

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Wenderson Tinorio de Paula**

**Síntese de Derivados Quinolínicos, 1,2,3-Triazóis e Análogos do Resveratrol:  
Avaliação Antitumoral e Antiparasitária**

Juiz de Fora  
2025

**Wenderson Tinorio de Paula**

**Síntese de Derivados Quinolínicos, 1,2,3-Triazóis e Análogos do Resveratrol:  
Avaliação Antitumoral e Antiparasitária**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química. Área de concentração: Química.

Orientador: Dr. Adilson David da Silva

Juiz de Fora  
2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de  
geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Paula, Wenderson Tinorio de

Síntese de Derivados Quinolínicos, 1,2,3-Triazóis e Análogos do  
Resveratrol: Avaliação Antitumoral e Antiparasitária / Wenderson  
Tinorio de Paula. -- 2025.

190 f.: il.

Orientador: Silva, Adilson David da

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de  
Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2025.

1. Síntese Orgânica. 2. Triazóis. 3. Quinolinas. 4. Antiparasitários.  
5. Antitumorais. I. Silva, Adilson David da, orient. II. Título.

**Wenderson Tinorio de Paula**

**Síntese de Derivados Quinolínicos, 1,2,3-Triazóis e Análogos do Resveratrol:  
Avaliação Antitumoral e Antiparasitária**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química. Área de concentração: Química.

Aprovada em 20 de fevereiro de 2025.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Adilson David da Silva - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Pedro Alves Bezerra Moraes  
Universidade Federal do Espírito Santo

---

Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior  
Universidade Federal de Uberlândia

---

Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 04/02/2025.

---



Documento assinado eletronicamente por **Adilson David da Silva**, Professor(a), em 20/02/2025, às 13:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Vieira de Almeida**, Professor(a), em 21/02/2025, às 07:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Mara Rubia Costa Couri**, Professor(a), em 21/02/2025, às 07:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **celso de oliveira rezende júnior**, Usuário Externo, em 21/02/2025, às 07:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Alves Bezerra Moraes**, Usuário Externo, em 26/02/2025, às 14:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador 2228371 e o código CRC 0F810B4C.

---

Dedico este trabalho a todos os meus familiares e em memória de minha mãe, Adriana, foi especialmente pela senhora.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, o detentor de toda sabedoria, por me conceder saúde e discernimento para que eu pudesse concluir esta etapa tão sonhada em minha vida.

Agradeço a minha mãe, Adriana, que mesmo não estando mais presente fisicamente conosco, sempre me guiou e fortaleceu com seu espírito. Suas orientações no meu processo de formação como homem, foram essenciais para que este dia chegasse. Foi por você.

Agradeço meu irmão Wudson, que em todos os momentos me deu suporte e forças para que eu me mante-se firme nos objetivos.

Agradeço aos meus familiares, meus tios Adelly, Luiz e Anderson, minha cunhada Mikaella, ao Carlos e Lucelena, minha noiva Anne Caroline e todos parentes, vocês foram essenciais para que eu pudesse concluir esta etapa.

Agradeço minhas amigas Mirella, Wilma, Júlia, Blenia, Rayara e meus amigos Guilherme, Matheus Queiroz e Mateus de Souza. Meu obrigado pelo suporte em todo este processo, vocês foram essenciais em toda esta etapa.

Agradeço a meu orientador Adilson David da Silva, que além de me auxiliar a crescer profissionalmente, me proporcionou as melhores condições para que este trabalho fosse desenvolvido com excelência.

Agradeço a meus amigos de laboratório, Bruno, Nicolas, Vitória(s), Wander por me auxiliarem em diversos momentos no desenvolvimento deste trabalho, minha eterna gratidão.

Agradeço aos meus amigos do NUPEQ, Camila Condé, José, Luana, Camila Calçado, Noelle, Yulliana, Talita, Maria Eduarda Toledo, Flávia, Rafael, Leonã, Lisa, obrigado por tornarem esta etapa mais divertida com todos os diferentes momentos.

Agradeço aos amigos de Programa de Pós-graduação e funcionários, Marcelo, Eloáh, Viviane, Vinicius, Isabella, Monise, Leonardo, Gleuza, Regina, Iolanda e todos os outros por deixarem este processo agradável.

Agradeço a todos os grupos colaboradores, das professoras Dra.(s) Elaine Soares Coimbra, Elaine Maria de Souza Fagundes, Kézia Katiani Gorza Scopel pelos ensaios biológicos realizados pelos seus alunos e ao Dr. Henrique Marcelo e Dra. Isabelle Karine pela contribuição nas análises espectroscópicas.

Agradeço a banca examinadora, por aceitar prontamente avaliar este trabalho, contribuindo para que a obra final seja a melhor possível.

Agradeço as instituições de fomento CAPES, FAPEMIG e CNPq que diretamente e indiretamente, viabilizaram financeiramente a execução deste trabalho.

Agradeço a UFJF e ao programa de Pós-graduação em Química pela disponibilização da sua estrutura e suporte técnico para que o trabalho fosse desenvolvido da melhor maneira possível.



"The ultimate measure of a man is not where he stands in moments of comfort and convenience, but where he stands at times of challenge and controversy."

(Martin Luther King, 1963, p. 100).

## RESUMO

Neste estudo, 32 compostos foram sintetizados, 21 dos quais são inéditos. Esses compostos foram avaliados biologicamente sobre cepas de *L. amazonensis*, *P. Falciparum* e células tumorais MDA-MB-231, com base em seus perfis estruturais. A racionalização e a estratégia sintética para obtenção de compostos heterocíclicos e seus sais foram guiadas pela hibridização molecular e inserção de grupos funcionais. Compostos de três classes diferentes foram sintetizados: 1,2,3-triazóis, 1,4-dissubstituídos por cadeias alifáticas e seus sais; derivados de quinolina; e análogos do resveratrol. Nas avaliações biológicas, destacou-se a ação multialvo do derivado **Q4** e a atividade antitumoral de **TS4**. Para a avaliação antimalárica, **Q4** apresentou a  $CI_{50}$  de  $0,44 \pm 3,98 \mu\text{M}$  e um IS  $>226,15$  frente a cepa de *P. falciparum*, sendo superior ao controle positivo. Além disso, para avaliação antileishmanial, **Q4** apresentou a  $CI_{50}$  de  $22,35 \pm 1,97 \mu\text{M}$  e um IS  $>6,71$  sobre a forma amastigota de *L. amazonensis*. O derivado **TS4**, exibiu um baixo valor da  $CI_{50}$  de  $5,6 \mu\text{M}$  contra células tumorais MDA-MB-231, além da capacidade de impedir a sobrevivência clonogênica de novas colônias das células tumorais MDA-MB-231.

Palavras-chave: *leishmania*; síntese orgânica; câncer de mama, malária, 1,2,3-triazóis, quinolina.

## ABSTRACT

In this study, 32 compounds were synthesized, 21 of which are novel. These compounds were biologically evaluated on *L. amazonensis*, *P. Falciparum* strains and MDA-MB-231 tumor cells, based on their structural profiles. The rationalization and synthetic strategy to obtain heterocyclic compounds and their salts were guided by molecular hybridization and insertion of functional groups. Compounds from three different classes were synthesized: 1,2,3-triazoles, 1,4-disubstituted by aliphatic chains and their salts; quinoline derivatives; and resveratrol analogues. In the biological evaluations, the multitarget action of the **Q4** derivative and the antitumor activity of **TS4** stood out. For the antimalarial evaluation, **Q4** presented an IC<sub>50</sub> of 0.44 ± 3.98 μM and an IS >226.15 against the *P. falciparum* strain, being superior to the positive control. Furthermore, for the antileishmanial evaluation, **Q4** presented an IC<sub>50</sub> of 22.35 ± 1.97 μM and an IS >6.71 against the amastigote form of *L. amazonensis*. The **TS4** derivative exhibited a low IC<sub>50</sub> value of 5.6 μM against MDA-MB-231 tumor cells, in addition to the ability to prevent the clonogenic survival of new colonies of MDA-MB-231 tumor cells.

Keywords: *leishmania*; organic synthesis; breast cancer, malaria, 1,2,3-triazoles, quinoline.

## LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Estruturas química do antimoniato de meglumina, anfotericina B, estibogluconato de sódio e miltefosina.....	21
Figura 2 – Fórmulas estruturais de medicamentos antimaláricos. ....	22
Figura 3 – Fármacos utilizados para a terapia química de câncer de mama. ....	24
Figura 4 – Núcleos heterocíclicos utilizados como blocos construtores e conectores. ....	25
Figura 5 – Formas isoméricas, 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol.....	26
Figura 6 – Bioisosterismo não clássico de sal 1,2,3-triazólico/miltefosina. ....	28
Figura 7 – Estrutura química do <i>trans</i> -resveratrol. ....	29
Figura 8 – Grupos nucleofílicos do <i>o</i> -aminofenol e brometo de propargila. ....	39
Figura 9 – Placa cromatográfica após purificação prévia da reação de propargilação do <i>o</i> -aminofenol.....	42
Figura 10 – Sobreposição dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H de <b>A1</b> e <b>A1b</b> .....	44
Figura 11 - Espectro no infravermelho (4000 a 500 cm <sup>-1</sup> , FT-IR-ATR) do composto <b>T3</b> . ....	50
Figura 12 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>T3</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	52
Figura 13 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>T3</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz). ....	53
Figura 14 – Espectro de massas de alta resolução (HRMS-ESI-TOF) do derivado <b>T3</b> . ....	54
Figura 15 - Espectro no infravermelho (4000 a 500 cm <sup>-1</sup> , FT-IR-ATR) do composto <b>T3</b> . ....	55
Figura 16 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>TS3</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz). ....	57
Figura 17 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>TS3</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz). ....	58
Figura 18 – Espectro de massas de alta resolução (HRMS-ESI-TOF) do derivado <b>TS3</b> .....	59
Figura 19 - Espectro no infravermelho (4000 a 500 cm <sup>-1</sup> , FT-IR-ATR) do composto <b>Q2</b> . ....	61
Figura 20 – Valores da variação de densidade de elétrons-π da quinolina neutra e protonada. ....	62
Figura 21 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4-azido-7-cloroquinolina (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	65
Figura 22 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>Q2</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz). ....	67

Figura 23 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>Q2</b> (DMSO-d6, 125MHz).....	68
Figura 24 – Espectro de massas de alta resolução do derivado <b>Q2</b> .....	68
Figura 25 - Espectro no infravermelho (4000 a 500 cm <sup>-1</sup> , FT-IR-ATR) do composto <b>Q4</b> .....	69
Figura 26 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>Q4</b> (DMSO-d6, 500 MHz).....	71
Figura 27 - Mapa de contornos COSY do composto <b>Q4</b> (DMSO-d6, 500 MHz).....	72
Figura 28 - Mapa de contornos HSQC do composto <b>Q4</b> (DMSO-d6).....	73
Figura 29 - Mapa de contornos HMBC do composto <b>Q4</b> (DMSO-d6).....	75
Figura 30 - Expansões adicionais para o mapa de contornos HMBC do composto <b>Q4</b> (DMSO-d6).....	76
Figura 31 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>Q4</b> (125 MHz, DMSO-d6).....	77
Figura 32 – Sobreposição dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H dos intermediários <b>A2</b> e <b>A3</b> .....	80
Figura 33 – Estrutura dos análogos ( <i>E</i> )-2-((4-hidroxifenilimino)metil)fenol e <b>AR1</b> ....	82
Figura 34 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>AR1</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	83
Figura 35 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>AR1</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz).....	84
Figura 36 - Gráfico da titulação espectrofotométrica e curva de calibração de <b>Q4</b> ...92	
Figura 37 - Testes de função hepática [ALT (A), AST (B)] e renal [ureia (C), creatinina (D)] em camundongos não infectados.....	96
Figura 38 - Citotoxicidade dos novos derivados de alquil 1,2,3-triazol contra o câncer de mama triplo negativo MDA-MB-231 e linhas celulares não tumorais HEK-293....	97
Figura 39 - Eficácia dos novos derivados de triazol para reduzir a sobrevivência clonogênica da linha celular MDA-MB-231 de câncer de mama triplo negativo.....	100
Figura 40 – Estrutura química do composto <b>A1</b> .....	113
Figura 41 – Estrutura química do composto <b>A2</b> .....	114
Figura 42 – Estrutura química do composto <b>T1</b> .....	116
Figura 43 – Estrutura química do composto <b>T2</b> .....	117
Figura 44 – Estrutura química do composto <b>T3</b> .....	118
Figura 45 – Estrutura química do composto <b>T4</b> .....	119
Figura 46 – Estrutura química do 1-azidodecano.....	120
Figura 47 – Estrutura química do 1-azidohexadecano.....	120
Figura 48 - Estrutura química do intermediário <b>A4</b> .....	121
Figura 49 - Estrutura química do intermediário <b>A5</b> .....	122
Figura 50 – Estrutura química do intermediário <b>A6</b> .....	123

Figura 51 – Estrutura química do intermediário <b>A7</b> .....	123
Figura 52 – Estrutura química do composto <b>T5</b> .....	124
Figura 53 - Estrutura química do composto <b>TS1</b> .....	125
Figura 54 – Estrutura química do composto <b>TS2</b> .....	126
Figura 55 – Estrutura química do composto <b>TS3</b> .....	127
Figura 56 – Estrutura química do composto <b>TS4</b> .....	128
Figura 57 – Estrutura química do composto 4-azido-7-cloroquinolina.....	129
Figura 58 – Estrutura química do composto <b>Q1</b> .....	131
Figura 59 – Estrutura química do composto <b>Q2</b> .....	132
Figura 60 – Estrutura química do composto <b>Q3</b> .....	132
Figura 61 – Estrutura química do composto <b>Q5</b> .....	134
Figura 62 – Estrutura química do composto <b>Q4</b> .....	135
Figura 63 – Estrutura química do composto <b>A3</b> .....	136
Figura 64 – Estrutura química do composto <b>AR1</b> .....	138
Figura 65 – Estrutura química do composto <b>AR2</b> .....	138
Figura 66 – Estrutura química do composto <b>AR3</b> .....	139
Figura 67 – Estrutura química do composto <b>AR4</b> .....	139
Figura 68 – Estrutura química do composto <b>AR5</b> .....	140
Figura 69 – Estrutura química do composto <b>AR6</b> .....	140
Figura 70 – Estrutura química do composto <b>AR7</b> .....	141

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I). .....	27
Esquema 2 – Rota sintética para formação dos derivados alquiltriazólicos <b>T1-T6</b> ....	32
Esquema 3 – Rota sintética para formação dos sais orgânicos alquiltriazólicos <b>TS1-TS6</b> .....	33
Esquema 4 – Rota sintética para síntese do derivado alquiltriazólicos <b>T5 e T6</b> .....	34
Esquema 5 – Rota sintética dos derivados quinolínicos/triazólicos <b>Q1-Q4</b> .....	35
Esquema 6 – Síntese do derivado quinolínico <b>Q5</b> .....	36
Esquema 7 – Rota de síntese dos análogos de resveratrol <b>AR1-AR7</b> .....	37
Esquema 8 – Proposta de mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular para formação de <b>A1, ACI1 e A2</b> . .....	39
Esquema 9 - Proposta do mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular seguida de neutralização do cátion amínio e oxônio.....	40
Esquema 10 – Reação de propargilação entre <i>o</i> -aminofenol e brometo de propargila. ....	43
Esquema 11 – Tentativa de reação de formação do intermediário <b>ACI1</b> . .....	45
Esquema 12 – Proposta de mecanismo de reação de cloração para formação dos intermediários triazólicos <b>A6 e A7</b> .....	46
Esquema 13 – Reação de substituição para formação de T5-T6 e produtos minoritários.....	47
Esquema 14 – Ciclo catalítico da reação <i>CuAAC</i> para formação do triazol <b>T3</b> .....	49
Esquema 15 – Mecanismo de reação $S_NAr$ entre azida de sódio e 4,7-dicloroquinolina. ....	64
Esquema 16 – Contribuintes de ressonância da 4,7-dicloroquinolina. ....	64
Esquema 17 – Proposta do mecanismo de reação da redução de <b>A2 à A3</b> .....	79
Esquema 18 – Proposta de mecanismo de reação geral para formação dos análogos do resveratrol. ....	81
Esquema 19 - Reação de propargilação do <i>o</i> -aminofenol. ....	113
Esquema 20 - Reação de propargilação do <i>p</i> -nitrofenol. ....	114
Esquema 21 - Reação click para a formação de <b>T1 e T2</b> . ....	115
Esquema 22 - Reação click para formação de <b>T3 e T4</b> . ....	118
Esquema 23 - Síntese do 1-azidodecano e 1-azidohexadecano. ....	120
Esquema 24 – Síntese do intermediário a <b>A4 e A5</b> . ....	121

Esquema 25 - Reação de síntese dos derivado triazólicos <b>A6</b> e <b>A7</b> .....	122
Esquema 26 - Reação de síntese do derivado triazólico <b>T5</b> . ....	124
Esquema 27 - Reação de <i>N</i> -alquilação para obtenção dos sais triazólicos <b>TS1-TS4</b> . .....	125
Esquema 28 - Reação de síntese do 4-azido-7-cloroquinilina. ....	129
Esquema 29 - Reação click para a formação dos derivados quinolínicos-triazólicos ( <b>Q1-Q3</b> ). ....	130
Esquema 30 - Reação de formação do derivado quinolínico-triazólico <b>Q5</b> .....	133
Esquema 31 - Reação de síntese do sal quinolínico <b>Q4</b> .....	135
Esquema 32 – Reação de redução para a formação do intermediário <b>A3</b> .....	136
Esquema 33 - Reação de formação dos análogos de resveratrol <b>AR1-AR7</b> . ....	137



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliação de diferentes condições reacionais para formação de <b>A1</b> . .....	41
Tabela 2 - Efeito dos derivados alquiltriazólicos e seus sais orgânicos ( <b>T1-T5</b> e <b>TS1-TS4</b> ) em macrófagos murinos, promastigotas e amastigotas intracelulares de <i>L. amazonensis</i> . .....	86
Tabela 3 - Efeito dos derivados quinolínicos ( <b>Q1, Q2 e Q4</b> ) em macrófagos murinos, promastigotas e amastigotas intracelulares de <i>L. amazonensis</i> . .....	87
Tabela 4 – Efeito dos análogos de resveratrol ( <b>AR1-AR7</b> ) em macrófagos murinos, promastigotas e amastigotas intracelulares de <i>L. amazonensis</i> . .....	88
Tabela 5 - Resultados preliminares <i>in vitro</i> para a atividade antiplasmodial (CI <sub>50</sub> ) dos compostos contra a cepa W2 de <i>P. falciparum</i> , CI <sub>50</sub> na linhagem celular humana WI-26-VA-4 e índice de seletividade. ....	90
Tabela 6 - Densidade parasitária observada em camundongos C57BL/6 infectados com <i>Plasmodium berghei</i> NK65 e tratados com compostos <b>Q1</b> e <b>Q4</b> (15 e 50 mg/Kg). ....	94
Tabela 7 - Determinação da concentração inibitória de 50% (CI <sub>50</sub> , em µM) da viabilidade celular de células MDA-MB-231 e células HEK-293. ....	98

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4,7-DQ	4,7-dicloroquinolina
CuAAC	<i>Cu(I)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition</i> – cicloadição azida-alcino catalisada por Cu(I)
CC <sub>50</sub>	Concentração citotóxica a 50% das células
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
CI <sub>50</sub>	Concentração que inibe 50% do crescimento/ replicação
d	Dupleto (RMN de <sup>1</sup> H)
dd	Duplo Dupleto (RMN de <sup>1</sup> H)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTN	Doença Tropical Negligenciada
FT-ICR-MS	<i>Fourier-Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry</i> – <i>Espectrometria de massas de ressonância de íon ciclotron com transformada de Fourier</i>
FT-IR-ATR	Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier e módulo de reflexão total atenuada
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> – orbital molecular ocupado mais alto
HR-ESI-MS	<i>High-Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i> – Espectrometria de massas de alta resolução por ionização eletrospray
IS	Índice de Seletividade
IV	Infravermelho
LCL	Leishmaniose Cutânea Localizada
LD	Leishmaniose Disseminada
LDPC	Leishmaniose Dérmica Pós-Calazar
LI	Líquido Iônico
LMC	Leishmaniose Mucocutânea
LV	Leishmaniose Visceral
Hz	Hertz

MM	Massa Molar
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
m	Multiplete (RMN de $^1\text{H}$ )
NUPEQ	Núcleo Multifuncional de Pesquisas Químicas
NUPEP	Núcleo de Pesquisa em Parasitologia
ppm	Partes por Milhão
PD	Ponto de Decomposição
PF	Ponto de Fusão
q	Quarteto (RMN de $^1\text{H}$ )
quint	Quinteto (RMN de $^1\text{H}$ )
Rf	<i>Retention fator</i> – Fator de Retenção
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto (RMN de $^1\text{H}$ )
sl	Sinal largo (RMN de $^1\text{H}$ )
t	Triplete (RMN de $^1\text{H}$ )
td	Triplete de duplete (RMN de $^1\text{H}$ )
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UV	Ultravioleta
UV-vis	Ultravioleta e visível

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\Delta$	Aquecimento
$J$	Constante de Acoplamento
$\delta$	Deslocamento químico
$\nu$	Estiramento
$e^-$	Elétron
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	20
1.1 LEISHMANIOSE .....	20
1.2 MALARIA.....	21
1.3 CÂNCER DE MAMA .....	22
1.4 QUINOLINAS, 1,2,3-TRIAZÓIS E SAIS ORGÂNICOS .....	24
1.5 RESVERATROL.....	28
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	31
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	32
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	38
4.1 TRIAZÓIS ALQUILADOS E SEUS SAIS.....	38
<b>4.1.1 MECANISMOS DE REAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS REACIONAIS A1-A7 E ACI1 E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL</b> .....	38
4.2 DERIVADOS QUINOLÍNICOS .....	60
4.3 ANÁLOGOS DE RESVERATROL.....	77
<b>4.3.1 MECANISMO DE REAÇÃO PARA FORMAÇÃO DE A3 E AR1-AR7 E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL</b> .....	77
4.4 ATIVIDADE BIOLÓGICA.....	85
<b>4.4.1 ATIVIDADE BIOLÓGICA – ANTILEISHMANIAL</b> .....	85
<b>4.4.2 ATIVIDADE BIOLÓGICA – ANTIMALÁRICO</b> .....	89
4.4.2.1 TITULAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE Q4 .....	90
<b>4.4.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA – ANTICÂNCER</b> .....	97
4.4.3.1 ENSAIO CLONOGÊNICO .....	99
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	101
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	103
PARTE EXPERIMENTAL.....	112
MATERIAIS E MÉTODOS.....	112
SÍNTESE DOS DERIVADOS ALQUIL-TRIAZÓLICOS T1-T4 .....	113
OBTENÇÃO DO 2-(PROP-2-IN-1-ILAMINO)FENOL .....	113
OBTENÇÃO DO 1-NITRO-4-(PROP-2-IN-1-ILOXI)BENZENO .....	114
OBTENÇÃO DOS TRIAZÓIS T1 E T2 .....	115
OBTENÇÃO DOS TRIAZÓIS T3 E T4 .....	117
OBTENÇÃO DO DERIVADO A4 e A5 .....	121
OBTENÇÃO DO DERIVADO A6 e A7 .....	122

OBTENÇÃO DOS SAIS ORGÂNICOS ALQUIL-TRIAZÓLICOS TS1-TS4 .....	124
OBTENÇÃO DOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS Q1-Q5.....	128
OBTENÇÃO DA 4-AZIDO-7-CLOROQUINOLINA .....	128
OBTENÇÃO DO DERIVADO Q5 .....	133
OBTENÇÃO DO DERIVADO Q4 .....	134
SÍNTESE DOS ANÁLOGOS DE RESVERATROL.....	136
APÊNCIDE A.....	142
ANEXOS .....	144

## 1 INTRODUÇÃO

Este trabalho teve como foco o desenvolvimento de novos compostos com potencial para o tratamento de doenças parasitárias, como leishmaniose e malária, e de doenças tumorais, como o câncer de mama. O planejamento dos novos compostos foi baseado em resultados promissores de atividades antileishmanial, antimalárica e antitumoral de substâncias previamente desenvolvidas pelo grupo de pesquisa SINTBIOMOL-UFJF. A análise da relação estrutura-atividade revelou aspectos estruturais essenciais para a atividade biológica desses candidatos a fármacos.

Para o controle da leishmaniose, foi observado que a formação de sais orgânicos a partir da reação de *N*-alquilação de compostos 1,2,3-triazólicos é crucial para a atividade desses compostos (MEINEL *et al.*, 2020). Além disso, a presença do núcleo quinolínico em novos derivados indica a possibilidade de estruturar moléculas com ação contra a malária, o que abre perspectivas para a síntese de novos híbridos utilizando esse precursor como bloco de construção (SOARES *et al.*, 2015; GLANZMANN *et al.*, 2021; MARINHO *et al.*, 2021).

No caso das doenças tumorais, observou-se que a variação no tamanho das cadeias alifáticas lineares substituídas na posição 1 de anéis 1,2,3-triazólicos pode influenciar a atividade das novas moléculas. Cadeias com 10 a 16 carbonos se destacaram como mais eficazes (FAGUNDES *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2022). Com base nesses resultados, foram exploradas a obtenção de novos derivados 1,2,3-triazóis e seus sais, novos híbridos quinolínicos e análogos do resveratrol.

### 1.1 LEISHMANIOSE

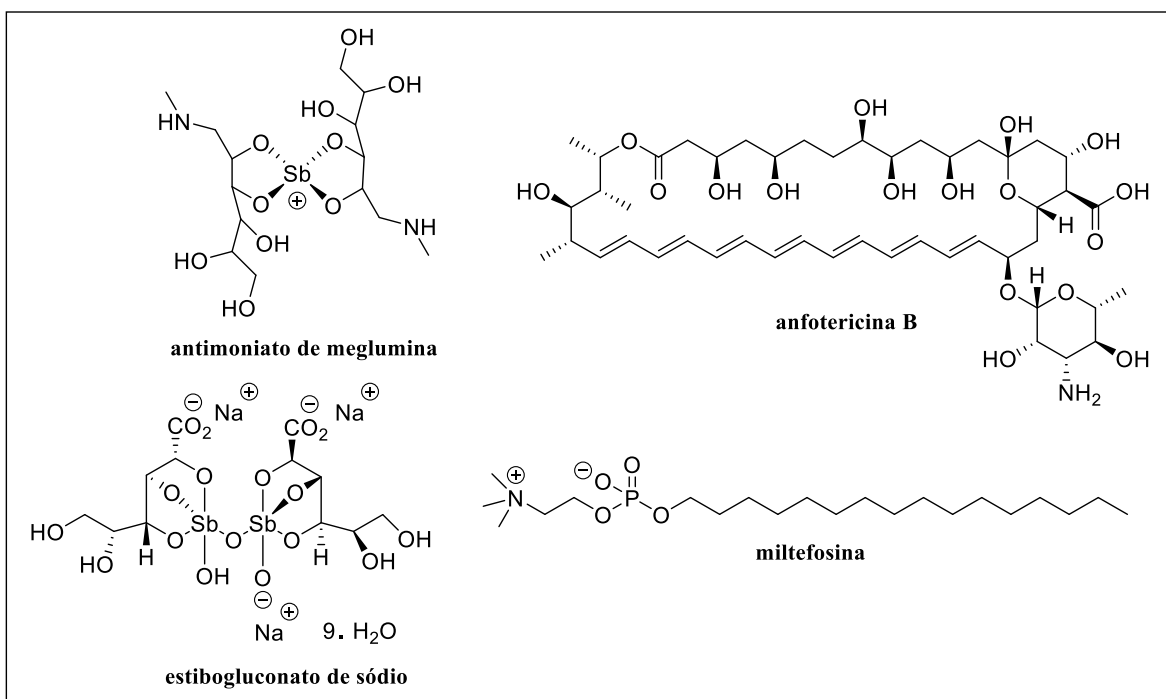
A leishmaniose é uma zoonose tropical e subtropical transmitida pelo protozoário flagelado do gênero *Leishmania*. Esta doença é disseminada através da picada de flebotomíneos do gênero *Phlebotomus* e *Lutzomyia* (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017; STEVERDING, 2017; MOKNI, 2019; SASIDHARAN; SAUDAGAR, 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a leishmaniose pertence a um grupo de sete doenças tropicais mais importantes e representa um grave problema de saúde pública por apresentar um espectro de manifestações

clínicas podendo potencialmente levar o portador a morte (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017).

A terapia medicamentosa para a leishmaniose e suas manifestações garante alívio dos sintomas e desconfortos ocasionados pela doença, controle e/ou a minimização da ocorrência de efeitos adversos e a cura se tratado de maneira correta. A figura 1 (p. 21), mostra alguns destes medicamentos utilizados na intervenção terapêutica da leishmaniose, entretanto, todos os fármacos disponíveis para a terapia apresentam-se insatisfatórios em termos de eficácia, custo, administração e/ou segurança necessitando assim, de alternativas para o controle da doença (HENDRIX, CALJON & MAES, 2019; SANTIAGO, PITA & GUIMARÃES, 2021).

Figura 1 – Estruturas química do antimoniato de meglumina, anfotericina B, estibogluconato de sódio e miltefosina.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

## 1.2 MALARIA

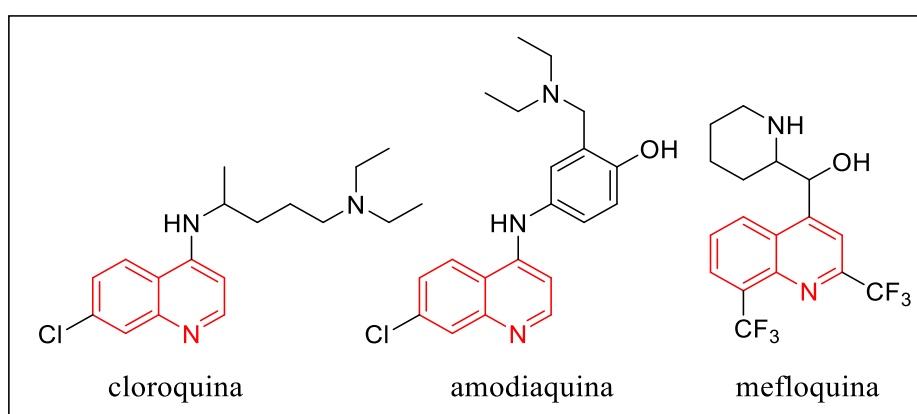
A Malária é uma doença parasitária subtropical causada pelos protozoários do gênero *Plasmodium*, e transmitida ao ser humano através da picada do mosquito



fêmea infectado da espécie *Anopheles* (TALAPKO *et al.*, 2019). De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) dados de 2023, houveram 263 milhões de casos de malária e 597.000 mortes no mundo. Aproximadamente 95% das mortes ocorreram na Região Africana da OMS, onde muitos em risco ainda não têm acesso aos serviços de que precisam para prevenir, detectar e tratar a doença.

Apesar da existência de duas vacinas de primeira geração licenciadas e recomendadas pela OMS, RTS,S e R21, estas são administradas, até o momento, para a população infantil em casos clínicos da doença (DUFFY *et al.*, 2024). Neste sentido, utilização terapêutica de agentes antimaláricos, terapia combinada de fármacos e o controle dos vetores são as formas encontradas para o combate da doença. Entretanto, estudos mostram que a eficiência de diversos agentes antimaláricos foi comprometida devido o surgimento de espécies de *Plasmodium* resistentes a medicamentos em monoterapias (PATEL *et al.*, 2017). Assim, a utilização de medicamentos como, cloroquina, amodiaquina, mefloquina (Figura 2) entre outros, foi afetada e a necessidade de novos antimaláricos é de extrema urgência. Neste sentido o desenvolvimento de novas fármacos que atuem tanto nos estágios de gametócitos transmissíveis quanto nos assexuados proliferativos intraeritrocíticos, em particular nos de espécies resistentes do parasito, é primordial (PINHEIRO *et al.*, 2019; WICHT *et al.*, 2020).

Figura 2 – Fórmulas estruturais de medicamentos antimaláricos.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

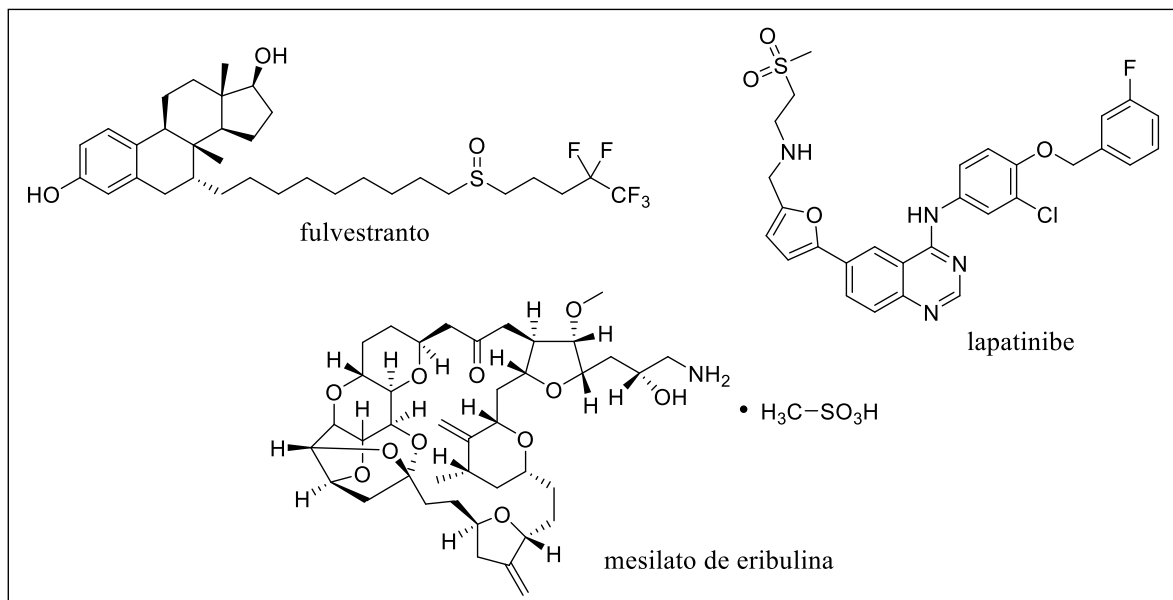
### 1.3 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama (CM) é um tipo de câncer que acomete mais comumente a mulheres no Brasil e no mundo, correspondendo respectivamente 29 e 25% dos novos casos que são registrados a cada ano. (INCA, 2019). Um dos fatores para o desenvolvimento do câncer de mama é a idade, sendo que 80% dos novos casos são diagnosticados em pessoas acima de 50 anos de idade. Esta doença pode ter caráter genético/hereditário, correspondendo de 5 a 10% dos casos totais da doença (WAKS, 2019). Entretanto, fatores ambientais e hábitos alimentares são umas das principais causas para o surgimento de CM, com alguns fatores secundários como distúrbios genéticos mediados por vírus (SU *et al.*, 2013).

O processo de desenvolvimento da doença, tem como característica a desregulação de múltiplas cascatas de sinalização, resultando em um aumento da proliferação celular, sobrevivência celular e o surgimento de resistência a drogas antitumorais. Para o CM, a desregulação é caracterizada principalmente pela inativação de genes supressores de tumor e hiperativação de proto-oncogenes (HANAHAN & WEINBERG, 2011). A descrição do CM se caracteriza por um grupo heterogêneo de neoplasias oriundas das células epiteliais, e por sua complexidade, representa um grande obstáculo para o campo da medicina em imunologia (POLYAK, 2011; LIU *et al.*, 2018). Neste sentido, uma terapia mais eficiente é necessária para tratar essas malignidades e a quimioterapia é um caminho.

Diversos quimioterápicos como fulvestranto, lapatinibe, mesilato de eribulina (Figura 3, p. 24) e vários outros medicamentos foram aprovados pela Food and Drug Administration (agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, responsável pela proteção e promoção da saúde pública através do controle e supervisão de diversos produtos) para vários tratamentos de subtipos de CM.

Figura 3 – Fármacos utilizados para a terapia química de câncer de mama.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Entretanto, devido a resistência encontrada na utilização destes medicamentos, o uso foi restringido, necessitando de novas alternativas devidamente comprovadas contra o CM (LIU *et al.*, 2018).

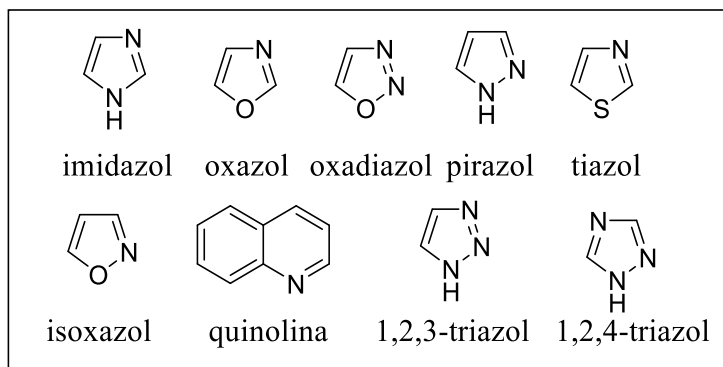
#### 1.4 QUINOLINAS, 1,2,3-TRIAZÓIS E SAIS ORGÂNICOS

Diante as limitações para o combate/controlar das doenças citadas, o grupo de pesquisa vem buscando a sintetizar novas substâncias com potencial para atuar frente as doenças descritas no texto. Neste sentido a síntese de pequenas moléculas heterocíclicas funcionalizadas é uma estratégia essencial para o *design* de novas estruturas.

Os heterociclos são comuns em produtos naturais biologicamente ativos e compostos sintéticos. Esta classe de compostos compõem a maior parte dos medicamentos disponibilizados no mercado (NISHANTH RAO *et al.*, 2021). Dentre os diversos núcleos heterocíclicos, destacam-se o imidazol, oxazol, oxadiazol, pirazol, tiazol, isoxazol, quinolina, 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol (Figura 4, p. 25), todos

amplamente utilizados como blocos construtores e conectores de grupos farmacofóricos (CHU *et al.*, 2019).

Figura 4 – Núcleos heterocíclicos utilizados como blocos construtores e conectores.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

A respeito da quinolina (Figura 4), heterociclo utilizado neste trabalho, primeiramente foi obtida de forma impura a partir do alcatrão de hulha por Runge em 1834 e, em 1842 Gerhardt a obteve como um produto de degradação do quinina e da cinchonina, nomeada posteriormente de quinolina (RUNGE, 1834; GERHARDT 1842).

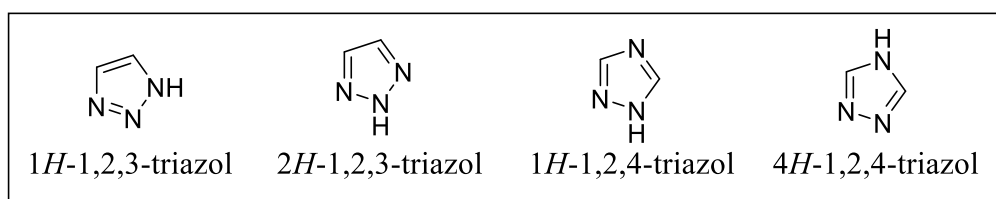
Especialmente, o sistema de anéis bicíclico ganhou atenção considerável, pois é uma estrutura central, constituindo o esqueleto básico de vários alcaloides (SHOBHASHANA *et al.*, 2018). Geralmente a quinolina está presente em produtos naturais farmacologicamente ativos e em produtos sintéticos. Estudos revelam que derivados que contém um bloco de quinolina tem atraído a atenção de diversos pesquisadores por exibirem uma ampla gama de atividades biológicas e farmacêuticas. Por exemplo, as atividades antibacteriana, antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória, antimalárica, antifúngica e antileishmanial foram bem estudadas (WEYESA & MULUGETA, 2020).

Neste sentido, este bloco é poderoso e permite a elaboração de novos derivados através de um planejamento racional explorando o conceito de hibridação molecular.

Outro heterociclo amplamente investigado é o triazol. Este é um anel aromático de cinco membros contendo dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio

com fórmula molecular  $C_2H_3N_3$ , sendo encontrado em duas formas isoméricas, 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol (Figura 5, p. 26) (PALKO *et al.*, 2019).

Figura 5 – Formas isoméricas, 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol.

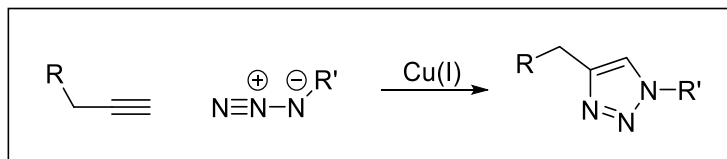


Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Na química medicinal, compostos que contêm o triazol como grupo farmacofórico, possuem extrema relevância devido à diversidade de aplicações farmacológicas, podendo atuar como anticonvulsivante (KADABA, 1988; GUAN *et al.*, 2017), antimicrobiano (ZHANG, 2019), antiviral (FENG, *et al.*, 2021), antituberculoso (KUMAR *et al.*, 2021), antidiabético (FALLAH *et al.*, 2022), anti-inflamatório (BOSHRA *et al.*, 2020), antioxidantes (NAHI & RAZZAQ, 2021) e antimaláricas (VALÉRIO LOPES *et al.*, 2021; GLANZMANN *et al.*, 2021). Esta funcionalidade ampla é atribuída à porção heterocíclica que pode exercer várias interações não covalentes que são capazes de melhorar a capacidade de ligação a alvos biomoleculares. Além disso, o triazol pode atuar como o bioisómero de amida, éster, ácido carboxílico e outros heterociclos, sendo um farmacóforo comum em muitas fármacos (GAO *et al.*, 2019).

Por ser de origem sintética, os 1,2,3-triazóis são poderosos no desenvolvimento de novas estruturas, visto que, permitem conectar dois fragmentos moleculares funcionais de maneira simples e controlada (BONANDI *et al.*, 2017; MELDAL & DINESS, 2020). Dentre as diversas metodologias para a formação deste núcleo, utiliza-se majoritariamente a cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I) (do inglês *Copper(I)-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition* (CuAAC)) (Esquema 1) ou comumente denominada reação “click” (MELDAL & DINESS, 2020).

Esquema 1 – Cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

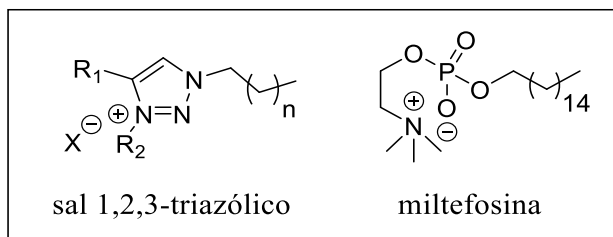
Assim, o nosso grupo de pesquisa vem buscando utilizar desta metodologia para formular novos derivados triazólicos baseados na estrutura da miltefosina, (composto com ação antiparasitária e antitumoral) para avaliar frente a células cancerosas de mama e doenças negligenciadas como a malária e leishmaniose.

A miltefosina (Figura 1, p. 20), é um composto atraente por ter um amplo espectro de propriedades antiparasitárias e ser primeira medicamento oral no arsenal terapêutico para leishmaniose (PALIC & BEIJNEN & DORLO, 2022).

Estruturalmente, a miltefosina é um éster de fosforilcolina de um álcool de cadeia longa, zwitteriônico, possuindo um grupo fosforil carregado negativamente e uma amina quaternária carregada positivamente, dispendo de um caráter anfifílico. Tendo em vista a funcionalidade, é considerado um inibidor proteína quinase B (Akt/PKB). A Akt/PKB é uma proteína essencial dentro da via de sinalização intracelular da fosfatidilinositol 3-quinase/Akt/alvo da rapamicina, que está envolvida na sobrevivência celular (RUITER *et al.*, 2003). Por essa característica, a miltefosina se enquadra na classe dos alquil-lisofosfolípidos sintéticos, que representam uma classe de agentes antitumorais que agem sobre as membranas celulares e induzem a apoptose (MENEZ *et al.*, 2007).

Neste sentido, desenvolver novas moléculas contendo o núcleo 1,2,3-triazólico para obtenção de novos candidatos a fármacos é um caminho promissor. Entretanto, a baixa solubilidade em água dos triazóis é um limitador para a realização de testes *in vivo*, pois afeta diretamente a biodisponibilidade destes derivados (APERIS & MYLONAKIS, 2006; CAO *et al.*, 2014). Então, baseado nas características químicas e biológicas da miltefosina, a formação de sais orgânicos a partir de triazóis é uma estratégia eficiente para melhorar a solubilidade e conseqüentemente a atividade biológica, além de mimetizar o a função desta alquilfosfocolina. Neste sentido, os sais triazólicos se enquadram como bioisósteros não clássicos da miltefosina (Figura 6) (STROPPIA *et al.*, 2017).

Figura 6 – Bioisosterismo não clássico de sal 1,2,3-triazólico/miltefosina.

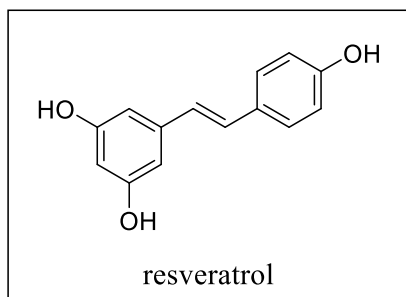


Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Os trabalhos de STROPPA *et al.*, 2017; GLANZMANN *et al.*, 2018 e MEINEL *et al.*, 2020, mostraram que a formação de sais orgânicos triazólicos obtiveram relevante atividade antiparasitária e melhor hidrosolubilidade. Adicionalmente, foi possível observar que a presença de cadeias alquílicas de 10 átomos de carbono na posição 1 do anel triazólico forneceu produtos com atividade contra leishmaniose (STROPPA *et al.*, 2017; MEINEL *et al.*, 2020) e câncer (SOUZA-FAGUNDES *et al.*, 2018), enquanto os precursores neutros se mostraram inativos. Em GLANZMANN *et al.*, 2018 observou-se que a citotoxicidade aumentou com a presença do grupo alquil de 10 átomos de carbono. Assim, buscou-se sintetizar neste trabalho derivados contendo o substituinte semelhante na posição 1 do anel triazólico, e também foi investigado se a cadeia alifática de 16 átomos de carbono, elevaria a citotoxicidade.

## 1.5 RESVERATROL

O resveratrol ou 3,4',5 trihidroxiestilbeno (RE) (Figura 7) é um polifenol natural estilbenoide, que foi isolado pela primeira vez por Takaoka da planta *Veratrum grandiflorum* no ano de 1939 (TAKAOKA, 1939). O RE é encontrado em mais de 70 espécies de plantas, mas é altamente concentrado na casca das uvas tintas (SHAITO *et al.*, 2020).

Figura 7 – Estrutura química do *trans*-resveratrol.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Foi relatado que o resveratrol exibe uma diversidade de benefícios quando utilizado em terapias, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antiplaquetários, anti-hiperlipidêmicos, imunomoduladores, anticarcinogênicos, cardioprotetores, vasorelaxantes e neuroprotetores (BO *et al.*, 2013; ANDRADE *et al.*, 2018; ABENAVOLI *et al.*, 2018; PANNU & BHATNAGAR, 2019; XIAO *et al.*, 2019).

Em virtude do amplo espectro de atividades biológicas deste polifenol, o grupo SINTBIOMOL buscou na literatura trabalhos que investigaram a possível aplicação do resveratrol como agente antileishmanial.

A partir do trabalho de Kedzierski e colaboradores em 2007, na avaliação do resveratrol e análogos hidroxilados frente a cepas promastigotas e amastigotas de *Leishmania major*, constatou-se uma redução da parasitemia em ambas formas morfológicas após a aplicação do polifenol.

Ferreira e colaboradores em 2014, avaliaram a ação biológica *in vitro* do resveratrol de maneira isolada e em conjunto a anfotericina B (Figura 1, p. 20) sobre cepas de *Leishmania amazonensis*. Foi constatado uma redução dos parasitas quando o polifenol era administrado de maneira isolada e conjunta a anfotericina B nas formas promastigotas e amastigotas.

Apesar do potencial antileishmanial do resveratrol, os autores encontraram várias limitações em relação a avaliação *in vivo* do estilbenoide. Fatores como baixa biodisponibilidade, metabolização rápida e baixa solubilidade foram limitantes para a utilização neste ensaio, prejudicando uma melhor avaliação da atividade antileishmanial (WALLE *et al.*, 2004; SHAITO *et al.*, 2020).

Neste contexto, o grupo SINTBIOMOL vem desenvolvendo análogos do resveratrol que possam ser mais ativos que o polifenol, além de superar as



limitações citadas no texto (COIMBRA *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2018). Foi proposto no presente trabalho o desenvolvimento e avaliação da atividade antileishmanial de novos análogos do resveratrol.

## 2 OBJETIVOS

Sintetizar e caracterizar novos derivados quinolínicos, 1,2,3-triazólicos, incluindo seus sais orgânicos e análogos de resveratrol e, avaliar os compostos sintetizados para avaliação das atividades antileishmanial, antimalárica e antitumoral.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- a) sintetizar híbridos moleculares contendo o núcleo quinolínico;
- b) sintetizar derivados 1-alkil-1,2,3-triazólicos e seus sais orgânicos;
- c) sintetizar compostos análogos de resveratrol;
- d) caracterizar os compostos sintetizados através de ponto de fusão, espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução e espectroscopia de RMN unidimensionais ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) e bidimensionais,
- e) avaliar as propriedades antileishmanial, antimalárica e antitumoral dos compostos sintetizados.

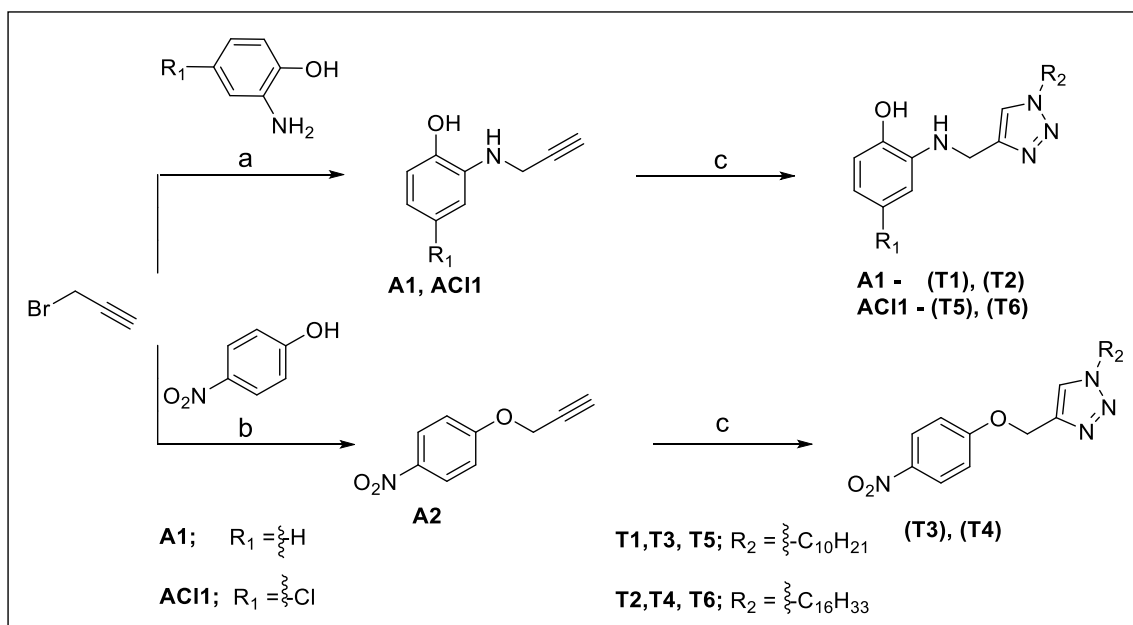
### 3 METODOLOGIA

Serão apresentados os planejamentos de síntese utilizados para obtenção dos compostos alvo propostos neste trabalho.

#### 3.1 PLANEJAMENTO DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1-ALQUIL-1,2,3-TRIAZÓLICOS E SEUS SAIS

Para obtenção dos derivados triazólicos, primeiramente, serão sintetizados dois intermediários propargilados pela substituição nucleofílica bimolecular entre o brometo de propargila e o *o*-aminofenol ou 2-amino-4-clorofenol, para formação de **A1** e **ACI1**, e com *p*-nitrofenol, para formação de **A2**. Posteriormente, será realizado a reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I) utilizando os alcinos (**A1**, **ACI1** e **A2**) e diferentes azidas orgânicas, que serão sintetizadas previamente, para formação dos triazóis (**T1-T6**) de acordo com o estudo desenvolvido por Kolb; Finn e Sharpless em 2001 e exposto no esquema 2.

Esquema 2 – Rota sintética para formação dos derivados alquiltriaazólicos **T1-T6**.

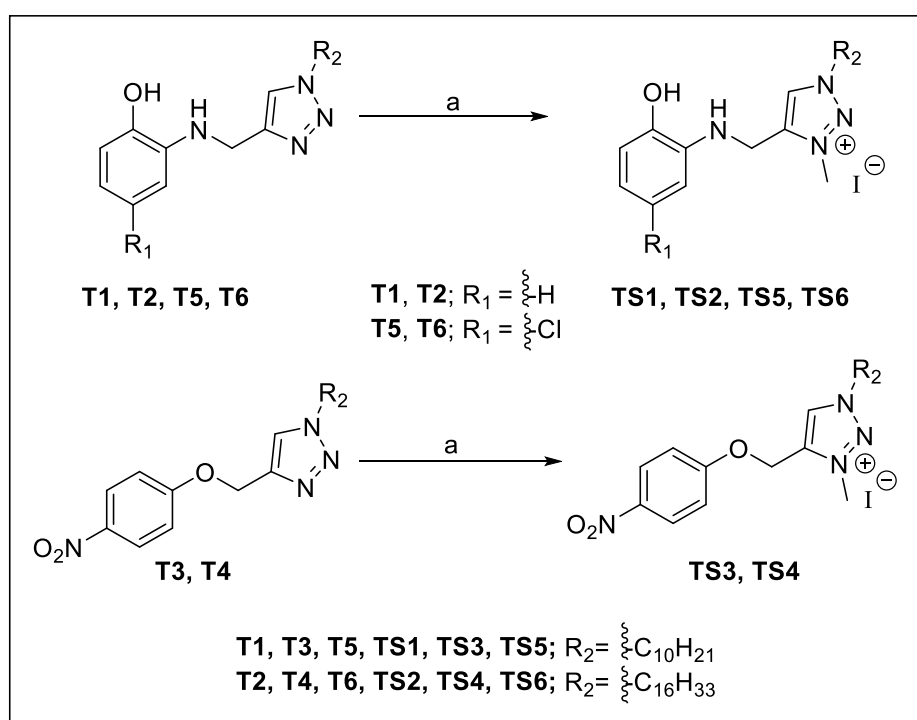


a =  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona; b =  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF; c =  $\text{R}_2\text{-N}_3$ , ascorbato de sódio,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ;

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para a formação dos sais orgânicos triazólicos, os derivados **T1-T6** serão submetidos a uma reação de *N*-alquilação com iodeto de metila em acetonitrila sob refluxo para a formação dos sais **TS1-TS6**, de acordo com o procedimento descrito por Stroppa e colaboradores em 2017, ilustrado no esquema 3.

Esquema 3 – Rota sintética para formação dos sais orgânicos alquiltriazólicos **TS1-TS6**.



a = CH<sub>3</sub>-I, CH<sub>3</sub>CN, refluxo;

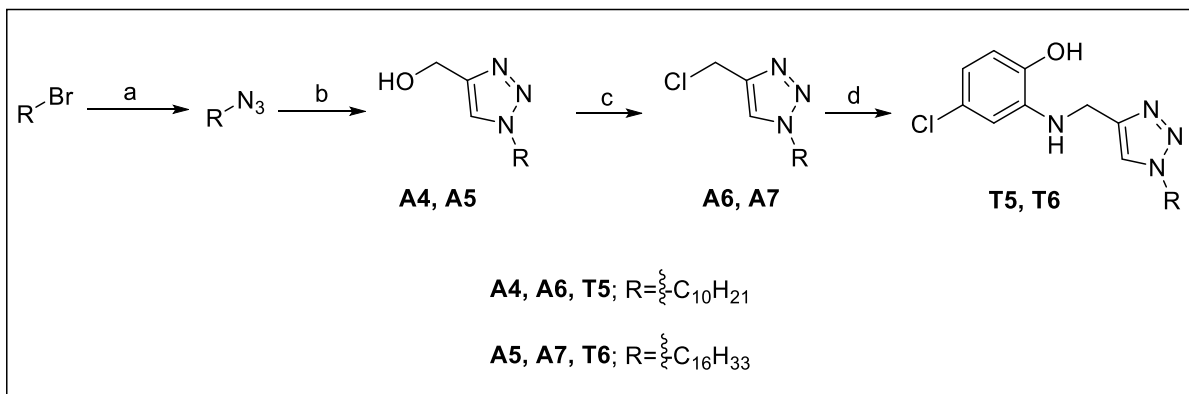
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Além da rota proposta no esquema 2 (p. 31) será utilizada de uma rota de sintética distinta para a síntese dos derivados triazólicos alquilados (**T5** e **T6**).

Primeiramente, separadamente reagiremos o 1-bromodecano e o 1 bromohexadecano com azida de sódio em dimetilformamida sob aquecimento para a formação do 1-azidodecano (**A4**) e 1-azido-hexadecano (**A5**). Em sequência, as azidas formadas de forma separada reagirão com álcool propargílico e com reagentes utilizados comumente para a reação *CuAAC* já descritos anteriormente, para formação de **A4** e **A5**. Os intermediários, **A4** e **A5**, serão submetidos a uma reação com cloreto de tionila em clorofórmio (seco com peneira molecular), sob temperatura ambiente, para formação de **A6** e **A7**. Sequencialmente, o 2-amino-4-

reagirá através substituição nucleofílica em **A6** e **A7** em meio à diclorometano sob refluxo para formação do alquil-triazol **T5** e **T6**, de acordo com o esquema 4.

Esquema 4 – Rota sintética para síntese do derivado alquiltriazólicos **T5** e **T6**.



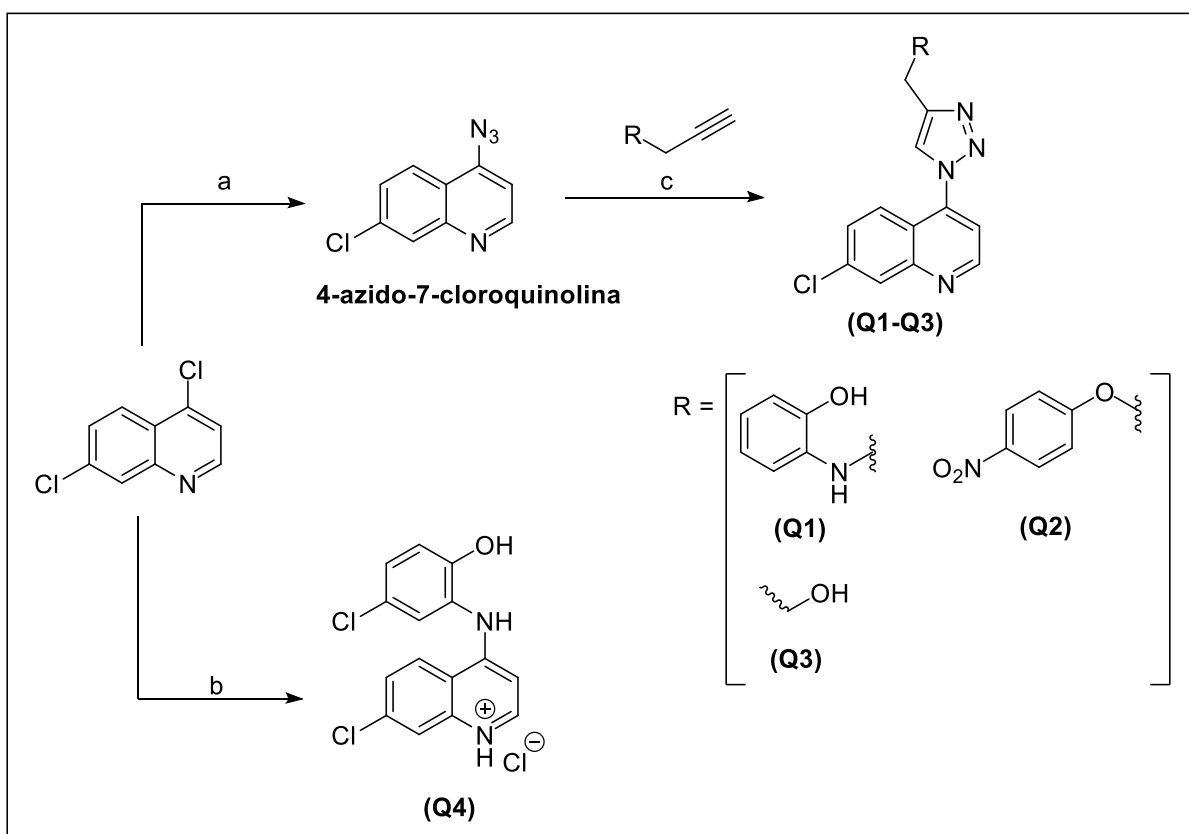
a =  $\text{NaN}_3$ , DMF; b = álcool propargílico, ascorbato de sódio,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ .; c =  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ .; d = 2-amino-4-cloro-fenol, diclorometano;

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

### 3.2 PLANEJAMENTO DE SÍNTESE DOS DERIVADOS QUÍNOLÍNICOS

Utilizando o esqueleto da 4,7-dicloroquinolina, serão sintetizados diversos derivados quinolínicos, sendo que, alguns envolvem a introdução do anel 1,2,3-triazólico e outros se originarão a partir da hibridação molecular com compostos fenólicos, conforme o esquema 5 (p. 35).

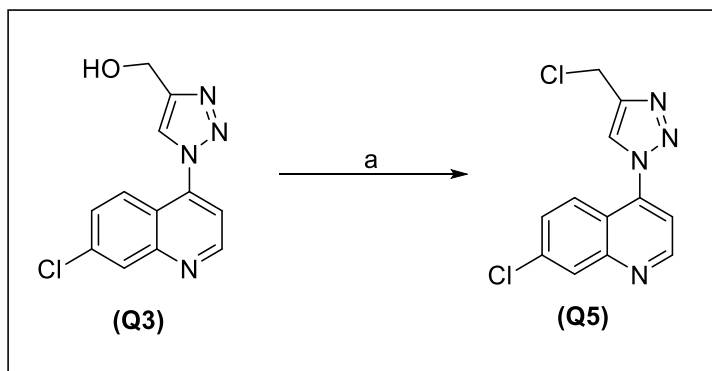
Primeiramente será realizada uma substituição nucleofílica aromática da 4,7-dicloroquinolina em meio a uma mistura de etanol e água com azida de sódio sob refluxo para a formação da 4-azido-7-cloroquinolina. Em seguida será realizada a reação *CuAAC* em condições reacionais similares a exposta no esquema 5, diferenciando-se no solvente reacional (dimetilsulfóxido) e utilizando os alcinos **A1**, **A2** (que serão previamente sintetizados, esquema 2, p. 31) e álcool propargílico respectivamente para formação dos derivados **Q1**, **Q2** e **Q3**. Será feito adicionalmente uma substituição nucleofílica aromática entre a 4,7-dicloroquinolina e o 2-amino-4-clorofenol em meio a etanol sob refluxo para formação de **Q4**.

Esquema 5 – Rota sintética dos derivados quinolínicos/triazólicos **Q1-Q4**.

a = NaN<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O, refluxo; b = 2-amino-4-clorofenol, EtOH, refluxo; c = CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O, ascorbato de sódio, DMSO;

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Sabendo que o composto **Q3** foi sintetizado anteriormente e testado por Soares e colaboradores em 2016, será reproduzido a metodologia empregada para síntese de **Q3**, este reagirá com cloreto de tionila em clorofórmio seco com peneira molecular de acordo com o esquema 6 (p. 36), a fim de investigar se haveria uma melhora na atividade do derivado quinolínico **Q5**, além de utilizá-lo posteriormente como intermediário para novas estruturas.

