

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Juliana de Oliveira Santos

**SÍNTESE, ATIVIDADES ANTIMALÁRICA E CITOTÓXICA *IN VITRO* DE
HÍBRIDOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS INÉDITOS DERIVADOS
DE DITERPENOS CAURÂNICOS E DA 4,7-DICLOROQUINOLINA**

Belo Horizonte

2016

Juliana de Oliveira Santos

**SÍNTESE, ATIVIDADES ANTIMALÁRICA E CITOTÓXICA *IN VITRO* DE
HÍBRIDOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS INÉDITOS DERIVADOS
DE DITERPENOS CAURÂNICOS E DA 4,7-DICLOROQUINOLINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Alaíde Braga de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Guilherme Rocha Pereira

Belo Horizonte

2016

S237s Santos, Juliana de Oliveira.
Síntese, atividades antimalárica e citotóxica *in vitro* de híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos inéditos derivados de diterpenos caurânicos e da 4,7-dicloroquinolina [recurso eletrônico] / Juliana de Oliveira Santos. – 2016.
1 recurso eletrônico (331 f. : il.) : pdf

Orientadora: Alaíde Braga de Oliveira.
Coorientador: Guilherme Rocha Pereira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Diterpenos – Teses. 2. Antimaláricos – Teses. 3. *Plasmodium falciparum* – Teses. 4. Produtos naturais – Teses. I. Oliveira, Alaíde Braga de. II. Pereira, Guilherme Rocha. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:616.9362



FOLHA DE APROVAÇÃO

Síntese, atividades antimalárica e citotóxica in vitro de híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos inéditos derivados de diterpenos caurânicos e da 4,7-dicloroquinolina

JULIANA DE OLIVEIRA SANTOS

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de concentração CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2016, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Dr. Eder do Couto Tavares
UNIFEI

Prof. Dr. Sydnei Magno da Silva
UFU

Prof. Dra. Rossimiriam Pereira de Freitas
UFMG

Prof(a). Renata Barbosa Oliveira
UFMG

Prof. Dr. Guilherme Rocha Pereira - Coorientador
PUC-MINAS

Prof. Dra. Alaíde Braga de Oliveira - Orientadora
UFMG

Belo Horizonte, 22 de fevereiro de 2016.

Dedicatória

Dedico esse trabalho ao meu marido Thiago por tornar os momentos mais especiais e por me provar o tempo todo que sou capaz.

À minha mãe pelo amor incondicional, pelos exemplos, confiança e pelos cuidados constantes.

Ao meu amigo e pai de coração Adelandes, pelo exemplo de força, superação, dedicação e persistência.

Agradecimentos

À Deus, por ter sempre me iluminado, me guiado e principalmente por ter me dado tanta força e determinação.

À professora Alaíde, minha orientadora, que me deu essa oportunidade e principalmente por sempre ter acreditado e depositado grande confiança em mim durante todo o período deste trabalho. Obrigada por tudo, a senhora é uma pessoa muito especial ao qual tenho muito respeito e admiração.

Ao meu marido Thiago, pela paciência, compreensão, amor, apoio, incentivo e por muitas vezes acreditar mais em mim do que eu mesma.

À minha querida mãe, pelo apoio incondicional, sem ela eu não estaria realizando mais essa conquista e à minha família por estar sempre torcendo por mim, principalmente meu irmão Rodrigo e o grande amigo Adelandes, o grande responsável por eu chegar aonde cheguei.

Aos meus amigos de laboratório, Ana B, Bruninha, Karlichá, Luciana, Prica, Tati, Zé Hugo, Mari Pádua, Grasi, Bárbara, Dieguito, Douglas, MF, Kamilinha, Mari Assíria, Ju 1 e Ju 2, Luana, Juma Marruá, Stefano, Rafael, Elisangela, Keylla (doidinha), Ayeska e Kênia. Obrigada queridos pelas discussões científicas, convivência agradável, e pelos momentos de descontração durante a execução deste trabalho.

À minha amiga e técnica do laboratório, Raquelzita, pela ajuda incondicional, parceria e disposição, sempre em prontidão a me ajudar.

À minha amiga Renata, um grande presente que BH me deu. Dividimos momentos difíceis e muito alegres também. Além disso, juntamente com a Lu e Maria Fernanda, foram as responsáveis pelos ensaios biológicos, obrigada meninas pela colaboração.

Aos meus queridos IC's Marininha, Danie, Franciele e Karina (pessoa mais doce que já conheci) que me acompanharam e ajudaram durante o período que estiveram trabalhando comigo.

Ao professor Guilherme Pereira pela coorientação e colaboração do trabalho, juntamente com seus alunos de Iniciação Científica da PUC-MINAS Thiago e Vitor.

Aos professores Alex Taranto pela colaboração com os experimentos de *docking* molecular e ao Lucas Arantes pelos experimentos de espectrometria de massas.

Aos professores Geraldo Célio e Rodrigo Pádua pela disponibilidade em me ajudar em todos os momentos e ao Professor Fernão, sempre solícito no que eu precisasse.

Enfim, obrigada a todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização desse trabalho, obrigada mesmo!

“Mas é claro que o sol vai voltar amanhã

Mais uma vez, eu sei.

Escuridão já vi pior, de endoidecer gente sã

Espera que o sol já vem

Tem gente que está do mesmo lado que você

Mas deveria estar do lado de lá

Tem gente que machuca os outros

Tem gente que não sabe amar

Tem gente enganando a gente

Veja a nossa vida como está

Mas eu sei que um dia a gente aprende

Se você quiser alguém em quem confiar

Confie em si mesmo

Quem acredita sempre alcança!

Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena

Acreditar no sonho que se tem

Se você quiser alguém em quem confiar

Confie em si mesmo

Quem acredita sempre alcança”

Renato Russo e Flávio Venturini

RESUMO

Os fármacos antimaláricos disponíveis no mercado têm apresentado grandes limitações no combate à doença. O *Plasmodium falciparum*, principal agente etiológico da malária humana, vem apresentando resistência às drogas rotineiramente utilizadas na terapêutica da doença, o que torna o tratamento mais difícil e dispendioso, gerando assim, a necessidade de PD&I em fármacos antimaláricos. A síntese de substâncias contendo em sua estrutura a unidade triazólica tem mostrado resultados promissores o que tem estimulado a exploração desta estratégia na busca de novos agentes antimaláricos. Esta estratégia envolve a hibridização molecular que consiste na fusão de duas “estruturas químicas” bioativas, geralmente unidas por um “ligante” covalente, resultando uma nova substância também ativa. O presente trabalho explora esta estratégia e relata a síntese de novos “híbridos 1,2,3-triazólicos” utilizando diterpenos caurânicos de ocorrência natural e a 4,7-dicloroquinolina, um produto comercial, como materiais de partida para a obtenção de substâncias inéditas, com potencial atividade antimalárica. Os produtos naturais utilizados como materiais de partida foram os ácidos caurenóico e xilópico que foram isolados a partir das plantas *Wedelia paludosa* (Asteraceae) e *Xylopia frutescens* (Annonaceae), respectivamente. Numa primeira série, estes ácidos foram convertidos em éteres propargílicos que, por reação "click" com diferentes azidas, forneceram os híbridos triazólicos. Nesta série foram sintetizadas 15 substâncias, entre intermediários e produtos finais, sendo dois éteres propargílicos inéditos e nove híbridos triazólicos inéditos. Na segunda série, foram sintetizadas 31 substâncias no total, onde a 4,7-dicloroquinolina foi o material de partida que foi convertida na 4-azido-7-cloroquinolina e esta, por reação "click" com diferentes alcinos terminais, levou a 25 híbridos triazólicos inéditos. Todas as substâncias obtidas foram submetidas a ensaios *in vitro* contra cepa de *P. falciparum* resistente à cloroquina (W2) e à avaliação de citotoxicidade em culturas de células HepG2. Dentre as substâncias testadas, oito derivados do ácido caurenóico e sete do ácido xilópico mostraram baixa atividade antimalárica quando comparados aos diterpenos naturais, com exceção dos dois éteres propargílicos, que apresentaram CI_{50} de 19.7 ± 3.8 e $83.4 \pm 3.8 \mu M$, bem como dois híbridos triazólicos com CI_{50} de 53.0 ± 5.1 e $56.3 \pm 8.1 \mu M$. Todos os derivados quinolínicos mostraram-se ativos contra o *P. falciparum*.

Dentre estes, 14 apresentaram atividade antimalárica moderada com valor de CI_{50} $< 50 \mu M$, na faixa de 11,8 e 47,6 μM , e 14 apresentaram-se mais ativas com valores de CI_{50} entre 1,72 e 8,66 μM . Além disso, todas as substâncias dessa série apresentaram baixa citotoxicidade frente a células HepG2, com valores de CC_{50} $> 100 \mu M$, sendo que a maioria dos compostos atingiram valores de CC_{50} $> 1000 \mu M$. Portanto, os híbridos quinolinotriazólicos podem ser considerados de maior potencial como antimaláricos do que aqueles derivados dos diterpenos caurânicos aqui descritos. Por outro lado, a atividade observada para os éteres propargílicos caurânicos permite considerar que estes representam novos *hits* para a síntese de potenciais antimaláricos a partir de diterpenos caurânicos com grupos doadores que possibilitem a formação de pontes de hidrogênio com a enzima PfATP6 como se pode deduzir a partir dos estudos por *docking* molecular.

Palavras-chave: ácido caurenóico; ácido xilópico; 4-aminoquinolinas; reação "click"; híbridos triazólicos; *docking* molecular; antimaláricos; *plasmodium falciparum*.

Abstract

The antimalarial drugs presently available in the market are disclosing limitations in the fight against this disease. *Plasmodium falciparum*, the main aethiological agent of human malaria, is becoming resistant to the most frequently used antimalarial drugs what makes the treatment more difficult and expensive and, therefore, RD&I of new antimalarial drugs becomes an urgent necessity. Syntheses of hybrid molecules with a triazol unity have been described disclosing promising results what is stimulating the exploration of this strategy in the quest of new antimalarial agents. In this strategy, that is called "molecular hybridization", two bioactive chemical sructures are combined, generally by a covalent linkage, leading to a new bioactive compound. This strategy was explored in the present work and this thesis reports the syntheses of 1,2,3-triazol hybrid molecules using naturally occurring kaurane diterpenes and 4,7-dichloroquinoline, a commercial product, as starting materials to afford new potential antimalarials. Kaurenoic and xylopic acids were isolated from *Wedelia paludosa* (Asteraceae) and *Xylopia frutescens* (Annonaceae), respectively. A first series was derived from diterpene propargilic ethers which by "click" reations with different organic azides afforded the hybrid triazoles. This series led to 16 compounds including synthetic intermediates and final products, two new propargilic ethers and nine hybrid triazoles. In a second series, were synthesized substances 31, at where 4,7-dichloroquinoline was converted to 4-azide-7-chloroquinoline that, by "click" reactions with several terminal allkynes, afforded 25 new quinolinotriazoles. All the synthesized compounds have had their *in vitro* animalrial activity evaluated against W2 chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* strain and cytotoxicity was assayed in HepG2 cell cultures. All the diterpene derivatives disclosed lower activity in comparison to the natural products, except the two propargilic ethers which showed IC_{50} 19.7 ± 3.8 and 83.4 ± 3.8 μ M, as well two of the diterpene hybrids with IC_{50} 53.0 ± 5.1 e 56.3 ± 8.1 μ M. All of the quinolinotriazole hybrids were shown to be active against *P. falciparum* (W2). 14 out of these disclosed moderate activity with $IC_{50} < 50$ μ M, in the range of 11.8 to 47.6 μ M while 14 of these compounds were more active with IC_{50} between 1.72 and 8.66 μ M. Moreover, all the quinolinotriazoles are of low cytotoxicity showing $CC_{50} > 100$ μ M, some of them reaching $CC_{50} > 1000$ μ M. Therefore the quinolinotriazole hybrids might be considered of higher antimalarial potential than those derived from

the kaurane diterpenes. On the other hand, on the basis of the kaurane propargylic ethers activity here reported, these compounds might be regarded as new antimalarial hits and new kaurane derivatives supporting hydrogen bonds donors are expected to be potential antimalarials as can be inferred from the molecular docking data.

Keywords: kaurenoic acid; xylopic acid; 4-aminoquinoline; "click" chemistry; hybrid triazoles; molecular docking; antimalarials; *plasmodium falciparum*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa de países com transmissão de paludismo em 2013.	34
Figura 2 - Mapa de risco de infecção por município no Brasil em 2014.	36
Figura 3 - Ciclo biológico de <i>Plasmodium</i> sp.	37
Figura 4 - Estrutura química dos primeiros fármacos antimaláricos, quinina (1) e atabrina (2).	38
Figura 5 - Estruturas químicas de 4-aminoquinolinas antimaláricas: cloroquina (3) e amodiaquina (4) e dos álcoois quinolínicos: quinina (1) e mefloquina (5).	40
Figura 6 - Estruturas químicas das 8-aminoquinolinas antimaláricas: pamaquina (6), primaquina (7) e tafenoquina (8).	42
Figura 7 - Estruturas químicas da artemisinina (9) e seus derivados semi-sintéticos: arteméter (10), arteéter (11), artesunato (12), ácido artenílico (13) e diidroartemisinina (14).	44
Figura 8 - Estruturas químicas da sulfona, dapsona (15) e das sulfonamidas: sulfadoxina (16), sulfadiazina (17) e sulfaleno (18).	45
Figura 9 - Estruturas químicas de antifolatos antimaláricos: pirimetamina (19), trimetoprima (20) e proguanil (21), uma biguanidina.	46
Figura 10 - Isômeros estruturais dos triazóis.	47
Figura 11 - Peptidotriazóis (22) e (23) obtidos via reação "click".	50
Figura 12 - Compostos triazólicos obtidos via reação "click" com atividade antitumoral <i>in vitro</i>	51
Figura 13 – Derivados triazólicos de naftoquinonas (30) e (31) com potencial atividade tripanossomicida.	52
Figura 14 - Resveratrol (32) e seus análogos modificados com anel triazólico.	52
Figura 15 - Estruturas químicas das substâncias utilizadas como materiais de partida nesse trabalho.	55
Figura 16 - Estruturas químicas de algumas substâncias isoladas de <i>Wedelia paludosa</i>	63
Figura 17 - Estruturas químicas de algumas substâncias isoladas de <i>Xylopia frutescens</i>	64
Figura 18 - Espectro de RMN de ¹ H do ácido caurenóico (35) (200 MHz, CDCl ₃). ...	70

Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do ácido caurenóico (35) (50 MHz, CDCl_3).....	71
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H do ácido xilópico (36) (200 MHz, CDCl_3).....	72
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do ácido xilópico (36) (50 MHz, CDCl_3).	73
Figura 22 - Esqueleto característico de um diterpeno <i>ent</i> -caurânico.	76
Figura 23 - Espectro no infravermelho do caurenato de metila (49) (ATR).	110
Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H do caurenato de metila (49) (200 MHz, CDCl_3).	111
Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 49 (50 MHz, CDCl_3).	112
Figura 26 - Espectro de Massas de 49.	113
Figura 27 - Espectro no infravermelho do caurenol 50 (ATR).	114
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H do caurenol 50 (200 MHz, CDCl_3).....	115
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do caurenol 50 (50 MHz, CDCl_3).	115
Figura 30 - Espectro de Massas de 50.	117
Figura 31 - Espectro no infravermelho do alcino caurenóico 51 (ATR).	118
Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H do alcino caurenóico 51 (200 MHz, CDCl_3)...	119
Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do alcino caurenóico 51 (50 MHz, CDCl_3).....	120
Figura 34 - Espectro de Massas de 51.	121
Figura 35 - Espectro no infravermelho de 52 (ATR).	123
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H de 52 (200 MHz, CDCl_3).....	124
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 52 (50 MHz, CDCl_3).	125
Figura 38 - Espectro de Massas de 52.	126
Figura 39 - Espectro no infravermelho de 53 (ATR).	127
Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H de 53 (200 MHz, CDCl_3).....	128
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 53 (50 MHz, CDCl_3).	129
Figura 42 - Espectro de Massas de 53.	129
Figura 43 - Espectro no infravermelho de 54 (ATR).	130
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H de 54 (200 MHz, CDCl_3).....	131

Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 54 (50 MHz, CDCl_3).	131
Figura 46 - Espectro de Massas de 54.	133
Figura 47 - Espectro no infravermelho da 4-azido-7-cloroquinolina (55) (ATR).	137
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H da 4-azido-7-cloroquinolina (55) (200 MHz, CDCl_3).	138
Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da 4-azido-7-cloroquinolina (55) (50 MHz, CDCl_3).	139
Figura 50 - Estruturas e rendimentos dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos inéditos obtidos a partir dos ácidos caurenóico (60-64) e xilópico (65-68).	142
Figura 51 - Espectro no infravermelho de 60 (ATR).	144
Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H de 60. Expansão da região compreendida entre 7 e 9,5 ppm (400 MHz, CDCl_3).	146
Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H de 60. Expansão da região compreendida entre 0 e 5,5 ppm (400 MHz, CDCl_3).	146
Figura 54 - Mapa de contornos COSY de 60 CDCl_3).	147
Figura 55 - Mapa de contornos COSY de 60. Expansão da região compreendida entre 7 e 9,5 ppm (CDCl_3).	148
Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 60 (100 MHz, CDCl_3).	149
Figura 57 - Mapa de contornos HMQC de 60. Expansão da região compreendida entre 4,5 e 9,5 ppm (CDCl_3).	150
Figura 58 - Espectro de Massas de 60.	151
Figura 59 - Espectro no infravermelho de 65 (ATR).	152
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H de 65 (200 MHz, CDCl_3).	153
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H de 65. Expansão da região compreendida entre 7,4 e 9,3 ppm (200 MHz, CDCl_3).	154
Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto (44) (50 MHz, CDCl_3).	155
Figura 63 - Resultado da modelagem molecular entre PfATP6 e o éter propargílico 51.	163
Figura 64 - Principais fármacos antimaláricos com o núcleo quinolinico e numeração do seu anel heterocíclico.	167

Figura 65 - Modelo proposto para a relação entre estrutura e atividade para cloroquina. Adaptado de (Egan <i>et al.</i> , 2000).	169
Figura 66 - Derivados aminoquinolínicos antimaláricos obtidos a partir da isatina. 169	
Figura 67 - Espectro no infravermelho do N-(3-Azidopropil)-7-cloroquinolin-4-amina (75) (ATR).	207
Figura 68 - Espectro de RMN de ¹ H da N-(3-Azidopropil)-7-cloroquinolin-4-amina 75 (200 MHz, CDCl ₃).	208
Figura 69 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 do composto 75 (50 MHz, MeOH).	209
Figura 70 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 do composto 74 (50 MHz, MeOH).	210
Figura 71 - Espectro de massas do composto 75.	211
Figura 72 - Estruturas químicas e rendimentos dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (76a-88a).....	214
Figura 73 – Estruturas químicas e rendimentos dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (77b-88b).....	216
Figura 74 - Espectro no infravermelho de 78a (ATR).	218
Figura 75 - Espectro de RMN de ¹ H de 78a (400 MHz, MeOD).	219
Figura 76 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 de 78a (50 MHz, DMSO).	220
Figura 77 - Espectro de Massas de 78a.	221
Figura 78 - Espectro no infravermelho de 88b (ATR).	222
Figura 79 - Espectro de RMN de ¹ H de 88b (200 MHz, MeOD).	223
Figura 80 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 de 88b (50 MHz, MeOD).	224
Figura 81 - Espectro de Massas de 88b.	225
Figura 82 - Espectro no infravermelho do composto 56 (ATR).	248
Figura 83 - Espectro de RMN de ¹ H do composto 56 (200 MHz, CDCl ₃).	248
Figura 84 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 do composto 56 (50 MHz, CDCl ₃).	249
Figura 85 - Espectro no infravermelho do composto 57 (ATR).	249
Figura 86 - Espectro de RMN de ¹ H do composto 57 (200 MHz, CDCl ₃).	250
Figura 87 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 do composto 57 (50 MHz, CDCl ₃).	250

Figura 88 - Espectro no infravermelho do composto 58 (ATR).	251
Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H do composto 58 (200 MHz, CDCl_3).	251
Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 58 (50 MHz, CDCl_3).	252
Figura 91 - Espectro no infravermelho do composto 59 (ATR).	252
Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H do composto 59 (200 MHz, CDCl_3).	253
Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 59 (50 MHz, CDCl_3).	253
Figura 94 - Espectro no infravermelho do composto 61 (ATR).	254
Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H do composto 61 (200 MHz, CDCl_3).	254
Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 61 (50 MHz, CDCl_3)	255
Figura 97 - Espectro de massas de 61.	255
Figura 98 - Espectro no infravermelho do composto 62 (ATR).	256
Figura 99 - Espectro de RMN de ^1H do composto 62 (200 MHz, CDCl_3).	256
Figura 100 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 62 (50 MHz, CDCl_3).	257
Figura 101 - Espectro de massas de 62.	258
Figura 102 - Espectro no infravermelho do composto 63 (ATR).	258
Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H do composto 63 (200 MHz, CDCl_3).	259
Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 63 (50 MHz, CDCl_3).	260
Figura 105 - Espectro de massas de 63.	260
Figura 106 - Espectro no infravermelho do composto 64 (ATR).	261
Figura 107 - Espectro de RMN de ^1H do composto 64 (200 MHz, CDCl_3).	261
Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 64 (50 MHz, CDCl_3).	262
Figura 109 - Espectro de massas de 64.	262
Figura 110 - Espectro no infravermelho do composto 66 (ATR).	263
Figura 111 - Espectro de RMN de ^1H do composto 66 (200 MHz, CDCl_3).	264
Figura 112 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 66 (50 MHz, CDCl_3).	265
Figura 113 - Espectro no infravermelho do composto 67 (ATR).	266
Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H do composto 67 (200 MHz, CDCl_3).	266

Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 67 (50 MHz, CDCl_3).	267
Figura 116 - Espectro de massas de 67.	268
Figura 117 - Espectro no infravermelho do composto 68 (ATR).	268
Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H do composto 68 (200 MHz, CDCl_3).	269
Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 68 (50 MHz, CDCl_3).	269
Figura 120 - Espectro de massas de 68.	270
Figura 121 - Espectro no infravermelho do composto 70 (ATR).	272
Figura 122 - Espectro de RMN de ^1H do composto 70 (200 MHz, MeOD).	273
Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 70 (50 MHz, CDCl_3).	274
Figura 124 - Espectro de massas do composto 70.	274
Figura 125 - Espectro no infravermelho do composto 72 (ATR).	275
Figura 126 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72 (200 MHz, CDCl_3).	275
Figura 127 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 72 (50 MHz, CDCl_3).	276
Figura 128 - Espectro de Massas do composto 72.	277
Figura 129 - Espectro no infravermelho do composto 73 (ATR).	277
Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H do composto 73 (200 MHz, MeOD).	278
Figura 131 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 73 (50 MHz, MeOH).	279
Figura 132 - Espectro de Massas do composto 73.	279
Figura 133 - Espectro no infravermelho do composto 74 (ATR).	280
Figura 134 - Espectro de RMN de ^1H do composto 74 (200 MHz, MeOD).	280
Figura 135 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 74 (50 MHz, MeOD).	281
Figura 136 - Espectro de RMN de ^1H do composto 76a (400 MHz, MeOD).	282
Figura 137 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 76a (50 MHz, MeOD).	283
Figura 138 - Espectro de RMN de ^1H do composto 77a (200 MHz, MeOD).	283
Figura 139 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 77a (50 MHz, MeOD).	284
Figura 140 - Espectro de massas do composto 77a.	285

Figura 141 - Espectro de RMN de ^1H do composto 77b (200 MHz, MeOD).	286
Figura 142 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 77b (50 MHz, MeOD).	286
Figura 143 - Espectro de massas do composto 77b.	287
Figura 144 - Espectro no infravermelho do composto 78b (ATR).	288
Figura 145 - Espectro de RMN de ^1H do composto 78b (200 MHz, DMSO).	288
Figura 146 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 78b (50 MHz, DMSO).	289
Figura 147 - Espectro de Massas do composto 78b (ATR).	289
Figura 148 - Espectro no infravermelho do composto 79a (ATR).	290
Figura 149 - Espectro de RMN de ^1H do composto 79a (200 MHz, DMSO).	290
Figura 150 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 79a (50 MHz, DMSO).	291
Figura 151 - Espectro de Massas do composto 79a.	291
Figura 152 - Espectro de RMN de ^1H do composto 79b (400 MHz, MeOD).	292
Figura 153 - Espectro de massas do composto 79b.	293
Figura 154 - Espectro no infravermelho do composto 80a (ATR).	294
Figura 155 - Espectro de RMN de ^1H do composto 80a (200 MHz, MeOD).	294
Figura 156 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 80a (50 MHz, DMSO).	295
Figura 157 - Espectro de Massas do composto 80a.	295
Figura 158 - Espectro no infravermelho do composto 80b (ATR).	296
Figura 159 - Espectro de RMN de ^1H do composto 80b (200 MHz, MeOD).	296
Figura 160 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 80b (50 MHz, MeOD).	297
Figura 161 - Espectro de Massas do composto 80b.	297
Figura 162 - Espectro de RMN de ^1H do composto 81a (400 MHz, MeOD).	298
Figura 163 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 81a (100 MHz, MeOD).	299
Figura 164 - Espectro de RMN de ^1H do composto 82a (400 MHz, MeOD).	299
Figura 165 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 82a (100 MHz, MeOD).	300
Figura 166 - Espectro no infravermelho do composto 83a (ATR).	301
Figura 167 - Espectro de RMN de ^1H do composto 83a (200 MHz, DMSO).	301

Figura 168 - Espectro de Massas do composto 83a.	302
Figura 169 - Espectro no infravermelho do composto 83b (ATR).	302
Figura 170 - Espectro de RMN de ^1H do composto 83b (200 MHz, MeOD).	303
Figura 171 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 83b (50 MHz, DMSO).....	304
Figura 172 - Espectro de Massas do composto 83b.	305
Figura 173 - Espectro no infravermelho do composto 84a (ATR).	305
Figura 174 - Espectro de RMN de ^1H do composto 84a (400 MHz, DMSO).	306
Figura 175 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 84a (100 MHz, DMSO).....	307
Figura 176 - Espectro de Massas do composto 84a.	307
Figura 177 - Espectro no infravermelho do composto 84b (ATR).	308
Figura 178 - Espectro de RMN de ^1H do composto 84b (400 MHz, MeOD).	308
Figura 179 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 84b (100 MHz, MeOD).	309
Figura 180 - Espectro de Massas do composto 84b.	309
Figura 181 - Espectro no infravermelho do composto 85a (ATR).	310
Figura 182 - Espectro de RMN de ^1H do composto 85a (200 MHz, DMSO).	310
Figura 183 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 85a (50 MHz, DMSO).....	311
Figura 184 - Espectro de Massas do composto 85a.	311
Figura 185 - Espectro no infravermelho do composto 85b (ATR).	312
Figura 186 - Espectro de RMN de ^1H do composto 85b (200 MHz, MeOD).	313
Figura 187 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 85b (50 MHz, DMSO).....	313
Figura 188 - Espectro de Massas do composto 85b.	314
Figura 189 - Espectro no infravermelho do composto 86a (ATR).	315
Figura 190 - Espectro de RMN de ^1H do composto 86a (200 MHz, MeOD).	316
Figura 191 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 86a (50 MHz, DMSO).....	317
Figura 192 - Espectro de Massas do composto 86a.	317
Figura 193 - Espectro no infravermelho do composto 86b (ATR).	318
Figura 194 - Espectro de RMN de ^1H do composto 86b (200 MHz, DMSO).	319

Figura 195 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 86b (50 MHz, DMSO).....	320
Figura 196 - Espectro de Massas do composto 86b.	320
Figura 197 - Espectro no infravermelho do composto 87a (ATR).	321
Figura 198 - Espectro de RMN de ^1H do composto 87a (200 MHz, MeOD).	322
Figura 199 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 87a (50 MHz, DMSO).....	323
Figura 200 - Espectro de Massas do composto 87a.	324
Figura 201 - Espectro no infravermelho do composto 87b (ATR).	324
Figura 202 - Espectro de RMN de ^1H do composto 87b (200 MHz, MeOD).	325
Figura 203 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 87b (50 MHz, MeOD).	326
Figura 204 - Espectro de Massas do composto 87b.	327
Figura 205 - Espectro no infravermelho do composto 88a (ATR).	328
Figura 206 - Espectro de RMN de ^1H do composto 88a (200 MHz, DMSO).	328
Figura 207 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 88a (50 MHz, DMSO).....	329
Figura 208 - Espectro de Massas do composto 88a.	330

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de 1,2,3-triazóis substituídos via cicloadição [3+2] de Huisgen a partir de alcinos terminais.	48
Esquema 2 - Formação de um 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído pela reação "click" entre um alcino terminal e uma azida orgânica.	49
Esquema 3 - Síntese de novos triazóis inibidores da enzima protease do HIV, via reação CuCAA.	50
Esquema 4 – Obtenção dos compostos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos 33 e 34 a partir da reação "click" entre alcino terminal de uma chalcona e azidas orgânicas. .	53
Esquema 5 - Esquema geral para obtenção dos derivados triazólicos a partir dos ácidos caurenóico (35) e xilópico (36).	78
Esquema 6 - Síntese dos alcinos terminais (61 e 64) a partir dos ácidos caurenóico e xilópico.	108
Esquema 7 - Síntese do ent-caur-16-en-19-oato de metila (49).	109
Esquema 8 - Síntese do ent-caur-16-en-19-ol (50).	113
Esquema 9 - Síntese do 3'(ent-caur-16-en-19-oxi) prop-1'-ino (51).	117
Esquema 10 - Síntese do ácido ent-15 α -hidroxi-caur-16-en-19-óico (52).	121
Esquema 11 - Mecanismo da hidrólise alcalina do ácido xilópico (36).	122
Esquema 12 - Síntese do ent-15 α -hidroxi-caur-16-en-19-oato de metila (53).	126
Esquema 13 - Síntese do ent-15 α -prop-2-iniloxi-caur-16-en-19-oato de metila (54).	127
Esquema 14 - Azidas orgânicas obtidas via reação de Sandmeyer e substituição nucleofílica aromática.	133
Esquema 15 - Mecanismo proposto para a formação da 4-azido-7-cloroquinolina (55)	135
Esquema 16 - Mecanismo proposto para a formação do azidobenzeno (57).	136
Esquema 17 - Produtos finais sintetizados via reação CuAAC entre os éteres diterpenóides propargílicos 51 e 54 e as azidas orgânicas 55-59 levando a dez moléculas híbridas distintas 60-69.	140
Esquema 18 - Mecanismo proposto para a síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (Worrell, Malik e Fokin, 2013).	141
Esquema 19 - Reação de cicloadição entre a 4-azido-7-cloroquinolina e alcinos terminais via CuAAC.	170

Esquema 20 - Rota sintética para a obtenção de híbridos triazólicos inéditos a partir da 4,7-dicloroquinolina.....	171
Esquema 21 - Rota sintética para a obtenção das azidas quinolínicas 72 e 75.....	205
Esquema 22 - Rota sintética para a obtenção dos produtos 1,2,3-triazólicos quinolínicos (76a-88b) via reação "click".	211

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C do ácido caurenóico 35 e comparação com dados da literatura.	69
Tabela 2 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do ácido xilópico 36 e comparação com dados da literatura.	74
Tabela 3 - Média do percentual de redução (% Red) do crescimento de <i>P. falciparum</i> cloroquina-resistente (W2) na presença de diferentes amostras nas concentrações de 25 e 50 ($\mu\text{g}/\text{mL}$).....	157
Tabela 4 - Atividade antimalárica (CI_{50}), citotoxicidade (CC_{50}), índice de seletividade (IS) e energia de ligação das substâncias obtidas e testadas <i>in vitro</i> contra <i>P. falciparum</i> resistente à cloroquina (cepa W2).....	158
Tabela 5 - Condições experimentais testadas para a reação "click".	213
Tabela 6 - Média do percentual de redução (% Red) do crescimento de <i>Plasmodium falciparum</i> cloroquina-resistente (W2) na presença de diferentes amostras nas concentrações de 25 e 50 ($\mu\text{g}/\text{mL}$).	226
Tabela 7 - Atividade antimalárica (CI_{50}), citotoxicidade (CC_{50}) e índice de seletividade (IS) das substâncias obtidas e testadas <i>in vitro</i> contra <i>P. falciparum</i> resistente à cloroquina (clone W2).	228
Tabela 8- Comparação entre as atividades antimalárica (CI_{50}) para os compostos sem um espaçador (A) e com espaçador (B1 e B2) entre os anéis quinolínicos e triazólicos.	231

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Å	Ângstrom
CAM	Ceric Ammonium Molybdate (Molibdato Cérico Amíniacal)
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCSG	Cromatografia em Coluna de Sílica Gel
CI	Concentração inibitória
CC	Concentração citotóxica
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CuCAA	Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DCM	Diclorometano
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FF	Faixa de Fusão
F.M.	Fórmula Molecular
Hex	Hexano
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Hz	Hertz
hLDH	Lactato Desidrogenase Humana
pLDH	Lactato Desidrogenase do <i>Plasmodium</i>
HRMS	Espectroscopia de Massas de Alta Resolução
I.V.	Espectrometria no Infravermelho
J	Constante de acoplamento

m	Multiplete
M.M.	Massa molecular
MHz	Megahertz
mmol	milimol
ppm	Partes por milhão
RMN de ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
sl	Sinal largo
SN₂	Substituição Nucleofílica Bimolecular
SN_{ar}	Substituição Nucleofílica Aromática
T_f	Temperatura de Fusão
THF	Tetra-Hidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento Químico
μM	Micromolar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	33
1.1 Malária.....	33
1.2 Malária no Brasil.....	34
1.3 Ciclo de vida do parasito.....	36
1.4 Quimioterapia da malária.....	38
1.5 Reações "click".....	47
1.5.1 A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis.....	47
1.5.2 Aplicações da reação "click".....	49
2. OBJETIVOS.....	56
2.1 Objetivos gerais.....	56
2.2 Objetivos Específicos.....	56
3. MÉTODOS E TÉCNICAS GERAIS.....	58
3.1 Técnicas experimentais.....	58
3.1.1 Pontos de fusão.....	58
3.1.2 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	58
3.1.3 Cromatografia em coluna.....	59
3.2 Técnicas espectroscópicas.....	59
3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho.....	59
3.2.2 Espectrometria de massas.....	59
3.2.3 Espectrometria de ressonância magnética nuclear.....	60
3.2.4 Preparação de solventes e reagentes (Armarego & Perrin, 1996).....	60

CAPÍTULO 1: ISOLAMENTO DE DITERPENOS CAURÂNICOS DE *Wedelia paludosa* D.C. e *Xylopia frutescens* Aubl.

1. INTRODUÇÃO	62
1.1 <i>Wedelia paludosa</i>	62
1.2 <i>Xylopiya frutescens</i>	63
2. MATERIAIS E MÉTODOS	65
2.1 Isolamento do ácido caurenóico de <i>Wedelia paludosa</i>	65
2.1.1 Coleta e identificação do material vegetal	65
2.1.2 Processamento do material vegetal.....	65
2.1.3 Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico de <i>Wedelia paludosa</i>	65
2.2 Isolamento do ácido xilópico de <i>Xylopiya frutescens</i>	66
2.2.1 Coleta e identificação do material vegetal	66
2.2.2 Processamento do material vegetal.....	66
2.2.3 Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico de <i>Xylopiya frutescens</i>	66
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
3.1 Isolamento dos ácidos caurenóico e xilópico de <i>Wedelia paludosa</i> e <i>Xylopiya frutescens</i> , respectivamente	68
3.2 Caracterização espectroscópica dos diterpenos isolados.....	68
3.2.1 Caracterização espectroscópica do ácido caurenóico (35)	68
3.2.2 Caracterização espectroscópica do ácido xilópico (36).....	71

CAPÍTULO 2: SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS A PARTIR DOS ÁCIDOS CAURENÓICO (35) E XILÓPICO (36)

1. INTRODUÇÃO	76
2. MATERIAIS E MÉTODOS	79
2.1 Síntese, dados físico-químicos e espectroscópicos das substâncias obtidas.	

2.1.1	Síntese do éster metílico do ácido caurenóico (<i>ent</i> -caur-16-en-19-oato de metila) (49) (BOECK <i>et al.</i> , 2005)	79
2.1.2	Síntese do <i>ent</i> -caur-16-en-19-ol (50) (BATISTA <i>et al.</i> , 2007b)	80
2.1.3	Síntese do 3'(<i>ent</i> -caur-16-en-19-oxi) prop-1'-ino (51)	81
2.1.4	Síntese do ácido <i>ent</i> -15 α -hidroxi-caur-16-en-19-óico (52) (TAKAHASHI, JACQUELINE A. <i>et al.</i> , 1995)	83
2.1.5	Síntese do <i>ent</i> -15 α -hidroxi-caur-16-en-19-oato de metila (53) (TAKAHASHI, JACQUELINE A. <i>et al.</i> , 1995).....	84
2.1.6	Síntese do <i>ent</i> -15 α -prop-2-iniloxi-caur-16-en-19-oato de metila (54).....	85
2.1.7	Síntese da 4-azido-7-cloroquinolina (55).....	86
2.1.8	Síntese da 3-azidopiridina (56)	87
2.1.8	Síntese do azidobenzeno (57).....	88
2.1.9	Síntese do 1-azido-4-clorobenzeno (58).....	89
2.1.10	Síntese do 1-azido-4-metoxibenzeno (59).....	90
2.2	Síntese dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos 60-68 - Procedimento geral da reação de cicloadição catalisada por cobre I entre um alcino terminal e uma azida orgânica (reação "click")	91
2.2.1	Síntese da 7''-cloro-4''-(4'- <i>ent</i> -caur-16-en-19-oximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1'-il) quinolina (60).....	91
2.2.2	Síntese da 3''-(4'-(<i>ent</i> -caur-16-en-19-oximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1'-il) piridina (61).....	93
2.2.3	Síntese do 4'-(<i>ent</i> -caur-16-en-19-oximetil)-1'-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (62).....	94
2.2.4	Síntese do 4'-(<i>ent</i> -caur-16-en-19-oximetil)-1'-(4''-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (63).....	95
2.2.5	Síntese do 4'-(<i>ent</i> -caur-16-en-19-oximetil)-1'-(4''-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (64).....	96
2.2.6	Síntese do 7''-Cloro-4''-(<i>ent</i> -caur-16-en-15-oximetil-19-oato de metila)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1'-il) quinolina (65)	97

2.2.7 Síntese do 3''-(4'-(<i>ent</i> -caur-16-en-15-oximetil-19-oato de metila)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1'-il) piridina (66).....	99
2.2.8 Síntese do 4'-(<i>ent</i> -caur-16-en-15-oximetil-19-oato de metila)-1'-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (67)	100
2.2.9 Síntese do 4'-(<i>ent</i> -caur-16-en-15-oximetil-19-oato de metila)-1'-(4''-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (68)	101
2.3 Avaliação da atividade antimalárica e da citotoxicidade <i>in vitro</i> dos ácidos caurenóico, xilópico e das substâncias sintetizadas a partir destes	103
2.3.1 Cultivo <i>in vitro</i> das fases intraeritrocitárias de <i>Plasmodium falciparum</i> (W2)	103
2.3.2 Determinação da parasitemia	104
2.3.4 Avaliação da atividade antimalárica <i>in vitro</i> contra <i>Plasmodium falciparum</i> pela quantificação da enzima <i>p</i> LDH.....	104
2.3.5 Cultivo de células HepG2 e ensaios de citotoxicidade.....	105
2.4 Estudos de <i>docking</i> molecular	106
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	108
3.1 Produtos, rendimentos, espectros e principais mecanismos das principais reações	108
3.1.1 Síntese dos híbridos triazólicos derivados dos diterpenos caurânicos via reação "click"	108
3.1.2 Síntese das azidas orgânicas	133
3.2 Atividade antimalárica <i>in vitro</i> dos produtos obtidos	157
 CAPÍTULO 3: SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS A PARTIR DA 4,7-DICLOROQUINOLINA	
1. INTRODUÇÃO	167
2. MATERIAIS E MÉTODOS	172

2.1	Síntese, dados físico-químicos e espectroscópicos das substâncias obtidas	
	172	
2.1.1	Síntese do 2-(7-cloroquinolin-4-ilamino) etanol (70).....	172
2.1.2	Síntese do 2-(7-Cloroquinolin-4-ilamino) etil metanosulfonato (71).....	173
2.1.3	Síntese da <i>N</i> -(2-Azidoetil)-7-cloroquinolin-4-amina (72).....	174
2.1.4	Síntese do 3-(7-cloroquinolin-4-ilamino) propan-1-ol (73)	175
2.1.5	Síntese do 3-(7-Cloroquinolin-4-ilamino) propil metanosulfonato (74) ..	176
2.1.6	Síntese da <i>N</i> -(3-Azidopropil)-7-cloroquinolin-4-amina (75)	177
2.1.7	Síntese dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (76 – 88)	178
2.1.7.1	Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-metanol (76a)	179
2.1.7.2	Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-etanol (77a)	179
2.1.7.3	Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-etanol (77b)	180
2.1.7.4	Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-propan-1-ol (78a).....	181
2.1.7.5	Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-propan-1-ol (78b).....	182
2.1.7.6	Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-propan-2-ol (79a).....	183
2.1.7.7	Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-propan-2-ol (79b).....	184
2.1.7.8	Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-ciclohexila (80a)	185
2.1.7.8	Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-ciclohexila (80b)	186
2.1.7.9	Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-ciclohexanol (81a)	187

2.1.7.10	Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-ciclohexanol (81b)	188
2.1.7.11	Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-ciclopentanol (82a).....	189
2.1.7.12	Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-ciclopentanol (82b).....	190
2.1.7.13	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(2-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (83a)	191
2.1.7.14	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(3-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (83b)	192
2.1.7.15	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(2-(4- <i>p</i> -toluil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (84a)	193
2.1.7.16	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(3-(4- <i>p</i> -toluil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (84b)	195
2.1.7.17	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(2-(4-metoxifenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (85a)	196
2.1.7.18	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(3-(4-metoxifenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (85b)	197
2.1.7.19	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(2-(4-(6-metoxinaftaleno-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (86a).....	198
2.1.7.20	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(3-(4-(6-metoxinaftaleno-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (86b).....	199
2.1.7.21	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(2-(4-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (87a)	200
2.1.7.22	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(3-(4-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (87b)	201
2.1.7.23	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(2-(4-(4-dimetilamino)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (88a).....	202
2.1.7.25	Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(3-(4-(4-dimetilamino)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (88b).....	204

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	205
3.1 Síntese e caracterização das azidas orgânicas.	205
3.2 Síntese e caracterização dos derivados 1,2,3-triazólicos quinolínicos obtidos via reação "click"	211
3.3 Atividade antimalárica dos derivados 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos obtidos a partir da 4,7-dicloroquinolina produtos obtidos.....	225
 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	234
 REFERÊNCIAS.....	236
 ANEXOS.....	248

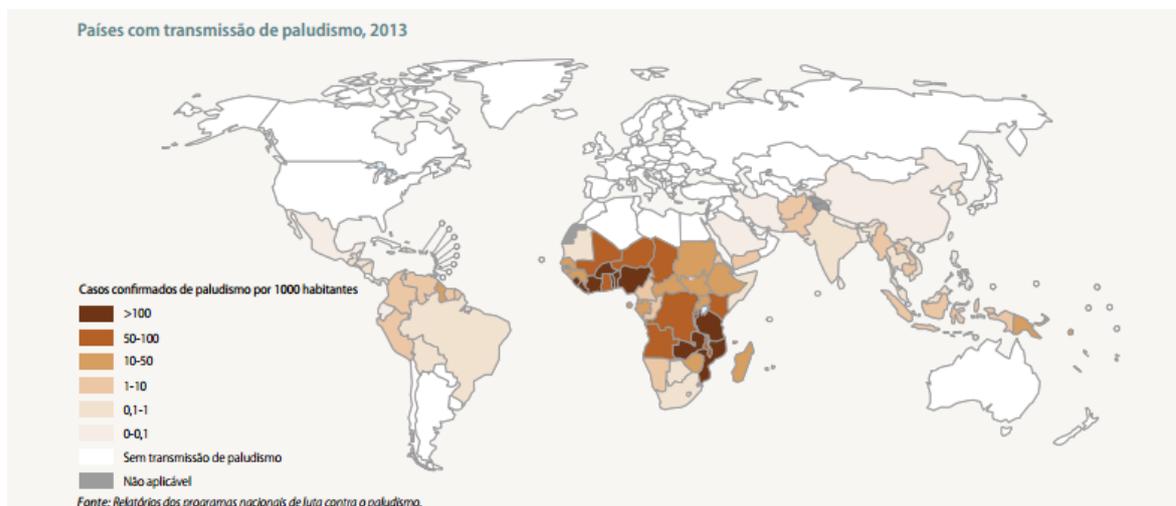
1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Malária

A malária é uma das principais doenças infecciosas do mundo e existe há cerca de 50.000 anos. Felizmente, entre 2000 e 2013, a taxa de mortalidade relacionada com o paludismo diminuiu 47% em todo o mundo e 54% na África, segundo o relatório anual da Organização Mundial da Saúde (OMS), o que permitiu salvar o equivalente a 4,3 milhões de vidas. Porém, os números de mortes e casos de malária em todo o mundo ainda são muito expressivos. Em 2013, foram registrados 198 milhões de casos de malária e nesse mesmo ano cerca de 580 mil pessoas morreram devido à doença, com 90% das mortes ocorrendo na África. As crianças com menos de cinco anos constituem 78% dessas vítimas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Segundo o relatório sobre o paludismo no mundo, publicado em 2014, quase metade da população mundial está em risco de contrair a doença. No âmbito mundial, estima-se que haja 3,3 bilhões de pessoas, em 97 países e territórios, em risco de contraírem o paludismo e 1,2 bilhões de pessoas está sob elevado risco (>1 caso de paludismo por 1000 habitantes todos os anos) (**Figura 1**) (WHO, 2014).

Figura 1 - Mapa de países com transmissão de paludismo em 2013.



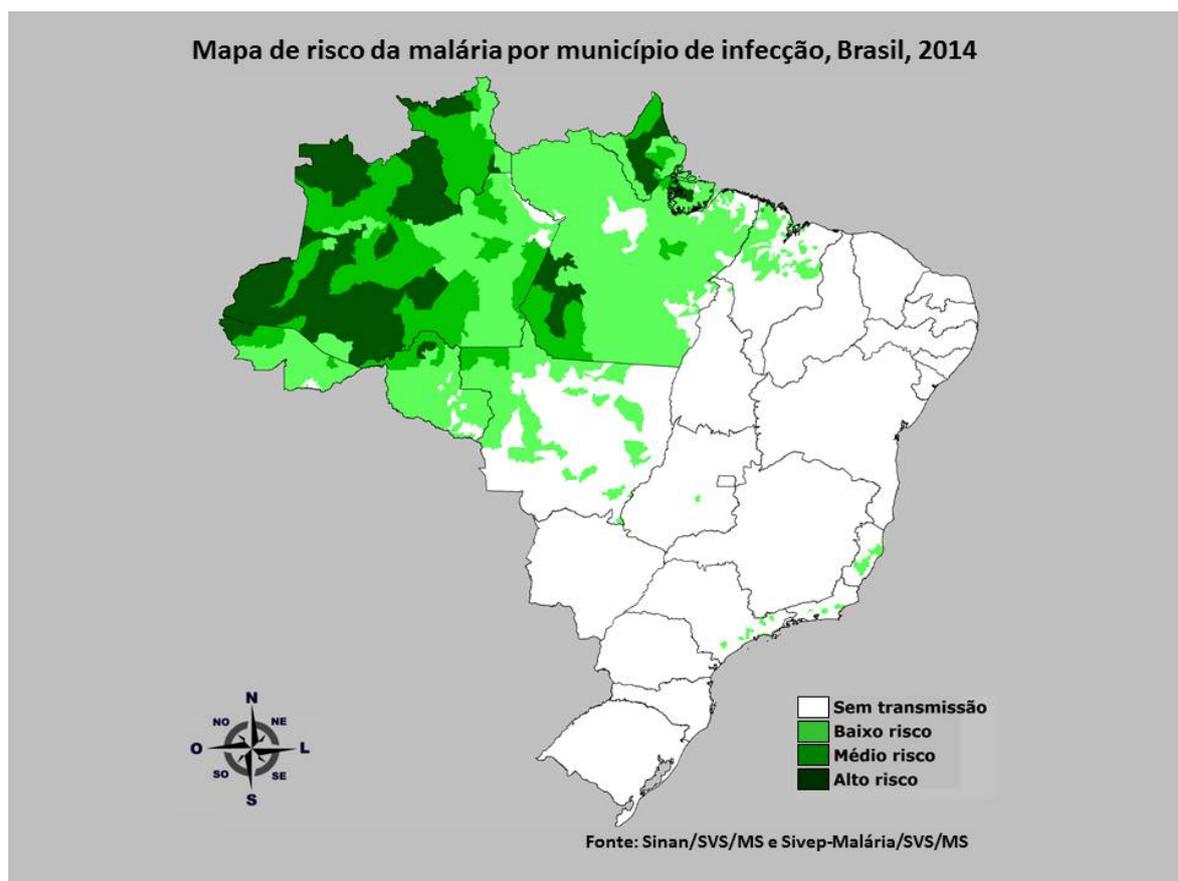
A malária é causada por parasitas do gênero *Plasmodium*. Os parasitos são transmitidos para o hospedeiro humano, exclusivamente durante o repasto de mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*, os chamados "vetores da malária". Existem quatro espécies de parasitos que causam a malária em seres humanos sendo que três destas são encontradas no Brasil: *P. falciparum*, que é o mais letal, *P. vivax*, o mais comum, e *P. malariae*, de baixa prevalência no país (SACHS; MALANEY, 2002). Recentemente, *P. knowlesi*, foi descrito como parasita de humanos, outrora incriminado como agente causador da malária apenas em símios (SABBATANI; FIORINO; MANFREDI, 2012; SERMWITTAYAWONG *et al.*, 2012).

Os principais sintomas decorrentes da infecção por *Plasmodium* são inicialmente, dores de cabeça, fadiga, febre e náuseas (durante vários dias). Posteriormente, há acessos periódicos de calafrios e febre intensa, juntamente com destruição maciça das hemácias (os glóbulos vermelhos parasitados sofrem alteração nas suas estruturas que os tornam mais adesivos entre si e às paredes dos vasos sanguíneos, criando coágulos que podem causar problemas cardíacos como trombozes e embolias). A morte pode ocorrer a cada crise ou pode haver maiores complicações cerebrais (sintomas mais avançados) (PARROCHE *et al.*, 2007).

1.2 Malária no Brasil

Como dito anteriormente, no Brasil, ocorre a prevalência de três espécies de *Plasmodium* que transmitem a malária em seres humanos: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. Uma quarta espécie, o *P. ovale*, só é encontrado em áreas restritas do continente africano. A incidência da malária no Brasil aumentou cerca de dez vezes nos últimos 30 anos até o ano de 2005, quando começou a ser observada uma redução no número de casos em áreas com risco elevado. Essa redução nos casos de malária pode ser justificada pela intensificação das ações de controle da doença, porém sua manutenção ainda é um desafio a ser superado (CRISTINA; MOREIRA, 2013). Segundo o Ministério da Saúde, em 2014 foram registrados quase 143 mil casos de malária (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2015).

Aproximadamente 99,5% dos casos ocorrem na Amazônia Legal, considerada região endêmica, que compreende os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. O risco de contrair a doença não é uniforme, sendo medido por índice parasitário anual (IPA) que classifica as áreas de transmissão em alto risco – IPA maior que 49,9 casos de malária por mil habitantes; médio risco – IPA entre 10 e 49,9 casos/1000 habitantes; e baixo risco – IPA de 0,1 a 9,9 casos/1000 habitantes (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE., 2005). Na Região Amazônica a maior parte dos casos de malária é causada pelo *P. vivax*, entretanto, é preocupante o percentual de casos por *P. falciparum*, que favorece a ocorrência da doença nas suas formas graves e de óbitos. (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE., 2005). Os fatores climatológicos e ambientais favorecem a transmissão da malária durante todo o ano e interferem no ciclo vital dos mosquitos e plasmódios. A **Figura 2** ilustra o mapa de risco da malária por município de infecção no Brasil em 2014 (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014).

Figura 2 - Mapa de risco de infecção por município no Brasil em 2014.

1.3 Ciclo de vida do parasito

O *Plasmodium* é um parasito intracelular que possui um complexo ciclo de vida em dois hospedeiros diferentes, sendo um deles um hospedeiro vetor invertebrado (mosquitos do gênero *Anopheles* sp) onde ocorre a reprodução sexuada, e um hospedeiro vertebrado onde ocorre a reprodução assexuada (homens e outros animais). Os sintomas da malária são causados pelos ciclos de multiplicação do parasito dentro das hemácias (eritrócitos) do hospedeiro vertebrado. Um ciclo é iniciado quando, durante o repasto, fêmeas infectadas do mosquito injetam, no hospedeiro vertebrado, o parasito na forma de esporozoítos que migram através dos vasos sanguíneos ao sistema hepático infectando os hepatócitos; uma vez no fígado, cada esporozoítos gera dezenas de milhares de merozoítos hepáticos, que são liberados novamente na corrente sanguínea e invadem as hemácias em ciclos que duram 48 horas em humanos. Alguns parasitos intra-eritrocíticos sofrem diferenciação

em gametócitos masculinos ou femininos, que são ingeridos pelo mosquito no momento da picada. Os gametócitos migram para o intestino do mosquito e se diferenciam em macrogametas (gametócitos fêmeas) e microgametas flagelados (gametócitos machos). Estes gametas se fundem e formam zigotos, que se diferenciam em oocinetos móveis que atravessam a parede intestinal e se diferenciam em oocistos; a divisão assexuada dos oocistos produz milhares de esporozoítos que migram para as glândulas salivares do mosquito, reiniciando assim um novo ciclo de transmissão ao hospedeiro vertebrado no momento da picada. A (**Figura 3**) ilustra o ciclo do parasito nos dois hospedeiros (MENARD *et al.*, 2013).

Figura 3 - Ciclo biológico de *Plasmodium* sp.

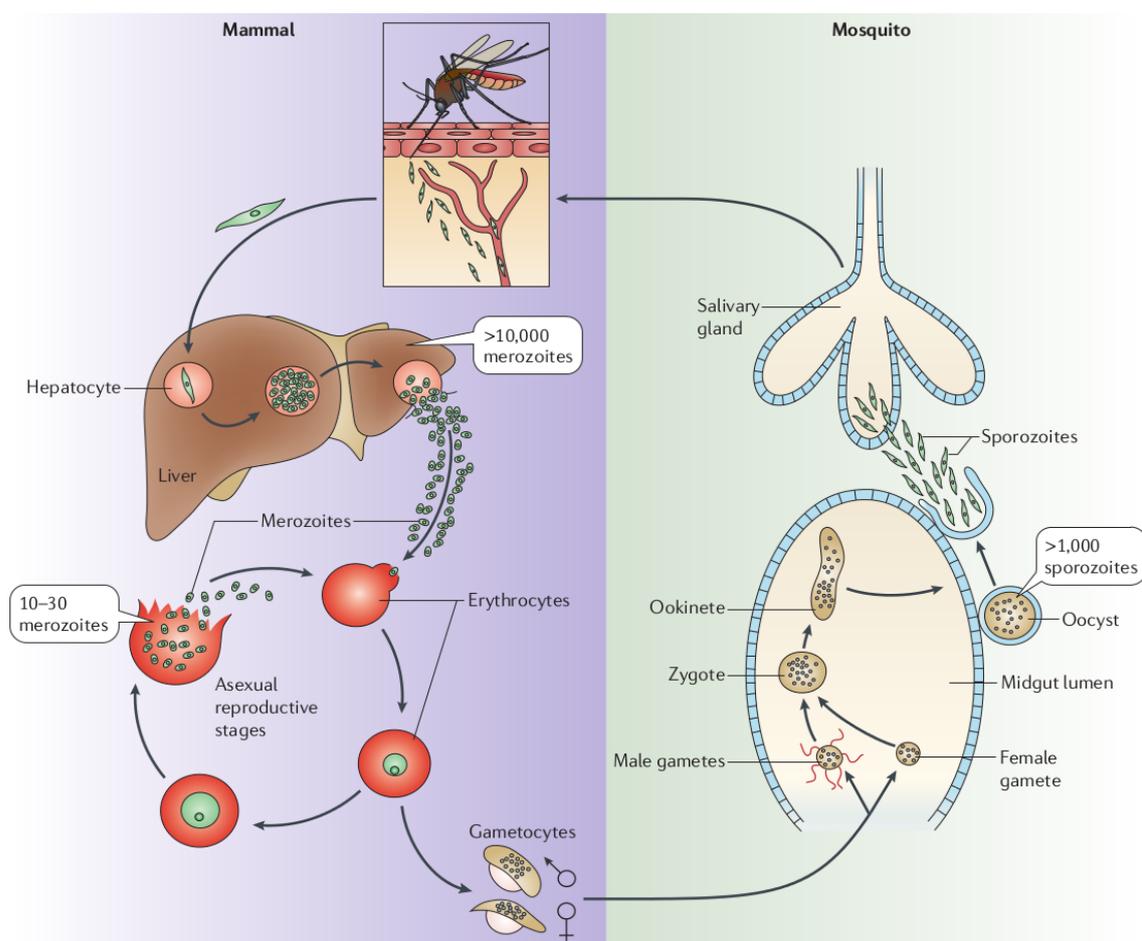


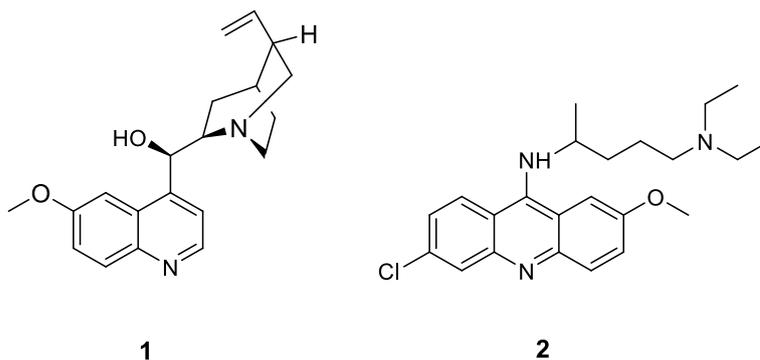
Figura 3: Ciclo de vida do Plasmodium: mosquitos fêmeas do gênero Anopheles transmitem o parasito na forma de esporozoítos que migram até o fígado; cada esporozoíto se diferencia em mais de 10.000 merozoítos que utilizam os eritrócitos para reprodução assexuada; aqueles que se diferenciam em gametócitos são sugados pelo mosquito no momento da picada e se diferenciam em macrogametas e microgametas flagelados que se fundem gerando os zigotos; os zigotos se diferenciam em oocinetos moveis que atravessam a parede do intestino e se diferenciam em oocistos; em um ciclo de reprodução

assexuada, cada oocisto gera mais de 1000 esporocistos que migram até a glândula salivar do mosquito. Adaptado de Ménard et al., *Nature Reviews Microbiology*, 2013.

1.4 Quimioterapia da malária

Antes mesmo da era Cristã, os chineses já tratavam a malária utilizando raiz pulverizada da planta *Dichroa febrifuga* que, mais recentemente constatou-se que contém o alcalóide febrifugina (VALE; MOREIRA; GOMES, 2005). No ocidente, a quimioterapia antimalárica teve início no século XVII, com a utilização de chás e bebidas preparadas com a casca de uma árvore nativa do Peru por populações indígenas da América do Sul acometidas com alguns tipos de febre (OCKENHOUSE et al., 2005). Em 1742, essa árvore foi devidamente descrita e recebeu o nome científico de *Cinchona officinalis* (LEE, 2002). Em 1820, o estudo fitoquímico dessa planta, levou ao isolamento da quinina (**1**) (**Figura 4**), um alcaloide responsável pela atividade antimalárica dessa planta e que está presente em outras espécies deste gênero. Até a I Guerra Mundial, a quinina (**1**) era o único fármaco utilizado para o tratamento da malária. Durante esse conflito, os alemães tiveram dificuldade de obter a casca de *Cinchona*, o que fez com que a Alemanha buscasse a síntese de moléculas com possível atividade antimalárica, como a 9-aminoacrinidina (**2**) (quinacrina, mepacrina) que foi sintetizada na década de 1920 e comercializada em 1930, com o nome de atabrina (**2**) (**Figura 4**) (WALLACE, 1989).

Figura 4 - Estrutura química dos primeiros fármacos antimaláricos, quinina (**1**) e atabrina (**2**).



Durante a 2ª Guerra Mundial, os Estados Unidos da América (EUA) tiveram dificuldades em obter o material bruto para a extração da quinina (1), o que acarretou na necessidade de utilização de um composto alternativo, o que ocorreu em 1942, com a síntese da atabrina (2). Porém, essa substância apresentou vários efeitos colaterais, físicos e psicológicos, fazendo com que, em 1944, pesquisadores da Universidade de Harvard sintetizassem em laboratório a quinina (1). Entretanto, a sua síntese era difícil e a produção em larga escala era economicamente inviável (LEE, 2002) Estas dificuldades motivaram a síntese de vários fármacos antimaláricos que englobam um grande número de moléculas orgânicas.

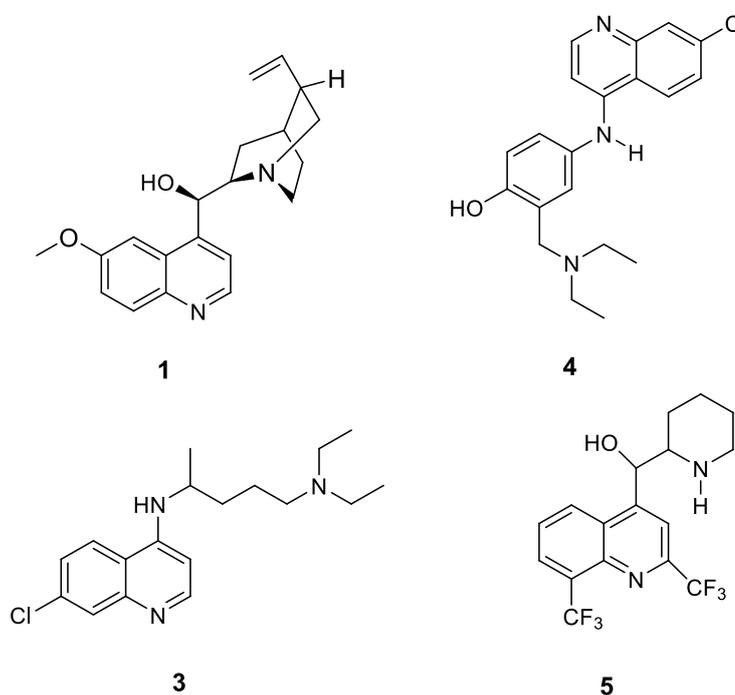
Os fármacos antimaláricos podem ser divididos de acordo com o grupo químico ao qual pertence cada molécula e são específicos para cada etapa do ciclo de vida do *Plasmodium*. Sendo assim, existem fármacos chamados eritrocíticos, que são aqueles que atuam nas formas presentes nas hemácias do homem; fármacos gametocíticos que matam as formas sexuadas do parasito (gametócitos) de um indivíduo infectado, evitando assim a transmissão da doença para o inseto e consequentemente a disseminação da doença para outras pessoas e, por fim, fármacos esporonticidas (ou esporoitocidas), que atuam contra esporozoítos matando os parasitos assim que eles entram na corrente sangüínea, após a picada do mosquito, ou ainda destruí-los quando são liberados pelos esquizontes hepáticos ou sanguíneos (LUIS REY, 2008). É importante mencionar que os fármacos antimaláricos podem atuar contra mais de uma forma do protozoário e serem efetivos contra uma espécie, mas totalmente ineficazes contra outras.

Geralmente, esses fármacos podem ser divididos entre as 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas e os álcoois quinolínicos; os derivados artemisinínicos e os fármacos antifolatos (antibióticos com atividade antimalárica):

➤ 4-Aminoquinolinas e álcoois quinolínicos

As 4-aminoquinolinas, bem como os álcoois quinolínicos são ativos contra formas eritrocíticas de *P. falciparum* e *P. vivax*. Os principais fármacos dessa classe são a quinina (1), cloroquina (3), amodiaquina (4) e mefloquina (5) (**Figura 5**).

Figura 5 - Estruturas químicas de 4-aminoquinolinas antimaláricas: cloroquina (3) e amodiaquina (4) e dos álcoois quinolínicos: quinina (1) e mefloquina (5).



A quinina (1), primeiro fármaco utilizado como antimalárico e que já foi citada anteriormente, é um alcaloide quinolínico natural e precursor das 4 e 8-aminoquinolinas (FRANÇA; DOS SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

Entre as 4-aminoquinolinas, a cloroquina (CQ) (3) é um quimioterápico extremamente importante, pois foi uma das substâncias antimaláricas mais utilizadas para a supressão e profilaxia da malária em muitas regiões endêmicas (GREGSON; PLOWE, 2005). Foi sintetizada pelos alemães na década de 1930, e se tornou o fármaco de primeira escolha para o tratamento da malária na década de 1940, devido ao seu baixo custo, segurança no tratamento de mulheres grávidas e não apresentar efeitos tóxicos nas dosagens recomendadas, além de ser altamente eficaz na cura da doença. Em 1994, CQ foi a terceira droga mais consumida no mundo depois da aspirina e paracetamol (CUNICO *et al.*, 2008; ROBERT *et al.*, 2001). A cloroquina (3) é eficaz contra as formas eritrocíticas de todas as espécies de Plasmodio, além disso, apresenta atividade antipirética e anti-inflamatória (O'NEILL, P M *et al.*, 1998). Entretanto, seu uso constante durante décadas no tratamento e na profilaxia da

malária, selecionou mutantes resistentes ao fármaco, tanto em *P. falciparum* quanto em *P. vivax*.

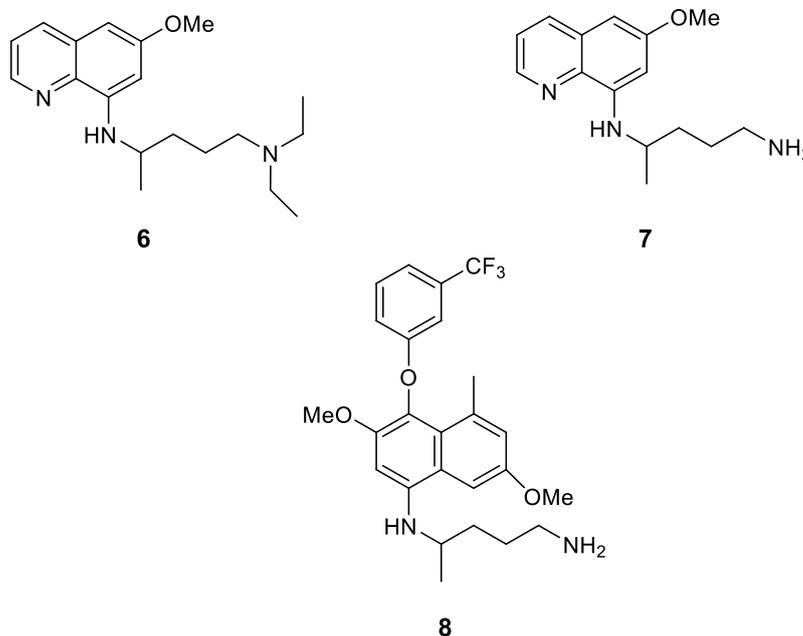
Em 1945 surgiu então a amodiaquina (4) que foi uma alternativa para o tratamento da malária causada por cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. Esse fármaco apresentou-se mais ativo contra *P. falciparum* e menos tóxico que a cloroquina para os pacientes (VALE; MOREIRA; GOMES, 2005). No entanto, após ter sido utilizada largamente ao longo de 40 anos, a resistência à droga e o surgimento de efeitos colaterais graves como agranulocitose e hepatotoxicidade limitou a sua utilização (ROBERT *et al.*, 2001).

A mefloquina (5), um análogo sintético da quinina foi desenvolvida na década de 1970. É um esquizonticida sanguíneo que se mostrou ativo contra *P. falciparum* e *P. vivax* mas não exerce nenhum efeito sobre as formas hepáticas dos parasitas, motivo pelo qual esse medicamento deve ser utilizado em associação com outro fármaco antimalárico. A mefloquina tem sido utilizada a muitos anos contra cepas do parasito resistentes à cloroquina, mas o uso desse fármaco tem apresentado os mais diversos efeitos colaterais, como complicações gastrintestinais, tonturas e efeitos neuropsiquiátricos adversos como ansiedade, depressão e alucinações (VALE; MOREIRA; GOMES, 2005). Apesar de este fármaco ser relativamente novo, já foram relatados casos de resistência no combate ao *P. falciparum*.

➤ 8-Aminoquinolinas

Essa é a única classe dos fármacos gametocidas. A Pamaquina (6), Primaquina (7) e Tafenoquina (8) (**Figura 6**) são três exemplos de fármacos dessa classe.

Figura 6 - Estruturas químicas das 8-aminoquinolinas antimaláricas: pamaquina (6), primaquina (7) e tafenoquina (8).



A pamaquina (6), foi sintetizada na Alemanha durante a década de 1920, é o agente antimalárico mais antigo do grupo das 8-aminoquinolinas. A primaquina (7) foi sintetizada pela primeira vez nos Estados Unidos, em 1946. É o único fármaco que atua de maneira eficaz contra as formas exoeritrocíticas do parasita. A primaquina, geralmente é co-administrada com um agente esquizotocida sanguíneo, como a cloroquina e a amodiaquina. É o agente antimalárico mais utilizado dessa classe (FRANÇA; DOS SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008; VALE; MOREIRA; GOMES, 2005). Entretanto, seu uso causa efeitos colaterais importantes, como distúrbio do trato gastrointestinal e, em altas doses, pode ocorrer hemólise em pacientes com deficiência genética de glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocítica (meta-hemoglobinemia) (VALE; MOREIRA; GOMES, 2005).

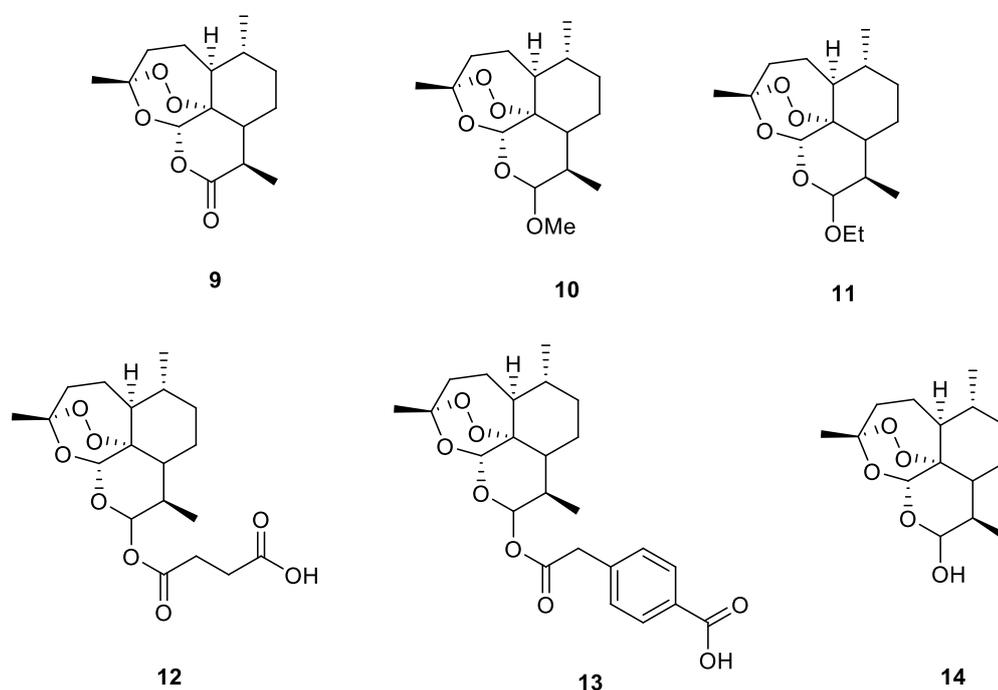
Por fim, tem-se a Tafenoquina (8), uma nova 8-aminoquinolina análoga da primaquina. Porém tem um índice terapêutico maior do que a primaquina e pode ser útil também para a quimioprevenção de *P. falciparum* (ROBERT *et al.*, 2001). Essa substância pode representar um avanço na terapia contra *P. vivax*, pois vem se mostrando ativa contra esquizotocidas sanguíneos e hipnozoítas dessa espécie de

Plasmodium (LLANOS-CUENTAS *et al.*, 2014) e se encontra em ensaios clínicos com a participação de pesquisadores da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, em Manaus, que realizou um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da tafenoquina (SB-252263, WR238605) em indivíduos com malária tipo *Plasmodium vivax* (BECK *et al.*, 2015).

➤ Artemisininas

Os fármacos dessa classe incluem a artemisinina (**9**) uma lactona sesquiterpênica isolada da planta chinesa *Artemisia annua* L. (ROSENTHAL, 2003) e seus derivados semi-sintéticos (**Figura 7**), como arteméter (**10**), arteéter (**11**), artesunato (**12**), ácido artenilíco (**13**) e mais recentemente, a diidroartemisina (**14**). Esses fármacos têm ação rápida contra todos os estágios sangüíneos do parasito, incluindo os gametócitos, que é o estágio sexuado infectante para o mosquito (ROSENTHAL, 2003). Além disso, estas substâncias são ativas contra cepas de *Plasmodium* resistentes a todos os outros fármacos e têm aplicação crescente no tratamento de malária *falciparum* aguda, principalmente no sudeste asiático. Apesar do sucesso dessa família de fármacos, já há relatos da ocorrência de resistência a esses compostos (HYDE, 2002). Outra desvantagem ao utilizar esses fármacos é que eles possuem meia-vida curta sendo necessário um tratamento longo (sete dias) e, além disso, estes fármacos não impedem um novo ciclo de multiplicação de parasitos que não foram eliminados pela ação da droga, portanto, seu uso é recomendado sempre em associação a outros fármacos como, por exemplo, a mefloquina (MESHNICK; DOBSON, 2001).

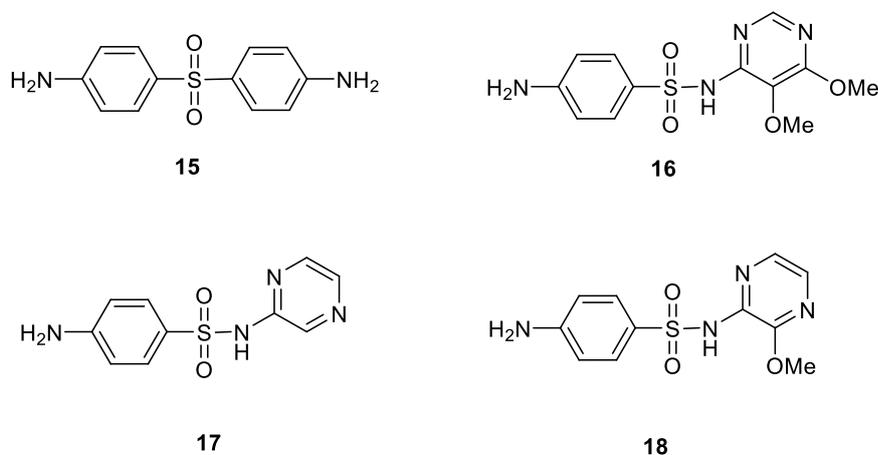
Figura 7 - Estruturas químicas da artemisinina (9) e seus derivados semi-sintéticos: arteméter (10), arteéter (11), artesunato (12), ácido artenilíco (13) e diidroartemisina (14).



➤ Antifolatos

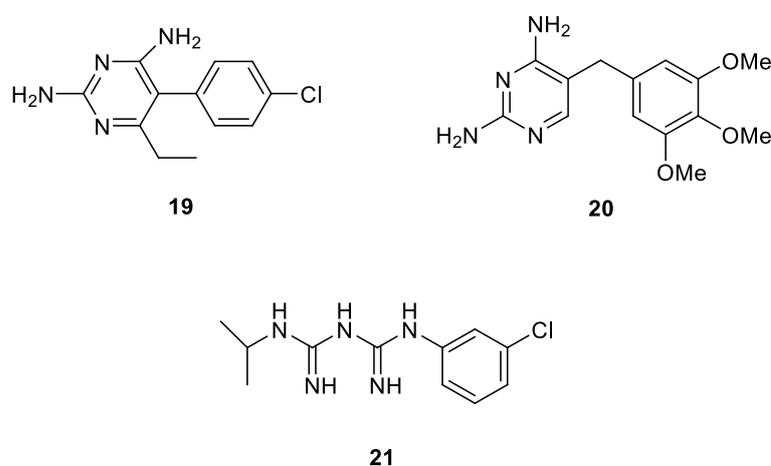
Os fármacos dessa classe incluem alguns antibióticos clássicos com atividade antimalárica que agem inibindo a biossíntese do folato, um fator de crescimento essencial para o parasito. Dois grandes exemplos desta classe são as sulfonas e as sulfonamidas. A dapsona (**15**) (**Figura 8**) é a mais conhecida entre as sulfonas antimaláricas, porém, tem se mostrado muito tóxica. Já entre as sulfonamidas antimaláricas tem-se a sulfadoxina (**16**), sulfadiazina (**17**) e o sulfaleno (**18**) (**Figura 8**) (FRANÇA; DOS SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008; VALE; MOREIRA; GOMES, 2005).

Figura 8 - Estruturas químicas da sulfona, dapsona (15) e das sulfonamidas: sulfadoxina (16), sulfadiazina (17) e sulfaleno (18).



Há ainda outros três antifolatos importantes, a pirimetamina (19) e a trimetoprima (20) (Figura 9) que atuam contra o *P. falciparum* de forma lenta, porém não são indicadas para o tratamento da fase aguda da malária, sendo assim geralmente são utilizadas em combinação com outros fármacos. No terceiro grupo dos antifolatos tem-se as biguanidinas, como a proguanil (21) (Figura 9), que é pouco tóxico e útil como agente profilático pois age destruindo parasitas durante a passagem para a corrente sanguínea antes que invadam as hemácias. Esse fármaco tem sido utilizado em combinação com a cloroquina (FRANÇA; DOS SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008; HYDE, 2002). Os compostos desta família são facilmente absorvidos pelo organismo, mas de difícil excreção, e têm sido cada vez menos empregados, devido à resistência generalizada de *Plasmodium* a esses medicamentos (HYDE, 2002).

Figura 9 - Estruturas químicas de antifolatos antimaláricos: pirimetamina (19), trimetoprima (20) e proguanil (21), uma biguanidina.



O mecanismo de ação desses fármacos ainda não está totalmente esclarecido. Em 2005, Angus Bell e em 2010, O'Neill e colaboradores sugeriram que as quinolinas atuam dentro do vacúolo digestivo promovendo uma alteração do gradiente de pH entre o meio interno e externo deste (BELL, 2005; O'NEILL, PAUL M; BARTON; WARD, 2010). Além disso, sabe-se que a droga inibe a formação da hemozoína (ou pigmento malárico) dentro do vacúolo digestivo (GINSBURG; WARD; BRAY, 1999).

Estudos mostram que os fármacos do grupo dos aril-aminoalcoois, como a quinina, agem nos fosfolípidos da membrana do vacúolo digestivo inibindo algumas vias de transporte de cálcio e outros íons, comprometendo, assim, a degradação da hemoglobina (heme) e levando à morte do parasito (FITCH, 2004).

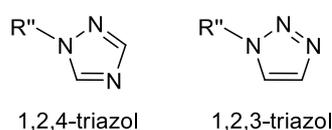
Já o mecanismo de ação das sesquiterpenolactonas como a artemisinina e seus derivados, pode estar relacionado com a sua capacidade química de gerar radicais livres que são prejudiciais ao parasito. Recentemente foi sugerido outro mecanismo de ação que se baseia na inibição da enzima cálcio-ATPase do parasito (WOODROW; HAYNES; KRISHNA, 2005).

1.5 Reações "click"

1.5.1 A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis

Compostos heterocíclicos apresentam diversas atividades biológicas, tais como anti-hipertensiva (losartana), antiviral (ribavirina), antitumoral (carbamato de fluorouracila), antifúngica (fluconazol), antiinflamatória e analgésica (dipirona), antimalárica (metronidazol). Os triazóis estão entre os sistemas heterocíclicos mais estudados e vêm despertando um grande interesse pelo fato de possuírem um amplo campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos (MELO, JÚLIO O F *et al.*, 2006). São moléculas hétero-aromáticas, em que três átomos de nitrogênio estão dispostos em um anel de cinco membros. Esse anel tem a vantagem de possuir baixo peso molecular, alta densidade de nitrogênio e boa estabilidade térmica. Os triazóis pertencem à família dos azóis e possuem dois isômeros estruturais: 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis, conforme **Figura 10** (MELO, JÚLIO O F *et al.*, 2006).

Figura 10 - Isômeros estruturais dos triazóis.

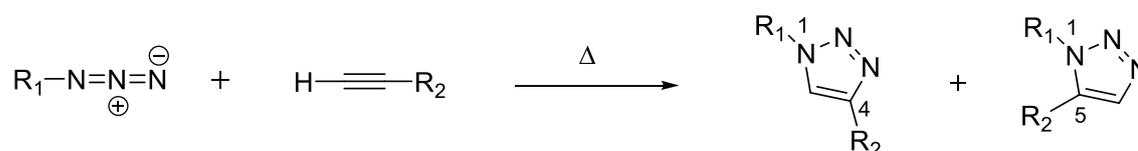


Até o presente momento não há relatos sobre os triazóis oriundos de fontes naturais, sendo obtidos apenas sinteticamente. Diversas metodologias para sua síntese estão descritas na literatura, onde as mais importantes são a ciclização [2N + 1N] e a cicloadição 1,3-dipolar, sendo esta a mais empregada (MELO, JÚLIO O F *et al.*, 2006).

A reação de cicloadição 1,3-dipolar, envolvendo uma azida orgânica e um alcino terminal, como materiais de partida, foi primeiramente observada por Arthur Michael em 1893 (*apud Adams et al.*, 2009), porém foi desenvolvida apenas em 1967 por um

alemão, Rolf Huisgen, ficando então conhecida como “ciclização de Huisgen” (HUISGEN, 1967). Esta reação concertada apresenta algumas desvantagens, como a necessidade de altas temperaturas, longos tempos de reação, além de apresentar baixo rendimento e talvez o principal problema dessa reação seja a falta de regioseletividade apresentada, pois ao final da reação se observa a formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos (**Esquema 1**) (MOSES; MOORHOUSE, 2007).

Esquema 1 - Síntese de 1,2,3-triazóis substituídos via cicloadição [3+2] de Huisgen a partir de alcinos terminais.



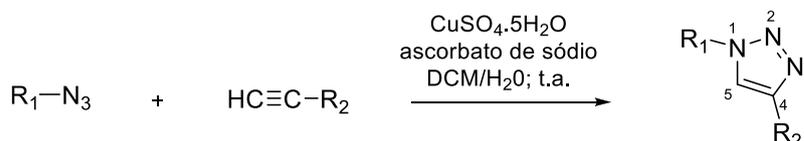
No entanto, descobriu-se que essa reação pode ser catalisada eficientemente por sais de cobre (Cu(I)), levando exclusivamente aos triazóis 1,4-dissubstituídos (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

Introduzido inicialmente em 2001 por Kolb e colaboradores o termo “click chemistry” descreve a formação da ligação carbono-heteroátomo, na qual as reações são altamente eficientes, com elevados rendimentos, subprodutos inertes ou muitas vezes com ausência de subprodutos, regiões específicas, tolerância a variação dos reagentes, materiais de partida simples ou de fácil acesso e técnicas de purificação simples (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001). O termo “click chemistry” foi criado como uma nova abordagem para atender às novas demandas da química moderna, principalmente para a descoberta de novos fármacos e é certamente uma tendência na química contemporânea (MOSES; MOORHOUSE, 2007).

Ao longo dos anos, muitas reações foram enquadradas neste grupo, com destaque especial para uma delas: a cicloadição catalisada por espécies de Cu^{1+} entre alcinos terminais e azidas, também conhecida como reação CuAAC. Rostovtsev e Tornøe, em 2002, realizaram estudos simultâneos e mostraram que a catálise com cobre acelera a reação de azidas com acetilenos terminais sem a necessidade de aquecimento. Além disso, o mais importante dessa metodologia refere-se à

regiosseletividade, produzindo eficientemente o regioisômero 1,4-dissubstituído-1,2,3-triazol, em condições de reações muito mais brandas (Esquema 2) (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002).

Esquema 2 - Formação de um 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído pela reação "click" entre um alcino terminal e uma azida orgânica.



Além do descrito acima, uma reação "click" pode ser realizada em variados sistemas de solventes, tanto aquosos quanto orgânicos, em uma ampla faixa de temperaturas (de 0 °C a 160 °C), além de suportar os mais diversos tipos de grupos funcionais presentes tanto nos alcinos quanto nas azidas (MELDAL; TORNØE, 2008).

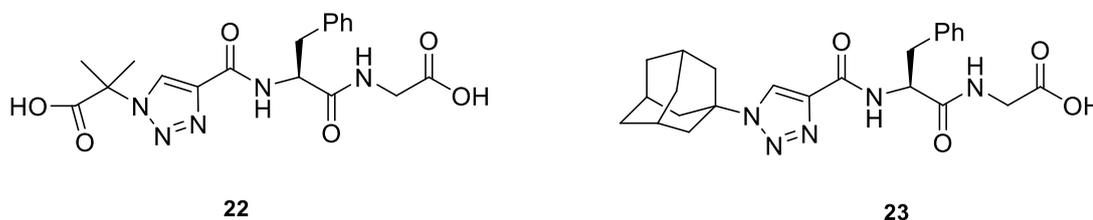
1.5.2 Aplicações da reação "click"

Inúmeros trabalhos sobre esta reação vêm sendo regularmente publicados nas mais diversas áreas de pesquisa, incluindo química medicinal, bioconjugação, química de materiais, química supramolecular, síntese de catalisadores, dentre outras, com grandes avanços tecnológicos e descoberta de novos precursores de fármacos (PEREIRA, GUILHERME ROCHA *et al.*, 2010).

Em 2002, Tornøe e colaboradores publicaram uma das primeiras aplicações da reação CuAAC ao utilizarem a reação "click" para sintetizar peptidotriazóis, onde peptídeos ligados a uma resina de PEGA₈₀₀ foram funcionalizados com um alcino e em seguida, azidas derivadas de açúcares, aminoácidos e aminoálcoois foram acopladas aos peptídeos. Essas reações foram realizadas à temperatura ambiente, em THF, e como fonte de cobre foi usado CuI na presença de DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), levando à formação dos compostos triazólicos (22) e (23) (Figura

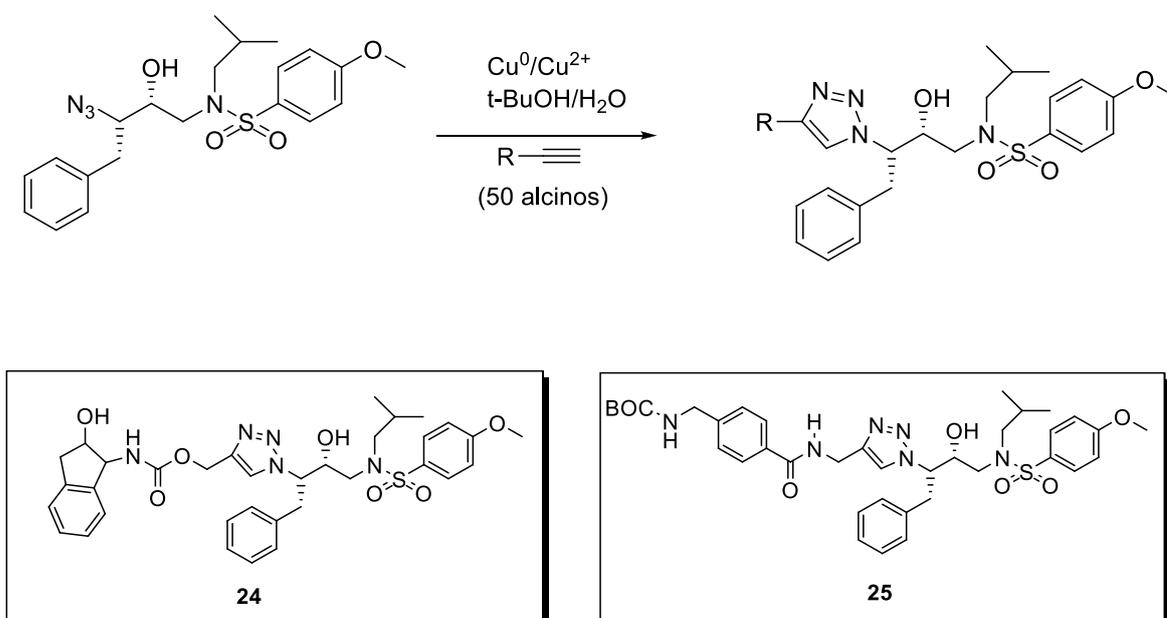
11) em bons rendimentos, 73 e 87% respectivamente (TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002).

Figura 11 - Peptidotriazóis (22) e (23) obtidos via reação "click".



Em 2003, Sharpless e Kolb, realizaram uma triagem *in situ* para obter vários compostos triazólicos com potencial atividade inibitória da enzima protease do HIV. Dentre os compostos obtidos, os triazóis (24) e (25) (**Esquema 3**) inibiram em alto grau a enzima protease do vírus HIV e três de suas variáveis mutantes (KOLB; SHARPLESS, 2003).

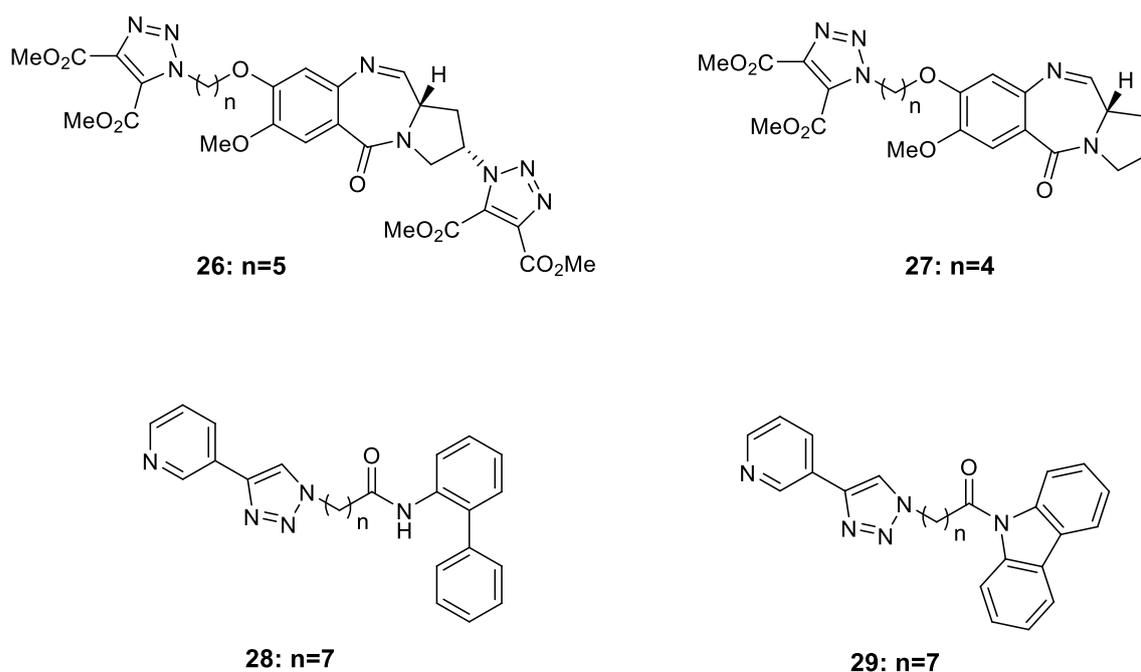
Esquema 3 - Síntese de novos triazóis inibidores da enzima protease do HIV, via reação CuCAA.



Vários outros exemplos de síntese de substâncias triazólicas com diversas atividades biológicas podem ser encontrados na literatura. Por exemplo, em 2008, Kamal e

colaboradores e em 2010, Colombano e colaboradores obtiveram uma série de compostos triazólicos com atividade antitumoral, onde os compostos **26**, **27**, **28** e **29**, cujas estruturas são representadas na **Figura 12** foram os que apresentaram melhor atividade (COLOMBANO *et al.*, 2010; KAMAL *et al.*, 2008).

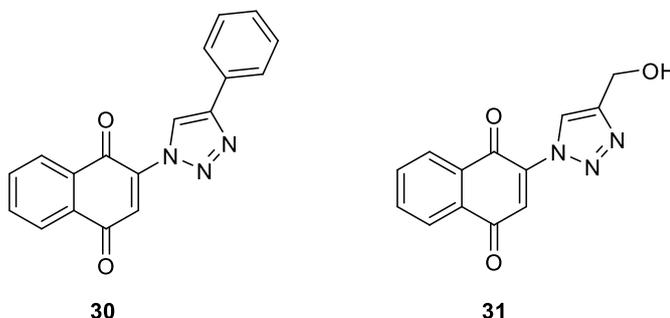
Figura 12 - Compostos triazólicos obtidos via reação "click" com atividade antitumoral *in vitro*.



A reação "click" tem sido também empregada na modificação de produtos naturais bioativos visando à melhora da atividade biológica destes. Por exemplo, o trabalho realizado por Silva Jr. e colaboradores, em 2012, relatou a síntese de vários protótipos derivados da naftoquinona, muito promissores na obtenção de fármacos com atividade tripanossomicida. Dentre esses protótipos os compostos **30** e **31**, representados na **Figura 13**, foram os mais ativos contra o *Trypanosoma cruzi*, apresentando valores de IC₅₀ muito mais baixos (10,9 µM e 17,7 µM, respectivamente) ao valor obtido para o fármaco atualmente disponível para o tratamento (benznidazol IC₅₀ 103.6 µM), fato que demonstra a grande importância do estudo desses compostos

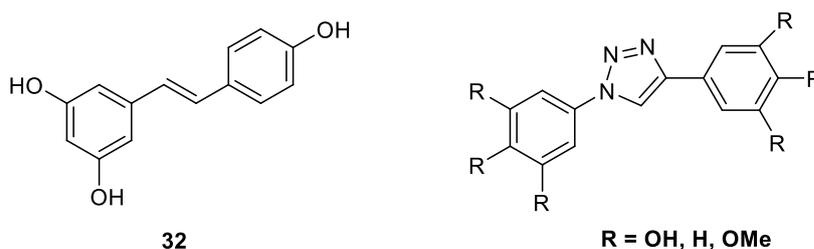
triazólicos na busca de novos fármacos para o tratamento da Doença de Chagas (DA SILVA *et al.*, 2012).

Figura 13 – Derivados triazólicos de naftoquinonas (30) e (31) com potencial atividade tripanossomicida.



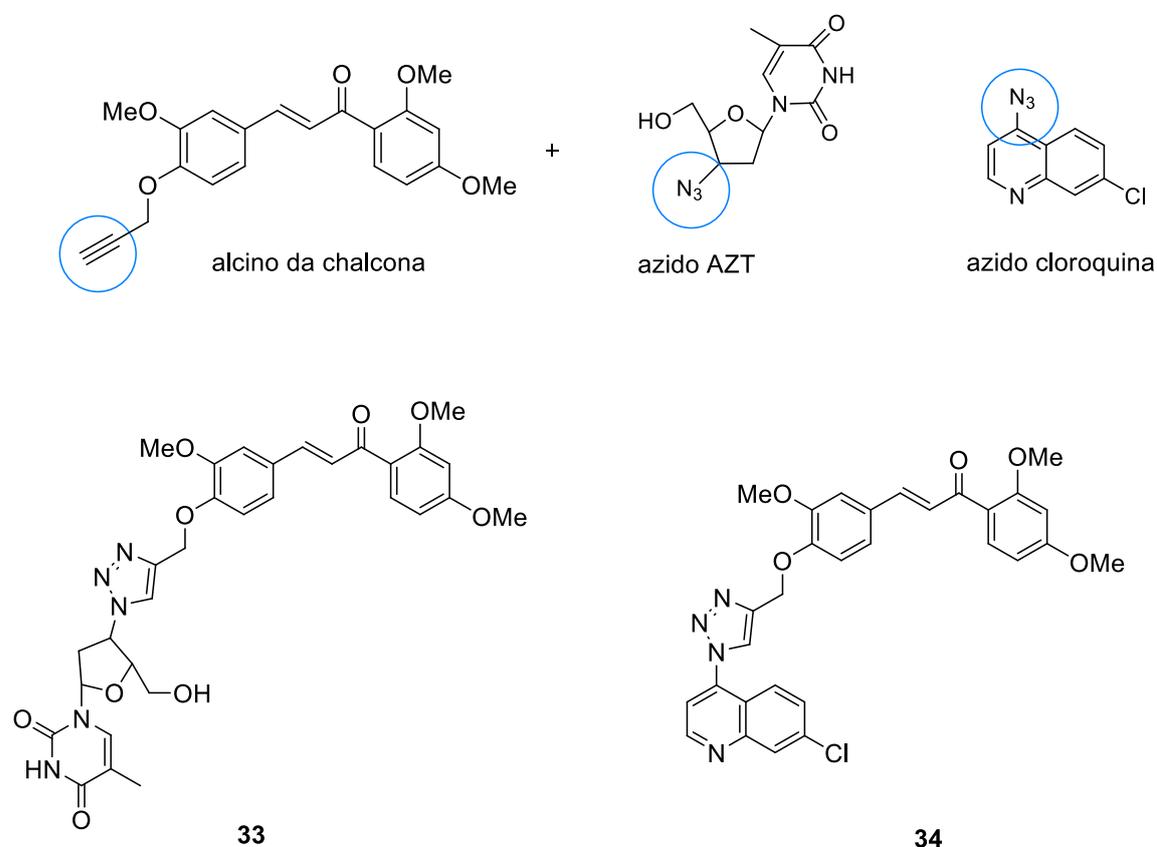
Como outro exemplo, há o trabalho de Pagliai e colaboradores, que relataram em 2006, a síntese de uma série de análogos do resveratrol (32), um produto natural que possui diversas atividades biológicas. Alguns destes análogos (Figura 14) contendo um anel triazólico, apresentaram atividade citotóxica e antiproliferativa maior do que o protótipo natural. Este anel funcionou como um bioisóstero da ligação dupla (PAGLIAI *et al.*, 2006).

Figura 14 - Resveratrol (32) e seus análogos modificados com anel triazólico.



Em 2010, Guantai e colaboradores também exploraram a reação "click" para desenvolver híbridos 1,2,3-triazólicos com atividade antimalárica unindo chalconas a dois importantes agentes contra a malária e o HIV: cloroquina e AZT, respectivamente. Esses híbridos foram unidos através da cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu (I) entre o alcino da chalcona e azido do AZT e da cloroquina, levando aos híbridos **33** e **34** (Esquema 4). Estes compostos foram os que apresentaram os melhores resultados contra cepas de *P. falciparum* (D10, Dd2 e W2) (GUANTAI *et al.*, 2010).

Esquema 4 – Obtenção dos compostos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos 33 e 34 a partir da reação "click" entre alcino terminal de uma chalcona e azidas orgânicas.



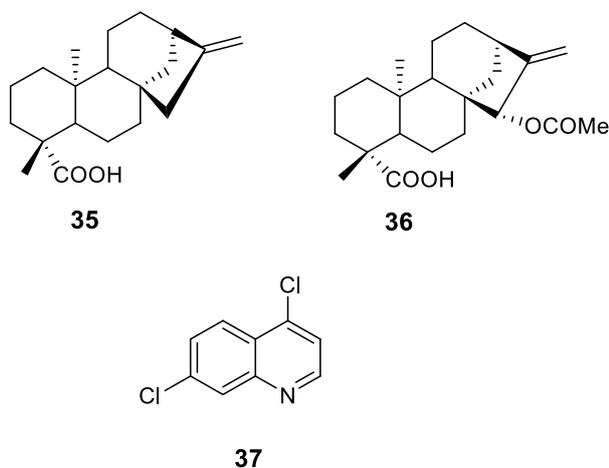
Diante do exposto, a síntese de substâncias contendo em sua estrutura a unidade triazólica torna-se de grande interesse com vistas à avaliação de seu potencial como candidatos a novos fármacos antimaláricos. Sabe-se que os fármacos antimaláricos

disponíveis no mercado têm apresentado grandes limitações no combate à doença. O *P. falciparum*, que é o principal causador da malária em humanos, está cada vez mais resistente às drogas sintéticas rotineiramente utilizadas na terapêutica da malária. Esta resistência tem tornado o tratamento difícil e dispendioso, gerando, assim, a necessidade de se desenvolver novos fármacos antimaláricos (MORGAN; HARITAKUL; KELLER, 2008). Uma estratégia interessante e viável para o desenvolvimento racional desses fármacos é a hibridização molecular que envolve a fusão de duas “estruturas químicas”, geralmente unidas por um “ligante” covalente, onde ambas apresentam um grupo farmacofórico ativo, resultando uma nova substância também ativa.

Atualmente, pesquisadores do grupo do Laboratório de Fitoquímica – FAFAR/UFMG e do Departamento de Engenharia Química da PUC têm utilizado a reação "click" para funcionalizar moléculas complexas. Além do mais, o mesmo grupo da Prof^a Alaíde Braga de Oliveira, tem investigado plantas tradicionalmente utilizadas para tratamento da malária (BATISTA *et al.*, 2013; DOLABELA *et al.*, 2008; OLIVEIRA, ALAÍDE B *et al.*, 2009) e desenvolveu um projeto apoiado pelo programa CNPq PRONEX Rede Malária com resultados promissores. Adicionado a isso, estes grupos têm focado seus estudos no núcleo quinolínico e seus derivados, pois quinolinas constituem uma importante classe de substâncias heterocíclicas, estando presente em diversos produtos naturais com diferentes aplicações terapêuticas (PEREIRA, G R *et al.*, 2014). Assim, o presente trabalho teve como objetivo a síntese de novos “híbridos triazólicos” utilizando diterpenos caurânicos e a 4,7-dicloroquinolina como materiais de partida para a obtenção de produtos inéditos e com potencial atividade antimalárica.

Os produtos naturais utilizados neste trabalho como materiais de partida foram os ácidos caurenóico (**35**) e xilópico (**36**) pela facilidade em serem isolados em uma quantidade satisfatória para posteriores modificações estruturais e por apresentarem diversas atividades biológicas. A outra substância utilizada como material de partida foi a 4,7-dicloroquinolina, um produto comercial (**37**). As estruturas desses compostos estão representadas na **Figura 15**.

Figura 15 - Estruturas químicas das substâncias utilizadas como materiais de partida nesse trabalho.



Essa tese é composta por três capítulos. No capítulo 1 é abordado o isolamento dos diterpenos caurânicos **35** e **36** a partir do fracionamento dos extratos hexânicos de *Wedelia paludosa* e *Xylopiya frutescens*, respectivamente, com o objetivo de se dispor de quantidade suficiente de ambos para os trabalhos descritos no subseqüente capítulo que tratará de síntese orgânica.

O capítulo 2 trata da síntese de derivados triazólicos dos ácidos caurenóico e xilópico, utilizando-se metodologias usuais envolvendo interconversão de grupos funcionais que levarão à formação de um éter contendo a função alcino, formando-se, assim, um “bloco construtor” para uma reação “click”. Esse bloco construtor possibilitará a combinação com várias substâncias funcionalizadas com o grupo azida, obtendo-se ao final da reação, híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos inéditos.

Por fim, o capítulo 3 apresenta a síntese de uma série de produtos triazólicos, derivados da 4,7-dicloroquinolina. Inicialmente foi realizada a funcionalização da quinolina comercial **37** com o grupo azida, seguida por cicloadição com diferentes alcinos terminais comerciais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Sintetizar híbridos inéditos, através da reação "click", partindo de produtos naturais bioativos como os ácidos caurenóico e xilópico e da substância comercial 4,7-dicloroquinolina e avaliar as atividades antimalárica e citotóxica de todas as substâncias obtidas.

2.2 Objetivos Específicos

- Preparar os extratos hexânicos a partir das partes aéreas de *Wedelia paludosa* e dos frutos de *Xylopia frutescens*;
- Isolar os ácidos caurenóico (35) e xilópico (36) a partir dos extratos hexânicos de *W. paludosa* e *X. frutescens*, respectivamente;
- Sintetizar as azidas orgânicas necessárias para as reações "click";
- Sintetizar os éteres propargílicos a partir dos diterpenos caurânicos;
- Sintetizar híbridos triazólicos inéditos, a partir dos alcinos derivados dos ácidos caurenóico e xilópico, por cicloadição com diferentes azidas orgânicas;
- Estudar por *docking* molecular a interação entre a PfATP6 e os derivados caurânicos obtidos;
- Sintetizar híbridos triazólicos inéditos, a partir da 4,7-dicloroquinolina;
- Caracterizar espectroscopicamente todos os compostos isolados e sintetizados;
- Avaliar a atividade antimalárica de todos os compostos obtidos por testes *in vitro* em culturas de *P. falciparum* (W2);

- Avaliar a citotoxicidade *in vitro* de todos os compostos obtidos com atividade antiplasmódica em células HepG2.

3. MÉTODOS E TÉCNICAS GERAIS

3.1 Técnicas experimentais

3.1.1 Pontos de fusão

Os pontos de fusão de todos os compostos foram determinados utilizando o aparelho modelo MQAPF-307 (Microquímica) do Laboratório de Fitoquímica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

3.1.2 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Para CCD foi utilizada sílica gel 60 G (Merck) sobre placa de vidro, com a espessura da camada de sílica de 0,25 mm e placas de sílica gel 60 F₂₅₄ cromatoplaça 20x20 da Merck. As placas foram pulverizadas com reveladores apropriados, descritos a seguir.

- **Iodo sublimado:** O iodo sólido foi colocado em uma cuba e esta foi fechada para se obter uma atmosfera de vapor de iodo.
- **Solução ácida de CAM (Molibdato Cérico Amoniacal):** A um erlenmeyer contendo 5,0 g de sulfato cérico, 25,0 g de molibdato de amônio e 450 mL de água destilada, foram adicionados, sob agitação, 50 mL de ácido sulfúrico concentrado. A solução final foi agitada por 1 hora e estocada na ausência de luz. Para revelação, borrifou-se essa solução nas placas cromatográficas seguido de aquecimento (para tal utilizou-se secador esferográfico)

- **Solução de Anisaldeído Sulfúrico:** Em um erlenmeyer contendo 0,5 mL de anisaldeído foram adicionados, nesta ordem, 10 mL de ácido acético glacial, 85 mL de metanol e 5 mL de ácido sulfúrico, os componentes foram misturados. Para revelação, a solução foi borrifada nas placas cromatográficas seguido de aquecimento (para tal utilizou-se secador esferográfico) (WAGNER; BLADT, 1996).

3.1.3 Cromatografia em coluna

As purificações foram realizadas em colunas cromatográficas utilizando colunas de vidro empacotadas com sílica gel Merck 60 (0,063-0,200 mm; 70-230 mesh ASTM), geralmente na proporção de 100 gramas de sílica gel por grama de mistura a ser cromatografada.

3.2 Técnicas espectroscópicas

3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR, Spectrum One, Perkin-Elmer com sistema ATR no laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia, UFMG.

3.2.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos no equipamento Shimadzu LCMS-IT-TOF equipado com fonte de ionização por electrospray do Departamento de Química, ICEx, UFMG. E no equipamento UPLC-MS/MS ACQUITY Ultra Performance LCTM, Waters, composto por detector de arranjos de diodo (DAD) modelo PDA 2996 e detector de

espectrometria de massas ACQUITY TQ (Water), equipado com fonte de ionização por spray de elétrons Z-spray (ESI) e software Mass Lynx™ (versão 4.1, Waters).

3.2.3 Espectrometria de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN unidimensionais e bidimensionais de ^1H , ^{13}C , DEPT 135, e os mapas de contorno COSY, HMQC e HMBC foram obtidos em espectrômetros BRUKER AVANCE DPX200 e DRX400, ambos do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução (LAREMAR) do Departamento de Química-UFMG. Os solventes utilizados foram CDCl_3 , DMSO- D_6 , MeOD, contendo TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

3.2.4 Preparação de solventes e reagentes (Armarego & Perrin, 1996)

- Acetato de etila, diclorometano e n-hexano comerciais foram destilados (destilação simples) a fim de eliminar a graxa residual;
- Acetona anidra. A acetona comercial ou PA foi mantida sob refluxo com carbonato de potássio (K_2CO_3) durante 2 horas, seguida por destilação e armazenada 24 horas em um frasco de vidro âmbar devidamente vedado sobre peneira molécula 3Å;
- Tetraidrofurano anidro (THF). O THF foi refluxado na presença de sódio metálico e benzofenona até o aparecimento de coloração azul, em seguida o solvente foi destilado e recolhido sendo utilizado imediatamente nas reações;
- Carbonato de potássio anidro (K_2CO_3). O carbonato de potássio foi mantido em mufla a 300°C durante 3 horas, em seguida foi mantido em um dessecador até o seu resfriamento.

CAPÍTULO 1**ISOLAMENTO DE DITERPENOS CAURÂNICOS DE *Wedelia paludosa* D.C. e
Xylopiia frutescens Aubl.**

1. INTRODUÇÃO

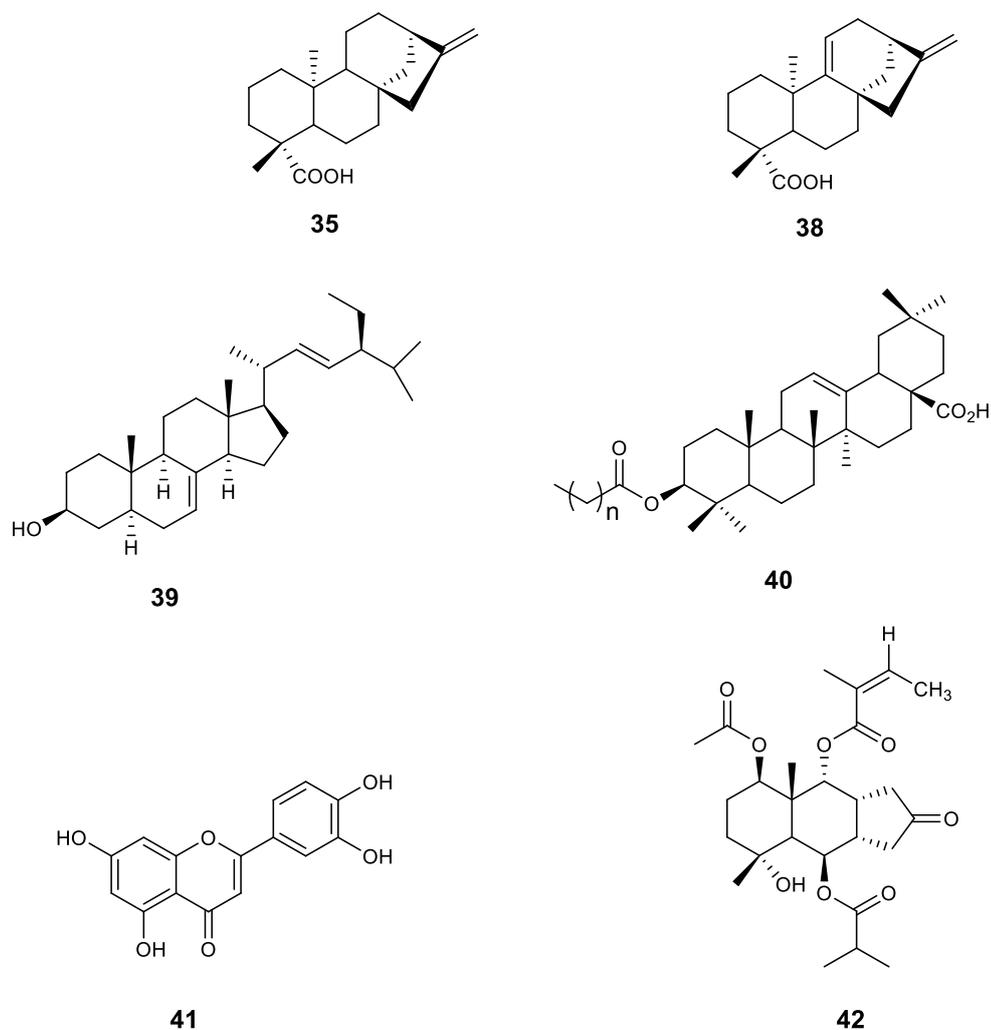
1.1 *Wedelia paludosa*

Wedelia paludosa D.C., pertencente à família Asteraceae, é uma planta herbácea, conhecida popularmente por pseudo-arnica, margaridão, pingo-de-ouro, mal-me-quer-do-brejo, picão-da-praia ou apenas vedélia. Essa planta é amplamente encontrada no Brasil, muito frequente em regiões litorâneas, terrenos baldios e em vegetações ornamentais de vias e praças públicas, sendo utilizada na medicina popular para o tratamento de várias doenças (ROQUE *et al.*, 1987).

