

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

Bruno Assis de Oliveira

Síntese, caracterização e avaliação biológica de compostos heterocíclicos

Juiz de Fora
2023

Bruno Assis de Oliveira

Síntese, caracterização e avaliação biológica de compostos heterocíclicos

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

Orientador: Adilson David da Silva

Juiz de Fora
2023

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

Oliveira, Bruno Assis de.

Síntese, caracterização e avaliação biológica de compostos heterocíclicos / Bruno Assis de Oliveira. -- 2023.

116 p. : il.

Orientador: Adilson David da Silva

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2023.

1. Quinolina. 2. Sulfonamida. 3. 1,2,3-triazol. 4. acridina. 5. purina.

I. Silva, Adilson David da, orient. II. Título.

Bruno Assis de Oliveira

**Síntese, caracterização e avaliação biológica de
compostos heterocíclicos**

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

Aprovada em 03 de fevereiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

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

**Dr. Gustavo Senra Gonçalves de Carvalho
Universidade Federal Fluminense**

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

Juiz de Fora, 23/01/2023.

Documento assinado eletronicamente por Adilson David da Silva, Professor(a), em 03/02/2023, às 15:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do



art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Mauro Vieira de Almeida, Professor(a), em 03/02/2023, às 15:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Gustavo Senra Gonçalves de Carvalho, Usuário Externo, em 03/02/2023, às 15:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no §

3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador 1123536 e o código CRC 5B0C66B6.

Dedico este trabalho aos meus pais Elza e Reginaldo, a minha irmã Lívia e a minha namorada Bianca pelo apoio e estabilidade que me proporcionaram nessa conquista.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por me fortalecer e me manter resiliente durante minha caminhada.

À minha mãe, Elza Carolina de Assis Oliveira, por todo esforço dedicado a formação de seus filhos e pelo exemplo de perseverança em suas conquistas.

Ao meu Pai, Reginaldo Paula de Oliveira, também por todo esforço dedicado a formação de seus filhos e pelos ensinamentos de vida.

À minha irmã, Lívia Assis de Oliveira, pelo apoio nas fases difíceis e por me mostrar que conquistas pressupõem sacrifícios.

À Bianca Roberta Campos, minha namorada, pela estabilidade emocional, compreensão e momentos de descontração e carinho principalmente nas situações difíceis.

Amo vocês!

A toda minha família pelo apoio e incentivo.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Adilson David da Silva pela oportunidade, pela paciência, por compartilhar conhecimento e pela contribuição na minha formação profissional.

Aos colegas de laboratório, João, Nícolas, Vitória, Wander e Wenderson pelos momentos de descontração, pela cooperação mútua durante esses anos e por tornarem o ambiente de trabalho prazeroso. Agradeço em especial o colega Nícolas, que desde minha recepção no laboratório sempre se colocou à disposição para sanar dúvidas e compartilhar conhecimento, assim como, pela disponibilidade e apoio prestado, sempre de forma interessada e pertinente.

A todos os colegas do NUPEQ por dividir conhecimento, ajuda e boas conversas.

Ao Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida que me deu a primeira oportunidade na iniciação científica e a seus alunos de doutorado na época Celso e Angelina por aguçarem meu interesse pela pesquisa.

Aos membros da minha banca de qualificação Dr. Gustavo Senra e Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida pelas contribuições.

Aos incontáveis colegas do departamento de química que desde a graduação estiveram presente e contribuíram de diversas maneiras em minha trajetória.

Aos amigos externos ao meio acadêmico que torcem pelo meu sucesso.

Ao CNPq pela bolsa de estudos, à UFJF e ao Programa de Pós-Graduação em química por toda estrutura, assim como os professores e funcionários do departamento de química.

Obrigado!

RESUMO

No presente trabalho, é descrita a síntese, caracterização e avaliação biológica *in vitro* de compostos híbridos moleculares. A primeira parte envolveu *docking* molecular, onde híbridos moleculares, derivados da 4-aminoquinolina e sulfonamidas, destacaram-se em uma triagem realizada com mais de 150 compostos sintetizados pelo grupo de pesquisa frente a inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2 e na inibição das enzimas acetilcolinesterase, β -secretase e glicogênio sintase quinase 3 β , relacionadas a doença de Alzheimer (DA). Os testes envolvendo a inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2 apresentaram resultados promissores, visto a inibição superior a 95% por alguns compostos, na concentração de 10 μ M. No que diz respeito aos testes biológicos envolvendo as enzimas relacionadas à DA, o composto **8** apresentou elevada inibição das três enzimas e torna-se um promissor inibidor enzimático multi-alvo no tratamento desta doença. Já a segunda parte envolve compostos híbridos moleculares derivados de 1,2,3-triazóis alquilados com acridina ou purina, bem como sua avaliação antileishmanial *in vitro*.

Palavras-chave: COVID-19. Alzheimer. Leishmaniose. 1,2,3-triazol. Quinolina. Sulfonamidas. Acridina. Purina.

ABSTRACT

The present work describes the synthesis, characterization and *in vitro* biological evaluation of molecular hybrid compounds. The first part involved molecular docking, where molecular hybrids, derivatives of 4-aminoquinoline and sulfonamides were highlighted in a screening carried out with more than 150 compounds synthesized by the research group against the inhibition of the replication of the SARS-CoV-2 virus and in the inhibition of the acetylcholinesterase, β -secretase and glycogen synthase kinase 3 β enzymes, related to Alzheimer's disease (AD). The assays involving the inhibition of replication of the SARS-CoV-2 virus showed promising results, as the inhibition exceeded 95% for some of the compounds, at a concentration of 10 μ M. Regarding the biological tests involving AD-related enzymes, compound **8** showed high inhibition in the three enzymes and became a promising multi-target enzymatic inhibitor in the treatment of this disease. The second part involves molecular hybrid compounds derived from alkylated 1,2,3-triazoles with acridine or purine, as well as their *in vitro* antileishmanial evaluation.

Keywords: COVID-19. Alzheimer. Leishmaniasis. 1,2,3-triazole. Quinoline. Sulphonamide. Acridine. Purine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Modos de hibridação molecular	21
Figura 2 - Diagrama do desenvolvimento do trabalho	22
Figura 3 - Ilustração mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2	24
Figura 4 - Estrutura química da Cloroquina, Hidroxicloroquina e da Mefloquina.....	25
Figura 5 - Estrutura fisiológica do cérebro e neurônio em a) indivíduo saudável e b) indivíduo com DA	26
Figura 6 - Estrutura da Tacrina.....	27
Figura 7 - Quinolina.....	28
Figura 8 - Medicamentos aprovados clinicamente com núcleo quinolínico	28
Figura 9 - Estrutura a) geral dos compostos e b) compostos com melhores atividade reportado por SELIEM <i>et al.</i>	29
Figura 10 - Estrutura do composto com melhor atividade anticolinesterásica reportado por ZHU <i>et al.</i>	30
Figura 11 - Estrutura a) geral das Sulfonamidas b) Prontosil.....	30
Figura 12 - Fármacos com grupo sulfonamida.	31
Figura 13 - Estrutura composto com melhor atividade reportado por SHIN <i>et al.</i>	31
Figura 14 - Estrutura a) geral dos compostos e b) composto com melhor atividade reportado por TAHA <i>et al.</i>	32
Figura 15 - Distribuição geográfica da situação endêmica da Leishmaniose.	34
Figura 16 - Fármacos usados clinicamente no combate a Leishmaniose.	34
Figura 17 - Núcleo 1,2,3-Triazólico	35
Figura 18 - Núcleo 1,2,3-triazolico e seus derivados farmacêuticos.	35
Figura 19 - Rotas sintéticas para obtenção de triazóis.....	36
Figura 20 - Ciclo catalítico proposto por Fokin para formação do regioisomero 1,4..	37
Figura 21 - Estutura da Acridina.....	38
Figura 22 - Derivados Acridínicos em uso clínico.....	38
Figura 23 - Estruturas dos compostos com melhor atividade reportados por SERAFIM <i>et al.</i>	39
Figura 24 - Estutura a) Purina e b) seus derivados em uso clínico.	40
Figura 25 - Atividade antileishmania de análogos da purina.	41
Esquema 1 - Síntese dos compostos 2 a 12.	43

Figura 26 - Proposta de mecanismo substituição nucleofílica aromática no substrato quinolínico	44
Figura 27 - Análise retrossintética dos compostos 1,2,3-triazólicos derivados da a) acridina e b) purina.....	45
Esquema 2 - Síntese dos compostos 1,2,3 – triazólicos derivados da acridina.	45
Esquema 3 - Síntese dos compostos 1,2,3 – triazólicos derivados da mercaptopurina.	46
Figura 28 - Estrutura base dos compostos híbridos 2-12.....	47
Esquema 4 - Síntese do composto 10.	48
Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H do composto 10 (DMSO- d_6 , 500 MHz).....	49
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H expandido do composto 10 (DMSO- d_6 , 500MHz).	49
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10 (DMSO- d_6 , 126 MHz).	50
Figura 32 - Espectro de Infravermelho do composto 10.....	51
Esquema 5 - Esquema de síntese do composto 15.	52
Figura 33 - Carbocátion primário estabilizado por ressonância.....	53
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H do composto 15 (CDCl_3 , 500 MHz).	54
Figura 35 - Espectro de RMN expandido de ^1H do composto 15 (CDCl_3 , 500 MHz).55	
Figura 36 - Espectro de RMN expandido de ^{13}C do composto 15 (CDCl_3 , 125 MHz).	55
Esquema 6 - Síntese dos compostos 16 e 17.....	56
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do composto 16 (CDCl_3 , 500 MHz).	57
Figura 38 - Espectro expandido de RMN de ^1H do composto 16 (CDCl_3 , 500 MHz).57	
Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 16 (CDCl_3 , 125 MHz).....	58
Figura 40 - Espectro de Infravermelho do composto 16.....	59
Esquema 7 - Síntese dos sais 18 e 19.....	60
Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H do composto 18 (CDCl_3 , 500 MHz).	61
Figura 42 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 18 (CDCl_3 , 125 MHz).....	61
Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H dos compostos 16 e 18 sobrepostos (CDCl_3 , 500 MHz).....	62
Esquema 8 - Síntese do composto 22.	63
Esquema 9 - Síntese dos compostos 23 e 24.....	64
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H do composto 22 (DMSO- d_6 , 500 MHz).....	64
Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H do composto 24 (CDCl_3 , 500 MHz).	65

Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H do composto 24 (CDCl_3 , 125 MHz).....	66
Figura 47 - Espectro de Infravermelho do composto 23.....	67
Gráfico 1 - Inibição da Replicação de SARS-CoV-2 pelos compostos 2-12.....	70
Gráfico 2 - Inibição da Replicação de SARS-CoV-2 pelos precursores dos compostos 2-12.....	70
Gráfico 3 - Inibição das enzimas ACHE, GSK-3 β e BACE1.....	71
Gráfico 4 - Efeito dos compostos 15-24 em macrófagos murinos e amastigotas intracelulares de <i>L. amazonensis</i>	71
Esquema 10 - Condições reacionais de obtenção dos compostos 2-12.....	86
Esquema 11 - Condições reacionais de obtenção do composto 15.....	90
Esquema 12 - Condições reacionais de obtenção do composto 22.....	91
Esquema 13 - Condições reacionais de obtenção do composto 16, 17, 23 e 24.....	92
Esquema 14 - Condições reacionais de obtenção do composto 18 e 19.....	94
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 2 (500 MHz, DMSO-d_6).....	96
Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 3 (500 MHz, DMSO-d_6).....	96
Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 4 (500 MHz, DMSO-d_6).....	97
Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 5 (500 MHz, DMSO-d_6).....	97
Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 6 (500 MHz, DMSO-d_6).....	98
Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 7 (500 MHz, DMSO-d_6).....	98
Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 8 (500 MHz, DMSO-d_6).....	99
Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 9 (500 MHz, DMSO-d_6).....	99
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 10 (500 MHz, DMSO-d_6).....	100
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 10 (126 MHz, DMSO-d_6).....	100
Figura 58 - Espectro de ESI-MS do Composto 10.....	101
Figura 59 - Espectro de Infravermelho do Composto 10.....	101
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 11 (500 MHz, DMSO-d_6).....	102
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 12 (500 MHz, DMSO-d_6).....	102
Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 15 (500 MHz, CDCl_3).....	103
Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 15 (126 MHz, CDCl_3).....	103
Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 16 (500 MHz, CDCl_3).....	104
Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 16 (126 MHz, CDCl_3).....	104
Figura 66 - Espectro de ESI-MS do Composto 16.....	105
Figura 67 - Espectro de Infravermelho do Composto 16.....	105
Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 17(500 MHz, CDCl_3).....	106

Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 17 (126 MHz, CDCl_3)	106
Figura 70 - Espectro de ESI-MS do Composto 17	107
Figura 71 - Espectro de Infravermelho do Composto 17	107
Figura 72 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 18 (500 MHz, CDCl_3)	108
Figura 73 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 18 (126 MHz, CDCl_3).....	108
Figura 74 - Espectro de ESI-MS do Composto 18	109
Figura 75 - Espectro de Infravermelho do Composto 18.....	109
Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 19 (500 MHz, CDCl_3)	110
Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 19 (126 MHz, CDCl_3).....	110
Figura 78 - Espectro de ESI-MS do Composto 19	111
Figura 79 - Espectro de Infravermelho do Composto 18.....	111
Figura 80 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 22 (500 MHz, DMSO-d_6).....	112
Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 23 (500 MHz, CDCl_3)	112
Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 23 (126 MHz, CDCl_3).....	113
Figura 83 - Espectro de ESI-MS do Composto 23	113
Figura 84 - Espectro de Infravermelho do Composto 23.....	114
Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 24 (500 MHz, CDCl_3)	114
Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 24 (126 MHz, CDCl_3).....	115
Figura 87 - Espectro de ESI-MS do Composto 24	115
Figura 88 - Espectro de Infravermelho do Composto 24	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tentativas de síntese do composto 15.....	53
Tabela 2 - Efeito dos compostos 2-12 e seus precursores na inibição do vírus SARS-CoV-2.....	69
Tabela 3 - Efeito dos compostos 3,5,7,8 e 9 na inibição das enzimas ACHE, GSK-3B e BACE-1.....	71
Tabela 4 - Efeito dos compostos 15-24 em macrófagos murinos, promastigotas e amastigotas intracelulares de <i>L. amazonensis</i>	73

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

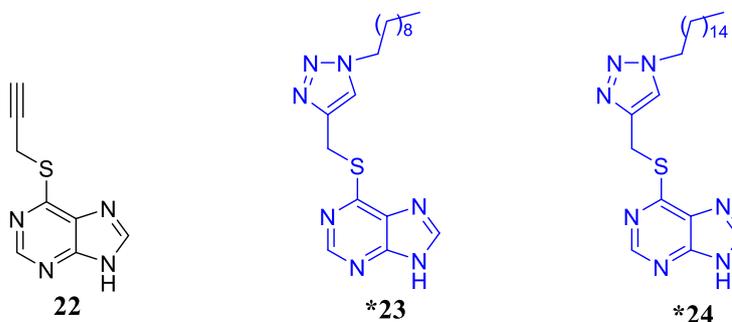
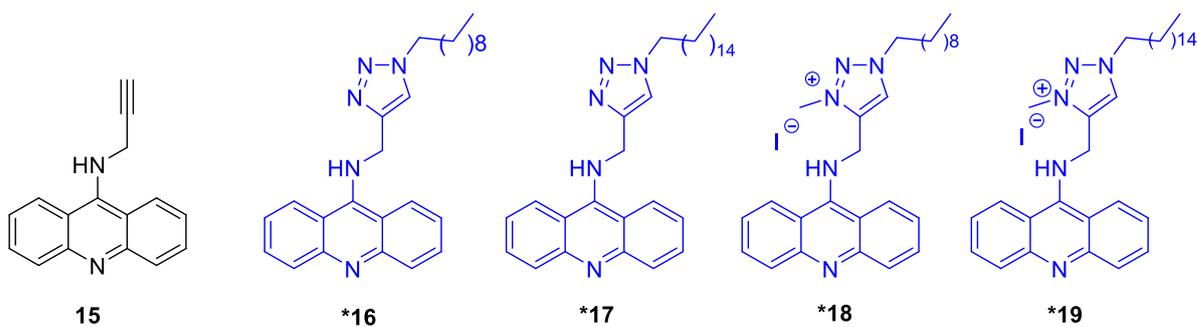
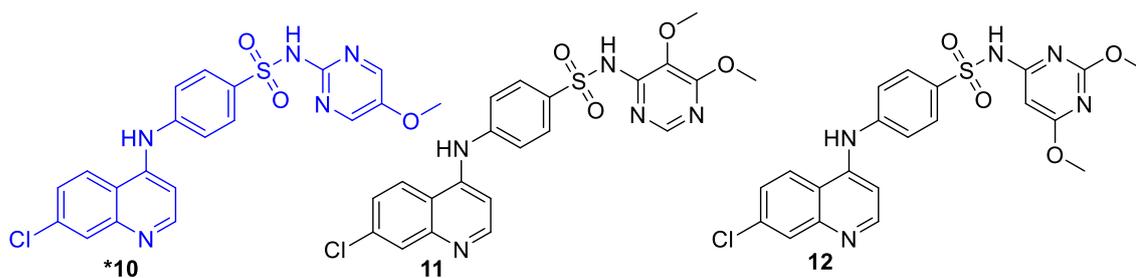
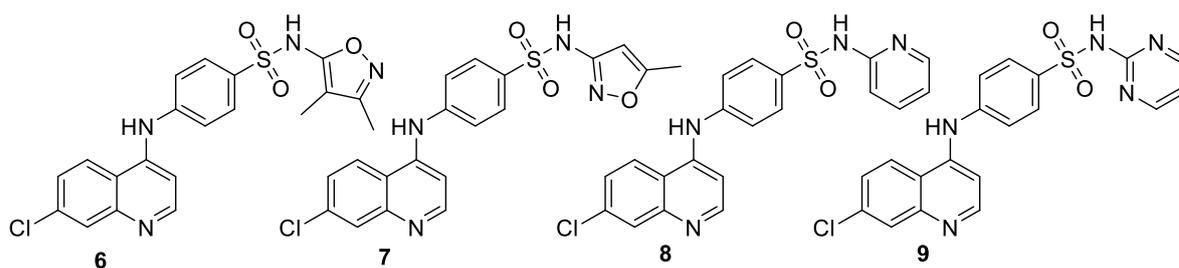
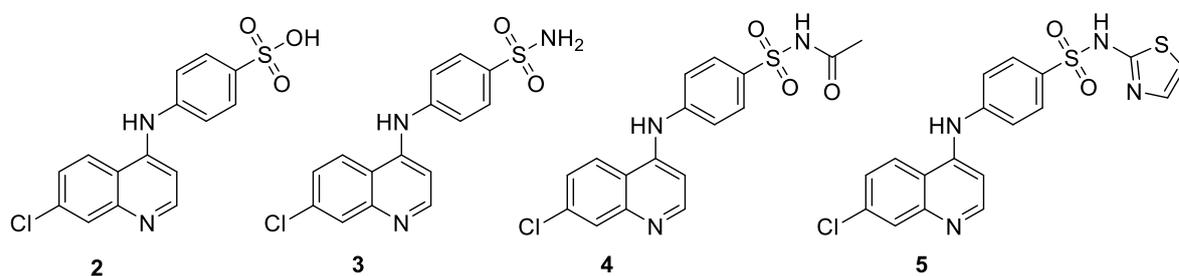
AChE	acetilcolinesterase
AcOEt	Acetato de etila
A β	β -amiloide
BACE-1	β – Secretase
BChE	butirilcolinesterase
CC ₅₀	Concentração citotóxica a 50% das células
CCD	Cromatografia por camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
COVID-19	<i>2019 Coronavirus disease</i> – Doença do coronavírus de 2019
CQ	Cloroquina
d	duplete
DA	Doença de Alzheimer
DCM	Diclorometano
dd	duplo duplete
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Deoxyribonucleic acid
DTNs	Doenças tropicais negligenciadas
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ESI-MS	<i>Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i> - Espectrometria de massas por electrospray
F.F.	Faixa de Fusão
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GMCA	Grupo de Modelagem Computacional Aplicada
GSK3	Glicogênio Sintase Quinase 3 β
H	Horas
HCQ	Hidroxicloroquina
IC ₅₀	Concentração inibitória de 50% da replicação/inibição
IV	Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> - União Internacional de Química Pura e Aplicada
LVRS	Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo

m	multipleto
M ^{PRO}	<i>SARS-CoV-2 main protease</i> – Principal protease do SARS-CoV-2
NUPEP	Núcleo de Pesquisa em parasitologia
NUPICS	Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPA	proteína precursora amiloide
q	quinteto
qr	quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ribonucleic acid
s	simpleto
sl	sinal largo
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> –síndrome do Coronavírus 2
SI	Índice de Seletividade
SPC	Suficiente para caracterização
t	tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
VERO E6	Célula do rím do macaco verde africano

LISTA DE SÍMBOLOS

J	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
Δ	Aquecimento
v	Estiramento

LISTA DE COMPOSTOS



* Compostos inéditos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
1.1	HÍBRIDOS MOLECULARES DA 4-AMINOQUINOLINA E SULFONAMIDA... 22	
1.1.1	COVID-19	23
1.1.2	Doença de Alzheimer	25
1.1.3	Quinolinas	28
1.1.4	Sulfonamidas	30
1.2	HÍBRIDOS MOLECULARES DE 1,2,3-TRIAZÓIS COM ACRIDINA E PURINA	32
1.2.1	Leishmaniose	32
1.2.2	1,2,3-Triazois	35
1.2.3	Acridina	38
1.2.4	Purina	40
2	OBJETIVOS	42
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
3	METODOLOGIA	42
3.1	SÍNTESE DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS MOLECULARES DA 4-AMINOQUINOLINA E SULFONAMIDAS.....	43
3.2	SÍNTESE DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS DO 1,2,3-TRIAZOL ALQUILADOS COM 9-AMINOACRIDINA E 6-MERCAPTOPURINA	44
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS DERIVADOS DA 4-AMINOQUINOLINA E SULFONAMIDAS.....	46
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS DE 1,2,3-TRIAZÓIS ALQUILADOS E 9-AMINOACRIDINA	52
4.3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS DO 1,2,3-TRIAZOL ALQUILADOS E 6-MERCAPTOPURINA	63
5	AVALIAÇÃO BIOLÓGICA	42

5.1	INIBIÇÃO DA REPLICAÇÃO DO VÍRUS SARS-COV-2.....	68
5.2	INIBIÇÃO DAS ENZIMAS ACETILCOLINESTERASE, B-SECRETASE E GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE 3B	71
5.3	AVALIAÇÃO ANTILEISHMANIA.....	72
6	CONCLUSÕES	42
	REFERÊNCIAS	76
	APÊNDICE - PARTE EXPERIMENTAL E ESPECTROS DE DE RMN, IV E ESI-MS....	85
	PARTE EXPERIMENTAL.....	87
	ESPECTROS DE RMN, IV E ESI-MS.....	96

1 INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos constituem uma das maiores e mais versáteis famílias de compostos orgânicos. São estruturas cíclicas constituídas de carbono e com pelo menos um heteroátomo, sendo os mais comuns: nitrogênio, enxofre e oxigênio. Também são relevantes na química medicinal devido a sua ampla diversidade farmacológica, sendo que suas propriedades estão, comumente, relacionadas ao tamanho do ciclo, o tipo de estrutura e seus substituintes (MERMER, KELES e SIRIN, 2021).

Segundo estatísticas, mais de 85% de substâncias químicas biologicamente ativas possuem um heterocíclico, fato que reflete sua importância no desenvolvimento de protótipos de fármacos. Essa elevada porcentagem pode ser explicada pela razão dos heterocíclicos auxiliarem nas propriedades de ação de um agente biologicamente ativo como, por exemplo, na modificação da solubilidade, na lipofilicidade, na polaridade e na capacidade de realizar ligações de hidrogênio (JAMPILEK, 2019). Outra explicação ocorre pelo avanço das metodologias sintéticas, como a catálise e reações de acoplamento, que permitem uma ampla variedade de heterocíclicos funcionalizados (SAPRA *et al.*, 2020).

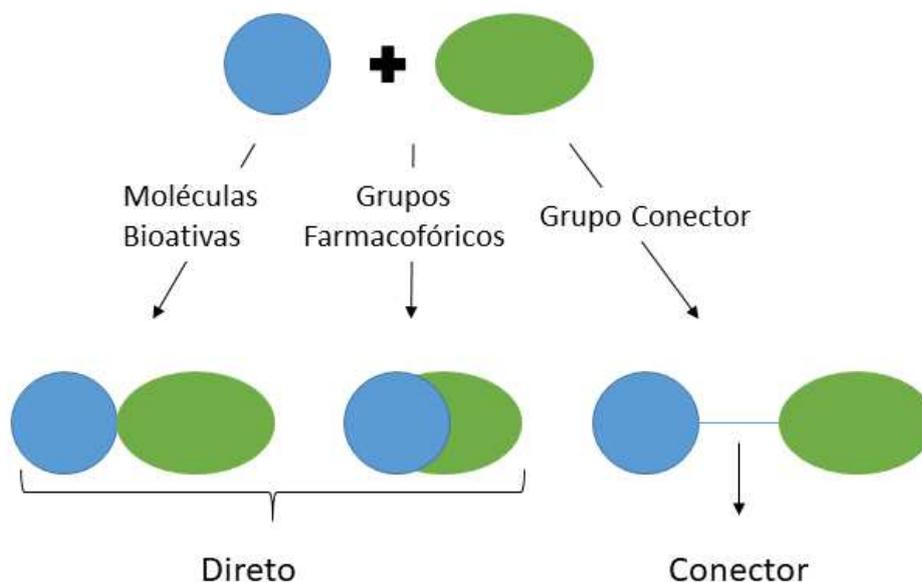
Destaca-se, ainda, frações heterocíclicas nitrogenadas, por constituírem muitas estruturas de drogas usadas clinicamente, revelando assim sua importância no desenvolvimento de novos compostos farmacologicamente ativos (VITAKU *et al.*, 2014).

Visto a importância dos heterocíclicos na química medicinal, o design de moléculas bioativas promissoras pode utilizar duas importantes estratégias: (i) a hibridização molecular, em que duas unidades farmacofóricas são combinadas em uma única estrutura molecular e (ii) o design baseado em computador pela interação proteína-ligante, conhecido como modelagem molecular.

A hibridização molecular consiste na junção de duas ou mais moléculas com atividades biológicas conhecidas, originando uma nova estrutura que possua características potencializadas, quando comparadas a seus precursores, ou novas propriedades. Pode ocorrer pelo acoplamento direto de moléculas biologicamente ativas e/ou grupos farmacofóricos ou pelo acoplamento desses grupos através de um grupo conector ou espaçador (ULIASSI *et al.*, 2017) exemplificado pela figura 1. Tal método possibilita por exemplo a obtenção de protótipos de fármacos

multifuncionais, possivelmente mais eficientes e menos tóxicos (FERSHTAT *et al.*, 2017).

Figura 1 - Modos de hibridação molecular



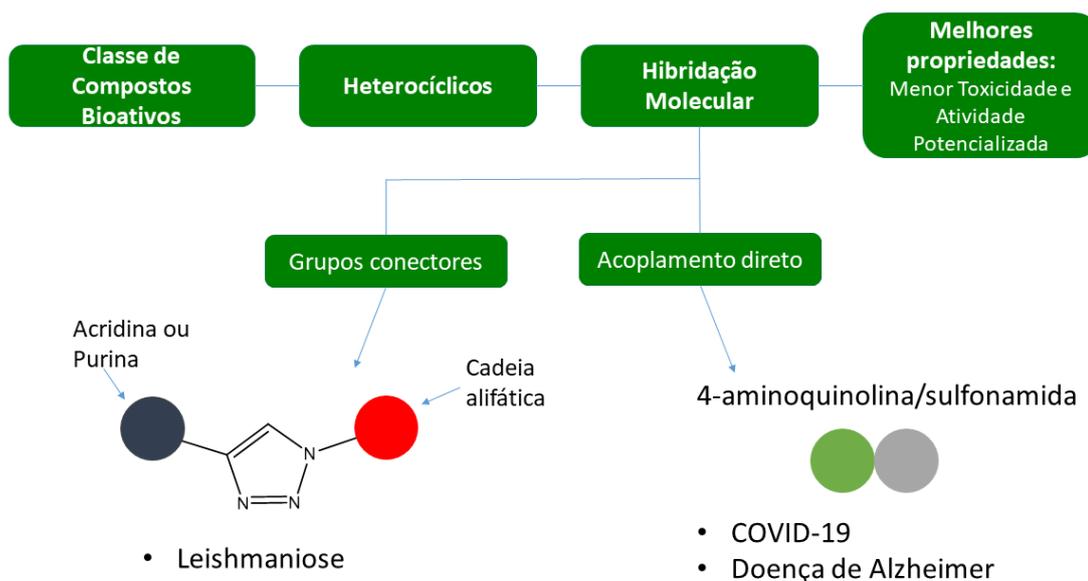
Fonte: Adaptado de (ULIASSI *et al.*, 2017).

Como citado anteriormente, outra ferramenta eficiente no desenvolvimento de compostos bioativos é a modelagem molecular, pois esta possibilita a simulação da interação proteína-ligante por métodos computacionais baseando-se nas suas interações intermoleculares. Esta abordagem permite diminuir custos e tempo no planejamento de novos compostos e contribui de forma significativa para a otimização de propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas de moléculas bioativas. Esses estudos computacionais procuram a posição energeticamente mais favorável no alvo molecular, de forma a examinar as orientações e conformações através de interações intermoleculares, gerando como resposta a afinidade da molécula pelo alvo (PINZI; RASTELLI, 2019).

A partir dos pontos citados acima, o trabalho aqui apresentado para síntese de compostos heterocíclicos híbridos foi dividido em duas partes. A primeira visa à síntese de potenciais agentes farmacológicos para o tratamento da COVID-19 e na doença de Alzheimer, mais especificamente híbridos de 4-aminoquinolina com sulfonamidas, em que os mesmos foram selecionados a partir de modelagem molecular pela interação com a enzima M^{PRO} do vírus SARS-CoV-2 e de forma paralela com as enzimas acetilcolinesterase, β -secretase e glicogênio sintase quinase 3 β , relacionadas a doença de Alzheimer. A segunda parte busca dar

continuidade a resultados promissores obtidos pelo nosso grupo de pesquisa com compostos híbridos moleculares de 1,2,3-triazóis, sendo que, neste caso, foram obtidos compostos 1,2,3-triazólicos conjugados a 6-mercaptopurina e 9-aminoacridina. O desenvolvimento deste trabalho pode ser representado pelo diagrama da figura 2.

Figura 2 - Diagrama do desenvolvimento do trabalho



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

1.1 HÍBRIDOS MOLECULARES DA 4-AMINOQUINOLINA E SULFONAMIDA

A primeira parte desse trabalho foi estimulada pelo surgimento da COVID-19, bem como por trabalhos recentes do grupo de pesquisa envolvendo compostos com potencial alternativa para distúrbios neuroinflamatórios (ASSIS *et al.*, 2020). Visto isso, mais de cento e cinquenta compostos sintetizados anteriormente em nosso grupo de pesquisa foram triados através de docking molecular por colaboradores do Grupo de Modelagem Computacional Aplicada (GMCA) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Com base no resultado dessa triagem, a classe de compostos híbridos derivados da 4-aminoquinolina e sulfonamidas teve destaque devido tanto a sua interação com a enzima M^{pro} (*main protease*) do SARS-CoV-2 quanto sua interação com as enzimas acetilcolinesterase, β -secretase e glicogênio sintase quinase 3β envolvidas no desenvolvimento de doenças neuroinflamatórias.

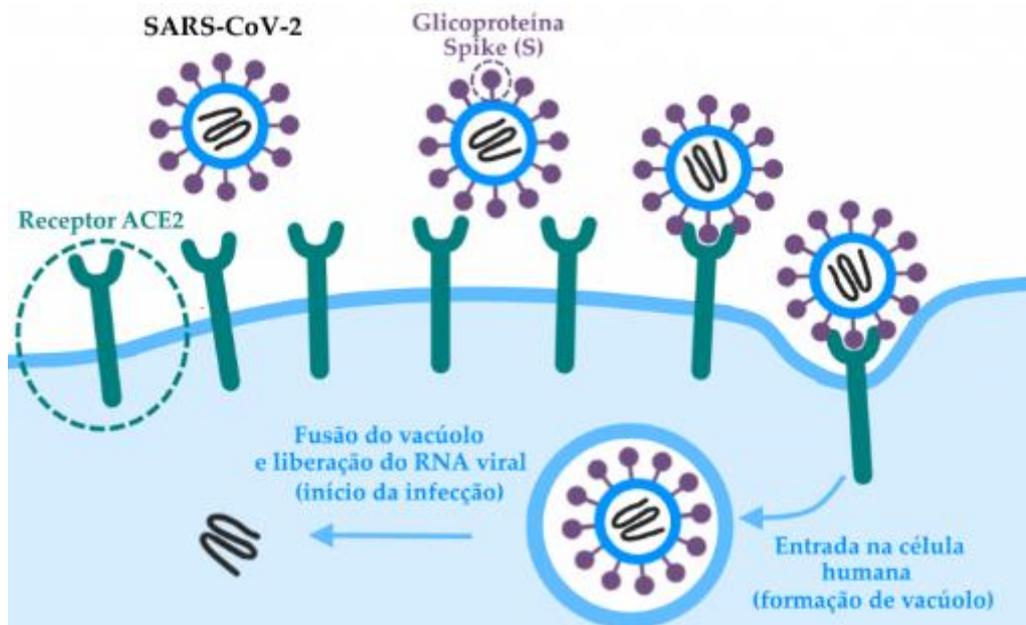
1.1.1 COVID-19

O ano de 2019 foi marcado pelo início de um cenário crítico para a saúde pública mundial com o surgimento da COVID-19, doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2, responsável por acarretar uma síndrome respiratória aguda. Foi identificada primeiramente na China e apresenta como característica um possível desenvolvimento de uma sintomatologia clássica e inespecífica, como: coriza, dor de garganta, febre, falta de ar, perda de olfato e paladar, complicações cardiovasculares entre outras. Ainda, estudos apontam que algumas condições como Diabetes Mellitus, obesidade, idade avançada, tabagismo, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e renais são fatores importantes para o agravamento da COVID-19, pois comprometem a eficácia da resposta imune inata e adaptativa do paciente dificultando uma resposta positiva do sistema imunológico (ALMEIDA *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*; 2020, SILVA *et al.*, 2021).

Devido sua alta capacidade de transmissão, o vírus se disseminou rapidamente pela população, quando em março de 2020 foi decretada pela Organização Mundial da Saúde a situação pandêmica (SHEREEN *et al.*, 2020).

Esse vírus, o SARS-CoV-2, é um β -coronavírus constituído geneticamente de RNA, que tem como característica sofrer mutações genéticas a partir de erros na replicação via RNA polimerase ou transcriptase reversa. Sua adesão ocorre pela interação da glicoproteína S viral com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), localizado na superfície celular do hospedeiro (HU, *et al.*, 2021; OLIVEIRA, *et al.*, 2021) esquematizado pela figura 3.

Figura 3 - Ilustração mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2



Fonte: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/glossario/> acessado em 03/12/2022

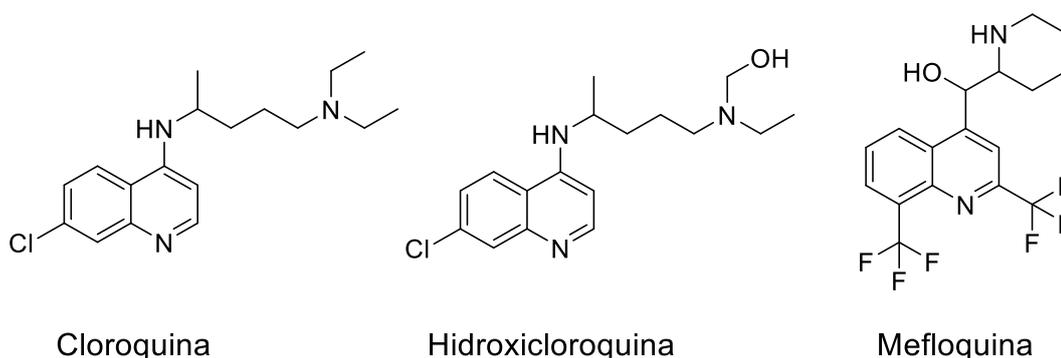
Conhecido o mecanismo de entrada do vírus e suas características fisiopatológicas, a comunidade científica se debruçou para elucidar caminhos que impeçam ou minimizem a replicação viral através de vacinas e tratamentos farmacológicos para a COVID-19. Neste sentido, destaca-se a protease viral M^{pro}, enzima responsável pela transcrição e replicação do vírus, como potencial alvo para o desenvolvimento de novos fármacos antivirais. Esta enzima atua na clivagem de poliproteínas não funcionais convertendo-as em funcionais, que são essenciais no ciclo de vida viral, logo a inibição desta aparece como um oportuno plano de intervenção, visto que é uma enzima específica desse vírus, de forma que fármacos desenvolvidos neste sentido, possivelmente, não serão tóxicos em seres humanos (DAS *et al.*, 2021).

Desde seu surgimento, o vírus sofreu mutações e uma diversidade de variantes passou a circular em todo o mundo. A partir de então, inúmeras medidas de combate ao vírus foram aplicadas, como o isolamento social e reposicionamento e desenvolvimento de fármacos e vacinas. Assim como alguns fármacos, vacinas também foram aprovadas em uso emergencial e responderam positivamente no combate à COVID-19. Porém, mesmo existindo, atualmente, vacinas com eficácia comprovada (HO *et al.*, 2022), o vírus continua sofrendo mutações e pessoas seguem sendo infectadas. Desta forma, o contínuo desenvolvimento de medicamentos apresenta-se como estratégia positiva no que diz respeito ao

tratamento e prevenção do SARS-CoV-2 e suas variantes (KUMAR *et al.*, 2022; WU *et al.*, 2022).

Tratando-se do reposicionamento, os fármacos Cloroquina (CQ), Hidroxicloroquina (HCQ) e Mefloquina (MFQ), derivados quinolínicos, ganharam destaque devido à sua atividade *in vitro* frente ao SARS-CoV-2 e, por isto, seus análogos foram objeto de estudos *in vitro* e em ensaios clínicos (CARRIERE, *et al.*, 2020; BEURA, 2020; SACRAMENTO *et al.*, 2022).

Figura 4 - Estrutura química da Cloroquina, Hidroxicloroquina e da Mefloquina



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Porém, apesar dos testes promissores *in vitro*, foi constatado por Ghazy e colaboradores (2020), através de uma revisão sistemática direcionada, que o uso clínico de CQ e HCQ no tratamento de pacientes com COVID-19 mostrou-se ineficaz e perigoso, se usado em dosagens altas, provocando, mesmo em regimes curtos, o favorecimento de arritmias fatais.

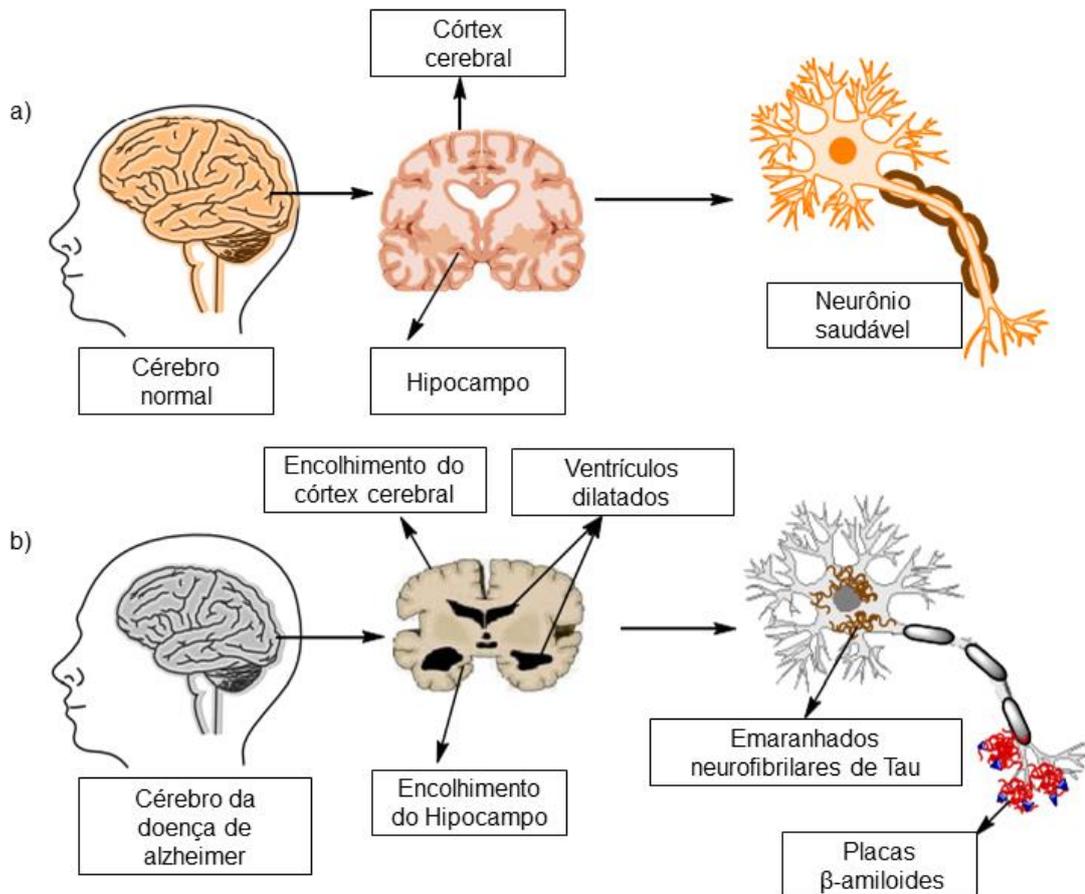
Logo, a obtenção de derivados quinolínicos se torna uma alternativa para o desenvolvimento de moléculas bioativas, que possam apresentar menores efeitos adversos ao enfrentamento da COVID-19.

1.1.2 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) pode ser definida como uma doença neurodegenerativa, caracterizada pela deterioração do tecido cerebral que inclui perda de células nervosas, desenvolvimento de emaranhados neurofibrilares e acumulação de uma proteína anormal conhecida como β -amiloide. A partir dessas alterações é configurada a atrofia do hipocampo e do córtex cerebral, assim como a dilatação dos ventrículos laterais que caracterizam a redução da massa encefálica

(Figura 5). A DA ainda é considerada a causa mais comum de demência e estima-se que atualmente mais de 50 milhões de pessoas em todo mundo apresentam-se nessa condição e que esse número ultrapasse 150 milhões de pessoas em 2050 (VAZ e SILVESTRE, 2020).

Figura 5 - Estrutura fisiológica do cérebro e neurônio em a) indivíduo saudável e b) indivíduo com DA



Fonte: Adaptado de (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

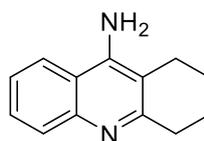
Essa doença tem como fator de risco mais relevante, a idade, pois apresenta uma prevalência de 10% em indivíduos com idade superior a 65 anos e aumenta para 40% para os indivíduos com idade superior a 80 anos (MACHADO *et al.*, 2020). Além dos indivíduos diagnosticados, a DA afeta a família que tem que aprender a conviver com a enfermidade. (BREIJYEH e KARAMAN, 2020).

Atualmente não existe um tratamento efetivo para DA e os tratamentos disponíveis somente diminuem e retardam os sintomas da doença, sendo os sintomas mais comuns a perda progressiva de memória, a atividades cotidianas prejudicadas, a afasia (deficiência de linguagem), a apraxia (distúrbio de habilidades motoras) e a agnosia (perda de percepção) (BREIJYEH e KARAMAN, 2020).

