

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Exatas – Departamento de Química
Programa de Pós Graduação em Química

Joyce Cristina de Oliveira

**A SIMBIÓTICA RELAÇÃO ENTRE *PARA*-QUINONAS SUBSTITUÍDAS NO ANEL A E
β-LAPACHONAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS: SÍNTESE
E POTENCIAL ATIVIDADE CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2**

Belo Horizonte

2022

UFMG/ICEX/DQ. 1.508

D. 818

Joyce Cristina de Oliveira

A SIMBIÓTICA RELAÇÃO ENTRE *PARA*-QUINONAS SUBSTITUÍDAS NO ANEL A E β -LAPACHONAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS: SÍNTESE E POTENCIAL ATIVIDADE CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2

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

Orientador:

Professor Doutor Eufrânio N. da Silva Júnior

Coorientadora:

Profa. Dra. Rafaela Salgado Ferreira

Belo Horizonte

2022

Ficha Catalográfica

O48s
2022
D
Oliveira, Joyce Cristina de
A simbiótica relação entre para-quinonas substituídas no anel a e β -lapachonas para a identificação de compostos bioativos [manuscrito]: síntese e potencial atividade contra o vírus sars-covid -2 / Joyce Cristina de Oliveira. 2022. 188f. : il.

Orientador: Eufrânio Nunes da Silva Júnior.
Coorientadora: Rafaela Salgado de Oliveira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses. 2. Quinona - Teses. 3. Triazóis - Teses. 4. Covid- Doenças - Teses. 5. Raios-X- Difração - Teses - Teses. 6. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear - Teses. 7. Mecanismos de reações orgânicas - Teses. 8. Compostos bioativos - Teses. I. Silva Junior, Eufrânio Nunes - Orientador. II. Oliveira, Rafaela Salgado de - Coorientadora III. Título.

Elaborada por Graciella Silvia Donadia - CRB6-2559.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

"A Simbiótica Relação entre *para*-Quinonas Substituídas no Anel A e β -Lapachonas para a Identificação de Compostos Bioativos: Síntese e Potencial Atividade contra o Vírus SARS-CoV-2".

Joyce Cristina de Oliveira

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eufrânio Nunes da Silva Júnior - Orientador
UFMG

Prof^a. Rafaela Salgado Ferreira - Coorientador
ICB/UFMG

Prof. Guilherme Augusto de Melo Jardim
UFSCar

Prof. Ângelo de Fátima
UFMG

Belo Horizonte, 09 de agosto de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Angelo de Fatima, Professor do Magistério Superior**, em 10/08/2022, às 21:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Augusto de Melo Jardim, Usuário Externo**, em 10/08/2022, às 21:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eufranio Nunes da Silva Junior, Professor do Magistério Superior**, em 10/08/2022, às 22:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Rafaela Salgado Ferreira, Professora do Magistério**



Superior, em 11/08/2022, às 07:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1656641** e o código CRC **556CB679**.

Dedico este trabalho a todos meus familiares, em especial aos meus pais Camilo e Rejane, aos meus amigos e todos aqueles que contribuíram para minha caminhada até aqui.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eufrânio N. da Silva Júnior da Universidade Federal de Minas Gerais, pelos ensinamentos, incentivo e inspiração que contribuíram tanto para minha formação e apreço pela ciência.

A Profa. Dra. Rafaela S. Ferreira da Universidade Federal de Minas Gerais, pelos aprendizados que acrescentaram e me inspiraram a ser uma pesquisadora melhor.

Aos Professores Javier Alcides Ellena e João Honorato de Araújo Neto da Universidade Federal de São Carlos e Felipe T. Martins da Universidade Federal de Goiás, pelos estudos de cristalografia de raios-X realizados neste trabalho.

Ao LAREMAR (UFMG), pela possibilidade de realização dos experimentos de RMN.

Aos professores com quem convivi pelos ensinamentos adquiridos ao longo desse tempo.

Aos funcionários do Departamento de Química, em especial aos funcionários da Pós-Graduação por todo suporte oferecido.

Aos meus queridos amigos do laboratório de Química Sintética e Heterocíclica, Renato, Luana, Ícaro, Mateus, Emilay, Esther, Hugo e Gabriela pelo carinho comigo e apoio em todos os momentos. Vocês engradeceram minha caminhada e me fizeram sentir em casa. Sou grata por ter conhecido vocês.

Ao Renato por toda paciência e dedicação para ensinar, que tanto me ajudaram nesse caminho do mestrado.

Aos meus amigos que mesmo à distância foram suporte e amizade a todo momento, aos amigos de ‘Samonte’, de Ouro Preto, à minha república ANB e em especial ao Breno, Paula (Net) e Amanda (Diza), obrigada. Quem tem um amigo tem tudo!

Ao Fábio, pelo amor e apoio incondicional. Sempre serei grata por ter você comigo.

À minha família, meu alicerce. Aos meus pais Camilo e Rejane pela educação, suporte, por acreditarem em mim e me oferecerem tanto amor. Às minhas irmãs Camila e Jéssica, por todo carinho, por me inspirarem e estarem sempre ao meu lado me apoiando. Aos meus cunhados Renato e Ricardo por todo zelo. Às minhas amadas sobrinhas, Giovanna, Caroline, Isabel e Beatriz por serem a minha alegria e grande motivação em ser uma pessoa melhor.

À banca examinadora por aceitarem o convite.

Aos órgãos de fomento CAPES, FAPEMIG e CNPq pela bolsa concedida e pelo financiamento da pesquisa

“Seja qual for o rumo que tomarmos, nosso destino está indissolavelmente ligado à ciência. Estamos irrevogavelmente em um caminho que nos levará às estrelas.”

Carl Sagan

RESUMO

No presente trabalho, foram descritas estratégias para obtenção de novos derivados de quinonas por meio da síntese de anéis 1,2,3-triazólicos através de reações de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, catalisadas por cobre(I). Foram sintetizados dez novos derivados naftoquinoidais. Esses compostos apresentam dois centros quinoidais unidos através do anel triazólico e os compostos obtidos possuem, portanto, dois núcleos redox, o que é interessante do ponto de vista biológico. A variabilidade de produtos foi alcançada através da combinação de dois derivados da β -lapachona contendo o grupo azido, com cinco substratos naftoquinoidais contendo grupos substituídos no anel A. A regioseletividade resultante da reação de formação dos alcinos foi estudada através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional com uma análise detalhada dos respectivos espectros. A inequívoca confirmação da estrutura também foi realizada por estudos de difração de raios-X. A interação destes novos compostos com duas enzimas conhecidas como Mpro e PLpro, responsáveis pela replicação do vírus SARS-CoV-2 da COVID-19 foram analisadas através de cálculos de modelagem molecular. Estudos biológicos para os compostos obtidos estão em fase final de conclusão em nossos laboratórios.

Palavras-chave: Quinonas. Triazóis. COVID-19. SARS-CoV-2. Modelagem Molecular.

ABSTRACT

In the present work, strategies for obtaining new quinone derivatives through the synthesis of 1,2,3-triazole rings through Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition reactions catalyzed by copper(I) were described. Ten new naphthoquinoidal derivatives were synthesized. These compounds have two quinoid centers joined through the triazole ring and the compounds obtained therefore have two redox nuclei, which is interesting from a biological point of view. Product variability was achieved by combining two β -lapachone derivatives containing the azido group with five naphthoquinoid substrates containing substituted groups in the A ring. The regioselectivity resulting from the alkyne formation reaction was studied by nuclear magnetic resonance spectroscopy, two-dimensional with a detailed analysis of the respective spectra. The unequivocal confirmation of the structure was also performed by X-ray diffraction studies. The interaction of these new compounds with two enzymes known as Mpro and PLpro, responsible for the replication of the SARS-CoV-2 COVID-19 virus were analyzed through molecular modeling calculations. Biological studies for the compounds obtained are in the final phase of completion in our laboratories.

Keywords: Quinones. Triazoles. COVID-19. SARS-CoV-2. Molecular Modeling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de compostos quinoidais: 1,4-benzoquinona (1), 1,2-benzoquinona (2), 1,4-naftoquinona (3), 1,2-naftoquinona (4), 9,10-antraquinona (5) e 1,4-antraquinona (6).....	23
Figura 2. Quinonas com conhecida ação antitumoral.....	27
Figura 3. Estrutura do Benzonidazol e estruturas de 1,4-naftoquinonas ativas contra <i>T. cruzi</i>	29
Figura 4. Estrutura de uma partícula viral de um coronavírus, adaptado.....	30
Figura 5. Estrutura quaternária da proteína Mpro (PDB ID 7ALI).....	32
Figura 6. Estrutura quaternária da proteína PLpro (PDB ID 7LBR).....	32
Figura 7. Medicamentos atualmente utilizados no tratamento da doença da COVID-19.....	33
Figura 8. Compostos com estrutura quinoidal que apresentaram atividade inibitória contra o SARS-CoV-2.....	34
Figura 9. Esboço do desenvolvimento de um fármaco (Adaptado de Farmacológica - Universidade Federal do Rio Grande do Sul).....	36
Figura 10. Estrutura do Benorilato, adaptado.....	37
Figura 11. Derivado sintético da Vitamina D.....	47
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) para 40	54
Figura 13. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) para 40	54
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) para 42	55
Figura 15. Espectro RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	61
Figura 16. Espectro de COSY (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	61
Figura 17. Ampliação do espectro de COSY (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	62
Figura 18. Espectro de HSQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	63
Figura 19. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	63
Figura 20. Espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) de 40a	64
Figura 21. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	65
Figura 22. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	65
Figura 23. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	66
Figura 24. Interações observadas pela ampliação do espectro de HMQC para o alcino 40a .66	
Figura 25. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	67
Figura 26. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 40a	68
Figura 27. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 42a	68
Figura 28. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 43a	69

Figura 29. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 44a	69
Figura 30. Projeção ORTEP-3 do composto 42a	71
Figura 31. Projeção ORTEP-3 do composto 43a	71
Figura 32. Projeção ORTEP-3 do composto 44a	72
Figura 33. Espectro RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	73
Figura 34. Espectro COSY (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	74
Figura 35. Ampliação do espectro COSY (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	74
Figura 36. Espectro HSQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	75
Figura 37. Ampliação do espectro HMBC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	76
Figura 38. Espectro RMN de ¹³ C (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	76
Figura 39. Espectro HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	77
Figura 40. Ampliação do espectro HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	78
Figura 41. Ampliação do espectro HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	78
Figura 42. Ampliação do espectro HMQC (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 46a	79
Figura 43. Espectro na região do infravermelho das azidas 33 e 36	81
Figura 44. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 47a	86
Figura 45. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 47a	87
Figura 46. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 48a	88
Figura 47. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 48a	88
Figura 48. Estrutura da Mpro (PDB ID 7ALI) com seu sítio catalítico em destaque	91
Figura 49. Estrutura da PLpro (PDB ID 7LBR) com seu sítio catalítico	98
Figura 50. Sobreposição entre os ligantes (30a-d) e o composto 13	103
Figura 51. Caixa de ancoragem das proteínas 5R82 (a) e 7LBR (b).....	128
Figura 52. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 40	139
Figura 53. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 40	139
Figura 54. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 42	140
Figura 55. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 42	140
Figura 56. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 43	141
Figura 57. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 43	141
Figura 58. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 44	142
Figura 59. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 44	142
Figura 60. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 46	143
Figura 61. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 46	143
Figura 62. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 40a	144

Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 40a	144
Figura 64. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 40a	145
Figura 65. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 40a	145
Figura 66. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 40a	146
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 42a	146
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 42a	147
Figura 69. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 42a	147
Figura 70. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 42a	148
Figura 71. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 42a	148
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 43a	149
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 43a	149
Figura 74. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 43a	150
Figura 75. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 43a	150
Figura 76. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 43a	151
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 44a	151
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 44a	152
Figura 79. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 44a	152
Figura 80. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 44a	153
Figura 81. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 44a	153
Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 46a	154
Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 46a	154
Figura 84. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 46a	155
Figura 85. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 46a	155
Figura 86. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 46a	156
Figura 87. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 33	156
Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 33	157
Figura 89. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 36	157
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 36	158
Figura 91. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47a	158
Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47a	159
Figura 93. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47b	159
Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47b	160
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47c	160
Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47c	161

Figura 97. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 47d	161
Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 47d	162
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 47e	162
Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 47e	163
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 48a	163
Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 48a	164
Figura 103. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 48b	164
Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 48b	165
Figura 105. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 48c	165
Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 48c	166
Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 48d	166
Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 48d	167
Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 48e	167
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 48e	168
Figura 111. Espectro na região do infravermelho do composto 40a	168
Figura 112. Espectro na região do infravermelho do composto 42a	169
Figura 113. Espectro na região do infravermelho do composto 43a	169
Figura 114. Espectro na região do infravermelho do composto 44a	170
Figura 115. Espectro na região do infravermelho do composto 46a	170
Figura 116. Espectro na região do infravermelho do composto 33	171
Figura 117. Espectro na região do infravermelho do composto 36	171
Figura 118. Espectro na região do infravermelho do composto 47a	172
Figura 119. Espectro na região do infravermelho do composto 47b	172
Figura 120. Espectro na região do infravermelho do composto 47c	173
Figura 121. Espectro na região do infravermelho do composto 47d	173
Figura 122. Espectro na região do infravermelho do composto 47e	174
Figura 123. Espectro na região do infravermelho do composto 48a	174
Figura 124. Espectro na região do infravermelho do composto 48b	175
Figura 125. Espectro na região do infravermelho do composto 48c	175
Figura 126. Espectro na região do infravermelho do composto 48d	176
Figura 127. Espectro na região do infravermelho do composto 48e	176

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. <i>Tabebuia avellanadae</i> , estrutura do lapachol (7) e seus derivados α -lapachona (8) e β -lapachona (9).	25
Esquema 2. Esquema adaptado do processo redox induzido por quinonas	26
Esquema 3. Estrutura dos compostos estudados como potenciais inibidores do SARS-CoV-2	35
Esquema 4. Adaptação do esquema “Aspectos teóricos do Docking”, (PDB ID: 1BVE).....	39
Esquema 5. Exemplos de derivados naftoquinoidais.	41
Esquema 6. Alternativas para derivações do composto 28	41
Esquema 7. Reação para formação dos alcinos.....	42
Esquema 8. Síntese das azidas 33 e 36.....	43
Esquema 9. Esquema de síntese para reação click entre azida e alcino	44
Esquema 10. Diferentes reações do tipo <i>click</i>	45
Esquema 11. Reação entre alcino terminal e azida não catalisada por cobre.....	45
Esquema 12. Reação entre alcino terminal e azida catalisada por cobre	46
Esquema 13. Exemplificação das derivações que podem ser feitas partindo do composto 28	49
Esquema 14. Estratégia sintética para obtenção das 1,4-naftoquinonas	50
Esquema 15. Estratégia sintética para obtenção da azida 33.....	50
Esquema 16. Estratégia sintética para obtenção da azida 36.....	50
Esquema 17. Estratégia sintética para síntese dos derivados triazólicos.....	51
Esquema 18. Estrutura da 1,4-naftoquinona substituída no anel A na posição 5.....	52
Esquema 19. Esquema da síntese da 5-iodo-1,4-naftoquinona (40)	53
Esquema 20. Esquema da síntese da juglona (42).....	55
Esquema 21. Esquema da síntese de derivados da Juglona 43 e 44.....	56
Esquema 22. Mecanismo de formação da 5-metoxi-1,4-naftoquinona (43)	56
Esquema 23. Mecanismo de formação da 5-benziloxi-1,4-naftoquinona (44)	57
Esquema 24. Esquema da síntese da antraquinona (46).....	57
Esquema 25. Esquema da reação de formação dos alcinos.....	58
Esquema 26. Esquema de síntese dos alcinos e 1,4-naftoquinonas substituídas.....	59
Esquema 27. Esquema que mostra a entrada do alcino nas posições 2 ou 3.....	70
Esquema 28. Esquema para a síntese da azida 33	80
Esquema 29. Proposta mecanística para a síntese da azida 36.....	81

Esquema 30. Ciclo catalítico para as reações de ciclo adição catalisadas por cobre(I)	82
Esquema 31. Ciclo catalítico para as reações de ciclo adição catalisadas por cobre(I)	83
Esquema 32. Ciclo catalítico atual para as reações de ciclo adição catalisadas por cobre(I)..	85
Esquema 33. Esquema da síntese dos novos derivados	85
Esquema 34. Modos de ligação observados para os ligantes 47a e 47b no sítio ativo da enzima Mpro (5R82). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante 47a , no quadro (b) a sobreposição dos ligantes 47a e 47b e no quadro (c) as estruturas dos ligantes	92
Esquema 35. Modos de ligação observados para os ligantes 47c e 47d no sítio ativo da enzima Mpro (5R82). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante 47c , no quadro (b) a sobreposição dos ligantes 47c e 47d e no quadro (c) as estruturas dos ligantes	93
Esquema 36. Modo de ligação observado para o ligante 47e para a enzima Mpro (5R82) e sua estrutura	94
Esquema 37. Modos de ligação observados para os ligantes 48a e 48b no sítio ativo da enzima Mpro (5R82). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante 48a , no quadro (b) a sobreposição dos ligantes 48a e 48b e no quadro (c) as estruturas dos ligantes	95
Esquema 38. Modos de ligação observados para os ligantes 48c e 48d no sítio ativo da enzima Mpro (5R82). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante 48c , no quadro (b) a sobreposição dos ligantes 48c e 48d e no quadro (c) as estruturas dos ligantes	96
Esquema 39. Modos de ligação observados para o ligante 48e no sítio ativo da enzima Mpro (5R82) e sua estrutura.....	97
Esquema 40. Modos de ligação observados para os ligantes 47a e 47b no sítio ativo da enzima PLpro (7LBR). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante 47a , no quadro (b) a sobreposição dos ligantes 47a e 47b e no quadro (c) as estruturas dos ligantes	99
Esquema 41. Modos de ligação observados para os ligantes 47c e 47d no sítio ativo da enzima PLpro (7LBR). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante 47c , no quadro (b) a pose melhor pontuada para o ligante 47d e no quadro (c) as estruturas dos ligantes	100
Esquema 42. Modos de ligação observados para os ligantes 47e para a enzima PLpro (7LBR) e sua estrutura	100
Esquema 43. No primeiro quadro (a) modo de ligação observado para o ligante 48a no sítio ativo da enzima PLpro (7LBR) e no quadro (b) sua estrutura.....	101
Esquema 44. No primeiro quadro (a) sobreposição entre os ligantes 48a-d no sítio ativo da enzima PLpro (7LBR) e no quadro (b) as estruturas dos ligantes 48b-d	102
Esquema 45. Modos de ligação observados para os ligantes 48e para a enzima PLpro (7LBR) e sua estrutura	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dimensões das caixas de ancoragem para os alvos moleculares utilizados nos cálculos.....	128
Tabela 2. Constantes de cela e determinação estrutural do composto 42a determinada por DRXM.....	187
Tabela 3. Constantes de cela e determinação estrutural do composto 43a determinada por DRXM.....	188
Tabela 4. Constantes de cela e determinação estrutural do composto 44a determinada por DRXM.....	189

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS, SIGLAS E SÍMBOLOS

λ	comprimento de onda
δ	deslocamento químico
ACE2	angiotensin-converting enzyme 2
AUREMN	Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear
CI ₅₀	concentração inibitória de 50% da população parasitária
CCD	cromatografia camada delgada
CCF	cromatografia camada fina
COSY	correlation spectroscopy
COVID-19	corona virus diase-19
CuAAC	Reações de cicloadição catalisadas por cobre
d	duplete
dd	duplete duplo
ddd	duplo duplete duplo
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido deuterado
DQ	Departamento de Química – UFMG
eq	equivalente
EROS	espécies reativas de oxigênio
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPAO	hidrocarbonetos policíclicos aromáticos oxigenados
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
IV	infravermelho
IUPAC	international union of pure and applied chemistry
m	multipleto
MERS-CoV	middle east respiratory syndrome coronavirus
Mpro	Main protease
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot

Dissertação de Mestrado – Joyce C. de Oliveira
Lista de Abreviaturas, Acrônimos, Siglas e Símbolos

PDB	Protein Data Bank
PLpro	Papain-Like protease
q	quarteto
RMN	ressonância magnética nuclear
RCSB PDB	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank
RTC	replication/transcription complex
s	simpleto
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SOD	superóxido dimutase
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
td	tripleto duplo
UFMG	Universidade Federal Minas Gerais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
1.1. Quinonas	23
1.2. Bioatividade de Quinonas	26
1.3. Pandemia da COVID-19 e o potencial de quinonas contra o vírus causador da doença SARS-CoV-2	29
1.3.1. Mpro e PLpro	31
1.3.2. O uso de quinonas para o combate ao vírus do SARS-CoV-2	33
1.4. Desenvolvimento de fármacos	35
1.5. Modelagem molecular	37
1.5.1. Aspectos teóricos	38
1.6. Síntese de derivados naftoquinoidais	39
1.6.1. Síntese da 1,4-naftoquinona com alcino	41
1.6.3. Síntese de azidas	42
1.6.4. Reações <i>click</i>	43
2. MOTIVAÇÃO	49
3. OBJETIVOS	50
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4.1. Síntese de naftoquinonas substituídas	52
4.2. Síntese das 1,4-naftoquinonas com alcinos	58
4.3. Síntese das azidas	79
4.4. Síntese dos triazóis	81
4.5. Modelagem molecular	89
4.5.1. Cálculos de docking realizados para a Mpro	90
4.5.2. Cálculos de docking realizados para a PLpro	97
5. CONCLUSÃO	105
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	106
6.1. Materiais e equipamentos	106
6.2. Síntese de naftoquinonas substituídas no anel A	107
6.2.1 Síntese da 5-iodo-1,4-naftoquinona (40)	107
6.2.2 Síntese da 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (42)	107
6.2.3 Síntese da 5-metoxi-1,4-naftoquinona (43)	108
6.2.4 Síntese da 5-benzilóxi-1,4-naftoquinona (44)	109

6.2.5 Síntese da 1,4-antraquinona (46)	109
6.3. Síntese de alcinos	110
6.4. Síntese das azidas	114
6.4.1 Síntese da azida nor-beta (33)	114
6.4.2 Síntese da azida (36)	115
6.5. Síntese dos anéis 1,2,3-triazólicos	118
6.5.1 Reações <i>clicks</i> a partir da azida nor b (33)	118
6.5.2 Reações <i>clicks</i> a partir da azida c-alil (36)	122
6.6. Cálculos de modelagem molecular	127
REFERÊNCIAS	130
ANEXO	147

1. INTRODUÇÃO

1.1. Quinonas

Conforme classificado pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry – IUPAC), a classe das quinonas é caracterizada por apresentar uma estrutura dienona cíclica totalmente conjugada.¹ Quinonas pertencem a um grupo de substâncias orgânicas que em sua maioria apresentam-se como sólidos com coloração amarela ou vermelha. São em geral semivoláteis e estão presentes em grande quantidade na natureza.² Compostos quinoidais são classificados como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos oxigenados (HPAO), podem ser classificadas como *para*-quinonas, quando as carbonilas estão nas posições 1 e 4 do anel quinoidal, e *orto*-quinonas quando estas se encontram nas posições 1 e 2 (Figura 1).²

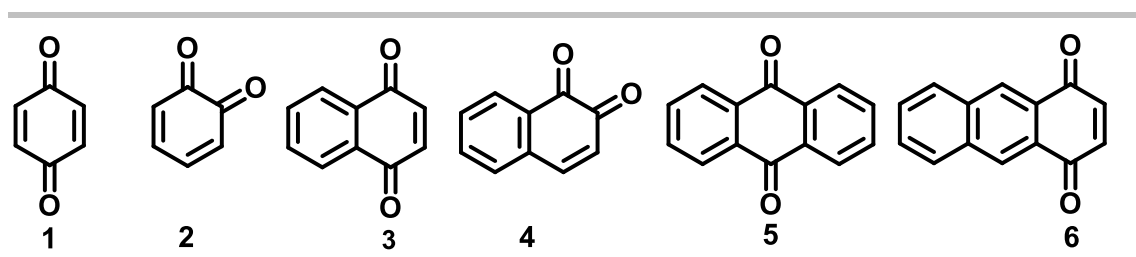


Figura 1. Exemplos de compostos quinoidais: 1,4-benzoquinona (1), 1,2-benzoquinona (2), 1,4-naftoquinona (3), 1,2-naftoquinona (4), 9,10-antraquinona (5) e 1,4-antraquinona (6).

Os compostos quinoidais exibem importante bioatividade contra diversas doenças, e são bem conhecidos por seu valor medicinal, relacionadas a sua estrutura química.³ As naftoquinonas, por exemplo, são compostos quinonóides importantes devido ao amplo espectro de atividades biológicas, apresentando, por exemplo: atividades antitumorais,⁴

1. IUPAC, Compêndio de terminologia química, 2ª ed. (o "Livro de Ouro"), 1997. <http://goldbook.iupac.org/html/Q/Q05015.html>. Acessado em 24.05.2022.

2. Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. L.; Ferreira, V. F. β -lapachona: sua importância em química medicinal e modificações estruturais. *Rev. Virtual Quim.*, 2010, 2, 140-160.

3. Novais, J. S.; Campos, V. R.; Silva, A. C. J. A.; Maria C. B. V. S.; Synthesis and antimicrobial evaluation of promising 7-arylamino-5,8-dioxo-5,8-dihydroisoquinoline-4-carboxylates and their halogenated amino compounds for treating Gram-negative bacterial infections. *RSC Adv.*, 2017, 7, 18311-18320.

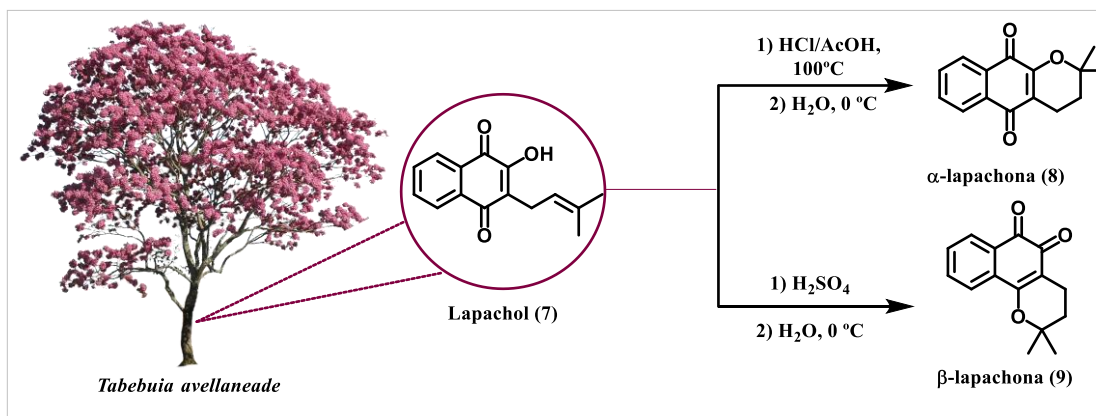
4. (1) Gontijo, T. B.; de Freitas, R. P.; Emery, F. S.; Pedrosa, L. F.; Vieira Neto, J. B.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; King, A.; de Moliner, F.; Vendrell, M.; da Silva Júnior, E. N. On the synthesis of quinone-based BODIPY hybrids: new insights on antitumor activity and mechanism of action in cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett.*, 2017, 27, 4446-4456. (2) Hadden, M. K.; Hill, S. A.; Davenport, J.; Matts, R. L.; Blagg, B. S. Synthesis and evaluation of Hsp90 inhibitors that contain the 1,4-naphthoquinone scaffold. *Bioorg Med Chem.*, 2009, 17, 634-640. (3) Lim, S. M.; Jeong, Y.; Lee, S.; Im, H.; Tae, H. S.; Kim, B. G.; Park, H. D.; Park, J.; Hong, S.

antifúngicas,⁵ antibacterianas,⁶ antivirais,⁷ anti-inflamatórias,⁸ antimaláricas,⁹ antiplaquetárias¹⁰ e antialérgicas.⁷

O lapachol (**7**) é uma importante quinona facilmente isolada do cerne de árvores do gênero *Tabebuia avellanedae*, como por exemplo, o ipê-roxo.¹¹ Esta substância possui importante atividade biológica e pode ser utilizada na preparação de moléculas com destacada importância na Química Medicinal, como por exemplo, a β -lapachona (**8**). O composto **8**, devido a sua atividade antitumoral, está em fase de estudos clínicos em associação com o fármaco taxol.¹² A síntese da β -lapachona (**9**) foi feita pela primeira vez por Hooker em 1882, e consiste da reação do lapachol (**7**) com H₂SO₄ concentrado, enquanto o mesmo, ao reagir com HCl, leva a obtenção do isômero, α -lapachona (**8**),¹³ conforme mostrado no Esquema 1.

Identification of β -lapachone analogs as novel MALT1 inhibitors to treat an aggressive subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *J Med Chem.*, **2015**, 58, 8491-8502.

- 5.** (1) Talath, S. and Gadad, A. K. Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl] fluoroquinolonic derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 918-924; (2) Futuro, D. O.; Ferreira, P. G.; Nicoletti, C. D.; Borba-Santos, L. P.; Silva, F. C. D.; Rozental, S.; Ferreira, V. F. The antifungal activity of naphthoquinones: an integrative review. *An Acad Bras Cienc.*, **2018**, 90, 1187-1214. (3) Rahbari, M.; Rahlfs, S.; Jortzik, E.; Bogen, I.; Becker, K. H₂O₂ dynamics in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *PLoS One.*, **2017**, 12, 4.
- 6.** de Souza, N. B.; de Andrade, I. M.; Carneiro, P. F.; Jardim, G. A. M.; de Melo, I. M.; da Silva Júnior, E. N.; Krettli, A. U. Blood schizonticidal activities of phenazines and naphthoquinoidal compounds against *Plasmodium falciparum* in vitro and in mice malaria studies. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, **2014**, 109, 546-552.
- 7.** Tandon, V. K.; Singh, R. V.; Yada, D. B.; Synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antiviral, antifungal and anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett.*, **2004**, 14, 2901-2904.
- 8.** Lien, J. C.; Huang, L. J.; Wang, J. P.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C. Synthesis and antiplatelet, antiinflammatory, and antiallergic activities of 2-substituted 3-chloro-1,4-naphthoquinone derivatives. *Bioorg Med Chem.* **1997**, 5, 2111-2120. Erratum in: *Bioorg Med Chem.*, **1998**, 6, 2251.
- 9.** Santos, E. V. M.; Carneiro, J. W. M.; Ferreira, V. F. Quantitative structure-activity relationship in aziridinyl-1,4-naphthoquinone antimalarials: study of theoretical correlations by the PM3 method. *Bioorg Med Chem.*, **2004**, 12, 87-93.
- 10.** Yuk, D. Y.; Ryu, C. K.; Hong, J. T.; Chung, K. H.; Kang, W. S.; Kim, Y.; Yoo, H. S.; Lee, M. K.; Lee, C. K.; Yun, Y. P. Antithrombotic and antiplatelet activities of 2-chloro-3-[4-(ethylcarboxy)-phenyl]-amino-1,4-naphthoquinone (NQ12), a newly synthesized 1,4-naphthoquinone derivative. *Biochem Pharmacol.*, **2000**, 60, 1001-1008.
- 11.** Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, U.; Miana, A. Lapachol: an overview. *Arkivoc.* **2007**, 2, 145-171.
- 12.** Li, C. J.; Li, Y. Z.; Pinto, A. V.; Pardee, A. B. Potent inhibition of tumor survival in vivo by β -lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints. *P. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1999**, 96, 13369-13374
- 13.** (1) Hooker, S. C. The constitution of "lapachic acid" (lapachol) and its derivatives. *Gazzetta.* **1882**, 12, 337. (2) Hooker, S. C. The constitution of lapachol and its derivatives. The azines of the lapachol group. *J. Chem. Soc. Trans.*, **1892**, 61, 611.



Esquema 1. *Tabebuia avellanedae*, estrutura do Lapachol (7) e seus derivados α-lapachona (8) e β-lapachona (9).

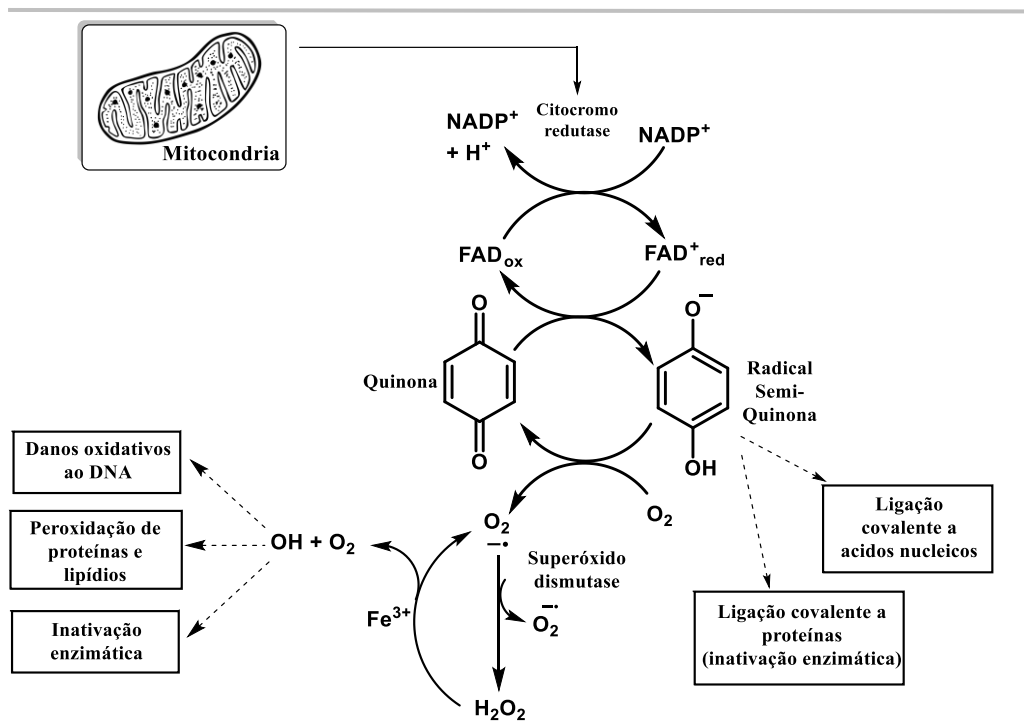
Em geral, a ação farmacológica de quinonas está intrinsecamente relacionada com a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs).¹⁴ Neste sentido, lapachol (7) e seus derivados são capazes de gerar EROs, como por exemplo, o ânion radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), H_2O_2 e o radical hidroxila (HO^\cdot).¹⁴ O Esquema 2 apresenta o ciclo redox dessas quinonas. Sob ação do citocromo, a quinona reduz-se com um elétron para formar o ânion semiquinona ($\text{Q}^{\cdot-}$), catalisada pelo NADPH, sendo que o potencial de redução da quinona é crucial nesta etapa. A espécie ($\text{Q}^{\cdot-}$) reduz o oxigênio molecular ao ânion ($\text{O}_2^{\cdot-}$) que na presença de SOD – enzima superóxido dismutase, reage formando H_2O_2 . Este ânion ($\text{O}_2^{\cdot-}$), ou por reação com o peróxido de hidrogênio formado (reação de Harber-Weiss¹⁵) ou por reação com metais de transição (reação de Fenton¹⁶), gera a espécie $^\cdot\text{OH}$ no interior da célula, sendo um dos principais responsáveis pelo estresse oxidativo das células.¹⁷ Todo o processo que envolve quinonas e estresse oxidativo está relacionado, portanto, a capacidade destas moléculas em gerar danos aos sistemas biológicos a que elas são objetos de estudo.

14. Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C.; Selenium and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 10920-10928.

15. Babior, B. M. Superoxide: a two-edged sword. *Braz J Med Biol Res.*, **1997**, 30, 141-155.

16. Fenton, H. J. H.; Jackson, H. A reação de Fenton original envolve a oxidação de α-hidroxi éster com H_2O_2 FeCl_2 . *J. Chem. Soc.*, **1899**, 1.

17. Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β-lapachona e derivados. *Quim. Nova.*, **2003**, 26, 407-416.



Esquema 2. Esquema adaptado do processo redox induzido por quinonas.¹⁸

1.2. Bioatividade de Quinonas

Câncer é um nome dado a uma classe de doenças que se manifestam sobre várias formas, mas todas começam devido ao crescimento e multiplicação anormais das células, que podem invadir tecidos e órgãos gerando tumores.¹⁹ É considerado um problema de saúde pública e a sexta maior causa de morte no mundo.²⁰

O câncer não tem uma única causa, e estas causas podem ser externas, como fatores do meio ambiente, e entende-se por ambiente o meio em geral (água, terra e ar), o ambiente de trabalho (indústrias químicas e afins), o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos) e o ambiente social e cultural (formas de agir e de se comportar). Esses fatores alteram a estrutura genética (DNA) das células.²¹ Além disso suas causas podem ser por fatores internos como

18. Salas C.; Tapia, R.; Ciudad, K.; Armstrong V.; Orellana, M.; Kemmerling, U.; Ferreira, J.; Maya, J.D.; Morello, A. Trypanosoma cruzi: activities of lapachol and alpha- and beta-lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. *Bioorg Med Chem.*, **2008**, 16, 668-674.

19. Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L.; Lopez, M.T.P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim. Nova*, **2005**, 28, 118-129.

20. World Health Organization (WHO), Cancer Health Topics: Ageing. Disponível em: < https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 >. Acessado em 10 de agosto, 2022.

hormônios, condições imunológicas e mutações genicas, sendo que diversos fatores podem interagir entre si.²¹

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2018, apontam que ocorreram no mundo 18 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos e é a sexta maior causa de mortes no mundo.²⁰ A incidência e a mortalidade por câncer vem aumentando em parte pelo envelhecimento populacional, pelo crescimento demográfico, e também pela mudança na distribuição e prevalência dos fatores de risco do câncer.²⁰

O tratamento do câncer se dá através da remoção do tumor através de cirurgia e recursos terapêuticos como radioterapia e quimioterapia.¹⁹ No entanto estes recursos apresentam limitações como pouca resposta e baixa seletividade aos fármacos aplicados, além de efeitos adversos graves.²² Diversos estudos para obtenção de fármacos que sejam mais seletivos e eficazes, e menos agressivos ao paciente, são frequentemente realizados para o combate desta doença.²³ Neste contexto, quinonas são reconhecidas por apresentarem importante atividade antitumoral, como a mitomicina C e a doxorrubicina (Figura 2).^{17,24}

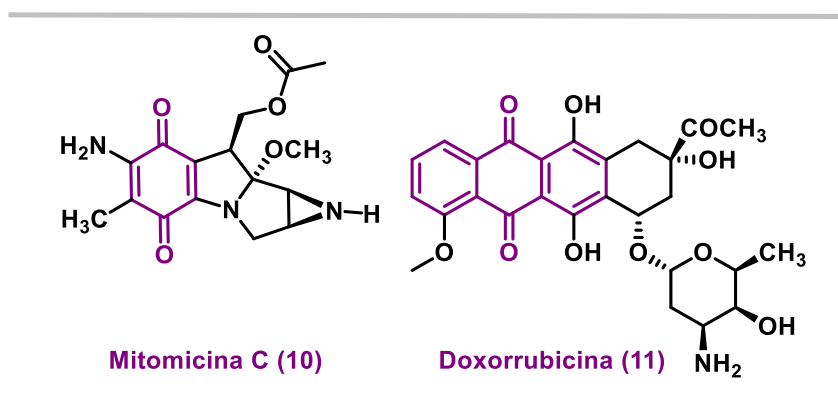


Figura 2. Quinonas com conhecida ação antitumoral.

A bioatividade das quinonas é associada também à sua atividade anti-tripanicida contra a doença de Chagas.²⁵ A doença de Chagas é considerada uma doença negligenciada

21. Instituto nacional do câncer (INCA). O que causa o câncer? Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-caoa-cancer>>. Acessado em 04 de julho de 2022.

22. Oliveira, R.; Alves, R. J. Agentes Antineoplásicos Biorredutíveis: Uma nova Alternativa para o tratamento de tumores sólidos. *Quim. Nova*, **2002**, 25, 976-984.

23. Urruticoechea, A.; Alemany, R.; Balart, J.; Villanueva, A.; Vinals, F.; Capella, G. Recent advances in cancer therapy: an Overview. *Curr. Pharm. Des.*, **2010**, 16, 3-10.

24. Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. L.; Ferreira, V. F. β -lapachona: sua importância em química medicinal e modificações estruturais. *Rev. Virtual Quim.*, **2010**, 2, 140-160.

25. Diogo, E. B.; Dias, G. G.; Rodrigues, B. L.; Guimarães, T. T.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; da Silva, M. G.; Ferreira, V. F.; Paiva, Y. G.; Goulart, M. O.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L.; Da

relacionada a falta de saneamento e saúde básica em países tropicais em desenvolvimento.²⁴ Esta doença é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e o meio de transmissão da doença ocorre através da picada e contato com as fezes de insetos conhecidos como barbeiros.²⁶ A doença de Chagas possui duas fases de manifestação: a fase aguda, com sintomas de febre e mal estar e tem seus primeiros sintomas 5 a 20 dias após contato com o parasito, e a fase crônica que leva de 10 a 30 anos após infecção e os sintomas são inchaço no coração, o que pode levar a problemas cardíacos e até a morte.²⁷ Em geral, o tratamento é realizado com o benzonidazol (Figura 3), porém, sua eficácia em pacientes que estejam com a doença na fase crônica não é elevada.

A atividade dos compostos quinoidais contra a doença de Chagas já foi relatada e na literatura foram estudados derivados de 1,4-naftoquinonas (Figura 3), como a plumbagina²⁸, encontrada em espécies de *Drosera* (*Droseraceae*), que induz estresse oxidativo e atua no mecanismo de morte do parasito causador da doença de Chagas, o *Trypanosoma cruzi*. A diospirina²⁹ uma bis-naftoquinona isolada da casca de *Diospyros montana* (*Ebenaceae*), teve suas propriedades biológicas investigadas contra o *T. brucei*, e alguns derivados sintetizados a partir dela mostraram aumento na atividade. O fracionamento de extratos de casca de caule e raiz de *Kigelia pinnata* (*Bignoniaceae*) permitiu o isolamento de uma furanonaftoquinona com atividade pronunciada contra ambas as formas do *Trypanosoma*.³⁰

Silva Júnior, E. N. Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of naphthoquinone-containing triazoles: electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 6337-6348.

26. Poloni, J. A. T.; Moraes, C. M. O.; Seelig, D. C.; Rotta, L. N.; Pasqualotto, A. C. A flagellated protozoa in the urine: other than *Trichomonas*. *Kidney Int.*, **2014**, 85, 1476.

27. Laranja, F. S.; Dias, E.; Nobrega, G.; Miranda, A. Chagas' Disease: A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*, **1956**, 14, 1035-1060.

28. Salmon-Chemin, L.; Buisine, E.; Yardley, V.; Kohler, S.; Debreu, M. A.; Landry, V.; Sergheraert, C.; Croft, L.; Krauth-Siegel, R. L.; Davioud-Charvet, E. 2- and 3-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *J Med Chem.*, **2001**, 44, 548-565.

29. Yardley, V.; Snowdon, D.; Croft, S.; Hazra, B. In vitro activity of diospyrin and derivatives against *leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei*. *Phytother. Res.*, **1996**, 10, 559-562.

30. Moideen, S. V.; Houghton, P. J.; Rock, P.; Croft, S. L.; Aboagye-Nyame, F. Activity of extracts and naphthoquinones from *Kigelia pinnata* against *Trypanosoma brucei brucei* and *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Planta Med.*, **1999**, 65, 536-540.

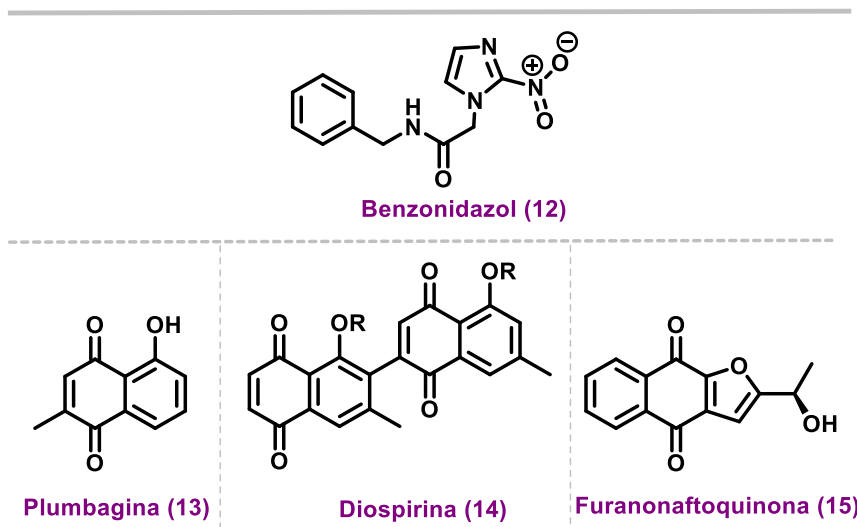


Figura 3. Estrutura do Benzonidazol e estruturas de 1,4-naftoquinonas ativas contra *T. cruzi*.

Como descrito, as quinonas são espécies conhecidas por seu valor biológico, tendo pronunciada atividade contra diversas doenças, e analisar seus efeitos contra o vírus causador da COVID-19, o SARS-CoV-2, é um alvo de estudo que se torna interessante, devido a atual pandemia causada por essa doença.

1.3. Pandemia da COVID-19 e o potencial de quinonas contra o vírus causador da doença, o SARS-CoV-2

COVID-19 foi o nome dado ao conjunto de casos de síndrome respiratória aguda causada por um novo coronavírus relatado inicialmente em dezembro de 2019 em Wuhan, China. Causada pelo vírus denominado como SARS-CoV-2, a doença se espalhou rapidamente em todo o mundo, resultando em uma declaração de *status* pandêmica pela Organização Mundial da Saúde em três meses após os primeiros relatos de casos.³¹ Outros exemplos de doenças pandêmicas que assolaram a humanidade são a peste bubônica no século XIV, a gripe russa em 1889 e a gripe espanhola iniciada pós primeira guerra mundial.³²

31. Monteil, V.; Kwon, H.; Prado, P.; Hagelkrüys, A.; Wimmer, R. A.; Stahl, M.; Leopoldi, A.; Garreta, E.; Hurtado del Pozo, C.; Prosper, F.; Romero, J. P.; Wirnsberger, G.; Zhang, H.; Slutsky, A. S.; Conder, R.; Montserrat, N.; Mirazimi, A.; Penninger, J. M. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.*, **2020**, 7, 905-913.

32. da Silva, L. A.; Soares, J. P. A.; da Silva, L. F.; da Silva, R. R.; Araújo, M. S.; da Silva, M. V. G.; de Oliveira, E. S.; de Mesquita, L. M. F.; de Alencar, Í. F.; Dutra, V. de C. de A.; Silveira, M. B.; Norbiato, V. do N. de P.; da Silveira, M. L. F. G.; de Souza, M. das G. G.; Souza, D. A. C.; Barbosa, I. de S. F.; Mendonça, C. de F. de S.; Duque, E. da S.; Oliveira, J. V. E.; Silva, S. F. M. Pandemias e suas repercussões sociais ao longo da história associado ao novo SARS-COV-2: um estudo de revisão. *Res. Soc. Dev.*, **2021**, 10, 3.

Os coronavírus são vírus relativamente grandes e contêm um genoma de RNA de fita simples encapsulado dentro de um envelope de membrana.³¹ A membrana viral é cravejada com glicoproteínas que dão aos coronavírus a aparência de coroa (Figura 4).³³ Este tipo de vírus infecta humanos e animais, no entanto, alguns animais como os morcegos, que hospedam a maior variedade dos coronavírus, parecem ser imunes a doença induzida pelos vírus,³⁴ se tornando assim um potencial hospedeiro para transmissão. Existem quatro classes de coronavírus designados como alfa, beta, gama e delta. A classe dos betacoronavírus inclui o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) assim como o vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e o vírus causador da COVID-19, SARS-CoV-2. Os coronavírus atacam o sistema respiratório inferior causando pneumonia viral, mas também pode afetar o sistema gastrointestinal, coração, rim, fígado e sistema nervoso central, levando a múltiplas falhas.³⁵

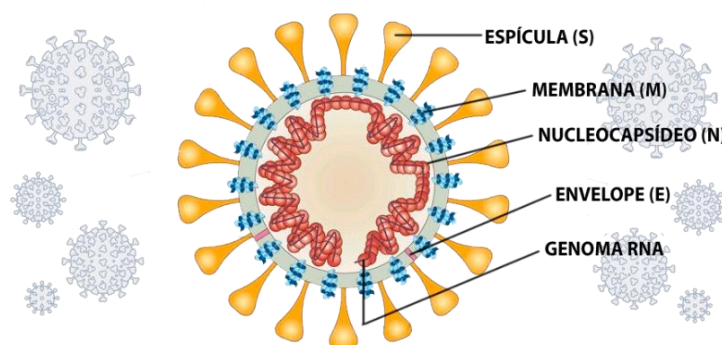


Figura 4. Estrutura de uma partícula viral de um coronavírus, adaptado.³⁶

Sequenciamentos genômicos mostraram que o SARS-CoV-2 é 96,2% idêntico ao coronavírus do morcego e compartilha 79,5% da sequência identificada com SARS-CoV.³⁵ O RNA genômico do SARS-CoV-2 traduz diretamente duas poliproteínas, e estas são processadas por uma protease principal (Mpro) também conhecida como protease do tipo

33. Liu, C.; Zhou, Q.; Li, Y. L.; Garner, V.; Watkins, S. P.; Carter, L. J.; Smoot, J.; Gregg, A. C.; Daniels, A. D.; Jervy, S.; Albaiu, D. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent. Sci.*, **2020**, 3, 315-331.

34. Anthony, S. J.; Johnson, C. K.; Greig, D. J.; Kramer, S.; Che, X.; Wells, H.; Hicks, A. L.; Joly, D. O.; Wolfe, N. D.; Daszak, P.; Karesh, W.; Lipkin, W. I.; Morse, S. S.; Mazet, J. A. K.; Goldstein, T. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol.*, **2017**, 3.

35. O'donnell, V. R.; Chinelatto, L. A.; Rodrigues, C.; Hojaij, F. C. A brief history of medical uniforms: from ancient history to the COVID-19 time. *Rev. Col. Bras. Cir.*, **2020**, 47, 1-4.

36. Mariz, Fabiana. A busca da USP por uma vacina nacional contra a COVID-19. *Jornal da USP*, **2021**. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/ciencias/a-busca-da-usp-por-uma-vacina-nacional-contra-a-covid-19/>>. Acesso em 15 de maio de 2022.

3CLpro, e protease do tipo papaína (PLpro), em 16 proteínas não estruturais.³⁷ Estas proteínas por sua vez, se envolvem na produção de RNAs subgenômicos que codificam quatro proteínas estruturais principais sendo elas a proteína do envelope (E), membrana (M), espiga (S) e nucleocapsídeo (N) e outras proteínas acessórios.³⁸ Essas proteases Mpro e PLpro são enzimas que clivam ligações peptídicas entre os aminoácidos das proteínas e desempenham um papel vital no ciclo de vida do coronavírus sendo alvos biológicos de interesse.³⁶

1.3.1. Mpro e PLpro

A protease principal do SARS-CoV-2 se encontra como um dímero, tem uma díade catalítica Cis-His e o sítio de ligação ao substrato está localizado em uma fenda entre dois domínios,³⁹ como já relatado para outros coronavírus.^{40,41} A importância funcional da Mpro no ciclo de vida viral, combinada com a ausência de homólogos intimamente relacionados em humanos, a caracteriza como um alvo atraente para o planejamento de drogas antivirais.⁴² Uma representação da estrutura quaternária dessa proteína está demonstrada na Figura 5.

37. Dai, W.; Zhang, B.; Jiang, X. M.; Su, H.; Li, J.; Zhao, Y.; Xie, X.; Jin, Z.; Peng, J.; Liu, F.; Li, C.; Li, Y.; Bai, F.; Wang, H.; Cheng, X.; Cen, X.; Hu, S.; Yang, X.; Wang, J.; Liu, X.; Xiao, G.; Jiang, H.; Rao, Z.; Zhang, L. K.; Xu, Y.; Yang, H.; Liu, H. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, **2020**, 368, 1331-1335.

38. Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.*, **2020**, 30, 269-271.

39. Jin, Z.; Du, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, Y.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; Duan, Y.; Yu, J.; Wang, L.; Yang, K.; Liu, F.; Jiang, R.; Yang, X.; You, T.; Liu, X.; Yang, X.; Bai, F.; Liu, H.; Liu, X.; Guddat, L. W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Shi, Z.; Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, **2020**, 582, 289-293.

40. Anand, K.; Palm, G. J.; Mesters, J. R.; Siddell, S. G.; Ziebuhr, J.; Hilgenfeld, R. Structure of coronavirus main proteinase reveals combination of a chymotrypsin fold with an extra alpha-helical domain. *EMBO J.*, **2002**, 13, 3213-3224.

41. Yang, H.; Yang, M.; Ding, Y.; Liu, Y.; Lou, Z.; Zhou, Z.; Sun, L.; Mo, L.; Ye, S.; Pang, H.; Gao, G. F.; Anand, K.; Bartlam, M.; Hilgenfeld, R.; Rao, Z. The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **2003**, 100, 13190-13195.

42. Pillaiyar, T.; Manickam, M.; Namasivayam, V.; Hayashi, Y.; Jung, S. H. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 6595-6628.

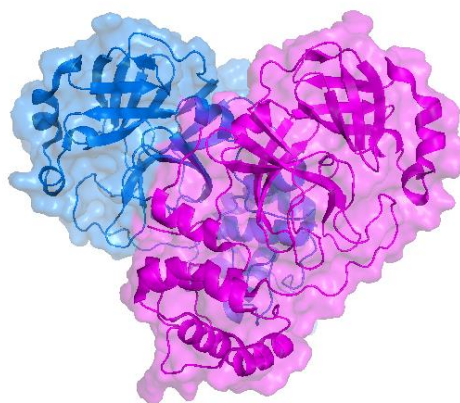


Figura 5. Estrutura quaternária da proteína Mpro (PDB ID 7ALI).⁴³

A protease do tipo papaína PLpro (Figura 6) é uma proteína multifuncional com um papel essencial no processamento de poliproteínas virais, maturação e montagem do complexo de replicação-transcrição (RTC), e também pode atuar nas proteínas da célula hospedeira interrompendo a maquinaria de resposta viral do hospedeiro para facilitar a proliferação e replicação viral.⁴¹ Devido a essa centralidade da PLpro para a replicação do vírus, ela é um excelente candidato para direcionamento terapêutico.⁴⁴

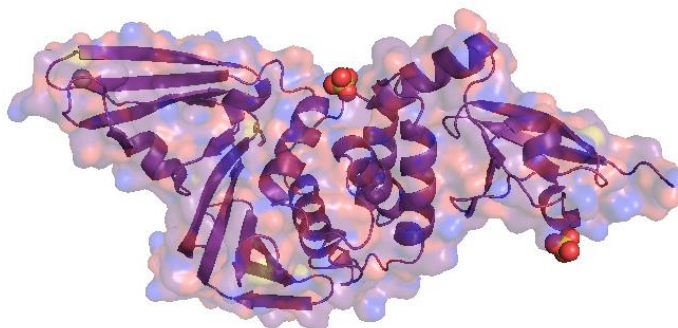


Figura 6. Estrutura quaternária da proteína PLpro (PDB ID 7LBR).⁴⁵

Desde o surgimento da COVID-19, esforços clínicos para o desenvolvimento de vacinas e agentes terapêuticos para tratar a doença vem sendo desenvolvidos. A Organização

43. Costanzi, E.; Kuzikov, M.; Esposito, F.; Albani, S.; Demitri, N.; Giabbai, B.; Camasta, M.; Tramontano, E.; Rossetti, G.; Zaliani, A.; Storici, P. Structural and biochemical analysis of the dual inhibition of MG-132 against SARS-CoV-2 main protease (Mpro/3CLpro) and human cathepsin-L. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 11779.

44. Osipiuk, J.; Azizi, S. A.; Dvorkin, S.; Endres, M.; Jedrzejczak, R.; Jones, K. A.; Kang, S.; Kathayat, R. S.; Kim, Y.; Lisnyak, V. G.; Maki, S. L.; Nicolaescu, V.; Taylor, C. A.; Tesar, C.; Zhang, Y. A.; Zhou, Z.; Randall, G.; Michalska, K.; Snyder, S. A.; Dickinson, B. C.; Joachimiak, A. Structure of papain-like protease from SARS-CoV-2 and its complexes with non-covalent inhibitors. *Nat. Commun.*, **2021**, 12.

45. Shen, Z.; Ratia, K.; Cooper, L.; Kong, D.; Lee, H.; Kwon, Y.; Li, Y.; Alqarni, S.; Huang, F.; Dubrovskiy, O.; Rong, L.; Thatcher, G. R. J.; Xiong, R. Design of SARS-CoV-2 PLpro inhibitors for COVID-19 antiviral therapy leveraging binding cooperativity. *J. Med. Chem.*, **2022**, 65, 2940-2955.

Mundial da Saúde possui um relatório chamado “Terapêutica e COVID-19: guia de vida”, onde frequentemente ela atualiza a lista de fármacos indicados para tratamento da COVID-19 com base em evidências científicas.⁴⁶ Dentre esses medicamentos, pode-se citar três exemplos importantes no atual tratamento da doença: o remdesivir,⁴⁷ fármaco usado em fases não severas da doença, que segundo estudos, é capaz de impedir a replicação do vírus no organismo, o baricitinibe,⁴⁸ por sua vez, é utilizado em fases críticas da doença e atua no desenvolvimento das células do sangue, inflamação e defesa do organismo e o nirmatrelvir,⁴⁹ inibidor da protease Mpro do vírus. As estruturas desses medicamentos estão representadas na Figura 7. O desenvolvimento de fármacos que possam atuar diretamente no sistema biológico do SARS-CoV-2, inibindo as enzimas chave para sua replicação como a Mpro e a PLpro, são alternativas que podem trazer um tratamento mais eficaz para a doença.

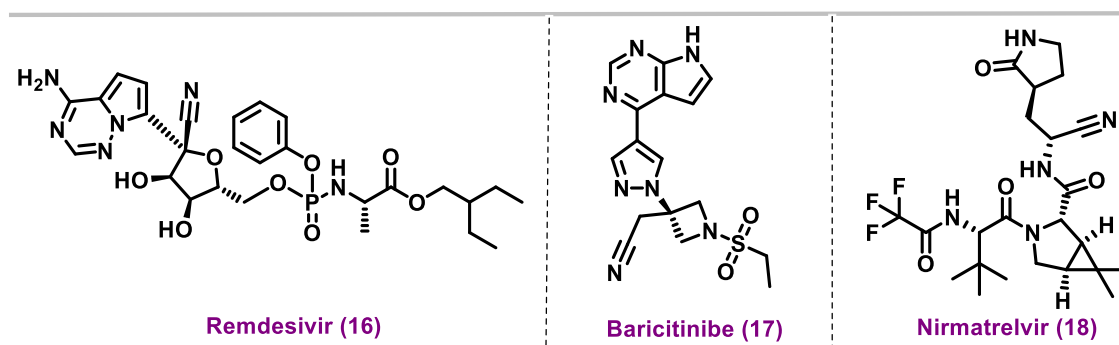


Figura 7. Fármacos atualmente utilizados no tratamento da doença da COVID-19.

1.3.2. Estudos do uso de quinonas para combate ao vírus do SARS-CoV-2

Estudos recentes com ensaios de inibição e modelagem molecular mostraram que derivados de quinonas podem atuar como potenciais inibidores da Mpro e PLpro, importantes enzimas relacionadas ao sistema de replicação e desenvolvimento do vírus, utilizadas como

46. “Terapêutica e COVID-19: guia de vida”. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <<https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>>. Acesso em 01 de junho de 2022.

47. Siemieniuk R.A.C.; Bartoszko J.J.; Díaz Martinez J.P.; Kum E.; Qasim A.; Zeraatkar D, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.*, **2021**, 374, 2231.

48. Ely, E. W.; Ramanan, A. V.; Kartman, C. E.; Bono, S.; Liao, Ran.; Piruzeli, M. L. B.; Goldman, J. D.; Saraiva, J. F. K.; Chakladar, S.; Marconi, V. C. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. *medRxiv.*, **2021**.

49. Zeraatkar D.; Cusano, E.; Diaz, J.P.M.; Qasim A.; Mangala S.; Kum E. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *MedRxiv.*, **2021**.

alvo molecular no desenvolvimento de potenciais fármacos anti-COVID-19.⁵⁰ Dentre alguns exemplos de estudos já realizados, está a emodina (Figura 8), um polifenol de antraquinona encontrado em raízes de ruibarbo, uma hortaliça, que inibiu a interação entre proteína S e o receptor ACE2, que são sistemas biológicos relacionados aos mecanismos de entrada do vírus no organismo.⁵¹ A embelina, um produto natural com núcleo de quinona, demonstrou que pode inibir a Mpro.⁵² Além disso outras moléculas contendo estrutura quinoidal, como o celastrol e derivados dele,⁵³ também exibiram atividade inibitória contra a protease principal do vírus, a Mpro.

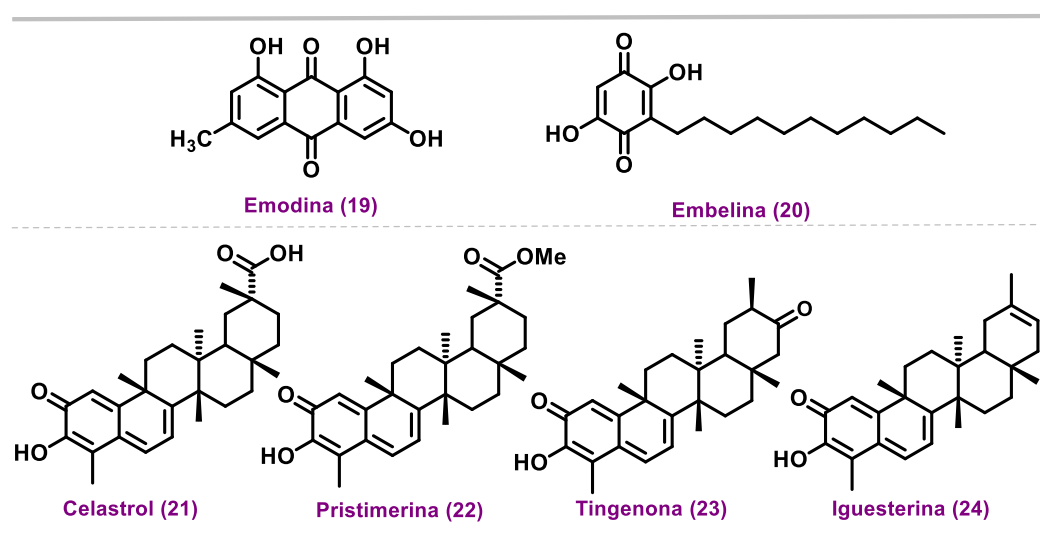
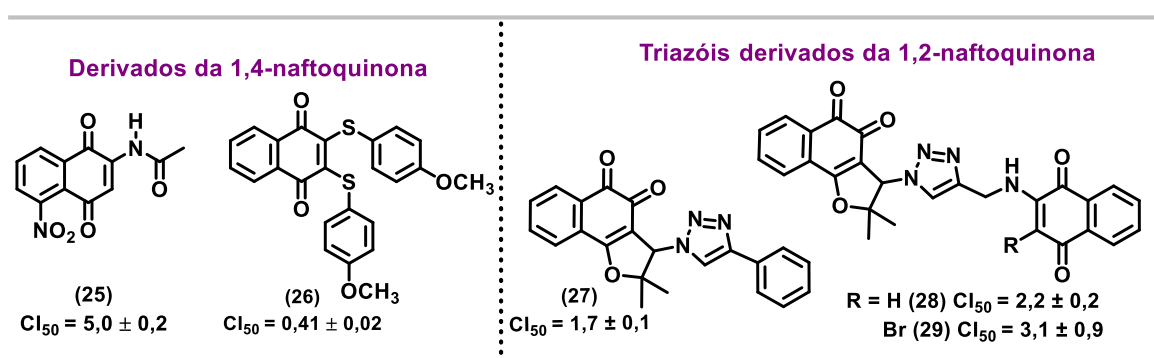


Figura 8. Compostos com estrutura quinoidal que apresentaram atividade inibitória contra o SARS-CoV-2.

50. (1) Chakravarti, R.; Singh, R.; Ghosh, A.; Dey, D.; Sharma, P.; Velayutham, R.; Roy, S.; Ghosh, D. A review on potential of natural products in the management of COVID-19. *RSC Adv.* **2021**, 11, 16711–16735; (2) Diniz, L. R. L.; Perez-Castillo, Y.; Elshabrawy, H. A.; Bezerra Filho, C. da S. M.; de Sousa, D. P. Article bioactive terpenes and their derivatives as potential SARS-CoV-2 proteases inhibitors from molecular modeling studies. *Biomolecules.* **2021**, 11, 1–19; (3) Caruso, F.; Rossi, M.; Pedersen, J. Z.; Incerpi, S. Computational studies reveal mechanism by which quinone derivatives can inhibit SARS-CoV-2. Study of embelin and two therapeutic compounds of interest, methyl prednisolone and dexamethasone. *J. Infect. Public Health.* **2020**, 13, 1868–1877; (4) Boozari, M.; Hosseinzadeh, H. Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies. *Phyther. Res.* **2021**, 35, 864–876; (5) Cho, C. C.; Li, S. G.; Lalonde, T. J.; Yang, K. S.; Yu, G.; Qiao, Y.; Xu, S.; Ray Liu, W. Drug Repurposing for the SARS-CoV-2 Papain-Like Protease. *ChemMedChem.*, **2021**, 17, 1.
51. Ho, T. Y.; Wu, S. L.; Chen, J. C.; Li, C. C.; Hsiang, C. Y. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.*, **2007**, 74, 92-101.
52. Caruso, F.; Rossi, M.; Pedersen, J. Z.; Incerpi, S. Computational Studies Reveal Mechanism by Which Quinone Derivatives Can Inhibit SARS-CoV-2. Study of embelin and two therapeutic compounds of interest, methyl prednisolone and dexamethasone. *J. Infect. Public Health*, **2020**, 13, 1868-1877.
53. Ryu, Y. B.; Park, S. J.; Kim, Y. M.; Lee, J. Y.; Seo, W. D.; Chang, J. S.; Park, K. H.; Rho, M. C.; Lee, W. S. SARS-CoV 3CLpro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 1873-1876.

Um estudo de triagem contendo 668 compostos quinoidais e derivados contra o SARS-CoV-2 foi realizado por nosso grupo, onde a validação bioquímica e ensaios de dinâmica molecular mostraram que as quinonas podem ser potenciais inibidores do vírus da COVID-19. Dentre eles, pode-se destacar alguns compostos (Esquema 3) que apresentaram bons valores de IC₅₀ em ensaios com a enzima recombinante, além de estabilidade nos modos de ligação demonstrados nas simulações de dinâmica molecular.⁵⁴



Esquema 3. Estrutura dos compostos estudados como potenciais inibidores do SARS-CoV-2.

1.4. Desenvolvimento de fármacos

Um fármaco pode ser definido como uma substância química de estrutura conhecida que, quando administrada a um organismo vivo, produz efeito terapêutico.⁵⁵ Essas substâncias podem ser sintetizadas ou obtidas a partir de plantas ou animais.⁵⁵ O desenvolvimento de um novo fármaco passa obrigatoriamente por algumas etapas, experimentais e clínicas, e o tempo total de desenvolvimento de um novo medicamento pode ultrapassar 10 anos.⁵⁶ Pode-se ver na Figura 10 um resumo deste processo.

54. Santos, L. H.; Kronenberger, T.; Almeida, R. G.; Silva, E. B.; Rocha, R. E. O.; Oliveira, J. C.; Barreto, L. V.; Skinner, D.; Fajtová, P.; Giardini, M. A.; Woodworth, B.; Bardine, C.; Lourenço, A. L.; Craik, C. S.; Poso, A.; Podust, L. M.; McKerrow, J. H.; Siqueira-Neto, J. L.; O'Donoghue, A. J.; da Silva Júnior, E. N.; Ferreira, R. S. Structure-based identification of naphthoquinones and derivatives as novel inhibitors of main protease Mpro and papain-like protease PLpro of SARS-CoV-2. *J. Chem. Inf. Model*, **2022**.

55. Oliveira, G. C. Introdução às ciências farmacêuticas. 1ª Ed. Clube de Autores. 18 outubro 2013.

56. Instituto Nacional do Câncer. Fases de desenvolvimento de um novo medicamento. Brasil, **2021**. Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento#:~:text=Considerando%20as%20etapas%20da%20pesquisa,um%20medicamento%20que%20ser%20comercializado>>. Acesso em 10 de janeiro de 2022.

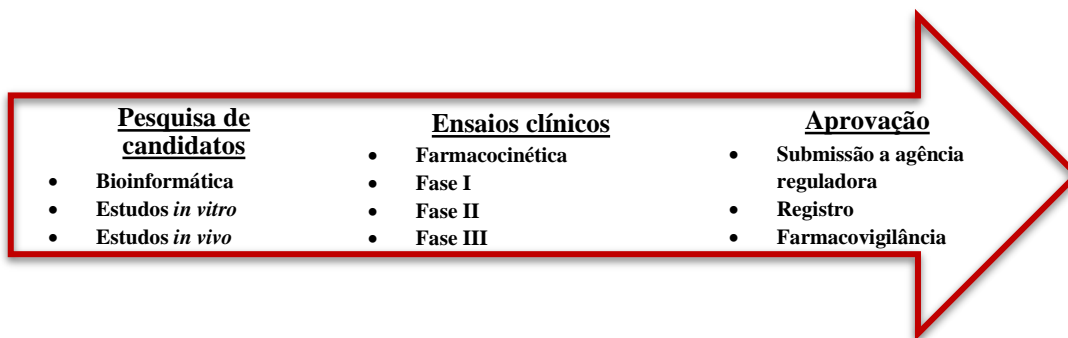


Figura 9. Esboço do desenvolvimento de um fármaco (Adaptado de Farmacológica - Universidade Federal do Rio Grande do Sul).⁵⁷

Uma hipótese científica geralmente é o início do desenvolvimento de um fármaco: considerando-se uma doença viral a ser combatida, busca-se soluções, tais como o desenvolvimento de um agente que combata a replicação do vírus causador daquela doença.⁵⁵ Nesta fase os compostos sintetizados, que podem ou não ser derivados de um composto protótipo, são testados em células isoladas (*in vitro*) e em animais (*in vivo*). Ainda nesta fase, os estudos de bioinformática acerca dos compostos que estão sendo desenvolvidos e seus possíveis alvos biológicos são aplicados.⁵⁵

Existem diversos métodos para o planejamento desses fármacos, dentre estes métodos existe a hibridação molecular. Essa estratégia compreende a união de características estruturais de dois compostos bioativos distintos em uma nova estrutura.⁵⁶ Este novo composto híbrido poderá, por exemplo, inibir duas enzimas distintas, ou pode estar relacionada com o antagonismo ou agonismo de dois biorreceptores.⁵⁸ Um exemplo interessante de hibridação molecular é o benorilato (Figura 10), fármaco anti-inflamatório, analgésico e antipirético, obtido pela reação entre o paracetamol (analgésico e antipirético) e o cloreto do ácido acetilsalicílico, derivado do ácido acetilsalicílico (anti-inflamatório, analgésico e antipirético).^{59,60} Outra estratégia de planejamento de fármacos é o bioisosterismo, onde é realizada a modificação de um composto-protótipo, com trocas de fragmentos moleculares como a troca de um grupamento funcional por outro com

57. Frank, F. S. Como são desenvolvidos os medicamentos? Farmacológica. **2020**. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/farmacologica/2020/06/30/como-sao-desenvolvidos-os-medicamentos/>>. Acesso em 10 de janeiro de 2022.

58 Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos. 2ª ed. Artmed, **2008**.

59 Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H.; Química Farmacêutica. 1ª ed. Guanabara Koogan. **1988**.

60. Araújo, C. R. M.; Filho, C. A. L.; Santos, V. L. dos A.; Maia, G. L. A.; Gonsalves, A. A. Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual SciFinder®. *Quim. Nova*. [online], **2015**, 38, 6.

propriedades físico-químicas similares mas que possam apresentar atividades distintas, levando a obtenção de novos derivados do composto-protótipo.⁵⁸

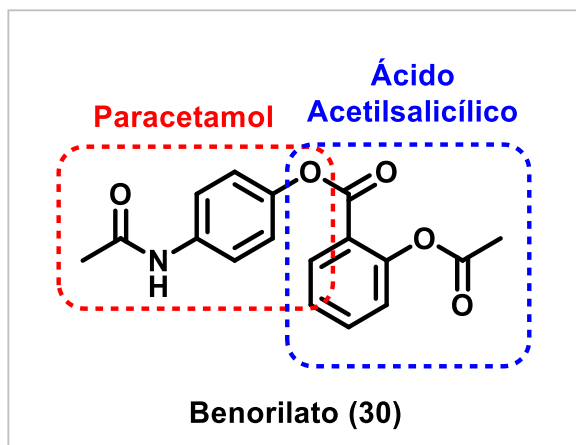


Figura 10. Estrutura do Benorilato, adaptado.⁵⁸

1.5. Modelagem molecular

Metodologias computacionais são importantes ferramentas da descoberta de novos fármacos e tem ampla aplicação na indústria.⁶¹ A metodologia de acoplamento (ou *docking*) de pequenas moléculas a sítio ativos de proteínas foi desenvolvida no início da década de 1980e desde então vem sendo uma área de pesquisa muito ativa.⁶²

A ancoragem molecular de um ligante a um local específico, seja o sítio ativo de uma enzima ou seu sítio alostérico, envolve a previsão da conformação do ligante e sua orientação no sítio, e uma estimativa da energia de interação proteína-ligante.⁶¹ Alguns fatores podem influenciar no modo de ligação que estes ligantes tendem a ter no sítio ativo, as características estruturais são um exemplo, onde substituintes a depender da estrutura molecular, fazem interações de hidrogênio, interações de empilhamento aromático ou interações de longo alcance, e assim interagem com os resíduos do sítio ativo, o que tende a estabilizar o modo de ligação do ligante naquele alvo.⁶¹ Portanto, modificações estruturais visando essas interações são alternativas sintéticas interessantes.

São várias etapas que descrevem os cálculos de ancoragem molecular, desde o estudo e preparo da proteína alvo e dos seus potenciais ligantes, até as análises das interações

61. Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3, 935-949.

