



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
MESTRADO EM QUÍMICA

**Raíssa Soares Meinel**

**Síntese e Avaliação Antiparasitária de Quinolinas Conjugadas à  
1,2,3-Triazóis**

**Juiz de Fora**

**2016**

**Raíssa Soares Meinel**

**Síntese e Avaliação Antiparasitária de Quinolinas Conjugadas à  
1,2,3-Triazóis**

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

Orientador: Dr. Adilson David da Silva.

**Juiz de Fora**

**2016**

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

Soares Meinel, Raissa.

Síntese e Avaliação Antiparasitária de Quinolinas Conjugadas à 1,2,3-Triazóis / Raissa Soares Meinel. -- 2016.  
105 p.

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva  
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós Graduação em Química, 2016.

1. Quinolinas. 2. 1,2,3-Triazóis 1,4-dissubstituídos. 3. Reação "click". 4. Malária. 5. Leishmanioses. I. David da Silva, Prof. Dr. Adilson, orient. II. Título.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO  
DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

Nº PROPP: 121.22072016.34-M

Nº PPG: M-150

Ata da sessão pública referente à defesa da dissertação, intitulada "Síntese e Avaliação Antiparasitária de Quinolinas Conjugadas à 1,2,3-Triazolís", para fins de obtenção do título de mestra em QUÍMICA, área de concentração Orgânica, pelo(a) discente RAÍSSA SOARES MEINEL (matrícula: 102120174), sob orientação do(a) Prof.(<sup>o</sup>) Dr.(<sup>a</sup>) Adilson David da Silva .

Aos 22 dias do mês de julho do ano de 2016, às 09:00 horas, no(a) Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), reuniu-se a Banca Examinadora da Dissertação em epígrafe, aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação conforme a seguinte composição:

Prof.(a) Dr.(a) Adilson David da Silva - Orientador(a) e Presidente da Banca

Prof.(a) Dr.(a) Arturene Maria Lino Carmo - Membro titular externo

Prof.(a) Dr.(a) Mara Rubia Costa Couri - Membro titular interno

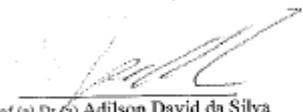
Prof.(a) Dr.(a) Roberto Pereira Santos - Suplente externo

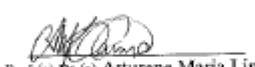
Prof.(a) Dr.(a) Juliana Alves dos Santos - Suplente interno

--  
--  
--  
--  
--

Tendo o(a) senhor(a) Presidente declarado aberta a sessão, mediante o prévio exame do referido trabalho por parte de cada membro da Banca, o(a) discente procedeu a apresentação de sua dissertação e foi submetido(a) à arguição pela Banca Examinadora que, em seguida, deliberou sobre o seguinte resultado:

- APROVADO (Conceito A).**
- APROVADO CONDICIONALMENTE (Conceito B)**, mediante o atendimento das alterações sugeridas pela Banca Examinadora, constantes do parecer em anexo.
- REPROVADO (Conceito C)**, conforme parecer circunstanciado, em documento anexo, elaborado pela Banca Examinadora.

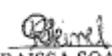
  
Prof.(a) Dr.(a) Adilson David da Silva

  
Prof.(a) Dr.(a) Arturene Maria Lino  
Carmo (IFNMG)

  
Prof.(a) Dr.(a) Mara Rubia Costa Couri  
(UFJF)

Prof.(a) Dr.(a) Roberto Pereira Santos  
(IFB-SETEC/MEC)

Prof.(a) Dr.(a) Juliana Alves dos Santos  
(UFJF)

  
RAÍSSA SOARES MEINEL  
Discente

Dedico este trabalho a minha tia Bú, pelo incentivo e apoio quando iniciei o mestrado, pelo amor e por ter me ensinado a não desistir nunca de lutar pelos meus sonhos. Onde quer que ela esteja tenho certeza que está muito feliz e muito orgulhosa de mim. TE AMO!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado forças para não desistir nos momentos mais difíceis e por sempre me proteger e iluminar o meu caminho.

Ao professor Dr. Adilson, pela orientação, paciência, por todos os puxões de orelha, por todo conhecimento compartilhado e principalmente por ter arriscado orientar uma desconhecida acreditando sempre no meu trabalho.

Aos meus pais, Edson e Fatinha, e ao meu irmão, Guilherme, pelo amor e incentivo incondicionais durante toda essa jornada. Obrigada por sempre estarem ao meu lado me apoiando em todas as minhas decisões e por cuidarem tão bem de mim. Amo muito vocês!

Ao meu noivo, amigo e companheiro de todas as horas, Ramon, por cada abraço nos momentos mais difíceis e por comemorar comigo cada vez que um obstáculo era vencido. Obrigada pela paciência, por me ensinar que ficar desesperada não vai resolver os meus problemas, por sempre tentar me fazer enxergar o lado bom de todas as coisas, por todo amor e por todo apoio não só durante esses dois anos, mas sim pelos sete que já estamos juntos. Amo você amor!!

Aos amigos do Lab. 3 (que ainda estão lá ou que por lá estiveram), Isa, Pedro, Jú, Arturene, Nicolás, Amanda e Yasmim por tornarem os dias de trabalho mais leves e divertidos. Isa, Pedro, Jú e Arturene muito obrigada por toda ajuda no meu trabalho. Vocês fizeram eu me sentir em casa em menos de 1 mês de trabalho, jamais esquecerei o que vocês fizeram e fazem por mim. E obrigada também as minhas amigas agregadas, Nai, Jú e Aninha, por toda amizade e ajuda no trabalho.

Isa, Jú, Jú e Aninha obrigada por se tornarem mais que amigas científicas, mas amigas para a vida toda. Vocês sempre estarão no meu coração!!

Agradeço também às professoras Dra. Elaine Soares Coimbra e Dra. Clarice Abramo pela colaboração no trabalho.

A todos os professores que direta ou indiretamente contribuíram para o meu amadurecimento e formação profissional.

A toda minha família, pelo carinho, por sempre se preocuparem e me apoiarem em todas as minhas batalhas. Em especial a minha tia Bú, pessoa a qual dediquei este trabalho por todo amor e toda ajuda que me deu para que eu pudesse ingressar no mestrado.

Agradeço também à Universidade Federal de Juiz de Fora e a CAPES pela bolsa concedida.

## RESUMO

A presente dissertação, intitulada "Síntese e Avaliação Antiparasitária de Quinolinas Conjugadas à 1,2,3-Triazóis" trata da preparação, caracterização e avaliação biológica de compostos orgânicos contendo uma porção quinolínica associada a um anel triazólico 1,4-dissubstituído. Explorando a ferramenta de hibridação molecular, encontra-se descrita também neste trabalho a preparação de Bases de *Schiff* a partir das quinolinas conjugadas. Os compostos foram preparados através da formação de triazóis utilizando a reação do tipo "click" chemistry. As estruturas químicas dos produtos obtidos foram confirmadas por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e faixa de fusão. Os compostos sintetizados foram avaliados em crescimentos de parasitos *in vitro* e *in vivo* (*P. berghei* e leishmania).

Palavras-chave: Quinolinas. 1,2,3-Triazol 1,4-dissubstituído. Bases de Schiff. Reação "click". Malária. Leishmanioses.

## ABSTRACT

The dissertation entitled “Synthesis and antiparasitic evaluation of Quinolines conjugated 1,2,3- Triazoles” deals with the preparation, characterization and evaluation of the biological potential of organic compounds containing a quinoline portion associated with 1,2,3-Triazole 1,4-disubstituted. Further exploring the molecular hybridization tool is also described the preparation of *Schiff* bases from these conjugated quinolines. The compounds were prepared by using the triazole forming reaction such as "click " chemistry . The chemical structures of the products obtained were confirmed by infrared spectroscopy , nuclear magnetic resonance  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  and melting point . The synthesized compounds were evaluated in growth of parasites *in vitro* and *in vivo* (*P. berghei* and leishmania).

Keywords: Quinolines. 1,2,3-triazole 1,4-disubstituted. Schiff bases. “Click” reaction. Malaria. Leishmaniases.