Essa doença, ainda possui um processo fisiopatológico complexo e multifatorial, porém, existem hipóteses associadas ao seu desenvolvimento nas quais podemos citar a colinérgica, a amiloidogênica e a da proteína Tau.

Segundo a hipótese colinérgica, a DA é desenvolvida pela diminuição do neurotransmissor acetilcolina que é hidroliticamente degradada pelas enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE). Porém, em pacientes com a DA, a acetilcolinesterase é mais abundante e contribui consideravelmente para a degradação da acetilcolina nas regiões cerebrais do hipocampo e do córtex cerebral. Atualmente, a principal classe de medicamentos utilizados no tratamento da DA ocorre pela inibição da enzima AChE pois impedem a degradação do neurotransmissor acetilcolina aumentando os níveis cerebrais deste e, portanto, aumentando a neurotransmissão colinérgica cerebral deficiente. O primeiro fármaco licenciado para esse fim foi a Tacrina (Figura 6), porém seu uso foi descontinuado devido sua hepatotoxicidade (MARUCCI *et al.*, 2021).

Figura 6 - Estrutura da Tacrina



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

A segunda hipótese é a amiloidogênica. Esta é considerada a principal causa do processo neurodegenerativo da DA e pode ser explicada pelo acúmulo da proteína β -amiloide ($A\beta$) na forma de placas neuríticas no cérebro. Essa proteína é produzida pela clivagem de uma glicoproteína transmembranar, a proteína precursora amiloide (PPA). Quando a PPA é clivada pela enzima β -secretase (BACE-1), o neurotóxico peptídeo $A\beta$ é biossintetizado levando a sua agregação na forma de fibrilas que são depositadas como placas insolúveis extracelulares (VAZ e SILVESTRE, 2020).

A terceira hipótese para explicar a DA é a da proteína Tau. Esta proteína está associada aos microtúbulos neurais, que são unidades formadoras do citoesqueleto e tem função de sustentação, movimentação e transporte celular. Esta hipótese está relacionada a fosforilação da proteína Tau, pois a afinidade e função dessa proteína com os microtúbulos neurais depende de seu estado de fosforilação. Na DA, a Tau é hiperfosforilada, isso provoca seu acúmulo no citoplasma e, como consequência, a

desmontagem dos microtúbulos neurais, perda da integridade neural e formação de emaranhados neurofibrilares. Estudos sobre a hiperfosforilação da proteína Tau na DA relacionam o desequilíbrio quinase-fosfatase no cérebro, no qual a enzima glicogênio quinase sintase 3 β (GSK3) foi identificada como uma Tau quinase importante envolvida no desenvolvimento da DA (LAURETTI *et al.*, 2020).

1.1.3 Quinolinas

As quinolinas são compostos heterocíclicos os quais apresentam um anel piridínico fundido a um anel benzílico (Figura 7). É uma classe de compostos encontrados em produtos naturais e, a partir da derivatização do anel quinolínico, uma ampla e diversificada atividade biológica é descrita na literatura, na qual podemos citar, entre outras, atividades anticâncer, antimalárica, antileishmania, anti-inflamatória, antiviral, antibactericida e antifúngica (WEYESA; MULUGETA, 2020).

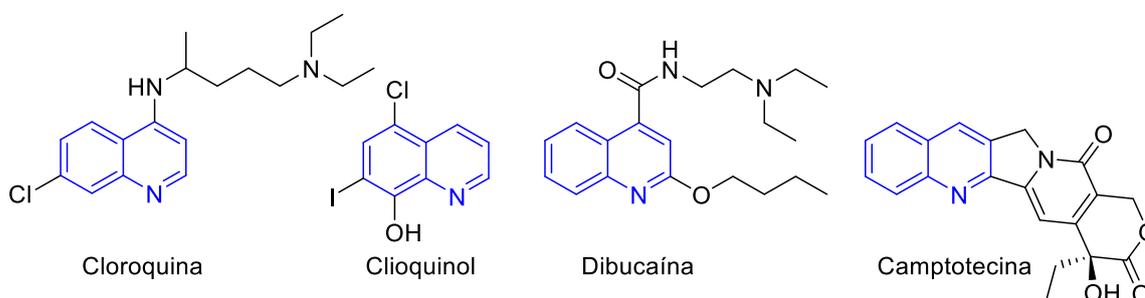
Figura 7 - Quinolina



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Além disso, seu esqueleto está presente em muitos medicamentos aprovados clinicamente (Figura 8), como por exemplo o antimalárico Cloroquina, o antifúngico Clioquinol, o anestésico local Dibucaina e o anticâncer Camptotecina (Kaur; Kumar, 2021)

Figura 8 - Medicamentos aprovados clinicamente com núcleo quinolínico



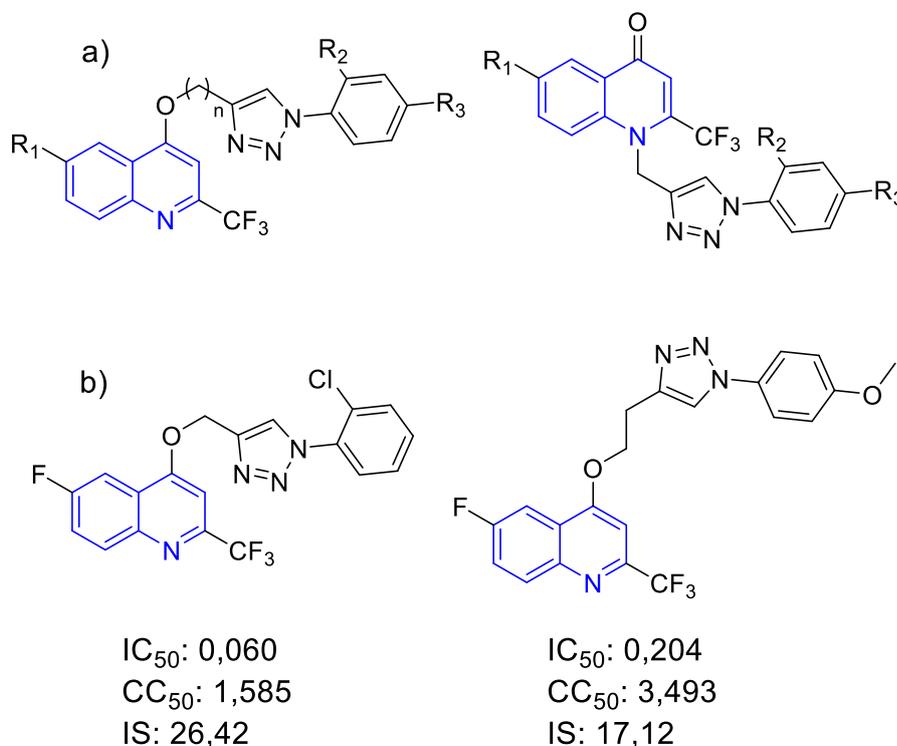
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Recentemente, com o surgimento da COVID-19, os compostos quinolínicos, cloroquina e hidroxicloroquina, representados pela figura 4, tornaram-se conhecidos popularmente devido questões políticas e principalmente pela sua atividade *in vitro*

na inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2. Esse fato fez com que a comunidade científica se interessasse ainda mais pela classe de composto quinolínicos. Nesse sentido diversos compostos contendo esse núcleo foram sintetizados e avaliados tanto em *in silico* quanto *in vitro* na inibição do vírus SARS-CoV-2.

Um exemplo é o resultado apresentado por SELIEM e colaboradores (2021), este trabalho reporta a síntese de três séries de moléculas usando o núcleo quinolínico conjugado a triazóis e sua avaliação da inibição do vírus SARS-CoV-2 *in vitro* (Figura 9a). Neste trabalho, duas moléculas (Figura 9b) se destacaram pela alta potência e apresentaram índice de seletividade (IS) significativo em comparação as drogas de controle CQ e HCQ com IS de 16,64 e 10,85 respectivamente. O IS é um parâmetro importante em ensaios biológicos, pois relaciona a atividade biológica de um composto com sua capacidade de causar danos a células saudáveis de mamíferos. Quanto maior o valor de IS, teoricamente mais eficaz e seguro seria um medicamento para tratamento *in vivo* em uma determinada patologia.

Figura 9 - Estrutura a) geral dos compostos e b) compostos com melhores atividade reportado por SELIEM *et al.*

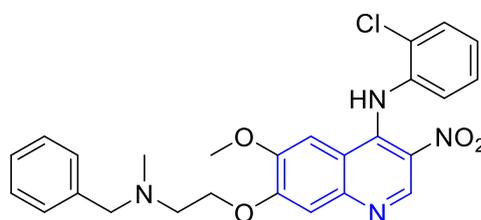


IC₅₀: Concentração inibitória a 50% da replicação viral; CC₅₀: Concentração citotóxica para célula normal VERO-6; IS: Índice de Seletividade = (CC₅₀/IC₅₀).

Fonte: Adaptado de (SELIEM *et al.*, 2021).

Outra relevante atividade biológica associada ao núcleo quinolínico está relacionada a doenças neurodegenerativas como a DA. Em trabalho publicado por ZHU *et al.* (2019), foi reportada a síntese de moléculas 4-N-fenilaminoquinolinas e sua avaliação anticolinesterásica. Os compostos apresentaram excelentes atividades, com IC₅₀ variando de 0,65 a 0,86 μM para AChE e 2,65 a 17,38 μM para BChE, quando comparados ao fármaco controle galantamina, que apresentou IC₅₀ de 1,28 μM para AChE e 24,41 μM para BChE. Em geral, o composto representado na figura 10 exibiu a atividade mais potente contra as duas colinesterases, sendo 9 vezes mais potente que a galantamina.

Figura 10 - Estrutura do composto com melhor atividade anticolinesterásica reportado por ZHU *et al.*

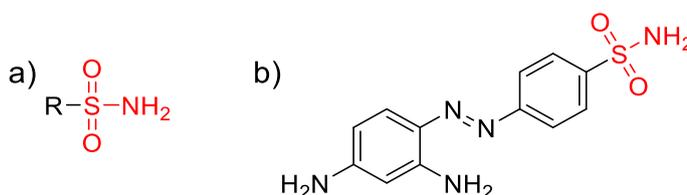


Fonte: ZHU *et al.* (2019).

1.1.4 Sulfonamidas

As sulfonamidas são amidas derivadas do ácido sulfônico (Figura 11a). A primeira a ser sintetizada foi o fármaco Prontosil (Figura 11b), pelos químicos da Bayer Josef Klarer e Fritz Mietzsch. Estes projetavam encontrar corantes que poderiam atuar como drogas antibacterianas e após avaliação biológica conduzida por Gerhard Domagk, o Prontosil mostrou-se eficaz em algumas importantes infecções bacterianas (MONDAL e MALAKAR, 2020).

Figura 11- Estrutura a) geral das Sulfonamidas b) Prontosil.

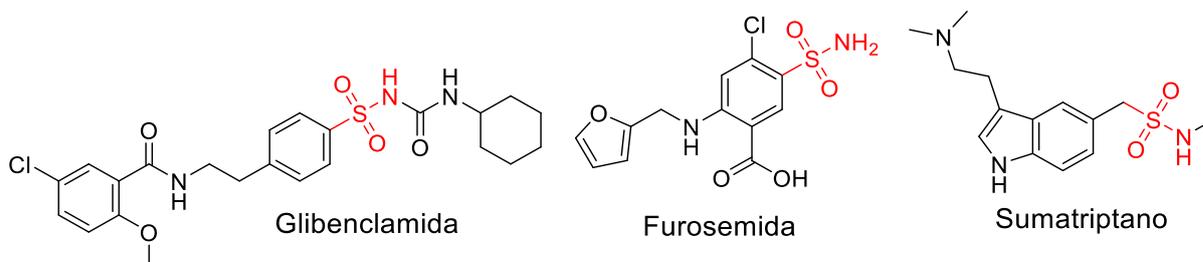


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Após essa descoberta, milhares de derivados de sulfonamidas foram relatados para várias atividades biológicas. Dessa forma, seu uso foi estendido para tratar doenças mais complexas como DA e outros distúrbios do sistema nervoso

central, diabetes, psicose, câncer, doenças inflamatórias, entre outras (APAYDIN e TÖRÖK, 2019). Podemos citar alguns compostos em uso clínico como o antidiabético Glibenclamida, o diurético Furosemida e o antienxaqueca Sumatriptano (Figura 12) (CHOW e KHAN, 2022).

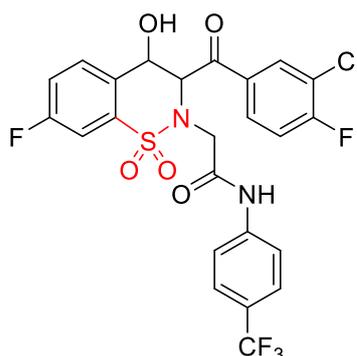
Figura 12 - Fármacos com grupo sulfonamida.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Essa classe de compostos também pode ser encontrada em moléculas com atividade na inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2. Um exemplo da literatura é reportado por SHIN *et al.* (2021), onde os autores identificaram através de testes *in vitro* uma classe de derivados de sulfonamidas cíclicas como promissores no desenvolvimento de agentes anti-SARS-CoV-2. O composto representado na figura 13 apresentou o melhor resultado de inibição ($IC_{50} = 0,88 \mu M$, $CC_{50} > 25 \mu M$ e $IS = 30,7$)

Figura 13 - Estrutura composto com melhor atividade reportado por SHIN et al.

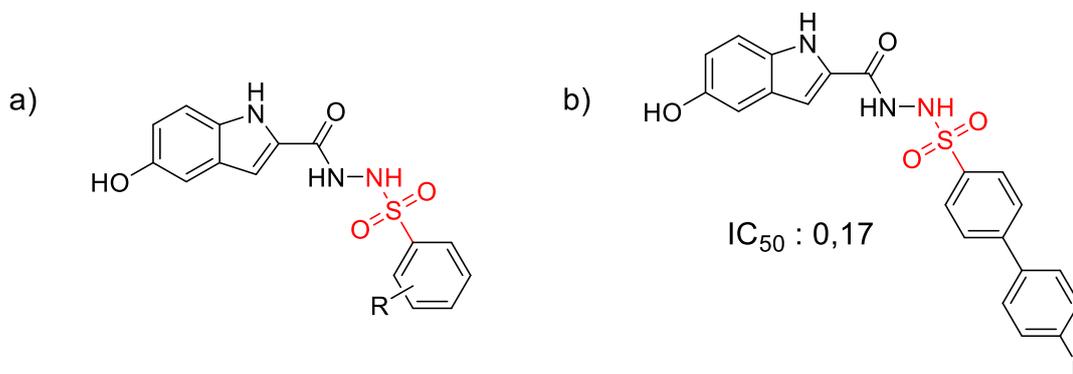


Fonte: SHIN *et al.* (2021).

Como mencionado anteriormente, essa classe é observada em compostos com atividade antialzheimer em diversos trabalho na literatura (BAG *et al.*, 2015; SWETHA *et al.*, 2019; GÖK *et al.*, 2021). Um desses exemplos é relatado por TAHA *et al.* (2021), que reporta a potente inibição da AChE em testes realizados *in vitro* por onze dos dezessete compostos sintetizados em seu trabalho. Esses

compostos são derivados dos grupos indol e sulfonamida e apresentaram inibição da AChE que variaram de 0,17 a 8,53 μM conforme representado pela figura 14.

Figura 14 - Estrutura a) geral dos compostos e b) composto com melhor atividade reportado por TAHA *et al.*



Fonte: TAHA *et al.* (2021).

1.2 HÍBRIDOS MOLECULARES DE 1,2,3-TRIAZOÍS COM ACRIDINA E PURINA

A segunda parte deste trabalho visa à síntese de heterocíclicos híbridos de 1,2,3-triazóis conjugados a 6-mercaptapurina e 9-aminoacridina, isto devido a resultados promissores de trabalhos recentes do grupo de pesquisa em que derivados alquilados de 1,2,3-triazóis, bem como seus sais, apresentaram atividade em células parasitárias (MEINEL *et al.*, 2020; GLANZMANN *et al.*, 2021; STROPPIA *et al.*, 2017; DAS CHAGAS ALMEIDA *et al.*, 2022) e, com isto, a síntese de compostos híbridos moleculares inéditos derivados de 1,2,3-triazol alquilados conectados à 9-aminoacridina e 6-mercaptapurina, se tornou atrativa para nosso trabalho.

1.2.1 Leishmaniose

A Organização Mundial de Saúde (OMS) listou vinte doenças tropicais negligenciadas (DTNs) que incluem doenças infecciosas provocadas por fungos, protozoários, bactérias e vírus. Estas doenças, em conjunto, colocam cerca de 1,4 bilhões de pessoas em risco. Apesar desse elevado número, e justificando a denominação feita pela OMS, o setor privado não demonstra interesse adequado em financiar desenvolvimento de drogas que possam contribuir com as DTNs. Isso se

deve ao fato dessas DTNs atingirem principalmente população socioeconomicamente desfavoráveis e, como consequência, haveria pouco retorno financeiro (SANGENITO *et al.*, 2019).

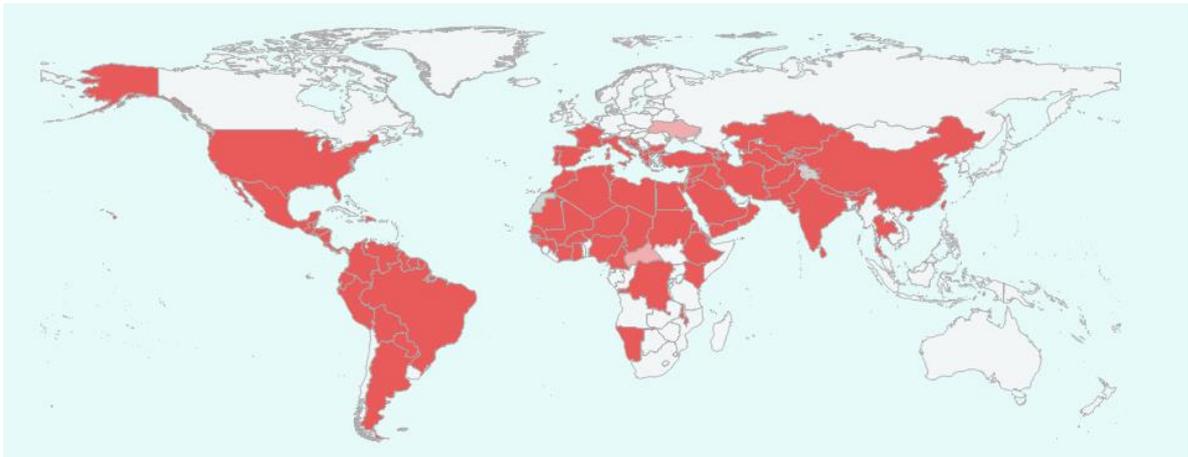
Uma das DTNs mais relevantes é a Leishmaniose. Essa é uma doença parasitária transmissível, também apontada pela OMS um importante problema de saúde mundial devido estar entre as seis doenças endêmicas consideradas de alta prioridade em todo mundo (AYRA *et al.*, 2021; MACHÍN *et al.*, 2021, FARINA *et al.*, 2022). Por consequência, em aproximadamente 90 países é apontada como endêmica (Figura 15), onde aproximadamente 350 milhões de pessoas vivem propensas a infecção. Visto essa susceptibilidade, cerca de 2 milhões de novos casos de infecção ocorrem anualmente levando aproximadamente 70 mil pessoas a óbito (SAINI *et al.*, 2022).

A leishmaniose é causada por um protozoário que possui duas formas morfológicas em seu ciclo de vida. A promastigota, sua forma extracelular, ocorre por protozoários flagelados encontrados no hospedeiro invertebrado (flebotomíneos) que após a infecção no hospedeiro vertebrado (mamíferos) se transforma na forma amastigota, sua forma intracelular (ALCÂNTARA *et al.*, 2018).

Em todo o mundo, mais de vinte espécies de *Leishmania* são conhecidas, sendo estas transmitidas aos humanos através da picada de flebotomíneos infectados. Com base na espécie de leishmaniose que causa a infecção, diferentes manifestações da doença são relatadas. São elas a cutânea, a mucocutânea, a visceral, também conhecida como Calazar e a manifestação mais recente a dérmica pós-calazar.

A leishmaniose cutânea se manifesta através de pequenos caroços no local da picada de inseto que se desenvolvem até feridas abertas na pele. A mucocutânea se desenvolve a partir da cutânea, na qual as lesões se espalham para as mucosas da faringe, boca e nariz (CHANDA, 2021). E a forma mais severa ocorre pela visceral, que quando não tratada pode ser fatal, caracterizada por lesões aos órgãos internos e, ainda, se manifestando pela perda de peso, aumento do fígado/baço, febre, anemia e imunossupressão (ROATT *et al.*, 2020). Por fim, a dérmica pós-calazar, esta é uma complicação não fatal que geralmente se manifesta em pessoas tratadas para leishmaniose visceral e se apresenta como erupção cutânea, envolvendo o surgimento de manchas na pele, com desenvolvimento de pequenos caroços e nódulos na pele (GHOSH *et al.*, 2022).

Figura 15 - Distribuição geográfica da situação endêmica da Leishmaniose.

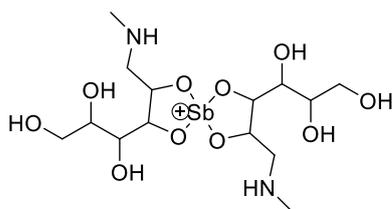


■ Países endêmicos

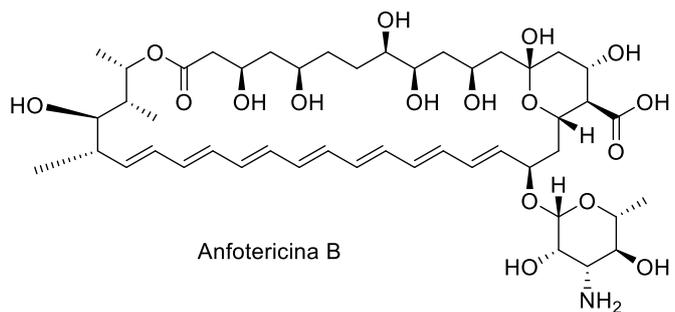
Fonte: https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html, acessado em 09/12/2022

Devido à falta de vacinas eficientes, a quimioterapia é a forma adotada para o combate da doença e pode variar de acordo com a área geográfica e da espécie do parasita. Para tal existem as drogas de primeira linha (Figura 16), que incluem os antimoniais pentavalentes e os de segunda linha englobando, entre outras drogas, a pentamidina, a anfotericina B e a miltefosina (AYRA *et al.*, 2021; PACHECO *et al.*, 2022).

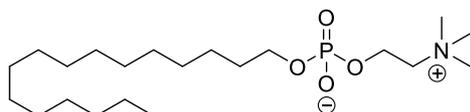
Figura 16 - Fármacos usados clinicamente no combate a Leishmaniose.



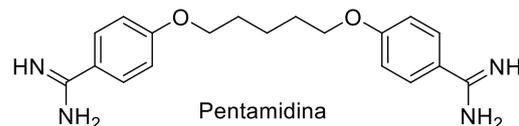
Antimoniato de meglumina



Anfotericina B



Miltefosina



Pentamidina

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

1.2.2 1,2,3-Triazóis

A síntese do núcleo 1,2,3-triazol envolve uma das metodologias desejáveis que permite vincular moléculas bioativas e provou ser uma ferramenta poderosa para o fornecimento de novas estruturas com propriedades farmacológicas. Esse sistema constitui uma importante classe de compostos heterocíclicos de cinco membros, com dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio adjacentes. Sua estrutura é representada pela figura 17 (VALA *et al.*, 2022).

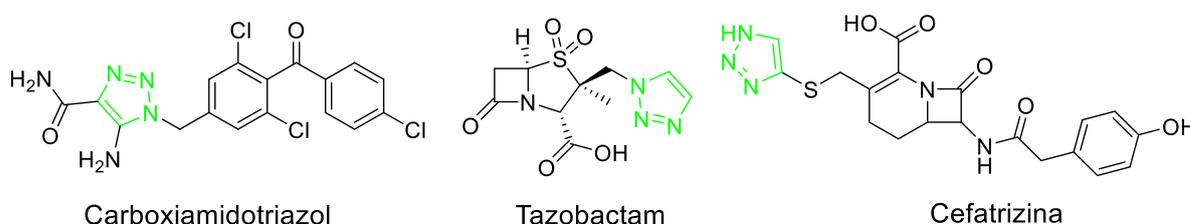
Figura 17 - Núcleo 1,2,3-Triazólico



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Devido à extensa possibilidade de variação estrutural, compostos contendo o núcleo 1,2,3-triazol apresentam ampla diversidade biológica nas quais podemos citar anticâncer, antimicrobiana, antidiabético, antiviral, anti-inflamatória, antialzheimer e antioxidante (RANI *et al.*, 2020). Podemos também mencionar compostos em uso clínico como o anticancerígeno Carboxiamidotriazol, o antibacteriano Tazobactam, o antibiótico Cefatrizina (Figura 18) (KUMAR *et al.*, 2021).

Figura 18 - Núcleo 1,2,3-triazólico e seus derivados farmacêuticos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A obtenção desse ciclo pode ser realizada através da reação de cicloadição 1,3-dipolar, descrita primeiramente por Huisgen em 1964, fato esse que torna essa reação conhecida como cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. Essa cicloadição ocorre através da reação entre um alcino e uma azida na presença de um catalisador de Cu(I) e por isso também é denominada cicloadição alcino-azida catalisada por cobre (I) (JIANG *et al.*, 2019).

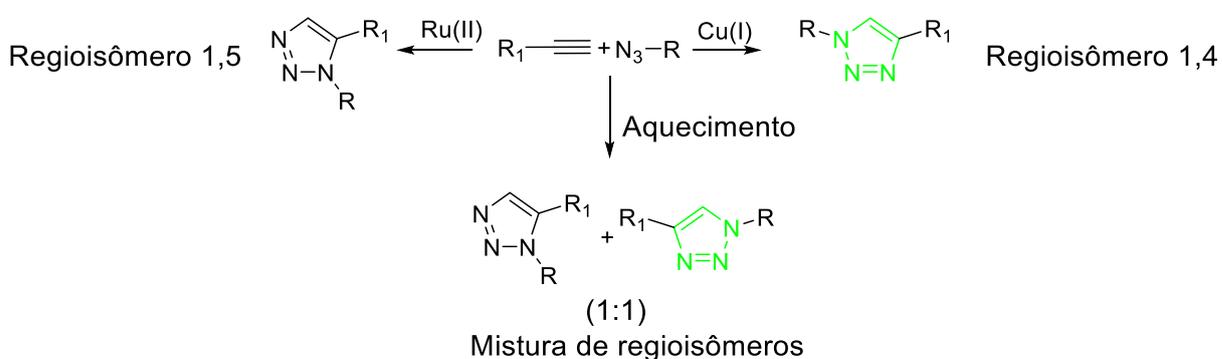
O interesse na síntese de compostos 1,2,3-triazólicos, ganhou destaque após serem enquadrados no conceito de “Click Chemistry”, idealizado por Sharpless e colaboradores. Este conceito não se refere apenas à reação que ocorre

rapidamente, mas também àquelas que envolvem os princípios da química verde, ou seja, isolamento seletivo e mais fácil do produto, condição de reação simples, alto rendimento, economia de átomos, evitar catalisadores e solventes tóxicos, e assim por diante. Também abrangem reações de alto rendimento, práticas e tolerantes para diversos grupos funcionais e, por fim, espera-se que o isolamento do produto seja fácil devido à ausência de subprodutos (SETHIYA; SAHIBA; AGARWAL, 2021; KUMAR *et al.*, 2021; OUBELLA *et al.*, 2022; KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

Esse tipo de síntese se mostra extremamente relevante, visto que, em 2022 os cientistas Bertozzi, Meldal e Sharpless foram laureados com o prêmio Nobel de Química pelo “desenvolvimento de reações *click* e da química bio-ortogonal” (WU, 2022).

A reação original de 1,3-cicloadição de Huisgen prossegue lentamente na ausência de um catalisador e geralmente requer condições de alta temperatura. Esta reação não é regioseletiva e fornece uma mistura 1:1 dos regioisômeros 1,4- e 1,5-dissubstituídos e, portanto, não se enquadra no conceito de “*Click Chemistry*”. Rostovtsev e colaboradores modificaram essa reação realizando a reação à temperatura ambiente e usando cobre como catalisador no meio reacional e observaram que o uso do catalisador Cu(I) leva à síntese exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído e um aumento considerável de rendimento, eliminando assim a necessidade de alta temperatura nas condições de reação. Caso o interesse seja a síntese de 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos a utilização de catalisadores de rutênio (II) fornece reações regioseletivas para a obtenção deste isômero conforme ilustrado pela figura 19 (KAUR; SAXENA; RISHI, 2021).

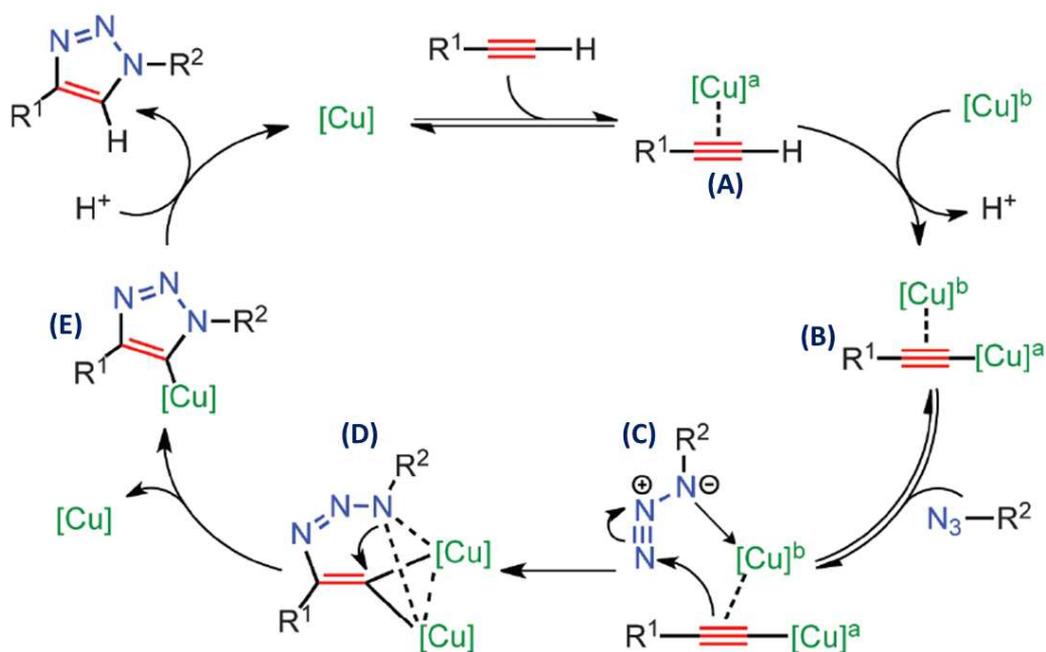
Figura 19 - Rotas sintéticas para obtenção de triazóis.



Fonte: Adaptado de (VALA *et al.*, 2022).

Com intuito de explicar a regioseletividade e entender melhor o mecanismo catalisado por cobre (I), em 2013, Fokin e colaboradores propuseram um mecanismo baseado em cálculos de modelagem computacional, identificação espectroscópica de intermediários, marcação isotópica e experimentos cinéticos. Essa proposta envolve a formação de um intermediário de cobre (I) dinuclear e pode ser observada na figura 20 (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).

Figura 20 - Ciclo catalítico proposto por Fokin para formação do regioisomero 1,4.



Fonte: Adaptado de (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).

Esse ciclo se inicia pela coordenação π entre o $[\text{Cu}]^a$ e o carbono terminal do alcino formando a espécie (A), seguida de liberação de um próton. Sucessivamente, o íon $[\text{Cu}]^b$ se complexa através da ligação σ do alcino formando o intermediário dinuclear de Cu(I) representada por (B). A próxima etapa é a etapa regioseletiva e ocorre pela cicloadição, no qual um par de elétrons da ligação π do alcino ataca o nitrogênio terminal da azida e o par de elétrons do nitrogênio carregado negativamente da azida ataca o $[\text{Cu}]^b$ dando origem a um intermediário (C), o que leva a formação de um intermediário cíclico representado por (D). Finalmente, um dos átomos de cobre é eliminado proporcionando a contração do anel e formação do triazóila de cobre (E), em seguida, o próton é recuperado seguido de eliminação do segundo átomo de cobre, para então formar o produto 1,4-dissubstituído e reiniciar o ciclo.

Dada a importância do núcleo 1,2,3-triazol, seu acoplamento a grupos farmacofóricos, como a acridina e a purina, torna-se relevante no desenvolvimento de novas estruturas com atividade farmacológica.

1.2.3 Acridina

A acridina, que também pode ser nomeada como 10-azaaantraceno, 2,3-dibenzoquinolina e dibenzo-piridina, é um composto aromático policíclico que possui uma estrutura planar π -conjugada, constituída por um anel piridínico fundido entre dois anéis benzênicos (Almeida *et al.*, 2020) conforme representado pela figura 21.

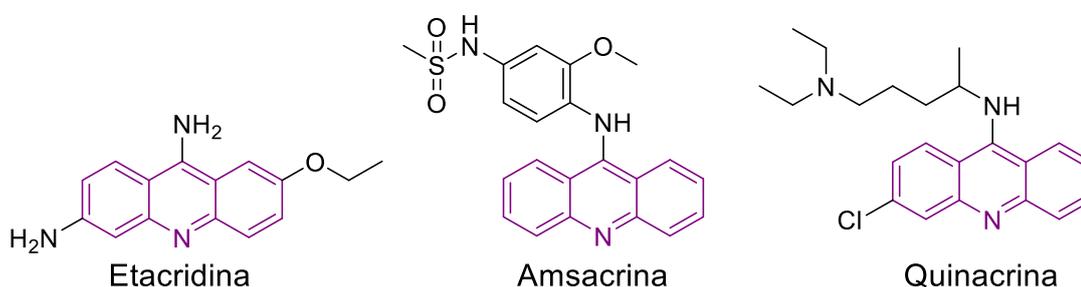
Figura 21 - Estrutura da Acridina



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Inicialmente, foram usados como corantes e pigmentantes e atualmente diversas aplicações biológicas de derivados da acridina são reportadas na literatura, incluindo sua atividade anticâncerígena, antimalárica, antiparasitária, anti-inflamatória, antimicrobiana, antituberculose, antimalárica, antiviral e fungicida (KOZURKOVA, SABOLOVA e KRISTIAN, 2020). Além disso podemos citar alguns compostos em uso clínico como o antibacteriano Etacridina, anticancerígeno Amsacrina, antimalárico Quinacrina (Figura 22) (Iwona Gabriel, 2020).

Figura 22 - Derivados Acridínicos em uso clínico



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

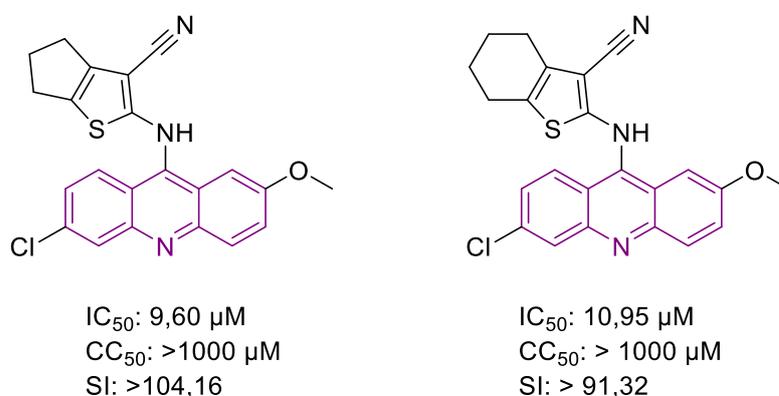
Proveniente do amplo espectro farmacológico da acridina e seus derivados, surgiu-se o interesse em elucidar seu mecanismo de ação. De acordo com a literatura, as propriedades biológicas dos derivados acridínicos estão relacionados a sua capacidade de interação com DNA. A estrutura planar desses compostos permite a intercalação entre pares de bases de DNA afetando assim inúmeros

processos metabólicos e conseqüentemente combatendo diversas doenças (SILVA *et al.*, 2018; RUPAR *et al.*, 2018). Diante disso, a obtenção de derivados acridínicos é considerada importante na obtenção de novos compostos bioativos.

Nos últimos anos o interesse pelo desenvolvimento de compostos contendo o núcleo acridínico como novos agentes leishmanicidas emergiu tendo a enzima DNA topoisomerase II da leishmaniose como alvo molecular promissor. As topoisomerasas de DNA são uma família amplamente distribuída de enzimas cruciais para muitos processos biológicos, incluindo replicação, transcrição, recombinação e reparo do DNA. Ao longo dos anos, essas enzimas têm sido indicadas como alvos quimioterápicos para o desenvolvimento de tratamentos antibacterianos e antiparasitários, sugerindo que a inibição dessas enzimas pode, conseqüentemente, promover propriedades antileishmaniais (ALMEIDA *et al.*, 2021; AUCAMP, ZUMA e DAVID, 2020).

Um exemplo encontrado na literatura é o trabalho de SERAFIM *et al.* (2018), que reporta a síntese e a atividade leishmanicida de compostos tiofenólicos derivados da acridina, assim como elucidada o mecanismo de ação dos compostos. No trabalho foram obtidos oito compostos dos quais nenhum apresentou citotoxicidade em eritrócitos humanos. Os compostos apresentaram atividade antipromastigota, na qual os derivados representados na figura 23 apresentaram significativa atividade, com melhor desempenho que os medicamentos de referência (antimoniais tri e pentavalentes).

Figura 23 - Estruturas dos compostos com melhor atividade reportados por SERAFIM *et al.*



Fonte: SERAFIM *et al.* (2018).

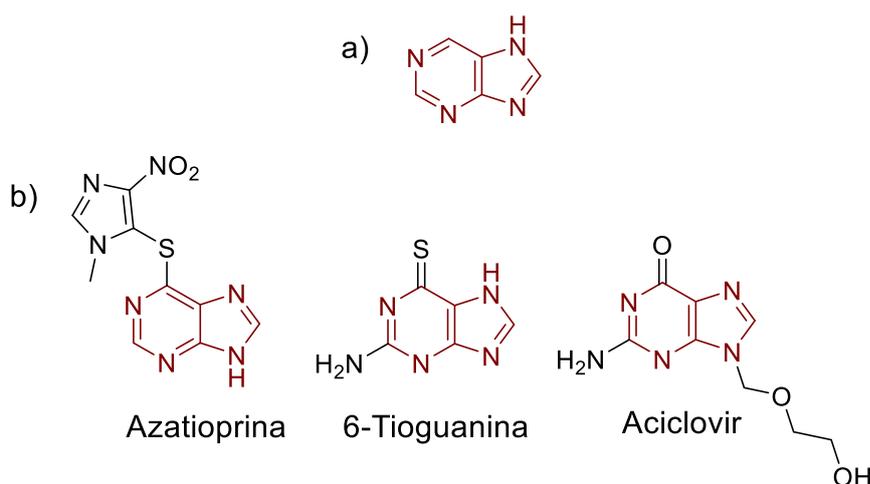
Além disso, esses dois derivados foram eficazes contra cepas de *L. amazonensis* resistentes ao antimônio. Os autores também reportaram através de

ensaios por absorção do UV-vis e emissão de fluorescência que a atividade leishmanicida na forma promastigota não está associada a fragmentação do DNA, mesmo apresentando uma interação com DNA com uma constante de ligação de 10^4 M^{-1} . Para melhor entender o mecanismo de ação desses compostos, estudos de modelagem computacional foram realizados e mostraram a correlação dos compostos com a inibição da enzima piruvato quinase onde as funções éster e nitrila foram importantes para a interação com o alvo. Além disso, o grupo metóxi da acridina foi capaz de se intercalar no DNA e também interagir com a enzima piruvato quinase, indicando a dualidade de mecanismo de ação desses derivados.

1.2.4 Purina

Outra classe de compostos heterocíclicos nitrogenados presente no esqueleto de muitos compostos bioativos é a purina. Seus derivados apresentam inúmeras aplicações tais como antiviral, anticancerígena, antiparasitário, anti-inflamatório, antibacteriano e antituberculose. Pode-se ainda mencionar compostos em uso clínico como o anticâncer 6-Tioguanina, o imunossupressor Azatioprina e o antiviral Aciclovir (Figura 24). (Matić *et al.*, 2021; Krasnov *et al.*, 2020; Sheikhi-Mohammareh *et al.*, 2018).

Figura 24 - Estrutura a) Purina e b) seus derivados em uso clínico.



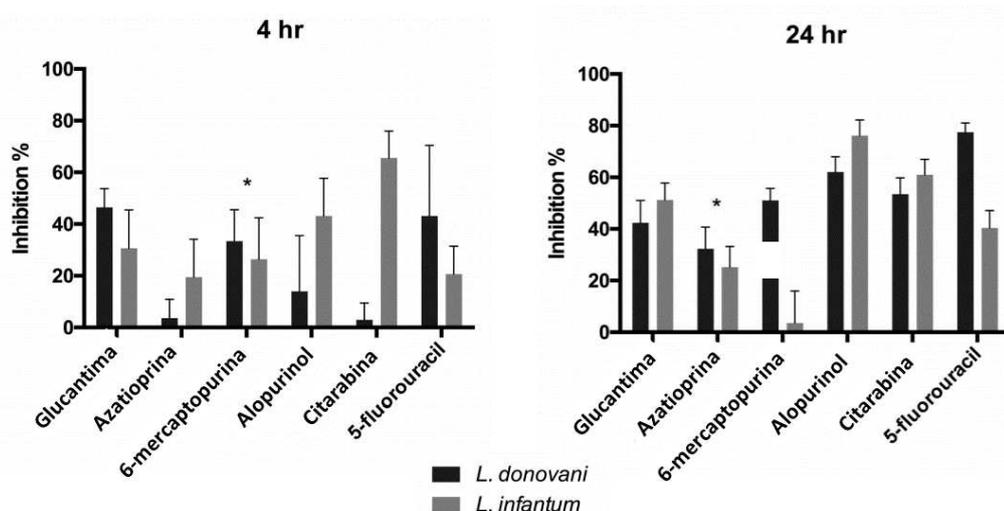
Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Essa classe de compostos faz parte de biomoléculas importantes no metabolismo de organismos vivos como por exemplo o DNA e o RNA, portanto se torna relevante no design de novos agentes medicinais. O mecanismo de ação dos

medicamentos à base de purina está associado à síntese prejudicada de ácidos nucleicos ou ao bloqueio de enzimas-chave envolvidas no metabolismo (GRUZDEV *et al.*, 2018).

Esforços recentes para encontrar agentes antileishmaniais alternativos demonstram que alguns análogos de purina, têm apresentado atividade significativa conforme demonstrado pelo gráfico da figura 25 (MONDAL, ROY e BERA, 2014; AZZOUZ e LAWTON, 2017).

Figura 25 - Atividade antileishmania de análogos da purina.



Fonte: Adaptado de (AZZOUZ; LAWTON, 2017).

Esses resultados podem estar associados a via de recuperação de purinas da leishmania, pois ao contrário de seus hospedeiros mamíferos e insetos, a leishmania não pode sintetizar o anel de purina pela via metabólica *de novo* sendo absolutamente dependente de seus hospedeiros para atender às suas necessidades. Logo, a natureza da recuperação de purina nesses parasitas surge como um paradigma atraente para o direcionamento de drogas.

