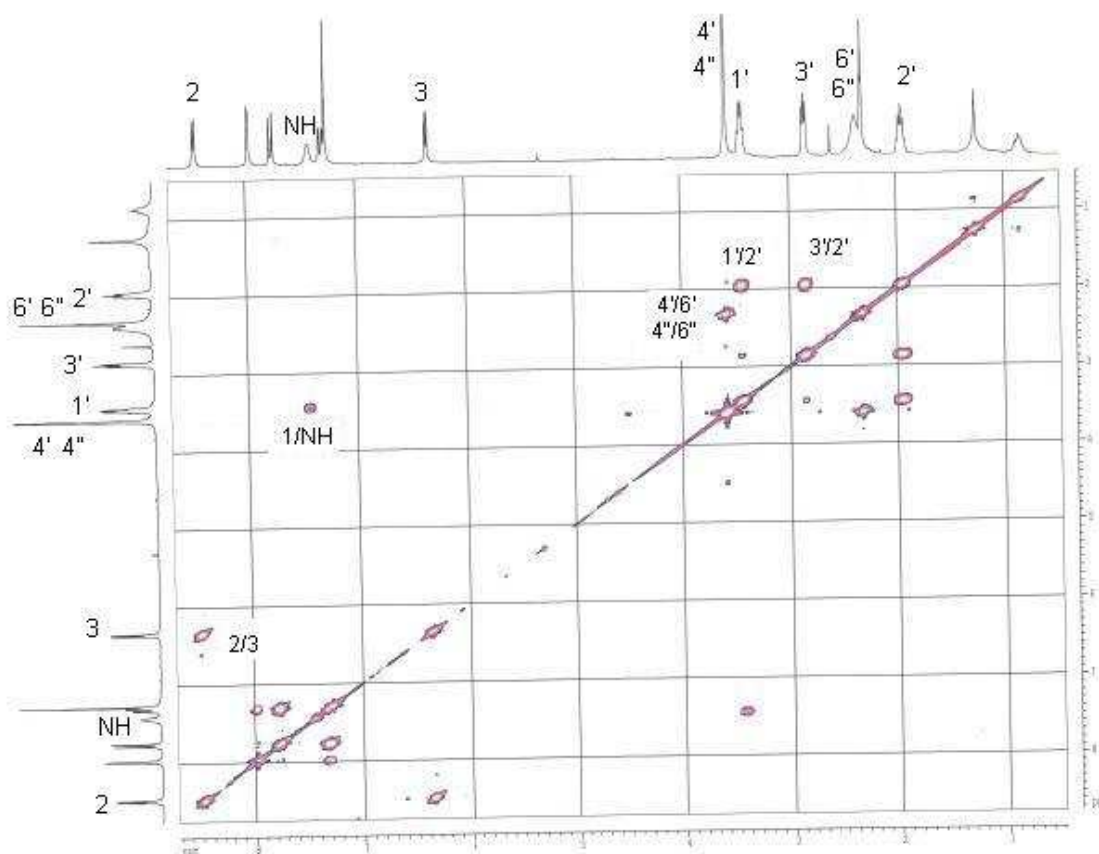


Figura 51. Mapa de contornos homonuclear COSY de **10** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

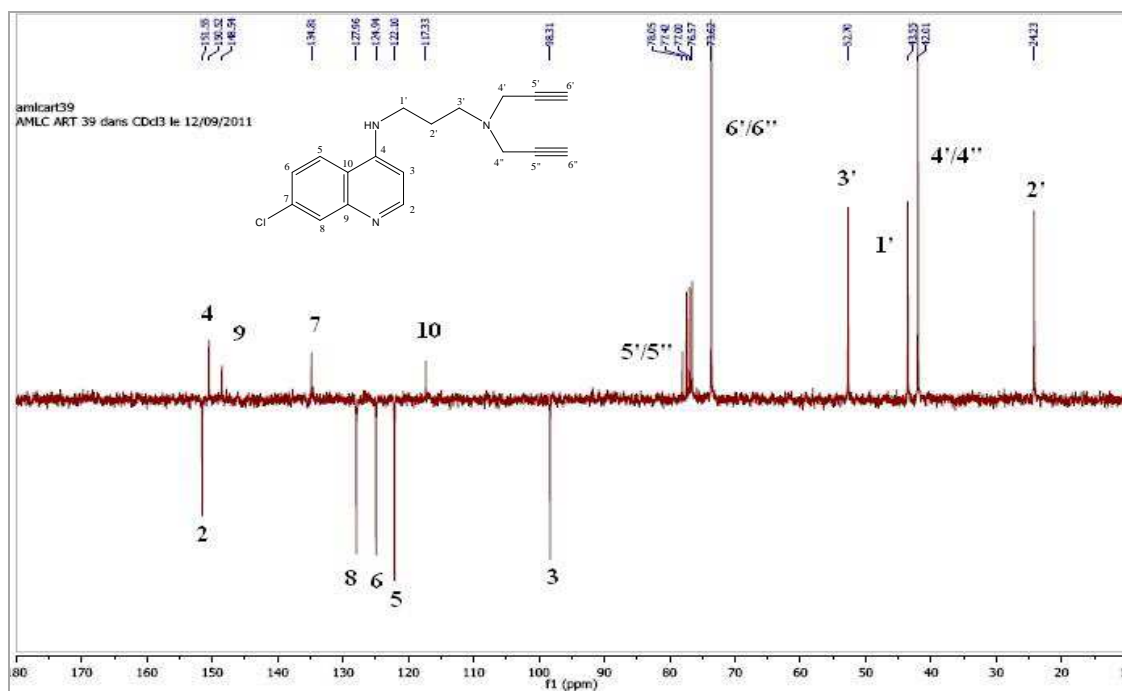


Figura 52. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C J-mod do composto **10** (75MHz, CDCl<sub>3</sub>).

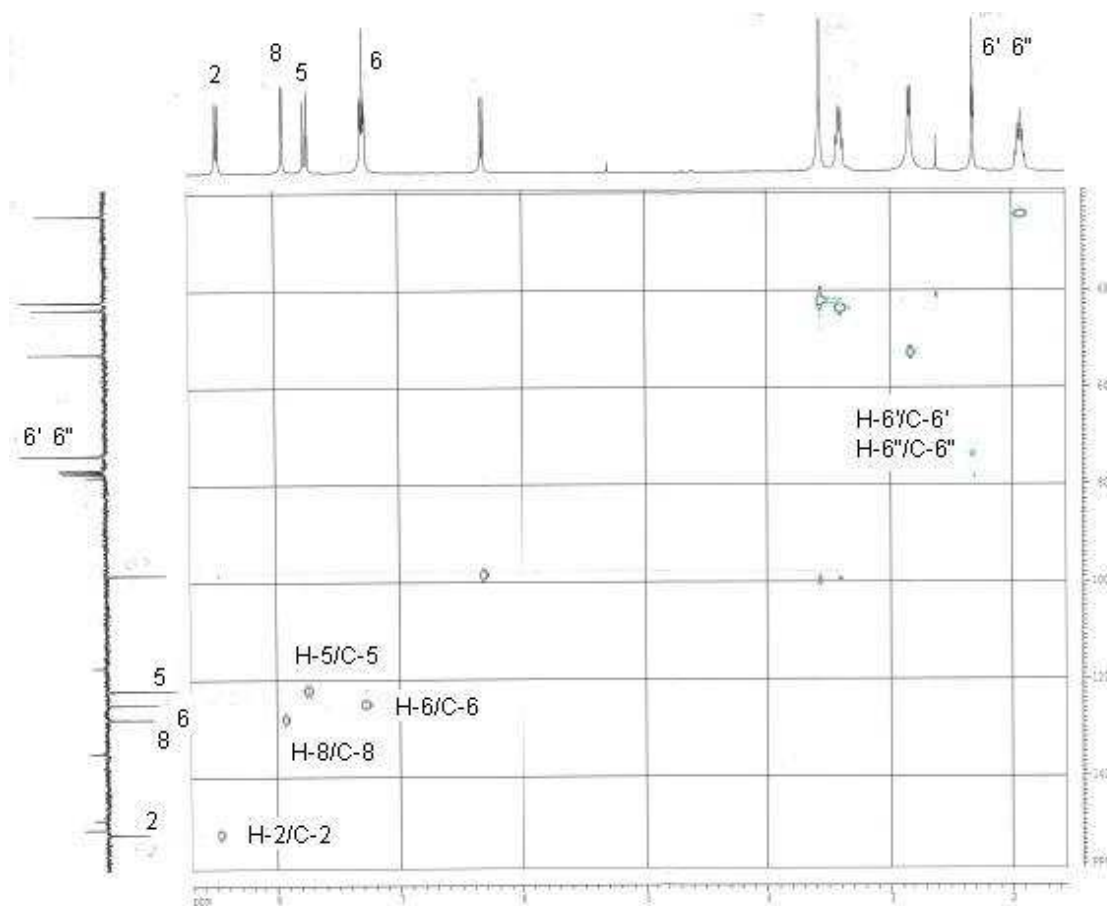


Figura 53. Mapa de contornos HSQC do composto 10.

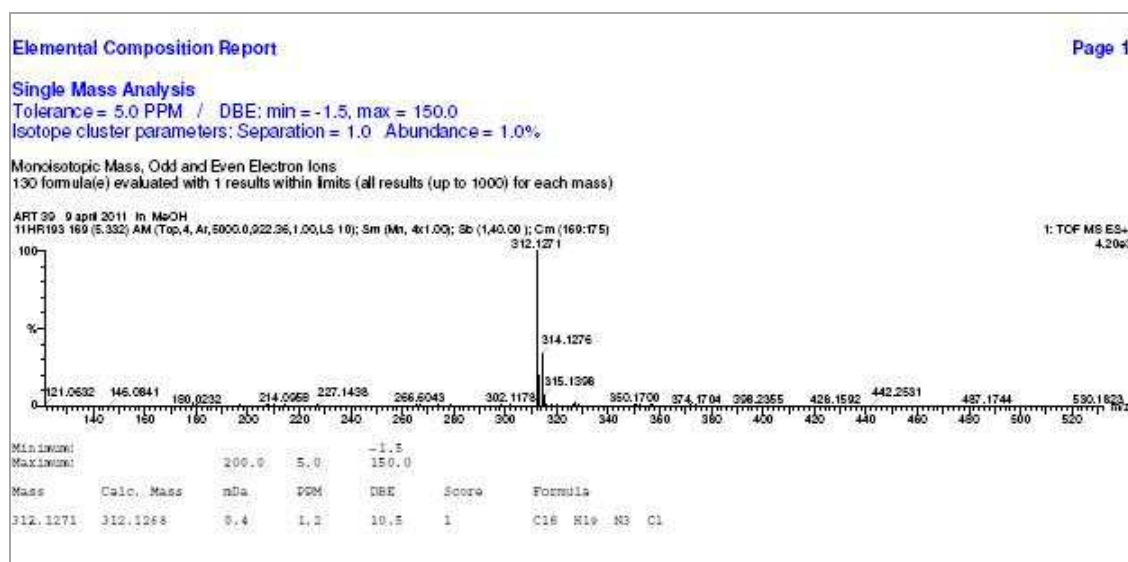


Figura 54. Espectro de massas HRMS do composto 10.

Composto N-(4-(di(prop-2-inil)amino)butil)-7-cloroquinolin-4-amina **11**

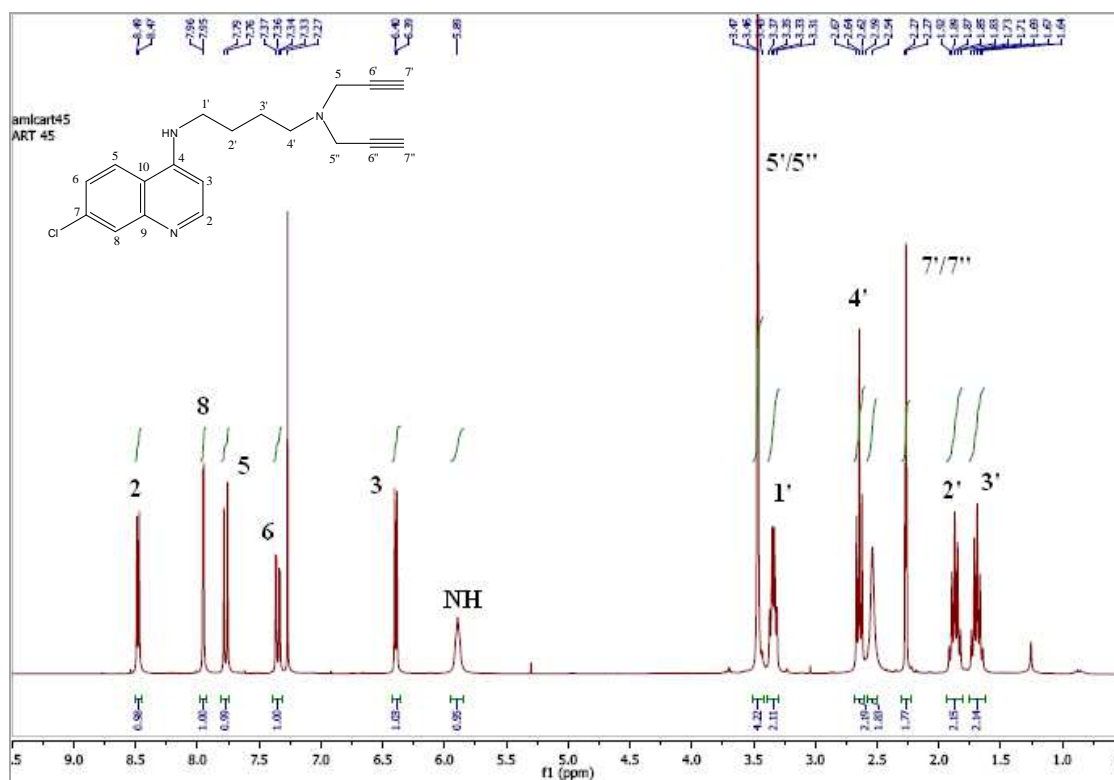


Figura 55. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

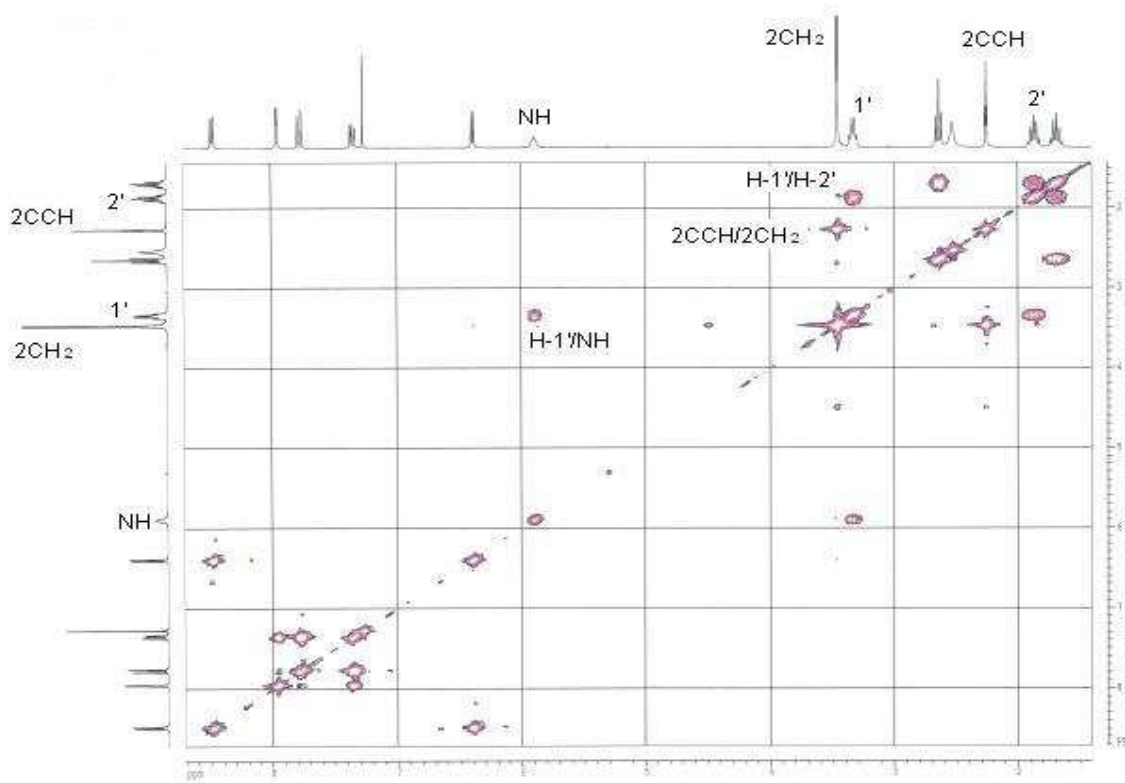


Figura 56. Mapa de contornos homonuclear COSY do composto **11** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

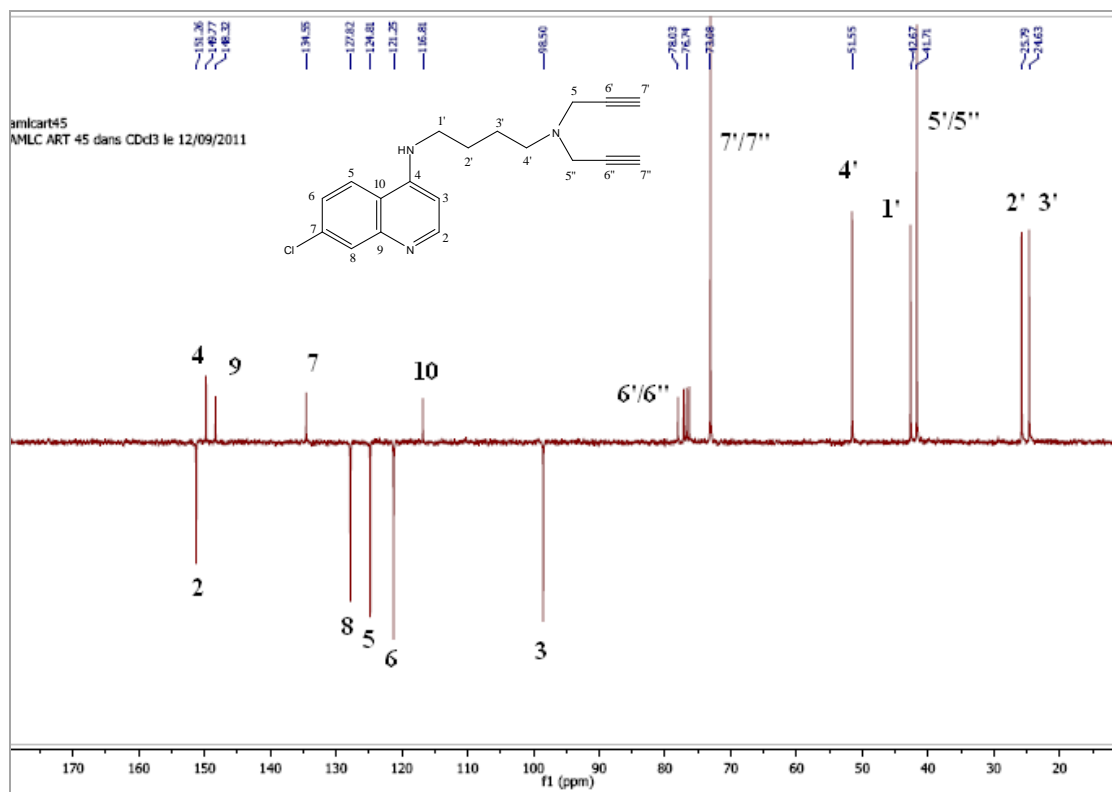


Figura 57. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  J-mod do composto **11** (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

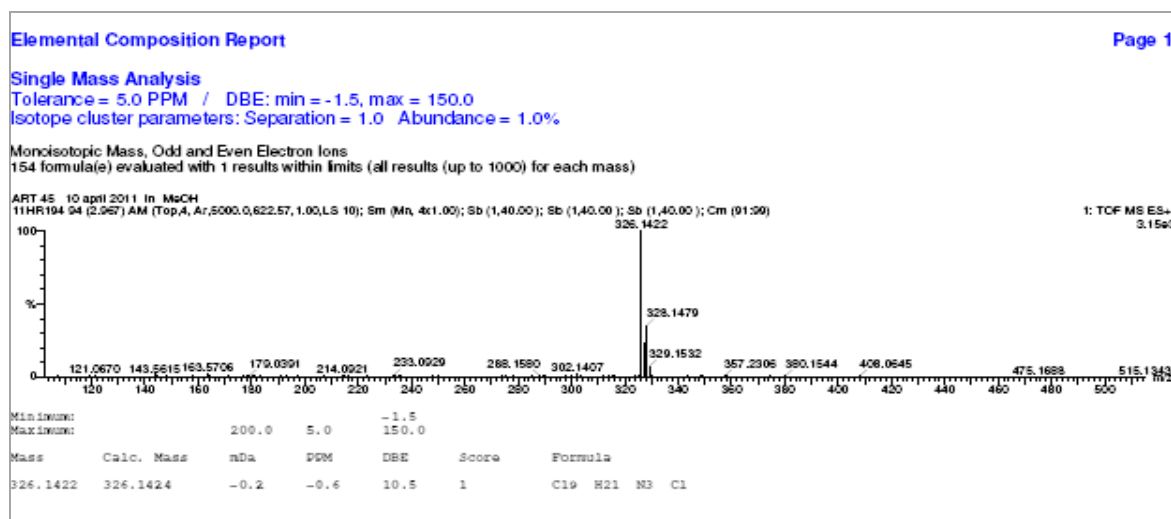


Figura 58. Espectro de massas HRMS do composto **11**.

Composto N-(6-(di(prop-2-iril)amino)hexil)-7-cloroquinolin-4-amina **12**

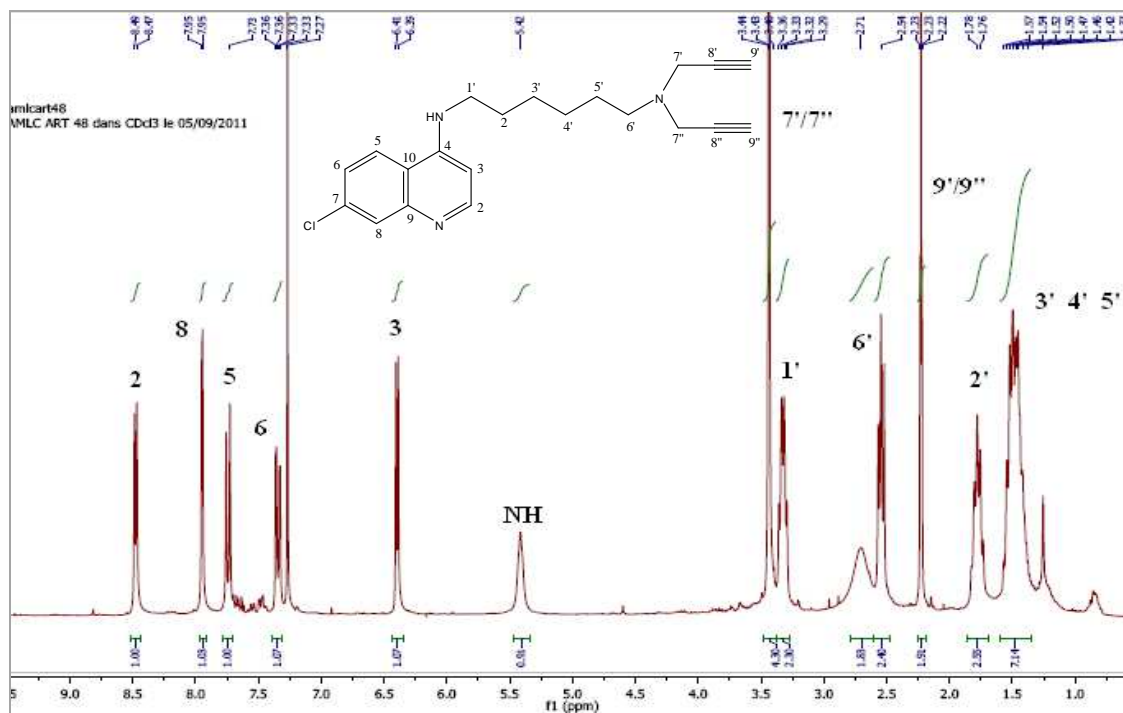


Figura 59. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

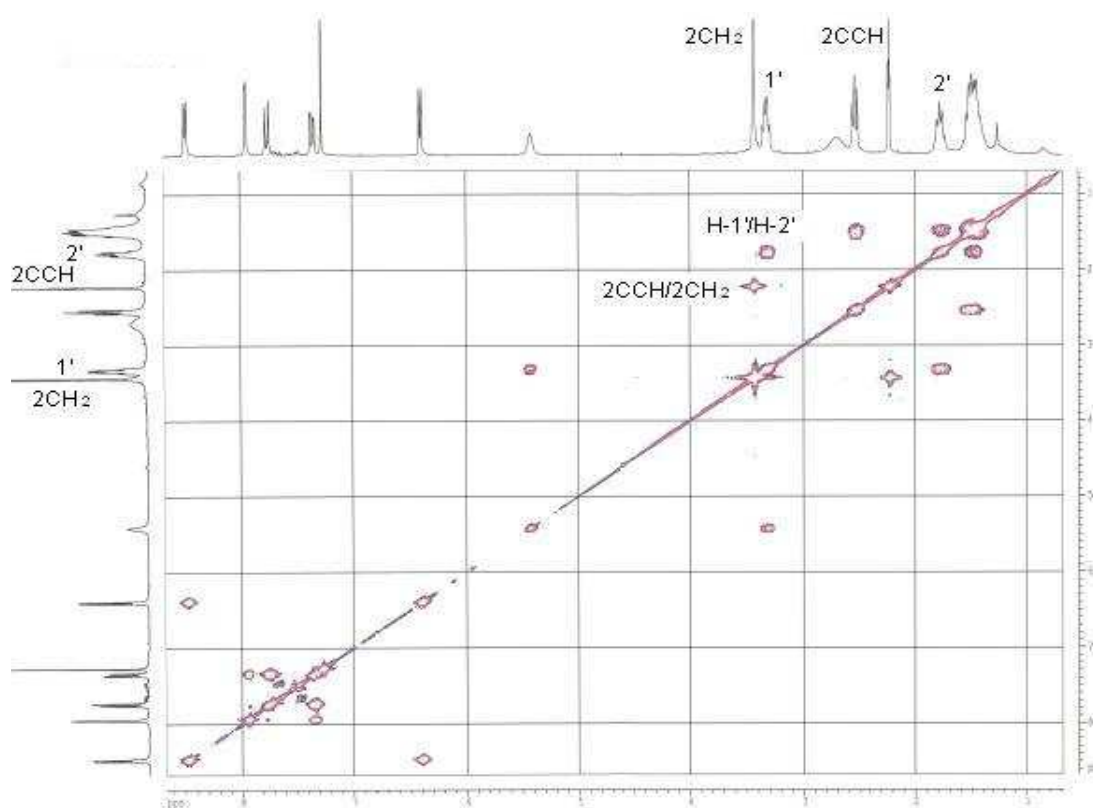


Figura 60. Mapa de contornos homonuclear COSY de **12** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



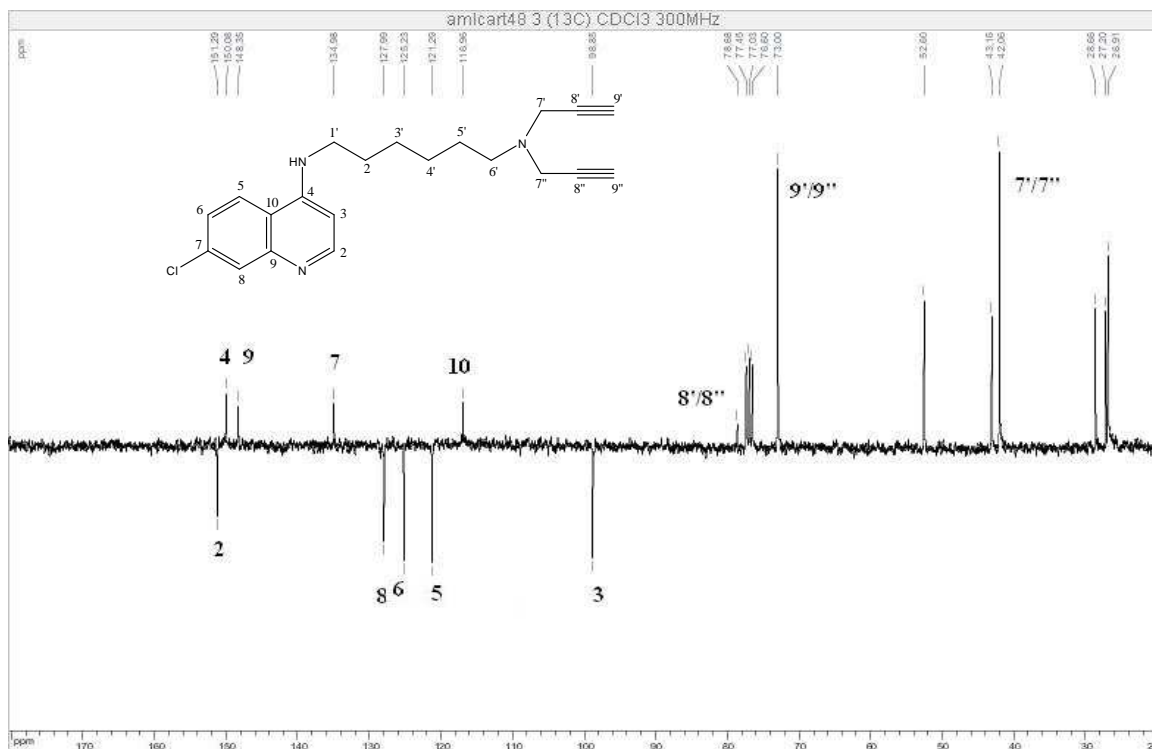


Figura 61. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  J-mod do composto 12 (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

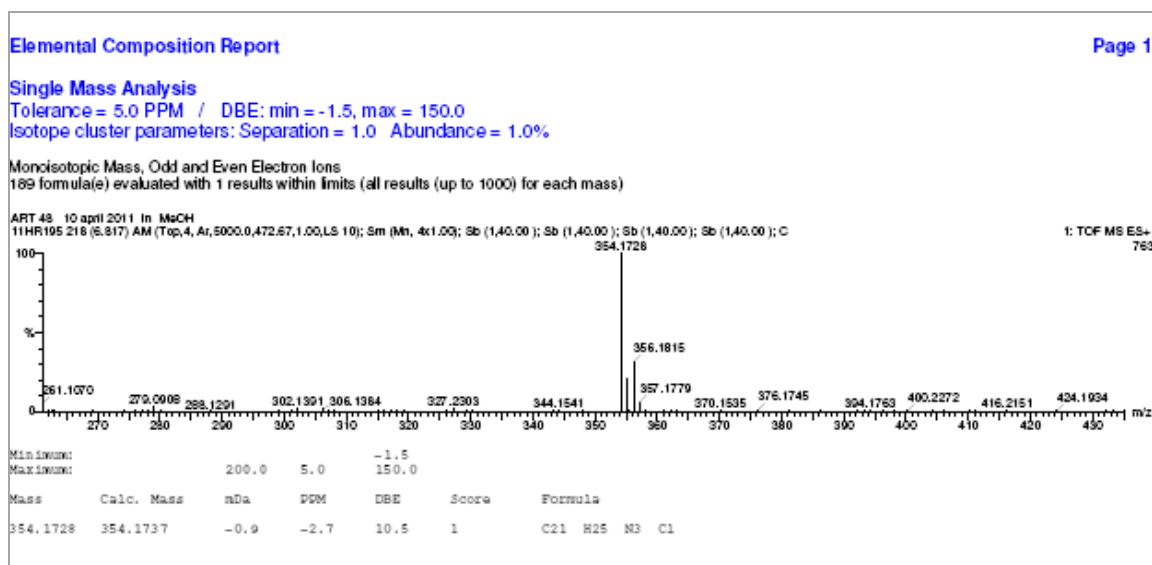


Figura 62. Espectro de massas HRMS do composto 12.



## 4.2. Parte Experimental

### 4.2.1. Métodos Gerais

#### Reagentes e solventes

Os reagentes comerciais foram adquiridos a partir de Acros Organics, Vetec ou Aldrich e usados sem purificação adicional.

Os solventes utilizados na extração e purificação por meio de cromatografia são de qualidade "para síntese" (SDS), e são usados sem qualquer purificação prévia. Nos procedimentos de purificação, por extração ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A.

#### Cromatografia

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM) (MERCK). Para cromatografia em camada delgada de sílica utilizou-se sílica-gel 60G MERCK em lâminas de vidro.

Nos procedimentos de purificação, por extração ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A.

Como reveladores para cromatografia em camada delgada foram utilizados solução etanólica de ácido sulfúrico a 20% v/v e luz ultravioleta.

#### Faixa de Fusão

As medidas das faixas de fusão apresentadas neste trabalho foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

#### IV e RAMAN

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM-FTIR MB-102, no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros obtidos pelo método de espalhamento Raman foram registrados em RAMAN Brucker modelo FRS com Ft, linha de excitação 1064nm, no Departamento de Química, ICE, UFJF.

## RMN

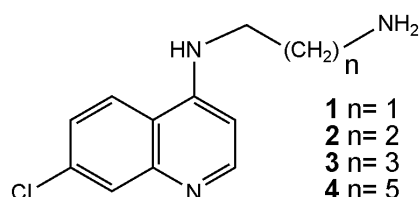
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300, no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Também foram obtidos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Jmod), além dos mapas de contornos COSY, HSQC e HMBC no “*Institut de Chimie Moléculaire de Reims, Université de Reims Champagne Ardenne-CNRS*” Reims – França.

## Espectrometria de massas

Os espectros de massa por ionização por electrospray (IES) de baixa e alta resolução (HRMS) foram registados em um Q-TOF Micro Micromass, equipado com uma fonte de electrospray (modo positivo ou negativo no “*Institut de Chimie Moléculaire de Reims, UMR 6229 Université de Reims Champagne Ardenne-CNRS*”, Reims – França). Os sinais são descritos em razão m/z.

Por razões didáticas, para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , foram utilizadas numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono dos compostos sintetizados, as quais podem não corresponder àquelas utilizadas na nomenclatura IUPAC.

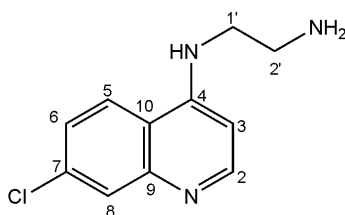
4.2.2. Síntese dos Derivados *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-diaminoalcanos 1-4

**Figura 63.** Derivados *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-diaminoalcanos 1-4.

Uma mistura de 4,7-dicloroquinolina (2,0 g, 10,1 mmol) com 50 mmol do diaminoalcano correspondente (etanodiamina, propanodiamina, butanodiamina ou hexanodiamina) foi deixada sob aquecimento à 80°C por 1 hora em agitação e, posteriormente, elevou-se a temperatura para 110°C por 3 horas até que se completasse a reação que foi acompanhada por CCD.

Em seguida, adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e fase orgânica foi lavada sucessivas vezes com solução aquosa de NaOH (5%) e finalmente com água e NaCl. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e os compostos foram obtidos com rendimentos em torno de 80%.

As caracterizações estão de acordo com dados da literatura (SOLOMON *et al*, 2005; PORE *et al*, 2006; SOLOMON *et al*, 2007; CARMO, 2007; NATARAJAN *et al*, 2008).

Caracterização do *N*-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina 1

**Figura 64.** Estrutura do *N*-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina 1.

FM= C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>

MM= 221,69 g/mol

Característica física= sólido amarelo

Ponto de fusão: 141°C

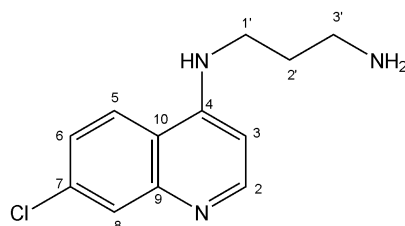
Rf= 0,2 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:8) Revelador= lâmpada U.V.

**IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3251 (estiramento N-H), 3053 (estiramento C-H aromático), 2931 (estiramento C-H alifático), 1583 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm), J (Hz):** 8,31 (1H, d, J= 6,0 Hz, H-2); 8,08 (1H, d, J= 9,0 Hz, H-5); 7,74 (1H, s, H-8); 7,37 (1H, d, J= 9,0 Hz, H-6); 6,53 (1H, d, J= 6,0 Hz, H-3); 3,43 (2H, m, H-1'); 2,97 (2H, m, H-2').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm):** 152,5 (C-2); 149,8 (C-4); 138,4 (C-9); 127,6 (C-7); 126,1 (C-8); 124,4 (C-6); 118,8 (C-5); 104,3 (C-10); 99,78 (C-3); 46,1 (C-1'); 40,8 (C-2').

#### Caracterização do N-(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina 2



**Figura 65.** Estrutura do N-(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina 2

FM= C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>

MM= 235,09 g/mol

Característica física= sólido amarelo

Ponto de fusão: 97°C

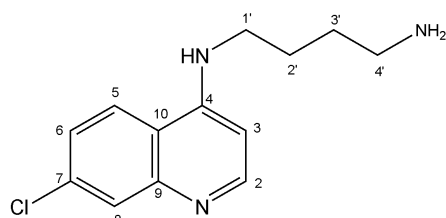
Rf= 0,2 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:8) Revelador=lâmpada U.V.

**IV (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3352 (estiramento N-H), 3053 (estiramento C-H aromático), 2933 (estiramento C-H alifático), 1585 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm),  $J$  (Hz):** 8,37 (1H, d,  $J= 6,0$  Hz, H-2); 8,23 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H-5); 7,78 (1H, s, H-8); 7,54 (2H, m, NH); 7,44 (1H, d,  $J= 9$  Hz, H-6); 6,48 (1H, d,  $J= 6,0$  Hz, H-3); 3,06 (2H, m, H-1'); 2,68 (2H, m, H-3'); 1,72 (2H, m, H-2').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm):** 151,8 (C-2); 150,0 (C-4); 148,8 (C-9); 130,2 (C-7); 127,4 (C-8); 128,6 (C-6); 117, 8 (C-5); 99,78 (C-3), 40,6(C-1'), 39,5 (C-3'), 31,2 (C-2').

### Caracterização do *N*-(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina **3**



**Figura 66.** Estrutura do *N*-(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina **3**.

FM=  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$

MM= 249,74 g/mol

Característica física= sólido amarelo

Ponto de fusão: 123°C

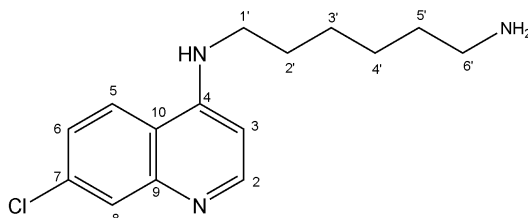
Rf= 0,2 (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:8) Revelador= lâmpada U.V.

**IV (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3228 (estiramento N-H), 3053 (estiramento C-H aromático), 2929 (estiramento C-H alifático), 1581 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm),  $J$  (Hz):** 8,45 (1H, d,  $J= 6,0$  Hz, H-2); 8,36 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H-5); 7,84 (1H, s, H-8); 7,50 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H-6); 6,50 (1H, d,  $J= 6,0$  Hz, H-3); 2,85 (2H, m, H-1'); 2,64 (2H, m, H-4'); 1,71 (2H, m, H-2'); 1,53 (2H, m, H-3').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$ (ppm):** 151,9 (C-2); 150,1 (C-4); 149,1 (C-9); 133,1 (C-7); 127,4 (C-8); 124,1 (C-6); 117,5 (C-5); 99,6 (C-3); 42,4 (C-1'); 41,3 (C-4'); 30,7 (C-3'); 26,3 (C-2').

#### Caracterização do *N*-(7-cloroquinolin-4-il)hexano-1,6-diamina 4



**Figura 67.** Estrutura do *N*-(7-cloroquinolin-4-il)hexano-1,6-diamina 4.

FM=  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$

MM= 277,79 g/mol

Característica física= sólido amarelo

Ponto de fusão: 136°C

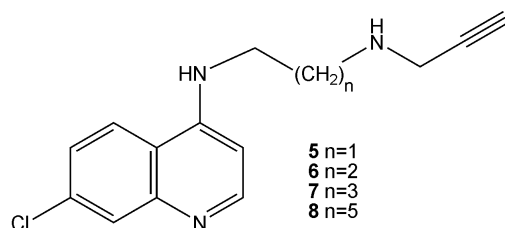
Rf= 0,2 (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) Revelador= lâmpada U.V.

**IV (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3305 (estiramento N-H), 3080 (estiramento C-H aromático), 2933 (estiramento C-H alifático), 1579 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$ (ppm),  $J$  (Hz):** 8,37 (1H, d,  $J= 3,0$  Hz, H-2); 8,29 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H-5); 7,76 (1H, d,  $J= 3,0$  Hz, H-8); 7,44 (1H, m, NH); 7,42 (1H, dd,  $J_{5-6}= 9,0$  Hz,  $J_{8-6}= 3,0$  Hz H-6); 6,45 (1H, d,  $J= 3,0$  Hz, H-3); 3,25 (4H, m, H-1', H-6'); 1,65 (2H, m, H-5'); 1,33 (6H, m, H-2', H-3', H-4').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$ (ppm):** 151,3 (C-2); 149,5 (C-4); 149,6 (C-9); 132,7 (C-7); 126,9 (C-8); 123,6 (C-6); 116,9 (C-5); 98,0 (C-3), 41,8 (C-1'), 41,1 (C-6'), 32,8 (C-5'), 27,3 (C-2); 26,1 (C-3'); 25,7 (C-4').

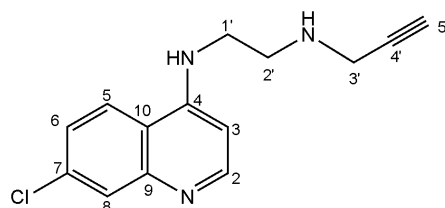
## 4.2.3. Síntese dos derivados aminoalcinoquinolínicos 5-8



**Figura 68.** Estrutura dos derivados 4-amino-7-cloro-N-[(prop-2-inilamino)alquil]quinolina 5-8.

Em um balão de 50 mL adicionou-se a aminoquinolina (3,8 mmol) correspondente (1, 2, 3 e 4) em etanol (10 mL), prosseguiu-se com adição de carbonato de potássio (11,5 mmol) e brometo de propargila (7,7 mmol) à 0°C. Manteve-se a mistura reagente sob agitação constante à temperatura ambiente por 48 horas. Através de CCD, verificou-se a formação de um produto mais apolar. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e realizou-se extração líquido/líquido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O. Após destilação da fase orgânica realizou-se purificação através de CCS usando uma mistura em escala gradiente de polaridade de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Os compostos 5-8 foram obtidos com rendimentos entre 48 e 50%.

## Caracterização 4-amino-7-cloro-N-(2-(prop-2-inilamino)etil) quinolina 5



**Figura 69.** Estrutura do 4-amino-7-cloro-N-(2-(prop-2-inilamino)etil) quinolina 5

FM= C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>

MM= 259,73 g/mol

Característica física= óleo

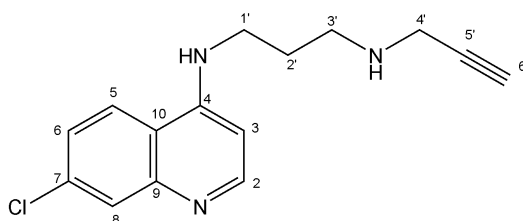
Rf= 0,4 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:8) Revelador= lâmpada U.V.

**Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3310 (estiramento de C-H alcino), 3060 (estiramento C-H aromático), 2942 C-H (estiramento C-H alifático), 2111 (estiramento CC alcino), 1580 e 1368 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,36 (1H, d,  $J= 3,0$  Hz, H-2); 8,10 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H-5); 7,75 (1H, s, H-8); 7,37 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H-6); 6,67 (1H, d,  $J= 3$  Hz, H-3); 3,50 (4H, m, H-1' e H-3'); 3,01 (2H, m, H-2'); 2,63 (1H, s, H-5').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm):** 152,8 (C-4); 152,3 (C-2); 149,5 (C-9); 136,5 (C-7); 127,5 (C-8); 126,2 (C-6); 124,4 (C-5); 99,8 (C-3); 82,0 (C-4'); 73,5 (C-5'); 47,3 (C-1'); 43,3 (C-2'); 30,9 (C-3').

#### Caracterização do 4-amino-7-cloro-*N*-(3-(prop-2-inilamino)propil) quinolina 6



**Figura 70.** Estrutura do 4-amino-7-cloro-*N*-(3-(prop-2-inilamino)propil) quinolina 6

FM=  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$

MM= 273,76 g/mol

Característica física= óleo

Rf= 0,4 (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:8) Revelador= lâmpada U.V.

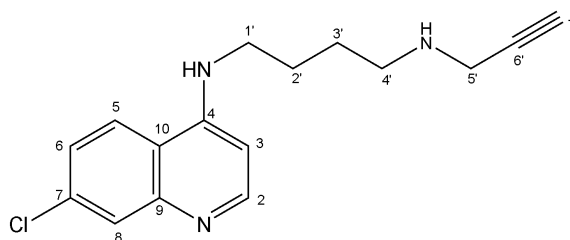
**Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3069 (estiramento C-H aromático), 2942 (estiramento C-H alifático), 2124 (estiramento CC alcino), 1619 e 1374 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,11 (1H, d,  $J= 3,0$  Hz, H-2); 7,81 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H-5); 7,52 (1H, s, H-8); 7,17 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H-6); 6,29 (1H, d,  $J= 6,0$  Hz, H-3); 3,19 (2H, m, H-1'); 3,07 (1H, s, H-6'); 2,51 (2H, m, H-3'); 2,44 (2H, s, H-4'); 1,68 (2 H, m, H-2').



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 153,1 (C-4); 152,0 (C-2); 149,0 (C-9); 136,7 (C-7); 127,2 (C-8); 126,3 (C-6); 124,5 (C-5); 118,7 (C-10); 99,7 (C-3); 79,2 (C-5'); 75,1 (C-6'); 52,3 (C-3'); 42,9 (C-4'); 42,8 (C-1'); 26,41 (C-2').

**Caracterização do 4-amino-7-cloro-N-(4-(prop-2-inilamino)butil) quinolina 7**



**Figura 71.** Estrutura do 4-amino-7-cloro-N-(4-(prop-2-inilamino)butil) quinolina 7

FM=  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$

MM= 287,79 g/mol

Característica física= sólido amarelo

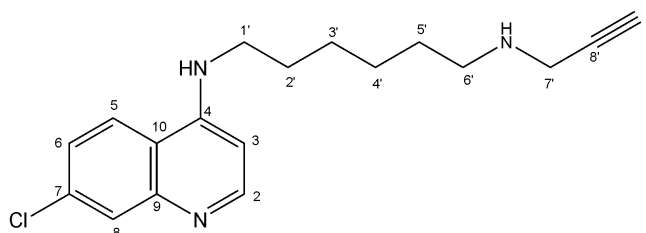
PF: 72 °C

Rf= 0,4 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:8) Revelador= lâmpada U.V.

**IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3404 (estiramento NH), 3274 (estiramento C-H alcino), 3060 (estiramento C-H aromático), 2929 (estiramento C-H alifático), 2357 (estiramento CC alcino), 1569 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,46 (1H, d,  $J$ = 6,0 Hz, H-2); 7,89 (1H, d,  $J_{8-6}$ = 3,0 Hz, H-8); 7,71 (1H, d,  $J$ = 9,0 Hz, H-5); 7,29 (1H, dd,  $J_{5-6}$ = 9,0 Hz,  $J_{8-6}$ = 3,0 Hz, H-6); 6,32 (1H; d;  $J$ = 3,0 Hz, H-3); 3,42 (2H, d,  $J$ = 3,0 Hz, H-5'); 3,25 (2H, dt,  $J^1$ = 6 Hz,  $J^2$ = 9,0 Hz, H-1'); 2,75 (2H, t,  $J$ = 6,0 Hz, H-4'); 2,27 (1H, t,  $J$ = 3,0 Hz, H-7'); 1,81 (2H, p,  $J$ = 6,0 Hz, H-2'); 1,66 (2H, p,  $J$ = 6,0 Hz H-3').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 152,6 (C-2); 150,1 (C-4) ; 149,1 (C-9) ; 135,0 (C-7) ; 128,6 (C-8) ; 125,2 (C-5) ; 121,6 (C-6) ; 117,4 (C-10) ; 98,9 (C-3) ; 81,8 (C-6') ; 71,9 (C-7') ; 48,0 (C-4') ; 43,3 (C-5') ; 38,3 (C-1') ; 27,6 (C-2') ; 26,4 (C-3').

Caracterização 4-amino-7-cloro-*N*-(6-(prop-2-inoilamino)hexil) quinolina 8

**Figura 72.** 4-amino-7-cloro-*N*-(6-(prop-2-inoilamino)hexil) quinolina 8

FM= C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>

MM= 273,76 g/mol

Característica física= óleo

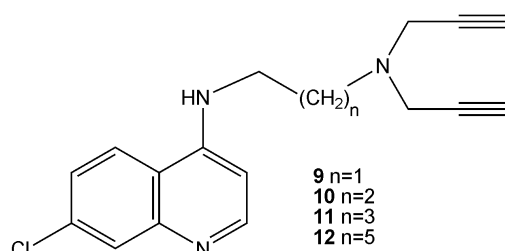
Rf= 0,4 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:8) Revelador= lâmpada U.V.

**Raman (cm<sup>-1</sup>):** 3079 (estiramento C-H aromático), 2932 (estiramento C-H alifático), 2130 (estiramento CC alcino), 1631 e 1374 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ(ppm), J (Hz):** 8,31 (1H, d, J= 6,0 Hz, H-2); 8,12 (1H, J= 8,4 Hz, H-5); 7,73 (1H, s, H-8); 7,40 (1H, dd, J= 8,3 Hz, H-6); 6,31 (1H, d, J= 6,1 Hz, H-3); 3,40 (2H, s, H-7'); 3,35 (1H, s, H-9'); 2,62 (2H, t, J= 6,0 Hz, H-1'); 2,50 (2H, m, H-6'); 1,75 (2 H, m, H-2'); 1,48 (6H, m, H-3', H-4' e H-5').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ(ppm):** 153,9 (C-4); 151,0 (C-2); 148,1 (C-9); 137,4 (C-7); 126,9 (C-8); 126,6 (C-6); 124,8 (C-5); 118,6 (C-10); 99,9 (C-3); 79,3 (C-8'); 75,1 (C-9'); 54,0 (C-6'); 44,4 (C-1'); 42,9 (C-7'); 29,5 (C-2'); 29,3 (C5'); 28,4 (C-3'); 28,2 (C-4').

## 4.2.4. Síntese dos derivados diaminoalcinoquinolinas 9-12

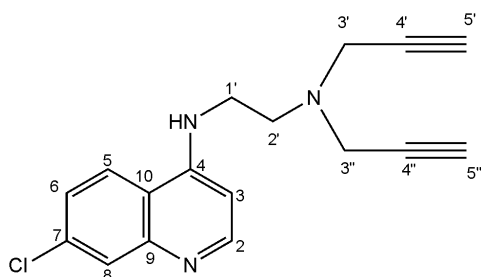


**Figura 73.** Estrutura dos 4-amino-7-cloro-N-[(di(prop-2-inilamino)alquil] quinolina 9-12

### Procedimento geral de síntese do 4-amino-7-cloro-N-[(di(prop-2-inilamino)alquil] quinolina 9-12

Os derivados aminoquinolínicos **1** a **4** (6,8 mmol) e brometo de propargila (27,2 mmol), na presença de  $K_2CO_3$  (1,8 g, 13,6 mmol), foram dissolvidos em EtOH (5,0 mL). A mistura de reação foi mantida sob agitação à 0°C e posteriormente à 25 °C por 72 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) levando a obtenção dos compostos **9** a **12**, respectivamente.

### Caracterização do N-(2-(di(prop-2-inil)amino)etil)-7-cloroquinolin-4-amina **9**



**Figura 74.** Estrutura do N-(2-(di(prop-2-inil)amino)etil)-7-cloroquinolin-4-amina **9**

Rendimento: 58%

FM=  $C_{17}H_{16}ClN_3$

MM= 297,78 g/mol

Característica física= sólido amarelo      PF: 103 °C

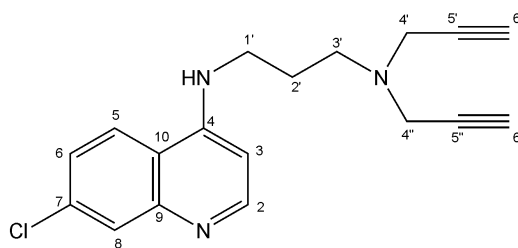
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3416 (estiramento NH), 3301 (estiramento de CH alcino), 3080 (estiramento C-H aromático), 2950 (estiramento C-H alifático), 1582 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,53 (1H; d;  $J= 6,0$  Hz; H2); 7,95 (1H; d;  $J=2,1$ ; H8); 7,74 (1H; d;  $J= 9,0$  Hz; H5); 7,36 (1H; dd;  $J= 9,0$  Hz;  $J= 2,1$ ; H6); 6,39 (1H; d;  $J= 6,0$  Hz; H3); 3,52 (4H; d;  $J= 2,4$  Hz; H3' e H3''); 3,32 (2H; dt;  $J= 4,5$  Hz;  $J= 6,8$  Hz; H1'); 3,04 (2H; t;  $J= 6,8$  Hz; H2'); 2,63 (2H; t;  $J= 2,4$  Hz; H5' e H5'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151,8 (C-2); 149,6 (C-4); 148,8 (C-9), 134,8 (C-7); 128,4 (C-8); 125,2 (C-5); 121,3 (C-6); 117,1 (C-10); 99,1 (C-3); 78,3 (C-4'/C-4''); 73,5 (C-5'/C-5''); 50,0 (C-2'); 42,2 (C-3'/C-3''); 39,6 (C-1').

TOF MS ES<sup>+</sup> (HRMS):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  298,1033 m/z (calculado); 298,1116 m/z (experimental)

### Caracterização do *N*-(3-(di(prop-2-inil)amino)propil)-7-cloroquinolin-4-amina **10**



**Figura 75.** Estrutura do *N*-(3-(di(prop-2-inil)amino)propil)-7-cloroquinolin-4-amina **10**

Rendimento: 54%

FM=  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$

MM= 311,81 g/mol

Característica física= sólido amarelo      PF: 75 °C

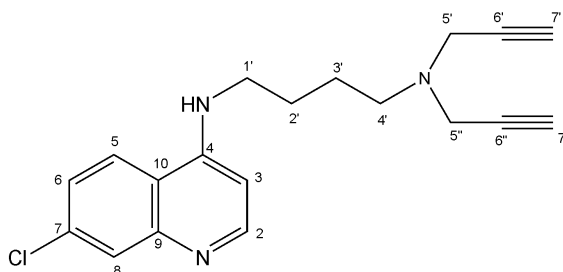
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm),  $J$  (Hz):** 8,49 (1H; d;  $J= 5,5$  Hz; H2); 7,97 (1H; d;  $J= 2,0$  Hz; H8); 7,74 (1H; d;  $J= 9,0$  Hz; H5); 7,31 (1H; dd;  $J= 9,0$  Hz;  $J= 2,0$ ; H6); 6,45 (1H; d;  $J= 5,5$  Hz; H3); 3,58 (4H; d;  $J= 2,3$  Hz; H4' e H4''); 3,43 (2H; dt;  $J= 5,5$  Hz;  $J= 4,9$  Hz; H1'); 2,85 (2H; t;  $J= 5,5$  Hz; H3'); 2,31 (2H; t;  $J= 2,3$  Hz; H6' e H6''); 1,95 (2H; p;  $J= 5,5$  Hz H2') .

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151,5 (C-2); 150,5 (C-4); 148,5 (C-9); 134,8 (C-7); 127,9 (C-8); 124,9 (C-6); 122,1 (C-5) ; 117,3 (C-10); 98,3 (C-3); 78,0 (C-5'/C-5''); 73,6 (C-6'/C-6''); 52,7 (C-3'); 42,0 (C-4'/C-4''); 43,5 (C-1'); 24,2 (C-2').

TOF MS  $\text{ES}^+$  (HRMS):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  312,1268 m/z (calculado); 312,1271 m/z (experimental)

Caracterização do *N*-(4-(di(prop-2-inil)amino)butil)-7-cloroquinolin-4-amina

**11**



**Figura 76.** Estrutura do *N*-(4-(di(prop-2-inil)amino)butil)-7-cloroquinolin-4-amina **11**

Rendimento: 50%,

FM=  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$

MM= 325,83 g/mol

Característica física= sólido amarelo      PF: 96 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm),  $J$  (Hz):** 8,47 (1H; d;  $J= 5,4$  Hz; H2); 7,95 (1H; d;  $J= 2,3$  Hz; H8); 7,79 (1H; d;  $J= 8,9$  Hz; H5); 7,35 (1H; dd;  $J= 8,9$  Hz;  $J= 2,3$  Hz; H6); 6,39 (1H; d;  $J= 5,6$  Hz; H3); 3,45 (4H; d;  $J= 2,4$  Hz; H5' e H5''); 3,34

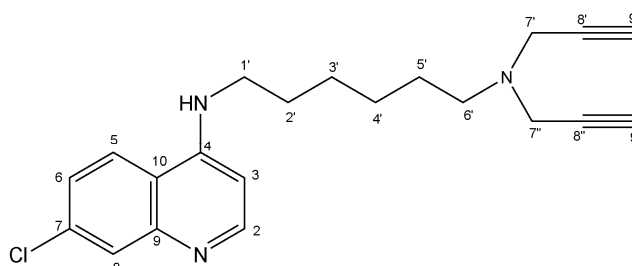
(2H; dt;  $J = 7,0$  Hz,  $J = 4,9$  Hz; H1'); 2,62 (1H; t;  $J = 6,8$  Hz; H4'); 2,27 (2H; t;  $J = 2,4$  Hz; H7' e H7''); 1,87 (2H; p;  $J = 7,0$  Hz; H2'); 1,69 (2 H; p;  $J = 7,0$  Hz; H3').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151,3 (C-2); 149,8 (C-4); 148,3 (C-9); 135,5 (C-7); 127,8 (C-8); 124,8 (C-5); 121,3 (C-6); 116,8 (C-10); 98,5 (C-3); 78,0 (C-6'/C-6''); 73,1 (C-7'/C-7''); 51,5 (C-4'); 42,0 (C-5'/C-5''); 43,0 (C-1'); 25,8 (C-2'); 24,6 (C-3').

TOF MS ES<sup>+</sup> (HRMS):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  326,1424 m/z (calculado); 326,1422 m/z (experimental).

Caracterização do *N*-(6-(di(prop-2-iril)amino)hexil)-7-cloroquinolin-4-amina

## 12



**Figura 77.** Estrutura do *N*-(6-(di(prop-2-iril)amino)hexil)-7-cloroquinolin-4-amina **12**

Rendimento: 60%.

FM=  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$

MM= 353,89 g/mol

Característica física= sólido amarelo      PF: 96 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,49 (1H; d;  $J = 5,5$  Hz; H2); 7,95 (1H; d;  $J = 1,8$ ; H8); 7,74 (1H;d,  $J = 9,0$  Hz; H5); 7,35 (1H; dd;  $J = 9$  Hz;  $J = 1,8$  Hz; H6); 6,40 (1H; d;  $J = 5,5$  Hz; H3); 3,58 (4H; d,  $J = 2,3$ ; H7' e H7''); 3,32 (2H; dt;  $J = 7,0$  Hz;  $J = 5,3$  Hz; H1'); 2,54 (2H; t  $J = 7,0$  Hz; H6'); 2,31 (2H; d,  $^4J = 2,3$  Hz; H9' e H9''); 1,76 (2H; p;  $J = 7,0$  Hz; H2'); 1,47 (6H; m; H3', H4' e H5').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151,3 (C-2); 150,1 (C-4); 148,3 (C-9); 135,0 (C-7); 128,0 (C-8); 125,2 (C-5); 121,3 (C-6); 116,9 (C-10); 98,8 (C-3); 78,7 (C-8'/C-8''); 73,0 (C-9'/C-9''); 51,5 (C-6'); 42,0 (C-7'/C-7''); 43,1 (C-1'); 28,6 (C-2'); 27,2 (C-4'), 26,9 (C-3', C-5').

TOF MS ES<sup>+</sup> (HRMS):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  354,1737 m/z (calculado); 354,1728 m/z (experimental).

# ***Parte II***

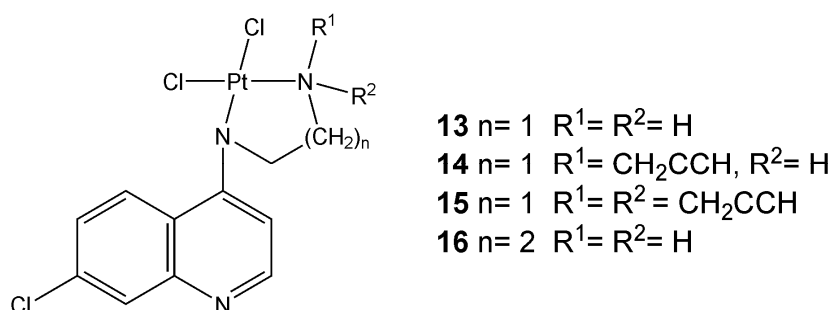
***Síntese de Complexos de Pt(II) Usando  
Derivados 4-aminoquinolínicos como  
Ligantes***



## 5. Parte II

### Síntese de Complexos de Pt(II) usando Derivados Aminoquinolínicos como Ligantes

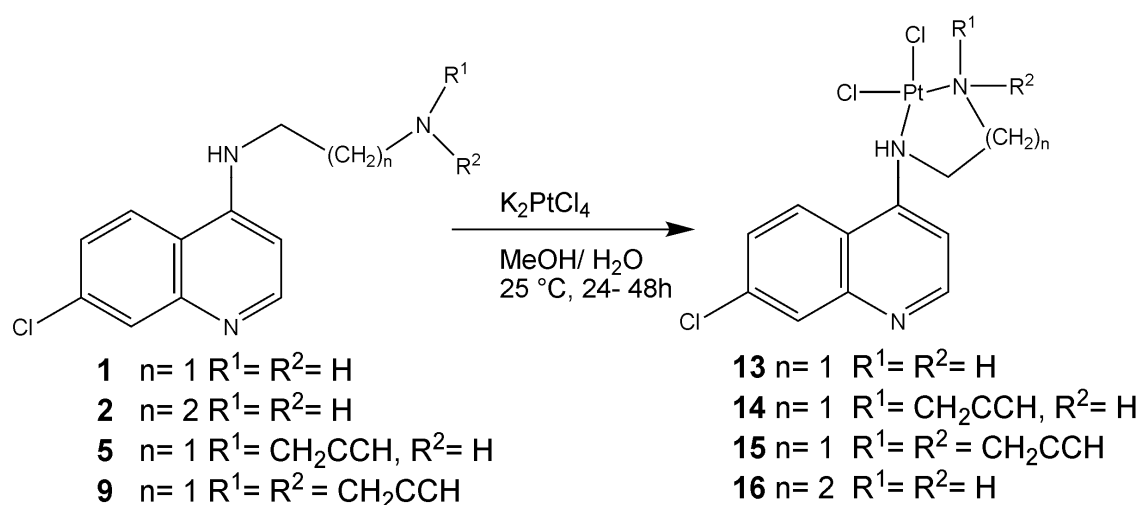
Sabendo-se da importância de complexos de Pt para o tratamento de várias doenças e sendo estes, em muitos casos, mais ativos que seus ligantes a segunda parte deste trabalho trata da síntese de complexos de Pt(II) (compostos **13-16**) (Figura 78) usando como ligantes os compostos aminoquinolínicos **1**, **2**, **5** e **9**.



*Figura 78. Complexos de Pt (II) 13-16 obtidos.*

## 5.1. Resultados e Discussões

Os complexos de platina (II) foram obtidos a partir da reação entre o tetracloplatinato (II) de potássio ( $K_2[PtCl_4]$ ), dissolvido em água, e os ligantes diaminoquinolínicos **1**, **2**, **5** ou **9**, dissolvidos em metanol (Figura 79). Após 24-48 h à temperatura ambiente e sob agitação constante, os precipitados formados foram filtrados, lavados com água e metanol e secos, levando aos compostos almejados **13-16**, com 72-88% de rendimento.



*Figura 79. Esquema de preparação dos complexos 13 – 16.*

Os complexos obtidos foram caracterizados através da análise de seus espectros de infravermelho e análise elementar de C, H e N.

No espectro de infravermelho dos complexos **13** e **15** (Figuras 80 e 81) observou-se em 314 e 323  $cm^{-1}$  a presença de uma banda característica do estiramento Pt-Cl, além de outras bandas características das moléculas em torno de 3409 e 1600  $cm^{-1}$ , referentes aos estiramentos N-H e a banda correspondente a C=C e C-N, respectivamente. Para o espectro de infravermelho do composto **15** pode-se observar também a presença da banda em 3220 que pode ser atribuída ao estiramento C-H de alcino.

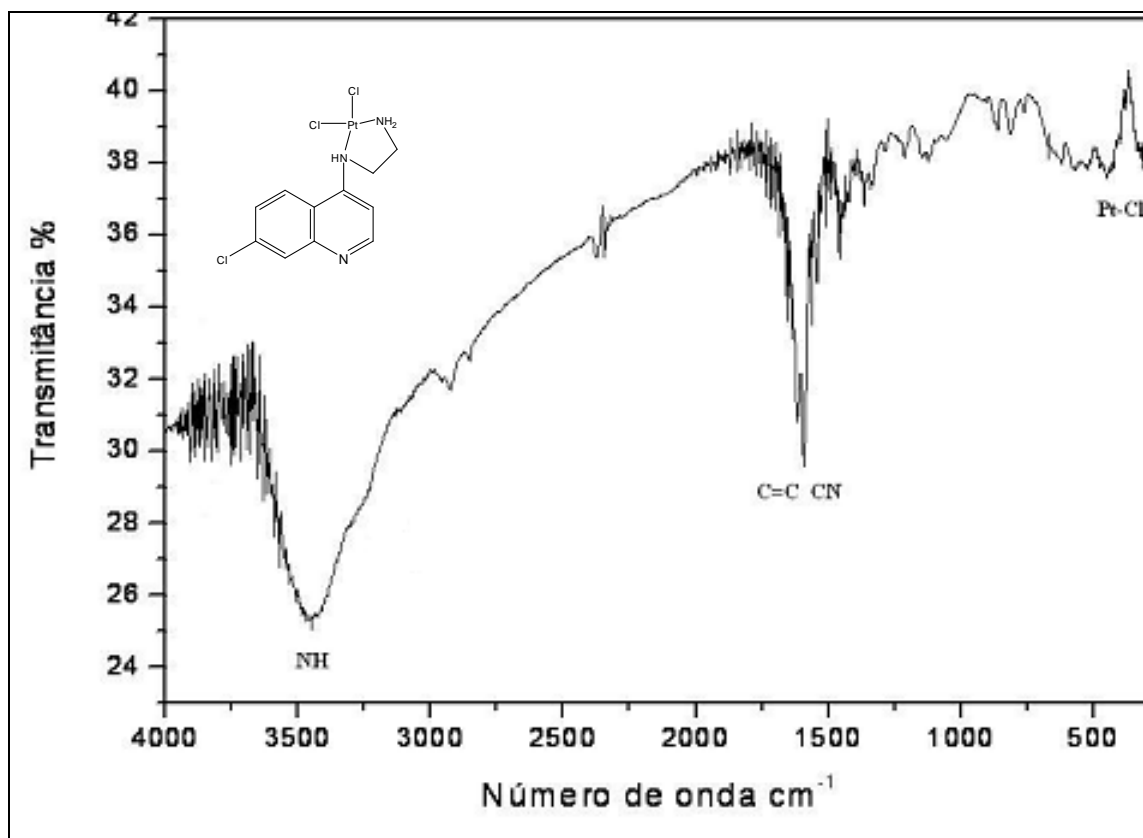


Figura 80. Espectro de infravermelho do composto 13.

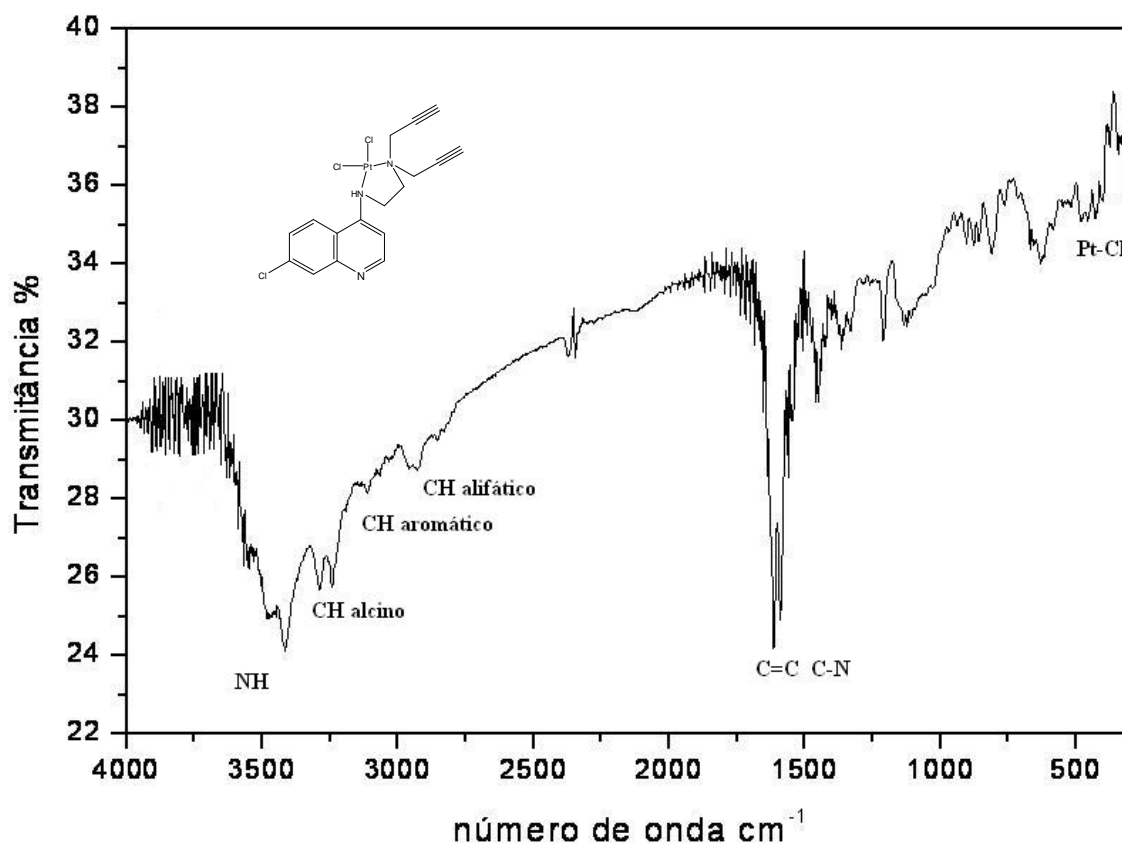
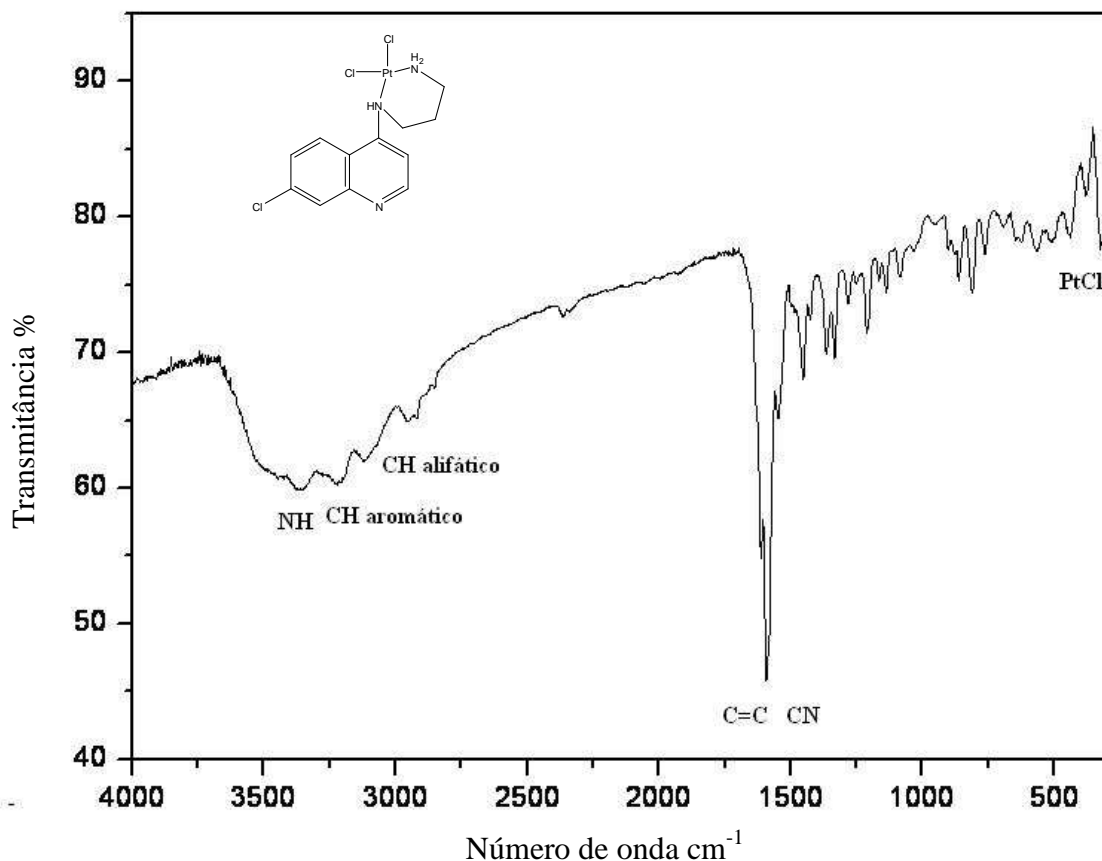


Figura 81. Espectro de infravermelho do composto 15.

No espectro de IV do complexo **16** (Figura 82) observou-se em  $316\text{ cm}^{-1}$  a presença de uma banda característica do estiramento Pt-Cl além de outras bandas características das moléculas como em torno de  $3352$ , e  $1593\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos N-H e a contribuição de C=C e C-N, respectivamente.



*Figura 82. Espectro de infravermelho do composto 16.*

A análise elementar dos compostos foi realizada e, de acordo com a tabela 9, os dados experimentais são próximos aos valores teóricos.

*Tabela 9. Resultados da análise elementar dos compostos 13-16.*

<b>Complexo</b>	<b>Teórico</b>	<b>Experimental</b>
<b>13</b>	C 27,09 %; H 2,48 %; N 8,62 %.	C 27,26 %; H 2,87 %; N 8,40 %
<b>14</b>	C 31,98 %; H 2,68 %; N 7,99%	C 32,86 %; H 3,15 %; N 6,78 %
<b>15</b>	C 36,22 %; H 2,86 %; N 7,45 %	C 37,05 %; H 3,41%; N 7,35 %
<b>16</b>	C 28,83 %; H 2,81 %; N 8,38%	C 29,48%; H 3,80%; N 8,79%

Os complexos obtidos foram submetidos a testes antiparasitários (leishmania e malária) e testes antituberculose.

## 5.2. Parte Experimental

### 5.2.1. Métodos Gerais

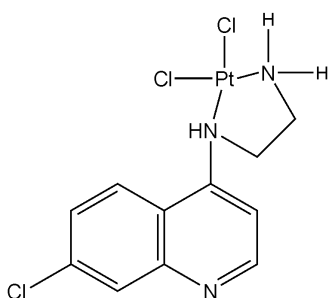
As análises elementares foram realizadas com o analisador CHNS-O Fisons EA 1108.

Ver item 4.2.1

### 5.2.2. Procedimento Geral Para a Síntese dos Complexos de Platina (II) de Derivados 4-Aminoquinolínicos **13** a **16**

A uma solução de  $K_2PtCl_4$  (0,207 g, 0,5 mmol) em água (5 mL), adicionou-se lentamente o ligante apropriado **1**, **2**, **5** ou **9** (0,65 mmol) dissolvido em metanol (5 mL), sob agitação constante. Após 48 h à t.a. sob agitação constante, o sólido formado foi separado por filtração, lavado com água e metanol, e seco no dessecador, produzindo os compostos **13-16**, respectivamente, com rendimentos entre 72 a 88%.

Caracterização do complexo de platina (II) de 4-amino *N*-(2-aminoetil)-7-cloroquinolina **13**



*Figura 83.* . Estrutura do complexo de platina (II) **13**

Rendimento: 80%.

FM=  $C_{11}H_{12}Cl_3N_3Pt$

MM= 487,67 g/mol

Característica física= sólido amarelo

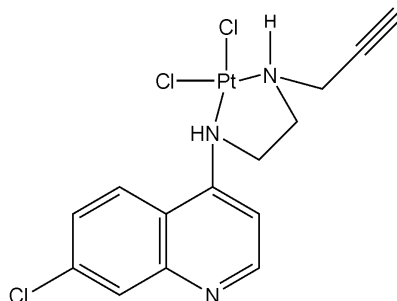
Ponto de fusão: acima de 300 °C

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3435 (estiramento NH), 3110 (estiramento C-H aromático), 2930 (estiramento (C-H alifático), 1591 (estiramento C=C e CN), 314 (estiramento Pt-Cl).

**Análise elementar:** (Calculada) C 27,09%; H 2,48%; N 8,62%.

(Experimental) C 27,26%; H 2,87%; N 8,40%.

Caracterização do complexo de platina (II) de 4-amino-7-cloro-N-(2-(prop-2-inilamino)etil) quinolina 14



**Figura 84.** . Estrutura do complexo de platina (II) 14

Rendimento: 80%.

FM=  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{Pt}$

MM= 525,72 g/mol

Característica física= sólido amarelo

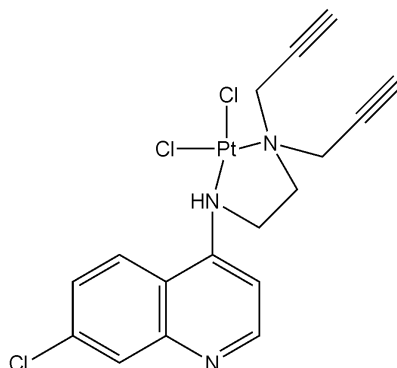
Ponto de fusão: acima de 300 °C

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3455 (estiramento NH), 3221 (estiramento C-H alcino), 3105 (estiramento C-H aromático), 2949 (estiramento (C-H alifático), 1589 (estiramento C=C e CN), 320 (estiramento Pt-Cl).

**Análise elementar:** (Calculado) C 31,98%; H 2,68%; N 7,99%.

(Experimental) C 32,86%; H 3,15%; N 6,78%.

Caracterização do complexo de platina (II) de N-(2-(di(prop-2-ínil)amino)etil)-7-cloroquinolin-4-amina **15**



**Figura 85.** Estrutura do complexo de platina (II) **15**

Rendimento: 72%.

FM= C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Pt

MM= 563,77 g/mol

Característica física= sólido amarelo

Ponto de fusão: acima de 300 °C

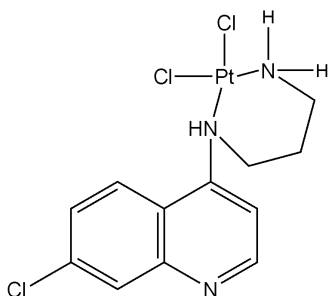
**IV (KBr) v (cm<sup>-1</sup>):** 3409 (estiramento NH), 3290 (estiramento C-H de alcino), 1608 (estiramento C=C e CN), 323 (estiramento Pt-Cl).

**Análise Elementar:** (Calculado) C 36,22%; H 2,86%; N 7,45%.

(Experimental) C 37,05%; H 3,41%; N 7,35%.



Caracterização do complexo de platina (II) de *N*-(7-cloroquinolin-4-il) propano-1,3-diamina **16**



**Figura 86.** . Estrutura do complexo de platina (II) **16**

Rendimento: 88%.

FM= C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Pt

MM= 501,70 g/mol

Característica física= sólido amarelo

Ponto de fusão: acima de 300 °C

**IV (KBr) v (cm<sup>-1</sup>):** 3352 (estiramento NH), 3112 (estiramento CH aromático), 2956 (estiramento CH alifático), 1593 (estiramento C=C e CN), 316 (estiramento Pt-Cl).

**Análise Elementar:** (Calculado) C 28,83%; H 2,81%; N 8,38%.

(Experimental) C 29,48%; H 3,80%; N 8,79%.

# ***Parte III***

***Síntese de Derivados Quinolínicos***

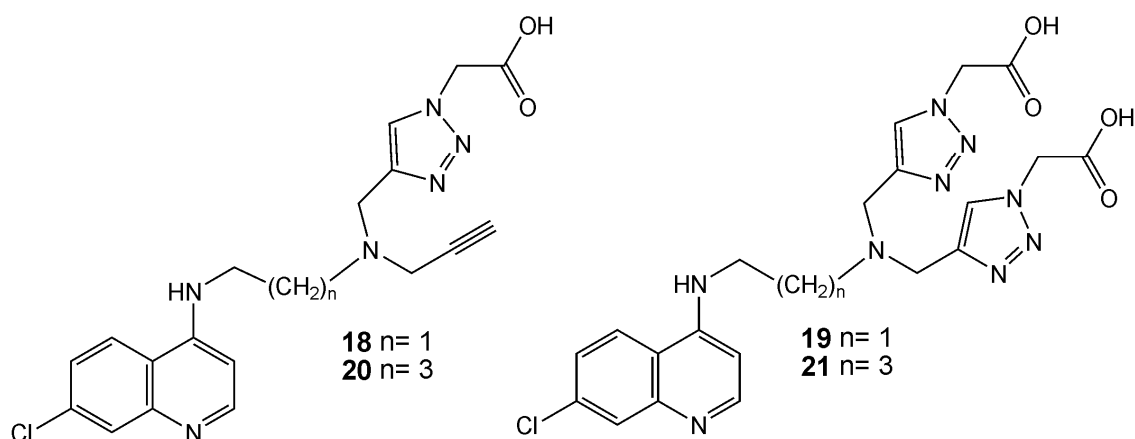
***Conjugados a Triazóis***

## 6. Parte III

### Síntese de Derivados Quinolínicos Conjugados a Triazóis

Nesta parte do trabalho propôs-se a síntese de derivados quinolínicos conjugados a triazóis, sem a adição do grupo esteróide. Esta proposta teve o objetivo de verificar a atividade biológica dos derivados quinolínicos conjugados a triazóis sem a presença do grupo esteróide.

Para obtenção dos derivados aminoquinolínicos conjugados com triazol (Figura 87), utilizou-se a reação do tipo “click” entre os derivados aminodialcinoquinolínicos **9** e **11** e o ácido 2-azido acético **17** para formação dos compostos triazólicos **18** a **21**.



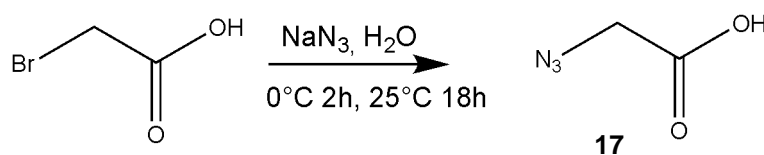
**Figura 87.** Estruturas dos compostos aminoquinolínicos conjugados a triazóis.

## 6.1. Resultados e Discussões

Para estas reações de cicloadição 1,3-dipolar promoveu-se a conjugação entre os alcinos **9** e **11** obtidos na parte I com o ácido 2-azido-acético **17**.

### 6.1.1. Síntese do ácido 2-azido-acético **17**

Para obtenção do composto **17** adicionou-se à uma solução aquosa de azida sódica o ácido 2-bromoacético, a mistura de reação foi mantida sob agitação constante à 0°C por 2h e posteriormente deixada à temperatura ambiente por mais 18h. Acidificou-se a mistura a pH 1, por meio de uma solução de HCl concentrado (38%) e, em seguida, fez-se extração com éter etílico. Após remoção do solvente orgânico sob pressão reduzida obteve-se um produto sob forma de óleo com 70% de rendimento.