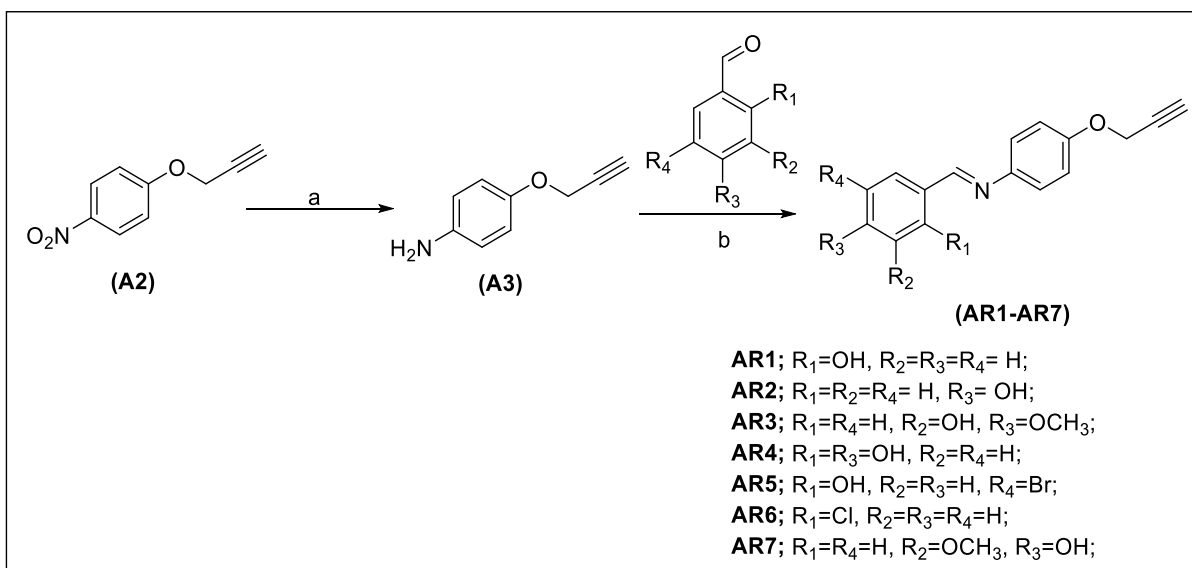
Esquema 6 – Síntese do derivado quinolínico **Q5**.

a = SOCl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>;

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

### 3.3 SÍNTESE DOS ANÁLOGOS DE RESVERATROL

Esta série de compostos análogos do resveratrol será sintetizada, primeiramente, a partir da reação de redução do intermediário propargílico **A2** com auxílio de pó de ferro metálico em uma mistura de etanol e água sob refluxo para formação de **A3**. Em sequência, será realizada a reação de formação de imina entre o alcino **A3** e diferentes aldeídos aromáticos (*o*-hidroxibenzaldeído, *p*-hidroxibenzaldeído, 3-hidroxi-4-metóxi-benzaldeído, 2,4-dihidróxi-benzaldeído, 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído, *o*-clorobenzaldeído, 4-hidroxi-3metóxi-benzaldeído respectivamente), em tolueno sob aquecimento para a formação de **AR1-AR7**, ilustrado no esquema 7 (p. 37).

Esquema 7 – Rota de síntese dos análogos de resveratrol **AR1-AR7**.

a = Fe<sup>o</sup>, EtOH/H<sub>2</sub>O, refluxo; b = tolueno.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 TRIAZÓIS ALQUILADOS E SEUS SAIS

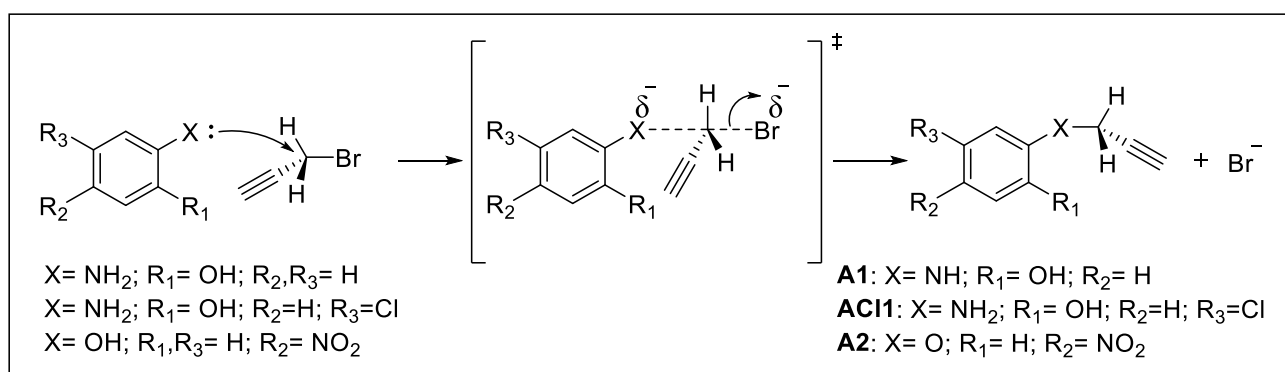
Nesta seção foram discutidos o mecanismo de reação de cada etapa reacional e a elucidação estrutural dos derivados triazólicos alquilssubstituídos e seus respectivos sais. Para a caracterização destes derivados, foram utilizadas técnicas como espectroscopia no IV, espectrometria de massas de alta resolução e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

#### 4.1.1 MECANISMOS DE REAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS REACIONAIS A1-A7 E ACI1 E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

Primeiramente, para obtenção dos intermediários precursores dos triazóis (**T1-T6**) realizou-se uma reação de propargilação do *o*-aminofenol, 2-amino-4-clorofenol e o *p*-nitrofenol com brometo de propargila em acetona e meio básico ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) para formação de **A1**, **ACI1** e **A2** respectivamente. O mecanismo de reação proposto para a formação dos intermediários ocorre via substituição nucleofílica bimolecular como descrito no esquema 8 (p. 39).

Para a formação de **A2**, o oxigênio da hidroxila presente no *p*-nitrofenol atua realizando um ataque nucleofílico do carbono parcialmente positivo do brometo de propargila para formação do intermediário como ilustrado no esquema 8 (p. 38). Após a saída do íon brometo e o oxigênio estar carregado positivamente, ocorre uma retirada do hidrogênio ácido através da reação com o íon carbonato presente no meio reacional e temos a formação de **A2**.

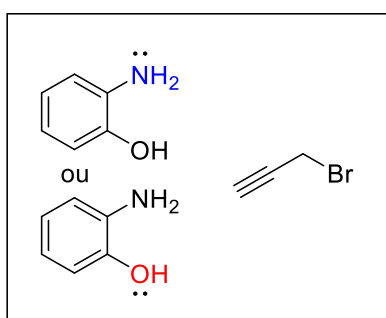
Esquema 8 – Proposta de mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular para formação de **A1**, **ACI1** e **A2**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para a formação de **A1** e **ACI1**, onde é utilizado o *o*-aminofenol e 2-amino-4-clorofenol respectivamente, propõe-se que ocorre uma  $\text{S}_{\text{N}}2$  para substituir o substrato do brometo de propargila em acetona e meio básico com  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Nesta reação temos a possibilidade de formação de diferentes produtos devido a presença de dois sítios que podem atuar como nucleófilos, o nitrogênio do grupo amina e o oxigênio da hidroxila fenólica (Figura 8).

Figura 8 – Grupos nucleofílicos do *o*-aminofenol e brometo de propargila.

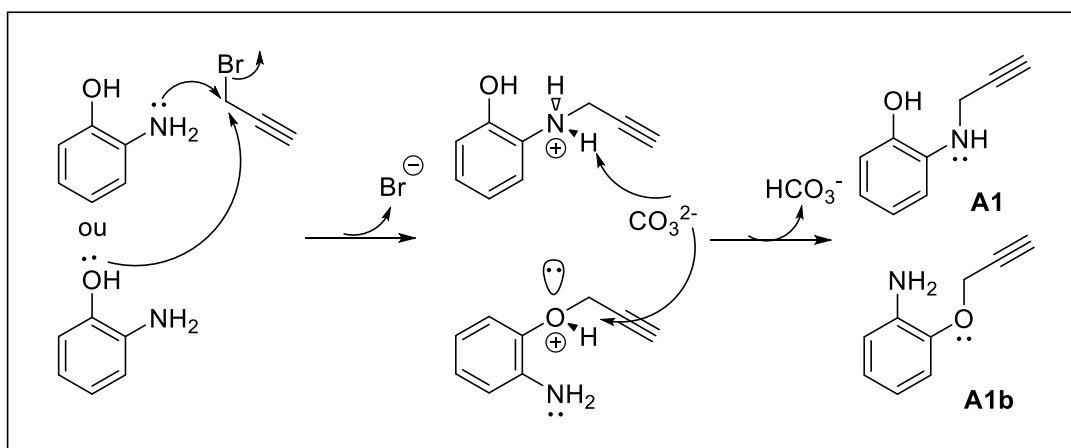


Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

No primeiro caso, após o ataque nucleofílico do grupo amino sobre o brometo de propargila e a saída do íon brometo, é formada uma estrutura com geometria tetraédrica com carga líquida positiva sobre o átomo de nitrogênio. Neste momento o sal básico ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) atua neutralizando o hidrogênio ácido presente neste cátion e levando a formação do produto **A1**. O segundo caso, onde o nucleófilo é a hidroxila fenólica, a reação ocorre de maneira similar, com à formação de uma estrutura

tetraédrica com carga líquida positiva sobre o átomo de oxigênio, e posteriormente a neutralização pelo sal básico. Ambas propostas para os mecanismos de reação são ilustradas no esquema 9.

Esquema 9 - Proposta do mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular seguida de neutralização do cátion amínio e oxônio.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Neste sentido, devido a possibilidade de formação de produtos distintos, avaliou-se a reação em diferentes condições reacionais para buscar um maior rendimento de **A1**, que é o produto alvo. Escolheu-se acetona como solvente e a manteve fixa devido sua capacidade de solubilização dos reagentes. Manteve-se fixo o tempo reacional, sendo de 24h e modificou-se a proporção molar entre *o*-aminofenol/brometo de propargila/ $K_2CO_3$  como ilustrado na tabela 1 (p. 41).

Tabela 1 - Avaliação de diferentes condições reacionais para formação de **A1**.

Reação	Equivalente molar	Temperatura	Rendimento
	<i>o</i> -aminofenol/CHCCH <sub>2</sub> Br/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	(°C)	<b>A1</b> (%)
<b>1</b>	1:1:0	t.a.	59
<b>2</b>	1:1:0,5	t.a.	68
<b>3</b>	1:1:1	t.a.	60
<b>4</b>	1:1:2	t.a.	48
<b>5</b>	1:1:0	50	47
<b>6</b>	1:1:0,5	50	52
<b>7</b>	1:1:1	50	62
<b>8</b>	1:1:2	50	42

CHCCH<sub>2</sub>Br = brometo de propargila; t.a.= temperatura ambiente;

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

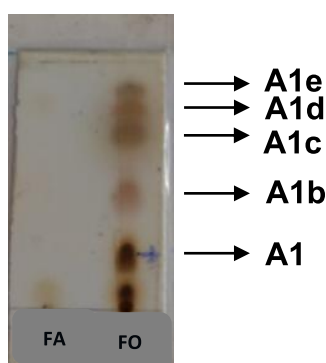
A partir dos dados levantados, observou-se que sem a presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e mantendo a proporção molar equivalente (1:1) entre *o*-aminofenol e o brometo de propargila, à temperatura ambiente o intermediário **A1** é formado com 59% de rendimento e quando variou-se a temperatura para 50 °C, o rendimento caiu para 47%. Já com todos os reagentes em proporções molares iguais e sem aquecimento, o rendimento de **A1** foi de 60% e com aquecimento a 50 °C elevou-se para 62%. Quando o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi utilizado com um equivalente molar duas vezes maior que *o*-aminofenol e o brometo de propargila sem aquecimento, o rendimento de **A1** foi igual a 48% e à 50 °C caiu para 42%. Por fim, o melhor rendimento obtido foi mantendo-se igual a proporção molar entre *o*-aminofenol/brometo de propargila e utilizando meio equivalente de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a temperatura ambiente, onde obteve-se 68% de rendimento. Nestas mesmas condições molares porém sob aquecimento a 50 °C, o rendimento foi de 52%. Concluiu-se que a melhor condição reacional obtida foi na reação 2.

Sobre as variações no rendimento de **A1**, observa-se que vários fatores influenciam neste resultado, desde as condições reacionais até a formação de subprodutos indesejados. A constatação da formação de outros produtos foi confirmada pela placa cromatográfica ilustrada na figura 9, onde propôs-se as estruturas dos mesmos.

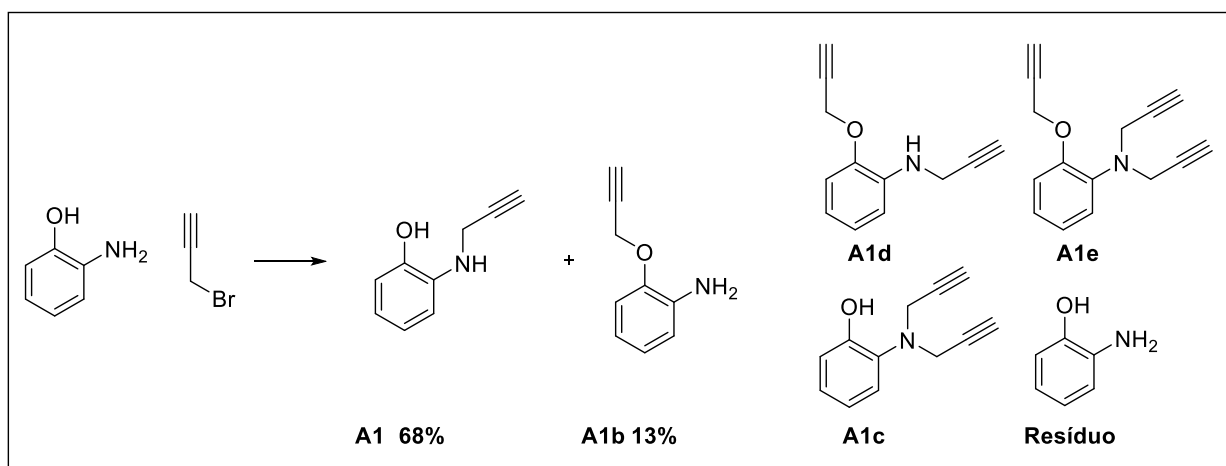
Dentre os subprodutos, foi possível isolar apenas o produto **A1b** (reação 2, tabela 1), além de **A1**, proveniente da reação entre a hidroxila fenólica e o brometo de propargila, porém em quantidade minoritária (13% de rendimento) esquema 10 (p. 43), onde confirmou-se a substituição através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  disposto em anexo.

Além de **A1b**, observou-se a presença de outras três manchas UV positivo que foram reveladas também em vapor de iodo. Suponha-se que os subprodutos observados, além de **A1b**, são provenientes da dissustituição do grupo amino, monossustituição do grupo amina e da hidroxila fenólica e pôr fim a trissustituição no substrato do *o*-aminofenol, resultando respectivamente em **A1c**, **A1d** e **A1e** de acordo com o esquema 10 (p. 43).

Figura 9 – Placa cromatográfica após purificação prévia da reação de propargilação do *o*-aminofenol.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

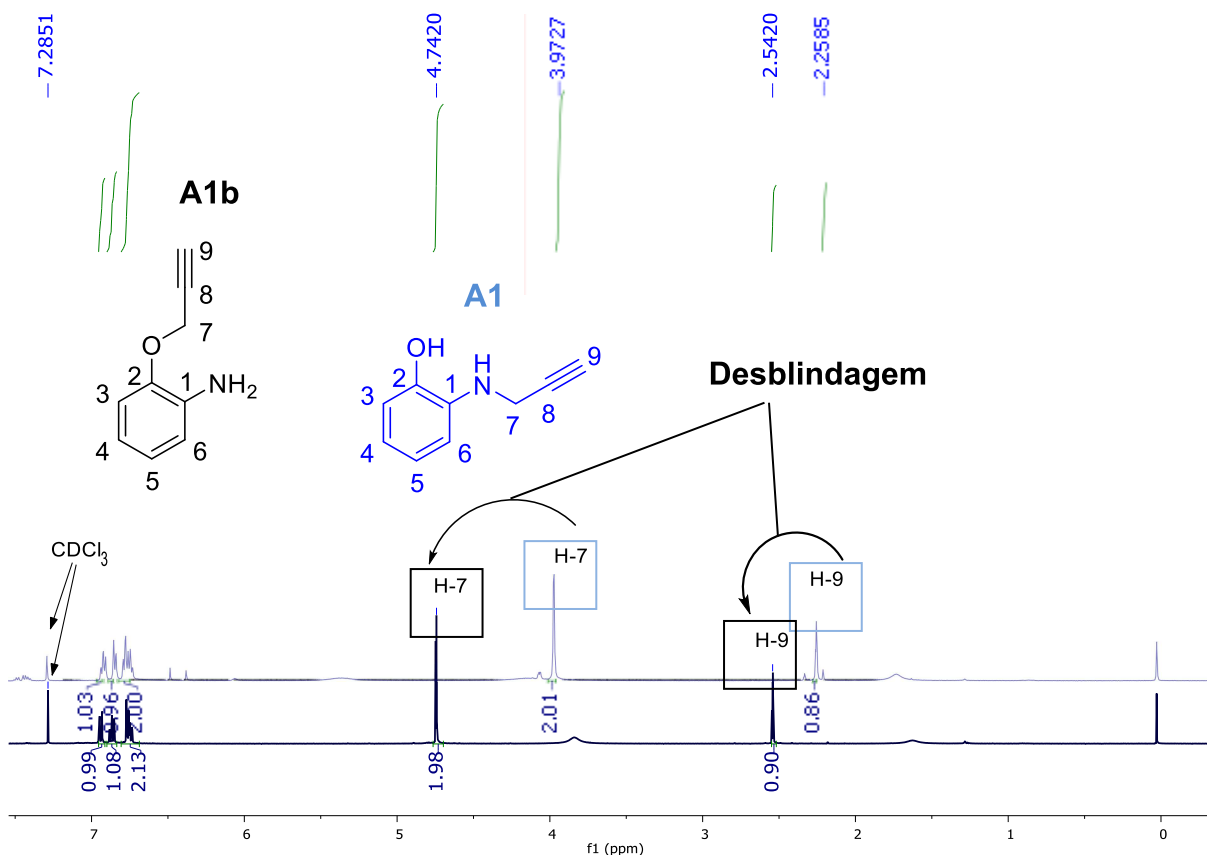
Esquema 10 – Reação de propargilação entre *o*-aminofenol e brometo de propargila.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para dar suporte a afirmação da formação de **A1** e **A1b**, foi feita uma sobreposição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos os intermediários conforme ilustrado na figura 10 (p. 43), onde podemos observar diferenças nos deslocamentos químicos dos compostos citados. Observou-se, na figura 10, que os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos H-7 e o hidrogênio metínico H-9 de **A1** e **A1b** apresentaram uma diferença nos seus deslocamentos químicos. Para **A1**, os sinais de H-7 e H-9 ocorreram em  $\delta$  3,97 e  $\delta$  2,25 ppm respectivamente, já para **A1b** observou-se que ambos hidrogênios ocorreram em  $\delta$  4,74 e  $\delta$  2,54 ppm.

De fato, a diferença observada no deslocamento químico dos hidrogênios acontece devido o átomo de oxigênio, de **A1b**, possuir maior eletronegatividade e realizar um maior efeito retirador de elétrons sobre os hidrogênios citados (H-7 e H-9) comparado ao átomo de nitrogênio de **A1**. Em virtude da propriedade periódica citada, temos uma menor densidade eletrônica sobre H-7 e H-9 e conseqüentemente o sinal ocorre em regiões mais desblindadas.

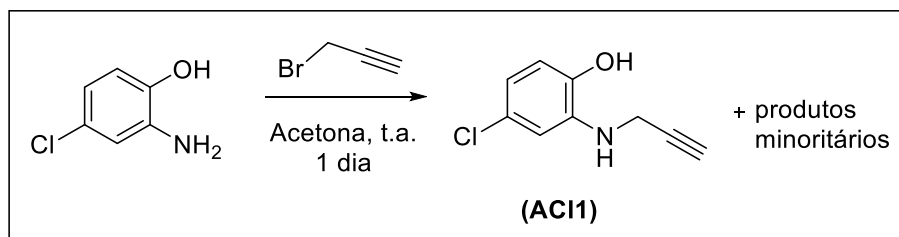
Figura 10 – Sobreposição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **A1** e **A1b**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Por fim, os intermediários **A1** e **A2**, foram submetidos a reação *CuAAC*, com diferentes azidas alifáticas para a formação dos triazóis alquilados **T1-T4**. A proposta mecanística para a formação destes triazóis será discutida na seção 4.1.2 (p. 46).

Para a formação do intermediário propargilado **AC11**, utilizou-se o 2-amino-4-clorofenol como nucleófilo para a substituição no brometo de propargila de acordo com o esquema 11 (p. 45). Similarmente à **A1**, obteve-se uma mistura de produtos minoritários junto ao intermediário de interesse, isto ocorreu devido a propargilação em diferentes posições. Entretanto, diferentemente da síntese de **A1**, não foi possível isolar o intermediário **AC11** e nenhum dos produtos minoritários.

Esquema 11 – Tentativa de reação de formação do intermediário **ACI1**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Supõe-se, que a partir de evidências experimentais obtidas na tentativa de purificação **ACI1** e produtos minoritários (cromatografia em camada delgada), que a presença do átomo de cloro substituído na posição 4 do anel aromático diminui a diferença de polaridade dos produtos monossubstituídos formados e conseqüentemente, impossibilita a separação através cromatografia em coluna de sílica gel, mesmo utilizando diferentes combinações de solventes para formação de eluentes.

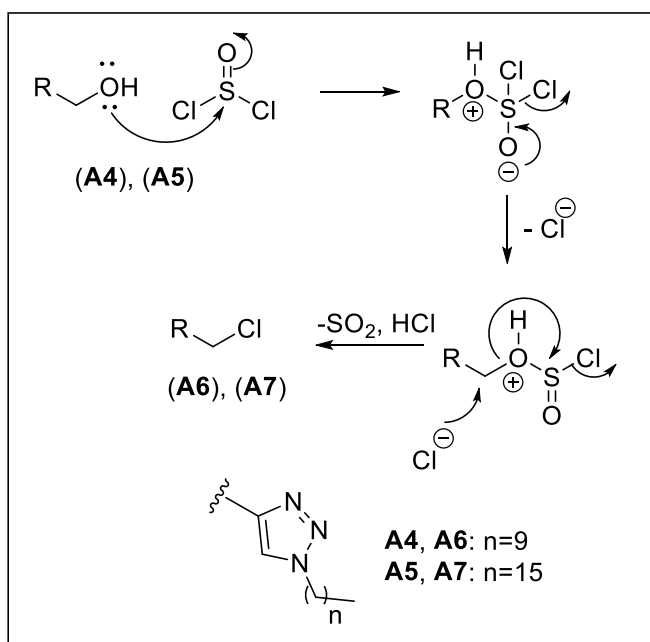
Em virtude desta limitação, utilizou-se uma rota alternativa de síntese como disposto no esquema 4 (p. 33) para a formação dos triazóis **T5** e **T6**.

Neste sentido, formou-se primeiramente duas azidas alifáticas, 1-azidodecano e 1-azidohexadecano com rendimento respectivo de 95 e 99%, a partir da substituição nucleofílica utilizando azida de sódio no substrato do 1-bromodecano e 1-bromohexadecano em meio de dimetilformamida. Em seqüência estas azidas, separadamente, foram submetidas a reação *CuAAC*, para formação dos intermediários **A4** e **A5** (o mecanismo de reação proposto será discutido no tópico 4.1.2, p. 46) com rendimentos de 65 e 71% de rendimento respectivamente.

Por fim estes intermediários foram submetidos a uma reação com cloreto de tionila em meio a clorofórmio seco para a formação de **A6** e **A7**, ambos obtidos com rendimentos de 73 e 77%. O mecanismo proposto para formação de **A6** e **A7** segue o esquema 13 (p. 46).



Esquema 12 – Proposta de mecanismo de reação de cloração para formação dos intermediários triazólicos **A6** e **A7**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Primeiramente temos o ataque nucleofílico do átomo de oxigênio ao enxofre parcialmente positivo e a formação do íon oxônio. Sequencialmente temos a deslocalização do par de elétrons do oxigênio para formação da ligação  $\pi$ , seguida da eliminação de um íon cloreto. Após esta etapa, o íon cloreto livre ataca o carbono vicinal ao átomo de oxigênio do íon oxônio, promovendo um rearranjo interno da espécie intermediária, com cisão heterolítica da ligação C-O e a formação de uma segunda ligação  $\pi$  enxofre-oxigênio. Este rearranjo promove a eliminação do íon cloreto e formação de dióxido de enxofre e cloreto de hidrogênio além do haleto de alquila triazólico **A6** e **A7** (BISSINGER & KUNG, 1947; IRELAND & WRIGLEY & YOUNG, 1958; CLAYDEN & GREEVES & WARREN, 2012, p. 214).

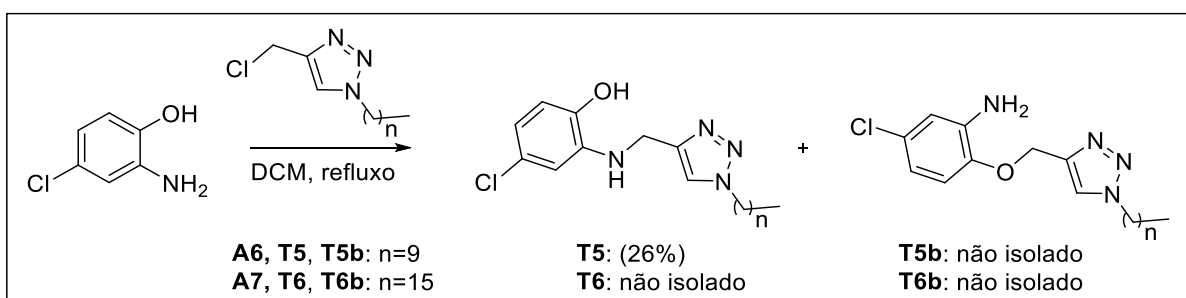
Posteriormente realizou-se uma substituição nucleofílica bimolecular entre 2-amino-4-clorofenol e os intermediários **A6** e **A7** separadamente em meio a diclorometano para a formação dos triazóis **T5** e **T6** respectivamente de acordo com o esquema 13 (p. 47).

Constatou-se a partir do monitoramento da reação de formação de **T5** e **T6**, utilizando a CCD, que ocorria a formação de um segundo produto, minoritário,

denominado **T5b** e **T6b** nas reações com os intermediários **A6** e **A7** separadamente. Estes produtos são provenientes da atuação do átomo de oxigênio como nucleófilo.

Para a reação com **A6**, foi possível isolar através da purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, apenas o triazol **T5** com 26% de rendimento, seu produto secundário **T5b** não foi isolado. Para a reação com **A7**, não foi possível isolar os triazóis **T6** e **T6b**.

Esquema 13 – Reação de substituição para formação de T5-T6 e produtos minoritários.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

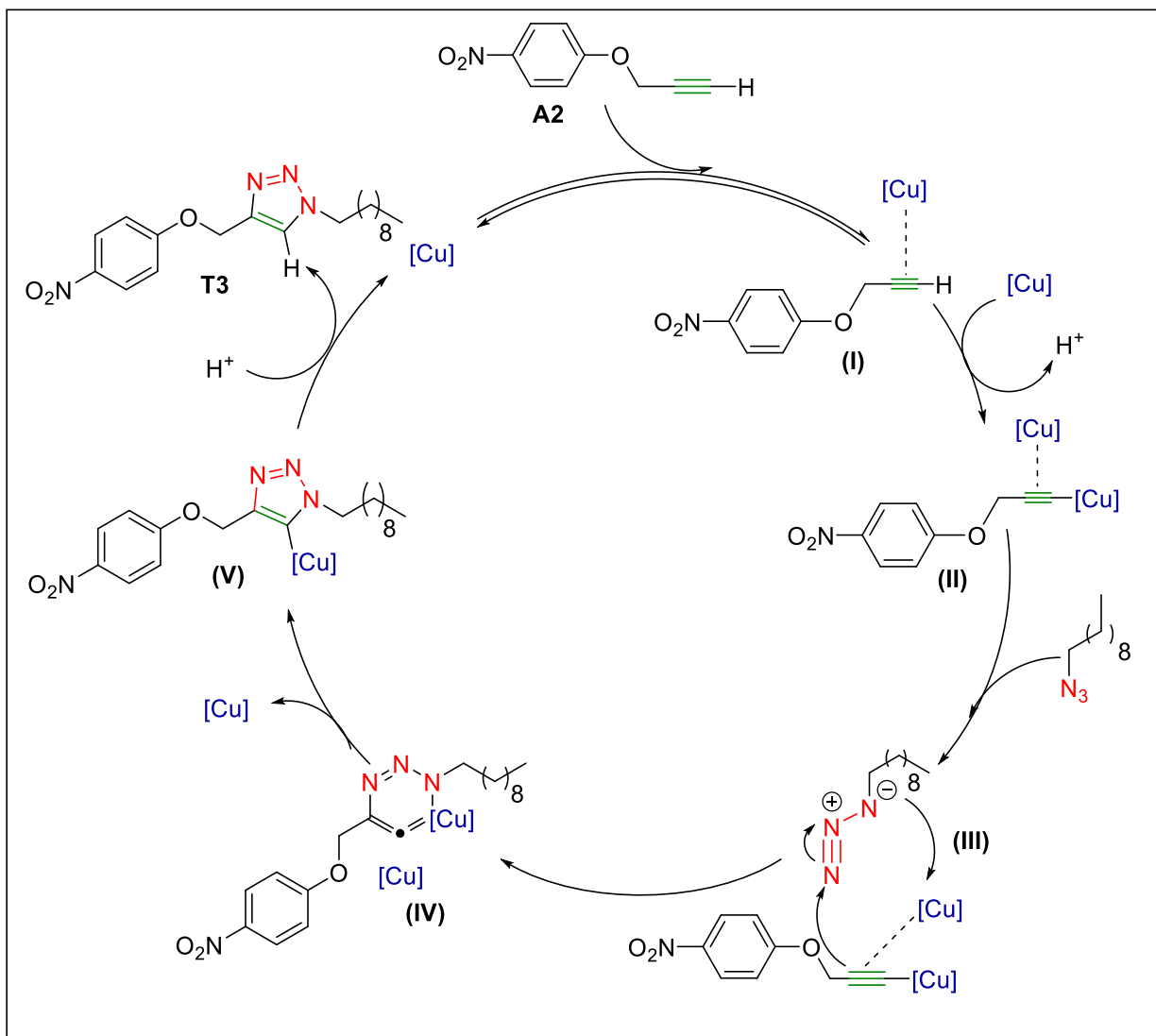
#### 4.1.2 CICLO CATALÍTICO PARA FORMAÇÃO DOS TRIAZÓIS E SEUS SAIS E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

Como já mencionado no texto, para síntese dos derivados triazólicos alquilsubstituídos (**T1-T5**) utilizou-se a reação *CuAAC* como estratégia de síntese. Entende-se que a atuação do cobre para a formação dos triazóis segue as etapas descritas no ciclo catalítico ilustrado no esquema 14 (pg. 49), adaptadas para formação de **T3**.

Pela similaridade estrutural dos compostos triazólicos alquilados (**T1-T5**), escolheu-se apenas o derivado **T3** (1-decil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol), para elucidação.

Nesta reação o metal de transição atua como catalisador resultando em um caminho reacional diferente para a formação de **T3** e ocasionando uma diminuição do tempo de reação para formação do triazol. Além disso, é importante entender que a regioseletividade da reação ocorre por conta da presença do metal e seus efeitos (HEIN; FOKIN, 2010).

Primeiramente, na etapa inicial o alcino terminal do intermediário **A2** sofre uma complexação com uma espécie de cobre(I) gerada *in situ* a partir da reação redox do  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  com o ascorbato de sódio. Em decorrência da formação do complexo (I), o pKa do hidrogênio terminal do carbono sp é reduzido, tornando-o mais ácido e possibilitando a desprotonação da espécie e resultando em uma segunda complexação com a espécie de cobre(I) e a formação do complexo acetileto de cobre (II). A espécie (II) forma ligações coordenadas com 1-azidodecano, formando o intermediário de coordenação azido-acetileto (III). A etapa de formação do complexo (III) é caracterizada pela presença de efeitos sinérgicos em decorrência da atuação do cobre. Este torna o nitrogênio terminal do 1-azidodecano mais eletrofílico e o carbono  $\beta$ -vinilidênico do alcino **A2** mais nucleofílico, o que favorece a formação da primeira ligação carbono-nitrogênio na espécie gerada denominada metalociclo (IV). A regiosseletividade da reação *CuAAC* é definida nesta etapa, pois estudos reacionais (HEIN; FOKIN, 2010) indicam uma redução no valor de energia de ativação na escala de  $15 \text{ kcal mol}^{-1}$  em comparação à reação não catalisada cuja energia de ativação é de  $26 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Neste sentido o aumento da velocidade da reação catalisada comparado à reação não catalisada é associado à diminuição deste gasto energético. Na próxima etapa, ocorre uma contração do anel do metalociclo (IV) e a liberação do primeiro átomo de cobre, resultando na formação da ligação covalente carbono-nitrogênio e a obtenção do intermediário denominado triazoíla de cobre (V). Ao término do ciclo catalítico, ocorre a protonação do triazoíla de cobre seguida da liberação de cobre, gerando o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído **T3** e a regeneração do catalisador no processo (HEIN; FOKIN, 2010).

Esquema 14 – Ciclo catalítico da reação CuAAC para formação do triazol **T3**.

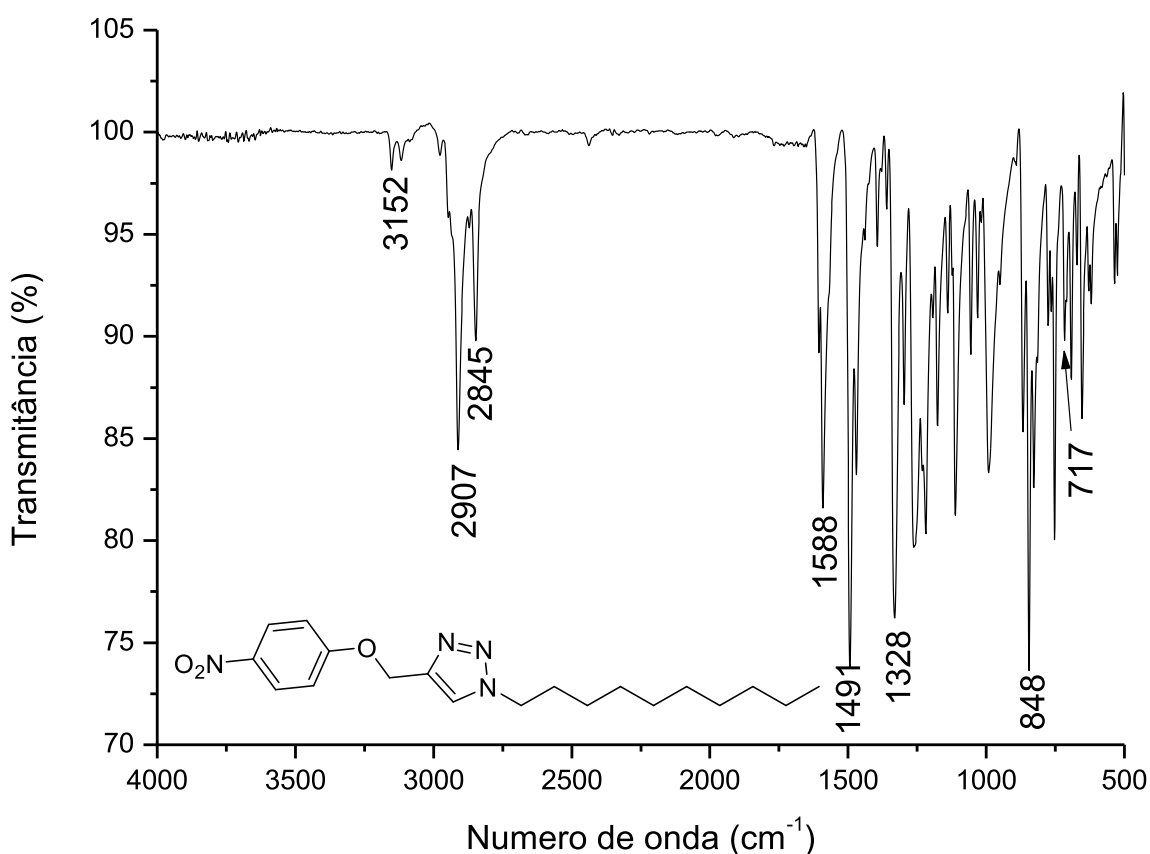
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Analisando o espectro no infravermelho referente ao derivado **T3**, ilustrado na figura 11 (p. 49), observamos alguns estiramentos e dobramentos que são importantes para evidenciar a estrutura proposta. A principal evidência da formação do triazol **T3** é o estiramento que ocorre em  $1588\text{ cm}^{-1}$  referente a ligação N=N de anéis triazólicos (KUDCHADKER & RAO, 1973; AZIZ *et al.*, 2014). Adicionalmente, outras bandas sustentam que a formação do derivado **T3** ocorreu com êxito.

Observou-se em  $3152\text{ cm}^{-1}$  um estiramento referente a ligação C-H de anel aromático. As bandas em  $2907$  e  $2845\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos das ligações C-H de carbonos metílicos e metilênicos. Os estiramentos assimétricos e

simétricos alusivo à ligação N=O do grupo nitro foram respectivamente observados em 1491 e 1328  $\text{cm}^{-1}$ . As vibrações do dobramento C-H fora do plano de anéis aromáticos foram observadas em 848  $\text{cm}^{-1}$  e auxiliaram a sustentar a presença do grupo nitro *p*-substituído. Por fim, a banda de deformação angular do tipo *rocking* em 717  $\text{cm}^{-1}$  foi atribuída aos carbonos metilênicos sequenciais da cadeia alifática presente no triazol.

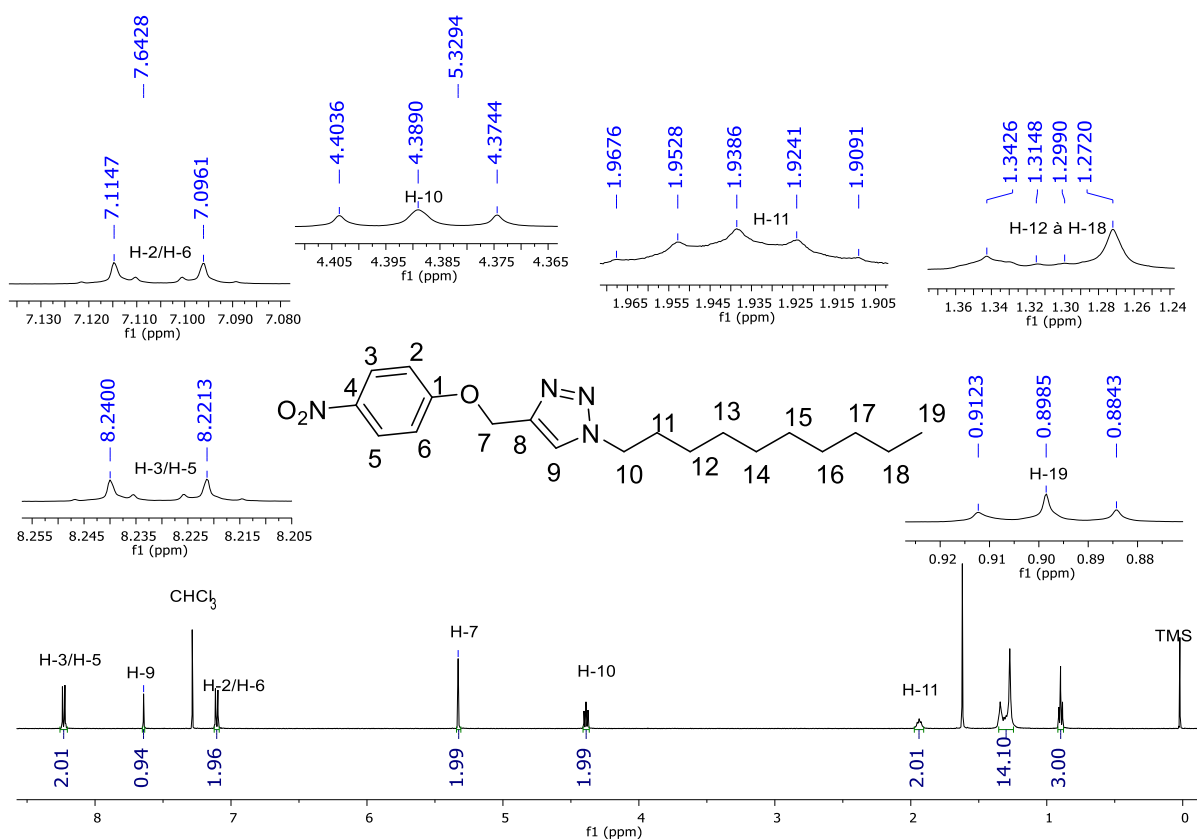
Figura 11 - Espectro no infravermelho (4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ , FT-IR-ATR) do composto **T3**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ilustrado na figura 12 (p. 51), foi observado em  $\delta$  0,89 ppm um tripleto com integral três, atribuído aos hidrogênios na posição 19. O sinal atribuído a estes hidrogênios, apresentou  $^3J = 7,0$  Hz, característico de acoplamentos entre hidrogênios vicinais (H-18), o que corrobora

com a metila terminal no substituinte alquil. No intervalo de  $\delta$  1,34–1,27 ppm, foi observado um multipeto com integração quatorze. Este sinal foi atribuído aos hidrogênios H-12 à H-18, visto que todos estes hidrogênios apresentam baixa distinção química em termos de densidade eletrônica e ambiente químico, fazendo com que seus respectivos sinais apresentem descolamentos químicos próximos, caracterizando-os como um multipeto no espectro. Em  $\delta$  1,93 ppm, observou-se um quinteto com integração dois e  $^3J = 7,4$  Hz, característico do acoplamento hidrogênio–hidrogênio vicinais de cadeias alifáticas, portanto esse sinal foi atribuído aos hidrogênios H-11 que apresentam acoplamento com os hidrogênios H-10 e H-12. O sinal em  $\delta$  4,38 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-10, por apresentar integração dois e ser um triplete de  $^3J = 7,4$  Hz. A constante calculada, apresentou o mesmo valor de acoplamento dos hidrogênios H-11, mostrando que estes hidrogênios acoplam entre si, por serem vicinais. O deslocamento químico observado de H-10 também é uma evidência, visto que, estes hidrogênios são vizinhos do anel triazólico, que retira densidade eletrônica dos núcleos em posições vicinais, tornando-os mais desblindados. Em  $\delta$  5,33 ppm, foi observado um simpleto com integral dois, que foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-7. O sinal na região característica de hidrogênios de anel aromático, em  $\delta$  7,11 ppm, foi atribuído aos núcleos H-2/H-6, ambos hidrogênios são quimicamente iguais, devido ao plano de simetria neste bloco do derivado **T3**. Este sinal ( $\delta$  7,11 ppm, H-2/H-6) foi observado como um duplete com integração dois e  $^3J = 9,3$  Hz referente à interação com os hidrogênios H-3/H-5. O simpleto em  $\delta$  7,64 ppm, por sua vez, foi atribuído ao hidrogênio H-9 presente no anel triazólico, uma vez que este sinal é bem descrito na literatura (SOARES *et al.*, 2015), e vai de acordo com estruturas que também apresentam este heterociclo. Por fim, observou-se, em  $\delta$  8,23 ppm, um duplete com integral dois e  $^3J = 9,3$  Hz, que foi atribuído aos hidrogênios aromáticos quimicamente semelhantes H-3/H-5. Este sinal se apresentou como o mais desblindado do espectro, visto que, os hidrogênios sofrem o forte efeito retirador de elétrons do grupo nitro, substituído no carbono vicinal de ambos os núcleos (H-3/H-5).

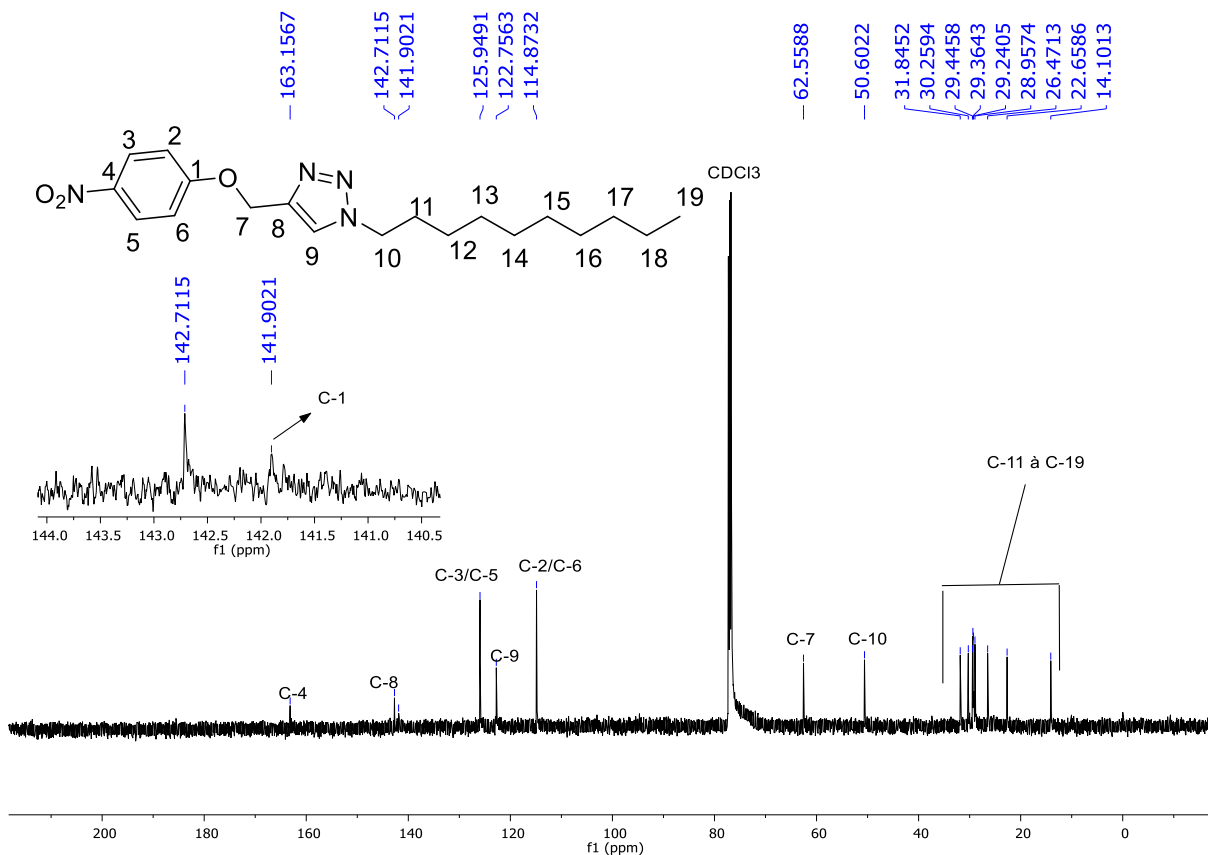
Figura 12 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **T3** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , apresentado na figura 13 (p. 52), está de acordo com o número de carbonos presentes na estrutura do derivado **T3**. Dentre os sinais, destacam-se os sinais em  $\delta$  142,7 e 122,8 ppm que, respectivamente, foram atribuídos aos carbonos C-8 e C-9 do anel triazólico, corroborando com a descrição feita por Glanzmann em 2021 em um derivado similar. Atribui-se ao carbono C-4 o sinal mais desblindado do espectro, em  $\delta$  163,1 ppm, por estar vizinho ao grupo nitro substituído no anel e apresentar baixa intensidade no espectro, característico de carbonos não hydrogenados. Os sinais em  $\delta$  125,9 e 114,9 ppm são referentes, respectivamente, aos carbonos C-3/C-5 e C-2/C-6 e vale ressaltar que, assim como foi observado para os hidrogênios, os carbonos atribuídos em pares são quimicamente semelhantes devido à simetria do anel aromático. Atribui-se ao carbono não hydrogenado C-1 do anel aromático o sinal encontrado em  $\delta$  141,9 ppm. O sinal em  $\delta$  62,6 ppm foi atribuído ao carbono metilênico C-7 e o sinal em  $\delta$  50,6

ppm, ao carbono C-10, vicinal ao nitrogênio do anel triazólico. Os sinais entre  $\delta$  31,8 e 14,1 ppm são referentes sequencialmente aos carbonos C-11 a C-19.

Figura 13 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **T3** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

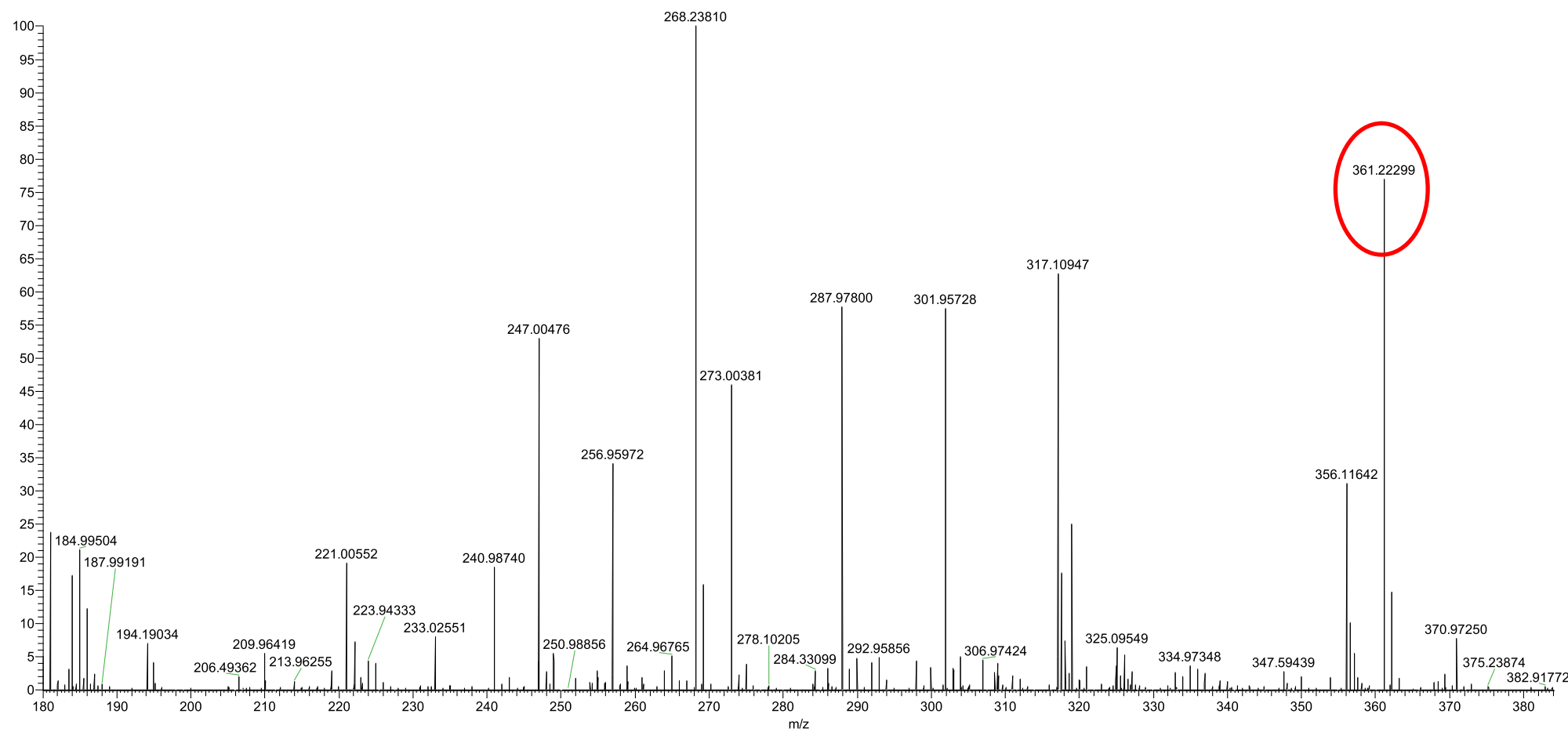


Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Por fim, a partir do espectro de massas de alta resolução, figura 14 (p. 53), obteve-se informações que evidenciam a formação do derivado **T3**. A massa exata teórica prevista para o íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de  $m/z$  361,22342 foi confirmada a partir da observação do íon  $[\text{M}+\text{H}]^+$  com razão  $m/z$  de 361,22299, que é próximo ao íon molecular calculado teoricamente para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ .



Figura 14 – Espectro de massas de alta resolução (HRMS-ESI-TOF) do derivado T3.

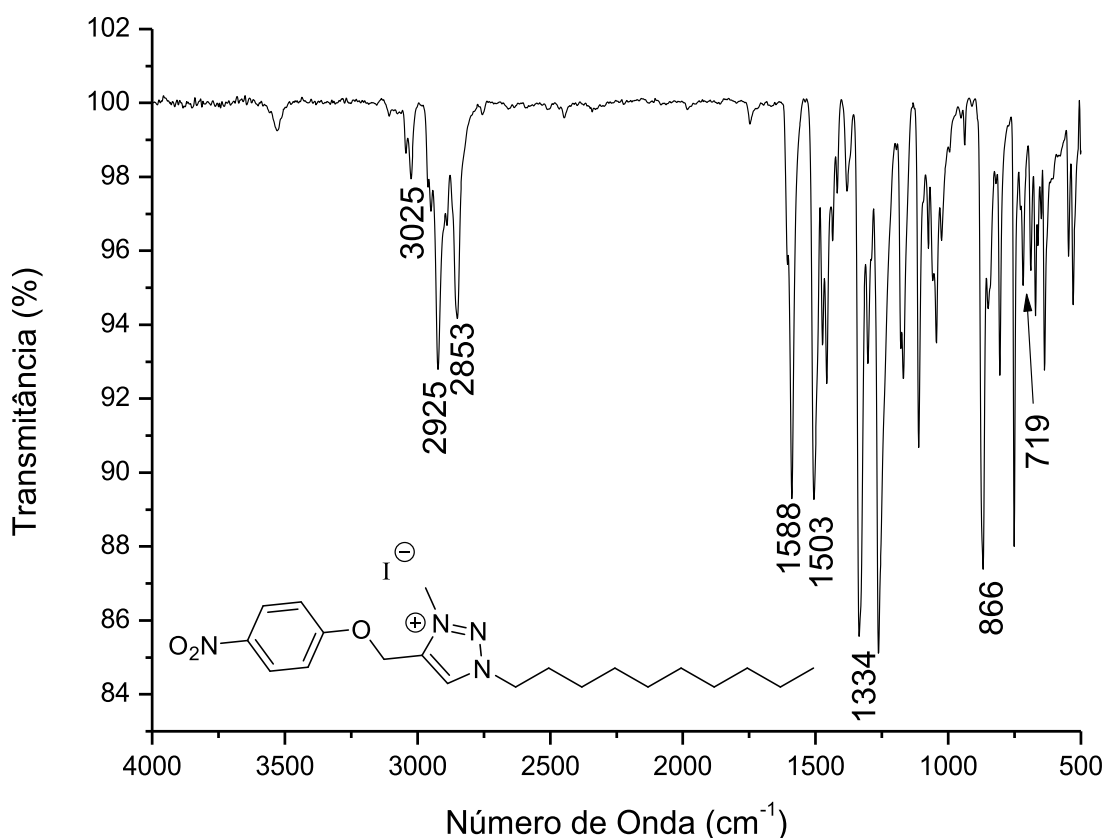


Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para os sais triazólicos provenientes de **T1–T4**, escolheu-se para a discussão o derivado **TS3** (Iodeto de 1-decil-3-metil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io*), formado a partir do triazol **T3**.

Para o espectro no infravermelho os (Figura 15) estiramentos e dobramentos de **TS3** seguem um padrão do seu precursor devido à similaridade estrutural. Neste sentido, não foram observadas alterações significativas nos valores de número de onda das bandas destacadas.

Figura 15 - Espectro no infravermelho (4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ , FT-IR-ATR) do composto **T3**.



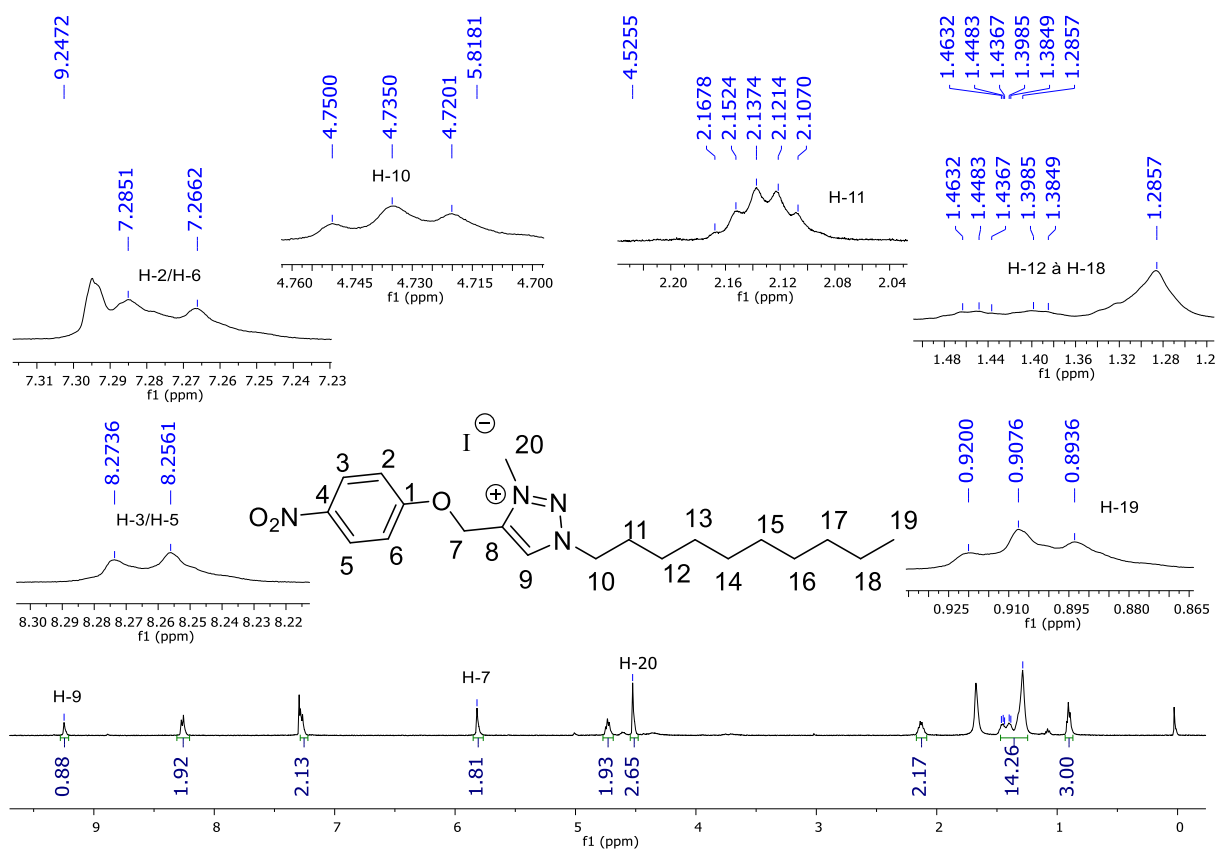
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do sal **TS3**, foi observado alterações nos deslocamentos químicos de alguns núcleos quando comparado ao espectro do seu precursor **T3**.

A principal evidência para formação de **TS3**, de acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 16, p. 56), é o aparecimento do singlete em  $\delta$  4,53 ppm com integração para três núcleos, atribuído aos hidrogênios H-20 presentes na metila formada a partir da reação de *N*-alquilação com o iodeto de metila.

Vale ressaltar que o sinal referente ao hidrogênio H-9 do anel triazólico sofreu uma considerável alteração no seu deslocamento químico. No derivado **T3**, o sinal de H-9 foi observado em  $\delta$  7,64 ppm, e no sal triazólico, **TS3**, em  $\delta$  9,25 ppm, alteração que é ocasionada pela diminuição da densidade eletrônica sobre o hidrogênio. A nuvem eletrônica no entorno de H-9 é deslocada em direção a carga positiva no anel triazólico para a estabilização do cátion e, nesse sentido, o núcleo fica menos blindado e sua ressonância ocorre em regiões de deslocamento químico maiores. Este efeito, observado para explicar a mudança no deslocamento químico de H-9, também foi pronunciado para os sinais dos hidrogênios metilênicos H-7 e H-10, ambos vicinais ao anel heterocíclico. Para H-7, o deslocamento químico em **TS3** foi de  $\delta$  5,82 ppm e, em **T3**, de  $\delta$  5,33 ppm, já para H-10 em **TS3** foi de  $\delta$  4,74 ppm e, em **T3**, de  $\delta$  4,38 ppm.

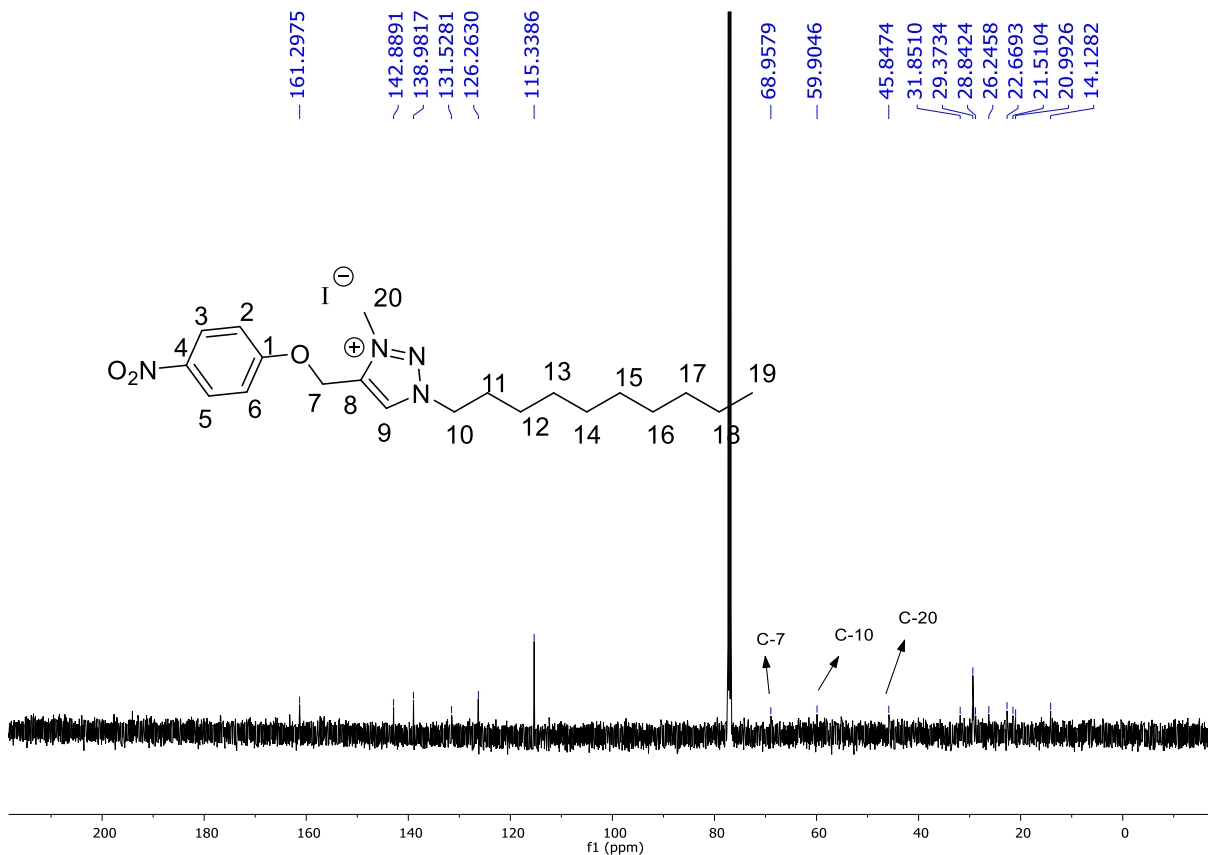
Figura 16 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **TS3** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Outras evidências da formação do sal triazólico, **TS3**, são observadas no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 17, p. 57). A principal evidência é o aparecimento do sinal em  $\delta$  45,85 ppm, atribuído a metila, C-20, substituída no nitrogênio do anel triazólico. Esta informação confirma que a reação de *N*-alquilação ocorreu de maneira bem sucedida, sustentando as afirmações expostas a partir do espectro de hidrogênio de **TS3**. Os sinais dos carbonos vicinais, C-7 e C-10, ao anel triazólico, também sustentam a formação do derivado **TS3**. Ambos tiveram seus deslocamentos químicos alterados para uma região mais desblindada do espectro em relação ao precursor **T3**. Este deslocamento ocorreu devido a ambos os núcleos (C-7 e C-10) sofrerem um efeito de diminuição da densidade eletrônica em seu entorno, ocasionado pela formação do cátion triazólico.

