

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DOUTORADO EM QUÍMICA

Raíssa Soares Meinel

Síntese, caracterização e avaliação antiparasitária de novos 1,2,3-triazóis

Juiz de Fora

2020

Raíssa Soares Meinel

Síntese, caracterização e avaliação antiparasitária de novos 1,2,3-triazóis

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, pela Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Doutora em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Elaine Soares Coimbra

Juiz de Fora

2020

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

Meinel, Raíssa Soares.

Síntese, caracterização e avaliação antiparasitárias de novos 1,2,3-triazóis / Raíssa Soares Meinel. -- 2020.
157 f. : il.

Orientador: Adilson David da Silva

Coorientadora: Elaine Soares Coimbra

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2020.

1. 1,2,3-triazóis. 2. Líquidos iônicos. 3. Atividade Antileishmanial. I. Silva, Adilson David da, orient. II. Coimbra, Elaine Soares, coorient. III. Título.

Raissa Soares Meinel

Síntese, Caracterização e Avaliação Antiparasitária de novos 1,2,3-triazóis

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

Aprovada em 24 de julho de 2020.

BANCA EXAMINADORA


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


Prof. Dra. Roberta Cristina Novaes dos Reis
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais


Prof. Dra. Patricia de Almeida Machado
Universidade Federal do Rio de Janeiro


Prof. Dra. Priscila de Faria Pinto
Universidade Federal de Juiz de Fora


Dra. Juliana Alves dos Santos
Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO

A presente tese, intitulada "Síntese, caracterização e avaliação antiparasitária de novos 1,2,3-triazóis", trata da preparação, caracterização e avaliação antileishmanial de compostos orgânicos contendo um anel triazólico 1,4-dissubstituído, sendo uma cadeia alquílica na posição 1 e diferentes grupos funcionais (epóxido, crotonoíla e ésteres) na posição 4 e, também, de seus respectivos sais, nomeados líquidos iônicos. Ao todo foram obtidos 37 derivados triazólicos, sendo 28 inéditos. Para obtenção dos derivados triazólicos não iônicos foram utilizadas reações "click chemistry", reações de substituição bimolecular, acetilação e também esterificação. Já os líquidos iônicos foram sintetizados via reações de *N*-alquilação. As estruturas químicas dos produtos obtidos foram confirmadas por espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C e faixa de fusão (quando sólidos). Os compostos sintetizados foram avaliados em formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonensis*, bem como o efeito tóxico em macrófagos, consideradas como as principais células hospedeiras deste parasito. Os resultados demonstraram que, em geral, os líquidos iônicos apresentaram melhor efeito antileishmanial e, apesar da toxidez em macrófagos, alguns foram mais efetivos sobre os parasitos do que para as células hospedeiras. Dentre todos os compostos triazólicos sintetizados, o derivado **TS-2c** foi o que apresentou os melhores resultados de atividade nos ensaios *in vitro*, apresentando valores de CI_{50} de 3,61 μM e 7,61 μM nas formas promastigota e amastigota, respectivamente. Por esse motivo, foi o escolhido para o desenvolvimento de um breve experimento *in vivo* em *Leishmania infantum*, porém os resultados para essa espécie não foram tão promissores quanto os resultados *in vitro* em *Leishmania amazonensis*. Estes estudos confirmam a atividade antileishmanial dos derivados triazólicos, com especial ênfase nos sais, e estimulam a continuidade da exploração do efeito biológico desta classe de moléculas em *Leishmania* spp.

Palavras-chave: 1,2,3-Triazóis. Líquidos iônicos. Atividade antileishmanial.

ABSTRACT

The present thesis, entitled "Synthesis, characterization and antiparasitic evaluation of new 1,2,3-triazoles", deals with the preparation, characterization and antileishmanial evaluation of organic compounds containing a 1,4-disubstituted triazolic ring, containing an alkyl chain in position 1 and different functional groups (epoxide, crotonoyl and esters) in position 4 and, also, their respective salts, the ionic liquids. In all, 37 triazole derivatives were obtained, 28 of which were unpublished. To obtain non-ionic triazole derivatives, "click chemistry" reactions, bimolecular substitution reactions, acetylation and also esterification were used. Ionic liquids were synthesized via *N*-alkylation reactions. The chemical structures of the products obtained were confirmed by mass spectrometry, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance and fusion range (when solid). The synthesized compounds were evaluated in promastigote and amastigote forms of *Leishmania amazonensis*, as well as the toxic effect on macrophages, considered as the main host cells of this parasite. The results showed that, in general, ionic liquids had a better antileishmanial effect and, despite the toxicity in macrophages, some were more effective on parasites than on host cells. Among all the synthesized triazole compounds, the **TS-2c** derivative was the one that presented the best activity results in *in vitro* tests, with IC_{50} values of 3.61 μM and 761 μM in the promastigote and amastigote forms, respectively. For this reason, it was chosen for the development of a brief *in vivo* experiment in *Leishmania infantum*, however the results for this species were not as promising as the *in vitro* results in *Leishmania amazonensis*. These studies confirm the antileishmanial activity of triazole derivatives, with a special emphasis on salts, and encourage further exploration of the biological effect of this class of molecules on *Leishmania* spp.

Keywords: 1,2,3-Triazoles. Ionic liquids. Antileishmanial activity.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen. ..	19
Esquema 2 - A reação CuAAC “click chemistry”.....	22
Esquema 3 - A reação RuAAC.....	23
Esquema 4 - Estratégia de obtenção dos novos derivados 1,2,3- triazóis-1,4- dissubstituídos.....	27
Esquema 5 - Proposta de mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular.....	29
Esquema 6 - Obtenção das azidas.....	31
Esquema 7 - Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos (e seus sais) com epóxido ou crotonoíla na cadeia lateral.	31
Esquema 8 - Proposta de obtenção de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos de Sharpless.	32
Esquema 9 - Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos T-1(a-g)	32
Esquema 10 - Proposta de mecanismo de acetilação.....	33
Esquema 11 - Obtenção dos derivados T-4(a-d)	33
Esquema 12 - Proposta de mecanismo da esterificação de Steglich.....	34
Esquema 13 - Síntese dos compostos T-5 e T-6	34
Esquema 14 - Reação de <i>N</i> -alquilação.....	35
Esquema 15 - Síntese dos líquidos iônicos TS-4(a-h) , TS-5 e TS-6	36
Esquema 16 - Preparação dos derivados T-1(a-g)	37
Esquema 17 - Preparação dos derivados TS-1(a-c)	40
Esquema 18 - Preparação dos derivados T-2(a-e)	41
Esquema 19 - Preparação dos derivados TS-2(a-c)	45
Esquema 20 - Preparação dos derivados T-3(a-b)	48
Esquema 21 - Preparação do derivado TS-3a	51
Esquema 22 - Preparação dos derivados T-4(a-d)	53
Esquema 23 - Preparação dos derivados TS-4(a-h)	57
Esquema 24 - Preparação dos derivados T-5 e T-6	63
Esquema 25 - Preparação dos sais TS-5 e TS-6	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de azóis.....	17
Figura 2 - Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis.....	17
Figura 3 - Exemplos de aplicações de triazóis em fármacos e substâncias bioativas.....	18
Figura 4 - Estruturas químicas dos 1,3-dipolos mais comuns.....	20
Figura 5 - Representação das interações dos orbitais de fronteira.....	21
Figura 6 - Tipos de interações entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO em reações de cicloadição 1,3-dipolar.....	21
Figura 7 - Ciclo catalítico proposto por Sharpless.....	22
Figura 8 - Estrutura geral de sais imidazólicos e 1,2,3-triazólicos.....	25
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H do composto T-1f (CDCl_3 , 500 MHz).....	38
Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto T-1f (CDCl_3 , 125 MHz).....	39
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do composto T-2b (CDCl_3 , 500 MHz).....	42
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto T-2b (CDCl_3 , 125 MHz).....	43
Figura 13 - Mapa de contornos HSQC do composto T-2b (CDCl_3 , 500 MHz).....	44
Figura 14 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto T-2b	45
Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H do composto TS-2b (CDCl_3 , 500 MHz).....	46
Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto TS-2b (CDCl_3 , 125 MHz).....	47
Figura 17 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto TS-2b	48
Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H do composto T-3b (CDCl_3 , 500 MHz).....	49
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto T-3b (CDCl_3 , 125 MHz).....	50
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H do composto TS-3a (CDCl_3 , 500 MHz).....	51
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto TS-3a (CDCl_3 , 125 MHz).....	52
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H do composto T4-a (CDCl_3 , 500 MHz).....	54
Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto T4-a (CDCl_3 , 125 MHz).....	55
Figura 24 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto T-4a	55
Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H do composto TS-4a (CDCl_3 , 500 MHz).....	58
Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto TS-4a (CDCl_3 , 125 MHz).....	59
Figura 27 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto TS-4a	59
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H do composto TS-4e (CDCl_3 , 500 MHz).....	60
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto TS-4e (CDCl_3 , 500 MHz).....	61
Figura 30 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto TS-4e	61
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto T-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	63

Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto T-5 (CDCl_3 , 125 MHz).....	64
Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H do composto T-6 (CDCl_3 , 500 MHz).	65
Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto T-6 (CDCl_3 , 125 MHz).....	66
Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H do composto TS-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	68
Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto TS-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	69
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do composto TS-6 (CDCl_3 , 500 MHz).....	70
Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto TS-6 (CDCl_3 , 500 MHz).....	71
Figura 39 - Formas promastigotas (a) e amastigotas (b) de <i>L. amazonensis</i>	73
Figura 40 - Formas clínicas das leishmanioses.	74
Figura 41 - Estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento das leishmanioses.	75
Figura 42 - Avaliação da carga parasitária do fígado e do baço de camundongos após tratamento com o composto TS-2c , Anfotericina B ou PBS (controle).	83
Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-1f (CDCl_3 , 500 MHz).	86
Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-1f (CDCl_3 , 125 MHz).	87
Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-2a (CDCl_3 , 500 MHz).....	89
Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-2a (CDCl_3 , 125 MHz).....	89
Figura 47 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado T-2a	90
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-2b (CDCl_3 , 500 MHz).....	91
Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-2b (CDCl_3 , 125 MHz).	92
Figura 50 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado T-2b	92
Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-2c (CDCl_3 , 500 MHz).....	93
Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-2c (CDCl_3 , 125 MHz).....	94
Figura 53 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado T-2c	94
Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-2d (CDCl_3 , 500 MHz).....	95
Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-2d (CDCl_3 , 125 MHz).	96
Figura 56 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado T-2d	96
Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-2e (CDCl_3 , 500 MHz).....	97
Figura 58 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-2e (CDCl_3 , 125 MHz).....	98
Figura 59 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado T-2e	98
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-2a (CDCl_3 , 500 MHz).....	100
Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-2a (CDCl_3 , 125 MHz).	100
Figura 62 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-2a	101
Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-2b (CDCl_3 , 500 MHz).	102
Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-2b (CDCl_3 , 125 MHz).....	102

Figura 65 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-2b	103
Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-2c (CDCl_3 , 500 MHz).....	104
Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-2c (CDCl_3 , 125 MHz).....	104
Figura 68 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-2c	105
Figura 69 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-3a (CDCl_3 , 500 MHz).....	106
Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-3a (CDCl_3 , 125 MHz).....	107
Figura 71 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-3b (CDCl_3 , 500 MHz).....	108
Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-3b (CDCl_3 , 125 MHz).....	108
Figura 73 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-3a (CDCl_3 , 500 MHz).....	110
Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-3a (CDCl_3 , 125 MHz).....	110
Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T4-a (CDCl_3 , 500 MHz).....	112
Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T4-a (CDCl_3 , 125 MHz).....	112
Figura 77 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado T-4a	113
Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T4-b (CDCl_3 , 500 MHz).....	114
Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T4-b (CDCl_3 , 125 MHz).....	114
Figura 80 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado T-4b	115
Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T4-c (CDCl_3 , 500 MHz).....	116
Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T4-c (CDCl_3 , 125 MHz).....	116
Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T4-d (CDCl_3 , 500 MHz).....	117
Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T4-d (CDCl_3 , 125 MHz).....	118
Figura 85 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado T-4d	118
Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-4a (CDCl_3 , 500 MHz).....	120
Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-4a (CDCl_3 , 125 MHz).	120
Figura 88 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-4a	121
Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-4b (CDCl_3 , 500 MHz).	122
Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto TS-4b (CDCl_3 , 125 MHz).....	122
Figura 91 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-4b	123
Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-4c (CDCl_3 , 500 MHz).....	124
Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-4c (CDCl_3 , 125 MHz).....	124
Figura 94 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-4c	125
Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-4d (CDCl_3 , 500 MHz).	126
Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-4d (CDCl_3 , 125 MHz).....	126
Figura 97 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-4d	127
Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-4e (CDCl_3 , 500 MHz).....	128

Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-4e (CDCl_3 , 125 MHz).....	128
Figura 100 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-4e	129
Figura 101 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-4f (CDCl_3 , 500 MHz).....	130
Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-4f (CDCl_3 , 125 MHz).....	130
Figura 103 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado TS-4f	131
Figura 104 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-4g (CDCl_3 , 500 MHz).....	132
Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-4g (CDCl_3 , 125 MHz).....	132
Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-4h (CDCl_3 , 500 MHz).	133
Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-4h (CDCl_3 , 125 MHz).....	134
Figura 108 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	135
Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-5 (CDCl_3 , 125 MHz).....	136
Figura 110 - Espectro de RMN de ^1H do derivado T-6 (CDCl_3 , 500 MHz).....	137
Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado T-6 (CDCl_3 , 125 MHz).....	137
Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	138
Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	139
Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H do derivado TS-6 (CDCl_3 , 500 MHz).....	140
Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado TS-6 (CDCl_3 , 500 MHz).....	140

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Faixas de Fusão, estado físico e rendimentos dos derivados T-1(d-g)	39
Quadro 2 - Faixas de Fusão, estado físico e rendimento dos derivados T-4(a-d)	56
Quadro 3 - Faixas de Fusão, estado físico e rendimento dos derivados TS-4(a-d)	62
Quadro 4 - Atividade em promastigotas de <i>L. amazonensis</i> e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos compostos sintetizados.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ac ₂ O	anidrido acético
CCD	cromatografia em camada delgada
CC ₅₀	50% da concentração citotóxica
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
IC ₅₀	concentração que inibe 50% do crescimento de uma determinada população
CuAAC	Cicloadição azida-alcino catalisada por cobre
d	duplete
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCU	diciclohexiluréia
dd	duplo duplete
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DNTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
EtOH	etanol
F. F.	Faixa de fusão
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IS	Índice de seletividade
LC	leishmaniose cutânea
LECs	células eletroquímicas emissoras de luz poliméricas
LDA	“Limiting Dilution Assay” Ensaio de diluição limitante
LIS	líquidos iônicos
LV	leishmaniose visceral
m	multiplete
MeCN	acetonitrila
MeOH	metanol
MHz	mega-hertz
MTT	brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium]
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	“Phosphate Buffered Saline” Tampão fosfato salino

Pi	piridina
ppm	partes por milhão
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RuAAc	Cicloadição azida-alcino catalisada por rutênio
s	simpleto
SFB	Soro Fetal Bovino
$\text{S}_{\text{N}}2$	substituição nucleofílica bimolecular
t	triplete
t. a.	temperatura ambiente
U.V.	Ultravioleta
WHO	Organização Mundial da Saúde (“World Health Organization”)
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
δ	deslocamento químico
λ	comprimento de onda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	TRIAZÓIS	16
1.2	REAÇÕES DE ADIÇÃO 1,3-DIPOLAR.....	19
1.3	LÍQUIDOS IÔNICOS	23
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVOS GERAIS	28
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4	METODOLOGIA.....	30
4.1	REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA BIMOLECULAR.....	30
4.2	FORMAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS	31
4.3	REAÇÕES DE ACETILAÇÃO.....	32
4.4	REAÇÕES DE ESTERIFICAÇÃO (ESTERIFICAÇÃO DE STEGLICH)	33
4.5	REAÇÕES DE <i>N</i>-ALQUILAÇÃO	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3- TRIAZÓLICOS COM HIDROXILA NA CADEIA LATERAL T-1	37
5.2	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS SAIS DOS DERIVADOS 1,2,3- TRIAZÓLICOS COM HIDROXILA NA CADEIA LATERAL TS-1	40
5.3	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3- TRIAZÓLICOS COM EPÓXIDO NA CADEIA LATERAL T-2.....	40
5.4	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS SAIS DOS DERIVADOS 1,2,3- TRIAZÓLICOS COM EPÓXIDO NA CADEIA LATERAL.....	45
5.5	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3-T..... IAZÓLICOS COM CROTONOILA NA CADEIA LATERAL T-3.....	48
5.6	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO SAL 1,2,3-TRIAZÓLICO COM CROTONOÍLA NA CADEIA LATERAL TS-3.....	50
5.7	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3- TRIAZÓLI- COS COM ACETILA NA CADEIA LATERAL T-4	52
5.8	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS SAIS DOS DERIVADOS 1,2,3- TRIAZÓLICOS COM ACETILA NA CADEIA LATERAL TS-4.....	56
5.9	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3- TRIAZÓLI- COS FUNCIONALIZADOS COM ÉSTERES NA CADEIA LATERAL T-5 e T-	

6	62
5.10	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS SAIS DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM ÉSTER NA CADEIA LATERAL TS-5 e TS-6 66
6	AVALIAÇÃO BIOLÓGICA..... 72
6.1	LEISHMANIOSES 72
6.1.1	O parasito e o ciclo biológico..... 72
6.1.2	Formas Clínicas 73
6.1.3	Tratamento 74
6.1.4	Parte Experimental..... 75
6.1.4.1	<i>Atividade antileishmanial em formas promastigotas de L. amazonensis e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos compostos inéditos..... 76</i>
6.1.4.2	<i>Atividade antileishmanial em amastigotas de L. amazonensis dos compostos sintetizados e determinação do índice de seletividade..... 80</i>
6.1.4.3	<i>Resultados preliminares do efeito do derivado TS-2c no modelo de infecção experimental em Leishmania 82</i>
7	PARTE EXPERIMENTAL..... 84
7.1	MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS 84
7.1.1	Preparação das azidas (1-14)..... 84
7.1.2	Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos com hidroxila na cadeia lateral T-1 (a-g)..... 85
7.1.3	Preparação dos sais dos derivados 1,2,3-triazólicos com hidroxila na cadeia lateral TS-1 (a-c)..... 87
7.1.4	Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos com epóxido na cadeia lateral T-2 (a-e)..... 88
7.1.5	Preparação dos sais dos derivados 1,2,3-triazólicos com epóxido na cadeia lateral TS-2(a-c)..... 99
7.1.6	Preparação dos derivados 1,2,3-triazólico com crotonoila na cadeia lateral T-3(a,b) 105
7.1.7	Preparação do sal do derivado 1,2,3-triazólico com crotonoila na cadeia lateral TS-3a..... 109
7.1.8	Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos com acetila na cadeia lateral T-4(a-d)..... 111

7.1.9	Preparação dos sais dos derivados 1,2,3-triazólicos com acetila na cadeia lateral TS-4(a-h).....	119
7.1.10	Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos com ésteres funcionalizados na cadeia lateral T-5 e T-6.....	134
7.1.11	Preparação dos sais dos derivados 1,2,3-triazólicos com ésteres funcionalizados na cadeia lateral TS-5 e TS-6	138
8	CONCLUSÕES	141
	REFERÊNCIAS	142
	ANEXO A -Publicações.....	149
	ANEXO B - Estrutura química dos compostos sintetizados	152
	APÊNDICE A - Certificados CEUA.....	148

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho trata da obtenção de candidatos a novas drogas para o tratamento das leishmanioses. Estas doenças podem acometer tanto os animais quanto os seres humanos, são causadas por diferentes espécies do protozoário *Leishmania* e transmitidas através da picada de fêmeas de flebotomíneos. São consideradas como uma das mais importantes doenças tropicais negligenciadas (WHO, 2020). Apesar de afetarem 98 países, as leishmanioses não despertam muito interesse da indústria farmacêutica quando comparada a outras doenças, como o câncer, por exemplo, pois a grande maioria dos afetados pertence à população de baixa renda, ou seja, menos favorecida economicamente. Além disso, não existe vacina para estas doenças, os fármacos existentes apresentam problemas de citotoxicidade e as cepas dos parasitos já desenvolveram certa resistência a alguns fármacos (Njogu & Chibale 2013; WHO, 2020).

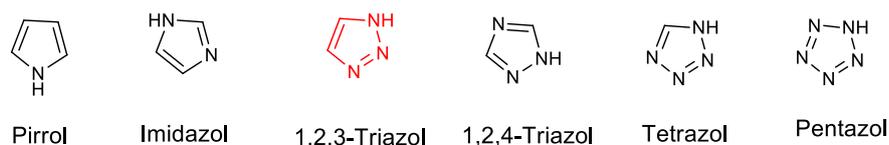
Pelo exposto, é clara a necessidade de obtenção de novas drogas para o tratamento dessas doenças e, neste contexto, nosso grupo de pesquisa decidiu investir na síntese de novos triazóis, pois, uma vez que estes tendem a formar ligações de hidrogênio que melhoram sua solubilidade e favorecem a ligação a alvos biológicos, além de várias propriedades biológicas já relatadas (DHEER et al., 2017), se apresentam como promissores novos antiparasitários.

Assim, novos derivados 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos e seus sais foram obtidos para avaliação biológica. Para obtenção desses derivados utilizou-se a reação do tipo “click”, que ocorre através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar entre grupos azido e alcino. Os sais, por sua vez, foram obtidos por reações S_N2 e, também, através de reações de *N*-alquilação utilizando haletos orgânicos.

1.1 TRIAZÓIS

Os triazóis pertencem à classe dos azóis e são heterociclos de cinco membros, sendo três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono (DHEER et al., 2017). São compostos exclusivamente sintéticos, como todos os azóis, não existindo indícios da presença destes compostos na natureza (figura 1) (MELO et al., 2006).

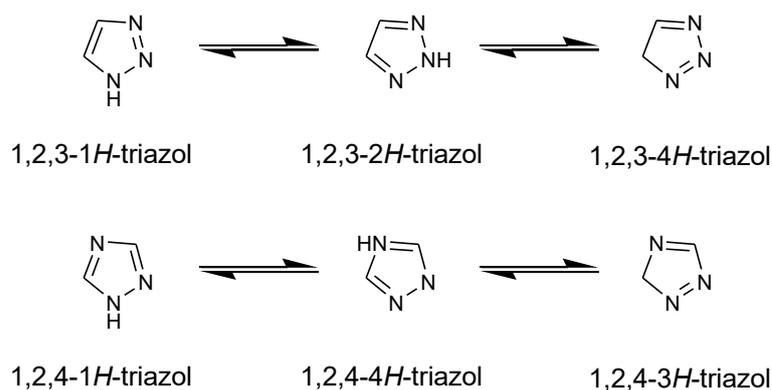
Figura 1 - Exemplo de azóis



Fonte: Adaptada de Melo et al. (2006).

Como mostrado a seguir, os triazóis podem se apresentar de duas formas isoméricas: 1,2,3-triazóis, chamados vicinais, e 1,2,4-triazóis, que são simétricos. Aqueles que não possuem substituição no átomo de nitrogênio podem se apresentar como três estruturas tautoméricas, os vicinais *1H*-1,2,3-, *2H*-1,2,3- e *4H*-1,2,3-triazol e os simétricos *1H*-1,2,4-, *4H*-1,2,4- e *3H*-1,2,4-triazol (figura 2).

Figura 2 - Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis.



Fonte: Adaptada de Melo et al. (2006).

Atualmente, os 1,2,3-triazóis vem ganhando destaque em bancos de dados de pesquisas, sendo a subclasse mais pesquisada dentre os azóis (BOZOROV, ZHAO, AISA, 2019).

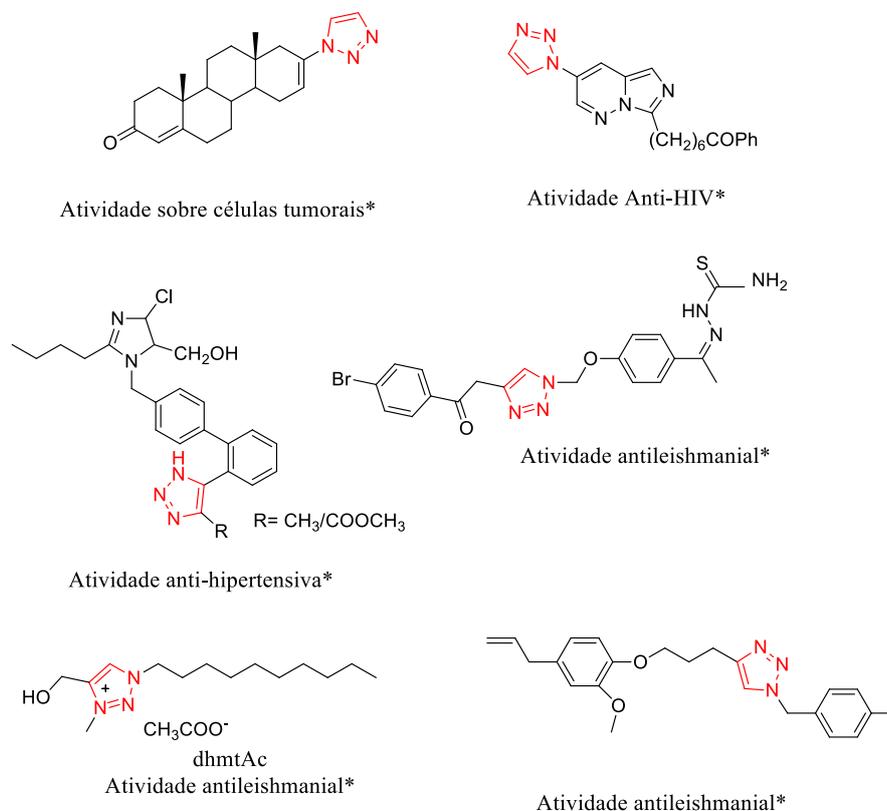
Esses núcleos possuem diversas aplicações na indústria, como agroquímicos, inibidores de corrosão, aditivos, química supramolecular, corantes, branqueadores fluorescentes, fotoestabilizadores de polímeros, explosivos, cristais líquidos, quelantes de metais, dentre outras (TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002; DHEER et al., 2017).

Alguns fármacos contendo o núcleo triazólico disponíveis no mercado são Ribavirina[®], tazobactam, cefatrizina, dentre outros (KHARB et al., 2011). Diversos trabalhos foram descritos na literatura onde compostos triazólicos apresentaram promissores resultados de atividade sobre células tumorais, anti-HIV, anti-hipertensivo, antimicrobiano, antioxidante,

dentre outros (figura 2) (MELO et al., 2006; KHEDAR et al., 2015; DHEER et al., 2017; BOZOROV; ZHAO; AISA, 2019). Além disso, nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa publicou alguns trabalhos destacando resultados promissores de propriedades citotóxicas e antiparasitárias dos triazóis (STROPPA et. al., 2017; SOUZA-FAGUNDES, 2018; GLANZMANN et. al., 2018) (figura 3).

No que diz respeito a atividade antileishmanial dos derivados 1,2,3-triazólicos, Stroppa e colaboradores mostraram que o composto dhmtAc apresentou expressivos valores de atividade nas formas promastigota e amastigota de *L. amazonenses* (STROPPA, et al., 2017). Temraz e colaboradores, mostraram que a inserção do anel 1,2,3-triazólico em moléculas de tiosemicarbazonas levou a otimização da atividade em *L. major* sem interferência no valor da citotoxicidade (TEMRAZ, et al., 2018). Outro trabalho relatou a significativa atividade de derivados do eugenol contendo anéis 1,2,3-triazólicos em formas promastigotas e amastigotas intracelulares em espécies de *L. amazonensis* (TEIXEIRA et al., 2018) (figura 3).

Figura 3 - Exemplos de aplicações de triazóis em fármacos e substâncias bioativas.



* Compostos não comerciais publicados na literatura com atividades promissoras

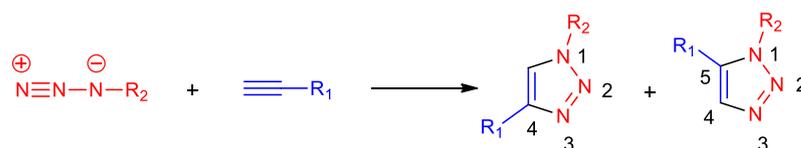
Fonte: Adaptada de Dherr et al. (2017).

Por serem compostos sintéticos, esses podem ser obtidos por diferentes rotas, sejam elas clássicas ou mais recentes.

1.2 REAÇÕES DE ADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

Atualmente, diversas metodologias para obtenção de triazóis vêm sendo exploradas (DHEER et al., 2017), e, um dos métodos mais conhecidos e utilizados é a cicloadição 1,3-dipolar entre grupos azidos e alcinos. Inicialmente, Huisgen e colaboradores, em 1967, realizaram essa reação sob altas temperaturas e sem a presença de catalisador, no intuito de sintetizar 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. No entanto, observou-se a formação de mistura de dois regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (HUISGEN, 1963) (esquema 1).

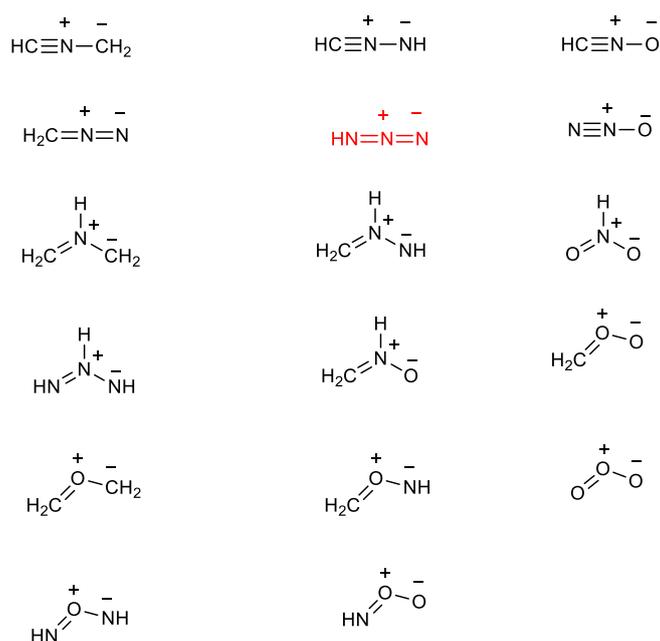
Esquema 1 - Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.



Fonte: Adaptada de Kolb, et al. (2001).

A cicloadição 1,3-dipolar ocorre sempre entre dois grupos denominados dipolarófilo e 1,3-dipolo. Neste trabalho, o 1,3-dipolo utilizado foi o grupo azido e abaixo são mostrados os 1,3-dipolos mais comuns (figura 4). Devido a variações de estabilidade dessas substâncias, em alguns casos essas reagem *in situ*, em outros, porém, podem ser isoladas.

Figura 4 - Estruturas químicas dos 1,3-dipolos mais comuns.



Fonte: Adaptada de Flemig (2009).

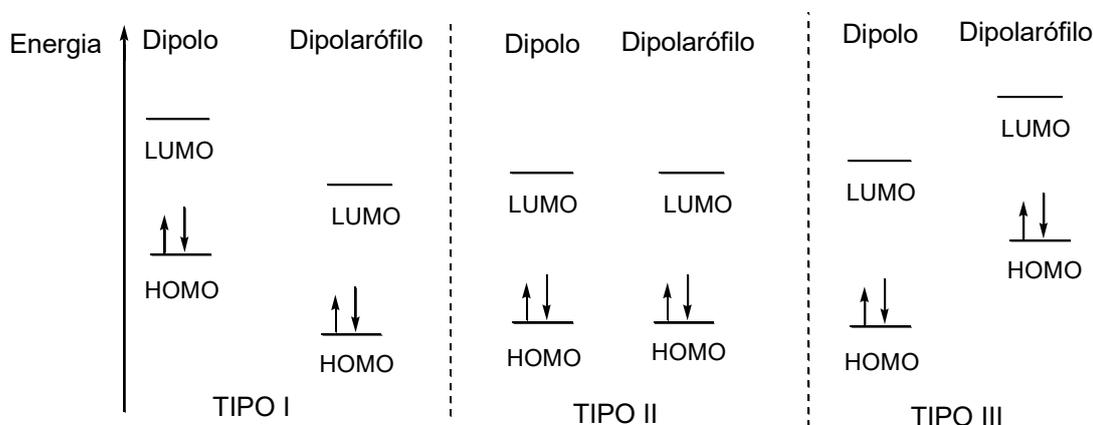
A reação de cicloadição 1,3-dipolar é um processo concertado, ou seja, não há formação de intermediários, e envolve um estado de transição de seis elétrons formando um ciclo-aduto quando o sistema π do dipolarófilo como o alcino reage com o dipolo como o grupo azido. Pela Teoria do Orbital Molecular de Fronteira sabe-se que as interações mais importantes ocorrem entre o Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia (HOMO) de um reagente e o Orbital Molecular Desocupado de mais Baixa Energia (LUMO) do outro (figura 5). Por isso, três tipos de combinações podem existir entre esses orbitais: a primeira, chamada TIPO I, ocorre entre o orbital HOMO do dipolo e o orbital LUMO do dipolarófilo; na segunda, TIPO II, a interação dominante depende da diferença de energia entre os pares de orbitais, uma vez que a energia das combinações é muito parecida e ambas as interações são possíveis. E, a última, TIPO III, acontece entre o orbital LUMO do dipolo e o orbital HOMO do dipolarófilo (figura 6) (MELO et al., 2006).

Figura 5 - Representação das interações dos orbitais de fronteira.



Fonte: Adaptada de Carey; Sundberg (2007).

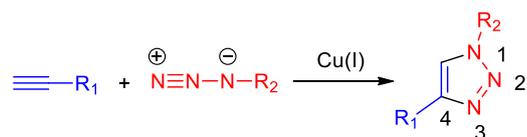
Figura 6 - Tipos de interações entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO em reações de cicloadição 1,3-dipolar.



Fonte: Elaborada pela autora.

Sharpless e colaboradores, em 2001, deram início ao conceito da “click chemistry”, cujas reações são altamente regioseletivas, apresentando altos rendimentos, gerando subprodutos mais inofensivos, podendo ser removidos por métodos não cromatográficos (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001; HIMO et al., 2005; FREITAS et al., 2011; GLANZMANN et al., 2018). Sharpless e Meldal observaram em trabalhos distintos que a utilização de sais de cobre (I) como catalisador nesse tipo de reação levava à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído (esquema 2) (ROSTOVTSEV et al., 2002; TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002). Essa reação foi denominada de Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC), e pode ser classificada dentro do conceito de “click”, pois se enquadra em suas características (FREITAS et al., 2011).

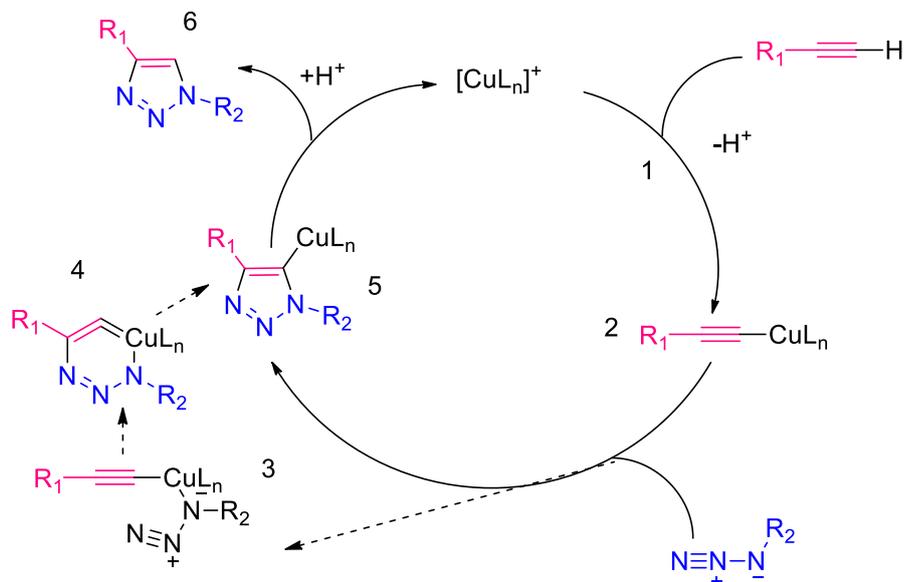
Esquema 2 - A reação CuAAC “click chemistry”.



Fonte: Adaptado de Freitas et al.(2011).

A presença dos sais de Cu(I) no meio reacional é a chave para a explicação da regioselectividade da reação. A proposta do ciclo catalítico feita por Sharpless é mostrada na figura 7. A primeira etapa se dá pela formação do acetileno de cobre, quando o alcino se coordena a espécie de Cu(I). Posteriormente, ocorre a complexação do nitrogênio nucleofílico da azida com o cobre. Essa etapa é a responsável pela regioselectividade da reação, pois a velocidade de complexação da espécie Cu(I) com o nitrogênio nucleofílico é maior do que a velocidade de adição na tripla ligação. Em seguida, o intermediário **3** sofre uma cicloadição, formando um estado de transição de seis membros que, posteriormente, através da contração do anel, fornece o triazol **5**. Ao final, fechando o ciclo catalítico, ocorre a regeneração do $[LnCu]^+$ e a formação do produto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído, **6** (HIMO et al., 2005).

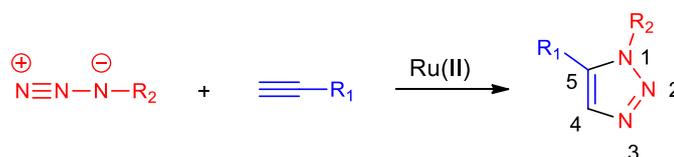
Figura 7 - Ciclo catalítico proposto por Sharpless.



Fonte: Adaptada de Himo et al. (2005).

Utilizando os conceitos da “click chemistry” em 2005, Fokin e colaboradores, trocaram os sais de cobre (I) por complexos de rutênio (II) e obtiveram apenas 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos, reação denominada de Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (RuAAC) (esquema 3) (ZHANG; CHEN; FOKIN; JIA; 2005). Desde então, o escopo desta reação vem sendo mais amplamente explorado permitindo a obtenção de uma vasta gama de 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos diferentemente funcionalizados (JOHANSSON, *et.al*, 2016).

Esquema 3 - A reação RuAAC.



Fonte: Adaptado de Zhang et al. (2005).

Pelos motivos apresentados anteriormente, e pela CuAAC “click chemistry” ser uma metodologia amplamente difundida em nosso grupo de pesquisa, ela foi escolhida para obtenção dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, que serviram como material de partida nesse trabalho.

1.3 LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos (LIs) são sais orgânicos que apresentam ponto de fusão inferior a 100 °C (BERTHOD, 2018). São, geralmente, compostos de grandes cátions orgânicos assimétricos e ânions inorgânicos ou orgânicos. A interação e a estrutura desses íons determinam as propriedades físico-químicas dos LIs (GHANDI, 2014). Dentre essas propriedades destacam-se:

Ponto de fusão, ebulição e decomposição: são transformações que envolvem mudanças de fase. O ponto de fusão, em particular, está diretamente ligado à definição do que é um líquido iônico e, por isso, é, se não a mais importante, uma das mais importantes propriedades dos LIs. De maneira geral, os fatores que determinam a influência da estrutura dos LIs no ponto de fusão estão relacionados com a eficiência na interação entre as espécies constituintes dos

LIs, tais como as ligações de hidrogênio e o impedimento estereoquímico (GREAVES; DRUMMOND, 2008).

Densidade: depende da proximidade dos íons e, portanto, do tamanho e da forma dos íons e das interações íon-íons (GREAVES; DRUMMOND, 2008).

Transição vítrea: definida como a transição reversível em materiais amorfos que passam do estado vítreo para o estado elastomérico (SOUZA; SILVA; AMARAL, 2004). Estudos mostraram que variações nos cátions interferem diretamente nos valores de transição vítrea, como, por exemplo, a diminuição do tamanho ou o aumento da assimetria do cátion levam a menores valores dessa propriedade em LIs (HIRAO; SUGIMOTO; OHNO, 2000; GREAVES et al., 2006).

Estabilidade térmica: os LIs quando submetidos ao aquecimento podem passar pelo ponto de ebulição ou de decomposição (GREAVES; DRUMMOND, 2008). As temperaturas de decomposição de LIs geralmente variam entre 120 e 360 °C. Estudos mostraram que LIs contendo o ânion bis(trifluorometano)sulfonimida são os mais termicamente estáveis, em contraste, os que contém ânions carboxilato possuem menor estabilidade (SUSAN et al., 2003; BICAK, 2005; GREAVES et al., 2006).

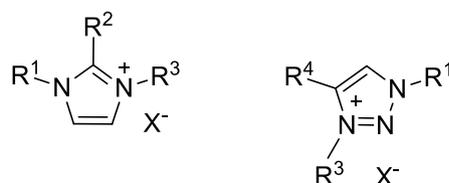
Viscosidade: é dependente das interações íon-íon, como as interações de Van der Waals e ligações de hidrogênio e, de maneira geral, os materiais com maiores interações apresentam viscosidades mais altas. Foi demonstrado que o aumento do comprimento das cadeias alquílicas aumenta a viscosidade por meio de interações mais fortes de Van der Waals (BONHOTE; DIAS, 1996), enquanto a deslocalização da carga no ânion diminui a viscosidade ao enfraquecer a ligação do hidrogênio (BAGNO et al., 2005).

Condutividade iônica: é governada pela mobilidade dos íons que é dependente da viscosidade, da massa molecular e da densidade. Qualquer associação de íons irá causar uma diminuição da condutividade iônica. Consequentemente, LIs com cargas mais deslocalizadas e menos interações de íons terão maiores condutividades (GREAVES; DRUMMOND, 2008).

Uma vantagem dos líquidos iônicos é que, na maioria das vezes, são mais solúveis e apresentam maior biodisponibilidade do que seus precursores não iônicos (EGOROVA; GORDEEV; ANANIKOV, 2017).

Entre as várias classes de LIs, os que contêm cátions *N*-heterocíclicos são amplamente utilizados. Os sais de imidazólio (figura 8) representam a subclasse mais proeminente nessa área, e vários deles estão comercialmente disponíveis e têm sido amplamente empregados em domínios como a eletroquímica, onde são utilizados como solventes na recuperação de metais, no estudo de oxidação de metais e para espectroscopia (BOURBIGOU, et al., 2010). Já na área medicinal, estudos mostraram que sais imidazólicos apresentam atividade antifúngica, sobre linhagens de células cancerígenas e atividade bactericida (EGOROVA; GORDEEV; ANANIKOV, 2017).

Figura 8 - Estrutura geral de sais imidazólicos e 1,2,3-triazólicos.



Fonte: Adaptada de Carmo et al. (2014).

Os sais 1,2,3-triazólicos (figura 8) foram negligenciados como potenciais LIs por muito tempo, mesmo que os primeiros exemplos desses sais tenham sido relatados em 1887 por Zincke e Lawson (ZINCKE; LAWSON, 1887).

Dentre as aplicações desses sais, o uso como solvente em diversos tipos de síntese e catálise são as mais comuns. Eles vêm sendo amplamente utilizados na área de ciência dos materiais, como polímeros, na construção de LECs (células eletroquímicas emissoras de luz poliméricas) (PANOZZO et al., 2002), de nanocompósitos (ESTEVES et al., 2004), de células solares (KAWANO et al., 2004) e como filmes de materiais fluorescentes (KADOKAWA, 2013). Um outro trabalho mostrou o uso desses sais no pré-tratamento do bagaço de cana (CARMO et al., 2014).

Na área medicinal, a utilização destes sais vem crescendo nos últimos anos. Shrestha e Chang relataram a atividade anticâncer de sais de análogos da antraquinona ligados a 1,2,3-triazóis (SHRESTHA; CHANG, 2013). Estudos mostraram que compostos dessa mesma classe de sais são, também, agentes antibacterianos (ZHANG et al., 2011) (FOSSO et al., 2012). Recentemente, um outro trabalho, apresentado pelo nosso grupo de pesquisa, mostrou

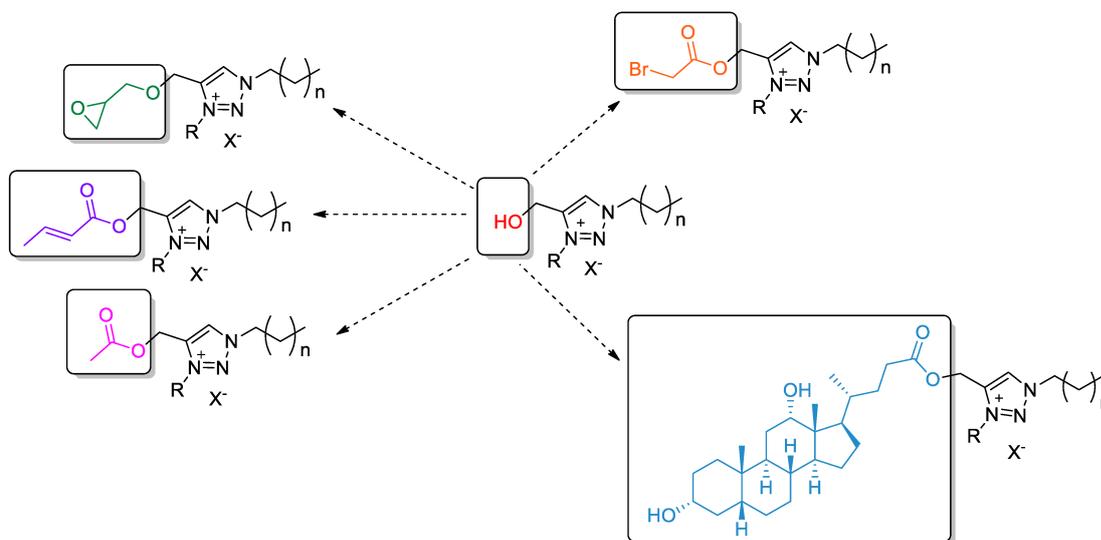
que esses sais são, também, promissores agentes anti-tumorais (SOUZA-FAGUNDES, 2018). A ação dos sais derivados de 1,2,3-triazóis em *Leishmania* spp, ainda é uma área pouco explorada. Somente recentemente nosso grupo de pesquisa publicou um trabalho mostrando que esses derivados apresentam promissores resultados como antileishmaniais (STROPPA et al, 2017).

A metodologia mais utilizada para obtenção dos líquidos iônicos é a reação de N-alquilação, que será melhor explorada mais adiante.

2 JUSTIFICATIVA

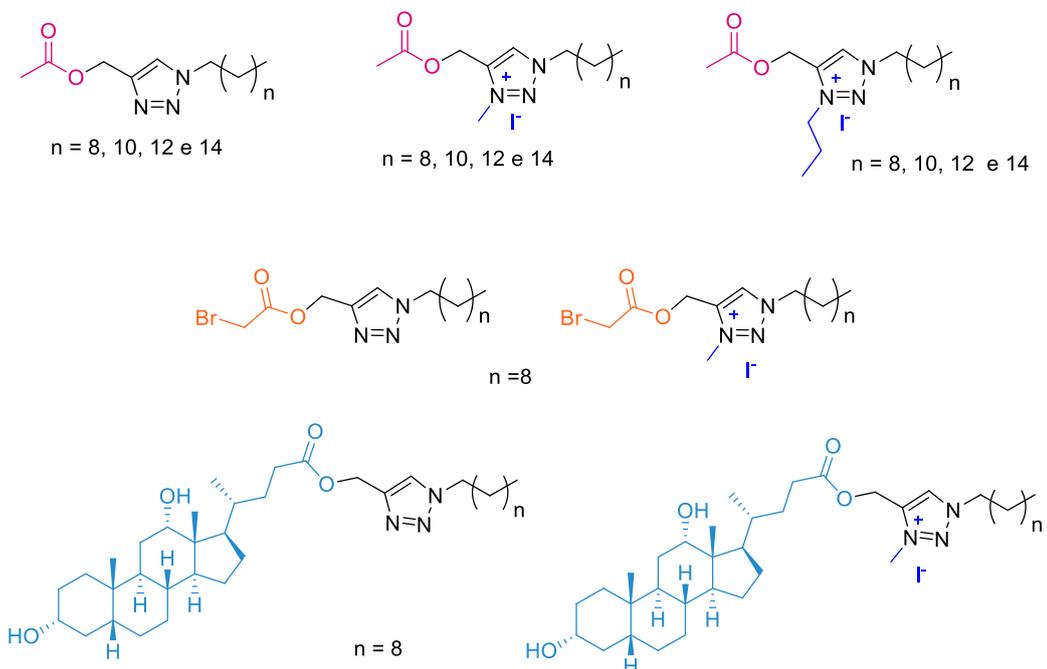
A justificativa para a realização deste trabalho está baseada no amplo espectro de aplicações biológicas dos triazóis, bem como dos resultados promissores obtidos pelo nosso grupo de pesquisa com triazóis e seus líquidos iônicos na inibição do crescimento de parasitos *Leishmania* spp (STROPPA, et al., 2017). A partir desses resultados, foram sintetizados novos derivados triazólicos realizando-se modificações na cadeia lateral dos triazóis, mais especificamente funcionalizando-se a hidroxila do grupo hidroximetileno da posição 4 do anel triazólico com grupos crotonoila, epóxido e ésteres (esquema 4). O intuito dessas modificações foi possibilitar um estudo da relação estrutura/atividade e analisar como esses diferentes grupamentos influenciam na atividade dos compostos, uma vez que já existem trabalhos na literatura que relatam que a inserção de grupos epóxido, bem como de grupo éster (e esteroides), incrementaram os valores de atividade antileishmanial (HAZRA et al., 2013; OTERO et al., 2017; GRANATO et al., 2018; KEENSEN et al., 2019).

Esquema 4 - Estratégia de obtenção dos novos derivados 1,2,3- triazóis-1,4-dissubstituídos.



Fonte: Elaborada pela autora.

- d) preparação de derivados 1,2,3-triazólicos com diferentes ésteres na cadeia lateral na posição 4 do anel e seus sais de iodo;



- e) avaliação biológica dos compostos sintetizados na inibição do crescimento de parasitos *Leishmania* spp;
- f) avaliação da toxicidade dos compostos sintetizados em macrófagos peritoneais de camundongos.

4 METODOLOGIA

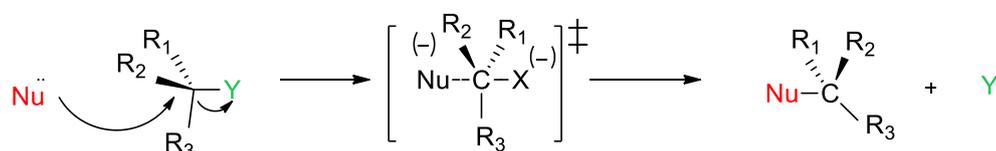
As metodologias utilizadas na obtenção dos compostos almejados neste trabalho envolveram: reações de substituição nucleofílica bimolecular, formação de 1,2,3- triazóis 1,4-dissubstituídos, reações de acetilação, esterificação e *N*-alquilação.

4.1 REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA BIMOLECULAR

Essas reações ocorrem através da interação de duas espécies: um nucleófilo, espécie que possui um par de elétrons não compartilhado; e o substrato, espécie que possui o chamado grupo abandonador. Após o término da reação o nucleófilo terá substituído o grupo abandonador no substrato. (SOLOMONS; FRYHLE, 2006).

Este tipo de substituição envolve apenas uma etapa, não havendo assim a formação de intermediários. A reação ocorre através da formação de um estado de transição, sendo conhecido como um processo concertado, como mostrado a seguir (esquema 5) (CLAYDEN, et al., 2001).

Esquema 5 - Proposta de mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular.

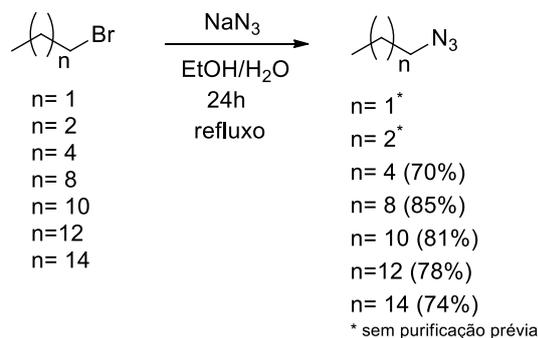


Nu = nucleófilo; Y = grupo abandonador

Fonte: Adaptado de Smith (2013).

As azidas utilizadas como materiais de partida neste trabalho, bem como os derivados 1,2,3-triazólicos contendo os grupos epóxido (**T-2**) e crotonoíla (**T-3**) e seus sais (**TS-2** e **TS-3**), foram obtidos através da reação nucleofílica bimolecular. No caso das azidas ocorreram reações entre diferentes haletos orgânicos e azida de sódio (esquema 6).

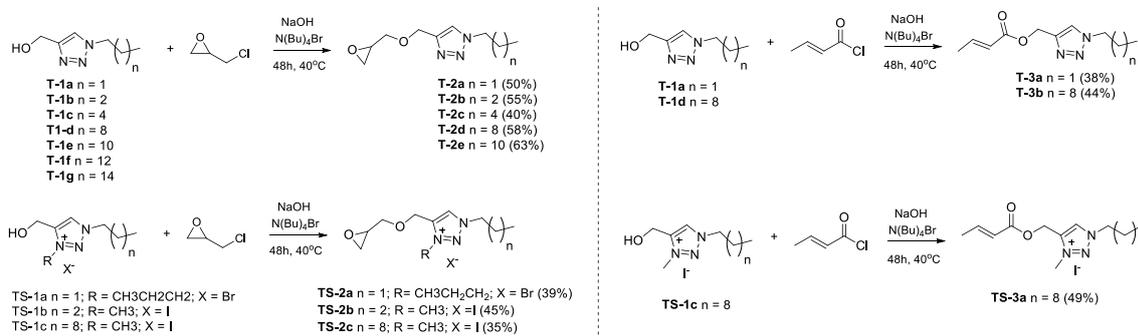
Esquema 6 - Obtenção das azidas.



Fonte: Elaborado pela autora.

Já para os derivados 1,2,3-triazólicos as reações foram entre derivados triazólicos hidroxilados (e seus sais) na posição 4 do anel e epícloridrina ou cloreto de crotonoíla (esquema 7). Para a formação dos nucleófilos foi utilizado hidróxido de sódio.

Esquema 7 - Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos (e seus sais) com epóxido ou crotonoíla na cadeia lateral.

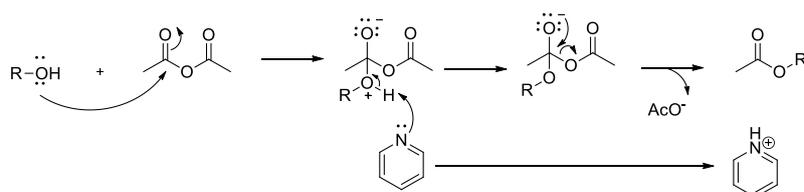


Fonte: Elaborado pela autora.