Como consequência de sua dependência de uma fonte externa de purina, a leishmania desenvolveu uma extensa via de aquisição que lhes permite eliminar purinas do meio hospedeiro e incorporar praticamente qualquer purina natural, base nucléica ou nucleosídeo. O primeiro passo na aquisição de purina pelo parasita envolve o transporte de nucleobases e nucleosídeos purínicos através da membrana plasmática do parasita que são retirados do hospedeiro e translocados para o parasita por uma variedade de transportadores com especificidades distintas para determinados ligantes (BOITZ *et al.*, 2012).

2 OBJETIVOS

Obter compostos híbridos derivados da 4-aminoquinolina com sulfonamidas e híbridos de 1,2,3-triazóis com 9-aminoacridina e 6-mercaptopurina, bem como, submeter para avaliação de suas atividades *in vitro* na inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2, na inibição das enzimas relacionadas a doença de Alzheimer e na avaliação antileishmania.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desse trabalho foram:

- a) Sintetizar moléculas híbridas derivadas da 4-aminoquinolina e sulfonamidas;
- b) Sintetizar compostos híbridos inéditos derivados 1,2,3-triazólicos alquilados da 9-aminoacridina;
- c) Sintetizar compostos híbridos inéditos derivados 1,2,3-triazólicos alquilados da 6-mercaptopurina;
- d) Caracterizar os compostos por ponto de fusão, técnicas espectroscópicas e espectrométricas;
- e) Submeter os compostos híbridos moleculares da 4-aminoquinolina e sulfonamidas para avaliação de sua atividade na inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2 por colaboradores do Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo (LVRS) da FIOCRUZ;
- f) Submeter os compostos híbridos moleculares da 4-aminoquinolina e sulfonamidas para avaliação de sua atividade na inibição das enzimas Acetilcolinesterase, β - Secretase e Glicogênio Sintase Quinase 3 β , por colaboradores do Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS) do departamento de Farmácia da UFJF;
- g) Submeter os compostos híbridos derivados 1,2,3-triazólicos alquilados da 9-amino acridina e da 6-mercaptopurina para avaliação antileishmania por colaboradores do Núcleo de Pesquisa em Parasitologia (NUPEP).

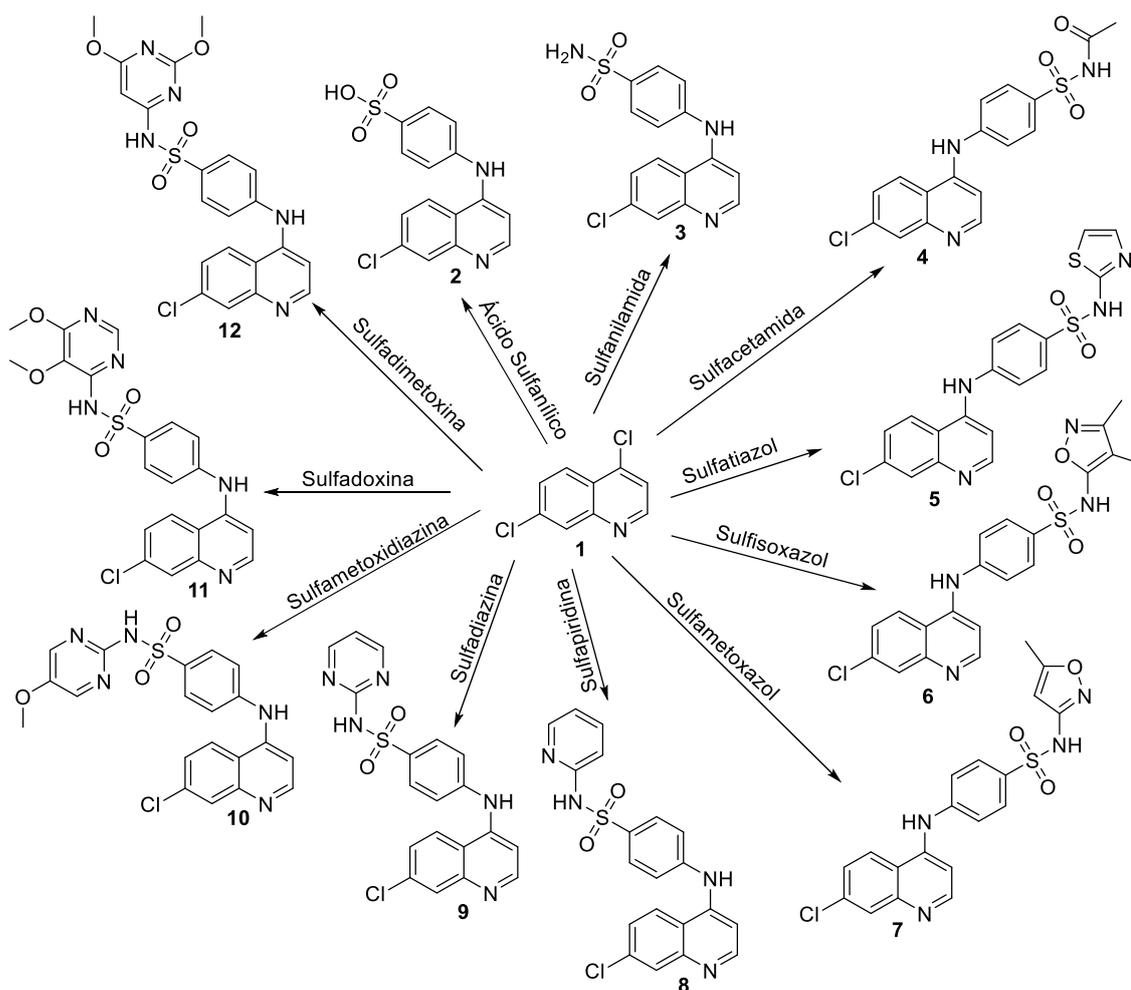
3 METODOLOGIA

As metodologias empregadas para obtenção dos compostos almejados envolvem reações de substituição nucleofílica aromática, reações de substituição nucleofílica bimolecular e reações de cicloadição alcino-azida catalizada por Cu(I).

3.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS MOLECULARES DA 4-AMINOQUINOLINA E SULFONAMIDAS

Conforme esquema 1, a obtenção dos compostos 4-aminoquinolínicos acoplados a sulfonamidas (**2-12**) foi realizado via reação de substituição nucleofílica aromática tendo a 4,7-dicloroquinolína como material de partida (SOARES *et al.*, 2015; POLONINI *et al.*, 2013).

Esquema 1 - Síntese dos compostos 2 a 12.

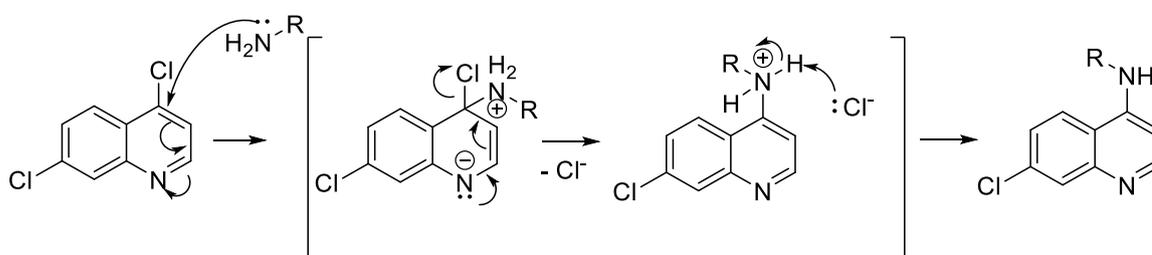


Condição reacional: EtOH, Refluxo, Durante a noite.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Esse tipo de reação envolve adição do nucleófilo, neste caso a sulfonamida, seguida por eliminação do grupo abandonador, o cloro na posição 4 do anel quinolínico. Desta forma, este tipo de reação ocorre via mecanismo de adição/eliminação que envolve a adição do nucleófilo com a formação de um intermediário aniônico, sendo fundamental a presença de átomos ou grupos retiradores de elétrons para ativação do anel aromático, preferencialmente na posição *orto* e *para*, que é estabilizado por ressonância, seguida da eliminação do grupo abandonador e restauração da aromaticidade no produto formado (Figura 26) (Clayden, Greeves e Warren, 2012).

Figura 26 - Proposta de mecanismo substituição nucleofílica aromática no substrato quinolínico

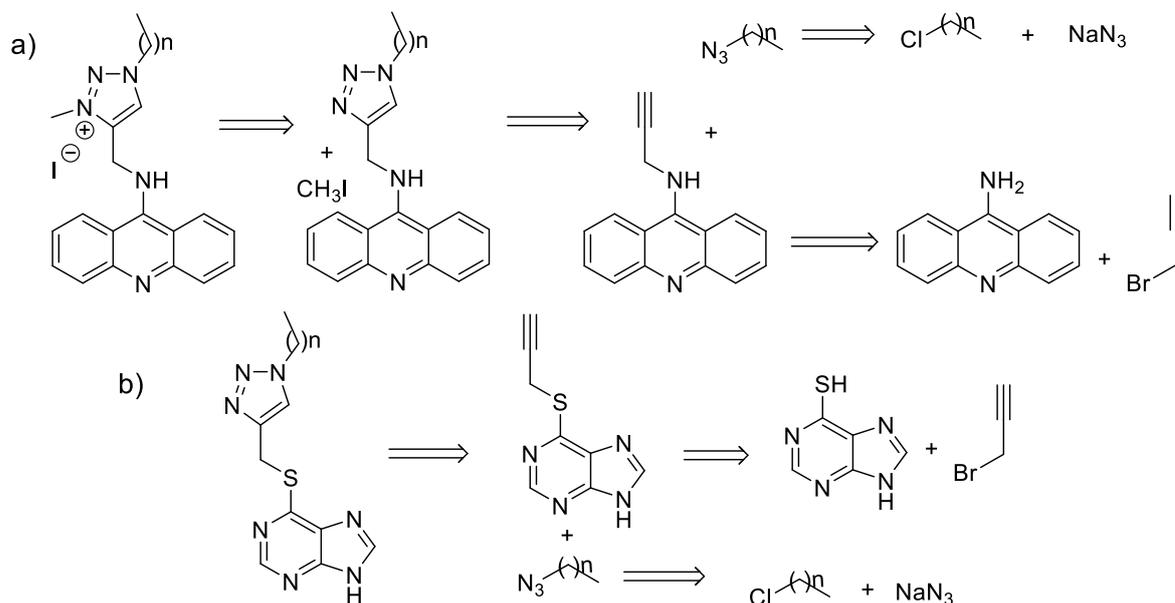


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

3.2 SÍNTESE DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS DO 1,2,3-TRIAZOL ALQUILADOS COM 9-AMINOACRIDINA E 6-MERCAPTOPURINA

De acordo com a análise retrossintética representada na figura 27, inicialmente é necessário a obtenção dos intermediários azidoalcano via reação S_N2 entre haleto de alquila e azida de sódio, assim como dos alcinos derivados da 9-aminoacridina e 6-mercaptopurina, que são obtidos pela reação desses heterocíclicos com o brometo de propargila.

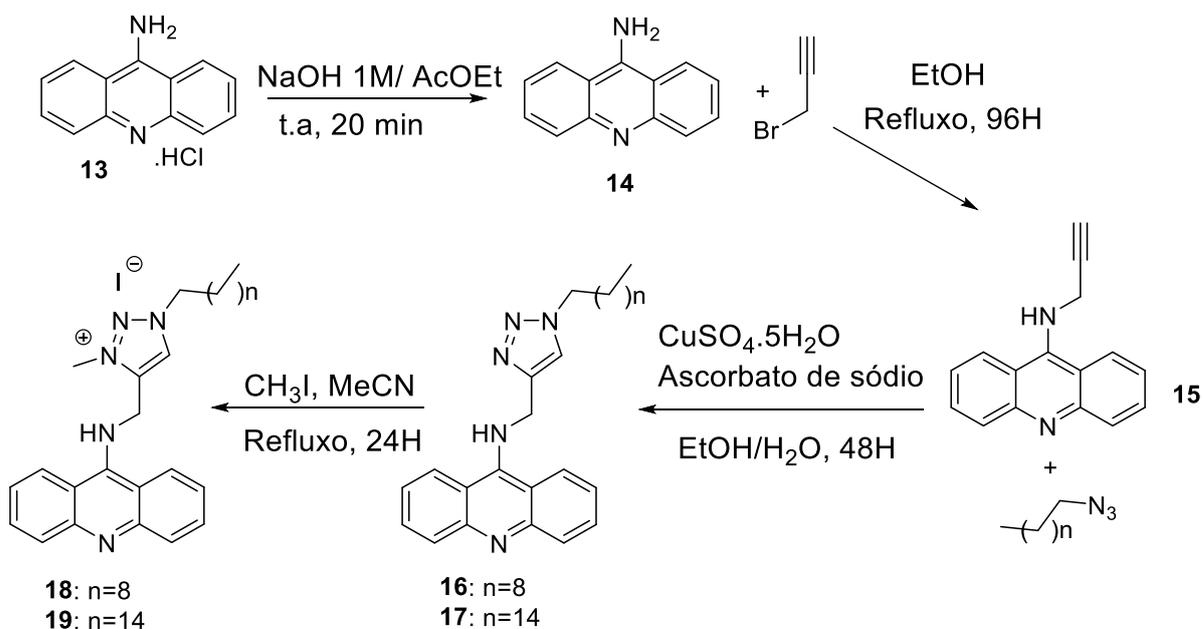
Figura 27 - Análise retróssintética dos compostos 1,2,3-triazólicos derivados da a) acridina e b) purina.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

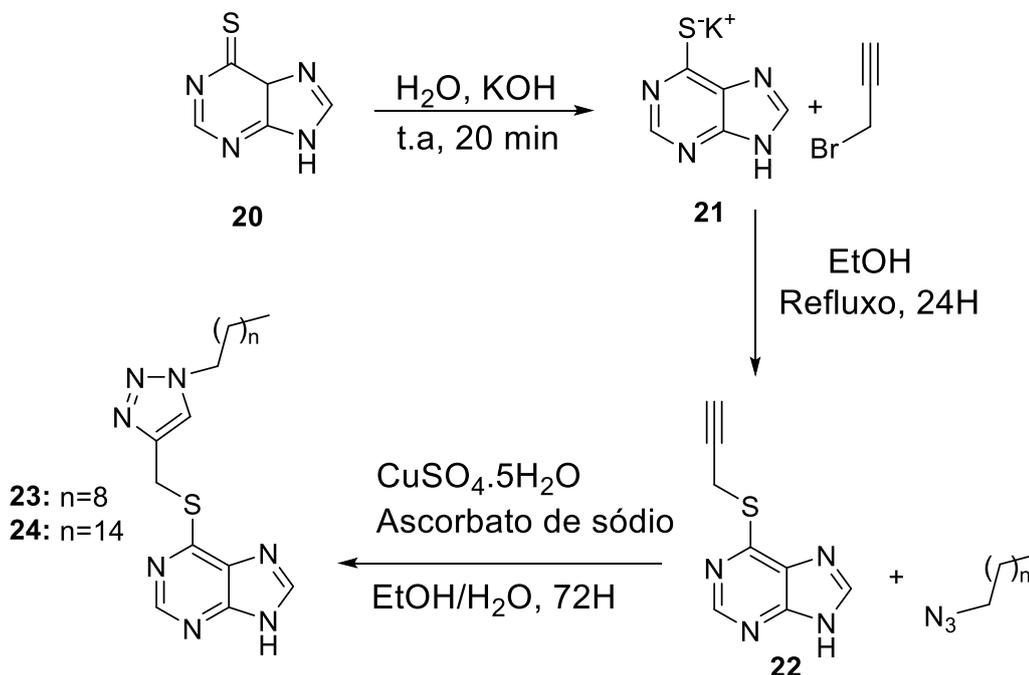
Obtido os intermediários azido e alcino é possível a obtenção dos compostos 1,2,3-triazólicos pela reação de cicloadição alcino-azida catalisada por Cu(I) e os sais metilados derivados da acridina pela reação de *N*-alquilação com iodeto de metila conforme esquemas 2 e 3.

Esquema 2 - Síntese dos compostos 1,2,3 – triazólicos derivados da acridina.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Esquema 3 - Síntese dos compostos 1,2,3 – triazólicos derivados da mercaptopurina.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da síntese e caracterização dos compostos inéditos serão discutidos a seguir. Com intuito de atribuir os sinais nos espectros de RMN e tornar a caracterização dos compostos didática, os átomos foram enumerados em cada estrutura de forma similar a trabalhos desenvolvidos anteriormente pelo grupo de pesquisa (GLANZMANN, 2021; DIAS 2011; CORRALES, 2011).

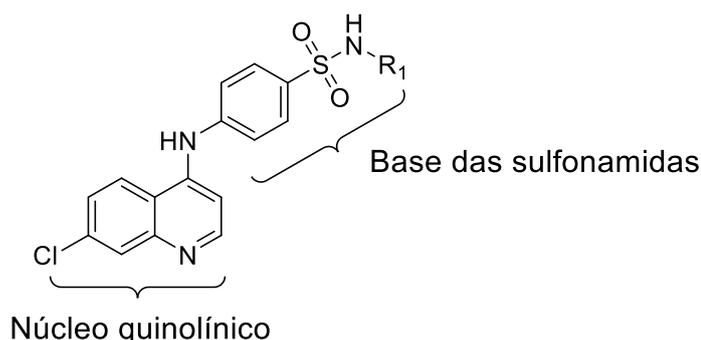
4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS DERIVADOS DA 4-AMINOQUINOLINA E SULFONAMIDAS

A obtenção dos compostos **2-11**, baseada em Polonini e colaboradores, foi realizada em balão de fundo redondo a partir de 1 equivalente molar de 4,7-dicloroquinolina (**1**) e 1 equivalente molar da respectiva sulfonamida, em etanol, sob refluxo por uma noite. As reações foram acompanhadas através de cromatografia por camada delgada, utilizando como eluente DCM/MeOH na proporção 9:2. A purificação dos compostos ocorreu através de filtração a vácuo do sólido formado na

reação e, quando necessário, separação por coluna cromatográfica em sílica gel no mesmo eluente utilizado na cromatografia por camada delgada. As reações apresentaram rendimentos satisfatórios que variaram de 47% a 74%. Em relação ao rendimento, uma coerência observada entre a maioria das sínteses, foram seus valores em torno de 50%. Esse fato, pode ser explicado pela formação de ácido clorídrico no meio reacional, de acordo com a proposta mecanística da figura 26. Desta forma uma reação ácido-base secundária pode ocorrer com a sulfonamida e torna-la menos disponível para a reação principal. Entre as alternativas para contornar esse problema, tem-se a possibilidade da utilização de uma base na reação como por exemplo a trietilamina ou utilização de excesso da sulfonamida.

Nesta série, a variação estrutural ocorre pelas sulfonamidas utilizadas, sendo que a estrutura base para a mesma é representada na figura 28.

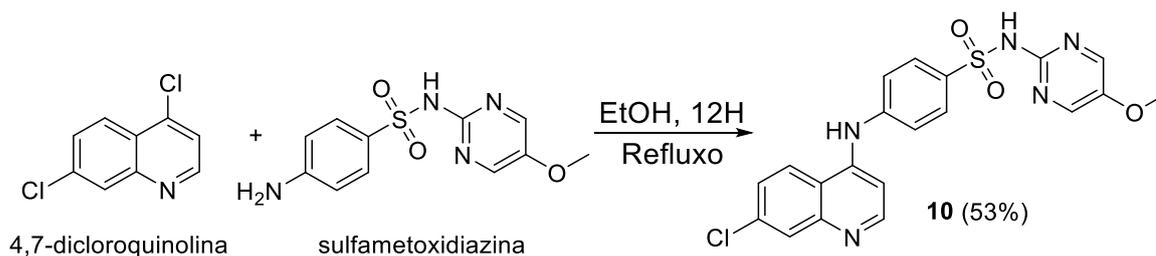
Figura 28 - Estrutura base dos compostos híbridos **2-12**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Pelo fato de ser o único composto inédito desta série e devido à semelhança estrutural dos compostos, somente a caracterização do composto **10** será discutida neste trabalho. Os demais compostos possuem seus dados estruturais já descritos na literatura e estas referências auxiliaram na elucidação estrutural dessa série de compostos (MOL LIMA *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2015; POLONINI *et al.*, 2013; SOARES *et al.*, 2017; AL-DOSARI *et al.*, 2013).

O composto **10** foi obtido conforme procedimento geral descrito acima utilizando como reagente a sulfametoxidiazina conforme esquema 4. O composto **10** foi obtido na forma de um sólido branco com rendimento de 53%. A caracterização do composto foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C , faixa de fusão e de espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-MS).

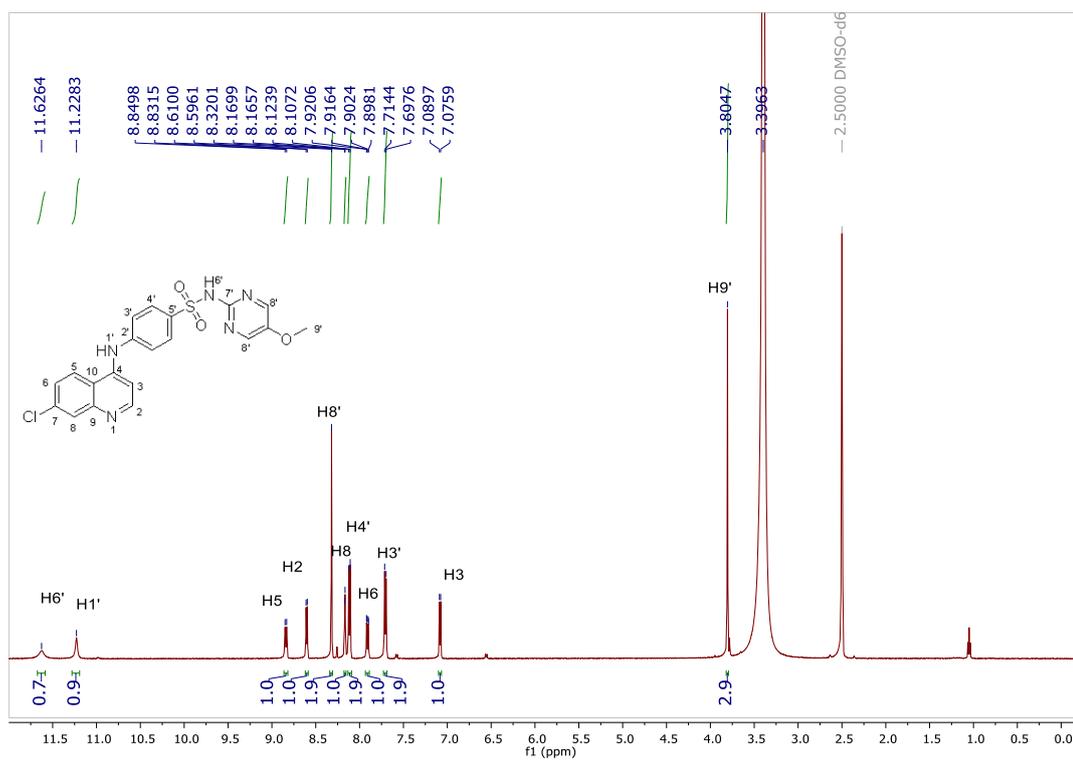
Esquema 4 - Síntese do composto **10**.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Com auxílio da enumeração estrutural proposta e pelo espectro de RMN de ^1H do composto **10** (Figura 29) é possível atribuir o sinal correspondente aos hidrogênios metílicos H9' do grupo metóxi em δ 3,80 ppm como um simpleto. Os sinais dos hidrogênios ligados a nitrogênios H1' e H6' estão em região mais desblindada devido seu caráter ácido provocado pelo efeito eletrônico gerado pelos anéis aromáticos e os átomos de nitrogênio e enxofre, respectivamente que retiram densidade eletrônica desses hidrogênios. Esses sinais podem ser observados como sinais largos em δ 11,62 ppm para o H6' e em δ 11,22 ppm para H1'. Os demais sinais são referentes aos hidrogênios aromáticos e estão compreendidos na região de δ 9,0-7,0 ppm e, para melhor ilustração, uma expansão nessa região é mostrada pela figura 30.

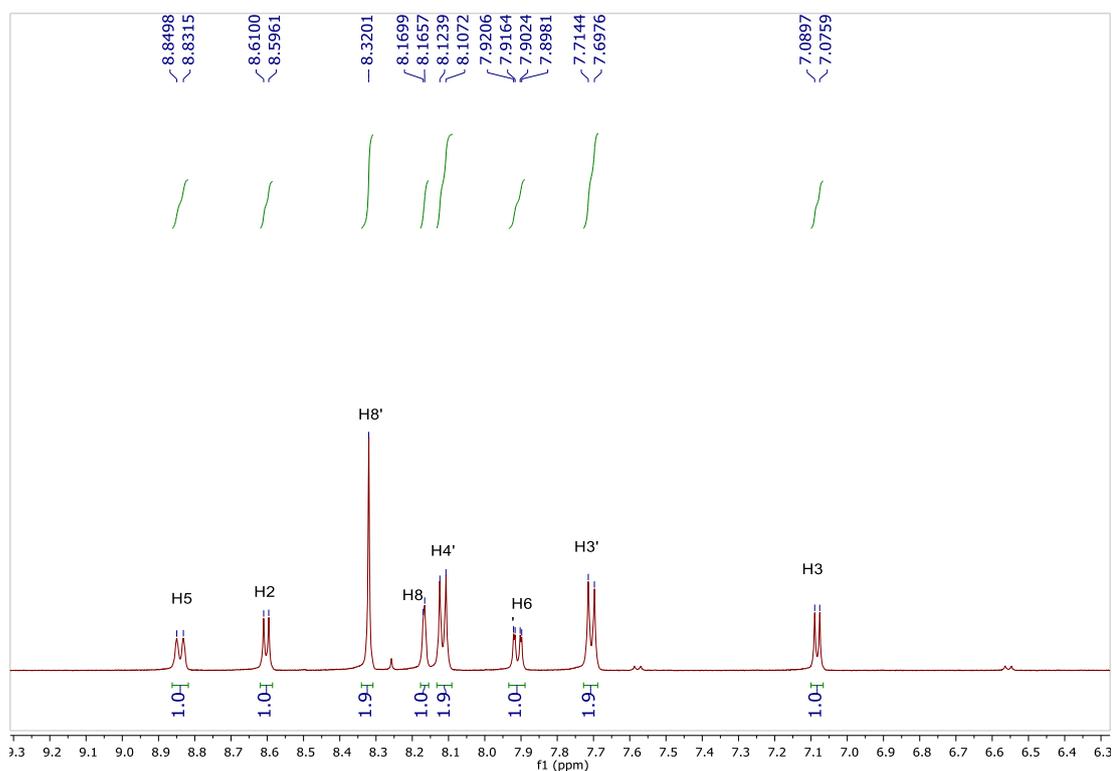
A partir da expansão do espectro de RMN de ^1H é possível inferir os sinais do núcleo quinolínico em δ 7,08 ppm como um duplete referente à H3 com $J = 6,9$ Hz, um duplo duplete em δ 7,91 ppm referente à H6 com $J = 9,1$ Hz e $J = 2,1$ Hz, um duplete em δ 8,17 ppm referente à H8 com $J = 2,1$ Hz, um duplete em δ 8,60 ppm referente à H2 com $J = 7,0$ Hz e, em δ 8,84 ppm, um duplete referente à H5 com $J = 9,2$ Hz. Os sinais como dupletos em δ 7,71 ppm e δ 8,12 ppm, ambos com $J = 8,4$ Hz são referentes aos hidrogênios H3' e H4', nesta atribuição de sinais, o sinal do hidrogênio H3' ter sido identificado como o mais blindado, em comparação ao sinal do hidrogênio H4', pode ser explicado pelo efeito mesomérico sobre o hidrogênio H3', gerado a partir do deslocamento de elétrons provenientes do átomo de nitrogênio N¹ e pelo efeito indutivo retirador de elétrons do grupo SO₂ que afeta o hidrogênio H4'. Finalmente, o simpleto em δ 8,32 ppm é referente aos hidrogênios H8'.

Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H do composto **10** (DMSO- d_6 , 500 MHz).

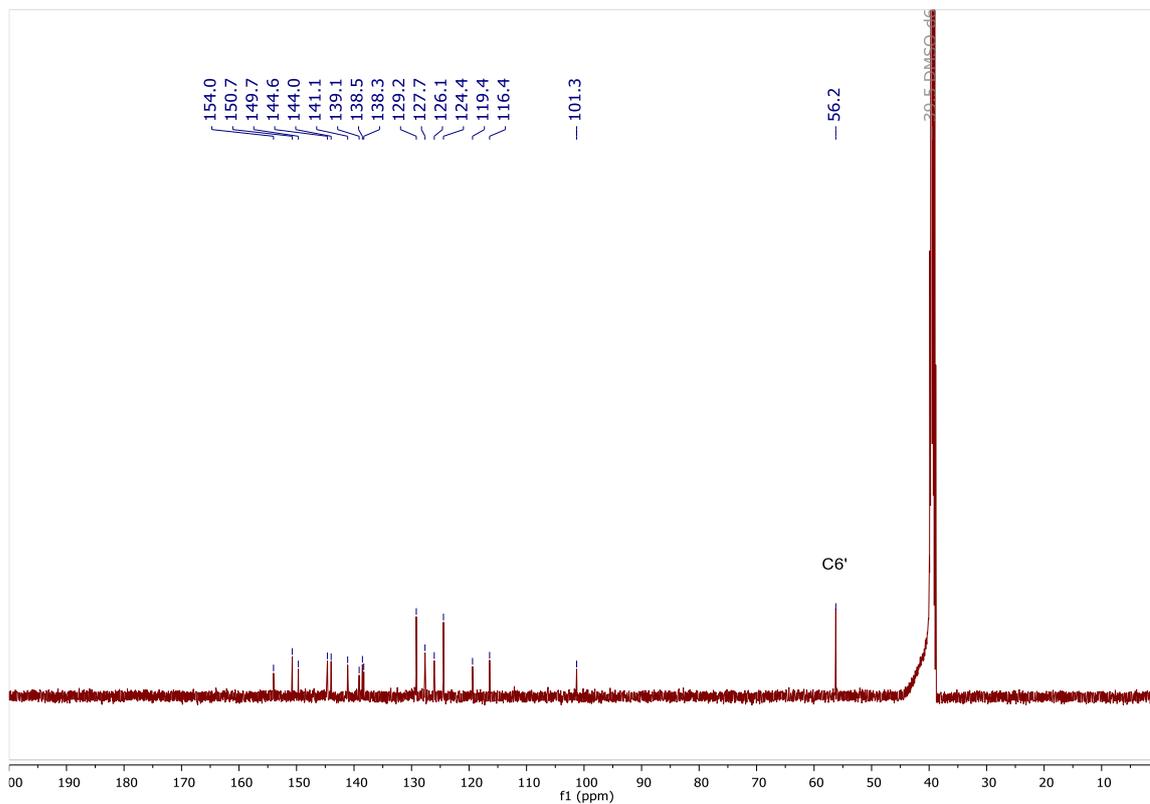


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H expandido do composto **10** (DMSO- d_6 , 500MHz).

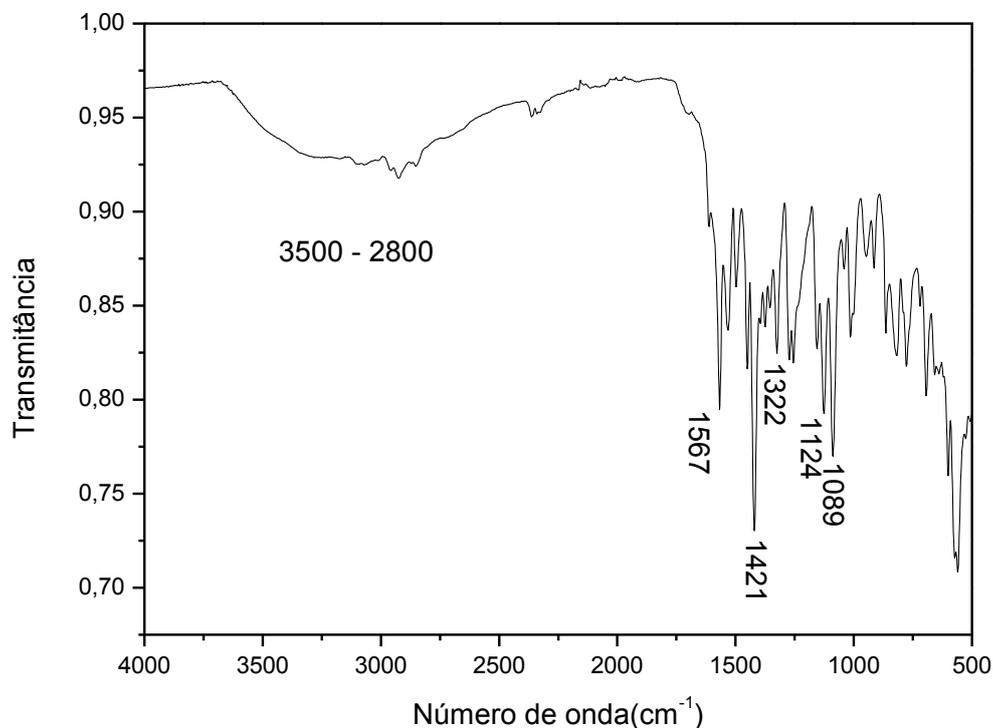


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** (DMSO- d_6 , 126 MHz).

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** é ilustrado na figura 31. A formação do produto é verificada pelo sinal em δ 56 ppm corresponde ao carbono C6' do grupo metoxi provindo do material de partida sulfametoxidiazina. Os demais sinais estão compreendidos na região de aromáticos, sendo observada a coerência entre o número de sinais e o número de carbonos da estrutura proposta.

Figura 32 - Espectro de Infravermelho do composto **10**.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

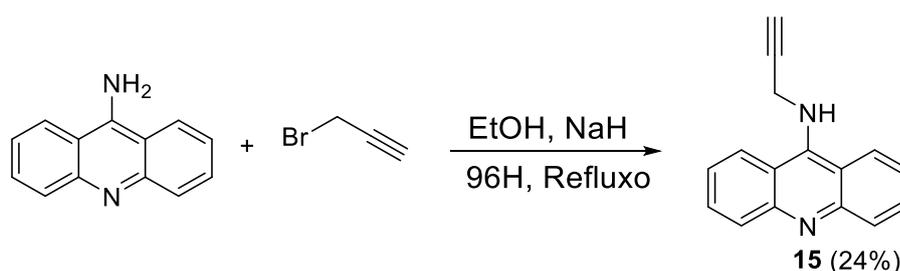
No espectro na região do IV do composto **10** (Figura 31) é possível observar, entre outras bandas de absorção, uma banda larga não muito definida, na região de 3500-2800 cm^{-1} no qual estão compreendidas as bandas referentes aos estiramentos das ligações N-H e C-H de aromático, uma banda em 1567 cm^{-1} referente à vibração de deformação axial da ligação C=C e uma banda em 1421 cm^{-1} referente à ligação C=N. Observa-se também duas bandas em 1322 e 1124 cm^{-1} respectivamente referentes à deformação axial assimétrica e simétrica da sulfona (SO_2), assim como uma banda em 1089 cm^{-1} referente à ligação C-O da função éter da molécula.

Através da técnica de ESI-MS, observa-se experimentalmente o produto de m/z 442,0767, que coincide com a razão m/z calculada de 442,0735 para a espécie proposta. O composto **10** apresenta como faixa de fusão 243,2°C a 243,8°C.

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS DE 1,2,3-TRIAZÓIS ALQUILADOS E 9-AMINOACRIDINA

Os compostos dessa série foram sintetizados inicialmente pela quebra do cloridrato da 9-aminoacridina **13**, através de reação de transferência de fase entre acetato de etila e solução de NaOH 1M, durante 20 minutos sob agitação magnética em temperatura ambiente, utilizando um balão de fundo redondo. Após a reação, a mistura foi transferida para um funil de extração que permitiu a separação das fases, à fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro, a solução foi filtrada e o solvente foi evaporado utilizando rotaevaporador. Em seguida, para obtenção do alcino (**15**), em um balão de fundo redondo, um equivalente molar da base livre da 9-aminoacridina (**14**) foi adicionada e solubilizada em etanol juntamente a um equivalente molar de hidreto de sódio em temperatura ambiente durante 30 minutos sob agitação. Em seguida um equivalente molar de brometo de propargila foi adicionado e a mistura reacional foi conduzida sob refluxo (Esquema 5). A reação foi acompanhada por CCD utilizando como eluente DCM/MeOH na proporção 9,5:0,5 e após 96 horas, além do produto almejado, os materiais de partida também eram observados. Depois desse período, o solvente do meio reacional foi evaporado sob pressão reduzida e sua purificação realizada por coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano/acetato de etila na proporção 9:1.

Esquema 5 - Esquema de síntese do composto **15**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O composto **15** foi obtido em 24% de rendimento após diversas tentativas de síntese. Todas tentativas foram realizadas variando parâmetros como solvente, base e tempo reacional conforme tabela 1.

Tabela 1 - Tentativas de síntese do composto **15**.

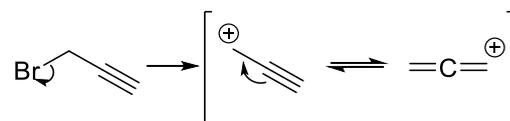
Condições reacionais						
	Solvente	Base	Eq. Base	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	DMSO	Na ₂ CO ₃	1	110°C	12h	Não ocorreu
2	DMSO	KOH	1	110°C	12h	Não ocorreu
3	-	K ₂ CO ₃	1	Refluxo	96h	SPC*
4	Tolueno	K ₂ CO ₃	1	Refluxo	96h	Não ocorreu
5	Etanol	-	-	Refluxo	24h	Não ocorreu
6	Etanol	K ₂ CO ₃	1	Refluxo	96h	11%
7	Etanol	K ₂ CO ₃	2	Refluxo	96h	17%
8	Etanol	NaH	1	Refluxo	96h	24%

*SPC: Suficiente para caracterização

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Analisando os resultados obtidos, pode-se concluir que o emprego de solventes polares próticos, assim como o uso de uma base forte e um tempo prolongado de reação favorecem a formação do alcino **15**. A partir dessas observações obtidas na otimização reacional sugere-se que o mecanismo da reação ocorra via substituição nucleofílica unimolecular, pois além da 9-aminoacridina ser um nucleófilo fraco, devido ao par de elétrons do nitrogênio na posição nove do anel estar comprometido com a ressonância tornando-o menos disponível para o ataque nucleofílico, a reação é favorecida em solvente polar prótico na presença de base. Outro fator que influencia nessa suposição é a possibilidade de formação de um carbocátion secundário estabilizado, derivado do brometo de propargila conforme figura 32.

Figura 33 - Carbocátion primário estabilizado por ressonância.



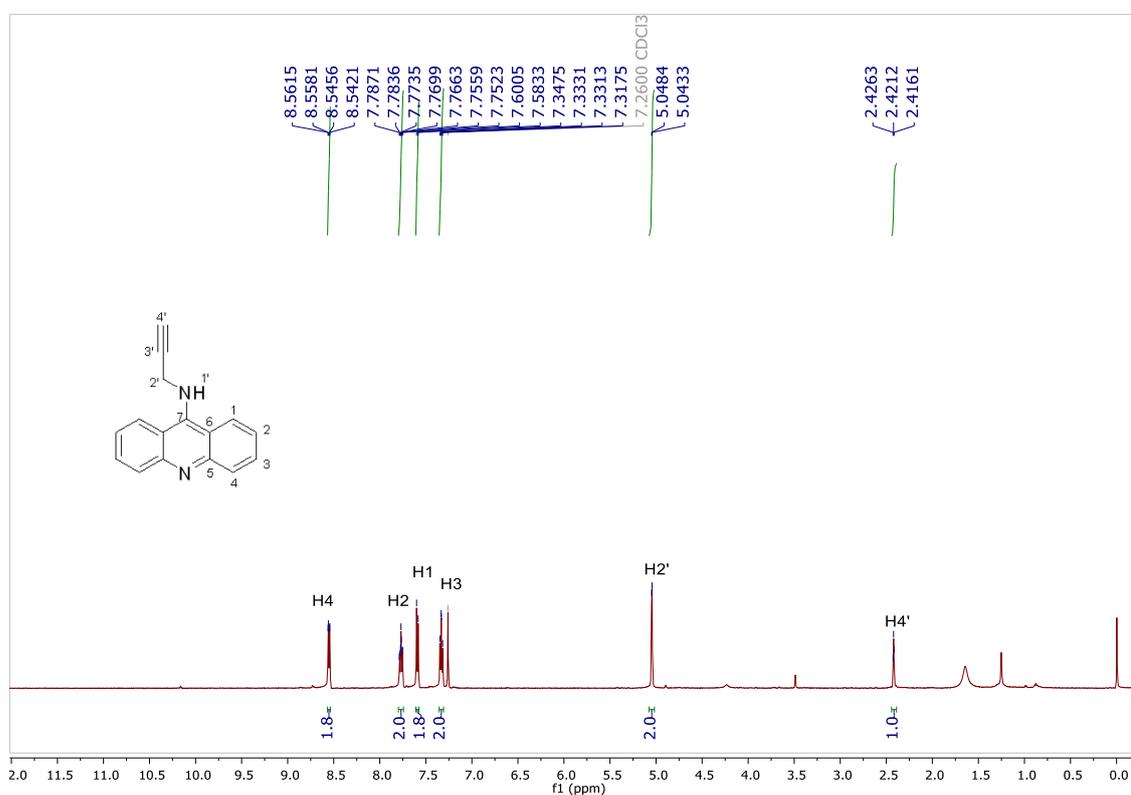
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A caracterização do composto **15** foi realizada por RMN de ¹H e ¹³C e faixa de fusão e, com o auxílio da enumeração estrutural proposta e através do espectro de RMN de ¹H do composto **15** (Figura 34), podemos atribuir os sinais dos hidrogênios metínicos H4' em δ 2,42 ppm como um tripleto com *J* = 2,5 Hz e dos hidrogênios metilênicos H2' em 5,05 ppm como um duplete com *J* = 2,6 Hz. Os demais sinais estão compreendidos na região entre δ 7,00 – 9,00 ppm e são correspondentes aos hidrogênios aromáticos presentes no núcleo acridínico. A expansão do espectro nessa região é mostrada na figura 35, onde se observa um duplo duplete em δ 8,55

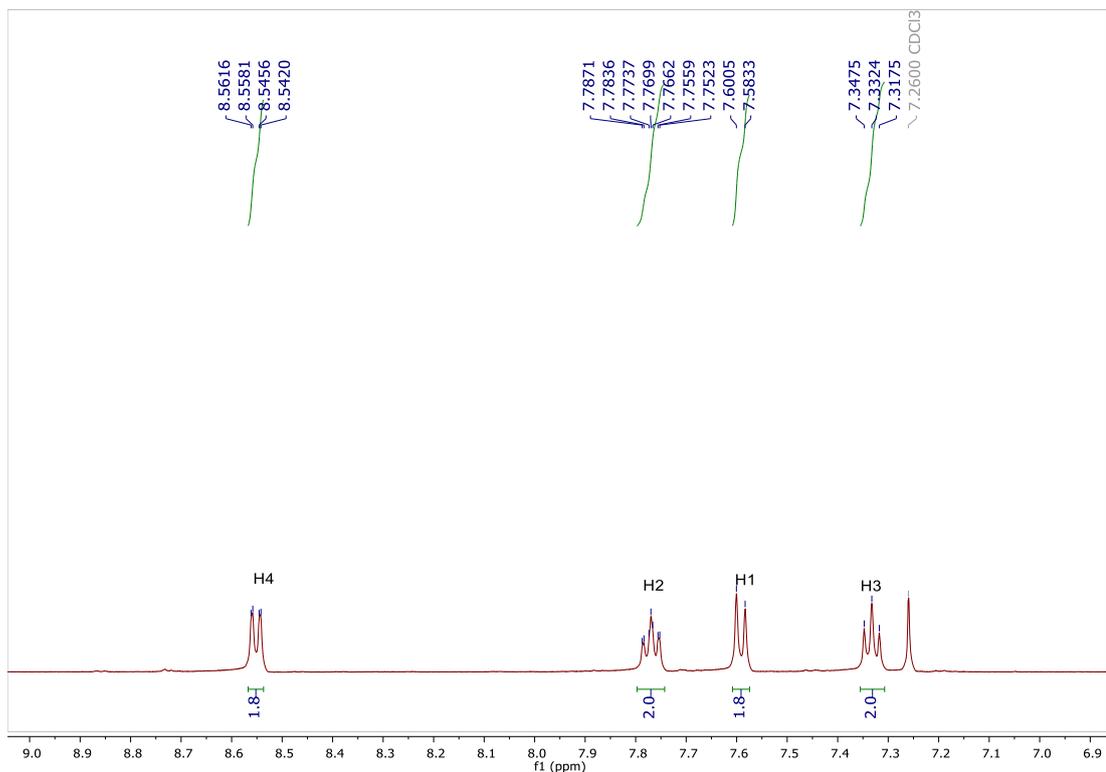
ppm referente aos hidrogênios H4 com $J = 8,0$ e $J = 1,7$ Hz, o sinal na forma de tripleto de duplete em δ 7,77 ppm referente aos hidrogênios H2 com $J = 8,8$, $J = 6,9$ e $J = 1,8$ Hz, o sinal na forma de duplete em δ 7,59 ppm com $J = 8,6$ Hz, atribuído aos hidrogênios H1 e um tripleto em δ 7,33 ppm referente aos hidrogênios H3 com $J = 7,5$ Hz (MEDEL *et al.*, 2018).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** (Figura 36) é possível observar os sinais entre δ 142 - 114 ppm referentes aos carbonos aromáticos do núcleo acridínico, e os sinais em δ 178 ppm referente à C7, em δ 37 ppm referente à C2' e, por fim, os dois sinais em 74 ppm são atribuídos aos carbonos C3' e C4'. O composto **15** apresenta uma faixa de fusão entre 216,7°C a 221,0°C.