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen. .....	18
Esquema 2- A reação CuAAC “click” chemistry.....	20
Esquema 3- Estratégia de obtenção dos novos derivados quinolínicos conjugados a triazóis. ....	25
Esquema 4- Preparação do 4-azido-7-cloroquinolina. ....	29
Esquema 5- Preparação do derivado <b>1</b> .....	29
Esquema 6- Preparação dos alcinos <b>2a-e</b> . ....	29
Esquema 7- Preparação dos derivados <b>3a-e</b> . ....	30
Esquema 8- Preparação dos alcinos <b>4a-e</b> . ....	30
Esquema 9- preparação dos derivados <b>5a-e</b> . ....	31
Esquema 10- Preparação dos derivados <b>6a-d</b> .....	31
Esquema 11- Preparação do derivado <b>1</b> . ....	32
Esquema 12- Preparação dos derivados <b>3a-e</b> . ....	36
Esquema 13- Preparação dos derivados <b>5a-e</b> . ....	44
Esquema 14- Preparação dos derivados <b>6a-d</b> .....	51

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Compostos <i>N</i> -heterocíclicos e atividades biológicas.....	15
Figura 2- Estrutura geral de uma quinolina.....	15
Figura 3- Exemplo de azóis.....	16
Figura 4- Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis.....	17
Figura 5- Estruturas químicas dos 1,3-dipolos mais comuns.....	18
Figura 6- Representação das interações dos orbitais de fronteira.....	19
Figura 7- Tipos de interações entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO em reações de cicloadição 1,3-dipolar.....	19
Figura 8- Ciclo catalítico proposto por Sharpless.....	21
Figura 9- Estrutura química geral de uma base de <i>Schiff</i> .....	22
Figura 10- Estruturas químicas e atividade biológica de bases de <i>Schiff</i> .....	22
Figura 11- Planejamento de compostos híbridos entre quinolinas, isatinas e tiossemicarbazonas.....	23
Figura 12- Obtenção do benorilato através da hibridação molecular.....	24
Figura 13- Estrutura do derivado <b>1</b> .....	26
Figura 14- Estrutura geral dos derivados <b>3a-e</b> .....	26
Figura 15- Estrutura geral dos derivados <b>5a-e</b> .....	27
Figura 16- Estrutura geral dos derivados <b>6a-d</b> .....	27
Figura 17 - Análise retrossintética dos compostos almejados.....	28
Figura 18- Espectros de absorção no infravermelho do 4-azido-7-cloroquinolina e do derivado <b>1</b> .....	33
Figura 19- Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>1</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 500 MHz).....	34
Figura 20- Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>1</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 125 MHz).....	35
Figura 21- Espectros de absorção no infravermelho do 4-azido-7-cloroquinolina e do derivado <b>3c</b> .....	37
Figura 22- Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>3c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	38
Figura 23- Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>3c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz).....	39
Figura 24- Mapa de contornos HSQC do composto <b>3c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	40
Figura 25- Expansão do mapa de contornos HSQC do composto <b>3c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz). .....	40
Figura 26- Mapa de contornos HMBC do composto <b>3c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	41
Figura 27- Expansão do mapa de contornos HMBC do composto <b>3c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz). .....	42
Figura 28- Espectro de absorção no infravermelho do composto <b>5c</b> .....	45
Figura 29- Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>5c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	46
Figura 30- Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>5c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz).....	47
Figura 31- Mapa de contornos HSQC do composto <b>5c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	47
Figura 32- Expansão do mapa de contornos HSQC do composto <b>5c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz). .....	48
Figura 33- Mapa de contornos HMBC do composto <b>5c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	49
Figura 34- Expansão do mapa de contornos HMBC do composto <b>5c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz). .....	50

Figura 35- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>6b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). .....	52
Figura 36- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz). .....	53
Figura 37- Mapa de contornos HSQC do composto <b>6b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	54
Figura 38- Expansão do mapa de contornos HSQC do composto <b>6b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). .....	54
Figura 39- Mapa de contornos HMBC do composto <b>6b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	55
Figura 40- Expansão do mapa de contornos HMBC do composto <b>6b</b> na região entre 3,9-5,8 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). .....	56
Figura 41- Expansão do mapa de contornos HMBC do composto <b>6b</b> na região entre 6,9- 9,3 ppm .....	57
Figura 42- Estruturas químicas de fármacos utilizados no tratamento da malária.....	59
Figura 43- Estruturas químicas de fármacos utilizados no tratamento das Leishmanioses. .....	62
Figura 44- Estrutura dos derivados <b>2a-e</b> , <b>3</b> e <b>5a-e</b> obtidos.....	66

## LISTA DE TABELAS

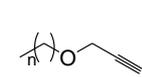
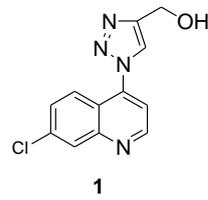
Tabela 1- Faixas de Fusão dos derivados <b>3a-e</b> .....	43
Tabela 2- Faixas de Fusão dos compostos <b>5a-e</b> .....	50
Tabela 3- Faixas de Fusão dos compostos <b>6a-d</b> .....	57
Tabela 4- Supressão da parasitemia em camundongos promovida pelo tratamento com os compostos <b>2b-e</b> , <b>3</b> e cloroquina, na dose de 10 mg/Kg contra <i>P. berghei</i> .....	61
Tabela 5- Atividade leishmanicida em promastigotas de Leishmania e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos conjugados <b>1</b> , <b>3a-e</b> e <b>5a</b> .....	64
Tabela 6- Atividade leishmanicida em amastigotas de <i>L. amazonensis</i> dos conjugados. <b>1</b> e <b>3b-e</b> .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

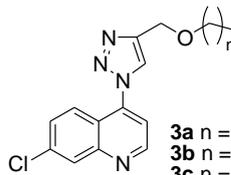
AcOH	ácido acético
ATR	Attenuated Total Reflectance
CCD	cromatografia em camada delgada
CC <sub>50</sub>	50% da concentração citotóxica
CDCl <sub>3</sub>	clorofórmio deuterado
C.F.	característica física
CI <sub>50</sub>	concentração que inibe 50% do crescimento de uma determinada população
CuAAc	Copper-Catalyzed azide-alkyne cycloaddition
d	duplete
dd	duplo duplete
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOH	etanol
F. F.	faixa de fusão
Hex	hexano
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
I. V.	Infravermelho
IMP	Inibição da Multiplicação do Parasito
m	multiplete
MeOH	metanol
MHz	mega hertz
ppm	partes por milhão
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de próton

s	simpleto
S <sub>N</sub> 2	substituição nucleofílica bimolecular
t	tripeto
t. a.	temperatura ambiente
U.V.	radiação ultravioleta
°C	graus Celsius
δ	deslocamento químico
π	pi

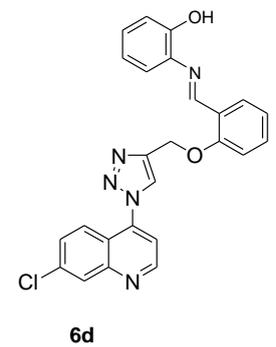
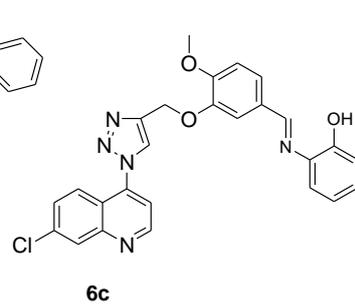
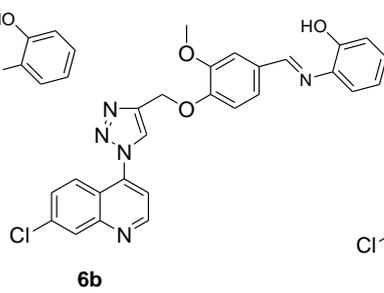
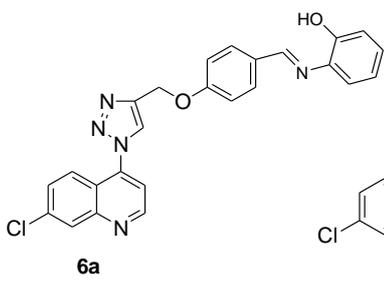
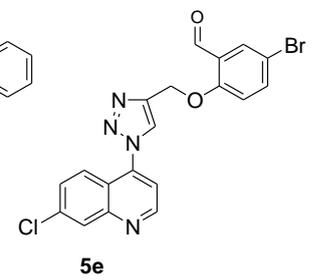
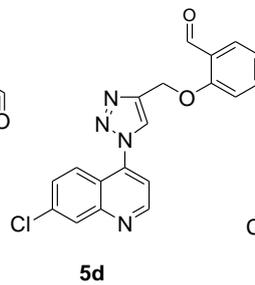
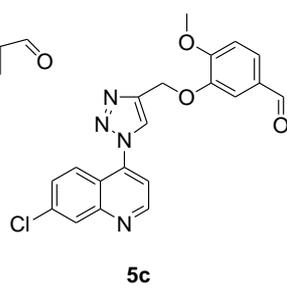
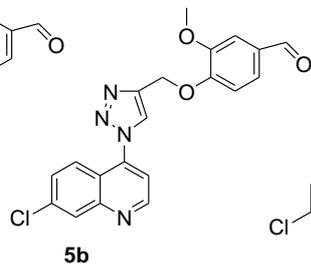
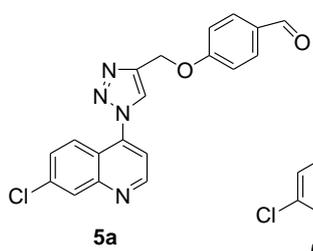
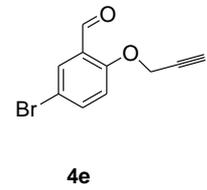
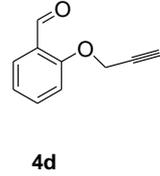
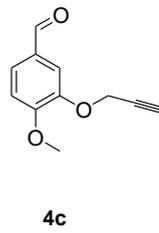
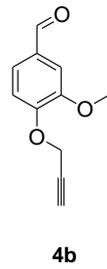
# LISTA DE ESTRUTURAS SINTETIZADAS