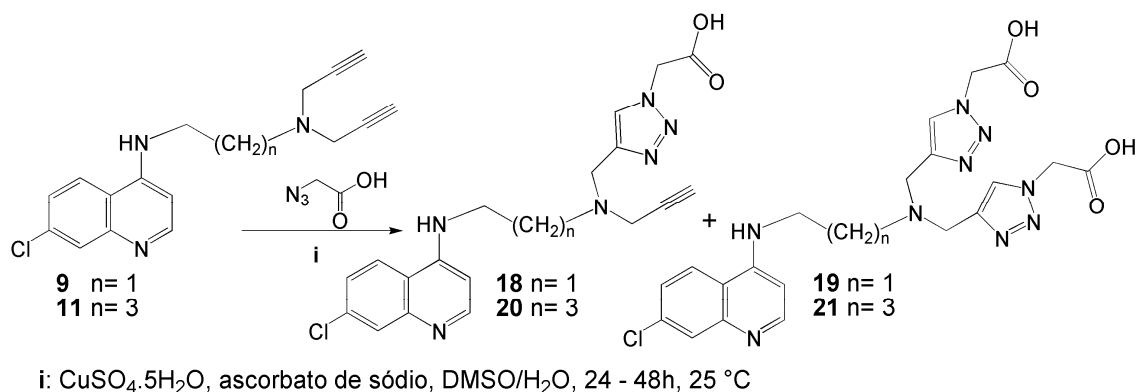
*Figura 88. Esquema de síntese do composto 17.*

A caracterização do composto **17** foi feita por espectroscopia no IV, RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C e está de acordo com a literatura (BRABEZ *et al*, 2011; CHOI *et al*, 2011).

### 6.1.2. Síntese dos derivados triazólicos **18** a **21**

À uma solução aquosa contendo o ácido 2-azidoacético **17** adicionou-se o composto aminodialcinoquinolínico respectivo (compostos **9** e **11**) em DMSO. Para essa mistura, CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O e ascorbato de sódio foram adicionados em quantidades catalíticas, manteve-se a mistura reagente sob agitação constante à temperatura ambiente por 72h, o

solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado através de CCS usando uma mistura gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O produto mais apolar, com apenas um grupo triazólico (compostos **18** e **20**) foi inicialmente isolado com uma mistura de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:7 com 40% de rendimento. O produto mais polar com dois grupos triazólicos (**19** e **21**) pôde ser isolado com de 80% de MeOH com 30% de rendimento. Os produtos obtidos foram caracterizados por IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e HRMS.



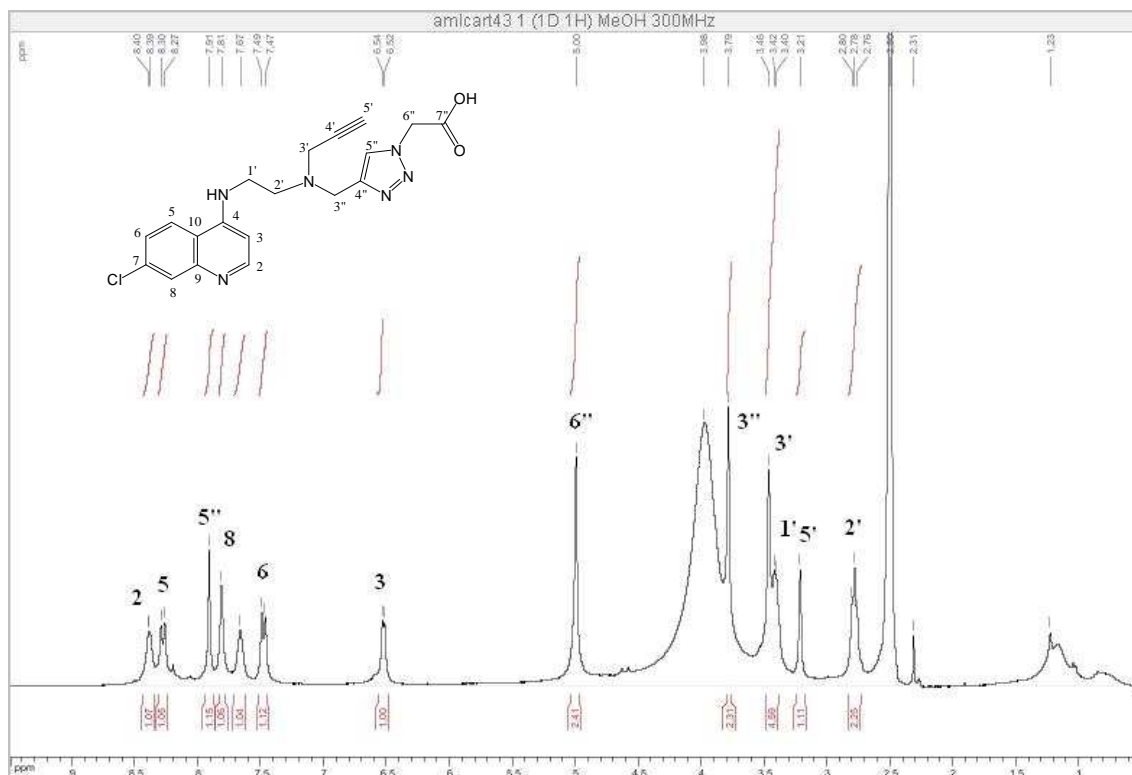
*Figura 89. Esquema de síntese dos compostos 18 a 21.*

### Caracterização do composto **18**

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **18** permitiu observar, além dos sinais referentes ao anel quinolínico, entre  $\delta$  6,52-8,40, o simpleto que pode ser atribuído ao hidrogênio do grupo triazólico H-5'' em  $\delta$  7,91 ppm. Em  $\delta$  5,00, o simpleto pode ser atribuído aos hidrogênios do grupo metilênico da posição H-6''.

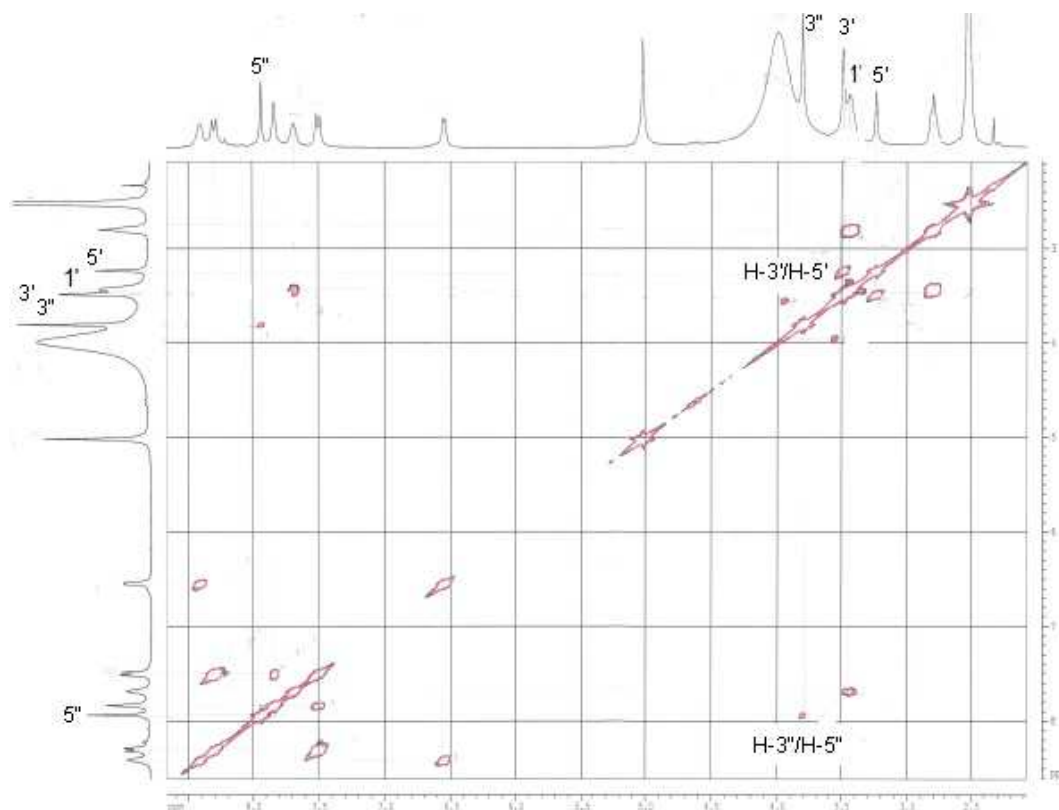
Destaca-se também a presença do simpleto que pode ser atribuído aos dois hidrogênios de H-3'' em  $\delta$  3,79. O simpleto característico dos hidrogênios metilênicos de H-3' vizinhos do nitrogênio e do grupo alcino pode ser observado em  $\delta$  3,46 ppm.

É importante evidenciar ainda a presença do simpleto em  $\delta$  3,21 que pode ser atribuído ao hidrogênio H-5' ligado ao carbono do grupo alcino terminal e por fim, observou-se os sinais referentes aos grupos metilênicos de H-1' e H-2' em  $\delta$  3,40 e 2,78 ppm, respectivamente (Figura 90).



**Figura 90.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **18** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

O mapa de contornos COSY de **18** (Figura 91) evidencia as atribuições dadas ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , onde pôde-se correlacionar os hidrogênios metilênicos H-1' com o hidrogênio de N-H e com H-2'. Foi possível observar também o sinal de correlação entre o alcino H-5' com os hidrogênios metilênicos H-3'. Observou-se ainda a correlação do sinal de H-5'' com os hidrogênios metilênicos H-3''. Destaca-se também a correlação entre os hidrogênios do anel quinolínico de H-2 com H-3.



**Figura 91.** Mapa de contornos COSY de 18.

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (*J*-mod) (Figura 92) mostrou os sinais característicos dos carbonos do anel quinolínico, entre  $\delta$  98,7-151,0, e dos dois carbonos do anel triazólico em  $\delta$  143,4 e 126,8 (C-4'' triazol e C-5'' triazol). Destaca-se também a presença dos carbonos C-4' e C-5' referentes aos carbonos do grupo alcino em  $\delta$  79,1 e 76,1, respectivamente, bem como os sinais referentes aos carbonos metilênicos C-3'' vizinho ao grupo triazólico e C-3' vizinho ao grupo alcino em  $\delta$  48,3 e 41,8, respectivamente. Nota-se ainda a presença do restante dos sinais característicos da porção alifática da molécula C-6'', C-2' e C-1' em  $\delta$  51,8, 50,0 e 40,7, respectivamente. As atribuições dadas aos espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (*J*-mod) foram auxiliadas pelo mapa de contornos 2D HSQC (Figura 93).

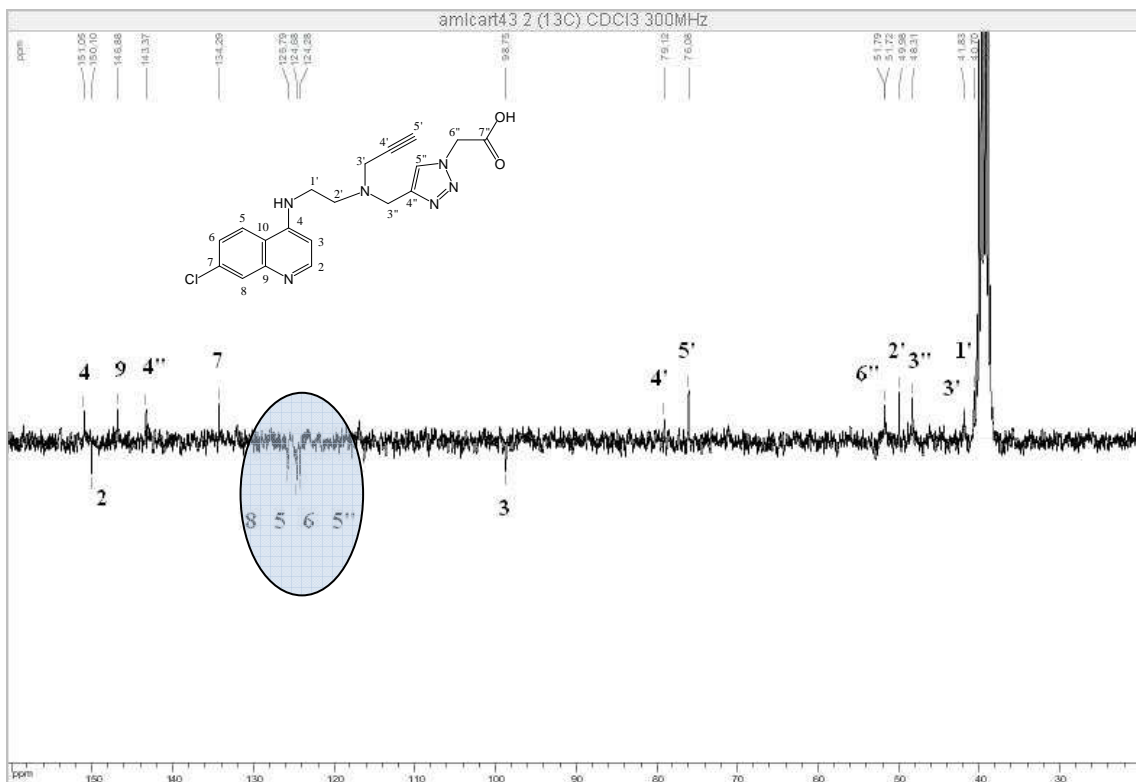


Figura 92. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18** (75 MHz, DMSO-  $d_6$ ).

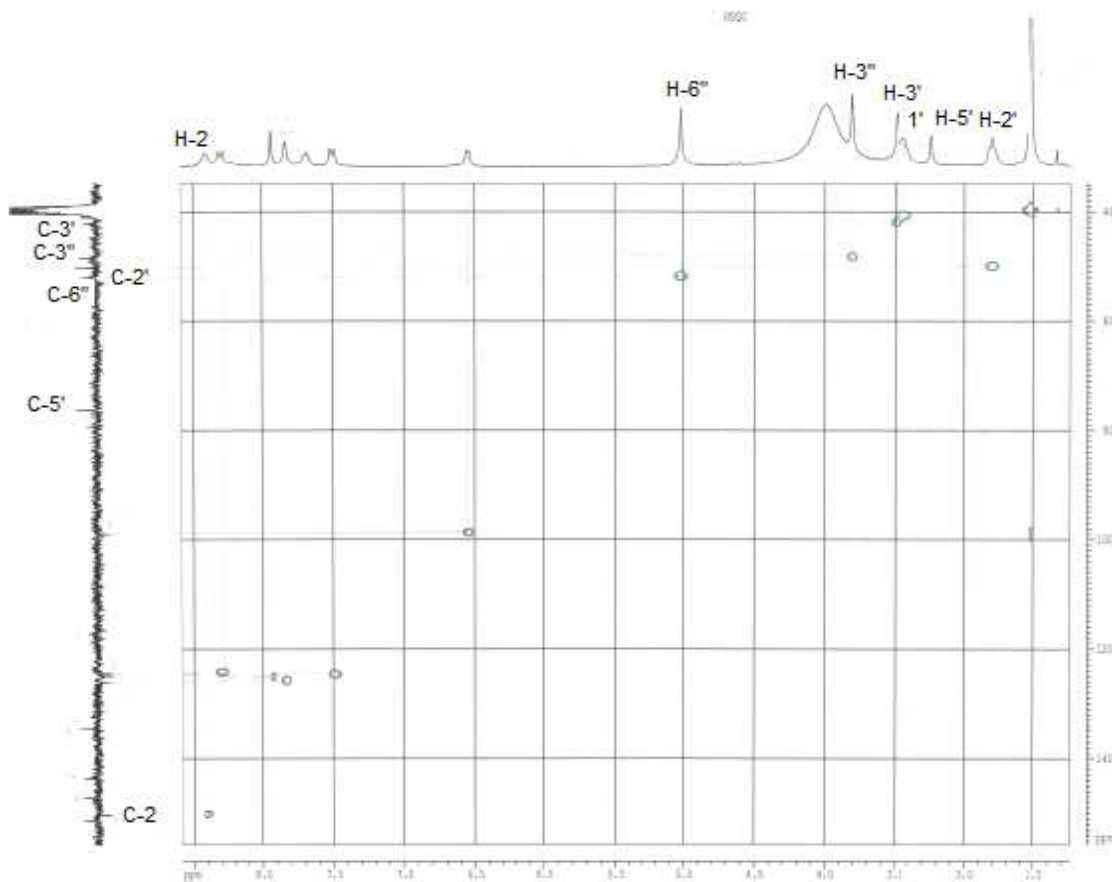


Figura 93. Mapa de contornos HSQC de **18**.



O espectro de massas de alta resolução (HRMS) do composto **18** (Figura 94) apresentou um sinal em 399,1344 m/z, correspondente a  $[M+H]^+$ , (calculado 399,1336 m/z) que está de acordo com o valor teórico, evidenciando a massa molar do composto **18**.

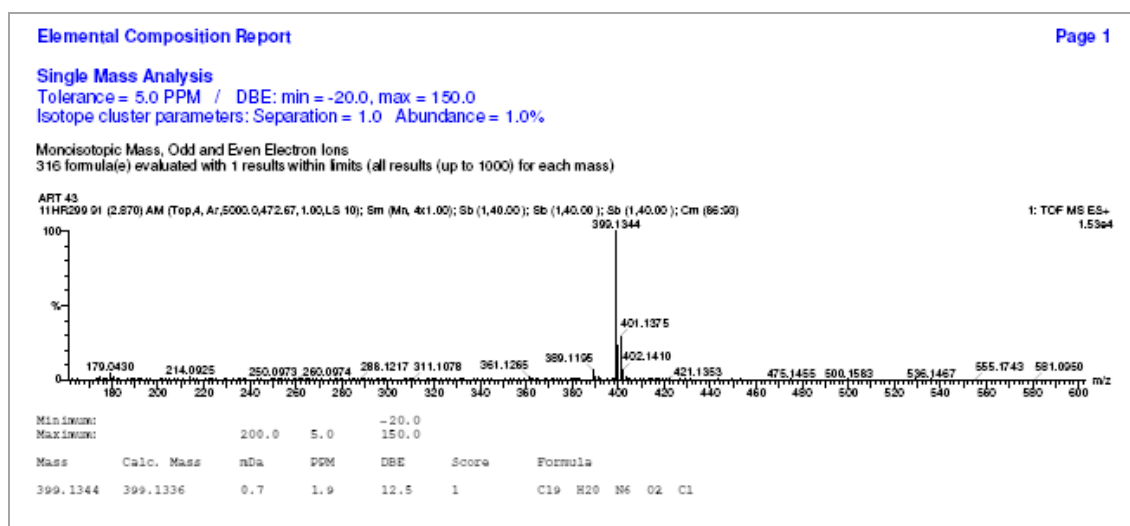
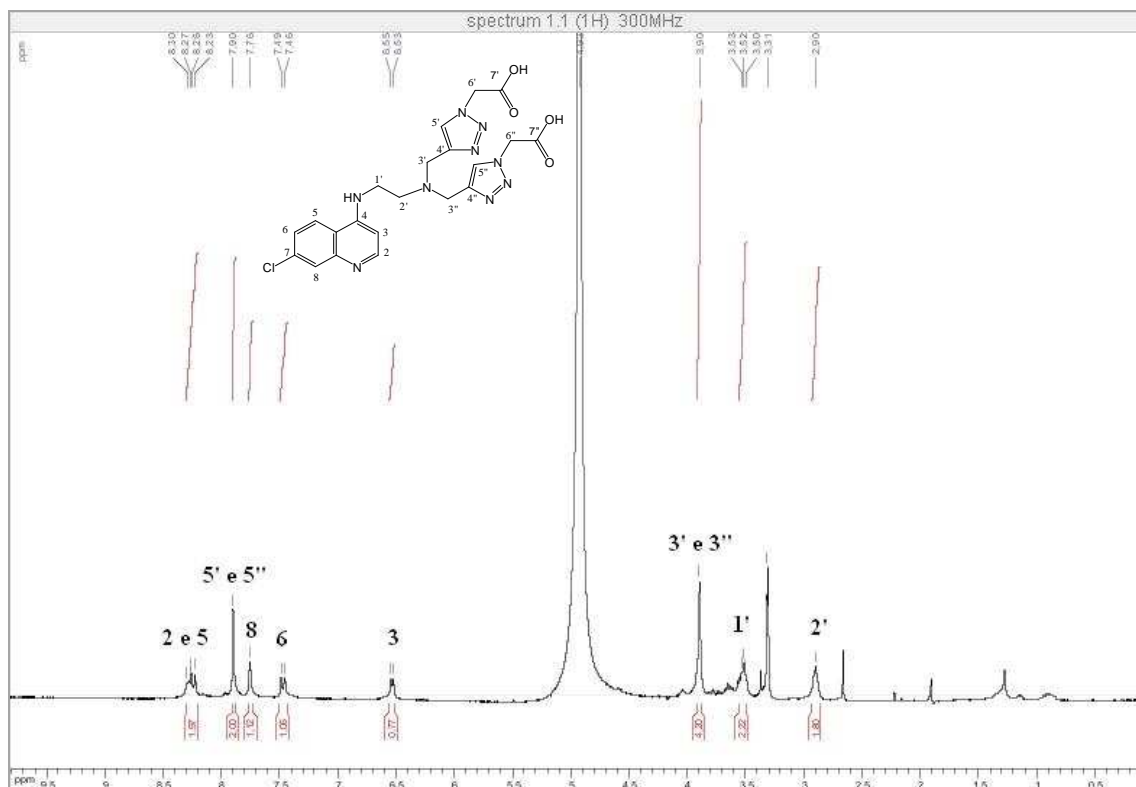


Figura 94. Espectro de massas HRMS de **18**.

### Caracterização do composto **19**

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **19** (Figura 95) mostrou, além dos sinais referentes ao anel quinolínico entre  $\delta$  6,55-8,30, o simpleto que pode ser atribuído aos dois hidrogênios dos grupos triazólicos H-5'/H-5'' em  $\delta$  7,90.

Observou-se também a presença de um simpleto que pode ser atribuído aos quatro hidrogênios de H-3' e H-3'' de ambos os grupos metilênicos vizinhos aos triazóis e ao nitrogênio em  $\delta$  3,90 ppm, além da presença dos outros sinais referentes aos grupos metilênicos da porção alifática restante da molécula H-1' e H-2 em  $\delta$  3,52 e 2,90, respectivamente.



**Figura 95.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **19** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD).

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C foram observados os sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico, além dos sinais referentes aos carbonos do anel triazólico em  $\delta$  145,4 e 126,8 ppm correspondentes a C-4'/C-4'' e C-5'/C-5'', respectivamente. Em  $\delta$  173,1 há um sinal que pode ser atribuído às carbonilas 7' e 7'', bem como sinais referentes aos carbonos metilênicos C-3' e C-3'' vizinhos ao grupo triazol em  $\delta$  54,6. Notou-se ainda os outros sinais característicos da porção alifática entre as amins da molécula (Figura 96).

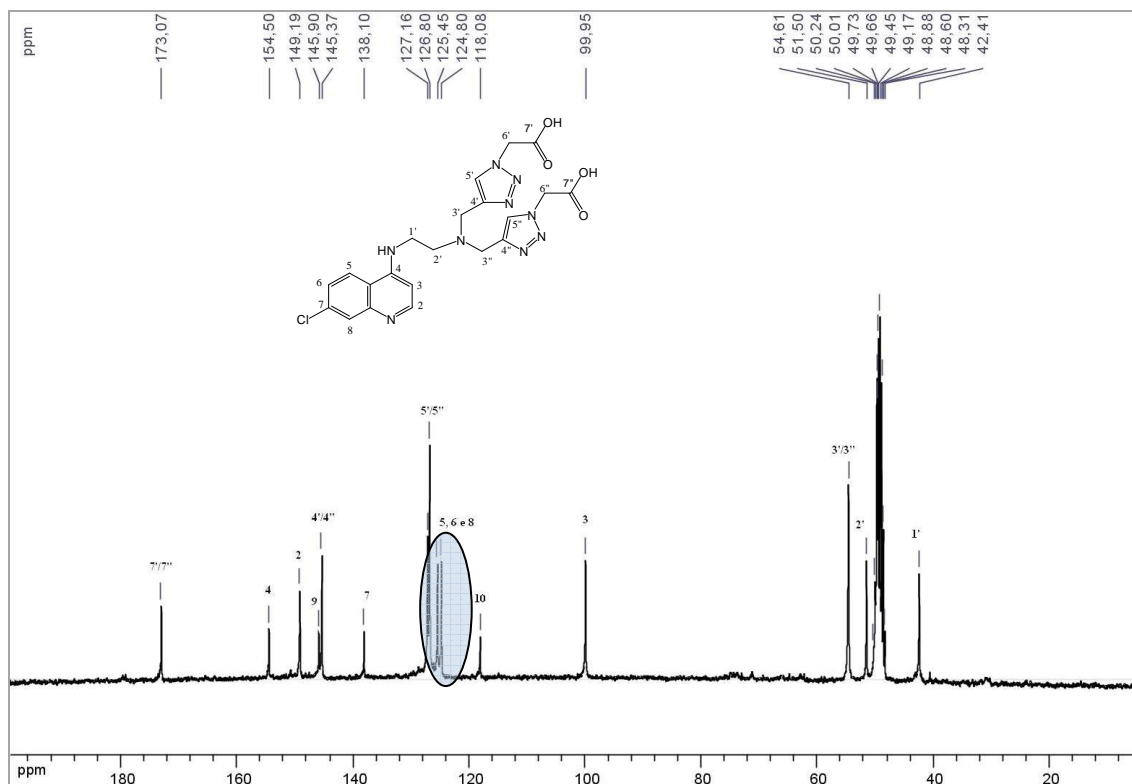


Figura 96. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **19** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) do composto **19** (Figura 97) apresentou um sinal em 500,1562 m/z, correspondente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (calculado 500,1563 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar do composto **19**.

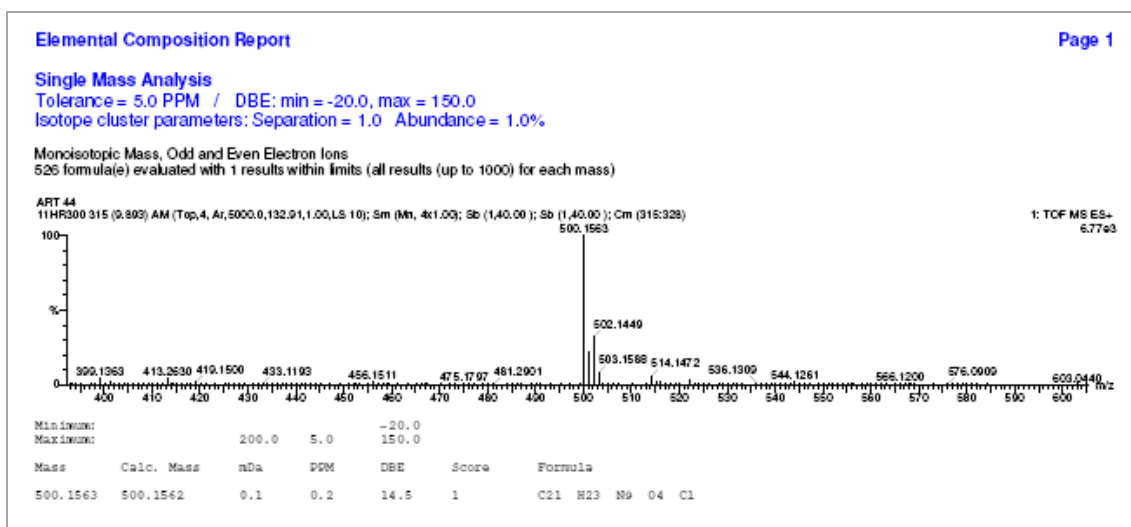


Figura 97. Espectro de massas HRMS do composto **19**.

Na sobreposição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do mono triazol **18** e do di triazol **19**, na figura 98, pode-se observar a ausência dos sinais referentes a porção propargílica em **19**.

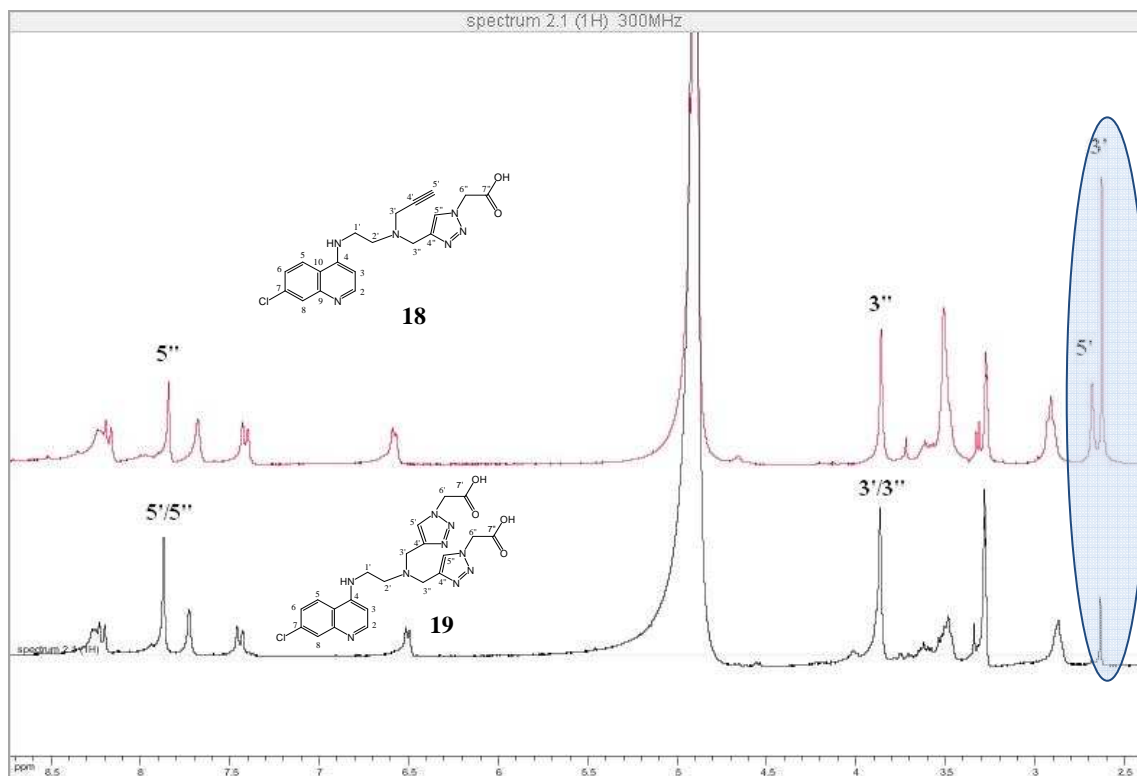
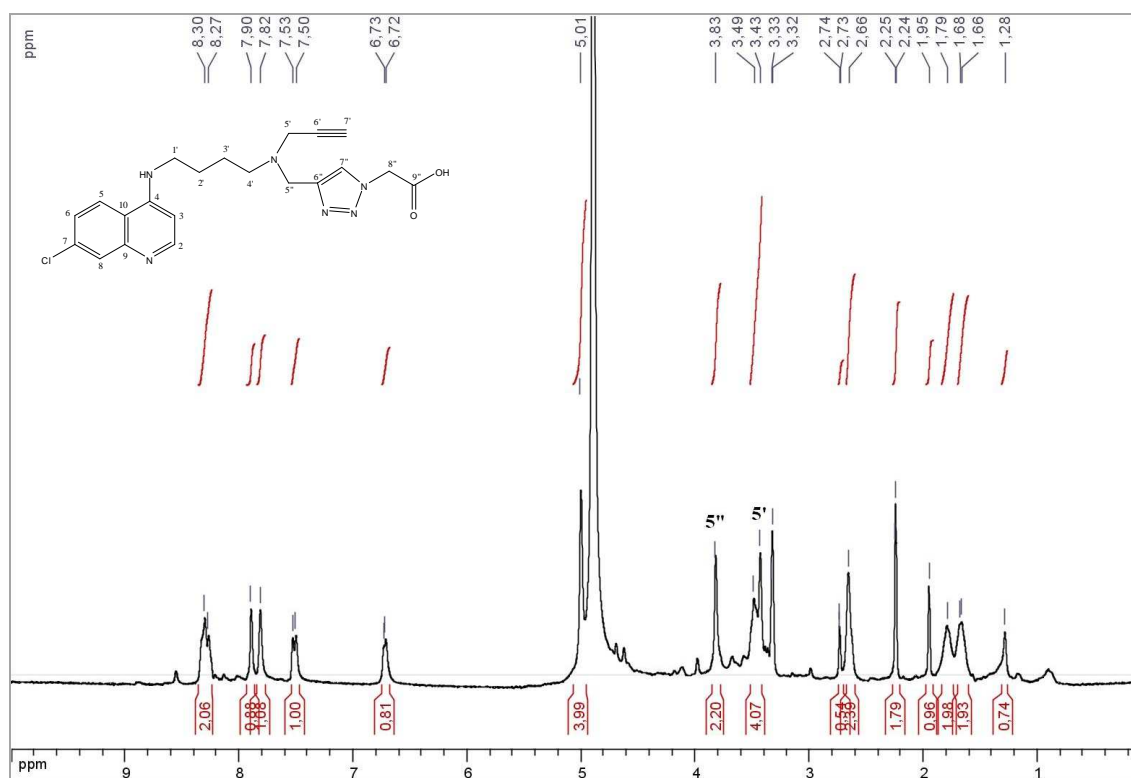


Figura 98. Sobreposição dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **18** e **19**.

### Caracterização do composto **20**

Através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **20** observou-se, na região entre  $\delta$  6,72 ppm e 8,30 ppm, a presença dos sinais referentes ao anel quinolínico e também o sinal que pode ser atribuído ao hidrogênio do grupo triazólico. Destaca-se também a presença do simpleto que pode ser atribuído aos dois hidrogênios de H-5'' do grupo metilênico vizinho ao triazol e ao nitrogênio em  $\delta$  3,83 ppm enquanto que o simpleto característico dos dois hidrogênios de H-5' vizinhos do nitrogênio e do grupo alcino encontra-se em  $\delta$  3,43 ppm. Os outros sinais são referentes ao restante da porção alifática da molécula (Figura 99).



**Figura 99.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **20** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **20** (Figura 100) observou-se em  $\delta$  173,1 ppm um sinal que pode ser atribuído à carbonila C-9'', na região entre  $\delta$  99,8 a 156,24 ppm foram observados os sinais referentes aos carbonos do anel quinolínic e os referentes aos carbonos do anel triazólico correspondentes a C-6'' e C-7''. Os sinais referentes a C-6' e C-7' estão em  $\delta$  79,1 e 75,3, respectivamente. Por fim, na região entre  $\delta$  25,4 e 54,6 encontram-se os outros sinais característicos do restante da molécula (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-5'' e C-8'').

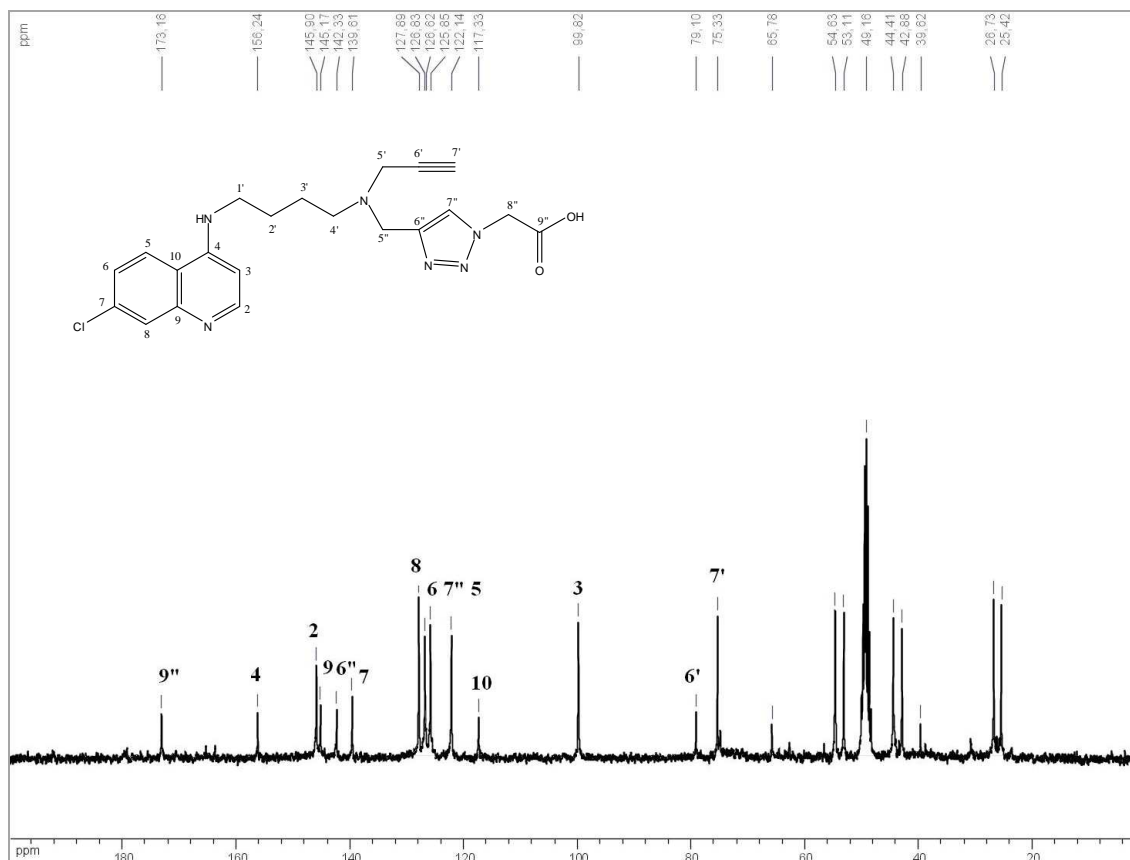


Figura 100. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **20** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de **20** (Figura 101) apresentou um sinal em 427,1640 m/z, correspondente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (calculado 427,1649 m/z) que está de acordo com o valor teórico, evidenciando a massa molar da substância.

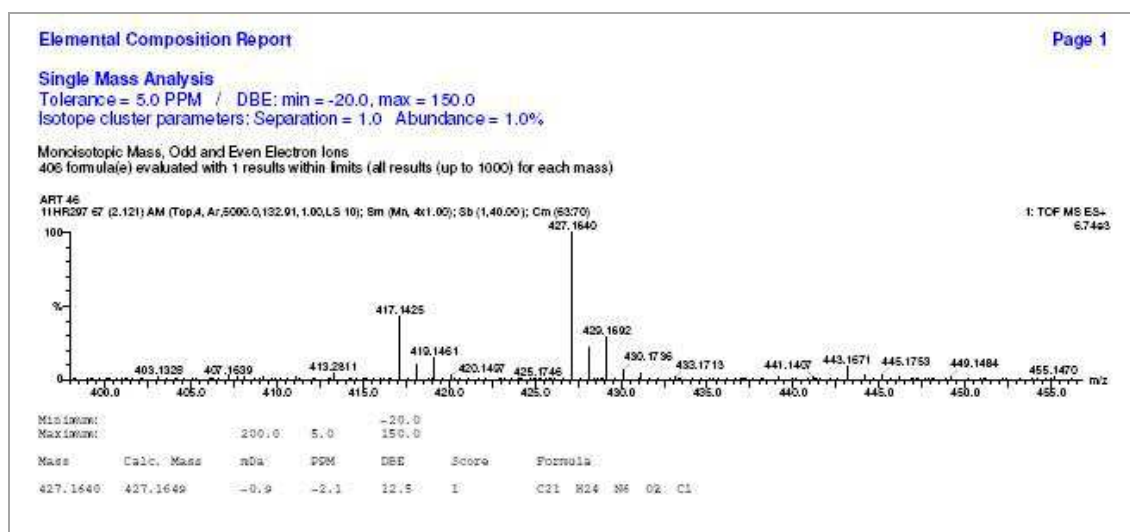


Figura 101. Espectro de massas HRMS do composto **20**.

## Caracterização do composto 21

Através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **21** (Figura 102) observou-se, além dos sinais referentes ao anel quinolínico, entre  $\delta 6,63$ - $8,34$ , o simpleto que pode ser atribuído aos dois hidrogênios 1,2,3-triazólicos H-7'/H-7'' em  $\delta 7,96$  ppm, em  $\delta 5,01$  ppm tem-se um simpleto que pode ser atribuído aos quatro hidrogênios dos grupos metilênicos H-8' e H-8'' vizinhos às carbonilas. Destaca-se também a presença do simpleto que pode ser atribuído aos quatro hidrogênios de H-5' e H-5'' de ambos os grupos metilênicos vizinhos aos triazóis e ao nitrogênio em  $\delta 3,82$ , além da presença dos outros sinais referentes aos grupos metilênicos do restante da porção alifática da molécula entre  $\delta 1,31$ - $3,42$ .

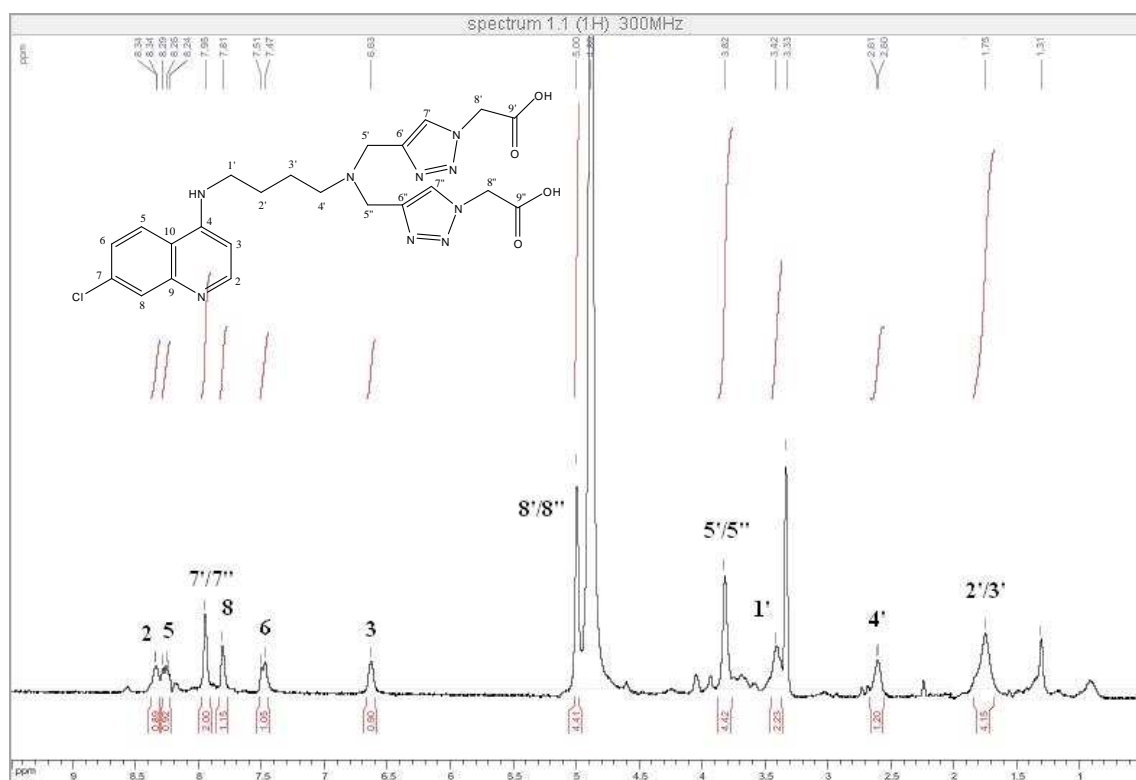
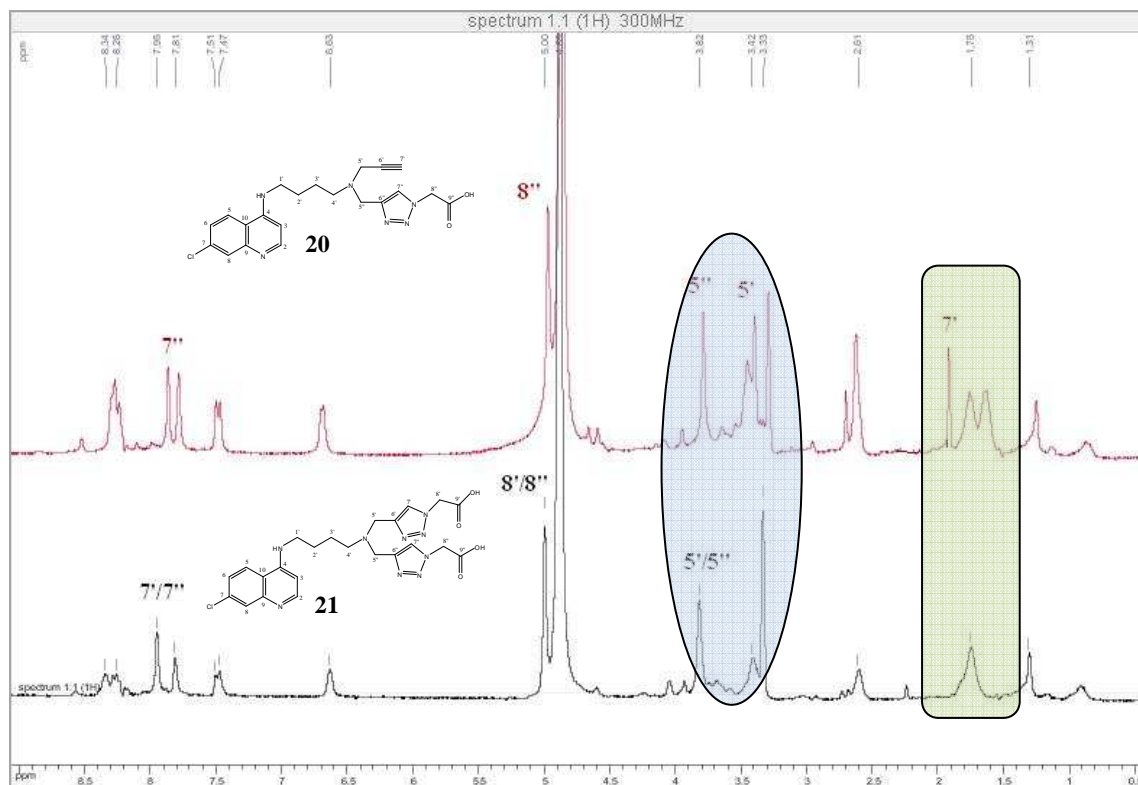


Figura 102. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **21** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Pode-se observar, pela sobreposição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do monotriazol **20** e do di-triazol **21**, a ausência do pico referente ao CH de alcino 7' no composto **21**. A formação do ditriazol é também evidenciada pela presença de dois hidrogênios em  $\delta 7,95$  que podem ser atribuídos aos prótons

de ambos os triazóis, observou-se ainda em **21** a ausência do simpleto em  $\delta$  3,42 referente ao grupo metilênico vizinho ao grupo alcino. Ambos os grupos metilênicos vizinhos aos triazóis de **21** encontram-se em  $\delta$ 3,82 (Figura 103).



**Figura 103.** Sobreposição dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **20** e **21**.

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **21** (Figura 104) mostrou os sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico, além dos sinais referentes aos carbonos do anel triazólico em  $\delta$  145,6 e 127,4 ppm correspondentes a C-4'/C-4'' e C-5'/C-5'', respectivamente. Em  $\delta$  173,7 há um sinal que pode ser atribuído às carbonilas das posições 7' e 7'', bem como sinais referentes aos carbonos metilênicos C-3' e C-3'' vizinhos ao grupo triazol em  $\delta$  54,6 ppm. Nota-se ainda os outros sinais característicos da porção alifática entre as diaminas da molécula.



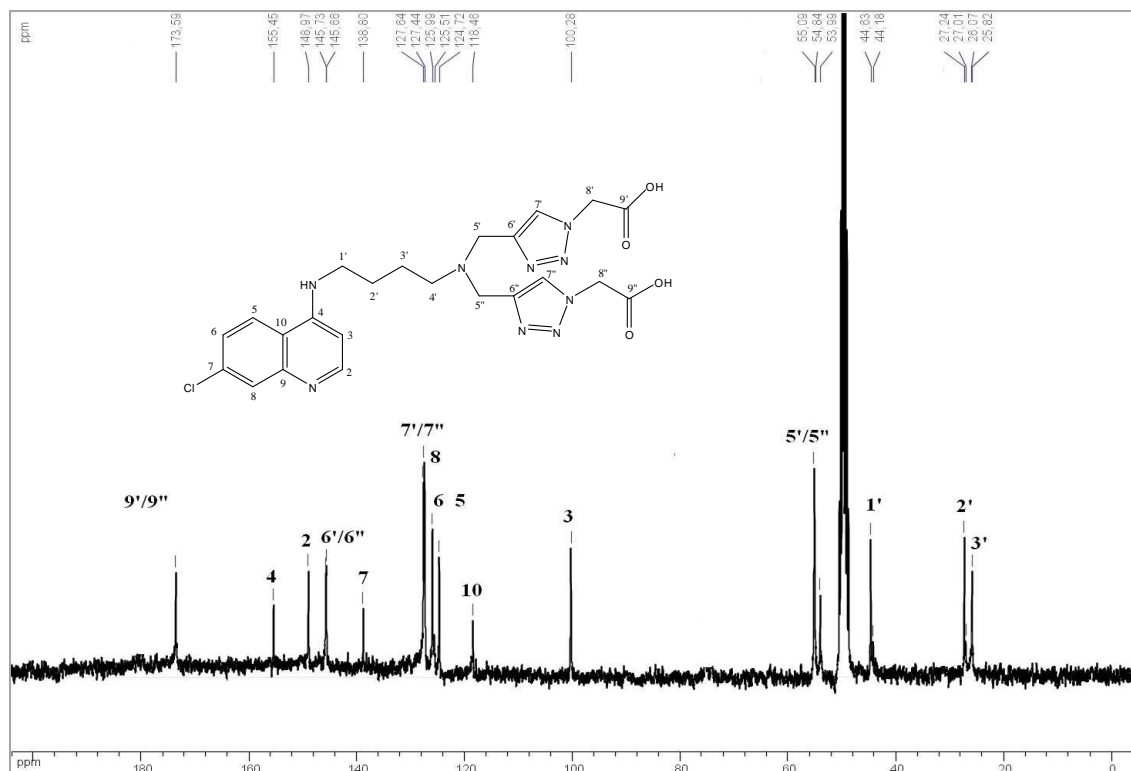


Figura 104. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **21** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

O espectro de massas de baixa resolução (TOF MS  $\text{ES}^+$ ) de **21** (Figura 105) apresentou um sinal em 528,2 m/z, correspondente ao íon molecular protonado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (calculado 528,2 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar da substância.

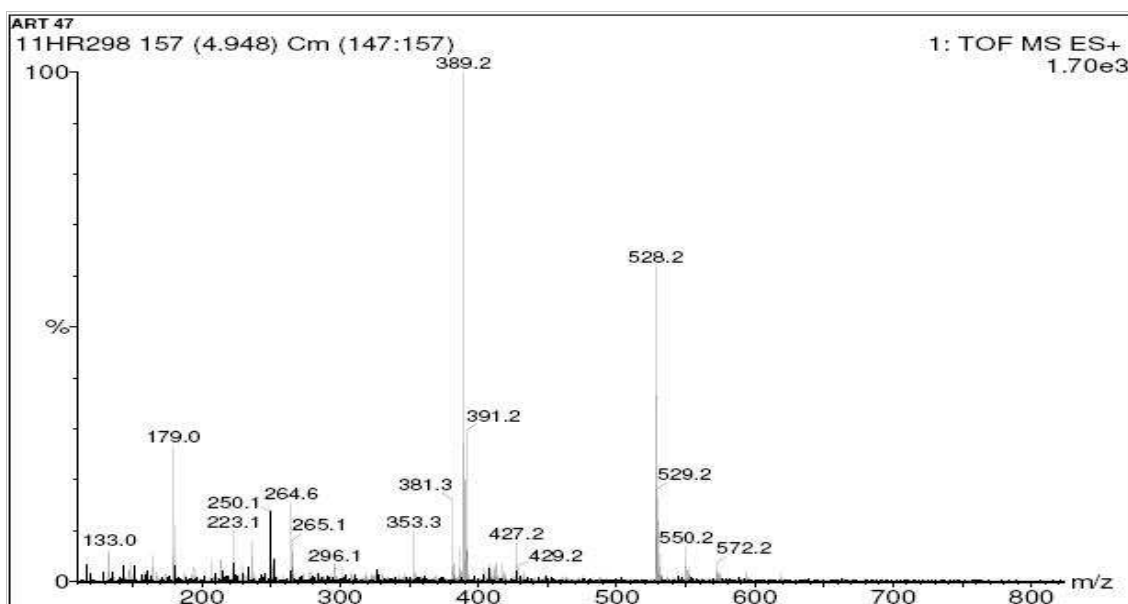
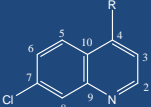
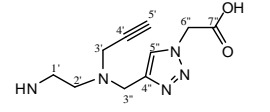
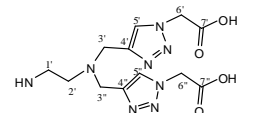
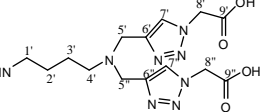


Figura 105. Espectro de massas de baixa resolução (TOF MS  $\text{ES}^+$ ) do composto **21**.

As análises de RMN  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das tabelas 10 e 11 mostram alguns dos principais sinais dos derivados mono e di triazólicos **18–21**.

A proposta de obtenção de derivados 4-aminoquinolínicos com grupos mono e di-triazólicos foi bem sucedida e permitiu a obtenção de quatro novas substâncias que terão suas propriedades biológicas avaliadas.

**Tabela 10.** Alguns deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) dos compostos mono triazólicos **18** (DMSO-  $d_6$ ) e **20** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e dos di-triazólicos **19** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e **21** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Composto	Anel quinolínico					CH-Triazol	Porção entre as diaminas				Grupo propargílico			
	2	3	5	6	8		1'	2'	3'	4'	CH <sub>2</sub>	CCH	CH <sub>2</sub> -Triazol	CH <sub>2</sub> COOH
 <p><b>18</b> R=</p>	8,40 1H; sl	6,39 1H; d; J= 6,0Hz	8,30 1H; d; J= 9,0 Hz	7,48 1H; d; J= 8,3 Hz	7,81 1H; s	7,91 1H; s	3,40 2H; m	2,78 2H; m	—	—	3,46 2H; s	3,21 1H; s	3,79 2H; s	5,00 2H; s
 <p><b>20</b> R=</p>	8,30 1H; m	6,72 1H; m	8,27 1H; m	7,50 1H; d; J=9,0Hz	7,82 1H; s	7,90 1H; s	3,49 2H; m	1,68 2H; m	1,66 2H; m	2,66 2H; m	3,43 2H; s	1,79 1H; s	3,83 2H; s	5,01 2H; s
 <p><b>19</b> R=</p>	8,30 1H; m	6,53 1H; d; J= 6,0 Hz	8,27 1H; m	7,48 1H; d; J= 9,0 Hz	7,76 1H; s	7,90 2H; s	3,52 2H; m	2,90 2H; m	—	—	—	—	3,90 4H; s	4,90 4H; s
 <p><b>21</b> R=</p>	8,34 1H; m	6,63 1H; sl	8,29 1H; m	7,47 1H; d; J= 9,0 Hz	7,81 1H; s	7,95 2H; s	3,42 2H; m	1,75 2H; m	1,75 2H; m	2,60 2H, m	—	—	3,82 4H; s	5,01 4H; s

**Tabela 11.** Alguns deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) dos compostos mono triazólicos **18** (DMSO- $d_6$ ) e **20** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e dos di-triazólicos **19** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e **21** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Composto	Anel quinolínico				Triazol		Cadeia alifática				Grupo propargílico					
	2	3	4	8	CH - Triazol	Cq - Triazol	1'	2'	3'	4'	CH <sub>2</sub> CCH	CCH	CCH	CH <sub>2</sub> -Triazol	CH <sub>2</sub> COOH	COOH
<b>18</b>	150,1	98,7	151,0	124,9	124,3	143,4	40,7	50,0	–	–	41,3	79,1	76,0	48,3	51,8	168,6
<b>20</b>	145,9	99,82	156,24	128,0	126,0	142,3	39,6	26,7	25,4	53,1	42,9	79,1	75,3	54,6	49,0	173,2
<b>19</b>	149,2	99,9	154,5	127,2	126,8	145,4	42,4	51,5	–	–	–	–	–	54,6	49,7	173,1
<b>21</b>	149,0	100,3	155,4	127,4	127,6	145,7	44,6	27,2	25,8	54,0	–	–	–	55,1	49,6	173,6

## 6.2. Parte Experimental

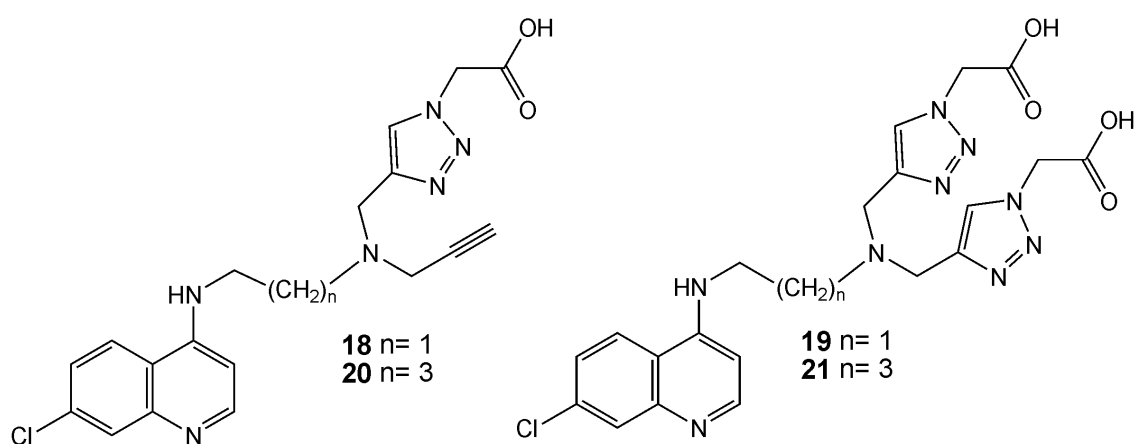
### 6.2.1. Métodos Gerais

Ver item 3.3.1

### 6.2.2. Procedimento Geral Para a Síntese dos derivados mono e di triazólicos **18** - **21** (Figura 106).

À uma solução aquosa contendo ácido 2-azidoacético **17** (1,8 mmol) adicionou-se o respectivo derivado aminodialcinoquinolínico (0,6 mmol), compostos **9** e **11**, em DMSO/H<sub>2</sub>O (3,0 mL/1,0 mL). Para essa mistura, CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (0,03 mmol) e ascorbato de sódio (0,25 mmol) foram adicionados em quantidades catalíticas. Manteve-se a mistura reagente sob agitação constante à temperatura ambiente por 72h.

Prosseguiu-se com remoção do solvente sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado através de CCS usando um gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> onde o produto mais apolar com um grupo triazólico (compostos **18** e **20**) começou a ser coletado quando utilizou-se o seguinte gradiente de solventes: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:7, enquanto que o produto mais polar com dois grupos triazólicos (**19** e **21**), começou a ser coletado quando utilizou-se o seguinte gradiente de solventes: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:2.



*Figura 106. Estrutura dos derivados mono e di-triazólicos **18** - **21**.*

Caracterização do ácido 2-(4-(((2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)(prop-2-inil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) acético **18**

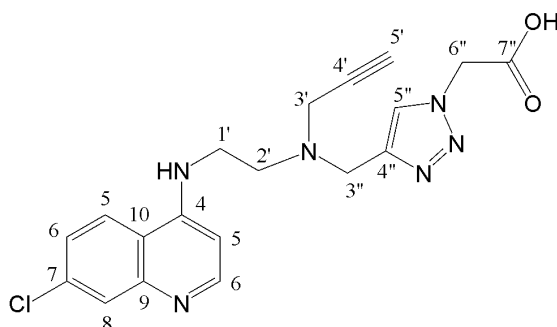


Figura 107. . Estrutura do composto mono- triazólico **18**.

$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$

MM: 398,8462 g/mol

Rendimento: 40%

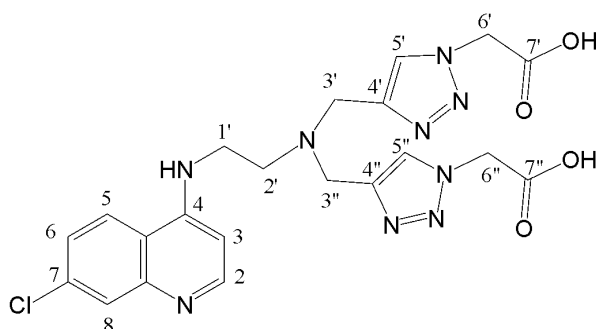
Característica física: óleo castanho

**RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,40 (1H, sl, H2); 8,30 (1H, d,  $J= 9,0$  Hz, H5); 7,91 (1H, s, H-triazol, H5''); 7,81 (1H, s, H8); 7,67 (1H, s, NH); 7,48 (1H, d,  $J= 8,3$  Hz, H6); 6,39 (1H, d,  $J= 6,0$  Hz, H3); 5,00 (2H, s,  $CH_2COOH$ , H6''); 3,79 (2H, s, H3''); 3,46 (2H, s,  $CH_2$ , H3'); 3,40 (2H, m, H1'); 3,21 (1H, s, CCH, H5'); 2,78 (2H, m, H2').

**RMN de  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 168,6 (C=O); 150,1 (C-2); 151,0 (C-4); 146,9 (C-9), 134,3 (C-7); 125,8 – 124, 3 (C-8, C-6, C-5, C-5''); 117,0 (C-10); 98,7 (C-3); 79,1 (CCH); 76,1 (CCH); 51,8 (C-6''); 50,0 (C-2'); 48,3 (C-3''); 41,8 (CH<sub>2</sub>CCH); 40,7 (C-1').

**TOF MS ES<sup>+</sup> (HRMS):**  $[M+H]^+$  399,1336 m/z (calculado); 399,1344 m/z (experimental)

Caracterização do ácido 2,2'-(4,4'-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etilazanedil)bis(metileno)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil)) diacético **19**



**Figura 108.** . Estrutura do composto di-triazólico **19**.

$C_{21}H_{22}ClN_9O_4$

MM: 499,91 g/mol

Rendimento: 38%

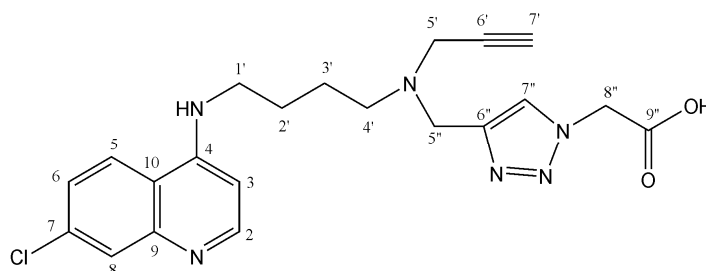
Característica física: óleo castanho

**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,30 (1H, m, H2); 8,27 (1H, m, H5); 7,90 (2H, s, H-triazol, H5' e H5''); 7,76 (1H, s, H8); 7,46 (1H, d;  $J=9,0$  Hz, H6); 6,53 (1H, d;  $J=6,0$  Hz, H3); 4,90 (4H, s,  $CH_2COOH$ , H-6' e H6''); 3,90 (4H, s, H-3' e H3''); 3,53 (2H, m, H1'); 2,90 (2H, m, H2').

**RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm):** 173,1 (C=O); 149,2 (C-2); 154,5 (C-4); 145,9 (C-9), 138,1 (C-7); 127,2 (C-8); 127,2 – 124,8 (C-8, C-6, C-5, C-5''); 118,1 (C-10); 99,9 (C-3); 49,7 (C-6' e C-6''); 51,5 (C-2'); 54,6 (C-3' e C-3''); 42,4 (C-1').

TOF MS  $ES^+$  (HRMS):  $[M+H]^+$  500,1563 m/z (calculado); 500,1562 m/z (experimental)

Caracterização do ácido 2-(4-(((4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butil)(prop-2-inil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético **20**



**Figura 109.** . Estrutura do composto mono triazólico **20**

$C_{21}H_{23}ClN_6O_2$

MM: 426,90 g/mol

Rendimento: 35%

Característica física: óleo castanho

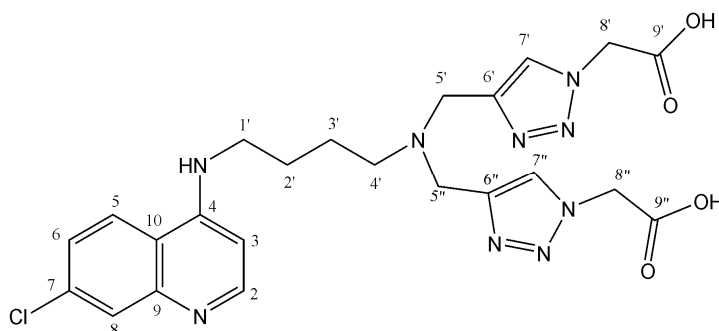
**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,30 (1H, m; H2); 8,27 (1H, m, H5); 7,90 (1H, s, H-triazol, H7''); 7,82 (1H, s, H8); 7,50 (1H, d,  $J=9,0$ Hz, H6); 6,72 (1H, m, H3); 5,01 (2H, s,  $CH_2COOH$ , H8''); 3,83 (2H, s, H5''); 3,43 (2H, s,  $CH_2$ , H-5'); 3,49 (2H, m, H1'); 1,79 (1H, s, CCH, H7'); 1,68 (2H, m, H2') 1,66 (2H, m, H-3'); 2,66 (2H, m, H4').

**RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm):** 173,2 (C=O); 145,9 (C-2); 156,24 (C-4); 145,2 (C-9), 142,3 C-6''; 139,6 (C-7); 128,0 (C-8); 126,0 C-7''; 128,0 – 122,1 (C-8, C-6, C-5, C-7''); 117,3 (C-10); 99,82 (C-3); 79,1 (CCH); 75,3 (CCH); 49,0 (C-8''); 53,1 (C-4'); 54,6 (C-5''); 42,9 ( $CH_2$ CCH); 39,6 (C-1'); 26,7 (C2'); 25,4 (C3').

**TOF MS ES<sup>+</sup> (HRMS):**  $[M+H]^+$  427,1649 m/z (calculado); 427,1640 m/z (experimental).



Caracterização do ácido 2,2'-(4,4'-(4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)butilazanodiil)bis(metileno)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))diacético **21**



**Figura 110.** . Estrutura do composto di-triazólico **21**

$C_{23}H_{26}ClN_9O_4$

MM: 527,96 g/mol

Rendimento: 42%

Característica física: óleo castanho

**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 8,34 (1H, m, H2); 8,29 (1H, m, H5); 7,95 (2H, s, H-triazol, H7' e H7''); 7,81 (1H, s, H8); 7,47 (1H, d,  $J=9,0$  Hz, H6); 6,63 (1H, sl, H3); 5,01 (4H, s,  $CH_2COOH$ , H8' e H8''); 3,82 (4H, s, H-5' e H5''); 3,42 (2H, m, H1'); 1,75 (4H, m, H2' e H-3'); 2,60 (2H, m, H4').

**RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm):** 173,6 (C=O); 149,0 (C-2); 155,4 (C-4); 145,7 (C-6' e C-6''); 138,8 (C-7); 127,4 (C-8); 127,6 (C-7' e C-7''); 127,6 – 124,7 (C-8, C-6, C-5); 118,5 (C-10); 100,3 (C-3); 49,6 (C-8' e C-8''); 54,0 (C-4'); 55,1 (C-5' e C-5''); 44,6 (C-1'); 27,2 (C2'); 25,8 (C3').

**TOF MS ES<sup>+</sup>:**  $[M+H]^+$  528,2 m/z (calculado); 528,2 m/z (experimental).

# ***Parte IV***

***Síntese de Derivados Quinolínicos***

***Conjugados a um Grupo Esteróide Usando a***

***Reação do Tipo "Click"***

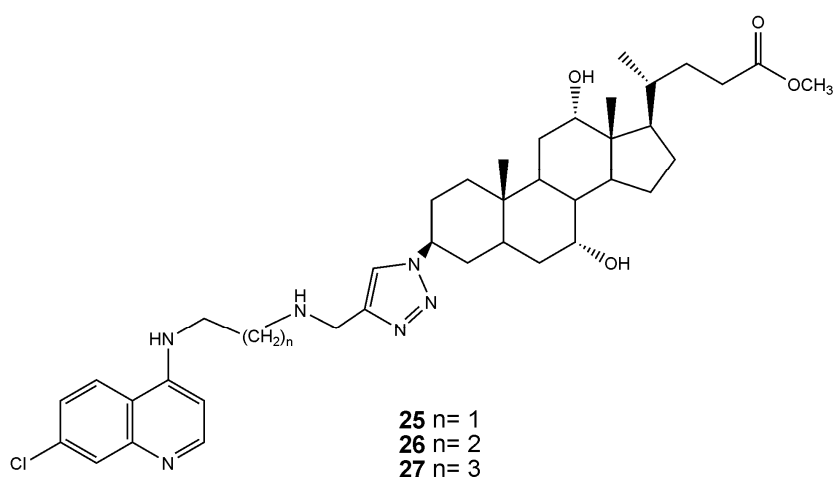
## 7. Parte IV

### Síntese de Derivados Quinolínicos Conjugados a um Grupo Esteróide Usando a Reação do Tipo "Click"

A síntese de um novo fármaco que seja melhor transportado pelo organismo e que tenha toxicidade reduzida é de grande interesse e a conjugação de compostos de importância biológica tem se mostrado uma boa estratégia no desenvolvimento de novos fármacos.

Devido à importância biológica dos esteróides, como o ácido cólico, atuando como carreadores e somando-se essa propriedade à importância biológica dos derivados aminoquinolínicos, como os envolvidos na parte I desse trabalho (SOLOMON *et al*, 2005; SOLOMON *et al*, 2007; SOUZA *et al*, 2011; CARMO *et al*, 2011), propôs-se a conjugação entre os análogos de aminoquinolinas com o ácido cólico usando como ferramenta a reação do tipo "click" (KOLB *et al*, 2001; WANG *et al*, 2003; CARMO, 2007; CORRALES *et al*, 2011; PORE *et al*, 2006).

O objetivo de tal trabalho foi a obtenção de compostos (Figura 111) que fossem melhor transportados no organismo e menos tóxicos em razão do grupo esteróide ser um bom carreador.

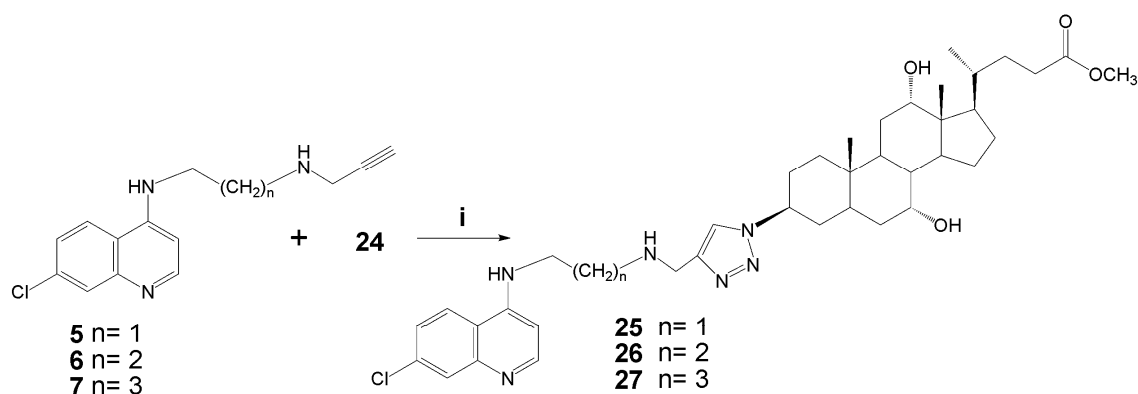


**Figura 111.** Conjugados aminoquinolina/esteróide (25-27) obtidos na parte IV.

### 7.1. Resultados e Discussões

A obtenção dos compostos desejados, nessa parte do trabalho, envolveu uma rota convergente através da conjugação entre as 4-aminoquinolinas funcionalizadas com o grupo alcino (**5** a **7**) e o derivado de ácido cólico com grupo azido na posição 3 (composto **24**).

A reação de cicloadição 1,3-dipolar ocorreu em presença de sulfato de cobre e ascorbato de sódio em quantidades catalíticas para a formação dos compostos **25** a **27** (Figura 112).



i: CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, ascorbato de sódio, DMSO/H<sub>2</sub>O, 24 - 48h, 25 °C

*Figura 112. Esquema de preparação dos compostos 25-27.*

#### 7.1.1. Procedimento para obtenção dos compostos **25** a **27**

A obtenção dos compostos **25** a **27** via reação do tipo CuAAC envolve uma conjugação entre um grupo com alcino terminal, representado neste trabalho pelos compostos **5** a **7** e um azido como o obtido a partir do ácido cólico (composto **24**) sintetizado conforme descrito abaixo.

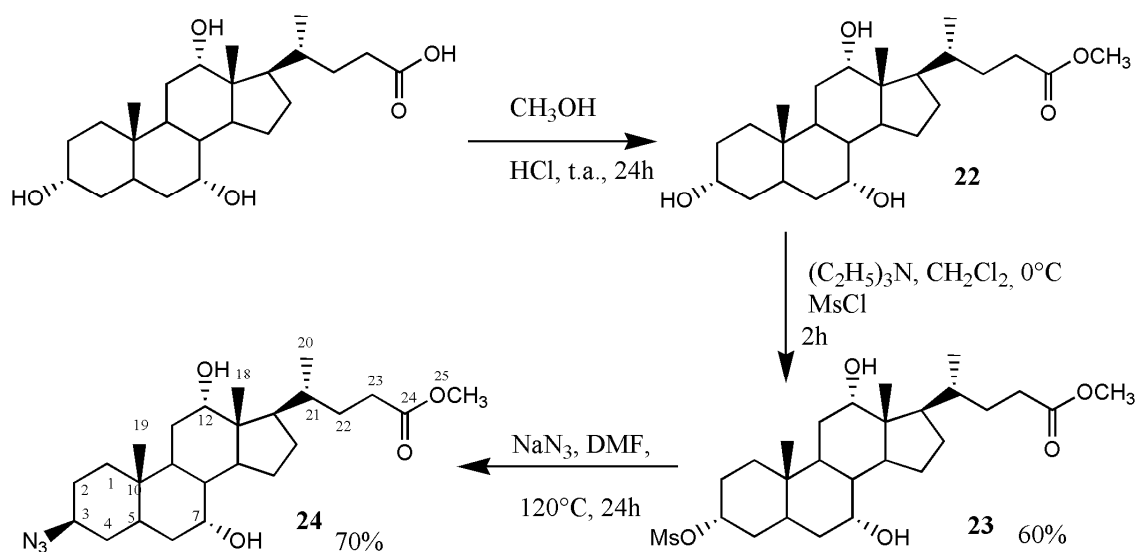
##### 7.1.1.1. Síntese do 3-azido(metil-3β-azido-7α,12α-dihidroxi-5β-colano-24-ato) **24**

A obtenção do azido esteroidal **24** se iniciou pela reação de esterificação do ácido cólico com metanol e ácido clorídrico, levando ao éster **22** com rendimento quantitativo. Prosseguiu-se com mesilação da hidroxila na posição 3 do composto **22** por meio da adição de cloreto de metanosulfonila e trietilamina em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C. Após verificação do consumo do material de partida,

prosseguiu-se com extração usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ , solução aquosa de  $\text{NaCl}$  e por fim com água destilada. Evaporou-se o solvente sobre pressão reduzida, purificou-se o resíduo obtido por coluna cromatográfica usando uma mistura em escala gradiente de hexano/ $\text{AcOEt}$  para se obter o produto mesilado **23** com 70% de rendimento.

Para uma solução de **23** em DMF adicionou-se azida sódica, a mistura de reação foi mantida sob agitação constante à  $120^\circ\text{C}$  por 24 horas. Após remoção do solvente, sob pressão reduzida, prosseguiu-se com extração com  $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ . Removeu-se a fase orgânica no rotaevaporador, o resíduo obtido foi purificado por CCS usando como eluente uma mistura gradiente de hexano/ $\text{AcOEt}$  para obtenção do composto desejado **24** com 70% de rendimento (Figura 113).

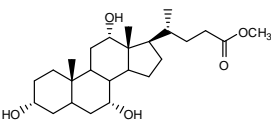
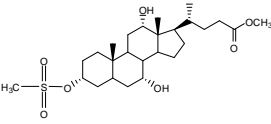
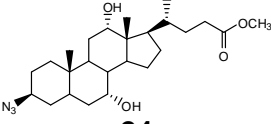
As caracterizações dos compostos **22** a **24** foram feitas através de ponto de fusão, IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  e estão de acordo com a literatura (AHER *et al*, 2005; PORE *et al*, 2006).



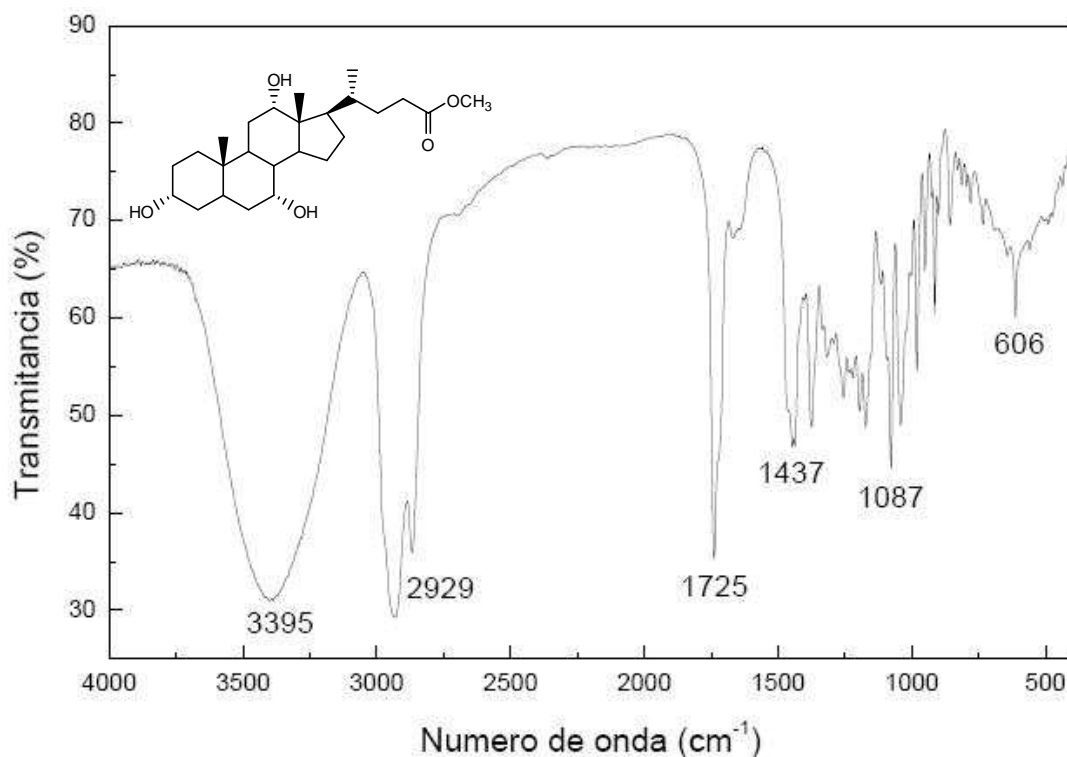
**Figura 113.** Rota sintética para obtenção do metil-3 $\beta$ -azido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diidroxi-5 $\beta$ -colano -24-ato **24**.

Fórmula molecular, massa molar, rendimento, eluente e  $R_f$  para CCD, eluente para coluna cromatográfica, características físicas e faixa de fusão dos compostos **22** a **24** estão apresentados na tabela 12.

*Tabela 12. Dados das reações de obtenção dos compostos 22 a 24 e suas características físicas.*

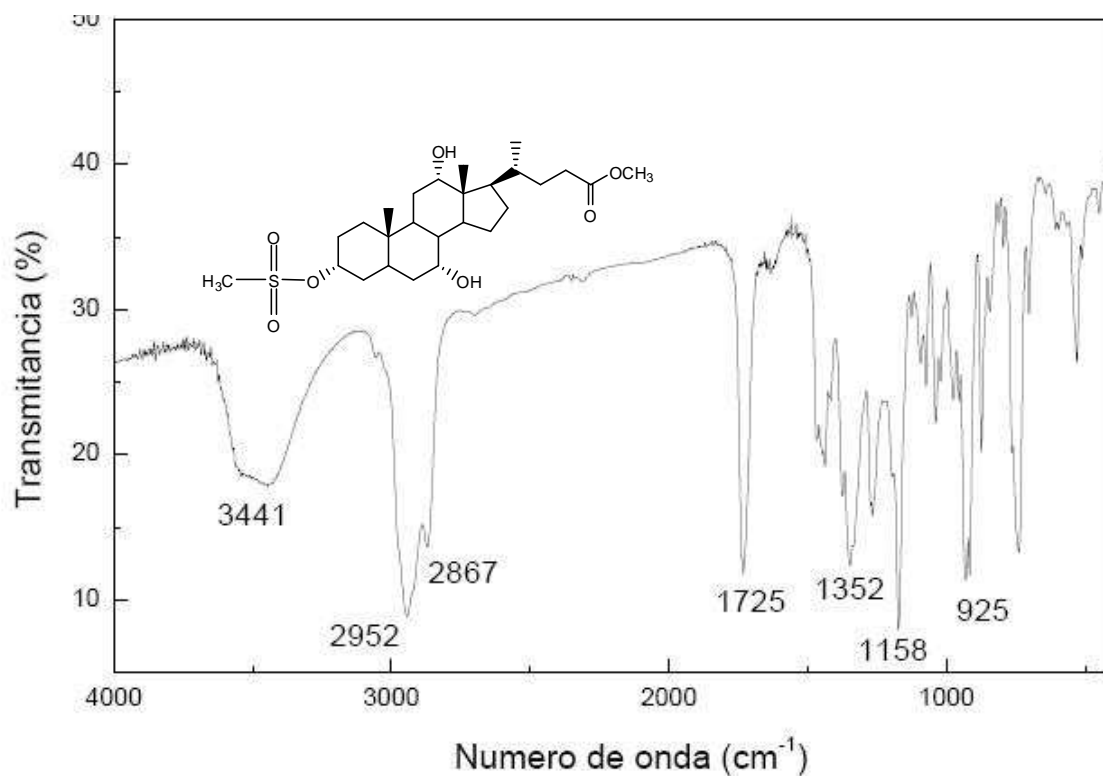
Produto	MM e FM	CCD (Eluente e Rf)	CCS (eluente)	Rendimento %	Característica física/ Faixa de fusão (FF)
 <p><b>22</b></p>	$C_{25}H_{42}O_5$ 422,60 g/mol	Hexano/ AcOEt 1:1 Rf= 0,40	—	100	Sólido branco 158 °C
 <p><b>23</b></p>	$C_{26}H_{44}O_7S$ 500,69 g/mol	Hexano/ AcOEt 1:1 Rf= 0,84	Hexano/ AcOEt 8:2	60	Óleo amarelo
 <p><b>24</b></p>	$C_{25}H_{41}N_3O_4$ 447,61 g/mol	AcOEt 1:1 Rf= 0,72	Hexano/ AcOEt 7:3	70	Sólido branco 175 °C

A análise do espectro de IV do composto **22** (Figura 114), mostrou a presença de bandas em  $3395\text{ cm}^{-1}$ ,  $2929\text{ cm}^{-1}$  e  $1725\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos O-H, C-H alicíclico e C=O de ésteres, respectivamente.



*Figura 114. Espectro de IV do composto 22.*

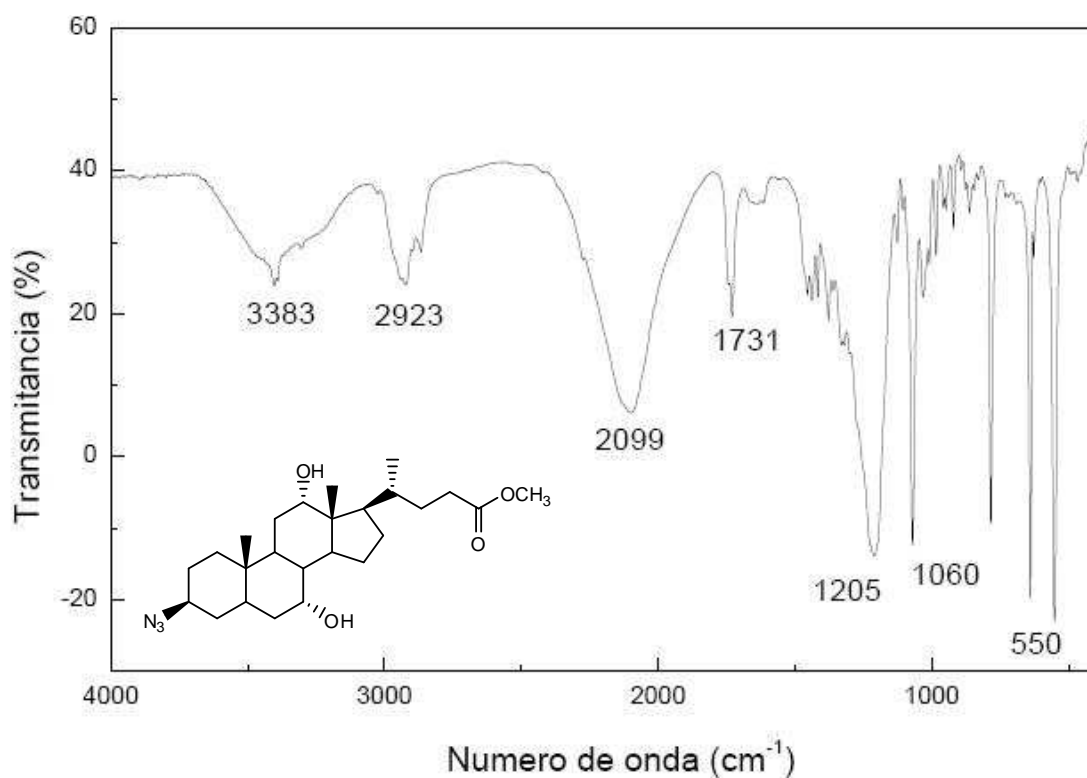
No espectro de IV do composto **23** (Figura 115) destaca-se a presença de bandas em  $1352$  e  $1158\text{ cm}^{-1}$  características de estiramentos  $\text{SO}_2$ , bem como a presença de bandas em  $925\text{-}738\text{ cm}^{-1}$  características de estiramentos referentes a várias deformações axiais do sistema S-O-C.