62. Kuntz, I. D.; Blaney, J. M.; Oatley, S. J.; Langridge, R.; Ferrin, T. E. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *J Mol Biol.*, **1982**, 161, 269-288.

encontradas nos cálculos. O estudo do sítio ativo da proteína e quais resíduos de aminoácidos são chave para a interação são uma etapa importante, pois a “caixa de dockagem”, que é o local onde as moléculas serão encaixadas e os cálculos de modelagem serão realizados é normalmente localizada no sítio ativo da proteína ou em algum sítio alostérico.⁶³ Antes dos cálculos, alguns passos devem ser feitos para otimizar o alvo molecular, essa otimização é feita adicionando cargas a determinados resíduos e a determinação da flexibilidade da proteína vai depender de fatores como custo computacional, além da análise detalhada do sistema biológico que está sendo tratado.⁶² O preparo dos ligantes, moléculas a serem utilizadas nos cálculos de interação, consiste no cálculo dos graus de liberdade da molécula, cargas atômicas, torção das ligações e otimização da estrutura.⁶¹

Para os cálculos de modelagem molecular, os algoritmos são efetuados por funções de pontuação, uma soma das energias de interação que são calculadas quando a molécula é encaixada no sítio, e essa função de pontuação varia de acordo com cada programa e a atividade biológica desses alvos potenciais pode ser avaliada através dos resultados encontrados nestes cálculos.⁶² Inicialmente essas simulações de acoplamento utilizam de complementos eletrostáticos, passando para avaliações das interações de van der Waals, interações hidrofílicas e hidrofóbicas, inclusão de efeitos de solvatação e até entrópicos.⁶⁴

Existem alguns problemas associados a estes cálculos, principalmente relacionados a sua precisão. A pontuação destas conformações e seu valor de entalpia não podem ser usados como classificatórios sem uma análise detalhada da interação daquela pose no alvo. A resolução limitada de alvos cristalográficos, a flexibilidade dos resíduos, o ajuste induzido e a participação de moléculas de água nas interações proteína-ligante também trazem complexidade a estas análises.⁶¹ Ainda assim, o uso destas ferramentas é utilizado com frequência como alternativa nos estudos de interação de diversos sistemas biológicos.⁶²

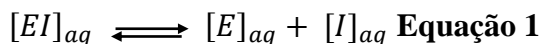
1.5.1. Aspectos teóricos

Em um cálculo de docking busca-se a previsão correta da estrutura [proteína + ligante] = [proteína-ligante] no equilíbrio.⁶³ O Esquema 4 mostra uma protease do HIV e sua ligação com um inibidor. A previsão da pose correta do ligante que levará a estrutura do complexo [E + I] não requer informações sobre K_A . Mas para atividade biológica esta informação é

63. Morgon, N. H. Coutinho, K. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1ª edição. Livro da Física, 2007.

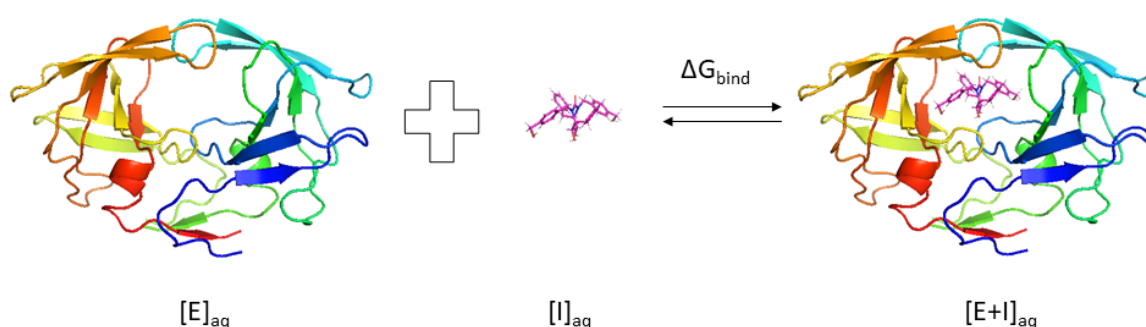
64. Gohlke, H.; Klebe, G. Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors. *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2002, 41, 2644-2676.

importante e fatores estéricos, eletrostáticos, ligação de hidrogênio, cepa do inibidor e da enzima estão relacionados a [EI], tornando os termos das equações relacionados a estes fatores. E considerando o equilíbrio da equação dessolvatação, entropia de rotação e translação são importantes.⁶⁵



$$K_A = K_i^{-1} = \frac{[EI]}{[E][I]} \text{ Equação 2}$$

$$\Delta G = -RT \ln K_A \text{ Equação 3}$$



Esquema 4. Adaptação do esquema “Aspectos teóricos do Docking”.⁶¹

1.6. Síntese de derivados naftoquinoidais

As quinonas representam uma classe particularmente interessante de compostos pois são metabólitos de processos redox amplamente encontrados na natureza e são um grupo de substâncias orgânicas com pronunciada atividade biológica.⁶⁶ A obtenção de moléculas com mais de um núcleo quinoidal, ou seja, dois ou mais sítios redox, pode ser obtida através da conhecida química *click*, como um exemplo a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por cobre,⁷⁶ e é uma rota sintética interessante, pois novas moléculas podem ser sintetizadas com diversas estruturas e novas atividades biológicas podem ser encontradas a partir dos estudos destes compostos.

65. Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3, 935-949.

66. Lima, D. J. B.; Almeida, R. G.; Jardim, G. A. M.; Barbosa, B. P. A.; Santos, A. C. C.; Valença, W. O.; Scheide, M. R.; Gatto, C. C.; de Carvalho, G. G. C. Costa, P. M. S.; Pessoa, C.; Pereira, C. L. M.; Jacob, C.; Braga, A. L.; da Silva Júnior, E. N. It takes two to tango: synthesis of cytotoxic quinones containing two redox active centers with potential antitumor activity. *RSC Med. Chem.*, **2021**, 12, 1709-1721

A síntese de derivados de 1,4-naftoquinonas com modificações no anel A ou B trazem uma série de novos compostos, essas derivações podem ocorrer em uma ou mais posições, e estas inclusões de novos grupos substituintes variam de acordo com a posição e também de acordo com o grupo substituinte. No Esquema 5, algumas reações para derivações de quinonas estão exemplificadas: O uso da catálise para este tipo de reação, onde um hidrogênio aromático é substituído por uma variedade de grupos através de reações de ativação C-H, é realizada com diversos tipos de catalisadores. Dentre alguns exemplos destas sínteses tem-se a iodação C-H catalisada por ródio,⁶⁷ oxigenação C-H catalisada por rutênio,⁶⁸ e também catalisado por ródio tem-se a inserção de grupos alquil, como exemplo o anel benzênico⁶⁹. Outro exemplo de compostos derivados de quinonas está a síntese de azidas a partir de derivados do lapachol **7**,^{66,71} que são usadas nas sínteses de anéis triazólicos possuindo dois centros quinoidais.⁶⁶ Outros exemplos de modificações são reações de anelação no anel B da naftoquinona⁷⁰, inserção de grupos sulfonil também no anel B,⁷¹ além da síntese de imidazóis.⁷²

67. Jardim, G. A. M.; da Silva Júnior, E. N.; Bower, J. F. Overcoming naphthoquinone deactivation: rhodium-catalyzed C-5 selective C-H iodination as a gateway to functionalized derivatives. *Chem Sci.*, **2016**, *7*, 3780-3784.

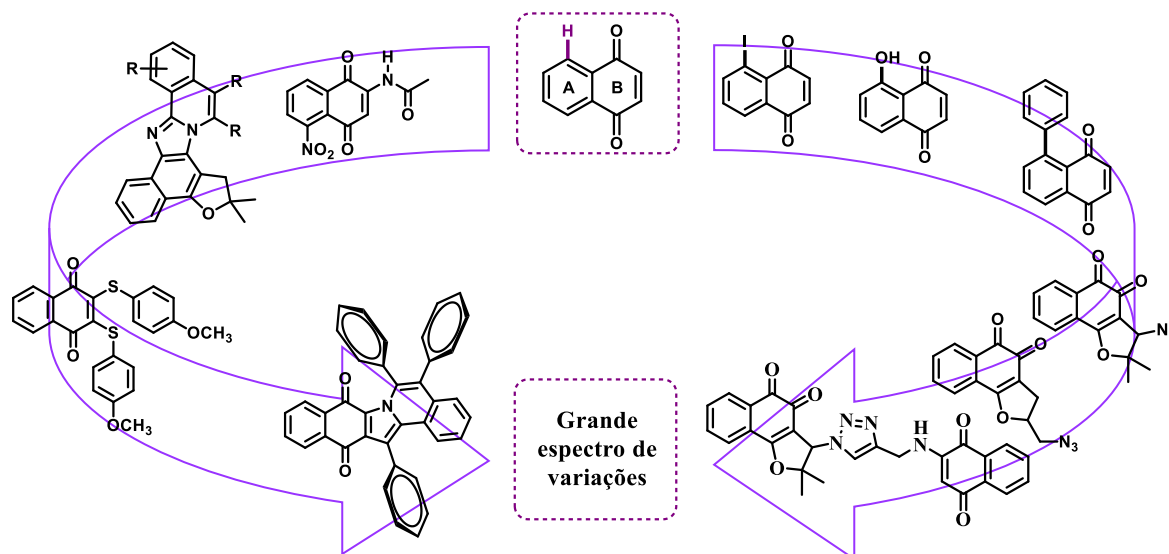
68. Dias, G. G.; Rogge, T.; Kuniyil, R.; Jacob, C.; Menna-Barreto, R. F. S.; da Silva Júnior, E. N.; Ackermann, L. Ruthenium-catalyzed C-H oxygenation of quinones by weak O-coordination for potent trypanocidal agents. *Chem Commun (Camb)*, **2018**, *54*, 12840-12843.

69. Jarim, G. A. M.; Silva, T. L.; Goulart, M. O. F.; Simone, C. A.; Barbosa, J. M. C.; Salomão, K.; Castro, M. S. L.; Bower, J. F.; da Silva Júnior, E. N. Rhodium-catalyzed C-H bond activation for the synthesis of quinonoid compounds: Significant Anti-Trypanosoma cruzi activities and electrochemical studies of functionalized quinones. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *136*, 406-419.

70. E. N. da Silva Júnior, R. L. de Carvalho, R. G. Almeida, L. G. Rosa, F. Fantuzzi, T. Rogge, P. M. S. Costa, C. Pessoa, C. Jacob, L. Ackermann. Ruthenium(II)-catalyzed double annulation of quinones: step-economical access to valuable bioactive compounds. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 10981.

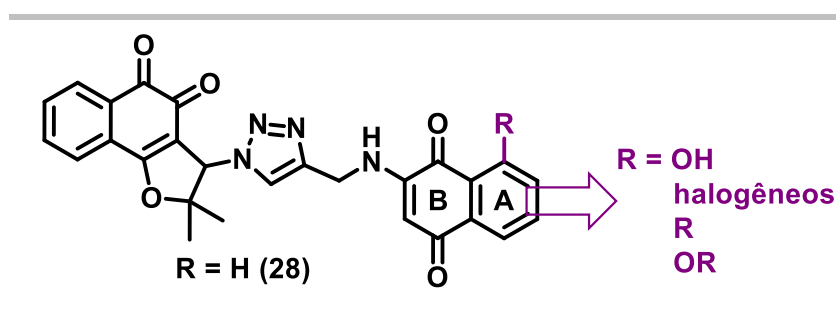
71. Almeida, R. G.; De Carvalho, R. L.; Nunes, M. P.; Gomes, R. S.; Pedrosa, L. F.; De Simone, C. A.; Gopi, E.; Geertsen, V.; Gravel, E.; Doris, E.; Da Silva Junior, E. N. Carbon nanotube-ruthenium hybrid towards mild oxidation of sulfides to sulfones: efficient synthesis of diverse sulfonyl compounds. *Catal. Sci. Technol.*, **2019**, *9*, 2742-2748.

72. (1) Gleiston G. Dias, Esther R. S. Paz, Juliana Y. Kadooca, Adão A. Sabino, Luiz A. Cury, Kohei Torikai, Carlos A. de Simone, Felipe Fantuzzi, and Eufânio N. da Silva Júnior. Rhodium(III)-Catalyzed C-H/N-H Alkyne Annulation of Nonsymmetric 2-Aryl (Benz)imidazole Derivatives: Photophysical and Mechanistic Insights. *J. Org. Chem.*, **2021**, *1*, 264-278. (2) L. A. Machado, E. R. S. Paz, M. H. Araujo, L. D. Almeida, Í. A. O. Bozzi, G. G. Dias, C. L. M. Pereira, L. F. Pedrosa, F. Fantuzzi, F. T. Martins, L. A. Cury, E. N. da Silva Júnior. Ruthenium(II)-catalyzed C-H/N-H alkyne annulation of nonsymmetric imidazoles: mechanistic insights by computation and photophysical properties. *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202200590.



Esquema 5. Exemplos de derivados naftoquinoidais.

Quinonas foram testadas contra enzimas do vírus da COVID-19,⁵⁴ e no Esquema 6 está destacado o composto **28** que exibiu atividade contra a poliproteína viral PLpro. A bioatividade desse composto pode estar relacionada com a união de dois centros redox de quinona por meio de um anel 1,2,3-triazólico. Uma alternativa interessante, e que será abordada nesse trabalho, são modificações feitas no anel A da 1,4-naftoquinona e que levarão a derivados deste composto.

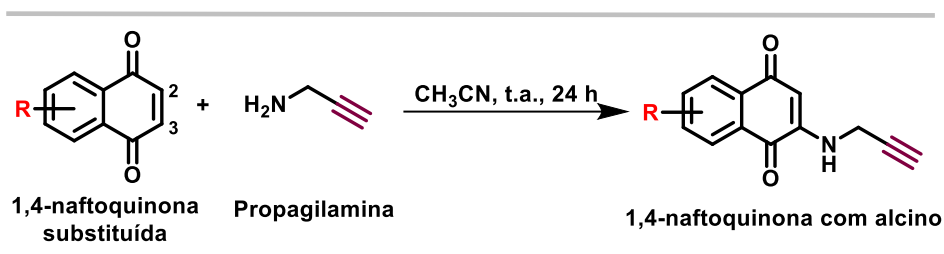


Esquema 6. Alternativas para derivações do composto **28**.

1.6.1. Síntese da 1,4-naftoquinona com alcino

Alcinos, hidrocarbonetos insaturados terminais ou não, são um grupo funcional em síntese orgânica de extrema importância pois a partir deles pode se gerar uma variedade grande de compostos. O composto **28** é obtido através da reação de um alcino terminal e uma azida. Para a formação do alcino que dá origem ao composto **28** uma reação entre uma naftoquinona com a amina da propargilamina que tem um alcino em sua estrutura, ocorre

como mostrado no Esquema 7.⁷³ A depender da substituição do anel A, a naftoquinona pode se tornar assimétrica, logo a entrada do alcino poderia ocorrer na posição 2 ou 3 da naftoquinona.



Esquema 7. Reação para formação dos alcinos.

1.6.3. Síntese de azidas

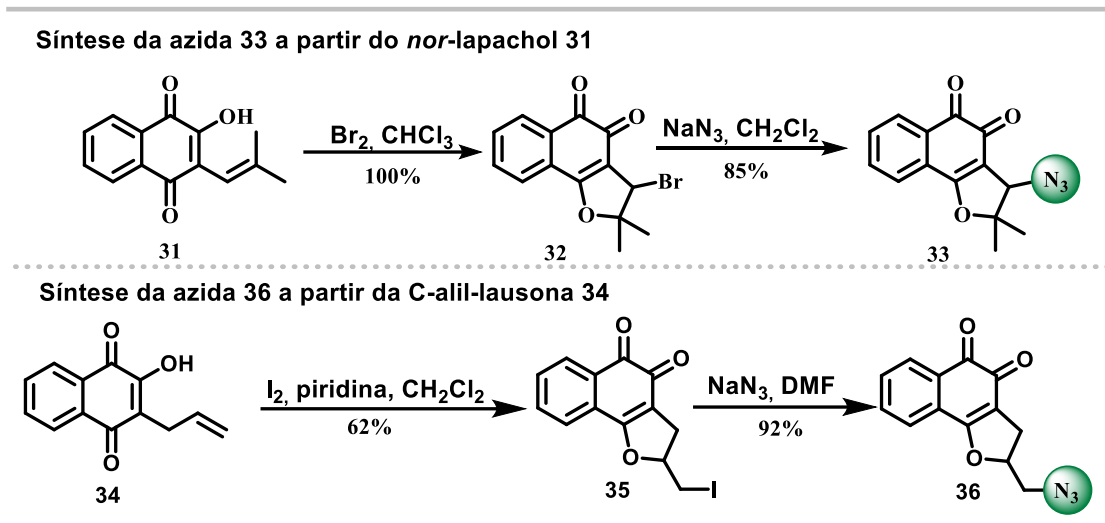
Compostos orgânicos com grupo funcional azida são de extrema importância na síntese orgânica, pois este grupo serve como ponte para obtenção de outros compostos como por exemplo o triazol, que através de uma reação da azida com um alcino terminal forma o ciclo 1,2,3-triazólico.⁷⁶ A síntese das azidas e suas atividades biológicas vem sendo estudadas por nosso grupo.^{25,64,74} Um exemplo da síntese de duas azidas está descrito no Esquema 8. A síntese da azida **16**, que dá origem ao composto **28**, se dá através do *nor*-lapachol **31**, obtido a partir do derivado natural lapachol **7** por oxidação de Hooker⁷⁵, seguida por uma reação de ciclização de **31** com bromo em clorofórmio. Por meio de uma reação de substituição nucleofílica com azida de sódio em diclorometano, o composto de interesse **33** é obtido.⁶⁶

O composto **36** (Esquema 8), uma azida que parte da C-alil-lausona **34** é sintetizada a partir de uma ciclização levando ao composto iodado **35**, seguida por uma substituição nucleofílica com azida de sódio onde a azida **36** é obtida.

73. Mezeiova, E.; Janockova, J.; Andrys, R.; Soukup, O.; Kobrlova, T.; Muckova, L.; Pejchal, J.; Simunkova, M.; Handl, J.; Micankova, P.; Capek, J.; Rousar, T.; Hrabnova, M.; Nepovimova, E.; Marco-Contelles, J.L.; Valko, M.; Korabecny, J. 2-Propargylamino-naphthoquinone derivatives as multipotent agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.*, **2021**, 211, 113112.

74. da Silva, E. N. Jr.; Guimarães, T. T.; Menna-Barreto, R. F.; Pinto, M. do C.; de Simone, C. A.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B. C.; Sabino, J. R.; Andrade, C. K.; Goulart, M. O.; de Castro, S. L.; Pinto, A.V. The evaluation of quinonoid compounds against *Trypanosoma cruzi*: synthesis of imidazolic anthraquinones, nor-beta-lapachone derivatives and beta-lapachone-based 1,2,3-triazoles. *Bioorg Med Chem.*, **2010**, 18, 3224-3230.

75. Lee, K.; Turnbull, P.; Moore, H. W. Concerning the mechanism of the Hooker oxidation. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 461-464.

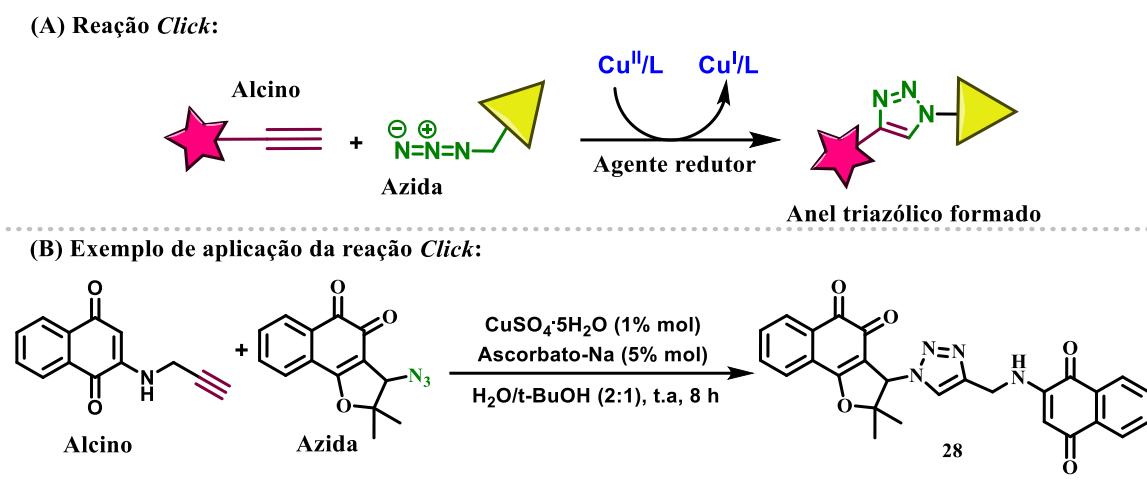


Esquema 8. Síntese das azidas 33 e 36.⁶⁶

1.6.4 Reações *click*

Considerada como uma das grandes descobertas da área de síntese orgânica do século XXI, as reações de cicloadição catalisadas por cobre (CuAAC) foram desenvolvidas por Sharpless⁷⁶ em 2001. Para estas reações, foram definidos alguns parâmetros chave para que o processo da síntese atendesse ao seu conceito: deve ser uma reação modular, porém ampla em escopo, com ótimos rendimentos, com geração de subprodutos simples e facilmente isoláveis, estereoespecífica, com condições de reação simples, tendo como materiais de partida reagentes disponíveis de fácil obtenção e o uso de solvente seja o menor possível e que este solvente seja simples e não tóxico como a água por exemplo.⁸⁷ Além disso, os produtos devem ser estáveis especialmente em condições fisiológicas. Um exemplo comum de reações *click* se dá entre um alcino e uma azida como exemplificado no Esquema 9 levando a compostos com anéis triazólicos como o composto **28**.

⁷⁶ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. Angew Chem Int Ed Engl.*, **2001**, 40, 2004-2021.



Esquema 9. Esquema de síntese para reação *click* entre azida e alcino.

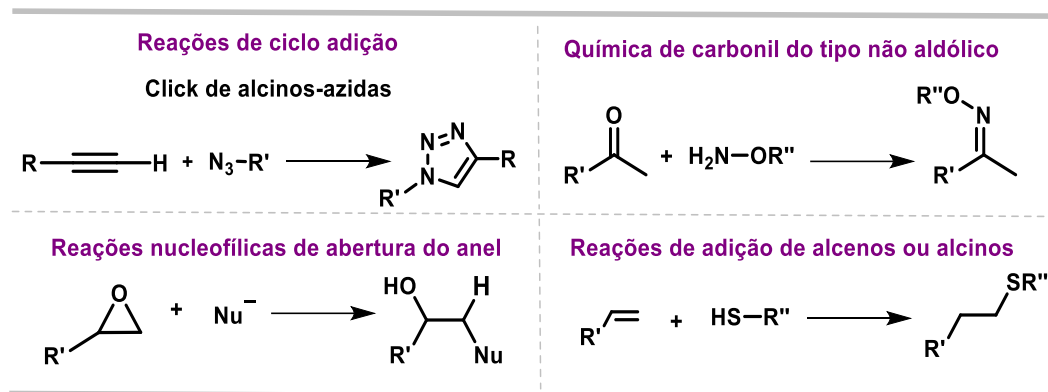
A química *click* promove a formação de ligações carbono-heteroátomo, seguindo o exemplo da natureza onde grande parte dos blocos formadores da vida tem esse tipo de característica em suas moléculas. No Esquema 10 estão listados algumas das mais comuns que correspondem aos critérios listados para serem classificadas como reações *click*: reações de cicloadição, incluindo as reações *click* entre alcinos e azidas⁷⁷, reações nucleofílicas de abertura de anel em moléculas tensas como epóxidos,⁷⁸ reações de carbonilas do tipo não aldólico⁷⁹ e reações de adição a alcenos e alcinos como adição de Michael e a química do tiol/eno-ino.⁸⁰

77. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed.*, **2002**, 41, 2596-9.

78. Kumaraswamy, G.; Ankamma, K.; Pitchaiah, A. Tandem epoxide or aziridine ring opening by azide/copper catalyzed [3+2] cycloaddition: efficient synthesis of 1,2,3-triazolo beta-hydroxy or beta-tosylamino functionality motif. *J Org Chem.*, **2007**, 72, 9822-9825.

79. Heredia, K. L.; Tolstyka, Z. P.; Maynard, H. D. Aminoxy end functionalized polymers synthesized by ATRP for chemoselective conjugation to proteins. *Macromolecules*, **2007**, 40, 4772-4779.

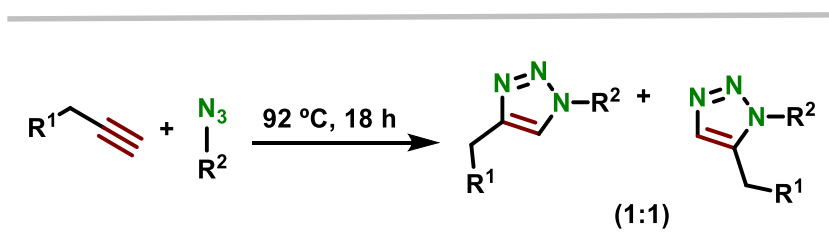
80. Campos, L. M.; Killips, K. L.; Sakai, R.; Paulusse, J. M. J.; Damiron, D.; Drockenmuller, E.; Messmore, B. W.; Hawker, C. J. Development of thermal and photochemical strategies for thiol-ene *click* polymer functionalization. *Macromolecules*, **2008**, 41, 7063-7070.



Esquema 10. Diferentes reações do tipo *click*.⁸¹

Neste trabalho, as reações de cicloadições insaturadas, especialmente as do tipo 1,3-dipolar catalisada por cobre(I) entre alcinos e azidas, levando a obtenção de compostos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos, são o foco de desenvolvimento para novas moléculas inéditas que poderão ser utilizadas nos testes contra diversas doenças, assim como a COVID-19.

A reação de ciclo adição 1,3-dipolar que ocorre entre um alcino terminal ou interno e uma azida catalisada por cobre, leva a formação do núcleo triazólico, obtido exclusivamente de forma sintética.⁸⁶ Essas reações foram inicialmente descritas Michael⁸² e Huisgen,⁸³ porém apresentavam baixos rendimentos além de gerar uma mistura de produtos, onde regioisômeros são formados em proporção (1:1), como representado Esquema 11.



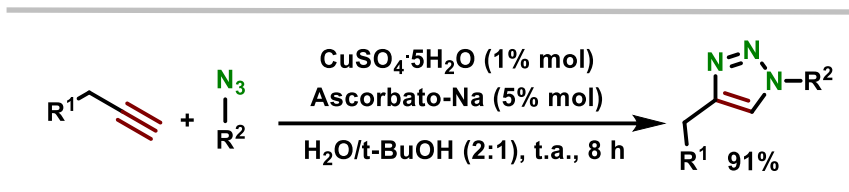
Esquema 11. Reação entre alcino terminal e azida não catalisada por cobre.^{82,83}

Sharpless, por sua vez, descobriu que estas reações tinham melhor rendimento para formação do núcleo 1,2,3-triazólico com preferência pelo isômero substituído na posição 1,4 (Esquema 12):⁷⁶

81. Tasdelen, M. A.; Kiskan, B.; Yagci, Y. Externally stimulated *click* reactions for macromolecular syntheses. *Prog. Polym. Sci.*, **2015**, 52, 19-78.

82. Michael, A.; Auf, U. D. E. V. D. Acetylendicarbonsäuremethylester. *J. prakt. Chem.*, **1893**, 48, 94-95

83. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L. 1.3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. Kinetik der additionen organischer azide an CC-mehrfachbindungen. *Chem. Ber.*, **1967**, 100, 2494-2507.



Esquema 12. Reação entre alcino terminal e azida catalisada por cobre.

Os catalisadores de cobre que podem ser usados para a reação devem ter a capacidade de gerar espécies de (Cu^{I}) .⁸⁴ Como fontes do íon cuproso, pode-se citar os sais de haletos (CuI^{85} e CuBr^{86}), ou de acetato,⁸⁷ e até mesmo complexos de cobre.⁸⁸ No entanto, a fonte mais comum, desenvolvida inicialmente pelo próprio Sharpless⁸⁹ é o uso de sais de cobre estáveis como o sulfato de cobre penta hidratado ($\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$), acetato de cobre e um agente redutor, onde o ascobato de sódio é um dos mais empregados. Essa alternativa conta com diversas vantagens como não sofrer interferência do oxigênio atmosférico e ser feita em água em mistura com outros solventes.⁹⁰

Os solventes utilizados nestas reações, como determinado por Sharpless, devem ter o menor uso possível. A água, por solubilizar bem a fonte de cobre e o agente redutor, é comumente utilizada em sistemas bifásicos com outros solventes orgânicos como diclorometano e acetonitrila, dentre outros.⁷⁶ A importância nesse caso é que os reagentes estejam bem solúveis, e é comum serem feitos testes para descobrir qual sistema ideal para cada reação.

Um exemplo da aplicação do uso de triazóis na obtenção de compostos biológicos, está na síntese de compostos peptidomiméticos, com uma estrutura similar a um peptídeo, onde um aminoácido sintético contendo um anel triazólico foi um substituinte eficaz de

84. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, Sharpless, V. V.; K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem.*, **2002**, 41, 2596.

85. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J Org Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064.

86. Punna, S.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G. "Clickable" agarose for affinity chromatography. *Bioconjug Chem.*, **2005**, 16, 1536-41.

87. Kuang, G. C.; Michaels, H.A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. Chelation-assisted, copper(II)-acetate-accelerated azide-alkyne cycloaddition. *J Org Chem.*, **2010**, 75, 6540-6548.

88. Trabocchi, A.; Menchi, G.; Cini, N.; Bianchini, F.; Raspanti, S.; Bottoncetti, A.; Pupi, A.; Calorini, L.; Guarna, A. Click-chemistry-derived triazole ligands of arginine-glycine-aspartate (RGD) integrins with a broad capacity to inhibit adhesion of melanoma cells and both in vitro and in vivo angiogenesis. *J Med Chem.*, **2010**, 53, 7119-7128.

89 Rostovtsev, V. V.; Green; L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599.

90. Freitas, L. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim. Nova*, **2011**, 34, 10.

dipeptídeos em estruturas biológicas.^{91,92} O uso de triazóis na síntese de novas drogas e derivados de fármacos já estabelecidos é de extensa aplicação. É interessante ressaltar o fato de que a síntese destes ciclos pode ser utilizada para união de dois ou mais compostos de interesse, e o anel triazólico pode ser inerte ou apresentar também atividades biológicas interessantes.⁷⁹

Um exemplo de aplicação das sínteses de triazóis na área da química medicinal e um dos primeiros relatados,⁹³ foi na tentativa de gerar derivados da vitamina D3 (Figura 11), onde se obteve reações bem sucedidas com dímeros do triazol 1,4-dissubstituídos, embora sem atividade biológica semelhante a Vitamina D3, no entanto, esse resultado mostrou a extensão de novos compostos que podem ser elucidados a partir desta química. Outro exemplo foi a síntese de compostos contendo a porção 1,2,3-triazólico na geração de inibidores de protease do HIV, onde dois compostos foram tidos como potenciais inibidores na faixa de nanomolar.⁹⁴

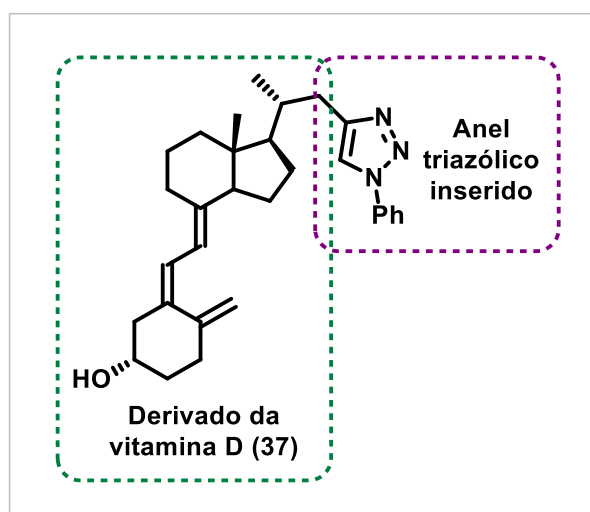


Figura 11. Derivado sintético da Vitamina D.

91. Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Click* chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Med Res Rev.*, **2008**, 2, 278-308.

92. Bennett, I.; Broom, N. J. P.; Bruton, G.; Calvert, S.; Clarke, B. P.; Coleman, K.; Edmondson, R.; Edwards, P.; Jones, D.; Osborne, N. F.; Walker, G. 6-(Substituted methylene)penemams, potent broad spectrum inhibitors of bacterial beta lactamase. *J Antibiotics.*, **1991**; 44, 331-337.

93. Suh, B. C.; Jeon, H.; Posner, G. H.; Silverman, S. M. Vitamin D side chain triazole analogs via cycloaddition 'click' chemistry. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4623-4625.

94. Brik, A.; Muldoon, J.; Lin, Y.; Elder, J. H.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. H. Rapid diversity-oriented synthesis in microtiter plates for in situ screening of HIV protease inhibitors. *ChemBioChem.*, **2003**, 4, 1246-1248.

A união de dois centros quinoidais através das reações CuAAC, numa espécie de hibridização molecular, trará a síntese de derivados com dois núcleos redox e novas funcionalizações nos anéis benzênicos das naftoquinonas podem trazer uma nova classe de compostos com grande interesse biológico.

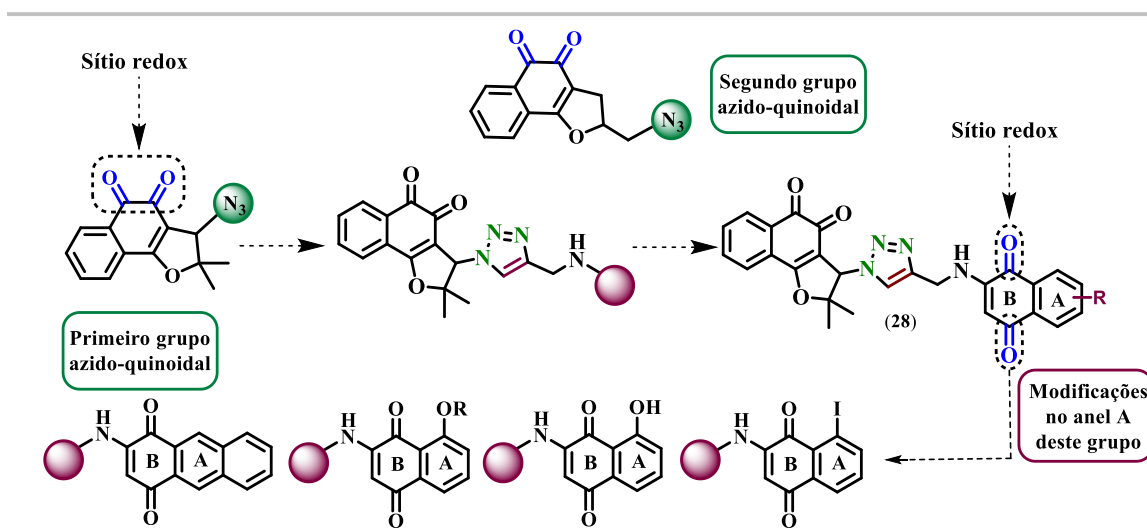
Com estudos de modelagem molecular, é possível analisar as interações ligante-proteína entre novas naftoquinonas e alvos biológicos de interesse como exemplo as enzimas Mpro e Plpro relacionadas ao ciclo de vida do vírus SARS-CoV-2, para uma melhor compreensão de como esses compostos interagem nestes meios, e relacionar isto com as atividades biológicas a serem estudadas para estes compostos.

As características mencionadas dos compostos com núcleo quinoidal mostram que essa classe de moléculas é promissora para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos com atividade antitumoral e antiviral.

2. MOTIVAÇÃO

Considerando a enorme capacidade biológica de quinonas contendo dois centros redox,⁷¹ destaca-se a necessidade da obtenção de fármacos para o potencial tratamento da doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 causador da COVID-19. Devido o constante surgimento de mutações do vírus e novas infecções a certeza de que essa doença irá se manter presente no cotidiano de toda humanidade mostra a necessidade de desenvolvimento de potenciais moléculas com atividade anti-COVID-19.

Para este propósito, foi escolhido como principal foco de desenvolvimento, a síntese de novos derivados do composto **28**, composto que obteve bons resultados experimentais e teóricos para uma das proteases do vírus, a PLpro.⁵⁴ As derivações deste composto partem da substituição do anel A da 1,4-naftoquinona. Além disso outras azidas derivadas também serão utilizadas, de forma que a reação *click* produzirá uma serie de compostos. Isso pode ser melhor exemplificado no esquema abaixo (Esquema 13):

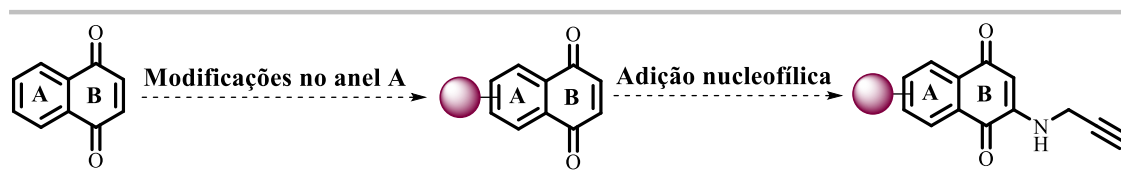


Esquema 13. Exemplicação das derivações que podem ser feitas partindo do composto

28.

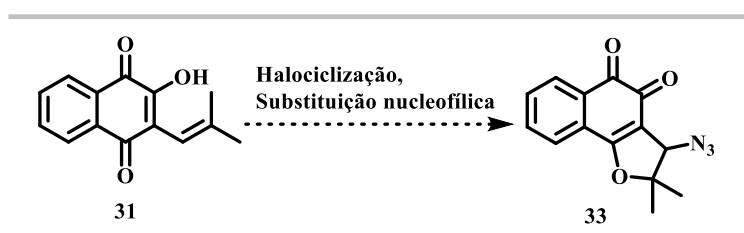
3. OBJETIVOS

Serão realizadas substituições no anel A da 1,4-naftoquinona através de diferentes condições de reação. Em seguida pretende-se fazer uma reação de adição nucleofílica no anel B da quinona formando o alcino de interesse (Esquema 14).



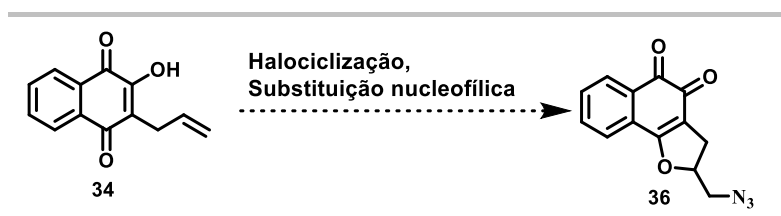
Esquema 14. Estratégia sintética para obtenção das 1,4-naftoquinonas.

Serão sintetizadas duas azidas e sua síntese ocorre de forma independente. A primeira delas, a azida **16** será sintetizada através de uma reação de ciclização do *nor*-lapachol (**31**) com bromo molecular seguida de uma substituição nucleofílica, formando a azida **33** (Esquema 15).



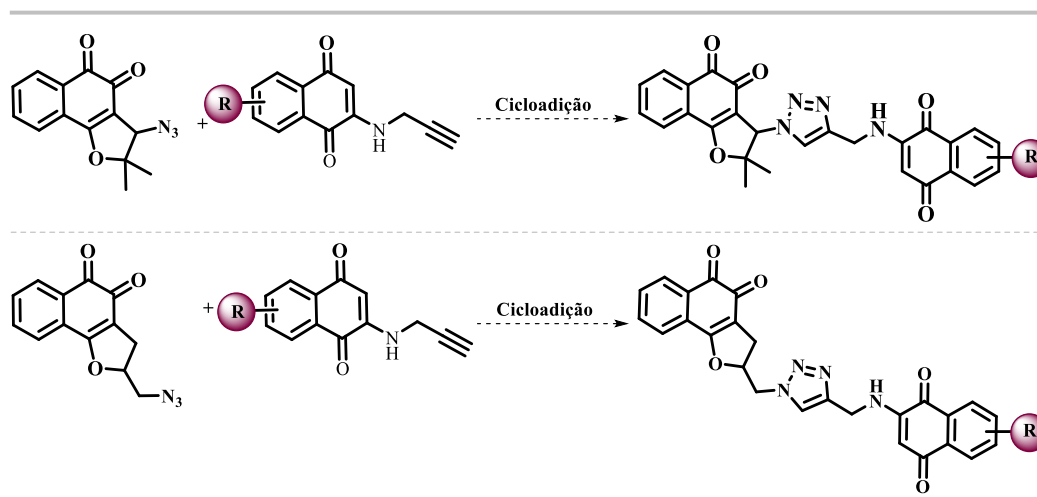
Esquema 15. Estratégia sintética para obtenção da azida **33**.

Posteriormente a azida **19** será obtida através de uma ciclização da C-alil-lausona (**34**) com iodo molecular seguida de uma substituição nucleofílica formando a azida **36** (Esquema 16).



Esquema 16. Estratégia sintética para obtenção da azida **36**.

Por fim, os novos derivados foram planejados com a reação das duas azidas com os alcinos obtidos através de reações de cicloadição levando aos derivados 1,2,3-triazólicos (Esquema 17).



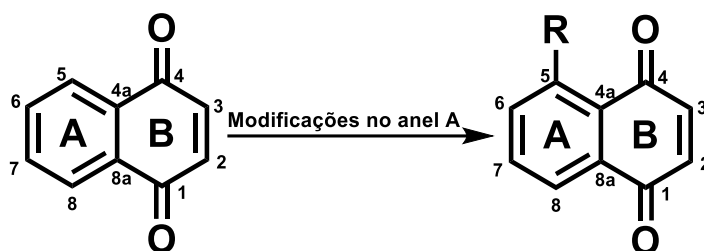
Esquema 17. Estratégia sintética para síntese dos derivados triazólicos.

Paralelo a estas sínteses, serão realizados cálculos computacionais de modelagem molecular destes compostos com alvos biológicos relacionados ao vírus da COVID-19.

Depois da caracterização dos compostos obtidos através das técnicas espectroscopia de ressonância magnética nuclear, espectroscopia na região do infravermelho, análises de cristalografia de raios-X e ponto de fusão, alguns destes compostos serão por fim submetidos a avaliação biológica, onde será avaliado sua atividade contra o vírus SARS-CoV-2 da COVID-19.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estrutura da 1,4-naftoquinona será numerada como está exemplificado no Esquema 18, classificando o anel contendo as carbonilas como anel B e o anel benzenóide como anel A. Essa classificação foi escolhida para facilitar a análise estrutural destes compostos.

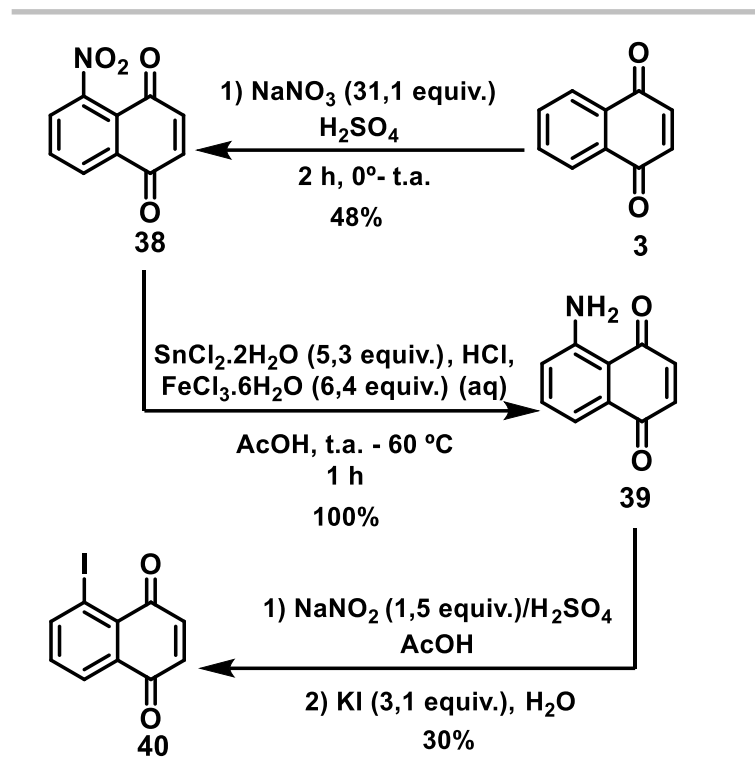


Esquema 18. Estrutura da 1,4-naftoquinona substituída no anel A na posição 5.

As discussões acerca das sínteses realizadas nesse trabalho serão divididas em quatro partes: (A) síntese das 1,4-naftoquinonas substituídas, (B) síntese dos alcinos a partir das 1,4-naftoquinonas, (C) síntese das azidas e (D) síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos através de reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por Cu(I). Sendo feitas as sínteses e as devidas caracterizações dos compostos obtidos, estudos envolvendo modelagem molecular foram realizados para analisar as interações entre estas moléculas e os alvos biológicos Mpro e PLpro relacionados ao vírus causador da COVID-19, SARS-CoV-2.

4.1 Síntese das naftoquinonas substituídas

Inicialmente, este trabalho consistiu na síntese de cinco naftoquinonas com substituições no anel A. Para a síntese da 5-iodo-1,4-naftoquinona (**40**) (Esquema 19), foram necessárias três etapas: inicialmente, a reação de nitração da 1,4-naftoquinona, com nitrato de sódio e ácido sulfúrico foi realizada através de uma reação de substituição eletrofílica aromática (S_EAr). O subproduto desta reação com a substituição ocorrendo na posição 6 não foi isolado. Em seguida, esse grupo nitro reagiu com cloreto de estanho e cloreto de ferro em meio ácido, sendo então reduzido a um grupo amina. Por último ocorreu a etapa de diazotização da amina realizada através de nitrito de sódio em meio ácido, seguida por uma reação de S_EAr com iodeto de potássio com liberação de gás nitrogênio.



Esquema 19. Esquema da síntese da 5-iodo-1,4-naftoquinona (40).⁹⁵

Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (Figura 12) e ^{13}C (Figura 13) foram obtidos para a naftoquinona substituída com iodo. Os hidrogênios C2-H e C3-H do anel B correspondem aos dupletos em δ 7,02 ppm ($J = 10,3$ Hz) e δ 6,94 ppm ($J = 10,3$ Hz). Um pouco mais desblindados se encontram os hidrogênios do anel A, o C6-H como duplete em δ 8,36 ppm ($J = 7,8$ Hz) e em δ 8,14 ppm ($J = 7,8$ Hz) está o C8-H ppm também como um duplete. O C7-H por sua vez aparece como tripleto em δ 7,35 ppm ($J = 7,8$ Hz) devido sua vizinhança aos dois outros hidrogênios C8-H e C6-H. Para o espectro de ^{13}C , cabe destacar o sinal do carbono C9 (δ 92,8 ppm), aquele ao qual o átomo de iodo está ligado, e os sinais em δ 183,7 ppm e δ 183,3 ppm, que correspondem aos carbonos carboxílicos C1 e C4. Todos os outros sinais correspondem aos demais carbonos aromáticos do anel A e B.

95. Ivashkina, N.V.; Romanov, V.S.; Moroz, A.A.; M. S. Shvartsberg. 5-arylethynyl-1,4 naphthoquinones. *Russ Chem Bull.*, **1984**, 33, 2345-2348.

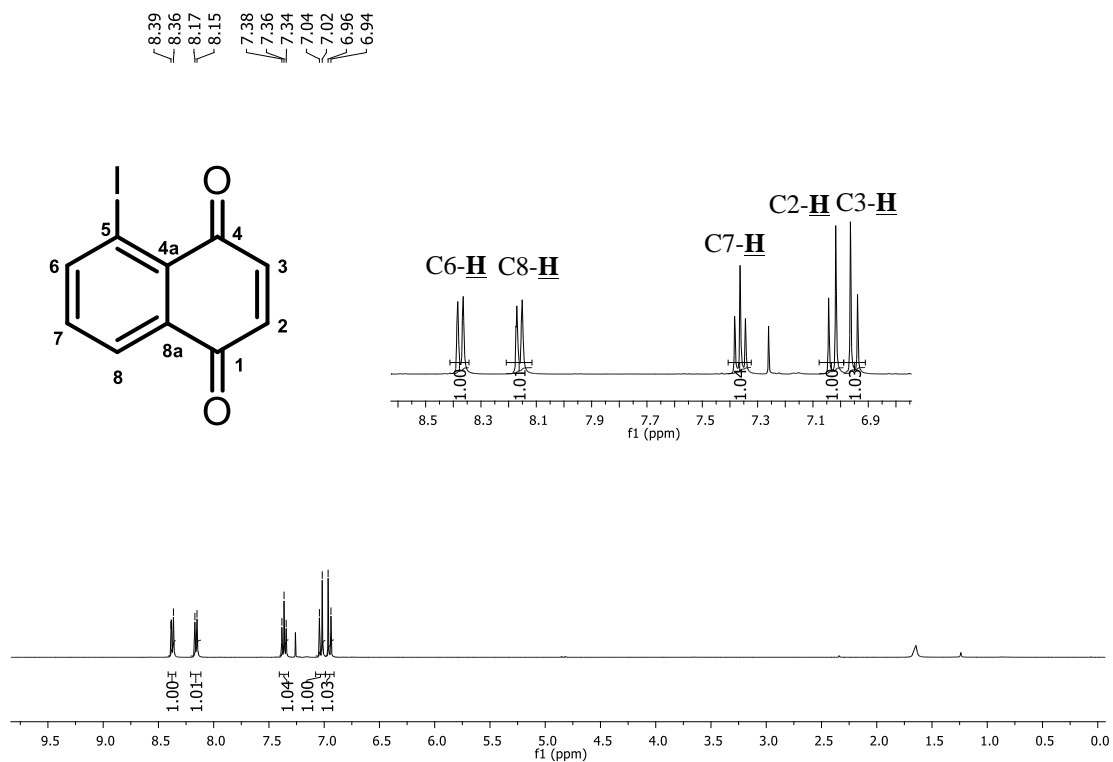


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para 40.

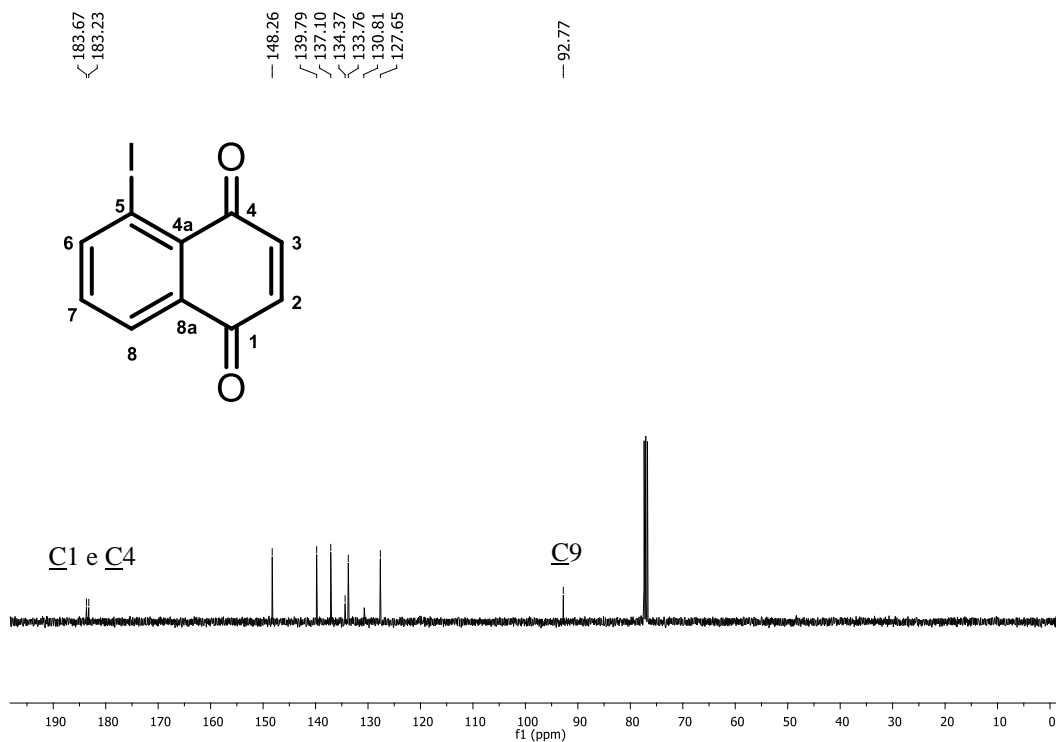
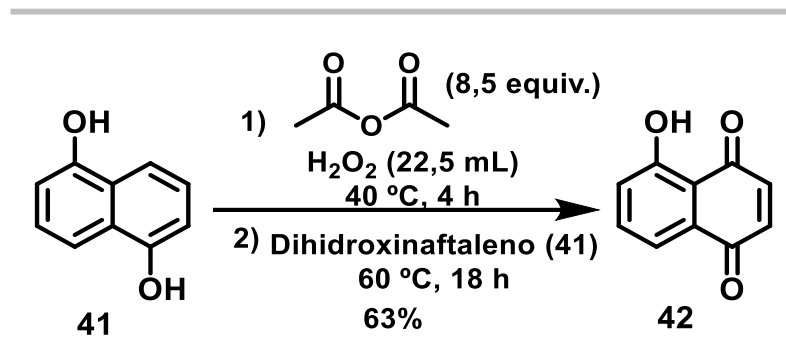


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para 40.

Para formação da juglona, a 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**42**) foi sintetizada através de uma reação de oxidação do dihidroxinaftaleno com anidrido acético e peróxido de hidrogênio (Esquema 20).



Esquema 20. Esquema da síntese da juglona (**42**).

Em seu espectro de RMN de ^1H (Figura 14), são observadas algumas mudanças nos acoplamentos dos hidrogênios aromáticos. Os hidrogênios C2-H e C3-H aparecem como um simpleto em δ 6,97 ppm, enquanto o hidrogênio C7-H está acoplado em um duplo-duplete em δ 7,30 ppm ($J = 7,7, 1,8$ Hz), e os outros hidrogênios C6-H e C8-H estão como um multipletto (δ 7,67-7,61 ppm). O hidrogênio da hidroxila se encontra em δ 11,91 ppm como era esperado.

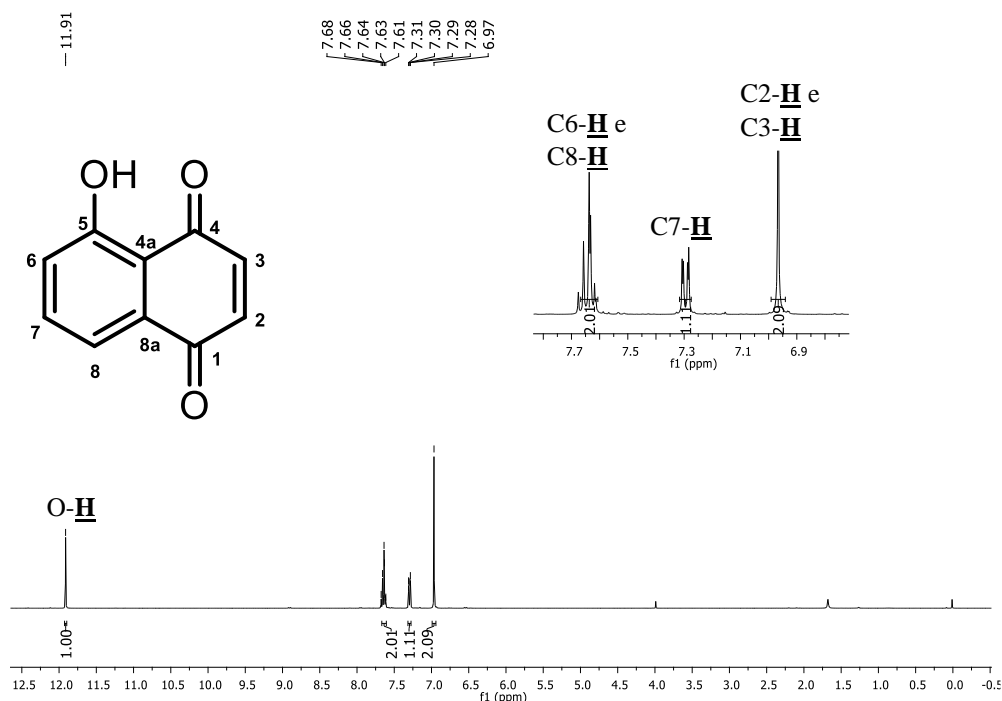
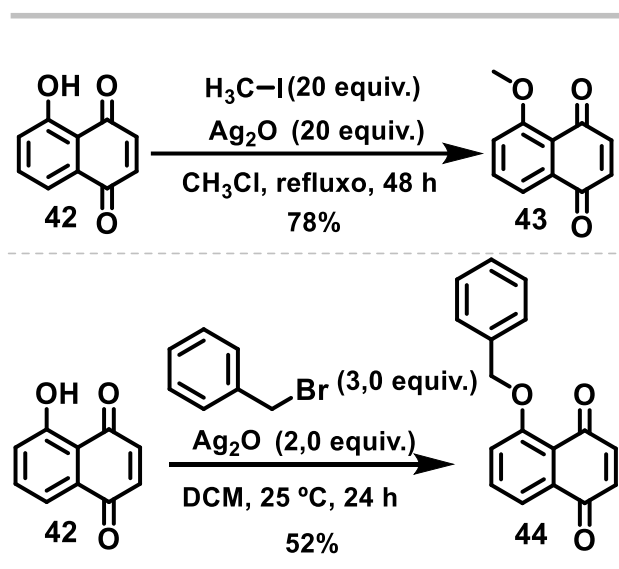


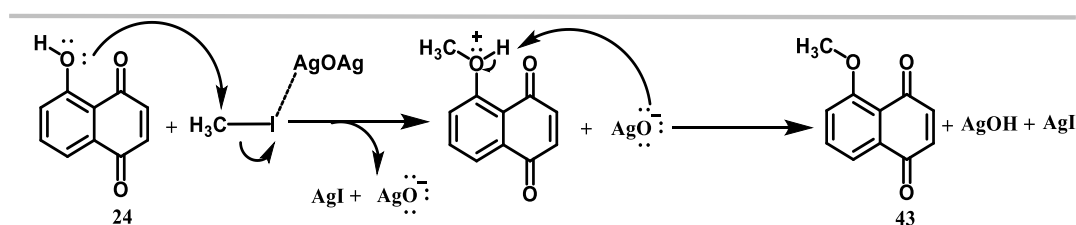
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para **42**.

A juglona (**42**) foi utilizada para a síntese de derivados alquilados, aplicados neste trabalho (Esquema 21). A 5-metóxi-1,4-naftoquinona (**43**) e a 5-benzilóxi-1,4-naftoquinona (**44**) foram sintetizadas a partir de um ataque nucleofílico oxigênio da juglona a um agente alquilante. Para as duas reações ocorrem mecanismos distintos devido a estrutura do haleto de alquila, isso pode ser observado nos Esquemas 22 e 23.



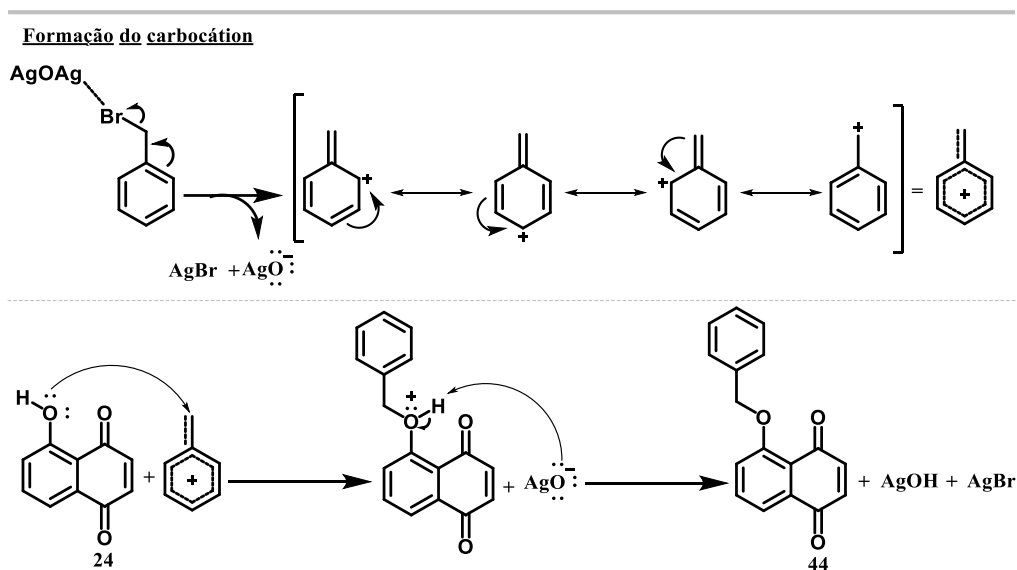
Esquema 21. Esquema da síntese de derivados da Juglona **43** e **44**.

Para a formação do composto **43**, através do iodeto de metila como agente alquilante, inicialmente o óxido de prata irá complexar com o haleto de alquila, o que tornará a eletrofilicidade do carbono maior, onde então ocorrerá o ataque do oxigênio da juglona a esse carbono. Uma espécie intermediária com o oxigênio positivo é formada. Nesta etapa, o ânion oxoargentato formado abstrai o hidrogênio, levando então ao produto alquilado final de interesse. (Esquema 22)



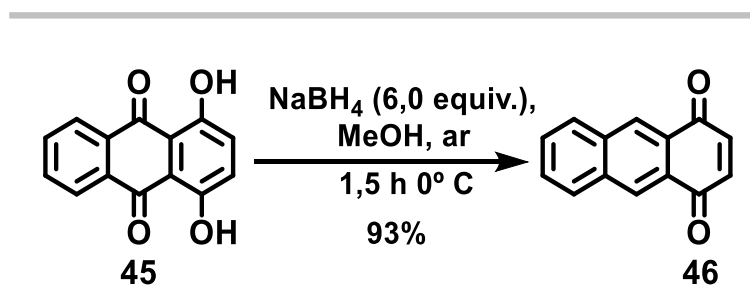
Esquema 22. Mecanismo de formação da 5-metoxi-1,4-naftoquinona (**43**).

Para a síntese do composto **44**, ocorre a formação do carbocátion do haleto de alquila, apesar deste ser um carbono primário, dada a possibilidade de estabilização por ressonância com o anel aromático. Formado o carbocátion, ocorre o ataque do oxigênio da hidroxila da juglona, ainda protonado, formando a espécie intermediária com o oxigênio positivo. O ânion oxaargentato irá fazer a desprotonação desta espécie levando ao produto final desejado. (Esquema 23)



Esquema 23. Mecanismo de formação da 5-benziloxi-1,4-naftoquinona (**44**).

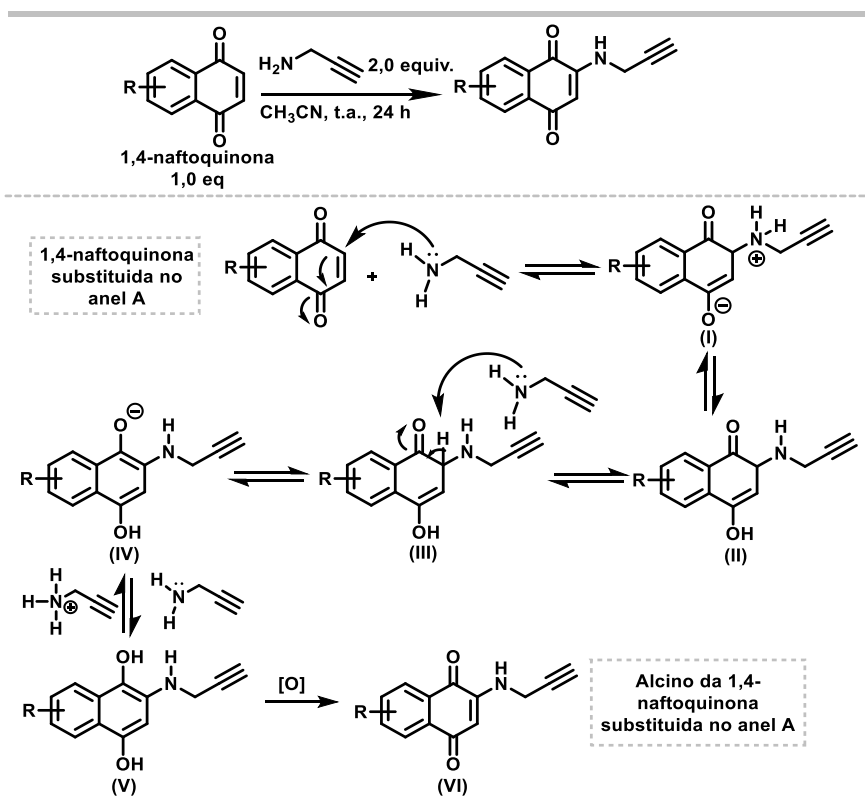
Para síntese da antraquinona **46**, quizarina (**45**) é reagida com boro hidreto de sódio em metanol, onde ocorre a redução do material de partida, seguida de uma oxidação por oxigênio levando ao produto de interesse (Esquema 24).



Esquema 24. Esquema da síntese da 1,4-antraquinona (**46**).

4.2 Síntese das 1,4-naftoquinonas com alcinos

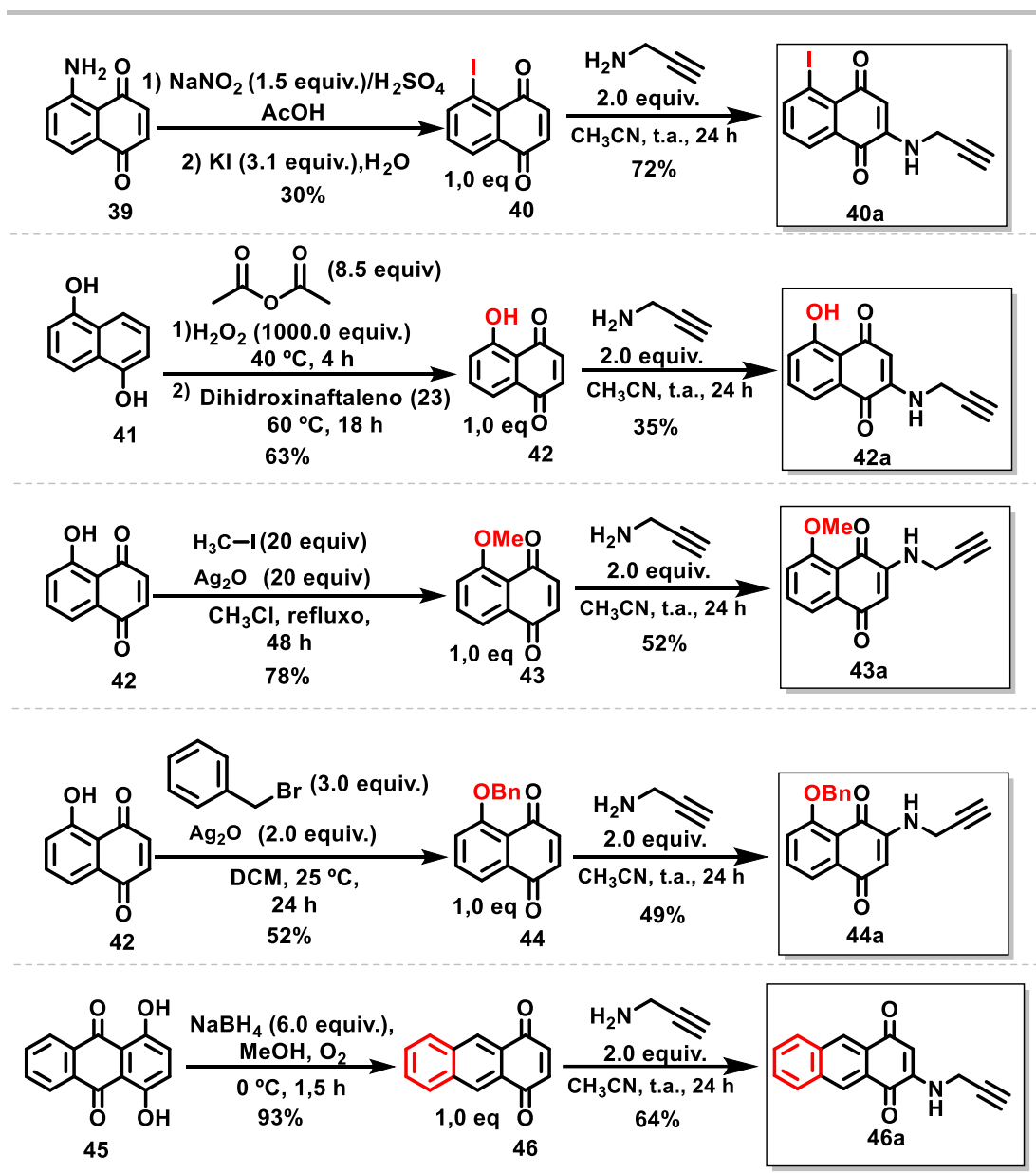
Para as reações de cicloadição catalisadas por Cu(I), cinco alcinos terminais foram sintetizados partindo das 1,4-naftoquinonas substituídas no anel A. O produto da reação para formação dos alcinos ocorre entre a 1,4-naftoquinona e a propargilamina, que contém um alcino na sua estrutura. Um mecanismo⁹⁶ proposto para formação do alcino está representado no Esquema 25, e começa através da adição nucleofílica ao carbono adjacente a carbonila pelo nitrogênio da amina. As 1,4-naftoquinonas são substituídas no anel A, e caso forem assimétricas, esse ataque pode acontecer em duas posições, a posição 2 ou 3 conforme denominadas no Esquema 18. Com o ataque da propargilamina, é formado o intermediário (I), seguido da formação da espécie neutra (II) através de uma transferência de próton. A propargilamina em excesso remove o hidrogênio ácido como mostra a estrutura (III) sendo então formado o intermediário (IV). Ocorre a geração de um dienol (V) via reação básica e este é oxidado levando ao alcino correspondente (VI).



Esquema 25. Esquema da reação de formação dos alcinos.

96. Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Rosa, M. A.; Vargas, M. D. Secondary aminas and unexpected 1-azaanthraquinones from 2-methoxy-lapachol. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9569-9574.

No Esquema 26 estão demonstrados quais são os alcinos obtidos através da síntese das 1,4-naftoquinonas substituídas no anel A reagindo com a propargilamina. Foram isolados apenas um produto em todas as reações. O padrão de substituição desses alcinos foi investigado através de espectroscopia.



Os espectros de todos os alcinos, sendo dois deles inéditos (**40a** e **46a**) e três deles já descritos na literatura (**42a**, **43a** e **44a**)⁹⁷ foram elucidados. Devido a assimetria das 1,4-

97. Mezeiova, E.; Janockova, J.; Andrys, R.; Soukup, O.; Kobrlova, T.; Muckova, L.; Pejchal, J.; Simunkova, M.; Handl, J.; Micankova, P.; Capek, J.; Rousar, T.; Hrabnova, M.; Nepovimova, E.; Marco-Contelles, J. L.; Valko,

naftoquinonas substituídas (**40**, **42**, **43**, e **44**), sabe-se que a formação do alcino pode ocorrer nas posições 2 ou 3 do anel. A confirmação da entrada deste grupo se deu por meio de os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN de ^1H), Ressonância magnética nuclear de ^{13}C (RMN de ^{13}C), Espectroscopia de correlação homonuclear (COSY), Correlação de Ligação Múltipla Heteronuclear (HMBC) e Correlação quântica simples heteronuclear (HSQC) foram realizados, além de cristalografia de raios-X, como será mostrado a seguir. Para a numeração destas estruturas, os números atribuídos partirão do carbono e hidrogênio terminais pertencentes ao alcino.

Para o alcino com substituinte iodo na posição cinco (**40a**), no espectro de RMN de ^1H (Figura 15) observa-se alguns picos que são característicos deste composto: um simpleto em δ 5,79 ppm é observado com integração para 1, referente ao hidrogênio C5-H do anel B. Outro hidrogênio também é característico destes compostos: o do próprio alcino C1-H, que se dá na região de δ 3,27 ppm como um tripleto. Como estes espectros são feitos em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6), comumente a água do solvente deuterado aparece no espectro em região muito próxima, logo a pré-saturação do hidrogênio proveniente da mesma causou também uma diminuição na integração do pico. Com δ em 4,05 ppm ($J = 6,0, 2,3$ Hz) se encontra os hidrogênios metilênicos, que aparece como um duplo duplete devido a vizinhança com o grupo amina. Este por sua vez, está na faixa dos aromáticos como um tripleto com δ 7,97 ppm ($J = 5,9$ Hz), a confirmação desse sinal se de através do COSY. Na ampliação, é possível ver os sinais dos hidrogênios aromáticos do anel A, que de acordo com os acoplamentos é possível distingui-los: δ 8,31 ppm ($J = 7,9, 1,1$ Hz) corresponde ao C9-H e está como um duplo duplete vizinho ao C10-H, em δ 7,47 ppm ($J = 7,8$ Hz), tripleto vizinho aos dois hidrogênios e por fim o C11-H em δ 8,05 ppm ($J = 7,6, 1,1$ Hz), que se apresenta também como um duplo duplete. Os sinais descritos acima com seus respectivos hidrogênios estão destacados no espectro de RMN de ^1H na Figura 15 seguidos dos espectros de COSY na Figura 16 e ampliação na Figura 17.

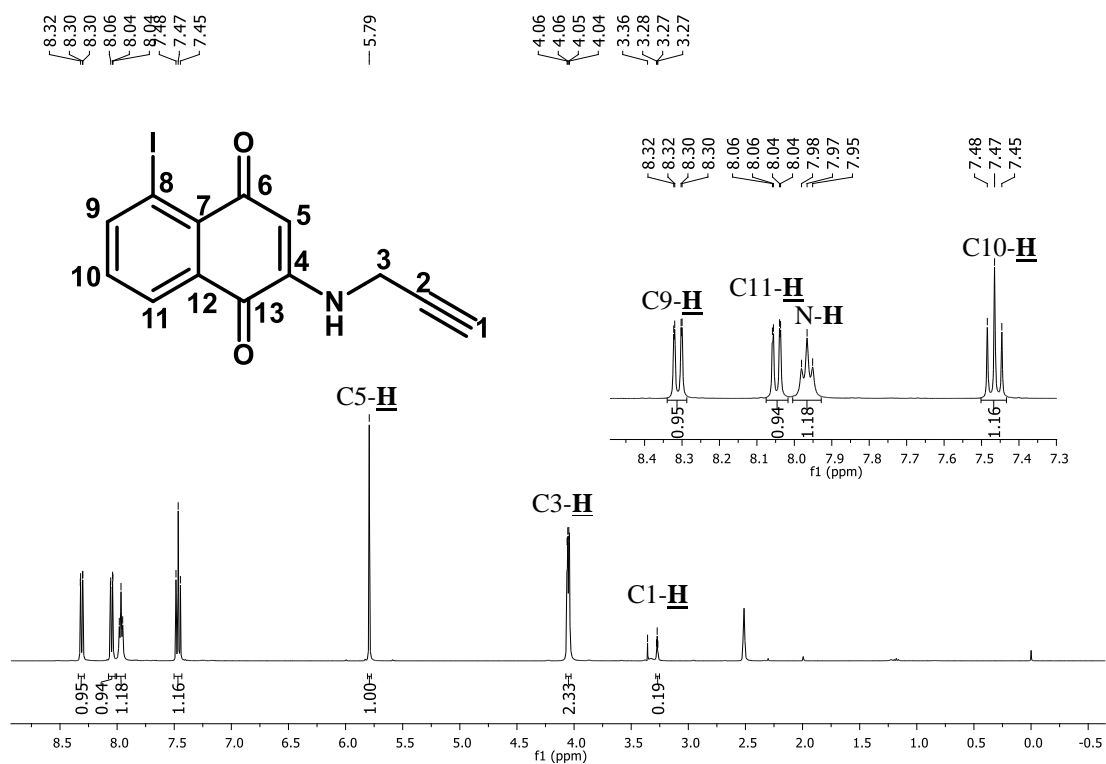


Figura 15. Espectro RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **40a**.

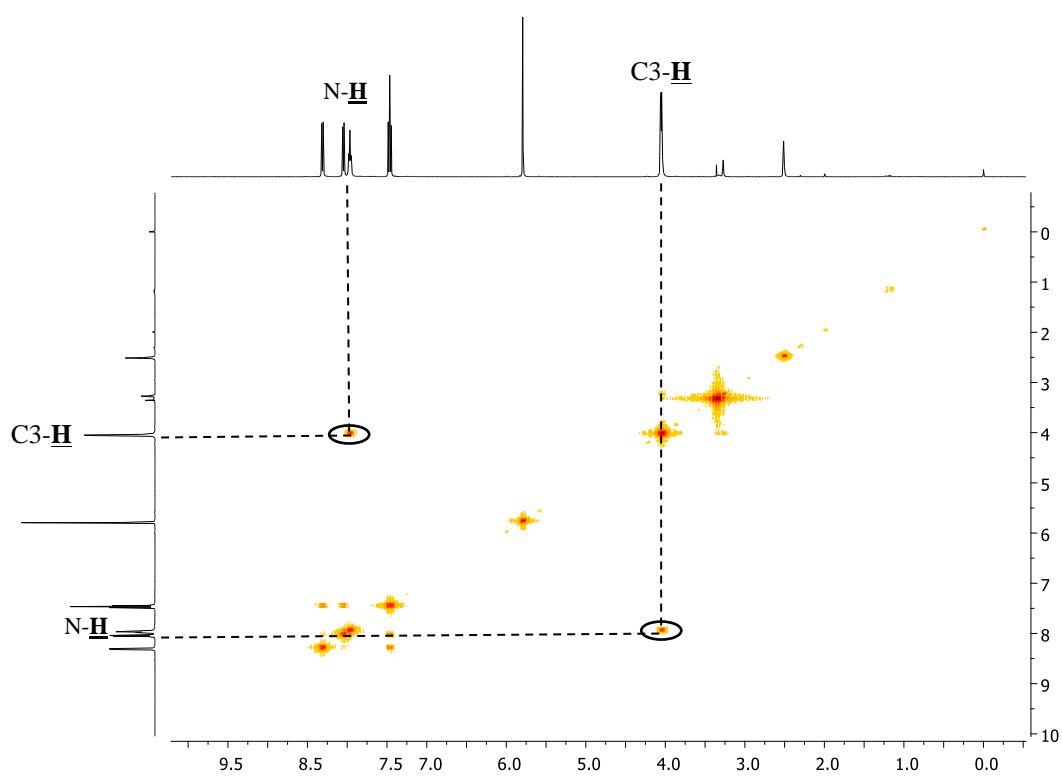


Figura 16. Espectro de COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **40a**.