4.2 FORMAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS

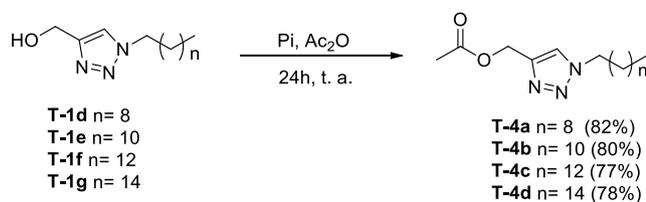
Como discutido anteriormente, os 1,2,3-triazóis podem ser obtidos através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um dipolo e o sistema π de um dipolarófilo envolvendo um estado de transição de seis elétrons (esquema 8).

Esquema 10 - Proposta de mecanismo de acetilação.



Fonte: Adaptado de Clayden et al. (2001).

Todos os compostos da classe **T-4** preparados neste trabalho foram obtidos através da reação de acetilação entre os compostos da classe **T-1** e anidrido acético, na presença de piridina (esquema 11).

Esquema 11 - Obtenção dos derivados **T-4(a-d)**.

Fonte: Elaborado pela autora.

4.4 REAÇÕES DE ESTERIFICAÇÃO (ESTERIFICAÇÃO DE STEGLICH)

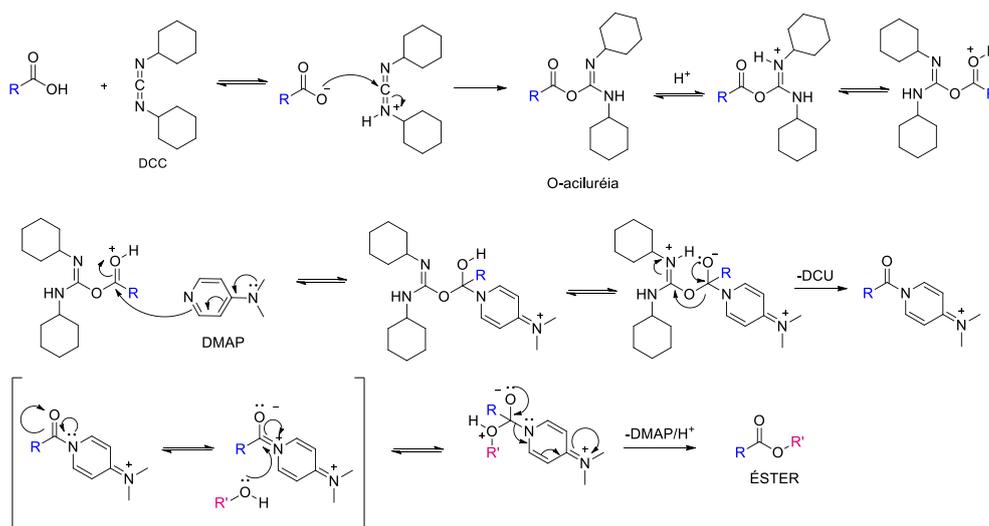
A reação de esterificação proposta por Steglich (NEISES; STEGLICH, 1978) é uma metodologia alternativa à metodologia clássica de obtenção de ésteres, que envolve a reação entre um ácido carboxílico e um álcool sob catálise ácida e aquecimento, na qual produtos e reagentes estão em equilíbrio, conhecida como esterificação de Fischer (FISCHER, 2013).

Na esterificação de Steglich são utilizados um ácido carboxílico, um álcool, DCC (agente ativador) e DMAP (em quantidade catalítica). O uso de DMAP é de suma importância para a formação eficiente de ésteres, uma vez que o intermediário formado a partir da reação desta base com a O-acilureia atua como reagente de transferência acila (esquema 12).

De acordo com o mecanismo proposto (esquema 12), a primeira etapa consiste numa reação ácido-base entre o ácido carboxílico e o DCC. A seguir, o ataque nucleofílico do carboxilato ao átomo de carbono central da espécie DCC protonada, leva à formação do intermediário O-acilureia. Uma vez protonado, este intermediário O-acilureia sofre adição

nucleofílica da base DMAP, originando um intermediário transferidor de acila. Nas últimas etapas sintéticas ocorrem a liberação de DCU e a reação do álcool com o referido agente transferidor de acila, originando, assim, o éster.

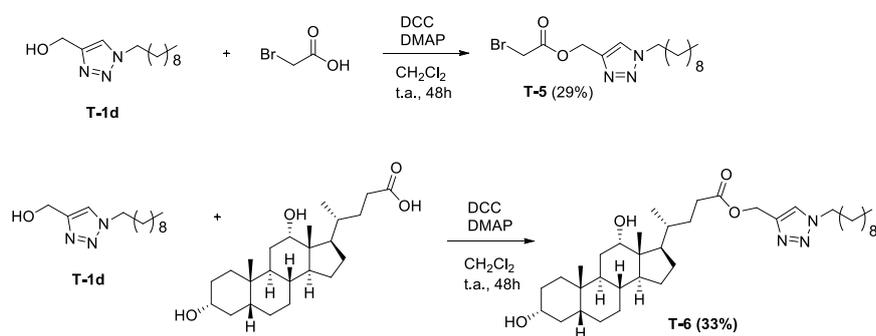
Esquema 12 - Proposta de mecanismo da esterificação de Steglich.



Fonte: Adaptado de Valeur et al. (2009).

Os compostos **T-5** e **T-6** preparados neste trabalho foram obtidos através da reação de esterificação de Steglich entre ácido bromo acético ou ácido desoxicólico e o composto **T-1d**, utilizando-se DCC e DMAP (esquema 13).

Esquema 53 - Síntese dos compostos **T-5** e **T-6**.



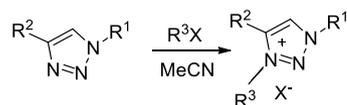
Fonte: Elaborado pela autora.

4.5 REAÇÕES DE *N*-ALQUILAÇÃO

A reação de alquilação nada mais é do que a introdução de grupos alquil ou aril (-R ou -Ar) por substituição ou adição, em compostos orgânicos. A *N*-alquilação é a substituição de um hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio por algum desses grupos e é um dos processos mais importantes e amplamente estudado para sintetizar azóis *N*-substituídos.

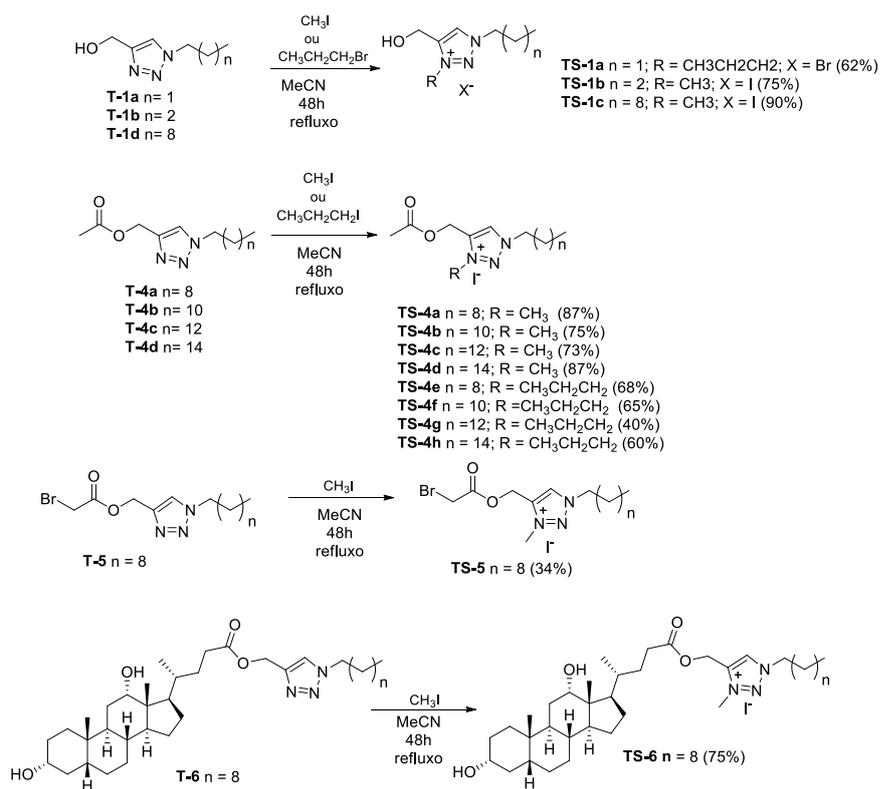
Considerando a fraca basicidade de NH-azóis, o método geral para a *N*-alquilação destes compostos utiliza agentes alquilantes, como haletos de alquila ou sulfonatos de alquila, uma vez que esses agentes tornam a reação altamente regioseletiva. No caso dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos que, são os compostos tratados neste trabalho, apenas sais 1,2,3-triazólicos 1,3,4-trissubstituídos serão formados (esquema 14) (BEGTRUP, 1990; YACOB, LIEBSCHKE, 2011).

Esquema 64 - Reação de *N*-alquilação.



Fonte: Adaptado de Yacob (2011).

Os sais da classe **TS-1**, **TS-4** bem como os sais **TS-5** e **TS-6** foram obtidos através de reações de *N*-alquilação entre seus precursores não iônicos (**T-4(a-h)**, **T-5** e **T-6**) e iodometano ou iodopropano, utilizando acetonitrila como solvente (esquema 15).

Esquema 75 - Síntese dos líquidos iônicos **TS-4(a-h)**, **TS-5** e **TS-6**.

Fonte: Elaborado pela autora.

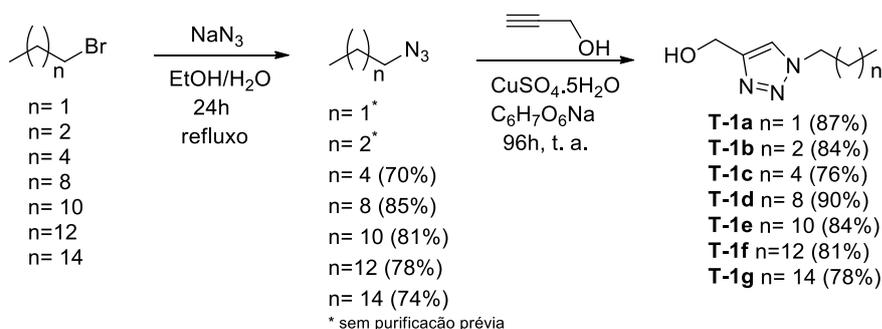
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma série de 37 derivados triazólicos foi preparada e caracterizada, sendo 28 inéditos. Os resultados dos compostos sintetizados se encontram abaixo, com uma discussão mais detalhada para os inéditos.

5.1 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM HIDROXILA NA CADEIA LATERAL **T-1**

Para a síntese dos derivados desta classe, inicialmente foram sintetizadas sete azidas, que são intermediárias das reações. Essas azidas foram preparadas a partir da reação dos respectivos haletos orgânicos com azida de sódio em uma mistura de etanol e água (1:1). A mistura reacional foi mantida em agitação constante em refluxo por 24 horas (REN et al., 2011). Para as azidas de cadeia curta (3 e 4 átomos de carbonos) não houve purificação prévia. Já para as azidas de cadeia longa (6, 10, 12, 14 e 16 átomos carbonos) realizou-se a purificação por extração líquido-líquido e as azidas foram obtidas como óleos em rendimentos que variaram de 70 a 85% (esquema 16).

Esquema 86 - Preparação dos derivados **T-1(a-g)**.



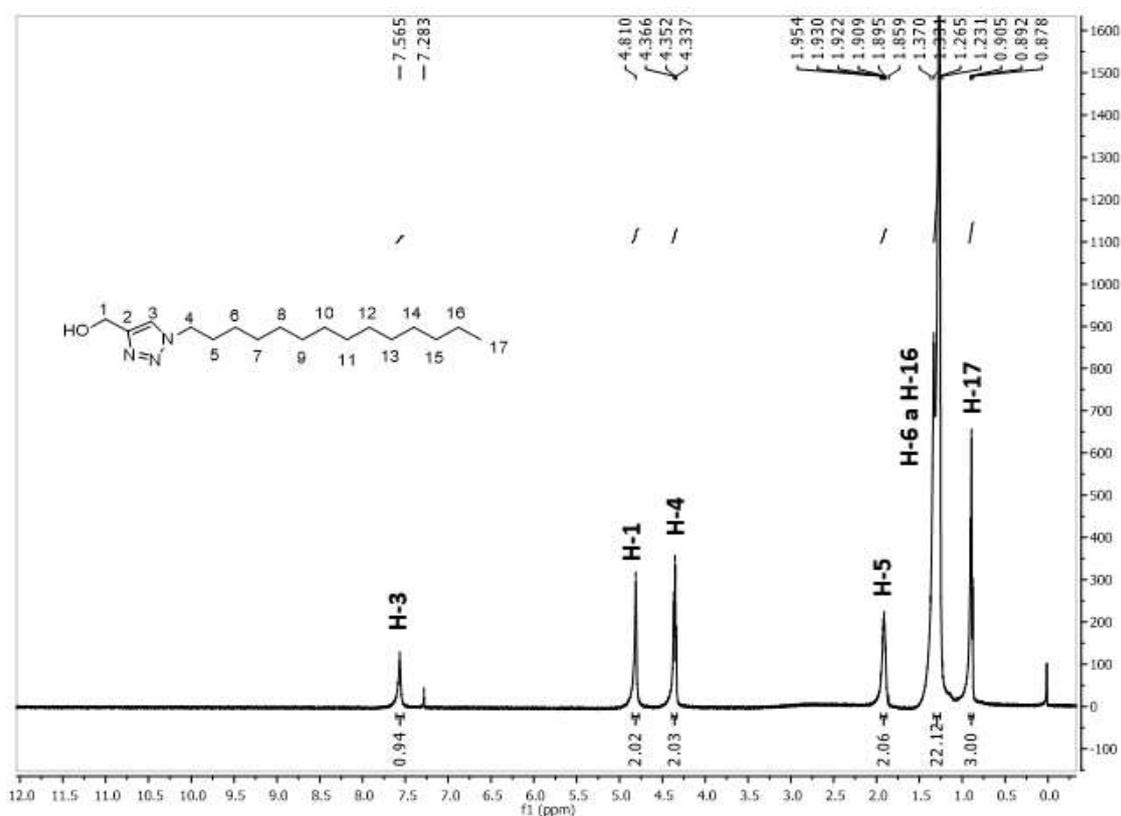
Fonte: Elaborado pela autora.

Uma vez sintetizadas, as azidas foram utilizadas na reação “click” na presença de álcool propargílico, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ascorbato de sódio, utilizando-se como solvente uma mistura de etanol e água (1:1). A mistura reacional foi deixada sob agitação a temperatura ambiente durante 96 horas. Após esse tempo, verificou-se por CCD a formação dos produtos que foram obtidos nas formas de óleos e de sólidos com rendimentos que variaram entre 76 e 90% (esquema 17). Todos os compostos foram caracterizados por faixa de fusão (quando sólidos),

RMN de ^1H e de ^{13}C , e estão de acordo com a literatura (STROPPA et al., 2017), com exceção do composto **T-1f** que é inédito e, por isso, foi utilizado para as discussões da caracterização espectroscópica.

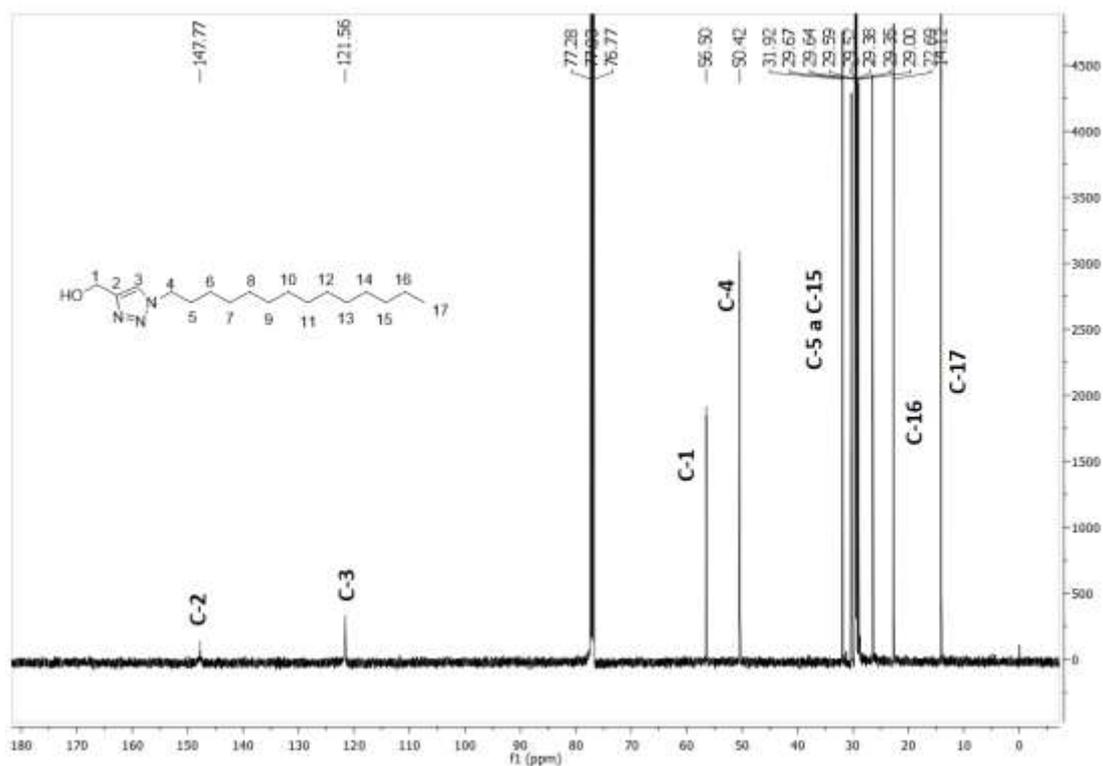
No espectro de RMN de ^1H (figura 9) do composto **T-1f** observa-se em δ 7,57 ppm a principal evidência da obtenção do composto desejado: um simpleto referente ao hidrogênio H-3 do anel triazólico formado. Além deste, observou-se ainda um simpleto em δ 4,81 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H-1 vizinhos à hidroxila e sinais entre δ 4,35 ppm e δ 0,89 ppm correspondentes aos prótons metilênicos (H-4 a H-16) e metílico (H-17) da porção alifática da molécula.

Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H do composto **T-1f** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 10) do composto **T-1f** observou-se os dois sinais referentes aos carbonos do anel triazólico, C-2 e C-3, que aparecem em δ 147,7 ppm e δ 121,6 ppm; dois sinais em δ 56,5 ppm e δ 50,4 ppm referentes aos carbonos C-1 e C-4; sinais referentes aos carbonos metilênicos C-5 a C-16 na região entre δ 31,9 ppm e δ 22,7 ppm, além de um sinal correspondente ao carbono metílico C-17 em δ 14,1 ppm.

Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **T-1f** (CDCl_3 , 125 MHz).

Fonte: Elaborada pela autora.

As faixas de fusão dos derivados sólidos desta classe foram também determinadas e estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 - Faixas de Fusão, estado físico e rendimentos dos derivados **T-1(d-g)**.

COMPOSTOS	F.F (°C)	ESTADO FÍSICO	RENDIMENTO
T-1d	55,2-57,1	Sólido marrom	90%
T-1e	73,1-74,6	Sólido bege	84%
T-1f	78,0-79,3	Sólido bege	81%
T-1g	87,5-88,1	Sólido bege	78%

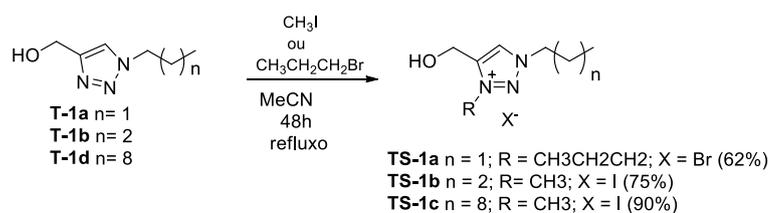
F.F= faixa de fusão

Fonte: Elaborado pela autora.

5.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS SAIS DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM HIDROXILA NA CADEIA LATERAL **TS-1**

Os derivados desta classe foram sintetizados através da reação de *N*-alquilação entre os compostos **T-1(a, b e d)** com iodometano ou bromopropano utilizando acetonitrila como solvente. A mistura reacional foi mantida em agitação constante sob refluxo durante 48 horas (esquema 17). O acompanhamento da reação por CCD, revelou a presença de um produto mais polar do que o material de partida. Após evaporação do solvente residual os derivados **TS-1(a-c)** foram obtidos na forma de óleos rendimentos que variaram de 62 a 90% (YACOB; LIEBSCHER, 2011). Todos os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C e estão de acordo com a literatura (STROPPA et al., 2017).

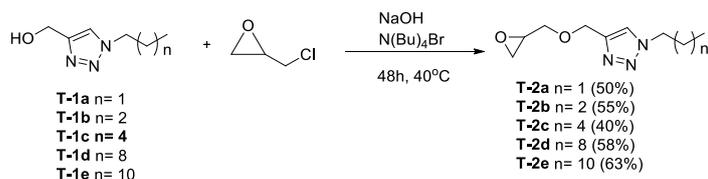
Esquema 17 - Preparação dos derivados **TS-1(a-c)**.



Fonte: Elaborado pela autora.

5.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM EPÓXIDO NA CADEIA LATERAL **T-2**

Os compostos desta classe foram sintetizados através da reação entre os derivados **T-1(a-e)** com epícloridrina. Neste processo, utilizou-se NaOH para desprotonação da hidroxila presente nos derivados **T-1** e $\text{N}(\text{Bu})_4\text{Br}$ que, geralmente, é utilizado como catalisador de transferência de fase, mas que, nesse caso, auxiliou na homogeneização da mistura, uma vez que a reação foi realizada na ausência de solvente (ZHOU, et al., 2015). A mistura reacional foi mantida em agitação constante a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48h (esquema 18). O acompanhamento da reação por CCD, revelou a presença de um produto mais apolar do que o material de partida. Após purificação por extração líquido-líquido, os derivados **T-2(a-e)** foram obtidos na forma de óleos com rendimentos que variaram de 40 a 63%. Todos os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas.

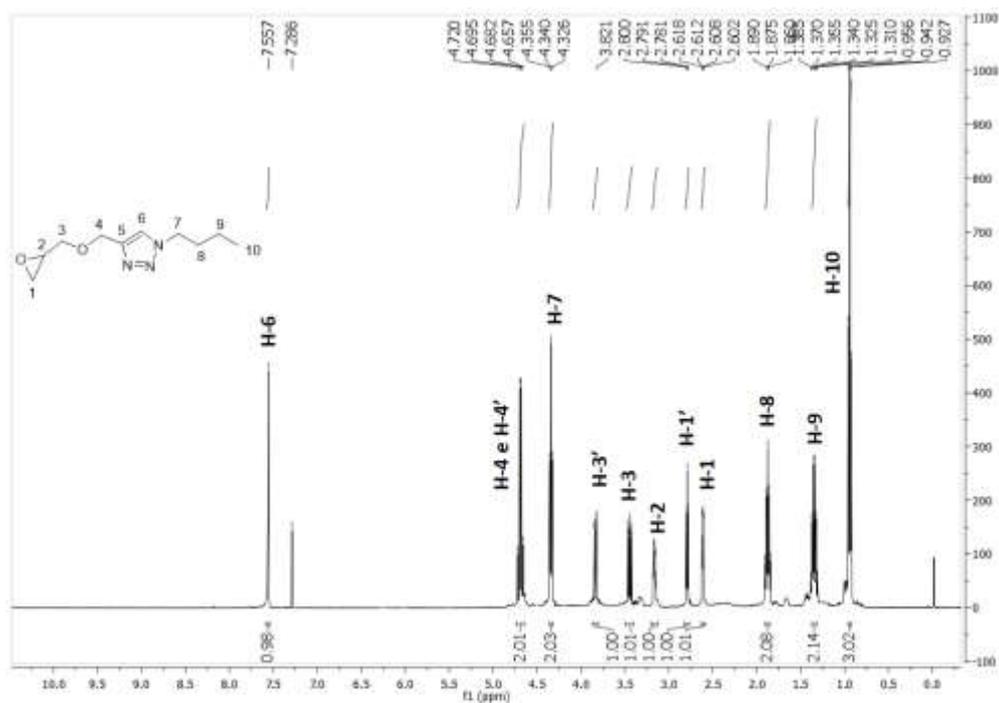
Esquema 9 - Preparação dos derivados **T-2(a-e)**.

Fonte: Elaborado pela autora.

Devido à semelhança estrutural, escolheu-se o composto **T-2b** para a discussão da caracterização espectroscópica desses derivados.

No espectro de RMN de ^1H (figura 11) do composto **T-2b** observa-se em δ 7,56 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico H-6. Em δ 4,69 ppm aparecem dois dupletos com $J = 12$ Hz referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-4/H-4' e, em δ 4,34 ppm, aparece um tripleto com $J = 7,3$ Hz referente aos hidrogênios H-7. Na região entre δ 3,84 ppm e δ 2,61 ppm aparecem cinco sinais que também são indicativos de que o produto almejado foi obtido: dois duplos dupletos, sendo um em δ 3,84 ppm com $J = 3,0$ Hz e $J = 11,5$ Hz e outro em δ 3,44 ppm com $J = 6,0$ Hz e $J = 11,5$ Hz, referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-3' e H-3 respectivamente; um multipletto em δ 3,17 ppm referente a H-2; um tripleto em δ 2,79 com $J = 4,8$ Hz; e um duplo dupletto em δ 2,61 com $J = 3,0$ Hz e $J = 5,0$ Hz referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-1' e H-1 respectivamente. Além destes, observou-se, ainda, sinais entre δ 1,87 ppm e δ 0,94 ppm correspondentes aos prótons metilênicos (H-8 e H-9) e metílicos (H-10) da porção alifática da molécula.

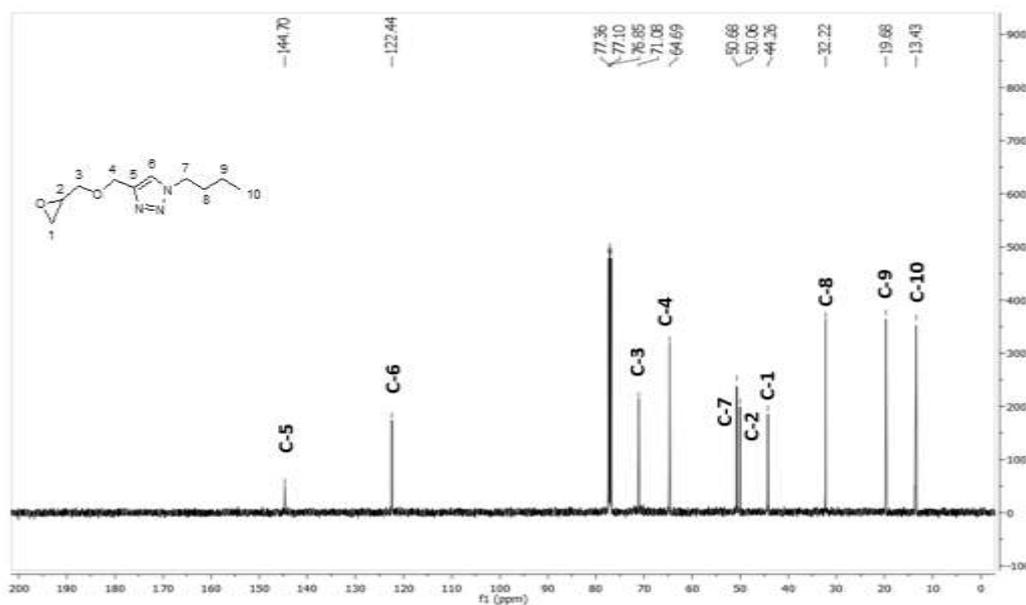
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do composto **T-2b** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 12) do composto **T-2b** observou-se os dois sinais referentes ao anel triazólico C-5 e C-6 que aparecem em δ 144,7 e δ 122,4 ppm; cinco sinais entre δ 71,1 ppm e δ 44,3 ppm referentes aos carbonos C-3, C-4, C-7, C-2 e C-1; dois sinais referentes aos carbonos metilênicos C-8 e C-9 em δ 32,2 ppm e δ 19,7 ppm além de um sinal correspondente ao carbono metílico C-10 em δ 13,4 ppm.

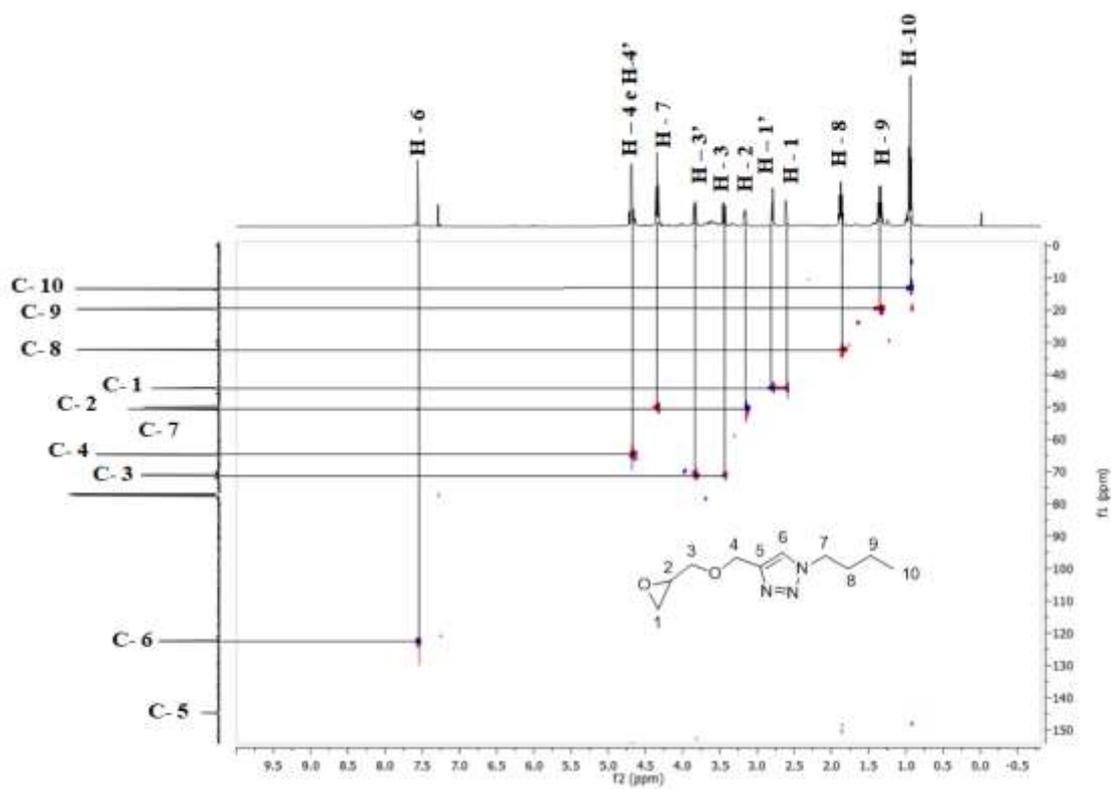
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **T-2b** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

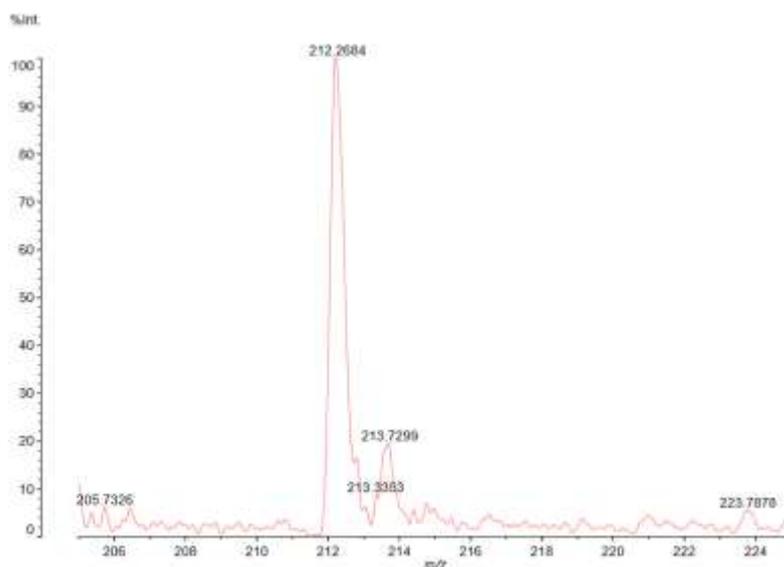
Para a total elucidação da estrutura do composto **T-2b** foi utilizada a técnica 2D HSQC, que correlaciona $^1J_{CH}$. Uma vez que o composto possui apenas um átomo de carbono não hidrogenado (C-5), não foi necessária a utilização da técnica HMBC.

Através do mapa de contornos HSQC (figura 13) foi possível confirmar a proposta inicial de atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C .

Figura 13 - Mapa de contornos HSQC do composto **T-2b** (CDCl₃, 500 MHz).

Fonte: Elaborada pela autora.

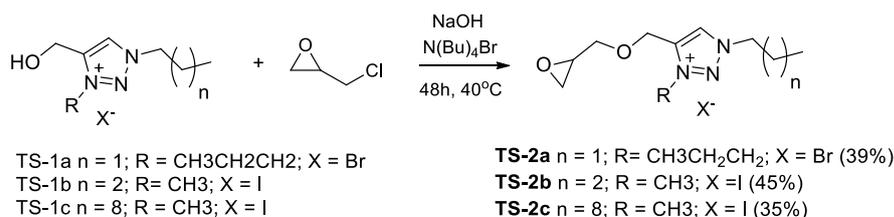
No espectro de massas MALDI-TOF (figura 14) do composto **T-2b** observou-se um pico correspondente a $[M+H]^+$ (C₁₀H₁₇N₃O₂) em m/z 212,2684 (calculado m/z 212,2688), confirmando assim a massa molar do derivado.

Figura 14 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto **T-2b**.

Fonte: Elaborada pela autora.

5.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS SAIS DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM EPÓXIDO NA CADEIA LATERAL

Assim como os derivados **T-2**, os compostos desta classe (**TS-2**) também foram sintetizados através de reação S_N2 entre os sais **TS-1** e epícloridrina, na presença de NaOH, $N(\text{Bu})_4\text{Br}$ e ausência de solvente (esquema 19). Essa metodologia foi utilizada, uma vez que a reação de *N*-alquilação não se mostrou eficiente para esses derivados. A mistura reacional foi mantida em agitação constante a 40 °C durante 48h. Após purificação por extração líquido-líquido, os derivados **TS-2(a-c)** foram obtidos na forma de óleos com rendimentos que variaram de 35 a 45%. Todos os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas.

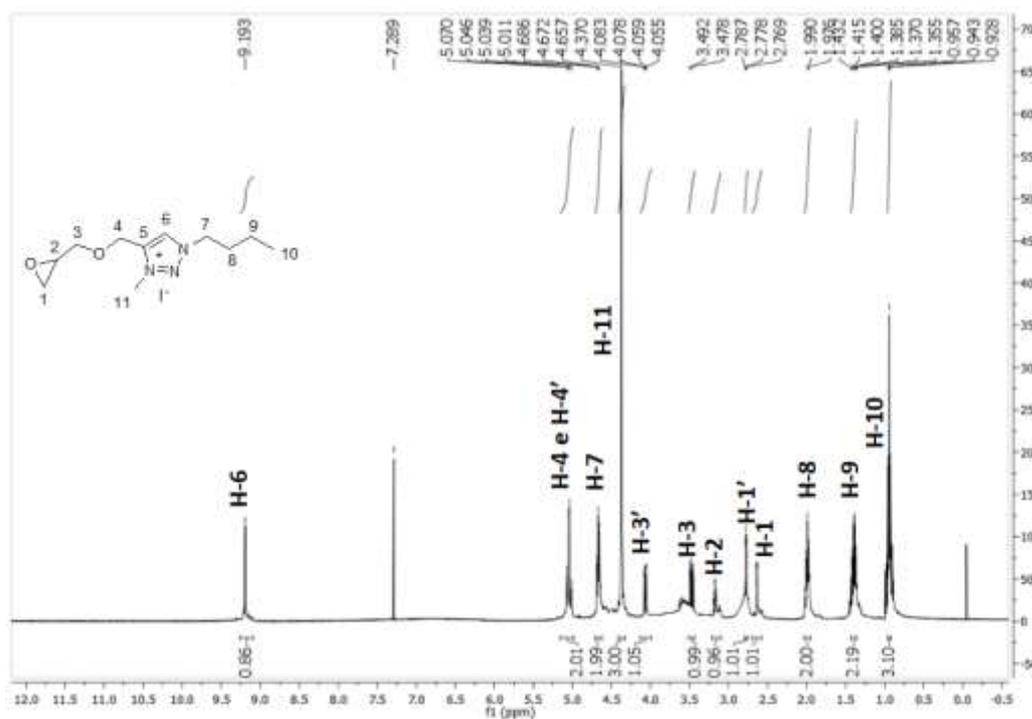
Esquema 10 - Preparação dos derivados **TS-2(a-c)**.

Fonte: Elaborado pela autora.

Devido à semelhança estrutural, escolheu-se o composto **TS-2b** para a discussão da caracterização espectroscópica desses derivados.

No espectro de RMN de ^1H (figura 15) do composto **TS-2b** observa-se em δ 9,19 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico H-6. Em δ 5,04 ppm aparece um duplete com $J = 13,0$ Hz referente aos hidrogênios diasterotópicos H-4 e H-4' e, em δ 4,67 ppm, aparece um triplete com $J = 7,3$ Hz referente aos hidrogênios H-7. Em δ 4,37 ppm aparece um simpleto referente aos hidrogênios metílicos do sal H-11. Na região entre δ 4,07 ppm e δ 2,64 ppm aparecem cinco sinais que são indicativos de que o produto almejado foi obtido: dois duplos dupletos, sendo um em δ 4,07 ppm com $J = 2,3$ Hz e $J = 11,8$ Hz e outro em δ 3,47 ppm com $J = 6,8$ Hz e $J = 11,8$ Hz, referentes aos hidrogênios diasterotópicos H-3' e H-3 respectivamente; um multiplete em δ 3,17 ppm referente a H-2; um triplete em δ 2,78 ppm com $J = 4,5$ Hz; e um duplo duplete em δ 2,64 ppm com $J = 2,8$ Hz e $J = 4,8$ Hz referentes aos hidrogênios diasterotópicos H-1' e H-1, respectivamente. Além destes, observou-se, ainda, sinais entre δ 1,99 ppm e δ 0,94 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (H-8 e H-9) e metílicos (H-10) da porção alifática da molécula.

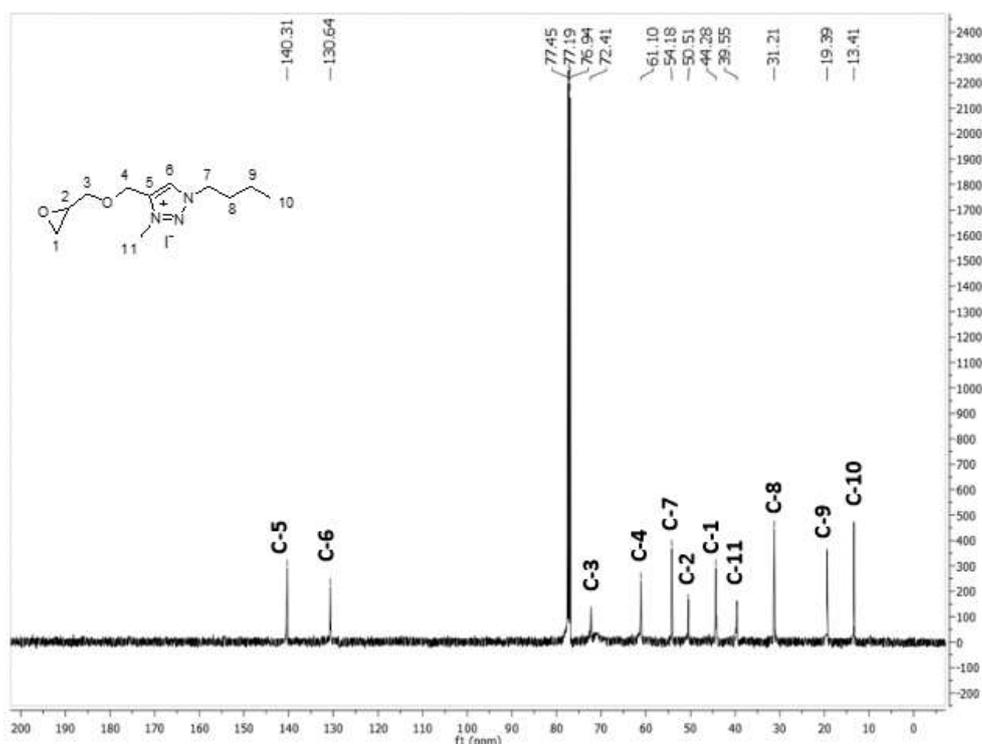
Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H do composto **TS-2b** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

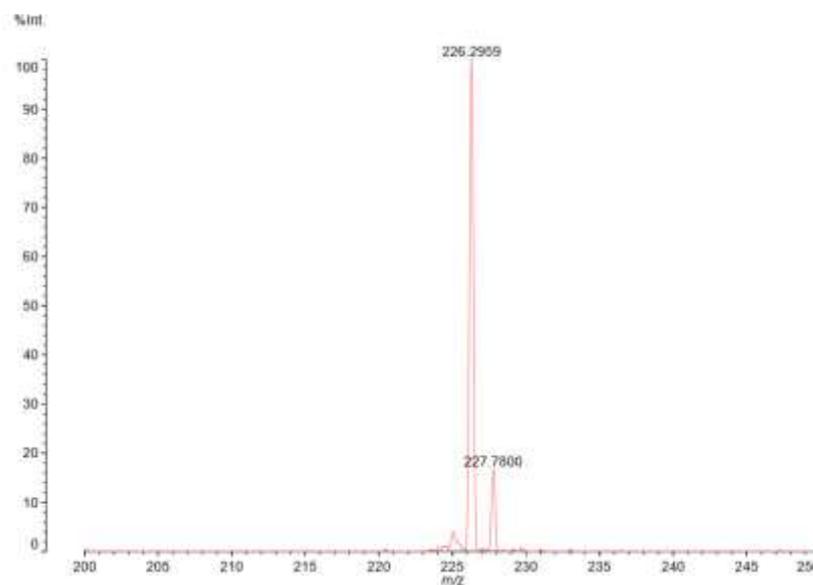
No espectro de RMN de ^{13}C (figura 16) do composto **TS-2b** observou-se os dois sinais referentes ao anel triazólico C-5 e C-6 que aparecem em δ 140,3 ppm e δ 130,6 ppm; cinco sinais entre δ 72,4 ppm e δ 44,3 ppm referentes aos carbonos C-3, C-4, C-7, C-2 e C-1; um sinal referente ao carbono metílico do sal C-11 em δ 39,5 ppm; dois sinais referentes aos carbonos metilênicos C-8 e C-9 em δ 31,2 ppm e δ 19,4 ppm além de um sinal correspondente ao carbono metílico C-10 em δ 13,4 ppm.

Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TS-2b** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

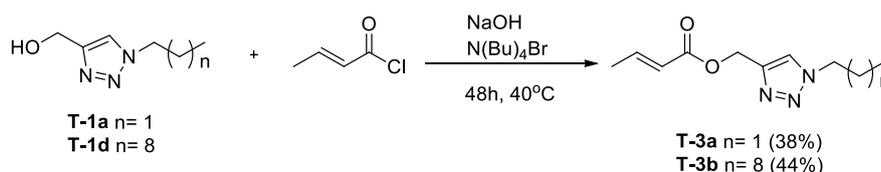
No espectro de massas MALDI-TOF (figura 17) do composto **TS-2b** observou-se um pico correspondente a $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$) em m/z 226,2959 (calculado m/z 226,2954), confirmando assim a massa molar do derivado.

Figura 17 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto **TS-2b**.

Fonte: Elaborada pela autora.

5.5 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM CROTONOILA NA CADEIA LATERAL **T-3**

Os dois derivados desta classe foram obtidos de forma similar aos derivados **T-2**, utilizando-se cloreto de crotonoila em substituição a epiclorigrina. Também utilizou-se NaOH para desprotonação da hidroxila presente nos derivados **T-1** e $N(\text{Bu})_4\text{Br}$, uma vez que a reação também foi realizada na ausência de solvente. A mistura reacional foi mantida em agitação constante a 40 °C durante 48 h (esquema 20). Após purificação por extração líquido-líquido, os derivados **T-3(a-b)** foram obtidos na forma de óleos com rendimentos de 38 e 44%, respectivamente. Os dois compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C .

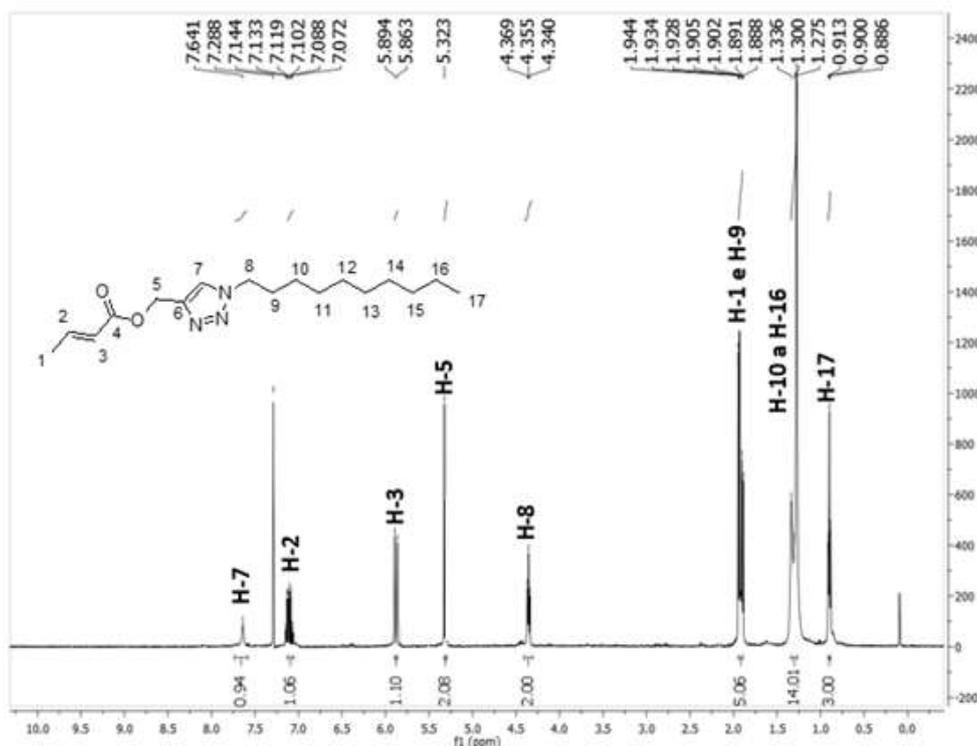
Esquema 20 - Preparação dos derivados **T-3(a-b)**.

Fonte: Elaborado pela autora.

Devido à semelhança estrutural, escolheu-se o composto **T-3b** para a discussão da caracterização espectroscópica desses derivados.

No espectro de RMN de ^1H (figura 18) do composto **T-3b** observa-se em δ 7,64 ppm um simpleto referente ao hidrogênio H-7 do anel triazólico. Em δ 7,10 ppm aparece um multipletto referente a H-2 e em δ 5,88 ppm aparece um dupletto com $J = 15,5$ Hz referente ao hidrogênio H-3, o que comprova uma geometria trans na dupla ligação. Em δ 5,32 ppm observa-se um simpleto referente a H-5 e em δ 4,35 ppm um tripлетto com $J = 7,3$ Hz referente a H-8. Além destes, observou-se ainda sinais entre δ 1,94 ppm e δ 0,89 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (H-9 a H-16) e metílicos (H-1 e H-17) da porção alifática da molécula.

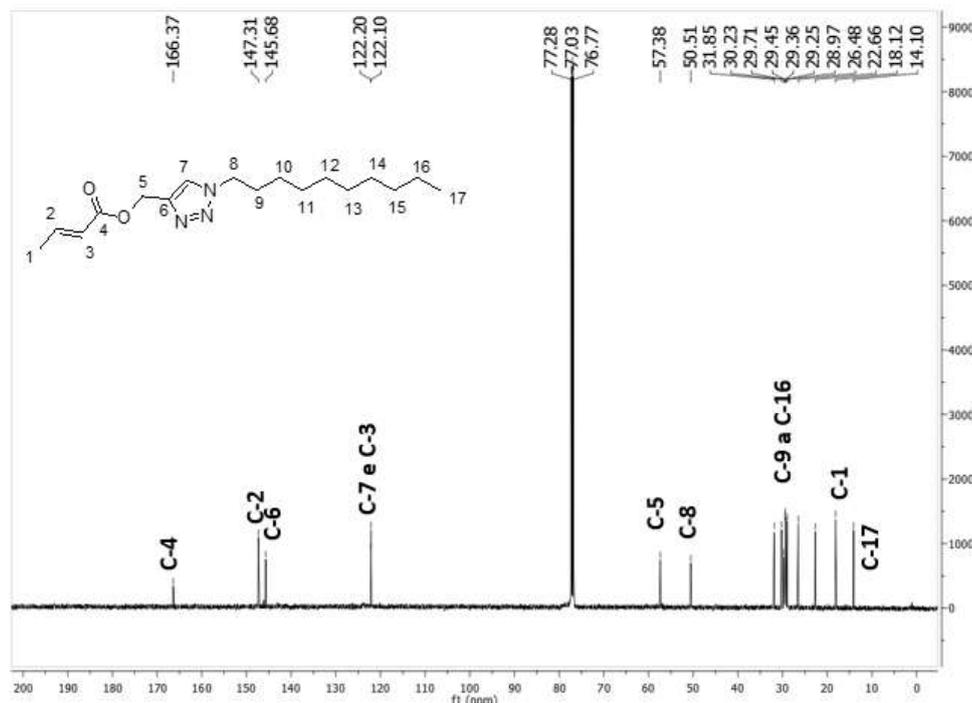
Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H do composto **T-3b** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 19) do composto **T-3b** observou-se o sinal referente a carbonila, C-4, em δ 166,4 ppm; um sinal em δ 147,3 ppm referente a C-2; os dois sinais referentes ao anel triazólico C-6 e C-7 que aparecem em δ 145,7 ppm e δ 122,2 ppm; em δ 122,1 ppm aparece o sinal referente a C-3. Na região entre δ 57,4 ppm e δ 14,1 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos metilênicos C-5, C-8 a C-16 e aos carbonos metílicos C-1 e C-17.

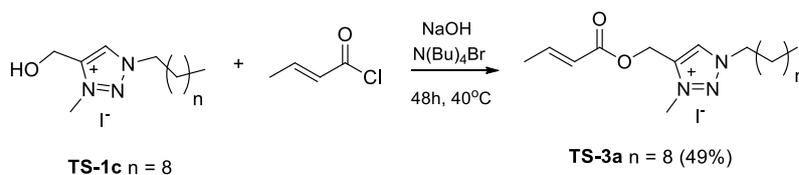
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **T-3b** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

5.6 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO SAL 1,2,3-TRIAZÓLICO COM CROTONOÍLA NA CADEIA LATERAL **TS-3**

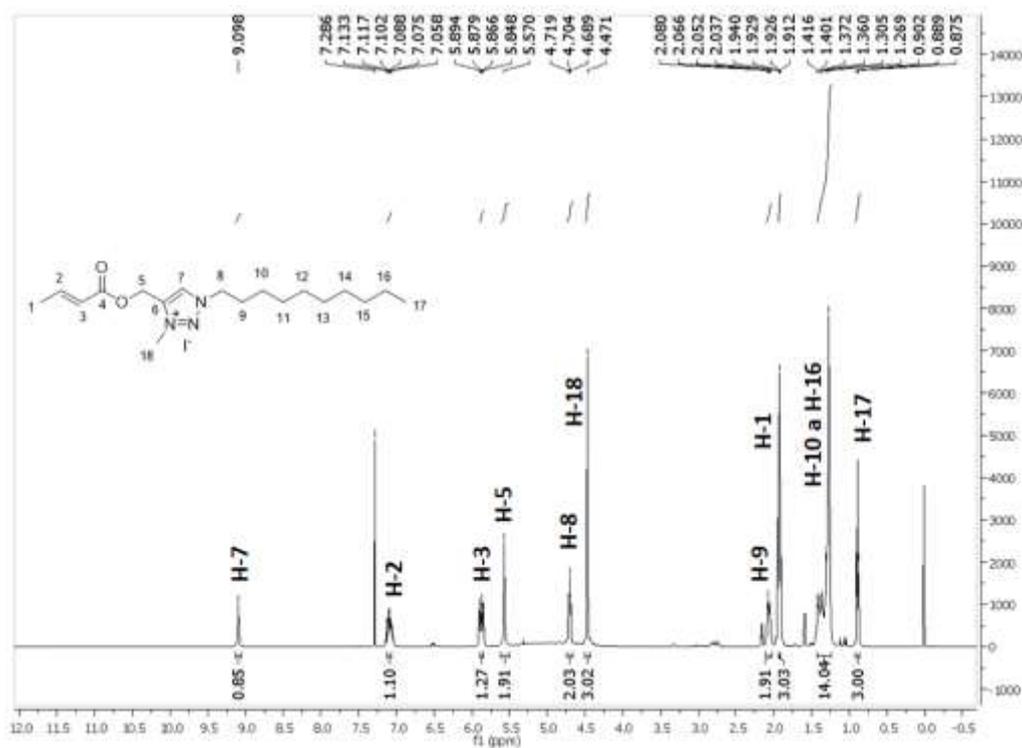
Este composto foi obtido utilizando-se a mesma metodologia descrita para os derivados **TS-2**, substituindo-se, novamente, a epícloridrina por cloreto de crotonoila. Novamente para este composto a reação de *N*-alquilação não funcionou, sendo observada a degradação do material de partida ao invés da obtenção do composto almejado e por isso utilizou-se a metodologia de $\text{S}_{\text{N}}2$. A mistura reacional foi mantida em agitação constante a 40 °C durante 48h (esquema 21). Após purificação por extração líquido-líquido, o derivado **TS-3a** foi obtido na forma de óleo com rendimento de 49%. O composto foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C .

Esquema 11 - Preparação do derivado **TS-3a**.

Fonte: Elaborado pela autora.

No espectro de RMN de ^1H (figura 20) do composto **TS-3a** observa-se em δ 9,09 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico H-7. Em δ 7,09 ppm aparece um multiplete referente a H-2 e em δ 5,87 ppm aparece um multiplete referente ao hidrogênio H-3. Em δ 5,57 ppm observa-se um simpleto referente a H-5 e em δ 4,70 ppm um triplete com $J = 7,4$ Hz referente a H-8, em δ 4,47 ppm um simpleto referente aos hidrogênios do sal H-18. Além destes, observou-se ainda sinais entre δ 2,07 ppm e δ 0,89 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (H-9 a H-16) e metílicos (H-1 e H-17) da porção alifática da molécula.