*Figura 115. Espectro de IV do composto 23.*

No espectro de IV do composto **24** (Figura 116), a principal diferença observada foi a presença da banda em 2099 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento do grupo azido N<sub>3</sub>, quando comparado com os espectros de IV de seus precursores.





*Figura 116. Espectro de IV do composto 24.*

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **22** (Figura 117) mostrou a presença dos multipletos em  $\delta$  3,93 ppm, 3,81 ppm e 3,41 ppm que podem ser atribuídos aos hidrogênios H-12, H-7 e H-3 bem como o simpleto em  $\delta$  3,63 ppm referente aos três hidrogênios de H-25, além dos outros sinais característicos do restante da molécula.

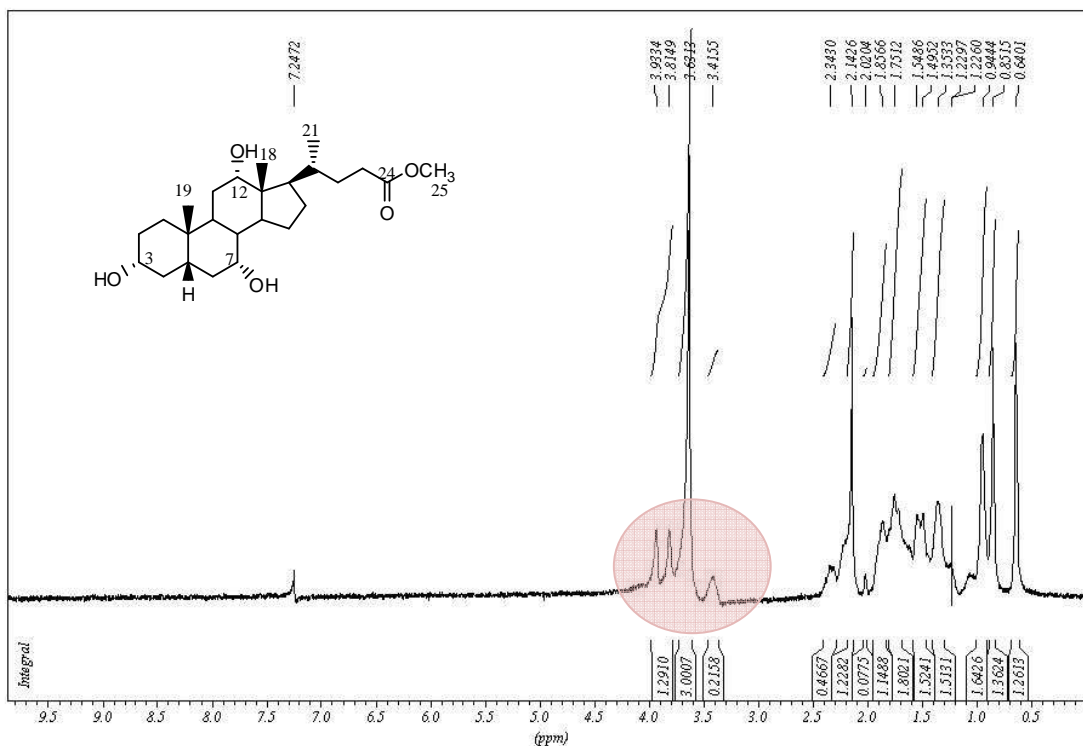


Figura 117. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **22** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

Por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **23** (Figura 118) observou-se o multipletto em  $\delta$  4,50 ppm, referente ao hidrogênio de H-3 que encontra-se em campo mais desblindado quando comparado ao hidrogênio H-3 do seu precursor **22**. Em  $\delta$  4,11 e 3,99 ppm tem-se os sinais que podem ser atribuídos aos hidrogênios H-12 e H-7, respectivamente, bem como os simples referentes aos três hidrogênios  $\text{OCH}_3$  em  $\delta$  3,66 ppm e de H-26 ( $\text{CH}_3$  mesílico) em  $\delta$  2,99 ppm, além dos outros sinais característicos do restante da molécula.

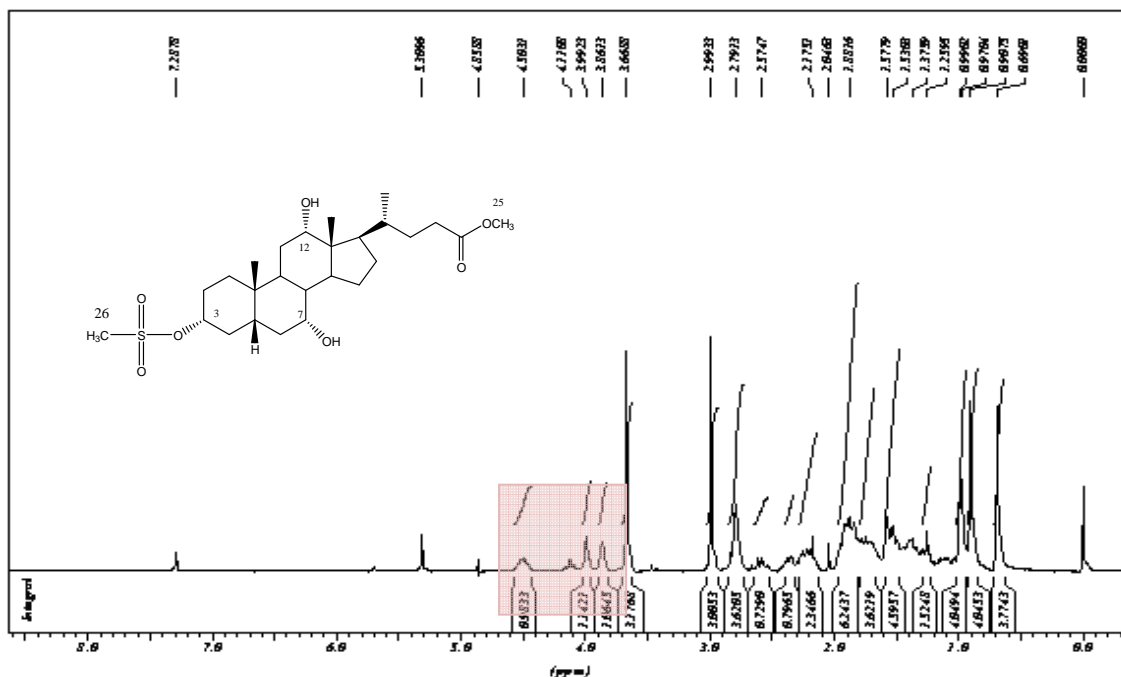


Figura 118. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 23 ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

Por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 24 (Figura 119) observou-se os multipletos em  $\delta$  3,97 ppm, referentes ao hidrogênio de H-12, e em  $\delta$  3,86 ppm que podem ser atribuídos aos hidrogênios H-3 e H-7. Destaca-se também a presença do simpleto referente aos três hidrogênios de H-25 em  $\delta$  3,66 além dos outros sinais característicos do restante da molécula.

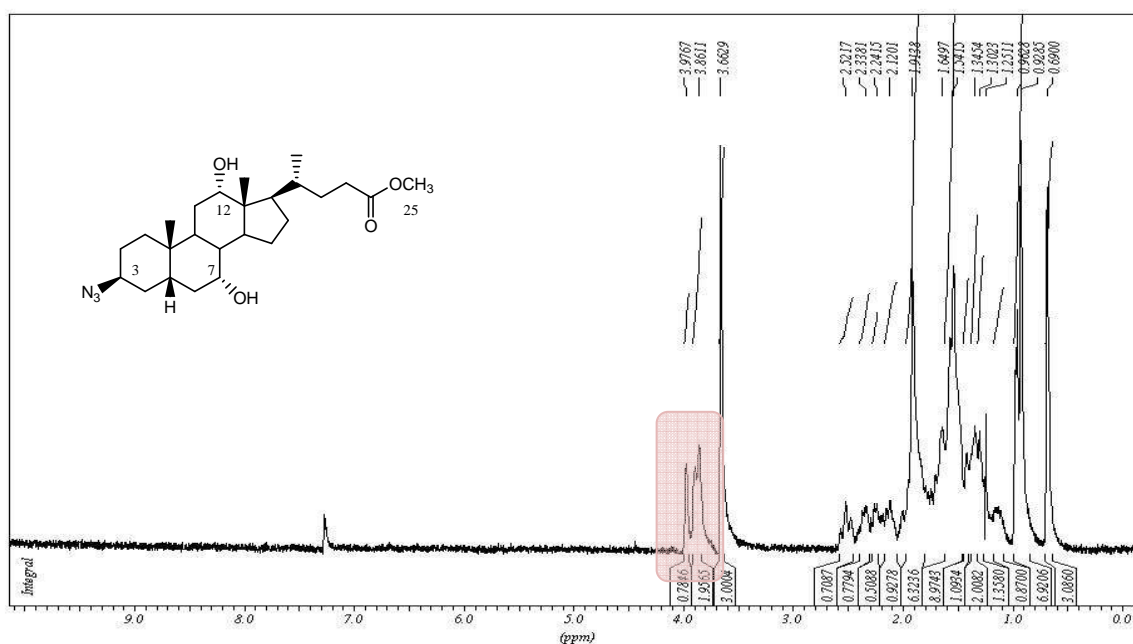
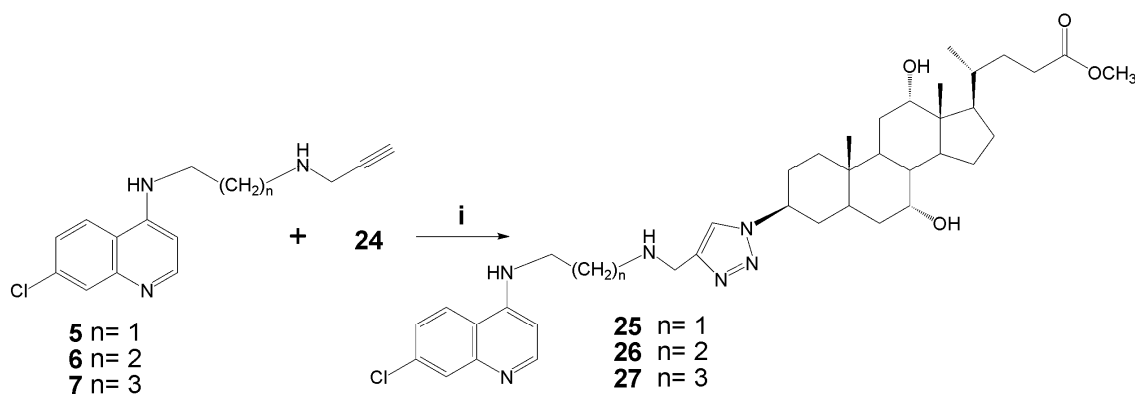


Figura 119. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 24 ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

## 7.1.1.2. Procedimento geral de cicloadição (25-27)

Os derivados aminoalcinoquinolínicos **5**, **6**, ou **7** e o derivado de ácido cólico com grupo azido **24** foram dissolvidos em DMSO/H<sub>2</sub>O 4:1, a essa solução, CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O e ascorbato de sódio foram adicionados em quantidades catalíticas. A mistura de reação foi mantida sob agitação durante 48 h à temperatura ambiente e posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo formado foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (CCS) utilizando MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:7 permitindo a obtenção dos conjugados de ácido cólico/aminoquinolina **25**, **26**, ou **27** (Figura 120), respectivamente, com rendimentos de 60% a 70%.



i: CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O, ascorbato de sódio, DMSO/H<sub>2</sub>O, 24 - 48h, 25 °C

**Figura 120.** Esquema de síntese dos compostos 25-27.

A fórmula molecular, massa molar, rendimento, eluente e R<sub>f</sub> para CCD, eluente para coluna cromatográfica, características físicas e faixa de fusão dos compostos **25** a **27** estão apresentados na tabela 13.

Tabela 13. Dados das reações de obtenção dos compostos 25 a 27 e suas características físicas

Produto	MM	CCD (Eluente e Rf)	CCS (eluente)	Rendimento	Característica física/ Faixa de fusão
25	C <sub>39</sub> H <sub>55</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 707,34 g/mol	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH 5:95 Rf= 0,33	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH 1:1	70%	sólido amarelo 128 °C
26	C <sub>40</sub> H <sub>57</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 721,37 g/mol	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH 5:95 Rf= 0,35	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH 7:3	65%	óleo amarelo
27	C <sub>41</sub> H <sub>59</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 735,40 g/mol	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH 5:95 Rf= 0,40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH 8:2	73%	óleo amarelo

### Caracterização do Metil 3 $\beta$ -(N-[(7-cloroquinolin-4il)amino]etilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ -colano-24-oato **25**

No espectro de IV (Figura 121) do composto **25** notou-se a presença da banda em 3340 cm<sup>-1</sup> que pode ser atribuída aos estiramentos NH e OH, a presença da banda em 2930 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C-H alifático e também destaca-se a presença da banda em 1581cm<sup>-1</sup> relacionada ao estiramento das ligações C=C e C-N.

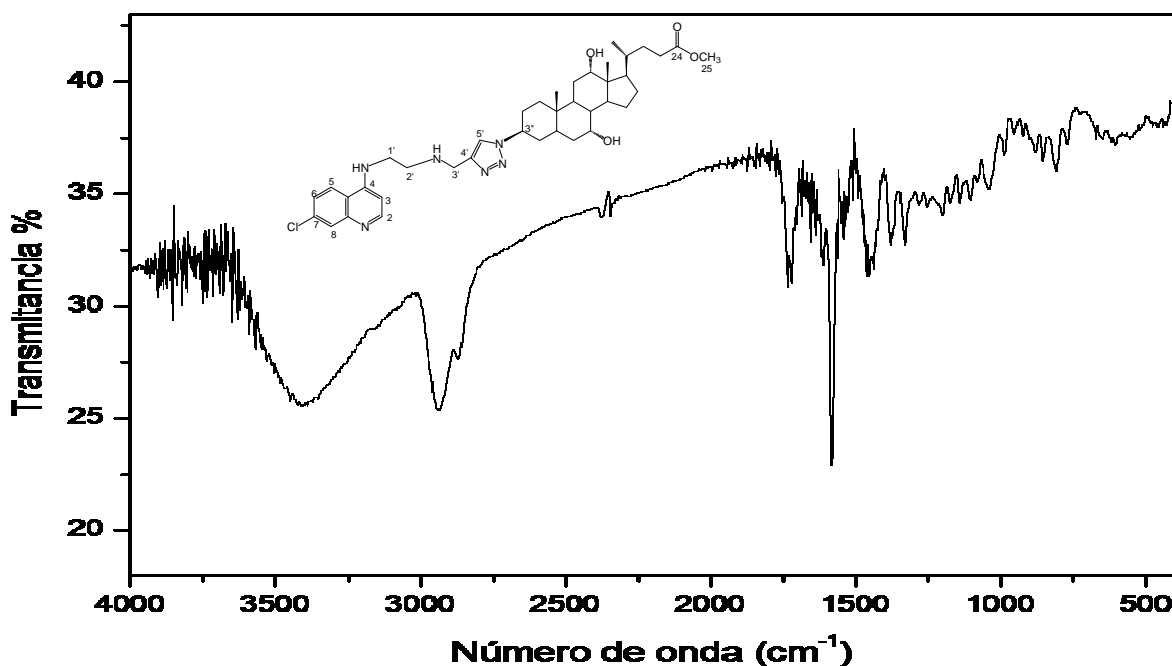


Figura 121. Espectro de IV do composto **25**.

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **25** mostrou, além dos sinais referentes ao anel quinolínico, o simpleto que pode ser atribuído ao hidrogênio do 1,2,3-triazol em  $\delta$  7,76 ppm. Destaca-se ainda os simpletos em  $\delta$  3,83 e 3,63 referentes aos hidrogênios metilênicos H-3' e ao CH<sub>3</sub> de H-25" respectivamente, bem como os outros sinais referentes ao restante da molécula (Figura 122).

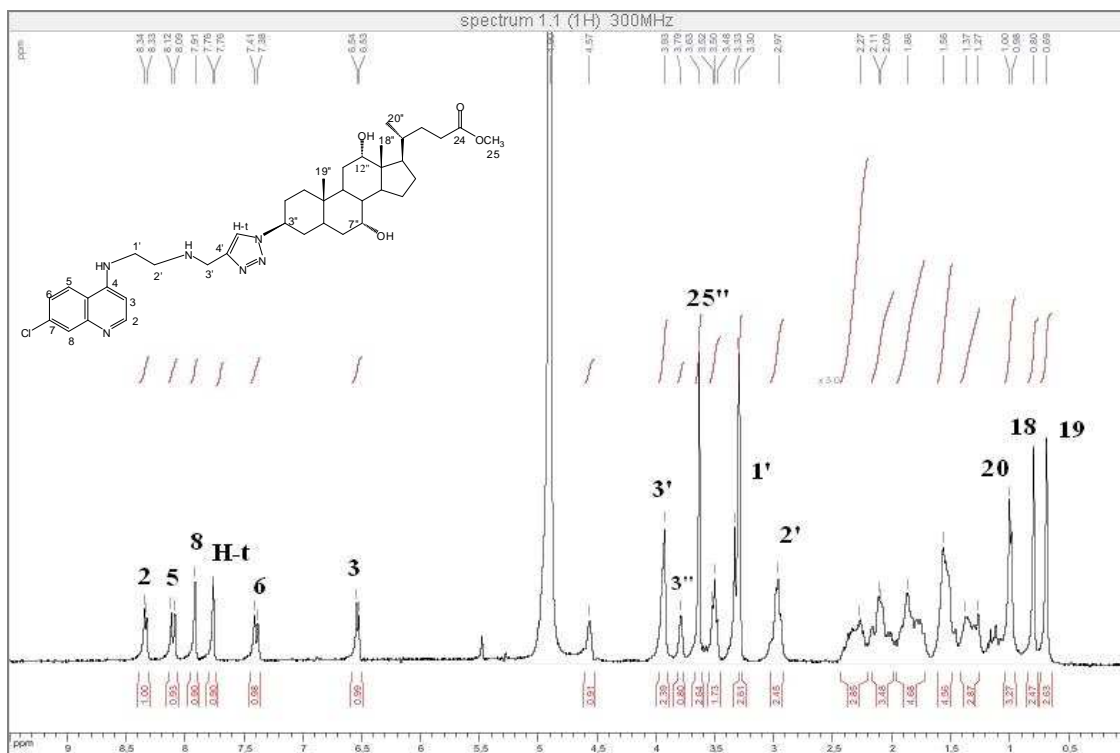


Figura 122. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 25 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram observados os sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico e aos dois carbonos triazólicos, bem como sinais referentes aos carbonos metilênicos da porção ácido cólico (Figura 123).

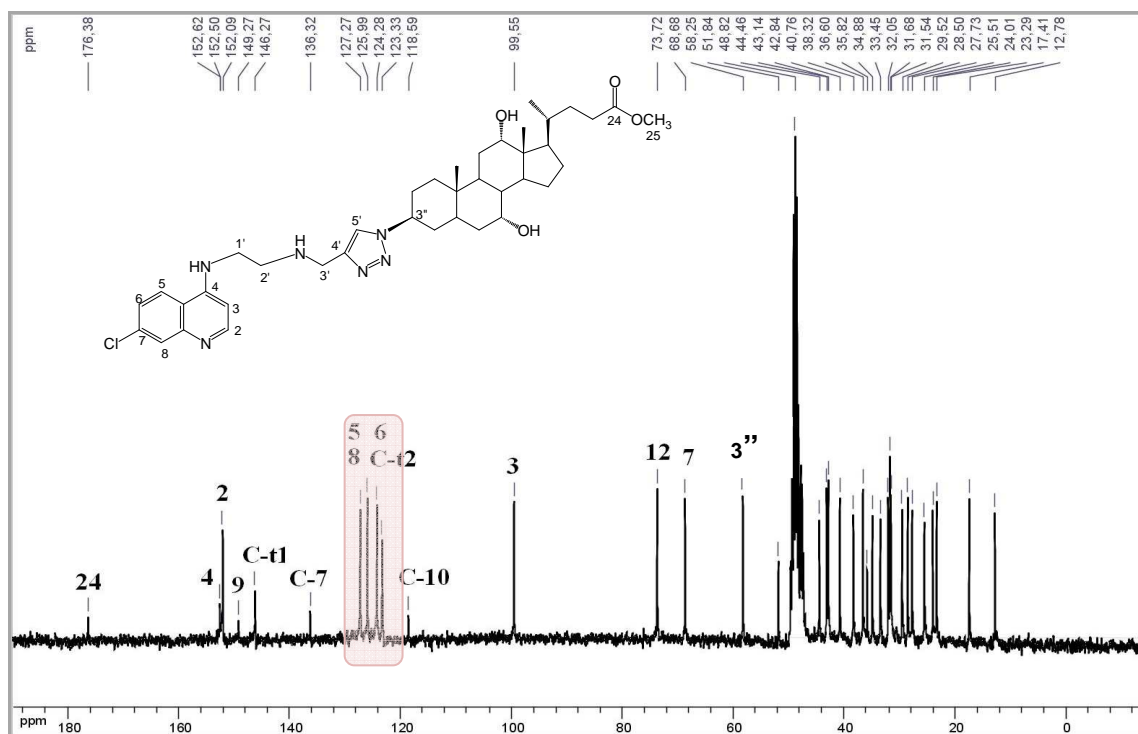
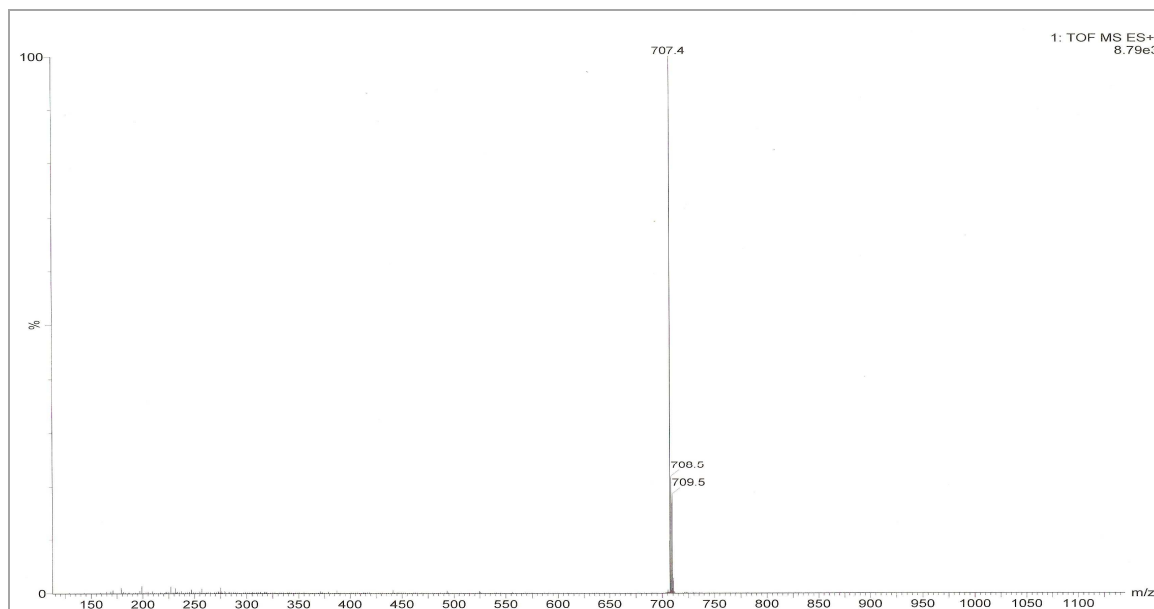


Figura 123. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 25 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

O espectro de massas (ES) apresentou sinal em 707,4 m/z, correspondente a  $[M+H]^+$ , (Figura 124) que está coerente com o valor calculado (707,4 m/z), evidenciando desta forma a massa molar do composto **25**.



*Figura 124. Espectro de massas (ES) do composto 25.*



### Caracterização do Metil 3 $\beta$ -(N-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]propilaminoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ -colano-24-oato **26**

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **26** mostrou, além dos sinais referentes ao anel quinolínic, um simpleto que pode ser atribuído ao hidrogênio do 1,2,3-triazol em  $\delta$  7,52 ppm. Destaca-se ainda os simpletos em  $\delta$  3,99 e 3,65 referentes aos hidrogênios metilênicos da posição H-4' e ao  $\text{CH}_3$  de H-25'' respectivamente, bem como os outros sinais referentes ao restante da molécula (Figura 125).

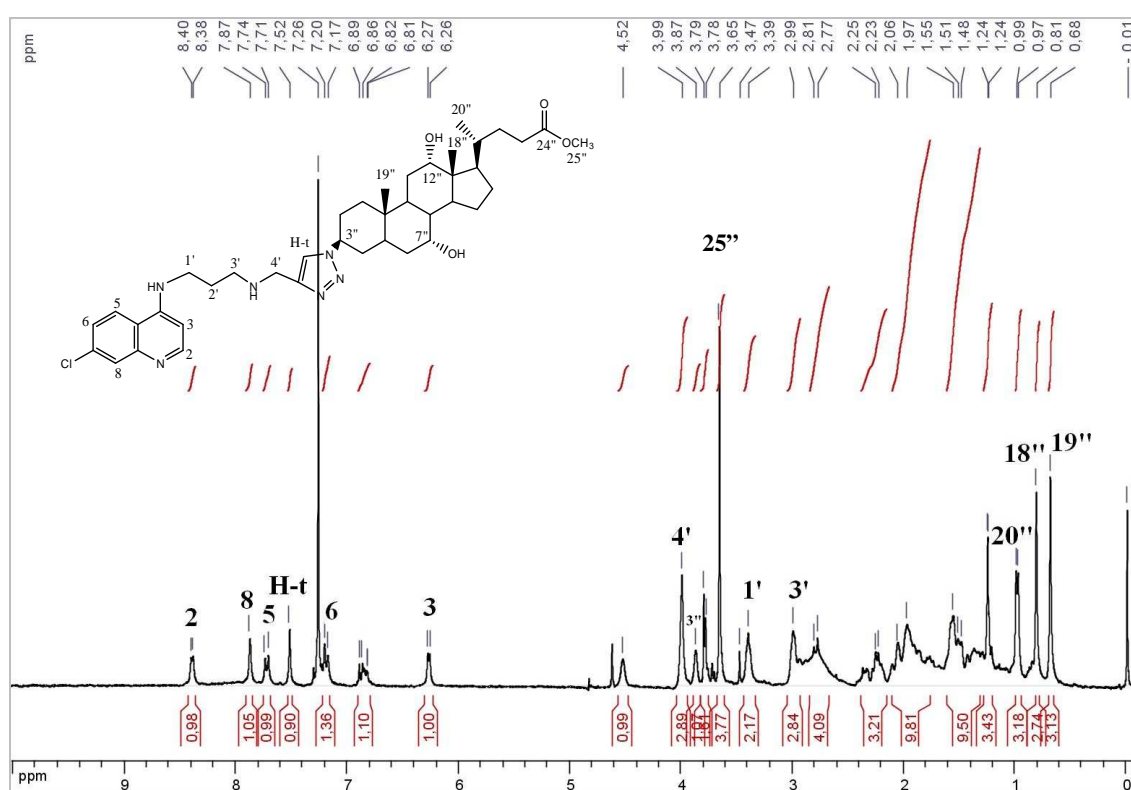


Figura 125. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **26** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se sinal em  $\delta$  174,9 ppm que pode ser atribuído ao carbono da posição 24'' (carbonila), foram observados os sinais referentes aos carbonos do anel quinolínic e aos dois carbonos do anel triazólico, bem como sinais referentes aos carbonos metilênicos da porção ácido cólico (Figura 126).

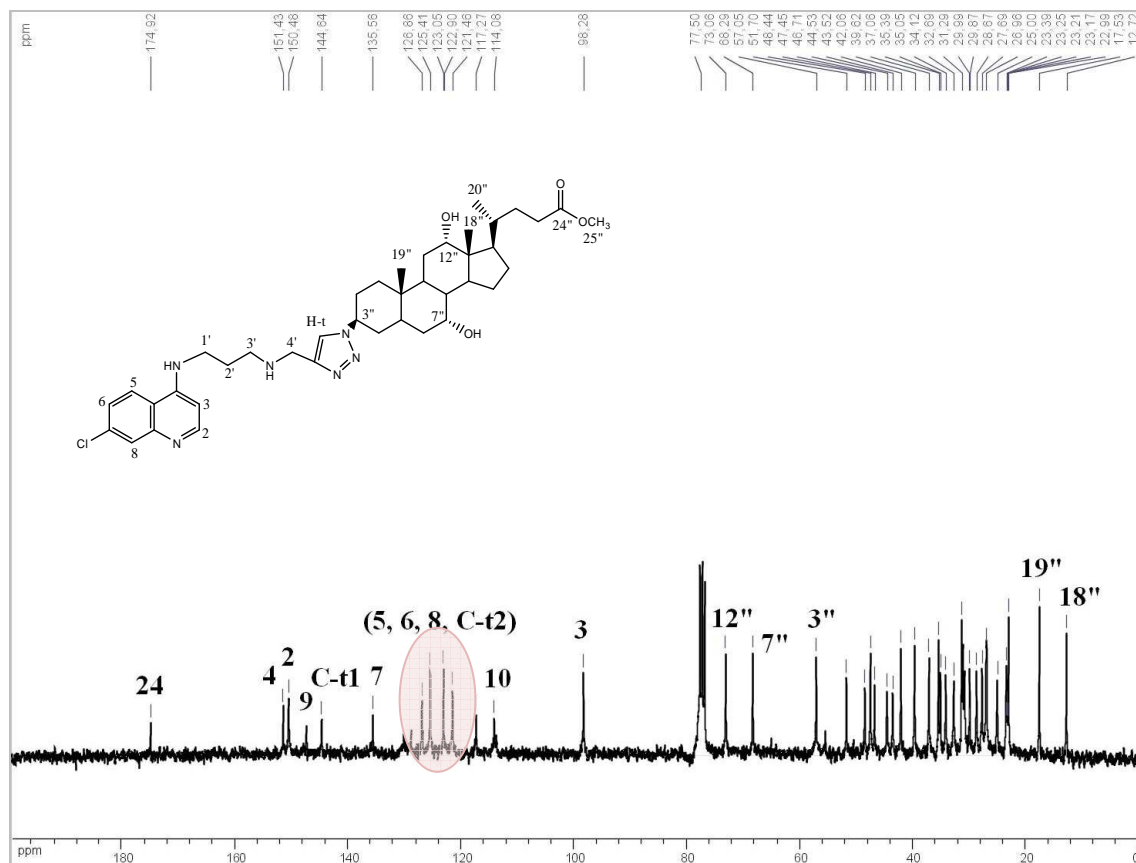


Figura 126. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 25 (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de 25 (Figura 127) apresentou um sinal em 721,4210 m/z, correspondente a [M+H]<sup>+</sup>, (calculado 721,4208 m/z) que evidencia a massa molar da substância.

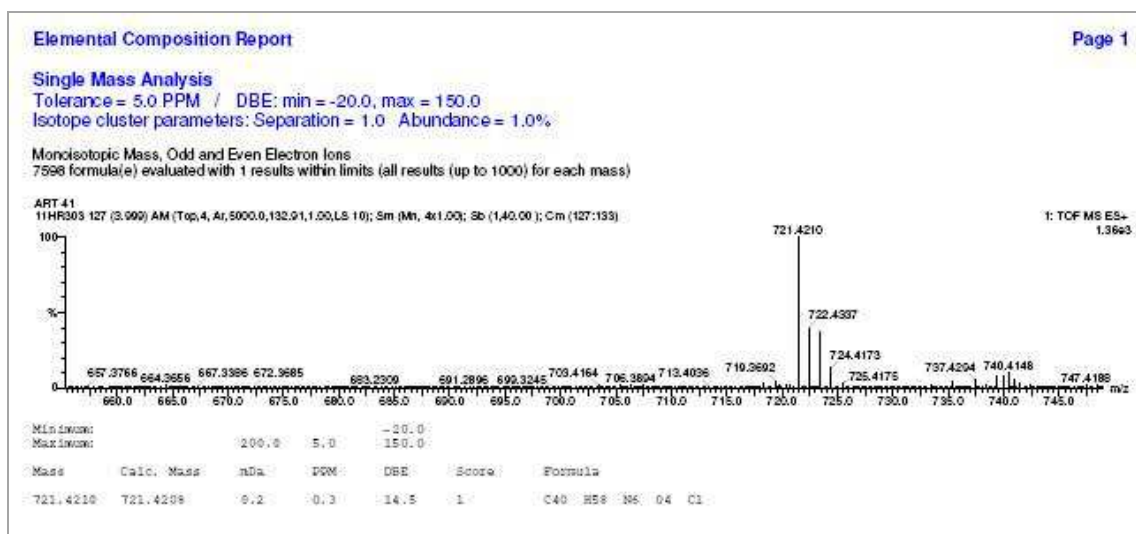
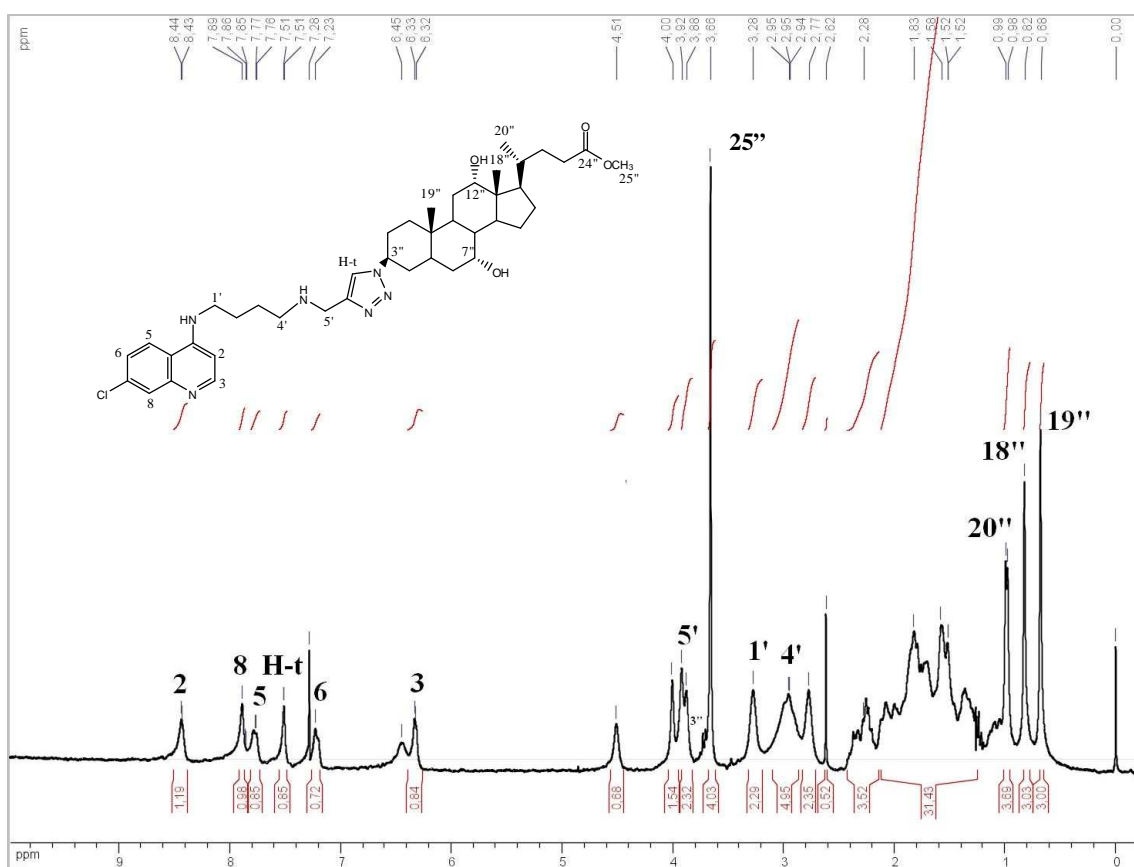


Figura 127. Espectro de massas HRMS de 26.

### Caracterização do Metil 3 $\beta$ -(N-[(7-cloroquinolin-4il)amino]butilaminoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ -colano-24-oato **27**

Após a análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **27** observou-se, além dos cinco sinais referentes ao anel quinolínico, um simpleto que pode ser atribuído ao hidrogênio do 1,2,3-triazol em  $\delta$  7,51 ppm. Destaca-se ainda os simpletos em  $\delta$  3,92 e 3,66 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos da posição H-5' e ao  $\text{CH}_2$  de H-25'' respectivamente, bem como os outros sinais referentes ao restante da molécula (Figura 128).



**Figura 128.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **27** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

De acordo com a análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 129) observou-se em  $\delta$  174,9 o sinal da carbonila C-24'', foram observados os sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico e os dois carbonos do triazol, entre  $\delta$  98,8-151,6, bem como sinais referentes aos carbonos metilênicos da porção alifática e alicíclica da molécula, entre 12,6-76,8.

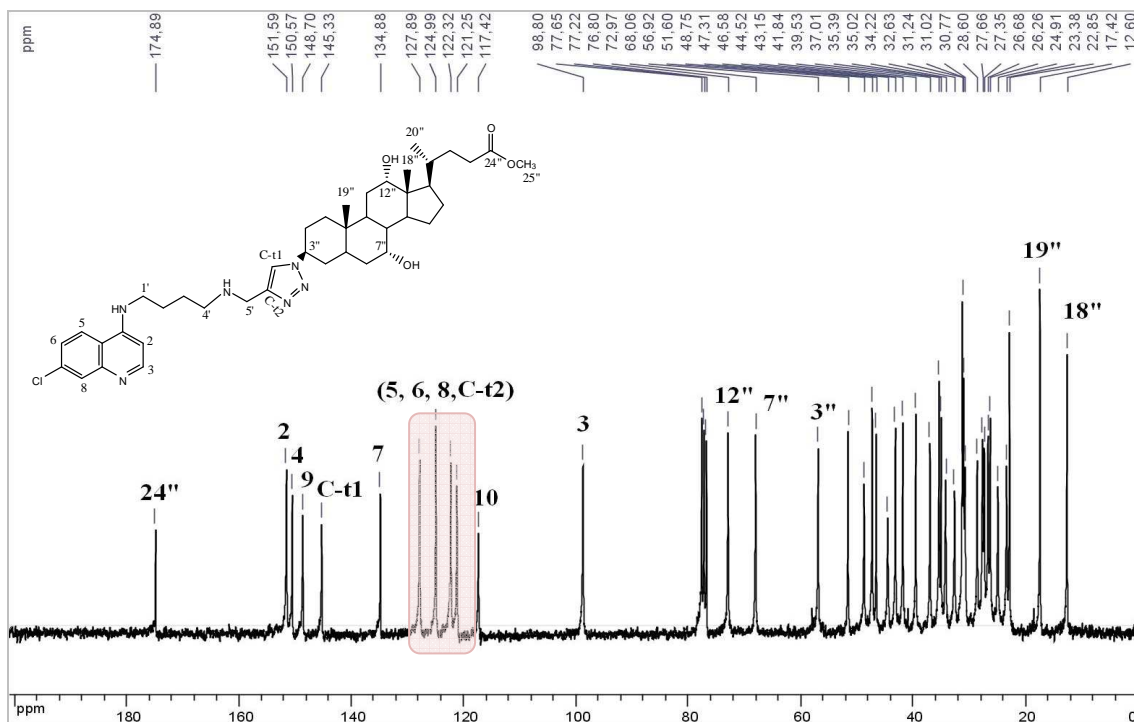


Figura 129. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **27** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de **27** (Figura 130) apresentou um sinal em 735,4362 m/z, correspondente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (calculado 735,4365 m/z) que evidencia a massa molar da substância.

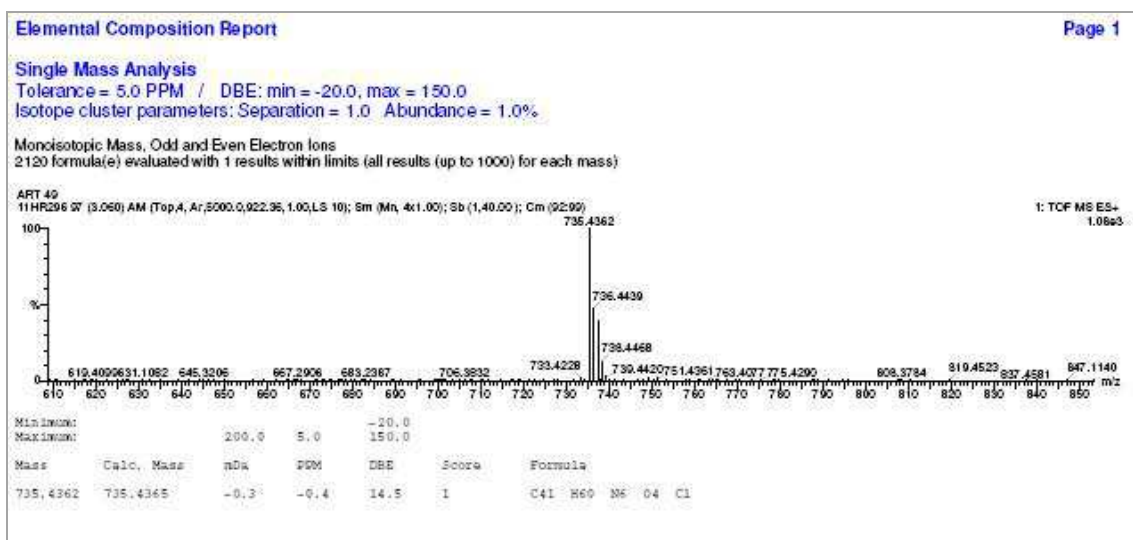
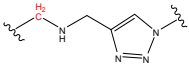
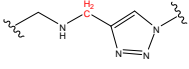


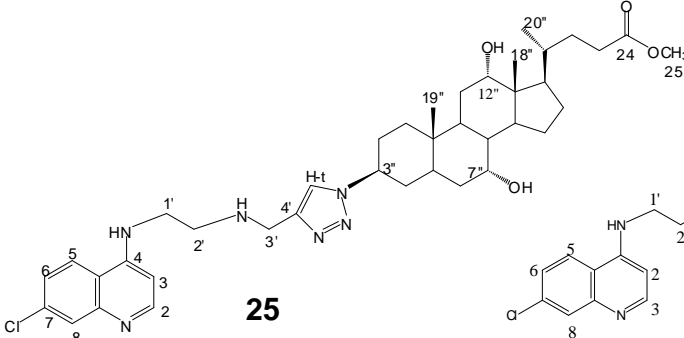
Figura 130. Espectro de massas HRMS de **27**.

A tabela 14 mostra algumas dos principais sinais de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **25**, **26** e **27**.

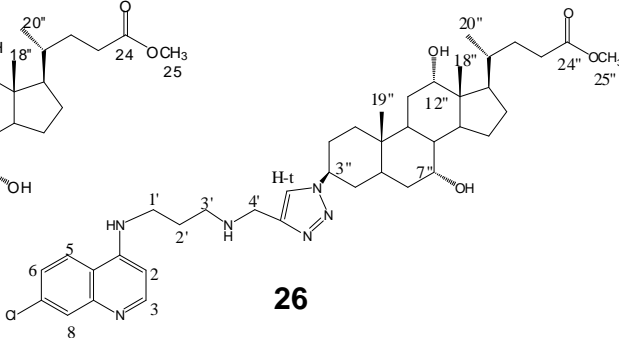
Tabela 14. Principais deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup>H de 25, 26 e 27

	25 δ (ppm) CD <sub>3</sub> OD	26 δ (ppm) CDCl <sub>3</sub>	27δ (ppm) CDCl <sub>3</sub>
H-2	8,34	8,40	8,44
H-3	6,51	6,27	6,33
H-5	8,12	8,12	7,77
H-6	7,37	7,17	7,23
H-8	7,88	7,87	7,89
H-t	7,73	7,52	7,51
H-1'	3,26	3,39	3,28
	2,93	2,99	2,95
	3,89	3,99	3,92
H-3''	3,65	3,87	3,67
OCH <sub>3</sub>	3,60	3,65	3,66
H-18	0,80	0,81	0,82
H-19	0,69	0,68	0,68
H-20	0,98	0,99	0,99

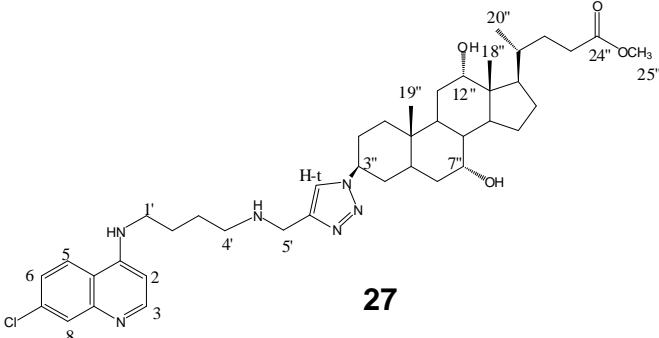
  



**25**



**26**



**27**

A proposta de obtenção dos compostos que possuem em suas estruturas três grupos com importância biológica, que são os análogos aminoquinolínicos, o grupo esteroidal e o triazol, foi bem sucedida e permitiu a obtenção de três novas substâncias (compostos **25-27**). Conforme será visto na parte VI, os conjugados **25-27** apresentaram resultados antileishmania e antituberculose melhores que seus precursores aminoalcinoquinolínicos **5-7**, o que evidencia a ideia de que o grupo esteroidal pode atuar como bom carreador de fármacos.

## 7.2. Parte Experimental

### 7.2.1. Métodos Gerais

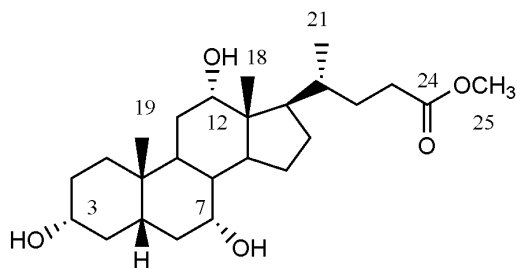
Ver item 4.2.1

### 7.2.2. Obtenção do Azido Derivado de Ácido Cólico

#### Síntese e caracterização do éster metil-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triidroxi-5 $\beta$ -colano-24-ato **22**

Em um balão de fundo redondo (100 mL) contendo ácido cólico (7,6 mmol) em metanol (30 mL), adicionou-se lentamente 20 gotas de ácido clorídrico concentrado 37% sob agitação constante à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi acompanhada através de CCD (Rf= 0,3 Hexano/AcOEt, 1:1), onde verificou-se a formação de um produto mais apolar que o de partida. Prosseguiu-se com neutralização do meio à pH 7 usando NaOH 1 mol/L. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado em acetato de etila. O composto **22** foi obtido em rendimento quantitativo.

As caracterizações estão de acordo com aquelas da literatura (AHER *et al*, 2005; PORE *et al*, 2006).



**Figura 131.** Estrutura do derivado de ácido cólico esterificado **22**.

FM= C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>

MM= 422,6 g/mol

Característica física= sólido branco

Ponto de fusão: 158°C

Rf= 0,3 (Hex/AcOEt 1:1); Revelador= 20% solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

**IV (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3384 (estiramento de O-H), (estiramento C-H alifático), 1739 (estiramento C=O de ésteres).

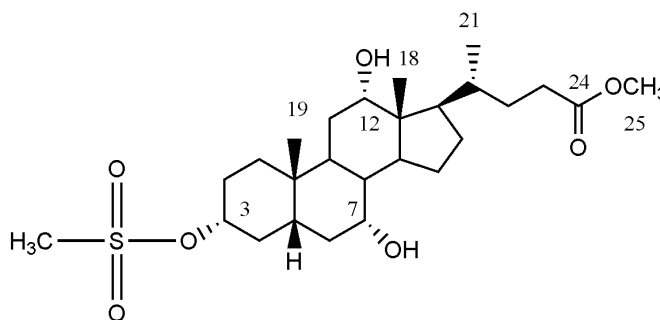
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, acetona deuterada)  $\delta$ (ppm),  $J$  (Hz):** 3,94 (1H, m, H-12), 3,79 (1H, m, H-3), 3,58 (3H, s, H-25), 3,31 (1H, m, H-7), 0,98 (3H, s, H-21), 0,88 (3H, s, H-18), 0,68 (3H, s, H-19).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, acetona deuterada)  $\delta$ (ppm):** 174,7 (C-24), 72,3 (C-12), 72,1 (C-7), 68,1 (C-3), 51,5 (C-13), 47,4 (C-25), 47,1 (C-2), 42,9 (C-14), 42,6 (C-14), 40,8 (C-8), 40,6 (C-9), 36,4 (C-1), 36,3 (C-10, C-4 e C-6), 29,6 (C-11), 29,5 (C-10), 23,9 (C-15), 23,2 (C-21), 17,5 (C-19), 12,9 (C-18).

### Síntese do $3\alpha,24$ -dimesiloxi- $7\alpha,12\alpha$ -diidroxí- $5\beta$ -colano **23**

Em um balão de 100 mL contendo 2g do composto **22** (4,92 mmol) em diclorometano (20 mL) adicionou-se 6,4 mL de trietilamina à  $0^\circ\text{C}$ . Em seguida, cloreto de metano sulfonila (4,92 mmol) foi adicionado lentamente à mistura de reação. A mistura de reação foi mantida sob agitação por 2 h a  $0^\circ\text{C}$  e acompanhada através de CCD (Hexano/AcOEt, 1:1), onde verificou-se a formação de um produto mais apolar. O solvente orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl e removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS usando uma mistura em escala gradiente de polaridade de Hex/AcOEt. O composto mesilado **23** foi obtido com rendimento de 80%.

As caracterizações estão de acordo com dados da literatura (AHER *et al*, 2005; PORE *et al*, 2006).



**Figura 132.** Estrutura do derivado de ácido cólico mesilado **23**.



FM= C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>S

MM= 500,69 g/mol

Característica física= óleo translúcido

Rf= 0,8 (Hex/AcOEt 1:1); Revelador= 20% solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

**IV (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3444 (estiramento de O-H), 2945 (estiramento C-H alifático), 1732 (estiramento C=O de ésteres), 1348 e 1172 (estiramento SO<sub>2</sub>), 916-738 (estiramentos S-O-C).

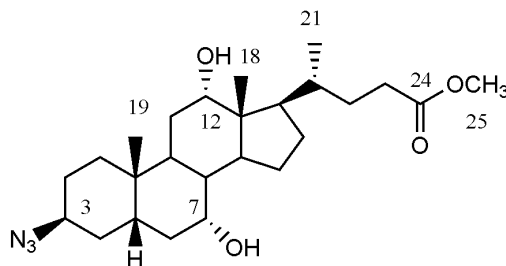
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 4,50 (1H, m, H-3), 4,11 (1H, m, H-12), 3,99 (1H, m, H-7), 3,67 (3H, s, H-25), 2,99 (3H, s, H-26), 0,97 (3H, s, H-21), 0,90 (3H, s, H-18), 0,69 (3H, s, H-19).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175,2 (C-24), 72,3 (C-12), 83,1 (C-7), 76,8 (C-3), 73,0 (C-13), 22,3 (C-21), 17,4 (C-19), 12,6 (C-18).

#### Síntese do metil-3β-azido-7α,12α-diidroxí- 5β-colano-24-ato **24**

Em um balão de 100 mL, adicionou-se uma solução do derivado mesilado **23** (1,4 mmol) em DMF (10 mL) e azida sódica (5,3 mmol). A mistura de reação foi mantida sob agitação constante à 120°C por 36 h. Através de CCD (Hexano/AcOEt, 1:1), verificou-se a formação de um produto mais polar que seu precursor. Após remoção do solvente sob pressão reduzida prosseguiu-se com purificação através de CCS usando uma mistura em escala gradiente de polaridade de Hex/AcOEt. Foram obtidos 1,9 g do composto desejado **24** (rendimento de 60%).

As caracterizações estão de acordo com dados da literatura (AHER *et al*, 2005; PORE *et al*, 2006).



**Figura 133.** Estrutura do derivado azido de ácido cólico **24**.

FM=  $C_{25}H_{41}N_3O_4$

MM= 447,61 g/mol

Característica física= cristal branco

Ponto de fusão: 175°C

Rf= 0,8 (Hex/AcOEt 1:1); Revelador= 20% solução etanólica de  $H_2SO_4$

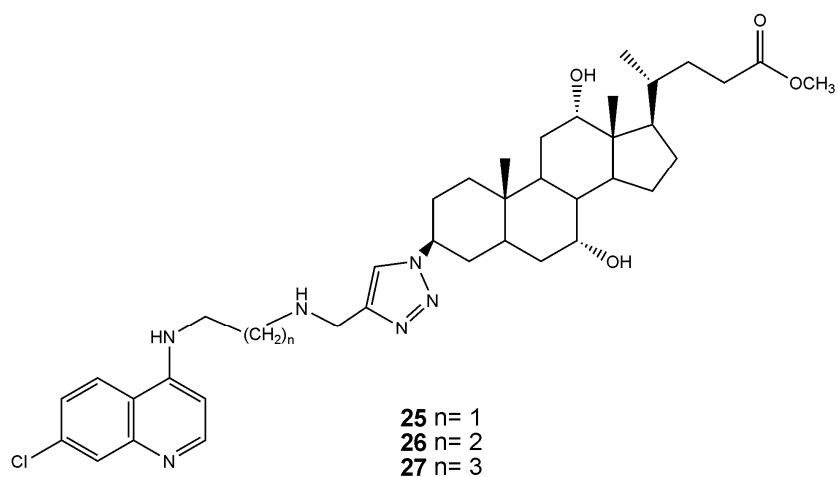
**IV (KBr) ( $cm^{-1}$ ):** 3550 (estiramento de O-H), 2920 tem-se C-H (estiramento C-H alifático), 2098 (estiramento  $N_3$ ), 1730 (estiramento C=O de ésteres).

**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm), J (Hz):** 3,93 (1H, m, H-12), 3,85 (2H, m, H-3 e H-7), 3,61 (3H, s, H-25), 0,93 (3H,s, H-21), 0,91 (3H, s, H-18), 0,64 (3H, s, H-19).

**RMN de  $^{13}C$  (75 MHz, acetona deuterada)  $\delta$ (ppm):** 174,5 (C-24), 72,6 (C-12), 67,9 (C-7), 59,7 (C-3), 51,4 (C-13), 47,4 (C-25), 47,1 (C-2), 42,9 (C-14), 42,6 (C-14), 40,8 (C-8), 40,6 (C-9), 35,4 (C-1), 33,7 (C-10, C-4 e C-6), 28,2 (C-11), 26,9 (C-10), 23,7 (C-15), 23,5 (C-21), 17,4 (C-19), 12,8 (C-18).

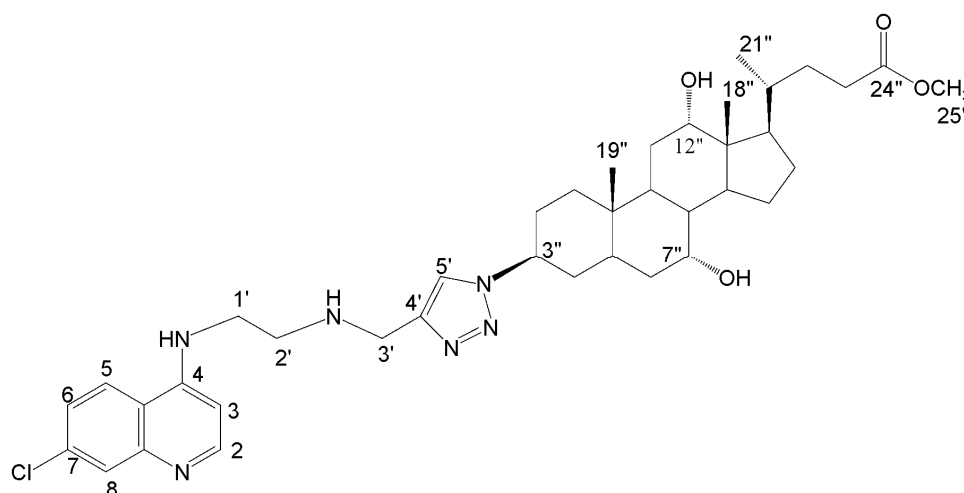
### 7.2.3. Procedimento geral para cicloadição e obtenção dos derivados triazólicos **25**, **26** e **27**

Os derivados aminoalcinoquinolínicos **5**, **6**, ou **7** (0,6 mmol) e o azido **24** (0,8 mmol) foram dissolvidos em DMSO/H<sub>2</sub>O 4:1 (9,0 mL). A esta solução, CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (0,03 mmol) e ascorbato de sódio (0,2 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 48 h à t.a. e foi então extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub>, solução aquosa de NaCl e por fim água destilada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por CCS utilizando MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:7. Os compostos **25**, **26** e **27** foram obtidos com um rendimento de 60 a 70%.



**Figura 134.** Conjugados aminoquinolina/esteróide **25** - **27**.

Caracterização do Metil 3β-(N-[(7-cloroquinolin-4il)amino]etilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]7α-12α-diidroxi-5β-colano-24-oato **25**



**Figura 135.** Estrutura do composto **25**.

FM= C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> ; MM= 707,34 g/mol

Característica física= cristal amarelado; Ponto de fusão: 128°C

Rf= 0,3 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:8); Revelador= UV

Rendimento: 62%

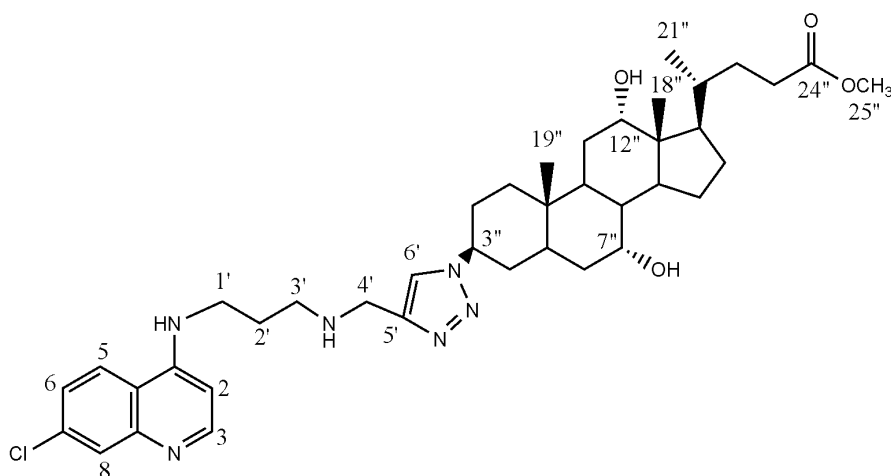
**IV (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3395 (estiramento de amina aromática), 2945 (estiramento C-H aromático), 2850 (estiramento C-H alifático), 1587 (estiramento C=C e C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm), J (Hz):** 8,31 (d, 1H, J= 4,0 Hz, H-2'); 8,08 (d, 1H, J= 6,0 Hz, H-5'); 7,88 (s, 1H, H-5' triazol); 7,73 (s, 1H, H-8'); 7,37 (dd, 1H, J= 6 Hz, J= 2 Hz, H-6'); 6,51 (d, 1H, J= 4 Hz, H-3'); 4,53 (s, 1H, H-12); 3,60 (s, 1H, H-7); 3,89 (s, 2H, H-3''); 3,49 (s, 3H, H-25''); 3,45 (m, 2 H, H-1''); 2,93 (m, 2H, H-2''); 0,97 (d, 3H, J= 6 Hz, H-21''); 0,76 (s, 3H, H-18''); 0,65 (s, 3H, H-19'').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 176,4 (C-24); 152,6 (C-4'); 152,0 (C-2'); 149,3 (C-9'); 146,3 (C-4' triazol); 136,3 (C-7'); 127,3 (C-8'); 125,9 (C-6'); 124,3 (C-5' triazol); 123,3 (C-5'); 118,6 (C-10'); 99,5 (C-3'); 73,7 (C-12''); 68,7 (C-7''); 58,2 (C-3''); 51,8 (C-13''); 48,8 (C-25''); 47,1 (C-2''); 23,3 (C-21''); 17,4 (C-19''); 12,8 (C-18'').

**ESI-MS (TOF), m/z:** teórico [M+H]<sup>+</sup> 707,4 m/z; experimental [M+H]<sup>+</sup> 707,4 m/z.

Caracterização do Metil 3 $\beta$ -(N-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]propilaminoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]7 $\alpha$ -12 $\alpha$ -diidroxí-5 $\beta$ -colano-24-oato **26**



*Figura 136. Estrutura da composto 26.*

FM= C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

MM= 721,37 g/mol

Característica física= óleo

Rf= 0,4 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:95)

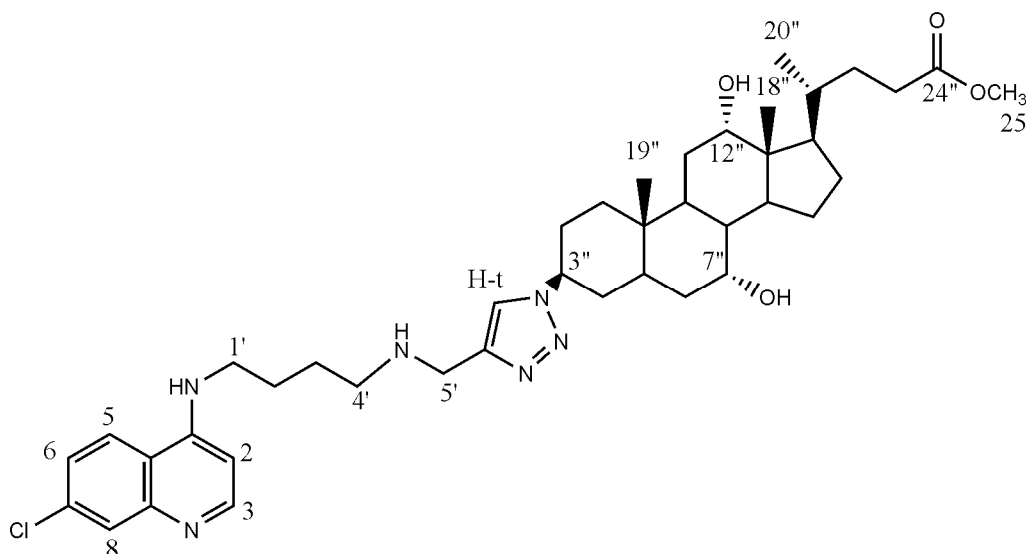
Revelador= UV

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm), J (Hz):** 8,38 (d, 1H, J= 4,0 Hz, H-2); 7,87 (s, 1H, H-8); 7,74 (d, 1H, J= 6,0 Hz, H-5); 7,52 (s, 1H, H-6' triazol); 7,20 (dd, 1H, J= 6,0 Hz, J= 2,0 Hz, H-6); 6,27 (d, 1H, J= 4 Hz, H-3); 4,52 (s, 1H, NH); 3,99 (s, 2H, H-4'); 3,87 (s, 1H, H-7''); 3,65 (s, 3H, H-25''); 3,47 (m, 2 H, H-1'); 2,99 (m, 2H, H-3'); 0,97 (d, 3H, J= 6 Hz, H-21''); 0,81 (s, 3H, H-18''); 0,68 (s, 3H, H-19'').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 174,9 (C-24''); 151,4 (C-4); 150,5 (C-2); 144,6 (C-9); 144,6 (C-5' triazol); 135,5 (C-7); 126,8 (C-8); 125,4 (C-6); 123,0 (C-6' triazol); 122,9 (C-5); 121,4 (C-10), 114,0 (C-3), 73,0 (C-12''), 68,2 (C-7''), 57,0 (C-3''), 51,7 (C-13''), 48,4 (C-25''), 38,3 (C-14); 22,9 (C-21''); 17,5 (C-19''); 12,7 (C-18'').

**TOF MS ES<sup>+</sup> (HRMS):** [M+H]<sup>+</sup> 721,4208 m/z (calculado); 721,4210 m/z (experimental)

Caracterização do Metil 3β-(N-[(7-cloroquinolin-4il)amino]butilaminoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]7α-12α-diidroxi-5β-colano-24-oato **27**



**Figura 137.** Estrutura do composto **27**.

FM= C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

MM= 735,40 g/mol

Característica física= óleo

Rf= 0,37 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:95)

Revelador= UV

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm), J (Hz):** 8,44 (d, 1H, J= 3,0 Hz, H-2); 7,88 (s, 1H, H-8); 7,77 (d, 1H, J= 6,0 Hz, H-5); 7,51 (s, 1H, H-7' triazol); 7,23 (dd, 1H, J= 6,0 Hz, J= 2,0 Hz, H-6); 6,32 (d, 1H, J= 3,0 Hz, H-3); 3,92 (s, 2H, H-5'); 3,88 (s, 1H, H-3''); 3,66 (s, 3H, H-25''); 3,28 (m, 2 H, H-1'); 0,99 (d, 3H, J= 6 Hz, H-21''); 0,82 (s, 3H, H-18''); 0,68 (s, 3H, H-19'').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 174,9 (C-24''); 151,6 (C-4); 150,5 (C-2); 148,7 (C-9); 145,3 (C-6' triazol); 134,8 (C-7); 127,8 (C-8); 124,9 (C-6); 122,3 (C-7' triazol); 121,2 (C-5); 117,4 (C-10); 98,8 (C-3); 72,9 (C-12''); 68,0 (C-7''); 56,9 (C-3''); 51,6 (C-13''); 48,7 (C-25''); 47,3 (C-2''); 22,9 (C-21''); 17,5 (C-19''); 12,7 (C-18'').

**TOF MS ES<sup>+</sup> (HRMS):** [M+H]<sup>+</sup> 735,4365 m/z (calculado); 735,4362 m/z (experimental).

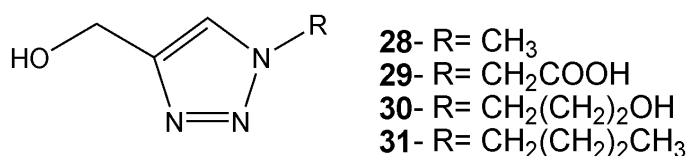
# ***Parte V***

## ***Síntese dos Derivados Triazólicos***

## 8. Parte V

### *Síntese dos Derivados Triazólicos*

Nesta parte do trabalho será abordada a síntese de derivados triazólicos sem a presença dos grupos quinolínicos e esteroides com o objetivo de verificar e comparar a atividade biológica desses compostos. Os derivados 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos foram obtidos a partir de reações do tipo “click” entre álcool propargílico e os azidos azidometano, ácido 2-azidoacético, 3-azido-1-propanol e 1-azidobutano para obtenção dos compostos **28-31**. Uma vez obtidos esses triazóis, suas propriedades biológicas foram avaliadas a fim de verificar a atividade do grupo triazol isoladamente (Figura 138).



*Figura 138. Moléculas propostas na parte V.*



## 8.1. Resultados e Discussões

Os 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos ((1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **28**, ácido 2-(4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) acético **29**, 3-[4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol **30** e (1-butil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **31** foram obtidos por meio da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por íon cobre (I) com os correspondentes azidos (azidometano, ácido 2-azidoacético, 3-azidopropan-1-ol e azidobutano) e álcool propargílico (Figura 139).

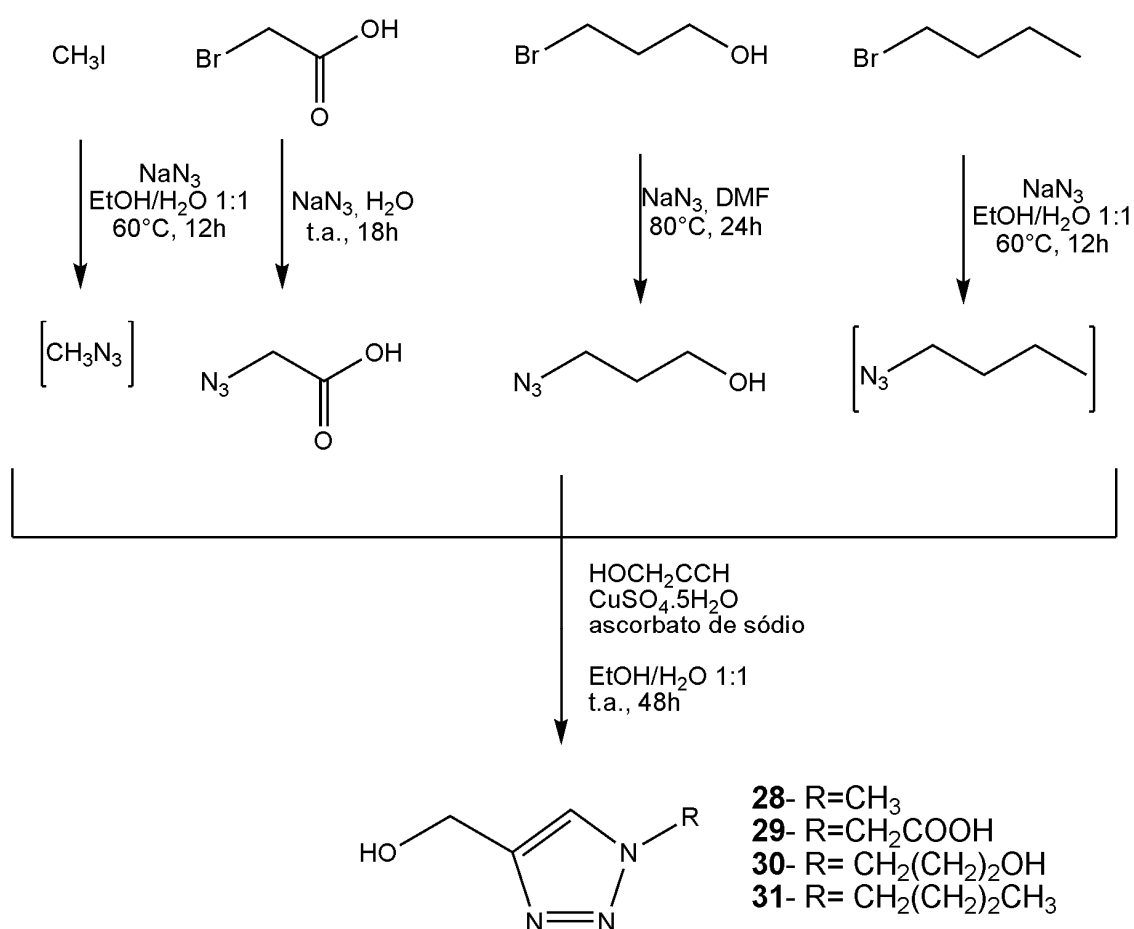


Figura 139. Esquema de síntese dos compostos 28-31.

Os azidos n-alquiladas (azidometano e 1-azidobutano) foram geradas a partir dos derivados halogenados iodeto de metila e brometo de butila, respectivamente, e NaN<sub>3</sub> em etanol/água (1:1) sob agitação por 12 horas a 60°C. Em seguida, prosseguiu-se com a reação de cicloadição *in situ* adicionando álcool propargílico, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O e ascorbato de sódio e deixou-se

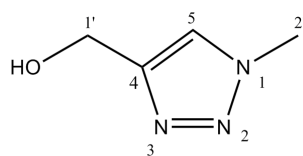
sob agitação constante a t.a. por 48h para a obtenção dos derivados triazólicos **28** e **31** com rendimento de 80% (APPUKUTTAN *et al*, 2004; VEERAKUMAR *et al*, 2011)

Para a obtenção de ácido 2-(4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) acético **29**, partiu-se da síntese do ácido 2-azidoacético conforme descrito na parte III (item 6.1.1) desse trabalho. Prosseguiu-se com adição de álcool propargílico, CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O e ascorbato de sódio, deixou-se sob agitação constante a t.a. por 48h para a obtenção do derivado triazólico **29** com rendimento de 85%.

Por fim, 4-hidroximetil-1-(3-hidroxiopropil)-1,2,3-triazol **30** foi obtido por meio da reação do tipo "click" (seguindo o mesmo procedimento acima para os compostos **28**, **29** e **31**), entre o álcool propargílico e 3-azido propan-1-ol, previamente sintetizado pela reação entre o 3-bromo 1-propanol e NaN<sub>3</sub> em DMF a 80°C por 24h (JLALIA *et al*, 2009; JLALIA *et al*, 2010; MOORE *et al*, 2011).

Todos os derivados triazólicos **28-31** foram lavados sucessivas vezes com etanol e posteriormente passaram por processo de filtração para a remoção dos catalisadores. Todos se apresentaram sob forma de óleo marrom e foram caracterizados através de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C.

#### Caracterização do (1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **28**



*Figura 140. Estrutura do (1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **28***

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **28** (Figura 141) pode-se observar a presença do simpleto em  $\delta$  7,94 que pode ser atribuído ao hidrogênio H-5 do anel triazólico, em uma região de menor deslocamento químico temos os hidrogênios metilênicos de H-1' e o grupo metila referente aos 3 hidrogênios de H-2' em  $\delta$  4,14 e 3,40, respectivamente.

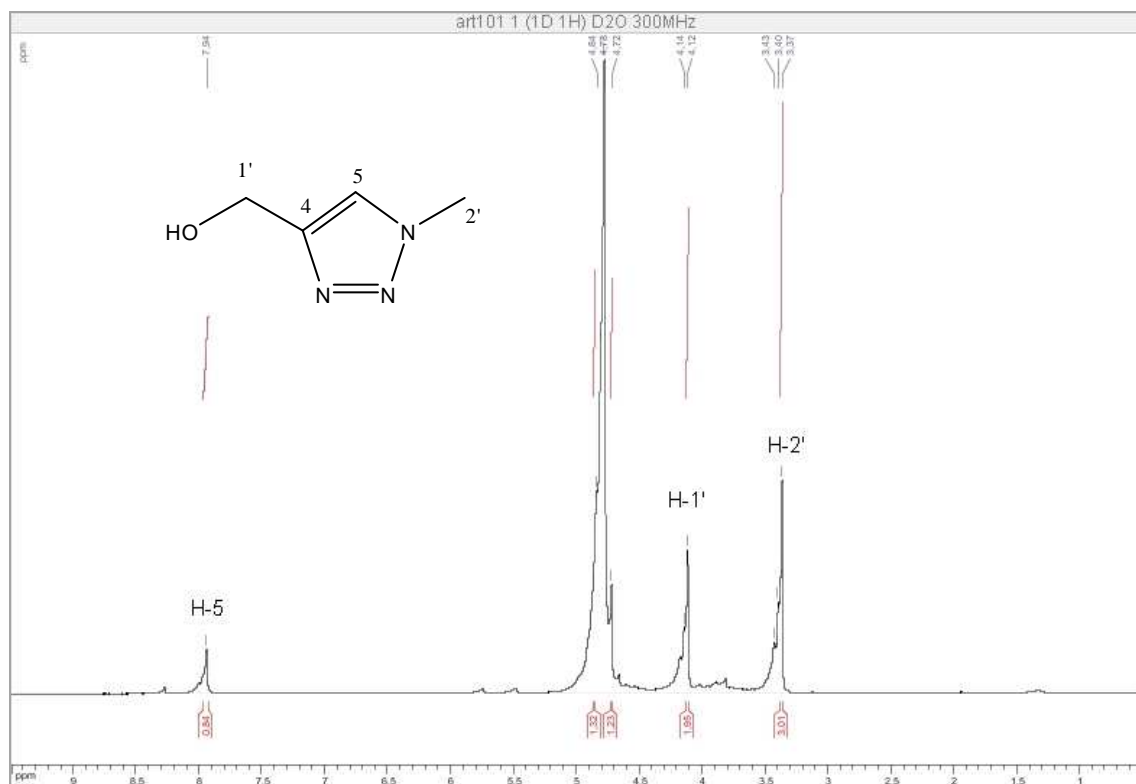
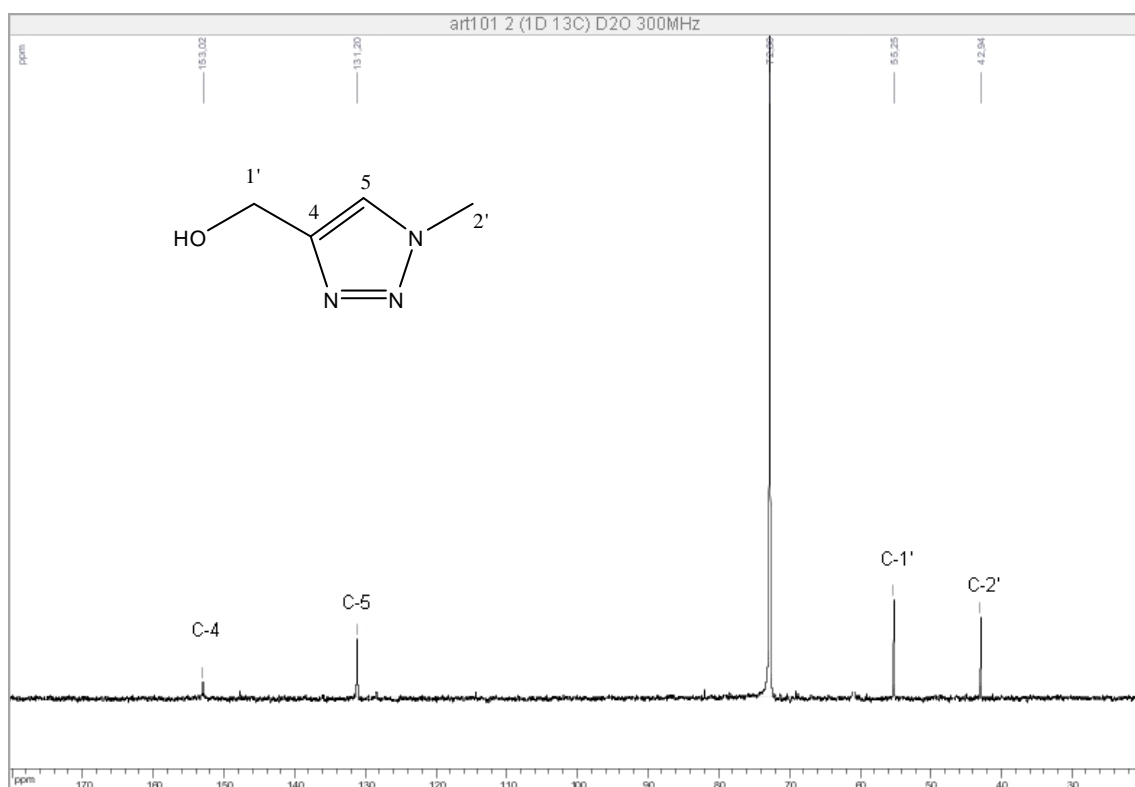


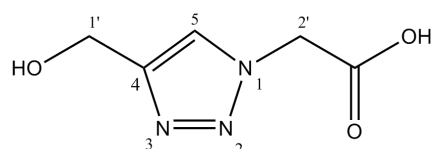
Figura 141. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **28** (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **28** (Figura 142) podem ser observados os sinais dos carbonos do anel triazólico em  $\delta$  153,0 e 131,2, C-4 e C-5, respectivamente, bem como os sinais de C-1' e C-2' em  $\delta$  55,2 e 43,0, respectivamente.



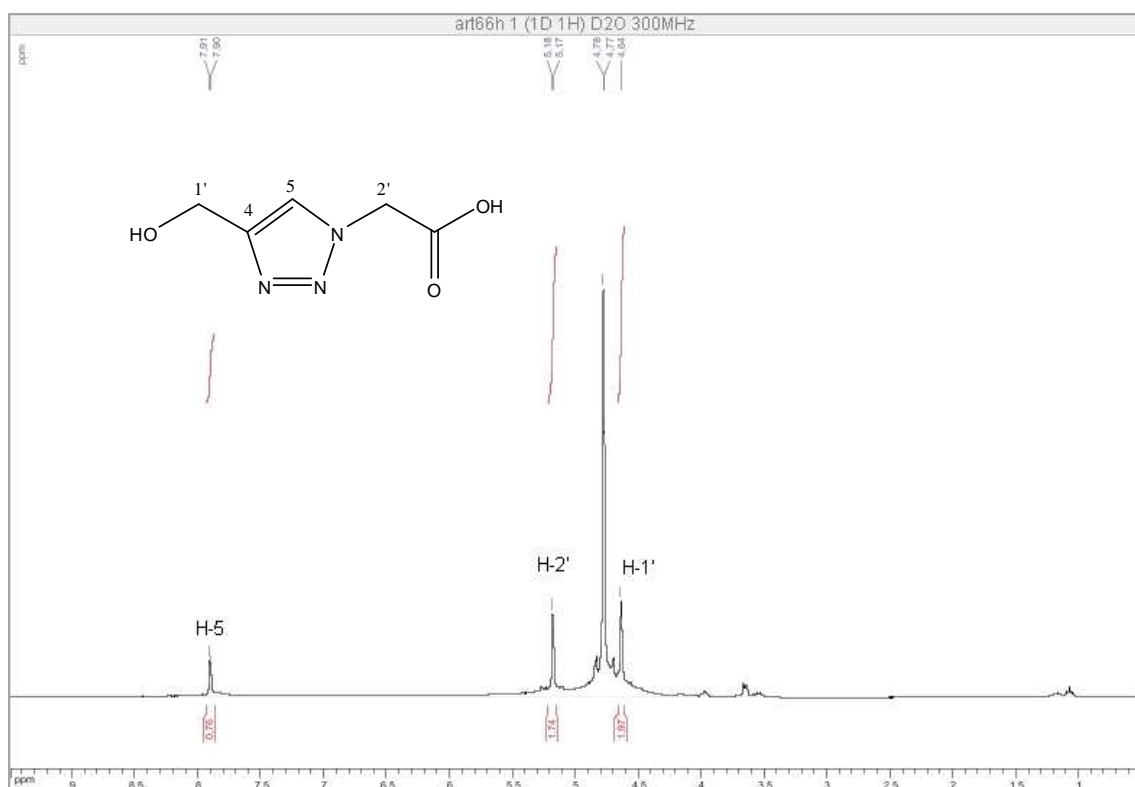
**Figura 142.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **28** (75MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + dioxano).

### Caracterização do ácido 2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) acético **29**



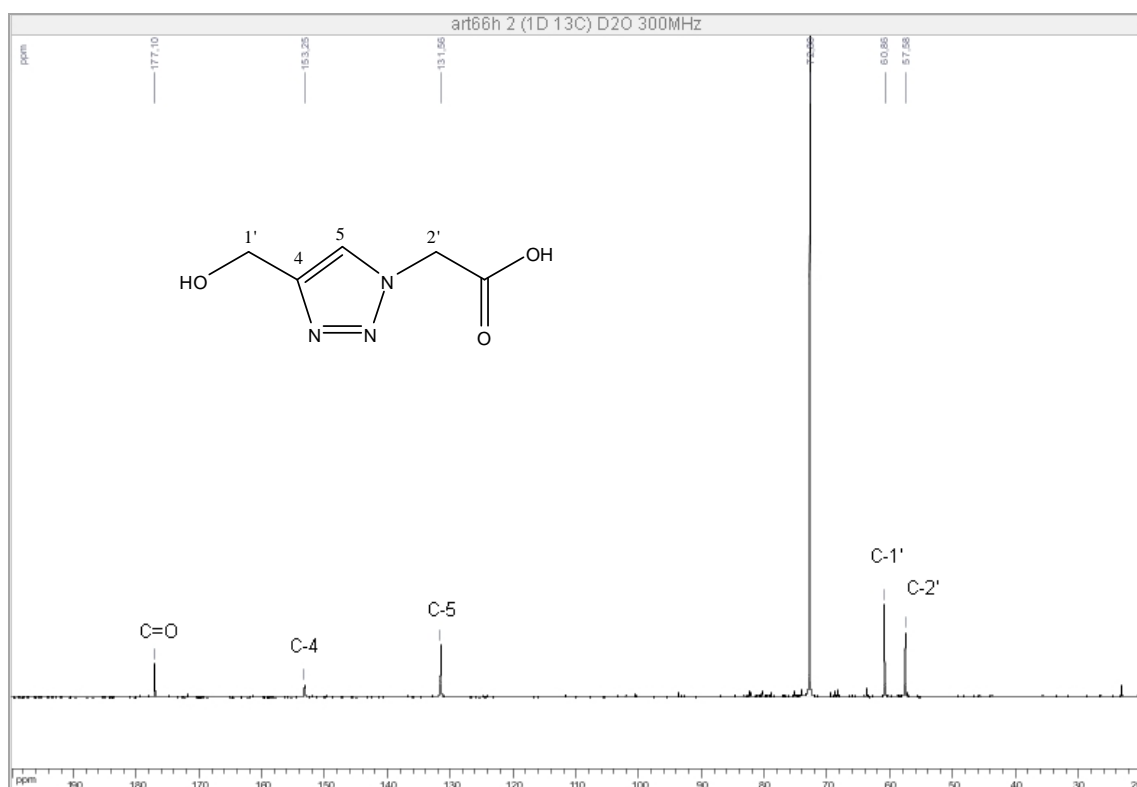
**Figura 143.** Estrutura do ácido 2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) acético **29**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **29** (Figura 144) pôde ser observado a presença do simpleto em  $\delta$  7,90 que pode ser atribuído ao hidrogênio H-5 do anel triazólico, bem como em uma região de menor deslocamento químico temos os simpletos referentes aos grupos metilênicos de H-1' e H-2' em  $\delta$  4,64 e 5,18, respectivamente.