2a n = 5  
2b n = 9  
2c n = 11  
2d n = 13  
2e n = 15



3a n = 5  
3b n = 9  
3c n = 11  
3d n = 13  
3e n = 15



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 COMPOSTOS <i>N</i> -HETEROCÍCLICOS .....	14
<b>1.1.1 Quinolinas</b> .....	15
<b>1.1.2 Azóis</b> .....	16
1.2 REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR.....	17
1.3 BASES DE <i>SCHIFF</i> .....	21
1.4 HIBRIDAÇÃO MOLECULAR .....	22
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	25
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	26
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	28
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	32
5.1 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO DERIVADO QUINOLÍNICO CONJUGADO A 1,2,3-TRIAZOL <b>1</b> .....	32
5.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS CONJUGADOS A 1,2,3-TRIAZÓIS DE CADEIA LONGA <b>3a-e</b> .....	35
5.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS CONJUGADOS A 1,2,3-TRIAZÓIS E ALDEÍDOS AROMÁTICOS <b>5a-e</b> .....	43
5.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS CONJUGADOS A 1,2,3-TRIAZÓIS E BASES DE <i>SCHIFF</i> AROMÁTICAS.....	51
<b>6 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA</b> .....	58
6.1 ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA .....	58
6.1.1 Malária .....	58
6.1.2 Leishmanioses .....	61
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	66
<b>8 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	67
8.1 MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS .....	67
8.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTÉTICOS .	68
<b>8.2.1 Preparação do 4-azido-7-cloroquinolina</b> .....	68
<b>8.2.2 Preparação do derivado quinolínico conjugado a 1,2,3-triazol <b>1</b></b> .....	68
<b>8.2.3 Preparação dos alcinos de cadeia alifática</b> .....	70

<b>8.2.4</b>	<b>Preparação dos derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis 3a-e</b>	<b>71</b>
<b>8.2.5</b>	<b>Preparação dos alcinos aromáticos 4a-e .....</b>	<b>81</b>
<b>8.2.6</b>	<b>Preparação dos derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis 5a-e</b>	<b>82</b>
<b>8.2.7</b>	<b>Preparação das bases de <i>Schiff</i> 6a-d.....</b>	<b>92</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>.....</b>	<b>101</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho trata da obtenção de novas drogas derivadas de quinolinas conjugadas a 1,2,3-triazóis para o tratamento das leishmanioses e malária, uma vez que não existem vacinas para a prevenção dessas doenças e os fármacos utilizados no tratamento apresentam problemas de citotoxicidade e resistência das cepas dos parasitos.

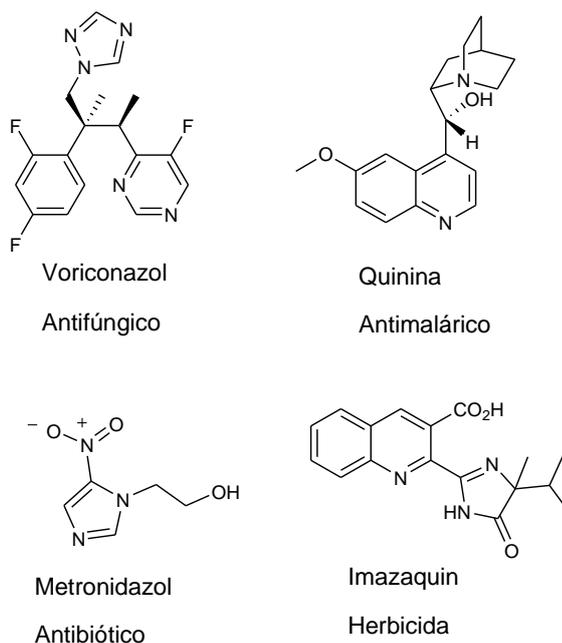
Além disso, com o intuito de se explorar a técnica de hibridação molecular, foram inseridas nas estruturas bases de *Schiff* hidroxiladas possibilitando a potencialização da atividade biológica dos derivados sintetizados.

Para obtenção dos derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis, foi utilizada a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre grupos azida e alcino, denominada “click”. Já as bases de *Schiff* foram obtidas através da reação de condensação entre uma amina primária e aldeídos fenólicos.

### 1.1 COMPOSTOS *N*-HETEROCÍCLICOS

Os compostos *N*-heterocíclicos, que incluem a classe das quinolinas e dos azóis, representam uma importante classe de moléculas orgânicas que constantemente despertam o interesse nas áreas de síntese e química medicinal. Os compostos *N*-heterocíclicos funcionalizados têm grandes aplicações na área de fármacos e agroquímicos. Como por exemplo, o voriconazol (antifúngico), a quinina (antimalárico), o metronidazol (antibiótico), e o imazaquim (herbicida) (figura 1). Devido à importância desses compostos, o desenvolvimento de novas abordagens sintéticas continua a ser uma área de pesquisa em extrema expansão (KOUZNETSOV, 2009).

Figura 1- Compostos *N*-heterocíclicos e atividades biológicas.

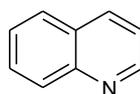


Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

### 1.1.1 Quinolinas

As quinolinas são compostos aromáticos com dois anéis, em que o átomo de carbono da posição 1 é substituído por um átomo de nitrogênio (figura 2). Alguns deles desempenham papel importante como antimaláricos, e vários de seus derivados apresentam uma ampla gama de propriedades farmacológicas como atividade anticancerígena, anti-HIV, anti-hipertensiva, antitubercular e no tratamento da doença de Alzheimer (ROSSITER et al., 2005).

Figura 2- Estrutura geral de uma quinolina.



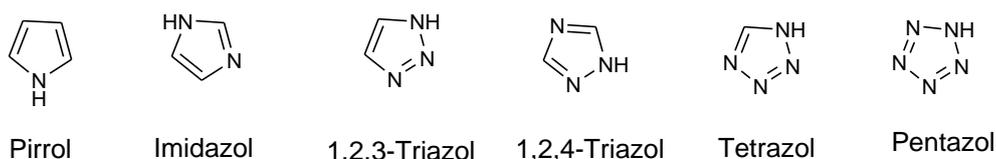
Quinolina

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

### 1.1.2 Azóis

Os azóis são heterociclos de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio como mostrado na figura 3.

Figura 3- Exemplo de azóis.



Fonte: ADAPTADO DE (MELO et al., 2006).