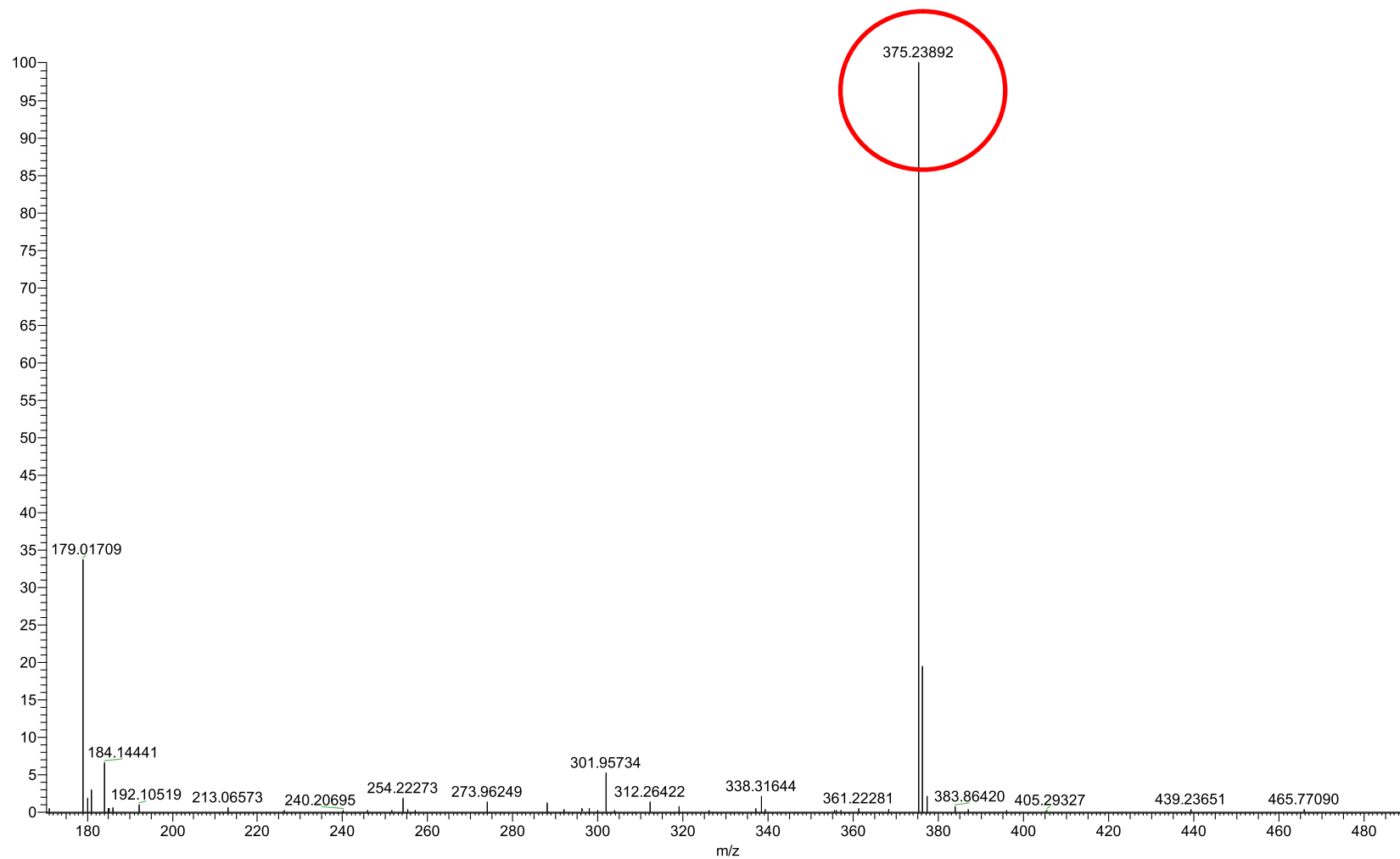
Figura 17 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **TS3** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Os demais derivados triazólicos e seus sais, não tiveram seus respectivos espectros discutidos. Contudo, seus espectros e caracterizações estão disponíveis na seção Parte experimental e anexos, para consulta.

O íon molecular teoricamente calculado para o cátion  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3^+$  (**TS3**) de razão  $m/z$  para  $[\text{M}]^+$  de 375,23907 foi confirmado a partir da observação do pico de razão  $m/z$  de 375,23892 (Figura 18, p. 58). Esta evidência subsidia a confirmação da estrutura em conjunto com as caracterizações anteriores feitas para **TS3**.

Figura 18 – Espectro de massas de alta resolução (HRMS-ESI-TOF) do derivado **TS3**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

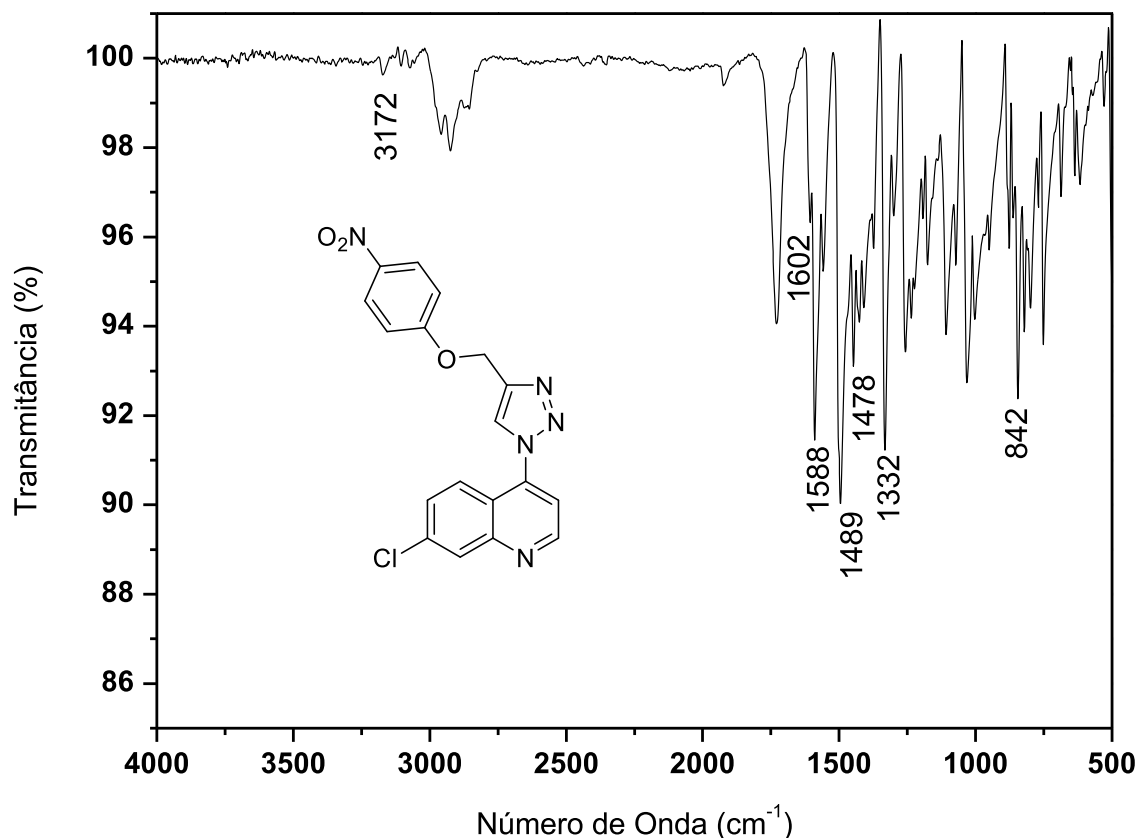
## 4.2 DERIVADOS QUINOLÍNICOS

Seguindo o critério utilizado para a discussão dos derivados alquiltriazólicos e seus sais, escolheu-se o derivado quinolínico **Q2**, para a discussão estrutural, visto que, **Q1–Q5** (exceto **Q4**, que será discutido a parte) são semelhantes estruturalmente.

A reação de formação de **Q2** segue a proposta de mecanismo de reação discutida para o derivado **T3** (Esquema 14, p. 49), visto que para formação de ambos, a reação *CuAAC* é utilizada.

Primeiramente para o espectro no infravermelho de **Q2** (Figura 19, p. 60), temos estiramentos e dobramentos correlacionados com as bandas destacadas que auxiliam na sustentação de formação do derivado quinolínico-triazólico. A principal evidência da formação de **Q2** é o aparecimento do estiramento em  $1588\text{ cm}^{-1}$  referente a ligação N=N do anel triazólico. O estiramento em  $3172\text{ cm}^{-1}$  é característico da ligação C-H de anéis aromáticos. Para as bandas em  $1602$  e  $1478\text{ cm}^{-1}$  atribui-se aos estiramentos da ligação C=C de anéis aromáticos. As bandas que ocorrem aos pares do grupo  $\text{NO}_2$  foram observadas apresentando número de onda de  $1489$  e  $1392\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos da ligação N=O. Finalmente, observamos a banda intensa referente ao padrão de substituição no anel aromático de  $842\text{ cm}^{-1}$ , característica de anéis *p*-substituídos.

Figura 19 - Espectro no infravermelho (4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ , FT-IR-ATR) do composto **Q2**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Primeiramente, para atribuir os sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **Q2** foi necessário elucidar o RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário 4-azido-7-cloroquinolina ilustrado na figura 21 (p. 64) para sustentar a argumentação que será utilizada na discussão/elucidação estrutural do derivado.

O intermediário 4-azido-7-cloroquinolina é formado a partir da substituição nucleofílica aromática entre a azida de sódio e a 4,7-dicloroquinolina com o mecanismo de reação proposto ilustrado no esquema 15 (p. 64).

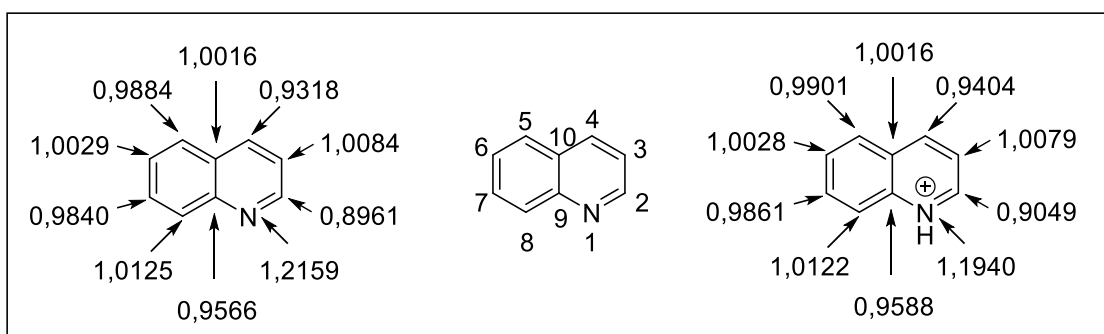
Para entendermos o mecanismo que leva a formação do intermediário alvo, precisamos discutir o mapa de densidade eletrônica da quinolina (Figura 20, p. 61) e aplicarmos as informações para a 4,7-dicloroquinolina.



Em 1959, Brown e Harcourt, no trabalho “*A Theoretical Treatment of the Chemistry of Quinoline*”, conseguiram determinar teoricamente os valores de densidade eletrônica sobre cada átomo de carbono pertencente ao sistema insaturado conjugado da quinolina em duas formas distintas, neutra e protonada como ilustrado na figura 20. Foi utilizado a teoria dos orbitais moleculares de Huckel para o cálculo de combinações lineares dos orbitais atômicos.

Determinou-se que para o sistema da quinolina, em sua forma neutra, as posições 2 e 4 possuem um menor acúmulo de densidade eletrônica, o que resulta em um caráter mais eletrofílico para ambas e as tornam possíveis sítios de reação frente a nucleófilos. Analogamente a quinolina, em sua forma neutra, quando temos o sistema deste heterociclo protonado na posição 1 e a formação de uma carga líquida positiva sobre o átomo de nitrogênio, observamos uma elevação de densidade eletrônica nas posições 2 e 4 quando comparado a forma neutra, entretanto continuam sendo respectivamente as posições mais eletrofílicas do heterociclo aromático.

Figura 20 – Valores da variação de densidade de elétrons- $\pi$  da quinolina neutra e protonada.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

A partir dos aspectos estruturais discutidos para quinolina e suas diferentes formas baseados no modelo de Huckel, correlacionou-se e ampliou-se a discussão para o sistema da 4,7-dicloroquinolina e sua reatividade.

Sabemos que na formação do intermediário 4-azido-7-cloroquinolina, temos o ataque nucleofílico do íon azido, proveniente da azida de sódio, ocorrendo sobre o carbono 4 da 4,7-dicloroquinolina, para formação do intermediário reacional. O ataque

ocorre preferencialmente nesta posição, devido a um baixo acúmulo de densidade eletrônica sobre o carbono 4, o que torna a região mais eletrofílica.

A presença da carga negativa no átomo de carbono 4 (esquema 16, p. 64) ocorre em razão da deslocalização eletrônica e a presença do nitrogênio na posição 1 do anel quinolínico somado ao efeito retirador de elétrons ocasionado pelo átomo de cloro substituído na posição 4.

Primeiramente, o nitrogênio contribui de maneira efetiva para a presença desta carga, devido seu efeito indutivo retirador de elétrons no anel aromático, em razão da sua eletronegatividade. Adicionalmente a atuação do átomo de nitrogênio, o átomo de cloro auxilia de maneira direta a tornar a posição 4 mais suscetível a um ataque nucleofílico, isto ocorre pois é observado um aumento da eletrofilicidade devido ao halogênio atuar retirando densidade eletrônica do carbono.

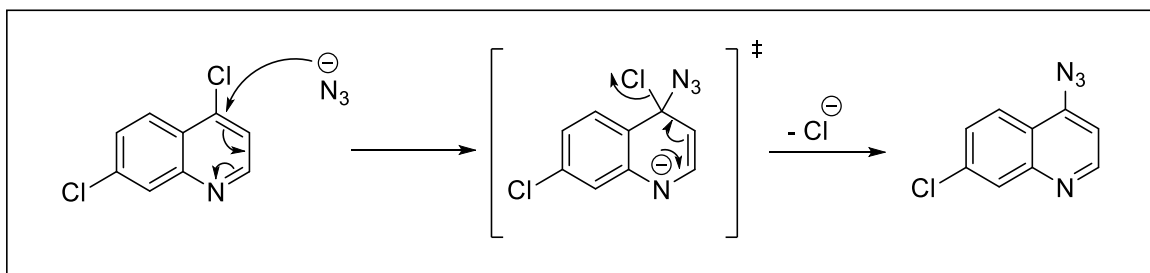
Os efeitos descritos acima pelos átomos de nitrogênio e cloro atuam de maneira simultânea na estrutura da 4,7-dicloroquinolina, assim pode-se entender que por mais que a densidade eletrônica sobre o carbono na posição 2 seja menor no sistema conjugado da quinolina, para a 4,7-dicloroquinolina a posição 4 apresenta maior eletrofilicidade em virtude da presença do átomo de cloro.

Contudo pode-se pensar o porquê do isômero 7-azido-4-cloroquinolina não ser formado, visto que os efeitos observados sobre a região do carbono 4 podem ocorrer também no carbono 7 de acordo com o esquema 16 (p. 64), afinal tem-se um átomo de cloro substituído nesta posição.

A explicação da ausência de sua formação deve-se a distância entre o átomo de nitrogênio piridínico do carbono 7 e seu baixo efeito indutivo retirador de elétrons na nuvem eletrônica em torno do mesmo. Este efeito resulta em uma densidade eletrônica mais uniformemente distribuída em torno do carbono 7 e uma menor eletrofilicidade comparado a posição 4 e conseqüentemente torna posição menos suscetível a um ataque nucleofílico.

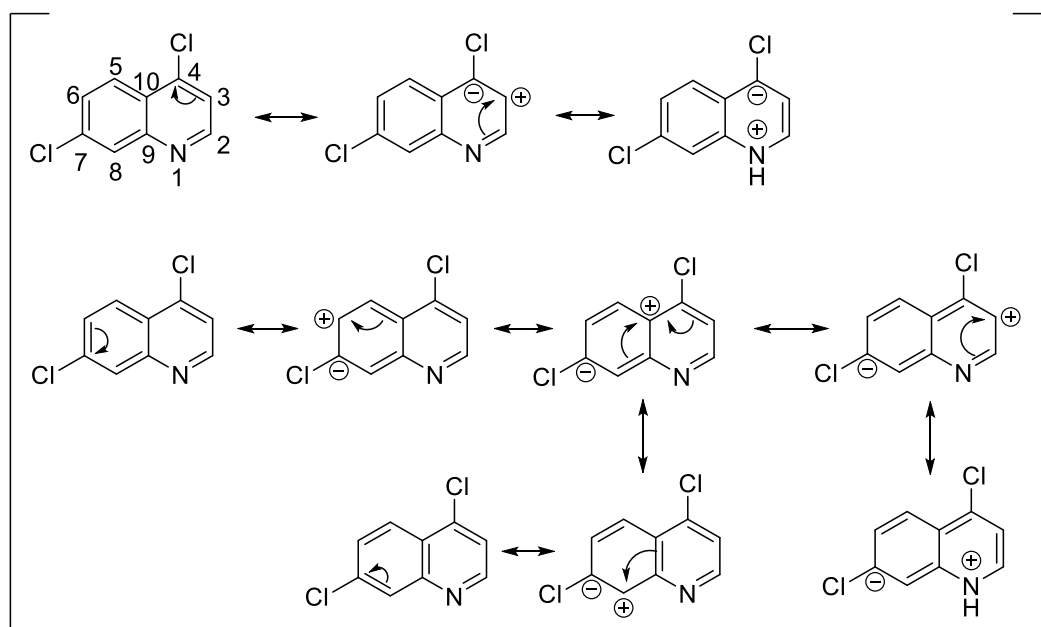
Sequencialmente o intermediário formado e seus contribuintes de ressonância não podem ser isolados em função de serem participantes de uma etapa concertada da reação. Assim o par de elétrons presente no nitrogênio desloca-se para formação da ligação  $\pi$  nitrogênio-carbono e ocasionando a deslocalização eletrônica em torno do anel para regeneração da aromaticidade do sistema e a saída do íon cloreto.

Esquema 15 – Mecanismo de reação S<sub>N</sub>Ar entre azida de sódio e 4,7-dicloroquinolina.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Esquema 16 – Contribuintes de ressonância da 4,7-dicloroquinolina.

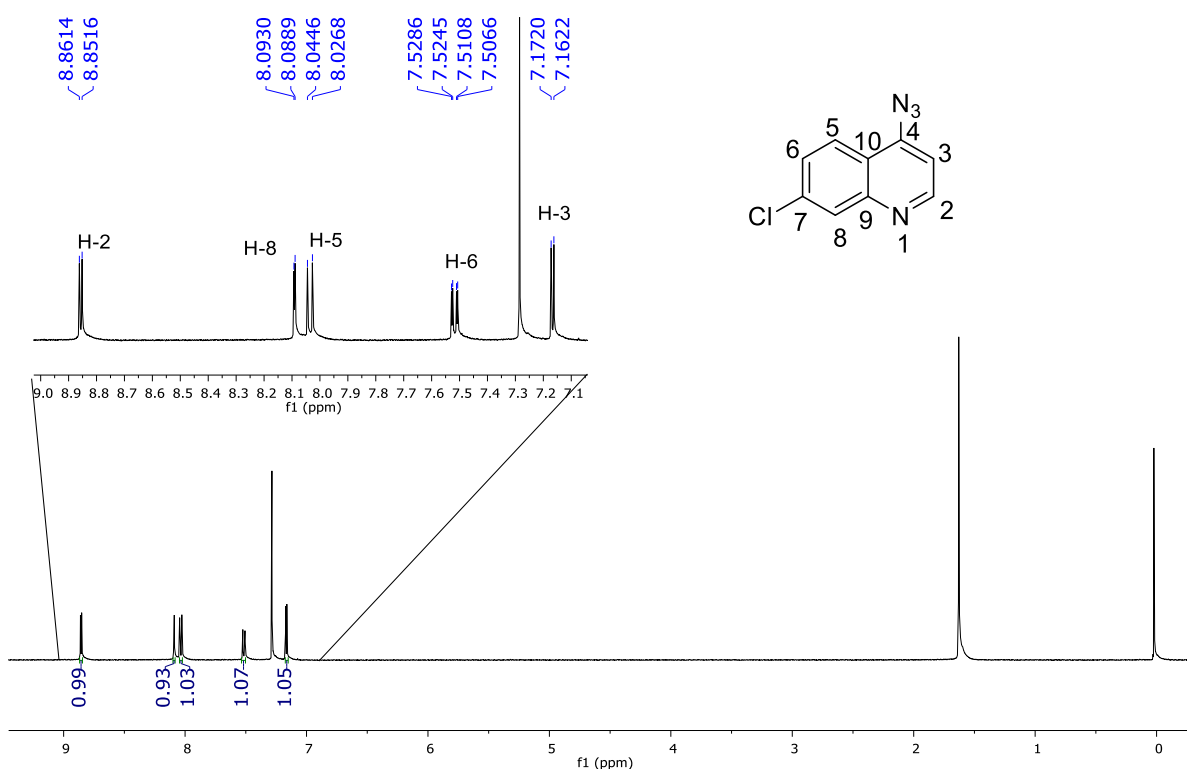


Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para o intermediário 4-azido-7-cloroquinolina e seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H figura 21 (p. 64), foi atribuído ao hidrogênio H-3 o sinal em  $\delta$  7,17 ppm, visto que este ocorre como um duplete, com integral um e apresenta uma constante de acoplamento  $^3J = 4,9$  Hz. A informação acerca da interação hidrogênio–hidrogênio presente no núcleo H-3 é essencial para elucidar qual sinal é atribuído ao hidrogênio vicinal, H-2. De acordo com isto, H-2 foi observado em  $\delta$  8,85 ppm, como um duplete com integração um e constante  $^3J = 4,9$  Hz, a mesma determinada para o acoplamento em H-3. Vale ressaltar que H-2 é o sinal mais desblindado do espectro. Isto ocorre pois este é um hidrogênio aromático (sofre efeitos de anisotropia

magnética) e vicinal a um nitrogênio piridínico, que faz com que a densidade eletrônica em seu entorno seja diminuída. O sinal em  $\delta$  7,51 ppm, atribuído à H-6, como um duplo duplete de integral um, apresentou duas constantes de acoplamento,  $^3J = 8,9$  Hz e  $^4J = 2,1$  Hz, sendo a primeira constante, de acordo com o valor calculado, proveniente do acoplamento de H-6 com H-5 e a segunda, um acoplamento a longa distância com H-8. O duplete de integral um observado em  $\delta$  8,04 ppm, foi atribuído ao hidrogênio H-5, por apresentar constante de acoplamento  $^3J = 8,9$  Hz, da interação com o núcleo H-6. Por fim, o duplete de integral um e  $^4J = 2,1$  Hz, foi atribuído a H-8. Para este sinal identificou-se um acoplamento em “W” que ocorre em hidrogênios de anel aromático à  $^4J$ , justificado pelo valor calculado do acoplamento.

Figura 21 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4-azido-7-cloroquinolina ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **Q2** (Figura 22, p. 66), inicialmente foi observado, em  $\delta$  5,52 ppm, um singlete com integração dois atribuído aos hidrogênios metilênicos H-7', vicinais ao grupo éter. O sinal em  $\delta$  7,36 ppm foi

atribuído como um duplete com integral dois e  ${}^3J = 9,3$  Hz, e foi atribuído aos núcleos H-2'/H-6' do anel aromático. Cabe mencionar que ambos os hidrogênios são quimicamente iguais devido o plano de simetria neste bloco da estrutura, o que justifica o valor de integral encontrado. Ainda sobre o sinal de H-2'/H-6', a constante de acoplamento calculada ( ${}^3J = 9,3$  Hz) justifica o acoplamento vicinal de hidrogênios aromáticos.

Apresentando deslocamento químico de  $\delta$  7,81 ppm, observou-se um duplo duplete com integral um e  ${}^3J = 9,4$  Hz e  ${}^4J = 1,5$  Hz. Este sinal foi atribuído ao núcleo H-6, devido à multiplicidade encontrada e aos valores de acoplamento condizentes com as possíveis interações H-6–H-5, vicinal, e H-6–H-8, à  ${}^4J$ , como foi observado no espectro de seu precursor (4-azido-7-cloroquinolina, Figura 21, p. 64). É importante dizer que este sinal sofreu uma alteração no deslocamento químico para uma região mais desblindada do espectro, passando de  $\delta$  7,51 ppm para  $\delta$  7,81 ppm, uma característica previsível, visto que, com a inserção do anel triazólico na estrutura, permite-se que dois blocos aromáticos contribuam para a deslocalização eletrônica dos elétrons  $\pi$  dos sistemas conjugados, o que diminui a densidade eletrônica sobre os hidrogênios tornando-os mais desblindados. Esta característica é observada em parte dos sinais destes blocos referentes aos seus hidrogênios.

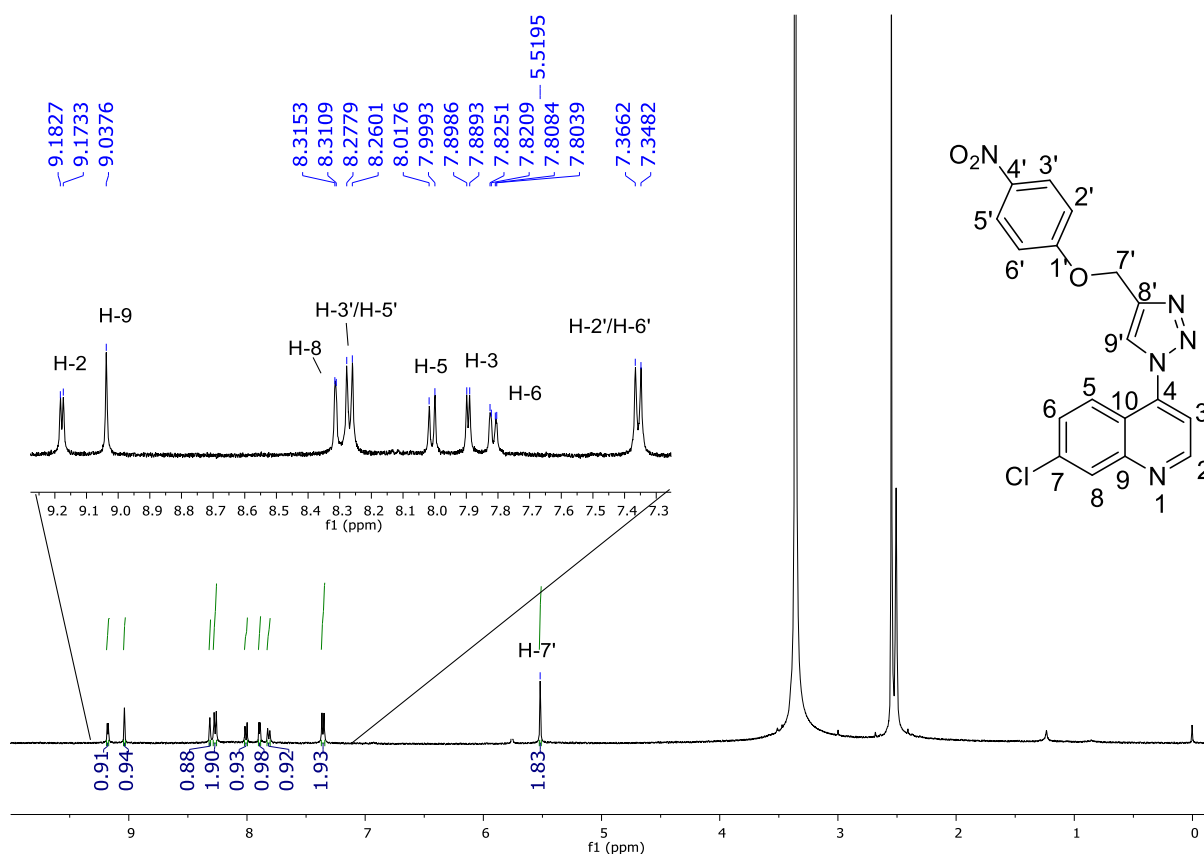
Em  $\delta$  7,89 ppm, foi atribuído ao hidrogênio H-3, um duplete com integral um e  ${}^3J = 4,5$  Hz referente ao acoplamento H-3–H-2. Em comparação ao espectro do seu precursor, o sinal de H-3 deslocou-se  $\delta$  0,72 ppm a esquerda com a inserção do anel triazólico. O sinal em  $\delta$  8,00 ppm foi classificado como um duplete de integral um e  ${}^3J = 9,3$  Hz, sendo atribuído ao núcleo H-5, característico para o acoplamento H-5–H-6.

Em  $\delta$  8,31 ppm, observou-se um sinal duplete de  ${}^4J = 2,2$  Hz com integral um referente ao núcleo H-8 e cabe dizer que este sinal se apresentou alargado, levando à suposição de que este formato se deve à possível interação a longa distância (em "W") com o hidrogênio H-6, fato que justifica a constante  ${}^4J = 1,5$  Hz calculada para o mesmo.

O sinal em  $\delta$  9,04 ppm foi atribuído à H-9', um simpleto de integral um. É notável que o sistema de três anéis conjugados contribuiu para que o sinal apresentasse um deslocamento químico em uma região mais desblindada do espectro, se comparado a estruturas onde o anel triazólico se encontra isolado, como em **T3** (Figura 12, p. 51). O último sinal, em  $\delta$  9,18 ppm, foi atribuído ao

hidrogênio H-2, caracterizando-se como um duplete com integral para um núcleo e  $^3J = 4,5$  Hz, portanto, comprovando sua interação com o hidrogênio vicinal H-3.

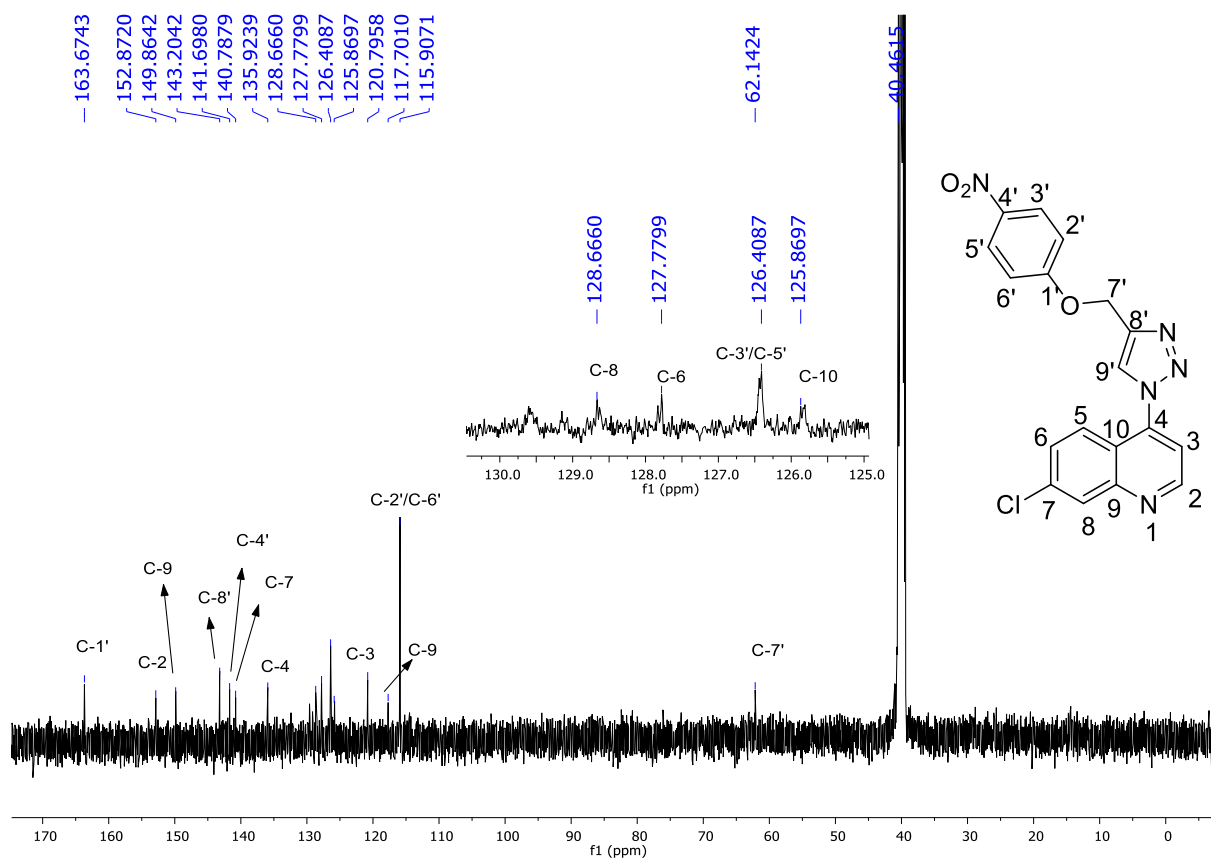
Figura 22 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **Q2** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

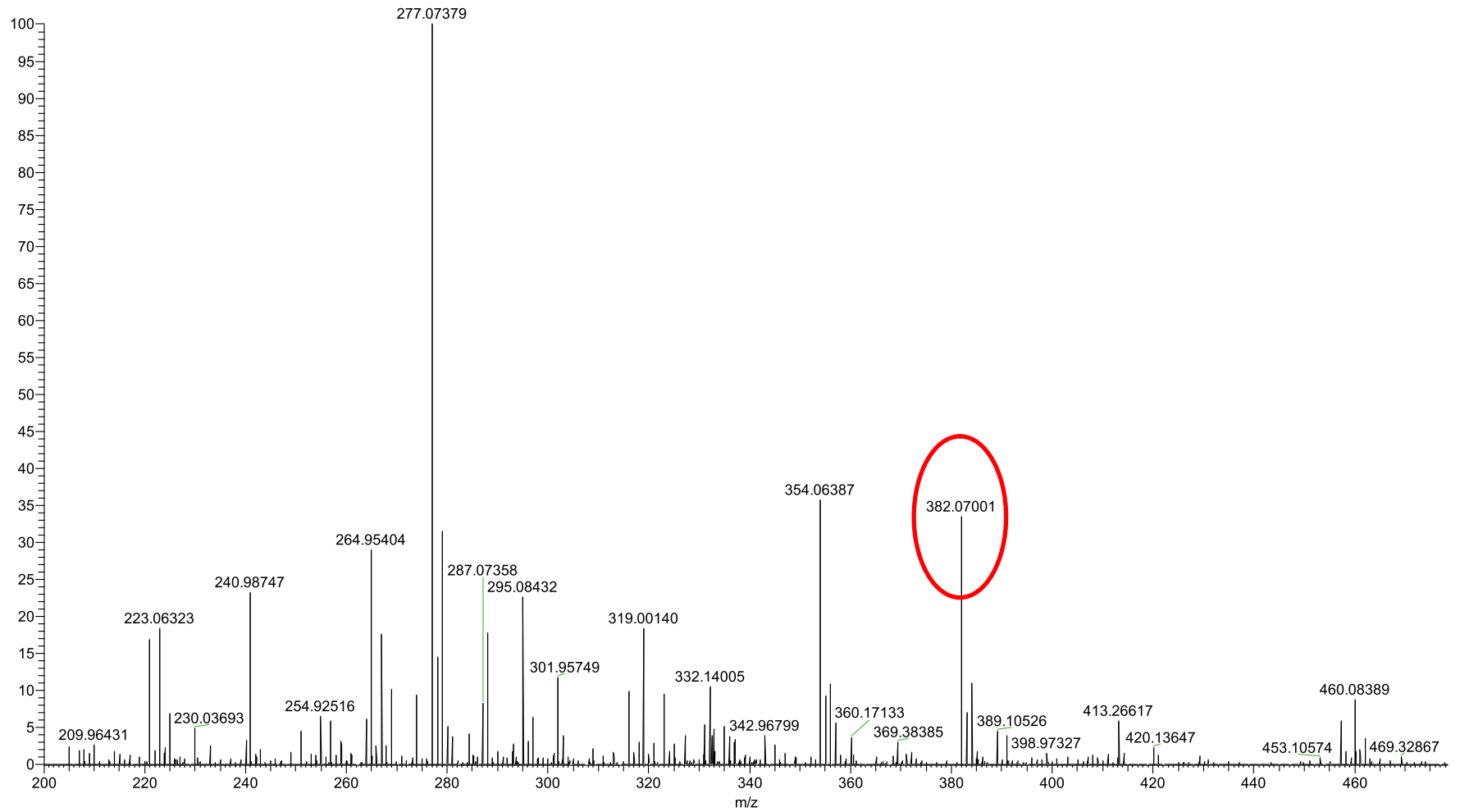
Para o RMN de  $^{13}\text{C}$  do derivado **Q2**, foi observado que o número de sinais é compatível com o número de carbonos da estrutura (Figura 23, p. 67). As atribuições para cada carbono foram baseadas nos deslocamentos químicos dos precursores **A2** e 1-azidoquinolina.

Figura 23 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **Q2** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

O espectro de massas de alta resolução de **Q2**, figura 24 (p. 68), forneceu mais informações que a estrutura proposta foi obtida com êxito, a partir da análise de massa do pico do íon molecular. Teoricamente esperava-se uma razão  $m/z$  referente ao aduto  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de fórmula molecular  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_3$  de 382,07014 para confirmação da estrutura de **Q2** e foi observado experimentalmente um pico de razão  $m/z$  382,07001, que forneceu evidências suficientes que derivado quinolínico foi obtido.

Figura 24 – Espectro de massas de alta resolução do derivado **Q2**.

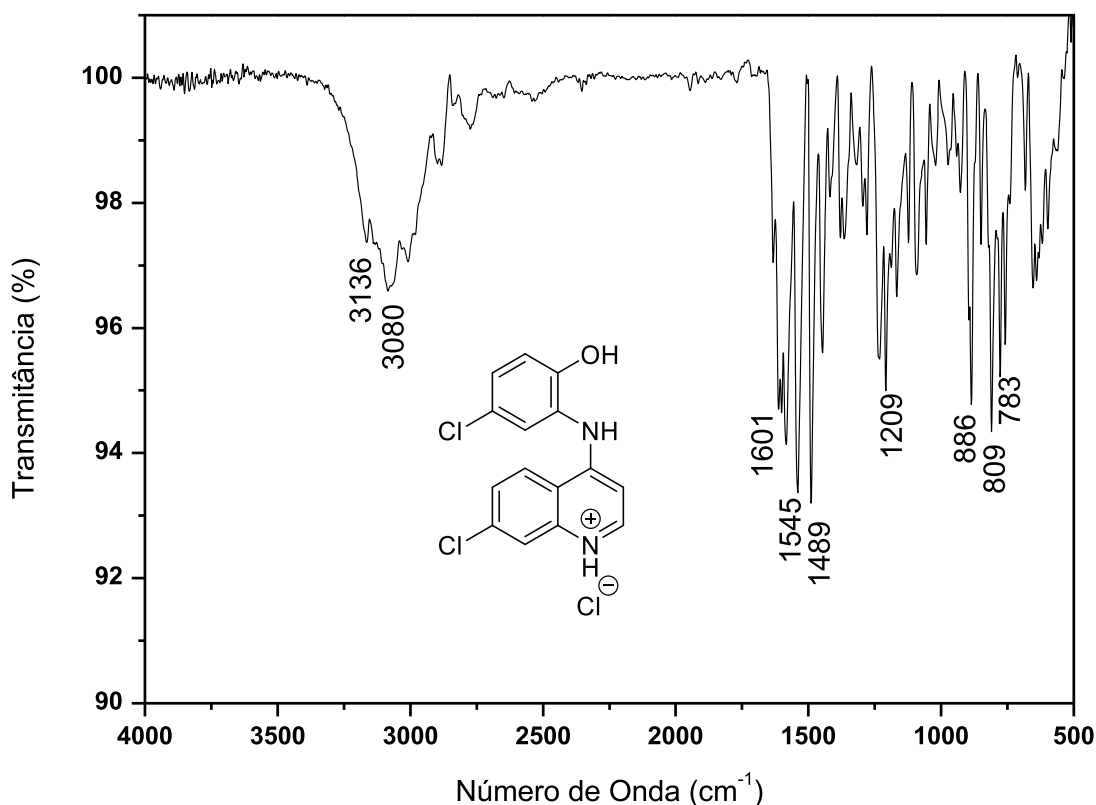
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).



Para o derivado quinolínico, **Q4**, o mecanismo de reação  $S_NAr$  também é utilizado para explicar a sua formação. Suas etapas seguem o esquema 16 (p. 63), adaptados agora para atuação do 2-amino-4-clorofenol como nucleófilo e a 4,7-dicloroquinolina como eletrófilo da reação.

Para o derivado quinolínico, **Q4**, iniciou-se a discussão estrutural pelo espectro no infravermelho ilustrado na figura 25. Observou-se os estiramentos em  $3136\text{ cm}^{-1}$  e  $3080\text{ cm}^{-1}$  referentes a hidroxila fenólica e a ligação H-C de anéis aromáticos respectivamente. Os estiramentos da ligação C=C de anéis aromáticos que ocorre em pares foi observado em  $1601$  e  $1489\text{ cm}^{-1}$ . O estiramento referente ao padrão de substituição 1,2,4 no anel aromático ocorre aos pares  $886$  e  $809\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 25 - Espectro no infravermelho ( $4000$  a  $500\text{ cm}^{-1}$ , FT-IR-ATR) do composto **Q4**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Diferentemente dos derivados neutros (**Q1**, **Q2**, **Q3** e **Q5**), **Q4** é um sal quinolínico. Neste sentido, para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 26, p. 71) de **Q4** temos, em  $\delta$  6,39 ppm, um duplete com integral um e  $^3J = 6,9$  Hz. Baseado em informações de estruturas semelhantes reportadas na literatura (OTEVREL *et al.*, 2013), atribuiu-se este sinal ao hidrogênio quinolínico H-3.

Neste sentido, a partir do valor da constante de acoplamento (H-3,  $^3J = 6,9$  Hz), sabe-se que em  $\delta$  8,52 ppm, o sinal caracterizado como um duplete com integral um e acoplamento  $^3J = 6,9$  Hz é o hidrogênio quinolínico H-2. Pode-se confirmar tal afirmação a partir do mapa de contorno COSY de **Q4** (Figura 27, p. 72), onde podemos ver a mancha de correlação de H-3 x H-2.

É interessante comentar que o sinal de H-2 sofreu uma mudança de deslocamento químico para a direita, em comparação ao seu precursor (4,7-dicloroquinolina, anexo 33, pg. 188, H-2,  $\delta$  8,87 ppm), de  $\delta$  0,35 ppm. Isto é indicativo da formação do cátion quinolínico, visto que o efeito retirador de elétrons diminui devido a formação do cloridrato formado no nitrogênio na posição 1 do biciclico aromático vicinal ao hidrogênio H-2. A formação desta ligação resulta em uma maior densidade eletrônica em torno do núcleo H-2 e o sinal ocorre com um deslocamento químico menor quando comparado ao sinal de H-2 do espectro da 4,7-dicloroquinolina.

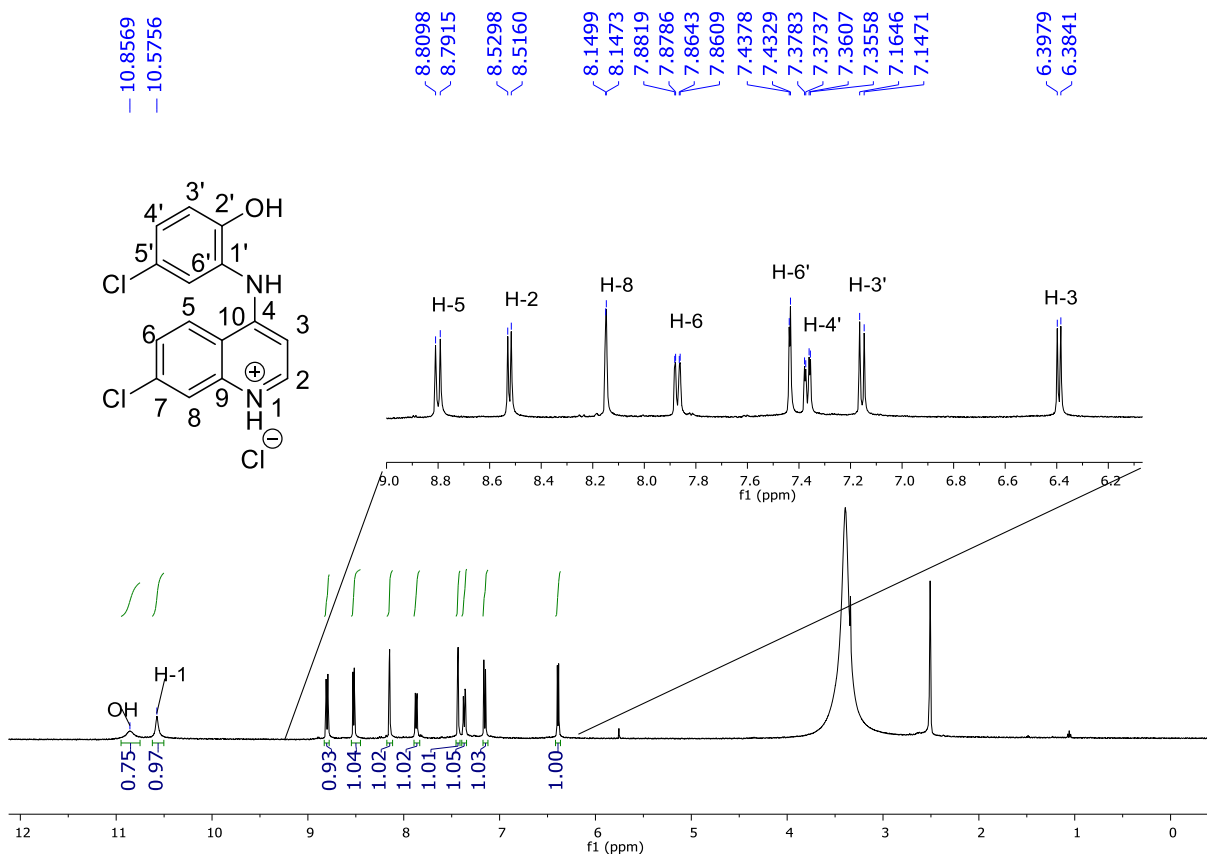
O duplete de integral um em  $\delta$  7,15 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-3', em razão da multiplicidade e constante de acoplamento calculada,  $^3J = 8,8$  Hz, o que se esperava para H-3', visto que a multiplicidade (duplete) é coerente para este sinal, assim como o valor do acoplamento, neste caso de H-3'–H-4', característico de hidrogênios aromáticos. O mapa de contornos COSY de **Q4** sustentou a atribuição de H-3', pois foi observada uma mancha de correlação do sinal em  $\delta$  7,15 ppm com o sinal em  $\delta$  7,35 ppm, justificando a constante de acoplamento ( $^3J = 8,8$  Hz) calculada para o sinal observado. Neste sentido a interação de H-3'–H-4' (Figura 27, p. 72) proposta, pode ser sustentada.

Deste modo, o sinal  $\delta$  7,35 ppm, apresentado como um duplo duplete de integral um e  $^3J = 8,8$  Hz e  $^4J = 2,5$  Hz foi atribuído a H-4'. O duplete em  $\delta$  7,43 ppm, com integral um e constante  $^4J = 2,5$  Hz, foi atribuído ao núcleo H-6', em virtude do acoplamento em "W" de H-6' com H-4', justificado pelo baixo valor calculado de acoplamento para o sinal. Esta atribuição é confirmada e reforçada devido a mancha de correlação (Figura 27, p. 72) observada para correlação de H-6' x H-4' no

espectro bidimensional. Em  $\delta$  7,87 ppm, foi observado um duplo duplete, com integral um e constante  $^3J = 8,8$  e  $^4J = 1,7$  Hz, atribui-se este sinal ao hidrogênio quinolínico H-6 e seu acoplamento com H-5 a  $^3J$  e com H-8 a  $^4J$ . Estes acoplamentos são confirmados quando analisamos o espectro bidimensional, COSY, do derivado **Q4**, onde observamos as manchas de correlação de H-6 x H-5 e H-6 x H-8 (Figura 27, p. 72).

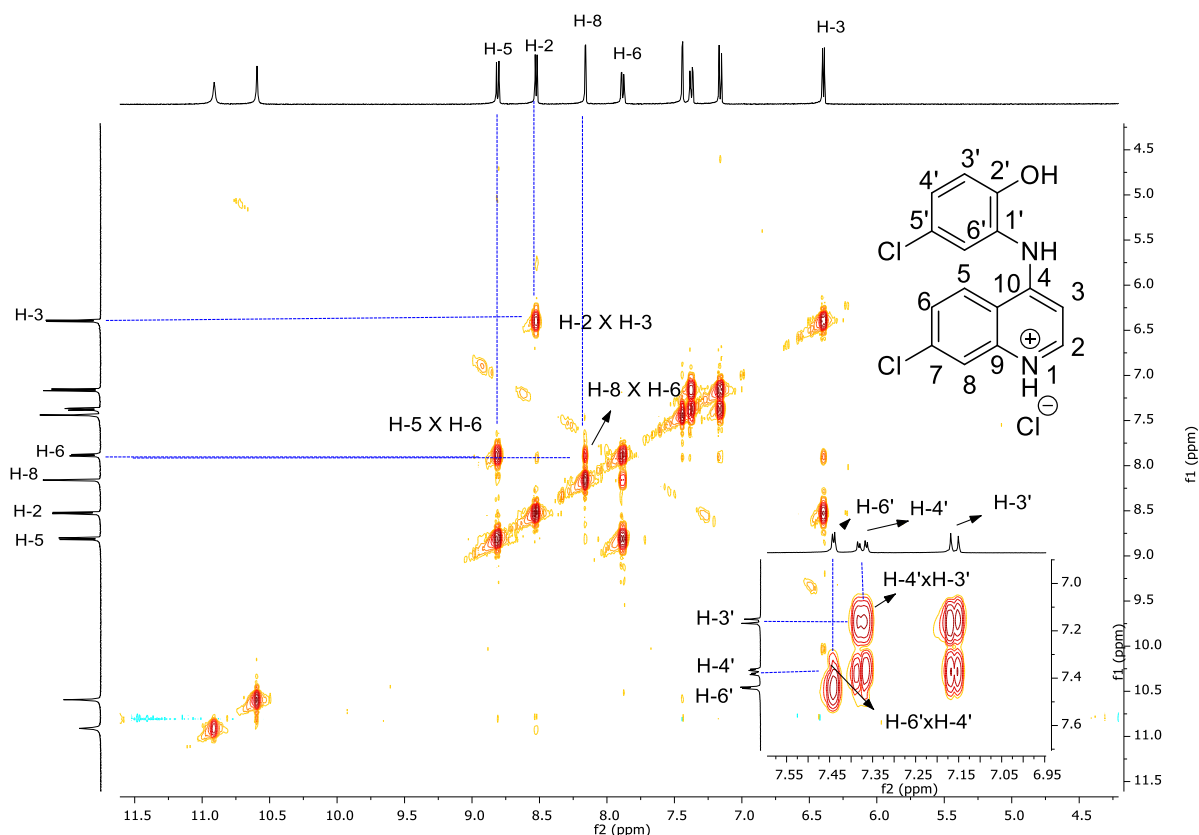
Em  $\delta$  8,14 ppm, observou-se um duplete com integral um, este sinal foi caracterizado como H-8. Ao expandimos a região deste sinal, pode-se calcular um acoplamento  $^4J = 1,5$  Hz, proveniente da interação à longa distância com o núcleo H-6 (confirmado pela mancha de correlação H-8 x H-6, Figura 27, p. 72). O sinal em  $\delta$  8,80 ppm, atribuído ao hidrogênio H-5, foi apresentado com um duplete com integral um e constante  $^3J = 8,8$  Hz, acoplamento este referente a interação H-5–H-6. Por fim, os sinais  $\delta$  10,6 ppm e  $\delta$  10,9 ppm respectivamente foram atribuídos ao hidrogênio ligado ao nitrogênio vicinal a posição 1 e ao hidrogênio da hidroxila fenólica H-2'.

Figura 26 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **Q4** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 27 - Mapa de contornos COSY do composto **Q4** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

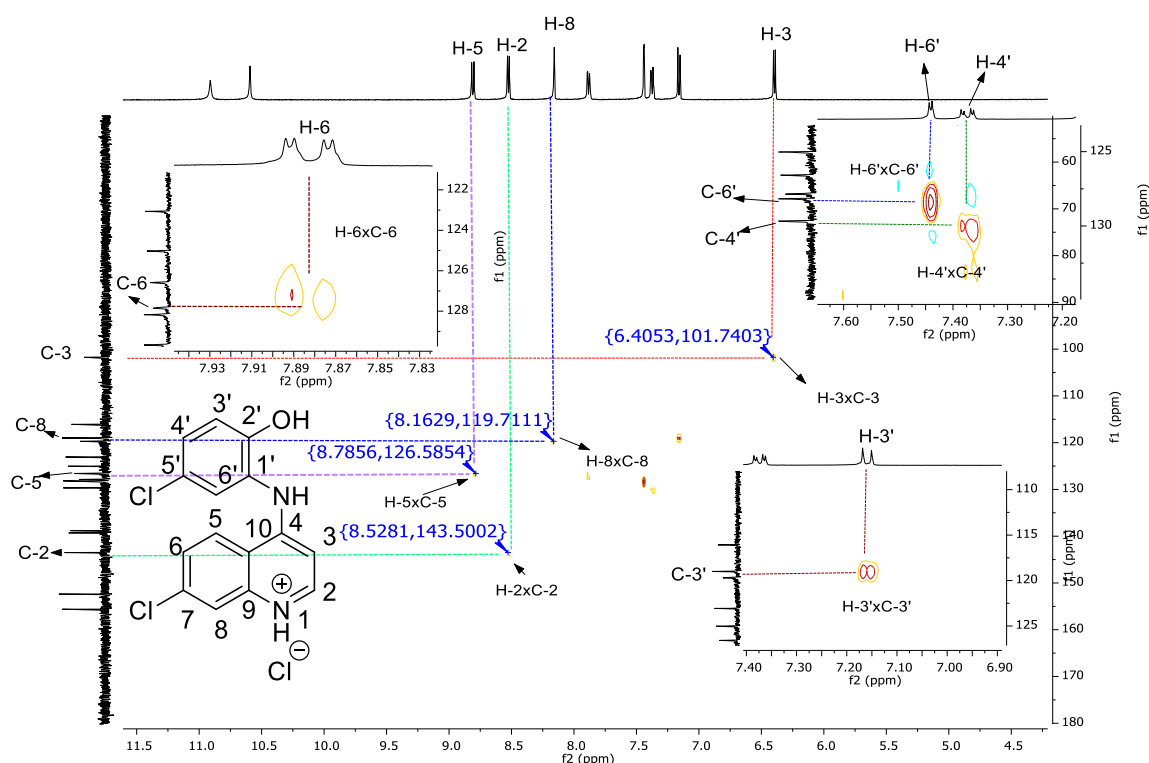
Para as atribuições dos carbonos do derivado **Q4**, primeiramente, tomaram-se as informações obtidas pelo mapa de contornos HSQC (Figura 28, p. 73), uma vez que pela presença de diferentes anéis aromáticos a similaridade entres os átomos de carbono seria previsível.

Neste sentido, ao identificar a correlação heteronuclear hidrogênio–carbono, <sup>1</sup>J, conseguiríamos definir alguns carbonos hidrogenados da estrutura **Q4**. Observou-se uma mancha de correlação do hidrogênio H-3 (δ 6,39 ppm) com o átomo de carbono C-3 que ocorre em δ 101,7 ppm. A partir da correlação observada para o sinal H-3' (δ 7,15 ppm), H-3' x C3', definiu-se que o sinal em δ 119,0 ppm é o carbono C-3'.

A partir da mancha de correlação para o hidrogênio H-4' (H-4' x C-4') que ocorre em δ 7,35 ppm, definiu-se o carbono C-4' aromático em δ 129,7 ppm. Foi definido C-6' em δ 128,1 ppm, a partir da correlação H-6' x C-6'. O carbono C-8 quinolínico foi atribuído em δ 119,7 ppm a partir da correlação com hidrogênio H-8 (H-8 x C-8). O

carbono C-6 foi atribuído ao sinal com deslocamento  $\delta$ ,9 ppm a partir da correlação com hidrogênio H-6 (H-6 x C-6) em  $\delta$  7,87 ppm. Para o carbono C-5 foi atribuído o sinal de  $\delta$  126,6 ppm a partir da correlação H-5 x C-5. Finalmente, o último carbono identificado a partir do experimento HSQC foi o carbono C-2 em  $\delta$  143,5 ppm a partir da mancha de correlação de H-2 x C-2.

Figura 28 - Mapa de contornos HSQC do composto **Q4** (DMSO- $d_6$ ).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para os átomos de carbono não hidrogenados do derivado **Q4**, foram utilizadas as informações coletadas a partir do experimento HMBC para suas atribuições, visto que estes são átomos não hidrogenados.

Primeiramente, de acordo com a figura 29 (p. 75), o sinal em  $\delta$  116,1 ppm foi atribuído ao carbono C-10 quinolínic, embasado nas manchas de correlação de H-8 x C-10, H-6 x C10 e H-3 x C-10, todas a  $^3J$  do carbono não hidrogenado.

O átomo de carbono C-2' foi definido em  $\delta$  123,1 ppm através das manchas de correlação observadas de H-3' x C-2'a  $^2J$  de distância e H-4' x C-2'; H-6' x C-2' ambas a  $^3J$  distância. Apesar de ser vizinho a um átomo de oxigênio e se esperar um sinal em uma região de deslocamento químico maior no espectro, C-2', encontra-se

em uma região mais blindada devido a efeitos de ressonância que ocorrem no anel aromático, tendo como contribuição principal a deslocalização do par de elétrons do fenol, que aumenta a densidade eletrônica no entorno deste carbono.

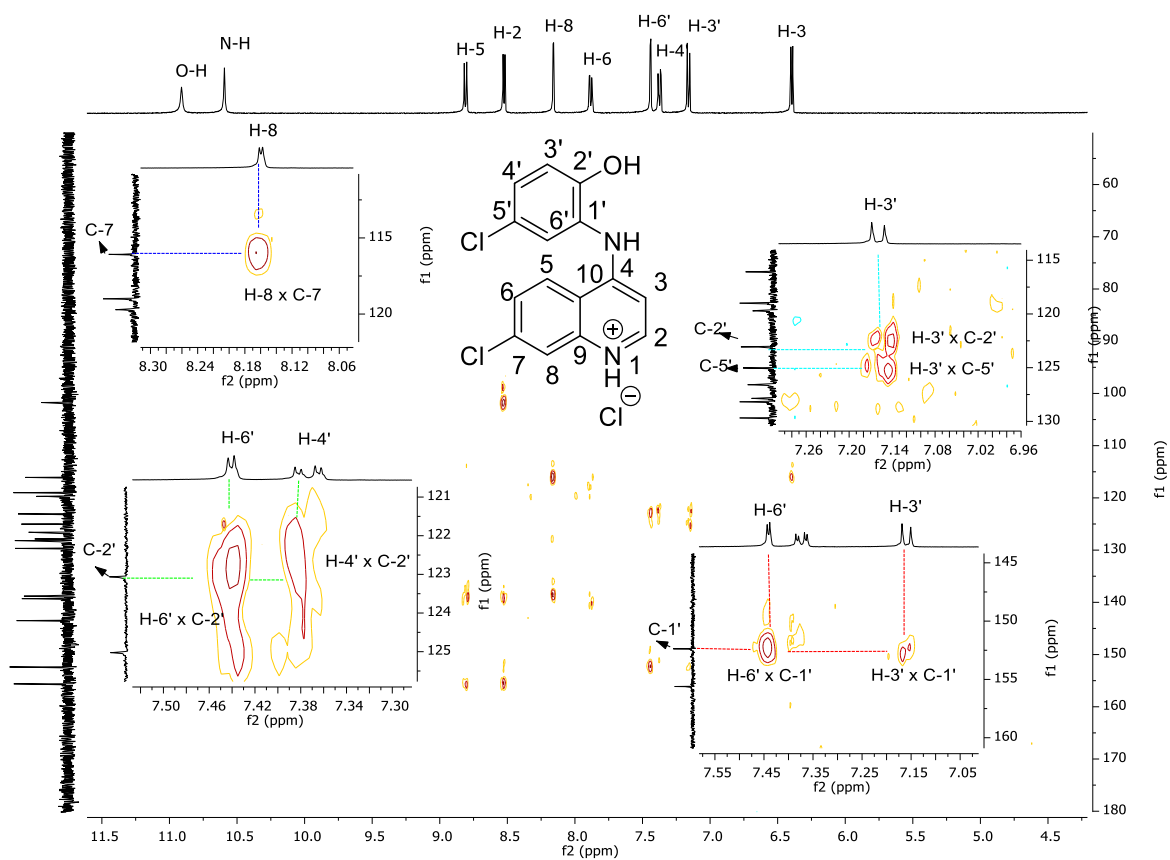
O sinal em  $\delta$  125,1 ppm apresentou uma mancha de correlação com H-3', e atribuiu-se a este sinal o carbono C-5'. O carbono C-7 quinolínico foi atribuído ao sinal em  $\delta$  138,8 ppm, por apresentar correlações com H-8 e com H-6 a  $^2J$  de distância.

O sinal em  $\delta$  139,3 ppm foi atribuído ao carbono C-9 quinolínico pela presença das manchas de correlação de H-5 x C-9 e H-2 x C-9. Vale ressaltar que ambas as correlações ocorreram a uma distância de três ligações e que este carbono apresentou um sinal mais desblindado no espectro devido à presença do nitrogênio vicinal à sua posição.

Por fim, o carbono C-4 foi atribuído ao sinal em  $\delta$  155,6 ppm. Esta atribuição está embasada nas manchas de correlação com os hidrogênios H-5 e H-2 de acordo com o espectro ilustrado na figura 30 (p. 76). Este carbono não hidrogenado é o sinal mais desblindado do espectro visto que sofre influência do efeito indutivo retirador de elétrons do grupo amina secundário substituído na posição 4 do anel quinolínico, somado a diminuição da densidade eletrônica no entorno do seu núcleo pela formação do cloridrato.