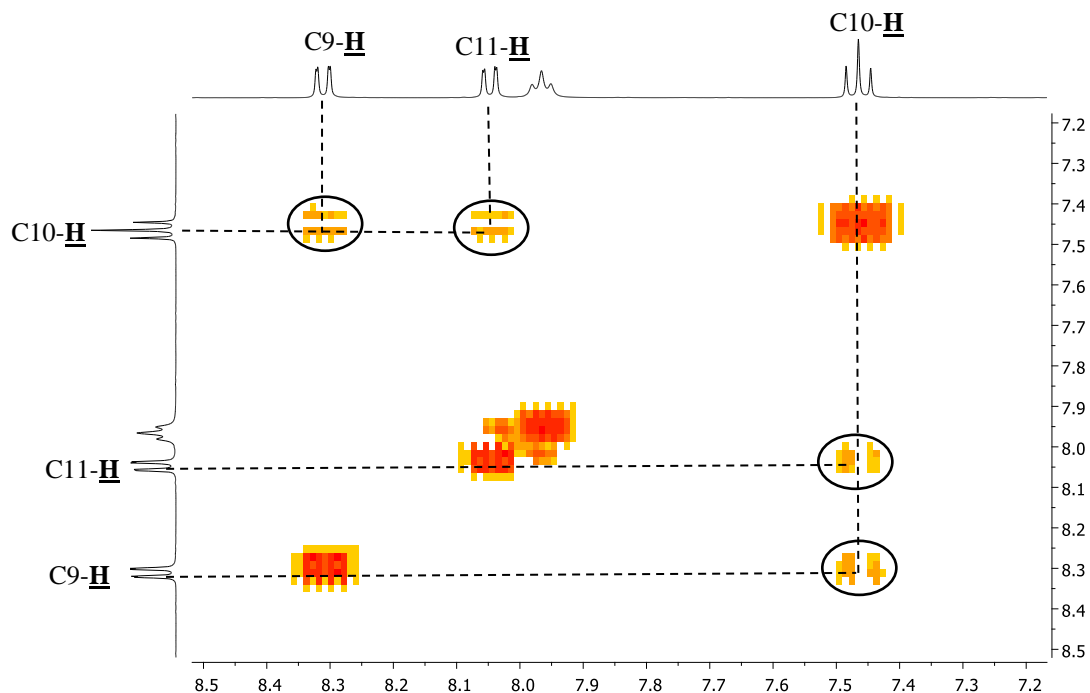


Figura 17. Ampliação do espectro de COSY (400 MHz, DMSO- d_6) para **40a**.

Com o espectro de HSQC, pode-se determinar os carbonos hidrogenados, já que com ele é possível observar as ligações C-H diretas, como observado na Figura 18, sendo eles os carbonos C3, C5, C9, C10 e C11. O carbono pertencente ao alcino tem sua interação com o hidrogênio ligado diretamente a ele suprimida devido a pré-saturação do espectro de hidrogênio. Determinadas essas ligações, é possível elucidar no espectro de ^{13}C (Figura 19) os carbonos do composto **40a**. Por estudo prévio na literatura, sabe-se que as carbonilas correspondentes as 1,4-naftoquinonas tem deslocamento químico com δ em 180,2 e 180,1 ppm. Os demais carbonos serão determinados através de uma análise detalhada do espectro de HMBC e suas ampliações.

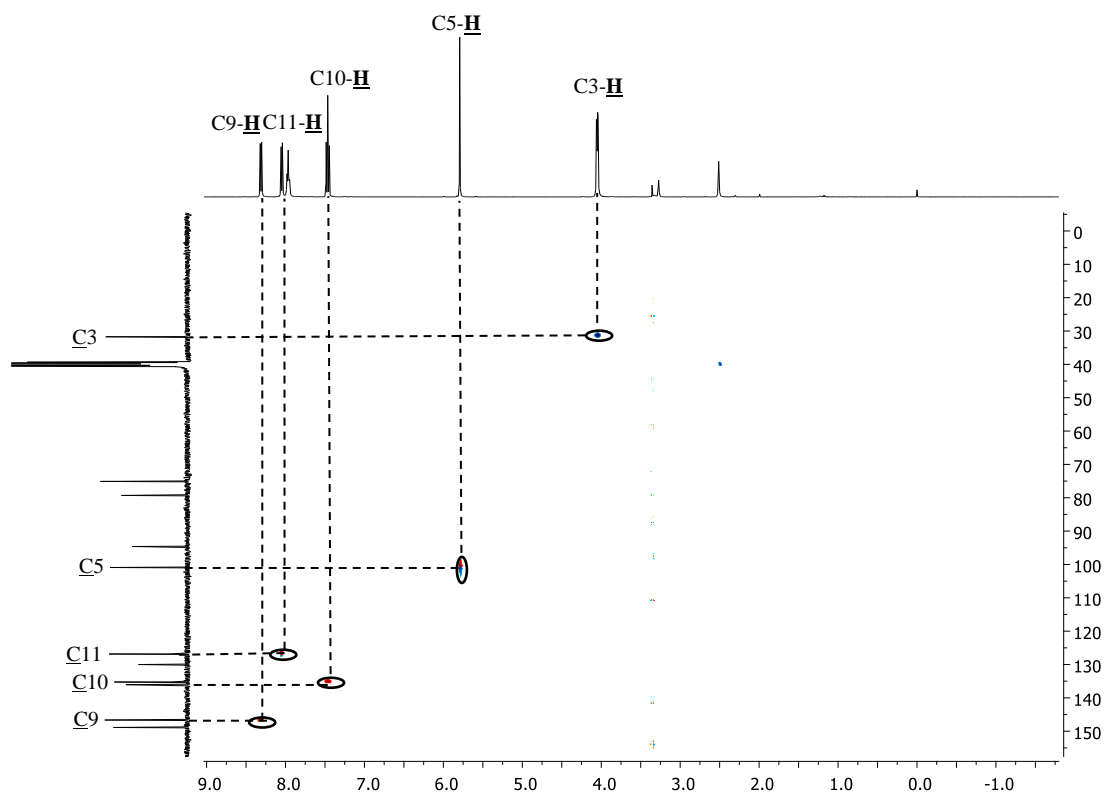


Figura 18. Espectro de HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para 40a.

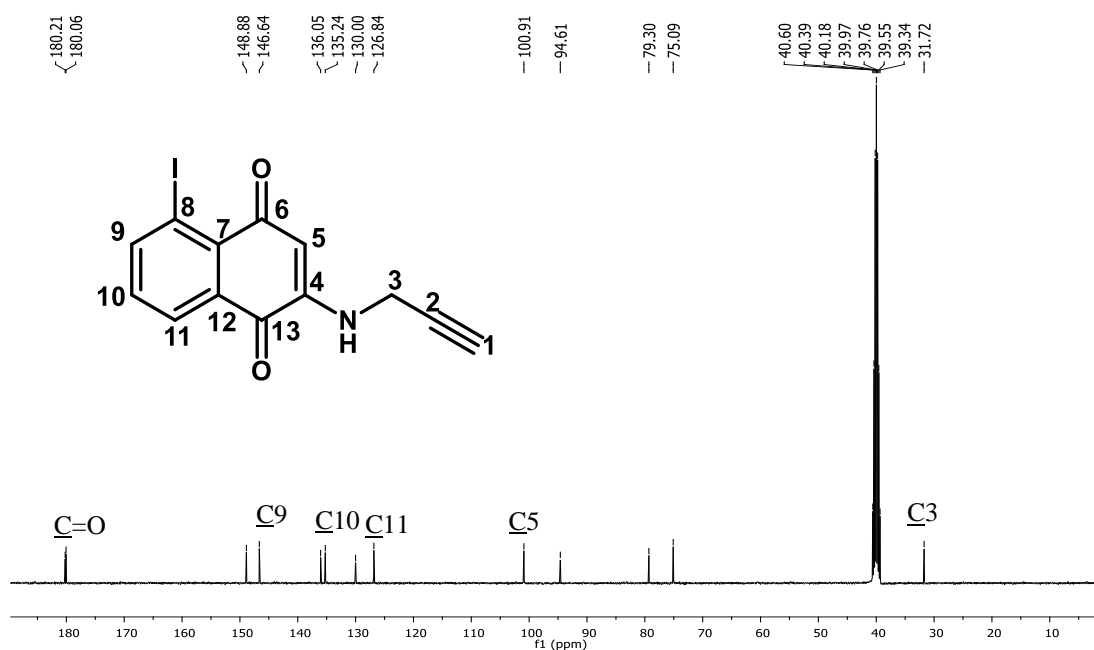


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para 40a.

A (Figura 20) traz o espectro de HMBC, que mostra interações carbono-hidrogênio por mais ligações. Para elucidar a entrada do alcino na naftoquinona, é necessária uma análise das ampliações destes espectros.

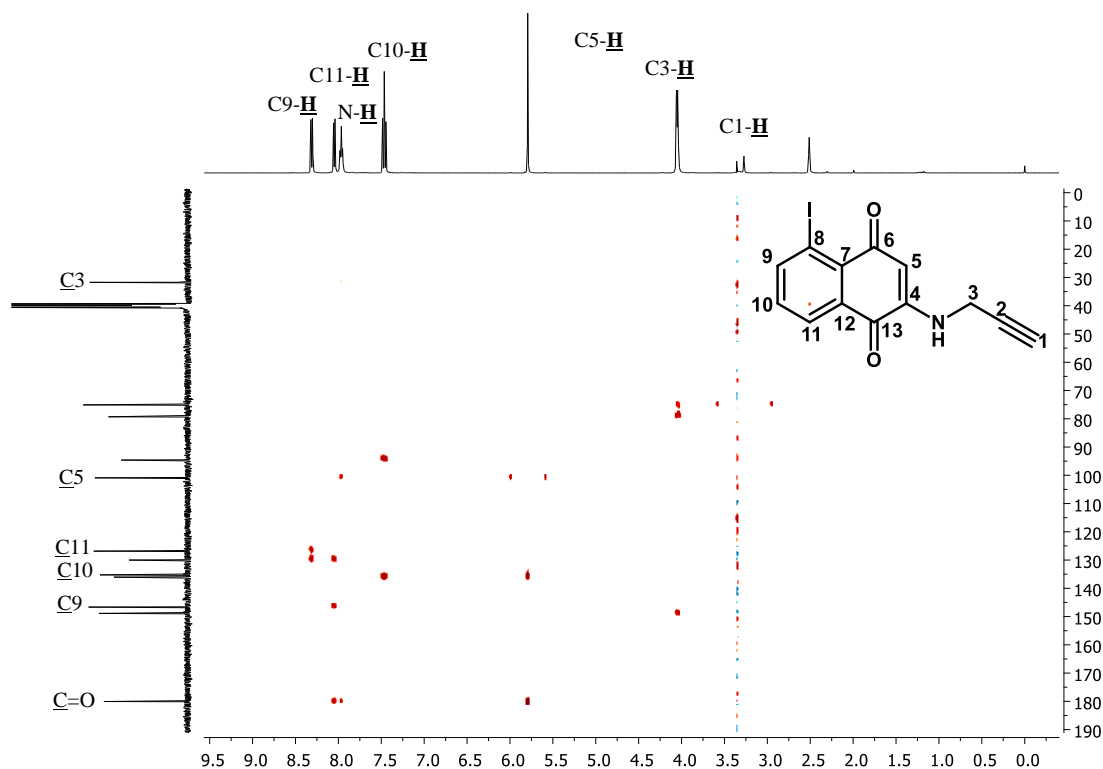


Figura 20. Espectro de HMQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) para **40a**.

Na primeira ampliação (Figura 21), é possível observar as interações entre os hidrogênios metilênicos C3-H e os carbonos dos alcinos, C1 e C2. Na (Figura 22), a ampliação do espectro de HMBC vai da região onde se encontram os hidrogênios C5-H e C3-H. É possível observar a interação do hidrogênio metílico C3-H com um carbono com δ 148,9 ppm que corresponde a um C4. Outra interação vista nessa ampliação é a interação do C5-H com o C carbonílico, e a interação com o C7. Foi possível então atribuir estes carbonos como mostrado na figura.

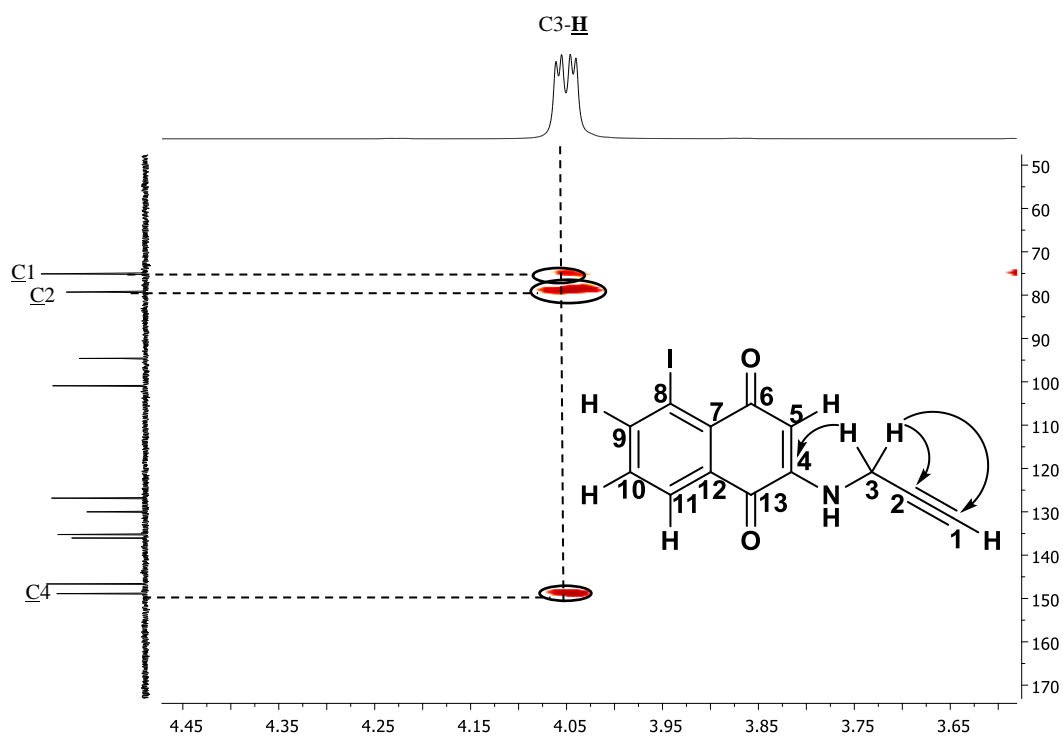


Figura 21. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) para 40a.

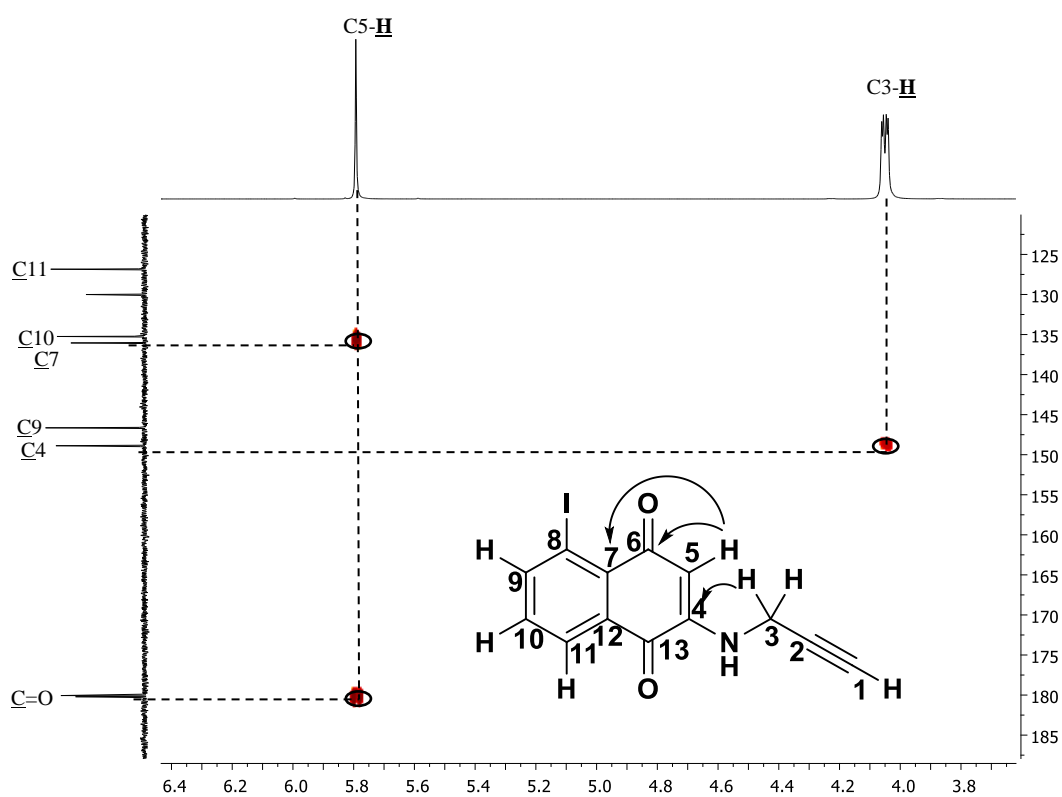


Figura 22. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) para 40a.

Na ampliação que mostra os hidrogênios aromáticos (Figura 23), observa-se uma interação entre o C10-H e o C8, carbono não hydrogenado que contém o átomo de iodo. O hidrogênio da amina está em interação com os carbonos C5, C3, C2 e o carbono carbonílico C13. O hidrogênio C11-H tem sua interação mostrada com seu carbono vizinho, C12, o C9 e também o carbono carbonílico C13. e também com um carbono carbonílico e o C9, de mais longa distância. Com estas interações observadas foi possível atribuir os demais carbonos. A interação observada na ampliação do espectro de HMBC da Figura 25 nos mostra as interações entre o hidrogênio C5-H e as carbonilas C13 e C6, com $^3J_{CH}$ e $^4J_{CH}$, respectivamente. A Figura 24 mostra através de setas coloridas de acordo com o hidrogênio correspondente quais interações foram observadas na ampliação do espectro de HMBC na região dos hidrogênios aromáticos.

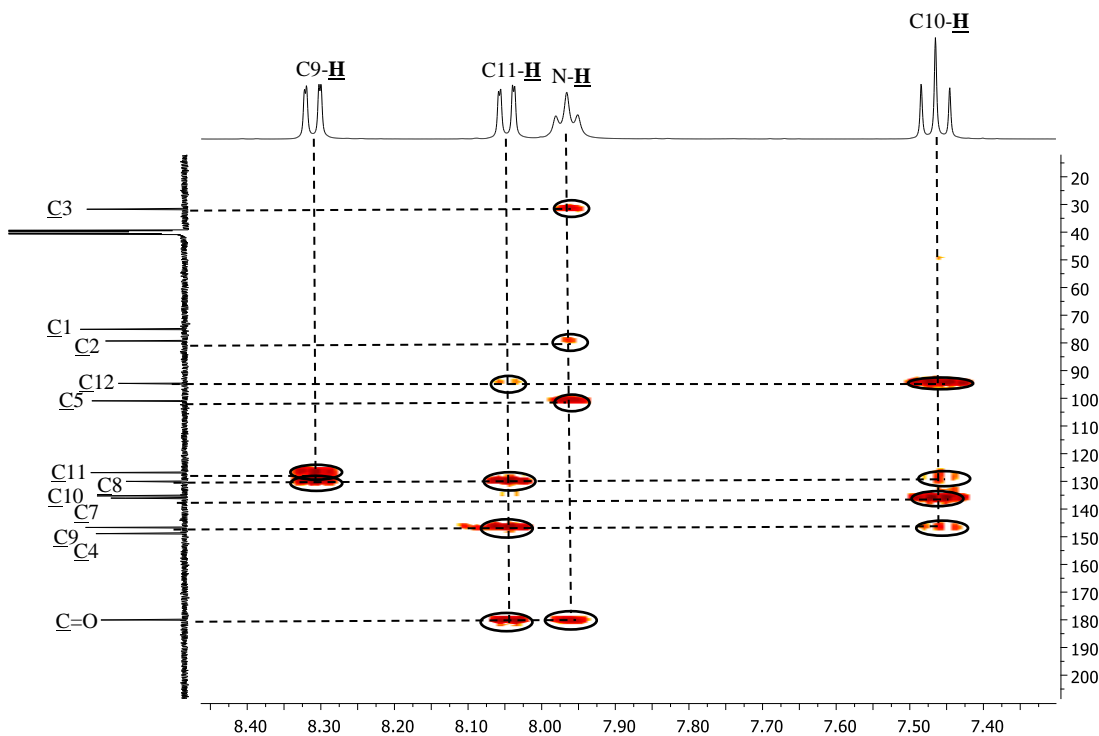


Figura 23. Ampliação do espectro de HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) para **40a**.

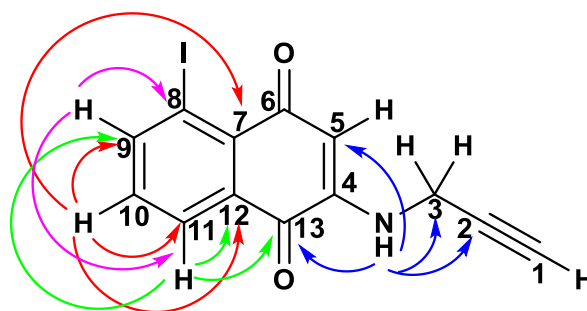


Figura 24. Interações observadas pela ampliação do espectro de HMBC para o alcaloide **40a**.

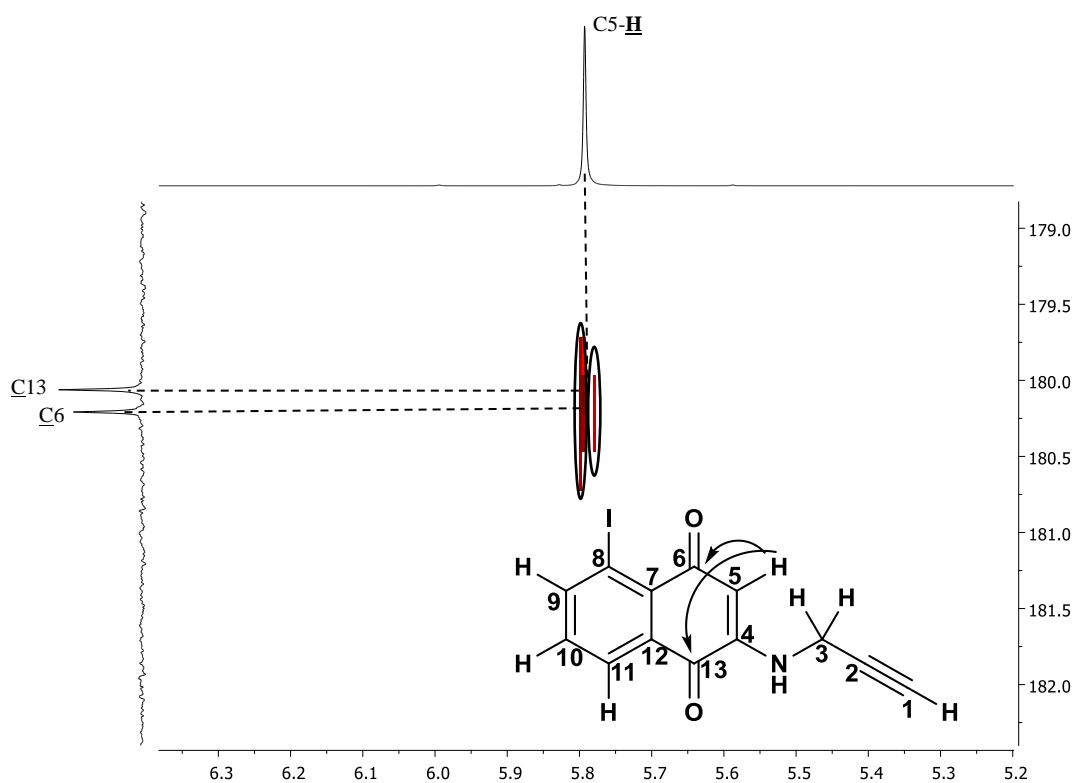


Figura 25. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) para **40a**.

Uma ampliação que elucida o padrão de substituição desse composto é dada a seguir. É possível observar que o hidrogênio da amina (N-H) e o hidrogênio C11-H interagem com a mesma carbonila do anel di-carbônico (Figura 26). Para o alcino **42a**, a mesma interação é observada, como visto na (Figura 27). Para os alcinos **43a** e **44a**, observa-se pela ampliação da mesma região do espectro de HMQC (Figura 28 e 29), que a interação que ocorre entre amina e hidrogênio aromático são entre carbonilas distintas, o que mostra a substituição na posição 2.

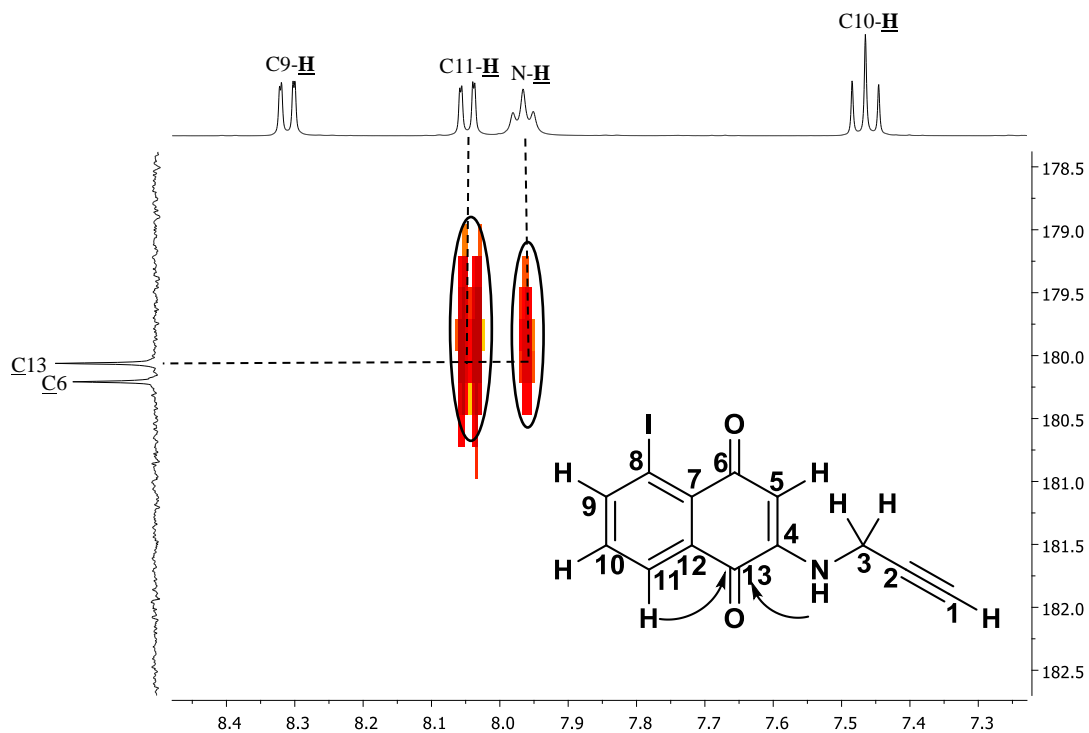


Figura 26. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) para 40a.

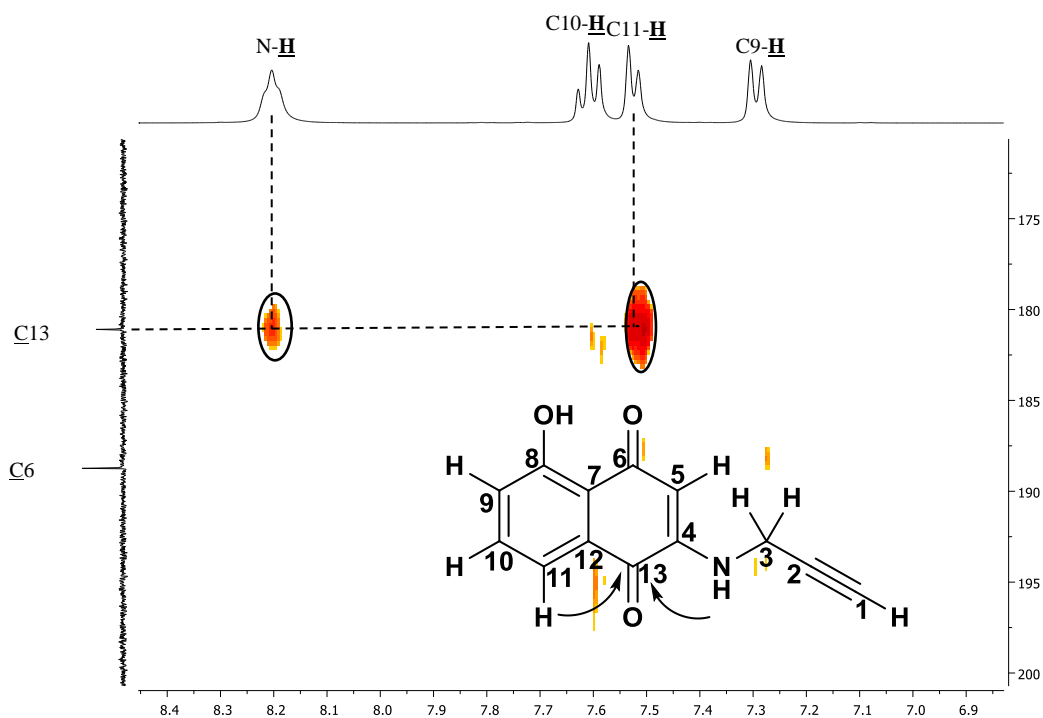


Figura 27. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) para 42a.

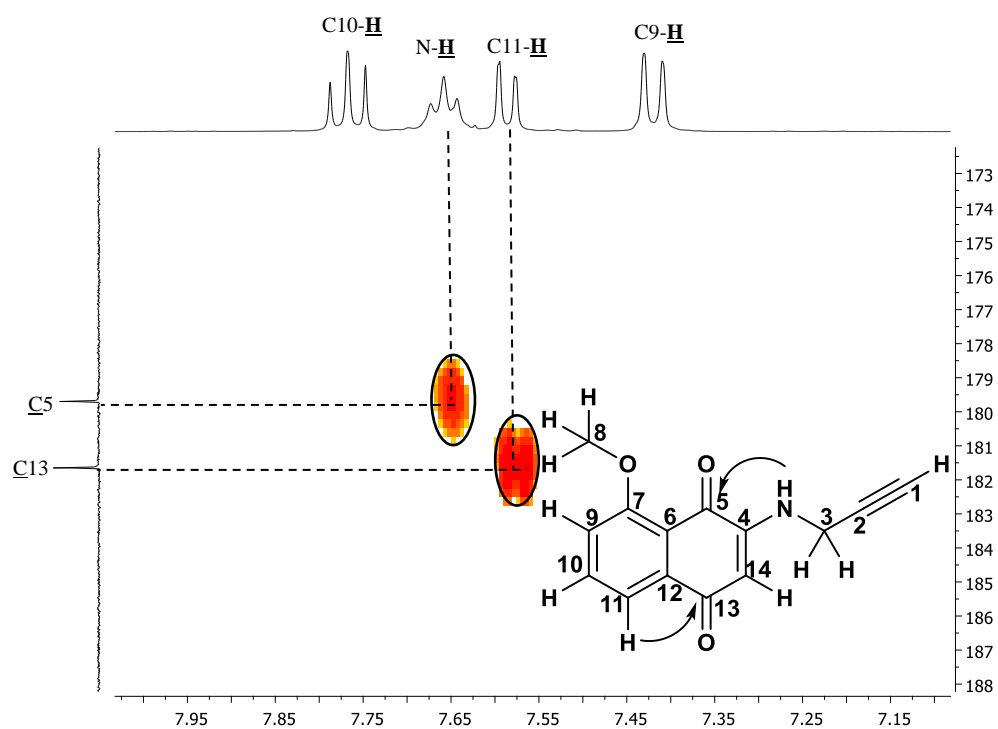


Figura 28. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para 43a.

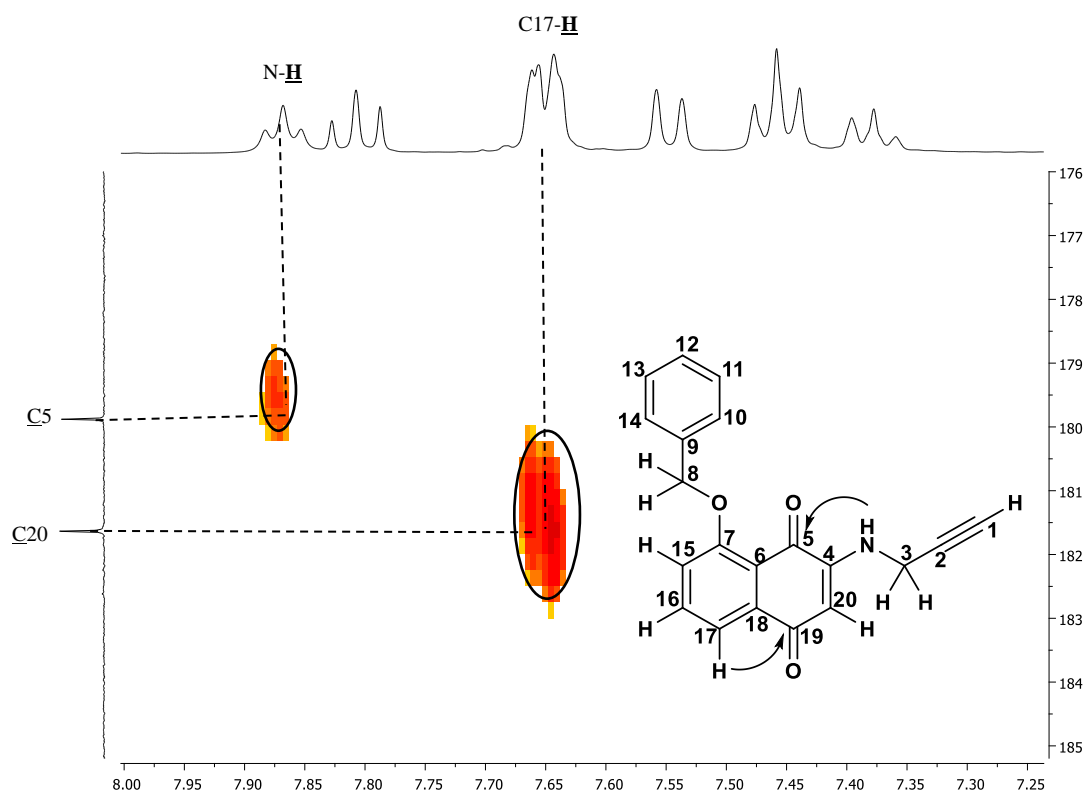
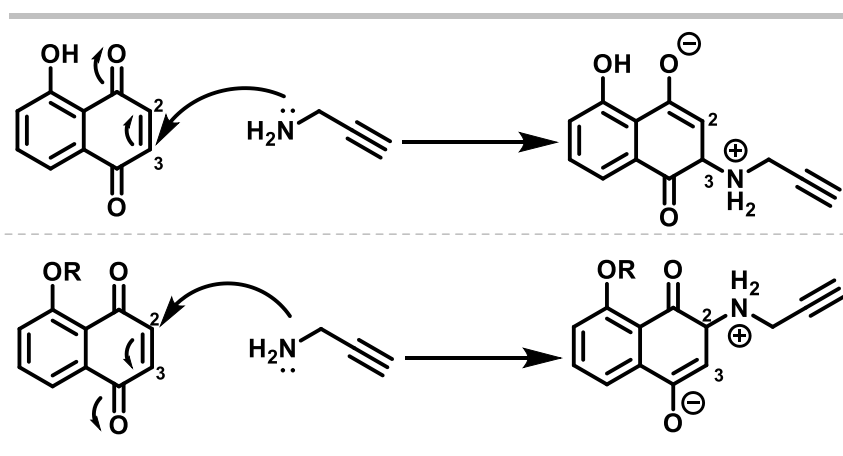


Figura 29. Ampliação do espectro de HMQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para 44a.

Alguns pontos podem ser discutidos a respeito desta regioseletividade. Os substituintes hidroxila e iodo, quando ocorre a entrada do alcino na posição 2, estabilizam a carga negativa que será formada na carbonila vizinha, via ressonância no caso da hidroxila e por indução no caso do iodo, devido sua alta polarizabilidade. Já os grupos alcóxi não estabilizam essa carga formada, o que geraria certa repulsão eletrônica, sendo assim, esse grupo direciona a entrada do alcino para a posição três (Esquema 27).



Esquema 27. Esquema que mostra a entrada do alcino nas posições 2 ou 3.

Foi possível a obtenção dos cristais dos alcinos, através de difusão de vapor de éter de petróleo em solução do composto em acetonitrila. Estes cristais tiveram qualidade adequada para os estudos de cristalografia de raios-X que confirmaram as estruturas propostas pelos estudos de ressonância magnética nuclear. As Figuras 30-32 apresentam o diagrama Ortep-3 para os compostos **42a**, **43a** e **44a**.

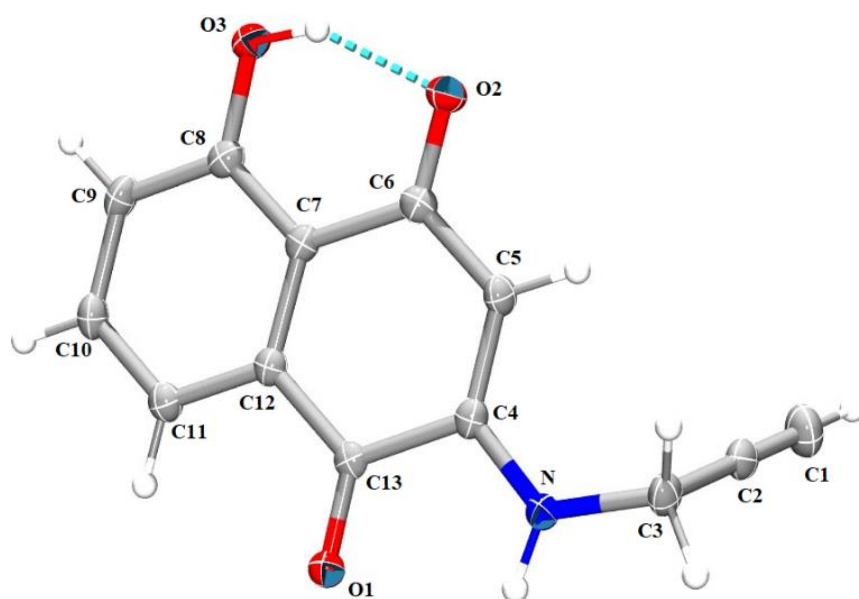


Figura 30. Projeção ORTEP-3 do composto **42a**.

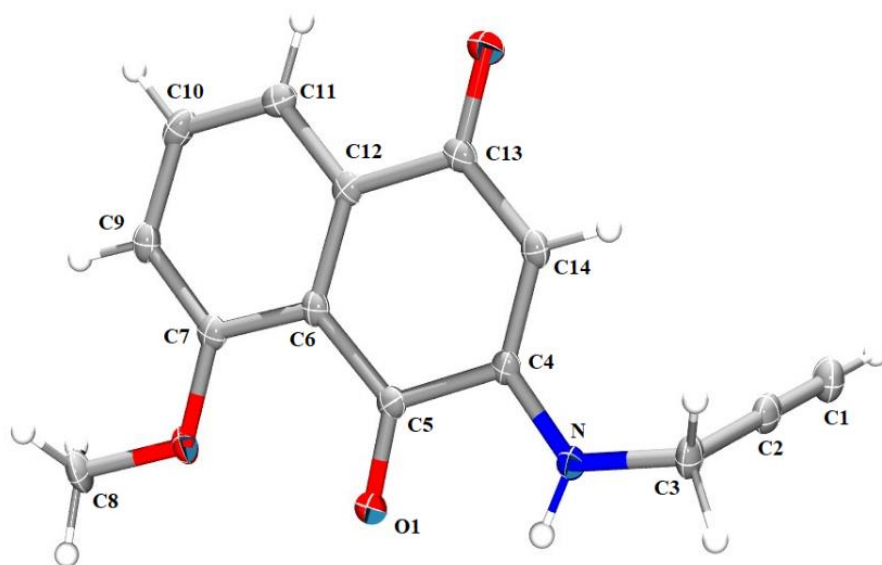


Figura 31. Projeção ORTEP-3 do composto **43a**.

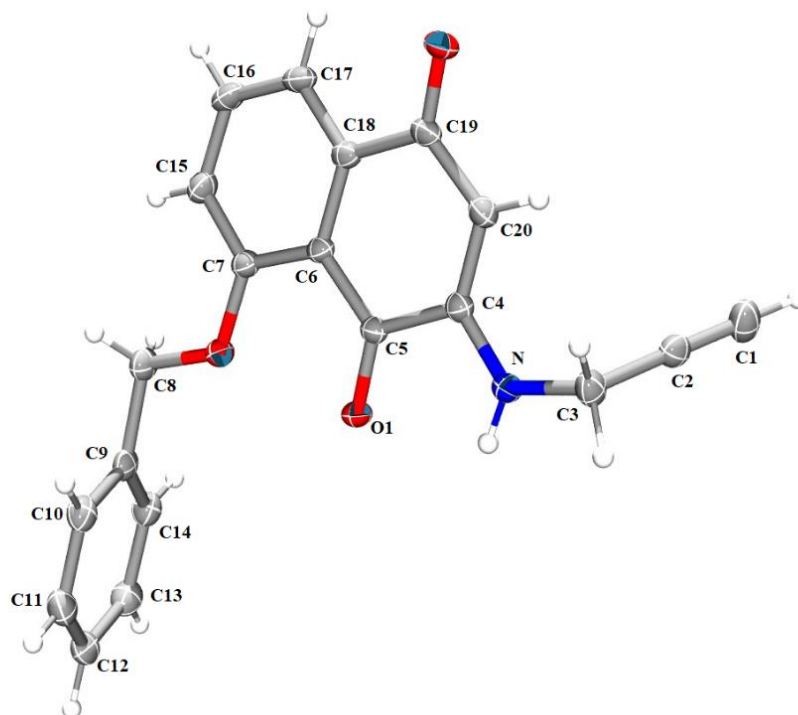


Figura 32. Projeção ORTEP-3 do composto **44a**.

A antraquinona **46** devido a sua simetria, não tem distinção de entrada da propagilamina na formação do produto **46a**. No espectro de RMN de ^1H (Figura 33) é possível observar sinais característicos já observados nos alcinos para o composto **46a**: o hidrogênio correspondente ao C1-H em 3,26 ppm (que aqui também o sinal suprimido devido a pré-saturação do espectro devido a água residual presente no DMSO- d_6). O hidrogênio metilênico correspondente C3-H como um dupleto-dupleto em δ 4,04 ppm ($J = 6,1, 2,2$ Hz) e o simpleto característico C5-H com δ 5,70 ppm.

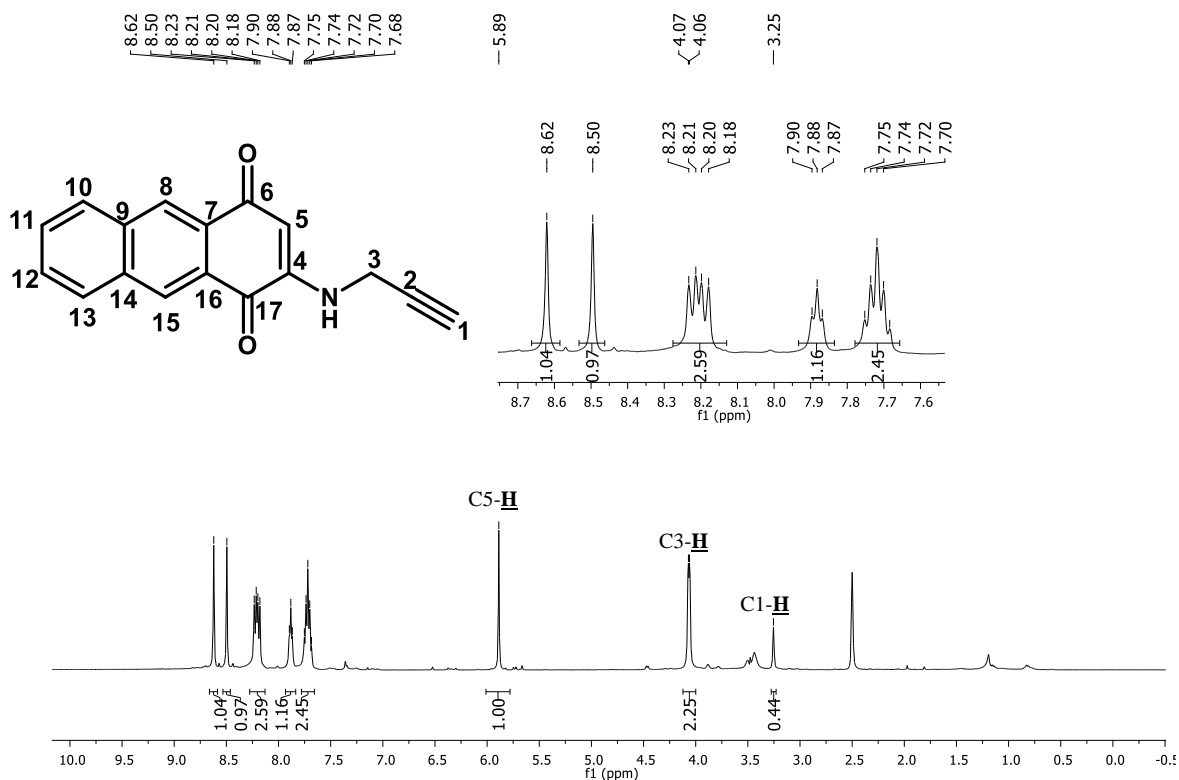


Figura 33. Espectro RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para **46a**.

Na Figura 34 é possível observar o espectro de COSY para o composto **46a**, onde a interação entre o hidrogênio metilênico C3-H e o hidrogênio da amina é destacada. Na ampliação do espectro de COSY (Figura 35), é possível observar as interações entre os hidrogênios aromáticos. Os hidrogênios C8-H e C15-H aparecem como um simpleto em δ 8,62 e 8,50 ppm. O hidrogênio da amina também aparece nessa região com δ 7,88 ($J = 5,6$ Hz) como um tripleto. Os demais hidrogênios do terceiro anel estão mais desblindados, sendo os C10-H e C13-H com δ 8,21 ($J = 13,9, 7,7$ Hz) aparecendo como um duplo duplete com integração para dois, e um multipletto (C11-H e C12-H entre δ 7,78 a 7,66 ppm). Foi possível então atribuir estes sinais nos espectros.

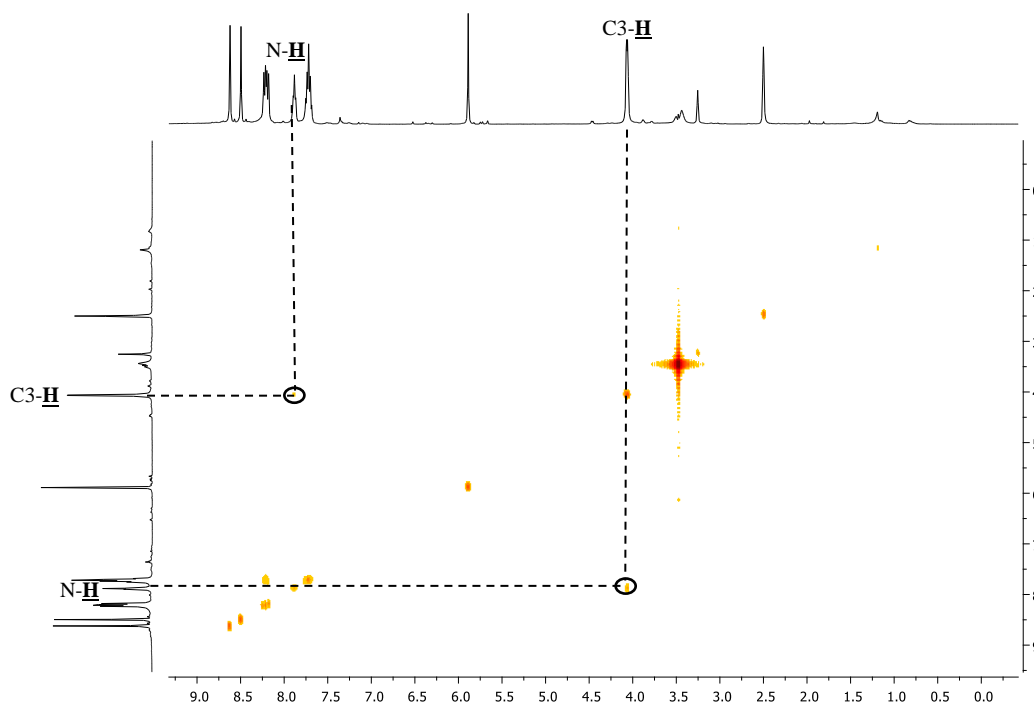


Figura 34. Espectro COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆) para **46a**.

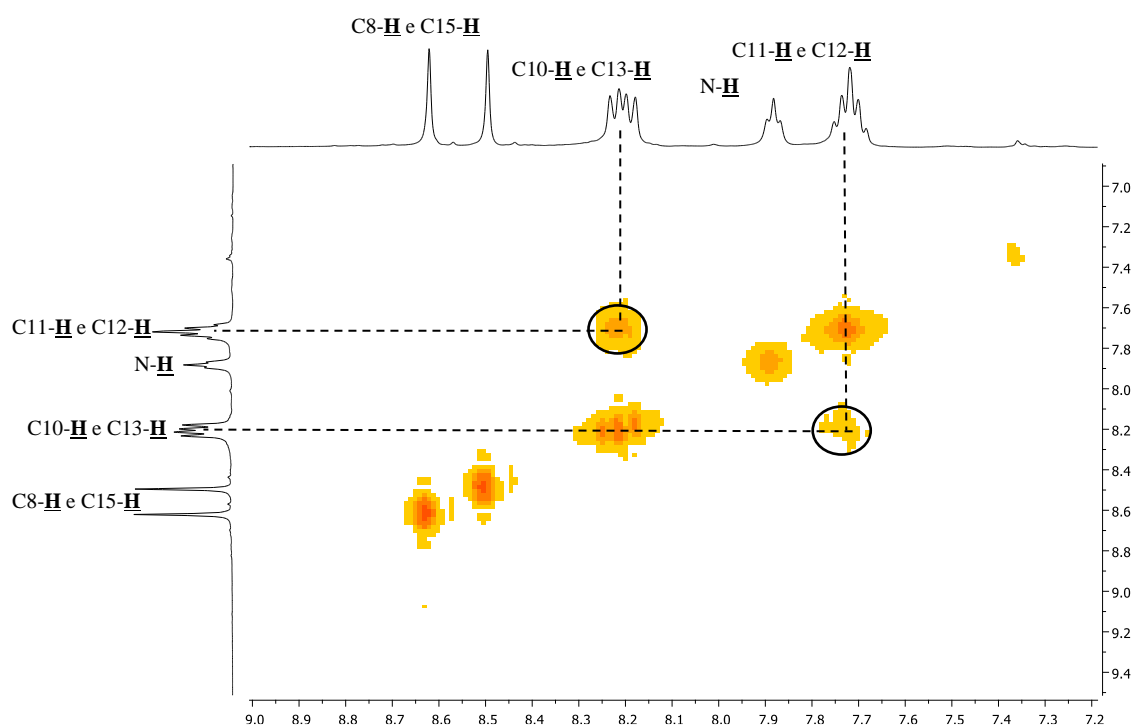


Figura 35. Ampliação do espectro COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆) para **46a**.

No espectro de HSQC do composto **46a** é possível observar, inicialmente, as ligações entre os hidrogênios C3-H e C5-H e seus respectivos carbonos C3 e C5 (Figura 36). A

ampliação da região dos hidrogênios aromáticos deste espectro mostra que não é possível distinguir os carbonos aromáticos devido a suas proximidades de deslocamento químico (Figura 37). No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 38), os carbonos possíveis de serem distinguidos foram atribuídos.

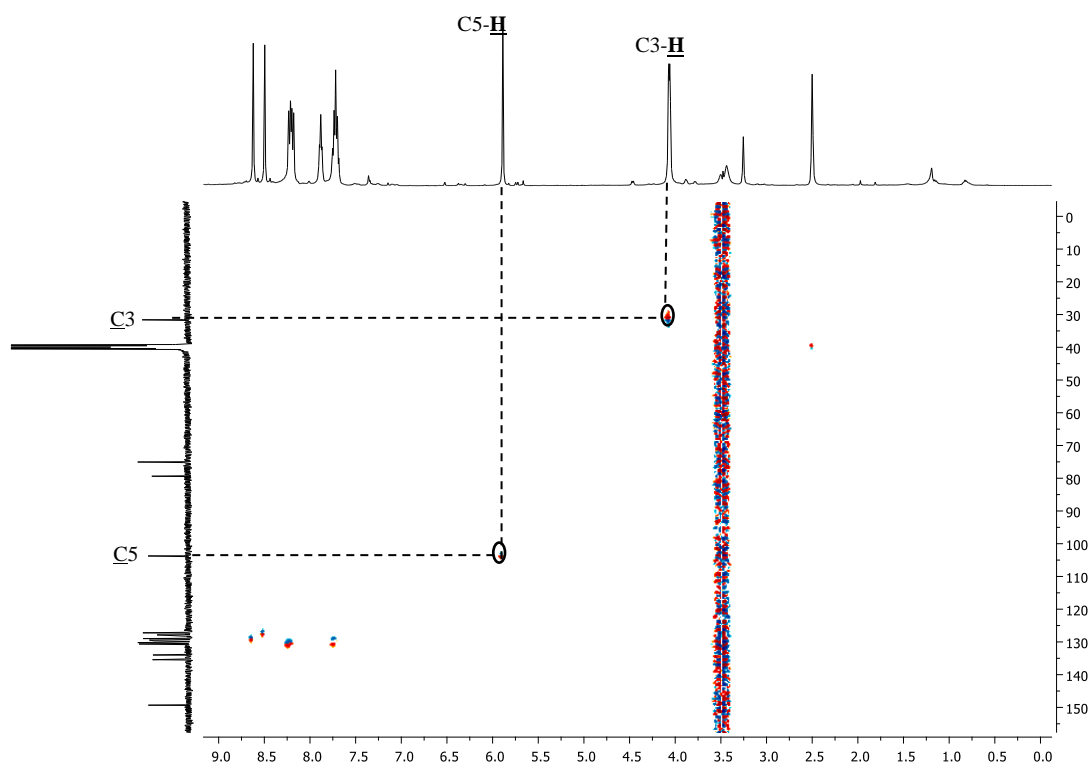


Figura 36. Espectro HSQC (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **46a**.

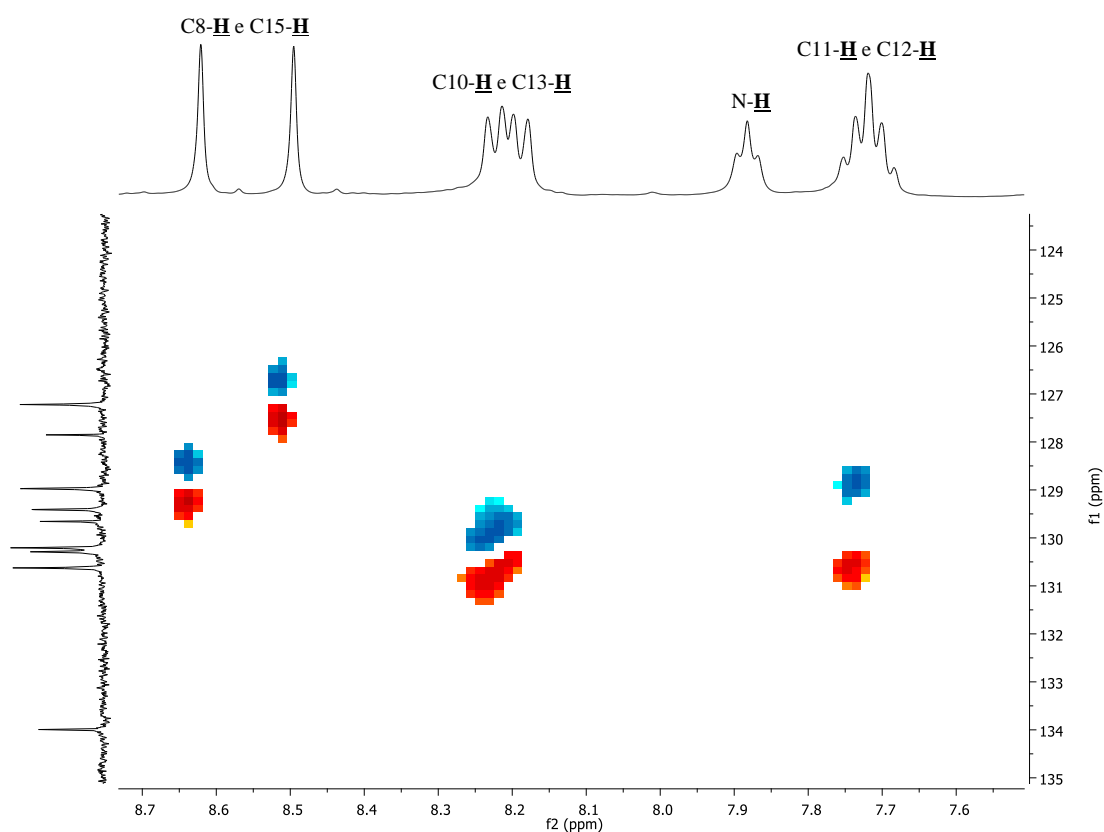


Figura 37. Ampliação do espectro HMBC (400 MHz, DMSO-*d*₆) para 46a.

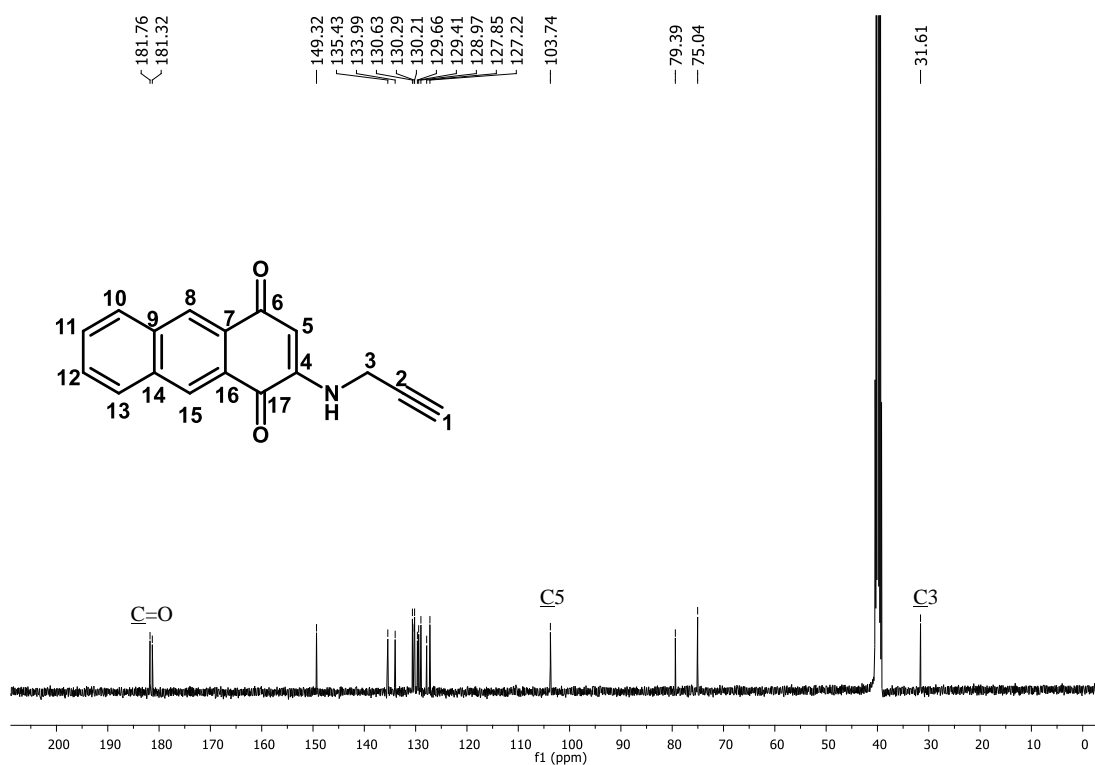


Figura 38. Espectro RMN de ¹³C (400 MHz, DMSO-*d*₆) para 46a.

O espectro de HMQC do composto **46a** está na Figura 39. Através das suas ampliações, é possível fazer a determinação de alguns carbonos. Na Figura 40, o carbono dos alcinos C1 e C2 assim como o carbono ligado diretamente à amina é determinado devido sua interação com os hidrogênios metilênicos C3-H. Pela segunda ampliação (Figura 41), na região das duas carbonilas, pode-se distinguir os hidrogênios que interagem com elas, C5-H e C8-H, interagindo com a carbonila C6 e C15-H e o hidrogênio da amina interagindo com a carbonila C17. Na Figura 42, é possível determinar os carbonos adjacentes às carbonilas C7 e C16 pela sua interação com sinais simpletos referentes aos hidrogênios do segundo anel. Demais correlações entre os hidrogênios aromáticos e carbonos aromáticos não foram possíveis de serem feitas devido à proximidade dos deslocamentos químicos dos carbonos desta faixa, o que também é possível de ser observado na Figura 42.

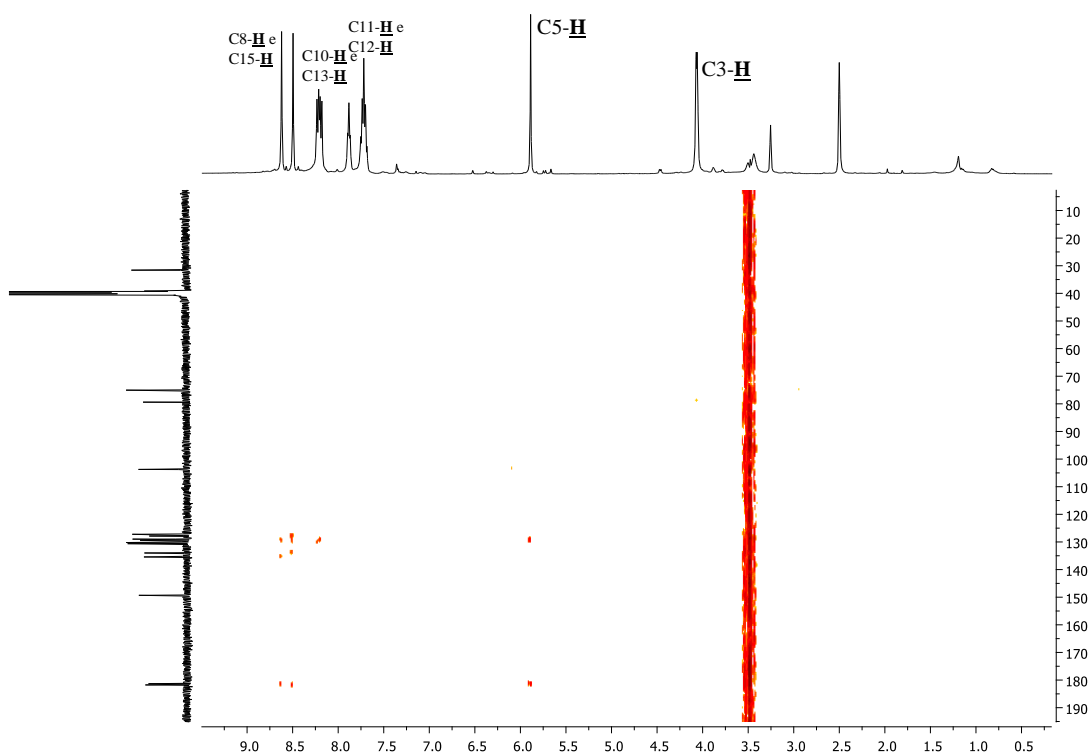


Figura 39. Espectro HMQC (400 MHz, DMSO- d_6) para **46a**.

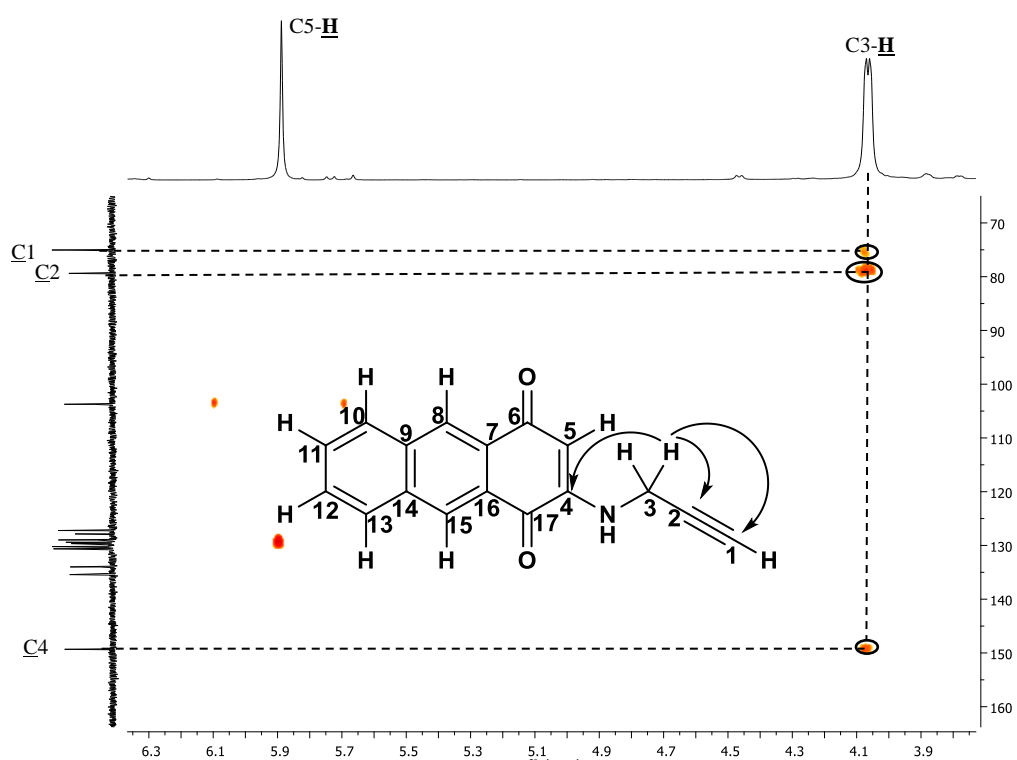


Figura 40. Ampliação do espectro HMQC (400 MHz, DMSO- d_6) para **46a**.

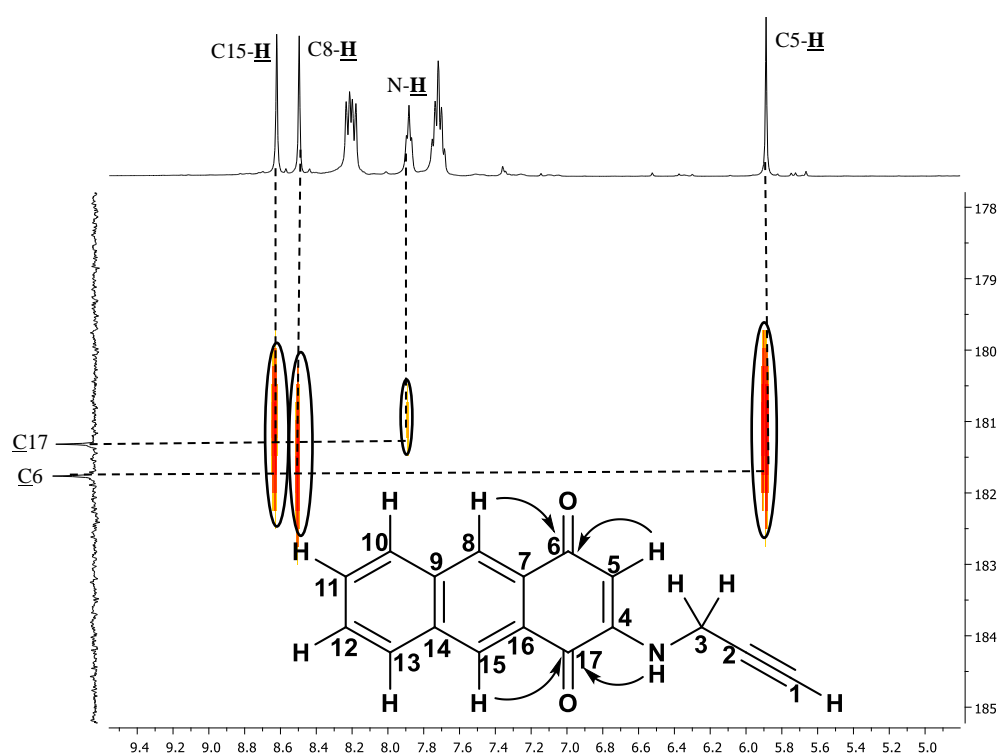


Figura 41. Ampliação do espectro HMQC (400 MHz, DMSO- d_6) para **46a**.

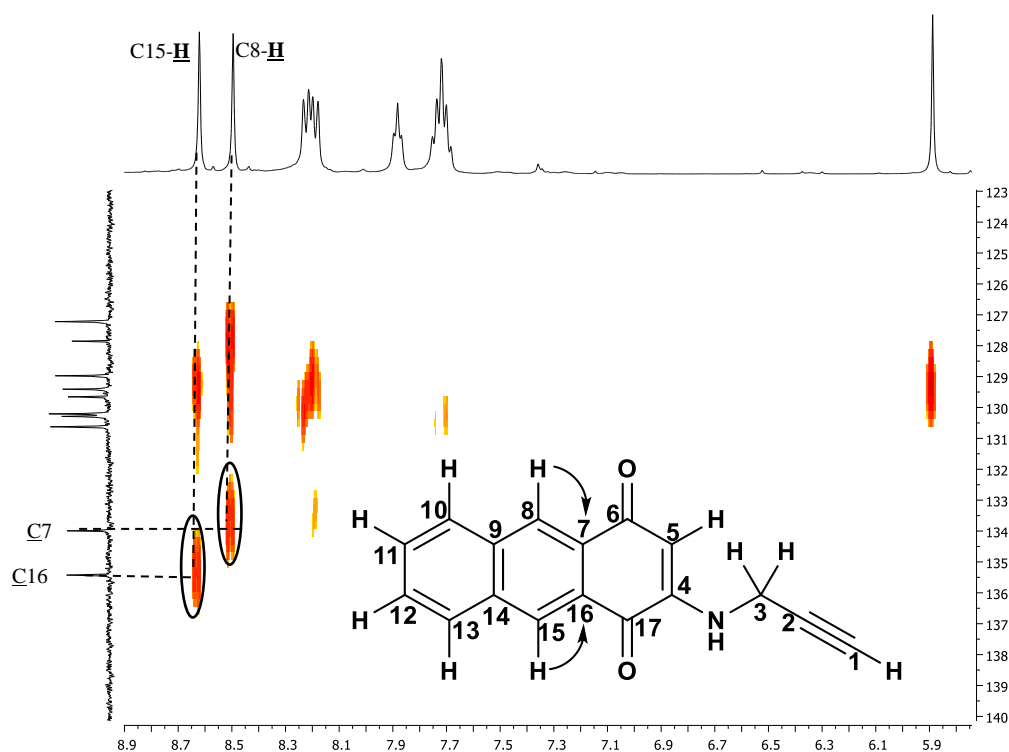


Figura 42. Ampliação do espectro HMQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) para **46a**.

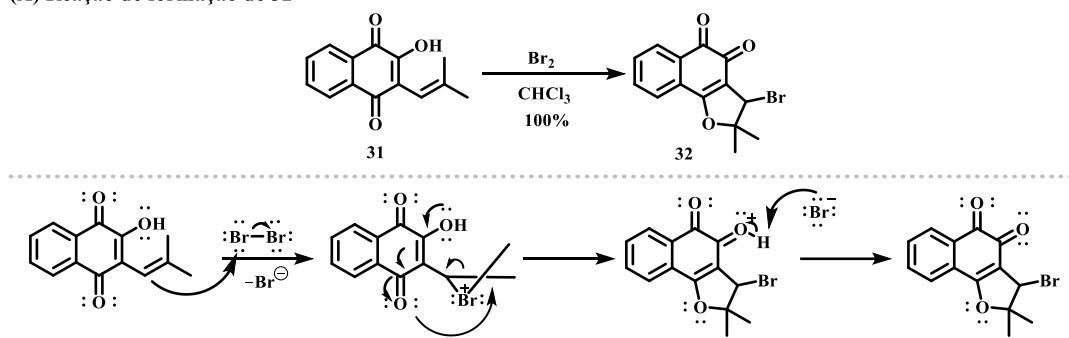
4.3 Síntese das azidas

As azidas, já sintetizadas anteriormente por nosso grupo,^{25,66,71} ao reagir com o alcino, geram através das reações de cicloadição catalisadas por cobre formando os anéis triazólicos que são alvos de estudo deste trabalho.

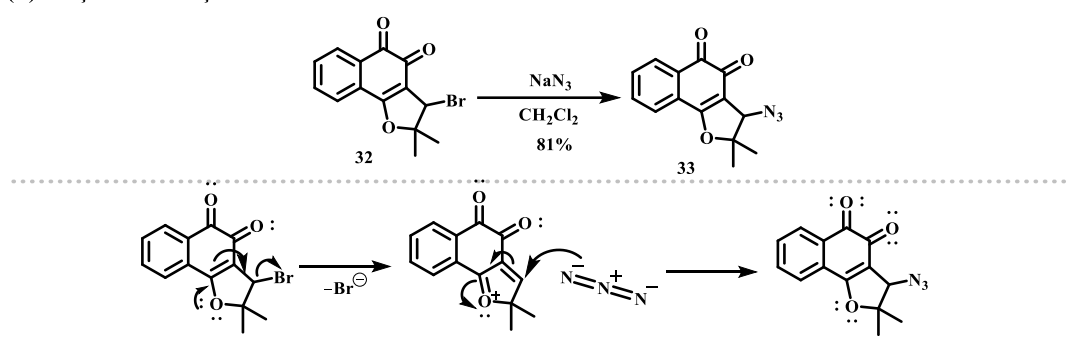
Foram sintetizadas e devidamente caracterizadas, duas azidas derivadas de quinonas, exemplificadas nas reações abaixo. Para formação do composto **33**, a partir do *nor*-lapachol (**31**), um importante derivado do lapachol (**7**) sintetizado a partir de uma oxidação de Hooker.⁷⁵ A síntese do composto **32** foi preparada através da ciclização do mesmo com bromo e clorofórmio. Seguido por uma reação de substituição nucleofílica com azida de sódio em diclorometano, a azida **33** foi obtida.⁹⁸ Uma proposta mecanística para esta reação está exemplificada no Esquema 28.

96. da Silva E. N. Jr.; Menna-Barreto, R. F.; Pinto, M. C.; Silva, R. S.; Teixeira, D. V.; de Souza, M. C.; Simone, C. A.; Castro, S.L.; Ferreira, V.F.; Pinto, A.V. Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi*. *Eur J Med Chem.*, **2008**, 8, 1774-1780.

(A) Reação de formação de 32



(B) Reação de formação da azida 33



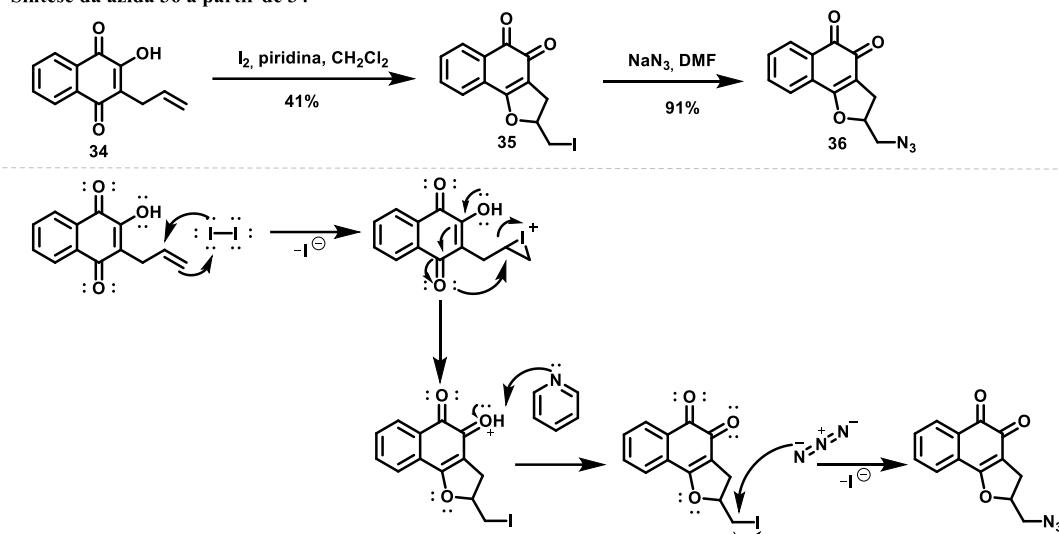
Esquema 28. Esquema para a síntese da azida **33**.