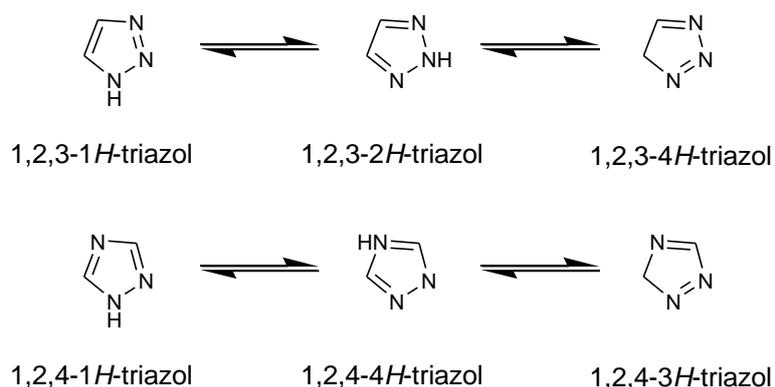
Dentre os azóis, destacam-se os triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, como, por exemplo, explosivos, agroquímicos e fármacos (MELO et al., 2006).

#### 1.1.2.1 Triazóis

Os triazóis são heterociclos de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio como substituintes e apresentam em sua estrutura seis elétrons  $\pi$  (MELO et al., 2006). Como todos os azóis, são compostos exclusivamente sintéticos, não existindo indicações que eles possam ser encontrados na natureza (MELO et al., 2006).

Tais compostos podem ser classificados como vicinais (1,2,3-triazóis) ou simétricos (1,2,4-triazóis), sendo que aqueles que não possuem substituição no átomo de nitrogênio podem se apresentar como três estruturas tautoméricas, os vicinais *1H*-1,2,3-, *2H*-1,2,3- e *4H*-1,2,3-triazol e os simétricos *1H*-1,2,4-, *4H*-1,2,4- e *3H*-1,2,4-triazol (figura 4).

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



Fonte: ADAPTADA DE (MELO et al., 2006).

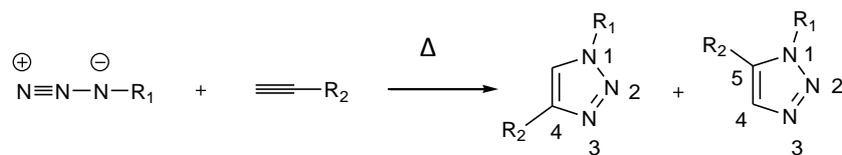
Essas substâncias possuem diversas aplicações na indústria, como corantes, branqueadores fluorescentes, fotoestabilizadores de polímeros, agentes de branqueamento ópticos, inibidores da corrosão, explosivos, agroquímicos e fármacos (TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002). Como fármaco destacam-se suas atividades fungicida, bactericida, antimicrobiana e anticâncer (MELO et al., 2006).

Como esses heterociclos não existem na natureza, são diversas as rotas sintéticas, clássicas ou mais recentes, que permitem a obtenção desses compostos.

## 1.2 REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

Um dos métodos de obtenção de compostos 1,2,3-triazólicos é através da cicloadição 1,3-dipolar entre grupos alcinos e azidos. Em 1967, Huisgen e colaboradores realizaram uma reação de cicloadição térmica entre esses grupos na ausência de catalisador no intuito de sintetizar 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. No entanto, essa metodologia exige altas temperaturas, longos tempos reacionais e leva a formação de mistura dos dois regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (esquema 1).

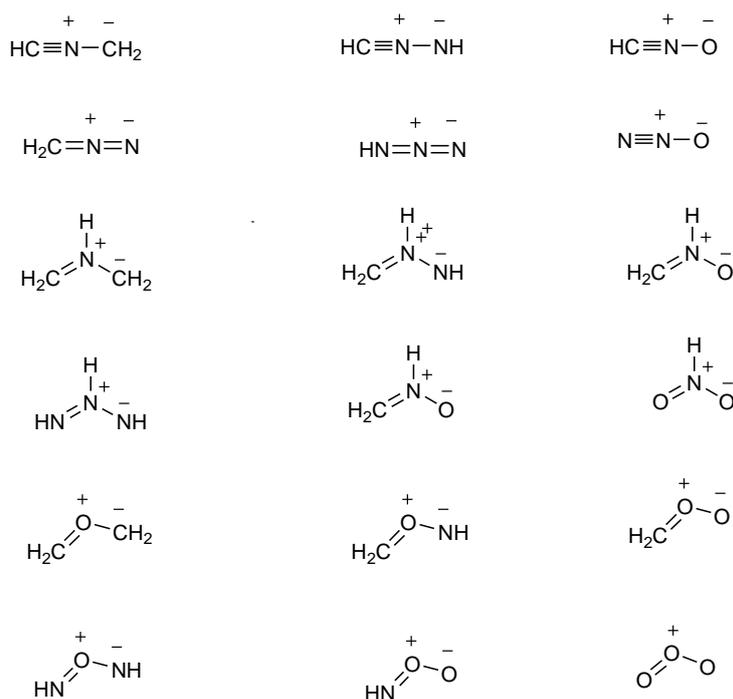
Esquema 1- Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.



Fonte: ADAPTADO DE (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

A cicloadição 1,3-dipolar ocorre sempre entre dois grupos, o 1,3-dipolo e o dipolarófilo. Na figura 5 são mostrados os 1,3-dipolos mais comuns, dentre eles destaca-se a azida que foi utilizada nesse trabalho. Essas substâncias variam quanto à estabilidade, em alguns casos devem reagir *in situ*, em outros, porém, podem ser isolados.

Figura 5- Estruturas químicas dos 1,3-dipolos mais comuns.



Fonte: ADAPTADO DE (FLEMIG, 2009).

A reação de cicloadição 1,3-dipolar ocorre quando o dipolo como o azido reage com sistema  $\pi$  do dipolarófilo como o alcino, em um processo concertado, ou seja, sem formação de intermediários, envolvendo um estado de transição de seis elétrons,

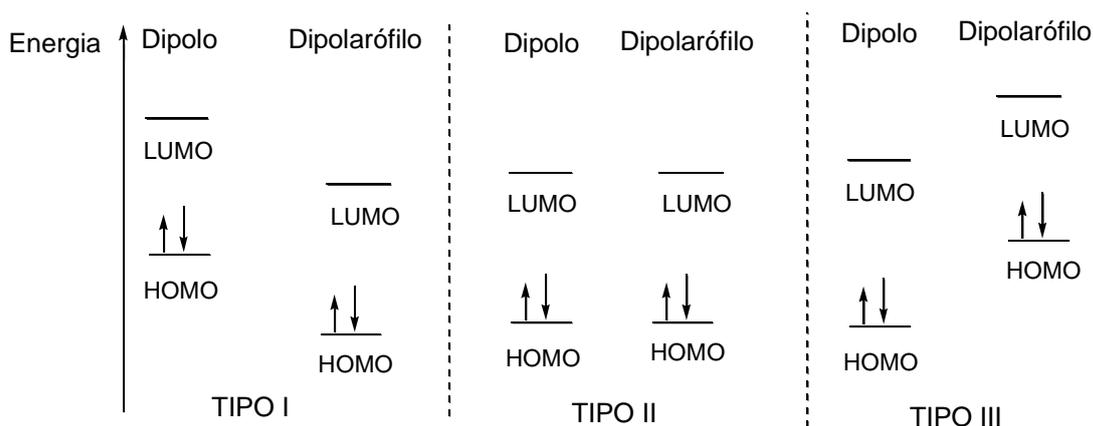
formando um ciclo-aduto. Pela Teoria do Orbital Molecular de Fronteira sabe-se que as interações mais importantes ocorrem entre o Orbital Molecular Desocupado de mais Baixa Energia (LUMO) de um reagente e o Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia (HOMO) do outro (figura 6). Por esse motivo, é possível que existam três combinações entre esses orbitais, são elas:  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}/\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$  (TIPO I),  $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}/\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$  (TIPO III) e a interação chamada TIPO II que ocorre quando a energia das combinações for muito parecida e ambas as interações são possíveis. A interação dominante depende da diferença de energia entre os pares de orbitais. (figura 7) (MELO et al., 2006; SANTOS, 2006).

Figura 6- Representação das interações dos orbitais de fronteira.



Fonte: ADAPTADO DE (CAREY; SUNDBERG, 2007)

Figura 7- Tipos de interações entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO em reações de cicloadição 1,3-dipolar.