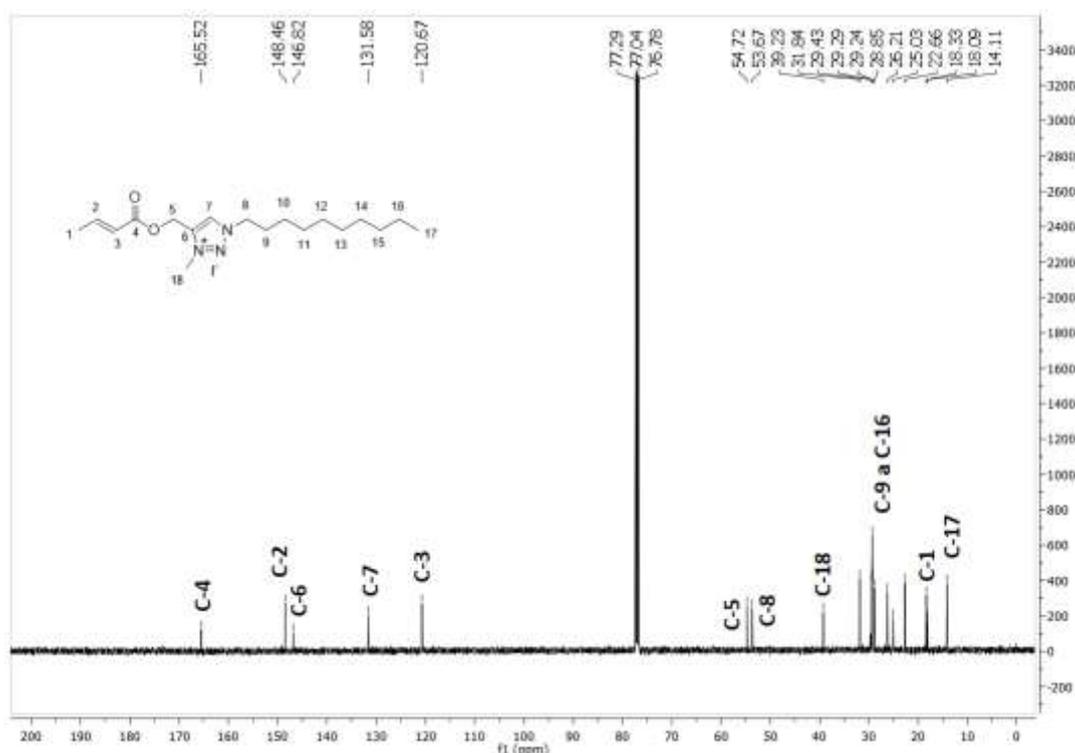
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H do composto **TS-3a** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 21) do composto **TS-3a** observou-se o sinal referente a carbonila, C-4, em δ 165,5 ppm; um sinal em δ 148,5 ppm referente a C-2; os dois sinais referentes ao anel triazólico C-6 e C-7 que aparecem em δ 146,8 ppm e δ 131,6 ppm; em δ 120,7 ppm aparece o sinal referente a C-3. Observa-se, ainda, dois sinais em δ 54,7 ppm e δ 53,7 ppm correspondentes a C-5 e C-8. Em δ 39,2 aparece o sinal referente ao carbono C-18. Na região entre δ 31,8 ppm e δ 14,1 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos metilênicos C-9 a C-16 e aos carbonos metílicos C-1 e C-17.

Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TS-3a** (CDCl_3 , 125 MHz).



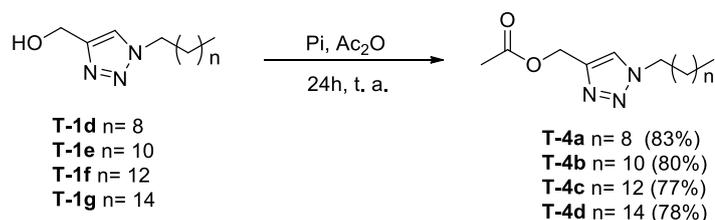
Fonte: Elaborada pela autora.

Vale ressaltar que apenas o sal de cadeia alquílica maior foi sintetizado, uma vez que testes anteriores mostraram que sais contendo cadeia laterais curtas não apresentaram bons resultados de atividade antileishmanial (STROPPIA et al., 2017).

5.7 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM ACETILA NA CADEIA LATERAL T-4

Os derivados desta classe foram obtidos através da reação entre os respectivos derivados 1,2,3-triazólicos **T-1(a-d)** com piridina e anidrido acético. A mistura reacional foi mantida em agitação constante à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este intervalo de tempo verificou-se, por CCD, a formação de um produto mais apolar do que o material de partida. Após purificação por extração líquido-líquido, os produtos foram obtidos na forma de sólidos com rendimentos que variaram de 77 a 83% (esquema 22). Todos os compostos foram caracterizados por faixa de fusão, RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas.

Esquema 12 - Preparação dos derivados **T-4(a-d)**.

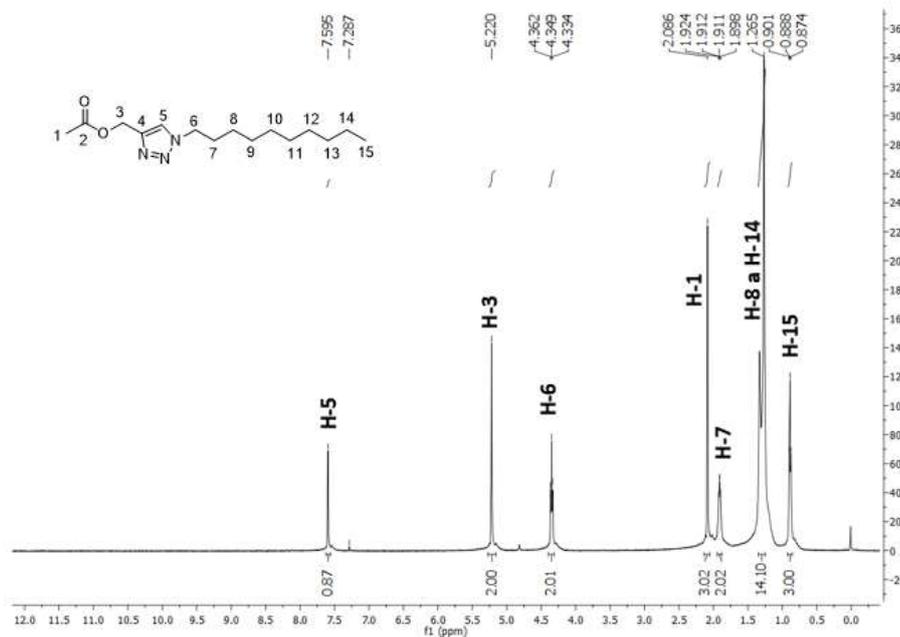


Fonte: Elaborado pela autora.

Devido à semelhança estrutural, escolheu-se o composto **T-4a** para a discussão da caracterização espectroscópica desses derivados.

No espectro de RMN de ^1H (figura 22) do composto **T-4a** observa-se em δ 7,59 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico H-5. Em δ 5,22 ppm observa-se um simpleto referente a H-3 que é uma das evidências de que a reação ocorreu, uma vez que esse sinal é mais desblindado do que o sinal do material de partida (δ 4,79 ppm). Observa-se também um tripleto em δ 4,35 ppm com $J = 7,0$ Hz correspondente à H-6. Uma outra evidência de que a reação ocorreu é o simpleto que aparece em δ 2,09 ppm referente aos hidrogênios metílicos H-1 vizinhos a carbonila. Além destes, observou-se ainda sinais entre δ 1,91 ppm e δ 0,88 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (H-7 a H-14) e metílicos (H-15) da porção alifática da molécula.

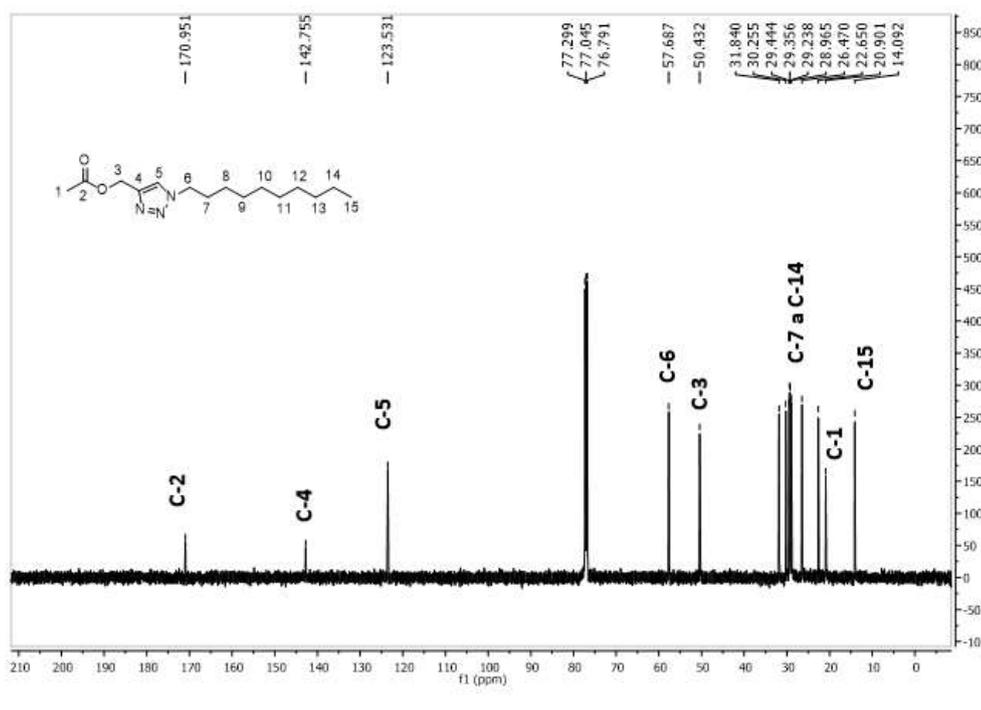
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H do composto **T4-a** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 23) do composto **T4-a** observou-se o sinal referente ao carbono da carbonila C-2 em δ 170,9 ppm; os dois sinais referentes ao anel triazólico, C-4 e C-5, que aparecem em δ 142,8 ppm e δ 123,5 ppm; dois sinais em δ 57,7 ppm e δ 50,4 ppm referentes aos carbonos C-3 e C-6; sinais referentes aos carbonos metilênicos C-7 a C-14 na região entre δ 31,8 ppm e δ 22,7 ppm, além de dois sinais em δ 20,9 ppm e δ 14,1 ppm referentes aos carbonos metílicos C-1 e C-15.

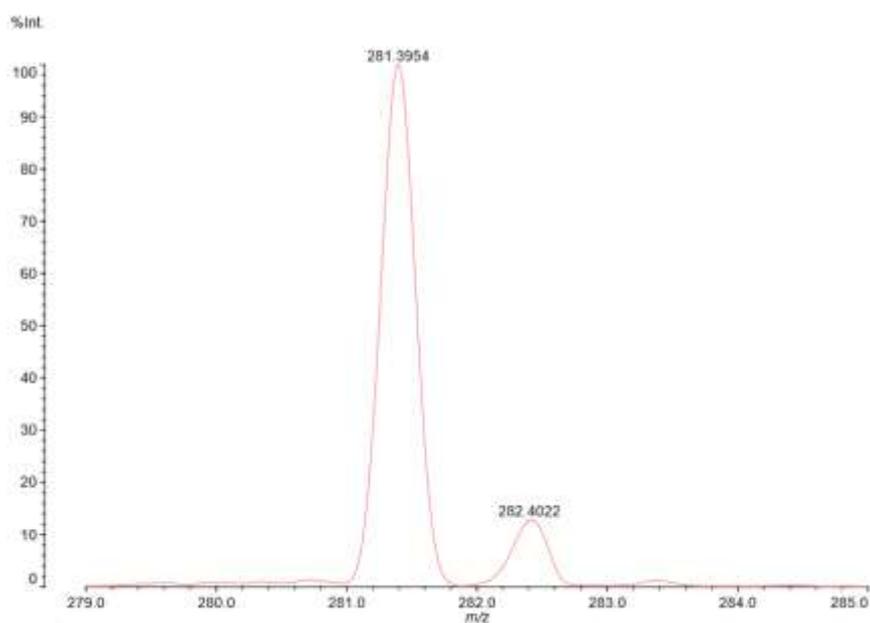
Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **T4-a** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de massas MALDI-TOF (figura 24), do composto **T-4a**, observou-se um pico correspondente a $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$) em m/z 281,3954 (calculado m/z 281,3938), confirmando assim a massa molar do derivado.

Figura 24 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto **T-4a**.



Fonte: Elaborada pela autora.

As faixas de fusão dos derivados sólidos desta classe foram também determinadas e estão descritas no quadro 2.

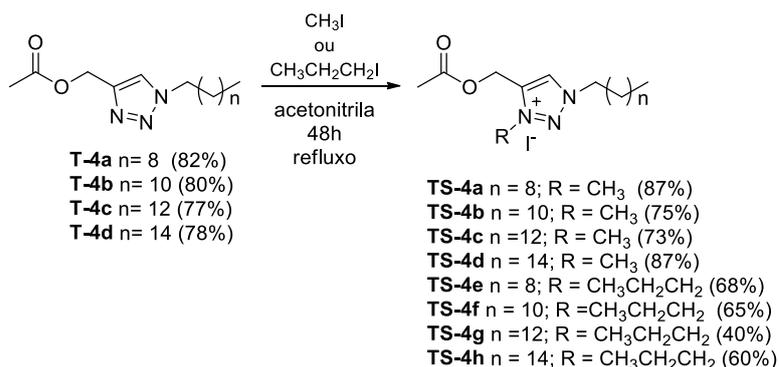
Quadro 2 - Faixas de Fusão, estado físico e rendimento dos derivados **T-4(a-d)**.

COMPOSTOS	FF (°C)	ESTADO FÍSICO	RENDIMENTO
T-4a	49,4-50,6	Sólido marrom	83%
T-4b	61,6-62,5	Sólido bege	80%
T-4c	66,2-67,8	Sólido marrom	77%
T-4d	72,1-73,0	Sólido bege	78%

Fonte: Elaborado pela autora.

5.8 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS SAIS DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM ACETILA NA CADEIA LATERAL **TS-4**

Os derivados desta classe foram sintetizados através da reação de *N*-alquilação entre os compostos **T-4** com iodometano ou iodopropano utilizando acetonitrila como solvente. A mistura reacional foi mantida em agitação constante sob refluxo durante 48 horas (esquema 23). O acompanhamento da reação por CCD revelou a presença de um produto mais polar do que o material de partida. Após evaporação do solvente residual os derivados **TS-4(a-d)** foram obtidos na forma de sólidos, e os derivados **TS-4(e-h)** na forma de óleos com rendimentos que variaram de 40 a 87%. Os compostos foram caracterizados por faixa de fusão (quando sólidos), RMN de ^1H , de ^{13}C e espectrometria de massas.

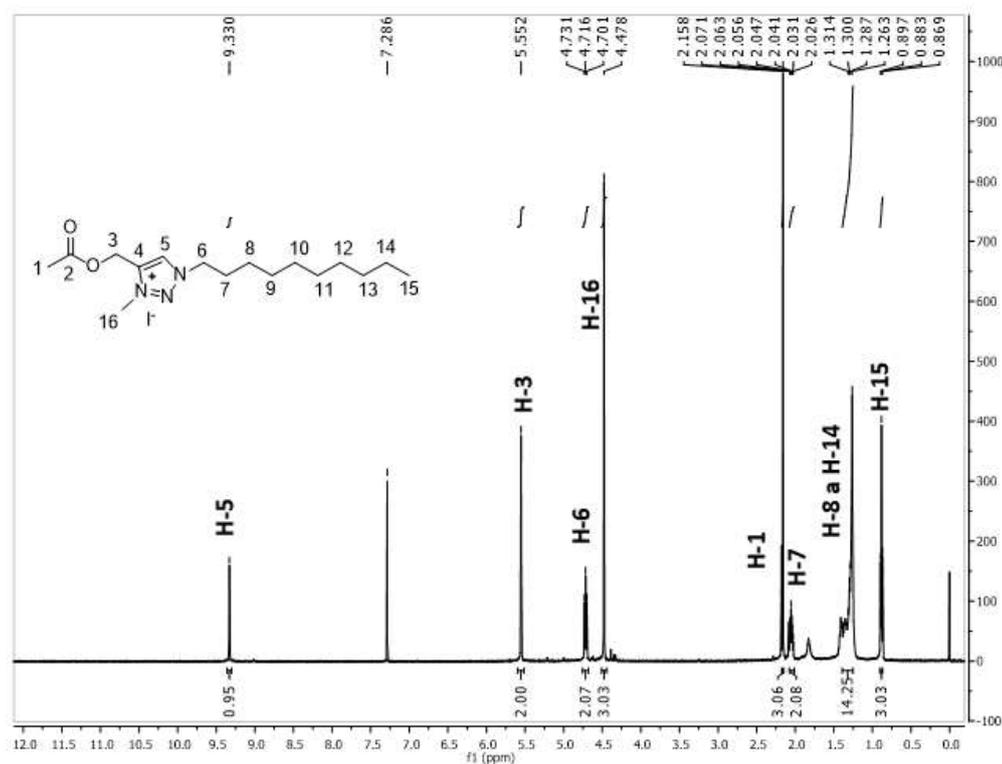
Esquema 13 - Preparação dos derivados **TS-4(a-h)**.

Fonte: Elaborado pela autora.

Devido à semelhança estrutural, escolheu-se os compostos **TS-4a** e **TS-4e** para a discussão da caracterização espectroscópica desses derivados.

No espectro de RMN de ¹H (figura 25) do composto **TS-4a** observa-se em δ 9,33 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico que se encontra desblindado em relação ao sinal do material de partida (δ 7,59 ppm), primeira evidência de que a reação ocorreu. Em δ 5,55 ppm observa-se um simpleto referente a H-3 e em δ 4,71 ppm um tripleto com *J* = 7,5 Hz correspondente à H-6. Uma outra evidência de que a reação ocorreu é o simpleto que aparece em δ 4,48 ppm referente aos hidrogênios metílicos H-16. Além destes, observou-se ainda o sinal dos hidrogênios metílicos H-1 em δ 2,16 ppm e sinais entre δ 2,05 ppm e δ 0,88 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (H-7 a H-14) e metílicos (H-15) da porção alifática da molécula.

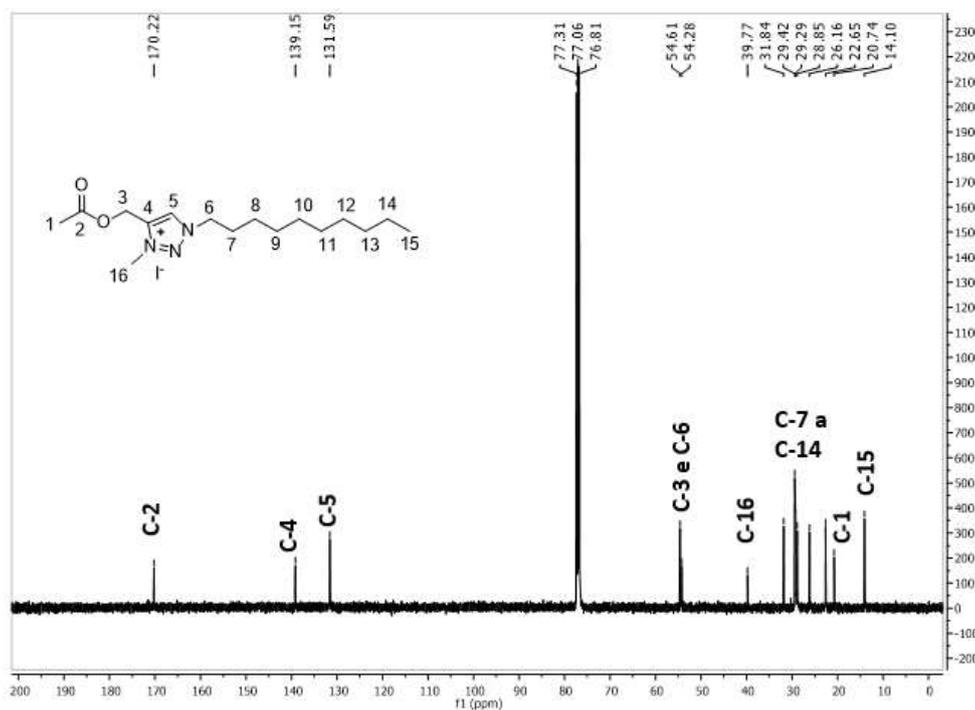
Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H do composto **TS-4a** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 26) do composto **TS-4a** observou-se o sinal referente ao carbono da carbonila C-2 em δ 170,2 ppm; os dois sinais referentes ao anel triazólico, C-4 e C-5, que aparecem em δ 139,1 e δ 131,6 ppm; dois sinais em δ 54,6 ppm e δ 54,3 ppm referentes aos carbonos C-3 e C-6; um sinal em δ 39,8 ppm, principal evidência de que a reação ocorreu, correspondente ao carbono metílico C-16. Observou-se ainda os sinais referentes aos carbonos metilênicos C-7 a C-14 na região entre δ 31,8 ppm e δ 22,7 ppm, além de dois sinais em δ 20,7 ppm e δ 14,1 ppm referentes aos carbonos metílicos C-1 e C-15.

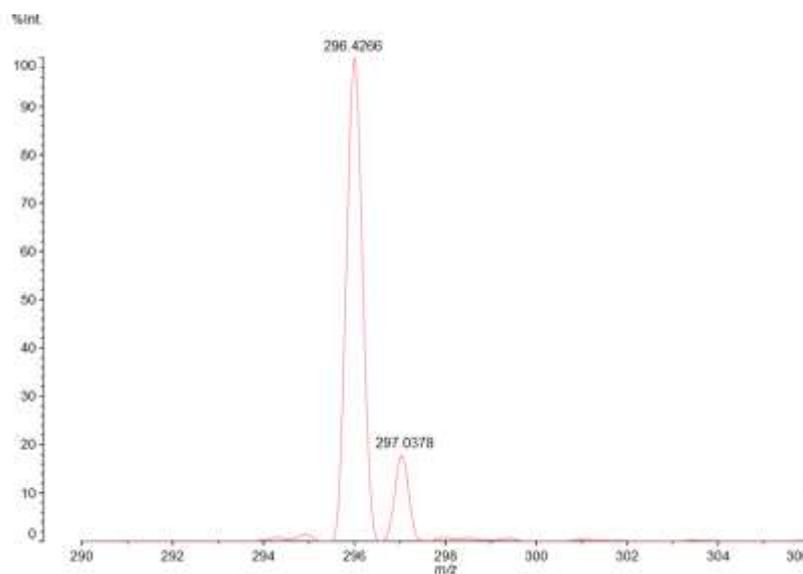
Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TS-4a** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de massas MALDI-TOF (figura 27) do composto **TS-4a** observou-se um pico correspondente a $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$) em m/z 296,4266 (calculado m/z 296,4283), confirmando assim a massa molar do derivado.

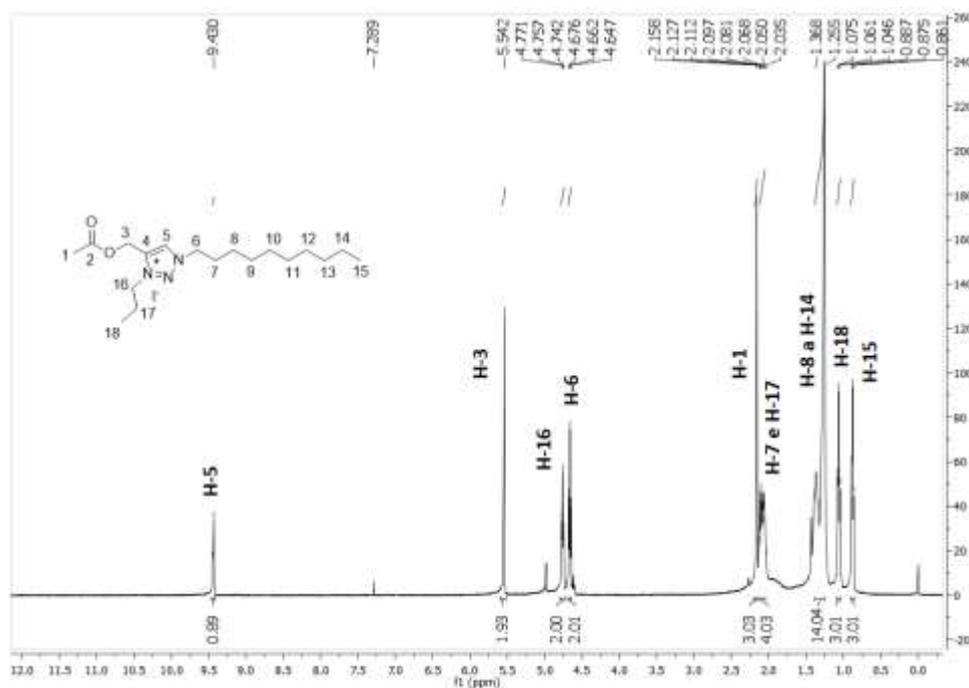
Figura 27 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto **TS-4a**.



Fonte: Elaborada pela autora.

Já para o composto **TS-4e** (figura 28) observa-se também o sinal do anel triazólico desblindado em relação a seu precursor (**T-4a**) em δ 9,43 que também evidencia a formação do composto. Em δ 5,54 ppm observa-se um simpleto referente a H-3 e dois tripletos em δ 4,76 ppm com $J= 7,5$ Hz e em 4,66 ppm com $J= 7,3$ Hz correspondentes à H-16 e H-6, respectivamente. O aparecimento do tripleto referente a H-16 também é outra evidência de que a reação ocorreu. Além destes, observou-se ainda o sinal dos hidrogênios metílicos H-1 em δ 2,16 ppm e sinais entre δ 2,09 ppm e δ 0,87 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (H-7 a H-14 e H-17) e metílicos (H-15 e H-18) da porção alifática da molécula.

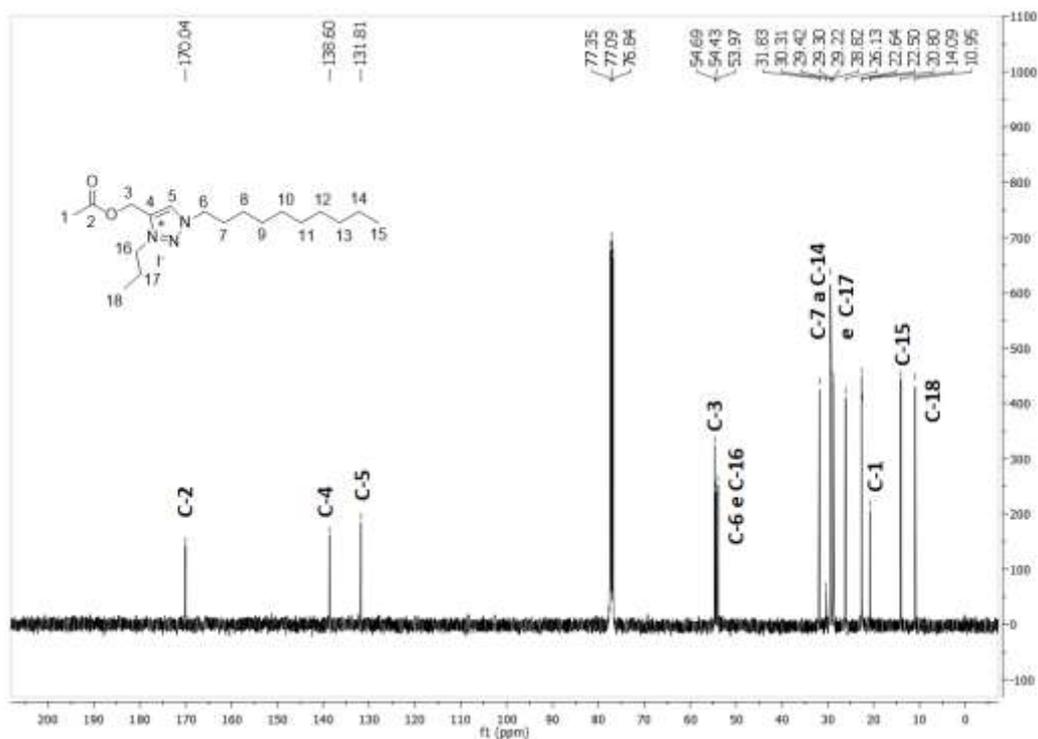
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H do composto **TS-4e** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 29) do composto **TS-4e** observou-se o sinal referente ao carbono da carbonila C-2 em δ 170,0 ppm; os dois sinais referentes ao anel triazólico, C-4 e C-5, que aparecem em δ 138,6 e δ 131,8 ppm; três sinais em δ 54,7 ppm, δ 54,4 ppm e δ 53,9 ppm referentes aos carbonos C-3, C-6 e C-16. Observou-se ainda os sinais referentes aos carbonos metilênicos C-7 a C-14 e C-17 na região entre δ 31,8 ppm e δ 22,5 ppm, além de três sinais em δ 20,8 ppm e δ 14,1 ppm e δ 10,9 ppm referentes aos carbonos metílicos C-1, C-15 e C-18.

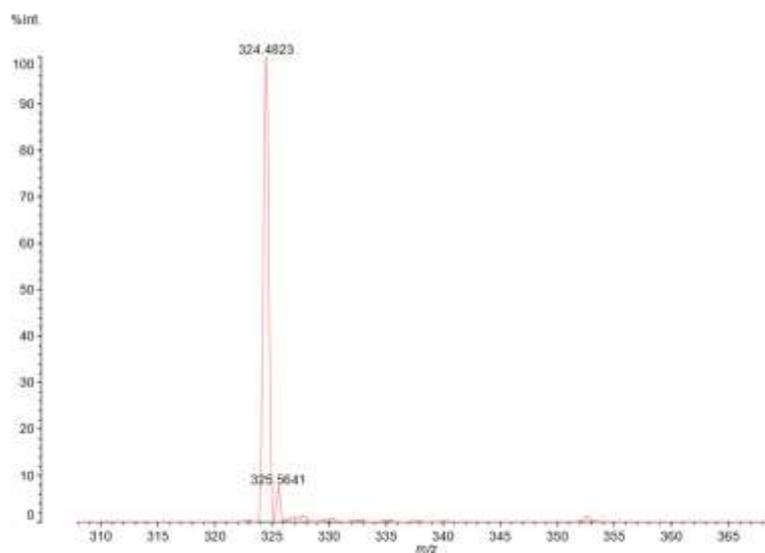
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TS-4e** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de massas MALDI-TOF (figura 30) do composto **TS-4a** observou-se um pico correspondente a $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$) em m/z 324,4823 (calculado m/z 324,4809), confirmando assim a massa molar do derivado.

Figura 30 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do composto **TS-4e**.



Fonte: Elaborada pela autora.

As faixas de fusão dos derivados sólidos desta classe foram também determinadas e estão descritas na Tabela 3.

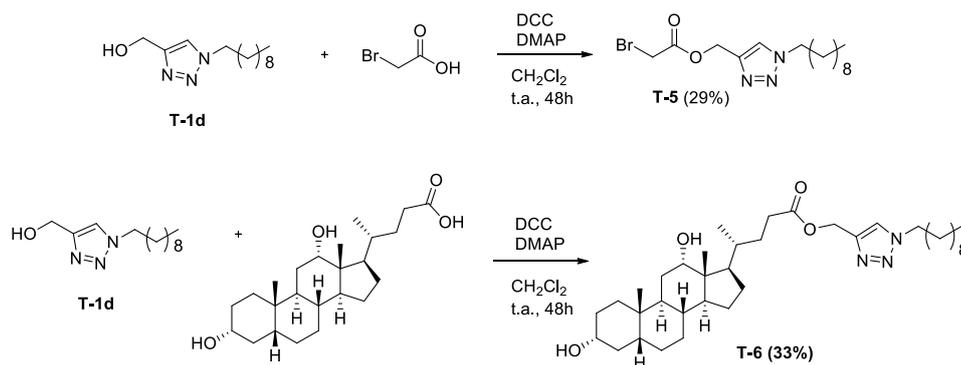
Quadro 3 - Faixas de Fusão, estado físico e rendimento dos derivados **TS-4(a-d)**.

COMPOSTOS	F.F (°C)	ESTADO FÍSICO	RENDIMENTO
TS-4a	66,9-68,7	Sólido marrom	83%
TS-4b	75,3-76,5	Sólido bege	80%
TS-4c	86,2-88,2	Sólido amarelo	77%
TS-4d	90,6-92,3	Sólido marrom	78%

Fonte: Elaborado pela autora.

5.9 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS FUNCIONALIZADOS COM ÉSTERES NA CADEIA LATERAL **T-5** e **T-6**

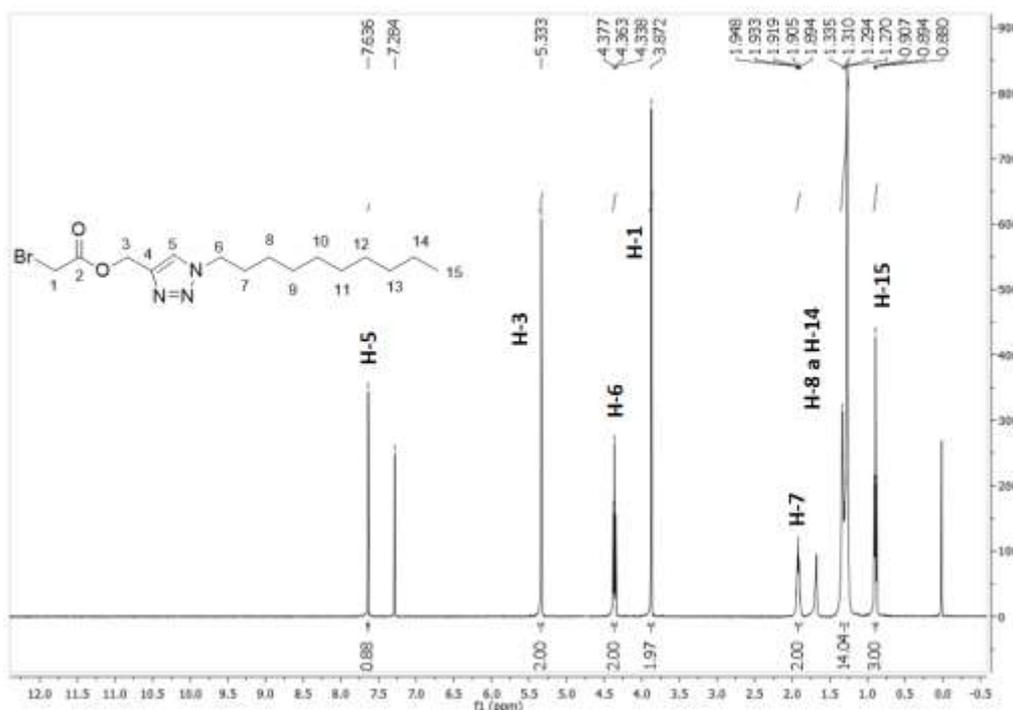
Esses compostos foram obtidos através da reação de esterificação de Steglich, entre o derivado **T-1d** e ácido bromo acético (**T-5**) ou ácido desoxicólico (**T-6**), na presença de DCC e DMAP utilizando diclorometano como solvente. A mistura reacional foi mantida em agitação constante em temperatura ambiente durante 48 horas (esquema 24). Após esse intervalo de tempo, verificou-se por CCD a possível formação dos produtos almejados, porém houve a formação de subprodutos. Adicionou-se acetato de etila à mistura reacional para que houvesse a precipitação do DCU (um dos subprodutos da reação). O DCU foi filtrado e após a evaporação do solvente os produtos foram obtidos na forma de sólidos através de purificação por coluna cromatográfica em rendimentos iguais a 29% e 33%, respectivamente. Os compostos foram caracterizados por faixa de fusão, RMN de ^1H e de ^{13}C .

Esquema 24 - Preparação dos derivados **T-5** e **T-6**.

Fonte: Elaborado pela autora.

No espectro de RMN de ^1H (figura 31) do composto **T-5** observa-se em δ 7,64 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico H-5. Em δ 5,33 ppm observa-se um simpleto referente a H-3 e em δ 4,36 ppm um tripleto com $J = 7,3$ Hz correspondente à H-6. A evidência de que a reação ocorreu é o simpleto que aparece em δ 3,87 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H-1. Além destes, observou-se ainda os sinais entre δ 1,92 ppm e δ 0,88 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (H-7 a H-14) e metílicos (H-15) da porção alifática da molécula.

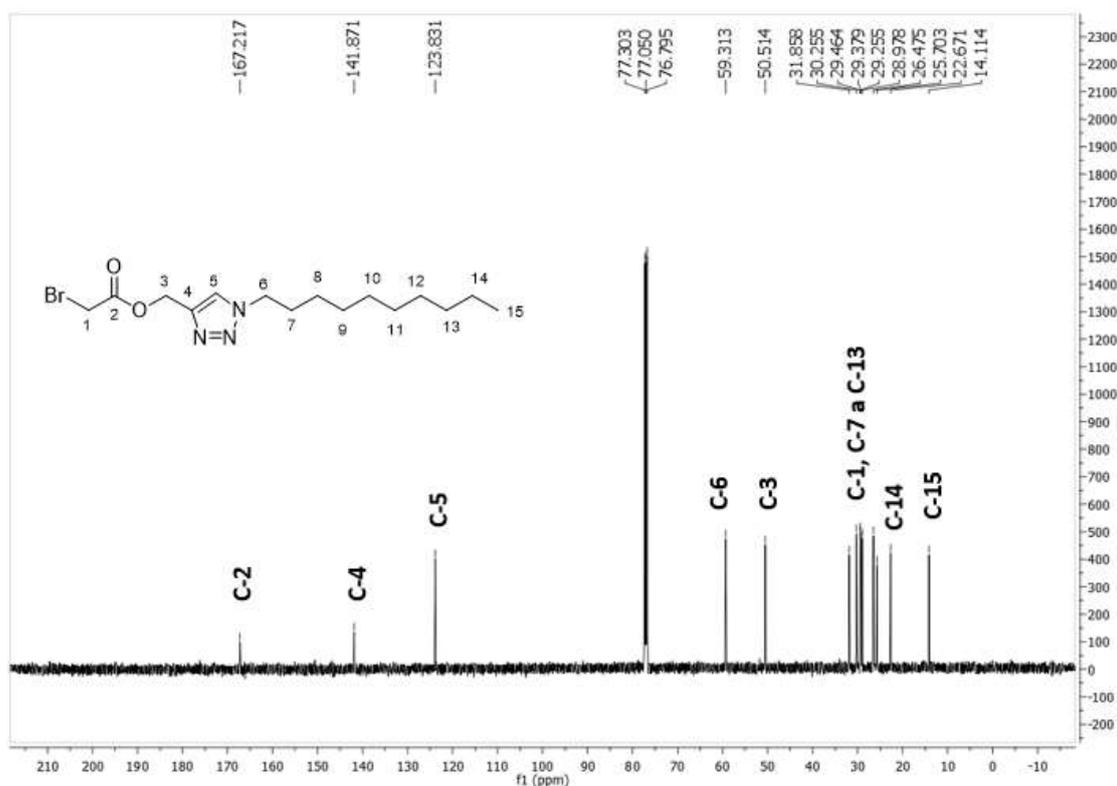
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto **T-5** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 32) do composto **T-5** observou-se o sinal referente ao carbono da carbonila C-2 em δ 167,2 ppm; os dois sinais referentes ao anel triazólico, C-4 e C-5, que aparecem em δ 141,9 e δ 123,8 ppm; dois sinais em δ 59,3 ppm e δ 50,5 ppm referentes aos carbonos C-6 e C-3; e ainda os sinais referentes aos carbonos metilênicos C-1 e C-7 a C-14 na região entre δ 31,8 ppm e δ 22,7 ppm, além do sinal em δ 14,1 ppm referente ao carbonos metílico C-15.

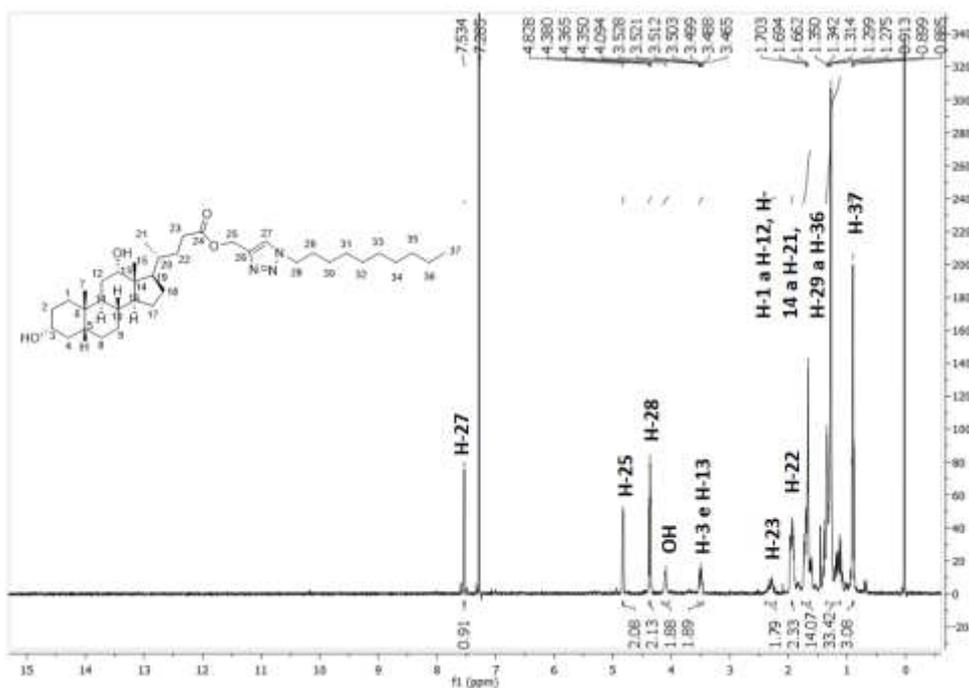
Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **T-5** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^1H (figura 33) do composto **T-6**, observa-se em 7,53 ppm a principal evidência de que a reação ocorreu, um simpleto correspondente ao hidrogênio H-27 do anel triazólico formado. Observa-se, ainda, um simpleto em 4,83 ppm referente a H-25, um tripleto em 4,37 com $J = 7,5$ Hz referente a H-28 e um simpleto alargado em 4,09 correspondente aos hidrogênios das hidroxilas da molécula. Além destes, observou-se quatro multipletos entre 3,52 ppm e 1,12 ppm, correspondentes aos hidrogênios homotópicos e diastereotópicos provenientes do ácido desoxicólico bem como os hidrogênios metilênicos da parte alifática da molécula e ainda um tripleto em 0,90 ppm com $J = 7,0$ correspondentes aos hidrogênios metílicos H-37.

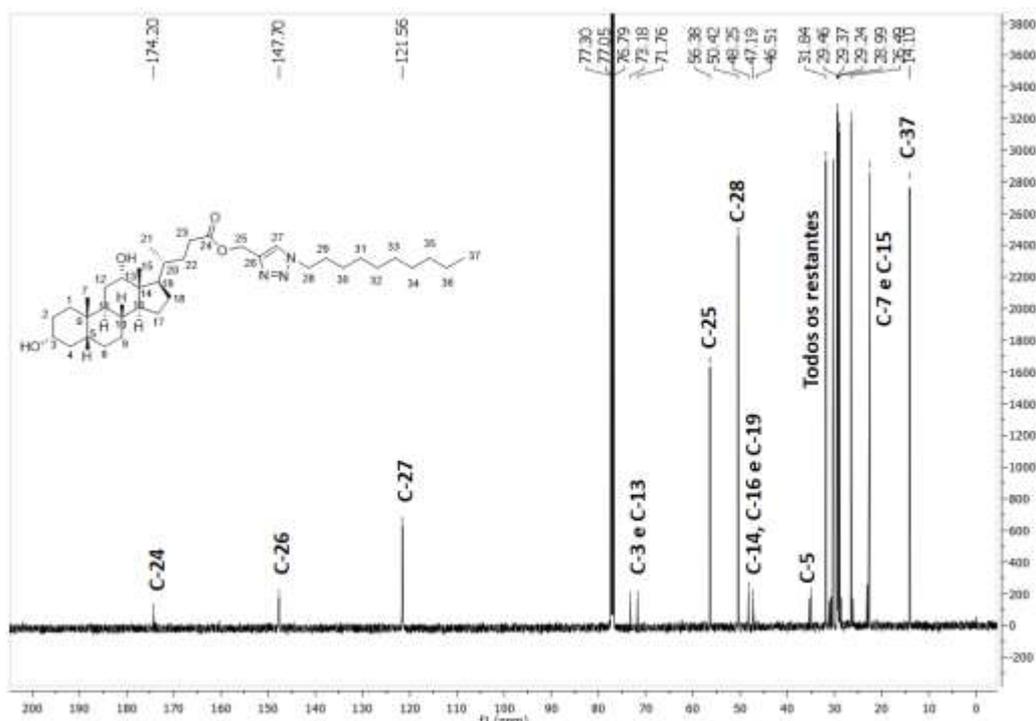
Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H do composto **T-6** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 34) do composto **T-6** observou-se o sinal referente ao carbono da carbonila C-24 em δ 174,2 ppm; os dois sinais referentes ao anel triazólico, C-26 e C-27, que aparecem em δ 147,7 e δ 121,6 ppm; sinais em δ 73,2 ppm e δ 46,5 ppm referentes aos carbonos C-3, C-13, C-25 e C-28, C-14, C-15 e C-19. Observou-se, ainda, os sinais referentes aos demais carbonos da porção oriunda do ácido desoxicólico bem como dos carbonos metilênicos da porção alifática da molécula C-1 a C-12, C-15 a C-23 e C-29 a C-36 na região entre δ 31,8 ppm e δ 26,5 ppm, além do sinal em δ 14,1 ppm referente ao carbono metílico C-37.

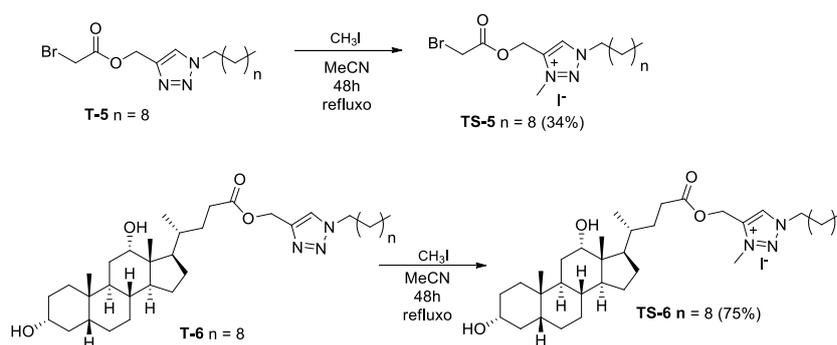
Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **T-6** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

5.10 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS SAIS DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM ÉSTER NA CADEIA LATERAL **TS-5** e **TS-6**

Os dois derivados desta classe foram sintetizados através da reação de *N*-alquilação entre os compostos **T-5** e **T-6** com iodometano utilizando acetonitrila como solvente. A mistura reacional foi mantida em agitação constante sob refluxo durante 48 horas (esquema 25). O acompanhamento da reação por CCD revelou a presença de um produto mais polar do que o material de partida. No caso do composto **TS-5** observou-se por CCD que ainda havia material de partida e por isso após evaporação do solvente residual este foi obtido na forma de óleo após purificação por coluna cromatográfica com rendimento igual a 34%. Já para o derivado **TS-6** a purificação por coluna não foi necessária e este foi obtido na forma de um óleo marrom, com rendimento de 75%. Os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C .

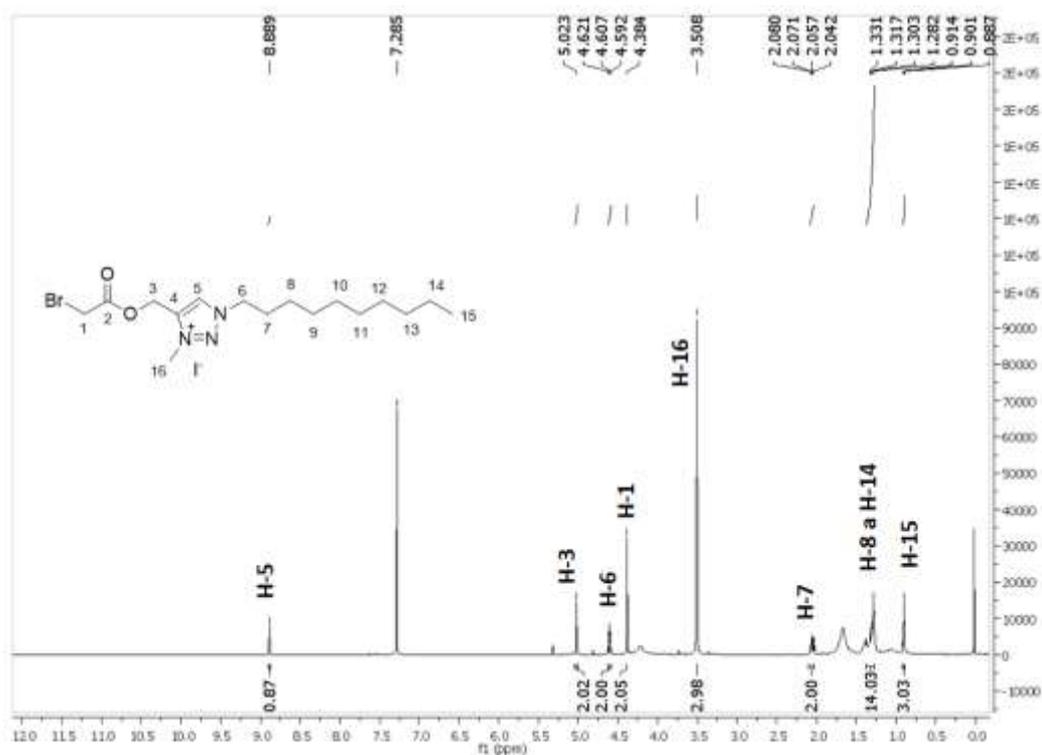
Esquema 145 - Preparação dos sais **TS-5** e **TS-6**.

Fonte: Elaborado pela autora.

Como os grupos funcionais dos derivados são distintos serão apresentadas as caracterizações dos dois compostos.

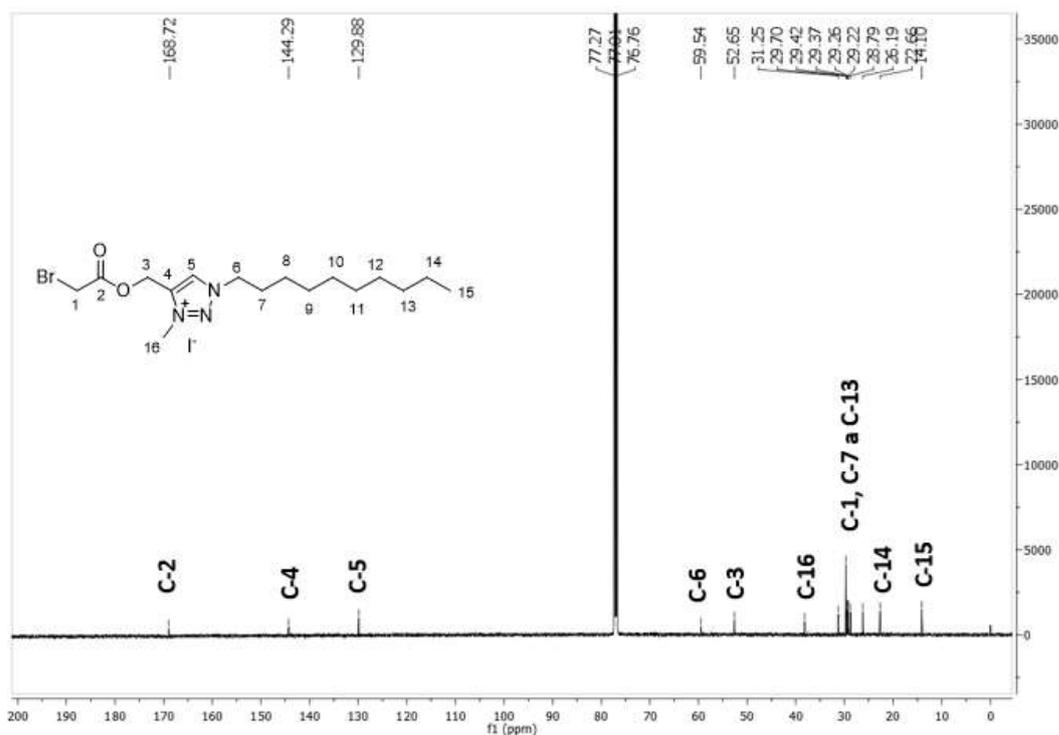
No espectro de RMN de ¹H do composto **TS-5** (figura 35) observa-se em δ 8,88 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico que se encontra desblindado em relação ao sinal do material de partida (δ 7,63 ppm), principal evidência de que a reação ocorreu. Em δ 5,02 ppm observa-se um simpleto referente a H-3 e em δ 4,61 ppm um tripleto com $J = 7,3$ Hz correspondente à H-6. Outras evidências de que a reação ocorreu é o simpleto em δ 4,38 ppm referente aos hidrogênios H-1, mais desblindado do que o sinal do seu precursor (δ 3,38) ppm e o aparecimento de um simpleto em δ 3,50 referente aos hidrogênios metílicos H-16. Além destes, observou-se ainda sinais entre δ 2,05 ppm e δ 0,089 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (H-7 a H-14) e metílicos (H-15) da porção alifática da molécula.

Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H do composto **TS-5** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

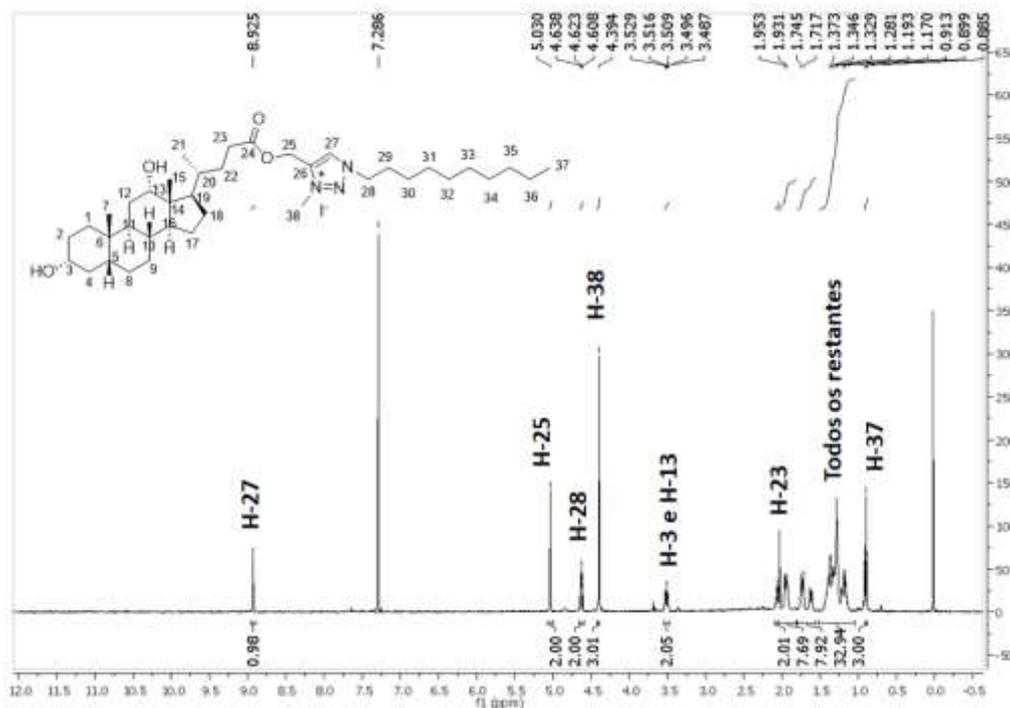
No espectro de RMN de ^{13}C (figura 36) do composto **TS-5** observou-se o sinal referente ao carbono da carbonila C-2 em δ 168,7 ppm; os dois sinais referentes ao anel triazólico, C-4 e C-5, que aparecem em δ 144,3 e δ 129,9 ppm; dois sinais em δ 59,5 ppm e δ 52,7 ppm referentes aos carbonos C-6 e C-3; um sinal em δ 38,2 ppm referente a C-16, que é a principal evidência de formação do composto almejado, e ainda os sinais referentes aos carbonos metilênicos C-1 e C-7 a C-14 na região entre δ 31,2 ppm e δ 22,7 ppm, além do sinal em δ 14,1 ppm referente aos carbonos metílico C-15.

Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TS-5** (CDCl_3 , 500 MHz).

Fonte: Elaborada pela autora.

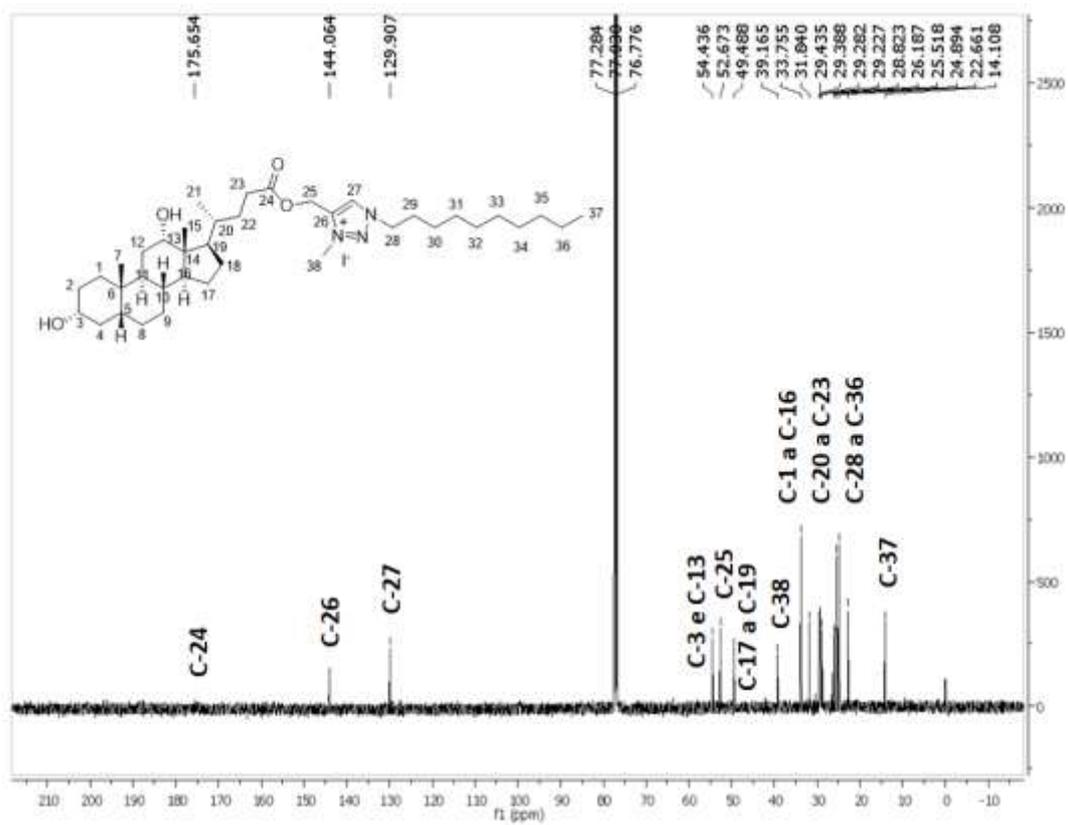
No espectro de RMN de ^1H do composto **TS-6** (figura 37) observa-se em δ 8,92 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico H-27 mais desblindado do que em relação ao seu precursor, principal evidência de que a reação ocorreu. Em δ 5,03 ppm observa-se um simpleto referente a H-25 e em δ 4,62 ppm um tripleto com $J = 7,5$ Hz correspondente à H-28. Outra evidência de que a reação ocorreu é o aparecimento de um simpleto em δ 4,39 referente aos hidrogênios metílicos H-38. Além destes, observou-se ainda um multipeto em δ 3,50 ppm referente aos hidrogênios H-3 e H-13, quatro multipetos entre δ 1,95 ppm e δ 1,17 ppm correspondentes aos hidrogênios da porção oriunda do ácido desoxicólico bem como dos carbonos metilênicos da porção alifática da molécula (H-1 a H-23 e H-29 a H-36), e um tripleto em δ 0,90 ppm com $J = 7,0$ Hz referente aos hidrogênios metílicos H-37.

Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do composto **TS-6** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 38) do composto **TS-6** observou-se o sinal referente ao carbono da carbonila C-24 em δ 175,6 ppm; os dois sinais referentes ao anel triazólico, C-26 e C-27, que aparecem em δ 144,0 e δ 129,9 ppm; sinais entre δ 54,4 ppm e δ 49,5 ppm referentes aos carbonos C-3, C-13, C-25 e C-17 a C-19; um sinal em δ 39,2 ppm, principal evidência de que a reação ocorreu, correspondente ao carbono metílico C-38. Observou-se ainda os sinais referentes aos demais carbonos da porção oriunda do ácido desoxicólico bem como dos carbonos metilênicos da porção alifática da molécula C-1 a C-16, C-20 a C-23 e C-28 a C-36 na região entre δ 33,8 ppm e δ 22,7 ppm, além do sinal em δ 14,1 ppm referente ao carbono metílico C-37.

Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TS-6** (CDCl_3 , 500 MHz).

Fonte: Elaborada pela autora.

6 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

As leishmanioses são doenças consideradas como um grande problema de saúde pública em razão de vários fatores, tais como, a ampla distribuição geográfica, a falta de medicamentos seguros, e por produzir um amplo espectro de formas clínicas que podem gerar incapacidades, mutilações ou mesmo serem fatais (OPAS, 2019). Estas doenças são causadas por diferentes espécies do parasito *Leishmania*, afetando homens e animais, e são transmitidas pela picada de fêmeas de insetos denominados de flebotomíneos (RATH et al., 2003).

6.1 LEISHMANIOSES

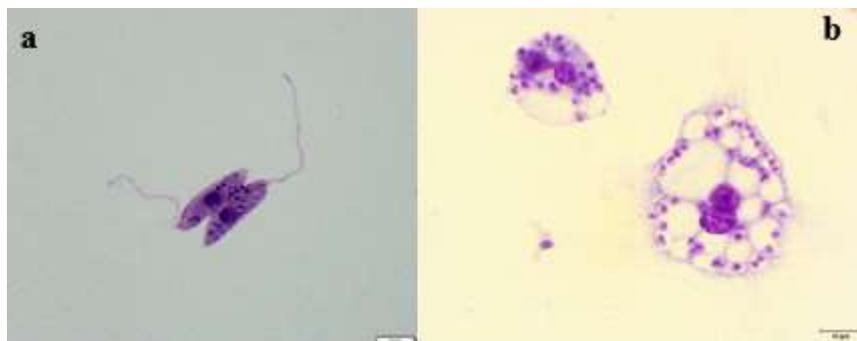
São doenças classificadas como Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) pela Organização Mundial de Saúde (OMS), uma vez que afetam principalmente a população menos desenvolvida economicamente e não despertam a atenção dos responsáveis por ações de políticas públicas em saúde bem como de grandes corporações farmacêuticas em razão do baixo retorno econômico (WHO, 2020). Apresentam ampla abrangência mundial, atingindo aproximadamente 98 países e territórios, com 350 milhões de indivíduos vivendo em áreas de risco (WHO, 2010). Estima-se que surjam de 700.000 a 1 milhão de novos casos e cerca de 26.000 a 65.000 mortes ocorram anualmente (WHO, 2020).

6.1.1 O parasito e o ciclo biológico

Os parasitos do gênero *Leishmania* apresentam, durante seu ciclo biológico, dois estágios básicos: as formas promastigotas e amastigotas (Figura 39). As formas promastigotas são as formas extracelulares, alongadas, possuem flagelo aparente e irão se reproduzir por divisão binária simples no intestino do inseto vetor. Quando o inseto vai ingerir sangue dos mamíferos, ele regurgita as formas promastigotas, que serão fagocitadas pelos macrófagos e estas irão se transformar em amastigotas dentro do vacúolo fagocítico. Dentro deste vacúolo, as formas amastigotas irão se multiplicar por divisão binária simples até o momento em que a célula hospedeira se rompe, liberando as amastigotas no meio extracelular, as quais serão novamente fagocitadas por outros macrófagos. Então, as formas amastigotas são aquelas encontradas dentro de macrófagos dos mamíferos (animais e

homem), apresentam formas arredondadas, sem flagelo aparente e são as responsáveis pela doença no hospedeiro mamífero (GONTIJO; CARVALHO, 2003; BRASIL, 2013).

Figura 39 - Formas promastigotas (a) e amastigotas (b) de *L. amazonensis*.



Fonte: Arquivo do NUPEP/DPMI/ICB/UFJF.

6.1.2 Formas Clínicas

As leishmanioses são doenças complexas e se caracterizam pela diversidade de formas clínicas, as quais vão, desde uma lesão na pele que pode ter cura espontânea, ou atingir órgãos internos e ser fatal. Classicamente, as formas clínicas destas doenças podem ser divididas em cutânea, mucocutânea e visceral (figura 40). A leishmaniose cutânea (LC) é a forma mais comum das leishmanioses e causa lesões de pele, principalmente úlceras, nas partes expostas do corpo onde o inseto vetor picou. Cerca de 95% dos casos de LC ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central. Estima-se que entre 600.000 a 1 milhão de novos casos ocorram no mundo anualmente. Em 2018, dez países reportaram mais de 5.000 novos casos de LC: Afeganistão, Argélia, Brasil, Bolívia, Colômbia, Irã, Iraque, Paquistão, Peru e Síria, os quais, juntos, representam 85% dos casos no mundo (WHO, 2020).

A leishmaniose mucocutânea leva à destruição parcial ou total das membranas mucosas do nariz, boca e garganta. Mais de 90% dos casos foram registrados na Bolívia, Brasil, Etiópia e Peru (WHO, 2019).

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como kala-azar, dentre outros nomes, é considerada fatal sem tratamento em mais de 95% dos casos. É caracterizada por crises irregulares de febre, perda de peso, aumento do baço e fígado, e anemia. A maioria dos casos ocorre no Brasil, na África Oriental e no Sudeste Asiático. Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de LV ocorram em todo o mundo a cada ano, dos quais apenas 25 a 45% são

relatados à OMS. Em 2018, mais de 90% dos novos casos relatados à OMS ocorreram em 7 países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2020).

Figura 40 - Formas clínicas das leishmanioses.



Leishmaniose cutânea

Leishmaniose mucocutânea

Leishmaniose visceral

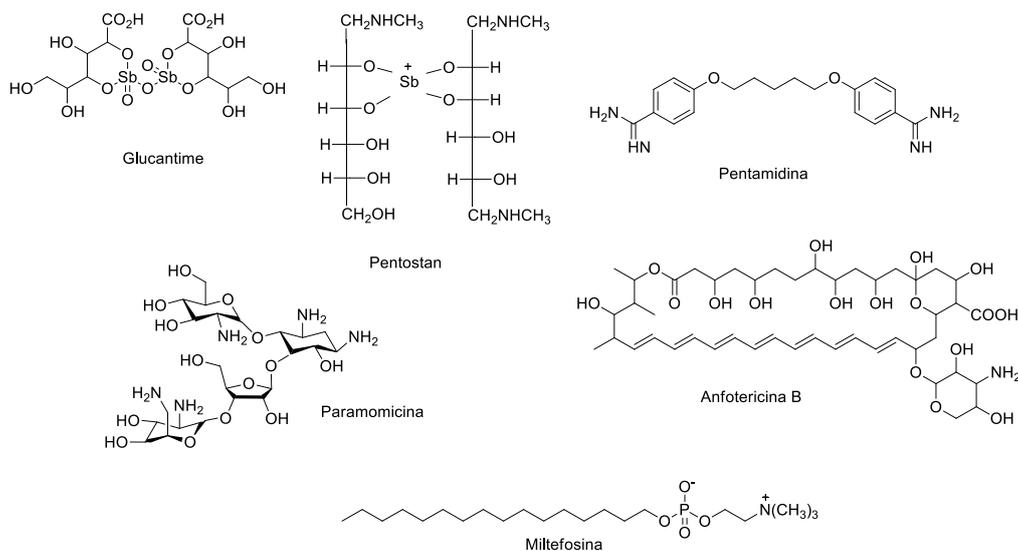
Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

6.1.3 Tratamento

Os primeiros quimioterápicos utilizados para o tratamento das leishmanioses foram os antimoniais pentavalentes (figura 41) como o Pentostam® (estibogluconato de sódio) e o Glucantime® (antimoniato de meglumina), considerados em alguns países como fármacos de primeira escolha (RATH et al., 2003). No Brasil, apenas o Glucantime® é autorizado para uso em humanos. A eficácia desses medicamentos é variável e depende da localização geográfica e da espécie de *Leishmania* envolvida. Já existem regiões onde os pacientes apresentaram resistência parasitária a esse tratamento e a utilização desses antimoniais não é mais recomendada (SUNDAR et al., 2000; TASLIMI, ZAHEDIFARD e RAFATI, 2016).

Medicamentos como pentamidina, anfotericina B, paramomicina e miltefosina são conhecidos como fármacos de segunda escolha (Figura 41) (RATH et al., 2003). Vale-se ressaltar que a anfotericina B é utilizada como terapia de primeira escolha em regiões com resistência a antimoniais pentavalentes (SUNDAR, CHAKRAVARTY e MEENA, 2018), porém, na sua forma convencional, apresenta muitos efeitos adversos, como a administração intravenosa, nefrotoxicidade e miocardite (MENEZES et al., 2015). Por esse motivo, formulações lipídicas de anfotericina B vêm sendo utilizadas a fim de minimizar esses efeitos adversos, entretanto o preço destes medicamentos é mais elevado (ASSIS et al., 2017). Miltefosina (figura 41) é o único fármaco administrado por via oral para o tratamento das leishmanioses, tendo sido primeiramente liberada para uso na Índia e Alemanha. Atualmente, outros países também a utilizam, entretanto, no Brasil, estudos feitos em pacientes com *L. infantum* (principal espécie causadora da leishmaniose visceral) apresentaram baixa eficácia desse medicamento (CARNIELLI et al., 2018; SUNYOTO et al., 2018).

Figura 41 - Estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento das leishmanioses.



Fonte: Elaborada pela autora.

Devido à ausência de vacinas, os fármacos existentes, como antimoniais pentavalentes, anfotericina B e miltefosina apresentarem severos efeitos colaterais, alta toxicidade e ainda o fato de que os parasitos desenvolveram resistência, faz-se necessário o desenvolvimento de novas moléculas para o tratamento das leishmanioses (ANTINARELLI et. al., 2016).

6.1.4 Parte Experimental

Os ensaios biológicos para determinação do potencial antileishmanial dos compostos sintéticos descritos neste trabalho foram realizados no Núcleo de Pesquisas em Parasitologia (NUPEP), Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob orientação da Profa. Dra. Elaine Soares Coimbra, e a espécie de *Leishmania* escolhida foi a *L. amazonensis*. Esta espécie de *Leishmania* é encontrada em diversos países da América Latina, incluindo o Brasil, e está associada a várias manifestações clínicas das leishmanioses que vão, desde à forma cutânea localizada, a formas mais graves, como a cutânea difusa, que é mais rara e de difícil tratamento. Também, a *L. amazonensis* tem sido isolada de pacientes que apresentam leishmaniose mucocutânea ou visceral, colocando em evidência a importância clínica desta espécie (THAKUR et al. 2018; OPAS/OMS, 2019).

6.1.4.1 Atividade antileishmanial em formas promastigotas de *L. amazonensis* e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos compostos inéditos.

Para o efeito dos compostos na forma promastigota de *L. amazonensis* (cepa IFLA/Br/67/PH8), placas de 96 poços foram preenchidas com meio de cultura Warren suplementado com 10% de SFB e 0,5% de penicilina/estreptomicina. Em seguida, os compostos foram adicionados e diluídos seriadamente, a partir de 100 μ M. Promastigotas de *L. amazonenses*, em fase exponencial de crescimento, foram contadas em câmara de Neubauer, ajustadas a concentração de 2×10^6 células/mL e incubadas por 72 h a 25 °C, juntamente com os compostos. Após esse período, foi adicionado MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil) -2,5-difenil-2H-tetrazólio) (M5655) (Sigma-Aldrich Louis, Missouri, EUA) a 5 mg/mL durante 4 h a 25 °C. O MTT é um teste de viabilidade celular que baseia na reação de redução do sal tetrazolium-MTT em formazan (MOSMMAN 1983). Posteriormente, foi adicionado 100 μ L de isopropanol/HCl (solução a 0,7%) e a leitura foi realizada em espectrofotômetro (Multiskan EX) a 570 nm. A partir da análise da porcentagem de inibição do crescimento de promastigotas, comparada ao controle sem adição de compostos, foram calculadas as CI_{50} (concentração inibitória do crescimento de 50% dos parasitos) de cada composto com o auxílio do programa GraFit5.

Para os ensaios de toxicidade dos compostos em células de mamíferos, foram escolhidos os macrófagos, visto estas serem as principais células hospedeiras para o parasito *Leishmania* spp e, por isto, é importante testar a toxicidade dos compostos nestas células. A realização dos ensaios foi utilizando macrófagos peritoneais camundongos e, uma vez que envolve o uso de animais, o projeto foi aprovado previamente pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFJF (\neq CEUA 013/2015).

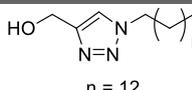
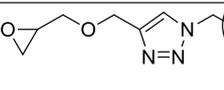
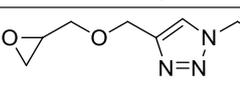
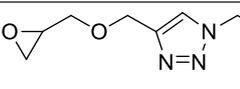
Para a execução da técnica, camundongos BALB/c foram inoculados intraperitonealmente com 2 mL de tioglicolato de sódio 3% (108190) (Merck, Darmstadt, Alemanha), 72 horas antes da eutanásia. Em seguida, foram eutanasiados para a realização do lavado peritoneal, onde foram injetados 6 mL de solução de Hank's estéril (H6136) (Sigma-Aldrich Louis, Missouri, EUA) no peritônio de cada animal e repetido este processo uma vez. Após centrifugação, as células foram ressuspensas em meio RPMI-1640 (Cultilab, Campinas, SP, Brasil) e contadas em câmara de Neubauer. Após a contagem, as células foram suspensas em meio RPMI-1640, suplementado com 10% de SFB e 0,5% de penicilina/estreptomicina, na concentração de 2×10^6 células/mL e foram transferidas para

placas de 96 poços. As placas permaneceram por 24 horas em estufa com 5% de dióxido de carbono (CO₂) a 37 °C, para a adesão dos macrófagos. Em seguida, cada poço foi lavado com PBS estéril para a retirada das células não aderidas e os compostos foram adicionados em diferentes concentrações, em diluição seriada a partir de 150 µM. As placas foram transferidas novamente para estufa com 5% de CO₂ a 37 °C, onde permaneceram por 72 horas. Posteriormente, foram adicionados, em cada poço, 10 µL de MTT a 5 mg/mL. Após 2 horas, a reação foi interrompida pela adição de 100 µL de isopropanol/HCl (solução a 0,7%) e a leitura foi realizada em espectrofotômetro (Multiskan EX) a 570 nm. Os testes foram realizados em duplicatas e em alguns poços não houve adição de compostos (controle). A partir da análise da porcentagem de inibição de células viáveis comparada ao controle sem tratamento, foi calculada a CC₅₀ (concentração citotóxica para 50% das células) de cada composto com o auxílio do programa GraFit5.

Os resultados mostraram (quadro 4) que todos os derivados não iônicos, com exceção do composto **T-2d**, não foram tóxicos até a máxima concentração testada (150 µM). Dentre os líquidos iônicos, merecem destaque os derivados **TS-2c**, **TS-4a** e **TS-6** que apresentaram valores de atividade na forma promastigota superiores aos da miltefosina, um dos fármacos utilizado como padrão e toxicidade relativamente baixa.

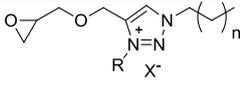
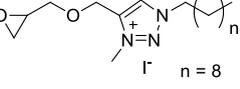
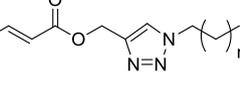
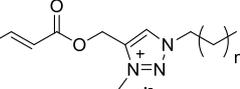
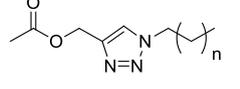
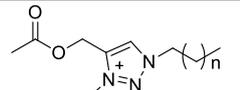
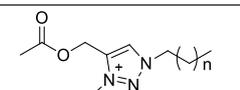
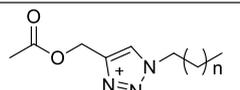
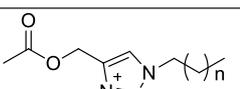
Quadro 4 - Atividade em promastigotas de *L. amazonensis* e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos compostos sintetizados.

(continua)

Compostos	Estrutura	Macrófagos peritoneais CC ₅₀ (µM) ^a (MTT)	Promastigota CI ₅₀ ^b (<i>L.amazonensis</i>) MTT
T-1f	 n = 12	>150	>100
T-2 (a-c)	 n = 1, 2 e 4	>150	>100
T-2d	 n = 8	76,06±5,72	33,47±3,70
T-2e	 n = 10	>150	80,23±7,96

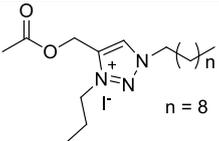
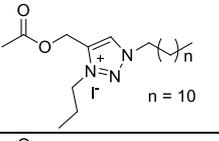
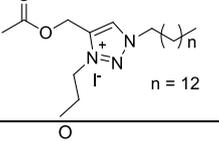
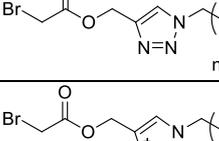
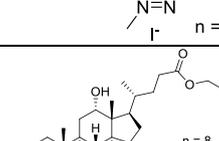
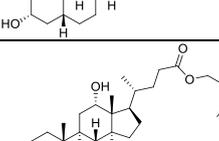
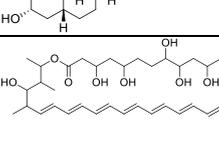
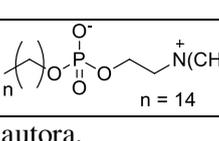
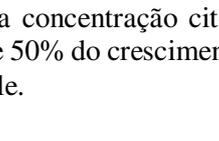
Quadro 4 - Atividade em promastigotas de *L. amazonensis* e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos compostos sintetizados.

(continua)

Compostos	Estrutura	Macrófagos peritoneais CC_{50} (μM) ^a (MTT)	Promastigota CI_{50} ^b (<i>L. amazonensis</i>) MTT
TS-2 (a-b)	 <p>n = 1; R = CH₃CH₂CH₂; X = Br n = 2; R = CH₃; X = I</p>	>150	>100
TS-2c	 <p>n = 8</p>	76,65 ± 0,46	3,61 ± 1,45
T-3 (a-b)	 <p>n = 1 e 8</p>	>150	>100
TS-3a	 <p>n = 8</p>	3,65 ± 1,36	3,21 ± 0,25
T-4 (a-d)	 <p>n = 8, 10, 12 e 14</p>	>150	>100
TS-4a	 <p>n = 8</p>	47,92 ± 1,57	1,40 ± 0,75
TS-4b	 <p>n = 10</p>	0,29 ± 0,05	1,36 ± 0,002
TS-4c	 <p>n = 12</p>	0,52 ± 0,02	1,27 ± 0,17
TS-4d	 <p>n = 14</p>	0,37 ± 0,06	2,71 ± 0,22

Quadro 4 - Atividade em promastigotas de *L. amazonensis* e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos compostos sintetizados.

(conclusão)

Compostos	Estrutura	Macrófagos peritoneais CC ₅₀ (μM) ^a (MTT)	Promastigota CI ₅₀ ^b (<i>L. amazonensis</i>) MTT
TS-4e		0,013 ± 0,001	0,506 ± 0,007
TS-4f		0,015 ± 0,005	0,177 ± 0,005
TS-4h		0,320 ± 0,06	4,40 ± 0,10
T-5		80,67 ± 14,00	>100
TS-5		1,71 ± 0,31	10,26 ± 0,01
T-6		>150	>100
TS-6		70,07 ± 4,76	9,70 ± 2,70
Anfotericina B ^c		17,61 ± 1,36	0,1899 ± 0,0016
Miltefosina ^c		151,81 ± 0,03	15,05 ± 2,08

Fonte: Elaborado pela autora.

^aCC₅₀ valores (50% da concentração citotóxica) em macrófagos ± desvio padrão das médias. ^bCI₅₀ concentração que inibe 50% do crescimento parasitário ^c Miltefosina e Anfotericina B foram utilizadas como fármacos controle.

6.1.4.2 Atividade antileishmanial em amastigotas de *L. amazonensis* dos compostos sintetizados e determinação do índice de seletividade.

Para avaliar o efeito dos compostos em amastigotas intracelulares de *L. amazonensis* foram utilizados macrófagos peritoneais de camundongos BALB/c, obtidos da mesma forma apresentada no item 6.1.4.1 (aprovação do protocolo pela CEUA-JF sob o número 012/2015). Os macrófagos foram adicionados em placas de 24 poços, por 24 h a 37 °C em estufa com 5% de CO₂. Após lavagem com PBS para retirar os macrófagos que não aderiram aos macrófagos, promastigotas de *L. amazonensis* transfectadas com a proteína vermelha fluorescente ("*red fluorescent protein*"-RFP) foram adicionadas (na proporção de 10 promastigotas: 1 macrófago) e incubados por 4 h a 33 °C em estufa com 5% de CO₂. Após esse tempo, as placas foram lavadas com PBS e os compostos foram adicionados em diferentes concentrações em meio RPMI, suplementado com 10% de SFB e 0,5% de penicilina/estreptomicina e incubadas por 72 h. Realizou-se a leitura em fluorímetro no comprimento de onda excitação/ emissão de 540-600 nm. A partir da análise da porcentagem de inibição da carga global de amastigotas em relação ao controle sem tratamento, foi determinada a CI₅₀ (concentração que inibe 50% do crescimento dos parasitos intracelulares) utilizando o programa Probit.

Os resultados mostraram que os testes realizados nas formas amastigotas seguiram o mesmo padrão dos testes anteriores, onde os líquidos iônicos apresentaram resultados muito superiores em comparação aos seus precursores não iônicos (quadro 5).

O quadro 5 traz, ainda, os valores dos índices de seletividade dos sais triazólicos que apresentaram atividade na forma amastigota. O índice de seletividade (IS) consiste na razão entre a concentração citotóxica, ou seja, a CC₅₀ em macrófagos peritoneais, e a CI₅₀ em formas promastigotas ou amastigotas do parasito (neste trabalho utilizou-se a forma amastigota). O objetivo foi determinar a toxicidade do composto para o parasito em comparação com a célula hospedeira (MUYLDER et al., 2011).

Diante dos resultados apresentados pode-se concluir que dentre os derivados que possuem a mesma função na posição 4 do anel triazólico, aqueles que contém dez átomos de carbono na cadeia lateral, foram os mais promissores. E dentre eles, os derivados funcionalizados com os grupamentos epóxido e acetila (**TS-2c** e **TS-4a**) foram os melhores. Por ter apresentado o melhor índice de seletividade, o composto **TS-2c** foi o escolhido para o desenvolvimento de um experimento *in vivo*.

Quadro 5 - Atividade antileishmanial em amastigotas de *L. amazonensis* e índice de seletividade dos derivados sintetizados.

(continua)

Compostos	Amastigota <i>L. amazonensis</i> CI₅₀ (μM)^a RFP	IS(CC₅₀/CI₅₀)
T-1f	>100	-
T-2 (a-c)	>100	-
T-2d	47,13 (32,74-67,74)	-
T-2e	57,42(47,89-68,85)	-
TS-2 (a-b)	>100	-
TS-2c	7,61 (6,63-9,15)	10,07
T-3 (a-b)	>100	-
TS-3a	64,22 (49,57-83,19)	0,057
T-4 (a-d)	>100	-
TS-4a	9,34 (7,45-11,71)	5,34
TS-4b	3,04 (2,38 -4,06)	0,095
TS-4c	3,14 (2,55-3,87)	0,166
TS-4d	1,66 (1,33-2,08)	0,223
TS-4e	1,99 (1,60-2,47)	0,0065
TS-4f	0,24 (0,14-0,42)	0,063
TS-4h	2,60 (1,72-3,93)	0,123
T-5	>100	-
TS-5	39,47 (31,98-48,71)	0,04
T-6	>100	-
TS-6	26,22 (21,65-37,76)	2,67

Quadro 5 - Atividade antileishmanial em amastigotas de *L. amazonensis* e índice de seletividade dos derivados sintetizados.

(conclusão)

Compostos	Amastigota <i>L. amazonensis</i> CI ₅₀ (µM) ^a RFP	IS(CC ₅₀ /CI ₅₀)
Anfotericina B ^b	0,23 (0,19-0,28)	76,5
Miltefosina ^b	11,50 (9,28-14,24)	13,1

Fonte: Elaborado pela autora.

^aCI₅₀ concentração que inibe 50% do crescimento parasitário / ^b Miltefosina e Anfotericina B foram utilizadas como fármacos controle.

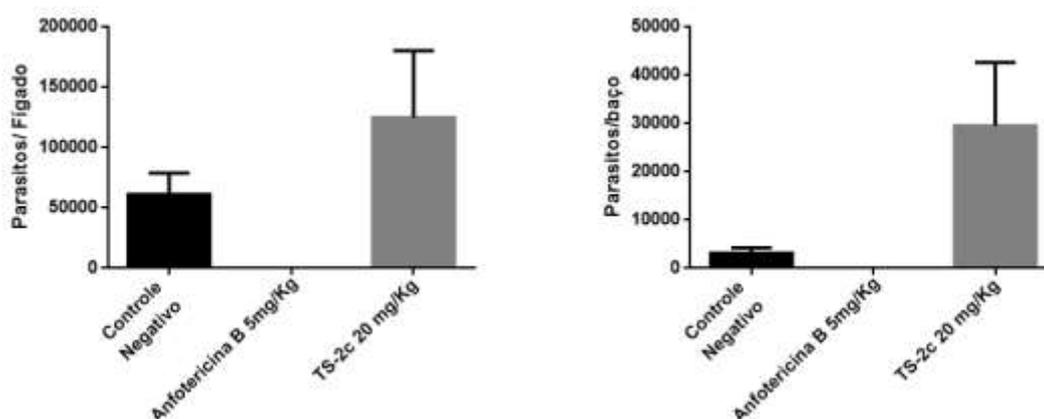
6.1.4.3 Resultados preliminares do efeito do derivado **TS-2c** no modelo de infecção experimental em *Leishmania*

Como demonstrado, de maneira geral, o melhor composto é o derivado **TS-2c**, pois apresentou resultados promissores tanto nas formas de promastigotas quanto de amastigotas de *L. amazonensis*. Apesar deste composto apresentar uma relativa toxidez para células de mamíferos, ele foi dez vezes mais seletivo para os parasitos intracelulares sendo, então, o composto escolhido para o desenvolvimento de um experimento *in vivo*. Entretanto, devido à dinâmica dos ensaios experimentais *in vivo* no NUPEP, os testes foram realizados utilizando animais infectados com a espécie *L. infantum* (cepa ITMAP 263), que é responsável pela leishmaniose visceral.

Em resumo: camundongos BALB/c foram infectados com *L. infantum*, e, após 7 dias da infecção, os camundongos foram divididos em 3 grupos: (i) grupo experimental tratado por via oral com o composto **TS-2c** a 20 mg/Kg, (ii) grupo controle positivo tratado por via intraperitoneal com a anfotericina B a 5 mg/Kg e (iii) grupo controle negativo tratado com PBS. Os camundongos foram tratados durante 10 dias recebendo uma dose de tratamento por dia. Quatro dias após o término do tratamento, os camundongos foram eutanasiados, o baço e fígado foram retirados assepticamente e a carga parasitária foi estimada pelo método de diluição limitante (LDA), de acordo com Cunha-Júnior et al., 2016. De acordo com a figura 42, foi possível concluir que apesar do composto **TS-2c** ter apresentado promissores resultados nos testes *in vitro* em *L. amazonensis*, não apresentou resultado significativo de atividade antiparasitária nos baço e fígado de animais infectados com *L. infantum*. Variações de sensibilidade entre as diferentes espécies de *Leishmania* em ensaios *in vitro* e *in vivo* tem

vido amplamente relatadas não apenas entre compostos novos, mas até mesmo entre drogas utilizadas na clínica (Escobar et al. 2002; Rochete et al. 2008; Kaur & Rajput 2014). Alguns fatores podem contribuir para estas diferenças, mas estes não estão totalmente esclarecidos. Futuros ensaios em animais infectados com a *L. amazonensis* poderão ser realizados no intuito de melhor explorar o efeito antileishmanial do composto **TS-2c**.

Figura 42 - Avaliação da carga parasitária do fígado e do baço de camundongos após tratamento com o composto **TS-2c**, Anfotericina B ou PBS (controle).



Fonte: NUPEP/UFJF.

Análises estatísticas foram obtidas pelo *GraphPad Prism* versão 6, utilizando teste t não pareado: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$, estatisticamente diferente do controle negativo.

Todos os ensaios envolvendo animais foram previamente aprovados pelo Comitê de ética em Experimentação Animal (CEEA) da UFJF (Protocolo nº 013/2015, nº 012/2015 e nº 006/2017 - CEEA).

7 PARTE EXPERIMENTAL

A seguir serão descritos os experimentos desenvolvidos para a obtenção dos compostos almeçados, bem como os equipamentos e técnicas utilizadas para caracterização dos mesmos.

7.1 MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS

Para a determinação das faixas de fusão dos compostos sintetizados utilizou-se um aparelho digital modelo MQAPF-301-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro AXIMA Performance MALDI-TOF-MS (Shimadzu Biotech) utilizando um laser pulsado de nitrogênio (ultravioleta, $\lambda = 337$ nm).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE HD 500 no Departamento de Química, ICE, UFJF. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm e referenciados pelo TMS ($\delta = 0$ ppm).

Para cromatografia em camada delgada de sílica utilizou-se sílica-gel 60G MERK contendo revelador fluoresceína para U.V. disposta em lâminas de vidro ou placas comerciais de TLC contendo indicador de fluorescência F254.

Como reveladores para cromatografia em camada delgada foram utilizados vapor de iodo e lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm).

Nos procedimentos de purificação por extração e recristalização foram utilizados solventes P.A. marcas VETEC, QHEMIS e SYNTH.

Foram utilizados reagentes de diferentes marcas, como VETEC, MERK e ALDRICH.

Obs.: A numeração das estruturas dos compostos mostrados neste trabalho foi adotada por questões didáticas e não corresponde com a numeração usada para a nomenclatura.

7.1.1 Preparação das azidas (1-14)

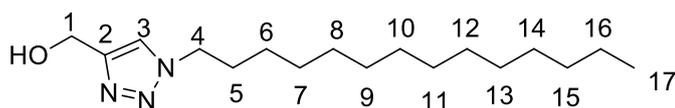
Em um balão de fundo redondo de 100 mL, solubilizou-se 1,2 g (6,06 mmol) dos respectivos haletos orgânicos (bromopropano, bromobutano, bromohexano, bromodecano, bromododecano, bromotetradecano e bromohexadecano) em 5 mL de uma mistura de etanol e água (4:1). A seguir, adicionou-se 0,780 g (12 mmol) de azida de sódio a mistura reacional,

que foi então colocada em refluxo e agitação constante por 24 horas. As azidas de cadeia curta (**1**, **2** e **4**) não foram previamente purificadas. Para as azidas de cadeia longa, após este intervalo de tempo, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se Na₂SO₄ anidro para a remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e as azidas foram obtidas com rendimentos que variaram de 70% a 85%. Os dados espectroscópicos obtidos foram condizentes com os descritos na literatura (REN et al., 2011).

7.1.2 Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos com hidroxila na cadeia lateral T-1 (a-g)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados a azida (30,0 mmol), o álcool propargílico (39,0 mmol), o CuSO₄.5H₂O (1,5 mmol) e o ascorbato de sódio (12,2 mmol) em 25 mL de etanol/água (1:1). A mistura reacional foi deixada sob agitação constante à temperatura ambiente. Após 96 horas de reação observou-se por CCD, utilizando vapor de iodo como revelador, o aparecimento de uma mancha indicativa da formação dos produtos almeçados. A mistura de solventes da reação foi removida sob pressão reduzida e foram realizadas lavagens com EtOH (3x15 mL) no resíduo da evaporação para remoção, por filtração, dos sais residuais. Seguiu-se com a evaporação do etanol, obtendo-se os derivados triazólicos nas formas de óleo e sólidos com rendimentos superiores que variaram de 76% a 90%. Os dados espectroscópicos obtidos foram condizentes com os descritos na literatura (STROPPA et al., 2017), com exceção do composto **T-1f** que é inédito.

Nomenclatura: (1-tetradecil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol **T-1f**



F.M = C₁₇H₃₃N₃O

M.M.= 295,46

C. F.= sólido bege

Rf = 0,5

Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (95:5)

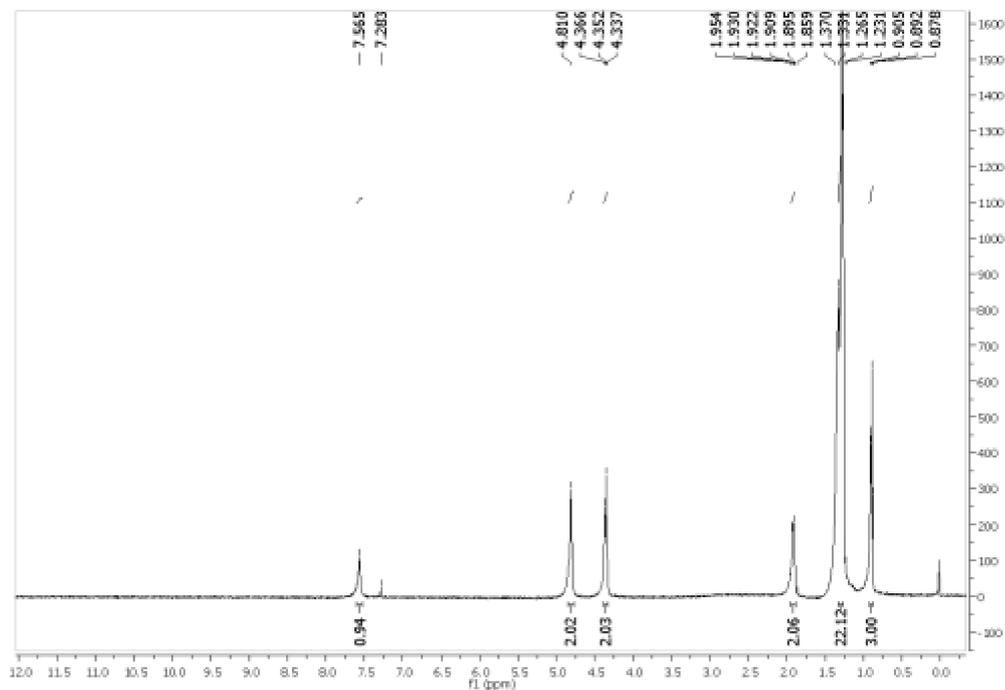
Revelador: vapor de iodo

F.F = 78,0-79,3°C

Rendimento= 81%

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 0,89 (t, 3H, $J = 6,9$, H-17); 1,30(m, 22H, H-6 a H-16); 1,92 (m, 2H, H-5); 4,35 (t, 2H, $J = 7,2$ H-4); 4,81 (s, 2H, H-1); 7,57 (s, 1H, H-3).

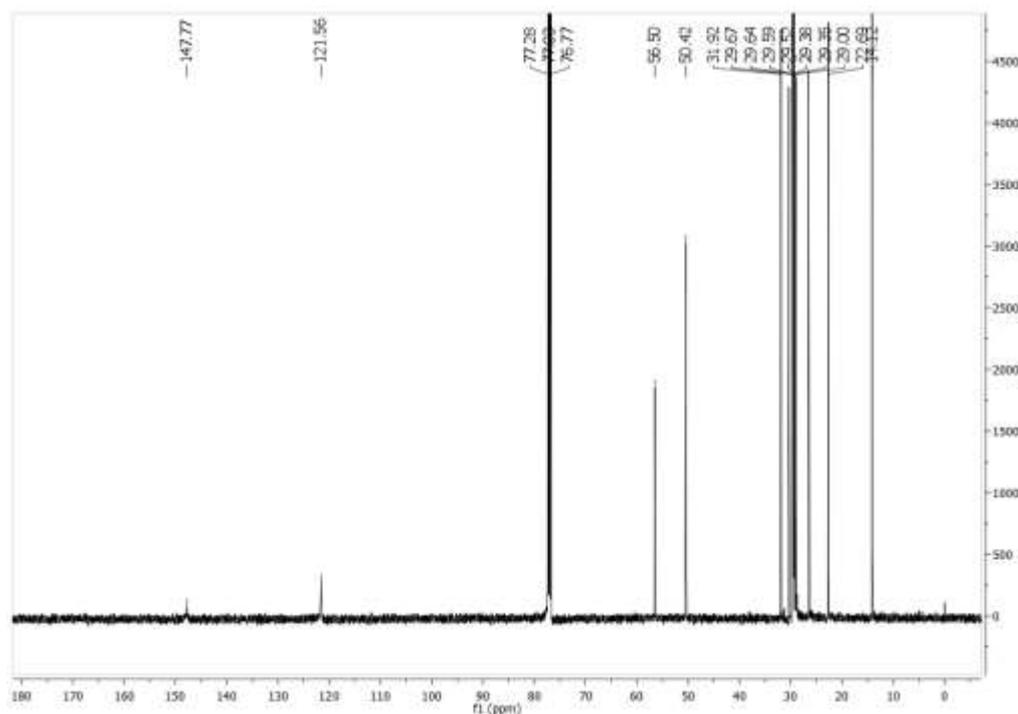
Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **T-1f** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-17); 22,7 (C-16); 29,0-31,9 (C-5 a C-15); 50,4 (C-4); 56,5 (C-1); 121,6 (C-3); 147,8 (C-2).

Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-1f** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

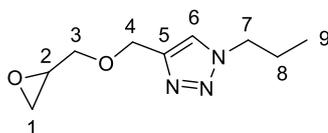
7.1.3 Preparação dos sais dos derivados 1,2,3-triazólicos com hidroxila na cadeia lateral TS-1 (a-c)

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 1,0g (1,0 eq.) dos triazóis precursores **T-1 (a, b, d)** em 10 mL de acetonitrila. Posteriormente adicionou-se o respectivo haleto de alquila (10,0 eq.) (iodometano ou 1-bromopropano). A mistura reacional foi mantida sob agitação constante em refluxo durante 48 horas. Após esse intervalo de tempo, verificou-se a formação do produto por CCD. Após essa verificação da finalização da reação, o solvente e os possíveis resíduos foram removidos sob pressão reduzida e os derivados foram obtidos na forma de óleos e sólidos com rendimentos que variaram de 65% a 90%. Para a confirmação da presença de haletos foi retirada uma alíquota dos produtos e realizado um teste qualitativo com nitrato de prata, a presença destes leva a formação de sais (AgI e AgBr) insolúveis em água. Os testes realizados confirmaram a presença de íons haletos em solução, indicando a formação dos produtos. Os dados espectroscópicos obtidos foram condizentes com os descritos na literatura (STROPPA et al., 2017).

7.1.4 Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos com epóxido na cadeia lateral T-2 (a-e)

Em um balão de fundo redondo foram misturados NaOH (3 equivalentes) e N(Bu)₄Br (0,05 equivalentes) a 40 °C durante 30 minutos. Após esse tempo adicionou-se o derivado triazólico (1 equivalente) deixando-o reagir na mistura por 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se, lentamente, epicloridrina (4 equivalentes). Posteriormente a adição de epicloridrina, a mistura foi mantida a 40°C em agitação magnética durante 48 horas. Após esse tempo, observou-se a formação do produto por CCD. A mistura reacional foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e, na fase orgânica resultante, adicionou-se Na₂SO₄ anidro para remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e os produtos obtidos nas formas de óleos com rendimentos que variaram entre 40% e 63%.

Nomenclatura: 4-((oxiran-2-ilmetoxi) metil)-1-propil-1*H*-1,2,3-triazol **T-2a**



F.M = C₉H₁₅N₃O₂

M.M. = 197,23

C. F. = óleo amarelo

R_f = 0,4

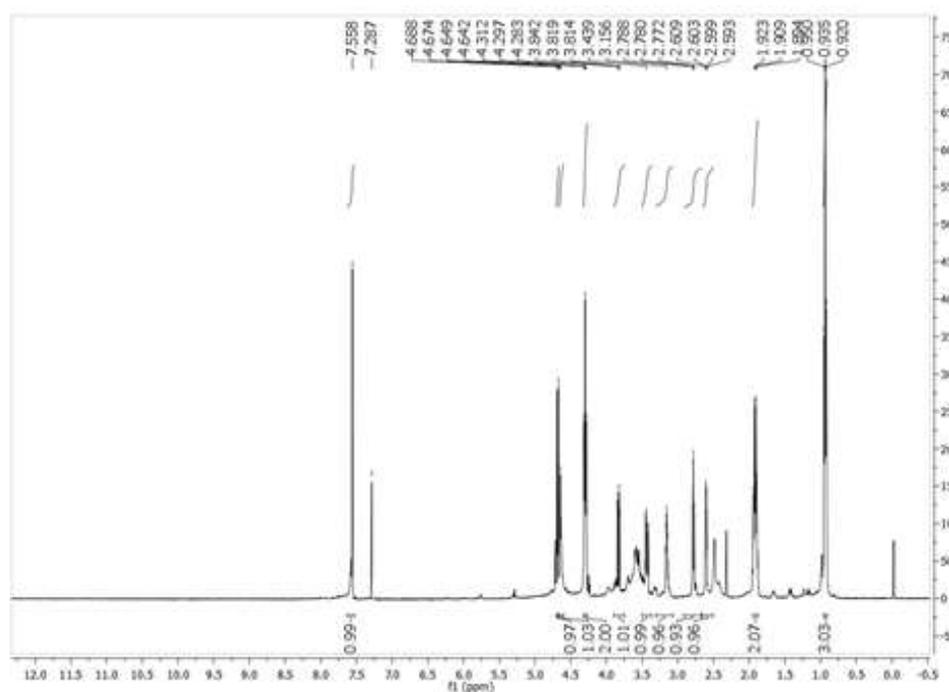
Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (97:3)

Revelador: vapor de iodo

Rendimento = 50%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,94 (t, 3H, *J* = 7,5, H-9); 1,92 (m, 2H, H-8); 2,60 (m, 1H, H-1); 2,78 (m, 1H, H-1'); 3,15 (m, 1H, H-2); 3,43 (dd, 1H, *J* = 6,3 e *J* = 11,3, H-3); 3,83 (dd, 1H, *J* = 2,5 e *J* = 11,5, H-3'); 4,30 (t, 2H, *J* = 7,5, H-7); 4,65 (d, 2H, *J* = 12,5, H-4); 7,56 (s, 1H, H-6).

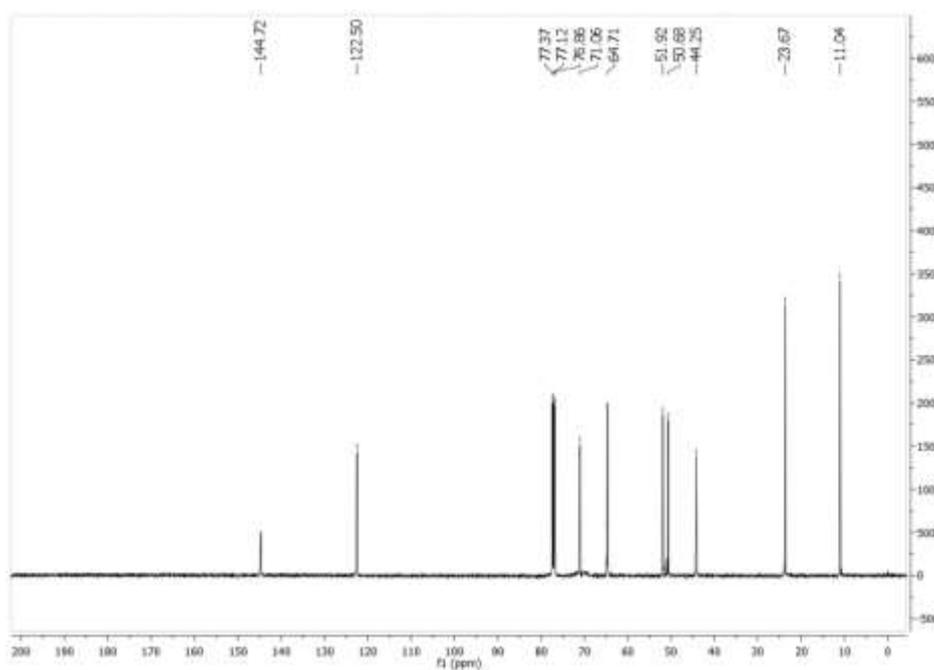
Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **T-2a** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

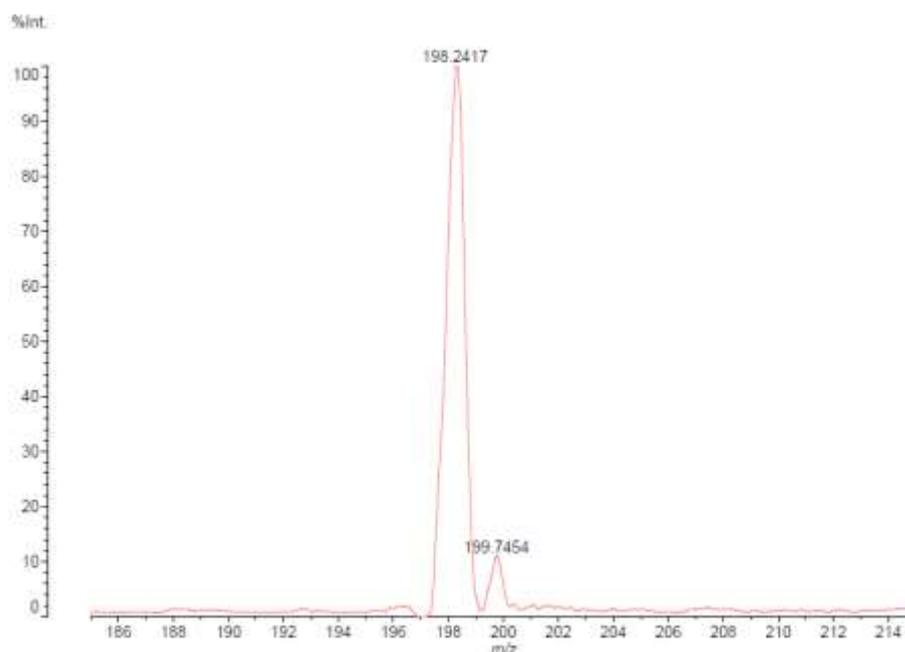
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,0 (C-9); 23,7 (C-8); 44,2 (C-1); 50,7 (C-2); 51,9 (C-7); 64,7 (C-4); 71,1 (C-3); 122,5 (C-6); 144,7 (C-5).

Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-2a** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

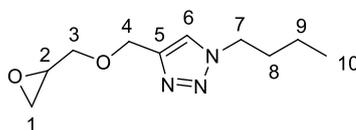
Figura 47 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **T-2a**.



Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M+H]^+$ ($C_9H_{15}N_3O_2$) requer m/z 198,2422, encontrado 198,2417

Nomenclatura: 1-butil-4-((oxiran-2-ilmetoxi) metil)-1*H*-1,2,3-triazol **T-2b**



F.M = $C_{10}H_{17}N_3O_2$

M.M. = 211,26

C. F. = óleo amarelo

R_f = 0,5

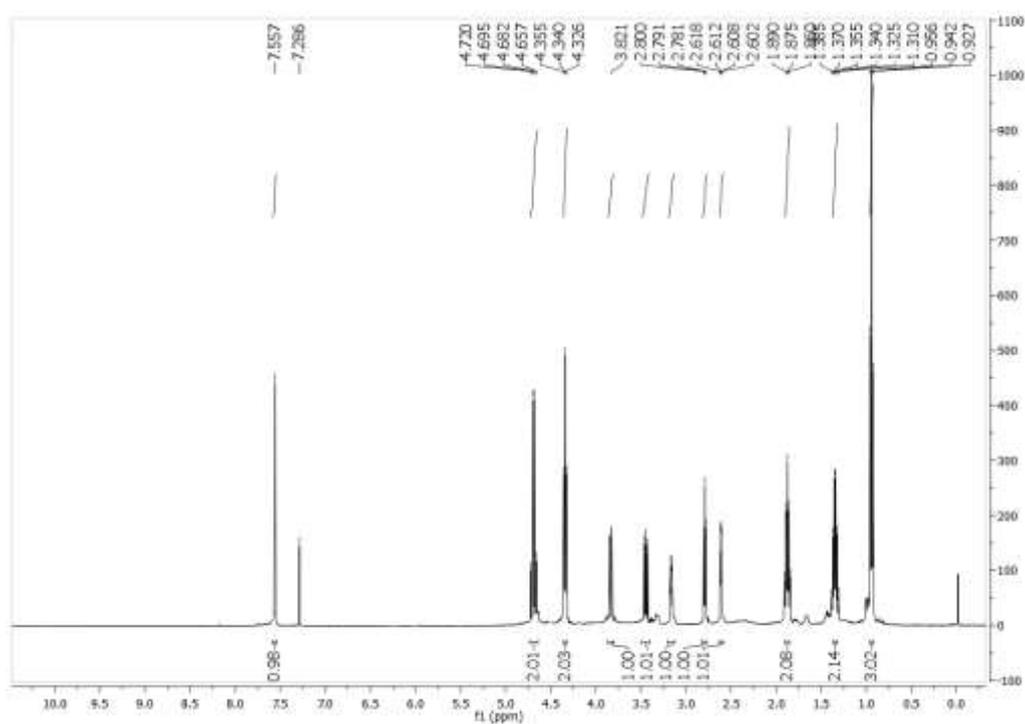
Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (97:3)

Revelador = vapor de iodo

Rendimento = 55%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,94 (t, 3H, $J = 7,3$, H-10); 1,34 (sex, 2H, $J = 7,5$, H-9); 1,87 (qui, 2H, $J = 7,4$ H-8); 2,61 (dd, 1H, $J = 3,0$ e $J = 5,0$, H-1); 2,79 (t, 1H, $J = 4,8$, H-1'); 3,17 (m, 1H, H-2); 3,44 (dd, 1H, $J = 6,0$, $J = 11,5$, H-3); 3,84 (dd, 1H, $J = 3,0$ e $J = 11,5$, H-3'); 4,34 (t, 2H, $J = 7,3$, H-7); 4,69 (d, 2H, $J = 12,0$, H-4); 7,56 (s, 1H, H-6).