A segunda azida **36** foi sintetizada a partir da 2-hidroxi-3-alil-1,4-naftoquinona (**34**, C-alil lausona) com iodo metálico dissolvido em uma mistura de diclorometano e piridina. A formação de **35** se dá através de uma adição nucleofílica do iodo a ligação dupla alílica de **34** seguida de uma ciclização, gerando um anel furano.⁹⁹ Em seguida, uma reação de substituição com azida de sódio em dimetilsulfóxido ocorre, levando a formação da azido-naftoquinona **36**.¹⁰⁰ Uma proposta mecanística para síntese de **36** está representada no Esquema 29.

99. Pinto, A. V.; Silva, R. S. F.; Simone, C. A.; Castro, S. L.; Smalta, V. R.; Santos, G. L.; Costa, E.; Trindade, U. L. T.; Teixeira, D. V.; Pinto, Maria do Carmo, F. R. Synthesis of naphthofuranquinones with activity against *Trypanosoma cruzi*. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 526-530.

100. Da Cruz, G. H. E.; Silvers, A. M.; Jardim, G. A. M.; Resende, M. J.; Cavalcanti, C. B.; Bomfim, S. I.; Pessoa, C.; Simone, A. C.; Botteselle, V. C.; Braga, L. A.; Nair, K. D.; Namboothiri, N. N. I.; Boothman, A. D.; Da Silva Júnior, N. E. Synthesis and antitumor activity of selenium-containing quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 122, 1-16.

Síntese da azida 36 a partir de 34



Esquema 29. Proposta mecânica para a síntese da azida 36.

Um fato importante pode ser destacado a partir da análise dos espectros das azidas obtidas na região do infravermelho, onde pode-se observar uma banda característica em $\sim 2100\text{ cm}^{-1}$ como pode ser observado na Figura 43.

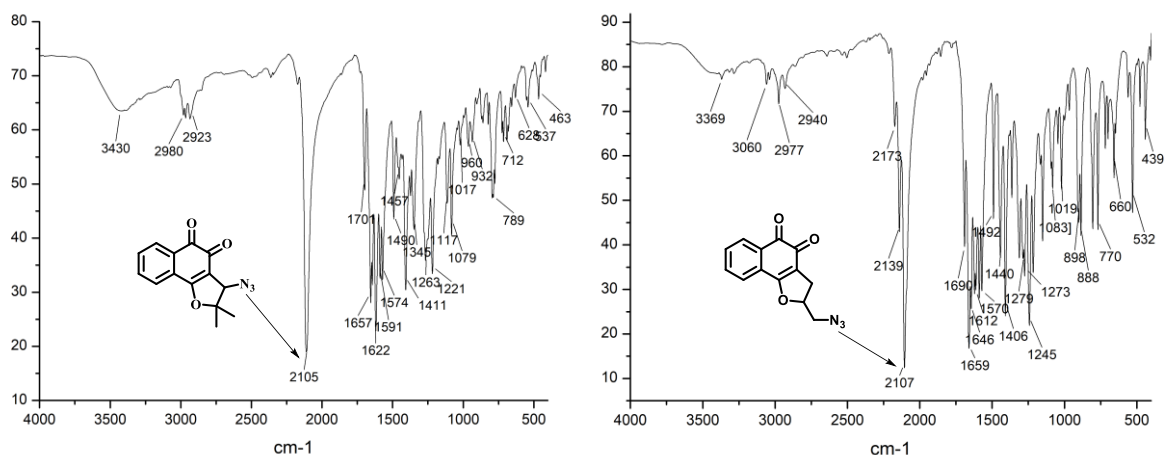


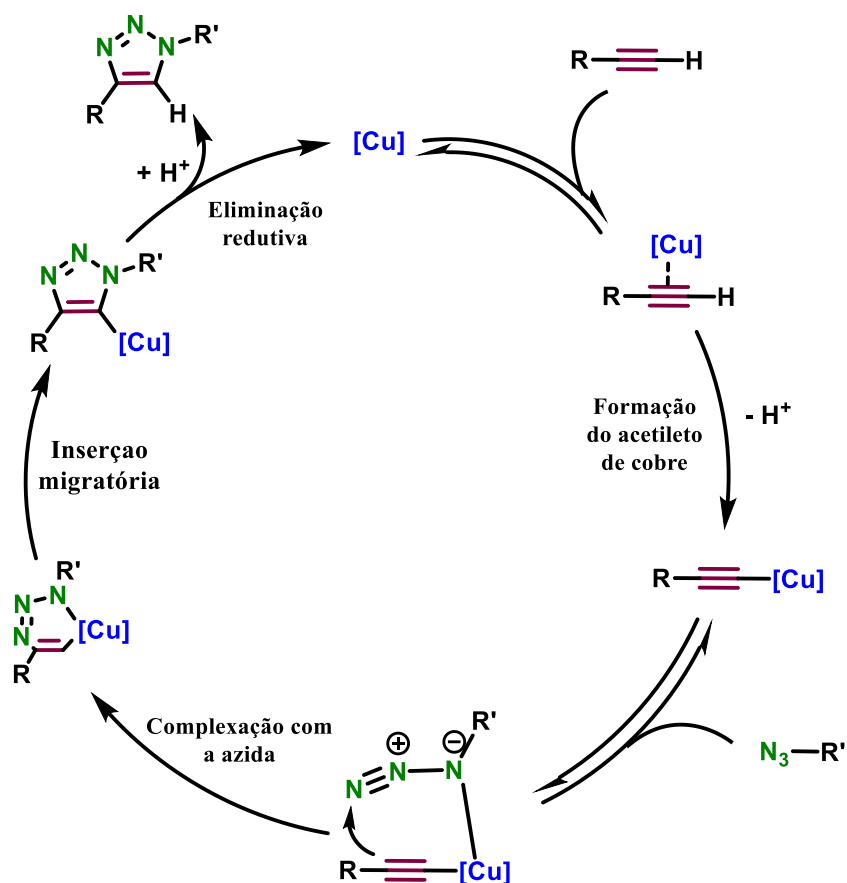
Figura 43. Espectro na região do infravermelho das azidas 33 e 36.

4.4 Síntese dos triazóis

A síntese final deste trabalho traz as reações que envolvem a denominada CuAAC. Desenvolvidas por Sharpless⁷⁶ em 2002, a reação entre um alcino terminal e uma azida traz a formação de um núcleo 1,2,3-triazólico, mais especificamente com o isômero 1,4-

dissubstituído. Para estas sínteses, foi utilizado como sistema catalítico o sulfato de cobre(II) penta hidratado e ascorbato de sódio.

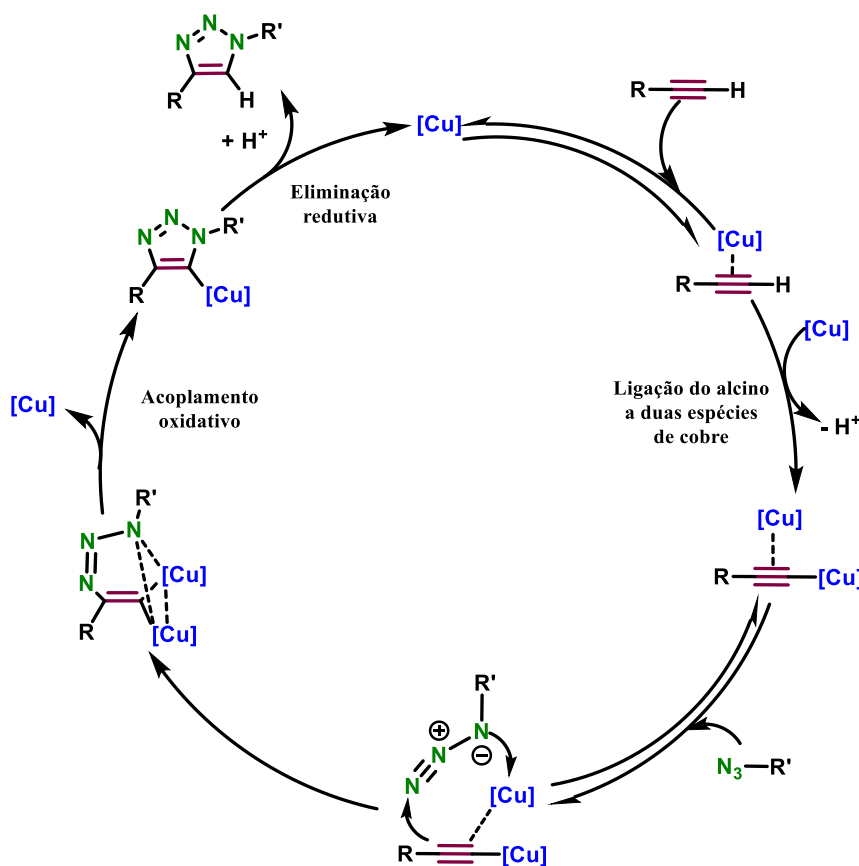
O mecanismo das cicloadições vem sendo estudado a anos por diversos grupos de pesquisa. O primeiro foi proposto por Sharpless e colaboradores, exemplificado no Esquema 30.⁷⁷



Esquema 30. Ciclo catalítico para as reações de cicloadição catalisadas por Cobre(I).

Neste mecanismo proposto, o catalisador de cobre se coordena com o alcino terminal formando um acetileto de cobre (I). A azida então se coordena ao cobre, seguido da formação de um metalociclo de seis membros. Ocorre então uma inserção migratória e a formação de um intermediário de cinco membros, e ao final do ciclo, ocorre a eliminação redutiva formando então o anel 1,2,3-triazólico.

Posteriores mecanismos foram propostos, em 2013,¹⁰¹ onde os autores discutem sobre a participação de duas espécies de cobre no ciclo catalítico. No Esquema 31 está representado o mecanismo proposto, iniciado pela formação de uma ligação π entre o alcino e o cobre(I), seguindo-se pela formação de uma segunda ligação entre o alcino e outra espécie de cobre, este complexo formado segue com a coordenação da azida, onde o carbono do α do alcino ataca o nitrogênio terminal da azida que sofrerá um acoplamento oxidativo formando o triazolídeo de cobre. Com uma eliminação redutiva o produto triazol é formado.

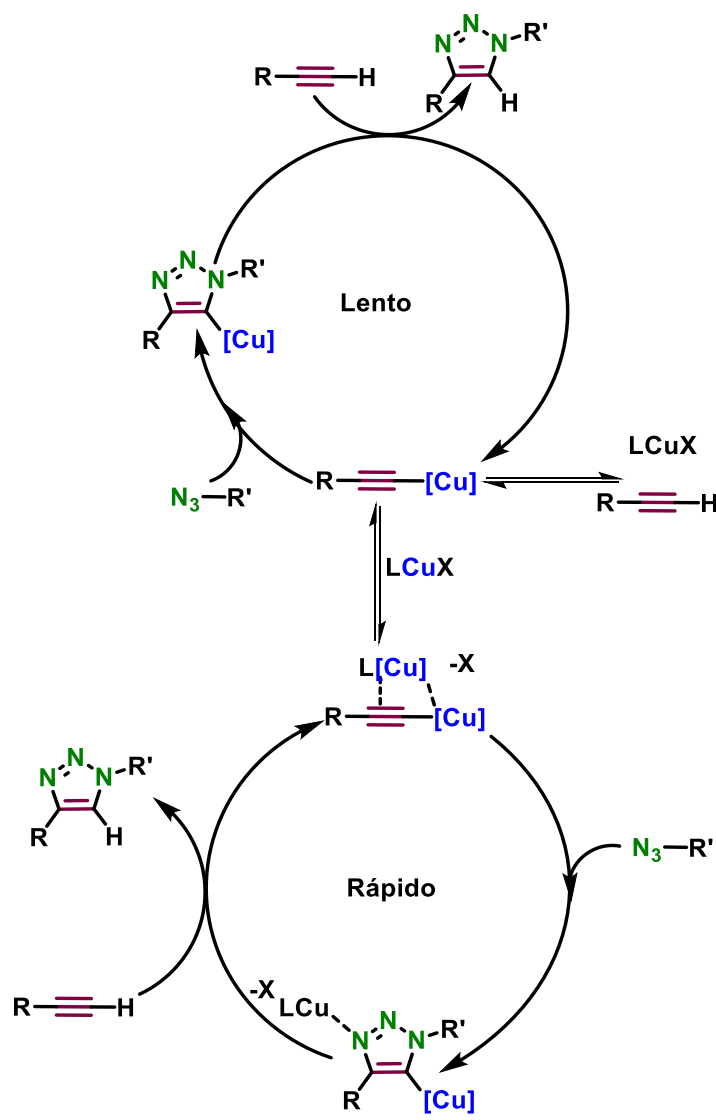


Esquema 31. Ciclo catalítico para as reações de ciclo adição catalisadas por cobre(I).

Em 2015, foi proposto um ciclo mecanístico que é o aceite nos dias atuais, que une os dois ciclos propostos anteriormente, com uma etapa lenta onde o acetileno de cobre é formado, e a etapa rápida ocorre formando a espécie do alcino coordenado a duas espécies de cobre (Esquema 32).¹⁰²

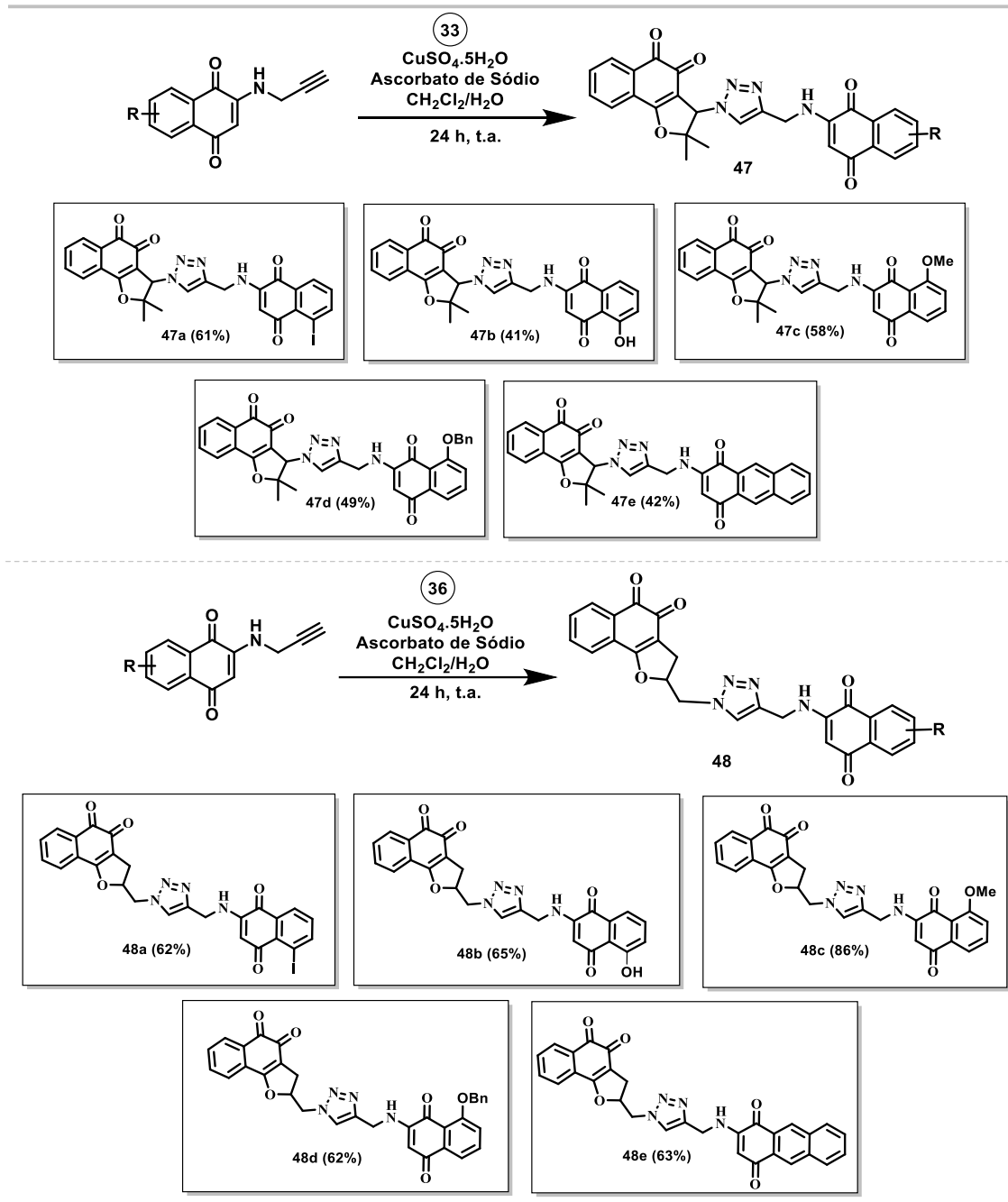
101. Worrel, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, **2013**, 340, 457-460.

102. Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne “click reaction”. *Sci. Adv.*, **2015**, 1, 1-5.



Esquema 32. Ciclo catalítico atual para as reações de ciclo adição catalisadas por Cobre(I).

Partindo dessa química, foram desenvolvidos dez novos derivados a partir das azidas **33** e **36**, com bons rendimentos, onde os produtos obtidos, através da reação CuAAC, une duas porções de quinonas através do anel triazólico (Esquema 33).



Esquema 33. Esquema da síntese dos novos derivados.

Foram sintetizados dez novos compostos (**47a-e** e **48a-e**), dos quais foram realizadas as caracterizações, como serão mostradas a seguir. Além disso, testes biológicos foram realizados para estes mesmos compostos e cálculos de modelagem molecular para estudar a interação destas moléculas nos sistemas biológicos que envolvem o vírus SARS-CoV-2, da COVID-19, foram realizados.

Na Figura 44, está representado o espectro de RMN de ^1H do composto **47a**, composto da primeira família de anéis triazólicos sintetizados a partir da azida **33**. É possível observar

alguns sinais característicos dessa molécula. O primeiro são os dois hidrogênios diastereotópicos com δ 0,99 e δ 1,67 ppm, com 3 hidrogênios cada, ambos como um simpleto, estes correspondem aos C16-H e C17-H. O outro hidrogênio metilênico por sua vez, vizinho de uma amina, C11-H aparece como um duplete e tem deslocamento δ 4,47 ppm ($J = 6,0$ Hz). Em δ 5,69 ppm (d, $J = 6,1$ Hz), encontra-se o hidrogênio vizinho ao anel triazólico, C14-H, enquanto o simpleto com δ em 6,03 ppm está o hidrogênio da 1,4-naftoquinona, C7-H. Outro hidrogênio que é possível ser elucidado é o C13-H que aparece como um simpleto, característico do anel triazólico, na região dos hidrogênios aromáticos. Nesta mesma região os demais hidrogênios estão acoplados como multipletos, contabilizando sete hidrogênios (C1-H, C2-H, C3-H, C20-H, C21-H, C22-H, C23-H) e o hidrogênio da amina que correspondem a faixa de δ 8,04-7,71 ppm. Na sequência, o espectro de ^{13}C do composto está representado na Figura 45. Os carbonos metílicos da faixa de δ 21,0-38,1 ppm correspondem aos carbonos C16, C17, C11, C14 e carbono C15 está localizado com deslocamento de δ 66,5 ppm. Na faixa de δ 181,6-170,3 ppm estão os 4 carbonos carbonílicos C5, C8, C25 e C26. Todo o restante dos carbonos se encontra na faixa dos anéis aromáticos.

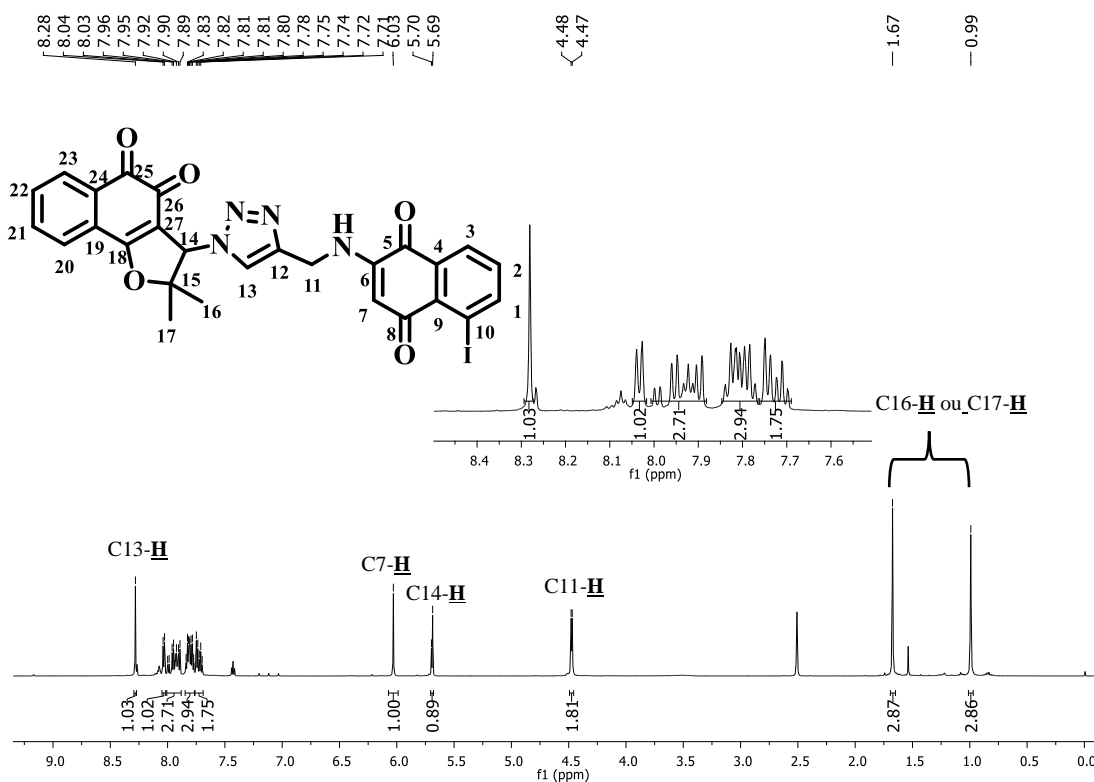


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **47a**.

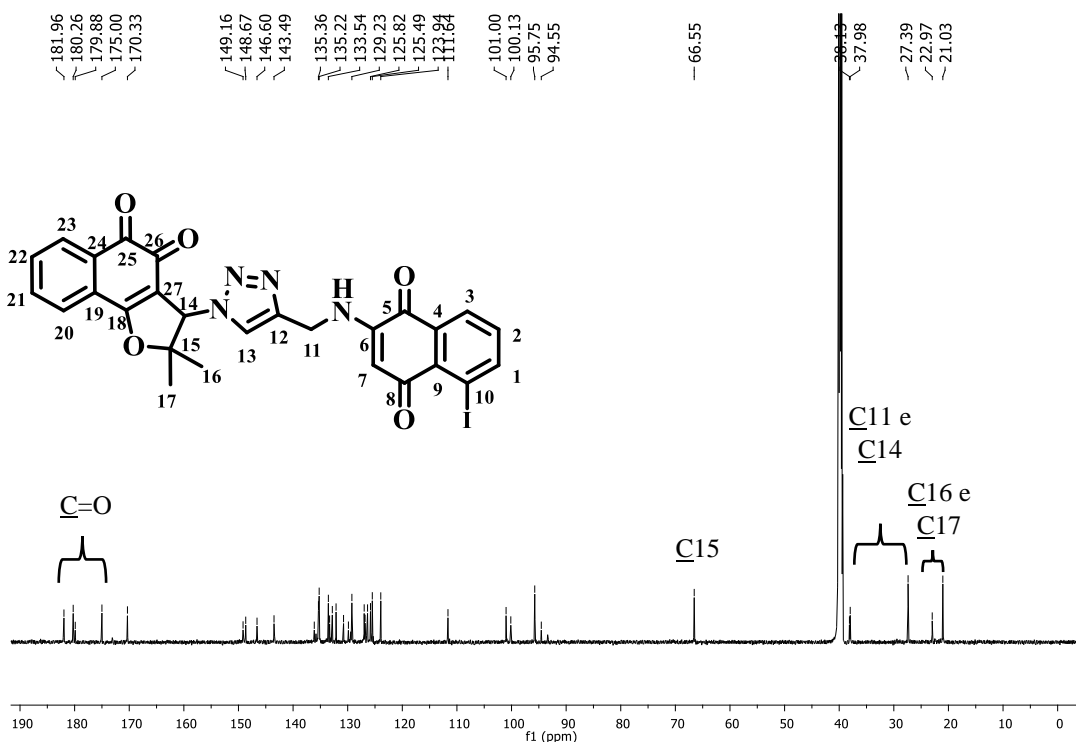


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **47a**.

Nas Figuras 46 e 47 estão os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **48a** da segunda família de triazóis que parte da azida **36** com substituinte iodo no anel A da 1,4-naftoquinona. No espectro de RMN de ^1H , é possível observar alguns sinais característicos dessa molécula. Na região dos hidrogênios alquílicos, em δ 2,81 (dd, $J = 15,4, 6,5$ Hz) e δ 3,15 (dd, $J = 15,3, 10,2$ Hz) ppm estão os hidrogênios metilênicos C16-H. Em δ 4,48 ppm (dd, $J = 13,1, 6,1$ Hz) estão os hidrogênios C11-H e o C14-H tem δ em 4,77 (dd, $J = 14,8, 7,3$ Hz) e 4,86 (d, $J = 14,7$ Hz). Como um multipeto em δ 5,53-5,54 ppm está o C15-H e o sinal do C7-H como um simpleto se encontra em δ 5,69 ppm. O restante dos hidrogênios encontra-se na faixa dos anéis aromáticos, porém, a complexidade dos multipletos observados nesta região torna inviável a atribuição inequívoca de cada um destes sinais aos seus respectivos hidrogênios. No espectro de ^{13}C (Figura 46), na faixa de δ 180,6-181,9 ppm estão os 4 carbonos aromáticos C5, C8, C18 e C19. Com deslocamento na faixa de δ 29,3-79,7 ppm estão os carbonos metilênicos C11, C14 e C16 e o carbono C15. Todos os demais carbonos encontram-se na faixa dos anéis aromáticos.

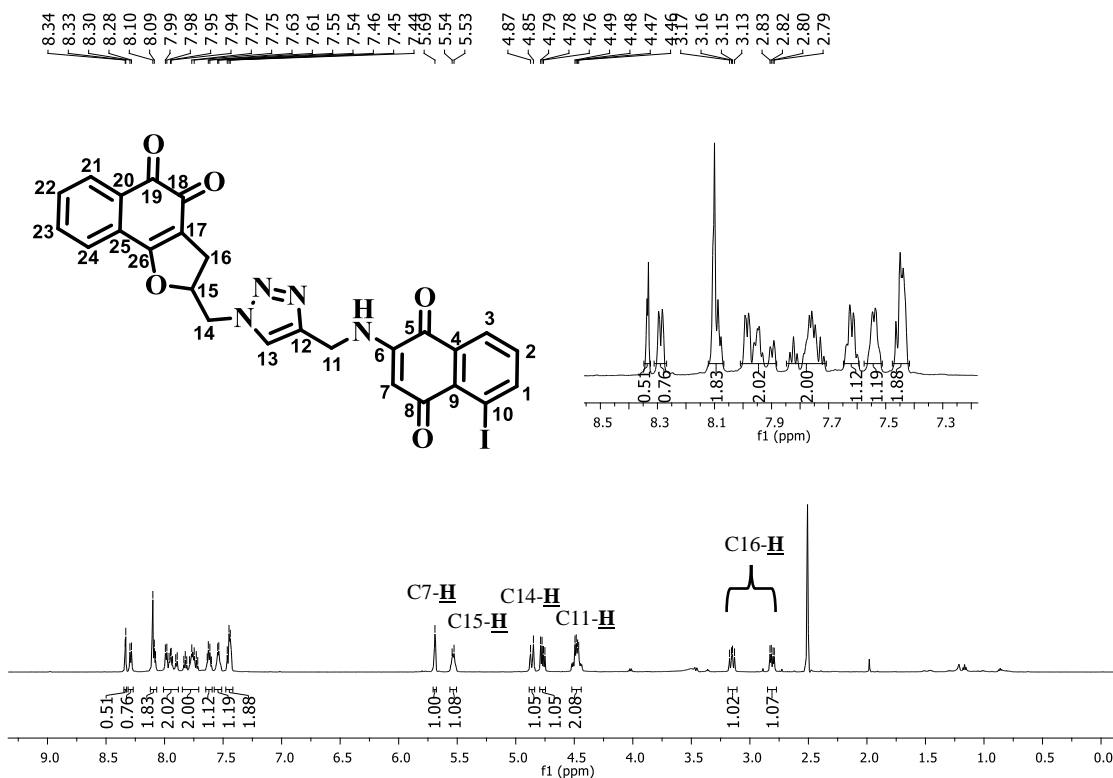


Figura 46. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) para 48a.

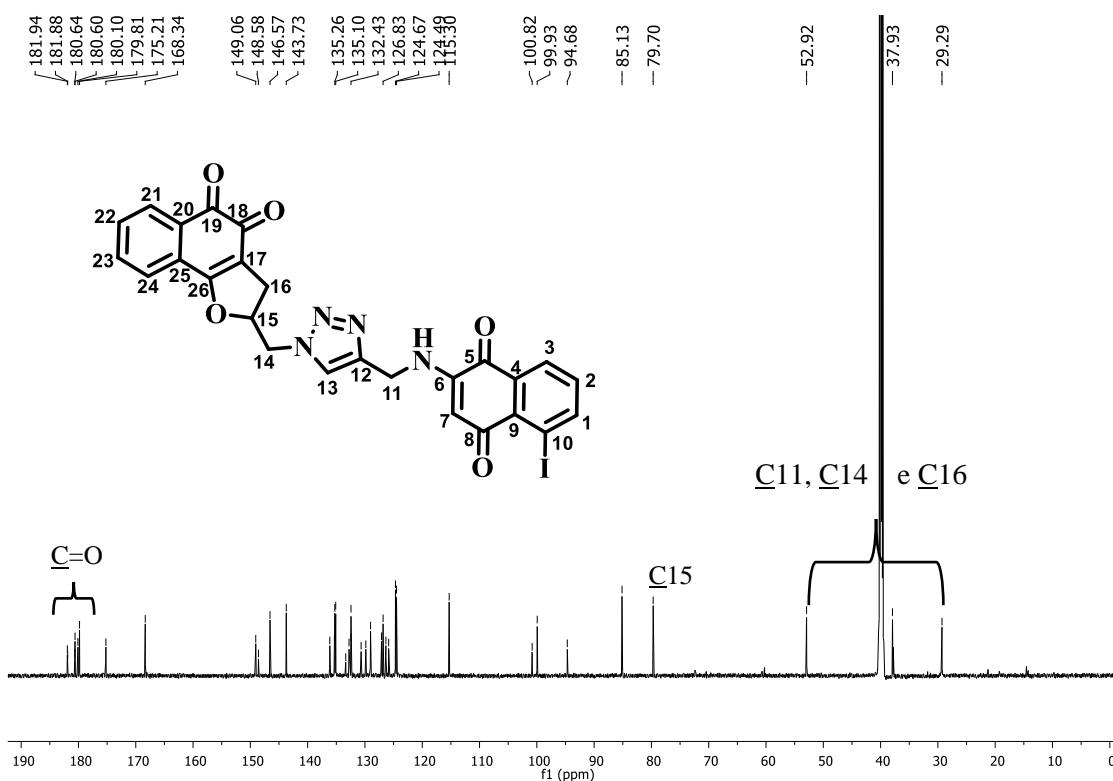


Figura 47. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) para (48a).

4.5 Modelagem molecular de novos compostos as enzimas Mpro e PLpro

O conhecimento completo da estrutura molecular é essencial na química medicinal.⁵⁸ Complexos formados entre os ligantes que são bioativos e seus receptores, normalmente enzimas ou receptores de membrana, levam a respostas biológicas com mecanismos altamente seletivos.¹⁰³ O conhecimento destes mecanismos traz luz não só aos tipos de interações ocorridas naquele sistema, mas elucida aspectos biológicos importantes que acontecem a nível molecular em todos os seres vivos.

A modelagem molecular, através de meios computacionais, surge como alternativa para analisar modos de ligação proteína-ligante, graças a programas capazes de prever tais interações com velocidade, precisão e baixo custo.¹⁰⁴ Ela fornece ferramentas para construir, visualizar, analisar e armazenar modelos de sistemas moleculares complexos que podem ajudar a interpretar as relações estrutura-atividade.¹⁰⁵

Existem diversas opções quanto a metodologia aplicada nestes cálculos de modelagem molecular.⁶¹ Eles diferenciam entre si quanto à natureza do campo de força, que são um conjunto de funções de energia e podem ser empíricos, como os da mecânica molecular, ou puramente teóricos como os métodos *ab initio*, e dentre os dois tem-se os métodos semi-empíricos.⁶¹ A escolha de qual metodologia utilizar vai depender do objetivo dos cálculos, da capacidade computacional e dos conhecimentos acerca do sistema a qual se está estudando.⁶²

Dado o impacto causado pela pandemia da COVID-19 em todo mundo, com novas ondas de infecção constantemente acontecendo, o desenvolvimento de terapias para o combate à doença, tais como o desenvolvimento de inibidores específicos do vírus, segue sendo de grande importância.⁴⁶⁻⁵² As enzimas Mpro e PLpro escolhidas para os cálculos de modelagem deste estudo são alvos críticos do SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19.³⁹⁻⁴² Fármacos direcionados a estes dois alvos que são altamente conservados dentre as variantes do vírus, podem impedir a replicação e proliferação do vírus.¹⁰⁶

Baseado nestes argumentos, foram realizados estudos de ancoragem molecular dos novos compostos derivados de **28** com as duas enzimas Mpro e PLpro. A escolha dos alvos

103. Barreiro, E. J.; Rodrigues, C. R.; Albuquerque, M. G.; Sant'Anna, C. M. R.; Alencastro, R. B. Uma Ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. *Quim Nova* [online], **1997**, 20, 3.

104. Lipkowitz, K. B. & Boyd, D. B. Reviews in computational chemistry. *VCH Pub.*, **1990**.

105. Cohen, N. C., Blaney, J. M., Humblet, C., Gund, P.; Barry, D. C. Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry. *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 883.

106. Zhang, L. C.; Zhao, H. L.; Liu, J.; He, L.; Yu, R. L.; Kang, C. M. Design of SARS-CoV-2 Mpro, PLpro dual-target inhibitors based on deep reinforcement learning and virtual screening. *Future Med Chem.*, **2022**, 14, 393-405.

moleculares utilizados para os cálculos foi baseada em estudos computacionais e experimentais anteriormente realizados para outras quinonas com estas proteases.⁵⁴ Os estudos de ancoragem molecular foram realizados utilizando-se o programa Dock6,¹⁰⁷ com o uso de programas auxiliares presentes no Chimera¹⁰⁸ e a interface gráfica utilizada para análise dos resultados foi do programa Pymol.¹⁰⁹

4.5.1 Cálculos de docking realizados para a Mpro

A estrutura cristalográfica utilizada nos cálculos está depositada no RCSB Protein Data Bank (PDB) e recebe código 5R82,¹¹⁰ esta estrutura foi escolhida devido à sua alta resolução (1,31 Å) e baseado em estudos anteriormente realizados com quinonas e a Mpro.⁵⁴ O alvo molecular foi preparado pela remoção das moléculas de água e ligantes, foram adicionados hidrogênios a toda a macromolécula, e cargas atômicas utilizando o método Gasteiger através do programa Chimera¹⁰⁶ e um cubo foi utilizado para construção da caixa de ancoragem molecular através do método de esferas (Dock6)¹⁰⁵. Em todos os cálculos realizados, a proteína foi considerada rígida.

A enzima Mpro ativa forma um homodímero composto por dois protômeros e seu monômero é inativo. O sítio de ligação do substrato é localizado numa fenda entre domínios, composta por quatro subsítios S1', S1, S2 e S4, onde está localizada a díade catalítica Cis-His. Em estudos anteriores com 72 estruturas de Mpro de alta resolução ligadas a inibidores,⁵⁴ foi observada alta similaridade entre as estruturas analisadas, indicando que há grande conservação da estrutura quaternária desta enzima. Alguns resíduos do sítio ativo tendem a ter alta flexibilidade induzida pela ligação ao ligante.

107. (1) Moustakas, D. T.; Lang, P. T.; Pegg, S.; Pettersen, E.; Kuntz, I. D.; Brooijmans, N.; Rizzo, R. C. Development and validation of a modular, extensible docking program: DOCK 5. *J. Comput. Aided Mol Des.*, **2006**, 601-619. (2) Lang, P. T.; Brozell, S. R.; Mukherjee, S.; Pettersen, E. F.; Meng, E. C.; Thomas, V.; Rizzo, R. C.; Case, D. A.; James, T. L.; Kuntz, I. D. DOCK 6: combining techniques to model RNA-small molecule complexes. *RNA*, **2009**, 1219-1230. (3) Allen, W. J.; Balias, T. E.; Mukherjee, S.; Brozell, S. R.; Moustakas, D. T.; Lang, P. T.; Case, D. A.; Kuntz, I. D.; Rizzo, R. C. DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *J Comput Chem.*, **2015**, 36, 1132-1156.

108. Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem.*, **2004**, 25, 1605-1612.

109. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.0 Schrödinger, LLC.

110. Douangamath, A.; Fearon, D.; Gehrtz, P.; Krojer, T.; Lukacik, P.; Owen, C. D.; Resnick, E.; Strain-Damerell C.; Aimon, A.; Ábrányi-Balogh, P.; Brandão-Neto, J.; Carbery, A.; Davison, G.; Dias, A.; Downes, T. D.; Dunnett, L.; Fairhead, M.; Firth, J. D.; Jones, S. P.; Keeley, A.; Keserü, G. M.; Klein, H. F.; Martin, M. P.; Noble, M. E. M.; O'Brien, P.; Powell, A.; Reddi, R. N.; Skyner, R.; Snee, M.; Waring, M. J.; Wild, C.; London, N.; von Delft, F.; Walsh, M. A. Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. *Nat. Commun.*, **2020**, 5047, 1-11.

As interações entre ligante-enzima também foram avaliadas em estruturas da Mpro ligadas a inibidores.⁵⁴ Foram observadas interações frequentes dos ligantes com a díade catalítica C145 e H41 por empilhamento aromático, interações hidrofóbicas, cátion-pi e algumas interações de hidrogênio. Interações entre os resíduos dos sítios S1 e S2 também foram observadas com mais frequência, como ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas com G143, ligações de hidrogênio mais fracas com N142, e interações cátion-pi e de hidrogênio com H163. No subsítio S2, interações hidrofóbicas com M49, H164, M165 e Q189 foram encontradas, além de algumas interações de hidrogênio mais fracas. Esta frequência de interação nestes subsítios mostrou que os ligantes tendem a ocupá-los.

Os cálculos de ancoragem molecular foram realizados no sítio ativo da enzima e os resultados foram inspecionados visualmente de acordo com o posicionamento e conformação do ligante e as interações frequentemente observadas em complexos cristalográficos. A Figura 48 mostra a estrutura quaternária da enzima Mpro, com seu sítio ativo em destaque.

Os compostos utilizados para os cálculos foram os novos triazóis derivados de quinonas sintetizados (**47a-e** e **48a-e**) a partir da reação CuAAC. As análises das interações foram divididas entre as duas famílias de triazóis sintetizados, a partir da azida **33** ou da azida **36**.

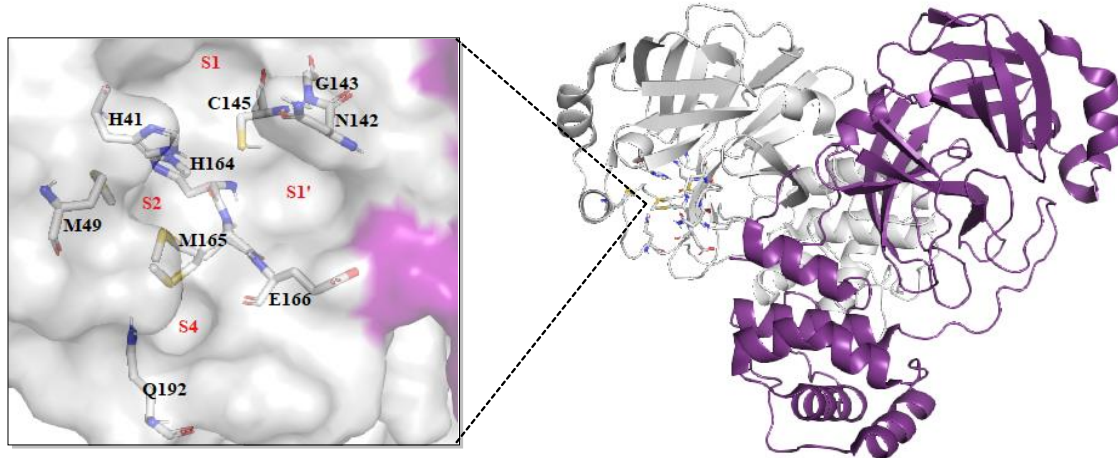
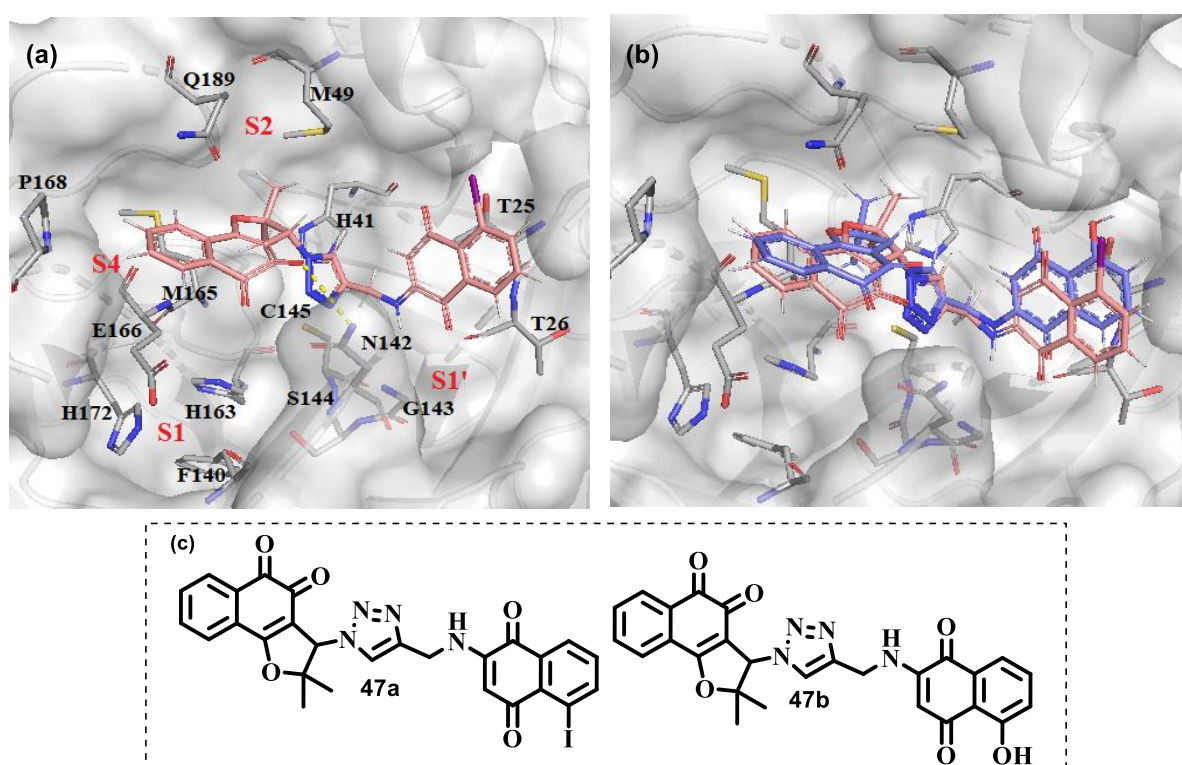


Figura 48: Estrutura da Mpro (PDB ID 7ALI) com seu sítio catalítico em destaque.⁴³

A síntese dos alcinos mostrou dois padrões de substituição para aqueles que seriam assimétricos. Em dois deles, com substituições de iodo e hidroxila (**40a** e **42a**), a entrada da propargilamina se deu na posição 3, enquanto aqueles com substituintes alcóxi tiveram a substituição na posição 2 (**43a** e **44a**). Para os resultados de ancoragem molecular, pode-se observar em alguns casos que estes ligantes com padrão de substituição semelhantes encontraram modos de ligações próximos. Nos esquemas a seguir observa-se o resultado de

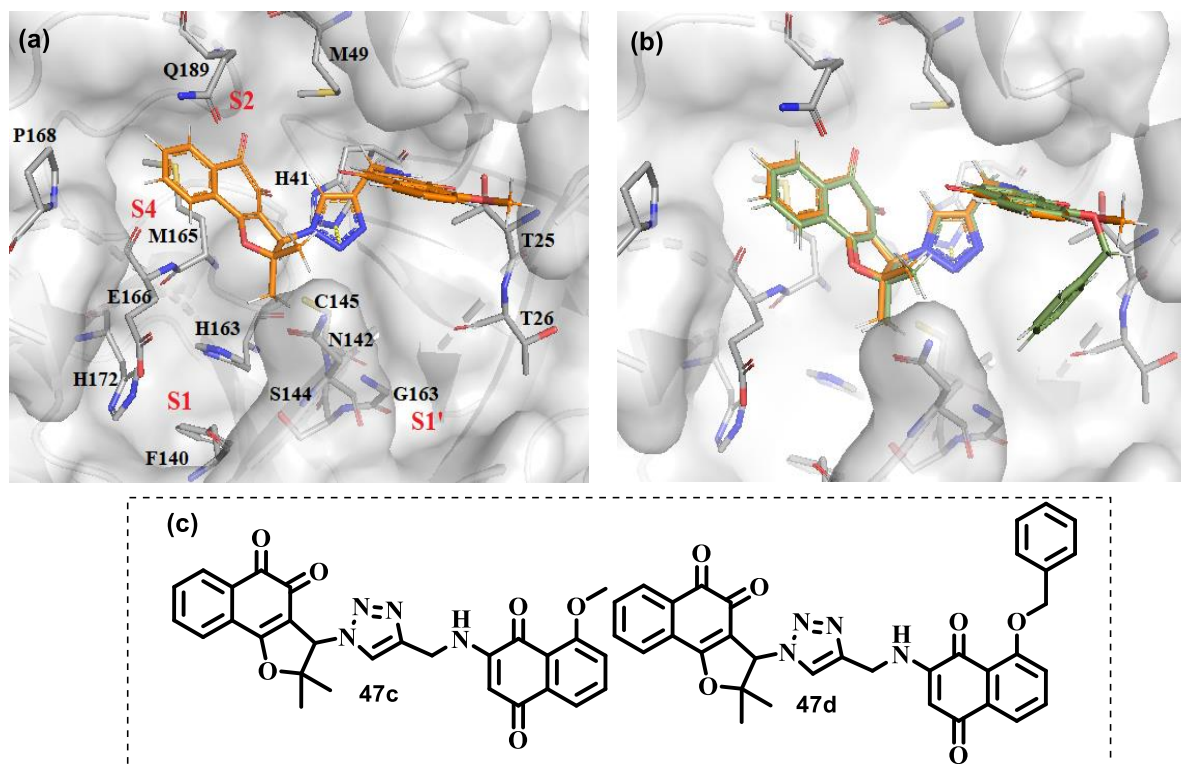
ancoragem molecular para os ligantes da primeira família de derivados (**47a-e**) sintetizados a partir do composto **33**.

O resultado de ancoragem molecular do ligante **47a** tem seu modo de ligação melhor pontuado exemplificado na Esquema 34(a). Foi observada uma ligação de hidrogênio com o resíduo N142, interações de van der Waals com os resíduos E166 e T25, e interações hidrofóbicas com os resíduos M49 e o resíduo da díade catalítica C145. O ligante **47b** apresentou interações semelhantes e no Esquema 34(b), onde observa-se a sobreposição entre os ligantes **47a** e **47b**.

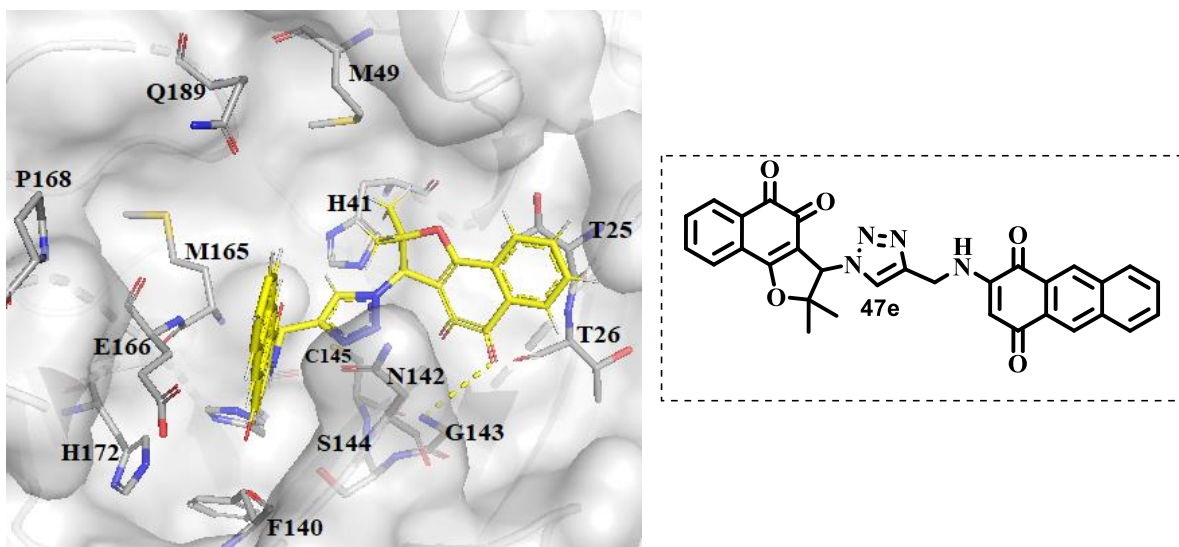


Esquema 34. Modos de ligação observados para os ligantes **47a** e **47b** no sítio ativo da enzima Mpro (PDB ID 5R82). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante **47a**, no quadro (b) a sobreposição dos ligantes **47a** e **47b** e no quadro (c) as estruturas dos ligantes.

As interações para o ligante **47c** estão mostradas no Esquema 35(a). Este modo de ligação melhor pontuado para o ligante apresenta interação do tipo ligação de hidrogênio com o resíduo da díade catalítica H41, interações do tipo π com os resíduos Q189 e M165. Este mesmo modo de ligação foi observado para o ligante **47d** como observado no Esquema 35(b). Para ambos os modos de ligação pode-se dizer que os ligantes ocupam os subsítios S2 e S1' principalmente.

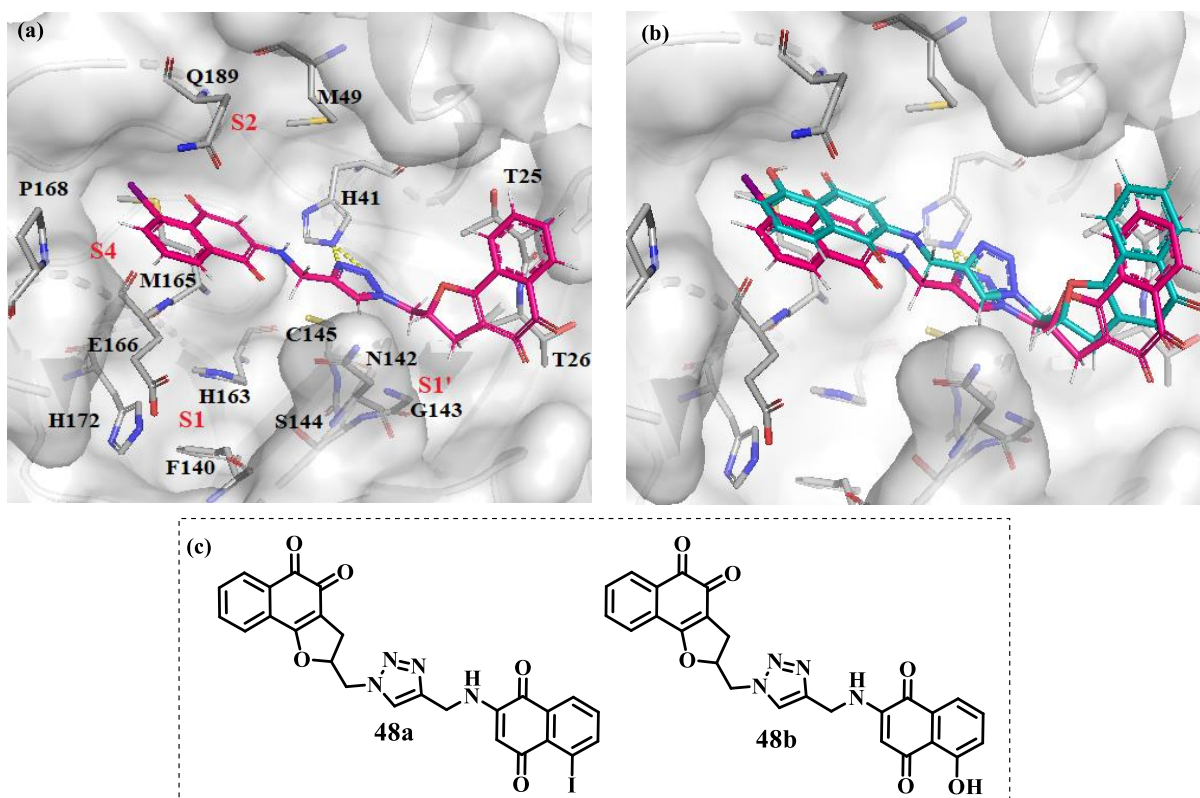


O ligante **47e** (Esquema 36) apresentou modo de ligação diferente dos demais, onde o anel benzênico com substituinte está em parte no S1 e mais exposto ao solvente, e o outro anel está no S1'. Uma interação de hidrogênio foi observada com o resíduo G143, interações hidrofóbicas com o sítio S1 além de interações de empilhamento aromático com resíduos do sítio S1'.



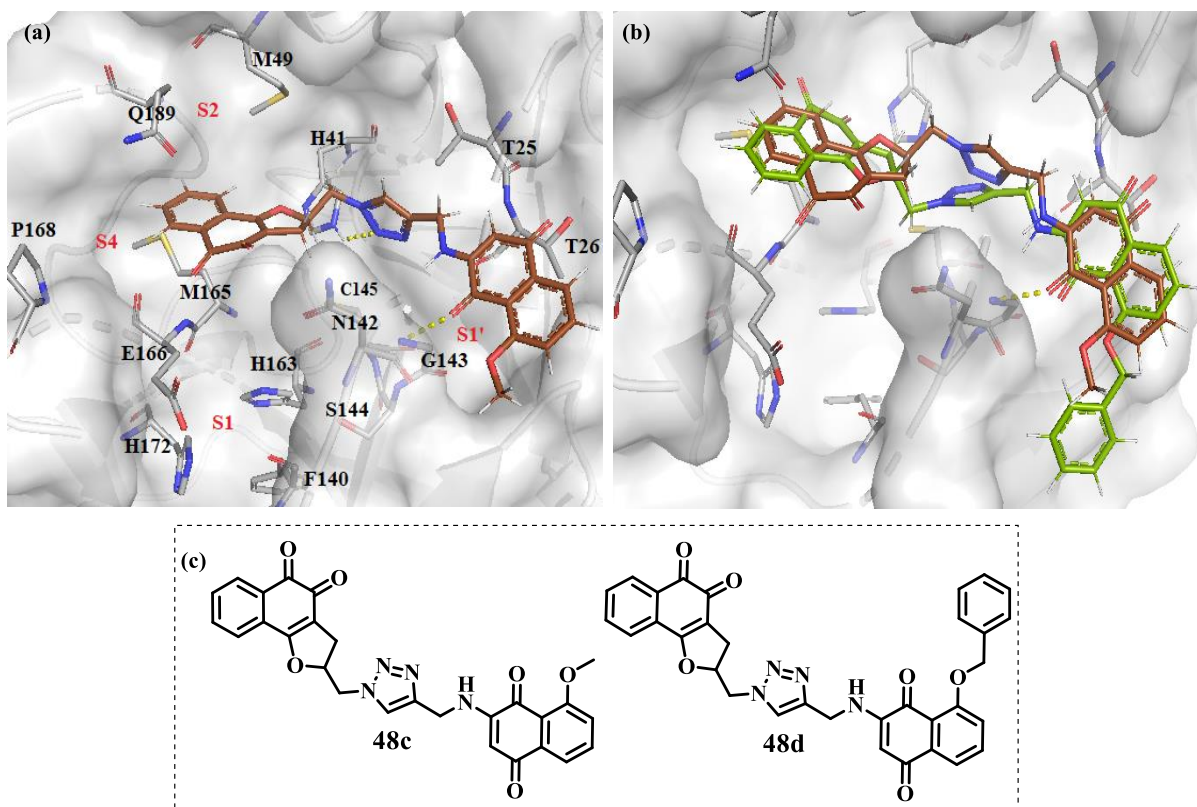
Esquema 36. Modo de ligação observado para o ligante **47e** para a enzima Mpro (PDB ID 5R82) e sua estrutura.

Nos estudos de ancoragem molecular da segunda família de compostos **48a-e** com a Mpro foi observada, assim como para a primeira família, uma sobreposição nos modos de ligação para aqueles ligantes que tiveram a substituição dos alcinos na mesma posição. No Esquema 37(a) está encaixe do ligante **48a** na enzima. Foram observadas interações de hidrogênio do anel triazólico com o resíduo de aminoácido da díade catalítica H41, uma interação hidrofóbica com o resíduo P168, e interação π com o outro resíduo da díade C145. No Esquema 37(b), está representada a sobreposição dos ligantes **48a** e **48b**. Estes ligantes ocupam principalmente o substitio S1'.

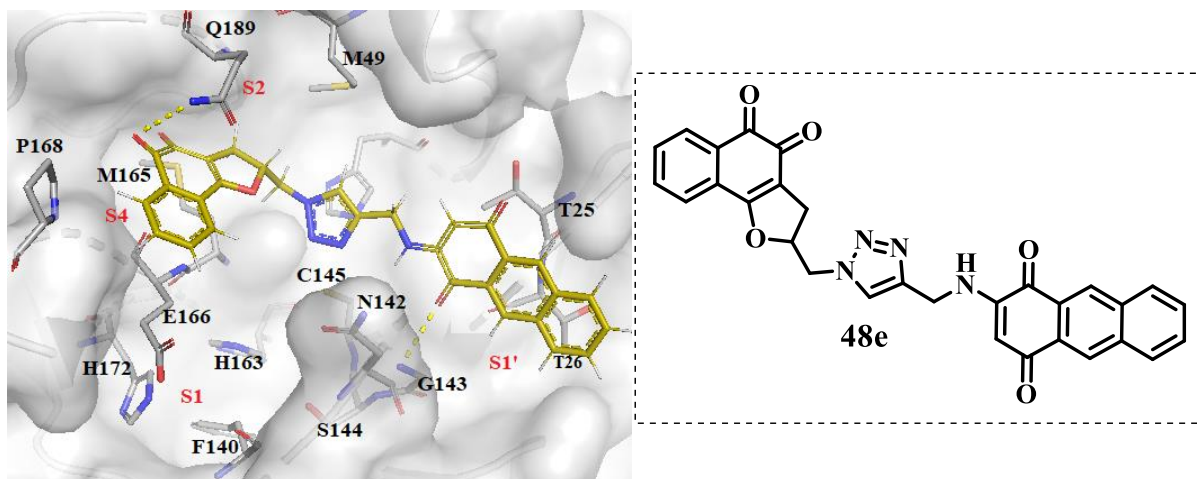


Esquema 37. Modos de ligação observados para os ligantes **48a** e **48b** no sítio ativo da enzima Mpro (PDB ID 5R82). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante **48a**, no quadro (b) a sobreposição dos ligantes **48a** e **48b** e no quadro (c) as estruturas dos ligantes.

Para o ligante **48c** foram observadas interações de hidrogênio com os resíduos H41 e G143, como mostrados no Esquema 38(a), e interações de van der Waals com os resíduos T25 e T26. Para o ligante **48d** interações semelhantes foram observadas. Este modo de ligação mostra os ligantes ocupando os subsítios S1' e S4, além da cavidade entre eles.



Assim como para a primeira família de compostos, o ligante com anel aromático como substituinte **48e** apresentou modos de ligação distintos dos demais. Interações de hidrogênio com os resíduos Q189 e G143 foram observadas além de interações de empilhamento aromático com o resíduo H41. Interações de van der Waals foram observadas com os resíduos E166 e T25/26 (Esquema 39).



Esquema 39. Modos de ligação observados para o ligante **48e** no sítio ativo da enzima Mpro (PDB ID 5R82) e sua estrutura.

4.5.2 Cálculos de docking realizados para a PLpro

A estrutura cristalográfica utilizada para estes cálculos foi a de código 7LBR,⁴⁵ retirada do RSCB Protein Data Bank, de resolução 2,20 Å, escolhida para este estudo, devido aos cálculos de ancoragem molecular e simulações de dinâmica molecular anteriormente realizados desta proteína com compostos quinoidais, nos quais foi encontrado um modo de ligação estável para o ligante **28**. O alvo molecular foi preparado de modo semelhante a Mpro, utilizando os mesmos programas.

A cisteína protease PLpro contém uma tríade catalítica Cisteína-Histidina-Aspartato (C11-H272-D286) localizada numa fenda exposta ao solvente.¹¹¹ Estudos realizados das interações proteína-ligante das estruturas cristalográficas mostraram que existe pouca interação de inibidores com o a tríade catalítica.⁵⁴ Ligantes não covalentes se ligam mais aos subsítios S3 e S4, que contém os resíduos de Prolina 247 e 248, Treonina 301, as Tirosinas 264, 268 e 273 e o Aspartato 164. Além disso, em simulações de dinâmica molecular, foi observada uma interação com o resíduo Glutamina 269 do tipo ligação de hidrogênio, que estabiliza o ligante **28** nesse sitio. Na Figura 49, a estrutura da PLpro está demonstrada com destaque para seu sitio ativo.

Os cálculos de ancoragem para esta proteína foram realizados no sitio ativo da enzima. Os resultados foram analisados de acordo com modo de ligação dos ligantes e suas interações

111. Báez-Santos, Y. M.; St. John, S. E.; Mesecar, A. D. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res.*, **2015**, 115, 21-38.

para com o sítio, buscando encaixes que apresentassem semelhança com aqueles encontrados na literatura. Assim como para a Mpro, os cálculos foram realizados com os novos compostos sintetizados (**47a-e** e **48a-e**).

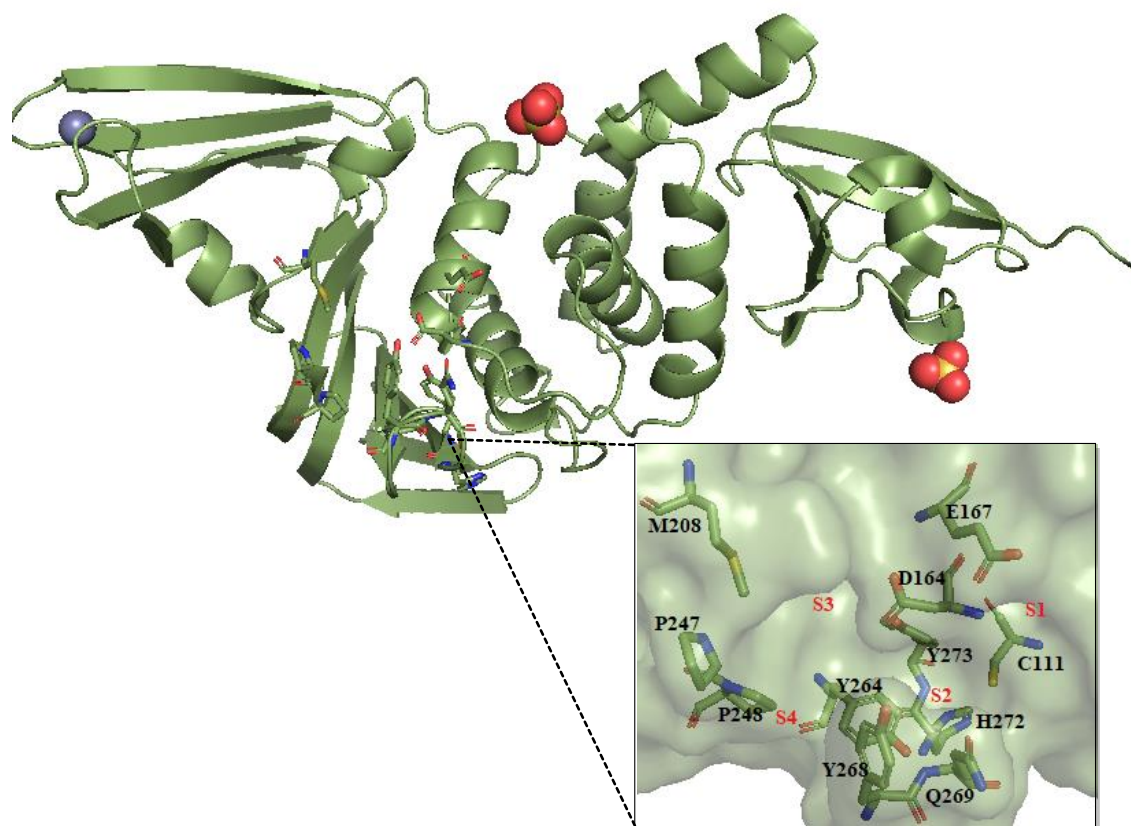
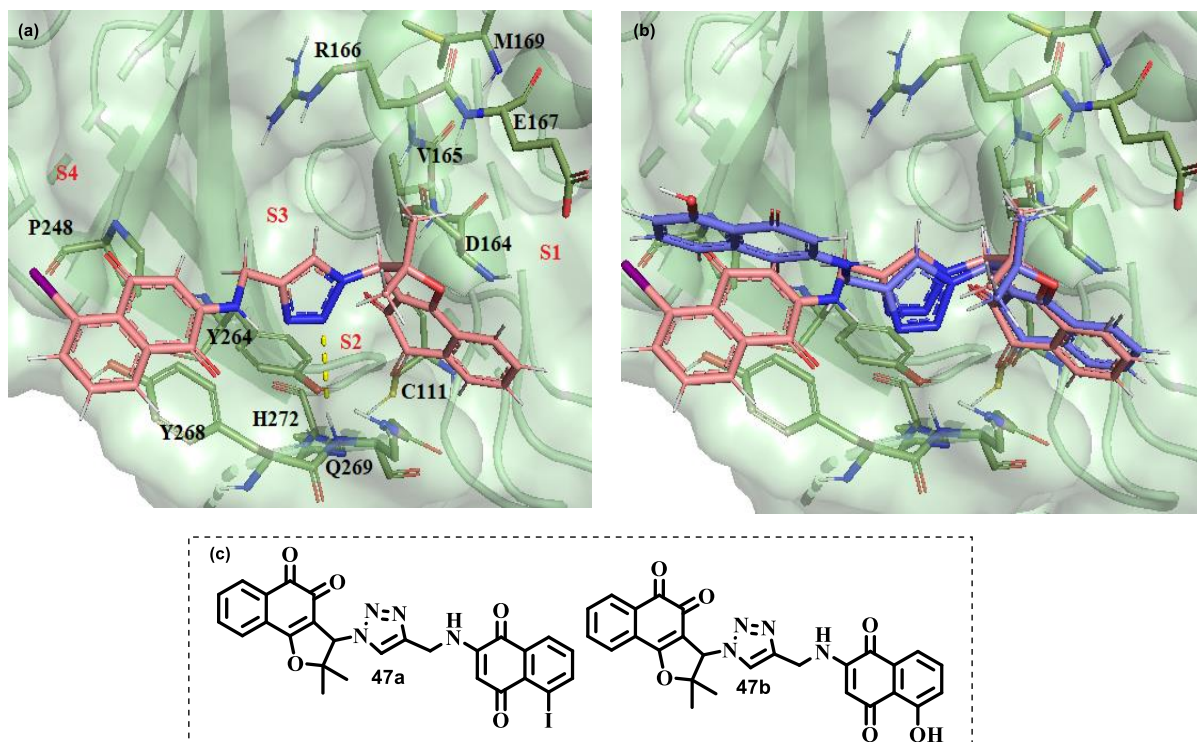


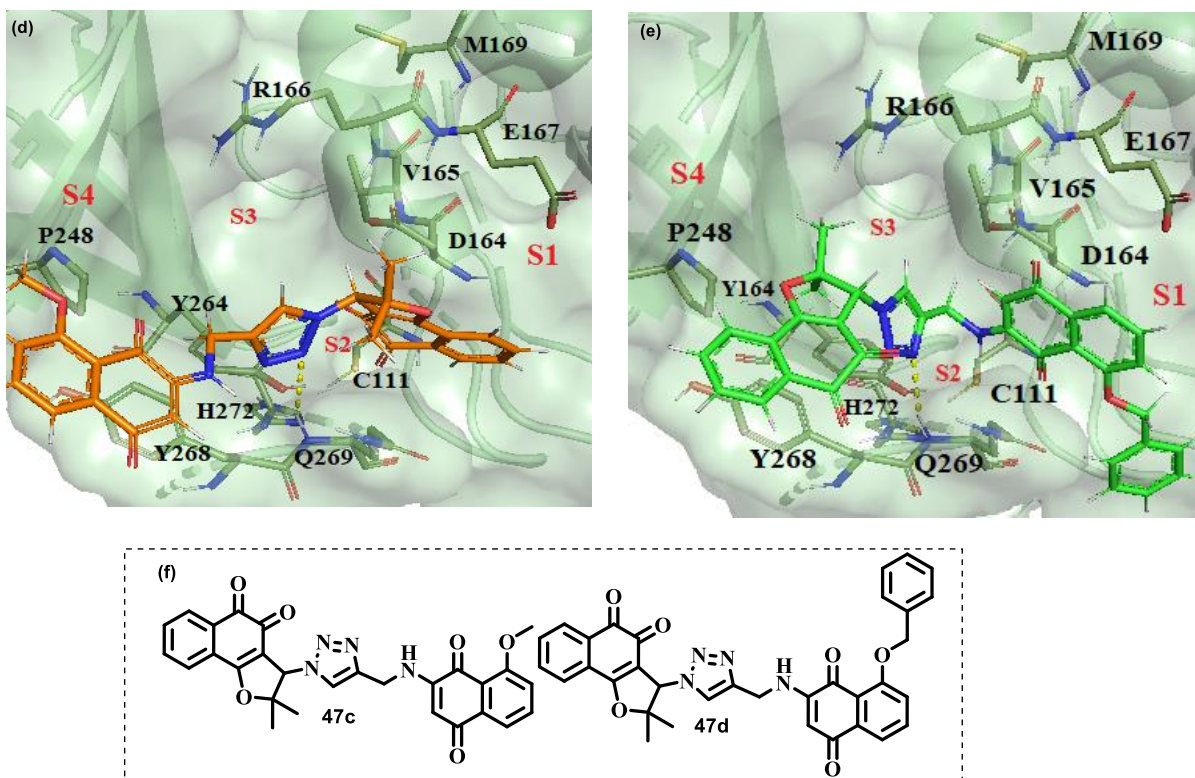
Figura 49: Estrutura da PLpro (PDB ID 7LBR) com seu sítio catalítico.⁴⁵

As análises dos resultados destes ligantes para PLpro estão descritas a seguir. No Esquema 40 estão os resultados das interações para os ligantes **47a** e **47b**, onde ambos apresentaram uma interação de hidrogênio através do anel triazólico com o resíduo Q269, o que estabiliza o modo de ligação destes ligantes no subsítio S3. Apesar de ser observada boa sobreposição na porção dos ligantes que interage o sítio S3, houve diferença na orientação do anel com substituinte, que se encontra exposto ao solvente em ambos casos, porém em diferentes orientações.

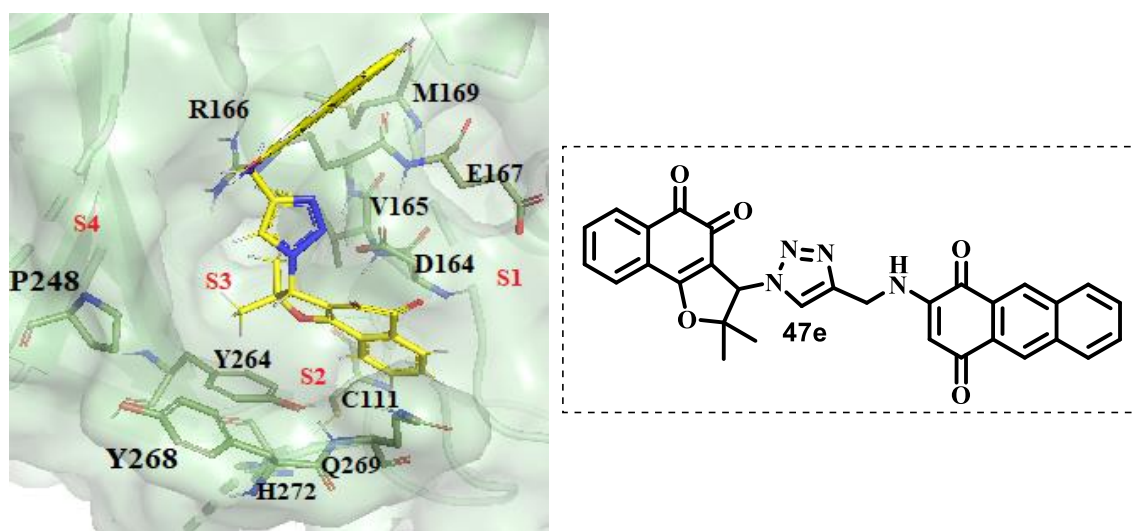


Esquema 40. Modos de ligação observados para os ligantes **47a** e **47b** no sítio ativo da enzima PLpro (PDB ID 7LBR). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante **47a**, no quadro (b) a sobreposição dos ligantes **47a** e **47b** e no quadro (c) as estruturas dos ligantes.

Para os ligantes **47c** e **47d**, não foi observada sobreposição entre os modos de ligação preditos, no entanto ambos também apresentaram interação de hidrogênio com o resíduo Q269 (Esquema 41). O composto **47e** também para a PLpro não apresentou modo de ligação semelhante aos demais, ficando mais exposto ao solvente em seu modo de ligação melhor pontuado (Esquema 42).



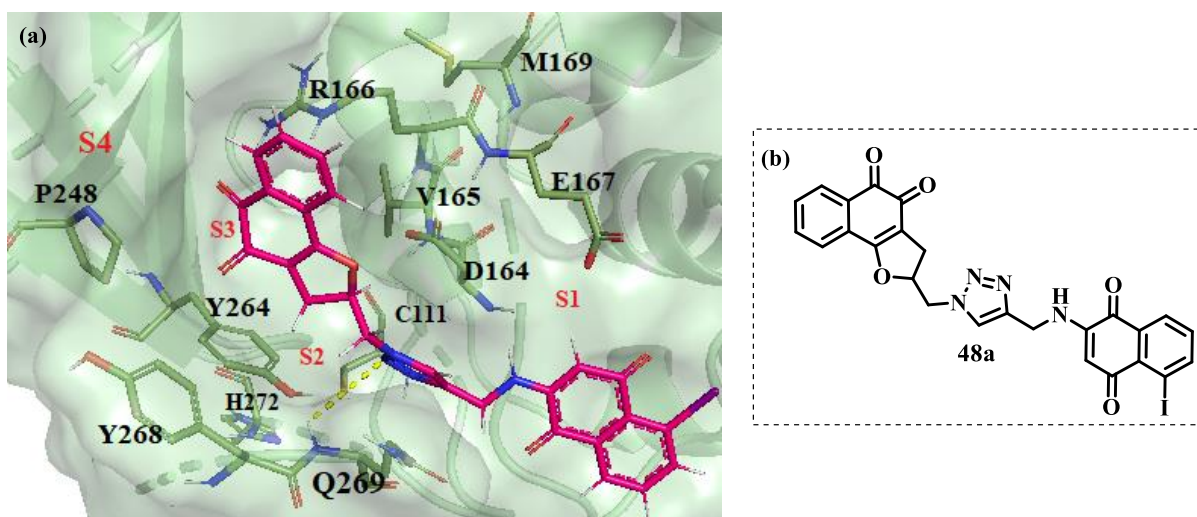
Esquema 41. Modos de ligação observados para os ligantes **47c** e **47d** no sítio ativo da enzima PLpro (PDB ID 7LBR). No quadro (a), a pose melhor pontuada do ligante **47c**, no quadro (b) a pose melhor pontuada para o ligante **47d** e no quadro (c) as estruturas dos ligantes.