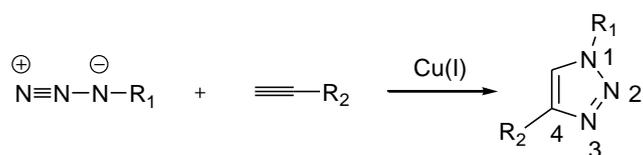


Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Em 2001 Sharpless e colaboradores deram início ao desenvolvimento do conceito da “click chemistry”. A “click” inclui reações regioseletivas, com rendimentos elevados, que geram subprodutos mais inofensivos, podendo ser removidos por métodos não cromatográficos. As características do processo incluem simples condições de reação, estabilidade frente a oxigênio e água, uso de água como solvente ou outros solventes de baixa toxicidade como o etanol. A purificação, normalmente pode ser por cristalização, destilação, filtração, entre outras (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

Diversos estudos foram realizados para tentar controlar a regioseletividade da reação de cicloadição entre azidas e alcinos formando os 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5-dissubstituídos realizada inicialmente por Huisgen (ROSTOVTSEV et al., 2002). Em 2002, as equipes de Sharpless e Meldal (ROSTOVTSEV et al., 2002; TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002), concomitantemente, utilizaram catalisadores de Cu(I), acelerando a reação de forma surpreendente. Além disso, a presença do catalisador levava à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído (esquema 2). Este tipo de reação foi denominada de Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC), e pode ser classificada dentro do conceito de “click”, pois o método resulta em altos rendimentos, utiliza condições de reação brandas e é de fácil elaboração (FREITAS et al., 2011).

Esquema 2- A reação CuAAC “click” chemistry.

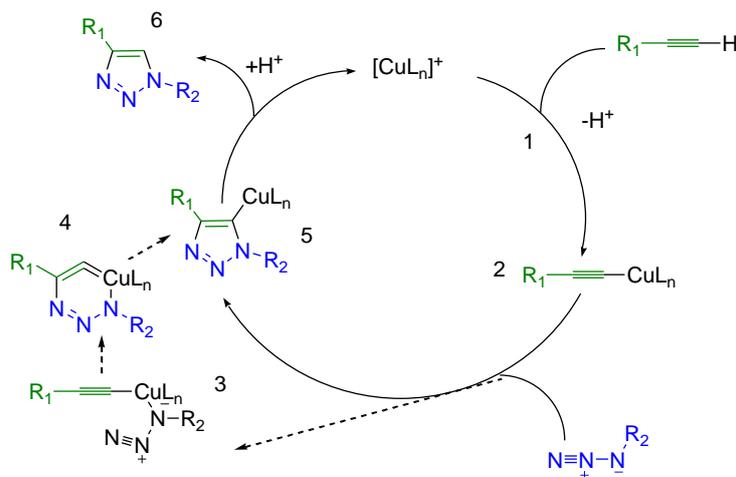


Fonte: ADAPTADO DE (FREITAS et al., 2011).

A explicação para a regioseletividade da reação é justamente a presença dos sais de Cu(I) no meio reacional. A proposta do ciclo catalítico feita por Sharpless é mostrada na figura 8. A primeira etapa se dá pela formação do acetileto de cobre, quando o alcino se coordena a espécie de Cu(I). Posteriormente ocorre a complexação do nitrogênio nucleofílico da azida com o cobre. Essa etapa é a responsável pela

regiosseletividade da reação, pois a velocidade de complexação da espécie Cu(I) com o nitrogênio nucleofílico é maior do que a velocidade de adição na tripla ligação. Em seguida, o intermediário **3** sofre uma cicloadição, formando um estado de transição de seis membros que, posteriormente, através da contração do anel fornece o triazol **5**. Ao final, fechando o ciclo catalítico, ocorre a regeneração do  $[\text{LnCu}]^+$  e a formação do produto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído, **6** (HIMO et al., 2004).

Figura 8- Ciclo catalítico proposto por Sharpless.



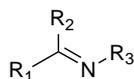
Fonte: ADAPTADA DE (HIMO et al., 2005).

### 1.3 BASES DE SCHIFF

As bases de *Schiff* (figura 9), comumente conhecidas como iminas, são compostos orgânicos formados a partir de uma condensação reversível entre uma amina primária e um aldeído ou cetona, sob condições específicas (DA SILVA, CLEITON M. et al., 2011). Essas bases são assim denominadas em homenagem ao químico alemão Hugo Schiff, quem primeiramente as sintetizou em 1864 (MEYER; JOINER; STODDART, 2007).

Na indústria, essas iminas possuem diversas aplicações como catalisadores, corantes e pigmentos, estabilizadores de polímeros, inibidores de corrosão e fármacos (KAJAL et al., 2013) (ALI; NAIMI-JAMAL; DEKAMIN, 2013)(ALI; NAIMI-JAMAL; DEKAMIN, 2013; KAJAL et al., 2013).

Figura 9- Estrutura química geral de uma base de *Schiff*.

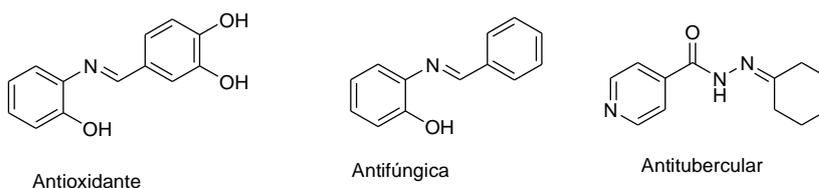


R<sub>1</sub> = H; alquila; arila.  
R<sub>2</sub> = H; alquila; arila.  
R<sub>3</sub> = alquila; arila.

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Como fármaco destacam-se as atividades: antimicrobiana (DA SILVA, CLEITON M. et al., 2011) (KUMAR et al., 2010), antitubercular (HEARN *et al.*, 2009), antioxidante (LU et al., 2012), e antifúngica (DA SILVA, CLEITON M et al., 2011). Na figura 10 são apresentadas algumas bases de *Schiff* e suas respectivas atividades biológicas.

Figura 10- Estruturas químicas e atividade biológica de bases de *Schiff*.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

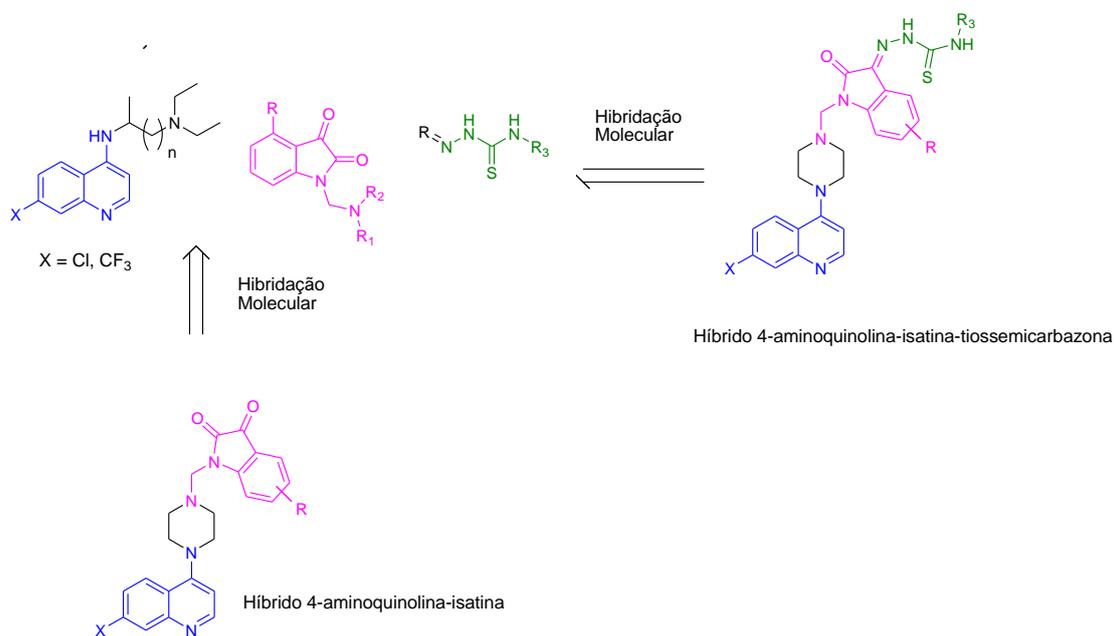
#### 1.4 HIBRIDAÇÃO MOLECULAR

A hibridação molecular é uma estratégia que vem sendo largamente utilizada na química medicinal e pode ser realizada através da junção de diferentes grupos farmacofóricos ou de fármacos distintos. Independente da forma em que for realizada a hibridação molecular, a nova molécula produzida passa a ser chamada de híbrido, o qual frequentemente apresenta maior afinidade e eficácia que os compostos que lhe deram origem (ARAÚJO et al., 2015).