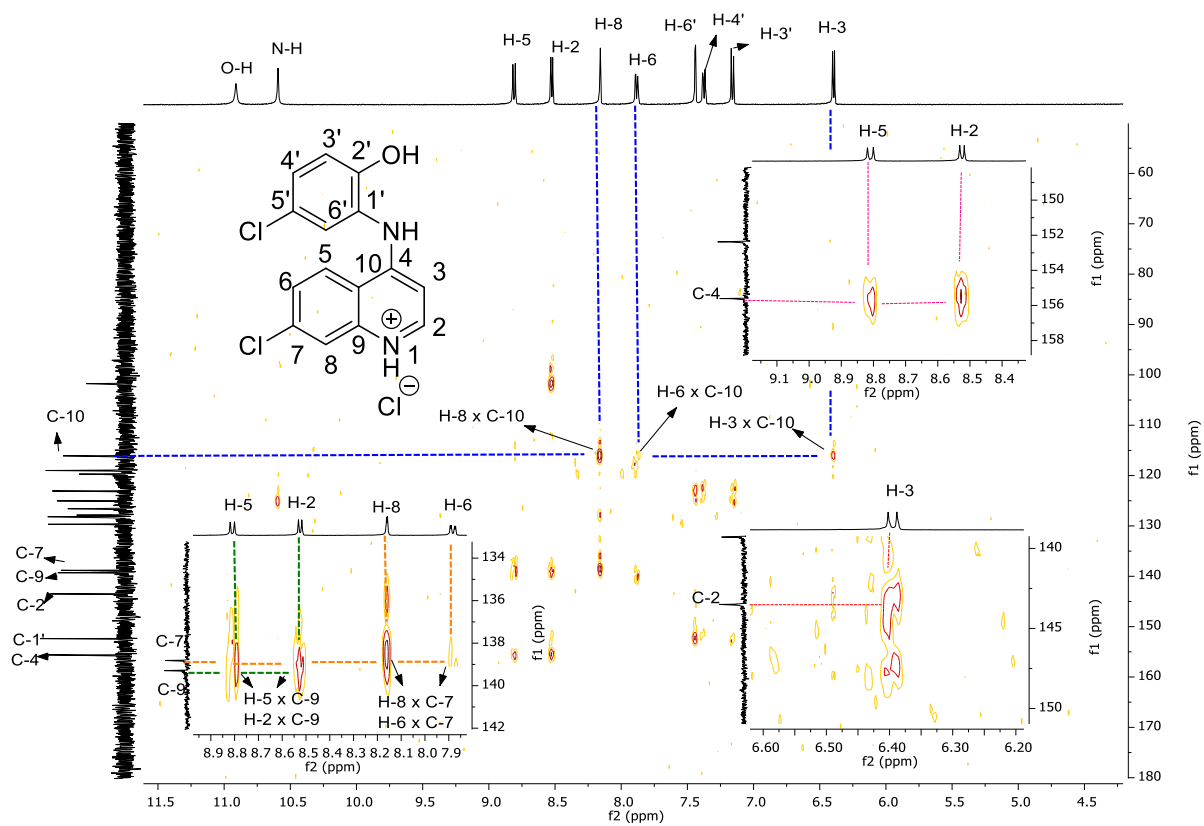
Além disso, o efeito de ressonância do par de elétrons do grupo amina que aumenta a densidade sobre C-4 é minimizado, devido este grupo estar conjugado com ambos sistemas aromáticos (fenólico e quinolínico). Este também (C-4) é um carbono quaternário que se soma a todas outras contribuições, que simultaneamente resultam em um sinal mais desblindado do derivado **Q4**. Assim, todos os átomos de carbono foram elucidados do derivado **Q4** e estão dispostos no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  na figura 31 (pg. 77).

Figura 29 - Mapa de contornos HMBC do composto **Q4** (DMSO-d6).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

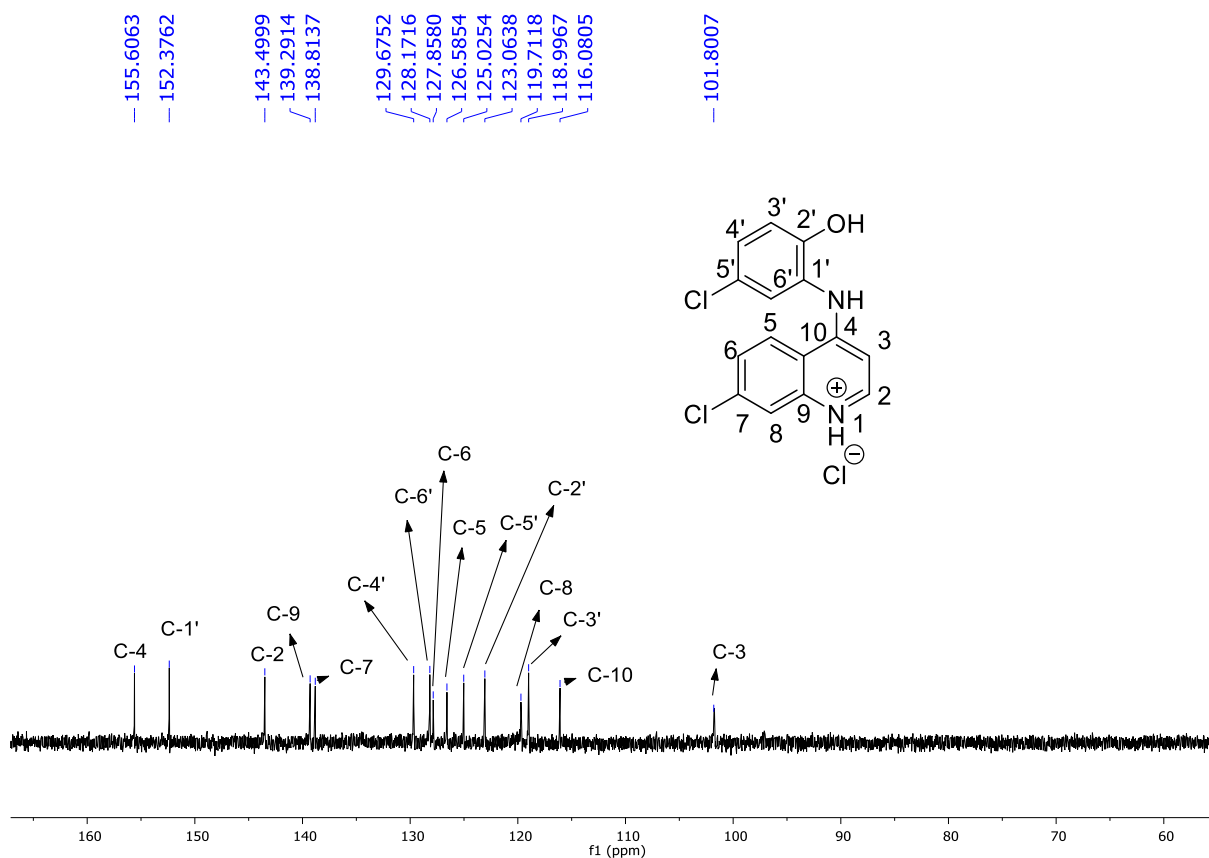
Figura 30 - Expansões adicionais para o mapa de contornos HMBC do composto **Q4** (DMSO-d6).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).



Figura 31 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **Q4** (125 MHz, DMSO-d6).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

### 4.3 ANÁLOGOS DE RESVERATROL

Para esta série de derivados, escolheu-se o derivado **AR1** para elucidação estrutural. O espectro do precursor, **A3**, foi interpretado e os dados em relação à estrutura encontram-se na seção Parte Experimental e o espectro no anexo 3 (p. 150).

#### 4.3.1 MECANISMO DE REAÇÃO PARA FORMAÇÃO DE A3 E AR1-AR7 E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

Primeiramente, para a formação dos derivados **AR1-AR7**, sintetizou-se intermediário **A3**. Este intermediário foi obtido a partir da reação de redução do grupo nitro no intermediário **A2** com auxílio de ferro metálico em meio uma mistura de etanol e água. A proposta do mecanismo de reação que explica a formação de

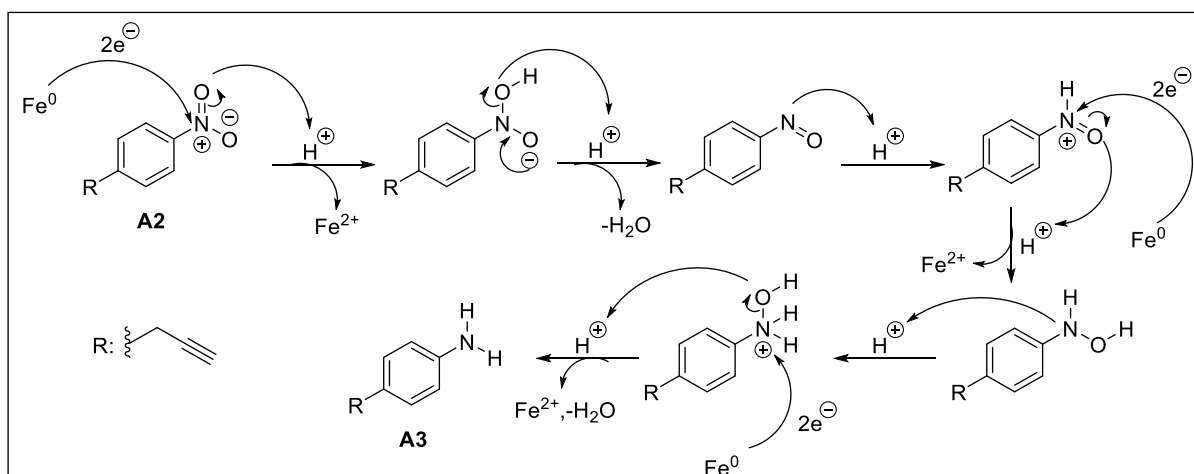
**A3** é ilustrado no esquema 17 (p. 79) seguindo a proposta de redução de Béchamp (BÉCHAMP, 1854; WANG, 2010).

A partir do valor referente a constante do produto iônico da água,  $1,0008 \times 10^{-14}$ , entende-se que alguns prótons provenientes da água ficam livres no meio reacional e sequencialmente um átomo de oxigênio do grupo nitro atua como nucleófilo formando uma ligação covalente com este primeiro próton. Concomitantemente o nitrogênio é reduzido a partir de elétrons provenientes dos átomos de ferro metálico.

Em sequência, o oxigênio da hidroxilamina forma uma ligação covalente com um segundo próton livre. Neste momento o oxigênio com carga líquida negativa tem um dos seus pares de elétrons não ligantes se deslocando para formar uma ligação  $\pi$  com o átomo de nitrogênio. Esta movimentação eletrônica promove uma eliminação de uma molécula de água a partir do rompimento heterolítico da ligação  $\sigma$  N-O, e formação do grupo nitroso.

O nitrogênio do grupo nitroso atua como nucleófilo atacando um próton livre e formando um intermediário reativo oxoamônio. Neste momento o nitrogênio com carga líquida positiva é reduzido a partir de um par de elétrons proveniente do átomo de ferro, concomitantemente, o oxigênio do intermediário é protonado e a ligação  $\pi$  N-O é rompida formando o intermediário hidroxilamina.

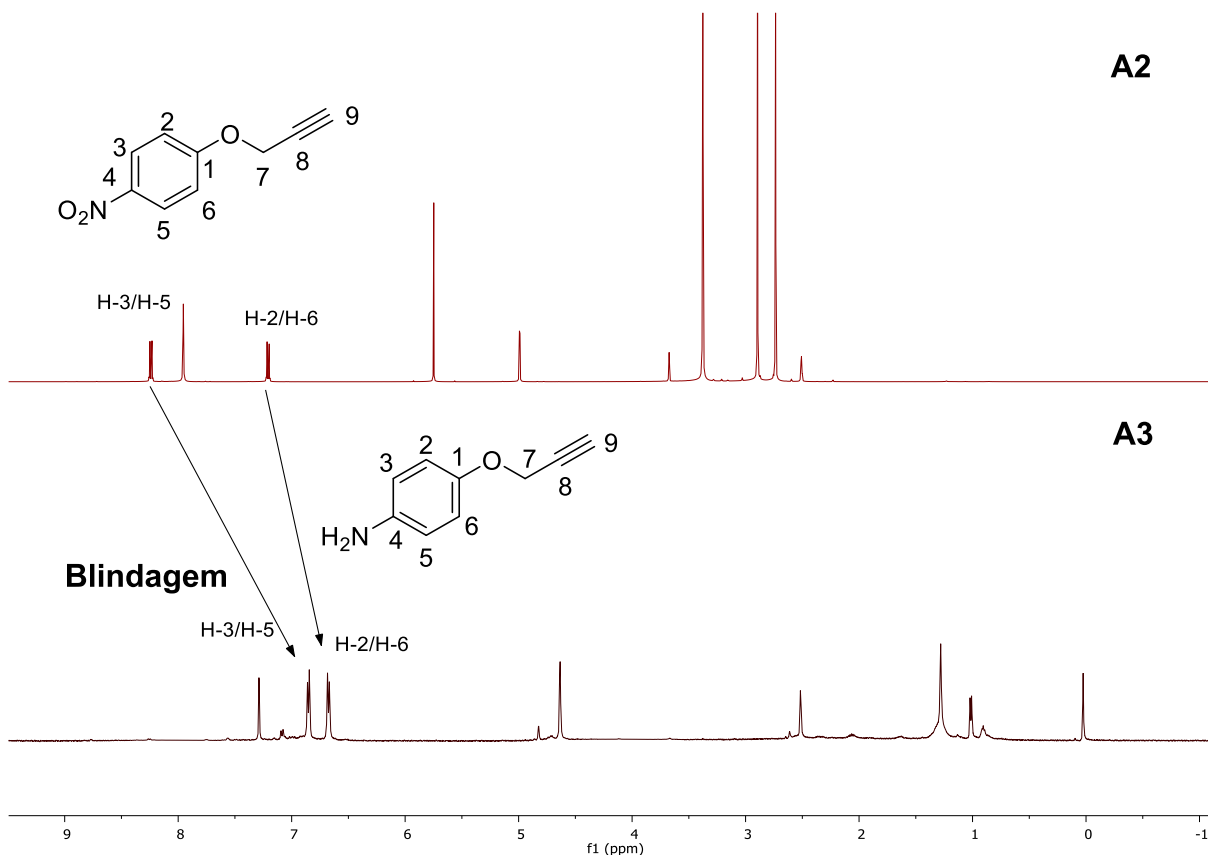
O nitrogênio novamente é protonado formando um intermediário com carga líquida positiva. Simultaneamente, o oxigênio é protonado e a ligação  $\sigma$  N-O é rompida, tendo a eliminação de uma segunda molécula de água concomitantemente a redução do átomo de nitrogênio e formação do grupo amina.

Esquema 17 – Proposta do mecanismo de reação da redução de **A2** à **A3**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

A evidência que a reação de redução ocorreu de maneira bem sucedida é sustentada pela observação da mudança no deslocamento químico no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário **A3** comparado ao intermediário **A2** para os hidrogênios aromáticos H-3/H-5 e H-2/H-6.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **A2** os sinais de H-3/H-5 e H-2/H-6 ocorrem respectivamente em  $\delta$  8,23 e 7,20 ppm, enquanto no derivado **A3** os sinais ocorrem em  $\delta$  6,85 e 6,68 ppm, figura 32 (p. 80). Esta mudança é ocasionada pela transformação do grupo nitro para o amino, onde o primeiro possui um efeito retirador de elétrons mais forte que o segundo sobre os hidrogênios H-3/H-5 e H-2/H-6, conseqüentemente o acúmulo de densidade eletrônica sobre os hidrogênios ocorre e estes ficam mais blindados.

Figura 32 – Sobreposição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos intermediários **A2** e **A3**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

O mecanismo de reação proposto para formação dos análogos de resveratrol **AR1-AR7** seguiu o esquema 18 (p. 81) e foi adaptado para formação de **AR1**. Inicialmente temos o ataque nucleofílico do grupo amino de **A3** ao carbono parcialmente positivo do aldeído, que gera uma espécie intermediária zwitteriônica, onde temos um nitrogênio quaternário carregado positivamente e um alcóxido carregado negativamente.

Este alcóxido realiza um ataque intramolecular ao hidrogênio do íon amínio para sua estabilização e forma uma espécie estável denominada carbinolamina. no meio reacional.

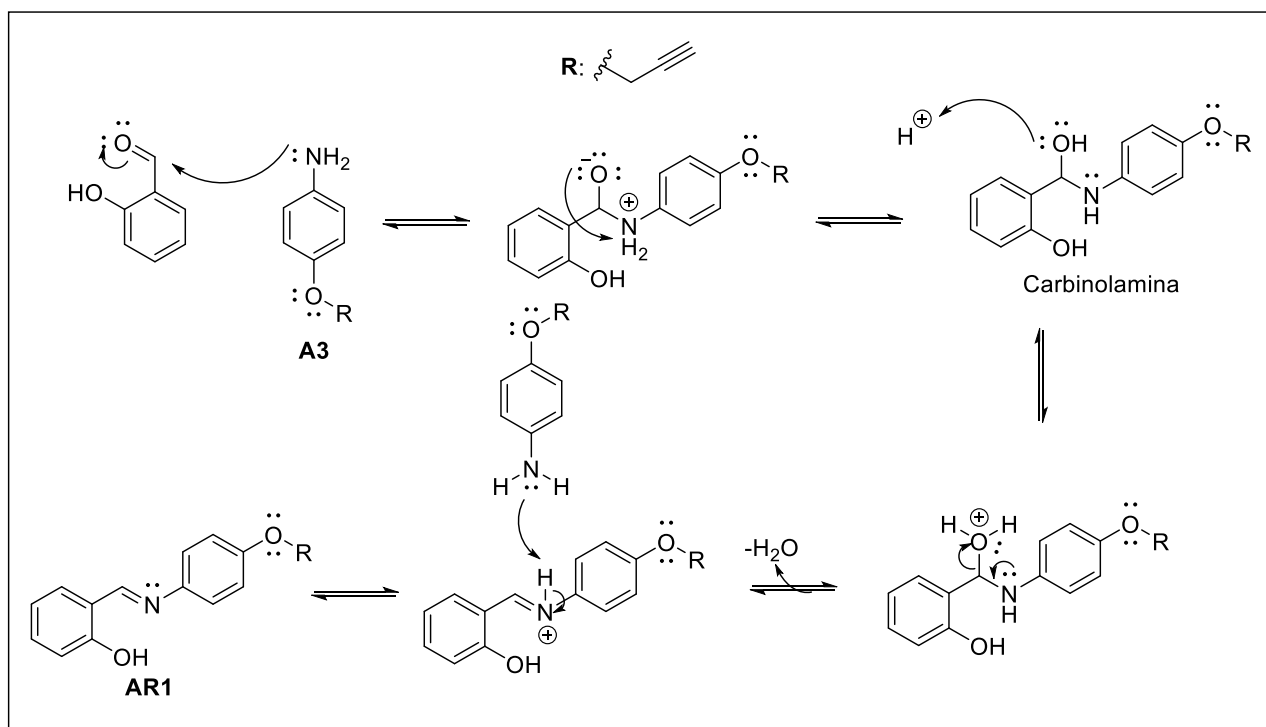
A carbinolamina formada possui uma hidroxila nucleofílica que ataca um próton para formação de uma espécie positiva. Sequencialmente ocorre a deslocalização eletrônica do par de elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio para formação de uma ligação  $\pi$  C-N do grupo imina que será formado posteriormente. Esta

movimentação eletrônica induz a eliminação de água no meio reacional a partir da cisão da ligação  $\sigma$  C-O e formação de uma espécie intermediária de carga positiva.

Esta etapa explica o motivo da utilização de solventes anidros e a importância da ausência de água para maximização de formação das iminas, visto que a água residual desloca sucessivamente os equilíbrios químicos reacionais em direção aos reagentes.

Por fim, a espécie positiva formada é estabilizada a partir da reação ácido-base entre o hidrogênio ácido ligado ao nitrogênio e o grupo amina de **A3**, que resulta na formação do grupo imina e os análogos do resveratrol.

Esquema 18 – Proposta de mecanismo de reação geral para formação dos análogos do resveratrol.



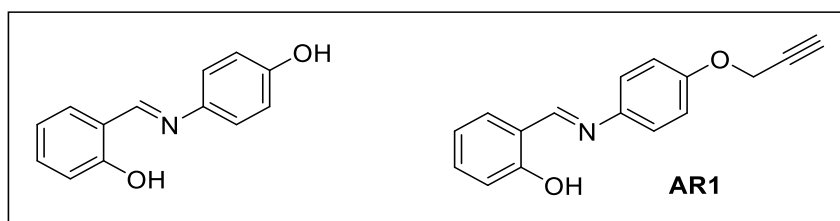
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para comprovar a formação do análogo **AR1** tomou-se as informações obtidas a partir dos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e utilizou-se os sinais atribuídos para o análogo (*E*)-2-((4-hidroxifenilimino)metil)fenol (Figura 33, p. 82) sintetizado por Bae e colaboradores em 2012 como parâmetro para a atribuição química, devido a

impossibilidade de realizar algumas técnicas bidimensionais que auxiliariam uma melhor proposta de caracterização para o derivado **AR1**.

Este análogo do resveratrol desenvolvido por Bae e colaboradores é similar ao derivado **AR1**, pois a hidroxila fenólica presente na posição 4 do anel aromático em (*E*)-2-((4-hidroxifenilimino)metil)fenol, para **AR1** encontra-se substituída por um substituinte prop-2-in-1il.

Figura 33 – Estrutura dos análogos (*E*)-2-((4-hidroxifenilimino)metil)fenol e **AR1**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **AR1** (Figura 34, p. 83), temos em  $\delta$  2,57 ppm um tripleto com constante de acoplamento  $^4J = 2,0$  Hz e integração para um átomo de hidrogênio referente a H-9. O duplete em  $\delta$  4,75 ppm foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-7. Este sinal apresentou integração dois e constante de acoplamento  $^4J = 2,0$  Hz.

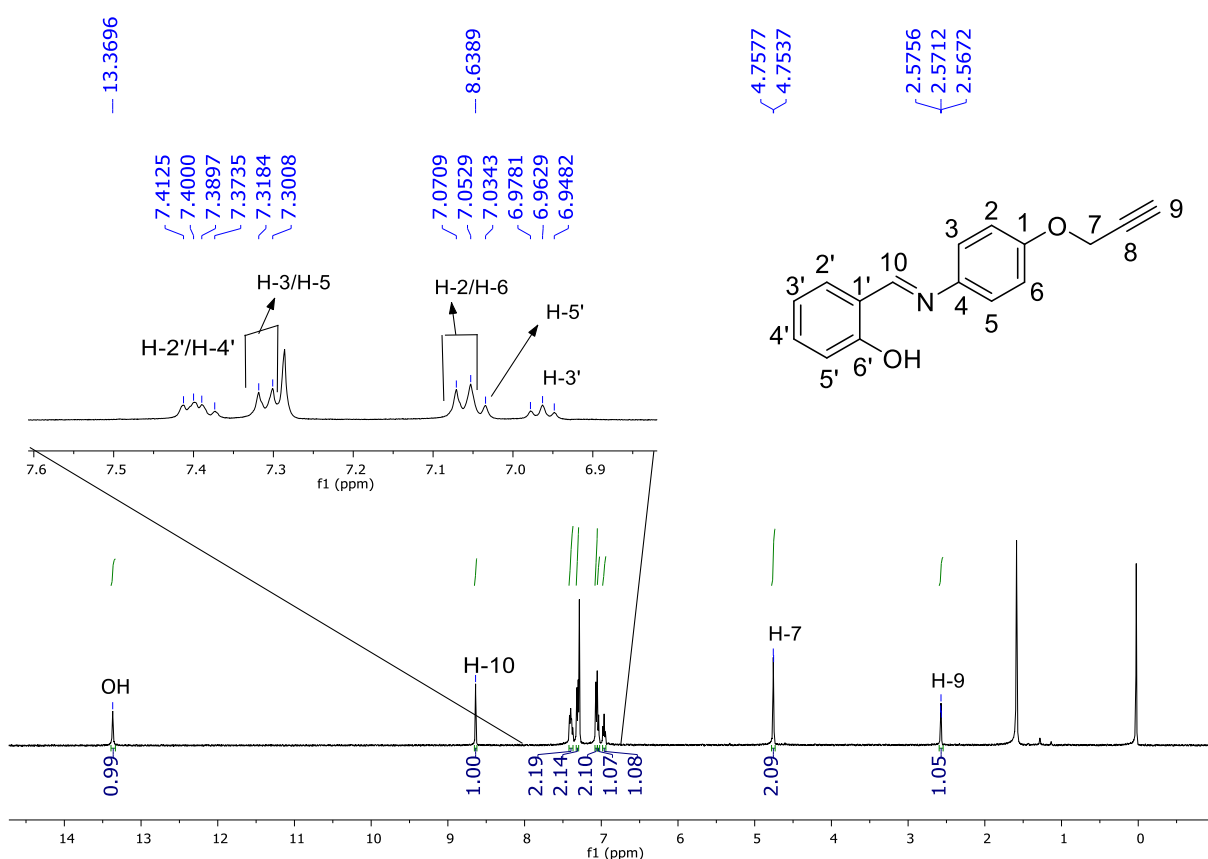
O tripleto de integral um em  $\delta$  6,96 ppm foi atribuído ao hidrogênio aromático H-3', este apresentou uma constante  $^3J = 7,5$  Hz referente ao acoplamento com os hidrogênios vicinais H-2' e H-4'. O sinal largo em  $\delta$  7,03 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-5', vale mencionar que este sinal está sobreposto pelos hidrogênios aromáticos H-2 e H-6.

O duplete de integral dois e constante de acoplamento  $^3J = 9,1$  Hz em  $\delta$  7,05 ppm foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H-2/H-6 e seus acoplamentos com os núcleos vicinais H-3/H-5.

Em  $\delta$  7,31 ppm, apresentando integração dois e constante  $^3J = 8,8$  Hz, o duplete foi atribuído aos hidrogênios H-3/H-5 e seu acoplamento com os núcleos vicinais H-2 e H-6. Este sinal encontra-se mais desblindado em relação ao do material de partida, **A3**, visto que o grupo imina está conjugado com os anéis aromáticos, retirando densidade eletrônica sobre estes núcleos, resultando em um sinal mais desblindado no espectro.

O multipeto de  $\delta$  7,43-7,36 ppm de integral dois foi atribuído aos hidrogênios H-2'/H-4'. O simpleto em  $\delta$  8,64 ppm de integral um foi atribuído ao hidrogênio H-7 do grupo imina. Por fim, o simpleto de integral um em  $\delta$  13,37 ppm foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila, posição 6'.

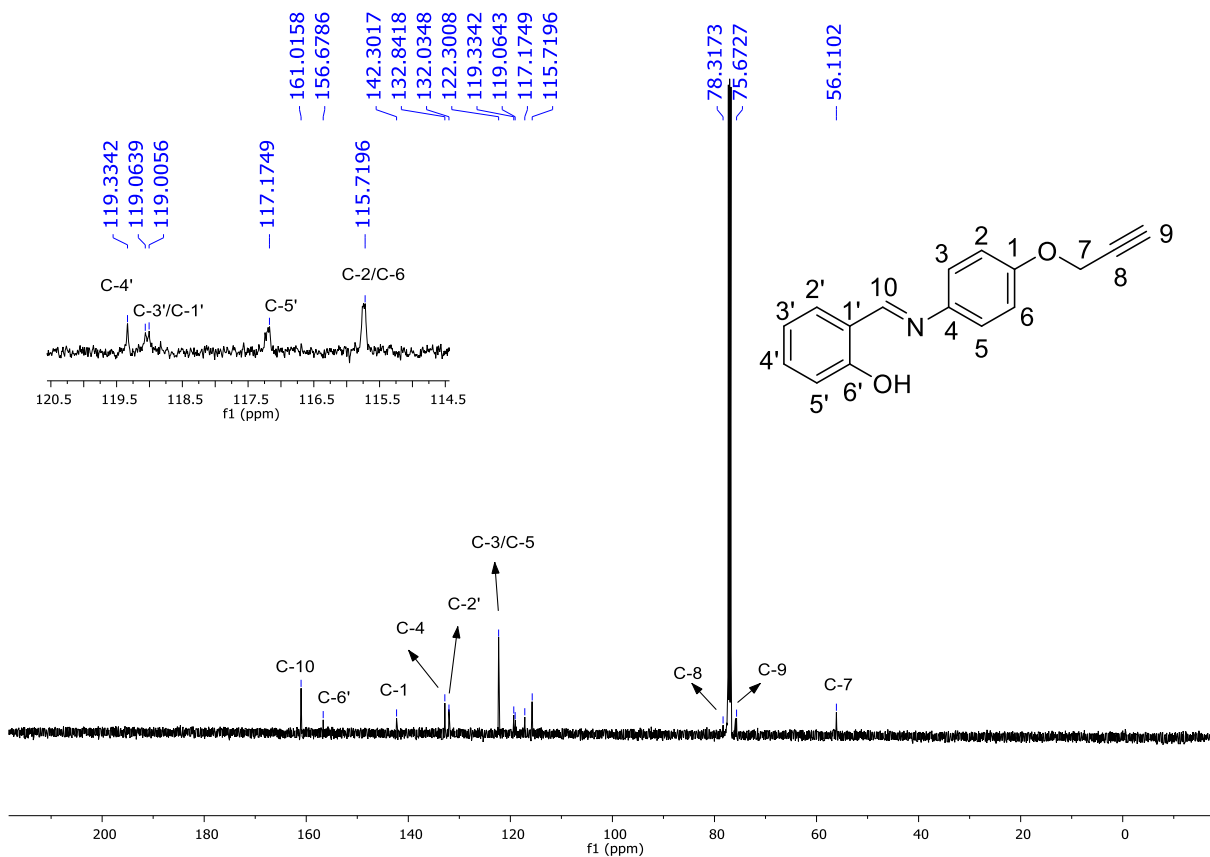
Figura 34 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **AR1** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **AR1** (Figura 35, p. 84), temos os carbonos C-7, C-8 e C-9 em, respectivamente,  $\delta$  56,1; 75,7 e 78,3 ppm. Em  $\delta$  115,7 e 122,3 ppm, respectivamente, os sinais foram atribuídos aos carbonos simétricos aromáticos C-3/C-5 e C-2/C-6. Os carbonos aromáticos C-6', C-2', C-4', C-3', C-1' e C-5', ocorreram respectivamente em  $\delta$  156,7; 132,0; 119,3; 119,1; 119,0 e 117,2 ppm. Os carbonos não hidrogenados C-1 e C-4 ocorreram respectivamente em  $\delta$  142,3 e 132,8 ppm. Por fim, o carbono mais desblindado foi atribuído ao carbono C-10 do grupo imina.

Figura 35 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **AR1** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).



#### 4.4 ATIVIDADE BIOLÓGICA

Serão discutidos a seguir os resultados biológicos obtidos após a avaliação dos compostos sintetizados nas doenças leishmaniose, malária e câncer.

##### 4.4.1 ATIVIDADE BIOLÓGICA – ANTILEISHMANIAL

Os derivados alquiltriazólicos e os respectivos sais (**T1-T5** e **TS1-TS4**) sintetizados neste trabalho foram enviados para o teste *in vitro* e avaliados nas duas formas morfológicas de *L. amazonensis* (promastigotas e amastigotas) e em relação à sua citotoxicidade em macrófagos murinos. Os ensaios foram conduzidos pelo Núcleo de Pesquisa em Parasitologia (NUPEP) da UFJF sob supervisão da Dra. Elaine Soares Coimbra.

A avaliação da atividade *in vitro* foi realizada em ambas morfologias do parasito, entretanto, a avaliação em amastigotas é a mais importante para indicar o potencial de um possível fármaco, em razão de ser a forma em que o parasita se encontra nas células hospedeiras humanas, portanto a responsável pelas manifestações clínicas da doença.

A citotoxicidade em macrófagos murinos, células extraídas da região peritoneal de camundongos, é uma avaliação importante pelo fato desta tipagem celular atuar na defesa contra agentes infecciosos durante a imunidade inata quanto adaptativa, sendo um parâmetro excelente para avaliar a toxicidade de diferentes compostos (TAVARES *et al.*, 2018). O valor de  $CC_{50}$  representa a concentração citotóxica a 50% das células e o valor de  $CI_{50}$ , a concentração que inibe em 50% o crescimento celular, sendo que quanto menor o  $CC_{50}$ , maior a citotoxicidade e quanto menor o  $CI_{50}$ , maior a atividade inibitória.

O índice de seletividade (IS) é obtido dividindo o valor da citotoxicidade em macrófagos pelo valor da atividade em amastigotas, dado que maior o IS do composto, mais ativo frente ao parasito do que na célula sadia.

Desta forma, os resultados dos compostos alquiltriazólicos e seus respectivos sais orgânicos (**T1-T5** e **TS1- TS4**) podem ser observadas na tabela 2 (p. 86).

Tabela 2 - Efeito dos derivados alquiltriazólicos e seus sais orgânicos (**T1-T5** e **TS1-TS4**) em macrófagos murinos, promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*.

Compostos	Macrófagos peritoneais CC <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup>	Promastigota <i>L. amazonensis</i> CI <sub>50</sub> (µM) <sup>b</sup>	Amastigota <i>L. amazonensis</i> CI <sub>50</sub> (µM) <sup>b</sup>	Índice de seletividade (IS) <sup>c</sup>
<b>T1</b>	>150	5,98 ± 3,13	>100	-
<b>T2</b>	60,38 ± 4,27	89,71 ± 22,58	>50	-
<b>T3</b>	>150	>100	>100	-
<b>T4</b>	>150	>100	>100	-
<b>T5</b>	>150	>100	>100	-
<b>TS1</b>	>150	32,99 ± 3,13	>100	-
<b>TS2</b>	>150	36,87 ± 2,36	>100	-
<b>TS3</b>	35,63 ± 0,23	3,36 ± 0,43	>100	-
<b>TS4</b>	22,24 ± 10,91	27,85 ± 0,48	>25	-
<b>Miltefosina<sup>d</sup></b>	67,23 ± 4,29	8,96 ± 0,5	5,10 ± 1,79	13,31

<sup>a</sup>CC<sub>50</sub> valor médio da concentração que inibe 50% da viabilidade dos macrófagos ± desvio padrão da média. <sup>b</sup>CI<sub>50</sub> valor médio da concentração que inibe 50% do crescimento do parasito ± desvio padrão da média. <sup>c</sup>IS índice de seletividade, calculado dividindo CC<sub>50</sub> em macrófagos pelo CI<sub>50</sub> em amastigotas de *L. amazonensis*. <sup>d</sup>Miltefosina foi usada como droga controle.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

A avaliação dos resultados da tabela 2, mostrou que, nenhum dos derivados sintetizados apresentou um baixo valor de CI<sub>50</sub> frente a forma amastigotas, sendo o mais baixo **TS4**, CI<sub>50</sub> >25 µM, sal triazólico com um substituinte alquil alifático de 16 átomos de carbono e um anel aromático contendo um grupo nitro parassubstituído. Tais resultados mostram que os compostos testados apresentaram incapacidade de realizar o controle do parasito em sua forma infecciosa/proliferativa, sendo assim não potenciais para avaliações subsequentes.

Contudo, podemos observar que os derivados **T1**, **T3**, **T4**, **T5**, **TS1** e **TS2**, apresentaram baixa citotoxicidade em macrófagos murinos, todos com CC<sub>50</sub> >150 µM, sugerindo que as estruturas não agridem as células saudáveis. Esta baixa citotoxicidade pode estar relacionada à incapacidade de penetração celular ou à má solubilidade, visto que, estes derivados não apresentaram atividade frente a amastigotas, a forma intracelular do parasito. Já **T2**, **TS3** e **TS4** (respectivamente, 60,38 ± 4,27; 35,63 ± 0,23; 22,24 ± 10,91 µM), apresentaram maior citotoxicidade em macrófagos que o controle (67,23 ± 4,29).

Em relação a forma promastigota, **TS3** e **T1** apresentaram um CI<sub>50</sub> de 3,36 ± 0,43 e 5,98 ± 3,13 µM, respectivamente, sendo mais ativos que o controle, que

apresentou  $CI_{50}$   $8,96 \pm 0,5 \mu M$ . Entretanto, por ser a forma extracelular não proliferativa do parasito, mesmo os derivados sendo ativos, não se enquadram como potenciais candidatos a protótipos.

Pode-se afirmar então que os derivados alquiltriazólicos e seus sais sintetizados, não são compostos atraentes para possíveis protótipos com atividade antileishmanial.

Avaliou-se *in vitro* três derivados quinolínicos em *L. amazonensis* e macrófagos peritoneais de acordo com a tabela 3. Observou-se que os derivados não se apresentaram citotóxicos sobre as células de macrófagos. Sobre a forma extracelular do parasita, destacou-se a atividade superior de **Q4** com um  $CI_{50}$  de  $10,04 \pm 0,5 \mu M$ , seguido de **Q1** com um  $CI_{50}$  de  $14,48 \pm 2,40 \mu M$ . Apesar de ambas não terem sido superior ao controle, **Q4** apresentou uma atividade próxima ao mesmo na forma promastigota. Em relação a forma amastigota observou-se que **Q4** manteve-se como o mais ativo dentre os compostos testados, com um  $CI_{50}$  de  $22,35 \pm 1,97 \mu M$ , contudo ainda assim com uma ação inferior quando comparado ao controle. Sobre a seletividade dos mesmos, **Q4** apresentou um  $IS >6,71$ , superior aos demais compostos sintetizados, porém inferior ao controle.

Tabela 3 - Efeito dos derivados quinolínicos (**Q1**, **Q2** e **Q4**) em macrófagos murinos, promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*.

Compostos	Macrófagos peritoneais $CC_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>a</sup>	Promastigota <i>L. amazonensis</i> $CI_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>b</sup>	Amastigota <i>L. amazonensis</i> $CI_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>b</sup>	Índice de seletividade (IS) <sup>c</sup>
<b>Q1</b>	>150	$14,48 \pm 2,40$	$93,97 \pm 15,45$	>1,59
<b>Q2</b>	>150	>100	>100	-
<b>Q4</b>	>150	$10,04 \pm 0,5$	$22,35 \pm 1,97$	>6,71
<b>Miltefosina<sup>d</sup></b>	$67,23 \pm 4,29$	$8,96 \pm 0,5$	$5,10 \pm 1,79$	13,31

<sup>a</sup> $CC_{50}$  valor médio da concentração que inibe 50% da viabilidade dos macrófagos  $\pm$  desvio padrão da média. <sup>b</sup> $CI_{50}$  valor médio da concentração que inibe 50% do crescimento do parasito  $\pm$  desvio padrão da média. <sup>c</sup>IS índice de seletividade, calculado dividindo  $CC_{50}$  em macrófagos pelo  $CI_{50}$  em amastigotas de *L. amazonensis*. <sup>d</sup>Miltefosina foi usada como droga controle.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Avaliou-se também o efeito inibitório *in vitro* dos análogos de resveratrol (**AR1-AR6**) frente as formas promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis* e macrófagos peritoneais. Os resultados foram dispostos na tabela 4 (p. 88).

Tabela 4 – Efeito dos análogos de resveratrol (**AR1-AR7**) em macrófagos murinos, promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*.

Compostos	Macrófagos peritoneais CC <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup>	Promastigota <i>L. amazonensis</i> CI <sub>50</sub> (µM) <sup>b</sup>	Amastigota <i>L. amazonensis</i> (RFP) CI <sub>50</sub> (µM) <sup>b</sup>	Índice de seletividade (IS) <sup>c</sup>
<b>AR1</b>	>150	>100	>100	-
<b>AR2</b>	>150	93,76 ± 18,91	>100	-
<b>AR3</b>	>150	88,97 ± 20,01	>100	-
<b>AR4</b>	>150	>100	>100	-
<b>AR5</b>	>150	>100	>100	-
<b>AR6</b>	>150	32,44 ± 6,34	>100	-
<b>AR7</b>	>150	>100	94,41 ± 16,95	>1,58
<b>Miltefosina<sup>d</sup></b>	8,96 ± 0,5	67,23 ± 4,29	5,10 ± 1,79	13,31

<sup>a</sup>CC<sub>50</sub> valor médio da concentração que inibe 50% da viabilidade dos macrófagos ± desvio padrão da média. <sup>b</sup>CI<sub>50</sub> valor médio da concentração que inibe 50% do crescimento do parasito ± desvio padrão da média. <sup>c</sup>IS índice de seletividade, calculado dividindo CC<sub>50</sub> em macrófagos pelo CI<sub>50</sub> em amastigotas de *L. amazonensis*. <sup>d</sup>Miltefosina foi usada como droga controle.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

De acordo com os resultados dispostos na tabela 4, apenas o derivado **AR6** apresentou CI<sub>50</sub> superior ao controle positivo frente a forma promastigota do parasito. Foi determinado para **AR6** um CI<sub>50</sub> de 32,44 ± 6,34 µM enquanto o controle positivo apresentou um CI<sub>50</sub> de 67,23 ± 4,29 µM, ou seja, o análogo de resveratrol foi duas vezes mais ativo quando comparado a miltefosina. Os análogos **AR3** e **AR2** apresentaram, respectivamente em média, um CI<sub>50</sub> de 88,97 ± 20,01 e 93,76 ± 18,91 µM, ambos sendo menos ativos em cepas na forma promastigota que o controle.

Similarmente a **AR6**, os análogos **AR1-AR5** não apresentaram uma concentração inibitória capaz de impedir a proliferação do parasito em sua forma infecciosa, exceto **AR7**, que apresentou uma ligeira CI<sub>50</sub> de 94,41 ± 16,95 µM, e um IS de >1,58, entretanto a concentração inibitória e o índice de seletividade determinados não são atraentes para realizar testes subsequentes mais elaborados.

Estes resultados podem sugerir que os análogos de resveratrol podem ser mais ativos sobre a forma extracelular do parasito, porem a diferença na atividade observada pode ser atribuída aos diferentes substituintes no anel aromático. Adicionalmente, pôde-se constatar que os análogos não foram citotóxicos para as células de macrófagos murinos, todos apresentando um CC<sub>50</sub> superior >150 µM.

Neste sentido, a partir dos resultados obtidos, entende-se que os análogos de resveratrol desenvolvidos não se mostraram promissores para estudos mais avançados frente a *Leishmaniose amazonensis*.

#### 4.4.2 ATIVIDADE BIOLÓGICA – ANTIMALÁRICO

Para a avaliação da atividade antiplasmodial, apenas compostos derivados de quinolina e os híbridos quinolínicos-triazólicos foram testados *in vitro* pelo Núcleo de Pesquisa em Parasitologia (NUPEP) da UFJF sob responsabilidade da prof. Dra. Kézia Katiani Gorza Scopel.

A atividade antiplasmodial foi verificada em parasitos *P. falciparum* (cepa W2-cloroquina-resistente), cultivados em hemácias humanas O+. Adicionalmente, foram realizados ensaios de citotoxicidade com células derivadas de fibroblasto de pulmão humano (WI26VA4). O índice de seletividade (IS) foi calculado a partir da atividade em células humanas WI-26-VA-4 sobre a atividade frente às cepas de *P. falciparum*.

Os resultados destes ensaios podem ser observados na tabela 5 (p. 90). Dentre os compostos sintetizados, destacou-se a atividade do sal quinolínicos **Q4**, no teste preliminar *in vitro*. Este composto apresentou um  $CI_{50} = 0,44 \mu\text{M}$  e um índice de seletividade  $>226,15$ , ambos resultados superiores à cloroquina ( $CI_{50} = 0,66 \mu\text{M}$  e  $IS >152$ ), um dos controles positivos utilizado. Apesar de ter um índice de seletividade abaixo em relação ao artesunato e uma atividade inferior ( $IS >3844,22$ ;  $CI_{50} = 0,03 \mu\text{M}$ ), **Q4** por ser um composto inédito, pode ser uma alternativa para monoterapias, diferentemente do artesunato que é administrado em formulações com outros antimaláricos, como a mefloquina.

Ainda a respeito de **Q4**, observa-se que este sal derivado da quinolina apresentou um potencial para testes mais avançados, como o ensaio *in vivo*, pois além do derivado apresentar um rendimento reacional elevado (78%) e ser obtido em apenas uma etapa de reação, ele pode ser facilmente purificado, o que garante sua síntese com quantidades em massa suficientes para este teste. O índice de seletividade indica que o derivado não apresentou citotoxicidade às células humanas e foi citotóxico para as cepas de *P. falciparum*, sendo um promissor agente antiplasmodial. Os demais compostos, **Q1** e **Q2**, apresentaram baixo valor de  $CI_{50}$  e  $IS$  (7,83 e 58,34  $\mu\text{M}$ ,  $>12,77$  e  $>1,71$  respectivamente) frente ao *P. falciparum* comparado aos controles positivos.

Tabela 5 - Resultados preliminares *in vitro* para a atividade antiplasmodial (CI<sub>50</sub>) dos compostos contra a cepa W2 de *P. falciparum*, CI<sub>50</sub> na linhagem celular humana WI-26-VA-4 e índice de seletividade.

Composto	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µM/mL) WI ± DP	CI <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µM/mL) <i>P.</i> <i>falciparum</i> W2	Índice de seletividade IS <sup>c</sup>
<b>Q1</b>	>100	7,83	>12,77
<b>Q2</b>	>100	58,34	>1,71
<b>Q4</b>	>100	0,44	>226,15
<b>CQ<sup>d</sup></b>	>100	0,66	>152,32
<b>ART<sup>d</sup></b>	>100	0,03	>3844,22

<sup>a</sup>CC<sub>50</sub> valor médio da concentração que inibe 50% da viabilidade celular. <sup>b</sup>CI<sub>50</sub> valor médio da concentração que inibe 50% do crescimento do parasito. <sup>c</sup>IS índice de seletividade, calculado dividindo CC<sub>50</sub> em WI26VA4 em *P. falciparum* W2. <sup>d</sup>Cloroquina (CQ) e Artesunato (ART) foram usadas como drogas controle.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

#### 4.4.2.1 TITULAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE Q4

Devido à maior atividade de CI<sub>50</sub> do derivado **Q4** frente à malária dentre os compostos testados *in vitro*, como exposto anteriormente, escolheu-se **Q4** para realizar um experimento de titulação espectrofotométrica (Figura 36, p. 92). Este experimento teve a finalidade de verificar a interação de **Q4** com a Fe(III)PPIX (Ferriprotoporfirina), um intermediário presente na etapa de vida intra-eritrocítica do *Plasmodium*.

Neste sentido, investigou-se um dos possíveis mecanismos de ação da atividade antiplasmodial do promissor derivado **Q4**. Foi realizada uma titulação espectrofotométrica UV-Vis seguindo a metodologia descrita por Egan e colaboradores (1997), a fim de monitorar a interação do **Q4** com a Fe(III)PPIX a partir de sua banda de Soret (402 nm), determinando sua constante de associação (log K).

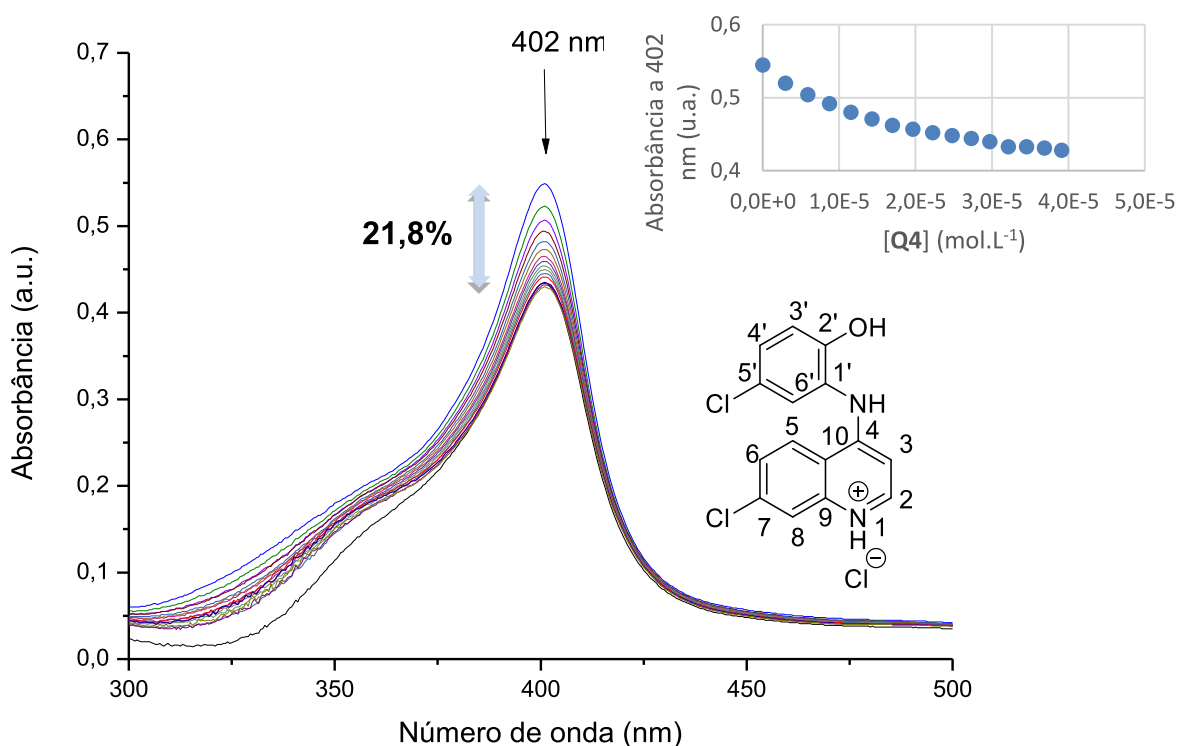
Neste experimento, observou-se, após sucessivas adições da solução titulante de **Q4**, um hipocromismo médio de 21,8% na banda de Soret do complexo Fe(III)PPIX, podendo ser associado à ocorrência de uma interação entre o derivado quinolínicó e o complexo férrico (Figura 36, p. 92). Determinou-se uma constante de associação log K = 4,66 para o derivado **Q4**, após a plotagem das curvas de

absorbância × concentração e utilizando a equação que representa a interação entre as espécies presentes no ensaio.

Em trabalhos desenvolvidos anteriormente pelo grupo de pesquisa em colaboração com o NUPEP, Bellei e colaboradores (2022) obtiveram um valor ligeiramente inferior a este para a constante de associação de um sal quinolínico, evidenciado como um promissor antimalárico *in vitro* e *in vivo*, com o complexo Fe(III)PPIX ( $\log K = 4,61$ ), mostrando que o composto abordado no presente trabalho apresenta capacidade maior ou equivalente de interagir com a Fe(III)PPIX do que o sal quinolínico previamente sintetizado.

De forma semelhante, Marinho e colaboradores em 2021 obtiveram para um derivado quinolínico contendo uma imina um valor de  $\log K = 4,77$  e, também, para a cloroquina, um valor de  $\log K = 4,97$ . Estes resultados corroboram e reforçam a existência da interação entre o derivado **Q4** e a hemina, podendo ser inferido que este pode apresentar um mecanismo de ação similar ao da cloroquina, agindo sobre a Fe(III)PPIX e impedindo sua polimerização, que conseqüentemente, inibe a formação de hemozoína e levando o protozoário à morte.

Figura 36 - Gráfico da titulação espectrofotométrica e curva de calibração de **Q4**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

#### 4.4.2.2 ENSAIO *IN VIVO* ANTIMALÁRICO

Para os experimentos *in vivo* destinados à avaliação da atividade antimalárica dos compostos, foram utilizados camundongos fêmeas C57BL/6, com 6 a 8 semanas de idade, cedidos pelo Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Os camundongos foram alojados nos biotérios do Núcleo de Pesquisa Parasitológica, com acompanhamento veterinário diário quanto às condições de bem-estar e intervenção humanitária no *endpoint*, com alimentação e água *ad libitum*. Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEUA 006/2022) e com as diretrizes sugeridas pela ética no uso de animais de laboratório (PETERS, 1965).

Neste estudo, o modelo supressivo de tratamento foi escolhido e realizado conforme descrito anteriormente com modificações mínimas (TORRE & LANGLAIS & GROS, 2018). Resumidamente, as infecções foram realizadas por injeção



intraperitoneal (i.p.) de 105 glóbulos vermelhos parasitados (pRBCs) com *Plasmodium berghei* NK65. Os grupos experimentais foram divididos em camundongos infectados sem tratamento, camundongos infectados tratados com CQ (10 mg/kg) e mais seis grupos foram tratados com os compostos **Q1** ou **Q4** na dose de 15 ou 50 mg/kg. O tratamento dos ratos começou 4 horas após a infecção e foi mantido durante 5 dias consecutivos. Os camundongos receberam o composto diluído em veículo (água) por gavagem (CARVALHO *et al.*, 1991, JIANG *et al.*, 2020).

Esfregaços de sangue foram feitos do quarto ao décimo segundo dia de infecção e corados por Giemsa. A inibição da multiplicação do parasita (IPM) foi calculada pela fórmula:  $[(A - B)/A] \times 100$ , onde A = parasitemia do grupo tratado com água, e B = parasitemia do grupo tratado com os compostos (ANDRADE-NETO *et al.*, 2003, Stewart, 2013). Este cálculo foi realizado todos os dias e o composto testado é considerado eficaz, quando a parasitemia foi reduzida em pelo menos 30% (ANDRADE-NETO *et al.*, 2003).

Neste ensaio avaliou-se a ação de **Q1** e **Q4**, embora o composto **Q1** não fosse o composto mais ativo e apresentasse características que o colocassem como candidato a composto de sucesso, sua atividade antimalárica também foi avaliada *in vivo*.

Conforme mostrado na tabela 6 (p. 94), a parasitemia dos camundongos infectados e tratados com o composto **Q1**, em ambas as dosagens (15 e 50mg/kg), foi estatisticamente menor que a do grupo não tratado entre o 5º e o 7º dpi (teste de Tukey,  $p < 0,05$ ) quando a taxa de IPM observada ficou entre 68 e 31%. Depois disso, foi observada uma perda robusta de eficácia, refletida em taxas de IPM abaixo de 30% no 8º dpi. Em contraste, os camundongos tratados com o composto **Q4** tiveram a parasitemia sanguínea reduzida entre 72 e 50% entre o 5º e o 9º dpi. Em contraste, para CQ, a taxa de IPM foi superior a 80% durante todos os acompanhamentos dos animais, o que pode estar associado à sua longa meia-vida (em torno de 20 a 60 dias) (MÜLLER *et al.*, 2011, DRUG BANK, 2005). Considerando que um medicamento ativo é capaz de atingir a eliminação do parasita em uma dose que erradica pelo menos 30% do patógeno alvo (ANDRADE-NETO *et al.*, 2003) é possível considerar o composto **Q4** ativo nas duas doses testadas até o 9º dpi. Além disso, destaca-se que o composto **Q4** permaneceu ativo no 10º dpi com IPM equivalente a 38%.

Tabela 6 - Densidade parasitária observada em camundongos C57BL/6 infectados com *Plasmodium berghei* NK65 e tratados com compostos **Q1** e **Q4** (15 e 50 mg/Kg).

Composto	Dose (mg/kg)	Parasitemia ± DP (% para redução)						n
		5 <sup>th</sup> dpi	6 <sup>th</sup> dpi	7 <sup>th</sup> dpi	8 <sup>th</sup> dpi	9 <sup>th</sup> dpi	10 <sup>th</sup> dpi	
<b>Q1</b>	15	0.60 ± 0.15* (68)	1.53 ± 0.30* (56)	2.88 ± 0.30 (31)	4.14 ± 0.40 (26)	4.69 ± 0.55 (20)	6.4 ± 0.35 (10)	5
	50	0.65 ± 0.2* (65)	1.74 ± 0.25* (50)	2.84 ± 0.40 (33)	4.28 ± 0.50 (24)	4.59 ± 0.54 (22)	6.3 ± 0.55 (11)	5
<b>Q4</b>	15	0.52 ± 0.10* (72)	1.11 ± 0.22* (68)	1.54 ± 0.25* (63)	2.36 ± 0.30* (58)	2.80 ± 0.30* (52)	4.39 ± 0.20 (38)	5
	50	0.58 ± 0.10* (69)	1.29 ± 0.42* (63)	1.68 ± 0.25* (60)	2.52 ± 0.30* (55)	2.94 ± 0.35* (50)	6.17 ± 0.50 (13)	5
<b>CQ</b>	10	0.30 ± 0.10 (84)	0.51 ± 0.10 (86)	0.55 ± 0.10 (87)	0.66 ± 0.10 (88)	0.93 ± 0.2 (84)	1.2 ± 0.20 (83)	5
<b>Veículo</b>	-	1.88 ± 0.01	3.50 ± 0.2	4.22 ± 0.44	5.65 ± 0.40	5.90 ± 0.30	7.1 ± 0.50	5

dpi: dia pós-infecção; CQ: cloroquina; DP: desvio padrão; n: número de animais pertencentes ao grupo. \* = p < 0,05 (comparado ao grupo tratado com veículo). Os resultados são representativos de dois experimentos independentes.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Como os resultados *in vitro* quanto *in vivo* do composto **Q4** foram os mais promissores contra os parasitas da malária, o próximo passo foi avaliar o seu efeito citotóxico *in vivo* através da análise bioquímica de enzimas hepáticas e renais (alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST)) denominadas transaminases e ureia e creatinina).

Nesse contexto, as transaminases são excelentes indicadores de lesão hepatocelular. A ALT, por estar mais concentrada nos hepatócitos, é mais específica para esse tipo de lesão, enquanto a AST está amplamente distribuída por diversos tecidos e órgãos. A análise da concentração sérica dessas enzimas intracelulares possibilita a avaliação das funções metabólicas do fígado, além de detectar a presença de lesão hepatocelular, que resulta no extravasamento dessas enzimas para o sangue. Alterações na função hepática podem comprometer a metabolização de substâncias no organismo, afetando tanto medicamentos e xenobióticos quanto compostos endógenos (ARAÚJO, 2012; BARBOSA *et al.*, 2017; MARRA *et al.*, 2021).

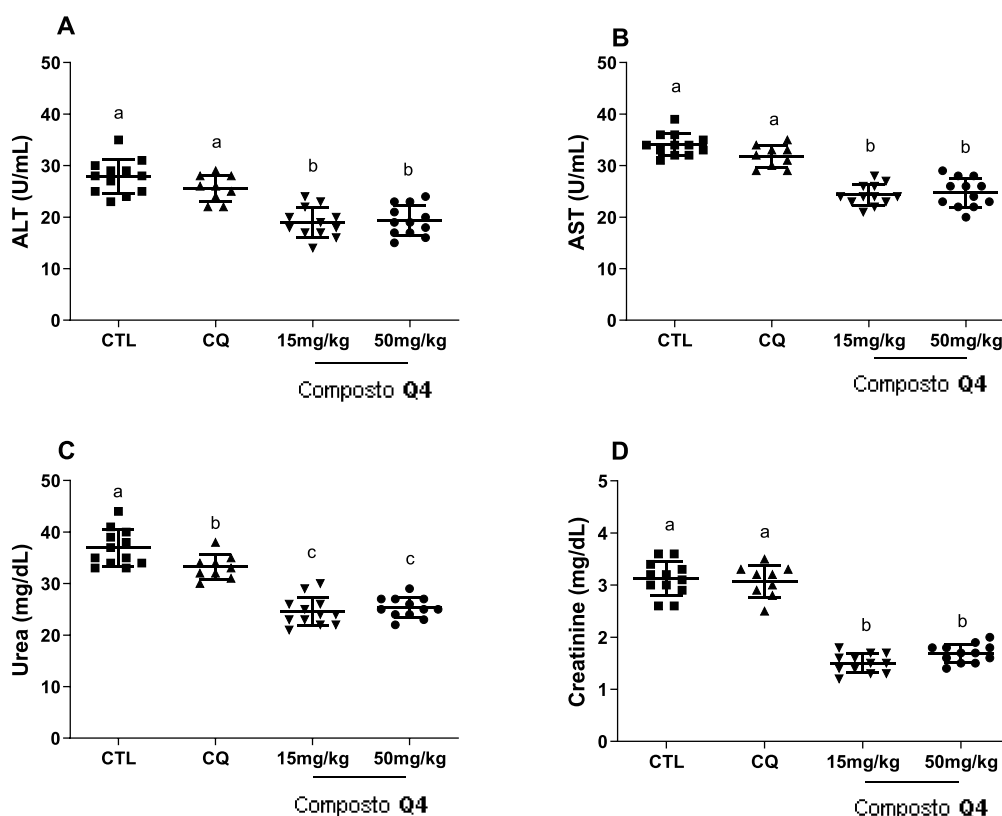
Já os marcadores renais ureia e creatinina, são amplamente utilizados para avaliar a função renal em camundongos, assim como em humanos. Estes parâmetros fornecem informações sobre a capacidade de filtração glomerular e o estado metabólico dos enxáguos. A ureia possui relevância clínica, especialmente quando avaliada em conjunto com a creatinina. A relação entre os níveis séricos de ureia e creatinina pode auxiliar na identificação de diferentes condições patológicas. Quando a razão está abaixo do esperado, pode indicar situações como necrose tubular aguda, baixa ingestão proteica, privação alimentar ou redução na síntese de ureia devido à insuficiência hepática (SODRÉ *et al.*, 2007).

Por outro lado, uma razão elevada pode ser interpretada de forma distinta: se a creatinina está dentro dos valores normais, sugere diminuição do fluxo sanguíneo renal, maior ingestão de proteínas ou sangramento gastrointestinal; se a creatinina está acima do normal, aponta para condições obstrutivas pós-renais, como tumores ou estenose das vias urinárias. Além disso, a dosagem urinária de ureia também é valiosa, especialmente em nutrição, sendo frequentemente utilizada no monitoramento de dietas especiais em pacientes hospitalizados (SODRÉ *et al.*, 2007).

Conforme ilustrado na figura 37 (p. 96), os animais tratados com 15 ou 50 mg/kg apresentaram níveis significativamente reduzidos de ALT e AST, bem como

de creatinina e ureia em relação aos animais controle (não tratados e tratados com CQ, respectivamente). Estes resultados sugerem que o composto **Q4** é seguro e não causa danos hepáticos e renais ao hospedeiro nas doses utilizadas. Resultado semelhante foi obtido pelo nosso grupo em outro estudo que avaliou a atividade antimalárica de outro derivado da 4-aminoquinolina (GLANZMANN *et al.*, 2021).

Figura 37 - Testes de função hepática [ALT (A), AST (B)] e renal [ureia (C), creatinina (D)] em camundongos não infectados.



Ctrl: não tratado; CQ (10 mg/kg); **Q4** (15 mg/kg) tratado com composto **Q4** (15 mg/kg) e **9** (50 mg/kg) tratado com composto **Q4** (50 mg/kg). Letras iguais (a ou b) indicam diferença significativa (valor de  $p > 0,05$  (ANOVA + Pós Teste Tukey)). Letras diferentes (a ou b) indicam diferença significativa (valor de  $p < 0,05$  (ANOVA + Pós Teste Tukey)).

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

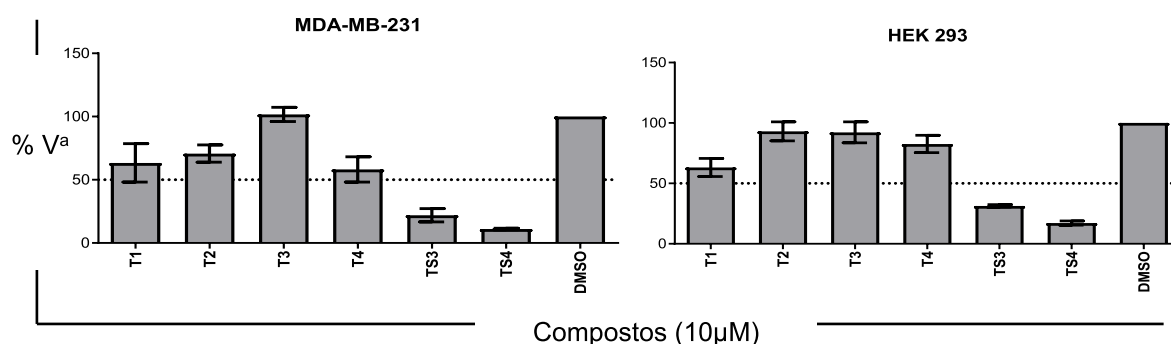
#### 4.4.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA – ANTICÂNCER

A citotoxicidade dos novos derivados de alquil 1,2,3-triazólicos e seus sais (**T1-T4** e **TS3-TS4**) foi avaliada contra a linha celular MDA-MB-231 de câncer de mama triplo negativo pelo grupo de pesquisas da Prof.(a) Dr. Elaine Maria de Souza Fagundes do Departamento de Fisiologia e Biofísica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

As células HEK-293 foram usadas como modelo para células não tumorais. Conforme mostrado na figura 38, quatro compostos (**T1**, **T4**, **TS3**, **TS4**) foram capazes de diminuir a viabilidade celular de MDA-MB-231 abaixo de 50%. Eles foram selecionados para a determinação dos valores de IC<sub>50</sub> (concentração para reduzir cinquenta por cento da viabilidade celular). A redução na viabilidade celular das células HEK-293 foi semelhante.