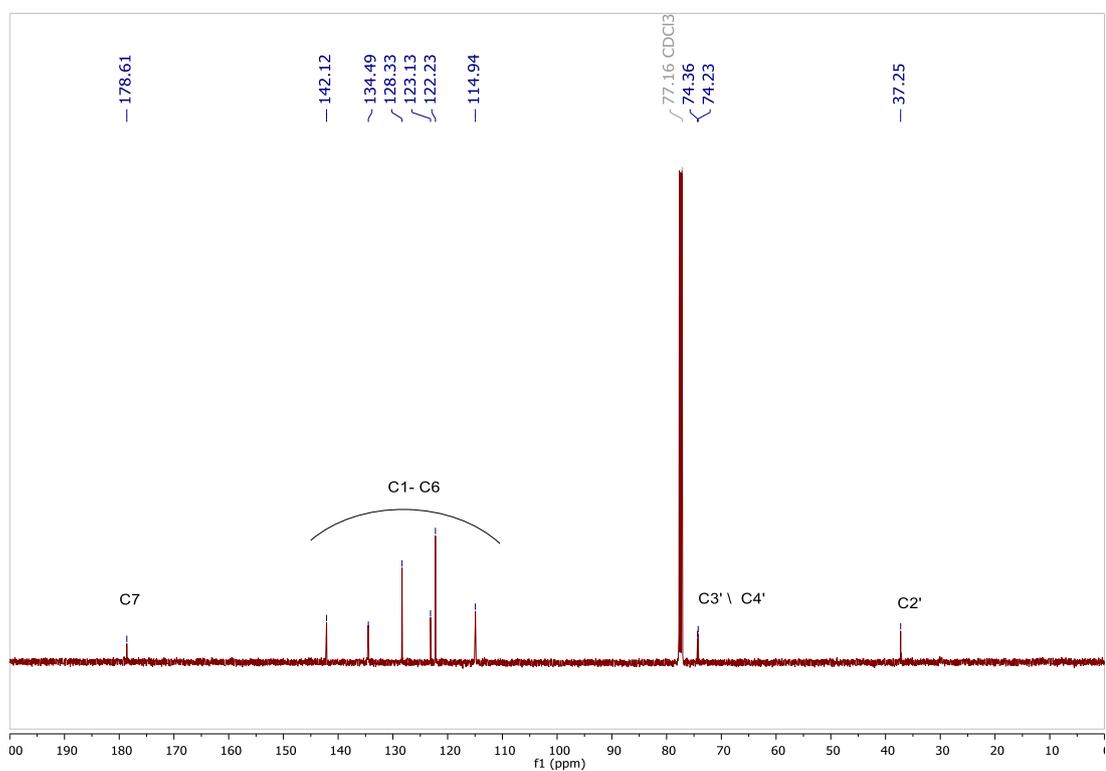
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H do composto **15** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 35 - Espectro de RMN expandido de ^1H do composto **15** (CDCl_3 , 500 MHz).

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

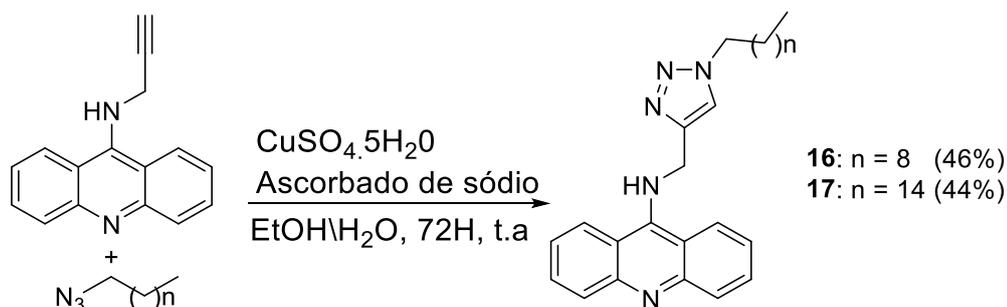
Figura 36 - Espectro de RMN expandido de ^{13}C do composto **15** (CDCl_3 , 125 MHz).

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Após obtenção do alcino **15**, os intermediários azidodecano e azidohexadecano foram obtidos através da reação de um equivalente molar do respectivo haleto de alquil com dois equivalentes molares de azida de sódio em etanol/água (1:1) sob agitação a 60 °C durante 48 horas (Stroppa et al., 2017).

Por fim, a síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos ocorreu pela adição de 1,0 equivalente molar do alcino **15**, 0,05 equivalentes de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,4 equivalentes de ascorbato de sódio em um balão de fundo redondo, estes foram solubilizados em uma mistura de H_2O /etanol seguida da adição de um equivalente do respectivo azidoalcano (Esquema 6). Nesta condição reacional, utiliza-se o ascorbato de sódio como agente redutor, para transformar o Cu(II) na espécie ativa Cu(I) , desta forma tem-se como subproduto o ácido deidroascórbico.

Esquema 6 - Síntese dos compostos **16** e **17**.

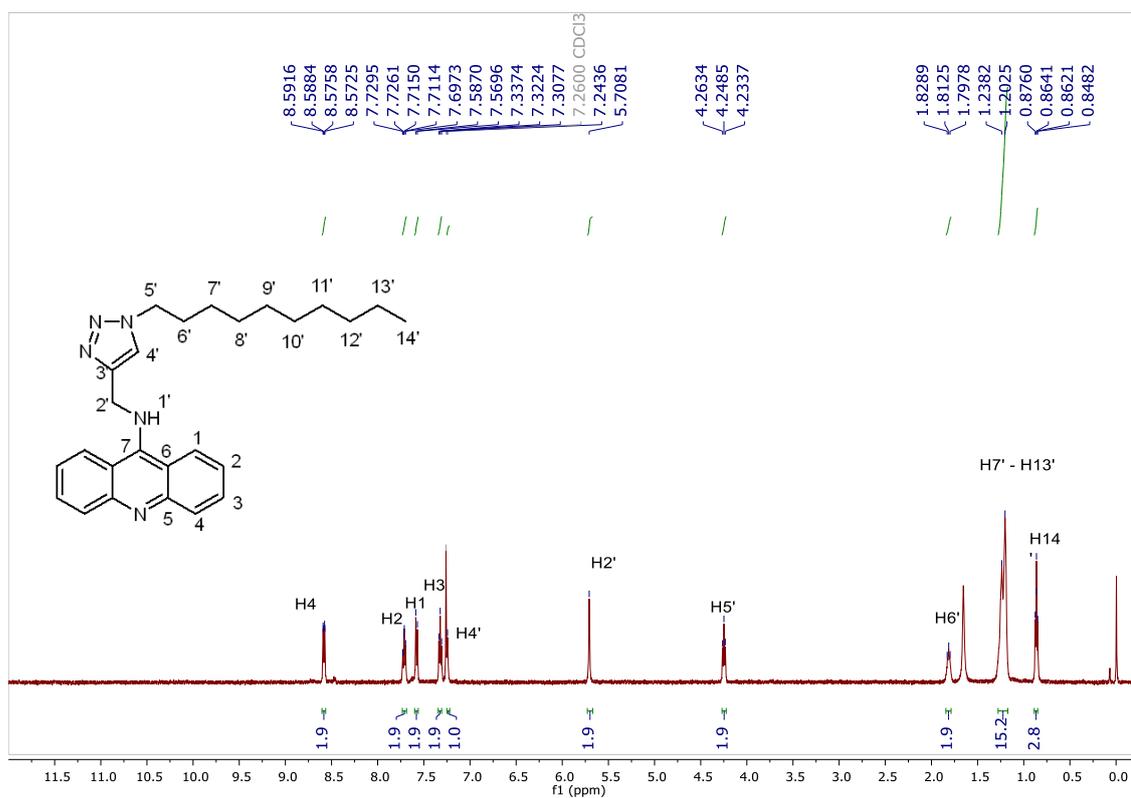


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A reação ocorreu sob agitação durante 72 horas em temperatura ambiente e foi acompanhada por CCD utilizando como eluente diclorometano/metanol na proporção de 9,5:0,5.

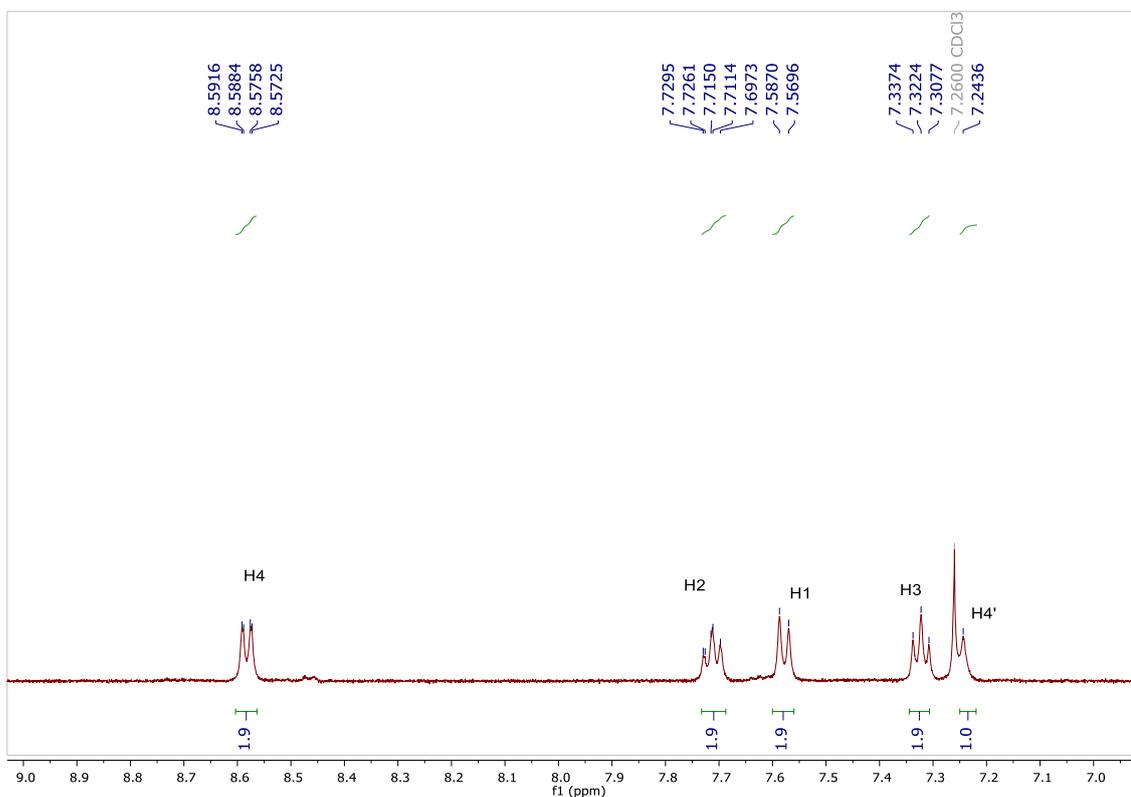
A purificação do meio reacional ocorreu pela extração com água destilada e diclorometano com auxílio de um funil de separação, a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro para, em seguida, ser filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O material bruto obtido da evaporação foi purificado com auxílio de coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente acetato de etila e hexano na proporção 1,5:8,5. Os compostos foram obtidos com rendimentos moderados de 46% para o composto **16** e 44% para o composto **17**. A caracterização dos compostos realizada por RMN de ^1H e ^{13}C , faixa de fusão e ESI-MS.

Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do composto **16** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

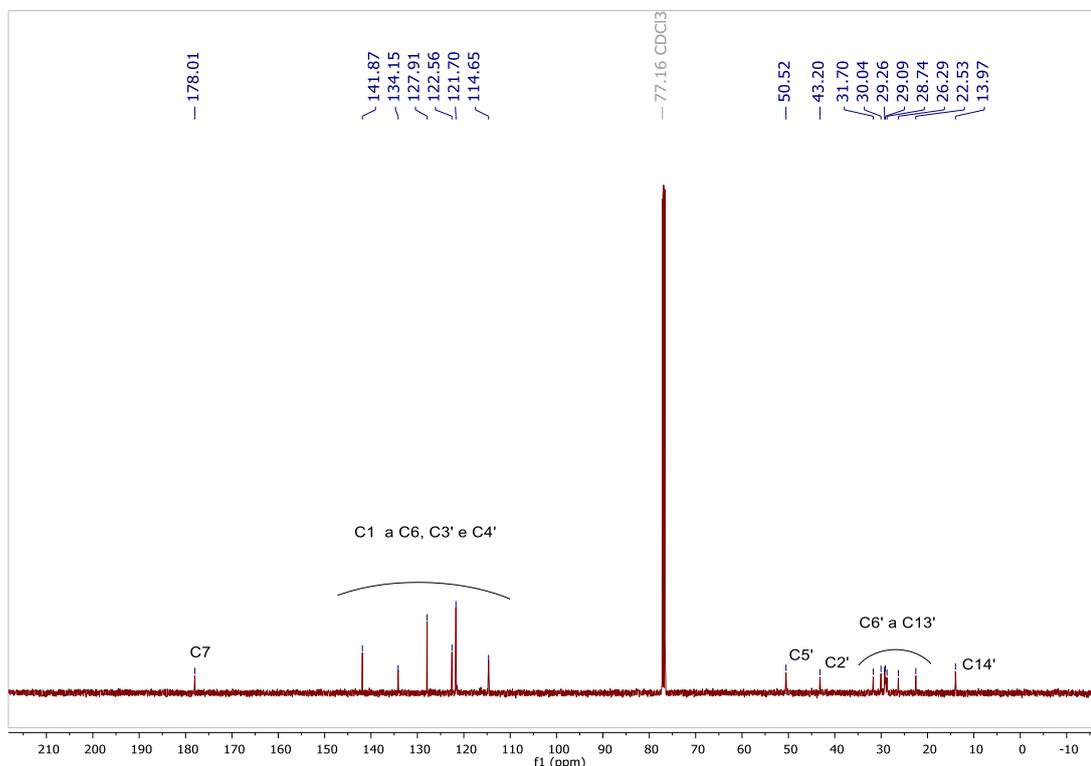
Figura 38 - Espectro expandido de RMN de ^1H do composto **16** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Com a enumeração estrutural do composto **16** proposta, o espectro de RMN de ^1H e sua expansão representados nas figuras 37 e 38, respectivamente, os sinais correspondentes aos hidrogênios do composto foram atribuídos como um duplo duplete centrado em δ 8,58 ppm referente aos hidrogênios H4 com $J = 7,9$ e $J = 1,7$ Hz, um tripleto referente aos hidrogênios H2 em δ 7,71 ppm com $J = 7,9$ Hz, um duplete referente aos hidrogênios H1 em δ 7,57 ppm com $J = 8,7$ Hz, um tripleto referente aos hidrogênios H3 em δ 7,32 ppm com $J = 7,4$ Hz (MEDEL *et al.*, 2018) e um simpleto em δ 7,24 ppm referente ao hidrogênio do anel triazólico H4' (Figura 37). O sinal representado por um simpleto em δ 5,71 ppm é atribuído aos hidrogênios H2'. Os demais sinais são referentes à cadeia alquílica de dez carbonos, sendo o sinal na forma de um tripleto em δ 4,25 ppm referente aos hidrogênios H6' com $J = 7,4$ Hz, um multipletto em δ 1,22 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H7' a H13' e um tripleto com $J = 7,0$ Hz em δ 0,86 ppm referente aos hidrogênios metílicos H14' (GLANZMANN *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2022).

Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (CDCl_3 , 125 MHz).

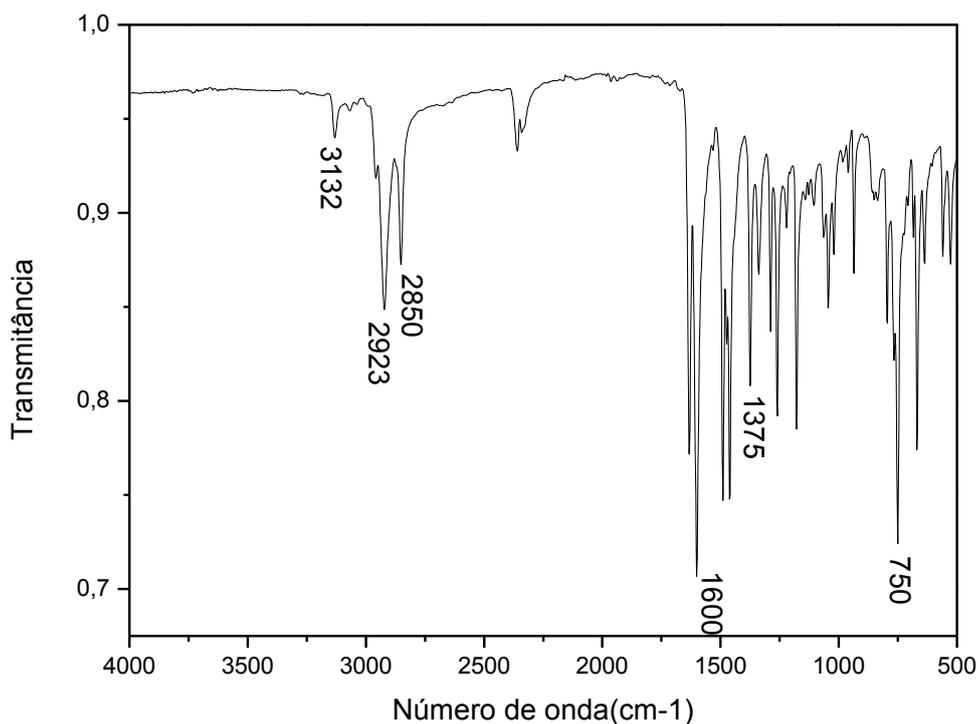


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** é ilustrado na figura 39. Os sinais correspondentes aos carbonos alifáticos estão compreendidos entre δ 10 e 50 ppm. O carbono C2' do anel triazólico é observado em δ 43 ppm. O sinal mais

desblindado no espectro, em δ 178 ppm, corresponde ao carbono C7. Os sinais entre δ 110 e 145 ppm são referentes aos carbonos do núcleo acridínico e aos carbonos C3' e C4' do anel triazólico (GLANZMANN *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2022).

Figura 40 - Espectro de Infravermelho do composto **16**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

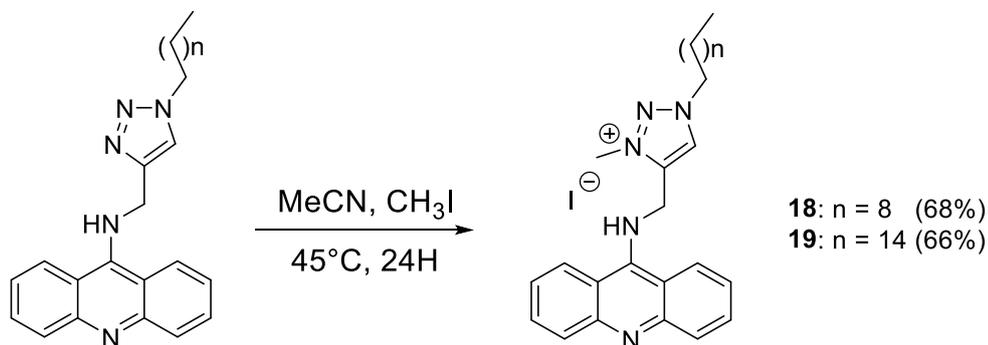
Através do espectro na região do IV do composto **16**, representado pela figura 40, pode-se atribuir a banda de absorção na região de 3132 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação N-H, a banda em 2923 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C-H de aromáticos e, em 2850 cm^{-1} , uma banda referente à deformação axial da ligação C-H de cadeia alifática. Observa-se também uma banda em 1600 cm^{-1} referente ao estiramento C=N, outra em 1375 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N=N, o que sugere a formação do anel triazólico, e, em 750 cm^{-1} , uma banda referente à deformação angular de cadeia da ligação $-(\text{CH}_2)_n-$.

O composto **16** possui uma faixa de fusão entre $117,2^\circ\text{C}$ a $121,1^\circ\text{C}$ e, através da técnica de ESI-MS, observa-se experimentalmente o produto de m/z 417,2680, que coincide com a razão m/z calculada de 417,2849 para a espécie proposta.

A caracterização e atribuição dos sinais do composto **17** é semelhante à caracterização do composto **16**, tendo como principais diferenças o valor da integral do sinal referente aos hidrogênios alifáticos no espectro de RMN de ^1H e o número de sinais na região de carbonos alifáticos no espectro de RMN de ^{13}C e podem ser encontrados no anexo.

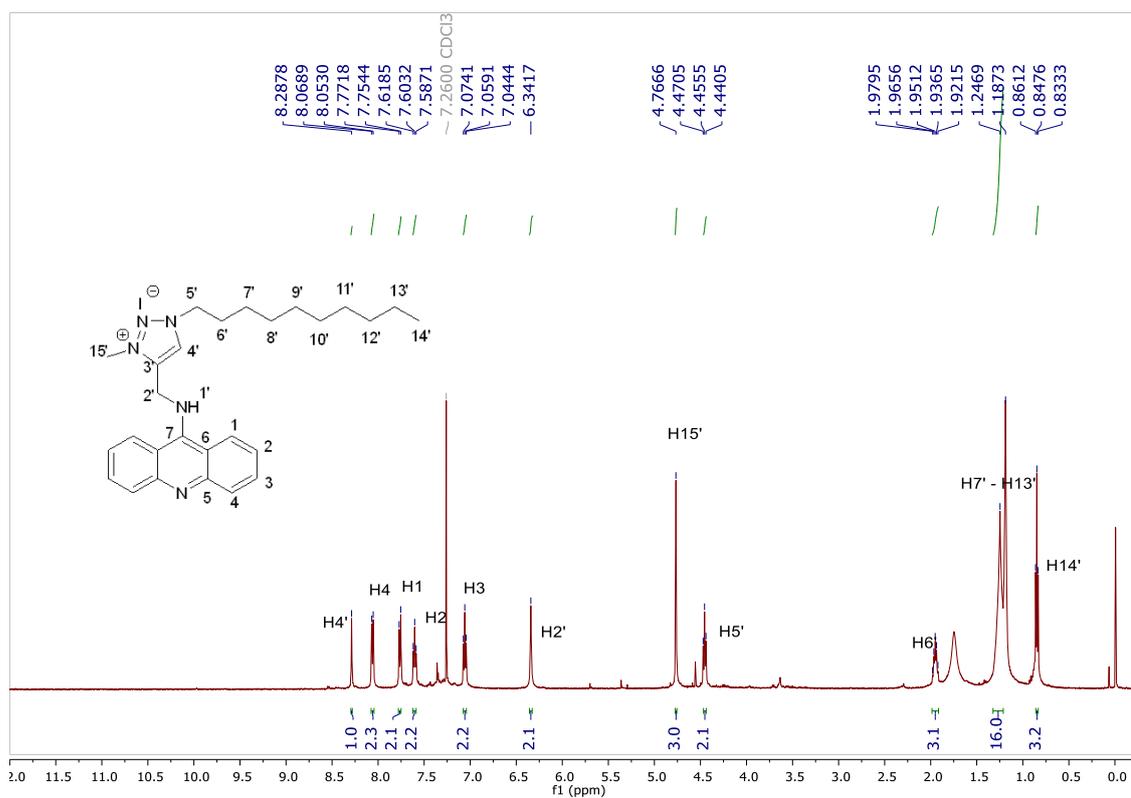
Caracterizados os compostos **16** e **17**, seus respectivos sais metilados foram sintetizados através da reação de quatro equivalentes molares de iodeto de metila em acetonitrila sob refluxo durante 24 horas (Esquema 7). A reação foi acompanhada por CCD utilizando diclorometano/metanol 9:1 como eluente. Após o fim da reação, o solvente foi evaporado em um rotaevaporador e o material bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente diclorometano/metanol na proporção de 9:1. Os compostos **18** e **19** foram obtidos com 68% e 63% de rendimento, respectivamente, e caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , faixa de fusão e ESI-MS.

Esquema 7 - Síntese dos sais **18** e **19**.



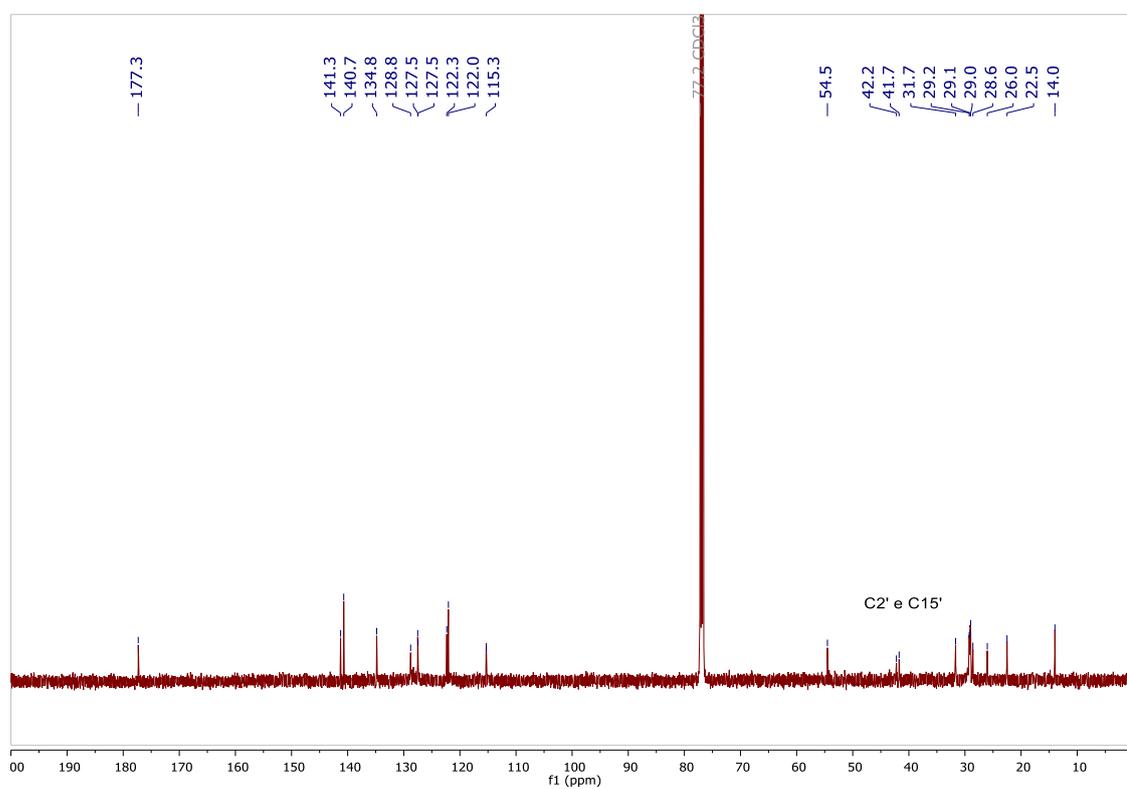
Fonte: elaborado pelo próprio autor (2023).

Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H do composto **18** (CDCl_3 , 500 MHz).



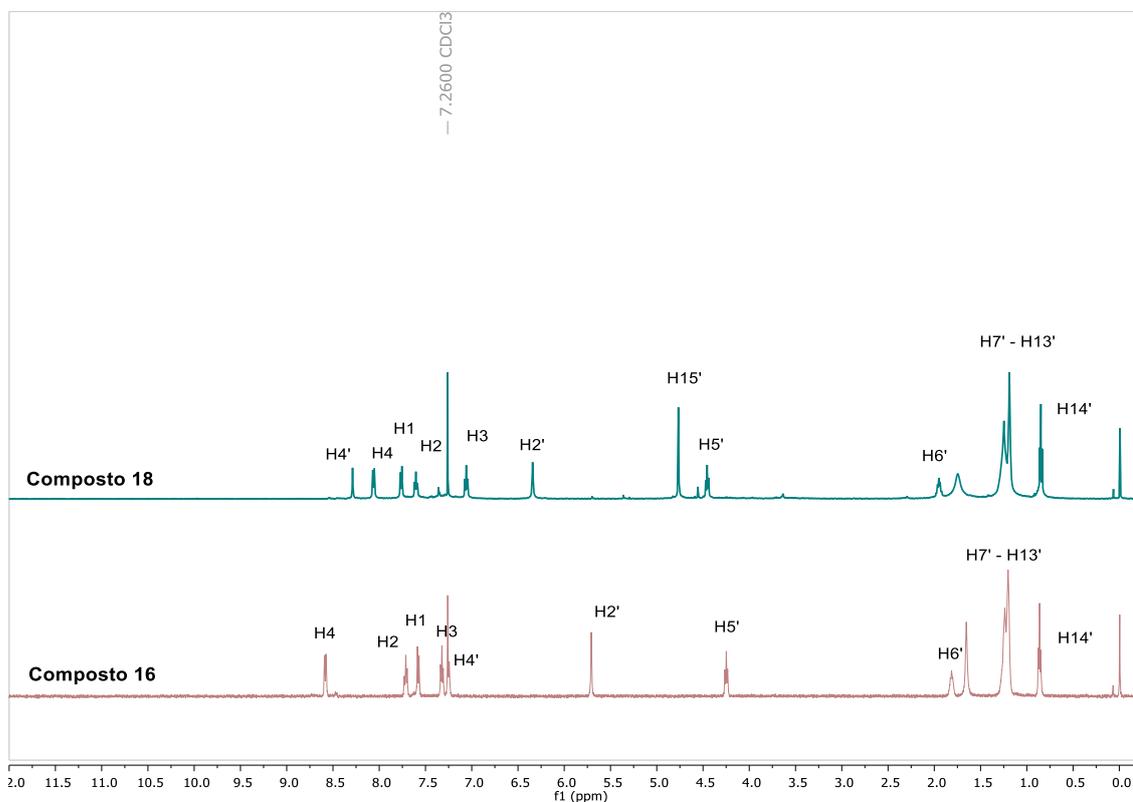
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 42 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H dos compostos **16** e **18** sobrepostos (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A principal evidência de formação do composto **18** ocorre pelo sinal em δ 4,77 ppm como um simpleto correspondente aos hidrogênios H_{15}' que pode ser observado no espectro de RMN de ^1H representado na figura 41 e ao sinal adicional na região entre δ 43 - 40 ppm referente ao carbono metílico C_{15}' no espectro de RMN de ^{13}C representado na figura 42 (GLANZMANN *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2022).

Apesar da semelhança entre os espectros de RMN de ^1H dos compostos **16** e **18**, é possível observar o deslocamento químico dos sinais correspondentes aos hidrogênios do núcleo acridínico e do anel triazólico quando o sal orgânico é formado. Para melhor compreensão, a figura 43 ilustra os espectros de RMN de ^1H dos compostos **16** e **18** sobrepostos. Após a reação de *N*-alquilação, o deslocamento químico dos sinais correspondentes aos hidrogênios H_{2}' , H_{4}' e H_{5}' do composto **18** se tornam mais desblindados. Este comportamento sugere a formação do cátion triazólico devido à diminuição de densidade eletrônica no anel gerado pela presença da carga positiva. O composto **18** possui uma faixa de fusão entre $111,8^\circ\text{C}$ a $116,0^\circ\text{C}$ e através da técnica ESI-MS, observa-se experimentalmente o produto de

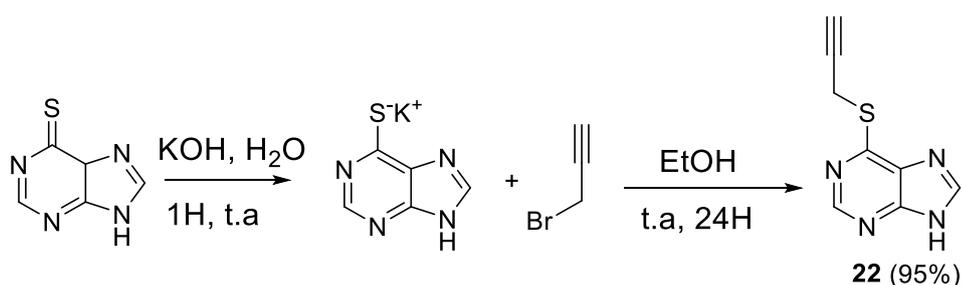
m/z 431,2999 que coincide com a razão m/z calculada para a espécie proposta de 431,2826.

De forma análoga aos compostos **16** e **17**, a caracterização e atribuição dos sinais do composto **19** é semelhante a caracterização do composto **18**, tendo como principais diferenças o valor da integral do sinal referente aos hidrogênios alifáticos no espectro de RMN de ^1H e o número de sinais na região de carbonos alifáticos no espectro de RMN de ^{13}C e podem ser encontrados no anexo.

4.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS HÍBRIDOS DO 1,2,3-TRIAZOL ALQUILADOS E 6-MERCAPTOPURINA

No que diz respeito à série derivada da 6-mercaptapurina, esta foi iniciada a partir da formação do seu sal de potássio, com intuito de favorecer a forma tautomérica de tiol, através da reação com hidróxido de potássio na equivalência de 1:1 em meio aquoso em temperatura ambiente utilizando um balão de fundo redondo. Após uma hora, foi feita a adição de um equivalente molar de brometo de propargila em meio etanólico e a reação foi conduzida durante 24 horas em temperatura ambiente (Esquema 8). O precipitado formado a partir da reação foi filtrado e lavado com água destilada. O alcino **22** foi obtido como um sólido branco com rendimento de 95% e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e faixa de fusão.

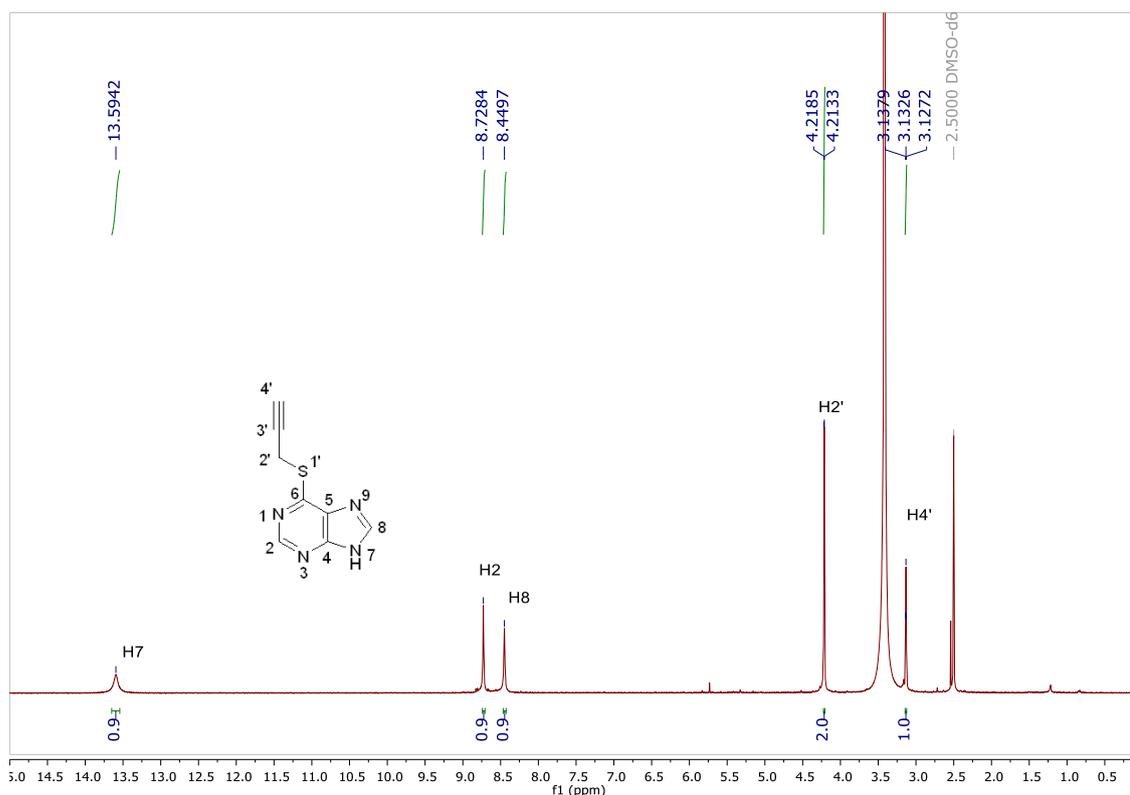
Esquema 8 - Síntese do composto **22**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Observa-se a partir da figura 44 os sinais referentes aos hidrogênios H7, H2 e H8 provenientes da purina como simpletos respectivamente em δ 13,59 ppm, δ 8,76 ppm, δ 8,45 ppm. Também são observados um duplete em δ 4,22 ppm com $J = 2,6$ Hz referente aos hidrogênios H2' e um tripleto em δ 3,13 ppm com $J = 2,70$ Hz que é atribuído ao hidrogênio H4' que sugerem a formação do composto **22** (CORRALES et al., 2011).

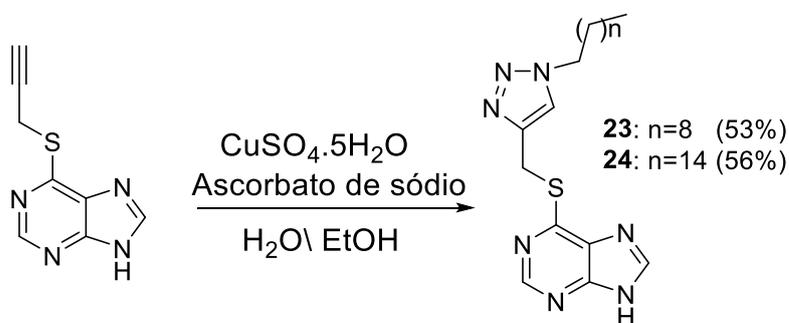
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H do composto **22** (DMSO- d_6 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

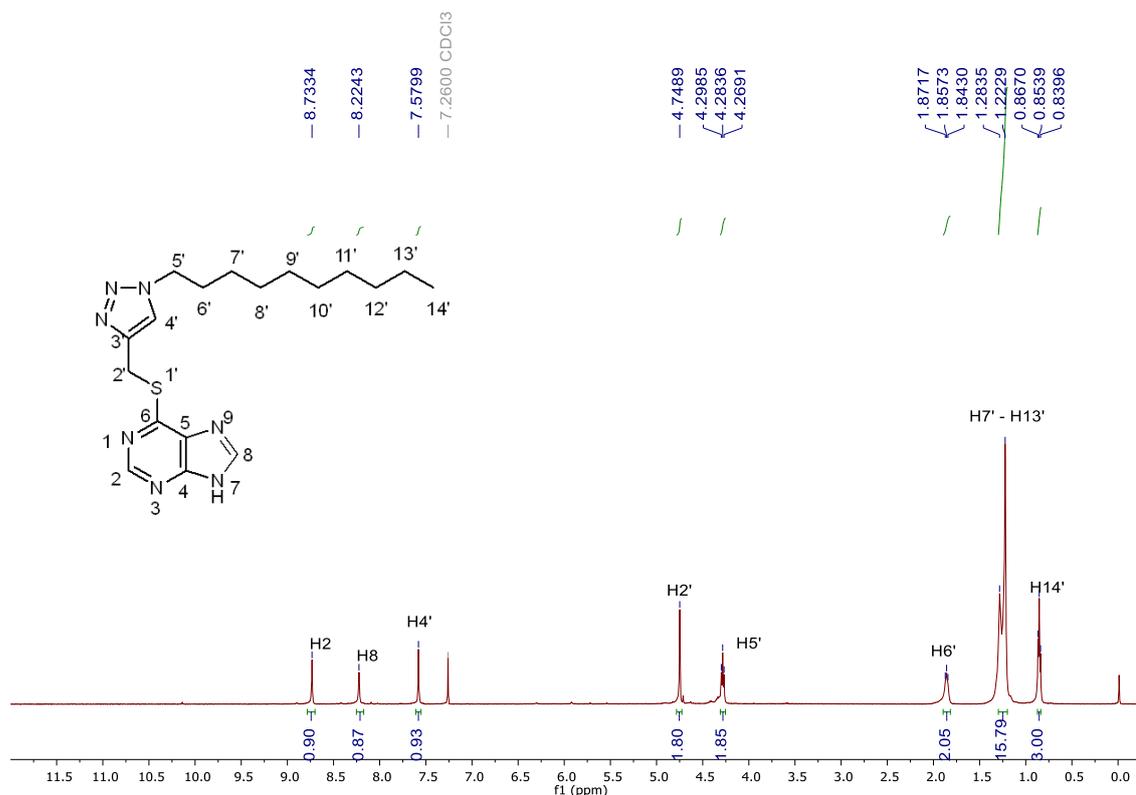
Os compostos **23** e **24** foram obtidos, respectivamente, com rendimento de 53% e 56% pela cicloadição alcino-azida catalisada por Cu(I) (Esquema 9) e purificados por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando como eluente diclorometano/metanol na proporção de 9:1 de forma similar à obtenção dos compostos **16** e **17** e caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , faixa de fusão e ESI-MS. Devido à similaridade estrutural dos compostos **23** e **24**, somente a caracterização do composto **23** será discutida.