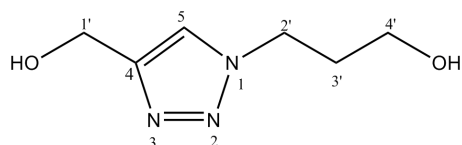
**Figura 144.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **29** (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ).

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **29** (Figura 145) mostrou a presença de um sinal que pode ser atribuído ao carbono carbonílico em  $\delta$ 177,1 e os sinais referentes aos carbonos do anel triazólico C-4 e C-5 são observados em  $\delta$ 153,2 e 131,7, respectivamente. Os sinais correspondentes aos carbonos metilênicos de C-1' e C-2' podem ser observados em  $\delta$ 60,8 e 57,5.



**Figura 145.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **29** (75MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + dioxano).

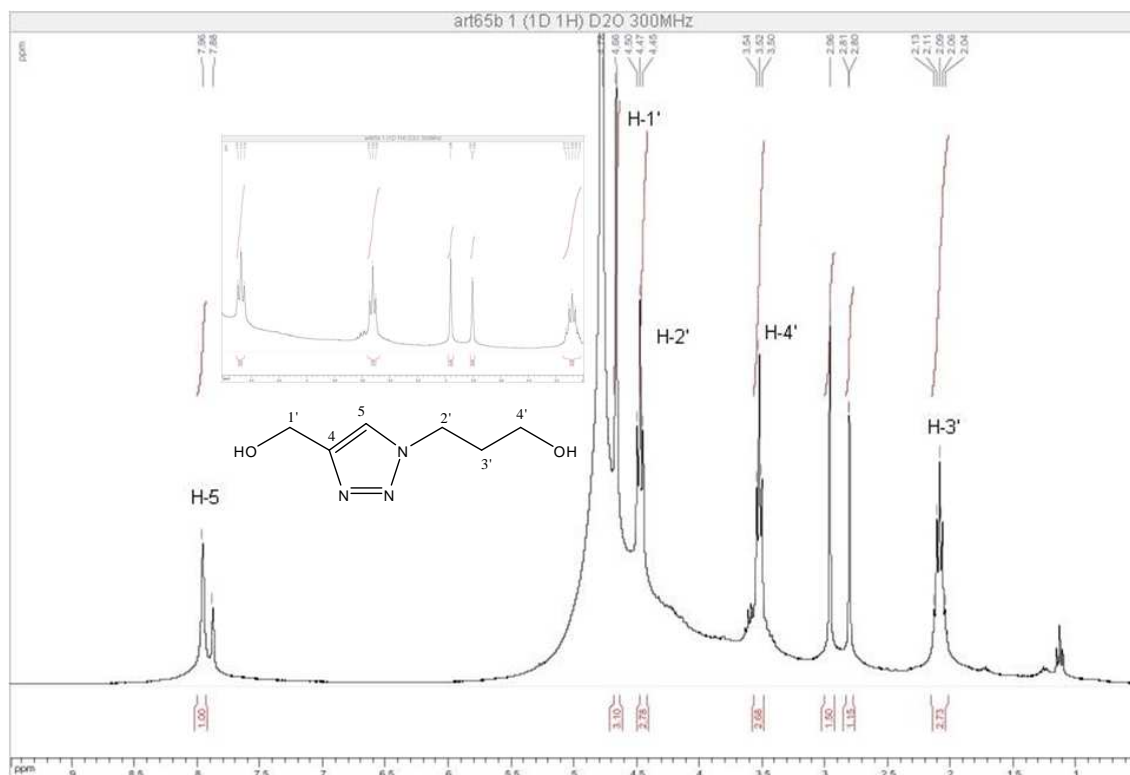
### Caracterização do 4-hidroximetil-1-(3-hidroxiopropil)-1,2,3-triazol **30**



**Figura 146.** Estrutura do 3-[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol **30**

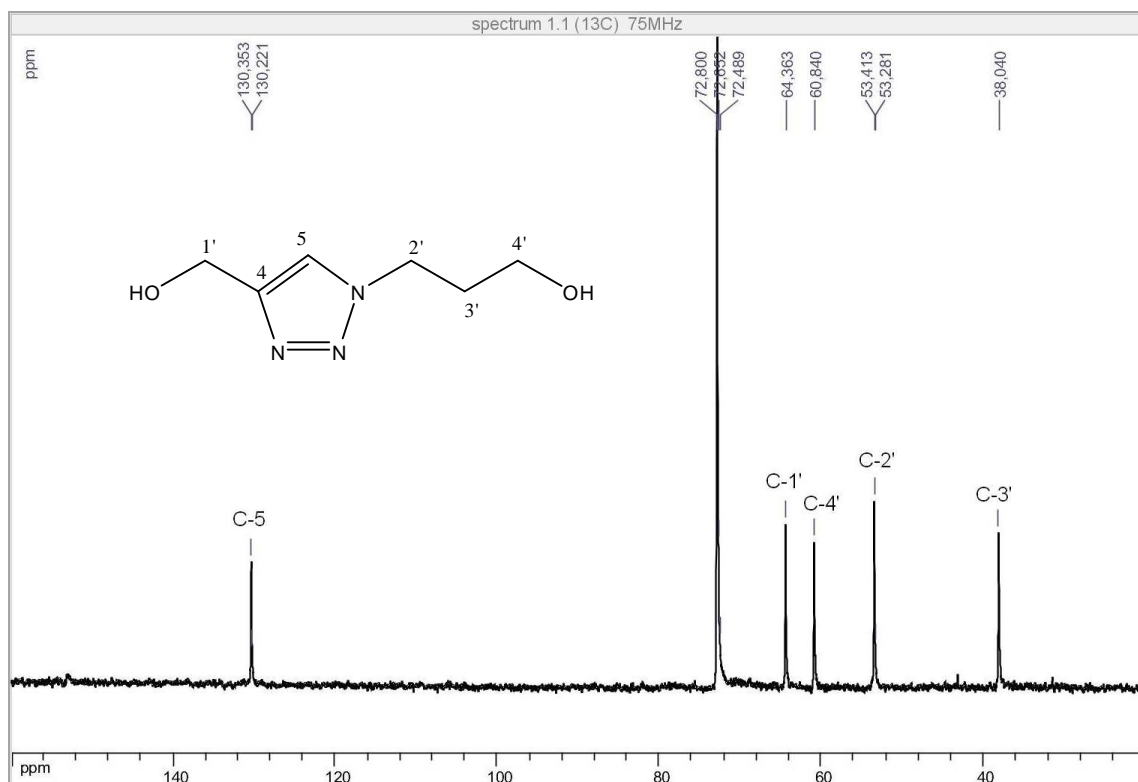
A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **30** (Figura 147) mostrou a presença do simpleto em  $\delta$  7,96 que pode ser atribuído ao hidrogênio H-5 do anel triazólico, bem como o simpleto referente aos hidrogênios metilênicos de H-1' em  $\delta$  4,66, os tripletos característicos dos grupos metilênicos H-2' e H-4' podem ser observados em  $\delta$  4,47 e 3,52, respectivamente, os dois hidrogênios de H-3' podem ser atribuídos ao quinteto em  $\delta$  2,09.

A expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **30** na região de  $\delta$  4,50 a 2,07 ppm, permitiu observar as multiplicidades de H-2', H-3' e H-4' (Figura 147).



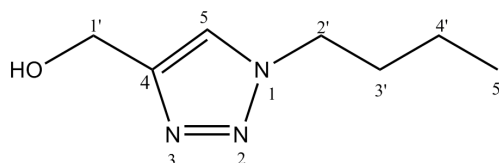
**Figura 147.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **30** (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **30** (Figura 148) pode-se observar o carbono do anel triazólico C-5 em  $\delta$  130,3. Os sinais em  $\delta$  64,5, 60,8, 53,3 e 38,0 podem ser atribuídos aos carbonos metilênicos de C-1', C-4', C-2' e C-3', respectivamente.



**Figura 148.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **30** (75MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + dioxano).

### Caracterização do (1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol **31**



**Figura 149.** Estrutura do (1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol **31**

Por meio espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **31** (Figura 150) pode ser observada a presença do simpleto em  $\delta$  7,92 que pode ser atribuído ao hidrogênio H-5 do anel triazólico, bem como o simpleto referente aos hidrogênios metilênicos de H-1' em  $\delta$  4,66, os tripletos característicos dos grupos metilênicos H-2' e H-5' podem ser observados em  $\delta$  4,36 e 0,83, respectivamente, o quinteto em  $\delta$  1,80 e o multipletto em  $\delta$  1,18 podem ser atribuídos aos hidrogênios metilênicos de H-3' e H-4', respectivamente.



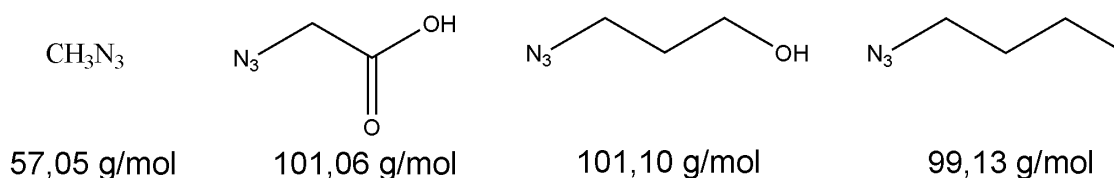


## 8.2. Parte Experimental

### 8.2.1. Métodos Gerais

Ver item 4.2.1

### 8.2.2. Síntese dos derivados azido



*Figura 152. Azidos utilizados na parte V.*

Os azidos *n*-alquiladas (azidometano e 1-azidobutano) foram geradas a partir dos derivados halogenados iodeto de metila (36,5 mmol) e brometo de *n*-butila (36,5 mmol), respectivamente, e  $\text{NaN}_3$  (36,5 mmol) em etanol/água (1:1, 30 mL) sob agitação por 12 horas a 60°C. Os azidos não foram isolados e a etapa seguinte (“click”) foi realizada *in situ*.

A síntese do ácido 2-azidoacético foi realizada conforme descrito na parte III (item 6.1.1) desse trabalho.

O 3-azido 1-propanol foi sintetizado pela reação entre o 3-bromo propan-1-ol (14,4 mmol) e  $\text{NaN}_3$  (28,8 mmol) em 10 mL de DMF a 80°C por 48h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/AcOEt 8:2, reveladores:  $\text{I}_2$  e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%,  $R_f$  0,6).

Prosseguiu-se com adição de água destilada (20 mL) e extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 30 mL). A fase orgânica foi removida sob pressão reduzida e o produto desejado foi obtido sob forma de óleo amarelo com 70% de rendimento (10,0 mmol).

### 8.2.3. Procedimento geral para cicloadição e obtenção dos derivados triazólicos **28** - **31**.

#### Procedimento para síntese *in situ* do 1-metil-4-hidroximetil-1,2,3-triazol **28** e do 1-butil-4-hidroximetil-1,2,3-triazol **31**

Ao meio reacional contendo as respectivas azidas (36,5 mmol) em 30 mL de etanol/água (1:1), obtidas conforme descrito anteriormente, prosseguiu-se com a reação de cicloadição adicionando álcool propargílico (47,5 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1,8 mmol) e ascorbato de sódio (14,8 mmol) e deixou-se sob agitação constante a t.a. Como a visualização de formação do produto por CCD não foi efetiva, a reação foi monitorizada por análise de RMN de  $^1\text{H}$  de alíquotas a cada 24h de reação.

Após 48h o solvente foi removido sob pressão reduzida e foram realizadas sucessivas lavagens com EtOH, para remoção, por filtração, dos catalisadores e dos sais formados insolúveis no solvente de lavagem. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Os derivados triazólicos **28** - **31** foram obtidos sob forma de óleo castanho com rendimentos superiores a 80 %.

#### Caracterização do (1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **28**

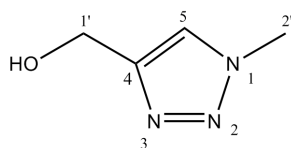


Figura 153. Estutura do composto **28**.

FM=  $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$

MM= 113,12 g/mol

Característica física= óleo

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 7,94 (s, 1H, H-5), 4,14 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + Dioxano)  $\delta$  (ppm): 153,0 (C-4); 131,2 (C-5); 55,2 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 43,0 ( $\text{CH}_3$ ).

Caracterização do ácido 2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) acético **29**

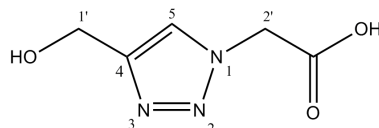


Figura 154. Estutura do composto **29**.

FM=  $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$

MM= 157,13 g/mol

Característica física= óleo

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz): 7,91 (s, 1H, H-5); 5,18 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 4,64 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + Dioxano)  $\delta$  (ppm): 177,1 (C=O); 153,2 (C-4); 131,7 (C-5); 60,8 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 57,5 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ).

Caracterização do 1-[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] propan-1-ol **30**

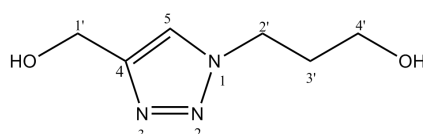


Figura 155. Estutura do composto **30**.

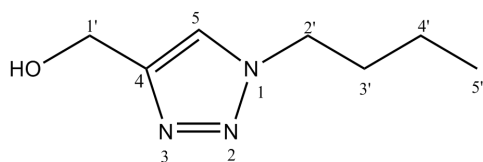
FM=  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$

MM= 157,17 g/mol

Característica física= óleo

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz): 7,96 (s, 1H, H-5); 4,66 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , H-1'); 4,47 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ , H-2',  $J= 6,9$ ); 3,52 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ , H-4',  $J= 6,2$ ); 2,09 (qui, 2H,  $\text{CH}_2$ , H-3',  $J= 6,5$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + Dioxano)  $\delta$  (ppm): 130,3 (C triazol, C-5); 64,3 (C-1'); 60,8 (C-2'); 53,4 (C-3'); 38,0 (C-4').

Caracterização do (1-butil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **31**

*Figura 156. Estutura do composto 31.*

FM= C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O

MM= 155,20 g/mol

Característica física= óleo

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm), J (Hz):** 7,92 (s, 1H, H-5); 4,66 (s, 2H, H-1'); 4,36 (t, 2H, J= 6,97, H-2'); 1,80 (qui, 2H, J= 6,97, H-3'); 1,18 (m, 2H, H-4'); 0,90 (t, 2H, J= 7,35, H-5').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O + Dioxano) δ (ppm):** 153,6 (C-5); 130,0 (C-4); 60,9 (C-1'); 56,2 (C-2'); 37,8 (C-3'); 25,3 (C-4'); 19,0 (C-5').

# ***Parte VI***

***Avaliações das Atividades Biológicas  
Antiparasitárias e Antituberculose***

## 9. Parte VI

### Avaliações Biológicas em *Leishmania* sp, *Plasmódium Berghei* e Micobactéria

A parte VI descreve os procedimentos e as avaliações antileishmania e antimalárica, bem como as avaliações antituberculose dos compostos obtidos nesse trabalho. Os testes antiparasitários (malária e leishmaniose) foram desenvolvidos em parceria com as co-orientadoras Profa. Dra. Clarice Abramo e Profa. Dra. Elaine Soares Coimbra no Laboratório de Parasitologia do Instituto de Ciências Exatas da UFJF. Os testes antituberculose foram desenvolvidos em parceria com o Laboratório de Micobacteriologia coordenado pela Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Clarice Queico F. Leite na UNESP.

#### 9.1. Objetivos

Estudar a citotoxicidade dos compostos obtidos nesse trabalho em concentrações variadas, sobre promastigotas de várias espécies de *Leishmania* (*L. chagasi*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. major*) obtidas de culturas axênicas. Quanto à atividade antimalárica, almejou-se fazer avaliações, *in vivo*, em camundongos infectados com *P. berghei*, através da análise da parasitemia. Objetivou-se ainda avaliar as propriedades antituberculose dos compostos em questão.

#### 9.2. Resultados e Discussão

Foram realizados ensaios das formas promastigota e amastigosta de leishmanias e antiplásmódio *in vivo* utilizando como substâncias alvo as obtidas no decorrer do doutorado como descritas nas seções anteriores (partes I, II, III, IV e V). Também foram realizados testes para avaliação antituberculose com alguns dos compostos obtidos. Os resultados obtidos estão descritos a seguir.

### 9.2.1 Ensaio anti-*Leishmania*

#### Avaliação da citotoxicidade dos compostos em promastigotas de *Leishmania*

*Ensaio da atividade antipromastigota:* utilizou-se os promastigotas das várias espécies de *Leishmania* cultivadas em meio Warren (ou outro apropriado) suplementado com 10 % de soro bovino fetal (SBF), à 26° C, e coletadas em fase exponencial de crescimento. Os parasitos foram contados em câmara de Neubauer e lançados em concentrações variadas, dependendo da espécie, em uma placa de 96 poços e incubados à 24 °C. Após uma hora, adicionou-se as drogas em concentrações variadas (menos no controle). Os testes foram em triplicatas. Após três dias à 24 °C, adicionou-se o MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-5 difenil tetrazólico) (Sigma), que consiste em um indicador colorimétrico de viabilidade celular, no qual o sal tetrazolium de cor amarela e solúvel em água é convertido em formazan, produto insolúvel e de cor lilás pela atividade das desidrogenases mitocondriais das células vivas, tornando-se posteriormente solúvel com a adição de solução de isopropanol/ácido clorídrico (MOSMMAN, 1983).

Após 4 horas a reação foi interrompida pela adição de isopropanol/ácido e lida em um espectrofotômetro à 570 nm. Os resultados foram mostrados em porcentagem de inibição em relação ao controle. A partir do teste de viabilidade celular foi determinada a concentração inibitória (CI<sub>50</sub>) para cada composto que representa a concentração molar que inibe 50% do crescimento parasitário. Os valores de CI<sub>50</sub> foram estimados a partir dos valores médios de três experimentos independentes, realizados em duplicata, por interpolação gráfica, utilizando-se os programas estatísticos Grafit 5 43 (Erithacus Software Ltd., Horley, U.K) e Probit (FINNEY, 1978). Anfotericina B (Cristália-Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Brasil) e Miltefosina (Cayman Chemical Company, Michigan, USA) foram utilizados como fármacos de referência e controles positivos.



### Avaliação da citotoxicidade dos compostos em amastigotas intracelulares de *Leishmania*

Os ensaios anti-amastigota foram realizados com macrófagos peritoneais de camundongos Balb/c e infectados com as formas de *Leishmanias*. Em cada poço da placa de 24 poços contendo lamínulas de vidro (13 mm de diâmetro), adicionou-se 300 µL de uma suspensão de  $2 \times 10^6$  células/mL em meio RPMI-1640 contendo 10% SBF. A placa foi incubada em estufa a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub> durante 16 horas para a adesão dos macrófagos. Posteriormente, as células foram lavadas com 300 µL de PBS estéril para retirada das células não aderidas e adicionou-se em cada poço 300 µL de uma suspensão de  $20 \times 10^6$  promastigotas em fase estacionária/mL em meio RPMI-1640 suplementado com 10% SBF. Após um período de 4 horas de interação em estufa a 33°C com 5% CO<sub>2</sub>, cada poço foi lavado seis vezes com 300 µL de PBS estéril para retirada dos promastigotas não fagocitados. Os compostos a serem testados foram adicionados em diferentes concentrações e após 72 horas de tratamento em estufa a 33°C com 5% de CO<sub>2</sub>, as células foram fixadas com etanol absoluto, submetidas à desidratação em soluções contendo acetona e xilol em diferentes proporções e coradas com Giemsa. Ao final, as lamínulas foram analisadas em microscópio. A carga parasitária global foi avaliada pela contagem por microscopia de luz (OLYMPUS BX41) do número de amastigotas intracelulares e macrófagos infectados e não-infectados (total de 100 células infectadas).

#### 9.2.2. Teste de atividade antimalárica in vivo

Foi utilizado o parasito da malária murina *Plasmodium berghei* cepa NK-65 inoculado em camundongos. A manutenção da cepa foi feita a partir da passagem semanal de sangue em camundongos. Aproximadamente 4 µL desse sangue foi diluído em solução salina e 0,2 mL do preparado foi inoculado por via intraperitoneal em camundongos suíços outbreed fêmeas, obtidos no Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o processo aprovado no Comitê de Ética sob o nº 063/2007-CEEA.

Os compostos, em diferentes concentrações (doses) foram testados “in vivo” em camundongos infectados com formas sanguíneas de *P. berghei*, usando o teste supressivo (Peters 1985). Usou-se camundongos Suíços outbread, (fêmeas, de 19 a 21 g), infectados com  $1 \times 10^6$  hemácias parasitadas por via intraperitoneal. As substâncias testadas são preparadas em solução aquosa ou diluídas de acordo com sua solubilidade em DMSO 5%.

Os camundongos inoculados foram divididos ao acaso em grupos de 5 animais e os grupos-teste receberam doses única diária das drogas em diferentes concentrações, por via oral, em 4 dias consecutivos, a partir do dia da inoculação. Foram utilizados dois grupos controle: camundongos não tratados (ou tratados com água) e tratados com cloroquina (100 mg/Kg). No 5º dia após a inoculação dos parasitas fez-se esfregaços sanguíneos, corados pelo Giemsa e examinados microscopicamente para determinação da parasitemia. Em dias alternados, durante duas semanas, foram feitos esfregaços sanguíneos de cada camundongo e a contagem da parasitemia para acompanhar o efeito residual da droga.

Para contagem da parasitemia foram confeccionados esfregaços do sangue dos camundongos infectados em lâmina de microscopia, corados pelo corante de Giemsa e examinados ao microscópio sob objetiva de imersão (1000X). A parasitemia foi determinada pela quantidade de hemácias infectadas usando como universo a quantidade de hemácias totais que varia de acordo com uma estimativa inicial da parasitemia: <5%: 4 mil hemácias; 5-10%: 3mil; 10-20%: 1.500; >10%: 1mil.

Estabelece-se a atividade das drogas com base na média da parasitemia de cada grupo. A porcentagem de inibição da multiplicação dos parasitas nos grupos tratados, em comparação com o grupo controle não tratado, foi calculada como a média da porcentagem de parasitemia do grupo controle menos a média da porcentagem de parasitemia do grupo teste, dividido pela média da porcentagem de parasitemia do grupo controle, sendo o resultado multiplicado por 100.

Os dados dos testes antimaláricos foram analisados por meio do software SPSS para Windows (v.13) (SPSS Inc. SPSS 13.0 for Windows. Chicago, IL: SPSS Inc.; 2004), usando o teste não paramétrico de Mann-

Whitney para comparação entre duas amostras independentes. Valores de  $p$  menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

### 9.2.3. Resultados parciais obtidos em *Leishmania sp* e tuberculose

A atividade dos compostos foi testada em formas promastigotas de três espécies de *Leishmania*: *L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. major* relacionadas principalmente a manifestações tegumentares e *L. chagasi* responsável pela manifestação visceral (GOTO *et al*, 2010). A atividade foi avaliada após 72 horas de tratamento com os compostos, através do método colorimétrico do MTT. Na Tabela 15, podem ser observadas as variações na sensibilidade de promastigotas de diferentes espécies de *Leishmania* com os produtos testados.

Quanto às promastigotas de *L. chagasi*, a série aminoquinolínica **1-4** apresentou atividades maiores para esta espécie de *Leishmania*, quando comparada às outras, com valores  $CI_{50}$  de 1,70; 0,69; 0,04 e 3,71  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Além disso, a atividade leishmanicida aumentou inicialmente com o número de átomos de carbono e, em seguida, diminuiu com o composto **4** com 6 átomos de carbono entre as diaminas. Nessa série, o composto **3** apresentou a melhor atividade antiproliferativa contra as formas promastigotas de *L. chagasi* ( $CI_{50} = 0,04 \mu\text{g/mL}$ ), sendo perto de cinquenta vezes mais ativo do que a droga de referência anfotericina B ( $CI_{50} = 1,90 \mu\text{g/mL}$ ). A adição de grupos alcino (compostos **6-13**) causou à diminuição da atividade biológica apresentando valores de  $CI_{50}$  que vão de 4,73 a 20,00  $\mu\text{g/mL}$ , com exceção de **8** que apresentou  $CI_{50}$  de 3,00  $\mu\text{g/mL}$ .

Analisando a relação estrutura-atividade dos compostos, é evidente a importância da presença do grupo amina no mecanismo de ação destes compostos em *Leishmania sp*, uma vez que a adição de grupos alcila nestes compostos resulta em redução de atividade leishmanicida. Para as promastigotas de *L. major*, a série de aminoquinolinas **1-4** também mostrou melhor atividade do que as séries mono e di alcinos respectivas, exceto o composto **12**, que apresentou  $CI_{50}$  de 0,59  $\mu\text{g/mL}$ . Promastigotas de *L. amazonensis* e *L. braziliensis* foram menos sensíveis aos compostos testados.

É interessante destacar numa avaliação geral, que os compostos testados foram mais ativos nas formas promastigotas de *L. chagasi*, que é o agente causador da forma mais perigosa da doença e até fatal, a leishmaniose visceral. (SANTOS *et al*, 2008).

Entre os complexos de platina (II), o composto **14** apresentou atividade efetiva nas formas promastigotas de *L. chagasi* (CI<sub>50</sub> de 3,50 µg/mL). O complexo **16** apresentou moderada atividade nas formas promastigotas *L. amazonensis* e *L. major* (CI<sub>50</sub> de 10,71 µg/mL e 11,10 µg/mL, respectivamente). Os compostos **13** e **15** não apresentaram qualquer atividade leishmanicida (a concentração máxima testada foi de 45 µg/mL). Medicamentos quimioterápicos envolvendo complexos metálicos receberam maior atenção nos últimos anos em razão do sucesso antitumoral da cisplatina e a nova geração de complexos de platina (Vieira *et al*, 2009; Kinnamon *et al*, 1979; Visbal *et al*, 2008). Entretanto, em relação aos nossos resultados, apenas um dos complexos de platina testados foi mais ativo em *Leishmania* do que o ligante livre correspondente, ou seja, o composto **16** em *L. amazonensis* e *L. major*.

No que diz respeito à atividade antituberculose, os compostos obtidos foram avaliados contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, e isoniazida foi utilizada como controle de drogas durante os ensaios. A CIM foi definida como a menor concentração da droga necessária para concluir a inibição do crescimento bacteriano. As CIMs dos compostos estão relatadas na tabela 14. Contrariamente ao que foi observado nas espécies de *Leishmania*, derivados aminoquinolínicos com grupos alcino (compostos **5-12**) apresentaram melhores atividades antituberculose. Assim, os resultados indicam a importância dos grupos alcino para a atividade biológica desta série de compostos no tratamento de tuberculose. Entre os complexos de platina(II) (compostos **13-16**) testados, o complexo **15** mostrou a melhor atividade contra *M. tuberculosis*, embora não superior aos ligantes livres.

Portanto, com respeito a atividade anti *M. tuberculosis*, a complexação com a platina não contribuiu para qualquer atividade adicional. Em suma, os CIMs dos mono e dialcinos derivados são comparáveis a pirazinamida, por exemplo, com o valor de CIM variando de 50-100 µg/mL e utilizados em primeira linha de tratamento da tuberculose e, alguns medicamentos de

---

segunda linha, tais como cicloserina (CIM = 12,5-50  $\mu$ /mL) e claritromicina (CIM = 8,0-16,0  $\mu$ g/ mL) (Franzblau *et al*, 1998; Palomino *et al*, 2002).

Ensaio de citotoxicidade também foram realizados com macrófagos (Tabela 15), no intuito de verificar o efeito tóxico dos compostos em células de mamíferos. Entre os compostos testados, apenas cinco foram tóxicos para estas células de mamíferos, ou seja, os quatro 4-amino-7-cloroquinolinas (compostos **1-4**) e o derivado mono-alcino **8**. Os monoalcoinos **5**, **6** e **7**, todos os dialcoinos e todos os complexos de platina não foram citotóxicos à concentração máxima utilizada (20  $\mu$ g/mL para os ligantes e de 50  $\mu$ g/mL para os complexos). A tabela 14 apresenta os resultados biológicos obtidos para os compostos **1** a **16** que foi publicada na revista *Biomedicine & Pharmacotherapy* (65, 2011, 204–209) por nosso grupo de pesquisa (CARMO *et al*, 2011).

**Tabela 15.** Atividades antileishmania, anti *M. tuberculosis* e citotoxicidade dos derivados quinolínicos **1 a 16<sup>a</sup>** (Carmo et al, 2011).

Compostos	Atividade antileishmania CI <sub>50</sub> (µg/mL)				CIM (µg/mL)	Citotoxicidade
						CI <sub>50</sub> (µg/mL)
	<i>L. chagasi</i>	<i>L. major</i>	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. brasiliensis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Macrófagos
<b>1</b>	1,70	4,14	>20,00	>20,00	125,0	7,18
<b>2</b>	0,69	6,27	>20,00	>20,00	125,0	7,27
<b>3</b>	0,04	6,78	>20,00	>20,00	250,0	7,44
<b>4</b>	3,71	6,90	>20,00	7,80	250,0	6,90
<b>5</b>	4,73	5,34	>20,00	9,32	15,6	NC
<b>6</b>	>20,00	11,68	>20,00	>20,00	15,6	NC
<b>7</b>	>20,00	>20,00	>20,00	>20,00	NT	NC
<b>8</b>	>20,00	3,00	6,63	5,28	12,5	13,36
<b>9</b>	>20,00	>20,00	>20,00	NT	15,6	NC
<b>10</b>	>20,00	6,45	6,61	NT	15,6	NC
<b>11</b>	>20,00	0,59	>20,00	NT	NT	NC
<b>12</b>	>20,00	NT	>20,00	NT	15,6	NT
<b>13</b>	>42,00	>42,00	>42,00	NT	125,0	NC
<b>14</b>	3,50	>42,00	>42,00	>42,00	125,0	NC
<b>15</b>	>42,00	>42,00	>42,00	NT	125,0	NC
<b>16</b>	>42,00	11,00	10,71	NT	>250	NC
AmB <sup>b</sup>	1,90	0,32	0,40	0,30	–	–
Isoniazida <sup>b</sup>	–	–	–	–	0,03	–

NT: Não testado; NC: Não citotóxico (concentração máxima testada: 20 µg/mL para os compostos **1 a 11** e 50 µg/mL para os compostos **13 a 16**; CIM: Concentração inibitória mínima.

<sup>a</sup>Os valores são as médias dos resultados em triplicatas

<sup>b</sup>AmB (anfotericina B) e Isoniazida: drogas de referência.

A tabela 16 (ANTINARELLI *et al*, 2012) exhibe os resultados dos ensaios biológicos que comparam as estruturas dos monoalcinos intermediários (**5**, **6**, e **7**) e seus correspondentes conjugados aminoquinolina/derivado de ácido cólico (**25**, **26** e **27**). A atividade anti-MTB dos compostos aumentou pela seguinte ordem: intermédios monoalcinos (**5**, **6** e **7**) < conjugados

aminoquinolinas/esteróide (**25** - **27**). Os conjugados aminoquinolina/esteróide (**25** - **27**), demonstraram excelentes resultados com CIMs variando de 8,8 a 17,3  $\mu\text{M}$ .

Dentre esses conjugados, o composto **25** foi o mais ativo em bacilos de *M. tuberculosis* (8,8  $\mu\text{M}$ ) indicando que a presença do agente de ligação mais curto, etilenodiamina, foi o suficiente para demonstrar a melhor atividade. A concentração inibitória mínima (CIM) encontrada para **25** é comparável ou melhor do que o CIM de algumas drogas "de segunda linha" usadas atualmente na terapia do tratamento da tuberculose, tais como cicloserina (122,4-489,7  $\mu\text{M}$ ), canamicina (2,1-8,6  $\mu\text{M}$ ), tobramicina (8,6-17,1  $\mu\text{M}$ ), e claritromicina (10,7-21,4  $\mu\text{M}$ ) (COLLINS, 1997).

Para o teste leishmanicida, o ensaio foi realizado nas formas promastigota e amastigota de *Leishmania* uma vez que ambas as fases do parasita são utilizadas para o rastreio de pesquisa de novas drogas (SERENO *et al*, 2007; VERMEERSCH *et al*, 2009; TEMPONE *et al*, 2011). A Tabela 15 mostra os valores de  $\text{CI}_{50}$  dos compostos sobre as formas promastigotas de *Leishmania major*. Conjugados aminoquinolina/esteróides (**25**, **26** e **27**) foram mais ativos que o respectivo derivado mono-alcino intermediário (**5**, **6** e **7**, respectivamente). Entre eles, o composto **25** foi o mais ativo em promastigotas de *L. major*, inibindo duas vezes mais a viabilidade dos parasitos do que o intermediário alcino **5**.

Embora as formas promastigotas do gênero *Leishmania* sejam utilizadas para o rastreio de compostos, estes ensaios devem ser considerados como preliminares devido a três fatores (VERMEERSCH *et al*, 2009; TEMPONE *et al*, 2011):

- ❖ Nesse estágio os parasitos são significativamente mais suscetíveis a efeitos induzidos pela droga;
- ❖ As amastigotas são responsáveis por todas as manifestações clínicas em seres humanos;
- ❖ O modelo de amastigota intracelular tem sido citado como o padrão ouro em pesquisas *in vitro* de *Leishmania* na descoberta de outras drogas.

Macrófagos *infectados com L. major* e tratados com os derivados aminoquinolina/esteróides (**25 - 27**) mostraram um significativo efeito inibitório contra amastigotas intracelulares, conforme evidenciado na Figura 157. A adição de um grupo esteroidal em moléculas com derivados de aminoquinolina aumenta a atividade biológica dos compostos. Os resultados mostraram que os compostos **26** e **27** apresentaram os melhores efeitos antiproliferativos sobre formas amastigotas, inibindo entre 64 e 80% da carga de parasita. Estes ensaios foram realizados em concentrações superiores aos tóxicos para macrófagos. Os resultados leishmanicidas e anti-MTB confirmam a importância dos grupos esteróides como o ácido cólico agindo como transportadores. Os derivados portadores de ácido cólico podem, possivelmente, aumentar a solubilidade em condições fisiológicas e podem levar a um aumento da permeabilidade da substância nas células, devido ao caráter anfifílico da molécula podendo funcionar como um ionóforo (SOLAIA *et al*, 2002).

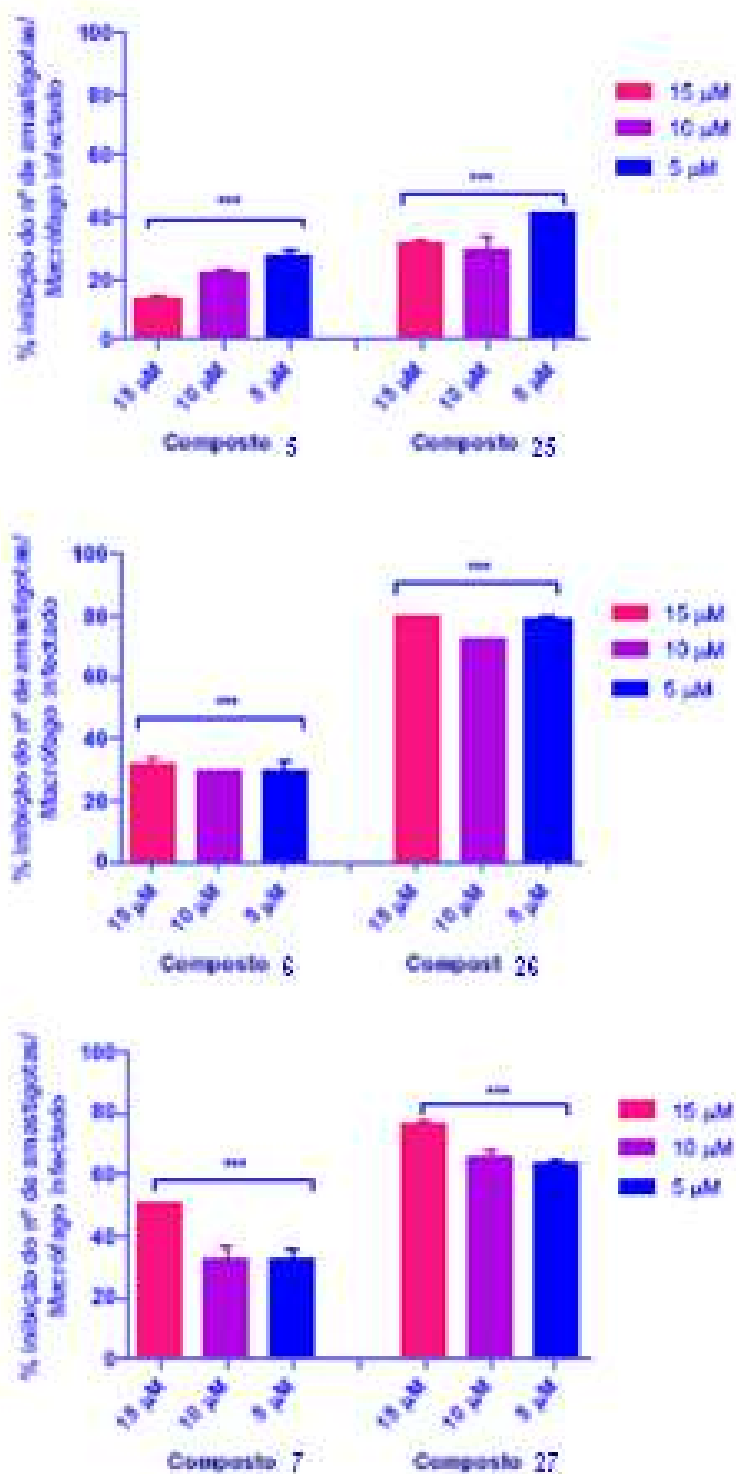
Os resultados biológicos (Tabela 16) obtidos para os compostos **25**, **26** e **27** bem como de seus precursores **5**, **6** e **7** foram publicados na revista Organic and Medicinal Chemistry Letters (16, 2012, 2 - 8) por nosso grupo de pesquisa (ANTINARELLI *et al*, 2012).

**Tabela 16.** Resultados antileishmania e antituberculose dos compostos 5-7 e 25-27<sup>a</sup> (ANTINARELLI *et al*, 2012).

Compostos	Testes Biológicos ( $\mu\text{M}$ )	
	<i>M. tuberculosis</i> (CIM)	<i>L. major</i> (CI <sub>50</sub> )
<b>5</b>	60,1	20,6
<b>6</b>	60,1	45,0
<b>7</b>	54,2	>87,0
<b>25</b>	8,8	10,6
<b>26</b>	17,3	21,2
<b>27</b>	17,0	25,6
AmB*	–	0,3
Isoniazida*	0,11 – 0,44	–

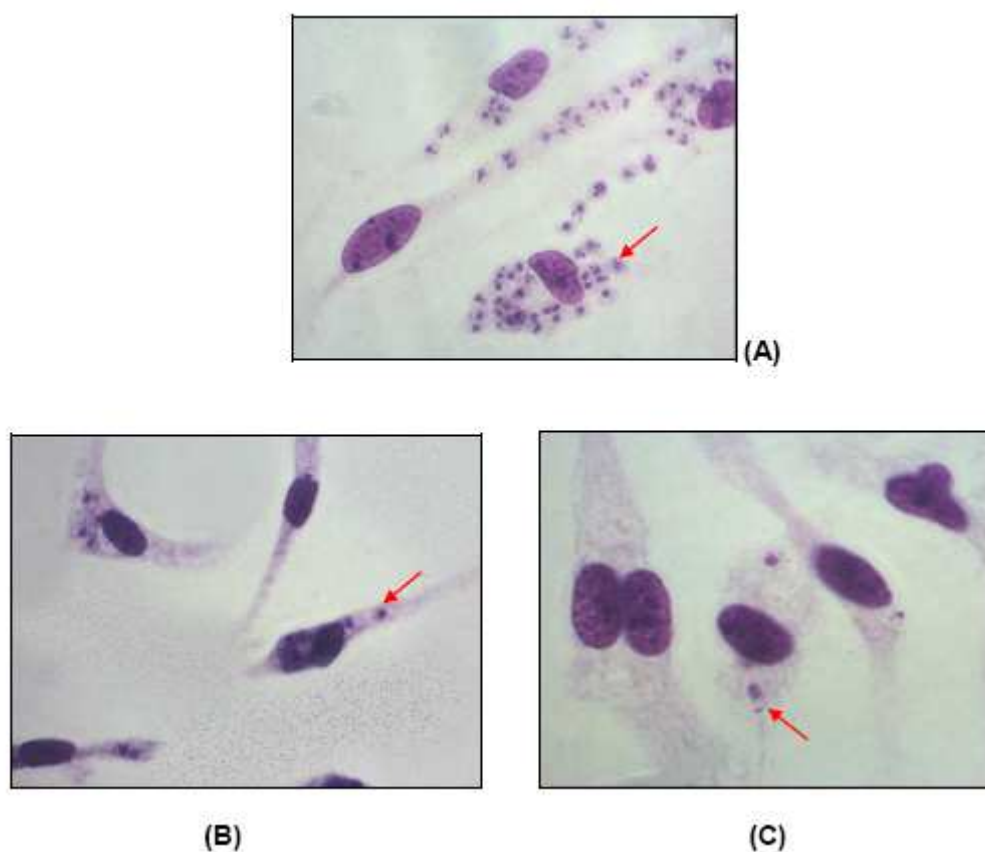
<sup>a</sup>Os valores são as médias dos resultados em triplicatas \*AmB (anfotericina B) e Isoniazida: drogas de referência.





**Figura 157.** Atividade dos derivados de 4-aminoquinolinas (compostos 5, 6 e 7) e híbridos com esteroide (compostos 25, 26 e 27) na redução do número de amastigotas intracelulares de *L. major*/macrófago infectado. Resultados mostram a porcentagem de inibição em relação ao controle de macrófago infectado. Todos os resultados foram estatisticamente significativos (\*\*\*) $p < 0,0001$ .

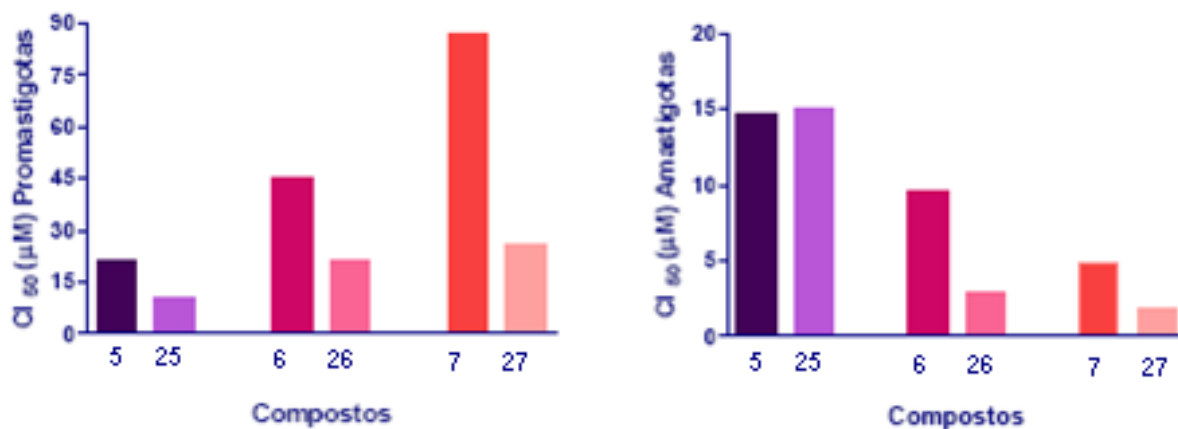
A figura 158 ilustra a atividade anti-amastigota dos compostos **26** e **27** na concentração de  $5 \mu\text{M}$  (figuras **160 B** e **C**, respectivamente) que foram, entre os compostos testados, os mais ativos nas formas intracelulares de *L. major* quando comparados ao controle (figura **160 A**). Outro aspecto importante é que, observações das lâminas ao microscópio revelaram que os compostos não induziram efeito tóxico aparente sobre a viabilidade dos macrófagos como arredondamento das células e perda de aderência dos macrófagos às lamínulas.



**Figura 158.** Fotomicrografia ilustrativa da atividade anti-amastigota em *L. major* dos híbridos com esteroide após 72 horas de tratamento. (A) macrófagos infectados com *L. major* (controle), (B) macrófagos infectados e tratados com o composto 5 na concentração de  $5 \mu\text{M}$ . As setas em vermelho indicam as formas amastigotas de *L. major*. Aumento de 1000X.

Numa comparação entre a estrutura química dos compostos *versus* atividade em *L. major* foi possível observar que, no geral, a introdução do grupamento esteroide (compostos **25**, **26** e **27**) aos derivados 4-AMQ (compostos

5, 6 e 7) levou ao expressivo aumento da atividade tanto em promastigotas quanto nas formas intracelulares do parasito (Figura 159).



**Figura 159.** Atividades antipromastigota e antiamastigota comparativas em *L. major* entre os derivados de 4-aminoquinolinas (compostos 5, 6 e 7) e híbridos com esteroide (compostos 25, 26 e 27).

### Resultados antileishmania dos derivados quinolínicos conjugados ao grupo acetato (18 - 21)

Os compostos derivados do ácido bromoacético não apresentaram atividade biológica, com  $Cl_{50} > 87,00 \mu\text{g/mL}$ .

### Resultados antileishmania dos derivados triazólicos 36 - 40

Os derivados triazólicos 36 - 40 não foram ativos contra as formas promastigotas de *Leishmania sp* testadas, o que leva-nos a crer na importância do grupamento aminoquinolínico para a promoção da atividade biológica. Nesse caso específico, o grupo triazólico não apresentou ação biológica.

#### 9.2.4. Resultados obtidos em malária

Foram realizados testes antimaláricos in vivo com os compostos **5-11** da parte I e **13-16** da parte II. Pode-se perceber um comportamento variado dos compostos com relação a atividade antimalárica (Tabela 17), mas de modo geral, melhores IMPs (inibição da multiplicação do parasita) ocorrem no dia 9, especialmente para os complexos de platina(II) (compostos **14-16**). A IMP no dia 7 não parece ser representativa para esses compostos, já que é similar aos do dia 9 e/ou 5.

A maior parte dos compostos exibiram valores de supressão a 10 e 25 mg/kg (Tabela 17). A supressão de compostos **5 - 8** a 10 mg/kg, aumentou ao longo dos dias avaliados, mas a maior ocorreu no 9º dia. Os compostos **5, 6, 7, 9, 10** e **11** chegaram a valores de supressão que variaram de 60 a 90% e foi mantida no 9º dia, exceto para o composto **5**, cuja supressão foi diminuída. Os complexos de platina (II) **14, 15** e **16** exibiram o mesmo comportamento entre eles, ou seja, aumento da supressão no 9º dia até cerca de 70%. As substâncias **5 – 10** e **14 - 16** exibiram maior supressão do que a cloroquina nos dias 7 e 9.

No que diz respeito a sobrevivência, não foi observada diferença entre o grupo controle não tratado e os grupos tratados com os compostos em questão. Nenhum derivado foi citotóxico. Para os compostos com mono-alcino é possível perceber que os maiores valores de supressão ocorreram no 9º dia (com exceção de **5** a 25 mg/kg). A introdução de um segundo grupo alcino exibiu valores semelhantes de supressão nos dias 5 e 7 (com exceção de **11** a 25 mg/kg). A supressão dos compostos **14** e **15** foram semelhantes, exceto para o dia 7, o que se acredita ser uma consequência da adição de um grupo alcino, na extremidade da estrutura.

Os resultados biológicos obtidos foram publicados na revista *Biomedicine & Pharmacotherapy* 65 (2011) 313–316 (Souza *et al*, 2011).

### Sobrevivência

Não houve diferença na sobrevivência entre o grupo controle não tratado e os grupos tratados com os compostos. Os camundongos do grupo controle tratado sobreviveram até o fim do experimento.

### Citotoxicidade *in vitro*

Os compostos **5 – 11 e 13 - 16** não foram citotóxicos em ensaios realizados *in vitro* na concentração de 100  $\mu$ M, com exceção do composto **7**, demonstrando o valor 43,5%. Nenhuma modificação comportamental ou alteração macromorfológica no fígado, baço e rins foram observadas.

### Índice de massa de fígado e baço

Não houve diferença significativa entre os índices desses órgãos quando comparados os grupos tratados com os análogos e o controle não tratado.

*Tabela 17. Inibição da Multiplicação do Parasito decorrente do tratamento com os compostos derivados de quinolina em Plasmodium berghei*

Compostos	Dosagem (mg/Kg)	Inibição da Multiplicação do Parasita (%) em Dias		
		5 dias	7 dias	9 dias
<b>5</b>	10	4,0	17,6	<b>61,3</b>
<b>5</b>	25	<b>84,0</b>	33,0	0
<b>6</b>	10	0	<b>50,0</b>	<b>62,0</b>
<b>6</b>	25	<b>94,0</b>	23,5	<b>84,0</b>
<b>7</b>	10	0	<b>58,8</b>	<b>58,7</b>
<b>7</b>	25	<b>72,8</b>	42,1	<b>66,2</b>
<b>8</b>	10	12,0	47,1	<b>73</b>
<b>9</b>	25	64,0	52,1	47,5
<b>10</b>	25	<b>68,0</b>	58,8	<b>67,7</b>
<b>11</b>	10	<b>35,6</b>	11,6	0
<b>11</b>	25	<b>65,2</b>	0	21,6
<b>13</b>	10	<b>50,0</b>	23,0	7,4
<b>14</b>	10	50,0	23,1	<b>75,9</b>
<b>15</b>	10	55,0	46,2	<b>75,9</b>
<b>16</b>	10	0	<b>61,8</b>	<b>69,4</b>
Cloroquina	10	89,0	33,0	43,0
Cloroquina	25	100,0	24,0	62,0

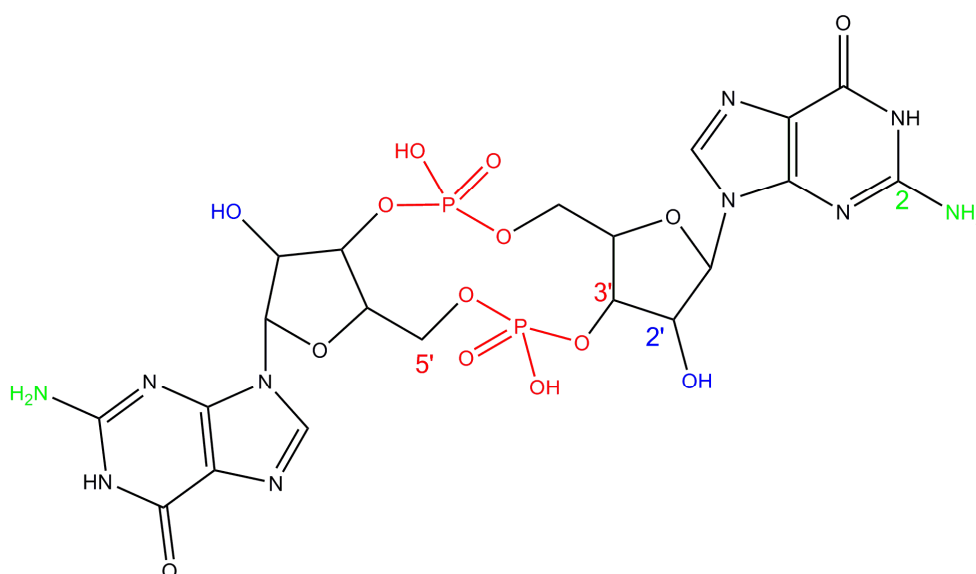
# *Capitulum 2*

## 10. Síntese de Dinucleotídeos Não-Naturais de Desoxiinosina

### 10.1. Introdução

O desenvolvimento contínuo de novas estratégias antimicrobianas é imperativo face à emergência de bactérias patogênicas resistentes aos agentes antimicrobianos. Os biofilmes bacterianos são constituídos de complexos agregados de bactérias aderidos à superfície de uma matriz de polissacarídeo. Este modo de vida comunitária aumenta a oportunidade de transferência de genes entre as bactérias e constitui uma barreira protetora contribuindo para a resistência bacteriana para com os antibióticos convencionais.

O ácido diguanílico cíclico (c-di-GMP) mostrado na figura 160 é um mediador envolvido na formação do biofilme bacteriano secundário e o seu nível intracelular é regulado por proteínas que fornecem biossíntese (ciclases) e degradação (fosfodiesterases) (ROMLING *et al*, 2006; COTTER *et al*, 2007).



**Figura 160.** Estrutura do c-di-GMP.

Estudos da relação estrutura atividade exercida com os análogos do c-di-GMP, em que a cadeia do açúcar e do fosfato no anel purina são preservados, (De VROOM *et al*, 1988; HYODO *et al*, 2006; ZHANG *et al*, 2006; MANO *et al*, 2007) têm demonstrado que a natureza cíclica das moléculas é importante para

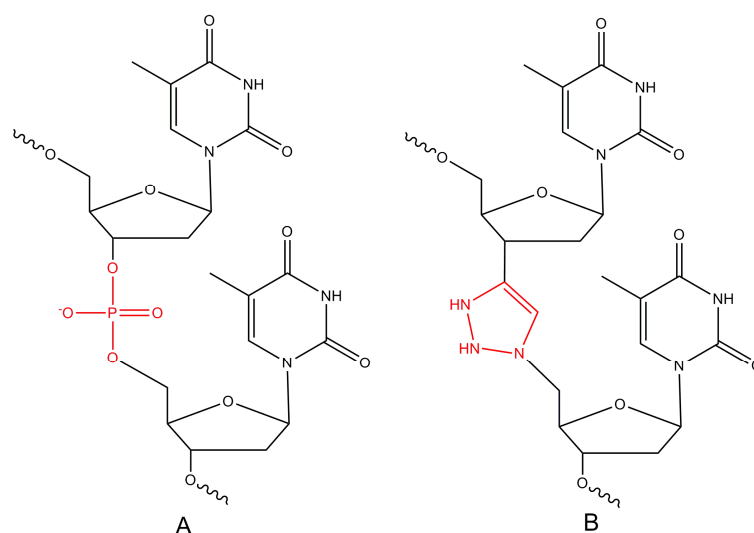


preservar a afinidade com as fosfodiesterases (De VROOM *et al*, 1988). O atual interesse no desenvolvimento de análogos mais sofisticados em que a cadeia fosfodiéster é totalmente substituída por um grupo isótero, está a emergir, como ficou evidenciado pela publicação em 2008 de um análogo sintético do c-di-GMP em que as duas cadeias fosfodiéster foram substituídos por uma função 3'-O-carbamato (KLINE *et al*, 2008).

A melhor estratégia de síntese de cadeias de DNA disponível é o método de fosforamidito em fase sólida, o qual pode ser usado para montar cadeias de DNA de até 150 bases de comprimento. Recentemente a reação do tipo “click” catalisada por cobre (CuAAC) foi mostrada para facilitar este processo, onde um grupo triazólico substitui o grupo fosfodiéster (EL-SAGHEERA *et al*, 2011). Isto requer inicialmente um monômero com um grupo azido e outro com um grupo alcino. Ambos podem ser conjugados formando um anel triazólico que une as extremidades. Três ou mais fragmentos de DNA ou RNA podem ser unidos por esta metodologia utilizando espécies internas funcionalizadas com grupos 5'-azido e 3'-propargílico na mesma cadeia.

Nesse contexto, houveram estímulos para a estratégia de síntese do tipo “click” (CuAAC) na elaboração de uma nova classe de nucleotídeos artificiais como mostrado pela estrutura B da figura 161, em que o grupo triazólico substitui o grupo fosfodiéster (Figura 161 A) presente no esqueleto estrutural de nucleotídeos (NUZZI *et al*, 2007). Os triazóis, além de serem obtidos por um processo de formação mais simples, apresentam elevada estabilidade química e enzimática.

Os dinucleotídeos com a estrutura modificada pela presença do anel triazólico têm recebido atenção especial por grupos de pesquisa. O anel triazólico proporciona um elo entre os carbonos C(3') e C(5') dos dois fragmentos de nucleosídeos com comprimento comparável à dos produtos naturais. (NUZZI *et al*, 2007).



**Figura 161.** Fitos de DNA natural (A) e não-natural (B).

Os nucleotídeos sintéticos desempenham um papel central na concepção de ferramentas moleculares utilizadas na pesquisa genômica e biotecnologia. Análogos de oligonucleotídeos têm atraído muito interesse e mais especialmente aqueles abrigando um esqueleto sem a porção fosfodiéster (LUCAS *et al*, 2008). No entanto, a química de nucleotídeos é extremamente delicada, pois possui numerosos sítios reativos o que exige grupos protetores adequados e, muitas vezes, a clivagem dos grupos protetores é difícil.

Assim, a redução do número de etapas para a síntese de derivados nucleotídicos constitui um desafio atraente. Desta forma, a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre azidas e alcinos, surge como um caminho promissor para gerar desoxiribonucleotídeos não-naturais, que podem resistir a despolimerização química ou enzimática. Além disso, a formação regioselectiva de 1,4-dissubstituído-1,2,3-triazol conserva o caráter direcional das fitas de DNA (LUCAS *et al*, 2008).

Concluindo, os métodos atuais para a montagem de grandes moléculas de DNA utilizam sínteses complexas de oligonucleotídeos. A nova abordagem não só elimina a necessidade de ligação enzimática e clonagem de genes durante a síntese para permitir a automação completa da grande síntese de genes, mas também permitir a incorporação de bases modificadas em grandes fragmentos de DNA. O DNA resultante de reação do tipo “click” possui, no entanto, uma ligação não natural, ou seja, no lugar de um grupamento fosfodiéster há um grupo triazólico (SANZONE *et al*, 2012).

## 10.2. Justificativas e Objetivos

O c-di-GMP inibe a formação de biofilmes em *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (KARAOLIS *et al*, 2005; MANO *et al*, 2007), sendo assim, o desenvolvimento de análogos de c-di-GMP, capazes de inibir a formação de biofilmes, estáveis à fosfodiesterases se tornou um campo de pesquisa promissor.

Foi proposto por nosso grupo de pesquisa a síntese de análogos de c-di-GMP na qual a função fosfodiéster é substituída por um triazol. Nesses análogos, guanina será substituída por hipoxantina e a ribose por desoxirribose, as funções NH<sub>2</sub> e OH são desnecessárias para a atividade biológica. O método de substituir o grupo fosfodiéster pelo análogo triazol e conectá-los à timidinas foi relatado recentemente (NUZZI *et al*, 2007) e tem a vantagem de ser um método mais simples do que o convencional, que envolve, a reação de fosforamidito.

Nesse contexto, almeja-se obter dinucleotídeos não-naturais (Figura 162) com as posições C(3') e C(5') unidas por um triazol, por meio da reação do tipo “click”. Considera-se esta estratégia como mais uma demonstração da importância de reações de “click” para a obtenção de moléculas complexas e como uma fonte de novos blocos construtores para a montagem de fitas de DNA modificadas, ou seja, oligonucleotídeos artificiais.

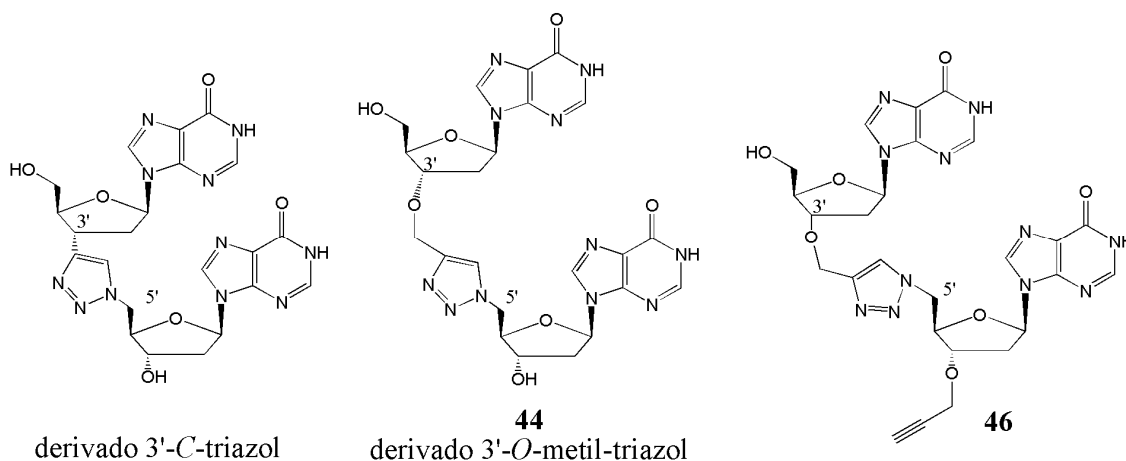


Figura 162. Dinucleotídeos não-naturais propostos.

### 10.3. Plano de Síntese

#### Estratégia de Síntese do dinucleotídeo 3'-metil-triazol

A 5'-azido desoxiinosina **38** poderá ser sintetizada a partir da 2'-desoxiinosina em duas etapas (tosilação em 5', seguida de substituição nucleofílica por azida de sódio) de acordo com os métodos convencionais desenvolvidos (CLIVIO *et al* 1992; PETERSON *et al*, 1999). Por analogia com os resultados publicados com a série timina, é possível prever a síntese do derivado 3'-alcino a partir do aldeído **35** utilizando o reagente de Bestmann (NUZZI *et al*, 2007). O aldeído **35** poderá ser preparado a partir da olefina **34** (SANGHVI *et al*, 1994; STORK *et al*, 1995). A olefina **34** poderá ser obtida através de uma desoxigenação radicalar do tioéster **33** (xantato) de acordo com o método de Barton e McCombie (BARTON *et al*, 1975; SOARES *et al*, 2001). Para esse procedimento serão utilizados AIBN como iniciador e o aliltributilestanho (STORK *et al*, 1995; LUO *et al*, 1998). O xantato **33** será preparado a partir do derivado de 2'-desoxiinosina sililado (composto **32**), por tratamento de clorotioformato de fenila (Figura 163).

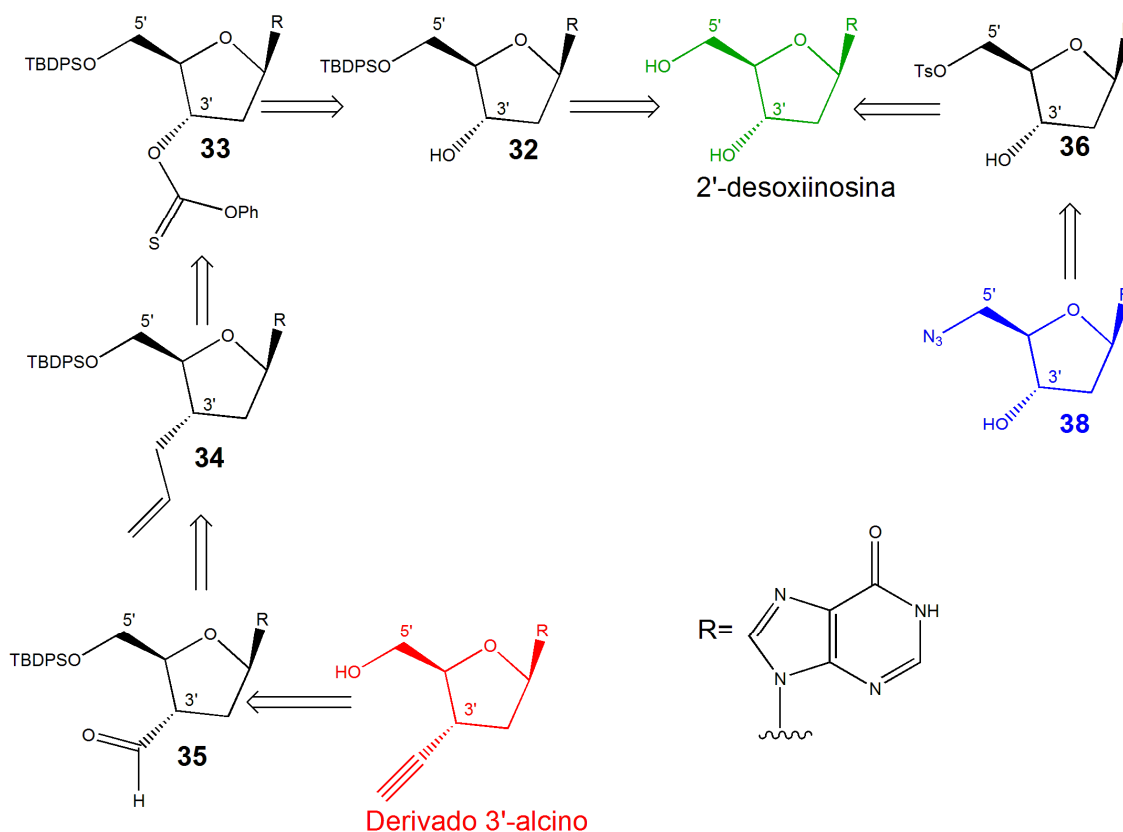
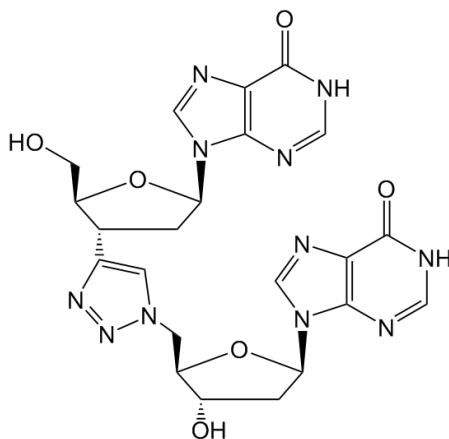


Figura 163. Esquema retrossintético para obtenção dos compostos 5'-azido **38** e 3'-alcino.

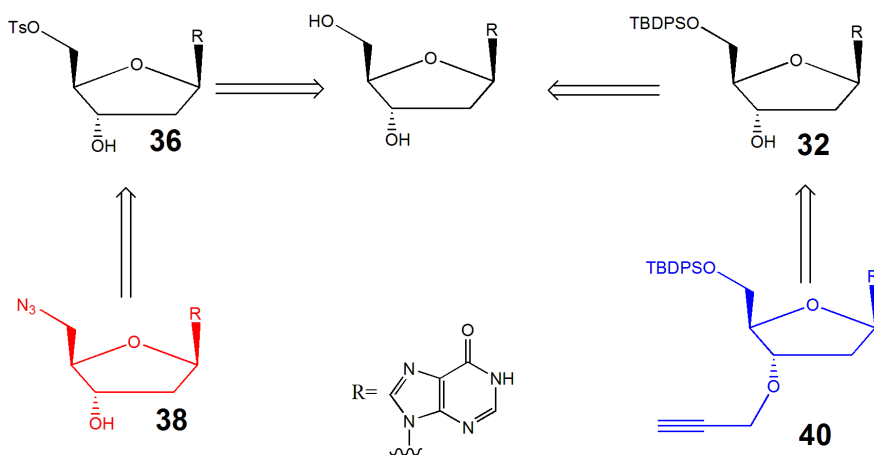
Uma vez obtidos os precursores alcino e azido, será realizada a reação de cicloadição “click” mediante a presença de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e ascorbato de sódio (KOLB *et al*, 2001; LUCAS, NETO *et al*, 2008) para obtenção do dinucleotídeo não-natural 3'-C-triazol (Figura 164).



**Figura 164.** Dinucleotídeo não-natural (3'-C-triazol) proposto através da reação de conjugação entre derivados 3'-alcino e o derivado 5'-azido **38**.

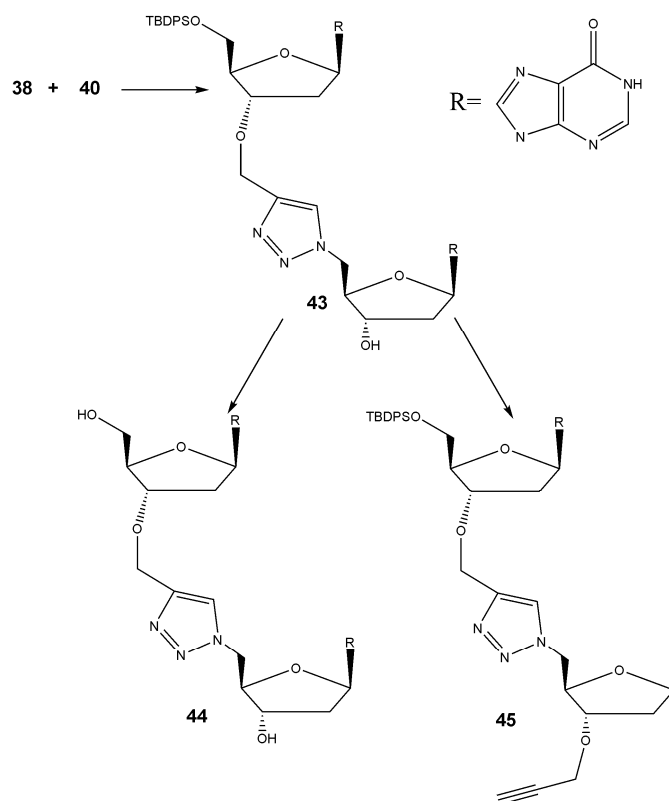
### Estratégia de Síntese do dinucleotídeo 3'-O-metil-triazol

Para tal conjugação será utilizado o derivado 5'-azido **38** cuja estratégia de obtenção está descrita anteriormente e o derivado 3'-O-propargil **40** será obtido a partir da reação da 2'-desoxiinosina sililada **32** e brometo de propargila (Figura 165) semelhante a procedimentos já realizados (LUCAS *et al*, 2008; LUCAS, NETO *et al*, 2008).



**Figura 165.** Esquema retrossintético para obtenção do composto 5'-azido **38** e 3'-O-propargil **40**.

Em seguida será realizado o procedimento para reação de cicloadição do tipo “click” e o composto obtido poderá ser desprotegido mediante tratamento com fluoreto de tetrabutyl amônio (TBAF) (Figura 166), do mesmo modo que poderá ser adicionado outro grupo propargílico (Figura 166) na molécula tornando possível uma nova conjugação bastando a presença de outro derivado com grupo azido como o composto **38**.

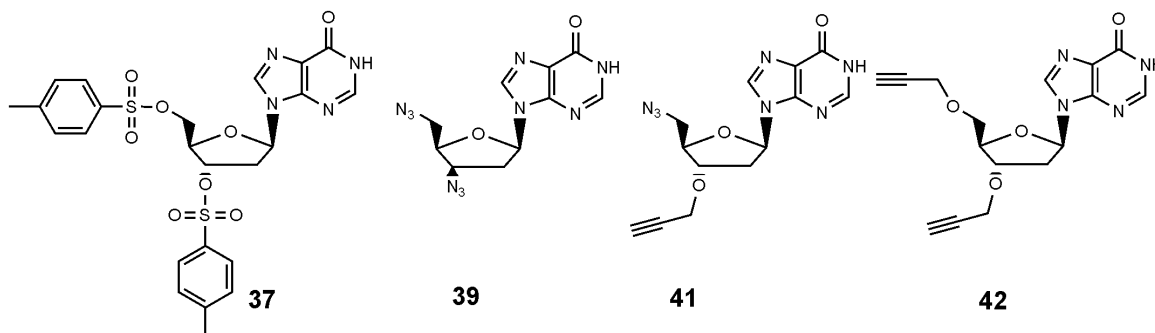


*Figura 166. Proposta de síntese dos derivados triazólicos 43 - 45.*

Dentro dessa proposta, foram sintetizados outros derivados nucleosídicos com grupos diazido nas posições 3' e 5' da desoxiinosina (composto **39**). Para tal obtenção necessitou-se inicialmente da síntese de derivado di-tosilado **37** (Figura 167).

A partir da obtenção do mono-azido **38**, promoveu-se a reação deste com brometo de propargila a fim de obter o derivado nucleosídico com grupo 5'-azido e 3'-O-propargil (composto **41**) (Figura 167) que poderá participar de reações de conjugação do tipo “click” posteriormente.

Foi planejada ainda a síntese de um derivado di-alcino, com grupos propargílicos nas posições 3' e 5' do derivado 2'-desoxiinosina, como mostrado na figura 169 (composto **42**).

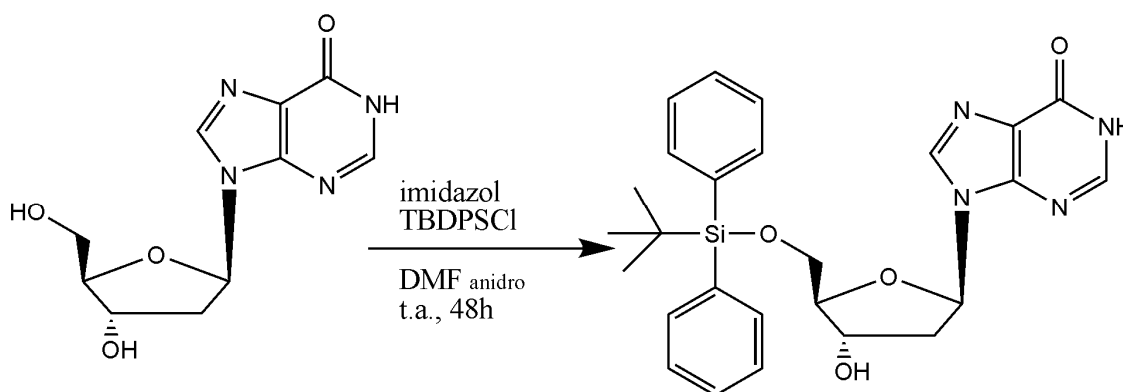


*Figura 167. Derivados da 2'-desoxiinosina 37, 39, 41 e 42.*

## 10.4. Resultados e Discussão

O trabalho iniciou-se pela proteção da posição 5' da 2'-desoxiinosina formando o derivado sililado **32**. Este composto foi utilizado tanto para a tentativa de obtenção do derivado 3'-O-propargil quanto para a síntese do derivado 3'-O-propargil **40** e para os posteriores derivados triazólicos **43** e **45**.

### 10.4.1. Síntese e caracterização do 5'-O-(*tert*-butildifenilsilil)-2'-desoxinosina **32**



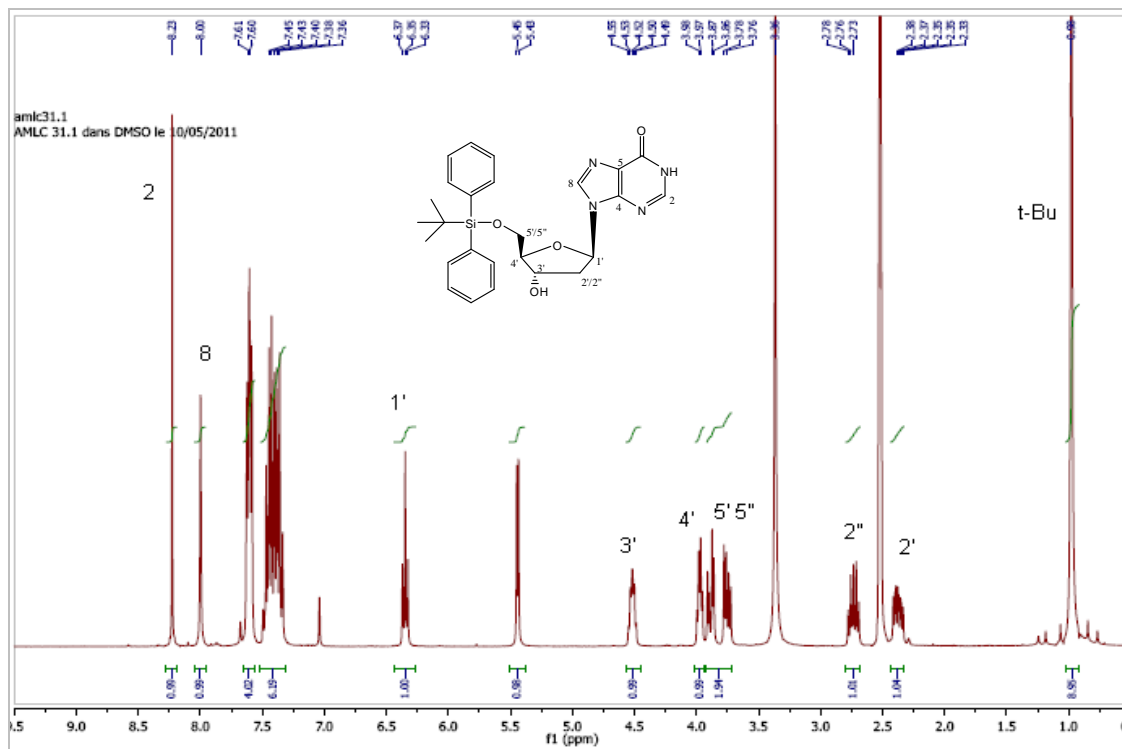
*Figura 168. Esquema de reação do derivado sililado 32.*

A 2'-desoxiinosina foi dissolvida em DMF anidro sob atmosfera de nitrogênio e imidazol foi adicionado à solução. Quando a mistura tornou-se uma solução homogênea, cloreto de *tert*-butildifenilsilila (TBDPSCI) foi adicionado lentamente gota a gota. A reação foi mantida sob agitação constante a t.a. durante 48 horas. O solvente de reação foi removido sob pressão reduzida. O resíduo formado foi purificado por coluna flash de sílica usando um gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. As frações foram concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 95%.

Através do espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 169) do composto **32** pode-se observar a presença dos simpletos em  $\delta$  8,23 e 8,30 ppm que podem ser atribuídos aos hidrogênios H-2 e H-8 e tem-se na região entre  $\delta$  7,45 e 7,36 ppm os hidrogênios das porção aromática. Além dos sinais característicos do



restante da molécula, pode-se destacar o simpleto em  $\delta$  0,98 ppm referente aos 9 hidrogênios da porção *terc*-butila, o que evidencia a proteção da hidroxila em C-5'.



**Figura 169.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **32** ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz).

Através do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (*Jmod*) pode-se também evidenciar a proteção da hidroxila em C-5' com a presença dos sinais em  $\delta$  26,7 e 18,8 ppm que podem ser atribuídos aos carbonos do grupo *terc*-butila ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$  e  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ). Observou-se ainda os outros sinais referentes ao restante da molécula (Figura 170).

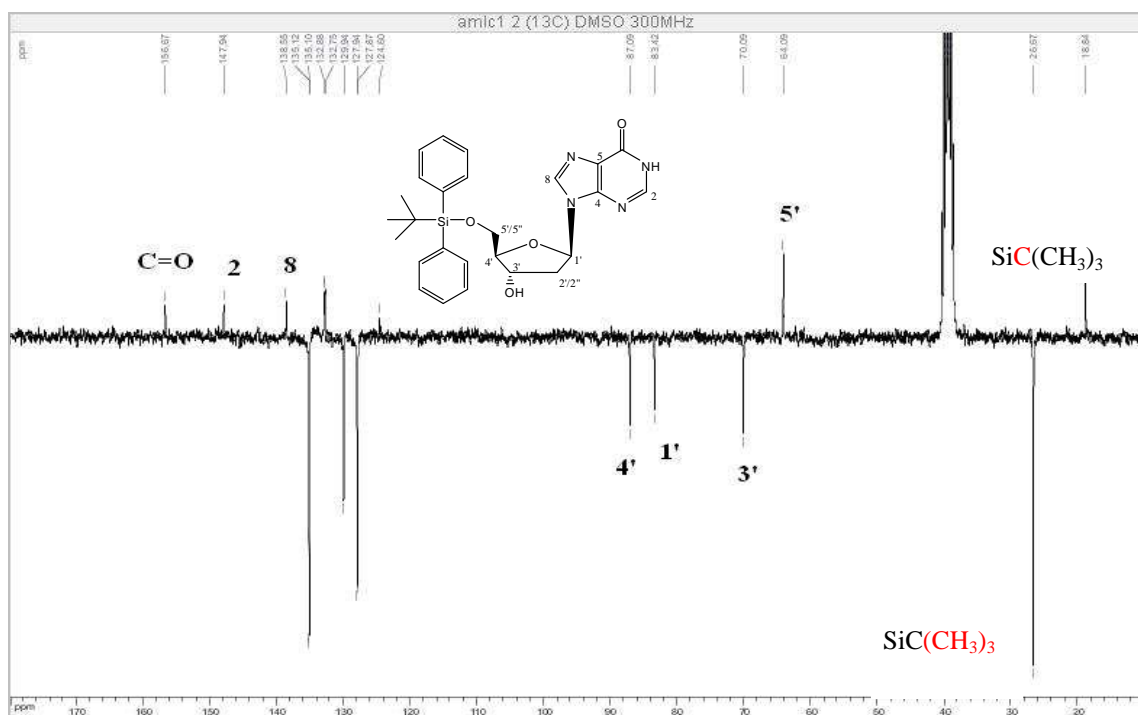


Figura 170. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto 32(DMSO-  $d_6$ , 75 MHz).

As atribuições dadas aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão de acordo com o espectro de correlação 2D HSQC (Figura 171).

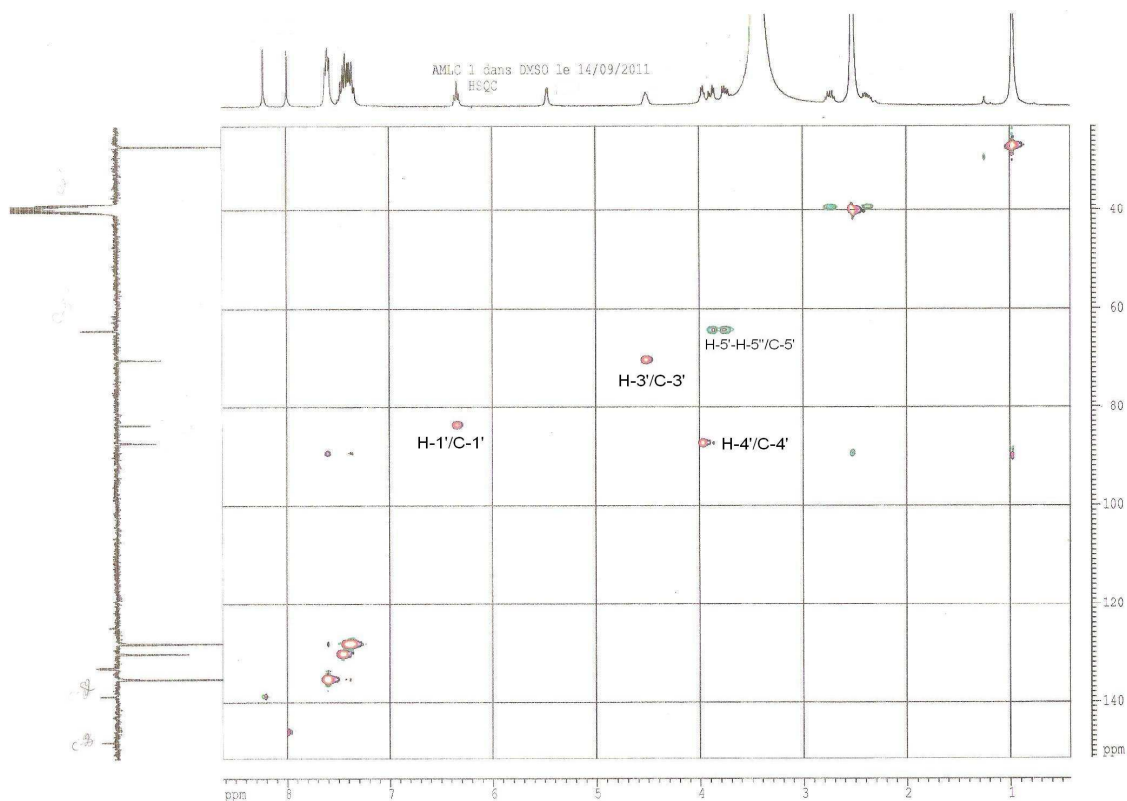


Figura 171. Mapa de contornos HSQC de 32.