A hibridação molecular é uma estratégia que vem sendo largamente utilizada na química medicinal e pode ser realizada através da junção de diferentes grupos farmacofóricos ou de fármacos distintos. Independente da forma em que for realizada a hibridação molecular, a nova molécula produzida passa a ser chamada de híbrido, o qual frequentemente apresenta maior afinidade e eficácia que os compostos que lhe deram origem (ARAÚJO et al., 2015).

Um exemplo de hibridação molecular através de grupos farmacofóricos é a síntese dos híbridos 4-aminoquinolina-isatina e 4-aminoquinolina-isatina-tiossemicarbazona preparados por Solomon e colaboradores que se mostraram promissores no desenvolvimento de uma nova classe de agentes anticâncer (Figura 11).

Figura 11- Planejamento de compostos híbridos entre quinolinas, isatinas e tiossemicarbazonas.

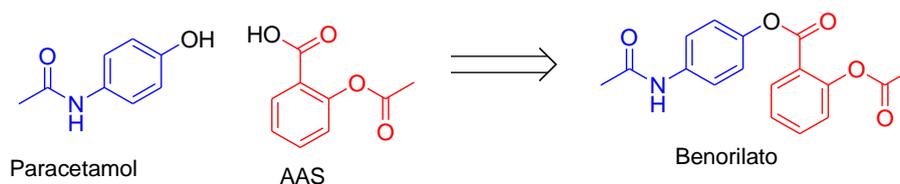


Fonte: ADAPTADO DE (SOLOMON; HU; LEE, 2010).

Já um exemplo de hibridação molecular através da junção de fármacos distintos é a síntese do benorilato, um fármaco anti-inflamatório, analgésico e antipirético, obtido

mediante reação entre o cloreto de ácido acetilsalicílico, que é um derivado do ácido acetilsalicílico -AAS- (anti-inflamatório, analgésico e antipirético) e o paracetamol (analgésico e antipirético) mostrado na figura 12 (ARAÚJO et al., 2015).

Figura 12- Obtenção do benorilato através da hibridação molecular.



Fonte: ADAPTADO DE (ARAÚJO et al., 2015).

Através da técnica da hibridação molecular podem-se alcançar três objetivos distintos:

a) **sinergismo de ação farmacológica:** obtenção do híbrido através da junção de fármacos inteiros ou apenas os grupos farmacofóricos que atuam em alvos distintos, mas que apresentam a mesma atividade farmacológica com intuito de incrementar uma única atividade farmacológica por vias distintas (ARAÚJO et al., 2015).

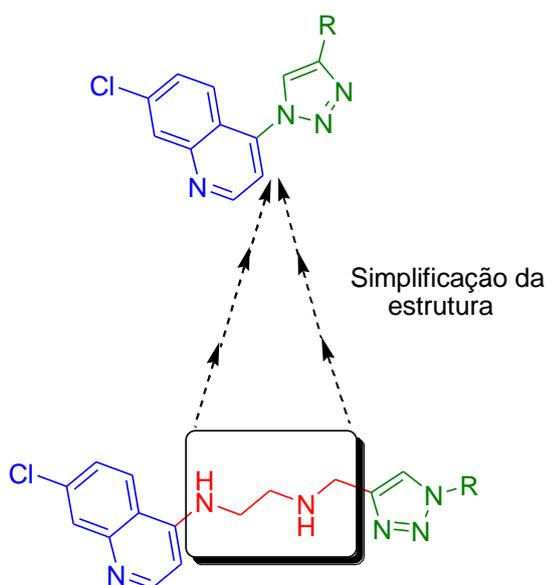
b) **terapia de dupla ação farmacológica:** obtenção do híbrido através da junção de fármacos, ou grupos farmacofóricos, com atividades biológicas diferentes, porém interligadas com o quadro patológico do enfermo com intuito de que sejam exercidas duas ações farmacológicas distintas (ARAÚJO et al., 2015).

c) **modulação de efeitos secundários indesejáveis:** obtenção de um híbrido modulador onde um dos fármacos (ou grupo farmacofórico) minimiza ou anula efeitos secundários causados pelo fármaco (ou grupo farmacofórico) que irá desempenhar a ação terapêutica (ARAÚJO et al., 2015).

## 2 JUSTIFICATIVA

A partir da conhecida atividade antimalárica das quinolinas e seus derivados e do amplo espectro de aplicações biológicas dos triazóis, mais especificamente de derivados quinolínicos conjugados a triazóis separados por um espaçador alquildiamínico obtidos em nosso laboratório (figura 12), a justificativa deste trabalho se baseia no estudo da obtenção de novos derivados sem o espaçamento entre os anéis quinolínico e triazólico (esquema 3).

Esquema 3- Estratégia de obtenção dos novos derivados quinolínicos conjugados a triazóis.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

### 3 OBJETIVOS

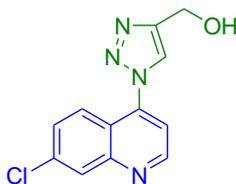
#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo deste trabalho foi a preparação, caracterização e avaliação biológica em malária e leishmaniose de derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis através da CuAAC e posterior conjugação de bases de *Schiff* fenólicas.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparação do derivado quinolínico conjugado a 1,2,3-triazol **1**.

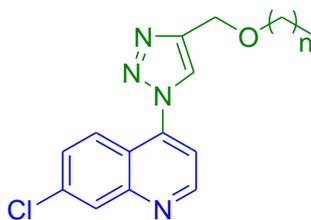
Figura 13- Estrutura do derivado **1**.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

- Preparação de derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis contendo em sua estrutura uma cadeia alifática longa **3a-e**.

Figura 14- Estrutura geral dos derivados **3a-e**.

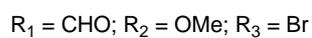
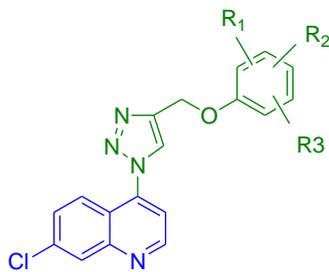


$n = 5, 9, 11, 13$  ou  $15$

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

- Preparação de derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis e aldeídos aromáticos **5a-e**.

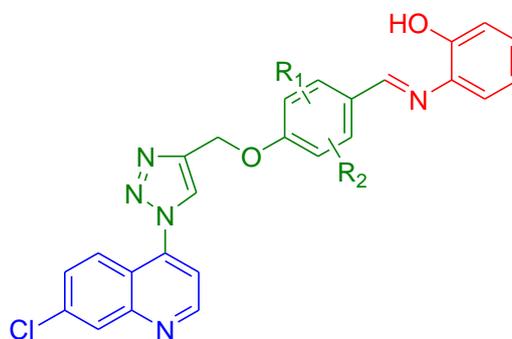
Figura 15- Estrutura geral dos derivados **5a-e**.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

- Preparação de derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis e bases de *Schiff* aromáticas **6a-d**.

Figura 16- Estrutura geral dos derivados **6a-d**.

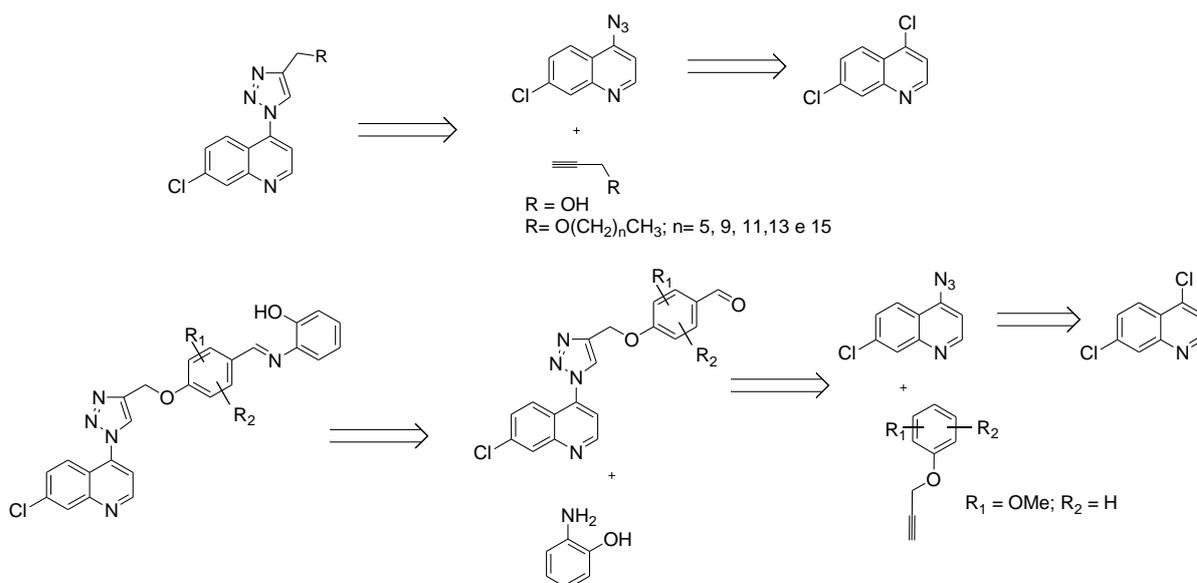


- Avaliação biológica dos compostos sintetizados em crescimentos de parasitos (leishmania e malária).