Esquema 9 - Síntese dos compostos **23** e **24**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

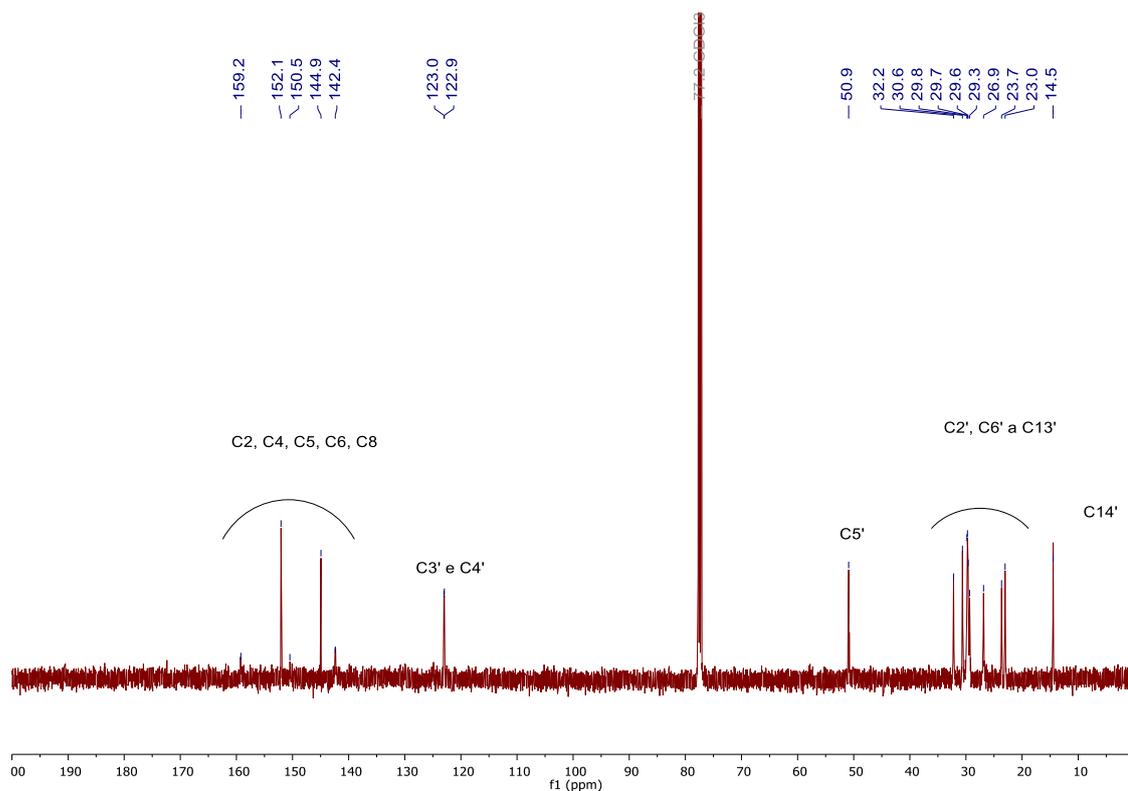
Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H do composto **24** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Considerando a enumeração estrutural proposta, os sinais dos hidrogênios do composto **23** foram atribuídos no espectro de RMN de ^1H representado na figura 45. Além dos sinais como simpletos referentes aos hidrogênios do núcleo purínico em δ 8,73 ppm e δ 8,22 ppm (CORRALES *et al.*, 2011), observa-se um sinal em δ 7,58 ppm atribuído ao hidrogênio H4' do anel triazólico. O simpleto em δ 4,75 ppm é referente aos hidrogênios H2'. Os hidrogênios da cadeia alifática são atribuídos como um tripleto de $J = 7,4$ Hz em δ 4,28 ppm referente à H5', um tripleto em δ 1,86 ppm com $J = 7,2$ Hz referente à H6', um sinal largo centrado em 1,25 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H7' a H13' e um tripleto em δ 0,85 ppm referente à H14' com $J = 6,8$ Hz (GLANZMANN *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2022).

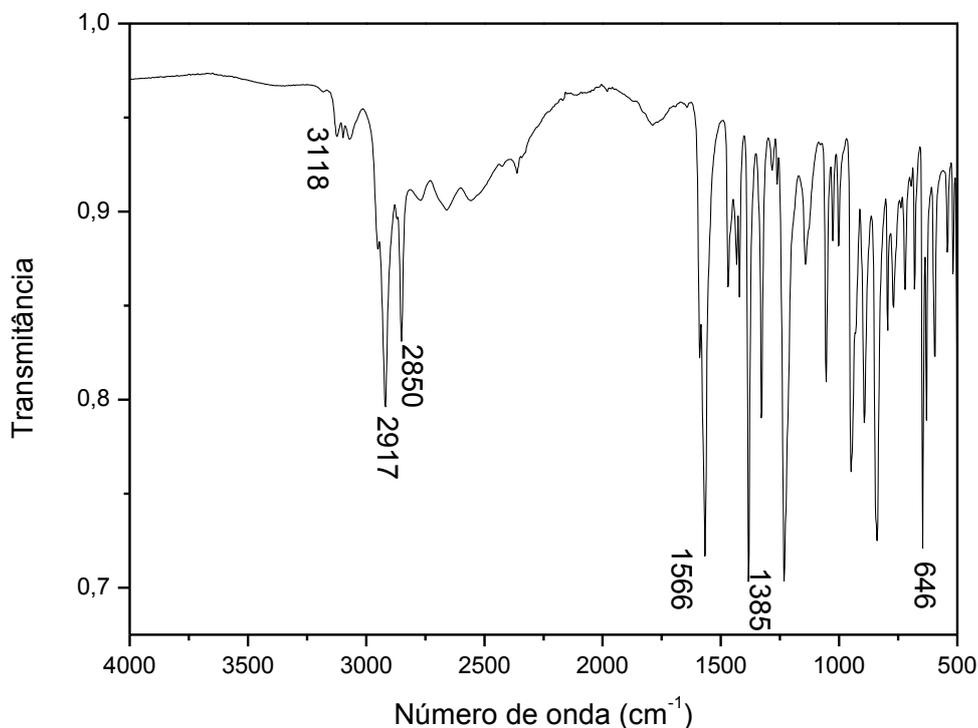
Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **23** representado na figura 46 apresenta os sinais referentes aos carbonos alifáticos C6' a C14' e o carbono C2' entre a região de δ 10 a 35 ppm, os carbonos do anel 1,2,3-triazólico C3' e C4' em δ 122 e 123 ppm e os carbonos no núcleo purínico na região compreendida entre δ 160 - 140 ppm (CORRALES et al., 2011; GLANZMANN *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2022).

Figura 47 - Espectro de Infravermelho do composto **23**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Através do espectro na região do IV do composto **23** (Figura 47), é possível observar uma banda de baixa intensidade em 3118 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C-N, em 2917 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C-H de aromático, em 2850 cm^{-1} , a banda de absorção referente à deformação axial da ligação C-H de alifático e, em 1566, 1385 e 646 cm^{-1} bandas de absorção referentes à C=N, N=N e C-S, respectivamente.

O composto **23** possui uma faixa de fusão entre 153,2°C a 157,8°C e através da técnica ESI-MS, observa-se experimentalmente o produto de m/z 374,2147 que coincide com a razão m/z calculada para espécie proposta de 347,2121.

5 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

A atividade biológica dos compostos sintetizados na primeira parte desse trabalho ocorreu pela sua avaliação na inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2 e pela avaliação na inibição das enzimas acetilcolinesterase, β -secretase e glicogênio sintase quinase 3 β . Já a atividade biológica dos compostos sintetizados

na segunda parte desse trabalho ocorreu pela avaliação antileishmania. Os resultados dessas avaliações serão apresentados a seguir.

5.1 INIBIÇÃO DA REPLICAÇÃO DO VÍRUS SARS-COV-2

A avaliação da inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2, após o tratamento com os compostos **2-12** (Gráfico 1) e seus materiais de partida (Gráfico 2), em células VERO E6 (células de linhagem de rim de macaco verde africano) infectadas ainda está em andamento e somente a concentração de 10,0 μM foi avaliada, como forma de triagem para prosseguimento dos testes. Esta avaliação está sendo conduzida por colaboradores do Laboratório de Vírus Respiratório e Sarampo (LVRS) da FIOCRUZ e os resultados desta triagem estão dispostos na tabela 2. Todas moléculas testadas *in vitro* apresentaram inibição a replicação do SARS-Cov-2 superiores ao controle Cloroquina, que mesmo sendo ineficaz clinicamente no tratamento de pacientes com COVID-19, é um parâmetro na inibição da replicação do vírus em testes biológicos realizados *in vitro* (BORLA et al., 2020; Ghazy et al., 2020)

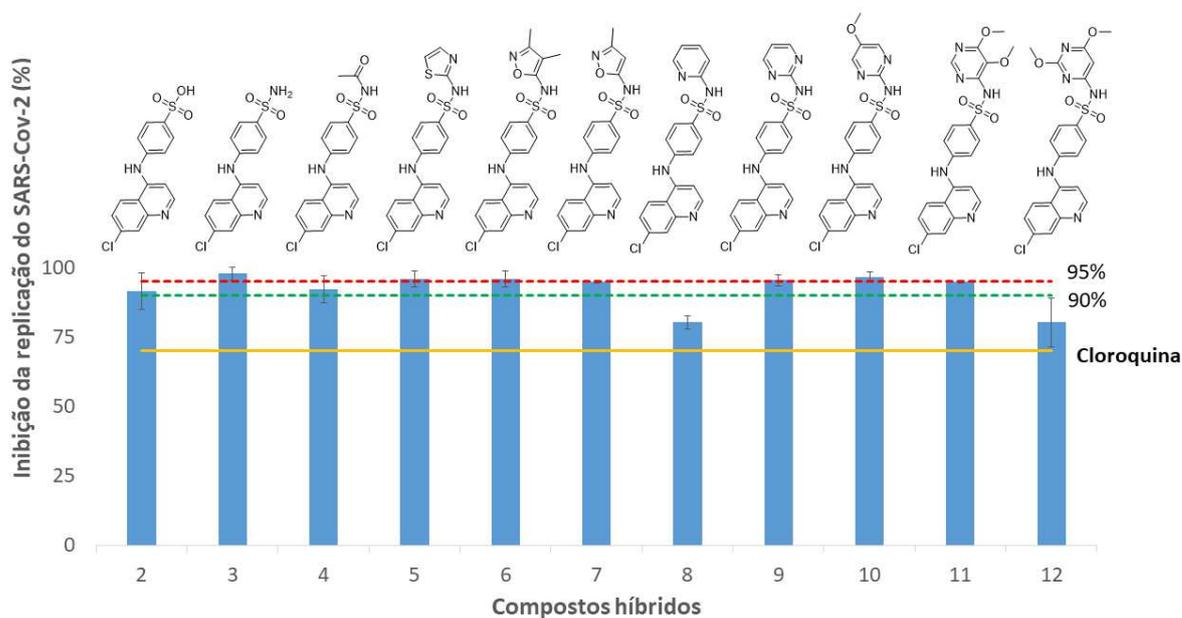
Através dos resultados preliminares representados no Gráfico 1, os compostos **3, 5, 6, 9 e 10** apresentaram inibição da replicação viral superior a 95% e somente os compostos **8 e 12** tiveram a inibição da replicação do vírus inferior a 90%. O Gráfico 2 mostra a inibição, na mesma concentração, dos precursores dos compostos **2-12** e a partir dos resultados é possível notar que os materiais de partida dos compostos **4, 5, 6 e 8** apresentaram inibição da replicação viral inferior a 85% enquanto os materiais de partida dos compostos **2, 7, 9, 10, 11 e 12** inibem em mais de 95% a replicação do vírus (Gráfico 2), fato vantajoso visto que são moléculas comerciais. Mesmo sendo resultados preliminares, é possível destacar os compostos **4, 5 e 6** visto o aumento da atividade frente ao SARS-CoV-2 em comparado com seus precursores sulfacetamida, sulfatiazol e sulfisoxazol, respectivamente. Em continuação à avaliação da inibição da replicação do SARS-CoV-2, os colaboradores do LVRS irão testar os compostos em concentrações de 5,0 μM e 2,5 μM .

Tabela 2 - Efeito dos compostos 2-12 e seus precursores na inibição do vírus SARS-CoV-2.

Composto	Média	Desvio Padrão
2	91,5	6,5
3	97,9	2,4
4	92,3	4,8
5	95,9	2,8
6	96,0	2,9
7	94,9	0,5
8	80,3	2,4
9	95,5	2,0
10	96,5	1,8
11	94,8	0,4
12	80,3	8,8
4,7-Dicloroquinolina	91,0	6,9
Ácido Sulfônico	96,0	2,9
Sulfanilamida	91,5	5,3
Sulfacetamida	79,8	1,8
Sulfatiazol	81,9	1,8
Sulfisoxazol	81,4	2,4
Sulfametoxazol	96,4	2,4
Sulfapiridina	79,0	12,7
Sulfadiazina	97,9	2,4
Sulfametoxidiazina	97,3	2,4
Sulfadoxina	96,4	2,4
Sulfadimetoxina	96,1	2,2

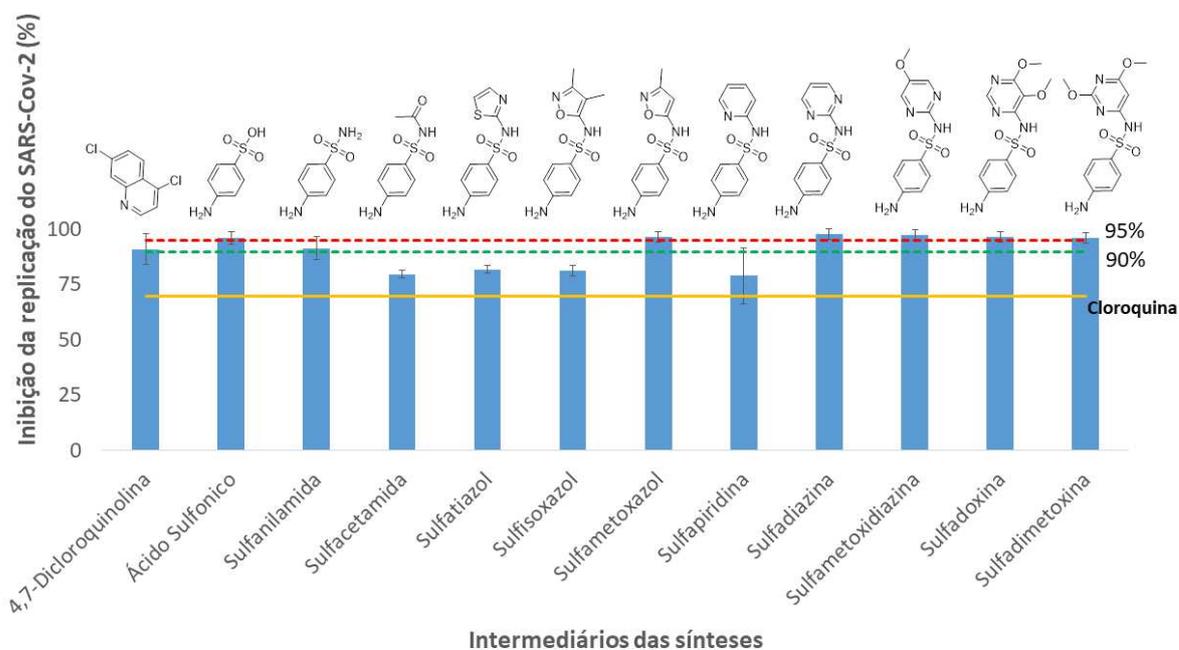
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Gráfico 1 - Inibição da Replicação de SARS-CoV-2 pelos compostos 2-12.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Gráfico 2 - Inibição da Replicação de SARS-CoV-2 pelos precursores dos compostos 2-12.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

5.2 INIBIÇÃO DAS ENZIMAS ACETILCOLINESTERASE, B-SECRETASE E GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE 3B

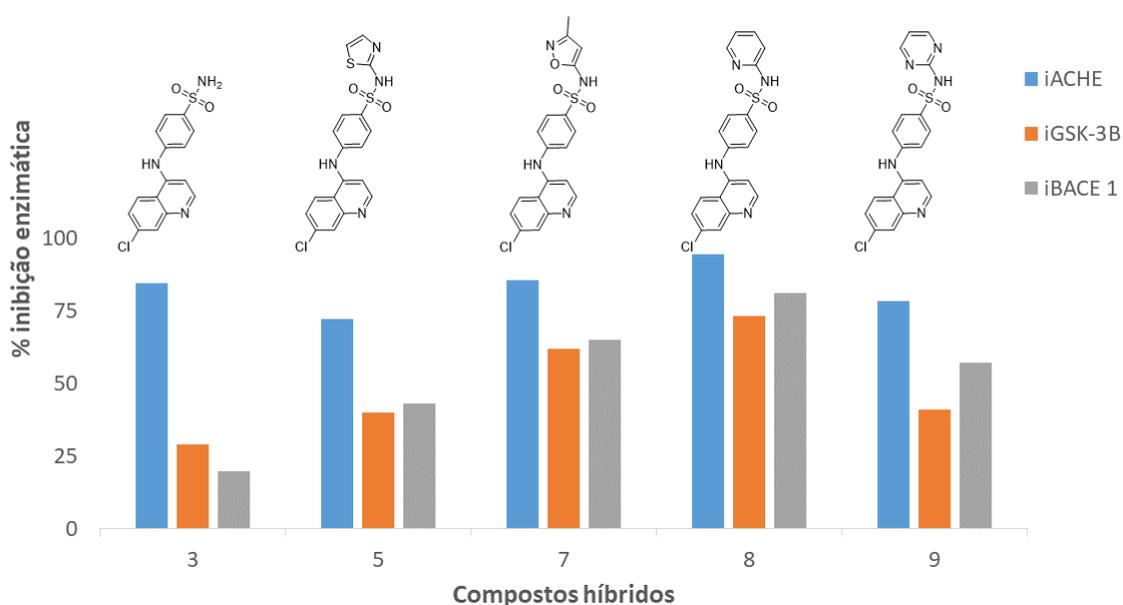
Devido a uma limitação dos colaboradores do Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS) da UFJF em relação ao número de moléculas que poderiam ser avaliadas nos ensaios, a inibição das enzimas acetilcolinesterase (ACHE), β -secretase (BACE1) e glicogênio sintase quinase 3 β (GSK-3 β) foi avaliada apenas frente aos compostos **3**, **5**, **7**, **8** e **9**, na concentração de 1mg/mL (Tabela 2 e Gráfico 3). Estas moléculas foram selecionadas em razão de seus resultados promissores nos estudos de *docking* molecular.

Tabela 3 - Efeito dos compostos 3,5,7,8 e 9 na inibição das enzimas ACHE, GSK-3B e BACE-1.

Compostos	ACHE (%)	GSK-3B (%)	BACE 1 (%)
3	84,7	29,1	19,9
5	72,3	40,2	43,2
7	85,7	62,1	65
8	94,6	73,4	81,2
9	78,4	41,2	57,1

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Gráfico 3 - Inibição das enzimas ACHE, GSK-3 β e BACE1.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os ensaios enzimáticos *in vitro* demonstraram que os compostos testados possuem ação inibitória nas três enzimas mencionadas, sendo estas ligadas a características fisiopatológicas de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer (ALLAN & SHARMA, 2019). O composto **8** que possui um anel piridínico ligado ao grupo sulfonamida mostrou a melhor performance nas três enzimas testadas. Em relação à inibição da AChE, todos os compostos apresentaram valores de inibição superiores a 70%, com destaque para o composto **8** que apresentou 96,4% inibição. Este valor é interessante pois demonstra que uma simples modificação estrutural, por exemplo quando comparada com o composto **9**, que possui uma pirimidina ligada ao grupo sulfonamida, resultou em uma diminuição significativa da atividade inibitória, demonstrando que a presença de apenas um heteroátomo de nitrogênio neste anel aromático é relevante para a atividade. Por sua vez, em relação à inibição de GSK-3 β e BACE1, o composto **8**, novamente se mostrou mais eficaz para a inibição destas enzimas, em detrimento do composto **9**, com o qual possui maior similaridade estrutural. Analisando os resultados dos ensaios enzimáticos, o composto **8** se torna promissor como potencial inibidor multi-alvo de enzimas no tratamento da doença de Alzheimer.

5.3 AVALIAÇÃO ANTILEISHMANIA

Somente os compostos **15-24** sintetizados nesse trabalho foram avaliadas nas formas morfológicas promastigota e amastigota da *L. amazonensis*. Sendo a forma amastigota mais relevante pois esta é responsável pelas manifestações clínicas da doença em seres humanos devido ser a forma encontrada em células hospedeiras humanas. Estes compostos também tiveram sua citotoxicidade avaliada em macrófagos murinos. Esta avaliação foi realizada por colaboradores do Núcleo de Pesquisa em Parasitologia (NUPEP) da UFJF. Os dados obtidos nessa avaliação são mostrados a seguir pela tabela 4 e pelo gráfico 4.

Tabela 4 - Efeito dos compostos **15-24** em macrófagos murinos, promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*.

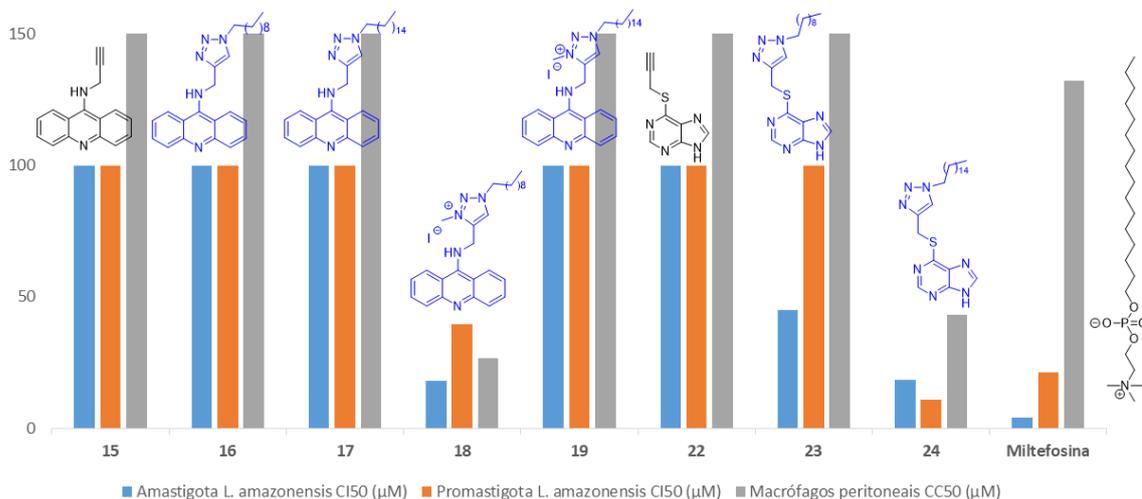
Composto	CC ₅₀ (μM) ^a Macrófagos Murinos	CI ₅₀ (μM) ^b Promastigotas <i>L. amazonensis</i>	CI ₅₀ (μM) ^b Amastigotas <i>L. amazonensis</i>	IS ^c
15	>150	>100	>100	ND
16	>150	>100	>100	ND
17	>150	>100	>100	ND
18	26,43	39,52	17,97	1,47
19	>150	>100	>100	ND
22	>150	>100	>100	ND
23	>150	>100	44,96	>3,34
24	43,16	10,78	18,47	2,34
^dMiltefosina	131,99	21,39	4,05	32,6

^aCC₅₀ valor médio da concentração que inibe 50% da viabilidade dos macrófagos.

^bCI₅₀ valor médio da concentração que inibe 50% do crescimento do parasito. ^cIS índice de seletividade, calculado dividindo CC₅₀ em macrófagos pelo CI₅₀ em amastigotas de *L. amazonensis*. ^dMiltefosina foi usada como droga controle. ND - Não determinado para compostos que não apresentaram atividade antileishmania.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Gráfico 4 - Efeito dos compostos **15-24** em macrófagos murinos e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

A partir dos resultados dessa avaliação biológica, dos compostos sintetizados nesta parte do trabalho, somente os compostos **18**, **23** e **24** apresentaram atividade antileishmania.

A primeira observação referente a esses testes pode ser feita a partir dos derivados acridínicos, no qual somente o composto **18**, o sal orgânico metilado

derivado do composto **16**, apresentou atividade. Esse resultado mostra que compostos na forma de sais orgânicos com cadeia alifática de 10 carbonos favorece a atividade antileishmania. A segunda observação ocorre pela atividade dos compostos derivados da purina que apresentaram uma atividade superior em comparado com os derivados da acridina. Por fim, relacionando os derivados purínicos, uma melhor atividade antileishmania é observada também para o composto com cadeia alifática de 10 carbonos, o composto **23**, que além disso apresentou baixa citotoxicidade e foi seletivo para a forma amastigota do parasita.

Já em relação aos valores encontrados para índice de seletividade dos compostos, estes não são tão expressivos principalmente em comparado com a droga controle Miltefosina.

6 CONCLUSÃO

Duas séries de compostos foram sintetizadas, sendo onze compostos na primeira série e oito compostos na segunda, dos quais sete são inéditos.

Na primeira parte desse trabalho foram sintetizados compostos híbridos moleculares derivados de 4-aminoquinolina e sulfonamidas, que foram caracterizados e tiveram sua atividade biológica avaliada frente a inibição de replicação do vírus SARS-CoV-2 e na inibição das enzimas ACHE, BACE1 e GSK-3 β relacionadas a doença de Alzheimer. Um ponto relevante dos compostos **2-12** é a simplicidade de sua obtenção, visto que apresentam uma única etapa de síntese e são purificados de forma simples.

Na segunda parte do trabalho, foi possível a síntese de seis compostos inéditos 1,2,3-triazólicos derivados da 9-aminoacridina e 6-mercaptapurina que foram caracterizados e tiveram sua atividade leishmanicida avaliada. Na proposta inicial do projeto, era prevista a síntese de cinco derivados de 1,2,3-triazóis e acridina, porém, devido à dificuldade de obtenção do intermediário **15**, optou-se pela síntese de dois derivados 1,2,3-triazólicos da acridina, assim como seus sais metilados e dois derivados 1,2,3-triazólicos da purina que não estavam previstos inicialmente no projeto.

Todos compostos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , por faixa de fusão, IV e ESI-MS que, em conjunto, colaboraram com a elucidação estrutural dos compostos.

Em relação aos resultados dos testes biológicos dos compostos envolvidos na primeira parte desse trabalho, o composto **8** obteve os melhores resultados quando avaliado em relação à inibição das três enzimas relacionadas a doenças neurodegenerativas e apresentou inibição superior a 80,0% a replicação do vírus SARS-CoV-2, configurando uma molécula promissora com múltipla atividade. Já em relação aos resultados dos testes biológicos dos compostos envolvidos na segunda parte desse trabalho, os resultados não foram muito expressivos, porém, foi possível fazer uma relação estrutura atividade no qual os derivados purínicos tornam-se possíveis estruturas a serem exploradas em trabalhos futuros.

REFERÊNCIAS

- ALAM, J.; SHARMA, L. Potential enzymatic targets in Alzheimer's: a comprehensive review. **Current Drug Targets**, v. 20, n. 3, p. 316-339, 2019.
- ALCÂNTARA, L. M.; FERREIRA, T. C.; GADELHA, F. R.; MIGUEL, D. C. Challenges in drug discovery targeting TriTryp diseases with an emphasis on leishmaniasis. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 8, n. 3, p. 430-439, 2018
- AL-DOSARI, M. S.; GHORAB, M. M.; AL-SAID, M. S.; NISSAN, Y. M. Discovering some novel 7-chloroquinolines carrying a biologically active benzenesulfonamide moiety as a new class of anticancer agents. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 61, n. 1, p. 50-58, 2013.
- ALMEIDA, A.C.; MEINEL, R. S.; LEAL, Y. L.; SILVA, T. P.; GLANZMANN, N.; MENDONÇA, D. V. C.; PERIN, L.; CUNHA-JÚNIOR, E.F.; COELHO, A.E.F.; MELLO, R.C.N.M.; SILVA, A.D.; COIMBRA, E. S. Functionalized 1, 2, 3-triazolium salts as potential agents against visceral leishmaniasis. **Parasitology Research**, v. 121, n. 5, p. 1389-1406, 2022.
- ALMEIDA, F. S.; SOUSA, G. L.; ROCHA, J. C.; RIBEIRO, F. F.; DE OLIVEIRA, M. R.; DE LIMA GRISI, T. C. S.; ARAÚJO, D.A.M.; NOBRE, M.S.C.; CASTRO, R.N.; AMARAL, I.P.G.; KEESEN, T.S.L.; MOURA, R. O. In vitro anti-Leishmania activity and molecular docking of spiro-acridine compounds as potential multitarget agents against *Leishmania infantum*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 49, p. 128289, 2021.
- ALMEIDA, M. L.; VIANA, D. C.; DA COSTA, V.; DOS SANTOS, F. A.; PEREIRA, M. C.; PITTA, M. G.; RÊGO, M.; PITTA, M.J.B.; PITTA, M. G. Synthesis, antitumor activity and molecular docking studies on seven novel thiazacridine derivatives. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 23, n. 5, p. 359-368, 2020.
- ANTINARELLI, L. M.; DIAS, R. M.; 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, 2015.
- APAYDIN, S; TÖRÖK, M. Sulfonamide derivatives as multi-target agents for complex diseases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 16, p. 2042-2050, 2019.
- ARCHIBALD, J. L.; BOYLE, J. T. A.; SAUNDERS, J. C. **4-Aminoquinoline derivatives**, United States, US3933829 A 1976-01-20, 1976.
- ARYA, R.; DHEMBLA, C.; MAKDE, R. D.; SUNDD, M.; KUNDU, S. An overview of the fatty acid biosynthesis in the protozoan parasite *Leishmania* and its relevance as a drug target against leishmaniasis. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 246, p. 111416, 2021.

AUCAMP, J.; ZUMA, N. H.; DAVID, D.D. In vitro efficacy of synthesized artemisinin derivatives against Leishmania promastigotes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 22, p. 127581, 2020.

AZZOUZ, S.; LAWTON, P. In vitro effects of purine and pyrimidine analogues on Leishmania donovani and Leishmania infantum promastigotes and intracellular amastigotes. **Acta Parasitologica**, v. 62, n. 3, p. 582-588, 2017.

BAG, S.; TULSAN, R.; SOOD, A.; CHO, H.; REDJEB, H.; ZHOU, W.; LEVINE, H.; TÖRÖK, B.; TÖRÖK, M. Sulfonamides as multifunctional agents for Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 3, p. 626-630, 2015.

BOITZ, J. M.; ULLMAN, B.; JARDIM, A.; CARTER, N. S. Purine salvage in Leishmania: complex or simple by design?. **Trends in Parasitology**, v. 28, n. 8, p. 345-352, 2012.

BORBA, S.M. G.; VAL, A. F. F.; SAMPAIO, V. S.; ALEXANDRE, A.M. A.; MELO, G. C.; BRITO, M.; MOURÃO, M.P.G.; BRITO-SOUSA, J.D.; BAÍA-DA-SILVA, D.; GUERRA, M.V.F.; HAJJAR, L.A.; PINTO, R.C.; BALIEIRO, A.A.S.; NAVECA, F.C.; XAVIER, M.S.; SALOMÃO, A.; SIQUEIRA, A.M.; SCHWARZBOLT, A.; GRODA, J.H.R.; NOGUEIRA, M.L.; ROMERO, G.A.S.; BASSAT, Q.; FONTES, C.J.; ALBURQUERQUE, B.C; DANIEL-RIBEIRO, C.T.; MONTEIRO, W.M.; LACERDA, M.V.G.; CLOROCOVID-19 TEAM. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). **MedRxiv**, 2020.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 2020.

CHANDA, K. An overview on the therapeutics of neglected infectious diseases—Leishmaniasis and Chagas diseases. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 622286, 2021.

CHOW, T. G.; KHAN, D. A. Sulfonamide hypersensitivity. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 62, n. 3, p. 400-412, 2022.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. **Organic Chemistry**. Oxford university press, 2012.

CORRALES, R. C.; DE SOUZA, N. B.; PINHEIRO, L. S.; ABRAMO, C.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D. Thiopurine derivatives containing triazole and steroid: synthesis, antimalarial and antileishmanial activities. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 3, p. 198-203, 2011.

CORRALES, Roberta Cristina Novaes Reis. **Síntese e avaliação biológica de derivados da 6-mercaptopurina, carboidratos e aminoálcoois**. 2011. TESE (DOUTORADO EM QUÍMICA) – Faculdade de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, 2011. Disponível em:

<https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/4290/1/robertacristinanovaesreiscorrales.pdf>. Acesso em 6 de Março de 2023.

DIAS, Rafael Mafra de Paula. Síntese e avaliação biológica de derivados 4-aminoquinolínicos e 4-mercaptoquinolínicos. 2011. TESE (DOUTORADO EM QUÍMICA) – Faculdade de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/4296/1/rafaelmafradepauladias.pdf>. Acesso em 6 de Março de 2023.

FERSHTAT, L. L.; MAKHOVA, N. N. Molecular Hybridization Tools in the Development of Furoxan-Based NO-Donor Prodrugs. **ChemMedChem**, v. 12, n. 9, p. 622-638, 2017.

GABRIEL, I. 'Acridines' as new horizons in antifungal treatment. **Molecules**, v. 25, n. 7, p. 1480, 2020.

GHAZY, R. M.; ALMAGHRABY, A.; SHAABAN, R.; KAMAL, A.; BESHIR, H.; MOURSI, A.; RAMADAN, A.; TAHA, S. H. N. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-18, 2020.

GHOSH, P.; CHOWDHURY, R.; MARUF, S.; PICADO, A.; HOSSAIN, F.; OWEN, S. I.; NATH, R.; BAKER, J.; HASNAIN, M.G.; SHOMIK, M.S.; GHOSH, D.; RASHID, M.; RASHID, M.U.; SAGAR, S.K.; RAHAT, M.A.; BASHER, A.; NATH, P.; EDWARDS, T.; ANDREWS, J.A.; DUTHIE, M.S.; SOUSA, D.K.; ADANS, E.R.; NDUNGU, J.; CRUZ, I.; MONDAL, D. Gauging the skin resident Leishmania parasites through a loop mediated isothermal amplification (LAMP) assay in post-kala-azar dermal leishmaniasis. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2022.

GLANZMANN, N.; ANTINARELLI, L. M. R.; DA COSTA NUNES, I. K.; PEREIRA, H. M. G.; COELHO, E. A. F.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D. Synthesis and biological activity of novel 4-aminoquinoline/1, 2, 3-triazole hybrids against *Leishmania amazonensis*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 141, p. 111857, 2021.

GLANZMANN, Nicolas. **Síntese, caracterização e avaliação antiparasitária e antiviral de derivados de aminoquinolinas, 1,2,3-triazóis e seus sais**. 2021. TESE (DOUTORADO EM QUÍMICA) – Faculdade de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/13637>. Acesso em 6 de Março de 2023.

GÖK, N.; AKINCIOĞLU, A.; ERÜMIT BINICI, E.; AKINCIOĞLU, H.; KILINÇ, N.; GÖKSU, S. Synthesis of novel sulfonamides with anti-Alzheimer and antioxidant capacities. **Archiv der Pharmazie**, v. 354, n. 7, p. 2000496, 2021.

GRUZDEV, D. A.; MUSIYAK, V. V.; LEVIT, G. L.; KRASNOV, V. P.; CHARUSHIN, V. N. Purine derivatives with antituberculosis activity. **Russian Chemical Reviews**, v. 87, n. 6, p. 604, 2018.

HAMPEL, H.; HARDY, J.; BLENNOW, K.; CHEN, C.; PERRY, G.; KIM, S. H.; VILLEMAGNE, V.L.; VENDRUSCOLO, M.; IWATSUBO, T.; MASTERS, C.L.; LANNFELT, L.; CUMMINIGS, J.Ç.; VERGALLO, A. The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 10, p. 5481-5503, 2021.
HANSSON, O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. **Nature Medicine**, v. 27, n. 6, p. 954-963, 2021.

HO, T. S.; DU, P. X.; SU, W. Y.; SANTOS, H. M.; LIN, Y. L.; CHOU, Y. Y.; KESKIN, B.B.; PAU, C.H.; SYU, G. D. Development of SARS-CoV-2 variant protein microarray for profiling humoral immunity in vaccinated subjects. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 204, p. 114067, 2022.

HOSSAIN, M.; NANDA, A. K. A review on heterocyclic: synthesis and their application in medicinal chemistry of imidazole moiety. **Science**, v. 6, n. 5, p. 83-94, 2018.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of sars-cov-2 and covid-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. p.141-154, 2021.

IBRAHIM, N. M.; FAHIM, S. H.; HASSAN, M.; FARAG, A. E.; GEORGEY, H. H. Design and synthesis of ciprofloxacin-sulfonamide hybrids to manipulate ciprofloxacin pharmacological qualities: Potency and side effects. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 228, p. 114021, 2022.

International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 8, n. 3, p. 430-439, 2018.

JAMPILEK, J.; Heterocycles in medicinal chemistry. **Molecules**, v. 24, n. 21, p. 3839, 2019.

JIANG, X.; HAO, X.; JING, L.; WU, G.; KANG, D.; LIU, X.; ZHAN, P. Recent applications of click chemistry in drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 14, n. 8, p. 779-789, 2019.

KAUR, J.; SAXENA, M.; RISHI, N. An overview of recent advances in biomedical applications of click chemistry. **Bioconjugate Chemistry**, v. 32, n. 8, p. 1455-1471, 2021.

KAUR, R.; KUMAR, K. Synthetic and medicinal perspective of quinolines as antiviral agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 215, p. 113220, 2021.

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

KOZURKOVA, M.; SABOLOVA, D.; KRISTIAN, P. A new look at 9-substituted acridines with various biological activities. **Journal of Applied Toxicology**, v. 41, n. 1, p. 175-189, 2021.

KRASNOV, V. P.; LEVIT, G. L.; MUSIYAK, V. V.; GRUZDEV, D. A.; CHARUSHIN, V. N. Fragment-based approach to novel bioactive purine derivatives. **Pure and Applied Chemistry**, v. 92, n. 8, p. 1277-1295, 2020.

KUMAR, H. M. S.; HERRMANN, L.; TSOGOEVA, S. B. Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 23, p. 127514, 2020.

KUMAR, S.; KOVALENKO, S.; BHARDWAJ, S.; SETHI, A.; GOROBETS, N. Y.; DESENKO, S. M.; RATHI, B. Drug repurposing against SARS-CoV-2 using computational approaches. **Drug Discovery Today**, 2022.

KUMAR, S.; SHARMA, B.; MEHRA, V.; KUMAR, V. Recent accomplishments on the synthetic/biological facets of pharmacologically active 1H-1, 2, 3-triazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 212, p. 113069, 2021.

LAURETTI, E.; DINCER, O.; PRATICÒ, D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1867, n. 5, p. 118664, 2020.

LIMA SERAFIM, V.; FÉLIX, M. B.; FRADE SILVA, D. K.; RODRIGUES, K. A. D. F.; ANDRADE, P. N.; DE ALMEIDA, S. M. V.; SANTOS, S.A.; OLIVEIRA, J.F.; LIMA, M.C.A.; MOURA, R. O. New thiophene-acridine compounds: Synthesis, antileishmanial activity, DNA binding, chemometric, and molecular docking studies. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 91, n. 6, p. 1141-1155, 2018.

LIMA, R. M.; DE SOUZA, K. C.; DE ABREU, J.L.; O SOUZA, I.; DAVID DA SILVA, A.; REZENDE BARBOSA RAPOSO, N. Quinoline Derivatives as Novel Depigmenting and Antioxidant Agents. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 14, n. 4, p. 374-379, 2017.

MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; DA ROCHA SOBRINHO, H. M. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 14, 2020.

MARUCCI, G.; BUCCIONI, M.; DAL BEN, D.; LAMBERTUCCI, C.; VOLPINI, R.; AMENTA, F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. **Neuropharmacology**, v. 190, p. 108352, 2021.

MASAND, N.; GUPTA, S. P.; KHOSA, R. L. N-Substituted Aryl Sulphonamides as Potential Anti-Alzheimer's Agents: Design, Synthesis and Biological Evaluation. **Current Computer-Aided Drug Design**, v. 14, n. 4, p. 338-348, 2018.

MATIĆ, J.; JUKIĆ, M.; ISMAILI, H.; SAFTIĆ, D.; BAN, Ž.; TANDARIĆ, T.; VIANELLO, R.; OPAČAK-BERNARDI, T.; GLAVAŠ-OBROVAC, L.; ŽINIĆ, B. 6-Morpholino-and 6-amino-9-sulfonyl-purine derivatives. Synthesis, computational analysis, and biological activity. **Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids**, v. 40, n. 4, p. 470-503, 2021.

MEDEL, S.; MARTÍNEZ-CAMPOS, E.; ACITORES, D.; VASSILEVA-TONKOVA, E.; GRABCHEV, I.; BOSCH, P. Synthesis and spectroscopic properties of a new fluorescent acridine hyperbranched polymer: Applications to acid sensing and as antimicrobial agent. **European Polymer Journal**, v. 102, p. 19-29, 2018.

MEINEL, R. S.; ALMEIDA, A. C.; STROPPIA, P. H. F.; GLANZMANN, N.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D. Novel functionalized 1, 2, 3-triazole derivatives exhibit antileishmanial activity, increase in total and mitochondrial-ROS and depolarization of mitochondrial membrane potential of *Leishmania amazonensis*. **Chemico-Biological Interactions**, v. 315, p. 108850, 2020.

MONDAL, S.; MALAKAR, S. Synthesis of sulfonamide and their synthetic and therapeutic applications: Recent advances. **Tetrahedron**, v. 76, n. 48, p. 131662, 2020.

MONDAL, S.; ROY, J. J.; BERA, T. Generation of adenosine tri-phosphate in *Leishmania donovani* amastigote forms. **Acta Parasitologica**, v. 59, n. 1, p. 11-16, 2014.

OUBELLA, A.; BIMOUSSA, A.; N'AIT OUSSIDI, A.; FAWZI, M.; AUHMANI, A.; MORJANI, H.; RIAHI, A.; ESSEFFAR, M.; PARISH, C.; AIT ITTO, M. Y. New 1, 2, 3-Triazoles from (R)-Carvone: Synthesis, DFT Mechanistic Study and In Vitro Cytotoxic Evaluation. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 769, 2022.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4331, 2019.

POLONINI, H. C.; DIAS, R. M.; SOUZA, I. O.; GONÇALVES, K. M.; GOMES, T. B.; RAPOSO, N. R.; DA SILVA, A. D. Quinolines derivatives as novel sunscreens agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 16, p. 4506-4510, 2013.

RAMOS, J. P.; ABDEL-SALAM, M. A.; NOBRE, D. A.; GLANZMANN, N.; DE SOUZA, C. P.; LEITE, E. A.; TELES, P. P. A.; BARBOSA, A. S.; REIS, D.C.; CASSALI G. D.; LIMA, M. E.; CASTRO, Q. J. T.; GRABE-GUIMARÃES, A.; DA SILVA, A. D.; DE SOUZA-FAGUNDES, E. M. Acute toxicity and antitumor potential of 1, 3, 4-trisubstituted-1, 2, 3-triazole dhmtAc-loaded liposomes on a triple-negative breast cancer model. **Archiv der Pharmazie**, p. e2200004, 2022.

RANI, A.; SINGH, G.; SINGH, A.; MAQBOOL, U.; KAUR, G.; SINGH, J. CuAAC-ensembled 1, 2, 3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 10, n. 10, p. 5610-5635, 2020.

ROATT, B. M.; DE OLIVEIRA, J. M. C.; DE BRITO, R. C. F.; COURA-VITAL, W.; AGUIAR-SOARES, R. D. O.; REIS, A. B. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 21, p. 8965-8977, 2020.

RUPAR, J.; DOBRIČIĆ, V.; ALEKSIĆ, M.; BRBORIĆ, J.; ČUDINA, O. A review of published data on acridine derivatives with different biological activities. **Kragujevac Journal of Science**, n. 40, p. 83-101, 2018.