Essa espécie vem despertando um grande interesse científico, uma vez que pesquisas realizadas anteriormente evidenciaram a ação anti-inflamatória, anti-hiperalgésica, tripanosomicida, antimicrobiana, hipoglicêmica, anti-nociceptiva e antifúngica de extratos orgânicos obtidos de diferentes partes de *W. paludosa* (BLOCK *et al.*, 1998; BRESCIANI, LOUISIANE FACCIO V *et al.*, 2004). Estudos fitoquímicos realizados com essa espécie relatam o isolamento e identificação de alguns compostos, como ácido caurenóico (**35**) e grandflorênico (**38**); estigmasterol (**39**); glicosídeos de estigmasterol; ésteres derivados do ácido oleanóico (**40**); flavonóide, como a luteolina (**41**), e lactona sesquiterpênica, como a paludolactona (**42**) (**Figura 16**) (BATISTA *et al.*, 2007a; BLOCK *et al.*, 1998; CARVALHO *et al.*, 2001).

O diterpeno ácido caurenóico encontra-se em todas as partes da planta, porém em concentrações maiores na raiz (BATISTA, 2005; BRESCIANI, LOUISIANE FACCIO V *et al.*, 2004). Já a luteolina concentra-se apenas nas folhas e nas flores. A paludolactona é uma nova lactona do tipo eudesmanolídeo, isolada e identificada por (FILHO *et al.*, 2004).

Figura 16 - Estruturas químicas de algumas substâncias isoladas de *Wedelia paludosa*.

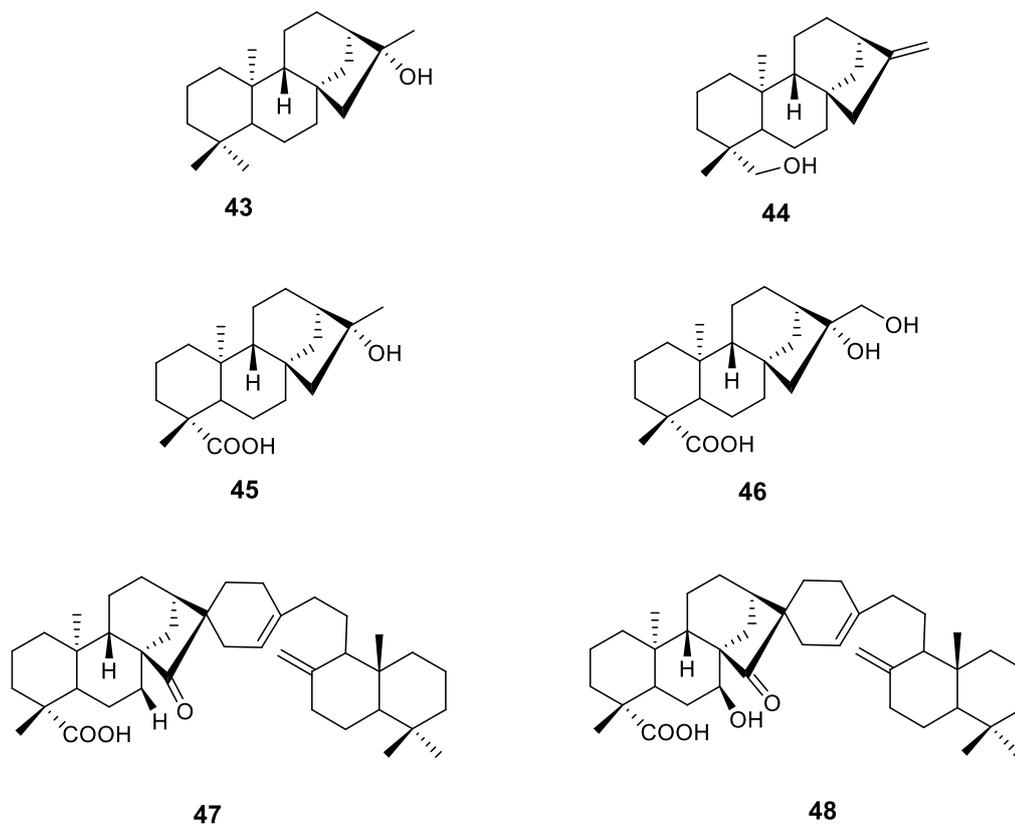


1.2 *Xylopi*a *frutescens*

*Xylopi*a *frutescens* Aubl. é uma árvore de pequeno porte encontrada na região central e sul das Américas, África e Ásia (TAKAHASHI, JACQUELINE A. *et al.*, 1995). No Brasil, estas árvores são comumente denominadas breu, breu-branco, pimenta do sertão, jejerecu, coagerucu, pindaíba, pindaúva, malagueta, entre outros nomes. Essa espécie é utilizada para fins medicinais como agente antimicrobiano, antireumático, analgésico e anti-inflamatório, entre outros usos. O gênero *Xylopi*a é conhecido por

apresentar diterpenos caurânicos com atividade antimicrobiana e tripanossomicida (NGOUELA *et al.*, 1998) como por exemplo, os ácidos xilópico e acutiflórico que apresentaram atividade tripanossomicida (DI-STASI, 2002). Um estudo fitoquímico dos frutos verdes, da casca do caule e das folhas de *X. frutescens*, realizado por Takahashi e colaboradores, levou ao isolamento do sitosterol, de seis diterpenos caurânicos conhecidos como os ácidos caurenóico (**35**) e xilópico (**36**), o *ent*-16 β -hidroxi-caurano (**43**), *ent*-caur-16-en-19-ol (**44**), ácido *ent*-16 β -hidroxi-caur-19-óico (**45**), o ácido *ent*-16 β ,17-dihidroxi-cauran-19-óico (**46**) e dois dímeros diterpênicos, o ácido acutiflórico (**47**) e seu derivado, conhecido como ácido frutóico (**48**) (**Figura 17**) (TAKAHASHI, JACQUELINE A. *et al.*, 1995).

Figura 17 - Estruturas químicas de algumas substâncias isoladas de *Xylopia frutescens*.



2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Isolamento do ácido caurenóico de *Wedelia paludosa*

2.1.1 Coleta e identificação do material vegetal

Partes aéreas da planta foram coletadas no canteiro central da Avenida Afonso Pena, Belo Horizonte, MG, em novembro de 2011. A identificação taxonômica da espécie foi realizada por comparação com exemplar identificado anteriormente pela Prof^a. Dra. Telma Suely Mesquita Grandi (CHIARI, 1996).

2.1.2 Processamento do material vegetal

Logo após sua coleta, o material vegetal foi submetido à secagem, em estufa, em temperatura não superior a 40°C, por 72 horas. Após esse período de secagem, o material foi pulverizado em moinho de facas, obtendo-se 2,455 kg de pó das partes aéreas de *W. paludosa*. A torta do material vegetal foi submetida à percolação exaustiva com *n*-hexano, que após uma rápida filtração utilizando carvão ativado para eliminação de clorofila, foi concentrado até resíduo fornecendo um extrato hexânico (34 g), de consistência pastosa e coloração verde clara.

2.1.3 Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico de *Wedelia paludosa*

Inicialmente, apenas uma alíquota de 5 g do extrato hexânico obtido foi submetido a um fracionamento rápido, por cromatografia em coluna de sílica-gel. Foram utilizados como eluentes: *n*-hexano, mistura de *n*-hexano e diclorometano (1:1) e diclorometano, sendo recolhidas 17 frações de 200 mL cada. As frações 7 e 8 que foram eluídas com *n*-hexano e diclorometano (1:1), foram reunidas de acordo com suas semelhanças em CCD e, após concentração em rotavapor, foram obtidos 1,306 g de um sólido branco. Esse material foi submetido a uma nova coluna cromatográfica, utilizando-se *n*-hexano e misturas sucessivamente mais polares de *n*-hexano e diclorometano

(hexano-DCM 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6). Esse método resultou no isolamento de 434 mg de ácido caurenóico com bom grau de pureza, como observado por CCD.

O restante do extrato hexânico (29 g) foi submetido a uma coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando-se *n*-hexano, misturas de *n*-hexano e diclorometano nas proporções 7:3 e 1:1 e diclorometano, levando ao isolamento de 1,132 g do ácido caurenóico (**35**).

2.2 Isolamento do ácido xilópico de *Xylopiá frutescens*

2.2.1 Coleta e identificação do material vegetal

Os frutos imaturos de *X. frutescens* foram coletados no município de Belém, em maio de 2011, e cedidos, já secos, gentilmente pela Prof^ª. Dr^ª. Márlia Regina Coelho Ferreira, responsável pela coordenação de Botânica do Museu Paraense Emílio Goeldi, Belém (PA), Ministério da Ciência e Tecnologia.

2.2.2 Processamento do material vegetal

Os frutos secos foram pulverizados em moinho de facas e armazenados para posterior extração. Foram obtidos 450 g de pó dos frutos imaturos secos.

Foi realizada uma percolação exaustiva utilizando-se *n*-hexano como solvente, obtendo-se, então, um extrato hexânico, que após a remoção do solvente sob pressão reduzida, obteve-se um sólido branco (5 g). O mesmo foi inicialmente analisado por CCD, mostrando ser constituído principalmente por ácido xilópico (**36**), tendo como segundo composto majoritário o ácido caurenóico (**35**).

2.2.3 Fracionamento cromatográfico do extrato hexânico de *Xylopiá frutescens*

Após uma prévia análise por CCD, o sólido branco obtido (5 g) foi submetido a fracionamento em coluna cromatográfica de sílica-gel. Foram utilizados como eluentes *n*-hexano, misturas sucessivamente mais polares de *n*-hexano e diclorometano nas proporções 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, diclorometano e, por último, acetato de etila. Foram recolhidas frações de 200 mL cada. As frações 23-65, eluídas com *n*-hexano-DCM (1:1) foram reunidas para a obtenção de 350 mg de um sólido que, após recristalização com metanol a quente, forneceu 113 mg do ácido caurenóico, como um sólido cristalino branco. As frações 67-69, eluídas com acetato de etila foram reunidas, obtendo-se após a concentração em rotavapor, 2,321 g de ácido xilópico (**36**) como um sólido branco.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Isolamento dos ácidos caurenóico e xilópico de *Wedelia paludosa* e *Xylopiia frutescens*, respectivamente

Foram obtidos num total 1,566 g de ácido caurenóico (35) através do fracionamento do extrato hexânico, quantidade satisfatória para posteriores transformações químicas, descritas no Capítulo 2.

Assim como o ácido caurenóico, o ácido xilópico (36) foi obtido como substância pura (2,321 g), em quantidade suficiente para ser utilizado como material de partida, mostrando ser o composto majoritário do extrato hexânico de *Xylopiia frutescens*.

3.2 Caracterização espectroscópica dos diterpenos isolados

3.2.1 Caracterização espectroscópica do ácido caurenóico (35)

O ácido *ent*-caur-16-en-19-óico ou, simplesmente, ácido caurenóico (**35**), teve sua identificação comprovada com base em espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT 135 e por comparação com dados da literatura (BATISTA, 2005). Os principais sinais atribuídos para os hidrogênios e todos os sinais de carbono constam na **Tabela 1**, em comparação com os dados da literatura.

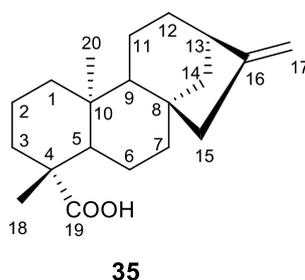
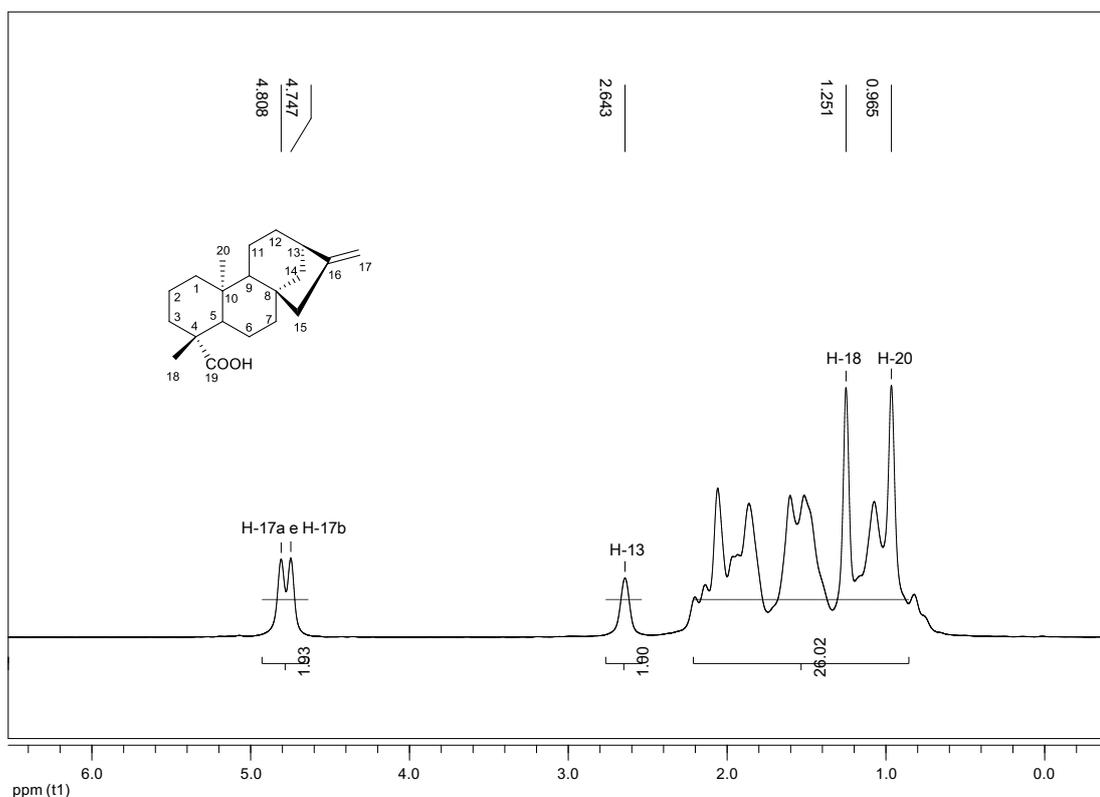


Tabela 1 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C do ácido caurenóico **35 e comparação com dados da literatura.**

Ácido caurenóico (35) (200/50 MHz, CDCl_3). Este trabalho				Ácido caurenóico (35) (200/50 MHz, CDCl_3) (BATISTA, 2005)			
H	δ (ppm), J (Hz)	C	δ (ppm)	H	δ (ppm), J (Hz)	C	δ (ppm)
H-17a	4,80 (sl, 1H)	1	40,6	H-17a	4,79 (sl, 1H)	1	40,7
H-17b	4,74 (sl, 1H)	2	19,0	H-17b	4,73 (sl, 1H)	2	19,1
H-13	2,64 (sl, 1H)	3	37,7	H-13	2,64 (sl, 1H)	3	37,7
H-18	1,25 (s, 3H)	4	43,7	H-18	1,24 (s, 3H)	4	43,2
H-20	0,96 (s, 3H)	5	57,0	H-20	0,95 (s, 3H)	5	57,1
		6	21,8			6	21,8
		7	41,2			7	41,3
		8	44,2			8	44,2
		9	55,0			9	55,1
		10	39,6			10	39,7
		11	18,4			11	18,4
		12	33,0			12	33,1
		13	43,8			13	43,8
		14	39,6			14	39,7
		15	48,9			15	48,9
		16	155,8			16	155,9
		17	103,0			17	103,0
		18	28,9			18	29,0
		19	184,7			19	184,8
		20	15,6			20	15,6

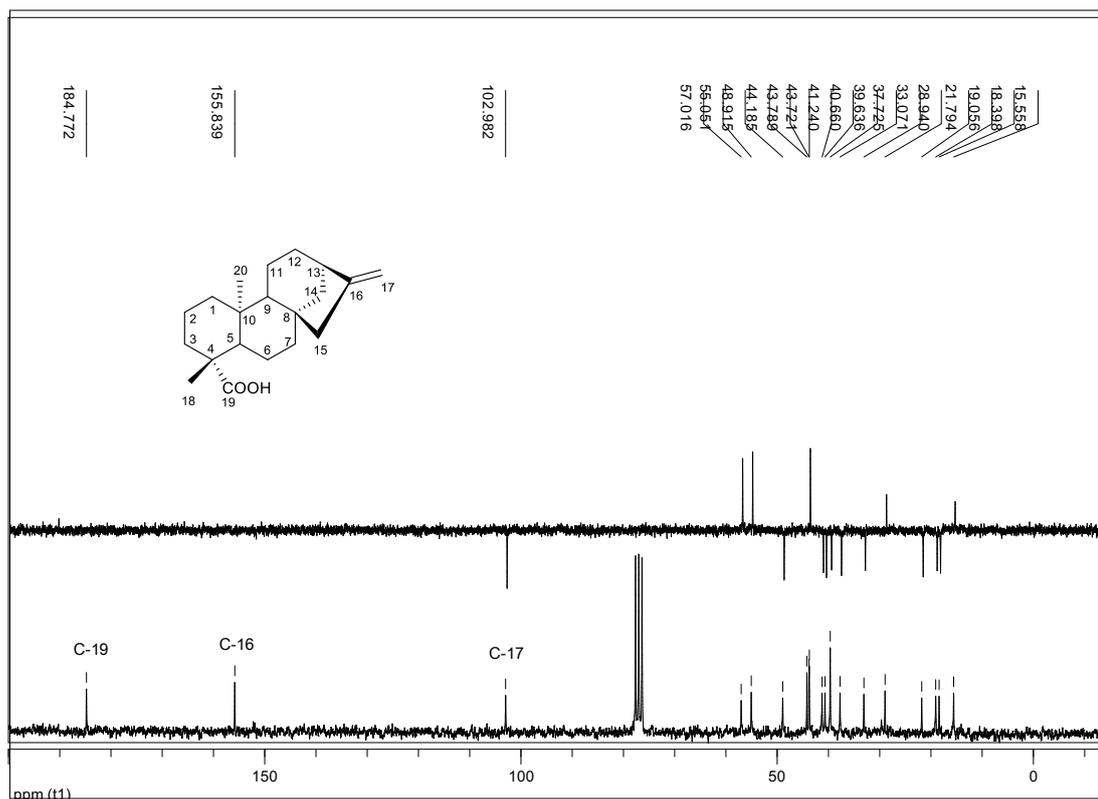
O espectro de RMN de ^1H (**Figura 18**) do ácido caurenóico mostrou dois simpletos largos (sl) em $\delta = 4,8$ e $4,74$, referentes aos hidrogênios da ligação dupla terminal (H-17a e H-17b). Os hidrogênios H-18 e H-20 apareceram como simpletos integrados para três hidrogênios cada um, em $\delta = 1,25$ e $0,96$, respectivamente.

Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H do ácido caurenóico (**35**) (200 MHz, CDCl_3).



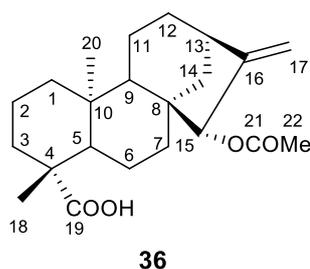
No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 19**) observam-se os sinais em $\delta = 184,7$, região típica de carbono carbonílico, referente ao C-19 (COOH), em $\delta = 155,8$ e $103,0$ característicos de carbonos olefínicos, referentes a C-16 e C-17, respectivamente. Os demais sinais estão de acordo com a literatura e a estrutura proposta.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do ácido caurenóico (35) (50 MHz, CDCl_3).



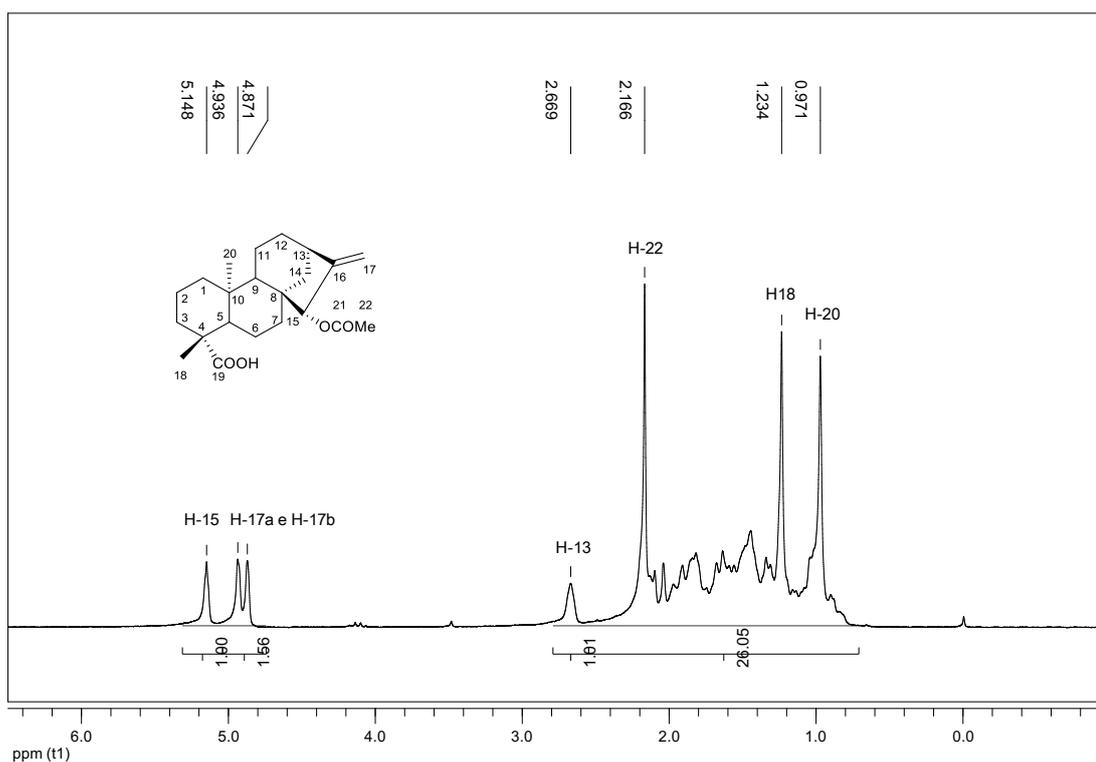
3.2.2 Caracterização espectroscópica do ácido xilópico (36)

O ácido *ent*-15 α -acetoxi-caur-16-en-19-óico ou ácido xilópico (**36**) também teve sua identificação confirmada com base em espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT 135 e por comparação com dados da literatura (TAKAHASHI, JACQUELINE APARECIDA, 1994). Os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C são representados na **Tabela 2**, em comparação com os dados da literatura.



O espectro de RMN de ^1H (**Figura 20**) do composto **36** tem como sinais mais importantes para a determinação de sua estrutura, um simpleto em $\delta = 5,15$ referente ao H-15, um simpleto em $\delta = 2,16$ integrado para 3, indicando a presença de grupo metila de éster (H-22), dois simpletos largos (sl) em $\delta = 4,93$ e $4,87$ integrados para 2 hidrogênios olefínicos, atribuídos aos hidrogênios da ligação dupla exocíclica (H-17a e H-17b), e dois simpletos em $\delta = 1,23$ e $0,97$, referentes aos hidrogênios H-18 e H-20, respectivamente, indicando a presença de dois grupos metila em carbonos tetra-substituídos.

Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H do ácido xilópico (**36**) (200 MHz, CDCl_3).



O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 21**) pode-se observar os sinais das carbonilas C-19 e C-21 em $\delta = 184,7$ e $171,6$, respectivamente, os sinais referentes aos carbonos olefínicos C-16 e C-17 em $\delta = 153,9$ e $106,3$, respectivamente, e um sinal em $\delta = 81,8$ equivalente ao C-15.

Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do ácido xilópico (36) (50 MHz, CDCl_3).

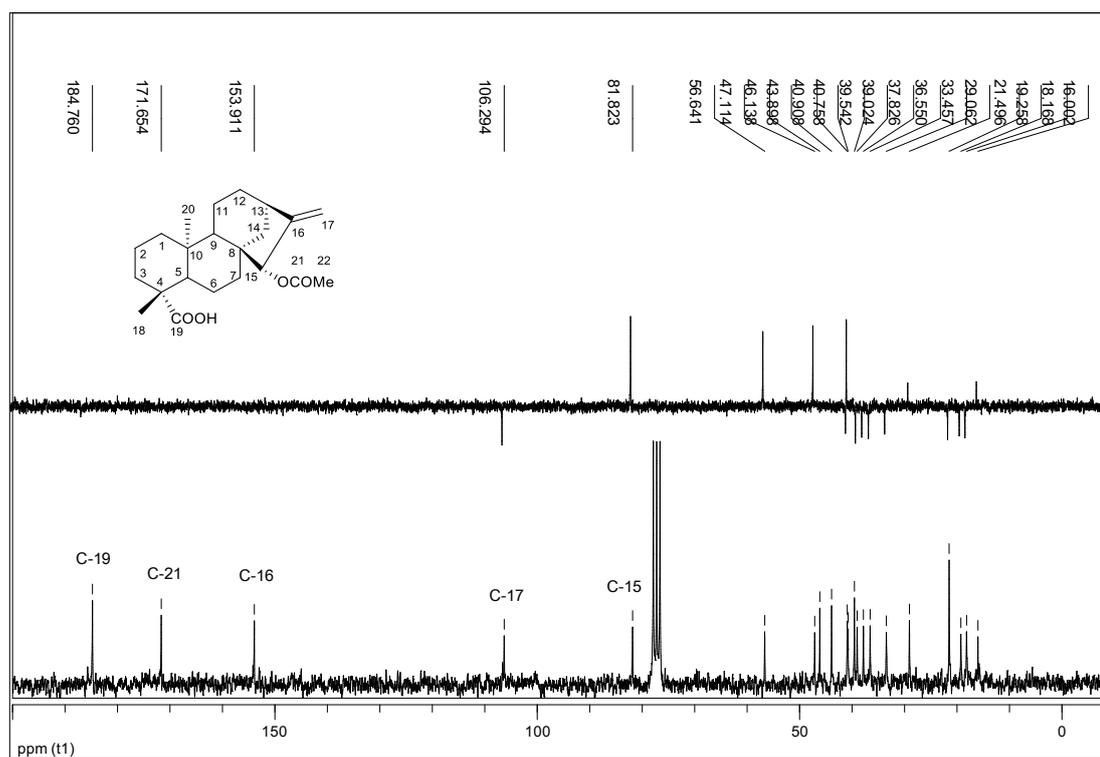


Tabela 2 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do ácido xilópico **36 e comparação com dados da literatura.**

Ácido xilópico (36) (200/50 MHz, CDCl_3) Neste trabalho				Ácido xilópico (36) (200/50 MHz, CDCl_3) (TAKAHASHI, JACQUELINE APARECIDA, 1994)			
H	δ (ppm), J (Hz)	C	δ (ppm)	H	δ (ppm), J (Hz)	C	δ (ppm)
H-15	5,15 (s, 1H)	1	40,9	H-15	5,15 (s, 1H)	1	40,7
H-17a	4,93 (sl, 1H)	2	19,2	H-17a	4,94 (sl, 1H)	2	19,1
H-17b	4,87 (sl, 1H)	3	37,8	H-17b	4,87 (sl, 1H)	3	37,7
H-13	2,66 (sl, 1H)	4	43,9	H-13	2,62 (sl, 1H)	4	43,7
H-22	2,16 (s, 3H)	5	56,6	H-22	2,18 (s, 3H)	5	56,5
H-18	1,23 (s, 3H)	6	21,5	H-18	1,24 (s, 3H)	6	21,3
H-20	0,97 (s, 3H)	7	39,0	H-20	0,97 (s, 3H)	7	38,8
		8	46,1			8	45,9
		9	47,1			9	46,9
		10	39,5			10	39,4
		11	18,1			11	17,9
		12	33,4			12	33,3
		13	40,7			13	40,6
		14	36,5			14	36,4
		15	81,8			15	81,6
		16	153,9			16	153,7
		17	106,3			17	106,1
		18	29,0			18	28,9
		19	184,7			19	184,2
		20	16,0			20	15,8
		21	171,6			21	171,4
		22	21,5			22	21,3

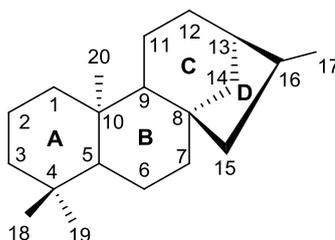
CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS A PARTIR DOS ÁCIDOS CAURENÓICO (35) E XILÓPICO (36)

1. INTRODUÇÃO

Os ácidos caurenóico (**35**) e xilópico (**36**) pertencem à classe dos diterpenos *ent*-caurânicos, os quais possuem um esqueleto tetracíclico rígido, constituído por uma unidade peridro-fenantrênica (anéis A, B e C) e de um anel ciclopentânico (anel D) fundido com o anel C e que é formado por uma ponte de dois carbonos entre C-8 e C-13 (**Figura 22**). O ácido xilópico (**36**), diferencia-se do ácido caurenóico (**35**) apenas pela presença de um grupo acetoxila na posição 15 α . Nos vegetais, os diterpenos caurânicos participam como precursores na biossíntese das giberelinas, fitohormônios, que atuam no crescimento de plantas (BRESCIANI, LOUISIANE FACCIO VERANI, 2003; GHISALBERTI, 1997).

Figura 22 - Esqueleto característico de um diterpeno *ent*-caurânico.

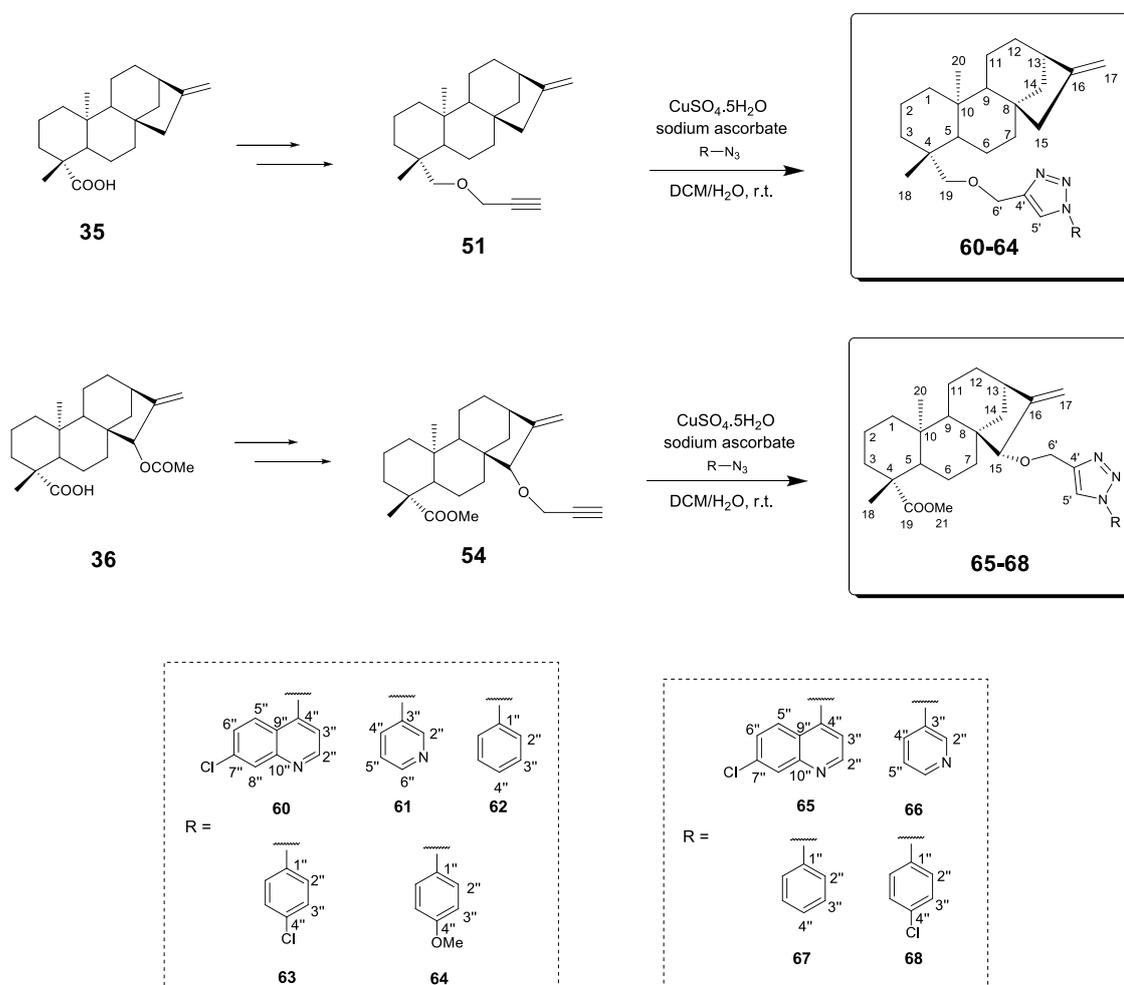


O ácido caurenóico (**35**) é frequentemente encontrado em representantes da família Asteraceae, principalmente em espécies dos gêneros *Wedelia spp*, *Mikania spp*, *Oyedaea spp*, *Baccharis spp*, *Solidago spp*. É comumente encontrado também em espécies da família Annonaceae, como *Xylopia spp*, *Annona spp*. (DE MELO, A C *et al.*, 2001; OLIVEIRA, BRÁS H; SANT'ANA; BASTOS, 2002; VILEGAS; MARCHI; LANÇAS, 1997). Apresenta diversas atividades biológicas, incluindo propriedades antimicrobiana, hipoglicêmica, anti-inflamatória, antiprotozoária, bactericida, tripanossomicida e antinociceptivo (BATISTA; CHIARI; DE OLIVEIRA, 1999; BLOCK *et al.*, 1998; BRESCIANI, LOUISIANE FACCIO V *et al.*, 2004).

O ácido xilópico (**36**) já foi isolado de plantas brasileiras como, por exemplo, de *Xylopi frutescens* e é conhecido por apresentar atividade tripanossimicida contra cepas de *Trypanosoma cruzi* (TAKAHASHI, JACQUELINE A. *et al.*, 1995) e atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* (BOAKYE-YIADOM; FIAGBE; AYIM, 1977).

Considerando as atividades apresentadas pelos diterpenos, ácidos caurenóico (**35**) e xilópico (**36**), tornou-se de interesse a síntese de derivados triazólicos inéditos dos mesmos e esse capítulo descreve as modificações estruturais realizadas objetivando a sua utilização em reações "click" para obtenção de derivados triazólicos (**60-68**) (**Esquema 5**).

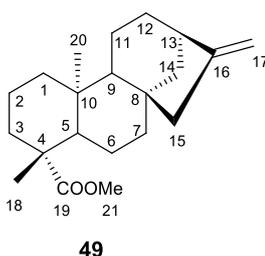
Esquema 5 - Esquema geral para obtenção dos derivados triazólicos a partir dos ácidos caurenóico (35) e xilópico (36).



2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Síntese, dados físico-químicos e espectroscópicos das substâncias obtidas.

2.1.1 Síntese do éster metílico do ácido caurenóico (*ent*-caur-16-en-19-oato de metila) (**49**) (BOECK *et al.*, 2005)



A um balão de 100 mL adicionou-se carbonato de potássio (1,175 g; 8,5 mmol), acetona anidra (100 mL) e deixou-se o sistema sob agitação à temperatura ambiente por 15 minutos, sob atmosfera de nitrogênio. Após esse tempo, adicionou-se o ácido caurenóico (**35**) (500 mg; 1,65 mmol) e o sistema foi mantido em agitação por mais 30 minutos, sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se iodeto de metila (3 mL) mantendo-se o meio reacional à temperatura ambiente e agitação magnética por 6 horas. Após o término da reação (monitorada por CCD, eluente: *n*-hexano/acetato de etila 8:2) adicionou-se acetato de etila e água (50 mL). Em funil de decantação foram realizadas extrações com acetato de etila (3 x 50 mL) e em seguida as fases orgânicas foram reunidas e secadas com sulfato de sódio anidro e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel obtendo-se o produto **49** como um sólido branco (408 mg; 1,29 mmol) com 73% de rendimento.

Dados referentes ao composto **49**:

FM: C₂₁H₃₂O₂

MM: 316,24 g/mol

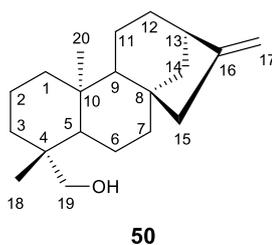
FF: 79,6-80,5 °C; 80-82 °C (BATISTA, 2005).

IV (ATR, cm⁻¹): 2930 e 2852 (C-H), 1722 (C=O), 1656 (C=C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 4,78 (sl, 1H, H-17a), 4,72 (sl, 1H, H-17b), 3,63 (s, 3H, H-21), 2,62 (sl, 1H, H-13), 1,16 (s, 3H, H-18), 0,82 (s, 3H, H-20).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 178 (C-19), 155,7 (C-16), 102,9 (C-17), 57 (C-5), 55 (C-9), 51 (C-21), 48,9 (C-15), 44,1 (C-8), 43,7 (C-13 e C-4), 41,2 (C-7), 40,7 (C-1), 39,6 (C-14), 39,3 (C-10), 38 (C-3), 33 (C-12), 28,7 (C-18), 21,9 (C-6), 19,1 (C-2), 18,3 (C-11), 15,3 (C-20).

2.1.2 Síntese do *ent*-caur-16-en-19-ol (**50**) (BATISTA *et al.*, 2007b)



A um balão de 50 mL adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (150 mg; 3,95 mmol) e o composto **49** (78 mg; 0,24 mmol) solubilizado em THF anidro (10 mL). Deixou-se o meio reacional sob agitação magnética e refluxo por 3 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: *n*-hexano/acetato de etila 7:3) até o material de partida ser totalmente consumido. Ao final da reação gotejou-se acetato de etila para destruir o hidreto de lítio e alumínio em excesso, depois o resíduo obtido foi filtrado usando papel de filtro em um funil de buchner sob vácuo e o filtrado concentrado sob pressão reduzida até a obtenção de um sólido amarelo claro que foi submetido a

purificação em coluna de sílica-gel obtendo 63,9 mg (0,21mmol) do produto **50** como um sólido branco, em 90% de rendimento.

Dados referentes ao composto **50**:

FM: C₂₀H₃₂O

MM: 288,25 g/mol

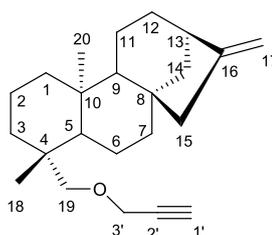
FF: 134 -135 °C; 133-135 °C (BATISTA, 2005).

IV (ATR, cm⁻¹): 3459 (O-H), 2923 e 2853 (C-H), 1656 (C=C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ ppm (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 4,78 (sl, 1H, H-17a), 4,72 (sl, 1H, H-17b), 3,74 (d, 1H, *J*_{19a, 19b} = 10,9, H-19a), 3,42 (d, 1H, *J*_{19b, 19a} = 10,9, H-19b), 2,63 (sl, 1H, H-13), 1 (s, 3H, H-18), 0,95 (s, 3H, H-20).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 155,8 (C-16), 102,9 (C-17), 65,4 (C-19), 56,8 (C-5), 56,1 (C-9), 49 (C-15), 44,1 (C-8), 43,9 (C-4), 41,6 (C-7), 40,4 (C-1), 39,6 (C-14), 39,1 (C-10), 38,6 (C-3), 35,5 (C-13), 33,1 (C-12), 27 (C-18), 20,4 (C-6), 18,2 (C-2), 18,1 (C-11), 18 (C-20).

2.1.3 Síntese do 3'(ent-caur-16-en-19-oxi) prop-1'-ino (**51**)



51

A um balão de 50 mL adicionou-se hidreto de sódio (63 mg; 2,62 mmol) e THF previamente tratado (5 mL) e deixou-se o sistema sob agitação à temperatura ambiente por 15 minutos, sob atmosfera de nitrogênio. Após esse tempo adicionou-se, com o auxílio de uma seringa, o composto **50** (185 mg; 0,64 mmol), solubilizado em THF anidro (10 mL) deixando o sistema sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida adicionou-se brometo de propargila (0,5 mL), também com o auxílio de uma seringa e a mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 horas. Após o término da reação, que foi acompanhada por CCD (eluente: *n*-hexano/diclorometano 1:1), adicionou-se acetato de etila (3 x 50 mL) e água. As fases orgânicas foram reunidas e a solução orgânica resultante foi lavada com solução de NaOH 0,5 M e solução saturada de NaCl. Por fim descartou-se a fase aquosa e adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica para retirar a água do meio. Filtrou-se a solução para se obter, após a purificação em coluna cromatográfica, o composto **51** como um óleo amarelo (119,4 mg; 0,36 mmol) em 57% de rendimento.

Dados referentes ao composto **51**:

FM: C₂₃H₃₄O

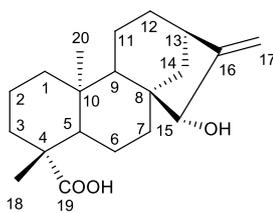
MM: 326,26 g/mol

IV (ATR, cm⁻¹): 3292 (C-H, sp), 2921 e 2851 (C-H, sp³), 2165 (C≡C), 1641 (C=C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 4,8 (sl, 1H, H-17a), 4,74 (sl, 1H, H-17b), 4,11 (s, 2H, H-3'), 3,6 (d, 1H, *J*_{19a, 19b} = 8,7, H-19a), 3,28 (d, 1H, *J*_{19b, 19a} = 8,7, H-19b), 2,64 (sl, 1H, H-13), 2,4 (s, 1H, H-1'), 1 (s, 3H, H-18), 0,95 (s, 3H, H-20).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 155,9 (C-16), 102,9 (C-17), 80,5 (C-19), 73,7 (C-2'), 73,1 (C-1'), 58,5 (C-3'), 56,9 (C-5), 56,2 (C-9), 49,1 (C-15), 44,2 (C-8), 44 (C-4), 41,6 (C-7), 40,5 (C-1), 39,6 (C-14), 39,2 (C-10), 37,8 (C-3), 36,3 (C-13), 33,2 (C-12), 29,7 (C-18), 20,5 (C-6), 18,2 (C-2), 18,4 (C-11), 18,2 (C-20).

2.1.4 Síntese do ácido *ent*-15 α -hidroxi-caur-16-en-19-óico (52) (TAKAHASHI, JACQUELINE A. *et al.*, 1995)



52

A um balão de 100 mL adicionou-se 500 mg do ácido xilópico (**36**) solubilizado em metanol e uma solução de KOH aquosa (10%, 5 mL). O meio reacional foi deixado sob refluxo e agitação magnética. A reação foi monitorada por CCD até a observação do consumo total do material de partida que ocorreu após 6 horas de reação. Após esse tempo a mistura reacional foi acidificada com HCl diluído (10%) e o metanol removido em evaporador rotatório. O resíduo aquoso foi extraído com acetato de etila, a fase orgânica lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e, em seguida, com solução saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi descartada e adicionou-se sulfato de sódio anidro na fase orgânica para retirar a água do meio. Filtrou-se a solução para obter, após a purificação em coluna cromatográfica, o composto **52** como um sólido branco (379 mg; 1,2 mmol) com 86% de rendimento.

Dados referentes ao composto **52**:

FM: C₂₀H₃₀O₃

MM: 318,22 g/mol

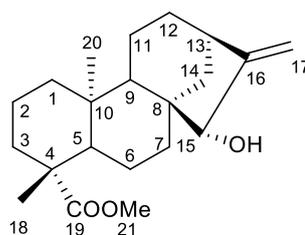
FF: 202-205 °C; 203-205 °C (TAKAHASHI, JACQUELINE APARECIDA, 1994).

IV (ATR, cm⁻¹): 3392 (O-H), 2923 e 2853 (C-H), 1683 (C=O).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 5,10 (sl, 1H, H-17a), 4,96 (d, 1H, *J*_{17b, 17a} = 2,2, H-17b), 3,77 (s, 1H, H-15), 2,66 (sl, 1H, H-13), 1,24 (s, 3H, H-18), 0,97 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 184,1 (C-19), 158,2 (C-16), 104,8 (C-17), 82,5 (C-15), 56,3 (C-5), 45,7 (C-9), 45,4 (C-8), 43,7 (C-4), 40,5 (C-1), 40 (C-13), 39,2 (C-10), 38,8 (C-7), 37,7 (C-3), 36,2 (C-14), 33 (C-12), 28,9 (C-18), 21,4 (C-6), 19 (C-2), 18,2 (C-11), 15,6 (C-20).

2.1.5 Síntese do *ent*-15 α -hidroxi-caur-16-en-19-oato de metila (53) (TAKAHASHI, JACQUELINE A. *et al.*, 1995)



42

O produto 53 foi obtido com 71% (281 mg) de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido branco, conforme procedimento descrito no item 2.1.1.

Dados referentes ao composto 53:

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$

MM: 332,24 g/mol

FF: 210-213 °C; 212-214 °C (TAKAHASHI, JACQUELINE APARECIDA, 1994).

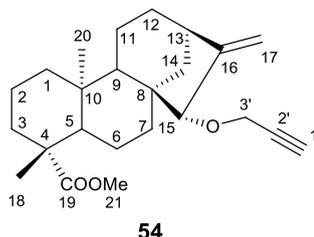
IV (ATR, cm^{-1}): 3459 (O-H), 2923 e 2853 (C-H), 1739 (C=O), 1656 (C=C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 5,07 (sl, 1H, H-17a), 4,93 (sl, 1H, H-17b), 3,74 (s, 1H, H-15), 3,63 (s, 3H, H-21), 2,63 (sl, 1H, H-13), 1,16 (s, 3H, H-18), 0,83 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 178,3 (C-19), 158,5 (C-16), 105 (C-17), 82,7 (C-15), 56,6 (C-5), 51,3 (C-21), 45,9 (C-9), 45,7 (C-8), 44 (C-4), 40,8 (C-1), 40,2 (C-13), 39,2

(C-10), 39,1 (C-7), 38,2 (C-3), 36,5 (C-14), 33,3 (C-12), 28,9 (C-18), 21,7 (C-6), 19,3 (C-2), 18,5 (C-11), 15,7 (C-20).

2.1.6 Síntese do *ent*-15 α -prop-2-iniloxi-caur-16-en-19-oato de metila (**54**)



O produto **54** foi obtido com 65% (119,4 mg) de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um óleo amarelo, conforme procedimento descrito no item 2.1.3.

Dados referentes ao composto **54**:

FM: C₂₄H₃₄O₃

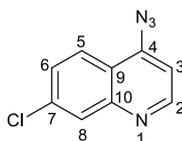
MM: 370,25 g/mol

IV (ATR, cm⁻¹): 3306 (C-H de sp), 2933 e 2855 (C-H de sp³), 2116 (C≡C), 1721 (C=O), 1660 (C=C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 5,14 (sl, 1H, H-17a), 4,94 (sl, 1H, H-17b), 4,43 (sl, 2H, H-3'), 3,75 (s, 1H, H-15), 3,63 (s, 3H, H-21), 2,60 (sl, 1H, H-13), 2,46 (sl, 1H, H-1'), 1,17 (s, 3H, H-18), 0,83 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 178,3 (C-19), 156,7 (C-16), 105,8 (C-17), 88,8 (C-15), 81,0 (C-1'), 74,5 (C-2'), 60,1 (C-3'), 56,7 (C-5), 51,3 (C-21), 46,6 (C-9), 46,4 (C-8), 44 (C-4), 40,8 (C-1), 40,6 (C-13), 39,8 (C-10), 39,3 (C-7), 38,2 (C-3), 36,6 (C-14), 33,5 (C-12), 28,9 (C-18), 21,8 (C-6), 19,3 (C-2), 18,2 (C-11), 15,8 (C-20).

2.1.7 Síntese da 4-azido-7-cloroquinolina (55)



55

A um balão de 100 mL adicionou-se a 4,7-dicloroquinolina (1 g, 5,07 mmol) solubilizada em DMF anidra (30 mL). Em seguida, adicionou-se NaN_3 (1,306 g; 20,1 mmol) e o meio reacional foi mantido sob agitação e aquecimento a 90 °C, por 24 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/acetato de etila 7:3) até o consumo total do material de partida. Após o término da reação adicionou-se acetato de etila e extraiu-se com uma solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Após a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, obteve-se o produto **55** como um sólido amarelo (890 mg; 4,36 mmol; 85,9 % de rendimento).

Dados referentes ao composto **55**:

FM: $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClN}_4$

MM: 204,02 g/mol

PF: 112-113 °C; 115 °C (PEREIRA, G R *et al.*, 2014)

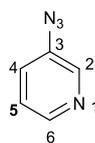
IV (ATR, cm^{-1}): 3036 (C-H de sp^2), 2090 ($-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$); 1572, 1474, 1421 (C=C

aromático); 798 (C-Cl).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8,73 (d, 1H, $J_{2,3} = 4,8$, H-2), 7,97 (d, 1H, $J_{8,6} = 1,9$, H-8), 7,85 (d, 1H, $J_{5,6} = 8,9$, H-5), 7,37 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8,9$, $J_{6,8} = 1,7$, H-6), 7,01 (d, 1H, $J_{3,2} = 4,8$, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 151,37 (C-2), 149,66 (C-10), 146,38 (C-4), 136,53 (C-7), 128,27 (C-8), 127,56 (C-5), 123,81 (C-6), 119,98 (C-9), 108,77 (C-3).

2.1.8 Síntese da 3-azidopiridina (**56**)



56

A um balão de 100 mL contendo uma solução ácida (10% de HCl) de 3-aminopiridina (5 g; 0,053 mol), adicionou-se gota a gota, uma mistura de nitrito de sódio (4,4 g; 0,064 mol) e água (10 mL). Em seguida, gotejou-se nesse balão, sob agitação e a uma temperatura de 0°C, uma solução de NaN_3 (2,68 g; 0,064 mol) em água (10 mL). A reação prosseguiu sob agitação e temperatura ambiente, por 45 minutos. Após este tempo, a mistura reacional foi alcalinizada com solução de Na_2CO_3 e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Obteve-se o produto **56** como um óleo marrom (6,36 g; 60% de rendimento).

Dados referentes ao composto **56**:

FM: $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4$

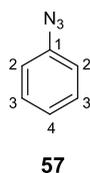
MM: 120,04 g/mol

IV (ATR, cm^{-1}): 3408 e 3034 (C-H de sp^2), 2090 ($-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$); 1571,1474,1421 (C=C aromático).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8,35 – 8,39 (m, 2H, H-2 e H-4), 7,28 – 7,37 (m, 2H, H-5 e H-6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 146,04 (C-2), 141,34 (C-6), 137,17 (C-3), 125,97 (C-4), 124,19 (C-5).

2.1.8 Síntese do azidobenzeno (57)



A um balão de 500 mL contendo uma solução de ácido clorídrico concentrado em água na proporção de 1:1, adicionou-se sob agitação e a 0°C anilina destilada (1 g; 0,010 mol). Em seguida, verteu-se, lentamente ao balão, uma solução de nitrito de sódio (800 mg; 0,013 mol) em água sob agitação e a 0°C . Após 20 minutos de reação, adicionou-se ao meio reacional uma solução de NaN_3 (0,542 mg; 0,013 mol) também em água, mantendo-se a temperatura ambiente e agitação por 40 minutos. Após este período, a mistura reacional foi alcalinizada com solução de Na_2CO_3 e extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Obteve-se o produto **57** como um óleo marrom (575 mg; 4,83 mmol; com 45% de rendimento).

Dados referentes ao composto **57**:

FM: C₆H₅N₃

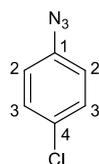
MM: 119,05 g/mol

IV (ATR, cm⁻¹): 3247, 3065 e 3036 (C-H sp), 2090 (–N=N+=N–), 1593, 1506, 1491 e 1455 (C=C aromático).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 7,38 (t, 2H, J_{3,2} = J_{3,4} = 7,6, H-3), 7,18 (d, 1H, J_{4,3} = 7,6, H-4), 7,05 (d, 2H, J_{2,3} = 7,6, H-2).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 140,21 (C-1), 129,96 (C-3), 125,08 (C-4), 119,23 (C-2).

2.1.9 Síntese do 1-azido-4-clorobenzeno (**58**)



58

O produto **58** foi obtido com 51% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um óleo amarelo, conforme procedimento descrito no item 2.1.9.

Dados referentes ao composto **58**:

FM: C₆H₄ClN₃

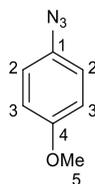
MM: 153,01 g/mol

IV (ATR, cm^{-1}): 3062 (C-H sp), 2091 ($-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$), 1592, 1491 e 1455 (C=C aromático).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 7,31 (d, 2H, $J_{3,2} = 8,7$, H-3), 6,95 (d, 2H, $J_{2,3} = 8,7$, H-2).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 138,92 (C-1), 130,47 (C-4), 130,10 (C-2), 120,52 (C-3).

2.1.10 Síntese do 1-azido-4-metoxibenzeno (**59**)



O produto **59** foi obtido com 57% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um óleo marrom, conforme procedimento descrito no item 2.1.9.

Dados referentes ao composto **59**:

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

MM: 149,06 g/mol

IV (ATR, cm^{-1}): 3394, 3225 (C-H sp), 2100 ($-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$), 1587, 1455 e 1440 (C=C aromático).

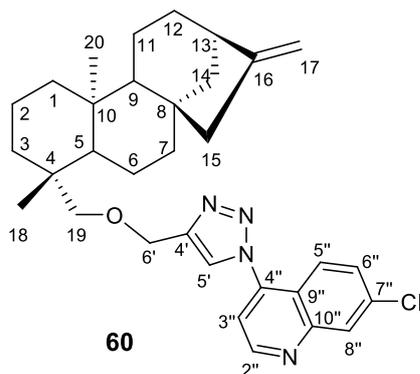
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 6,96 (d, 2H, $J_{2,3} = 9$, H-2), 6,88 (d, 2H, $J_{3,2} = 9$, H-3), 3,79 (s, 3H, H-5).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 156,95 (C-4), 132,29 (C-1), 119,93 (C-2), 115,07 (C-3), 55,50 (C-5).

2.2 Síntese dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos 60-68 - Procedimento geral da reação de cicloadição catalisada por cobre I entre um alcino terminal e uma azida orgânica (reação "click")

A um balão de 50 mL, contendo o alcino (0,11 mmol) e a azida orgânica (0,11 mmol), solubilizados em DCM (2 mL), adicionou-se $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,004 mmol) e uma solução aquosa de ascorbato de sódio (2 mL), previamente preparada com ácido ascórbico (0,033 mmol) e bicarbonato de sódio (0,033 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e temperatura ambiente por 24 horas. Após o consumo do material de partida, observado por CCD (eluente: n-hexano/acetato de etila 1:1) adicionou-se ao meio reacional DCM (30 mL) e extraiu-se com uma solução de EDTA 50% (m/v) e NH_4OH concentrado misturados na proporção de 1:1 em água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica obtendo-se o derivado 1,2,3-triazólico.

2.2.1 Síntese da 7''-cloro-4''-(4'-*ent*-caur-16-en-19-oximetil)-1H-1,2,3-triazol-1'-il) quinolina (60)



O produto **60** foi obtido com 67% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **60**:

FM: C₃₂H₃₉ClN₄O

MM: 530,28 g/mol

FF: 146-148 °C

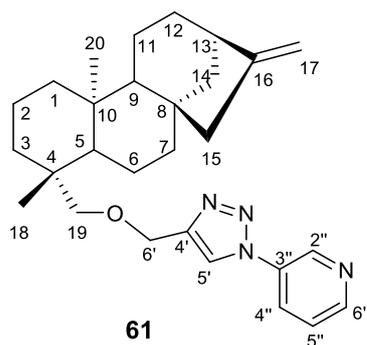
IV (ATR, cm⁻¹): 3078 (C-H de aromático), 2922 e 2849 (C-H de sp³), 1656 (C=C), 1593 e 1562 (C=C aromático), 1117 (C-O de éter).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 9,06 (d, 1H, J_{2'', 3''} = 4,5, H-2''), 8,25 (d, 1H, J_{8'', 6''} = 1,95, H-8''), 8,00 (d, 1H, J_{5'', 6''} = 8,9, H-5''), 7,97 (sl, 1H, H-5'), 7,60 (dd, 1H, J_{6'', 5''} = 8,9, J_{6'', 8''} = 1,95, H-6''), 7,50 (d, 1H, J_{3'', 2''} = 4,5, H-3''), 4,79 (sl, 1H, H-17a), 4,73 (sl, 1H, H-17b), 4,75 (sl, 2H, H-6'), 3,68 (d, 1H, J_{19a, 19b} = 8,8, H-19a), 3,40 (d, 1H, J_{19b, 19a} = 8,8, H-19b), 2,63 (sl, 1H, H-13), 1,01 (s, 3H, H-18), 0,99 (s, 3H, H-20).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 155,8 (C-16), 151,3 (C-2''), 150,2 (C-10''), 147,1 (C-4'), 141,1 (C-4''), 136,9 (C-7''), 129,4 (C-6''), 129,0 (C-8''), 124,5 (C-5''), 123,8 (C-5'), 120,7

(C-9''), 116 (C-3''), 102,9 (C-17), 74,1 (C-19), 65,0 (C-6'), 56,8 (C-9), 56,2 (C-5), 49,0 (C-15), 44,1 (C-8), 43,9 (C-13), 41,6 (C-7), 40,4 (C-1), 39,6 (C-14), 39,2 (C-10), 38,0 (C-4), 36,4 (C-3), 33,1 (C-12), 27,9 (C-18), 20,6 (C-6), 18,4 (C-2), 18,2 (C-11), 18,1 (C-20).

2.2.2 Síntese da 3''-(4'-(*ent*-caur-16-en-19-oximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1'-il) piridina (**61**)



O produto **61** foi obtido com 58,3% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **61**:

FM: C₂₈H₃₈N₄O

MM: 446,3 g/mol

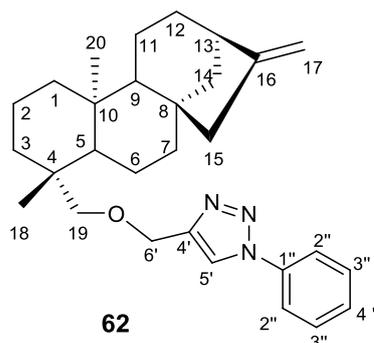
FF: 102-105 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3063 (C-H de aromático), 2923 e 2855 (C-H de sp³), 1659 (C=C), 1586 (C=C aromático), 1108 (C-O de éter).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 9 (d, 1H, $J_{2'', 4''} = 1,6$, H-2''), 8,7 (d, 1H, $J_{6'', 5''} = 4,5$, H-6''), 8,14 (dd, 1H, $J_{4'', 5''} = 8,2$, $J_{4'', 2''} = 1,6$, H-4''), 8 (sl, 1H, H-5'), 7,5 (dd, 1H, $J_{5'', 4''} = 8,2$, $J_{5'', 6''} = 4,5$, H-5''), 4,77 (sl, 1H, H-17a), 4,71 (sl, 1H, H-17b), 4,68 (sl, 2H, H-6'), 3,63 (d, 1H, $J_{19a, 19b} = 8,9$, H-19a), 3,34 (d, 1H, $J_{19b, 19a} = 8,9$, H-19b), 2,61 (sl, 1H, H-13), 0,98 (s, 3H, H-18), 0,96 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 155,7 (C-16), 149,8 (C-2''), 147,4 (C-4'), 141,5 (C-6''), 133,6 (C-3''), 128,0 (C5''), 124,1 (C4''), 120,0 (C-5'), 102,8 (C-17), 73,9 (C-19), 64,9 (C-6'), 56,8 (C-9), 56,1 (C-5), 48,9 (C-15), 44,0 (C-8), 43,9 (C-13), 41,5 (C-7), 40,3 (C-1), 39,5 (C-14), 39,1 (C-10), 37,9 (C-4), 36,3 (C-3), 33,1 (C-12), 27,8 (C-18), 20,5 (C-6), 18,3 (C-2), 18,1 (C-11), 18,0 (C-20).

2.2.3 Síntese do 4'-(*ent*-caur-16-en-19-oximetil)-1'-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (62)



O produto **62** foi obtido com 54% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **62**:

FM: $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}$

MM: 445,3 g/mol

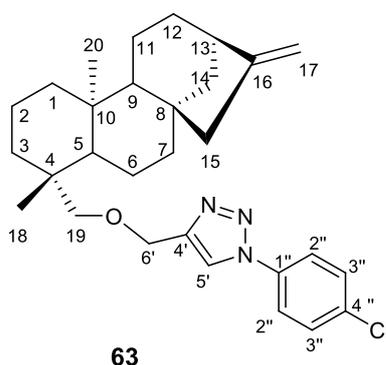
FF: 116-119 °C

IV (ATR, cm^{-1}): 3065 (C-H de aromático), 2925 e 2856 (C-H de sp^3), 1658 (C=C), 1597 (C=C aromático), 1095 (C-O de éter).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 7,94 (s, 1H, H-5'), 7,74 (d, 2H, $J_{2'',3''} = 7,4$, H-2''), 7,43-7,56 (m, 3H, H-3'' e H-4''), 4,78 (sl, 1H, H-17a), 4,72 (sl, 1H, H-17b), 4,68 (s, 2H, H-6'), 3,63 (d, 1H, $J_{19a, 19b} = 9,1$, H-19a), 3,34 (d, 1H, $J_{19b, 19a} = 9,1$, H-19b), 2,63 (sl, 1H, H-13), 0,99 (s, 3H, H-18), 0,98 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 155,8 (C-16), 146,8 (C-4'), 137,1 (C-1''), 129,6 (C-3''), 128,6 (C-4''), 120,5 (C-2''), 120,2 (C-5'), 102,8 (C-17), 73,7 (C-19), 65,0 (C-6'), 56,8 (C-9), 56,1 (C-5), 49,0 (C-15), 44,1 (C-8), 43,9 (C-13), 41,5 (C-7), 40,4 (C-1), 39,6 (C-14), 39,1 (C-10), 37,9 (C-4), 36,3 (C-3), 33,1 (C-12), 27,9 (C-18), 20,5 (C-6), 18,3 (C-2), 18,1 (C-11), 18,0 (C-20).

2.2.4 Síntese do 4'-(*ent*-caur-16-en-19-oximetil)-1'-(4''-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (63)



O produto **63** foi obtido com 57% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **63**:

FM: C₂₉H₃₈ClN₃O

MM: 479,27 g/mol

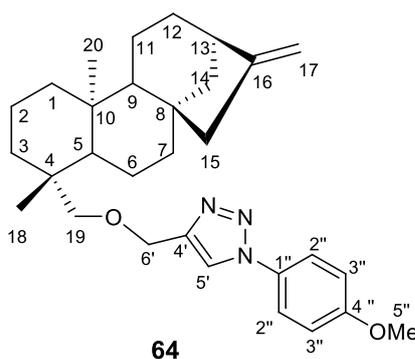
FF: 155-158 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3105 (C-H de aromático), 2922 e 2851 (C-H de sp³), 1660 (C=C), 1596 (C=C aromático), 1115 (C-O de éter).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 7,91 (s, 1H, H-5'), 7,70 (d, 2H, J_{2'',3''} = 8,6, H-2''), 7,50 (d, 2H, J_{3'',2''} = 8,6, H-3''), 4,79 (sl, 1H, H-17a), 4,73 (sl, 1H, H-17b), 4,67 (s, 2H, H-6'), 3,64 (d, 1H, J_{19a,19b} = 9,1, H-19a), 3,34 (d, 1H, J_{19b,19a} = 9,1, H-19b), 2,63 (sl, 1H, H13), 0,99 (s, 3H, H-18), 0,97 (s, 3H, H-20).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 155,8 (C-16), 147,2 (C-4'), 135,6 (C-1''), 134,4 (C-4''), 129,9 (C-3''), 121,6 (C-2''), 120,1 (C-5'), 102,9 (C-17), 73,8 (C-19), 65,1 (C-6'), 56,9 (C-9), 56,1 (C-5), 49,0 (C-15), 44,1 (C-8), 43,9 (C-13), 41,6 (C-7), 40,4 (C-1), 39,6 (C-14), 39,2 (C-10), 38,0 (C-4), 36,3 (C-3), 33,1 (C-12), 27,9 (C-18), 20,5 (C-6), 18,4 (C-2), 18,1 (C-11), 18,0 (C-20).

2.2.5 Síntese do 4'-(*ent*-caur-16-en-19-oximetil)-1'-(4''-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (64)



O produto **64** foi obtido com 78,7% de rendimento após purificação em coluna

cromatográfica, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **64**:

FM: C₃₀H₄₁N₃O₂

MM: 475,32 g/mol

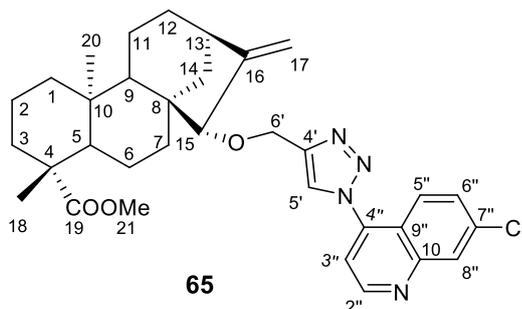
FF: 108-112 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2927 e 2851 (C-H de sp³), 1657 (C=C), 1595 (C=C aromático), 1098 (C-O de éter).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 7,85 (s, 1H, H-5'), 7,63 (d, 2H, J_{2'',3''} = 8,9, H-2''), 7,02 (d, 2H, J_{3'',2''} = 8,9, H-3''), 4,78 (sl, 1H, H-17a), 4,72 (sl, 1H, H-17b), 4,66 (s, 2H, H-6'), 3,86 (s, 3H, H-30), 3,63 (d, 1H, J_{19a, 19b} = 9,1, H-19a), 3,34 (d, 1H, J_{19b, 19a} = 9,1, H-19b), 2,62 (sl, 1H, H-13), 0,99 (s, 3H, H-18), 0,97 (s, 3H, H-20).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 158,7 (C-4''), 155,8 (C-16), 146,6 (C-4'), 130,5 (C-1''), 122,1 (C-2''), 114,7 (C-3''), 120,1 (C-5'), 102,8 (C-17), 73,6 (C-19), 65,0 (C-6'), 56,8 (C-5''), 56,1 (C-9), 55,5 (C-5), 49,0 (C-15), 44,1 (C-8), 43,9 (C-13), 41,5 (C-7), 40,4 (C-1), 39,6 (C-14), 39,1 (C-10), 37,9 (C-4), 36,3 (C-3), 33,1 (C-12), 27,9 (C-18), 20,5 (C-6), 18,3 (C-2), 18,1 (C-11), 18,0 (C-20).

2.2.6 Síntese do 7''-Cloro-4''-(*ent*-caur-16-en-15-oximetil-19-oato de metila)-1*H*-1,2,3-triazol-1'-il) quinolina (65)



O produto **65** foi obtido com 47% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **65**:

FM: C₃₃H₃₉ClN₄O₃

MM: 574,27 g/mol

FF: 133-136 °C

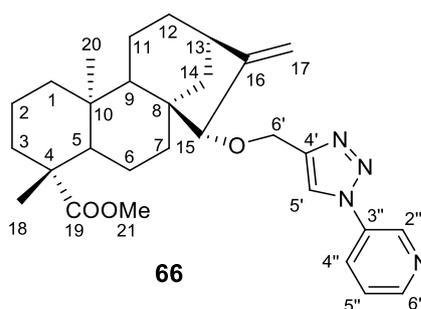
IV (ATR, cm⁻¹): 3073 (C-H de aromático), 2936 e 2855 (C-H de sp³), 1720 (C=O), 1660 (C=C), 1587 e 1552 (C=C aromático), 1110 (C-O de éter).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 9,08 (d, 1H, J_{2'',3''} = 4,6, H-2''), 8,25 (d, 1H, J_{8'',6''} = 1,2, H-8''), 8,09 (sl, 1H, H-5'), 8,02 (d, 1H, J_{5'',6''} = 8,9, H-5''), 7,61 (dd, 1H, J_{6'',5''} = 8,9, J_{6'',8''} = 1,2, H-6''), 7,53 (d, 1H, J_{3'',2''} = 4,6, H-3''), 5,21-4,94 (m, 4H, H-17a e H17-b, H6'a e

H6'b), 3,82 (s, 1H, H-15), 3,65 (s, 3H, H-21), 2,62 (sl, 1H, H-13), 1,17 (s, 3H, H-18), 0,85 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 177,9 (C-19), 156,7 (C-16), 151,3 (C-2''), 150,0 (C-10''), 147,1 (C-4'), 141,0 (C-4''), 136,9 (C-7''), 129,4 (C-6''), 128,8 (C-8''), 124,5 (C-5''), 124,1 (C-5'), 120,6 (C-9''), 115,9 (C-3''), 105,2 (C-17), 90,1 (C-15), 66,5 (C-6'), 56,6 (C-5), 51,1 (C-21), 46,6 (C-9), 46,3 (C-8), 43,7 (C-4), 40,7 (C-1), 40,3 (C-13), 39,9 (C-10), 39,0 (C-7), 37,9 (C-3), 36,3 (C-14), 33,2 (C-12), 28,6 (C-18), 21,6 (C-6), 19,0 (C-2), 18,0 (C-11), 15,5 (C-20).

2.2.7 Síntese do 3''-(4'-(*ent*-caur-16-en-15-oximetil-19-oato de metila)-1*H*-1,2,3-triazol-1'-il) piridina (**66**)



O produto **66** foi obtido com 59,4% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **66**:

FM: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$

MM: 490,29 g/mol

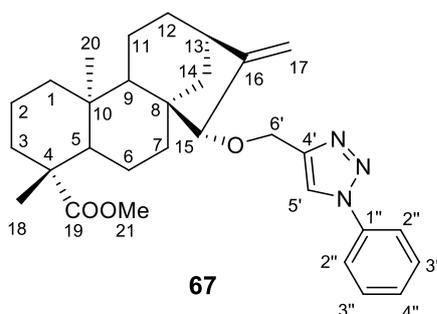
FF: 112-115 °C

IV (ATR, cm^{-1}): 2939 (C-H de sp^3), 1721 (C=O), 1611 (C=C), 1562 (C=C aromático), 1114 (C-O de éter).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8,99 (d, 1H, $J_{2'', 4''} = 1,9$, H-2''), 8,66 (d, 1H, $J_{6'', 5''} = 3,9$, H-6''), 8,15-8,07 (m, 2H, H-4'' e H-5''), 7,51-7,44 (m, 1H, H-5''), 5,09-4,88 (m, 4H, H-17a e H-17b, H6'a e H6'b), 3,73 (s, 1H, H-15), 3,59 (s, 3H, H-21), 2,56 (sl, 1H, H-13), 1,12 (s, 3H, H-18), 0,85 (s, 3H, H-20).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 177,9 (C-19), 156,6 (C-16), 149,7 (C-2''), 147,4 (C-4'), 141,4 (C-6''), 133,6 (C-3''), 128,0 (C5''), 124,2 (C4''), 120,4 (C-5'), 105,3 (C-17), 90,0 (C-15), 66,5 (C-6'), 56,5 (C-5), 51,0 (C-21), 46,5 (C-9), 43,6 (C-8), 40,6 (C-4), 40,3 (C-1), 39,8 (C-10), 39,0 (C-13), 37,9 (C-7), 36,3 (C-3), 33,2 (C-14), 28,6 (C-12), 21,6 (C-18), 20,9 (C-6), 19,0 (C-2), 18,0 (C-11), 15,5 (C-20).

2.2.8 Síntese do 4'-(*ent*-caur-16-en-15-oximetil-19-oato de metila)-1'-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (67)



O produto **67** foi obtido com 60% de rendimento após purificação em coluna

cromatográfica, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **67**:

FM: C₃₀H₃₉N₃O₃

MM: 489,30 g/mol

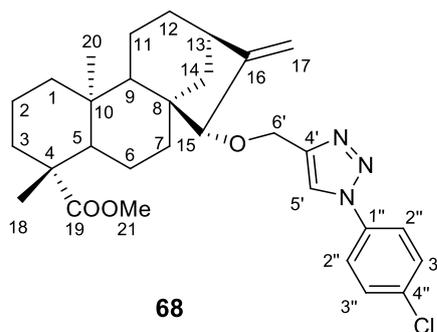
FF: 127-129 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2934 e 2854 (C-H de sp³), 1720 (C=O), 1660 (C=C), 1598 (C=C aromático), 1109 (C-O de éter).

RMN de 1H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8,02 (s, 1H, H-5'), 7,75 (d, 2H, J_{2'',3''} = 7,2, H-2''), 7,40-7,56 (m, 3H, H-3'' e H-4''), 4,91-5,11 (m, 4H, H-17a e H17-b, H6'a e H6'b), 3,77 (s, 1H, H-15), 3,63 (s, 3H, H-21), 2,59 (sl, 1H, H-13), 1,16 (s, 3H, H-18), 0,83 (s, 3H, H-20).

RMN de 13C (50 MHz, CDCl₃): 178,0 (C-19), 156,7 (C-16), 137,0 (C-1''), 129,6 (C-3''), 128,6 (C-4''), 120,5 (C-2''), 105,2 (C-17), 89,9 (C-15), 66,7 (C-6'), 56,5 (C-5), 51,0 (C-21), 46,5 (C-9), 46,3 (C-8), 43,7 (C-4), 40,7 (C-1), 40,3 (C-13), 39,8 (C-10), 39,0 (C-7), 37,9 (C-3), 36,3 (C-14), 33,3 (C-12), 28,6 (C-18), 21,6 (C-6), 19,0 (C-2), 18,0 (C-11), 15,5 (C-20).

2.2.9 Síntese do 4'-(*ent*-caur-16-en-15-oximetil-19-oato de metila)-1'-(4''-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (68)



O produto **68** foi obtido com 56% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 2.2.

Dados referentes ao composto **68**:

FM: C₃₀H₃₈ClN₃O₃

MM: 523,26 g/mol

FF: 141-144 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2922 e 2853 (C-H de sp³), 1721 (C=O), 1599 (C=C aromático), 1110 (C-O de éter).

RMN de 1H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 7,99 (sl, 1H, H-5'), 7,70 (d, 2H, J_{2'',3''} = 8,7, H-2''), 7,50 (d, 2H, J_{3'',2''} = 8,7, H-3''), 4,92-5,11 (m, 4H, H-17a e H17-b, H6'a e H6'b), 3,77 (s, 1H, H-15), 3,64 (s, 3H, H-21), 2,60 (sl, 1H, H-13), 1,17 (s, 3H, H-18), 0,84 (s, 3H, H-20).

RMN de 13C (50 MHz, CDCl₃): 178,0 (C-19), 156,8 (C-16), 147,2 (C-4'), 135,6 (C-1''), 134,5 (C-4''), 129,9 (C-3''), 121,7 (C-2''), 120,4 (C-5'), 105,3 (C-17), 90,0 (C-15), 66,7 (C-6'), 56,6 (C-5), 51,1 (C-21), 46,6 (C-9), 46,4 (C-8), 43,8 (C-4), 40,7 (C-1), 40,4 (C-

13), 39,9 (C-10), 39,1 (C-7), 37,9 (C-3), 36,4 (C-14), 33,3 (C-12), 28,7 (C-18), 21,6 (C-6), 19,1 (C-2), 18,1 (C-11), 15,6 (C-20).

2.3 Avaliação da atividade antimalárica e da citotoxicidade *in vitro* dos ácidos caurenóico, xilópico e das substâncias sintetizadas a partir destes

As substâncias isoladas e sintetizadas foram submetidas aos ensaios *in vitro* para avaliação da atividade antimalárica em culturas de *P. falciparum* cloroquina-resistente (W2) e de sua citotoxicidade em células de hepatoma humano (HepG2) sendo os resultados expressos como concentração inibitória 50% (CI₅₀) e concentração citotóxica 50% (CC₅₀). Para a amostra considerada ativa foi calculado o índice de seletividade que é dado pela razão entre o valor obtido de CC₅₀ para células HepG2 e o valor de CI₅₀ para *P. falciparum*. O índice de seletividade permite inferir se a amostra possui um efeito direcionado ao parasito ou se sua ação é uma consequência da sua toxicidade celular.

A metodologia empregada para os ensaios *in vitro* contra *P. falciparum* foi o teste colorimétrico que avalia a viabilidade celular pela quantificação da enzima lactato desidrogenase do parasito (*p*LDH) (MAKLER *et al.*, 1993), com algumas modificações (NKHOMA; MOLYNEUX; WARD, 2007).

2.3.1 Cultivo *in vitro* das fases intraeritrocitárias de *Plasmodium falciparum* (W2)

Parasitas da cepa cloroquina-resistente W2 foram cultivados em hemácias humanas, sob condições estabelecidas por (TRAGER; JENSEN, 1976). Resumidamente, os parasitos foram cultivados em placas de cultivo em meio RPMI-1640 suplementado com 25 mM de HEPES, 21 mM de bicarbonato de sódio, 300 mM de hipoxantina, 11 mM de glicose, 40 mg/mL de gentamicina, 10% (v/v) de plasma humano inativado (meio completo) e hematócrito a 5%. As placas foram mantidas a 37° C em

dessecadores, nos quais as concentrações adequadas (5%) de O₂ e CO₂ foram obtidas pela combustão de uma vela; foram realizadas trocas diárias do meio de cultura. A parasitemia foi monitorada diariamente em esfregaços, corados com Giemsa, e visualizados em microscópio óptico com aumento de mil vezes (1000x). Antes de cada teste de atividade antimalárica, os parasitos do cultivo foram sincronizados pelo método do sorbitol (LAMBROS; VANDERBERG, 1979).

2.3.2 Determinação da parasitemia

Foram preparados esfregaços sanguíneos de cultivo, secos ao ar, fixados com metanol e corados com solução recém diluída de Giemsa, na proporção de três gotas para cada 1mL de solução salina tamponada pH 6,8. Após 10 minutos, as lâminas foram lavadas em água corrente, secas ao ar e examinadas ao microscópio óptico com objetiva de imersão (1000x). A parasitemia foi determinada por contagem do número de hemácias infectadas. No caso de parasitemias maiores que 5%, cerca de 1000 hemácias foram contadas. No caso de infecções muito baixas, menores que 5%, foram contadas 6000 hemácias. Nesse caso, a avaliação foi feita pela estimativa do número total de hemácias por campo microscópico em um total de 50 a 100 campos, estimando-se o número de hemácias infectadas. A parasitemia foi expressa em percentagem de hemácias parasitadas.

2.3.4 Avaliação da atividade antimalárica *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* pela quantificação da enzima pLDH

Culturas sincronizadas com 2% de parasitemia, no estágio de anel e 1% de hematócrito, foram distribuídas em microplacas de 96 poços colocando-se 180 μ L por poço. As substâncias foram adicionadas em diferentes concentrações na placa contendo os parasitos. Os poços controles (sem a adição de drogas) continham hemácias normais não infectadas chamados de controle negativo ou hemácias infectadas chamadas como controle positivo. A cloroquina foi utilizada como antimalárico padrão. Cada substância foi testada em triplicata. Após 48h de incubação, com o objetivo de promover a lise das hemácias, as microplacas foram

congeladas (-20 °C) e descongeladas (t.a.) por duas vezes. Em uma nova placa de 96 poços foram adicionados 100 µL/poço do reagente Malstat, que foi preparado solubilizando-se em 200 mL de água destilada: 400 µL Triton X-100, 4 g de L-lactato de sódio, 1,32 g de Tris e 22 mg de 3-acetilpiridina adenina dinucleotídeo (APAD). Na mesma placa adicionou-se 25 µL/poço da solução NBT/PES, composta por 160 mg de Nitro Blue Tetrazolium Salt (NBT) e 8 mg de etosulfato de fenazina (PES), em 100 mL de água destilada. Todos os reagentes foram adquiridos de Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO. Por fim, 15 µL do conteúdo de cada poço da placa teste foram adicionados a esta segunda placa que foi incubada por 1h, 37 °C, ao abrigo da luz. A leitura foi feita em espectrofotômetro, no comprimento de onda de 540 nm (NKHOMA *et al.*, 2007). A média de produção de pLDH dos controles positivos foi considerada como 100% de viabilidade, já os negativos, como 0% de viabilidade. A partir desses dois valores, foi calculada a viabilidade dos parasitos mantidos tanto em contato com as amostras teste como com a cloroquina.

A viabilidade do parasito na presença das amostras teste foi demonstrada em curvas de inibição em função de regressão não-linear para determinar a dose inibitória do crescimento de 50% dos parasitos (CI₅₀), com o auxílio do programa OriginPro versão 8.5.

2.3.5 Cultivo de células HepG2 e ensaios de citotoxicidade

A linhagem celular HepG2 A16, derivada de um hepatoblastoma primário humano, foi cultivada a partir de ampola criopreservada de um cultivo originalmente cedido pelo Dr^a. Luciana Maria Silva, da Fundação Ezequiel Dias (FUNED/MG). As células foram mantidas em meio RPMI suplementado com 5% de Soro Fetal Bovino (SFB, Invitrogen, Carlsbad, CA) e 40 mg/mL de gentamicina. O meio foi substituído a cada dois dias e, quando as culturas alcançavam confluência de 80%, as mesmas eram repicadas ou utilizadas nos ensaios de citotoxicidade.

As substâncias ativas contra *P. falciparum* foram submetidas aos testes de citotoxicidade *in vitro* a fim de determinar se a ação desses compostos foi seletiva contra o parasito ou se sua ação foi devida à alta citotoxicidade. As amostras foram

testadas em triplicata. As células foram retiradas da garrafa adicionando-se 1 mL de tripsina (Sigma-Aldrich), incubadas a 37 °C por 5 min, re-suspendidas em 10 mL de meio completo e centrifugadas a 1500 rpm durante 5 min. Após descartar o sobrenadante e re-suspender o sedimento em meio de cultura RPMI completo, as células foram distribuídas em microplacas de 96 poços (4×10^5 células/100 μ L por poço) e incubadas em estufa de CO₂ a 37° C por 24h para que as mesmas ficassem aderidas à placa. Em seguida, foram adicionados 100 μ L de meio de cultura completo contendo diferentes concentrações das amostras testadas (extratos/frações/substâncias puras) em triplicata. Ao final deste período, o sobrenadante foi removido e foram adicionados 18 μ L/poço de uma solução brometo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ila)-2,5-difeniltetrazol (MTT) (Sigma-Aldrich), um sal tetrazólico, na concentração de 6 mg/mL, em água destilada. Após 1h30 de incubação com o MTT, adicionou-se DMSO a cada poço (180 μ L/poço). Este ensaio foi realizado de acordo com o protocolo descrito por (MOSMANN, 1983), com modificações. As microplacas foram lidas em espectrofotômetro com filtro de 570 nm. A dose letal mínima que inibe em 50% o crescimento das células na presença das amostras teste e de antimaláricos como controles foi determinada em comparação com células cultivadas sem amostras teste, consideradas 100% de crescimento (DE PILLA VAROTTI *et al.*, 2008).

2.4 Estudos de *docking* molecular

Inicialmente as estruturas 3D dos derivados caurânicos foram geradas e checadas em relação ao seu estado protonado em pH 7.4 e as respectivas conformações tautoméricas através do software MarvinSketch (CHEMAXON, 2014). Em seguida, o refinamento de todas as estruturas foi realizado pelo método semi-empírico PM7 (STEWART, JAMES J P, 2013) e o método de otimização padrão implementado no software MOPAC2012 (BAKER, 1986; STEWART, J.J.P., 2008). As estruturas refinadas, então, foram convertidas em arquivos PDBQT (formato de arquivo utilizado pelo software AutoDock) e os valores atômicos Gasteiger foram assinalados para cada composto (GASTEIGER; MARSILI, 1980). A preparação do arquivo PDBQT do receptor PfATP6 (receptor cálcio ATPase) e o processo de “*redocking*” mostrou uma

boa sobreposição entre o ligante cristalográfico e as conformações preditas com valor de desvio de raiz quadrada media (RMSD) de 1,12 Å (GUIMARÃES *et al.*, 2015). Todos os arquivos PDBQT foram gerados por meio de ferramentas AutoDock (MORRIS *et al.*, 2009). A caixa de grade foi centrada no ligante abrangendo todo o local de ligação. O processo de ancoragem rígida foi realizado por AutoDock Vina (TROTT; OLSON, 2010), com exaustividade ajustado para 8. Além disso, a lipofilia foi calculada utilizando o software ALOGPS 2.1 (TETKO; PODA, 2004). Finalmente, o software Discovery Studio v.4.0 foi utilizado para analisar as conformações de ligação (ACCELRYS SOFTWARE INC., 2012).

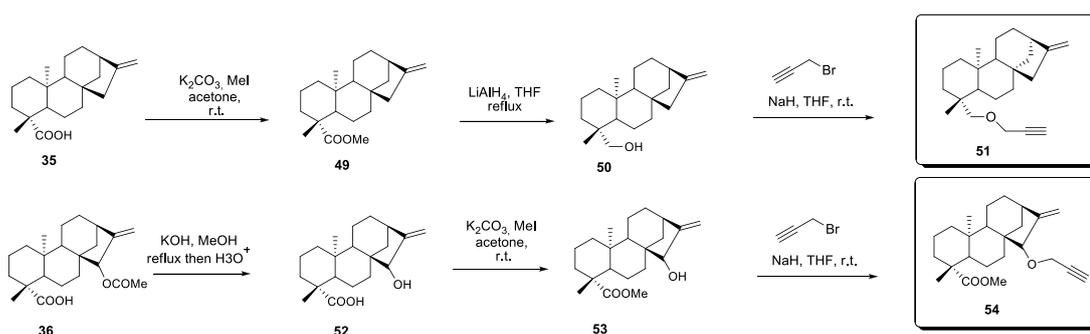
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Produtos, rendimentos, espectros e principais mecanismos das principais reações

3.1.1 Síntese dos híbridos triazólicos derivados dos diterpenos caurânicos via reação "click"

Os híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (**60-69**) foram sintetizados a partir de modificações estruturais dos diterpenos caurânicos **35** e **36**, obtendo-se os alcinos terminais correspondentes **51** e **54**. Duas rotas diferentes foram exploradas para a obtenção desses alcinos, como mostrado no **Esquema 6**.

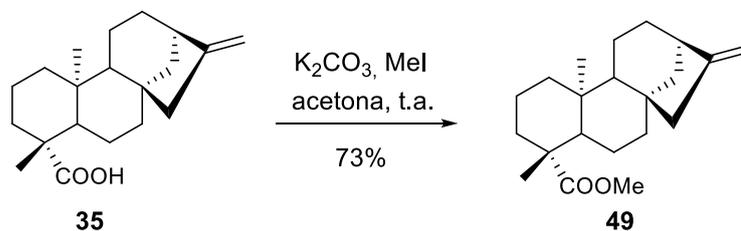
Esquema 6 - Síntese dos alcinos terminais (**61** e **64**) a partir dos ácidos caurenóico e xilópico.



A primeira etapa da rota sintética via ácido caurenóico (**35**) consistiu na metilação do ácido carboxílico de **35** resultando na formação do *ent*-caur-16-en-19-oato de metila (**49**) (**Esquema 7**). Para tal reação, foi seguida a metodologia descrita por Boeck e colaboradores que utilizaram iodeto de metila como agente esterificante, na presença de carbonato de potássio anidro, em acetona anidra (BOECK *et al.*, 2005). Este método geralmente fornece rendimentos superiores a 95%, no entanto, neste trabalho obteve-se um rendimento de 73%, que pode ser justificado pelo maior impedimento

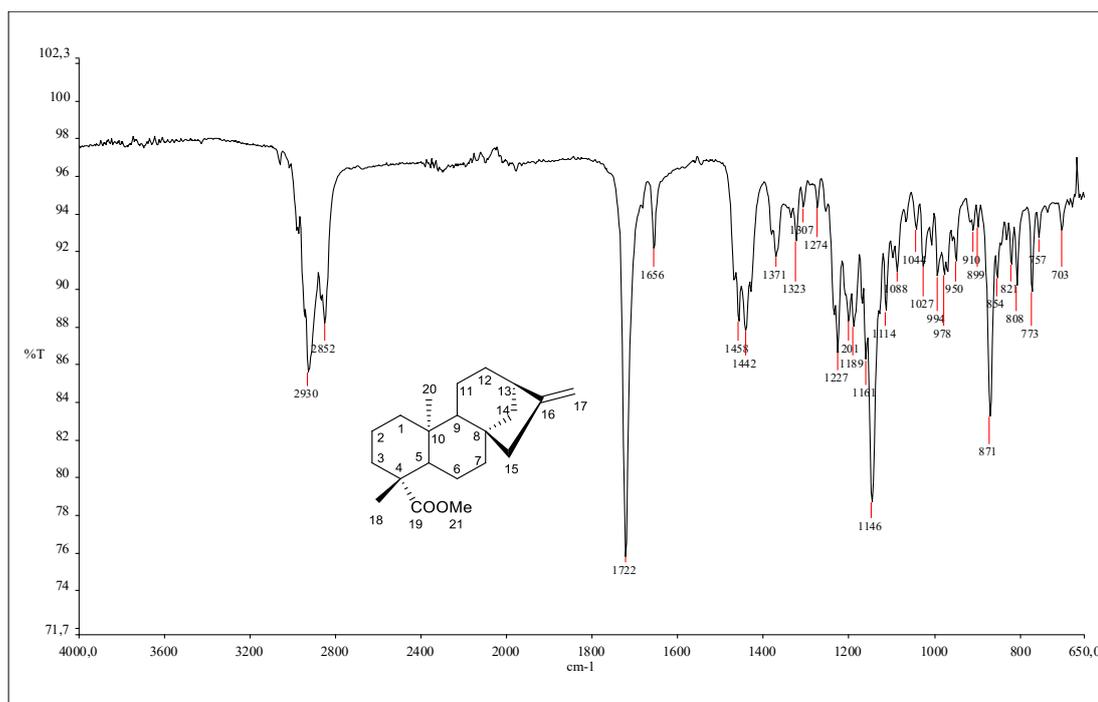
especial do grupo carboxila no esqueleto caurânico o que dificulta o ataque, via S_N2 , ao iodeto de metila.

Esquema 7 - Síntese do ent-caur-16-en-19-oato de metila (49).



O caurenoato de metila (**49**) foi caracterizado por espectroscopia no IV, RMN de 1H , ^{13}C e DEPT 135 e espectrometria de massa. No espectro no IV (**Figura 23**) observou-se uma banda intensa em 1722 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação $C=O$ de carbonila de éster. Além disso, observou-se também uma banda de baixa intensidade em 1656 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $C=C$ e bandas de absorção em 2930 e 2852 cm^{-1} , correspondentes ao estiramento das ligações $C-H$ de carbono sp^3 (BARBOSA, 2007).

Figura 23 - Espectro no infravermelho do caurenoato de metila (49) (ATR).



No espectro de RMN de ^1H (**Figura 24**) e no espectro de RMN de ^{13}C de **49** (**Figura 25**) foram observados, essencialmente, os mesmos sinais obtidos para o ácido caurenóico, diferindo-se apenas na presença de um simpleto integrado para três hidrogênios em $\delta = 3,63$ correspondente ao H-21 no espectro de RMN de ^1H , e no aparecimento de um sinal em $\delta = 51$ referente ao C-21 no espectro de RMN de ^{13}C , ambos atribuídos ao grupo metila da função éster. Além disso, no espectro de RMN de ^{13}C observou-se um sinal em $\delta = 178$, referente ao C-19, típico de ligação C=O de carbonila de éster (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000).

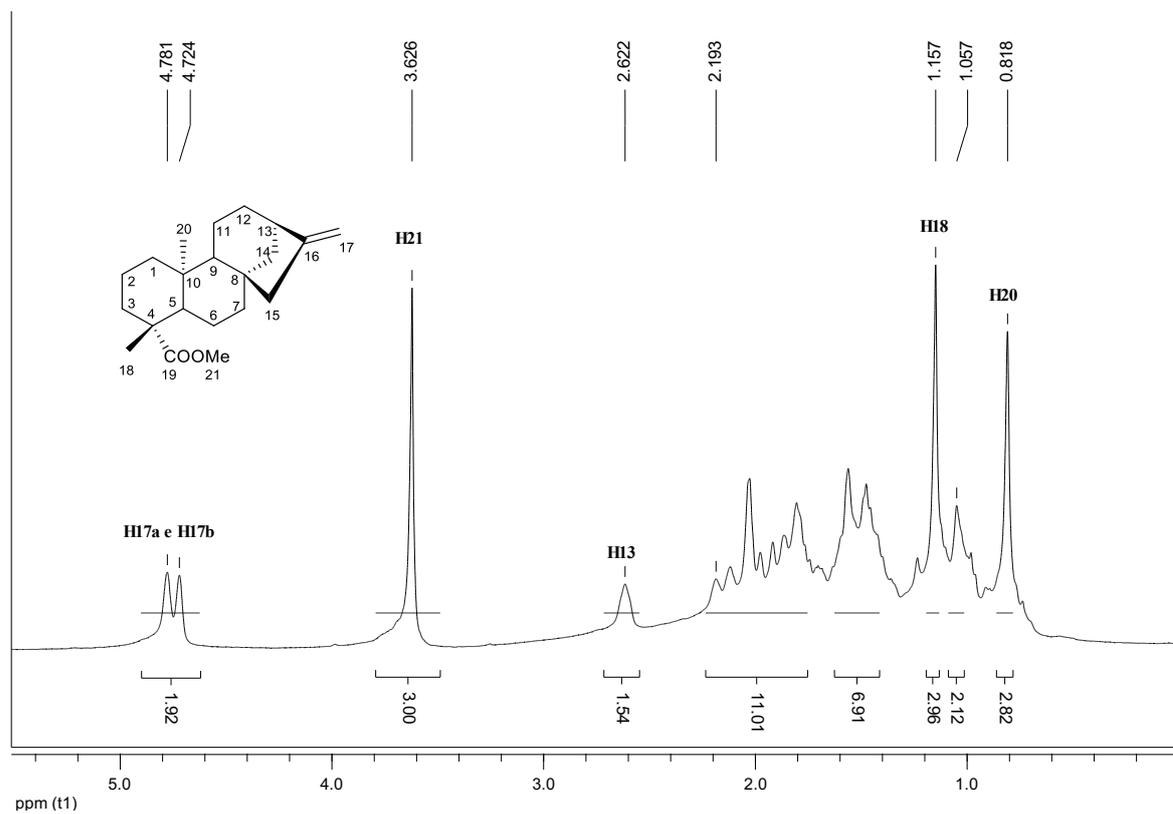
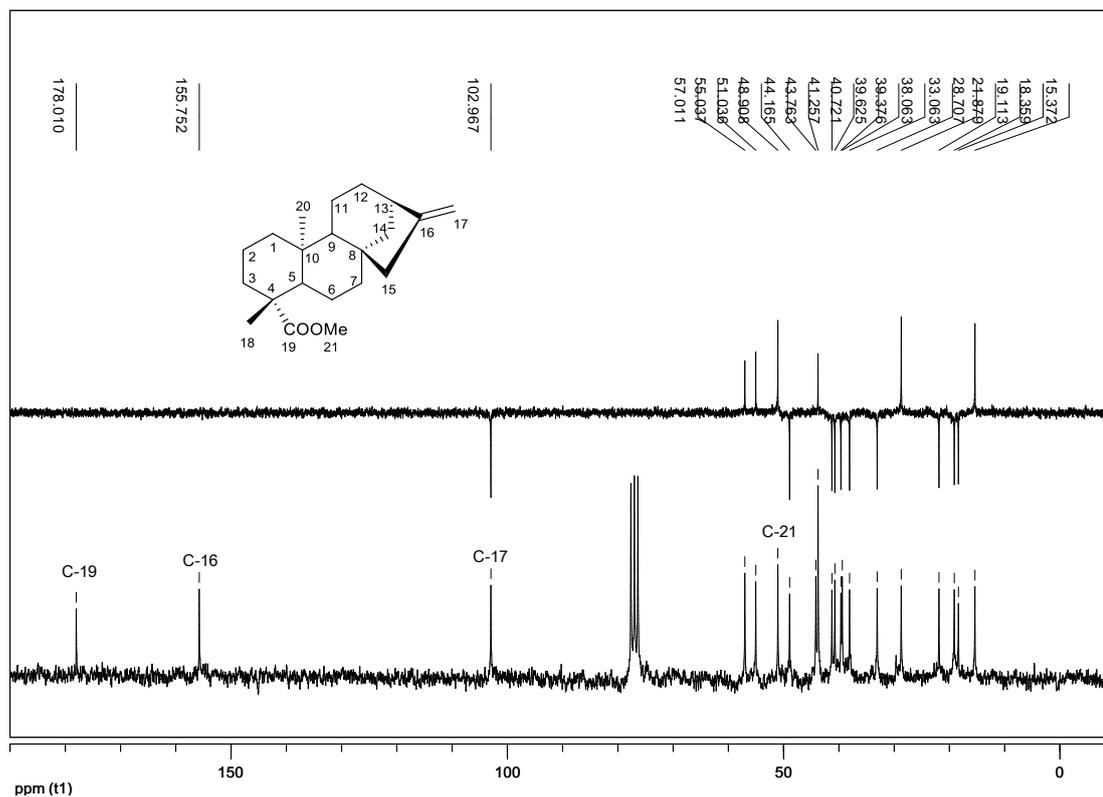
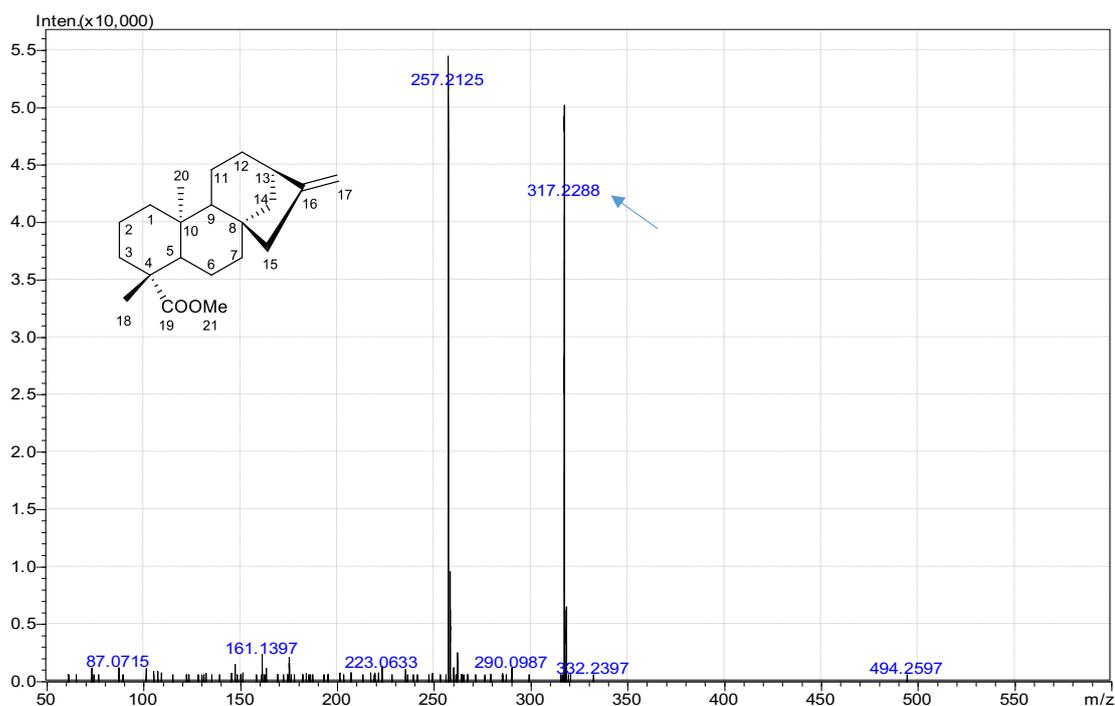
Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H do caurenoato de metila (49) (200 MHz, CDCl_3).

Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 49 (50 MHz, CDCl_3).

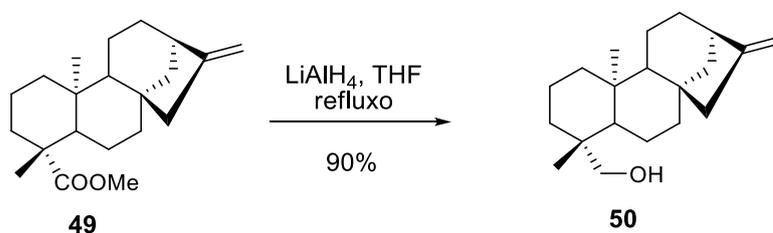


A estrutura do composto **49** foi confirmada pelo espectro de massas, pois observou-se o pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 317,2288 u. (Figura 26).

Figura 26 - Espectro de Massas de 49.



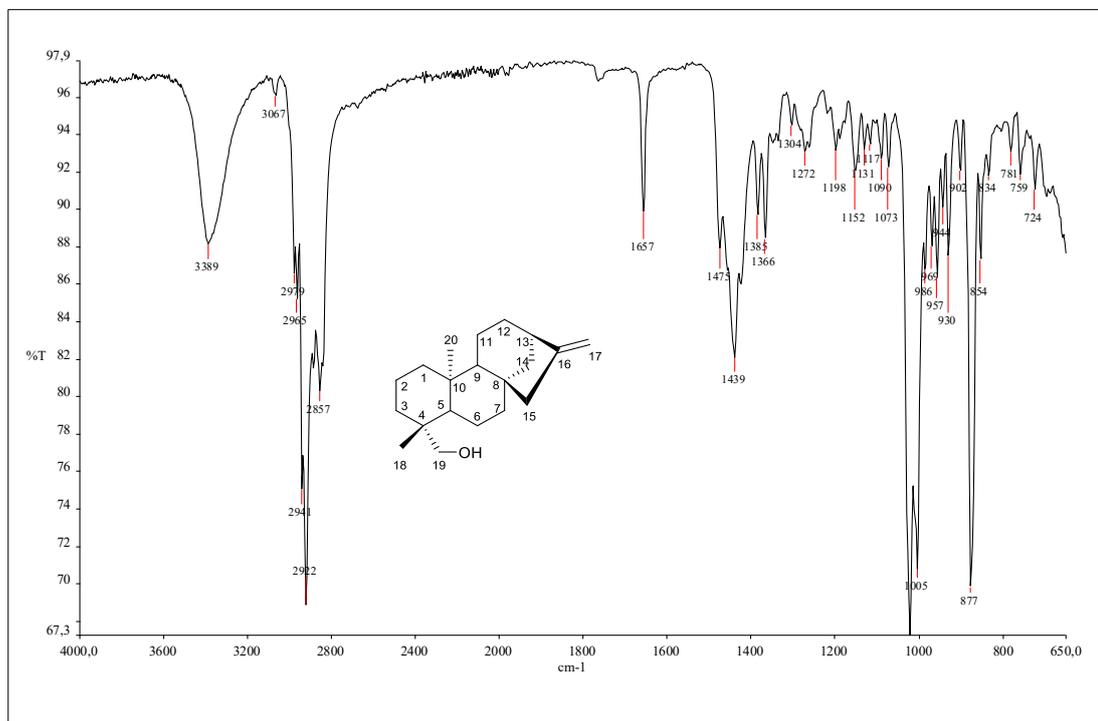
A segunda etapa da rota sintética consistiu na obtenção do *ent*-cau-16-en-19-ol (**50**) ou simplesmente caurenol que foi preparado pela redução do caurenato de metila (**49**) com hidreto de lítio e alumínio, em THF anidro, sob refluxo (**Esquema 8**).

Esquema 8 - Síntese do *ent*-caur-16-en-19-ol (**50**).

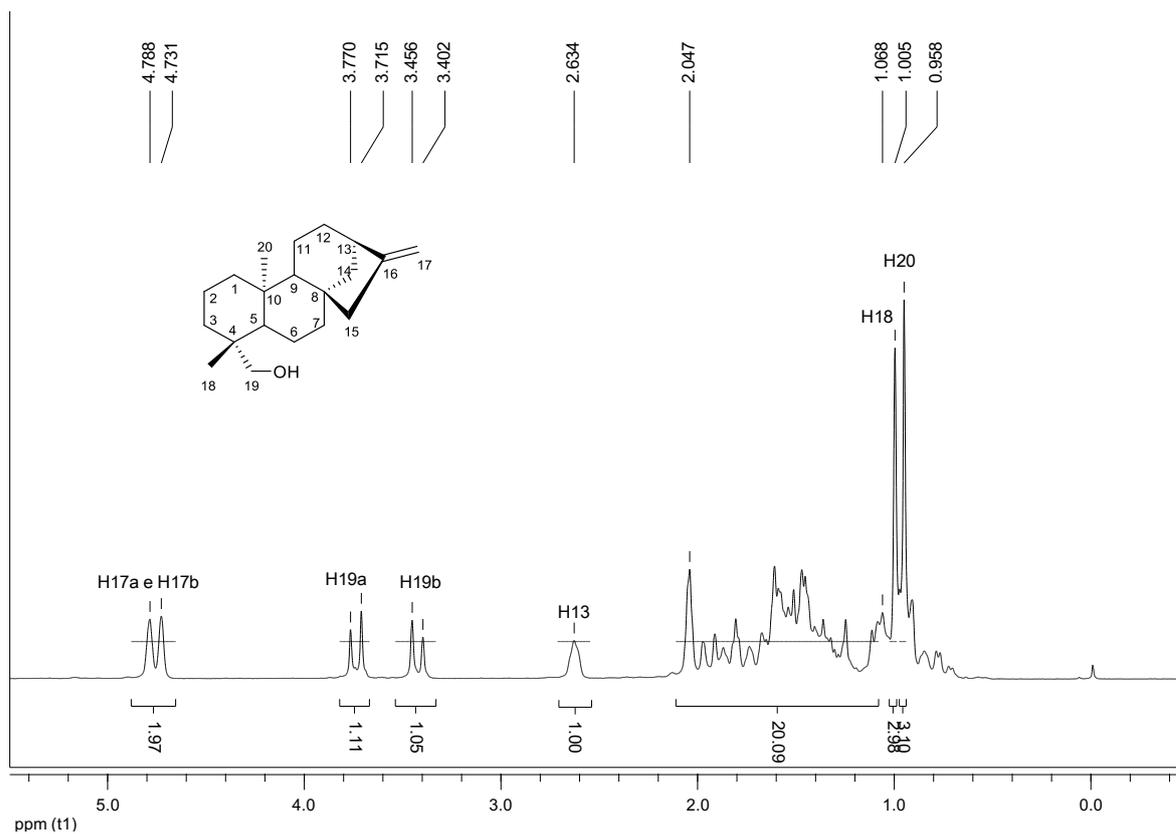
No espectro no IV obtido para o caurenol **50**, a principal evidência da redução do grupo éster presente em **49**, é a ausência da intensa banda de absorção característica do estiramento da ligação C=O, relativa ao estiramento de carbonila de éster, em torno

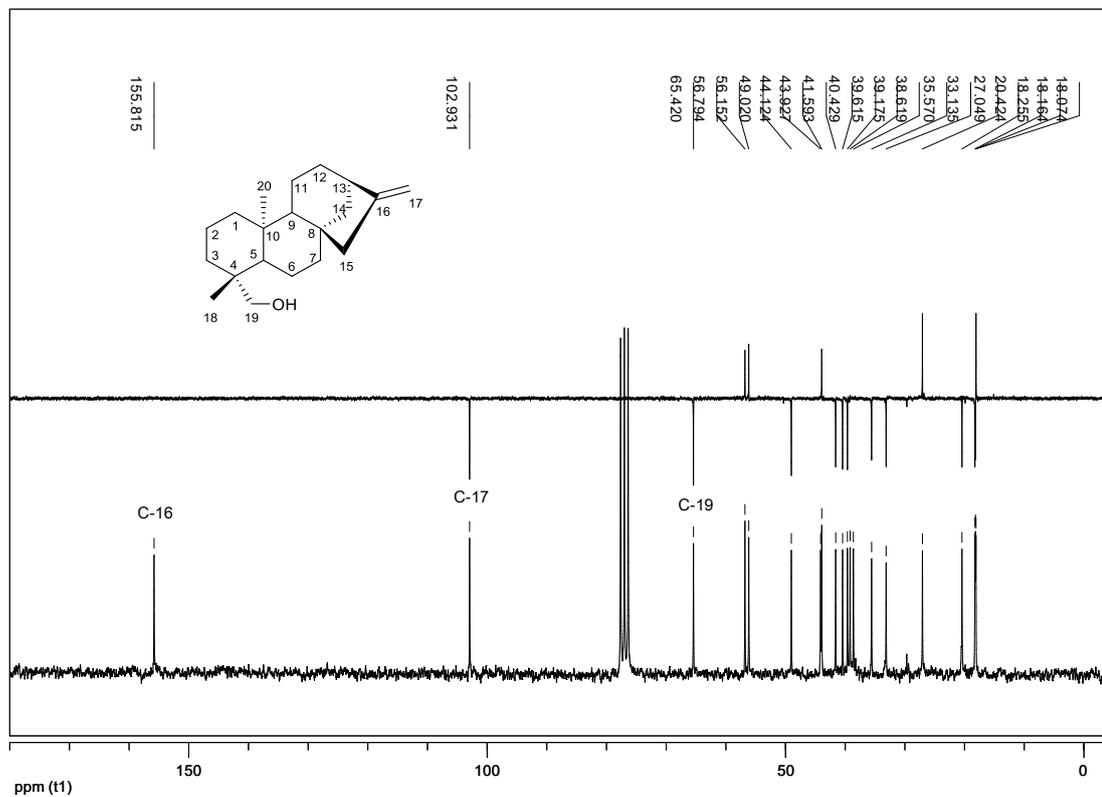
de 1720 cm^{-1} . Além disso, observou-se a presença da banda de absorção em 3389 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H (**Figura 27**) (BARBOSA, 2007).

Figura 27 - Espectro no infravermelho do caurenol 50 (ATR).



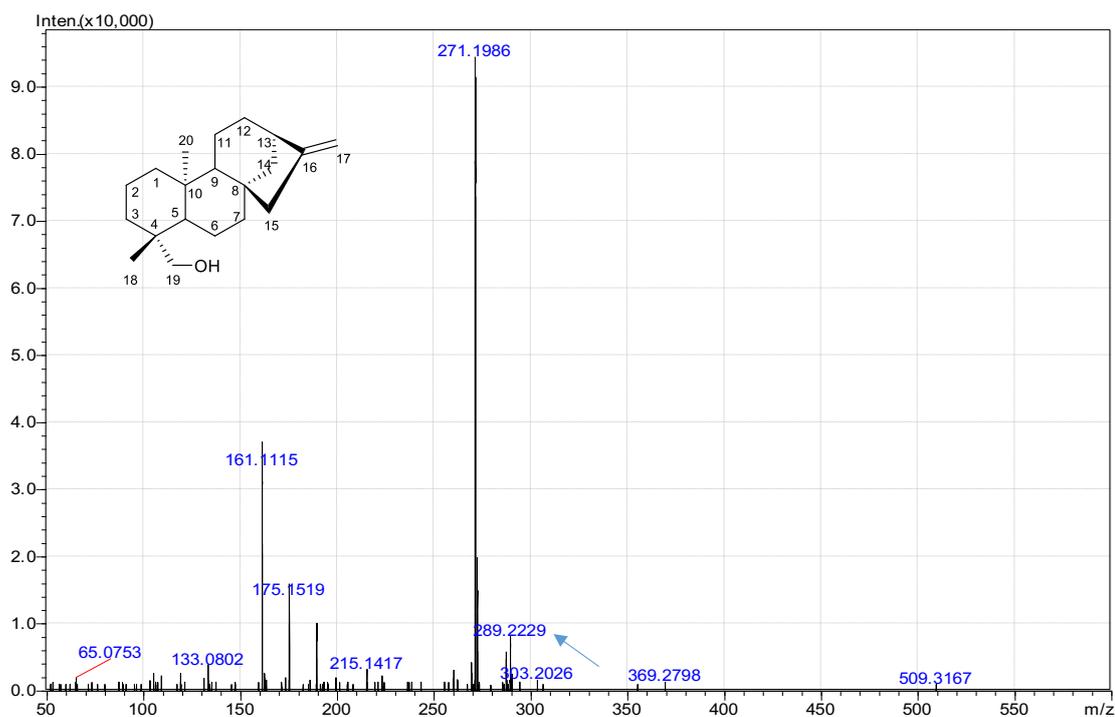
No espectro de RMN de ^1H (**Figura 28**) observaram-se dois dupletos em $\delta = 3,42$ e $3,74$, referentes aos hidrogênios metilênicos H-19a e H-19b, respectivamente, que acoplam entre si ($J_{19a,19b} = J_{19b,19a} = 10,9\text{ Hz}$), caracterizando a presença de um grupo CH_2OH , proveniente da redução do éster. No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 29**) observou-se o sinal em $\delta = 65,4$, referente ao C-19. Observa-se a ausência do sinal em $\delta = 178$, referente à carbonila do éster, sinal este evidente no espectro de RMN de ^{13}C do éster **49** o que, junto aos dados do espectro no IV, confirmam a redução do grupo éster e a obtenção do álcool **50** (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000).

Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H do caurenol 50 (200 MHz, CDCl_3).**Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do caurenol 50 (50 MHz, CDCl_3).**



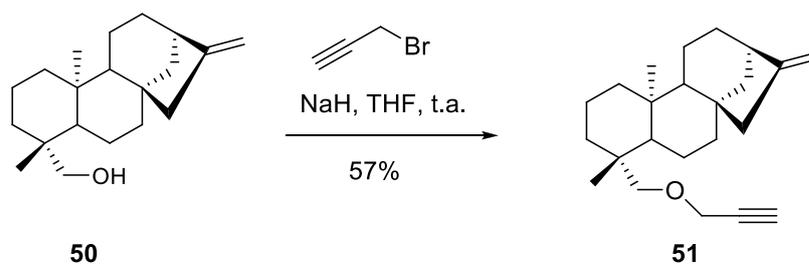
A estrutura do composto **50** foi confirmada pelo espectro de massas, pois observou-se o pico $[M+H]^+$ em m/z 289,2229 u. (**Figura 30**).

Figura 30 - Espectro de Massas de 50.



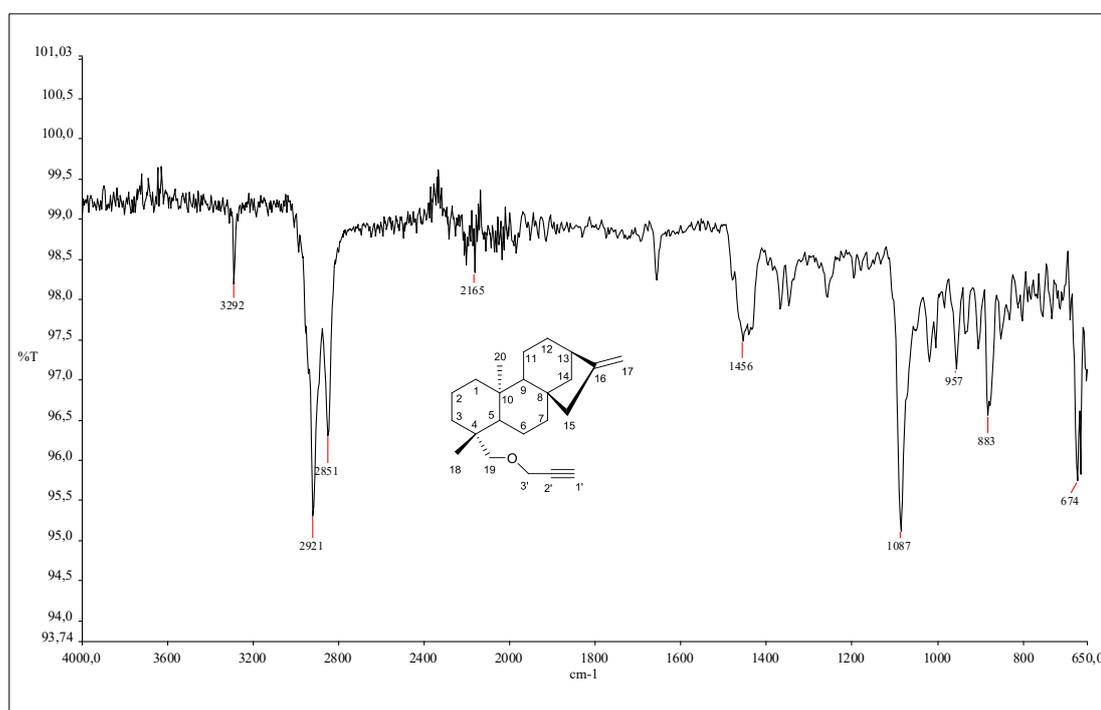
Na terceira etapa dessa rota sintética foi sintetizado o alcino terminal, sendo este um dos “blocos construtores” para uma reação “click”. A formação do alcino caurenóico (**51**) se deu por reação de substituição nucleofílica entre o álcool (caurenol) e o brometo de propargila, utilizando-se NaH como base (**Esquema 9**). Para estabelecer condições ótimas dessa reação foram empregados como solventes DMF, DMSO e THF. Apesar do DMF e do DMSO possuírem uma capacidade superior de solvatar cátion, por questões de solubilidade o THF apresentou melhor resultado. Esse bloco foi empregado na combinação com várias azidas orgânicas.

Esquema 9 - Síntese do 3'(ent-caur-16-en-19-oxi) prop-1'-ino (51**).**



No espectro no IV de **51** (**Figura 31**), destacam-se algumas bandas de absorção características para essa substância, como por exemplo, em 3292 cm^{-1} e em 2165 cm^{-1} , referentes aos estiramentos das ligações C-H de carbono sp e de $\text{C}\equiv\text{C}$, respectivamente.

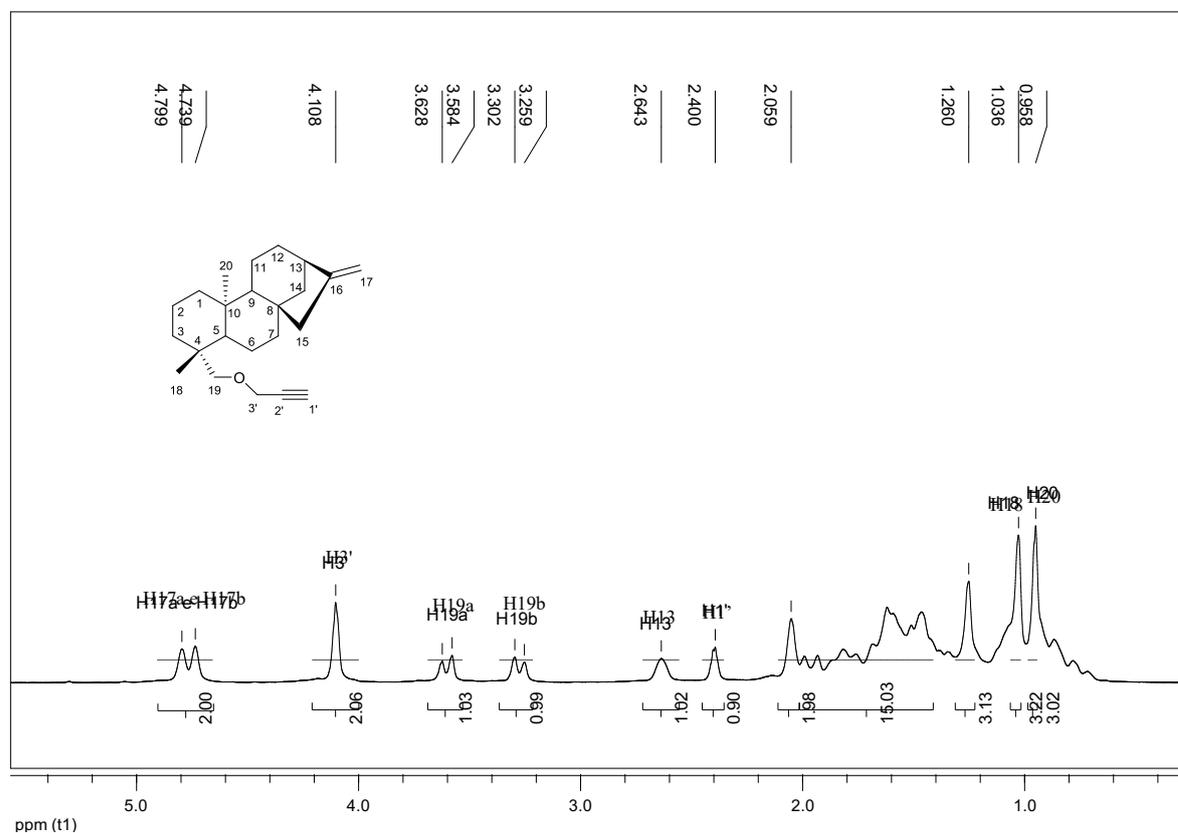
Figura 31 - Espectro no infravermelho do alcino caurenóico **51** (ATR).



O espectro de RMN de ^1H (**Figura 32**) apresentou como sinais mais importantes para a caracterização desse composto um simpleto largo em $\delta = 2,4$ integrado para um hidrogênio, referente ao H-1' do alcino terminal. Os hidrogênios H-3' aparecem como um simpleto largo em $\delta = 4,11$ integrado para dois hidrogênios, resultantes do acoplamento com H-1'. Além disso, é possível observar dois dupletos em $\delta = 3,6$ e $3,28$, referentes aos hidrogênios metilênicos H-19a e H-19b, respectivamente, com

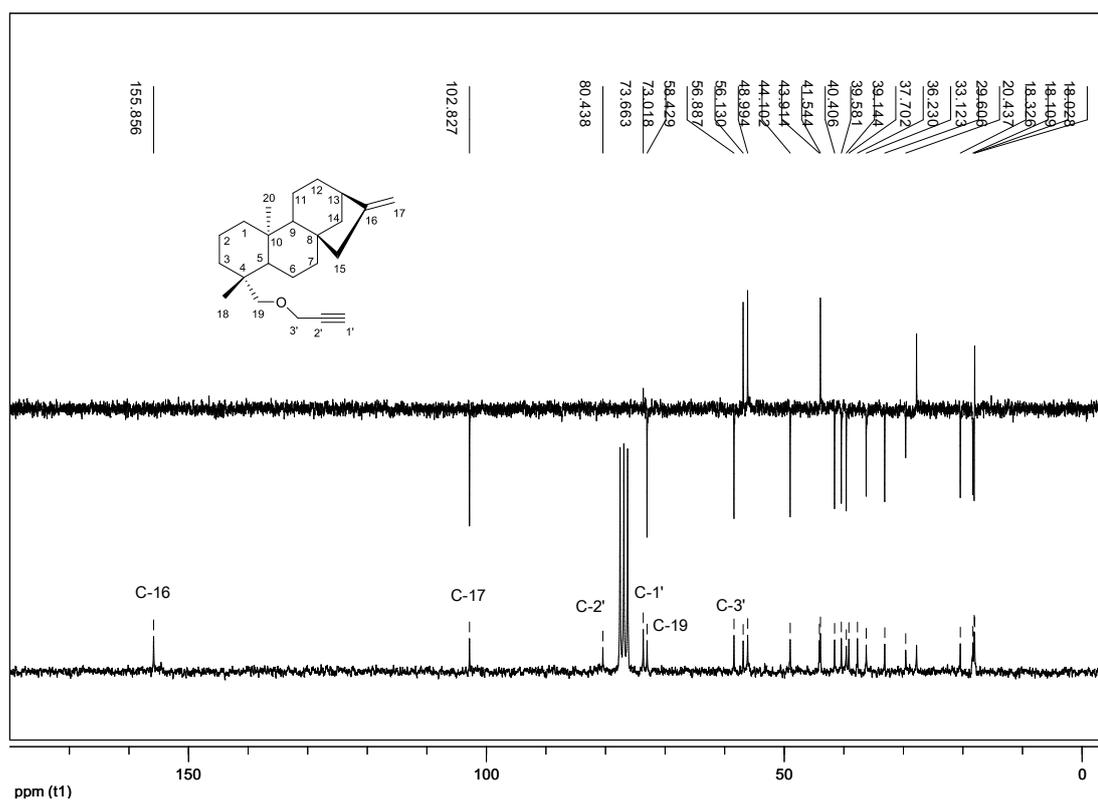
constante de acoplamento igual 8,7 Hz, devido o acoplamento germinal entre os mesmos.

Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H do alcino caurenóico 51 (200 MHz, CDCl_3).



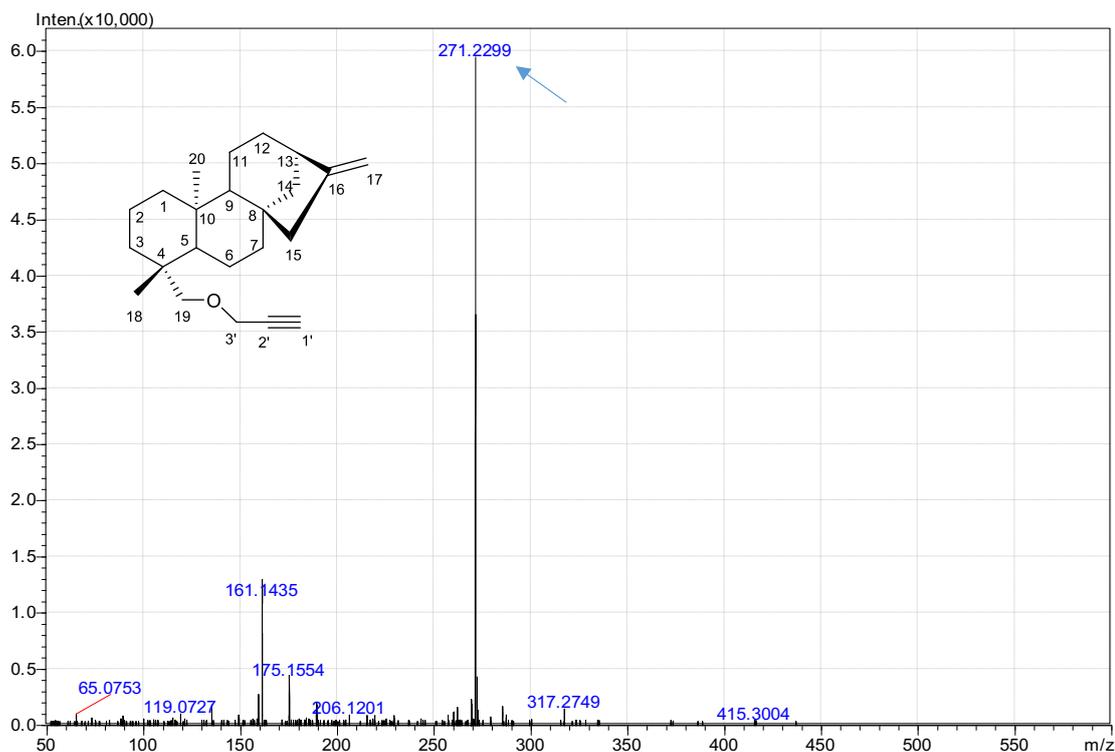
No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 33**) observaram-se como principais sinais para a caracterização dessa molécula, aqueles em $\delta = 80,5$ (C-2'), $\delta = 58,5$ (C-3'), $\delta = 73,7$ (C-1') e $\delta = 73,1$ (C-19).

Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do alcino caurenóico 51 (50 MHz, CDCl_3).

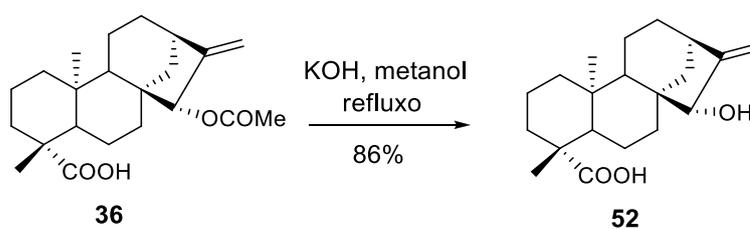


O espectro de massas de **51** (Figura 34) mostrou o pico do íon pseudomolecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 327 u, com a perda de uma molécula neutra $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$ levando ao pico base em m/z 271, 2299 u.

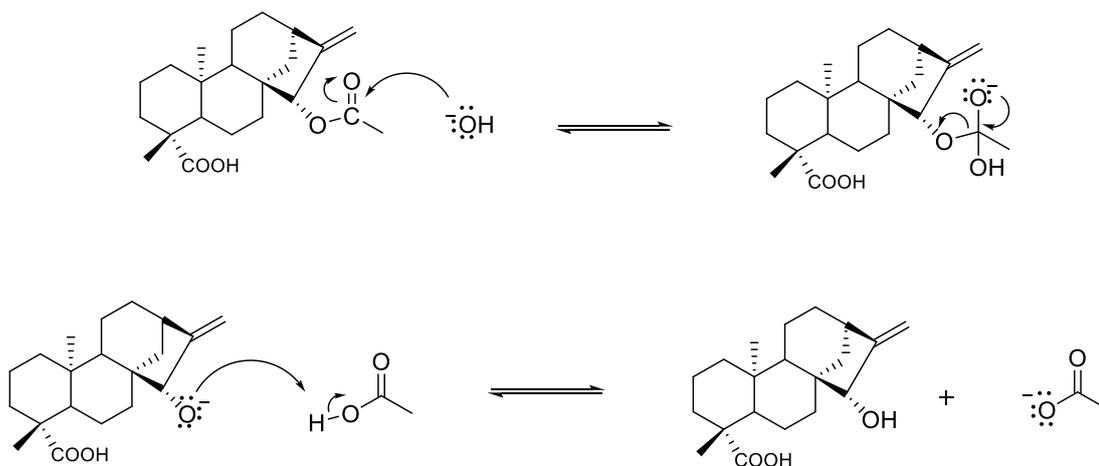
Figura 34 - Espectro de Massas de 51.



A primeira etapa da rota sintética via ácido xilópico (**36**), consistiu na hidrólise da unidade éster de **36**, com hidróxido de potássio, em metanol, sob refluxo (**Esquema 10**). O mecanismo dessa reação baseia-se no ataque nucleofílico do ânion hidroxila, ao carbono carbonílico do éster, formando um intermediário tetraédrico, seguido pela eliminação do álcool e formação do carboxilato correspondente (**Esquema 11**) (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012)

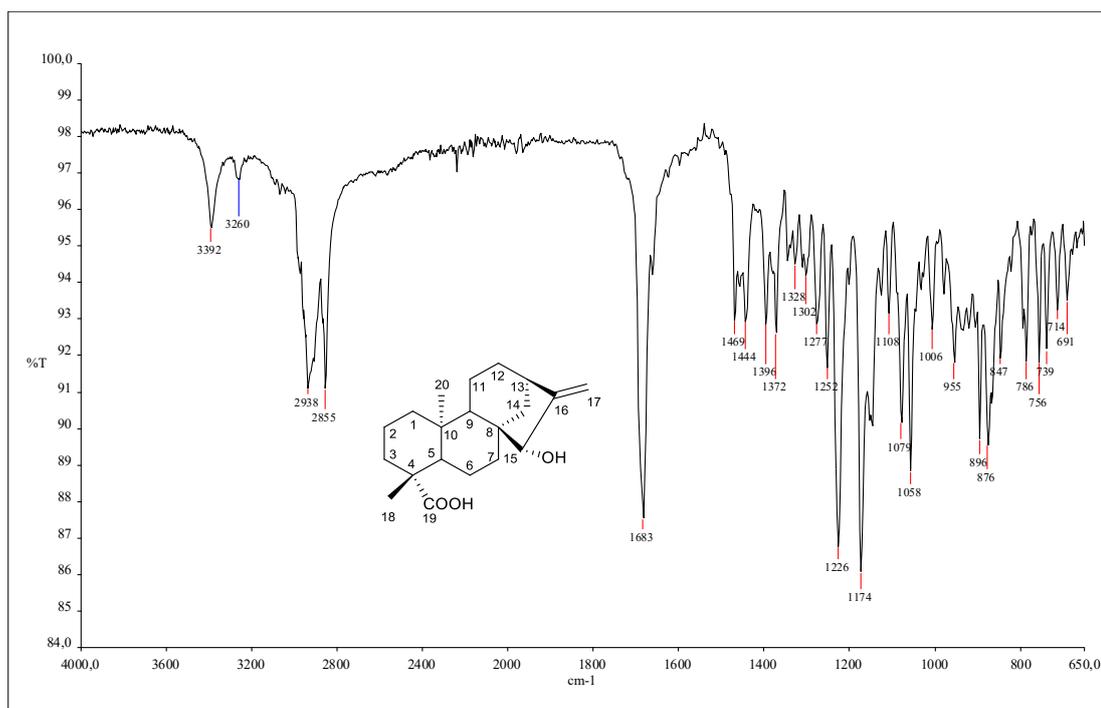
Esquema 10 - Síntese do ácido ent-15 α -hidroxi-caur-16-en-19-óico (**52**).

Esquema 11 - Mecanismo da hidrólise alcalina do ácido xilópico (36).



No espectro no IV de **52 (Figura 35)** observou-se, como principal evidência da hidrólise do éster, o desaparecimento da banda de absorção do estiramento da ligação C=O de éster, em torno de 1730 cm^{-1} e a presença das bandas de absorção características dos estiramentos da ligação O-H do álcool e do ácido carboxílico, em 3260 e 3392 cm^{-1} , respectivamente (BARBOSA, 2007).

Figura 35 - Espectro no infravermelho de 52 (ATR).



O sinal em $\delta = 2,16$, referente aos hidrogênios do grupo CH_3 ligado à carbonila de éster que aparecia no espectro de RMN de ^1H do precursor **36** não é mais observado no espectro do produto e constitui um indicativo de obtenção de **52** (Figura 36). O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 37) confirma a presença do grupo funcional ácido carboxílico pelo sinal em $\delta = 184,1$ e corrobora os resultados obtidos pelo espectro no infravermelho. Além disso, os sinais dos carbonos olefínicos da ligação dupla exocíclica C-16 e C-17 aparecem em $\delta = 158,2$ e $104,8$, respectivamente (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000). A estrutura desse composto foi confirmada pelo espectro de massa, pois observou-se o pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ igual a $319,2245$ u. (Figura 38).

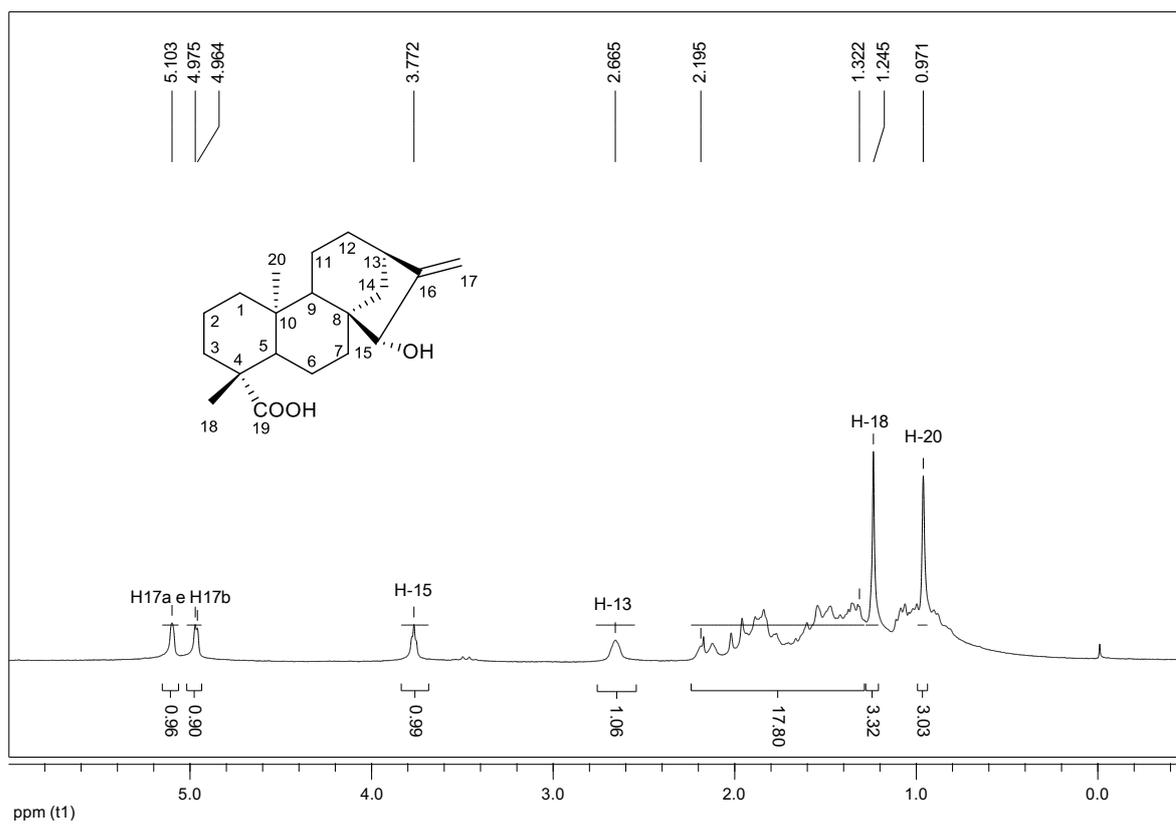
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H de 52 (200 MHz, CDCl_3).

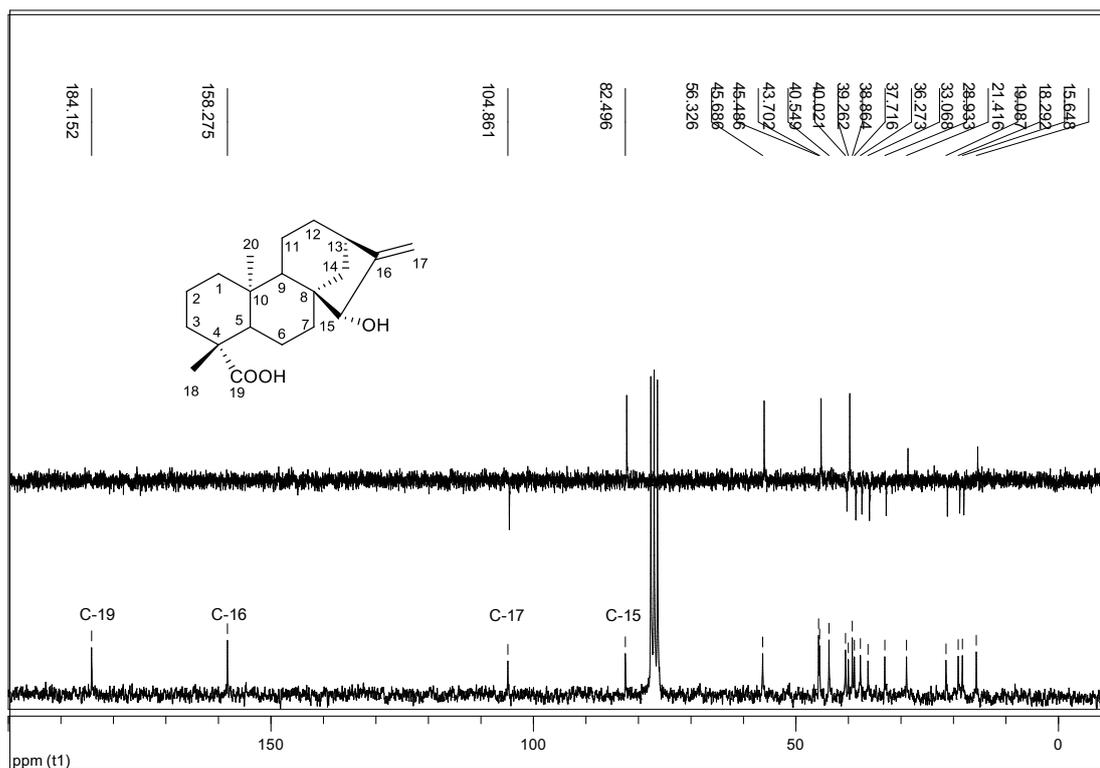
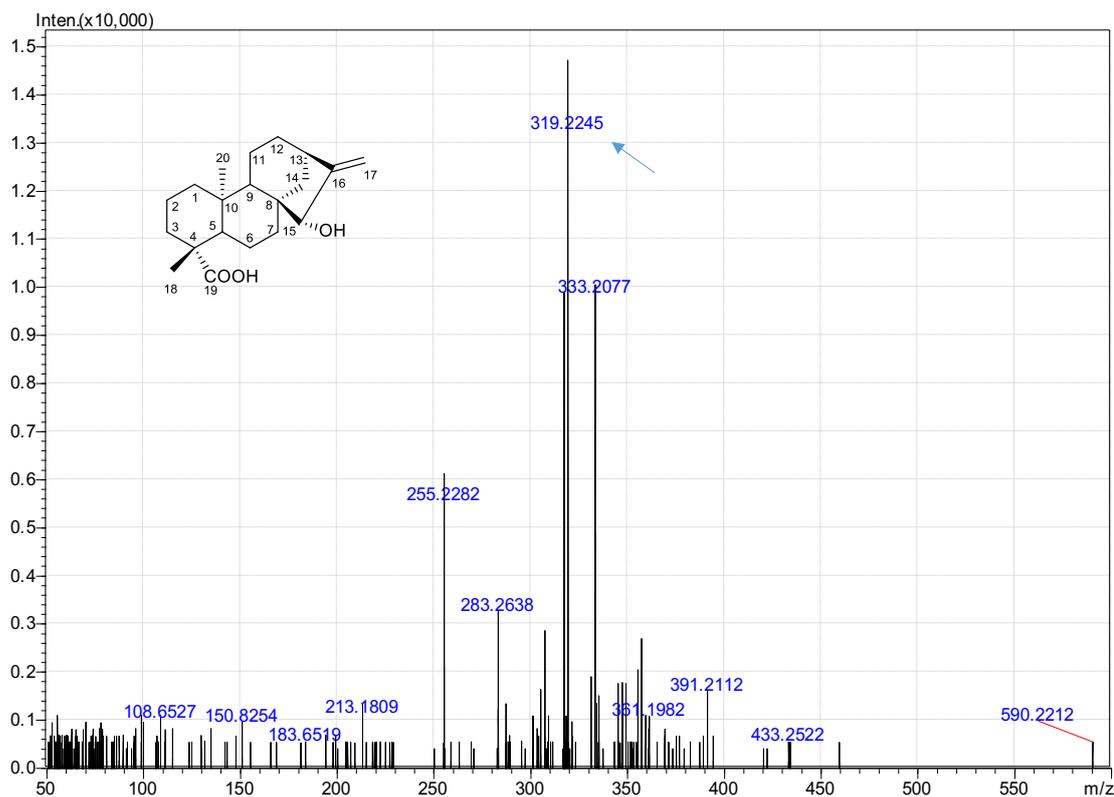
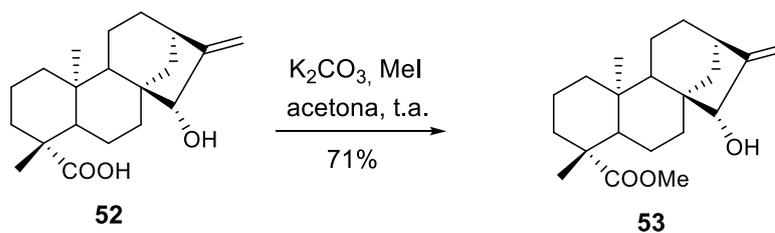
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de 52 (50 MHz, CDCl_3).

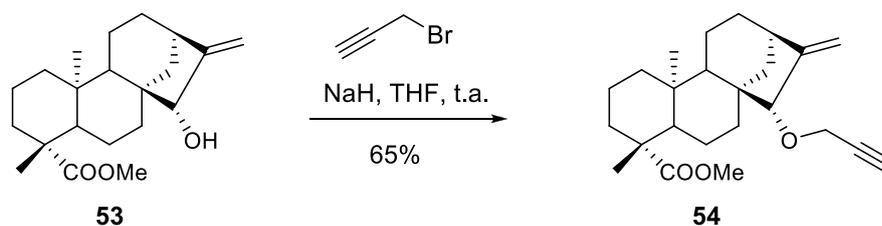
Figura 38 - Espectro de Massas de 52.



As etapas seguintes foram realizadas da mesma forma que o descrito para a rota de síntese via ácido caurenóico. Assim, a metilação da carboxila presente em **52** foi alcançada pela reação com iodeto de metila, na presença de carbonato de potássio levando ao composto **53** (**Esquema 12**), seguida de eterificação do grupo hidroxila em C15 com brometo de propargila, em presença de hidreto de sódio em THF anidro, levando ao alcino xilópico (**54**) (**Esquema 13**).

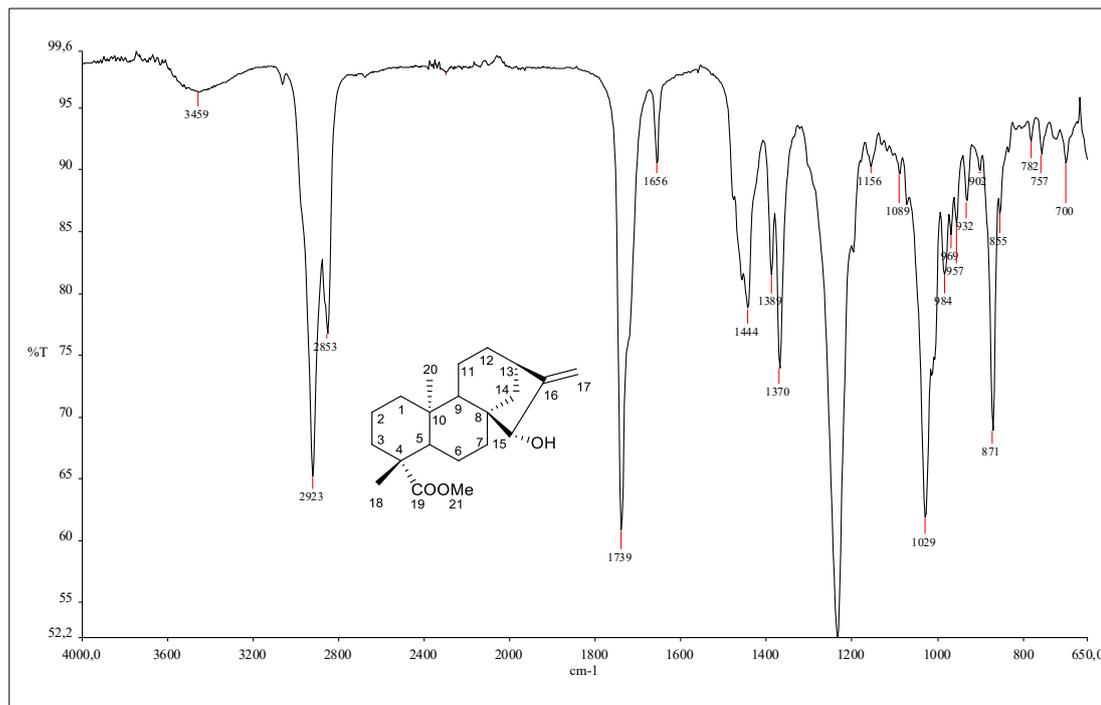
Esquema 12 - Síntese do *ent*-15 α -hidroxi-caur-16-en-19-oato de metila (**53**).

Esquema 13 - Síntese do *ent*-15 α -prop-2-iniloxi-caur-16-en-19-oato de metila (54**).**



No espectro no infravermelho de **53**, a principal evidência de que a esterificação do ácido ocorreu foi a presença da banda de absorção do estiramento da ligação C=O de éster em 1739 cm^{-1} . Além disso, observaram-se bandas de valor diagnóstico em 3459 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H, e uma banda em 1656 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C=C (**Figura 39**) (BARBOSA, 2007).

Figura 39 - Espectro no infravermelho de 53 (ATR).



A formação do éster metílico também foi confirmada pelo aparecimento de um simpleto integrado para três hidrogênios em $\delta = 3,63$ no espectro de RMN de ^1H

(Figura 40) e pelo sinal em $\delta = 51,3$, do grupo metoxila, referente ao C-21, no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 41). Além disso, a estrutura foi confirmada pelo espectro de massas, que mostrou o pico $[\text{M} - \text{H}]^-$ igual a 331,2163 u. (Figura 42).

Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H de 53 (200 MHz, CDCl_3).

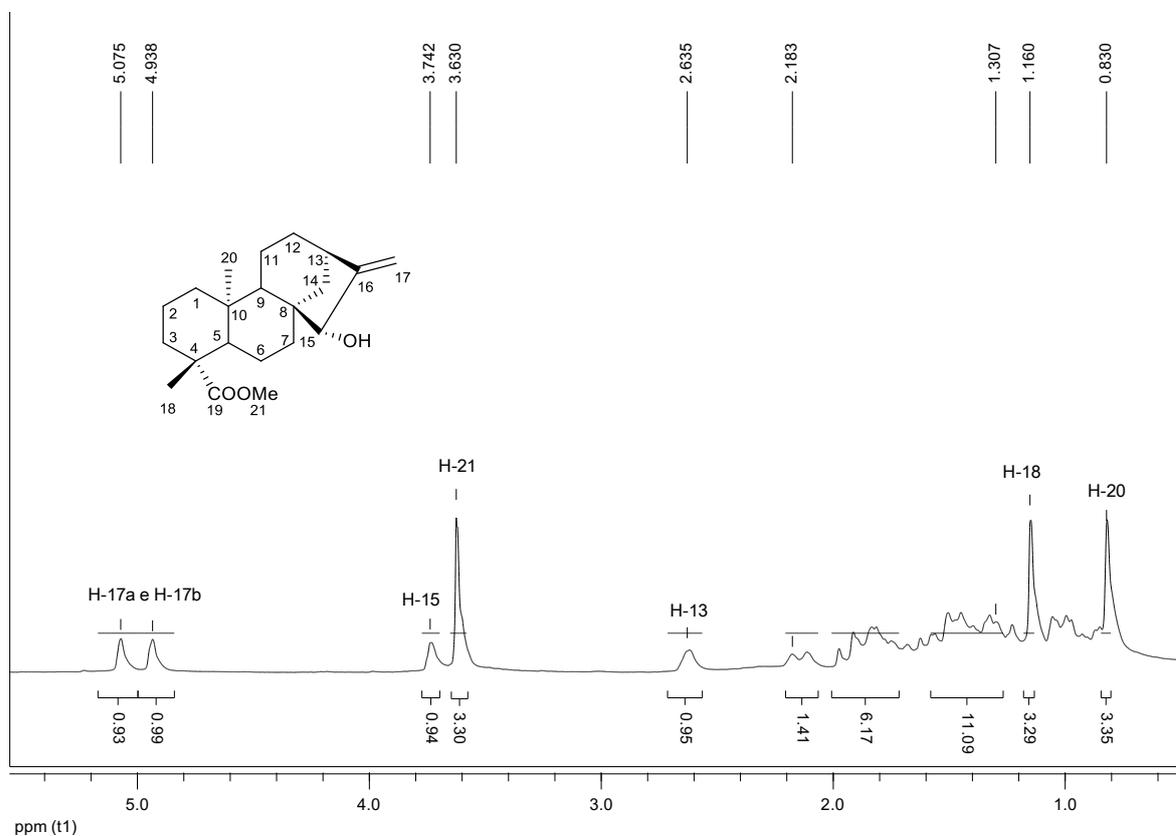


Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de 53 (50 MHz, CDCl_3).

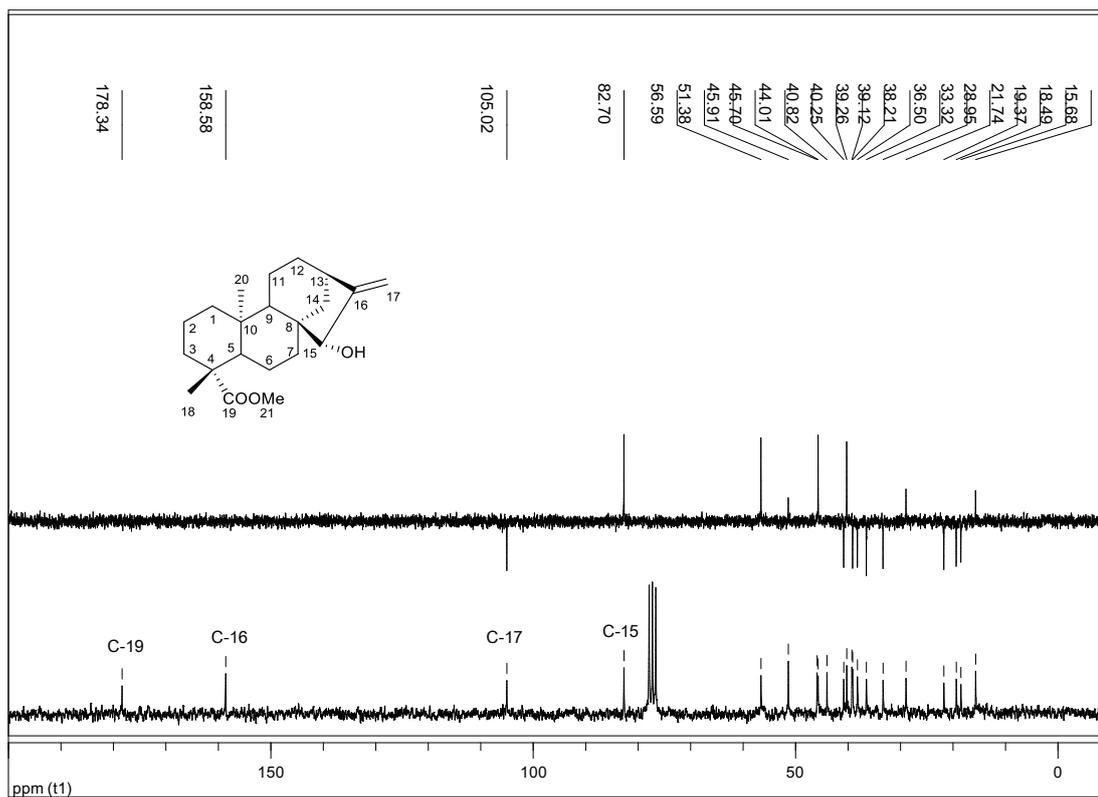
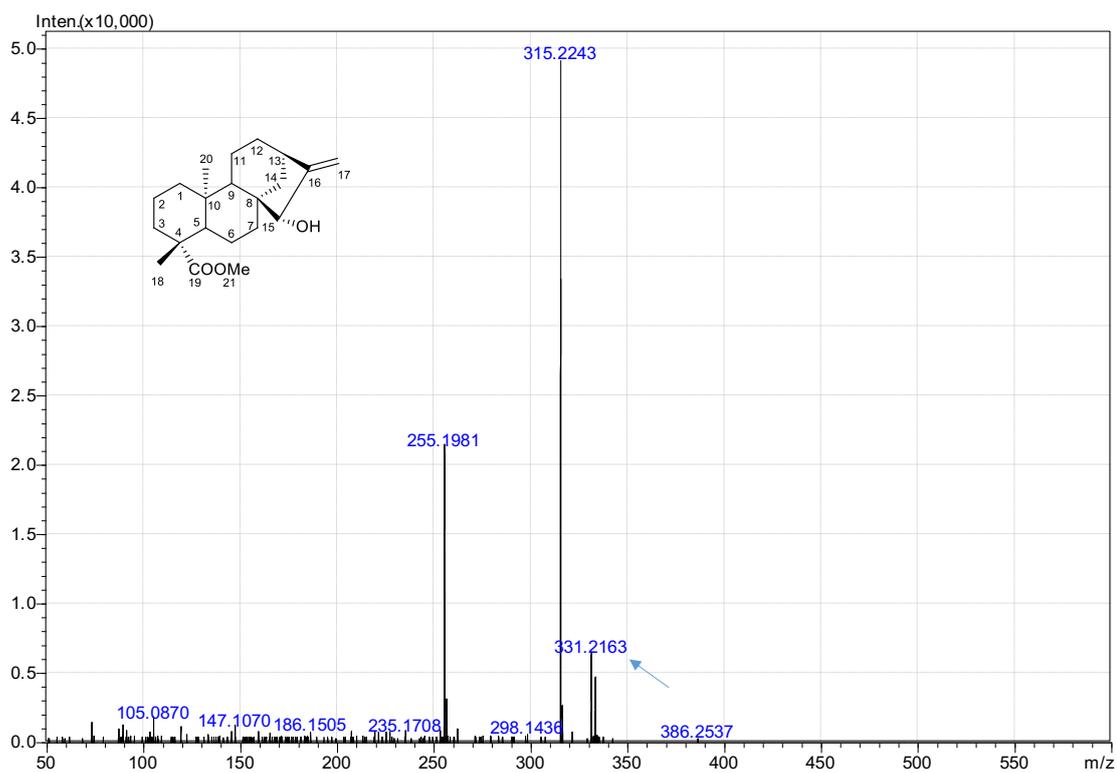
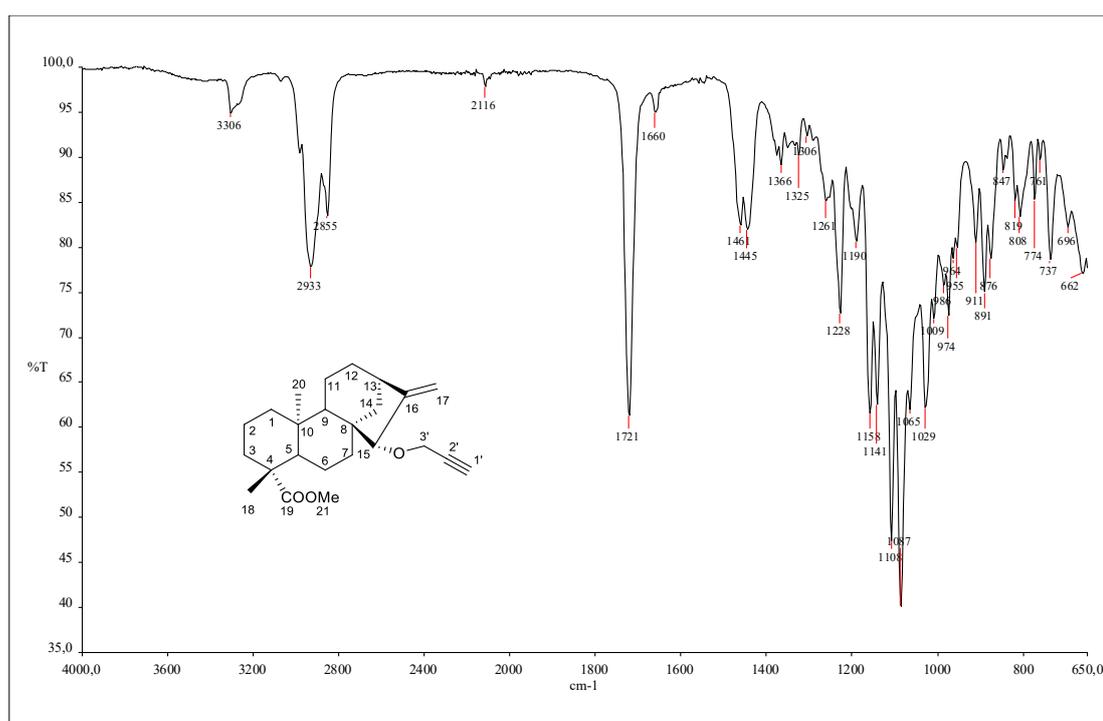


Figura 42 - Espectro de Massas de 53.



No espectro no IV do composto **54** (**Figura 43**) a presença do éter propargílico é evidenciada pelas bandas de absorção em 3306 cm^{-1} e em 2116 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H de carbono sp e $\text{C}\equiv\text{C}$, respectivamente, e uma banda intensa em 1087 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C-O de éter, além da banda de absorção em 1721 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C=O de éster (BARBOSA, 2007).

Figura 43 - Espectro no infravermelho de 54 (ATR).



A estrutura do composto **54** foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H (**Figura 44**) no qual se observa-se dois simpletos largos em $\delta = 4,43$ e $2,46$, referentes aos H-3' e H-1', respectivamente, da unidade do éter propargílico. No espectro de RMN de ^{13}C observaram-se os sinais em $\delta = 81, 74,5$ e $60,1$, referentes aos C-2', C-1' e C-3', respectivamente, também atribuídos aos carbonos da unidade do éter propargílico (**Figura 45**).

Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H de 54 (200 MHz, CDCl_3).

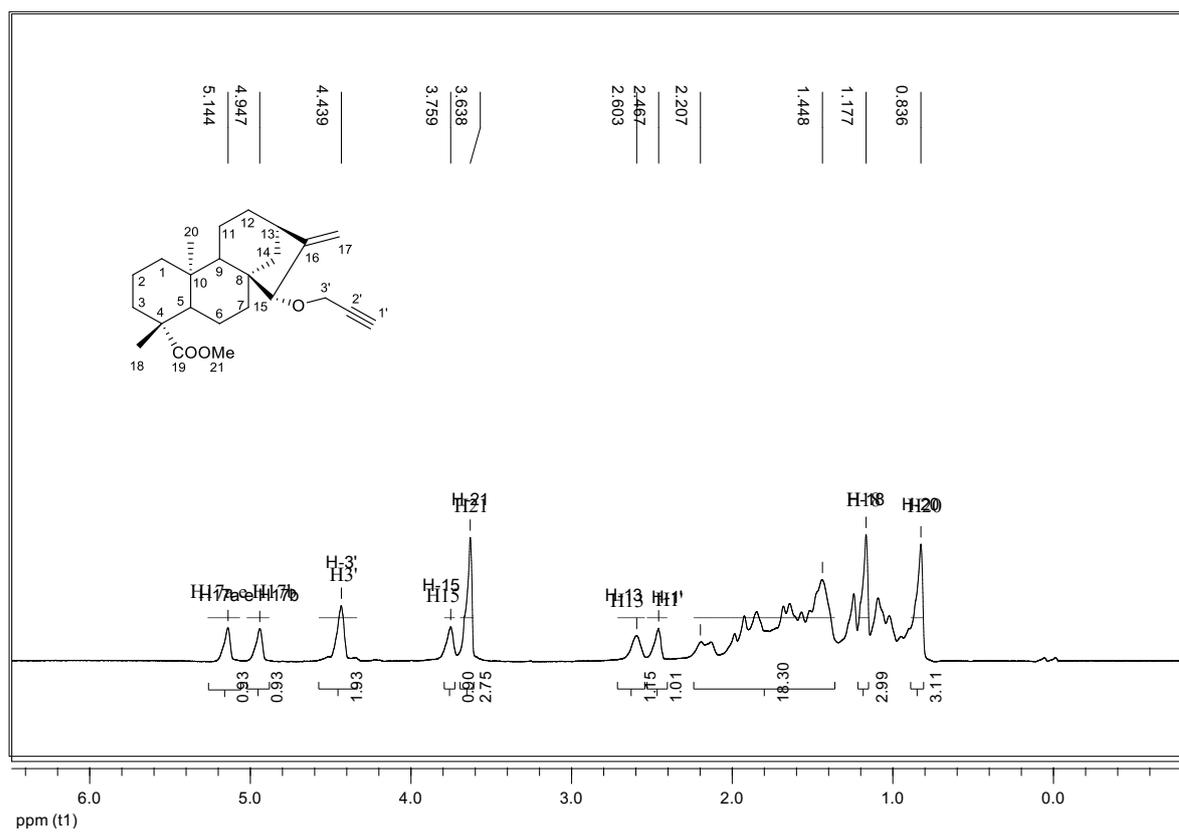
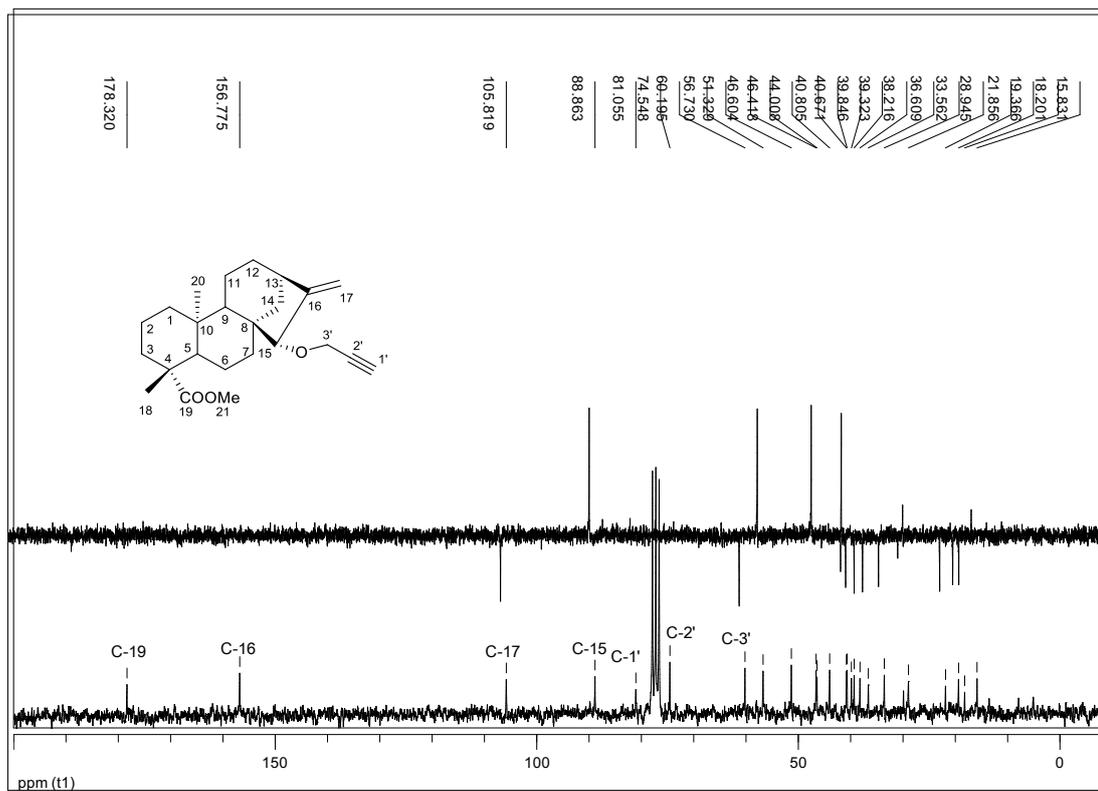
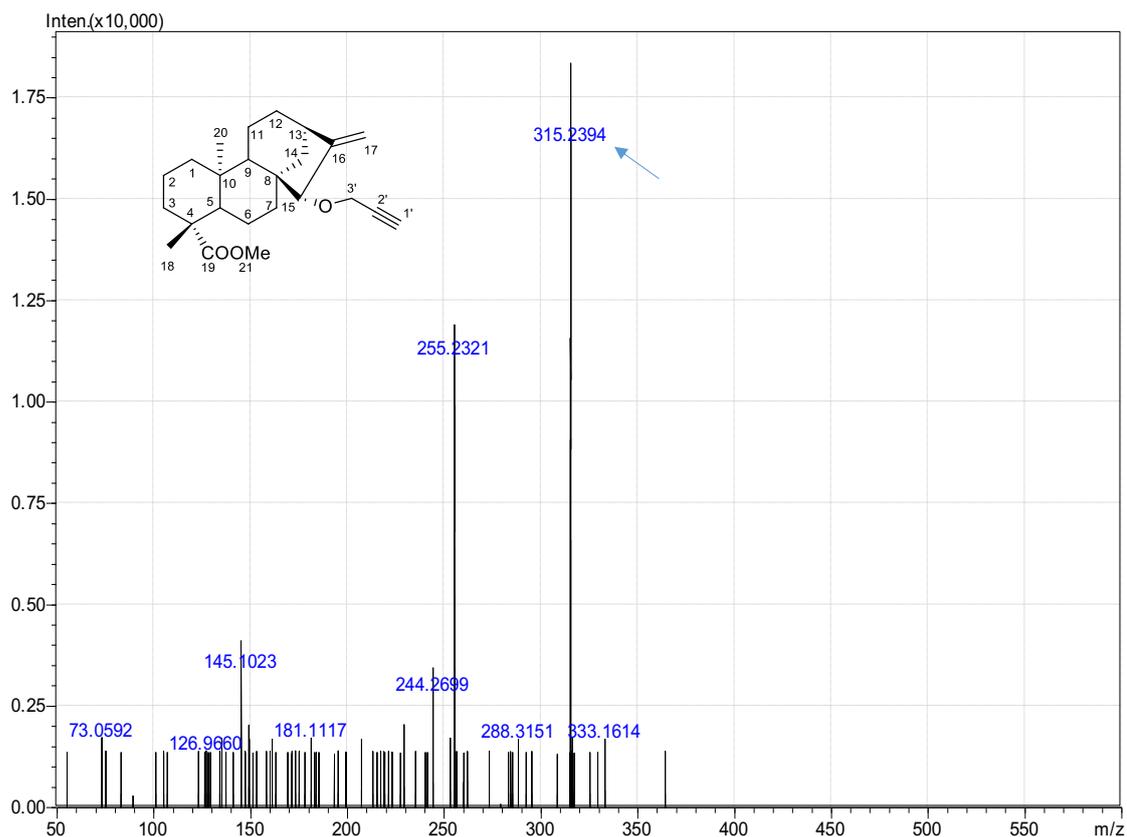


Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de 54 (50 MHz, CDCl_3).



O espectro de massa de **54** (Figura 46) mostrou o pico do íon pseudomolecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 371 u com a perda de uma molécula neutra $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$ levando ao pico base em m/z 315, 2394 u.

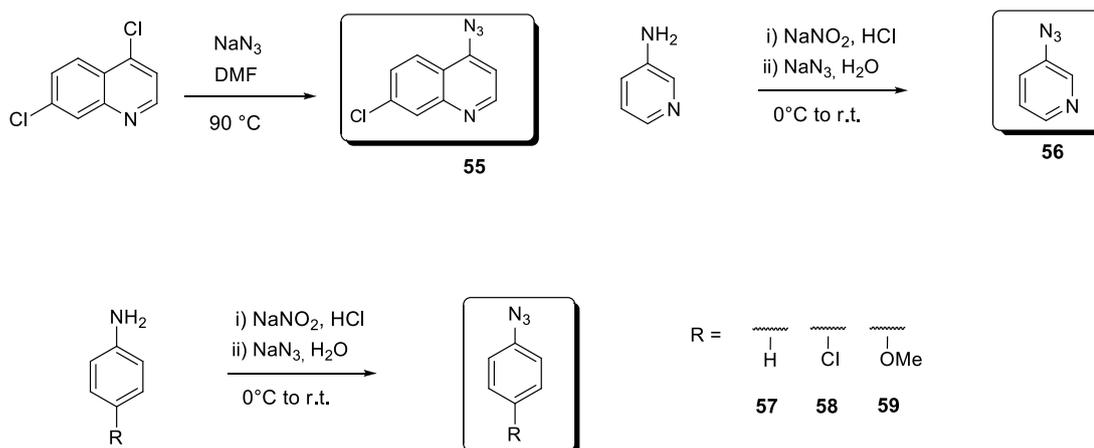
Figura 46 - Espectro de Massas de 54.



3.1.2 Síntese das azidas orgânicas

Como dito anteriormente, os híbridos 1,2,3-triazólicos foram sintetizados a partir da reação "click" entre um alcino terminal obtido a partir dos ácidos caurenóico e xilópico (bloco construtores) e uma azida orgânica. As substâncias contendo função azida foram adquiridas comercialmente ou obtidas a partir de reações clássicas, como mostrado no **Esquema 14**.

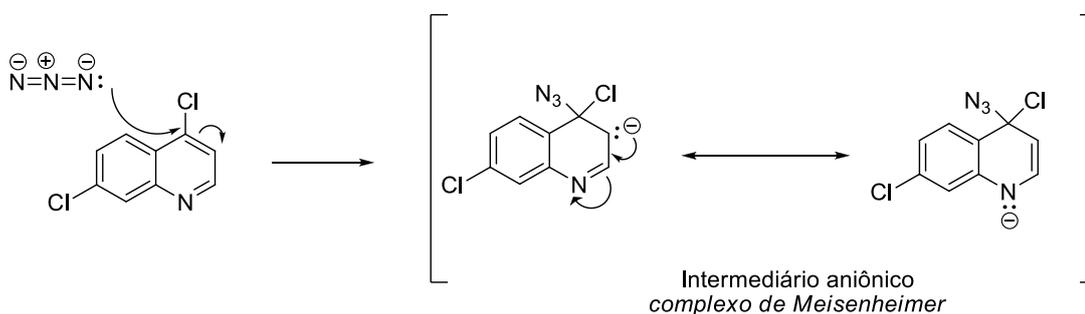
Esquema 14 - Azidas orgânicas obtidas via reação de Sandmeyer e substituição nucleofílica aromática.



A 4-azido-7-cloroquinolina (**55**) foi obtida pela reação da substância comercial 4,7-dicloroquinolina com NaN_3 , em DMF, através de um mecanismo de substituição nucleofílica aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{ar}$). No **Esquema 15** estão representadas as etapas envolvidas no mecanismo de formação de **55**. A primeira etapa consiste no ataque nucleofílico do íon azida à posição ipso do anel quinolínico da 4,7-dicloroquinolina produzindo o carbânion com elétrons deslocalizados, denominado *complexo de Meisenheimer*. Em seguida, a eliminação de um ânion cloreto leva ao produto de substituição e a aromaticidade do anel é restituída (MICHAEL B. SMITH & JERRY MARCH, 2007).

Esquema 15 - Mecanismo proposto para a formação da 4-azido-7-cloroquinolina (55)

Primeira etapa: adição do nucleófilo:

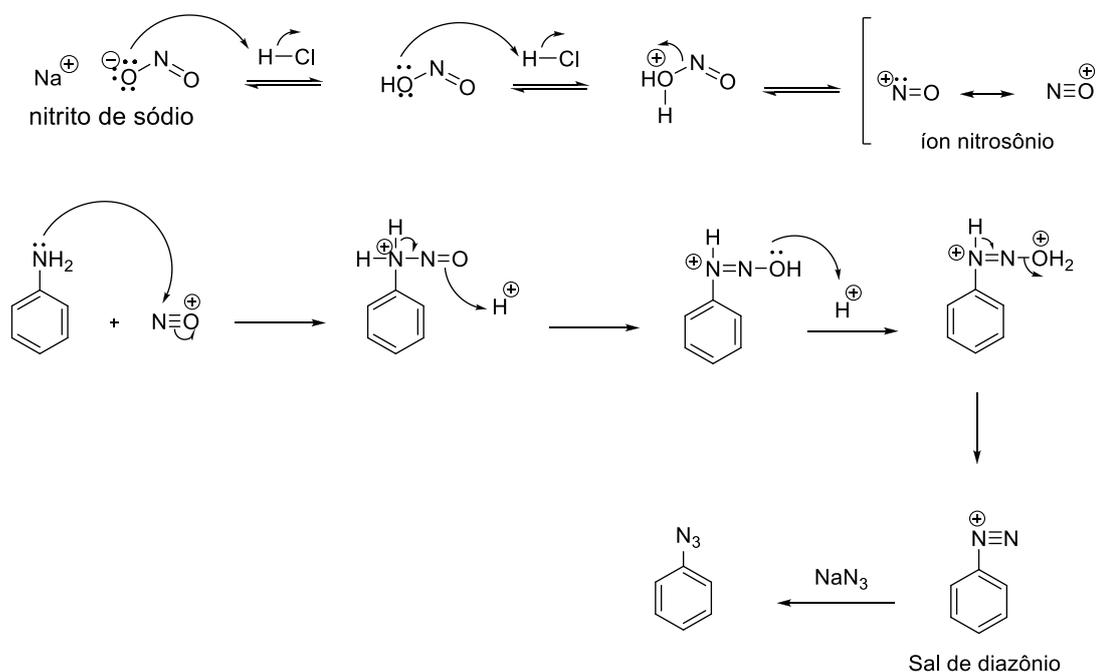


Segunda etapa: eliminação do GA:



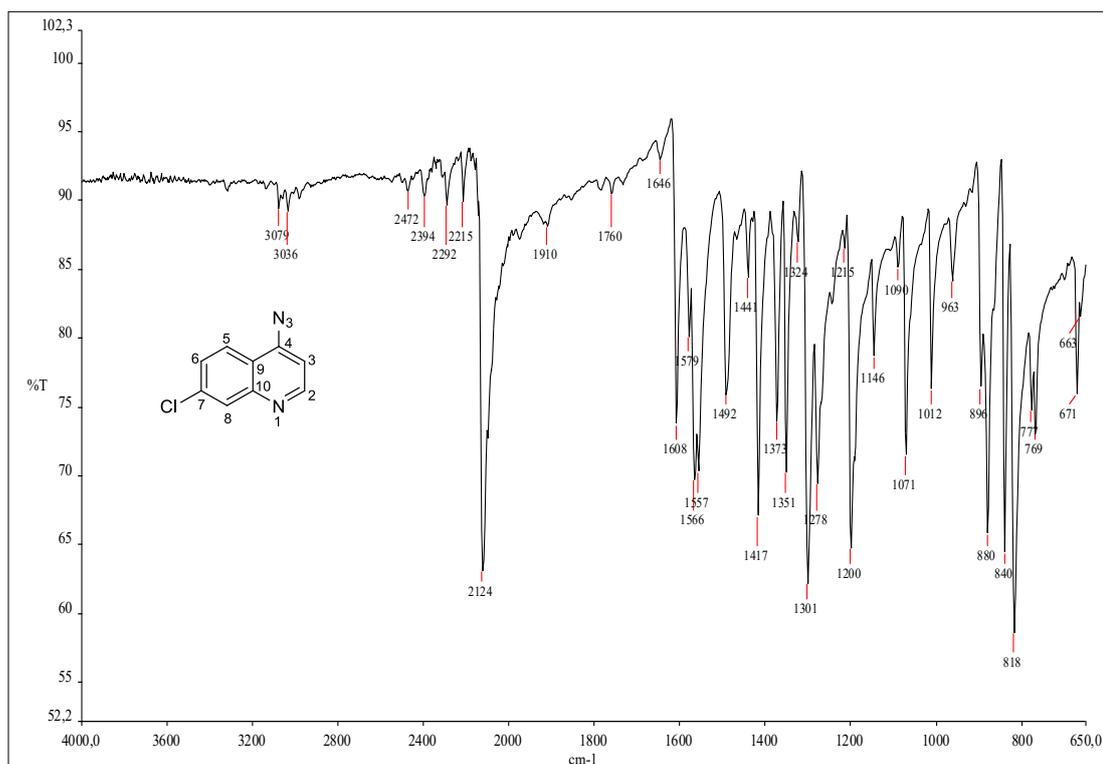
A estratégia de síntese para as azidas **56** a **59** envolveu a reação de Sandmeyer, a qual passa pela formação do sal de diazônio como intermediário, conforme representado no **Esquema 16** (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012). Esta reação consiste no tratamento de aminas primárias com nitrito de sódio em meio ácido para se obter um sal de diazônio que, em geral, é instável e deve ser imediatamente submetido à reação com azida de sódio (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

Esquema 16 - Mecanismo proposto para a formação do azidobenzeno (57).



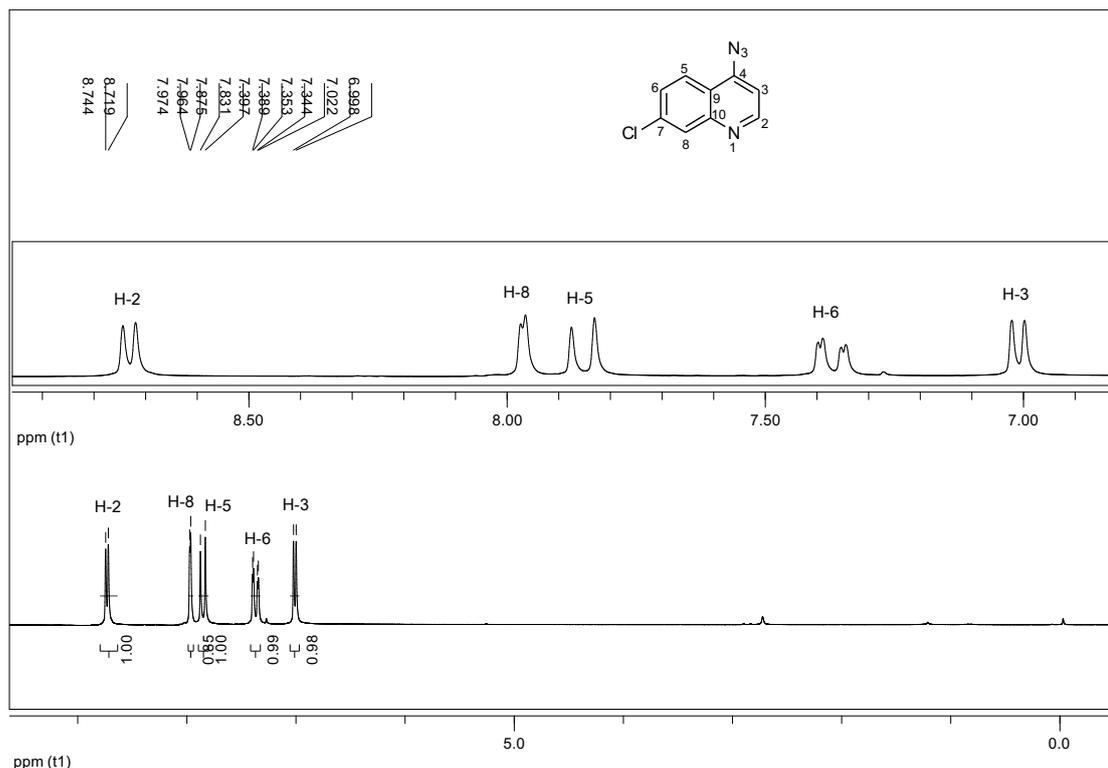
As azidas obtidas são conhecidas e foram caracterizadas por espectroscopias no infravermelho (IV), RMN de ^1H , de ^{13}C e DEPT 135.

No espectro no infravermelho da 4-azido-7-cloroquinolina (**55**) (**Figura 47**) observou-se como principal, aquela referente ao estiramento da ligação $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ em 2124 cm^{-1} . Observaram-se, também, bandas em 3036 cm^{-1} devido ao estiramento da ligação C-H de aromático; em 1566 cm^{-1} e 1557 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C=C de aromático e bandas em 1301 cm^{-1} e 1071 cm^{-1} referentes aos estiramentos C-N e C-Cl, respectivamente (BARBOSA, 2007).

Figura 47 - Espectro no infravermelho da 4-azido-7-cloroquinolina (55) (ATR).

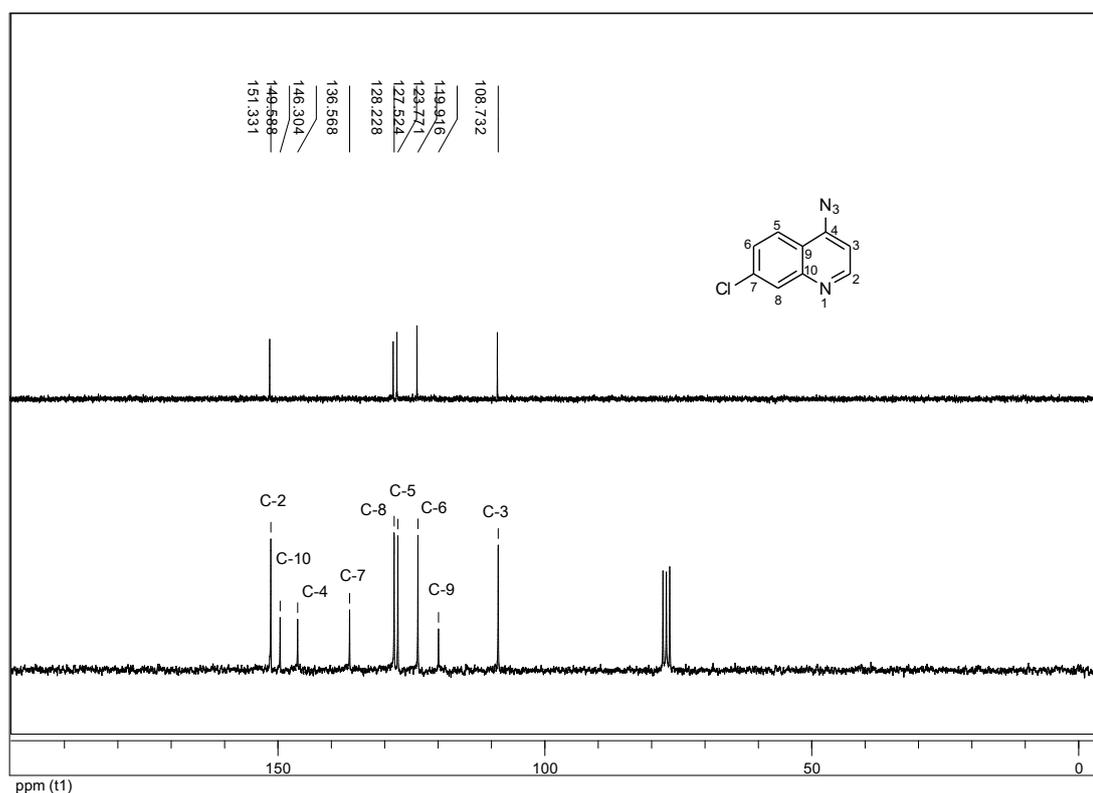
No espectro de RMN de ¹H para esse composto (**Figura 48**), verificaram-se cinco sinais referentes aos hidrogênios do núcleo quinolínico: dois dupletos, um em $\delta = 8,76$ e outro em $\delta = 7,04$ referentes aos hidrogênios H-2 e H-3, respectivamente, que acoplam entre si ($J_{2,3} = J_{3,2} = 4,9$ Hz); um duplo duplete em $\delta = 7,40$ ($J_{6,5} = 8,9$ Hz e $J_{6,8} = 1,8$ Hz), referente ao H-6 que acopla em *orto* com H-5 e em *meta* com H-8; dois dupletos, um em $\delta = 7,97$, referente ao H-8 ($J_{8,6} = 1,8$ Hz) e outro em $\delta = 7,88$, correspondente ao H-5.

Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H da 4-azido-7-cloroquinolina (**55**) (200 MHz, CDCl_3).



Os espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 apresentados na **Figura 49** confirmaram a obtenção de **55**, mostrando 10 sinais na região típica de carbonos em moléculas aromáticas (entre 100 e 150 ppm), sendo que 6 sinais são referentes aos carbonos hidrogenados (C-H) e 4 sinais de carbonos quaternários, conforme deduzido a partir do espectro DEPT (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000).

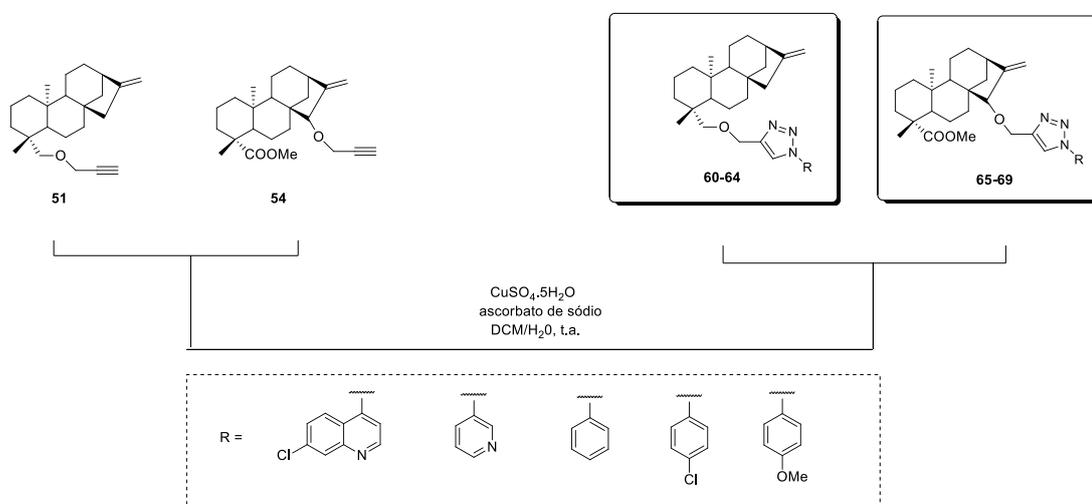
Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da 4-azido-7-cloroquinolina (55) (50 MHz, CDCl_3).



As demais azidas foram caracterizadas de maneira análoga. Assim, apresentaram no espectro no IV uma banda intensa característica do estiramento das ligações – $\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ por volta de 2100 cm^{-1} . Outras bandas em comum também puderam ser visualizadas, como os estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ de anéis aromáticos em torno de 1500 e 1600 cm^{-1} (BARBOSA, 2007). Os espectros no IV, de RMN de ^1H , de ^{13}C e DEPT 135 de todas as azidas orgânicas formadas são apresentados no Anexo I.

Após a obtenção do alcino terminal e das azidas orgânicas foi realizada a síntese dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos inéditos (**60-69**) através da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu (I) cujas equações são mostradas no **Esquema 17**.

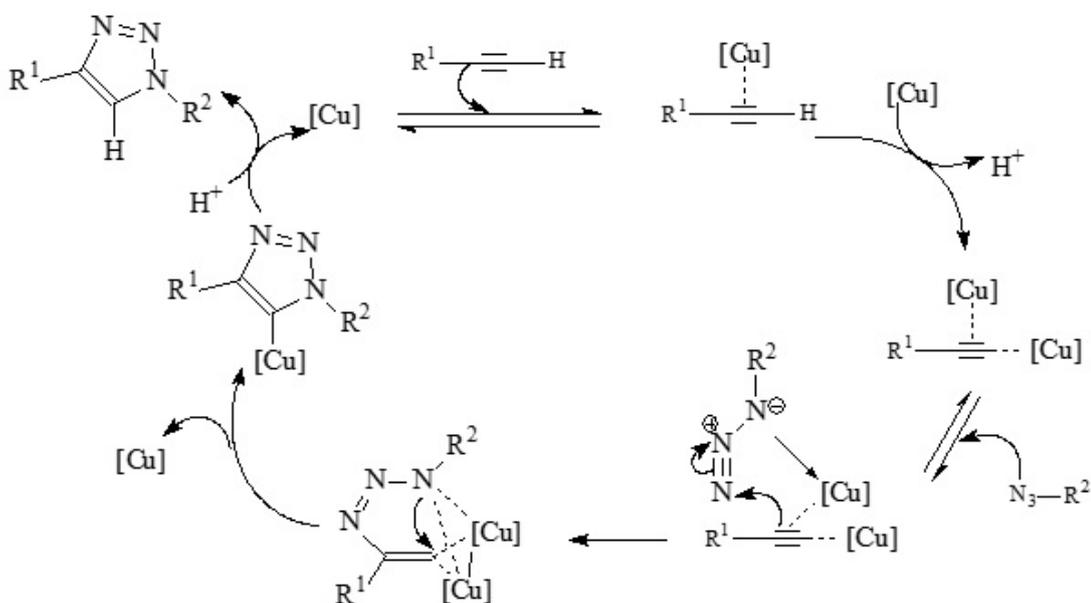
Esquema 17 - Produtos finais sintetizados via reação CuAAC entre os éteres diterpenóides propargílicos 51 e 54 e as azidas orgânicas 55-59 levando a dez moléculas híbridas distintas 60-69.



A metodologia empregada na síntese dos híbridos 1,2,3-triazólicos foi uma versão mais recente, descrita por (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002), no qual utilizou-se cobre (I) como catalisador, gerado *in situ*, com o propósito de direcionar a formação regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-substituídos nas reações de ciclização 1,3-dipolar. A formação do catalisador no meio reacional resulta da fácil redução do cobre (II), presente no sulfato de cobre, pelo ascorbato de sódio, ambos adicionados aos materiais de partida. O mecanismo proposto pelos autores está representado no **Esquema 18**.

Na primeira etapa do mecanismo ocorre uma adição oxidativa do alcino não simétrico ao complexo catalítico [cobre (I) e moléculas do solvente], seguida de coordenação do grupo azida. Posteriormente, há a formação de um metalociclo hexatrieno que sofre eliminação redutiva com conseqüente liberação do catalisador e do anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído, restaurando assim, o ciclo catalítico (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).

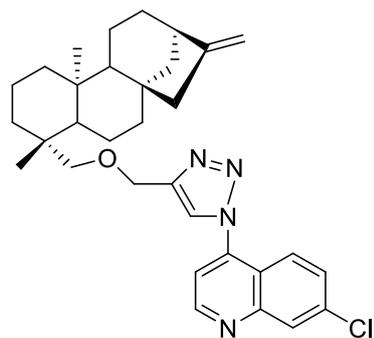
Esquema 18 - Mecanismo proposto para a síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (Worrell, Malik e Fokin, 2013).



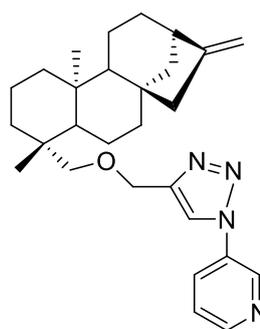
As condições de reação utilizadas foram descritas por Pereira e colaboradores, e utiliza um sistema bifásico formado por DCM e água. Esse método favorece a reação, uma vez que a água solubiliza sais inorgânicos e o ascorbato de sódio, além de estabilizar o acetileno de Cu (I), quando formado *in situ*. Os híbridos triazólicos foram obtidos após 24 horas de reação conforme descrito por (PEREIRA, GUILHERME ROCHA *et al.*, 2010).

De um modo geral, todos os híbridos 1,2,3-triazólicos foram obtidos com rendimentos entre 30-60% (**Figura 50**) e tiveram suas estruturas elucidadas através das técnicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas, as quais confirmaram o sucesso das reações "click".

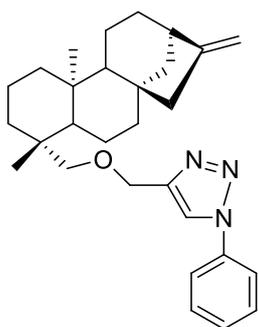
Figura 50 - Estruturas e rendimentos dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos inéditos obtidos a partir dos ácidos caurenóico (60-64) e xilópico (65-68).



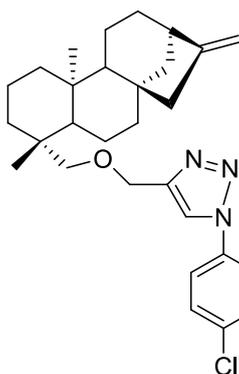
60
(36,2%)



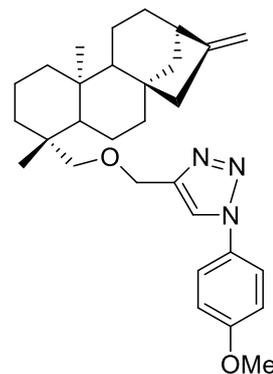
61
(58,3%)



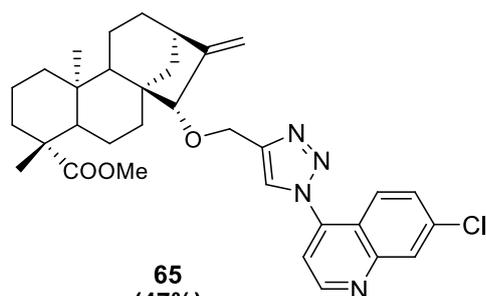
62
(54%)



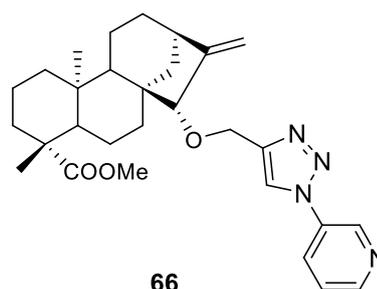
63
(25%)



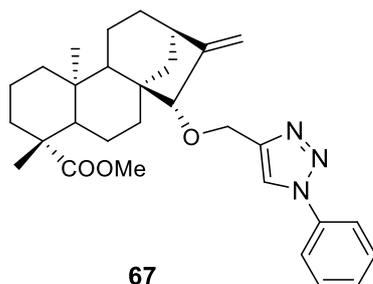
64
(78,7%)



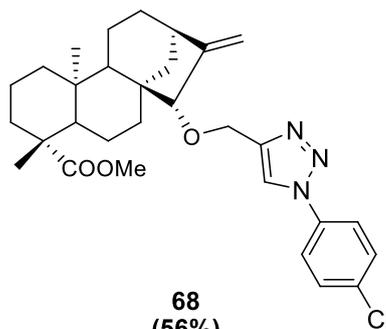
65
(47%)



66
(59,4%)



67
(60%)

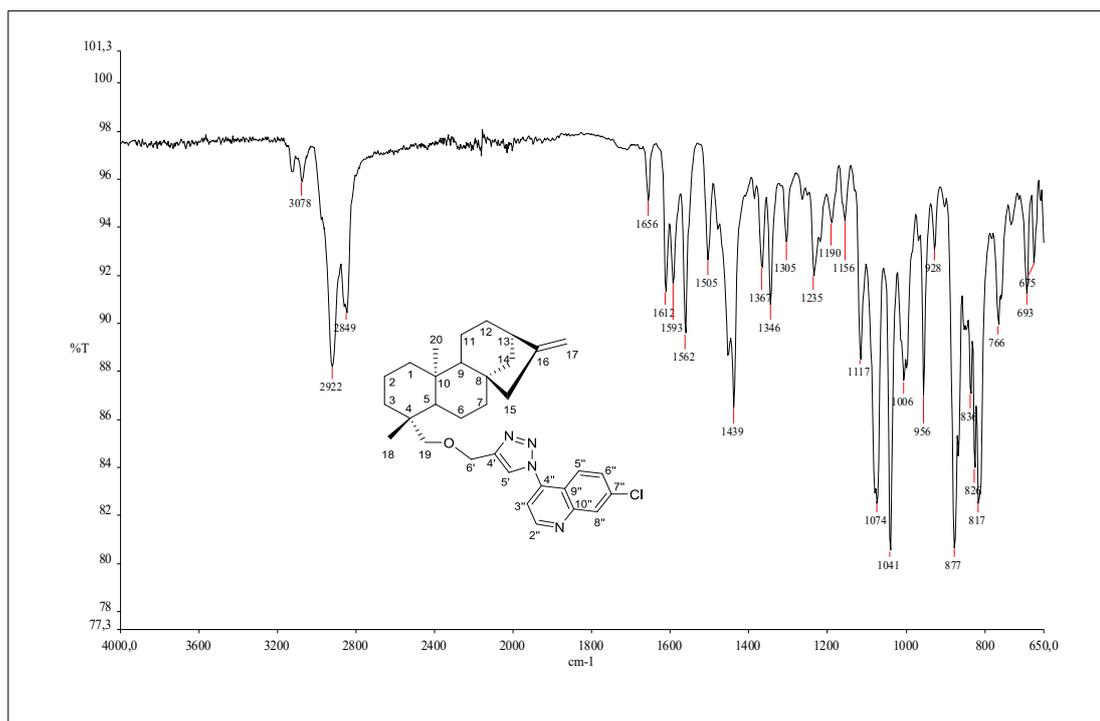


68
(56%)

Tendo em vista a grande similaridade estrutural apresentada pelos híbridos triazólicos, para fins de exemplificação, serão discutidos os dados espectroscópicos obtidos para os compostos **60** e **65**. Os demais híbridos triazólicos obtidos foram caracterizados de maneira semelhante, sendo que seus respectivos espectros no Infravermelho, RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT e massas se encontram no Anexo.

No espectro no IV obtido para o composto **60** (**Figura 51**) verificou-se a banda de absorção referente ao estiramento da ligação C-H de anel aromático em 3078 cm^{-1} , bandas provenientes do estiramento das ligações C-H alifáticas foram observadas em 2922 e 2849 cm^{-1} , juntamente com as bandas referentes ao estiramento das ligações C=C de anel aromático, que foram observadas em 1593 e 1562 cm^{-1} . Em 1117 cm^{-1} verificou-se ainda a banda de absorção referente à ligação C-O de éter. Além disso, a ausência da banda referente ao grupo azida, em torno de 2100 cm^{-1} , evidente no espectro do composto **54** constitui um indicativo de formação do produto (BARBOSA, 2007).

Figura 51 - Espectro no infravermelho de 60 (ATR).



No espectro de RMN de ^1H (**Figura 52**), observou-se, como principais evidências da formação do composto **60**, seis sinais referentes aos 5 hidrogênios do anel quinolínico e ao hidrogênio do núcleo triazólico. Os hidrogênios H-2'' e H-3'' aparecem como dupletos em δ 9,06 e δ 7,5 ppm, respectivamente, com $^3J = 4,5$ Hz. O espectro apresentou também um duplete em δ 8,25, referente ao H-8'', com constante de acoplamento igual a 1,9 Hz, devido ao acoplamento com o hidrogênio na posição *meta* H-6'', e outro duplete em δ 8,0, referente ao H-5'' que acopla com H-6'' na posição *orto* com uma constante de acoplamento igual $J=8,9$. Em δ 7,97 observou-se um simpleto largo, relativo ao hidrogênio do anel triazólico (H-5'), devido o acoplamento com H-6' e, por fim, um duplo duplete em δ 7,60, referente ao H-6'' que está acoplado em *orto* com H-5'' e em *meta*, com H-8''. Em adição, também podem ser visualizados os sinais dos hidrogênios que compõem a outra parte da molécula, ou seja, do diterpeno caurânico. Assim, em δ 4,79 e 4,73 observou-se dois sinais largos, correspondentes aos H-17a e H-17b da ligação dupla exocíclica, que acoplam entre si e dois simpletos em $\delta = 1,01$ e $\delta = 0,99$ referentes aos hidrogênios H-18 e H-20, respectivamente (**Figura 53**).

Todos esses sinais e atribuições descritos foram confirmados através do mapa de contornos COSY apresentado nas **Figuras 54 e 55**.

Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H de 60. Expansão da região compreendida entre 7 e 9,5 ppm (400 MHz, CDCl_3).

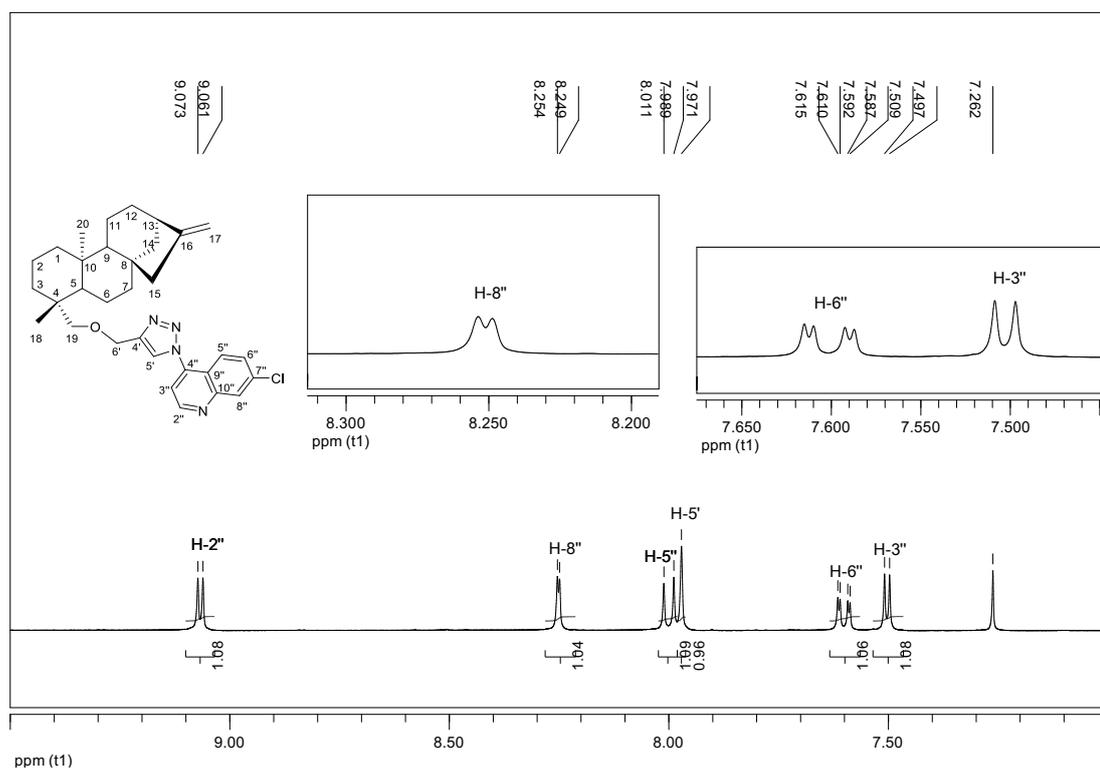


Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H de 60. Expansão da região compreendida entre 0 e 5,5 ppm (400 MHz, CDCl_3).

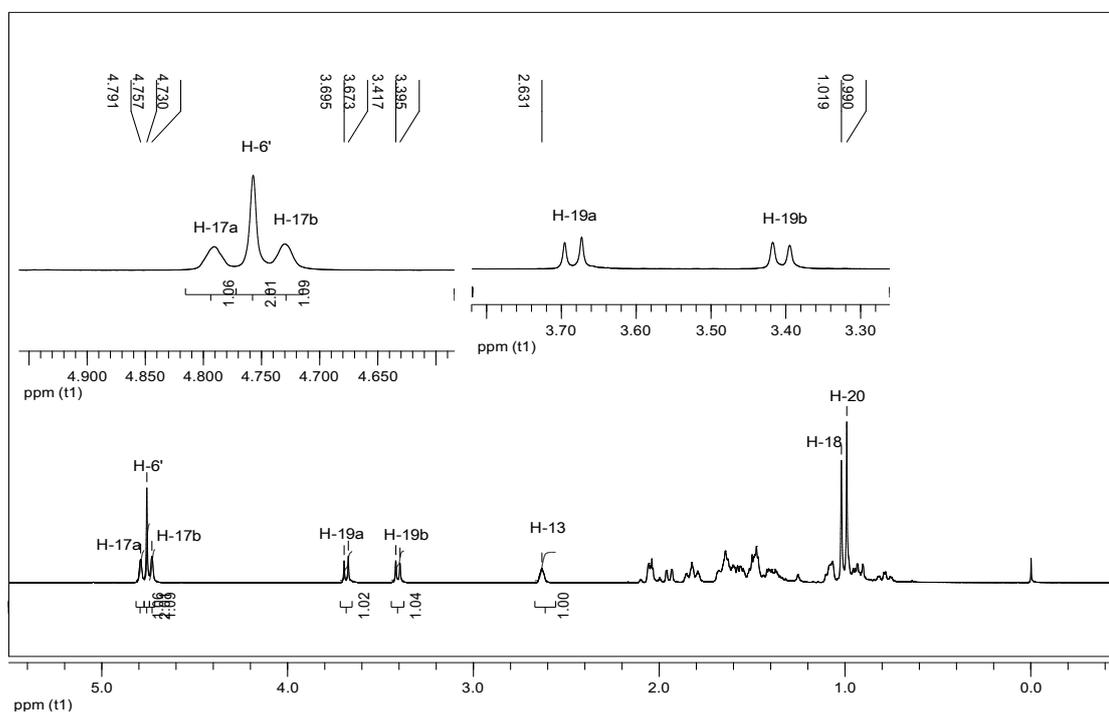


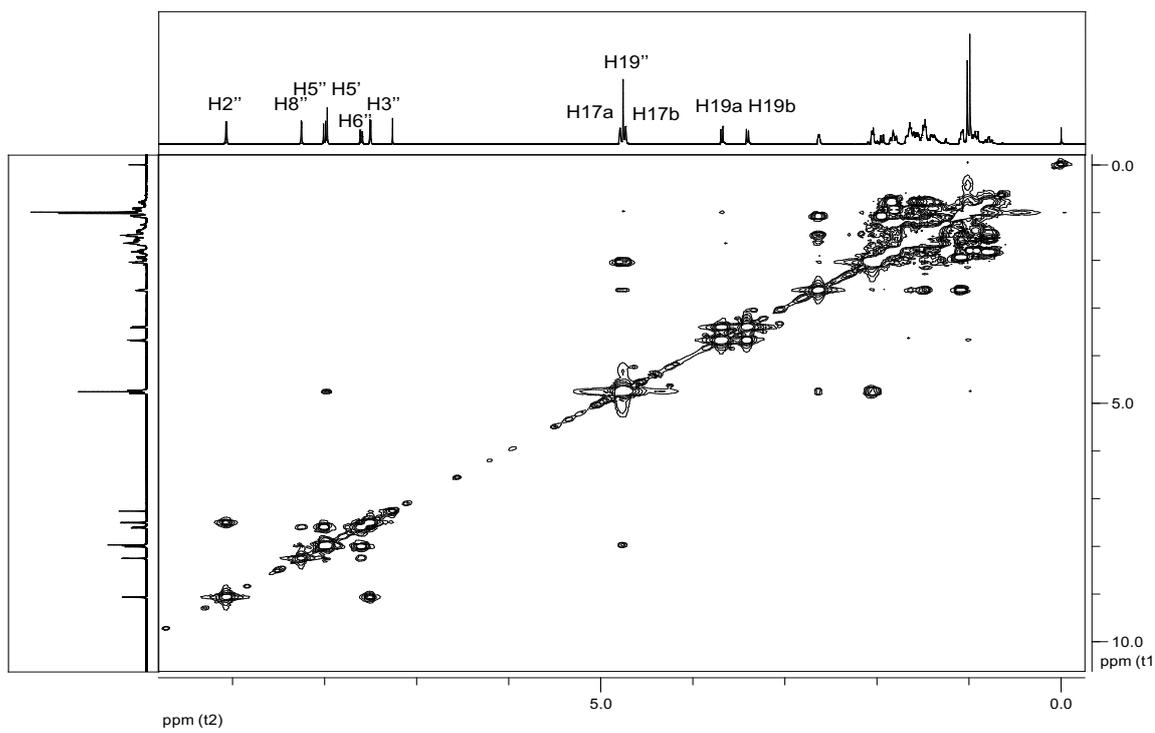
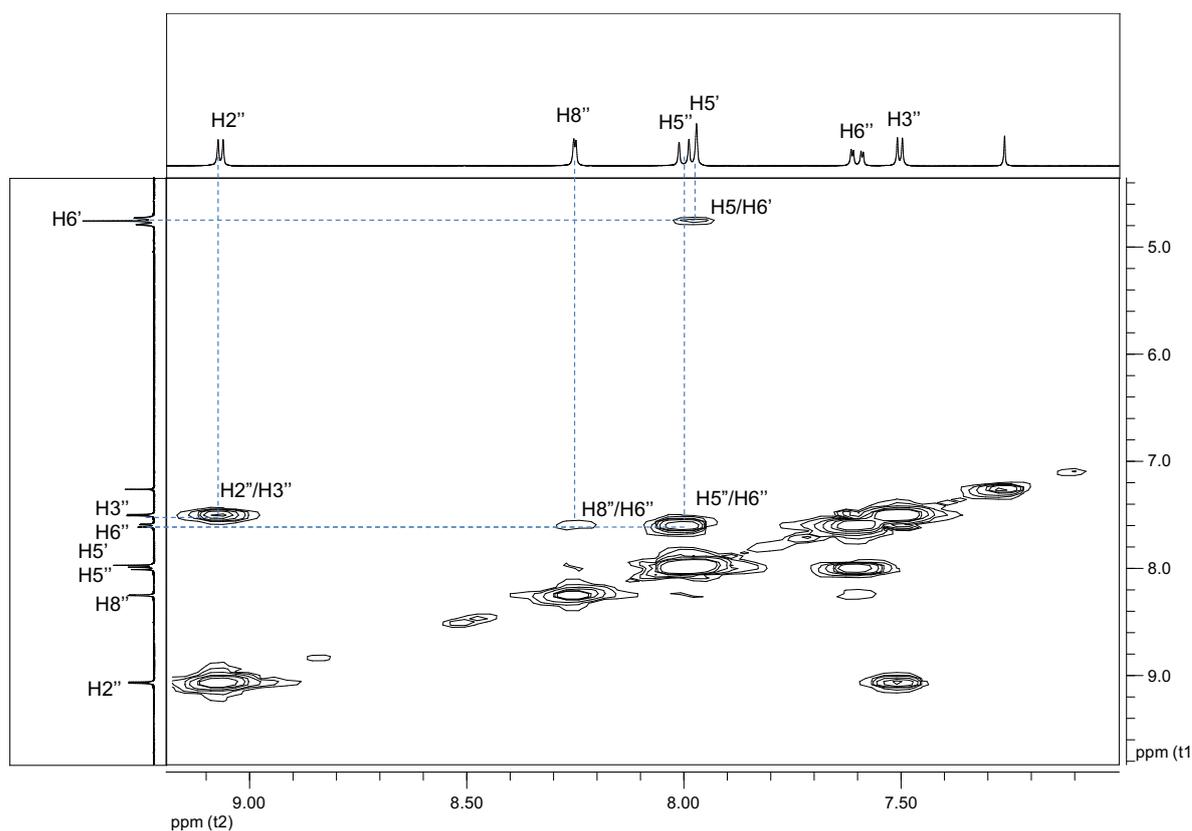
Figura 54 - Mapa de contornos COSY de 60 CDCI₃).

Figura 55 - Mapa de contornos COSY de 60. Expansão da região compreendida entre 7 e 9,5 ppm (CDCl₃).



O espectro de RMN de ¹³C (**Figura 56**) apresentou os 32 sinais esperados para o composto **60**. Observou-se sinais entre 151,3 e 115,9 ppm, referentes a carbonos aromáticos do núcleo quinolínico, bem como, em 123,8 ppm, para o carbono do grupo CH do anel triazólico (C-5'). Os sinais em 155,8 e 102,9 ppm foram atribuídos aos carbonos da ligação dupla exocíclica, C-16 e C-17, respectivamente (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000). A atribuição dos sinais dos carbonos foi realizada a partir de análise do mapa de contornos HMQC (**Figura 57**), onde se observou-se as correlações entre carbonos e hidrogênios diretamente ligados. Como exemplo, ao analisarmos o mapa, observamos a correlação entre o hidrogênio mais desblindado (H-2'' em δ 9,06) com um sinal de carbono em δ 151,3, o que permitiu atribuir inequivocamente estes sinais.

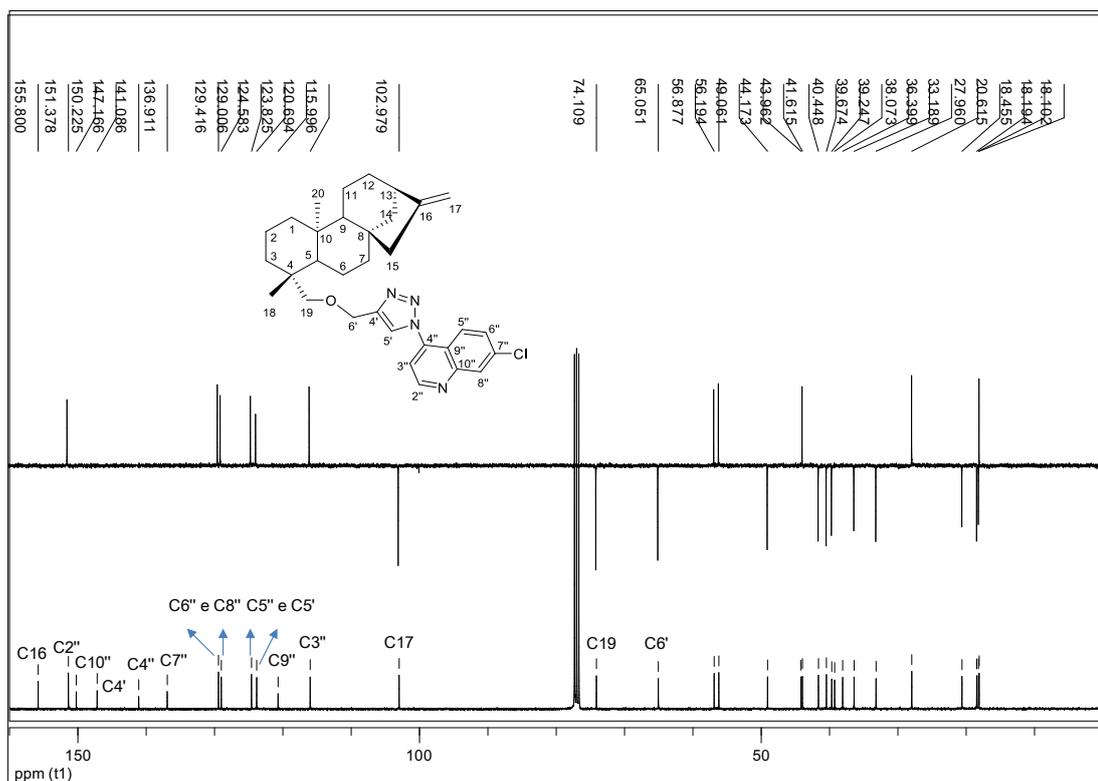
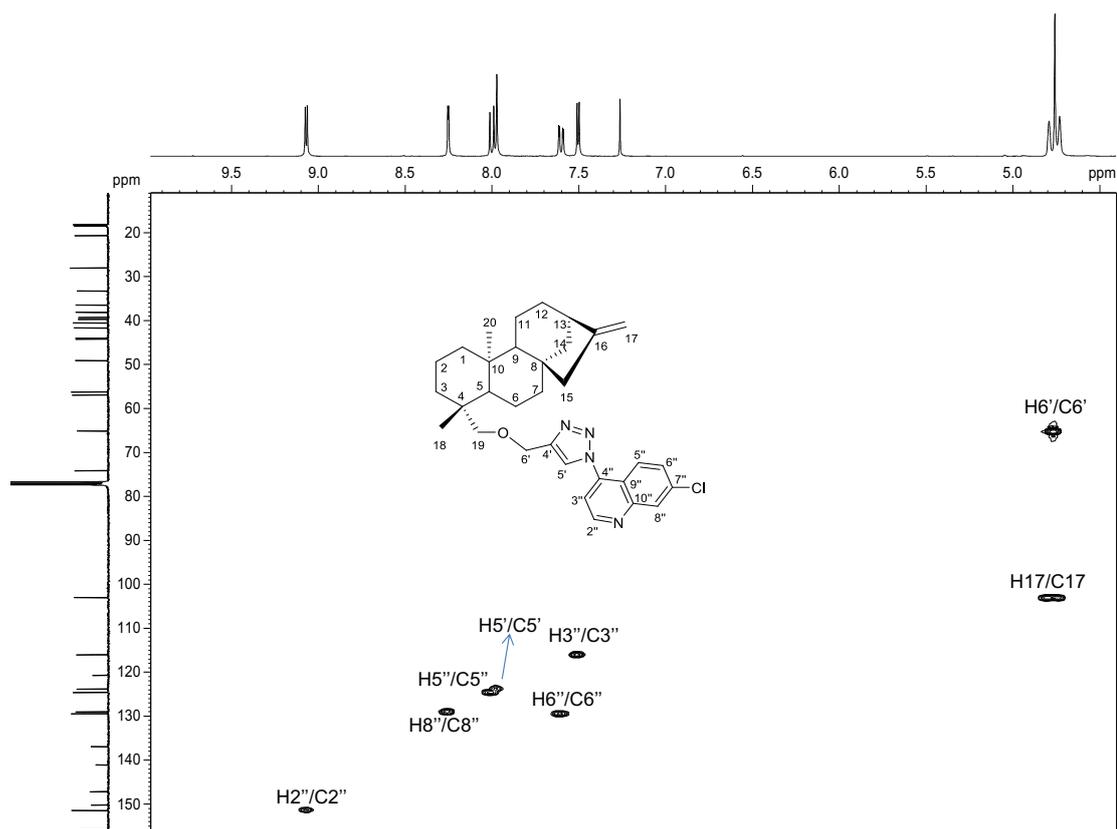
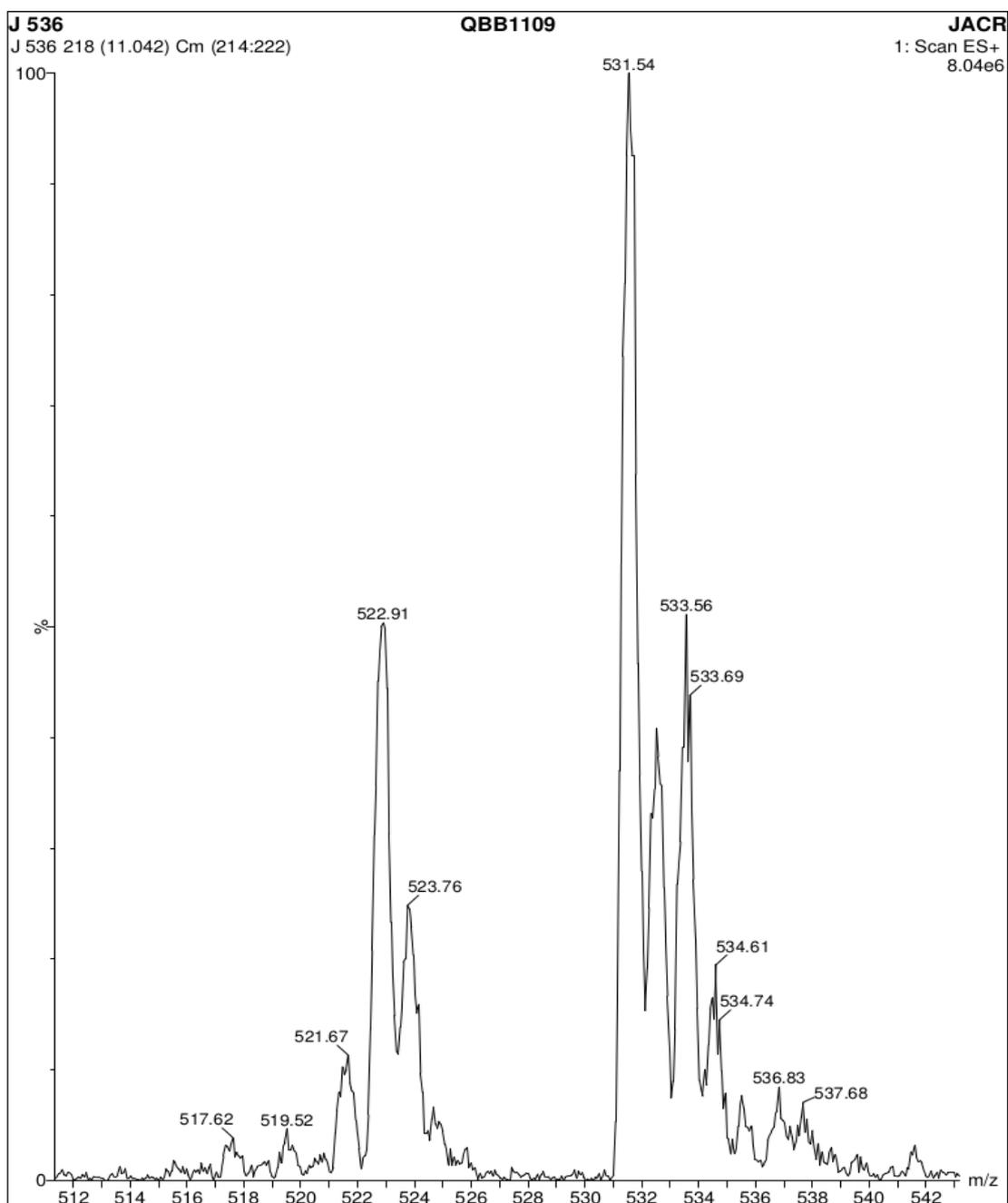
Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 60 (100 MHz, CDCl_3).

Figura 57 - Mapa de contornos HMQC de 60. Expansão da região compreendida entre 4,5 e 9,5 ppm (CDCl_3).