Verificou-se que os compostos **T1**, **T4**, **TS3** e **TS4** foram os mais citotóxicos nas linhagens celulares MDA-MB-231. Apesar da atividade na concentração de 10 µM dos quatro derivados, comumente, **TS3** e **TS4** possuem o cátion triazólio em sua estrutura e foram os mais ativos nesta concentração. Esta observação sustenta as descobertas anteriores do grupo de pesquisa e é consistente com informações da literatura, sugerindo que a formação de sal é um fator crucial para a atividade em células tumorais (FAGUNDES *et al.*, 2018).

Figura 38 - Citotoxicidade dos novos derivados de alquil 1,2,3-triazol contra o câncer de mama triplo negativo MDA-MB-231 e linhas celulares não tumorais HEK-293.



<sup>a</sup> %V = % Viabilidade; \*As linhagens MDA-MB-231 e HEK-293 foram semeadas (10.000 e 5.000 células/poço) em placas de 96 poços e incubadas a 37 °C (5% CO<sub>2</sub>). Após 24 h, as células foram tratadas com compostos (10 µM) por 72 h e a viabilidade medida pelo ensaio MTT. Dados representativos de três experimentos realizados em triplicata.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Após a realização do ensaio de viabilidade, foram determinados os valores de  $CI_{50}$  dos derivados mais ativos **T1**, **T4**, **TS3**, **TS4** dispostos na tabela 7 (p. 98). O derivado triazólico **TS4** exibiu valor de  $CI_{50}$  de 5,6  $\mu$ M contra MDA-MB-231 na faixa de baixa molaridade (<10  $\mu$ M). Para os outros três compostos **T1**, **T4**, **TS3**, os valores de  $CI_{50}$  foram superiores a 10  $\mu$ M, mostrando-se menos ativos. Os valores de  $CI_{50}$  para células HEK-293 variaram no intervalo de 5-33  $\mu$ M para todos os compostos, assim como nas células afetadas. Os valores do índice de seletividade (IS) foram menores ou iguais a 1, demonstrando que todos os triazóis foram citotóxicos para as células não tumorais.

Em relação as características estruturais, o derivado **TS4**, que possui um substituinte alquil de 16 carbonos na posição 1 do anel triazólico, mostrou-se mais citotóxico que seu equivalente de cadeia alifática de 10 carbonos, (**TS3**), sugerindo que a maior atividade está relacionada ao alongamento da cadeia alquil. Pode-se sugerir que a modificação deste substituinte contribui para uma melhor penetração celular, possivelmente devido ao aumento da lipofilicidade. Este derivado pode também se associar a membrana por assemelhar-se a um fosfolípido e levar a apoptose celular.

Tabela 7 - Determinação da concentração inibitória de 50% ( $CI_{50}$ , em  $\mu$ M) da viabilidade celular de células MDA-MB-231 e células HEK-293.

Compostos	$CI_{50}$ (MDA-MB-231)	$CI_{50}$ (HEK-293)	Índice de Seletividade (IS)
<b>T1</b>	34,4 (25,4 à 46,7)*	31,6 (21,8 à 45,8)*	0,9
<b>T4</b>	37,6 (32,4 à 43,7)*	33,1 (19,5 à 56)*	0,9
<b>TS3</b>	14,8 (11,8 à 18,6)*	15,3 (11,6 à 20,1)*	1,0
<b>TS4</b>	5,6 (4,2 à 7,5)*	5,5 (3,96 à 7,6)*	1,0

\*Intervalos de confiança (95%) são apresentados para cada valor de  $CI_{50}$ . IS foi obtido a partir da razão dos valores de  $CI_{50}$  de cada composto para HEK-293 e MDA-MB-231 ( $CI_{50}$  HEK-293/ $CI_{50}$  MDA-MB-231). Dados representativos de pelo menos quatro experimentos realizados em triplicata.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

#### 4.4.3.1 ENSAIO CLONOGÊNICO

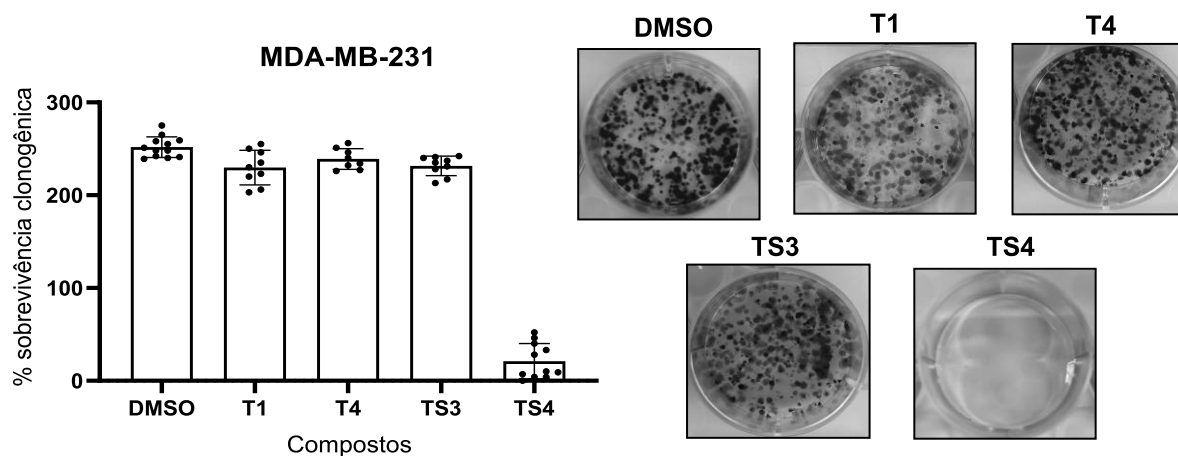
O ensaio clonogênico desempenha um papel importante nos estágios iniciais da descoberta de fármacos. Este ensaio *in vitro* secundário tem valor preditivo comprovado em testes de quimiossensibilidade de compostos promissores. É capaz de prever 62% da comparação com a resposta clínica para sensibilidade a fármacos e 92% para resistência a fármacos (FIEBIG *et al.*, 2004).

Portanto, o método permite prever a eficácia de substâncias que bloqueiam o crescimento e a recorrência de tumores após o tratamento com quimioterapia ou radioterapia. Do total de células tumorais, uma fração de 0,4% corresponde às células-tronco, responsáveis pelo desenvolvimento de metástases e recidivas. Consequentemente, no ensaio, as células pluripotentes são capazes de formar colônias de pelo menos 50 células a partir de uma única célula. Assim, este ensaio, amplamente utilizado em pesquisas oncológicas, é uma estratégia útil para avaliar a capacidade proliferativa de células clonogênicas tratadas com compostos (GOMES *et al.*, 2022; FIEBIG *et al.*, 2004).

Para identificar o composto mais promissor entre os quatro derivados triazólicos (**T1**, **T4**, **TS3** e **TS4**), avaliou-se estes em um ensaio clonogênico em seus respectivos valores de  $CI_{50}$  (Figura 39, p. 100). Conforme observado na figura 39, apenas **TS4** foi eficaz em reduzir a sobrevivência clonogênica, em comparação com o controle (DMSO, 0,5 %). Os outros três compostos (**T1**, **T4**, **TS3**) foram inativos.

Aparentemente, a formação do sal triazólico, juntamente com o tamanho da cadeia alquila e a natureza do substituinte na posição 4 do anel triazólico, são fatores que influenciam a atividade dos derivados, como já evidenciados em trabalhos anteriores e na literatura (GLANZMANN *et al.*, 2018; SOUZA-FAGUNDES *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2022; RAMOS *et al.*, 2022). Primeiro, **TS4**, é um iodeto de triazólio ao contrário de seu precursor neutro **T4**, que não apresentou atividade. Em segundo lugar, a cadeia alquila de 16 carbonos também contribui para a atividade, pois o sal **TS3**, com cadeia alifática de 10 carbonos, não apresentou inibição no ensaio clonogênico.

Figura 39 - Eficácia dos novos derivados de triazol para reduzir a sobrevivência clonogênica da linha celular MDA-MB-231 de câncer de mama triplo negativo.



\*As células (400) foram semeadas em placas de seis poços e incubadas por 3 h a 37 °C (5% CO<sub>2</sub>). As células foram tratadas ou não com os novos triazóis (em seus respectivos valores de CI<sub>50</sub>) por 24 h, o meio foi substituído, os poços foram lavados e o novo meio de cultura adicionado, após incubação por 14 d a 37 °C (5% CO<sub>2</sub>). Em seguida, as células foram fixadas e coradas com cristal violeta. O número de colônias foi contado em todas as condições. Dados representativos de pelo menos três experimentos realizados em triplicata.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).



## 5 CONCLUSÃO

Um conjunto de 32 compostos entre intermediários e compostos finais sendo eles derivados 1,2,3-triazólicos, quinolínicos e análogos de resveratrol foi sintetizado e caracterizado. Dentre este quantitativo, 21 são compostos inéditos, onde explorou-se as estratégias de hibridação molecular, formação de triazóis e sais orgânicos. Todas as moléculas foram elucidadas estruturalmente utilizando diferentes técnicas, espectroscopia de RMN unidimensional e técnicas bidimensionais como COSY, HSQC e HMBC, espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massa.

Através de parcerias avaliou-se separadamente cada conjunto de moléculas de acordo com seu perfil estrutural. Para os derivados alquiltriazólicos e seus sais orgânicos, derivados quinolínicos e análogos do resveratrol, avaliou-se *in vitro* o potencial antileishmanial. Neste ensaio observou-se que os compostos alquiltriazólicos não foram ativos sobre as cepas de *L. amazonensis* em sua forma infecciosa. Observou-se, contudo, uma atividade superior ao controle na forma promastigota para os derivados **TS3** e **T1**, ambos apresentando respectivamente um  $Cl_{50}$  de  $3,36 \pm 0,43$  e  $5,98 \pm 3,13 \mu\text{M}$ , estes também não foram citotóxicos frente as células de macrófagos peritoniais.

Para os derivados quinolínicos **Q1**, **Q2** e **Q4** foram avaliados também sobre a cepa de *L. amazonensis* e macrófagos peritoniais. Destacou-se a atividade a  $Cl_{50}$  de **Q1** e **Q4** para forma promastigota e o  $Cl_{50}$  de **Q4** sobre a forma amastigota sendo de  $22,35 \pm 1,97 \mu\text{M}$ . Este também obteve um  $IS >6,71$ , tendo uma seletividade interessante para as células parasitadas.

Para os análogos do resveratrol, constatou-se também que os mesmos não foram ativos sobre a forma amastigota, contudo observou-se para **AR6** um  $Cl_{50}$  de  $32,44 \pm 6,34 \mu\text{M}$ , superior comparado ao controle positivo sobre a forma extracelular do parasita. Semelhante aos derivados alquiltriazólicos e seus sais, os análogos do resveratrol não foram citotóxicos as células de macrófagos peritoniais.

Sobre a avaliação antitumoral, realizou-se um ensaio de viabilidade *in vitro* dos derivados alquiltriazólicos e seus sais orgânicos sobre linhagens agressivas de câncer de mama MDA-MB 231 e células HEK-293. Complementando este resultado, para os compostos mais ativos deste grupo, foi feito o ensaio *in vitro* e clonogênico. No ensaio de viabilidade celular destacou-se a atividade de **T1**, **T4**, **TS3**, **TS4**. Seguindo para o ensaio *in vitro*, o derivado triazólico **TS4** exibiu valor de  $Cl_{50}$  de 5,6

$\mu\text{M}$  contra MDA-MB-231 na faixa de baixa molaridade ( $<10 \mu\text{M}$ ) sendo o mais ativo. Para as células HEK-293, **TS4** apresentou um  $\text{CI}_{50}$  de  $5,5 \mu\text{M}$  assim o índice de seletividade de **TS4** foi aproximadamente 1, demonstrando que este também é citotóxico para as células não tumorais, algo característico de diversos antitumorais. Complementando este ensaio, avaliou-se a clonogenicidade do mesmo grupo (**T1**, **T4**, **TS3**, **TS4**), e seguindo o mesmo resultado para o ensaio *in vitro*, **TS4** mostrou-se efetivo para inibir o crescimento de novas colônias celulares tumorais, sendo um candidato promissor para investigação em ensaios mais complexos.

Os derivados quinolínicos (**Q1**, **Q2** e **Q4**) foram avaliados em ensaios *in vitro* sobre cepas resistentes de *P. falciparum* e linhagem celular WI26VA4. Neste ensaio observou-se a promissora atividade do derivado **Q4**, onde este apresentou uma  $\text{CI}_{50}$  de  $0,44 \pm 3,98 \mu\text{M}$  e um índice de seletividade  $>226,15$ , ambos resultados superiores à cloroquina ( $\text{CI}_{50} = 0,66 \pm 0,41 \mu\text{M}$  e  $\text{IS} >152$ ), um dos controles positivos. Neste sentido, realizou-se a titulação espectrofotométrica do complexo  $\text{Fe(III)PPIX}$ , essencial no mecanismo de sobrevivência do parasita, com o derivado mais ativo **Q4** para avaliar a interação entre as espécies. Foi observado um hipocromismo de 21,8% na banda de Soret do complexo férrico indicando que ocorreu uma interação entre **Q4** e o complexo.

Destaco a excelente ação multialvo observada para o derivado **Q4** e sua promissora atividade antimalárica e antileishmanial.

Entende-se que os objetivos propostos no presente trabalho foram atingidos, destacando metodologias de fácil execução para obtenção de derivados triazólicos, quinolínicos e análogos de resveratrol e a atividade biológica de moléculas com resultados promissores em cada uma das doenças testadas e que podem servir de base para estudos futuros.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADÍAS-GRANADO, I.; DIAGO, A.; CERRO, P.A.; PALMA-RUIZ, A.M.; GILABERTE, Y. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Actas Dermo-Sifiliogr.** v. 112, n. 7, p. 601–618. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.008>.

ABENAVOLI, L.; MILANOVIĆ, M.; AIELLO, V.; COLICA, C.; MILIĆ, N.; DE LORENZO, A.; A Systematic Review on Natural Antioxidant Properties of Resveratrol. **Nat. Prod. Commun.** v. 13, n. 9, p. 1195–1203, 2018. <http://doi.org/10.1177/1934578x1801300923>.

AGUIAR, P. F.; RODRIGUES, R. K. Visceral Leishmaniasis in Brazil: review article. **Rev. Unim. Cient.** v. 19, n.1, 2017.

ANDRADE, S.; RAMALHO, M. J.; PEREIRA, M. D. C.; LOUREIRO, J. A. Resveratrol Brain Delivery for Neurological Disorders Prevention and Treatment. **Front. Pharm.** v. 9, p. 1261, 2018. <https://doi: 10.3389/fphar.2018.01261>.

ANDRADE-NETO, V. F.; BRANDÃO, M. G. L.; STEHMANN, J. R.; OLIVEIRA, L. A.; KRETTLI, A.U. Antimalarial activity of Cinchona-like plants used to treat fever and malaria in Brazil. **J. Ethnopharmacol.** v.87, p. 253–256, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00141-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00141-7).

ANVERSA, L.; TIBURCIO, M. G. S.; RICHINI-PEREIRA, V. B.; RAMIREZ, L. E. Human leishmaniasis in Brazil: A general review. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 64 n. 3, p. 281–289, 2018. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.03.281>

ARAÚJO, F. T. M. **Estabelecimento de valores de referência para parâmetros hematológicos e bioquímicos e avaliação do perfil imunológico de linhagens de camundongos produzidas nos biotérios do Centro de Pesquisas René Rachou/FioCruz – Minas e do Centro de Criação de Animais de Laboratório/FioCruz.** 2012. Dissertação. Mestrado em Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2012.

AZIZ, S. G.; ELROBY, S. A.; ALYOUBI, A.; OSMAN, O. I.; HILAL, R. Experimental and theoretical assignment of the vibrational spectra of triazoles and benzotriazoles. Identification of IR marker bands and electric response properties. **J. Mol. Mod.** v. 20, n. 3. 2014. <https://doi.org/ 10.1007/s00894-014-2078-y>.

BADEA, I. A.; AXINTE, L.; VLADSCU, L. Monitoring of aminophenol isomers in surface water samples using a new HPLC method. **Environ. Monit. Assess.** v. 185, n. 3, 2012. <https://doi.org/ 10.1007/s10661-012-2717-7>.

BAE, S. J.; HA, Y. M.; PARK, Y. J.; PARK, J. Y.; SONG, Y. M.; HA, T. K.; CHUN, P.; MOON, H. R.; CHUNG, H. Y. Design, synthesis, and evaluation of (*E*)-*N*-substituted benzylidene-aniline derivatives as tyrosinase inhibitors. **Eur. J. Med. Chem.** v. 57, p. 383–390, 2012. <https://doi.org/ 10.1016/j.ejmech.2012.09.026>.

BARBOSA, B. S.; PRAXEDES, É. A.; LIMA, M. A.; PIMENTEL, M. M. L.; SANTOS, F. A.; BRITO, P. D.; LELIS, I. C. N. G.; MACEDO M. F.; BEZERRA, M. B. Haematological and Biochemical Profile of Balb-c Mice. **Acta Sci Vet.** v. 45, p.1–5, 2017. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.80473>.

BATES, P. A.; ROGERS, M. E. New insights into the developmental biology and transmission mechanisms of Leishmania. **Curr. Mol. Med.** v. 4, n. 6, p. 601–609, 2004. <https://doi.org/10.2174/1566524043360285>.

BELETE, T. M. Recent Progress in the Development of New Antimalarial Drugs with Novel Targets. **Drug Des. Devel. Ther.** p. 3875–3889, 2020. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S265602>.

BÉCHAMP, A. J. Béchamp Reduction. **Ann. Chim. Phys.** v. 42, n. 3, p. 186, 1854.

BISSINGER, W. E.; KUNG, F. E. A Study of the Reaction of Alcohols with Thionyl Chloride. **JACS.** v. 69. 1947. <https://doi.org/10.1021/JA01201A030>.

BO, S.; CICCONE, G.; CASTIGLIONE, A.; GAMBINO, R.; DE MICHELI, F.; VILLOIS, P.; DURAZZO, M.; CAVALLO-PERIN, P.; CASSADER, M. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. **Curr. Med. Chem.** v. 20, 1323–1331, 2013. <https://doi.org/10.2174/0929867311320100009>.

BONANDI, E.; CHRISTODOULOU, M. S.; FUMAGALLI, G.; PERDICCHIA, D.; RASTELLI, G.; PASSARELLA, D. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. **Drug. Discov.** v. 22, pp. 1572–1581, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.014>.

BOSHRA, A. N.; ABDU-ALLAH, H. H. M.; MOHAMMED, A. F.; HAYALLAH, A. M. Click chemistry synthesis, biological evaluation and docking study of some novel 2'-hydroxychalcone-triazole hybrids as potent anti-inflammatory agents. **Bioorg. Chem.** v. 95, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103505>.

CARVALHO, L. H.; BRANDÃO, M. G.; SANTOS-FILHO, D.; LOPES, J. L.; KRETTLI, A. U. Antimalarial activity of crude extracts from Brazilian plants studied *in vivo* in *Plasmodium berghei*-infected mice and *in vitro* against *Plasmodium falciparum* in culture. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v. 24, p. 1113–23, 1991. PMID:1823001.

CHU, XUE-M.; WANG, C.; WANG, WEN-L.; LIANG, LI-LI.; LIU, W.; GONG, KAI-K.; SUN, KUN-L. Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. **Eur. J. Med. Chem.** v. 166, p. 206–223, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.047>.

COIMBRA, E. S.; SANTOS, J. A.; LIMA, L. L.; MACHADO, P. A.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; SILVA, A. D. Synthesis, antitubercular and leishmanicidal evaluation of resveratrol analogues. **JBCS.** v. 27, n. 12, p. 2161–2169, 2016. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160107>.

CONROY, A. L.; DATTA, D.; JOHN, C. C. What causes severe malaria and its complications in children? Lessons learned over the past 15 years. **BMC Med.** v.17, n.1, p. 52, 2019 doi:10.1186/s12916-019-1291-z30841892.

DRUG BANK. Chloroquine. 2005. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00608>  
Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00608>. Acesso em: 01 de fev. 2024.

DUFFY, P. E.; GORRES, J. P.; HEALY, S. A.; FRIED, M. Malaria vaccines: a new era of prevention and control. **Nat. Rev. Microbiol.** v. 22, p. 756–772, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01065-7>.

FALLAH, Z.; TAJBAKHS, M.; ALIKHANI, M.; LARIJANI, B.; FARAMARZI, M. A.; HAMEDIFAR, H.; MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M.; MAHDAVI, M. A review on synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationships of 1,2,3-triazole-based  $\alpha$ -glucosidase inhibitors as promising anti-diabetic agents. **J. Mol. Struct.** v. 1255, p. 132469, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132469>.

FENG, L. S.; ZHENG, M. J.; ZHAO, F.; LIU, D. 1,2,3-Triazole hybrids with anti-HIV-1 activity. **Arch. Pharm.** v. 354, n. 1, 2021. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000163>.

FERREIRA, C.; SOARES, D. C.; CUNHA DO NASCIMENTO, M. T.; PINTO-DASILVA, L. H.; SARZEDAS, C. G.; TINOCO, L. W.; SARAIVA, E. M. Resveratrol is active against *Leishmania amazonensis*: *In vitro* effect of its association with amphotericin B. **AAC.** v. 58, n. 10, p. 6197–6208, 2014. <https://doi.org/10.1128/AAC.00093-14>.

FIEBIG, H. H.; MAIER, A.; BURGER, A. M. Clonogenic assay with established human tumour xenografts: correlation of *in vitro* to *in vivo* activity as a basis for anticancer drug discovery. **Eur. J. Cancer.** v. 40, n. 6, p. 802–820, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.01.009>.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell.** v. 144, p. 646–674, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

GAO, C. L., CHANG, Z., XU, X.F. YAN, C. DING, F. ZHAO, X. WU, L.S. FENG. Recent advances of tetrazoles as potential anti-tubercular and anti-malarial agents. **Eur. J. Med. Chem.** v. 163, p. 404–412, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.001>.

GERHARDT, C. H. Why is R used to symbolize hydrocarbon substituents?. **Ann. Chemi. Phys.** v. 7, p. 25, 1842.

GLANZMANN, N.; ANTINARELLI, L. M. R.; DA COSTA NUNES, I. K.; PEREIRA, H. M. G.; COELHO, E. A. F.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D. Synthesis and biological activity of novel 4-aminoquinoline/1,2,3-triazole hybrids against *Leishmania amazonensis*. **Biomed. Pharmacother.** v. 141, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111857>.

GOMES, N. P.; FREDERICK, B.; JACOBSEN, J. R.; CHAPNICK, D.; SU, T. T. A High Throughput Screen with a Clonogenic Endpoint to Identify Radiation Modulators of Cancer. **Radiat. Res.** v. 199, n. 2, p. 132–147, 2023. <https://doi.org/10.1667/RADE-22-00086.1>.

GUAN, L. P.; JIN, Q. H.; TIAN, G. R.; CHAI, K. Y.; QUAN, Z. S. Synthesis of some quinoline-2(1H)-one and 1, 2, 4-triazolo [4, 3-a] quinoline derivatives as potent anticonvulsants. **J. Pharm. Pharmaceut. Sci.** v. 10, p. 254–262, 2007. PMID: 17727789.

HENDRICKX, S., CALJON, G., MAES, L. Need for sustainable approaches in antileishmanial drug Discovery. **Parasitol. Res.** v. 118, n. 10, p. 2743–2752, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06443-2>.

HOARE C. A.; WALLACE F. C. Developmental stages of trypanosomatid flagellates: a new terminology. **Nat.** v. 212, p. 1358–996, 1966. <https://doi.org/10.1038/2121385a0>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Ministério da Saúde. Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2019.

IRELAND, R. E.; WRIGLEY, T. I.; YOUNG, W. G. Allylic Rearrangements. XLI. The Reaction of Thionyl Chloride with Steroid Allylic Alcohols. **JACS.** v. 80, n. 17, p. 4604–4606, 1958. <https://doi.org/10.1021/ja01550a047>.

JIANG, X.; CHEN, L.; ZHENG, Z.; CHEN, Y.; WENG, X.; GUO, Y.; LI, K.; YANG, T.; QU, S.; LIU, H.; LI, Y.; ZHU, X. Synergistic Effect of Combined Artesunate and Tetramethylpyrazine in Experimental Cerebral Malaria. **ACS Infect. Dis.** v. 6, p. 2400–2409, 2020. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00124>.

KADABA, P. K. Triazolines. 14. 1, 2, 3-Triazolines and triazoles. A new class of anticonvulsants. Drug design and structure-activity relationships. **J. Med. Chem.** v. 31, n.1, p.196–203, 1988. <https://doi.org/10.1021/jm00396a032>.

KEDZIERSKI, L.; CURTIS, J. M.; KAMINSKA, M.; JODYNIS-LIEBERT, J.; MURIAS, M. *In vitro* antileishmanial activity of resveratrol and its hydroxylated analogues against *Leishmania major* promastigotes and amastigotes. **Parasitol. Res.** v. 102, n. 1, p. 91–97, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00436-007-0729-y>.

KING, MARTIN LUTHER. Strength to Love. New York. **Harper & Row**, 1963.

KOLB, H. C.; FINN, M.; SHARPLESS, K. B. chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angew. Chem.** v. 40, n. 11, p. 2004–2021, 2001. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).

KUDCHADKER, S. A.; RAO C. N. R. Infrared spectra & normal vibrations of isomeric triazoles. - **Indian J. Chem.** v. 11. p.140–142, 1973.

LIU, J., MING, B., GONG, G. H., WANG, D., BAO, G. L.; YU, L. J. Current research on anti-breast cancer synthetic compounds. **RSC Adv.** v. 8, n 8, p. 4386–4416, 2018. <https://doi.org/10.1039/C7RA12912B>.

MARINHO, J. A.; GUIMARÃES, D. S. M.; GLANZMANN, N.; PIMENTEL, G. A.; NUNES, I. K. C.; PEREIRA, H. M. G.; NAVARRO, M.; VAROTTI, F. P.; SILVA, A. D.; ABRAMO, C. In vitro and in vivo antiplasmodial activity of novel quinoline derivative compounds by molecular hybridization. **Eur. J. Med. Chem.** v. 215, n. 113271, p. 1–9, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113271>.

MARRA, F.; SMOLDERS, E. J.; EL-SHERIF, O.; BOYLE, A.; DAVIDSON, K.; SOMERVILLE, A. J.; MARZOLINI, C.; SICCARDI, M.; BURGER, D.; GIBBONS, S.; SAYE KHOO, S.; BACK, D. Recommendations for dosing of repurposed Covid-19 medications in patients with renal and hepatic impairment. **Drugs, R. D.** v. 21, n. 1, p. 9–27, 2021. <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00333-0>.

MEINEL, R. S.; ALMEIDA, A. DAS C.; STROPPIA, P. H. F.; GLANZMANN, N.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D. Novel functionalized 1,2,3-triazole derivatives exhibit antileishmanial activity, increase in total and mitochondrial-ROS and depolarization of mitochondrial membrane potential of *Leishmania amazonensis*. **Chem. Biol. Interact.** v. 315, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108850>.

MELDAL, M.; DINESS, F. Recent Fascinating Aspects of the CuAAC Click Reaction, **Trends Chem.** v. 2, n. 6, p. 569–584, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.03.007>.

MENDES, J. R.; LOPES, A. DA S.; SOUSA, M. S. C. DE; SILVA, M. DE J. M. DA; SOUSA, P. B. DE; CHAGAS, N. DE S.; VENTURA, M. C. DA S.; SILVA, D. F. M. DA; MALLET, J. R. DOS S.; VILELA, M. L.; SILVA, J. DA. Piauí as an adjunct of Brazilian Visceral Leishmaniasis. **Braz. J. Dev.** v. 6, n. 3, p. 11210–11219, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n3-114>.

MOKNI M. Cutaneous leishmaniasis. **Ann. Dermatol. Venereol.** v. 146, n. 3, p. 232–246, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.02.002>.

MÜLLER, F.; KÖNIG, J.; GLAESER, H.; SCHMIDT, I.; ZOLK, O.; FROMM, M.F.; MAAS, R. Molecular Mechanism of Renal Tubular Secretion of the Antimalarial Drug Chloroquine. **AAC.** v. 55, p. 3091–3098, 2011. <https://doi.org/10.1128/AAC.01835-10>.

NISHANTH RAO, R.; JENA, S.; MUKHERJEE, M.; MAITI, B.; CHANDA, K. Green synthesis of biologically active heterocycles of medicinal importance: a review. **Environ. Chem. Lett.** v. 19, n. 4, p. 3315–3358, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01232-9.7>.

OTEVREL, J.; BOBAL, P.; ZADRAZILOVA, I.; GOVENDER, R.; PESKO, M.; KELTOSOVA, S.; KOLECKAROVA, P.; MARSALEK, P.; IMRAMOVSKY, A.; COFFEY, A.; O'MAHONY, J.; KOLLAR, P.; CIZEK, A.; KRALOVA, K.; JAMPILEK, J. Antimycobacterial and Photosynthetic Electron Transport Inhibiting Activity of Ring-

Substituted 4-Arylamino-7-Chloroquinolinium Chlorides. **Mol.** v. 18, p. 10648–10670, 2013. <https://doi.org/10.3390/molecules180910648>.

PALKO, M.; EL HAIMER, M.; KORMANYOS, Z.; FULOP, F. Synthesis of novel N-heterocyclic compounds containing 1,2,3-triazole ring system via domino, "Click" and RDA reactions. **Mol.** v. 24, n. 4, p. 772–783, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24040772>.

PANNU, N.; BHATNAGAR, A. Resveratrol: From enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. **Biomed. Pharm.** v. 109, p. 2237–2251, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.075>.

PATEL, P.; BHARTI, P. K.; BANSAL, D.; Ali, N. A.; RAMAN, R. K.; MOHAPATRA, P. K.; SEHGAL, R.; MAHANTA, J.; SULTAN, A. A.; SINGH, N. Prevalence of mutations linked to antimalarial resistance in Plasmodium falciparum from Chhattisgarh, Central India: a malaria elimination point of view. **Sci. Rep.** v. 7, n. 1, p. 1–8. 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16866-528127051>.

PETERS, W. Drug resistance in Plasmodium berghei. I. Chloroquine resistance. **Exp. Parasitol.** v. 17, p. 80–89, 1965. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(65\)90012-3](https://doi.org/10.1016/0014-4894(65)90012-3).

PRADEEP KUMAR, C. B.; PRATHIBHA, B. S.; PRASAD, K. N. N.; RAGHU, M. S.; PRASHANTH, M. K.; JAYANNA, B. K.; ALHARTHI, F. A.; CHANDRASEKHAR, S.; REVANASIDDAPPA, H. D.; YOGESH KUMAR, K. Click synthesis of 1,2,3-triazole based imidazoles: Antitubercular evaluation, molecular docking and HSA binding studies. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 36, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127810>.

PINHEIRO, L. C. S.; M. FEITOSA, L.; O. GANDI, M.; F. SILVEIRA, F.; BOECHAT, N. The Development of Novel Compounds Against Malaria: Quinolines, Triazolopyridines, Pyrazolopyridines and Pyrazolopyrimidines. **Mol.** v. 24, p. 4095, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24224095>.

POLYAK, K. Heterogeneity in breast cancer, **J. Clin. Investir.** v. 121, p. 3786–3788, 2011. <https://doi.org/10.1172/JCI60534>.

RUITER, G. A.; ZERP, S. F.; BARTELINK, H.; VAN BLITTERSWIJK, W. J.; VERHEIJ, M. Anti-cancer alkyl-lysophospholipids inhibit the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/PKB survival pathway. **Anticancer Drugs.** v. 14, p. 167–73, 2003. <https://doi.org/10.1097/00001813-200302000-00011>.

RUNGE, F. F. Ueber einige Produkte der Steinkohlendestillation. **Ann. Physik. Und Chem.** v. 31 p. 65, 1834. <https://doi.org/10.1002/andp.18341070502>.

SANTIAGO, A. S.; PITA, S. S. da R.; GUIMARÃES, E. T. Leishmaniasis treatment, current therapy limitations and new alternative requirements: A narrative review. **Res. Soc. Dev.** v. 10, n. 7, p. e29510716543, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16543>.



SASIDHARAN, S.; SAUDAGAR, P. Leishmaniasis: where are we and where are we heading?. **Parasitol. Res.** v. 120, p. 1541–1554, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07139-2>.

SHAITO, A.; POSADINO, A. M.; YOUNES, N.; HASAN, H.; HALABI, S.; ALHABABI, D.; AL-MOHANNADI, A.; ABDEL-RAHMAN, W.M.; EID, A.H.; NASRALLAH, G.K.; *et al.* Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. **Int. J. Mol. Sci.** v. 21, p. 2084, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>.

SHOBHASHANA, P. G.; PRASAD, P.; KALOLA, A. G.; PATEL, M. P. Synthesis of imidazole derivatives bearing quinoline nucleus catalysed by can and their antimicrobial, antitubercular and molecular docking studies. **RJLBPCS.** v. 4, n. 3, p.175, 2018. <https://doi.org/10.26479/2018.0403.15>.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; & LIMA, J. C. C. Evaluation of renal function and damage: a laboratorial challenge. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 43, n. 5, p. 329–337, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000500005>.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. **Parasit. Vectors.** v. 10, n. 82, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5>.

SOARES, R. M. **Síntese e Avaliação Antiparasitária de Quinolinas Conjugadas à 1,2,3-triazóis.** 2016. Dissertação (Mestrado em Química). Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.

SOARES, R. R., DA SILVA, J. M. F., CARLOS, B. C., DA FONSECA, C. C., DE SOUZA, L. S. A., LOPES, F. V., DE PAULA DIAS, R. M., MOREIRA, P. O. L., ABRAMO, C., VIANA, G. H. R., DE PILA VAROTTI, F., DA SILVA, A. D., SCOPEL, K. K. G. New quinoline derivatives demonstrate a promising antimalarial activity against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 25, n. 11, p. 2308–2313, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04.014>.

STROPPIA, P. H. F.; ANTINARELLI, L. M. R.; CARMO, A. M. L.; GAMEIRO, J.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D. Effect of 1,2,3-triazole salts, non-classical bioisosteres of miltefosine, on *Leishmania amazonensis*. **Bioorg. Med. Chem.** v. 25, n. 12, p. 3034–3045, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.051>.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **J. Mol Model.** v. 19, p. 1–32, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1667-x>.

SU, Q. N. N.; WU E J. CUI. Applications and perspectives of light environment control technology for factory vegetable seedling cultivation. **Chin. Veget.** v. 2013, n. 4, p. 006. 2013.

TAKAOKA, M. Resveratrol, a new phenolic compound, from *Veratrum grandiflorum*. **J. Chem. Soc. Jpn.** v. 60, p. 1090–1100, 1939.

TALAPKO, J.; ŠKRLEC, I.; ALEBIĆ, T.; JUKIĆ, M.; VČEV, A. Malaria: The Past and the Present. **Microorganisms**. v. 7, n. 6, p. 179, 2019. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7060179>.

TAVARES, G. S. V.; MENDONÇA, D. V. C.; LAGE, D. P.; GRANATO, J. T.; OTTONI, F. M.; LUDOLF, F.; CHÁVEZ-FUMAGALLI, M. A.; DUARTE, M. C.; TAVARES, C. A. P.; ALVES, R. J.; COIMBRA, E. S.; COELHO, E. A. F. Antileishmanial Activity, Cytotoxicity and Mechanism of Action of Clioquinol Against *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis* Species. **BCPT**. v.123, n. 3, p. 236–246, 2018. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12990>.

TORRE, S.; LANGLAIS, D.; GROS, P. Genetic analysis of cerebral malaria in the mouse model infected with *Plasmodium berghei*. **Mamm. Genome**. v. 29, p. 488–506, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00335-018-9752-9>.

TORRES-GUERRERO, E.; QUINTANILLA-CEDILLO, M. R.; RUIZ-ESMENJAUD, J. ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000Res**. v. 26, n. 6, p. 750, 2017. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11120.1>.

VALÉRIO LOPES, F.; FAZZA STROPPIA, P. H.; MARINHO, J. A.; REIS SOARES, R.; DE AZEVEDO ALVES, L.; CAPRILES GOLIATT, P. V. Z.; ABRAMO, C.; DAVID DA SILVA, A. 1,2,3-Triazole derivatives: synthesis, docking, cytotoxicity analysis and in vivo antimalarial activity. **Chem. Biol. Interact.** v. 350, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109688>.

WAKS, A.G; WINER, E. P. Breast Cancer Treatment: A Review. **JAMA**. v. 321, n. 3, p. 288–300, 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.

WALLE, T.; HSIEH, F.; DELEGGE, M. H.; OATIS, J. E. JR.; WALLE, U. K. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. **Drug Metab. Dispos.** v. 32, p. 1377–1382, 2004. <https://doi.org/10.1124/dmd.104.000885>.

WANG, Z. **Comprehensive Organic Name Reactions And Reagents**. e. 1. Clear Lake. John Wiley & Sons, Inc. 2010.

WICHT, K. J.; MOK, S.; FIDOCK, D. A. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. **Ann. Rev. Microbiol.** v. 74, n.1, p. 431–454. 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115546>.

WEYESA, A.; MULUGETA, E. Recent advances in the synthesis of biologically and pharmaceutically active quinoline and its analogues: a review. **RSC Advances**. v. 10, n. 35, p. 20784–20793, 2020. <https://doi.org/10.1039/d0ra03763j>.

XIAO, Q.; ZHU, W.; FENG, W.; LEE, S. S.; LEUNG, A. W.; SHEN, J.; GAO, L.; XU, C. A Review of Resveratrol as a Potent Chemoprotective and Synergistic Agent in Cancer Chemotherapy. **Front. Pharmacol.** v. 9, n. 9, p. 1534, 2019. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01534>.

ZHANG, B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids. **Eur. J. Med. Chem.** v. 168, p. 357–372, 2019.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.055>.

## PARTE EXPERIMENTAL

### MATERIAIS E MÉTODOS

4,7-dicloroquinolina (Sigma Aldrich, 97%), *o*-aminofenol (Sigma Aldrich, 99%), *p*-nitrofenol (Sigma Aldrich, 99%), 5-cloro-2-aminofenol (Sigma Aldrich, 99%), 1-bromodecano (Sigma Aldrich, 99%), 1-bromohexadecano (Sigma Aldrich, 99%), brometo de propargila (Sigma Aldrich, 80% em tolueno), azida de sódio (Vetec), iodometano (Sigma Aldrich, 99%), sulfato de cobre (II) pentaidratado (Sigma Aldrich, 98%), L-ascorbato de sódio (Sigma Aldrich, 98%), cloreto de tionila (Sigma Aldrich, 98%), sulfato de sódio anidro (Dinâmica, 99%), *o*-hidroxibenzaldeído (Sigma Aldrich, 99%), *p*-hidroxibenzaldeído (Sigma Aldrich, 99%), 3-hidroxi-4-metóxi-benzaldeído (Sigma Aldrich, 99%), 2,4-dihidróxi-benzaldeído (Sigma Aldrich, 99%), 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído (Sigma Aldrich, 99%), *o*-clorobenzaldeído (Sigma Aldrich, 99%).

Os solventes utilizados para realizar as reações e purificações possuem grau de pureza P. A. e são das marcas Alphatec, Synth, Qhemis, Vetec e Anidrol.

Os espectros no infravermelho por Transformada de Fourier foram adquiridos em um Bruker Alpha usando um módulo ATR do departamento de química da UFJF.

Os espectros de massas em alta resolução foram obtidos no espectrômetro de massa de alta resolução Agilent Sistema 6530 Accurate-Mass Q-TOF, usando o método de ionização por eletrospray e operando em modo positivo por meio de análise de injeção direta do departamento de química da UFRJ.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos utilizando um espectrômetro Bruker Avance III HD 500 do departamento de química da UFJF e o TMS ( $\delta = 0$  ppm) foi utilizado como referência para os valores de deslocamento químico. As faixas de fusão foram determinadas utilizando um aparelho digital MQAPF-301-Microquímica do departamento de química da UFJF.

A titulação espectrofotométrica foi feita utilizando um espectrômetro UV-1800 da Shimadzu Corporation do departamento de química presente no Núcleo Multifuncional de Pesquisas Químicas (NUPEQ) situado no Instituto de Ciências Exatas da UFJF.

As análises de CCD foram feitas utilizando placas de sílica suportada em alumínio TLC Silica-gel 60 F254 (Merck) e para procedimentos de CCS foi utilizada

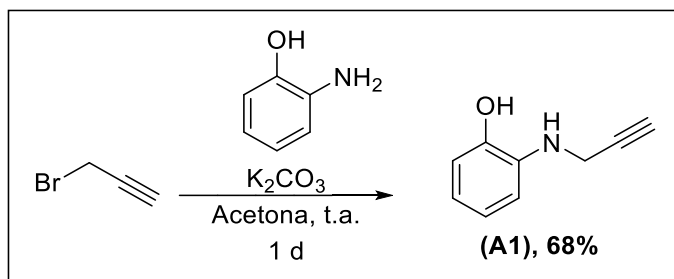
Sílica-gel 60 (70-230 mesh) para cromatografia em coluna (Vetec). Os reveladores utilizados foram lâmpada de luz UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) e vapor de iodo.

## SÍNTESE DOS DERIVADOS ALQUIL-TRIAZÓLICOS T1-T4

### OBTENÇÃO DO 2-(PROP-2-IN-1-ILAMINO)FENOL

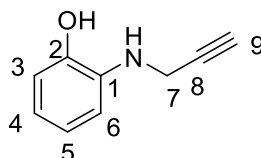
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,1000 g (1,83 mmol) de *o*-aminofenol, 2 mL de acetona, 0,1268 g (0,92 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 0,195 mL (1,83 mmol) de brometo de propargila. A mistura foi deixada sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 24 h, monitorou-se o progresso da reação por CCD (eluente: diclorometano,  $R_f = 0,35$  e reveladores vapores de iodo e luz UV). Após o período reacional, foi feita uma extração líquido-líquido com diclorometano e água destilada, a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada, e o solvente seco por rotaevaporação. Posteriormente, foi feita uma purificação por cromatografia em coluna (eluente: diclorometano) e obtido **A1**, um óleo avermelhado, com o rendimento de 68% (esquema 19).

Esquema 19 - Reação de propargilação do *o*-aminofenol.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 40 – Estrutura química do composto **A1**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 2-(prop-2-in-1-ilamino)fenol

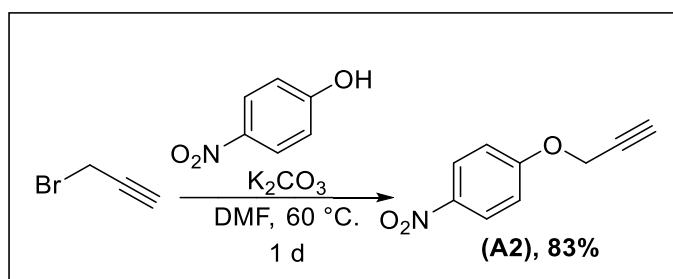
**Característica:** óleo avermelhado

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  6,71–6,66 (m, 2H, H-3/H-5); 6,61 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H, H-6); 6,49 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H, H-4); 3,90 (dd,  $J = 6,3$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H-7); 3,42 (s, 1H), 2,97 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H, H-9).

#### OBTENÇÃO DO 1-NITRO-4-(PROP-2-IN-1-ILOXI)BENZENO

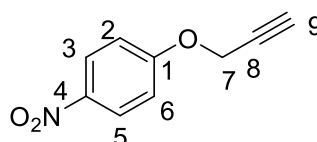
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados, nesta ordem, 0,5000 g (3,59 mmol) de *p*-nitrofenol, 4 mL de dimetilformamida, 0,4972 g (3,59 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 0,46 mL (4,32 mmol) de brometo de propargila. A mistura ficou sob agitação à temperatura de 60 °C durante um dia, e seu progresso foi monitorado por CCD (eluente: hexano:acetato de etila (2:1),  $R_f = 0,61$  e revelador: vapor de iodo e luz UV). Após o período reacional, foi feita uma extração líquido-líquido com hexano e água destilada. A fase orgânica obtida foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se, e secou-se o solvente à pressão reduzida no rotavapor. Posteriormente foi obtido **A2**, um sólido de coloração branca, com 83% de rendimento (Esquema 20).

Esquema 20 - Reação de propargilação do *p*-nitrofenol.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 41 – Estrutura química do composto **A2**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 1-nitro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno

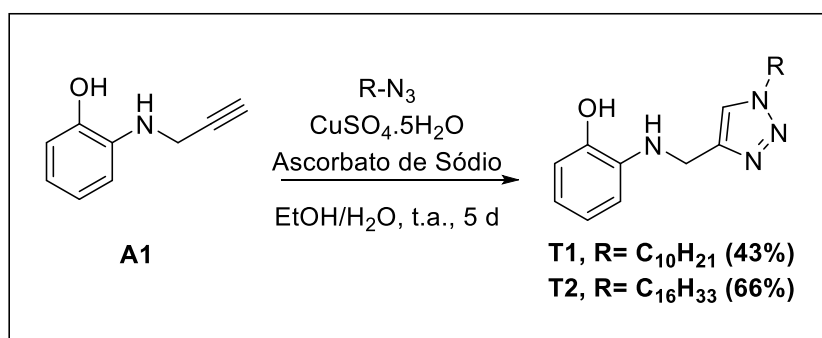
**Característica:** Sólido branco; **PF** = 115–117 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  8,24 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H, H-3/H-5); 7,21 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2H, H-2/H-6); 4,99 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H, H-7); 3,67 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H-9).

## OBTENÇÃO DOS TRIAZÓIS T1 E T2

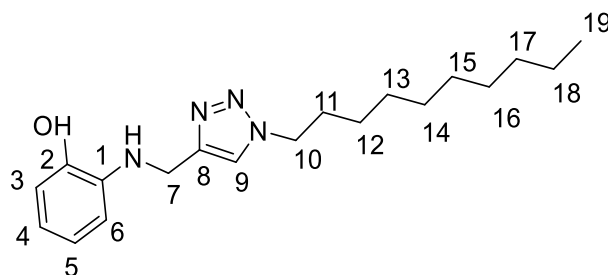
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados, nesta ordem, 0,1000 g (0,68 mmol) de **A1**, 0,75 mmol de azida (azidodecano ou azidohexadecano), 0,0718 g (0,41 mmol) de ascorbato de sódio e 0,0119 g (0,0476 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  solubilizados em uma solução de etanol: água (1:1). A mistura ficou sob agitação à temperatura ambiente durante cinco dias, e seu progresso foi monitorado por CCD (eluente: diclorometano:metanol (95:5)), revelador: vapor de iodo e luz UV). Após o período reacional, foi feita uma extração líquido-líquido com diclorometano e água destilada. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se, e secou-se o solvente à pressão reduzida no rotavapor. Posteriormente, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente diclorometano:metanol (95:5). De acordo com este procedimento, obteve-se, **T1**, como um óleo vermelho com 43% de rendimento e **T2**, com 66% de rendimento, também um sólido de cor vermelha (Esquema 21).

Esquema 21 - Reação click para a formação de **T1** e **T2**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 42 – Estrutura química do composto T1.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 2-(((1-decil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)fenol

**Característica:** Óleo vermelho

**Rendimento:** 43%

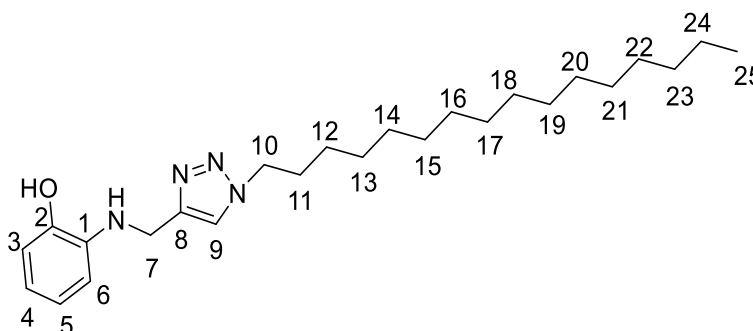
**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3374 (O–H), 3060 (aromático, C–H), 1611 (aromático, C=C), 1593 (C=N), 1466 (aromático, C=C), 748, 722 (rocking, CH<sub>2</sub>).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm), J (Hz):**  $\delta$  7,46 (s, 1H, H-9); 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-3); 6,83–6,77 (m, 1H, H-5); 6,72–6,59 (m, 2H, H-4/H-6); 4,46 (s, 1H, H-7 ); 4,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H, H-10); 1,88 (m, 2H, H-11), 1,29 (m, 14H, H-12 à H-18); 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H, H-19).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  146,2 (C-2); 144,7 (C-8); 136,7 (C-1); 121,7 (C-9); 120,8; 118,3 (C-3/C-6); 114,7; 112,31 (C-4/C-5); 50,5 (C-10); 40,0 (C-7); 31,9 (C-11); 30,3; 29,4; 29,3; 29,0 (C-12 a C-16); 26,5; 22,7 (C-17); 14,1 (C-18); 14,1 (C-19).

**HRMS-ESI-TOF:** m/z calculada para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O, [M+H]<sup>+</sup> = 331,24924, encontrado 331,24878.



Figura 43 – Estrutura química do composto **T2**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 2-(((1-hexadecil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)fenol

**Característica:** Sólido vermelho; **PF** = 110–112 °C

**Rendimento:** 66%

**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3369 (O–H), 3059 (aromático, C–H), 1612 (aromático, C=C), 1595 (C=N), 1466 (aromático, C=C), 734.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  7,45 (s, 1H, H-9); 6,88–6,80 (m, 2H, H-3/H-4); 6,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-6); 6,69 (t, *J* = 7,0 Hz 1H, H-5); 4,48 (s, 2H, H-7); 4,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-10); 1,89 (quint, *J* = 7,0, Hz 2H, H-11); 1,30 (m, 26H, H-12 à H-24); 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-25).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  146,1 (C-2); 144,6 (C-8); 136,5 (C-1); 121,5 (C-9); 121,01; 118,53 (C-3/C-6); 114,73; 112,7 (C-4/C-5); 50,5 (C-10); 40,1 (C-7); 31,9 (C-11); 30,2; 29,7; 29,6; 29,6; 29,5; 29,3; 29,3; 29,0 (C-12 a C-22); 26,4 (C-23); 22,7 (C-24); 14,1 (C-25).

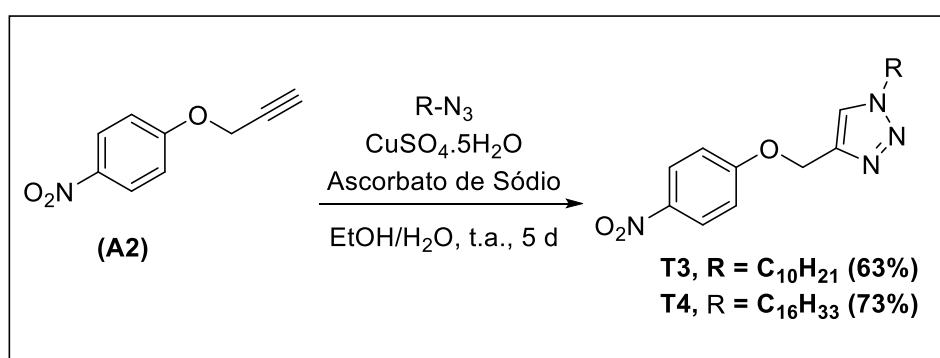
**HRMS-ESI-TOF:** *m/z* calculada para C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 415,34314, calculado 415,34262.

#### OBTENÇÃO DOS TRIAZÓIS **T3** E **T4**

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados, nesta ordem, 0,1000 g (0,56 mmol) de **A2**, 0,62 mmol de azida (azidodecano ou azidohexadecano), 0,0597 g (0,34 mmol) de ascorbato de sódio e 0,0098 g (0,0395 mmol) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O solubilizados em uma solução de etanol:água (1:1). A mistura ficou sob agitação à temperatura ambiente durante cinco dias, e seu progresso foi monitorado por CCD (eluente: hexano:acetato de etila (2:1), revelador: vapor de iodo e luz UV). Após o

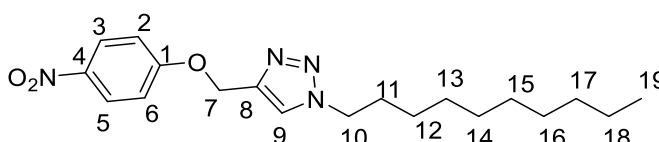
período reacional, foi feita uma extração líquido—líquido com diclorometano e água destilada. A fase orgânica obtida foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida no rotavapor. Posteriormente, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente hexano:acetato de etila (2:1). De acordo com este procedimento obteve-se, **T3**, como um sólido amarelo com 63% de rendimento e **T4** com 73% de rendimento, também um sólido de cor amarela (Esquema 22).

Esquema 22 - Reação click para formação de **T3** e **T4**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 44 – Estrutura química do composto **T3**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 1-decil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol

**Característica:** Sólido amarelo; **PF** = 66–67,5 °C

**Rendimento:** 63%

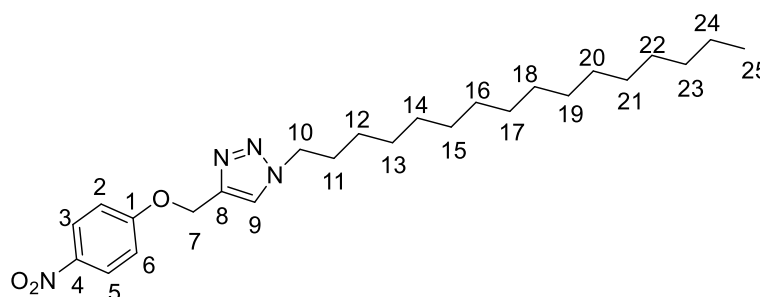
**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3152 (aromático, C–H), 2907 (alifático, C–H), 2845 (alifático, C–H), 1588 (C=N), 1491 (N=O), 1328 (N=O), 848 (*p*-aromático).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  8,23 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H, H-3/H-5); 7,64 (s, 1H, H-9); 7,11 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H, H-2/H-6); 5,33 (s, 2H, H-7); 4,42–4,35 (m, 2H, H-10); 1,97–1,90 (m, 2H, H-11); 1,31 (d, *J* = 35,3 Hz, 14H, H-12 a H-18); 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-19).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  163,1 (C-4); 142,7 (C-8); 141,9 (C-1); 125,9 (C-3/C-5); 122,7 (C-9); 114,8 (C-2/C-6); 62,5 (C-7); 50,6 (C-10); 31,8 (C-11); 30,2 (C-12), 29,4; 29,3; 29,2; 28,9; 26,4; 22,6; 14,1 (C-13 a C-19).

**HRMS-ESI-TOF:** m/z calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361,22342, calculado 361,22299.

Figura 45 – Estrutura química do composto **T4**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 1-hexadecil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol

**Característica:** Sólido amarelo; **PF** = 88–90,5 °C

**Rendimento:** 73%

**IV  $\lambda$  max ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3132 (aromático, C–H), 1606 (N=O), 1595 (C=N), 1513 (N=O), 1465 (alifático, C–H), 1338 (N=O), 846 (*p*-aromático), 719 (rocking).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), **J** (Hz):**  $\delta$  8,22 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 2H, H-3/H-5); 7,65 (s, 1H, H-9); 7,10 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 2H, H-2/H-6); 5,32 (s, 2H, H-7); 4,38 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H, H-10); 2,02–1,84 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H, H-11); 1,30 (m, 26H, H-12 a H-24); 0,89 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, H-25).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 163,1 (C-4); 142,7 (C-8); 126,1; 125,9 (C-3/C-5); 122,8 (C-9); 115,6 (C-1); 114,8 (C-2/C-6); 62,5 (C-7); 50,6 (C-10); 40,8 (C-11); 31,9 (C-12); 30,2; 29,6; 29,6; 29,5; 29,5; 29,5; 29,4; 29,4; 29,3; 28,9; (C-13 a C-22); 26,4 (C-23); 22,7 (C-24); 14,1 (C-25).

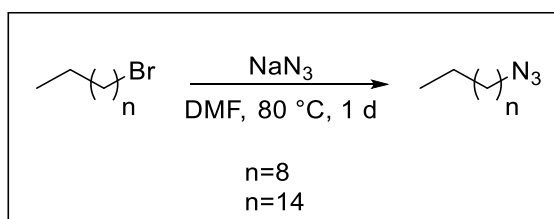
**HRMS-ESI-TOF:** m/z calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,31732, calculado 445,31708.

## OBTENÇÃO DO 1-AZIDODECANO.E 1-AZIDOHEXADECANO

Partindo de uma rota diferente, foi sintetizado o derivado **T5**, seguindo as etapas descritas abaixo.

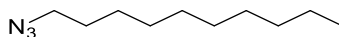
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 5,6 mL (27,28 mmol) de 1-bromodecano ou 1-bromohexadecano, 8 mL de dimetilformamida e 3,5462 g (54,56 mmol) de azida de sódio. A mistura foi deixada sob agitação e aquecimento à 80 °C durante 1 dia. O consumo do material de partida foi observado por CCD (eluente: hexano:acetato de etila (1:1), Rf = 0,47, revelador, vapor de iodo). Em seguida, foi feita uma extração líquida—líquido com hexano e solução aquosa de NaOH 1M. A fase orgânica obtida foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida no rotaevaporador. Após este procedimento o 1-azidodecano, foi obtido como um líquido incolor, com rendimento de 95% e o 1-azidohexadecano, como um líquido incolor, com rendimento de 99% (Esquema 23).

Esquema 23 - Síntese do 1-azidodecano e 1-azidohexadecano.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 46 – Estrutura química do 1-azidodecano.



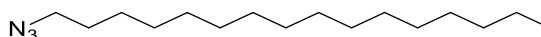
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 1-azidodecano

**Característica:** óleo incolor

**Rendimento:** 95%.

Figura 47 – Estrutura química do 1-azidohexadecano



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 1-azidohexadecano

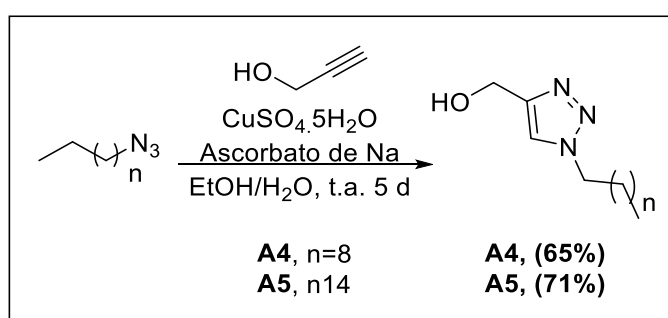
**Característica:** óleo incolor

**Rendimento:** 99%.

#### OBTENÇÃO DO DERIVADO **A4** e **A5**

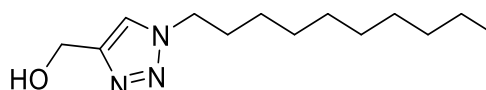
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 1,5000 g (8,19 mmol) de azidodecano, 0,44 mL (7,45 mmol) de álcool propargílico, 4 mL de uma mistura etanol: água (1:1), 0,7870 g (4,47 mmol) de ascorbato de sódio e 0,1299 g (0,52 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 5 dias. O consumo do material de partida, foi monitorado por CCD (eluente: hexano:acetato de etila (1:1),  $R_f = 0,15$ ; revelador, vapor de iodo). Sequencialmente, reduziu-se o volume do solvente reacional por rota evaporação, e fez-se uma extração líquido—líquido com diclorometano e água. A fase orgânica obtida foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida no rotaevaporador. A purificação do intermediário, foi feita através de recristalização utilizando hexano como solvente. Obteve-se um sólido branco, com 65% de rendimento (Esquema 24).

Esquema 24 – Síntese do intermediário a **A4** e **A5**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 48 - Estrutura química do intermediário **A4**.



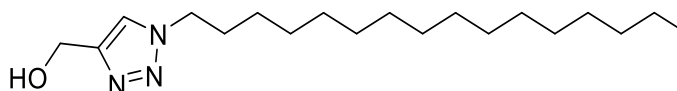
Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** (1-decil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol

**Característica:** Sólido branco; **PF** = 65–66,5 °C

**Rendimento:** 65%

Figura 49 - Estrutura química do intermediário **A5**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** (1-hexadecil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol

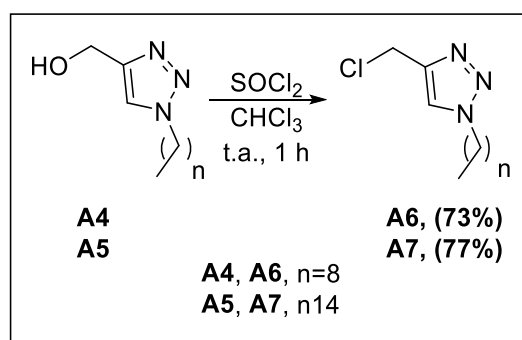
**Característica:** Sólido branco; **PF** = 75–77,5 °C

**Rendimento:** 71%

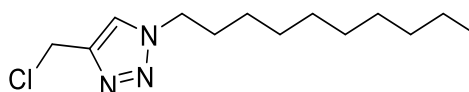
#### OBTENÇÃO DO DERIVADO **A6** e **A7**

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,6900 g (2,88 mmol) de **A4** ou 0,9318 g (2,88 mmol) **A5**, 3 mL de clorofórmio (seco previamente com peneira molecular) e 0,84 mL (11,52 mmol) de  $\text{SOCl}_2$ . A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente, fechada com um fluxo constante de gás argônio para retirar o oxigênio do ambiente reacional durante 1 h, e o consumo do material de partida monitorado por CCD (eluente: hexano:acetato de etila (1:1),  $R_f$  = 0,40; revelador, vapor de iodo). Após o termino da reação, o solvente foi seco com fluxo contínuo de argônio no recipiente durante 15 minutos e o sólido resultante não necessitou de purificação. Por fim, obteve-se **A6**, um sólido branco, com 73% de rendimento e **A7**, outro sólido branco, com rendimento de 77%, de acordo com o esquema 25.

Esquema 25 - Reação de síntese dos derivado triazólicos **A6** e **A7**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

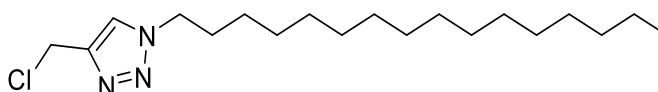
Figura 50 – Estrutura química do intermediário **A6**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 4-(clorometil)-1-decil-1*H*-1,2,3-triazol

**Característica:** Sólido branco, **PF** = 48,5–50 °C

**Rendimento:** 73%

Figura 51 – Estrutura química do intermediário **A7**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

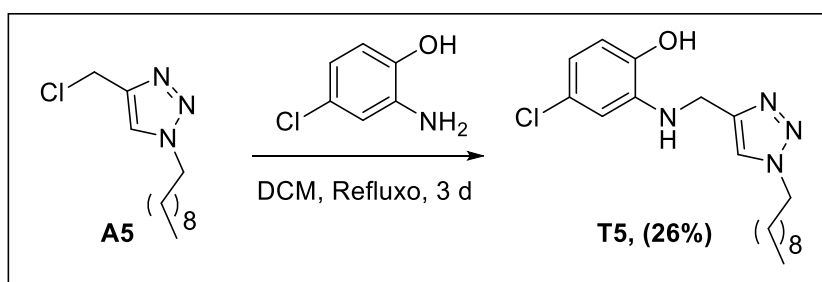
**Nomenclatura:** 4-(clorometil)-1-hexadecil-1*H*-1,2,3-triazol

**Característica:** Sólido branco, **PF** = 68,5–70 °C

**Rendimento:** 77%

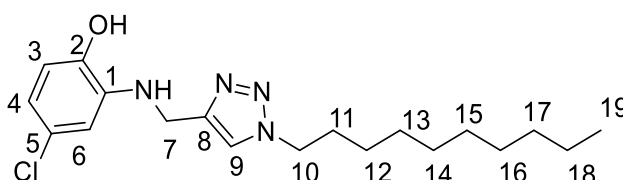
#### OBTENÇÃO DO DERIVADO **T5**.