## 4 METODOLOGIA

A figura 17 apresenta a análise retrossintética das sínteses dos derivados quinolínicos conjugados à 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Os derivados que contém cadeias alifáticas longas foram sintetizados através da reação “click” entre a 4-azido-7-cloroquinolína e diferentes alcinos. O 4-azido-7-cloroquinolína por sua vez, foi obtido a partir da reação entre 4,7-dicloroquinolína e azida de sódio. Já os derivados que contém bases de *Schiff* foram sintetizados via reação de condensação entre os derivados que contém aldeídos aromáticos e 2-aminofenol. Os derivados que contém aldeídos fenólicos foram sintetizados via reação de cicloadição [3+2] entre o 4-azido-7-cloroquinolína e diferentes alcinos aromáticos.

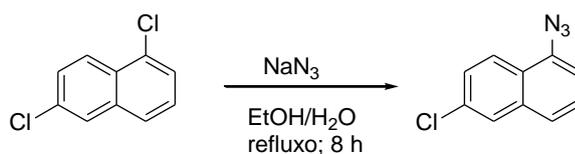
Figura 17 - Análise retrossintética dos compostos almejados.



Fonte 1: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

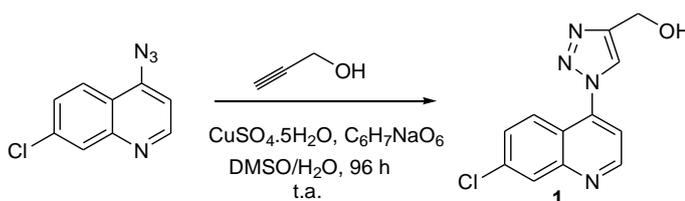
O esquema 3 apresenta a proposta de síntese para obtenção do 4-azido-7-cloroquinolína, que é o dipolo precursor de todas as reações de cicloadição [3+2] deste trabalho (KAMIYA et al., 1980).

Esquema 4- Preparação do 4-azido-7-cloroquinolina.



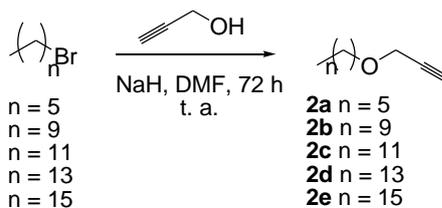
Fonte: ELABORADA PELA PÓPRIA AUTORA.

Para a formação dos derivados quinolínicos conjugados à 1,2,3-triazóis1,4-dissubstituídos foi utilizada a reação CuAAC. A obtenção do derivado **1** está demonstrada no esquema 5 (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

Esquema 5- Preparação do derivado **1**.

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

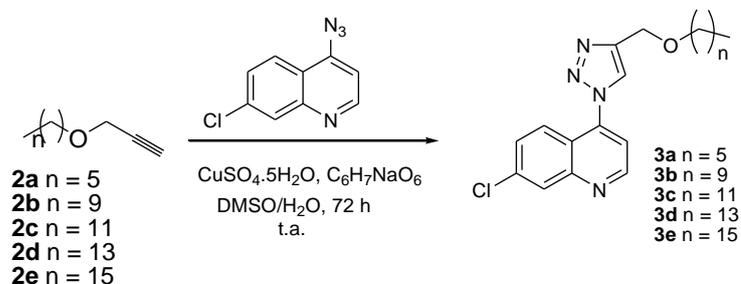
Para obtenção dos alcinos **1a-e** foi utilizada a reação de substituição nucleofílica bimolecular entre haletos de aquila e álcool propargílico mostrada no esquema 6 (PINTÉR et al., 2009).

Esquema 6- Preparação dos alcinos **2a-e**.

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

O esquema 7 apresenta a metodologia de obtenção dos derivados **3a-e** também sintetizados via reação de cicloadição [3+2].

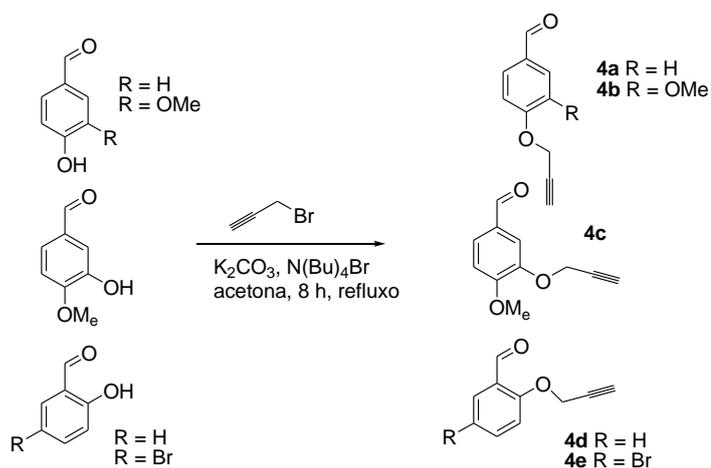
Esquema 7- Preparação dos derivados **3a-e**.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

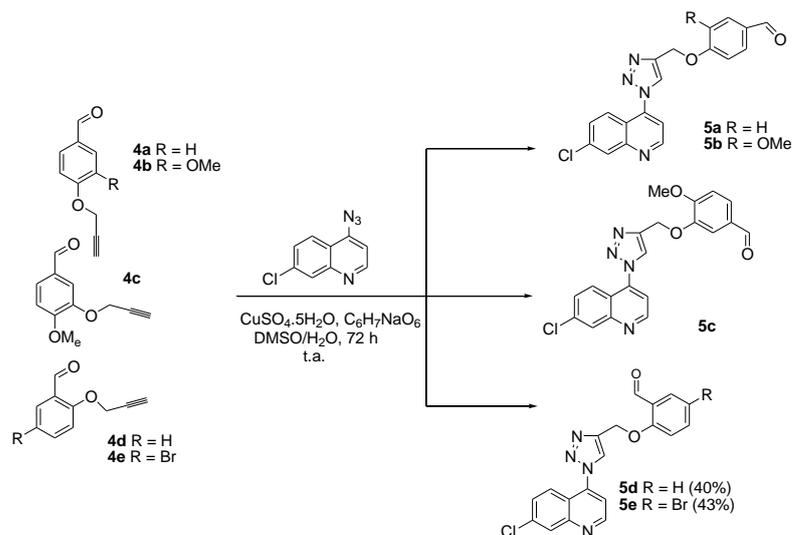
Assim como os compostos **2a-e**, os alcinos **4a-e** também foram obtidos via reação de substituição nucleofílica bimolecular entre aldeídos fenólicos e brometo de propargila como mostrado no esquema 8 (SCHIMLER; HALL; DEBBERT, 2013).

Esquema 8- Preparação dos alcinos **4a-e**.