SACRAMENTO, C. Q.; FINTELMAN-RODRIGUES, N.; DIAS, S. S.; TEMEROZO, J. R.; DA SILVA, A. D. P. D.; DA SILVA, C. S.; BLANCO, C.; FERREIRA, A. C.; MATTOS, M.; SOARE, V. C.; PEREIRA-DUTRA, F.; MIRANDA, M. D.; BARRETO-VIEIRA, D. F.; DA SILVA, M. A. N.; SANTOS, S. S.; TORRES, M.; CHAVES, O. A.; RAJOLI, R. K. R.; PACCANARO, A.; OWEN, A.; BOU-HABIB, D. C.; BOZZA, P. T.; SOUZA, T. M. L. Unlike chloroquine, mefloquine inhibits SARS-CoV-2 infection in physiologically relevant cells. **Viruses**, v. 14, n. 2, p. 374, 2022.

SANGENITO, L. S.; SANTOS, V. S.; D'AVILA-LEVY, C. M.; BRANQUINHA, M. H.; DOS SANTOS, A. L. S.; DE OLIVEIRA, S. S. Leishmaniasis and Chagas disease—neglected tropical diseases: treatment updates. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 3, p. 174-177, 2019.

SAPRA, R.; PATEL, D.; MESHAM, D. A mini review: recent developments of heterocyclic chemistry in some drug discovery scaffolds synthesis. **Journal of Medicinal and Chemical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 71-78, 2020.

SELIEM, I. A.; PANDA, S. S.; GIRGIS, A. S.; MOATASIM, Y.; KANDEIL, A.; MOSTAFA, A.; ALI, M. A.; NOSSIER, E. S.; RASSLAN, F.; SROUR, A. M.; SAKHUJA, R.; IBRAHIM, T. S.; ABDEL-SAMII, Z. K. M.; AL-MAHMOUDY, A. M. New quinoline-triazole conjugates: Synthesis, and antiviral properties against SARS-CoV-2. **Bioorganic chemistry**, v. 114, p. 105117, 2021.

SETHIYA, A.; SAHIBA, N.; AGARWAL, S. Role of click chemistry in organic synthesis. In: **Current Topics in Chirality-From Chemistry to Biology**. IntechOpen, 2021.

SHEIKHI-MOHAMMAREH, S.; SHIRI, A. An Alternative Regioselective Approach for the Synthesis of Highly Functionalized Derivatives of Pyrazolo [5, 1-b] purine Scaffold. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 55, n. 9, p. 2055-2060, 2018.

SHEREEN, M. A.; KHAN, S.; KAZMI, A.; BASHIR, N.; SIDDIQUE, R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of Advanced Research**, v. 24, p. 91-98, 2020.

SHIN, Y. S.; LEE, J. Y.; NOH, S.; KWAK, Y.; JEON, S.; KWON, S.; JIN, Y.; JANG, M. S.; KIM, S.; SONG, J. H.; KIM, H. R.; PARK, C. M. Discovery of cyclic sulfonamide derivatives as potent inhibitors of SARS-CoV-2. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 31, p. 127667, 2021.

SILVA, M. D. M.; MACEDO, T. S.; TEIXEIRA, H. M. P.; MOREIRA, D. R. M.; SOARES, M. B.; PEREIRA, A. L. D. C.; SERAFIM, V. L.; MENDONÇA-JÚNIOR, F. J. B.; LIMA, M. C. A.; MOURA, R. O.; SILVA-JÚNIOR, E. F.; ARAÚJO-JÚNIOR, J. X.; DANTAS, M. D. A.; NASCIMENTO, E. O. O.; MACIEL, T. M. S.; AQUINO, T. M.; FIGUEIREDO, M.; SANTOS, J. C. Correlation between DNA/HSA-interactions and antimalarial activity of acridine derivatives: Proposing a possible mechanism of

action. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 189, p. 165-175, 2018.

SOARES, R. R.; CORRALES, R. C. N. R.; LOPES, F. V.; ALVES, J. M.; DA SILVA, A. D.; ABRAMO, C. Synthesis and in vivo antimalarial activity of novel derivatives of 6-mercaptapurine. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 10, n. 8, p. 741-747, 2013.

SOARES, R. R.; DA SILVA, J. M. F.; CARLOS, B. C.; DA FONSECA, C. C.; DE SOUZA, L. S. A.; LOPES, F. V.; DIAS, R. M. P.; MOREIRA, P. O. L.; ABRAMO, C.; VIANA, G. H. R.; VAROTTI, F. P.; DA SILVA, A. D.; SCOPEL, K. K. G. New quinoline derivatives demonstrate a promising antimalarial activity against Plasmodium falciparum in vitro and Plasmodium berghei in vivo. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 11, p. 2308-2313, 2015.

SOARES, R.R. ; ANTINARELLI, L. M.R.; SOUZA, I. O.; LOPES, F.V.; SCOPEL, K. K.G.; COIMBRA, E.S.; DA SILVA, A. D.; ABRAMO, C. In vivo antimalarial and in vitro antileishmanial activity of 4-aminoquinoline derivatives hybridized to isoniazid or sulfa or hydrazine groups. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 14, n. 5, p. 597-604, 2017.

SOUZA-FAGUNDES, E. M.; DELP, J.; PRAZERES, P. D.; MARQUES, L. B.; CARMO, A. M. L.; STROPPIA, P. H. F.; GLANZMANN, N.; KISITU, J.; SZAMOSVÁRI, D.; BOTTCHEER, T.; LEIST, M.; DA 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.

SRIVASTAVA, S.; AHMAD, R.; KHARE, S. K. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 216, p. 113320, 2021.

STROPPIA, P. H.; ANTINARELLI, L. M.; CARMO, A. M.; GAMEIRO, J.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D. Effect of 1, 2, 3-triazole salts, non-classical bioisosteres of miltefosine, on Leishmania amazonensis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 3034-3045, 2017.

SWETHA, R.; KUMAR, D.; GUPTA, S. K.; GANESHPURKAR, A.; SINGH, R.; GUTTI, G.; KUMAR, D.; JANA, KRISHNAMURTHY, S.; SINGH, S. K. Multifunctional hybrid sulfonamides as novel therapeutic agents for Alzheimer's disease. **Future Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 24, p. 3161-3178, 2019.

TAHA, M.; ALSHAMRANI, F. J.; RAHIM, F.; UDDIN, N.; CHIGURUPATI, S.; ALMANDIL, N. B.; FAROOQ, R. K.; IQBAL, N.; ALDUBAYAN, M.; VENUGOPAL, V.; KHAN, K. M. Synthesis, characterization, biological evaluation, and kinetic study of indole base sulfonamide derivatives as acetylcholinesterase inhibitors in search of potent anti-Alzheimer agent. **Journal of King Saud University-Science**, v. 33, n. 3, p. 101401, 2021.

ULIASSI, E.; PRATI, F.; BONGARZONE, S.; BOLOGNESI, M. L. Medicinal chemistry of hybrids for neurodegenerative diseases. In: **Design of Hybrid Molecules for Drug Development**. Elsevier, 2017. p. 259-277.

VALA, D. P.; VALA, R. M.; PATEL, H. M. Versatile Synthetic Platform for 1, 2, 3-Triazole Chemistry. **American Chemical Society Omega**, v. 7, n. 42, p. 36945-36987, 2022.

VAZ, M.; SILVESTRE, S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies. **European Journal of Pharmacology**, v. 887, p. 173554, 2020.

VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. **Journal of medicinal chemistry**, v. 57, n. 24, p. 10257-10274, 2014.

WEYESA, A.; MULUGETA, E. Recent advances in the synthesis of biologically and pharmaceutically active quinoline and its analogues: a review. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 10, n. 35, p. 20784-20793, 2020.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science**, v. 340, n. 6131, p. 457-460, 2013.

WU, C. R.; YIN, W. C.; JIANG, Y.; XU, H. E. Structure genomics of SARS-CoV-2 and its Omicron variant: drug design templates for COVID-19. **Acta Pharmacologica Sinica**, p. 1-13, 2022.

WU, P. The Nobel Prize in Chemistry 2022: Fulfilling Demanding Applications with Simple Reactions. 2022.

ZHU, J.; WANG, L. N.; CAI, R.; GENG, S. Q.; DONG, Y. F.; LIU, Y. M. Design, synthesis, evaluation and molecular modeling study of 4-N-phenylaminoquinolines for Alzheimer disease treatment. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 11, p. 1325-1329, 2019.

APÊNDICE - PARTE EXPERIMENTAL E ESPECTROS DE DE RMN, IV E ESI-MS

No apêndice estão descritas o procedimento geral para as sínteses dos compostos, a caracterização dos mesmos, assim como os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e ESI-MS.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAIS E MÉTODOS

4,7-dicloroquinolina (Sigma Aldrich, 97%), Sulfapiridina (Sigma Aldrich, 99%), Sulfanilamida (Sigma Aldrich, 99%), Sulfadiazina (Sigma Aldrich, 99%), Sulfatiazol (Sigma Aldrich, 99%), Sulfametoxazol (Sigma Aldrich, 99%), Sulfametoxidiazina (Sigma Aldrich, 99%), Sulfisoxazol (Sigma Aldrich, 99%), Sulfadoxina (Sigma Aldrich, 99%), Ácido Sulfanílico (Sigma Aldrich, 99%), Sulfacetamida (Sigma Aldrich, 99%), Sulfadimetoxina (Sigma Aldrich, 99%), brometo de propargila (Sigma Aldrich, 80% em tolueno), azida de sódio (Vetec), iodometano (Sigma Aldrich, 99%), sulfato de cobre (II) pentaidratado (Sigma Aldrich, 98%), L-ascorbato de sódio (Sigma Aldrich, 98%), 1-bromodecano (Sigma Aldrich, 98%), sulfato de sódio anidro (Dinâmica, 99%).

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

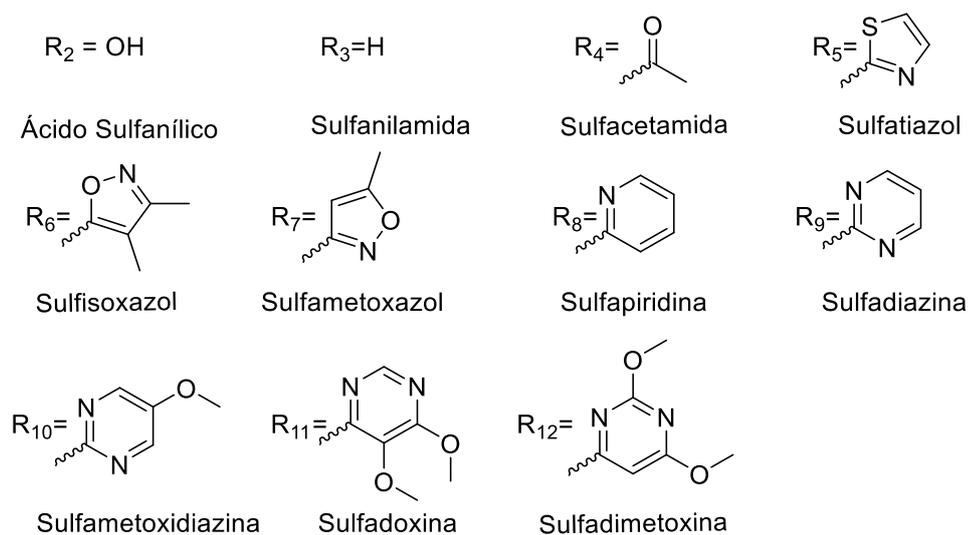
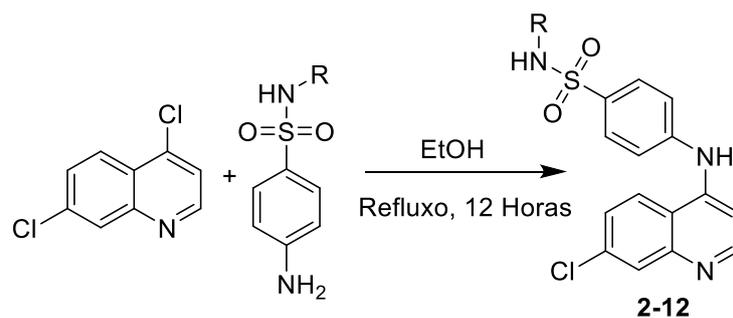
Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos utilizando um espectrômetro Bruker Avance III HD 500 do departamento de química da UFJF e o TMS ($\delta = 0$ ppm) foi utilizado como referência para os valores de deslocamento químico. As faixas de fusão foram determinadas utilizando um aparelho digital MQAPF-301-Microquímica do departamento de química da UFJF. Os experimentos de MS-ESI foram realizados em um sistema Accurate-Mass Q-TOF equipado com fonte Dual AJS ESI e um instrumento de cromatografia líquida de alto desempenho Infinity II com sistema de injeção, ambos da Agilent Technologies (Palo Alto, CA, EUA) no Departamento de Química da UFJF.

As análises de CCD foram feitas utilizando placas de sílica suportada em alumínio TLC Silica gel 60 F_{254} (Merck) e para procedimentos de CCS foi utilizada Sílicagel 60 (70-230 mesh, Vetec). Os reveladores utilizados foram lâmpada de luz UV ($\lambda = 254$ nm) e vapor de iodo.

PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS COMPOSTOS 2-12

Em um balão de fundo redondo, 0,5 mmol de 4,7-dicloroquinolina foram solubilizados em etanol. Em seguida 0,5 mmol da respectiva sulfonamida foram adicionados e a mistura reacional permaneceu sob agitação constante em refluxo durante 12 horas. Análise por CCD revelou a presença do produto (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 9:1, revelador luz UV) que também foi observado como um precipitado no meio reacional. O precipitado foi filtrado com auxílio de funil de placa sinterizada, o sólido obtido foi lavado com etanol a frio. Os produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos.

Esquema 10 - Condições reacionais de obtenção dos compostos 2-12.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Composto 2 (Ácido 4-(p-aminobenzenosulfônico)-7-cloroquinolina)

Rendimento = 74 %. F.F. >350,0°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Archibald *et al.*, 1976)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H, H1'), 8,72 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H5), 8,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H2), 8,01 (s, 1H, H8), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1H, H6), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H4'), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H3'), 6,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H3).

Composto 3 (4-(p-aminobenzenosulfonamida)-7-cloroquinolina)

Rendimento = 56 %. F.F. = 254,1-255,0°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Polonini *et al.*, 2013)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (s, 1H, H1'), 8,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H5), 8,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H2), 8,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H8), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H4'), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1H, H6), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H3'), 7,50 (s, 2H, H6'), 7,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H3).

Composto 4 (4-(p-aminobenzenosulfacetamida)-7-cloroquinolina)

Rendimento = 64 %. F.F. = 311,6-312,5°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Al-Dosari *et al.*, 2013)

RMN ¹H(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (s, 1H, H1'), 8,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H5), 8,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H2), 8,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H H8), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H4'), 7,92 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H, H6), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H3'), 7,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, H3), 1,97 (s, 3H, H8').

Composto 5 ((4-[p-aminobenzenosulfonamida-N¹-(2'-tiazolil)]-7-cloroquinolina)

Rendimento = 47 %. F.F. = 286,3-286,7°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Polonini *et al.*, 2013)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,84 (s, 1H, H6'), δ 11,07 (s, 1H, H1'), 8,77 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H5), 8,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H2), 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H), 7,985 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H3'), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1H, H6), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H2'), 7,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H6'), 7,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H3), 6,87 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H5').

Composto 6 ((4-[(p-aminobenzenosulfonamida-*N*¹-(3,4-dimetil-5'-isoxazolil))]-7-cloroquinolina)

Rendimento = 61 %. F.F. = 232,6-233,7°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Al-Dosari *et al.*, 2013)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,26 (s, 1H, H1'), 8,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H5), 8,66 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H2), 8,20 (s, 1H, H8), 7,99 – 7,85 (m, 3H, H4', H6), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H3'), 7,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H3), 2,11 (s, 3H, H10'), 1,70 (s, 3H, H8').

Composto 7 ((4-[(p-aminobenzenosulfonamida-*N*¹-(5'-metil-3'-isoxazolil))]-7-cloroquinolina)

Rendimento = 62 %. F.F. = 256,2-258,0°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Polonini *et al.*, 2013)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (s, 1H, H1'), 8,84 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H5), 8,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H2), 8,17 (s, 1H, H8), 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H4'), 7,91 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H, H6), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H3'), 7,11 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H3), 6,18 (s, 1H, H8'), 2,31 (s, 3H, H10').

Composto 8 (4-[(p-aminobenzenosulfonamida-*N*¹-(2'-piridinil))]-7-cloroquinolina)

Rendimento = 54 %. F.F. = 267,2-268,1°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Polonini *et al.*, 2013)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H, H1'), 8,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H5), 8,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, H2), 8,13 (s, 1H, H8), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H, H4', H6'), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H, H6), 7,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H10'), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H3'), 7,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H9'), 7,03 (s, 1H, H3), 6,88 (s, 1H, H11').

Composto 9 (4-[(p-aminobenzenosulfonamida-*N*¹-(2'-diazinil))]-7-cloroquinolina)

Rendimento = 47 %. F.F. = 305,0-307,8°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Polonini *et al.*, 2013)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,21 (s, 1H, H1'), 8,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H5), 8,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H2), 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 2H, H8'), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H8), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H4'), 7,90 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H, H6), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H3'), 7,08 (d, J = 7,0 Hz, 2H, H3, H9').

Composto 10 (4-[(p-aminobenzenosulfonamida-N1-(5-metoxi-2'-diazinil)]-7-cloroquinolina)

Rendimento = 53 %. F.F. = 243,2-243,8°C. m/z calculado: 442,0735 - m/z encontrado: 442,0767

IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3500-2800 (N-H, C-H_{aromático}), 1567 (C=C), 1421 (C=N), 1322 (SO₂_{assim}), 1124 (SO₂_{sim}) e 1089 (C-O).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H, H6'), 11,23 (s, 1H, H1'), 8,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H5), 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H2), 8,32 (s, 2H, H, H5'), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H8), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H4'), 7,91 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H, H6), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H3'), 7,08 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H3), 3,80 (s, 3H, H9').

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ 154,0, 150,7, 149,7, 144,6, 144,0, 141,1, 139,1, 138,5, 138,3, 129,2, 127,7, 126,1, 124,4, 119,4, 116,4, 101,3, 56,2.

Composto 11 (4-[(p-aminobenzenosulfonamida-N¹-(5,6-dimetoxi-4'-diazinil)]-7-cloroquinolina)

Rendimento = 57 %. F.F. = 265,3-266,7°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Al-Dosari *et al.*, 2013)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H, H1'), 8,60 (d, J = 6,1 Hz, 1H, H5), 8,14 (s, 1H, H2), 8,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H8), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H4'), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H6), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H3'), 7,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H, H3), 3,92 (s, 3H, H10'), 3,72 (s, 3H, H9').

Composto 12 (4-[(p-aminobenzenosulfonamida- N¹-(2,6-dimetoxi-4'-diazinil)]-7-cloroquinolina)

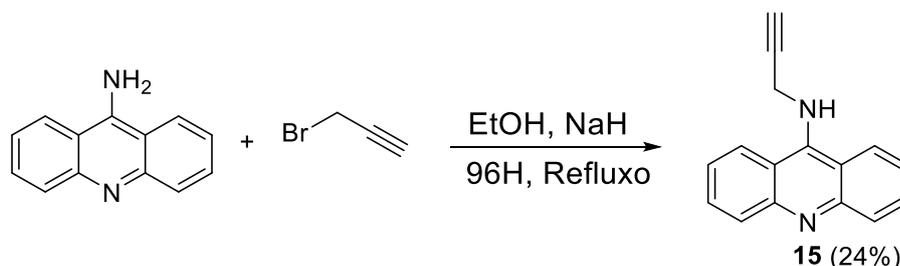
Rendimento = 56 %. F.F. = 283,6-284,2°C. As análises espectroscópicas foram condizentes com o que está descrito na literatura (Al-Dosari *et al.*, 2013)

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,51 (s, 1H, H1'), 8,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H5), 8,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H2), 7,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H8), 7,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H4'), 7,63 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H, H6), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H3'), 7,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H3), 5,97 (s, 1H, H8'), 3,79 (d, $J = 9,8$ Hz, 6H, H9', H10').

PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DO ALCINO 15

Em um balão de fundo redondo, 0,5 mmol de 9-aminoacridina foram solubilizados em etanol, em seguida 0,7 mmol de hidreto de sódio foram adicionados e a reação permaneceu sob agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após esse período, a reação foi aquecida até o refluxo e, então, 0,5 mmol de brometo de propargila foram adicionados. Após 96 horas de reação, análise por CCD revelou a presença do produto (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 9,5:0,5, revelador luz UV) e o solvente foi evaporado. Em sequência, foi realizada uma extração utilizando DCM e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e após ser filtrada e evaporada, o produto foi isolado por CCS utilizando como eluente hexano/AcOEt na proporção 9:1. O composto **15** foi obtido como um sólido castanho (Rendimento = 23,6 %) F.F = 216,7-221,0°C

Esquema 11 - Condições reacionais de obtenção do composto **15**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

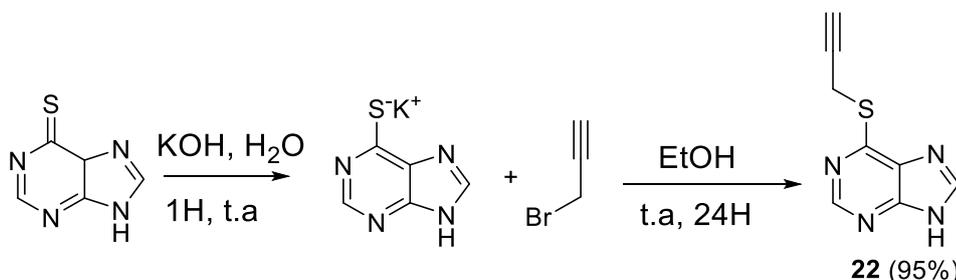
Composto 15 (n -(prop-2-inil)acridin-9-amina)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 2H, H4), 7,77 (ddd, $J = 8,8, 6,9, 1,8$ Hz, 2H, H2), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H1), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H3), 5,05 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H, H2'), 2,42 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4').

PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DO ALCINO 22

Em um balão de fundo redondo, 0,5 mmol da 6-mercaptapurina foram solubilizados em EtOH, em seguida 0,5 mmol da KOH foram adicionados e a reação permaneceu sob agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. O precipitado formado foi filtrado e lavado com etanol gelado. O sólido obtido foi separado e solubilizado em água, na qual, em seguida, 0,5 mmol do brometo de propargila em etanol foram adicionados. Análise por CCD revelou a presença do produto (eluente CH₂Cl₂:MeOH, 9,0:1,0, revelador luz UV) e, após 24 horas de reação, houve a formação de um precipitado que foi filtrado. O composto **22** foi obtido como um sólido branco (Rendimento = 94,7 %) F.F = 205,2-208,9°C

Esquema 12 - Condições reacionais de obtenção do composto **22**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Composto 22 (n-(prop-2-ynil)-9H-purina)

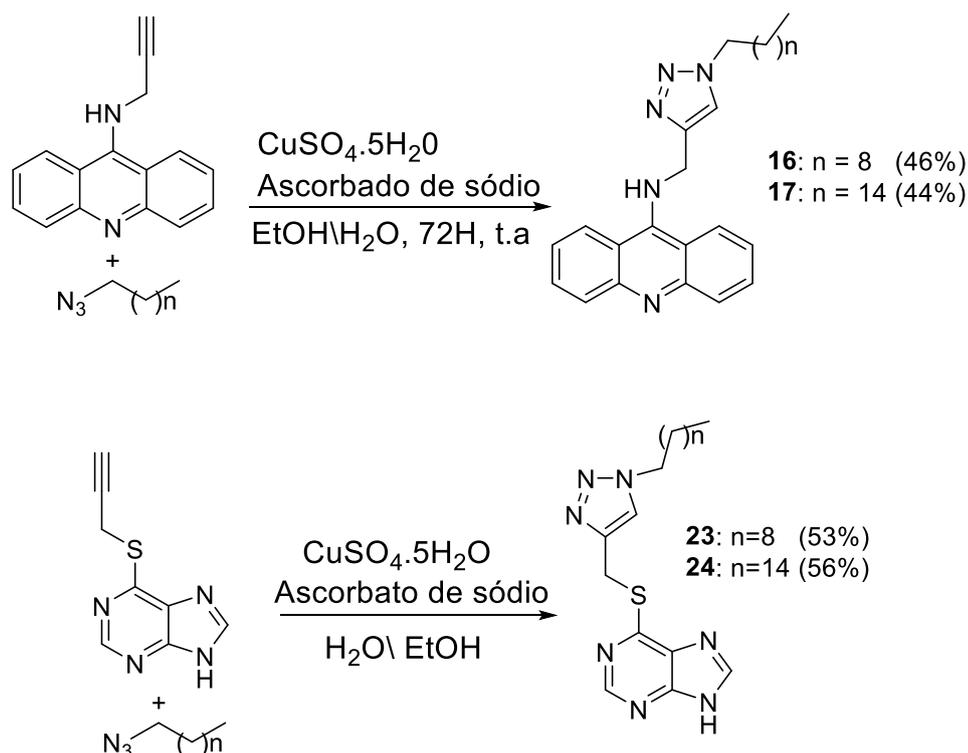
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,59 (s, 1H, H7), 8,73 (s, 1H, H2), 8,45 (s, 1H, H8), 4,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H, H2'), 3,13 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H, H4').

PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS COMPOSTOS **16**, **17**, **23** E **24**

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,5 mmol de azidoalcano (1-azidodecano ou 1-azidohexadecano), previamente sintetizado seguindo o procedimento de (STROPPIA et al., 2017), juntamente com 2,5 mL de EtOH e 2,5 mL de H₂O. Em seguida, foram adicionados 0,025 mmol de CuSO₄.5H₂O, 0,2 mmol de ascorbato de sódio e 0,5 mmol do alcino **15** ou **22**. A reação foi mantida sob agitação durante 72 horas. Análise por CCD revelou a presença do produto (eluente CH₂Cl₂:MeOH, 9:1, revelador luz UV) e, após esse período, evaporou-se o solvente

e o resíduo sólido obtido foi purificado inicialmente por extração líquido-líquido com DCM e H₂O. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e o material bruto obtido após filtração e evaporação da fase orgânica foi purificado com auxílio de CCS utilizando como eluente DCM/MeOH na proporção de 9:1.

Esquema 13 - Condições reacionais de obtenção do composto **16**, **17**, **23** e **24**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Composto 16 (N-((1-decil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)acridin-9-amina)

O produto foi obtido na forma de um sólido castanho (Rendimento = 46,2 %).
F.F. = 117,2-121,1°C.

m/z calculado: 417,2842 - m/z encontrado: 417,2680

IV (ATR), ν (cm⁻¹): 3132 (N-H), 2923 (C-H aromático), 2850 (C-H alifático) 1600 (C=N), 1375 (N=N) e 750 (-CH₂-).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 2H, H₄), 7,71 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H₂), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H₁), 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H₃), 7,24 (s, 1H, H_{4'}), 5,71 (s, 1H, H_{2'}), 4,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H_{5'}), 1,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H_{6'}) 1,22 (m, 15H, H_{7'-H13'}), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H_{14'}).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 178,0, 141,9, 134,2, 127,9, 122,6, 121,7, 114,7, 50,5, 43,2, 31,7, 30,0, 29,3, 29,1, 28,7, 26,3, 22,5, 14,0.

Composto 17 (N-((1-hexadecil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)acridin-9-amina)

O produto foi obtido na forma de um sólido castanho (Rendimento = 44,4 %). F.F. = 106,9-109,3°C. m/z calculado: 501,3781 - m/z encontrado: 501,3620.

IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3128 (N-H), 2917 (C-H aromático), 2848 (C-H alifático) 1600 (C=N), 1375 (N=N) e 746 (-CH₂-).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 2H, H4), 7,71 (td, $J = 7,7, 6,5, 1,7$ Hz, 2H, H2), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H1), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H3), 7,24 (s, 1H, H4'), 5,70 (s, 1H, H2'), 4,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H5'), 1,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H6'), 1,24 (m, 28H, H7'-H19'), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, H20').

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 178,4, 143,7, 142,3, 134,6, 134,6, 128,3, 123,0, 122,1, 122,0, 115,1, 51,0, 43,6, 32,3, 30,5, 30,0, 29,8, 29,7, 29,2, 2,8, 23,0, 14,5.

Composto 23 (6-(((1-decil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-9H-purina)

O produto foi obtido na forma de um sólido branco (Rendimento = 53,4 %). F.F. = 153,2-157,8°C. m/z calculado: 374,2120 - m/z encontrado: 374,2147.

IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3118 (N-H), 2917 (C-H aromático), 2850 (C-H alifático) 1566 (C=N), 1385 (N=N) e 646 (C-S).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H, H2), 8,22 (s, 1H, H8), 7,58 (s, 1H, H4'), 4,75 (s, 2H, H2'), 4,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H5'), 1,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H6'), 1,25 (m, $J = 30,3$ Hz, 15H, H7'-H13'), 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, H14').

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 152,0, 144,9, 123,0, 122,9, 50,9, 50,7, 32,2, 30,6, 29,8, 29,7, 29,6, 29,3, 26,8, 23,6, 23,0, 14,4.

Composto 24 (6-(((1-hexadecil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-9H-purina)

O produto foi obtido na forma de um sólido branco (Rendimento = 56,1 %). F.F. = 147,6-150,7°C. m/z calculado: 458,3060 - m/z encontrado: 458,3091.

IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3108 (N-H), 2917 (C-H aromático), 2846 (C-H alifático) 1556 (C=N), 1382 (N=N) e 644 (C-S).

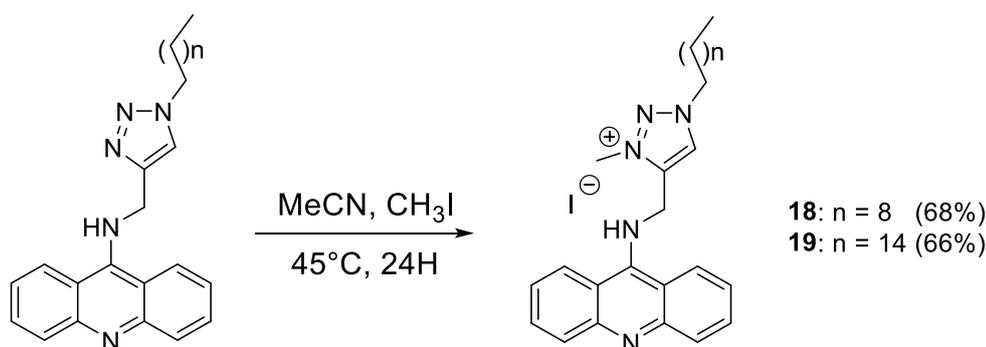
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (s, 1H, H₂), 8,17 (s, 1H, H₈), 7,56 (s, 1H, H_{4'}), 4,75 (s, 1H, H_{2'}), 4,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H_{6'}), 1,97 – 1,70 (t, 2H, H_{5'}), 1,23 (m, $J = 26$ Hz, H_{7'}-H_{19'}), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, H_{20'}).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 151,8, 144,7, 141,8, 122,6, 50,4, 32,0, 30,4, 29,8, 29,5, 29,1, 26,6, 23,4, 22,8, 14,2.

PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS COMPOSTOS **18** E **19**

Em um balão de fundo redondo, foram solubilizados em acetonitrila 0,1 mmol do composto **16** ou **17** e adicionados de 0,4 mmol de iodeto de metila. A reação foi levada ao refluxo e permaneceu sob agitação durante 24 horas. Análise por CCD revelou a presença do produto (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 9,0:1,0) revelador luz UV) e após esse período o solvente foi evaporado e o material bruto obtido da evaporação foi purificado por CCS utilizando como eluente DCM/MeOH na proporção de 9:1.

Esquema 14 - Condições reacionais de obtenção do composto **18** e **19**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Composto 18 (iodeto de 4-((acridin-9-ilamino)metil)-1-decil-3-metil-1H-1,2,3-triazol-2-io)

O produto foi obtido na forma de um sólido castanho (Rendimento = 67,8 %). F.F. = 111,8-116,0°C. m/z calculado: 431,2999 - m/z encontrado: 431,2826.

IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3473 (N-H), 2921 (C-H aromático), 2850 (C-H alifático) 1594 (C=N), 1378 (N=N) e 748 (-CH₂-).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H, H_{4'}), 8,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H₄), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H₁), 7,60 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H₃), 7,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H₂),

6,34 (s, 2H, H2'), 4,77 (s, 3H, H15'), 4,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H5'), 1,95 (q, $J = 14,9$, 7,2 Hz, 2H, H6'), 1,22 (m, 16H, H7'-H13'), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H14').

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 141,2, 140,7, 134,8, 128,7, 127,5, 127,4, 122,3, 122,0, 115,3, 54,5, 31,6, 29,2, 29,0, 28,9, 28,5, 26,0, 22,5, 13,9.

Composto 19 (iodeto de 4-((acridin-9-ilamino)metil)-1-hexadecil-3-metil-1H-1,2,3-triazol-2-io)

O produto foi obtido na forma de um sólido castanho (Rendimento = 56,3 %). F.F. = 74,3-77,7°C. m/z calculado: 514,3909 - m/z encontrado: 514,4942.

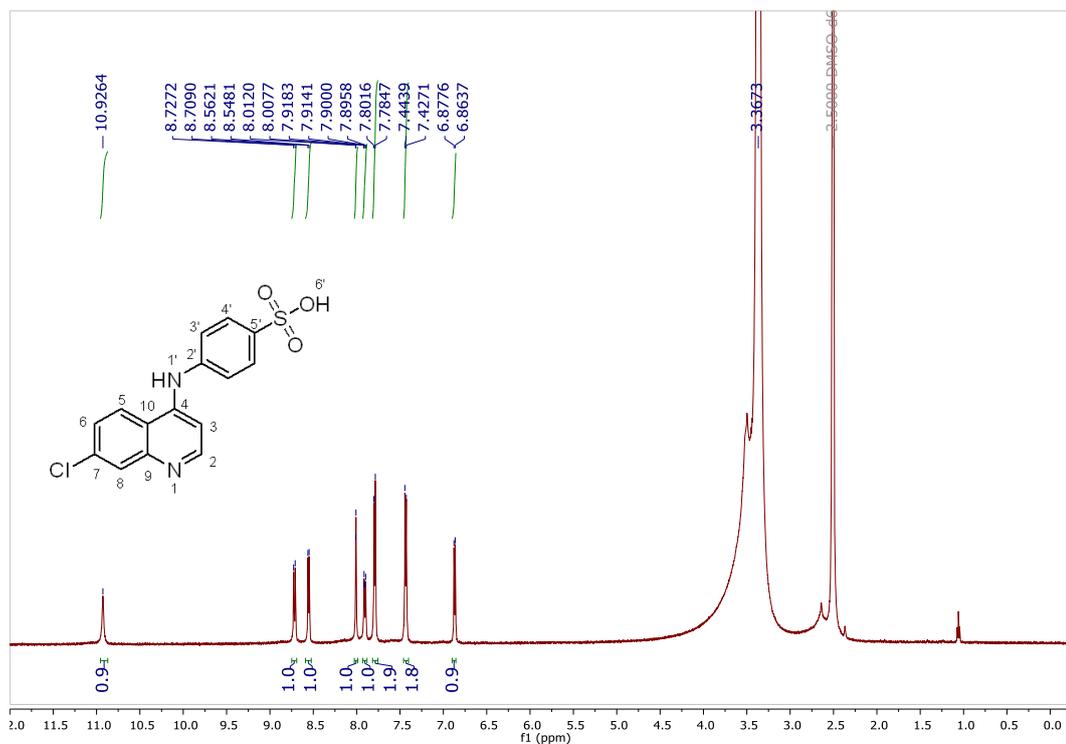
IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3430 (N-H), 2932 (C-H aromático), 2850 (C-H alifático) 1598 (C=N), 1377 (N=N) e 750 (-CH₂-).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H, H4'), 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H4), 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H1), 7,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H3), 6,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H2), 6,35 (s, 2H, H2'), 4,82 (s, 3H, H21'), 4,46 (s, 2H, H5'), 1,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H6'), 1,23 (m, 13H, H7'-H19'), 0,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, H20').

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 141,3, 140,8, 135,0, 129,2, 129,1, 127,5, 127,4, 122,4, 122,1, 115,7, 54,7, 42,6, 42,3, 42,2, 32,0, 29,7, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 28,8, 26,2, 22,7, 14,2, 14,2.

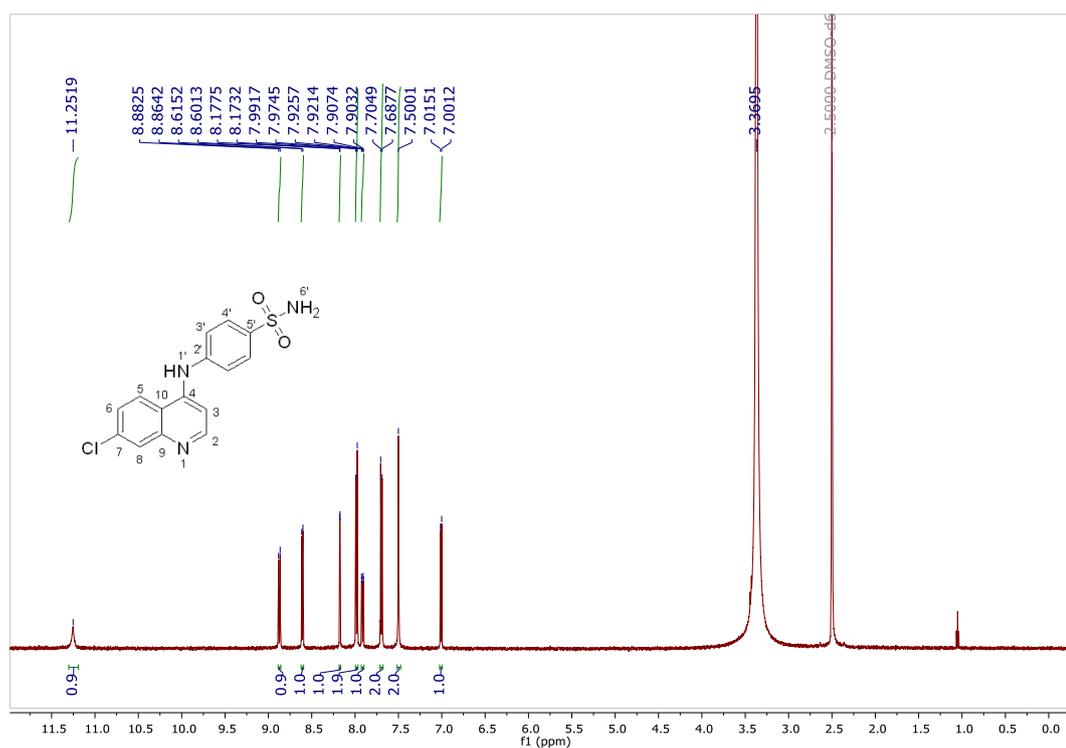
ESPECTROS DE RMN, IV E ESI-MS

Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 2 (500 MHz, DMSO-d_6)



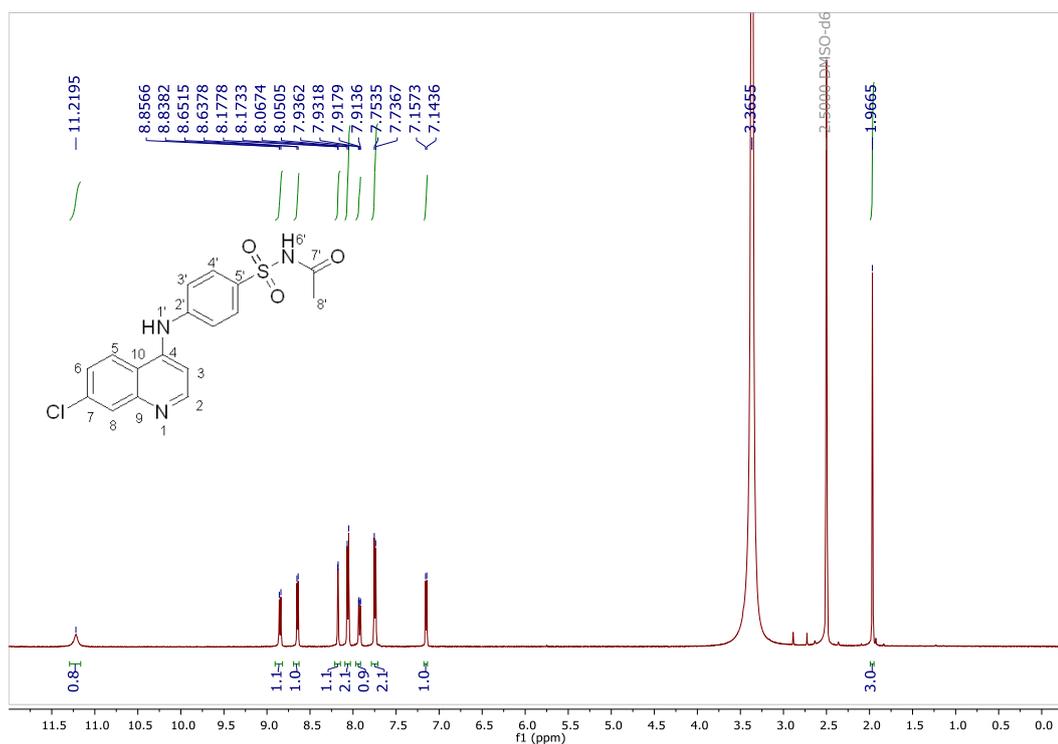
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 49- Espectro de RMN de ^1H do Composto 3 (500 MHz, DMSO-d_6)



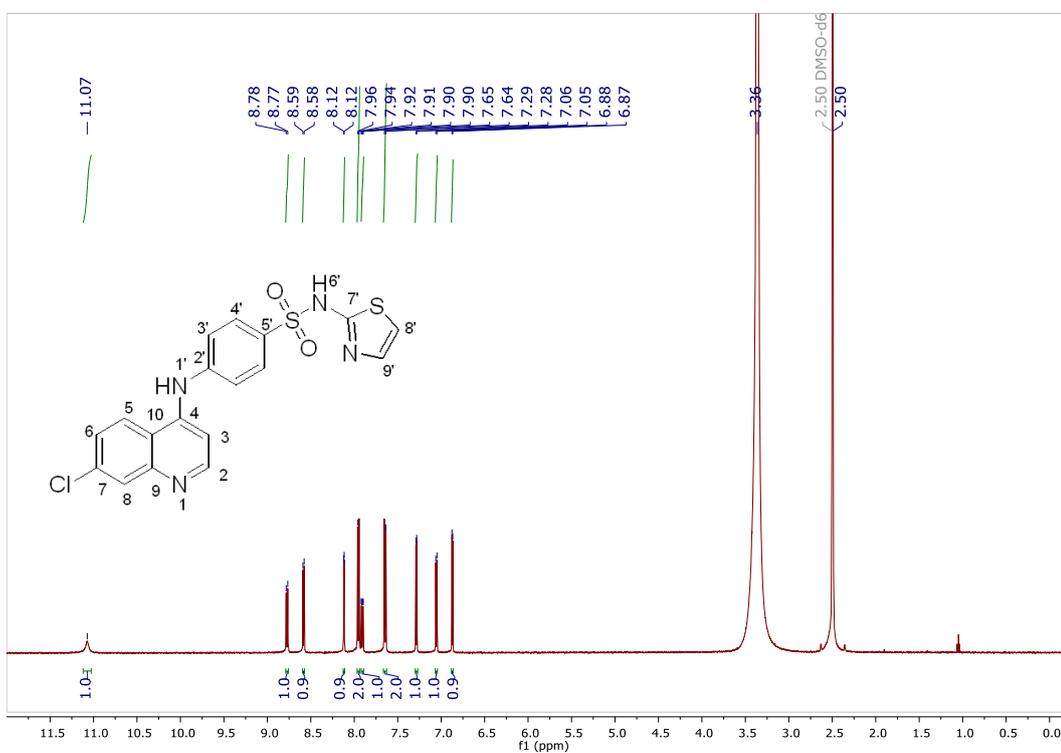
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 4 (500 MHz, DMSO- d_6)