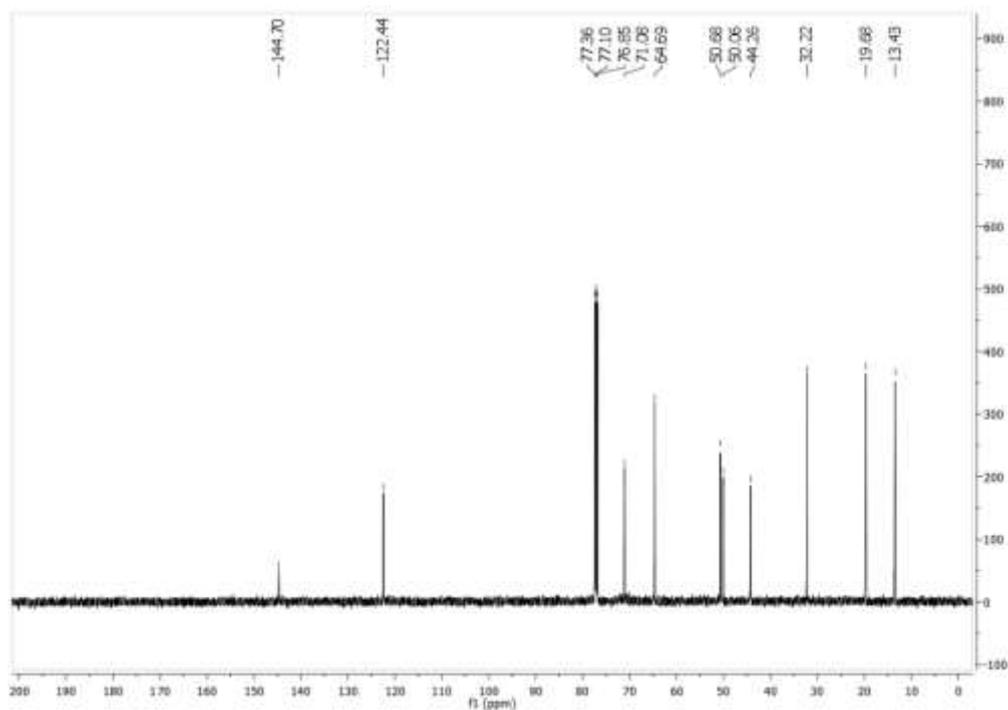
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **T-2b** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

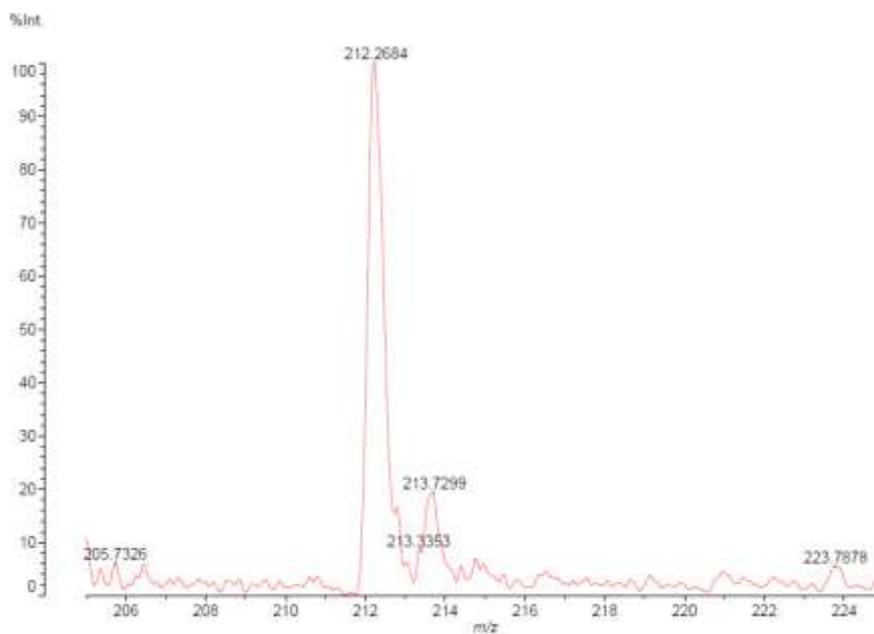
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13,4 (C-10); 19,7 (C-9); 32,2 (C-8); 44,3 (C-1); 50,1 (C-2); 50,7 (C-7); 64,7 (C-4); 71,1 (C-3); 122,4 (C-6); 144,7 (C-5).

Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-2b** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

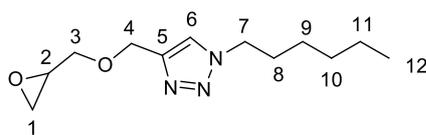
Figura 50 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **T-2b**.



Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$) requer m/z 212,2688, encontrado 212,2684.

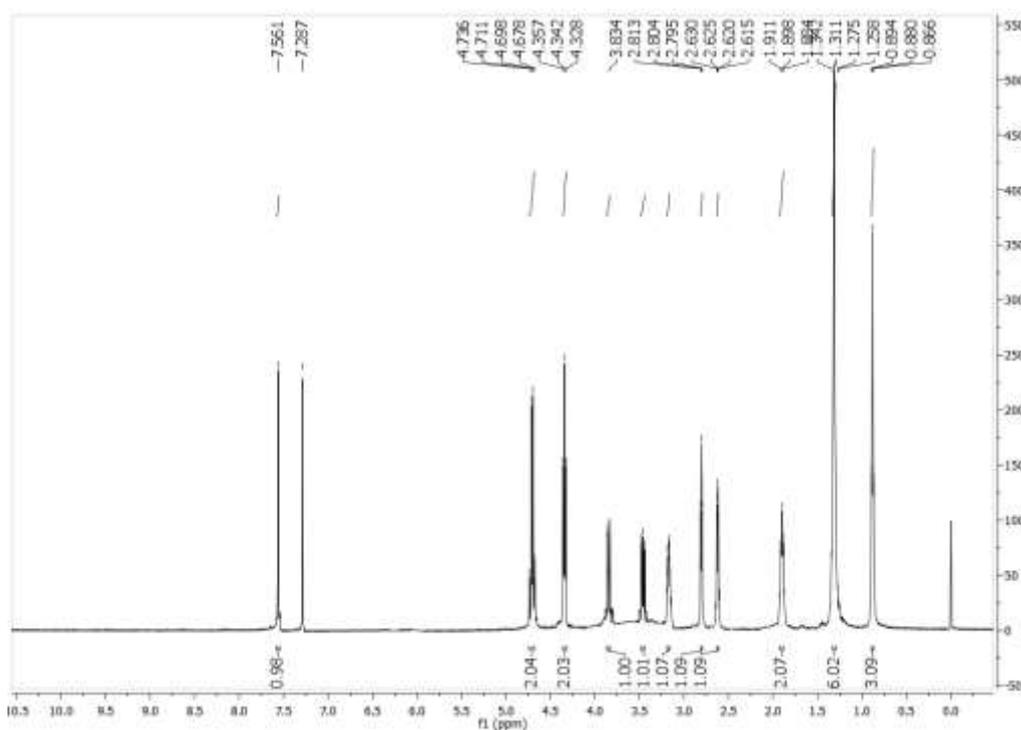
Nomenclatura: 1-hexil-4-((oxiran-2-ilmetoxi) metil)-1*H*-1,2,3-triazol **T-2c**



F.M = C₁₂H₂₁N₃O₂
 M.M. = 239,31
 C. F. = óleo amarelo
 Rf = 0,5
 Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (97:3)
 Revelador = vapor de iodo
 Rendimento = 40%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,88 (t, 3H, *J* = 7,0, H-12); 1,31 (m, 6H, H-9 a H-11); 1,89 (qui, 2H, *J* = 7,3, H-8); 2,63 (dd, 1H, *J* = 2,5 e *J* = 5,0, H-1); 2,80 (t, 1H, *J* = 4,5, H-1'); 3,17 (m, 1H, H-2); 3,46 (dd, 1H, *J* = 6,0, *J* = 11,5, H-3); 3,85 (dd, 1H, *J* = 2,7 e *J* = 11,5, H-3'); 4,34 (t, 2H, *J* = 7,3, H-7); 4,71 (d, 2H, *J* = 12,5, H-4); 7,56 (s, 1H, H-6).

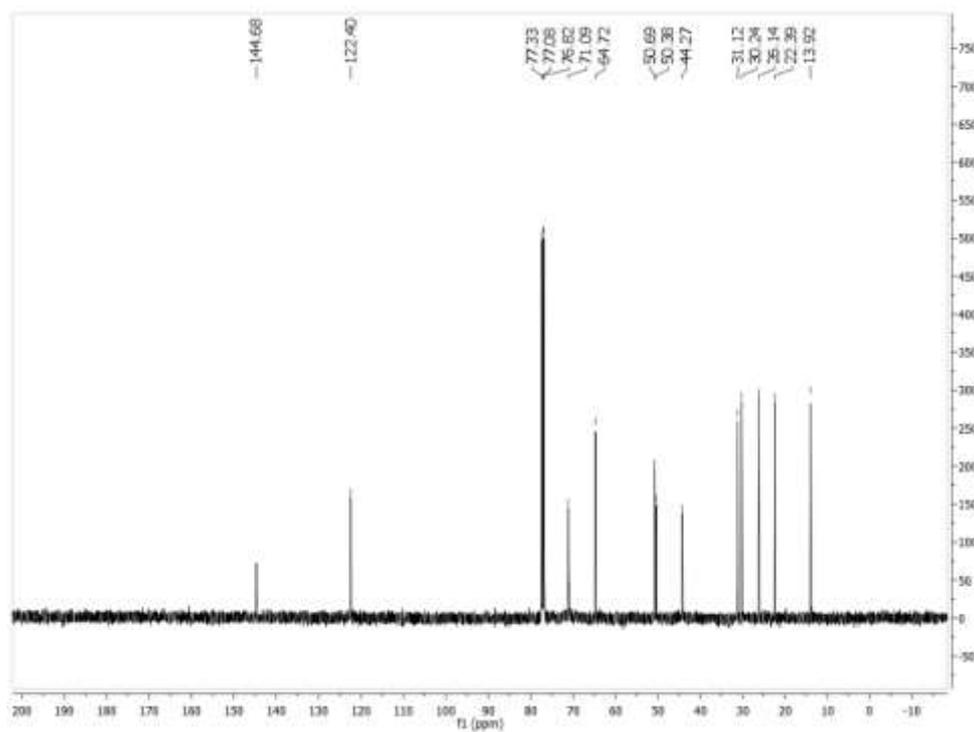
Figura 51 - Espectro de RMN de ¹H do derivado **T-2c** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

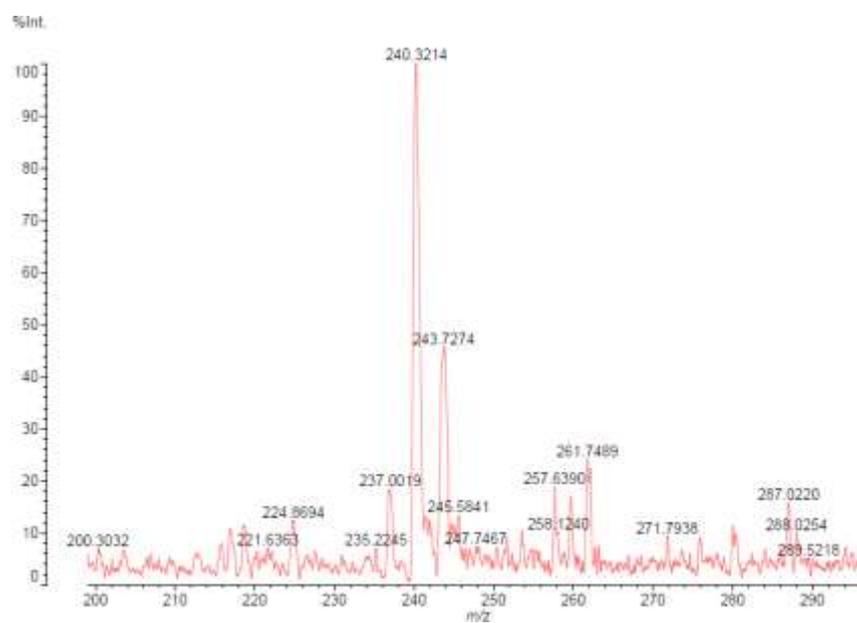
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13,9 (C-12); 22,4 (C-11); 26,1 (C-10); 30,2 (C-9); 31,1 (C-8); 44,3 (C-1); 50,4 (C-2); 50,7 (C-7); 64,7 (C-4); 71,1 (C-3); 122,4 (C-6); 144,7 (C-5).

Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-2c** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

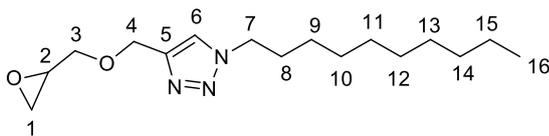
Figura 53 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **T-2c**.



Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$) requer m/z 240,3220, encontrado 240,3214.

Nomenclatura: 1-decil-4-((oxiran-2-ilmetoxi) metil)-1*H*-1,2,3-triazol **T-2d**



F.M = C₁₆H₂₉N₃O₂

M.M. = 295,42

C. F. = óleo amarelo

Rf = 0,7

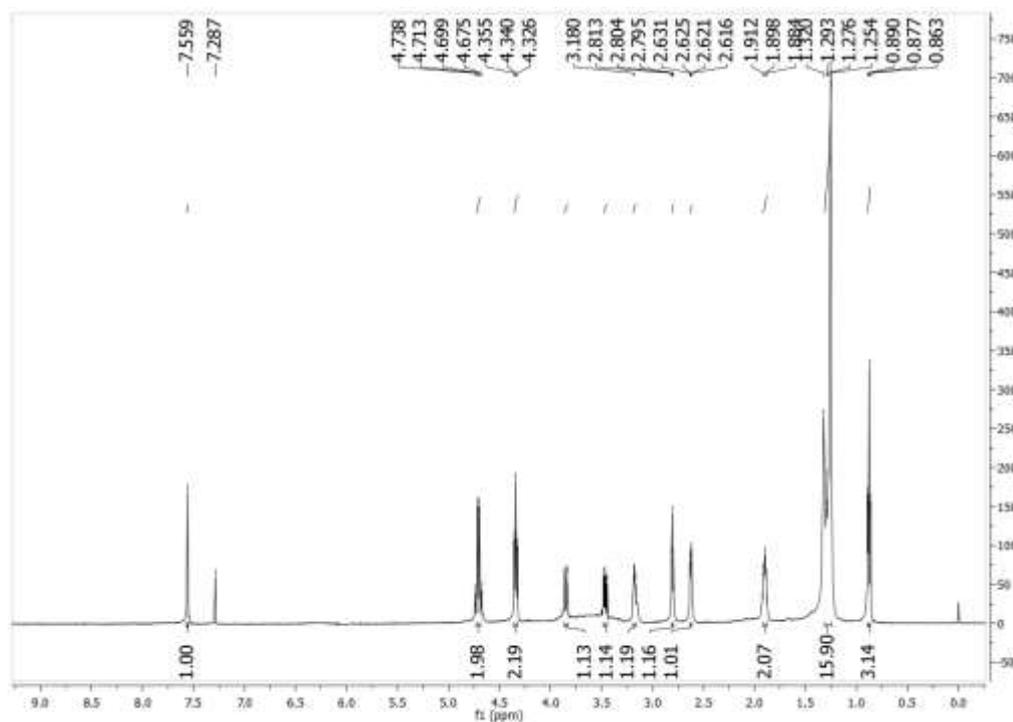
Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (97:3)

Revelador = vapor de iodo

Rendimento = 62%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,88 (t, 3H, *J* = 6,8, H-16); 1,25 (m, 14H, H-9 a H-15); 1,90 (m, 2H, H-8); 2,62 (dd, 1H, *J* = 2,8 e *J* = 4,7, H-1); 2,80 (t, 1H, *J* = 4,5, H-1'); 3,18 (m, 1H, H-2); 3,46 (dd, 1H, *J* = 6,0, *J* = 11,5, H-3); 3,85 (dd, 1H, *J* = 3,0 e *J* = 11,5, H-3'); 4,34 (t, 2H, *J* = 7,3, H-7); 4,70 (d, 2H, *J* = 12,0, H-4); 7,56 (s, 1H, H-6).

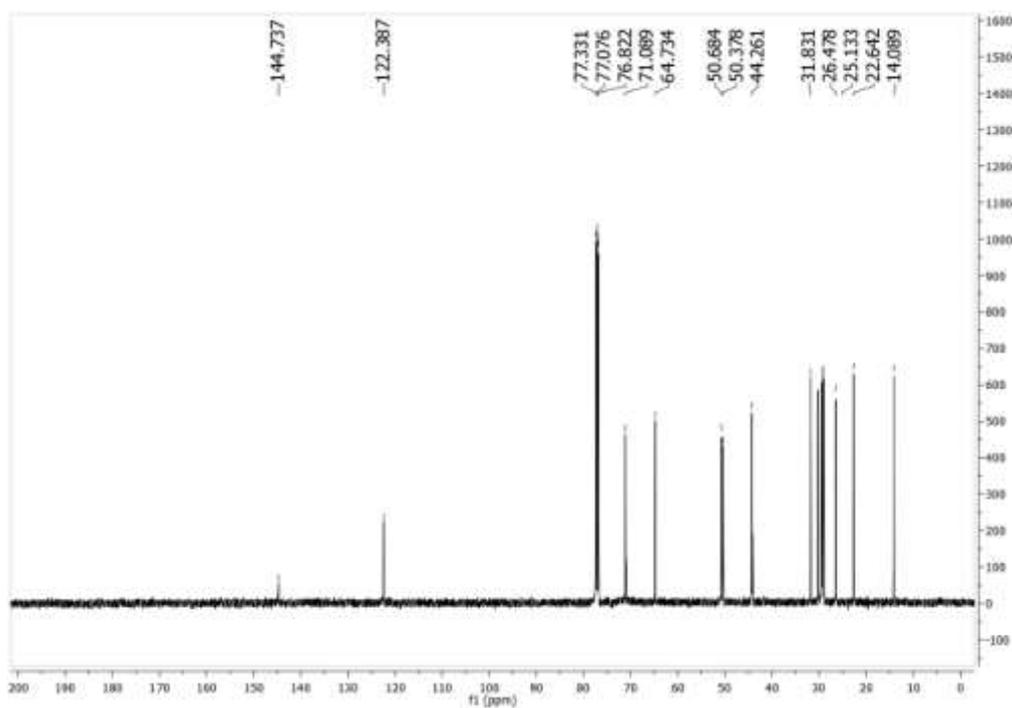
Figura 54 - Espectro de RMN de ¹H do derivado **T-2d** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

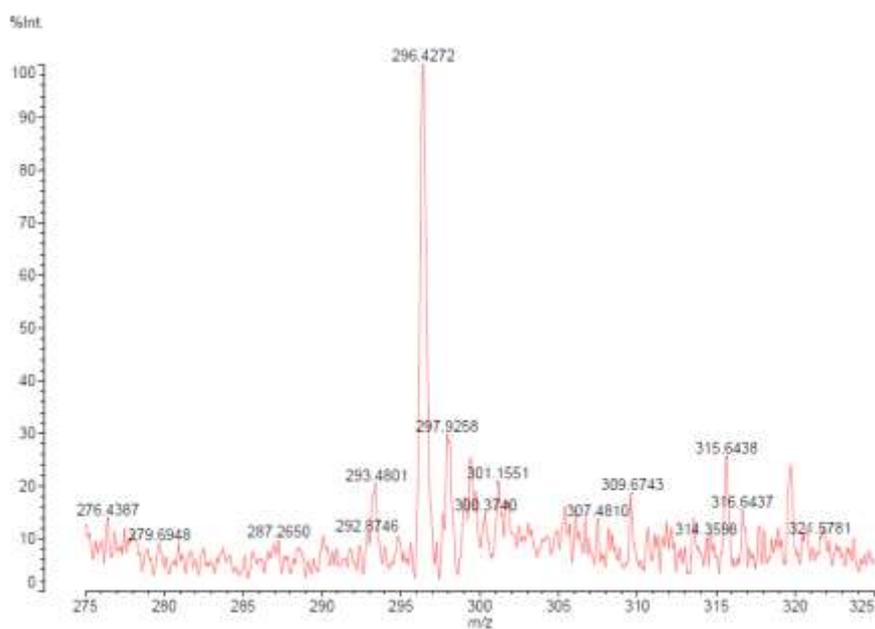
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C-16); 22,6 -31,8 (C-8 a C-15); 44,3 (C-1); 50,4 (C-2); 50,7 (C-7); 64,7 (C-4); 71,1 (C-3); 122,4 (C-6); 144,7 (C-5).

Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-2d** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

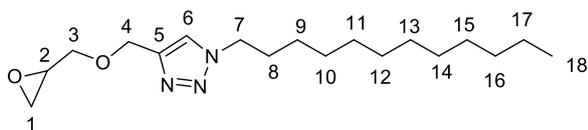
Figura 56 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **T-2d**.



Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$) requer m/z 296,4283, encontrado 296,4272.

Nomenclatura: 1-dodecil-4-((oxiran-2-ilmetoxi) metil)-1*H*-1,2,3-triazol **T-2e**



F.M = C₁₈H₃₃N₃O₂

M.M. = 323,47

C. F. = óleo amarelo

Rf = 0,6

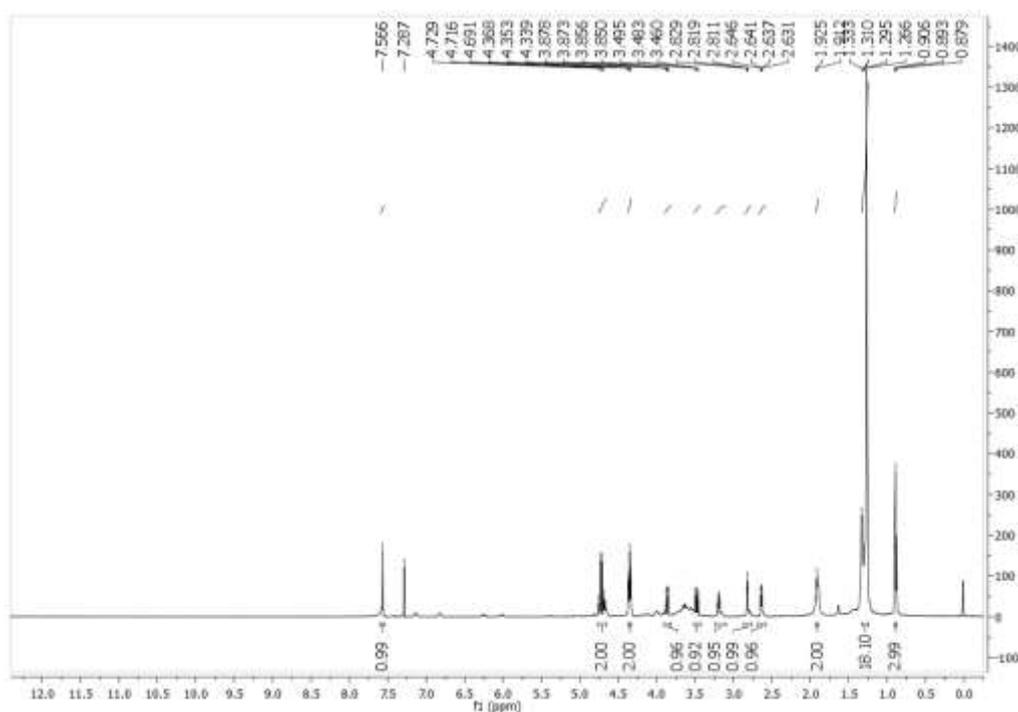
Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (97:3)

Revelador = vapor de iodo

Rendimento = 60%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,89 (t, 3H, *J* = 6,8, H-18); 1,25 (m, 18H, H-9 a H-17); 1,91 (m, 2H, H-8); 2,64 (dd, 1H, *J* = 2,7 e *J* = 5,0, H-1); 2,82 (t, 1H, *J* = 4,6, H-1'); 3,19 (m, 1H, H-2); 3,48 (dd, 1H, *J* = 6,0, *J* = 11,5, H-3); 3,86 (dd, 1H, *J* = 2,8 e *J* = 11,5, H-3'); 4,35 (t, 2H, *J* = 7,3, H-7); 4,71 (d, 2H, *J* = 12,0, H-4); 7,57 (s, 1H, H-6).

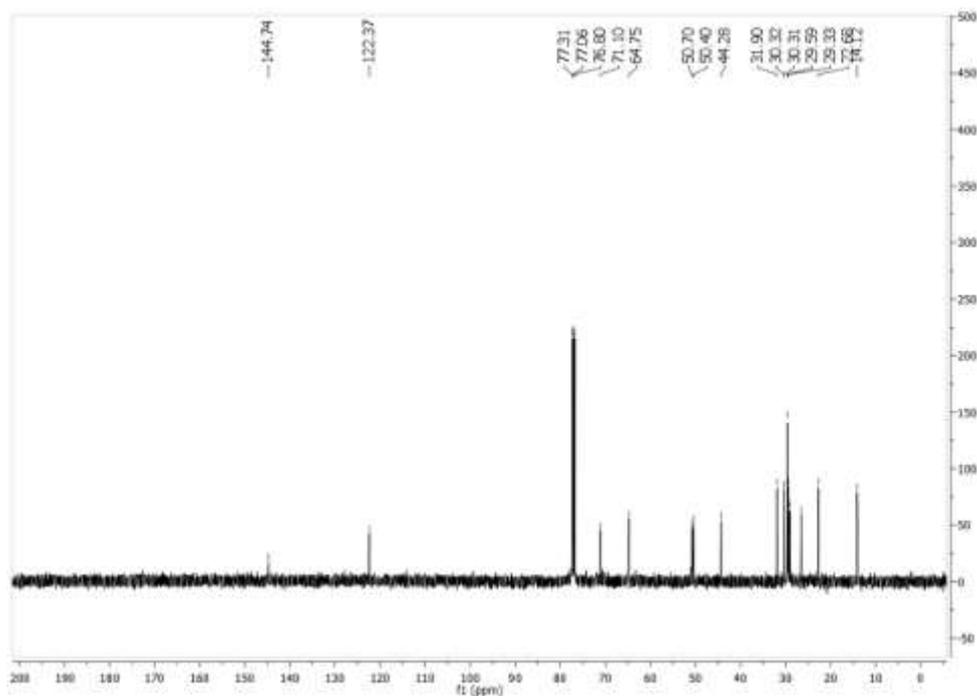
Figura 57 - Espectro de RMN de ¹H do derivado **T-2e** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

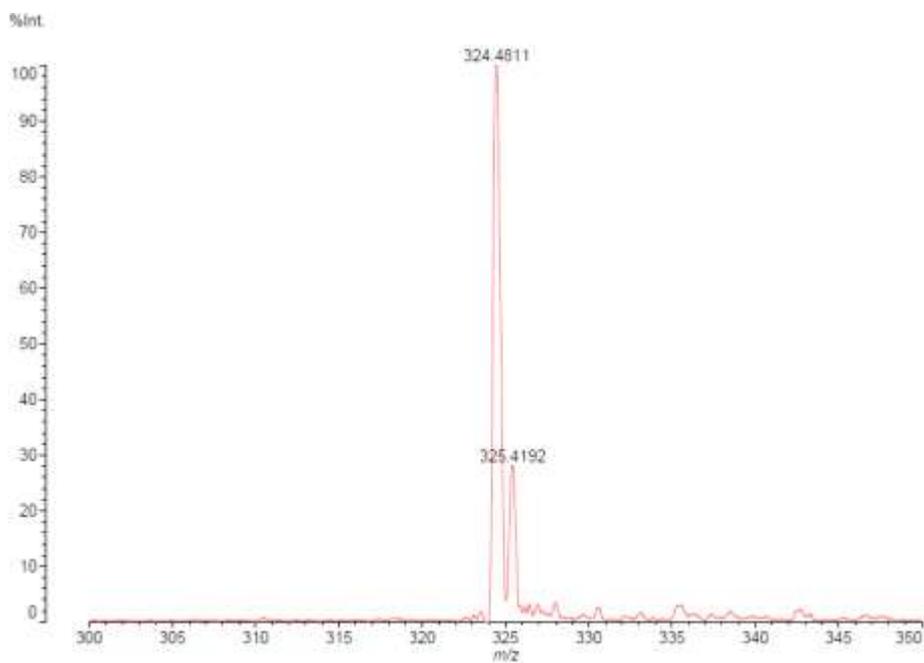
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,2 (C-18); 22,7 -31,9 (C-8 a C-17); 44,2 (C-1); 50,4 (C-2); 50,7 (C-7); 64,7 (C-4); 71,1 (C-3); 122,4 (C-6); 144,7 (C-5).

Figura 58 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-2e** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 59 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **T-2e**.



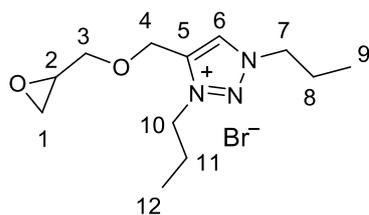
Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$) requer m/z 324,4815, encontrado 324,4811.

7.1.5 Preparação dos sais dos derivados 1,2,3-triazólicos com epóxido na cadeia lateral TS-2(a-c)

Em um balão de fundo redondo foram misturados NaOH (3 equivalentes) e N(Bu)₄Br (0,05 equivalentes) a 40 °C durante 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se o respectivo derivado de sal triazólico TS-1(a-c) (1 equivalente) deixando-o reagir na mistura por 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se, lentamente, epiclorigrina (4 equivalentes). Posteriormente a adição de epiclorigrina, a mistura foi mantida a 40°C em agitação magnética durante 48 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se Na₂SO₄ anidro para remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e os produtos obtidos nas formas de óleos.

Nomenclatura: Brometo de 4-((oxiran-2-ilmetoxi) metil) -3- propil-1-propil-1*H*-1,2,3-triazol-3-io TS-2a



F.M = C₁₂H₂₂BrN₃O₂

M.M. = 319,09

C. F. = óleo marrom

R_f = 0,4

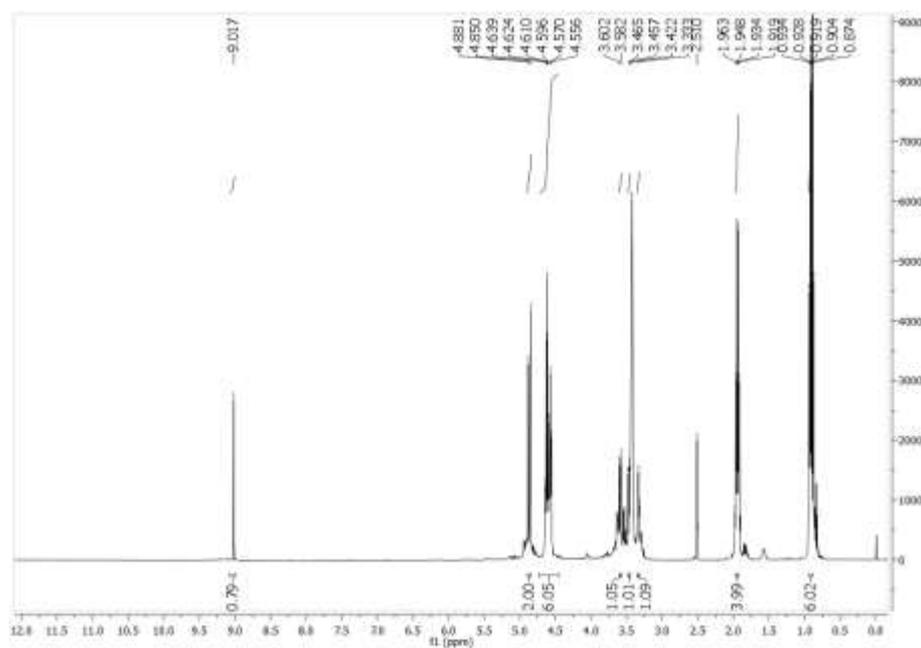
Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (95:5)

Revelador = vapor de iodo

Rendimento = 39%

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆)δ (ppm), J(Hz): 0,92 (m, 6H, H-9 e H-12); 1,95 (sex, 4H, *J* = 7,5, H-8 e H-11); 3,33 (t, 1H, *J* = 5,0, H-1); 3,46 (m, 1H, H-1'); 3,59 (m, 1H, H-2); 4,60 (m, 6H, H-3, H-7 e H-10); 4,86 (d, 2H, *J* = 15,5, H-4); 9,02 (s, 1H, H-6).

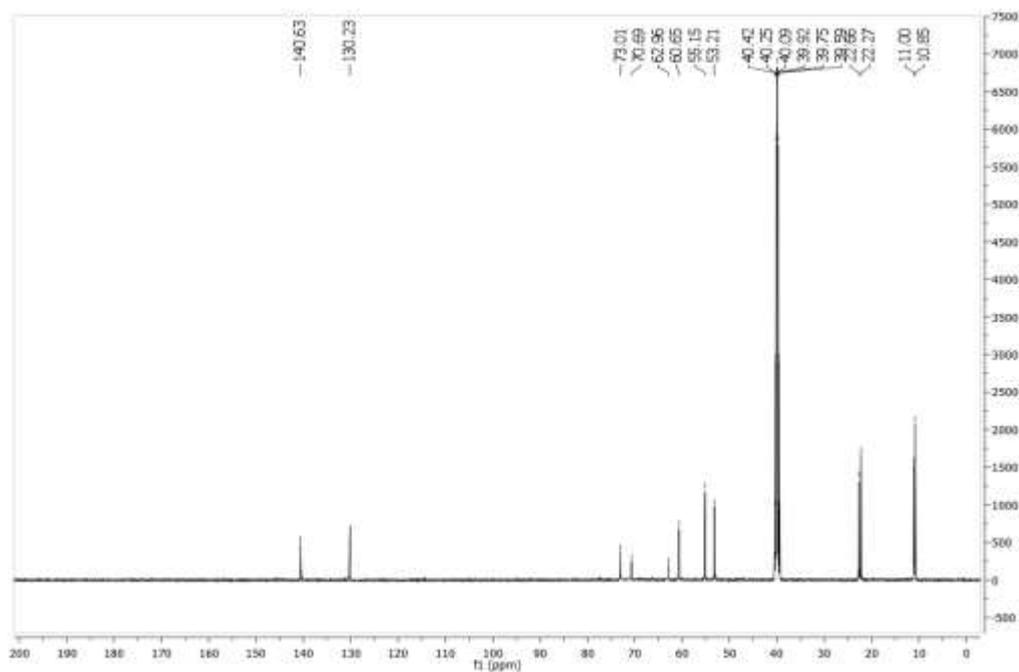
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-2a** (CDCl_3 , 500 MHz).



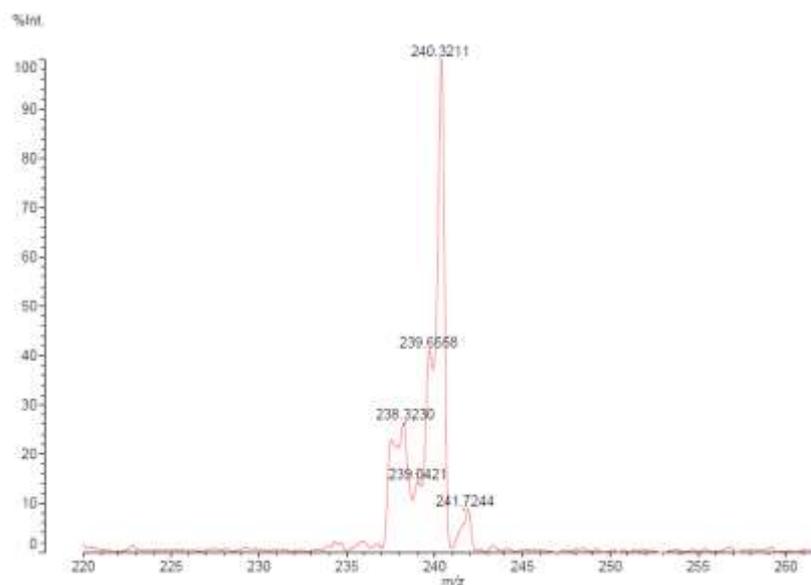
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,8 (C-9); 11,0 (C-12); 22,3 (C-8); 22,7 (C-11); 53,2 (C-1); 55,2 (C-2); 60,6 (C-10); 62,9 (C-7); 70,7 (C-4); 73,0 (C-3); 130,2 (C-6); 140,6 (C-5).

Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-2a** (CDCl_3 , 125 MHz).



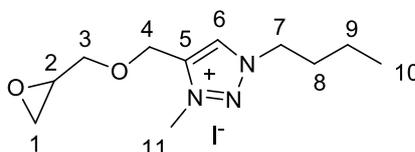
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 62 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-2a**.

Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M+H]^+$ ($C_{12}H_{22}N_3O_2$) requer m/z 240,3214, encontrado 240,3211.

Nomenclatura: Iodeto de 4-((oxiran-2-ilmetoxi) metil)-3- metil-1-butil-1*H*-1,2,3-triazol-3-
io **TS-2b**



F.M = $C_{11}H_{20}IN_3O_2$

M.M. = 353,06

C. F. = óleo amarelo

Rf = 0,5

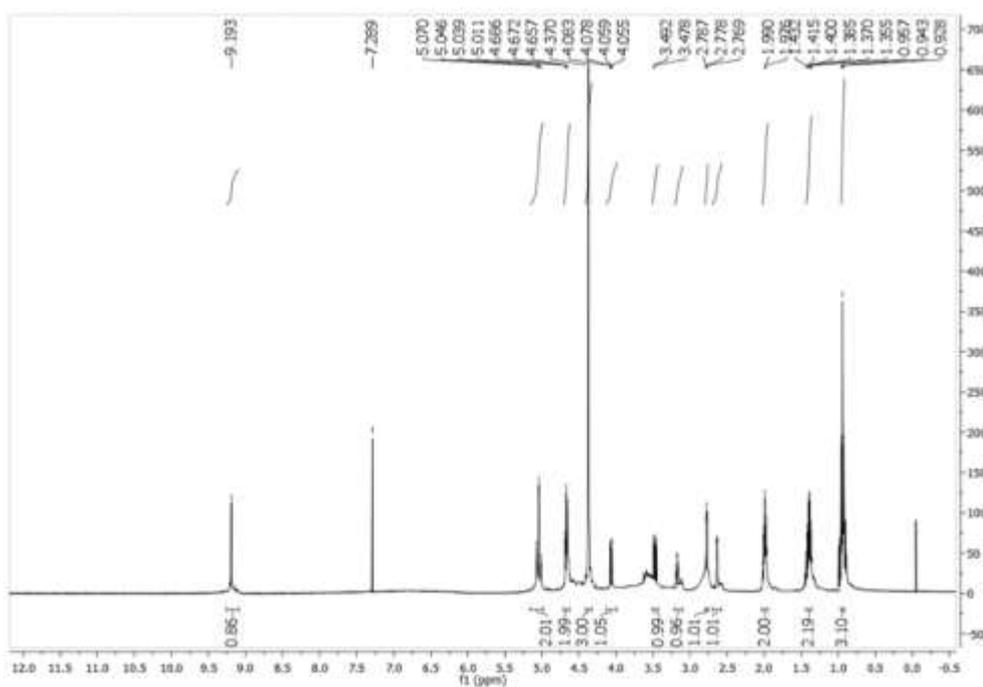
Eluente: MeOH/ CH_2Cl_2 (95:5)

Revelador = vapor de iodo

Rendimento = 45%

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,94 (t, 3H, $J = 7,3$, H-10); 1,39 (sex, 2H, $J = 7,7$, H-9); 1,99 (qui, 2H, $J = 7,5$, H-8); 2,64 (dd, 1H, $J = 2,8$ e $J = 4,8$, H-1); 2,78 (t, 1H, $J = 4,5$, H-1'); 3,17 (m, 1H, H-2); 3,47 (dd, 1H, $J = 6,8$, $J = 11,8$, H-3); 4,07 (dd, 1H, $J = 2,3$ e $J = 11,8$, H-3'); 4,37 (s, 3H, H-11); 4,67 (t, 2H, $J = 7,3$, H-7); 5,04 (d, 2H, $J = 13,0$, H-4); 9,19 (s, 1H, H-6).

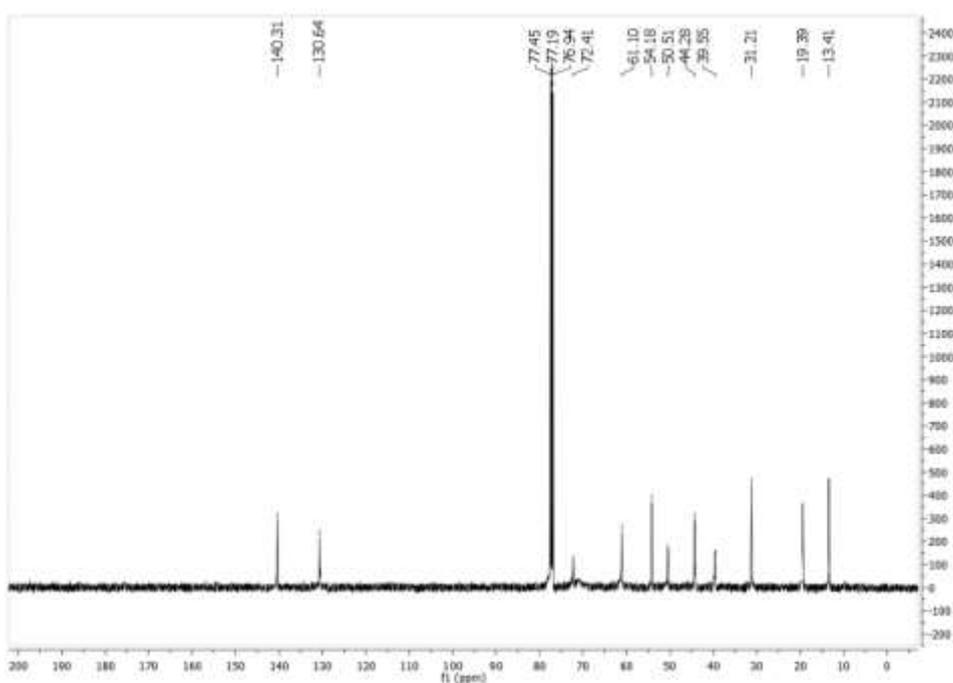
Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-2b** (CDCl_3 , 500 MHz).



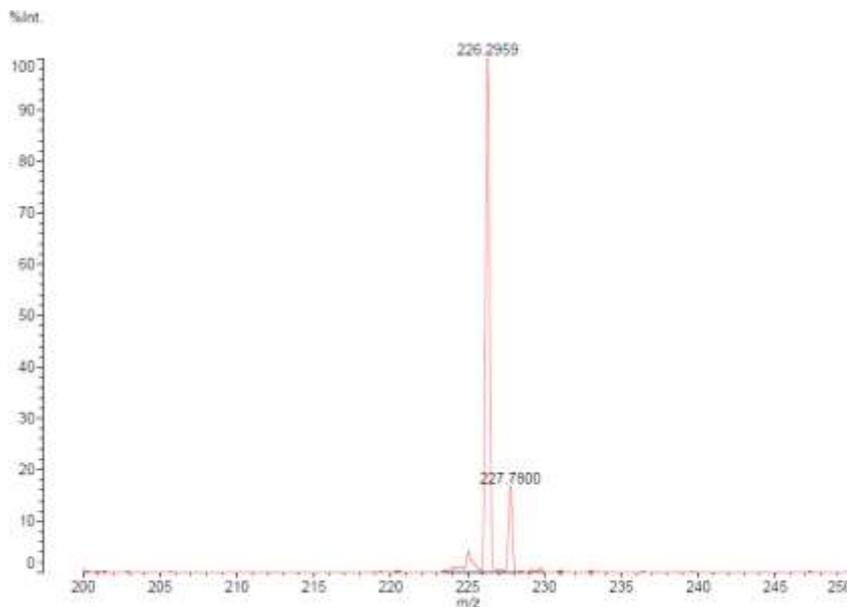
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13,4 (C-10); 19,4 (C-9); 31,2 (C-8); 39,5 (C-11); 44,3 (C-1); 50,5 (C-2); 54,2 (C-7); 61,1 (C-4); 72,4 (C-3); 130,6 (C-6); 140,3 (C-5).

Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-2b** (CDCl_3 , 125 MHz).



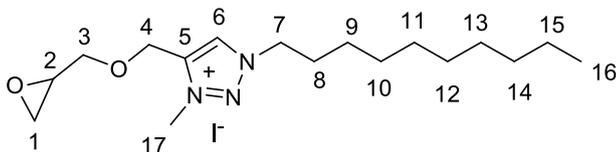
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 65 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-2b**.

Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{11}H_{20}N_3O_2$) requer m/z 226,2949, encontrado 226,2959.

Nomenclatura: Iodeto de 4-((oxiran-2-ilmetoxi) metil)-3- metil-1-decil-1*H*-1,2,3-triazol-3-
io **TS-2c**



F.M = $C_{17}H_{32}IN_3O_2$

M.M. = 437,15

C. F. = óleo marrom

Rf = 0,4

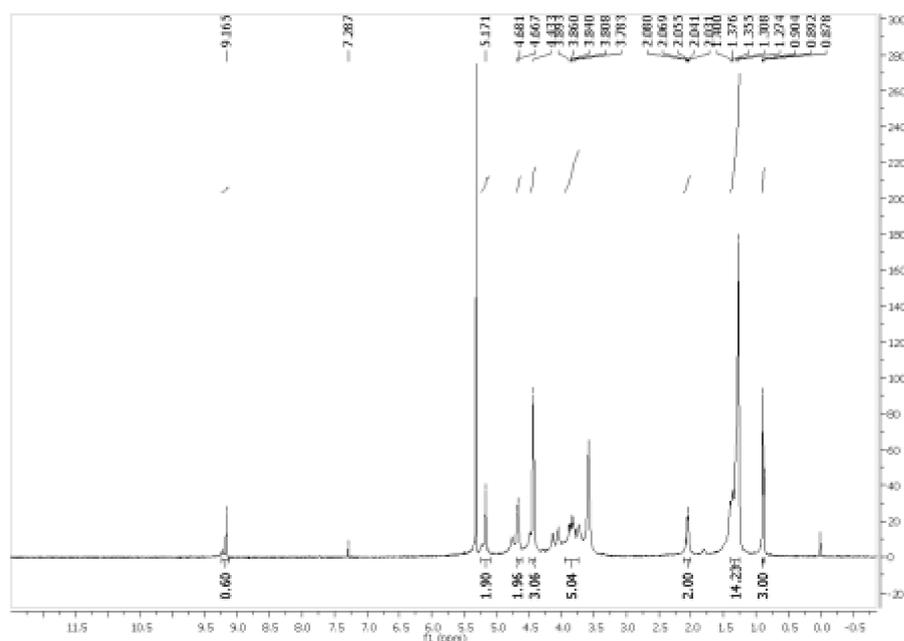
Eluente: MeOH/ CH_2Cl_2 (95:5)

Revelador = vapor de iodo

Rendimento = 35 %

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,89 (t, 3H, J = 6,7, H-16); 1,35 (m, 14H, H-9 a H-15); 2,05 (m, 2H, H-8); 3,84 (m, 5H, H-1 a H-3); 4,43 (s, 3H, H-17); 4,66 (t, 2H, J = 7,8, H-7); 5,17 (s, 2H, H-4); 9,17 (s, 1H, H-6).

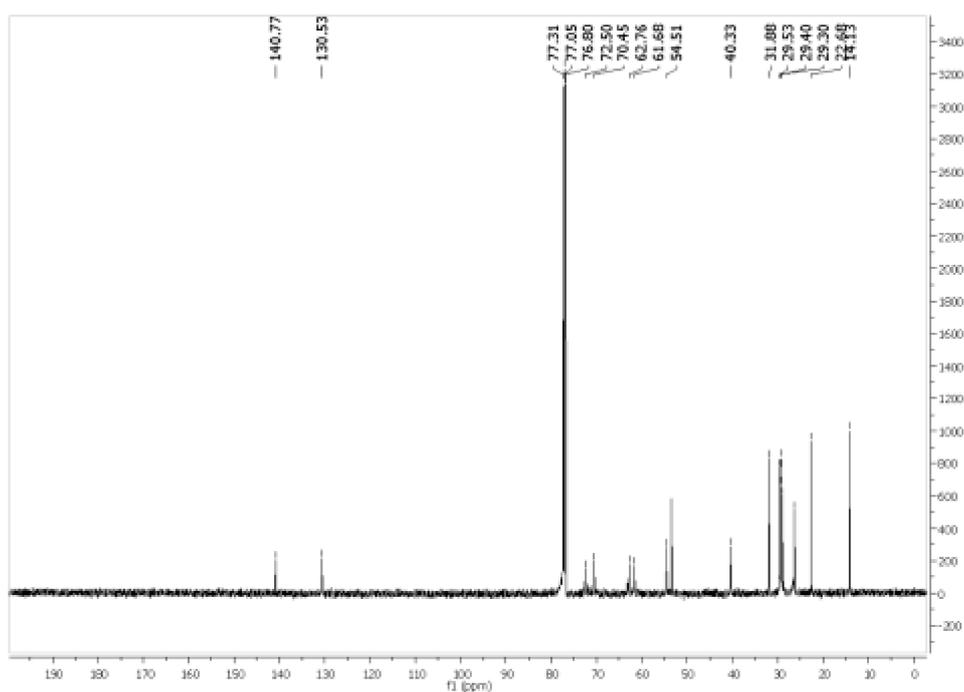
Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-2c** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

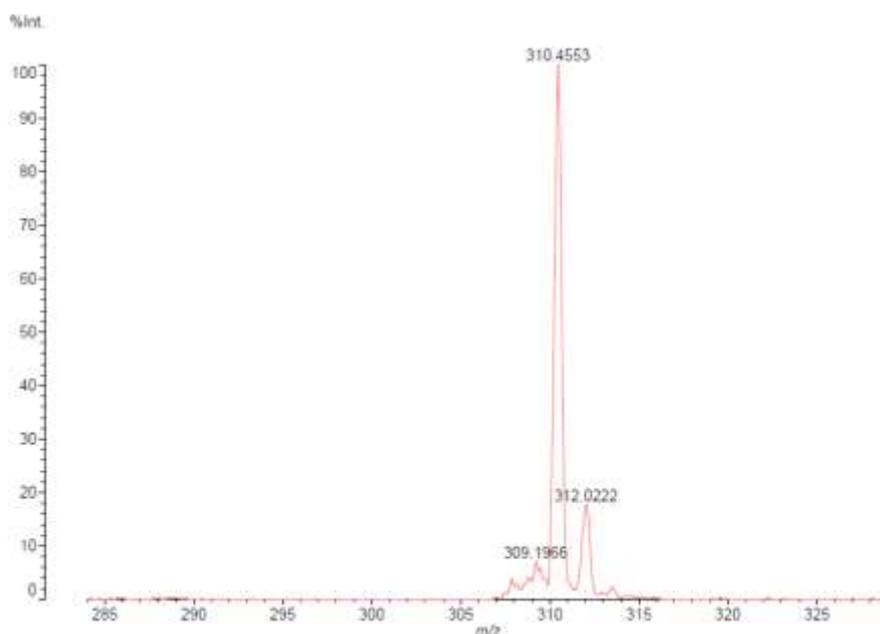
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-16); 22,7 (C-15); 29,3-31,8 (C-8 a C-14); 40,3 (C-17); 54,5 (C-1); 61,7(C-2); 62,8 (C-7); 70,4 (C-4); 72,5 (C-3); 130,5 (C-6); 140,8(C-5).

Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-2c** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 68 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-2c**.



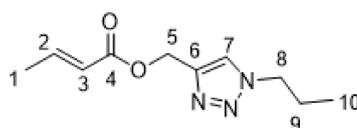
Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{17}H_{32}N_3O_2$) requer m/z 310,4543, encontrado 310,4553.

7.1.6 Preparação dos derivados 1,2,3-triazólico com crotonoila na cadeia lateral T-3(a,b)

Em um balão de fundo redondo foram misturados NaOH (3 equivalentes) e $N(Bu)_4Br$ (0,05 equivalentes) a $40^\circ C$ durante 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se o derivado triazólico (1 equivalente) deixando-o reagir na mistura por 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se, lentamente, cloreto de crotonoíla (4 equivalentes). Posteriormente a adição de cloreto de crotonoíla, a mistura foi mantida a $40^\circ C$ em agitação magnética durante 48 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e, na fase orgânica resultante, adicionou-se Na_2SO_4 anidro para remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e os produtos obtidos nas formas de óleos com rendimentos iguais a 38% e 44%, respectivamente.

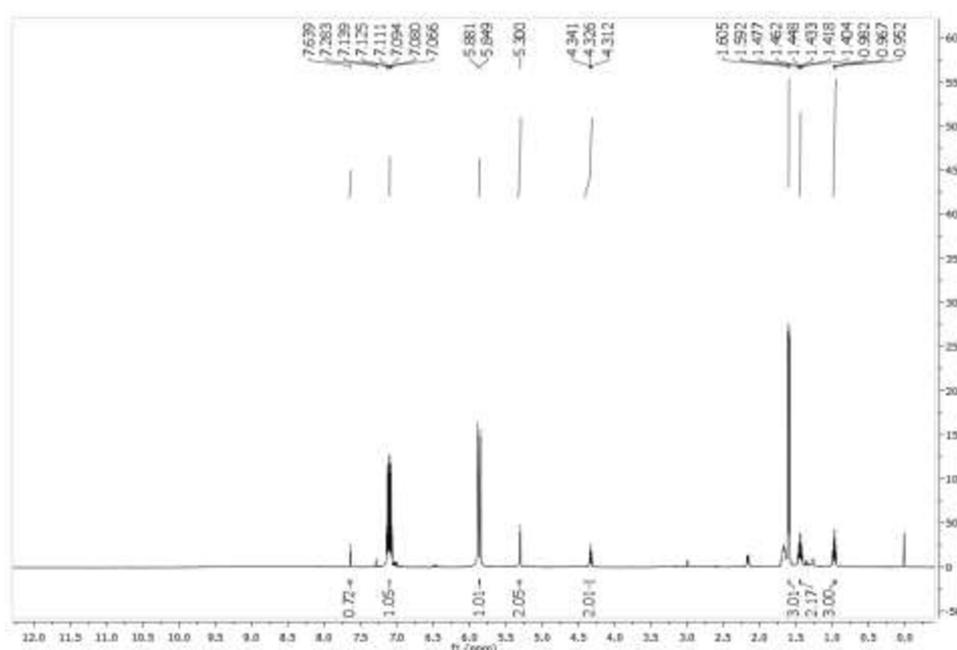
Nomenclatura: (E) but-2-enoato de (1-propil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilla **T-3a**



F.M = C₁₀H₁₅N₃O₂
 M.M. = 209,12
 C. F. = óleo amarelo
 Rendimento = 38%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,97 (t, *J* = 7,4, 3H, H-10); 1,44 (m, 2H, H-9); 1,60 (d, *J* = 6,6, 3H, H-1); 4,33 (t, *J* = 7,2, 2H, H-8); 5,30 (s, 2H, H-5); 5,86 (d, *J* = 15,5, 1H, H-3); 7,10 (m, 1H, H-2); 7,64 (s, 1H, H-7).