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,2000 g (0,7800 mmol) de **A5**, 10 mL de diclorometano, 0,1339 g (0,9300 mmol) de 2-amino-4-clorofenol. A mistura foi deixada sob agitação e refluxo durante 3 dias. O consumo do material de partida foi monitorado através de CCD (eluente: hexano:acetato de etila (2:1),  $R_f$  = 0,23; revelador: luz UV e vapor de iodo). Em seguida, foi feita uma extração líquido—líquido, com diclorometano e solução de hidróxido de sódio 1M, a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida no rotaevaporador. O resíduo obtido foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel usando como eluente hexano: acetato de etila (2:1) foi feita, resultando em um óleo de cor vermelha, **T5**, com 26% de rendimento de acordo com o esquema 26 (p. 127).

Esquema 26 - Reação de síntese do derivado triazólico **T5**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 52 – Estrutura química do composto **T5**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 4-cloro-2-(((1-decil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)fenol

**Característica:** óleo vermelho

**Rendimento:** 26%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  7,31 (s, 1H, OH); 7,29 (s, 1H, H-9); 6,99 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, H-3); 6,97 (s, 1H, H-6); 6,83 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, H-4); 4,28 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-10); 4,23 (s, 1H, H-7); 1,87 – 1,81 (m, 2H, H-11); 1,27 (m, 14H, H-12 à H-18); 0,89 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H-19).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  151,53 (C-1), 143,86 (C-8); 126,60 (C-2); 123,91 (C-9); 123,83 (C-3); 122,59 (C-4/C-6); 116,47 (C-5); 50,39 (C-10); 49,10 (C-7); 31,86 (C-11); 30,25 (C-12); 29,49; 29,37; 29,27; 28,98 (C-13 a C-16); 26,39 (C-17); 22,67 (C-18); 14,11 (C-19).

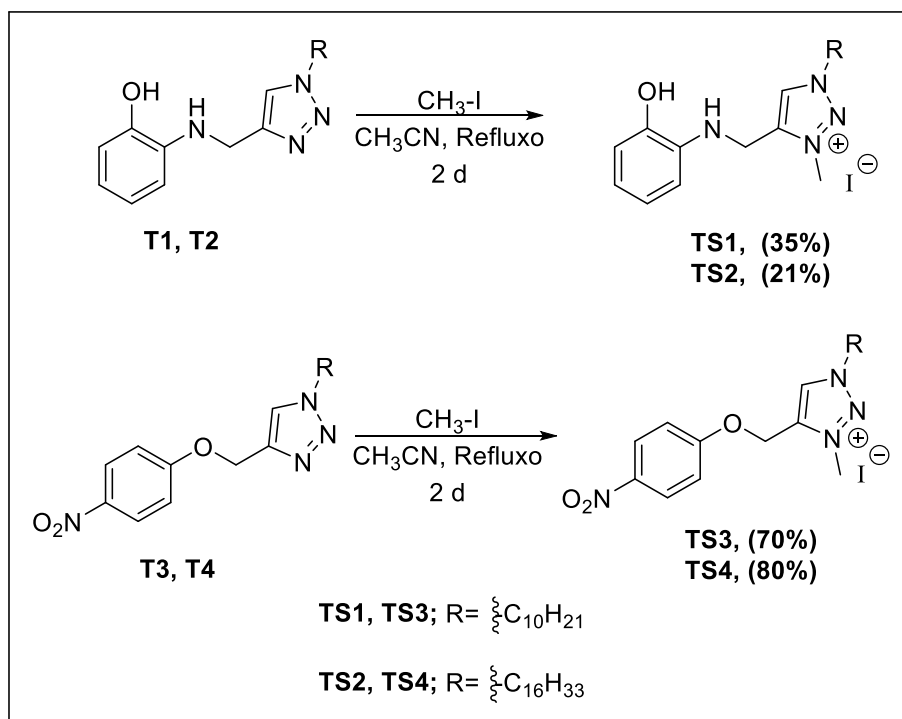
#### OBTENÇÃO DOS SAIS ORGÂNICOS ALQUIL-TRIAZÓLICOS **TS1-TS4**

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados, 0,1207 mmol do triazol (**T1**, **T2**, **T3**, **T4**), 3 mL de acetonitrila e 30  $\mu\text{L}$  (0,4800 mmol) de iodometano. A mistura foi deixada sob agitação e refluxo durante 2 d e o progresso reacional monitorado por CCD (eluente: hexano:acetato de etila (2:1)). Após o término da reação concentrou-se o solvente reacional e a mistura foi purificada através de



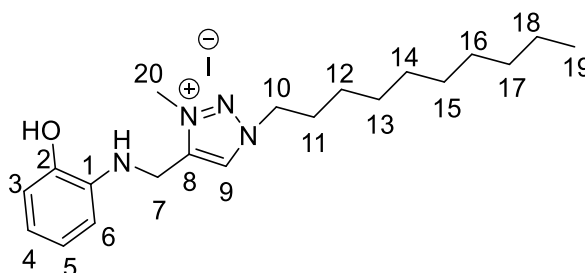
coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando hexano:acetato de etila (2:1) como eluente. De acordo, com este procedimento, obteve-se **TS1**, um óleo vermelho com 35% de rendimento ( $R_f = 0,35$  hexano:acetato de etila (2:1)), **TS2**, óleo vermelho com 21% de rendimento ( $R_f = 0,40$ ), **TS3**, sólido amarelo, com 70% de rendimento, ( $R_f = 0,42$ ) e **TS4**, sólido amarelo, com 80% de rendimento, ( $R_f = 0,47$ ). (Esquema 27).

Esquema 27 - Reação de *N*-alquilação para obtenção dos sais triazólicos **TS1-TS4**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 53 - Estrutura química do composto **TS1**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** Iodeto de 1-decil-4-(((2-hidroxifenil)amino)metil)-3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io*

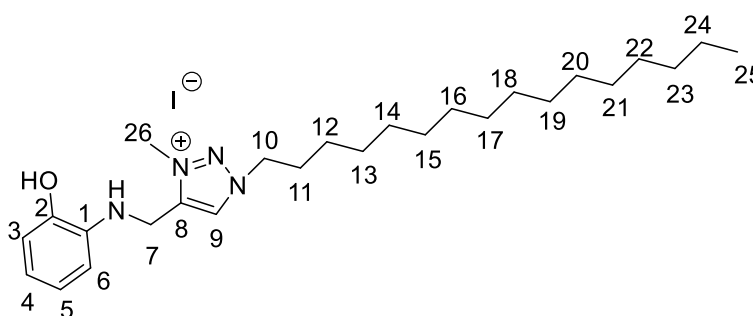
**Característica:** óleo vermelho

**Rendimento:** 35%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  7,17 (s, 1H, H-9); 7,15 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H,); 7,10–7,04 (m, 2H, H-4); 6,94 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H-6); 6,86 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 4,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H, H-10); 4,15 (s, 2H, H-7); 2,73 (s, 3H, H-20); 1,88–1,82 (m, 2H, H-11); 1,28 (m, 14H, H-12 a H-18); 0,90 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H-19).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  152,0 (C-2); 144,4 (C-8); 138,6 (C-1); 126,3 (C-9); 121,9 (C3/C-6); 119,9, 114,5 (C-4/C-5); 52,1 (C-10); 50,3 (C-7); 42,4 (C-20), 31,8, 30,2, 29,5, 29,4, 29,2, 28,9, 26,4, 22,6 (C-11 a C-18), 14,1 (C-19).

Figura 54 – Estrutura química do composto **TS2**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

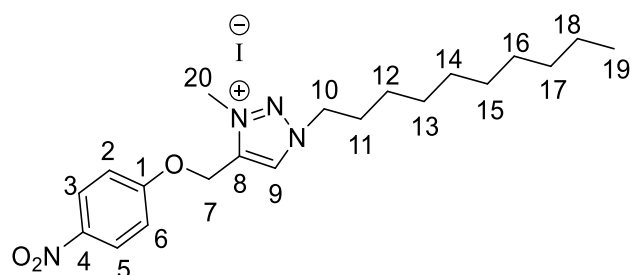
**Nomenclatura:** iodeto de 1-hexadecil-4-(((2-hidroxifenil)amino)metil)-3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io*

**Característica:** Óleo vermelho

**Rendimento:** 21%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  7,17 (s, 1H, H-9); 7,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-3); 7,07 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-5); 6,94 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-6); 6,86 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-4); 4,30 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H, H-10); 4,14 (s, 2H, H-7); 2,72 (s, 3H, H-26); 1,90–1,79 (m, 2H, H-11); 1,30–1,25 (m, 26H, H-12 à H-24 ); 0,90 (t,  $J = 6,0$  Hz, 3H, H-25).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  151,9 (C-2); 144,4 (C-8); 138,6 (C-1); 126,4 (C-9); 122,02 (C-3/C-6); 119,9; 114,5 (C-4/C-5); 52,1 (C-10); 50,4 (C-7); 42,6 (C-10); 31,9; 30,3; 29,7; 29,5; 29,4 (C-11 a C-22); 26,4 (C-23); 22,7 (C-24); 14,1 (C-25).

Figura 55 – Estrutura química do composto **TS3**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** Iodeto de 1-decil-3-metil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io*

**Característica:** sólido amarelo; **PF** = 89–91 °C

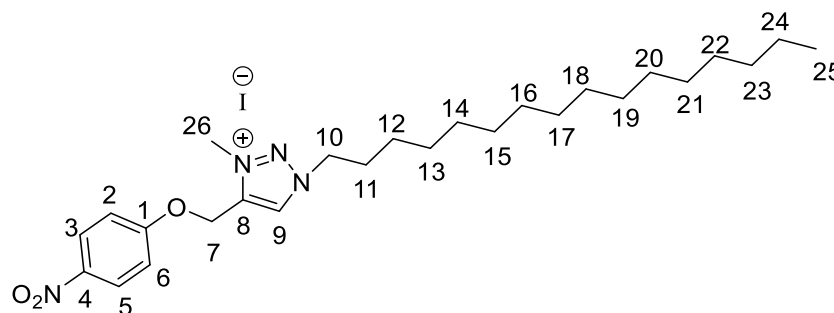
**Rendimento:** 70%

**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3025 (aromático, C–H), 2925 (alifático, C–H), 2853 (alifático, C–H), 1588 (C=N), 1503 (N=O), 1334 (N=O), 866 (*p*-aromático), 719 (rocking).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  9,25 (s, 1H, H-9); 8,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-3/H-5); 7,28 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H, H-2/H-6); 5,82 (s, 2H, H-7); 4,74 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-10); 4,53 (s, 3H, H-20); 2,17–2,05 (m, 2H, H-11); 1,49–1,23 (m, 14H, H-12 a H18); 0,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-19).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  161,3 (C-4); 142,9 (C-8); 138,9 (C-1); 131,5 (C-9); 126,3 (C-3/C-5); 115,3 (C-2/C-6); 68,9 (C-7); 59,9 (C-10); 45,9 (C-20); 31,9; 29,4; 28,8; 26,2; 22,7; 21,5; 21,0; 14,1 (C-11 a C-19).

**HRMS-ESI-TOF:** *m/z* calculada para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>, [M]<sup>+</sup> 375,23907, encontrada 375,23892.

Figura 56 – Estrutura química do composto **TS4**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** Iodeto de 1-hexadecil-3-metil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io*

**Característica:** Sólido amarelo; **PF** = 103–105,5 °C

**Rendimento:** 80%

**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3022 (aromático, C-H), 2915 (alifático, C-H), 2850 (alifático, C-H), 1589 (C=N), 1508 (N=O), 1472 (alifático, C-H), 1336 (N=O), 868 (*p*-aromático).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  9,33 (s, 1H); 8,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H-3/H-5); 7,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H-2/H-6); 5,81 (s, 2H, H-7); 4,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-10); 4,49 (s, 3H, H-26); 2,09 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-11); 1,26 (m, 26H, H-12 a H-24); 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, H-25).

**RMN de <sup>13</sup>H (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  161,4 (C-4); 142,6 (C-8); 139,0 (C-1); 131,3 (C-9); 126,2 (C-3/C-5); 115,4 (C-2/C-6); 59,8 (C-7); 54,7 (C-10); 40,1 (C-26); 31,9; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,3; 28,9; 26,2; 22,7; 14,1 (C-11 a C-25).

**HRMS-ESI-TOF:** *m/z* calculada para C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>, [M]<sup>+</sup> 459,33297, encontrado 459,33231.

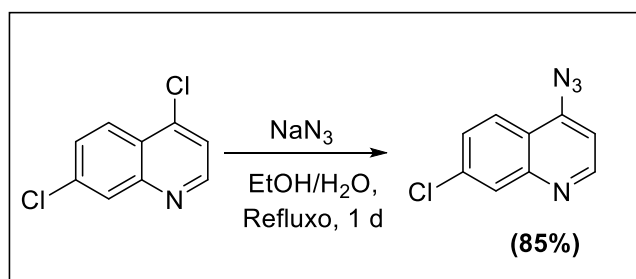
## OBTENÇÃO DOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS **Q1-Q5**

### OBTENÇÃO DA 4-AZIDO-7-CLOROQUINOLINA

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 2,0000g (10,10 mmol) de 4,7-dicloroquinolina, 10 mL de uma mistura etanol:água (4:1), e 1,3130 g (20,20 mmol) de azida de sódio. A mistura foi deixada sob agitação e refluxo durante 1 dia, e o progresso reacional foi monitorado por CCD (hexano:diclorometano (1:1), R<sub>f</sub> =

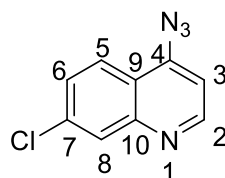
0,2, revelador luz UV, vapor de iodo). Após o término da reação, secou-se o solvente reacional a pressão reduzida no rotaevaporador. Em sequência, foi feita uma extração líquido-líquido, utilizando diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e depois filtrada. O solvente orgânico foi reduzido novamente por rotaevaporação e resultou-se em um sólido. O sólido foi purificado deixando em meio uma mistura de hexano:diclorometano (9:1) durante 2 h sob agitação, após este procedimento, filtrou-se o sólido e deixou-se secando no dessecador. Foi obtido um sólido amarelo, com 85% de rendimento de acordo com o esquema 28.

Esquema 28 - Reação de síntese do 4-azido-7-cloroquinilina.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 57 – Estrutura química do composto 4-azido-7-cloroquinolína.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 4-azido-7-cloroquinolína;

**Característica:** Sólido amarelo; **PF** = 114–115 °C

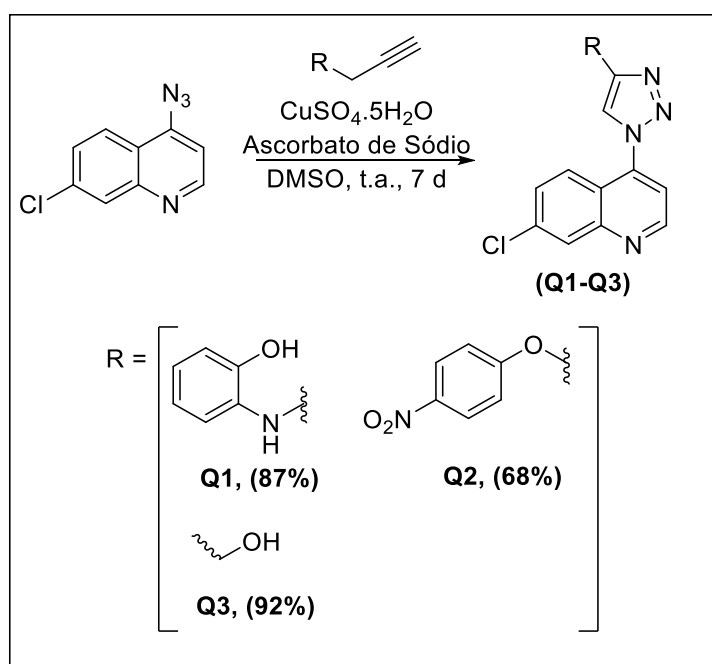
**Rendimento:** 85%

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), J (Hz):** δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H, H-2); 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-8); 8,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-5); 7,52 (dd, J = 8,9 Hz, J = 2,1 Hz, 1H, H-6); 7,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H, H-3).

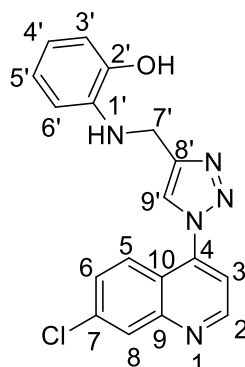
### OBTENÇÃO DOS DERIVADOS Q1-Q3

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,2824 mmol de alcino (**A1**, **A2** ou álcool propargílico), 0,0634 g (0,311 mmol) de 4-azido-7-cloroquinolina, 3 mL de DMSO, 9,0298 g (0,169 mmol) de ascorbato de sódio, 0,0049 g de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 7 dias, e o progresso reacional acompanhado por CCD (eluente: diclorometano, revelador luz UV, vapor de iodo). Após o término da reação, foi reduzido o volume do solvente reacional. Em sequência, foi feita uma extração líquido-líquido com diclorometano e solução aquosa de NaOH 1 M. A fase orgânica resultante foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e depois filtrada. Seguiu-se com a redução do volume do filtrado por rotaevaporação. Seguidamente foi feita uma purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando como eluente gradiente de diclorometano e metanol (diclorometano:metanol (99:1); (98:2); (95:5); (90:10)). Foi obtido, **Q1** como um sólido vermelho, com 87% de rendimento, **Q2**, como um sólido amarelo com 68% de rendimento e **Q3**, como um sólido amarelo com 92% de rendimento, todos de acordo com o esquema 29.

Esquema 29 - Reação click para a formação dos derivados quinolínicos-triazólicos (**Q1-Q3**).



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 58 – Estrutura química do composto **Q1**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 2-(((1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)fenol

**Característica:** Sólido vermelho; **PF** = 91–93 °C

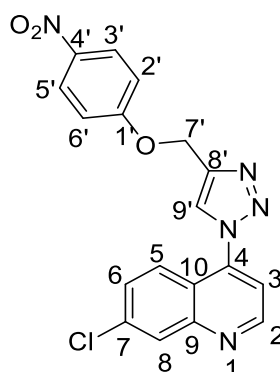
**Rendimento:** 87%

**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3371 (aromático, O-H), 3068 (aromático, C-H), 1610 (aromático, C=C), 1593 (C=N), 1494 (aromático, C=C), 1375 (alifático, C-H), 738 (*o*-aromático).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  9,35 (s, 1H, H-9'); 9,13 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H, H-2); 8,69 (s, 1H, OH); 8,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-8); 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H-5); 7,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H, H-3); 7,78 (dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, H-6); 6,69 (m, 2H, H-4'/H-6'); 6,66 (td, *J* = 7,7 Hz; *J* = 1,1 Hz 1H, H-3'); 6,47 (td, *J* = 7,4 Hz, 1,9 Hz, 1H, H-5'); 4,51 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, H-7').

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  152,8 (C-2); 149,8 (C-9); 147,2 (C-2'); 144,8 (C-1'); 140,9 (C-7); 137,2 (C-4); 135,8 (C-9'); 129,4 (C-8); 128,5 (C-6); 125,9 (C-8'); 125,6 (C-5); 120,8 (C-10); 120,1 (C-5'); 117,4 (C-3); 116,9 (C-4'); 113,9 (C-3'); 110,8 (C-6'); 55,3 (C-7').

**HRMS-ESI-TOF:** *m/z* calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>: 352,09596, *m/z* encontrada: 352,09583.

Figura 59 – Estrutura química do composto **Q2**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 7-cloro-4-(4-((4-nitrofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)quinolina

**Característica:** Sólido amarelo; **PD** = 239-241 °C

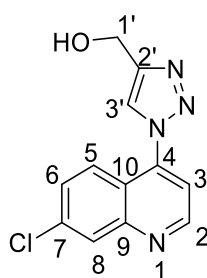
**Rendimento:** 68%

**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3172 (aromático, C-H), 1602 (aromático, C=C), 1588 (C=N), 1489 (N=O), 1478 (aromático, C=C), 1332 (N=O), 842 (*p*-aromático).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  9,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-2); 9,04 (s, 1H, H-8); 8,31 (s, 1H, H-9'); 8,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, H-3'/H-5'); 8,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H-5); 7,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, H-6); 7,81 (dd, *J* = 9,0, 1,5 Hz, 1H, H-3); 7,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H, H-2'/H-6'); 5,52 (s, 2H, H-7').

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  163,7 (C-1'); 152,9 (C-2); 149,8 (C-9); 143,2 (C-8'); 141,7 (C-4'); 140,8 (C-7); 135,9 (C-4); 128,7 (C-8); 127,8 (C-6); 126,4 (C-3'/C-5'); 125,9 (C-10); 120,8 (C-3); 117,7 (C-9); 115,9 (C-2'/C-6'); 62,1 (C-7').

**HRMS-ESI-TOF:** *m/z* calculada para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 382,07001, *m/z* encontrada 382,07001.

Figura 60 – Estrutura química do composto **Q3**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).



**Nomenclatura:** (1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol

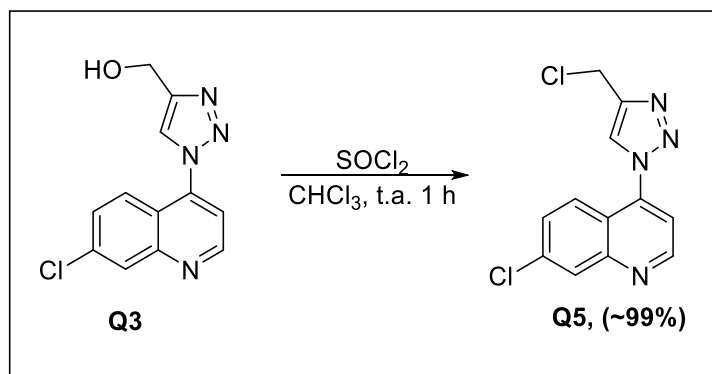
**Característica:** Sólido amarelo; **PF** = 160–162 °C

**Rendimento:** 92%.

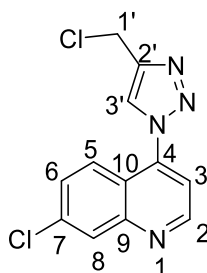
#### OBTENÇÃO DO DERIVADO **Q5**

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,1000 g (0,384 mmol) de **Q3**, 5 mL de clorofórmio (seco previamente com peneira molecular) e 0,47 mL (0,776 mmol) de  $\text{SOCl}_2$ . A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente, fechada com um fluxo constante de gás argônio para retirar o oxigênio do ambiente reacional durante 1 h, e o consumo do material de partida monitorado por CCD (eluente: diclorometano:metanol (95:5),  $R_f$  = 0,4; revelador luz UV e vapor de iodo). Após o término reacional, o solvente foi seco com gás argônio e o sólido formado não necessitou de purificação. Obteve-se, **Q5**, um sólido amarelo claro, com rendimento quantitativo, de acordo com o esquema 30.

Esquema 30 - Reação de formação do derivado quinolínico-triazólico **Q5**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 61 – Estrutura química do composto **Q5**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 7-cloro-4-(4-(clorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)quinolina;

**Característica:** Sólido amarelo claro; **PF** = 128–130,5 °C

**Rendimento:** ~99%

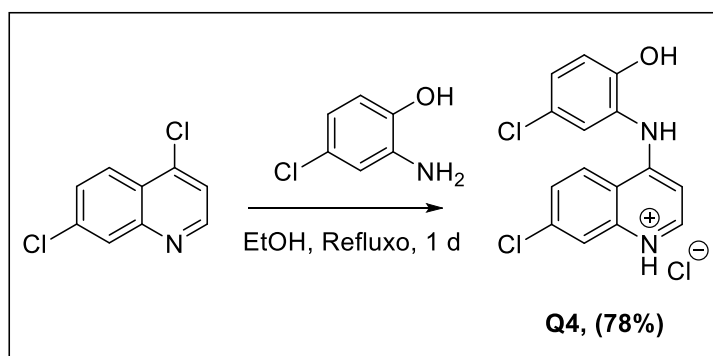
**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3152 (aromático, C-H), 1611, 1603 (aromático, C=C), 1592 (C=N), 1451(aromático, C=C).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  8,47 (s, 1H, H-3'); 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-5/H-8); 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-6); 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-3); 4,81 (s, 2H, H-1').

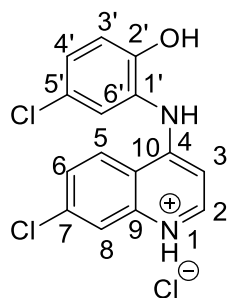
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  158,4 (C-2); 155,9 (C-9); 137,9 (C-7); 130,7 (C-4); 129,1 (C-6/C-8); 128,2 (C-5/C-2'); 125,3 (C-10); 122,1 (C-3); 115,8 (C-3'); 56,2 (C-1').

#### OBTENÇÃO DO DERIVADO **Q4**

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,1000 g (0,508 mmol) de 4,7-dicloroquinolina, 0,0729 g (0,508 mmol) de 2-amino-4-clorofenol e 4 mL de etanol. A mistura foi deixada sob agitação e refluxo, e o progresso reacional monitorado por CCD (eluente: diclorometano:metanol (95:5), *R*<sub>f</sub> = 0,11; revelador luz UV e vapor de iodo). Após o término da reação, secou-se o solvente à pressão reduzida no rotaevaporador. O sólido presente no balão, foi lavado com diclorometano para retirar as impurezas, a mistura foi filtrada, e o sólido foi deixado em um dessecador para retirar a umidade. Por fim, obteve-se, **Q4**, um sólido amarelo, com o rendimento de 78% de acordo com o esquema 31 (pg. 138).

Esquema 31 - Reação de síntese do sal quinolínico **Q4**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 62 – Estrutura química do composto **Q4**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** Cloreto de 7-cloro-4-((5-cloro-2-hidroxifenil)amino)quinolin-1-io

**Característica:** Sólido amarelo, **PD** = 271–273 °C

**Rendimento:** 78%

**IV  $\lambda$  max (cm<sup>-1</sup>):** 3136 (O-H), 3080 (aromático, C-H), 1601 (aromático, C=C), 1545 (N-H), 1489 (aromático, C=C), 1209 (C-N), 886 (aromático, C-H), 809 (N-H), 783 (aromático, C-H).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  10,86 (s, 1H, OH); 10,57 (s, 1H, NH); 8,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H-5); 8,52 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H-2); 8,15 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H-8); 7,87 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-6); 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-6'); 7,37 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-4'); 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-3'); 6,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H-3).

**RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  155,6 (C-4); 152,35 (C-1'); 143,5 (C-2); 139,3 (C-9); 138,8 (C-7); 129,7 (C-4'); 128,1 (C-6'); 127,9 (C-6); 126,6 (C-5); 125,1 (C-5'); 123,1 (C-2'); 119,7 (C-8); 118,9 (C-3'); 116,12 (C-10); 101,75 (C-3).

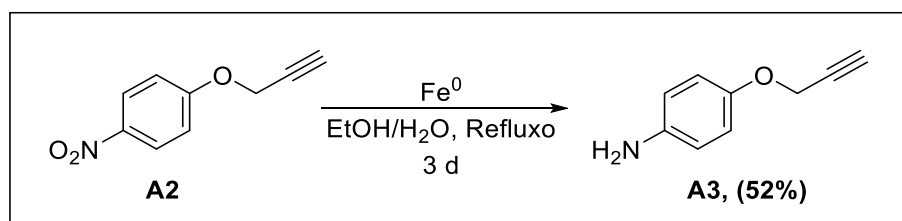
**HRMS-ESI-TOF:** m/z calculado para  $C_{15}H_{11}Cl_2N_2O^+$ ,  $[M]^+$ : 305,02429, m/z encontrado: 305,02432.

## SÍNTESE DOS ANÁLOGOS DE RESVERATROL

### OBTENÇÃO DO INTERMEDIÁRIO **A3**

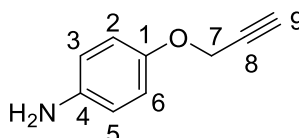
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 1,1500 g (6,4977 mmol) de **A2**, 10 mL de uma mistura EtOH/H<sub>2</sub>O (9:1) e 7,2700g (64,9 mmol) de pó de ferro. A mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante 3 d. O término da reação foi monitorado a partir de uma análise por CCD (Eluente: diclorometano, R<sub>f</sub> = 0,29, revelador: vapor de iodo e luz UV). Filtrou-se a vácuo os solventes da reação e com auxílio de um funil de separação, foi feita uma extração líquido—líquido com acetato de etila com três porções de 15 mL. Após a separação da fase orgânica e fase aquosa, secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida no rotaevaporador, obtendo o produto desejado na forma de um óleo com 52% de rendimento de acordo com esquema 32.

Esquema 32 – Reação de redução para a formação do intermediário **A3**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 63 – Estrutura química do composto **A3**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** 4-(prop-2-in-1-iloxi)anilina

**Característica:** Óleo vermelho

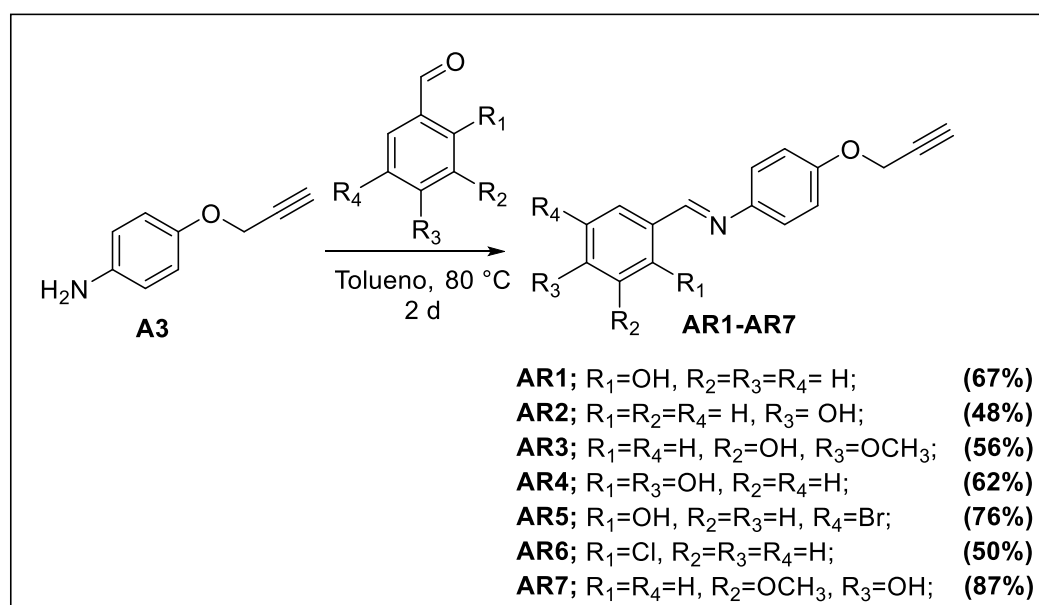
**Rendimento:** 52%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  6,85 (d,  $J$  = 8,4 Hz; 2H, H-2/H-6); 6,68 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H, H-3/H-5); 4,63 (s, 2H, H-7); 2,52 (s, 1H, H-9).

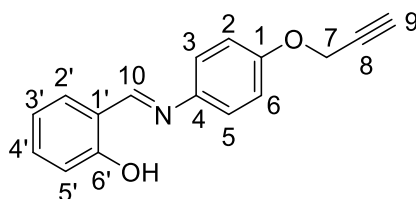
### OBTENÇÃO DOS ANÁLOGOS **AR1-AR7**

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,0500 g (0,3397 mmol) de **A3**, 5 mL de tolueno e 0,3397 mmol de diferentes aldeídos aromáticos (*o*-hidroxibenzaldeído, *p*-hidroxibenzaldeído, 3-hidroxi-4-metóxi-benzaldeído, 2,4-dihidróxi-benzaldeído, 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído, *o*-clorobenzaldeído, 4-hidroxi-3-metóxi-benzaldeído respectivamente). A mistura foi mantida sob agitação a uma temperatura de 80 °C. O término reacional foi monitorado por CCD (**AR1**,  $R_f$  = 0,89 (diclorometano: metanol, 95:5); **AR2**,  $R_f$  = 0,48; **AR3**,  $R_f$  = 0,52; **AR4**,  $R_f$  = 0,41; **AR5**,  $R_f$  = 0,39; **AR6**,  $R_f$  = 0,87, **AR7**,  $R_f$  = 0,50 (revelador: vapor de iodo e luz UV) e o sistema foi deixado sob repouso resfriando a t.a. para precipitação dos sólidos. Após a formação do sólido no balão, filtrou-se o precipitado e lavou-se o mesmo com tolueno a frio. Os sólidos e óleo obtidos foram secos sob fluxo contínuo de argônio para retirada dos resquícios de tolueno ainda presentes. A reação é ilustrada no esquema 33 e os rendimentos obtidos estão entre 48-87%.

Esquema 33 - Reação de formação dos análogos de resveratrol **AR1-AR7**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

Figura 64 – Estrutura química do composto **AR1**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

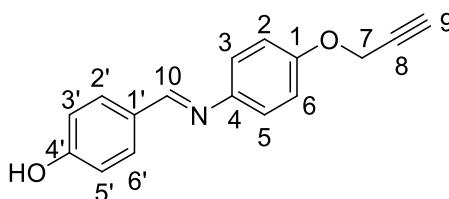
**Nomenclatura:** (*E*)-2-(((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)imino)metil)fenol

**Característica:** Sólido Amarelo, **PF** = 90–92 °C

**Rendimento:** 67%

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), J (Hz):** δ 13,37 (s, 1H, OH); 8,64 (s, 1H, H-10); 7,43 – 7,36 (m, 2H, H-2'/H-4'); 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-3'/H-5'); 7,05 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H, H-2'/H-6'); 7,03 (m, 1H, H-5'); 6,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-3'); 4,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H, H-7); 2,57 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, H-9).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** δ 161,0 (C-10); 156,7 (C-6'); 142,3 (C-1); 132,8 (C-4); 132,0 (C-2'); 122,3 (C-3/C-5); 119,3 (C-4'); 119,1 (C-3'); 119,0 (C-1'); 117,2 (C-5'); 115,7 (C-2/C-6); 78,3 (C-8); 75,7 (C-9); 56,1 (C-7).

Figura 65 – Estrutura química do composto **AR2**.

Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** (*E*)-4-(((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)imino)metil)fenol

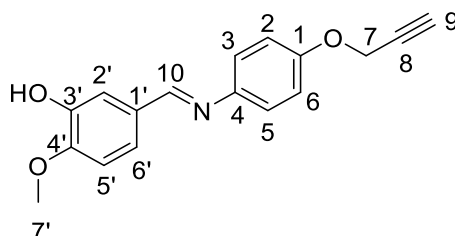
**Característica:** Sólido marrom, **PF** = 168–169,5 °C

**Rendimento:** 48%

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), J (Hz):** δ 8,47 (s, 1H, H-10); 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-2'/H-6'); 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-3'/H-5'); 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-2'/H-6'); 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H-3'/H-5'); 4,81 (s, 2H, H-7); 2,51 (s, 1H, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  158,4 (C-10); 155,9 (C-4'); 137,9 (C-4); 130,7 (C-1'); 129,1 (C-2'/C-6'); 128,2 (C-3'/C-5'); 125,3 (C-3'/C-5'), 122,1 (C-2/C-6), 77,5 (C-8); 76,6 (C-9); 56,1 (C-7).

Figura 66 – Estrutura química do composto **AR3**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** (*E*)-2-metoxi-5-(((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)imino)metil)fenol

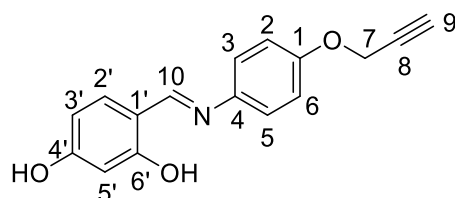
**Característica:** Sólido marrom, **PF** = 146–147,5 °C

**Rendimento:** 56%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):**  $\delta$  8,37 (s, 1H, H-10); 7,54 (s, 1H, H-2'); 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-6'); 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, H-3/H-5); 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H-2/H-6); 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H-5'); 4,73 (s, 2H, H-7); 3,97 (s, 3H, H-7'); 2,56 (s, 1H, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  158,41 (C-10), 155,94 (C-1), 149,29 (C-4'), 146,0 (C-3'), 130,31 (C-4), 124,5 (C-1'), 122,1 (C-3/C-5), 115,5 (C-2/C-6), 114,2 (C-6') 113,8 (C-2'), 110,41 (C-5'), 78,6 (C-8); 75,5 (C-9), 56,2 (C-7) 56,0 (C-7').

Figura 67 – Estrutura química do composto **AR4**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** (*E*)-4-(((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)imino)metil)benzeno-1,3-diol

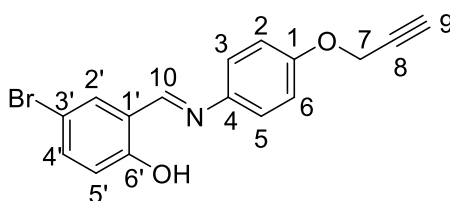
**Característica:** Sólido amarelo escuro, **PF** = 154–156 °C

**Rendimento:** 62%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  11,45 (s, 1H, OH-4'); 9,73 (s, 1H, OH-6'), 8,52 (s, 1H, H-10), 7,46 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H, H-5'), 7,0 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, H-3/H-5); 6,52–6,41 (m, 4H, (H2/H4;H-2'/H3')), 4,75 (s, 2H, H-7), 2,57 (s, 1H, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 164,5; 163,9 (C-4'/C-6'); 160,0 (C-10); 136,0 (C-4); 133,9 (C-2'); 122,0 (C-3/C-5); 115,8 (C-2/C-6); 108,7 (C-1'); 107,4 (C-3'); 103,5 (C-5'); 77,9 (C-8); 75,7 (C-9); 56,2 (C-7).

Figura 68 – Estrutura química do composto **AR5**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** (*E*)-4-bromo-2-(((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)imino)metil)fenol

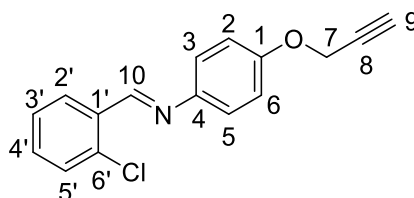
**Característica:** Sólido marrom, **PF**= 120–122 °C

**Rendimento:** 76%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  13,25 (s, 1H, OH-6'); 8,94 (s, 1H, H-10); 7,85 (s, 1H, H-2'); 7,49 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H, H-/H-5); 7,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 3H, H-2/H-6 e H-5'); 4,87 (s, 2H, H-7); 3,61 (s, 1H, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  160,6 (C-10); 159,7 (C-6'); 157,1 (C-1); 141,6 (C-4); 135,5; 134,3 (C-2'/C-4'); 123,2 (C-3/C-5); 121,7 (C-1'); 119,5 (C-5); 116,2 (C-2/C-6); 110,3 (C-3'); 79,6 (C-8); 78,8 (C-9); 56,2 (C-7).

Figura 69 – Estrutura química do composto **AR6**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** (*E*)-1-(2-clorofenil)-*N*-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanimina;

**Característica:** Sólido Amarelo, **PF** = 61–63 °C

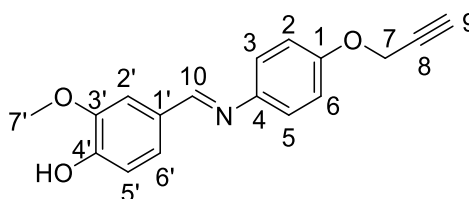


**Rendimento:** 50%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  8,96 (s, 1H, H-10); 8,26 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H-2'); 7,50–7,36 (m, 3H, H-3'/H-4'/H-5'); 7,30 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H, H-3/H-5); 7,05 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, H-2/H-6); 4,75 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 2H, H-7); 2,56 (s, 1H, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  156,5 (C-7); 155,3 (C-1); 145,6 (C-4); 135,9 (C-6'); 133,4 (C-1'); 131,9 (C-4'); 129,9 (C-5'); 128,4 (C-2'); 127,1 (C-3'); 122,2 (C-3/C-5); 115,5 (C-2/C-6); 78,5 (C-8); 75,7 (C-9); 56,1 (C-7).

Figura 70 – Estrutura química do composto **AR7**.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2025).

**Nomenclatura:** (*E*)-2-metoxi-4-(((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)imino)metil)fenol

**Característica:** Óleo vermelho

**Rendimento:** 87%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):**  $\delta$  8,38 (s, 1H, H-10), 7,64 (s, 1H, H-6'), 7,33–7,16 (m, 3H, H-3/H-5/H-5'); 7,13–6,91 (m, 3H, H-2/H-6/H-2'), 4,74 (s, 2H, H-7), 3,98 (s, 3H, H-7'), 2,57 (s, 1H, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  158,8 (C-10); 155,9 (C-1); 148,9 (C-4'); 147,2 (C-5'); 146,0 (C-4'); 129,26 (C-1'); 125,0 (C-2'); 122,0 (C-3/C-5); 115,6 (C-2/C-6); 114,3 (C-3'); 108,5 (C-6'); 78,6 (C-8); 75,5 (C-9); 56,2, 56,1 (C-7/C-7').

## APÊNCIDE A

Artigo do projeto 1 (Fator de impacto: 1,9):



Research Article

## Synthesis and Evaluation of New 1,2,3-triazole Alkyl Derivatives and Their Salts Against Breast Cancer Cells

Wenderson T. De Paula, Nicolas Glanzmann, Isabelle K. Da Costa Nunes, Larissa P. Bento, Henrique Marcelo Gualberto Pereira, Dra. Elaine M. De Souza-Fagundes ✉ Dr. Adilson D. Da Silva ✉

First published: 06 February 2024 | <https://doi.org/10.1002/slct.202303321>

[Read the full text >](#)

PDF TOOLS SHARE

### Graphical Abstract

Novel organic salts were obtained from alkyl-1,2,3-triazoles with different substituents in position 4. After characterization, the synthesized derivatives were assayed against breast cancer cells, providing low  $IC_{50}$  values, and submitted to a clonogenic survival assay, in which two of the compounds were efficient in reducing clonogenic survival.

## Artigo do Projeto 2 (em submissão)

**RATIONAL SYNTHESIS, ACTIVITY AND MECHANISM INSIGHTS OF A NEW AMINOQUINOLINE SALT AGAINST MALARIA PARASITES: *IN VITRO* AND *IN VIVO* APPROACHES**

Bruno Assis de Oliveira<sup>a#</sup>, Felipe Oliveira Raimundo<sup>b#</sup>, Wenderson Tinório de Paula<sup>a</sup>, Jessica Correa Bezerra-Bellei<sup>b</sup>, Nicolas Glanzmann<sup>a</sup>, Leticia Ferreira Machado<sup>b</sup>, Amanda Luisa da Fonseca<sup>f</sup>, Camila Simões Freitas<sup>e</sup>, Isabelle Karine da Costa Nunes<sup>d</sup>, Adolfo Firmino Neto<sup>e</sup>, Vinícius Novaes Rocha<sup>c</sup>, Henrique Marcelo Gualberto Pereira<sup>d</sup>, Eduardo Antônio Ferraz Coelho<sup>g</sup>, Fernando de Pilla Varotti<sup>f</sup>, Kezia Katiani Gorza Scopel<sup>b\*</sup>, Adilson David da Silva<sup>\*\*</sup>.

<sup>a</sup> Multifunctional Center for Chemical Research (NUPEQ), Department of Chemistry, Institute of Exact Science, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Juiz de Fora/MG 36.036-900, Brazil.

<sup>b</sup> Research Centre of Parasitology (NUPEP). Department of Parasitology, Microbiology and Immunology and Post-Graduate Program in Biological Science, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora/MG 36.036-900, Brazil.

<sup>c</sup> Research Centre of Pathology and Veterinary Histology. Department of Veterinary Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora/MG 36.036-900, Brazil.

<sup>d</sup> Technological Development Support Laboratory, Chemistry Hub, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ 21.941-598, Brazil.

<sup>e</sup> Post-graduation Program in Health Sciences, Infectology and Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte/MG 31270-901, Brazil.

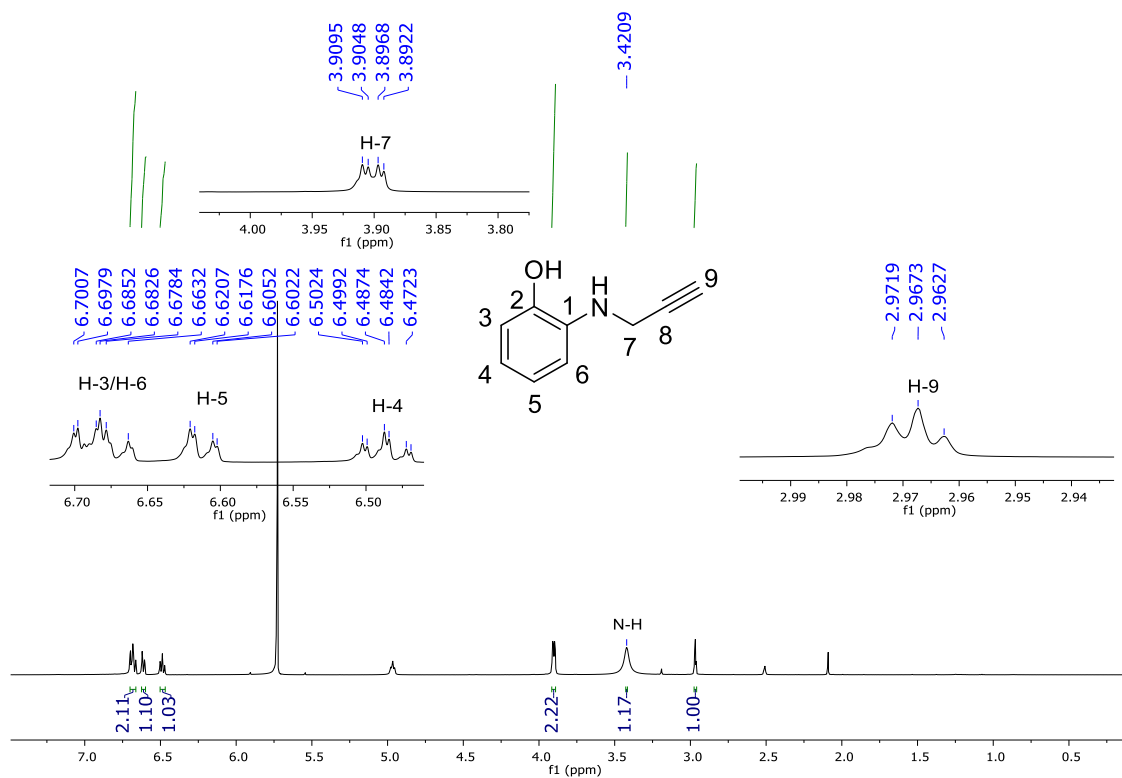
<sup>f</sup> Research Center on Biological Chemistry (NQBio), Federal University of São João Del Rei, Divinópolis/MG, Minas Gerais, Brazil

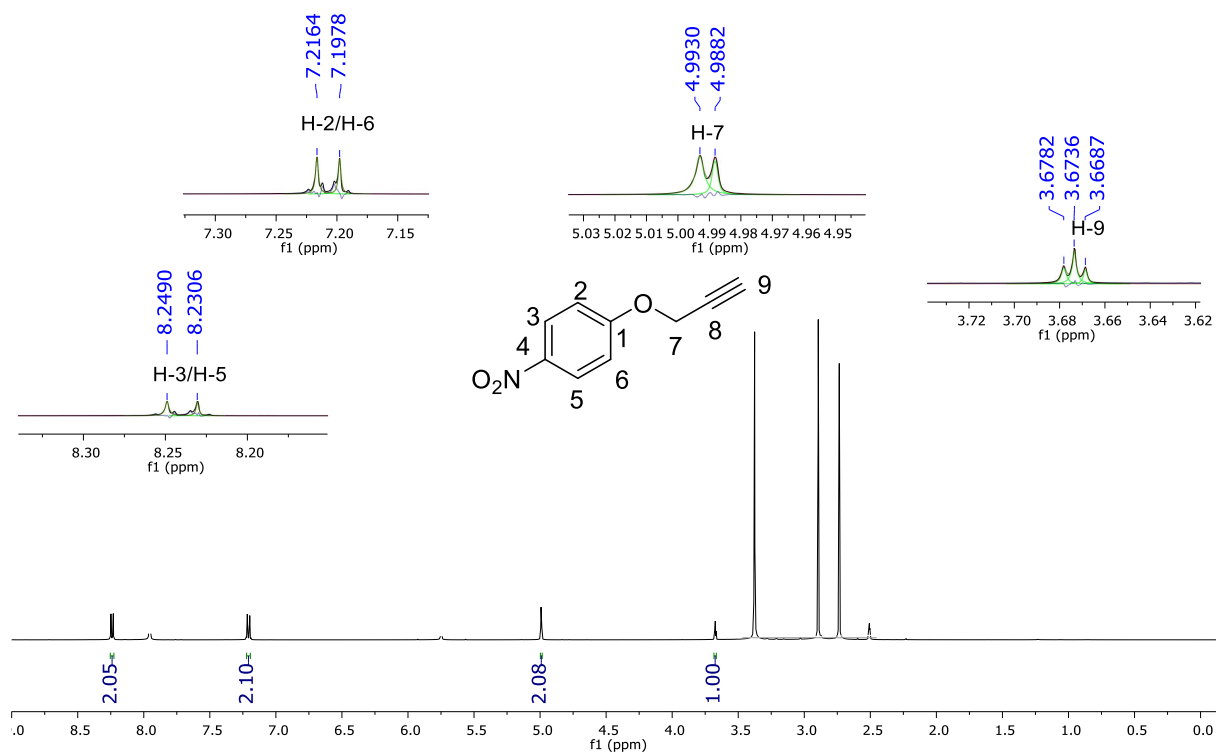
<sup>g</sup> The authors contributed equally to this study.

**\*\*** Corresponding author: david.silva@ufjf.br (A. D. da Silva).

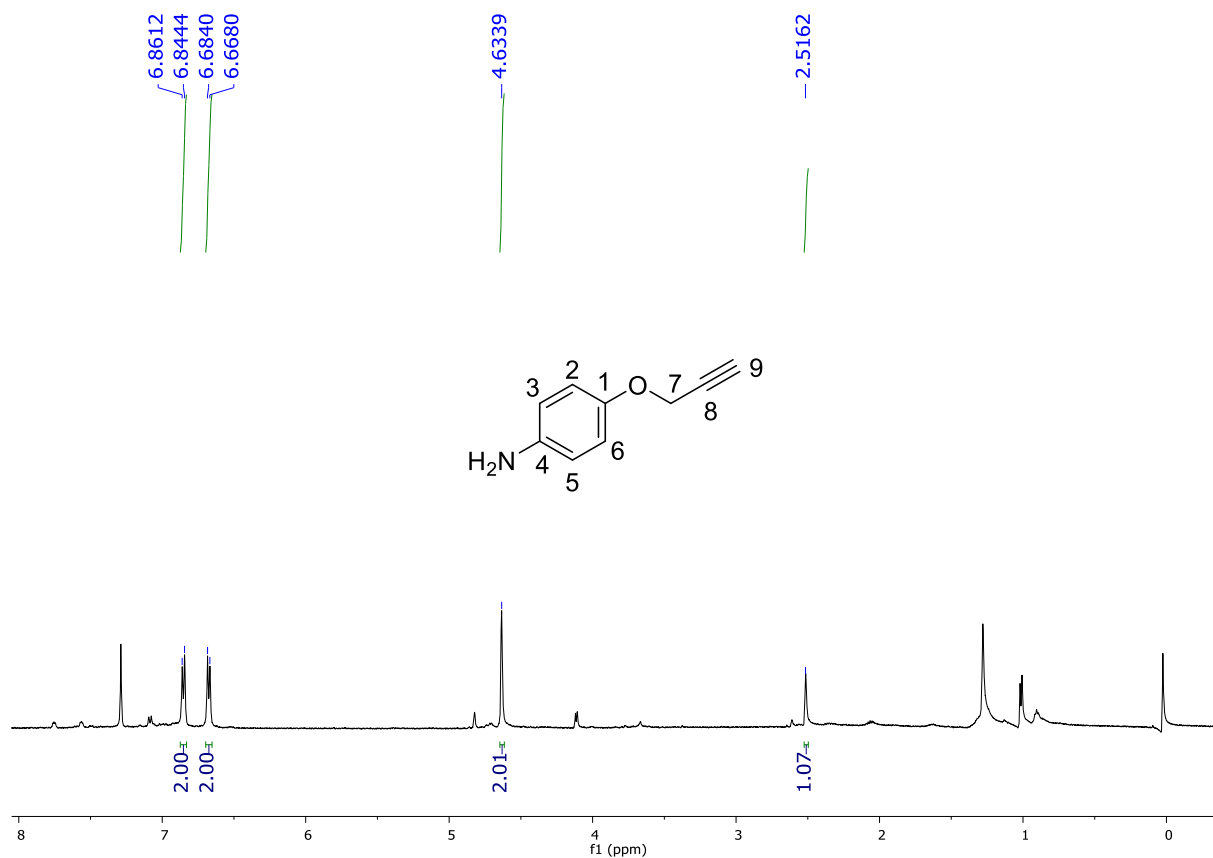
**\*** Corresponding author: keziagscopel@gmail.com; kezia.scopel@ufjf.br (K.K. Gorza Scopel)

## ANEXOS

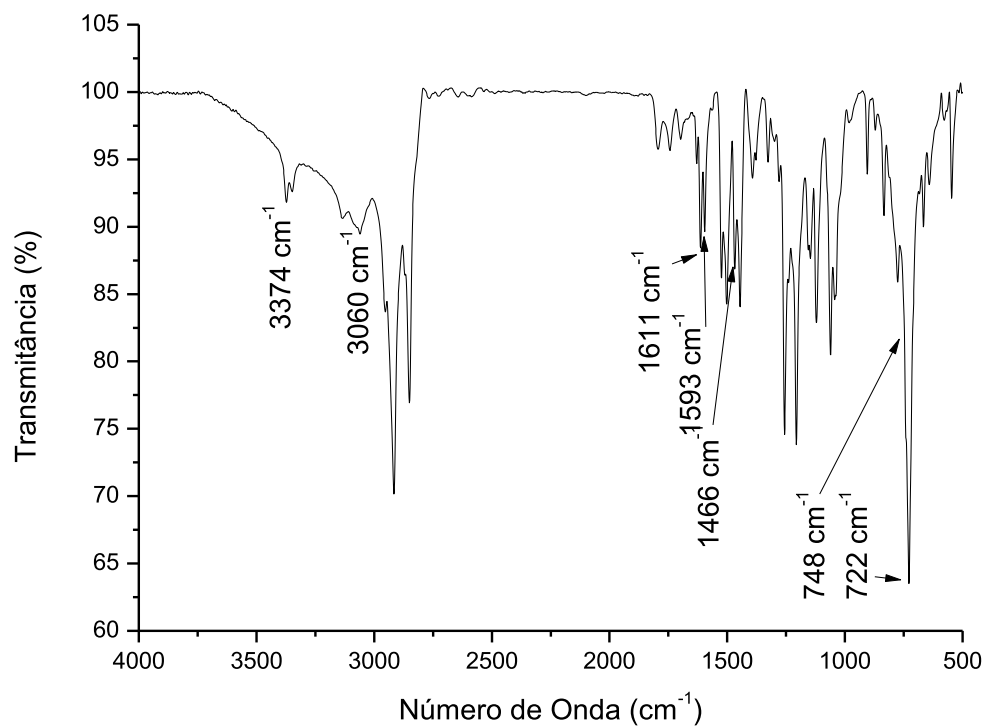
Anexo 1 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **A1**.



Anexo 2 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **A2**.

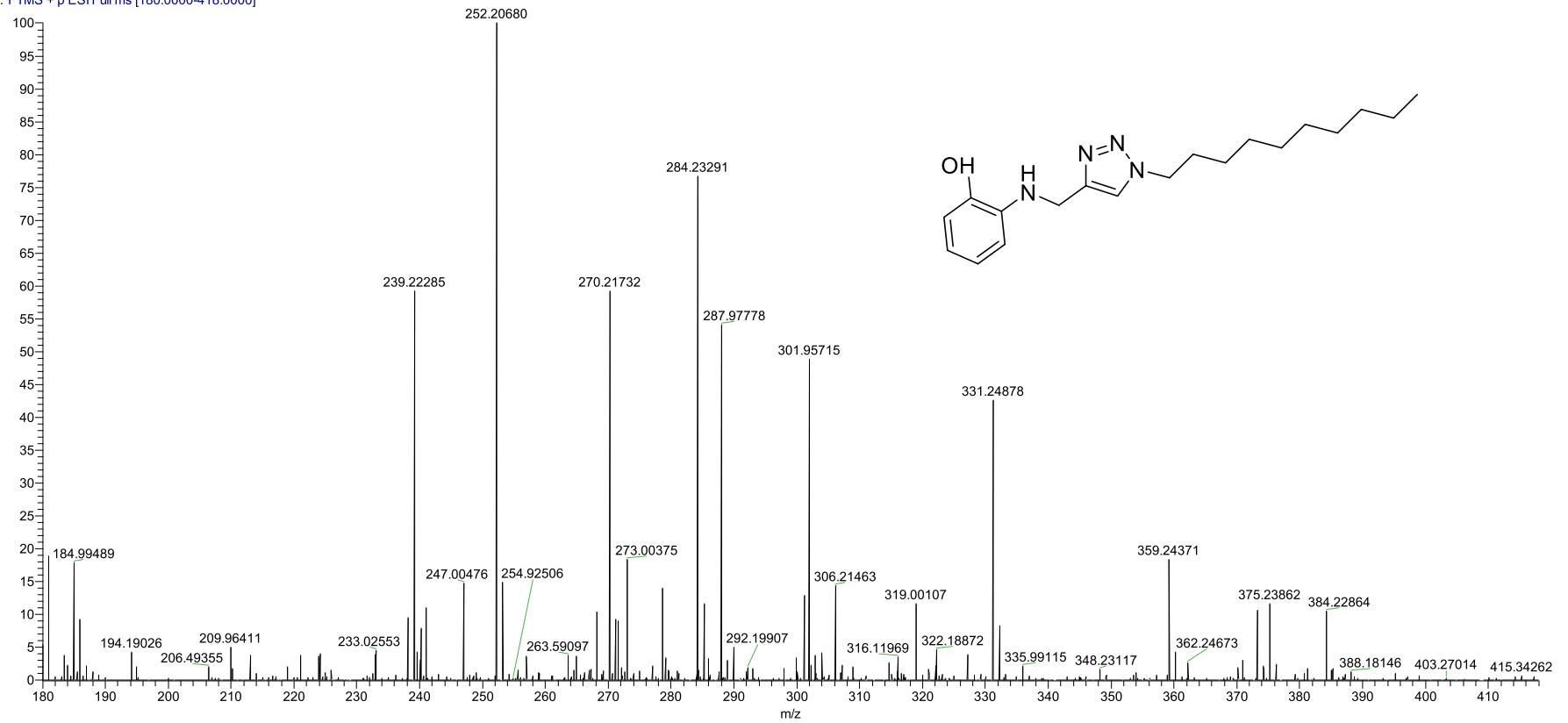


Anexo 3 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **A3**.



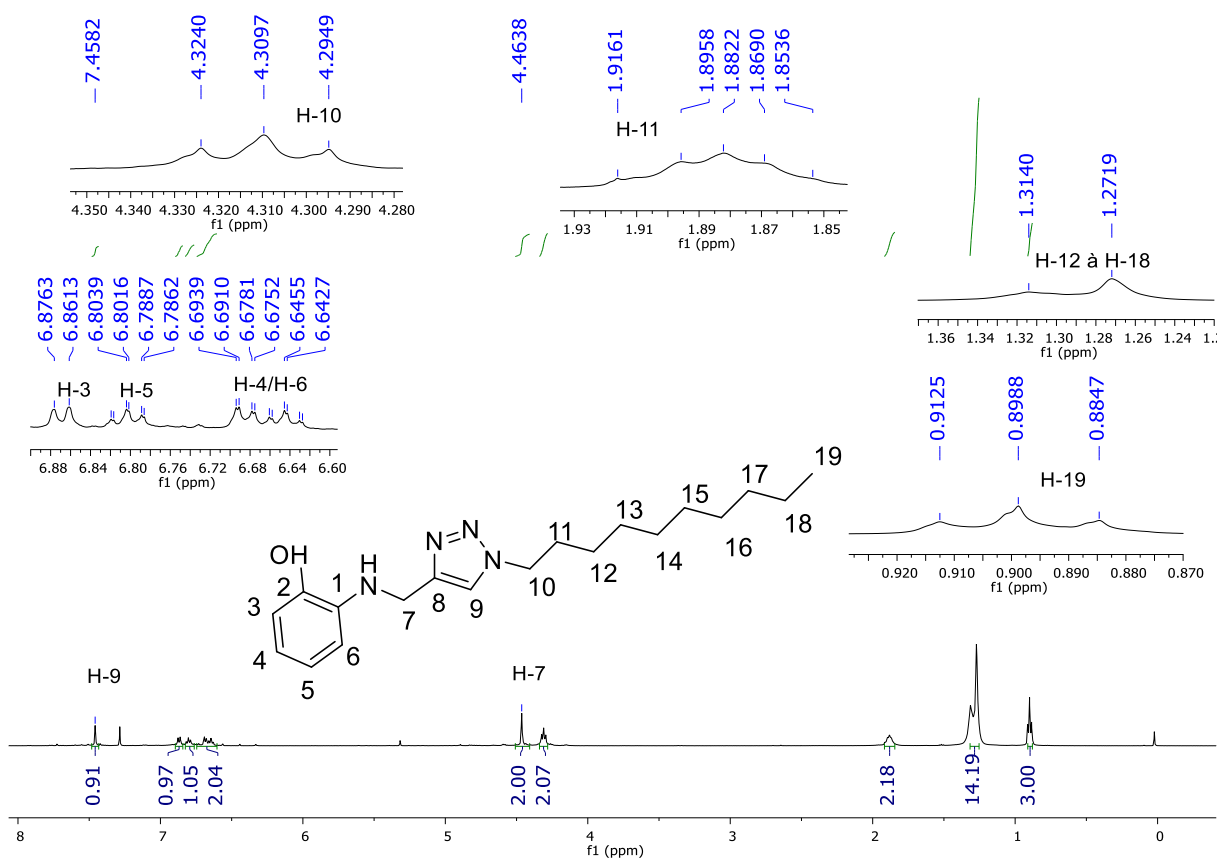
Anexo 4 – Espectro no Infravermelho (4000 a 500 cm<sup>-1</sup>, FT-IR-ATR) do composto **T1**.

uff\_tin020 #67 RT: 0.29 AV: 1 NL: 1.83E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [180.0000-418.0000]

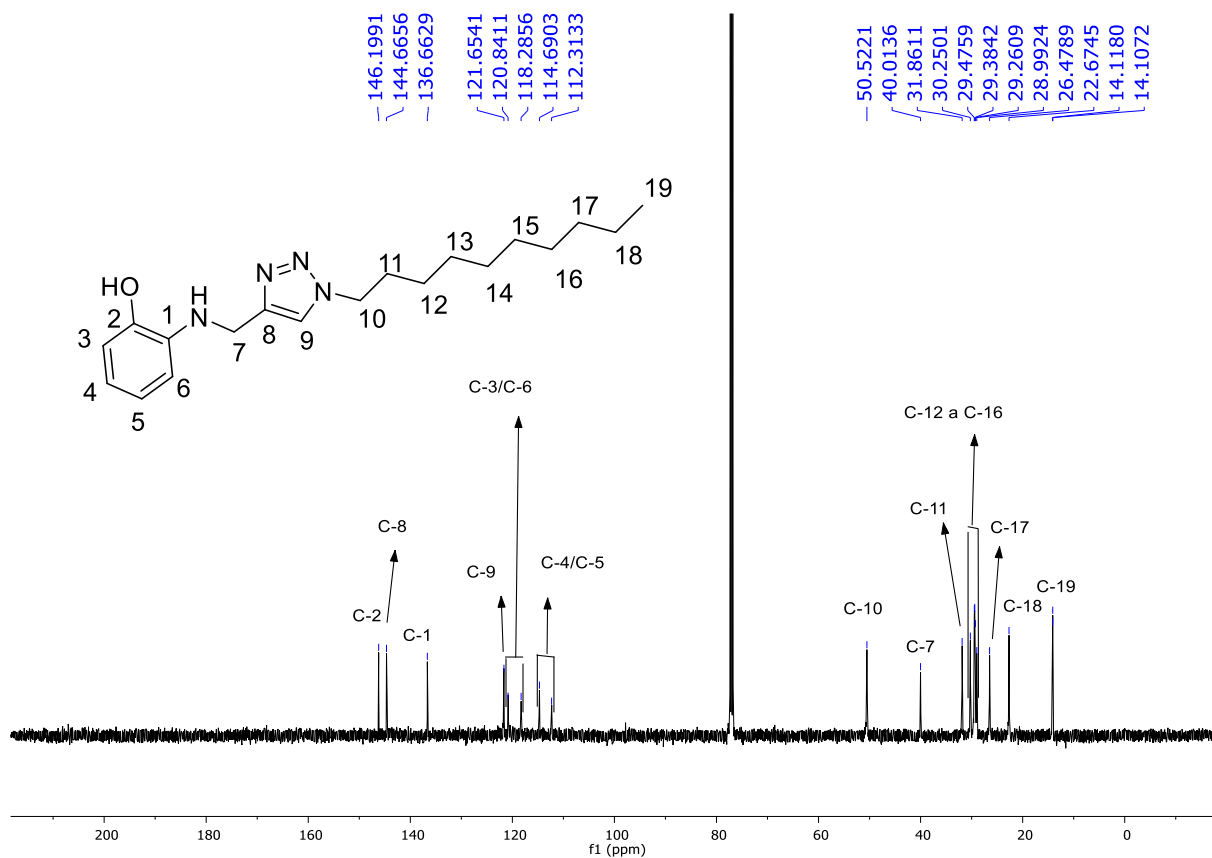


Anexo 5 – Espectro de massas do composto T1 (região entre 180-415 m/z).