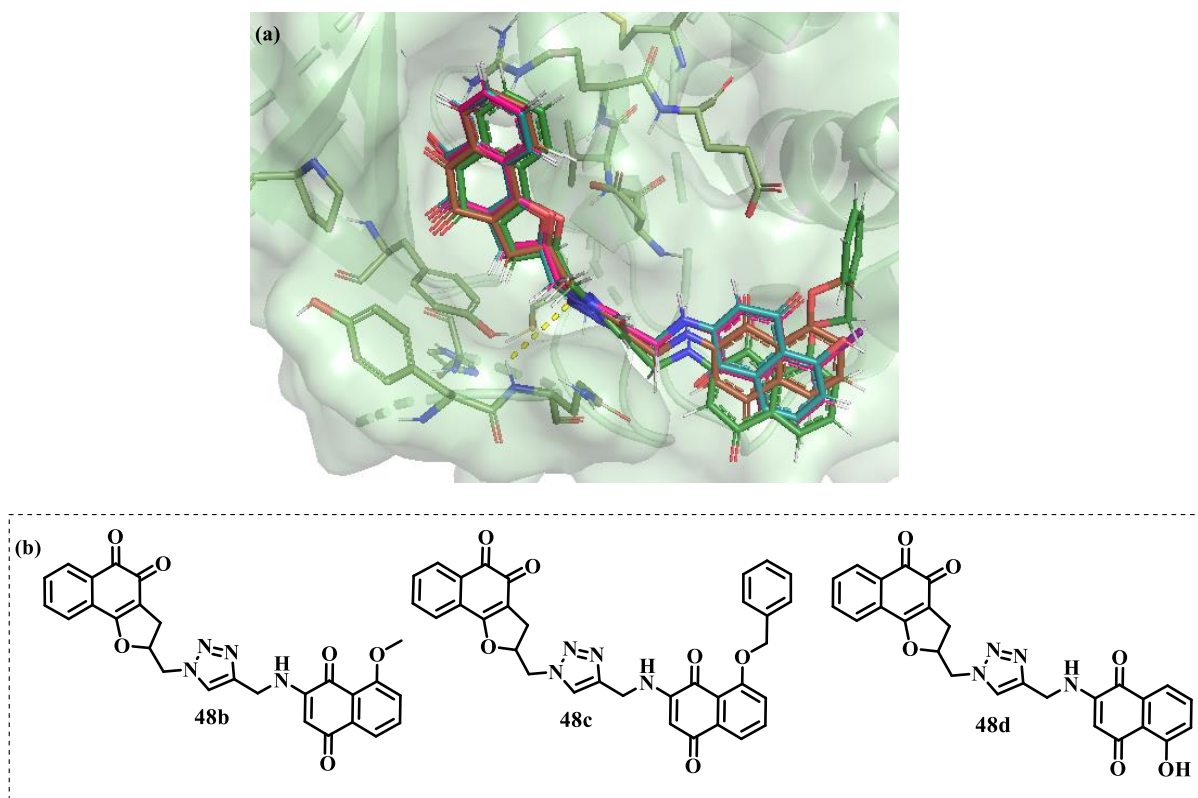
Esquema 42. Modos de ligação observados para os ligantes **47e** para a enzima PLpro (PDB ID 7LBR) e sua estrutura.

De modo geral, os resultados para esta família mostraram que os ligantes não se encaixaram bem no sítio, pois observou-se apenas uma interação entre o anel triazólico das moléculas e resíduos do subsítio S3, com o restante da molécula exposto ao solvente. Além disso, os modos de ligação variaram bastante entre si.

Para a segunda família de compostos, interações de hidrogênio com o resíduo Q269 foram observadas para os ligantes **48a-d** e um modo de ligação semelhante para todos foi encontrado. No Esquema 43, o ligante **48a** está destacado e é possível observar uma maior interação da molécula com o subsítio S4, além da interação de hidrogênio do anel triazólico. De modo semelhante os ligantes **48b-d** foram encaixados no sítio, como mostra a sobreposição no Esquema 44.



Esquema 43. No primeiro quadro (a) modo de ligação observado para o ligante **48a** no sítio ativo da enzima PLpro (PDB ID 7LBR) e no quadro (b) sua estrutura.



Esquema 44. No primeiro quadro (a) sobreposição entre os ligantes (**48a-d**) no sítio ativo da enzima PLpro (PDB ID 7LBR) e no quadro (b) as estruturas dos ligantes (**48b-d**).

É possível observar na Figura 50, uma comparação entre este encaixe observado para os compostos sintetizados **48a-d** e aquele encontrado para o ligante **28** nos resultados de dinâmica molecular.⁵⁴ O composto **28** que está na figura destacado em branco, foi alvo de estudos de inibição da enzima PLpro e apresentou $CI_{50} = 2.2 \pm 0.2$, por isso os estudos de modelagem molecular para este ligante no sítio ativo foram realizados.⁵⁴ Comparando-se os modos de ligação preditos para com os compostos **48a-d**, com os resultados de dinâmica molecular para o composto **28**, destaca-se como ponto comum a presença de uma ligação de hidrogênio com o resíduo Q269.

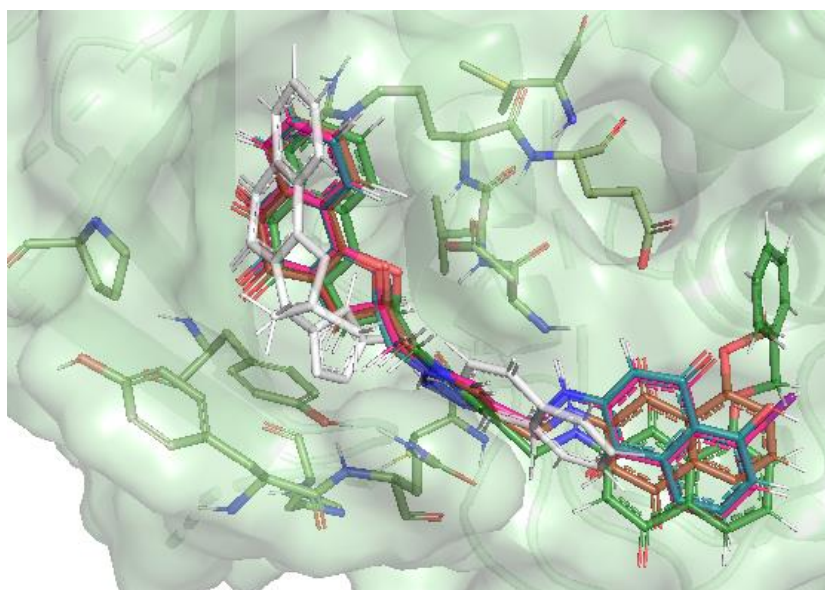
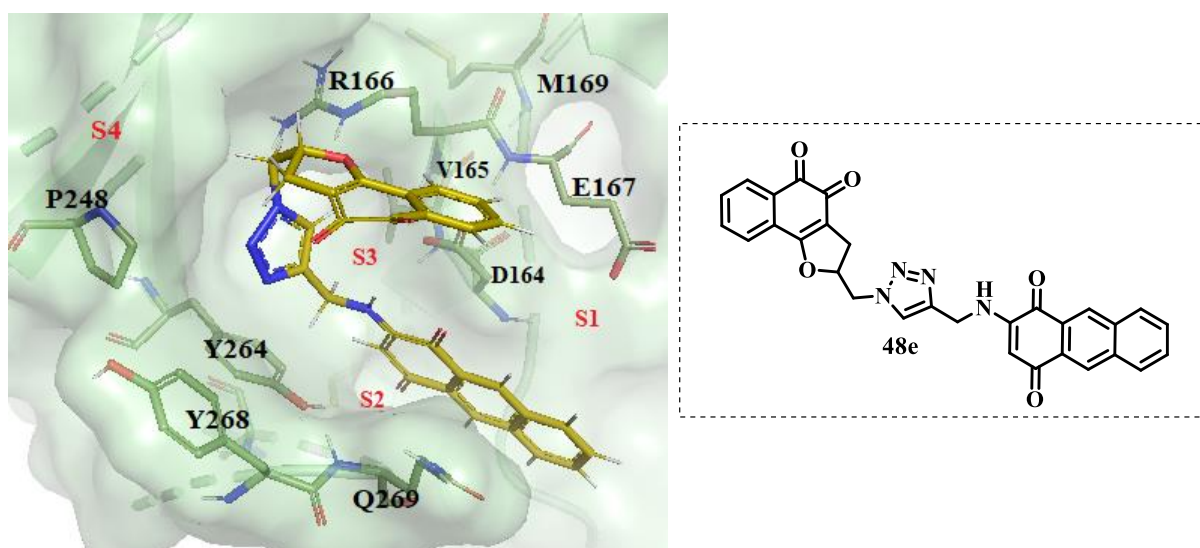


Figura 50. Sobreposição entre os ligantes **48a-d** e o composto **28**.

Por outro lado, o modo de ligação melhor pontuado para o ligante **48e** diferiu do observado para os ligantes **48a-d**, com todo o composto mais exposto ao solvente, como pode ser observado no Esquema 45. De modo geral, os compostos com substituinte anel benzênico **47e** e **48e** mostraram estar sempre mais expostos ao solvente e pouco encaixados no sítio.



Esquema 45. Modos de ligação observados para os ligantes **48e** para a enzima PLpro (PDB ID 7LBR) e sua estrutura.

Vale salientar que a viabilidade biológica dos compostos sintetizados neste trabalho está sendo verificada via interação dos mesmos com as enzimas Mpro e PLpro. As análises estão

em andamento e infelizmente não puderam ser finalizadas devido às dificuldades enfrentadas durante a execução do mesmo decorrente da pandemia associada a COVID-19. Caso sejam encontradas atividades inibitórias satisfatórias destes compostos com o sistema biológico do vírus da SARS-CoV-2, novas alternativas para o tratamento da doença da COVID-19 poderão ser descritas e, talvez, contribuir para o desenvolvimento de um fármaco anti-COVID-19. Além disso, dado o amplo espectro de atividades das quinonas, estes compostos estão sendo avaliados contra o parasito *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, e contra linhagens de células tumorais. Em estudos prévio, a atividade antitumoral destes compostos já foi identificada por nós e com certeza teremos resultados promissores e potenciais publicações em um futuro próximo.

5. CONCLUSÃO

Este trabalho descreve a obtenção de dez novos derivados quinoidais com núcleos triazólicos obtidos através de reações de cicloadição catalisadas por cobre(I). Todos os compostos obtidos foram devidamente caracterizados através de técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear, espectroscopia na região do infravermelho e três compostos (**42b**, **43c** e **44d**) tiveram suas estruturas corroboradas por meio de estudos de cristalografia de raios-X.

Estudos de ancoragem molecular dos novos derivados triazólicos foram realizados com as enzimas Mpro e PLpro, meios biológicos chave para a replicação do vírus SARS-CoV-2 da COVID-19 e foi possível observar que alguns dos compostos obtidos mostraram interações em comum já observadas para ligantes cristalográficos destas enzimas encontradas na literatura.

Estudos de biológicos de interação destes compostos com as enzimas Mpro e PLpro estão em análise e não puderam ser finalizados a tempo da escrita deste trabalho, no entanto, caso sejam encontradas atividades inibitórias satisfatórias destes compostos com o sistema biológico do vírus da SARS-CoV-2 novas alternativas para o tratamento da doença da COVID-19 poderão ser obtidas. Além disso, dado o amplo espectro de atividades das quinonas, estes compostos serão testados contra outras doenças, como por exemplo, o Câncer e a doença de Chagas.

6. EXPERIMENTAL

6.1. Materiais e Equipamentos

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos de forma comercial, com purificação prévia apenas quando indicado, salvo o hexano e acetato de etila que foram purificados utilizando destilação fracionada. As purificações foram realizadas através da técnica de cromatografia em coluna de sílica gel, (Aldrich 40-63 μm 230-400 mesh). Também foram utilizadas placas de sílica suportadas em alumínio 60 F254 para análises de cromatografia em camada delgada (CDD) e uma câmara de luz ultravioleta foi usada como método de revelação.

As substâncias aqui sintetizadas foram caracterizadas via técnicas instrumentais de espectroscopia de Ressonância magnética nuclear de unidimensional de ^1H e ^{13}C e técnicas bidimensionais para obtenção de espectros de COSY, HMBC e HSQC. Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetros de 400 MHz em um Bruker Advance DRX 400 e 600 MHz em um AVANCE NEO 600 MHz. Os deslocamentos químicos dos espectros obtidos (δ) tem o sinal do TMS como referência. Todas as análises realizadas nos espectros seguem as recomendações da AUREMN (Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear).

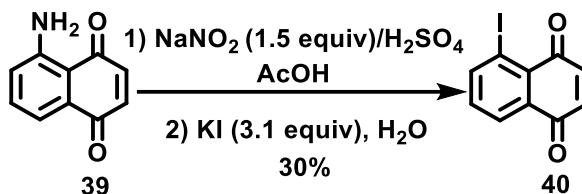
Análises de espectroscopia na região do infravermelho foram realizadas utilizando um aparelho Bruker FT-IR alfa-P em pastilhas de KBr anidro e seus valores de absorção estão expressos em número de onda (cm^{-1}).

Os dados de difração de raios-X de cristal único foram medidos usando um Difratorômetro Bruker-AXS Kappa Duo, equipado com um detector Photon II CMOS e uma fonte de microfoco $\text{MoK}\alpha$, à temperatura ambiente (298 K).

As faixas de fusão das substâncias foram medidas em um aparelho Gehaka Digital PF 1500 e os nomes seguiram as regras da IUPAC de acordo com o programa ChemDraw Ultra.

6.2. Sínteses das 1,4-naftoquinonas substituídas no anel A

6.2.1 Síntese da 5-iodo-1,4-naftoquinona (40)



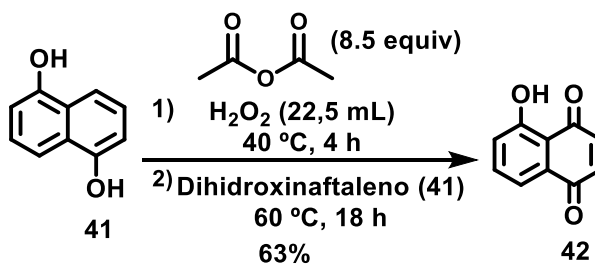
Em 31,4 mL de AcOH foi adicionado 1,0 g de 5-amino-1,4-naftoquinona sob agitação magnética em um béquer de 250 mL. Então, adicionou-se uma mistura de 16 mL de H₂SO₄ PA e 8,0 mL de H₂O. Posteriormente, transferiu-se tal mistura reacional para outro béquer de 250 mL, retirando possíveis sólidos da solução, e adicionou-se 16 mL de H₂O sob agitação magnética. Em sequência, colocou-se a reação em banho de gelo e verteu-se, em uma única porção, uma solução contendo 0,6 g de NaNO₂ em 1,0 mL de H₂O. Tal mistura foi adicionada, rapidamente, em um béquer de 1,0 L contendo uma solução de 3,0 g de KI em 80 mL de H₂O aquecida a 90°C. A reação foi mantida sob intensa agitação magnética por 20 minutos e, então, resfriada à temperatura ambiente e armazenada na geladeira por 18 horas. Filtrou-se o precipitado e purificou-se por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando o tolueno como eluente, obtendo-se a 5-iodo-1,4-naftoquinona (500 mg, 30% de rendimento) como um sólido vermelho.

Faixa de fusão (°C): 171,0-172,5.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (d, *J* = 7,8 Hz, C6-H), 8,14 (d, *J* = 7,8 Hz, C8-H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, C7-H), 7,02 (d, *J* = 10,3 Hz, C3-H), 6,94 (d, *J* = 10,3 Hz, C2-H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 183,6, 183,2, 148,2, 139,7, 137,1, 134,3, 133,7, 130,7, 127,6, 92,7.

6.2.2 Síntese da 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (42)



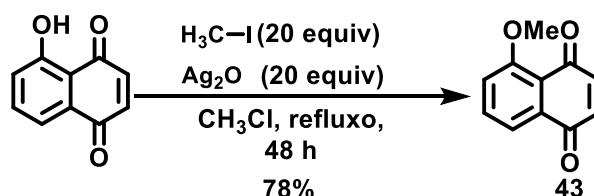
Em um balão de fundo redondo de 125 mL equipado condensador para refluxo, adicionaram-se 12,6 mL de anidrido acético, 22,5 mL de H₂O₂ e deixou-se agitando por 4h a 40°C. Após isso adicionaram-se 2,4g de 1,5-drihidróxinaftaleno (15 mmol) solubilizado em uma mistura de DCM/MeOH (1:1, 30 mL) e a reação permaneceu 18 h. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se a 5-hidroxi-1,4-naftoquinona como um sólido vermelho com 63% de rendimento.

Faixa de fusão (°C): 162-163.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,91 (s, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 190,3, 184,3, 161,5, 139,6, 138,7, 136,6, 131,8, 124,5, 119,2, 115,0.

6.2.3 Síntese da 5-metoxi-1,4-naftoquinona (43)



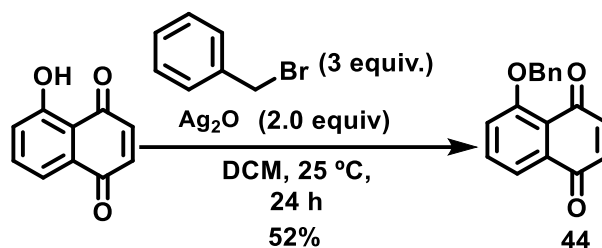
Em um balão de fundo redondo de 125 ml, uma solução de 174,15 mg de juglona (0,1 mmol) em CH₃Cl (30 mL) adicionaram-se 2,0 mmol de Ag₂O (463 mg) e 125 μL de iodometano (20 mmol). A reação foi aquecida em refluxo por 48 h. Após resfriar a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada em celite e o solvente removido por pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se a 5-metóxi-1,4-naftoquinona como um sólido amarelo com 78% de rendimento.

Faixa de fusão (°C): 180-185.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75–7,73 (m, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 8,3, 7,6, 0,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 185,2, 184,3, 159,6, 140,9, 136,2, 135,0, 134,0, 119,7, 119,2, 117,9, 56,5.

6.2.4 Síntese da 5-benzilóxi-1,4-naftoquinona (44)



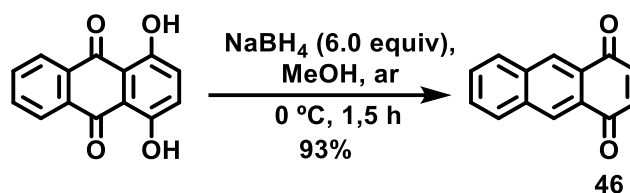
Em um balão de fundo redondo de 125 ml, uma solução de 174,15 mg de juglona (0,1 mmol) em CH_3Cl (30 mL) adicionaram-se 463 mg de Ag_2O (2,0 mmol) e 0,0513 g de brometo de benzila (0,3 mmol) foram adicionados a 25 °C. A mistura foi agitada com agitador magnético durante 24 h. O precipitado foi removido por filtração. O sistema foi concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se a 5-benzilóxi-1,4-naftoquinona como um sólido vermelho com 52% de rendimento.

Faixa de fusão (°C): 29,7-32,5.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,33 (m, 2H), 6,88, (s, 2H), 5,29 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 185,3, 184,2, 158,6, 141,0, 136,3, 136,1, 135,0, 134,2, 128,8, 128,1, 126,8, 120,4, 119,8, 119,6, 71,0.

6.2.5 Síntese da 1,4-antraquinona (46)



Quinizarina (989 mg, 4,12 mmol) foi colocada em um frasco de fundo redondo (50 mL) sob atmosfera de argônio. Metanol (19 mL, degaseificado por borbulhamento de nitrogênio) foi adicionado e a mistura foi resfriada até 0°C. Borohidreto de sódio (945 mg, 25,0 mmol) foi adicionado à solução lentamente e a mistura resultante foi agitada durante 90 min a 0°C. Ácido clorídrico aquoso (6 M, 18 mL) foi adicionado lentamente e o precipitado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água e seco sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se 1,4-antraquinona como um sólido marrom com 93% de rendimento.

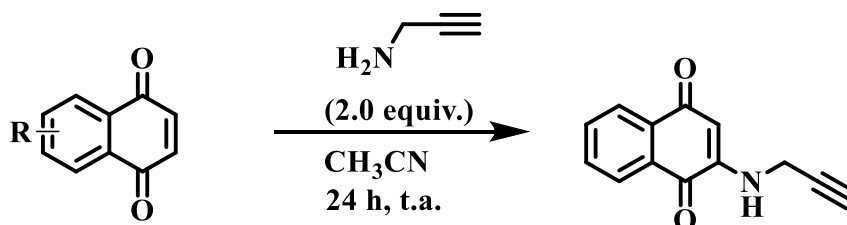
Faixa de fusão (°C): 208,9-211,6.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,59 (s, 2H), 8,05 (dd, J = 6,1, 3,3 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 6,3, 3,2 Hz, 2H), 7,06 (s, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 184,7, 184,7, 140,0, 140,0, 134,8, 134,8, 130,2, 130,2, 129,6, 129,6, 128,9, 128,9, 128,3, 128,3.

6.3 Síntese das naftoquinonas contendo os alcinos

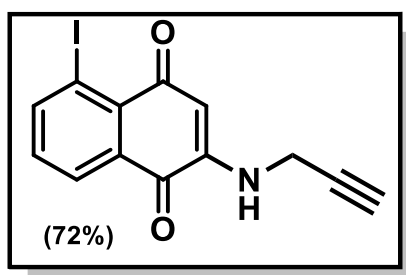
Procedimento geral para aminação:



2,0 mmol de *N*-propargilamina (2,0 eq) foram adicionados a uma solução de 1,0 mmol da 1,4-naftoquinona de interesse (1,0 eq) em CH₃CN (0,3 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24h e após esse tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se os alcinos com rendimentos que variaram de 35% a 72%.

5-iodo-1,4-naftoquinona (40a):

5-iodo-2-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (IUPAC)



O procedimento geral para aminação foi seguido usando o composto **40** (284,1 mg, 1,0 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 8:2), obteve-se o produto **40a** (242,6 mg, 0,72 mmol, 72%) como um sólido alaranjado.

Faixa de fusão (°C): 44-49.

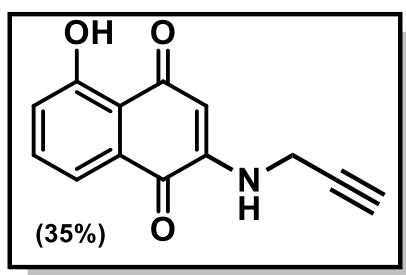
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,31 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,05 (dd, *J* = 6,0, 2,3 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 180,2, 180,1, 148,9, 146,6, 136,0, 135,2, 130,0, 126,8, 100,9, 94,6, 79,3, 75,1, 31,7.

IV (pastilha de KBr) ν: 3375, 3273, 1673, 1599, 1571, 1550, 1497, 1423, 1356, 1328, 1248, 1209, 1079, 809, 790, 733, 657, 540, 417.

5-hidroxi-1,4-naftoquinona (42a):

8-hidroxi-2-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (IUPAC)



O procedimento geral para aminação foi seguido usando o composto **42** (174,2 mg, 1,0 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 8:2), obteve-se o produto **42a** (79,45 mg, 0,35 mmol, 35%) como um sólido vermelho.

Faixa de fusão (°C): 45-51.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13,2 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 188,7, 181,1, 160,7, 149,5, 135,0, 130,9, 125,7, 119,1, 114,7, 100,5, 79,0, 75,3, 31,7.

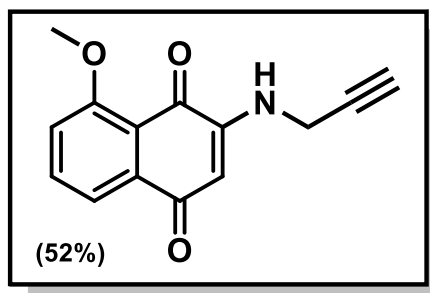
IV (pastilha de KBr) ν: 3347, 3294, 2922, 2356, 2334, 1738, 1668, 1622, 1598, 1517, 1474, 1384, 1362, 1333, 1247, 1221, 1163, 1105, 830, 779, 663, 618, 467.

*Foi possível a obtenção de um monocristal do composto **42a** através da difusão de vapor de éter de petróleo em uma solução do substrato em acetonitrila. Este cristal foi*

submetido à análise de difração de raios-X, de onde a estrutura pôde ser inequivocamente corroborada.

7-metoxi-1,4-naftoquinona (43a):

5-metoxi-2-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (IUPAC):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **43** (188,2 mg, 1,0 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 8:2), obteve-se o produto **43a** (125,5 mg, 0,52 mmol, 52%) como um sólido vermelho.

Faixa de fusão (°C): 52-57.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,80 – 7,73 (t, 1H), 7,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,4, 0,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,04 (dd, *J* = 6,1, 2,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H).

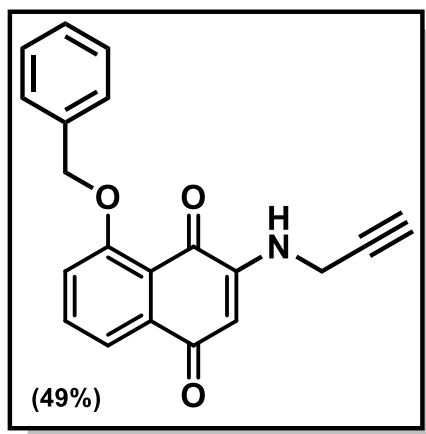
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 181,6, 179,7, 160,1, 149,3, 136,5, 135,5, 118,3, 118,2, 117,4, 100,1, 79,5, 74,9, 56,8, 31,6.

IV (pastilha de KBr) ν: 3464, 3334, 3211, 2932, 2353, 2101, 1677, 1605, 1581, 1505, 1466, 1442, 1358, 1265, 1215, 1160, 1057, 994, 941, 868, 817, 794, 738, 630, 583, 519, 454, 434.

Foi possível a obtenção de um monocristal do composto **43a** através da difusão de vapor de éter de petróleo em uma solução do substrato em acetonitrila. Este cristal foi submetido à análise de difração de raios-X, de onde a estrutura pôde ser inequivocamente corroborada.

7-benziloxi-1,4-naftoquinona (44a):

5-(benziloxi)-2-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (IUPAC):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **44** (264.3 mg, 1,0 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 8:2), obteve-se o produto **44a** (155,5 mg, 0,49 mmol, 49%) como um sólido marrom.

Faixa de fusão (°C): 50-55.

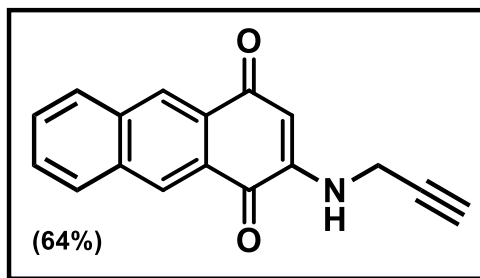
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,87 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,06 (dd, *J* = 5,9, 2,2 Hz, 2H), 3,28 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 81,6, 179,9, 158,9, 149,3, 137,1, 136,5, 135,6, 128,8, 128,1, 127,3, 118,6, 118,6, 118,5, 100,1, 79,43, 74,9, 70,5, 31,6.

IV (pastilha de KBr) ν: 3352, 3286, 2869, 2365, 1676, 1599, 1569, 1490, 1454, 1378, 1356, 1293, 1281, 1256, 1204, 1157, 1096, 1029, 986, 949, 818, 756, 742, 704, 668, 573, 532, 433.

*Foi possível a obtenção de um monocristal do composto **44a** através da difusão de vapor de éter de petróleo em uma solução do substrato em acetonitrila. Este cristal foi submetido à análise de difração de raios-X, de onde a estrutura pôde ser inequivocamente corroborada.*

2-(prop-2-in-1-ilamino)antraceno-1,4-diona (46a):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **46** (208,2 mg, 1,0 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 8:2), obteve-se o produto **46a** (167,2 mg, 0,64 mmol, 64%) como um sólido marrom.

Faixa de fusão (°C): 41,6-46,8.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 13,9, 7,7 Hz, 2H), 7,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,06 (dd, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,25 (t, 1H).

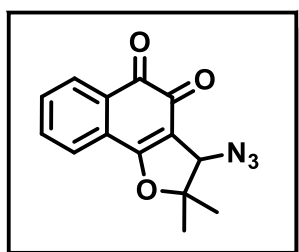
RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181,8, 181,3, 149,3, 135,4, 134,0, 130,6, 130,2, 129,7, 129,4, 129,0, 127,9, 127,2, 103,7, 79,4, 75,0, 31,6.

IV (pastilha de KBr) ν : 3355, 3221, 2916, 2364, 2104, 1673, 1603, 1508, 1453, 1409, 1356, 1323, 1259, 1185, 1043, 832, 751, 477.

6.4 Síntese das azidas

6.4.1 Síntese da azida (33)

3-azido-2,2-dimetol-2,3-dihidro-nafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (33):



Nor-lapachol (456 mg, 2 mmol) e 30 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados em um balão de fundo redondo de 100 mL. A mistura foi resfriada a 0 °C, em seguida adicionou-se 1 mL de Br₂, a reação ficou sob agitação a 0 °C por 5 minutos. Posteriormente Br₂ e CH₂Cl₂ foram evaporados

sob pressão reduzida. Solubilizou-se a mistura bruta em 10 mL de CH_2Cl_2 , e adicionaram-se NaN_3 (390 mg, 6 mmol). A reação ficou sob agitação por 24 h. Em seguida, extraiu-se a com acetato de etila (3 x 15 mL) e 15 mL de água destilada em um funil de separação e depois seco com Na_2SO_4 . O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se a azida como um sólido alaranjado com 81% de rendimento.

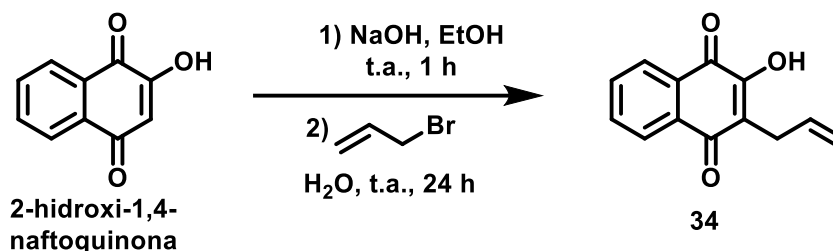
Faixa de fusão ($^\circ\text{C}$): 200-202.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (ddd, $J = 6,9, 2,1, 0,9$, 1H), 7,72-7,65 (3H, m), 4,77 (1H, s), 1,67 (3H, s), 1,55 (3H, s).

RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 180,3, 175,2, 170,2, 134,5, 132,7, 131,1, 113,5, 129,5, 125,1, 126,7, 95,5, 67,3, 27,1, 21,9.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*²⁵

6.4.2 Síntese da azida (36):



Adicionou-se 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (5,0 g, 29 mmol) a um balão de fundo redondo de 250 mL, contendo uma mistura de 50 mL de etanol e NaOH (1,4 g, 35 mmol). A mistura ficou sob agitação magnética por 1h, observando-se a mudança de aspecto da mistura que passou de uma solução alaranjada para uma suspensão contendo um sólido vermelho. O sólido vermelho foi filtrado a vácuo e lavado com éter etílico, e então seco em estufa a 70°C , obtendo-se o sólido em rendimento quantitativo. O sólido vermelho (lausonato de sódio) foi utilizado na etapa seguinte, sem qualquer purificação adicional.

O lausonato de sódio (3,0 g, 15 mmol) e brometo de alila (30 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo de 250 mL. A solução ficou sob agitação por 1h e, em seguida, adicionaram-se 70 mL de água destilada. A mistura continuou sob agitação a temperatura ambiente por 24h, observando-se mudança de coloração do precipitado de vermelho para amarelo. A reação foi encerrada e em seguida, acrescentaram-se

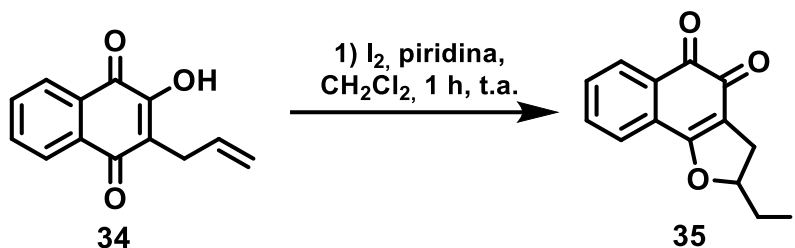
à mistura, 30 mL de água destilada. Em seguida a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL) em um funil de separação e depois promoveu-se secagem com Na₂SO₄. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se o produto como um sólido amarelo com 45% de rendimento.

3-alil-2-hidroxinaftaleno-1,4-diona (34):

Faixa de fusão (°C): 112-113.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 5,00 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 17 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,64 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 1,3 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 184,4, 181,7, 153,3, 135,2, 133,9, 133,2, 133,0, 116,6, 1129,6, 127,1, 126,4, 122,0, 27,7



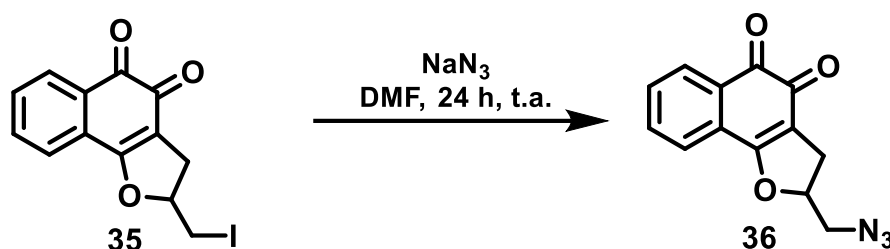
Adicionou-se 2-hidroxi-3-alil-1,4-naftoquinona (**34**) (1,0 g, 5,9 mmol) a um balão de fundo redondo de 250 mL contendo 100 mL de DCM. Em seguida, adicionou-se uma solução de iodo metálico (7,3 g, 20 mmol) dissolvido numa mistura de 30 mL de diclorometano mais 4 mL de piridina. A reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 1 h, seguindo-se a adição de 100 mL de água fria. A fase orgânica foi lavada com 10% de carbonato de sódio (3 x 50 mL), seguido de lavagem com de água fria (3 x 50 mL) e secagem da fase orgânica sobre Na₂SO₄. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se o produto como um sólido vermelho com 41% de rendimento.

2-(iodometil)-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (35):

Faixa de fusão (°C): 145-147.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,1 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 5,1 (m, 1H), 3,5 (d, 2H), 3,3 (dd, 1H), 3,0 (dd, 1H).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 181,6, 175,1, 150,1, 134,5, 131,9, 130,4, 129,4, 126,9, 124,47, 114,7, 85,7, 32,8, 7,2.



Adicionou-se o composto **35** (610 mg, 1,8 mmol) a um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 10 mL de DMF e NaN₃ (216 mg, 3,3 mmol). A reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 12 h. Em seguida, extraiu-se a com DCM (3 x 15 mL) e fez-se lavagem com 15 mL de água destilada em um funil de separação, seguindo-se da secagem da fase orgânica com Na₂SO₄. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (8:2) como eluente, obtendo-se o produto como um sólido laranja com 91% de rendimento.

Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.⁶⁶

2-(azidometil)-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (36):

Faixa de fusão (°C): 172-174.

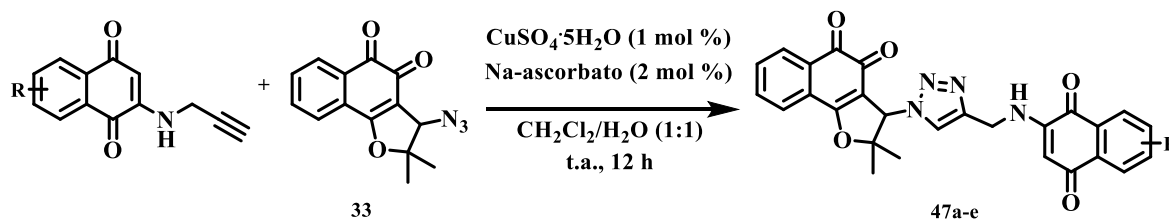
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,92-7,32 (3H, m), 5,45-5,21 (1H, m), 3,84-3,49 (2H, m), 3,25 (dd, *J* = 15,6, 10,1 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 15,6, 7,0 Hz, 1H).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 180,9, 175,4, 169,4, 134,9, 132,3, 130,7, 130,3, 129,7, 127,2, 124,7, 85,8, 54,3, 29,6.

6.5 Síntese dos anéis 1,2,3-triazólicos

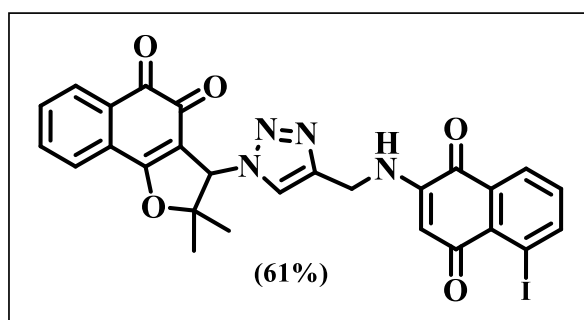
6.5.1 Reações *clicks* a partir da azida nor b (33):

Procedimento geral para cicloadições *click* catalisadas por Cu (I)



Um tubo resselável de 5 mL foi carregado com a azida (33) e a quinona-alcino correspondente (0,22 mmol), CuSO₄·5H₂O (1,0 mg, 0,002 mmol, 1 mol%) e ascorbato de sódio (4,0 mg, 0,01 mmol, 5 mol%). Em seguida, 4 mL de uma mistura de CH₂Cl₂/H₂O (1: 1) foram adicionados ao recipiente. A reação foi submetida a agitação vigorosa à temperatura ambiente por 24 h, e a análise por CCF mostrou consumo completo das quinonas-azidas. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) e lavada com salmoura (3 x 5 mL) e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (1:5) como eluente, obtendo-se o produto com rendimentos variando de 42 a 71%.

3-(4-(((5-iodo-1,4-dioxo-1,4-di-hidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2, 2-dimetil-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (IUPAC) (47a):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto 40a (74,16 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto 47a com 61% como um sólido alaranjado.

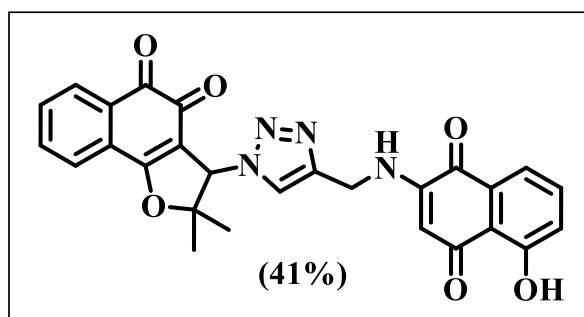
Faixa de fusão (°C): 112,5-116,0.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : δ 8,28 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,01 – 7,88 (m, 3H), 7,81 (ddt, $J = 20,4, 13,7, 7,0$ Hz, 3H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

RMN de ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 182,0, 180,3, 179,9, 175,0, 170,3, 149,2, 148,7, 146,6, 143,5, 135,4, 135,2, 133,5, 129,2, 125,8, 125,5, 123,9, 111,6, 101,0, 100,1, 95,7, 94,5, 66,5, 38,1, 38,0, 27,4, 23,0, 21,0.

IV (pastilha de KBr) ν : 3374, 3112, 2915, 2366, 1661, 1604, 1574, 1552, 1515, 1444, 1406, 1346, 1226, 1112, 1085, 1053, 904, 859, 829, 803, 774, 731, 659, 540, 424.

3-(4-(((8-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-di-hidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2, 2-dimetil-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (IUPAC) (47b):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **42a** (49,98 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **47b** com 41% como um sólido vermelho.

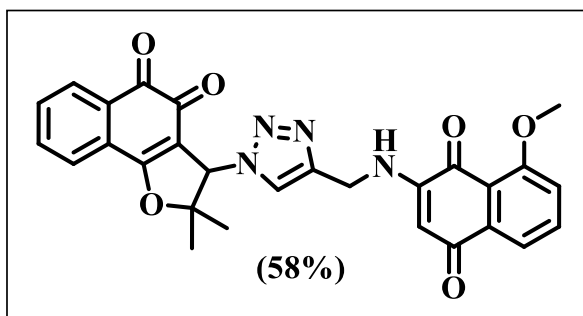
Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 113,6-118,3.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : δ 13,24 (s, 1H), 8,34 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

RMN de ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : δ 188,5, 181,2, 180,3, 175,0, 170,3, 160,6, 149,9, 143,1, 135,2, 134,9, 133,6, 130,9, 129,2, 125,7, 125,5, 124,0, 119,0, 111,7, 99,7, 95,7, 66,6, 60,5, 38,1, 27,4, 21,0, 14,9.

IV (pastilha de KBr) ν : 3351, 3124, 2912, 2354, 2323, 1707, 1651, 1613, 1572, 1512, 1466, 1411, 1358, 1240, 1158, 1110, 1079, 1049, 835, 792, 774, 667, 605, 549, 466.

3-(4-(((5-metoxi-1,4-dioxo-1,4-di-hidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (IUPAC) (47c):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **43a** (53,07 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **47c** com 58% como um sólido alaranjado.

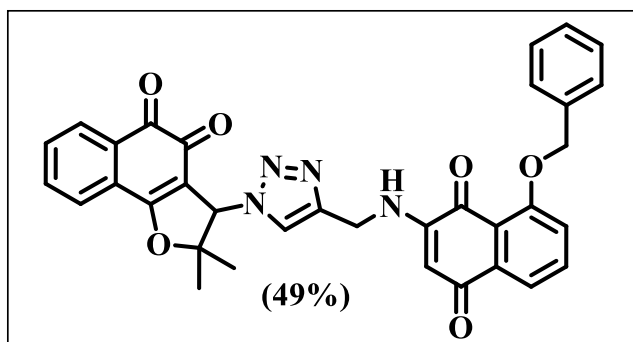
Faixa de fusão (°C): 172,9-179,0.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

RMN de ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: δ 181,5, 180,2, 179,8, 175,0, 170,3, 160,1, 149,6, 136,5, 135,6, 135,2, 133,5, 132,1, 129,2, 127,0, 125,5, 123,9, 118,3, 118,2, 117,3, 111,7, 99,3, 95,7, 66,5, 56,8, 40,4, 38,0, 27,4, 21,0.

IV (pastilha de KBr) ν: 3447, 3227, 3130, 2369, 2324, 1702, 1658, 1656, 1610, 1577, 1497, 1486, 1438, 1405, 1383, 1361, 1279, 1259, 1237, 1224, 1125, 1109, 1080, 1051, 991, 820, 769, 674, 536, 510, 431.

3-(4-(((5-(benziloxi)-1,4-dioxo-1,4-di-hidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (IUPAC) (47d):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **44a** (69,81 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **47d** com 49% como um sólido amarelo.

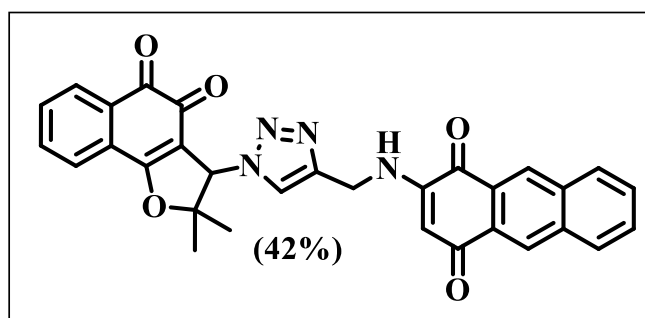
Faixa de fusão (°C): 205,3-210,5.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,85 – 7,81 (m, 1H), 7,81 – 7,78 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

RMN de ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 181,5, 180,2, 179,8, 175,0, 170,3, 160,1, 149,6, 136,5, 135,6, 135,2, 133,5, 132,1, 129,2, 125,5, 123,9, 118,3, 117,3, 111,7, 99,3, 95,7, 66,5, 56,8, 40,4, 38,0, 27,4, 21,0.

IV (pastilha de KBr) ν: 3370, 3063, 2912, 2370, 1703, 1654, 1608, 1578, 1501, 1455, 1410, 1313, 1283, 1255, 1218, 1159, 1105, 1079, 1051, 979, 812, 780, 737, 700, 546, 461.

3-(4-(((1,4-dioxo-1,4-di-hidroantracen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (IUPAC) (47e):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **46a** (57,48 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **47e** com 42% como um sólido alaranjado.

Faixa de fusão (°C): 135,1-139,4.

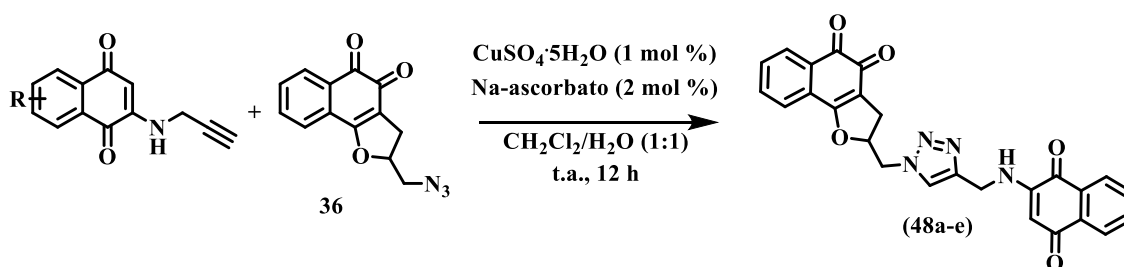
RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,62 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,12 – 8,01 (m, 2H), 7,95 (dt, *J* = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 7,75 (dtd, *J* = 19,8, 14,4, 7,0 Hz, 4H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

RMN de ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 181,5, 180,2, 175,0, 170,2, 149,6, 143,5, 135,8, 135,5, 135,3, 135,2, 135,2, 134,0, 133,5, 132,2, 130,6, 130,2, 129,3, 129,2, 128,9, 128,0, 127,1, 125,5, 124,0, 111,7, 103,0, 95,71, 66,5, 40,5, 27,4, 23,0, 21,1.

IV (pastilha de KBr) ν: 3352, 2915, 2845, 2328, 1668, 1596, 1515, 1461, 1405, 1317, 1260, 1221, 1175, 1111, 1082, 1048, 829, 798, 769, 720, 484.

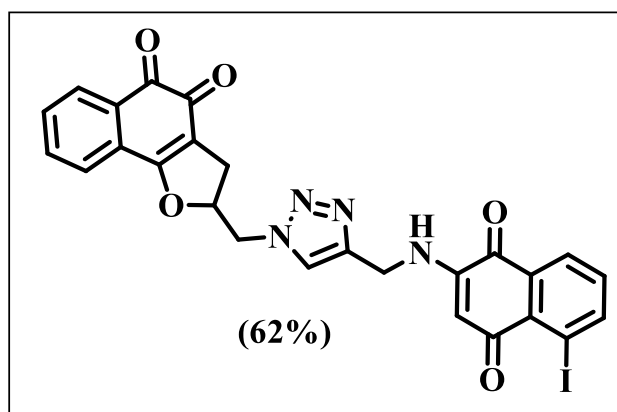
6.5.2 Reações clicks a partir da azida da c-alil (36):

Procedimento geral para cicloadições click catalisadas por Cu (I)



Um tubo resselável de 5 mL foi carregado com a azida **36** e a quinona-alcino correspondente (0,22 mmol), CuSO₄·5H₂O (1,0 mg, 0,002 mmol, 1 mol%) e ascorbato de sódio (4,0 mg, 0,01 mmol, 5 mol%). Em seguida, 4 mL de uma mistura de CH₂Cl₂/H₂O (1:1) foram adicionados ao recipiente. A reação foi submetida a agitação vigorosa à temperatura ambiente por 24 h, e a análise por CCF mostrou consumo completo das quinonas-azidas. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3 x 5 mL) e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato (1:5) como eluente, obtendo-se o produto com rendimentos variando de 62 a 86%.

2-((4-(((5-iodo-1,4-dioxo-1,4-di-hidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil) -2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (48a):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **40a** (74,16 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **48a** com 62% como um sólido alaranjado.

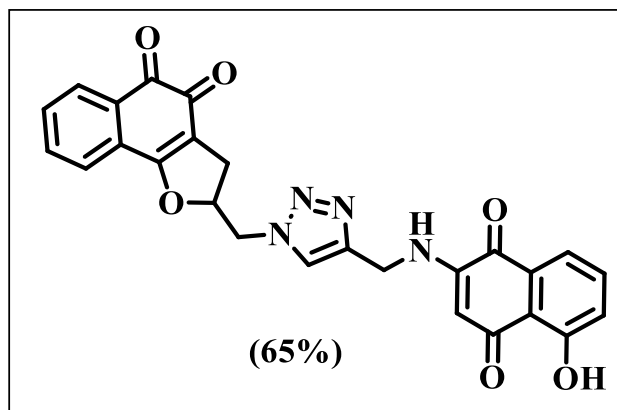
Faixa de fusão (°C): 150,2-155,0.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,33 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 2H), 7,94 (ddd, *J* = 30,7, 21,4, 7,5 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 30,6, 16,6, 7,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 14,8, 7,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 13,1, 6,1 Hz, 2H), 3,15 (dd, *J* = 15,3, 10,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* = 15,4, 6,5 Hz, 1H).

RMN de ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 181,9, 180,6, 180,1, 179,8, 175,2, 168,3, 149,1, 148,6, 146,6, 143,7, 136,1, 135,3, 135,1, 133,3, 132,8, 132,4, 130,7, 129,8, 129,0, 127,1, 126,8, 126,3, 125,9, 124,7, 124,5, 115,3, 100,8, 99,9, 94,7, 85,1, 79,7, 52,9, 37,9, 29,3.

IV (pastilha de KBr) ν : 3266, 2916, 2357, 1726, 1673, 1658, 1612, 1568, 1550, 1504, 1494, 1382, 1237, 1235, 1155, 1079, 1042, 891, 810, 731, 653.

2-((4-(((8-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-di-hidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil) -2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (48b):



O procedimento geral para aminação foi seguido usando o composto **42a** (49,98 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **48b** com 65% como um sólido alaranjado.

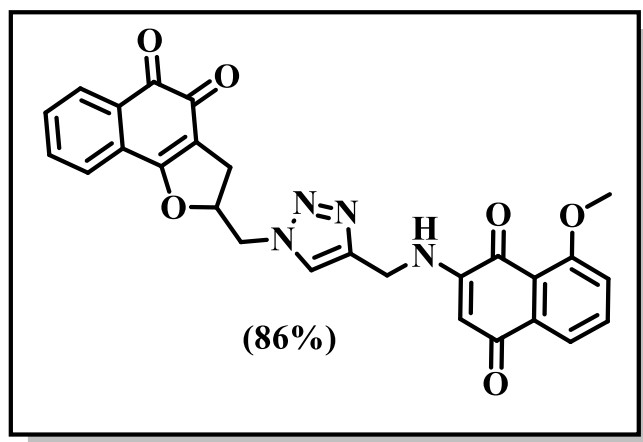
Faixa de fusão (°C): 149,6-155,1.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,20 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 17,7, 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 13,1, 7,4$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,87 (dd, $J = 14,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 14,8, 6,9$ Hz, 1H), 4,50 (qd, $J = 15,6, 6,2$ Hz, 2H), 3,16 (dd, $J = 15,3, 10,2$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 15,5, 6,4$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 188,4, 181,1, 180,6, 175,2, 168,4, 160,6, 149,7, 135,2 – 135,0, 134,9, 132,4, 130,9, 130,7, 129,0, 127,1, 125,7, 124,7, 124,4, 119,0, 115,3, 114,7, 99,4, 85,1, 52,9, 40,4, 37,9, 29,2.

IV (pastilha de KBr) ν : 3393, 2911, 2366, 1678, 1622, 1575, 1510, 1472, 1387, 1303, 1243, 1220, 1146, 1081, 1041, 885, 842, 769, 663, 540.

2-((4-(((5-metoxi-1,4-dioxo-1,4-di-hidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (48c):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **43a** (53,07 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **48c** com 86% como um sólido alaranjado.

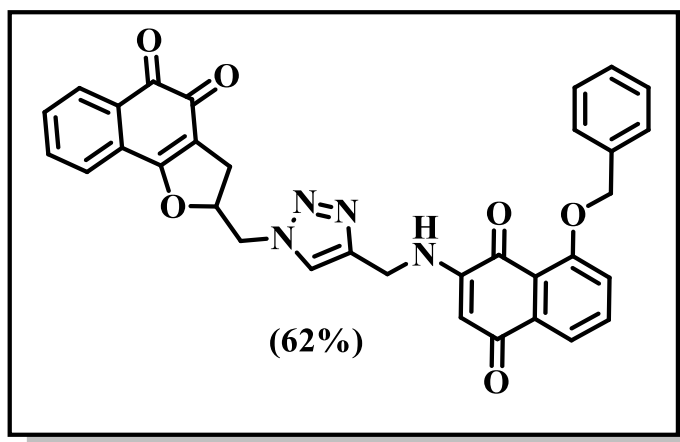
Faixa de fusão (°C): 183,3-188,7.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,09 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,85 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,91 (d, *J* = 11,1 Hz, 3H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H).

RMN de ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 181,4, 180,7, 179,7, 175,3, 168,4, 160,1, 149,6, 143,8, 136,5, 135,6, 135,2, 132,5, 130,7, 129,1, 127,1, 124,6, 124,5, 118,3, 117,4, 115,3, 99,2, 85,2, 56,8, 52,9, 40,4, 37,8, 29,4.

IV (pastilha de KBr) ν: 3416, 2361, 1609, 1568, 1499, 1438, 1385, 1289, 1238, 1167, 1045, 814, 744, 664.

2-((4-(((5-(benziloxi)-1,4-dioxo-1,4-di-hidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil)-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (48d):



O procedimento geral para aaminação foi seguido usando o composto **44a** (69,81 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **48d** com 63% como um sólido amarelo.

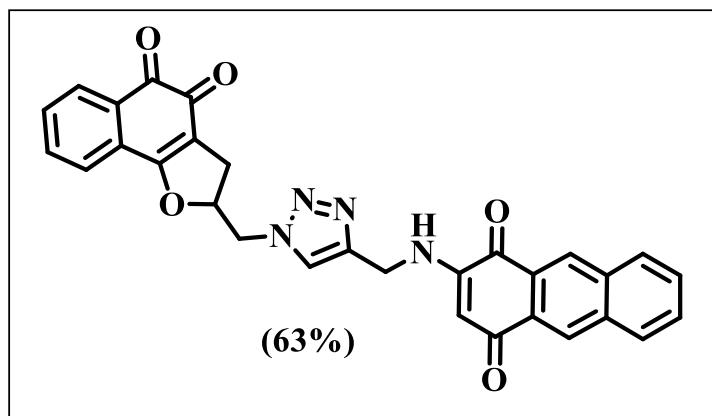
Faixa de fusão (°C): 115,3-120,1.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,08 (s, 1H), 7,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,85 (dd, *J* = 14,8, 3,3 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 4,45 (dt, *J* = 16,1, 8,1 Hz, 2H), 3,15 (dd, *J* = 15,4, 10,2 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 15,5, 6,6 Hz, 1H).

RMN de ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 181,4, 180,6, 179,9, 175,3, 168,3, 158,9, 149,5, 143,9, 137,1, 136,5, 135,7, 135,1, 132,4, 130,7, 129,0, 128,8, 128,1, 127,4, 127,1, 124,6, 124,5, 118,6, 118,5, 118,4, 115,3, 99,2, 85,2, 72,4, 70,5, 60,7, 52,9, 37,8, 31,8, 29,33, 2,28, 14,3.

IV (pastilha de KBr) ν: 3424, 2938, 2089, 1645, 1617, 1567, 1491, 1442, 1405, 1386, 1353, 1280, 1264, 1236, 1155, 1085, 1053, 1024, 885, 821, 797, 743, 692, 657, 528.

2-((4-(((1,4-dioxo-1,4-di-hidroantracen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (48e):



O procedimento geral para aminação foi seguido usando o composto **46a** (57,48 mg, 0,22 mmol). Após purificação em coluna cromatográfica (b-hexano/acetato de etila 5:5), obteve-se o produto **48e** com 62% como um sólido amarelo.

Faixa de fusão (°C): 158,2-163,5.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,65 – 8,61 (m, 1H), 8,49 – 8,46 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 3H), 7,65 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,86 (dd, *J* = 14,8, 3,4 Hz, 1H), 4,78 (dd, *J* = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (dd, *J* = 15,3, 10,2 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 15,4, 6,5 Hz, 1H).

RMN de ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 181,5, 180,6, 175,3, 168,3, 149,6, 143,8, 135,5, 135,1, 134,0, 132,4, 130,8, 130,6, 130,2, 129,8, 129,3, 129,0, 128,9, 127,9, 127,1, 124,9, 124,7, 124,6, 115,3, 102,9, 85,2, 55,4, 53,0, 40,5, 37,8, 29,4, 14,5.

IV (pastilha de KBr) ν: 3429, 2350, 1597, 1571, 1504, 1403, 1384, 1314, 1261, 1181, 1148, 1055, 895, 838, 799, 760, 653, 540, 477.

6.6 Cálculos de modelagem molecular

As estruturas cristalográficas utilizadas estão depositadas no RCSB Protein Data Bank (PDB) e recebem os códigos PDB ID 5R82⁹⁹ para a Mpro e PDB ID 7LBR⁴⁶ para a PLpro. Os alvos moleculares foram preparados utilizando o programa Chimera,⁹⁷ com a remoção de todas as moléculas de água e ligantes, adição de hidrogênios a toda a macromolécula, e de cargas

atômicas utilizando o método Gasteiger. Utilizando o algoritmo SPHGEN do programa Chimera, conjuntos de esferas preenchendo as cavidades da proteína foram determinados, e a seguir foi selecionado através de uma inspeção manual o conjunto que melhor se encaixava no sítio ativo. O posicionamento da caixa de atracamento foi centralizado na díade catalítica que contém os resíduos Cisteína 145 e Histidina 41 para a 5R82 (Mpro) e na tríade catalítica Cisteína 11, Histidina 272 e Aspartato 286 para a enzima 7LBR (PLpro), e suas dimensões para garantir que a caixa englobasse toda a área que abrangia as esferas e o sítio ativo (Figura 51). As dimensões das caixas de ancoragem estão descritas na Tabela 1.

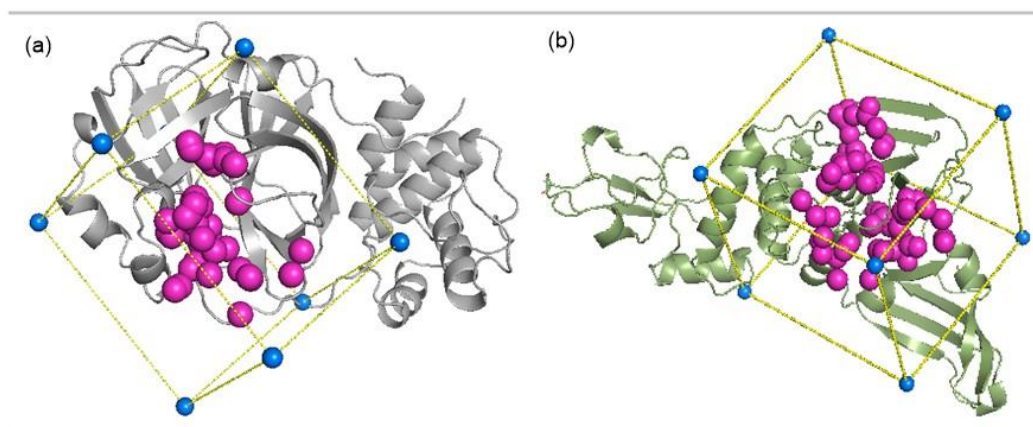


Figura 51. Caixa de ancoragem das proteínas 5R82 (a) e 7LBR (b).

Parâmetro	5R82	7LBR
Dimensões da caixa de ancoragem ()	30.8 x 26.0 x 24.4	33.8 x 31.9 x 29.0

Tabela 1. Dimensões das caixas de ancoragem para os alvos moleculares utilizados nos cálculos.

Os ligantes foram preparados inicialmente pela sua estrutura 1D no programa ChemDraw, seguido pela criação da estrutura 3D no Chem3D, onde foi gerado um arquivo de PDB. Este foi preparado a seguir no programa Chimera, onde foram calculadas as cargas dos compostos, com o método AM1-BCC. Os cálculos de docking foram realizados utilizando o programa Dock6⁹⁶. Este programa apresenta um algoritmo de busca de construção incremental e sua função de pontuação é baseada em campos de força clássicos. Abaixo está a equação que descreve essa função de pontuação (Equação 4), onde a energia (E) é igual a soma das energias não-ligadas (E_{vdW} e E_{es}) e a energia de solvatação, essa última subdividida em sua parte eletrostática ($E_{p_{solv}}$) e não-polar ($E_{np_{solv}}$).

$$E = E_{vdW} + E_{es} + E_{p_{solv}} + E_{np_{solv}} \quad \text{Equação 4}$$

Para cada ligante, o número máximo de poses resultantes foram 10. As análises dos resultados foram realizadas através do programa de visualização molecular Pymol,⁹⁸ considerando os modos de ligação que obtiveram melhor pontuação para cada ligante e buscando por modos de ligação conservados entre ligantes semelhantes.

REFERÊNCIAS

1. IUPAC, Compêndio de terminologia química, 2ª ed. (o "Livro de Ouro"), **1997**. <http://goldbook.iupac.org/html/Q/Q05015.html>. Acessado em 24.05.2022.
2. Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. L.; Ferreira, V. F. β -lapachona: sua importância em química medicinal e modificações estruturais. *Rev. Virtual Quim.*, **2010**, 2, 140-160.
3. Novais, J. S.; Campos, V. R.; Silva, A. C. J. A.; Maria C. B. V. S.; Synthesis and antimicrobial evaluation of promising 7-arylamino-5,8-dioxo-5,8-dihydroisoquinoline-4-carboxylates and their halogenated amino compounds for treating Gram-negative bacterial infections. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 18311-18320.
4. (1) Gontijo, T. B.; de Freitas, R. P.; Emery, F. S.; Pedrosa, L. F.; Vieira Neto, J. B.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; King, A.; de Moliner, F.; Vendrell, M.; da Silva Júnior, E. N. On the synthesis of quinone-based BODIPY hybrids: new insights on antitumor activity and mechanism of action in cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett.*, **2017**, 27, 4446-4456. (2) Hadden, M. K.; Hill, S. A.; Davenport, J.; Matts, R. L.; Blagg, B. S. Synthesis and evaluation of Hsp90 inhibitors that contain the 1,4-naphthoquinone scaffold. *Bioorg Med Chem.*, **2009**, 17, 634-640. (3) Lim, S. M.; Jeong, Y.; Lee, S.; Im, H.; Tae, H. S.; Kim, B. G.; Park, H. D.; Park, J.; Hong, S. Identification of β -lapachone analogs as novel MALT1 inhibitors to treat an aggressive subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *J Med Chem.*, **2015**, 58, 8491-8502.
5. (1) Talath, S. and Gadad, A. K. Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin -1-Yl] fluoroquinolonic derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 918-924; (2) Futuro, D. O.; Ferreira, P. G.; Nicoletti, C. D.; Borba-Santos, L. P.; Silva, F. C. D.; Rozental, S.; Ferreira, V. F. The antifungal activity of naphthoquinones: an integrative review. *An Acad Bras Cienc.*, **2018**, 90, 1187-1214. (3) Rahbari, M.; Rahlfs, S.; Jortzik, E.; Bogeski, I.; Becker, K. H₂O₂ dynamics in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *PLoS One.*, **2017**, 12, 4.

6. de Souza, N. B.; de Andrade, I. M.; Carneiro, P. F.; Jardim, G. A. M.; de Melo, I. M.; da Silva Júnior, E. N.; Krettli, A. U. Blood shizonticidal activities of phenazines and naphthoquinoidal compounds against *Plasmodium falciparum* *in vitro* and in mice malaria studies. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, **2014**, 109, 546-552.
7. Tandon, V. K.; Singh, R. V.; Yada, D. B.; Synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antiviral, antifungal and anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett.*, **2004**, 14, 2901-2904.
8. Lien, J. C.; Huang, L. J.; Wang, J. P.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C. Synthesis and antiplatelet, antiinflammatory, and antiallergic activities of 2-substituted 3-chloro-1,4-naphthoquinone derivatives. *Bioorg Med Chem.* **1997**, 5, 2111-2120. Erratum in: *Bioorg Med Chem.*, **1998**, 6, 2251.
9. Santos, E. V. M.; Carneiro, J. W. M.; Ferreira, V. F. Quantitative structure-activity relationship in aziridiny-1,4-naphthoquinone antimalarials: study of theoretical correlations by the PM3 method. *Bioorg Med Chem.*, **2004**, 12, 87-93.
10. Yuk, D. Y.; Ryu, C. K.; Hong, J. T.; Chung, K. H.; Kang, W. S.; Kim, Y.; Yoo, H. S.; Lee, M. K.; Lee, C. K.; Yun, Y. P. Antithrombotic and antiplatelet activities of 2-chloro-3-[4-(ethylcarboxy)-phenyl]-amino-1,4-naphthoquinone (NQ12), a newly synthesized 1,4-naphthoquinone derivative. *Biochem Pharmacol.*, **2000**, 60, 1001-1008.
11. Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, U.; Miana, A. Lapachol: an overview. *Arkivoc.* **2007**, 2, 145–171.
12. Li, C. J.; Li, Y. Z.; Pinto, A. V.; Pardee, A. B. Potent inhibition of tumor survival *in vivo* by β -lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints. *P. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1999**, 96, 13369-13374

13. (1) Hooker, S. C. The constitution of “lapachic acid” (lapachol) and its derivatives. *Gazzetta*. **1882**, 12, 337. (2) Hooker, S. C. The constitution of lapachol and its derivatives. The azines of the lapachol group. *J. Chem. Soc. Trans.*, **1892**, 61, 611.
14. Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C.; Selenium and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 10920-10928.
15. Babior, B. M. Superoxide: a two-edged sword. *Braz J Med Biol Res.*, **1997**, 30, 141-155.
16. Fenton, H. J. H.; Jackson, H. A reação de Fenton original envolve a oxidação de α -hidroxi éster com H_2O_2 $FeCl_2$. *J. Chem. Soc.*, **1899**, 1.
17. Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Quim. Nova.*, **2003**, 26, 407-416.
18. Salas C.; Tapia, R.; Ciudad, K.; Armstrong V.; Orellana, M.; Kemmerling, U.; Ferreira, J.; Maya, J.D.; Morello, A. Trypanosoma cruzi: activities of lapachol and alpha- and beta-lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. *Bioorg Med Chem.*, **2008**, 16, 668-674.
19. Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L.; Lopez, M.T.P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim. Nova*, **2005**, 28, 118-129.
20. World Health Organization (WHO), Cancer Health Topics: Ageing. Disponível em:
< https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>. Acessado em 10 de agosto, 2022.

21. Instituto nacional do câncer (INCA). O que causa o câncer? Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cause-cancer>>. Acessado em 04 de julho de 2022.
22. Oliveira, R.; Alves, R. J. Agentes Antineoplásicos Biorredutíveis: Uma nova Alternativa para o tratamento de tumores sólidos. *Quim. Nova*, **2002**, 25, 976-984.
23. Urruticoechea, A.; Alemany, R.; Balart, J.; Villanueva, A.; Vinals, F.; Capella, G. Recent advances in câncer therapy: an Overview. *Curr. Pharm. Des.*, **2010**, 16, 3-10.
24. Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. L.; Ferreira, V. F. β -lapachona: sua importância em química medicinal e modificações estruturais. *Rev. Virtual Quim.*, **2010**, 2, 140-160.
25. Diogo, E. B.; Dias, G. G.; Rodrigues, B. L.; Guimarães, T. T.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; da Silva, M. G.; Ferreira, V. F.; Paiva, Y. G.; Goulart, M. O.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L.; Da Silva Júnior, E. N. Synthesis and anti-Trypanosoma cruzi activity of naphthoquinone-containing triazoles: electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 6337-6348.
26. Poloni, J. A. T.; Moraes, C. M. O.; Seelig, D. C.; Rotta, L. N.; Pasqualotto, A. C. A flagellated protozoa in the urine: other than Trichomonas. *Kidney Int.*, **2014**, 85, 1476.
27. Laranja, F. S.; Dias, E.; Nobrega, G.; Miranda, A. Chagas' Disease: A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*, **1956**, 14, 1035-1060.
28. Salmon-Chemin, L.; Buisine, E.; Yardley, V.; Kohler, S.; Debreu, M. A.; Landry, V.; Sergheraert, C.; Croft, L.; Krauth-Siegel, R. L.; Davioud-Charvet, E. 2- and 3-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide

dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *J Med Chem.*, **2001**, 44, 548-565.

29. Yardley, V.; Snowdon, D.; Croft, S.; Hazra, B. In vitro activity of diospyrin and derivatives against leishmania donovani, *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei*. *Phytother. Res.*, **1996**, 10, 559-562.

30. Moideen, S. V.; Houghton, P. J.; Rock, P.; Croft, S. L.; Aboagye-Nyame, F. Activity of extracts and naphthoquinones from *Kigelia pinnata* against *Trypanosoma brucei brucei* and *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Planta Med.*, **1999**, 65, 536-540.

31. Monteil, V.; Kwon, H.; Prado, P.; Hagelkrüys, A.; Wimmer, R. A.; Stahl, M.; Leopoldi, A.; Garreta, E.; Hurtado del Pozo, C.; Prosper, F.; Romero, J. P.; Wirnsberger, G.; Zhang, H.; Slutsky, A. S.; Conder, R.; Montserrat, N.; Mirazimi, A.; Penninger, J. M. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.*, **2020**, 7, 905-913.

32. da Silva, L. A.; Soares, J. P. A.; da Silva, L. F.; da Silva, R. R.; Araújo, M. S.; da Silva, M. V. G.; de Oliveira, E. S.; de Mesquita, L. M. F.; de Alencar, Í. F.; Dutra, V. de C. de A.; Silveira, M. B.; Norbiato, V. do N. de P.; da Silveira, M. L. F. G.; de Souza, M. das G. G.; Souza, D. A. C.; Barbosa, I. de S. F.; Mendonça, C. de F. de S.; Duque, E. da S.; Oliveira, J. V. E.; Silva, S. F. M. Pandemias e suas repercussões sociais ao longo da história associado ao novo SARS-COV-2: um estudo de revisão. *Res. Soc. Dev.*, **2021**, 10, 3.

33. Liu, C.; Zhou, Q.; Li, Y. L.; Garner, V.; Watkins, S. P.; Carter, L. J.; Smoot, J.; Gregg, A. C.; Daniels, A. D.; Jerve, S.; Albaiu, D. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent. Sci.*, **2020**, 3, 315-331.

34. Anthony, S. J.; Johnson, C. K.; Greig, D. J.; Kramer, S.; Che, X.; Wells, H.; Hicks, A. L.; Joly, D. O.; Wolfe, N. D.; Daszak, P.; Karesh, W.; Lipkin, W. I.; Morse, S. S.; Mazet, J. A. K.; Goldstein, T. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol.*, **2017**, 3.
35. O'donnell, V. R.; Chinelatto, L. A.; Rodrigues, C.; Hojaij, F. C. A brief history of medical uniforms: from ancient history to the COVID-19 time. *Rev. Col. Bras. Cir.*, **2020**, 47, 1-4.
36. Mariz, Fabiana. A busca da USP por uma vacina nacional contra a COVID-19. *Jornal da USP*, **2021**. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/ciencias/a-busca-da-usp-por-uma-vacina-nacional-contra-a-covid-19/>>. Acesso em 15 de maio de 2022.
37. Dai, W.; Zhang, B.; Jiang, X. M.; Su, H.; Li, J.; Zhao, Y.; Xie, X.; Jin, Z.; Peng, J.; Liu, F.; Li, C.; Li, Y.; Bai, F.; Wang, H.; Cheng, X.; Cen, X.; Hu, S.; Yang, X.; Wang, J.; Liu, X.; Xiao, G.; Jiang, H.; Rao, Z.; Zhang, L. K.; Xu, Y.; Yang, H.; Liu, H. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, **2020**, 368, 1331-1335.
38. Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.*, **2020**, 30, 269-271.
39. Jin, Z.; Du, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, Y.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; Duan, Y.; Yu, J.; Wang, L.; Yang, K.; Liu, F.; Jiang, R.; Yang, X.; You, T.; Liu, X.; Yang, X.; Bai, F.; Liu, H.; Liu, X.; Guddat, L. W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Z. Shi, Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, **2020**, 582, 289-293.
40. Anand, K.; Palm, G. J.; Mesters, J. R.; Siddell, S. G.; Ziebuhr, J.; Hilgenfeld, R. Structure of coronavirus main proteinase reveals combination of a chymotrypsin fold with an extra alpha-helical domain. *EMBO J.*, **2002**, 13, 3213-3224.

41. Yang, H.; Yang, M.; Ding, Y.; Liu, Y.; Lou, Z.; Zhou, Z.; Sun, L.; Mo, L.; Ye, S.; Pang, H.; Gao, G. F.; Anand, K.; Bartlam, M.; Hilgenfeld, R.; Rao, Z. The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **2003**, 100, 13190-13195.
42. Pillaiyar, T.; Manickam, M.; Namasivayam, V.; Hayashi, Y.; Jung, S. H. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 6595-6628.
43. Costanzi, E.; Kuzikov, M.; Esposito, F.; Albani, S.; Demitri, N.; Giabbai, B.; Camasta, M.; Tramontano, E.; Rossetti, G.; Zaliani, A.; Storici, P. Structural and biochemical analysis of the dual inhibition of MG-132 against SARS-CoV-2 main protease (Mpro/3CLpro) and human cathepsin-L. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 11779.
44. Osipiuk, J.; Azizi, S. A.; Dvorkin, S.; Endres, M.; Jedrzejczak, R.; Jones, K. A.; Kang, S.; Kathayat, R. S.; Kim, Y.; Lisnyak, V. G.; Maki, S. L.; Nicolaescu, V.; Taylor, C. A.; Tesar, C.; Zhang, Y. A.; Zhou, Z.; Randall, G.; Michalska, K.; Snyder, S. A.; Dickinson, B. C.; Joachimiak, A. Structure of papain-like protease from SARS-CoV-2 and its complexes with non-covalent inhibitors. *Nat. Commun.*, **2021**, 12.
45. Shen, Z.; Ratia, K.; Cooper, L.; Kong, D.; Lee, H.; Kwon, Y.; Li, Y.; Alqarni, S.; Huang, F.; Dubrovskiy, O.; Rong, L.; Thatcher, G. R. J.; Xiong, R. Design of SARS-CoV-2 PLpro inhibitors for COVID-19 antiviral therapy leveraging binding cooperativity. *J. Med. Chem.*, **2022**, 65, 2940-2955.
46. “Terapêutica e COVID-19: guia de vida”. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: < <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>>. Acesso em 01 de junho de 2022.
47. Siemieniuk R.A.C.; Bartoszko J.J.; Díaz Martinez J.P.; Kum E.; Qasim A.; Zeraatkar D, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.*, **2021**, 374, 2231.

48. Ely, E. W.; Ramanan, A. V.; Kartman, C. E.; Bono, S.; Liao, Ran.; Piruzeli, M. L. B.; Goldman, J. D.; Saraiva, J. F. K.; Chakladar, S.; Marconi, V. C. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. *medRxiv.*, **2021**.

49. Zeraatkar D.; Cusano, E.; Diaz, J.P.M.; Qasim A.; Mangala S.; Kum E. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *MedRxiv.*, **2021**.