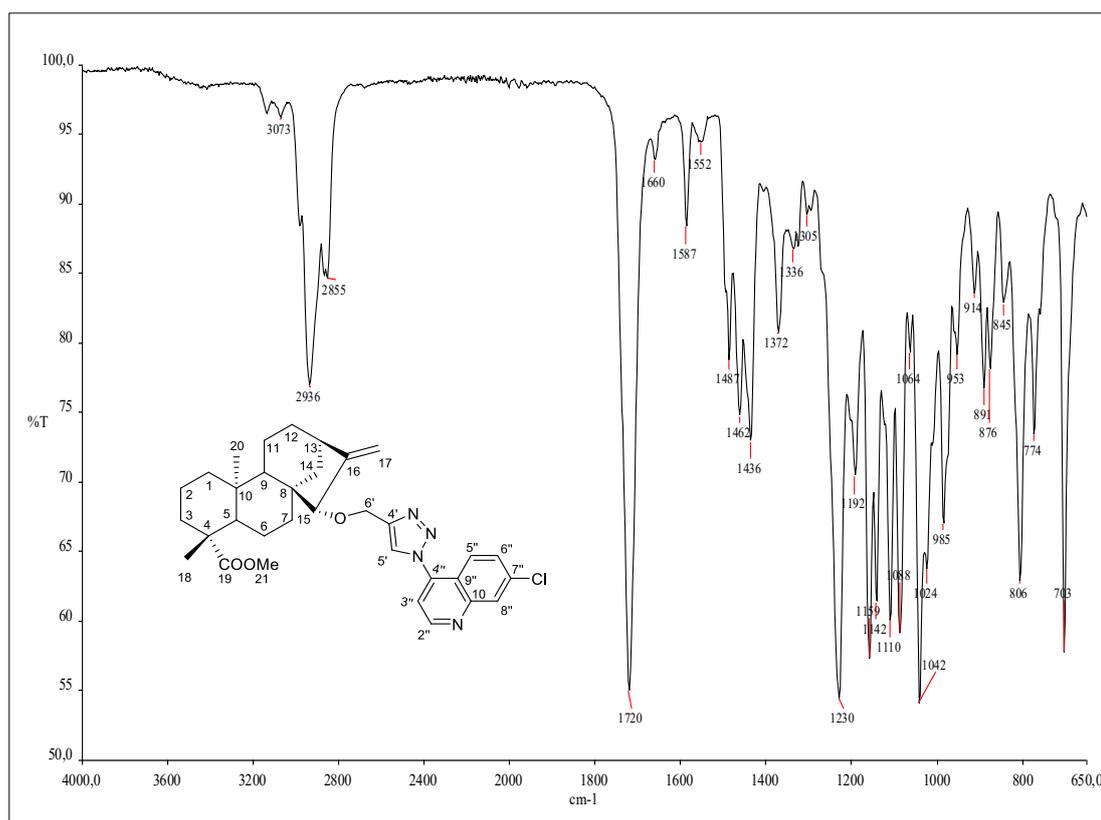


A estrutura do composto **60** foi confirmada pelo espectro de massas, pois observou-se o pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 531,54 u. (**Figura 58**).

Figura 58 - Espectro de Massas de 60.

O espectro no infravermelho do composto **65 (Figura 58)** é muito semelhante àquele de **60**, diferindo apenas pela presença da banda em 1720 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação C=O de éster, condizente com a estrutura do referido composto.

Figura 59 - Espectro no infravermelho de 65 (ATR).



No espectro de RMN de ^1H (**Figura 59 e 60**), foi possível observar como principais evidências da formação do composto **65** seis sinais na região de hidrogênios aromático, sendo 5 hidrogênios do anel quinolínico e 1 hidrogênio do núcleo triazólico. Os hidrogênios H-2'' e H-3'' aparecem como dupletos em δ 9,08 e δ 7,53 ppm, respectivamente, com $^3J = 4,6$ Hz. O espectro apresentou também um duplete em δ 8,25, referente ao H-8'', com constante de acoplamento igual a 1,2 Hz, devido ao acoplamento com o hidrogênio na posição *meta* H-6'' e outro duplete em δ 8,02, referente ao H-5'' que acopla com H-6'' na posição *orto* com uma constante de acoplamento igual 8,9. Em δ 8,09 observou-se um simpleto largo, relativo ao hidrogênio do heterociclo de cinco membros (H-5'), devido o acoplamento com H-6' e por fim um duplo duplete em δ 7,61, referente ao H-6'' que acoplou em *orto* com H-5'' e em *meta* com H-8''. Também podem ser visualizados os sinais dos hidrogênios que compõem a outra parte da molécula, por exemplo, na faixa compreendida entre δ 4,94 a 5,21 ppm observou-se um multiplete, integrado para 4 hidrogênios, correspondentes

aos H-17a e H-17b da dupla exocíclica, que acoplam entre si e os hidrogênios H-6'a e H-6'b que além de acoplarem entre si, acoplam também com H-5'. Por fim, observaram-se ainda dois simpletos em $\delta = 1,17$ e $\delta = 0,85$ referentes aos hidrogênios H-18 e H-20, respectivamente.

Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H de 65 (200 MHz, CDCl_3).

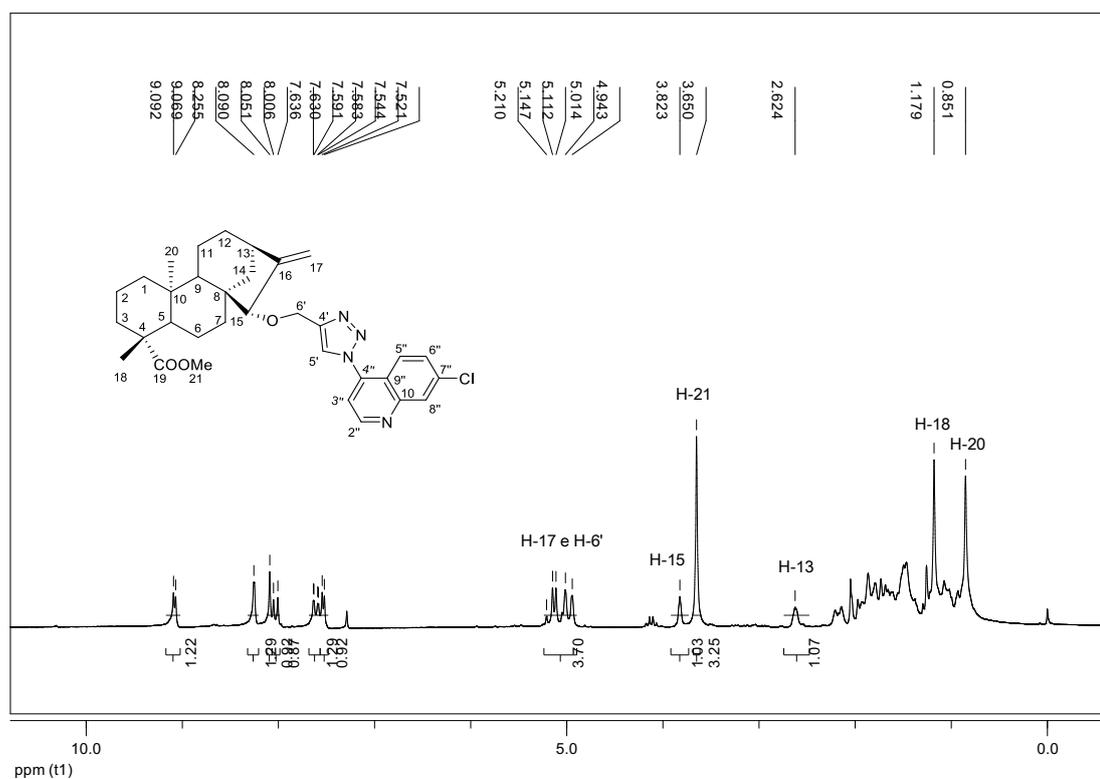
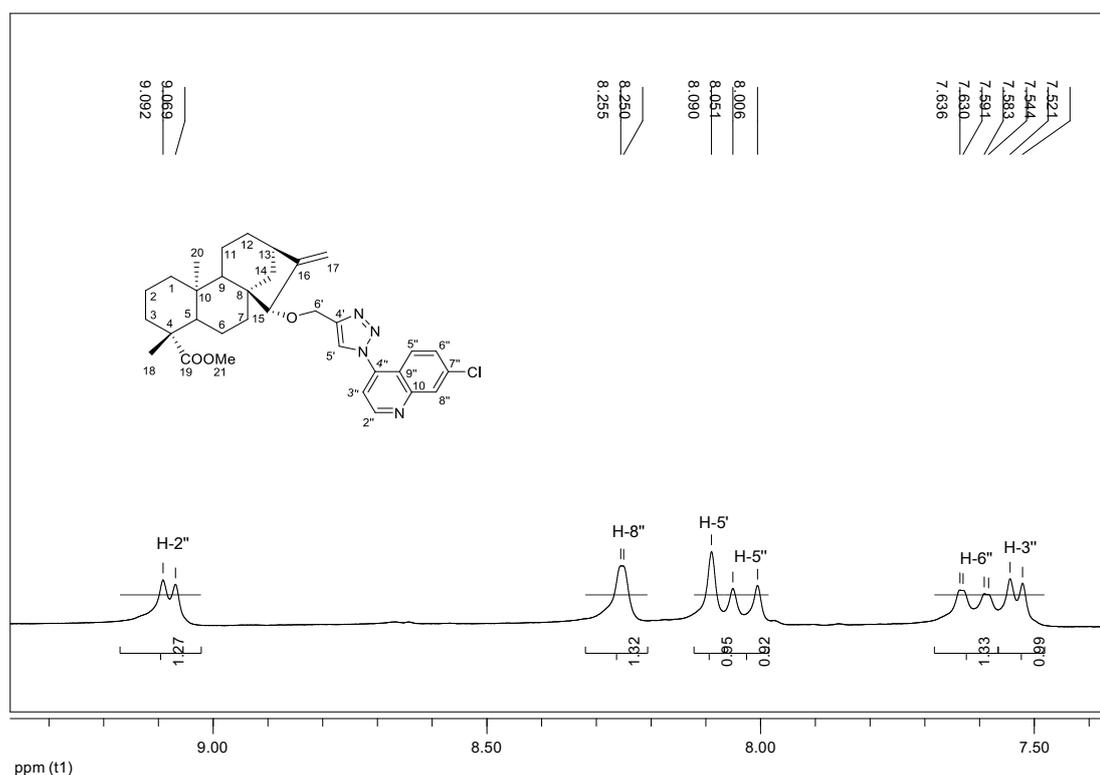
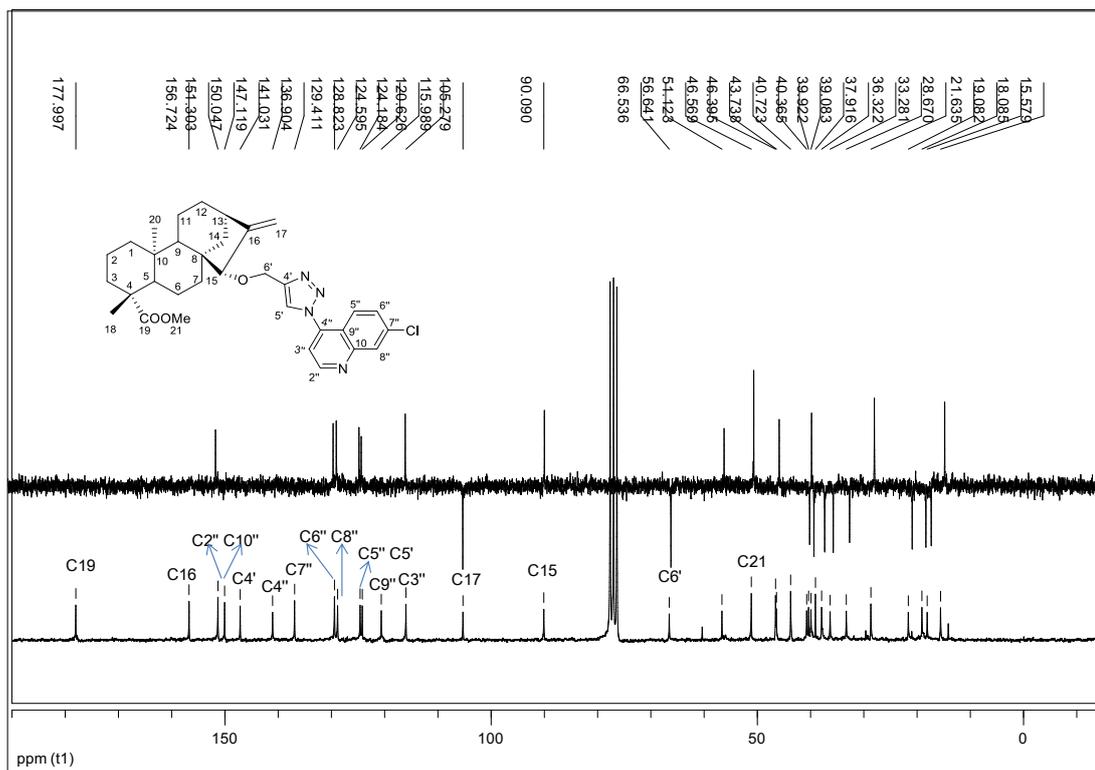


Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H de **65**. Expansão da região compreendida entre 7,4 e 9,3 ppm (200 MHz, CDCl_3).

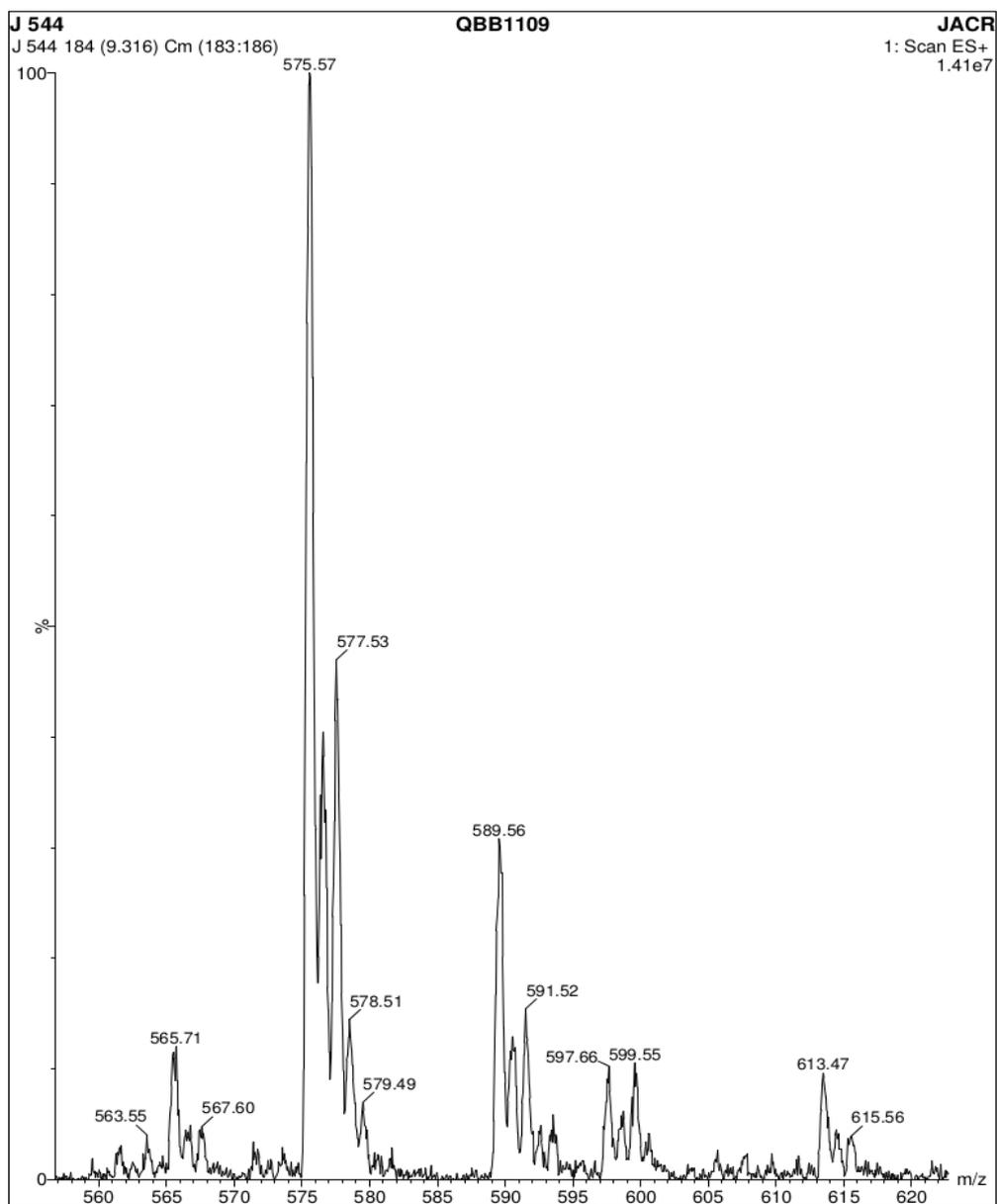


O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 61**) apresentou os 33 sinais esperados para o composto **65**. Observaram-se sinais na região de hidrogênios aromáticos entre 151,3 e 115,9 ppm, de carbonos referentes ao núcleo quinolínic, bem como, em 124,1 ppm o carbono referente ao grupo CH do heterociclo (C-5'). Também observou-se sinal em δ 177,9, referente ao C-19, carbono da carbonila de éster, sinais em 156,7 e 105,2 ppm, referentes aos carbonos da dupla exocíclica, C-16 e C-17, respectivamente e o sinal em δ 90,1, referente ao C-15 (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000).

Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto (44) (50 MHz, CDCl_3).



A estrutura do composto **65** foi confirmada pelo espectro de massas, pois observou-se o pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 575,57 u. (Figura 63).



3.2 Atividade antimalárica *in vitro* dos produtos obtidos

Os diterpenos isolados e a maioria das substâncias sintetizadas, como os produtos finais e os intermediários, exceto as azidas, foram submetidos aos ensaios *in vitro* contra a cepa W2 de *P. falciparum* resistente à cloroquina. A metodologia empregada nesse ensaio foi o teste colorimétrico que quantificou a produção da enzima lactato desidrogenase (ρ LDH) pelo parasito (MAKLER *et al.*, 1993; NKHOMA; MOLYNEUX; WARD, 2007). Este ensaio tem sido utilizado em nosso laboratório com sucesso, pois garante rapidez e alta reprodutibilidade nos testes.

Para todas as amostras testadas foram calculados os percentuais de redução do crescimento do parasito em duas concentrações (25 e 50 $\mu\text{g/mL}$) (**Tabela 3**). Para aquelas que apresentaram redução de parasitemia superior a 50% foram calculadas a CI_{50} e a CC_{50} (contra células HepG2), esses valores correspondem à concentração que inibe em 50% o crescimento dos parasitos e, em 50%, o crescimento das células HepG2, respectivamente.

Tabela 3 - Média do percentual de redução (% Red) do crescimento de *P. falciparum* cloroquina-resistente (W2) na presença de diferentes amostras nas concentrações de 25 e 50 ($\mu\text{g/mL}$).

Compostos	%Red ^a (25 $\mu\text{g mL}^{-1}$)	%Red ^b (50 $\mu\text{g mL}^{-1}$)
35	59.0 (82.7 μM)	74.0 (165.4 μM)
49	32.0 (79.0 μM)	20.0 (158.0 μM)
50	33.0 (86.7 μM)	47.0 (173.4 μM)
51	90.0 (80.0 μM)	98.0 (160.1 μM)
36	41.0 (69.4 μM)	67.0 (138.8 μM)
52	20.0 (78.5 μM)	30.0 (157.1 μM)
53	22.5 (77.5 μM)	27.0 (155.1 μM)
54	62.0 (67.5 μM)	81.5 (135.0 μM)
60	21.0 (47.1 μM)	31.0 (94.3 μM)

61	56.1 (56.0 μM)	62.0 (112.0 μM)
62	13.0 (56.1 μM)	35.0 (112.3 μM)
63	20.0 (52.1 μM)	33.0 (104.3 μM)
64	51.0 (52.6 μM)	60.0 (105.2 μM)
65	31.0 (43.5 μM)	44.0 (87.0 μM)
66	47.0 (50.9 μM)	71.0 (102.0 μM)
67	28.6 (51.1 μM)	52.3 (102,2 μM)
68	27.5 (47.8 μM)	49.0 (95.5 μM)
Cloroquina	100 (78.1 μM)	90 (156.3 μM)

^aPorcentagem de redução (% Red) do crescimento do *P. falciparum* (W2) determinado pelo método ρLDH , na concentração de 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

^bPorcentagem de redução (% Red) do crescimento do *P. falciparum* (W2) determinado pelo método ρLDH , na concentração de 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

A atividade antimalárica (CI_{50}) determinada nos ensaios *in vitro* em culturas de *P. falciparum* (W2), a citotoxicidade (CC_{50}) contra células HepG2, o índice de seletividade (IS), a energia de ligação e o coeficiente de partição para cada composto obtido são mostrados na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Atividade antimalárica (CI_{50}), citotoxicidade (CC_{50}), índice de seletividade (IS) e energia de ligação das substâncias obtidas e testadas *in vitro* contra *P. falciparum* resistente à cloroquina (cepa W2).

Compostos	$\text{CI}_{50}^{\text{a}}$ (μM)	$\text{CC}_{50}^{\text{b}}$ (μM)	IS	Energia de ligação (Kcal/mol)	XLogP3
35	115 \pm 2.4	945.2 \pm 58.8	8.2	-8.5	5.43
49	>158.1	N.D.	----	-7.7	5.75
50	>173.5	N.D.	----	-8.1	5.50
51	19.7 \pm 3.8	109.9 \pm 23.0	5.6	-7.8	6.15
36	>138.7	N.D.	----	-8.9	4.52
52	>157.1	N.D.	----	-7.7	3.95

53	>150.4	N.D.	----	-7.7	4.27
54	83.4 ± 3.8	181.8±22.2	2.2	-7.5	4.92
60	>94.1	N.D.	----	-10.5	7.63
61	53.0±5.1	774.2±48.1	14.5	-10.4	5.92
62	>112.2	N.D.	----	-10.7	6.99
63	>104.1	N.D.	----	-10.0	7.36
64	94.5 ± 2.7	>2102.3	22.2	-9.4	6.97
65	>86.9	N.D.	----	-9.3	6.40
66	56.3±8.1	60.9	1.1	-8.7	4.69
67	>102.1	N.D.	----	-9.3	5.76
68	>95.4	N.D.	----	-8.7	6.13
Cloroquina	0.42±0.09	543.6±71.4	1308	-	

IS: Índice de seletividade = CC_{50}/IC_{50} ; N.D. = não determinado.

^a IC_{50} : concentração que inibe em 50% o crescimento dos parasitos.

^b CC_{50} : concentração que inibe em 50% o crescimento das células.

XLogP3: Cálculo do coeficiente de lipofilia.

Segundo os resultados obtidos a cloroquina (CQ) apresentou um valor de CI_{50} de 0.42 ± 0.09 e um valor de CC_{50} de $545.6 \pm 71.4 \mu M$ levando a um IS igual a 1308. O ácido caurenóico (**35**) e os derivados **61** e **64** apresentaram valores de CC_{50} maiores do que a CQ, isso quer dizer que a citotoxicidade destas substâncias testadas em células Hep G2 foi significativamente menor quando comparado à CQ. Entretanto, o valor de IS da CQ foi maior do que os valores encontrados para todas as substâncias testadas, por ser um composto muito mais ativo, e apresentar, conseqüentemente, menor valor de CI_{50} .

É importante ressaltar que este é o primeiro trabalho que reporta a atividade antimalárica *in vitro* do ácido xilópico (**36**). Os diterpenos **35** e **36** apresentaram baixa atividade antimalárica (CI_{50} 115.6 e $>138.7 \mu M$, respectivamente), como mostra a **Tabela 4**. Entretanto, em outro trabalho do nosso grupo de pesquisa (BATISTA *et al.*, 2013) reportou-se maior atividade antimalárica para o ácido caurenóico (CI_{50} $21.1 \pm$

3.3 μM). Uma possível explicação para essa diferença pode estar na metodologia utilizada para mensurar a atividade antimalárica *in vitro* deste composto. Apesar do tempo de incubação, a parasitemia e o hematócrito em ambos os experimentos terem sido similares, a determinação da parasitemia após exposição dos parasitos às substâncias ensaiadas foi baseada em metodologias diferentes. No trabalho reportado por Batista e colaboradores (2013) a determinação da parasitemia foi realizada pela incorporação de hipoxantina tritiada (^3H -hipoxantina), enquanto que, no presente trabalho, foi realizado pela determinação da enzima *p*LDH (MAKLER *et al.*, 1993).

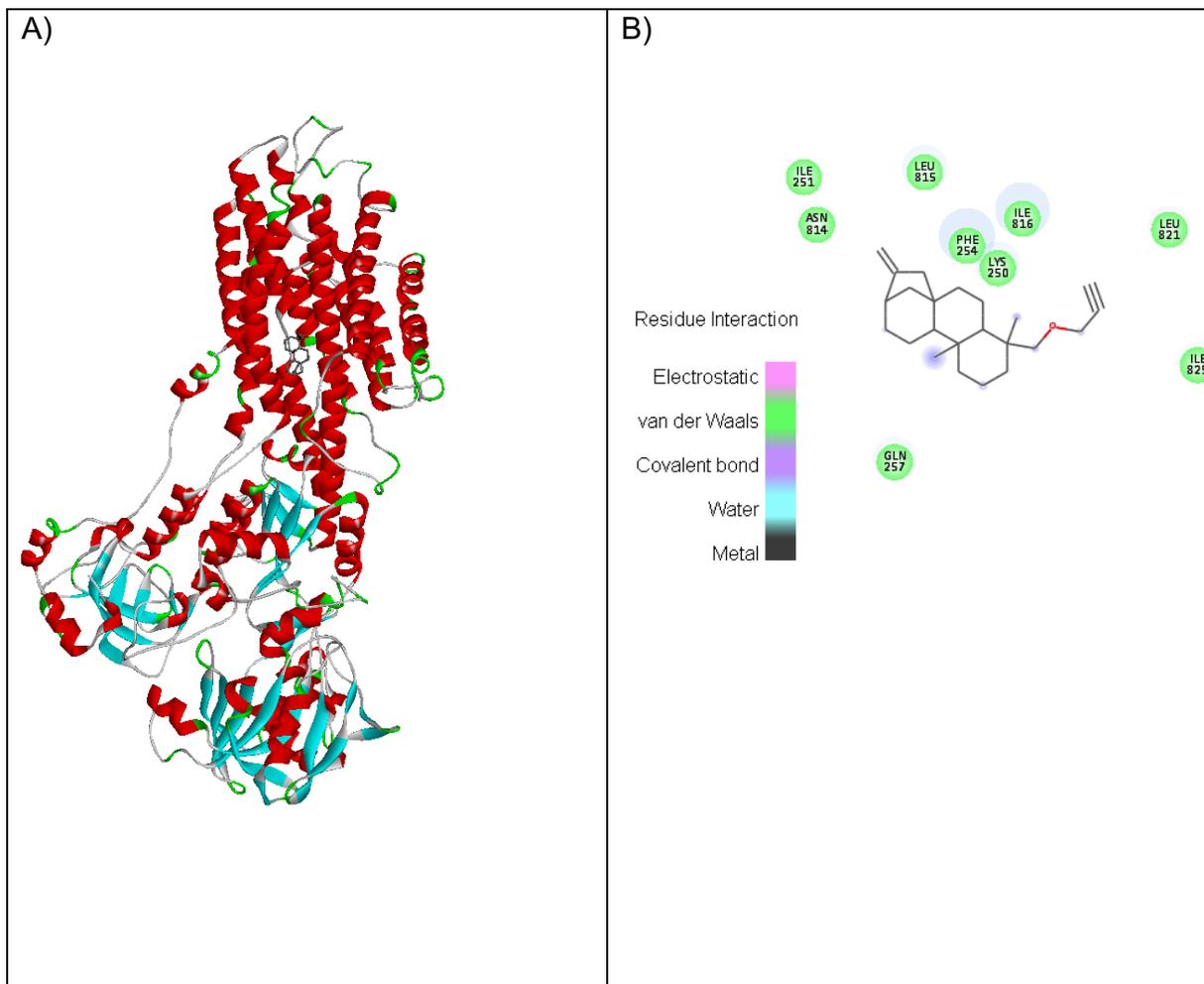
Recentemente o ácido caurenóico foi isolado de *Schefflera umbellifera* (Sond.), uma planta utilizada para tratamento da malária em Malawi, Moçambique, Zimbabué e África do Sul e que possui moderada atividade antiplasmodial (CI_{50} $32.2 \mu\text{g mL}^{-1} = 106.5 \mu\text{M}$) contra cepas D10 cloroquina-sensíveis (MTHEMBU; VAN HEERDEN; FOUCHÉ, 2010). Valores próximos de CI_{50} ($31,77 \mu\text{g mL}^{-1} = 105,1 \mu\text{M}$) foram encontrados contra a cepa D10 para este ácido diterpênico que é o principal constituinte nos extratos hexânicos e diclorometânico obtidos a partir da casca do caule de *Croton pseudopulchellus* Paxm (LANGAT *et al.*, 2012). Em ambos os casos, a atividade antimalárica foi determinada pela técnica *p*LDH (MAKLER *et al.*, 1993). As diferentes cepas de *P. falciparum* utilizadas por estes autores, D10, e no nosso trabalho, W2, podem explicar a diferença entre os valores de CI_{50} determinados nestes trabalhos.

Todos os derivados do ácido caurenóico (**49-51**, **60-64**) e do ácido xilópico (**52-54**, **65-68**) aqui descritos mostraram baixa atividade antimalárica quando comparados aos diterpenos naturais **35** e **36**, com exceção dos ésteres propargílicos **51** e **54**, que apresentaram CI_{50} 19.7 ± 3.8 e $83.4 \pm 3.8 \mu\text{M}$, respectivamente, bem como as moléculas híbridas **61** e **66** com CI_{50} 53.0 ± 5.1 e $56.3 \pm 8.1 \mu\text{M}$, respectivamente (**Tabela 4**). Curiosamente, uma boa atividade antimalárica foi relatada anteriormente para alguns alcinos (OLAGNIER *et al.*, 2007). Estes resultados poderiam estar relacionados à presença do grupo propargiloxi na posição C19, que poderia favorecer o efeito antimalárico em comparação à posição C16, mas isto não é válido para os compostos **61** e **66**, cujos valores de CI_{50} são estatisticamente equivalentes. Neste caso, a presença de átomos de nitrogênio adicionais, eventualmente, de formas protonadas, certamente influenciam na interação de receptores e conseqüentemente,

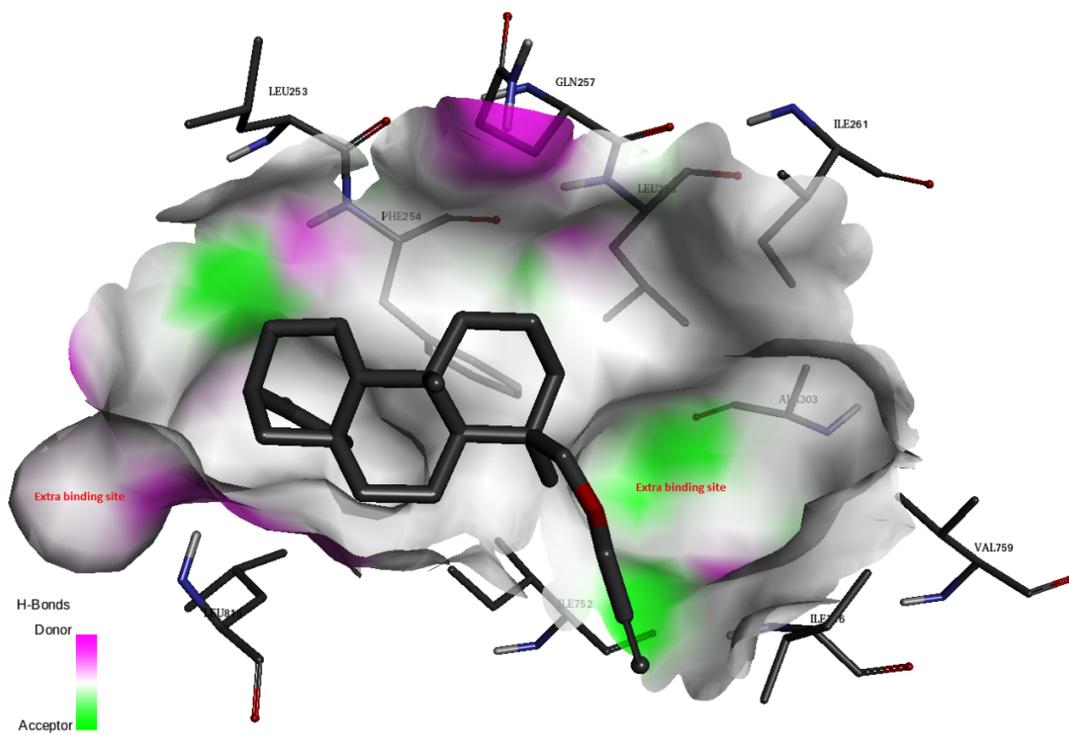
no efeito antimalárico. Com o objetivo de procurar alguma explicação para estes resultados, foram realizados estudos de docking molecular.

A ancoragem molecular (do inglês Molecular Docking) é uma metodologia da biologia computacional em que simulações computacionais podem ser aplicadas na resolução de questões relacionadas à interação entre uma molécula ligante e receptores, fornecendo informações quanto à conformação farmacofórica e a energia de ligação com base nas estruturas tridimensionais isoladas. De posse destas informações, o método é capaz de distinguir moléculas ligantes das não ligantes, ranqueando-as de acordo com a energia de ligação, prevendo a disposição geométrica e as interações físico-químicas associadas a elas, de modo que, a ligação mais estável será aquela que apresente a menor energia de ligação. As vantagens e limitações desta metodologia têm sido reportadas em revisões anteriores (ELOKELY; DOERKSEN, 2013). A **Figura 63** mostra imagens obtidas em estudos de docking entre PfATP6 e derivados caurânicos. O sítio de ligação desta enzima está localizado dentro da região transmembrana (**Figura 63A**). Como pode ser visualizado, o composto mais ativo (**51**) forma complexos com os aminoácidos Lys250, Ile251, Phe254, Gln257, Asn814, Leu815, Ile816, Leu821 e Ile825, essencialmente através de interações de Van der Waals (**Figure 63B**). Este resultado pode explicar as diferenças entre a atividade dos compostos, ainda que este composto (**51**) não possa formar duas ligações adicionais (**Figura 63C**). Além disso, em geral, este composto apresentou uma elevada lipofilia com valor XlogP3 de 6,15. Notavelmente, o composto **51** tem poucos laços flexíveis. Consequentemente, há uma perda mínima de energia de entropia resultando em uma melhor atividade global (KLEBE, 2015). Por outro lado, para o composto **61** (Cl_{50} 53.0 ± 5.1 μ M), por exemplo, a diminuição da atividade biológica em relação ao composto **51** (Cl_{50} 19.7 ± 3.8 μ M) poderia ser atribuída à protonação da porção triazólica do primeiro, devido ao ambiente ácido do parasito e a seu menor caráter lipofílico (5,92). É interessante observar que os valores de Cl_{50} de **61** e **66** são estatisticamente equivalentes significando que a localização do grupo triazol em C19 e C15 parece não influenciar na atividade. No entanto, a maior atividade de **61** e **66** em relação a outros derivados triazólicos se deve, possivelmente, ao fato de de cada um apresentar um sítio de ligação adicional, representado pelo nitrogênio do anel piridínico, estabelecendo-se, assim, ligações de hidrogênio com Gln257 e Leu815 com 2,95 Å e 3,57 Å, respectivamente. Um outro exemplo da influência de pontes de

hidrogênio na atividade pode ser representado pelo triazol **64**, em que a metoxila presente faz ponte de hidrogênio com Leu815 (**Figura 63D**). As **Figuras 63C e 63D** mostram 51 o doador em ligações de hidrogênio a aminoácidos aceptores dentro da cavidade.

Figura 63 - Resultado da modelagem molecular entre PfATP6 e o éter propargílico 51.

C)



D)

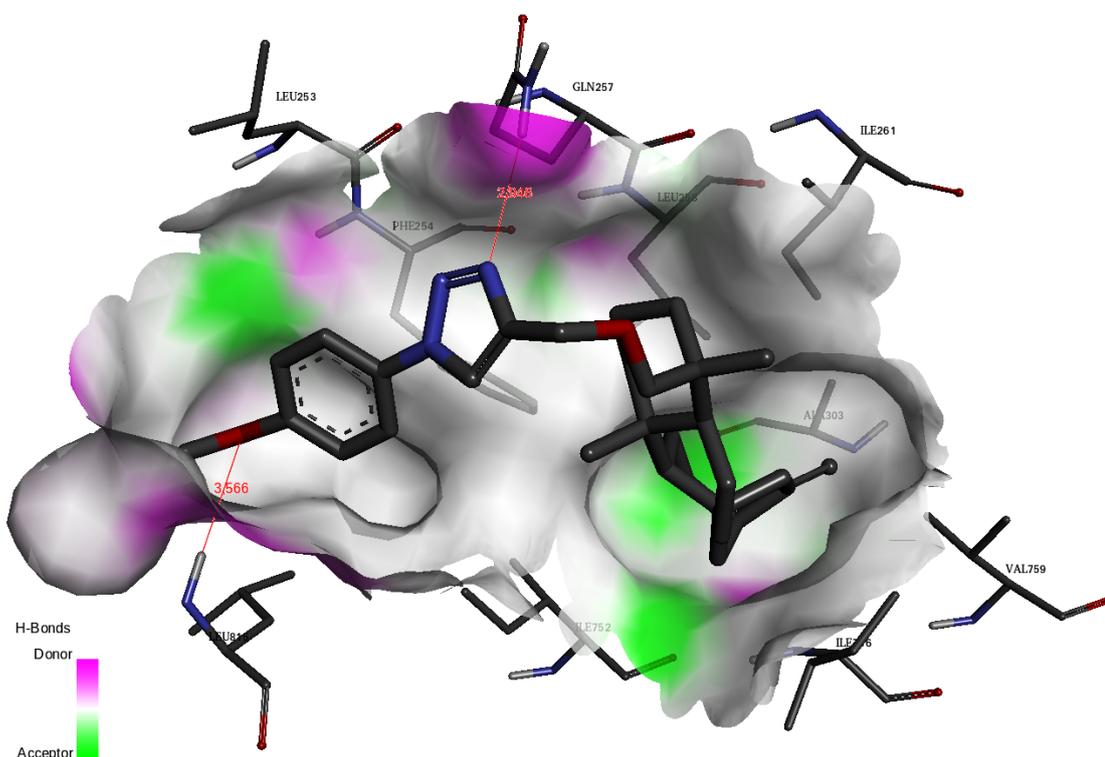


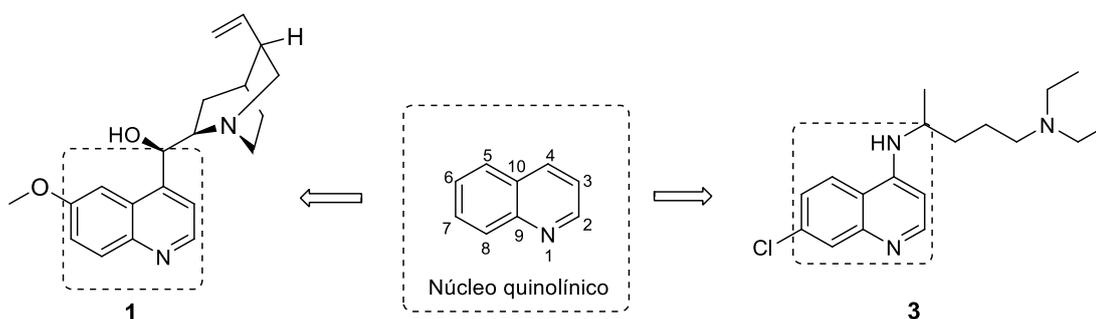
Figure 63: Resultados de modelagem molecular entre PfATP6 e **51**. **A)** O modelo da PfATP6, onde as cores azul, vermelho e cinza representam as folhas beta, alfa-hélices e regiões de looping, respectivamente; **B)** Diagrama 2D do mapa farmacofórico entre o composto **51** e o sítio de ligação da enzima; **C)** e **D)** Superfície do receptor de ligações de hidrogênio com os derivados **51** e **64**, respectivamente. As cores rosa e verde mostram as regiões doadoras e aceptoras de PfATP6 para formação de ligações de hidrogênio, respectivamente. Os hidrogênios estão omitidos para uma melhor visualização.

CAPÍTULO 3**SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS A PARTIR
DA 4,7-DICLOROQUINOLINA**

1. INTRODUÇÃO

O núcleo quinolínico (**Figura 64**) é um importante sistema heterocíclico que está presente em muitos produtos naturais e sintéticos apresentando um amplo espectro de atividades biológicas. Sendo assim, no campo da descoberta de novos fármacos, derivados quinolínicos têm sido explorados com muito êxito, principalmente no desenvolvimento de antimaláricos (PINHEIRO; BISPO; SOUZA, 2010). Importantes derivados quinolínicos como a quinina (**1**) e a cloroquina (**3**) (**Figura 64**) são os antimaláricos mais amplamente empregados na quimioterapia da malária, visto que possuem uma boa propriedade farmacocinética além de mostrarem baixa toxicidade e efeitos colaterais (KAUR *et al.*, 2010; KOUZNETSOV; GÓMEZ-BARRIO, 2009). Sabe-se que o mecanismo da ação antimalárica dos fármacos quinolínicos ainda não é totalmente esclarecido. Mas a hipótese mais comumente aceita baseia-se na habilidade das drogas em inibir a polimerização do heme (BRAY *et al.*, 1999).

Figura 64 - Principais fármacos antimaláricos com o núcleo quinolínico e numeração do seu anel heterocíclico.

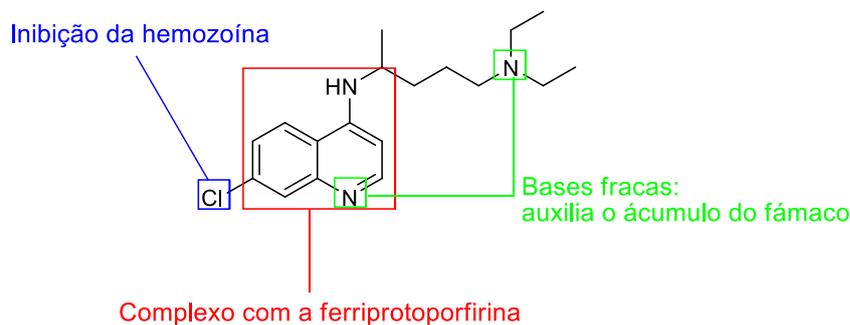


Durante seu ciclo de vida, o *Plasmodium* passa por uma fase pré-eritrocítica e uma fase eritrocítica, que se caracteriza pela reprodução assexuada do parasito nas hemácias humanas. Este ciclo se repete periodicamente e está relacionado aos ciclos febris do paciente. Nesta etapa, os parasitos utilizam a hemoglobina como principal fonte energética para o seu desenvolvimento. Após a internalização da hemoglobina no vacúolo digestivo, ela é degradada e tem sua porção ferro liberada (GOODYER *et al.*, 1997). Esta porção, denominada ferriprotoporfirina IX (FPIX), também chamada

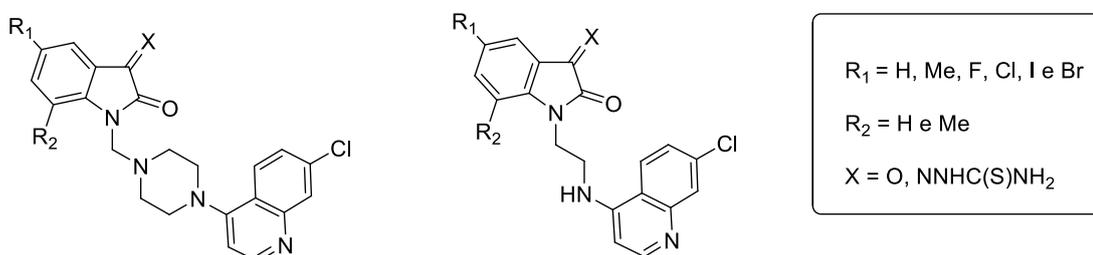
de “porção heme” consiste em um grupo reativo e tóxico para o parasito (EHLGEN *et al.*, 2012). Para promover seu crescimento, o parasito neutraliza a toxicidade do grupo heme através da sua polimerização, formando a hemozoína (ou pigmento malárico) possibilitando assim, o crescimento do *Plasmodium* (GINSBURG; WARD; BRAY, 1999).

A ação de fármacos que atuam nesta fase é atribuída ao anel quinolínico, presente nesta classe de antimaláricos. Esse grupo farmacofórico atua impossibilitando a polimerização da FPIX em hemozoína ao se acumular dentro do vacúolo digestivo (FITCH, 2004; YEH; ALTMAN, 2006). Acredita-se que esses compostos quinolínicos são protonados no interior do vacúolo digestivo, perdendo sua capacidade de atravessar membranas plasmáticas. Essas moléculas, na forma protonada, formariam uma ligação covalente com o heme, inibindo a formação da hemozoína, mantendo assim sua toxicidade ao parasito (FITCH, 2004).

A relação estrutura química e atividade antimalárica para os derivados quinolínicos tem sido amplamente investigada (DE *et al.*, 1998; EGAN *et al.*, 2000; KASCHULA *et al.*, 2002; RYCKEBUSCH *et al.*, 2003; SLATER, 1993). Em 2000, Egan e colaboradores propuseram um modelo para a relação estrutura/atividade (**Figura 65**). De acordo com os resultados obtidos nesse trabalho, ficou evidenciado que compostos contendo dois ou mais átomos de nitrogênio capazes de serem protonados numa faixa de pH, apresentam potencial atividade antimalárica. Essa atividade é atribuída a modificações químicas relacionadas com a posição e a natureza de substituintes no sistema quinolínico. Assim, a introdução de cloro na posição 7 do anel quinolínico foi responsável por inibir a formação da hemozoína; a porção quinolínica da molécula promoveu a complexação com a ferriprotoporfirina através de uma ligação covalente e a alteração da cadeia lateral aminoalquilica na posição 4 do anel auxiliou no acúmulo da cloroquina no vacúolo digestivo do parasito, o que promoveu o aumento da força de associação com a (FPIX); observou-se ainda que a distância molecular entre o nitrogênio da quinolina e o nitrogênio alquilamino afetou o nível de atividade antimalárica (EGAN *et al.*, 2000).

Figura 65 - Modelo proposto para a relação entre estrutura e atividade para cloroquina.Adaptado de (Egan *et al.*, 2000).

Diversos trabalhos descrevendo a síntese de derivados quinolínicos com potencial atividade antimalárica tem sido publicados. Em 2005, por exemplo, Chiyanzu e colaboradores relataram a síntese de uma nova classe de derivados da 4-aminoquinolina, a partir do produto natural isatina (**Figura 66**). A atividade biológica dos compostos obtidos foi avaliada contra diferentes cepas de *P. falciparum* e se mostraram ativos com valores de CI_{50} na faixa entre 1.3-0.079 μM e 2.0-0.050 μM contra cepas sensíveis à cloroquina (D10) e cepas resistentes à cloroquina (K1 e W2). (CHIYANZU *et al.*, 2005).

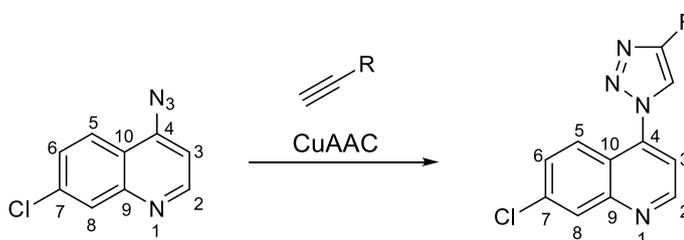
Figura 66 - Derivados aminoquinolínicos antimaláricos obtidos a partir da isatina.

Em 2011, Manohar e colaboradores sintetizaram uma série de novos híbridos de 4-aminoquinolinas-1,2,3-triazol e 4-aminoquinolinas-1,2,3-triazol-1,3,5-triazina e avaliaram suas atividades contra cepas de *P. falciparum* sensível à cloroquina (D6) e resistentes à cloroquina (W2). Os 34 derivados obtidos apresentaram atividades antimaláricas promissoras, com valores variando entre 0,91-7,24 μM contra D6 e 1,12-

11,52 μM contra W2. Além disso, todos os compostos foram considerados não citotóxicos contra células vero em concentrações até 48 μM , indicando serem seguros contra células de mamíferos (MANOHAR; KHAN; RAWAT, 2011).

Em 2014, nosso grupo de pesquisa relatou a síntese de uma série de derivados triazólicos a partir da 4,7-dicloroquinolina. Considerando o núcleo quinolínico como a farmacóforo antimalárico, foi planejada a substituição de sua cadeia N-alkil por um 1,2,3-triazóis com diferentes substituintes na posição C-4 do anel quinolínico. Os produtos finais foram obtidos através da reação de cicloadição entre 4-azido-7-cloroquinolina e diferentes alcinos comerciais catalisada por cobre (CuAAC) (**Esquema 19**) (PEREIRA, G R *et al.*, 2014).

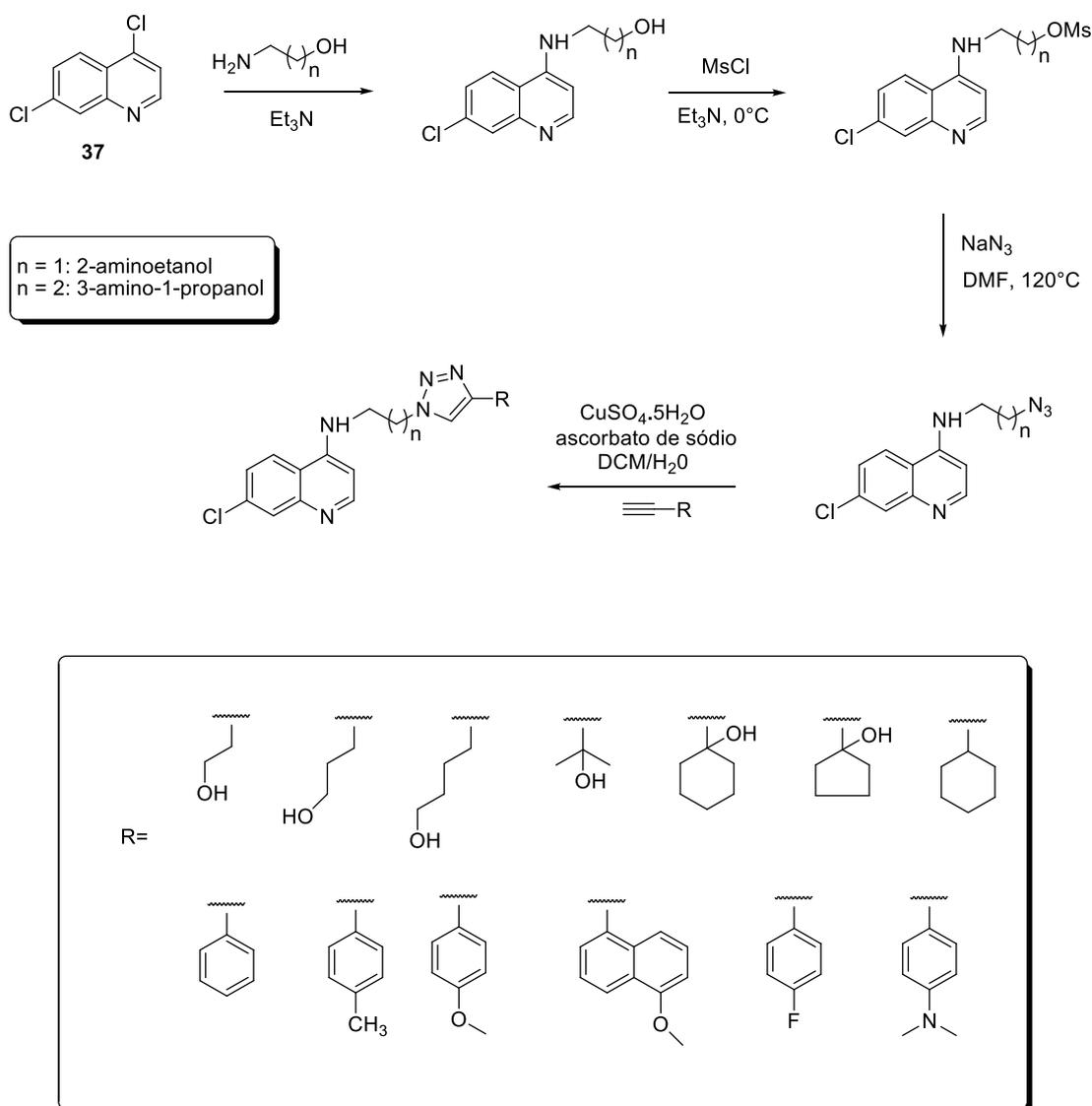
Esquema 19 - Reação de cicloadição entre a 4-azido-7-cloroquinolina e alcinos terminais via CuAAC.



Os compostos obtidos foram avaliados contra cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina e sensíveis a mefloquina (W2) e apresentaram atividade antimalárica de baixa a moderada, com valores de CI_{50} entre 9.6 e 40.9 μM . Um dos fatores que pode estar relacionado com a baixa atividade observada é, possivelmente, a fraca contribuição de ressonância do anel triazol, necessária para estabilizar a forma protonada do anel quinolínico, diminuindo assim, o pKa do nitrogênio da quinolina, um fator importante para a desintoxicação do heme no parasito da malária. Ao analisar os resultados obtidos nesse trabalho, os autores acreditam que ao introduzir um grupo doador de elétrons mais forte na posição C-4 e um espaçador (aumento da cadeia lateral) entre a quinolina e o anel triazólico, poderiam ser obtidos compostos mais ativos, fato este que corrobora com os estudos realizados por Egan e colaboradores (EGAN *et al.*, 2000).

Diante do exposto, juntamente com a necessidade de encontrar novos fármacos antimaláricos, esse capítulo abordará a síntese de uma série de produtos triazólicos, derivados da 4,7-dicloroquinolina. Inicialmente, foi feita a funcionalização da quinolina comercial **37**, substituindo-se o cloro em C4 por um amino álcool (cadeia de dois e três carbonos), seguindo-se azidação e cicloadição dos azidoderivados com com diferentes alcinos terminais comerciais. A rota sintética para a obtenção desses novos triazóis quinolínicos pode ser visualizada no **Esquema 20**.

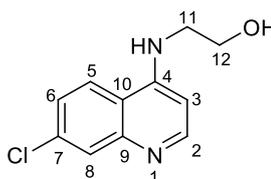
Esquema 20 - Rota sintética para a obtenção de híbridos triazólicos inéditos a partir da 4,7-dicloroquinolina.



2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Síntese, dados físico-químicos e espectroscópicos das substâncias obtidas

2.1.1 Síntese do 2-(7-cloroquinolin-4-ilamino) etanol (70)



A um balão de 100 mL adicionou-se uma mistura de 4,7-dicloroquinolina (**37**) (2 g, 10,15 mmol) e 2-aminoetanol (10 mL, 165 mmol). O meio reacional foi deixado sob agitação magnética a uma temperatura de 130 °C. A reação foi monitorada por CCD até o consumo total do material de partida que ocorreu após 5 horas de reação. Após o resfriamento, o meio reacional foi vertido em água (100 mL) e filtrado, o resíduo sólido foi seco e em seguida, recristalizado em acetato de etila (25 mL) para obter o composto **70** na forma de cristais branco-creme (1,923 g; 8,65 mmol) com 86% de rendimento.

Dados referentes ao composto **70**:

FM: C₁₁H₁₁ClN₂O

MM: 222.06 g/mol

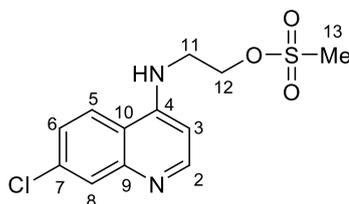
FF: 217-219 °C; **FF lit.:** 217-218 °C (EGAN *et al.*, 2000).

IV (ATR, cm^{-1}): 3306 (N-H), 3066 (C-H aromático), 2923 e 2816 (C-H alifático), 1614, 1580 (C=C), 1063, 800, 763.

RMN de ^1H (200 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8.32 (d, 1H, $J = 5.8$, H-2), 8.06 (d, 1H, $J = 9.0$, H-5), 7.74 (d, 1H, $J = 2.2$, H-8), 7.36 (dd, 1H, $J = 2.2$ e 9.0 , H-6), 6.53 (d, 1H, $J = 5.8$, H-3), 3.86 (2H, t, $J = 5.7$, $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2^-$), 3.47 (2H, t, $J = 5.7$, ArNHCH_2^-).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 151.8 (C-2), 150.2 (C-4), 149.0 (C-9), 133.3 (C-7), 127.4 (C-8), 123.9 (C-5), 123.9 (C-6), 117.4 (C-10), 98.6 (C-3), 58.7 (C-12) e 45.0 (C-11).

2.1.2 Síntese do 2-(7-Cloroquinolin-4-ilamino) etil metanosulfonato (71)



A um balão de 50 mL sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o composto **70** (0,5 g; 2,25 mmol) em diclorometano anidro (10 mL) sob agitação à temperatura ambiente por 15 minutos. Após esse tempo adicionou-se cloreto de mesila, gota à gota (0,17 mL; 2,2 mmol) à 0 °C. Em seguida, adicionou-se lentamente trietilamina (0,66 mL, 4,2 mmol) deixando o sistema em agitação por mais 30 minutos, mantendo a temperatura abaixo de 5 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação em banho de gelo por 45 minutos, quando se observou o fim da reação, por meio de CCD. Após diluição com solução saturada de NaHCO_3 (20 mL), a reação foi extraída com DCM (2 x 10 mL) e em seguida, as fases orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório sob vácuo. O resíduo foi lavado com metanol para obter o produto **71** como um sólido branco (0,48 g; 0,16 mmol) em 72% de rendimento.

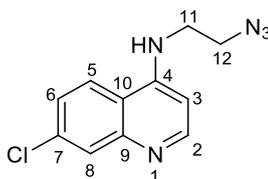
Dados referentes ao composto **71**:

FM: C₁₂H₁₃ClN₂O₃S

MM: 300,03 g/mol

FF: 136-139 °C; **FF lit.:** 138-140 °C (CHIYANZU *et al.*, 2005).

2.1.3 Síntese da *N*-(2-Azidoetil)-7-cloroquinolin-4-amina (**72**)



A um balão de 50 mL adicionou-se o composto **71** (0,5 g, 1,66 mmol) solubilizado em DMF anidra (5 mL), seguida de azida de sódio (0,85 g; 13,07 mmol). O meio reacional foi mantido em atmosfera inerte sob agitação e aquecimento a 100 °C, por 5 horas. Após o término da reação a azida de sódio foi filtrada e o DMF foi removido sob pressão reduzida em rotavapor. Em seguida, adicionou-se DCM e extraiu-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl, que foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Após a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, obteve-se o produto **72** como um sólido amarelo (0,38 g; 1,53 mmol; 76 % de rendimento).

Dados referentes ao composto **72**:

FM: C₁₁H₁₀ClN₅

MM: 247,06 g/mol

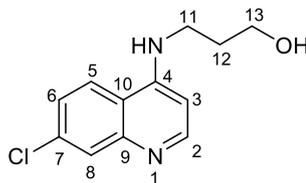
FF: 146,2-147,7 °C; **FF lit.:** 145-147 °C (DE SOUZA *et al.*, 2009).

IV (ATR, cm⁻¹): 3229 (N–H); 3065 (C–H aromático), 2924 e 2856 (C–H alifático), 2091 (N₃); 1571 e 1549 (C=C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.26 (d, 1H, *J* = 5.6, H-2), 7.95 (d, 1H, *J* = 9.0, H-5), 7.67 (d, 1H, *J* = 2.0, H-8), 7.27 (dd, 1H, *J* = 2.0 e 9.0, H-6), 6.44 (d, 1H, *J* = 5.6, H-3), 3.49 (4H, sl, 2 H-11 e 2 H-12).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 152.4 (C-2), 152.3 (C-4), 149.6 (C-9), 136.4 (C-7), 127.6 (C-8), 126.2 (C-6), 124.2 (C-6), 118.7 (C-10), 99.7 (C-3), 50.6 (C-12) e 43.3 (C-11).

2.1.4 Síntese do 3-(7-cloroquinolin-4-ilamino) propan-1-ol (**73**)



O produto **73** foi obtido com 83,3% (4,99 g) de rendimento após recristalização em acetato de etila, na forma de cristais branco-creme, conforme procedimento descrito no item 2.1.1.

Dados referentes ao composto **73**:

FM: C₁₂H₁₃ClN₂O

MM: 236.07 g/mol

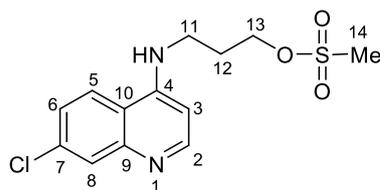
FF: 149,7-151,7 °C

IV (ATR, cm^{-1}): 3374 (O-H), 3312 (N-H), 2896 e 2757 (C-H alifático), 1612, 1584 (C=C), 854, 800.

RMN de ^1H (200 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8.22 (d, 1H, $J = 5.8$, H-2), 7.89 (d, 1H, $J = 8.8$, H-5), 7.65 (d, 1H, $J = 2.0$, H-8), 7.23 (dd, 1H, $J = 2.0$ e 9.0 , H-6), 6.37 (d, 1H, $J = 5.8$, H-3), 3.66 (2H, t, $J = 6$, H-13), 3.34 (2H, t, $J = 6.8$, H-11), 1.87 (2H, q, $J = 6.2$ e 12.8 , H-12).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 152.6 (C-2), 152.3 (C-4), 149.5 (C-9), 136.2 (C-7), 127.5 (C-8), 125.9 (C-5), 124.1 (C-6), 118.6 (C-10), 99.5 (C-3), 60.8 (C-13), 41.3 (C-11) e 32.1 (C-12).

2.1.5 Síntese do 3-(7-Cloroquinolin-4-ilamino) propil metanosulfonato (74)



O produto **74** foi obtido com 69% (0,45 g) de rendimento após recristalização em metanol, na forma de um sólido branco, conforme procedimento descrito no item 2.1.2.

Dados referentes ao composto **74**:

FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$

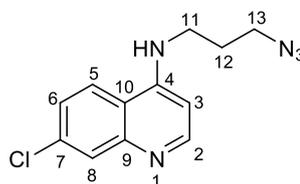
MM: 314,05 g/mol

IV (ATR, cm^{-1}): 3258 (N-H), 3078 (C-H aromático), 2927 (C-H alifático), 1610, 1451, 1376, 1161 (S=O), 1037.

RMN de ^1H (200 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8.36 (d, 1H, $J = 5.6$, H-2), 8.06 (d, 1H, $J = 9.0$, H-5), 7.77 (d, 1H, $J = 1.8$, H-8), 7.39 (dd, 1H, $J = 1.8$ e 9.0 , H-6), 6.55 (d, 1H, $J = 5.6$, H-3), 4.40 (2H, t, $J = 6.0$, H-13), 3.52 (2H, t, $J = 6.8$, H-11), 3.09 (3H, s, H-14) e 2.17 (2H, q, $J = 6.4$ e 12.8 , H-12).

RMN de ^{13}C (50 MHz, MeOD): 152.6 (C-2), 152.5 (C-4), 149.6 (C-9), 136.4 (C-7), 127.6 (C-8), 126.1 (C-5), 124.2 (C-6), 118.8 (C-10), 99.7 (C-3), 69.3 (C-13), 40.2 (C-11), 37.1 (C-14) e 29.2 (C-12).

2.1.6 Síntese da *N*-(3-Azidopropil)-7-cloroquinolin-4-amina (75)



O produto **75** foi obtido com 82% (0,68 g) de rendimento após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento descrito no item 2.1.3.

Dados referentes ao composto **75**:

FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_5$

MM: 261,08 g/mol

IV (ATR, cm^{-1}): 3217 (N–H); 3066 (C–H aromático), 2940 (C–H alifático), 2092 (N_3), 1611, 1574 (C=C), 1492 e 1282 (C–N).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8.54 (d, 1H, $J = 5.2$, H-2), 7.96 (d, 1H, $J = 2.0$, H-8), 7.67 (d, 1H, $J = 9.0$, H-5), 7.37 (dd, 1H, $J = 2.0$ e 9.0 , H-6), 6.44 (d, 1H, $J = 5.4$, H-3), 3.54 (t, 2H, $J = 6.0$, H-13), 3.44 (t, 2H, $J = 5.6$, H-11) e 2.02 (q, 2H, $J = 6.6$ e 12.8 , H-12).

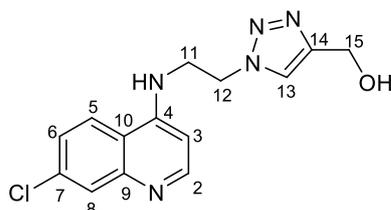
RMN de ^{13}C (50 MHz, MeOD): 152.6 (C-4), 152.3 (C-2), 149.5 (C-9), 136.3 (C-7), 127.5 (C-8), 126.0 (C-6), 124.4 (C-6), 118.7 (C-10), 99.6 (C-3), 50.3 (C-13), 41.1 (C-11) e 28.7 (C-12).

2.1.7 Síntese dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (76 – 88)

- Procedimento geral da reação de cicloadição catalisada por cobre I entre um alcino terminal e uma azida orgânica (reação "click")

A um balão de 50 mL, contendo o alcino comercial (1,1 equivalentes) e uma azida orgânica (1.0 equivalente), solubilizados em metanol (2 mL), adicionou-se $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,3 equivalente) e uma solução aquosa de ascorbato de sódio (2 mL), previamente preparada com ácido ascórbico (0,8 equivalente) e bicarbonato de sódio (0,8 equivalente). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 a 3 horas. Após o consumo do material de partida, observado por CCD (eluente: metanol/acetato de etila 1:1) removeu-se o metanol e em seguida adicionou-se ao meio reacional acetato de etila (30 mL) e extraiu-se com uma solução de EDTA 50% (m/v) e NH_4OH concentrado misturados na proporção de 1:1 em água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica obtendo-se o derivado 1,2,3-triazólico.

2.1.7.1 Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-metanol (76a)



O produto **76a** foi obtido com 61% de rendimento (74,8 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₁₄H₁₄ClN₅O

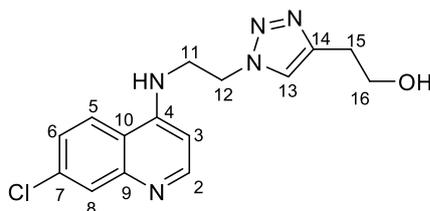
MM: 303,09 g/mol

FF: 201,9-203,9°C

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.33 (d, 1H, *J* = 7.2, H-2), 8.27 (d, 1H, *J* = 9.2, H-5), 8.00 (s, 1H, H-13), 7.86 (d, 1H, *J* = 2, H-8), 7.63 (dd, 1H, *J* = 2.0 e 9.2, H-6), 6.71 (d, 1H, *J* = 6.8, H-3), 4.81 (t, 2H, *J* = 5.2, H-12), 4.63 (s, 2H, H-15) e 4.14 (t, 2H, *J* = 5.6, H-11).

RMN de ¹³C (100 MHz, MeOD): 157.9 (C-4), 144.1 (C-2), 141.2 (C-9), 140.0 (C-14), 128.9 (C-8), 125.8 (C-5), 120.4 (C-6), 116.9 (C-10), 99.6 (C-3), 56.2 (C-15), 49.7 (C-12) e 44.4 (C-11).

2.1.7.2 Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-etanol (77a)



O produto **77a** foi obtido com 58% de rendimento (74,4 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₁₅H₁₆ClN₅O

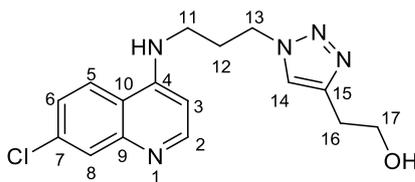
MM: 317,10 g/mol

FF: 148,3-152,6 °C

RMN de ¹H (200 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.33 (d, 1H, *J* = 5.0, H-2), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.8, H-5), 7.75 (sl, 2H, H-8 e H-13), 7.38 (dd, 1H, *J* = 1.4 e 8.8, H-6), 6.49 (d, 1H, *J* = 5.2, H-3), 4.68 (t, 2H, *J* = 5.6, H-12), 3.90 (t, 2H, *J* = 5.2, H-16), 3.73 (t, 2H, *J* = 6.8, H-11) e 2.84 (t, 2H, *J* = 6.6, H-15).

RMN de ¹³C (50 MHz, MeOD): 152.6 (C-4), 151.8 (C-2), 148.9 (C-9), 146.4 (C-14), 136.8 (C-7), 127.1 (C-8), 126.5 (C-5), 124.7 (C-13), 124.3 (C-6), 118.6 (C-10), 99.6 (C-3), 62.0 (C-16), 49.7 (C-12), 43.1 (C-11) e 29.8 (C-15).

2.1.7.3 Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-etanol (77b)



O produto **77b** foi obtido com 55% de rendimento (69,7 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₁₆H₁₈ClN₅O

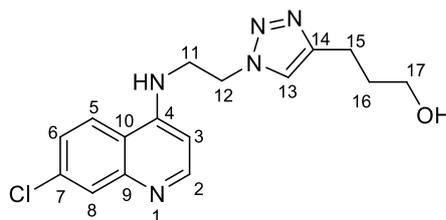
MM: 331,12 g/mol

FF: 90,1-93,2 °C

RMN de ¹H (200 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.40-8.31 (m, 2H, H-2 e H-5), 7.94 (s, 1H, H-14), 7.87 (d, 1H, *J* = 1.6, H-8), 7.66 (dd, 1H, *J* = 1.8 e 9.2, H-6), 6.83 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.60 (t, 2H, *J* = 6.6, H-13), 3.84-3.74 (m, 2H, H-17), 3.67 (t, 2H, *J* = 6.8, H-11) 2.86 (sl, 2H, H-16) e 2.43 (q, 2H, *J* = 6.4 e 13, H-12).

RMN de ¹³C (50 MHz, MeOD): 157.6 (C-4), 143.9 (C-14), 141.0 (C-9), 140.0 (C-7), 128.7 (C-8), 126.0 (C-5), 120.3 (C-6), 116.9 (C-10), 99.8 (C-3), 61.8 (C-17), 47.7 (C-13), 42.1 (C-11), 29.6 (C-16) e 28.7 (C-12).

2.1.7.4 Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-propan-1-ol (78a)



O produto **78a** foi obtido com 64,9% de rendimento (87 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₁₆H₁₈ClN₅O

MM: 331,12 g/mol

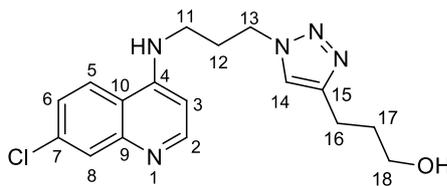
FF: 65,2-68 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3285 (O–H), 2944 e 2881 (C–H alifático), 1610 (N=N), 1581 e 1548 (C=C).

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.33 (d, 1H, *J* = 5.2, H-2), 7.99 (d, 1H, *J* = 8.8, H-5), 7.77 (sl, 1H, H-8), 7.69 (s, 1H, H-13), 7.41 (dd, 1H, *J* = 1.6 e 9.6, H-6), 6.47 (d, 1H, *J* = 5.6, H-3), 4.87 (t, 2H, *J* = 5.2, H-12), 3.91 (t, 2H, *J* = 5.2, H-11), 3.50 (t, 2H, *J* = 6, H-17), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.2, H-15) e 1.76 (q, 2H, *J* = 6.4 e 13.6, H-16).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 151.7 (C-2), 149.6 (C-4), 148.8 (C-9), 146.6 (C-14), 133.4 (C-7), 127.4 (C-8), 124.3 (C-6), 123.8 (C-5), 122.2 (C-13), 117.3 (C-10), 98.7 (C-3), 59.9 (C-17), 47.6 (C-12), 42.3 (C-11), 32.2 (C-15) e 21.5 (C-16).

2.1.7.5 Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-propan-1-ol (78b)



O produto **78b** foi obtido com 59,5% de rendimento (55,1 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₁₇H₂₀ClN₅O

MM: 345,13 g/mol

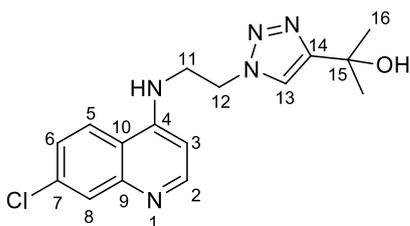
FF: 140-142,5 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3289 (O-H); 3150 (N-H); 2909 e 2862 (C-H alifático); 1612 (N=N), 1583 (C=C); 1490 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.38 (d, 1H, *J* = 5.4, H-2), 8.25 (d, 1H, *J* = 9.2, H-5), 7.88 (s, 1H, H-14), 7.78 (d, 1H, *J* = 2.2, H-8), 7.45 (dd, 1H, *J* = 2.2 e 9.0, H-6), 6.42 (d, 1H, *J* = 5.4, H-3), 4.44 (t, 2H, *J* = 6.8, H-13), 3.26 (t, 2H, *J* = 6.6, H-11), 2.63 (t, 2H, *J* = 7.4, H-16), 2.19 (q, 2H, *J* = 7.0 e 13.8, H-12) e 1.72 (q, 2H, *J* = 6.6 e 14.4, H-17).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 151.8 (C-2), 149.8 (C-4), 148.9 (C-9), 146.7 (C-15), 133.3 (C-7), 127.4 (C-8), 124.0 (C-5), 124.0 (C-14), 121.8 (C-6), 117.4 (C-10), 98.6 (C-3), 59.9 (C-18), 47.1 (C-13), 39.5 (C-11), 32.2 (C-16), 28.4 (C-17) e 21.6 (C-12).

2.1.7.6 Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-propan-2-ol (79a)



O produto 79a foi obtido com 56,7% de rendimento (76 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₁₆H₁₈ClN₅O

MM: 331,12 g/mol

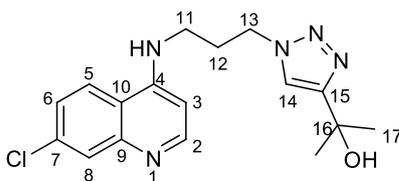
FF: 180,2-183 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3354 (O-H); 3146 (N-H); 2984 e 2928 (C-H alifático); 1610 (N=N), 1579 (C=C); 1486 e 1455 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.38 (d, 1H, *J* = 5.4, H-2), 8.18 (d, 1H, *J* = 9.0, H-5), 7.90 (s, 1H, H-13), 7.80 (d, 1H, *J* = 2.2, H-8), 7.47 (dd, 1H, *J* = 2.2 e 9.0, H-6), 6.49 (d, 1H, *J* = 5.4, H-3), 4.60 (t, 2H, *J* = 6.2, H-12), 3.78-3.75 (m, 2H, H-11) e 1.40 (s, 6H, H-16).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 155.7 (C-4), 151.8 (C-2), 149.7 (C-9), 148.9 (C-14), 133.4 (C-7), 127.4 (C-8), 124.3 (C-5), 123.8 (C-13), 121.0 (C-6), 117.3 (C-10), 98.7 (C-3), 66.9 (C-15), 47.6 (C-12), 42.43 (C-11) e 30.6 (C-16).

2.1.7.7 Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-propan-2-ol (79b)



O produto **79b** foi obtido com 57% de rendimento (52,8 mg) na forma de um óleo.

FM: C₁₇H₂₀ClN₅O

MM: 345,13 g/mol

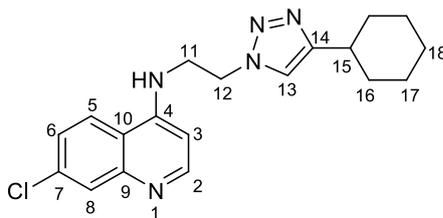
FF: 149,7-151,7 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3354 (O-H); 3146 (N-H); 2984 e 2928 (C-H alifático); 1610 (N=N), 1579 (C=C); 1486 e 1455 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.38 (d, 1H, *J* = 5.4, H-2), 8.18 (d, 1H, *J* = 9.0, H-5), 7.90 (s, 1H, H-13), 7.80 (d, 1H, *J* = 2.2, H-8), 7.47 (dd, 1H, *J* = 2.2 e 9.0, H-6), 6.49 (d, 1H, *J* = 5.4, H-3), 4.60 (t, 2H, *J* = 6.2, H-12), 3.78-3.75 (m, 2H, H-11) e 1.40 (s, 6H, H-16).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 155.7 (C-4), 151.8 (C-2), 149.7 (C-9), 148.9 (C-14), 133.4 (C-7), 127.4 (C-8), 124.3 (C-5), 123.8 (C-13), 121.0 (C-6), 117.3 (C-10), 98.7 (C-3), 66.9 (C-15), 47.6 (C-12), 42.43 (C-11) e 30.6 (C-16).

2.1.7.8 Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-ciclohexila (80a)



O produto **80a** foi obtido com 66,6% de rendimento (67 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₁₉H₂₂ClN₅

MM: 355,15 g/mol

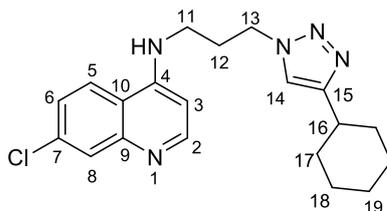
FF: 215,3-217,9 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3277 e 3142 (N-H); 2886 e 2806 (C-H alifático); 1619 (N=N), 1580 (C=C); 1426 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.33 (d, 1H, *J* = 7.0, H-2), 8.27 (d, 1H, *J* = 9.2, H-5), 7.88 (d, 1H, *J* = 1.8, H-8), 7.85 (s, 1H, H-13), 7.69 (dd, 1H, *J* = 2.0 e 9.2, H-6), 6.68 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.79 (t, 2H, *J* = 5.2, H-12), 4.14 (t, 2H, *J* = 5.4, H-11), 1.91-1.73 (m, 6H, H-15, H-16, H-17 e H-18) e 1.42-1.27 (m, 5H, H-15, H-16, H-17 e H-18).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 151.9 (C-4), 151.7 (C-2), 149.6 (C-9), 148.9 (C-14), 133.4 (C-7), 127.4 (C-8), 124.2 (C-6), 123.8 (C-5), 121.0 (C-13), 117.4 (C-10), 98.7 (C-3), 47.7 (C-12), 42.3 (C-11), 34.4 (C-15), 32.4 (C-16), 25.5 (C-18) e 25.4 (C-17).

2.1.7.8 Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-ciclohexila (80b)



O produto **80b** foi obtido com 57,1% de rendimento (56,3 g) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₂₀H₂₄ClN₅

MM: 369,17 g/mol

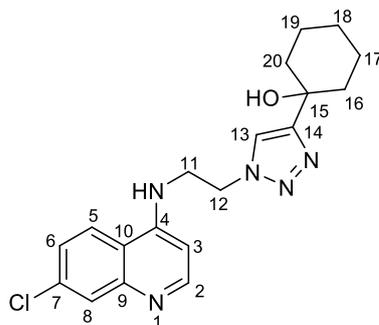
FF: 136,1-138,9 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3283 e 3115 (N-H); 3060 (C-H aromático); 2927 e 2853 (C-H alifático); 1608 (N=N), 1582 (C=C); 1446 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.17 (d, 1H, *J* = 5.6, H-2), 7.86 (d, 1H, *J* = 9.2, H-5), 7.61 (d, 1H, *J* = 2.0, H-8), 7.56 (s, 1H, H-14), 7.21 (dd, 1H, *J* = 2.0 e 9.0, H-6), 6.27 (d, 1H, *J* = 5.6, H-3), 4.40 (t, 2H, *J* = 6.6, H-13), 3.27-3.25 (m, 2H, H-11), 2.20 (q, 2H, *J* = 6.4 e 13.2, H-12), 1.80-1.60 (m, 5H, H-16 e H-17) e 1.27-1.07 (m, 6H, H-18 e H-19).

RMN de ¹³C (50 MHz, MeOD): 154.5 (C-4), 152.4 (C-9), 152.2 (C-2), 149.3 (C-15), 136.3 (C-7), 127.4 (C-8), 126.0 (C-5), 124.3 (C-6), 122.0 (C-14), 118.6 (C-10), 99.5 (C-3), 49.2 (C-13), 41.2 (C-11), 36.3 (C-16), 33.9 (C-17), 29.6 (C-12), 27.1 (C-18) e 27.0 (C-19).

2.1.7.9 Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-ciclohexanol (81a)



O produto **81a** foi obtido com 64,6% de rendimento (68 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₁₉H₂₂ClN₅O

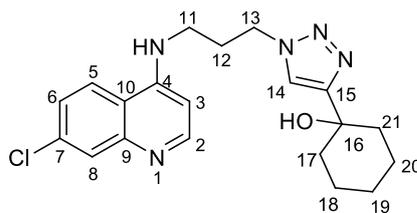
MM: 371,15 g/mol

FF: 191-193 °C

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.29 (d, 1H, *J* = 6.8, H-2), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.8, H-5), 7.89 (s, 1H, H-13), 7.87 (d, 1H, *J* = 1.6, H-8), 7.67 (dd, 1H, *J* = 1.6 e 8.8, H-6), 6.62 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.79 (t, 2H, *J* = 5.2, H-12), 4.15 (t, 2H, *J* = 5.2, H-11) e 1.93-1.52 (m, 10H, H-16, H-17, H-18, H-19 e H-20).

RMN de ¹³C (50 MHz, MeOD): 160.8 (C-4), 158.0 (C-9), 144.0 (C-2), 141.2 (C-7), 140.0 (C-14), 129.0 (C-8), 125.8 (C-5), 123.7 (C-13), 120.4 (C-6), 116.9 (C-10), 99.4 (C-3), 73.0 (C-15), 49.4 (C-12), 44.4 (C-11), 40.8 (C-16), 38.8 (C-20), 26.4 (C-18), 24.2 (C-17) e 23.0 (C-19).

2.1.7.10 Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-ciclohexanol (81b)



O produto **81b** foi obtido com 69,7% de rendimento (72 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₁₉H₂₂ClN₅O

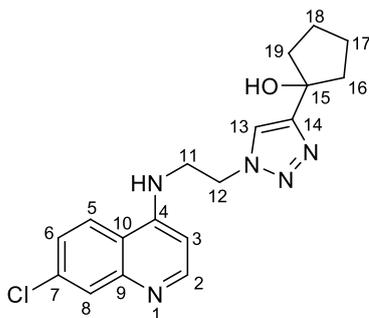
MM: 371,15 g/mol

FF: 149,7-151,7 °C

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.29 (d, 1H, *J* = 6.8, H-2), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.8, H-5), 7.89 (s, 1H, H-13), 7.87 (d, 1H, *J* = 1.6, H-8), 7.67 (dd, 1H, *J* = 1.6 e 8.8, H-6), 6.62 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.79 (t, 2H, *J* = 5.2, H-12), 4.15 (t, 2H, *J* = 5.2, H-11) e 1.93-1.52 (m, 10H, H-16, H-17, H-18, H-19 e H-20).

RMN de ¹³C (50 MHz, MeOD): 160.8 (C-4), 158.0 (C-9), 144.0 (C-2), 141.2 (C-7), 140.0 (C-14), 129.0 (C-8), 125.8 (C-5), 123.7 (C-13), 120.4 (C-6), 116.9 (C-10), 99.4 (C-3), 73.0 (C-15), 49.4 (C-12), 44.4 (C-11), 40.8 (C-16), 38.8 (C-20), 26.4 (C-18), 24.2 (C-17) e 23.0 (C-19).

2.1.7.11 Síntese do 1-(2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-ciclopentanol (82a)



O produto **82a** foi obtido com 62,7% de rendimento (63,5 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₁₈H₂₀ClN₅O

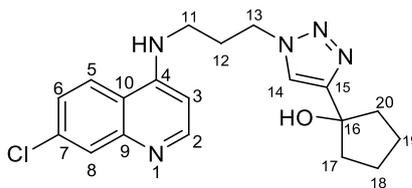
MM: 357,13 g/mol

FF: 227,6-230,2 °C

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.31-8.27 (m, 2H, H-2 e H-5), 7.90 (s, 1H, H-13), 7.87 (d, 1H, *J* = 1.6, H-8), 7.65 (dd, 1H, *J* = 2.0 e 8.8, H-6), 6.63 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.79 (t, 2H, *J* = 5.6, H-12), 4.14 (t, 2H, *J* = 5.6, H-11) e 1.97-1.73 (m, 8H, H-16, H-17, H-18 e H-19).

RMN de ¹³C (100 MHz, MeOD): 158.0 (C-4), 144.0 (C-2), 141.2 (C-7), 140.0 (C-14), 129.0 (C-8), 125.8 (C-5), 123.7 (C-6), 120.4 (C-6), 116.9 (C-10), 99.4 (C-3), 79.4 (C-15), 49.8 (C-12), 44.4 (C-11), 41.9 (C-16), 37.5 (C-19), 24.4 (C-17) e 23.9 (C-18).

2.1.7.12 Síntese do 1-(3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)propil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-ciclopentanol (**82b**)



O produto **82b** foi obtido com 53,4% de rendimento (53,2 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₁₉H₂₂ClN₅O

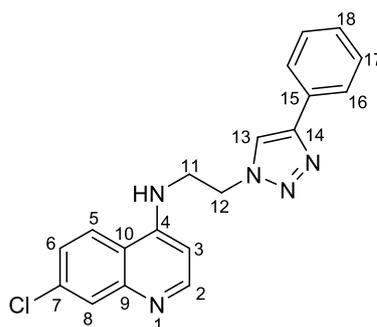
MM: 371,15 g/mol

FF: 180,2-183 °C

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição:

RMN de ¹³C (100 MHz, MeOD):

2.1.7.13 Síntese da 7-cloro-*N*-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)quinolin-4-amina (**83a**)



O produto **83a** foi obtido com 71,9% de rendimento (71,3 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₁₉H₁₆ClN₅

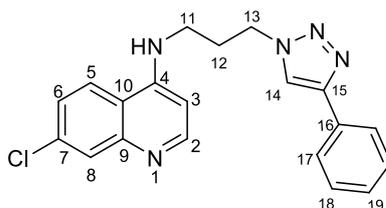
MM: 349,11 g/mol

FF: 268-271 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3306 (N-H); 3007 (C-H aromático); 1611 (N=N), 1585 e 1543 (C=C); 1450 e 1436 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.58 (s, 1H, H-13), 8.55 (sl, 1H, H-2), 8.41 (d, 1H, *J* = 9.2, H-5), 7.92 (d, 1H, *J* = 1.8, H-8), 7.79-7.73 (m, 3H, H-6 e H-16), 7.44-7.25 (m, 3H, H-17 e H-18), 6.93 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.75 (t, 2H, *J* = 5.2, H-12) e 4.11 (t, 2H, *J* = 4.8, H-11).

2.1.7.14 Síntese da 7-cloro-*N*-(3-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)quinolin-4-amina (**83b**)



O produto **83b** foi obtido com 58% de rendimento (56,5 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₂₀H₁₈ClN₅

MM: 363,12 g/mol

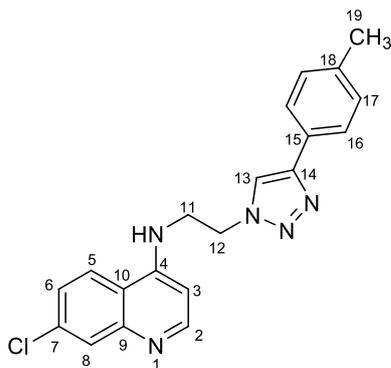
FF: 222,8-225,9 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3327 (N-H); 3057 e 3023 (C-H aromático); 2944 e 2893 (C-H alifático); 1611 (N=N), 1579 e 1541 (C=C); 1444 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, MeOD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.18 (d, 1H, *J* = 7.4, H-2), 8.14 (s, 1H, H-14), 8.02 (d, 1H, *J* = 9.2, H-5), 7.57 (d, 1H, *J* = 2.0, H-8), 7.46 (dd, 2H, *J* = 1.8 e 8.2, H-18), 7.36 (dd, 1H, *J* = 2.0 e 9.2, H-6), 7.27-7.16 (m, 3H, H-17 e H-19), 6.67 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.50 (t, 2H, *J* = 6.2, H-13), 3.58 (t, 2H, *J* = 6.6, H-11) e 2.35 (q, 2H, *J* = 6.6 e 13.0, H-12).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 151.8 (C-2), 149.9 (C-4), 148.9 (C-9), 146.2 (C-15), 133.3 (C-7), 130.7 (C-16), 128.8 (C-18), 127.7 (C-19), 127.4 (C-14), 125.0 (C-17), 124.0 (C-8), 124.0 (C-5), 121.4 (C-6), 117.4 (C-10), 98.7 (C-3), 47.5 (C-13), 39.5 (C-11) e 28.3 (C-12).

2.1.7.15 Síntese da 7-cloro-*N*-(2-(4-*p*-toluil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)quinolin-4-amina (**84a**)



O produto **84a** foi obtido com 72% de rendimento (74 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₂₀H₁₈ClN₅

MM: 363,12 g/mol

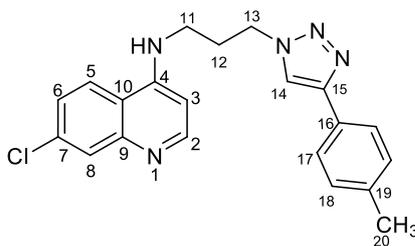
FF: 276,8-278,2 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3303 (N-H); 3142 (C-H aromático); 2922 (C-H alifático); 1608 (N=N), 1579 (C=C); 1498 e 1443 (C-N).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.58 (d, 1H, *J* = 6.8, H-2), 8.56 (s, 1H, H-13), 8.42 (d, 1H, *J* = 9.2, H-5), 7.96 (d, 1H, *J* = 1.6, H-8), 7.79 (dd, 1H, *J* = 1.6 e 9.2, H-6), 7.64 (d, 2H, *J* = 8, H-16), 7.22 (d, 2H, *J* = 8, H-17), 6.94 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.74 (t, 2H, *J* = 5.6, H-12), 4.09 (t, 2H, *J* = 5.2, H-11) e 2.30 (s, 3H, H-19).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO): 155.5 (C-4), 146.4 (C-9), 143.3 (C-2), 138.6 (C-14), 138.0 (C-7), 137.1 (C-18), 129.3 (C-17), 127.8 (C-15), 127.0 (C-13), 125.2 (C-8), 124.9 (C-16), 121.5 (C-5), 119.3 (C-6), 115.4 (C-10), 98.6 (C-3), 47.7 (C-12), 42.8 (C-11) e 20.7 (C-19).

2.1.7.16 Síntese da 7-cloro-*N*-(3-(4-*p*-toluila-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (84b)



O produto **84b** foi obtido com 83,2% de rendimento (84,1 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₂₁H₂₀ClN₅

MM: 377,14 g/mol

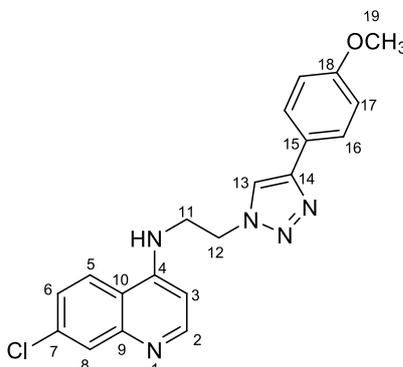
FF: 237,8-238,4 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3263 (N-H); 3024 (C-H aromático); 2771 (C-H alifático); 1612 (N=N), 1594 e 1568 (C=C); 1498 e 1453 (C-N).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.26 (d, 1H, *J* = 7.0, H-2), 8.22 (s, 1H, H-14), 8.11 (d, 1H, *J* = 9.0, H-5), 7.66 (d, 1H, *J* = 1.8, H-8), 7.44 - 7.39 (m, 3H, H-6 e H-17), 7.13 (d, 2H, *J* = 8, H-18), 6.75 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.62 (t, 2H, *J* = 6.2, H-13), 3.69 (t, 2H, *J* = 6.8, H-11), 2.47 (q, 2H, *J* = 6.0 e 12.2, H-12) e 2.31 (s, 3H, H-20).

RMN de ¹³C (100 MHz, MeOD): 157.2 (C-4), 148.7 (C-9), 143.6 (C-2), 140.8 (C-15), 139.7 (C-7), 130.5 (C-18), 128.6 (C-14), 128.0 (C-19), 126.3 (C-17), 125.7 (C-8), 122.4 (C-5), 120.1 (C-6), 116.7 (C-16), 114.0 (C-10), 99.6 (C-3), 49.6 (C-13), 42.4 (C-11), 28.8 (C-12) e 21.3 (C-20).

2.1.7.17 Síntese da 7-cloro-N-(2-(4-metoxifenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (85a)



O produto **85a** foi obtido com 69,4% de rendimento (74,5 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₂₀H₁₈ClN₅O

MM: 379,12 g/mol

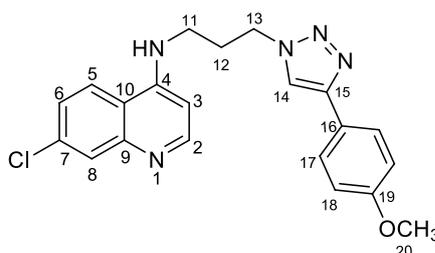
FF: 234,3-237 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3295 (N-H); 2999 (C-H aromático); 2936 e 2834 (C-H alifático); 1618 (N=N), 1580 (C=C); 1498 e 1460 (C-N) e 1220 e 1162 (C-O).

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.47 (s, 1H, H-13), 8.42 (d, 1H, *J* = 5.2, H-2), 8.16 (d, 1H, *J* = 9.0, H-5), 7.80 (d, 1H, *J* = 2.2, H-8), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.8, H-16), 7.46 (dd, 1H, *J* = 2.2 e 9.0, H-6), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.8, H-17), 6.61 (d, 1H, *J* = 5.4, H-3), 4.66 (t, 2H, *J* = 6.0, H-12), 3.85 (t, 2H, *J* = 5.6, H-11) e 3.77 (s, 3H, H-19).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO): 158.8 (C-18), 151.8 (C-2), 149.5 (C-4), 148.9 (C-9), 146.1 (C-14), 133.4 (C-7), 127.4 (C-13), 126.3 (C-16), 124.2 (C-8), 123.8 (C-5), 123.2 (C-15), 120.8 (C-6), 117.3 (C-10), 114.1 (C-17), 98.7 (C-3), 55.0 (C-19), 47.7 (C-12) e 42.2 (C-11).

2.1.7.18 Síntese da 7-cloro-*N*-(3-(4-metoxifenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)quinolin-4-amina (**85b**)



O produto **85b** foi obtido com 82,7% de rendimento (87 mg) na forma de um sólido branco.

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$

MM: 393,13 g/mol

FF: 189,6-191,5 °C.

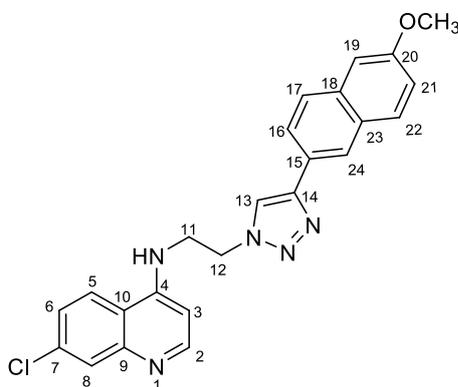
IV (ATR, cm^{-1}): 3319 (N-H); 3111 (C-H aromático); 2929 (C-H alifático); 1612 (N=N), 1581 (C=C); 1498 e 1453 (C-N) e 1224 e 1177 (C-O).

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8.14 (d, 1H, $J = 7.2$, H-2), 8.00 (s, 1H, H-14), 7.97 (d, 1H, $J = 9.0$, H-5), 7.53 (d, 1H, $J = 1.8$, H-8), 7.35 – 7.29 (m, 3H, H-6 e H-17), 6.73 (dd,

1H, $J = 2.2$ e 9.0 , H-6), 6.99 (d, 2H, $J = 8.8$, H-17), 6.61 (d, 1H, $J = 5.4$, H-3), 4.66 (t, 2H, $J = 6.0$, H-12), 3.85 (t, 2H, $J = 5.6$, H-11) e 3.77 (s, 3H, H-19).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO): 158.8 (C-18), 151.8 (C-2), 149.5 (C-4), 148.9 (C-9), 146.1 (C-14), 133.4 (C-7), 127.4 (C-13), 126.3 (C-16), 124.2 (C-8), 123.8 (C-5), 123.2 (C-15), 120.8 (C-6), 117.3 (C-10), 114.1 (C-17), 98.7 (C-3), 55.0 (C-19), 47.7 (C-12) e 42.2 (C-11).

2.1.7.19 Síntese da 7-cloro-*N*-(2-(4-(6-metoxinaftaleno-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (86a)



O produto **86a** foi obtido com 71,2% de rendimento (86,5 g) na forma de um sólido branco.

FM: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$

MM: 429,13 g/mol

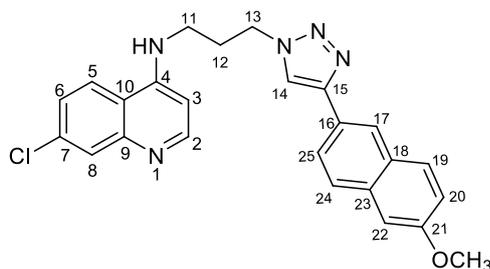
FF: 244,3-246,3 °C.

IV (ATR, cm^{-1}): 3341 (N-H); 3063 (C-H aromático); 2936 (C-H alifático); 1610 (N=N), 1580 (C=C); 1452 (C-N); 1220 e 1162 (C-O).

RMN de ^1H (200 MHz, MeOH): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8.41 (s, 1H, H-24), 8.29 (d, 1H, $J = 1.6$, H-8), 8.25 (d, 1H, $J = 6.0$, H-2), 8.08 (s, 1H, H-13), 7.81 (d, 1H, $J = 3.2$, H-21), 7.77-7.75 (m, 2H, H-2 e H-19), 7.20 (d, 1H, $J = 3.2$, H-22), 7.13 (dd, 1H, $J = 2.4$ e 8.9, H-6), 7.70-7.64 (m, 2H, H-16 e H-17), 6.74 (d, 1H, $J = 7.2$, H-3), 4.87 (t, 2H, $J = 5.2$, H-12), 4.19 (t, 2H, $J = 5.8$, H-11) e 3.90 (s, 3H, OCH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO): 157.4 (C-20), 151.8 (C-2), 149.6 (C-4), 149.0 (C-9), 146.4 (C-14), 133.8 (C-7), 133.5 (C-18), 129.4 (C-17), 128.4 (C-15), 127.5 (C-13), 127.3 (C-22), 124.3 (C-8), 124.4 (C-6), 124.0 (C-16), 123.9 (C-5), 123.2 (C-6), 121.7 (C-24), 119.0 (C-21), 117.4 (C-10), 105.9 (C-19), 98.9 (C-3), 55.1 (OCH_3), 47.9 (C-12) e 42.3 (C-11).

2.1.7.20 Síntese da 7-cloro-*N*-(3-(4-(6-metoxinaftaleno-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (86b)



O produto **86b** foi obtido com 79,3% de rendimento (94,2 mg) na forma de um sólido branco.

FM: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$

MM: 443,15 g/mol

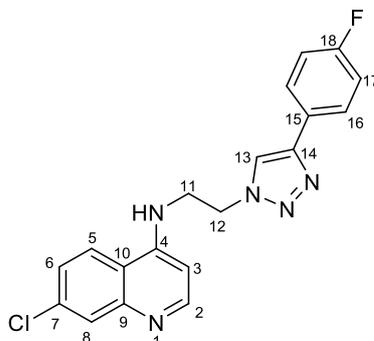
FF: 197,8-199 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3322 (N-H); 3062 (C-H aromático); 2924 (C-H alifático); 1611 (N=N), 1582 e 1543 (C=C); 1481 e 1451 (C-N); 1219 e 1163 (C-O).

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.67 (s, 1H, H-25), 8.39 (d, 1H, *J* = 5,4, H-2), 8.29 (sl, 1H, H-5), 8.25 (sl, 1H, H-23), 7.89 - 7.79 (m, 3H, H-8, H-17 e H-18), 7.47 - 7.33 (m, 3H, H-14, H-20 e H-22), 7.18 (dd, 1H, *J* = 1.4 e 8.8, H-6), 6.48 (d, 1H, *J* = 5,4, H-3), 4.87 (t, 2H, *J* = 6.4, H-13), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (sl, H-11) e 2.31 (q, 2H, *J* = 5.8 e 12.4, H-12).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 157.3 (C-21), 151.8 (C-2), 149.9 (C-4), 148.9 (C-9), 146.5 (C-15), 133.8 (C-7), 133.3 (C-19), 129.4 (C-18), 128.4 (C-16), 127.4 (C-14), 127.2 (C-23), 125.9 (C-24), 124.0 (C-8/C-17), 123.3 (C-5/C-9), 121.3 (C-25), 19.0 (C-22), 117.4 (C-10), 105.9 (C-20), 98.7 (C-3), 55.1 (OCH₃), 47.5 (C-13) e 39.5 (C-11) e 28.3 (C-12).

2.1.7.21 Síntese da 7-cloro-*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (87a)



O produto **87a** foi obtido com 66,7% de rendimento (69,3 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₁₉H₁₅ClFN₅

MM: 367,10 g/mol

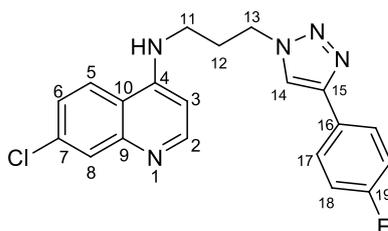
FF: 278,5-281 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3316 (N-H); 3138 (C-H aromático); 2925 (C-H alifático); 1609 (N=N), 1578 e 1559 (C=C); 1494 e 1459 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, MeOH): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.32 – 8.24 (m, 3H, H-2, H-5 e H-13), 7.85 (d, 1H, *J* = 1.8, H-8), 7.76 – 7.64 (m, 3H, H-6 e H-16), 7.17 – 7.08 (m, 2H, H-17), 6.77 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.84 (t, 2H, *J* = 5.4, H-12) e 4.18 (t, 2H, *J* = 5.4, H-11)

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 151.9 (C-18), 151.8 (C-2), 149.6 (C-4), 148.9 (C-9), 145.3 (C-14), 133.4 (C-7), 127.4 (C-16), 127.1 (C-13), 126.9 (C-15), 124.3 (C-8), 123.9 (C-5), 121.7 (C-6), 115.9 (C-10), 115.5 (C-17), 98.7 (C-3), 47.9 (C-12) e 42.2 (C-11).

2.1.7.22 Síntese da 7-cloro-*N*-(3-(4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (**87b**)



O produto **87b** foi obtido com 57,8% de rendimento (59 mg) na forma de um sólido branco.

FM: C₂₀H₁₇ClFN₅

MM: 381,11 g/mol

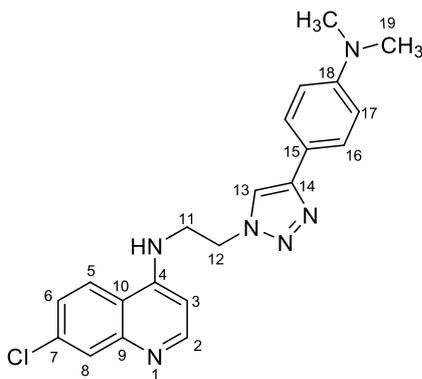
FF: 229,4-230,3 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3339 (N-H); 3133 (C-H aromático); 2948 (C-H alifático); 1610 (N=N), 1582 e 1540 (C=C); 1495 e 1455 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, MeOH): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8.32 (d, 1H, J = 7.2, H-2), 8.26 (s, 1H, H-14), 8.18 (d, 1H, J = 9, H-5), 7.73 (d, 1H, J = 1.8, H-8), 7.66 – 7.59 (m, 2H, H-17), 7.51 (dd, 1H, J = 1.6 e 9.0, H-6), 7.14 – 7.05 (m, 2H, H-18), 6.82 (d, 1H, J = 7.2, H-3), 4.64 (t, 2H, J = 6.2, H-13), 3.73 (t, 2H, J = 6.6, H-11) e 2.53 (q, 2H, J = 6.2 e 12.8, H-12).

RMN de ¹³C (50 MHz, MeOH): 157.4 (C19), 148.0 (C-4), 143.8 (C-2), 140.9 (C-9), 139.9 (C-15), 128.5 (C-14), 128.3 (C-8), 127.8 (C-7), 125.8 (C-5), 122.4 (C-17), 120.2 (C-6), 119.7 (C-16), 117.0 (C-18), 116.9 (C-10), 99.7 (C-3), 49.5 (C-13), 42.5 (C-11) e 28.9 (C-12).

2.1.7.23 Síntese da 7-cloro-N-(2-(4-(4-dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil) quinolin-4-amina (88a)



O produto **88a** foi obtido com 72,6% de rendimento (80,6 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₂₁H₂₁ClN₆

MM: 392,15 g/mol

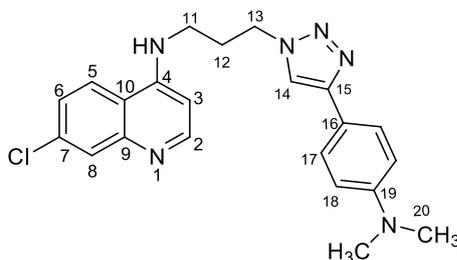
FF: 220-222,7 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3277 (N-H); 3142 (C-H aromático); 2886 e 2806 (C-H alifático); 1619 (N=N), 1580 (C=C); 1458 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição: 8.50 (s, 1H, H-13), 8.36 (d, 1H, *J* = 7.2, H-2), 8.28 (d, 1H, *J* = 9.2, H-5), 7.93 (d, 1H, *J* = 1.8, H-8), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.6, H-16), 7.67 (dd, 1H, *J* = 2.0 e 9.2, H-6), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.6, H-17), 6.83 (d, 1H, *J* = 7.2, H-3), 4.88 (t, 2H, *J* = 5.2, H-12), 4.20 (t, 2H, *J* = 5.4, H-11) e 3.27 (s, 6H, H-19).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO): 151.9 (C-2), 149.9 (C-18), 149.6 (C-4), 149.0 (C-9), 146.8 (C-14), 133.4 (C-7), 127.5 (C-8), 125.9 (C-6), 124.3 (C-5), 123.9 (C-13), 119.9 (C-16), 118.6 (C-15), 117.4 (C-10), 112.2 (C-17), 98.8 (C-3), 47.7 (C-12), 42.3 (C-11) e 39.9 (C-19).

2.1.7.25 Síntese da 7-cloro-N-3-(4-(4-dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil) quinolin-4-amina (88b)



O produto **88b** foi obtido com 75,6% de rendimento (83,3 mg) na forma de um sólido amarelo.

FM: C₂₂H₂₃ClN₆

MM: 406,16 g/mol

FF: 185,1-187,9°C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3245 (N-H); 3122 e 3040 (C-H aromático); 2918 e 2851 (C-H alifático); 1615 (N=N), 1597 e 1573 (C=C); 1453 (C-N).

RMN de ¹H (200 MHz, MeOH): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição: 8.37 (s, 1H, H-14), 8.27 (d, 1H, J = 7.2, H-2), 8.11 (d, 1H, J = 9.2, H-5), 7.75 (d, 2H, J = 8.6, H-17), 7.66 (d, 1H, J = 2.0, H-8), 7.55 (d, 2H, J = 8.6, H-18), 7.40 (dd, 1H, J = 1.8 e 9.0, H-6), 6.77 (d, 1H, J = 7.2, H-3), 4.62 (t, 2H, J = 6.2, H-13), 3.69 (t, 2H, J = 6.2, H-11), 3.69 (s, 6H, H-20) e 2.46 (q, 2H, J = 5.8 e 12.2, H-12).

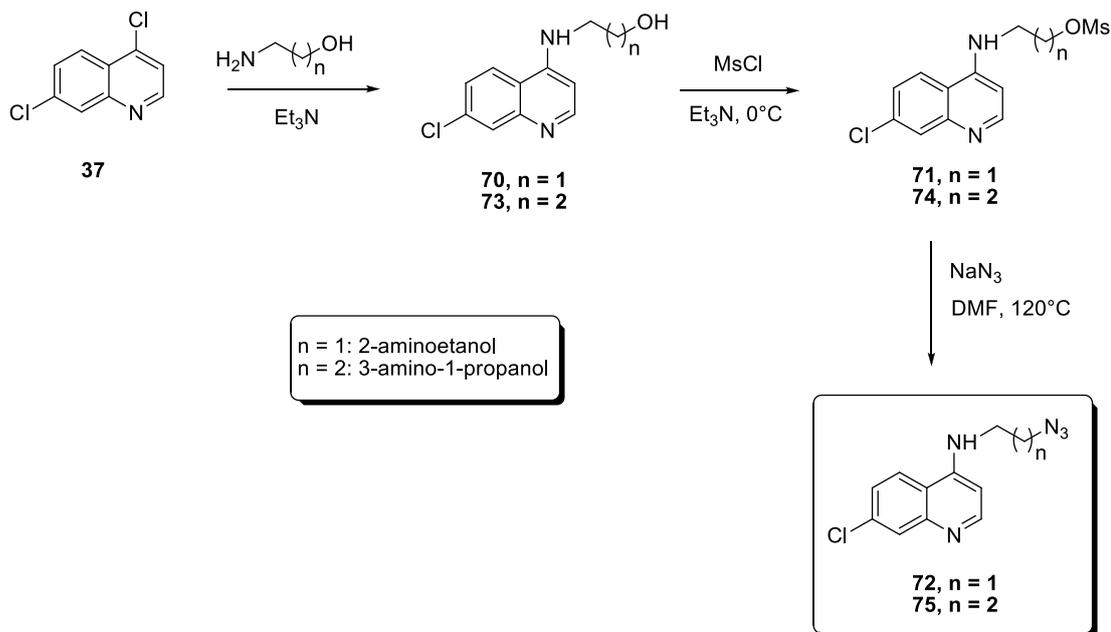
RMN de ¹³C (50 MHz, MeOH): 157.2 (C19), 147.1 (C-4), 144.4 (C-9), 143.7 (C-2), 140.6 (C-15), 139.7 (C-7), 128.5 (C-8), 128.1 (C-17), 125.9 (C-8), 123.3 (C-5), 123,2 (C-16), 121.3(C-6), 120.1 (C-18), 116.7 (C-10), 99.7 (C-3), 49.6 (C-13), 46.4 (C-20), 42.4 (C-11) e 28.8 (C-12).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese e caracterização das azidas orgânicas.

As azidas orgânicas **72** e **75** foram obtidas a partir de modificações estruturais da 4,7-dicloroquinolina (**37**), em três etapas (**Esquema 21**). A primeira etapa da rota sintética consistiu na reação de substituição nucleofílica aromática do átomo de Cl presente na posição C-4 do anel quinolínico de **37** por um aminoálcool de cadeia alifática linear com dois átomos de carbonos (2-aminoetanol), levando ao composto **70**, e com três átomos de carbono (3-amino-2-propanol) levando ao composto **73**. Esses compostos foram obtidos facilmente em bons rendimentos, 86% e 83,3%, respectivamente. Na segunda etapa, a hidroxila livre presente em ambos os compostos foi quimiosseletivamente *o*-mesilada, usando cloreto de mesila e trietilamina como base, para então obter o mesilato de 4 aminoquinolinas **71** e **74**. A substituição destes intermediários mesilados foi então realizada utilizando azida de sódio como nucleófilo e DMF como solvente, a 120 °C, para a obtenção das azidas orgânicas **72** e **75** (**Esquema 21**).

Esquema 21 - Rota sintética para a obtenção das azidas quinolínicas **72** e **75**.



A segunda etapa da rota consiste na mesilação, pelo fato de álcoois usualmente não sofrerem ataque de um nucleófilo, em reação do tipo SN2. Para contornar este problema, diversas metodologias podem ser empregadas, mas a mais utilizada consiste em reagir o álcool com cloreto de mesila ou cloreto de tosila. Mesilatos e tosilatos são excelentes grupos abandonadores por que são bases fracas o que se deve à sua estabilização por ressonância (March e Smith, 1984). Os compostos mesilados **71** e **74** foram obtidos com bons rendimentos de **72** e 69%, respectivamente.