## 10.4.2. Procedimento para a tentativa de síntese do derivado 3'-C-alcino

Para tal composto com grupo propargílico inserido diretamente na posição 3' do açúcar foi necessário uma rota de síntese de várias etapas onde inicialmente o derivado sililado **32** reage com um grupo xantato levando a obtenção de **33**.

O intermediário **33** foi então tratado com aliltributilestanho dando origem à olefina **34** que foi oxidada dando origem ao aldeído **35**. A partir do aldeído **35** tentou-se a obtenção do alcino na posição 3' mas a tentativa não foi bem sucedida (Figura 172).

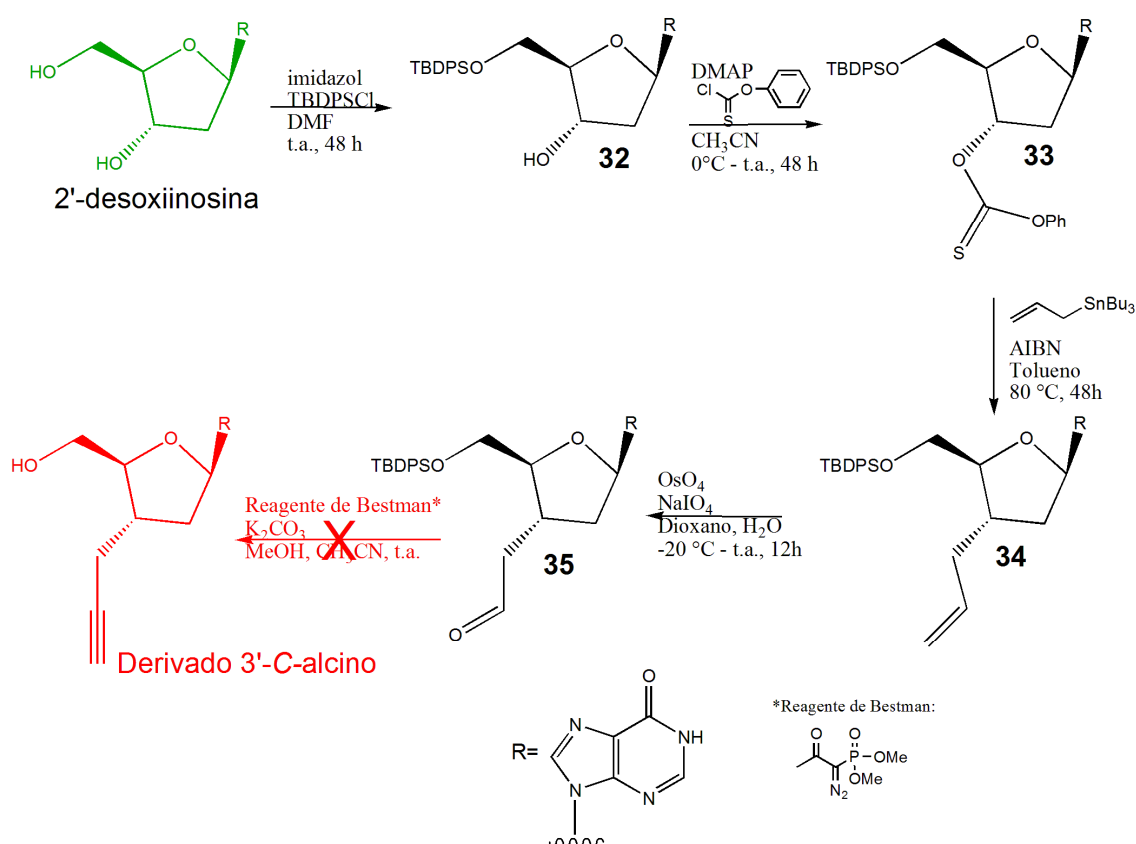


Figura 172. Rota sintética para tentativa de obtenção do derivado 3'-C-alcino.

Síntese e caracterização do O-(2R,3R,5R)-2-((*tert*-butildifenil sililoxi)metil)-5-(6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)tetrahidrofuran-3-il O-fenil carbonotioato **33**

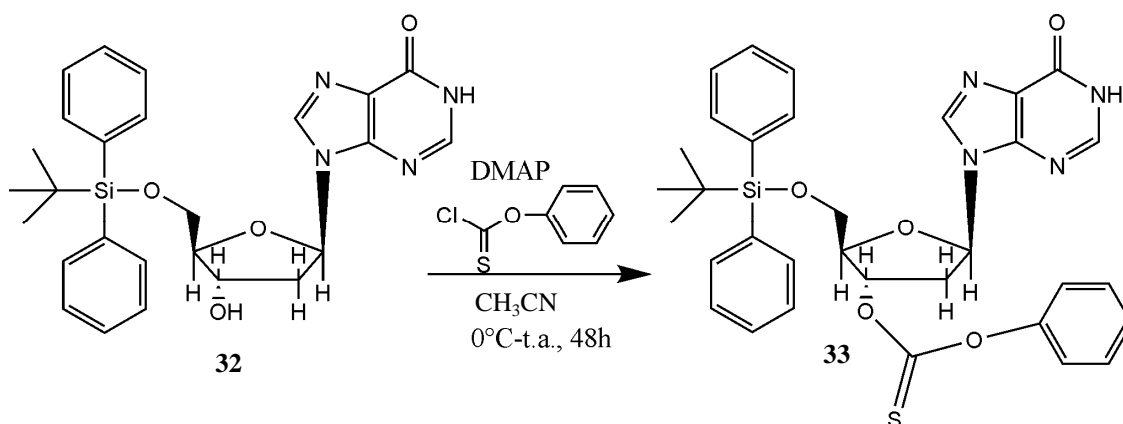
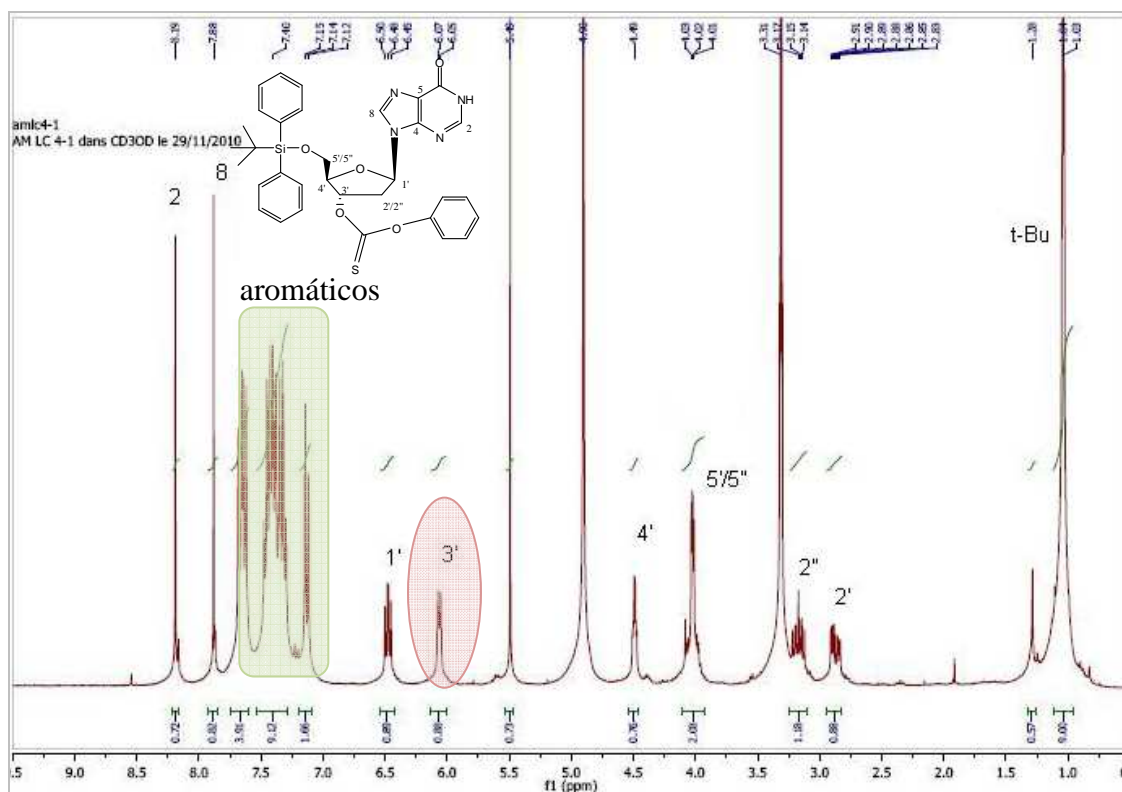


Figura 173. Esquema de obtenção do derivado com grupo xantato **33**.

Ao derivado sililado **33** dissolvido em acetonitrila destilada, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) foi adicionado à solução. A mistura foi deixada em agitação à t.a. durante 30 minutos, em seguida resfriou-se o sistema para 0°C (banho de gelo) e fenilclorotionoformato foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada à t.a. durante 48 horas. Posteriormente, a mistura de reação foi vertida para um recipiente com H<sub>2</sub>O destilada a 0 °C (banho de gelo) e mantida em agitação durante 15 min, em seguida fez-se extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 100 mL). As fases orgânicas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à *secura*. O produto de reação bruto foi purificado por coluna de sílica flash usando uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 3% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas, o produto desejado foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 40%.

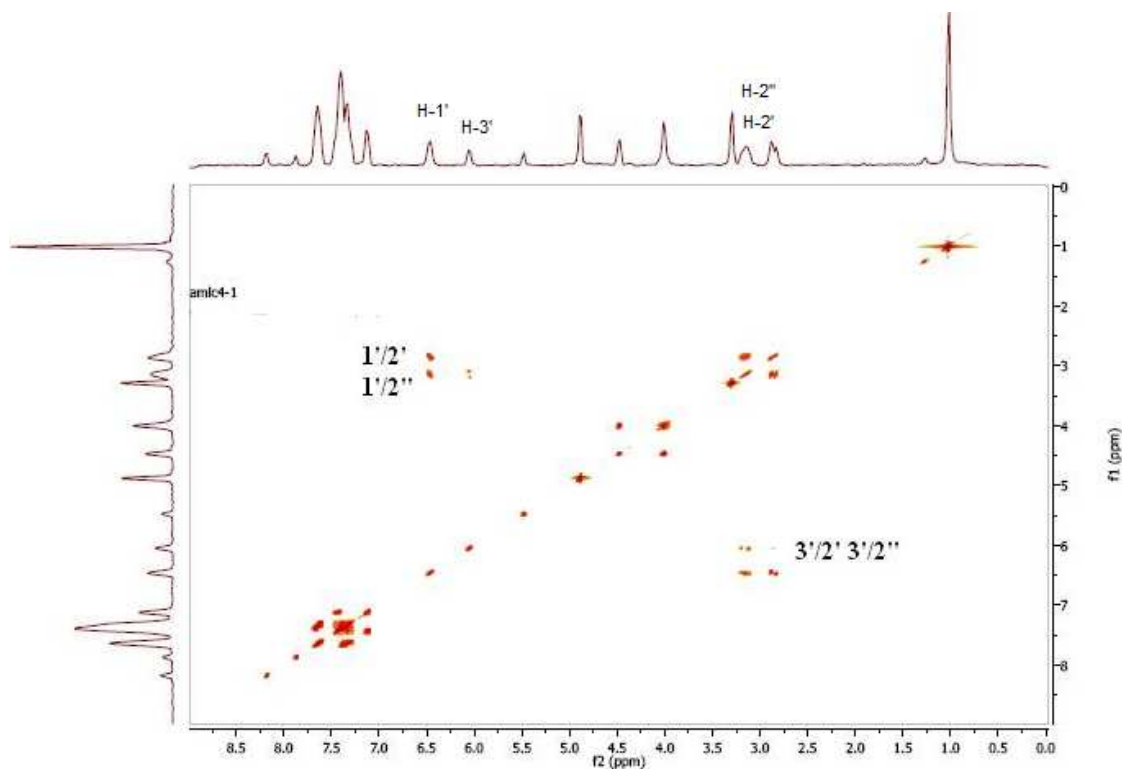
Pela análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **33** (Figura 174) pode-se observar a presença em  $\delta$  7,65 e 7,14 dos hidrogênios das porções aromáticas ligados ao Si e do grupo xantato, bem como os demais sinais característicos da molécula e pode-se destacar que o sinal referente ao hidrogênio da posição H-3' encontra-se em região de maior deslocamento

químico em  $\delta$  6,07 devido à presença do grupo xantato, em seu precursor (composto **32**) o sinal de H-3' encontra-se em  $\delta$  4,59.



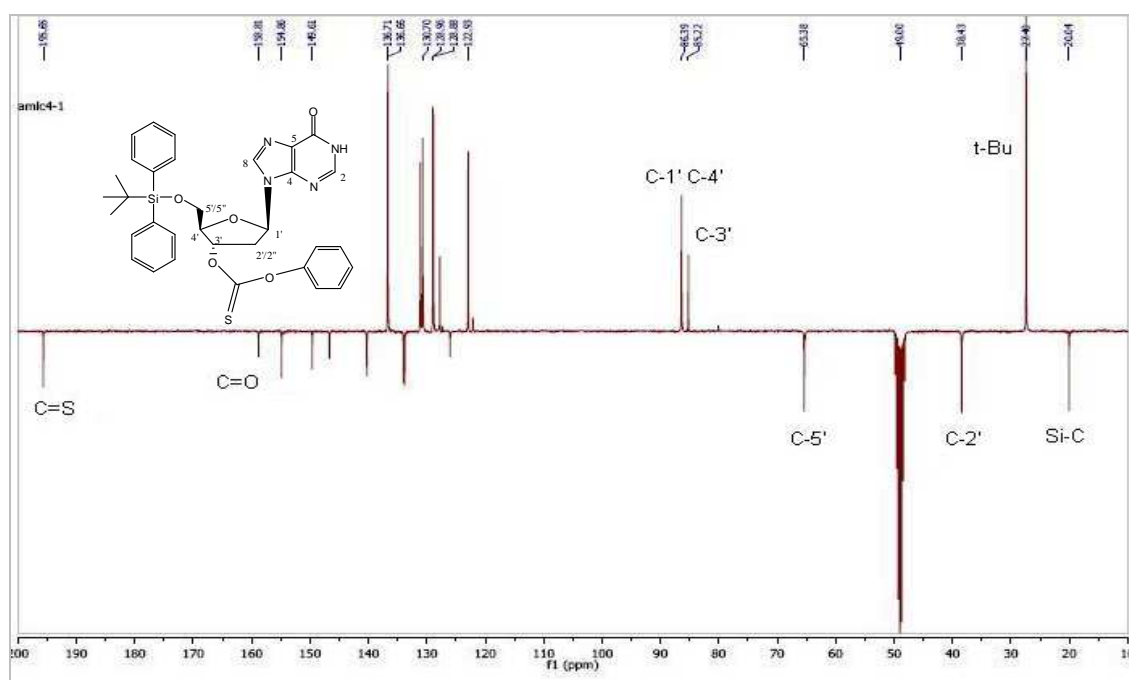
**Figura 174.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **33** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

No mapa de contornos COSY (Figura 175) foi possível correlacionar os hidrogênios metilênicos H-1' com o hidrogênios H-2'/H-2'', além da correlação entre os hidrogênios de H-3' também com H-2'/H-2''.



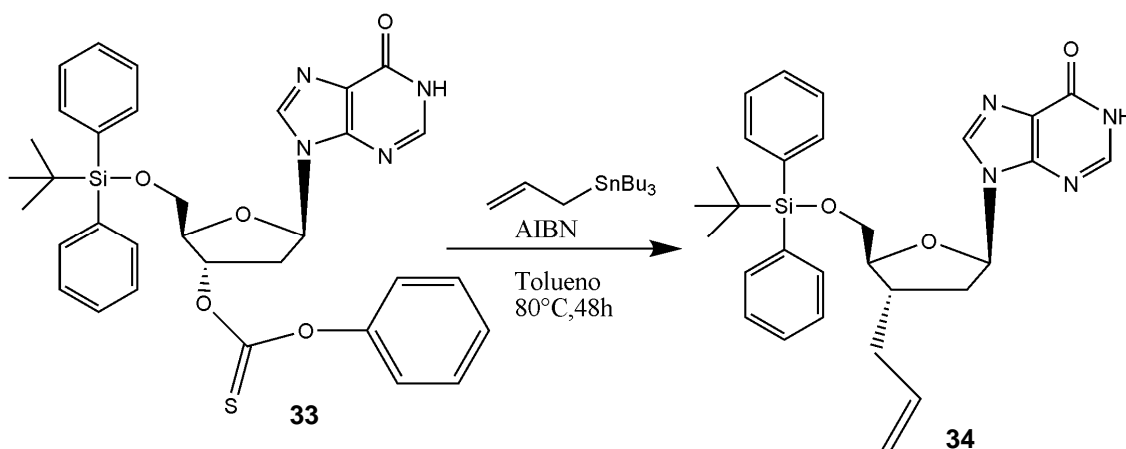
**Figura 175.** Mapa de contornos COSY do composto **33**.

Através do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) pode-se evidenciar, em  $\delta$  195,5, a presença do sinal referente ao carbono da ligação C=S bem como os outros sinais característicos da molécula evidenciando a obtenção do composto **33** (Figura 176).



**Figura 176.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto **33** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

Síntese e caracterização do 9-((2R,4R,5S)-3-*alil*-5-((*tert*-butildifenilsililoxi)tetraidro furan-2-il)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona **34**

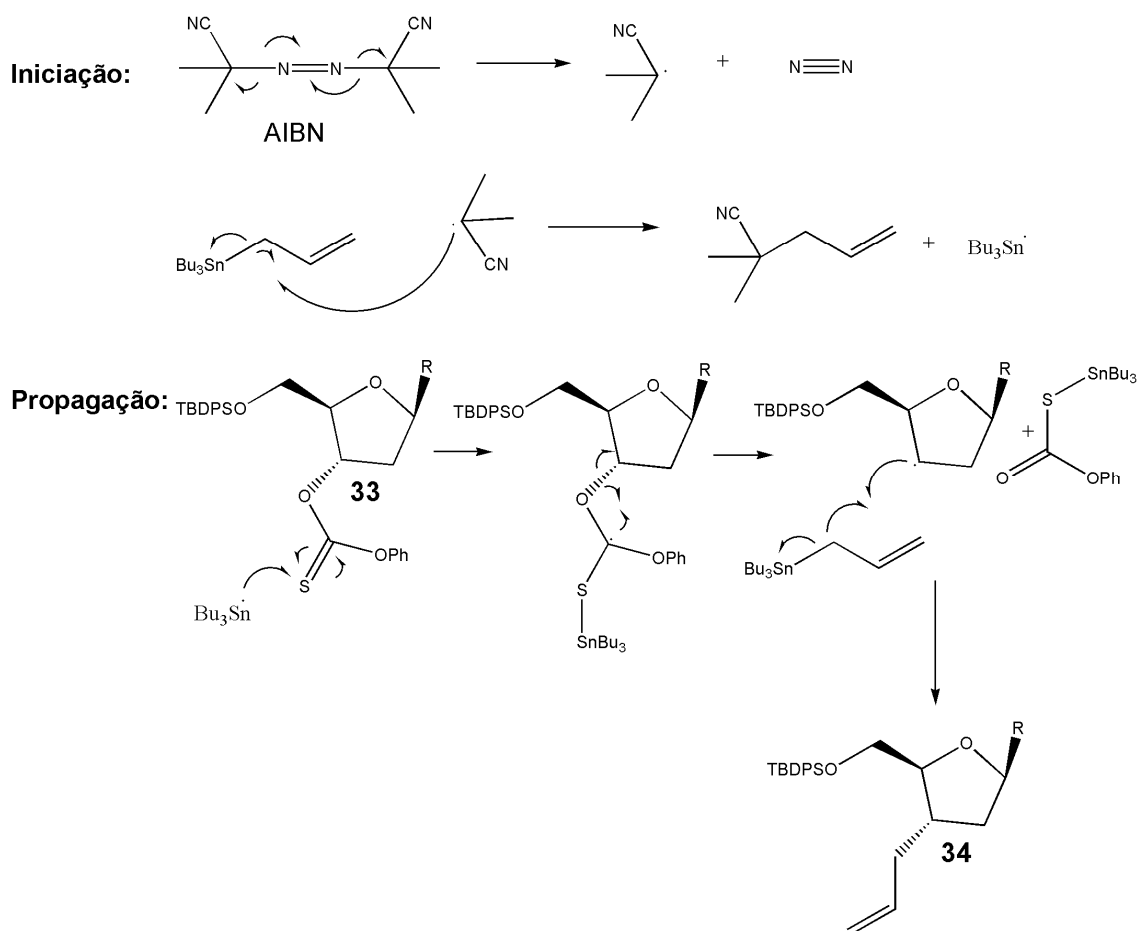


*Figura 177. Esquema de síntese do composto 34*

Barton e McCombie desenvolveram um processo voltado para a desoxigenação radicalar de ésteres, normalmente tioésteres. Quando a reação radicalar é iniciada por um radical capaz de formar uma ligação estável com o enxofre da tiocarbonila, origina-se um radical intermediário que se fragmenta em um radical alquila e um composto carbonílico. A força motriz da reação seria a energia ganha pela transição de uma ligação dupla C=S para C=O. Radicais trialkilestanho são adequados porque a ligação Sn-S é muito estável.

O AIBN (azobisisobutironitrila) se decompõe facilmente eliminando uma molécula de nitrogênio gasoso para formar dois radicais cianoisopropílicos. Estes radicais podem iniciar a polimerização de radicais livres e outras reações de radicais induzidos.

A figura 178 apresenta o mecanismo radicalar envolvido na síntese do composto **34**, através do uso de AIBN como iniciador na presença de aliltributilestanho.



**Figura 178.** Mecanismo radicalar de formação do composto **34** de acordo com Barton-McCombie.

**O procedimento realizado para a síntese da olefina **34** está descrito abaixo:**

O derivado de xantato **33** dissolvido tolueno destilado, foi purgado com nitrogênio para a retirada do oxigênio do sistema. Sob atmosfera de nitrogênio, aliltributilestanho foi adicionado à solução. A mistura foi deixada sob agitação constante a 80 °C (banho de glicerina) e AIBN dissolvido em tolueno foi adicionado. A mistura de reação foi mantida sob agitação a 80 °C durante 48 h, posteriormente o solvente foi removido sob pressão reduzida.

A mistura obtida foi purificada por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 3% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 47%.



OBS: O R<sub>f</sub> do produto era muito próximo ao R<sub>f</sub> do material de partida (composto **33**), o que tornou difícil tanto a visualização de formação do produto desejado através de CCD quanto a purificação por CCS.

Através do espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 179) do composto **34** pode-se observar a presença dos multipletos em  $\delta$  5,80 e  $\delta$  5,10 ppm referentes aos hidrogênios do grupo alceno **CH=CH<sub>2</sub>** e **CH=CH<sub>2</sub>**, respectivamente, além dos outros sinais característicos do restante da molécula.

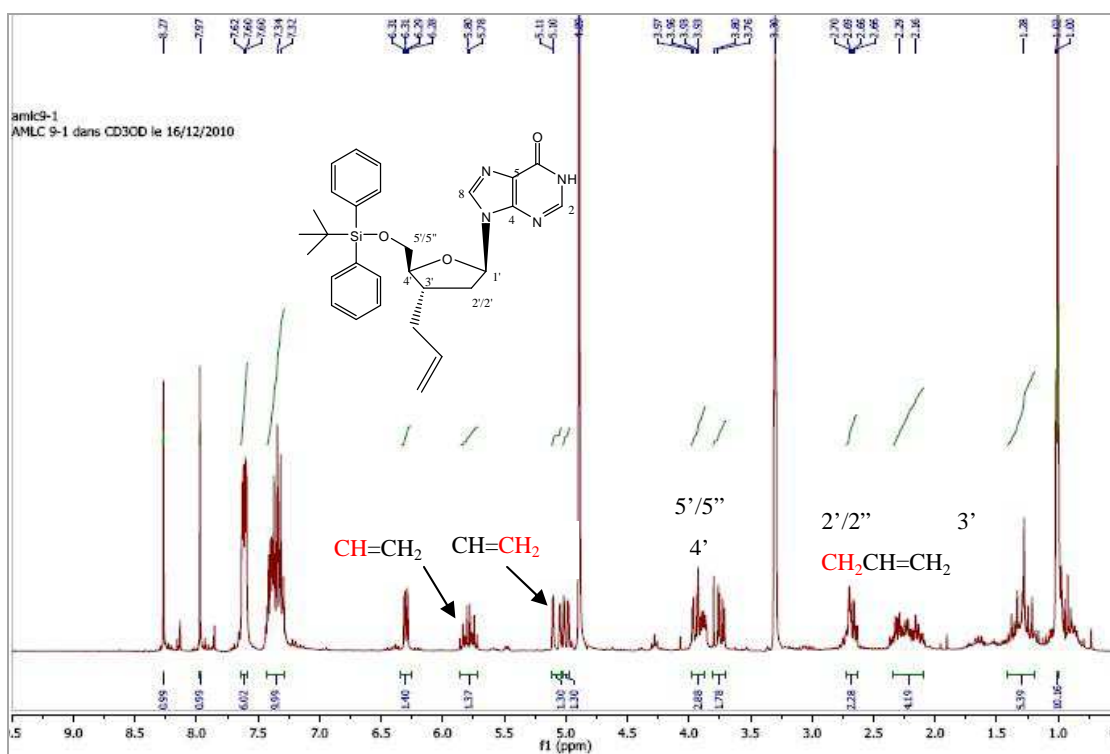


Figura 179. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **34** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz).

Através do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **34** (Figura 180) pode-se observar a presença dos sinais referentes ao grupo alceno em  $\delta$  131,0 e  $\delta$  117,1 (**CH=CH<sub>2</sub>** e **CH=CH<sub>2</sub>**), bem como os outros sinais característicos dos restante da molécula.

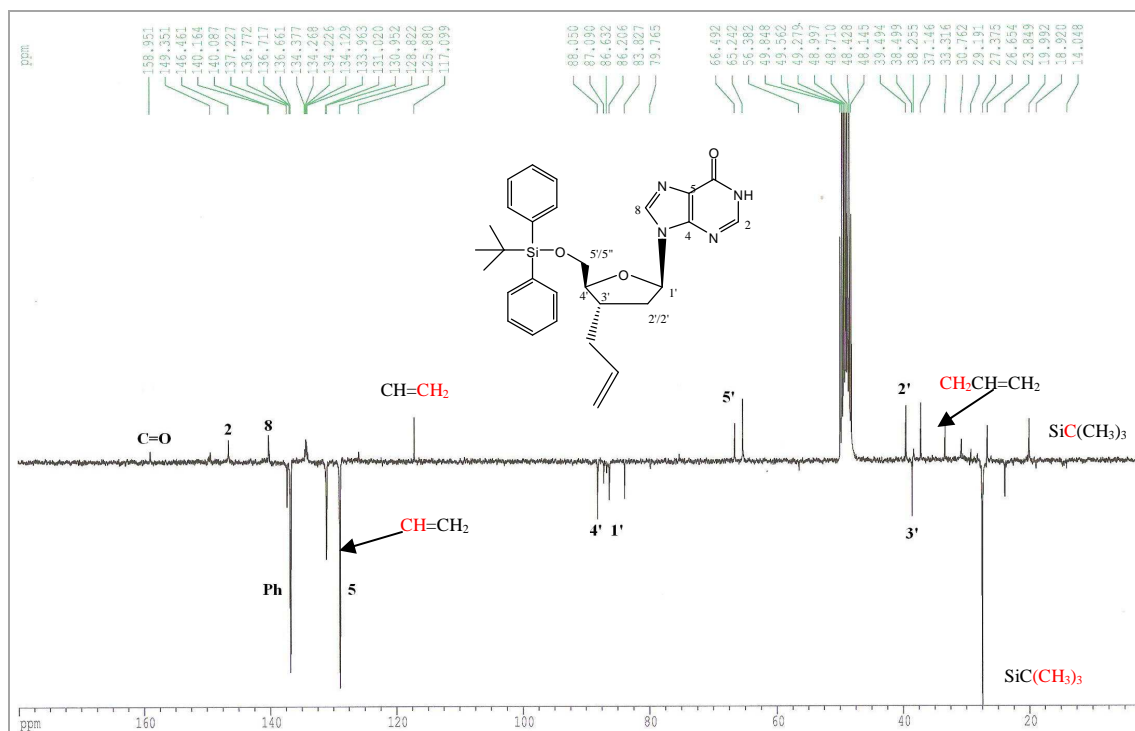


Figura 180. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **34** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

Oxidação do 9-((2R,4R,5S)-3-ail-5-((terc-butildifenilsiloxi)metil) tetraidro furan-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **35**

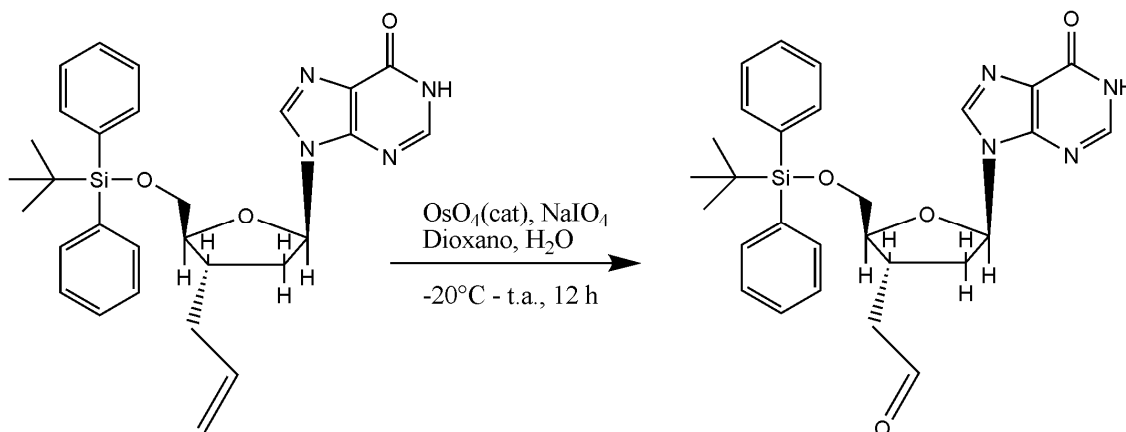


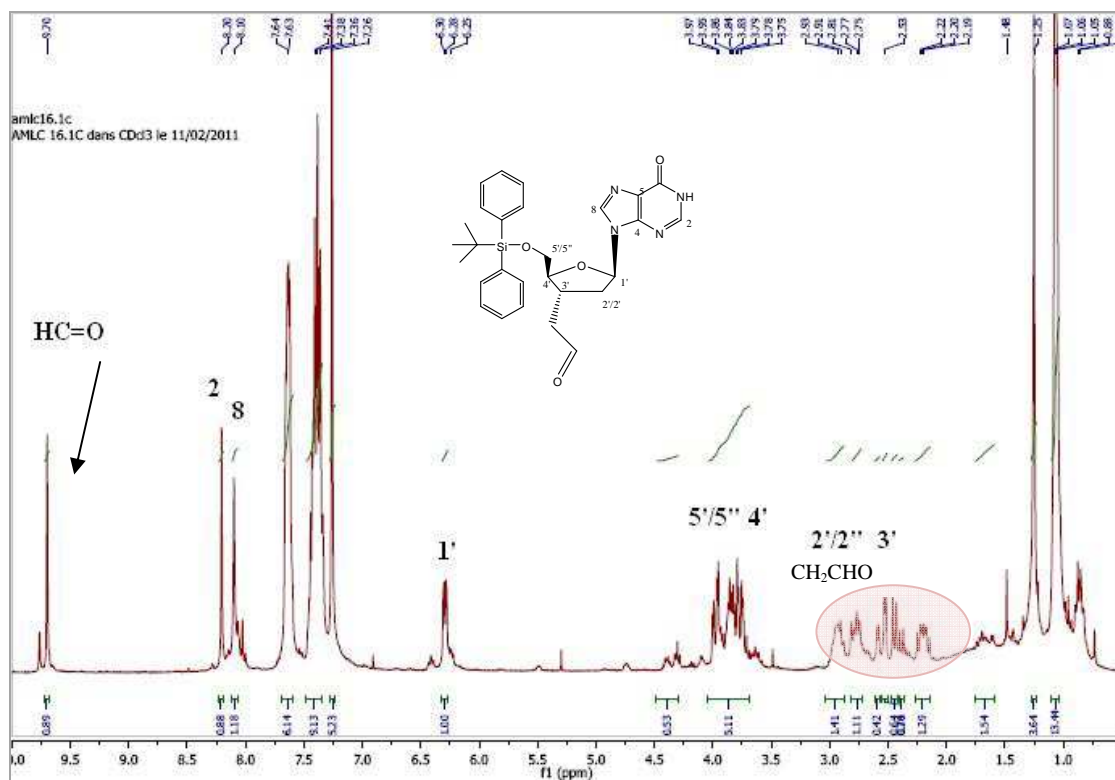
Figura 181. Esquema de síntese do composto **35**

Em um balão seco em estufa, o derivado de olefina **34** foi dissolvido em dioxano e  $\text{H}_2\text{O}$  destilada. Após resfriamento até  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (banho de nitrogênio líquido e acetona),  $\text{OsO}_4$  foi adicionado à solução. Posteriormente, uma solução aquosa de  $\text{NaIO}_4$  foi acrescentada à mistura de reação. A solução foi

deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida.

O produto bruto da reação foi purificado por coluna de sílica flash em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com 5% de MeOH. As frações contendo o produto desejado foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 41%.

A oxidação do composto **34** gerando o aldeído **35** pode ser evidenciada através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 182), pois não foi observado a presença dos sinais atribuídos ao grupo alceno e observou-se a presença em  $\delta$  9,70 de um simpleto que pode ser atribuído ao hidrogênio do aldeído, bem como dos outros sinais característicos do restante da molécula.



**Figura 182.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **35** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (*Jmod*) de **35**, pode-se observar a presença dos sinais característicos da molécula e tais atribuições, conforme apresentado na figura 183, são evidenciadas pelo mapa de correlações 2D HSQC (figura 184).

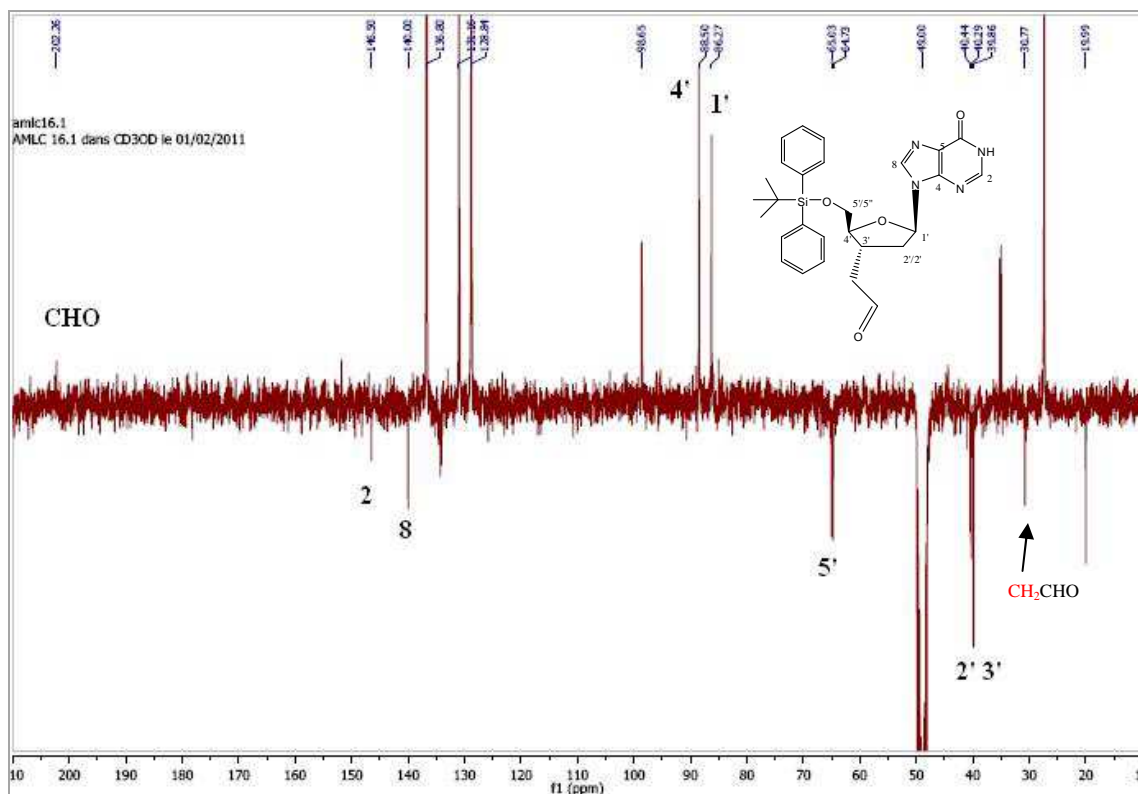


Figura 183. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 35 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

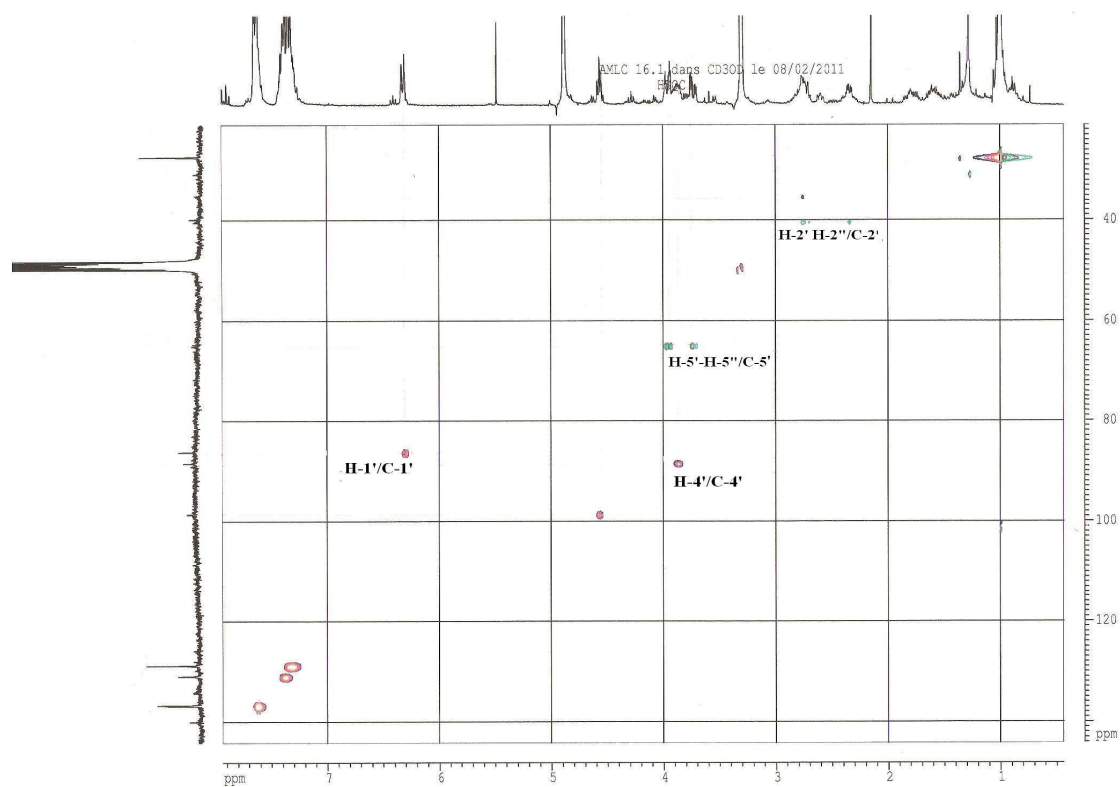


Figura 184. Mapa de contornos 2D HSQC do composto 35.

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de **35** (Figura 185) apresentou um sinal em 517,2280 m/z, correspondente a  $[M+H]^+$ , (calculado 517,2271 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar da substância.

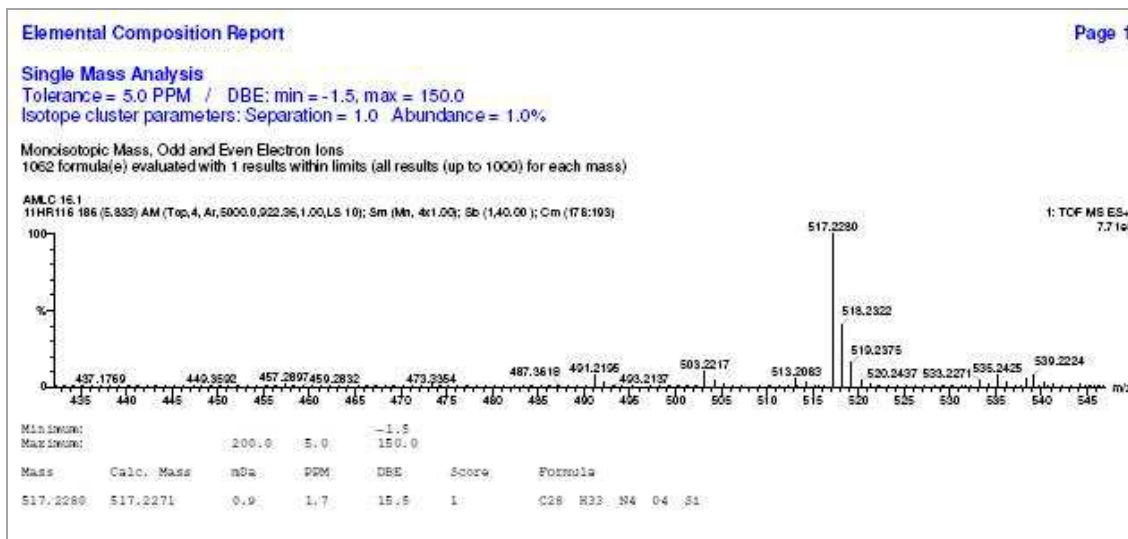


Figura 185. Espectro de massas HRMS de **35**.

### Tentativa de formação do 3'-C-alcino terminal

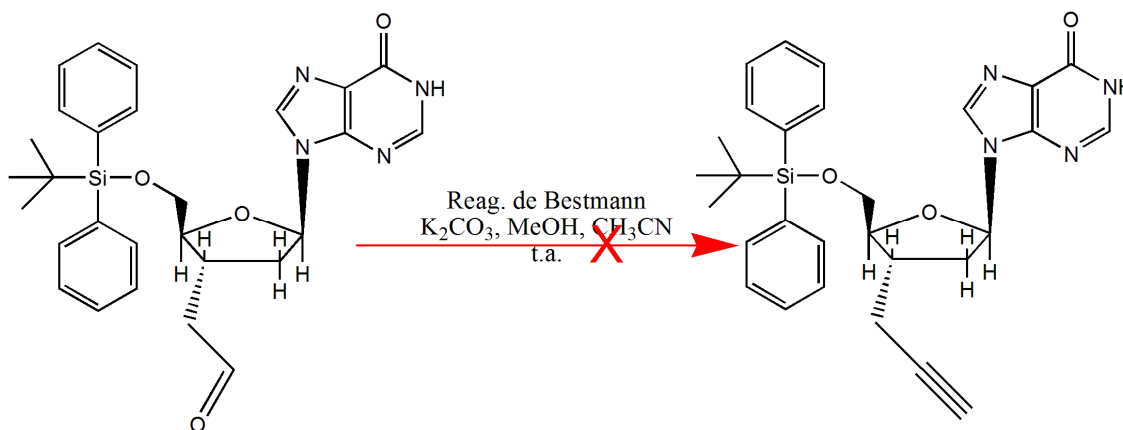
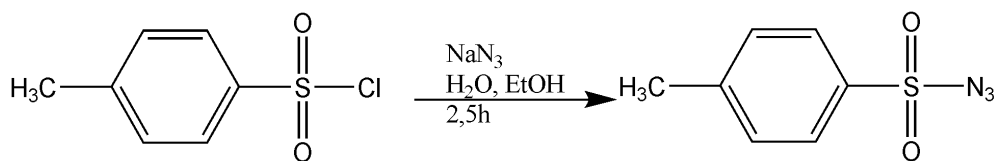


Figura 186. Esquema de tentativa de síntese do 3'-C-alcino.

### O procedimento usado envolve três etapas:

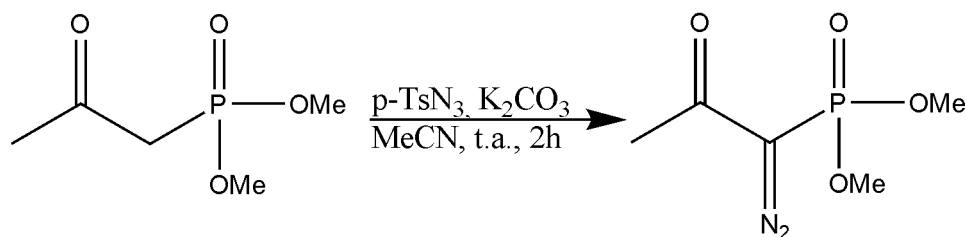
- I : Preparação do tosil azida ( $N_3Ts$ )
- II : Reagente de Bestmann
- III: Síntese do Alcino

I : Preparação do tosil azida ( $N_3Ts$ )

*Figura 187. Esquema de síntese do  $N_3Ts$*

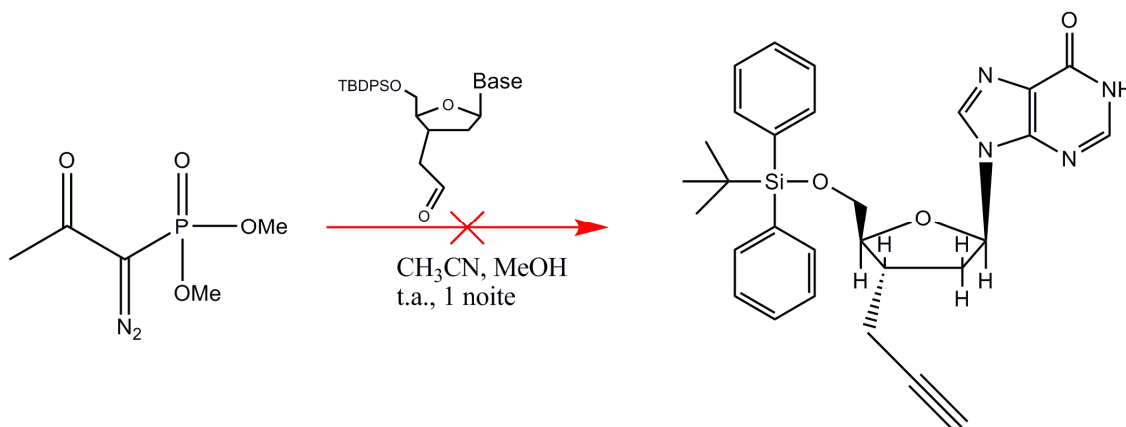
Em um balão previamente seco em estufa adicionou-se  $NaN_3$  dissolvida em  $H_2O$  destilada e EtOH. A essa solução adicionou-se cloreto de tosila dissolvido em EtOH aquecido a  $45\text{ }^\circ\text{C}$ . A mistura foi mantida sob agitação constante durante 2,5 h. O EtOH foi removido sob pressão reduzida, prosseguiu-se com extração  $CH_2Cl_2/H_2O$  as fases orgânicas foram combinadas, secas com  $MgSO_4$ , filtradas e concentradas até a completa secura gerando o composto desejado  $N_3Ts$ .

## II : Reagente de Bestmann



*Figura 188. Esquema de formação do reagente de Bestmann.*

O 2-oxopropilfosfonato de dimetila foi adicionado a uma solução com  $K_2CO_3$  e  $p-TsN_3$  dissolvido em acetonitrila destilada. A mistura de reação foi mantida sob agitação constante a t.a. durante 2 h.

III: Síntese do alcino: adição do aldeído *in situ*

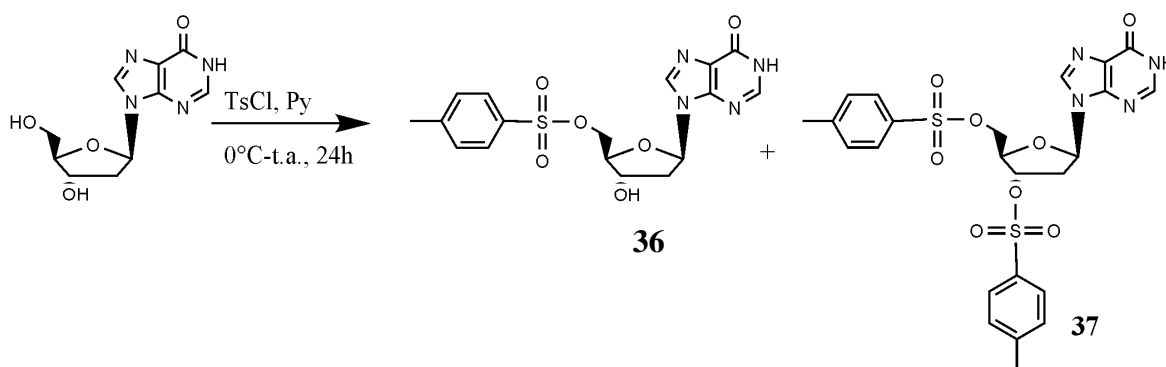
**Figura 189.** Esquema de tentativa de obtenção do derivado 3'-C- alcino

Adicionou-se o aldeído **35** dissolvido em MeOH destilado, após uma noite o solvente foi removido sob pressão reduzida. Extraíu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /H<sub>2</sub>O e solução saturada de NaCl, as fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto da reação foi purificado por coluna flash de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. As frações com o mesmo R<sub>f</sub> foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado não foi obtido. Tal confirmação se deu através de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e de massas de baixa resolução. Não foi possível caracterizar o que foi formado, pois as amostras estavam muito impuras.

### 10.4.3. Procedimento Para Obtenção dos Derivados Mono e Diazido **38** e **39**

Para a obtenção dos derivados mono e diazido **38** e **39** foi necessário a síntese dos derivados mono e di tosilados **36** e **37**.

#### Derivados Mono e Ditosilado **36** et **37**



*Figura 190. Esquema de obtenção dos derivados mono e ditosilados **36** e **37***

Em um balão, previamente seco em estufa, 2'-desoxiinosina foi dissolvida em piridina destilada. Resfriou-se a mistura reagente à 0 °C (banho de gelo) e cloreto de tosilato foi adicionado à solução. A mistura de reação foi mantida sob agitação constante durante 24 horas.

Prosseguiu-se com evaporação do solvente no rotavapor e ao resíduo obtido adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e fez-se extração com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 60 mL) e com água destilada (1 x 60 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à secura.

Houve a formação de um precipitado na fase aquosa e após ser filtrado, fez-se verificação através de CCD e observou-se que o precipitado corresponde ao mesmo resíduo obtido pela evaporação da fase orgânica. Desse modo, ambos os sólidos foram combinados e purificados por CCS em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com MeOH de 2 a 4%, para se obter o derivado ditosilado **37**, o derivado monotosilado **36** foi obtido a partir de 10% de MeOH. As frações com 2 a 4% MeOH foram reunidas e concentrou-se até à secura. O produto ditosilado **37** foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 22%. Da mesma forma as frações com 10% de MeOH foram reunidas e concentradas até à secura. O



produto monotosilado **36** foi isolado sob forma de um sólido amarelo com um rendimento de 47%.

### Caracterização do derivado monotosilado **36**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário mono-tosilado **36** (Figura 191) observou-se a presença de um simpleto em  $\delta$  2,36 referente aos hidrogênios metílicos do grupo tosila, além da presença de sinais entre  $\delta$  7,33 e  $\delta$  7,70 correspondentes aos hidrogênios aromáticos do grupo tosila, sugerindo que a reação de tosilação ocorreu efetivamente. Outra evidência da tosilação da hidroxila é o deslocamento do sinal dos hidrogênios H-5'/H-5'', para campos mais alto, em  $\delta$  4,25 (na 2'-desoxiinosina, os hidrogênios H-5'/H-5'' são observados em  $\delta$  3,52), devido à presença de um grupo retirador de elétrons, no caso o grupo tosila.

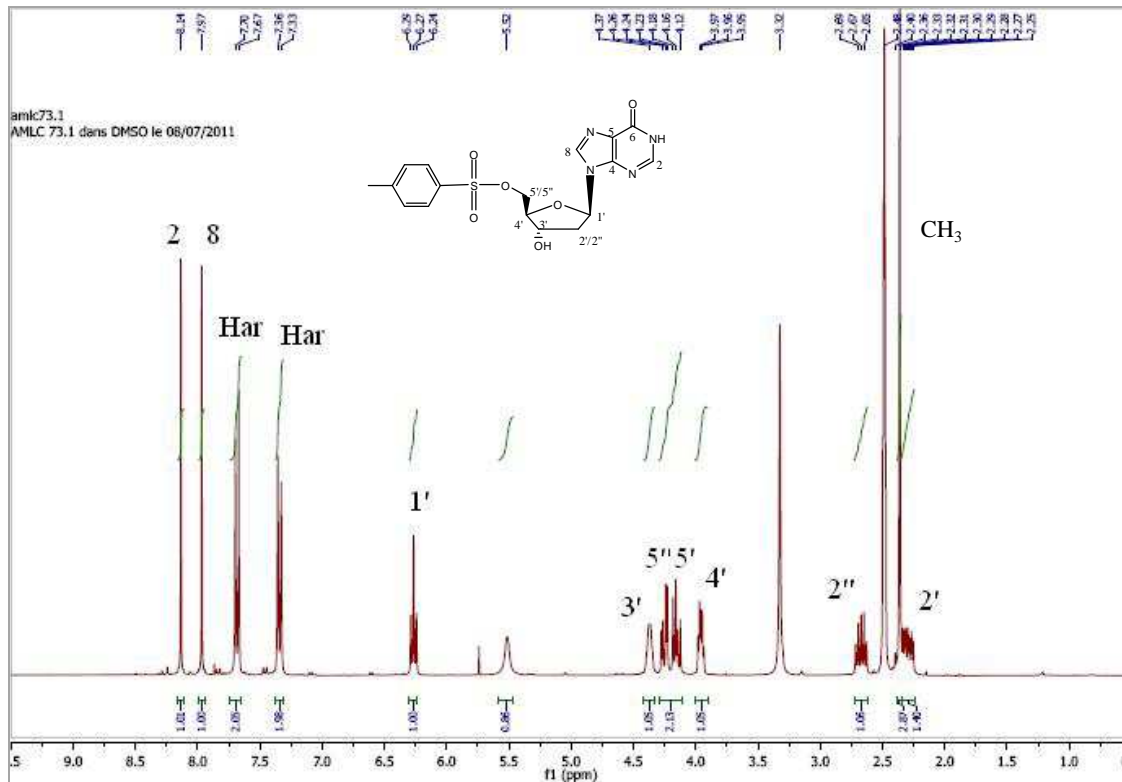


Figura 191. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **36** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz).

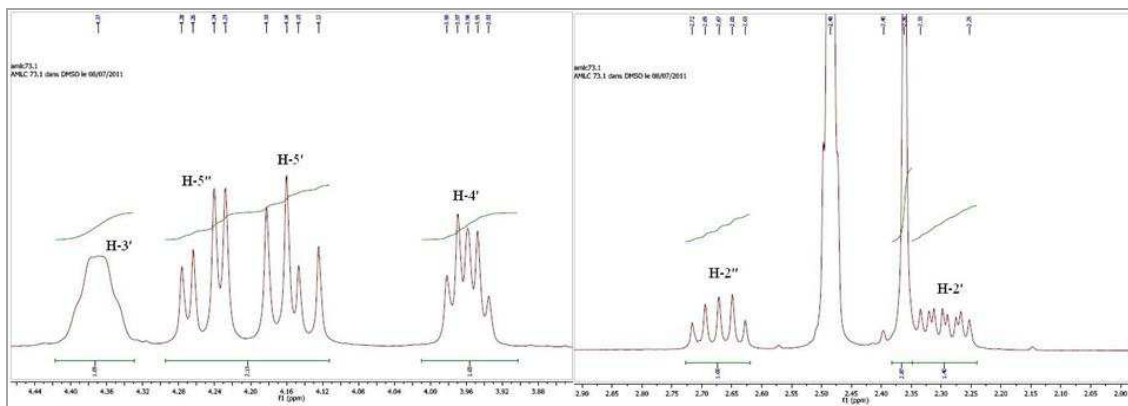


Figura 192. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **36** ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **36** (Figura 193) observou-se, dentre outros, a presença do sinal em  $\delta$  21,3 correspondente ao carbono metílico do grupo toсила e entre  $\delta$  124,8 e  $\delta$  156,7 foram observados sinais referentes aos carbonos aromáticos desse grupo, bem como os carbonos presentes na base nitrogenada.

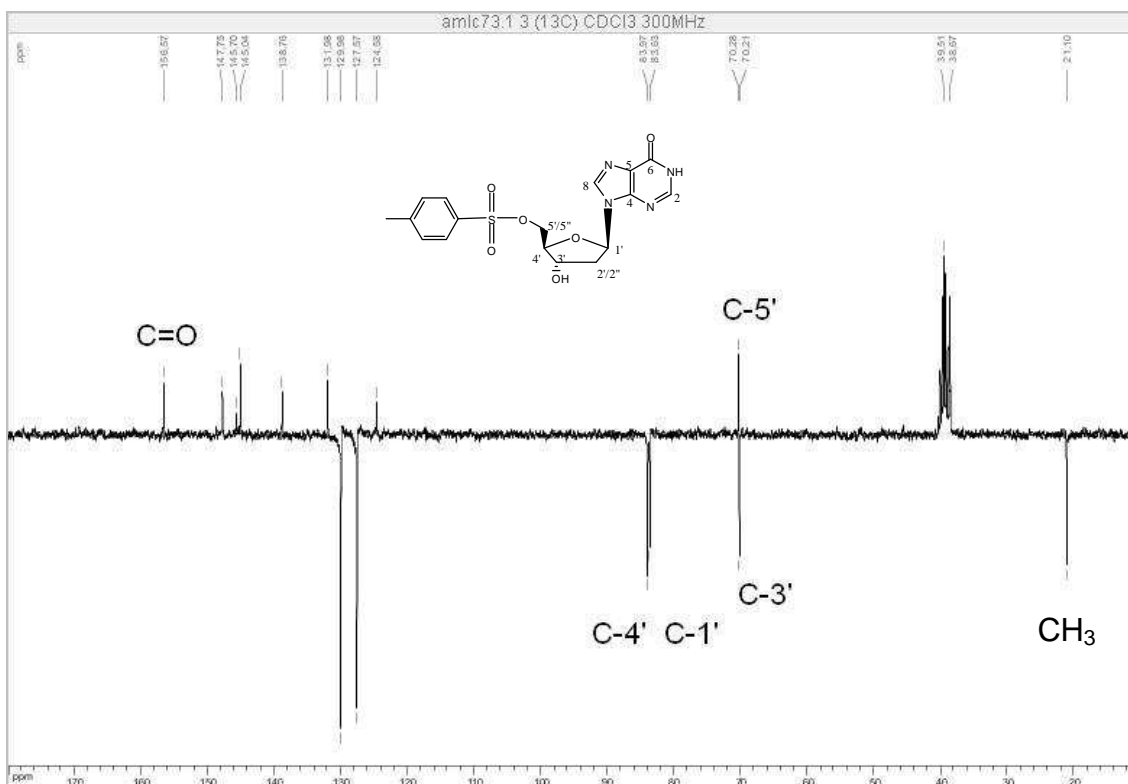
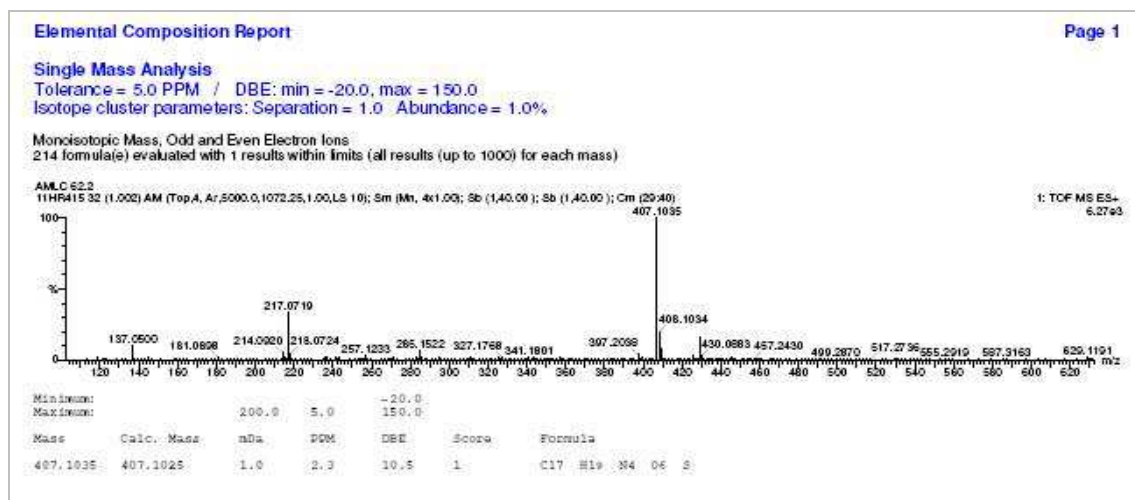


Figura 193. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **36** ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de **36** (Figura 194) apresentou um sinal em 407,1035 m/z, correspondente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (calculado

407,1025 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar da substância.



**Figura 194.** Espectro de massas HRMS de **36**.

### Caracterização do derivado ditosilado **37**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário ditosilado **37** (Figura 195) observou-se a presença dos simpletos em  $\delta$  2,43 e  $\delta$  2,37 referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos tosila, além da presença de sinais entre  $\delta$  7,33 e  $\delta$  7,70 correspondentes aos hidrogênios aromáticos do grupo tosila, sugerindo que a reação de tosilação ocorreu efetivamente. Outra evidência da tosilação das hidroxilas é são os sinais dos hidrogênios H-5'/H-5'', e H-3' em campo mais alto devido à presença de um grupo retirador de elétrons, no caso o grupo tosila.

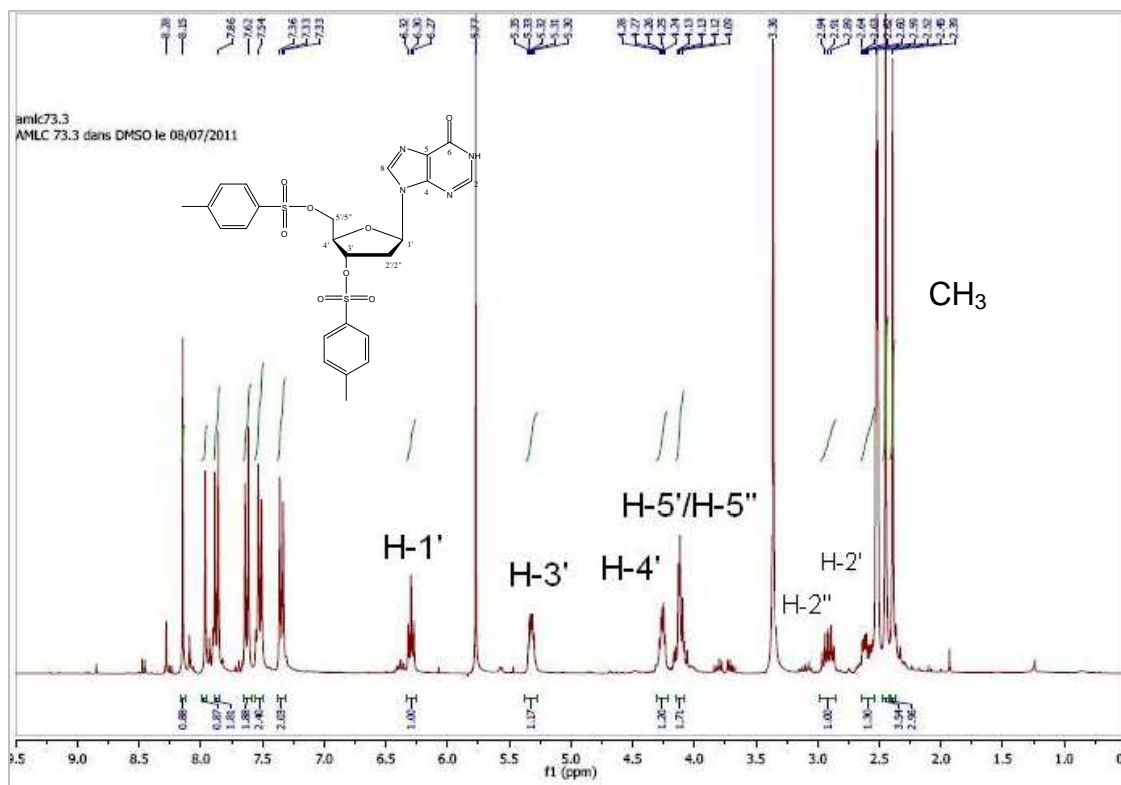
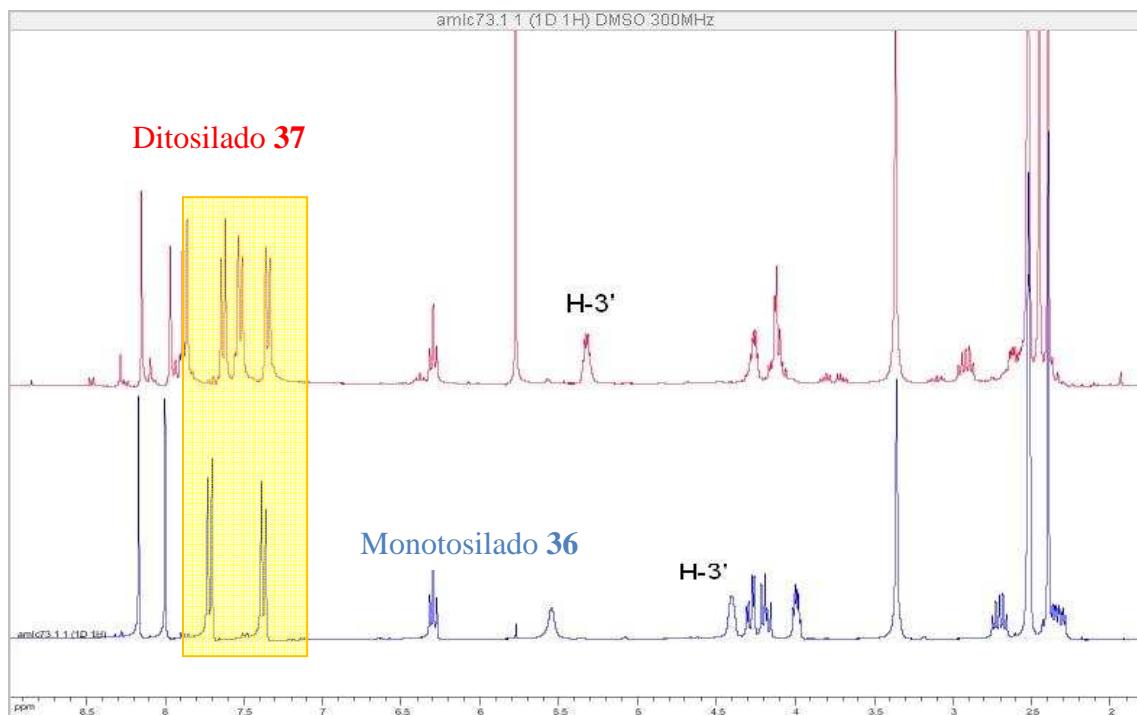


Figura 195. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **37** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz).

A figura 196 apresenta a sobreposição entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos derivados mono e ditosilados, **36** e **37** respectivamente, e pode-se observar com maior clareza que em **37** houve a duplicidade de sinais na região mais distante de TMS caracterizando os hidrogênios presentes no anel aromático de cada grupo tosila, destaca-se ainda a desblindagem de H-3' devido a presença do grupo tosila.



**Figura 196.** Sobreposição entre os espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos derivados mono e ditosilados 36 e 37.

Através de espectro de RMN de <sup>13</sup>C do intermediário **37** (Figura 197) observou-se, dentre outros, a presença do sinal de C-3' mais desblindado que o monotosilado em  $\delta$  79,9.

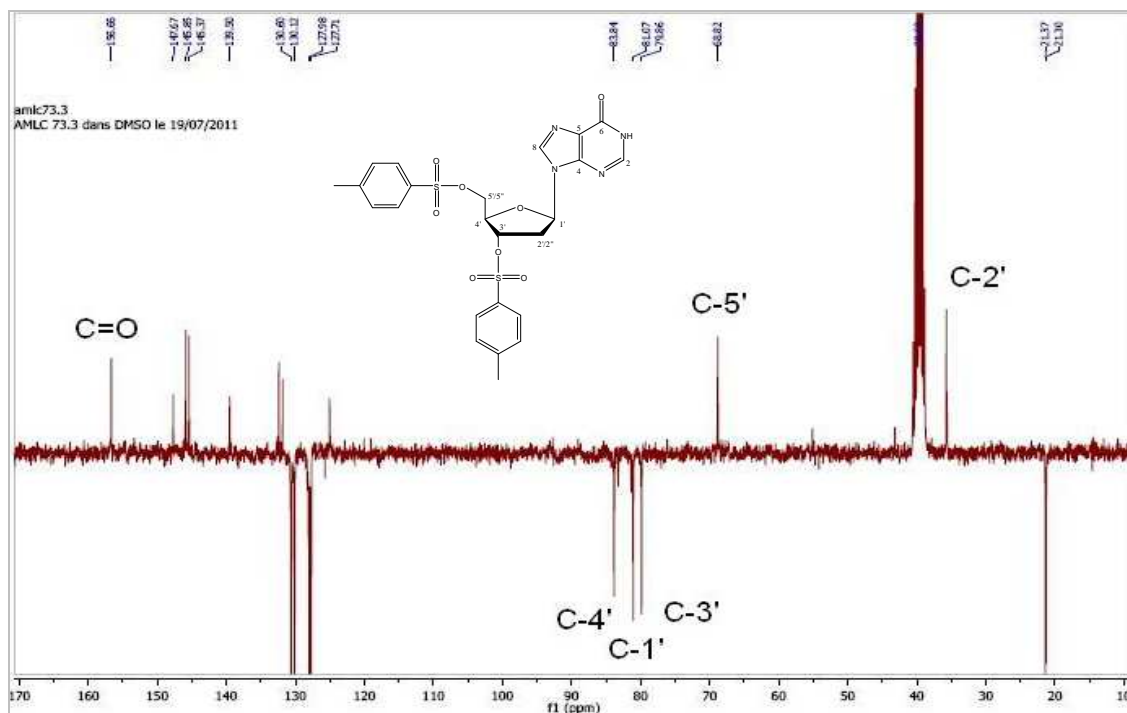


Figura 197. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **37** ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de **37** (Figura 198) apresentou um sinal em 561,1043 m/z, correspondente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (calculado 561,1037 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar da substância.

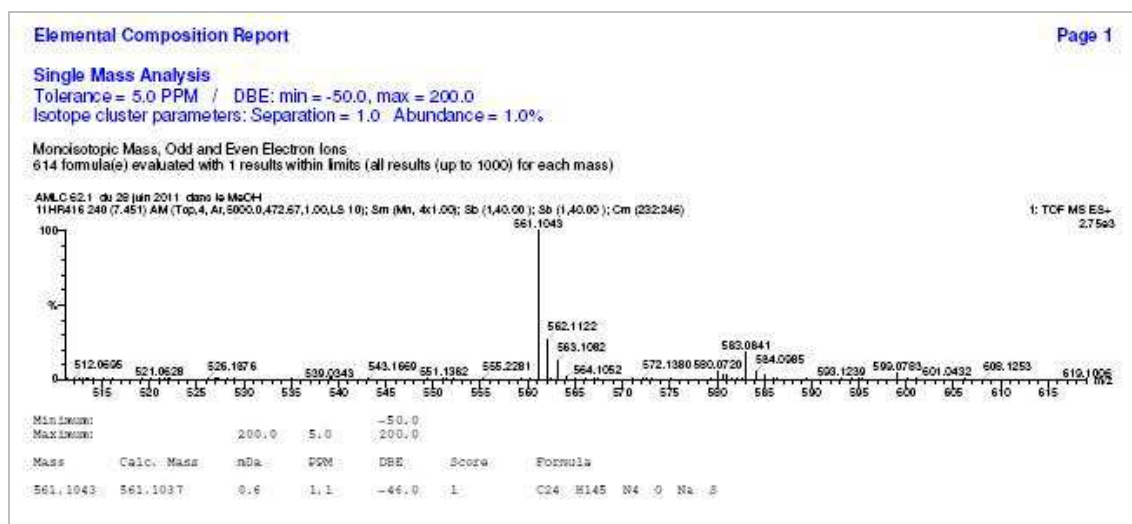
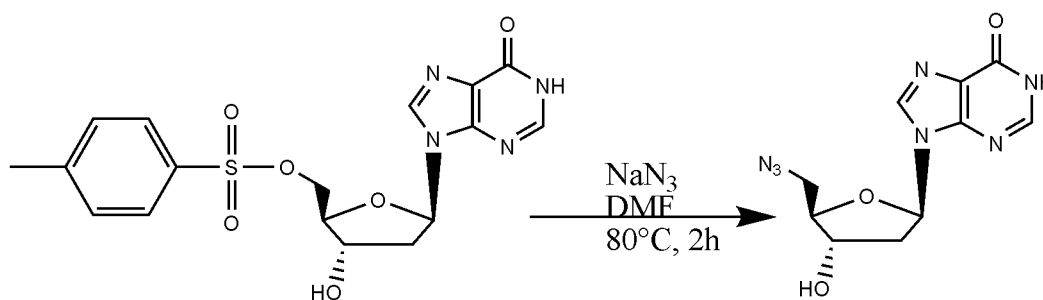


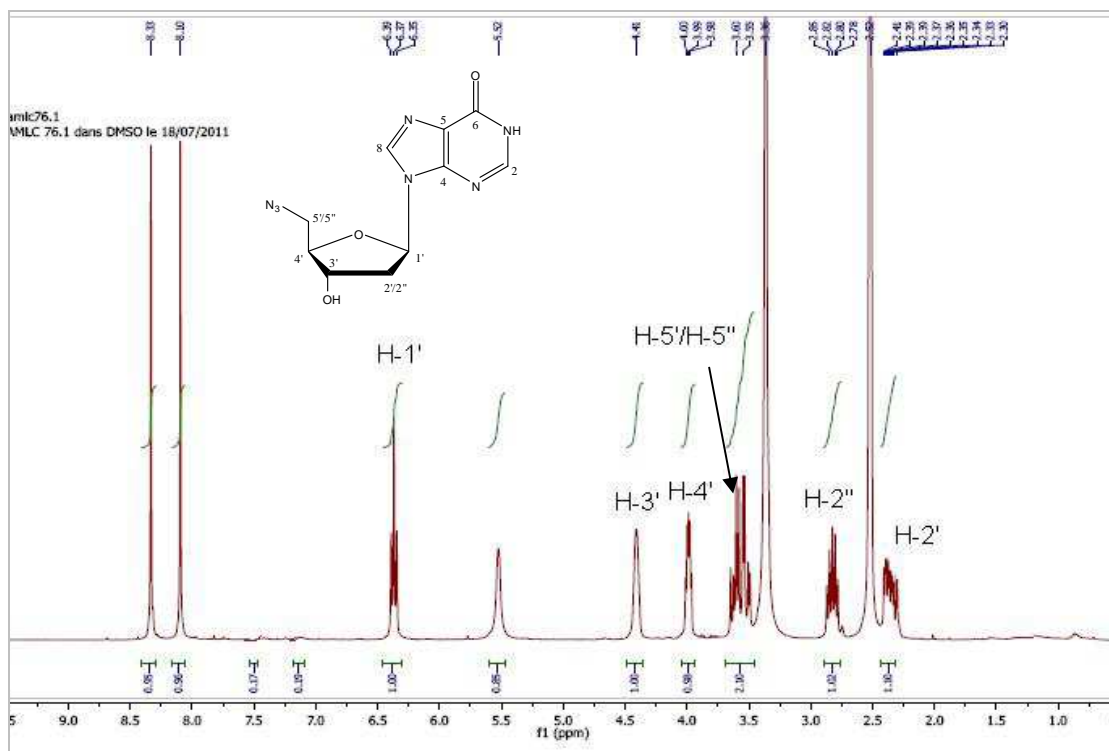
Figura 198. Espectro de massas HRMS de **37**.

Formação de 5'-Azido-2'-desoxinosina **38**

*Figura 199.* Esquema de formação do azido **38**.

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado monotosilado **36** foi dissolvido em DMF e NaN<sub>3</sub> foi adicionada à solução. A mistura reagente foi mantida sob agitação constante a 80°C (Banho de glicerina) por 2 h. Prosseguiu-se com evaporação do solvente no rotaevaporador e secagem na bomba de vácuo. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 10% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 66%.

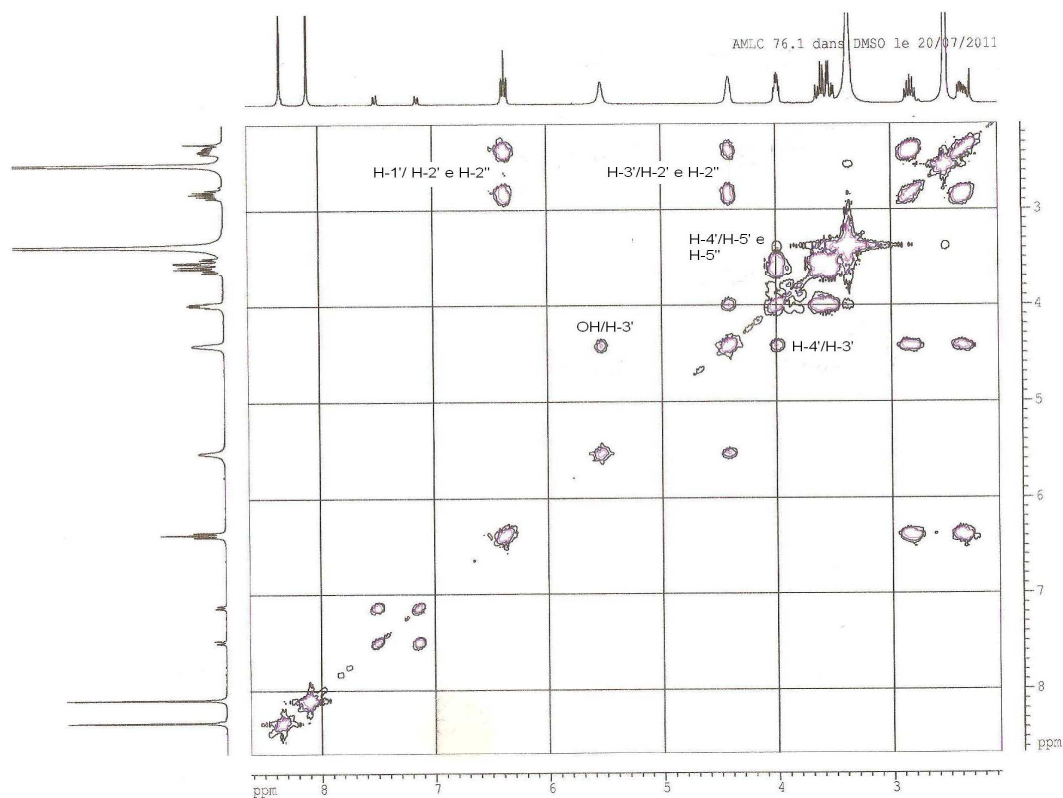
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto mono azido **38** (Figura 200) não foi observado a presença dos sinais referentes ao grupo tosilato e a blindagem do sinal dos hidrogênios H-5'/H-5'' em δ 3,55, devido à presença do grupo azido. Observou-se ainda a presença dos outros sinais característicos do restante da molécula.



**Figura 200.** Espectro de RMN de  $^1H$  do composto **38** ( $DMSO-d_6$ , 300 MHz).

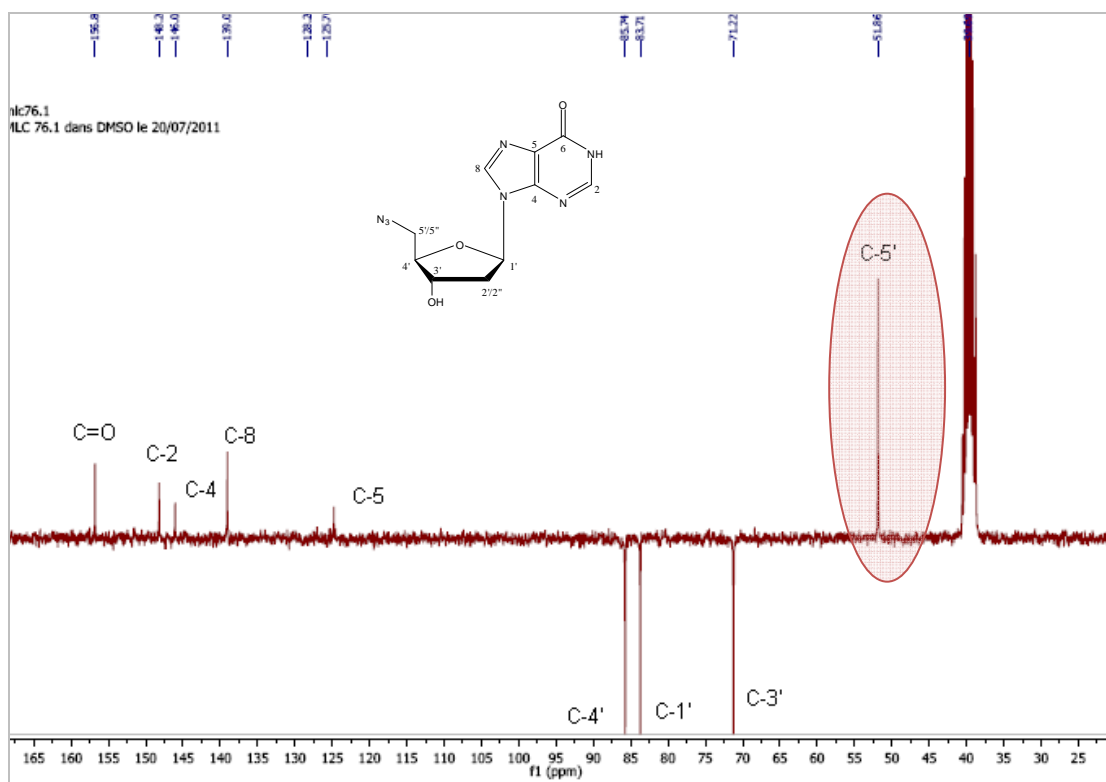
Através do mapa de contornos COSY (Figura 201) pode-se evidenciar as atribuições dadas aos hidrogênios das posições H-3', H-4' devido as correlações entre H-3' e os hidrogênios H-2' e H-2'' bem como a correlação entre H-4' e H-5'/H-5''.





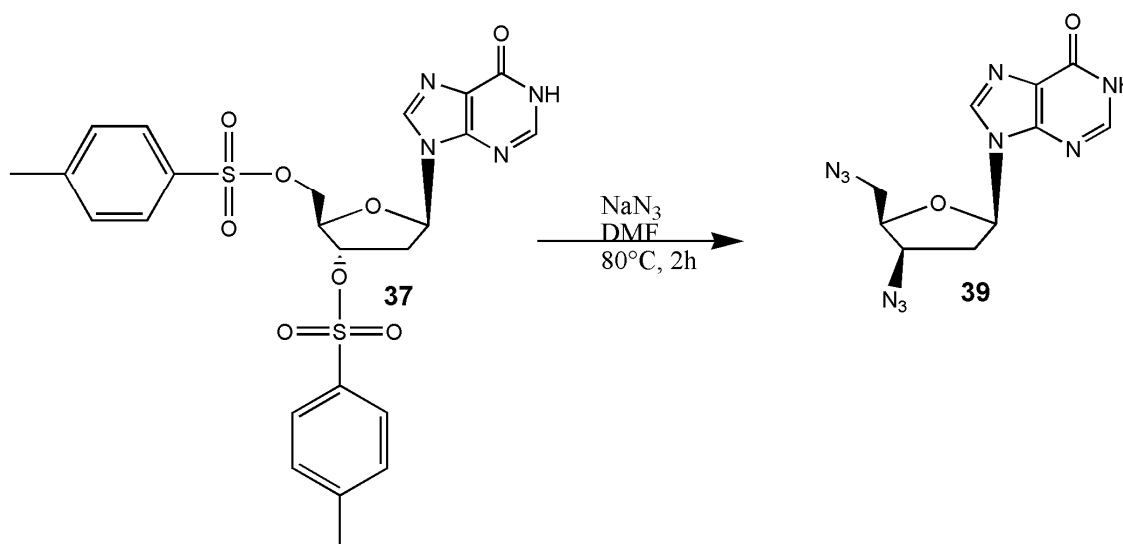
**Figura 201.** Mapa de contornos COSY do composto **38**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $J_{\text{mod}}$ ) do composto **38** (Figura 202) não foi observado a presença dos sinais referentes ao grupo tosila, e destaca-se dentre os outros sinais característicos da molécula, o sinal em  $\delta$  51,9 que pode ser atribuído ao carbono da posição 5' mais blindado que seu precursor tosilado.