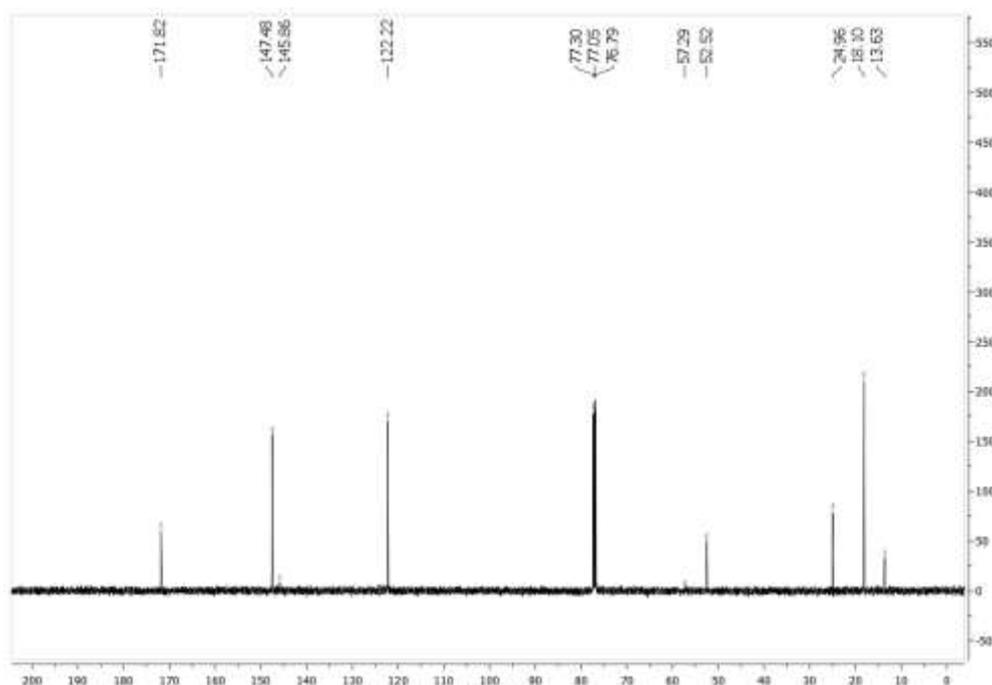
Figura 69 - Espectro de RMN de ¹H do derivado **T-3a** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

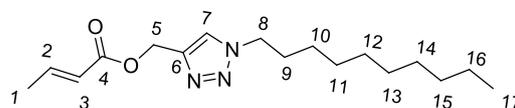
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13,6 (C-10); 18,1 (C-1); 24,9 (C-9); 52,5 (C-8); 57,3 (C-5); 122,2 (C-3 e C-7); 145,9 (C-6); 147,5 (C-2); 171,8 (C-4).

Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-3a** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

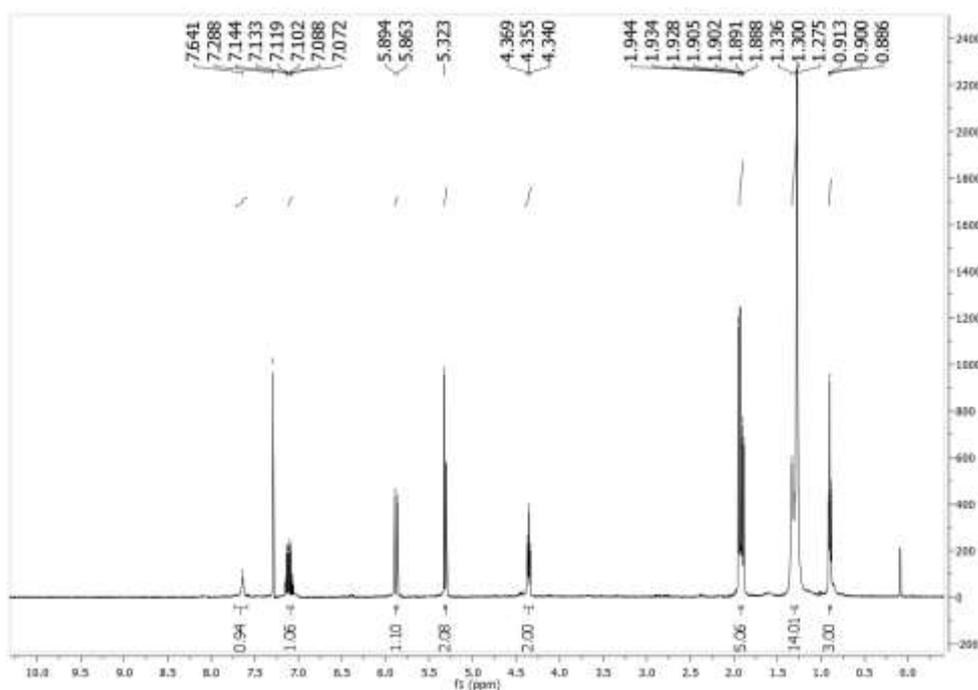
Nomenclatura: (E) but-2-enoato de (1-decil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilla **T-3b**



F.M = $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$
M.M. = 307,23
C. F. = óleo marrom
Rendimento = 44 %

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 0,90 (t, 3H, $J = 6,8$, H-17); 1,30 (m, 14H, H-10 a H-16); 1,90 (m, 5H, H-1 e H-9); 4,35 (t, 2H, $J = 7,3$, H-8); 5,32 (s, 2H, H-5); 5,88 (d, 1H, $J = 15,5$, H-3); 7,10 (m, 1H, H-2); 7,64 (s, 1H, H-7).

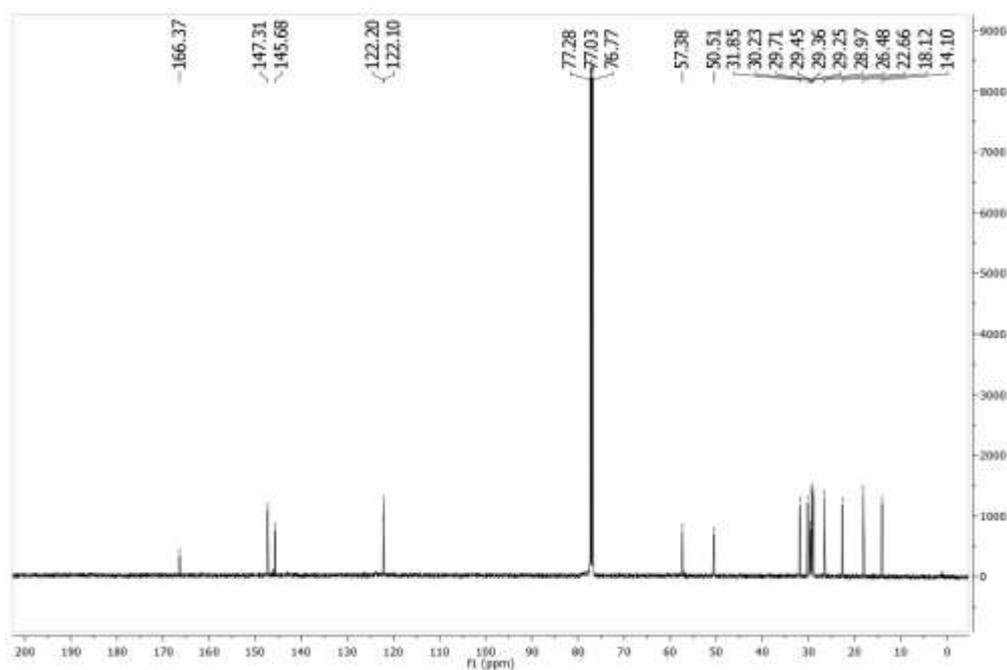
Figura 71 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **T-3b** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-17); 18,2 (C-1); 22,7-31,9 (C-9 a C-16); 50,5 (C-8); 57,4 (C-5); 122,1 (C-7); 122,2 (C-3); 145,7 (C-6); 147,3 (C-2); 166,4 (C-4).

Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-3b** (CDCl_3 , 125 MHz).

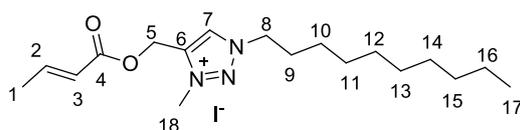


Fonte: Elaborada pela autora.

7.1.7 Preparação do sal do derivado 1,2,3-triazólico com crotonoila na cadeia lateral TS-3a

Em um balão de fundo redondo foram misturados NaOH (3 equivalentes) e N(Bu)₄Br (0,05 equivalentes) a 40 °C durante 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se o derivado de sal triazólico TS-1c (1 equivalente) deixando-o reagir na mistura por 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se, lentamente, cloreto de crotonoila (4 equivalentes). Posteriormente a adição de cloreto de crotonoila, a mistura foi mantida a 40°C em agitação magnética durante 48 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se Na₂SO₄ anidro para remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e o produto obtido na forma de óleo.

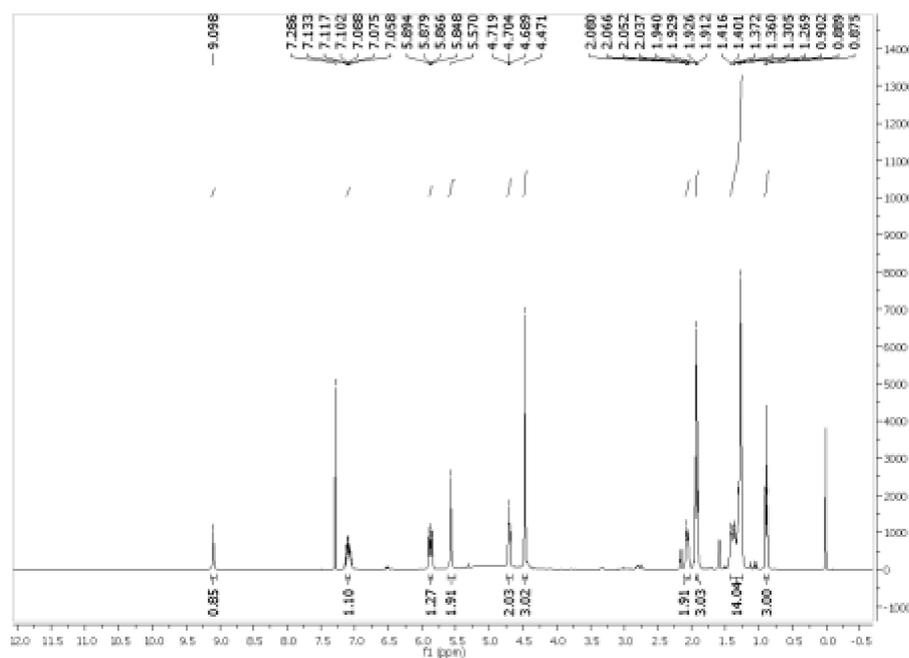
Nomenclatura: Iodeto de (E) but-2-enoato de (1-decil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilla



F.M = C₁₈H₃₂IN₃O₂
 M.M. = 449,37
 C. F. = óleo amarelo
 Rendimento = 65 %

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,89 (t, *J* = 6,9, 3H, H-17); 1,40 (m, 14H, H-10 a H-16); 1,92 (m, 3H, H-1); 2,05 (m, 2H, H-9); 4,47 (s, 3H, H-18); 4,70 (t, *J* = 7,4, 2H, H-8); 5,57 (s, 2H, H-5); 5,87 (m, 1H, H-3); 7,10 (m, 1H, H-2); 9,10 (s, 1H, H-7).

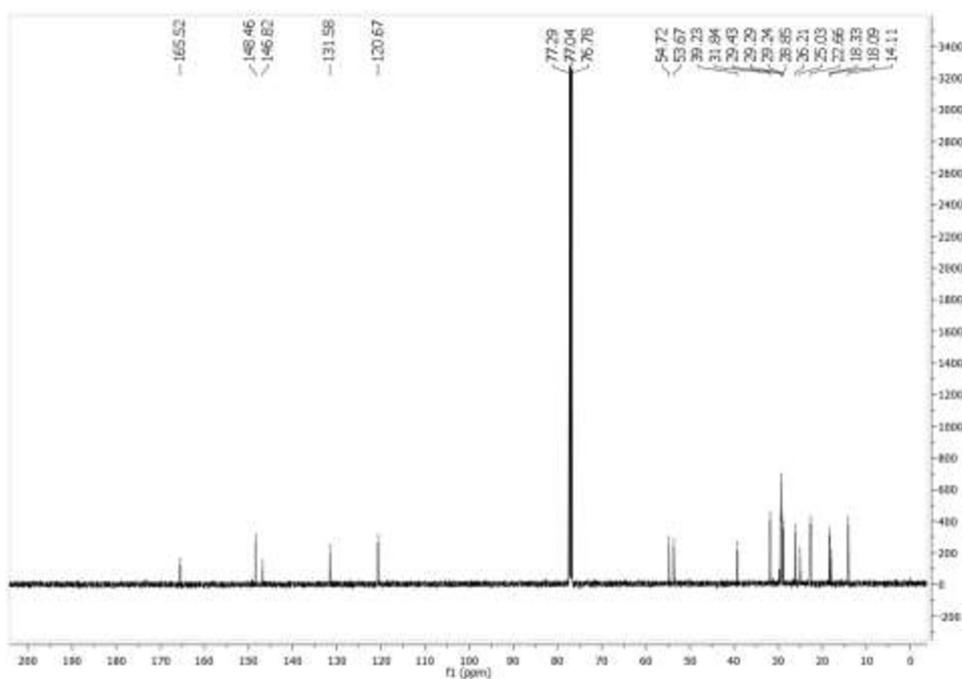
Figura 73 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-3a** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-17); 18,1 (C-1); 18,3-31,8 (C-9 a C-16); 39,2 (C-18); 53,7 (C-8); 54,7 (C-5); 120,7 (C-3); 131,6 (C-7); 146,8 (C-6); 148,5 (C-2); 166,5 (C-4).

Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-3a** (CDCl_3 , 125 MHz).

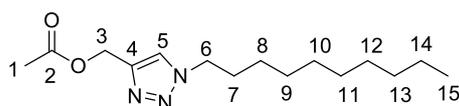


Fonte: Elaborada pela autora.

7.1.8 Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos com acetila na cadeia lateral T-4(a-d)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,34 mmol dos derivados 1,2,3-triazólicos **T-1(a-d)**, 5,1 mmol de piridina e 0,47 mmol de anidrido acético. A mistura reacional foi mantida em agitação constante a temperatura ambiente durante 24 horas. Após este intervalo de tempo, verificou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) a formação de um produto mais apolar desejado. Posteriormente, adicionou-se água gelada e diclorometano à mistura reacional. Fez-se a extração líquido-líquido, lavando a fase orgânica com água 3 vezes e depois lavou-se a fase aquosa com diclorometano 2 vezes. Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se Na₂SO₄ anidro para a remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e os produtos foram obtidos na forma de sólidos com rendimentos superiores a 77%.

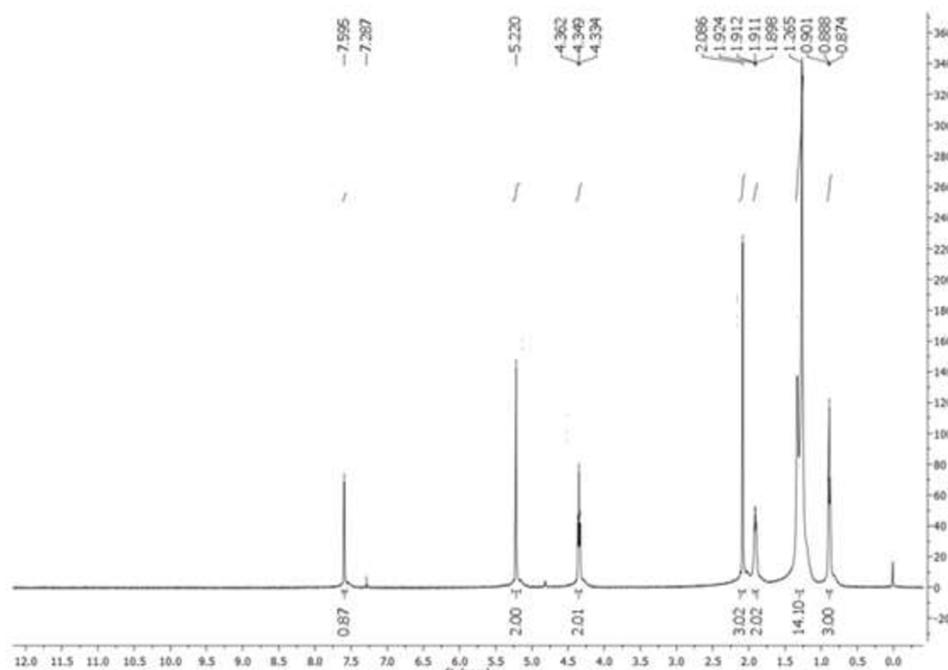
Nomenclatura: Acetato de (1-decil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila **T-4a**



F.M = C₁₅H₂₇N₃O₂
 M.M. = 281,39
 C. F. = sólido marrom
 R_f = 0,7
 Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (97:3)
 Revelador = vapor de iodo
 F. F = 49,4-50,6°C
 Rendimento = 83%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,88 (t, 3H, *J* = 6,9, H-15); 1,26 (m, 14H, H-8 a H-14); 1,91 (m, 2H, H-7); 2,09 (s, 3H, H-1); 4,35 (t, 2H, *J* = 7,0 H-6); 5,22 (s, 2H, H-3); 7,59 (s, 1H, H-5).

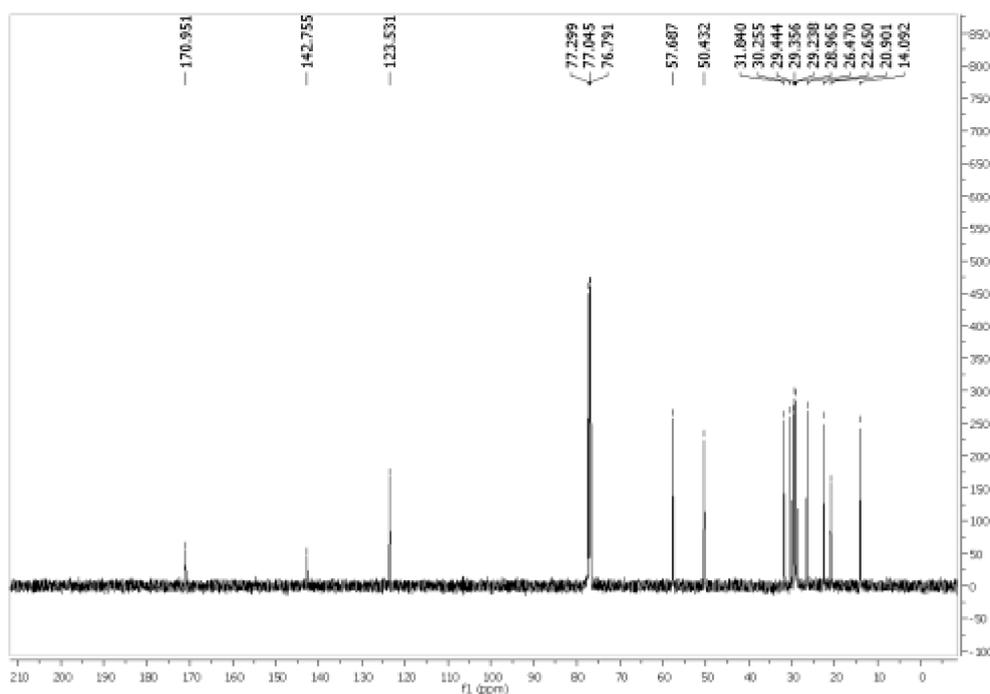
Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **T4-a** (CDCl_3 , 500 MHz).



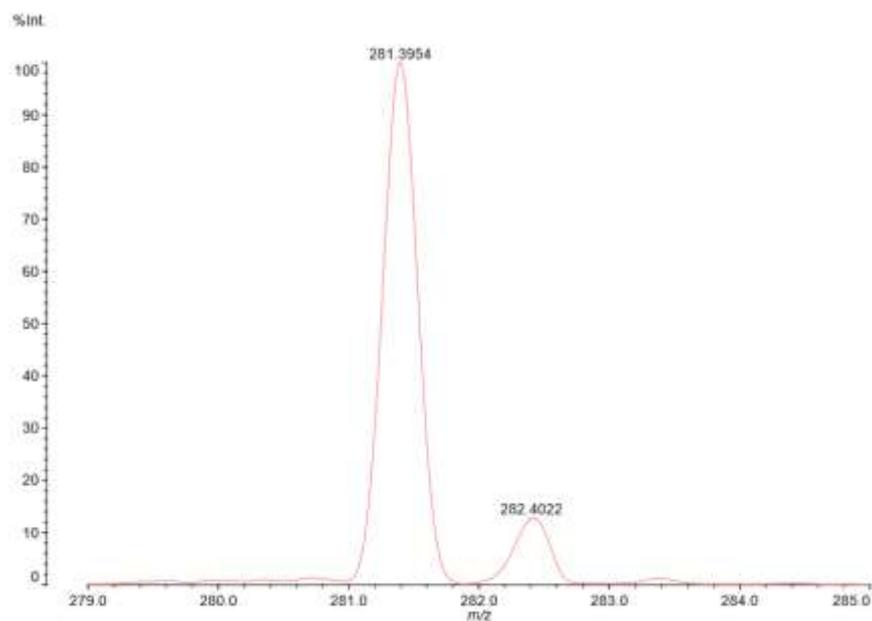
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-15); 20,9 (C-1); 22,7 (C-14); 26,5-31,8 (C-7 a C-13); 50,4 (C-6); 57,7 (C-3); 123,5 (C-5); 142,8 (C-4); 170,9 (C-2).

Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T4-a** (CDCl_3 , 125 MHz).



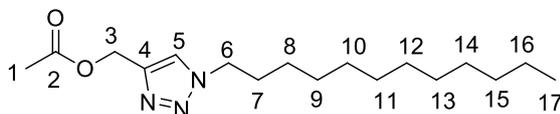
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 77 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **T-4a**.

Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{15}H_{27}N_3O_2$) requer m/z 281,3938, encontrado 281,3954.

Nomenclatura: Acetato de (1-dodecil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila **T-4b**



F.M = $C_{17}H_{31}N_3O_2$

M.M. = 309,44

C. F. = sólido bege

Rf = 0,8

Eluente: MeOH/ CH_2Cl_2 (97:3)

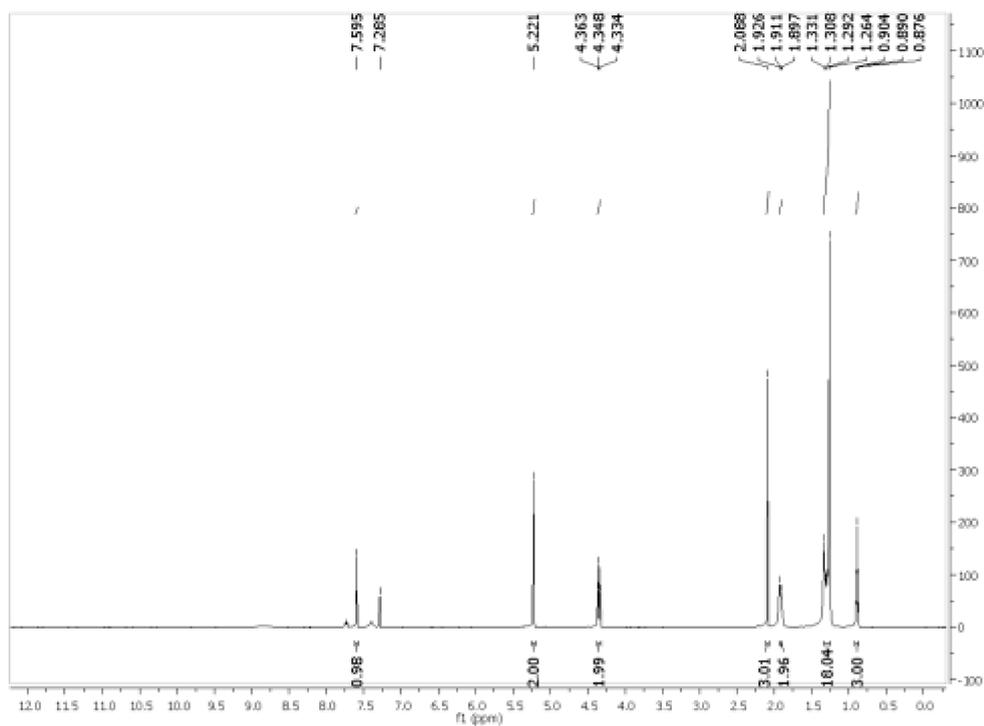
Revelador = vapor de iodo

F. F = 61,6-62,5°C

Rendimento = 80%

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,89 (t, 3H, $J = 6,9$, H-17); 1,30 (m, 18H, H-8 a H-16); 1,91 (m, 2H, H-7); 2,09 (s, 3H, H-1); 4,35 (t, 2H, $J = 7,3$ H-6); 5,22 (s, 2H, H-3); 7,60 (s, 1H, H-5).

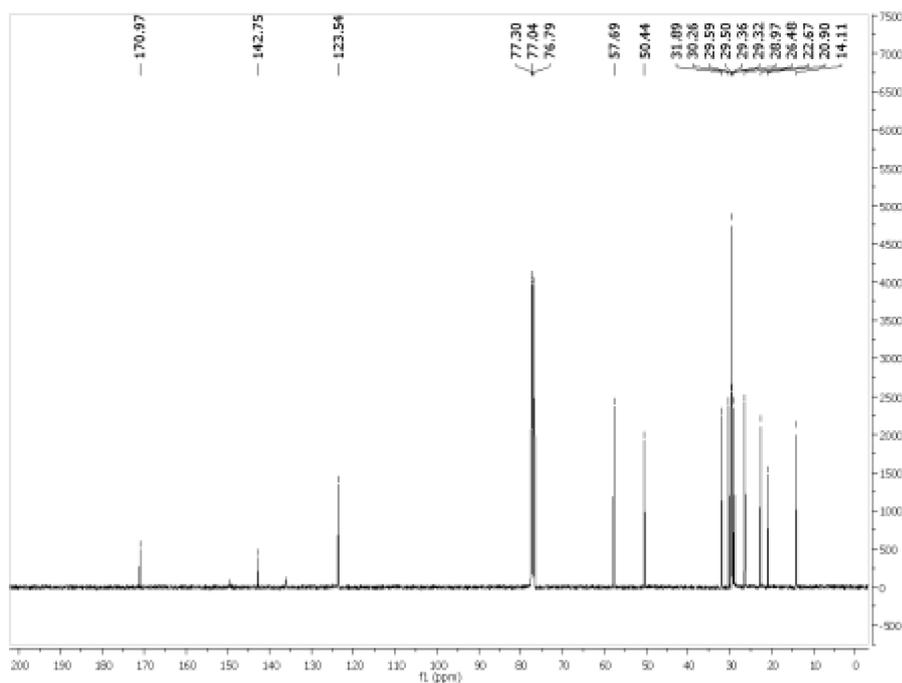
Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **T4-b** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

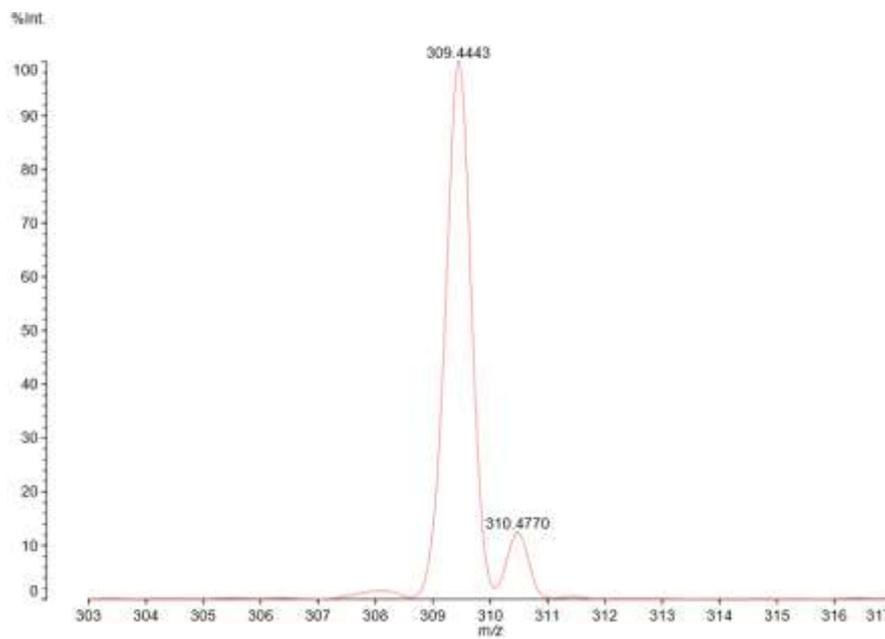
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-17); 20,9 (C-1); 22,7 (C-16); 26,5-31,9 (C-7 a C-15); 50,4 (C-6); 57,7 (C-3); 123,5 (C-5); 142,7 (C-4); 170,9 (C-2).

Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T4-b** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

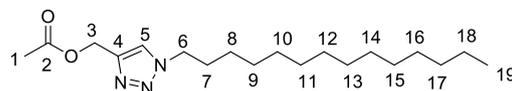
Figura 80 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **T-4b**.



Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{17}H_{31}N_3O_2$) requer m/z 309,4464, encontrado 309,4443.

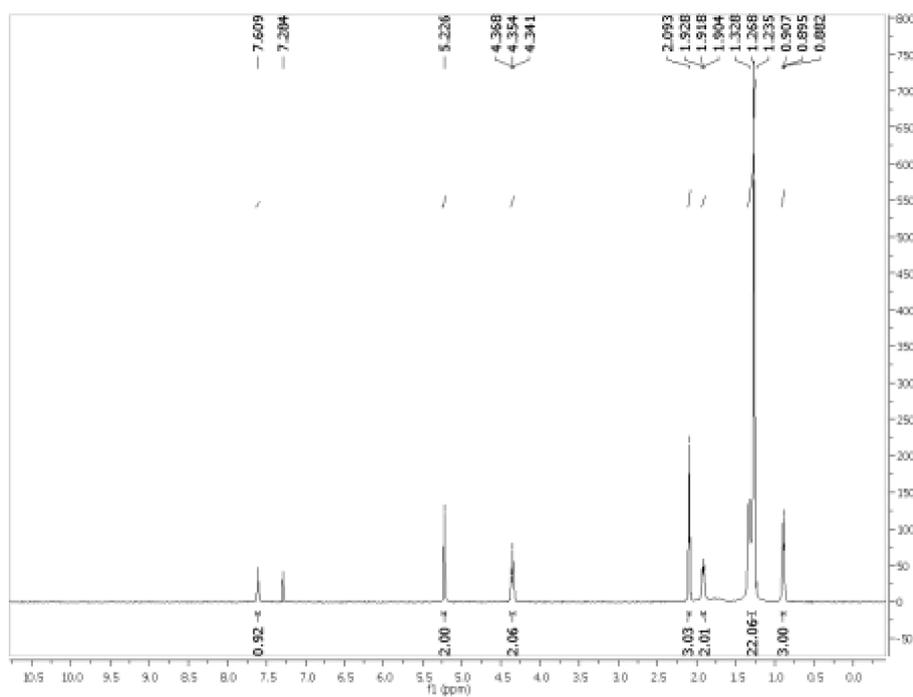
Nomenclatura: Acetato de (1-tetradecil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila **T-4c**



F.M = $C_{19}H_{35}N_3O_2$
 M.M. = 337,27
 C. F. = sólido marrom
 Rf = 0,7
 Eluente: MeOH/ CH_2Cl_2 (97:3)
 Revelador = vapor de iodo
 F. F = 66,2-67,8°C
 Rendimento = 77%

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,89 (t, 3H, $J = 6,3$, H-19); 1,28 (m, 22H, H-8 a H-18); 1,92 (m, 2H, H-7); 2,09 (s, 3H, H-1); 4,35 (t, 2H, $J = 6,9$ H-6); 5,23 (s, 2H, H-3); 7,61 (s, 1H, H-5).

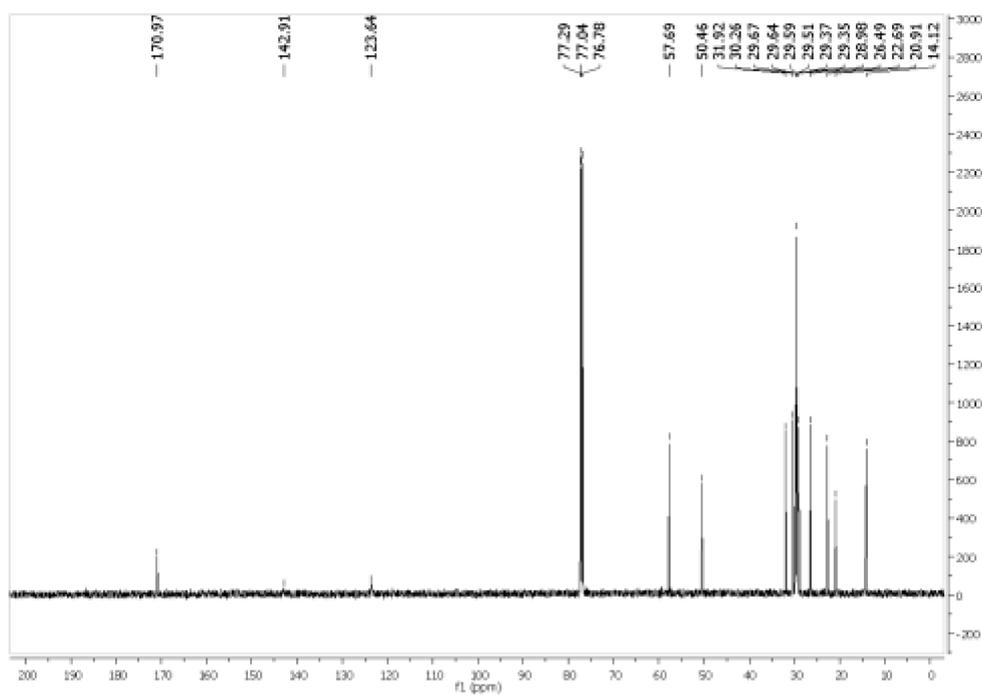
Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **T4-c** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

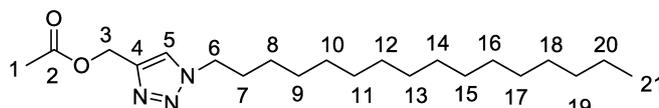
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-19); 20,9 (C-1); 22,7 (C-18); 26,5-31,9 (C-7 a C-17); 50,5 (C-6); 57,7 (C-3); 123,6 (C-5); 142,9 (C-4); 170,9 (C-2).

Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T4-c** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

Nomenclatura: Acetato de (1-hexadecil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metil acetato **T-4d**



F.M = C₂₁H₃₉N₃O₂

M.M. = 365,55

C. F. = sólido bege

R_f = 0,7

Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (97:3)

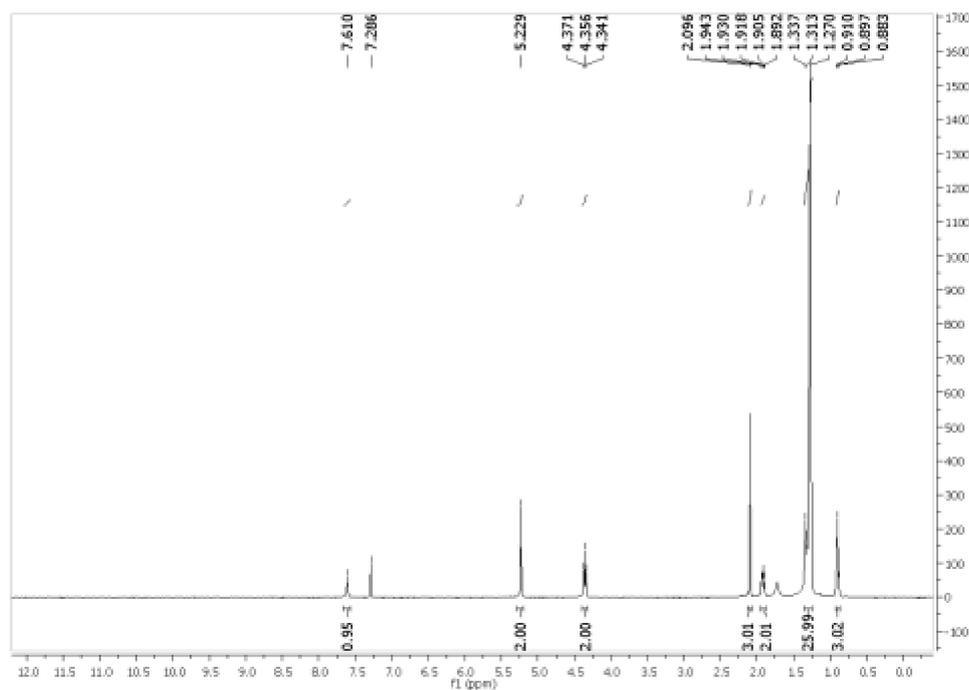
Revelador = vapor de iodo

F. F = 72,1-73,0°C

Rendimento = 78%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,90 (t, 3H, *J* = 6,8, H-21); 1,31 (m, 26H, H-8 a H-20); 1,92 (m, 2H, H-7); 2,10 (s, 3H, H-1); 4,36 (t, 2H, *J* = 7,3 H-6); 5,23 (s, 2H, H-3); 7,60 (s, 1H, H-5).

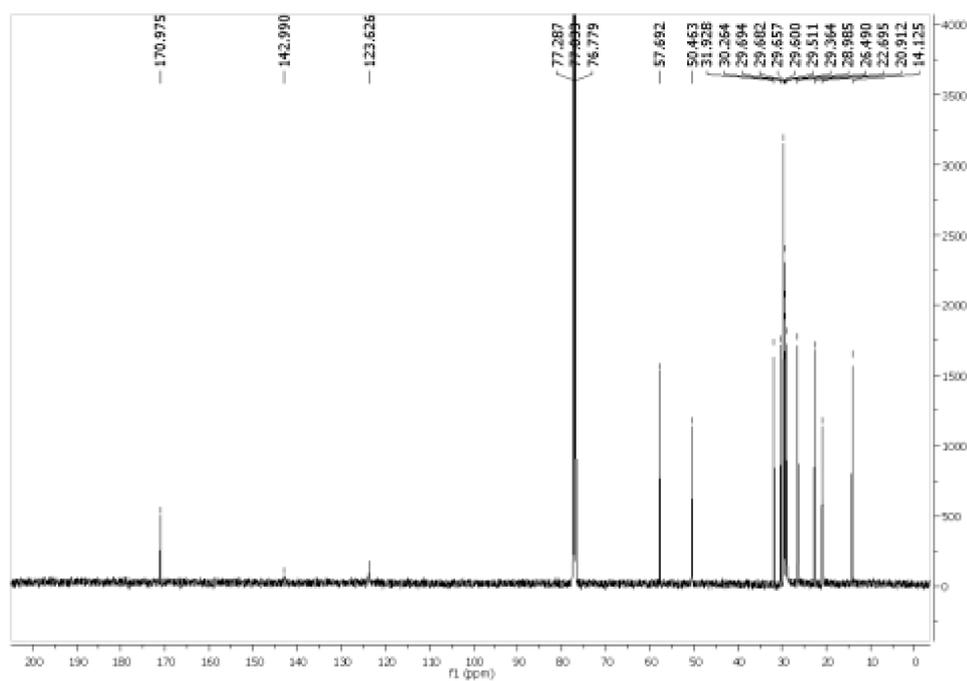
Figura 83 - Espectro de RMN de ¹H do derivado **T4-d** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

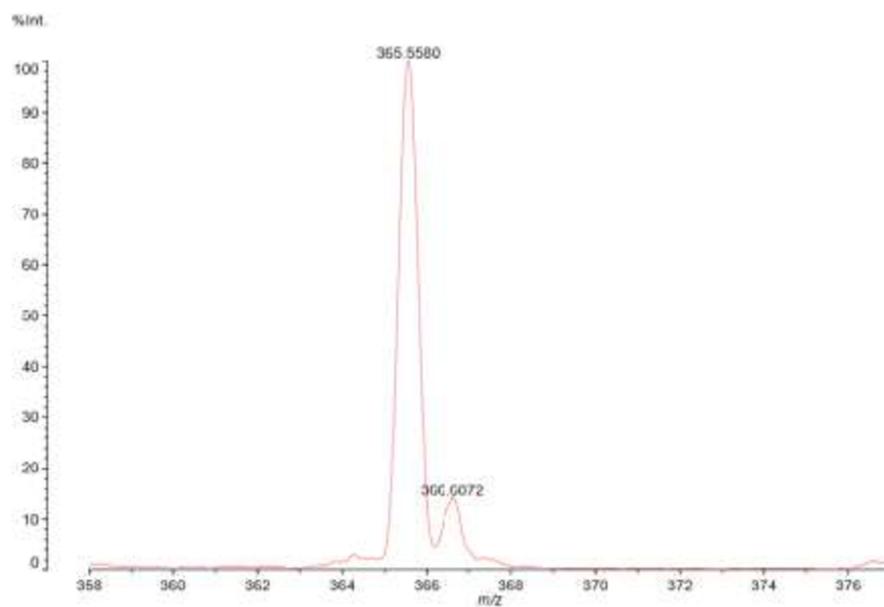
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C-21); 20,9 (C-1); 22,7 (C-20); 26,5-31,9 (C-7 a C-19); 50,5 (C-6); 57,7 (C-3); 123,6 (C-5); 142,9 (C-4); 170,9 (C-2).

Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T4-d** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 85 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **T-4d**.



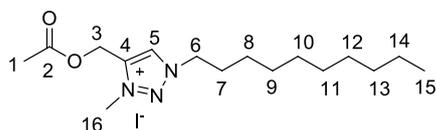
Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$) requer m/z 365,5533, encontrado 365,5580.

7.1.9 Preparação dos sais dos derivados 1,2,3-triazólicos com acetila na cadeia lateral TS-4(a-h)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,0 eq. dos triazóis precursores **T-4(a-d)** e os haletos de alquila (10,0 eq.) iodometano e 1-iodopropano em 10 mL de acetonitrila. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante em refluxo durante 48 horas. Após esse período de tempo observou-se por CCD o aparecimento de um produto mais polar do que o material de partida. O solvente da reação e os possíveis resíduos foram removidos sob pressão reduzida obtendo-se os derivados haletos, na forma de óleos e sólidos com rendimentos entre 40% e 87%.

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



F.M = C₁₆H₃₀IN₃O₂

M.M. = 423,14

C. F. = sólido marrom

R_f = 0,3

Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (95:5)

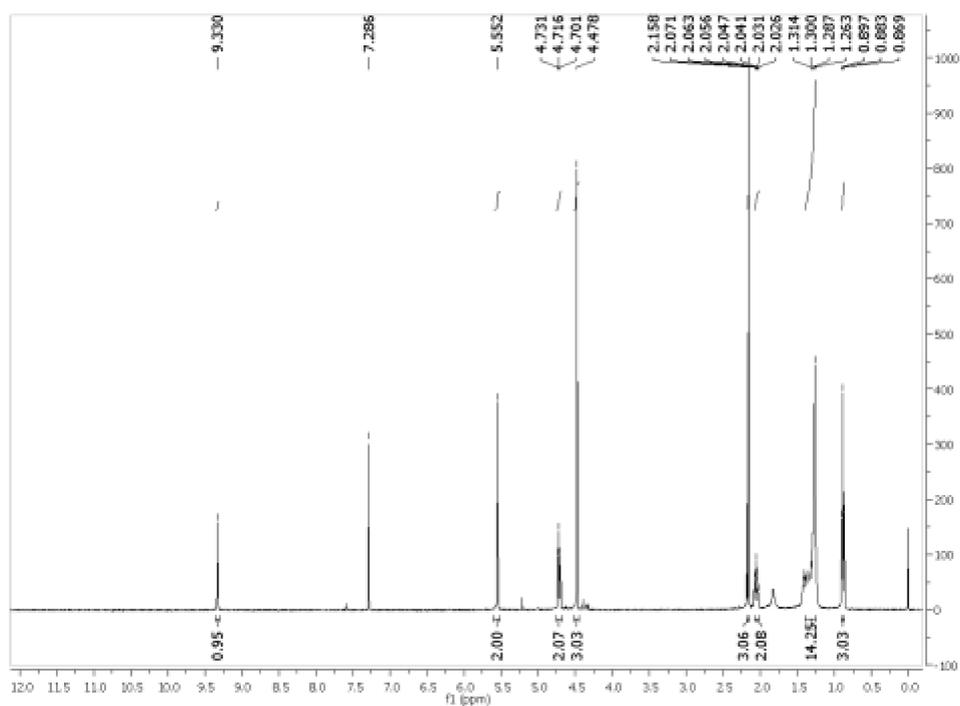
Revelador = vapor de iodo

F. F = 66,9-68,7 °C

Rendimento = 87%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,88(t, 3H, *J* = 7,0, H-15); 1,29 (m, 14H, H-8 a H-14); 2,05 (m, 2H, H-7); 2,16 (s, 3H, H-1); 4,48 (s, 3H, H-16); 4,71 (t, 2H, *J* = 7,5 H-6); 5,55 (s, 2H, H-3); 9,33 (s, 1H, H-5).

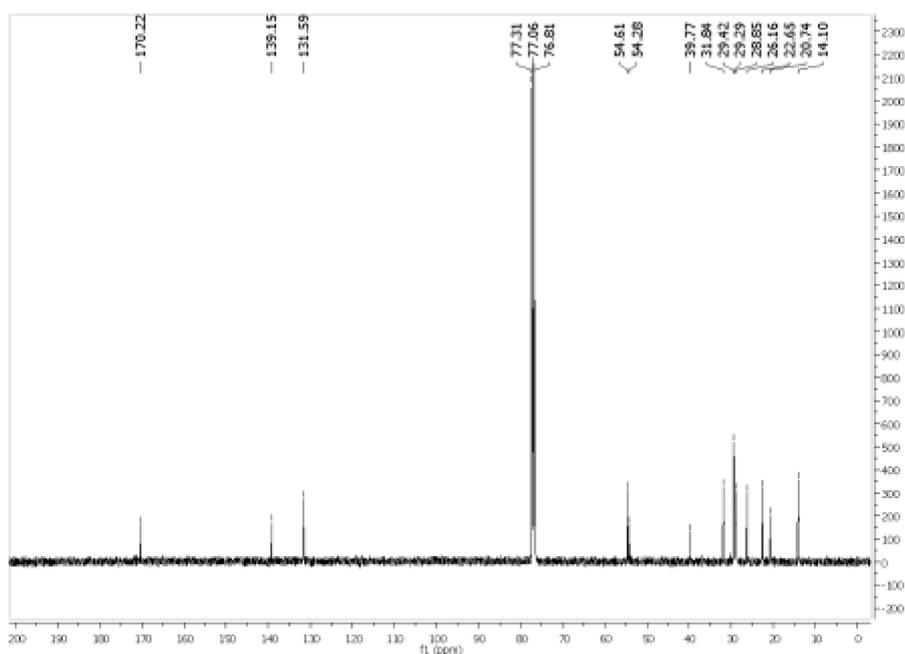
Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-4a** (CDCl_3 , 500 MHz).



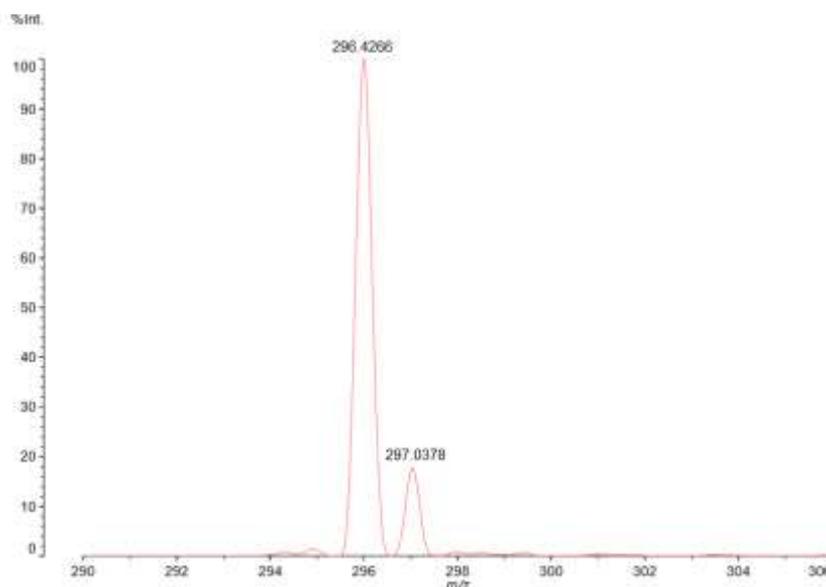
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-15); 20,7 (C-1); 22,7 (C-14); 26,2-31,9 (C-7 a C-13); 39,6 (C-16); 54,2 (C-6); 54,6 (C-3); 131,6 (C-5); 139,2 (C-4); 170,3 (C-2).

Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-4a** (CDCl_3 , 125 MHz).



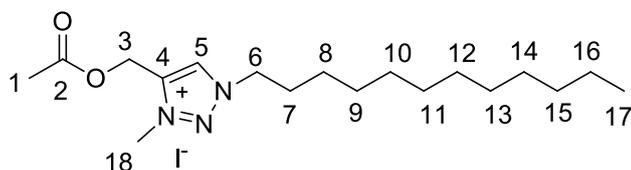
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 88 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-4a**.

Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{16}H_{30}N_3O_2$) requer m/z 296,4278, encontrado 296,4266.

Nomenclatura: Iodeto de 4-(acetoximetil)-1-dodecil-3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io* **TS-4b**



F.M = $C_{18}H_{34}IN_3O_2$

M.M. = 451,17

C. F. = sólido bege

Rf = 0,4

Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (95:5)

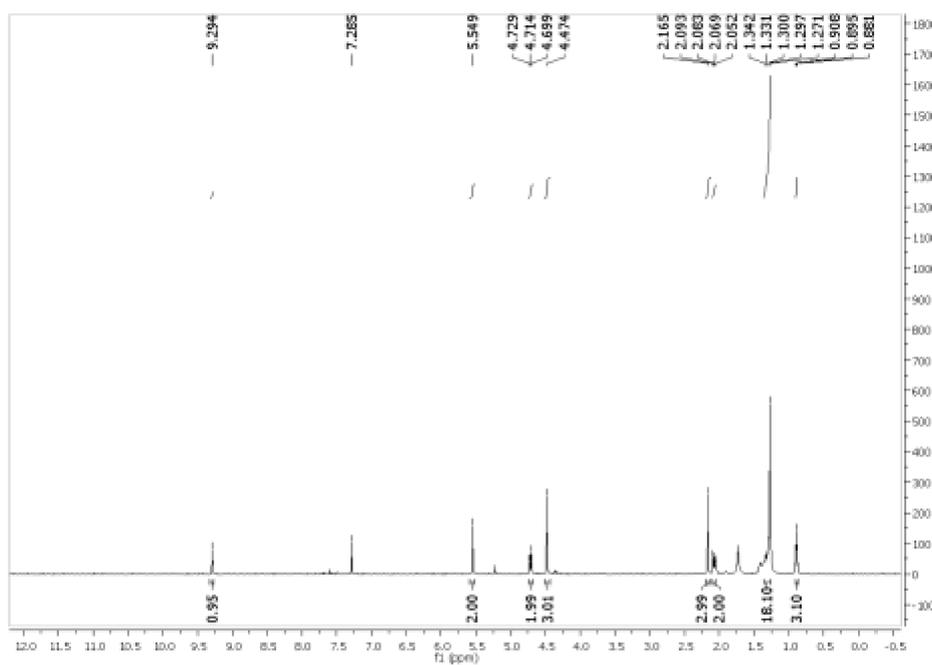
Revelador = vapor de iodo

F. F = 75,3-76,5°C

Rendimento = 75%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,89 (t, 3H, $J = 6,8$, H-17); 1,27 (m, 18H, H-8 a H-16); 2,07 (m, 2H, H-7); 2,16 (s, 3H, H-1); 4,47 (s, 3H, H-18); 4,71 (t, 2H, $J = 7,5$ H-6); 5,55 (s, 2H, H-3); 9,29 (s, 1H, H-5).

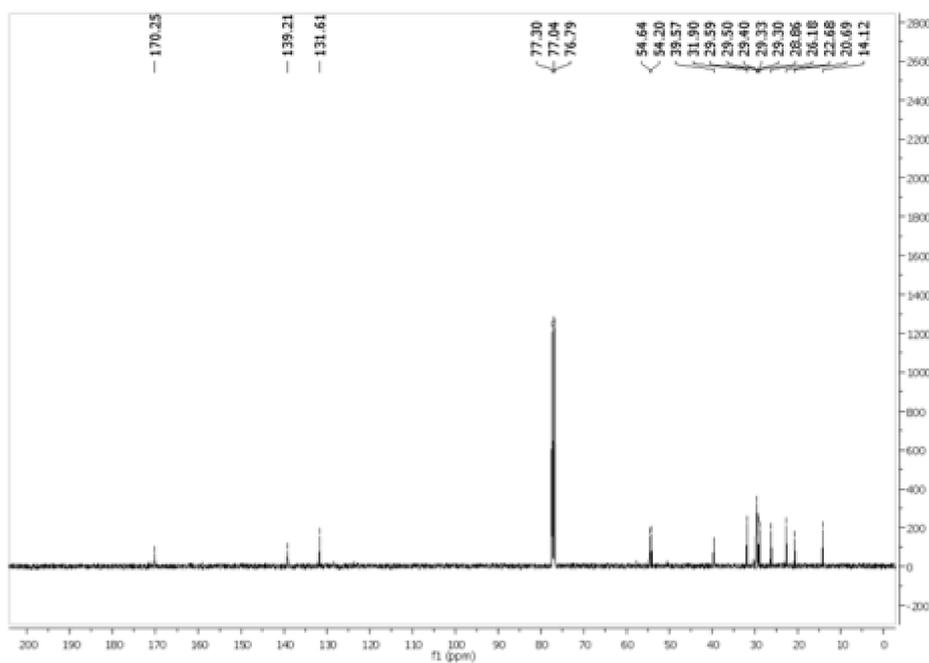
Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-4b** (CDCl_3 , 500 MHz).