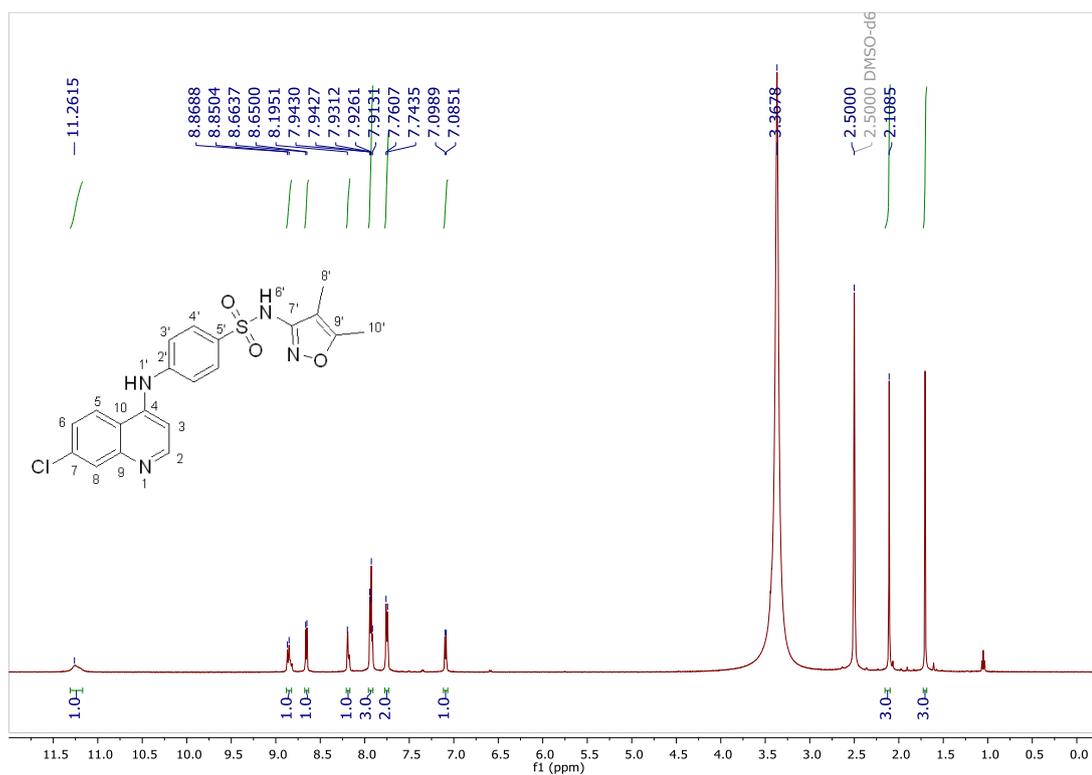
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 5 (500 MHz, DMSO- d_6)



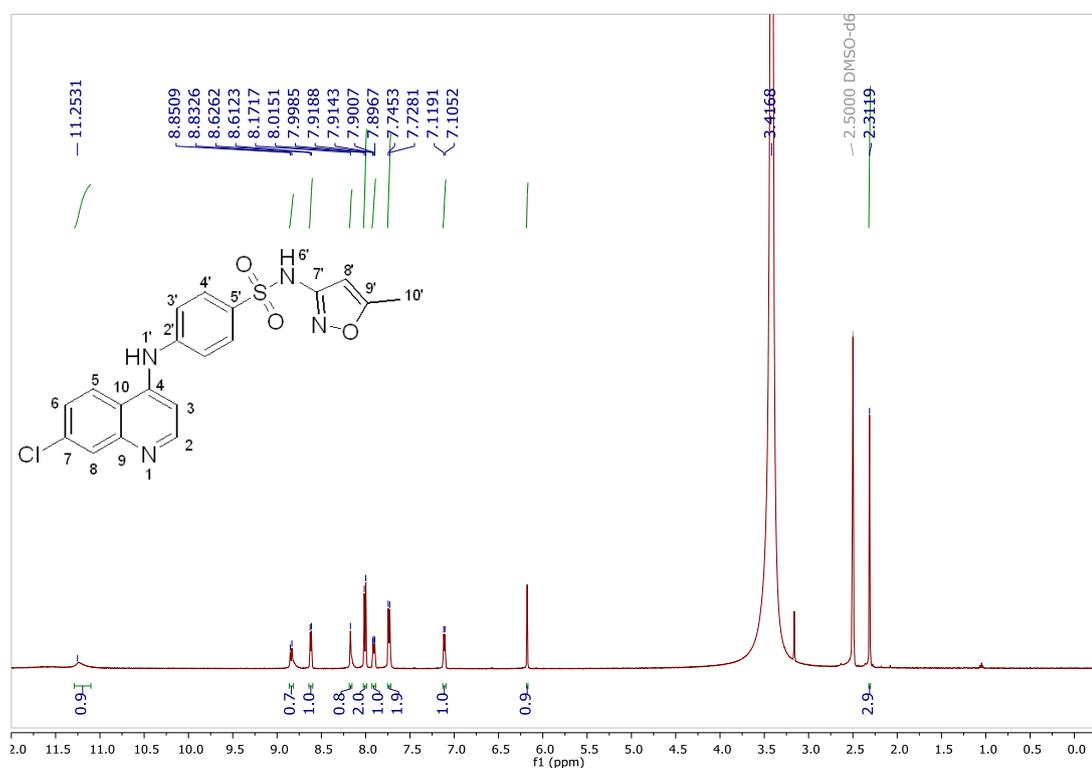
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 6 (500 MHz, DMSO- d_6)



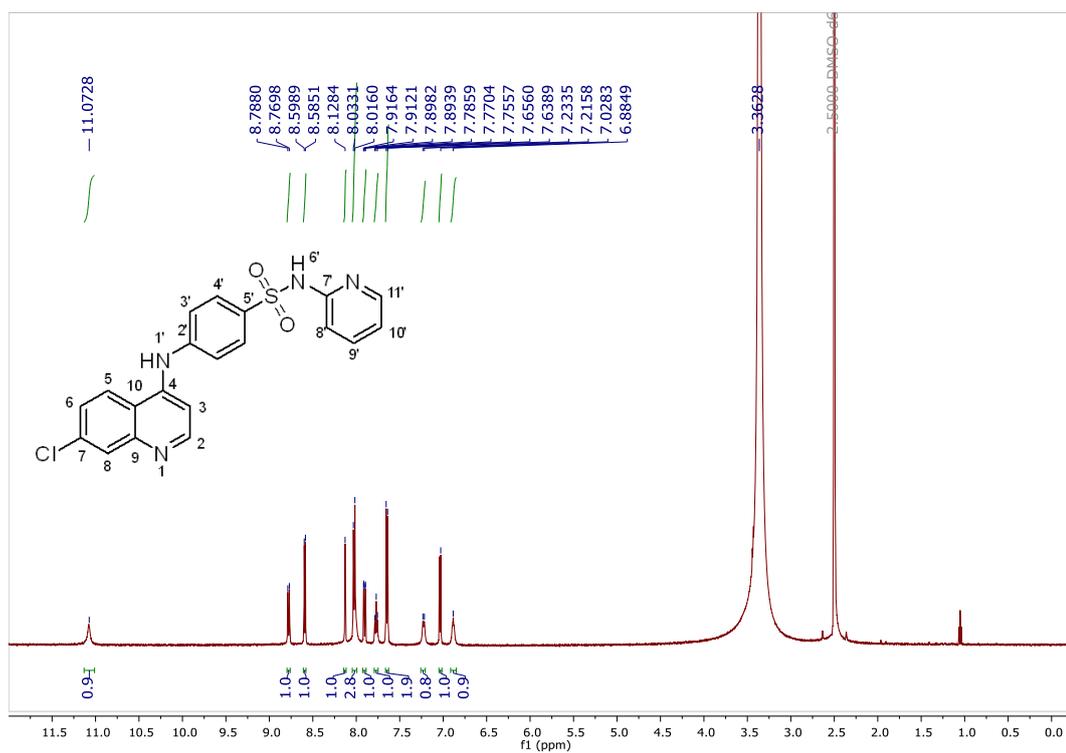
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 7 (500 MHz, DMSO- d_6)



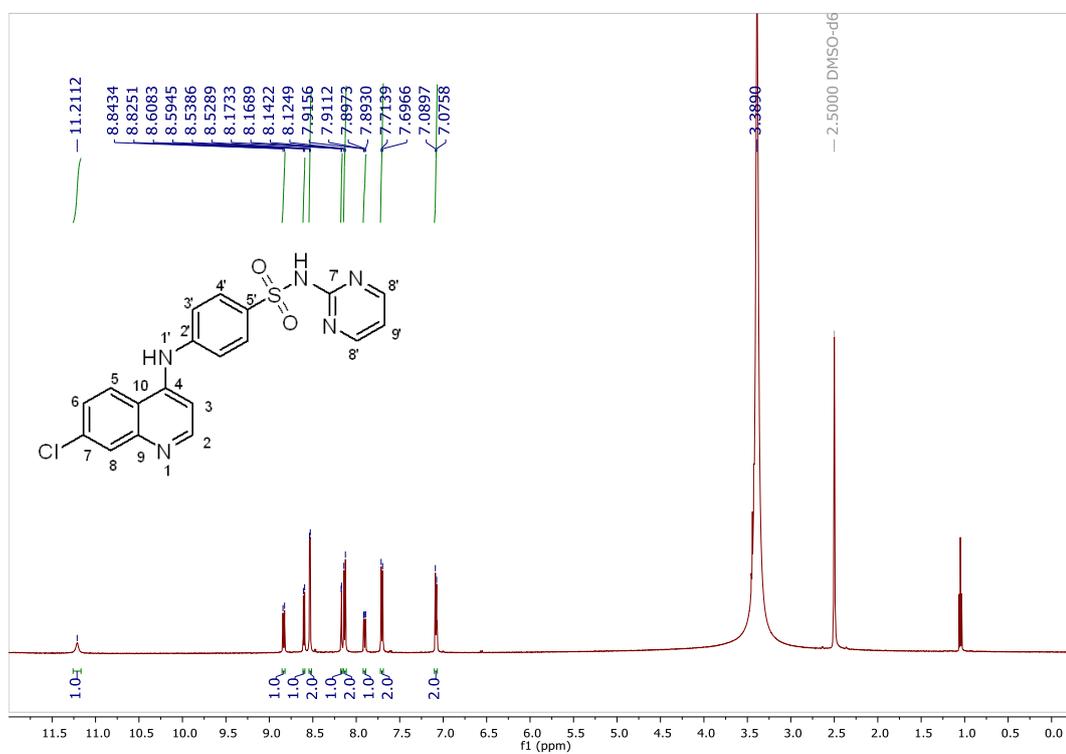
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 8 (500 MHz, DMSO- d_6)

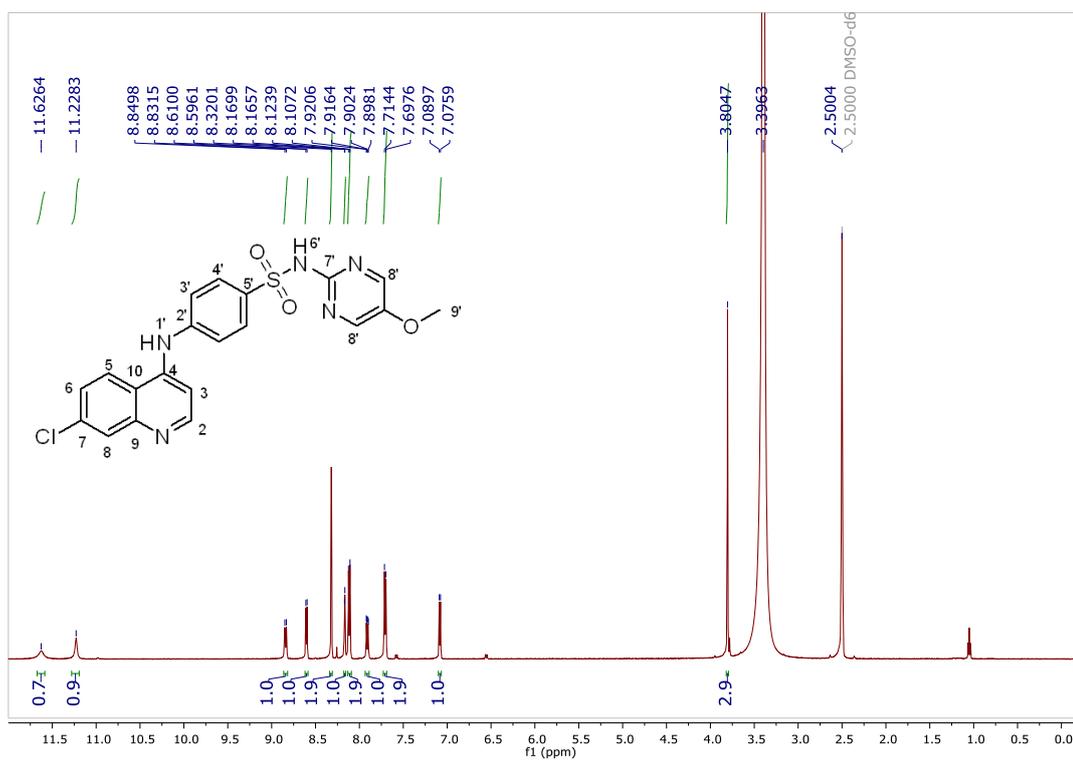


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

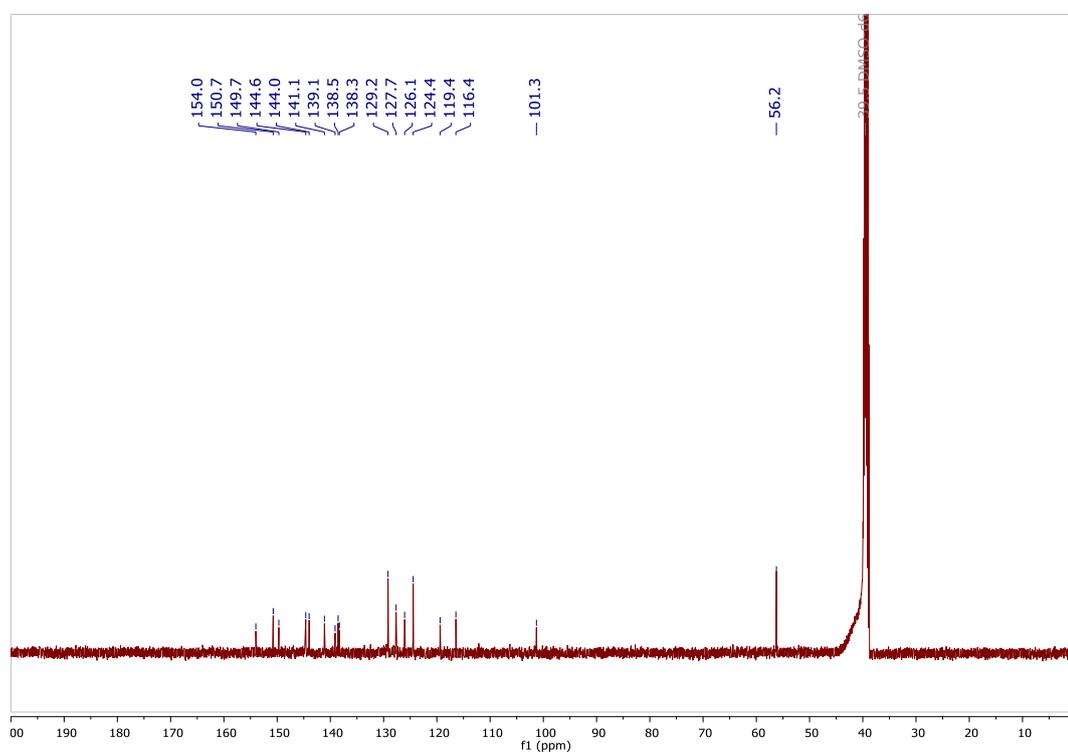
Figura 55- Espectro de RMN de ^1H do Composto 9 (500 MHz, DMSO- d_6)



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

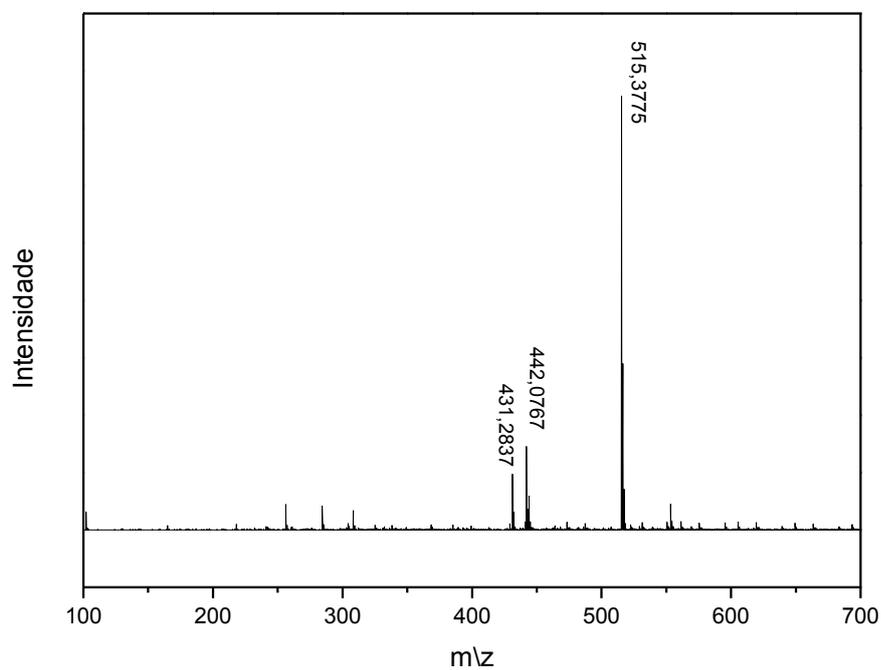
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 10 (500 MHz, DMSO- d_6)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 10 (126 MHz, DMSO- d_6)

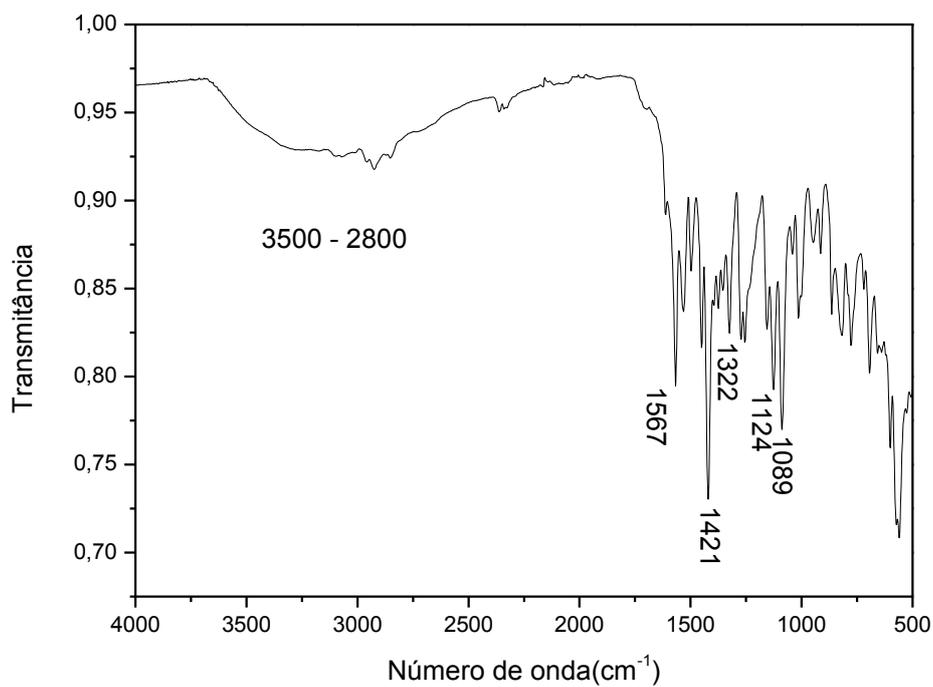
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 58 - Espectro de ESI-MS do Composto 10

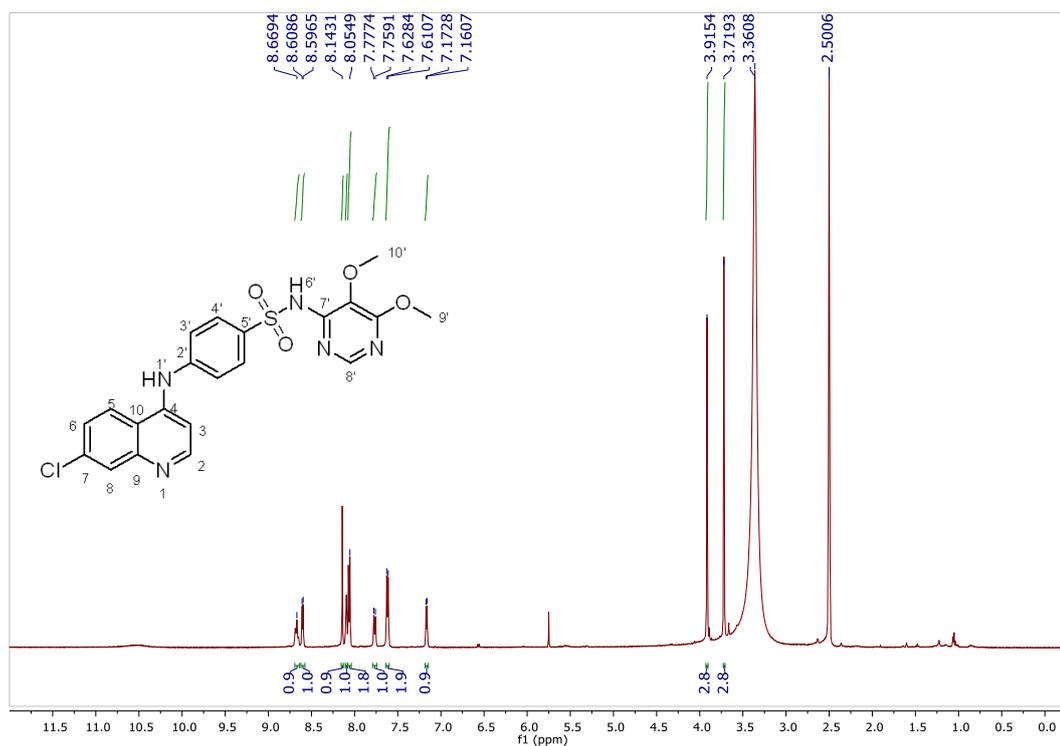


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

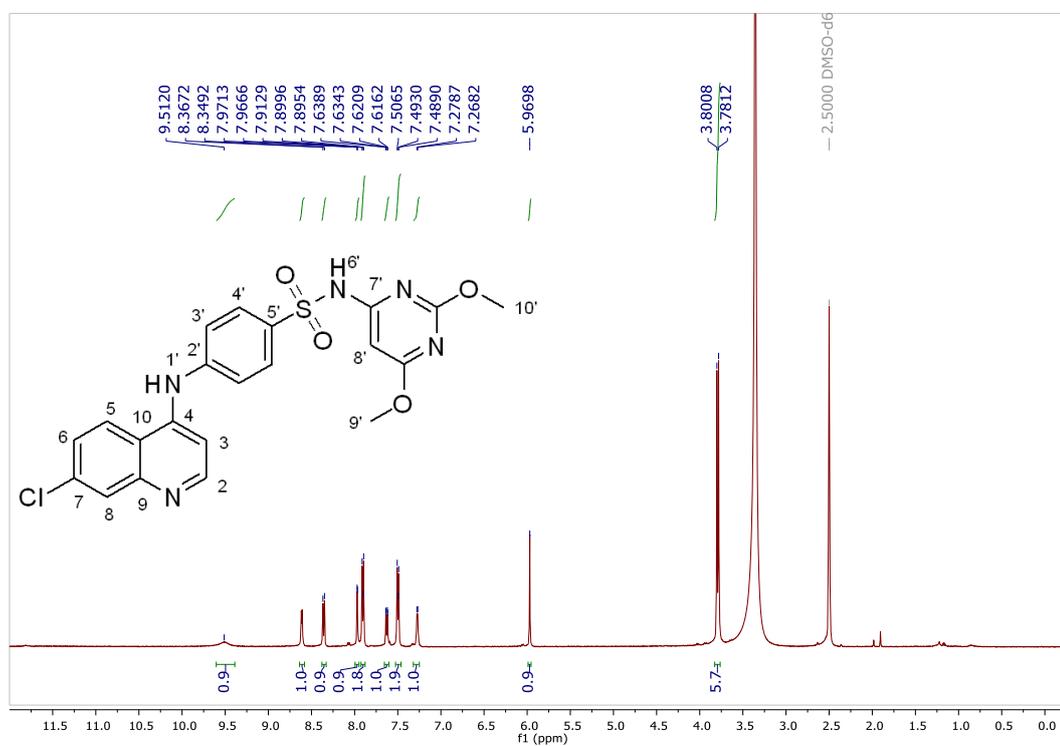
Figura 59 - Espectro de Infravermelho do Composto 10



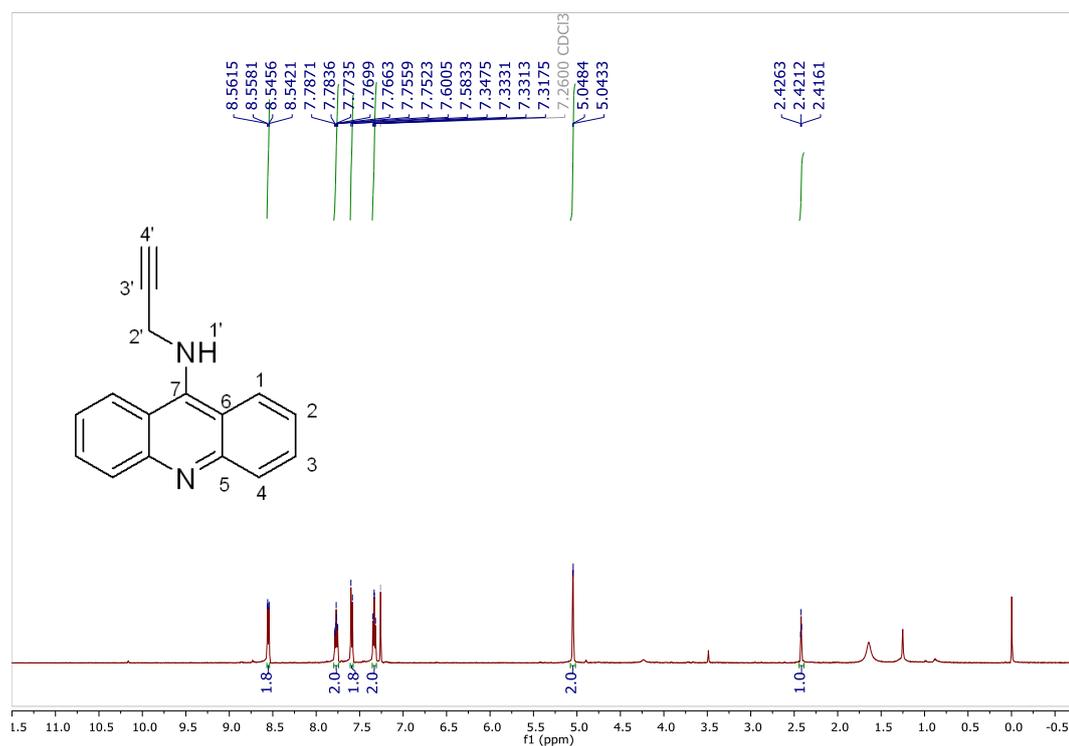
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 11 (500 MHz, DMSO- d_6)

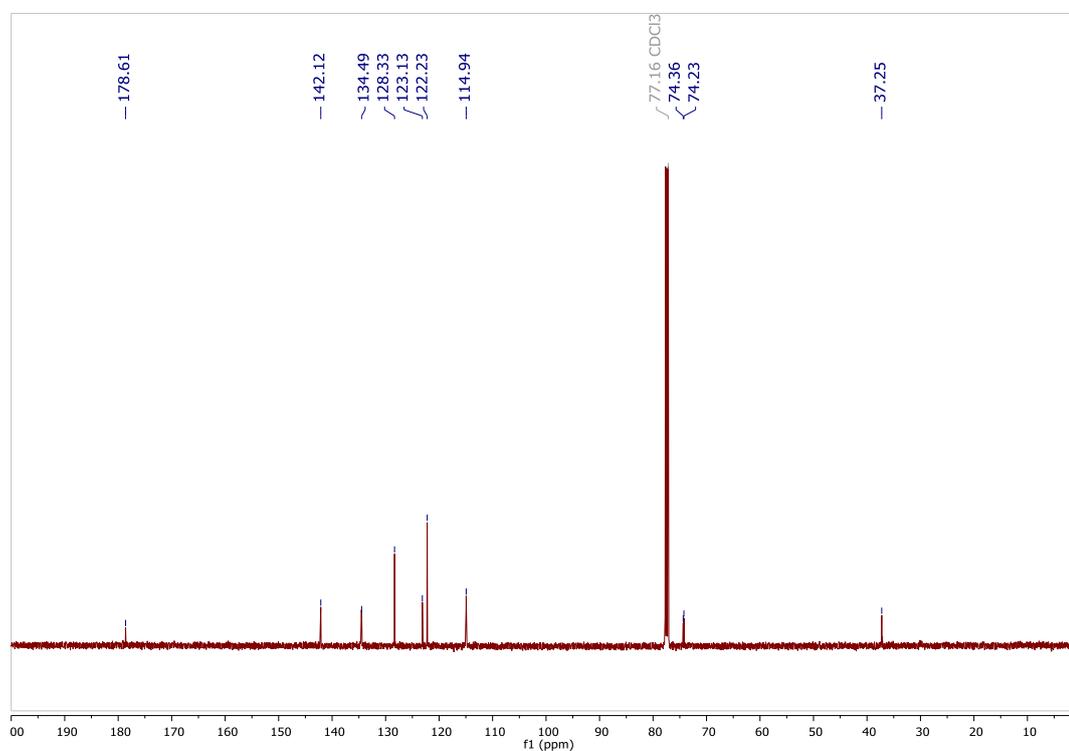
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 12 (500 MHz, DMSO- d_6)

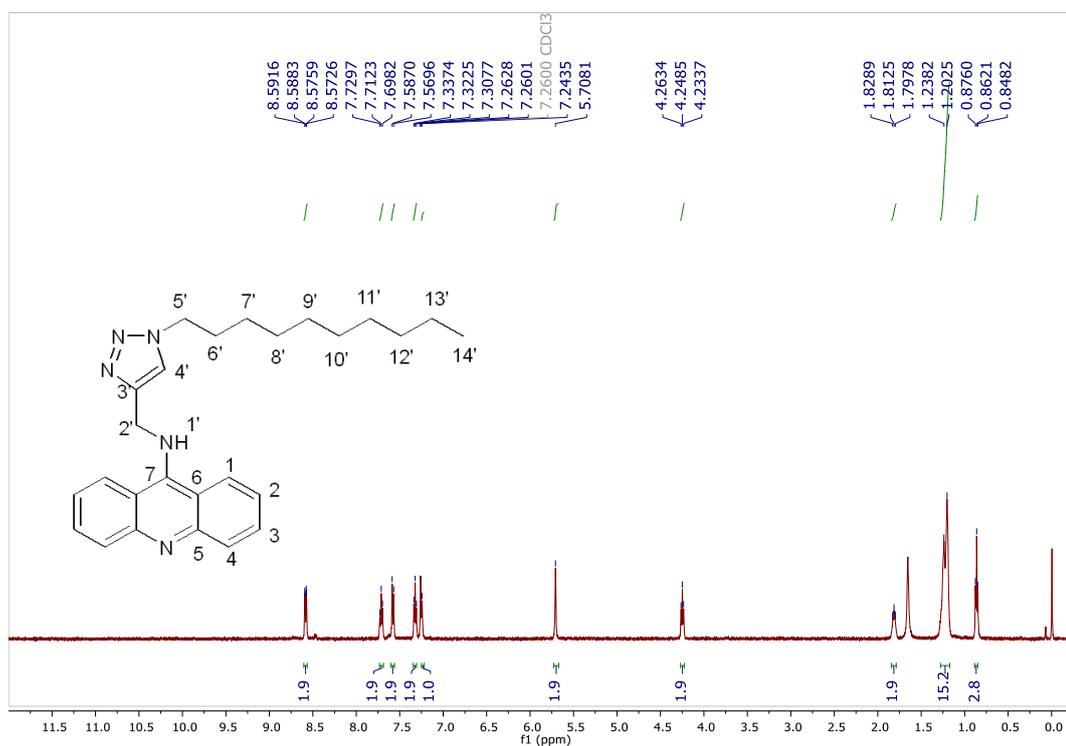
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 15 (500 MHz, CDCl_3)

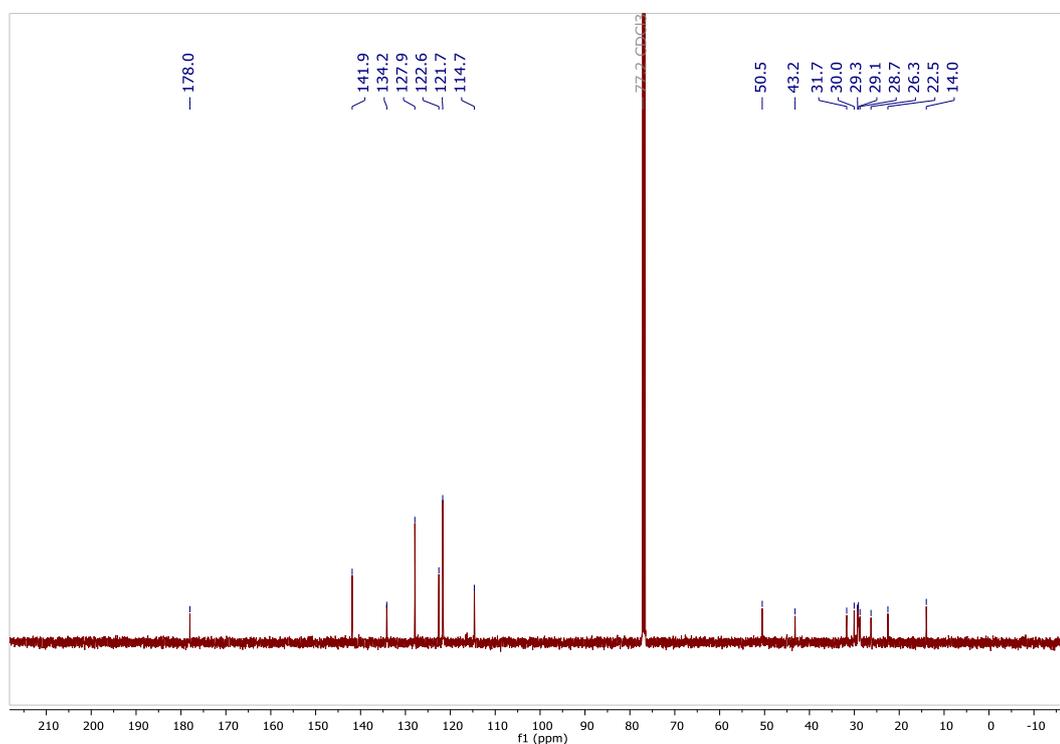
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 15 (126 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

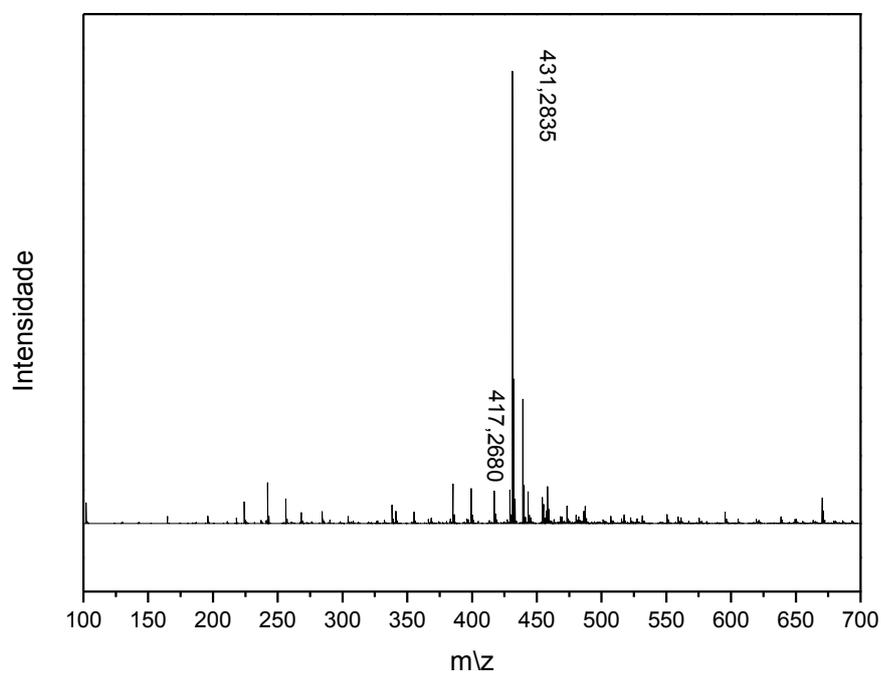
Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 16 (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 16 (126 MHz, CDCl_3)

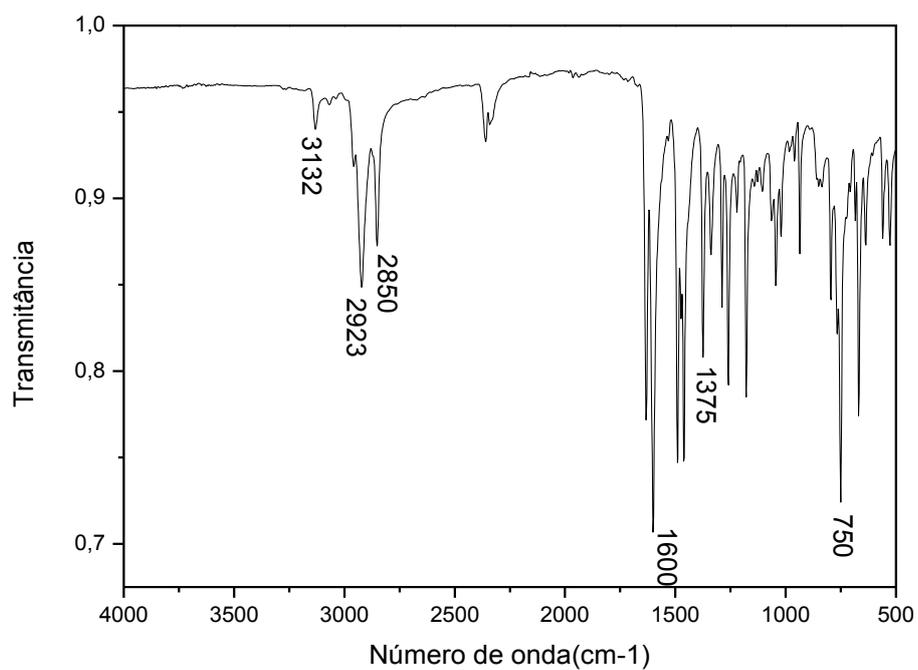
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 66 - Espectro de ESI-MS do Composto 16

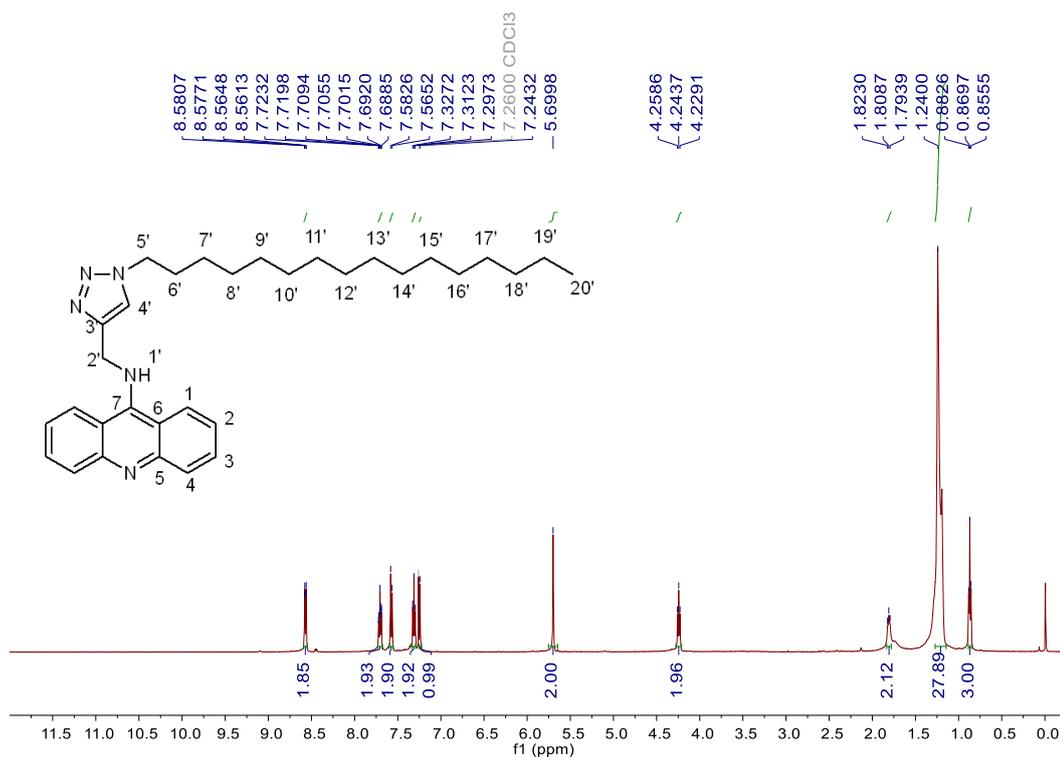


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

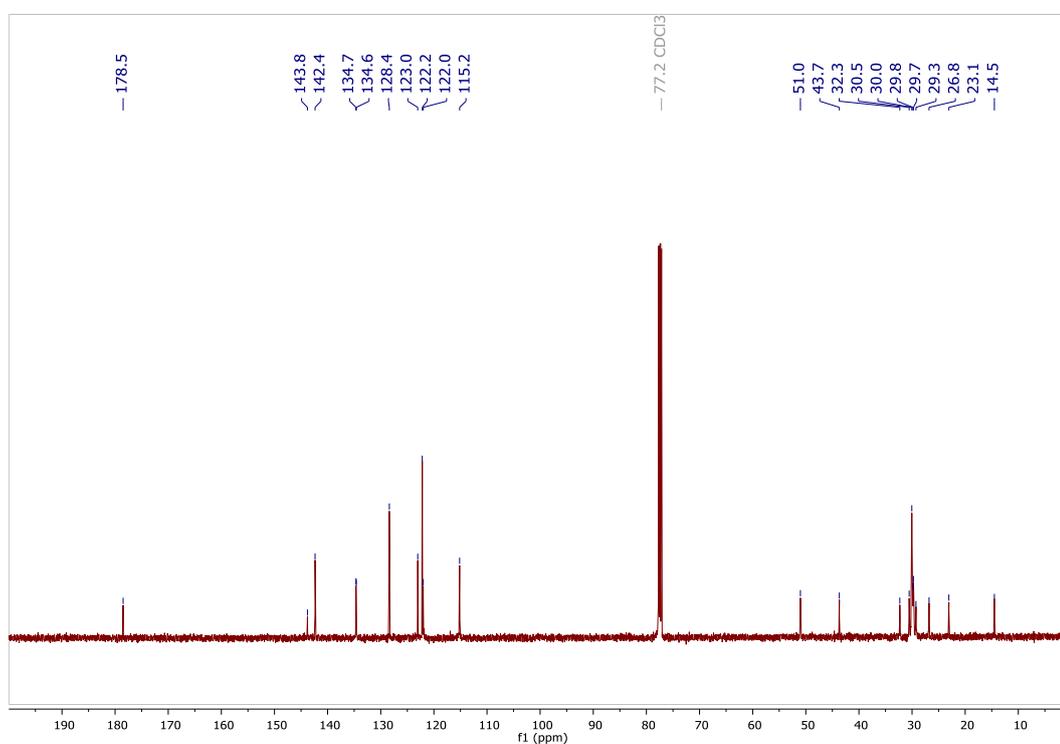
Figura 67 - Espectro de Infravermelho do Composto 16