**Figura 202.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto **38** (DMSO- *d*<sub>6</sub>, 75 MHz).

### Obtenção do 3',5'-diazido-2'-desoxiinosina **39**

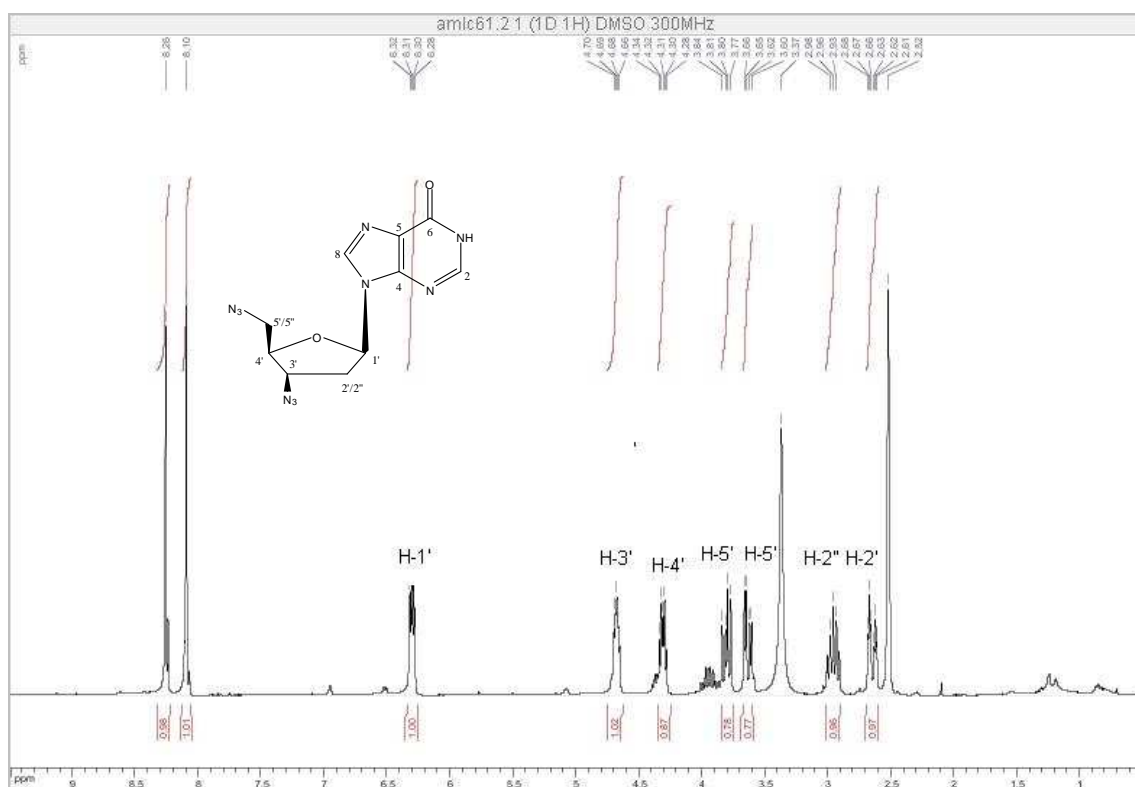


**Figura 203.** Esquema de obtenção do diazido **39**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado ditosilado **37** foi dissolvido em DMF e  $\text{NaN}_3$  foi adicionada à solução em agitação constante a

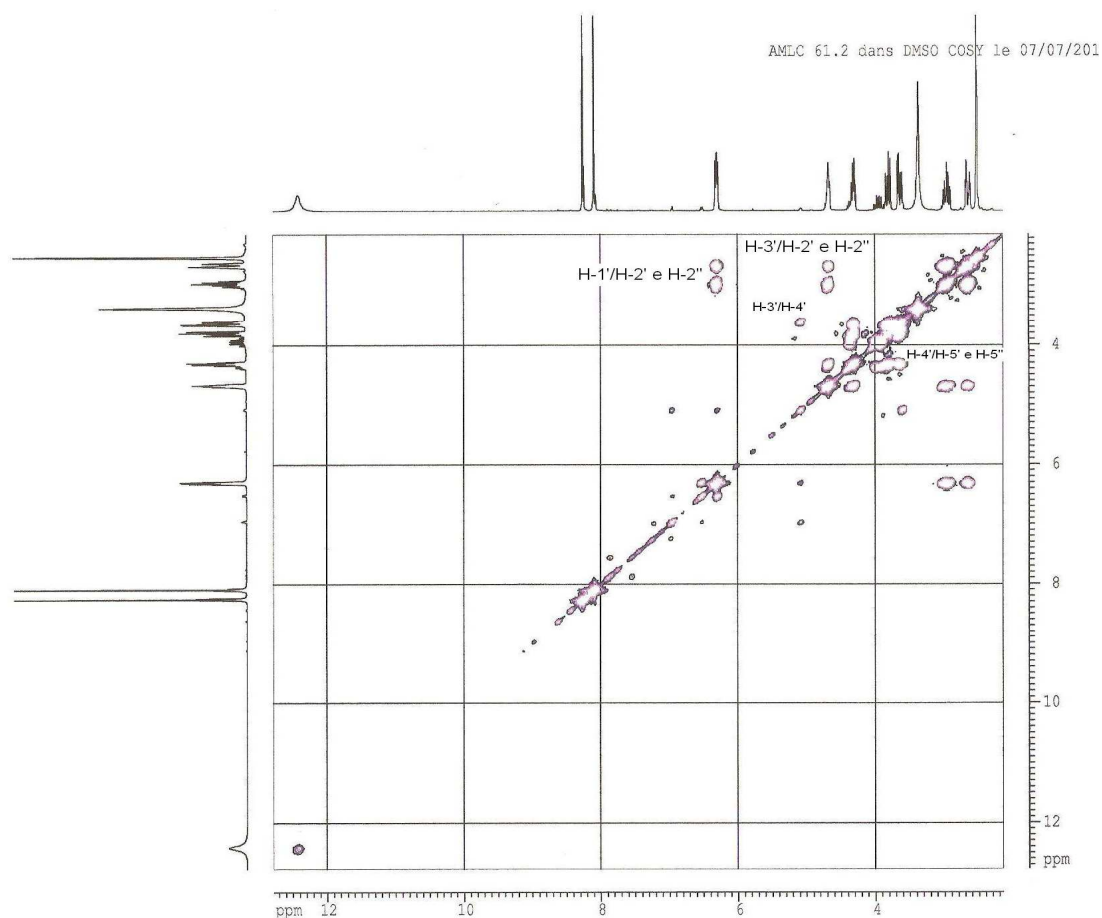
80 °C (banho de glicerina). Após 2h, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 5% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 66%.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do di-azido **39** (Figura 204) destaca-se a blindagem de H-3' e H-5'/H-5'', em  $\delta$  4,69 e  $\delta$  3,80 respectivamente, devido a substituição dos grupos tosila pelos grupos azido.



**Figura 204.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **39** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz).

O mapa de contornos COSY (Figura 205) permite evidenciar os sinais feitos no espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **39** referente à porção do carboidrato.



**Figura 205.** Mapa de contornos COSY do composto **39**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (*Jmod*) de **39** (Figura 206) não foi observado a presença dos sinais referentes ao grupo tosila, e destaca-se dentre os outros sinais característicos da molécula, os sinais em  $\delta$  50,4 e  $\delta$  61,4 que podem ser atribuídos aos carbonos das posições C-5' e C-3' respectivamente mais blindados que seu precursor ditosilado **37**.

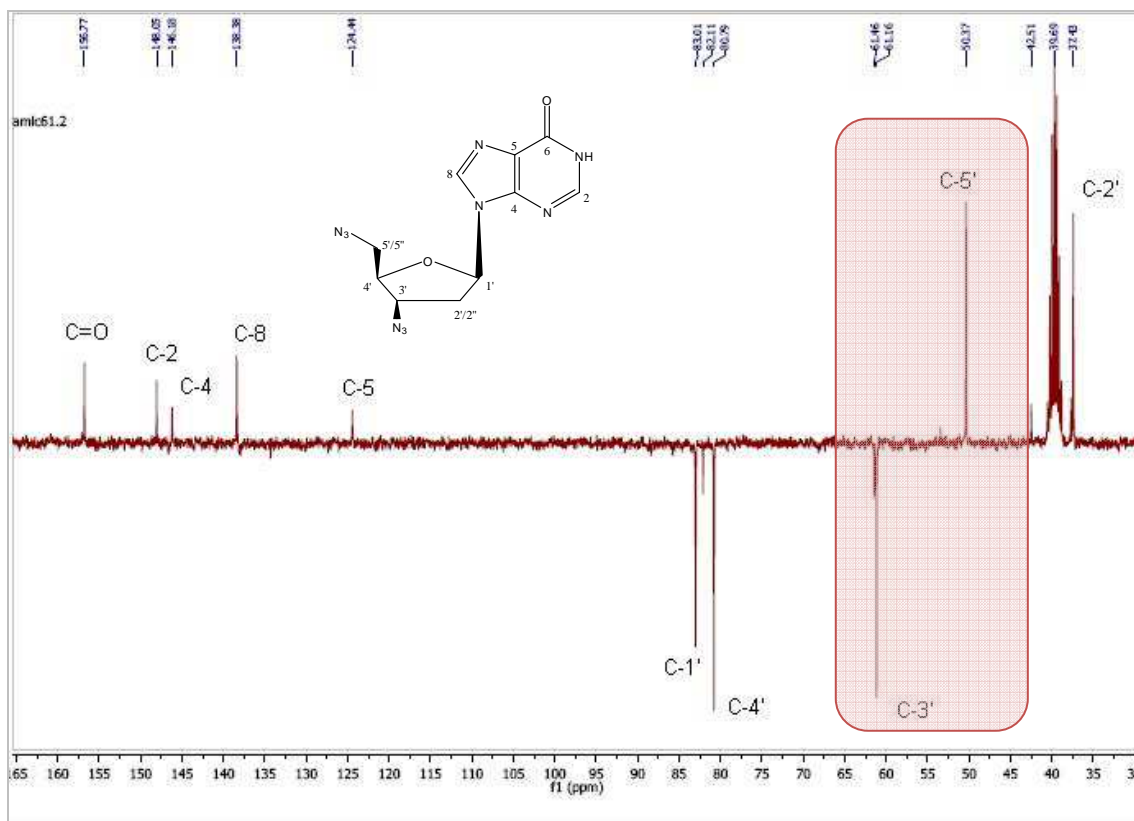


Figura 206. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto **39** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de **39** (Figura 207) apresentou um sinal em 325,0883 m/z, correspondente a  $[\text{M}+23]^+$ , (calculado: 325,0886 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar do composto desejado.

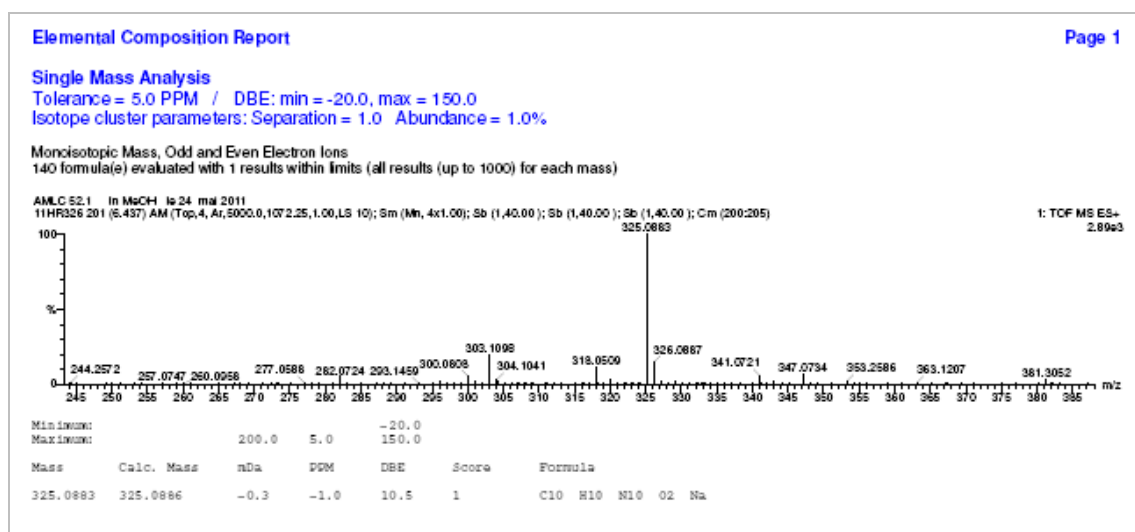


Figura 207. Espectro de massas HRMS de **39**.

As tabelas 18 e 19 mostram algumas das principais atribuições de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos tosilados **36** e **37**, bem como dos com grupo azido **38** e **39**, o que permite visualizar os diferentes deslocamentos químicos, principalmente das posições 5' e 3'.

Uma vez obtidos os derivados com grupo azido terminal (**38** e **39**), a próxima etapa consiste na síntese dos derivados com grupo alcino terminal para que a reação do tipo “*click*” ocorra.

Tabela 18. Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos 36 - 39.

Substância	H-2 δ ppm	H-8 δ ppm	H-arom δ ppm	CH <sub>3</sub> δ ppm	H-1' δ ppm	H-2'/H-2'' δ ppm	H-3' δ ppm	H-4' δ ppm	H-5'/H-5'' δ ppm
<b>36</b> <b>Monotosilado</b>	<b>8,14</b> (s, 1H)	<b>7,97</b> (s, 1H)	<b>7,67</b> (d, J= 8,3 Hz, 2H, Har), <b>7,36</b> (d, J= 8,3 Hz, 2H, Har)	<b>2,36</b> (s, 3Hz)	<b>6,27</b> (t, J=6.7 Hz, 1H)	<b>2,67</b> (ddd, J= 6,5 Hz, J= 6,7 Hz, J= 13,4 Hz, 1H, H-2''); <b>2,29</b> (ddd, J= 4,4 Hz, J= 6,7 Hz, J= 13,4 Hz, 1H, H-2').	<b>4,37</b> (sl, 1H)	<b>3,96</b> (ddd, J= 3,4 Hz, J=3,8 Hz, J= 6,7 Hz)	<b>4,25</b> (dd, J= 3,8 Hz, J= 10,7 Hz, 1H, H-5''), <b>4,15</b> (dd, J= 6,7 Hz, J= 10,7 Hz, 1H, H-5')
<b>37</b> <b>ditosilado</b>	<b>8,13</b> (s, 1H)	<b>7,95</b> (s, 1H)	<b>7,85</b> (d, J= 8,3 Hz, 2H), <b>7,61</b> (d, J= 8,3 Hz, 2H), <b>7,50</b> (d, J= 8,5 Hz, 2H), <b>7,32</b> (d, J= 8,5 Hz, 2H)	<b>2,37</b> (s, 3Hz) <b>2,43</b> (s, 3Hz)	<b>6,28</b> (t, J= 6.8 Hz, 1H)	<b>2,90</b> (ddd, J= 6,8 Hz, J= 6,8 Hz, J= 14,6 Hz, 1H, H-2''), <b>2,35</b> (ddd, J= 3,2 Hz, J= 6,8 Hz, J= 14,6 Hz, 1H, H-2')	<b>5,31</b> (dt, J= 3,2 Hz, J=3,4 Hz, J= 6,8 Hz)	<b>4,27</b> (ddd, J= 3,4 Hz, J= 3,8 Hz, J= 6,5 Hz, 1H, H-4'),	<b>4,10</b> (m, 2H)
<b>38</b> <b>Monoazido</b>	<b>8,33</b> (s, 1H)	<b>8,10</b> (s, 1H)	—	—	<b>6,37</b> (t, J= 6.8 Hz, 1H)	<b>2,82</b> (ddd, J= 6.4 Hz, J= 6,8 Hz, J= 13,4 Hz, 1H, H-2''), <b>2,36</b> (ddd, J= 3,7 Hz, J= 6,8 Hz, J= 13,4 Hz, 1H, H-2')	<b>4,41</b> (sl, 1H)	<b>3,99</b> (ddd, J= 3,2 Hz, J= 4.2 Hz, J= 6,8 Hz, 1H)	<b>3,60</b> (dd, J= 6,8 Hz, J= 13,0 Hz, 1H, H-5''), <b>3,53</b> (dd, J= 4,2 Hz, J= 13,0 Hz, 1H, H-5')
<b>39</b> <b>diazido</b>	<b>8,26</b> (s, 1H)	<b>8,10</b> (s, 1H)	—	—	<b>6,30</b> (t, J= 3,6 Hz, J=7,6 Hz, 1H)	<b>2,96</b> (ddd, J= 6,4 Hz, J= 6,8 Hz, J= 13,4 Hz, 1H, H-2''), <b>2,63</b> (ddd, J= 3,7 Hz, J= 6,8 Hz, J= 13,4 Hz, 1H, H-2')	<b>4,67</b> (dt, J= 4,5 Hz, J=4,7 Hz, J= 7,2 Hz, 1H)	<b>4,31</b> (ddd, J= 4,5 Hz, J= 4,6 Hz, J= 7,8 Hz, 1H)	<b>3,80</b> (dd, J= 7,8 Hz, J= 12,9 Hz, 1H, H-5''), <b>3,63</b> (dd, J= 4,6 Hz, J= 12,9 Hz, 1H, H-5')

Tabela 19. Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos 36 -39.

Substância	C-2 $\delta$ ppm	C-4 $\delta$ ppm	C-5 $\delta$ ppm	C-6 $\delta$ ppm	C-8 $\delta$ ppm	C-arom. $\delta$ ppm	CH <sub>3</sub> $\delta$ ppm	C-1' $\delta$ ppm	C-2' $\delta$ ppm	C-3' $\delta$ ppm	C-4' $\delta$ ppm	C-5' $\delta$ ppm
<b>36</b>	147,9	145,9	124,8	156,7	138,9	145,2; 132,2 – 127,7	21,3	83,8	38,7	70,4	84,1	70,5
<b>37</b>	147,7	145,8	125,0	156,7	139,5	145,8 _145,4; 132,4 – 127,7	21,4	83,8	35,7	79,9	83,3	68,8
<b>38</b>	148,2	146,0	124,8	156,7	139,1	—	—	83,7	38,8	71,2	85,7	51,9
<b>39</b>	148,2	146,2	124,4	156,8	138,4	—	—	80,8	37,7	61,5	83,0	50,4



#### 10.4.4. Procedimento Para a Inserção de Grupos Propargílicos (Compostos 40 - 42)

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((*tert*-butildifenil sililoxi)metil)-4-(prop-2-iniloxi)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **40**

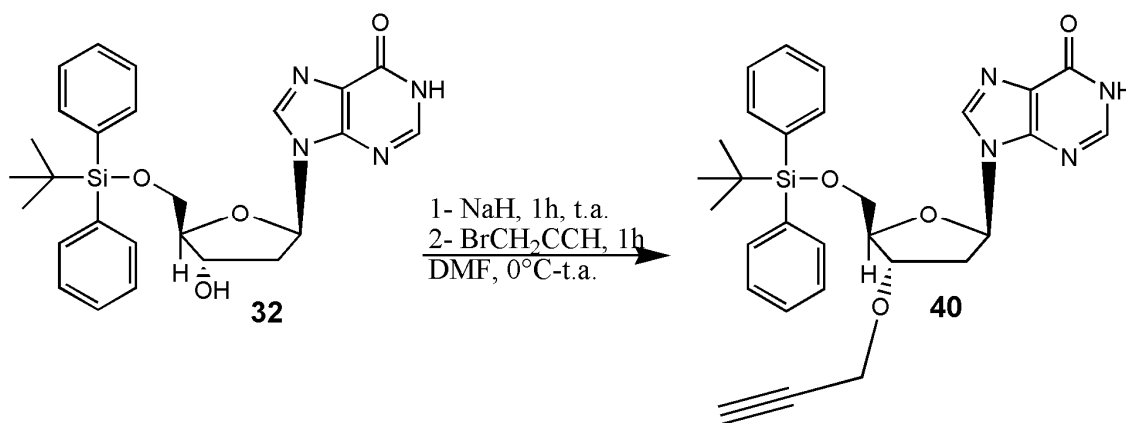


Figura 208. Esquema de síntese do composto **40**.

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado sililado **32** foi dissolvido em DMF anidro e NaH foi adicionado à solução. Após 1h, BrCH<sub>2</sub>CCH foi adicionado a 0 °C (banho de gelo). A mistura reagente foi mantida sob agitação à t.a. durante 1 hora e em seguida, prosseguiu-se com remoção do solvente sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e fez-se extração com água. As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à *secura*. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 3% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à *secura*. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 76%.

Através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do derivado com grupo alcino **40** (Figura 209), pode-se observar a presença de um tripleto em  $\delta$  2,93 que pode ser atribuído ao hidrogênio do grupo alcino. Destaca-se ainda um sinal em  $\delta$  4,86 que pode ser atribuído aos hidrogênios metilênicos ligados ao alcino, a figura 210 apresenta a expansão deste sinal. São observados também os outros sinais cacterísticos do restante da molécula.

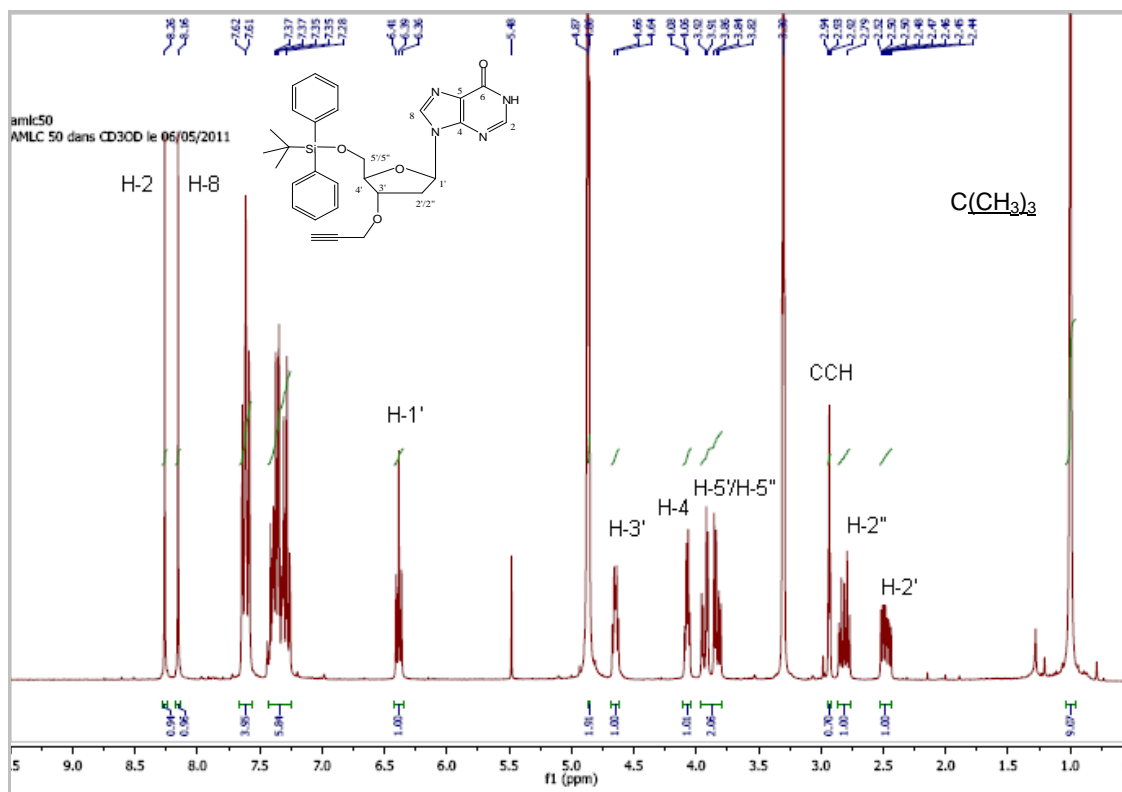


Figura 209. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **40** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

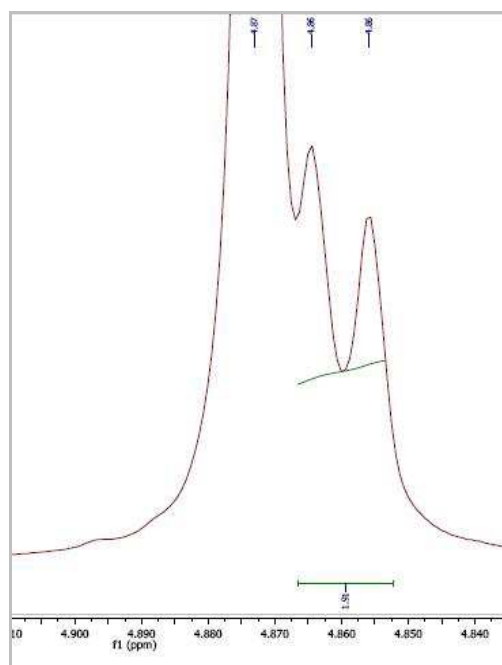
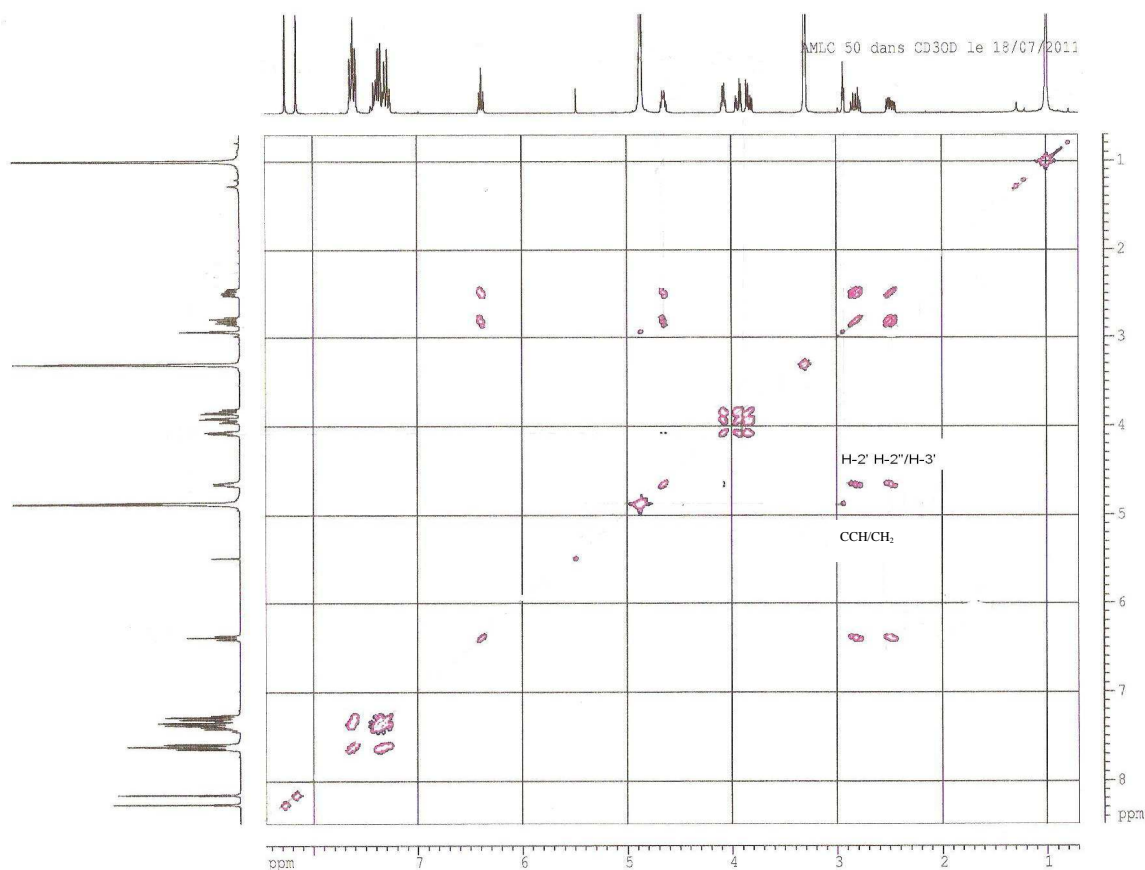


Figura 210. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **40**.

Através do mapa de contornos COSY (Figura 211), pode-se correlacionar o hidrogênio do grupo CH do alcino com os hidrogênios

metilênicos vizinhos, além de se perceber as outras correlações correspondentes da molécula. A correlação entre o H do grupo alcino e o CH<sub>2</sub> vizinho é possível pelo fato da tripla ligação ser curta favorecendo a correlação entre eles.



**Figura 211.** Mapa de contornos COSY do composto **40**.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **40** pode-se observar, além dos outros sinais característicos da molécula, um sinal em  $\delta$  35,9 o sinal que pode ser atribuído ao carbono metilênico vizinho à porção alcino (Figura 212).

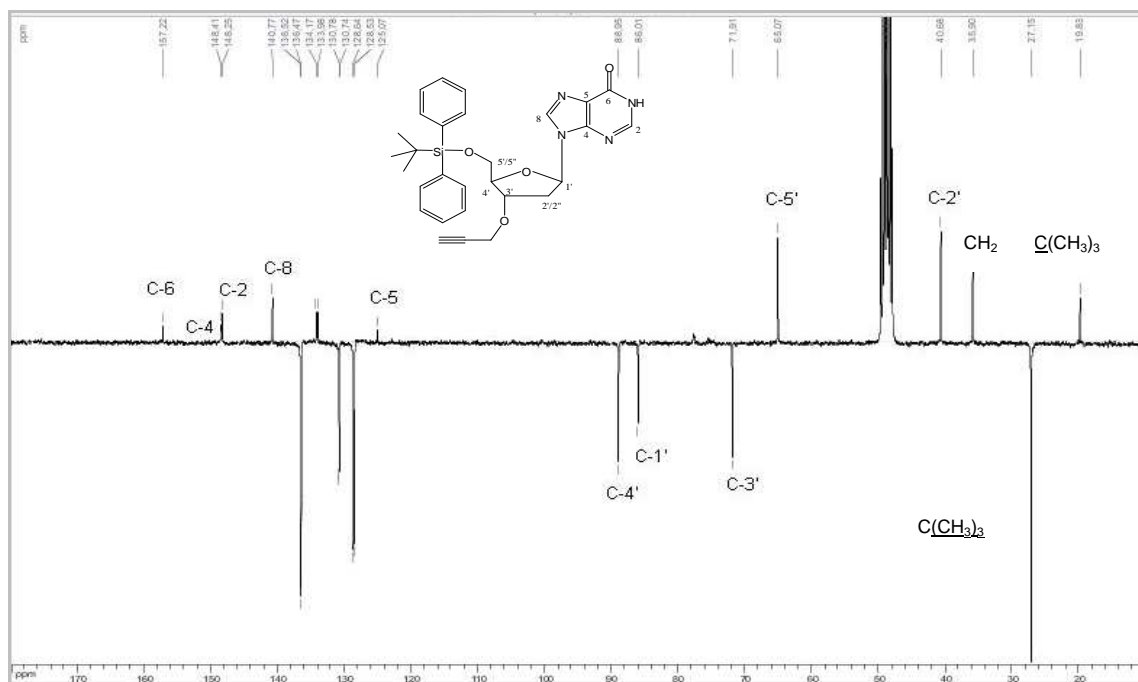


Figura 212. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto **40** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de **40** (Figura 213) apresentou um sinal em 529,2279 m/z, correspondente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (calculado: 529,2271 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar da substância.

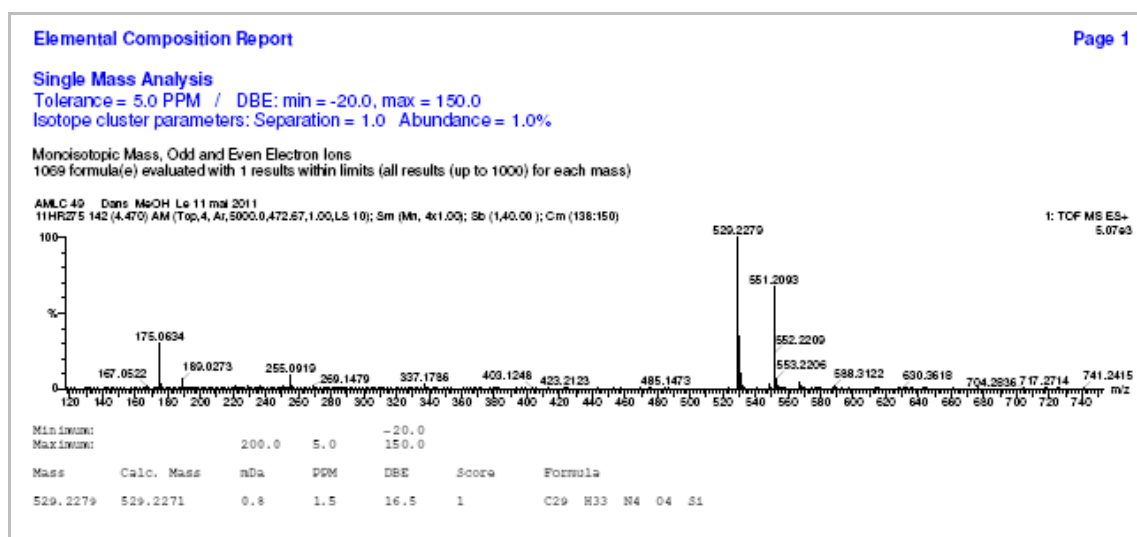


Figura 213. Espectro de massas HRMS de **40**

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-(azidometil)-4-(prop-2-inoxil)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **41**

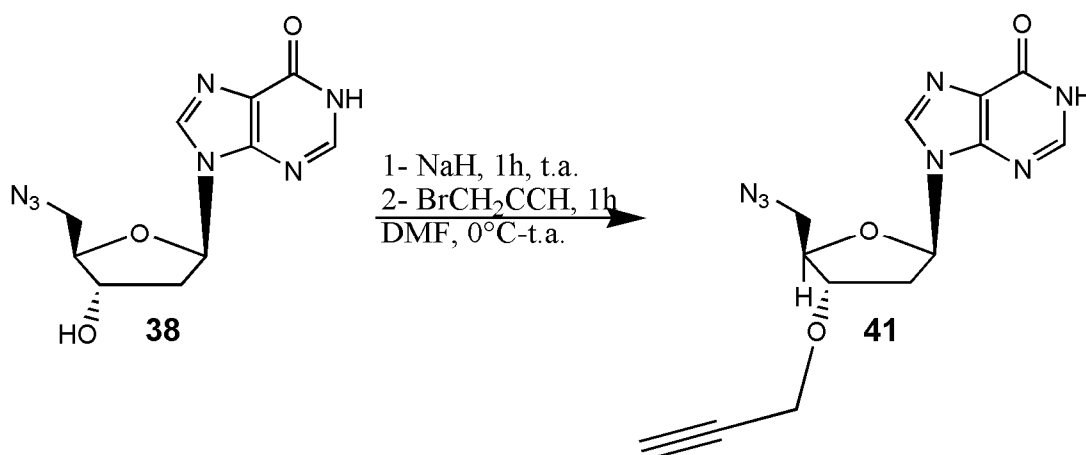


Figura 214. Esquema de reação do composto **41**.

Em um balão, o derivado de 5'-azido **38** foi dissolvido em DMF anidro e NaH foi adicionado à solução. Após 1 h à t.a., reduziu-se a temperatura para 0 ° C (banho de gelo) e BrCH<sub>2</sub>CCH foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à t.a. durante 1 hora e posteriormente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 5% de MeOH, as frações foram reunidas e concentradas. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 52%.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **41** (Figura 215) observou-se, além da presença dos outros sinais característicos da molécula, a presença do sinal em  $\delta$  2,91 que pode ser atribuído ao hidrogênio do grupo alcino, em  $\delta$  4,90 tem-se o sinal que pode ser referente aos dois hidrogênios do grupo metilênico vizinho à porção alcino.

A figura 216 apresenta a expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **41** nas regiões entre 4,94 ppm e  $\delta$  3,96 que possuem o duplete em  $\delta$  4,90 referente ao grupo CH<sub>2</sub> da porção propargílica,  $\delta$  4,55 tem-se o duplo tripleto característico do hidrogênio de H-3', tem-se em  $\delta$  4,08 o duplo duplete referente a H-4 e por fim, em  $\delta$  3,58 o multiplete que pode ser atribuído aos hidrogênios de H-5'/H-5''.

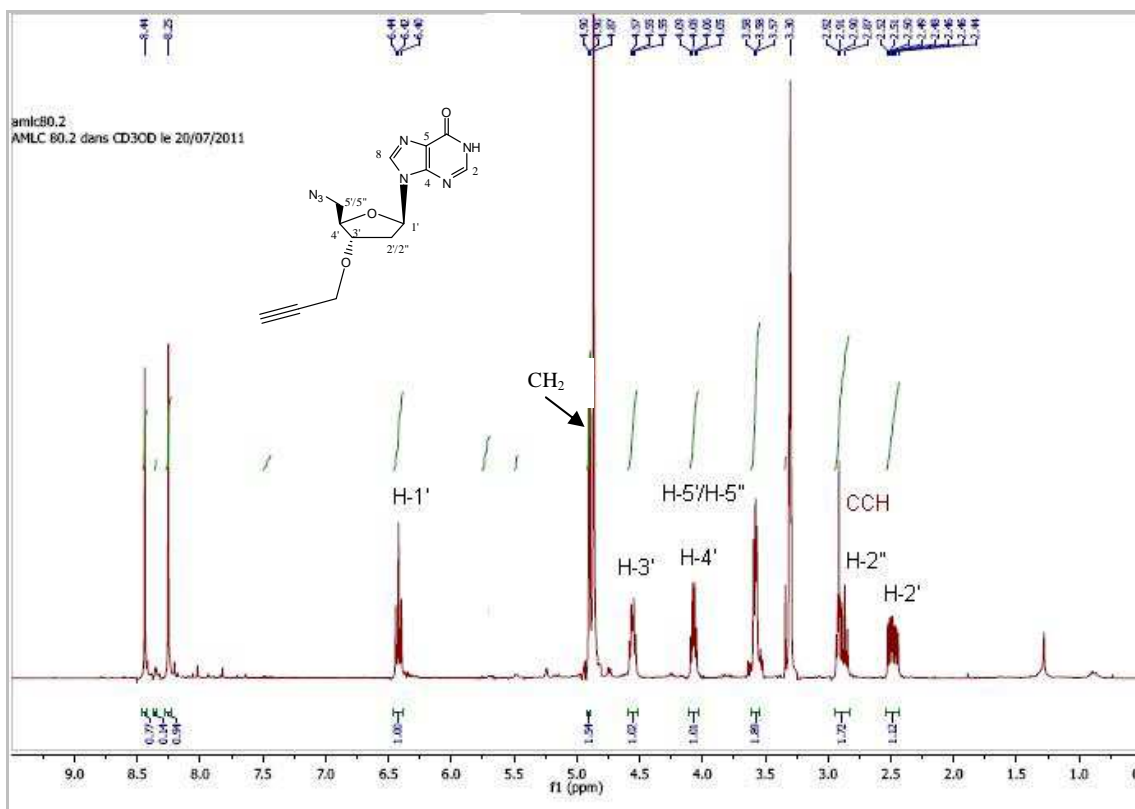


Figura 215. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **41** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

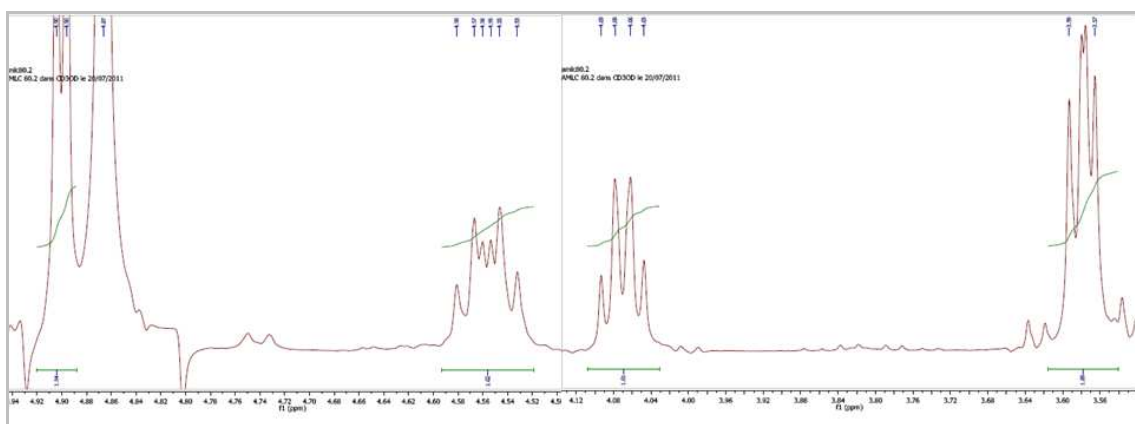


Figura 216. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **41**.

Através do espectro de  $^{13}\text{C}$  ( $J_{\text{mod}}$ ) observou-se a presença do grupo metilênico da porção propargílica em  $\delta$  34,5 bem como os outros sinais característicos do restante da molécula (Figura 217).

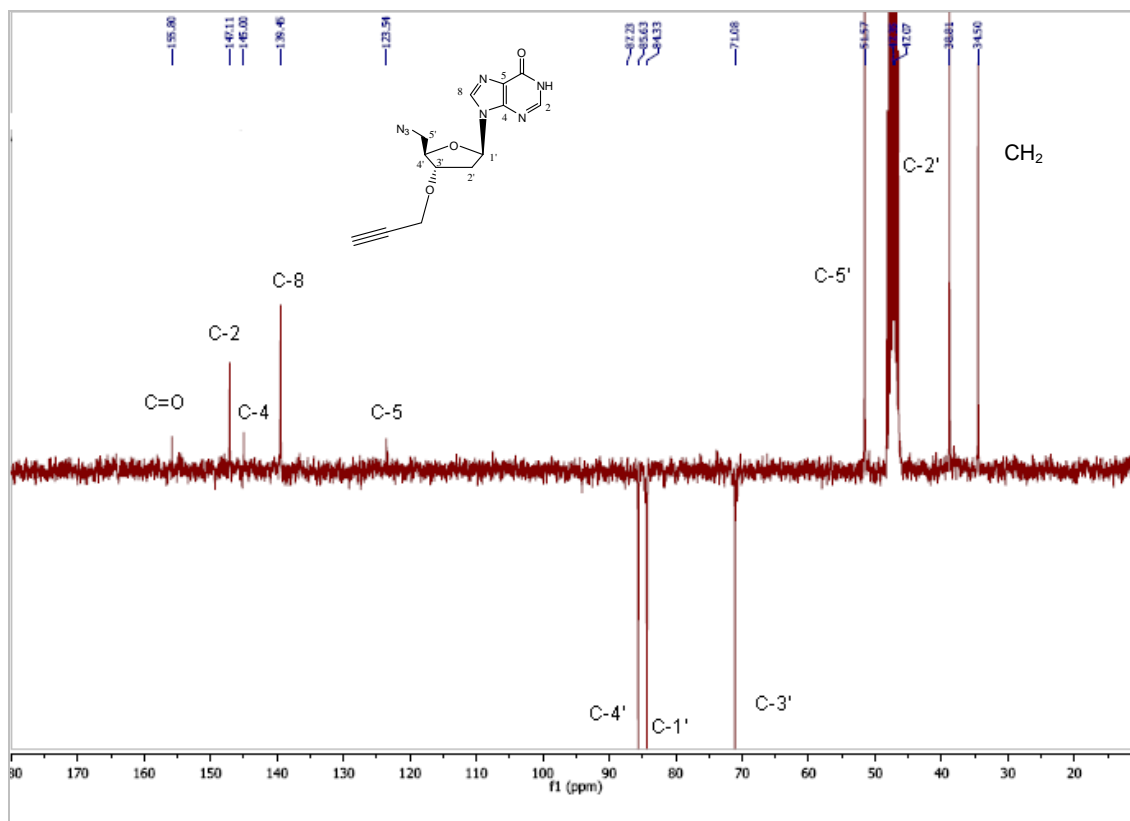


Figura 217. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto **41** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução (HRMS) de **41** (Figura 218) apresentou um sinal em 338,0984 m/z, correspondente a  $[\text{M}+23]^+$ , (calculado: 338,0978 m/z) que está de acordo com o valor teórico evidenciando a massa molar da substância.

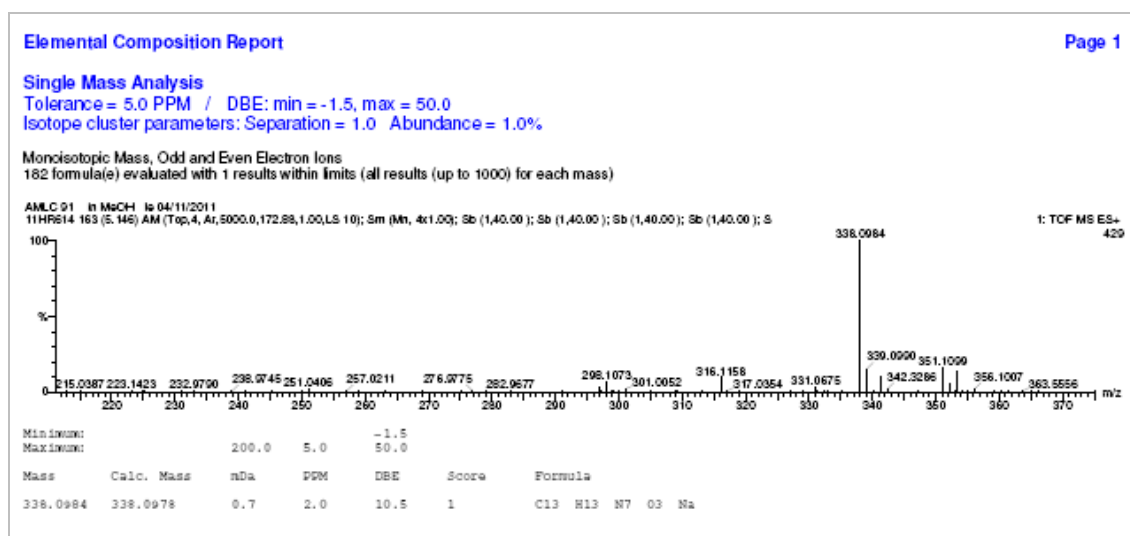


Figura 218. Espectro de massas HRMS de **41**.

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-4-(prop-2-inoxi)-5-((prop-2-inoxi)metil)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **42**

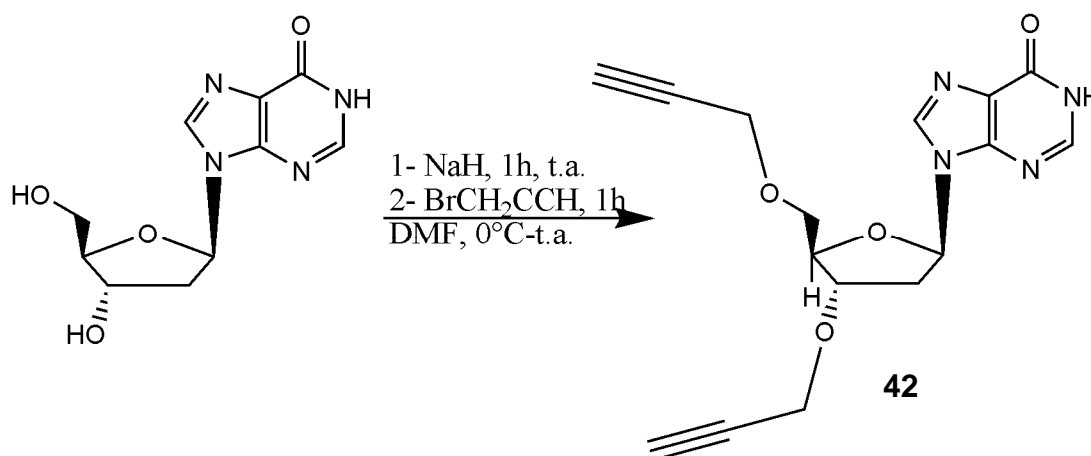
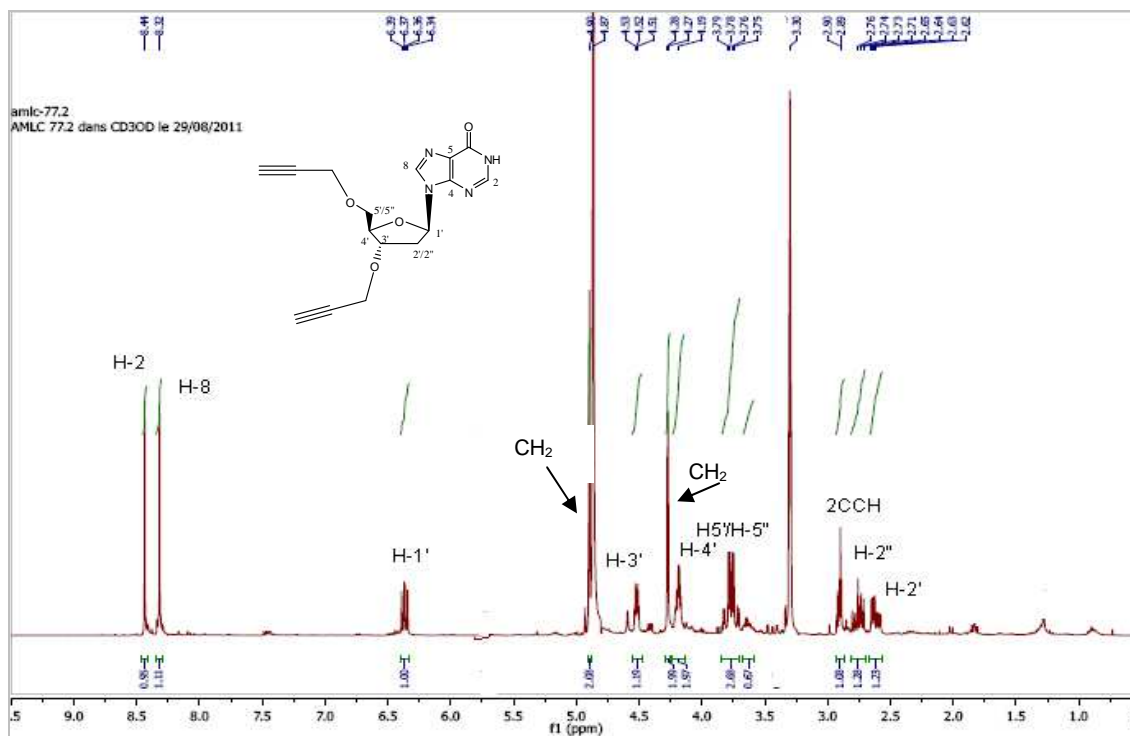


Figura 219. Esquema de reação do composto **42**.

Em um balão previamente seco em estufa, foram adicionados uma solução de 2'-desoxiinosina (3,0 mmol) em DMF anidro (10,0 mL), NaH (6,0 mmol) em pequenas porções durante 30 min. e deixou-se sob agitação constante por 1 hora à t.a. Após resfriamento à 0°C (banho de gelo), adicionou-se à mistura reagente brometo de propargila (8,3 mmol). A reação foi acompanhada por CCD (eluente: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:92, revelador: luz UV e vanilina). Após 2h sob agitação constante o material foi completamente consumido, prosseguiu-se com remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação através de coluna flash de sílica usando uma mistura em escala gradiente de polaridade de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e MeOH para obtenção do produto desejado sob forma de óleo (38 % de rendimento).

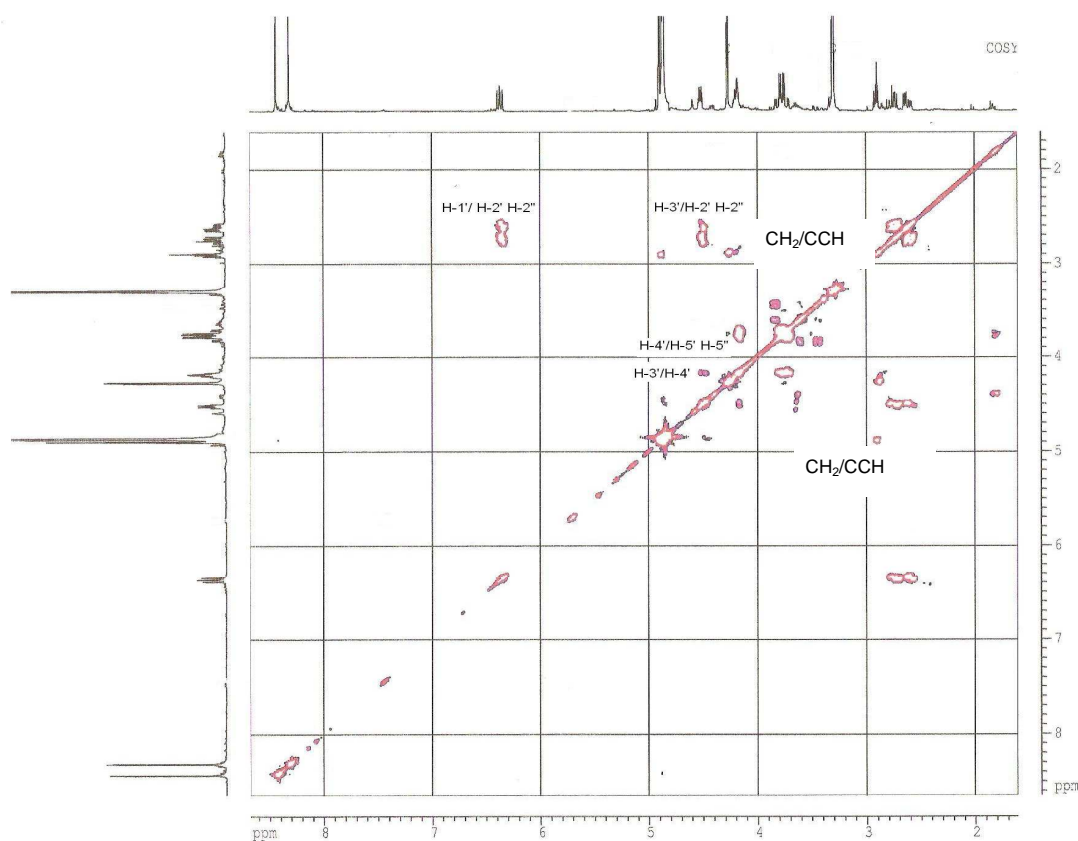
Através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do di-alcino **42** (Figura 220) observou-se, além da presença dos outros sinais característicos da molécula, a presença do sinal em  $\delta$  2,91 que pode ser atribuído aos hidrogênios dos dois grupos alcino, em  $\delta$  4,90 e  $\delta$  4,27 tem-se os sinais que podem ser referentes aos dois hidrogênios do grupo metilênico vizinho à porção alcino ligados ao oxigênio da posição 5' e dos dois hidrogênios metilênicos do grupo propargila ligados ao oxigênio da posição 3', respectivamente.





**Figura 220.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **42** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

O mapa de contornos COSY de **42** (Figura 221) contribui para evidenciar a correlação entre os prótons da molécula, como a localização dos prótons de H-3' e H-4', evidencia-se ainda correlação entre os grupos alcino com os respectivos vizinhos metilênicos.



**Figura 221.** Mapa de contornos COSY do composto **42**.

Através do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **42** (Figura 222) observou-se os sinais correspondentes da molécula como dos carbonos metilênicos dos grupos propargílicos em  $\delta$  57,4 e  $\delta$  35,9. Em  $\delta$  76,2 tem-se o sinal que pode ser atribuído aos dois carbonos não hidrogenados das porções alcino bem como dos dois grupos CH da tripla ligação.

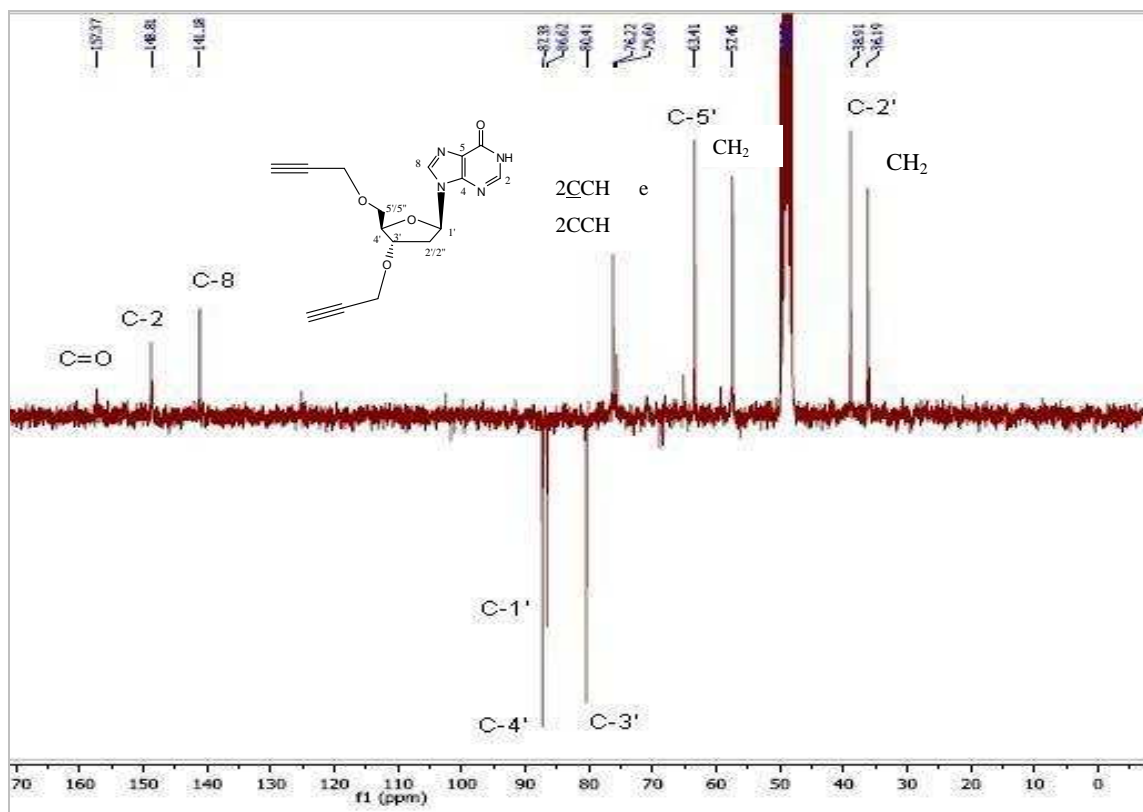


Figura 222. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto 42 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

Os sinais de carbono foram atribuídos também com o auxílio do mapa de contornos HSQC (Figura 223), por meio das correlações desses com seus respectivos hidrogênios.

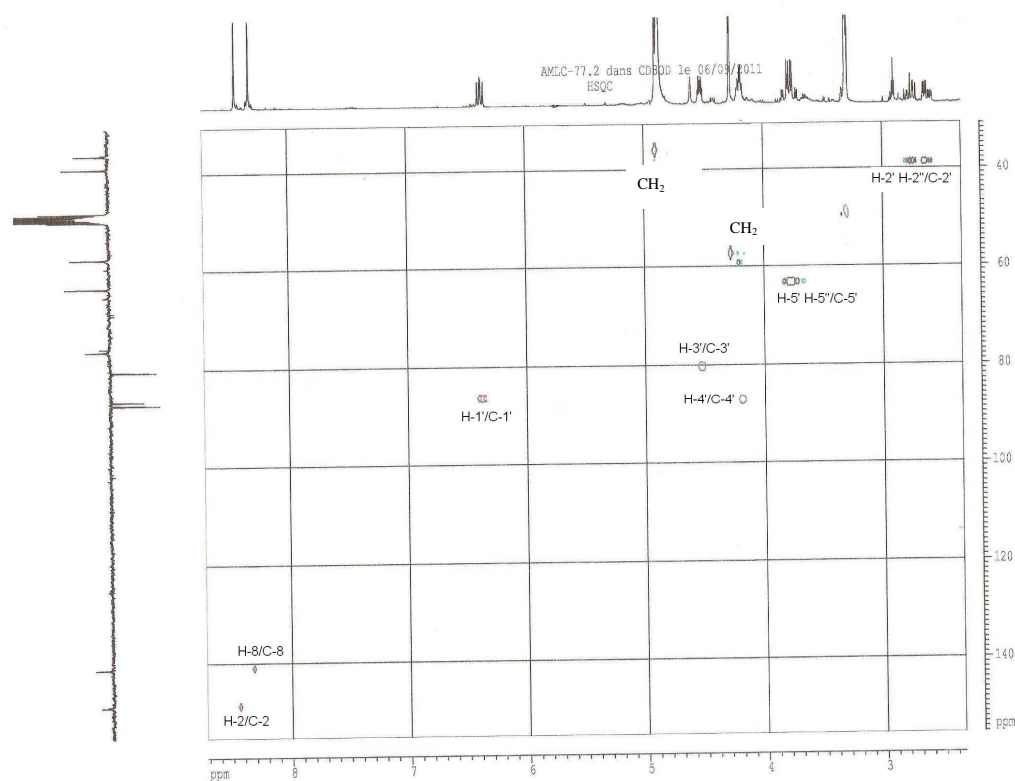


Figura 223. Mapa de contornos HSQC de 42.

O espectro de massas de alta resolução desse composto (Figura 224), mostrou a presença de um sinal que corresponde a  $[M + Na]^+ = 351,1072$  m/z, que está muito próximo do valor teórico  $[M + Na]^+ = 351,1069$  m/z.

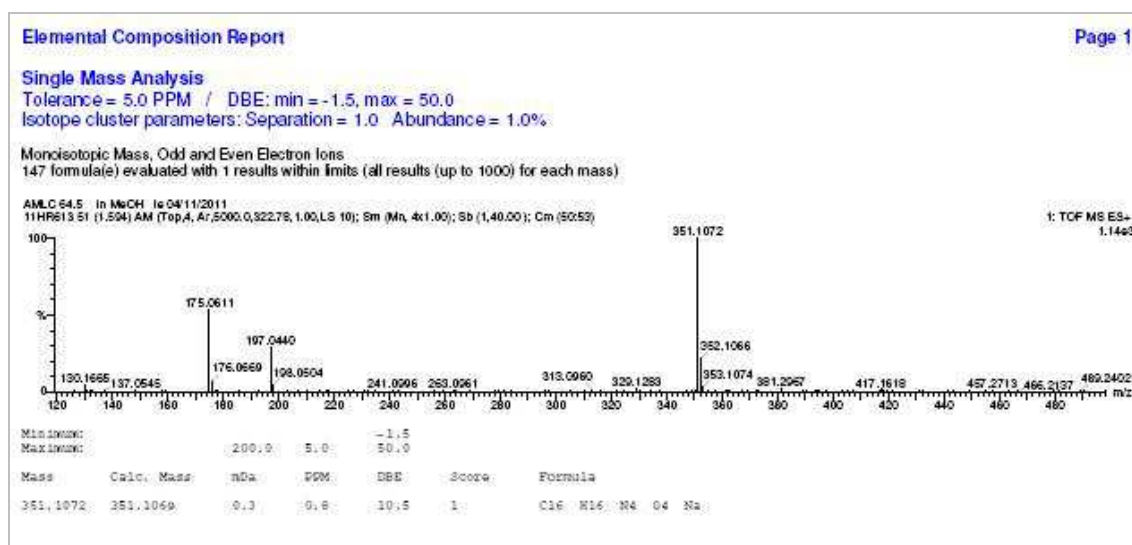


Figura 224. Espectro de massas HRMS de 42.

## 10.4.5. Procedimento Para Obtenção dos Derivados Triazólicos 43 - 46

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)tetraidrofurano-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetraidrofurano-2-il)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona **43**

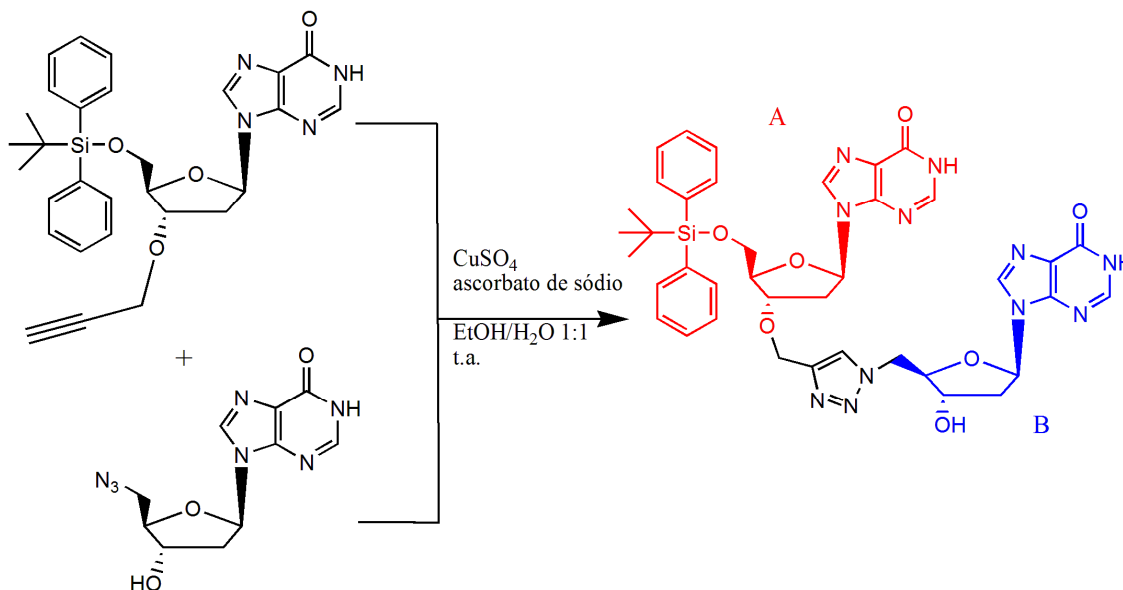


Figura 225. Esquema de obtenção do composto **43**.

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado com grupo alcino terminal alcino **40** foi dissolvido em EtOH e água destilada 1:1. Em seguida, o derivado 5'-azido **38**,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e ascorbato de sódio foram adicionados. A mistura reagente foi mantida sob agitação a t.a. durante 1 noite e, em seguida, prosseguiu-se com remoção do solvente sob pressão reduzida. Adicionou-se MeOH ao resíduo bruto e o precipitado formado foi filtrado. O produto desejado foi isolado como um sólido branco com rendimento de 98%.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **43** (Figura 226), observou-se, dentre os outros sinais característicos da molécula, a presença do simpleto em  $\delta$  7,88 referente ao hidrogênio do anel triazólico (H-t), nota-se que H-5'/H-5" e H-4', pertencentes à porção definida como B, referente ao seu precursor

derivado azido **38**, sofreu uma desblindagem devido a formação do anel triazólico. Estes grupos são melhores vistos na figura 227 que apresenta a expansão da região com os grupos H-4' A, H-5' H-5'' A, H-4' B e H-5' H-5''B.

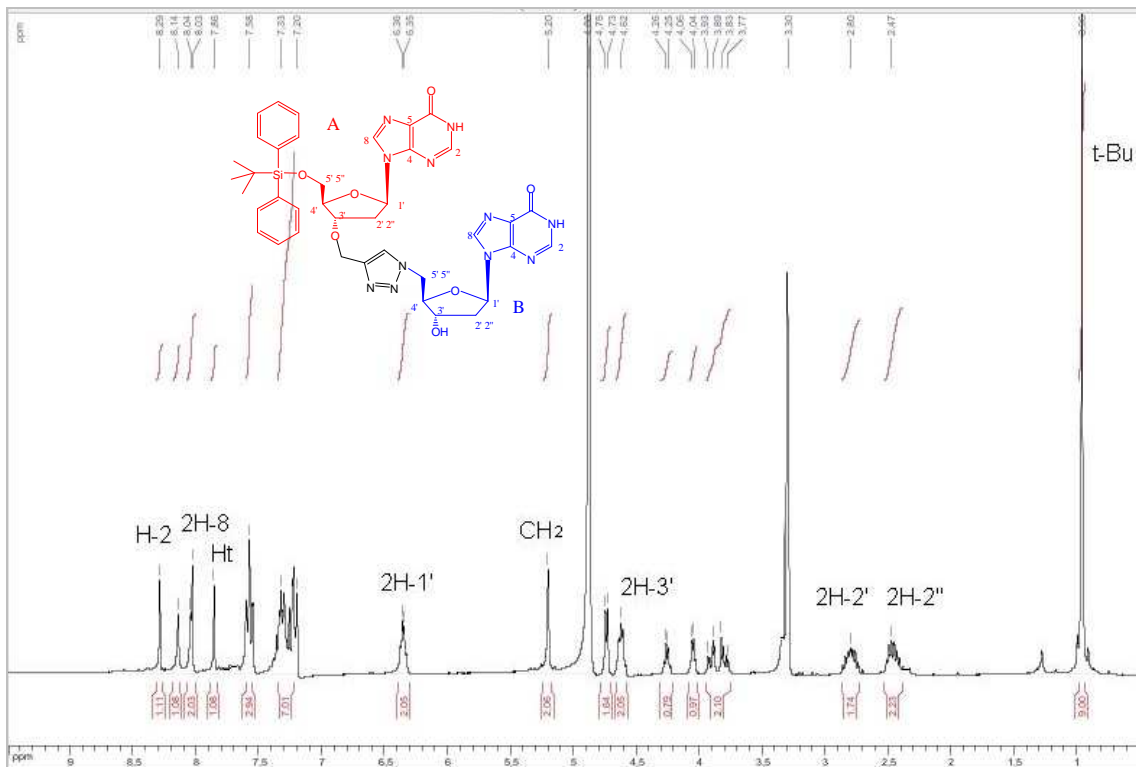


Figura 226. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **43** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

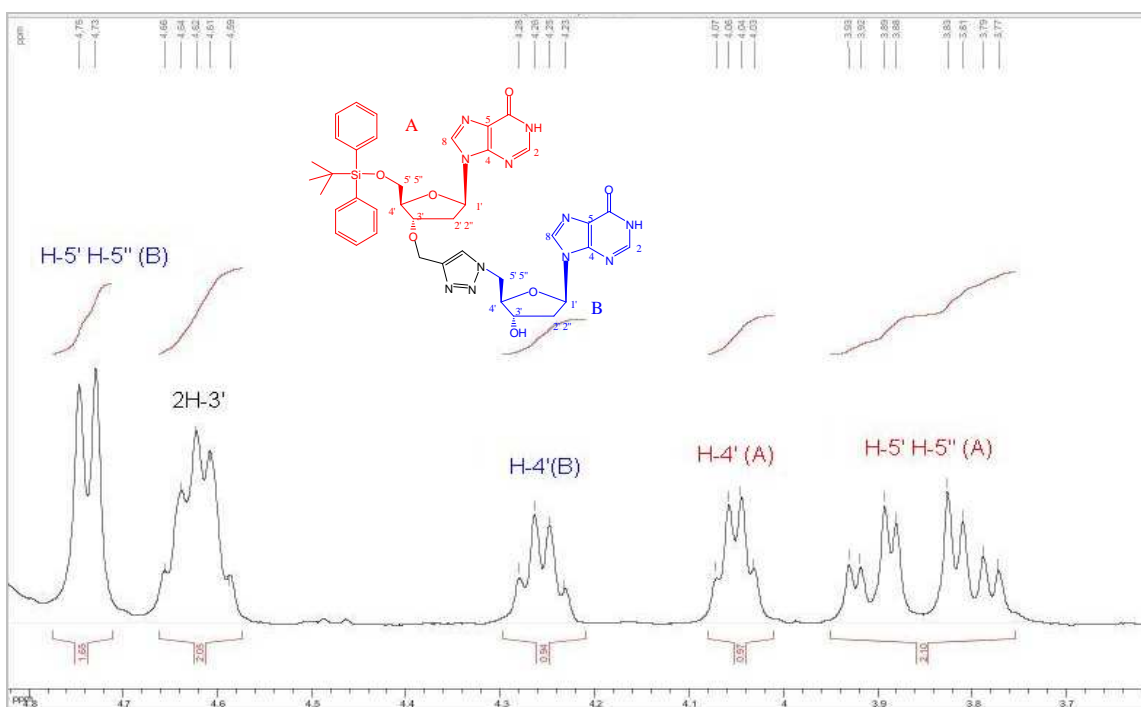
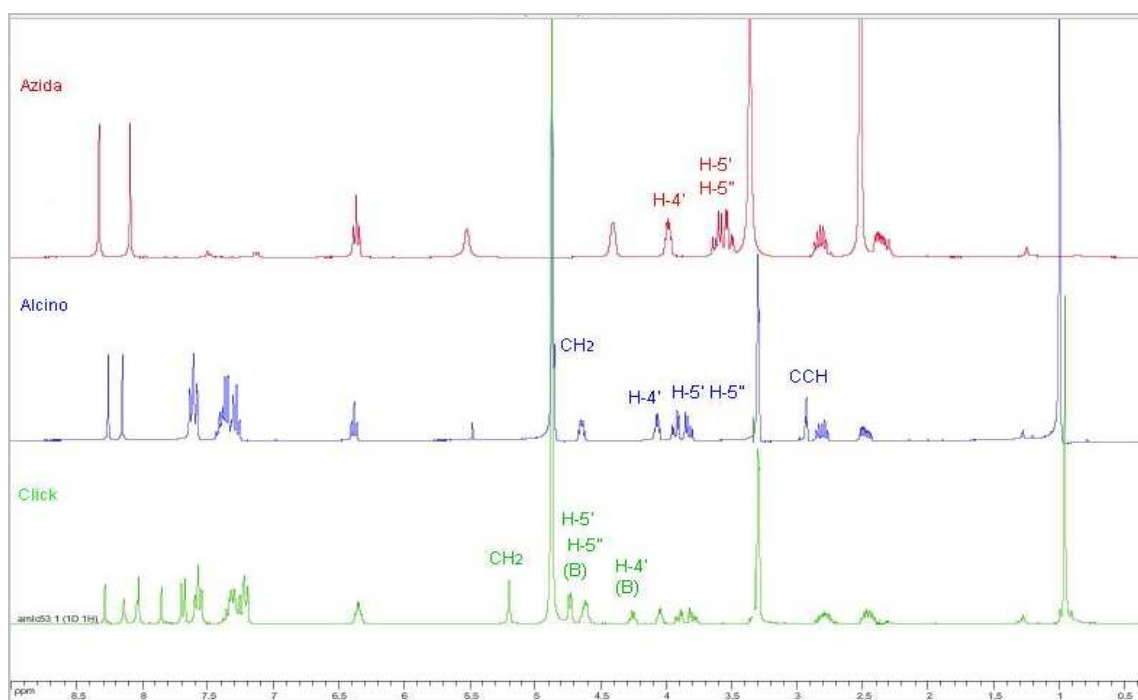


Figura 227. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **43** (região de 3,7 a 4,8 ppm).

A sobreposição entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos precursores derivado azido **38** e derivado alcino **40** com o produto de reação **43** (Figura 228) permite observar a formação do anel triazólico, onde nota-se que houve o desaparecimento do sinal característico de CH de alcino, dando lugar ao sinal em  $\delta$  7,88 do H-triazol, é possível evidenciar que os hidrogênios metilênicos antes vizinho ao grupo alcino de **40** é desblindado assim como H-4' e H-5'/H-5'' que são advindos do derivado azido **38**.



**Figura 228.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de sobreposição entre os compostos **38**, **40** e **43**.

O mapa de contornos COSY do composto **43** (Figura 229) foi de grande auxílio para as atribuições dos prótons.

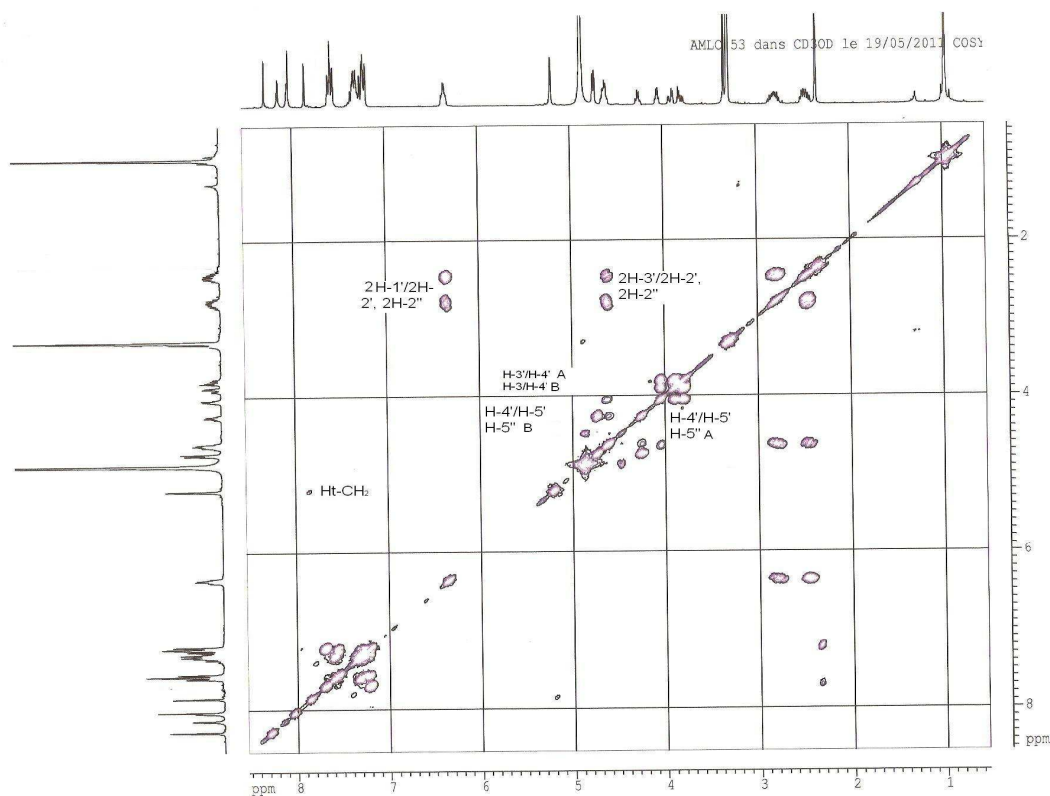


Figura 229. Mapa de contornos COSY do composto **43**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **43** (Figura 230) foram observados os sinais característicos da molécula. As atribuições dadas ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram auxiliadas pelo mapa de contornos HSQC (Figura 231).

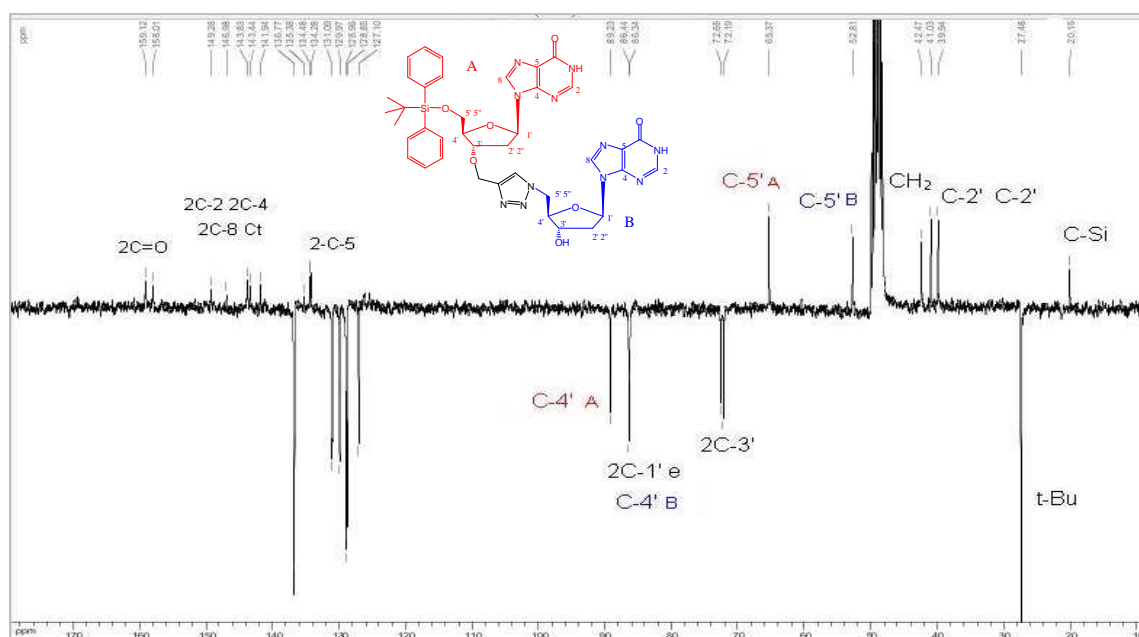


Figura 230. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto **43** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz).



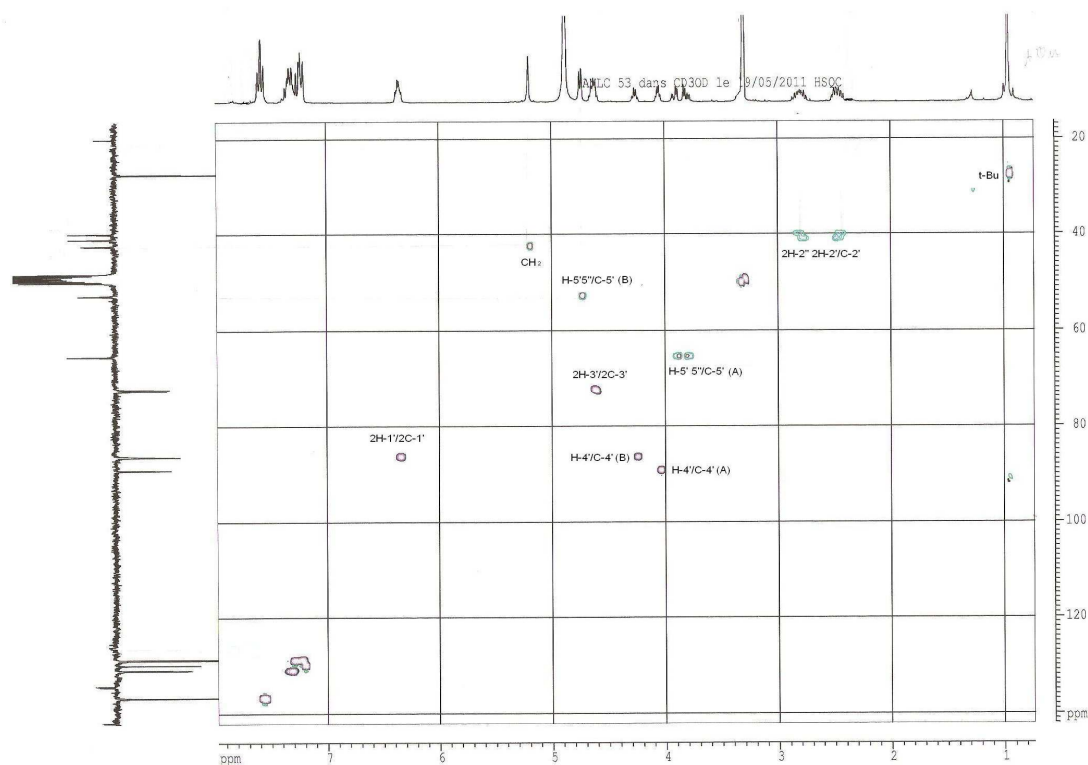


Figura 231. Mapa de contornos HSQC de 43.

O espectro de massas de alta resolução desse composto (Figura 232), mostrou a presença de um sinal que corresponde a  $[M + H]^+ = 806,3185$  m/z, que está muito próximo do valor teórico  $[M + H]^+ = 806,3194$  m/z.

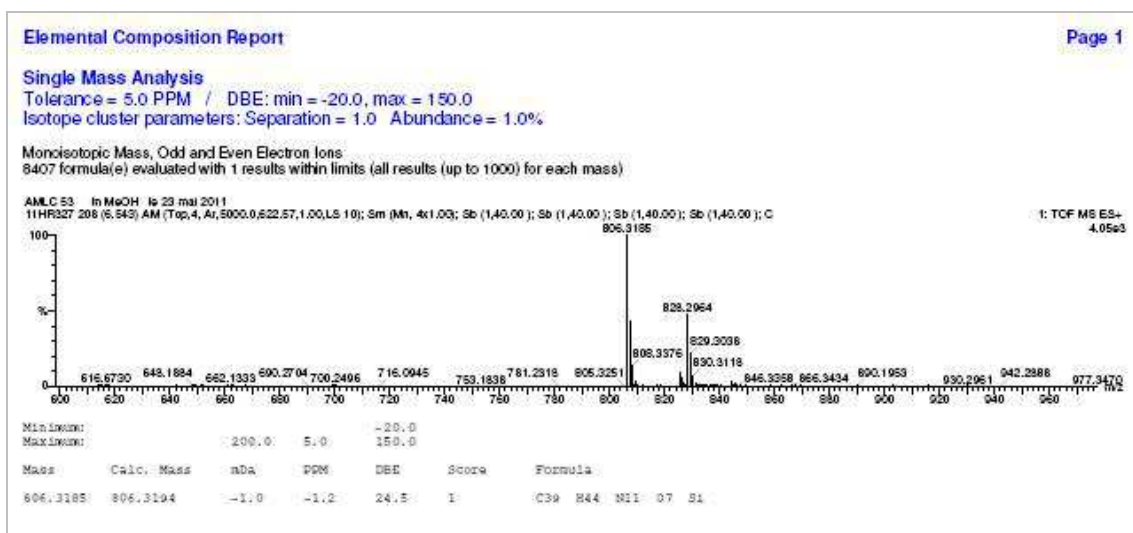


Figura 232. Espectro de massas HRMS de 43.