50. (1) Chakravarti, R.; Singh, R.; Ghosh, A.; Dey, D.; Sharma, P.; Velayutham, R.; Roy, S.; Ghosh, D. A review on potential of natural products in the management of COVID-19. *RSC Adv.* **2021**, 11, 16711–16735; (2) Diniz, L. R. L.; Perez-Castillo, Y.; Elshabrawy, H. A.; Bezerra Filho, C. da S. M.; de Sousa, D. P. Article bioactive terpenes and their derivatives as potential SARS-CoV-2 proteases inhibitors from molecular modeling studies. *Biomolecules.* **2021**, 11, 1–19; (3) Caruso, F.; Rossi, M.; Pedersen, J. Z.; Incerpi, S. Computational studies reveal mechanism by which quinone derivatives can inhibit SARS-CoV-2. Study of embelin and two therapeutic compounds of interest, methyl prednisolone and dexamethasone. *J. Infect. Public Health.* **2020**, 13, 1868–1877; (4) Boozari, M.; Hosseinzadeh, H. Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies. *Phyther. Res.* **2021**, 35, 864–876; (5) Cho, C. C.; Li, S. G.; Lalonde, T. J.; Yang, K. S.; Yu, G.; Qiao, Y.; Xu, S.; Ray Liu, W. Drug Repurposing for the SARS-CoV-2 Papain-Like Protease. *ChemMedChem.*, **2021**, 17, 1.

51. Ho, T. Y.; Wu, S. L.; Chen, J. C.; Li, C. C.; Hsiang, C. Y. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.*, **2007**, 74, 92-101.

52. Caruso, F.; Rossi, M.; Pedersen, J. Z.; Incerpi, S. Computational Studies Reveal Mechanism by Which Quinone Derivatives Can Inhibit SARS-CoV-2. Study of embelin and two therapeutic compounds of interest, methyl prednisolone and dexamethasone. *J. Infect. Public Health*, **2020**, 13, 1868-1877.

- 53.** Ryu, Y. B.; Park, S. J.; Kim, Y. M.; Lee, J. Y.; Seo, W. D.; Chang, J. S., Park, K. H.; Rho, M. C.; Lee, W. S. SARS-CoV 3CLpro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 1873-1876.
- 54.** Santos, L. H.; Kronenberger, T.; Almeida, R. G.; Silva, E. B.; Rocha, R. E. O.; Oliveira, J. C.; Barreto, L. V.; Skinner, D.; Fajtová, P.; Giardini, M. A.; Woodworth, B.; Bardine, C.; Lourenço, A. L.; Craik, C. S.; Poso, A.; Podust, L. M.; McKerrow, J. H.; Siqueira-Neto, J. L.; O'Donoghue, A. J.; da Silva Júnior, E. N.; Ferreira, R. S. Structure-based identification of naphthoquinones and derivatives as novel inhibitors of main protease Mpro and papain-like protease PLpro of SARS-CoV-2. *J. Chem. Inf. Model*, **2022**.
- 55.** Oliveira, G. C. Introdução às ciências farmacêuticas. 1ª Ed. Clube de Autores. 18 outubro 2013.
- 56.** Instituto Nacional do Câncer. Fases de desenvolvimento de um novo medicamento. Brasil, **2021**. Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento#:~:text=Considerando%20as%20etapas%20da%20pesquisa,um%20medicamento%20que%20ser%C3%A1%20comercializado>>. Acesso em 10 de janeiro de 2022.
- 57.** Frank, F. S. Como são desenvolvidos os medicamentos? *Farmacológica*. **2020**. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/farmacologica/2020/06/30/como-sao-desenvolvidos-os-medicamentos/>>. Acesso em 10 de janeiro de 2022.
- 58.** Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos. 2ª ed. Artmed, **2008**.
- 59.** Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H.; Química Farmacêutica. 1ª ed. Guanabara Koogan. **1988**.

60. Araújo, C. R. M.; Filho, C. A. L.; Santos, V. L. dos A.; Maia, G. L. A.; Gonsalves, A. A. Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual SciFinder®. *Quim. Nova.* [online], **2015**, 38, 6.
61. Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3, 935-949.
62. Kuntz, I. D.; Blaney, J. M.; Oatley, S. J.; Langridge, R.; Ferrin, T. E. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *J Mol Biol.*, **1982**, 161, 269-288.
63. Morgon, N. H. Coutinho, K. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1ª edição. Livro da Física, **2007**.
64. Gohlke, H.; Klebe, G. Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors. *Angew Chem Int Ed Engl.*, **2002**, 41, 2644-2676.
65. Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3, 935-949.
66. Lima, D. J. B.; Almeida, R. G.; Jardim, G. A. M.; Barbosa, B. P. A.; Santos, A. C. C.; Valença, W. O.; Scheide, M. R.; Gatto, C. C.; de Carvalho, G. G. C. Costa, P. M. S.; Pessoa, C.; Pereira, C. L. M.; Jacob, C.; Braga, A. L.; da Silva Júnior, E. N. It takes two to tango: synthesis of cytotoxic quinones containing two redox active centers with potential antitumor activity. *RSC Med. Chem.*, **2021**, 12, 1709-1721

- 67.** Jardim, G. A. M.; da Silva Júnior, E. N.; Bower, J. F. Overcoming naphthoquinone deactivation: rhodium-catalyzed C-5 selective C-H iodination as a gateway to functionalized derivatives. *Chem Sci.*, **2016**, *7*, 3780-3784.
- 68.** Dias, G. G.; Rogge, T.; Kuniyil, R.; Jacob, C.; Menna-Barreto, R. F. S.; da Silva Júnior, E. N.; Ackermann, L. Ruthenium-catalyzed C-H oxygenation of quinones by weak O-coordination for potent trypanocidal agents. *Chem Commun (Camb)*, **2018**, *54*, 12840-12843.
- 69.** Jarim, G. A. M.; Silva, T. L.; Goulart, M. O. F.; Simone, C. A.; Barbosa, J. M. C.; Salomão, K.; Castro, M. S. L.; Bower, J. F.; da Silva Júnior, E. N. Rhodium-catalyzed C-H bond activation for the synthesis of quinonoid compounds: Significant Anti-Trypanosoma cruzi activities and electrochemical studies of functionalized quinones. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *136*, 406-419.
- 70.** E. N. da Silva Júnior, R. L. de Carvalho, R. G. Almeida, L. G. Rosa, F. Fantuzzi, T. Rogge, P. M. S. Costa, C. Pessoa, C. Jacob, L. Ackermann. Ruthenium(II)-catalyzed double annulation of quinones: step-economical access to valuable bioactive compounds. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 10981.
- 71.** Almeida, R. G.; De Carvalho, R. L.; Nunes, M. P.; Gomes, R. S.; Pedrosa, L. F.; De Simone, C. A.; Gopi, E.; Geertsen, V.; Gravel, E.; Doris, E.; Da Silva Junior, E. N. Carbon nanotube-ruthenium hybrid towards mild oxidation of sulfides to sulfones: efficient synthesis of diverse sulfonyl compounds. *Catal. Sci. Technol.*, **2019**, *9*, 2742–2748.
- 72.** (1) Gleiston G. Dias, Esther R. S. Paz, Juliana Y. Kadooca, Adão A. Sabino, Luiz A. Cury, Kohei Torikai, Carlos A. de Simone, Felipe Fantuzzi, and Eufrânio N. da Silva Júnior. Rhodium(III)-Catalyzed C–H/N–H Alkyne Annulation of Nonsymmetric 2-Aryl (Benz)imidazole Derivatives: Photophysical and Mechanistic Insights. *J. Org. Chem.*, **2021**, *1*, 264-278. (2) L. A. Machado, E. R. S. Paz, M. H. Araujo, L. D. Almeida, Í. A. O. Bozzi, G. G. Dias, C. L. M. Pereira, L. F. Pedrosa, F. Fantuzzi, F. T. Martins, L. A. Cury, E. N. da Silva Júnior. Ruthenium(II)-catalyzed C–H/N–H alkyne annulation of nonsymmetric imidazoles:

mechanistic insights by computation and photophysical properties. *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202200590.

73. Mezeiova, E.; Janockova, J.; Andrys, R.; Soukup, O.; Kobrlova, T.; Muckova, L.; Pejchal, J.; Simunkova, M.; Handl, J.; Micankova, P.; Capek, J.; Rousar, T.; Hrabnova, M.; Nepovimova, E.; Marco-Contelles, J.L.; Valko, M.; Korabecny, J. 2-Propargylamino-naphthoquinone derivatives as multipotent agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.*, **2021**, 211, 113112.

74. da Silva, E. N. Jr.; Guimarães, T. T.; Menna-Barreto, R. F.; Pinto, M. do C.; de Simone, C. A.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B. C.; Sabino, J. R.; Andrade, C. K.; Goulart, M. O.; de Castro, S. L.; Pinto, A.V. The evaluation of quinonoid compounds against *Trypanosoma cruzi*: synthesis of imidazolic anthraquinones, nor-beta-lapachone derivatives and beta-lapachone-based 1,2,3-triazoles. *Bioorg Med Chem.*, **2010**, 18, 3224-3230.

75. Lee, K.; Turnbull, P.; Moore, H. W. Concerning the mechanism of the Hooker oxidation. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 461-464.

76. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Click* chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int Ed Engl.*, **2001**, 40, 2004-2021.

77. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed.*, **2002**, 41, 2596-9.

78. Kumaraswamy, G.; Ankamma, K.; Pitchaiah, A. Tandem epoxide or aziridine ring opening by azide/copper catalyzed [3+2] cycloaddition: efficient synthesis of 1,2,3-triazolo beta-hydroxy or beta-tosylamino functionality motif. *J Org Chem.*, **2007**, 72, 9822-9825.

- 79.** Heredia, K. L.; Tolstyka, Z. P.; Maynard, H. D. Aminoxy end functionalized polymers synthesized by ATRP for chemoselective conjugation to proteins. *Macromolecules*, **2007**, *40*, 4772-4779.
- 80.** Campos, L. M.; Killops, K. L.; Sakai, R.; Paulusse, J. M. J.; Damiron, D.; Drockenmuller, E.; Messmore, B. W.; Hawker, C. J. Development of thermal and photochemical strategies for thiol-ene *click* polymer functionalization. *Macromolecules*, **2008**, *41*, 7063-7070.
- 81.** Tasdelen, M. A.; Kiskan, B.; Yagci, Y. Externally stimulated *click* reactions for macromolecular syntheses. *Prog. Polym. Sci.*, **2015**, *52*, 19-78.
- 82.** Michael, A.; Auf, U. D. E. V. D. Acetylendicarbonsäuremethylester. *J. prakt. Chem.*, **1893**, *48*, 94-95
- 83.** Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L. 1,3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. Kinetik der additionen organischer azide an CC-mehrfachbindungen. *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 2494-2507.
- 84.** Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, S. V.; Sharpless, K. B. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem.*, **2002**, *41*, 2596.
- 85.** Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J Org Chem.*, **2002**, *67*, 3057-3064.
- 86.** Punna, S.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G. "Clickable" agarose for affinity chromatography. *Bioconjug Chem.*, **2005**, *16*, 1536-41.

87. Kuang, G. C.; Michaels, H.A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. Chelation-assisted, copper(II)-acetate-accelerated azide-alkyne cycloaddition. *J Org Chem.*, **2010**, 75, 6540-6548.
88. Trabocchi, A.; Menchi, G.; Cini, N.; Bianchini, F.; Raspanti, S.; Bottoncetti, A.; Pupi, A.; Calorini, L.; Guarna, A. Click-chemistry-derived triazole ligands of arginine-glycine-aspartate (RGD) integrins with a broad capacity to inhibit adhesion of melanoma cells and both in vitro and in vivo angiogenesis. *J Med Chem.*, **2010**, 53, 7119-7128.
89. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599.
90. Freitas, L. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim. Nova*, **2011**, 34, 10.
91. Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Med Res Rev.*, **2008**, 2, 278-308.
92. Bennett, I.; Broom, N. J. P.; Bruton, G.; Calvert, S.; Clarke, B. P.; Coleman, K.; Edmondson, R.; Edwards, P.; Jones, D.; Osborne, N. F.; Walker, G. 6-(Substituted methylene)penams, potent broad spectrum inhibitors of bacterial beta lactamase. *J Antibiotics.*, **1991**; 44, 331-337.
93. Suh, B. C.; Jeon, H.; Posner, G. H.; Silverman, S. M. Vitamin D side chain triazole analogs via cycloaddition 'click' chemistry. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4623-4625.

- 94.** Brik, A.; Muldoon, J.; Lin, Y.; Elder, J. H.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. H. Rapid diversity-oriented synthesis in microtiter plates for in situ screening of HIV protease inhibitors. *ChemBioChem.*, **2003**, 4, 1246-1248.
- 95.** Ivashkina, N.V.; Romanov, V.S.; Moroz, A.A.; M. S. Shvartsberg. 5-arylethynyl-1,4 naphthoquinones. *Russ Chem Bull.*, **1984**, 33, 2345-2348.
- 96.** Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Rosa, M. A.; Vargas, M. D. Secondary aminas and unexpected 1-azaanthraquinones from 2-methoxy-lapachol. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9569-9574.
- 97.** Mezeiova, E.; Janockova, J.; Andrys, R.; Soukup, O.; Kobrlova, T.; Muckova, L.; Pejchal, J.; Simunkova, M.; Handl, J.; Micankova, P.; Capek, J.; Rousar, T.; Hrabnova, M.; Nepovimova, E.; Marco-Contelles, J. L.; Valko, M.; Korabecny, J. 2-Propargylamino-naphthoquinone derivatives as multipotent agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* **2021**, 211, 113112.
- 98.** da Silva E. N. Jr.; Menna-Barreto, R. F.; Pinto, M. C.; Silva, R. S.; Teixeira, D. V.; de Souza, M. C.; Simone, C. A.; Castro, S.L.; Ferreira, V.F.; Pinto, A.V. Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi*. *Eur J Med Chem.*, **2008**, 8, 1774-1780.
- 99.** Pinto, A. V.; Silva, R. S. F.; Simone, C. A.; Castro, S. L.; Smalta, V. R.; Santos, G. L.; Costa, E.; Trindade, U. L. T.; Teixeira, D. V.; Pinto, Maria do Carmo, F. R. Synthesis of naphthofuranquinones with activity against *Trypanosoma cruzi*. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 526-530.
- 100.** Da Cruz, G. H. E.; Silvers, A. M.; Jardim, G. A. M.; Resende, M. J.; Cavalcanti, C. B.; Bomfim, S. I.; Pessoa, C.; Simone, A. C.; Botteselle, V. C.; Braga, L. A.; Nair, K. D.; Namboothiri, N. N. I.; Boothman, A. D.; Da Silva Júnior, N. E. Synthesis and antitumor activity of seleniumcontaining quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 122, 1-16.

- 101.** Worrel, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, **2013**, 340, 457-460.
- 102.** Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of bis(copper) key intermediates in Cucatalyzed azide-alkyne “click reaction”. *Sci. Adv.*, **2015**, 1, 1-5.
- 103.** Barreiro, E. J.; Rodrigues, C. R.; Albuquerque, M. G.; Sant’Anna, C. M. R.; Alencastro, R. B. Uma Ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. *Quim Nova* [online], **1997**, 20, 3.
- 104.** Lipkowitz, K. B. & Boyd, D. B. Reviews in computational chemistry. *VCH Pub.*, **1990**.
- 105.** Cohen, N. C., Blaney, J. M., Humblet, C., Gund, P.; Barry, D. C. Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry. *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 883.
- 106.** Zhang, L. C.; Zhao, H. L.; Liu, J.; He, L.; Yu, R. L.; Kang, C. M. Design of SARS-CoV-2 Mpro, PLpro dual-target inhibitors based on deep reinforcement learning and virtual screening. *Future Med Chem.*, **2022**, 14, 393-405.
- 107.** (1) Moustakas, D. T.; Lang, P. T.; Pegg, S.; Pettersen, E.; Kuntz, I. D.; Brooijmans, N.; Rizzo, R. C. Development and validation of a modular, extensible docking program: DOCK 5. *J. Comput. Aided Mol Des.*, **2006**, 601-619. (2) Lang, P. T.; Brozell, S. R.; Mukherjee, S.; Pettersen, E. F.; Meng, E. C.; Thomas, V.; Rizzo, R. C.; Case, D. A.; James, T. L.; Kuntz, I. D. DOCK 6: combining techniques to model RNA-small molecule complexes. *RNA.*, **2009**, 1219-1230. (3) Allen, W. J.; Balius, T. E.; Mukherjee, S.; Brozell, S. R.; Moustakas, D. T.; Lang, P. T.; Case, D. A.; Kuntz, I. D.; Rizzo, R. C. DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *J Comput Chem.*, **2015**, 36, 1132-1156.
- 108.** Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem.*, **2004**, 25, 1605-1612.

- 109.** The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.0 Schrödinger, LLC.
- 110.** Douangamath, A.; Fearon, D.; Gehrtz, P.; Krojer, T.; Lukacik, P.; Owen, C. D.; Resnick, E.; Strain-Damerell, C.; Aimon, A.; Ábrányi-Balogh, P.; Brandão-Neto, J.; Carbery, A.; Davison, G.; Dias, A.; Downes, T. D.; Dunnett, L.; Fairhead, M.; Firth, J. D.; Jones, S. P.; Keeley, A.; Keserü, G. M.; Klein, H. F.; Martin, M. P.; Noble, M. E. M.; O'Brien, P.; Powell, A.; Reddi, R. N.; Skyner, R.; Snee, M.; Waring, M. J.; Wild, C.; London, N.; von Delft, F.; Walsh, M. A. Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. *Nat. Commun.*, **2020**, 5047, 1-11.
- 111.** Báez-Santos, Y. M.; St. John, S. E.; Mesecar, A. D. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res.*, **2015**, 115, 21-38.

ANEXOS

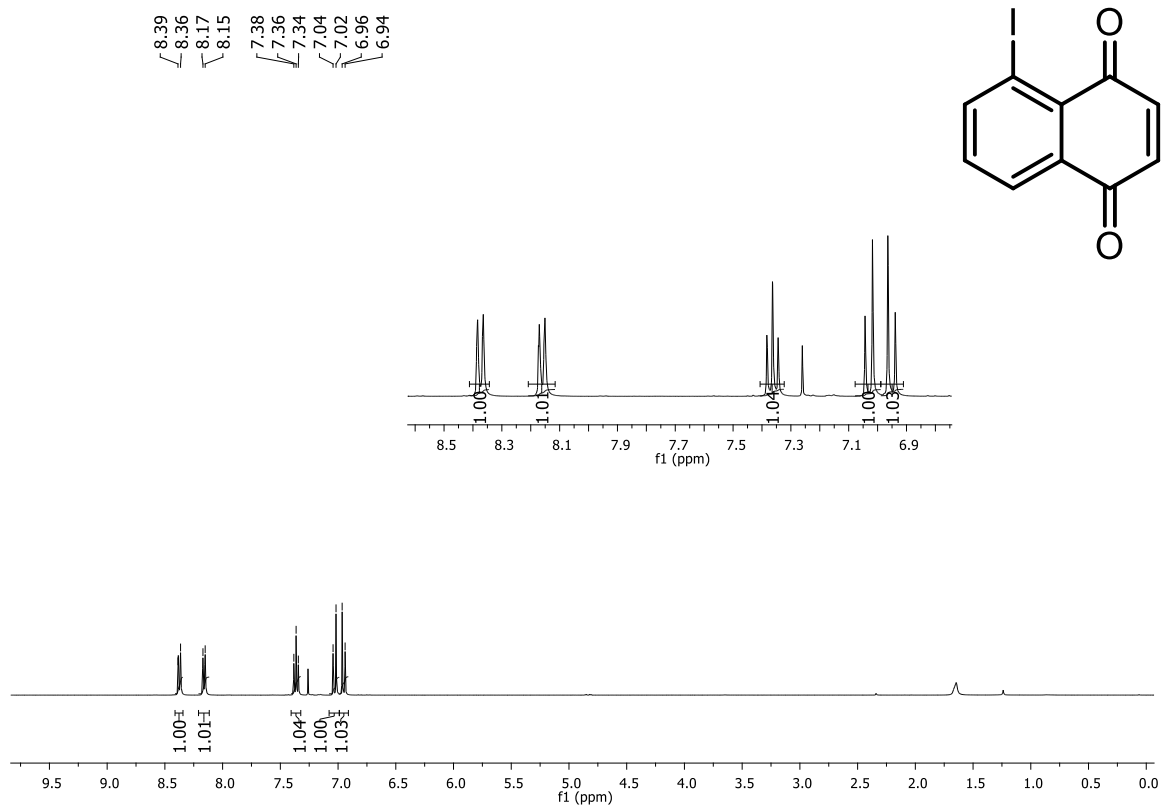


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **40**.

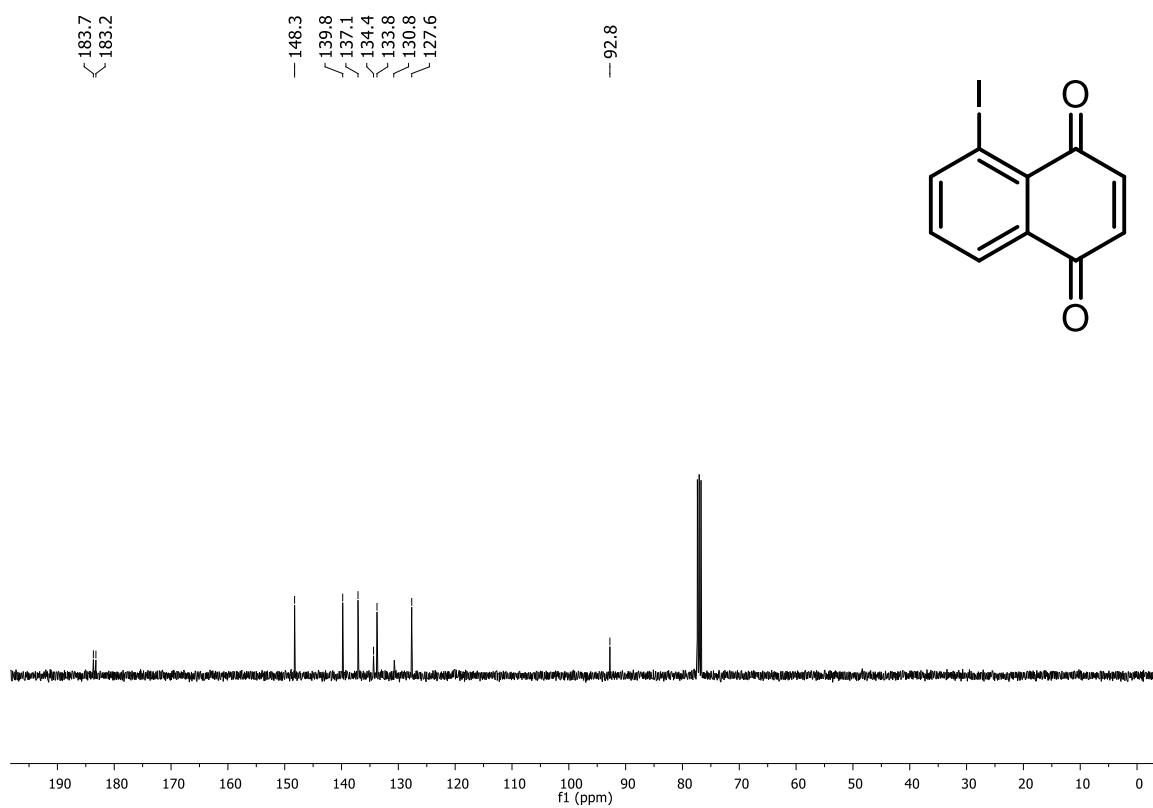


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **40**.

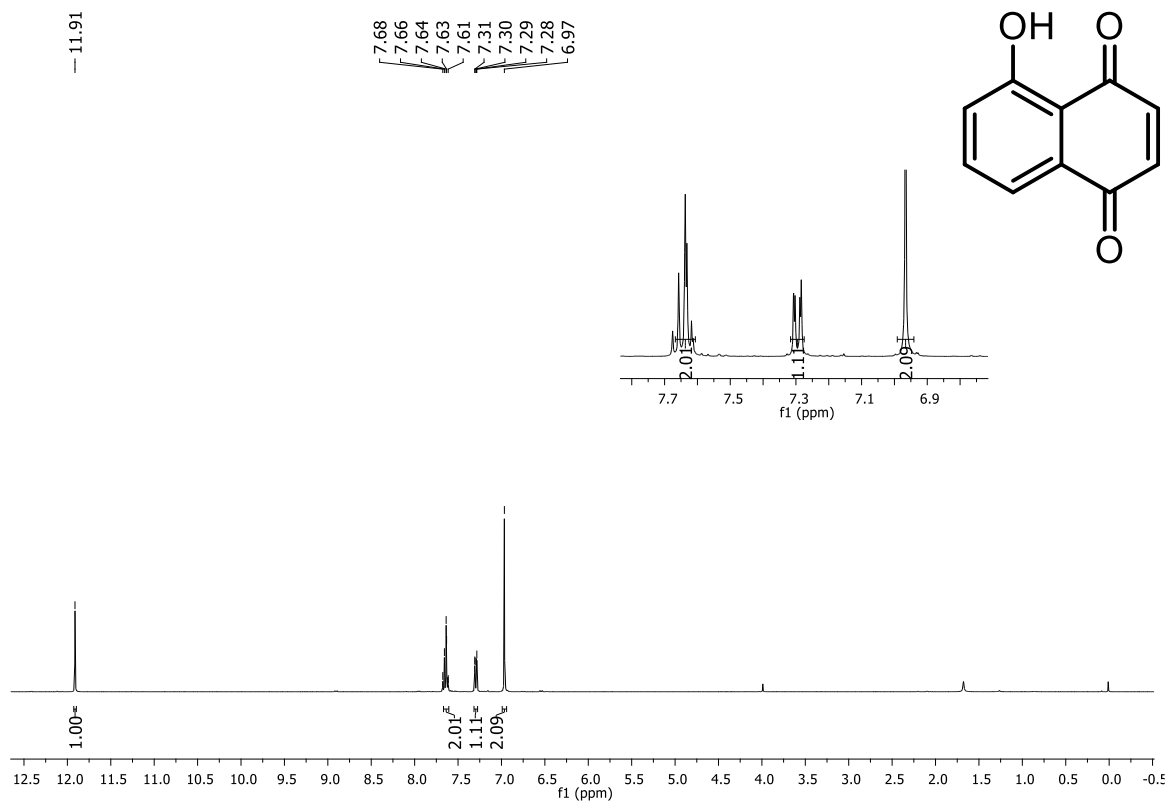


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **42**.

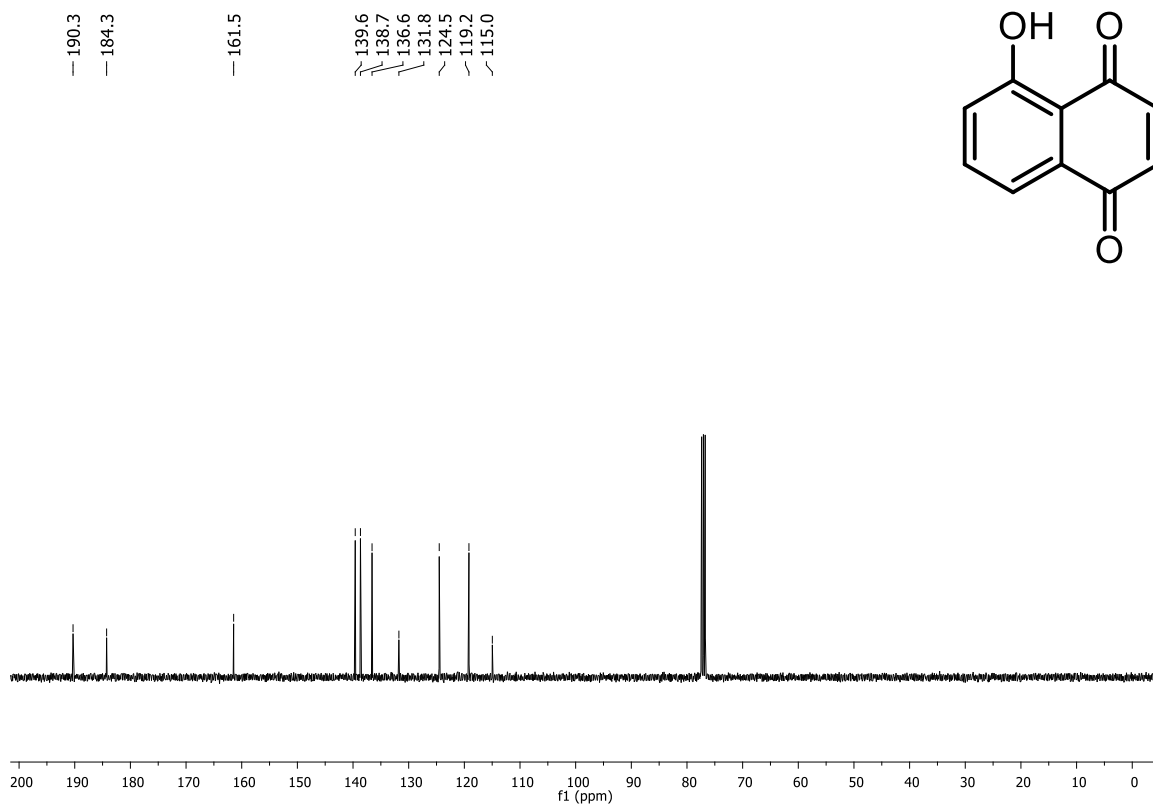


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **42**.

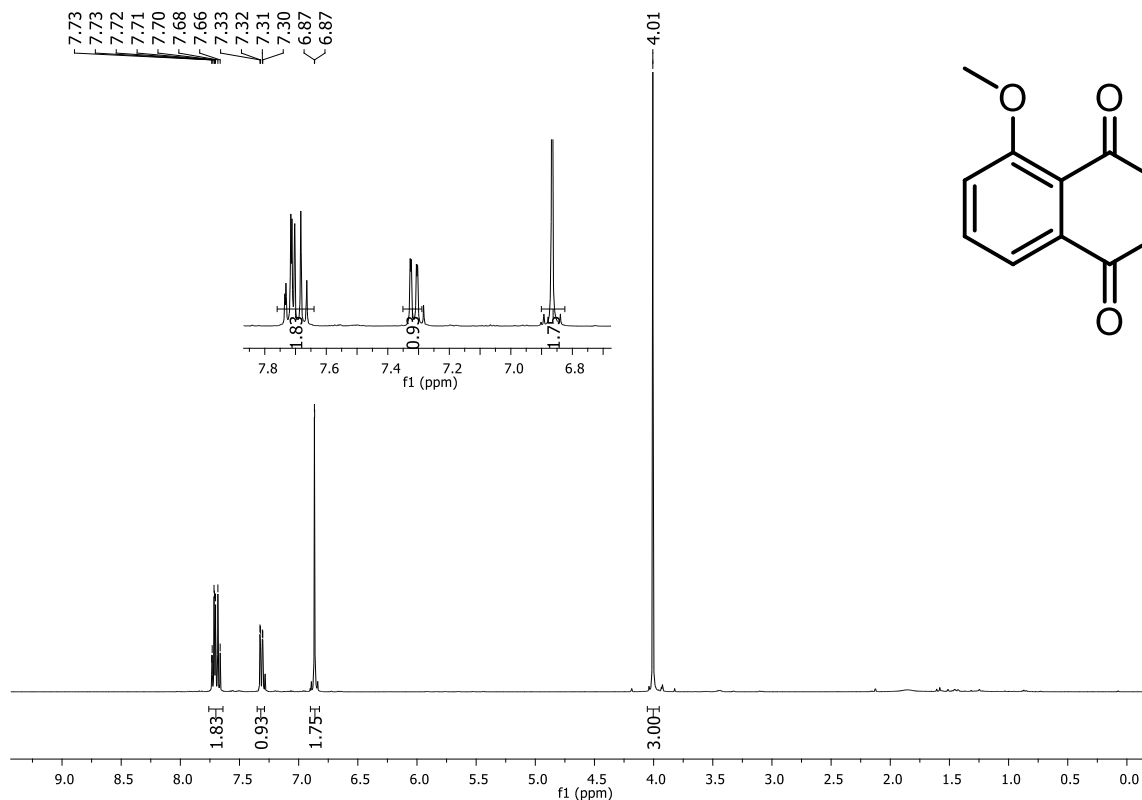


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 43.

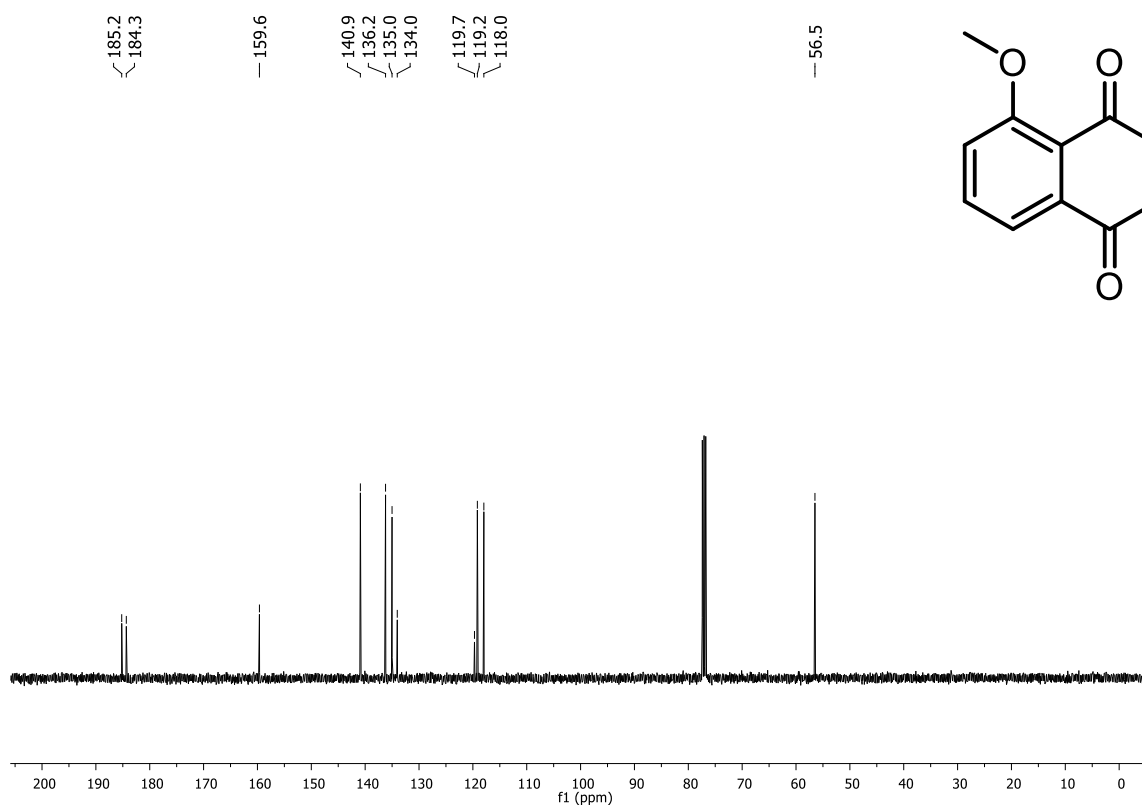


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4.

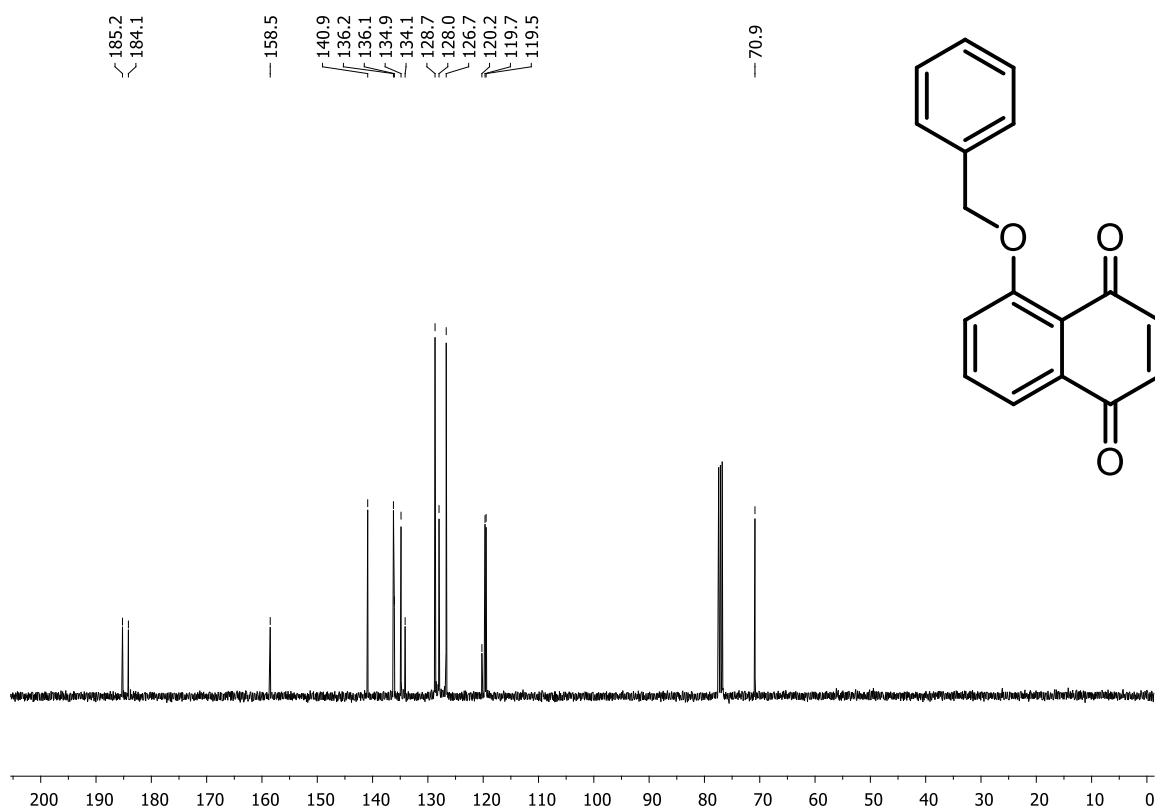
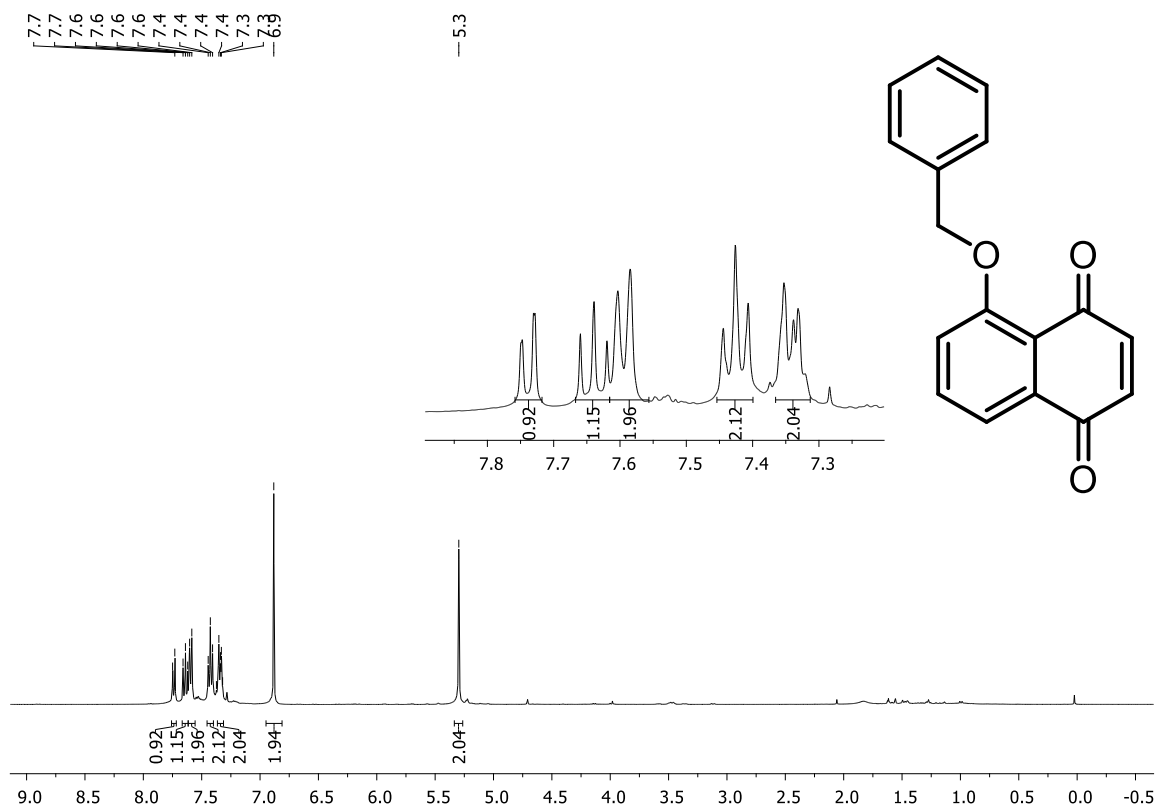




Figura 60. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 46.

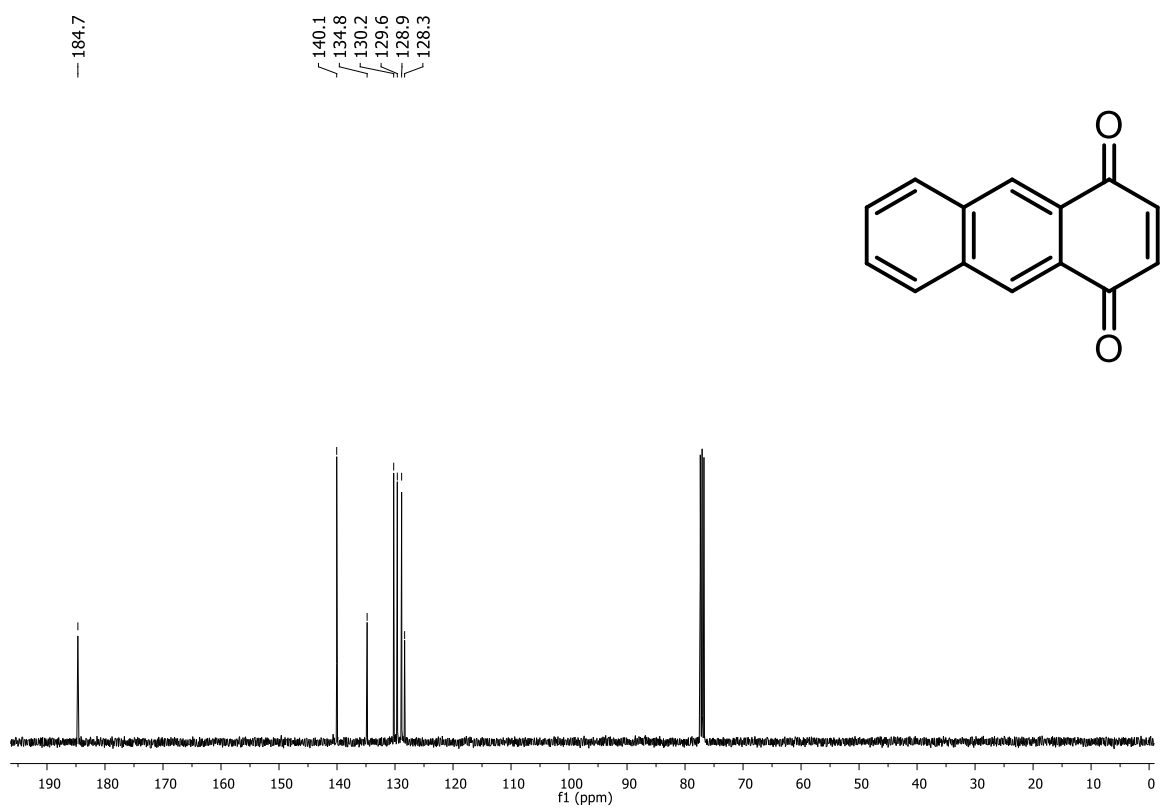


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 46.

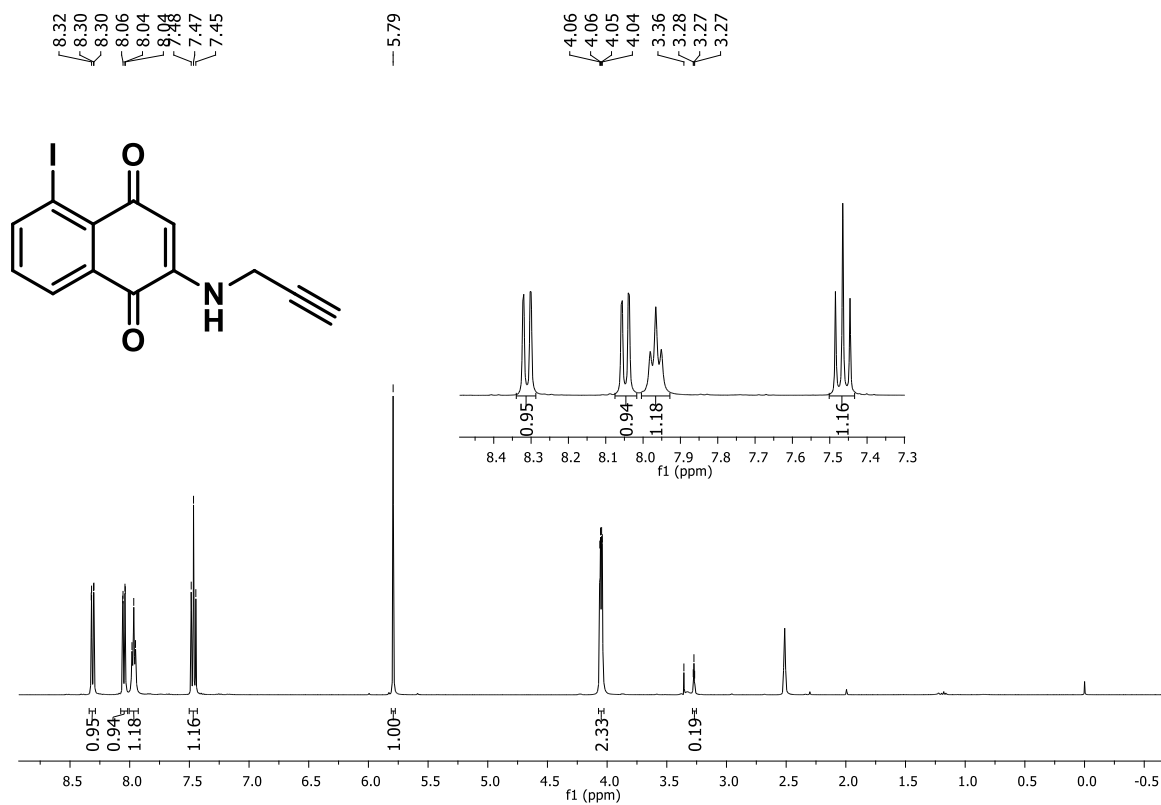


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 40a.

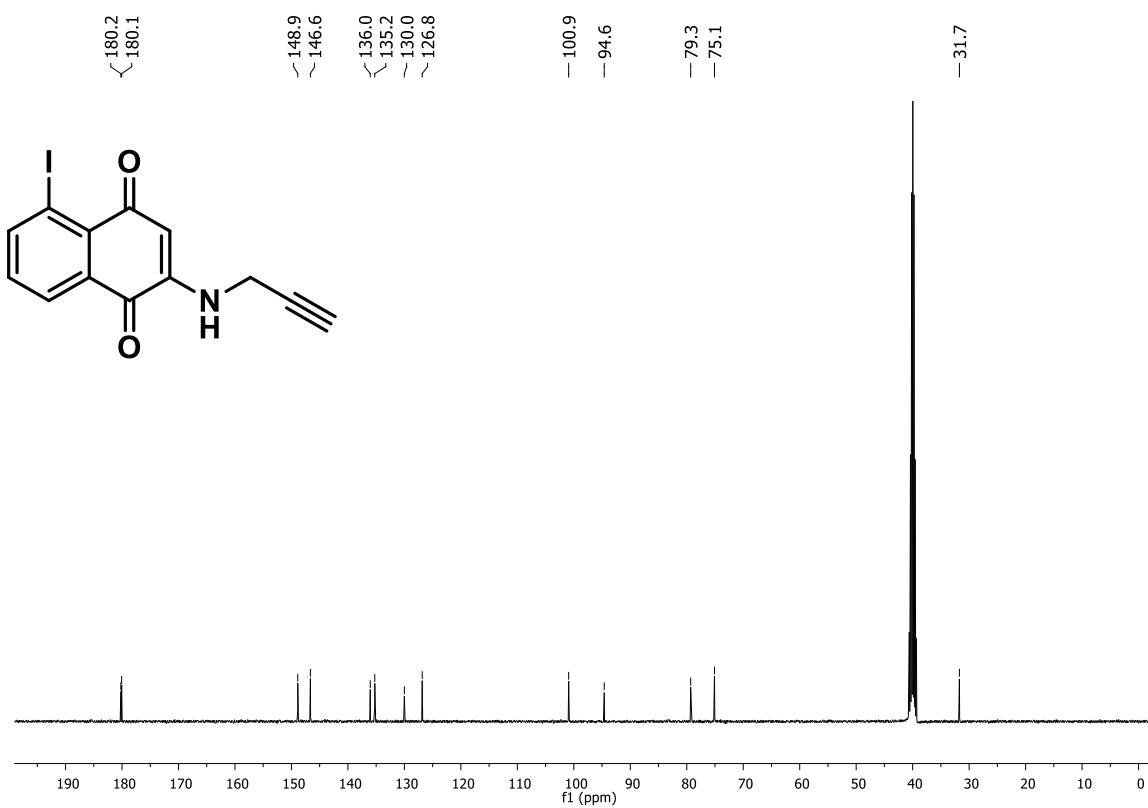


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 40a.

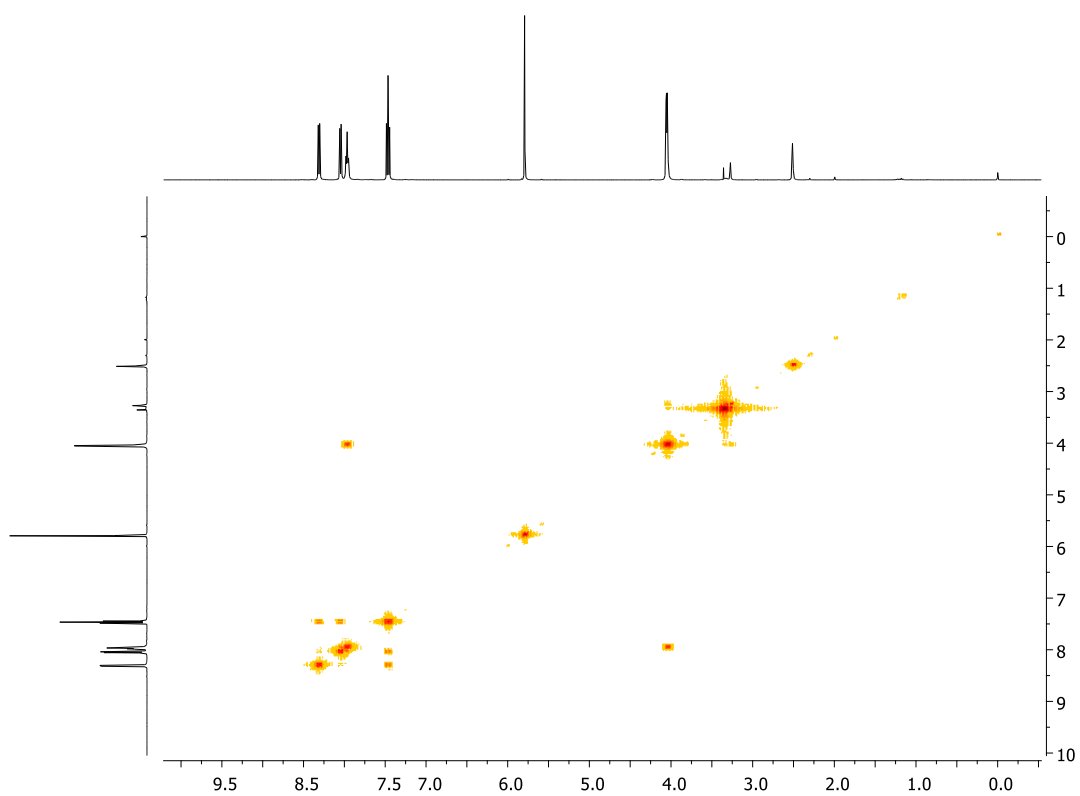


Figura 64. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **40a**.

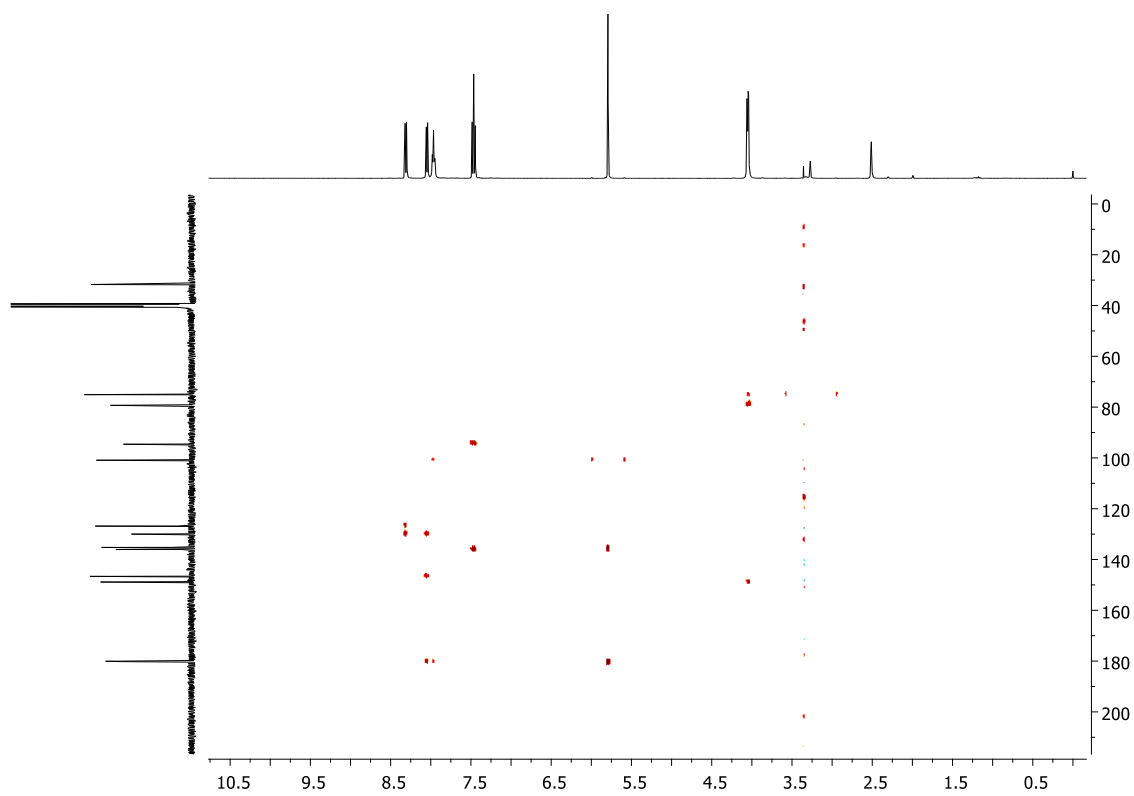


Figura 65. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **40a**.

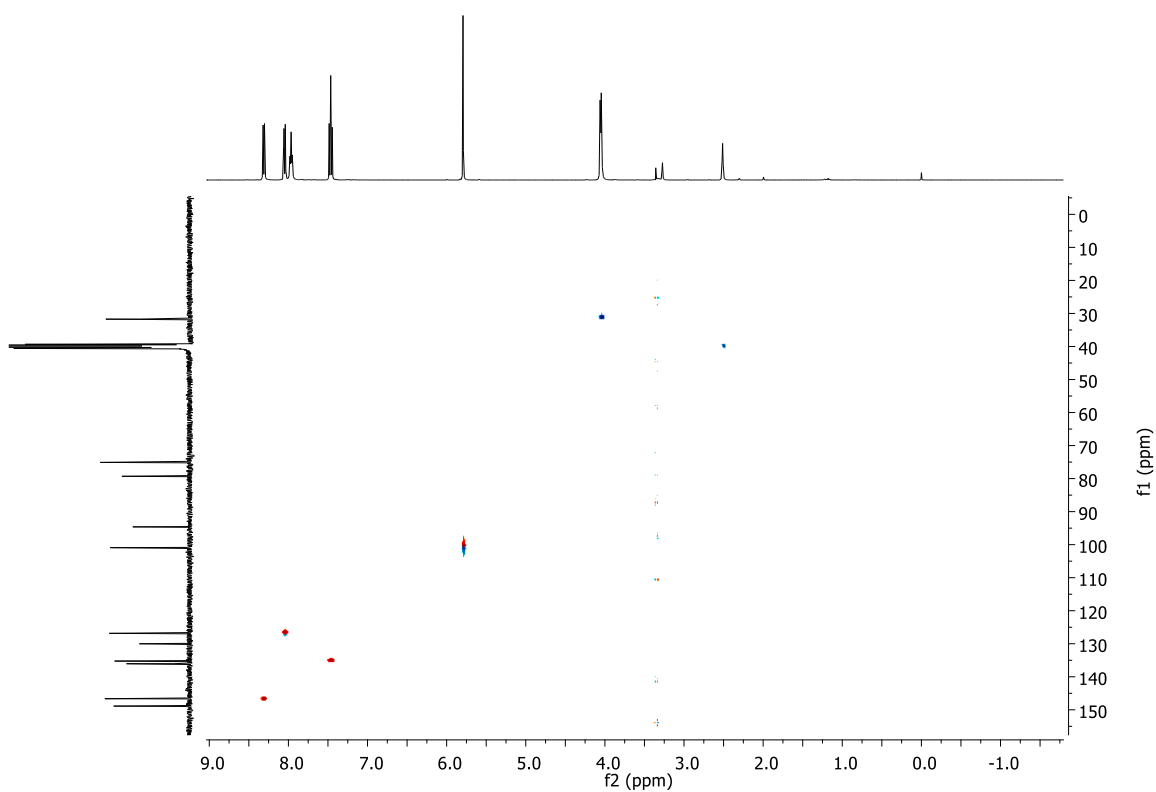


Figura 66. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **40a**.

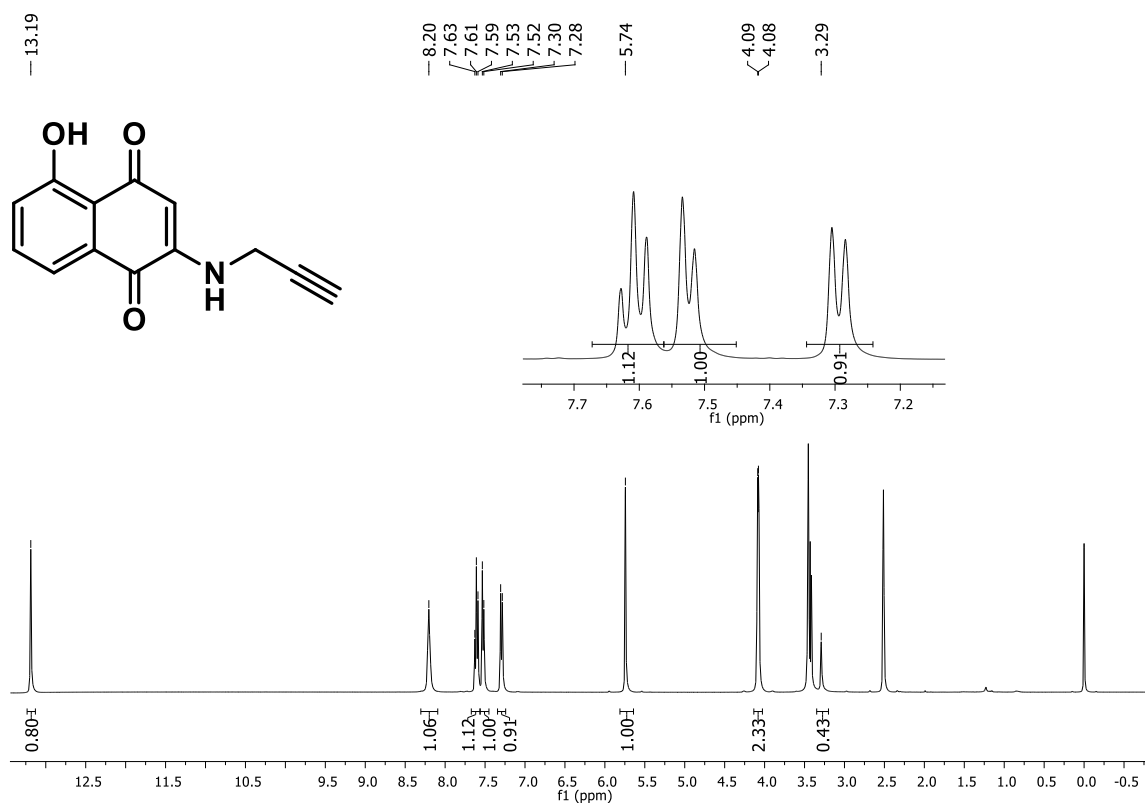


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **42a**.

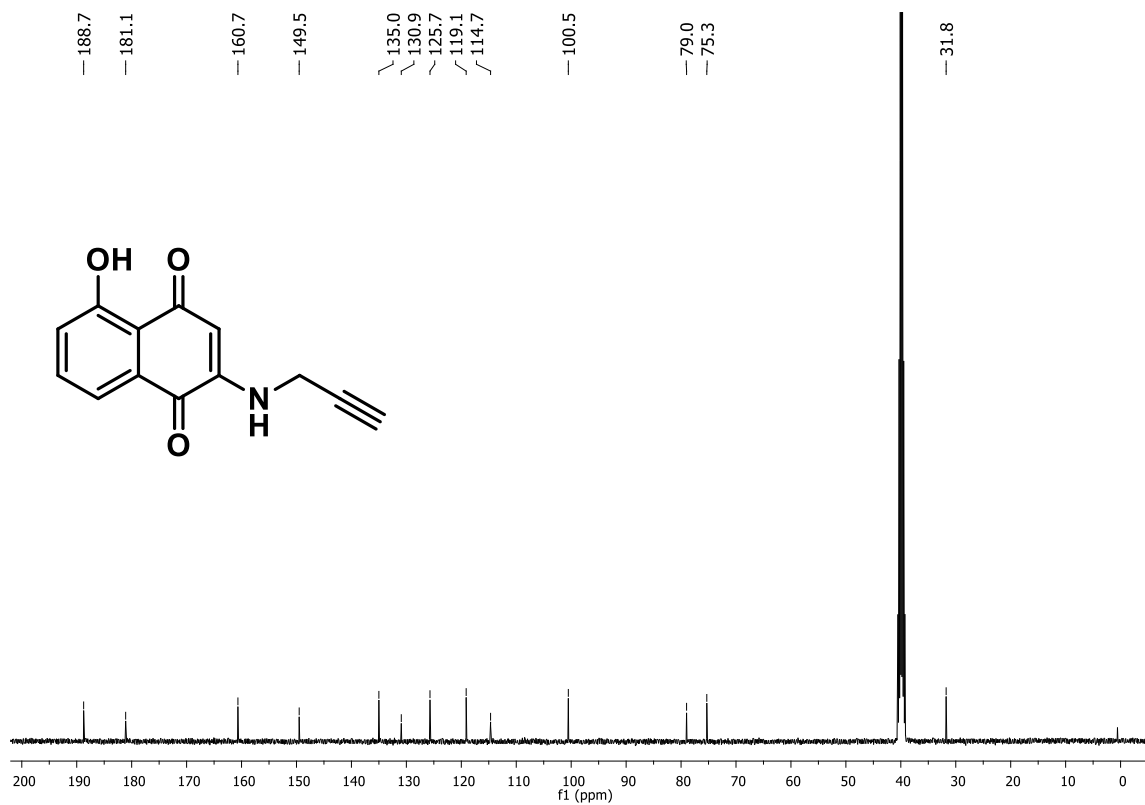


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 42a.

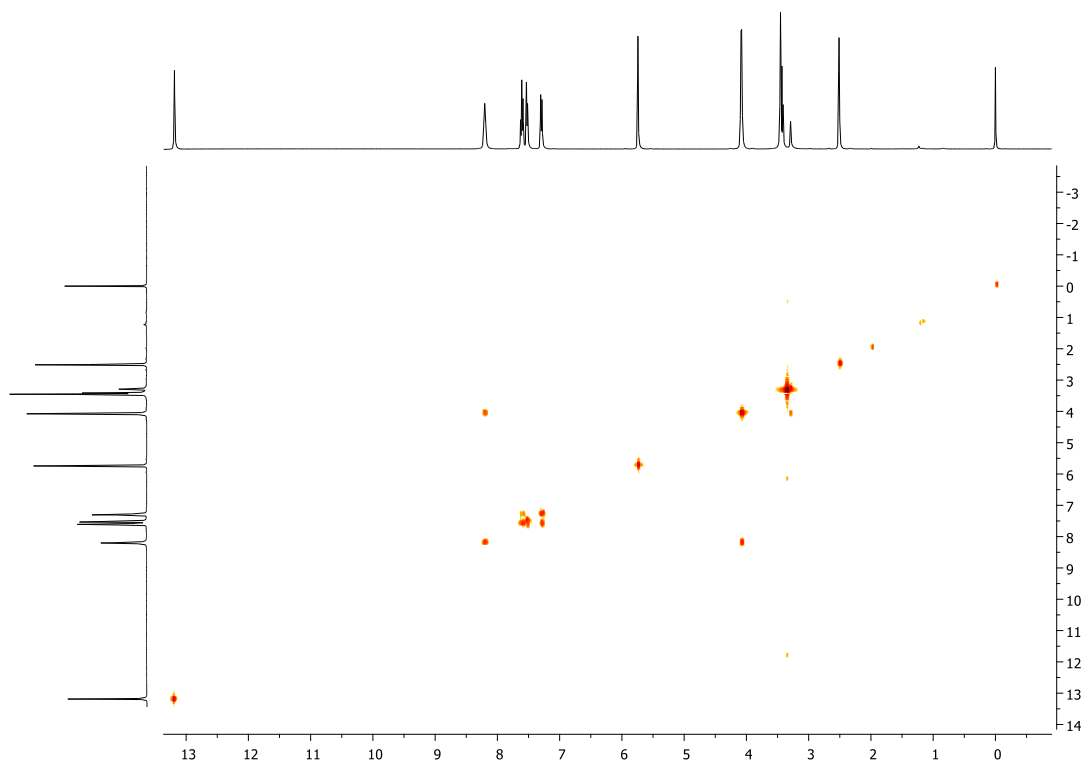


Figura 69. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 42a.

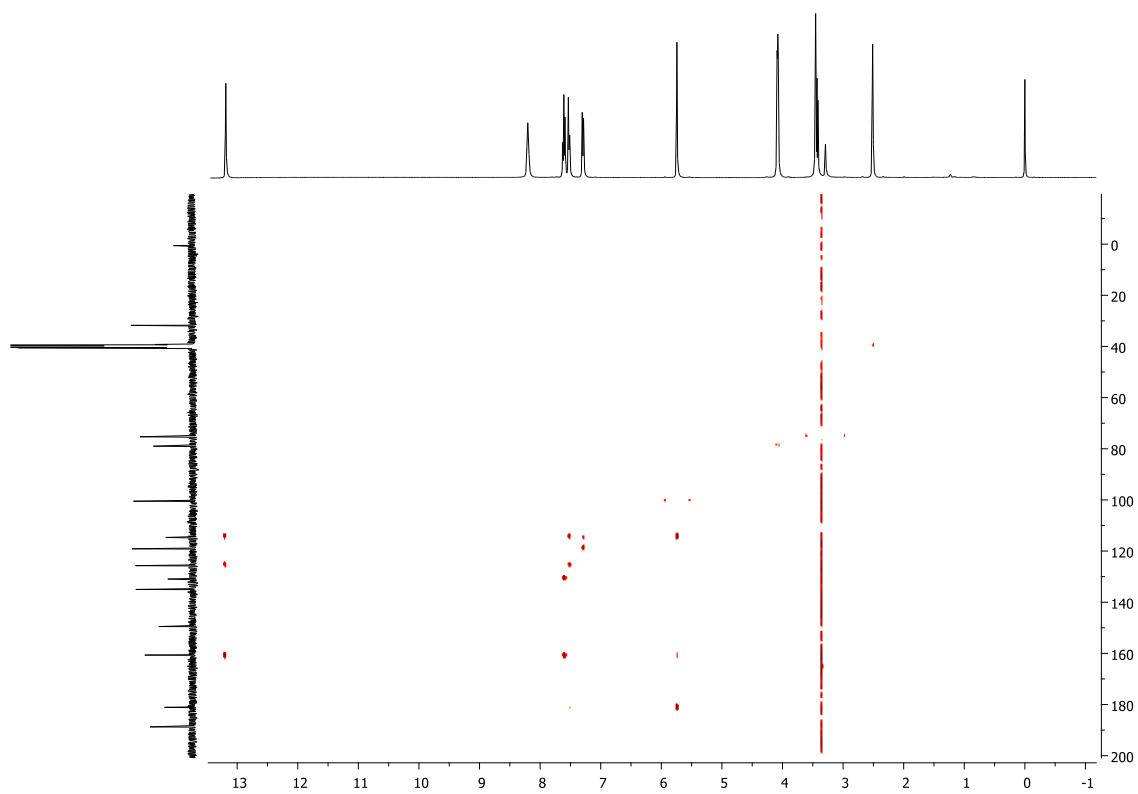


Figura 70. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **42a**.

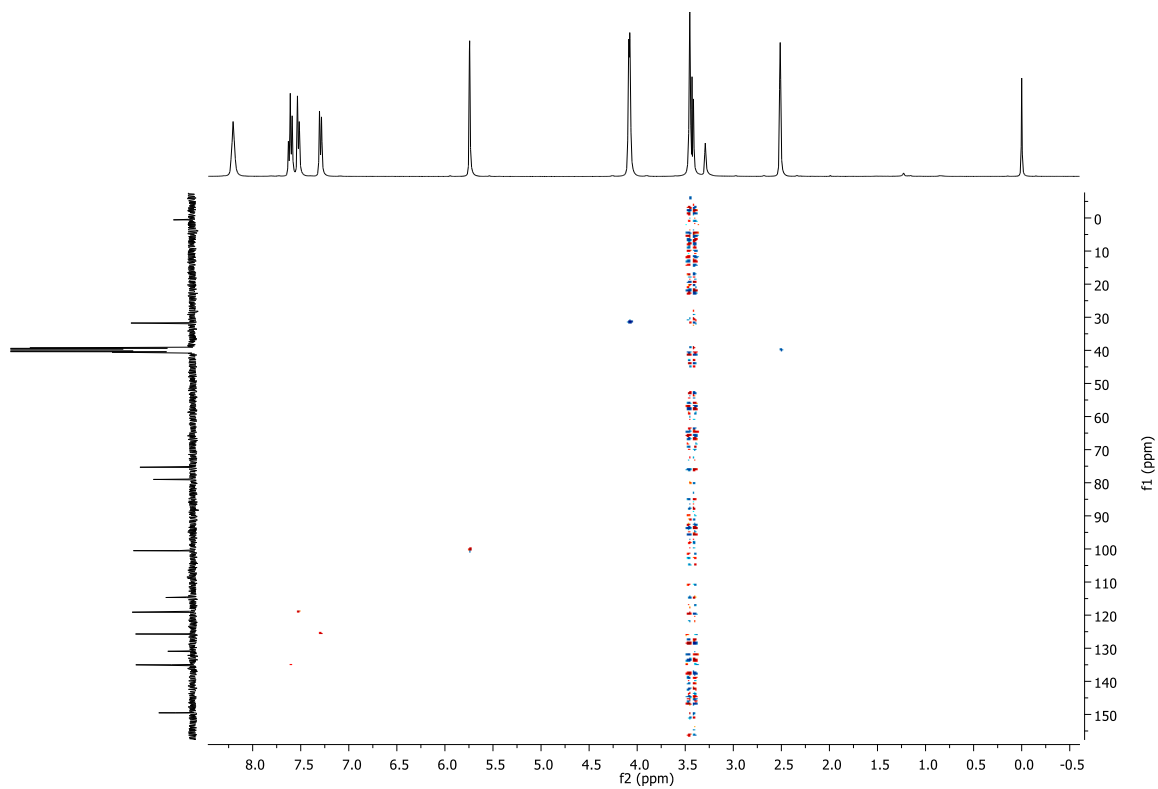


Figura 71. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **42a**.

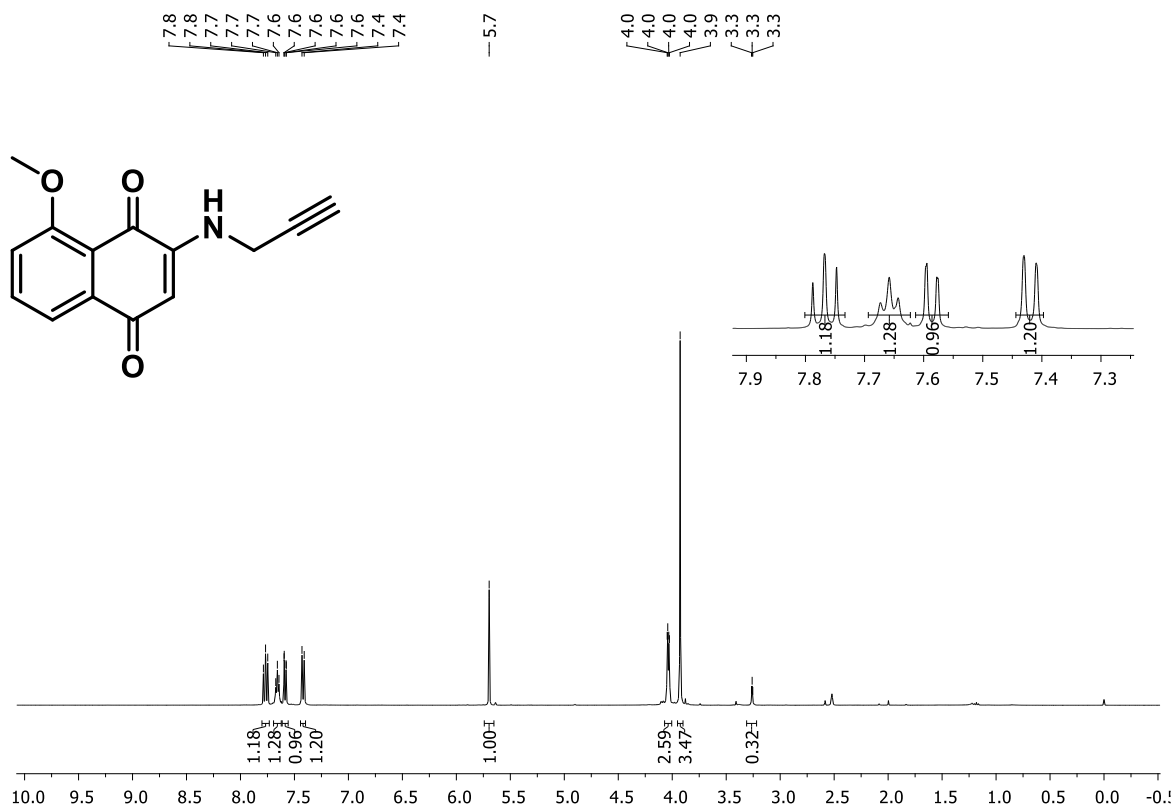


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **43a**.