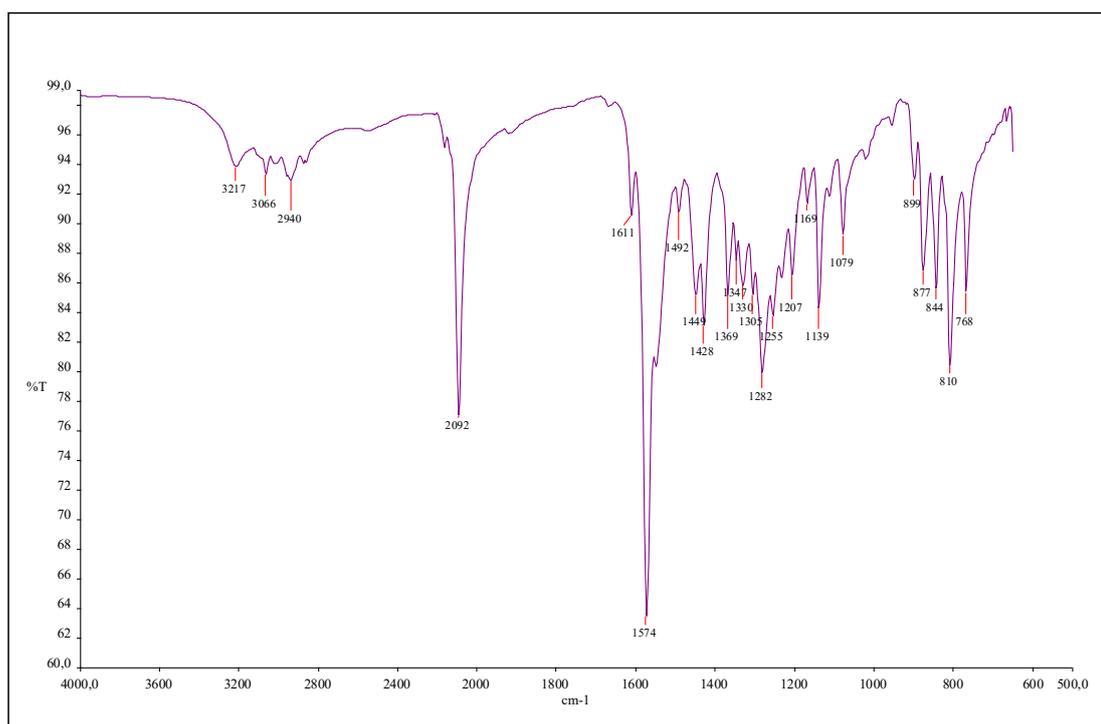
A terceira etapa para a obtenção das azidas consistiu na substituição do grupo mesila, pelo grupo azida, através de uma substituição nucleofílica bimolecular clássica. Essas azidas constituem um dos blocos construtores necessários para combinação com vários alcinos terminais, levando aos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos.

Todos os compostos intermediários obtidos, incluindo as azidas (**72** e **75**) foram caracterizados por espectroscopia no IV, RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135 e espectrometria de massas. Devido à simplicidade estrutural e por já serem descritos na literatura, para fins de exemplificação, serão discutidos apenas os dados espectroscópicos obtidos para o composto **75**. Os demais intermediários foram caracterizados de maneira semelhante, sendo que seus respectivos espectros, tais como Infravermelho, RMN de ^1H , ^{13}C , e DEPT e espectros de massas se encontram

no Anexo 2.

No espectro no IV da azida **75** (**Figura 67**) observou-se como principal banda, aquela referente ao estiramento da ligação $\text{-N=N}^+=\text{N-}$ em 2092 cm^{-1} . Observou-se também uma banda larga em 3217 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H, bandas em 3066 cm^{-1} devidas ao estiramento de ligações C-H de anéis aromáticos; em 1611 cm^{-1} e 1574 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C=C de sistema aromático. A presença da banda em 2940 cm^{-1} , referente ao estiramento de ligações C-H alifáticas.

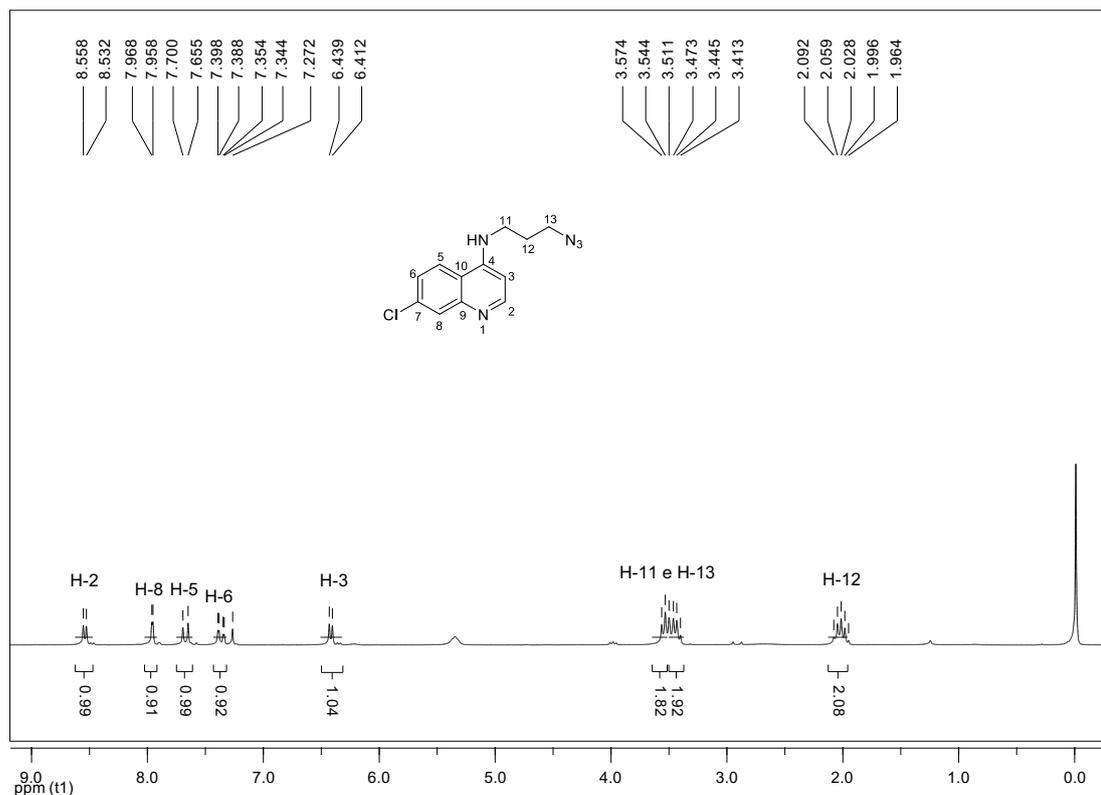
Figura 67 - Espectro no infravermelho do N-(3-Azidopropil)-7-cloroquinolin-4-amina (75) (ATR).



No espectro de RMN de ^1H para esse composto (**Figura 68**), verificaram-se cinco sinais esperados para os hidrogênios do núcleo quinolínico: dois dupletos, um em $\delta = 8,54$ e outro em $\delta = 6,44$ referentes aos hidrogênios H-2 e H-3, respectivamente, que acoplam entre si ($J_{2,3} = J_{3,2} = 5,2\text{ Hz}$); um duplo duplete em $\delta = 7,37$ ($J_{6,5} = 9,0\text{ Hz}$ e $J_{6,8} = 2,0\text{ Hz}$), referente ao H-6 que acopla em *orto* com H-5 e em *meta* com H-8; dois dupletos, um em $\delta = 7,96$, referente ao H-8 ($J_{8,6} = 2,0\text{ Hz}$) e outro em $\delta = 7,67$,

correspondente ao H-5. E para os hidrogênios da cadeia alifática, observou-se o aparecimento de dois tripletos em $\delta = 3,54$ e $3,44$, referentes aos hidrogênios H-13 e H-11, respectivamente, e um sinal de um quinteto, referente aos hidrogênios H-12, devido seu acoplamento com H-11 e H-13.

Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H da N-(3-Azidopropil)-7-cloroquinolin-4-amina **75** (200 MHz, CDCl_3).



Os espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (**Figura 69**) confirmaram a obtenção de **75**, pois mostrou nove sinais esperados na região típica de carbonos em moléculas aromáticas (entre 99 e 150 ppm) e três sinais referentes aos carbonos alifáticos (CH_2), conforme deduzido a partir do espectro DEPT 135 (SILVERSTEIN & WEBSTER, 2000). Outra importante evidência que ocorreu a substituição do grupo mesila pelo grupo azida, foi o desaparecimento do carbono metílico, existente no composto mesilado em 37,1 ppm (**74**) (**Figura 70**).

Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 75 (50 MHz, MeOH).

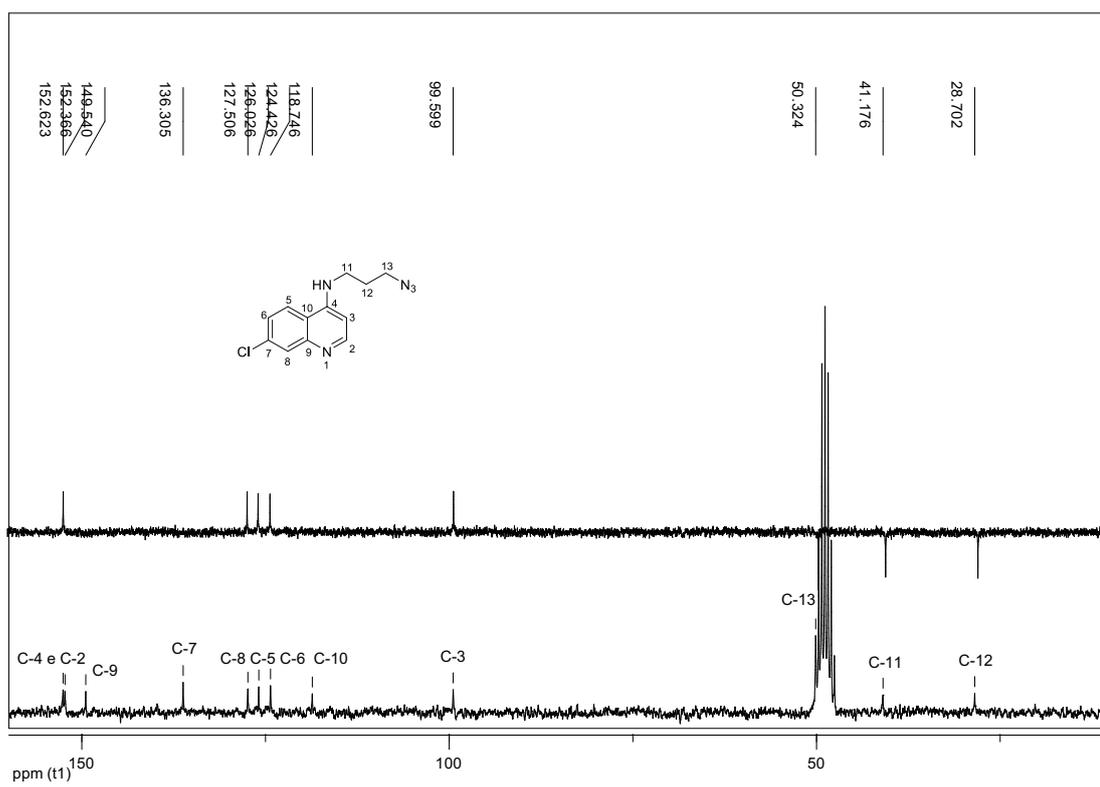
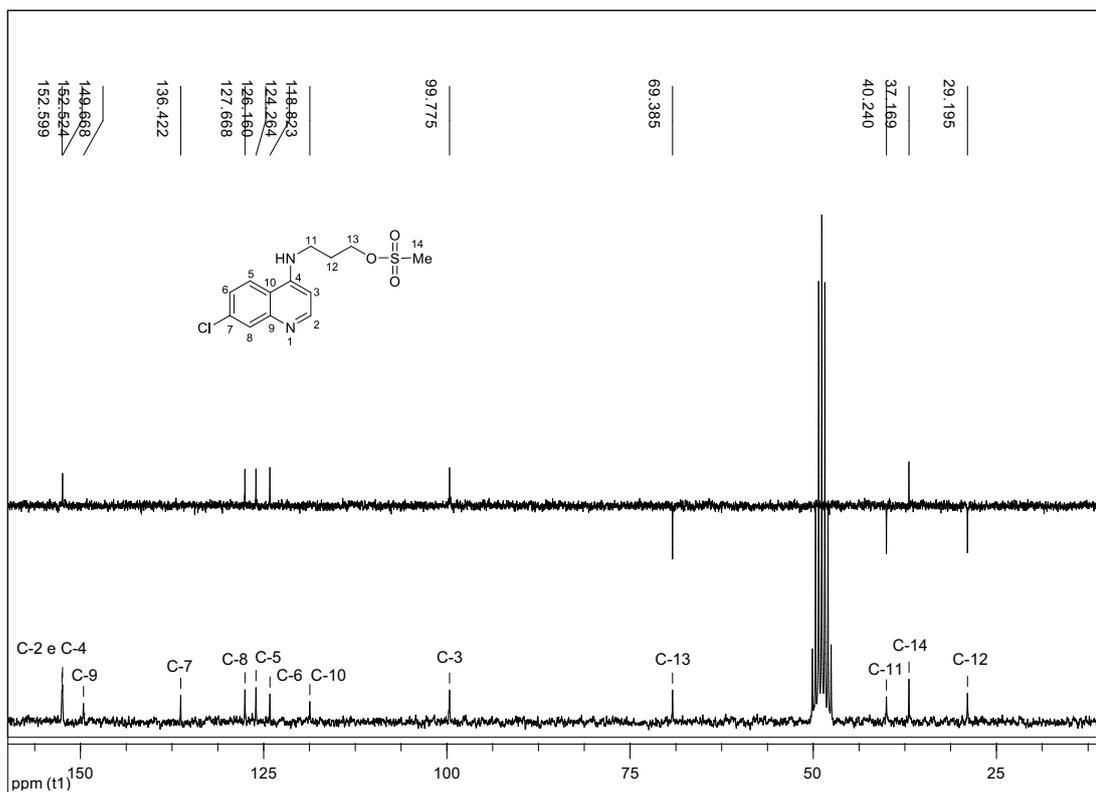
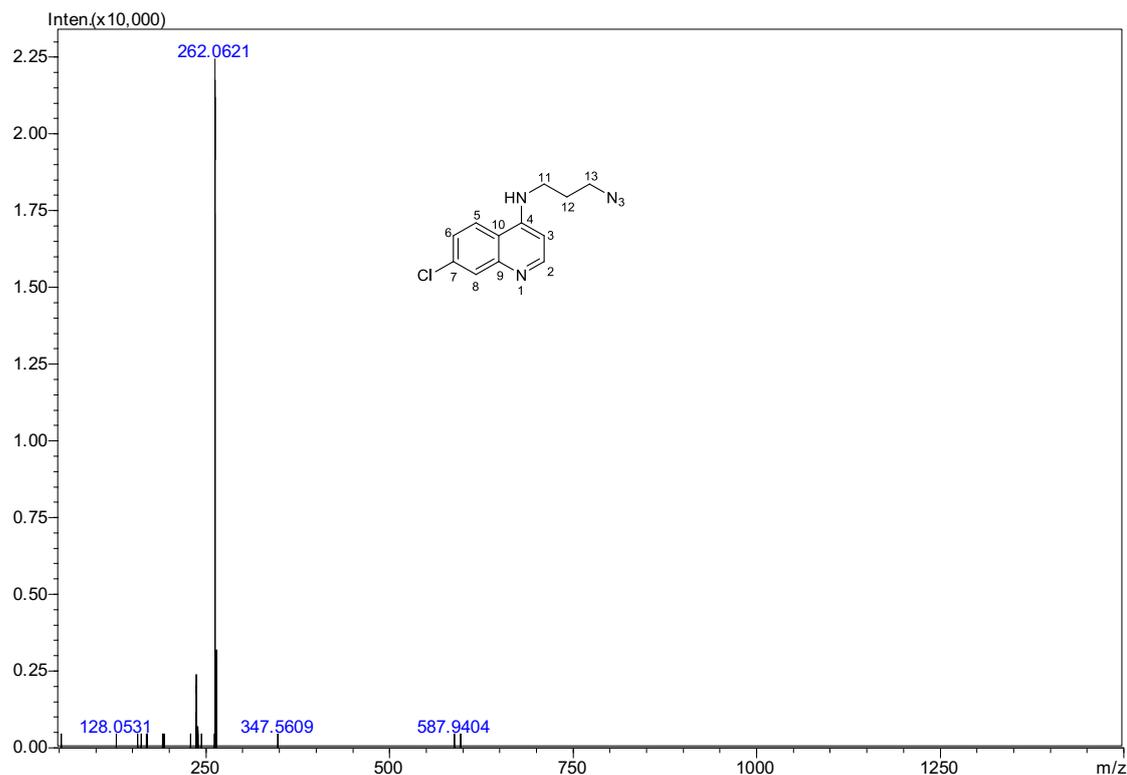


Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 74 (50 MHz, MeOH).



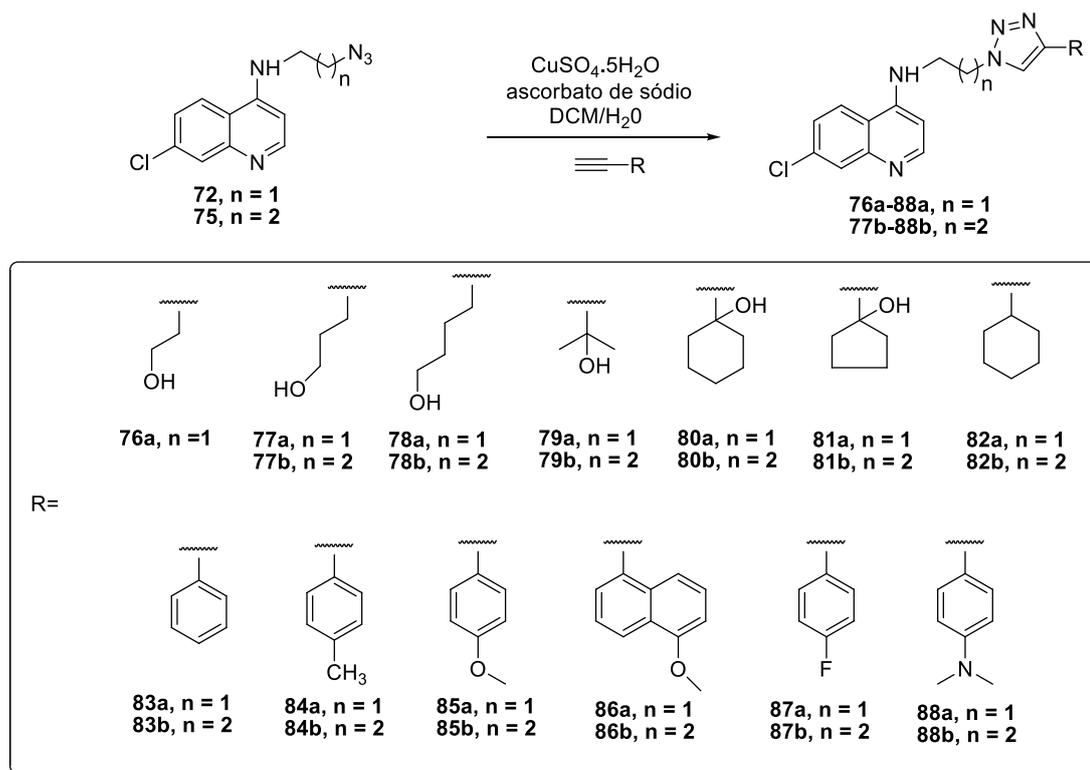
A estrutura do composto **75** foi confirmada pelo espectro de massas, pois observou-se o pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 262,0621 u. (Figura 71).

Figura 71 - Espectro de massas do composto 75.

3.2 Síntese e caracterização dos derivados 1,2,3-triazólicos quinolínicos obtidos via reação "click".

A última etapa de obtenção dos triazóis consistiu na reação entre as azidas orgânicas e os alcinos terminais comerciais, via a reação "click", conforme o **Esquema 22**.

Esquema 22 - Rota sintética para a obtenção dos produtos 1,2,3-triazólicos quinolínicos (76a-88b) via reação "click".



Como se pode observar, os alcinos escolhidos variaram entre alcinos alifáticos, alcinos alicíclicos e alcinos aromáticos. As condições de reação utilizadas inicialmente foram as mesmas apresentadas no capítulo anterior, como: tempo de reação de 24 horas, ascorbato de sódio e sulfato de cobre como catalisadores e uma proporção equimolar de água e diclorometano, como solventes (PEREIRA, G R *et al.*, 2014). Essa metodologia foi utilizada inicialmente apenas para série de derivados com $n = 1$; no decorrer das reações, foi observado que os rendimentos obtidos não foram satisfatórios, pois foram muito baixos e em alguns casos os produtos não foram obtidos, mesmo num tempo de reação superior ao da metodologia (48 horas). Acredita-se que isso tenha ocorrido devido à baixa solubilidade das azidas quinolinas em diclorometano. Sendo assim foram estabelecidas condições ótimas de reação, onde foram testados solvente, temperatura e tempo de reação (**Tabela 5**).

Para estabelecer as condições de reação, as azidas orgânicas foram reagidas com três alcinos diferentes (**78**, **82** e **83**). A metodologia utilizada foi a descrita em 2011 por Manohar e colaboradores, que utilizaram *t*-butanol como solvente e o tempo de reação foi de três horas, a 40 °C (MANOHAR; KHAN; RAWAT, 2011). Essa

metodologia também não foi muito satisfatória, pois os nossos rendimentos não foram consideravelmente bons, além disso houve a necessidade de aquecimento. Sendo assim outra metodologia foi testada, utilizando-se metanol como solvente e o tempo de reação variou de 1 a 3 horas. Essa última metodologia foi testada aleatoriamente e foi a que forneceu melhores resultados, com rendimentos que variaram entre 55 e 87% e menor tempo de reação à temperatura ambiente.

Tabela 5 - Condições experimentais testadas para a reação "click".

Compostos	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (hora)	Rendimento (%)
77a-79a, 82a-88a	Diclorometano	ambiente	24	Abaixo de 30
78a, 82a e 83a	<i>t</i> -butanol	40	3	Entre 27 a 40
78a, 82a e 83a	Metanol	ambiente	1-3	Entre 55 a 87

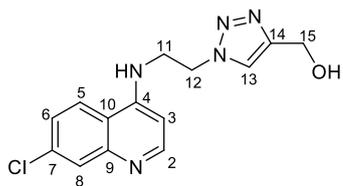
Após a otimização das condições da reação "click" para a obtenção desses produtos, é importante ressaltar a elaboração dessa reação. Tendo em vista que é utilizado cobre durante a síntese, é de extrema importância eliminar qualquer resíduo desse metal nos produtos. Sendo assim, para elaborar a reação, foi empregada uma solução de EDTA (50% m/V) tamponada com NH₄OH a pH 9,5. O objetivo do tampão é assegurar a desprotonação dos grupos acetoxila presentes no EDTA, o que aumenta sua capacidade complexante devido ao efeito quelato, além de deslocar qualquer Cu(II), eventualmente complexado com o produto, pela formação de complexos com a amônia. Após executar essa extração observou-se que a fase aquosa ficou azulada, o que evidenciou que realmente havia Cu(II) complexado com o produto.

Porém, ao realizar os experimentos de RMN de ¹H e de ¹³C dos produtos obtidos nesta síntese, observou-se um alargamento de todos os sinais, tanto no espectro de ¹H quanto no espectro de ¹³C. Suspeitou-se que esta distorção tenha sido causada por algum cobre residual que tenha ficado complexado com os produtos.

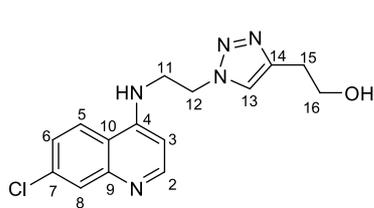
Sendo assim, todos os produtos obtidos provenientes da reação "click" foram submetidos a uma coluna cromatográfica de sílica contendo uma pequena quantidade de florisil (silicato de magnésio, um adsorvente para cromatografia utilizado para retenção de metais) para garantir a completa ausência de cobre nos compostos obtidos. Após essa purificação, os compostos foram submetidos as análises por RMN. Ao adquirir os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do material submetido à coluna de purificação citada, confirmou-se a hipótese do alargamento dos sinais ser causado pelo Cu(II) , espécie paramagnética, uma vez que os sinais se tornaram bem resolvidos.

Com o método de síntese e purificação bem estabelecidos realizou-se a síntese dos outros triazóis. Os rendimentos de todos os triazóis obtidos estão mostrados a seguir (**Figuras 72 e 73**).

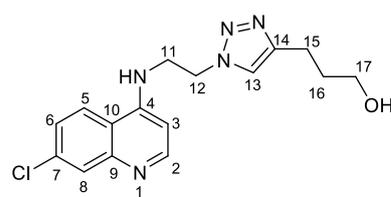
Figura 72 - Estruturas químicas e rendimentos dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (76a-88a).



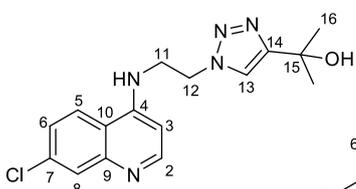
76a
(61%)



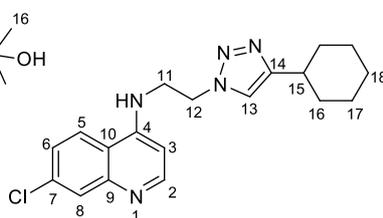
77a
(58%)



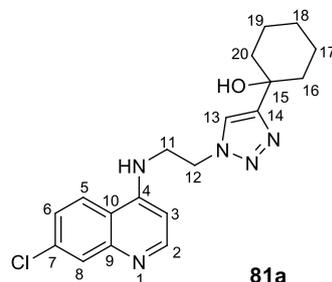
78a
(64,9%)



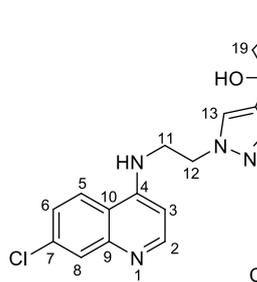
79a
(56,7%)



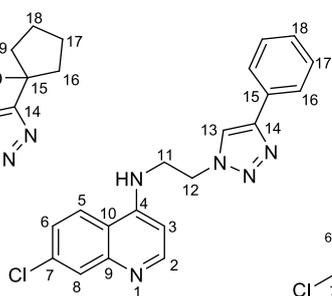
80a
(66,6%)



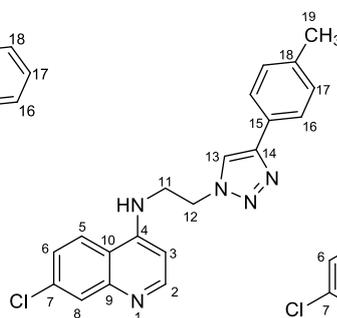
81a
(64,6%)



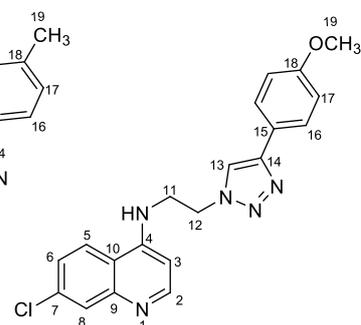
82a
(62,7%)



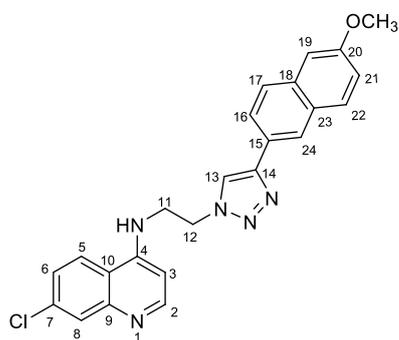
83a
(71,9%)



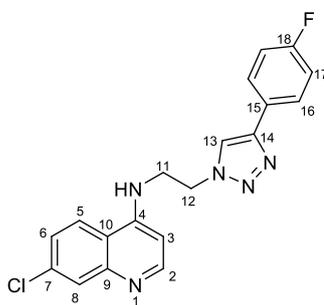
84a
(72%)



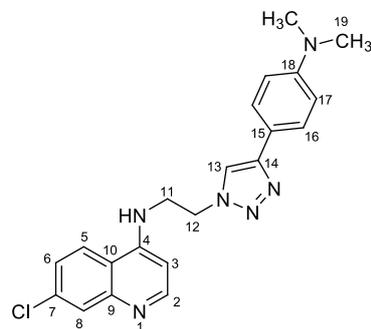
85a
(69,4%)



86a
(71,2%)

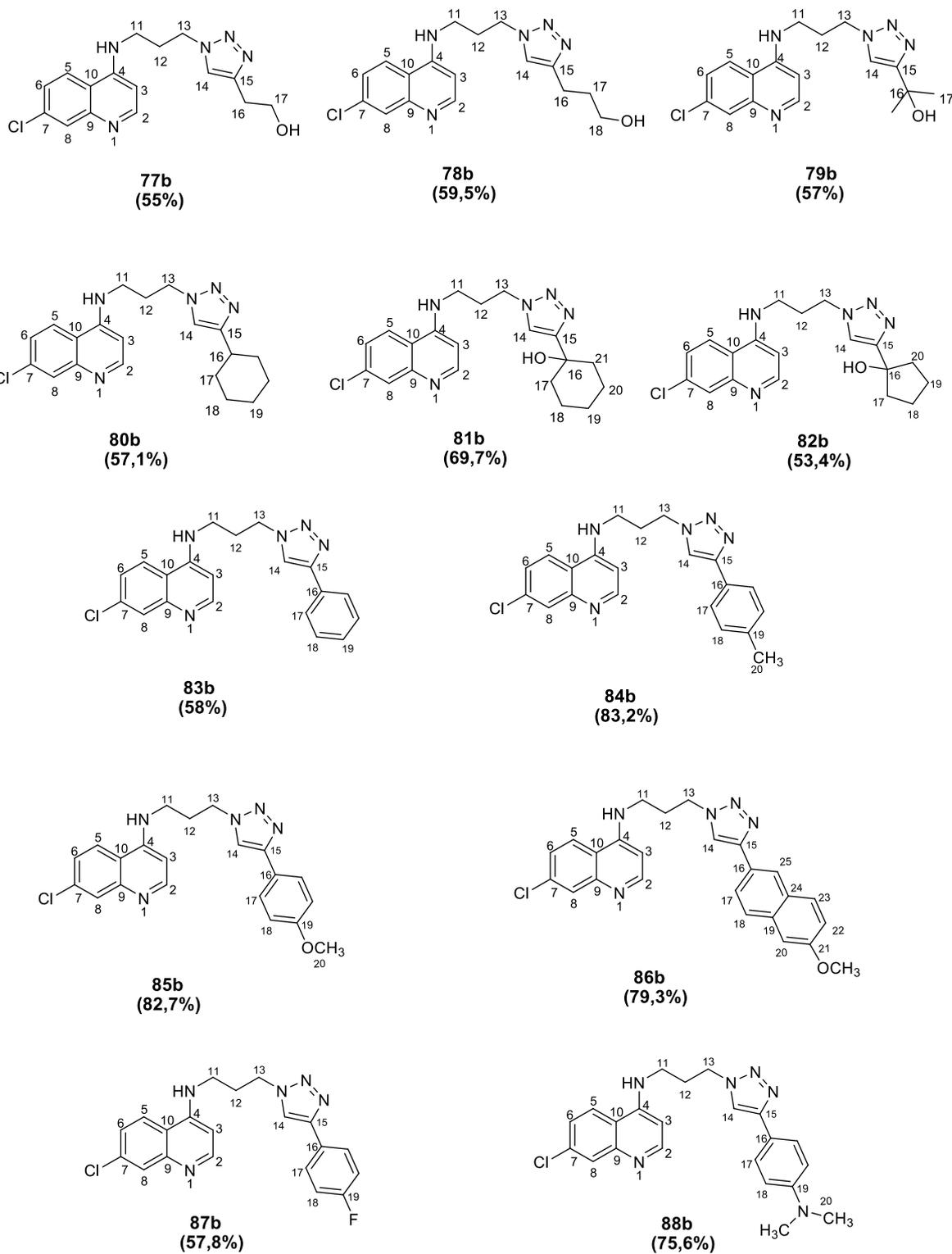


87a
(66,7%)



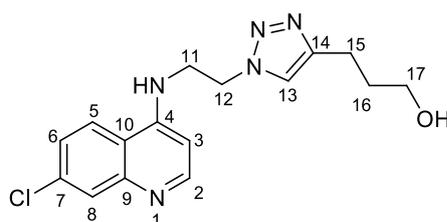
88a
(72,6%)

Figura 73 – Estruturas químicas e rendimentos dos híbridos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (77b-88b).



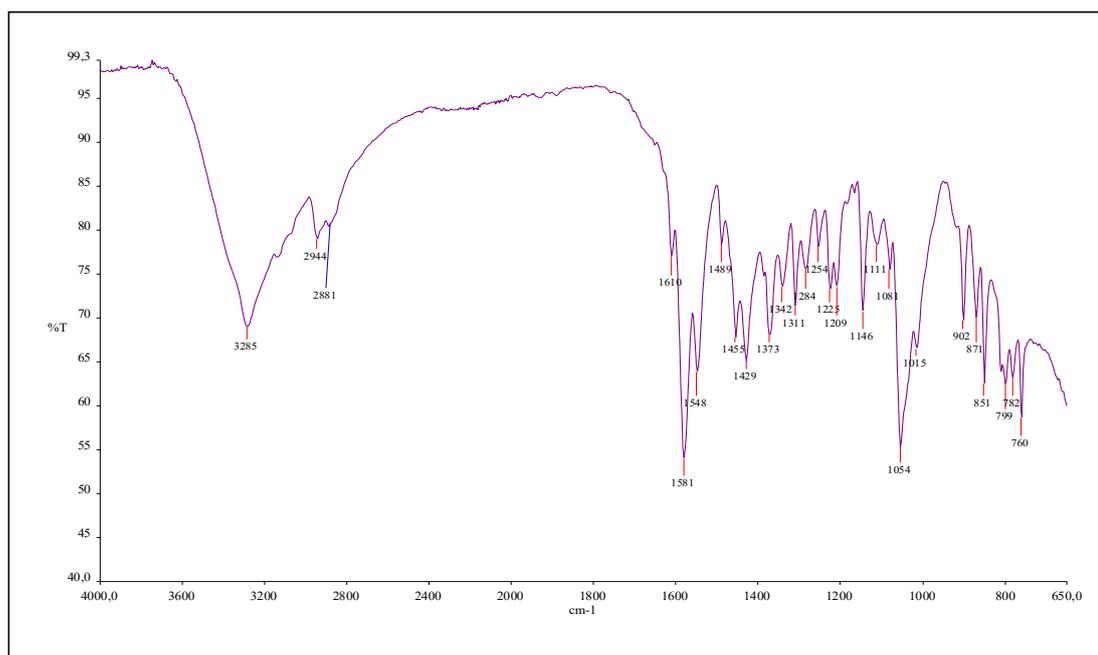
A caracterização de todos os produtos foi feita de maneira semelhante, a título de exemplificação será descrita a seguir apenas a caracterização espectroscópica dos produtos **78a** e **88b**.

O composto **78a**, apresentou-se como um sólido branco e foi obtido com um rendimento de 64,9%. A faixa de fusão determinada para esse composto foi de 65,2 a 68 °C.



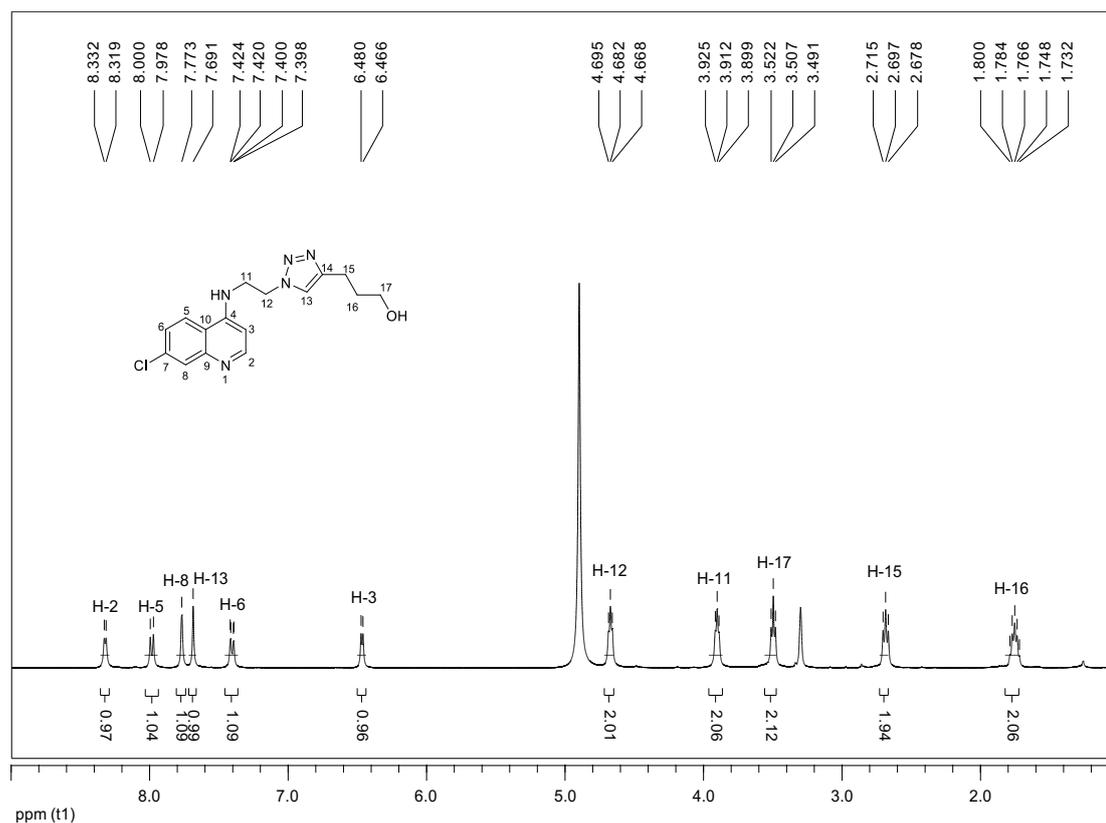
78a

No espectro na região do infravermelho de **78a** (**Figura 74**) foram observadas as principais bandas esperadas para a estrutura esperada: banda intensa e larga em 3285 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, em 2944 cm^{-1} e 2881 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H alifáticas, em 1610 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N=N do anel triazólico, e em 1581 e 1548 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C=C aromático (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000).

Figura 74 - Espectro no infravermelho de 78a (ATR).

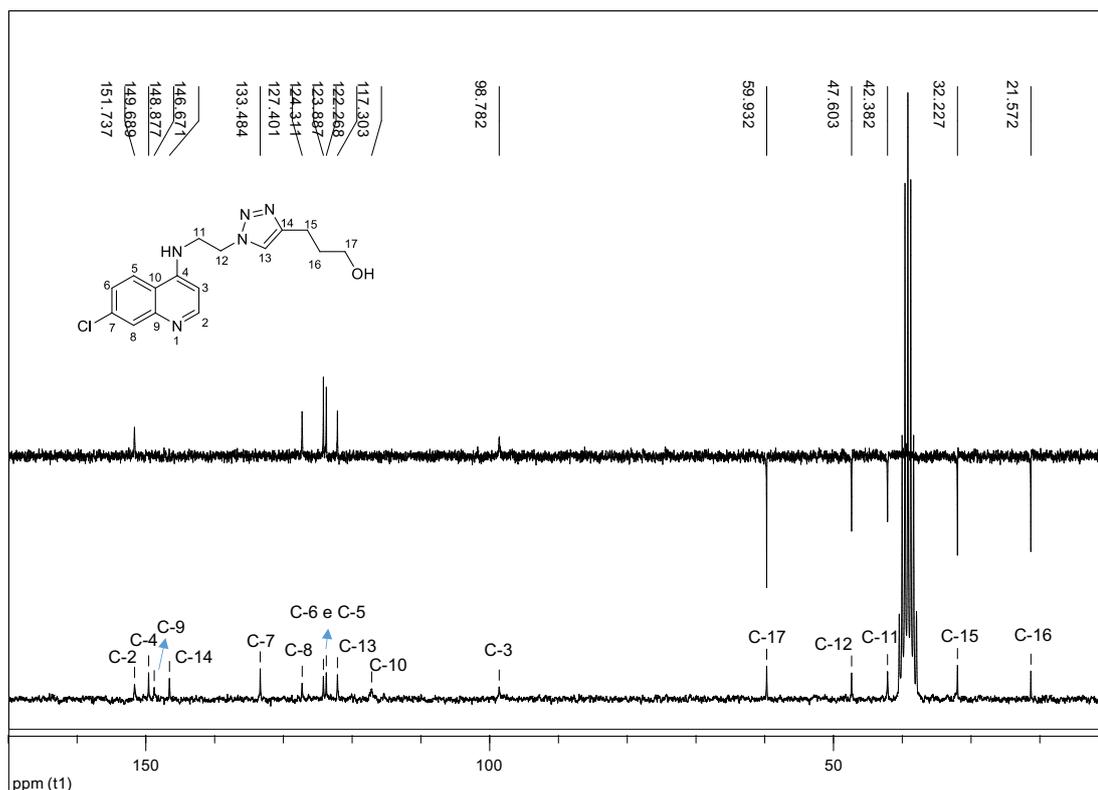
No espectro de RMN de ^1H (**Figura 75**) observam-se seis sinais, sendo cinco deles referentes aos hidrogênios aromáticos e um referente ao único hidrogênio do anel triazólico que apareceu em 7,69 ppm como um simpleto. Os hidrogênios H-2 e H-3 aparecem como dupletos em δ 8,33 e δ 6,47 ppm, respectivamente, com $^3J = 5,4$ Hz. O espectro apresentou também um duplete em δ 7,99, referente ao H-5, com constante de acoplamento igual a 8,8 Hz, devido ao acoplamento com o hidrogênio na posição *orto* H-6, um sinal largo em δ 7,77, referente ao H-8 devido o acoplamento *meta* com H-6 e um duplete duplo em δ 7,41, referente ao H-6 que está acoplado em *orto* com H-5 e em *meta* com H-8. Por fim, o espectro apresentou mais cinco sinais referentes aos hidrogênios metilênicos, sendo quatro tripletos e um quinteto, como o esperado. Os hidrogênios H-11 e H-12 aparecem em 4,87 e 3,91 ppm, respectivamente, com constante de acoplamento igual a 5,2 Hz, devido ao acoplamento entre si. O quinteto, que é o sinal mais desblindado da molécula, referente ao H-16 aparece em 1,76 ppm devido o acoplamento com H-15 e H-17, com $^3J = 6,4$ e 13,6 Hz.

Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H de 78a (400 MHz, MeOD).



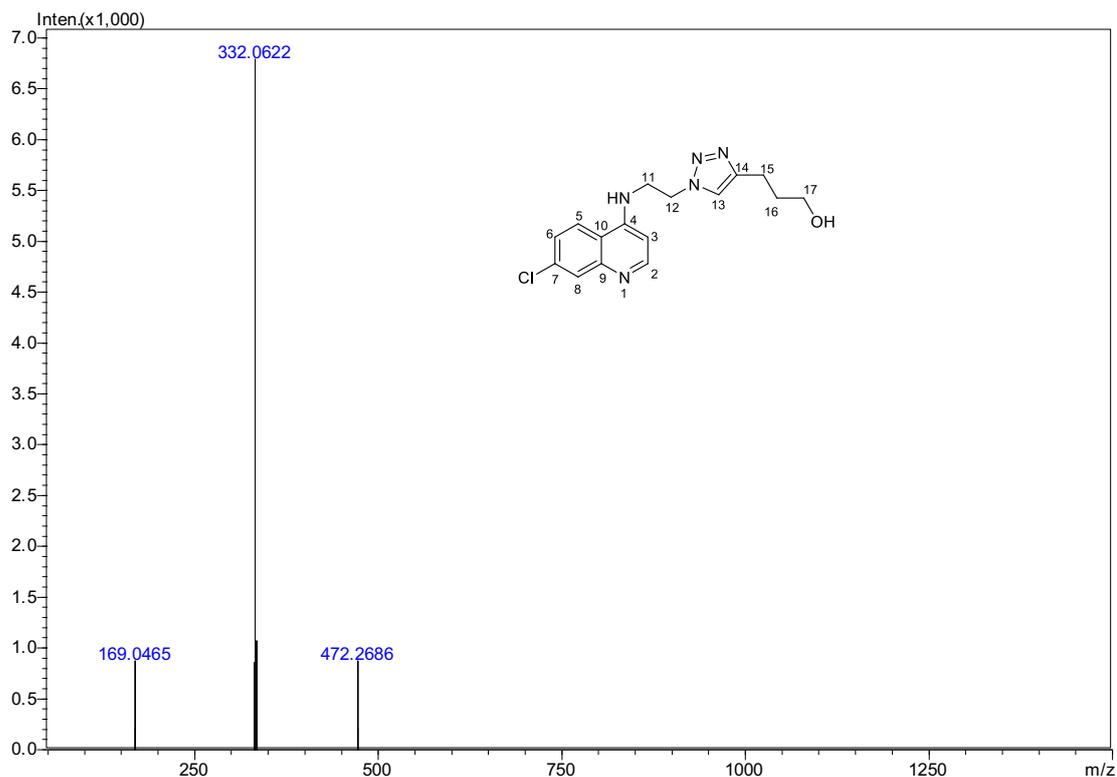
No espectro de RMN de ^{13}C sobreposto com o subespectro DEPT 135 (**Figura 76**), observam-se dezesseis sinais como o esperado, sendo onze referentes a carbonos aromáticos e cinco a carbonos alifáticos. Por comparação com o espectro de RMN de ^{13}C do material de partida (Figura 127, pag.252) nota-se o aparecimento dos sinais: em δ 21,5 relativo a C-16, δ 32,2 referente a C-15, δ 59,9 referente a C-17, δ 122,2 relativo ao único carbono hidrogenado do anel triazol, C-13, e o sinal em δ 146,6, relativo a C-14. Os outros sinais são comuns ao espectro de RMN de ^{13}C da azida orgânica precursora: são visualizados nove sinais na região característica de aromáticos (99-152 ppm), sendo cinco sinais de carbonos hidrogenados, podendo então ser visualizados no DEPT.

Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 78a (50 MHz, DMSO).

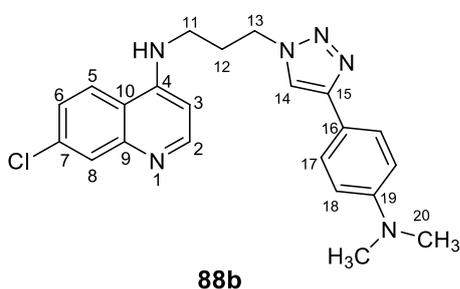


A estrutura do composto **78a** foi confirmada pela espectrometria de massas, pois observou-se o pico referente a $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 332, 0622 u (**Figura 77**).

Figura 77 - Espectro de Massas de 78a.

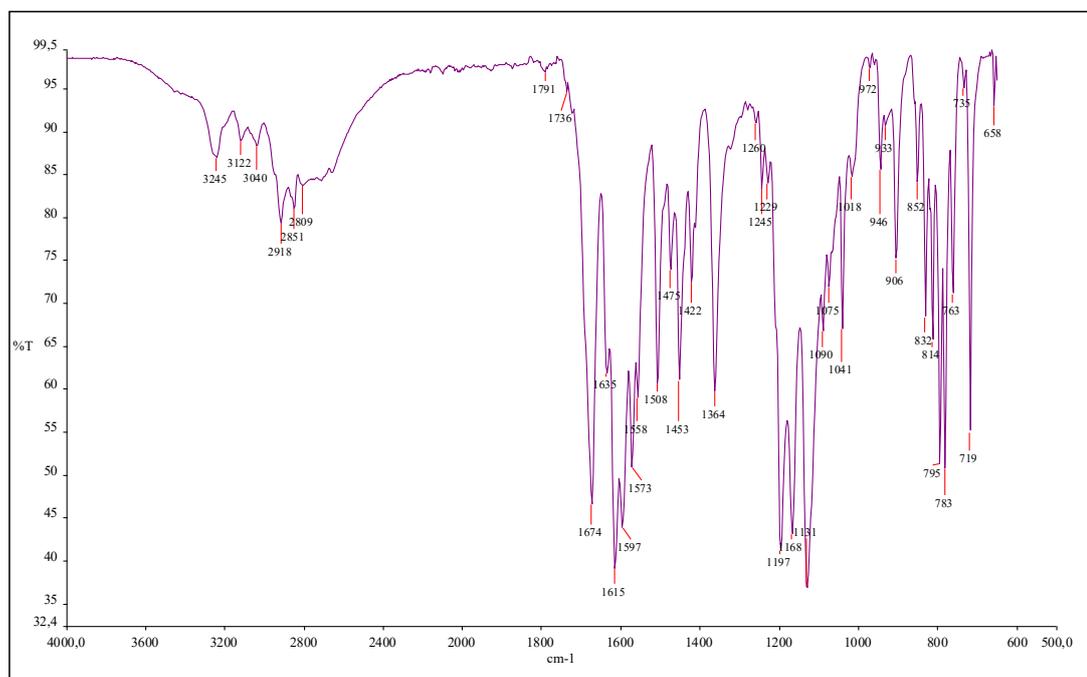


O composto **88b** foi obtido como um sólido amarelo em 75,6% de rendimento. A faixa de fusão encontrada foi entre 213,4-215 °C.



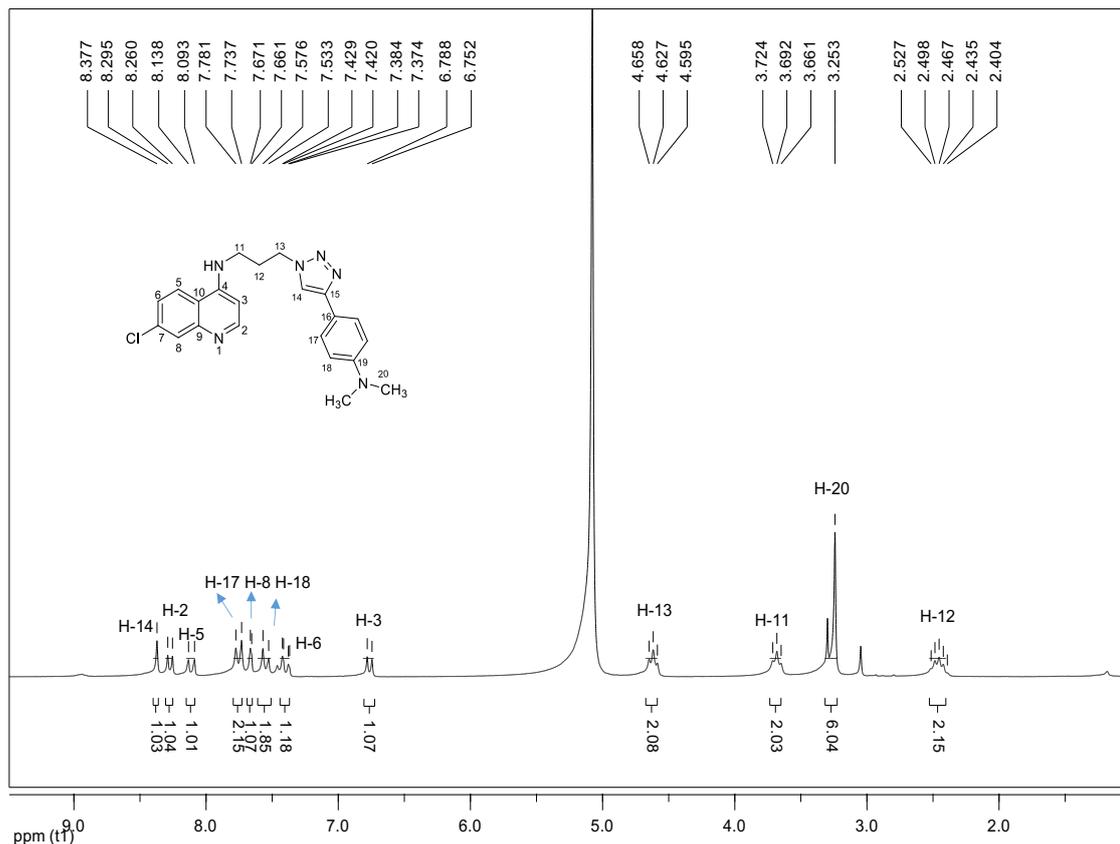
No espectro no infravermelho (**Figura 78**), as principais bandas esperadas para a estrutura proposta foram observadas em: 3245 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H, em 3122 cm^{-1} e 3040 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H de aromático, em 2918 cm^{-1} e 2851 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H de alifático, em 1615 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N=N do anel triazólico, em 1597 e 1573 cm^{-1} referente a C=C de aromático e em 1615 cm^{-1} referente ao estiramento das ligações C-N.

Figura 78 - Espectro no infravermelho de 88b (ATR).

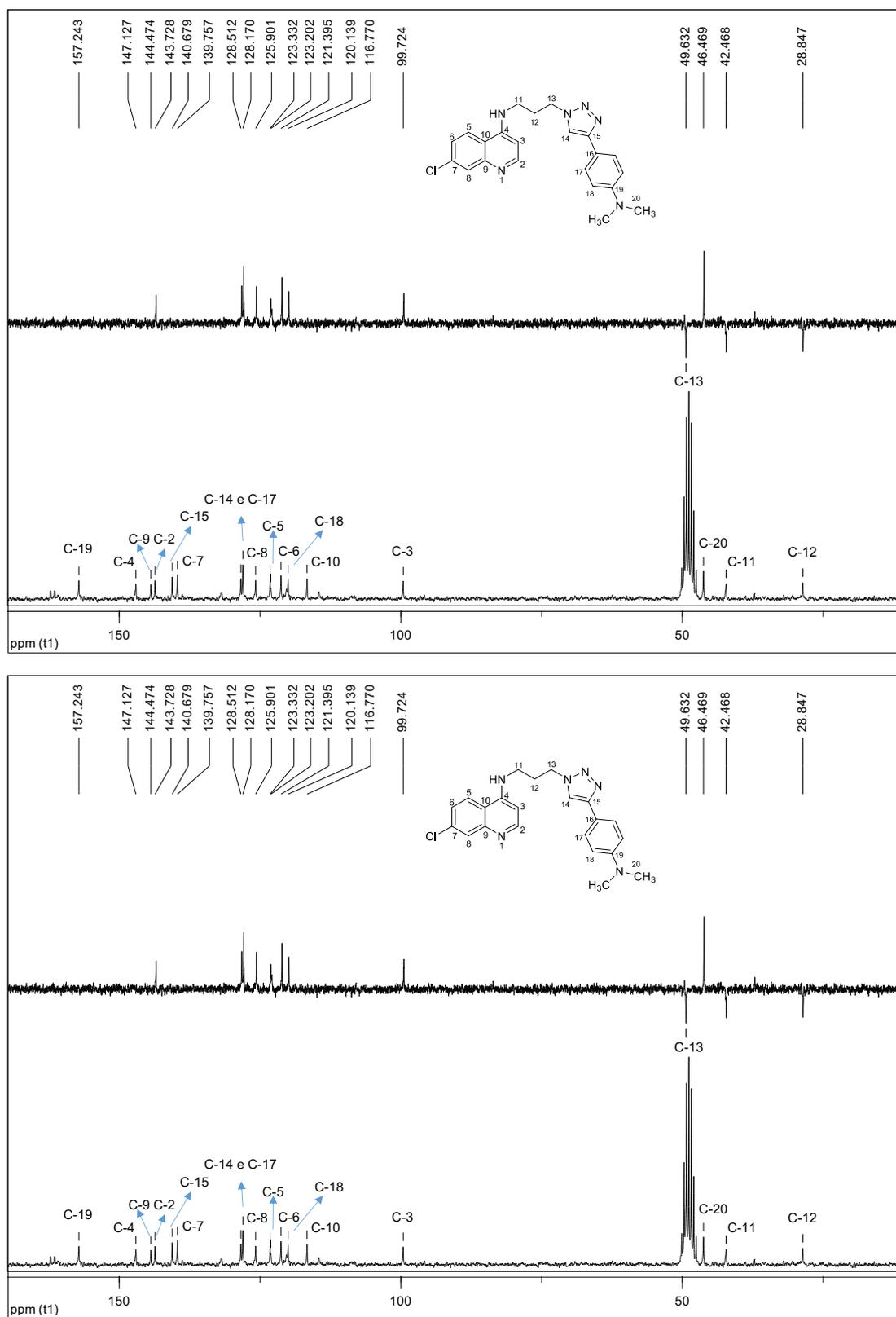


O espectro de RMN de ^1H (**Figura 79**) apresentou doze sinais, sendo oito deles referentes aos hidrogênios aromáticos e quatro sinais referentes aos hidrogênios alifáticos, condizentes com o esperado. Por comparação com o espectro de RMN de ^1H do material de partida (Figura 69, pag. 193) a azida orgânica, observa-se, além dos sinais obtidos para os hidrogênios no núcleo quinolínicos, o aparecimento de sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático e ao único hidrogênio do anel triazólico, parte que foi adicionada a molécula, sendo eles: um simpleto em δ 8,37, referente ao H-14, dois dupletos, um em δ 7,75 referentes aos hidrogênios H-17 e H-17' e um em δ 7,55 referente aos hidrogênios H-18 e H-18' com constante de acoplamento igual 8,6 Hz devido o acoplamento entre eles e por fim um simpleto em δ 3,69 referente aos hidrogênios das duas metilas (H-20).

Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H de 88b (200 MHz, MeOD).

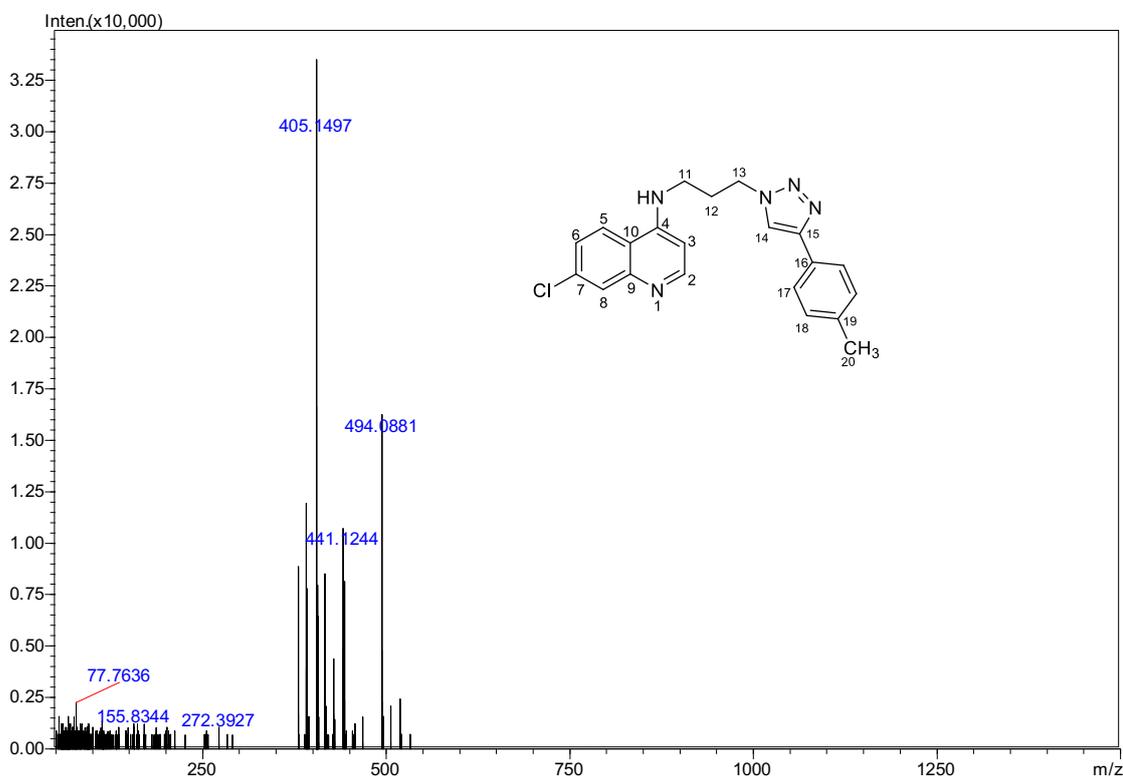


O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 80**), apresentou 19 sinais como o esperado, sendo quinze sinais referentes a carbonos aromáticos e quatro sinais referentes a carbonos alifáticos. De acordo com o DEPT 135 observou-se 3 sinais de CH_2 referentes aos carbonos H-11, H-12 e H-13 e 1 CH_3 referente ao carbono das metilas (C-20). Em adição, também podem ser visualizados 8 sinais de carbonos hidrogenados na região de aromáticos entre 157,24 – 99,72 ppm. A análise dos espectros de RMN de ^{13}C do composto **88b** é compatível com a identidade química da substância.

Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 88b (50 MHz, MeOD).

A estrutura do composto **88b** foi confirmada pelo espectro de massas, pois observou-se o pico $[M-H]^-$ em m/z 405,1497 u. (**Figura 81**).

Figura 81 - Espectro de Massas de 88b.



3.3 Atividade antimalárica dos derivados 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos obtidos a partir da 4,7-dicloroquinolina produtos obtidos

Todos os compostos obtidos, incluindo os intermediários **70** a **75** e os produtos finais **76a-88a** e **77b-88b**, tiveram sua atividade antimalárica avaliada *in vitro* contra cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina (W2) e sua citotoxicidade avaliada em células de hepatoma humano (HepG2).

Para todas as amostras testadas foram determinados os percentuais de redução do crescimento do parasito em duas concentrações, 25 e 50 $\mu\text{g/mL}$. Pelos resultados

obtidos no teste de atividade antimalárica, mostrados na **Tabela 6**, constatou-se que todos os derivados quinolínicos, incluindo os intermediários e os produtos finais triazólicos, causaram reduções significativas na parasitemia em ambas as concentrações, sendo que a maioria apresentou percentagens de redução entre 70 e 98%, com exceção do composto **78a**, cujas reduções de parasitemia foram de 17 e 54%, nas concentrações de 25 e 50 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (**Tabela 6**). É interessante notar que a maioria dos compostos com a cadeia lateral com 3 átomos de carbono apresentaram percentagem de redução maior do que os compostos de cadeia lateral com 2 átomos de carbono, corroborando com os estudos realizado por Egan e colaboradores, onde mostraram que o aumento da cadeia lateral aminoalquílica na posição 4 do anel afetou a atividade antimalárica (EGAN *et al.*, 2000).

Tabela 6 - Média do percentual de redução (% Red) do crescimento de *Plasmodium falciparum* cloroquina-resistente (W2) na presença de diferentes amostras nas concentrações de 25 e 50 ($\mu\text{g/mL}$).

Compostos	%Red ^a (25 $\mu\text{g mL}^{-1}$)	%Red ^b (50 $\mu\text{g mL}^{-1}$)
70	96.0 (112.6 μM)	98.0 (225.1 μM)
72	97.0 (101.2 μM)	99.0 (202.4 μM)
73	79.0 (105.9 μM)	80.0 (211.2 μM)
74	98.0 (79.6 μM)	99.0 (159.2 μM)
75	90.0 (95.7 μM)	95.0 (191.5 μM)
76a	68.0 (82.5 μM)	77.0 (164.9 μM)
77a	70.0 (78.8 μM)	76.0 (157.6 μM)
77b	77.0 (75.5 μM)	81.0 (151.0 μM)
78a	17.0 (75.5 μM)	54.0 (151.0 μM)
78b	74.0 (72.4 μM)	75.0 (144.8 μM)

79a	76.0 (75.5 μM)	79.0 (151.0 μM)
79b	79.0 (72.4 μM)	81.0 (144.8 μM)
80a	83.0 (70.4 μM)	90.0 (140.8 μM)
80b	78.0 (67.7 μM)	79.0 (135.4 μM)
81a	78.0 (67.3 μM)	78.0 (134.7 μM)
81b	80.0 (64.9 μM)	79.0 (129.8 μM)
82a	73.0 (70.0 μM)	79.0 (140.0 μM)
82b	76.0 (67.3 μM)	77.0 (134.7 μM)
83a	76.0 (71,4 μM)	82.0 (142,8 μM)
83b	69.0 (68.8 μM)	70.0 (137.7 μM)
84a	73.0 (68.8 μM)	80.0 (137.7 μM)
84b	75.0 (66.3 μM)	74.0 (132.5 μM)
85a	57.0 (65.9 μM)	71.0 (131.8 μM)
85b	67.0 (63.6 μM)	75.0 (127.1 μM)
86a	84.0 (58.2 μM)	85.0 (116.5 μM)
86b	79.0 (56.4 μM)	78.0 (112.8 μM)
87a	93.0 (68.1 μM)	97.0 (136.2 μM)
87b	72.0 (65.6 μM)	87.0 (131.2 μM)
88a	55.0 (63.7 μM)	57.0 (127.5 μM)
88b	66.0 (61.5 μM)	64.0 (123.1 μM)

Cloroquina 100 (78.1 μM) 100 (156.3 μM)

^aPorcentagem de redução (% Red) do crescimento do *P. falciparum* (W2) determinado pelo método pLDH, na concentração de 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

^bPorcentagem de redução (% Red) do crescimento do *P. falciparum* (W2) determinado pelo método pLDH, na concentração de 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Todas as 30 substâncias testadas promoveram redução de parasitemia superior a 50%, sendo assim foram determinadas as concentrações que inibem em 50% o crescimento dos parasitos (CI_{50}) e, em 50%, o crescimento das células HepG2 (CC_{50}). A **Tabela 7** mostra os valores de CI_{50} , de CC_{50} e do Índice de Seletividade (IS) para todos estes compostos. É importante notar que todos apresentaram baixa citotoxicidade, com valores de $\text{CC}_{50} > 100 \mu\text{M}$, apenas 4 substâncias tiveram valores abaixo de 100 μM . Notavelmente a maioria dos compostos atingiram valores de $\text{CC}_{50} > 1000 \mu\text{M}$. 14 deles apresentaram atividade antimalárica moderada a baixa com $\text{CI}_{50} < 50 \mu\text{M}$, na faixa de 11,8 e 47,6 μM . E 14 deles apresentaram boa atividade com valores de CI_{50} entre 1,72 e 8,66 μM .

É importante ressaltar que, de um modo geral, os compostos com a cadeia lateral de 3 átomos de carbonos (**77b-88b**) apresentaram maior atividade antimalárica quando comparados com os compostos com a cadeia lateral de 2 átomos de carbonos (**76a-88a**), como por exemplo, o composto **78b** com $\text{CI}_{50} = 33.14 \pm 1.53 \mu\text{M}$ que foi 4 vezes mais ativo que o composto **78a** com $\text{CI}_{50} = 140.6 \pm 3.02 \mu\text{M}$. Considerando que os derivados quinolínicos são supostamente inibidores da polimerização do heme (BRAY *et al.*, 1999) é razoável supor que o efeito observado é uma consequência da variação da cadeia lateral destes derivados triazóis. Esse efeito foi reportado anteriormente para uma variação sistemática da ramificação e basicidade da cadeia lateral da cloroquina em uma série de derivados 4-amino-7-cloroquinolinas (NATARAJAN *et al.*, 2008; YEARICK *et al.*, 2008).

Tabela 7 - Atividade antimalárica (CI_{50}), citotoxicidade (CC_{50}) e índice de seletividade (IS) das substâncias obtidas e testadas *in vitro* contra *P. falciparum* resistente à cloroquina (clone W2).

Compostos	CI_{50}^a (μM)	CC_{50}^b (μM)	IS
-----------	--------------------------------------	--------------------------------------	----

70	6.57±0.89	>1000	>282.69
72	2.34±0.06	233.1±0.17	99.61
73	3.56±0.38	>1000	>360.9
74	4.17±0.18	102.6±2.85	24.61
75	3.40±0.31	918.6±1.36	270.2
76a	21.84±1.1	>1000	>151.06
77a	15.86±1.45	>1000	>91.94
77b	37.93±1.99	810.8±6.87	21.37
78a	140.6±3.02	>1000	>21.48
78b	33.14±1.53	806.2±14.64	24.32
79a	39,13±0.13	>1000	>26.02
79b	16.31±0.15	425.9±7.12	26.11
80a	7.94± 0.3	>1000	>354.61
80b	6.58±1.55	78.66±6.22	11.95
81a	38.55±2.37	>1000	>27.61
81b	6.85±0.46	736.6±2.02	107.5
82a	47.6±1.27	>1000	>58.8
82b	7.50±0.39	>1000	>134.31
83a	12.90±1.6	>1000	>221.6
83b	4.13±0.69	745.2±9.19	180.4

84a	17.70±1.4	>1000	>155.6
84b	17.12±0.06	>1000	>154.8
85a	64.90±2.83	20.81±1.80	0.32
85b	32.38±2.62	84.6±2.31	2.61
86a	1.72±0.39	75.52±9.31	43.89
86b	15.16±0.36	70.0±3.82	4.61
87a	8.66±0.92	>1000	>314.46
87b	4.98±0.7	>1000	>813.01
88a	6.98±0.26	>1000	>365.3
88b	11.8±1.71	>1000	>208.65
Cloroquina	0.64±0.024	956.7±7.44	1518.56

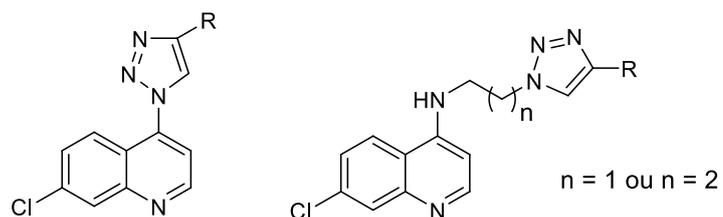
IS: Índice de seletividade = CC_{50}/IC_{50} .

^aIC₅₀: concentração que inibe em 50% o crescimento dos parasitos.

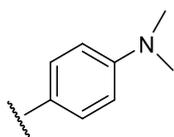
^bCC₅₀: concentração que inibe em 50% o crescimento das células.

Os resultados obtidos neste trabalho reforçam a importância da basicidade do nitrogênio em C4 da quinolina e a necessidade de um espaçador (aumento da cadeia lateral) entre este e o grupo triazol, visto que a atividade antimalárica aumentou consideravelmente para todos os compostos, com exceção do composto **78**, quando comparamos com os resultados obtidos por Pereira e colaboradores em 2014 (PEREIRA, G R *et al.*, 2014) (**Tabela 8**).

Tabela 8- Comparação entre as atividades antimalárica (CI_{50}) para os compostos sem um espaçador (A) e com espaçador (B1 e B2) entre os anéis quinolínicos e triazólicos.



R	A CI_{50} (μM) (PEREIRA, G R <i>et al.</i> , 2014)	B1 n = 1 CI_{50} (μM)	B2 n = 2 CI_{50} (μM)
	9.6	140.6 (78a)	33.1 (78b)
	90.3	39.1 (79a)	16.3 (79b)
	>80.0	7.9 (80a)	6.5 (80b)
	>80.0	12.9 (83a)	4.1(83b)
	>156.0	17.7 (84a)	17.1 (84b)
	>129.0	1.7 (86a)	15.1 (86b)
	>154.0	8.6 (87a)	4.9 (87b)



40.3

6.9 (**88a**)11.8 (**88b**)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das evidências experimentais obtidas neste trabalho, concluímos que as partes aéreas de *Wedelia paludosa* e os frutos de *Xylopia frutescens* foram, de fato, boas fontes dos ácidos caurenóico e xilópico, respectivamente, e as metodologias empregadas no isolamento e purificação destes foram efetivas tendo sido os mesmos obtidos em bom grau de pureza. Um total de 47 substâncias foram sintetizadas, purificadas e devidamente caracterizadas, sendo 16 na síntese dos derivados dos ácidos caurenóico e xilópico e 31 na síntese de derivados quinolínicos. Do total de substâncias sintetizadas, 36 são inéditas, a saber, os 2 éteres propargílicos (**51** e **54**), 9 híbridos triazólicos (**60-68**) derivados dos ácidos caurenóico e xilópico, e 25 híbridos triazólicos (**76-88**), derivados da 4-aminoquinolina. As metodologias de síntese empregadas forneceram de um modo geral, bons rendimentos. Deve-se destacar a necessidade de rigorosa purificação dos híbridos triazólicos para a remoção total de resíduo de cobre, tendo em vista sua toxicidade e, portanto, possível interferência nos ensaios biológicos, além de provocar o alargamento dos sinais nos experimentos de ressonância magnética nuclear por ser uma espécie paramagnética. A maioria das substâncias tiveram suas atividades antimalárica e citotóxica *in vitro* avaliadas em culturas e *P. falciparum* resistente a cloroquina (W2) e de células HepG2 (hepatoma humano), respectivamente. Dentre as substâncias da série dos diterpenos caurânicos, todos os derivados do ácido caurenóico (**49-51**, **60-64**) e do ácido xilópico (**52-54**, **65-68**) mostraram baixa atividade antimalárica quando comparados aos diterpenos naturais **35** e **36**, com exceção dos éteres propargílicos **51** e **54**, que apresentaram CI_{50} 19.7 ± 3.8 e 83.4 ± 3.8 μ M, respectivamente, bem como as moléculas híbridas **61** e **66** com CI_{50} 53.0 ± 5.1 e 56.3 ± 8.1 μ M, respectivamente. Estes resultados permitem considerar **51** e **54** como *hits* para a síntese de análogos potencialmente antimaláricos. Os resultados dos estudos de *docking* molecular para a interação entre PfATP6 e derivados caurânicos mostraram que a presença de substituintes doadores nos triazóis, para formação de pontes de hidrogênio, favoreceram esta interação, e, portanto, contribuíram para maior atividade antimalárica.

Todas as substâncias da série das quinolinas, (**70-88**) mostraram atividades contra o *P. falciparum*, sendo que 14 delas apresentaram atividade antimalárica moderada com

$CI_{50} < 50 \mu\text{M}$, na faixa de 11,8 e 47,6 μM e 14 substâncias apresentaram-se muito ativas com valores de CI_{50} entre 1,72 e 8,66 μM . Além disso, todas as substâncias apresentaram baixa citotoxicidade frente a células HepG2, com valores de $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$, sendo que a maioria dos compostos atingiram valores de $CC_{50} > 1000 \mu\text{M}$. Deve-se destacar que derivados quinolínicos simples, como **72-75**, podem ser considerados como novos protótipos.

REFERÊNCIAS

ACCELRY'S SOFTWARE INC. *Discovery Studio Modeling Environment*. San Diego: Accelrys Software Inc., 2012

ADAMS, Michael *et al.* Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders--a survey of European herbals from the 16th and 17th century. **Journal of ethnopharmacology** v. 121, n. 3, p. 343–59, 30 jan. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19063957>>. Acesso em: 16 jul. 2010.

BAKER, J. An algorithm for the location of transition states. **J. Comp. Chem.** v. 7, n. 4, p. 385–395, 1986.1096-987X.

BARBOSA, Luiz Cláudio de Almeida. **Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. 1. ed. Viçosa: Editora Viçosa, 2007. 189 p. .978-85-7269-280-9.

BATISTA, Ronan. **Quantificação de diterpenos caurânicos em *Wedelia paludosa* D.C e síntese de diterpenil-naftoquinonas, glicosídeos e outros derivados caurânicos a partir dos ácidos caurenóico, iso-caurenóico e grandiflorênico**. Universidade Federal de Minas Gerais, 2005. 361 p.

BATISTA, Ronan *et al.* Synthesis and trypanocidal activity of ent-kaurane glycosides. **Bioorganic & medicinal chemistry** v. 15, n. 1, p. 381–391, jan. 2007a.

BATISTA, Ronan *et al.* Synthesis and trypanocidal activity of ent-kaurane glycosides. **Bioorganic & medicinal chemistry** v. 15, n. 1, p. 381–91, 1 jan. 2007b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055730>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

BATISTA, Ronan *et al.* Synthesis, cytotoxicity and antiplasmodial activity of novel ent-kaurane derivatives. **European journal of medicinal chemistry** v. 62, p. 168–76, abr. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353738>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

BATISTA, Ronan; CHIARI, Egler; DE OLIVEIRA, Alaíde Braga. Trypanosomicidal Kaurane Diterpenes from *Wedelia paludosa*. **Planta Med** v. 65, n. 03, p. 283–284, 1999.

BECK, Hans-Peter *et al.* Estimation of the Antirelapse Efficacy of Tafenoquine, Using *Plasmodium vivax* Genotyping. **Journal of Infectious Diseases** p. jiv508, 23 out. 2015. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jiv508>>.

BELL, Angus. Antimalarial drug synergism and antagonism: mechanistic and clinical significance. **FEMS microbiology letters** v. 253, n. 2, p. 171–84 , 15 dez. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243458>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

BLOCK, L C *et al.* Chemical and pharmacological examination of antinociceptive constituents of *Wedelia paludosa*. **Journal of ethnopharmacology** v. 61, n. 1, p. 85–9 , maio 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9687086>>.

BOAKYE-YIADOM, K; FIAGBE, N I; AYIM, J S. Antimicrobial properties of some West African medicinal plants iv. Antimicrobial activity of xylopic acid and other constituents of the fruits of *Xylopia aethiopica* (Annonaceae). **Lloydia** v. 40, n. 6, p. 543–545 , 1977.

BOECK, Paula *et al.* A simple synthesis of kaurenoic esters and other derivatives and evaluation of their antifungal activity. **J. Braz. Chem. Soc.** v. 16, n. 6B, p. 1360–1366 , 2005.0103-5053.

BRASIL, Ministério da Saúde. MS, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/662-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/malaria/11346-situacao-epidemiologica-dados>>. , 2015

BRASIL, Ministério da Saúde. *Situação epidemiológica* . Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/662-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/malaria/11346-situacao-epidemiologica-dados>>. , 2014

BRASIL, Ministério Da Saúde. Secretaria De Vigilância Em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 806 p. .85-334-1047-6.

BRAY, P G *et al.* Cellular uptake of chloroquine is dependent on binding to ferriprotoporphyrin IX and is independent of NHE activity in *Plasmodium falciparum*. **The Journal of cell biology** v. 145, n. 2, p. 363–76, 19 abr. 1999. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2133118&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BRESCIANI, LOUISIANE FACCIO VERANI. **ANÁLISE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE QUATRO ESPÉCIES DE PLANTAS MEDICINAIS DA FLORA CATARINENSE**. Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

BRESCIANI, Louisiane Faccio V *et al.* Seasonal variation of kaurenoic acid, a hypoglycemic diterpene present in *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae). **Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of biosciences** v. 59, n. 3-

4, p. 229–32, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241932>>.

CARVALHO, Geizi Jane A. De *et al.* DITERPENOS, TRITERPENOS E ESTERÓIDES DAS FLORES DE *Wedelia paludosa*. **Química Nova** v. 24, n. 1, p. 24–26, 2001.

CARVALHO, G.J.A., CARVALHO, M.G., FERREIRA, D.T., FARIA, T.J, BRAZ-FILHO, R. DITERPENOS, TRITERPENOS E ESTERÓIDES DAS FLORES DE *Wedelia paludosa*. **Química Nova** v. 24, n. 1, p. 24–26, 2001.

CHEMAXON. *MarvinSketch 14.9.22.0*. Budapest: [s.n.], 2014

CHIARI, Egler. Zn vitro Screening of Asteraceae Plant Species Against *Trypanosoma cruzi*. v. 10, 1996.

CHIYANZU, Idan *et al.* Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry** v. 13, n. 9, p. 3249–3261, 2005.0968-0896 (Print)r0968-0896 (Linking).

CLAYDEN, J; GREEVES, N; WARREN, S. **Organic Chemistry**. Second Edition. New York: Oxford University Press Inc., 2012. 1265 p. .978-0199270293.

COLOMBANO, Giampiero *et al.* A Novel Potent Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Inhibitor Synthesized via "click" Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 53, n. 2, p. 616–623, 2010. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm9010669>>.

CRISTINA, Sandra; MOREIRA, Negreli. Aspectos Epidemiológicos Da Malária Humana No Município De Aripuanã, Estado De Mato Grosso, Brasil, 2005 a 2010. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde** v. 9, n. 17, p. 42–51, 2013.

CUNICO, Wilson *et al.* Antimalarials drugs – history and new approaches. **Rev. Bras. Farm.** v. 89, n. 1, p. 49–55, 2008.

DA SILVA, Eufrânio N. *et al.* On the search for potential anti-*Trypanosoma cruzi* drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by "click" chemistry reactions. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 52, p. 304–312, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.039>>.

DE, D *et al.* Structure-activity relationships for antiplasmodial activity among 7-substituted 4-aminoquinolines. **Journal of medicinal chemistry** v. 41, p. 4918–4926, 1998.5049886686.

DE MELO, A C *et al.* HPLC quantitation of kaurane diterpenes in *Xylopia* species. **Fitoterapia** v. 72, n. 1, p. 40–5 , jan. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163939>>.

DE PILLA VAROTTI, Fernando *et al.* Synthesis, antimalarial activity, and intracellular targets of MEFAS, a new hybrid compound derived from mefloquine and artesunate. **Antimicrobial agents and chemotherapy** v. 52, n. 11, p. 3868–74 , 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2573098&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.1098-6596 (Electronic).

DE SOUZA, Marcus V N *et al.* Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry** v. 17, n. 4, p. 1474–1480 , 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.013>>.0968-0896.

DI-STASI, Luiz Claudio; Clélia Akiko Hiruma-Lima; **Plantas Medicinais na Amazônia e Mata Atlântica**. 2ª edição ed. São Paulo: Editora Unesp, 2002. .85-7139-411-3.

DOLABELA, Maria Fâni *et al.* In vitro antiplasmodial activity of extract and constituents from *Esenbeckia febrifuga*, a plant traditionally used to treat malaria in the Brazilian Amazon. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology** v. 15, n. 5, p. 367–72 , maio 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337075>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

EGAN, Timothy J. *et al.* Structure-function relationships in aminoquinolines: Effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of β -hematin formation, and antiplasmodial activity. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 43, n. 2, p. 283–291 , 2000.0022-2623 (Print)r0022-2623 (Linking).

EHLGEN, Florian *et al.* Investigation of the Plasmodium falciparum Food Vacuole through Inducible Expression of the Chloroquine Resistance Transporter (PfCRT). **PLoS ONE** v. 7, n. 6, p. e38781 , 13 jun. 2012. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0038781>>.

ELOKELY, Khaled M.; DOERKSEN, Robert J. Docking challenge: Protein sampling and molecular docking performance. **Journal of Chemical Information and Modeling** v. 53, n. 8, p. 1934–1945 , 2013.2122633255.

FILHO, Valdir Cechinel *et al.* Paludolactone: A new Eudesmanolide Lactone from *Wedelia Paludosa* Dc. (*Acmela Brasiliensis*). **Natural Product Research** v. 18, n. 5, p. 447–451 , out. 2004. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786410310001643894>>. Acesso em: 7 ago. 2013.0001643894.

FITCH, Coy D. Ferriprotoporphyrin IX, phospholipids, and the antimalarial actions of quinoline drugs. **Life sciences** v. 74, n. 16, p. 1957–72, 5 mar. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14967191>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

FRANÇA, T. C C; DOS SANTOS, Marta G.; FIGUEROA-VILLAR, José D. Malária: Aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova** v. 31, n. 5, p. 1271–1278, 2008.0100-4042.

GASTEIGER, J.; MARSILI, M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity - a rapid access to atomic charges. **Tetrahedron** v. 36, n. 22, p. 3219–3228, 1980.0040-4020.

GHISALBERTI, E. L. The biological activity of naturally occurring kaurane diterpenes. **Fitoterapia** v. 68, n. 4, p. 303–325, 1997. Disponível em: <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2811658>>. Acesso em: 21 maio 2013.

GINSBURG, H; WARD, S a; BRAY, P G. An integrated model of chloroquine action. **Parasitology today (Personal ed.)** v. 15, n. 9, p. 357–60, set. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461161>>.

GOODYER, I D *et al.* Characterization of macromolecular transport pathways in malaria-infected erythrocytes. **Molecular and biochemical parasitology** v. 87, n. 1, p. 13–28, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9233670>>.0166-6851 (Print)r0166-6851 (Linking).

GREGSON, Aric; PLOWE, Christopher V. Mechanisms of Resistance of Malaria Parasites to Antifolates. **Pharmacol Rev** v. 57, n. 1, p. 117–145, 2005.0031-6997 (Print)n0031-6997 (Linking).

GUANTAI, Eric M. *et al.* Design, synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** v. 18, n. 23, p. 8243–8256, 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089610009193>>.

GUIMARÃES, Daniel Silqueira Martins *et al.* Structure-based drug design studies of the interactions of ent-kaurane diterpenes derived from *Wedelia paludosa* with the *Plasmodium falciparum* sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase PfATP6. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** v. 110, n. 2, p. 255–8, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946251>>.

HUISGEN. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfach-bindungen. **Chem. Ber.** v. 100, p. 2494–2507, 1967.

HYDE, John E. Mechanisms of resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs. **Microbes and Infection**. [S.l: s.n.], 2002

KAMAL, Ahmed *et al.* Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolobenzodiazepine conjugates employing "click" chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. **Bioorganic & medicinal chemistry letters** v. 18, n. 4, p. 1468–73, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207392>>.

KASCHULA, Catherine H. *et al.* Structure - Activity relationships in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the group at the 7-position. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 45, n. 16, p. 3531–3539, 2002.0022-2623 (Print)r0022-2623 (Linking).

KAUR, Kirandeep *et al.* Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 45, n. 8, p. 3245–3264, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.011>>.0223-5234.

KLEBE, Gerhard. Applying thermodynamic profiling in lead finding and optimization. **Nature Reviews Drug Discovery** v. 14, n. 2, p. 95–110, 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd4486>>.

KOLB, Hartmuth C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. Barry. "click" Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie (International ed. in English)** v. 40, n. 11, p. 2004–2021, 1 jun. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433435>>.8587847562.

KOLB, Hartmuth C.; SHARPLESS, K. Barry. The growing impact of "click" chemistry on drug discovery. **Drug Discov. Today** v. 8, n. 24, p. 1128–1137, 2003.13596446 (ISSN).

KOUZNETSOV, Vladimir V.; GÓMEZ-BARRIO, Alicia. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 44, n. 8, p. 3091–3113, 2009. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S022352340900110X>>.

LAMBROS, C; VANDERBERG, J P. Synchronization of *Plasmodium falciparum* erythrocytic stages in culture. **The Journal of parasitology** v. 65, n. 3, p. 418–20, jun. 1979. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/383936>>. Acesso em: 5 jun. 2014.

LANGAT, Moses K. *et al.* Ent-kauren-19-oic acid derivatives from the stem bark of *Croton pseudopulchellus* Pax. **Phytochemistry Letters** v. 5, n. 3, p. 414–418, set. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187439001200050X>>. Acesso em: 12

nov. 2014.

LEE, M R. Plants against malaria. Part 1: Cinchona or the Peruvian bark. **The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh** v. 32, n. 3, p. 189–96 , jan. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12434796>>. Acesso em: 29 abr. 2015.

LLANOS-CUENTAS, Alejandro *et al.* Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria (DETECTIVE): A multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. **The Lancet** v. 383, n. 9922, p. 1049–1058 , 2014.0140-6736 1474-547X.

LUIS REY. **Parasitologia - Parasitos e Doenças Parasitárias do Homem nos Trópicos Ocidentais**. 4ª edição ed. Rio de Janeiro: Luis Rey, 2008. 888 p. .978-8527714068.

MAKLER, M T *et al.* Parasite lactate dehydrogenase as an assay for Plasmodium falciparum drug sensitivity. **The American journal of tropical medicine and hygiene** v. 48, n. 6, p. 739–41, jun. 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8333566>>.0002-9637 (Print)r0002-9637 (Linking).

MANOHAR, Sunny; KHAN, Shabana I.; RAWAT, Diwan S. Synthesis of 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole and 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole-1,3,5-triazine hybrids as potential antimalarial agents. **Chemical Biology and Drug Design** v. 78, n. 1, p. 124–136 , 2011.1747-0285 (Electronic)r1747-0277 (Linking).

MELDAL, Morten; TORNØE, Christian Wenzel. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. **Chemical reviews** v. 108, n. 8, p. 2952–3015 , ago. 2008. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr0783479>>.00092665 (ISSN).

MELO, Júlio O F *et al.* Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova** v. 29, n. 3, p. 569–579 , 2006.

MENARD, Robert *et al.* Looking under the skin: the first steps in malarial infection and immunity. **Nature reviews. Microbiology** v. 11, p. 701–712 , 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com.ezproxy.liv.ac.uk/nrmicro/journal/v11/n10/pdf/nrmicro3111.pdf>>.1740-1534 (Electronic)r1740-1526 (Linking).

MESHNICK, Steven R; DOBSON, Mary J. The History of Antimalarial Drugs. **Antimalarial Chemotherapy** p. 15–26 , 2001.

MICHAEL B. SMITH & JERRY MARCH. **March's: Advanced organic chemistry reactions, mechanisms, and structure**. 6. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2007. .978-0-471-72091-1.

MORGAN, J.; HARITAKUL, R.; KELLER, P. Antimalarial Activity of 2,4-Diaminopyrimidines. **Letters in Drug Design & Discovery** v. 5, n. 4, p. 277–280 , 1 jun. 2008. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570-1808&volume=5&issue=4&spage=277>>.

MORRIS, Garrett M *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **J Comput Chem** v. 30, n. 16, p. 2785–2791 , 2009.

MOSES, John E; MOORHOUSE, Adam D. The growing applications of "click" chemistry. **Chemical Society reviews** v. 36, n. 8, p. 1249–1262 , 2007.03060012 (ISSN).

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of immunological methods** v. 65, n. 1-2, p. 55–63, 16 dez. 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6606682>>.

MTHEMBU, X.S.; VAN HEERDEN, F.R.; FOUCHÉ, G. Antimalarial compounds from *Schefflera umbellifera*. **South African Journal of Botany** v. 76, n. 1, p. 82–85, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629909002725>>.

NATARAJAN, Jayakumar K. *et al.* 4- N -, 4- S -, and 4- O -Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyyl Nitrogen p K_a on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 51, n. 12, p. 3466–3479 , 2008. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm701478a>>.

NGOUELA, S *et al.* A Trachylobane Diterpenoid from *Xylopia aethiopica*. **Journal of natural products** v. 61, n. 2, p. 264–6 , fev. 1998.

NKHOMA, Standwell; MOLYNEUX, Malcolm; WARD, Stephen. In vitro antimalarial susceptibility profile and prcrt/pfmdr-1 genotypes of *Plasmodium falciparum* field isolates from Malawi. **The American journal of tropical medicine and hygiene** v. 76, n. 6, p. 1107–12 , jun. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556619>>.

O'NEILL, P M *et al.* 4-Aminoquinolines--past, present, and future: a chemical perspective. **Pharmacology & therapeutics** v. 77, n. 1, p. 29–58 , jan. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500158>>.

O'NEILL, Paul M; BARTON, Victoria E; WARD, Stephen a. The molecular mechanism of action of artemisinin--the debate continues. **Molecules (Basel, Switzerland)** v. 15, n. 3, p. 1705–21 , mar. 2010.

OCKENHOUSE, Christian F *et al.* History of U.S. military contributions to the study of malaria. **Military medicine** v. 170, n. 4 Suppl, p. 12–6 , abr. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15916279>>. Acesso em: 29 abr. 2015.

OLAGNIER, David *et al.* Modifications of the chemical structure of terpenes in antiplasmodial and antifungal drug research. **Bioorganic & medicinal chemistry letters** v. 17, n. 22, p. 6075–8, 15 nov. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904365>>. Acesso em: 11 nov. 2014.

OLIVEIRA, Alaíde B *et al.* Plant-derived antimalarial agents: new leads and efficient phythomedicines. Part I. Alkaloids. **Anais da Academia Brasileira de Ciências** v. 81, n. 4, p. 715–40, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19893898>>.

OLIVEIRA, Brás H; SANT'ANA, Antônio Euzébio G; BASTOS, Denise Z L. Determination of the diterpenoid, kaurenoic acid, in *Annona glabra* by HPLC. **Phytochemical analysis: PCA** v. 13, n. 6, p. 368–71 , 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12494758>>.

PAGLIAI, Francesca *et al.* Rapid synthesis of triazole-modified resveratrol analogues via "click" chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 49, n. 2, p. 467–470 , 2006.0022-2623 (Print)r0022-2623 (Linking).

PARROCHE, Peggy *et al.* Malaria hemozoin is immunologically inert but radically enhances innate responses by presenting malaria DNA to Toll-like receptor 9. **Pnas** v. 104, n. 6, p. 1919–1924 , 2007.0027-8424 (Print)r0027-8424 (Linking).

PEREIRA, G R *et al.* 7-Chloroquinolinetriazoles: Synthesis by the azide–alkyne cycloaddition "click" chemistry, antimalarial activity, cytotoxicity and SAR studies. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 73, p. 295–309 , 12 fev. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469080>>. Acesso em: 12 nov. 2014.

PEREIRA, Guilherme Rocha *et al.* "click" chemistry as a tool for the facile synthesis of fullerene glycoconjugate derivatives. **Tetrahedron Letters** v. 51, n. 7, p. 1022–1025, fev. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403909023363>>.

PINHEIRO, A. C.; BISPO, M. L. F.; SOUZA, M. V. N. A Importância do Núcleo Quinolínico e seus Derivados no Desenvolvimento de Fármacos. **Revista Fitos** v. 5,

p. 53–63 , 2010.

ROBERT, Anne *et al.* From classical antimalarial drugs to new compounds based on the mechanism of action of artemisinin. **Pure and Applied Chemistry** v. 73, n. 7, p. 1173–1188 , 2001. Disponível em: <<http://iupac.org/publications/pac/73/7/1173/>>.

ROQUE, N.F. *et al.* Kaurene diterpenes from *Wedelia paludosa*. **Revista Latinoamericana de Química** v. 18, n. 3-4, p. 110 , 1987.

ROSENTHAL, P. J. Antimalarial drug discovery: old and new approaches. **Journal of Experimental Biology** v. 206, n. 21, p. 3735–3744 , 1 nov. 2003. Disponível em: <<http://jeb.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jeb.00589>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

ROSTOVTSEV, Vsevolod V *et al.* A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie - International Edition** v. 41, n. 14, p. 2596–2599 , 15 jul. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12203546>>.8587847562.

RYCKEBUSCH, Adina *et al.* Synthesis and in vitro and in vivo antimalarial activity of N1-(7-chloro-4-quinolyl)-1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine derivatives. **Journal of medicinal chemistry** v. 46, n. 4, p. 542–57 , 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570376>>.0022-2623 (Print).

SABBATANI, Sergio; FIORINO, Sirio; MANFREDI, Roberto. Plasmodium knowlesi: from Malaysia, a novel health care threat. **Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive** v. 20, n. 1, p. 5–11 , mar. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475654>>.

SACHS, Jeffrey; MALANEY, Pia. The economic and social burden of malaria. **Nature** v. 415, n. 6872, p. 680–5, 7 fev. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832956>>.

SERMWITTAYAWONG, Natthawan *et al.* Human Plasmodium knowlesi infection in Ranong province, southwestern border of Thailand. **Malaria journal** v. 11, n. 1, p. 36, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3293766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6ª edição ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos, 2000. .9788521612308.

SLATER, A F. Chloroquine: mechanism of drug action and resistance in Plasmodium

falciparum. **Pharmacology & therapeutics** v. 57, p. 203–35 , 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8361993>>.

STEWART, J.J.P. *MOPAC2009* . Colorado, USA: Stewart Computational Chemistry. Disponível em: <<http://openmopac.net>>. , 2008

STEWART, James J P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **Journal of Molecular Modeling** v. 19, n. 1, p. 1–32 , 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00894-012-1667-x>>.1610-2940.

TAKAHASHI, Jacqueline A. *et al.* Frutoic acid, a dimeric kaurane diterpene from *Xylopia frutescens*. **Phytochemistry** v. 40, n. 2, p. 607–609 , set. 1995. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0031942295002648>>.

TAKAHASHI, Jacqueline Aparecida. **Estudo Fitoquímico de *Xylopia frutescens* Aubl. e Transformações Microbianas de Cauranos, Afidicolanos e Estemodanos**. Universidade Federal de Minas Gerais, 1994.

TETKO, Igor V; PODA, Gennadiy I. Application of ALOGPS 2.1 to Predict log D Distribution Coefficient for Pfizer Proprietary Compounds. **J. Med. Chem** v. 47, p. 5601–5604 , 2004.0022-2623 (Print)r0022-2623 (Linking).

TORNØE, Christian W; CHRISTENSEN, Caspar; MELDAL, Morten. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **The Journal of organic chemistry** v. 67, n. 9, p. 3057–64 , 3 maio 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11975567>>.

TRAGER, W; JENSEN, J. Human malaria parasites in continuous culture. **Science** v. 193, n. 4254, p. 673–675 , 20 ago. 1976. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.781840>>. Acesso em: 27 maio 2014.

TROTT, Oleg; OLSON, Arthur J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of computational chemistry** v. 31, n. 2, p. 455–461 , jan. 2010.

VALE, Nuno; MOREIRA, Rui; GOMES, Paula. Quimioterapia da malária: um século no desenvolvimento de antimaláricos. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química** v. 99, p. 57–69 , 2005.

VILEGAS, Janete H Y; MARCHI, Ederson De; LANÇAS, Fernando M. Determination

of Coumarin and Kaurenoic Acid in *Mikania glomerata* ("Guaco") Leaves by Capillary Gas Chromatography. v. 8, n. June 1995, p. 74–77 , 1997.

WAGNER, Hildebert; BLADT, Sabine. **Plant Drug Analysis**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1996. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-00574-9>>. 978-3-540-58676-0.

WALLACE, D J. The use of quinacrine (Atabrine) in rheumatic diseases: a reexamination. **Seminars in arthritis and rheumatism** v. 18, n. 4, p. 282–96 , maio 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2658071>>. Acesso em: 29 abr. 2015.

WHO. Relatório sobre o paludismo no mundo, 2014. , 2014.

WOODROW, C J; HAYNES, R K; KRISHNA, S. Artemisinins. **Postgraduate medical journal** v. 81, n. 952, p. 71–8 , fev. 2005. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1743191&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Malaria Report, 2014**. Geneva: [s.n.], 2014.978-92-4-156483-0.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. **Science** v. 340, n. 6131, p. 457–460 , 2013.

YEARICK, Kimberly *et al.* Overcoming drug resistance to heme-targeted antimalarials by systematic side chain variation of 7-chloro-4-aminoquinolines. **Journal of medicinal chemistry** v. 51, n. 7, p. 1995–8 , 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2581884&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.2026877300.

YEH, Iwei; ALTMAN, Russ B. Drug Targets for *Plasmodium falciparum*: a post-genomic review/survey. **Mini reviews in medicinal chemistry** v. 6, n. 2, p. 177–202 , 2006.1389-5575 (Print)r1389-5575 (Linking).

ANEXOS

**ESPECTROS NA REGIÃO NO INFRAVERMELHO, RMN E MASSAS PARA OS
DERIVADOS CAURÂNICOS.**

Figura 82 - Espectro no infravermelho do composto 56 (ATR).

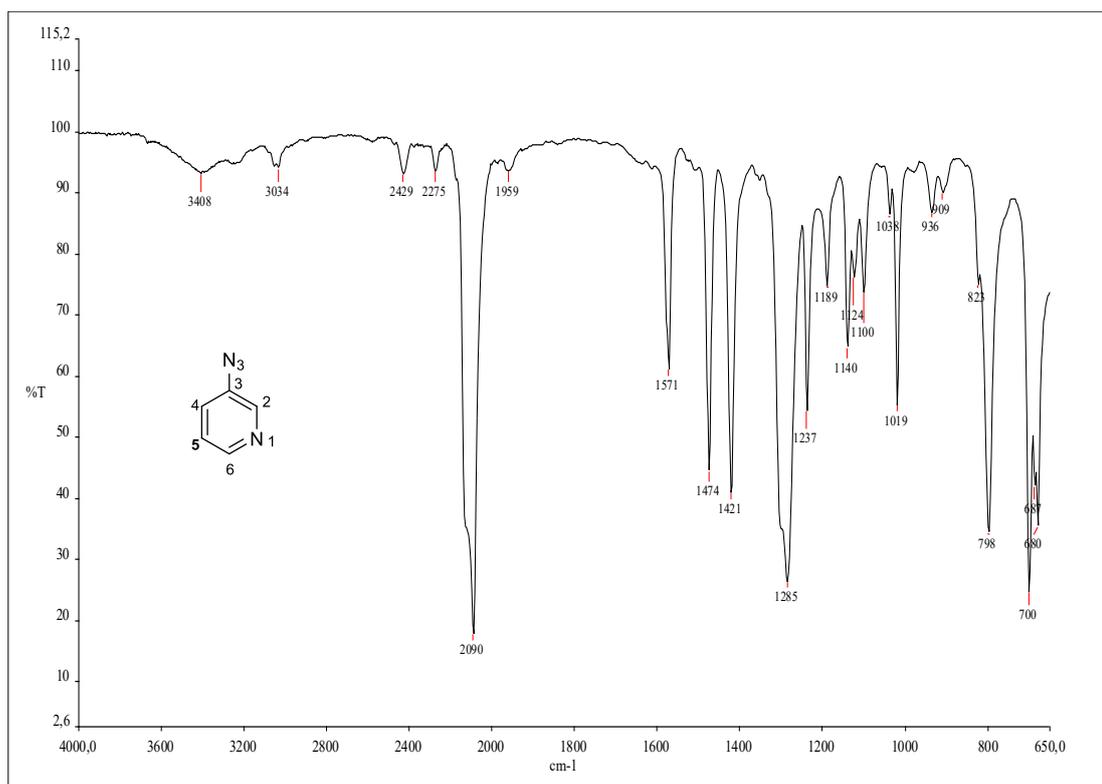


Figura 83 - Espectro de RMN de ¹H do composto 56 (200 MHz, CDCl₃).

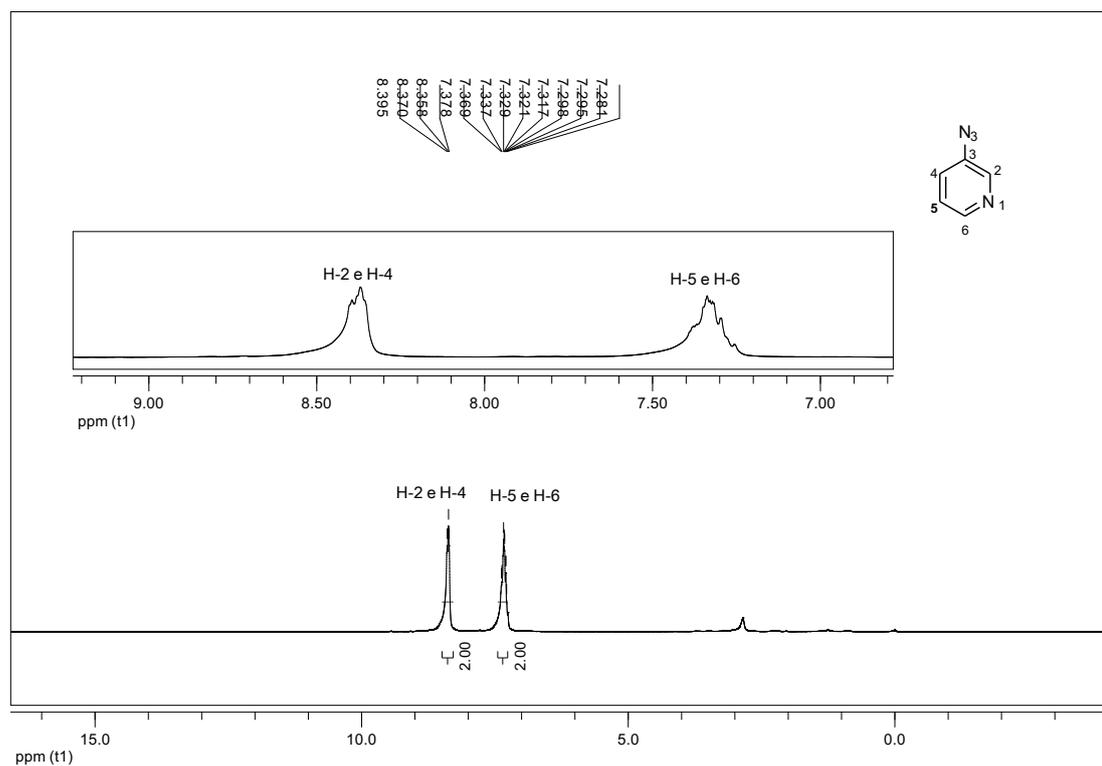


Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 56 (50 MHz, CDCl_3).

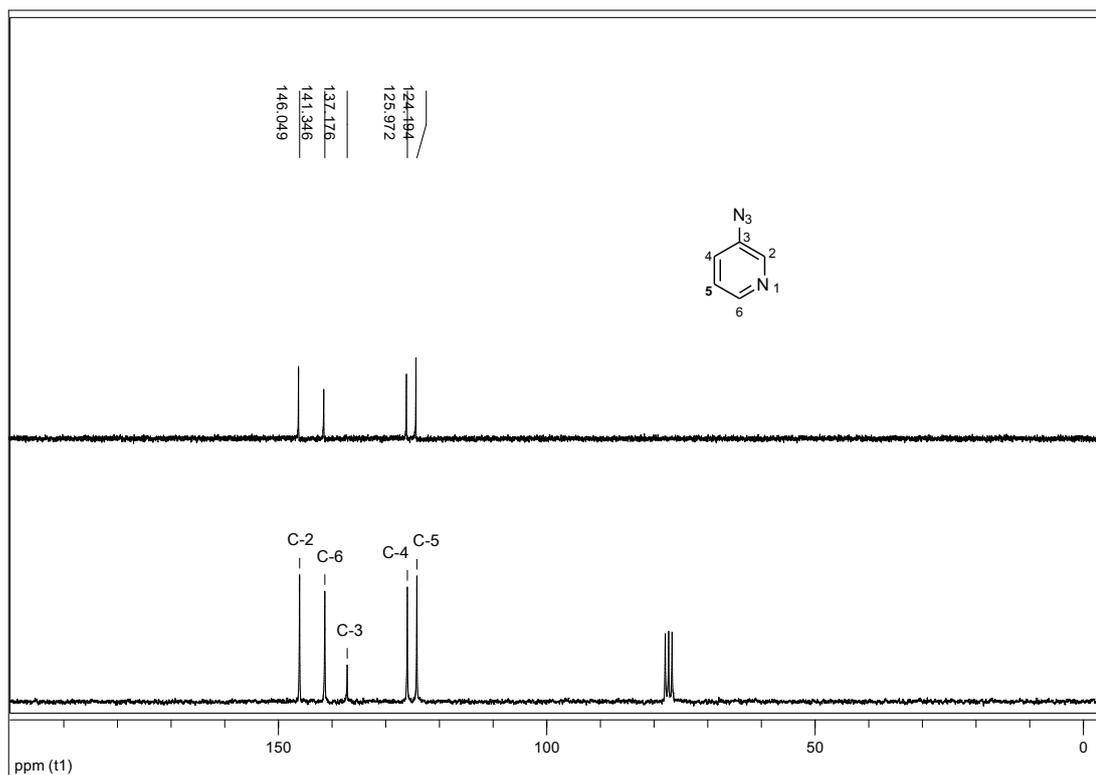


Figura 85 - Espectro no infravermelho do composto 57 (ATR).

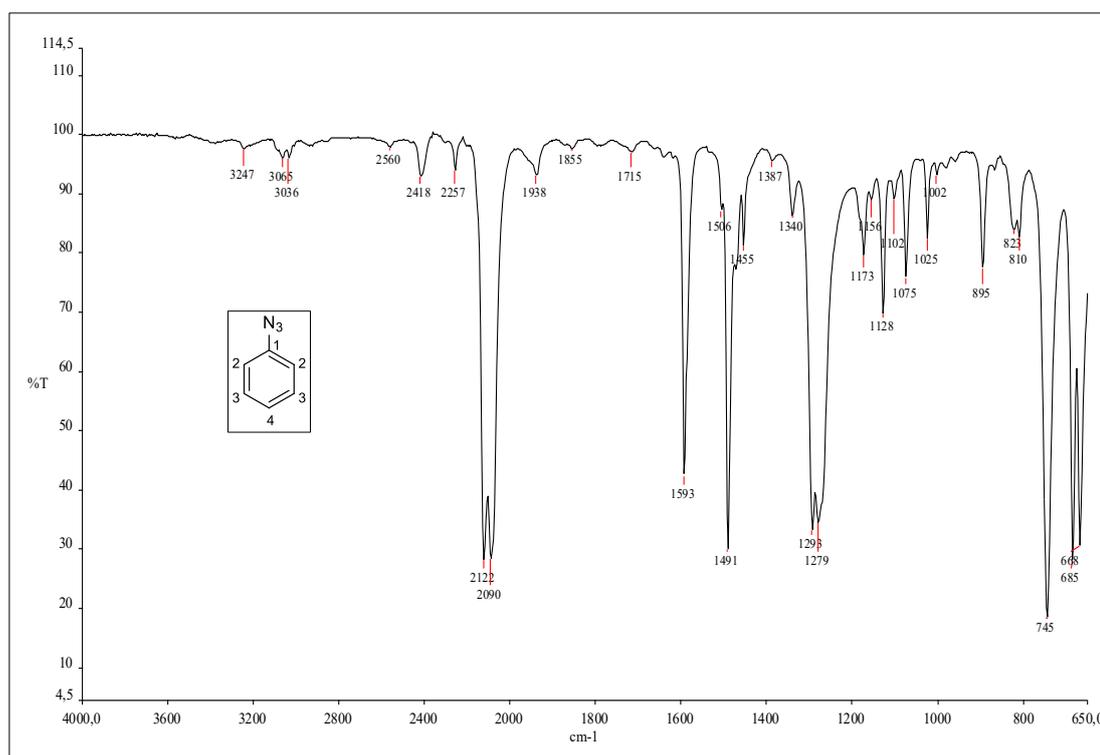


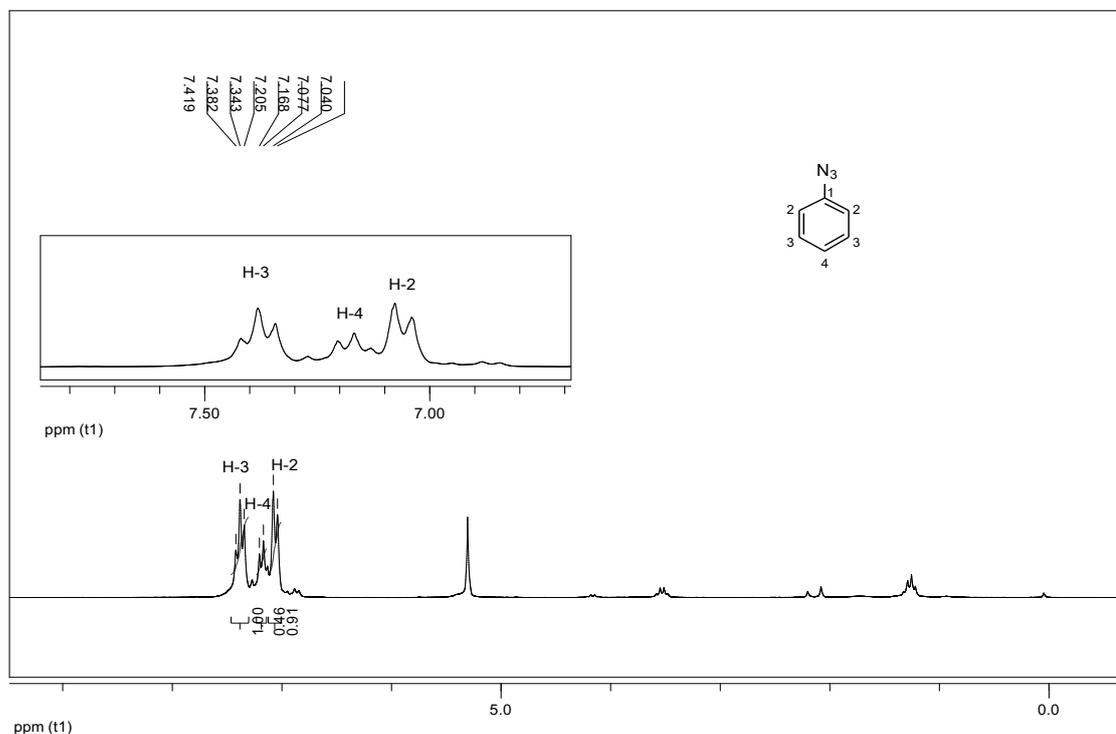
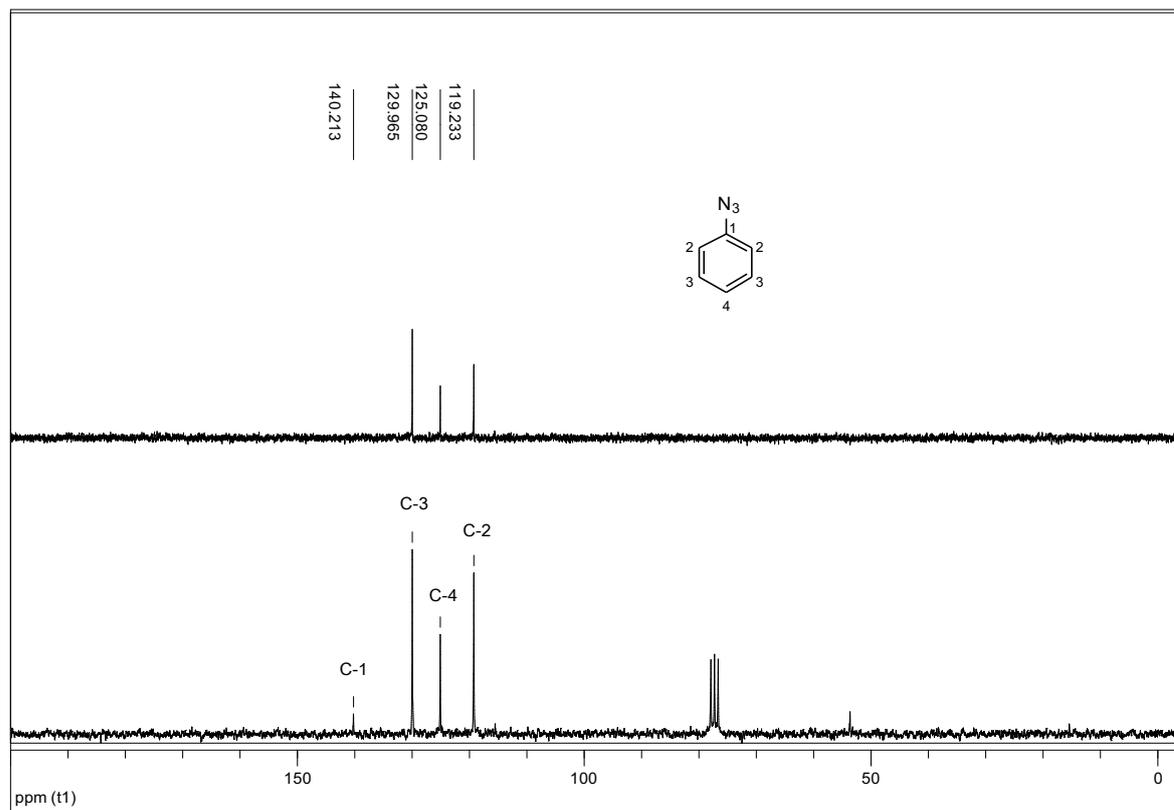
Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H do composto 57 (200 MHz, CDCl_3).Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 57 (50 MHz, CDCl_3).