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-(((4-(((2R,3S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)tetraidrofuran-3-iloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **44**

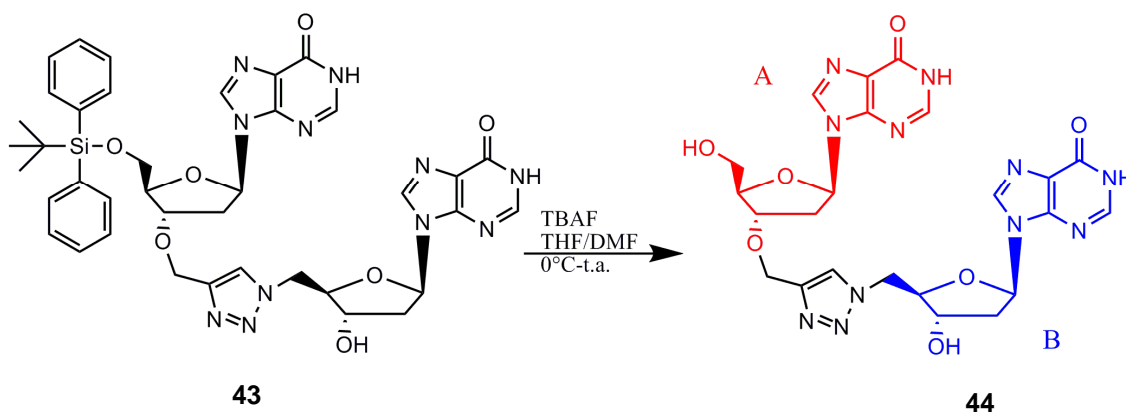


Figura 233. Esquema de desproteção do composto **43**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado protegido foi dissolvido em THF destilado e DMF anidro. Resfriou-se a temperatura até 0 ° C (banho de gelo) e TBAF foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi agitada à t.a. durante 4 horas e, em seguida prosseguiu-se com remoção do solvente sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 30% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas. O produto desejado foi isolado como um óleo com um rendimento de 82%.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 234) pode-se observar a ausência do grupo terc-butil difenilsilila (TBDPS) bem como a presença dos sinais característicos da molécula desprotegida **44**. A sobreposição entre os espectros de RMN de <sup>1</sup>H do precursor **43** e do produto **44** (Figura 236) permite observar claramente o sucesso da desproteção e formação do produto desejado **44**, onde fica evidente a ausência dos sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos bem como a ausência do simpleto em  $\delta$  0,96 referente aos 9 hidrogênios do grupo terc-butila. Os sinais de prótons, foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 237).

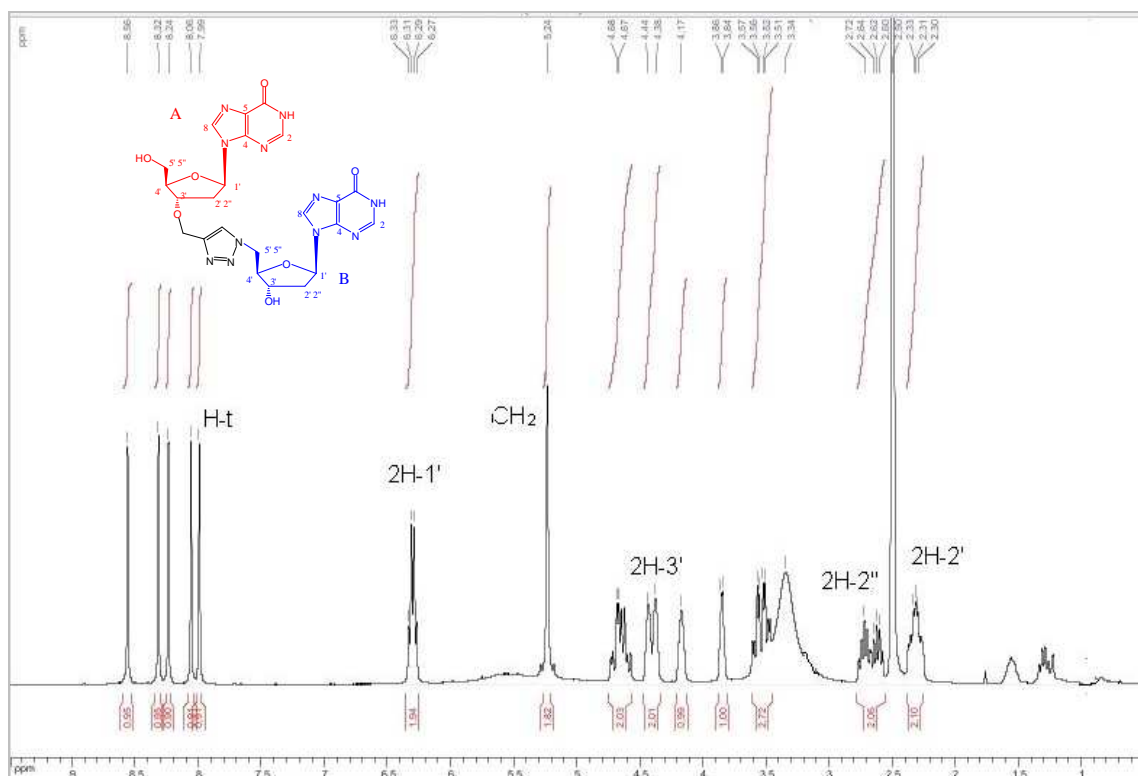


Figura 234. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **44** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz).

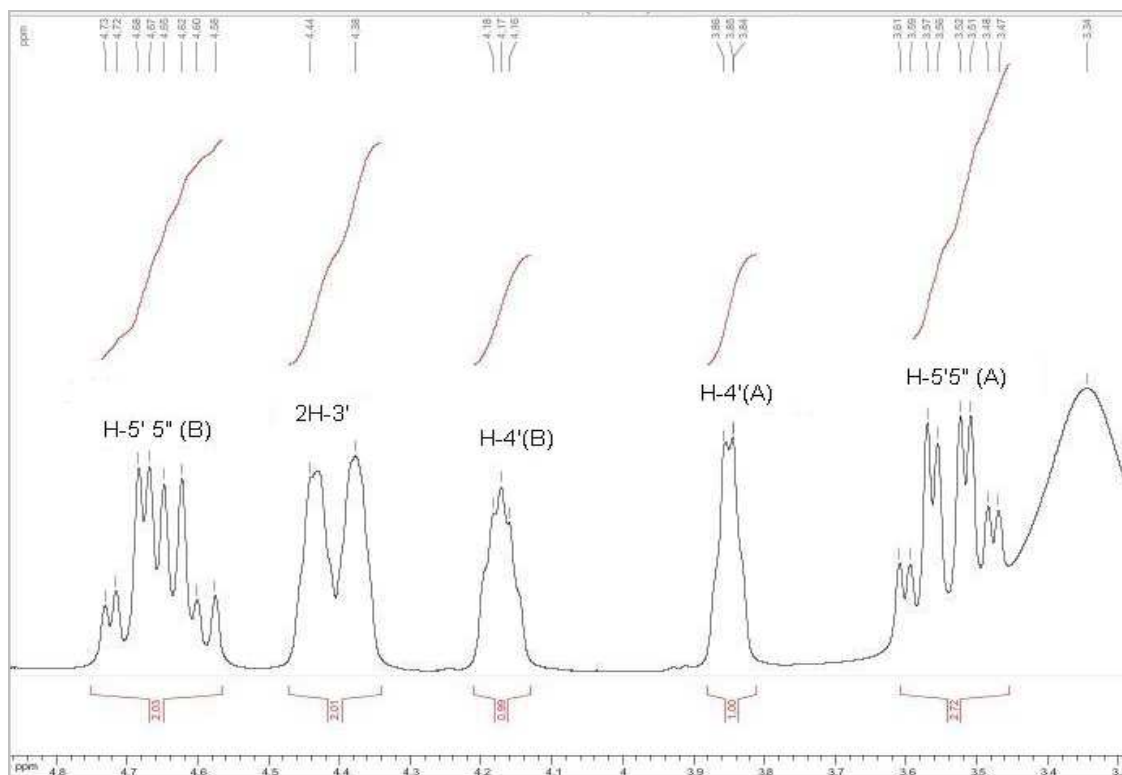


Figura 235. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **44** (região de  $\delta$  3,3 a  $\delta$  4,8).

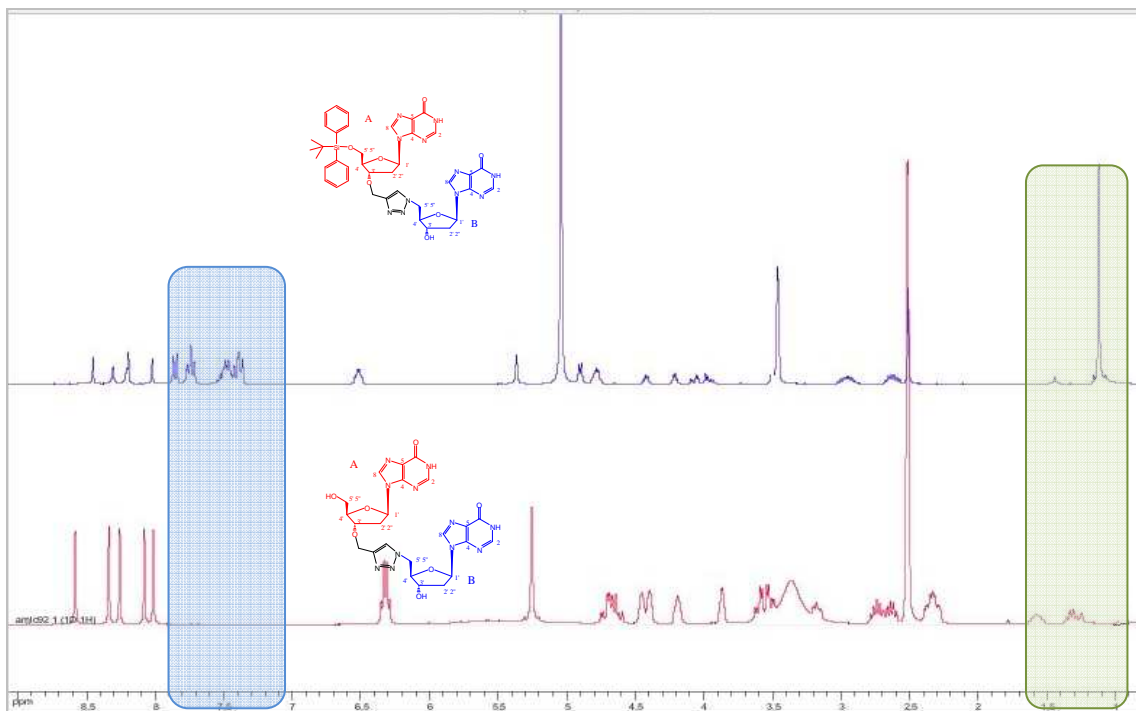


Figura 236. Sobreposição entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **43** protegido ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) e **44** desprotegido ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz).

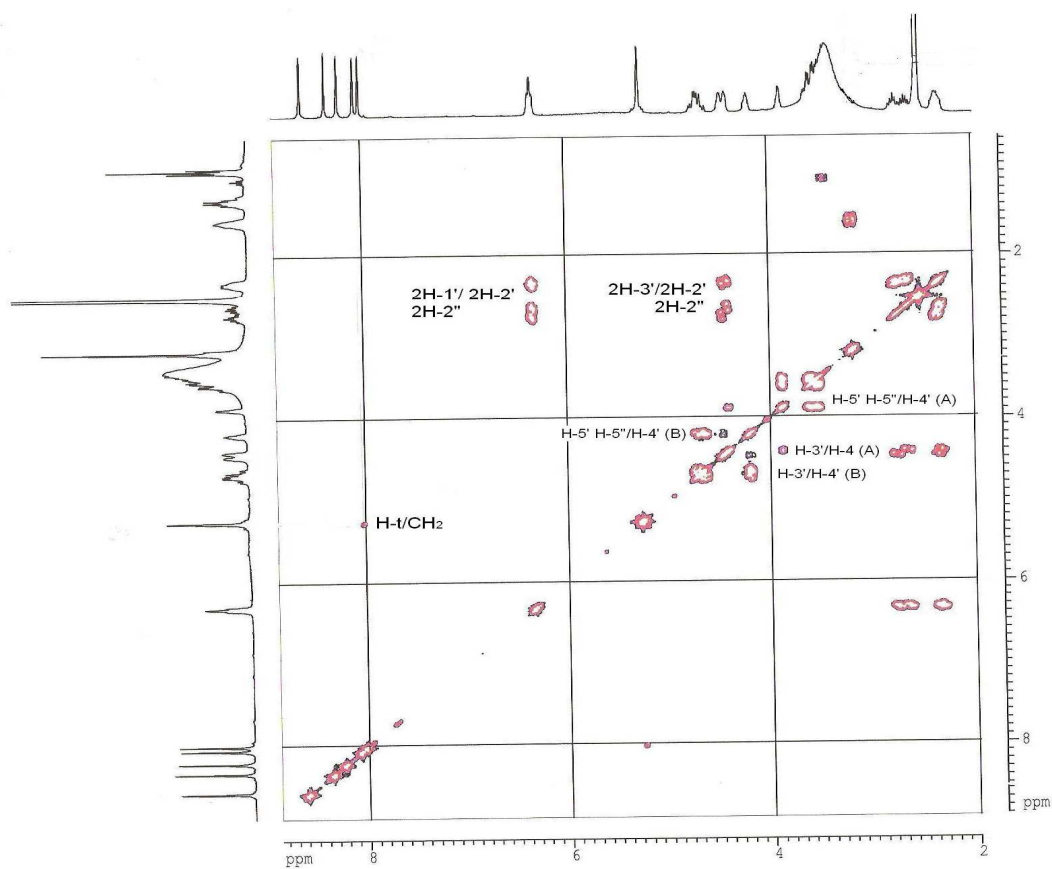


Figura 237. Mapa de contornos COSY do composto **44**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **44** (Figura 238) foram observados os sinais característicos da molécula.

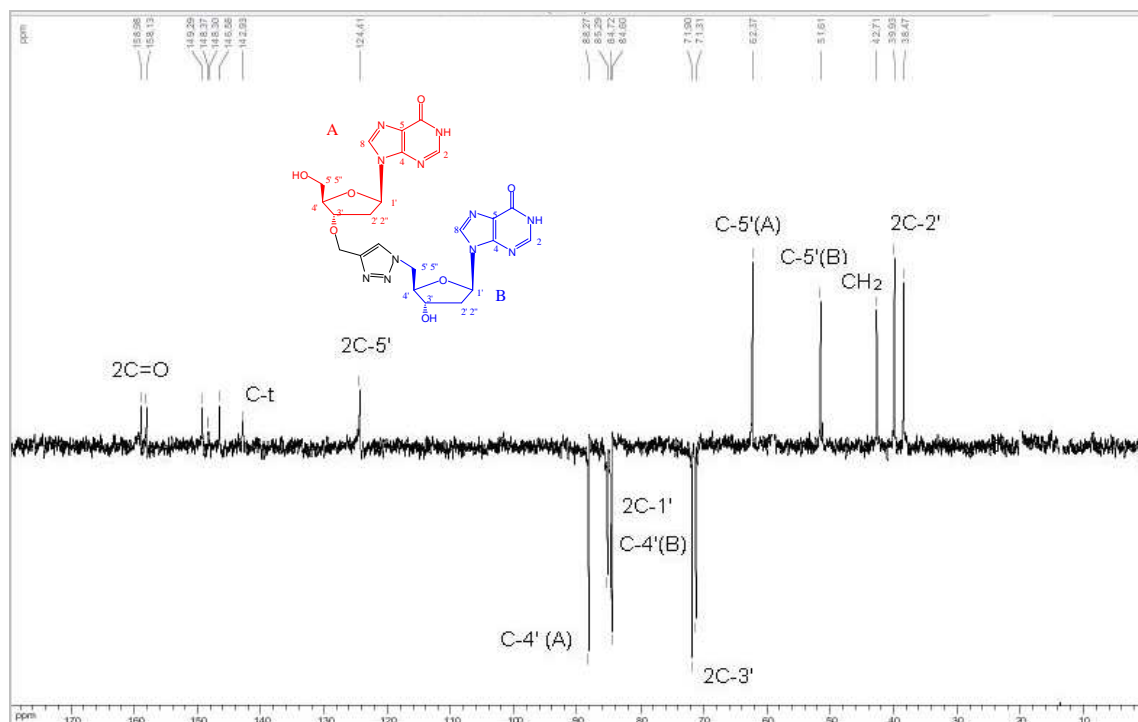


Figura 238. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto **44** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75MHz).

O espectro de massas de alta resolução apresentou sinal em 568,2027 m/z, correspondente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (Figura 239) que está próximo do valor calculado (568,2017 m/z), evidenciando desta forma a massa molar do composto **44**.

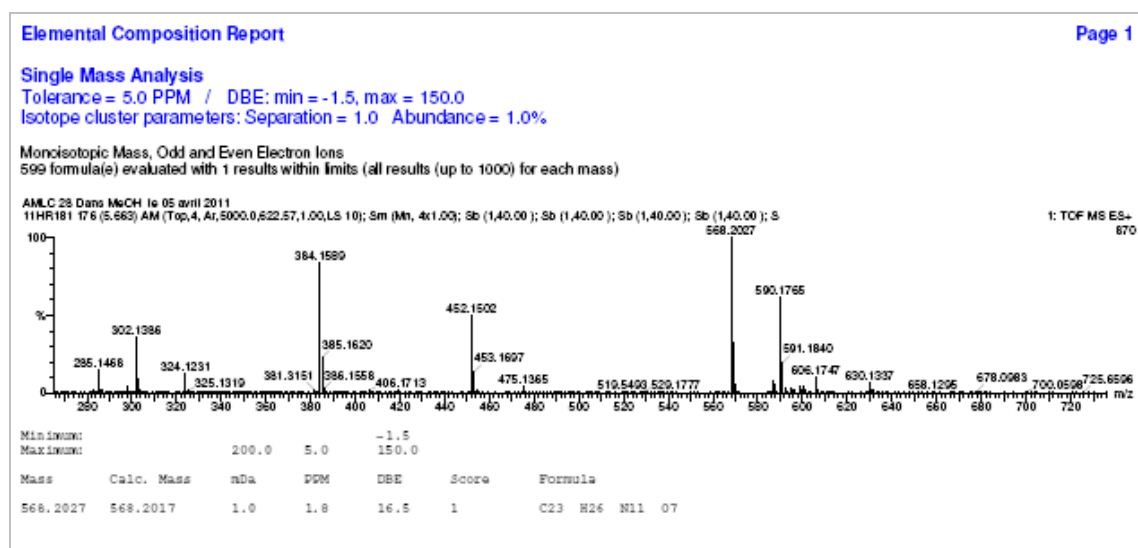


Figura 239. Espectro de massas HRMS do composto **44**.

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-5-(6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)-3-(prop-2-inoxi)tetraidrofurano-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetraidrofurano-2-il)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona **45**

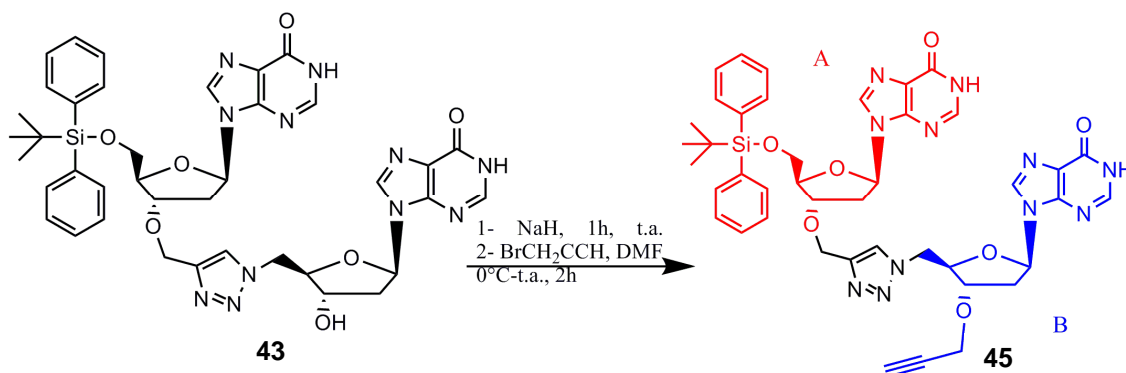


Figura 240. Esquema de formação do composto **45**.

Em um balão seco em estufa, o derivado de triazol **43** foi dissolvido em DMF anidro e NaH foi adicionado à solução. Após 1 h á t.a., resfriou-se à 0 ° C (banho de gelo) e BrCH<sub>2</sub>CCH foi adicionado. A mistura de reação foi mantida sob agitação à t.a. por 1 hora e, em seguida, evaporou-se o solvente de reação no rotavapor e o resíduo foi seco com auxílio da bomba de vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com MeOH a 8%. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 63%.

Através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **45** (Figura 241) observou-se a presença dos hidrogênios que podem ser atribuídos ao grupo propargílico CH<sub>2</sub> em δ 4,90 e CCH em δ 2,92, bem como os outros sinais característicos do restante da molécula.

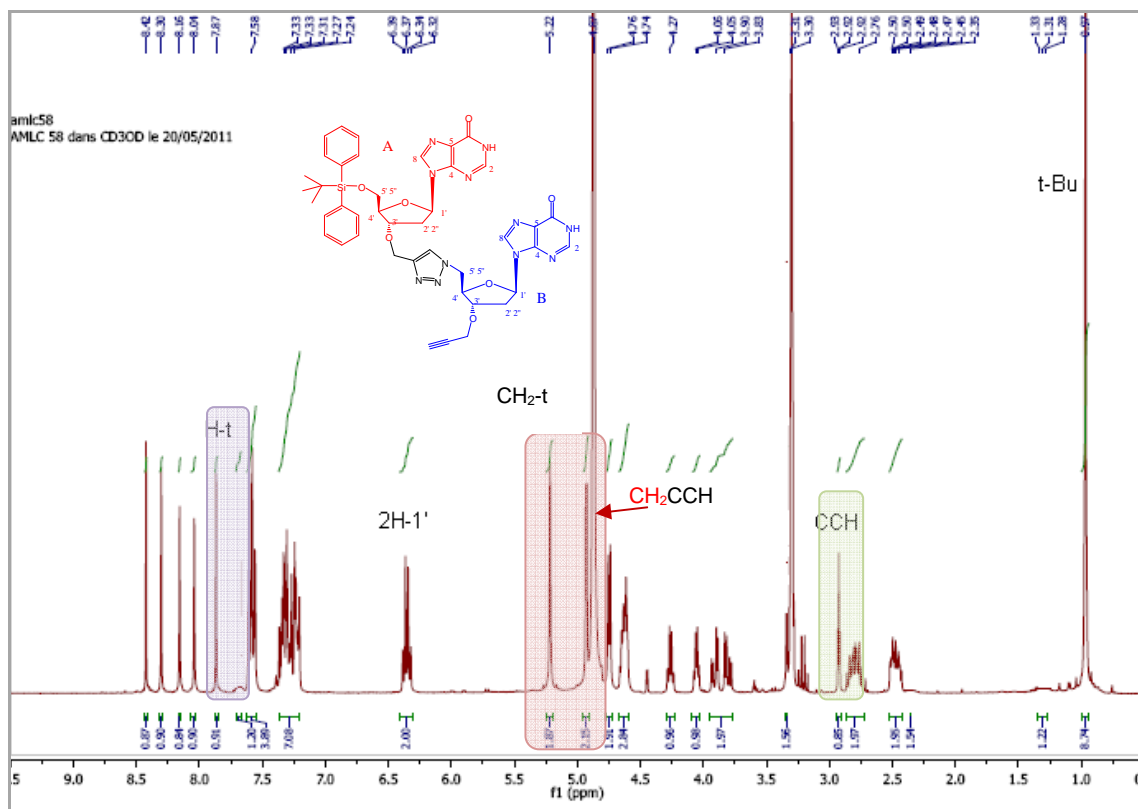
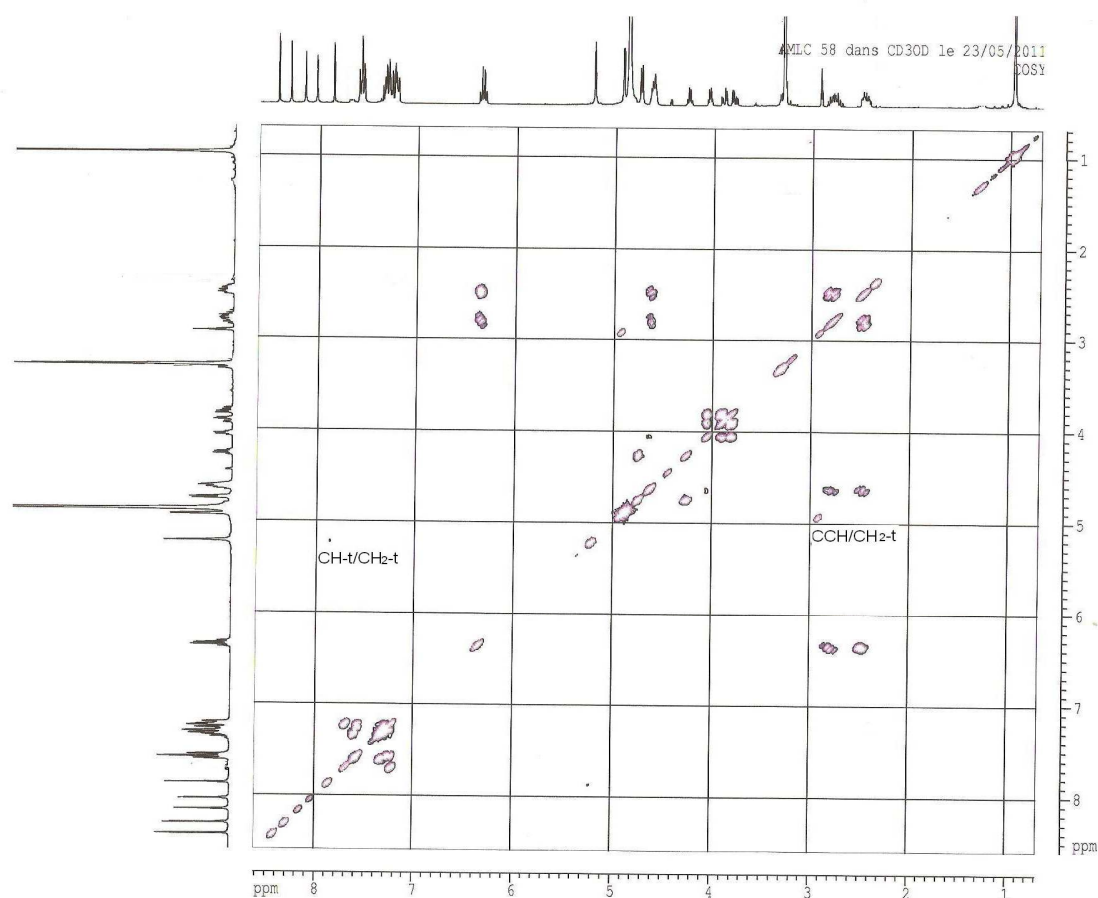


Figura 241. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **45** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

No mapa de contornos COSY de **45** (Figura 242) pode-se observar a correlação entre o grupo metilênico ligado ao carbono não hidrogenado do anel triazólico com o CH do triazol, destaca-se ainda dentre as outras correlações características da molécula, a correlação entre o grupo metilênico da porção propargílica e o CH do alcino.



**Figura 242.** Mapa de contornos COSY do composto **45**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (*Jmod*) de **45** (Figura 243) observam-se os sinais em  $\delta$  78,5 e  $\delta$  75,8 que podem ser atribuídos aos carbonos do grupo alcino (CCH e CCH). As atribuições dadas ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **45** são condizentes com a estrutura da molécula e foram feitas com o auxílio do mapa de contornos HSQC (Figura 244).



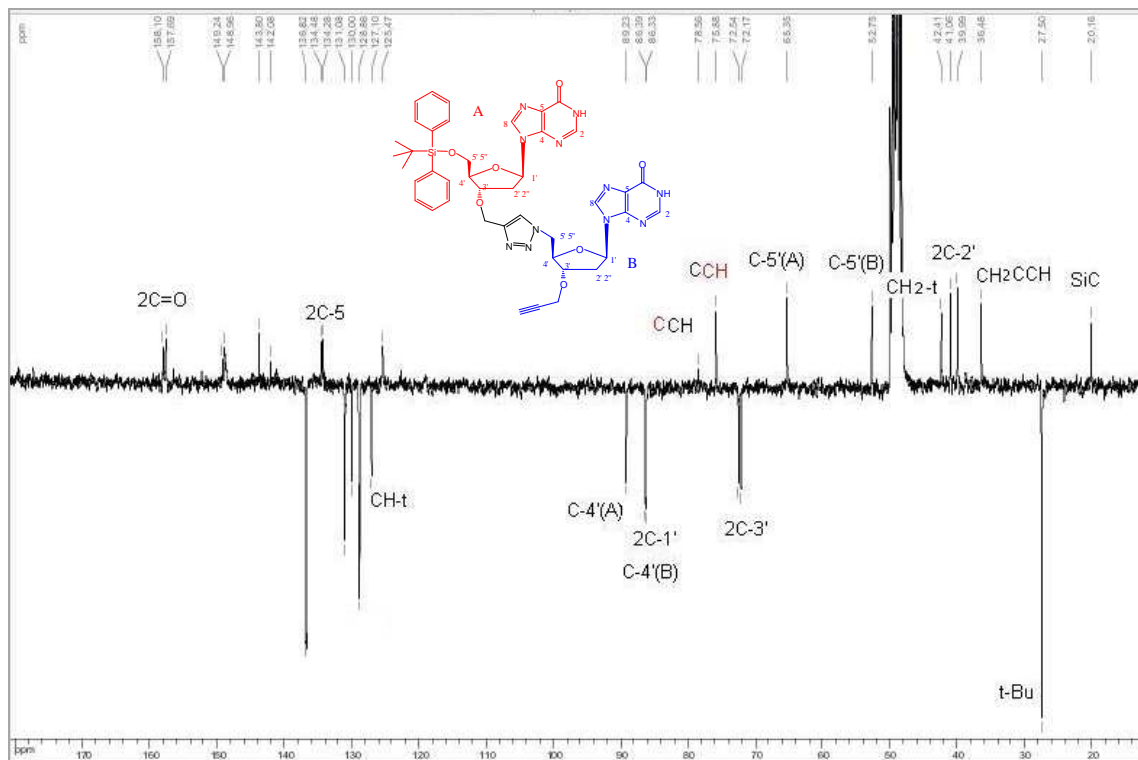


Figura 243. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Jmod) do composto 45 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz).

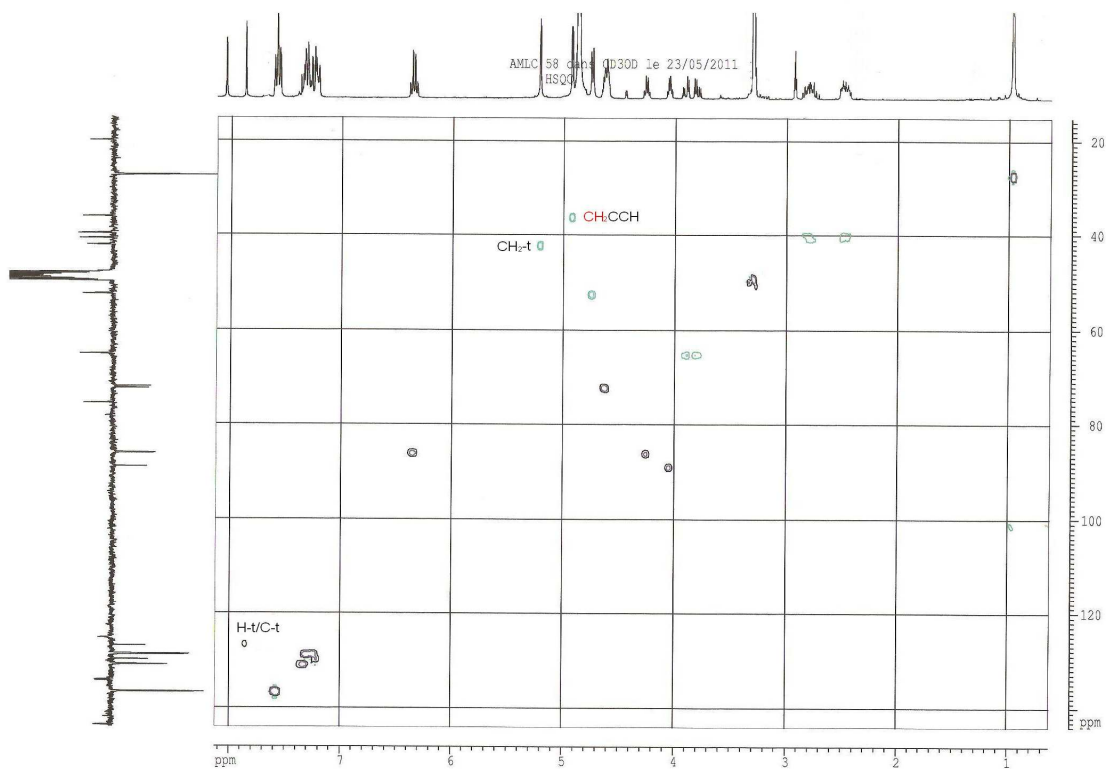


Figura 244. Mapa de contornos HSQC de 45.

O espectro de massas de alta resolução desse composto (Figura 245), mostrou a presença de um sinal que corresponde a  $[M + H]^+ = 844,3359$  m/z, que está muito próximo do valor teórico  $[M + H]^+ = 844,3351$  m/z.

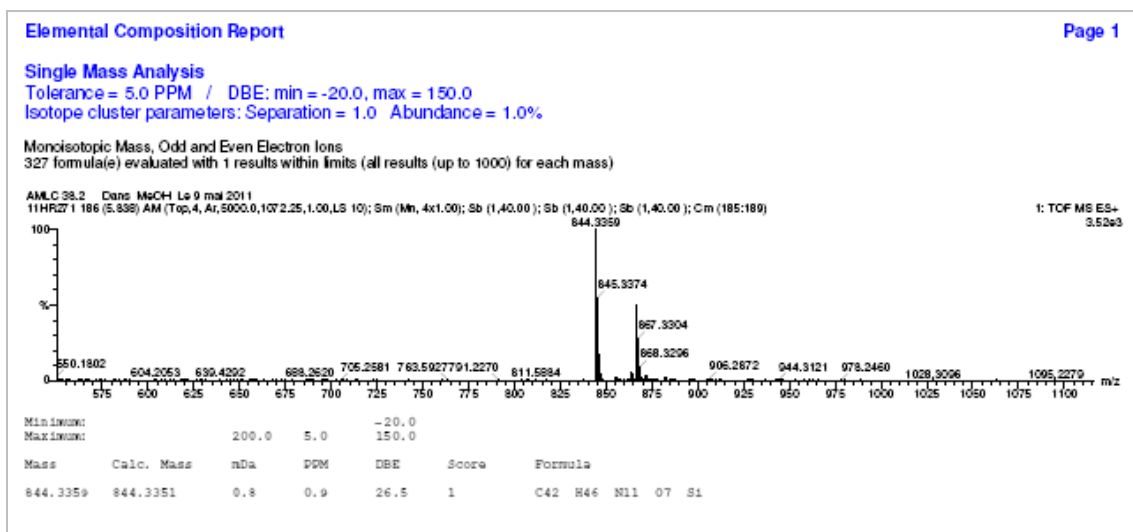


Figura 245. Espectro de massas HRMS de 45.

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-(hidroximetil)-4-(((1-(((2R,3S,5R)-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)-3-(prop-2-inoxil)tetraidrofuran-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin(9H)ona 46

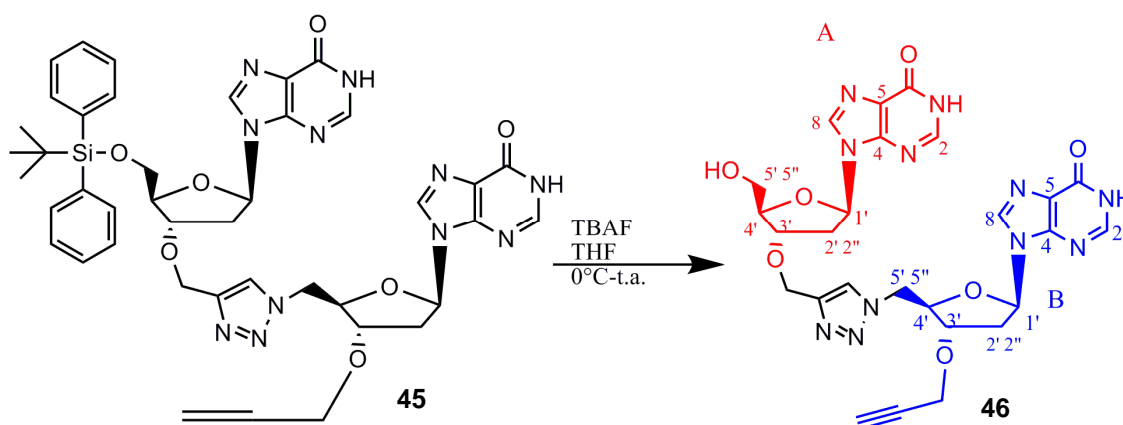


Figura 246. Esquema de obtenção do composto 46

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado protegido **45** foi dissolvido em THF destilado, resfriou-se o meio à 0 ° C (banho de gelo) e TBAF

em THF, foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi mantida sob agitação durante 3 horas e em seguida, prosseguiu-se com remoção do solvente sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com 20% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas à secura. O produto desejado **46** foi isolado como um óleo com um rendimento de 60%.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 247) pode-se observar a ausência do grupo terc-butil difenilsilila (TBDPS) bem como a presença dos sinais característicos da molécula desprotegida **46**.

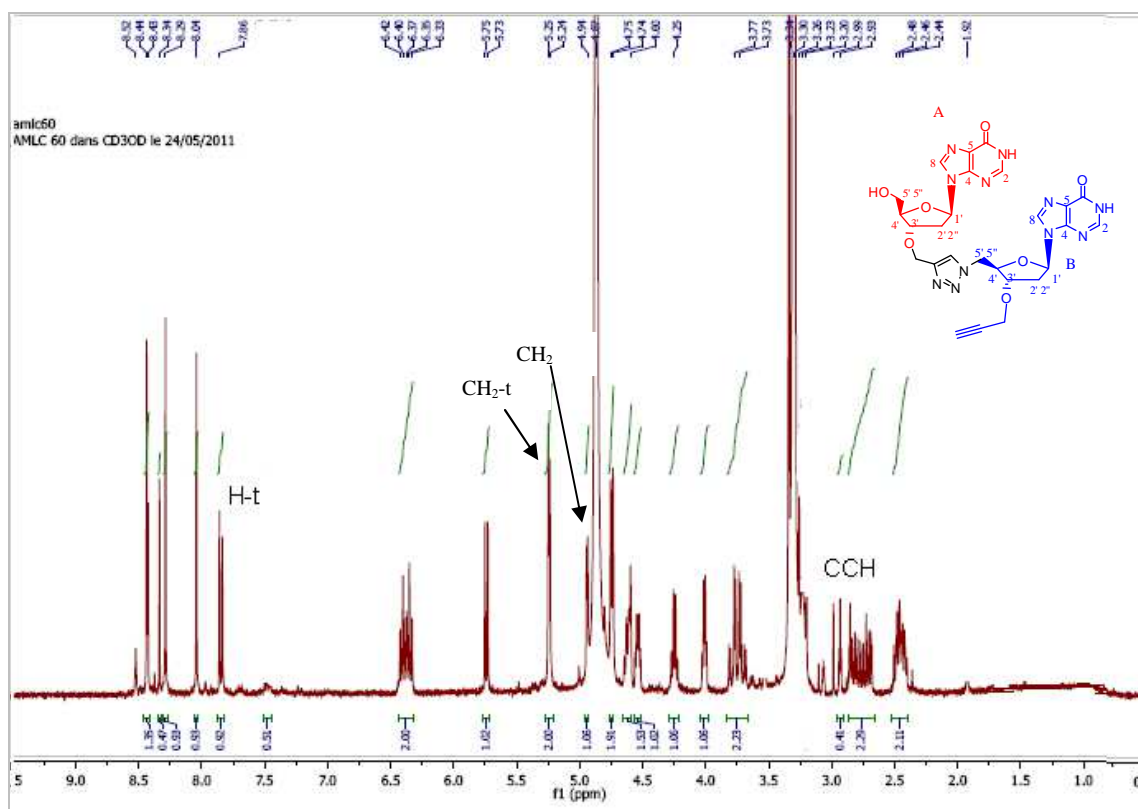


Figura 247. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **46** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

O espectro de massas de alta resolução desse composto (Figura 248), mostrou a presença de um sinal que corresponde a  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 606,2170 \text{ m/z}$ , que está muito próximo do valor teórico  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 606,2173 \text{ m/z}$ .

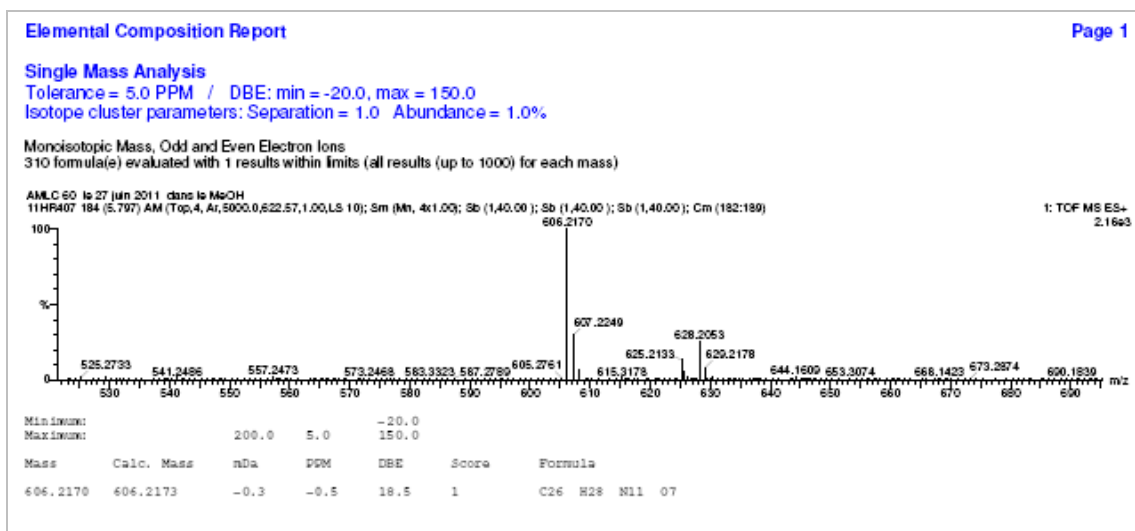
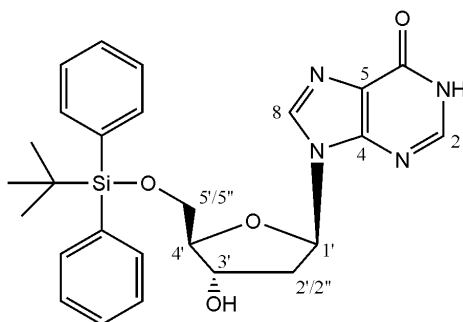


Figura 248. Espectro de massas HRMS de 46.

## 10.5. Parte Experimental

### Síntese e caracterização do 5'-O-(*tert*-butildifenilsilil)-2'-desoxinosina **32**



**Figura 249.** Esquema de reação do derivado sililado **32**.

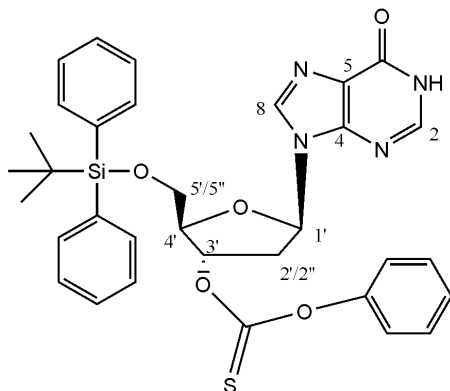
Em um balão 2'-desoxiinosina (3,0 g, 11,89 mmol) foi dissolvido em 15 mL de DMF anidro sob atmosfera de nitrogênio. Imidazol (1,8 g; 26,44 mmol, 2,2 eq.) foi adicionado à solução. Quando a mistura ficou homogênea, TBDPSCI (3,4 mL, 13,1 mmol, 1,1 eq) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida sob agitação à t.a. durante 48 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e seco na bomba de vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica usando uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 5 e 7% MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 95% (5,5 g).

**Rf** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) : 0,34

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 8,23 (s, 1H, H-2), 8,00 (s, 1H, H-8), 7,61 (m, 4H, Har), 7,45-7,36 (m, 6H, Har), 6,35 (t,  $J_{1'-2'} = 6.5\text{ Hz}$ ,  $J_{1'-2''} = 6.5\text{ Hz}$ , 1H, H-1'), 4,52 (dt,  $J_{3'-4'} = 3.6\text{ Hz}$ ,  $J_{3'-2'} = 4.6\text{ Hz}$ ,  $J_{3'-2''} = 6.3\text{ Hz}$ , 1H, H-3'), 3,97 (ddd,  $J_{4'-3'} = 3.61\text{ Hz}$ ,  $J_{4'-5''} = 4.3\text{ Hz}$ ,  $J_{4'-5'} = 5.4\text{ Hz}$ , H, H-4'), 3,97 (dd,  $J_{5''-4'} = 4.3\text{ Hz}$ ,  $J_{5''-5'} = 11.0\text{ Hz}$ , 1H, H-5''), 3,78 (dd,  $J_{5'-4'} = 5.4\text{ Hz}$ ,  $J_{5'-5''} = 11.0\text{ Hz}$ , 1H, H-5'), 2,76 (ddd,  $J_{2''-3'} = 6.3\text{ Hz}$ ,  $J_{2''-1'} = 6.5\text{ Hz}$ ,  $J_{2''-2'} = 13.3\text{ Hz}$ , 1H, H-2''), 2,35 (ddd,  $J_{2'-3'} = 4.6\text{ Hz}$ ,  $J_{2'-1'} = 6.5\text{ Hz}$ ,  $J_{2'-2''} = 13.3\text{ Hz}$ , 1H, H-2'), 0,98 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>):** 156,81 (C=O), 148,1 (C-2), 138,7 (C-8), 135,3 (Car), 133,1 (2CSi), 130,1 (Car), 128,1 (Car), 124,8 (C-5), 87,3 (C-4'), 83,6 (C-1'), 70,3 (C-3'), 64,3 (C-5'), 38,9 (C-2'), 26,9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19,0 (SiC).

Síntese e caracterização do O-(2R,3R,5R)-2-((*tert*-butildifenil sililoxi)metil)-5-(6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)tetraidrofuran-3-il O-fenil carbonotioato **33**



**Figura 250.** Esquema de reação do derivado com grupo xantato **33**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado sililado **32** (640 mg, 1,3 mmol) foi dissolvido em 10 mL de CH<sub>3</sub>CN destilada em atmosfera de nitrogênio. DMAP (800 mg, 6,5 mmol, 5,0 eq) foi adicionado à solução. A mistura foi deixada em agitação à t.a. durante 30 minutos, e em seguida a 0 °C (banho de gelo), fenilclorotioformato (0,45 mL, 4,6 mmol, 3,6 eq) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada à t.a. durante 48 horas. A mistura de reação foi vertida para um recipiente com H<sub>2</sub>O destilada (80 ml) a 0 °C (banho de gelo) e mantida em agitação durante 15 min., em seguida fez-se extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 100 mL). As fases orgânicas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à secura. O produto de reação bruto foi purificado por coluna de sílica flash usando uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 3% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 37% (300 mg).

**R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 92:8) : 0,42

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 8,19 (s, 1H, H-2), 7,88 (s, 1H, H-8), 7,65 (m, 4H, Har), 7,39 (m, 9H, Har), 7,14 (m, 2H, Har), 6,47 (dd, *J*<sub>1'-2'</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>1'-2''</sub> = 8,0 Hz, 1H, H-1'), 6,06 (dt, *J*<sub>3'-2'</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>3'-4'</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>3'-2''</sub> = 6,1 Hz, 1H, H-3'), 4,49

(ddd,  $J_{4'-3}=2,0$  Hz,  $J_{4'-5''}=4,1$  Hz,  $J_{4'-5'}=4,3$  Hz, H, H-4'), 4,02 (m, 2H, H-5'/H-5''), 3,17 (ddd,  $J_{2''-3}=6,1$  Hz,  $J_{2''-1}=8,0$  Hz,  $J_{2''-2}=14,6$  Hz, 1H, H-2''), 2,87 (ddd,  $J_{2'-3}=2,0$  Hz,  $J_{2'-1}=6,0$  Hz,  $J_{2'-2''}=14,6$  Hz, 1H, H-2'), 1,04 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

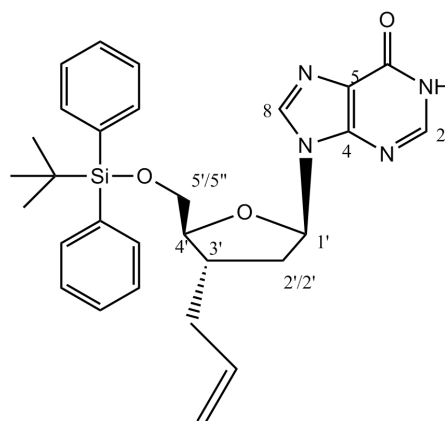
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** 195,5 (C=S), 158,8 (C=O), 154,8 (C-2), 149,6 (C-4), 146,7 (C-8), 136,7 (phenyl), 133,8 (2CSi), 131,12–127,8 (Ph), 126,0 (C-5), 122,9 (Ph), 86,4 (C-1' e C-4'), 85,2 (C-3'), 65,4 (C-5'), 38,4 (C-2'), 27,4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20,0 (SiC).

**HRMS (M+H)<sup>+</sup> :** C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi

Valor calculado (M+H): 627,2097

Valor experimental (M+H): 627,2100

Síntese e caracterização do 9-((2R,4R,5S)-4-*alil*-5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil) tetraidro furan-2-il)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona **34**



**Figura 251.** Esquema de síntese do composto **34**

Em um balão seco na estufa e no dessecador, o derivado de xantato **33** (90 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em 2,0 mL de tolueno destilado, sob atmosfera de nitrogênio. Sob atmosfera de nitrogênio, alitributilestanho (0,2 ml, 0,57 mmol, 4,0 eq) foi adicionado à solução. A mistura foi deixada sob agitação constante a 80 °C (banho de glicerina) e AIBN (107 mg, 0,65 mmol, 4,6 eq) dissolvido em 1,6 mL de tolueno foi adicionado durante 30 minutos. A mistura de reação foi mantida sob agitação a 80 °C durante 48 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto da reação foi purificado por

cromatografia flash sobre coluna de sílica em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com 3% de MeOH. As frações de 3% de MeOH foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado **34** foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 47% (35 mg).

OBS: Utilizou-se excesso de AIBN.

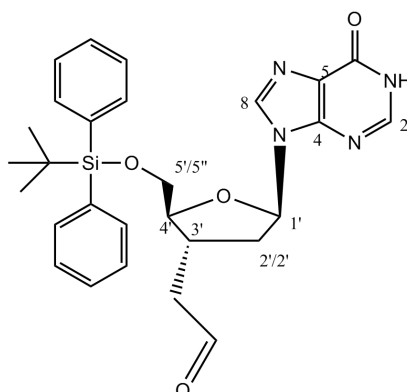
É importante destacar que o  $R_f$  do produto formado é muito próximo do  $R_f$  do material de partida, o que dificultou o acompanhamento da reação por CCD bem como a purificação ( $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92:8): 0,42)

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$ 8,27 (s, 1H, H-2), 7,97 (s, 1H, H-8), 7,62 (m, 4H, Ph), 7,37 (m, 6H, fenil), 6,31 (m, 1H, H-1'), 5,80 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,11 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3,93-3,75 (m, 3H, H-5'/H-5'', H-4'), 2,70-2,10 (m, 5H, H-2'/H-2'', H-3',  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1,01 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):** 158,9 (C=O), 146,5 (C-2), 140,2 (C-8), 136,7 (fenil), 133,8 (2CSi), 131,0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 125,8 (C-5), 117,1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 88,1 (C-4'), 86,2 (C-1'), 65,2 (C-5'), 38,5 (C-2'), 38,2 (C-3'), 37,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 27,4 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 20,0 (SiC).



Oxidação do 9-((2R,4R,5S)-4-allyl-5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil) tetraidro furan-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **35**



**Figura 252.** Esquema de síntese do composto **35**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado de olefina **34** (160 mg, 0,31 mmol) foi dissolvido em 1,6 mL de dioxano e 0,8 mL de H<sub>2</sub>O destilada. Após resfriamento até -20 °C (banho de nitrogênio líquido e acetona), OsO<sub>4</sub> (8mg, 0,031 mmol, 0,1 eq) foi adicionado à solução. Posteriormente, uma solução de NaIO<sub>4</sub> (146 mg, 0,68 mmol, 2,2 eq) dissolvido em 0,8 mL de H<sub>2</sub>O foi acrescentada à mistura de reação. A solução foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto da reação foi purificado por coluna de sílica flash em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 5% de MeOH. As frações contendo o produto desejado foram reunidas e concentradas até à *secura*. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 41% (66 mg).

**Rf** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92:8) : 0,33

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,70 (s, 1H, HC=O), 8,21 (s, 1H, H-2), 8,10 (s, 1H, H-8), 7,64 (m, 4H, Ph), 7,42 (m, 6H, Ph), 6,30 (m, 1H, H-1'), 3,96-3,79 (m, 3H, H-5'/H-5'', H-4'), 2,54-2,10 (m, 5H, H-2'/H-2'', H-3', CH<sub>2</sub>CH=O), 1,07 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** 146,5 (C-2), 140,0 (C-8), 136,8 (fenil), 133,8–128,8 (fenil), 98,6 (C-4'), 86,2 (C-1'), 86,3 (C-3'), 65,2 (C-5'), 40,4 (C-2'), 39,9 (CH<sub>2</sub>CH=O), 27,4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20,0 (SiC).

**HRMS (M+H)<sup>+</sup> :** C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si

Valor calculado (M+H): 517,2271

Valor experimental (M+H): 517,2280

## Tentativa de formação do 3'-C-alcino terminal

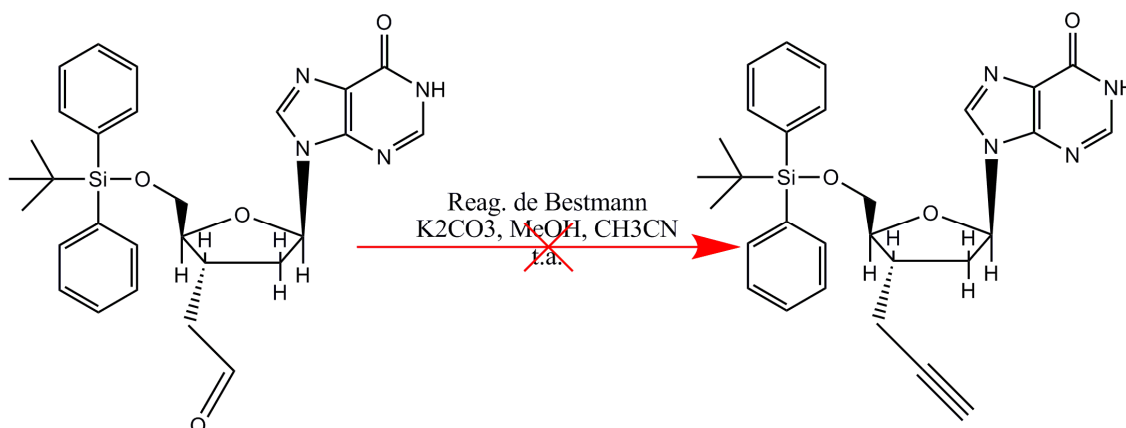


Figura 253. Esquema de tentativa de síntese do composto 3'-C-alcino.

## O procedimento usado envolve três etapas:

I : Preparação do azido ( $N_3Ts$ )

II : Reagente de Bestmann

III: Síntese do Alcino

I : Preparação do azido ( $N_3Ts$ )

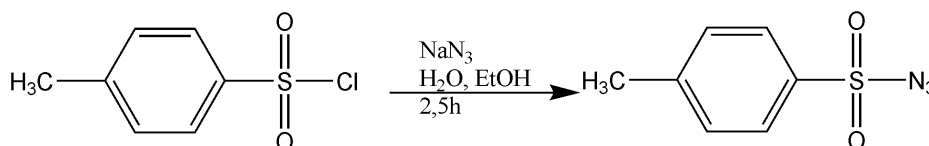


Figura 254. Esquema de síntese do  $N_3Ts$ .

Em um balão seco em estufa adicionou-se  $NaN_3$  (2,8 mmol) dissolvida em 0,5 mL de  $H_2O$  destilada e 1,2 mL de EtOH. A essa solução adicionou-se CITs (2,6 mmol) dissolvido em 2,6 mL de EtOH aquecido a 45 °C. A mistura foi mantida sob agitação constante durante 2,5 h. O solvente foi então evaporado rotavapor para remoção do EtOH. Prosseguiu-se com extração  $CH_2Cl_2$ , as fases orgânicas foram combinadas, secas com  $MgSO_4$ , filtradas e concentradas até a completa secura.

## II : Reagente de Bestmann

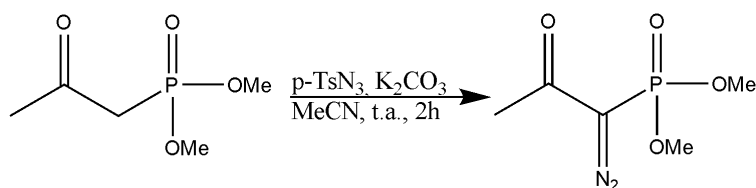


Figura 255. Esquema de formação do reagente de Bestmann.

Dimetil-2-oxopropilfosfonate (23 mg, 0,14 mmol, 1,2 eq) foi adicionado a uma solução com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58 mg, 0,42 mmol, 3,5 eq) e p-TsN<sub>3</sub> (27 mg, 0,14 mmol, 1,2 eq) dissolvido em 2 mL de acetonitrila destilada. A mistura de reação foi mantida sob agitação constante a t.a. durante 2 h.

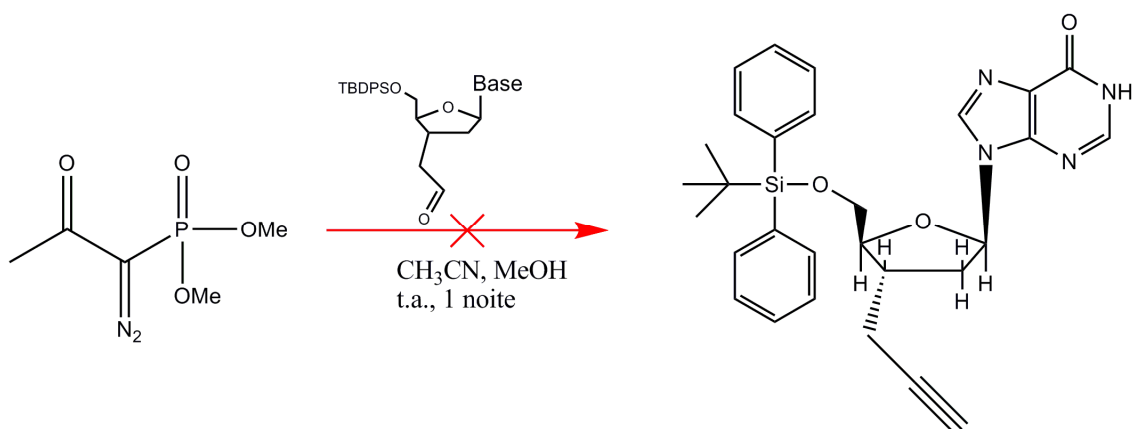
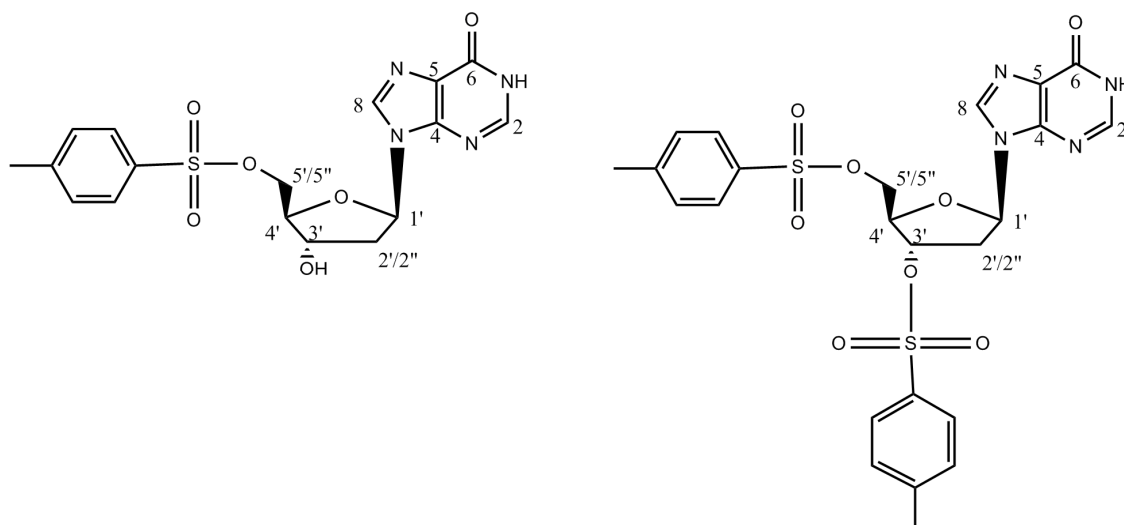
III: Síntese do alcino: adição do aldeído *in situ*

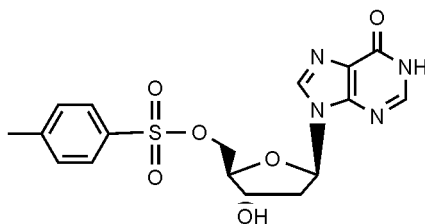
Figura 256. Esquema de tentativa de obtenção do 3'-C-alcino.

O aldeído **35**, dissolvido em 0,6 mL de MeOH destilado, foi adicionado ao balão contendo o reagente de Bestmann (60 mg, 0,12 mmol, 1 eq). Depois de uma noite evaporou-se o solvente no rotavapor. Extraíu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) / H<sub>2</sub>O (3 x 7 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 6 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas no rotavapor. O produto bruto da reação foi purificado por coluna flash de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. As frações com o mesmo R<sub>f</sub> foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado não foi obtido. Tal confirmação se deu através de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e de massas de baixa resolução.

Síntese dos Derivados Mono e Di-tosilado **36** e **37**

**Figura 257.** Esquema de obtenção dos derivados mono e di-tosilados **36** e **37**, respectivamente.

Em um balão previamente seco em estufa, 2'-desoxiinosina (2,0 g, 7,93 mmol) foi dissolvida em 26 mL de piridina destilada. Resfriou-se a mistura reagente até 0 °C (banho de gelo) e CITs (6 g, 31,47 mmol, 4,0 eq) foi adicionado à solução. A mistura de reação foi mantida sob agitação constante durante 24 horas. Prosseguiu-se com evaporação do solvente no rotavapor e ao resíduo obtido adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e fez-se extração com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso (3 x 60 mL) e por fim com água destilada (1 x 60 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à secura. O precipitado que se formou na fase aquosa foi filtrado e adicionou-se ao resíduo obtido pela evaporação da fase orgânica. O produto bruto da reação foi purificado por coluna de sílica flash em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com MeOH de 2 a 4%, para se obter o derivado di-tosilado, e também 10% de MeOH para se obter o derivado mono-tosilado. As frações com 2 a 4% MeOH foram reunidas e concentrou-se até à secura. O produto di-tosilado **37** foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 22% (975mg). Da mesma forma as frações com 10% de MeOH foram reunidas e concentradas até à secura. O produto mono-tosilado **36** foi isolado sob forma de um sólido amarelo com um rendimento de 47% (1,5 g).

Caracterização do Monotosilado **36**

*Figura 258. Composto monotosilado 36*

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) : 0,4

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>):** δ8,14 (s, 1H, H-2), 7,97 (s, 1H, H-8), 7,67 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H, Har), 7,36 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H, Har), 6,27 (t, *J*= 6,7 Hz, 1H, H-1'), 4,37 (sl, 1H, H-3'), 4,25 (dd, *J*<sub>5''-4</sub>= 3,8 Hz, *J*<sub>5''-5'</sub>= 10,7 Hz, 1H, H-5''), 4,15 (dd, *J*<sub>5'-4</sub>= 6,7 Hz, *J*<sub>5'-5</sub>= 10,7 Hz, 1H, H-5'), 3,96 (ddd, *J*<sub>4'-3</sub>= 3,4 Hz, *J*<sub>4'-5''</sub>= 3,8 Hz, *J*<sub>4'-5</sub>= 6,7 Hz, 1H, H-4'), 2,67 (ddd, *J*<sub>2''-3</sub>= 6,5 Hz, *J*<sub>2''-1</sub>= 6,7 Hz, *J*<sub>2''-2</sub>= 13,4 Hz, 1H, H-2''), 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,29 (ddd, *J*<sub>2'-3</sub>= 4,4 Hz, *J*<sub>2'-1</sub>= 6,7 Hz, *J*<sub>2'-2</sub>= 13,4 Hz, 1H, H-2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>):** 156,7 (C=O), 147,9 (C-4), 145,2 (C-2), 138,9 (C-8), 132,2–127,7 (Ph), 84,1 (C-4'), 83,8 (C-1'), 70,5 (C-5'), 70,4 (C-3'), 38,7 (C-2'), 21,3 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS (M+H)<sup>+</sup> :** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

Valor calculado (M+H): 407,1025

Valor experimental (M+H): 407,1035

Caracterização do Di-tosilado **37**:

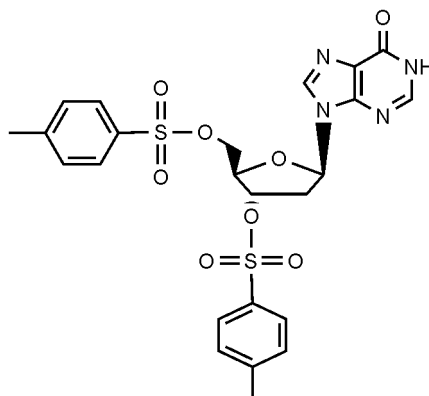


Figura 259. Composto ditosilado **37**

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) : 0,73

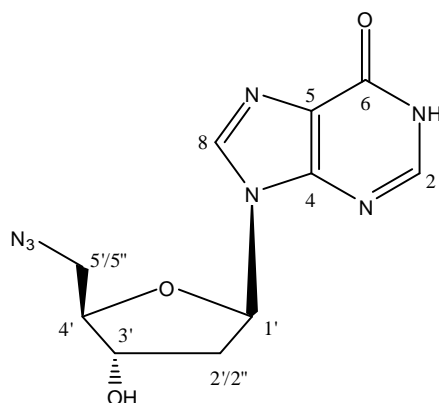
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>):** δ 8,13 (s, 1H, H-2), 7,95 (s, 1H, H-8), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Har), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Har), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Har), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Har), 6,28 (t, *J*<sub>1'-2'</sub> = 6,8 Hz, *J*<sub>1'-2''</sub> = 6,8 Hz, 1H, H-1'), 5,31 (dt, *J*<sub>3'-2'</sub> = 3,2 Hz, *J*<sub>3'-4'</sub> = 3,4 Hz, *J*<sub>3'-2''</sub> = 6,8 Hz, 1H, H-3'), 4,27 (ddd, *J*<sub>4'-3'</sub> = 3,4 Hz, *J*<sub>4'-5'</sub> = 3,8 Hz, *J*<sub>4'-5''</sub> = 6,5 Hz, 1H, H-4'), 4,10 (m, 2H, H-5'/H5''), 2,90 (ddd, *J*<sub>2''-3'</sub> = 6,8 Hz, *J*<sub>2''-1'</sub> = 6,8 Hz, *J*<sub>2''-2'</sub> = 14,6 Hz, 1H, H-2''), 2,35 (ddd, *J*<sub>2'-3'</sub> = 3,2 Hz, *J*<sub>2'-1'</sub> = 6,8 Hz, *J*<sub>2'-2''</sub> = 14,6 Hz, 1H, H-2'), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>):** 156,7 (C=O), 147,7 (C-4), 145,8 (C-2), 145,4 (C-8), 130,6–127,7 (Ph), 125,4 (C-5), 83,8 (C-1'), 83,3 (C-4'), 79,9 (C-3'), 68,8 (C-5'), 35,7 (C-2'), 21,4 (CH<sub>3</sub>).

**SMHR (M+Na)<sup>+</sup>** : C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>

Valor calculado (M+H): 561,1037

Valor experimental (M+H): 561,10

Formação de 5'-Azido-2'-desoxinosina **38**

**Figura 260.** Esquema de formação do azido **38**.

Em um balão previamente seco em estufa, derivado mono tosilado **36** (600 mg, 1,55 mmol) foi dissolvido em 6 mL de DMF.  $\text{NaN}_3$  (705mg, 10,84 mmol, 7,0 eq) foi adicionada à solução. A mistura reagente foi mantida sob agitação constante a 80°C (banho de glicerina) por 2 h. Prosseguiu-se com remoção do solvente sob pressão reduzida. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com 10% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado **38** foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 66% (66 mg).

**Rf** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8:2): 0,4

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3343,66; 2919,89; 2087,85; 1684,87.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-  $d_6$ ):**  $\delta$  8,33 (s, 1H, H-2), 8,10 (s, 1H, H-8), 6,37 (t,  $J_{1'-2'} = 6,8$  Hz,  $J_{1'-2''} = 6,8$  Hz, 1H, H-1'), 4,41 (sl, 1H, H-3'), 3,99 (ddd,  $J_{4'-3'} = 3,2$  Hz,  $J_{4'-5''} = 4,2$  Hz,  $J_{4'-5'} = 6,8$  Hz, 1H, H-4'), 3,60 (dd,  $J_{5''-4'} = 6,8$  Hz,  $J_{5''-5'} = 13,0$  Hz, 1H, H-5''), 3,53 (dd,  $J_{5'-4'} = 4,2$  Hz,  $J_{5'-5''} = 13,0$  Hz, 1H, H-5'), 2,82 (ddd,  $J_{2''-3'} = 6,4$  Hz,  $J_{2''-1'} = 6,8$  Hz,  $J_{2''-2'} = 13,4$  Hz, 1H, H-2''), 2,36 (ddd,  $J_{2'-3'} = 3,7$  Hz,  $J_{2'-1'} = 6,8$  Hz,  $J_{2'-2''} = 13,4$  Hz, 1H, H-2').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-  $d_6$ ):** 156,7 (C=O), 148,2 (C-2), 146,0 (C-4), 139,1 (C-8), 124,8 (C-5), 85,7 (C-4'), 83,7 (C-1'), 71,2 (C-3'), 51,9 (C-5'), 38,8 (C-2').

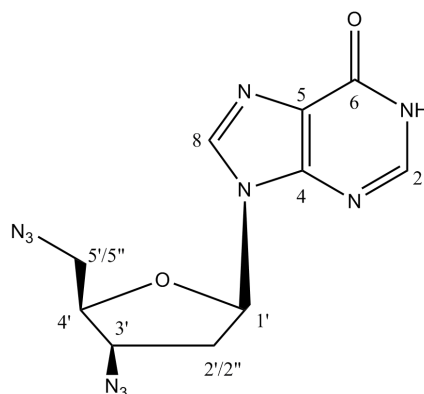
Obtenção do 3', 5'-diazido-2'-desoxiinosina **39**

Figura 261. Esquema de obtenção do di-azido **39**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado di-tosilado **37** (400 mg, 0,71 mmol) foi dissolvido em 4 mL de DMF. NaN<sub>3</sub> (750 mg, 11,54 mmol, 16 eq) foi adicionada à solução em agitação constante a 80 °C (banho de glicerina). Após 2h, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 5% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado **39** foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 66% (142 mg).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) : 0,66

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>):** δ 8,26 (s, 1H, H-2), 8,10 (s, 1H, H-8), 6,30 (t, *J*<sub>1'-2'</sub> = 3,6 Hz, *J*<sub>1'-2'</sub> = 7,6 Hz, 1H, H-1'), 4,67 (m, 1H, H-3'), 4,31 (ddd, *J*<sub>4'-3'</sub> = 4,5 Hz, *J*<sub>4'-5'</sub> = 4,6 Hz, *J*<sub>4'-5''</sub> = 7,8 Hz, 1H, H-4'), 3,80 (dd, *J*<sub>5'-4'</sub> = 7,8 Hz, *J*<sub>5'-5''</sub> = 12,9 Hz, 1H, H-5'), 3,63 (dd, *J*<sub>5'-4'</sub> = 4,6 Hz, *J*<sub>5'-5''</sub> = 12,9 Hz, 1H, H-5'), 2,96 (ddd, *J*<sub>2''-3'</sub> = 6,4 Hz, *J*<sub>2''-1'</sub> = 6,8 Hz, *J*<sub>2''-2'</sub> = 13,4 Hz, 1H, H-2''), 2,63 (ddd, *J*<sub>2'-3'</sub> = 3,7 Hz, *J*<sub>2'-1'</sub> = 6,8 Hz, *J*<sub>2'-2''</sub> = 13,4 Hz, 1H, H-2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>):** 156,8 (C=O), 148,2 (C-2), 146,2 (C-4), 138,4 (C-8), 124,4 (C-5), 83,0 (C-4'), 80,8 (C-1'), 61,5 (C-3'), 50,4 (C-5'), 37,7 (C-2').

**HRMS (M+Na)<sup>+</sup> :** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Na

Valor calculado (M+23): 325,0886

Valor experimental (M+23): 325,0883



Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((*tert*-butildifenil sililoxi)metil)-4-(prop-2-iniloxi) tetraidrofuran-2-il)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona **40**

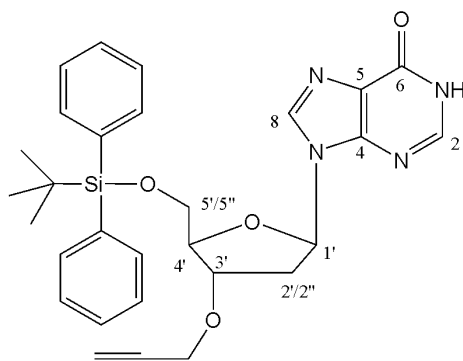


Figura 262. Esquema de síntese do composto **40**.

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado sililado **32** (600 mg, 1,2 mmol) foi dissolvido em 6 mL de DMF anidro e NaH (60 mg, 2,5 mmol, 2 eq) foi adicionado à solução. Após 1h, BrCH<sub>2</sub>CCH (0,36 mL, 4,3 mmol, 3,5 eq) foi adicionado a 0 ° C (banho de gelo). A mistura de reação foi mantida sob agitação à t.a. durante 1 hora e, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) e fez-se extração com água (3 X 80 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 3% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 76% (494 mg).

Rf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 92:8) : 0,46

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 8,26 (s, 1H, H-2), 8,15 (s, 1H, H-8), 7,61 (m, 4H, Har), 7,33 (m, 6H, Har), 6,39 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-1'), 4,87 (d, *J*<sub>CH<sub>2</sub>-CCH</sub> = 2,6, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,65 (dt, *J*<sub>3'-4'</sub> = 3,7 Hz, *J*<sub>3'-2'</sub> = 4,5 Hz, *J*<sub>3'-2''</sub> = 6,2 Hz, 1H, H-3'), 4,07 (ddd, *J*<sub>4'-3'</sub> = 3,7 Hz, *J*<sub>4'-5''</sub> = 3,8 Hz, *J*<sub>4'-5'</sub> = 4,9 Hz, H, H-4'), 3,93 (dd, *J*<sub>5''-4'</sub> = 3,8 Hz, *J*<sub>5''-5'</sub> = 11,3 Hz, 1H, H-5''), 3,83 (dd, *J*<sub>5'-4'</sub> = 4,9 Hz, *J*<sub>5'-5'</sub> = 11,3 Hz, 1H, H-5'), 2,93 (t, *J*<sub>CCH-CH<sub>2</sub></sub> = 2.6 Hz, 1H, CCH), 2,81 (ddd, *J*<sub>2''-3'</sub> = 6,2 Hz, *J*<sub>2''-1'</sub> = 6,5 Hz, *J*<sub>2''-2'</sub> = 13,5

Hz, 1H, H-2''), 2,48 (ddd,  $J_{2'-3}= 4,5$  Hz,  $J_{2'-1}= 6,5$  Hz,  $J_{2'-2''}= 13,5$  Hz, 1H, H-2'), 1,00 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

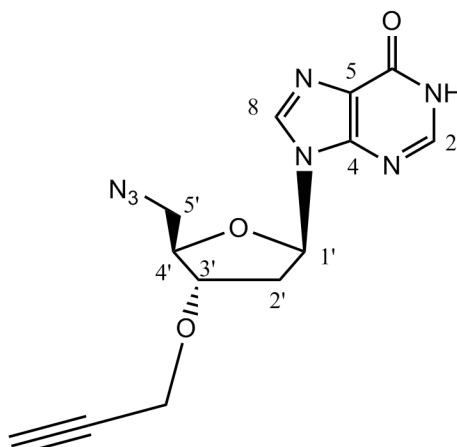
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** 157,4 (C=O), 148,6 (C-2), 148,4 (C-4), 141,0 (C-8), 136,7 (Car), 134,4 (2CSi), 131,0 (Car), 128,7 (Car), 125,3 (C-5), 89,1 (C-4'), 86,2 (C-1'), 72,1 (C-3'), 65,3 (C-5'), 41,0 (C-2'), 36,1 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20,0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**HRMS (M+H)<sup>+</sup> :** C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si

Valor calculado (M+H): 529,2271

Valor experimental (M+H): 529,2279

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-(azidometil)-4-(prop-2-iniloxi)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **41**



**Figura 263.** Esquema de reação do composto **41**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado de 5'-azido **8** (170 mg, 0,61 mmol) foi dissolvido em 3 mL de DMF anidro e NaH (29 mg; 1,21 mmol, 2 eq) foi adicionado à solução. Após 1 h à t.a., reduziu-se a temperatura para 0 ° C (banho de gelo) e BrCH<sub>2</sub>CCH (0,18 mL mmol, 2,15, 3,5 eq) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à t.a. durante 1 hora e posteriormente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash sobre sílica coluna em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 5% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto

desejado foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 52% (100 mg).

Rf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 86:14) : 0,52

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 8,44 (s, 1H, H-2), 8,25 (s, 1H, H-8), 6,42 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H, H-1'), 4,90 (d, *J*<sub>CH<sub>2</sub>-CCH</sub> = 2,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,55 (dt, *J*<sub>3'-4'</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>3'-2'</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>3'-2''</sub> = 6,1 Hz, 1H, H-3'), 4,07 (dd, *J*<sub>4'-3'</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>4'-5'/5''</sub> = 9,3 Hz, 1H, H-4'), 3,58 (m, 2H, H-5'/5''), 2,91 (t, *J*<sub>CCH-CH<sub>2</sub></sub> = 2.5 Hz, 1H, CCH), 2,88 (ddd, *J*<sub>2''-3'</sub> = 6,1 Hz, *J*<sub>2''-1'</sub> = 6,6 Hz, *J*<sub>2''-2'</sub> = 14,0 Hz, 1H, H-2''), 2,48 (ddd, *J*<sub>2'-3'</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>2'-1'</sub> = 6,6 Hz, *J*<sub>2'-2''</sub> = 14,0 Hz, 1H, H-2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** 157,4 (C=O), 148,8 (C-2), 147,4 (C-4), 141,2 (C-8), 125,2 (C-5), 88,9 (C-4'), 87,3 (C-1'), 77,9 (C-3'), 53,2 (C-5'), 40,5 (C-2'), 36,2 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS (M+H)<sup>+</sup> :** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Na

Valor calculado (M+Na): 338,0978

Valor experimental (M+H): 338,0984

Síntese e caracterização do 9-((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(prop-2-inoxi)-5-((prop-2-inoxi)metil)tetraidrofuran-2-il)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona **42**

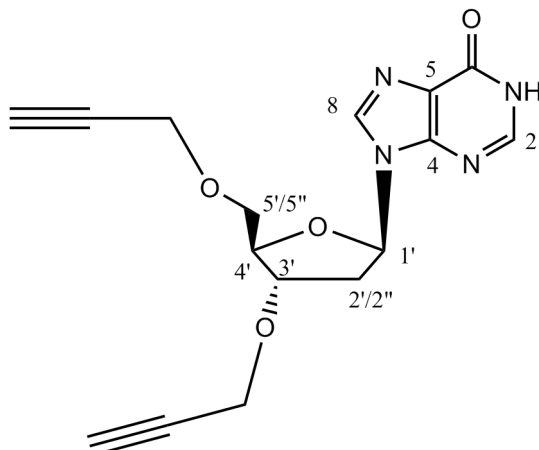


Figura 264. Estrutura do dialcino **42**.

Em um balão previamente seco em estufa, foram adicionados 300 mg da solução de 2'-desoxiinosina (1,2 mmol) em 3mL de DMF anidro, adicionou-se à mistura 114 mg de NaH (4,7 mmol) em pequenas porções durante 30 min. e deixou-se sob agitação constante por 1 hora à t.a.

Após resfriamento à 0°C (banho de gelo), adicionou-se à mistura reagente 0,7 mL de brometo de propargila (8,3 mmol). A reação foi acompanhada por CCM (eluente: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:92, revelador: luz UV e vanilina). Após 2h sob agitação constante o material foi completamente consumido, prosseguiu-se com remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação através de coluna flash de sílica usando uma mistura em escala gradiente de polaridade de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e MeOH. Foram obtidos 150 mg do produto desejado sob forma de óleo (38 % de rendimento).

Rf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 92:8) : 0,5

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ8,44 (s, 1H, H-2), 8,32 (s, 1H, H-8), 6,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, H-1'), 4,90 (d, *J*<sub>CH<sub>2</sub>-CCH</sub> = 2,0, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,52 (dt, *J*<sub>3'-4'</sub> = 5,2 Hz, *J*<sub>3'-2'</sub> = 5,2 Hz, *J*<sub>3'-2''</sub> = 5,5 Hz, 1H, H-3'), 4,27 (d, *J*<sub>CH<sub>2</sub>-CCH</sub> = 1,9, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,19 (m, 1H, H-4'), 3,77 (dd, *J*<sub>5''-4'</sub> = 3,7 Hz, *J*<sub>5''-5'</sub> = 9,3 Hz, 2H, H-5' e H-5''), 2,90 (t, *J*<sub>CCH-CH<sub>2</sub></sub> = 2,5 Hz,

1H, 2CCH), 2,76 (ddd,  $J_{2'-3}=5,5$  Hz,  $J_{2'-1}=6,1$  Hz,  $J_{2'-2}=14,0$  Hz, 1H, H-2''), 2,48 (ddd,  $J_{2'-3}=5,2$  Hz,  $J_{2'-1}=6,1$  Hz,  $J_{2'-2}=13,8$  Hz, 1H, H-2').