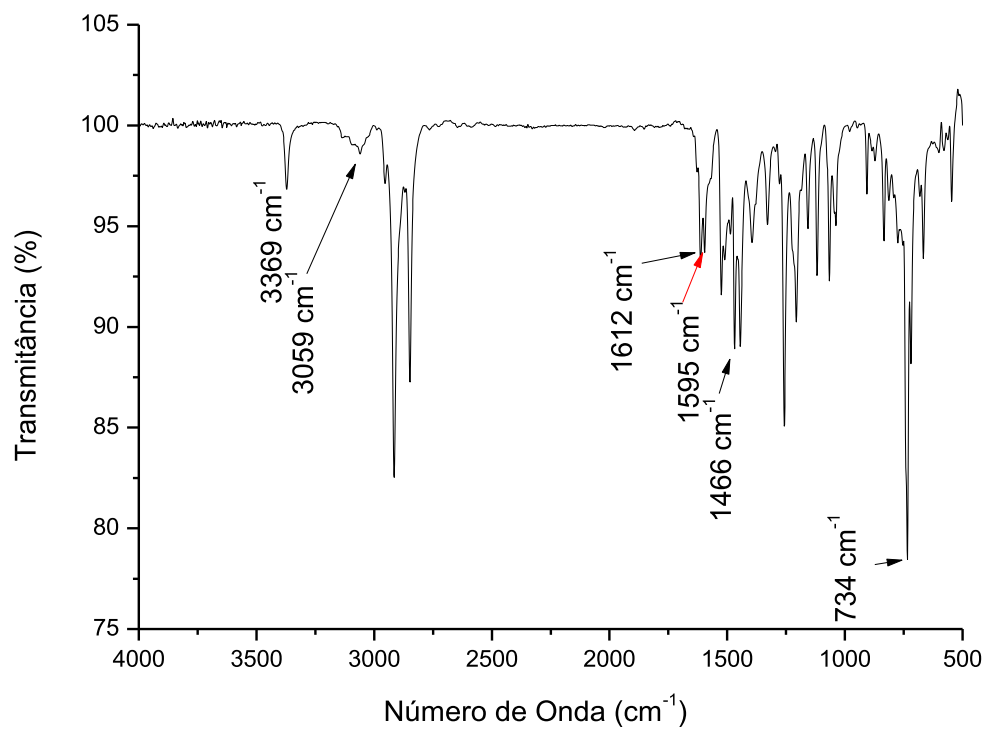




Anexo 6 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de T1.

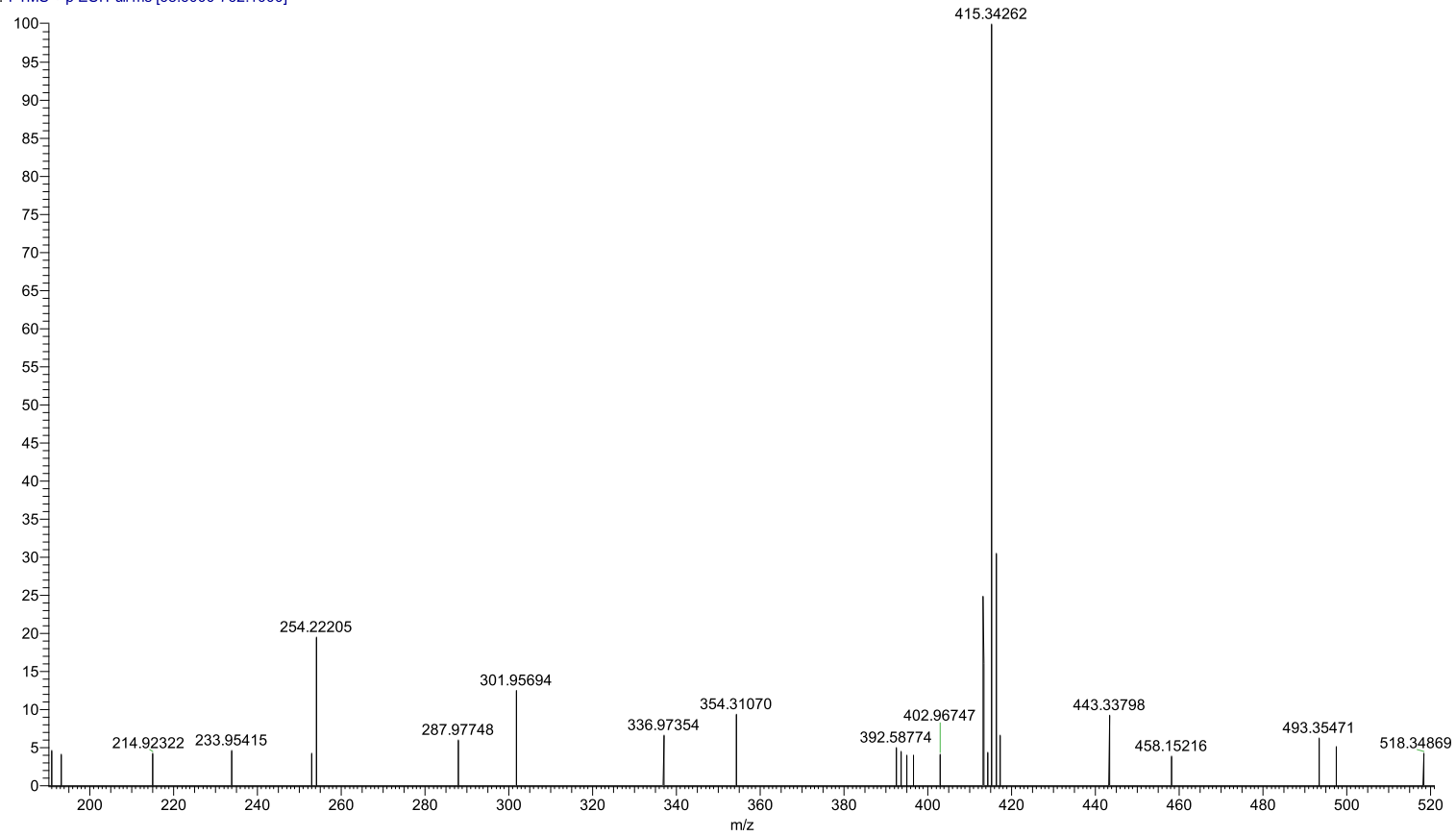


Anexo 7 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de T1.

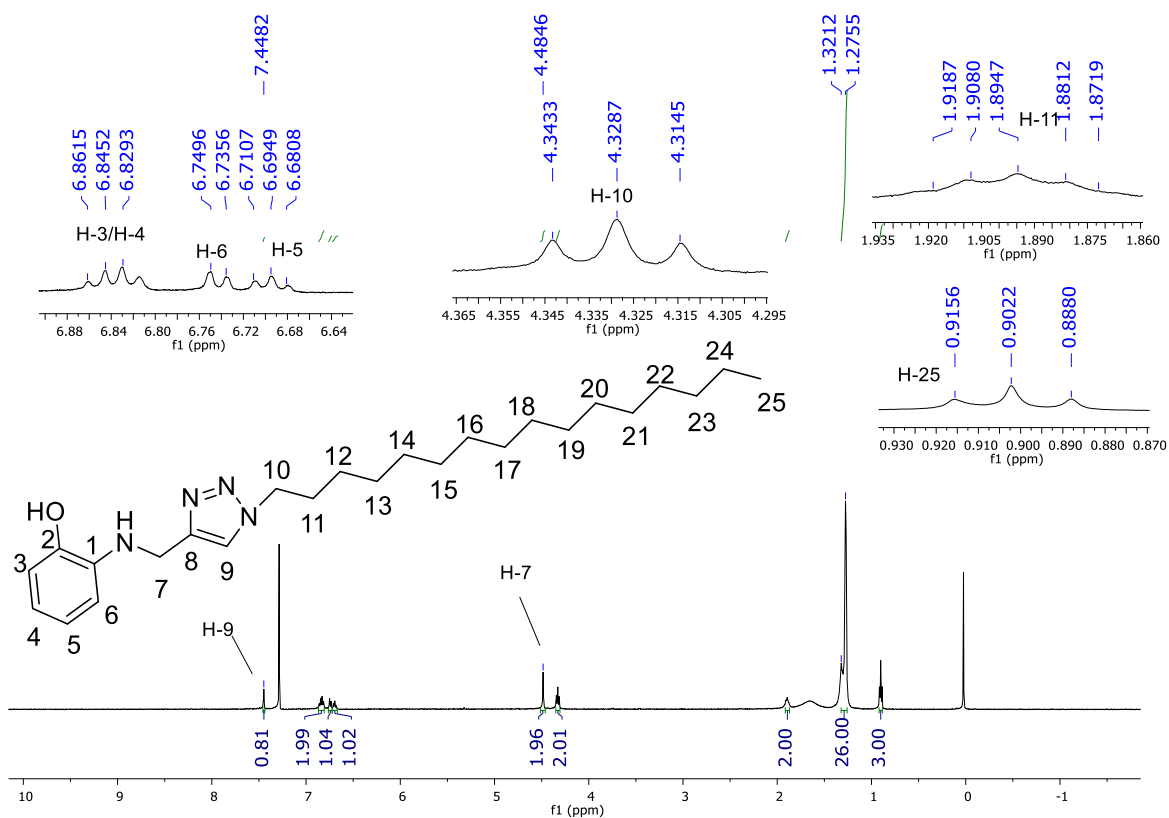


Anexo 8 – Espectro no Infravermelho (4000 a 500 cm<sup>-1</sup>, FT-IR-ATR) do composto **T2**.

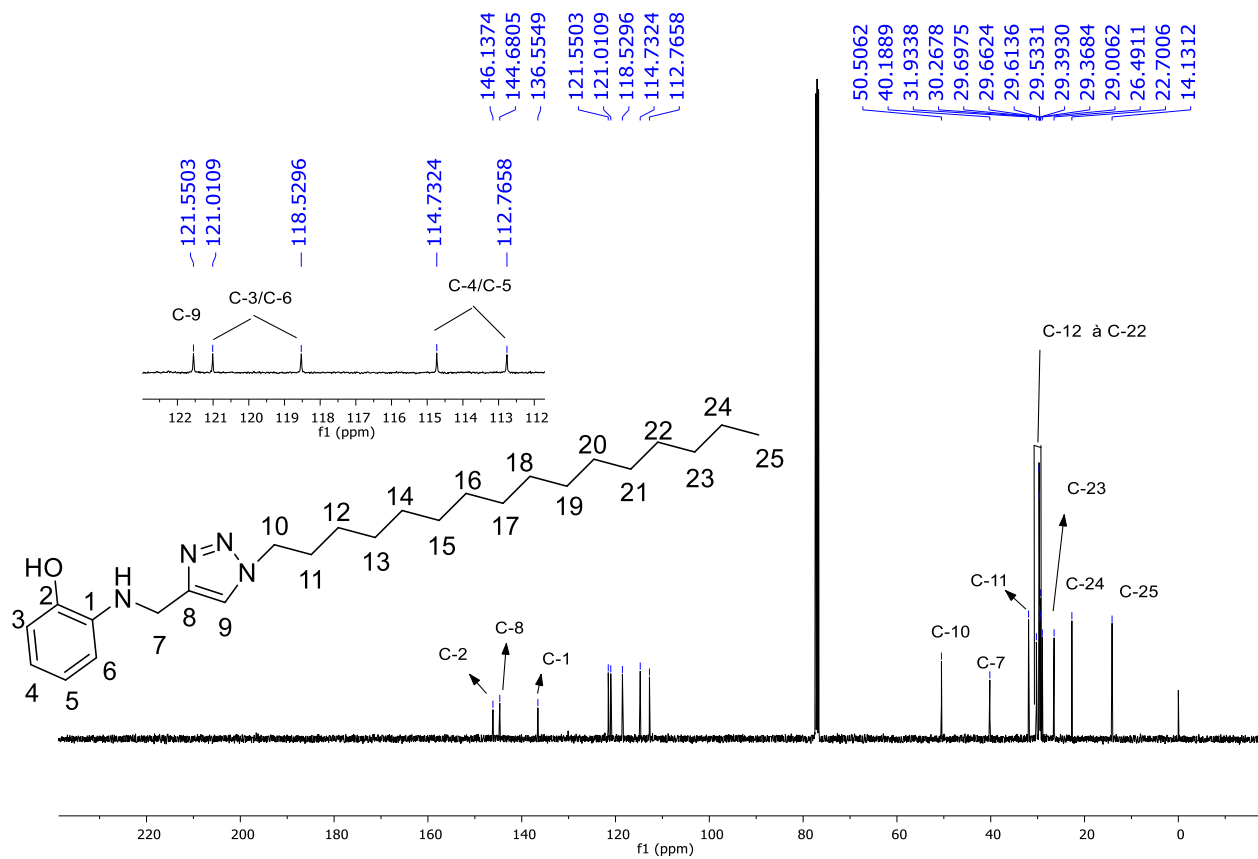
ujf\_tin024 #118 RT: 0.52 AV: 1 NL: 3.00E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [68.6000-762.1000]



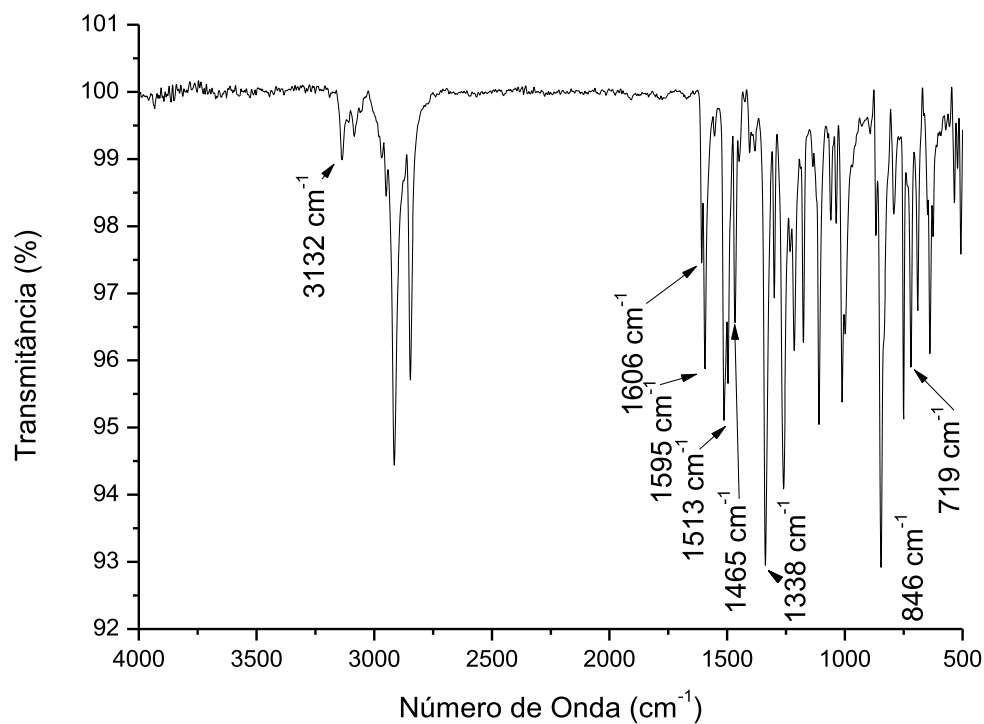
Anexo 9 – Espectro de massas do composto **T2** (região entre 180-520 m/z).



Anexo 10 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **T2**.

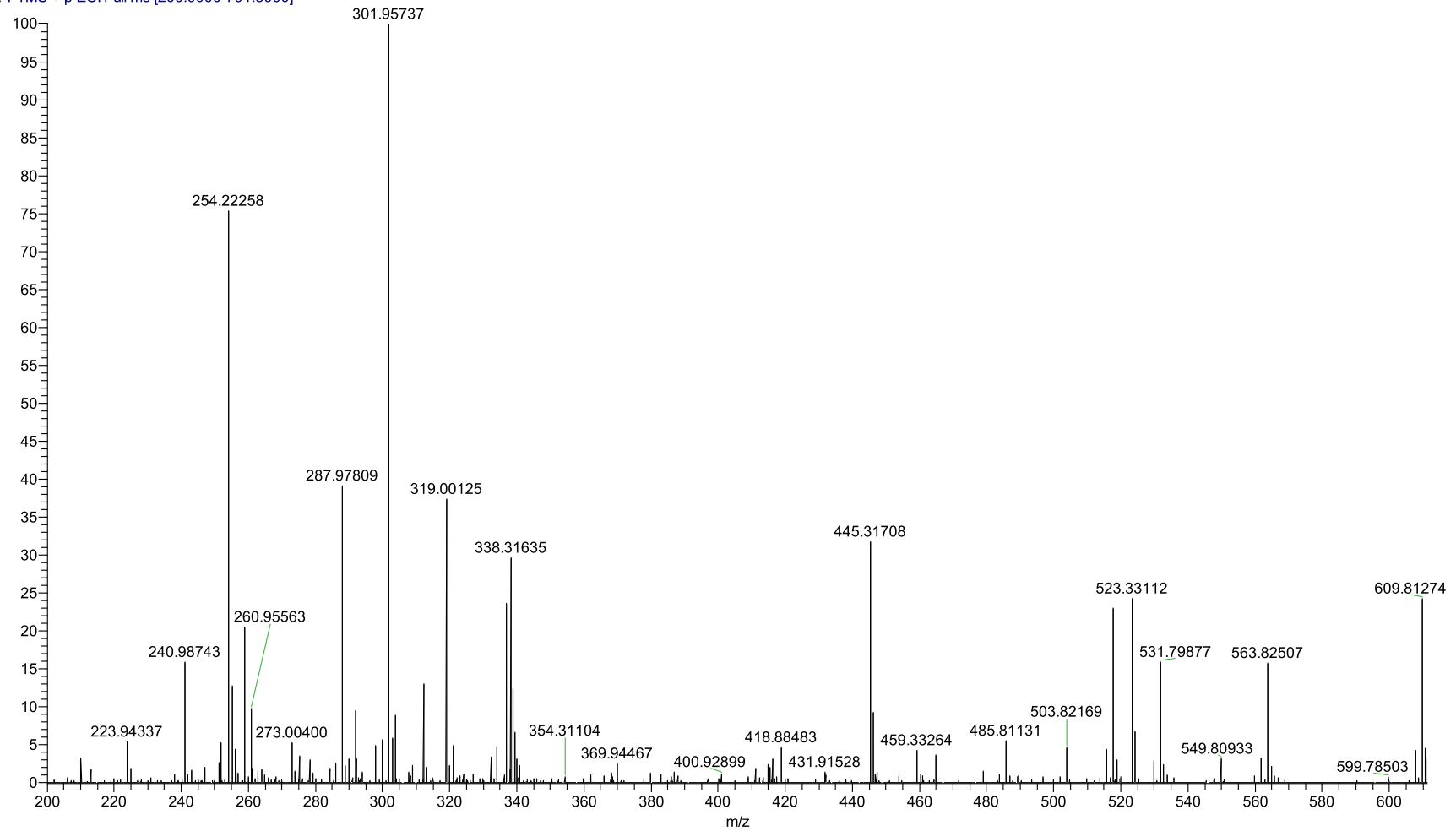


Anexo11 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de T2.



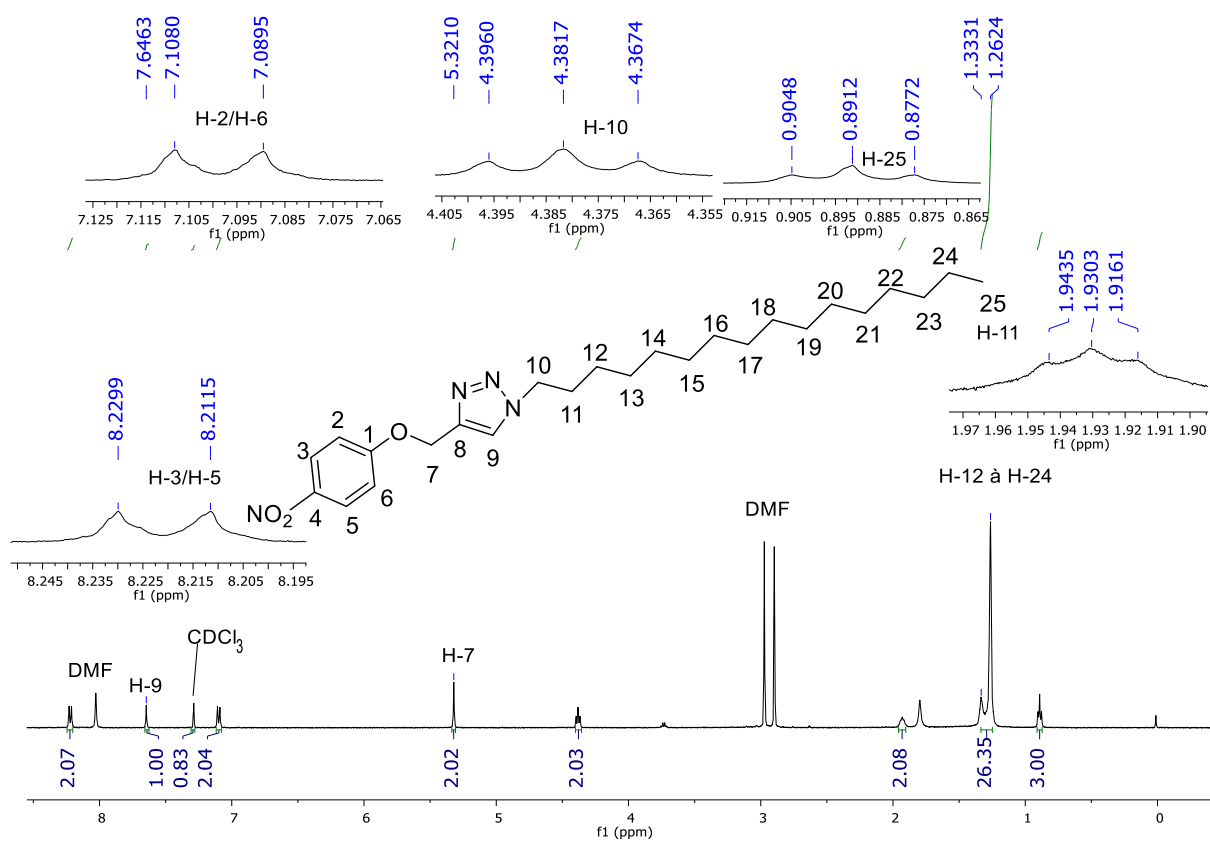
Anexo 12 – Espectro no Infravermelho (4000 a 500 cm<sup>-1</sup>, FT-IR-ATR) do composto **T4**.

ufff\_tin022 #119 RT: 0.52 AV: 1 NL: 6.74E6  
T: FTMS + p ESI Full ms [200.0000-791.8000]

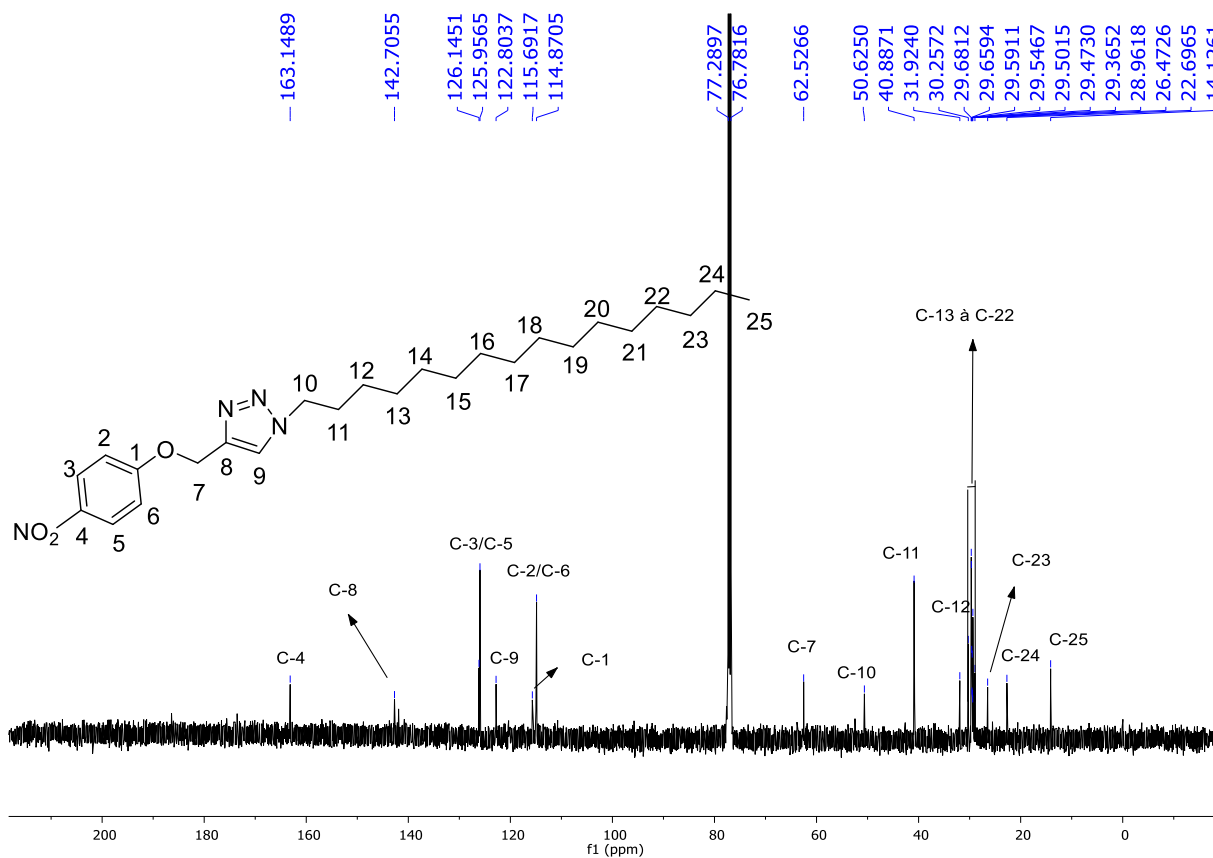


Anexo 13 – Espectro de massas do composto **T4** (região entre 200-610 m/z).

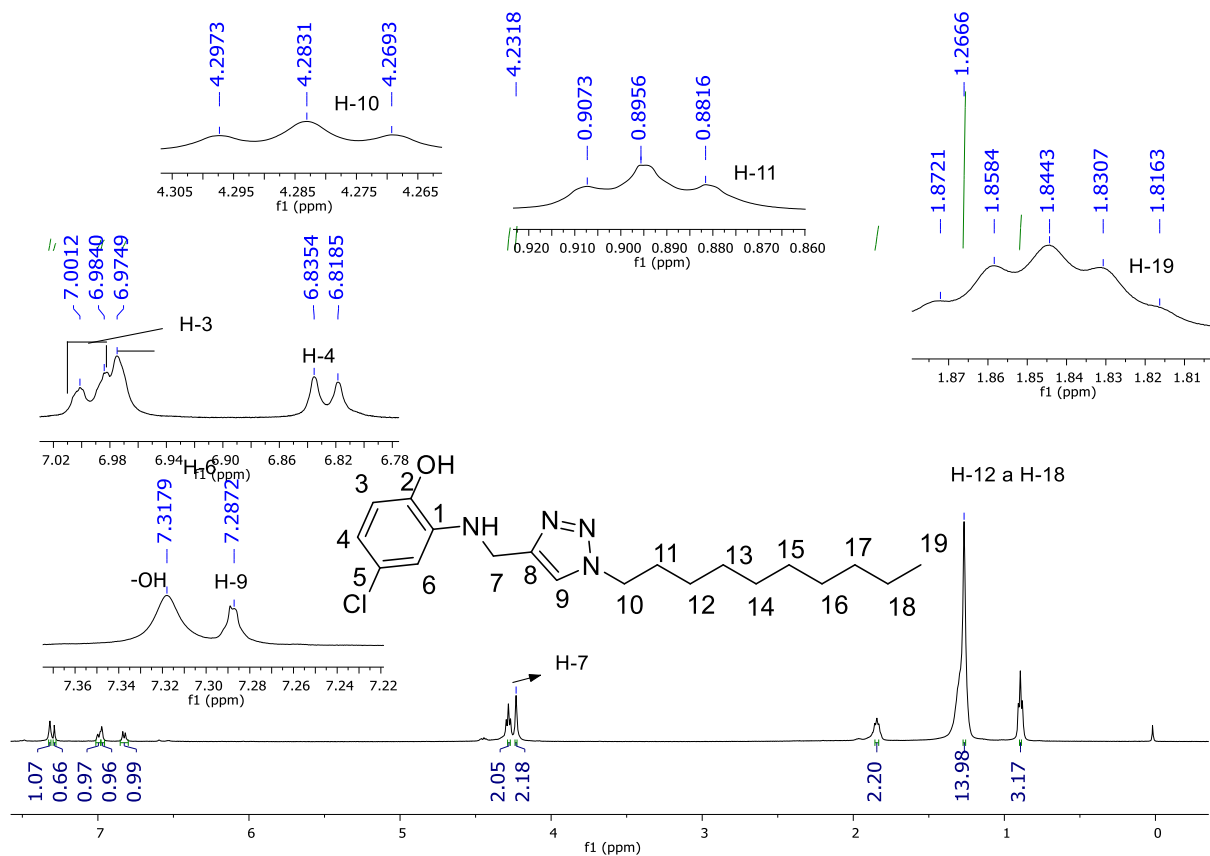




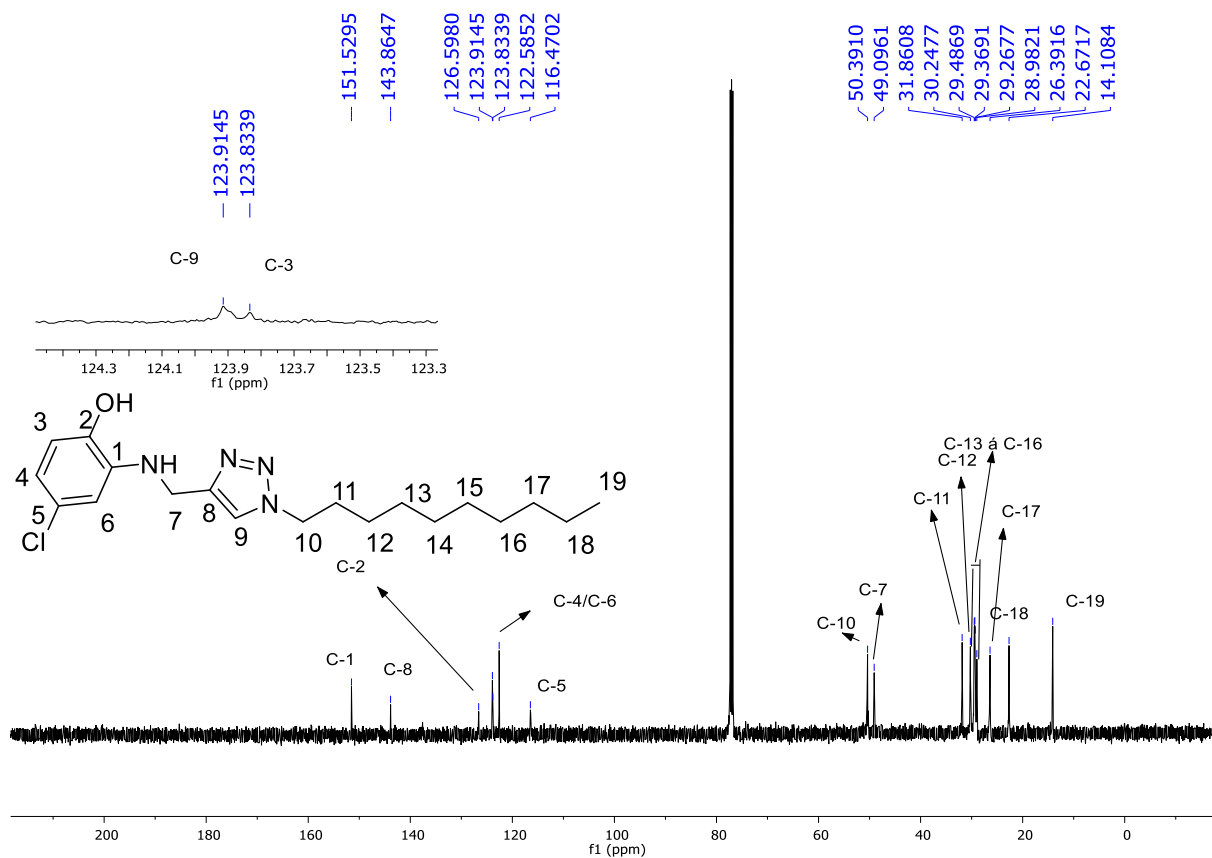
Anexo 14 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de T4.



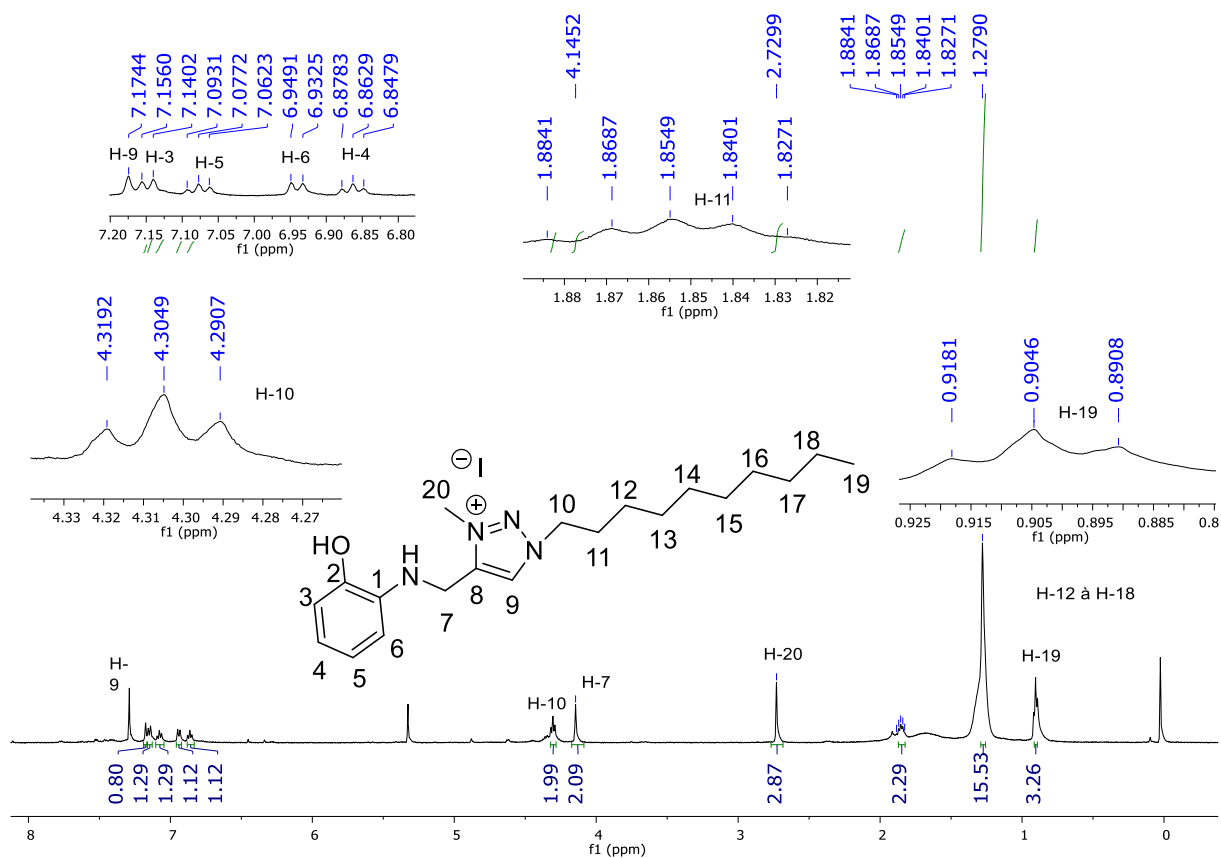
Anexo 15 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de T4.



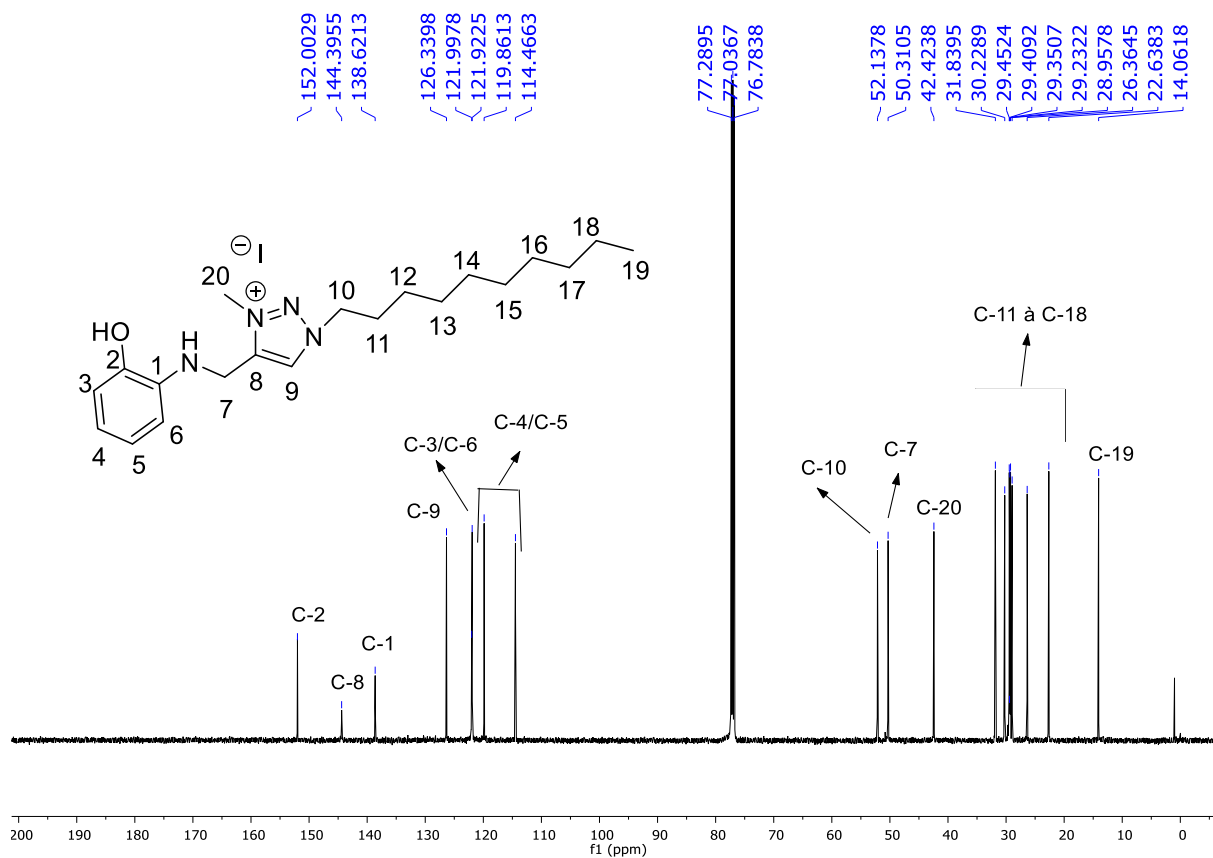
Anexo 16 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **T5**.



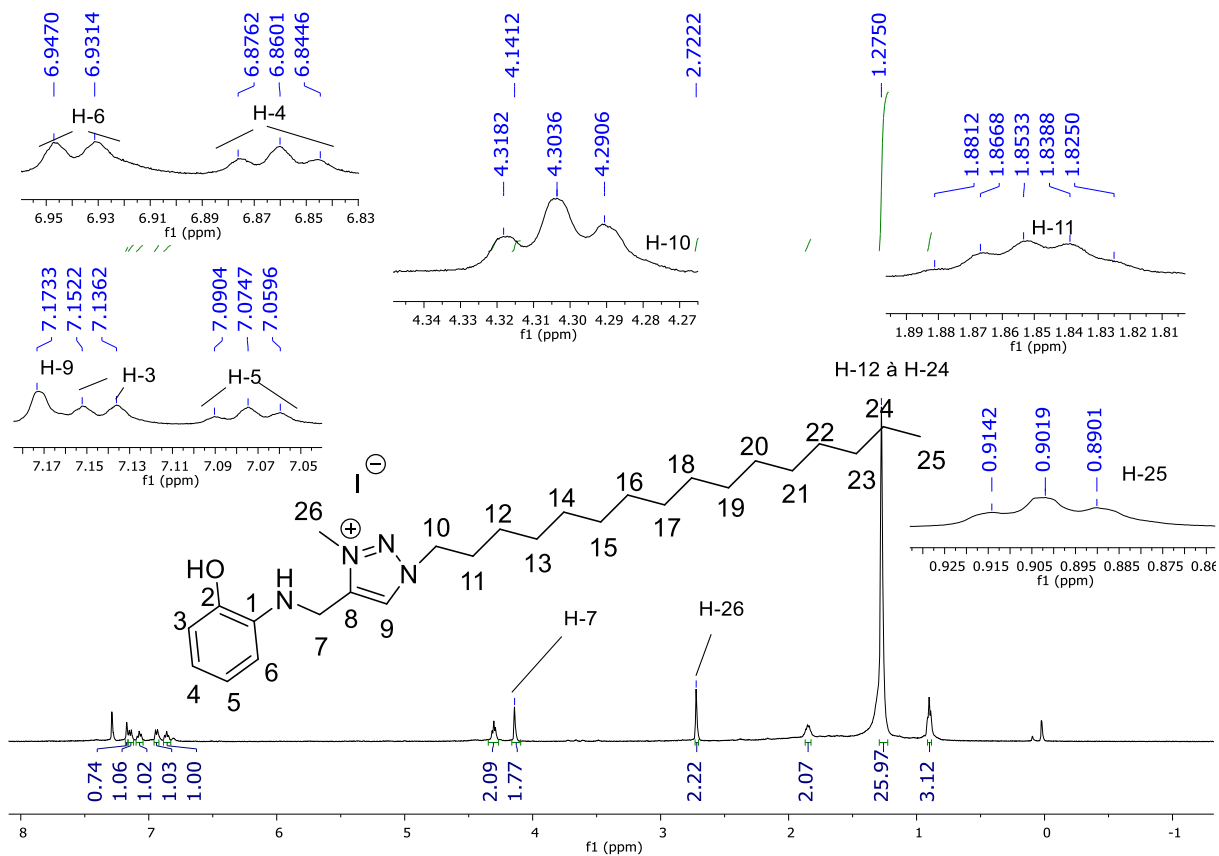
Anexo 17 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de T5.



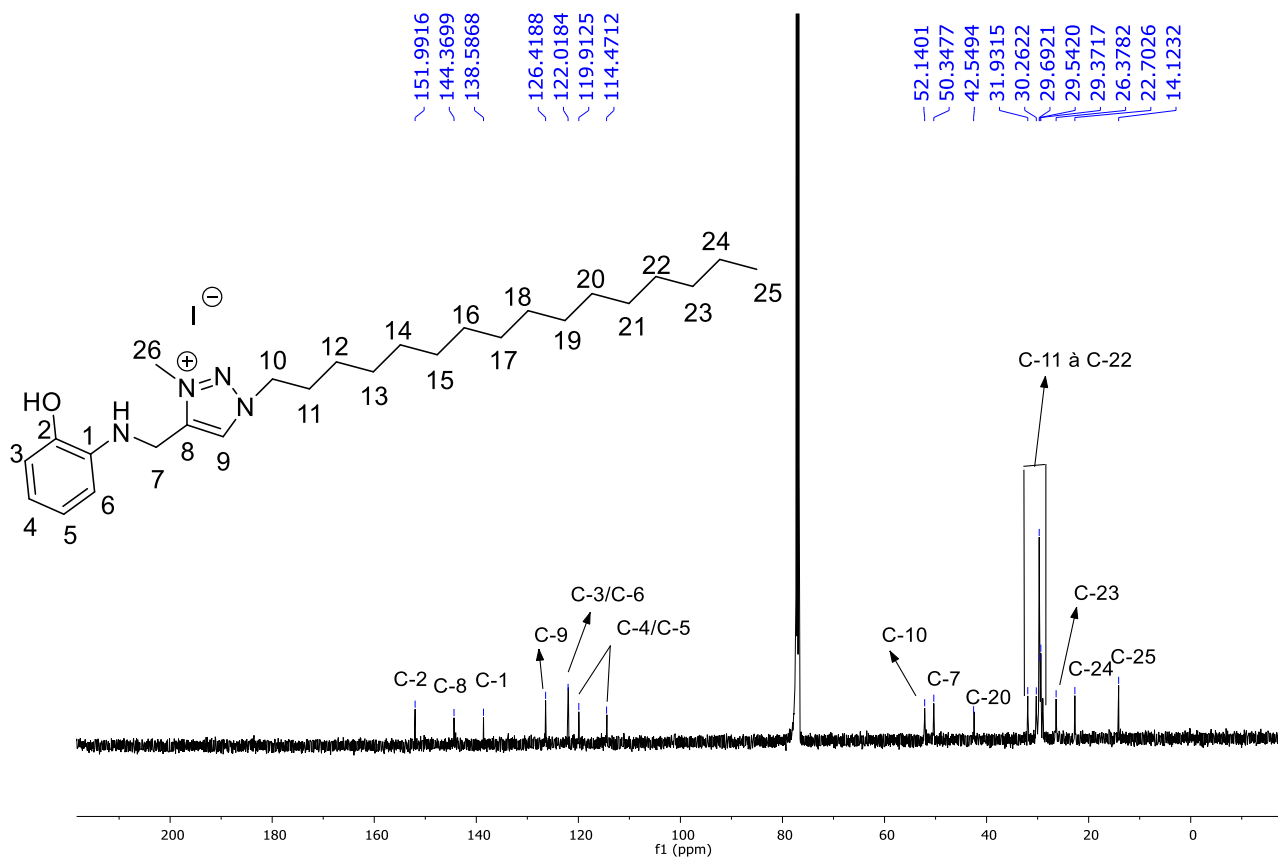
Anexo 18 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **TS1**.



Anexo 19 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **TS1**.

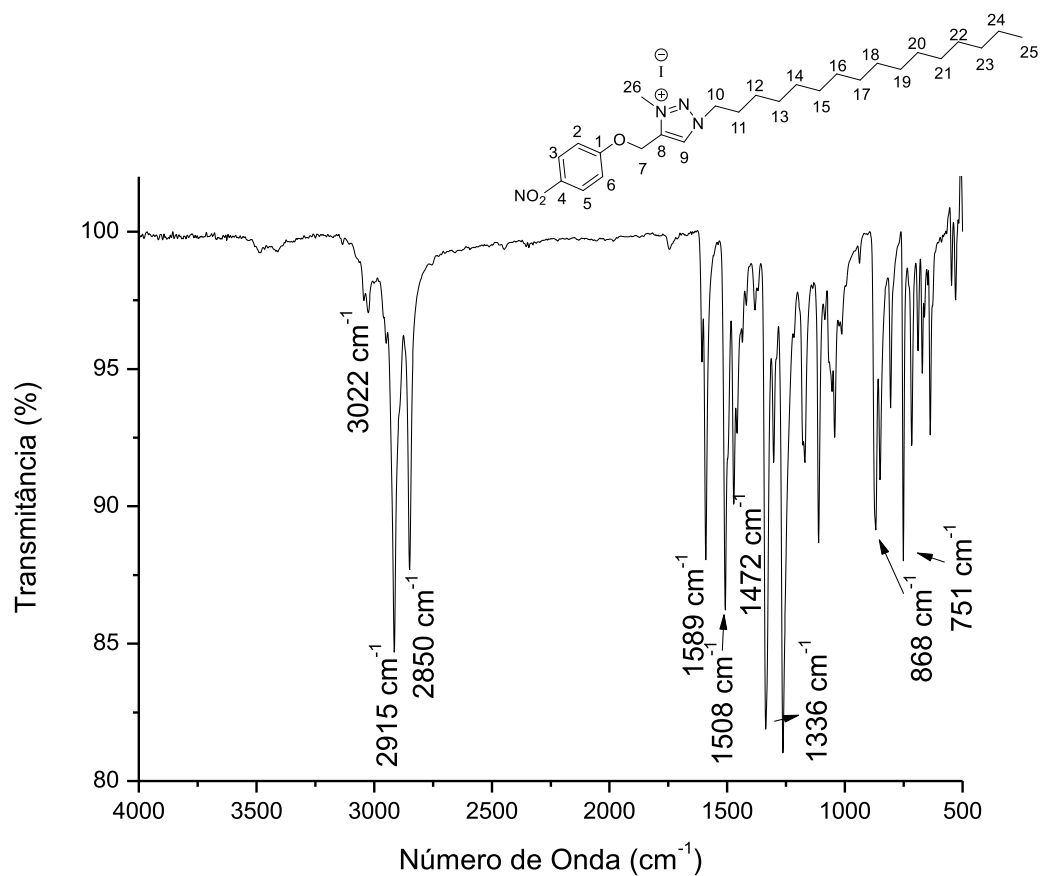


Anexo 20 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **TS2**.



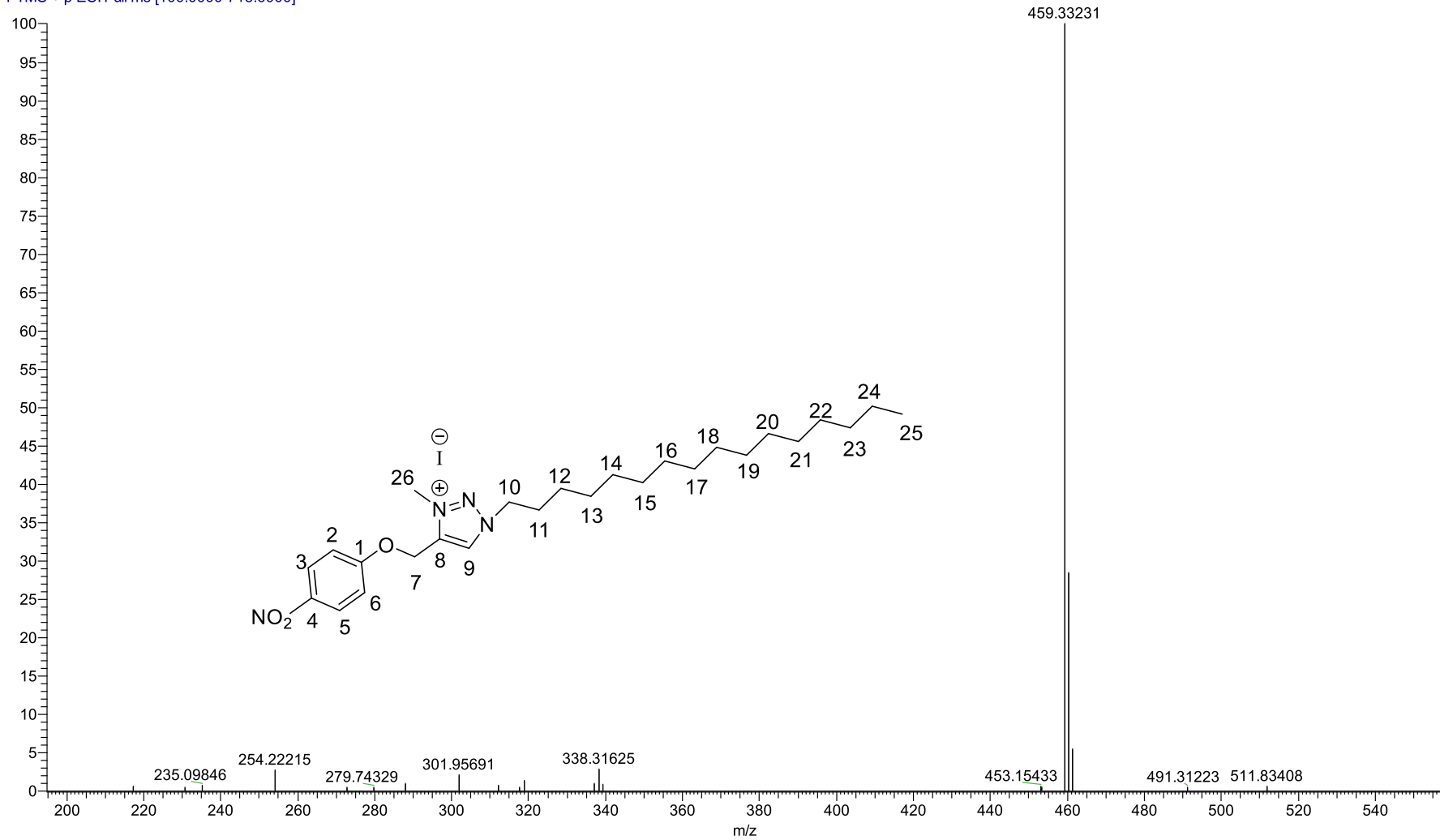
Anexo 21 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de TS2.



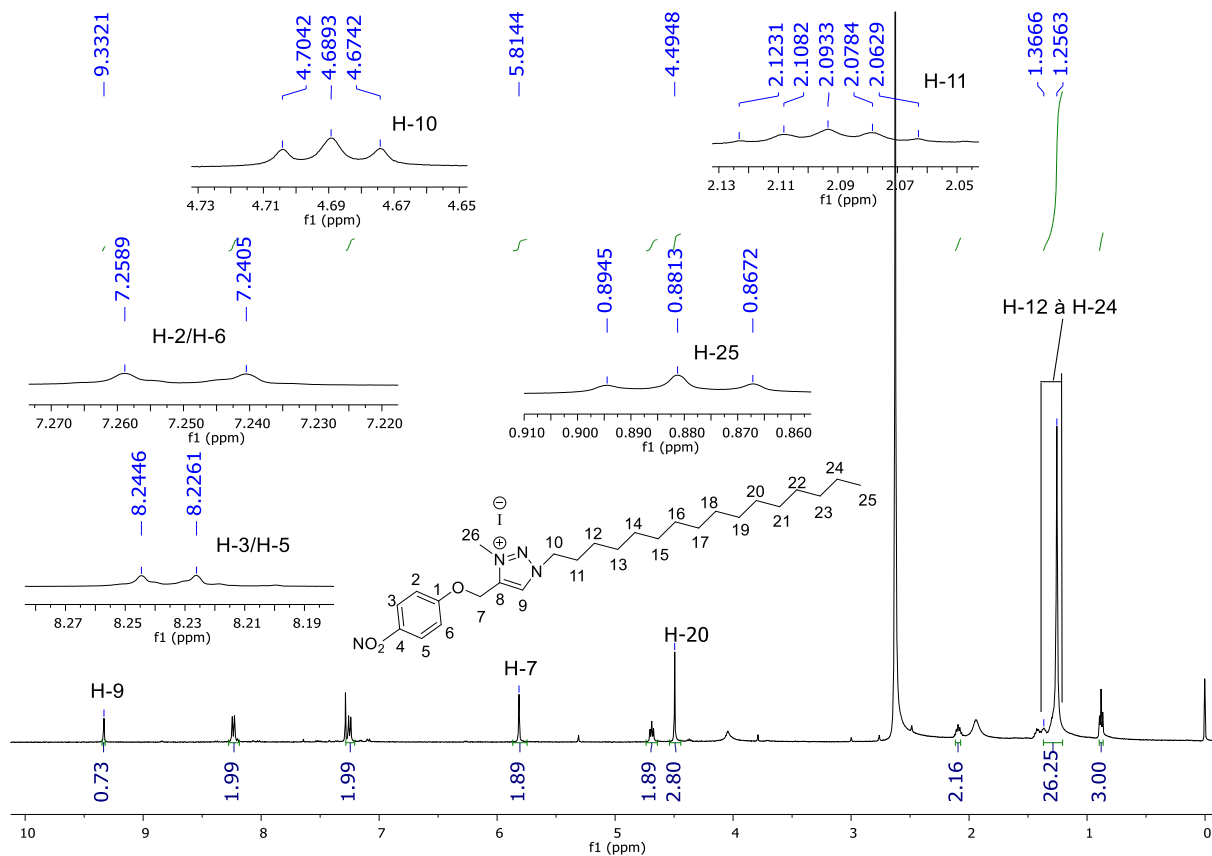


Anexo 22 – Espectro no Infravermelho (4000 a 500 cm<sup>-1</sup>, FT-IR-ATR) do composto **TS4**.

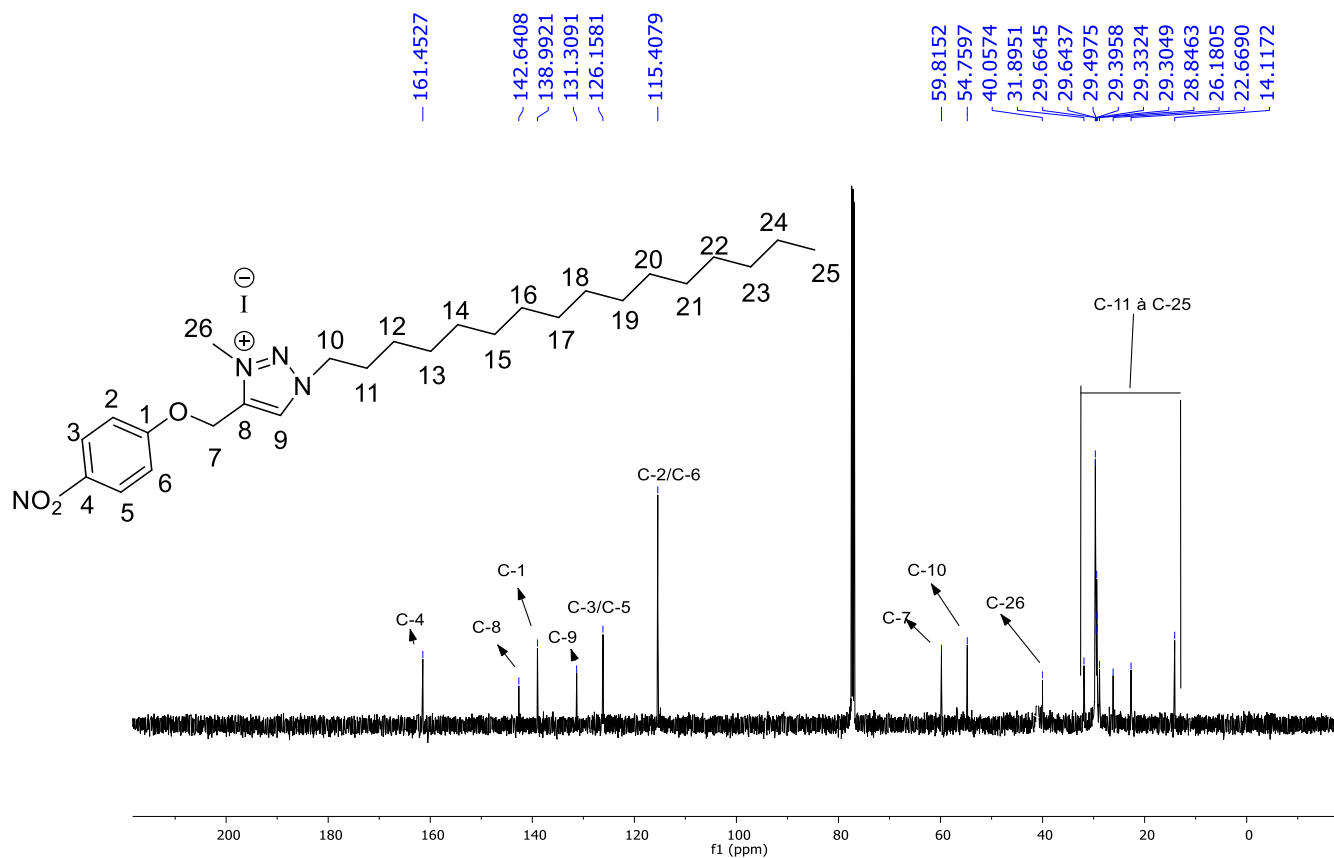
uff\_tin023 #263 RT: 1.15 AV: 1 NL: 1.68E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-718.6000]



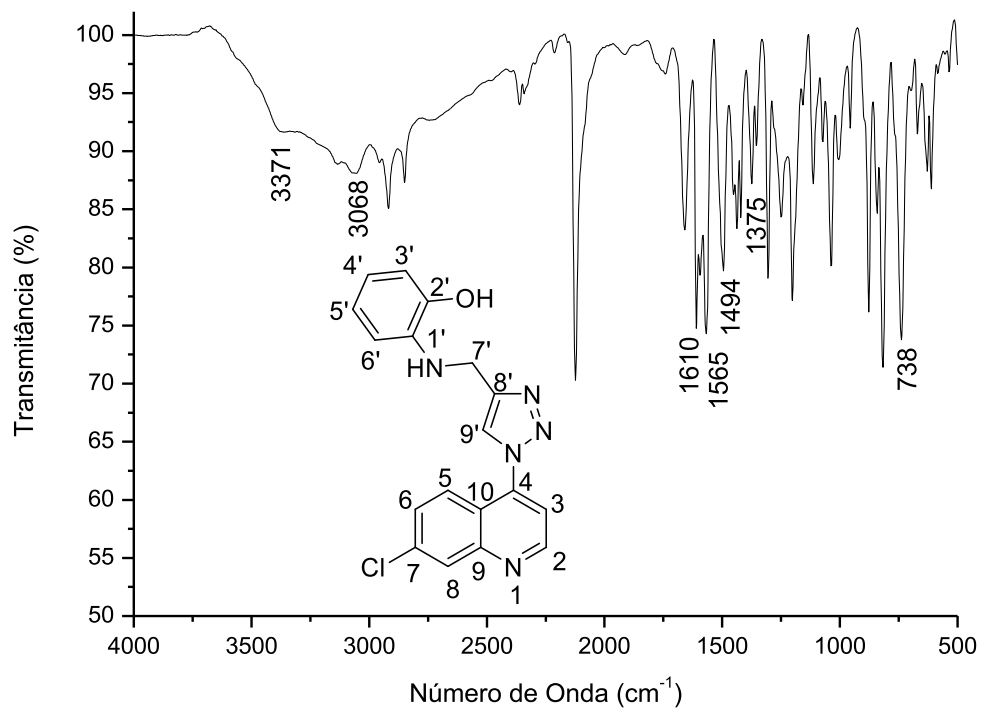
Anexo 23 – Espectro de massas do composto **TS4** (região entre 195-555 m/z).