Figura 88 - Espectro no infravermelho do composto 58 (ATR).

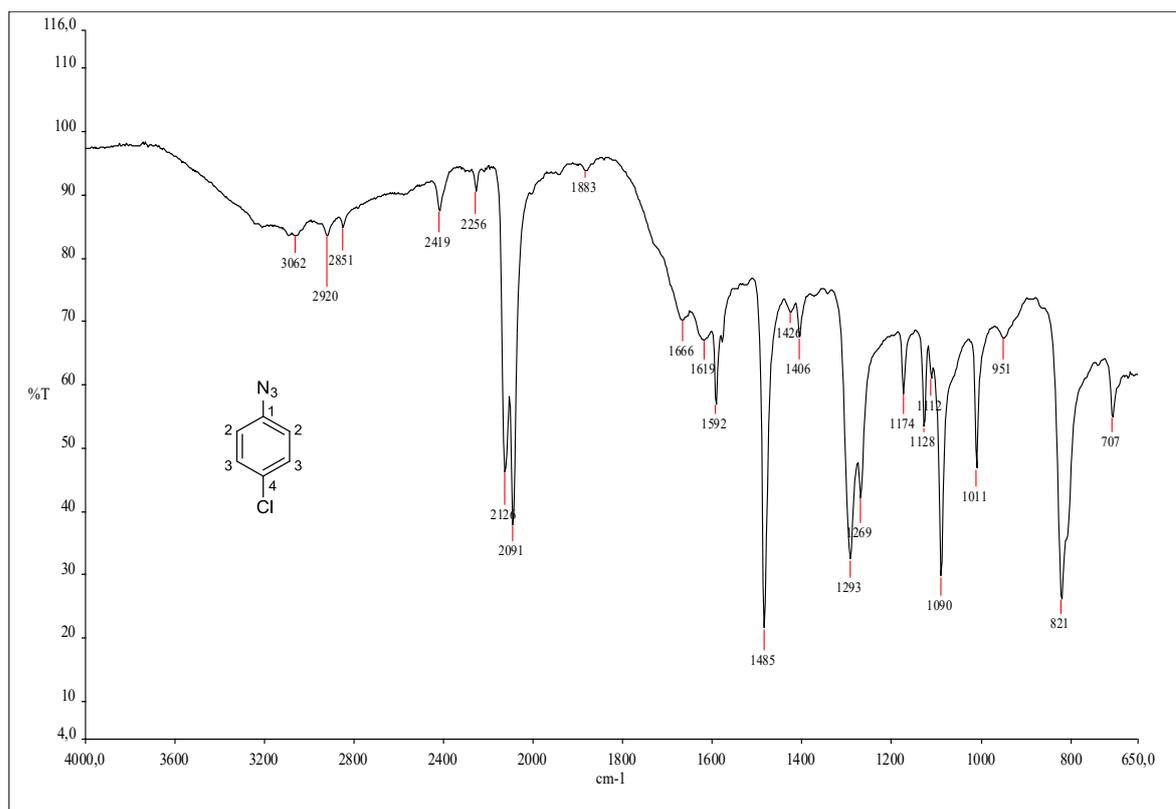


Figura 89 - Espectro de RMN de ¹H do composto 58 (200 MHz, CDCl₃).

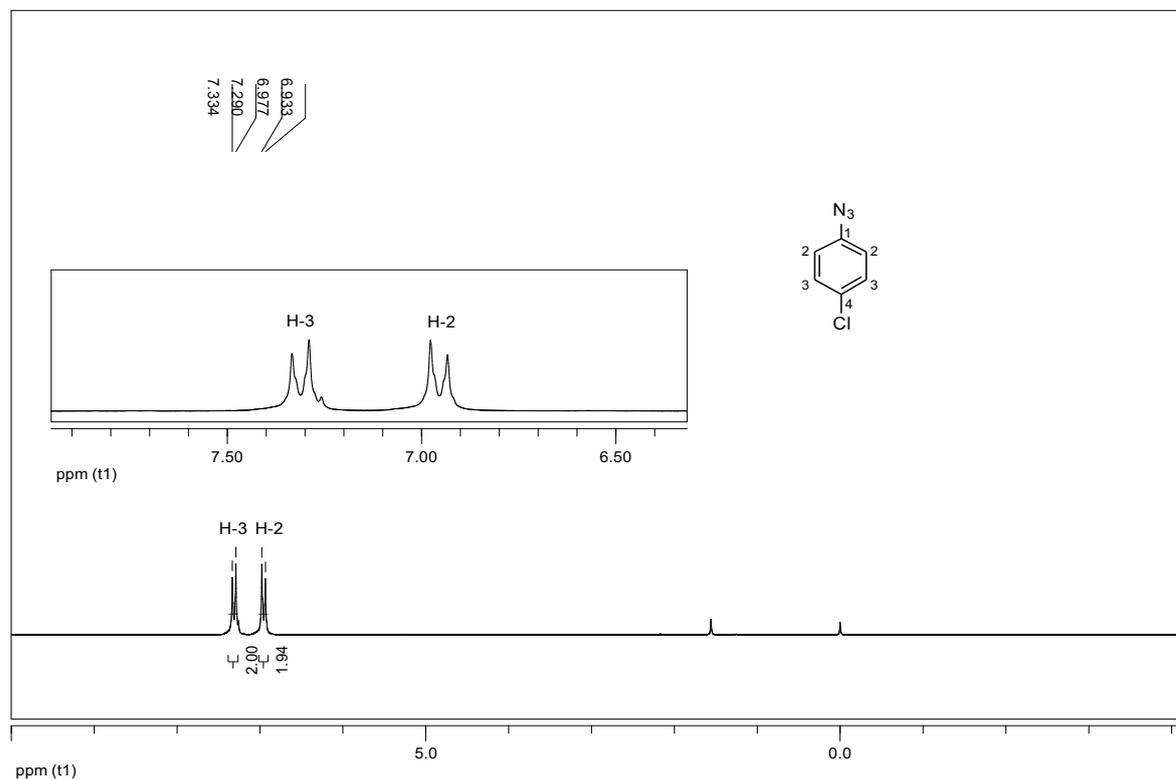


Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 58 (50 MHz, CDCl_3).

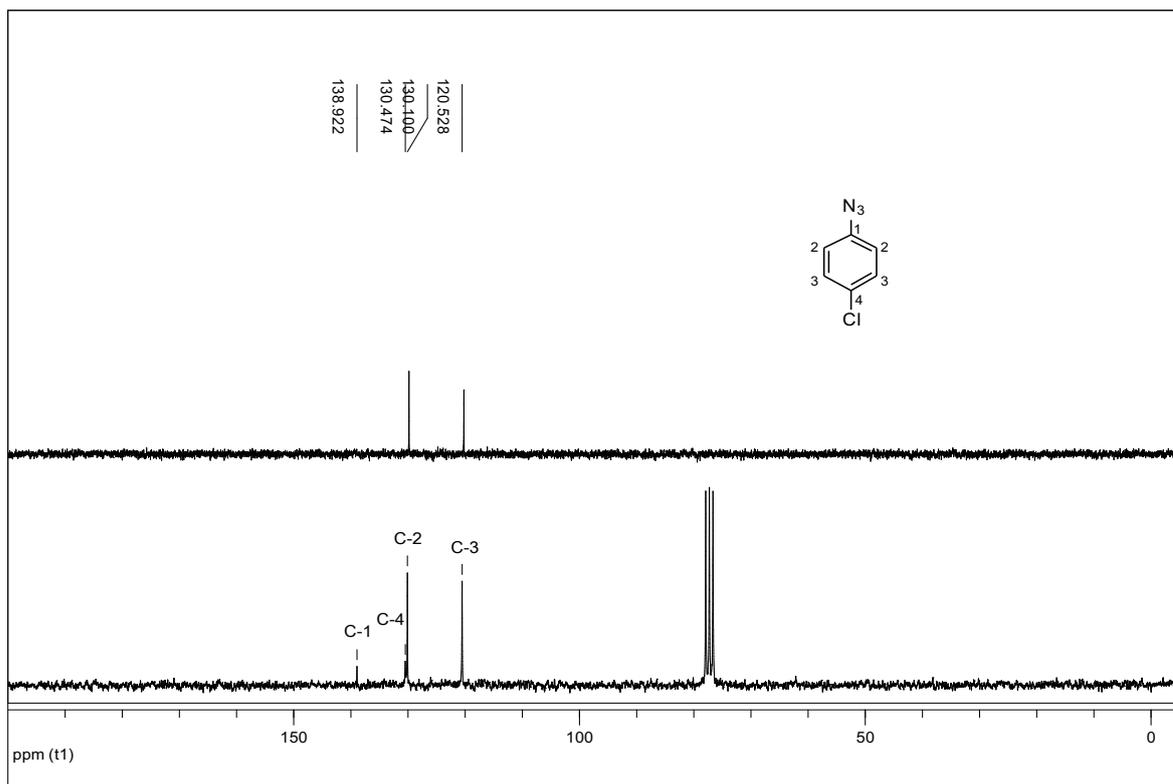


Figura 91 - Espectro no infravermelho do composto 59 (ATR).

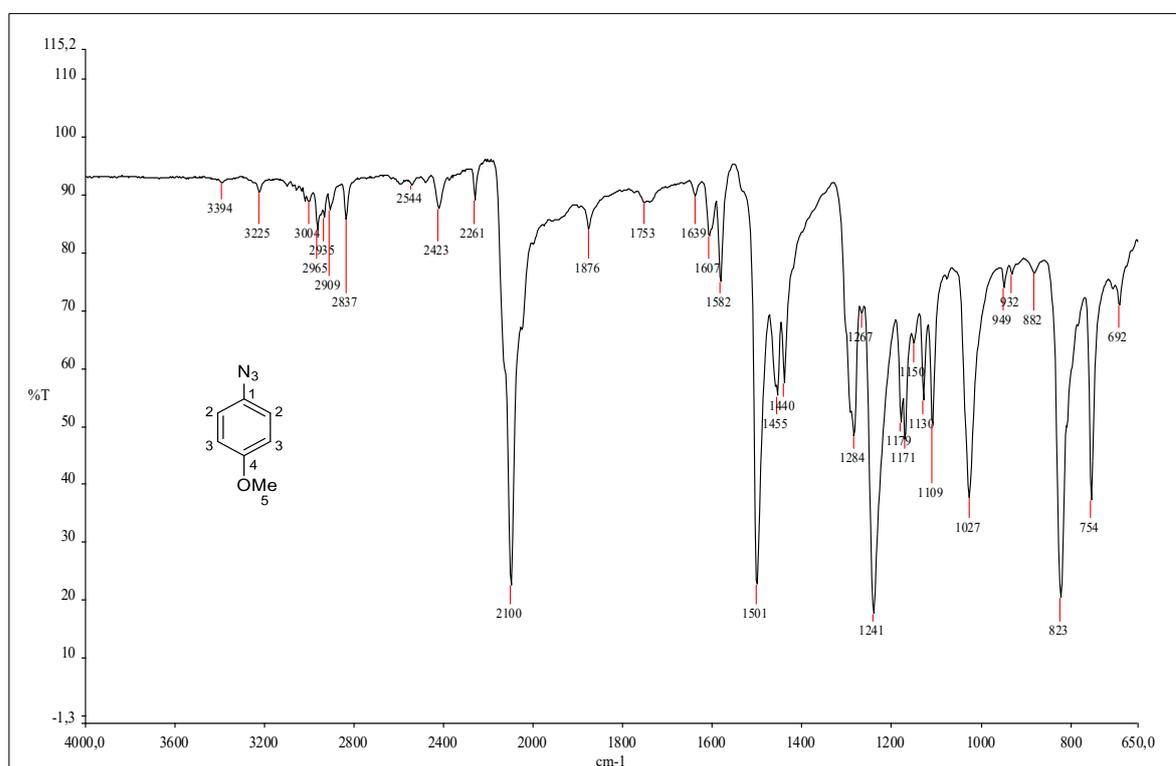


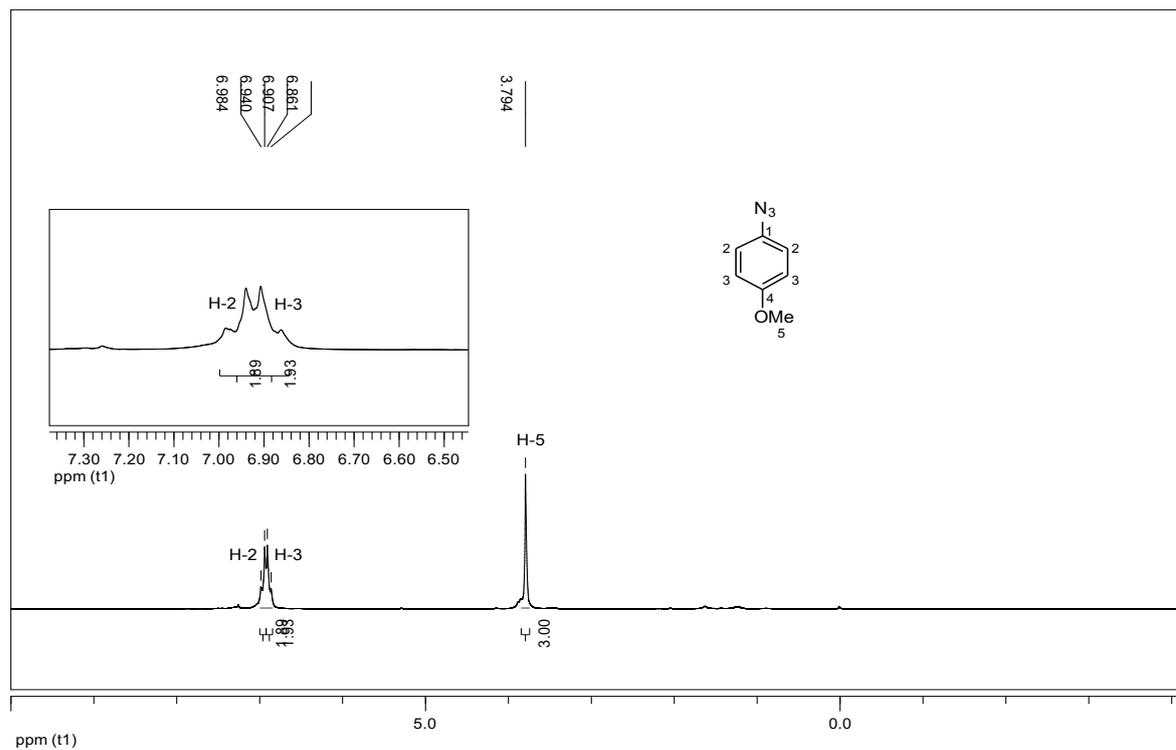
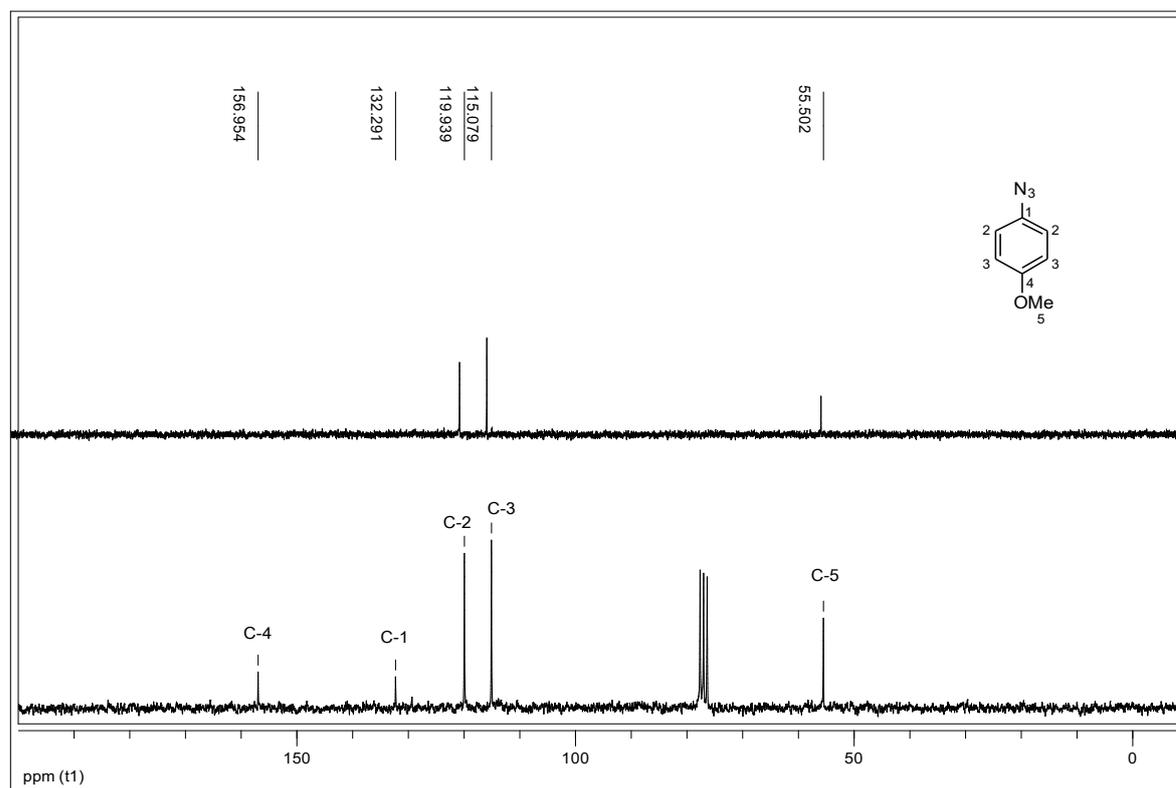
Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H do composto 59 (200 MHz, CDCl_3).**Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 59 (50 MHz, CDCl_3).**

Figura 94 - Espectro no infravermelho do composto 61 (ATR).

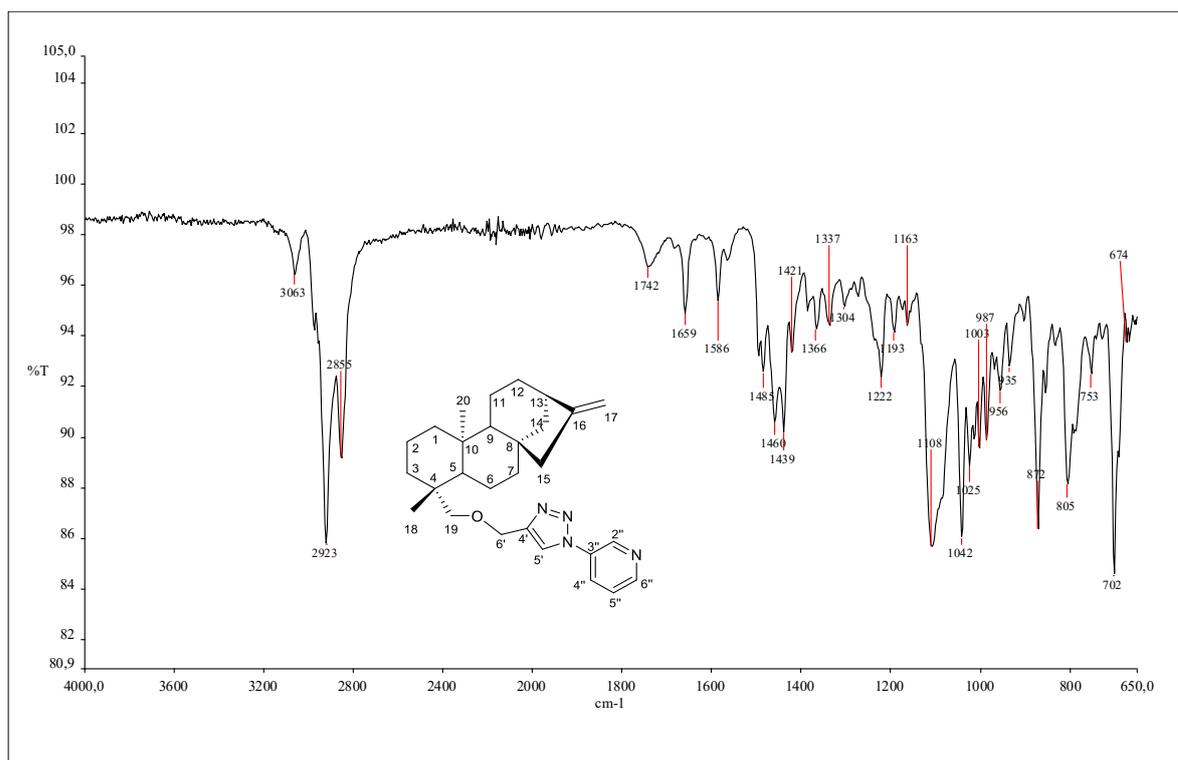


Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H do composto 61 (200 MHz, CDCl_3).

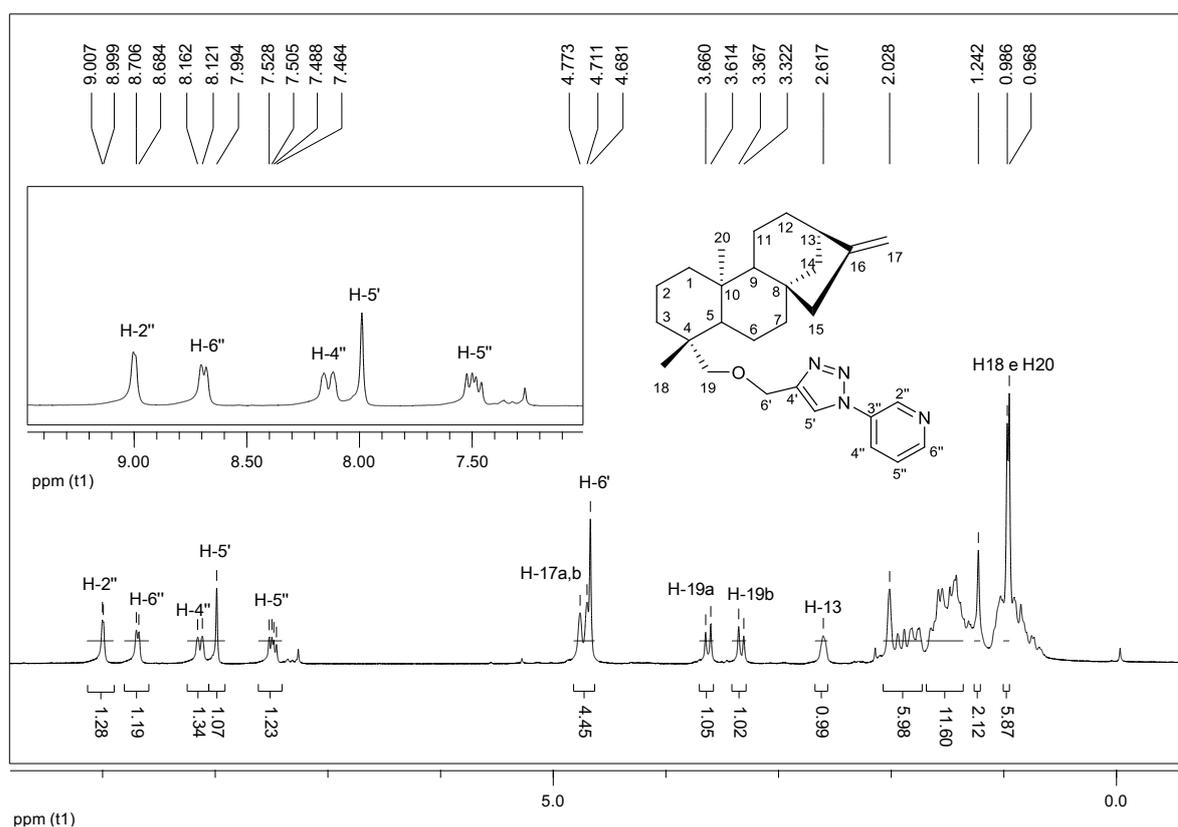


Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 61 (50 MHz, CDCl_3)

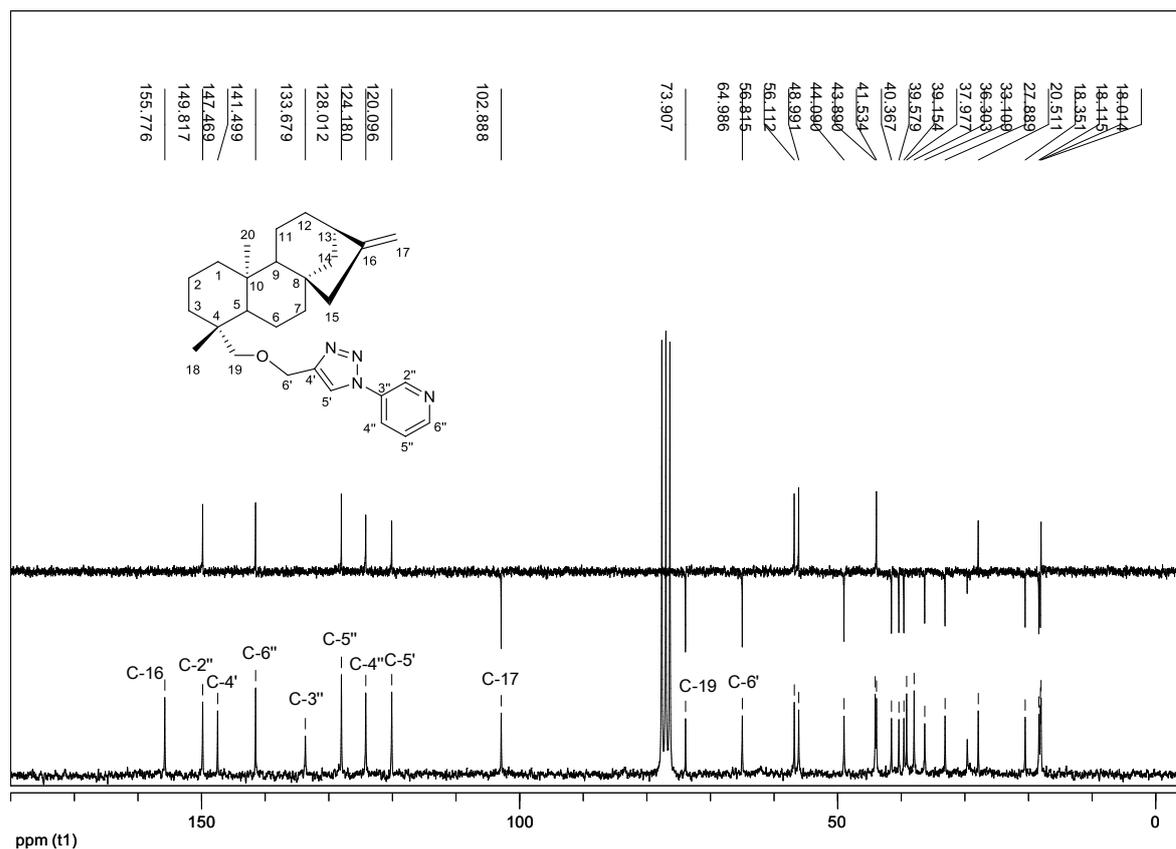


Figura 97 - Espectro de massas de 61.

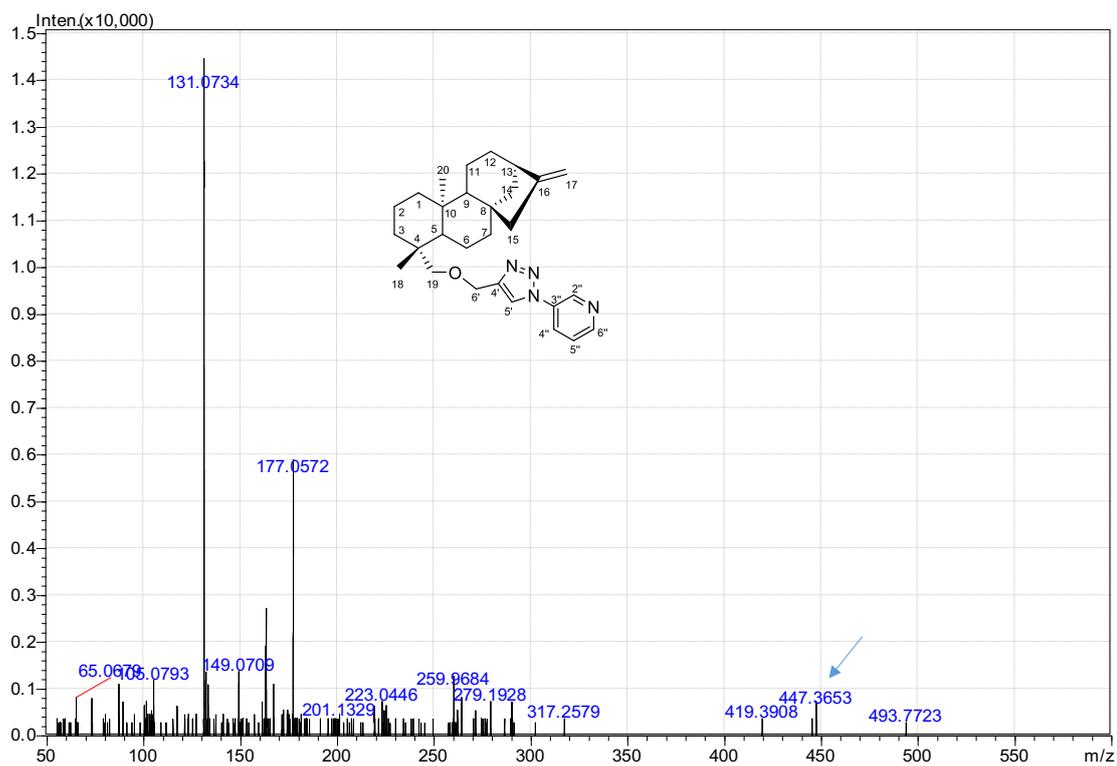


Figura 100 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 62 (50 MHz, CDCl_3).

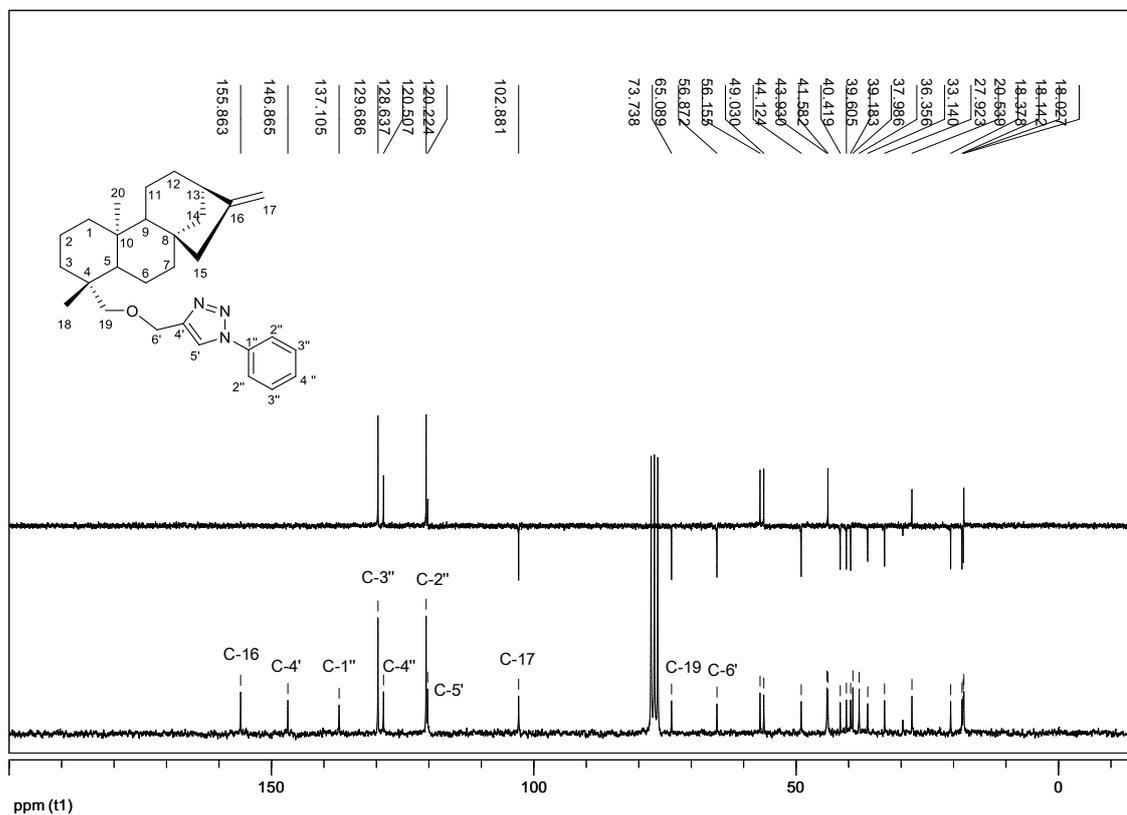


Figura 101 - Espectro de massas de 62.

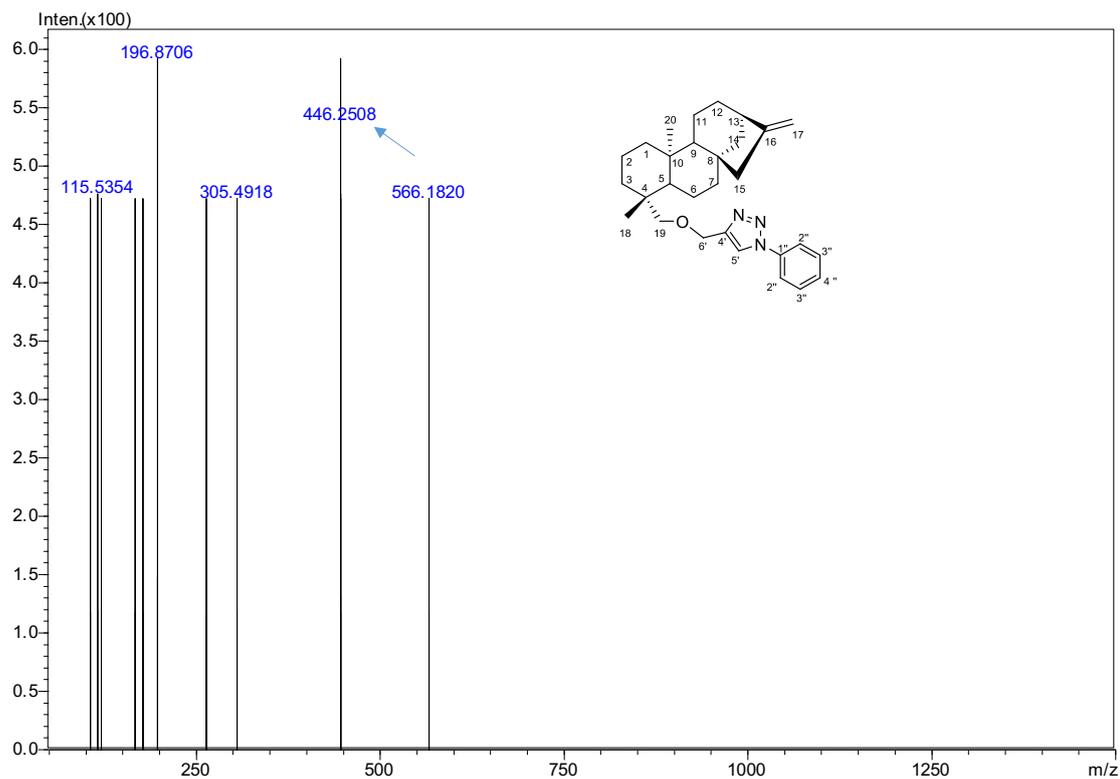


Figura 102 - Espectro no infravermelho do composto 63 (ATR).

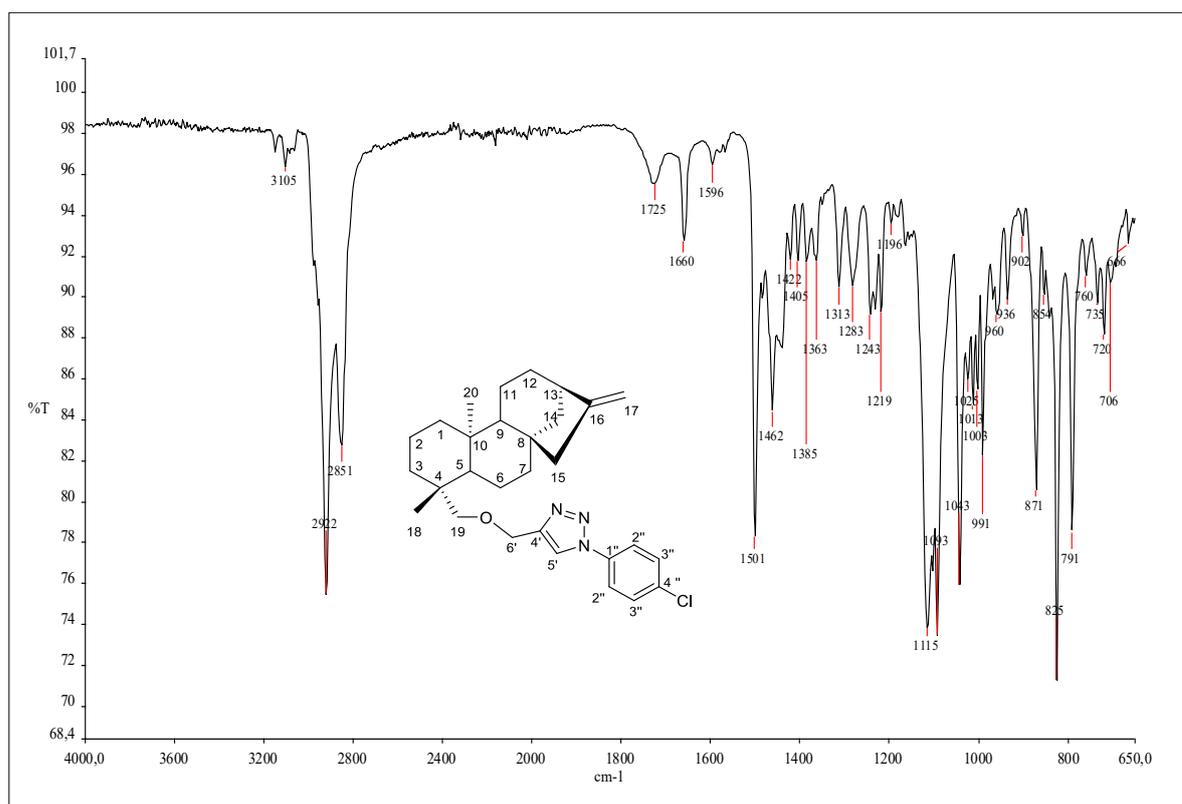


Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H do composto 63 (200 MHz, CDCl_3).

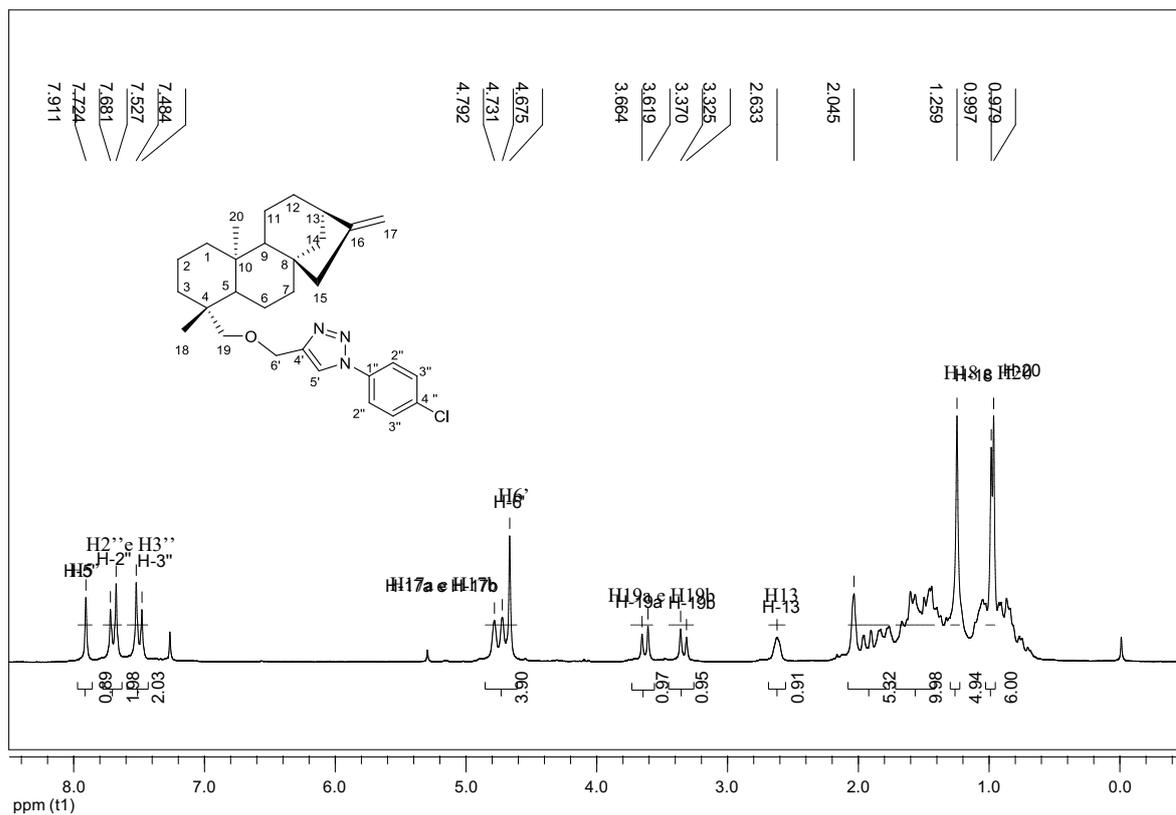


Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 63 (50 MHz, CDCl_3).

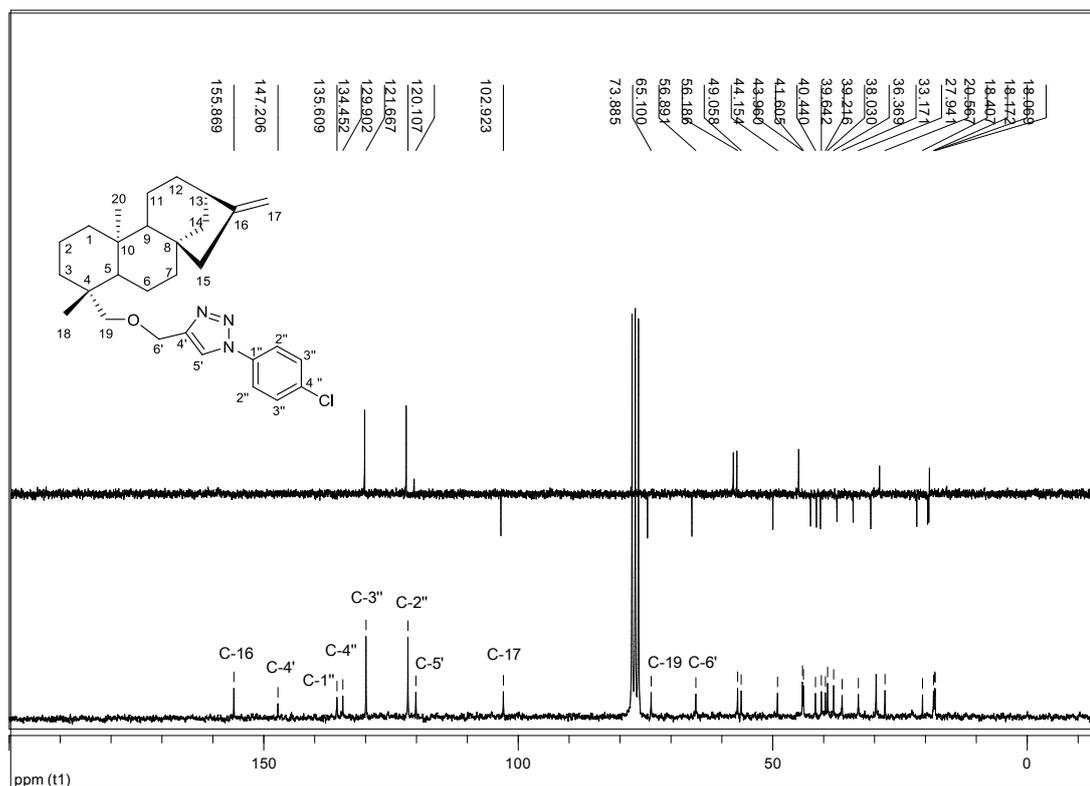


Figura 105 - Espectro de massas de 63.

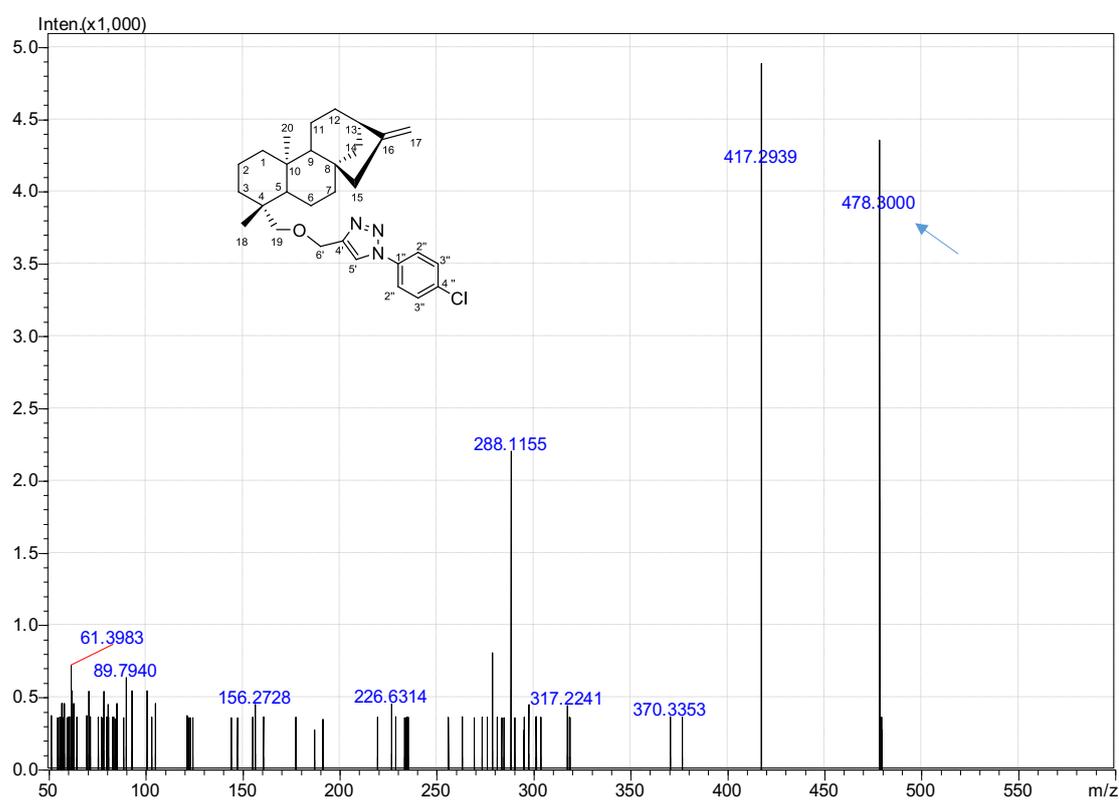


Figura 106 - Espectro no infravermelho do composto 64 (ATR).

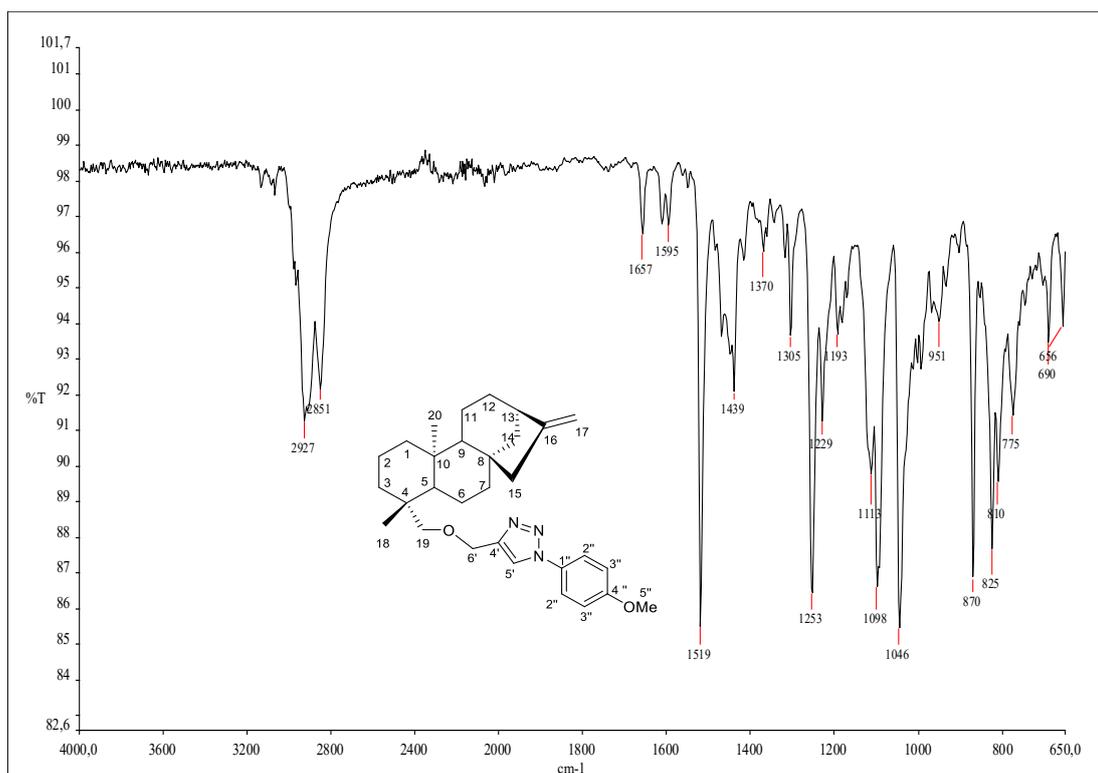


Figura 107 - Espectro de RMN de ^1H do composto 64 (200 MHz, CDCl_3).

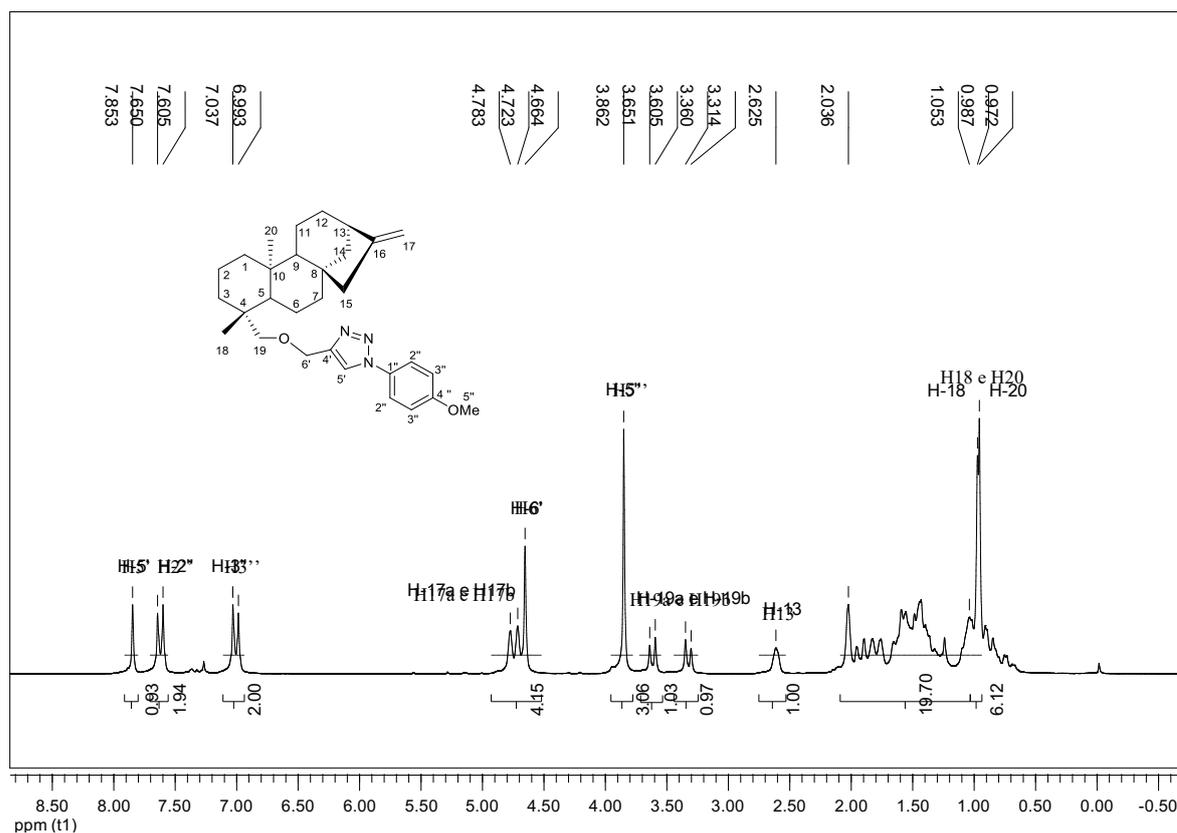


Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 64 (50 MHz, CDCl_3).

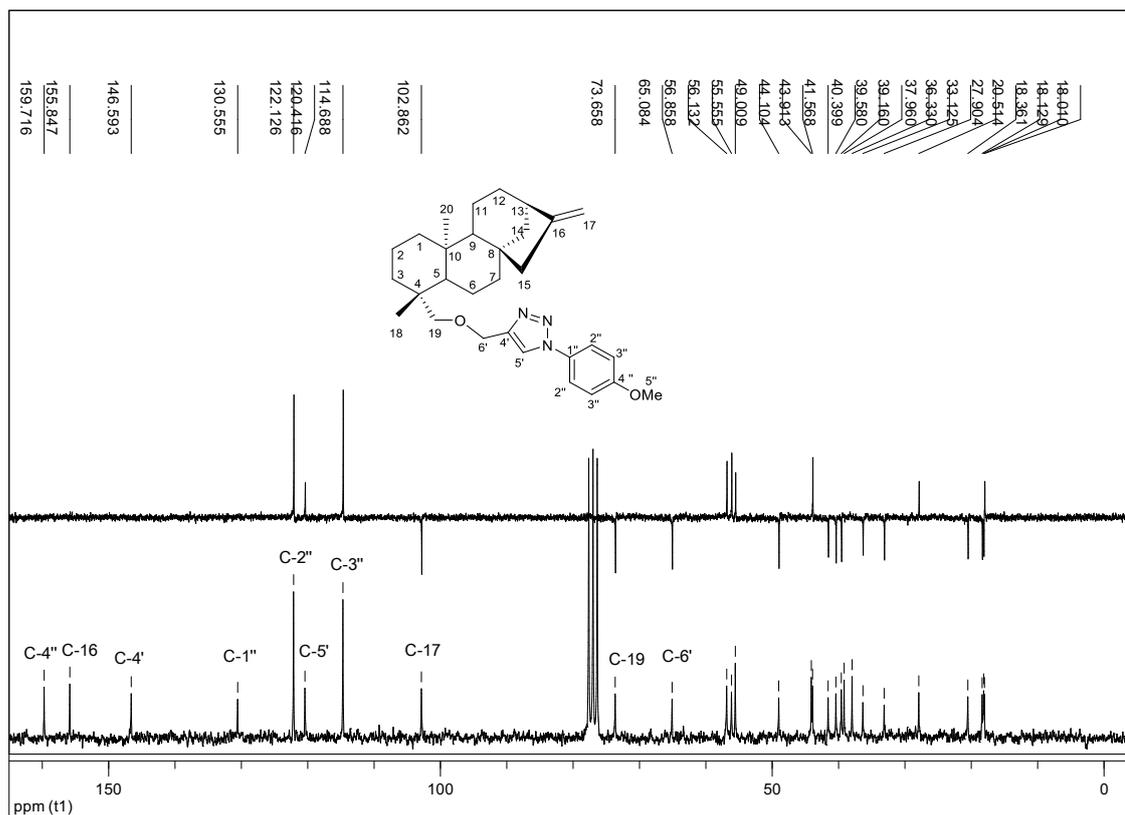


Figura 109 - Espectro de massas de 64.

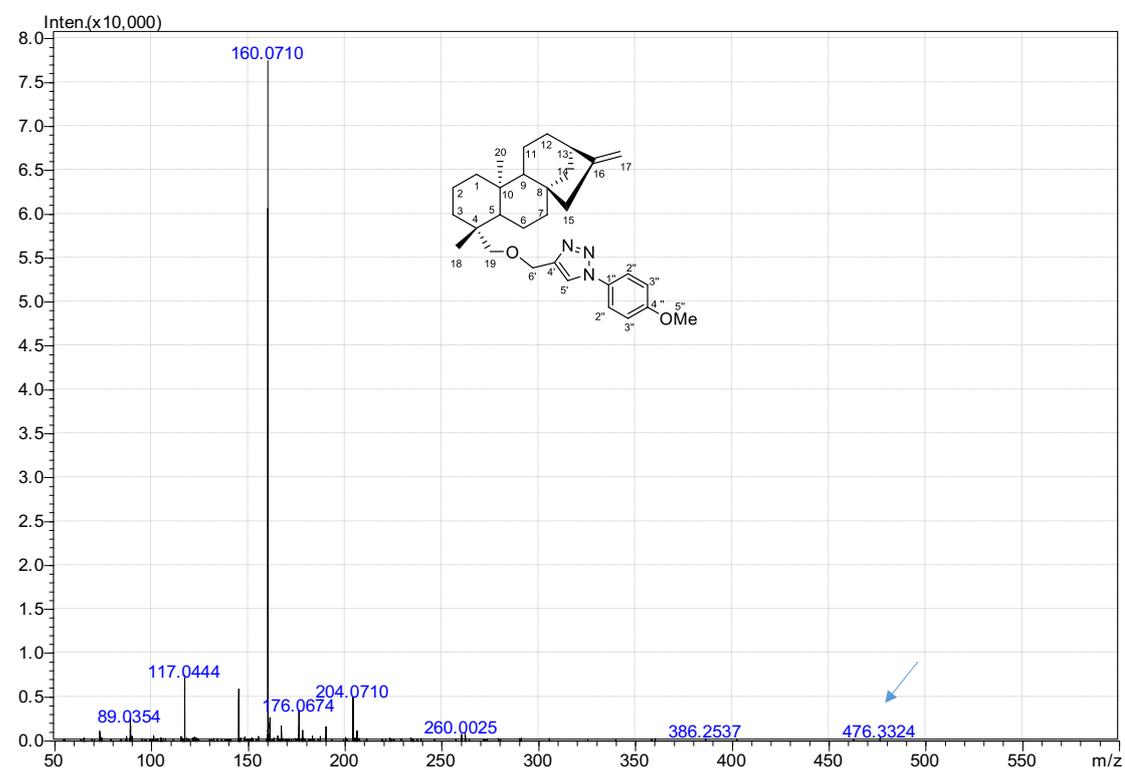


Figura 110 - Espectro no infravermelho do composto 66 (ATR).

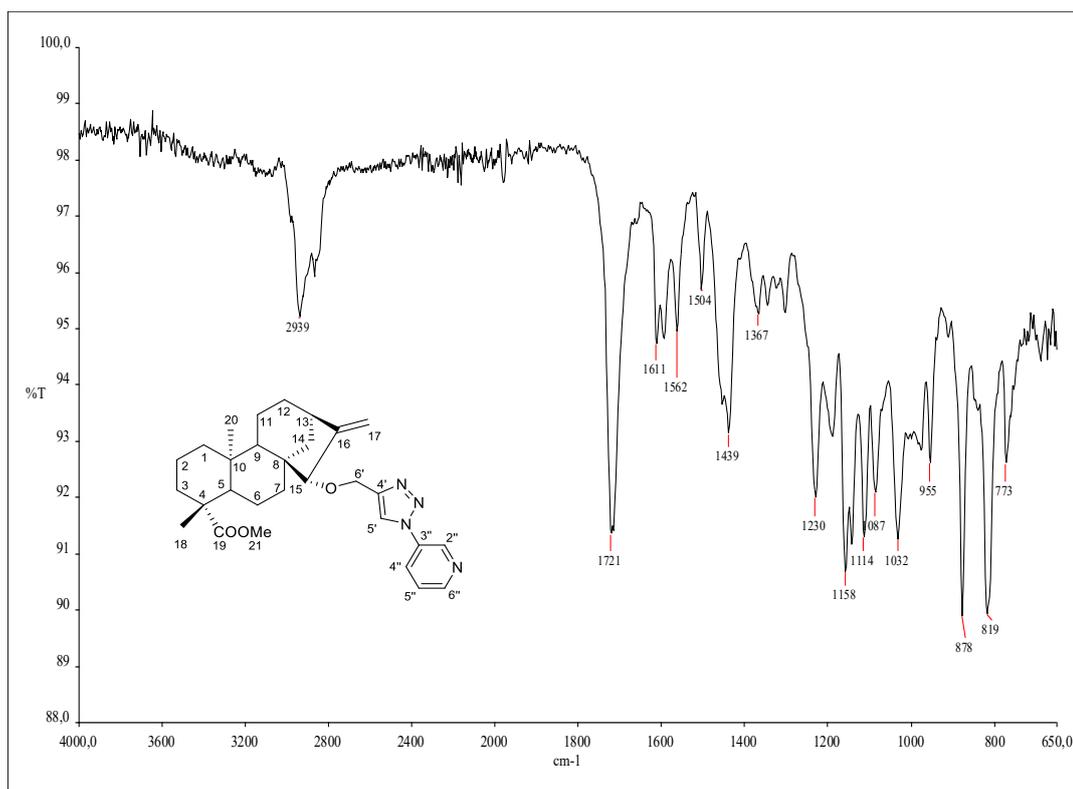


Figura 111 - Espectro de RMN de ^1H do composto 66 (200 MHz, CDCl_3).

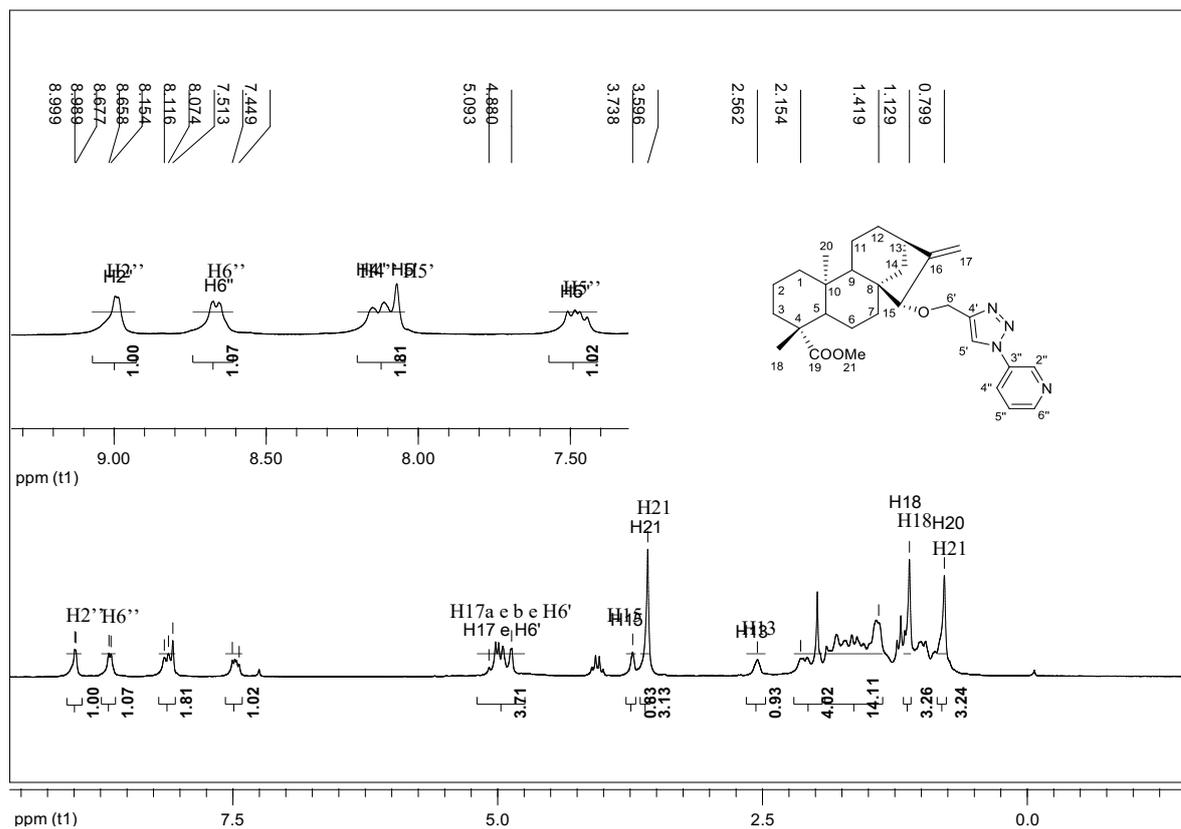


Figura 112 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 66 (50 MHz, CDCl_3).

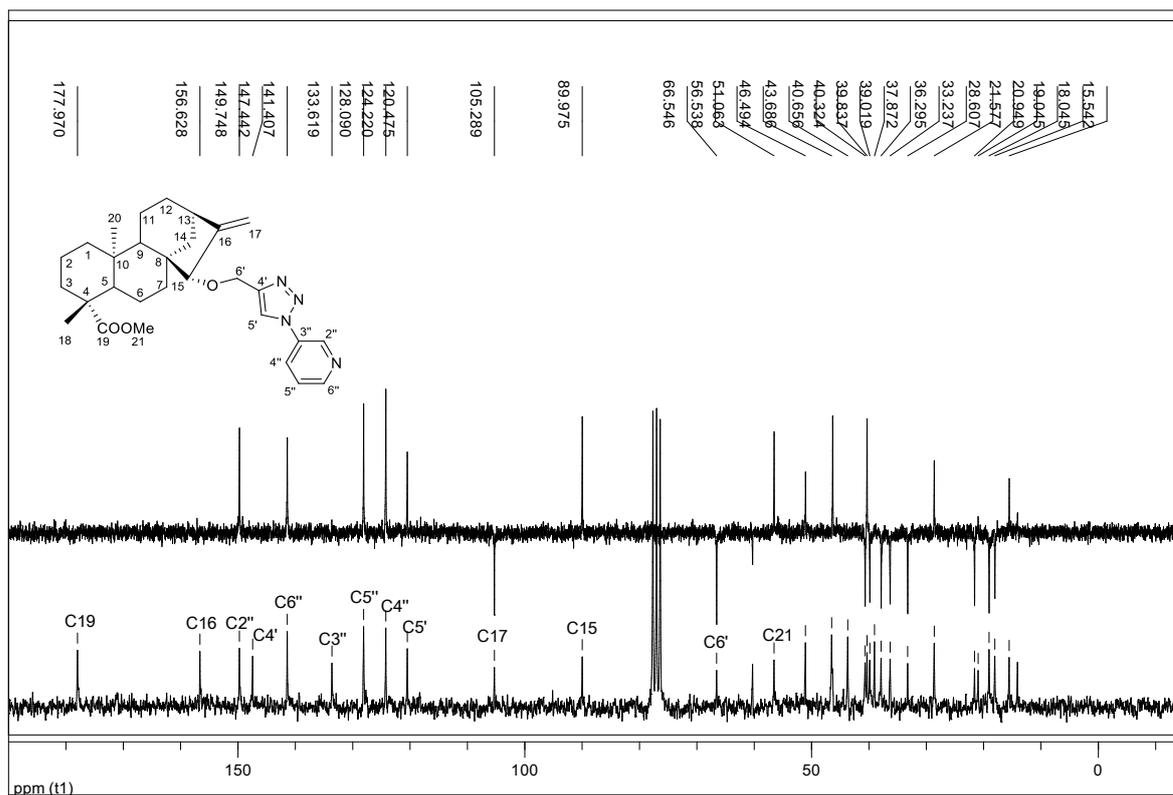


Figura 113 - Espectro no infravermelho do composto 67 (ATR).

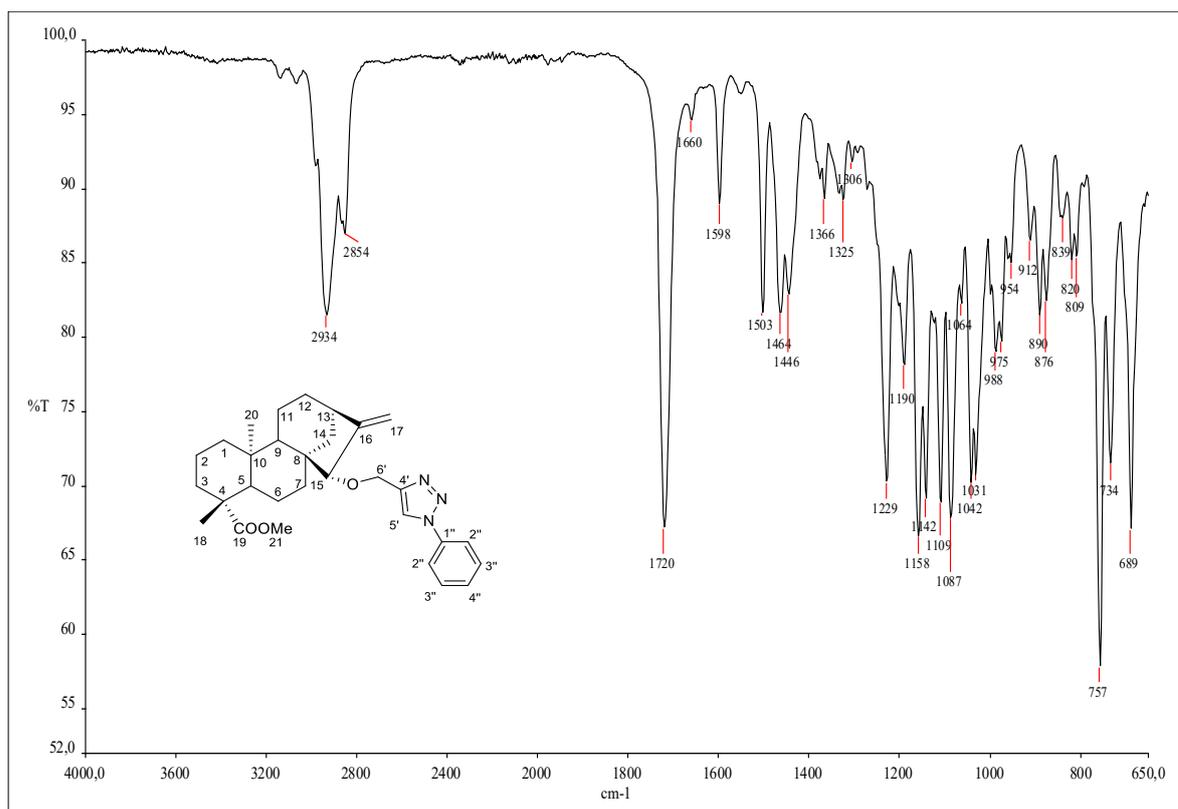


Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H do composto 67 (200 MHz, CDCl_3)

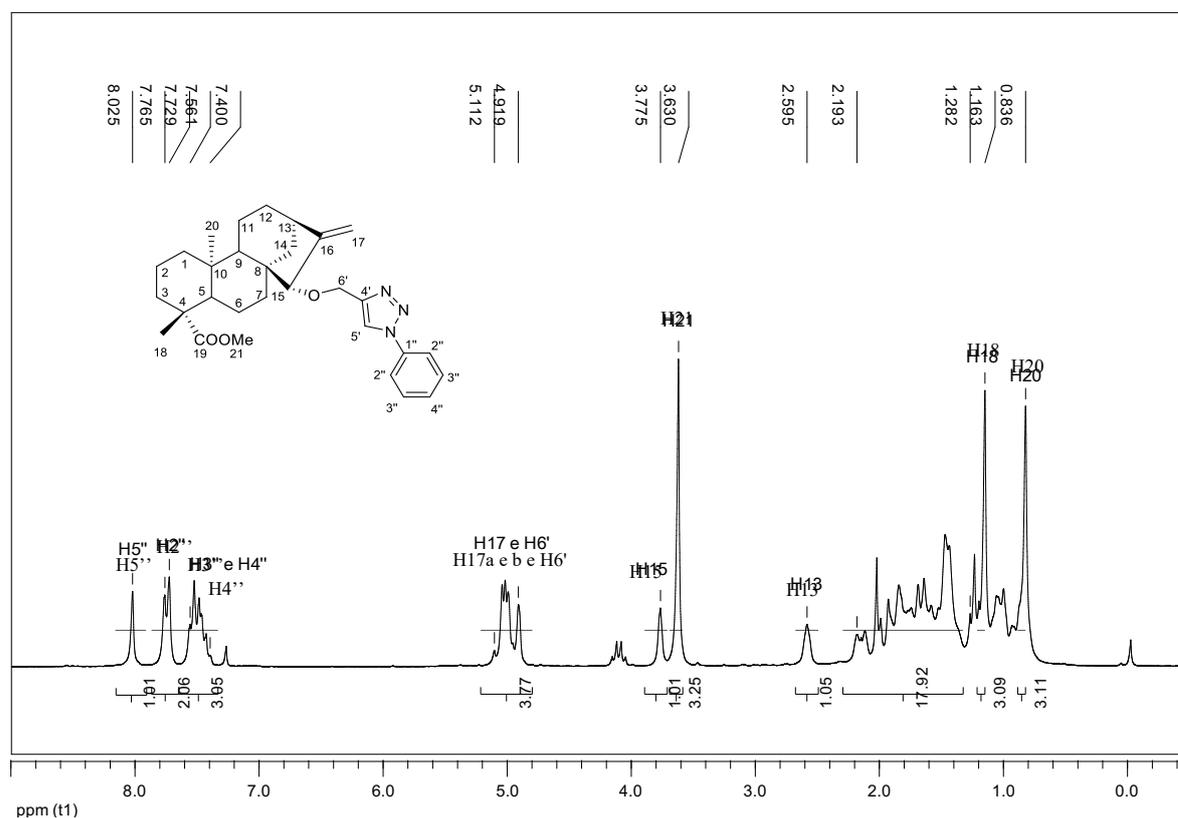


Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 67 (50 MHz, CDCl_3).

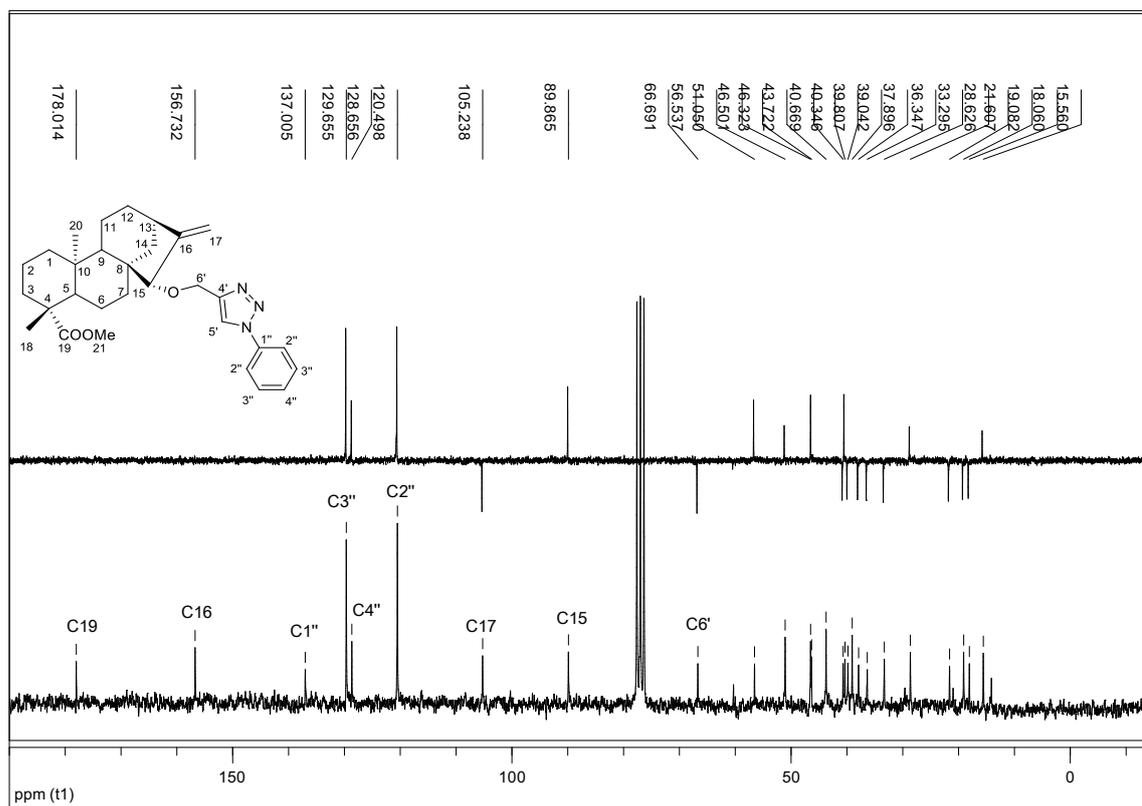


Figura 116 - Espectro de massas de 67.

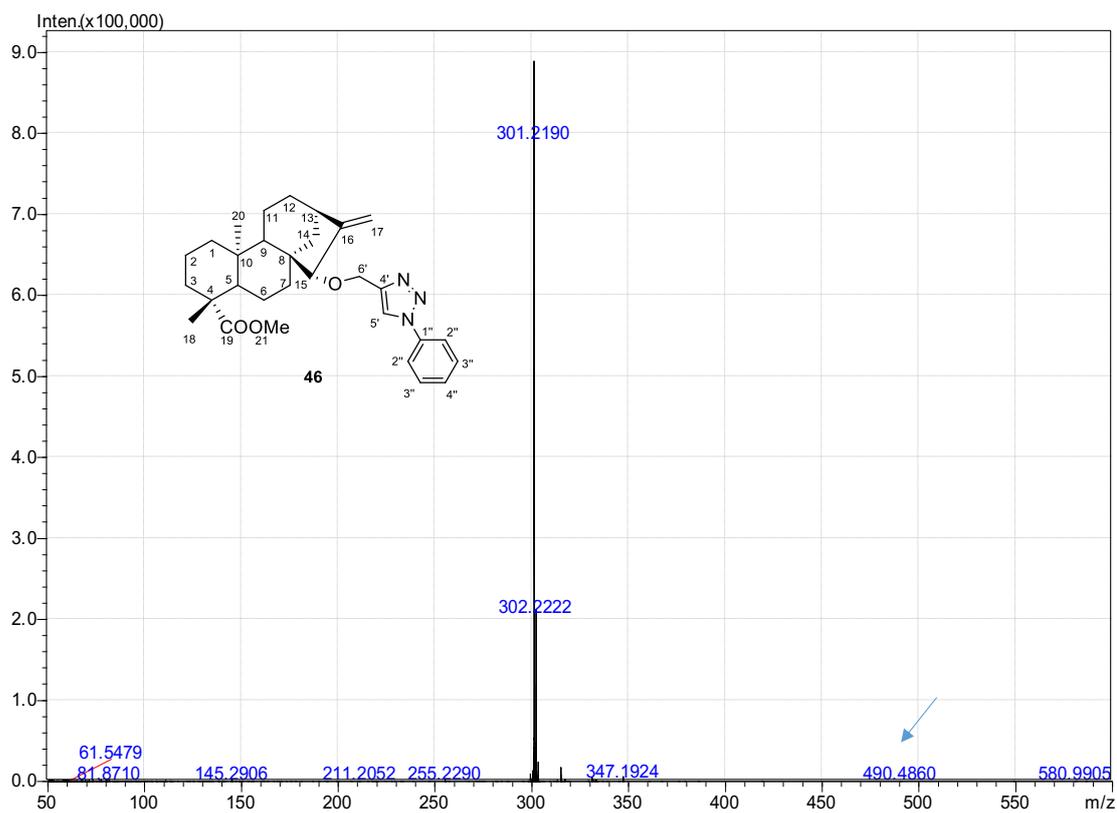


Figura 117 - Espectro no infravermelho do composto 68 (ATR).

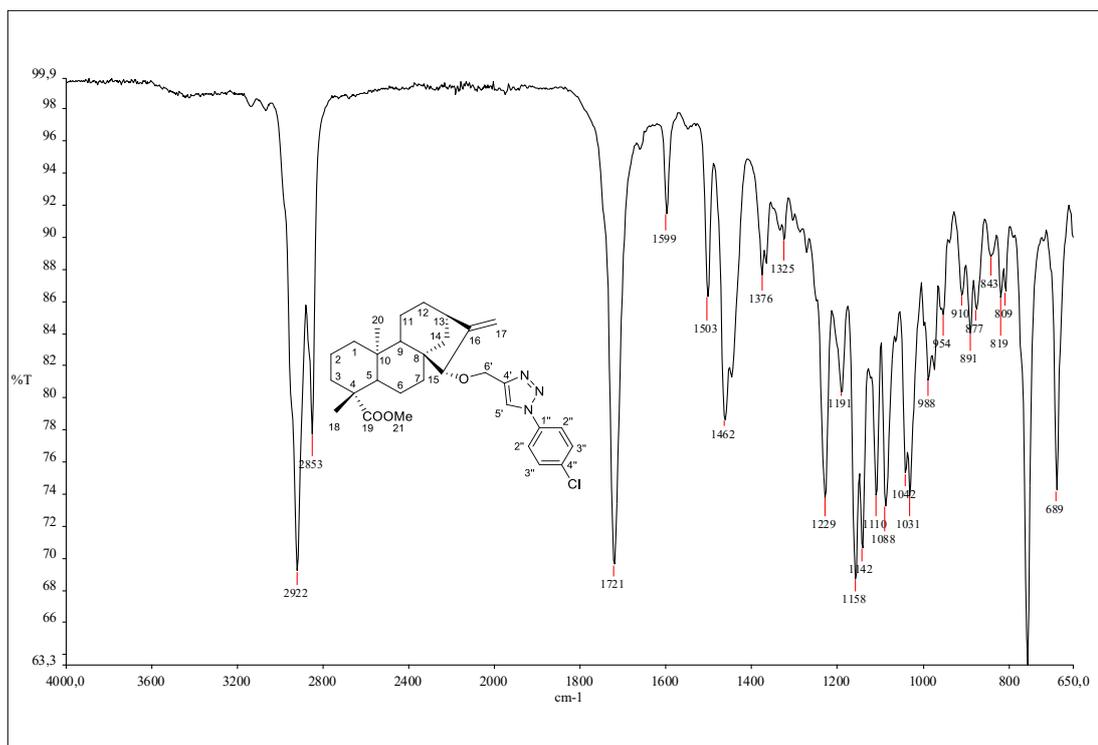


Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H do composto 68 (200 MHz, CDCl_3).

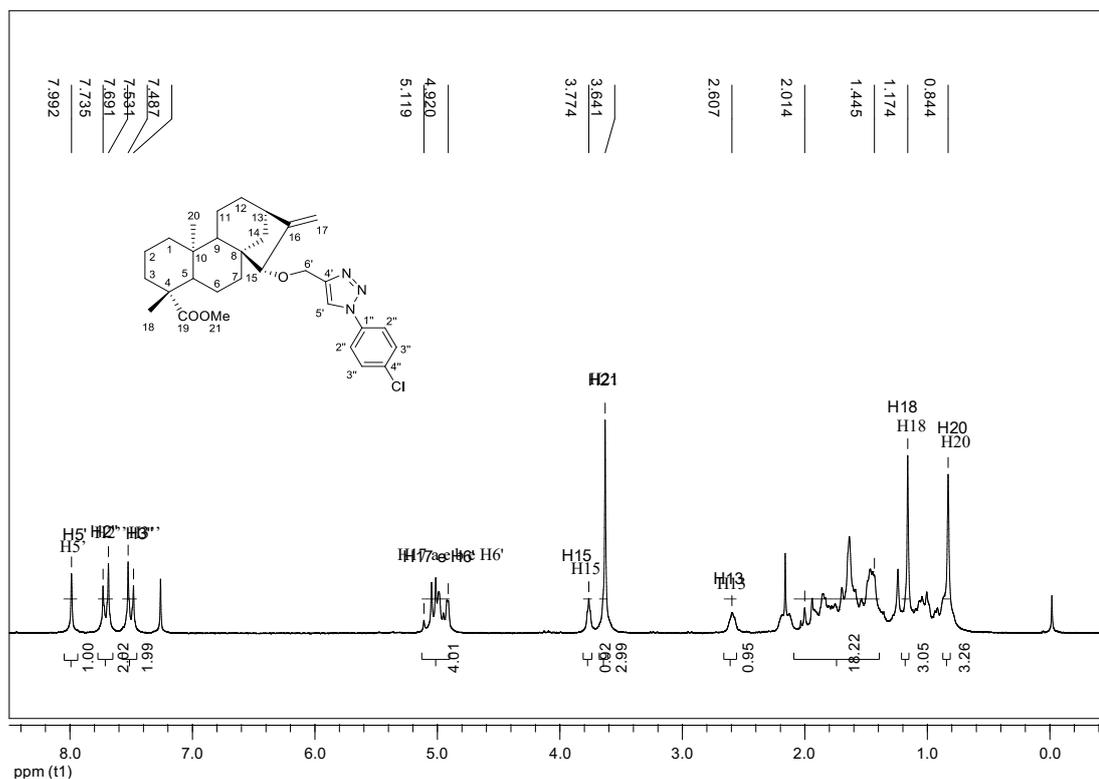


Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 68 (50 MHz, CDCl_3).

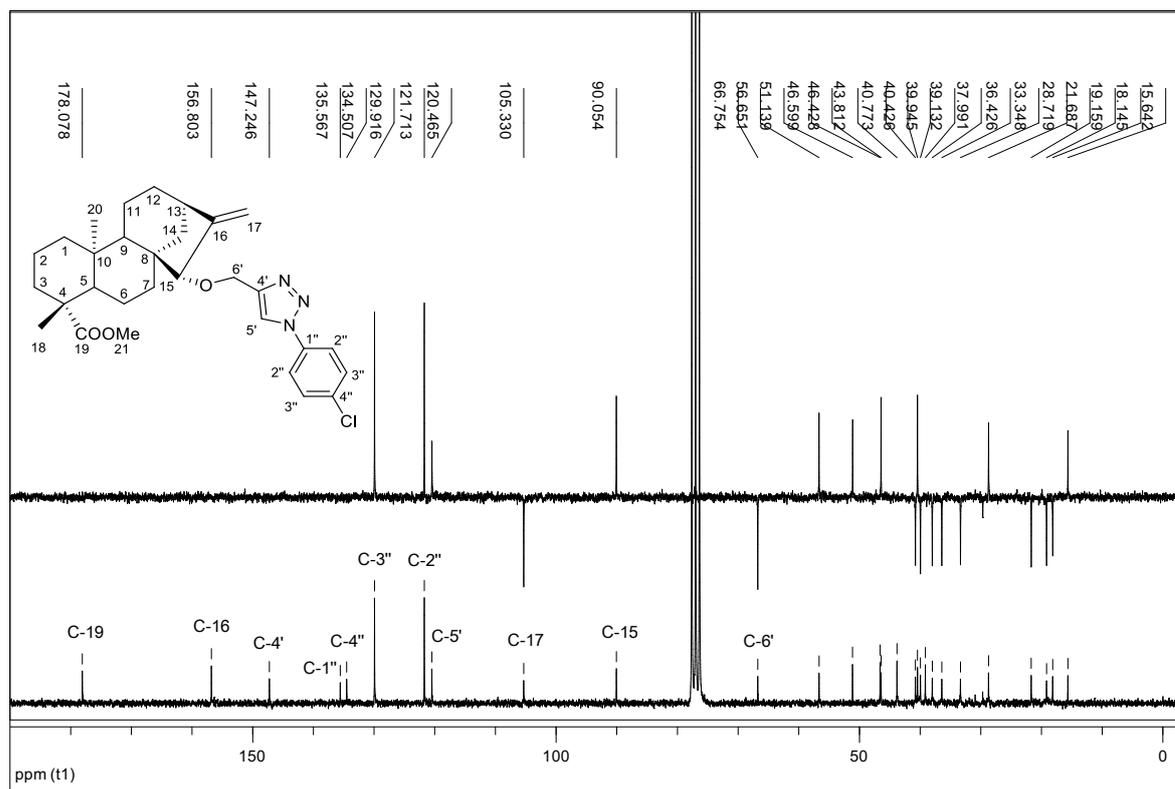
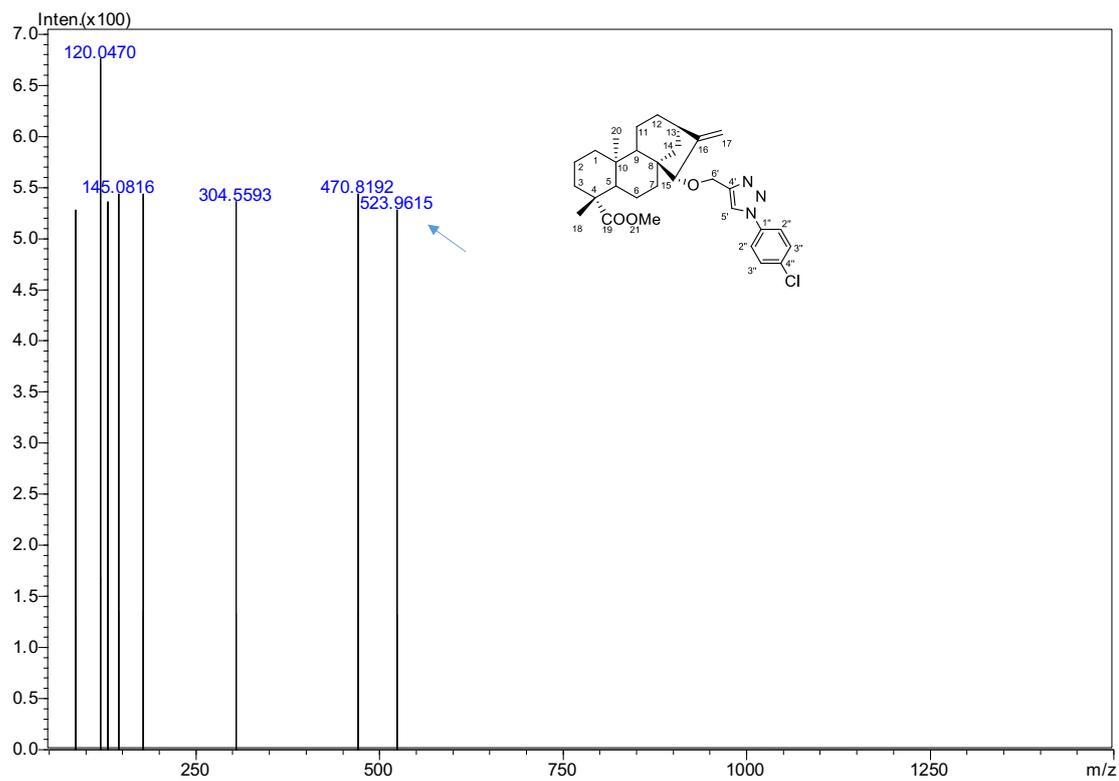


Figura 120 - Espectro de massas de 68.



ANEXOS

**ESPECTROS DA REGIÃO NO INFRAVERMELHO, RMN E MASSAS PARA OS
DERIVADOS QUINOLÍNICOS**

Figura 121 - Espectro no infravermelho do composto 70 (ATR).

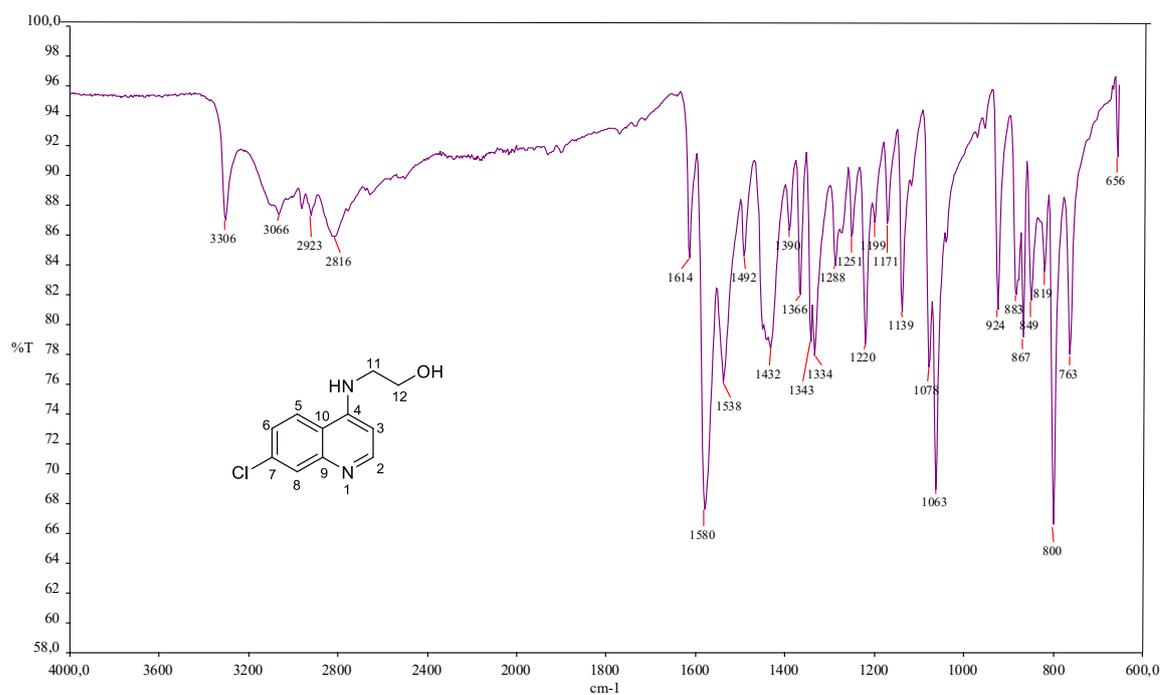


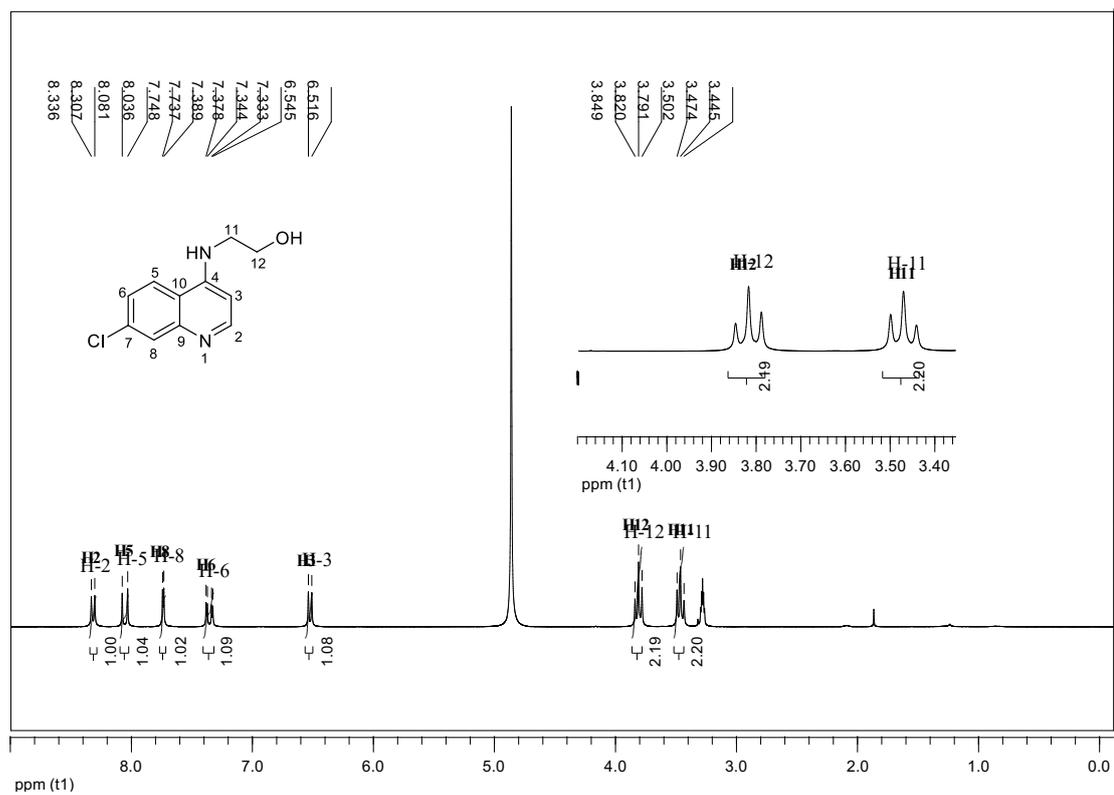
Figura 122 - Espectro de RMN de ^1H do composto 70 (200 MHz, MeOD).

Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 70 (50 MHz, CDCl_3).

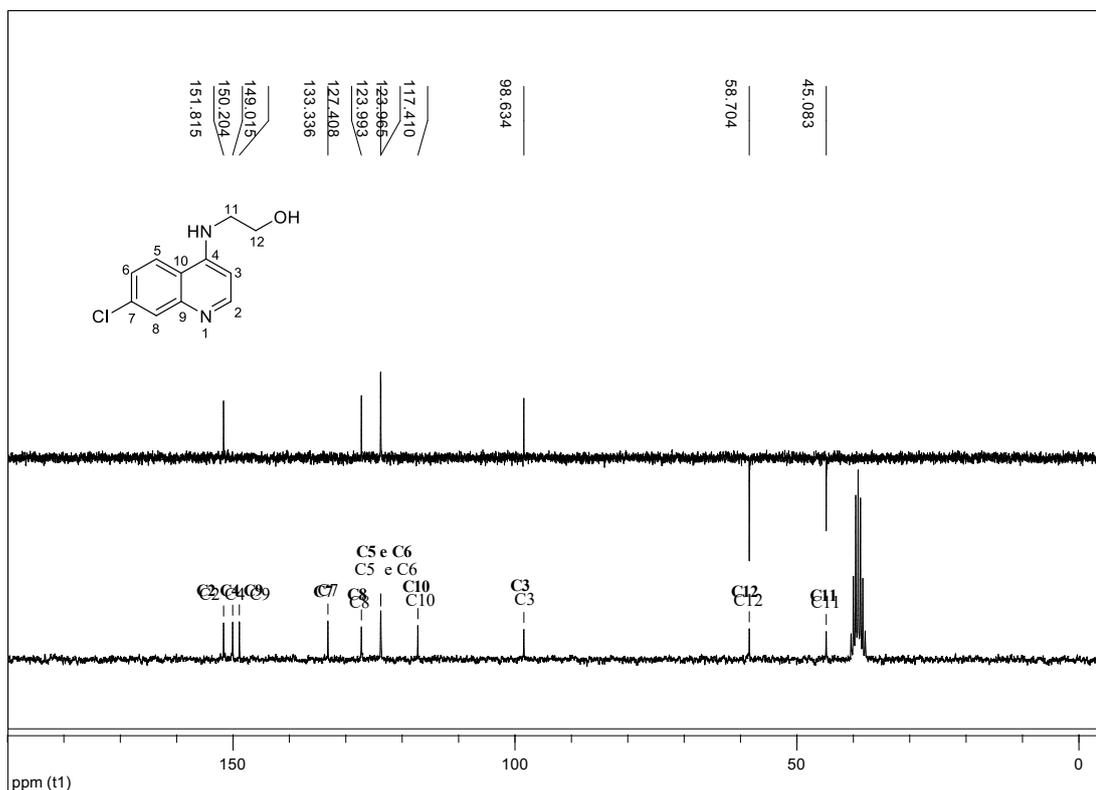


Figura 124 - Espectro de massas do composto 70.

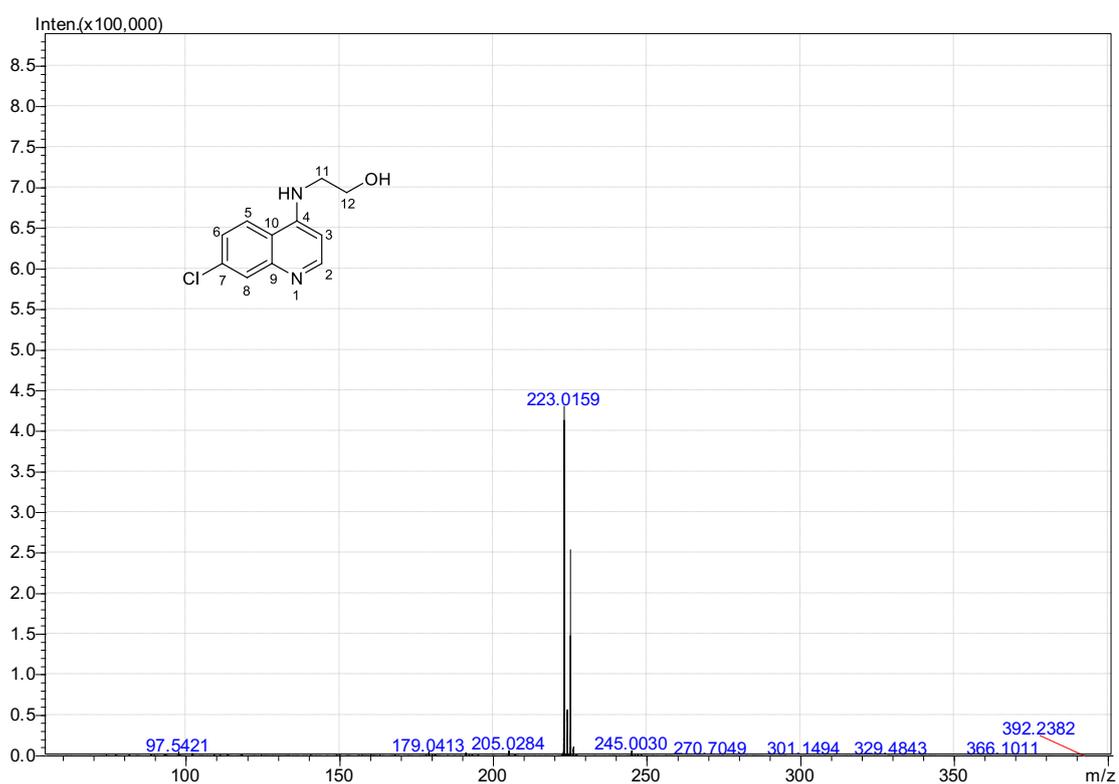


Figura 125 - Espectro no infravermelho do composto 72 (ATR).

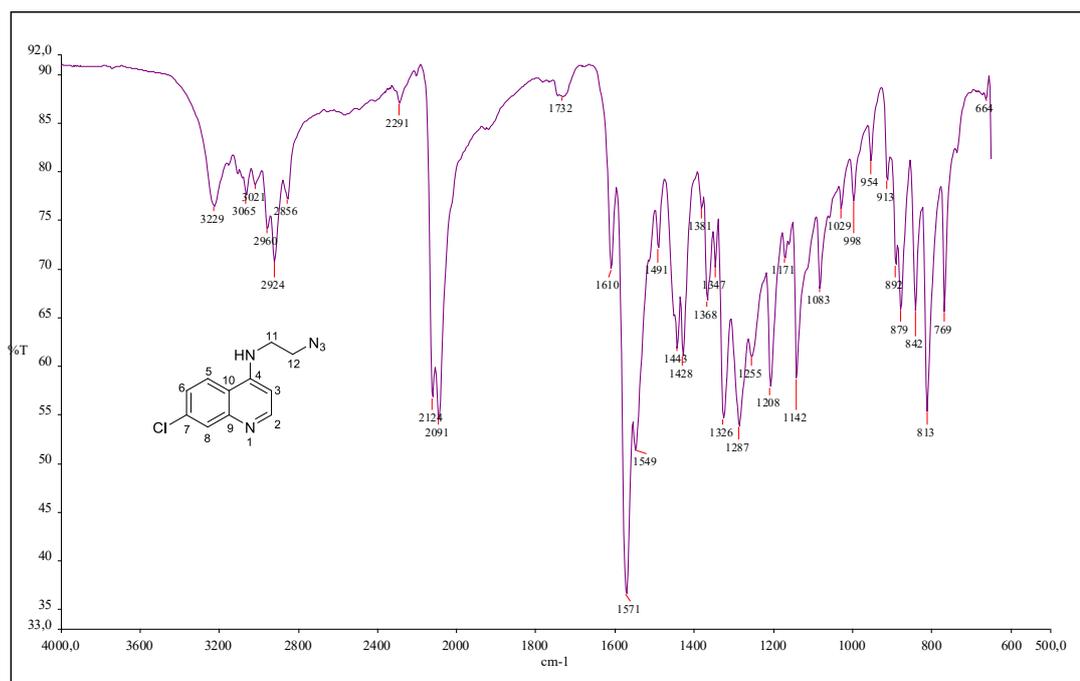


Figura 126 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72 (200 MHz, CDCl_3).

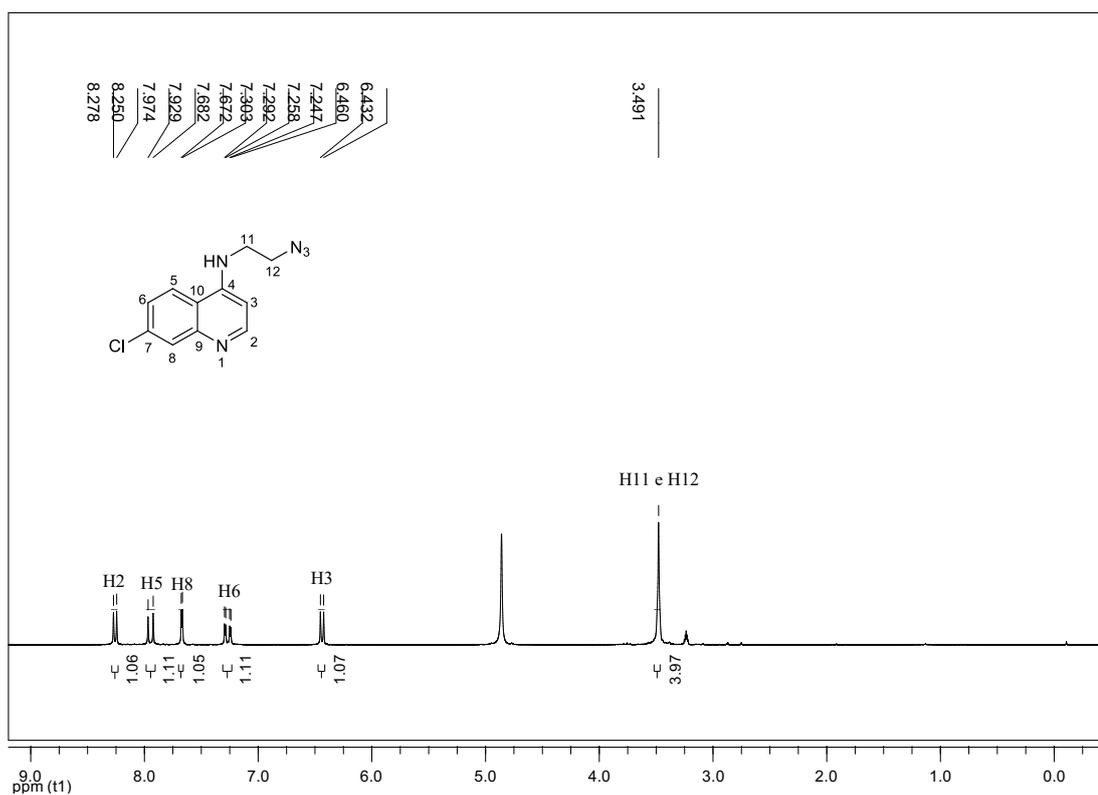


Figura 127 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 72 (50 MHz, CDCl_3).