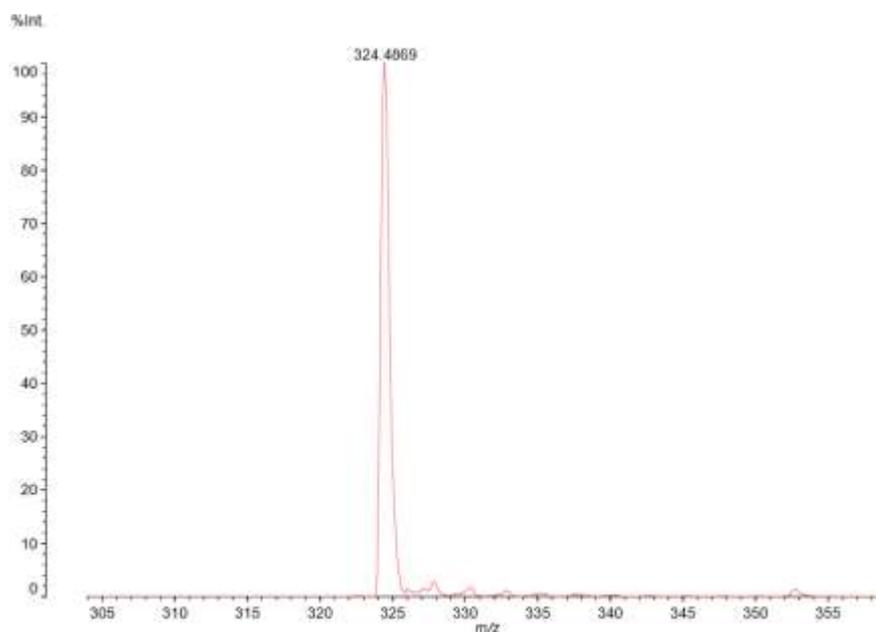
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-17); 20,7 (C-1); 22, 7 (C-16); 26,2-31,9 (C-7 a C-15); 39,6 (C-18); 54,2 (C-6); 54,6 (C-3); 131,6 (C-5); 139,2 (C-4); 170,3 (C-2).

Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TS-4b** (CDCl_3 , 125 MHz).



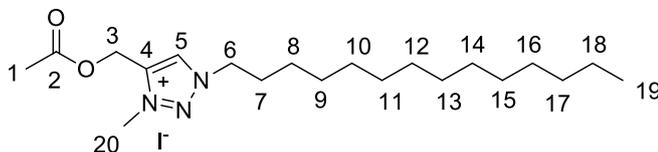
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 91 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-4b**.

Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{18}H_{34}N_3O_2$) requer m/z 324,4809, encontrado 324,4869.

Nomenclatura: Iodeto de 4-(acetoximetil)-3-metil-1-tetradecil-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io* **TS-4c**



F.M = $C_{20}H_{38}IN_3O_2$

M.M. = 479,20

C. F. = sólido amarelo

Rf = 0,4

Eluente: MeOH/ CH_2Cl_2 (95:5)

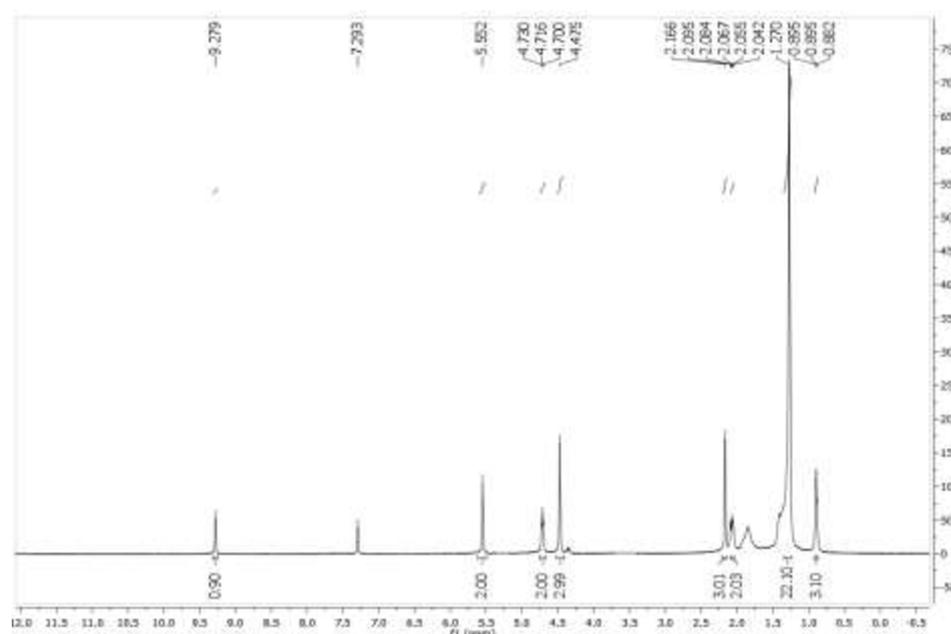
Revelador = vapor de iodo

F. F = 86,2-88,2°C

Rendimento = 73%

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,90 (t, 3H, $J = 6,5$, H-19); 1,27 (m, 22H, H-8 a H-18); 2,07 (m, 2H, H-7); 2,17 (s, 3H, H-1); 4,47 (s, 3H, H-20); 4,72 (t, 2H, $J = 7,6$ H-6); 5,55 (s, 2H, H-3); 9,28 (s, 1H, H-5).

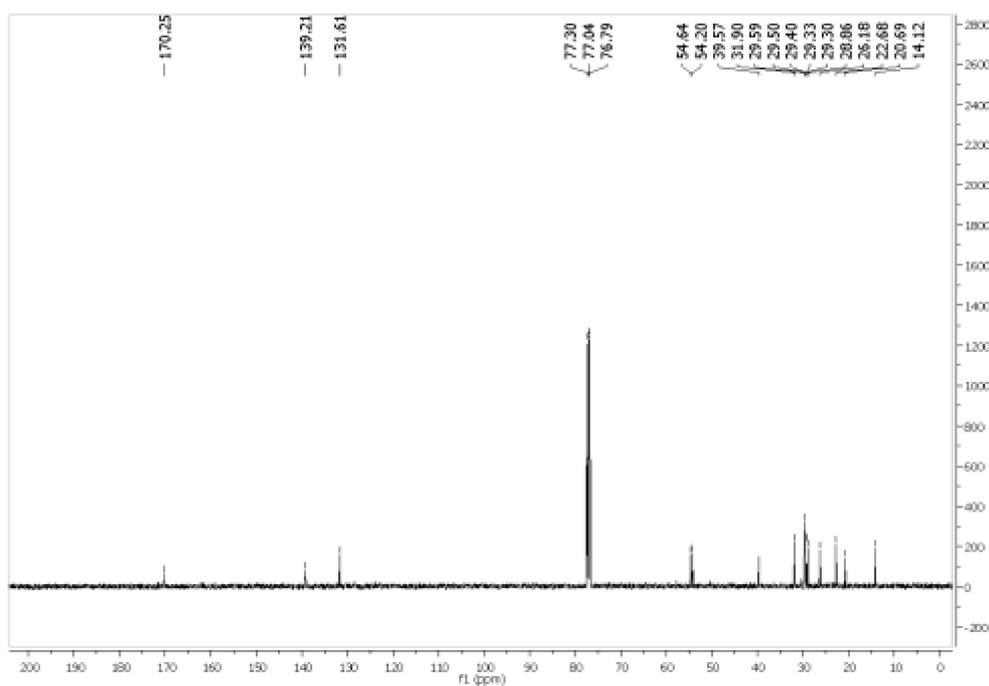
Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-4c** (CDCl_3 , 500 MHz).



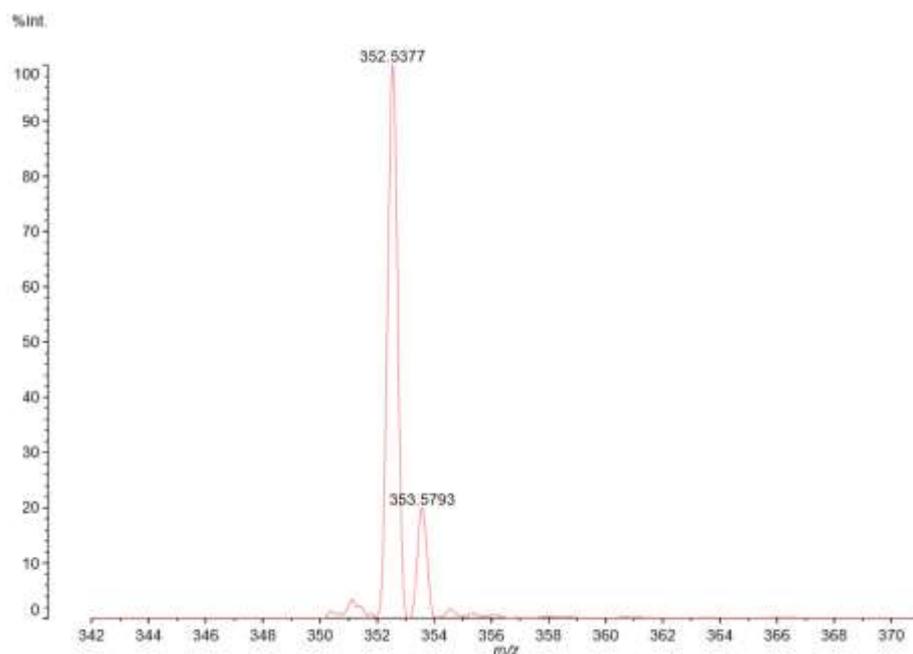
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-19); 20,7 (C-1); 22,7 (C-18); 26,2-31,9 (C-7 a C-17); 39,6 (C-20); 54,2 (C-6); 54,6 (C-3); 131,6 (C-5); 139,2 (C-4); 170,3 (C-2).

Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-4c** (CDCl_3 , 125 MHz).



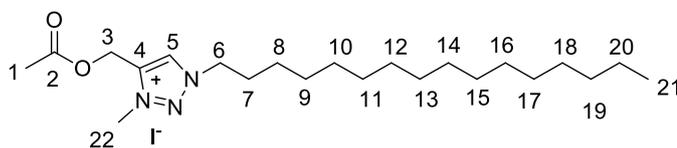
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 94 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-4c**.

Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{20}H_{38}N_3O_2$) requer m/z 352,5341, encontrado 352,5377.

Nomenclatura: Iodeto de 4-(acetoximetil)-1-hexadecil-3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-**TS-4d**



F.M = $C_{22}H_{42}IN_3O_2$

M.M. = 507,23

C. F. = sólido marrom

R_f = 0,4

Eluente: MeOH/CH₂Cl₂ (95:5)

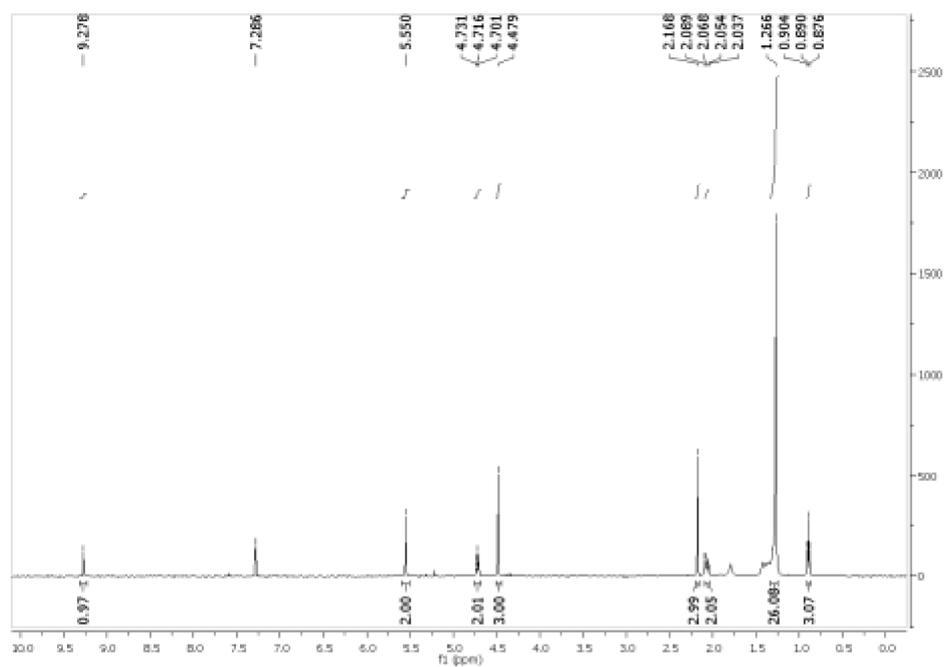
Revelador = vapor de iodo

F. F = 90,6-92,3°C

Rendimento = 87%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,89 (t, 3H, $J = 6,9$, H-21); 1,27 (m, 26H, H-8 a H-20); 2,06 (m, 2H, H-7); 2,17 (s, 3H, H-1); 4,48 (s, 3H, H-22); 4,72 (t, 2H, $J = 7,6$ H-6); 5,55 (s, 2H, H-3); 9,28 (s, 1H, H-5).

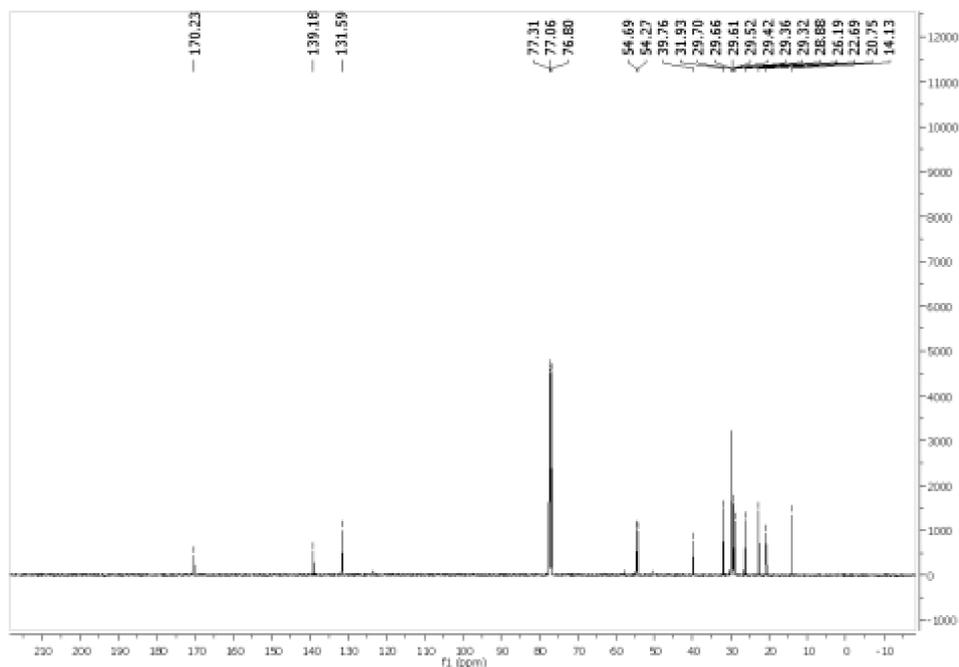
Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-4d** (CDCl_3 , 500 MHz).



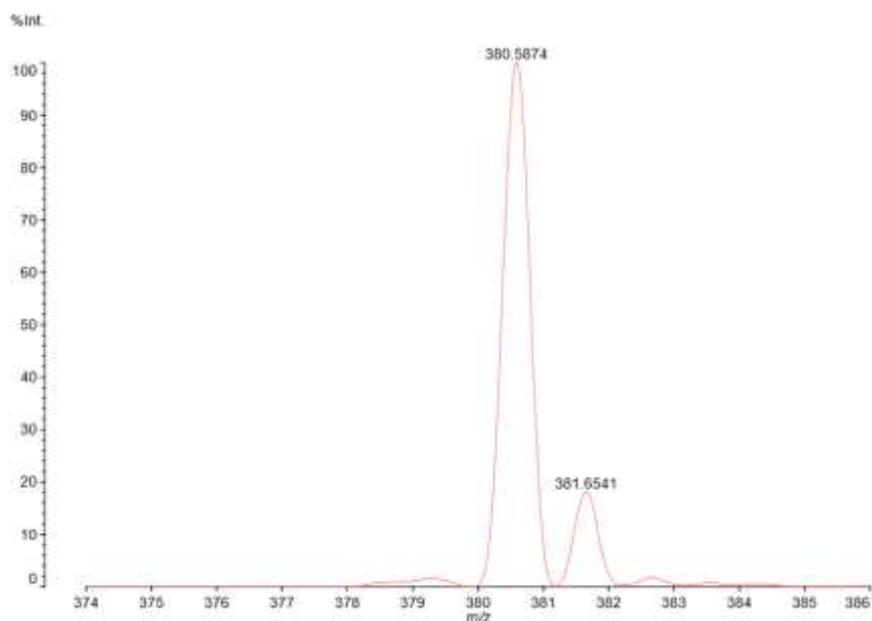
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C-21); 20,7 (C-1); 22,7 (C-20); 26,2-31,9 (C-7 a C-19); 39,8 (C-22); 54,3 (C-6); 54,7 (C-3); 131,6 (C-5); 139,2 (C-4); 170,2 (C-2).

Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-4d** (CDCl_3 , 125 MHz).



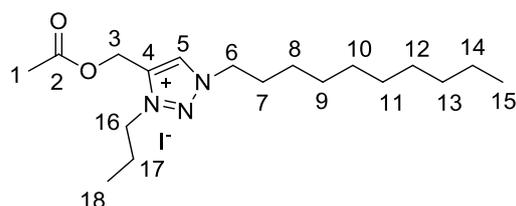
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 97 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-4d**.

Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{22}H_{42}N_3O_2$) requer m/z 380,5872, encontrado 380,5874.

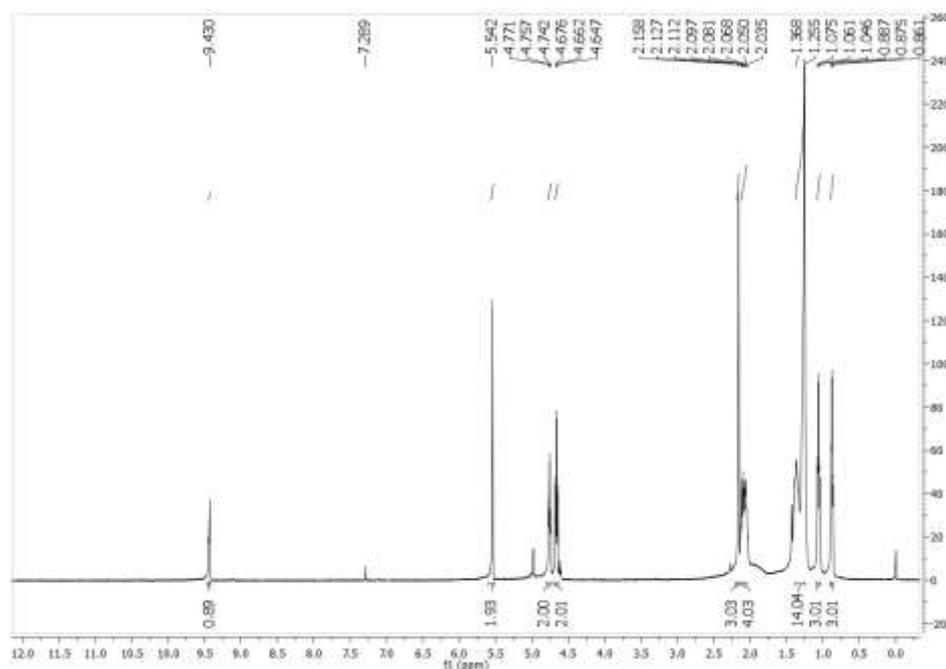
Nomenclatura: Iodeto de 4-(acetoximetil)-1-decil-3-propil-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io* **TS-4e**



F.M = $C_{18}H_{34}IN_3O_2$
 M.M. = 451,17
 C. F. = óleo marrom
 Rendimento = 68%

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,87 (t, 3H, $J = 6,5$, H-15); 1,06 (t, 3H, $J = 7,2$, H-18); 1,26 (m, 14H, H-8 a H-14); 2,07 (m, 4H, H-7 e H-17); 2,18 (s, 3H, H-1); 4,66 (t, 3H, $J = 7,3$, H-6); 4,76 (t, 2H, $J = 7,5$ H-16); 5,54 (s, 2H, H-3); 9,43 (s, 1H, H-5).

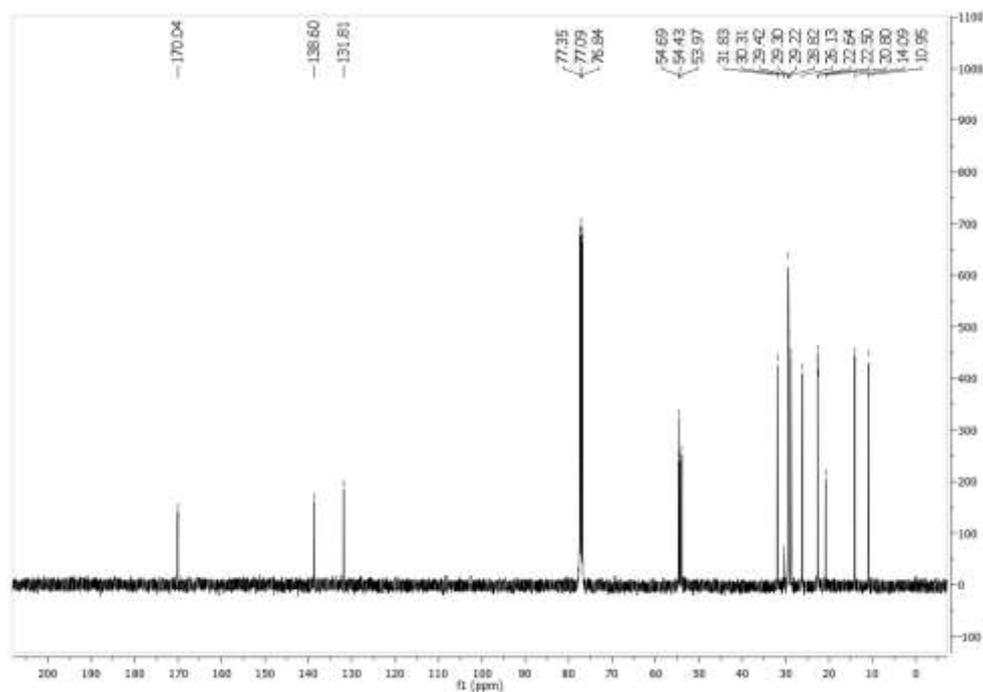
Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-4e** (CDCl_3 , 500 MHz).



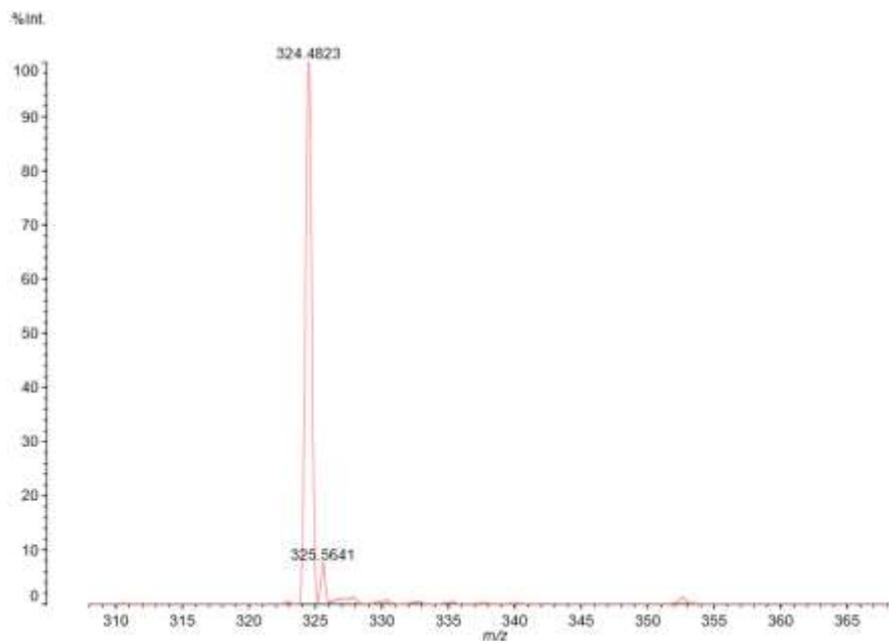
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,9 (C-18); 14,1 (C-15); 20, 8 (C-1); 26,2-31,8 (C-7 a C-14 e C-17); 53,9 (C-16); 54,4 (C-6); 54,7 (C-3); 131,8 (C-5); 138,6 (C-4); 170,0 (C-2).

Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-4e** (CDCl_3 , 125 MHz).



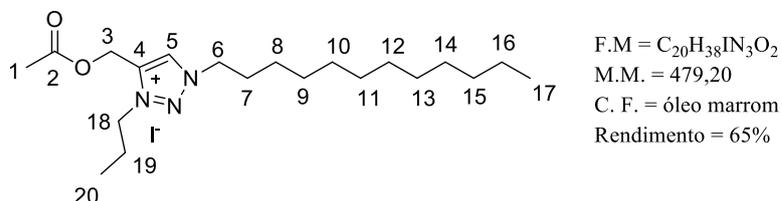
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 100 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-4e**.

Fonte: Elaborada pela autora.

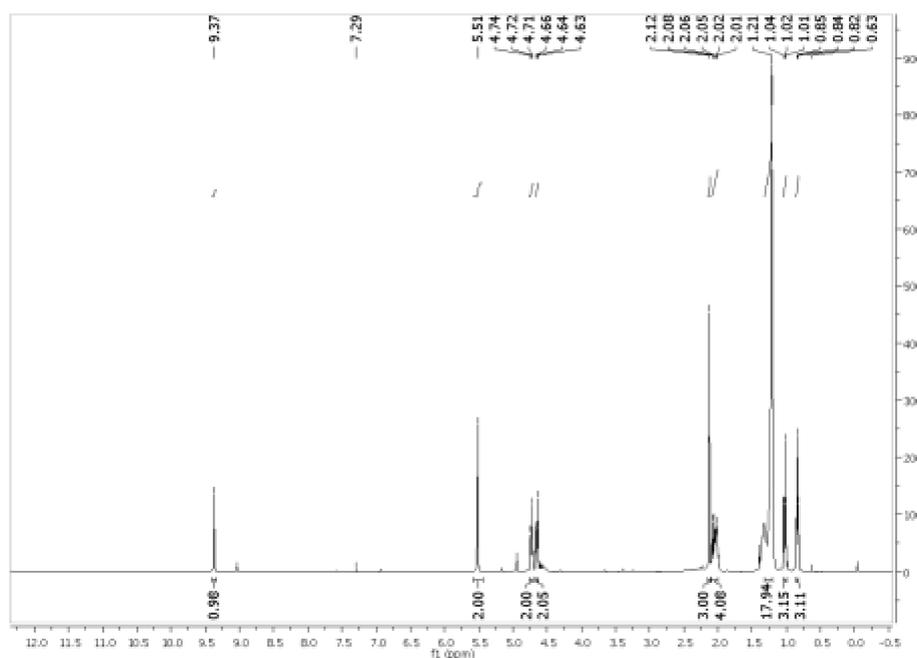
MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{18}H_{34}N_3O_2$) requer m/z 324,4809, encontrado 324,4823.

Nomenclatura: Iodeto de 4-(acetoximetil)-1-dodecil-3-propil-1*H*-1,2,3-triazol-3-íon **TS-4f**



RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,84 (t, 3H, $J = 6,8$, H-17); 1,02 (t, 3H, $J = 7,4$, H-20); 1,21 (m, 18H, H-8 a H-16); 2,07 (m, 4H, H-7 e H-19); 2,12 (s, 3H, H-1); 4,64 (t, 3H, $J = 7,3$, H-6); 4,72 (t, 2H, $J = 7,4$ H-18); 5,51 (s, 2H, H-3); 9,37 (s, 1H, H-5).

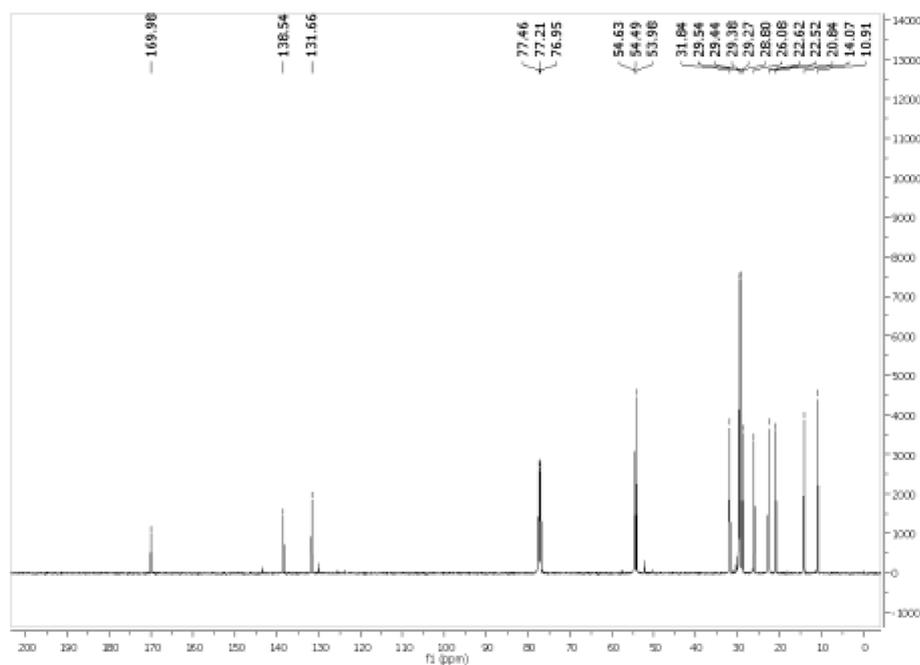
Figura 101 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-4f** (CDCl_3 , 500 MHz).



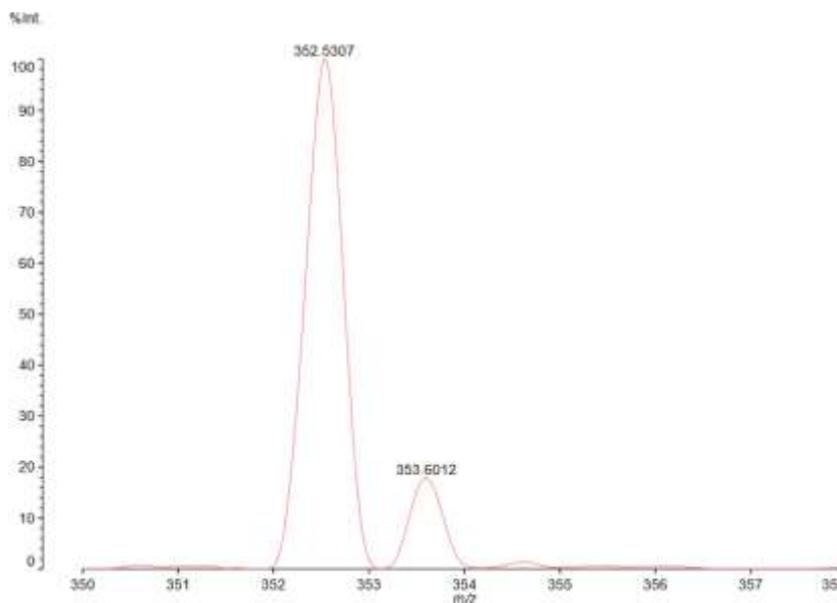
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,9 (C-20); 14,1 (C-17); 20, 8 (C-1); 22,5 (C-19); 22,7 (C-16); 26,1-31,8 (C-7 a C-15); 53,9 (C-18); 54,4 (C-6); 54,7 (C-3); 131,8 (C-5); 138,6 (C-4); 170,0 (C-2).

Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-4f** (CDCl_3 , 125 MHz).



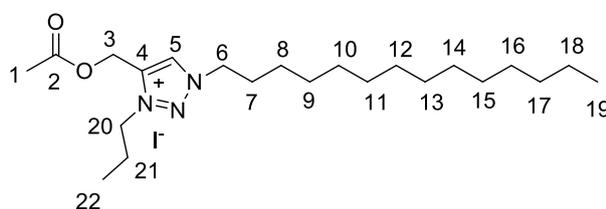
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 103 - Espectro de massas (MALDI-TOF MS) do derivado **TS-4f**.

Fonte: Elaborada pela autora.

MALDI-TOF MS: calculado para $[M]^+$ ($C_{20}H_{38}N_3O_2$) requer m/z 352,5341, encontrado 352,5307.

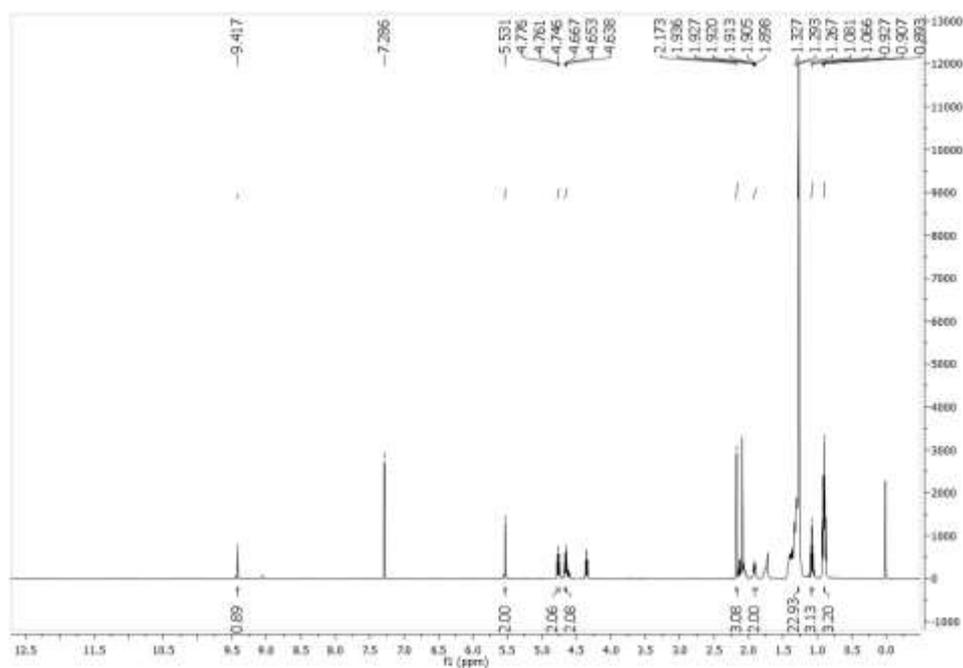
Nomenclatura: Iodeto de 4-(acetoximetil)-1-tetradecil-3-propil-1*H*-1,2,3-triazol-3-*io* **TS-4g**



F.M = $C_{22}H_{42}IN_3O_2$
 M.M. = 507,49
 C. F. = óleo marrom
 Rendimento = 20%

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,91 (t, 3H, $J = 8,5$, H-19); 1,08 (t, 3H, $J = 7,4$, H-22); 1,27 (m, 22H, H-8 a H-18); 1,92 (m, 4H, H-7 e H-21); 2,17 (s, 3H, H-1); 4,65 (t, 2H, $J = 7,3$, H-6); 4,76 (t, 2H, $J = 7,5$ H-20); 5,53 (s, 2H, H-3); 9,42 (s, 1H, H-5).

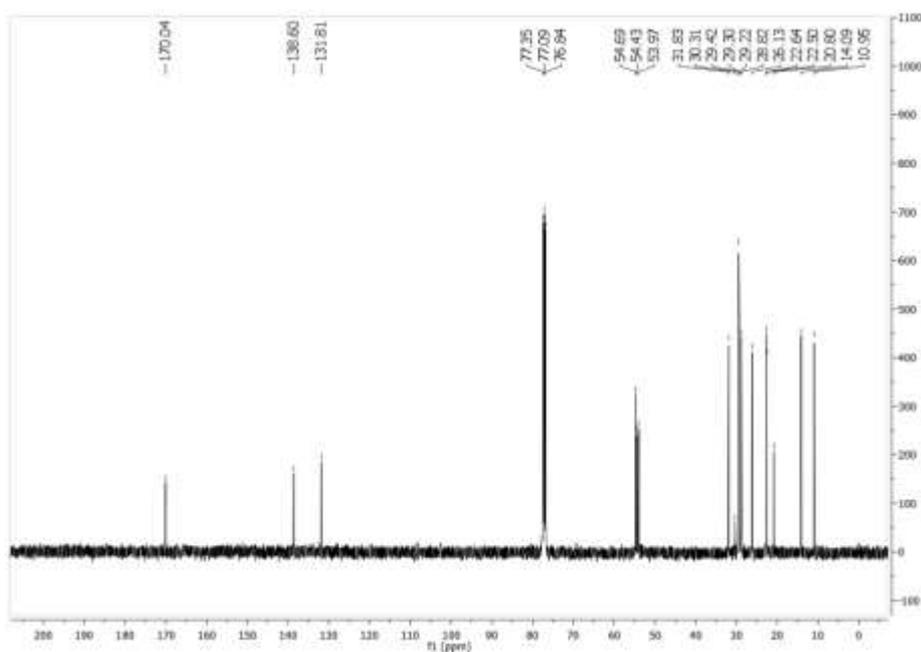
Figura 104 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-4g** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

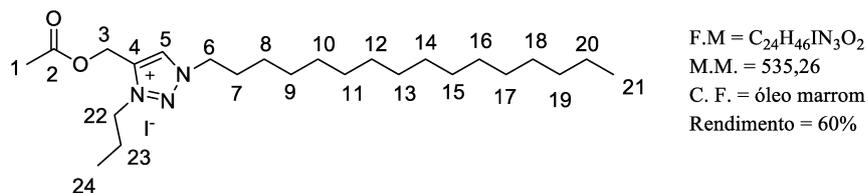
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,9 (C-22); 14,1 (C-19); 20, 8 (C-1); 26,2-31,8 (C-7 a C-19 e C-21); 53,9 (C-20); 54,4 (C-6); 54,7 (C-3); 131,8 (C-5); 138,6 (C-4); 170,0 (C-2).

Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-4g** (CDCl_3 , 125 MHz).



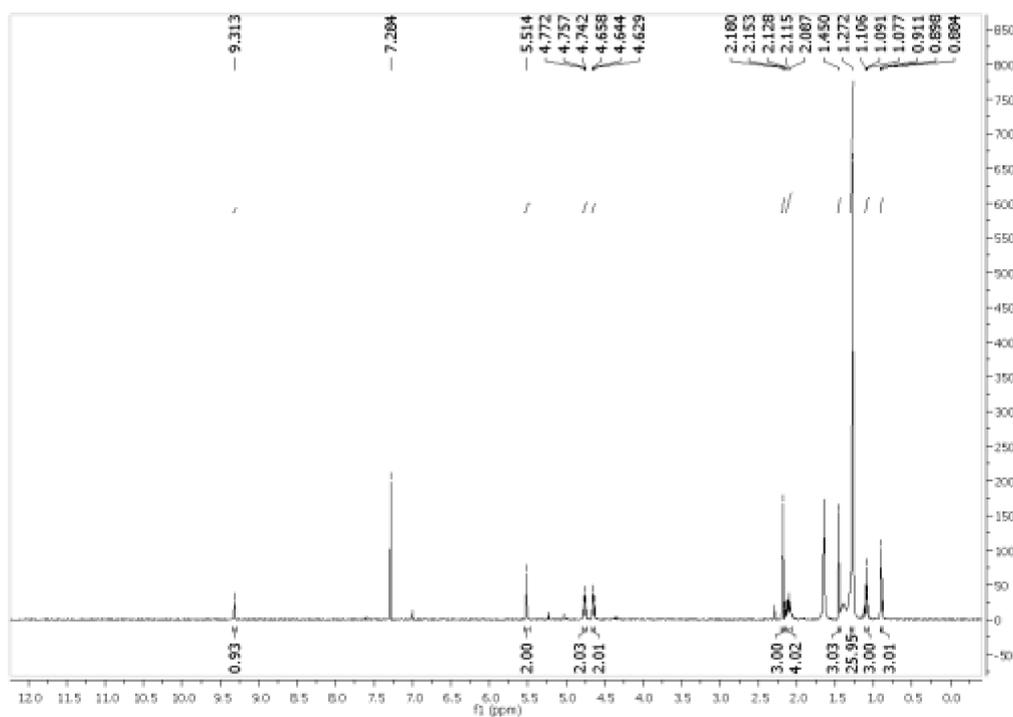
Fonte: Elaborada pela autora.

Nomenclatura: Iodeto de 4-(acetoximetil)-1-hexadecil-3-propil-1*H*-1,2,3-triazol-3-**io TS-4h**



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,90 (t, 3H, *J* = 6,9, H-21); 1,09 (t, 3H, *J* = 7,4, H-24); 1,27 (m, 26H, H-8 a H-20); 2,12 (m, 4H, H-7 e H-23); 2,18 (s, 3H, H-1); 4,64 (t, 2H, *J* = 7,4, H-6); 4,76 (t, 2H, *J* = 7,5 H-22); 5,51 (s, 2H, H-3); 9,31 (s, 1H, H-5).

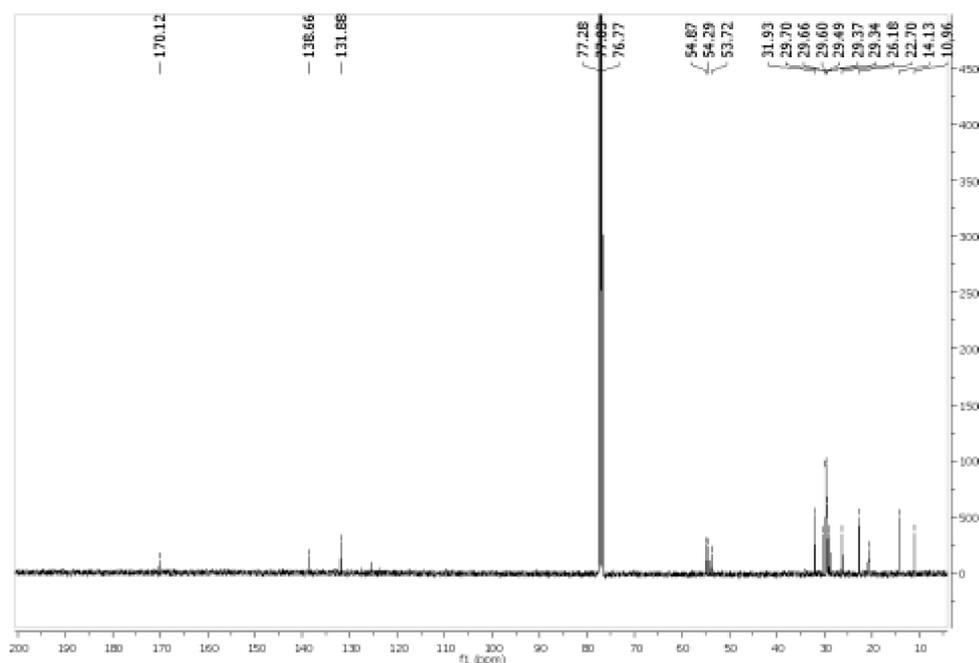
Figura 106 - Espectro de RMN de ¹H do derivado **TS-4h** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,9 (C-24); 14,1 (C-21); 20,7 (C-1); 22,6 (C-23); 22,7 (C-20); 26,2-31,9 (C-7 a C-19); 53,7 (C-22); 54,3 (C-6); 54,9 (C-3); 131,8 (C-5); 138,6 (C-4); 170,0 (C-2).

Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-4h** (CDCl_3 , 125 MHz).

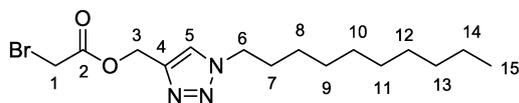


Fonte: Elaborada pela autora.

7.1.10 Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos com ésteres funcionalizados na cadeia lateral **T-5** e **T-6**

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1 equivalente de ácido bromo acético (**T-5**) ou ácido desoxicólico (**T-6**), 1,05 equivalentes do derivado **T-1d** e quantidade catalítica de DMAP em diclorometano. A seguir, adicionou-se 1,05 equivalentes de DCC. A mistura reacional foi mantida em agitação constante em temperatura ambiente durante 48h. Após esse intervalo de tempo, verificou-se por CCD a possível formação dos produtos almeçados, porém houve a formação de subprodutos. Adicionou-se acetato de etila à mistura reacional para que houvesse a precipitação do DCU (um dos subprodutos da reação). O DCU foi filtrado e, após a evaporação do solvente, os produtos foram obtidos na forma de sólidos através de purificação por coluna cromatográfica, utilizando como eluente uma mistura de MeOH/ CH_2Cl_2 gradiente (produtos obtidos nas frações 5% e 10% de MeOH, respectivamente) em rendimentos iguais a 29% e 33%, respectivamente.

Nomenclatura: 2-Bromoacetato de (1-decil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila **T-5**



F.M = C₁₅H₂₆BrN₃O₂

M.M. = 360,28

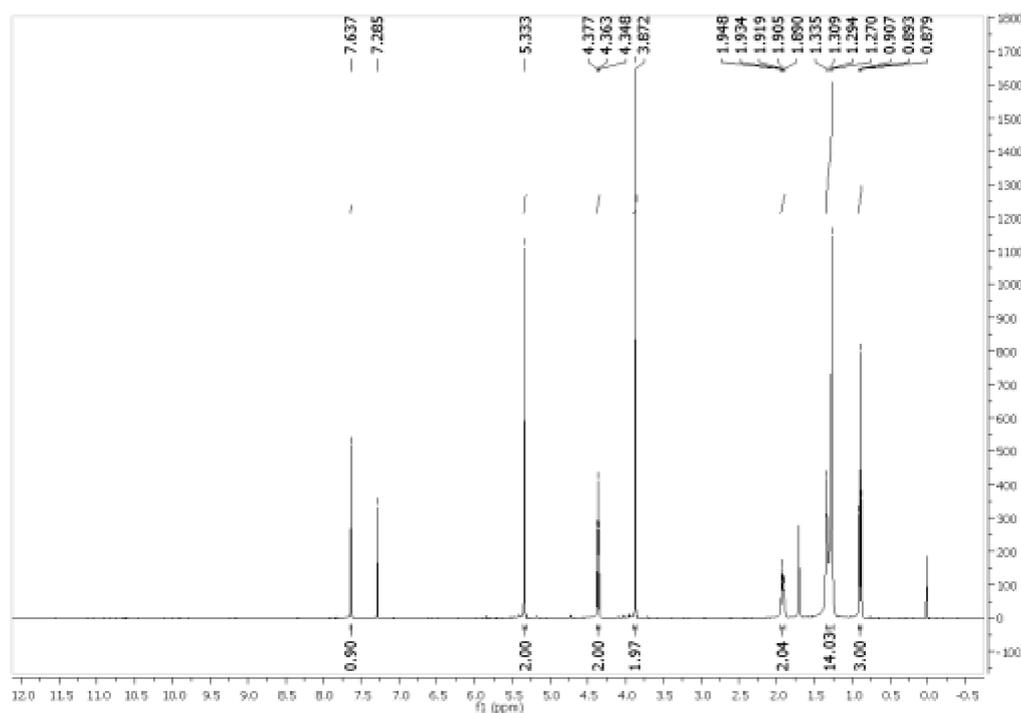
C. F. = sólido branco

F.F. = 82,8°C-84,4°C

Rendimento = 29%

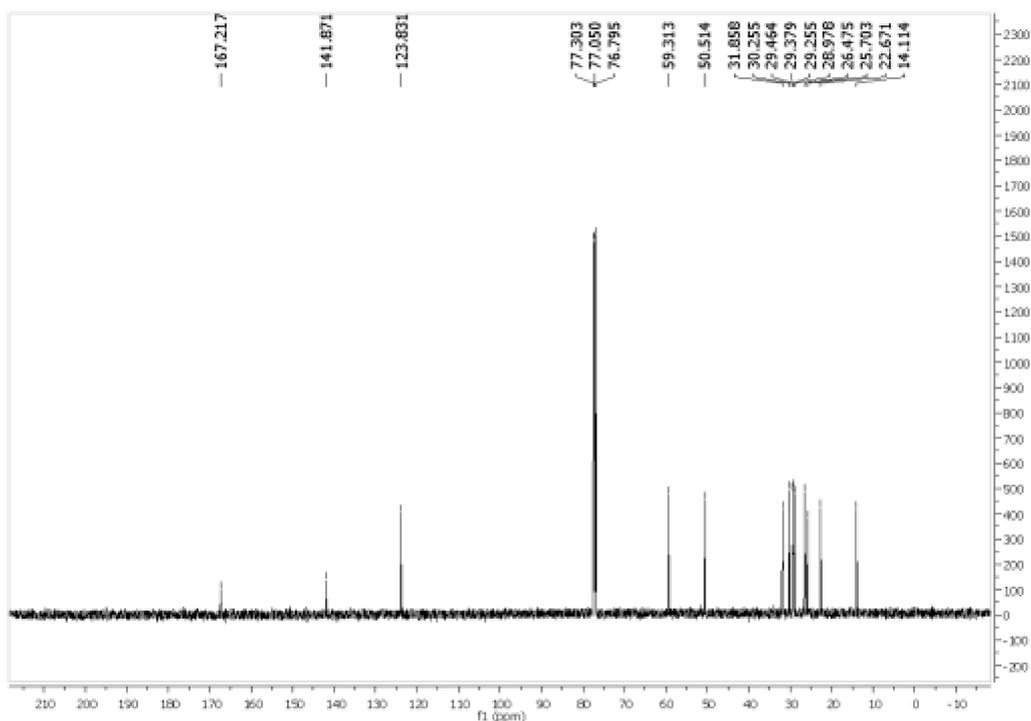
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,89 (t, 3H, *J* = 7,0, H-15); 1,30 (m, 14H, H-8 a H-14); 1,92 (qui, 2H, *J* = 7,3, H-7); 3,87 (s, 2H, H-1); 4,36 (t, 2H, *J* = 7,3, H-6); 5,33 (s, 2H, H-3); 7,64 (s, 1H, H-5).

Figura 108 - Espectro de RMN de ¹H do derivado **T-5** (CDCl₃, 500 MHz).



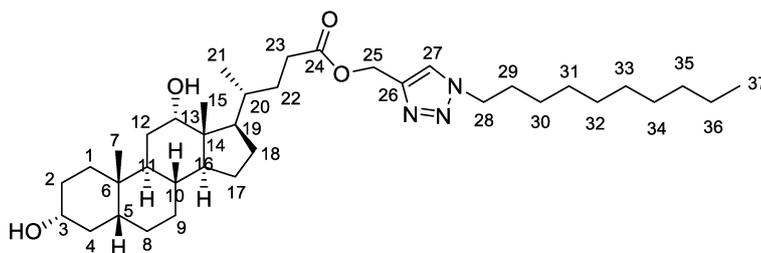
Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C-15); 22,7 (C-14); 25,7-31,9 (C-1, C-7 a C-13); 50,5 (C-3); 59,3 (C-6); 123,8 (C-5); 141,9 (C-4); 167,2 (C-2).

Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-5** (CDCl_3 , 125 MHz).

Fonte: Elaborada pela autora.

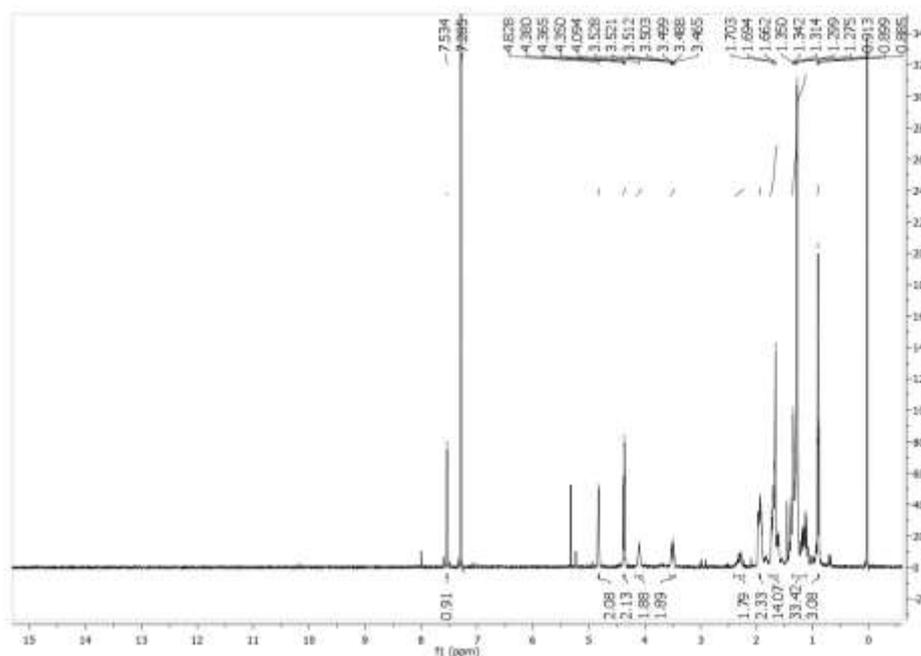
Nomenclatura: (R)-Pentanoato de (1-decil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)methila 4-
((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-
ciclopenta[α]fenantren-17-il) **T-6**



F.M = $\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_4$
M.M. = 613,91
C. F. = sólido branco
F.F. = 65,3°C-66,0°C
Rendimento = 33%

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-37); 1,12 (m, 33H); 1,69 (m, 14H); 1,94 (m, 2H, H-22); 3,52 (m, 2H, H-3 e H-13); 4,09 (s, 2H, OH); 4,37 (t, $J = 7,5$, 2H, H-28); 4,83 (s, 2H, H-25); 7,53 (s, 1H, H-27).

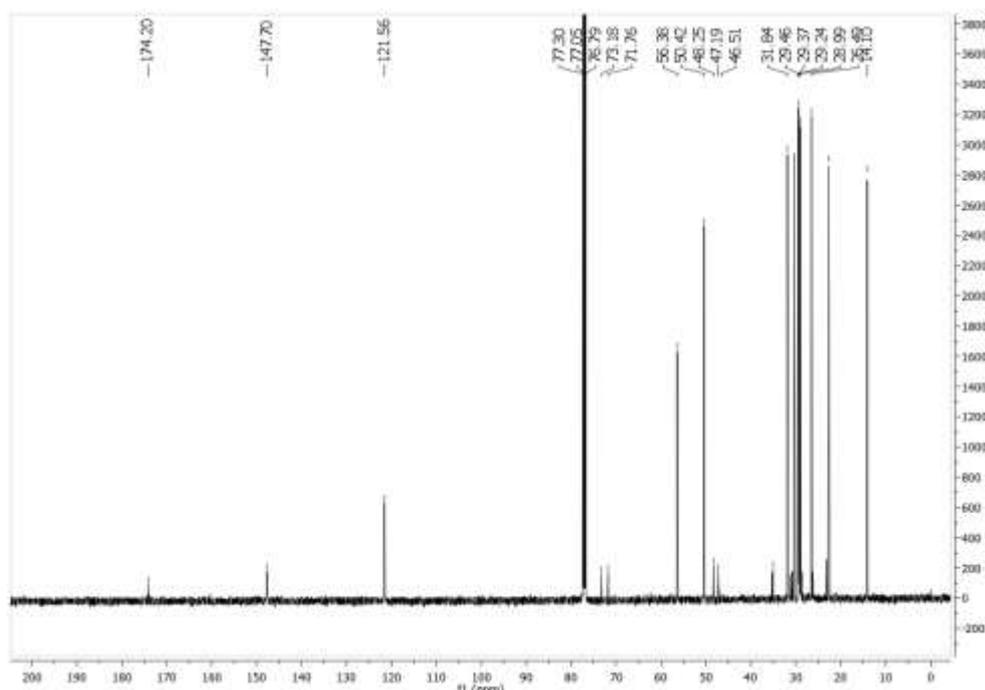
Figura 110 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **T-6** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): (14,1, C-37); 26,5-31,8 (C-1 a C-12, C-15 a C-23 e C-29 a C-36); 50,4 (C-28); 46,5-47,2 (C-14, C-16 e C-19); 56, 4 (C-25); 71,8 (C-13); 73, 2 (C-3); 121, 6 (C-27); 147,7(C-26) ;174,2 (C-24).

Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **T-6** (CDCl_3 , 125 MHz).

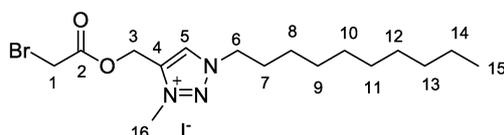


Fonte: Elaborada pela autora.

7.1.11 Preparação dos sais dos derivados 1,2,3-triazólicos com ésteres funcionalizados na cadeia lateral TS-5 e TS-6

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,0 eq. dos triazóis precursores, **T-5** e **T-6**, e 10,0 equivalentes de iodometano em 5 mL de acetonitrila. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante em refluxo durante 48 horas. Após esse período de tempo, observou-se por CCD o aparecimento de um produto mais polar do que o material de partida. O solvente da reação e os possíveis resíduos foram removidos sob pressão reduzida obtendo-se os derivados haletos, na forma de óleo e sólido com rendimentos iguais a 34% e 75%.

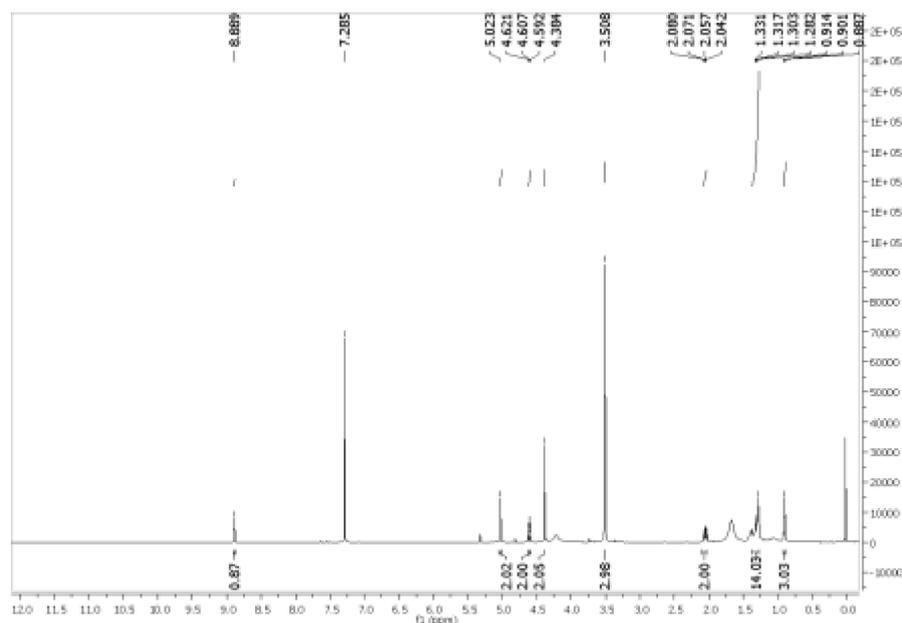
Nomenclatura: Iodeto de 4-((2-bromoacetoxi)metila)-1-decil-3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-íio **TS-5**



F.M = C₁₆H₂₉BrIN₃O₂
 M.M. = 502,22
 C. F. = óleo amarelo
 Rendimento = 34%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J(Hz): 0,90 (t, 3H, *J* = 6,5, H-15); 1,30 (m, 14H, H-8 a H-14); 2,06 (m, 2H, H-7); 3,51 (s, 3H, H-16); 4,38 (s, 2H, H-1); 4,60 (t, 2H, *J* = 7,3, H-6); 5,02 (s, 2H, H-3); 8,89 (s, 1H, H-5).

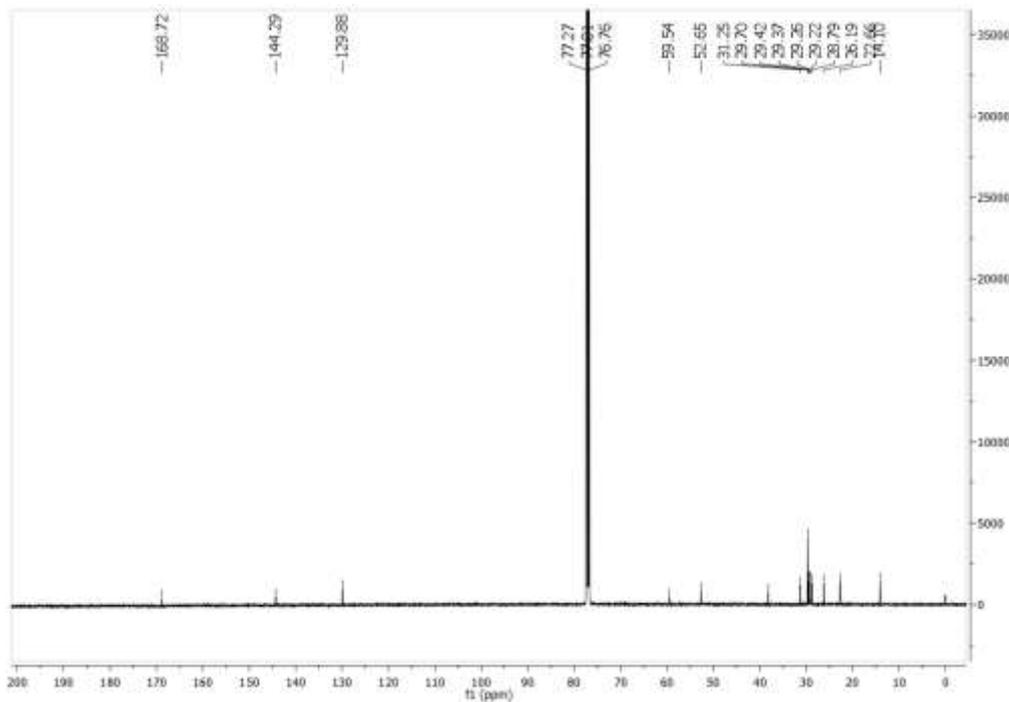
Figura 112 - Espectro de RMN de ¹H do derivado **TS-5** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

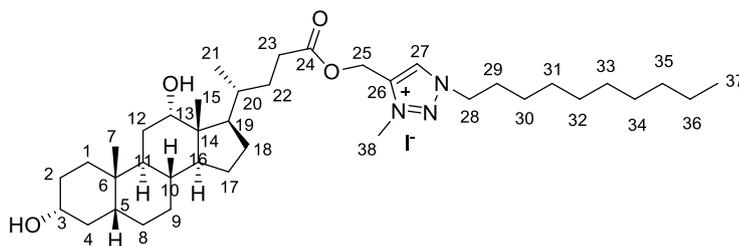
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): (14,1, C-14); 22,7 (C-15); 26,2- 31,3 (C-1,C-7 a C-13); 38,2 (C-16); 52,6 (C-3); 59,5(C-6); 129,9 (C-5); 144,3(C-4) ;168,7 (C-2).

Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-5** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

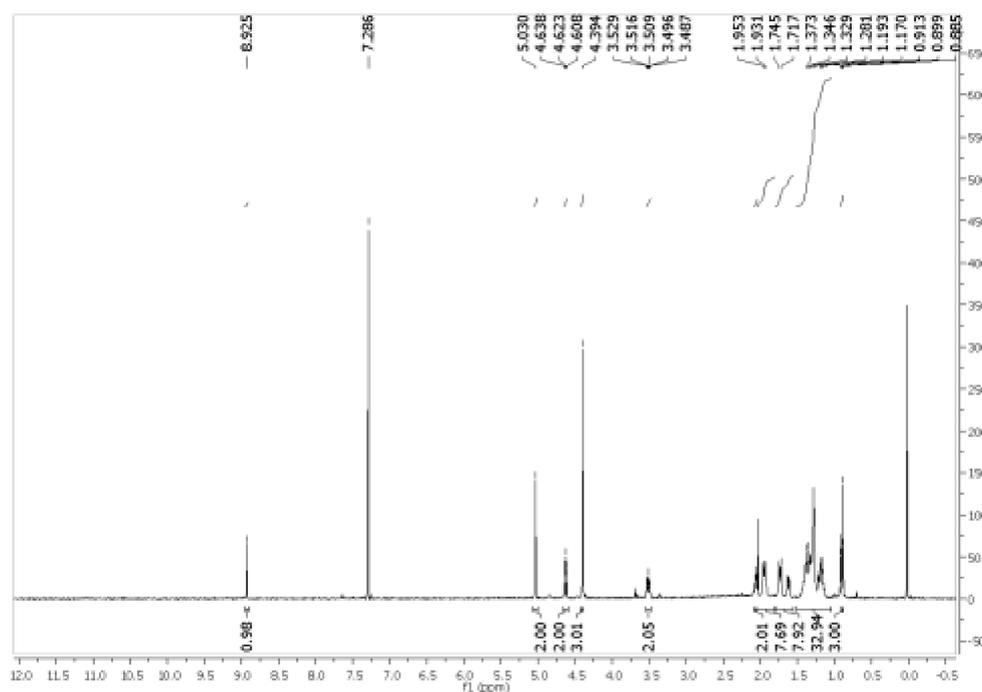
Nomenclatura: Iodeto de 1-decil-4-(((R)-4-(((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[α]fenantren-17-il)pentanoil)oxi)metila)-3-metila-1H-1,2,3-triazol-3-io **TS-6**



F.M = $\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{IN}_3\text{O}_4$
 M.M. = 755,85
 C. F. = óleo marrom
 Rendimento = 75%

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-37); 1,19 (m, 33H); 1,37(m, 8H); 1,71 (m, 8H); 1,93 (m, 2H, H-23); 3,50 (m, 2H, H-3 e H-13); 4,39 (s, 3H, H-38); 4,62 (t, $J = 7,5$, 2H, H-28); 5,03 (s, 2H, H-25); 8,93 (s, 1H, H-27).

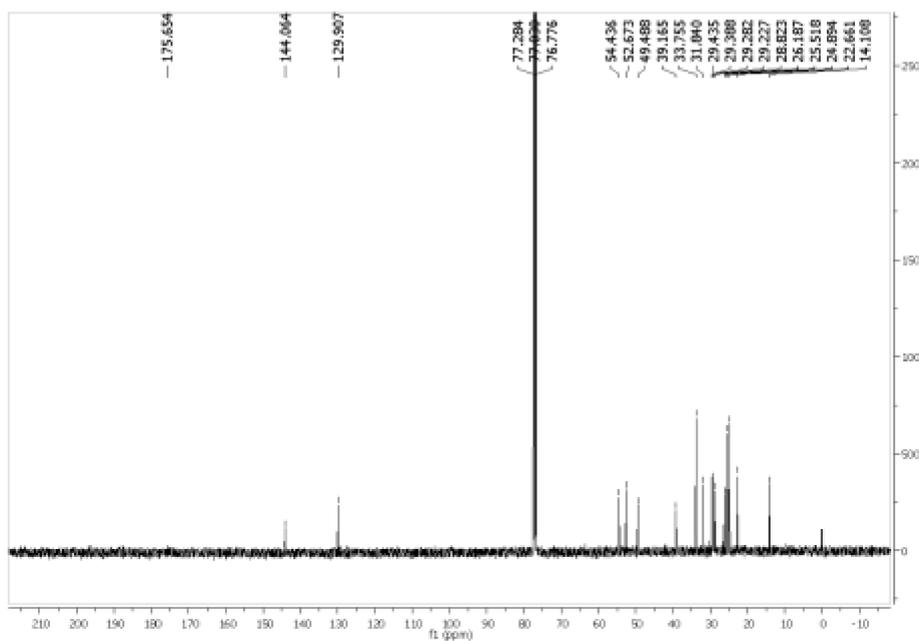
Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H do derivado **TS-6** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): (14,1, C-37); 22,7-33,7 (C-1 a C-16, C-20 a C-23 e C-28 a C-36); 39,1 (C-38); 49,5 (C-17 a C-19); 52,7 (C-25); 54, 4 (C-3 e C-13); 129, 9 (C-27); 144,7(C-26) ;175,6 (C-24).

Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **TS-6** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborada pela autora.

8 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados 44 compostos, sendo 16 compostos precursores e 28 derivados 1,2,3-triazólicos inéditos.

Esses derivados inéditos foram obtidos através de variadas metodologias, sendo elas: reação do tipo “click chemistry”, reação de substituição nucleofílica bimolecular, reação de *N*-alquilação, acetilação e também esterificação. Esses compostos foram obtidos nas formas de sólidos e óleos com rendimentos que variaram de 29% a 87%. Para a caracterização, utilizou-se as técnicas de ponto fusão (para os derivados sólidos), espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e também a técnica em 2D HSQC, quando necessário.

Os derivados foram avaliados nas formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*, bem como o efeito tóxico em macrófagos. Dentre os compostos testados, de maneira geral, todos os sais apresentaram resultados superiores em relação aos seus precursores não iônicos e o derivado **TS-2c** foi o que apresentou os melhores resultados (CI_{50} de 3,61 μM e 7,61 μM em formas promastigota e amastigota de *L. amazonensis*, respectivamente), exibindo um efeito antileishmanial superior à miltefosina ($\text{CI}_{50} > 10,0 \mu\text{M}$), um dos fármacos utilizados como referência, nas condições testadas. Além disso, o composto **TS-2c** apresentou baixa citotoxicidade em macrófagos peritoneais murinos ($\text{CC}_{50} 76,65$) com um índice de seletividade de cerca de 10.

Devido aos promissores resultados obtidos nos testes *in vitro*, o composto **TS-2c** foi submetido a um estudo *in vivo*, porém não apresentou resultados satisfatórios no fígado e baço, uma vez que não foi capaz de diminuir a carga parasitária nesses órgãos. Todavia, os resultados obtidos nos testes *in vitro* estimulam estudos futuros utilizando outras espécies de *Leishmania*, como a *L. amazonensis*, bem como variações nas rotas de tratamento, incluindo tratamento intralesional.

REFERÊNCIAS

- ANTINARELLI, L. M. R.; CARMO, A. M.L.; PAVAN, F.R.; LEITE, C. Q. F.; DA SILVA, A. D.; COIMBRA, E. S.; SALUNKE, D.B. Increase of leishmanicidal and tubercular activities using steroids linked to aminoquinoline. **Organic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2012.
- ANTINARELLI, L. M. R.; DIAS, R. M. P.; SOUZA, I. O.; LIMA, W. P.; GAMEIRO, J.; DA SILVA, A. D.; COIMBRA, E. S. 4-Aminoquinoline Derivatives as Potential Antileishmanial Agents. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 86, n. 4, p. 704-714, 2016.
- ASSIS, T. S. M.; ROSA, D. C. P.; TEIXEIRA, E. M.; COTA, G.; AZEREDO-DA-SILVA, A. L. F.; WERNECK, G.; RABELLO, A. The direct costs of treating human visceral leishmaniasis in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 4, p. 478-482, 2017.
- BAGNO, A.; BUTTS, C.; CHIAPPE, C.; D'AMICO, F.; LORD, J. C. D.; PIERACCINI, D.; RASTRELLI, F. The effect of the anion on the physical properties of trihalide-based N,N-dialkylimidazolium ionic liquids. **Organic and Biomolecular Chemistry**, 3, p. 1624-1630, 2005.
- BEAVER, M. G.; JAMISON, T. F. Ni (II) salts and 2-propanol effect catalytic reductive coupling of epoxides and alkynes. **Organic Letters**, v. 13, n. 15, p. 4140-4143, 2011.
- BEGTRUP, M.; LARSEN, P. Alkylation, Acylation and Silylation of Azoles. **Acta Chemica Scandinavica**, 44, p. 1050-1057, 1990.
- BERTHOD, A.; RUIZ-ÁNGEL, M. J.; CARDA-BROCH, S. Recent advances on ionic liquid uses in separation techniques. **Journal of Chromatography A**, 1559, p. 2-16, 2018.
- BICAK, N. A new ionic liquid: 2-hydroxy ethylammonium formate. **Journal of Molecular Liquids**, v. 116, n. 1, p. 15-18, 2005.
- BOURBIGOU H.O.; MAGNA L.; MORVAN D. Ionic liquids and catalysis: recent progress from knowledge to applications. **Applied Catalysis A-General**. 373, p. 1-56, 2010.
- BOZOROV, K.; ZHAO, J.; AISA, H. A. 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, p. 3511-3531, 2019.
- BRASIL. **Manual de Vigilância Epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2. ed. atual. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1. ed., 5. reimpr. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms**. Springer Science & Business Media, 2007.

CARMO, A. M. L. STROPPA, P. H. F.; CORRALES, R. C. N. R.; BARROSOS, A. B. N.; FERREIRA-LEITÃO, V. S. F.; DA SILVA, A. D. Synthesis of 1,2,3-triazolium-based ionic liquid and preliminary pretreatment to enhance hydrolysis of sugarcane bagasse. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, p. 2088-2093, 2014.

CARNIELLI, J. B.; CROUCH, K.; FORRESTER, S.; SILVA, V. C.; CARVALHO, S. F.; DAMASCENO, J. D.; BROWN, E.; DICKENS, N. J.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N.; DIETZE, R.; JEFFARES, D. C.; MOTTRAM, J. C. A *Leishmania infantum* genetic marker associated with miltefosine treatment failure for visceral leishmaniasis. **EBioMedicine**, v. 36, p. 83-91, 2018.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. New York: Oxford University, Press Inc, 2001.

CUNHA-JÚNIOR, E. F.; MARTINS, T. M.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; MARQUES, P. R.; PORTARI, E. A.; COELHO, M. G. P.; NETTO, C. D.; COSTA, P. R. R.; SABINO, K. C. K.; TORRES-SANTOS, E. C. Preclinical studies evaluating subacute toxicity and therapeutic efficacy of LQB-118 in experimental visceral Leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, p. 3794-3801, 2016.

DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. **Bioorganic Chemistry**, v. 71, p. 30-54, 2017.

EGOROVA, K. S.; GORDEEV, E. G.; ANANIKOV, V. P. Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine. **Chemical Reviews**, v. 117, p. 7132-7189, 2017.

ESCOBAR, P.; MATU, S.; MARQUES, C.; CROFT, S. L. Sensitivities of *Leishmania* species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH₃ (edelfosine) and amphotericin B. **Acta Tropica**, 81, p.151-157, 2002.

ESTEVES, A. C. C.; BARROS-TIMMONS, A.; TRINDADE, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos. **Química Nova**, v. 27, p. 798-806, 2004.

FISCHER, O. C. P. Organic Chemistry Portal. **Fischer esterification**. Disponível em: <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/fischer-esterification.shtm>.

FLEMIG, I. **Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions**. London: John Wiley & Sons Ltd, 2009.

FOSSO, M. Y.; CHAN, K. Y.; GREGORY, R.; CHANG, C. T. Library synthesis and antibacterial investigation of cationic anthraquinone analogs. **ACS combinatorial science**, v. 14, n. 3, p. 231-235, 2012

FREITAS, L. B. D. O. RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; DE FREITAS, R. P.; DOS SANTOS, L. J. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, p. 1791-1804, 2011.

- GHANDI, K. A Review of Ionic Liquids, Their Limits and Applications. **Green and Sustainable Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 44-53, 2014.
- GLANZMANN, N.; CARMO, A. M. L.; ANTINARELLI, L. M. R., COIMBRA, E. S.; COSTA, L. A. S.; DA SILVA, A. D. Synthesis, characterization, and NMR studies of 1,2,3-triazolium ionic liquids: a good perspective regarding cytotoxicity. **Journal of Molecular Modeling**, v. 24, n. 160, p. 1-7, 2018.
- GONTIJO, B.; CARVALHO, M. D. L. R. D. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 71-80, 2003.
- GRANATO, J. T.; DOS SANTOS, J. A.; CALIXTO, S. L.; DA SILVA, N. P.; MARTINS, J. S.; DA SILVA, A. D.; COIMBRA, E. S. Novel steroid derivatives: synthesis, antileishmanial activity, mechanism of action, and in silico physicochemical and pharmacokinetics studies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 106, p. 1082-1090, 2018.
- GREAVES, T. L.; DRUMMOND, C. J. Protic Ionic Liquids: Properties and Applications. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 1, p. 206-237, 2008.
- GRIMALDI, G.; TESH, R. B. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. **Clinical microbiology reviews**, 6 (3), p. 230-250, 1993.
- HAZRA, S.; GHOSH, S.; SARMA, M. D.; SHARMA, S.; DAS, M.; SAUDAGAR, P.; PRAJAPATI, V. K.; DUBEY, V.K.; SUNDAR, S.; HAZRA, B. Evaluation of a diospyrin derivative as antileishmanial agent and potential modulator of ornithine decarboxylase of *Leishmania donovani*, **Experimental Parasitology**, 135, p. 407-413, 2013.
- HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210-216, 2005.
- HIRAO, M.; SUGIMOTO, H.; OHNO, H. Preparation of Novel Room-Temperature Molten Salts by Neutralization of Amines. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 147, n. 11, p. 4168-4172, 2000.
- HUISGEN, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen - Rückschau Und Ausblick. **Angewandte Chemie**, 75, p. 604-637, 1963.
- JOHANSSON, J. R.; BEKE-SOMFAI, T.; SATALSMEDEN, A. S.; KANN, N. Ruthenium-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition Reaction: Scope, Mechanism, and Applications. **Chemical Reviews**, 116, p. 14726-14768, 2016.
- KADOKAWA, J. I. Ionic Liquids as Components in Fluorescent Functional Materials. **INTECH Open Access Publisher**, 2013. ISBN 9535109375.
- KAUR, G.; RAJPUT, B. Comparative Analysis of the Omics Technologies Used to Study Antimonial, Amphotericin B, and Pentamidine Resistance in *Leishmania*. **Journal of Parasitology Research**, Article ID 726328, 2014.

KAWANO, R. et al. High performance dye-sensitized solar cells using ionic liquids as their electrolytes. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 164, n. 1–3, p.87-92, 2004.

KHAN, S. S.; HANELT, S.; LIEBSCHER, J. Versatile Synthesis of 1, 2, 3-Triazolium-based Ionic Liquids. **Arkivoc**, v. xii, p. 193-208, 2009.

KHARB, R.; SHARMA, P. C.; YAR, M. S. Pharmacological significance of triazole scaffold. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 26, n. 1, p. 1-21, 2011.

KEESEN, T. S. L.; DA SILVA, L. V.; ROCHA, J. C.; ANDRADE, L. N.; LIMA, T. C.; DE SOUSA, D. P. Anti-Leishmania and cytotoxic activities of perillaldehyde epoxide synthetic positional isomers. **Natural Product Research**, 33 (17), p. 2536-2540, 2019.

KHEDAR, P.; PERICHERLA, K; SINGH, R. P.; JHA, P. N.; KUMAR, A. Click chemistry inspired synthesis of piperazine-triazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p. 3117-3126, 2015.

KOLB, H. C.; FINN, M.; SHARPLESS, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 11, p. 2004-2021, 2001.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, p. 569-579, 2006.

MENEZES, J. P. B. D., GUEDES, C. E. S., PETERSEN, A. L. D. O. A., FRAGA, D. B. M., VERAS, P. S. T. Advances in development of new treatment for leishmaniasis. **BioMedicine Research International**, v. 2015 p. 1-11, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose tegumentar**. Brasília, Ministério da Saúde, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, Ministério da Saúde, 2006.

MONZOTE, L.; SIDDIQ, A. Drug development to protozoan diseases. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 5, p. 1, 2011.

MUYLDER, G. D.; ANG, K. K.; CHEN, S.; ARKIN, M. R.; ENGEL, J. C.; MCKERROW, J. H. A screen against *Leishmania* intracellular amastigotes: comparison to a promastigote screen and identification of a host cell-specific hit. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, e1253, 2011.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 17, n. 7, p. 522-524, jul. 1978. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.197805221> >.

- NJOGU, P.M., GUT, J., ROSENTHAL, P.J., CHIBALE, K. Design, Synthesis, and Antiplasmodial Activity of Hybrid Compounds Based on (2R,3S)-N-Benzoyl-3-phenylisoserine. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, 4(7), p. 637-641, 2013.
- OTERO, E.; GARCÍA, E.; PALACIOS, G.; YEPES, L. M.; CARDA, M.; AGUT, R.; VÉLEZ, I. D.; CARDONA, W. I.; ROBLEDO, S. M. Triclosan-caffeic acid hybrids: Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 141, p. 73-83, 2017.
- OPAS 2019. **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas**. ISBN: 978-92-75-32063-1
- PANOZZO, S.; ARMAND, M.; STEPHAN, O. Light-emitting electrochemical cells using a molten delocalized salt. **Applied physics letters**, v. 80, n. 4, p. 679-681, 2002.
- RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUNITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; JESÚS, M. N.; MARZAL, P.C.; JUNIOR, H. F. A.; TEMPONE, A. G. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, p. 550-555, 2003.
- REN, J. M.; WILTSHIRE, J. T.; BLENCOWE, A.; QIAO, G.G. Synthesis of a Star Polymer Library with a Diverse Range of Highly Functionalized Macromolecular Architectures. **Macromolecules**, v. 44, n. 9, p. 3189-3202, 2011/05/10 2011.
- ROCHETTE, A.; RAYMOND, F.; UBEDA, J. M.; SMITH, M.; MESSIER, N. BOISVERT, S.; RIGAULT, P.; CORBEIL, J.; OUELLETTE, M.; PAPADOPOULOU, B. Genome-wide gene expression profiling analysis of *Leishmania major* and *Leishmania infantum* developmental stages reveals substantial differences between the two species. **BMC Genomics**, 9, p. 255, 2008.
- ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V.V.; SHARPLESS, K.B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596-2599, 2002.
- SANTOS, F. L. A. D.; LYRA, M. A. M; ALVES, L. D. S.; SILVA, K. E. R.; ROLIM, L. A.; GOMES, T. C. B. L.; FERRAZ, L. R. M.; LIMA, A. A. N.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 37-47, 2012.
- SHRESTHA, J. P.; CHANG, C.-W. T. Safe and easy route for the synthesis of 1, 3-dimethyl-1, 2, 3-triazolium salt and investigation of its anticancer activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 21, p. 5909-5911, 2013.
- SMITH, M. B. **March's advanced organic chemistry: Reactions, mechanisms and structure**. 7. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2013.
- SOUZA-FAGUNDES, E. M.; DELP, J.; PRAZERES, P. H. D. M.; MARQUES, L. B.; CARMO, A. M. L.; STROPPA, P. H. F.; GLANZMANN, N.; KISITU, J.; SZAMOSVÁRI, D.; BÖTTCHER, T.; LEIST, M.; SILVA, A. D. Correlation of structural features of novel

- 1,2,3-triazoles with their neurotoxic and tumoricidal properties. **Chemico-Biological Interactions**, v. 291, p. 253-263, 2018.
- SOUZA, P. P. D.; SILVA, G. G.; AMARAL, L. O. F. O Cotidiano É Meio Amorfo: Transição Vítreá - uma Abordagem Para o Ensino Médio. **Química Nova na Escola**, v. 20, p. 21-25, 2004.
- STROPPA, P. H. F.; ANTINARELLI, L. M. R.; CARMO, A. M. L.; GAMEIRO, J.; COIMBRA, E. S.; SILVA, A. D. Effect of 1,2,3-triazole salts, non-classical bioisosteres of miltefosine, on *Leishmania amazonensis*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 3034-3045, 2017.
- SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J.; MEENA, L. P. Leishmaniasis: treatment, drug resistance and emerging therapies. **Expert Opinion on Orphan Drugs**, v. 7, v.1-10, 2018.
- SUNDAR, S.; MORE, D. K.; SINGH, M. K.; SINGH, V. P.; SHARMA, S.; MAKHARIA, A.; KUMAR, P. C.; MURRAY, H. W. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, p.1104-1107, 2000.
- SUNYOTO, T.; POTET, J.; BOELAERT, M.; **Why miltefosine—a life-saving drug for leishmaniasis-is unavailable to people who need it the most**, *BMJ Glob. Health* 33, 709, 2018.
- SUSAN, M. A. B. H.; NODA, A.; MITSUSHIMA, S.; WATANABE, M. Bronsted acid-base ionic liquids and their use as new materials for anhydrous proton conductors. **Chemical Communications**, n. 8, p. 938-939, 2003.
- TASLIMI, Y.; ZAHEDIFARD, F.; RAFATI, S. Leishmaniasis and various immunotherapeutic approaches. **Parasitology**, v. 145, p. 497-507, 2016.
- TEIXEIRA, R. R.; GAZOLLA, P. A. R.; DA SILVA, A. M.; BORSODI, M. P. G.; BERGMANN, B. R.; FERREIRA, R. S.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; LIMA, W. P. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1, 2, 3-triazole functionalities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 274-286, 2018.
- TEMRAZ, M. G.; ELZAHHAR, P. A.; BEKHIT, A. E. D. A.; BEKHIT, A. A.; LABIB, H. F.; BELAL, A. S. Anti-leishmanial click modifiable thiosemicarbazones: design, synthesis, biological evaluation and in silico studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.151, p. 585-600, 2018.
- THAKUR, L.; SINGH, K. K.; SHANKER, V.; NEGI, A.; JAIN, A.; MATLASHEWSKI, G.; JAIN, M. Atypical leishmaniasis: A global perspective with emphasis on the Indian subcontinent. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, e0006659, 2018.
- TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057-3064, 2002/05/01 2002.

VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 2, p. 606-631, 2009.

WHO. Control of the leishmaniasis, 2010. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44412/WHO_TRS_949_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 28 de fevereiro de 2020.

WHO. Tropical diseases, 2020. Disponível em: http://www.who.int/topics/tropical_diseases/en/. Acesso em 15 de fevereiro de 2020.

YACOB, Z.; LIEBSCHER, J. 1, 2, 3-Triazolium salts as a versatile new class of ionic liquids. **INTECH Open Access Publisher**, 2011. ISBN 9533076348.

ZHANG, L.; CHEN, X.; XUE, P.; SUN, H. H. Y.; WILLIAMS, I. D.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V.; JIA, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. **Journal of the American Chemical Society**, 127, 15998–15999, 2005.

ZHANG, J.; REDMAN, N.; LITKE, A. P.; ZENG, J.; ZHAN, J.; CHAN, K. Y.; CHANG, C. T. Synthesis and antibacterial activity study of a novel class of cationic anthraquinone analogs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 1, p. 498-503, 2011.

ZHOU, M.; XIA, L.; HE, Y.; ZHANG, L.; QIAO, X.; ZHONG, X. Synthesis of new salt-resistant sulfonate gemini surfactants with hydroxyl groups. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 18, n. 2, p. 303-308, 2015.

ZINCKE, T.; LAWSON, A. T. Untersuchungen über die Azoderivate des Phenyl- β -naphthylamins. I. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 20, n. 1, p. 1167-1176, 1887.

APÊNDICE A – Publicações

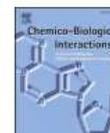
Chemico-Biological Interactions 315 (2020) 108850



Contents lists available at ScienceDirect

Chemico-Biological Interactions

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chembioint



Novel functionalized 1,2,3-triazole derivatives exhibit antileishmanial activity, increase in total and mitochondrial-ROS and depolarization of mitochondrial membrane potential of *Leishmania amazonensis*



Raíssa Soares Meinel^{a,1}, Ayla das Chagas Almeida^{b,1}, Pedro Henrique Fazza Stroppa^a, Nicolas Glanzmann^a, Elaine Soares Coimbra^b, Adilson David da Silva^{b,*}

^a Departamento de Química, I.C.E., Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36036-900, Brazil

^b Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, I.C.B., Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36036-900, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

1,2,3-Triazolium salts
Epoxide
Leishmania
Antileishmanial activity
Mitochondrial dysfunction

ABSTRACT

1,2,3-triazolium salts are poorly understood regarding their antileishmanial activity. Hence, as an effort to identify novel chemical scaffolds as antileishmanial agents, a series of 1,2,3-triazolium salts (**TS**) and corresponding 1,2,3-triazole (**T**) precursors including new epoxide derivatives were synthesized and assayed against *Leishmania amazonensis* promastigote and intracellular amastigote forms. Among them, the compound **TS-6** exhibited promising activity on promastigotes ($IC_{50} = 3.61 \mu\text{M}$) and intracellular amastigotes ($IC_{50} = 7.61 \mu\text{M}$) of *L. amazonensis*, superior to miltefosine ($IC_{50} > 10.0 \mu\text{M}$), used as reference drug. In addition, **TS-6** showed negligible cytotoxicity on murine peritoneal macrophages with a SI of about 10. Studies on the mode of action of **TS-6** indicate mitochondrial dysfunction through an increase in 'total' and mitochondrial-ROS as well as depolarization of mitochondrial membrane potential of *L. amazonensis* promastigotes. *In silico* physicochemical studies indicate that the **TS-6** could potentially be used as an oral drug.

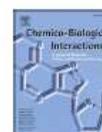
Chemico-Biological Interactions 260 (2016) 50–57



Contents lists available at ScienceDirect

Chemico-Biological Interactions

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chembioint



Quinoline derivatives: Synthesis, leishmanicidal activity and involvement of mitochondrial oxidative stress as mechanism of action



Elaine S. Coimbra^{a,*,*}, Luciana M.R. Antinarelli^a, Natália P. Silva^a, Isabela O. Souza^b, Raíssa S. Meinel^b, Marcelle N. Rocha^c, Rodrigo P.P. Soares^c, Adilson D. da Silva^{b,*}

^a Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, I.C.B., Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 36036-900, Brazil

^b Departamento de Química, I.C.E., Universidade Federal Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 36036-900, Brazil

^c Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz/IOC/CRUZ, 30190-002 Belo Horizonte, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 July 2016
Received in revised form
11 August 2016
Accepted 21 October 2016
Available online 24 October 2016

Keywords:

Leishmania
Quinolines
Oxidative stress
Mitochondrial membrane potential
ROS production
Chemotherapy

ABSTRACT

Leishmaniasis comprise a spectrum of diseases caused by protozoa parasites from the genus *Leishmania*, affecting millions of people worldwide, mainly in subtropical countries. Most antileishmanial drugs are highly toxic, present resistance issues or require long-term treatment. Consequently, new drugs are urgently needed. Quinoline-containing compounds have displayed an impressive array of biological properties over the years, including antileishmanial activity. In the present study, we report the synthesis and evaluation of novel quinoline derivatives (**QuinDer**) against *Leishmania* species and cytotoxic effect on mammalian cells. The ROS production and mitochondrial membrane potential analyses were also studied. The compound **QuinDer1** showed activity on *L. amazonensis* and *L. braziliensis* promastigotes and this compound exhibited a strong inhibition of the proliferation of *L. amazonensis* amastigotes at nM concentration (IC_{50} of 0.0911 μM), being 139 times more active than miltefosine (IC_{50} of 12.7 μM), used as reference drug. This compound presents low cytotoxicity toward murine macrophages and human erythrocytes. In addition, promastigotes of *L. amazonensis* treated with the compound **QuinDer1** present high generation of ROS levels with low alterations in mitochondrial membrane potential and maintenance of parasite membrane integrity. No substantial NO production in infected-macrophages treated with this compound was detected. These results suggest that the compound **QuinDer 1** is a potent and selective antileishmanial agent by mitochondrial oxidative stress.

© 2016 Published by Elsevier Ireland Ltd.



Contents lists available at ScienceDirect

Food Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchem

Human serum albumin-resveratrol complex formation: Effect of the phenolic chemical structure on the kinetic and thermodynamic parameters of the interactions



Jaqueline de Paula Rezende^a, Eliara Acipreste Hudson^a, Hauster Maximiler Campos De Paula^b, Raissa Soares Meinel^c, Adilson David Da Silva^c, Luis Henrique Mendes Da Silva^{b,*}, Ana Clarissa dos Santos Pires^{a,*}

^a Applied Molecular Thermodynamics Group (THERMA), Department of Food Technology, Federal University of Viçosa, Av. P. H. Rolfs s/n, 36570900 Viçosa, MG, Brazil

^b Colloidal and Macromolecular Green Chemistry Group (QUIVECOM), Department of Chemistry, Federal University of Viçosa, Av. P. H. Rolfs s/n, 36570900 Viçosa, MG, Brazil

^c Department of Chemistry, Institute of Exact Sciences (I.C.E.), Federal University of Juiz de Fora, 36036-900 Juiz de Fora, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Human serum albumin
Resveratrol
Resveratrol analogue
Thermodynamic binding
Kinetic constants
Activated complex
Comparative study

Chemical compounds studied in this article:

Human serum albumin (PubChem CID: 72941834)

Resveratrol (PubChem CID: 445154)

ABSTRACT

The thermodynamics and kinetics of binding between human serum albumin (HSA) and resveratrol (RES) or its analog (RESAn1) were investigated by surface plasmon resonance (SPR). The binding constant and the kinetic constants of association and dissociation indicated that RESAn1 has higher affinity toward HSA than does RES. The formation of these complexes was entropically driven ($T\Delta S_{HSA-RES} \cong 33.8$, KJ mol^{-1}). However, for both polyphenols, the activation energy (E_{act}) of association (a) of free molecules was higher than that for dissociation (d) of the stable complex ($E_{act(a)HSA-RES} = 11.37$, $E_{act(d)HSA-RES} = -3.06$, $E_{act(a)HSA-RESAn1} = 30.76$, $E_{act(d)HSA-RESAn1} = -5.24$ KJ mol^{-1}), and the rate of association was faster than that of dissociation since the activation Gibbs free energy (ΔG^\ddagger) was lower for the former ($\Delta G_{HSA-RES}^\ddagger \cong 54.73$, $\Delta G_{HSA-RESAn1}^\ddagger \cong 73.83$, $\Delta G_{RESAn1-RESAn1}^\ddagger \cong 54.14$, $\Delta G_{HSA-RESAn1}^\ddagger \cong 73.97$ KJ mol^{-1}). This study showed that small differences in the structure of polyphenols such as RES and RESAn1 influenced the thermodynamics and kinetics of the complex formation with HSA.



Contents lists available at ScienceDirect

Life Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lifescie

In silico, *in vitro* and *in vivo* studies indicate resveratrol analogue as a potential alternative for neuroinflammatory disorders



Pollyana Mendonça de Assis^a, Amanda Fávero^a, Jafne Ferrareis Menegasso^b, Raissa Soares Meinel^c, Gabriel Macedo Marion^d, Vinicius Schmitz Pereira Nunes^d, Priscila Vanessa Zabala Capriles Goliatt^d, Adilson David da Silva^c, Rafael Cypriano Dutra^b, Nádia Rezende Barbosa Raposo^{a,*}

^a NUPICS, Faculty of Pharmacy, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

^b Laboratory of Autoimmunity and Immunopharmacology (LAIPI), Federal University of Santa Catarina, 88906-072 Avará, Santa Catarina, Brazil

^c Chemistry Department, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

^d Graduate Program in Computational Modeling, Department of Computer Science, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Resveratrol
Acetylcholinesterase
Scopolamine
Lipopolysaccharide
Homology modelling
Protein-ligand docking

ABSTRACT

Inflammaging is known as an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory immune mechanisms, being related to the onset of neurological disorders, such as major depression and Alzheimer's disease. Considering the known disadvantages regarding the FDA approved drug to manage such illnesses, resveratrol emerges as a natural drug candidate, despite its low bioavailability. In this study, resveratrol analogues were evaluated for their capacity of inhibiting acetylcholinesterase *in silico*, *in vitro*, and *in vivo*. Molecular docking simulations pointed out RSVA1 and RSVA6 as potent inhibitors, even more than resveratrol. Ellman's assay demonstrated RSVA6 as capable of inhibiting 92.4% of the enzyme activity. Further, male Swiss mice were pretreated with RSVA6 (100 mg kg^{-1}) 60 min before receiving scopolamine (1 mg kg^{-1}). The Novel Recognition Object (NOR), Object Location (OLT), and Buried Pellet tests (BPL) demonstrated an RSVA6 neuroprotective effect. In the second round of tests, mice received a single intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (0.5 mg kg^{-1}) 24 h before treatment with RSVA6 (1, 10, and 100 mg kg^{-1}). The Open Field (OFT), Tail Suspension (TST), and Splash tests (ST) were evaluated. LPS had no significant effect on the crossing and rearing number, indicating an association between the immobility time and anhedonia observed in the TST and ST, respectively, with depressive-like behavior. RSVA6 significantly reduced the depressive-like behavior triggered by LPS in the TST and ST. Altogether, our data suggest RSVA6 as a potential drug candidate for the treatment of neuroinflammatory conditions.

Resveratrol analogues present effective antileishmanial activity against promastigotes and amastigotes from distinct *Leishmania* species by multitarget action in the parasites

Luciana Maria Ribeiro Antinarelli^{a,b}, Raissa Soares Meinel^c, Eduardo Antonio Ferraz Coelho^{a,d}, Adilson David da Silva^c and Elaine Soares Coimbra^b 

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte ^bDepartamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, ^cDepartamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Juiz de Fora and ^dDepartamento de Patologia Clínica, COLTEC, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Keywords

Leishmania; mechanism of action; N-aryl hydrazones; N-aryl imines; resveratrol

Correspondence

Elaine Soares Coimbra, Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Juiz de Fora, Minas Gerais 36036-900, Brazil.
E-mail: elaine.coimbra@ufjf.edu.br

Received July 16, 2019

Accepted September 14, 2019

doi: 10.1111/jpp.13177

Abstract

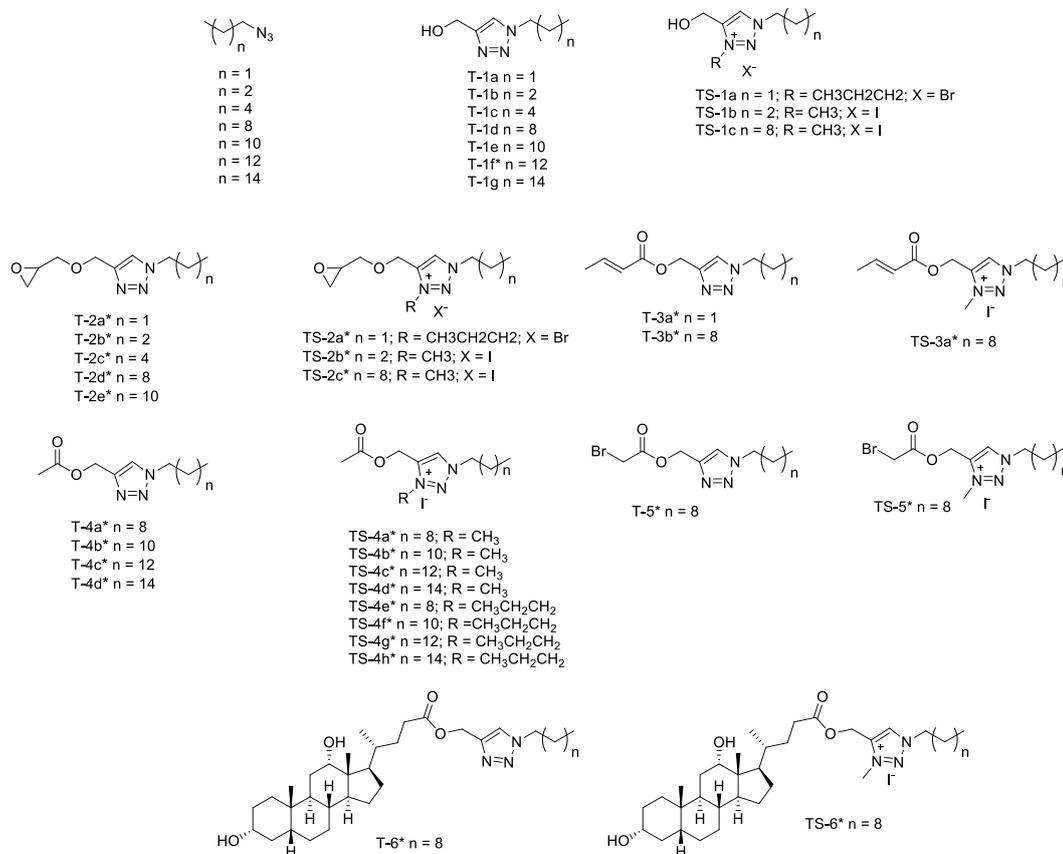
Objectives The *in vitro* antileishmanial effect of analogues of resveratrol (AR) present in the N-aryl imines and N-aryl hydrazones series was investigated. In addition, possible parasite targets were evaluated.

Methods Antipromastigote activity of *Leishmania amazonensis*, *L. braziliensis* and *L. infantum*, as well as the cytotoxicity on macrophages was determined by MTT assay and *L. braziliensis*-infected macrophages effect by Giemsa stain. After staining, effects on the parasite targets were analysed by flow cytometry or by fluorescence microscopy.

Key-findings Among the tested compounds, the derivative AR26 showed the best effect against promastigotes of all *Leishmania* species (IC₅₀ < 3.0 µg/ml), being more active than miltefosine, the control drug. AR26 was also effective against amastigotes of *L. braziliensis* (IC₅₀ = 15.9 µg/ml), with low toxicity to mammalian cells. The evaluation of mechanism of action of AR26 on *L. braziliensis* promastigotes indicates mitochondrial potential depolarization, plasma membrane permeabilization, interference in the progression of the cell cycle and accumulation of autophagic vacuoles. In addition, any increase of the reactive oxygen species levels was detected in the treated *L. braziliensis*-macrophages.

Conclusions Data indicate that the antileishmanial activity of AR26 is related to multitarget action, and the resveratrol analogues could be used in future studies as antileishmanial agent.

APÊNDICE B- Estruturas químicas dos compostos sintetizados



* Compostos Inéditos

ANEXO A- Certificados CEUA



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA**

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº. 006/2017 – CEUA sobre “Estudo in vivo da ação leishmanicida de bioisómeros da milftosina em *Leshmania chagasi*”, projeto de pesquisa sob a responsabilidade de ELAINE SOARES COIMBRA com a colaboração de AYLA DAS CHAGAS ALMEIDA está de acordo com os Principios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF, em reunião realizada em 04/04/2017. Para o desenvolvimento da pesquisa serão utilizados 100 camundongos isogênico Balb/c (100 fêmeas) de 4-6 semanas de idade, conforme solicitado e que serão utilizados no período 01/08/2017 a 30/04/2018.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº. 006/2017 – CEUA about “Estudo in vivo da ação leishmanicida de bioisómeros da milftosina em *Leshmania chagasi*”, under responsibility of ELAINE SOARES COIMBRA and collaboration of AYLA DAS CHAGAS ALMEIDA is in agreement with the Ethical Principles in Animal Research adopted by Brazilian Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and was approved by the PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF – ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL HANDLING (CEUA) in 04/04/2017. For the development of this research 100 Balb / c isogenic mice (100 females) from 4-6 weeks of age, will be delivered as requested in the period of 01/08/2017 to 30/04/2018.

Juiz de Fora, 29 de junho de 2017

P.

Vice-coordenadora
CEUA

Coordenadora
CEUA



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA**

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº. 007/2018 – CEUA sobre "Avaliação da citotoxicidade *in vitro* de compostos sintéticos ou naturais em macrófagos peritoneais de camundongos BALB/c, referentes aos lotes 2019,2020 e 2021", projeto de pesquisa sob a responsabilidade de Elaine Soares Coimbra a colaboração de Ayla das Chagas Almeida e Juliana da Trindade Granato, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF em reunião realizada em 03/04/2018. Para o desenvolvimento da pesquisa serão utilizados 108 fêmeas sendo Camundongo isogênico BALB/c de 4-6 semanas, projeto a ser realizado no biotério localizado no Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, da Universidade Federal de Juiz de Fora, conforme solicitado e que serão utilizados no período 01/01/2019 a 31/12/2021. O prazo de validade desse certificado é equivalente a vigência do projeto prorrogável por mais um ano, desde que seja enviada justificativa a CEUA durante a vigência do projeto.

CERTIFICATE

We certify that protocol no. 007/2018 - CEUA on "Evaluation of the *in vitro* cytotoxicity of synthetic or natural compounds in peritoneal macrophages of BALB / c mice, for lots 2019,2020 and 2021", research project under the responsibility of Elaine Soares Coimbra Ayla collaboration of Chagas Almeida and Juliana da Trindade Granato, is in accordance with the Ethical Principles on Animal Experimentation, adopted by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was approved by the ANIMAL ETHICS COMMISSION (CEUA) of PRÓ- REITORIA DE PESQUISA / UFJF at a meeting held on 04/03/2018. For the development of the research, 108 females will be used, being a BALB / c isogenic mouse of 4-6 weeks, a project to be carried out in the laboratory located at the Institute of Biological Sciences Department of Parasitology, Microbiology and Immunology, Federal University of Juiz de Fora, according to and will be used in the period 01/01/2019 to 12/31/2021. The term of validity of this certificate is equivalent to the validity of the project extendable for another year, provided that justification is sent to CEUA during the validity of the project.

Juiz de Fora, 04 de abril de 2018.

P:

Vice-coordenadora
CEUA

M/ Coordenadora
CEUA



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA**

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº. 008/2018 – CEUA sobre "Avaliação da atividade antileishmanial *in vitro* de compostos sintéticos ou naturais em macrófagos infectados com *Leishmania sp.*, referentes aos lotes 2019, 2020 e 2021", projeto de pesquisa sob a responsabilidade de Elaine Soares Coimbra a colaboração de Ayla das Chagas Almeida e Juliana da Trindade Granato, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF em reunião realizada em 03/04/2018. Para o desenvolvimento da pesquisa serão utilizados 432 fêmeas sendo Camundongo isogênico BALB/c de 4-6 semanas, projeto a ser realizado no biotério localizado no Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora, conforme solicitado e que serão utilizados no período 01/01/2019 a 31/12/2021. O prazo de validade desse certificado é equivalente a vigência do projeto prorrogável por mais um ano, desde que seja enviada justificativa a CEUA durante a vigência do projeto.

CERTIFICATE

We certify that protocol no. 008/2018 - CEUA on "Evaluation of the *in vitro* antileishmanial activity of synthetic or natural compounds in *Leishmania sp* infected macrophages referring to lots 2019, 2020 and 2021", research project under the responsibility of Elaine Soares Coimbra, the collaboration of Ayla Chagas Almeida and Juliana da Trindade Granato, is in accordance with the Ethical Principles on Animal Experimentation, adopted by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was approved by the PRE-REITORIAL ANIMAL ETHICS COMMISSION (CEUA) OF RESEARCH / UFJF at a meeting held on 04/03/2018. For the development of the research will be used 432 females being isogenic mouse BALB / c of 4-6 weeks, a project to be carried out in the bioterrorist located at the Reproductive Biology Center of the Federal University of Juiz de Fora, as requested and that will be used in the period 01/01/2019 to 12/31/2021. The term of validity of this certificate is equivalent to the validity of the project extendable for another year, provided that justification is sent to CEUA during the validity of the project.

Juiz de Fora, 04 de abril de 2018.

P:

Vice-coordenadora
CEUA

Coordenadora
CEUA



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA**

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº. 012/2015 – CEUA sobre “Avaliação da atividade leishmanicida in vitro de compostos sintéticos ou naturais em macrófagos infectados com Leishmania sp, referentes aos lotes 2016, 2017 e 2018” projeto de pesquisa sob a responsabilidade de ELAINE SOARES COIMBRA com a colaboração de PATRÍCIA DE ALMEIDA MACHADO e LUCIANA MARIA RIBEIRO ANTINARELLI está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF, em reunião realizada em 12/07/2016. Salientamos, porém, ser necessário o Parecer da Comissão de Biossegurança para experimentos com patógenos in vitro. Para o desenvolvimento da pesquisa serão liberados 336 camundongos da linhagem BALB/c (336 fêmeas) de 4 a 6 semanas de idade conforme solicitado e que serão utilizados no período de 01/09/2016 a 31/12/2018.

CERTIFICATE

We certify that the protocol no. 012/2015 - CEUA about “Avaliação da atividade leishmanicida in vitro de compostos sintéticos ou naturais em macrófagos infectados com Leishmania sp, referentes aos lotes 2016, 2017 e 2018” under responsibility of Elaine Soares Coimbra and collaboration of PATRÍCIA DE ALMEIDA MACHADO and LUCIANA MARIA RIBEIRO ANTINARELLI - is in agreement with the Ethical Principles in Animal Research adopted by Brazilian Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and was approved by the PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF – ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL HANDLING (CEUA) in 12/07/2016. We stress, however, may require the Opinion of the biosecurity Commission for experiments with pathogens in vitro. For the development of this research 336 mice of lineage BALB/c (336 females) of 4 to 6 weeks of age, will be delivered as requested in the period of 01/09/2016 to 31/12/2018.

Juiz de Fora, 13 de Julho de 2016

Coordenadora
CEUA

Vice-coordenadora
CEUA



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA**

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº. 013/2015 – CEUA sobre “AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE *IN VITRO* DE COMPOSTOS SINTÉTICOS OU NATURAIS EM MACRÓFAGOS PERITONEAIS DE CAMUNDONGOS BALB/C, REFERENTES AOS LOTES 2016, 2017 E 2018” projeto de pesquisa sob a responsabilidade de ELAINE SOARES COIMBRA com a colaboração de PATRÍCIA DE ALMEIDA MACHADO e LUCIANA MARIA RIBEIRO ANTINARELLI está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF, em reunião realizada em 12/07/2016. Para o desenvolvimento da pesquisa serão liberados 84 camundongos da linhagem BALB/c (84 fêmeas) de 4 a 6 semanas de idade conforme solicitado e que serão utilizados no período de 01/09/2016 a 31/12/2018.

CERTIFICATE

We certify that the protocol no. 013/2015 - CEUA about “Avaliação da citotoxicidade in vitro de compostos sintéticos ou naturais em macrófagos peritoneais de camundongos Balb/c, referentes aos lotes 2016, 2017 e 2018” under responsibility of Elaine Soares Coimbra and collaboration of PATRÍCIA DE ALMEIDA MACHADO and LUCIANA MARIA RIBEIRO ANTINARELLI - is in agreement with the Ethical Principles in Animal Research adopted by Brazilian Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and was approved by the PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF – ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL HANDLING (CEUA) in 12/07/2016. For the development of this research 84 mice of lineage BALB/c (84 females) of 4 to 6 weeks of age, will be delivered as requested in the period of 01/09/2016 to 31/12/2018.

Juiz de Fora, 13 de Julho de 2016

Coordenadora
CEUA

Vice-coordenadora
CEUA