Anexo 24 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **TS4**.

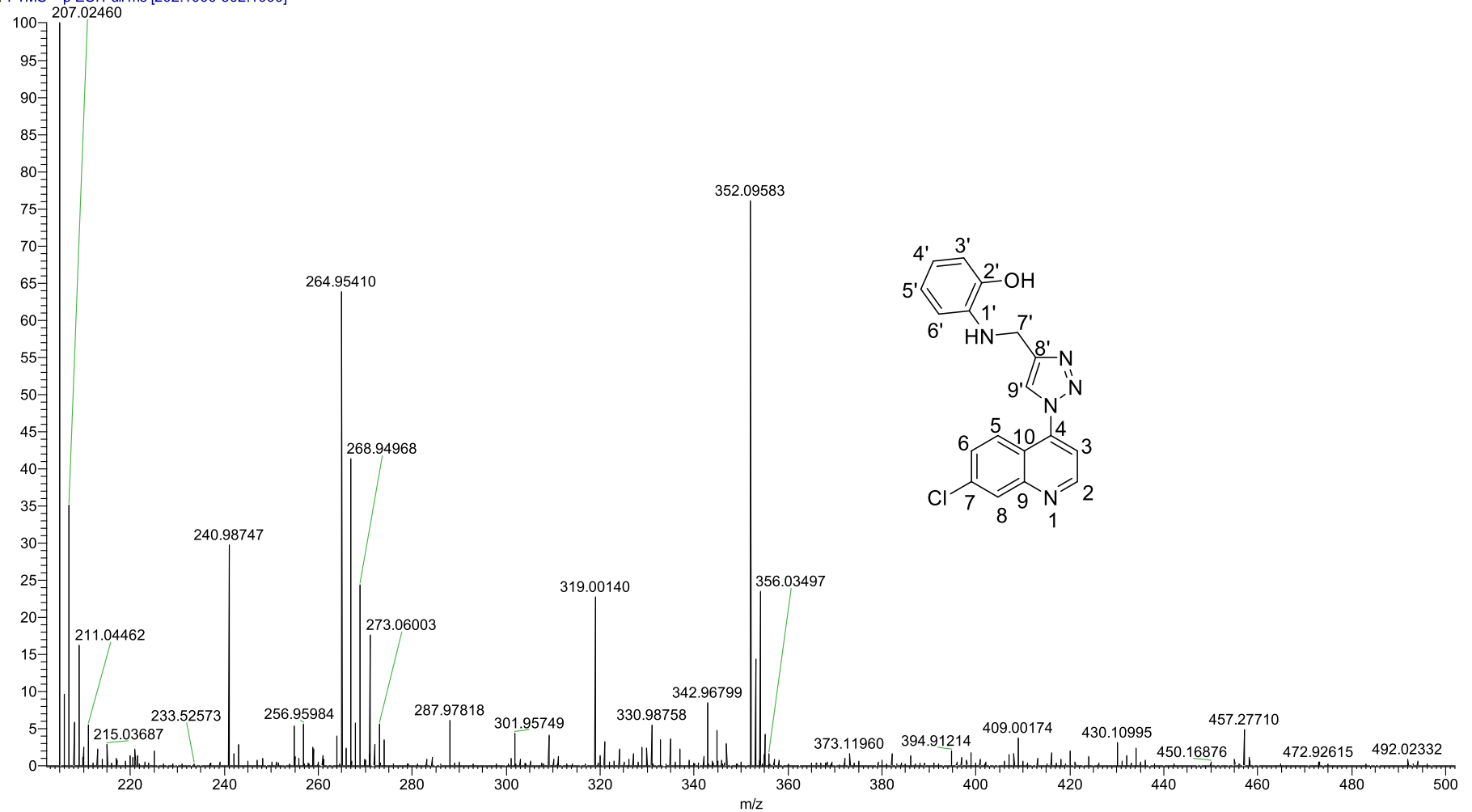


Anexo 25 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **TS4**.

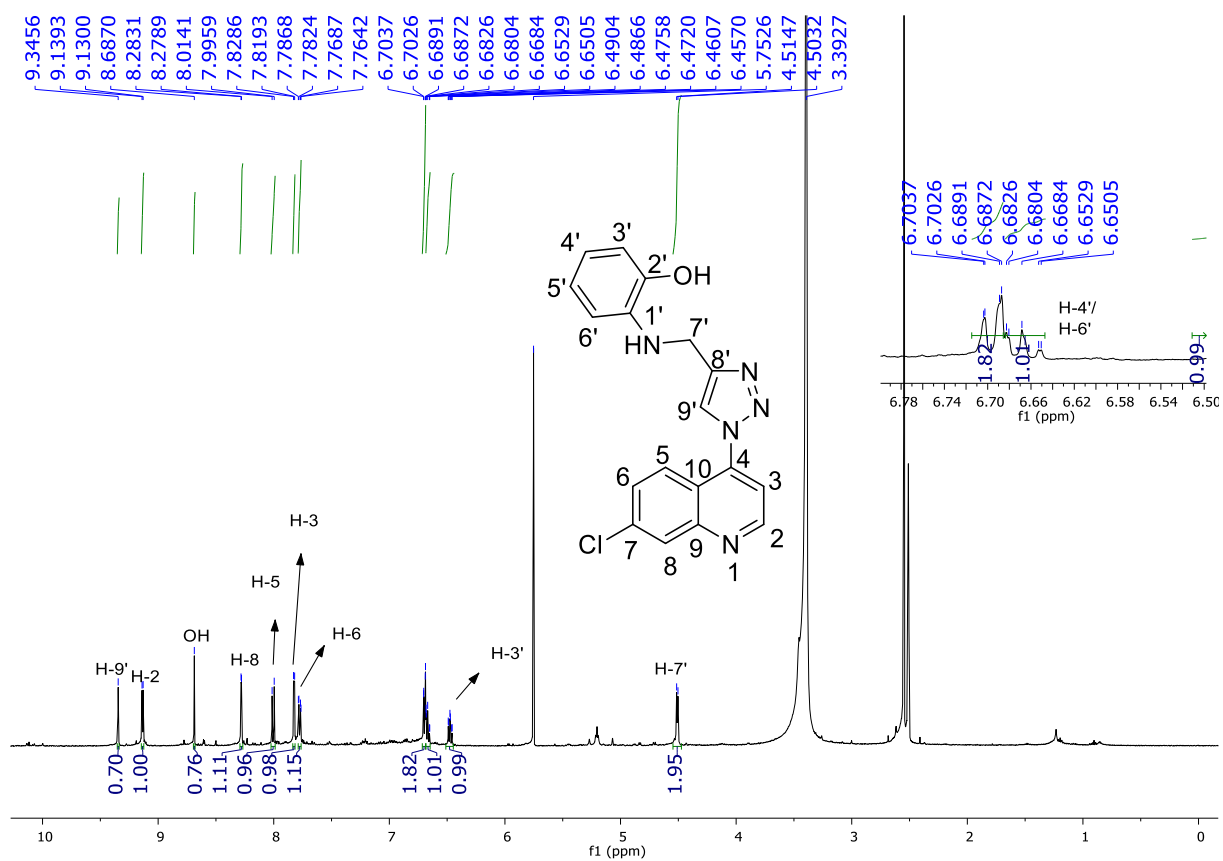


Anexo 26 – Espectro no Infravermelho (4000 a 500 cm<sup>-1</sup>, FT-IR-ATR) do composto **Q1**.

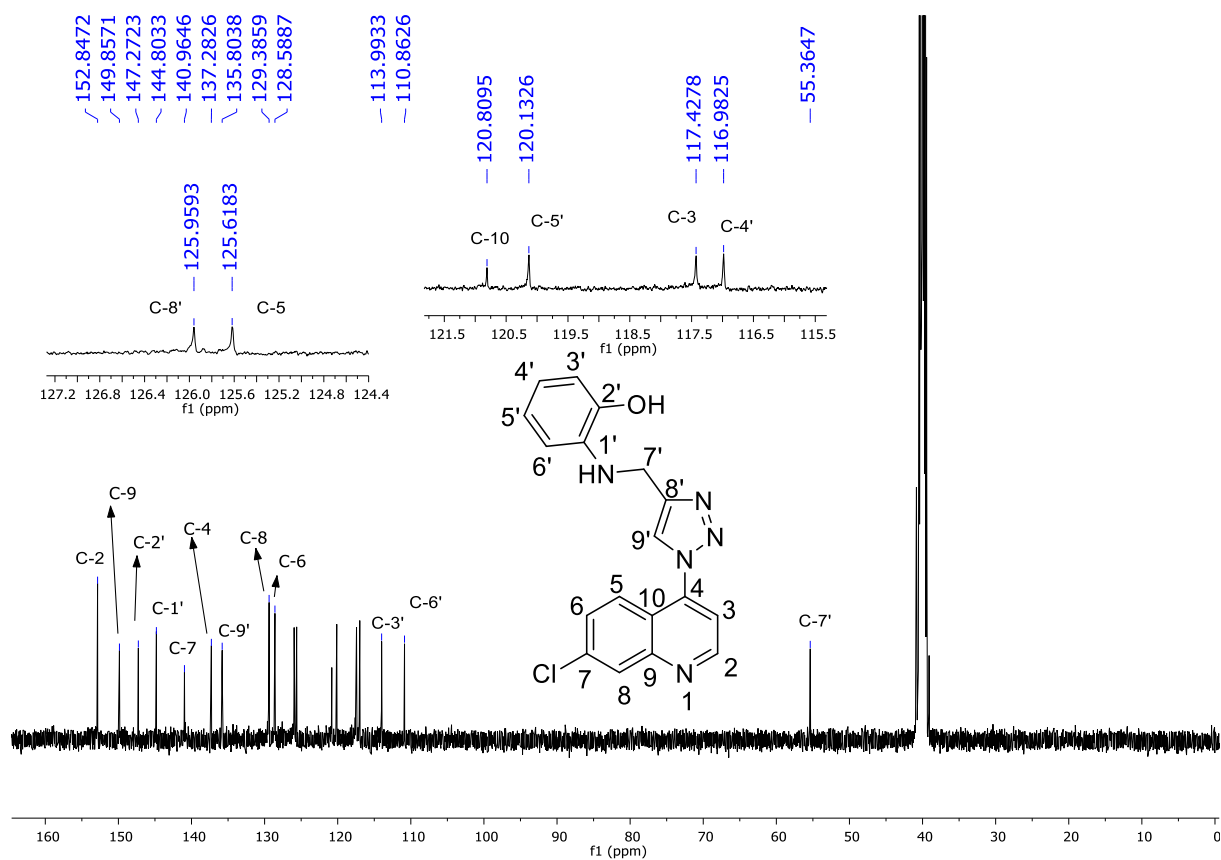
TIN018 #127 RT: 0.56 AV: 1 NL: 1.34E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [202.1000-502.1000]



Anexo 27 – Espectro de massas do composto **Q1** (região entre 205-500 m/z).

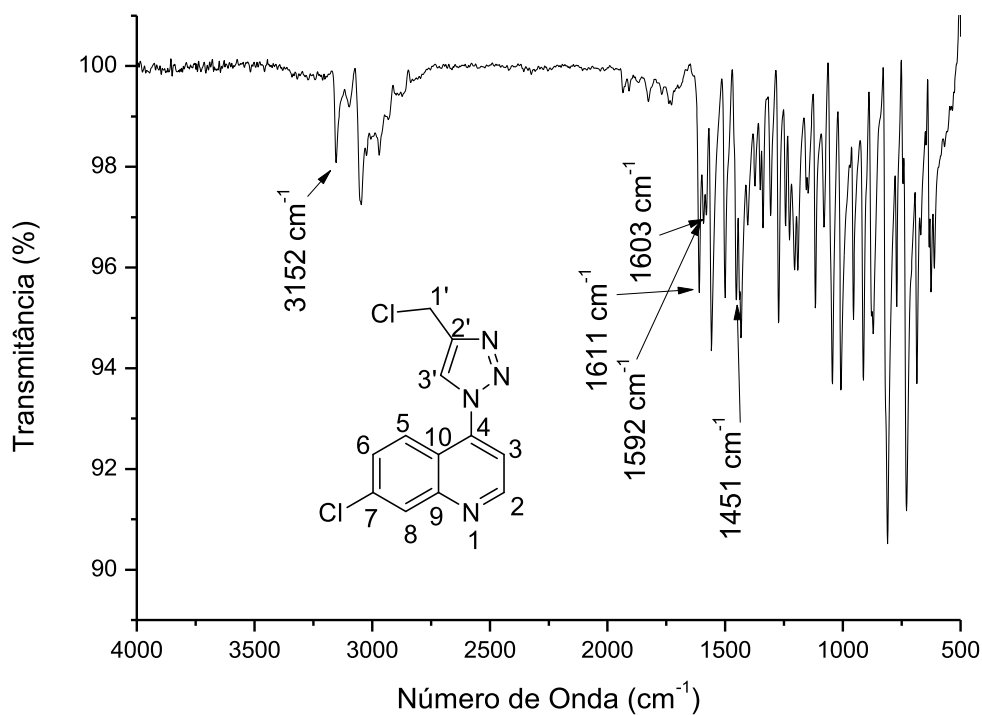


Anexo 28 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **Q1**.

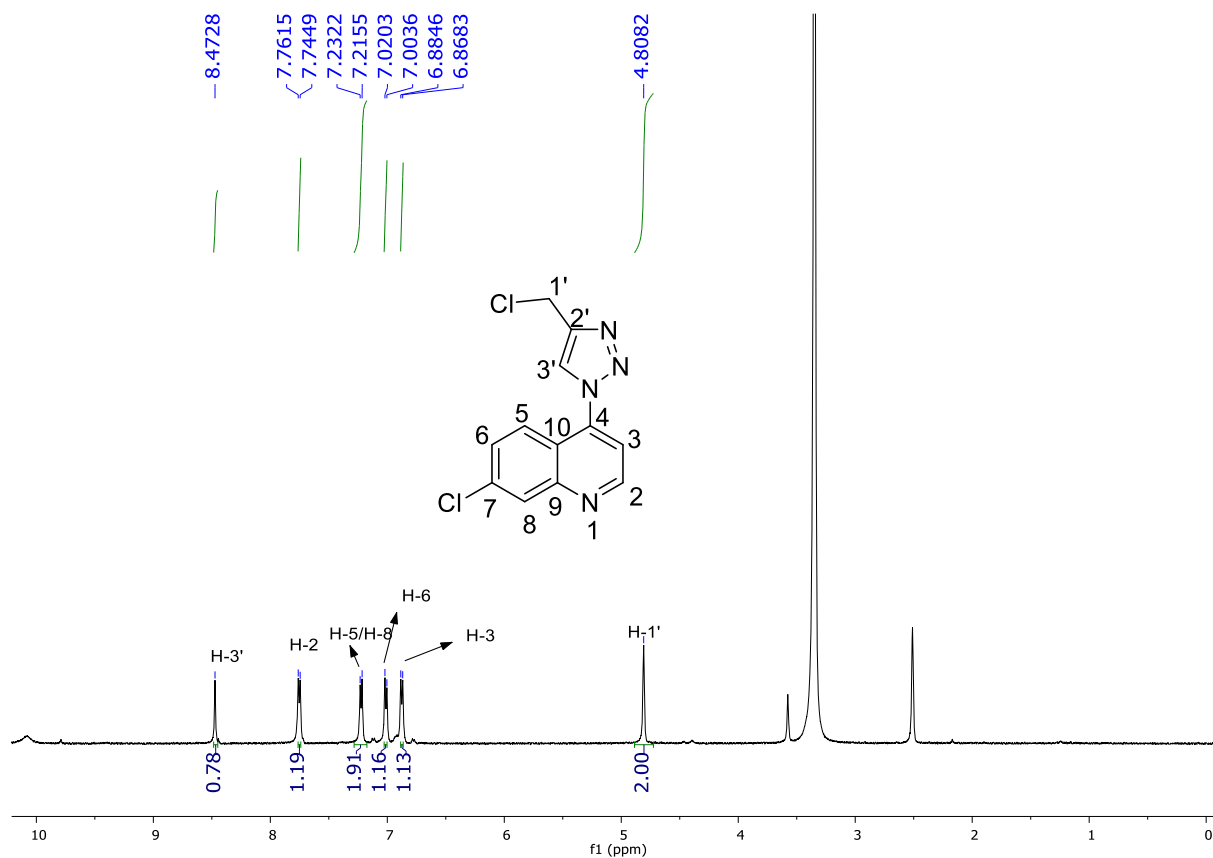


Anexo 29 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **Q1**.

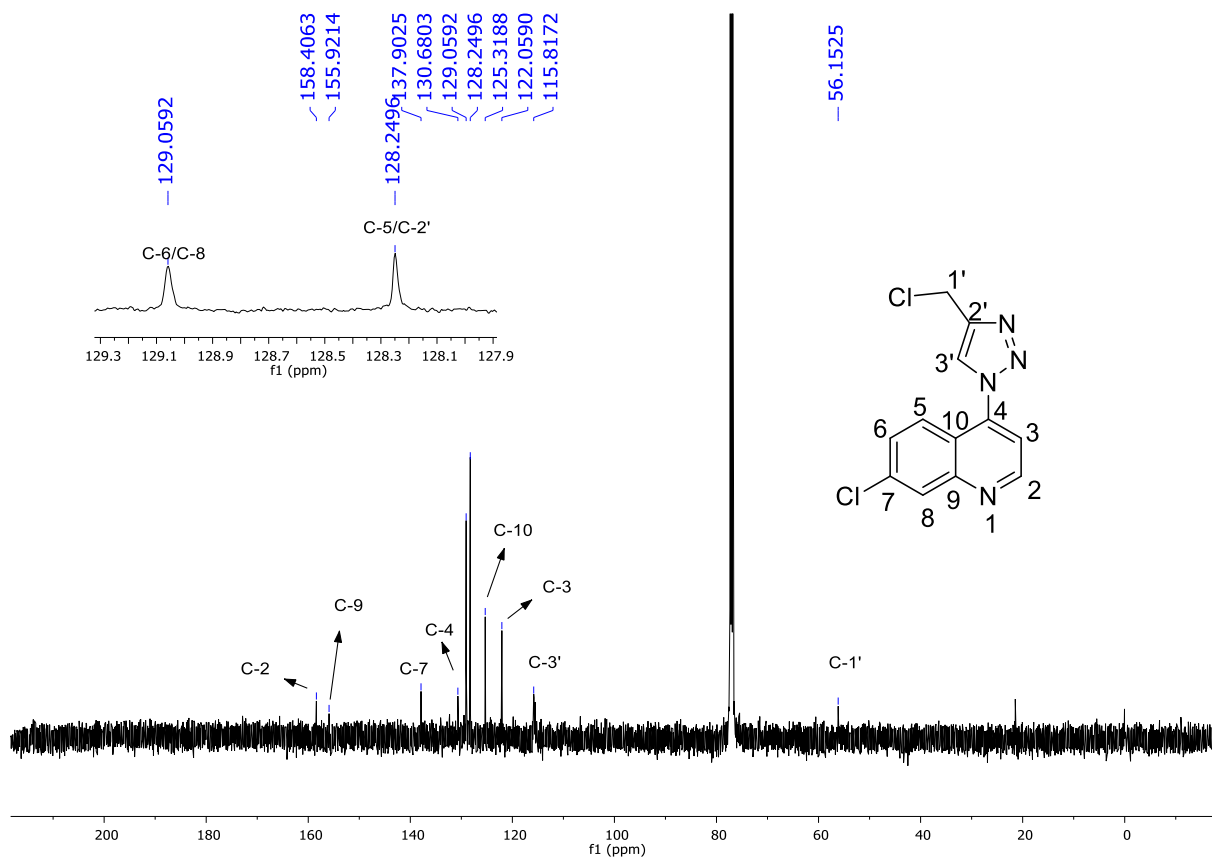




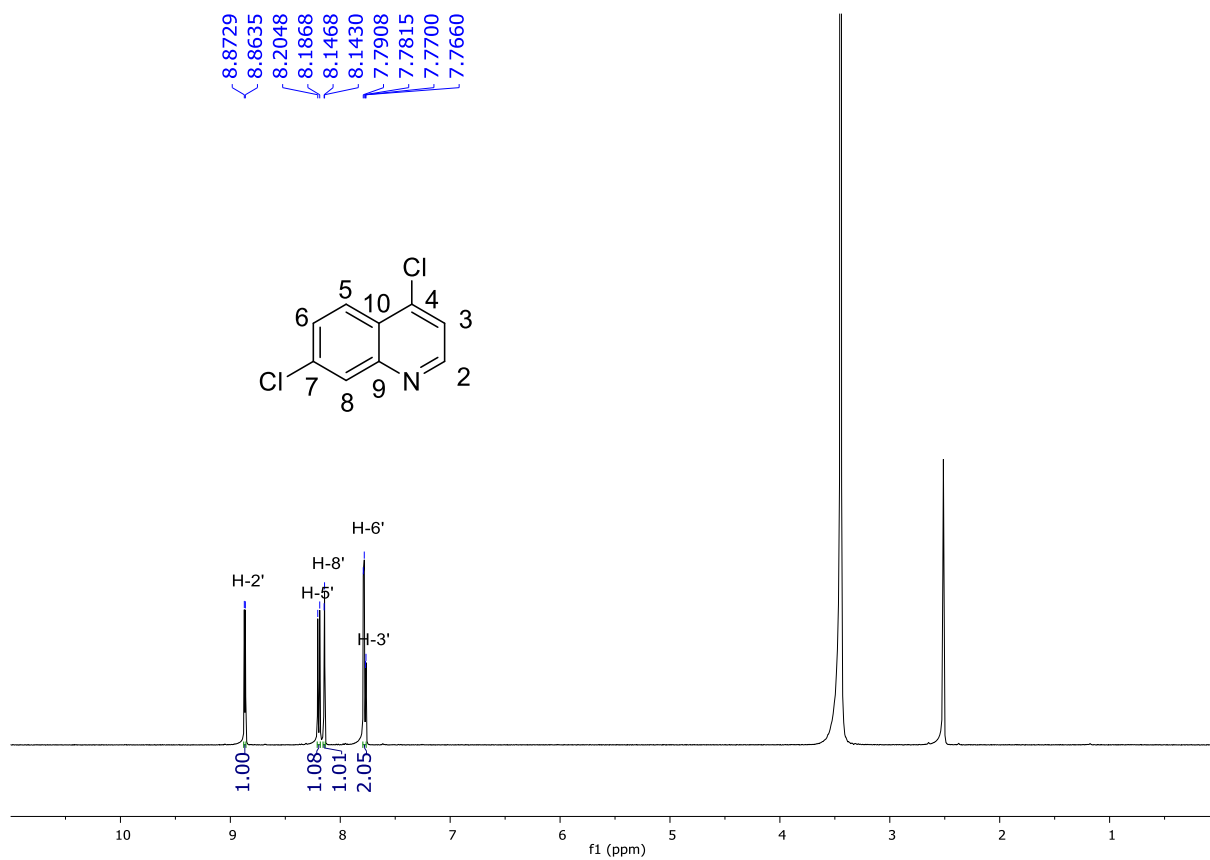
Anexo 30 – Espectro no Infravermelho (4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ , FT-IR-ATR) do composto **Q5**.



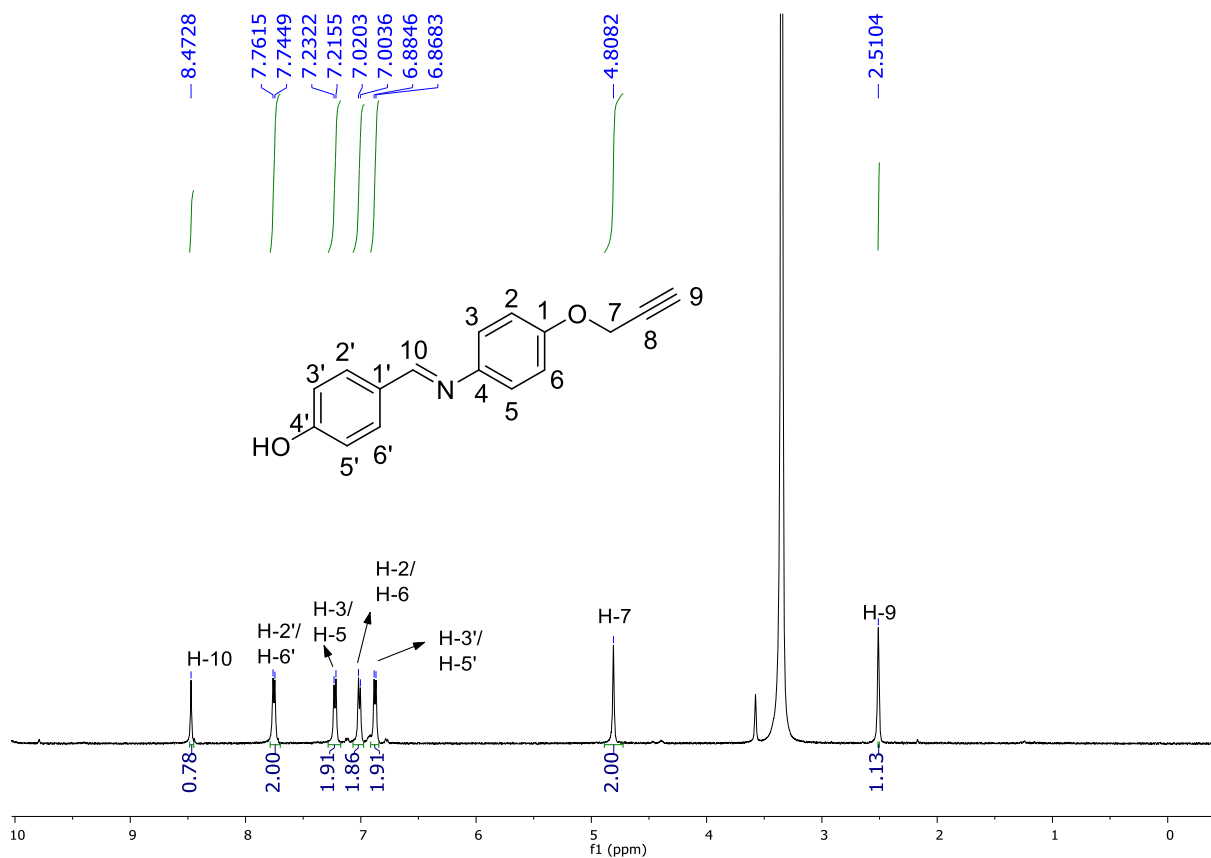
Anexo 31 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **Q5**.



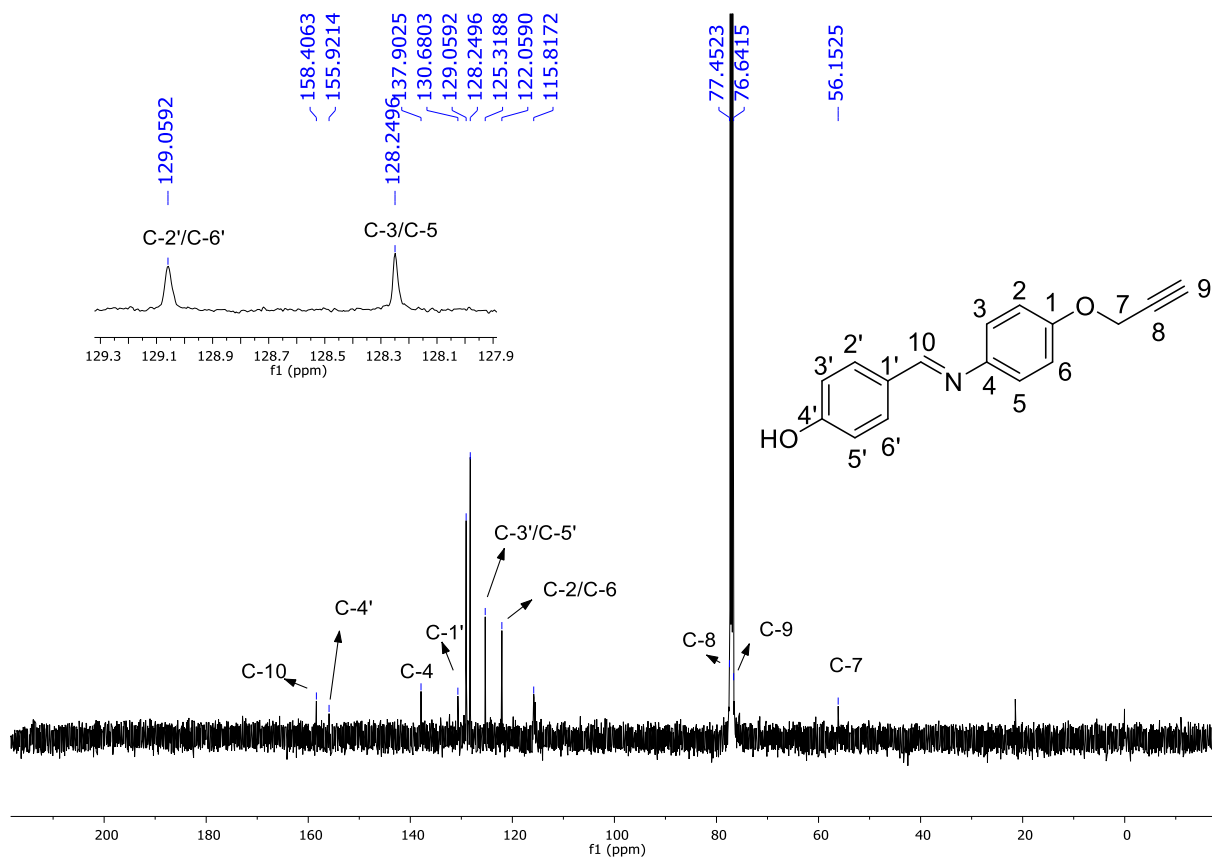
Anexo 32 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de Q5.



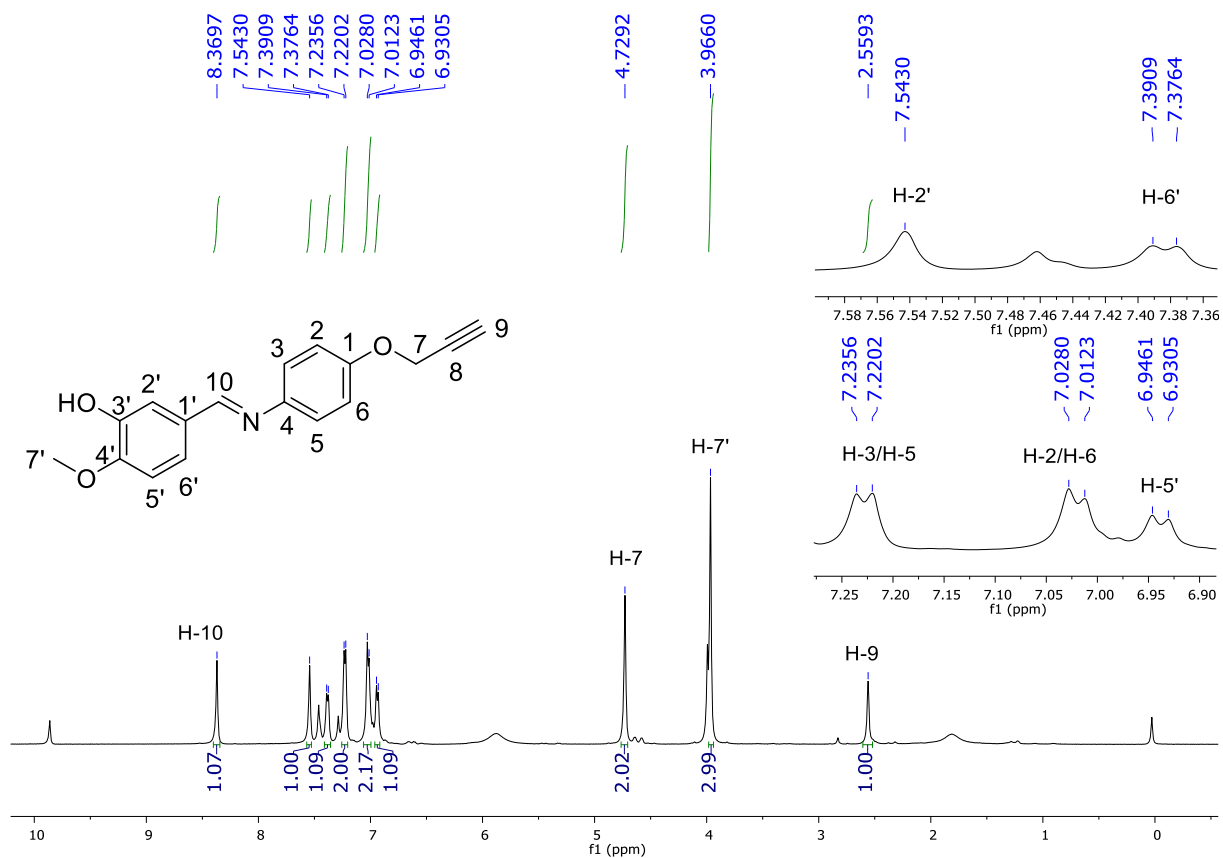
Anexo 33 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 4,7-dicloroquinolina.



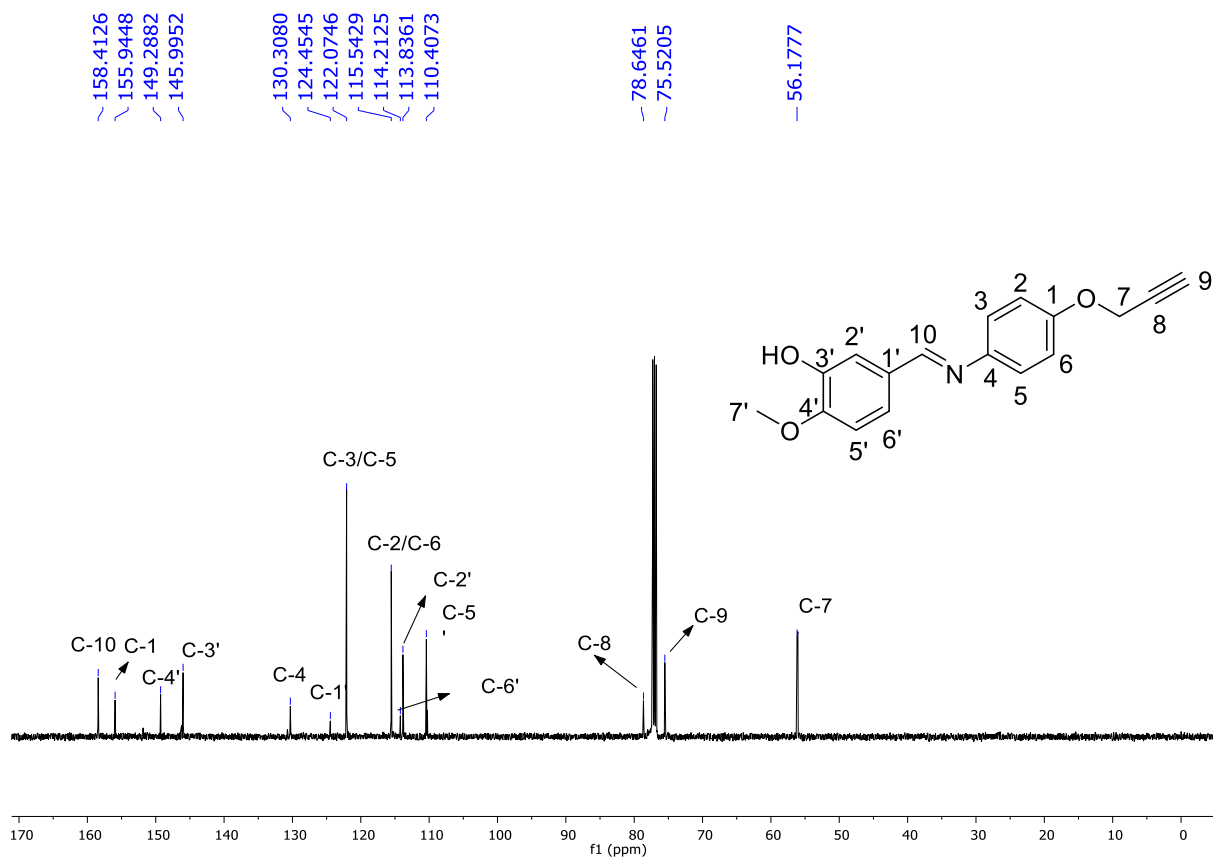
Anexo 34 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **AR2**.



Anexo 35 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de AR2.

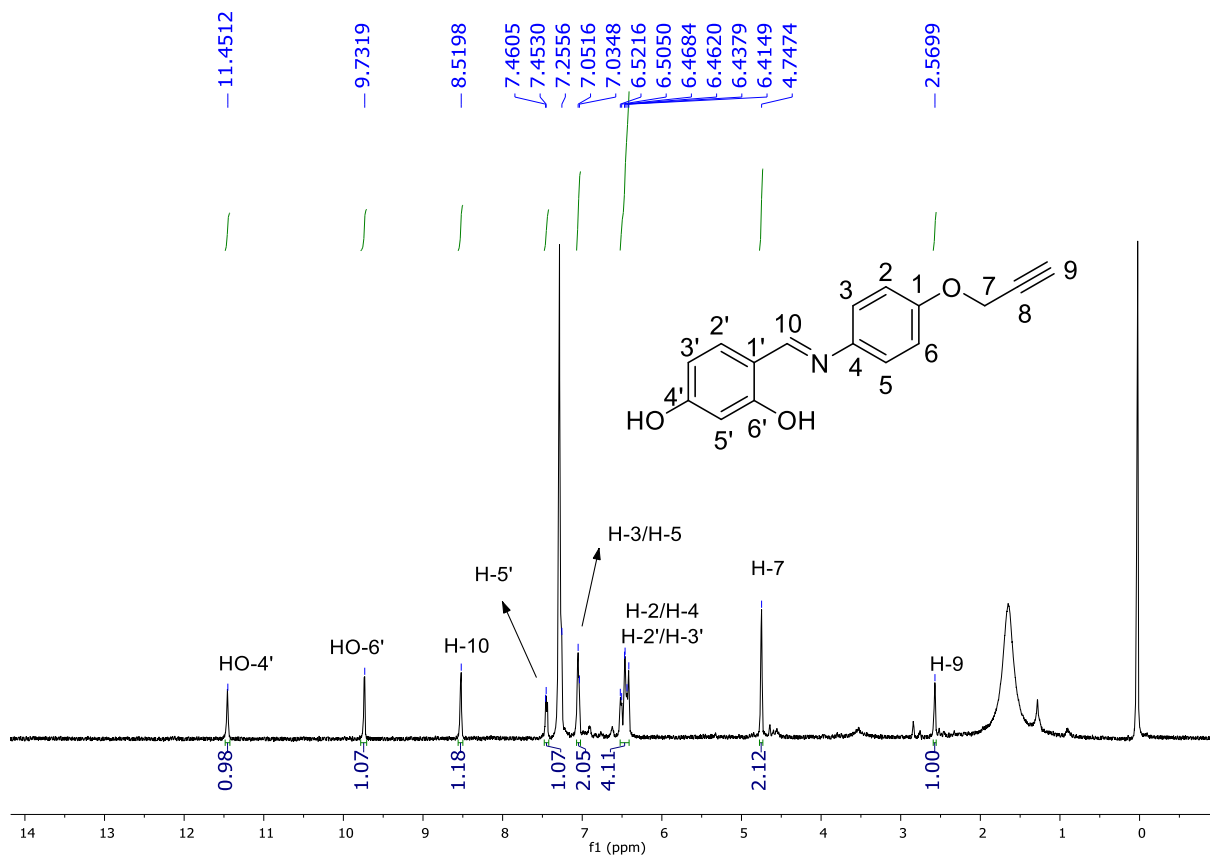


Anexo 36 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **AR3**.

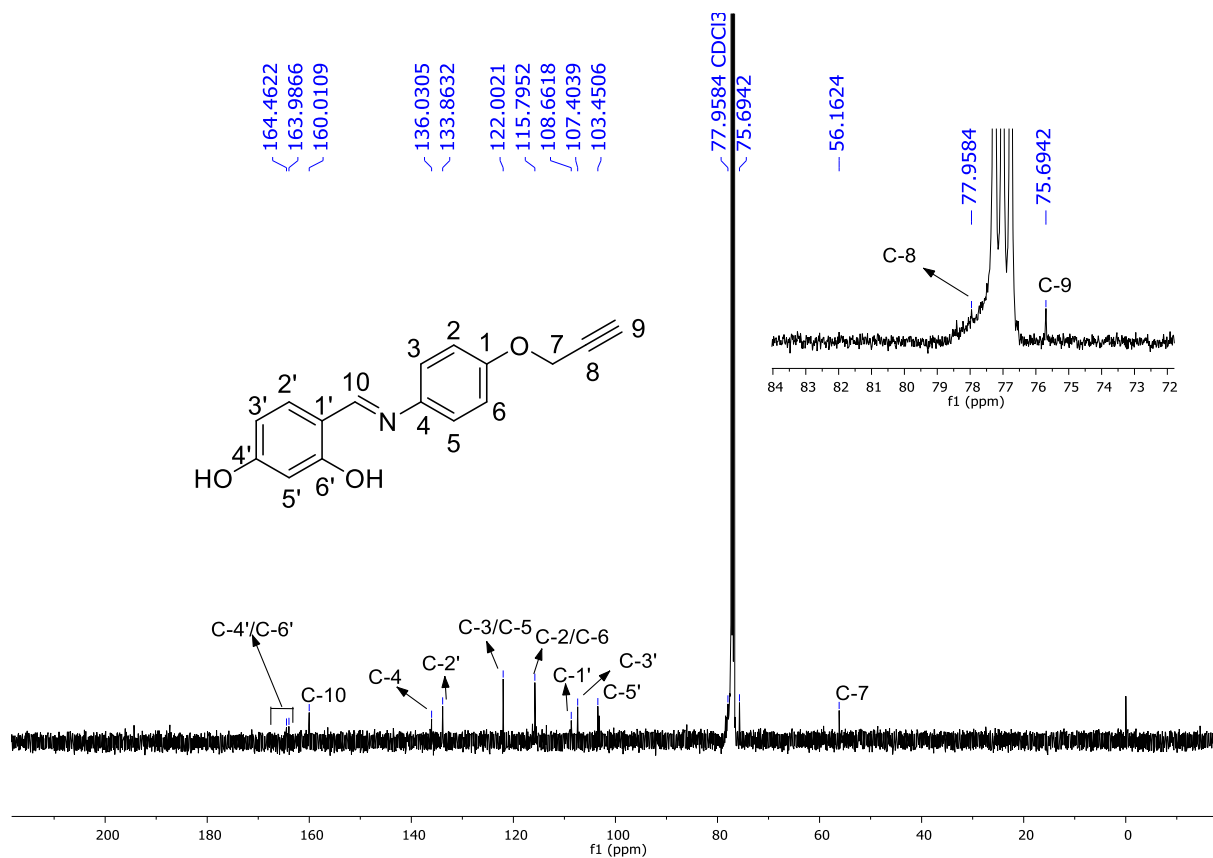


Anexo 37 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **AR3**.

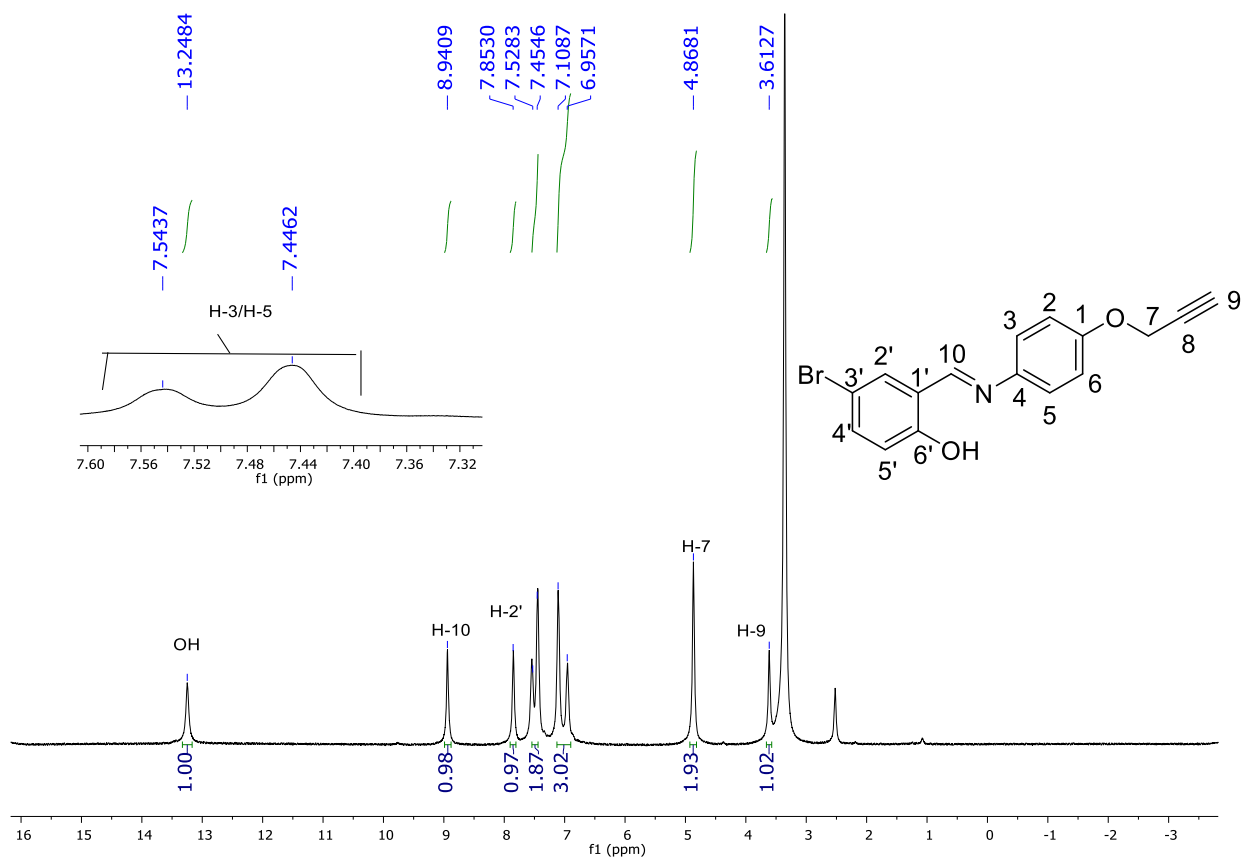




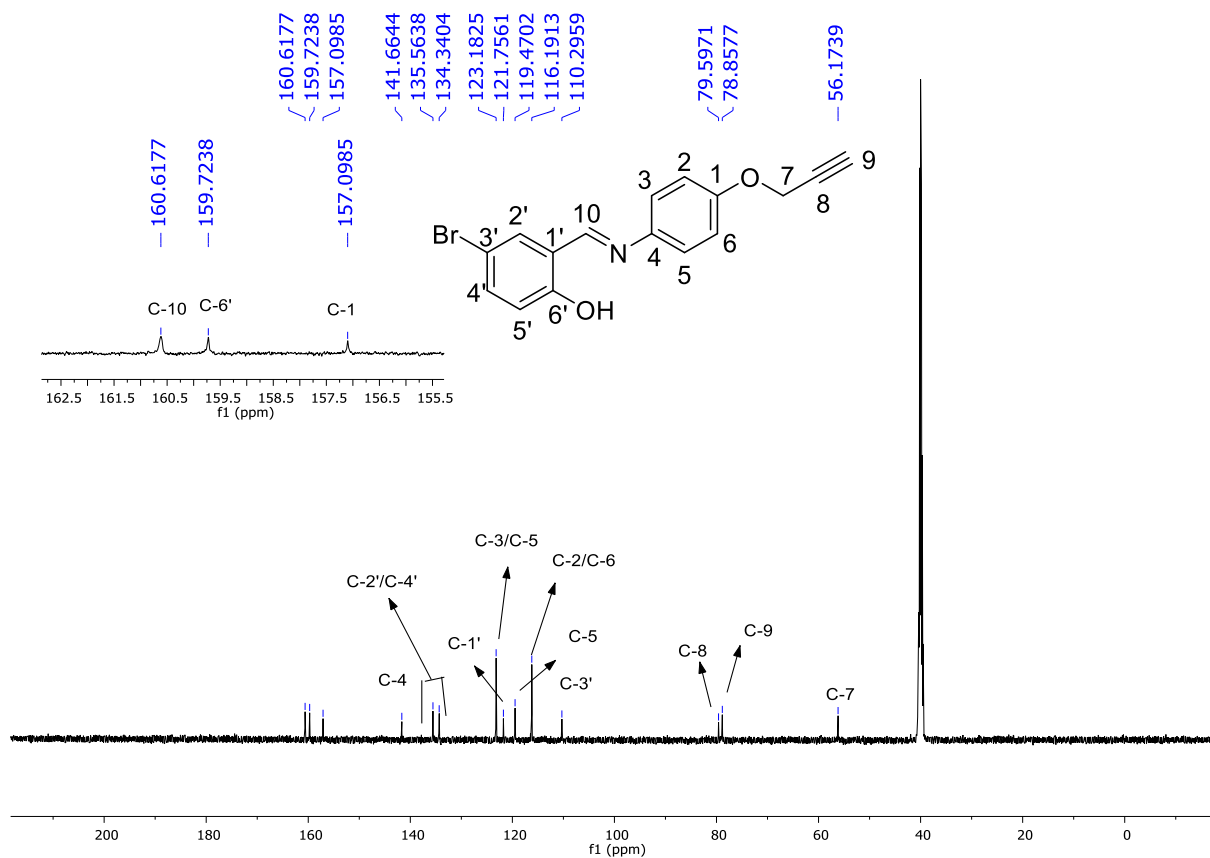
Anexo 38 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **AR4**.



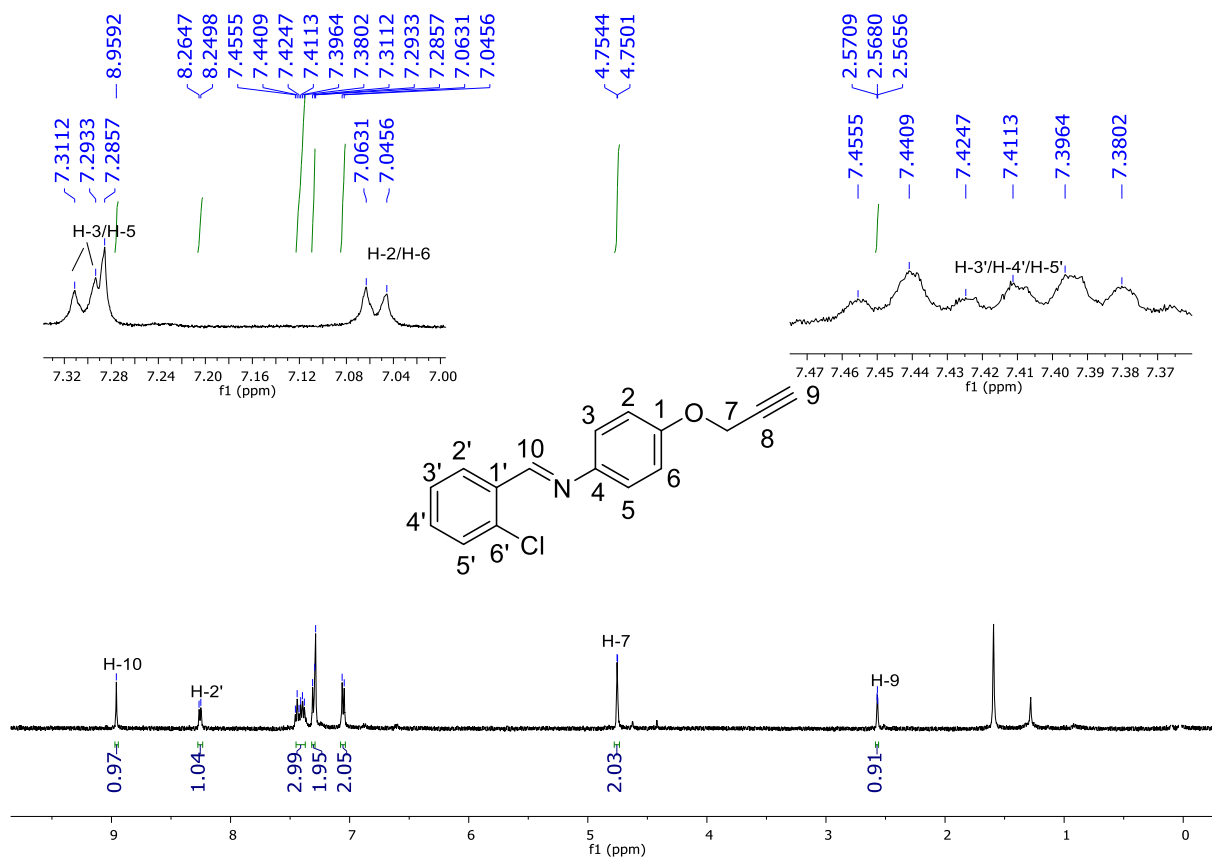
Anexo 39 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de AR4.



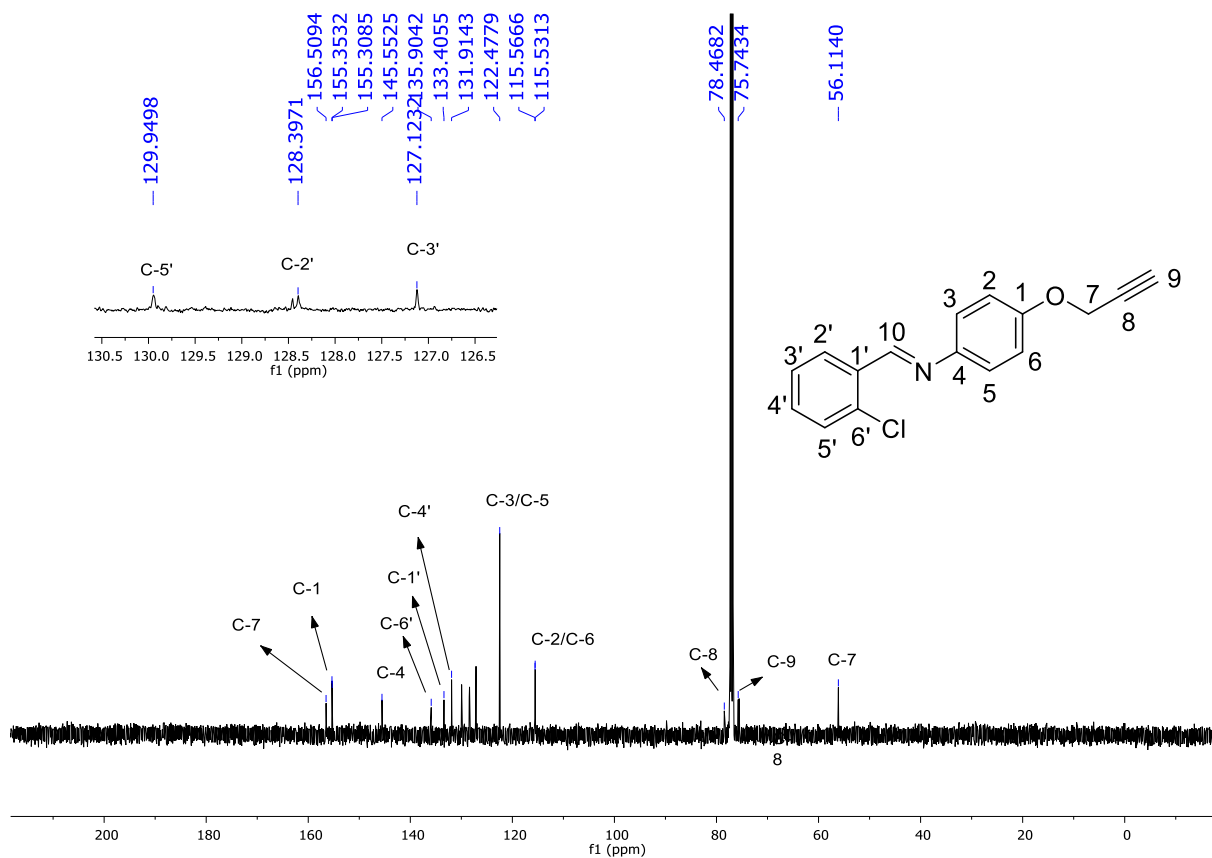
Anexo 40 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **AR5**.



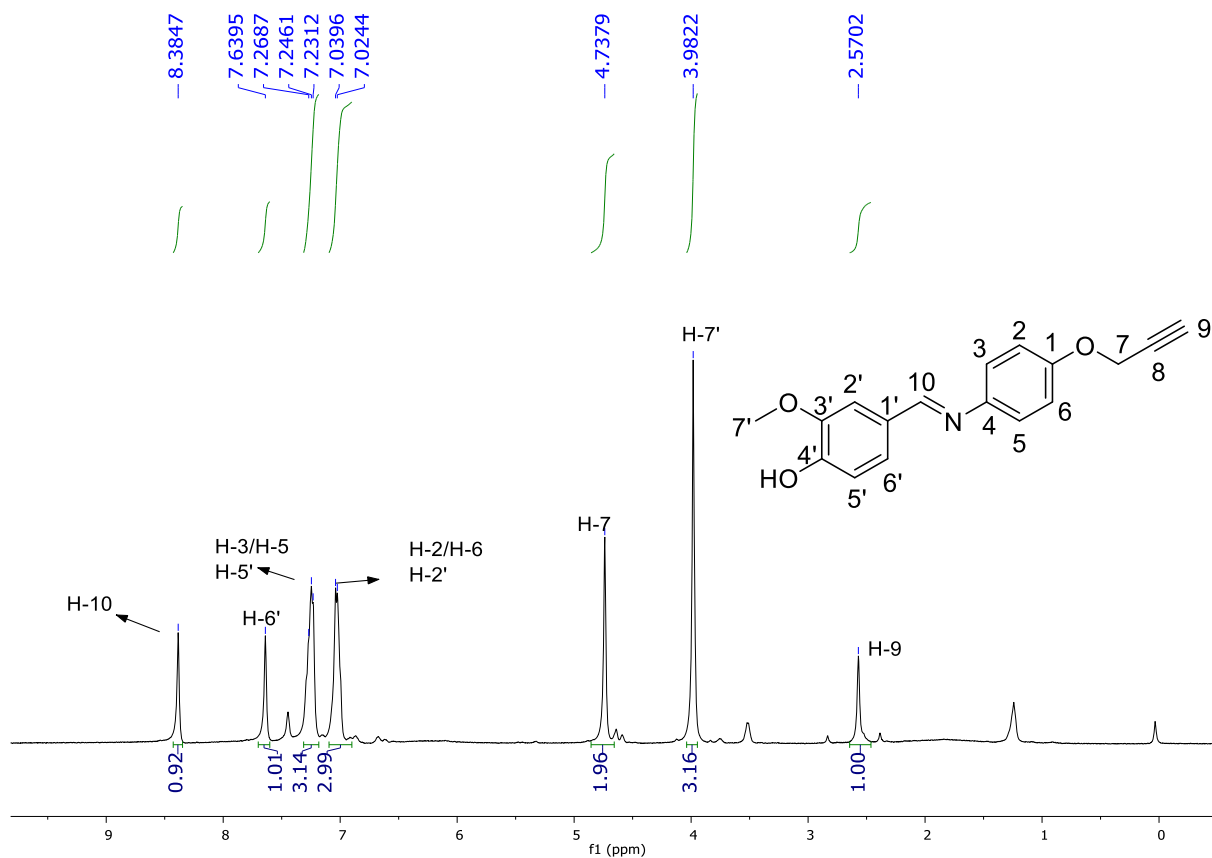
Anexo 41 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de AR5.



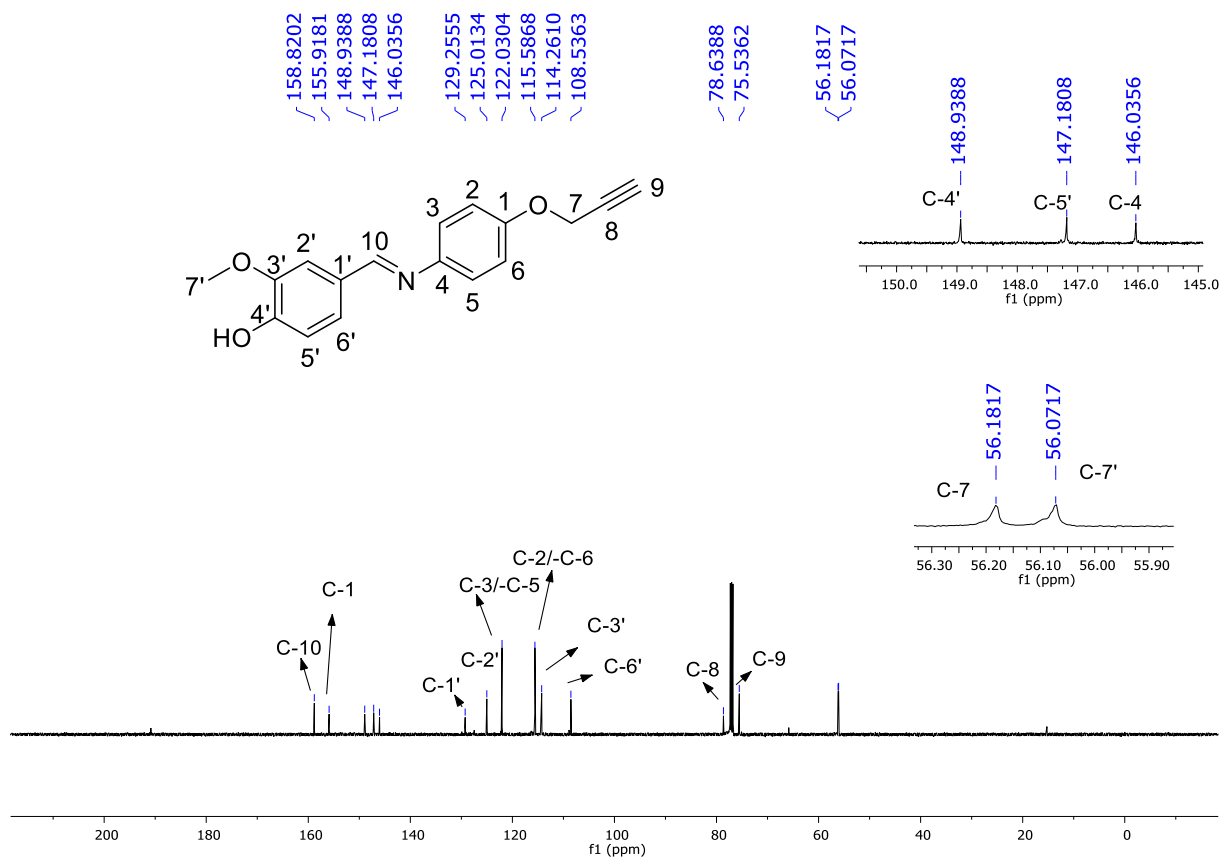
Anexo 42 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **AR6**.



Anexo 43 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **AR6**.



Anexo 44 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **AR7**.



Anexo 45 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **AR7**.