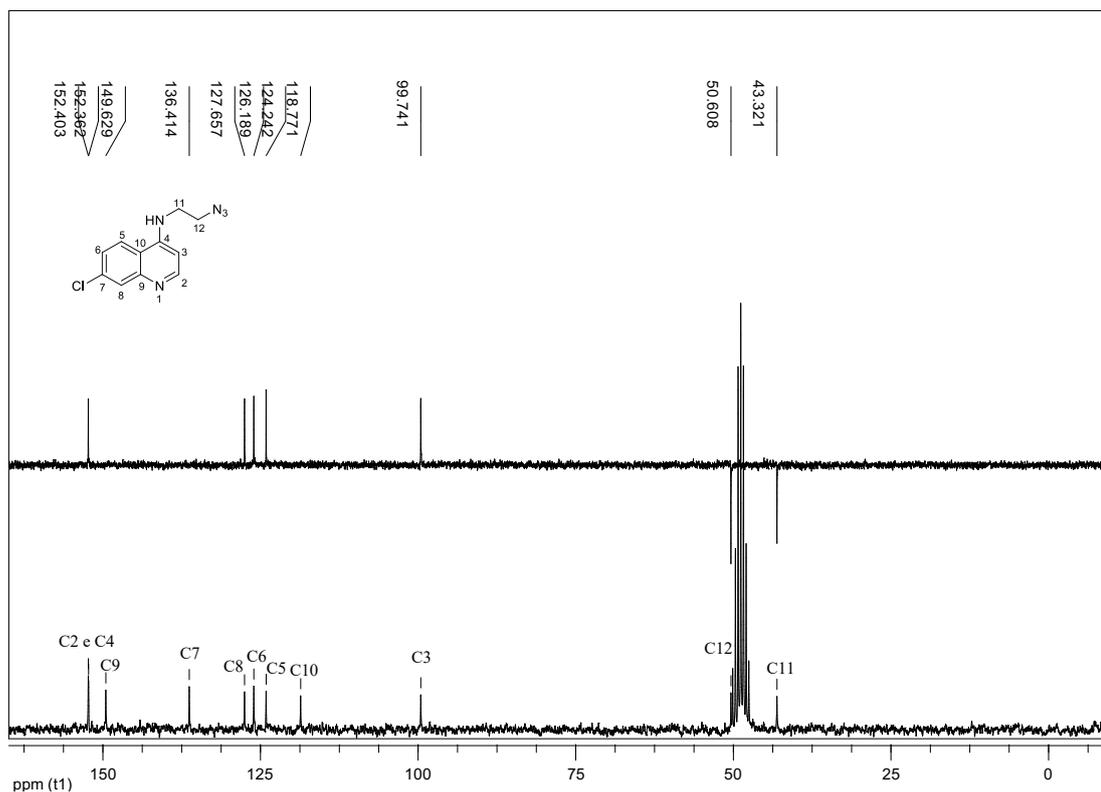


Figura 128 - Espectro de Massas do composto 72.

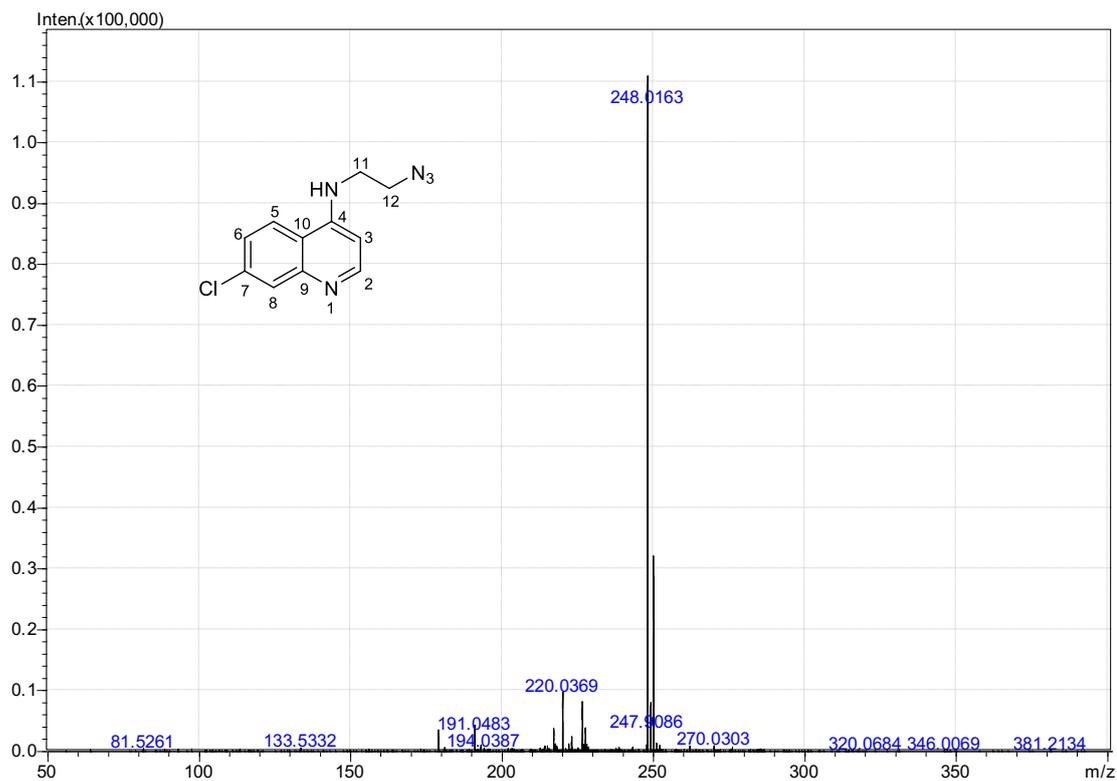


Figura 129 - Espectro no infravermelho do composto 73 (ATR).

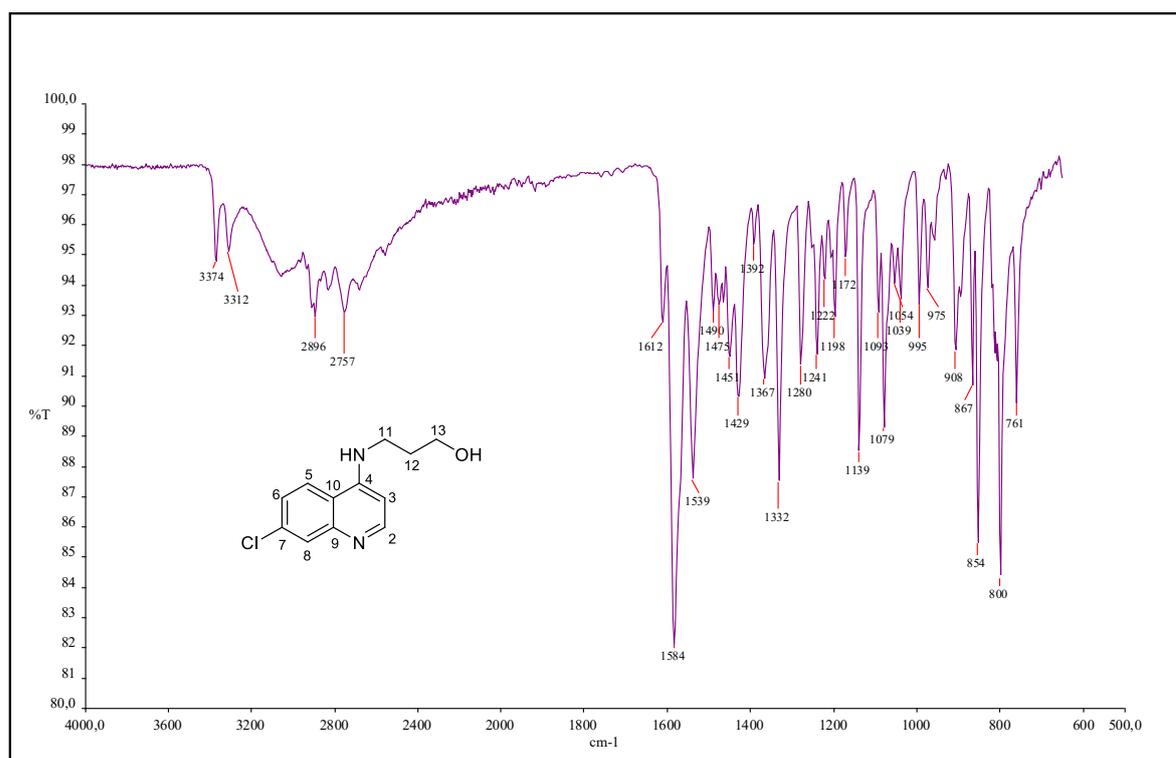


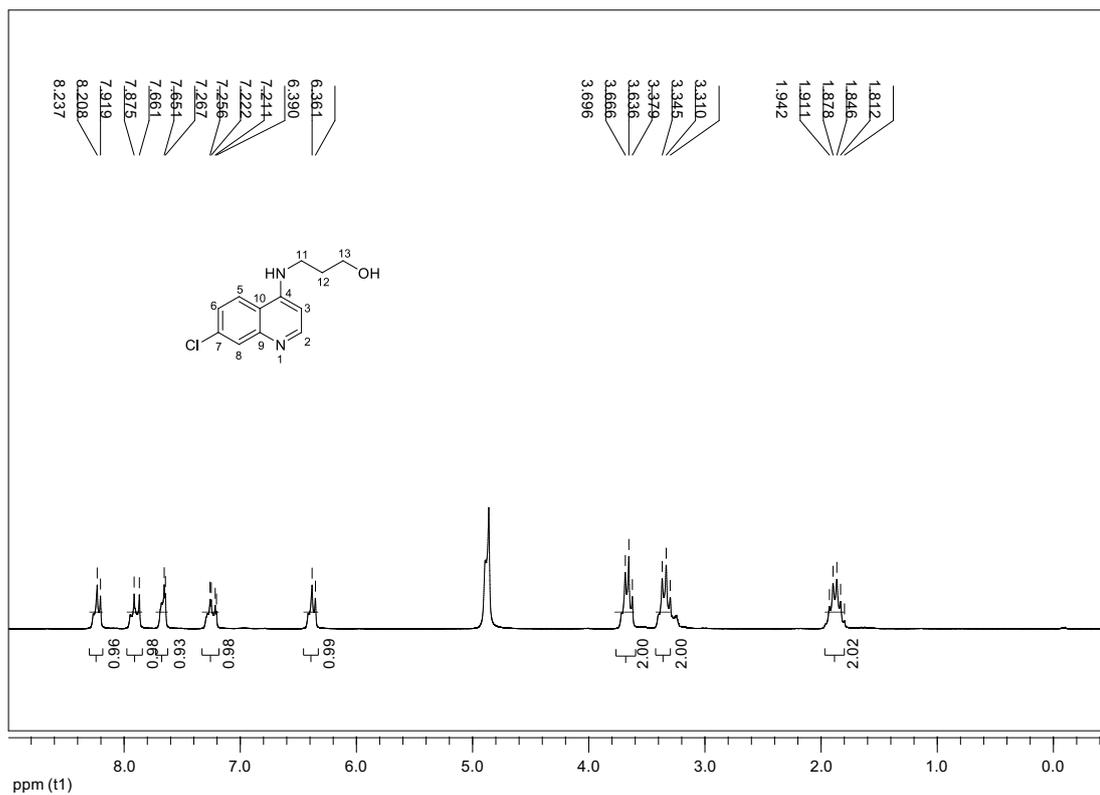
Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H do composto 73 (200 MHz, MeOD).

Figura 131 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 73 (50 MHz, MeOH).

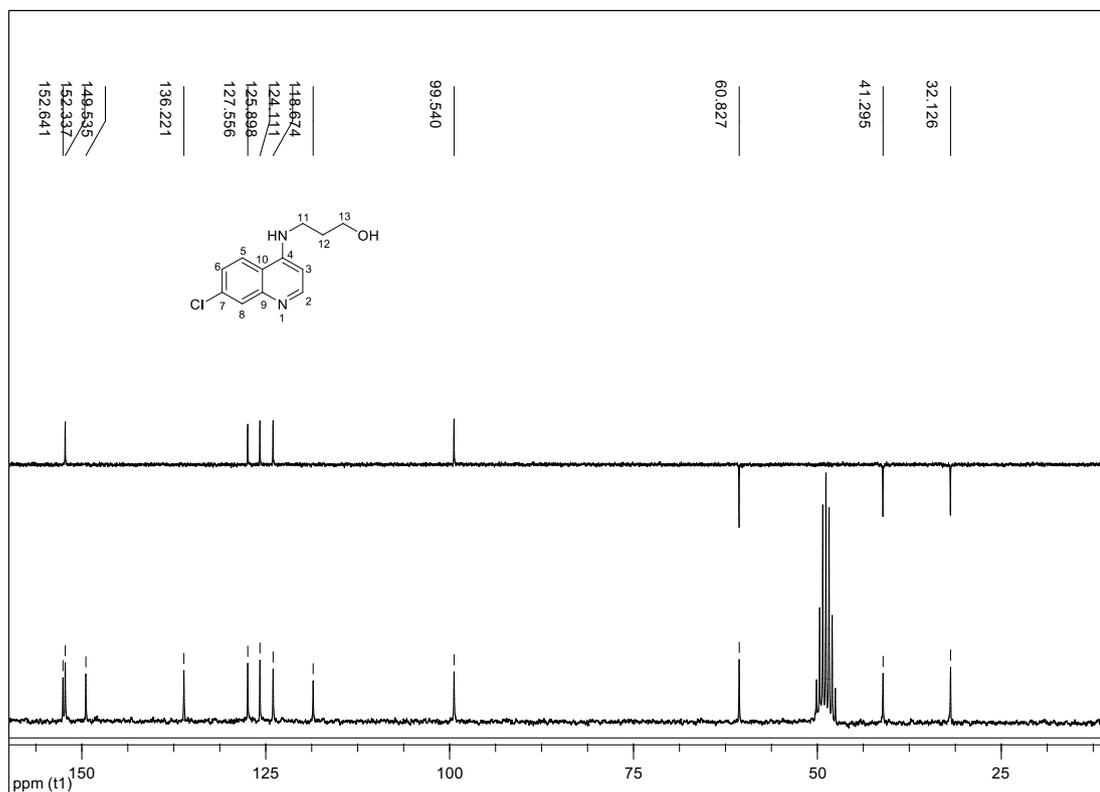


Figura 132 - Espectro de Massas do composto 73.

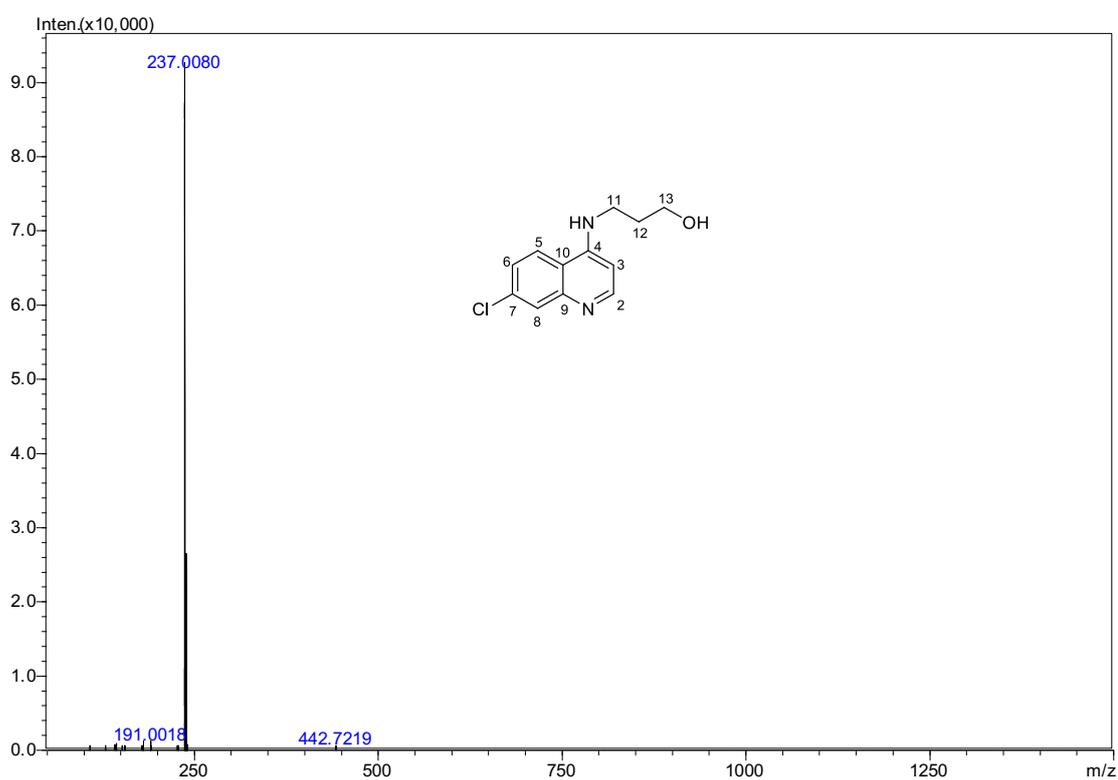


Figura 133 - Espectro no infravermelho do composto 74 (ATR).

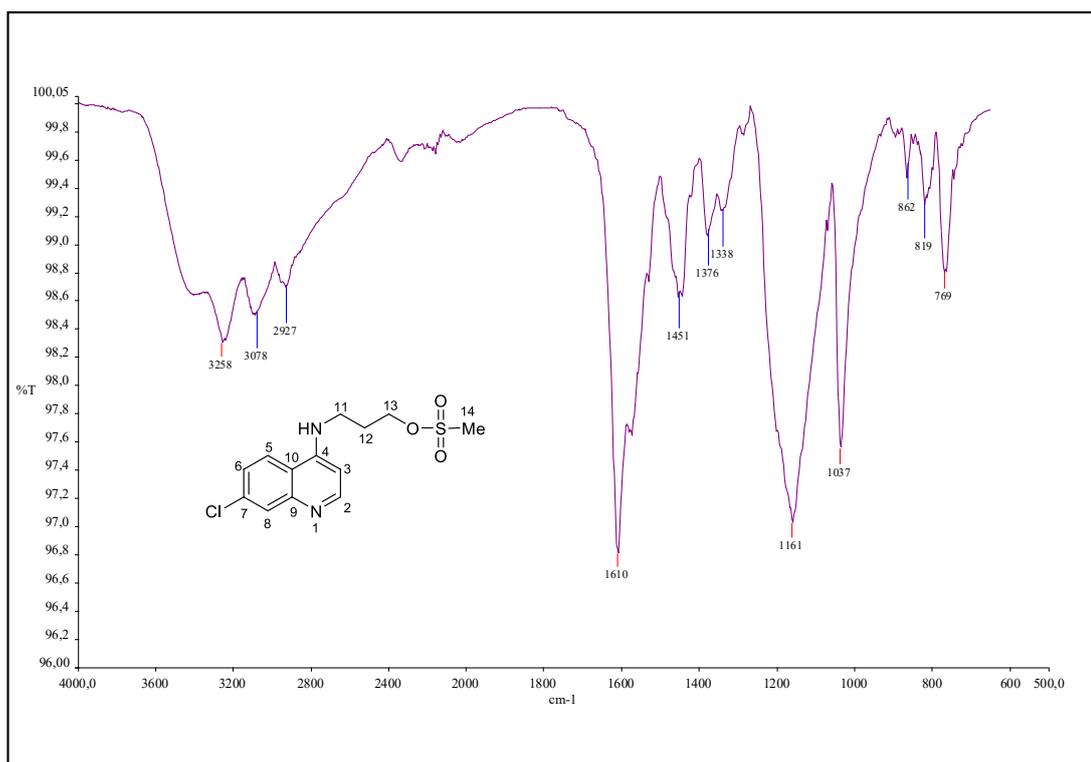


Figura 134 - Espectro de RMN de ¹H do composto 74 (200 MHz, MeOD).

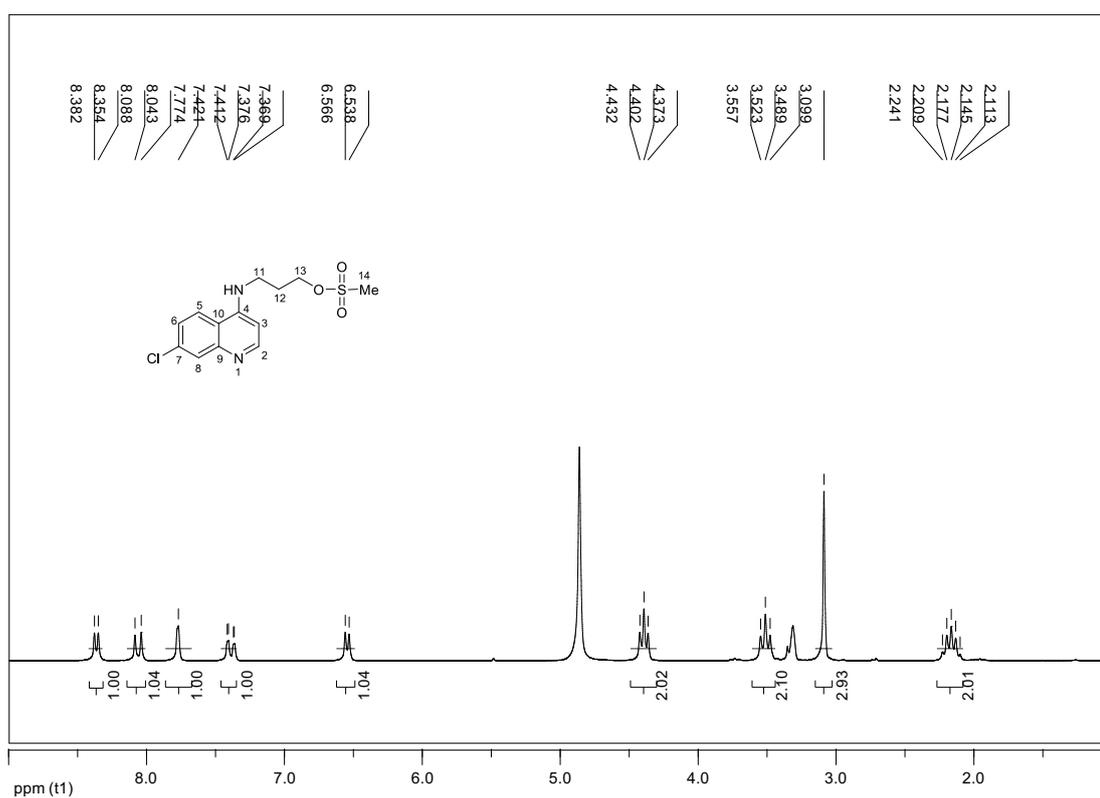


Figura 135 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 74 (50 MHz, MeOD).

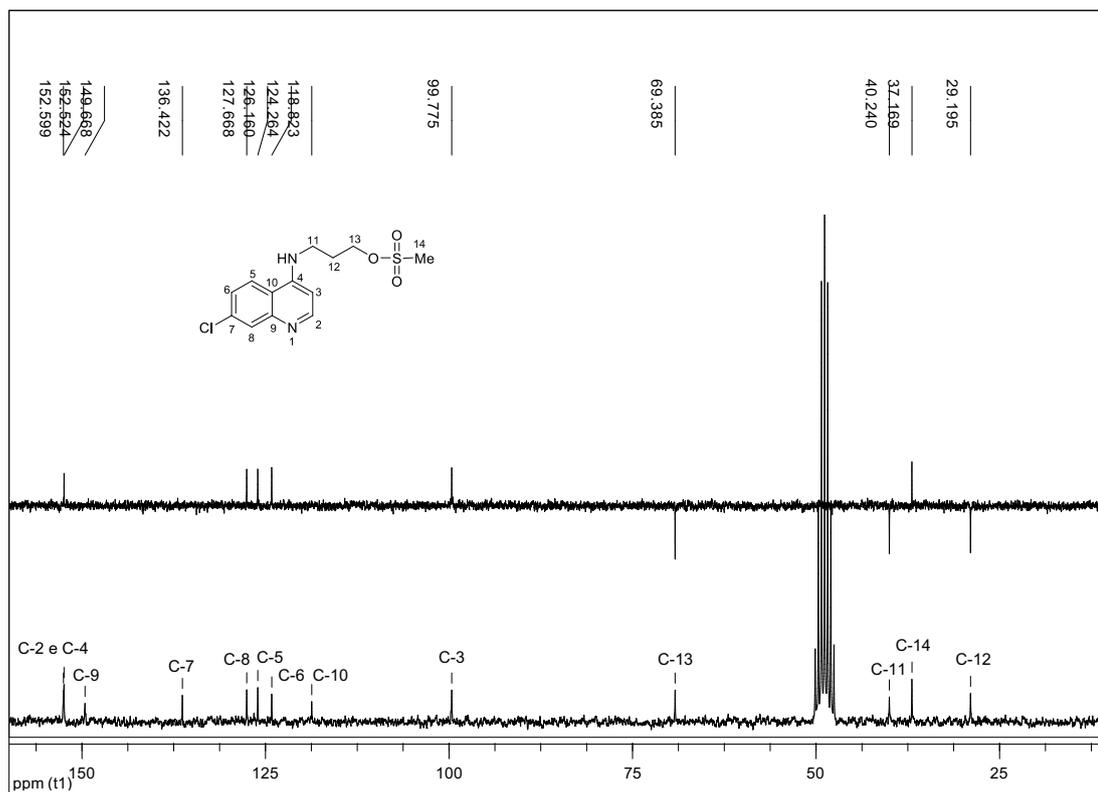


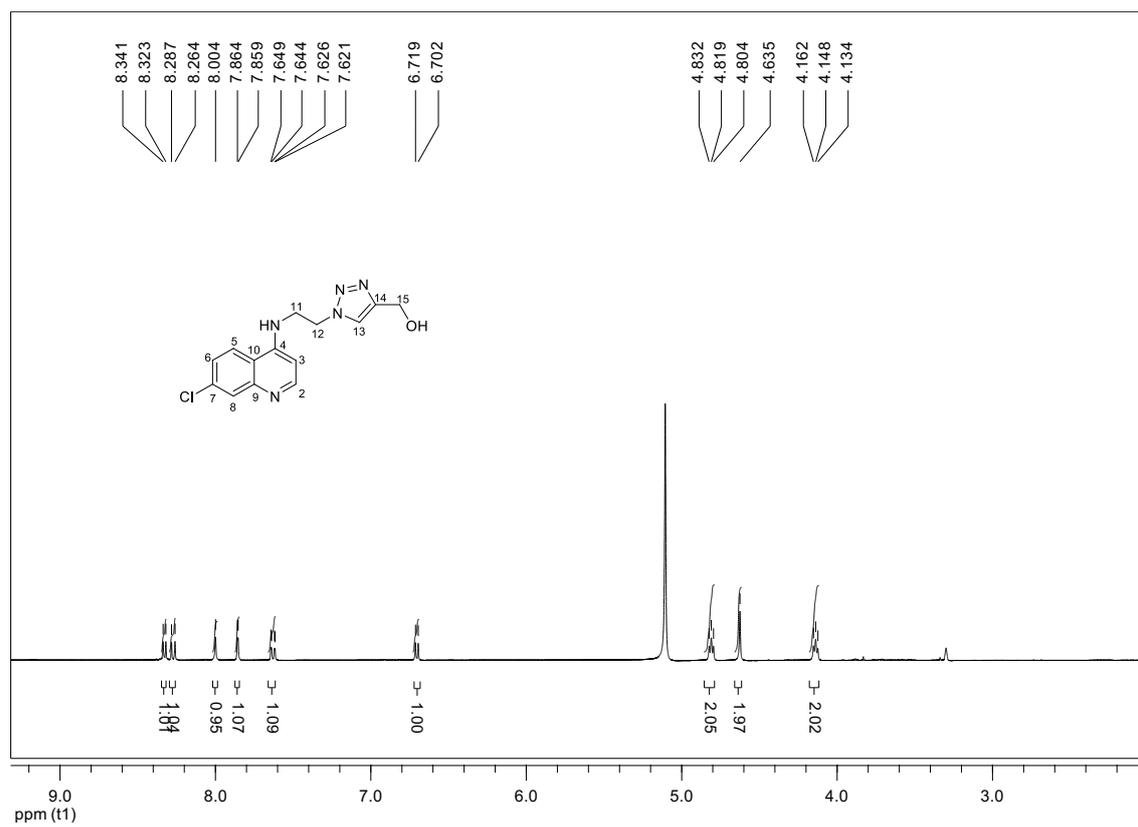
Figura 136 - Espectro de RMN de ^1H do composto 76a (400 MHz, MeOD).

Figura 137 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 76a (50 MHz, MeOD).

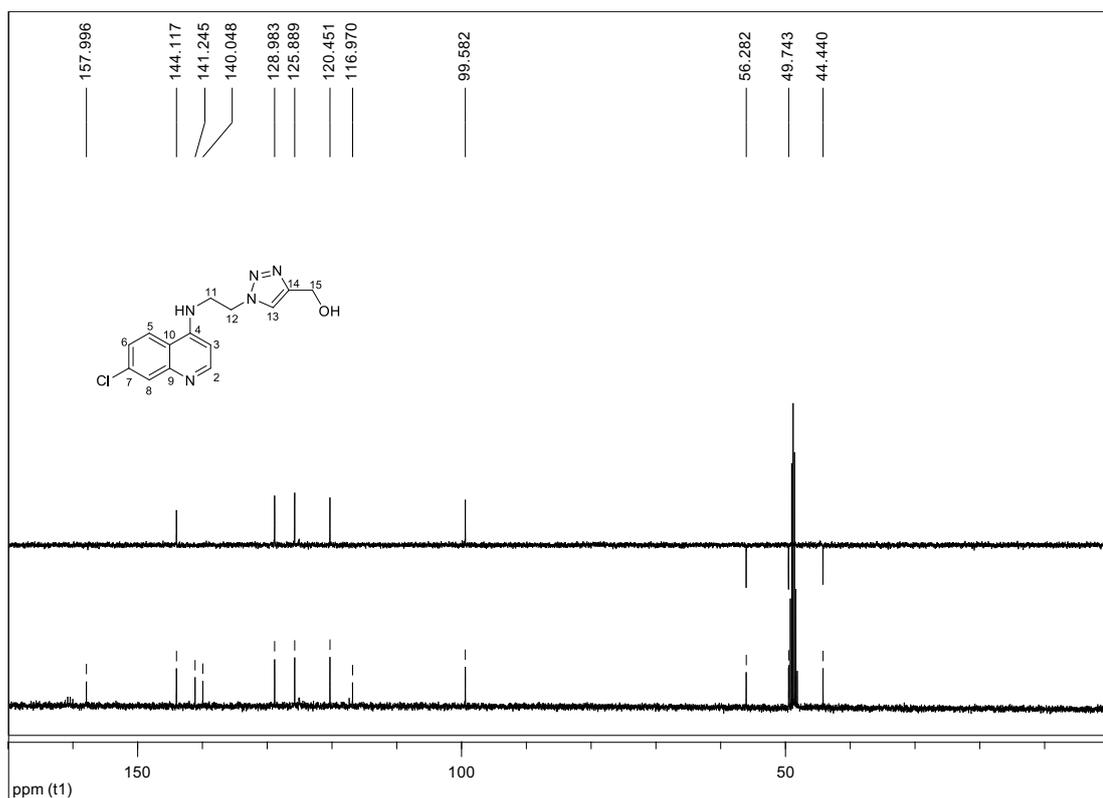


Figura 138 - Espectro de RMN de ^1H do composto 77a (200 MHz, MeOD).

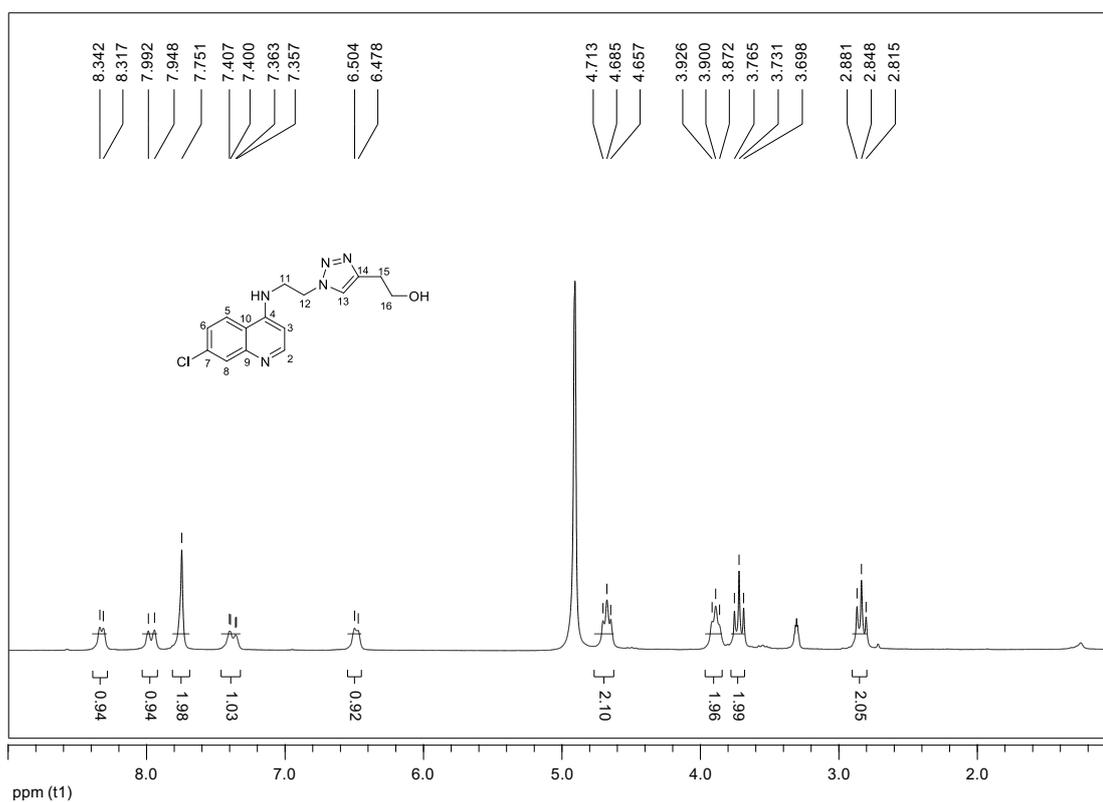


Figura 139 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 77a (50 MHz, MeOD).

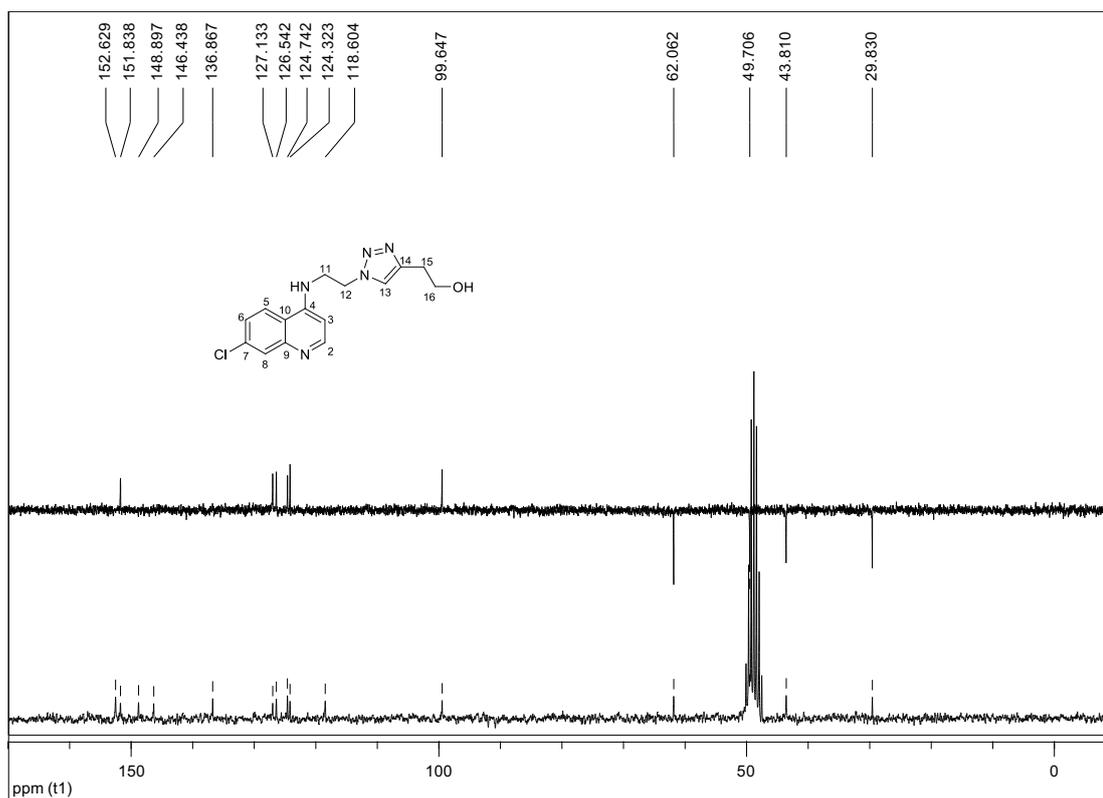


Figura 140 - Espectro de massas do composto 77a.

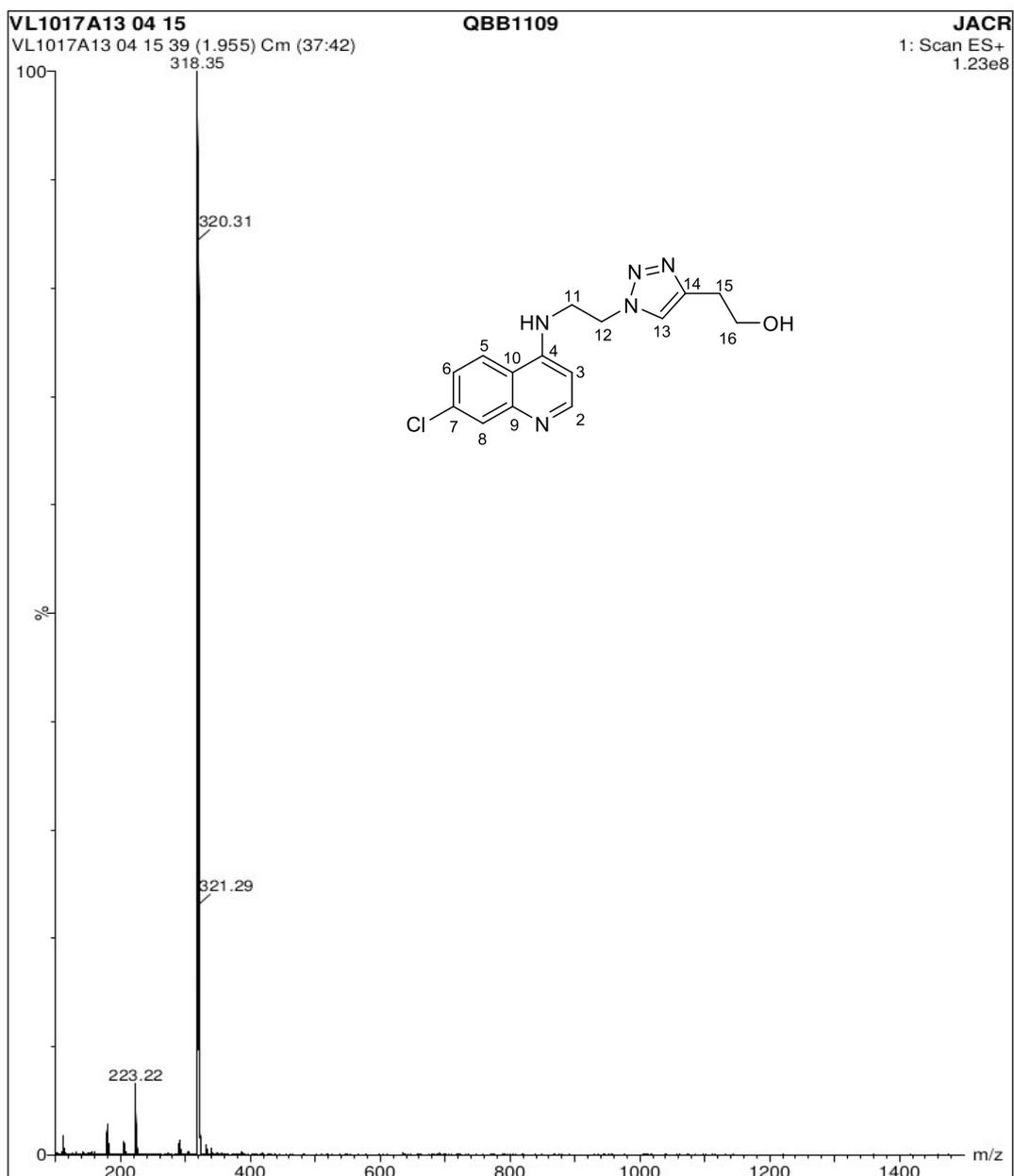


Figura 141 - Espectro de RMN de ^1H do composto 77b (200 MHz, MeOD).

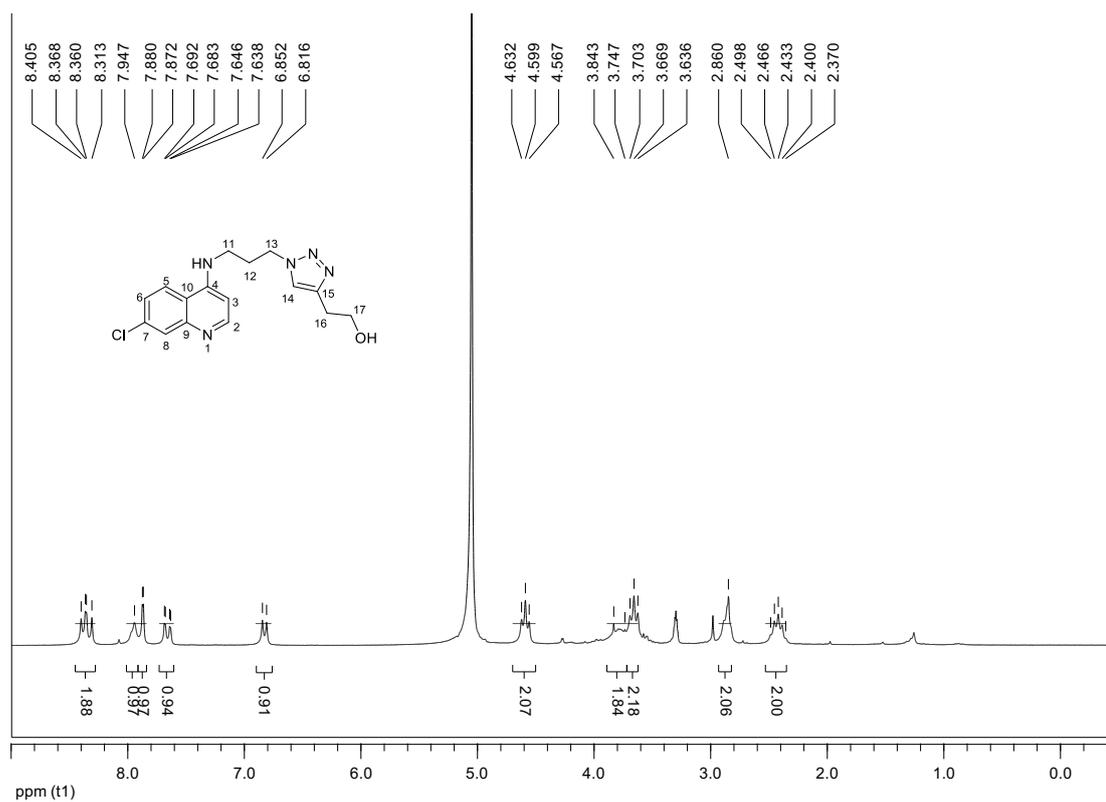


Figura 142 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 77b (50 MHz, MeOD).

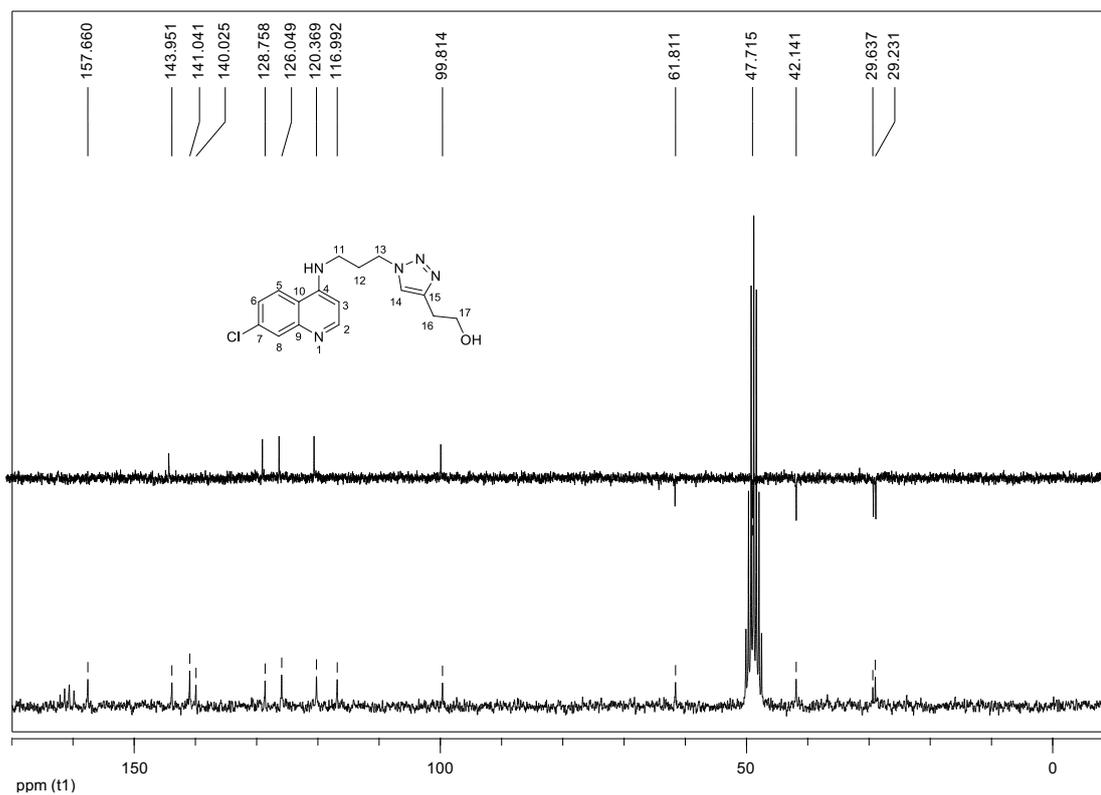


Figura 143 - Espectro de massas do composto 77b.

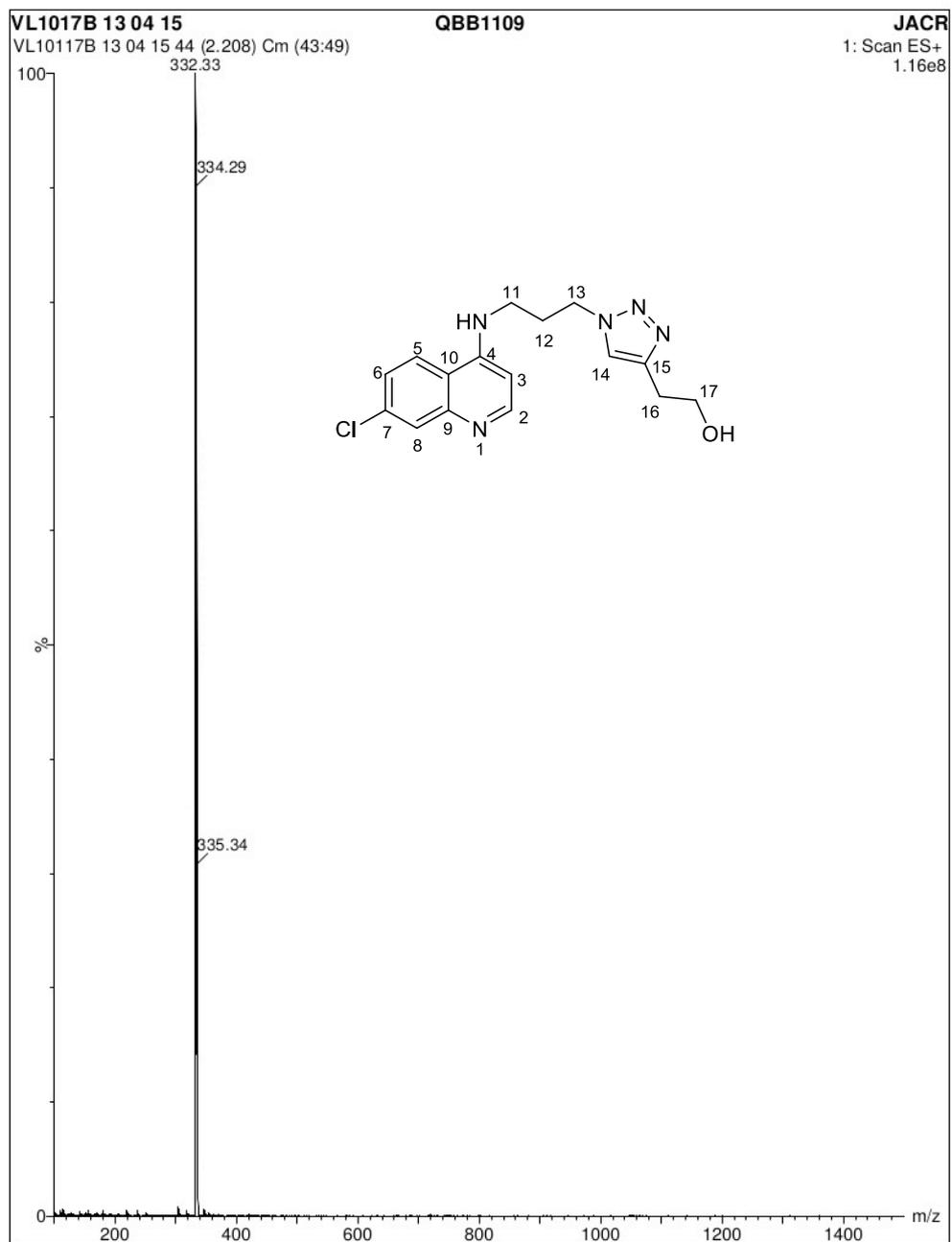


Figura 144 - Espectro no infravermelho do composto 78b (ATR).

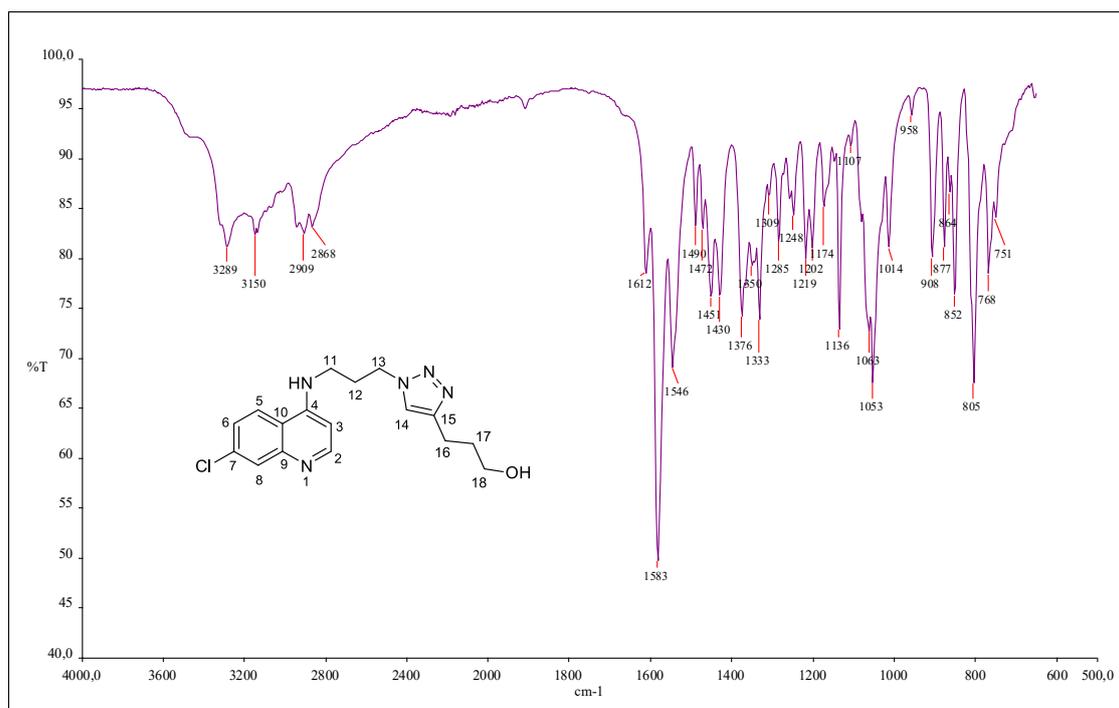


Figura 145 - Espectro de RMN de ¹H do composto 78b (200 MHz, DMSO).

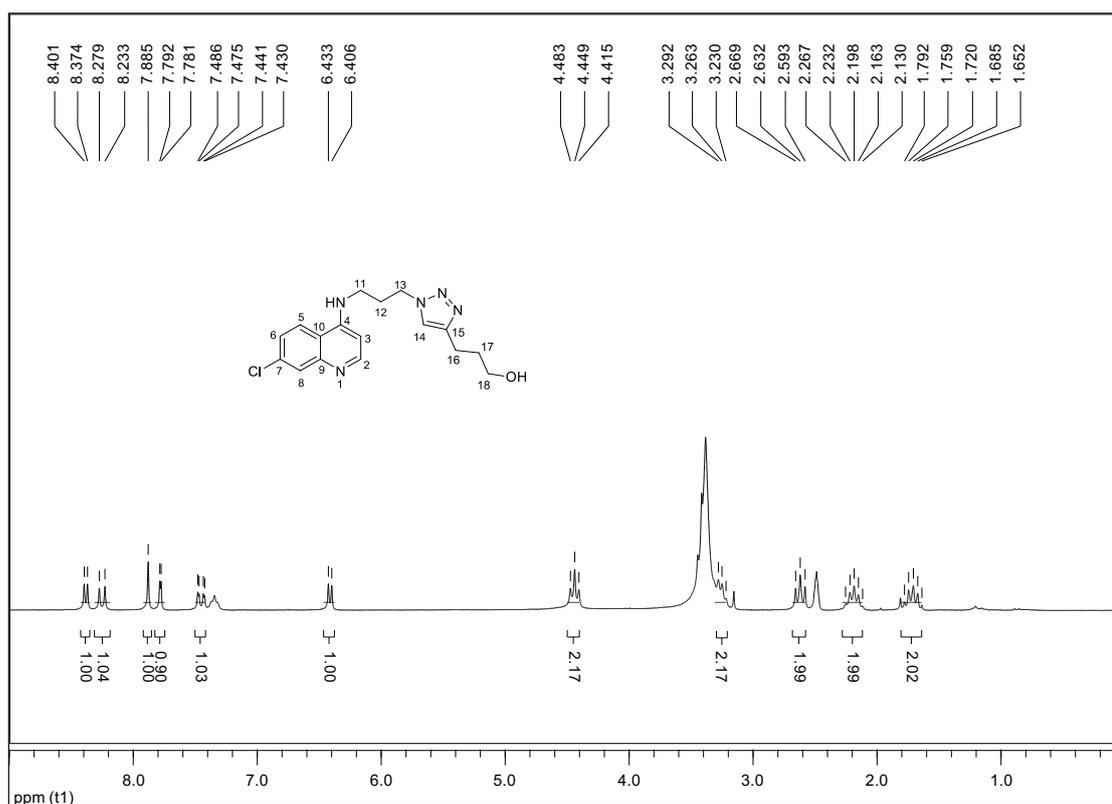


Figura 146 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 78b (50 MHz, DMSO).

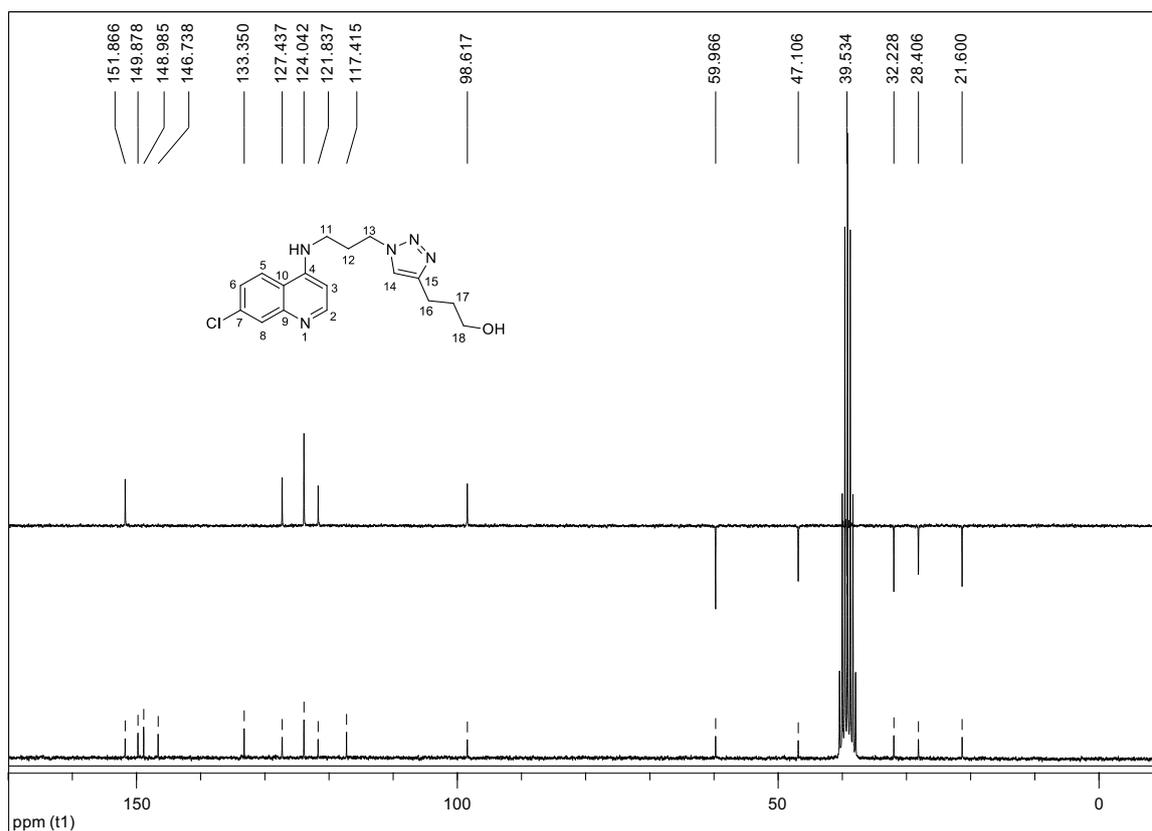


Figura 147 - Espectro de Massas do composto 78b (ATR).

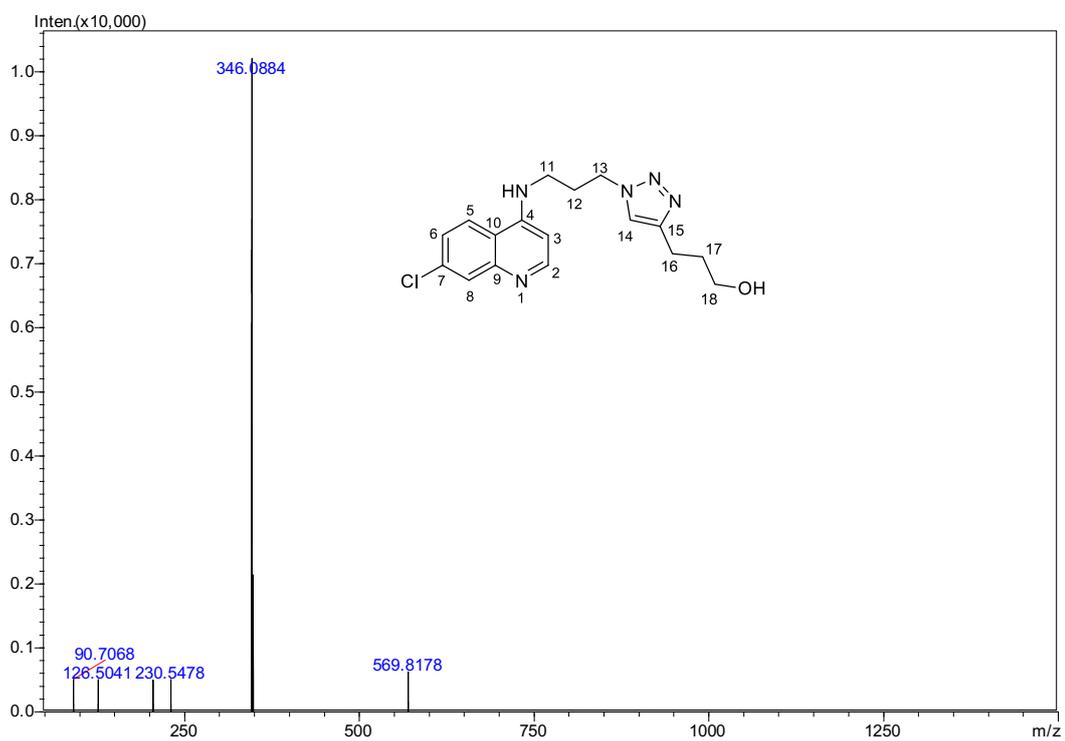


Figura 148 - Espectro no infravermelho do composto 79a (ATR).

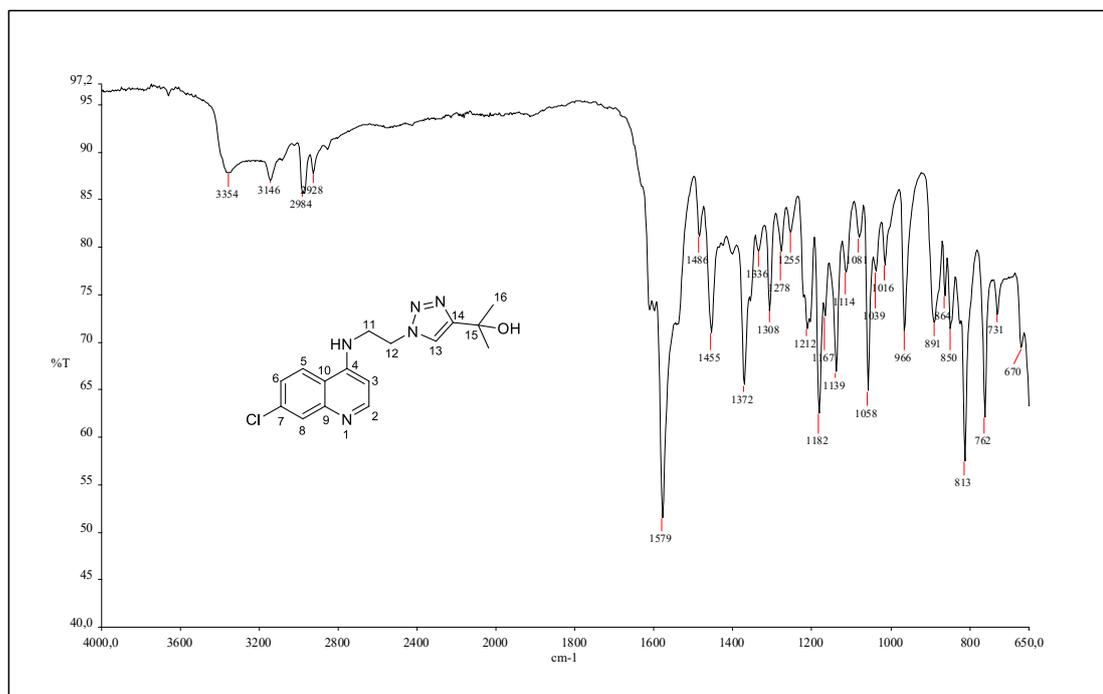


Figura 149 - Espectro de RMN de ¹H do composto 79a (200 MHz, DMSO).

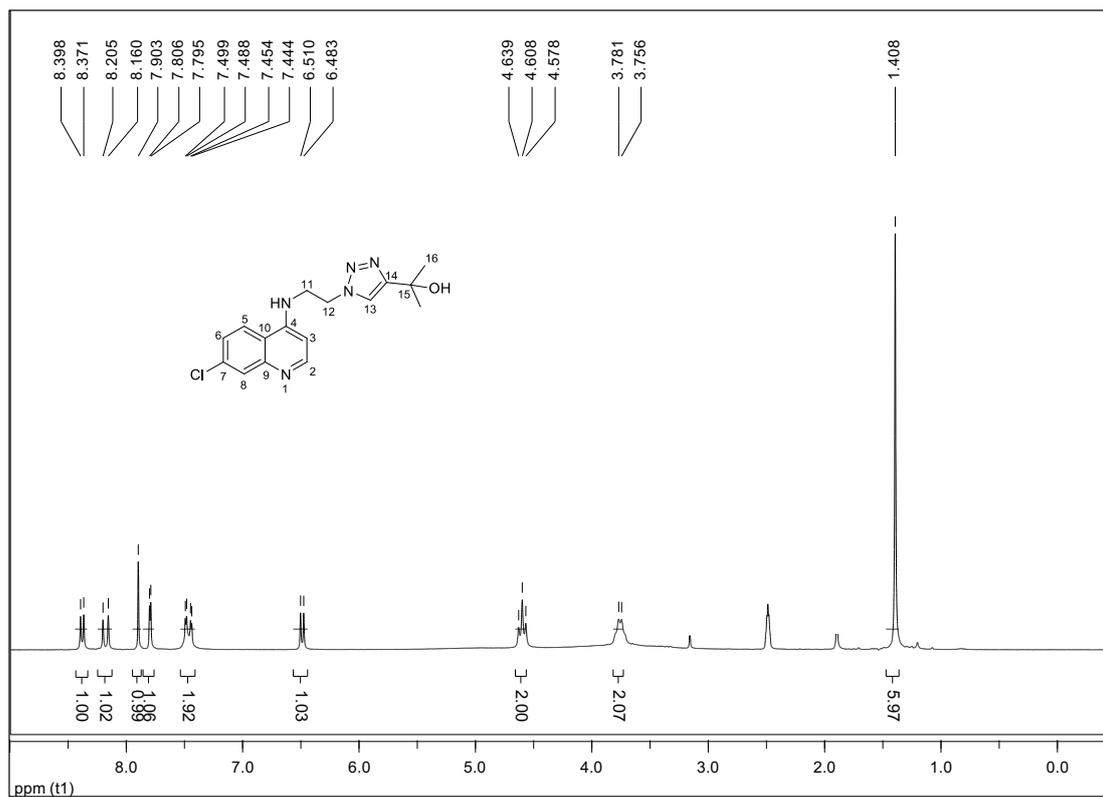


Figura 150 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 do composto 79a (50 MHz, DMSO).

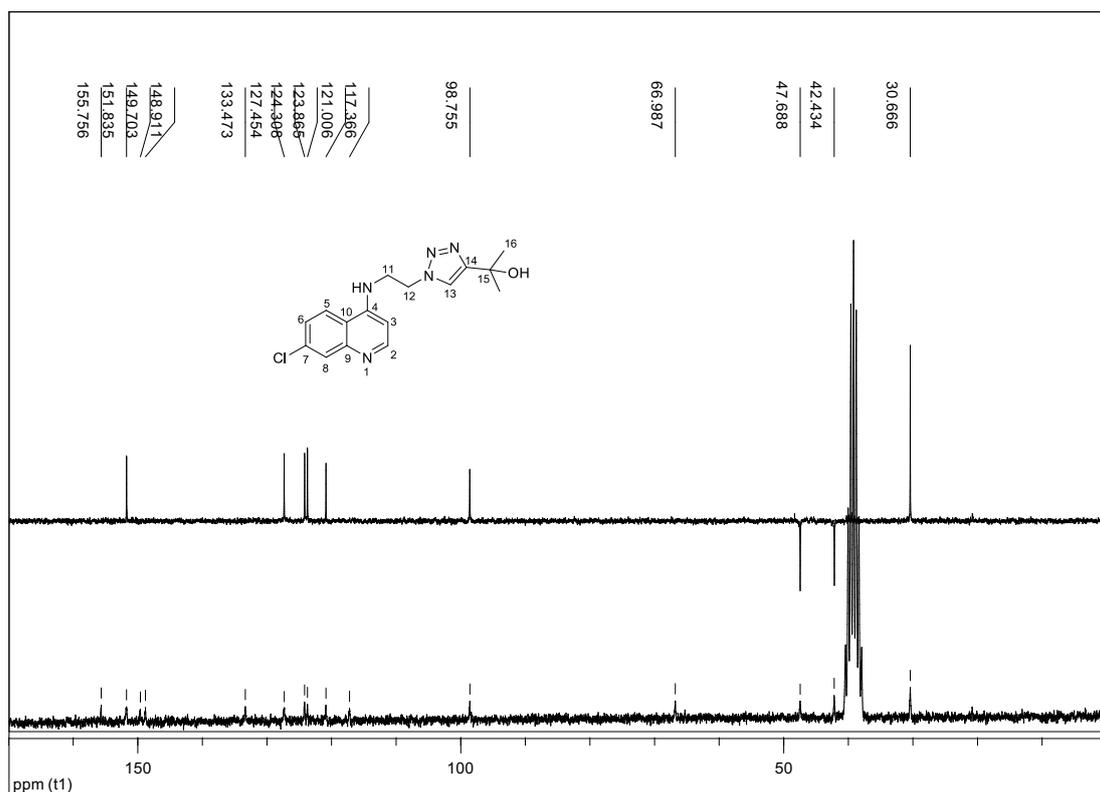


Figura 151 - Espectro de Massas do composto 79a.

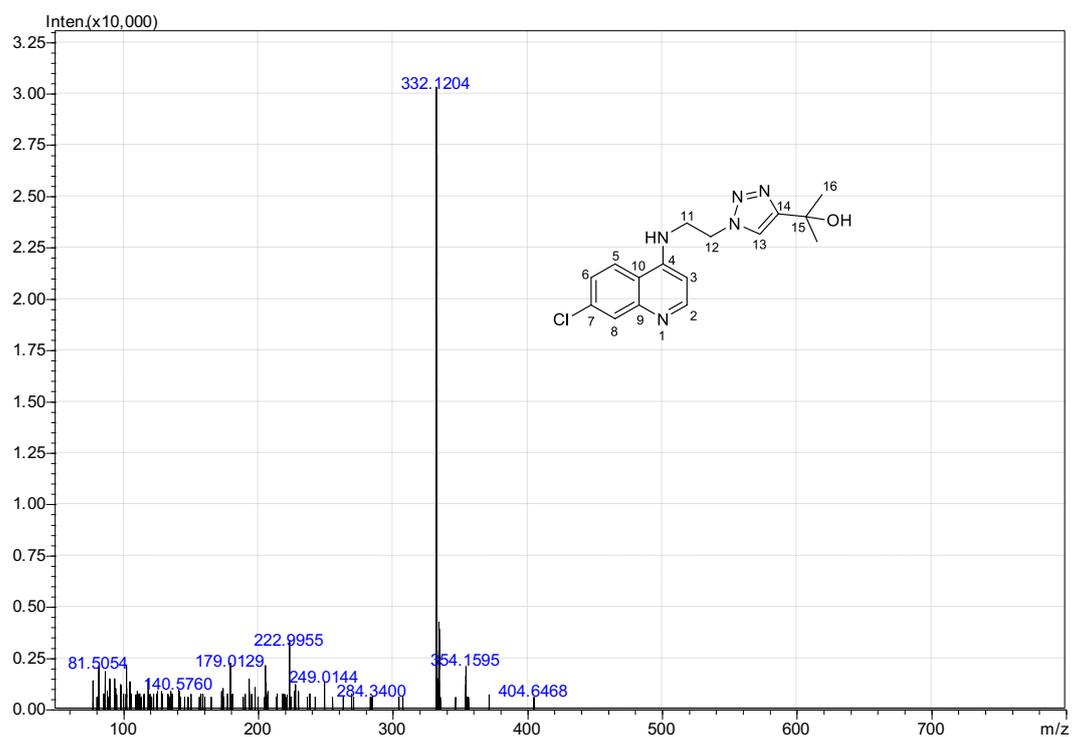


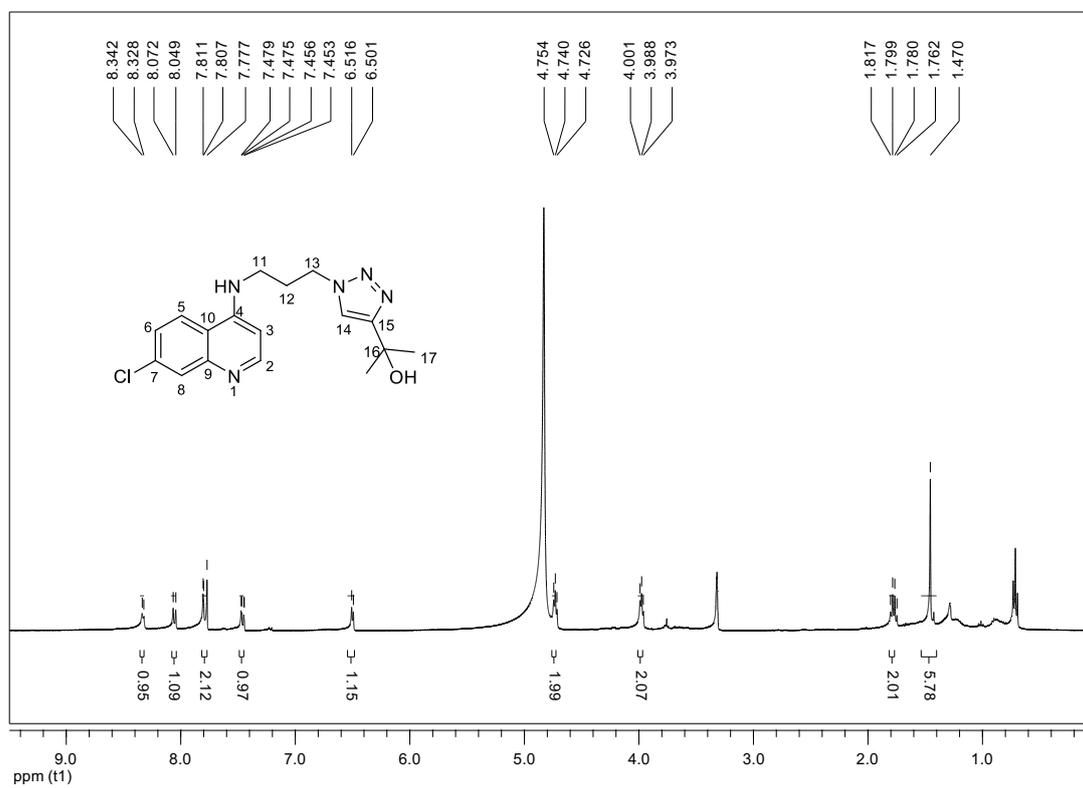
Figura 152 - Espectro de RMN de ^1H do composto 79b (400 MHz, MeOD).

Figura 153 - Espectro de massas do composto 79b.

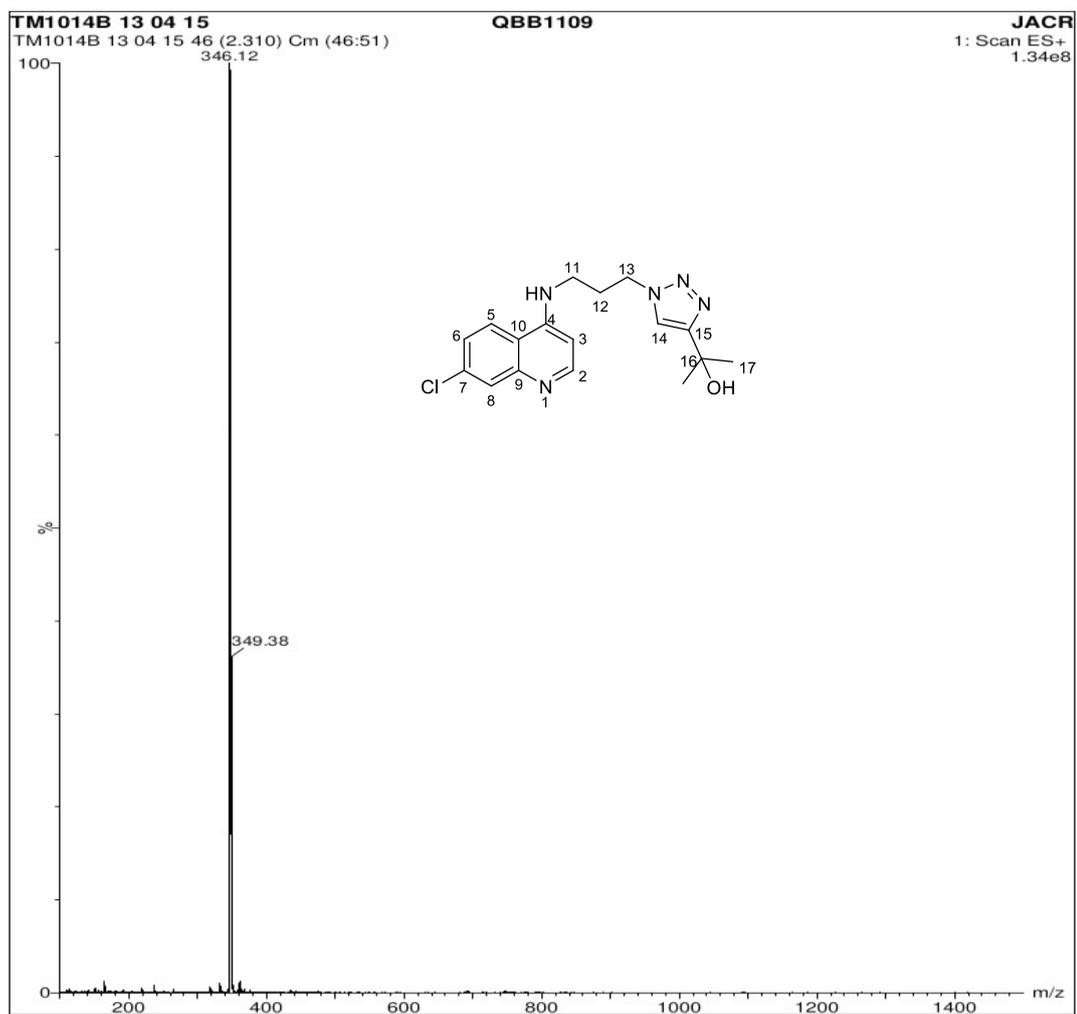


Figura 154 - Espectro no infravermelho do composto 80a (ATR).

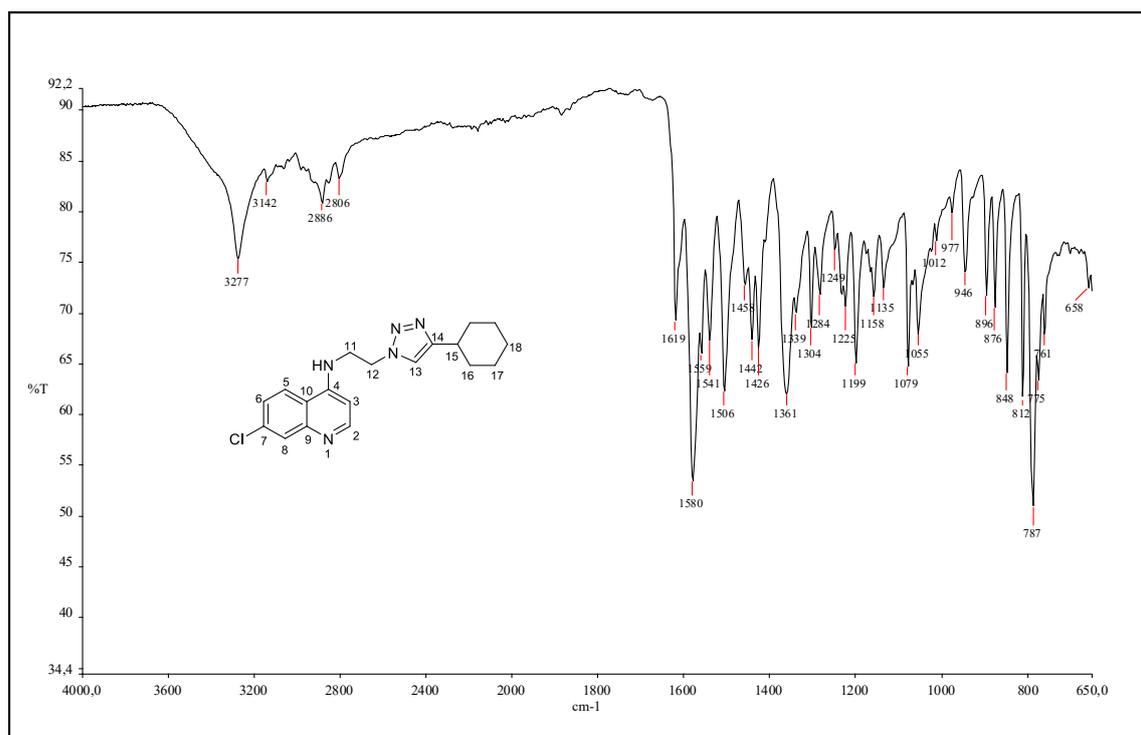


Figura 155 - Espectro de RMN de ^1H do composto 80a (200 MHz, MeOD).

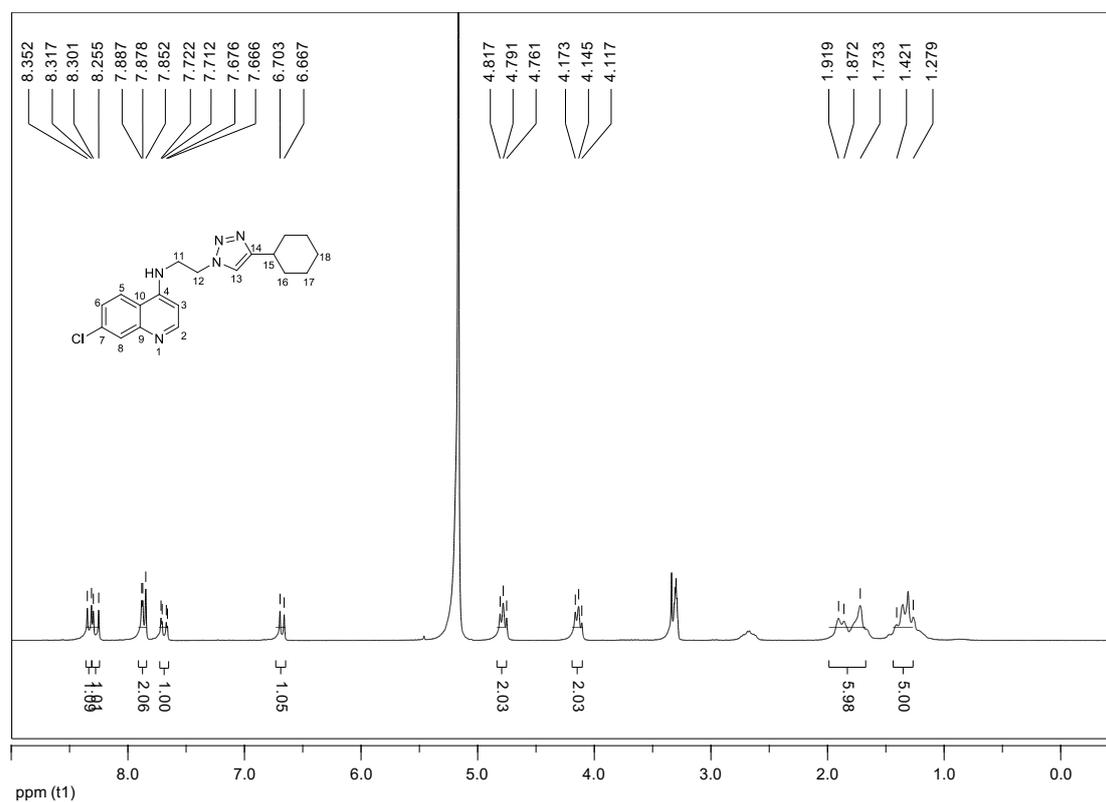


Figura 156 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 80a (50 MHz, DMSO).

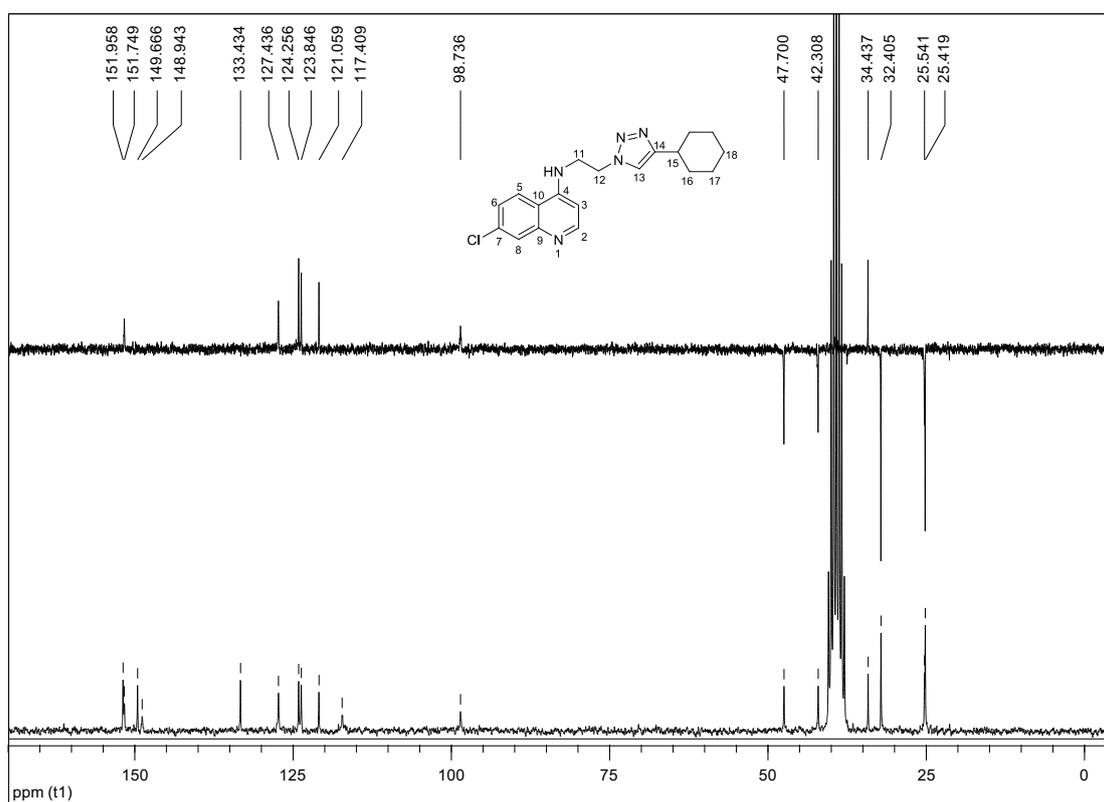


Figura 157 - Espectro de Massas do composto 80a.

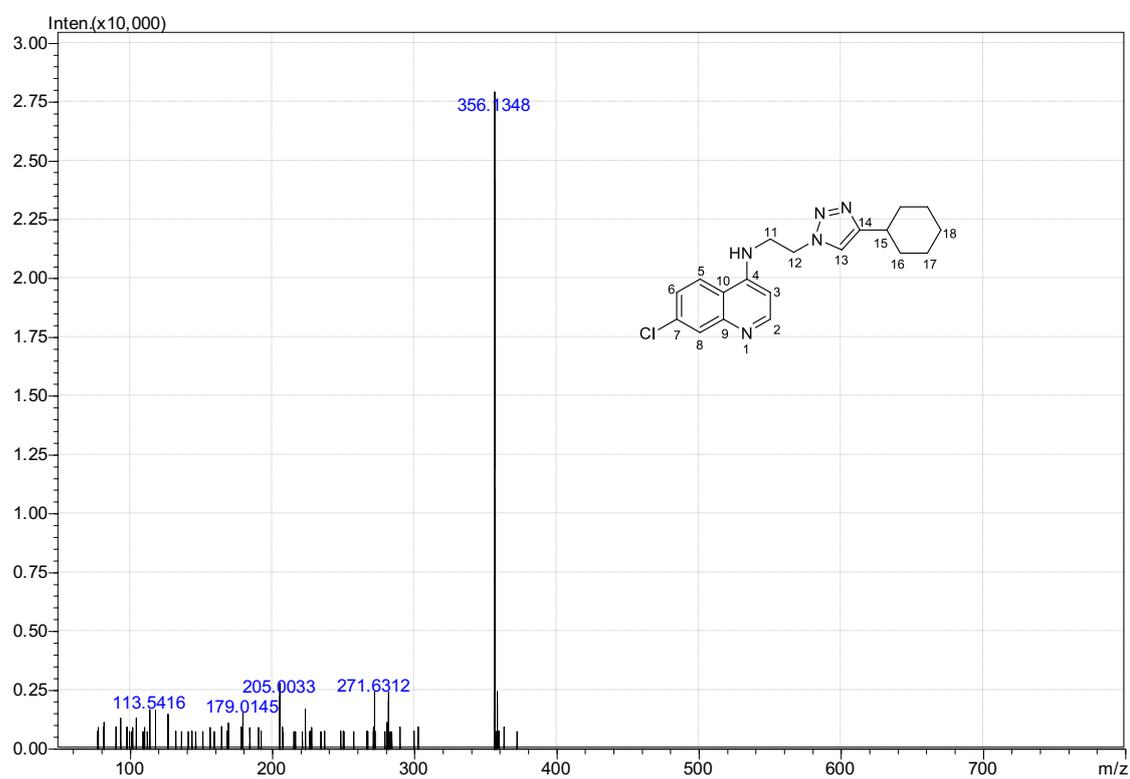


Figura 158 - Espectro no infravermelho do composto 80b (ATR).

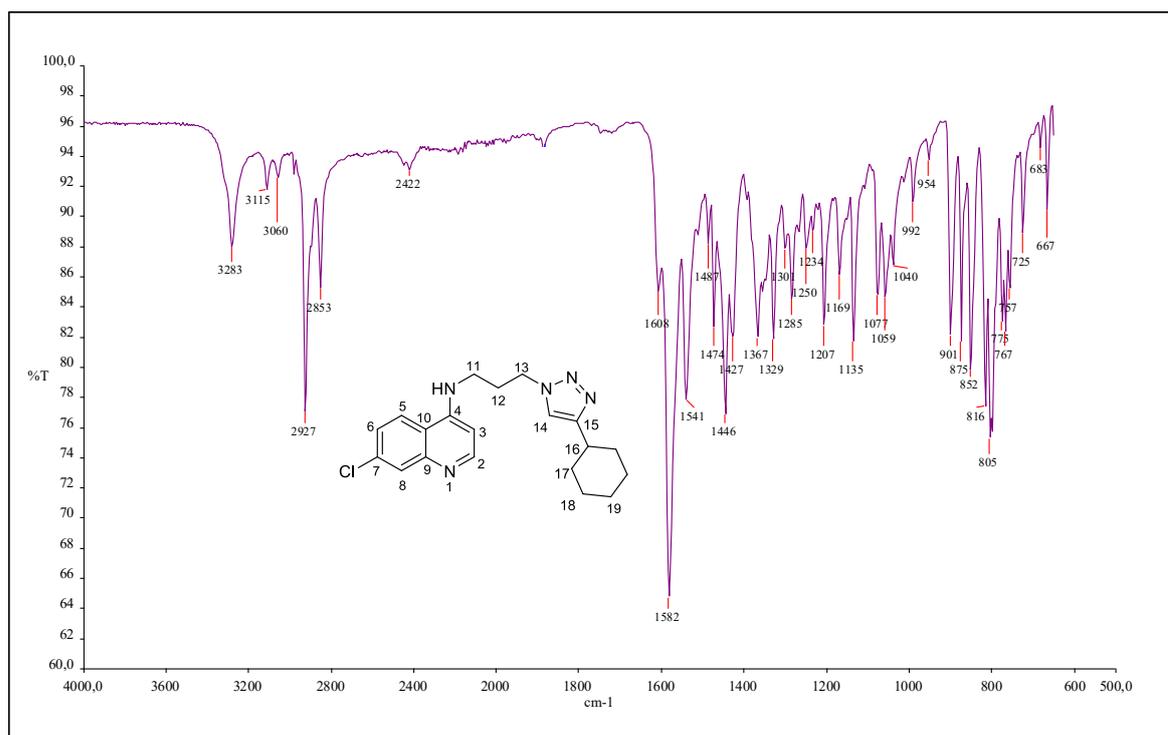


Figura 159 - Espectro de RMN de ¹H do composto 80b (200 MHz, MeOD).

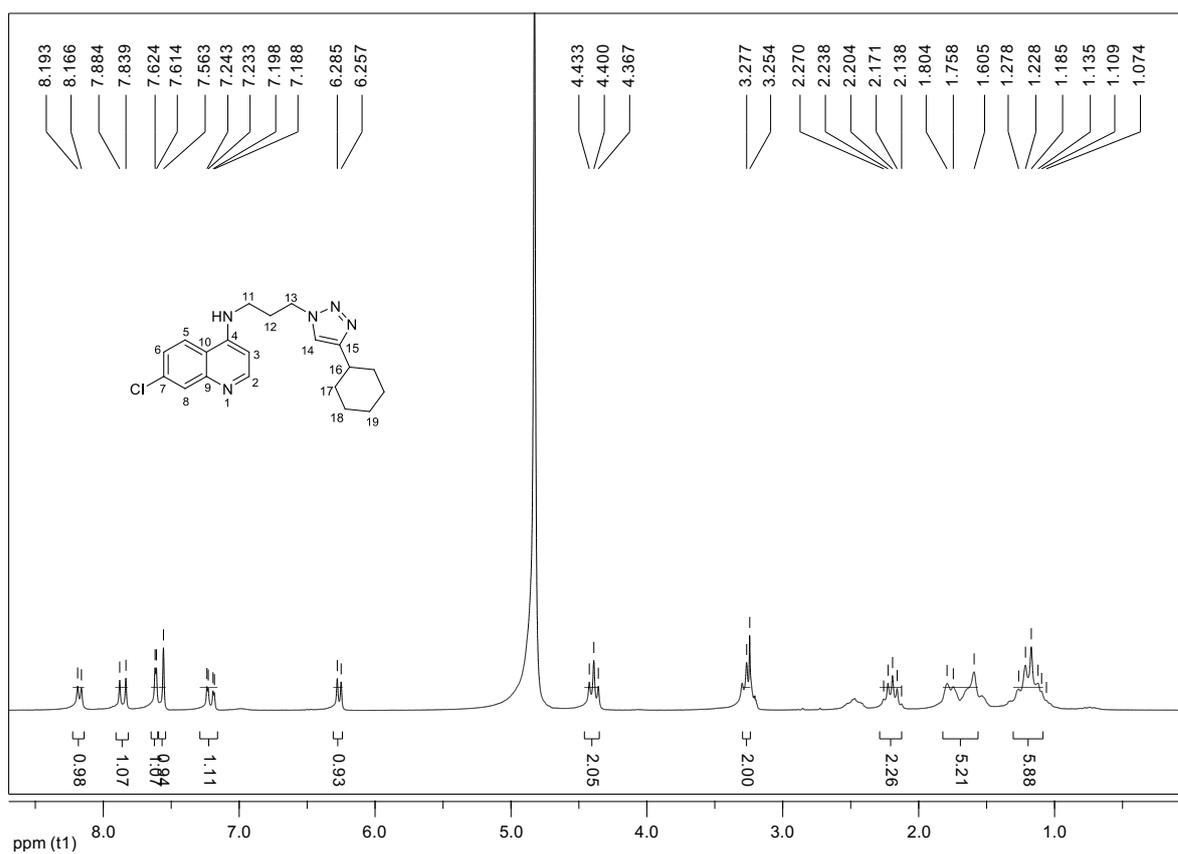


Figura 160 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 80b (50 MHz, MeOD).

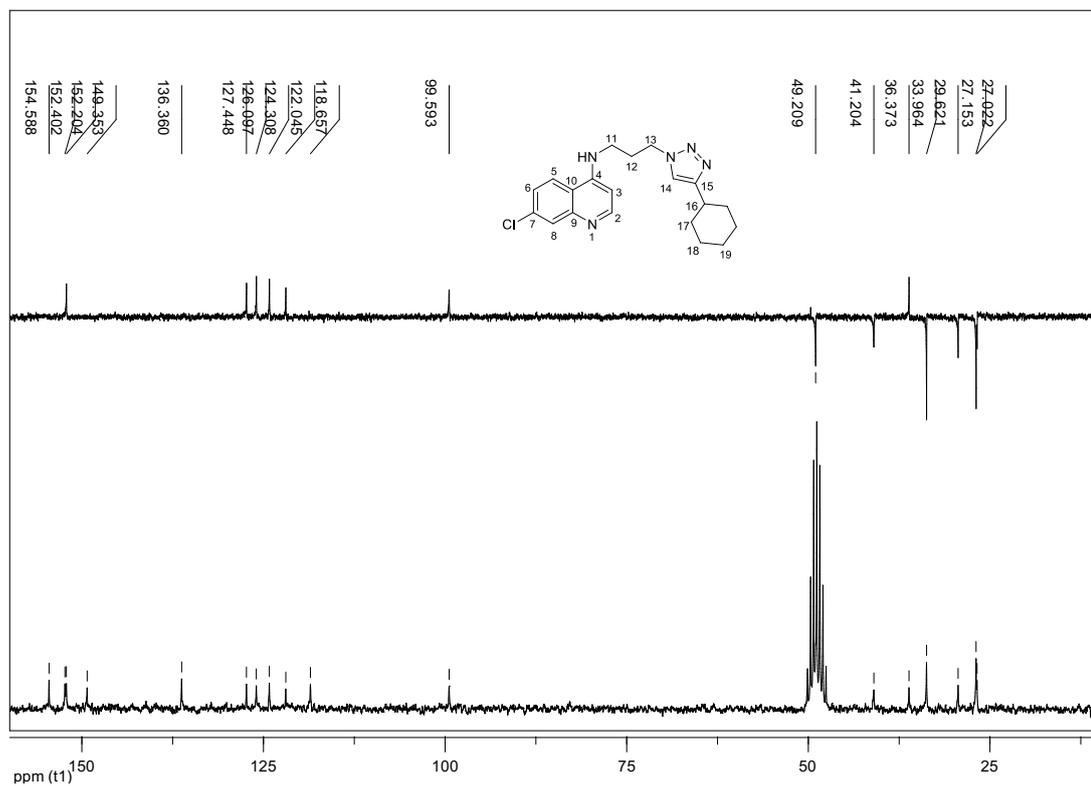


Figura 161 - Espectro de Massas do composto 80b.

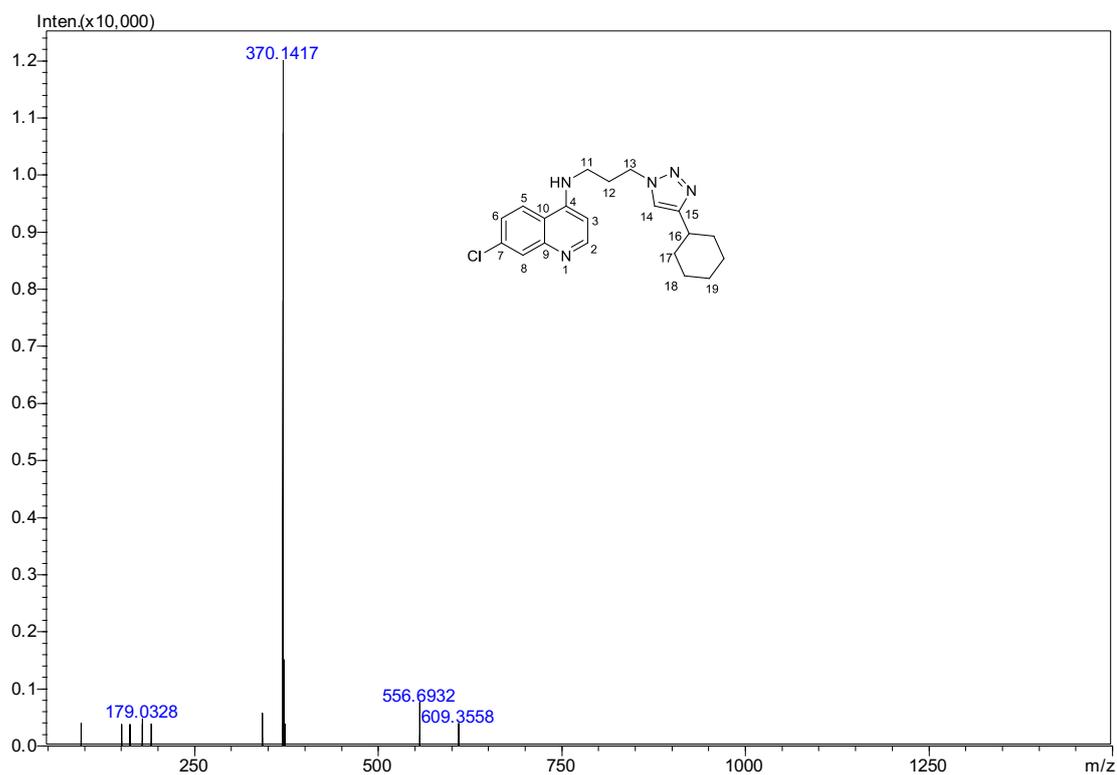


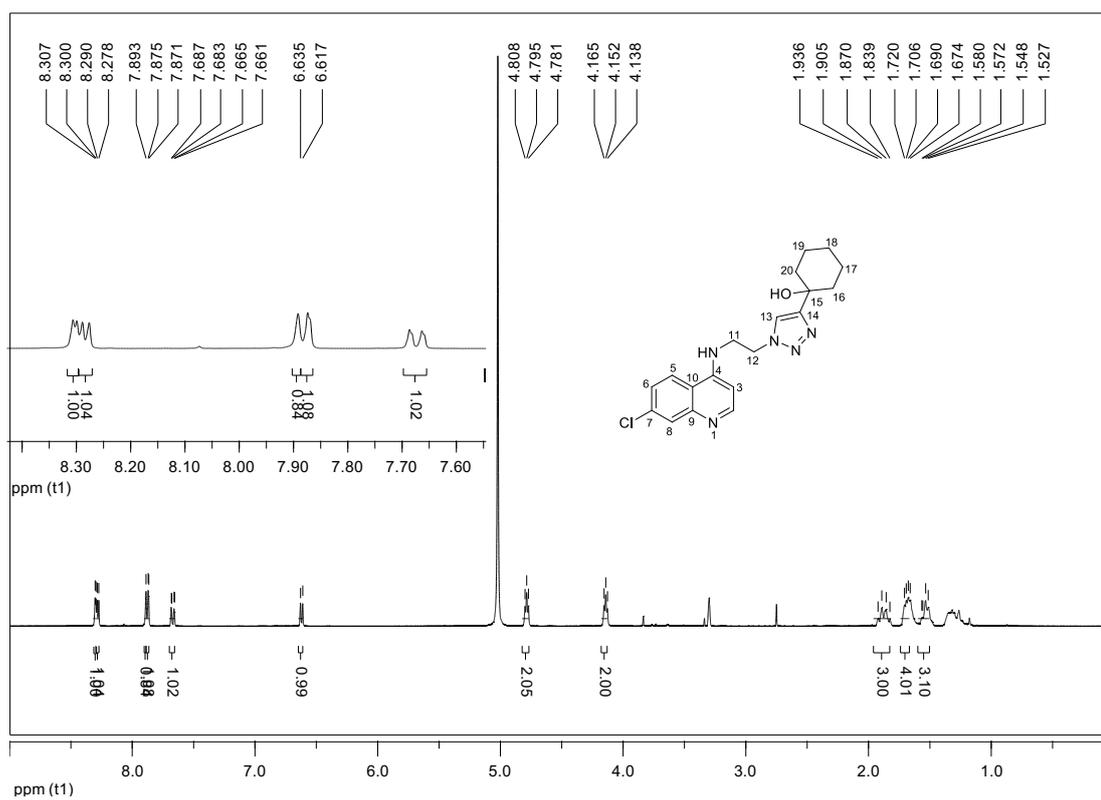
Figura 162 - Espectro de RMN de ^1H do composto 81a (400 MHz, MeOD).

Figura 163 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 81a (100 MHz, MeOD).

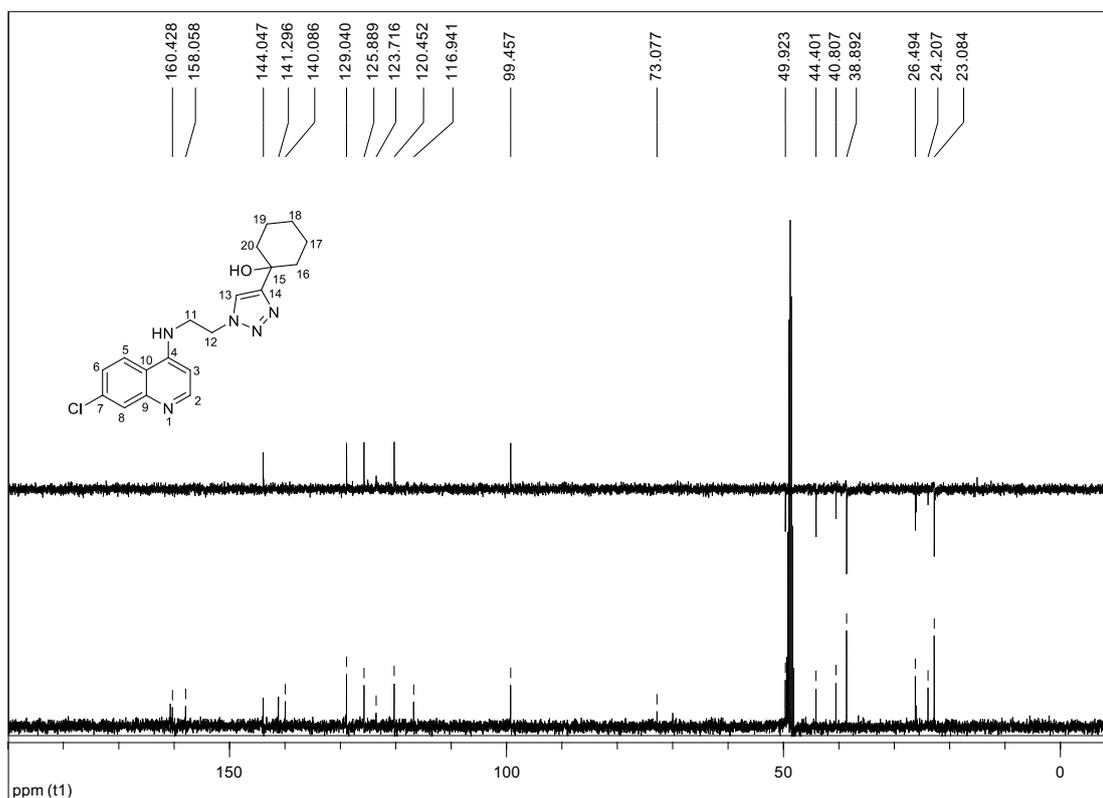


Figura 164 - Espectro de RMN de ^1H do composto 82a (400 MHz, MeOD).

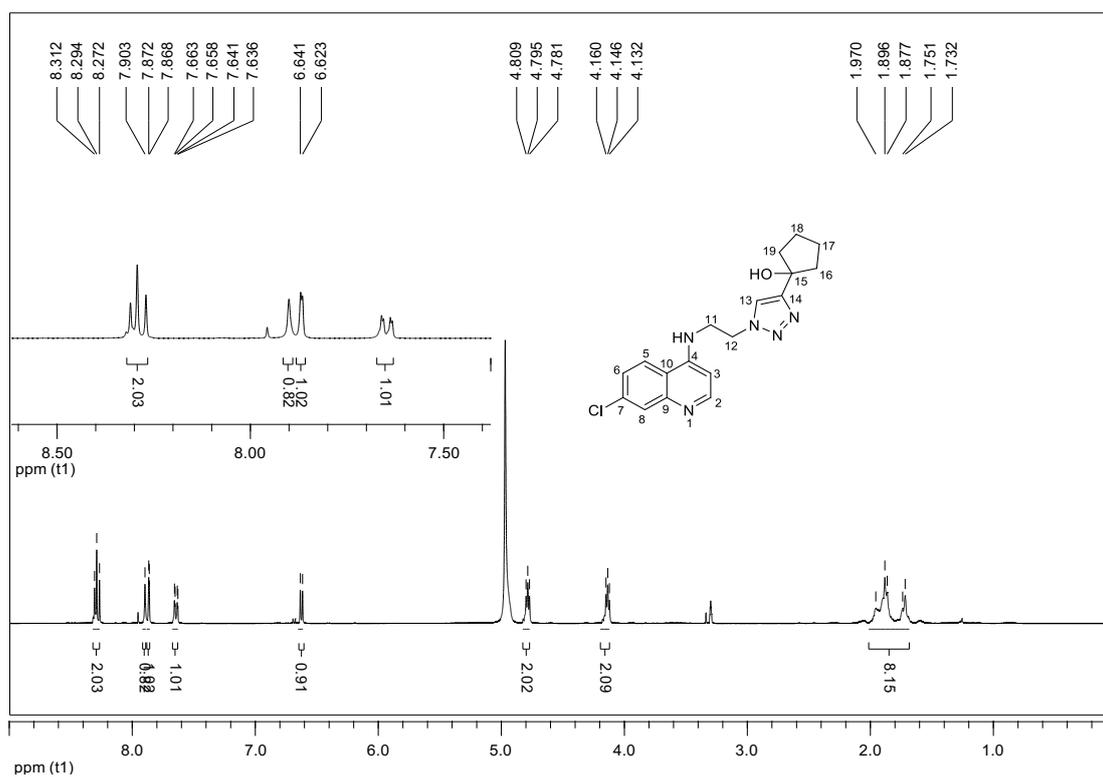


Figura 165 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 82a (100 MHz, MeOD).

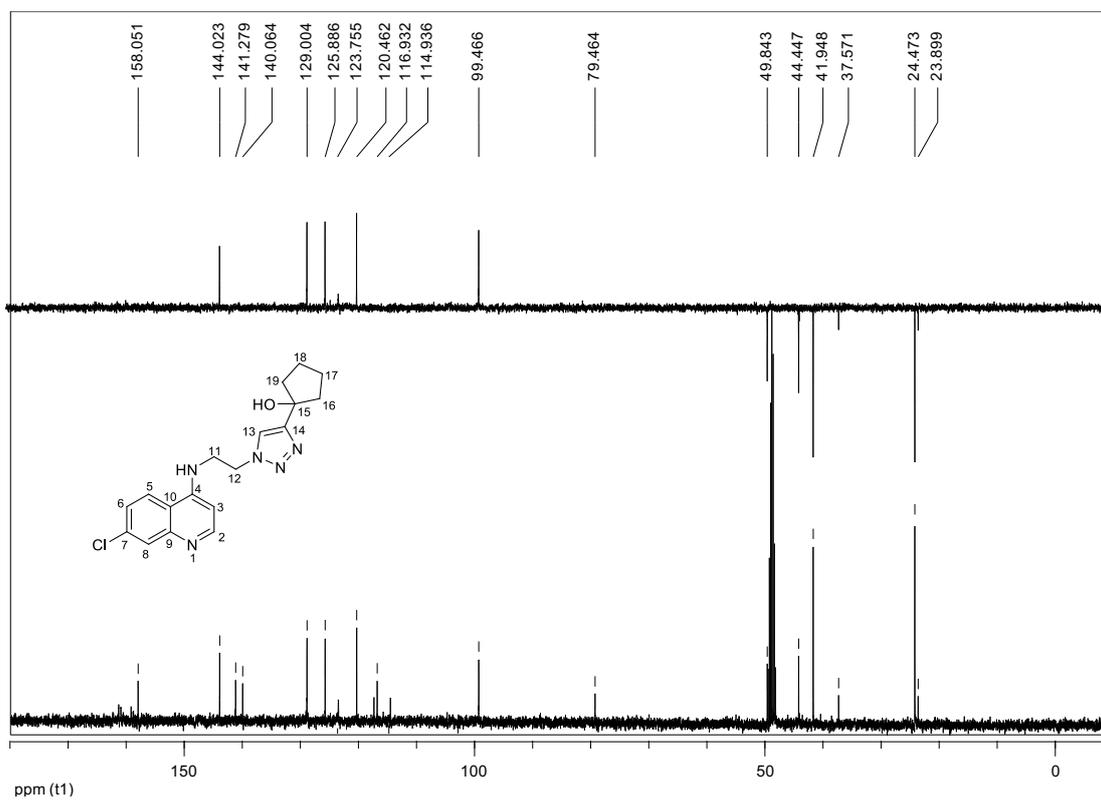


Figura 166 - Espectro no infravermelho do composto 83a (ATR).