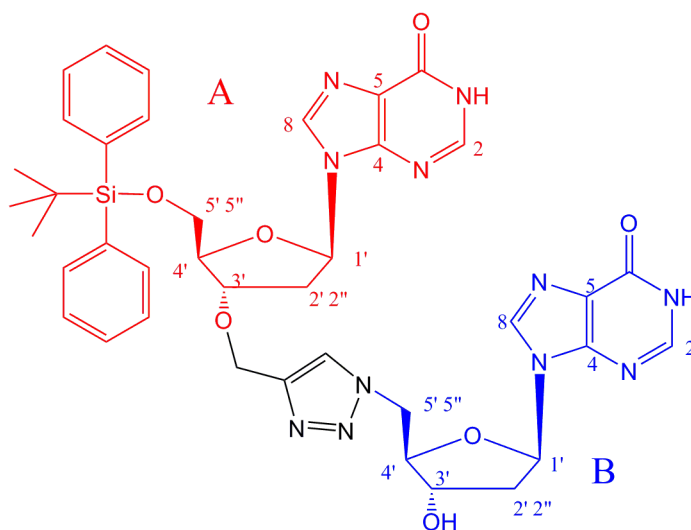
**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):** 157,4 (C=O), 148,8 (C-2), 141,2 (C-8), 87,3 (C-4'), 86,6 (C-1'), 80,4 (C-3'), 76,2 (2CCH), 75,6 (2CCH), 63,4 (C-5'), 57,4 (CH<sub>2</sub>CCH), 38,9 (C-2'), 35,9 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS (M+H)<sup>+</sup> :** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Na

Valor calculado (M+Na): 351,1069

Valor experimental (M+H): 351,1072

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((1-(((2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)tetraidro-furan-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetraidro-furan-2-il)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona **43**



**Figura 265.** Estrutura do composto **43**.

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado com grupo alcino terminal **40** (300 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em EtOH e água destilada 7mL/7mL. Em seguida, o derivado 5'-azido **38** (204 mg, 0,73 mmol, 1,3 eq), CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (7,0 mg, 0,03 mmol, 0,05 eq) e ascorbato de sódio (45 mg, 0,23 mmol, 0,4 eq) foram adicionados. A mistura reagente foi mantida sob agitação

a t.a. durante 1 noite e, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se MeOH ao resíduo bruto e o precipitado formado foi filtrado. O produto desejado **43** foi isolado como um sólido branco com rendimento de 98% (447 mg).

Rf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 84:16): 0,25

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 8,29 (s, 1H, H-2), 8,14 (s, 1H, H-2), 8,04 (s, 1H, 2H-8), 7,86 (s, 1H, H-triazol), 7,33 (m, 4H, Har), 7,20 (m, 6H, Har), 6,35 (m, 2H-1'), 5,20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,74 (m, 1H, H-5'/H-5'' (B)), 4,62 (m, 2H, 2H-3'), 4,25 (m, 1H, H-4' (B)), 4,04 (m, 1H, H-4' (A)), 3,90 (dd, J<sub>5''-4'</sub>= 3,80, J<sub>5''-5'</sub>= 11,3, 1H, H-5'' (A)), 3,80 (dd, J<sub>5'-4'</sub>= 4,9, J<sub>5'-5''</sub>= 11,3, 1H, H-5' (A)), 2,80 (m, 2H, 2H-2''), 2,47 (m, 2H, 2H-2'), 0,96 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

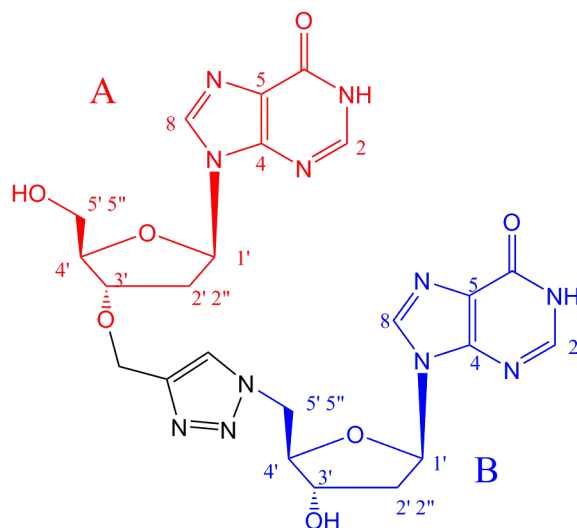
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** 159,0 (C=O), 158,0 (C=O), 149,1–141,8 (2C-2, 2C-8, 2C-4, C-triazol), 136,7 (Car), 134,3 (2C-5), 131,0–126,0 (Car, CH-triazol), 89,1 (C-4' (A)), 86,3 (2C-1', C-4' (B)), 72,5 (2C-3'), 65,2 (C-5' (A)), 52,6 (C-5' (B)), 42,3 (CH<sub>2</sub>), 40,9–39,8 (2C-2'), 27,3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20,0 (SiC).

**HRMS (M+H)<sup>+</sup> :** C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>11</sub>O<sub>7</sub>Si

Valor calculado (M+H): 806,3194

Valor experimental (M+H): 806,3185

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-(((4-(((2R,3S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)tetraidrofuran-3-iloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **44**



**Figura 266.** Estrutura do composto **44**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado protegido **43** (244 mg, 0,30 mmol) foi dissolvido em 14 mL de THF destilado e 1,7 mL de DMF anidro. Resfriou-se a temperatura até 0 ° C (banho de gelo) e TBAF (1M em THF, 0,45 mL, 0,45 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi agitada à t.a. durante 4 horas e, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 30% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado **44** foi isolado como um óleo com um rendimento 82% (82 mg).

**Rf** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 7:3) : 0,32

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8,56 (s, 1H, H-2), 8,32 (s, 1H, H-2), 8,24 (s, 1H, H-triazol), 8,06 (s, 1H, H-8), 7,99 (s, 1H, H-8), 6,30 (t, J= 6.2, 2H, 2H-1'), 5,24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,70 (dd, J<sub>5''-4'</sub>= 4,6, J<sub>5''-5'</sub>= 14,2, 1H, H-5'' B), 4,61 (dd, J<sub>5'-4'</sub>= 7.7, J<sub>5'-5''</sub>= 14.2, 1H, H-5' B), 4,43 (ml, 1H, H-3' B), 4,38 (ml, 1H, H-3' A), 4,17 (ddd, J<sub>4'-3'</sub>= 3,5, J<sub>4'-5''</sub>= 4,6, J<sub>4'-5'</sub>= 7,7, 1H, H-4' B), 3,86 (sl, 1H, H-4' A), 3,58 (dd,

$J_{5''-4'} = 4,4$ ,  $J_{5''-5'} = 11,8$ , 1H, H-5'' A), 3,49 (dd,  $J_{5'-4'} = 4,5$ ,  $J_{5'-5''} = 11,8$ , 1H, H-5' A), 2,67 (m, 2H, 2H-2''), 2,33 (m, 2H, 2H-2').

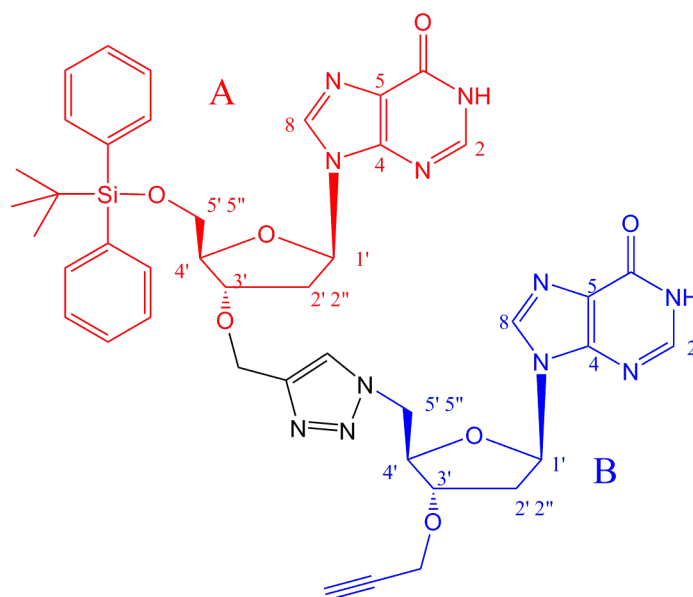
**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** 158,6 (C=O), 157,8 (C=O), 149,0–142,5 (2C-2, 2C-8, 2 C-4, C-triazol), 124,0 (2C-5), 90,0 (C-4' A), 84,9(2C-1'), 84,4 (C-4' B) 71,5-70,7 (2C-3'), 62,0 (C-5' A), 51,3 (C-5' A), 42,4 ( $\text{CH}_2$ ), 39,6–38,1 (2 C-2').

**HRMS (M+H) $^+$**  :  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_{11}\text{O}_7$

Valor calculado (M+H): 568,2017

Valor experimental (M+H): 568,2027

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-((*tert*-butildifenilsiloxi)metil)-4-(((1-(((2R,3S,5R)-5-(6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)-3-(prop-2-iniloxi)tetraidrofurano-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetraidrofurano-2-il)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona **45**



**Figura 267.** Estrutura do composto **45**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado de triazol **43** (400 mg, 0,50 mmol) foi dissolvido em 8 ml da DMF anidro e NaH (24 mg, 1,0 mmol, 2 eq) foi adicionado à solução. Após 1 h á t.a., resfriou-se à 0 ° C (banho de gelo) e  $\text{BrCH}_2\text{CCH}$  (0,15 mL, 1,74 mmol, 3,5 eq) foi adicionado. A mistura de



reação foi mantida sob agitação à t.a. por 1 hora e em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com MeOH a 8%. As frações foram reunidas e concentradas até à secura. O produto desejado **45** foi isolado como um sólido amarelo com um rendimento de 63% (266 mg).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 84:16): 0,61

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 8,42 (s, 1H, H-2), 1H, H-2), 8,30 (s, 1H, H-2), 8,16 (s, 1H, H-triazol), 8,04 (s, 1H, H-8), 7,87 (s, 1H, H-8), 7,59 (m, 4H, Har), 7,33 (m, 6H, Har), 6,35 (t,  $J_{1'-2''}=6,4$ ,  $J_{1'-2'}=6,4$ , 2H, 2H-1'), 5,22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,92 (d,  $J_{\text{CH}_2\text{-CCH}}=2,5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub> alcino), 4,92 (d,  $J_{5''/5'-4'}=5,3$ , 2H, H-5'/H-5'' B), 4,62 (m, 2H, 2H-3'), 4,26 (dt,  $J_{4'-3'}=4,3$ ,  $J_{4'-5'}=5,3$ ,  $J_{4'-5''}=5,3$ , 1H, H-4' B), 4,00 (ddd,  $J_{4'-5''}=3,7$ ,  $J_{4'-3'}=3,8$ ,  $J_{4'-5'}=4,8$ , 1H, H-4' A), 3,91 (dd,  $J_{5''-4'}=3,7$ ,  $J_{5''-5'}=11,3$ , 1H, H-5'' 3'idl), 3,80 (dd,  $J_{5'-4'}=4,8$ ,  $J_{5'-5''}=11,3$ , 1H, H-5' A), 2,92 (t,  $J_{\text{CCH-CH}_2}=2,5$ , 1H, CCH), 2,77 (m, 2H, 2H-2''), 2,47 (m, 2H, 2H-2'), 0,97 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

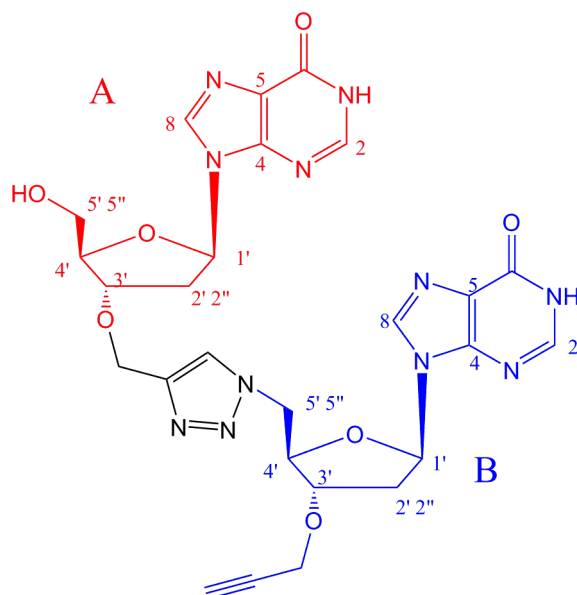
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** 158,0 (C=O), 157,5 (C=O), 149,1–141,9 (2C-2, 2C-8, 2C-4, C-triazol), 136,7-126,9 (Ph, CH-triazol), 125,3 (2C-5), 89,1 (C-4' A), 86,2 (2C-1', C-4' B), 78,4 (CCH), 72,4 (2C-3'), 65,2 (C-5' A), 52,6 (C-5' B), 42,3 (CH<sub>2</sub> triazol), 40,9–39,8 (2C-2'), 36,3 (CH<sub>2</sub>-alcino), 27,3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20,0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**SMHR (M+H)<sup>+</sup> :** C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>11</sub>O<sub>7</sub>Si

Valor teórico (M+H): 844,3351

Valor experimental (M+H): 844,3355

Síntese e caracterização do 9-((2R,4S,5R)-5-(hidroximetil)-4-(((2R,3S,5R)-5-(6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)-3-(prop-2-inoxil)tetraidro-furan-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetraidrofuran-2-il)-1H-purin-6(9H)-ona **46**



**Figura 268.** Estrutura do composto **46**

Em um balão previamente seco em estufa, o derivado protegido **45** (260 mg, 0,31 mmol) foi dissolvido em 3,0 mL de THF destilado, resfriou-se o meio à 0 ° C (banho de gelo) e TBAF (1M em THF, 0,46 mL, 0,46 mmol) foi adicionado o gota a gota. A mistura de reação foi mantida sob agitação durante 3 horas e em seguida, O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo formado foi purificado por cromatografia flash sobre coluna de sílica em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 20% de MeOH. As frações foram reunidas e concentradas à secra. O produto desejado **46** foi isolado como um óleo com um rendimento de 60% (110 mg).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 84:16): 0,61

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 8,43 (s, 1H, H-2), 8,33 (s, 1H, H-2), 8,28 (s, 1H, H-triazol), 8,04 (s, 1H, H-8), 7,86 (s, 1H, H-8), 6,39 (t, J<sub>1'-2''</sub>= 6,9, J<sub>1'-2'</sub>= 7,6, 1H, H-1' B), 6,35 (t, J<sub>1'-2''</sub>= 6,3, 1H, H-1' A), 5,23 (s, 2H, CH<sub>2</sub> triazol), 4,93 (sl, 2H,

CH<sub>2</sub> alcino), 4,74 (d,  $J_{5''/5'-4'} = 5,2$ , 2H, H-5'/H-5'' B), 4,61 (dt,  $H_{3'-4'} = 4,2$ ,  $H_{3'-2'} = 5,8$ ,  $H_{3'-2''} = 5,9$ , 1H, H-3' B), 4,54 (ddd,  $H_{3'-4'} = 2,3$ ,  $H_{3'-2'} = 4,0$ ,  $H_{3'-2''} = 5,8$ , 1H, H-3' A), 4,24 (dt,  $J_{4'-3'} = 4,2$ ,  $J_{4'-5''} = 5,2$ ,  $J_{4'-3''} = 5,2$ , 1H, H-4' B), 4,00 (dt,  $J_{4'-3''} = 2,3$ ,  $J_{4'-5''} = 3,6$ ,  $J_{4'-5'} = 4$ , 1H, H-4' A), 3,78 (dd,  $J_{5''-4'} = 3,6$ ,  $J_{5''-5'} = 12,0$ , 1H, H-5'' A), 3,70 (dd,  $J_{5'-4'} = 4,1$ ,  $J_{5'-5''} = 12,0$ , 1H, H-5' A), 2,93 (sl, 1H, CCH), 2,77 (m, 2H, 2H-2''), 2,47 (m, 2H, 2H-2').

**HRMS (M+H)<sup>+</sup>** : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>11</sub>O<sub>7</sub>

Valor calculado (M+H): 606,2137

Valor encontrado (M+H): 606,2170

## 11. Conclusões

Neste trabalho, foram obtidos 46 compostos sendo 23 inéditos. No capítulo 1 foi descrita a síntese de 31 compostos. No capítulo 2 foram obtidos 15 compostos.

O capítulo 1 apresentou a síntese de derivados aminoquinolínicos com potencial atividade antiparasitária e antibacteriana. A proposta de obtenção dos conjugados aminoquinolina/ácido cólico foi realizada com sucesso e os rendimentos foram satisfatórios. Estes derivados apresentaram promissores resultados biológicos nos testes realizados (tuberculose e leishmaniose).

Os intermediários de reação para obtenção dos conjugados aminoquinolina/ácido cólico, tais como diaminoquinolinas e aminoalcinoquinolinas exibiram excelentes resultados biológicos quando testados em parasitos (leishmania e malária) bem como antibacterianos (tuberculose).

Quanto ao objetivo principal de avaliar a atividade do esteróide ligado às aminoquinolinas, os mesmos atenderam as expectativas e foram mais ativos que seus precursores, ou seja, aumentou a atividade antituberculose com CIMs menores do que alguns medicamentos comumente usados para tratar a tuberculose. Nos testes em crescimento de leishmanias, os conjugados aminoquinolina/ácido cólico demonstraram uma atividade significativa contra as formas promastigotas e amastigotas de *L. major*. A obtenção dos conjugados aminoquinolina/ácido cólico, através da reação do tipo “click”, foi efetiva com rendimentos satisfatórios e abre perspectiva para a síntese de novos compostos.

Também como previsto, os complexos de Pt (II) das aminoquinolinas e aminoalcinoquinolinas, mostraram resultados promissores nos testes *in vivo* em ratos infectados com *Plasmódio berghei*.

O capítulo 2 apresentou a síntese de derivados da 2'-desoxiinosina com o propósito de se obter potenciais agentes antibacterianos e que pudesse ser construída uma nova série de nucleotídeos não-naturais substituindo o grupo

fosfato pelo anel triazólico. A formação dos nucleotídeos via reação do tipo “click” foi bem sucedida com rendimentos satisfatórios, tal síntese apresentou-se como uma abordagem mais simples do que o método convencional que envolve a reação de fosforamídito. Posteriormente, os derivados triazólicos desse capítulo serão enviados para testes antibacterianos. Essa metodologia permite a preparação de novos derivados e surgem novas expectativas para o desenvolvimento de oligonucleotídeos não-naturais.

## 12. Referências

ABBOUD, J. L. M.; Foces-Foces, C.; Notario, R.; Trfonov, R. E.; Volovodenko, A. P.; Ostrovskii, V. A.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Basicity of N-H and N-Methyl-1,2,3-triazoles in the Gas Phase, Solution and Solid State: An Experimental and Theoretical Study. *European Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 16, 3013-3024.

AHER, N. G.; Pore, V. S.; Synthesis of Bile Acid Dimers Linked with 1,2,3-Triazole Ring at C-3, C-11, and C-24 Positions. *Synlett*, **2005**, 14, 2155–2158.

ALTAMIRANO-ENCISO, A. J.; Marzochi, M. C. A.; Moreira, J. S.; Schubach, A. O.; Marzochi, K. B. F.; História, Ciências, Saúde\_ Manguinhos, RJ, Sobre a Origem e Dispersão das Leishmanioses, **2003**, 10, 853.

ANTINARELLI, L. M. R.; Carmo, A. M. L.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Da Silva, A. D.; Coimbra, E. S.; Deepack, B. S.; Increase of leishmanicidal and tubercular activities using steroids linked to Aminoquinoline. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, 2:16, 1-8.

APPUKUTTAN, P.; Wim Dehaen, Valery V. Fokin, Erik Van der Eycken; A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction. *Organic Letters*, **2004**, 6, 4223-4225.

BARREIRO, E. J.; Fraga, C. A. M. Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, **2001**, p. 121, 164.

BARTON, D. H. R.; McCombie, S. W.; A new method for the deoxygenation of secondary alcohols. *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1975, 1574-1585.

BRABEZ, N.; Lynch, R. M.; Xu, L.; Gillies, R. J.; Chassaing, G.; Lavielle, S.; Hruby, V. J. ; Design, Synthesis, and Biological Studies of Efficient Multivalent

Melanotropin Ligands: Tools toward Melanoma Diagnosis and Treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 54, 7375–7384.

BRAGA, F. G., Coimbra, E. S.; Matos, M. O.; Carmo, A. M. L.; Cancio, M. D.; Da Silva, A. D.; Synthesis and biological evaluation of some 6-substituted purines. *European Journal Medicinal of Chemistry*, **2007**, 42, 530-537.

CARMO, A. M. L.; Síntese e Avaliação Biológica de Derivados Cíclicos de Tiopurina e de Derivados de Quinolinas Conjugados com Ácido Cólico Via “Click Chemistry”. **2009**, 125f. Dissertação (Mestrado em Química)\_ Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora. 2009.

CARMO, A. M. L.; Silva, F. M. G.; Machado, P. A.; Pontes, A. P. S.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Leite, S. R. A.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D. Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II) complexes as new antileishmanial and antitubercular agents. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2011**, 65, 204-209.

CHIYANZU, I.; Clarkson, C.; Smith, P. J.; Lehman, J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K.. Design, Synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2005**, 13, 3249-3261.

CHOI, I.; Kim, Y. K; Min, D.H; Lee, S. W.; Yeo, W. S.; On-Demand Electrochemical Activation of the Click Reaction on Self-Assembled Monolayers on Gold Presenting Masked Acetylene Groups. *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, 133, 16718–16721.

CLIVIO, P.; Fourrey, J. L.; Gasche, J.; Favre, A. Synthesis of deoxydinucleoside phosphates containing 4-thio substituted pyrimidine nucleobases. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1992**, 2383-2388.

COLLINS, L.; Franzblau, S. G. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1997**, 41, 1004.

CORRALES, R. C. N. R. Síntese e Avaliação Biológica de Derivados de 6-Mercaptopurina, Carboidratos e Aminoálcoois. **2011**. 248 f. Tese (doutorado em Química) \_ Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora. 2011.

CORRALES, R. N. R.; Souza, N. B.; Pinheiro, L. S.; Abramo, C.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D.; Thiopurine derivatives containing triazole and steroid: synthesis, antimalarial and antileishmanial activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2011**, 65 (3), 198-203.

COTTER, P. A.; Stibitz, S. C-di-GMP-mediated regulation of virulence and biofilm formation. *Current Opinion in Microbiology*, **2007**, 10, 17-23.

COSTA FILHO, A. V.; Lucas, I. C.; Sampaio, R. N. R.. Estudo comparativo entre miltefosina oral e antimoniato de N-metil glucamina parenteral no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **2008**, 41, 424-427.

De VROOM, E.; Broxterman, H. J. G.; Sliedregt, L. A. J. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Synthesis of cyclic oligonucleotides by a modified phosphotriester approach. *Nucleic Acids Research*, **1988**, 16, 4607-4620.

EI-SAGHEERA, A. H.; Sanzonea, A. P.; Gaoa, R.; Tavassolia, A.; Browna, T.; Biocompatible artificial DNA linker that is read through by DNA polymerases and is functional in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2011**, 108, 11338-43.



FERRAZ, R. J. V.; Quimioterapia da malária: síntese de pró fármacos da primaquina, Faculdade de ciências, Universidade do Porto, **2002**. (Seminário)

FIDOCK, D. A.; Rosenthal, P. J.; Croft, S. L.; Brun, R.; Nwaka, S.; Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. *Nature Reviews*, **2004**, 3, 509-520.

FINNEY, D.J. Statistical method in Biological Assay. Academic Press, London, 508p, 1978.

FIOCRUZ. Doenças Negligenciadas. Disponível em: <http://www.cdts.fiocruz.br/inct-idn> ; acessado em 12 de novembro de 2012.

FRANÇA, T. C. C.; dos Santos, M. G.; Figueroa-Villar, J. D.; Malária: Aspectos Históricos e Quimioterapia. *Química Nova*, **2008**, 31, 1271-1278.

FRANZBLAU, S. G.; Witzig RS, McLaughlin JC, Torres P, Madico G, Hernandez A, et al. Rapid, low-technology MIC determination with clinical Mycobacterium tuberculosis isolates by using the microplate Alamar Blue assay. *J Clin Microbiol*, **1998**, 36,362–366.

FREITAS, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Dos Santos, L. J.. A Reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, **2011**, 34, 1791-1804.

GODOVIKOVA, T. I.; Ignat’eva, E. L.; Khmel’nitskii, L. I.; Synthesis and Properties of 1,2,3-Triazole 1-Oxides. *Chemistry Heterocyclic Compounds*, **1989**, 25, 113-121.

GOTO, H.; LINDOSO, J.A.L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **2010**, 8, 419-433.

GRIMALDI Jr, G.; Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. *Clinical Microbiology*, **1993**, 6, 230-250.

Hein, J. E.; Fokin, V. V.; Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chemical Society Reviews*, **2010**, 39, 1302–1315.

HIMO, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodelman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 210-216.

HYODO, M.; Sato, Y.; Hayakawa, Y. Synthesis of cyclic bis(3'-5')diguanlylic acid (c-di-GMP) analogs. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3089-3094.

HOUK, K. N.; The Frontier Molecular Orbital Theory of Cycloaddition Reactions. *Accounts of Chemical Research*, **1974**, 8, 361-369.

HOUK, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W., Jr.; George, J. K.; Frontier Molecular Orbitals of 1,3 Dipoles and Dipolarophiles. *Journal of the American Chemical Society*, **1973**, 95, 7287-7301.

JLALIA, I.; Meganem, F.; Herscovici, J.; Girard, C.; “Flash” Solvent-free Synthesis of Triazoles Using a Supported Catalyst. *Molecules*, **2009**, 14, 528-539.

JLALIA, I.; Beauvineau, C.; Beauvière, S.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvineau, A.; Khaba, E.; Herscovici, J.; Meganem, F.; Girard, C.; Automated Synthesis of a 96 Product-Sized Library of Triazole Derivatives Using a Solid Phase Supported Copper Catalyst. *Molecules*, **2010**, 15, 3087-3120.

JORDÃO, A. K., Planejamento e Síntese de Novos N-Amino Triazóis e Prospecção de Atividade Farmacológica. **2007**. 241f. Dissertação (Mestrado em Química, Universidade Federal Fluminense, Niteroi, 2007).

KARAOLIS, D. K. R.; Rashid, M. H.; Chythanya, R.; Luo, W.; Hyodo, M.; Hayakawa, Y. c-di-GMP (3'-5'-Cyclic Diguanylic Acid) Inhibits *Staphylococcus aureus* Cell-Cell Interactions and Biofilm Formation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2005**, *49*, 1029-1038.

KINNAMON, K.; Steck EA, Rane DS. Activity of antitumor drugs against African trypanosomes. *Antimicrob Agents Chemother*, **1979**,*15*, 157–160.

KLINE, T.; Jackson, S. R.; Deng, W.; Verlinde, C. L. M.; Miller, S. I., Design and Synthesis of *bis*-carbamate Analogs of Cyclic*bis*-(3'-5')-Diguanylic Acid (c-di-GMP) and the Acyclic Dimer PGPG. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **2008**, *27*, 1282-1300.

KOLB, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless K. B., Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, **2001**, *40*, 2004-2021.

LANDFEAR, S. M.; Ullman, B; Carter, N. S.; Sanchez, M. A.; Nucleoside and Nucleobase Transporters in Parasitic Protozoa. *EuKaryotic Cell*, **2004**, *3*, 245 - 254.

LIMA, L. M.; BARREIRO, E. J.; Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Current Medicinal Chemistry*, **2005**, *12*, Nº 1, 23-49.

LUCAS, R.; NETO,V.; Bouazza, A. H.; Zerrouki, R.; Granet, R.; Krausz, P.; Champavier, Y.; Microwave-assisted synthesis of a triazole-linked 3'-5' dithymidine using click chemistry. *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 1004–1007.

LUCAS, R. ; Zerrouli, R. ; Granet, R. ; Krausz, P. ; Champavier, Y. ; A rapid efficient microwave-assisted synthesis of a 3',5'-pentathymidine by copper(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5467–5471.

LUO, P. ; Leitzel, J. C. ; Zhan, Z. J.; Lynn, D. G.; Analysis of the Structure and Stability of a Backbone-Modified Oligonucleotide: Implications for Avoiding Product Inhibition in Catalytic Template-Directed Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, 120, 3019-3031.

MANO, E.; Hyodo, M.; Sato, Y.; Ishihara, Y.; Ohta, M.; Hayakawa, Y., Synthesis of Cyclic Bis(3'-5')-2'-deoxyguanylic/guanylic Acid (c-dGpGp) and Its Biological Activities to Microbes. *ChemMedChem*, **2007**, 2, 1410-1413.

MARQUES, N.; Sá, R.; COELHO, F.; OLIVEIRA, J.; DA CUNHA, J. S.; A. MELIÇO-SILVESTRE, A.. Será a miltefosina um avanço terapêutico na Leishmaniose Visceral, no doente co-infectado por VIH? VIII Congresso Virtual HIV/AIDS: Novas perspectivas sobre a infecção VIH/SIDA e doenças relacionadas. Encontrado em:

[http://www.aidscongress.net/Modules/WebC\\_AidsCongress/CommunicationHTML.aspx?Mid=37&CommID=334](http://www.aidscongress.net/Modules/WebC_AidsCongress/CommunicationHTML.aspx?Mid=37&CommID=334). Acessado em 13 de dezembro de 2012.

MARTINS, F. S. V.; Castiñeiras, T. M. P. P.; Pedro, L. G. F.. Malária. Cives Centro de Informação em Saúde, 2011. Encontrado em: <http://www.cives.ufjf.br/informacao/malaria/mal-iv.html>. Acessado em 15 de outubro de 2012.

MELO, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; De Souza, C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; HETEROCICLOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS: HISTÓRICO, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO, APLICAÇÕES E ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS. *Química Nova*, **2006**, 29, 569-579.

MENEGATTI, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; A Importância da Síntese de Fármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, **2001**, 3, 16-22.

MOORE, E.; McInnes, S. J.; Vogt, A.; Voelcker, N. H.; Rapid aqueous 'click chemistry' using Cu(I)-loaded dendrimers as macromolecular catalysts. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 2327–2329.

MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity. *Journal of Immunological Methods*, **1983**, 65, 55-63.

NOGUEIRA, A. J. M.; De Lima, E. F.; Da Costa, J. B. N.; Alves, E. S. S.; Dos Anjos, D. O.; Santos, M. A. V.; Rangel, A. L.; Síntese, Caracterização e Estudo da Atividade Inibitória de Novas Dialquilfoforilarilidrazonas Sobre o Crescimento de Tripanossomídeos. *Química Nova*, **2011**, 34, 1365-1369.

NUZZI, A.; Massi, A.; Dondoni, A. Model Studies Toward the Synthesis of Thymidine Oligonucleotides with Triazole Internucleosidic Linkages Via Iterative Cu(I)-Promoted Azide–Alkyne Ligation Chemistry. *QSAR Combinatorial Science*, **2007**, 26, 11-12, 1191–1199.

NATARAJAN, J. K.; Alumasa, J. N.; Yearick, K.; Ekoue-Kovi, K. A.; Casabianca, L. B.; de Dios, A. C.; Wolf, C.; Roepe, P. D.; 4-*N*-, 4-*S*-, and 4-*O*-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyl Nitrogen pKa on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 51, 3466–3479.

PALOMINO, J. C.; Martin, A.; Camacho, M.; Guerra, H.; Swings, J.; Portaella, F. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**, 46, 2720–2722.

PATTON, G. C. Development and Applications of Click Chemistry, **2004**, 8, 57-64. Encontrado em: [http://www.chemistry.illinois.edu/research/organic/seminar\\_extracts/2004\\_2005/08\\_patton\\_abstract.pdf](http://www.chemistry.illinois.edu/research/organic/seminar_extracts/2004_2005/08_patton_abstract.pdf). Acessado em 10 de maio de 2010.

PETERSON, M. A.; Nilsson, B. L.; Sarker, S.; Doboszewski, B.; Zhang, W.; Robins, M. J.; Amide-Linked Ribonucleoside Dimers Derived from 5'-Amino-5' deoxy- and 3'-(Carboxymethyl)-3'-deoxynucleoside Precursors. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8183-8192

PORTAL SAÚDE, 2000. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Encontrado em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manu\\_leishman.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manu_leishman.pdf) (Acessado em 25 de novembro de 2012).

PISCOPO, T. V.; AZZOPARDI, C. M.. Leishmaniasis. *Postgraduate Medical Journal*, **2006**, *82*, 649-657.

PORE, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K.; Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11178–11186.

RATH, S.; Trivelin, L.; Imbrunito, T. R.; Tomazela, D. M.; Jesus, M. N.; Marzal, P. C.. Antimoniais Empregados no Tratamento da Leishmaniose: Estado da Arte. *Química Nova*, **2003**, *26*, 550-555.

(REV. SAÚDE PÚBLICA, 2010). Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev Saúde Pública* 2010;44(1):200-202. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n1/23.pdf> Acesso em 20 de janeiro de 2013.

ROMLING, U.; Amikam, Cyclic di-GMP as a second messenger. *D. Current Opinion in Microbiology*, **2006**, *9*, 218-228.

ROSENTHAL, P. J.; J. Antimalarial Drug Discovery: Old And New Approaches. *The Journal of Experimental Biology*, **2003**, *206*, 3735-3744.

ROSTOVTSEV, V. V.; Green L. G.; FoKin, V. V.; Sharpless, K. B.; A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation”

of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, **2002**, v. 41 (14), 2596-2599.

SANGHVI, Y. S.; Ross, B.; Bharadwaj, R.; Vasseur, J.-J. An easy access of 2',3'-dideoxy-3'- $\alpha$ -C-formyl-adenosine and -guanosine analogs via stereoselective CC bond forming radical reaction. *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, 4697-4700.

SANTOS, D. O.; Coutinho, C. E.; Madeira, M. F.; Bottino, C. G.; Vieira, R. T.; Nascimento, S. B.; et al. Leishmaniasis treatment—a challenge that remains: a review. *Parasitol Res*, **2008**, 4, 21–32.

SANZONE, A. P.; El-Sagheer, A. H.; Brown, T.; Tavassoli, A.; Assessing the biocompatibility of click-linked DNA in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Research*, **2012**, 40, 10567–10575.

SARMAN, S.; CHAUDHRY, V.P. Chaudhry ; WALL, J.P.. Transfusion-transmitted kala-azar in India. *Transfusion*, **1996**, 36, 848-849.

SERENO D, Cordeiro da Silva A, Mathieu-Daude F, Ouassi A. Advances and perspectives in *Leishmania* cell based drug-screening procedures. *Parasitol Int*, **2007**, 56, 3.

SINGH, S.;Sivakumar, R.. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *Journal of Infection Chemotherapy*, **2004**, 10, 307-315.

SOARES, M. C.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Estratégias para a Síntese de Desoxinucleosídeos. *Química Nova*, **2001**, 24, 206-219.

SOLAIA, B.A.; Terzic N, Pocsfalvi G, Gerena L, Tinant B, Opsenica D, Milhous WKJ Mixed steroidal 1,2,4,5-tetraoxanes: antimalarial and antimycobacterial activity. *Medicinal Chemistry*, **2002**, 45, 3331.

SOLOMON, V. R.; HAQ, W.; Srivastava, K. ; Puri, K.; Katti, S. B.; Synthesis and antimalarial activity of side chain modified 4-aminoquinoline derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, 50, 394-398.

SOLOMON, V. R.; PURI, S. K. ; Srivastava, K. ; Katti, S. B.; Design and synthesis of new antimalarial agents from 4-aminoquinoline. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2005**, 13, 2157-2165.

SOUZA, N. B.; Carmo, A. M. L.; Lagatta, D. C.; Alves, M. J. M.; Pontes, A. P. S.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D.; Abramo, C.; 4-aminoquinoline analogues and its platinum (II) complexes as antimalarial agents. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2011**, 65, 313–316.

SOUZA, N. B.; Carvalhaes, R.; Carmo, A. M. L.; Alves, M. J. M.; Coimbra, E. S.; Cupolilo, S. M. N.; Abramo, C.; Da Silva, A. D.; Synthesis and *In Vivo* Antimalarial Activity of Quinoline/Mercaptopurine Conjugates. *Letters in Drug Design & Discovery*, **2012**, 9, 361-366.

SOUZA, M. V. N.; Pais, K. C.; Kaiser, C. R.; Peralta, M. A.; Ferreira, M. L.; Lourenço, M. C. S.; Synthesis and *in vitro* antitubercular activity of a series of quinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, 17, 1474–1480.

STORK, G.; Zhang C.; Gryaznovb, S.; Schultz, R.; Modified Oligonucleotides. Effect of 4 vs 5-atom Chimeric Internucleoside Linkages on Duplex Stability. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 6387-6390.

TEMPONE, A. G.; Martins de Oliveira C, Berlinck RG Current approaches to discover marine antileishmanial natural products. *Planta Med*, **2011**, 77, 572.

TORNOE, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *The Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 67, 3057-3064.



VALE, N.; MOREIRA, R.; GOMES, P.; Quimioterapia da malária um século no desenvolvimento de antimaláricos. *QUÍMICA* 099, **2005**, 57-69. Encontrado em: [http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ\\_099\\_057\\_09.pdf](http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_099_057_09.pdf) Acessado em 10 de abril de 2010.

VASHIST, U.; Carvalhaes, R.; D'agosto, M.; Da Silva, A . D.; Antimalarial activity of the novel quinoline/6-thiopurine conjugate in Gallus gallus Linnaeus, infected experimentally by Plasmodium (Novyella) juxtannucleare. *Chemical Biology and Drug Design*, **2009**, 74, 434-437.

VEERAKUMAR, P.; Velayudham, M.; Lu, K.; Rajagopal, S.; Highly dispersed silica supported nanocopper as an efficient heterogeneous catalyst: application in the synthesis, of 1,2,3-triazoles and thioethers. *Catalysis Science & Technology*, **2011**, 1, 1512-1525.

VERMEERSCH, M.; da Luz RI, Tote K, Timmermans JP, Cos P, Maes L In vitro susceptibilities of *Leishmania donovani* promastigote and amastigote stages to antileishmanial reference drugs: practical relevance of stage-specific differences. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53, 3855.

VET, **2002**. Leishmaniose em cães. Encontrado em: <http://www.vet.uga.edu/vpp/archives/nsep/Brazil2002/leishmania/Port/index.htm> acessado em 11 de novembro 2011.

VIEIRA, L. M.; Almeida, M. V.; Lourenço, M. C.; Bezerra, F. A.; Fontes, A. P. S.. Synthesis and antitubercular activity of palladium and platinum complexes with fluoroquinolones. *European Journal Medicinal Chemistry*, **2009**, 44:4107–4111.

VISBAL, G.; Marchan E, Maldonado A, Simoni Z, Navarro M. Synthesis and characterization of platinum-sterol hydrazone complexes with biological activity against *Leishmania (L.) mexicana*. *J Inorg Bioch*, **2008**, 102, 547–54.

WANG, Z.; Qin, H.; Regioselective synthesis of 1,2,3-triazole derivatives *via* 1,3-dipolar cycloaddition reactions in water. *Chemical Communications*, **2003**, 2450-2451.

WARHUST, D. C., **2005**. Malária – algumas abordagens novas. Encontrado em: <http://tilz.tearfund.org/Portugues/Passo+a+Passo+3140/Passo+a+Passo+33/Mal%C3%A1ria+algumas+abordagens+novas.htm> Acessado em: 15 de novembro de 2012.

WOODWARD, R. B.; Hoffmann, R.; Stereochemistry of Electrocyclic Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, **1965**, 87, 395-397.

WHO. **2010**. Technical Report Series, 949. Control of the leishmaniasis. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_949\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf); Acesso em: 16 de dezembro de 2012.

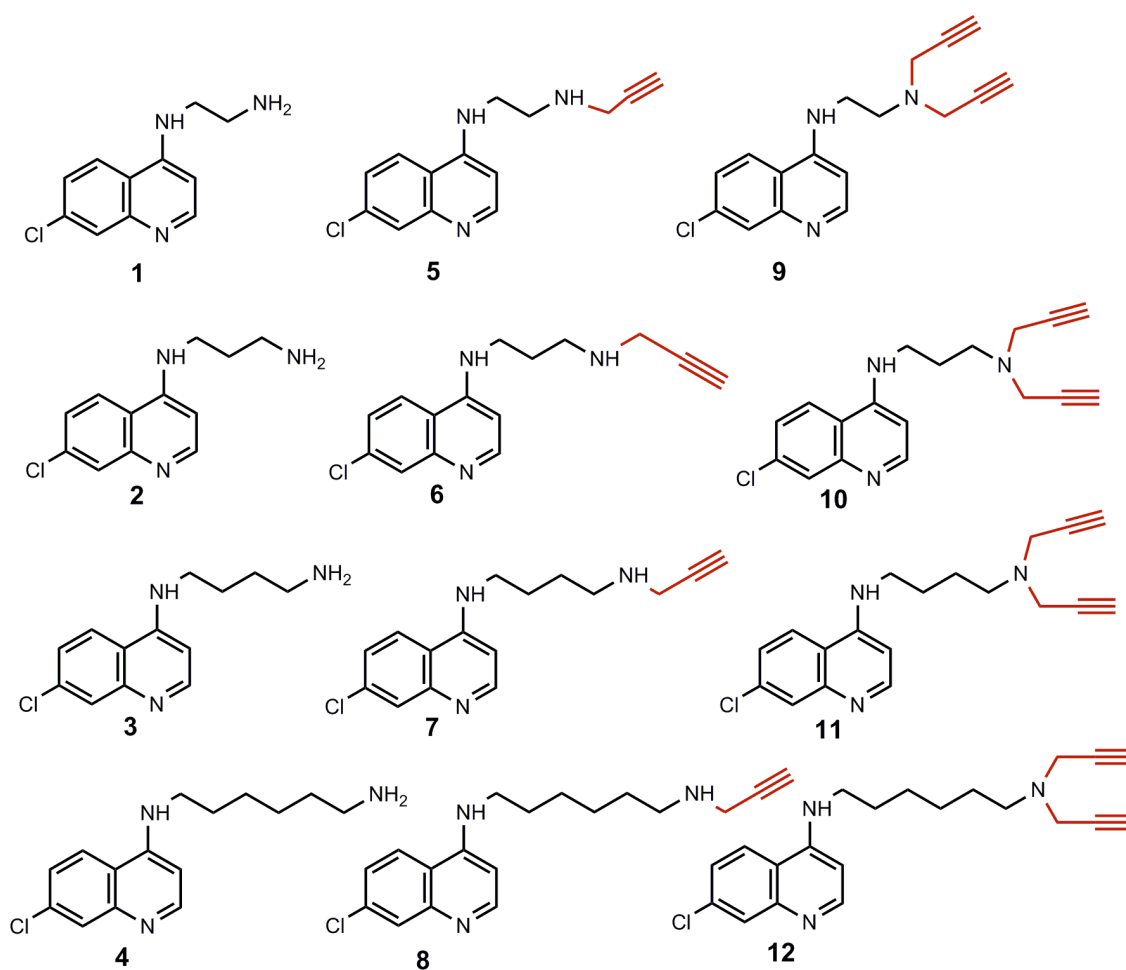
ZHANG, Z.; Kim, S.; Gaffney, B. L.; Jones, R. A. Polymorphism of the Signaling Molecule c-di-GMP. *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 7015-7024.

*Anexos*

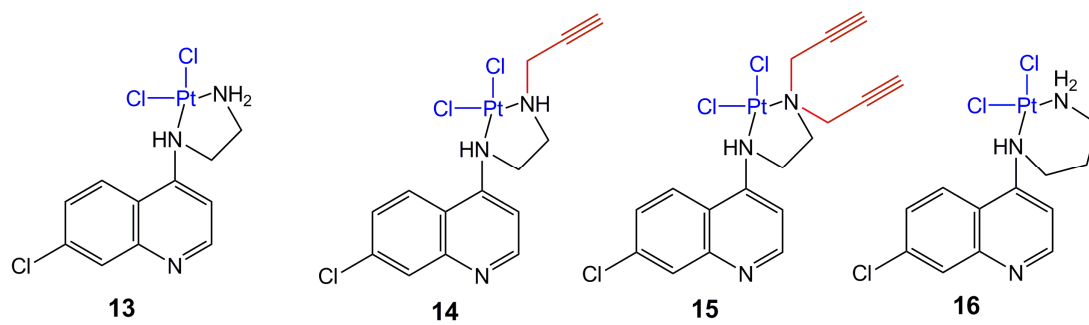
# Anexo 1. Estruturas dos compostos obtidos nesse trabalho

## Capítulo 1

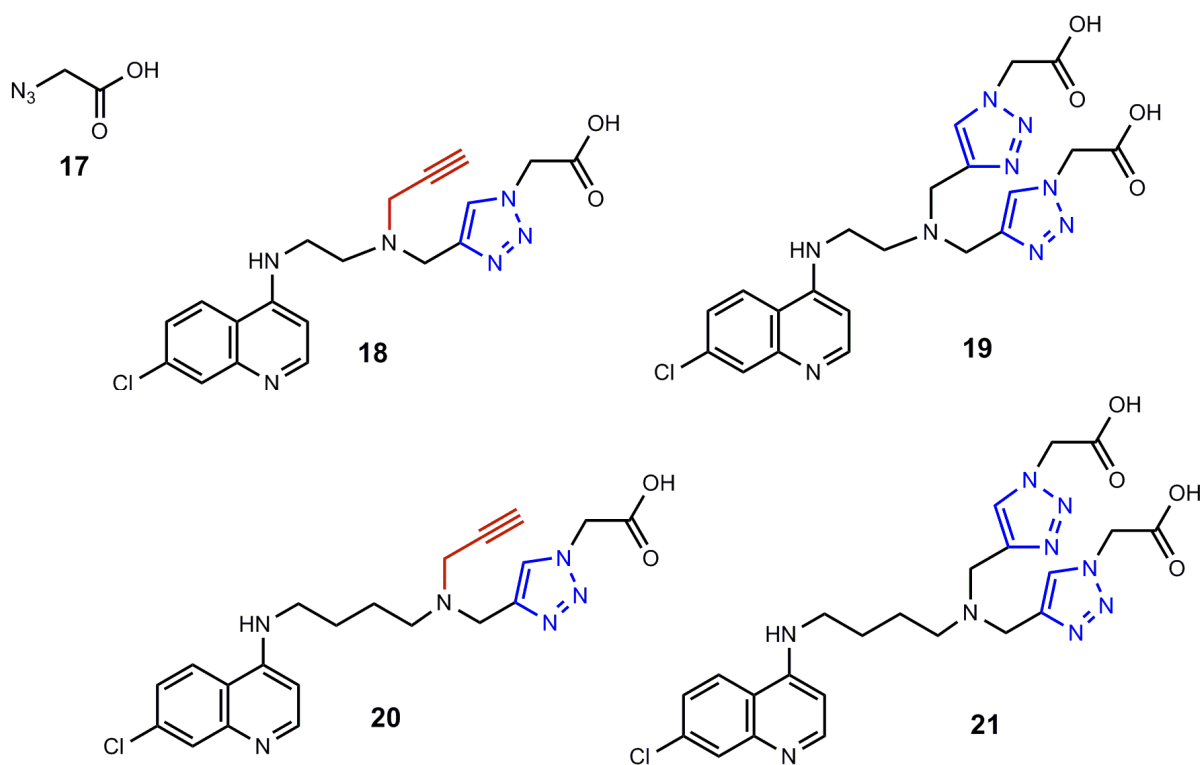
### Parte I



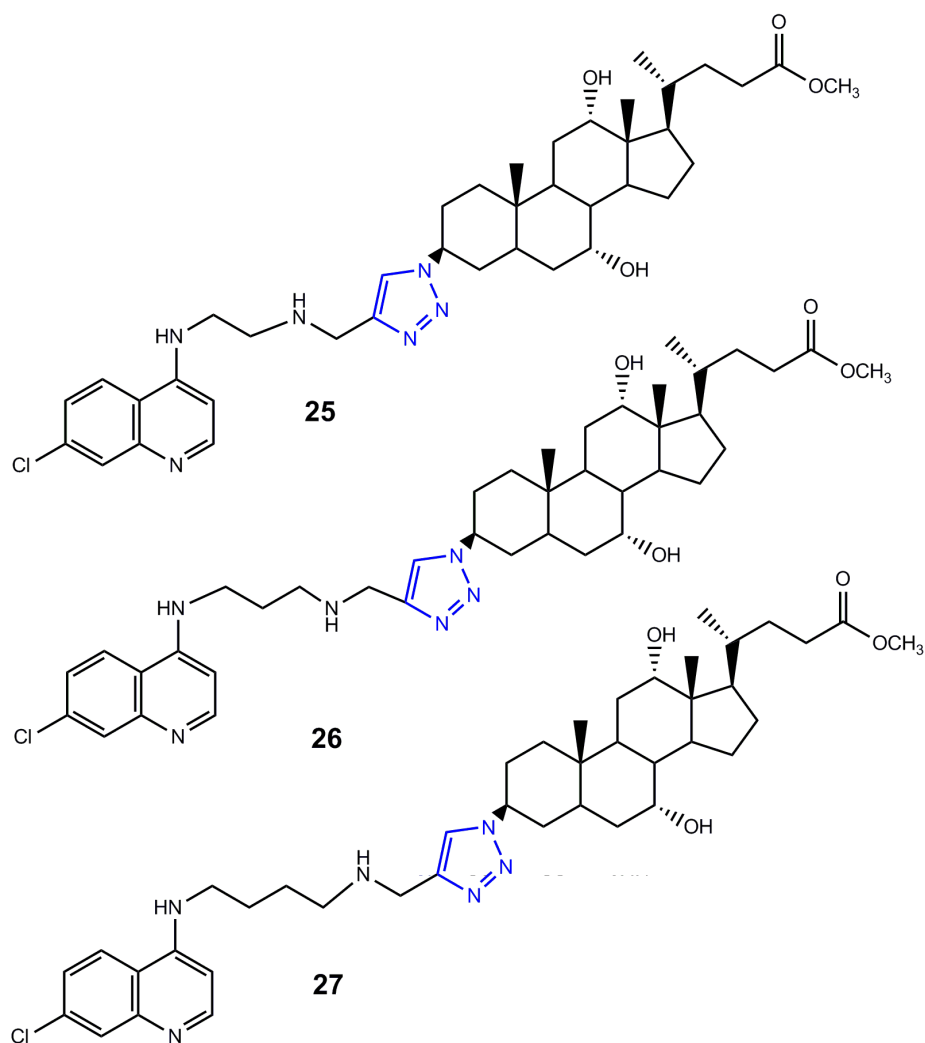
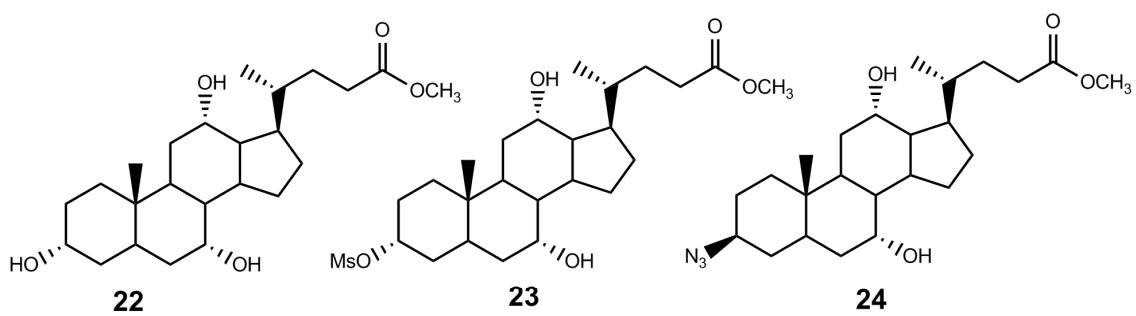
## Parte II



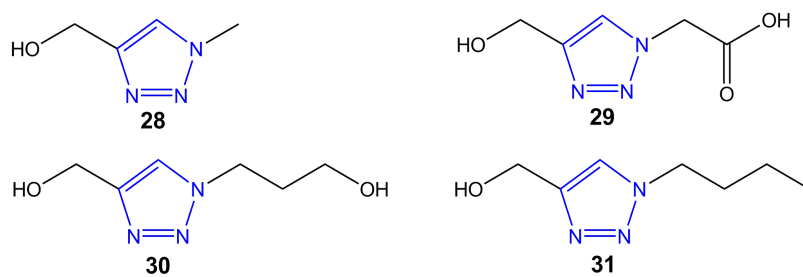
## Parte III



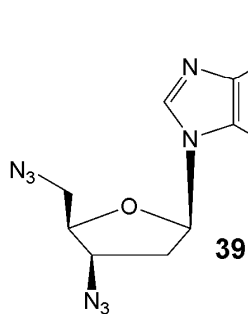
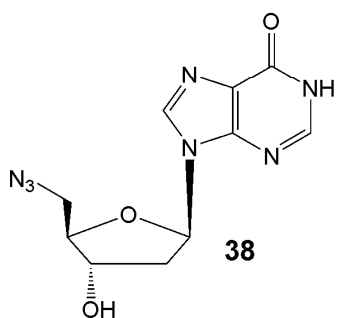
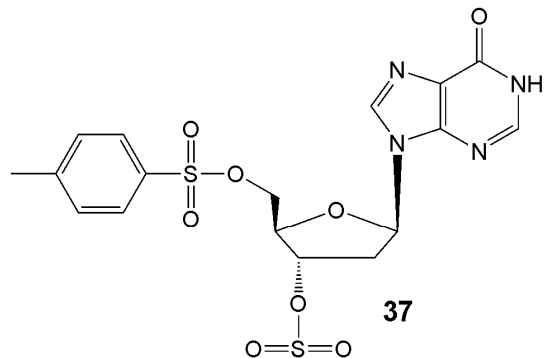
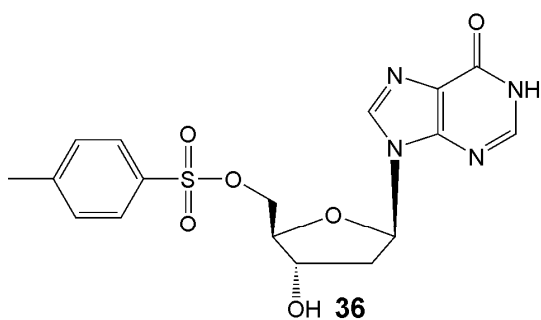
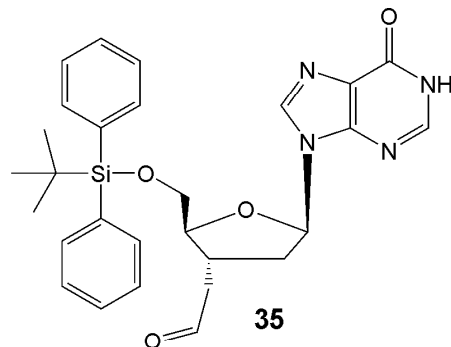
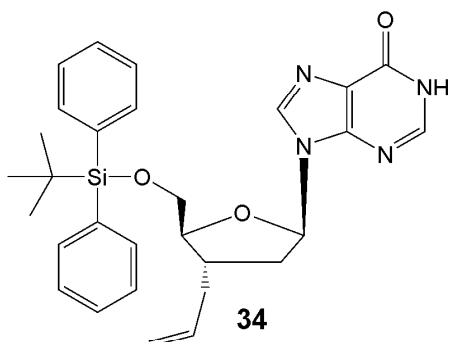
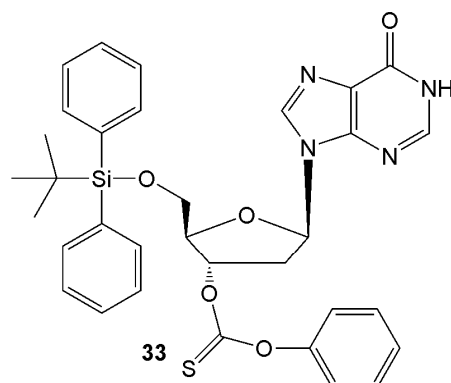
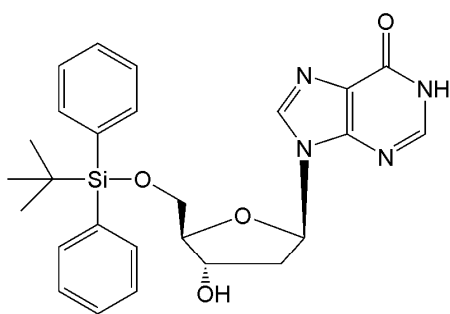
## Parte IV

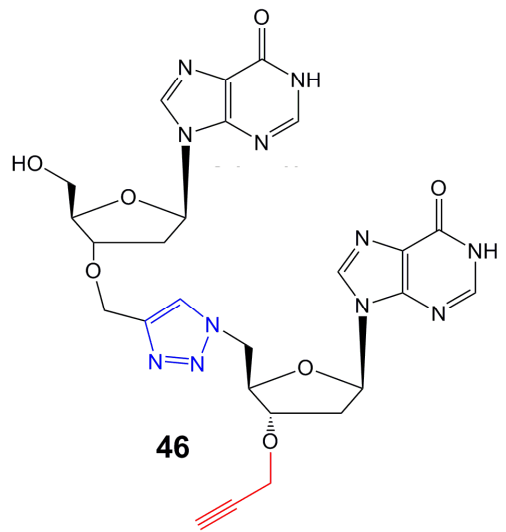
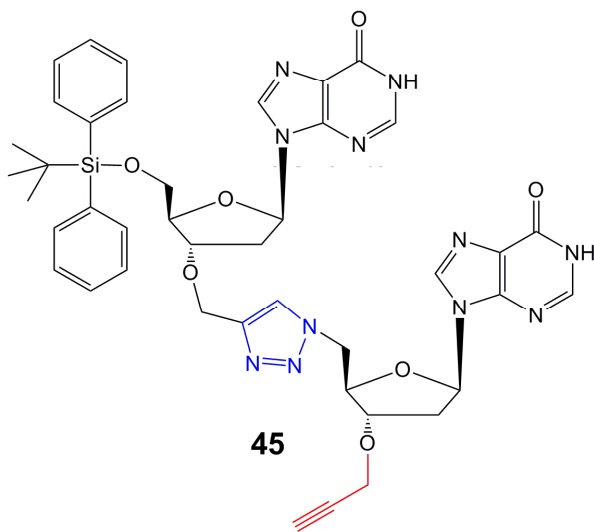
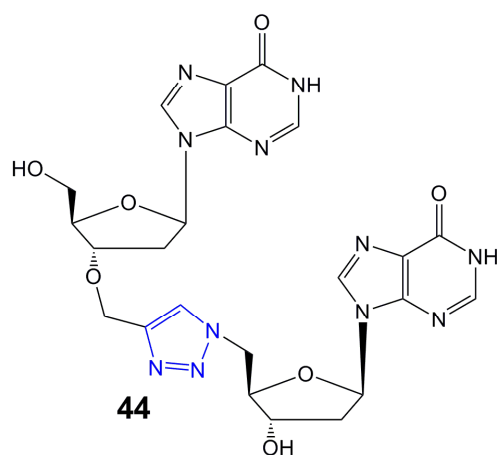
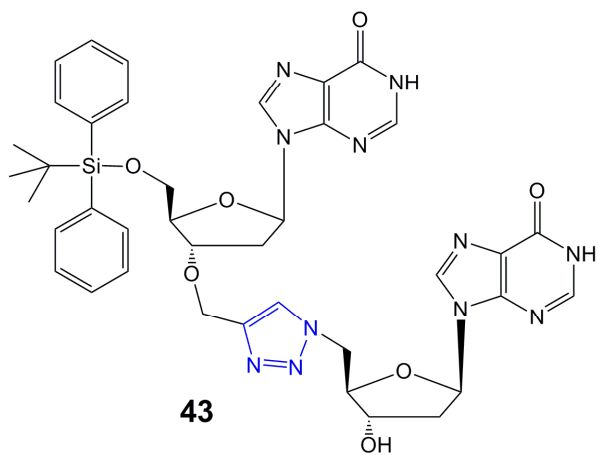
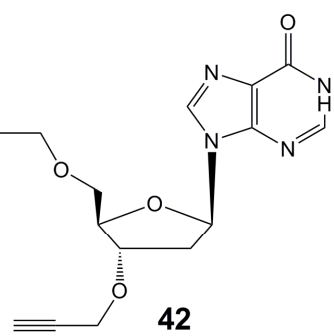
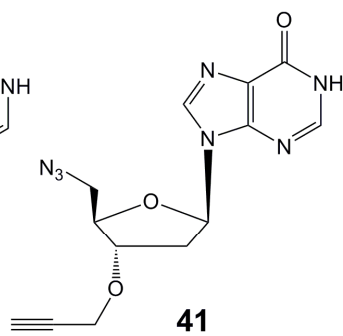
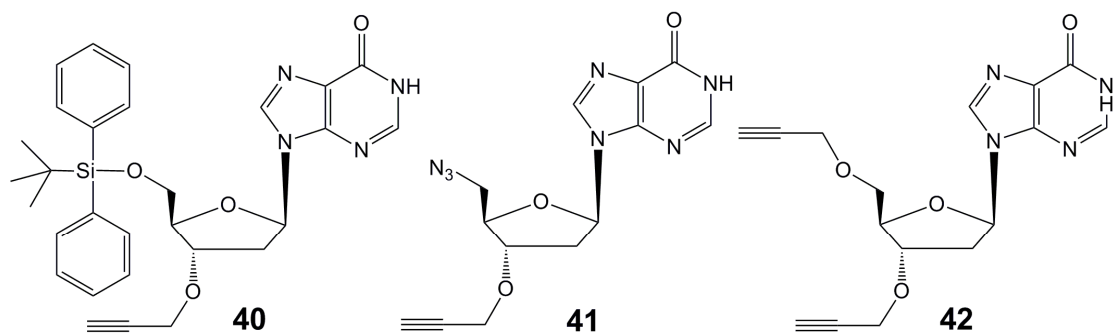


## Parte V



## Capítulo 2







## Anexo 2. Publicações obtidas durante a realização desse trabalho

### I. Artigos publicados em periódicos

a) **Carmo, A. M. L.**; Machado, P. A.; Pavan, F. R.; Queico, C. F. L.; Deepak B. S., Coimbra, E. S.; **Da Silva, A. D.**; Synthesis of aminoquinoline/steroid conjugate as antileishmanial and antituberculosis agents. ***Organic and Medicinal Chemistry Letters***, 2012, 2, 16.

b) **Carmo, A. M. L.**; Silva, F. M. C.; Machado, P. A.; Fontes, A. P. S.; Pavan, F. R.; Queico, C. F. L., Coimbra, E. S.; **Da Silva, A. D.**; Synthesis, cytotoxicity, antileishmanial and antitubercular activities of some 4-aminoquinoline analogues and their platinum (II) complexes, ***Biomedice Pharmacotherapy***, 2011, 65,204-209.

c) Souza, N. B.; **Carmo, A. M. L.**; Alves, M. J. M.; Fontes, A. P. S.; **Da Silva, A. D.**; Abramo, C.; 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II) complexes as antimalarial agents, ***Biomedice Pharmacotherapy***. 2011 Jul; 65, 313-316.

d) Souza, N. B.; Carvalhaes, R.; **Carmo, A. M. L.**; **Da Silva, A. D.**; Abramo, C.; Synthesis and antimalarial activity of new conjugate quinoline/thiopurine compounds, ***Letters in Drug Design & Discovery***, 2012, 9, 2012 , 361-366.

### II. Artigo a ser publicado em periódico:

**Carmo, A. M. L.**; Corrales, R. C. N. R.; Barroso, A. B. N., Ferreira-Leitao, V.; Coimbra, E. S.; Antinarelli, L.; **Da Silva, A. D.**; New ionic liquids: a preliminary approach to sugarcane bagasse pretreatment.

### III. Resumos publicados em anais de congressos

a) Stroppa, S. F.; **Carmo, A. M. L.**; Antinarelli, A. R.; Coimbra, E. S.; **Da Silva, A. D.**; "Síntese de Derivados 4-Amino-quinolínicos Acoplados a Esteróides com Atividade Antiparasitária; 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2012, Águas de Lindóia, SP.

b) Souza, P. C.; Gomes, E. B.; Barbosa, H. B.; **Carmo, A. M. L.**; Fontes, A. P. S.; **Da Silva, A. D.**; Leite, C. Q. F.; Pavan, F. R.. Complexos de platina: determinação da atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*. II Simpósio em Pesquisa , Desenvolvimento e Inovação em Doenças Bacterianas e Fúngicas. Campus Fiocruz – Rio de Janeiro – RJ, 2011.

c) Antinarelli, L. M. R.; **Carmo, A. M. L.**; **Da Silva, A. D.**; Coimbra, E. S.; Atividade de Derivados de Aminoquinolinas e Aminoquinolinas Conjugadas com Esteróides em *Leishmania Major*; XXII Congresso Brasileiro de Parasitologia, 2011, São Paulo, SP.

d) **Carmo, A. M. L.**; Santos, J. A.; **Da Silva, A. D.**; Antinarelli, L. M. R.; Coimbra, E. S.; Silva, T. M.; Síntese de derivados 4-amino-triazol-quinolínicos, potenciais agentes antiparasitários; 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia, SP

e) Machado, P. A.; Silva F. M. C.; Dias, A. C.; **Carmo, A. M. L.**; **Da Silva, A. D.**; Coimbra, E. S.; Ação leishmanicida de novos derivados aminoquinolínicos. In: Congresso de farmácia e Bioquímica de Minas Gerais, 2009.

f) Dias, A. C.; **Carmo, A. M. L.**; **Da Silva, A. D.**; Coimbra, E. S.. Effect of New Derivative Aminoquinoline on Several *Leishmania* Species. In: XIII International Congress of Protistology, XXXV Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology, XXXVI Annual Meeting on Basic Research in Chagas'Disease, 2009.

g) Souza, N. B.; Toledo, M. S.; **Carmo, A. M. L.**; Fontes, A. P. S.; Machado, R. C.; Abramo, C.; **Da Silva, A. D.**. Effects of Aminoquinoline Derivatives on

Plasmodium Berghei. In: XIII International Congress of Protistology; XXV Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology; XXXVI Annual Meeting on Basic Research in Chagas' Disease, 2009, Buzios, RJ. Effects of Aminoquinoline Derivatives on Plasmodium Berghei, 2009.

**h)** Souza, N. B.; Toledo, M. S.; Machado, R. C.; **Carmo, A. M. L.**; Rezende, C. A. M.; Costa, C. F.; Almeida, M. V.; Abramo, C.; **Da Silva, A. D.**; Effects of Aminoquinolines and N-Alkyl Diamine Compounds on Plasmodium Berghei. In: XIII International Congress of Protistology, 2009, Búzios, RJ.

**i)** Silva F. M. C.; Machado, P. A.; **Carmo, A. M. L.**; **Da Silva, A. D.**; Coimbra, E. S.; 4-Amino-7-Chloro-N-(Prop-2-Inyl)Quinoline as a Promising Leishmanicidal Agent: Activity Against Promastigotas and Amastigotas of Different Leishmania Species. In: XIII International Congress of Protistology; XXV Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology; 2009, Buzios, RJ.

## ORIGINAL ARTICLE

## Open Access

## Increase of leishmanicidal and tubercular activities using steroids linked to aminoquinoline

Luciana MR Antinarelli<sup>1†</sup>, Arturene ML Carmo<sup>2†</sup>, Fernando R Pavan<sup>3</sup>, Clarice Queico F Leite<sup>3</sup>, Adilson D Da Silva<sup>2\*</sup>, Elaine S Coimbra<sup>1</sup> and Deepak B Salunke<sup>4</sup>

## Abstract

**Background:** Aminoquinoline/steroid conjugates were synthesized based on the fact that steroid transporters have been shown to accept and carry a variety of drugs. So, in continuing our research of antileishmanial and antitubercular drugs, aminoquinoline/steroid conjugates (12, 13, and 14) were regioselectively synthesized via 1,3-dipolar cycloaddition of alkynes 3, 5, and 7 with azide 12. The aminoquinoline/steroids conjugates were evaluated *in vitro* against *Leishmania major* and *Mycobacterium tuberculosis*.

**Results:** Regioselective synthesis of the novel aminoquinoline/steroid conjugates was achieved in very high yield. All aminoquinoline/steroid conjugates (12, 13, and 14) exhibited best results against *Leishmania* and *M. tuberculosis* than the respective alkyne intermediate structures (3, 5, and 7, respectively). Among them, the compound 12 exhibited the best activity for *M. tuberculosis* (MIC = 8.8  $\mu$ M). This result is comparable to drugs commonly used in tuberculosis treatment. Also, for antileishmanial assay, the aminoquinoline/steroid conjugates demonstrated a significant activity against promastigote and amastigote forms of *L. major*.

**Conclusions:** Addition of a steroid group to aminoquinoline molecules enhanced the leishmanicidal and antitubercular activities. These results highlight the importance of steroids as carrier.

**Keywords:** Antileishmanial drugs, Antituberculosis drugs, Click chemistry, Quinoline, Steroid

## Background

Quinolines are among the most important antimalarial drugs ever used [1,2]. In addition, quinoline derivatives have also demonstrated a variety of biological properties that includes antiviral, anti-inflammatory, antitubercular, and antileishmanial activities [2-5]. Leishmaniasis is a disease caused by parasitic protozoans of the genus *Leishmania*. Over 20 different *Leishmania* species can infect humans and cause a wide spectrum of symptoms. It has an estimated prevalence of 12 million cases worldwide, which is continuing to increase, with 1.5–2 million new cases each year [6]. With no available vaccine, the chemotherapy is a major control for the disease. However, the treatment options are severely limited and first line treatment is based on pentavalent antimonials that have been used in therapeutics for more than half a century [7]. Tuberculosis (TB)

is another important neglected disease. TB is more prevalent in the world today than at any other time in human history. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), the pathogen responsible for TB, uses diverse strategies to survive in a variety of host lesions and to evade immune surveillance [7,8]. The last 20 years have seen the worldwide appearance of multidrug-resistant TB, followed by extensively drug-resistant TB, and most recently, strains that are resistant to all antituberculosis drugs [9]. Since the discovery of rifampicin (1960), no new drugs have been developed specifically against mycobacteria [10]. Also, only within the last few years some promising drug candidates have emerged [11]. Considering the inefficacy and the high toxicity of the currently used drugs for the treatment of these infectious diseases, as well as the emergence of drug-resistant strains of the causative organisms, the development of new leishmanicidal and antitubercular agents is extremely important.

Bioconjugation has emerged as a fast growing technology and aims at the ligation of two or more molecules to form new complexes with the combined properties of their individual components [12]. To make this linkage,

\* Correspondence: davidasilva@ufjf.edu.br

†Equal contributors

<sup>2</sup>Departamento de Química, ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, MG 36036-900, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

## Synthesis and *In Vivo* Antimalarial Activity of Quinoline/Mercaptopurine Conjugates

Nicolli Bellotti de Souza<sup>a</sup>, Rafael Carvalhaes<sup>b</sup>, Arturene Maria Lino do Carmo<sup>b</sup>, Márcio José Martins Alves<sup>c</sup>, Elaine Soares Coimbra<sup>a</sup>, Sônia Maria Neumann Cupolilo<sup>d</sup>, Clarice Abramo<sup>a</sup> and Adilson David Da Silva<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, I.C.B., Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, Minas Gerais 36036-900, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Química, I.C.E., Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, Minas Gerais 36036-900, Brasil

<sup>c</sup>Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, Minas Gerais 36036-900, Brasil

<sup>d</sup>Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, Minas Gerais 36036-900, Brasil

Received September 21, 2011; Revised December 20, 2011; Accepted December 20, 2011

**Abstract:** In this paper we describe the preparation, characterization and antimalarial activity *in vivo* of novel quinoline/mercaptopurine conjugates. The compounds were tested *in vivo* in a murine model using chloroquine as a reference compound. The values of inhibition of parasite multiplication relative to chloroquine were determined and the compound 4-(6'-mercaptopurine)-7-chloroquinoline was considered statistically identical to chloroquine at the same dosage. The compounds were not cytotoxic at the maximum concentration used (100 µg/mL). Possible mechanisms of action are discussed. In light of these data, the title compounds may serve as prototypes for the development of novel antimalarial agents.

**Keywords:** Synthesis, Antimalarial activity, *Plasmodium berghei*, Quinoline, Chloroquine, Mercaptopurine.

### INTRODUCTION

Malaria is a very debilitating disease that afflicts more than 40% of the world's population, being responsible for over 200 million clinical cases and causing an estimated mortality of thousands of people annually [1]. It is caused by five species of the genus *Plasmodium* and is transmitted by female *Anopheles* mosquitoes [2]. The mosquito vector inoculates sporozoite forms into the bloodstream of the host, which, after the liver stage, invade the host's red blood cells, causing the clinical manifestations of the disease [3].

Among other aspects that hamper the control of the disease, the emergence of parasitic resistance to current chemotherapeutic agents is a cause for particular concern. *P. falciparum*, which is responsible for about 80% of malaria cases and is the most virulent species, [7] and *P. vivax*, which causes severe relapses, have both evolved strains resistant to commonly employed antimalarial drugs [4]. The increasing resistance of *Plasmodium* strains has forced researchers to develop new antimalarial agents [6]. Current efforts have relied on natural product assays, *de novo* drug design, chemical modification of existing antimalarials and screening of drugs that are currently in clinical use to treat other diseases [7].

In the present work, some 6-mercaptopurine derivatives were evaluated. The purine ring system plays an important role in nature [8]. Purines are essential for the synthesis of nucleotides, proteins and other reactions that require energy. In living organisms, they are synthesized by *de novo* and/or salvage pathways, while *Plasmodium* spp. rely exclusively upon a salvage pathway [9]. The inability of protozoan parasites to synthesize purines *de novo* has guided research efforts for chemotherapeutic agents that target or inhibit transporters or enzymes involved in purine metabolism [9-11]. Purine antimetabolites have also been used in the development of many potent medicinal agents such as antineoplastic, antileukemic, antiviral, antibacterial and antifungal drugs [10, 12-15].

Thiopurines such as 6-mercaptopurines (Fig. 1), are cytotoxic prodrugs that interfere with nucleic acid synthesis, inhibiting the activities of enzymes in the *de novo* purine synthetic pathway [16]. They are commonly used in the treatment of cancer and as immunosuppressors [17, 18].

The 6-mercaptopurine derivatives we evaluated were conjugated with quinolines. The quinoline antimalarials such as chloroquine (Fig. 1) have been long used to combat malaria and still constitute an important part of the arsenal to treat it [19-21]. Quinolines bind heme and inhibit hemozoin formation, which results in parasite death [22].

Much work has highlighted the efficacy of employing combinations of drugs, and this has been a strategy in the treatment of malaria [23, 19, 24, 27] to improve outcome and

\*Address correspondence to this author at the Departamento de Química, I.C.E., Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36036900, Brasil; Tel: +55 32 2102 3310; Fax: +55 32 2102 3314;





Available online at  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
 www.em-consulte.com/en



Original article

## 4-aminoquinoline analogues and its platinum (II) complexes as antimalarial agents

Nicolli Bellotti de Souza<sup>b</sup>, Arturene M.L. Carmo<sup>a</sup>, Davi C. Lagatta<sup>b</sup>, Márcio José Martins Alves<sup>c</sup>, Ana Paula Soares Fontes<sup>a</sup>, Elaine Soares Coimbra<sup>b</sup>, Adilson David da Silva<sup>a</sup>, Clarice Abramo<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, 36036-900 Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

<sup>b</sup>Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, ICB, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, s/n, 36036-900 Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

<sup>c</sup>Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, 36036-900 Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 1 February 2011

Accepted 1 March 2011

Available online 30 May 2011

#### Keywords:

Antimalarial activity  
*Plasmodium berghei*  
 Quinoline  
 Platinum (II) complexes

### ABSTRACT

The high incidence of malaria and drug-resistant strains of *Plasmodium* have turned this disease into a problem of major health importance. One of the approaches used to control it is to search for new antimalarial agents, such as quinoline derivatives. This class of compounds composes a broad group of antimalarial agents, which are largely employed, and inhibits the formation of  $\beta$ -haematin (malaria pigment), which is lethal to the parasite. More specifically, 4-aminoquinoline derivatives represent potential sources of antimalarials, as the example of chloroquine, the most used antimalarial worldwide. In order to assess antimalarial activity, 12 4-aminoquinoline derived drugs were obtained and some of these derivatives were used to obtain platinum complexes platinum (II). These compounds were tested *in vivo* in a murine model and revealed remarkable inhibition of parasite multiplication values, whose majority ranged from 50 to 80%. In addition they were not cytotoxic. Thus, they may be object of further research for new antimalarial agents.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

Human malaria is caused by mainly four species of the genus *Plasmodium*. *Plasmodium falciparum*, which is responsible for over 90% of global malaria [1] and is the most virulent species, causes severe malaria and very high rates of morbidity and mortality [2]. Besides, it has become increasingly resistant to known chemotherapeutic agents [3]. Malaria consists in one of the world's biggest public health problems and represents one of the major infectious diseases that afflicts human kind nowadays [4,5] in more than 109 countries in Africa, Asia and Latin America [6], causing over 500 million clinical cases and one to three million deaths per year [4,7].

For many years, malaria treatment has relied on a narrow variety of drugs. Moreover, resistance to both chloroquine and alternative drugs has been reported [8,9]. In this scenery, chemotherapy has been the mainstay of malaria control [1] and combinations have been used to improve efficacy and delay onset of resistance [10], but they present lower abundance and high cost [3]. Therefore, there is a compelling and urgent need for research

and development of new antimalarial agents, preferentially with novel mechanism of action [11,12]. Most of the current efforts have relied on *de novo* drug design and chemical modification of existing antimalarials [13].

"Quinoline-containing compounds" are classical antimalarials and have long been used to combat malaria, representing a major part of the armory against it [14,15]. They compose a very versatile group of compounds considering effectiveness against malaria and its synthesis is easy and cheap. They are well tolerated, presenting low levels of cytotoxicity [16]. Their action is based on interfering with the heme detoxification process of the parasite [17]. Furthermore, one group that has attracted interest is the 4-aminoquinoline derivatives. They exert potent activity against chloroquine-resistant *P. falciparum* strains by bearing different basic moieties. Therefore, efforts must be urgently held to develop aminoquinoline analogues, since drug development has provided modifications of existing agents [18,19]. Changes in the structure can lead to new compounds and this hampers the onset of parasite resistance, considering the matters mentioned before.

The current goal is to synthesize a new series of 4-amino-7-chloroquinoline derivatives (Scheme 1) using 4,7-dichloroquinoline linked together with a series of diaminealkyne and diamine-dialkyne. These fragments are considered able to interact with membrane lipids, also to be transported into the cytoplasm and possibly, to interfere with the lipid or polyamine transport or

\* Corresponding author. Tel.: +55 32 2102 3219; fax: +55 32 2102 3216.

E-mail addresses: nicollisouza@yahoo.com.br (N.B. de Souza), clarice.abramo@ufjf.edu.br (C. Abramo).



Available online at  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
 www.em-consulte.com/en



Original article

## Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II) complexes as new antileishmanial and antitubercular agents

Arturene M.L. Carmo<sup>a,1</sup>, Flávia M.C. Silva<sup>b,1</sup>, Patrícia A. Machado<sup>b</sup>, Ana P.S. Fontes<sup>a</sup>, Fernando R. Pavan<sup>c</sup>, Clarice Q.F. Leite<sup>c</sup>, Sergio R. de A. Leite<sup>d</sup>, Elaine S. Coimbra<sup>b</sup>, Adilson D. Da Silva<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química, ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, MG 36036-900, Brazil

<sup>b</sup> Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, ICB, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, MG 36036-900, Brazil

<sup>c</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Rod. Araraquara-Jaú Km, 14801-902, Araraquara, SP, Brazil

<sup>d</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Av. Prof. Francisco Degni s/n°, 14801-902, Araraquara, SP, Brazil

### ARTICLE INFO

Article history:  
 Available online 4 May 2011

Keywords:  
 4-aminoquinoline analogues  
 Platinum(II) complexes  
 Antileishmanial  
 Antitubercular  
 Leishmania  
 Mycobacterium tuberculosis

### ABSTRACT

A series of 4-amino-7-chloroquinoline derivatives were synthesized by the reaction of 4,7-dichloroquinoline with the corresponding diamine and then with propargyl bromide. In addition, platinum(II) complexes were obtained by reacting some of the organic derivatives with  $K_2PtCl_4$ . Several of the synthesized compounds displayed antitubercular activities. Compound **3** was 47.5 times more active than amphotericin B against *Leishmania chagasi* ( $IC_{50} = 0.04 \mu\text{g/mL}$ ). Compounds **5**, **6**, **7**, **9**, **10**, **11** and **13** presented promising results against *Mycobacterium tuberculosis*, with MIC values ranging from 12.5 to 15.6  $\mu\text{g/mL}$ , comparable to the "first and second line" drugs used to treat tuberculosis.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

Classical and neglected tropical diseases (NTDs) remain a major public health and socioeconomic problem in most of the developing countries. Tuberculosis (TB), an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is an important problem worldwide: it is estimated that about one-third of the world population is currently infected and about 2 million people die each year [1,2]. TB, malaria and HIV/AIDS are also called the "big three" killer diseases. In a recent WHO report, the global burden was 13.7 million prevalent cases and an additional 9.3 million added every year [2]. Among the incident cases of TB, 14.8% were HIV-positive [3]. Current therapies for TB are unsatisfactory and an important problem is the development of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), caused by *M. tuberculosis* resistant to both rifampicin and isoniazid; extensively drug-resistant TB (XDR-TB), resistant to rifampicin, isoniazid, fluoroquinolones and either aminoglycosides or capreomycin or both [1,2,4,5]. It is currently estimated that there are more than 400,000 cases of MDR-TB and XDR-TB worldwide [4]. The high impact of MDR and recently XDR in TB treatment enhances the need to find new and more effective antimycobacterial drugs.

Leishmaniasis is considered as one of the NTDs that affect more than one billion people worldwide who live in extreme poverty [6,7]. NTDs are a heterogeneous group of 13 major disabling conditions. Seven of them are caused by worms, three are bacterial and the other three are caused by pathogenic trypanosomatids, including leishmaniasis [6,7]. Currently, leishmaniasis is endemic in some tropical areas of the world and in underdeveloped countries, with an estimated 1.5 to 2 million cases per year in 88 countries [6,7]. It causes an estimated 70,000 deaths annually, a rate surpassed among parasitic diseases only by malaria [8,9]. Depending on several factors, which include the species of *Leishmania* and the host immune response, clinical manifestations can be in three major forms in humans; cutaneous, mucocutaneous and visceral (Kala-azar), which are fatal if untreated [9,10]. Chemotherapy against all the clinical forms of leishmaniasis has been based on the pentavalent antimonials such as sodium stibogluconate (Pentostam<sup>®</sup>) and meglumine antimoniate (Glucantime<sup>®</sup>) [8–11]. These drugs induce toxic side effects and are administered by parenteral route and the treatment is time consuming. The resistance to such drugs is increasing, particularly in India [10]. The second-line compounds used in unresponsive cases include pentamidine and amphotericin B, but these drugs are very toxic [8–11]. Recently, miltefosine, originally developed as an anticancer drug, has been introduced as an antileishmanial agent taken by the oral route [9]. In spite of the efforts to develop new

\* Corresponding author. Tel.: +55 32 32 29 33 10; fax: +55 32 32 29 33 14.  
 E-mail address: david.silva@ufjf.edu.br (A.D. Da Silva).

<sup>1</sup> These authors contributed equally in this work.

## Manuscrito em preparação:

### New ionic liquids: a preliminary approach to sugarcane bagasse pretreatment

Arturene M.L. Carmo,<sup>a</sup> Roberta C.N.R. Corrales,<sup>b</sup> Anna B. N. Barroso,<sup>b</sup> Luciana M.R. Antinarelli,<sup>c</sup> Elaine S. Coimbra,<sup>c</sup> Viridiana Ferreira-Leitao,<sup>b,d,\*</sup> Adilson D. da Silva<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, I.C.E., Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, M.G. 36036-900 Brazil; <sup>b</sup>Laboratório de Biocatálise, Divisão de Catálise, Instituto Nacional de Tecnologia, Rio de Janeiro, R.J. 20081-312 Brazil; <sup>c</sup>Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, I.C.B., Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, M.G. 36036-900 Brazil; <sup>d</sup>Programa de Pós-graduação em Bioquímica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, R.J. 21949-900 Brazil.

\*Corresponding author: Adilson David da Silva; e-mail: [david.silva@ufjf.edu.br](mailto:david.silva@ufjf.edu.br), Fax: +55-32-32293310

#### ABSTRACT

Ionic liquids have been considered green solvents due to their low toxicity and the possibility to be recycled and reused. Alternative solvents based on triazole structure have been synthesized and the solubility of these original solvents is directly related to the increase of dielectric constant of different organic solvents. Three novel chemically inert 1,2,3-triazolium-based, ([HyPropmTr][I]) **10**, ([HyCarbmTr][I]) **11** and ([HyHypropmTr][I]) **12** Ionic liquids were prepared. The sugarcane bagasse was pretreated with ILs and the effect of pretreatment on lignocellulosic biomass was analyzed by scanning electron microscopy, showing that the pretreatment promoted structural changes in the fiber increasing the surface exposure of the bagasse samples. In addition, the *in vitro* cytotoxicity of 1,2,3-triazolium-based Ionic liquids towards the macrophages was analyzed. Ionic liquids **11** and **12** exhibited low toxic effects on mammalian cells and this result can be used to predict human toxicity.

**Keywords:** sugarcane bagasse; ionic liquids; click reaction; pretreatment; enzymatic hydrolysis