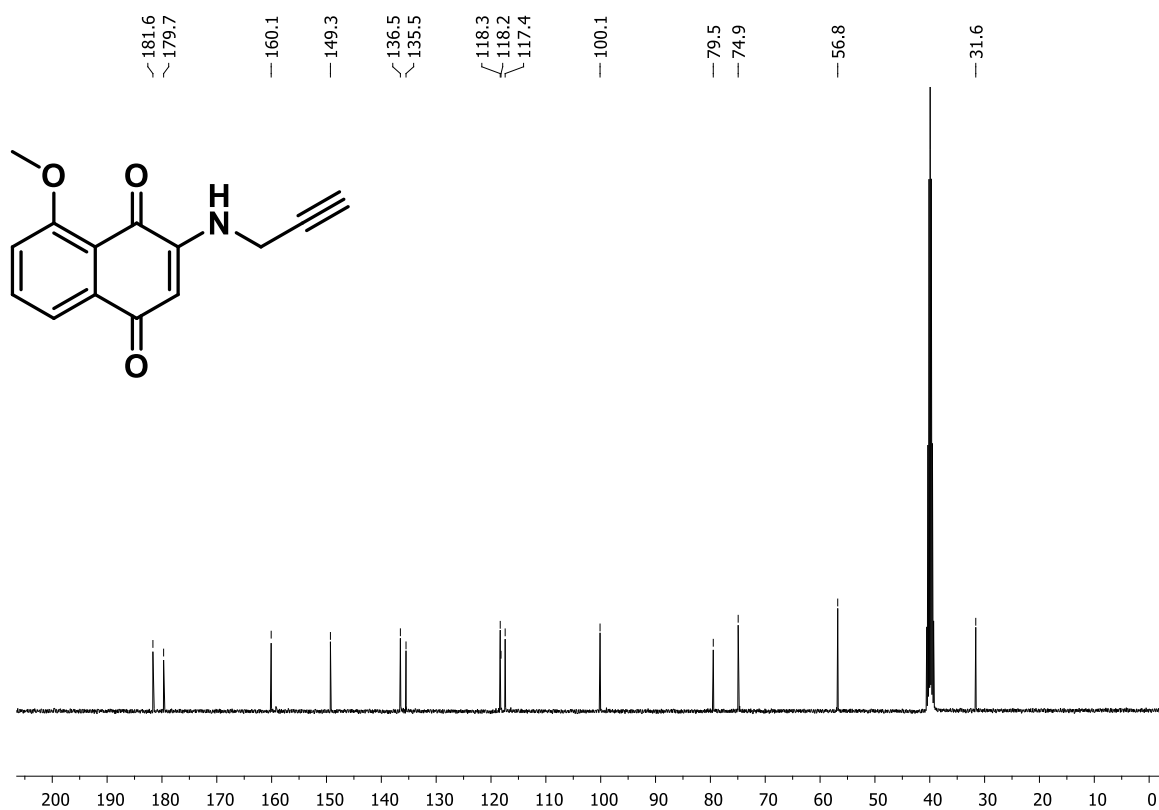


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **43a**.

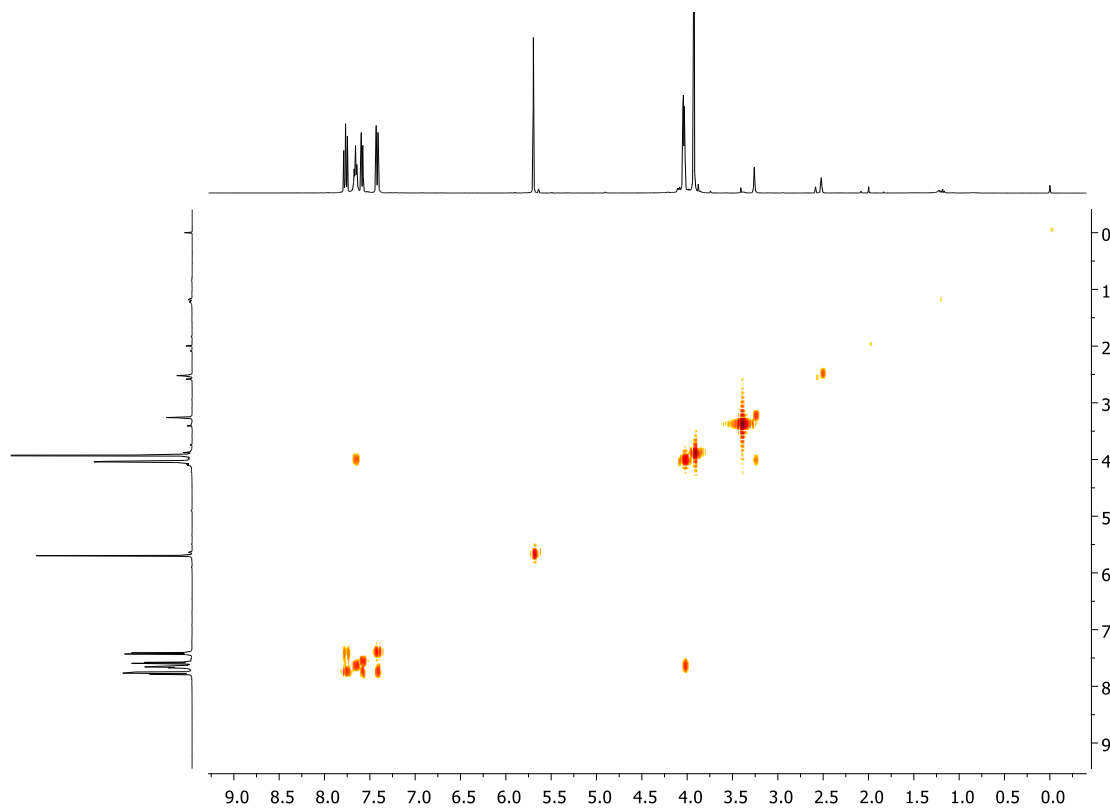


Figura 74. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **43a**.

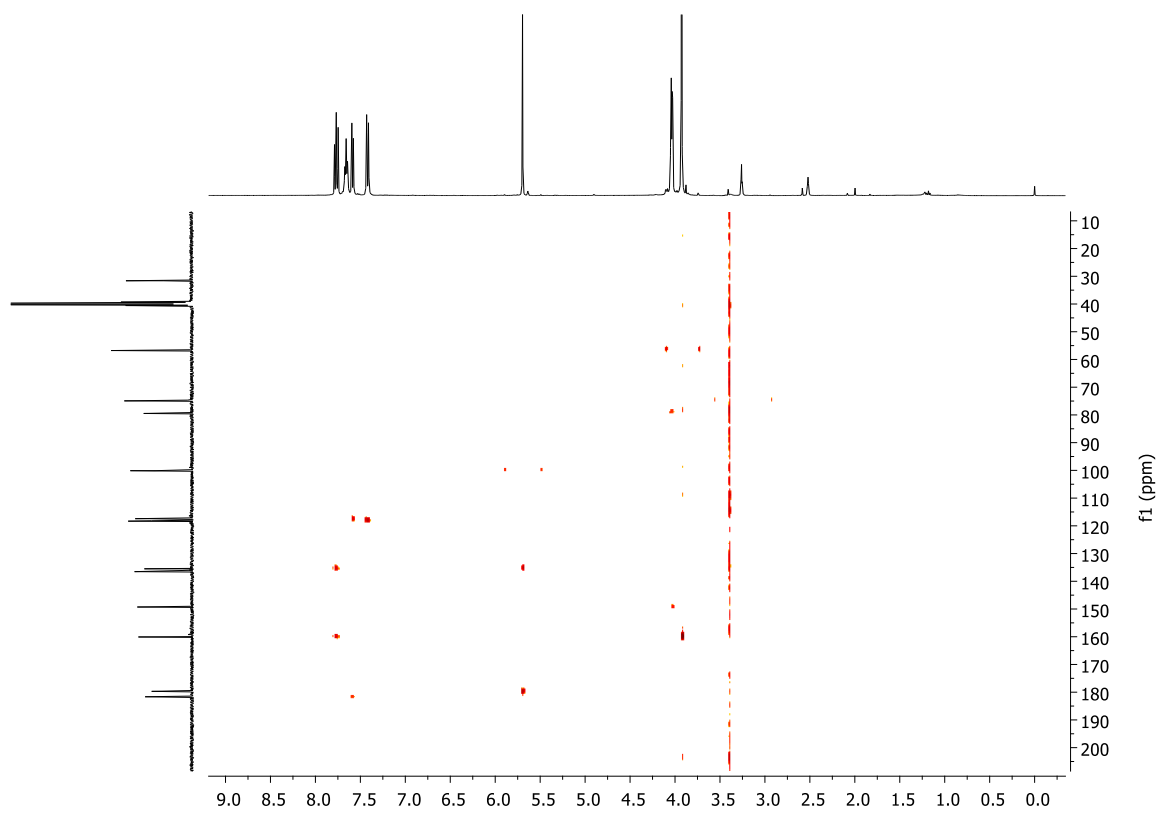


Figura 75. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **4a**.

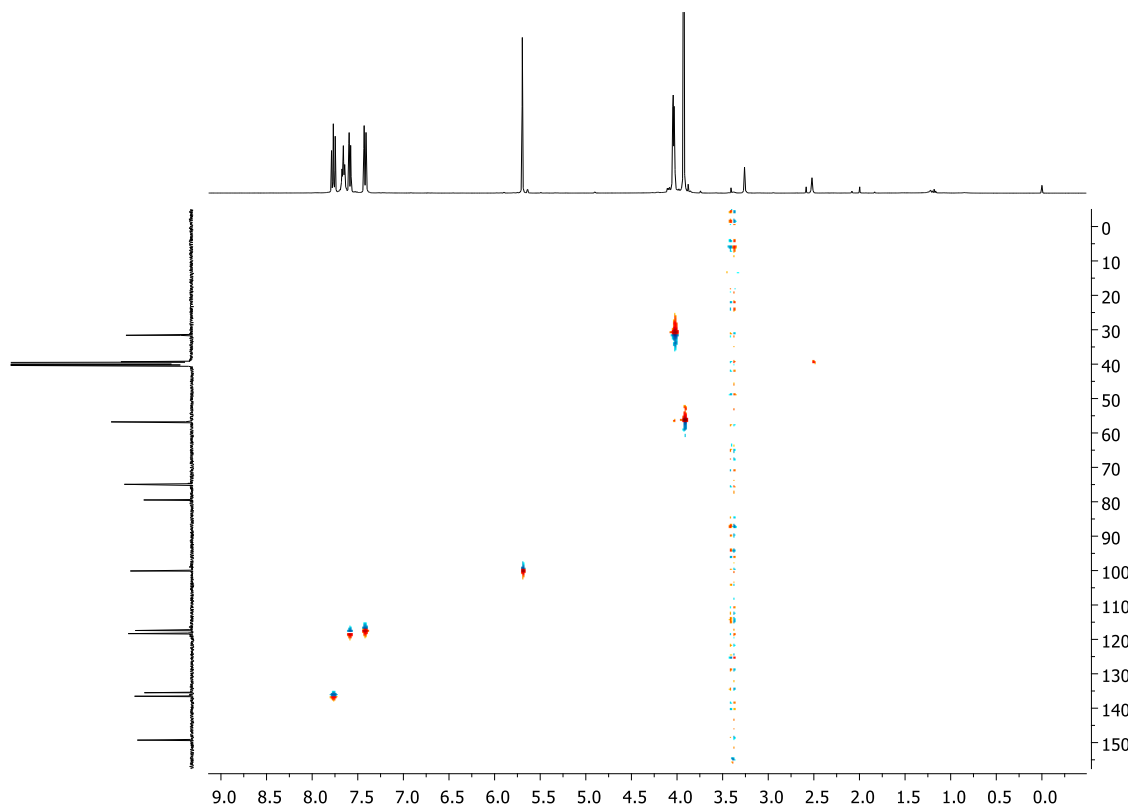


Figura 76. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **43a**.

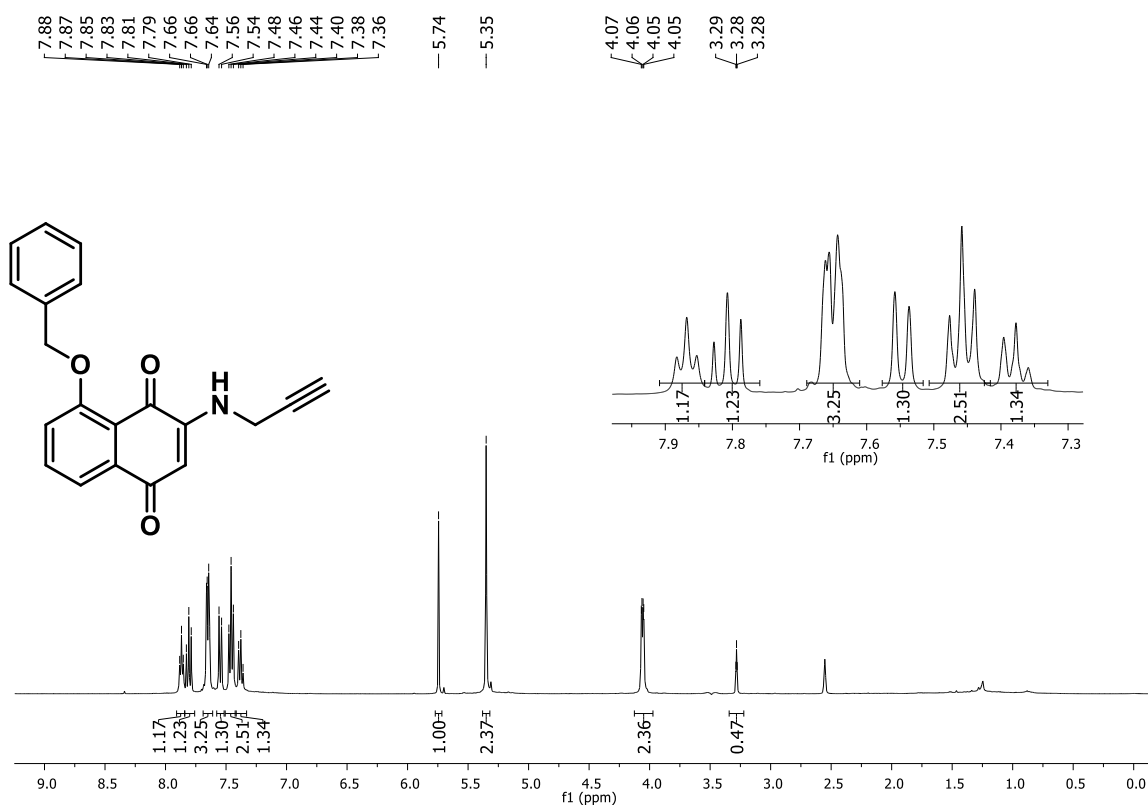


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **44a**.

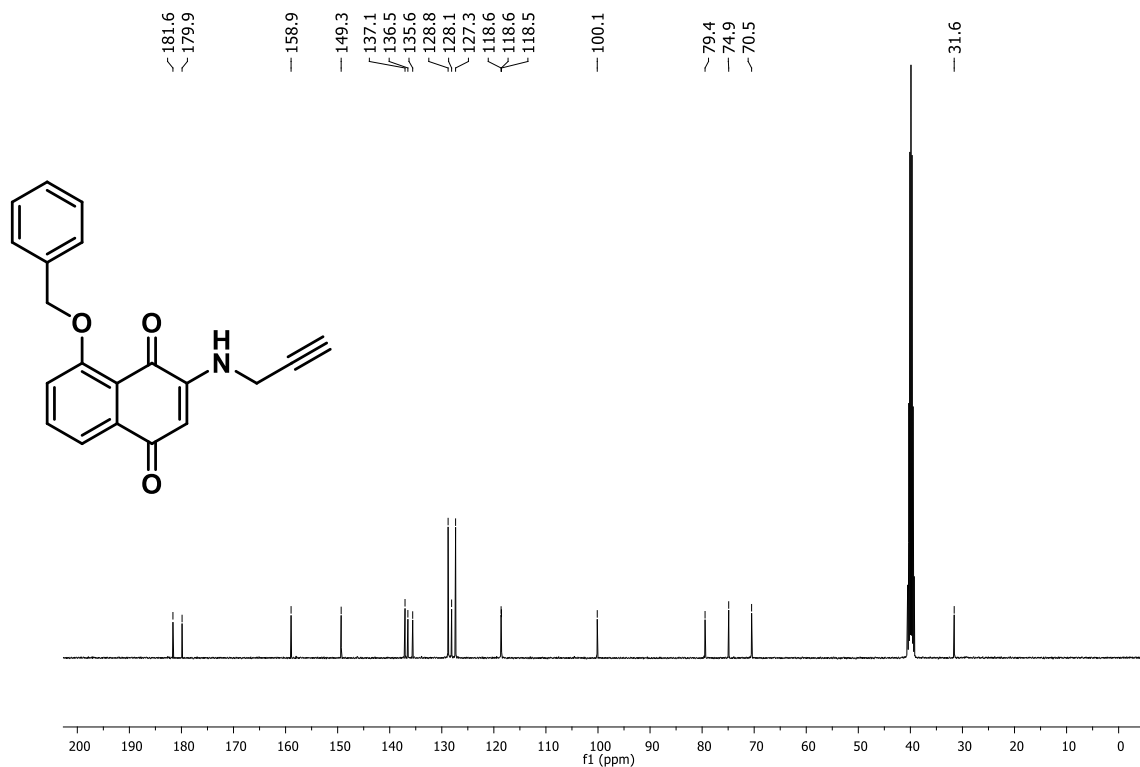


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **44a**.

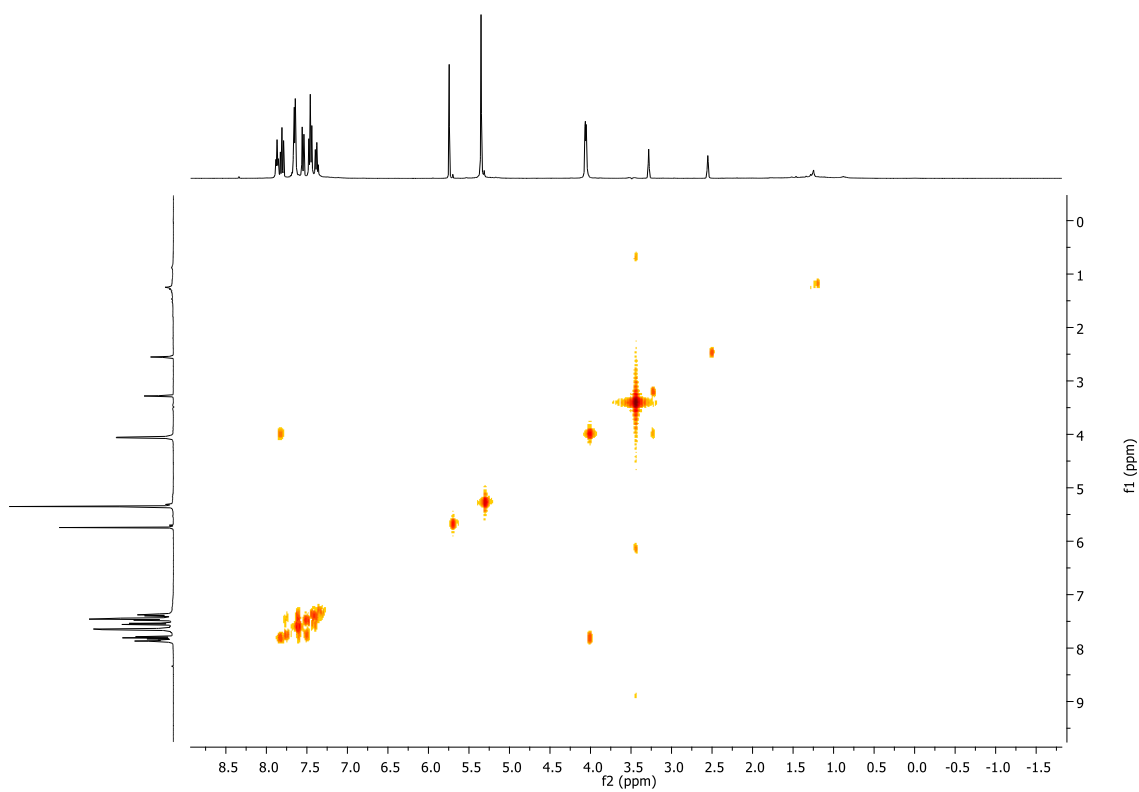


Figura 79. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **44a**.

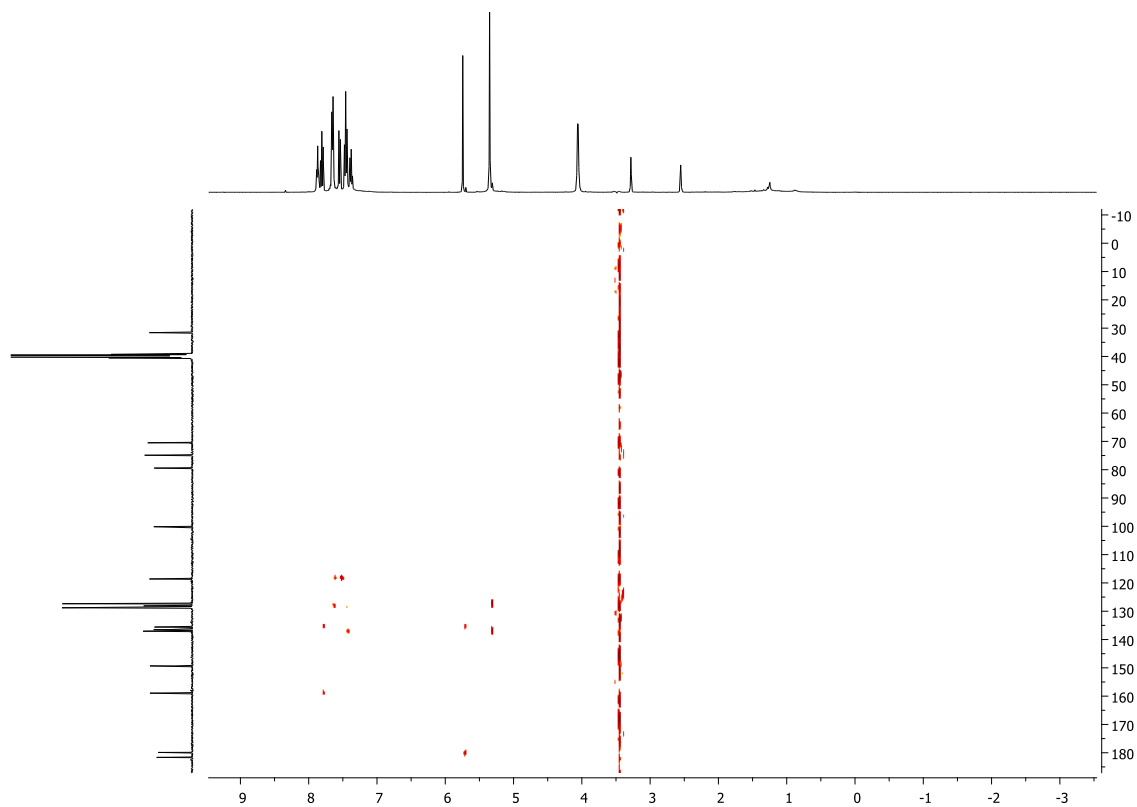


Figura 80. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **44a**.

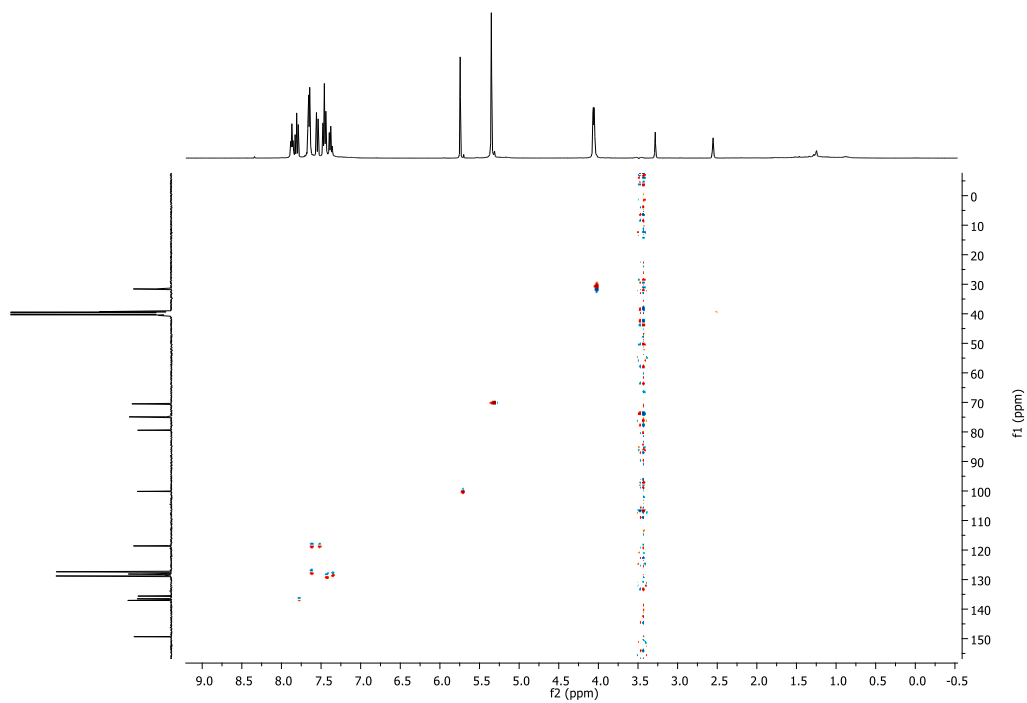


Figura 81. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **44a**.

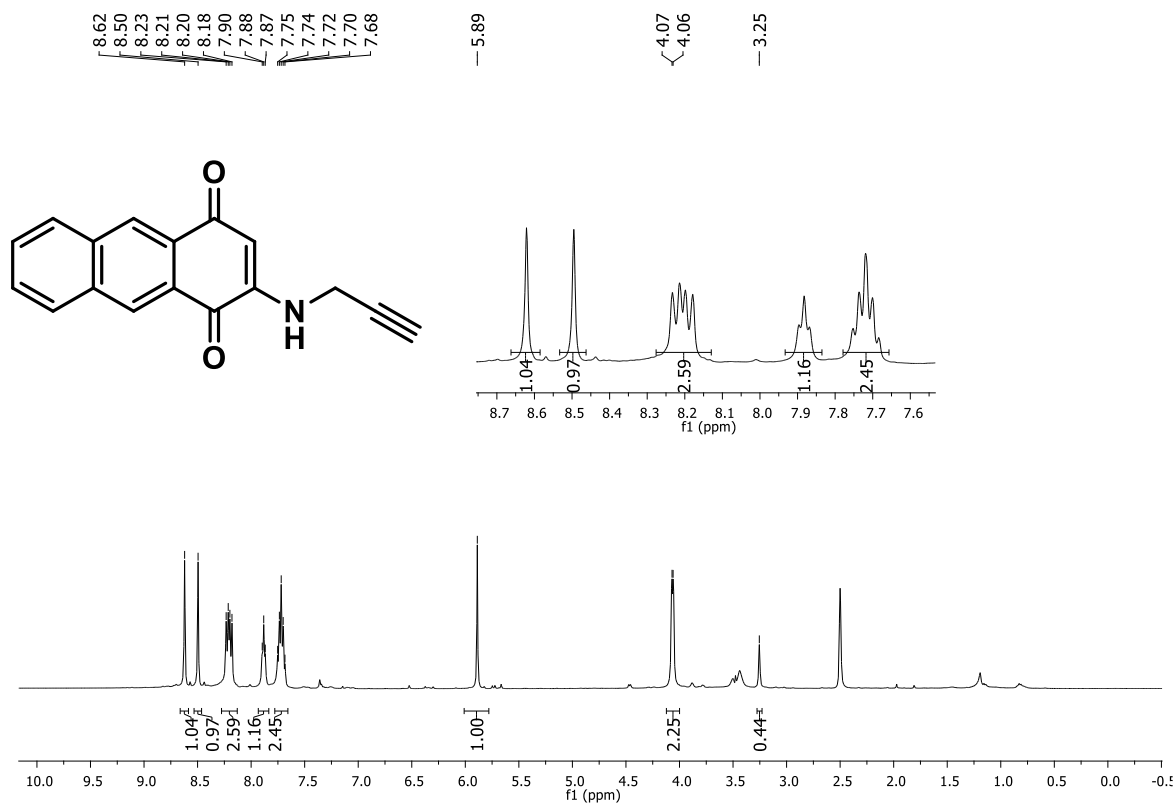


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **46a**.

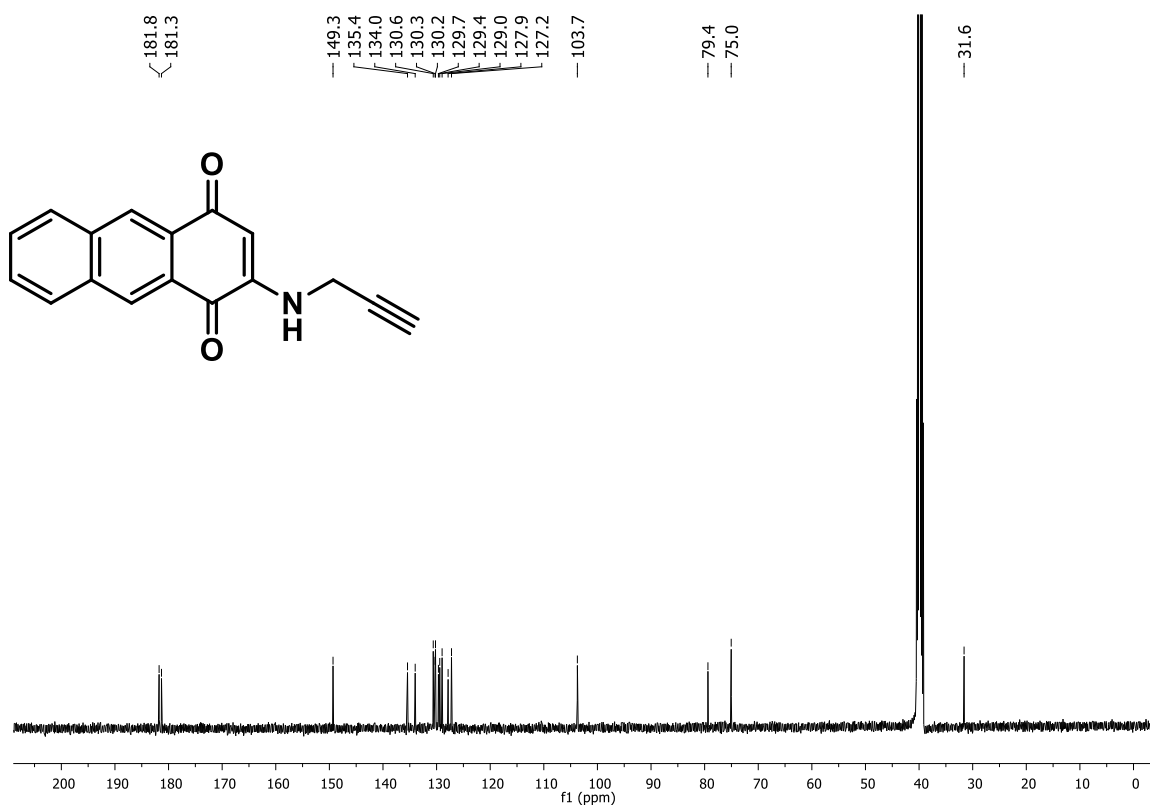


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **46a**.

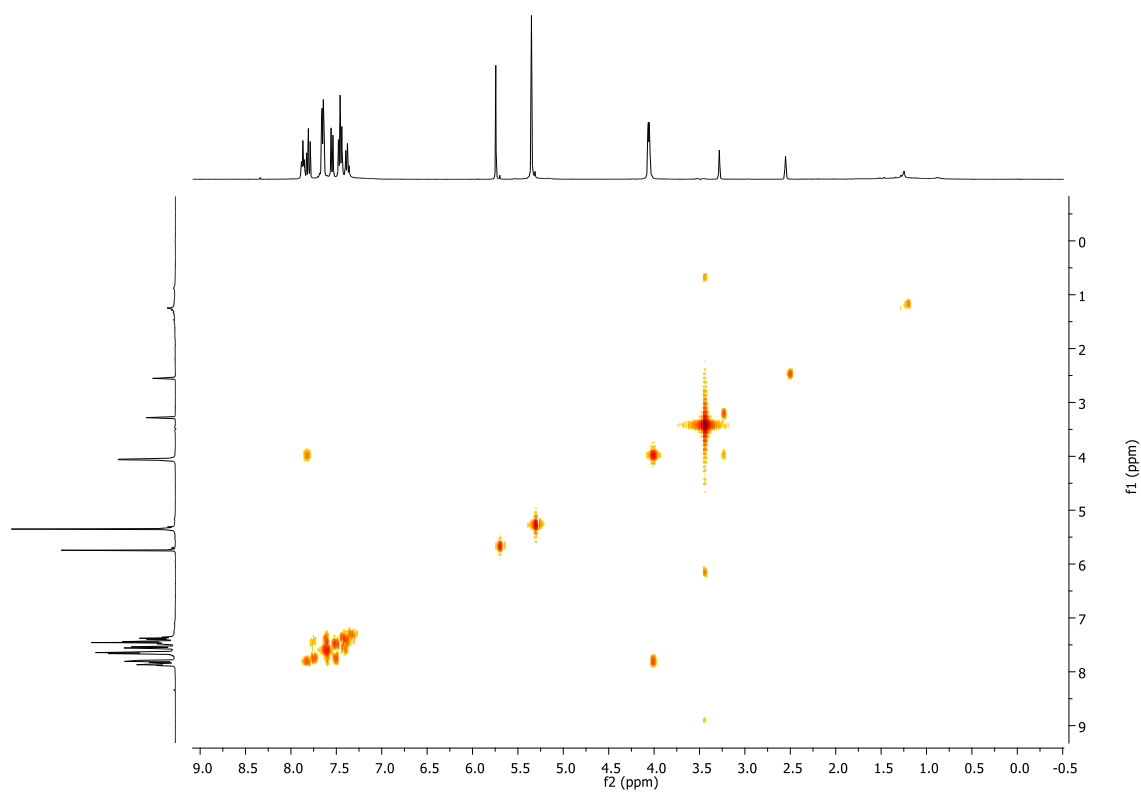


Figura 84. Espectro de RMN de COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **46a**.

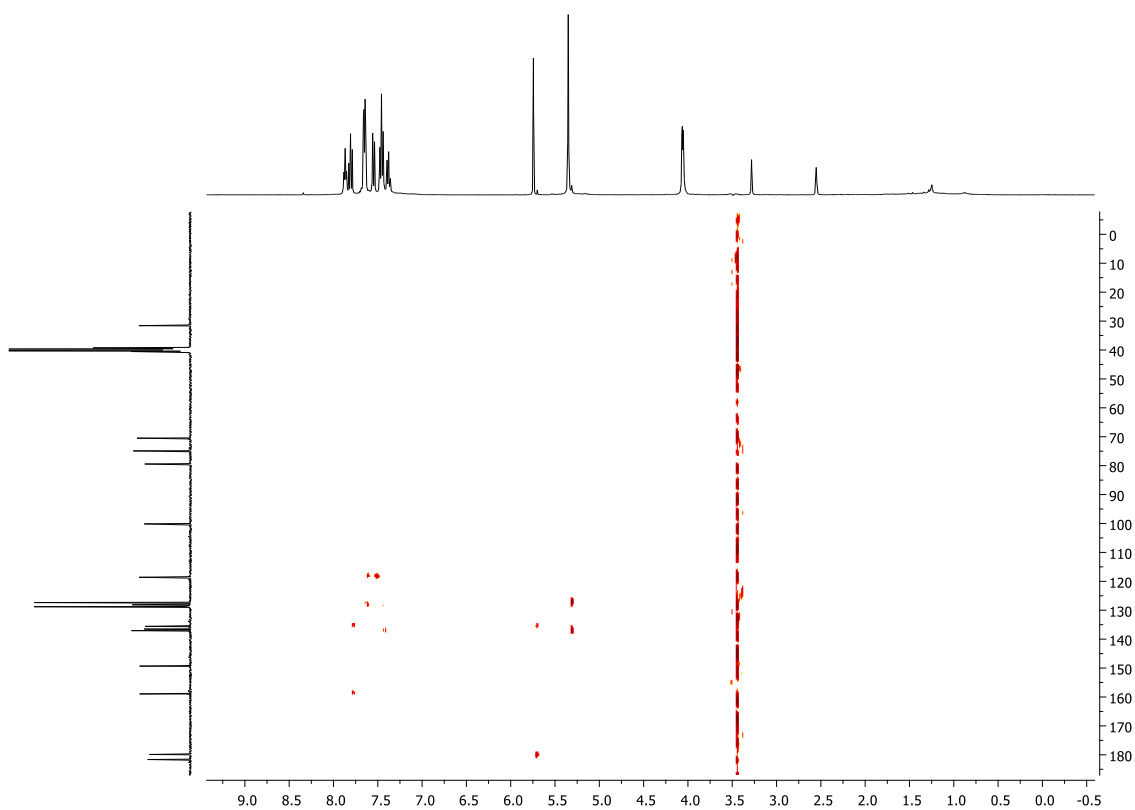


Figura 85. Espectro de RMN de HMBC (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **46a**.

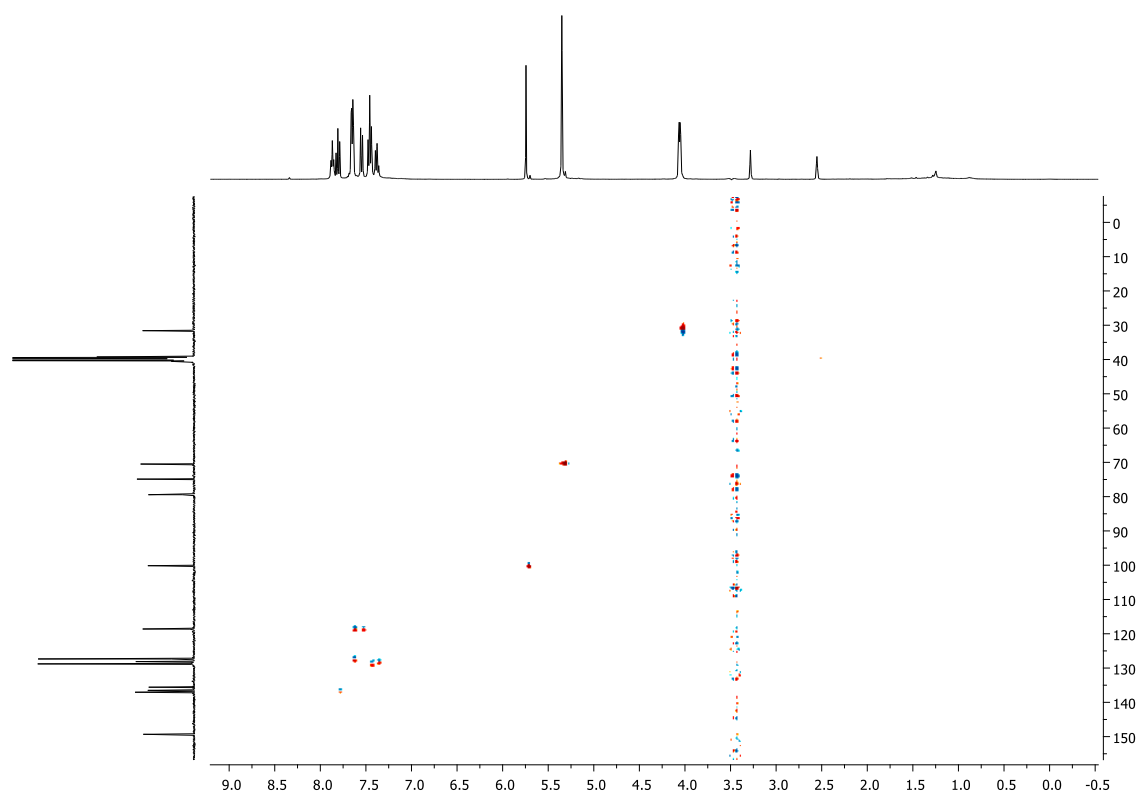


Figura 86. Espectro de RMN de HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **46a**.

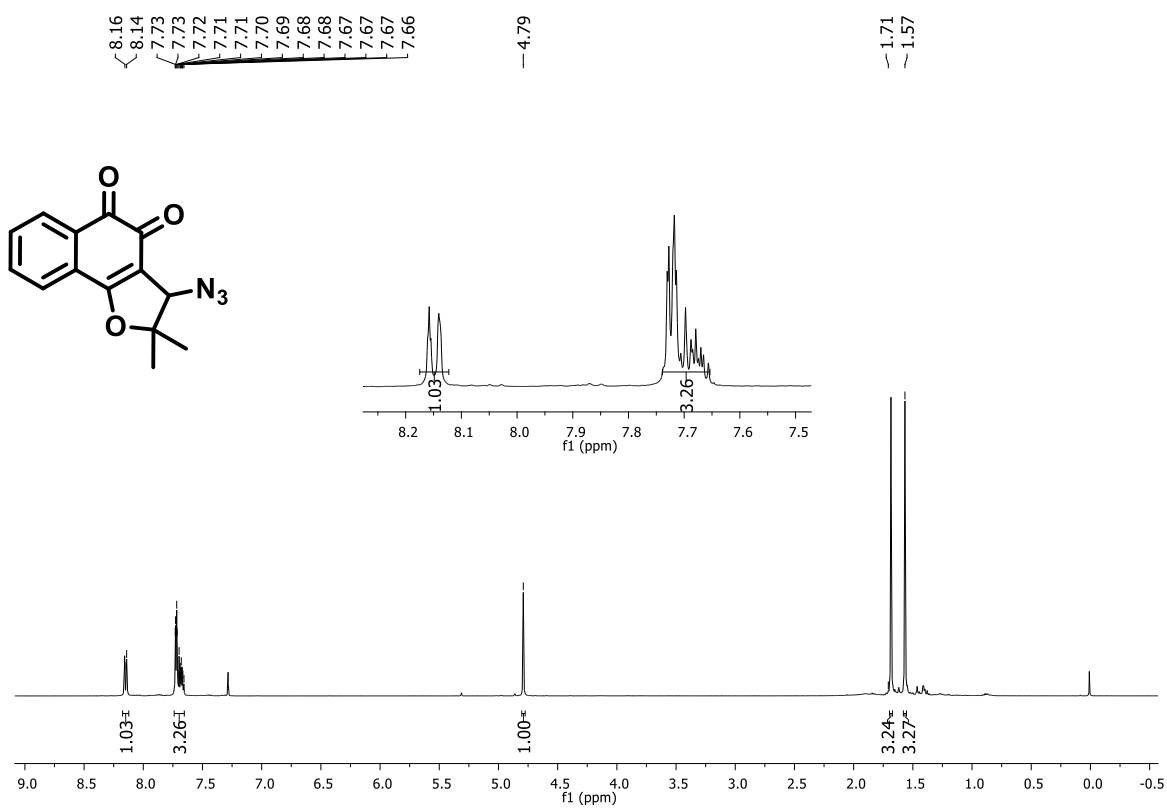


Figura 87. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **33**.

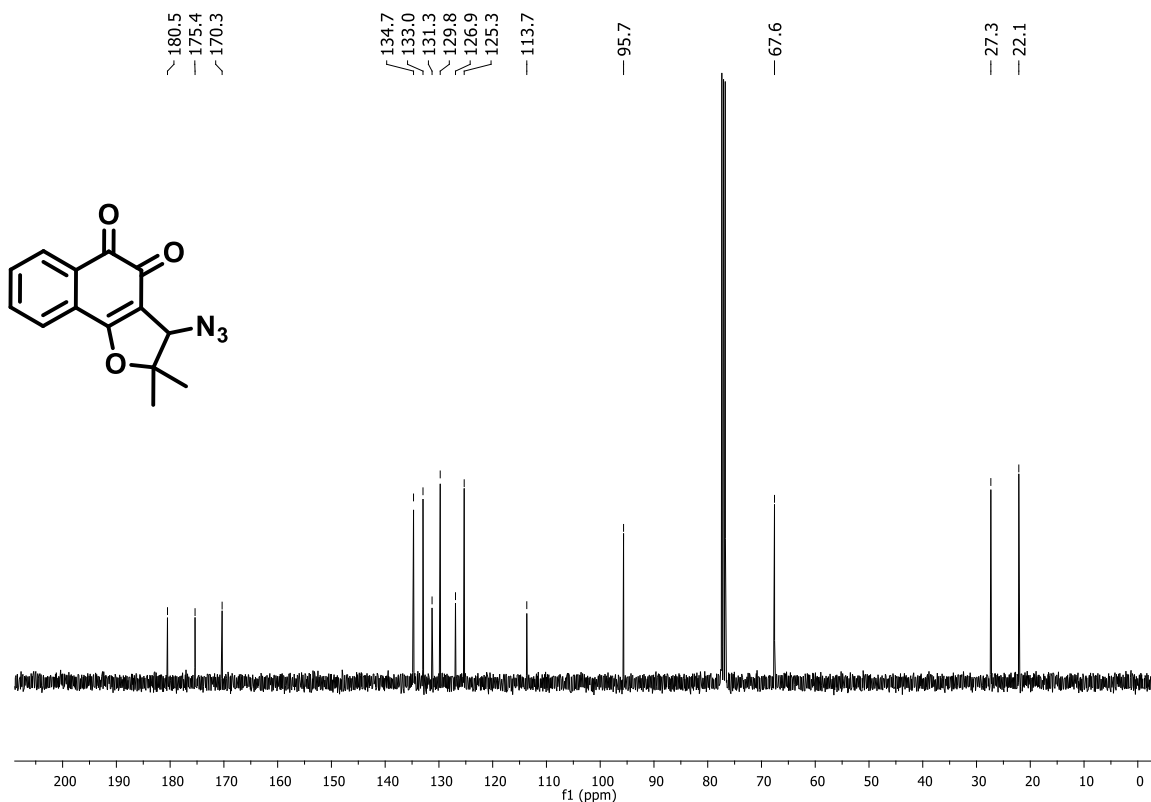


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 33.

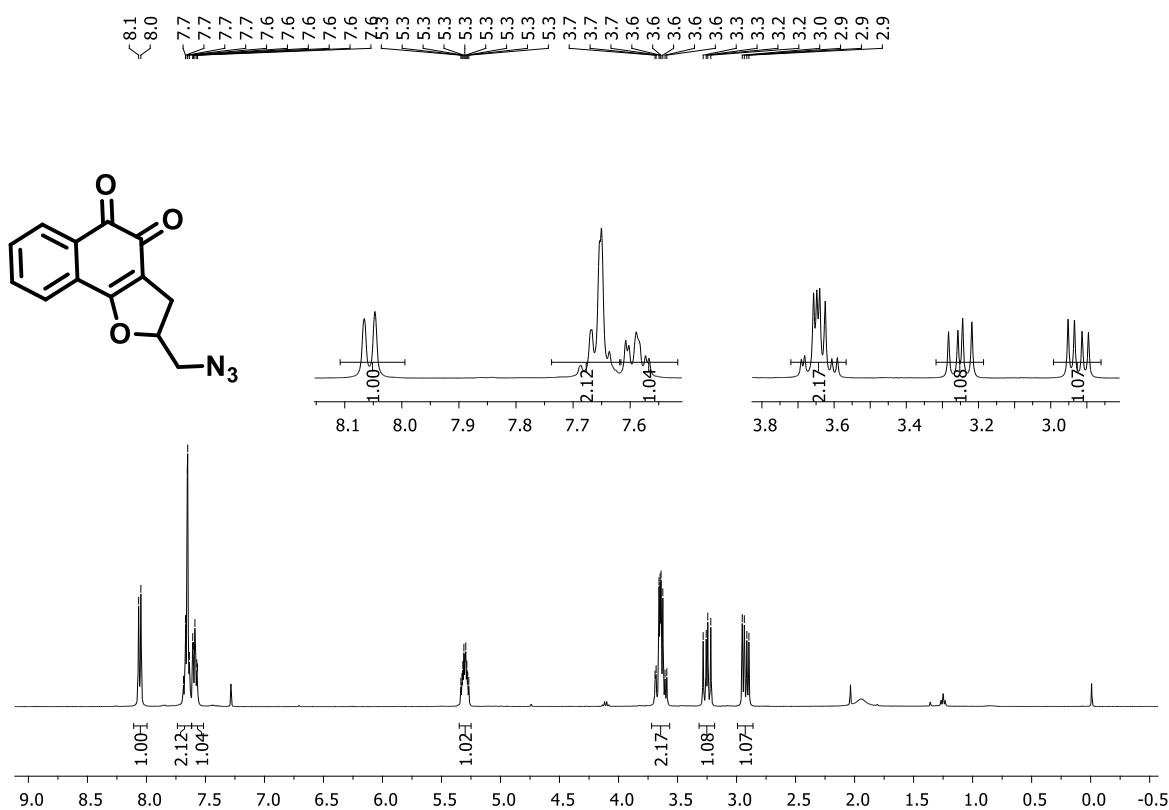


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 36.

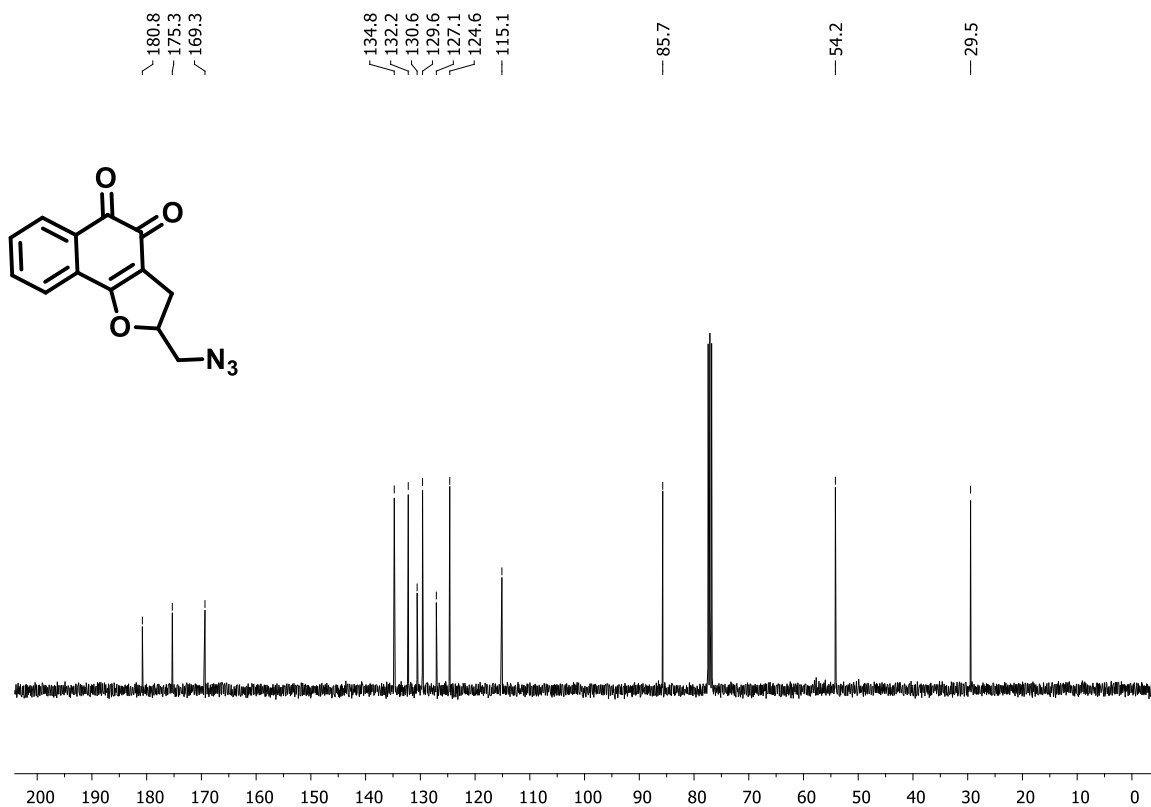


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 36.



Figura 91. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 47a.

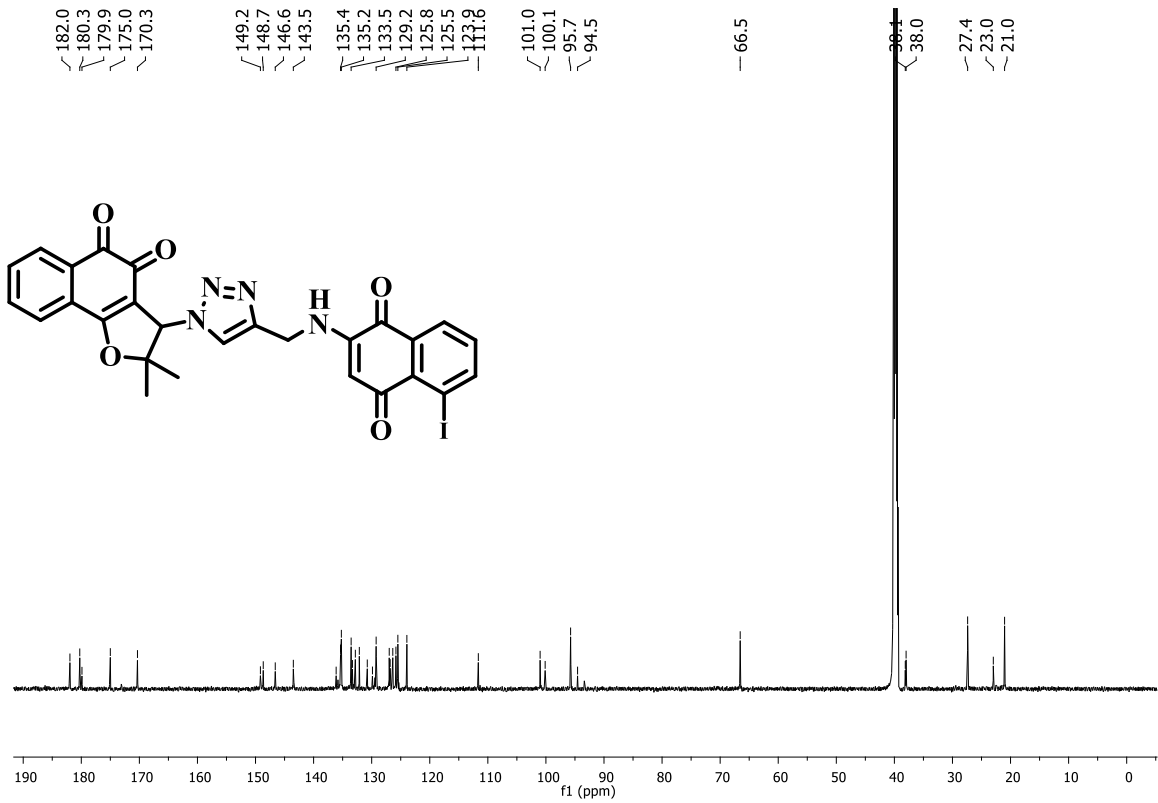


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 47a.

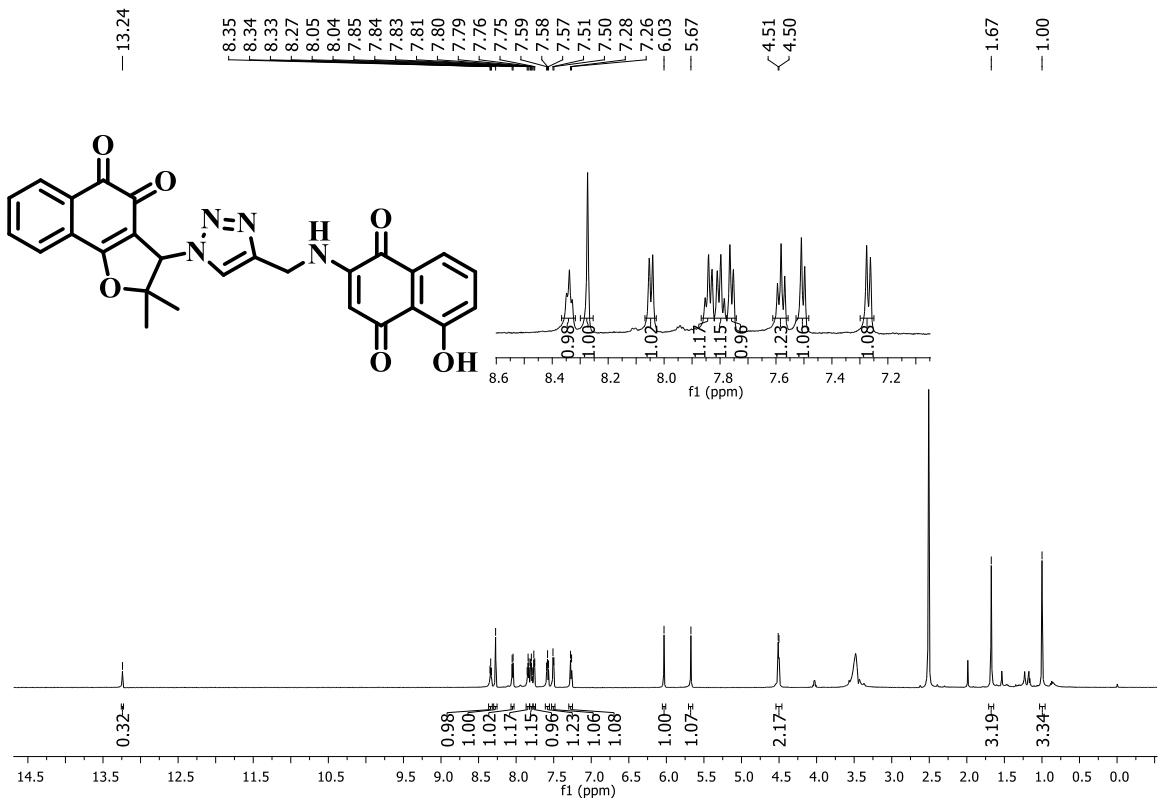


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 47b.

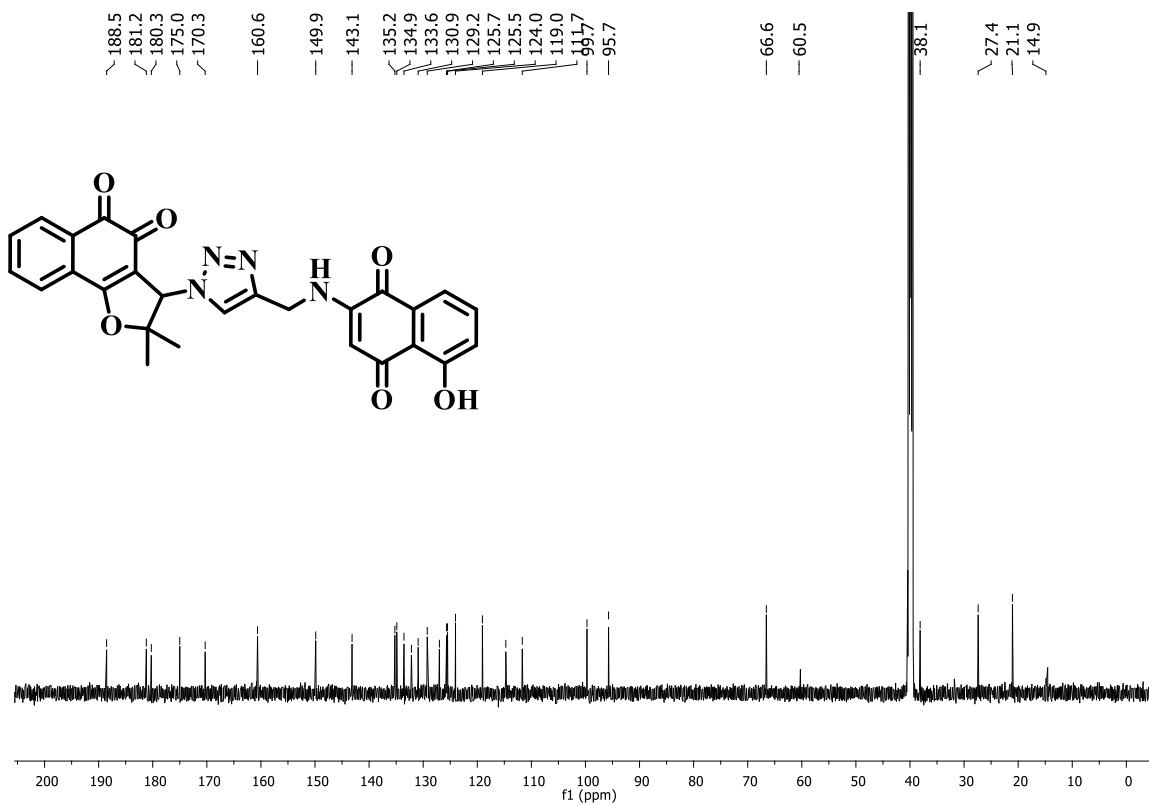


Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47b.

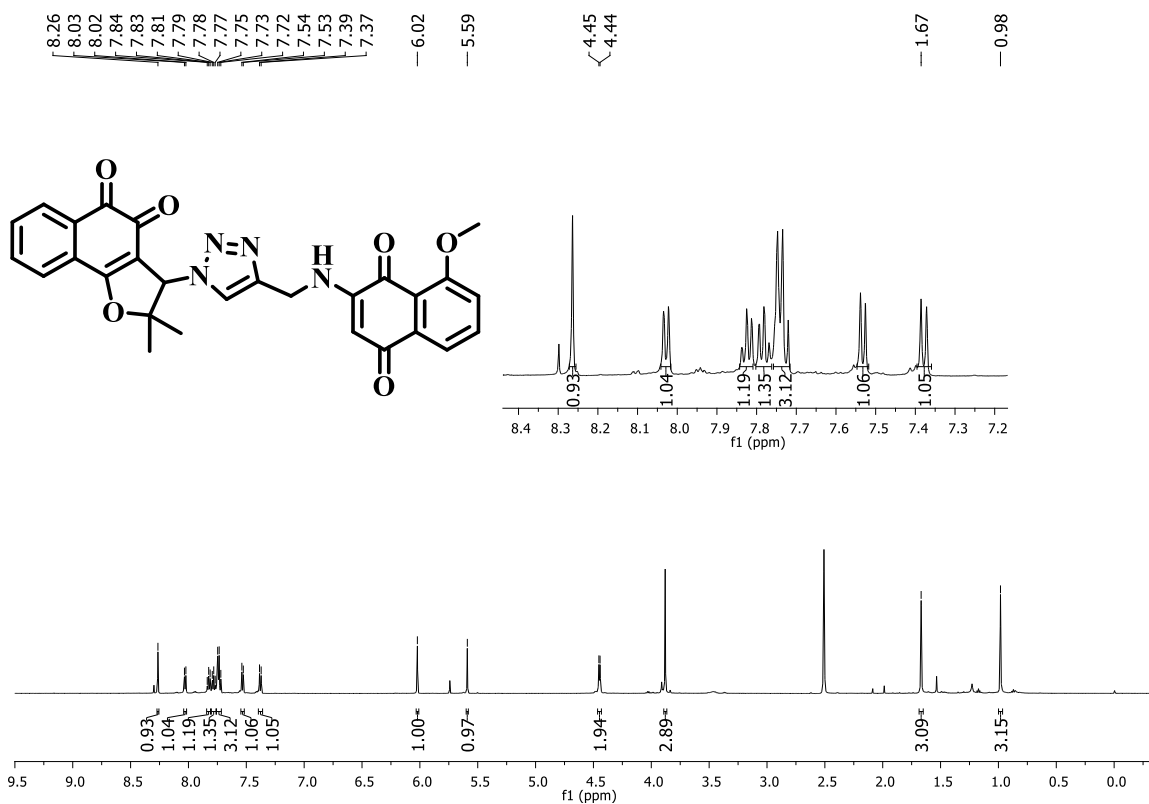


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47c.

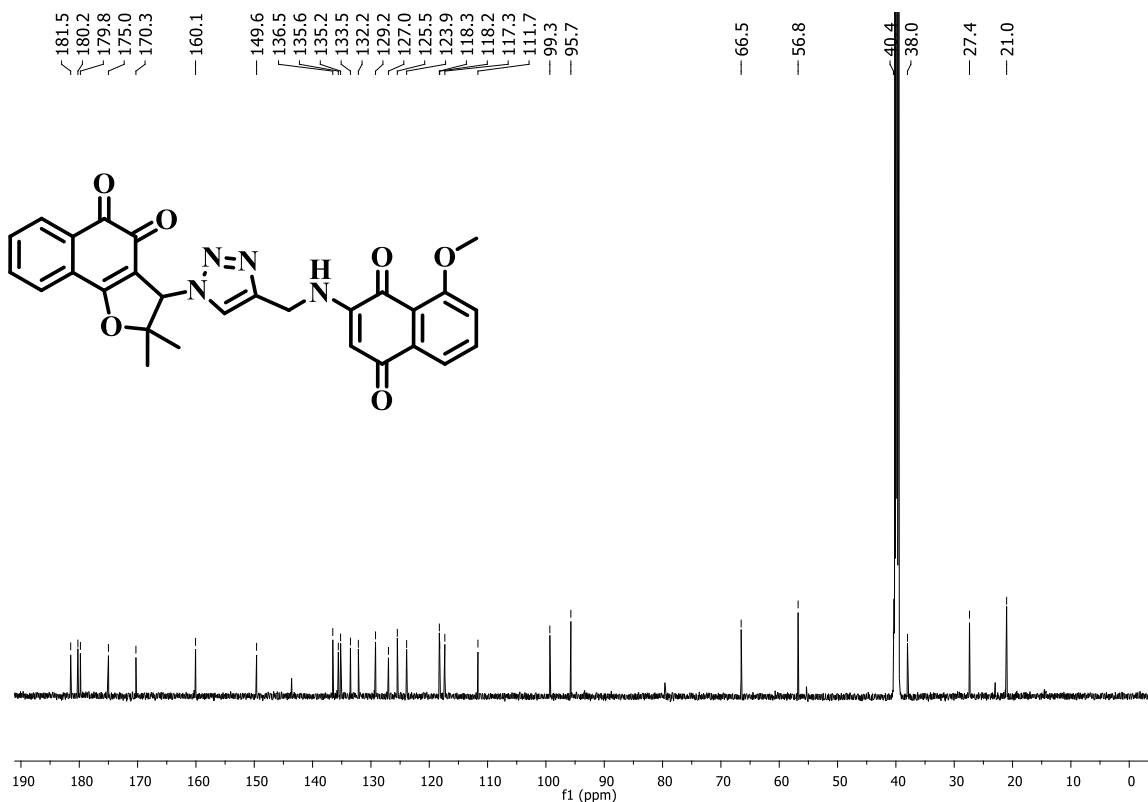


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47c.

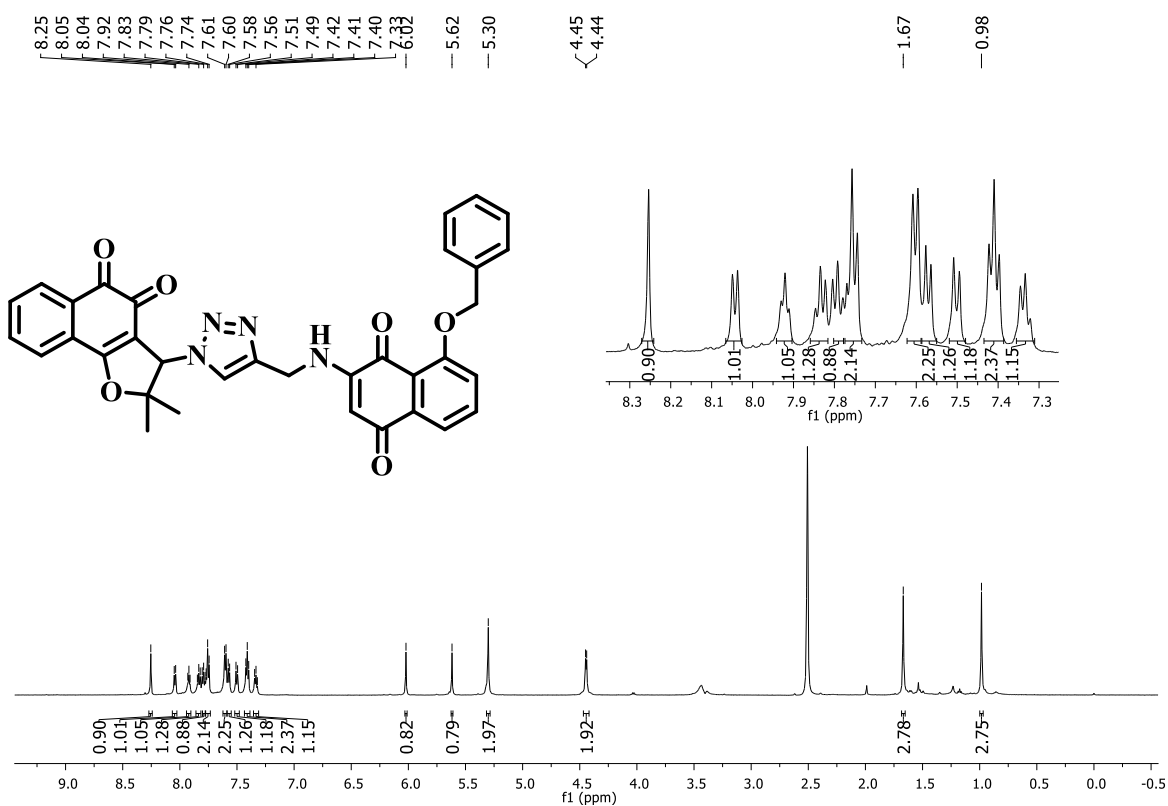


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47d.

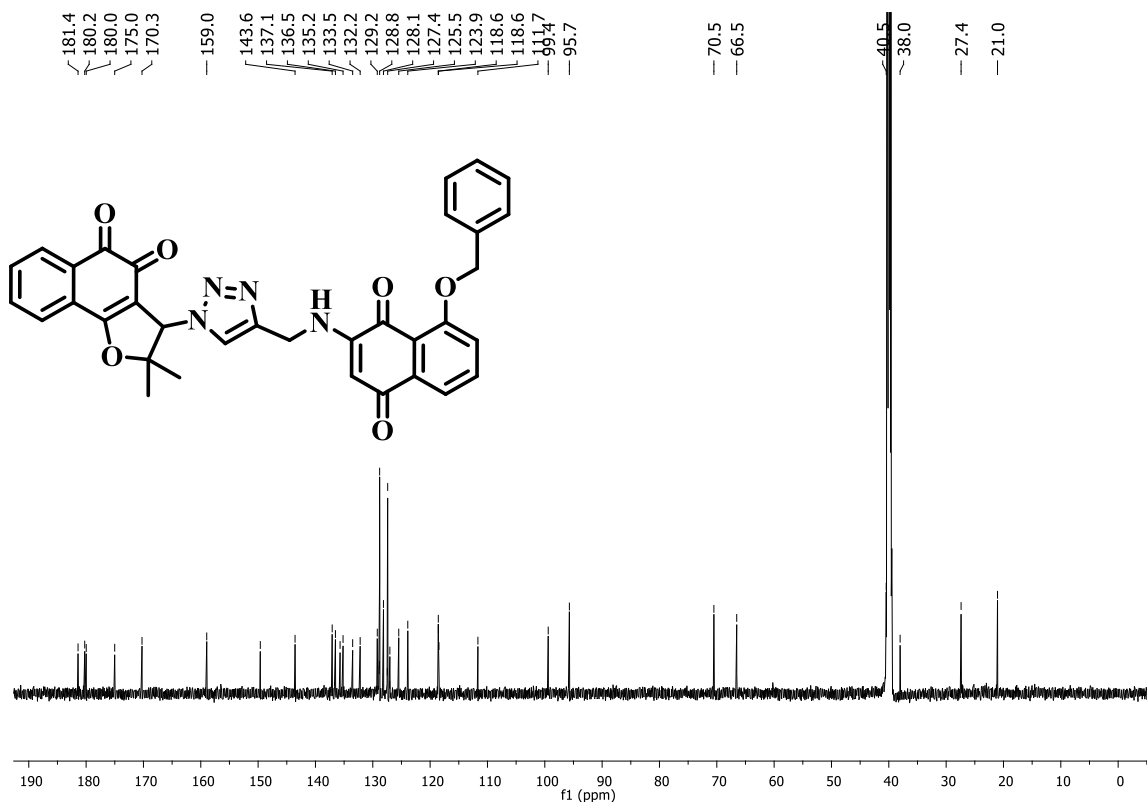


Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 47d.

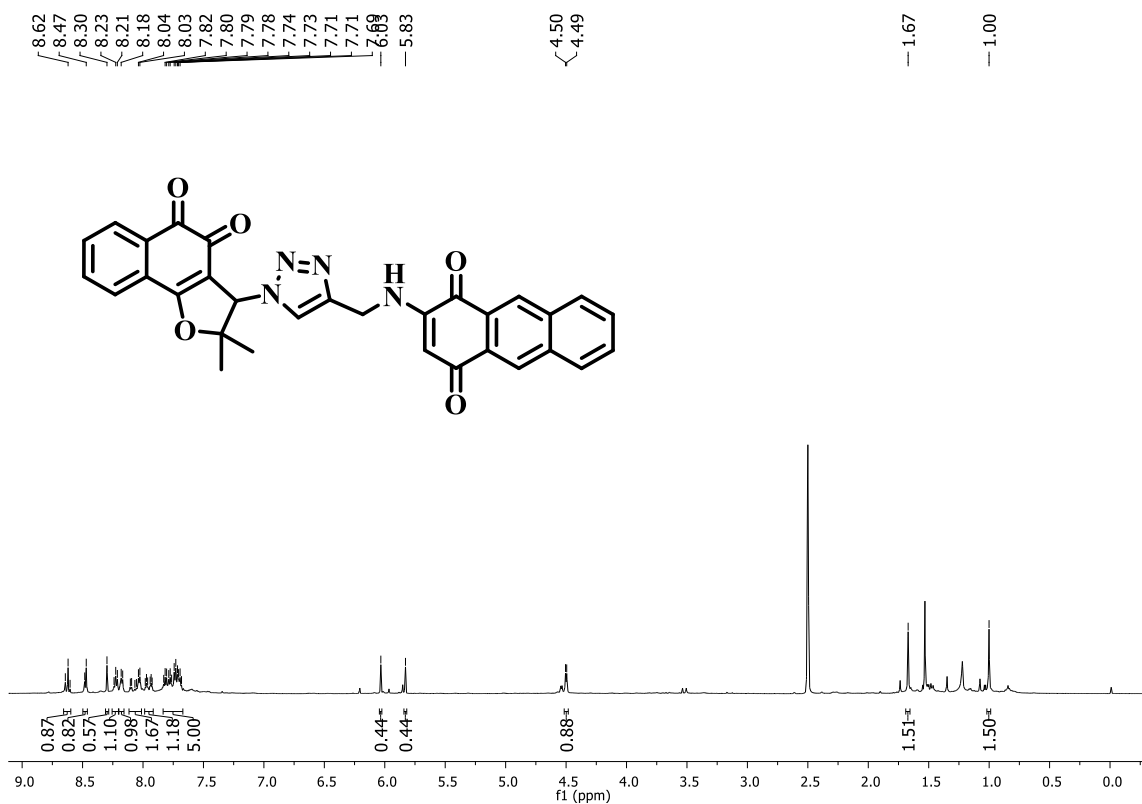


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 47e.

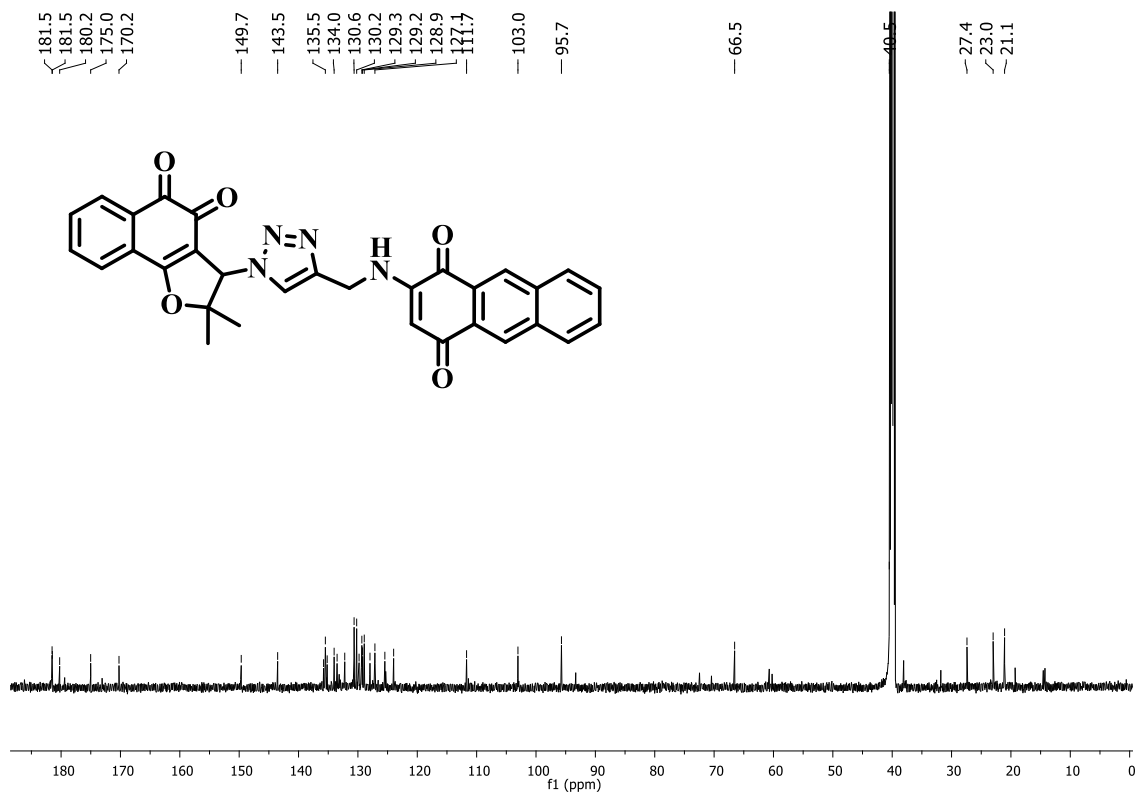


Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 47e.