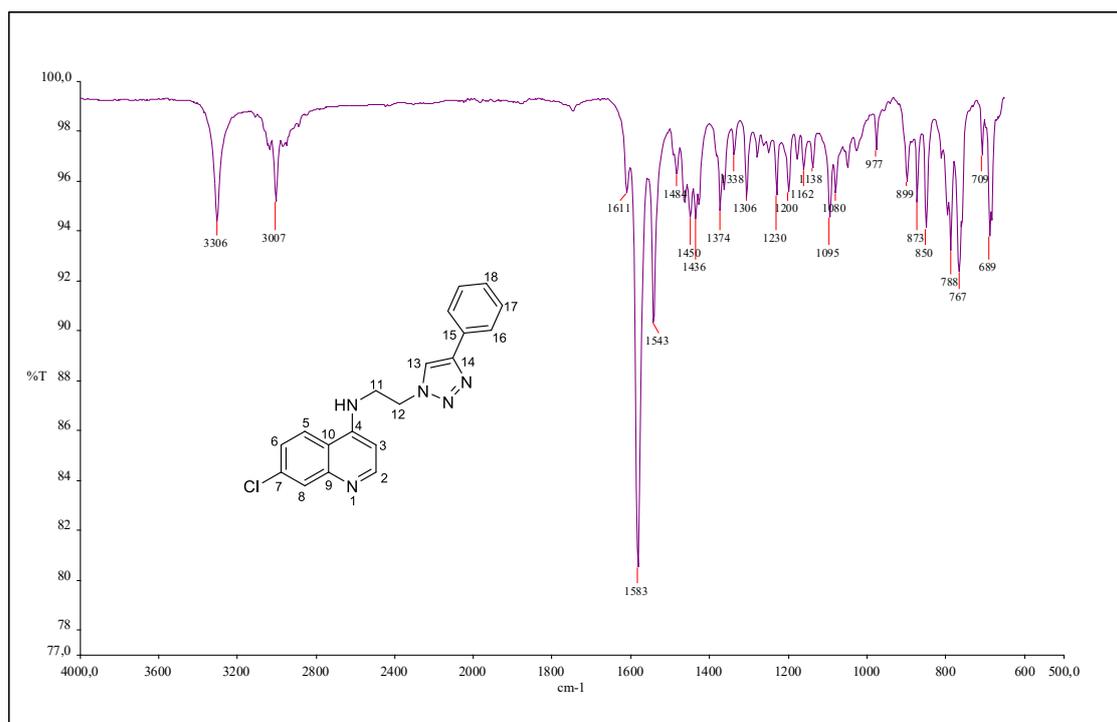


Figura 167 - Espectro de RMN de ¹H do composto 83a (200 MHz, DMSO).

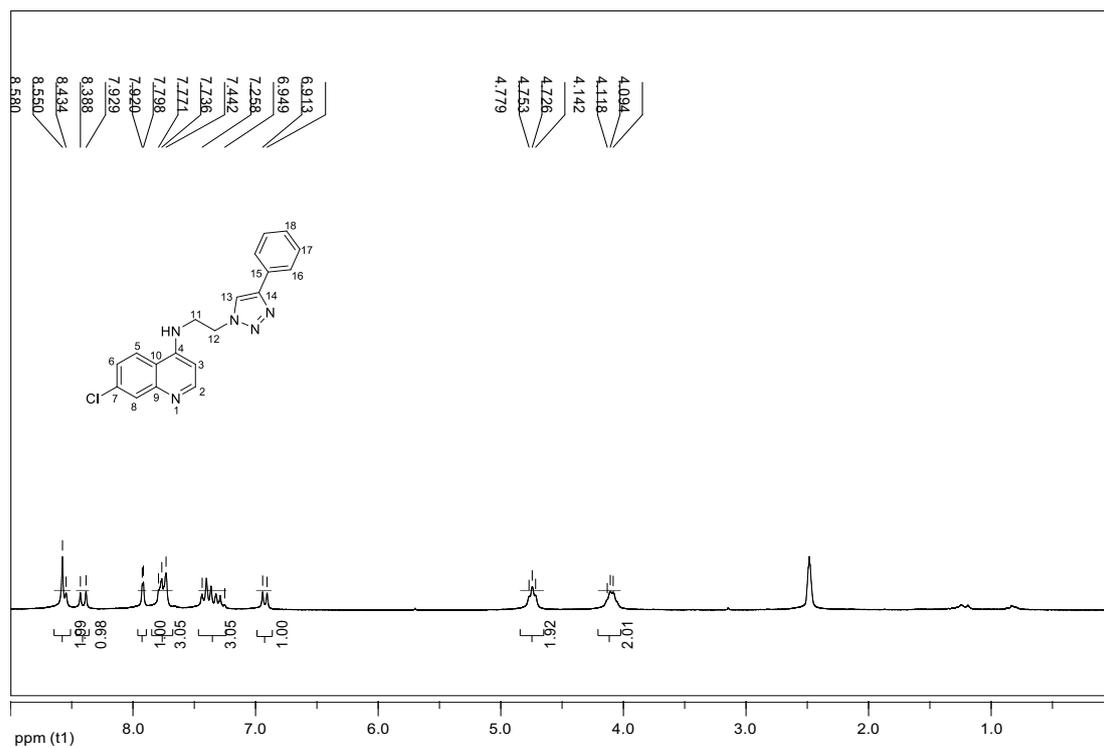


Figura 168 - Espectro de Massas do composto 83a.

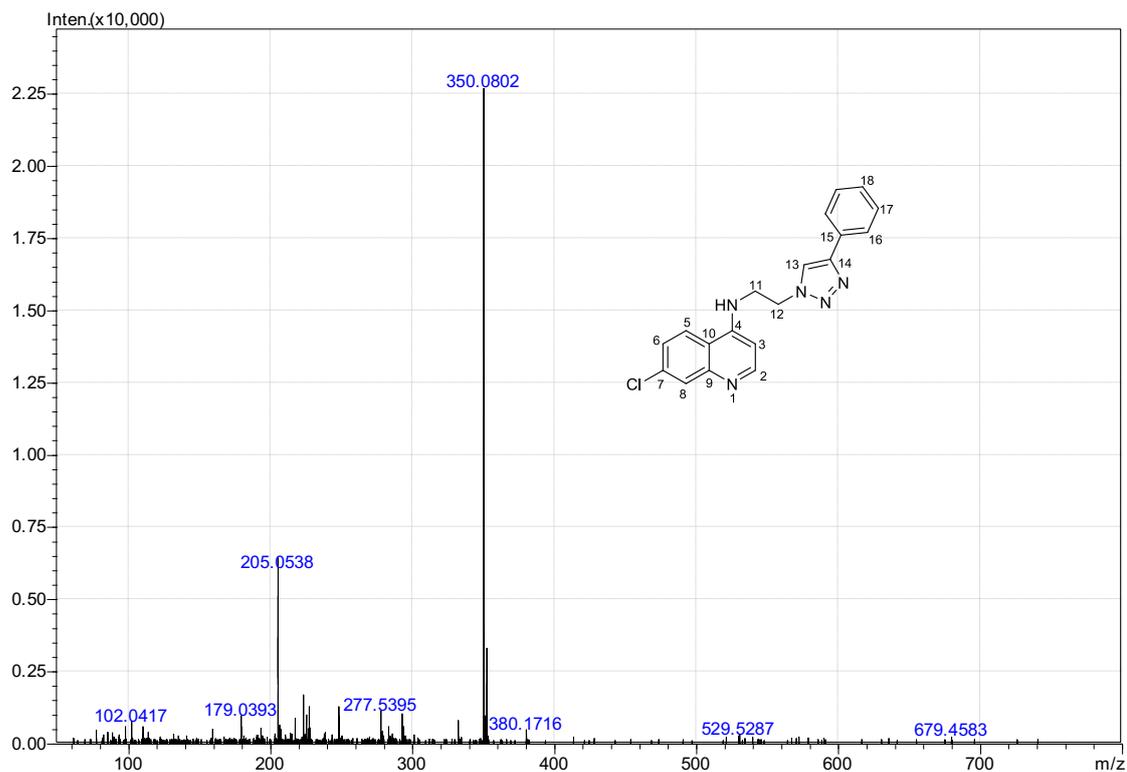


Figura 169 - Espectro no infravermelho do composto 83b (ATR).

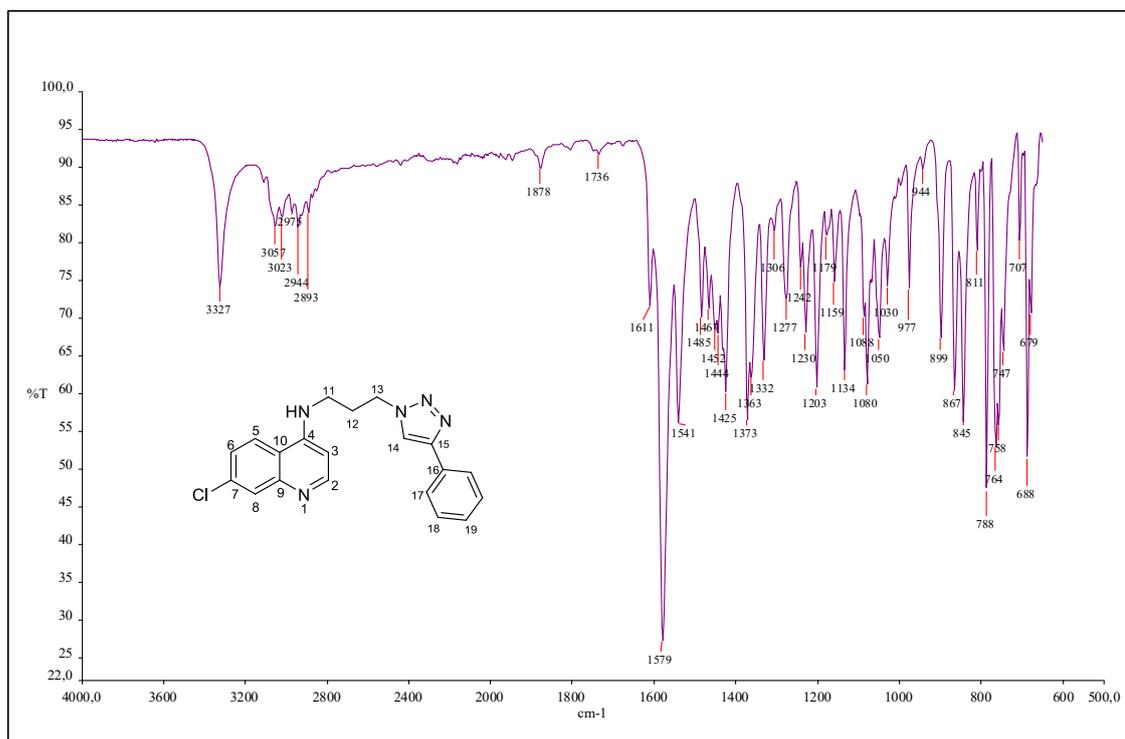


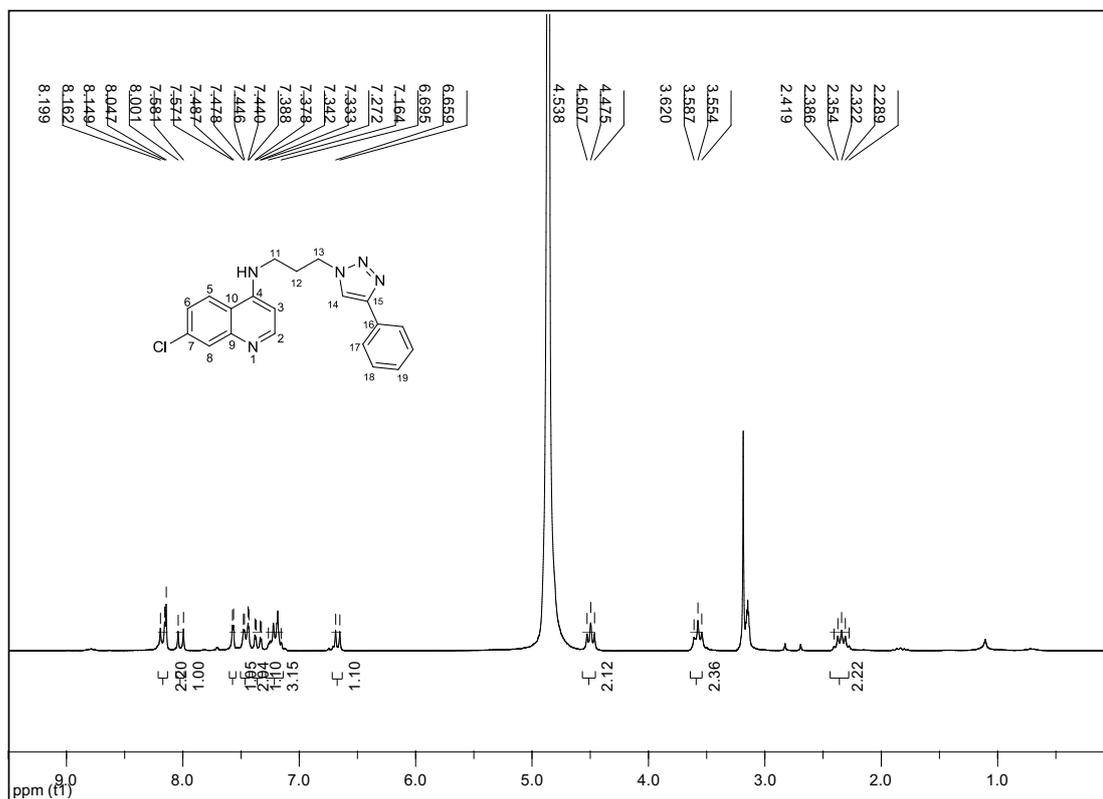
Figura 170 - Espectro de RMN de ^1H do composto 83b (200 MHz, MeOD).

Figura 171 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 83b (50 MHz, DMSO).

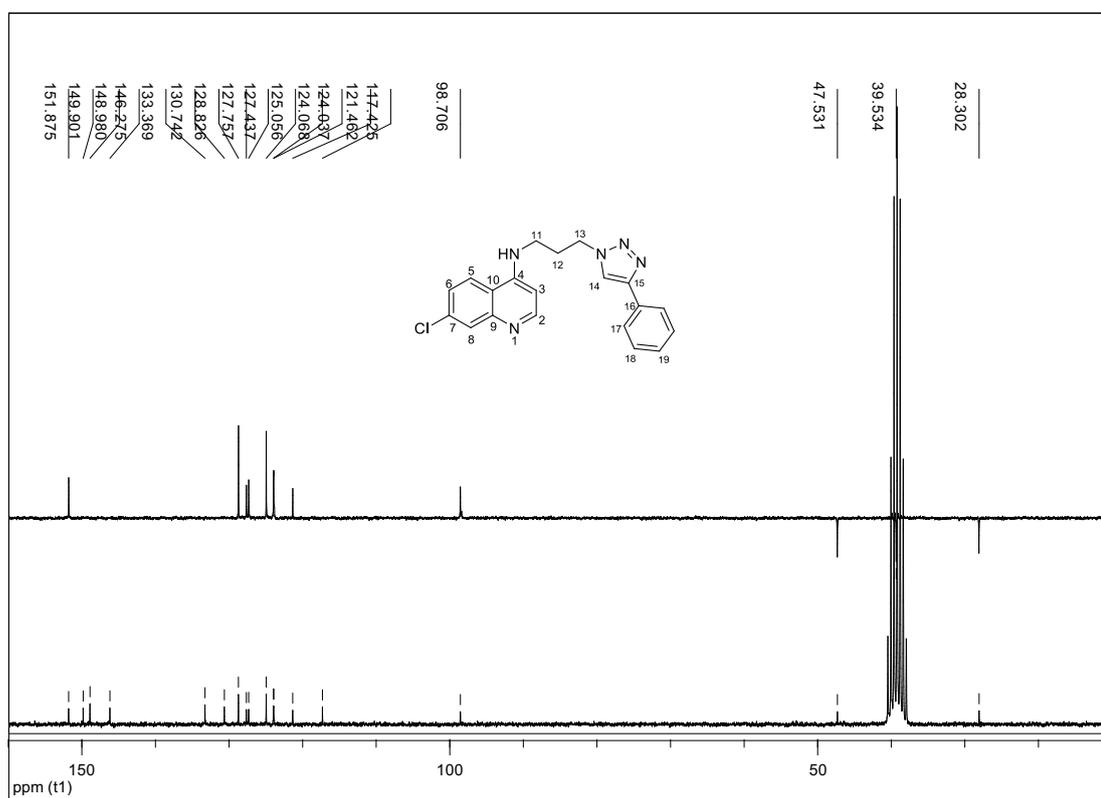


Figura 172 - Espectro de Massas do composto 83b.

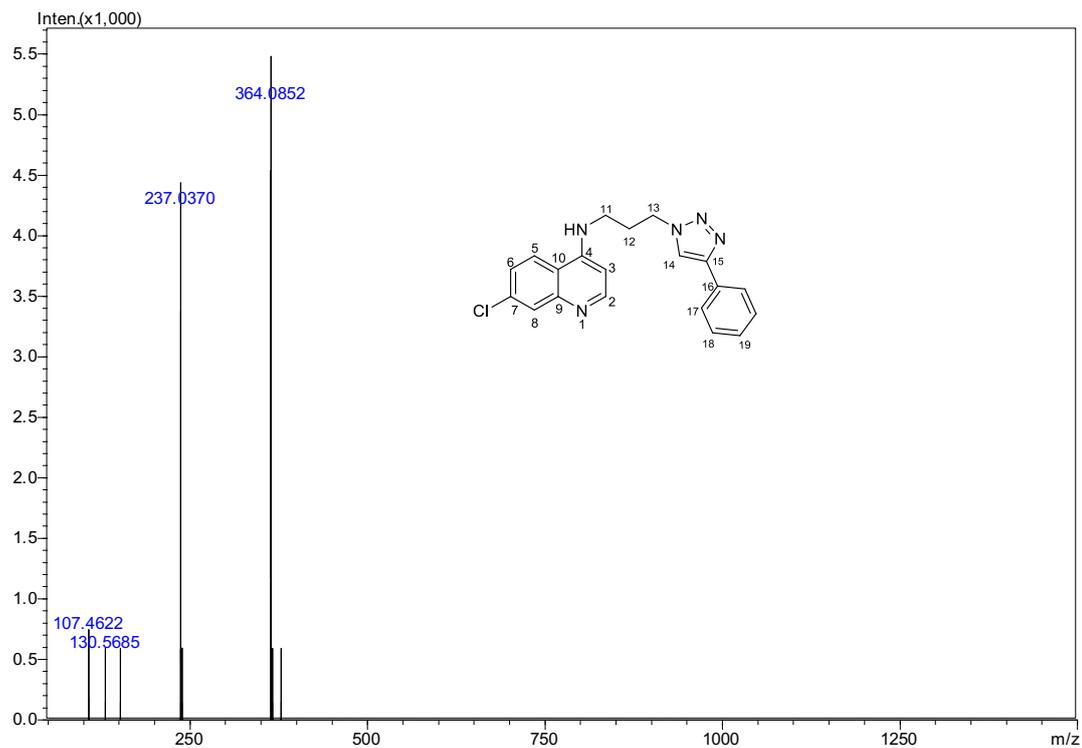


Figura 173 - Espectro no infravermelho do composto 84a (ATR).

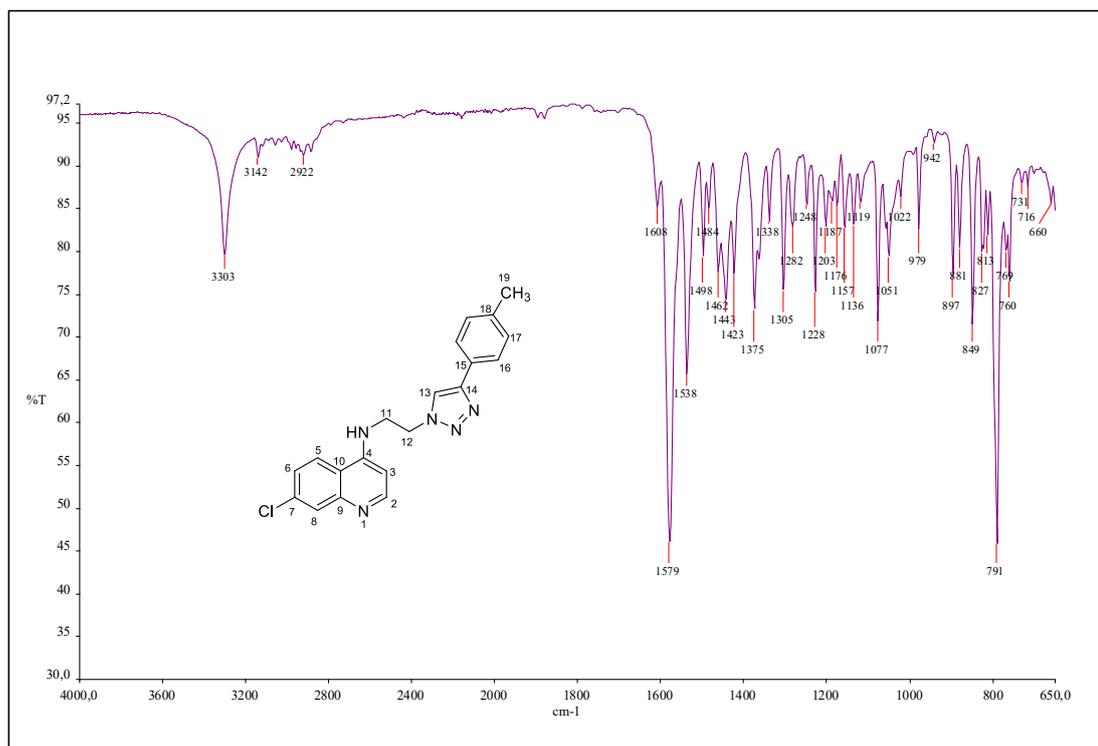


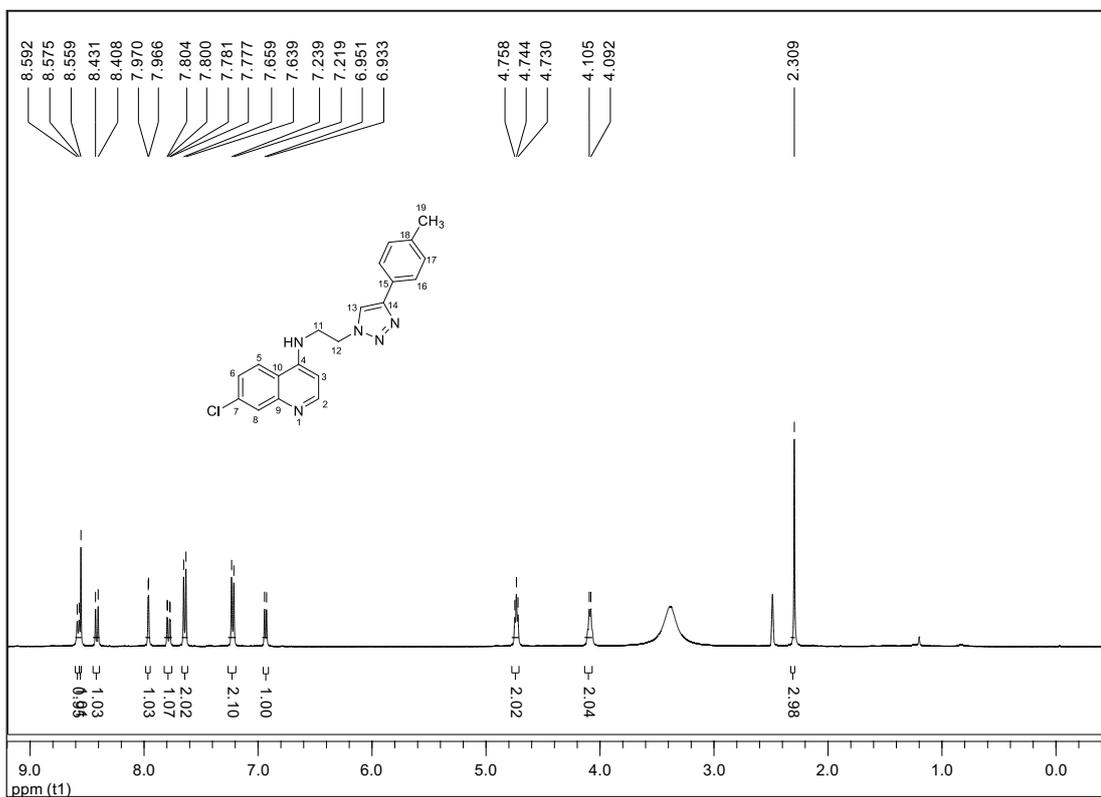
Figura 174 - Espectro de RMN de ^1H do composto 84a (400 MHz, DMSO).

Figura 175 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 84a (100 MHz, DMSO).

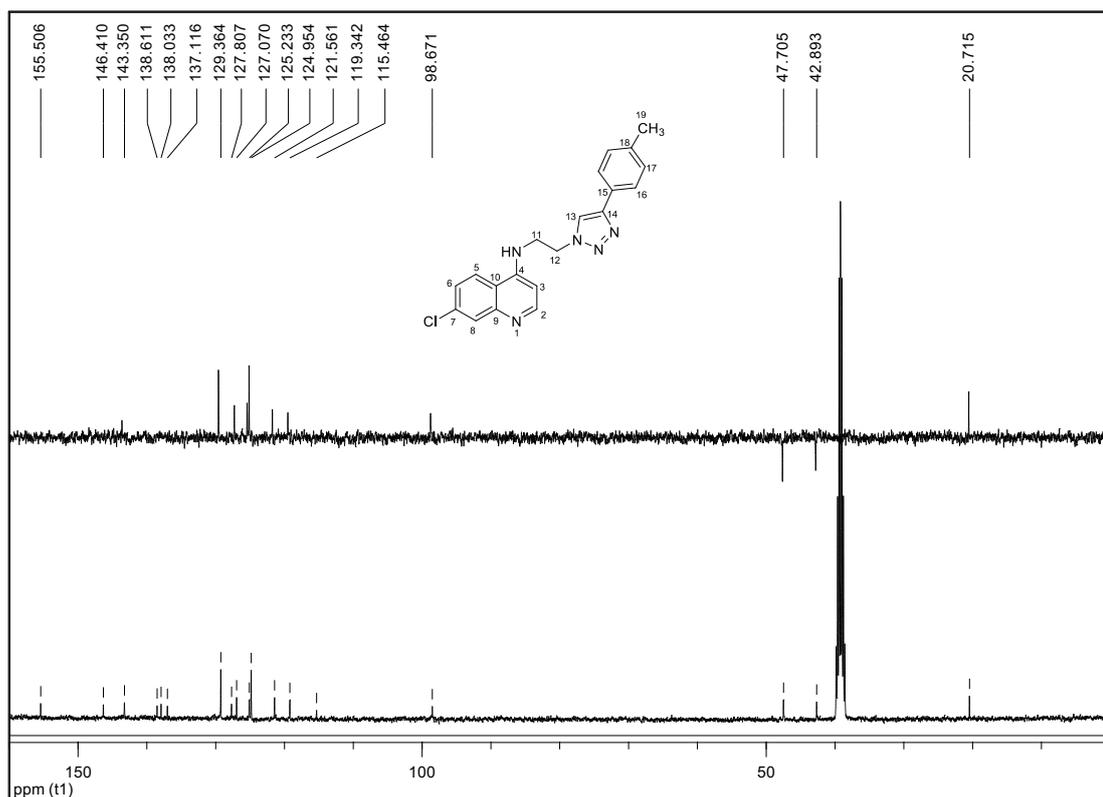


Figura 176 - Espectro de Massas do composto 84a.

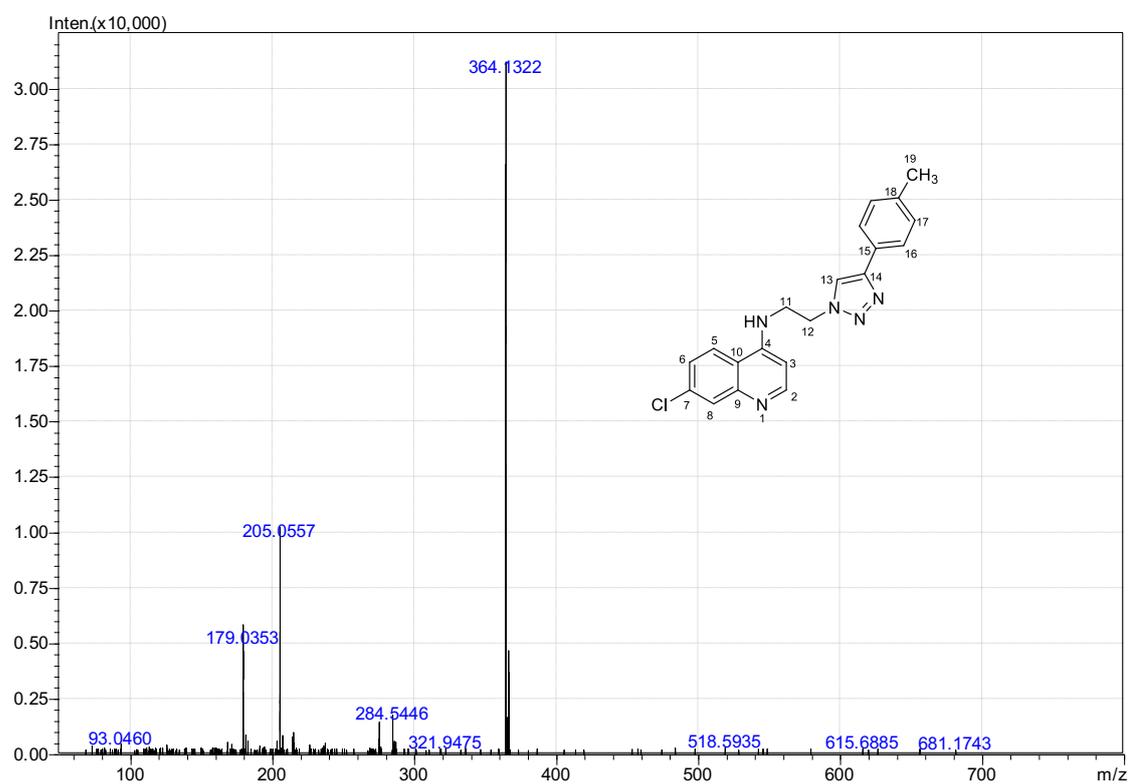


Figura 177 - Espectro no infravermelho do composto 84b (ATR).

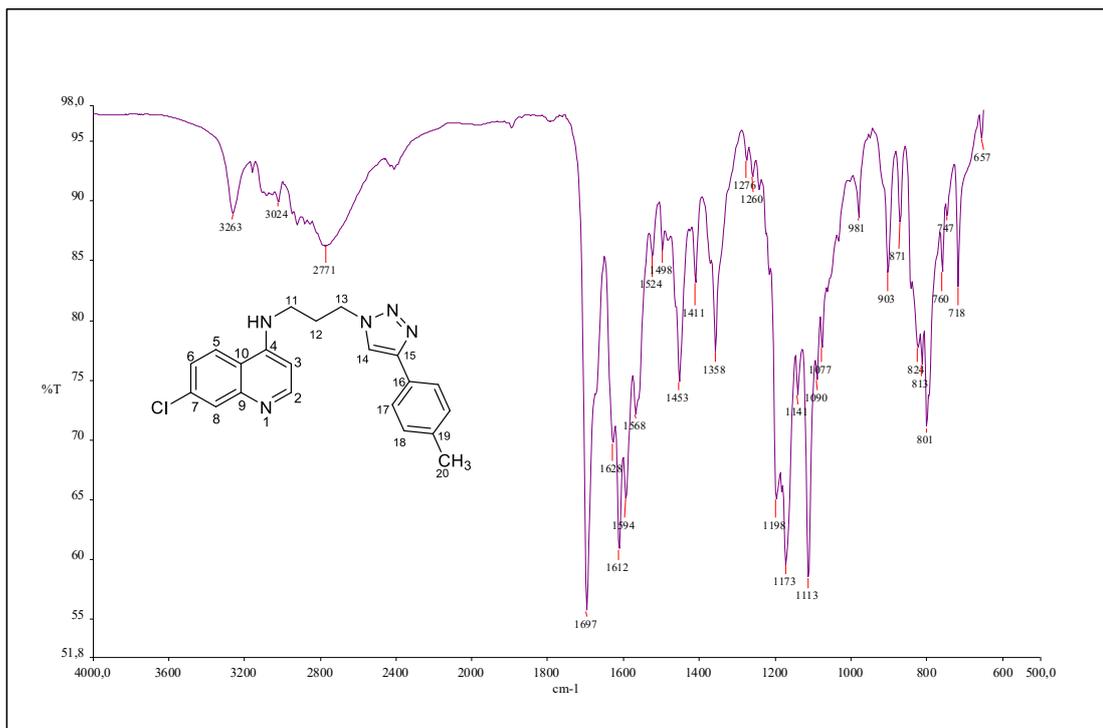


Figura 178 - Espectro de RMN de ¹H do composto 84b (400 MHz, MeOD).

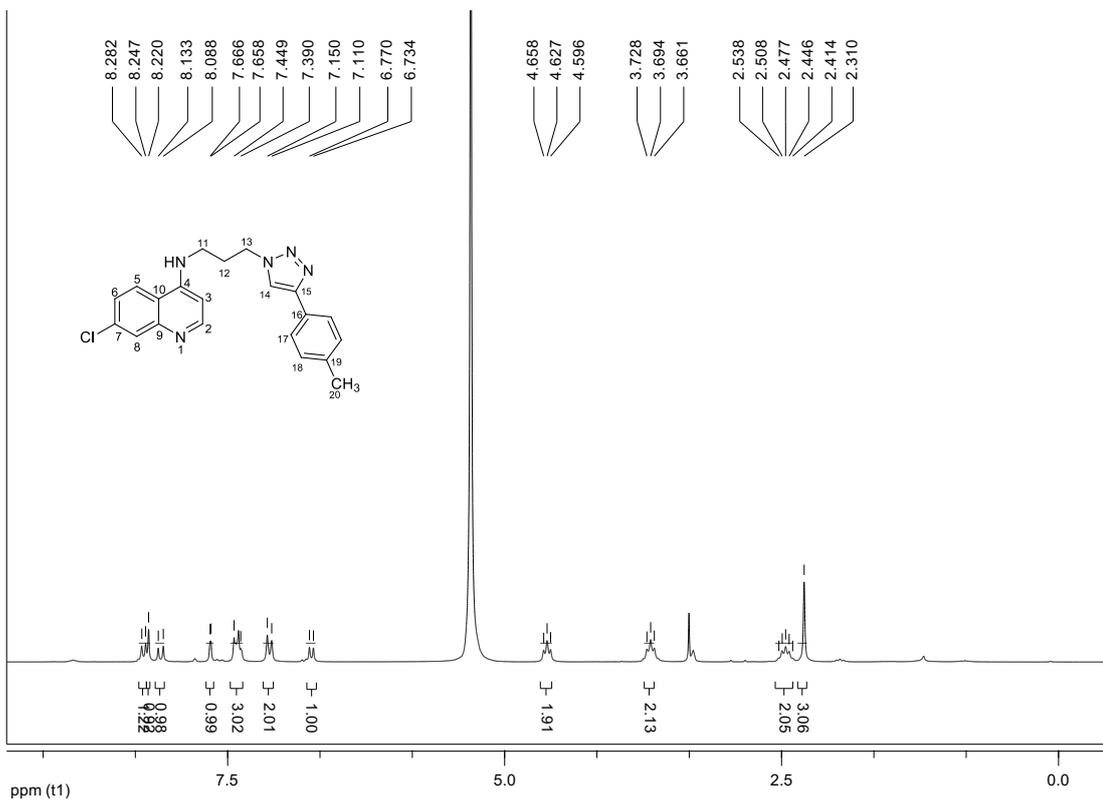


Figura 179 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 84b (100 MHz, MeOD).

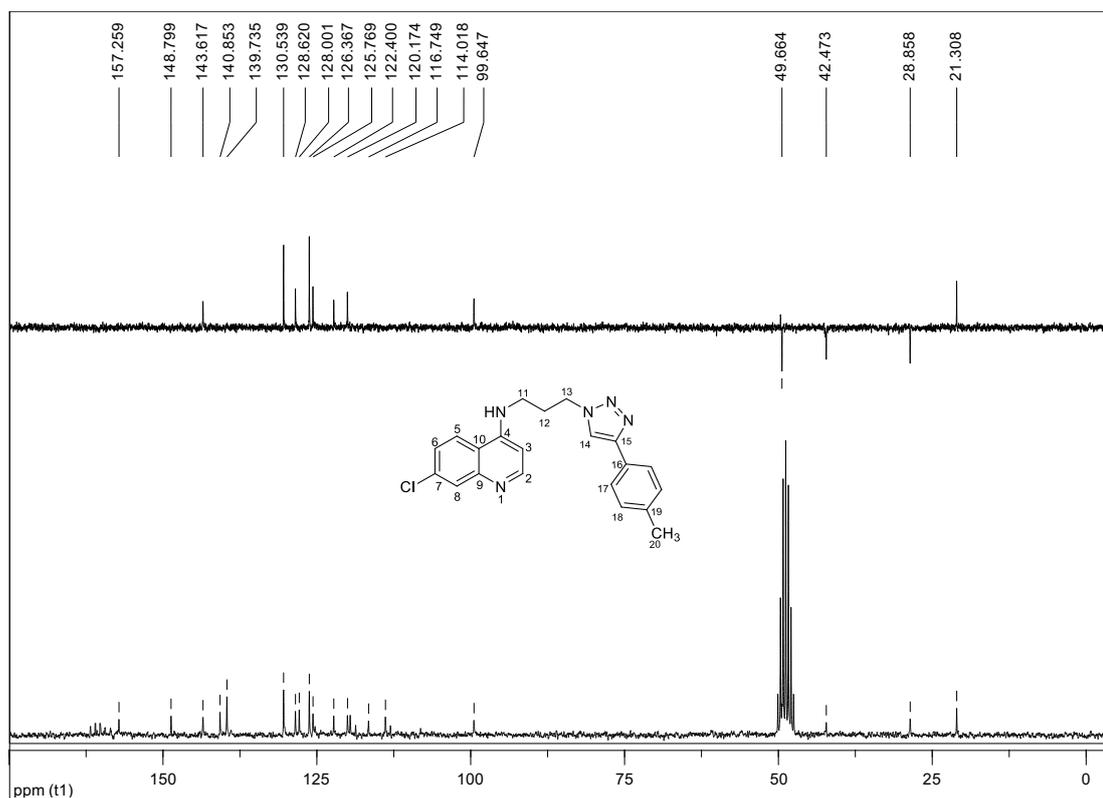


Figura 180 - Espectro de Massas do composto 84b.

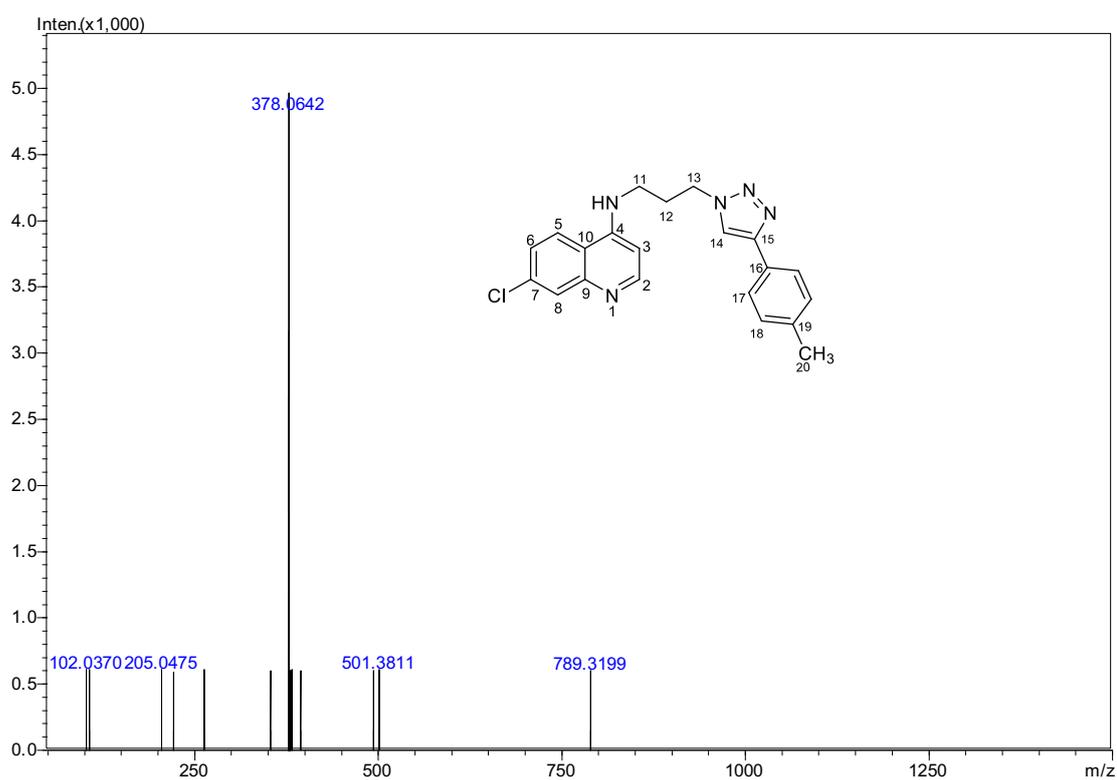


Figura 183 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 85a (50 MHz, DMSO).

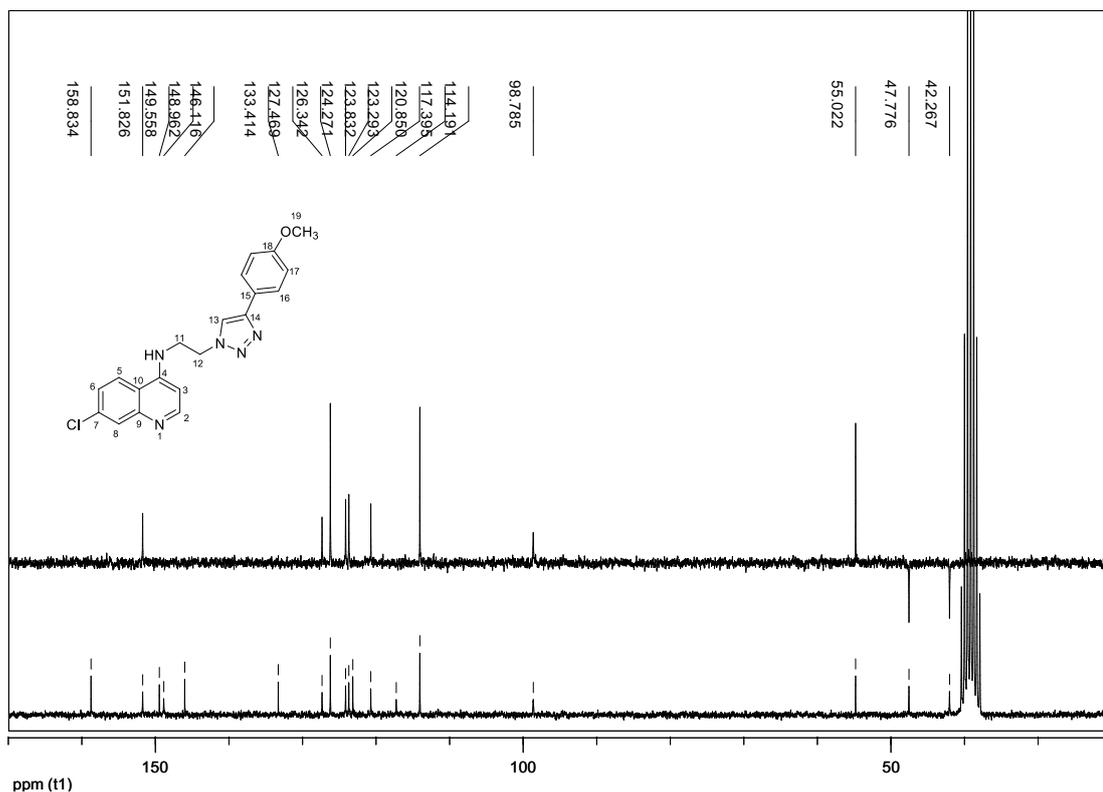


Figura 184 - Espectro de Massas do composto 85a.

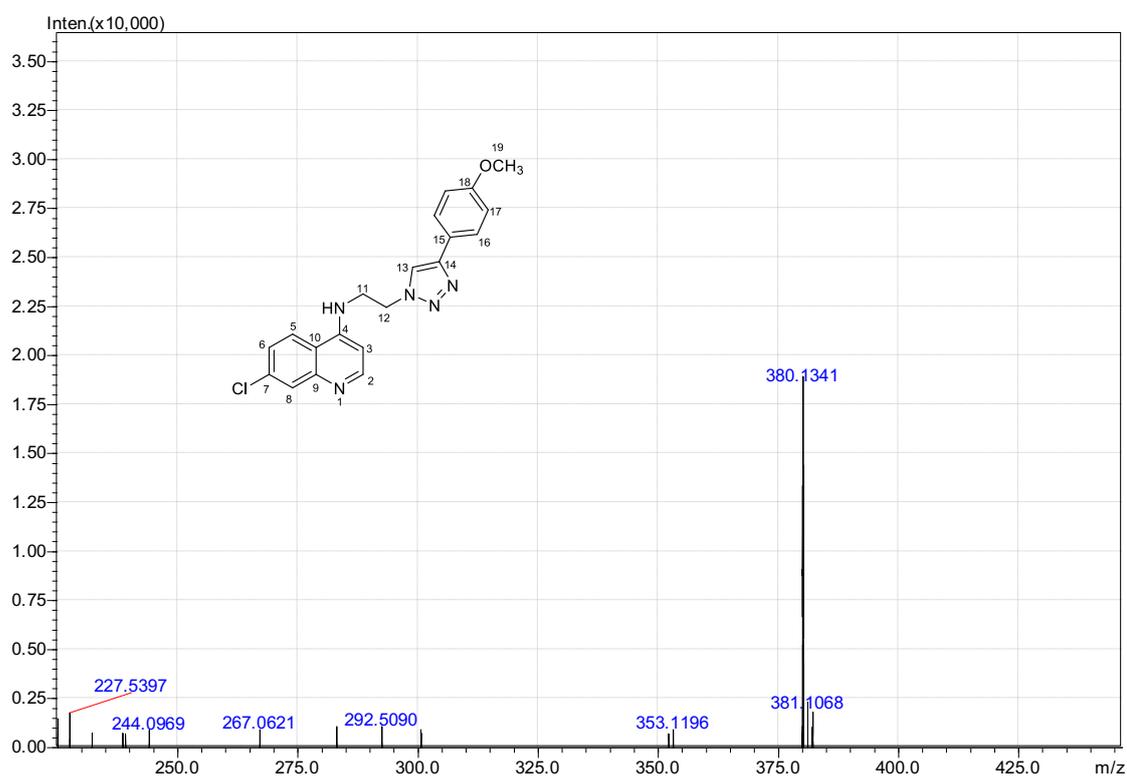


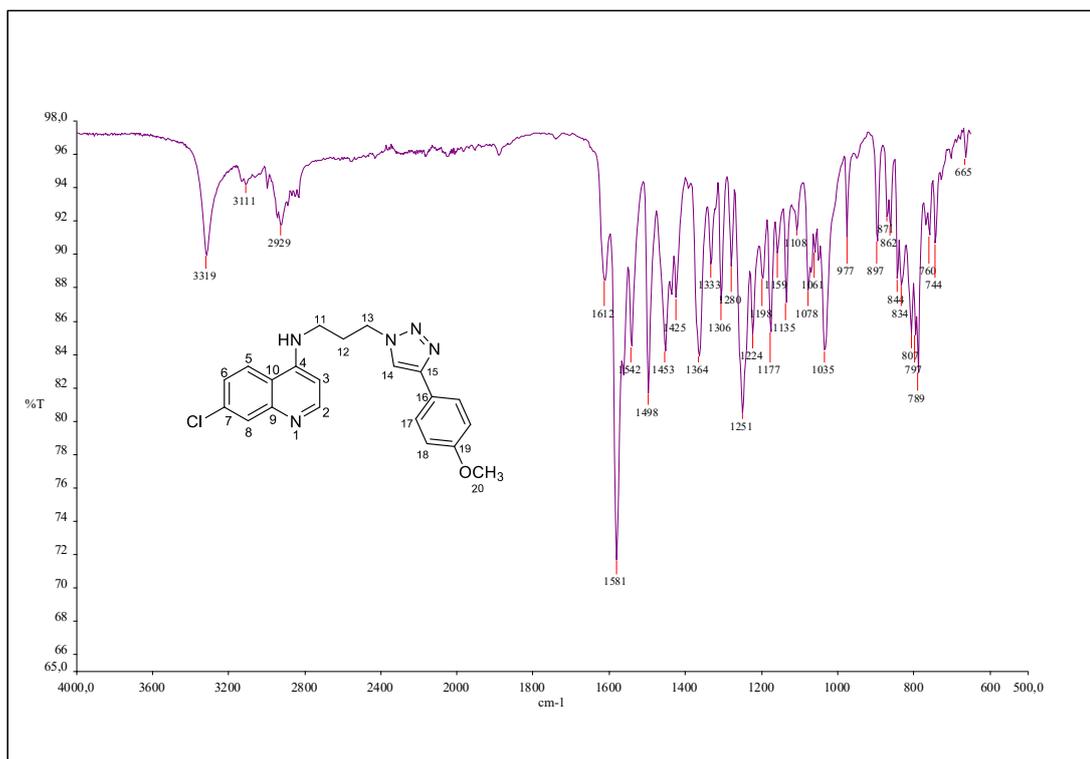
Figura 185 - Espectro no infravermelho do composto 85b (ATR).

Figura 186 - Espectro de RMN de ^1H do composto 85b (200 MHz, MeOD).

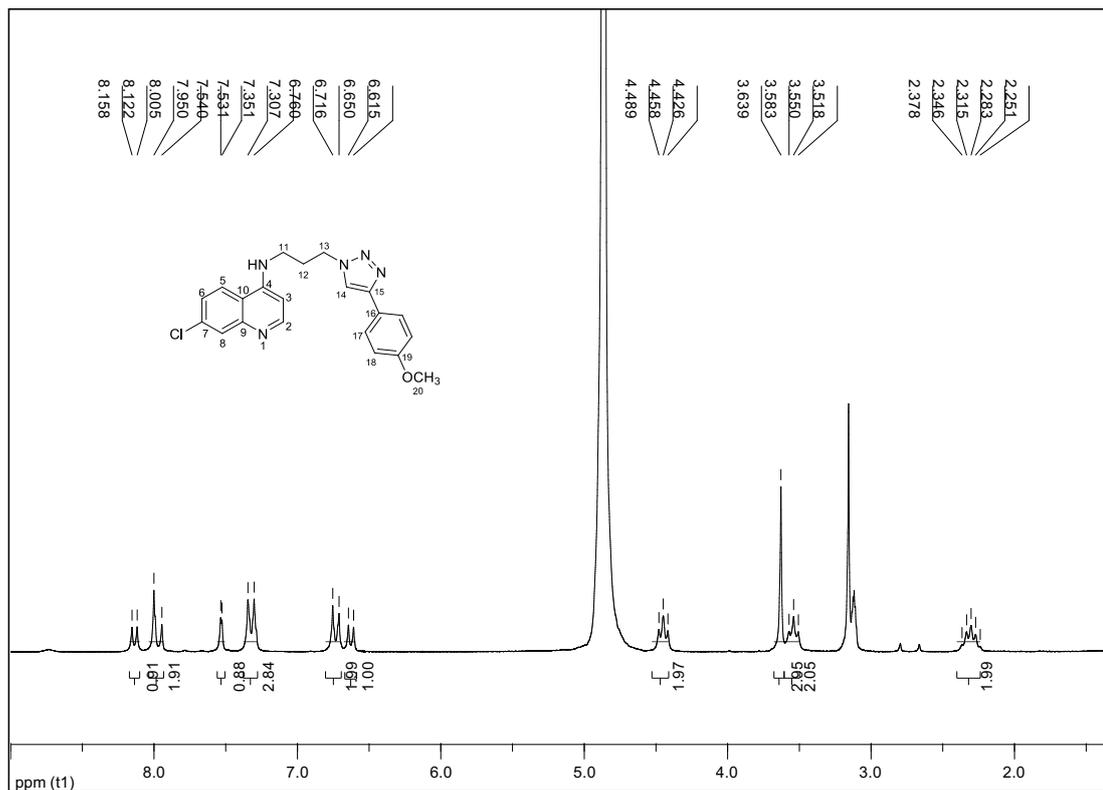


Figura 187 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 85b (50 MHz, DMSO).

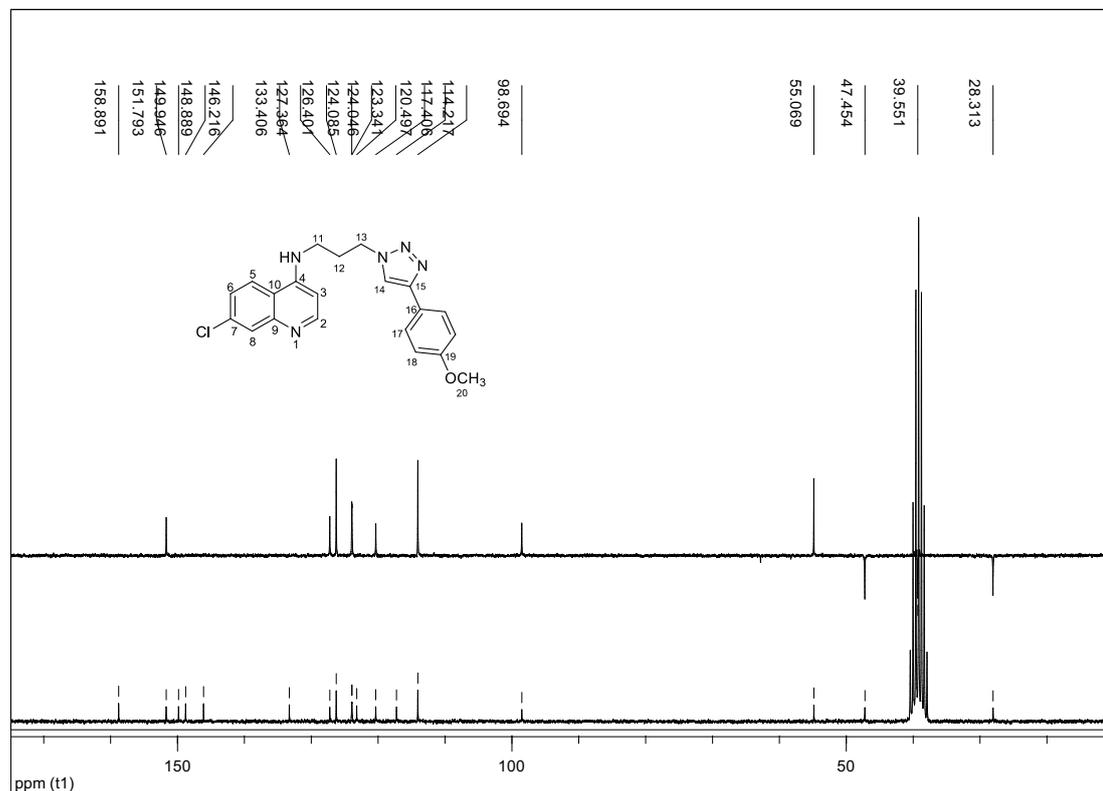


Figura 188 - Espectro de Massas do composto 85b.

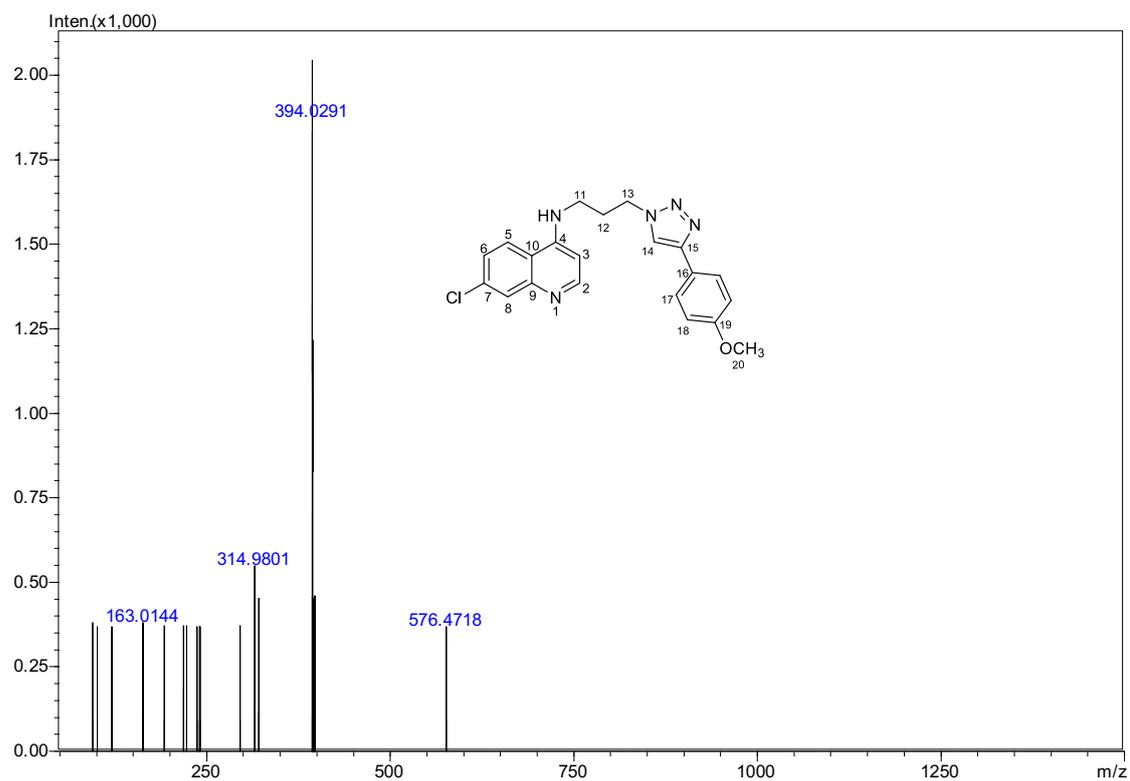


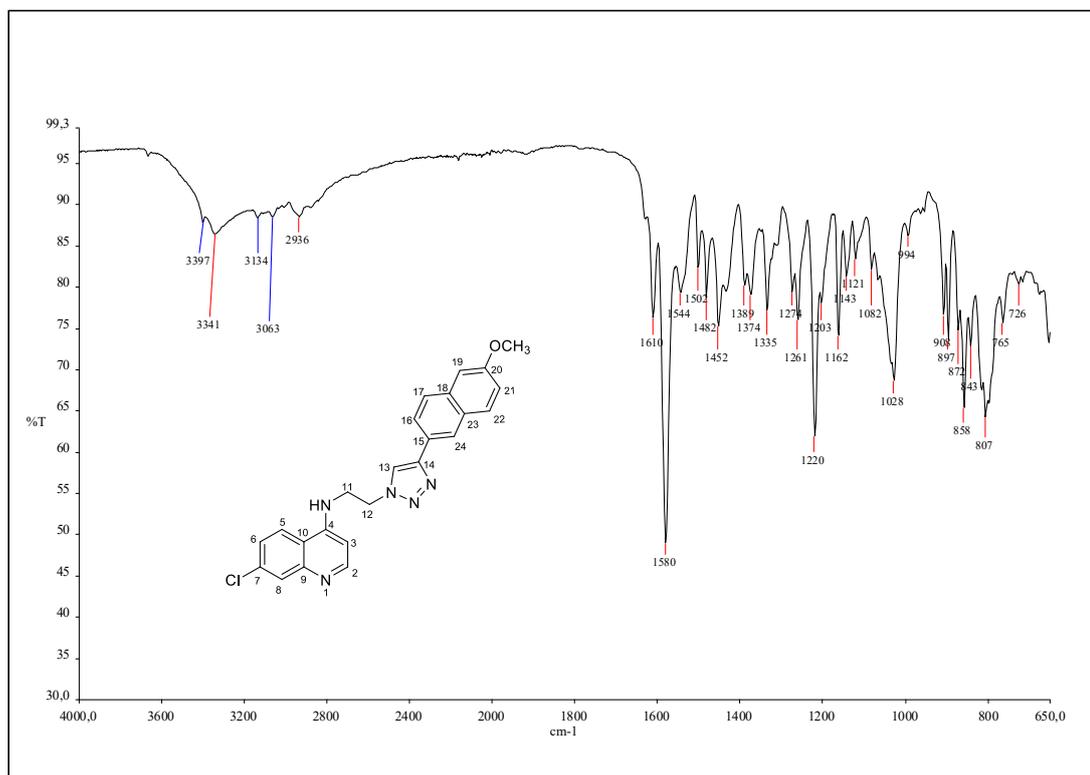
Figura 189 - Espectro no infravermelho do composto 86a (ATR).

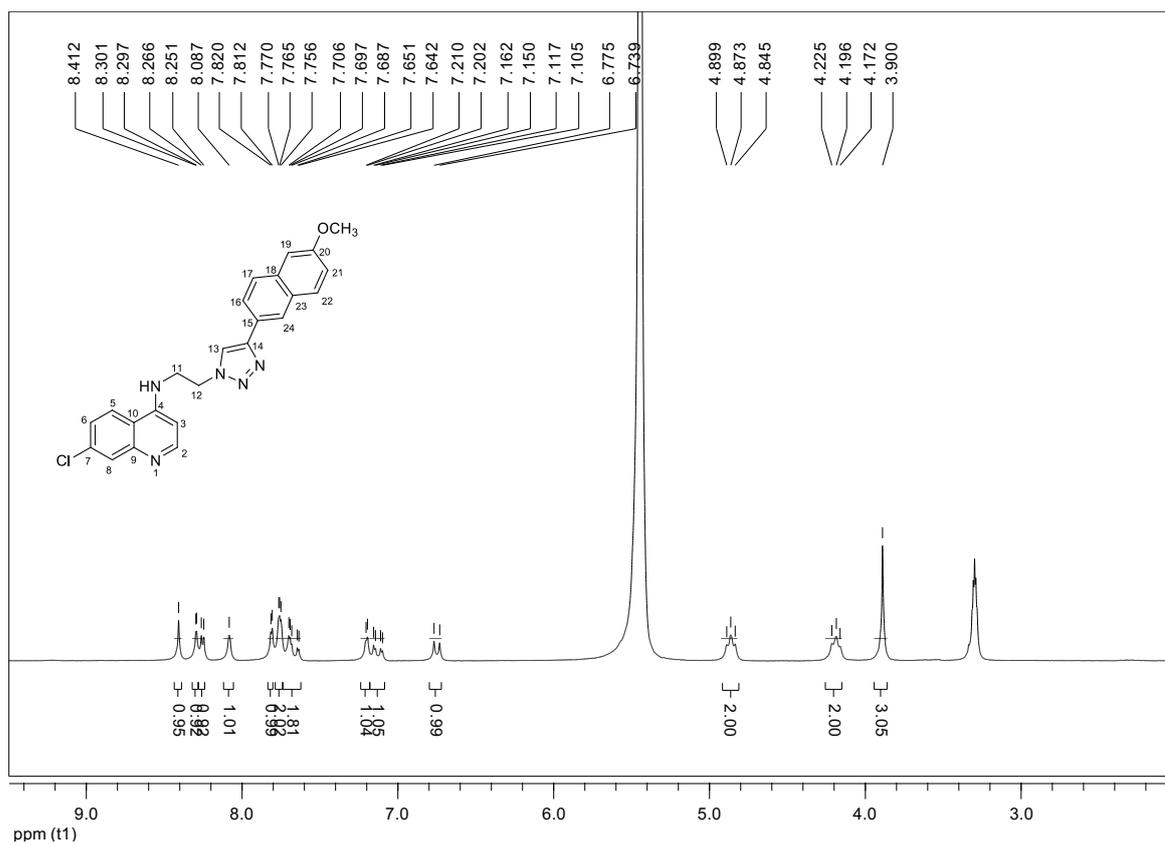
Figura 190 - Espectro de RMN de ^1H do composto 86a (200 MHz, MeOD).

Figura 191 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 86a (50 MHz, DMSO).

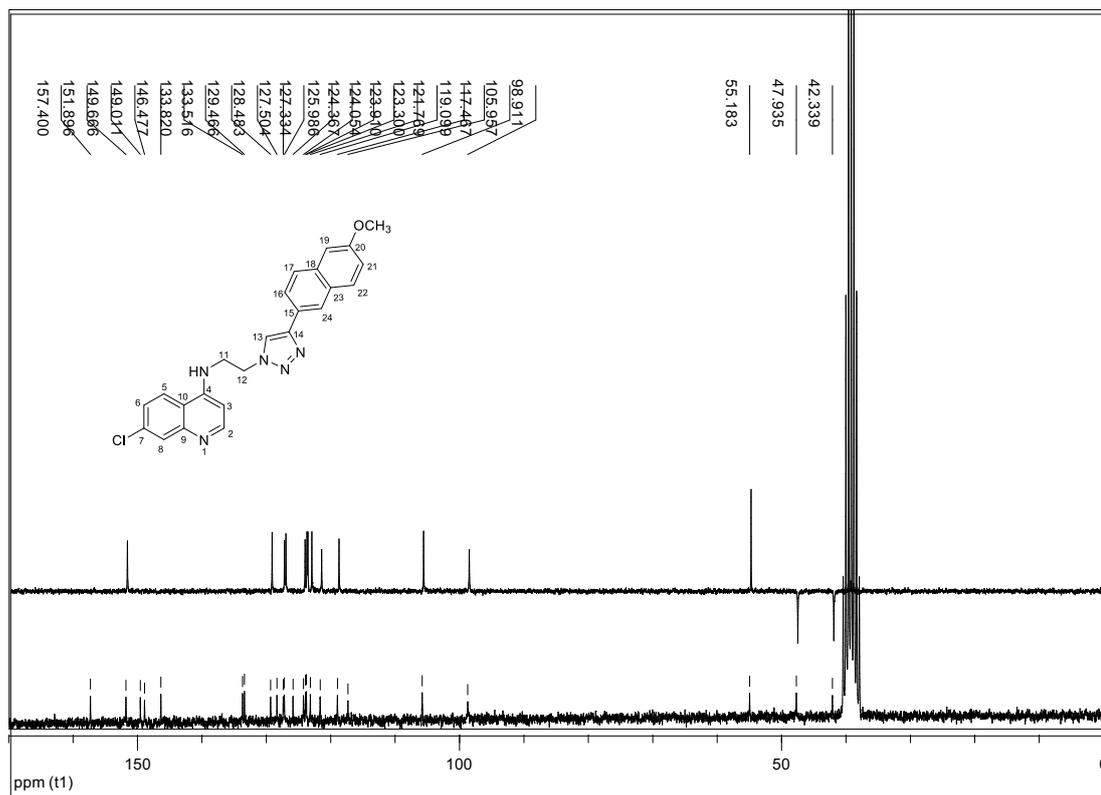


Figura 192 - Espectro de Massas do composto 86a.

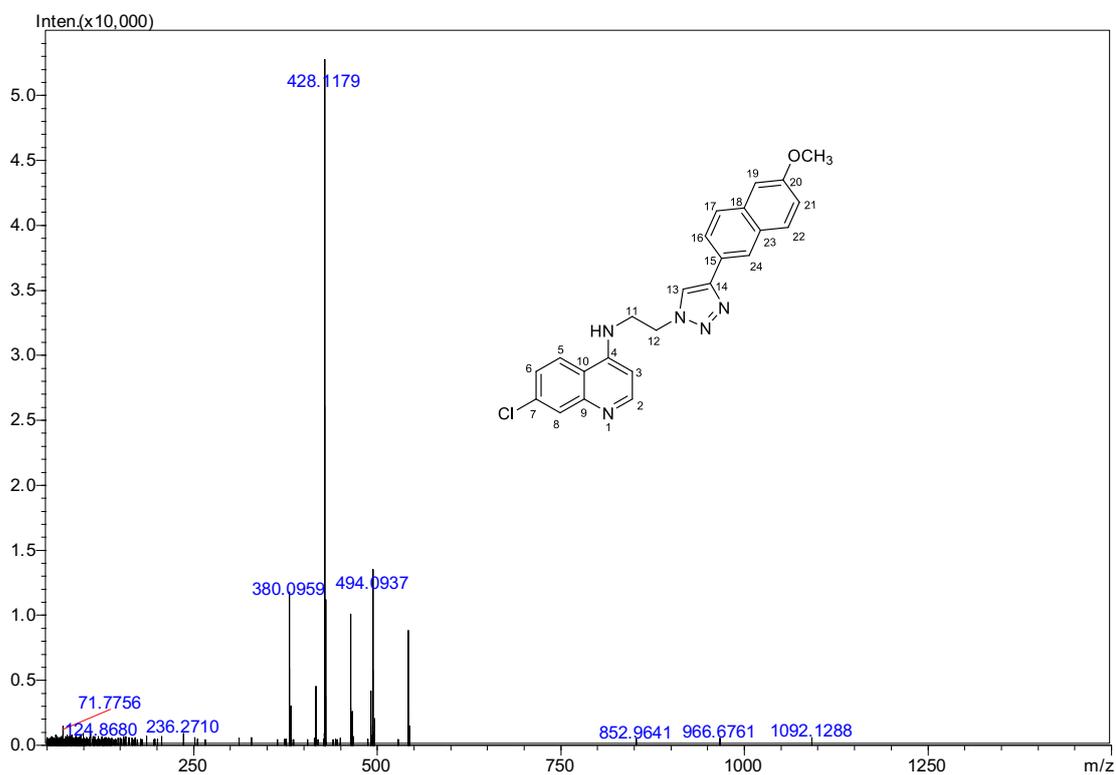


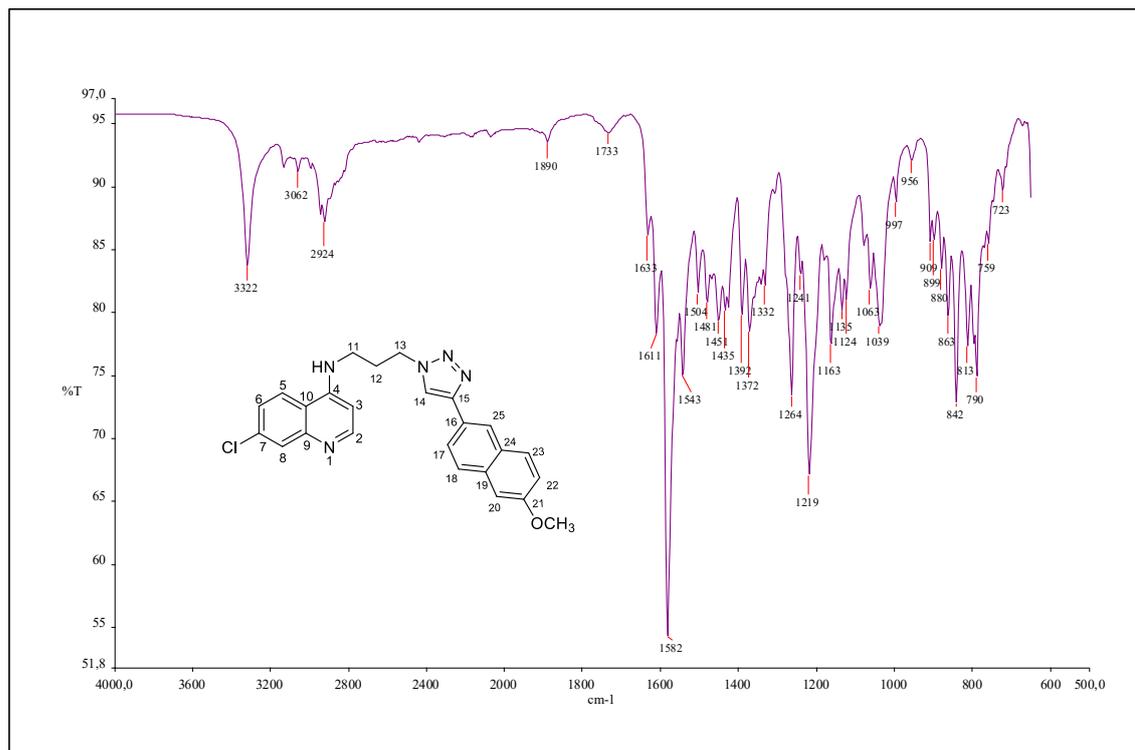
Figura 193 - Espectro no infravermelho do composto 86b (ATR).

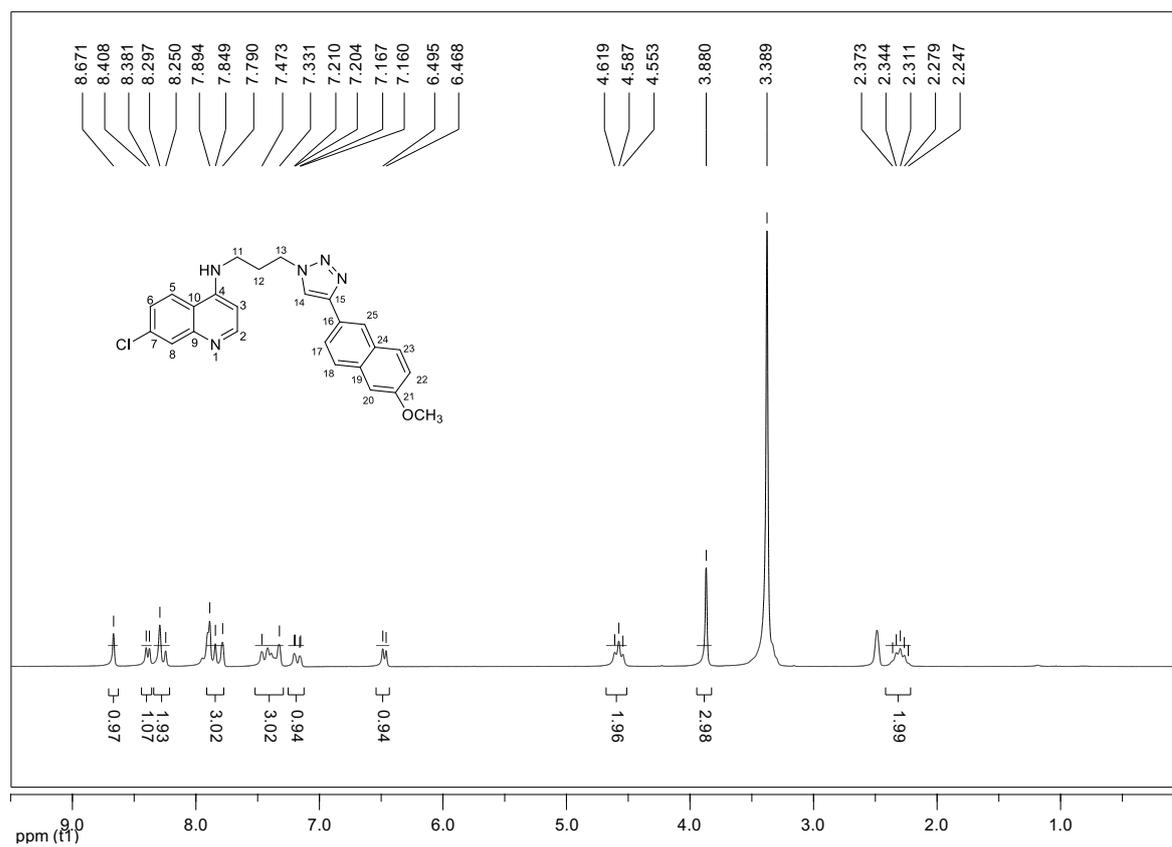
Figura 194 - Espectro de RMN de ^1H do composto 86b (200 MHz, DMSO).

Figura 195 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 86b (50 MHz, DMSO).

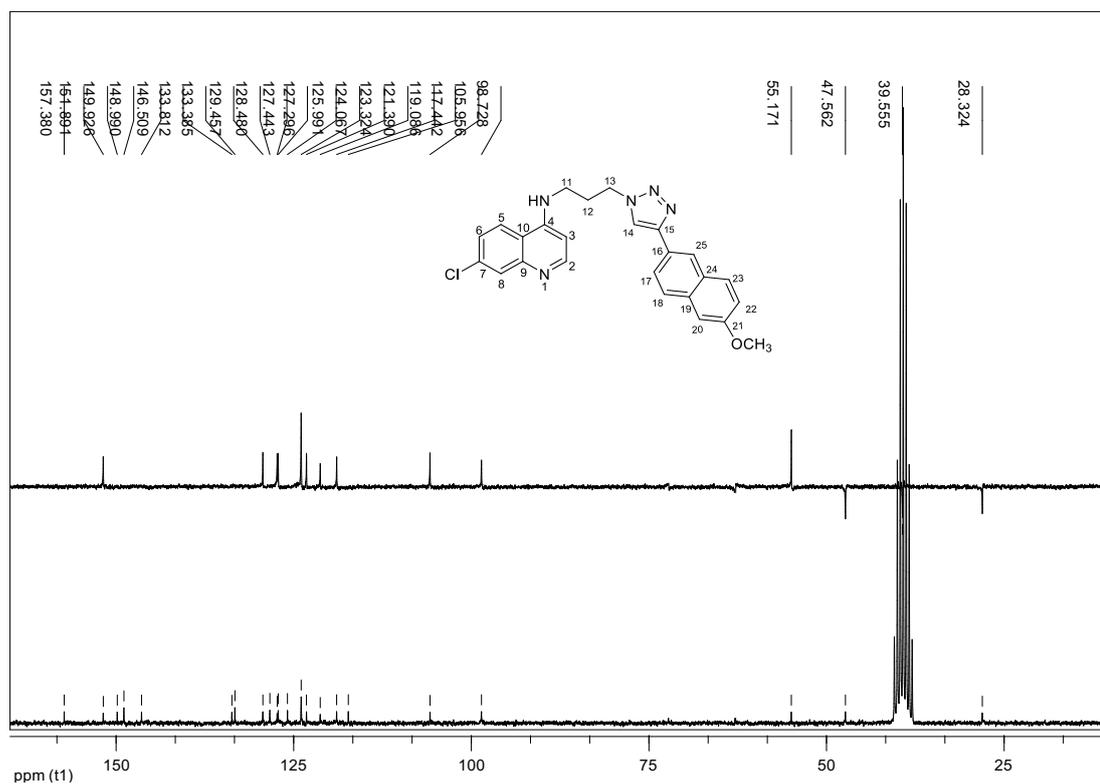


Figura 196 - Espectro de Massas do composto 86b.

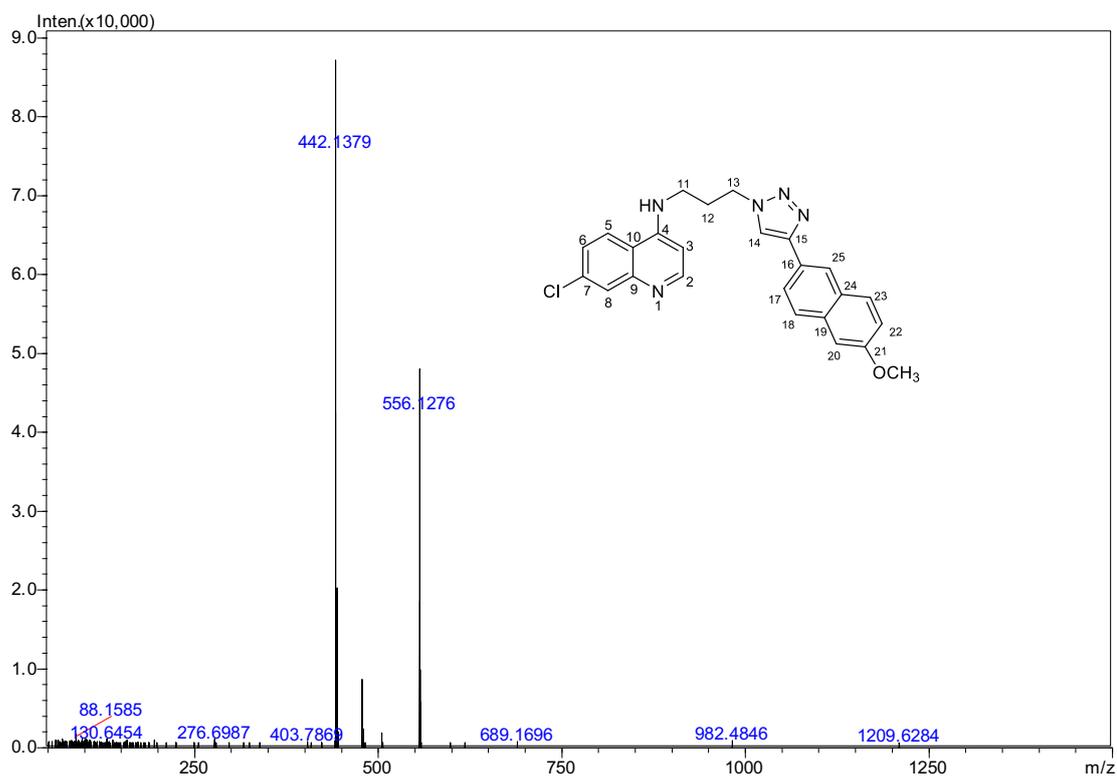


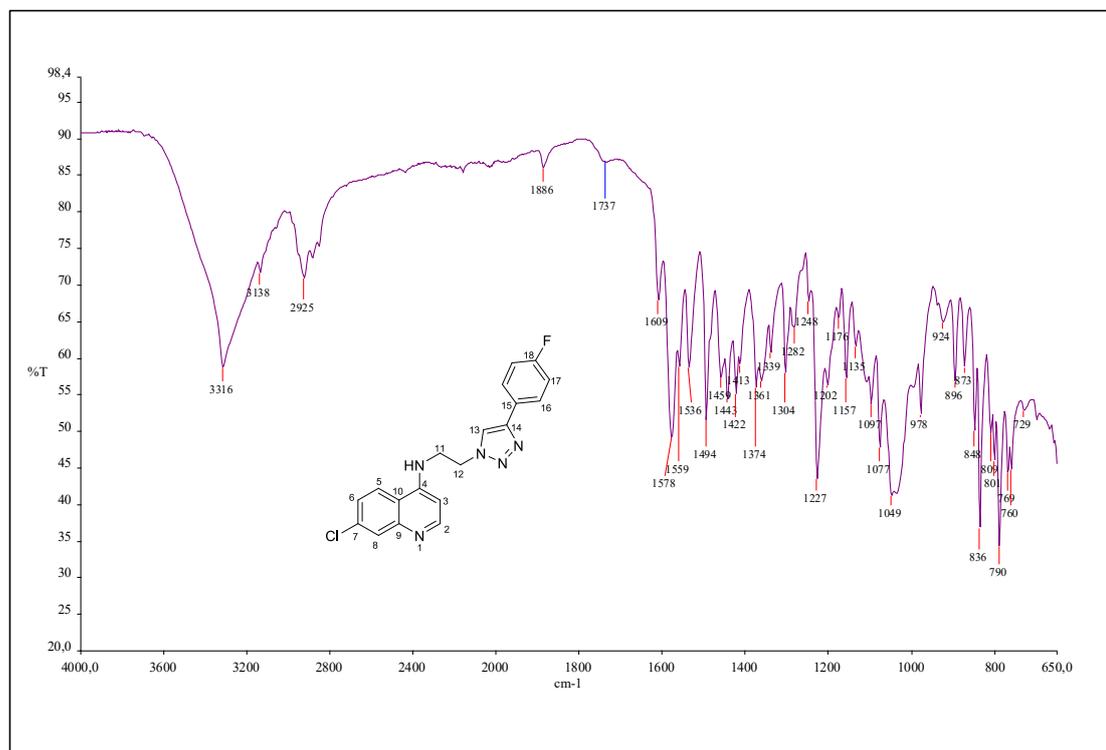
Figura 197 - Espectro no infravermelho do composto 87a (ATR).

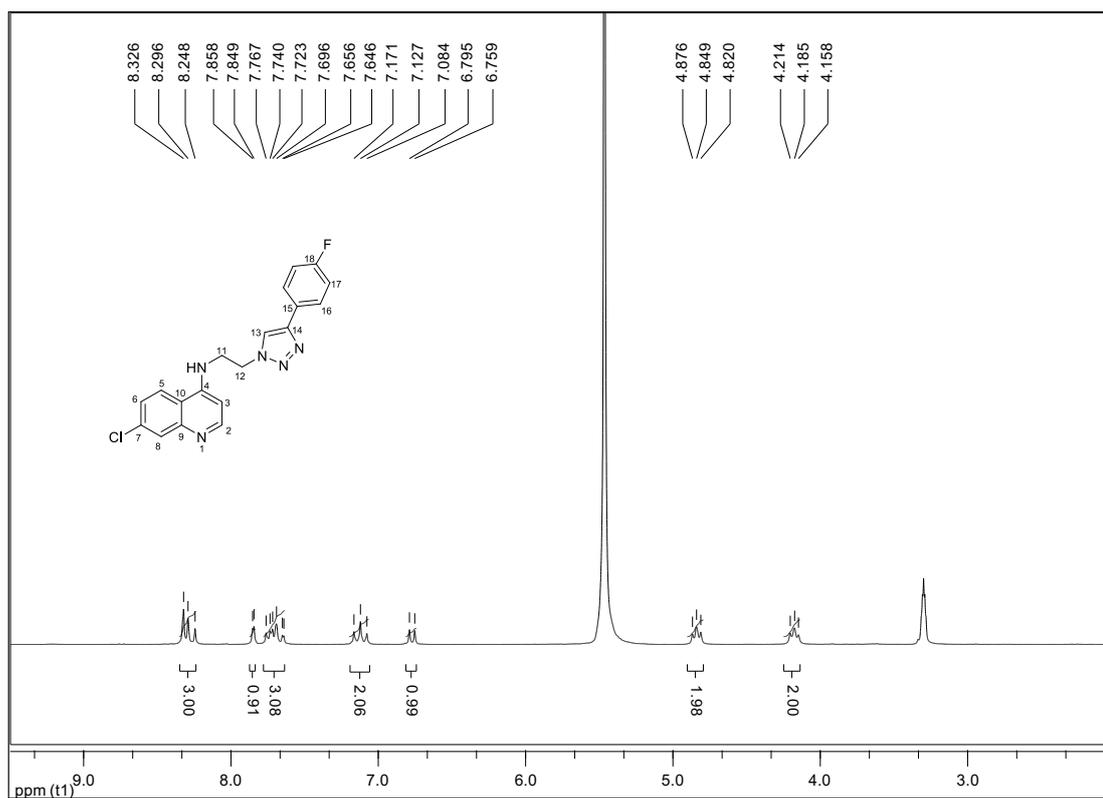
Figura 198 - Espectro de RMN de ^1H do composto 87a (200 MHz, MeOD).

Figura 199 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 87a (50 MHz, DMSO).

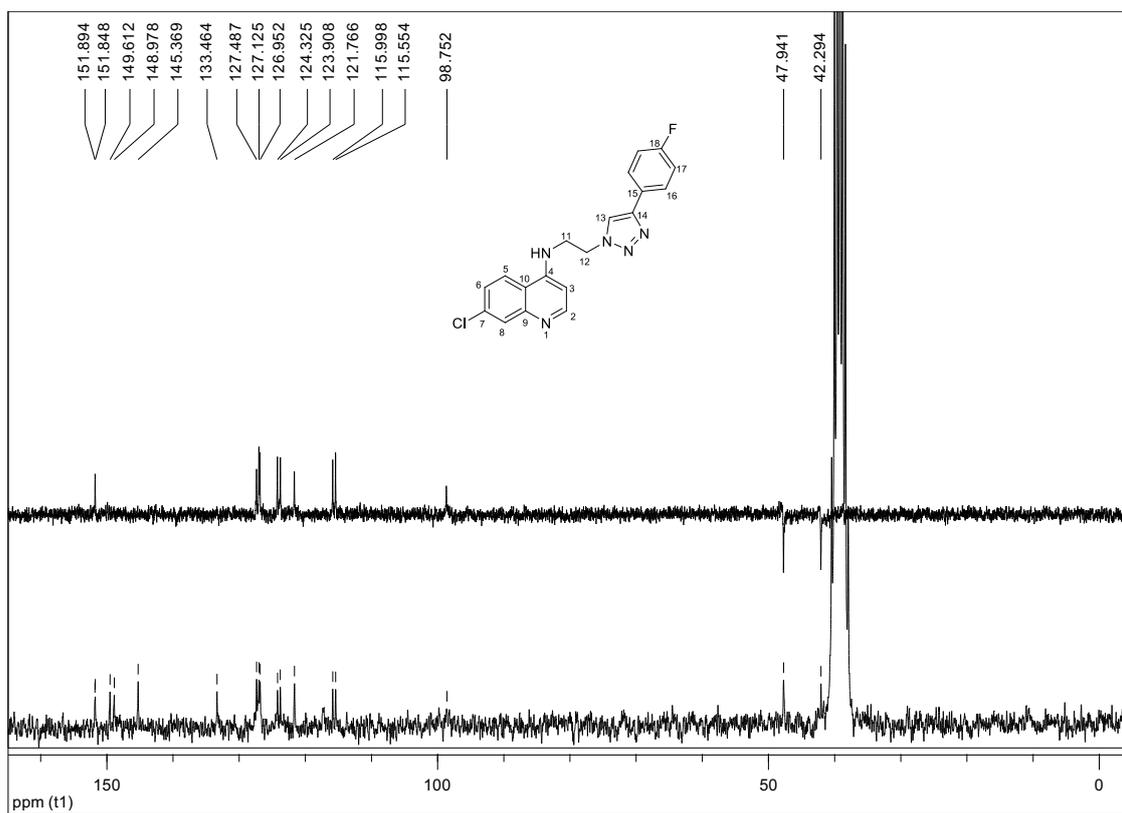


Figura 200 - Espectro de Massas do composto 87a.

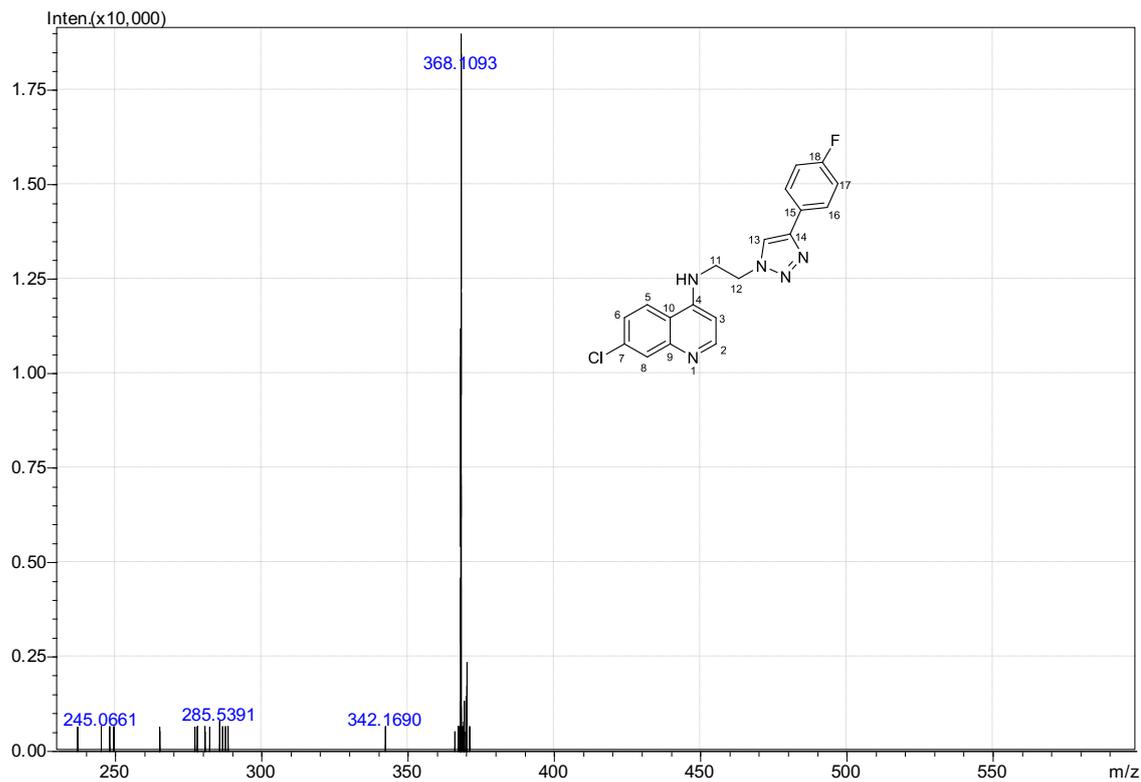


Figura 201 - Espectro no infravermelho do composto 87b (ATR).

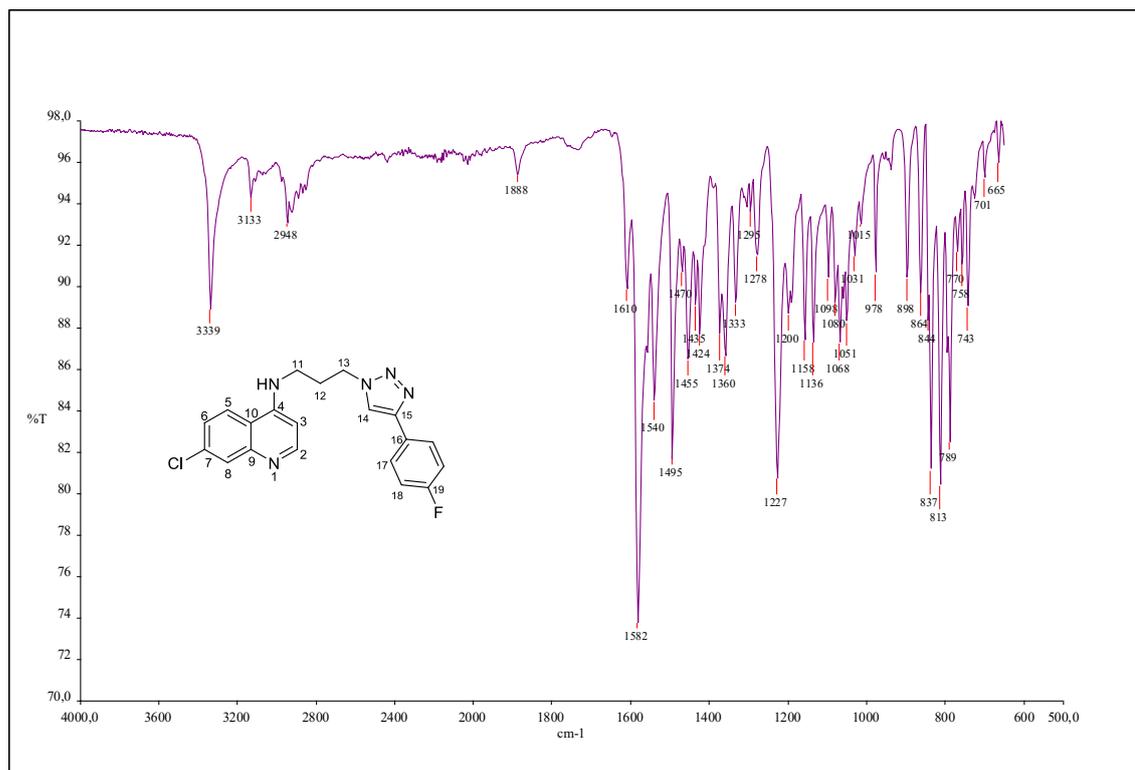


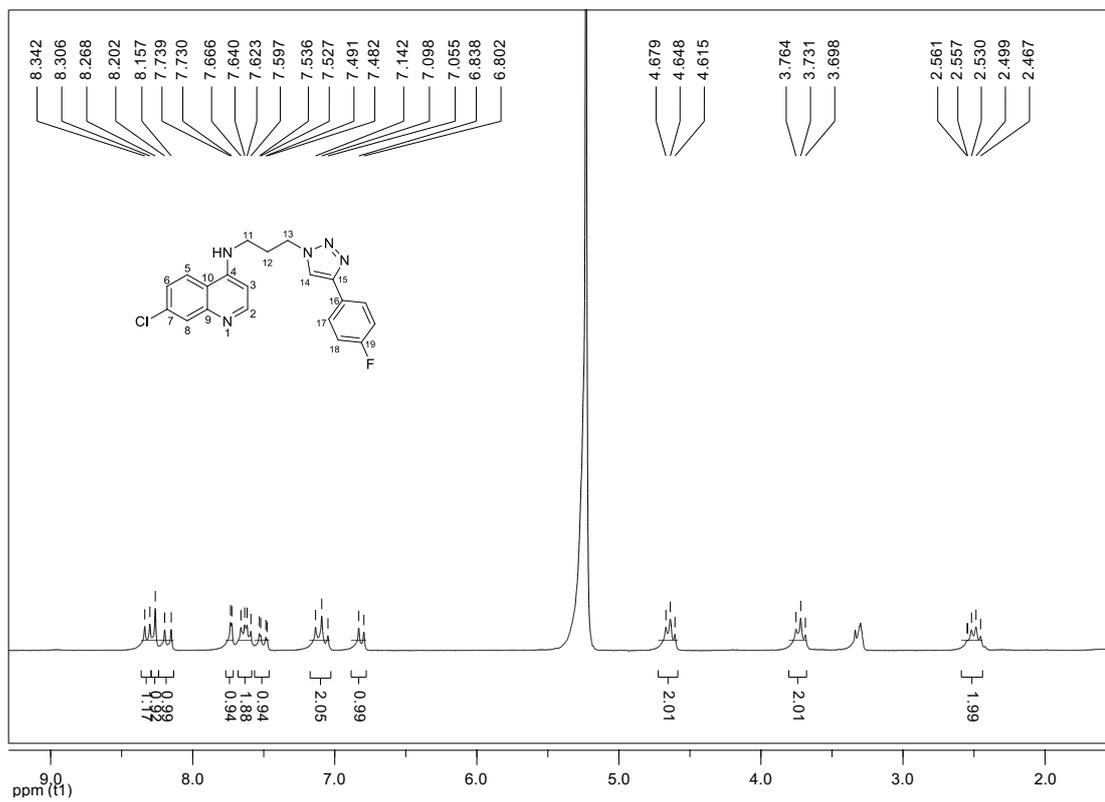
Figura 202 - Espectro de RMN de ^1H do composto 87b (200 MHz, MeOD).

Figura 203 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 87b (50 MHz, MeOD).

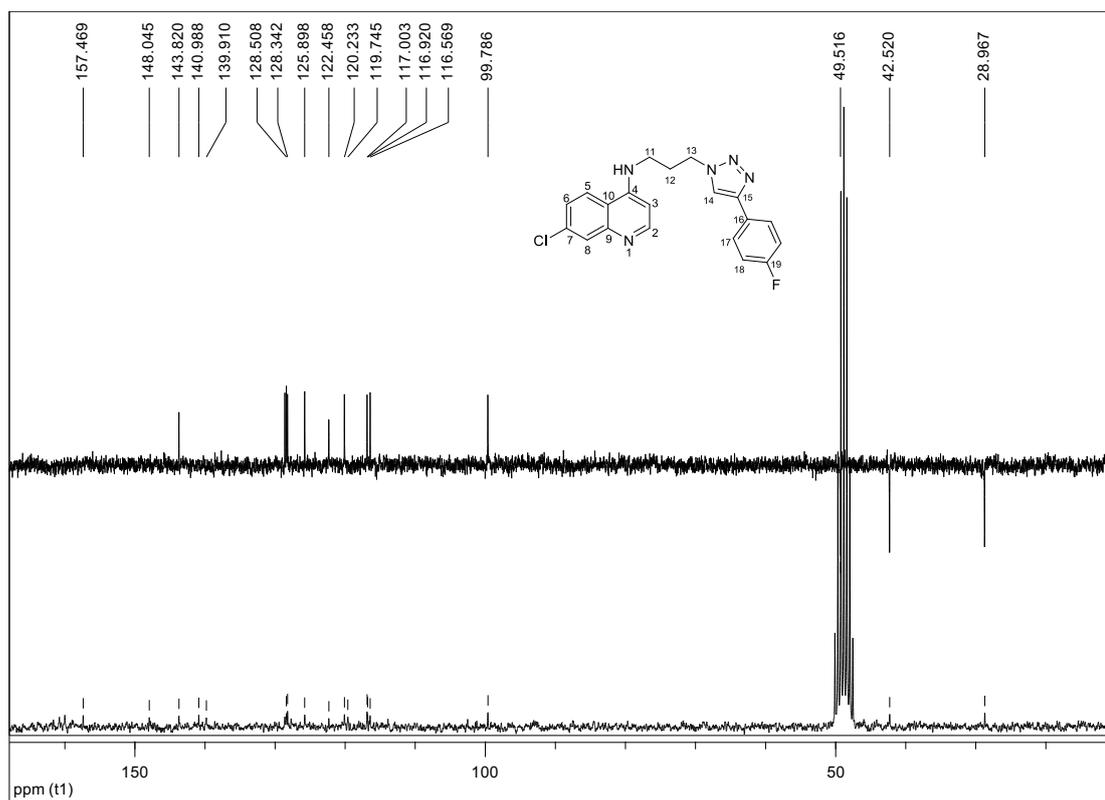


Figura 204 - Espectro de Massas do composto 87b.

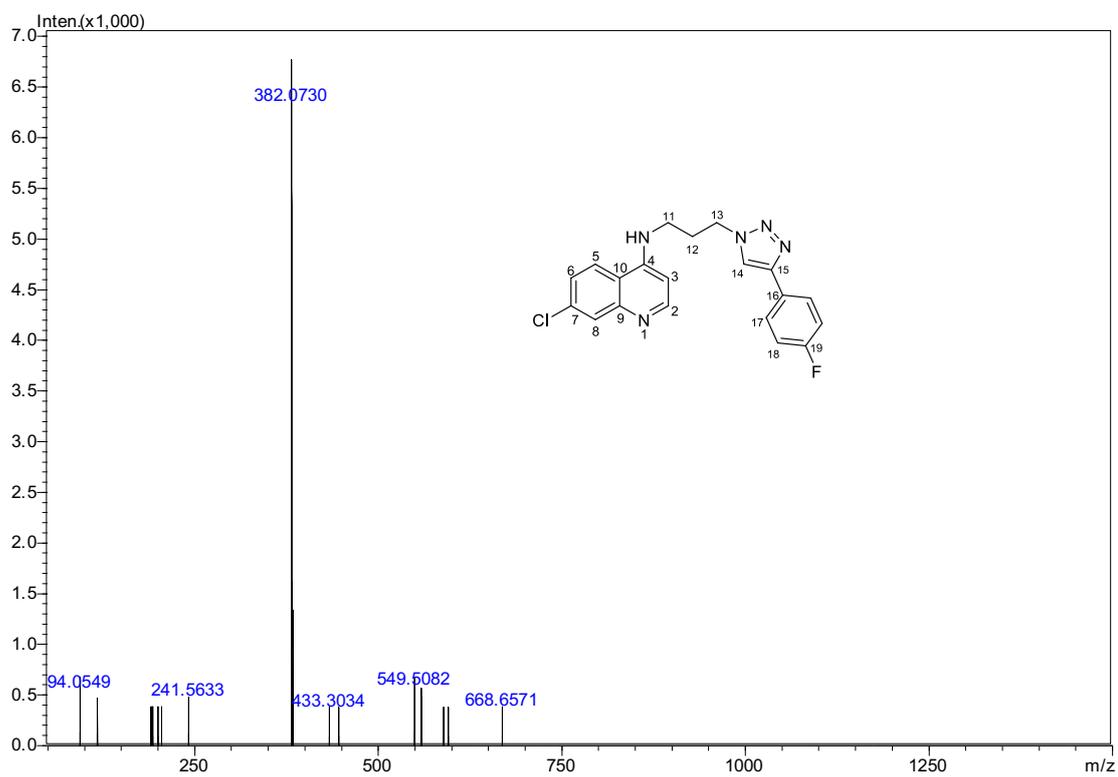


Figura 205 - Espectro no infravermelho do composto 88a (ATR).

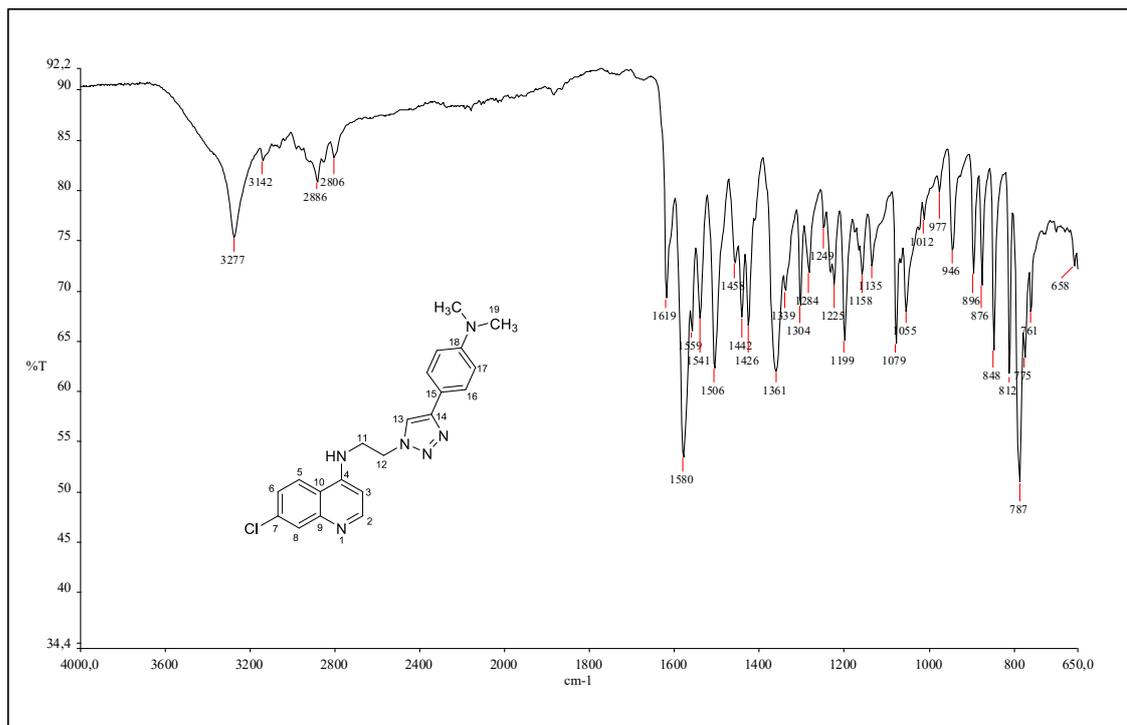
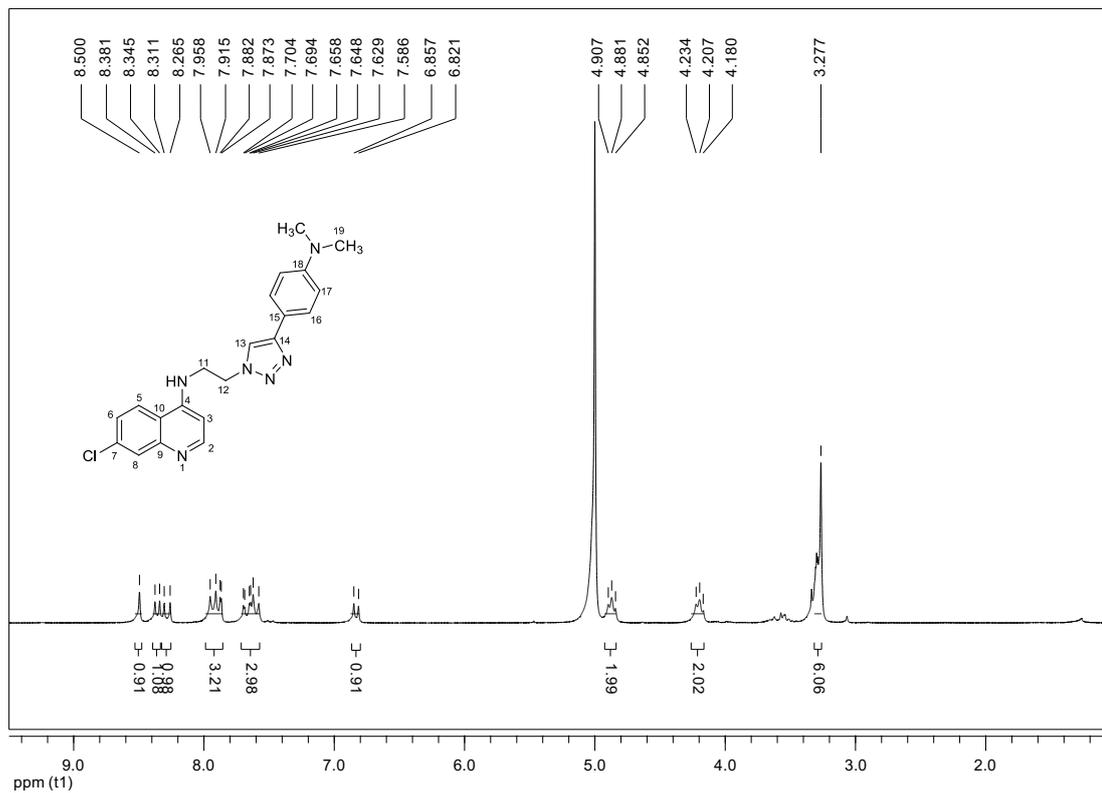
Figura 206 - Espectro de RMN de ¹H do composto 88a (200 MHz, DMSO).

Figura 207 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 do composto 88a (50 MHz, DMSO).

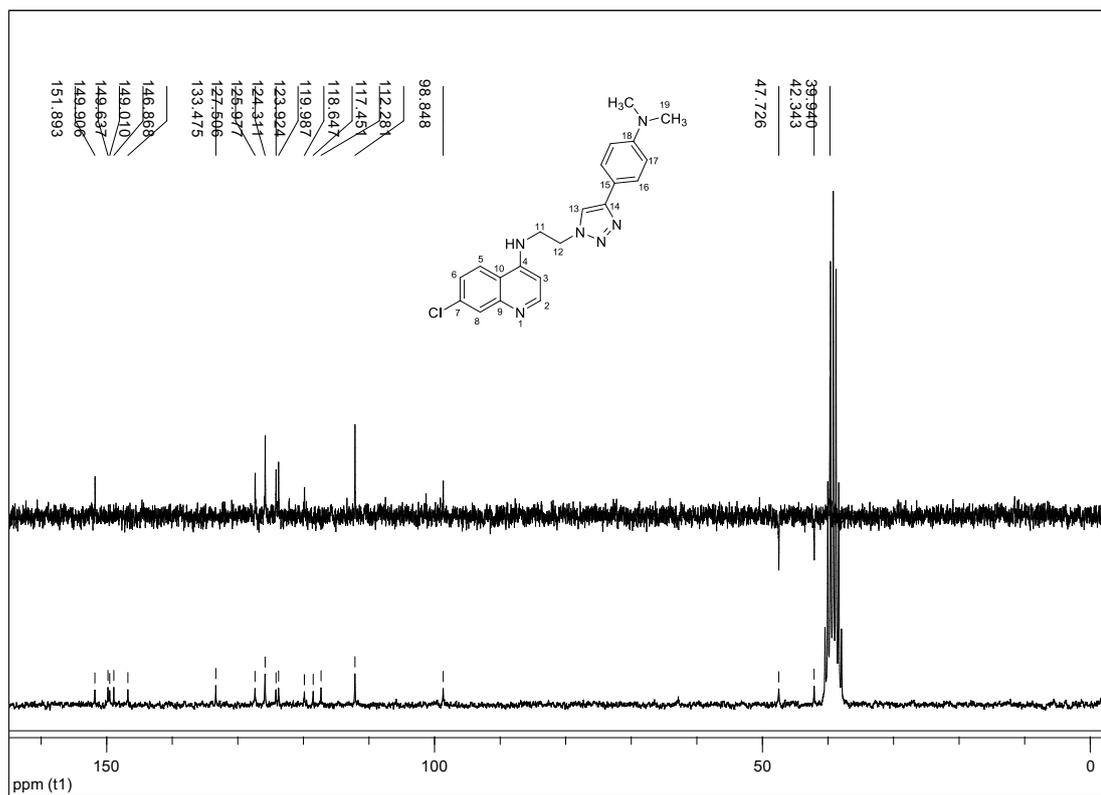


Figura 208 - Espectro de Massas do composto 88a.