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

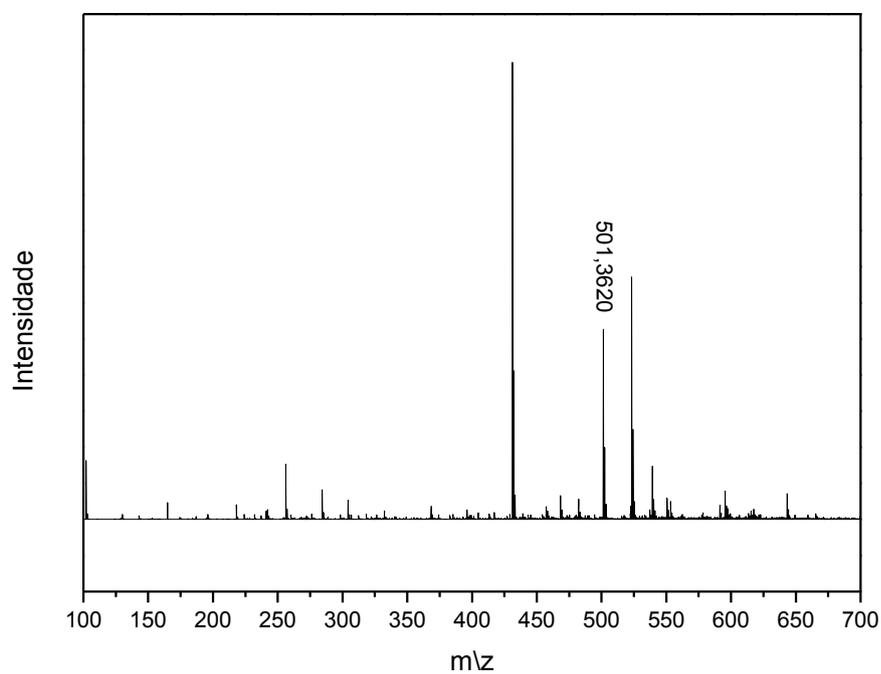
Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 17(500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 17 (126 MHz, CDCl_3)

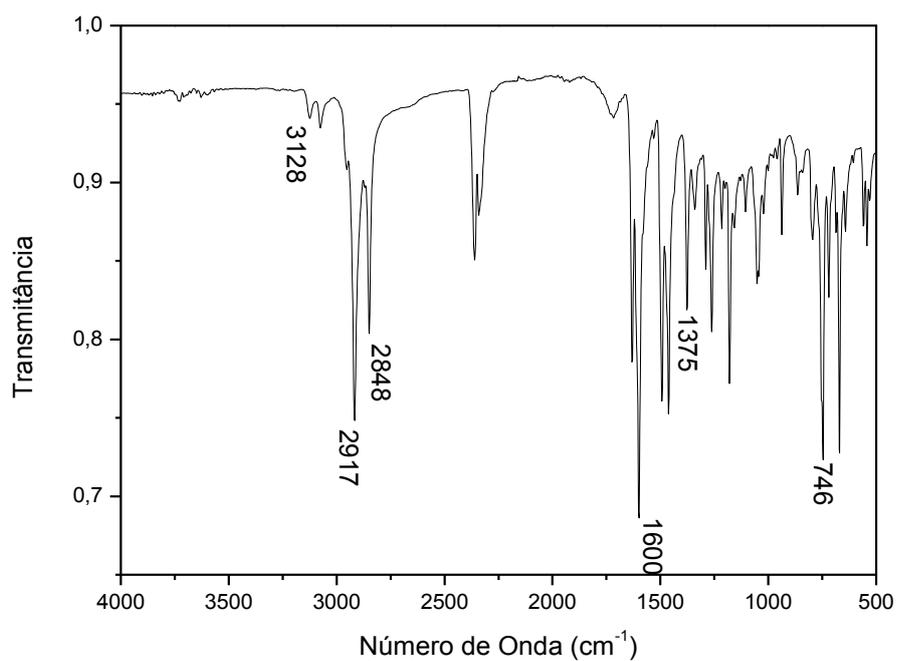
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 70 - Espectro de ESI-MS do Composto 17

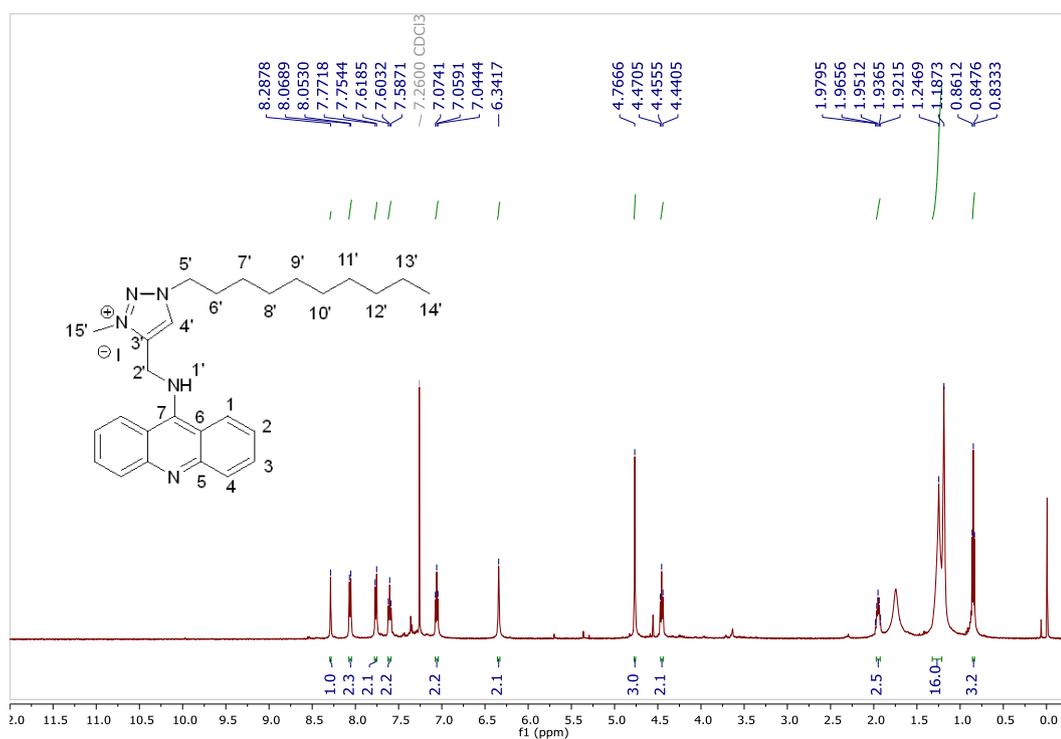


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

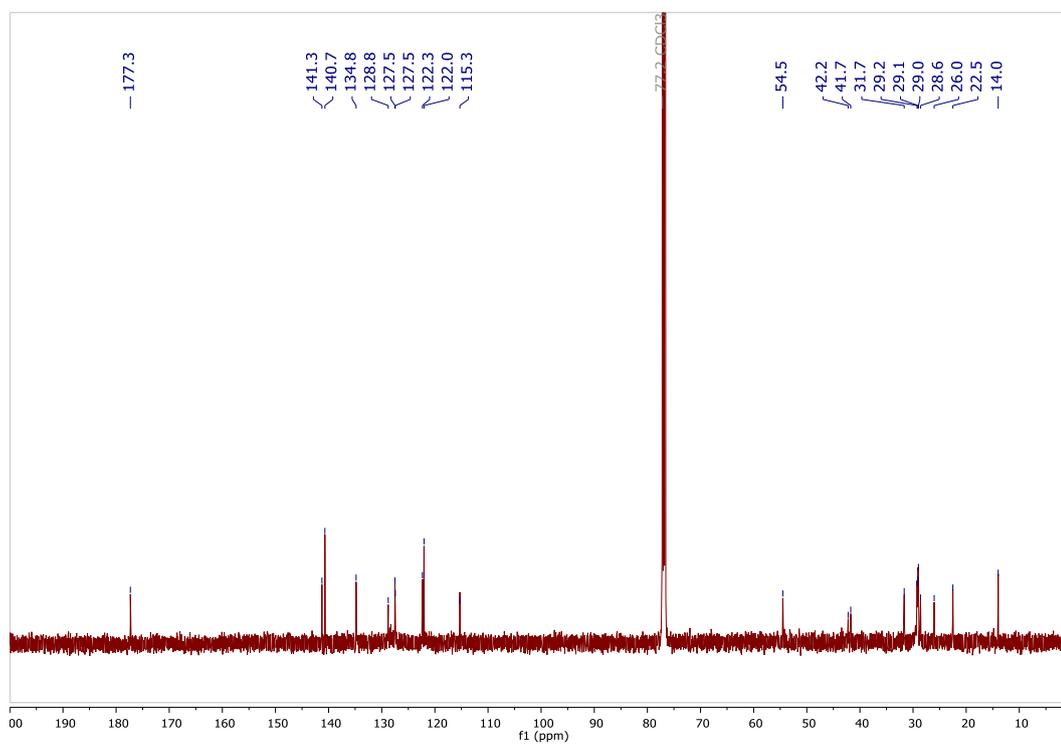
Figura 71 - Espectro de Infravermelho do Composto 17



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

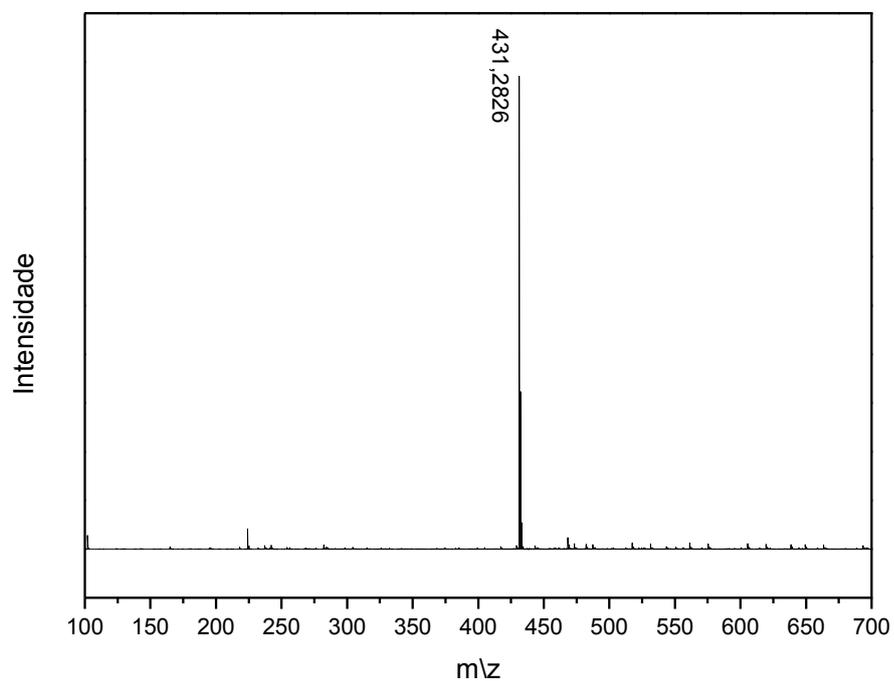
Figura 72 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 18 (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 73 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 18 (126 MHz, CDCl_3)

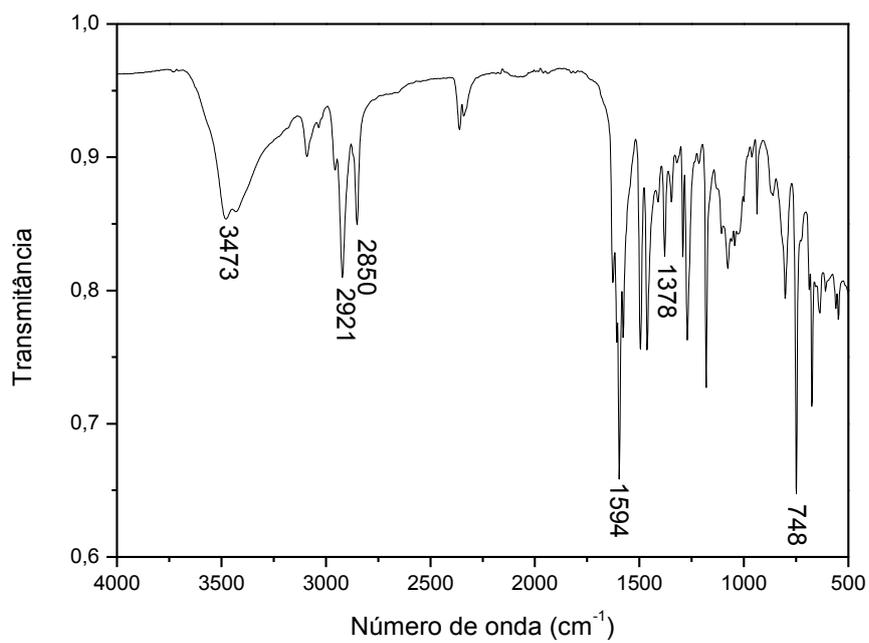
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 74 - Espectro de ESI-MS do Composto 18

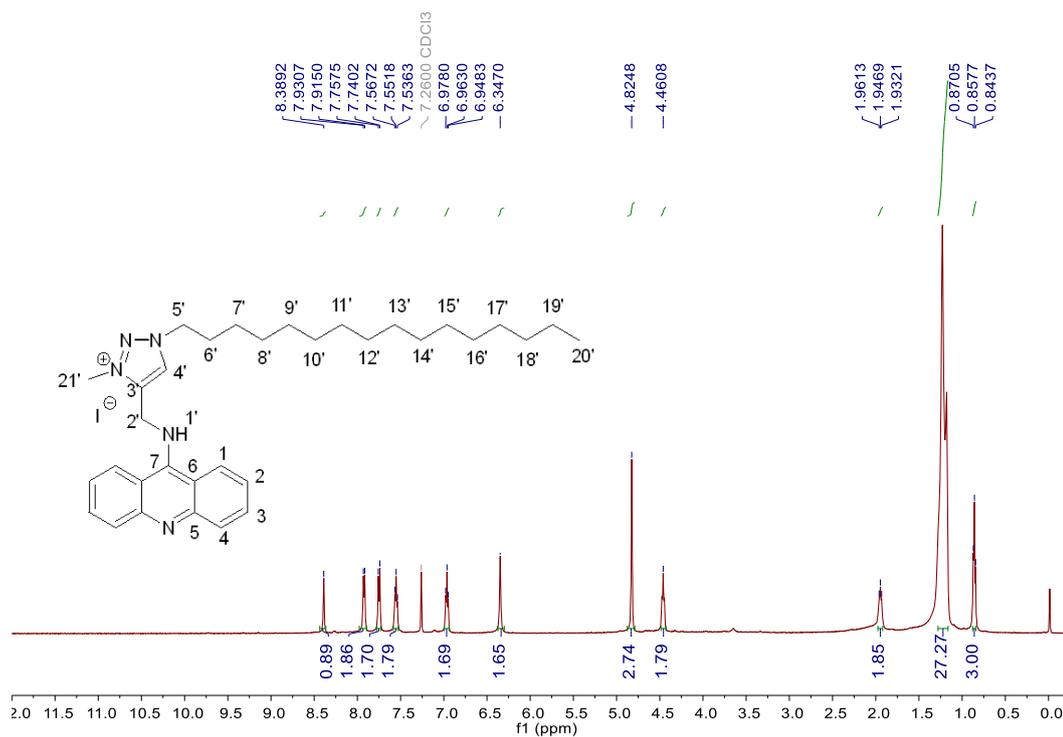


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

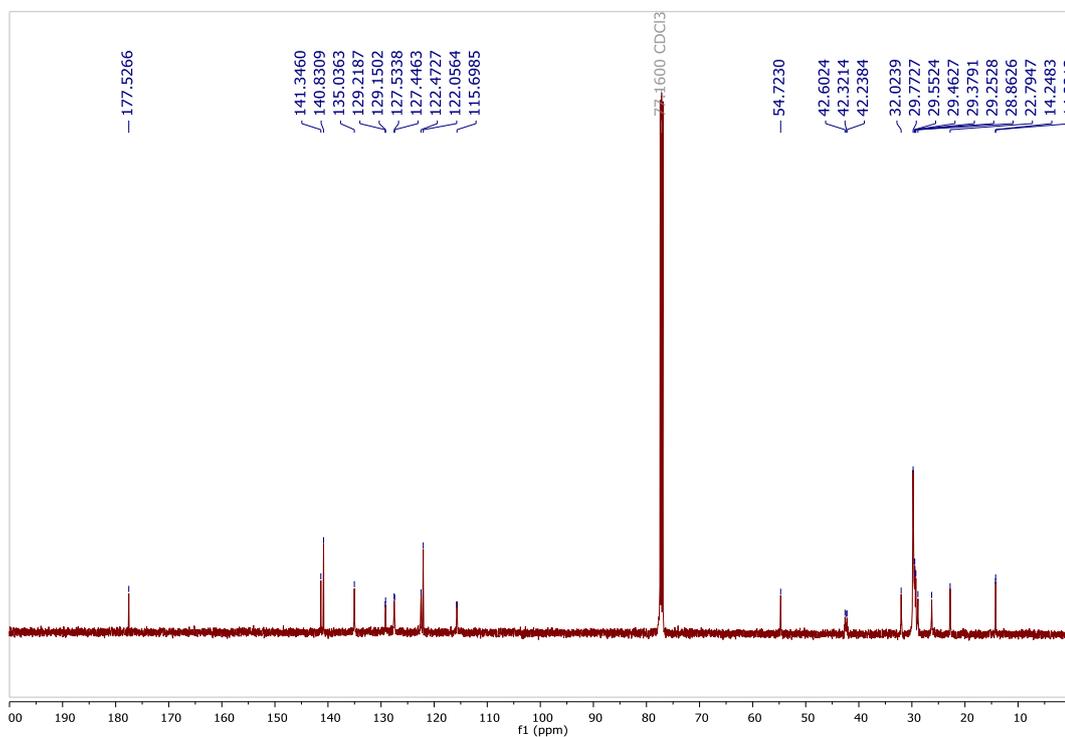
Figura 75 - Espectro de Infravermelho do Composto 18.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

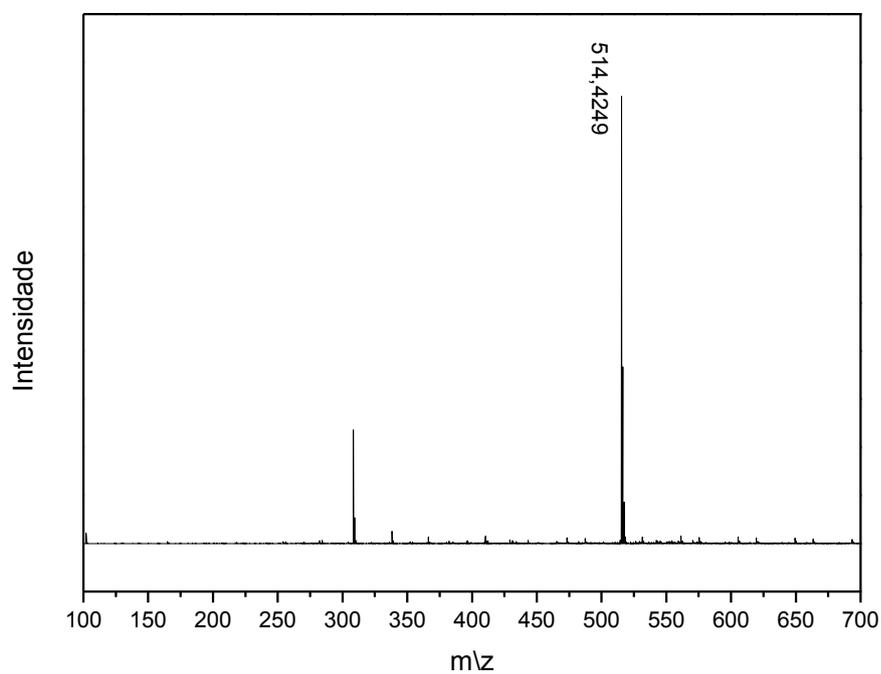
Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 19 (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 19 (126 MHz, CDCl_3)

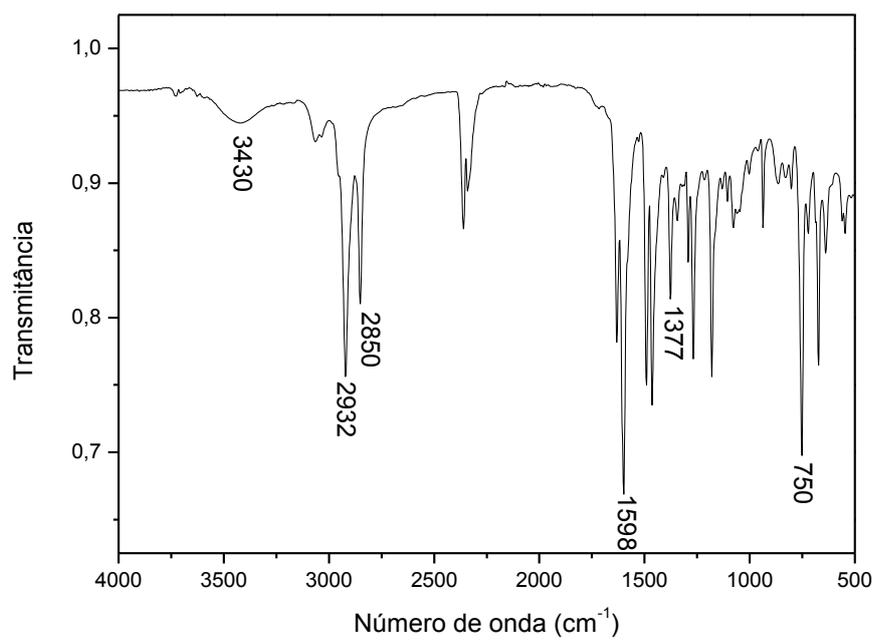
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 78 - Espectro de ESI-MS do Composto 19

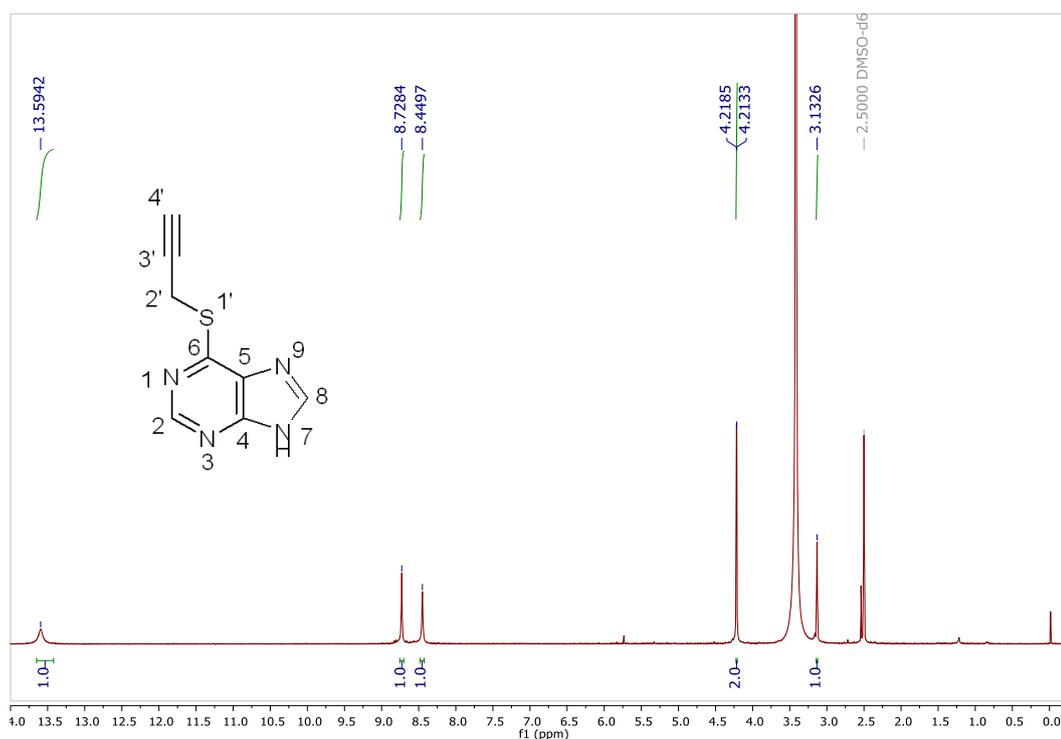


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

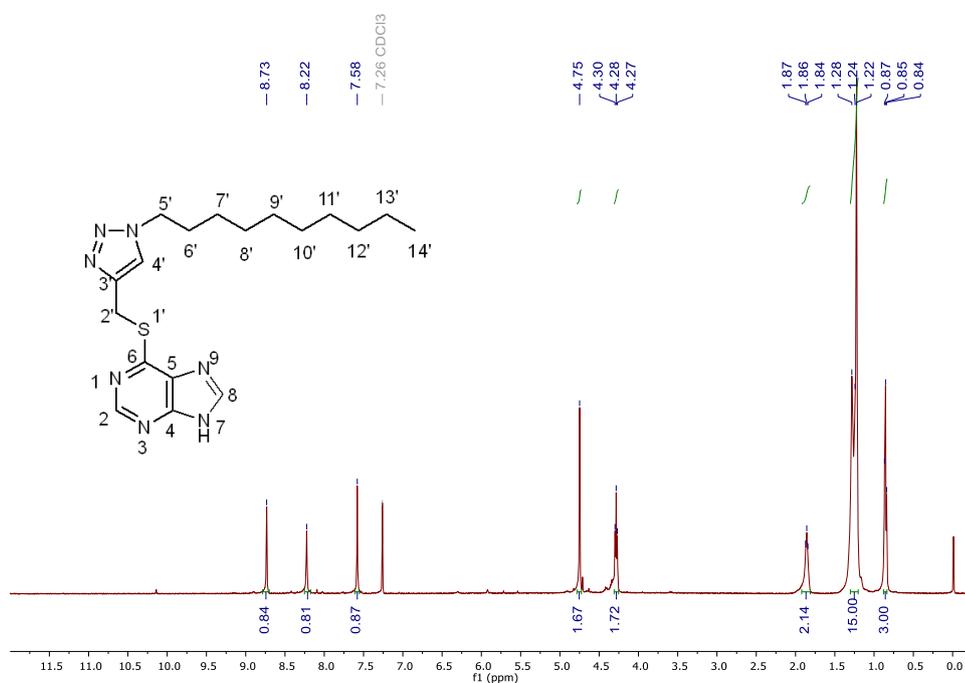
Figura 79 - Espectro de Infravermelho do Composto 18



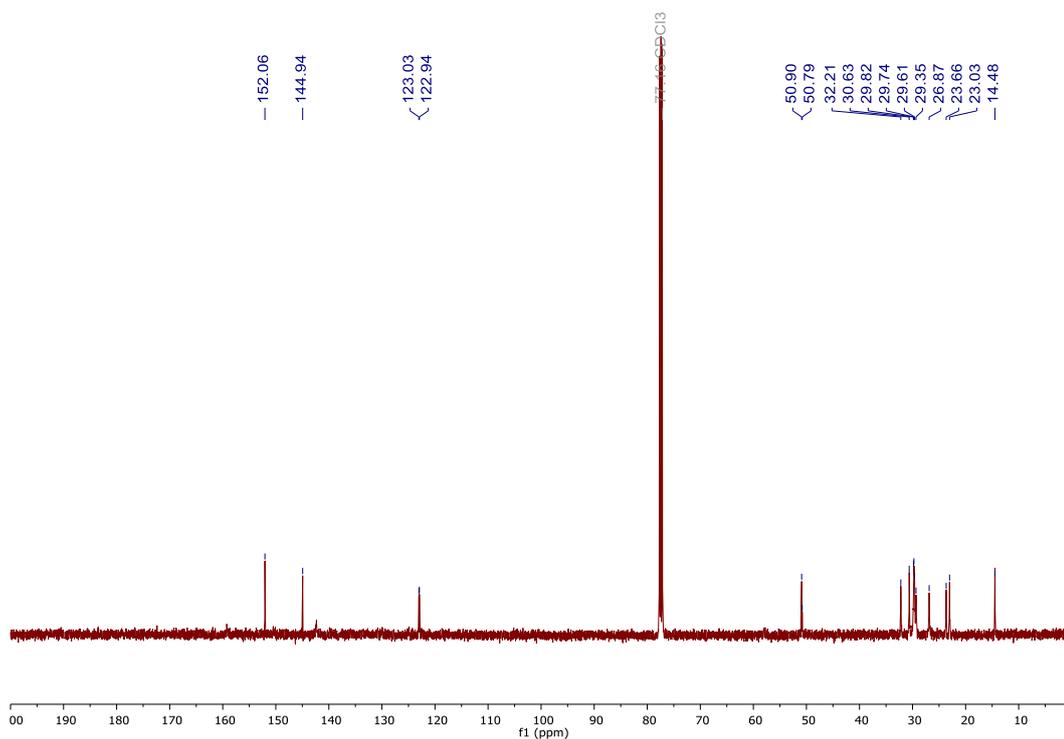
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 80 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 22 (500 MHz, DMSO- d_6)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

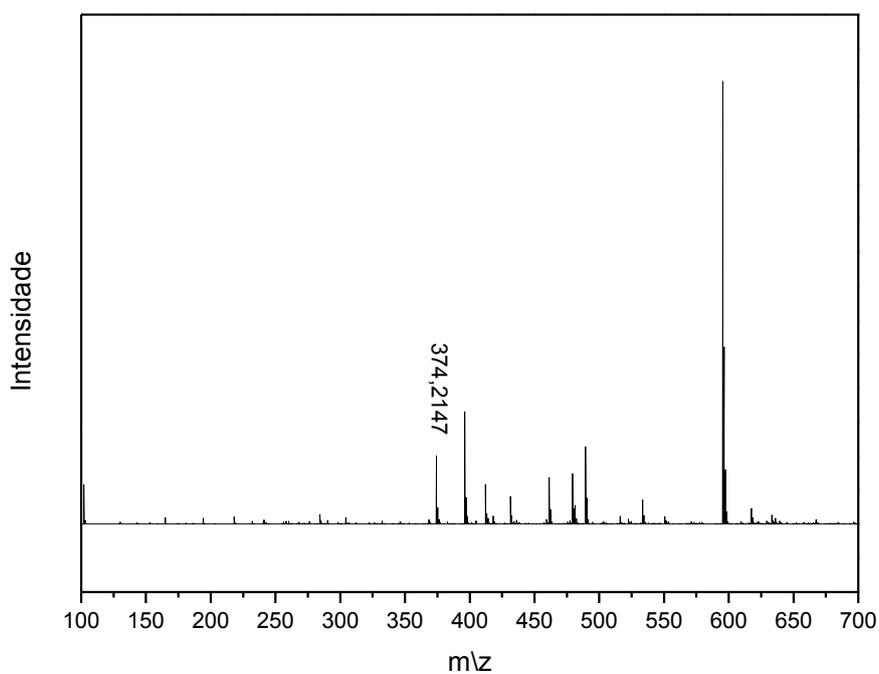
Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H do Composto 23 (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 23 (126 MHz, CDCl_3)

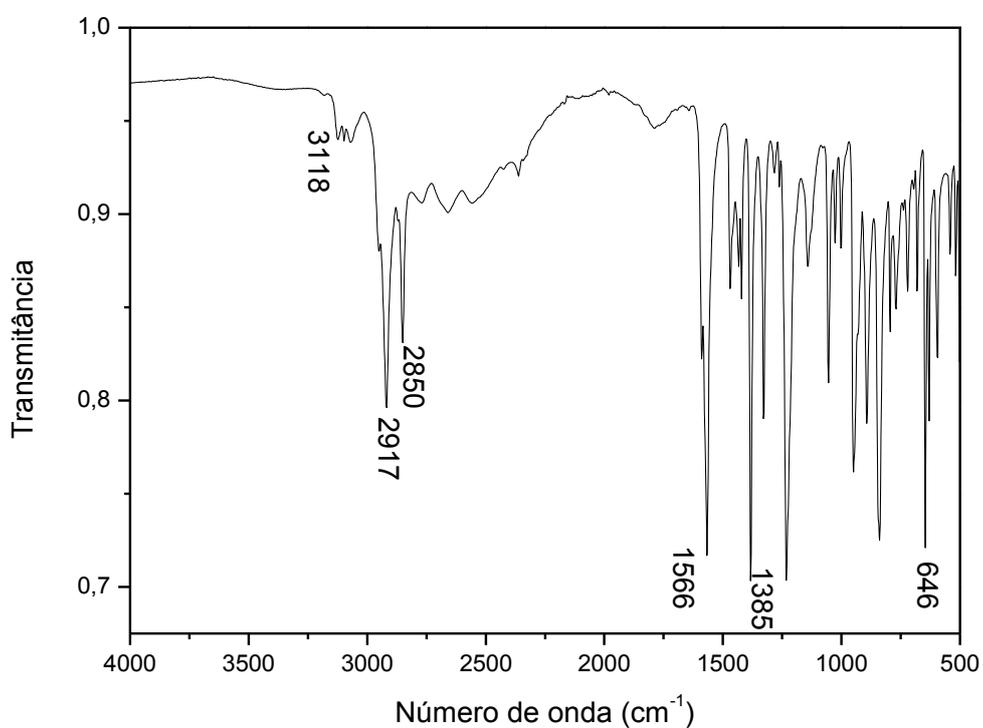
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 83 - Espectro de ESI-MS do Composto 23

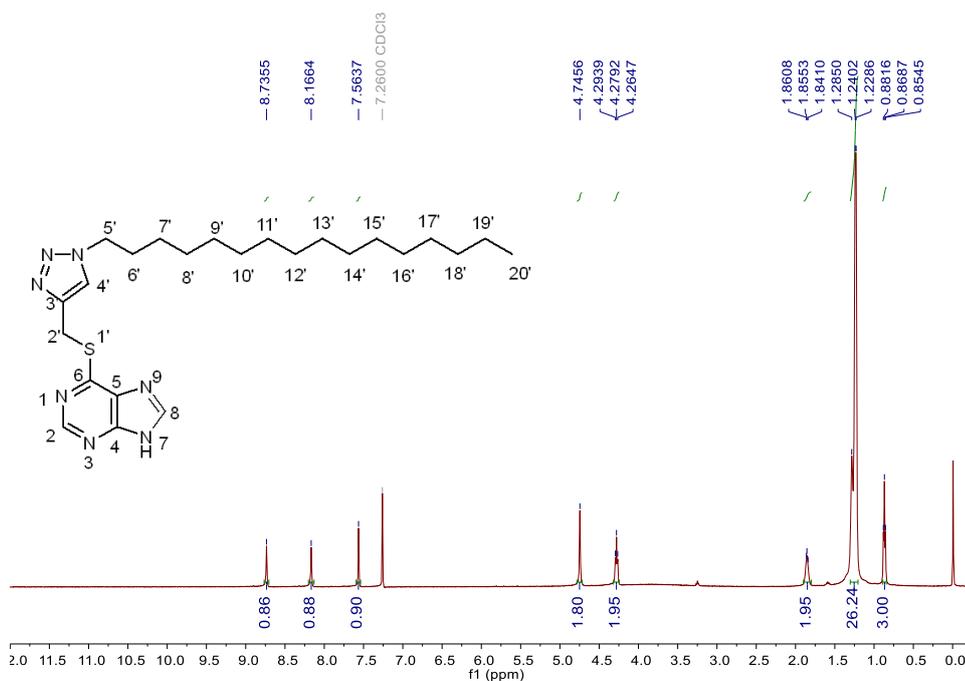


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

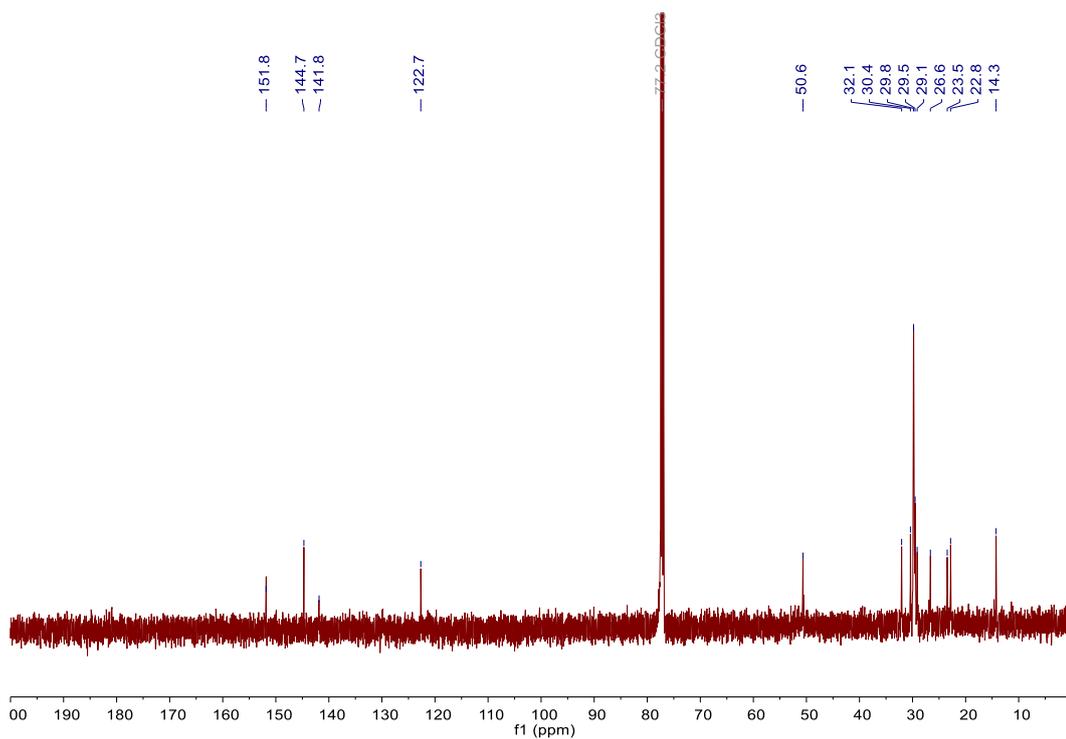
Figura 84 - Espectro de Infravermelho do Composto 23



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

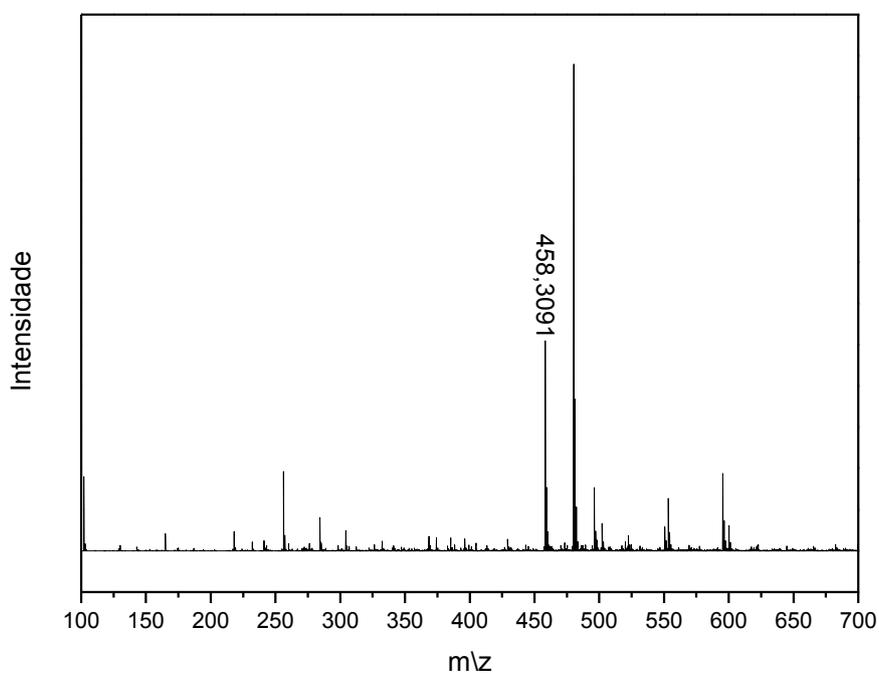
Figura 85 - Espectro de RMN de ¹H do Composto 24 (500 MHz, CDCl₃)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 24 (126 MHz, CDCl_3)

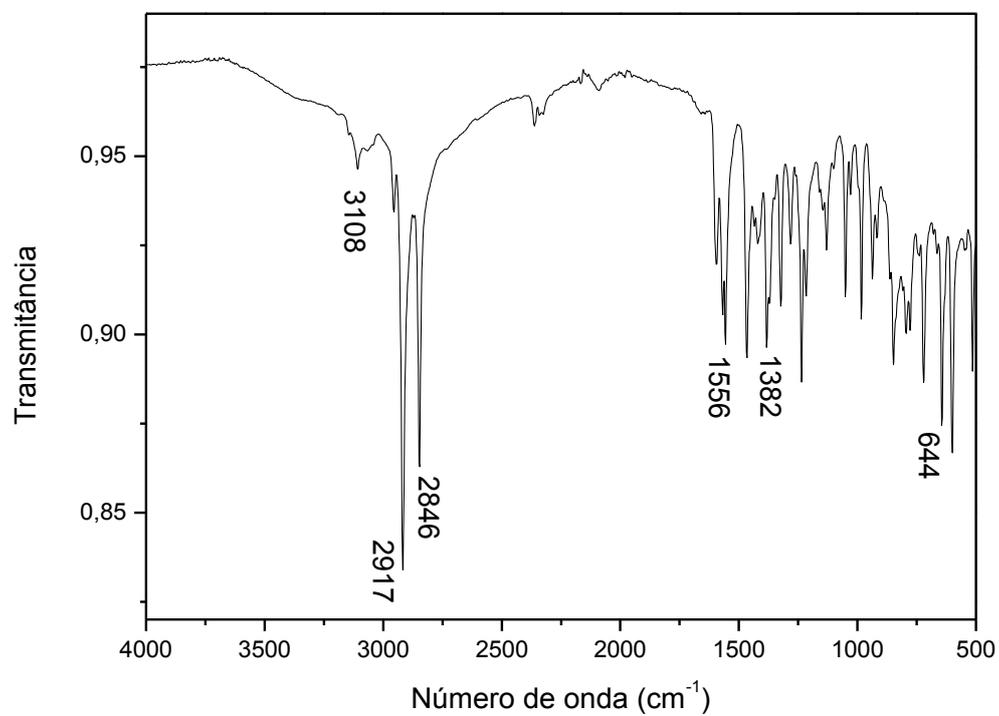
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 87 - Espectro de ESI-MS do Composto 24



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 88 - Espectro de Infravermelho do Composto 24



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).