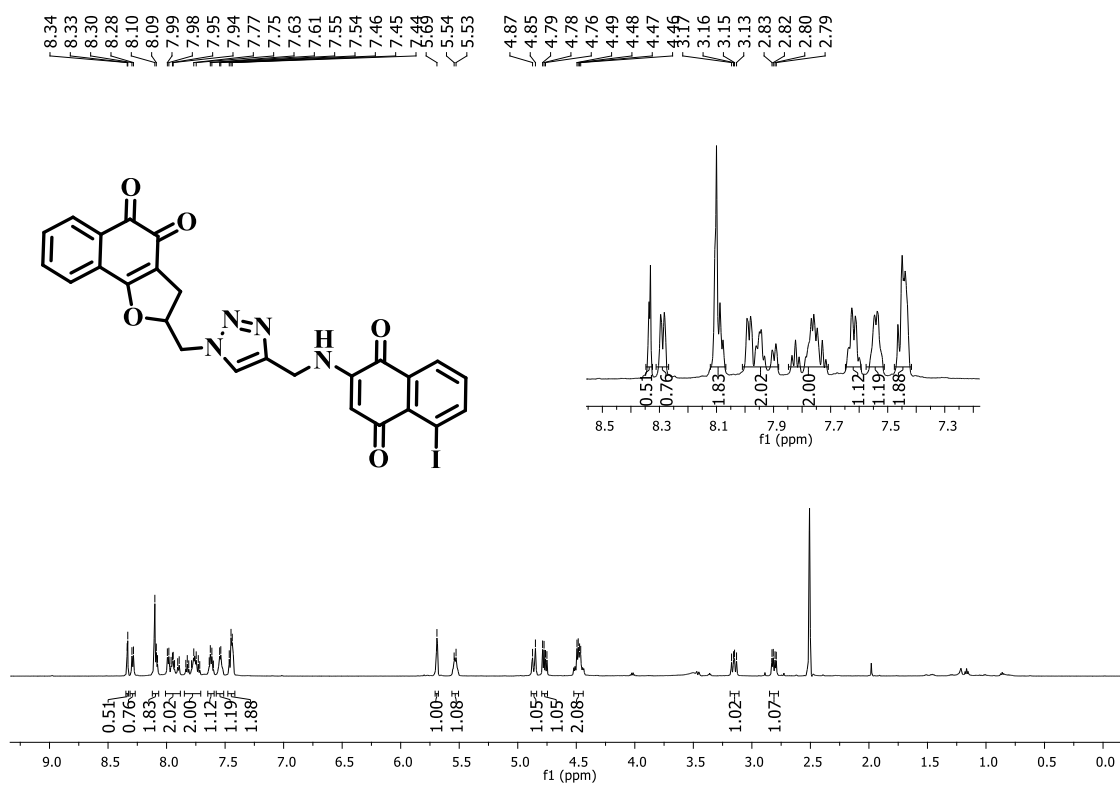


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 48a.

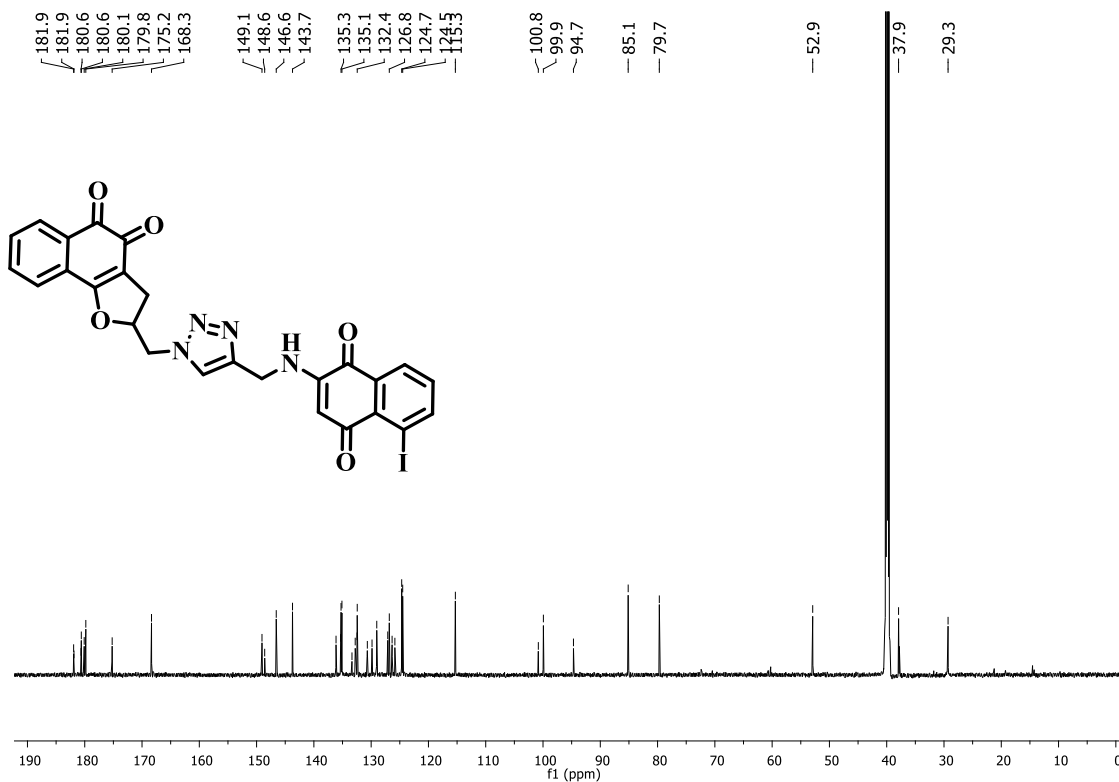


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 48a.

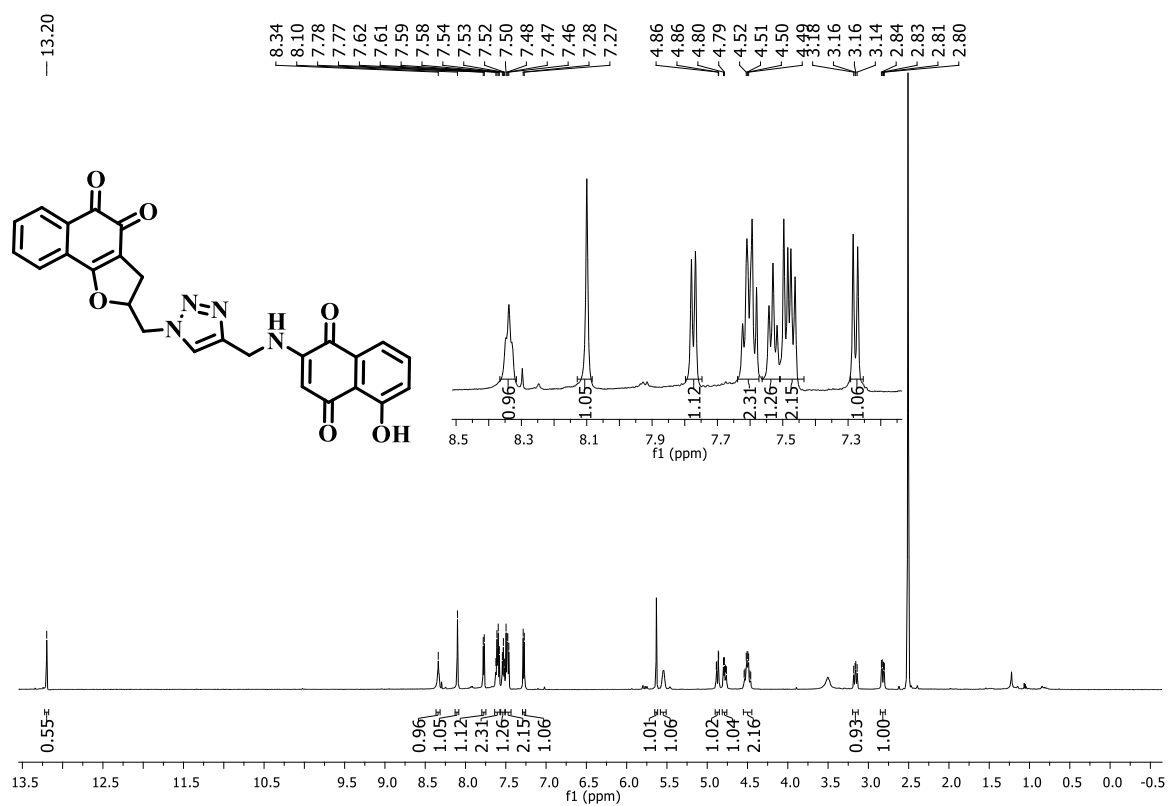


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 48b.

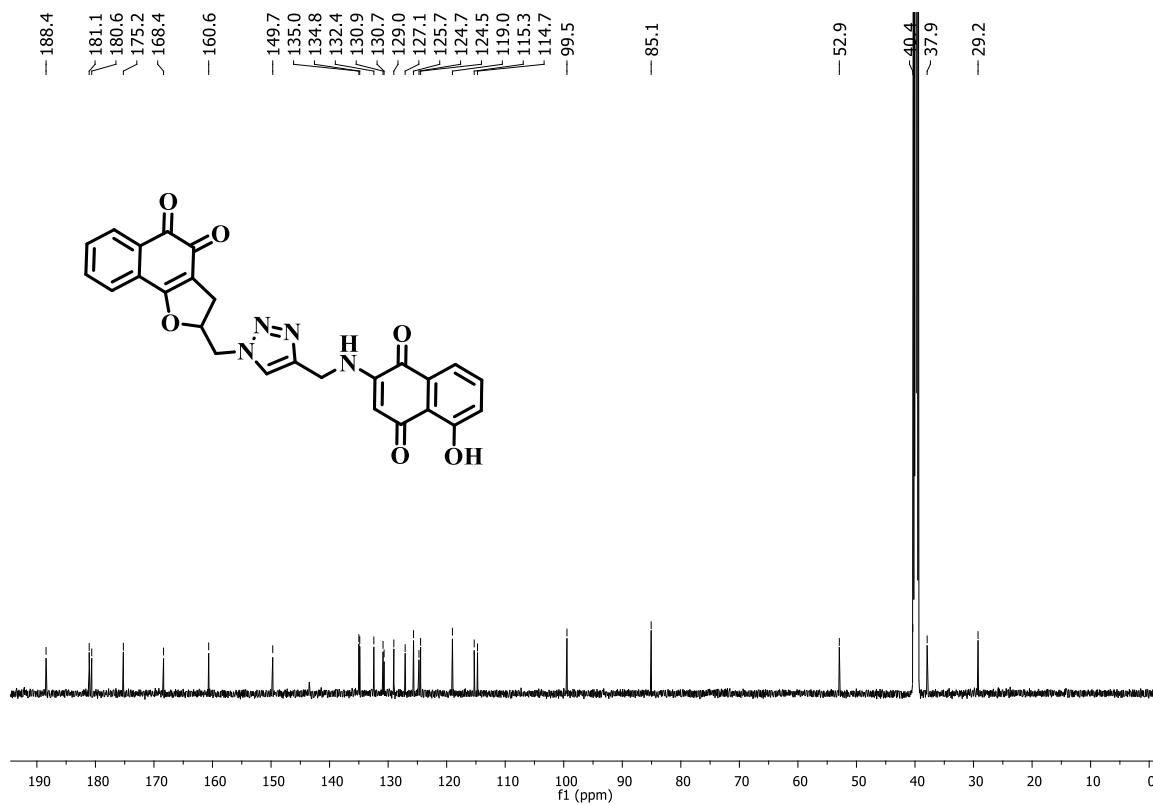


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **48b**.

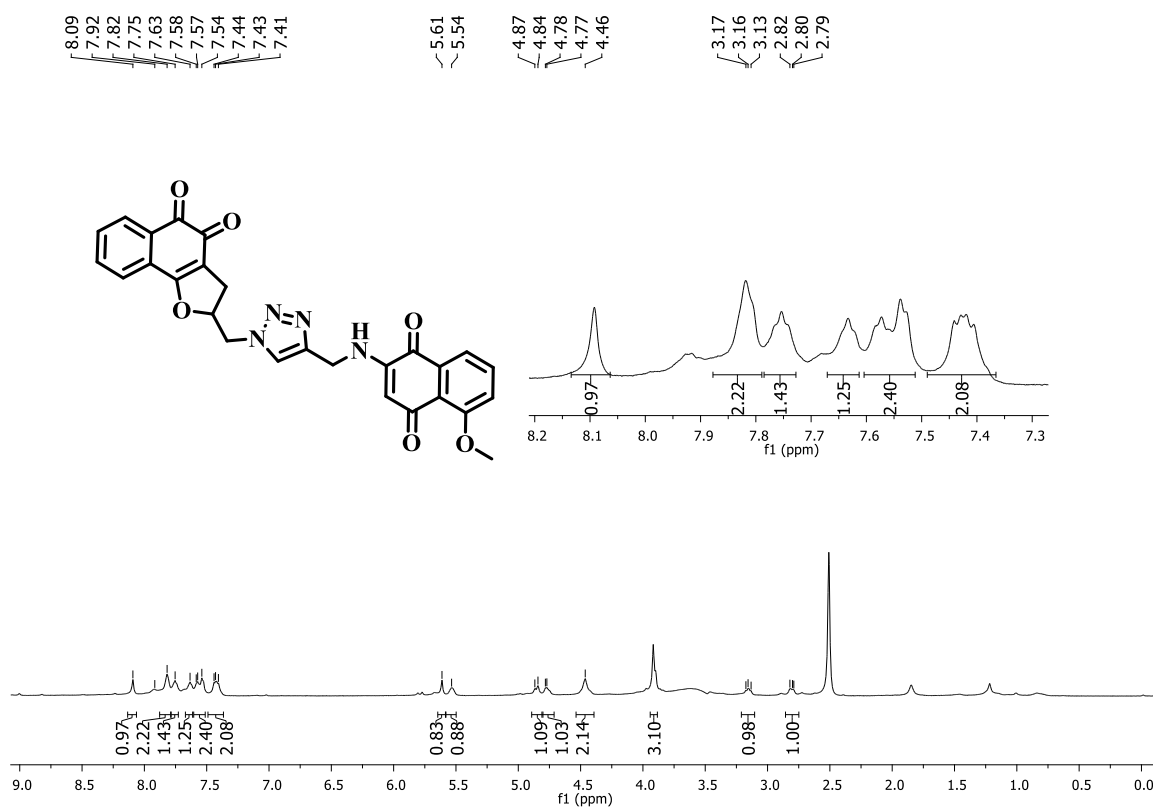


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **48c**.

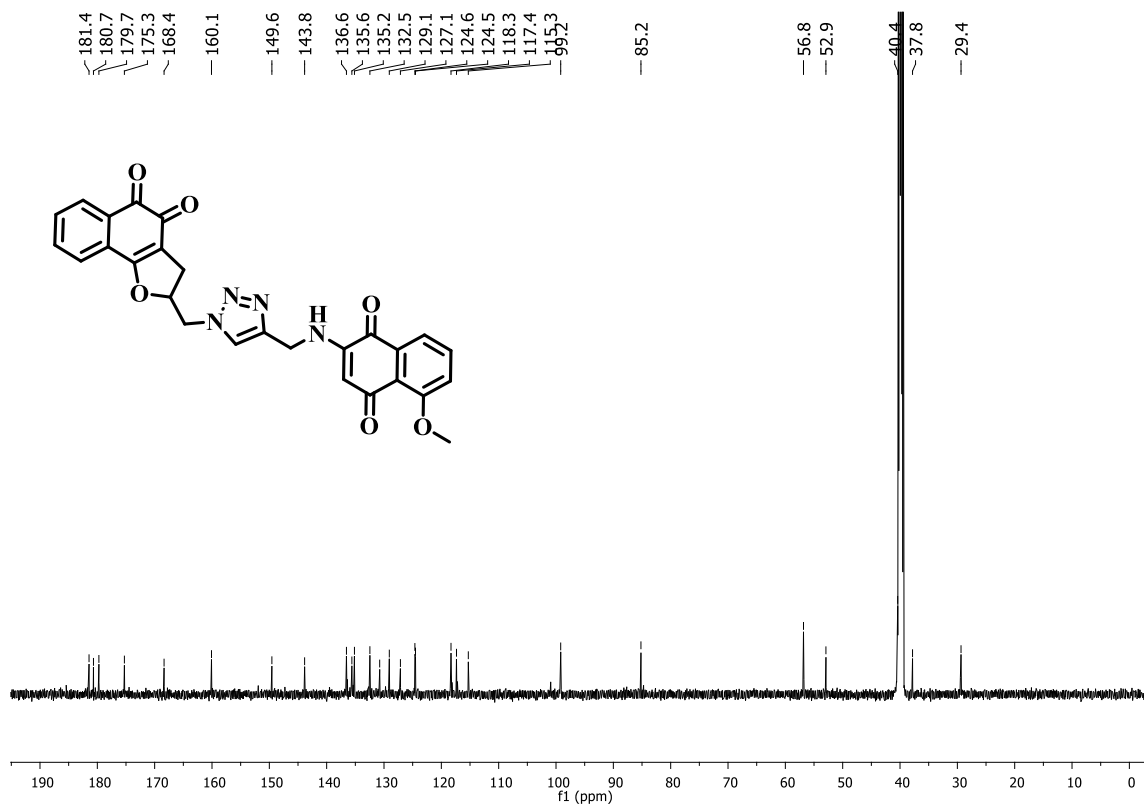


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 48c.

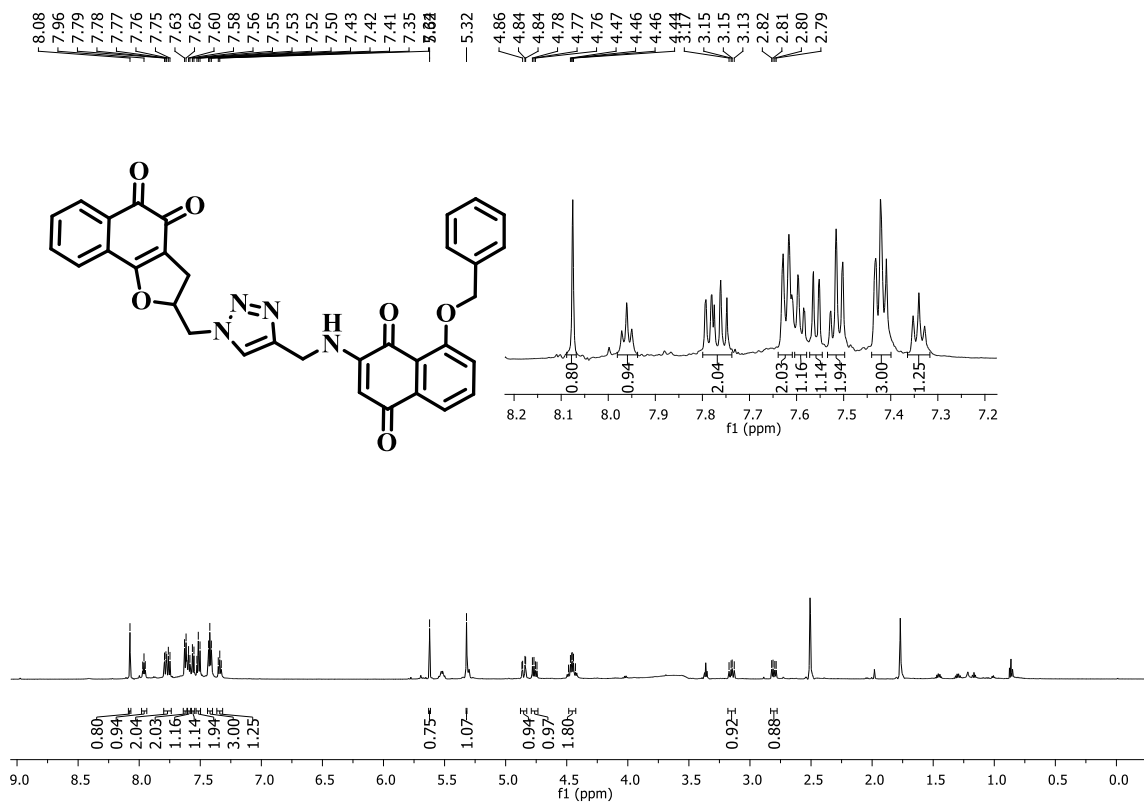


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 48d.

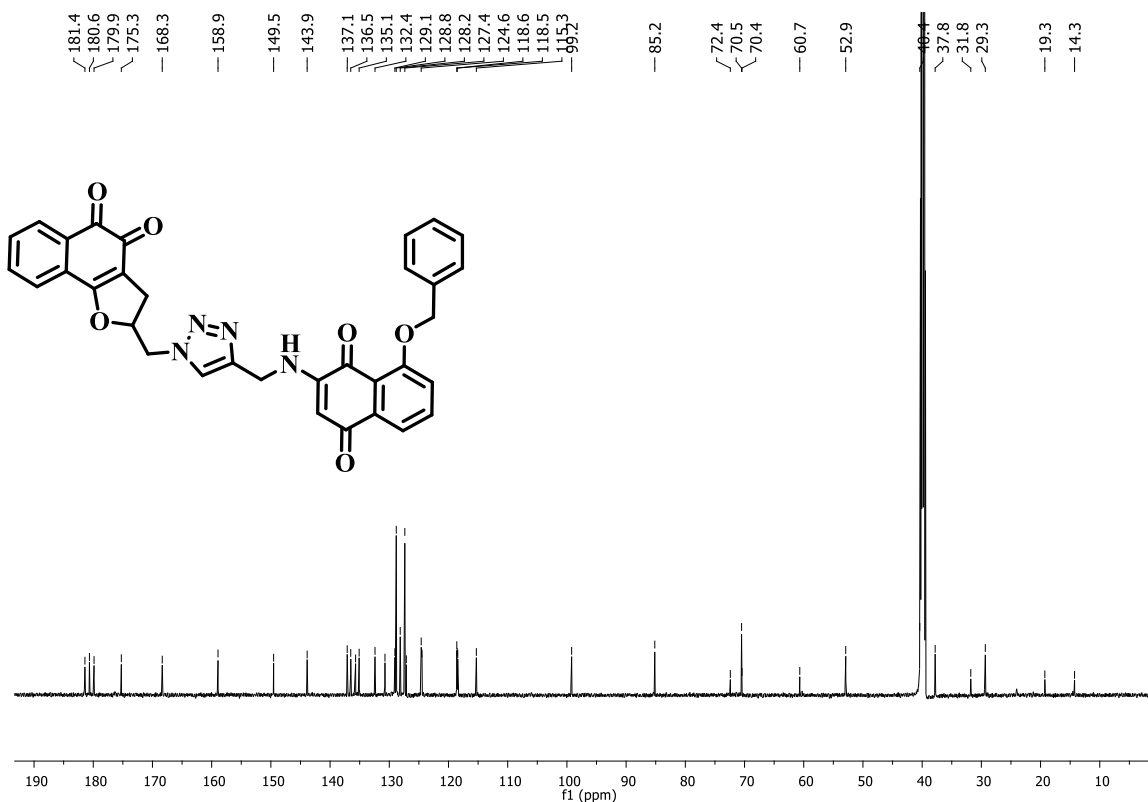


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 48d.

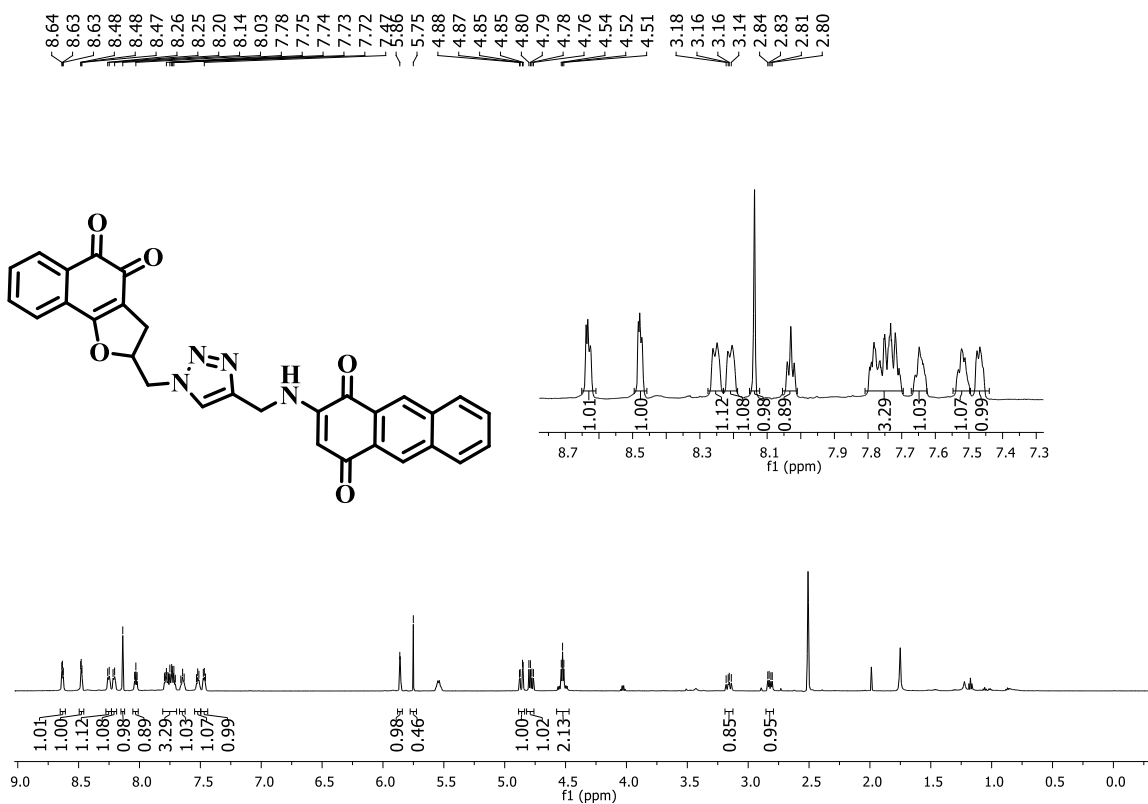


Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (6000 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 48e.

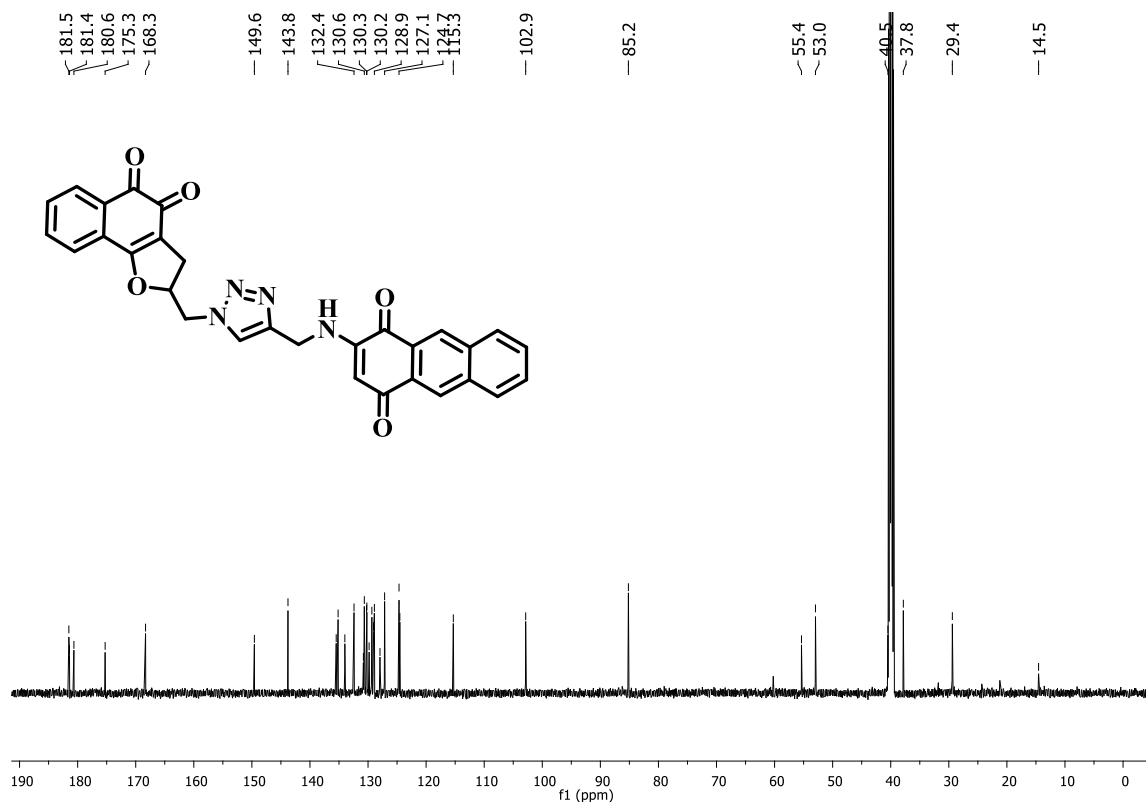


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **48e**.

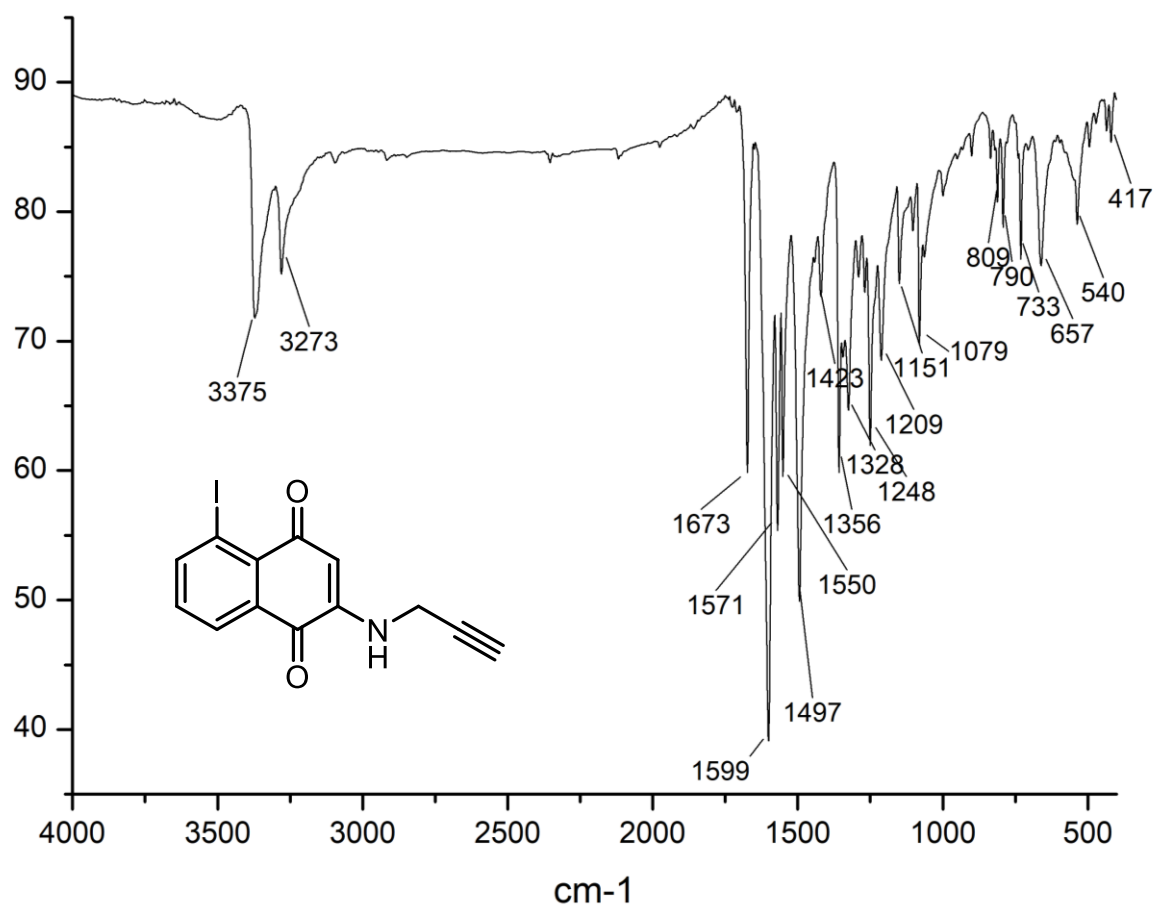


Figura 111. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **40a**.

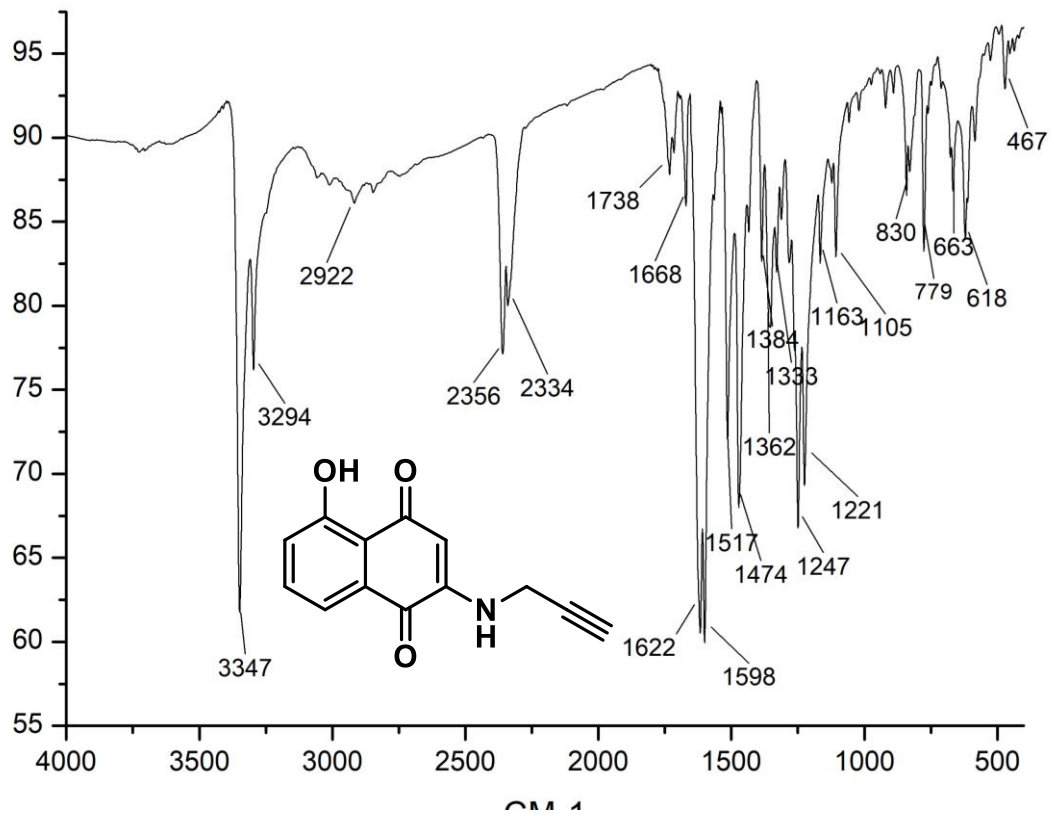


Figura 112. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **42a**.

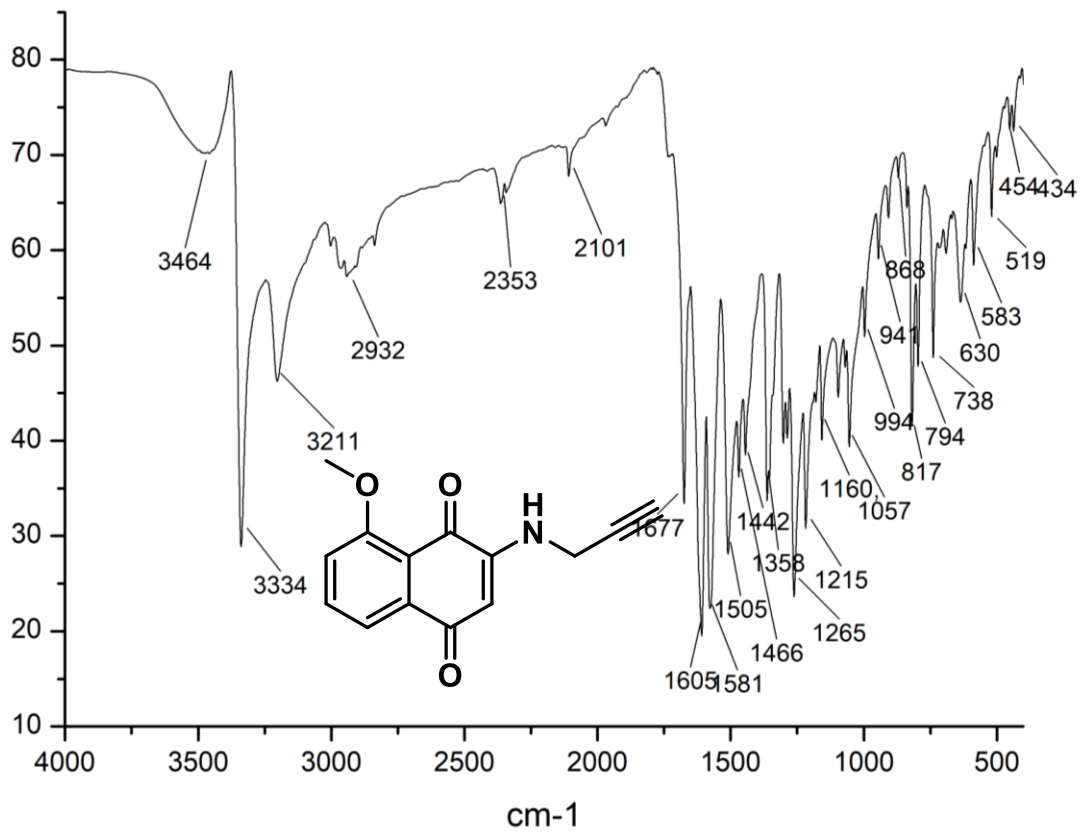


Figura 113. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **43a**.

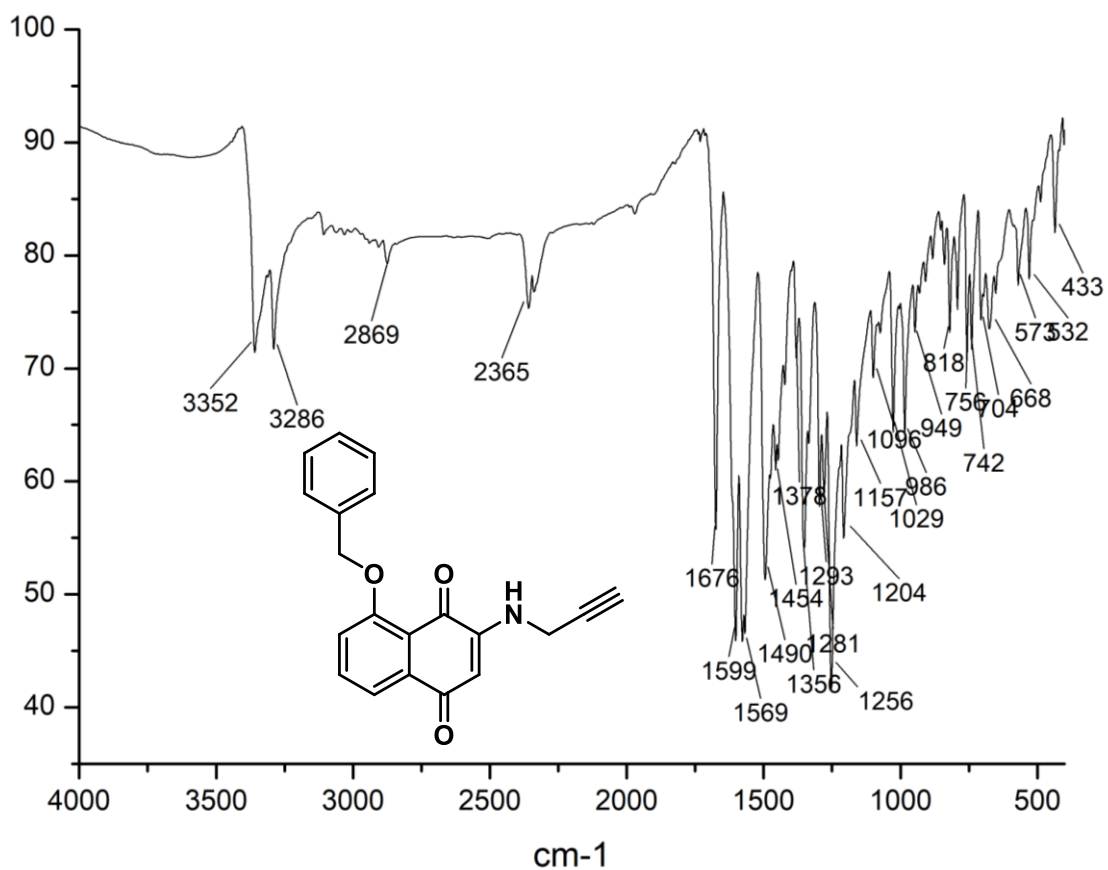


Figura 114. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **44a**.

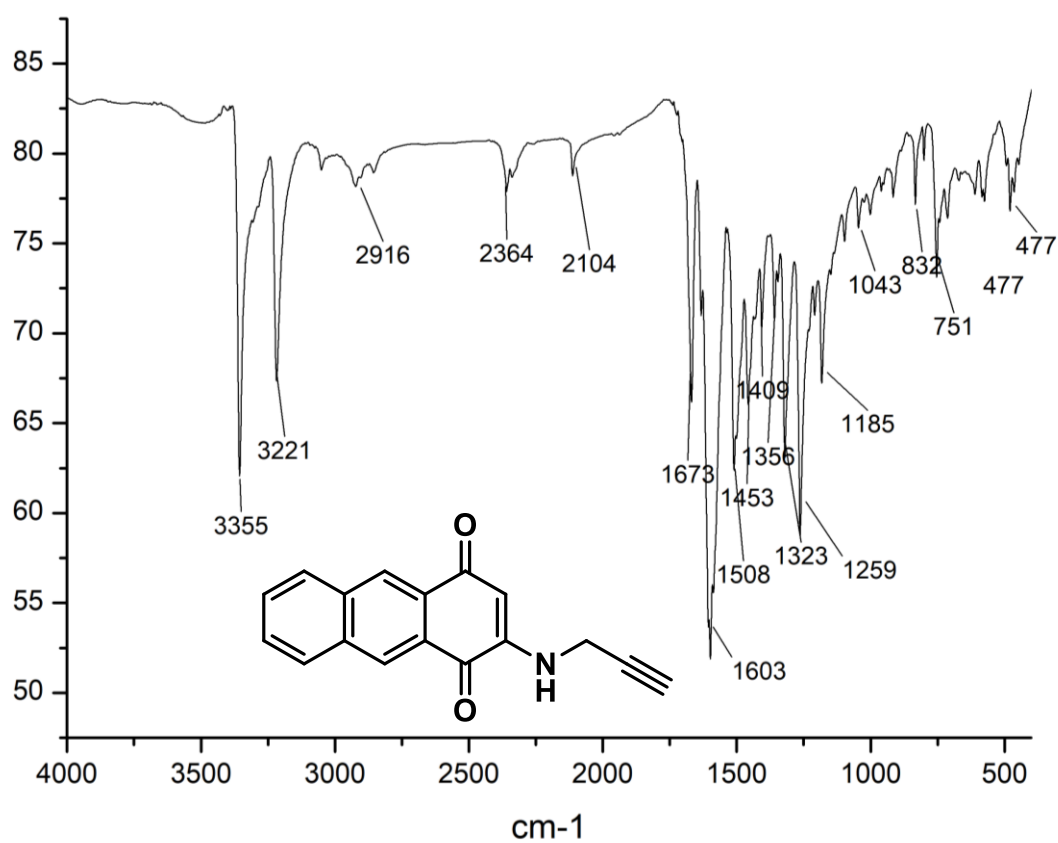


Figura 115. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **46a**.

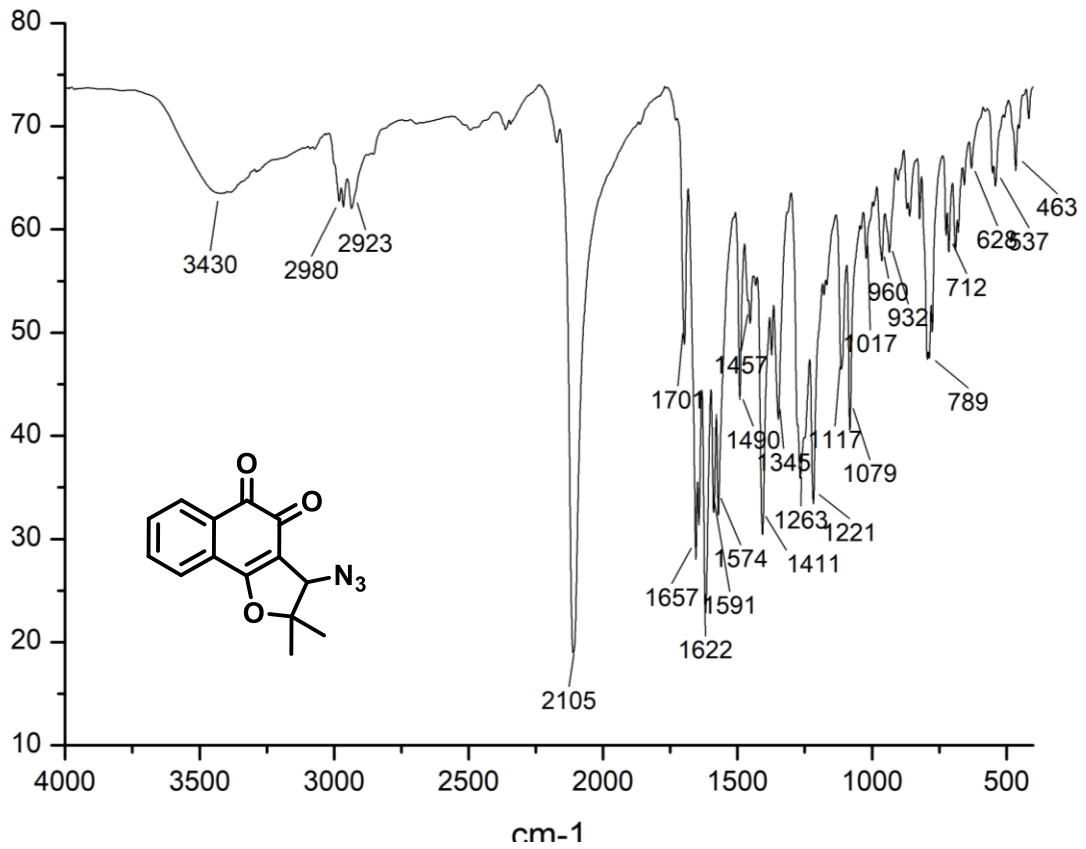


Figura 116. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto 33.

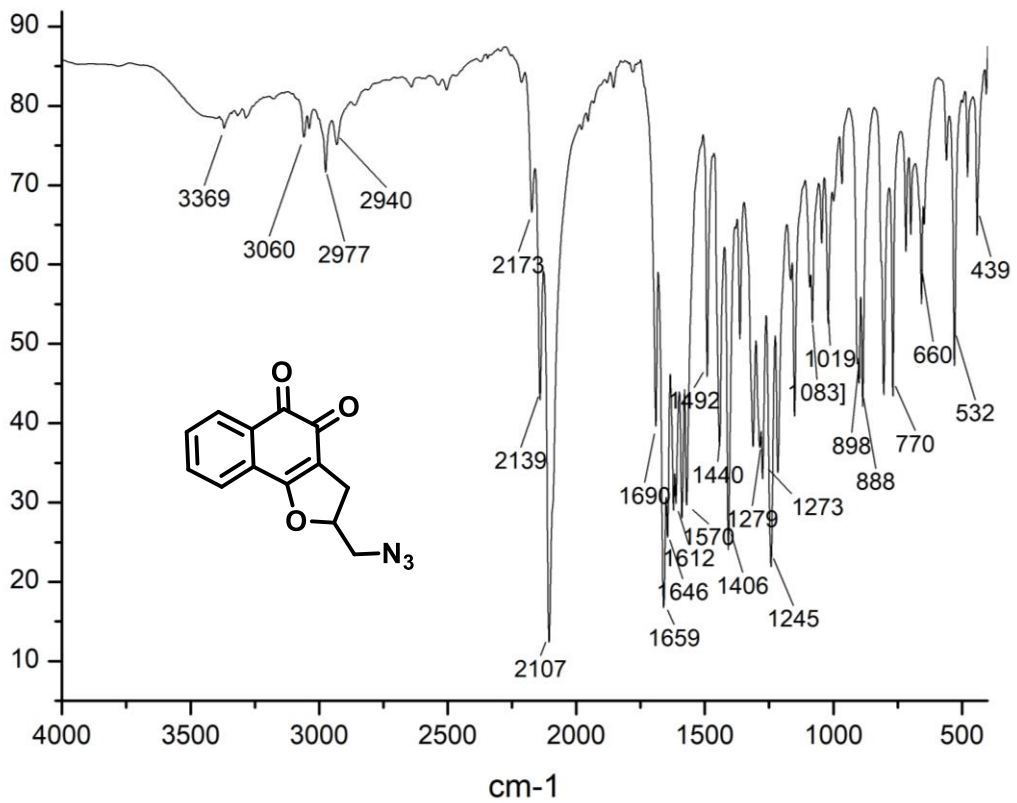


Figura 117. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto 36.

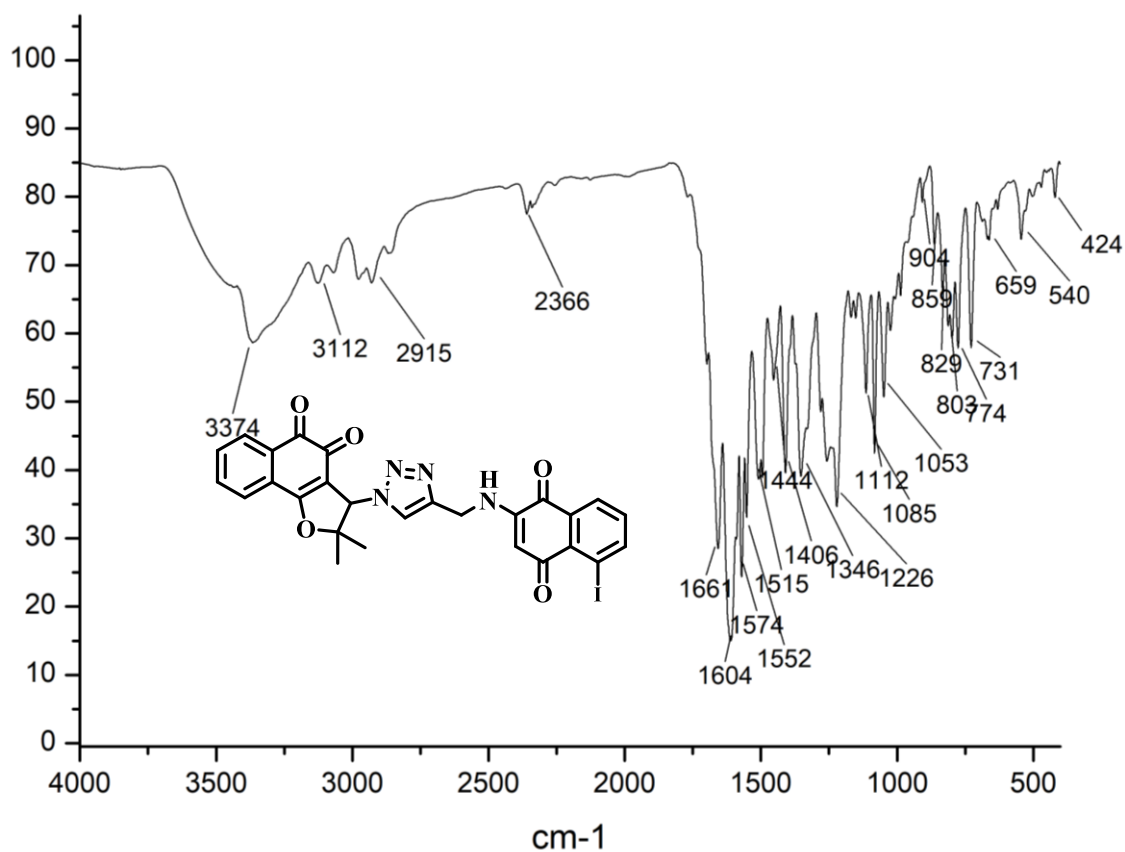


Figura 118. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **47a**.

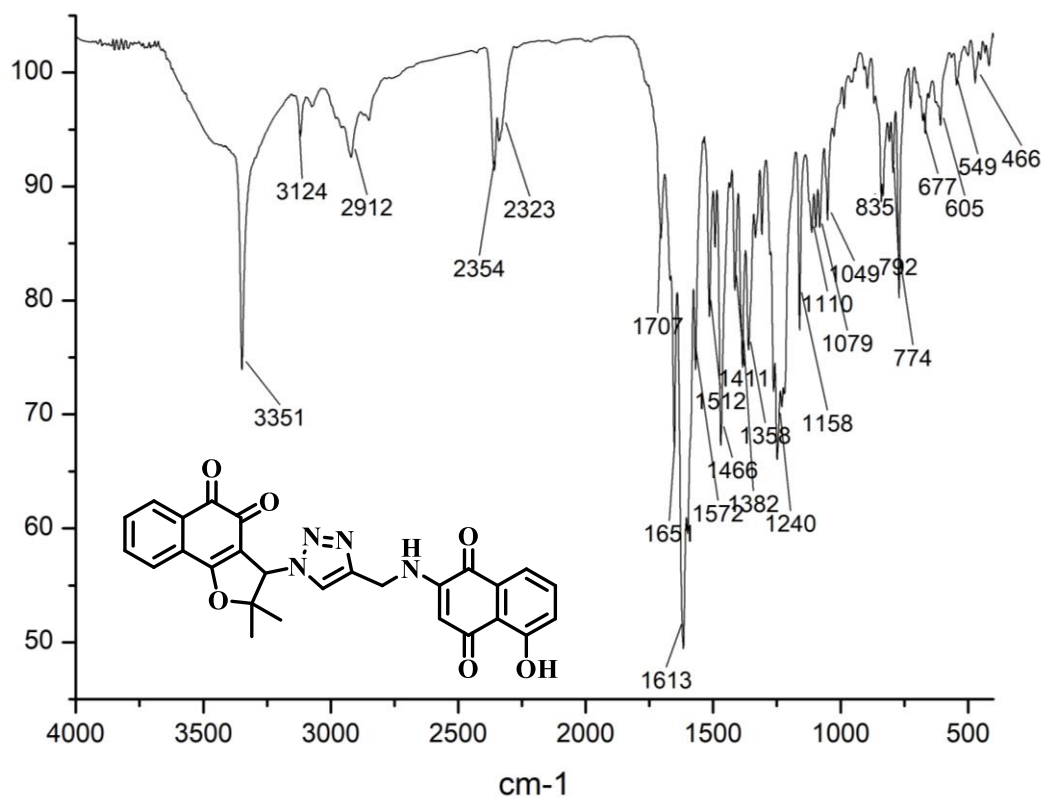


Figura 119. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **47b**.

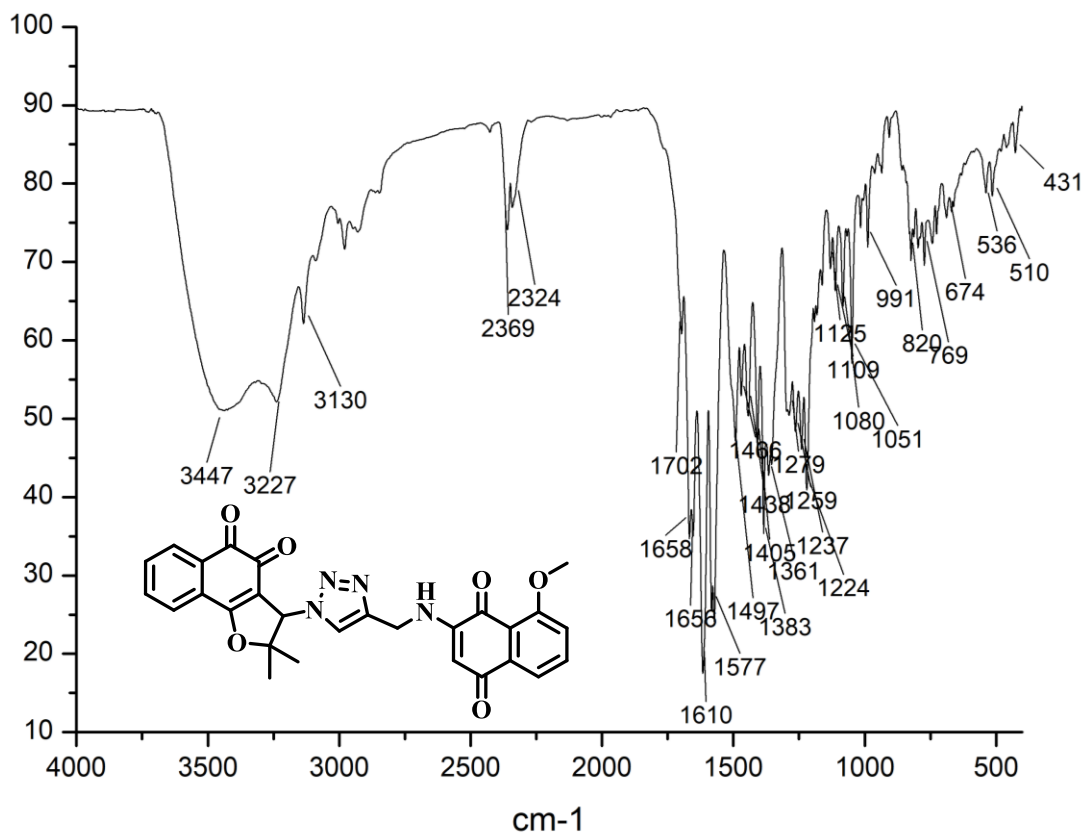


Figura 120. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **47c**.

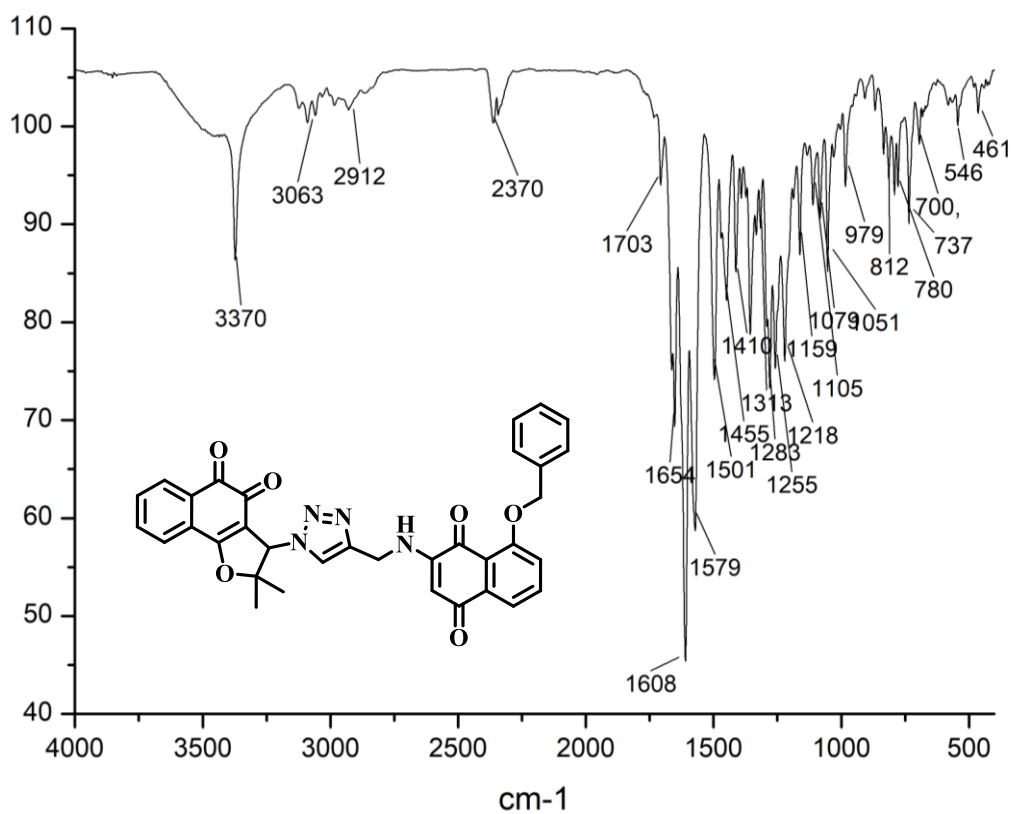


Figura 121. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **47d**.

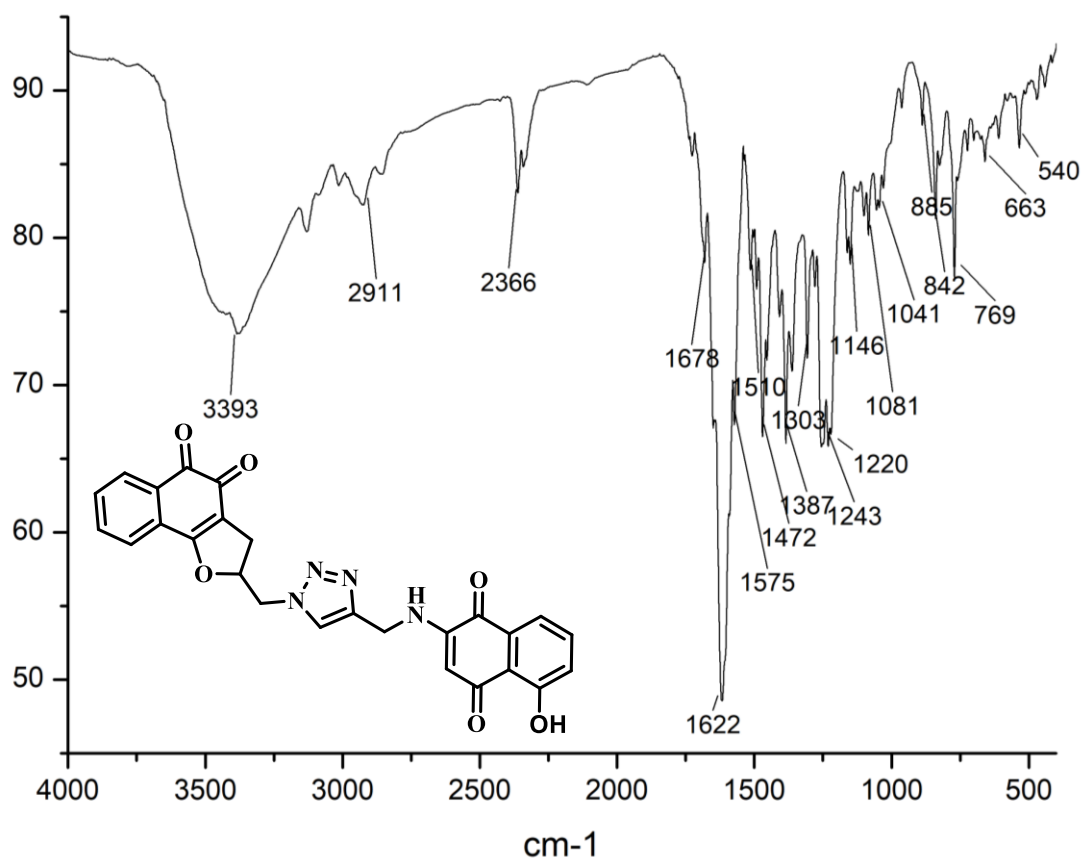


Figura 124. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **48b**.

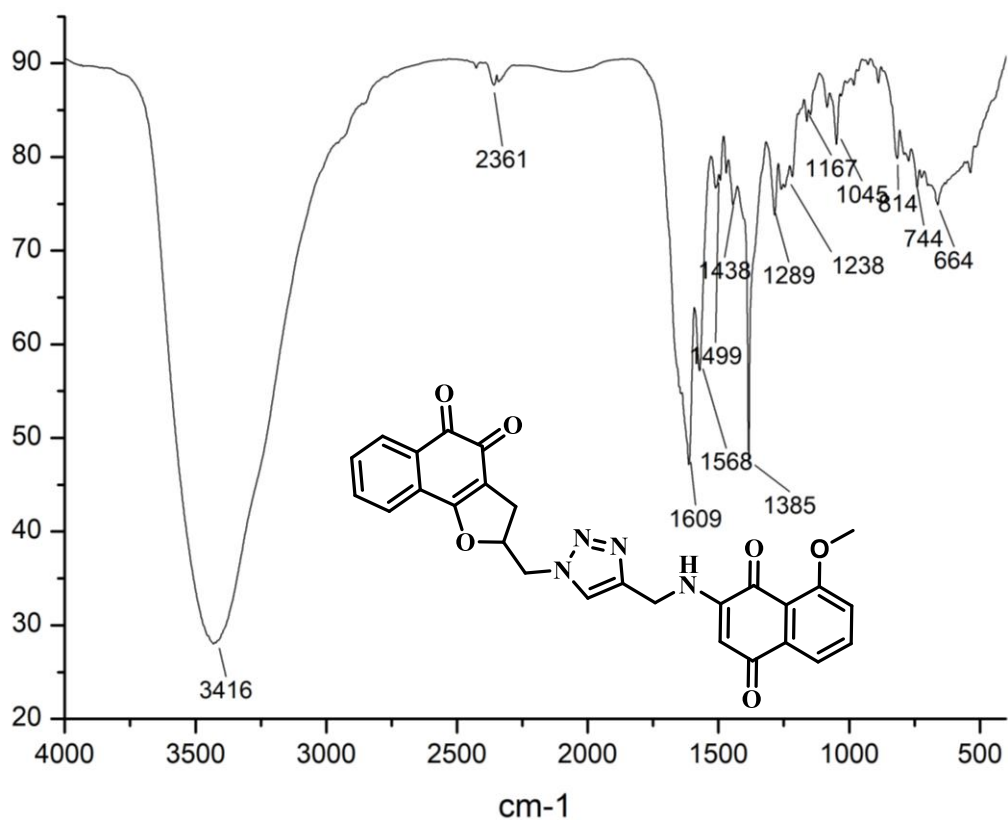


Figura 125. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **48c**.

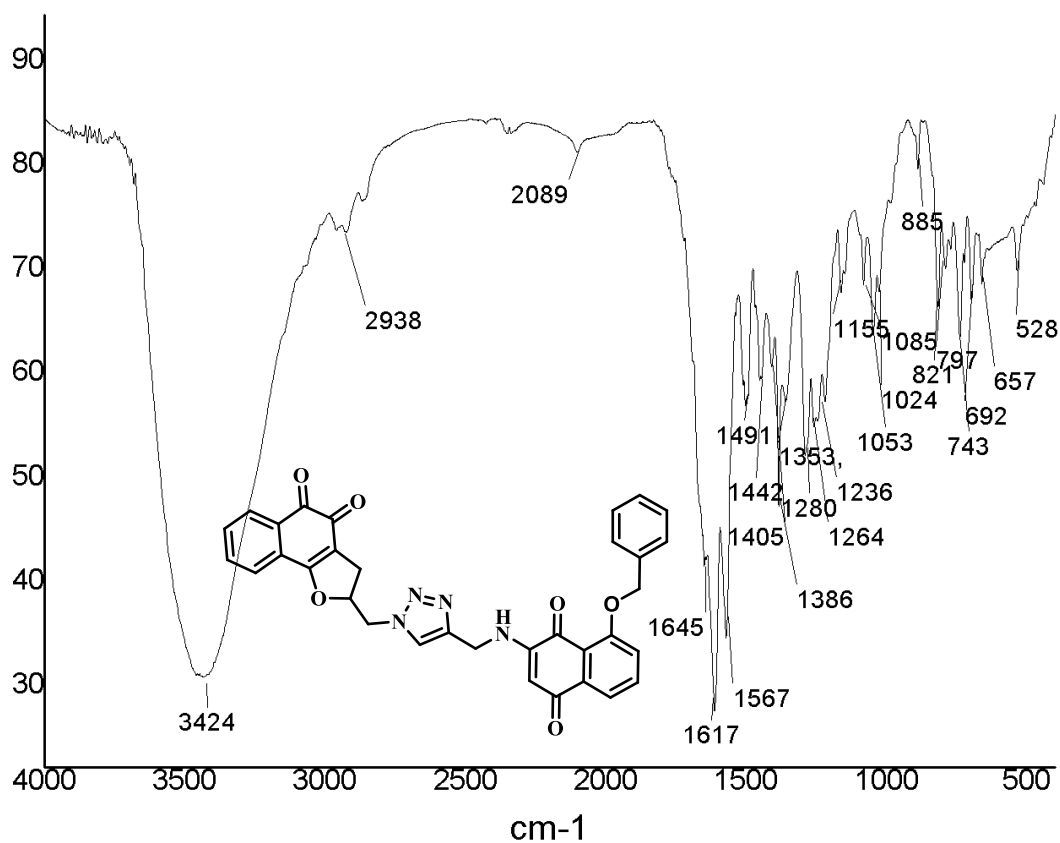


Figura 126. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **48d**.

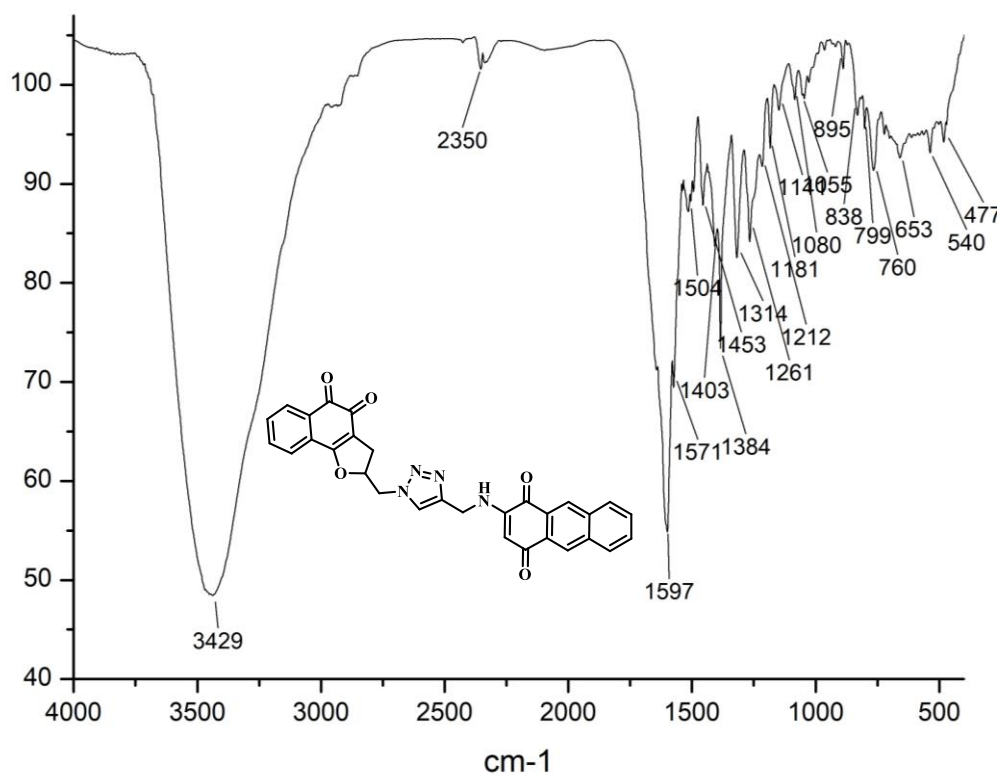


Figura 127. Espectro na região do infravermelho (KBr) do composto **48e**.

Fórmula mínima		C13 H9 N O3
Massa da fórmula mínima (g/mol)		227.22
Dimensões do cristal (mm ³)		0,244 x 0,094 x 0,030
Sistema cristalino		Triclínico
Grupo espacial		P-1
Z / Z'		2/1
Temperatura (K)/l (Å)		100(2)/1,5418
Dimensões da cela unitária	<i>a</i> (Å)	4.8309(2)
	<i>b</i> (Å)	10.8363(4)
	<i>c</i> (Å)	11.0191(4)
	<i>a</i> (°)	64.841(4)
	<i>β</i> (°)	89.551(3)
	<i>γ</i> (°)	79.853(3)
Volume da cela unitária (Å ³)		512.49(4)
Densidade calculada (g/cm ³)		1.472
Coefficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.882
Intervalo em θ (°)		4,440 – 79,220
Intervalo dos índices	<i>h</i>	-6 a 6
	<i>k</i>	-12 a 13
	<i>l</i>	-13 a 14
Reflexões coletadas		11103
Reflexões independentes		1938
Índice de simetria (R_{int})		0.0395
Completeza para θ máx.		99.8
F_{000}		236
Parâmetros refinados		155
Qualidade do ajuste sobre F^2		1.062
Índice residual para $I > 2\sigma(I)$		0.0362
Índice residual ponderado para todos os dados		0.1007
$\Delta\rho_{m\acute{a}x} / \Delta\rho_{m\acute{i}n}$ (e/Å ³)		0,238 / -0,321

Tabela 2. Constantes de cela e determinação estrutural do composto **42a** determinada por DRXM.

Fórmula mínima		C14 H11 N O3
Massa da fórmula mínima (g/mol)		241.24
Dimensões do cristal (mm ³)		0,150 x 0,092 x 0,021
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P2 ₁ /n
Z / Z'		4/1
Temperatura (K)/l (Å)		100(2)/1,5418
Dimensões da cela	<i>a</i> (Å)	7.9179(3)
unitária	<i>b</i> (Å)	17.8842(4)
	<i>c</i> (Å)	8.2537(3)
	<i>a</i> (°)	90
	<i>β</i> (°)	106.660(4)
	<i>g</i> (°)	90
Volume da cela unitária (Å ³)		1119.71(7)
Densidade calculada (g/cm ³)		1.431
Coefficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.840
Intervalo em θ (°)		4,941 – 77,268
Intervalo dos índices	<i>h</i>	-9 a 9
	<i>k</i>	-19 a 21
	<i>l</i>	-10 a 9
Reflexões coletadas		10281
Reflexões independentes		2106
Índice de simetria (R_{int})		0.1117
Completeza para θ máx.		99.5
F_{000}		504
Parâmetros refinados		164
Qualidade do ajuste sobre F^2		1.101
Índice residual para $I > 2\sigma(I)$		0.0552
Índice residual ponderado para todos os dados		0.1509
$\Delta\rho_{máx} / \Delta\rho_{mín}$ (e/Å ³)		0,344 / -0,366

Tabela 3. Constantes de cela e determinação estrutural do composto **43a** determinada por DRXM.

Fórmula mínima		C ₂₀ H ₁₅ N O ₃
Massa da fórmula mínima (g/mol)		317,33
Dimensões do cristal (mm ³)		0,217 x 0,109 x 0,042
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P2 ₁ /c
Z / Z'		4/1
Temperatura (K)/l (Å)		273(2)/1,5418
Dimensões da cela	<i>a</i> (Å)	10.25400(10)
unitária	<i>b</i> (Å)	7.84020(10)
	<i>c</i> (Å)	19.6671(2)
	<i>a</i> (°)	90
	<i>β</i> (°)	104.1050(10)
	<i>g</i> (°)	90
Volume da cela unitária (Å ³)		1533.44(3)
Densidade calculada (g/cm ³)		1.375
Coefficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.755
Intervalo em θ (°)		4,446 – 76,134
Intervalo dos índices	<i>h</i>	-12 a 12
	<i>k</i>	-9 a 9
	<i>l</i>	-18 a 24
Reflexões coletadas		27872
Reflexões independentes		3141
Índice de simetria (R_{int})		0.0259
Completeza para θ máx.		98.1
F_{000}		664
Parâmetros refinados		217
Qualidade do ajuste sobre F^2		1.059
Índice residual para $I > 2\sigma(I)$		0.0354
Índice residual ponderado para todos os dados		0.0908
$\Delta\rho_{máx} / \Delta\rho_{mín}$ (e/Å ³)		0,209 / -0,232

Tabela 4. Constantes de cela e determinação estrutural do composto **44a** determinada por DRXM.