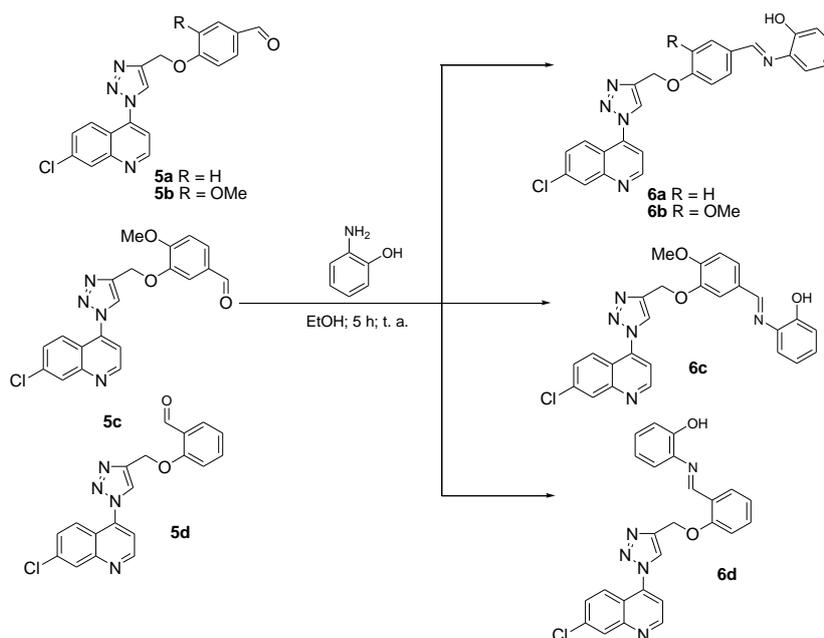
Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No esquema 9 é apresentada a obtenção dos derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis contendo aldeídos aromáticos **5a-e**.

Esquema 9- preparação dos derivados **5a-e**.

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Já os derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis conectados a bases de *Schiff* **6a-d** foram obtidos através da reação de condensação entre os derivados sintetizados **5a-d** e 2-aminofenol (esquema 10).

Esquema 10- Preparação dos derivados **6a-d**.

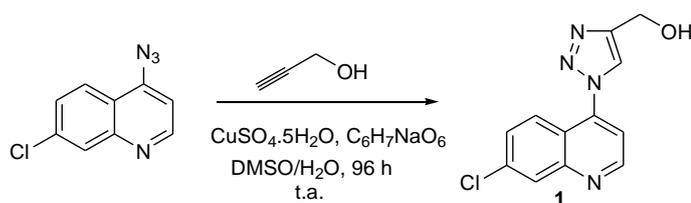
Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO DERIVADO QUINOLÍNICO CONJUGADO A 1,2,3-TRIAZOL 1

O derivado desejado foi sintetizado através da reação entre o 4-azido-7-cloroquinolina e álcool propargílico na presença de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , que é o catalisador da reação e ascorbato de sódio, que reduz os íons  $\text{Cu(II)}$  a  $\text{Cu(I)}$  em  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$  (esquema 11). O composto **1** foi isolado através de cromatografia em coluna na forma de um sólido amarelo com 40% de rendimento e apresentou um valor de P.F igual a  $162,7^\circ\text{C}$ . O composto foi caracterizado por faixa de fusão, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia no IV.

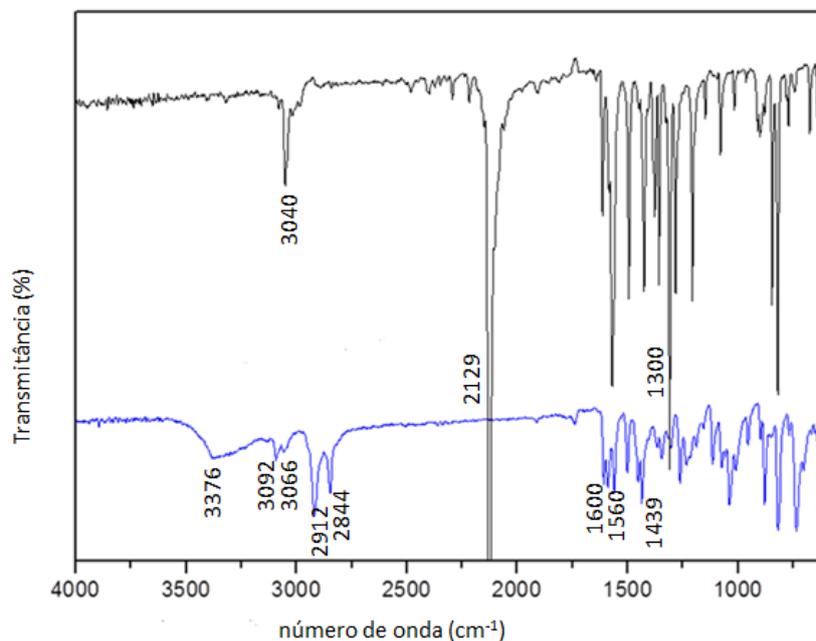
Esquema 11- Preparação do derivado **1**.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Na figura 18 são apresentados os espectros de absorção no infravermelho do 4-azido-7-cloroquinolina e do composto **1**. A evidência que sugere a formação do composto almejado é a ausência da banda em  $2129\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao estiramento da ligação  $\text{N}=\text{N}$  característico de azidas. O espectro no I.V. do composto **1** apresenta ainda: uma banda em  $3376\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação  $\text{O}-\text{H}$  de álcoois; bandas na região de  $3092\text{-}2844\text{ cm}^{-1}$  características do estiramento das ligações  $\text{Csp}^2\text{-H}$  de compostos aromáticos e de deformação axial  $\text{C}-\text{H}$  alifático; e bandas na região entre  $1600$  e  $1439\text{ cm}^{-1}$  que correspondem aos estiramentos das ligações  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N}$  de compostos heterocíclicos.

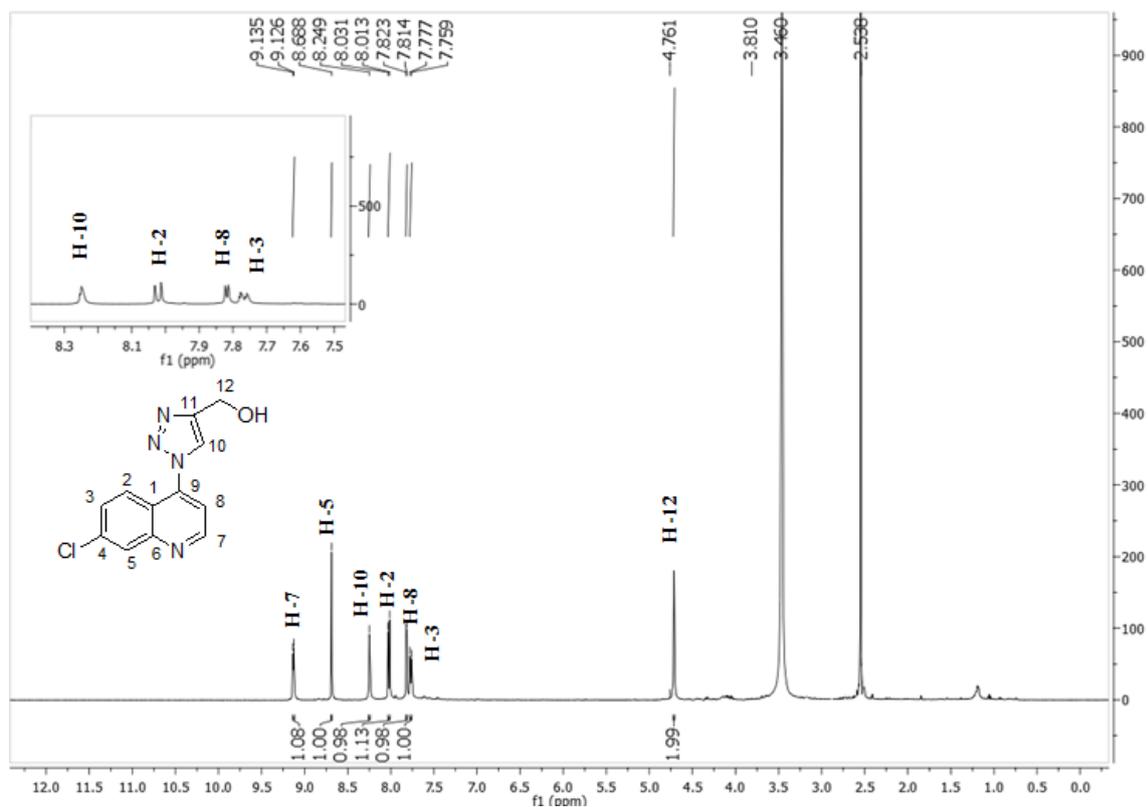
Figura 18- Espectros de absorção no infravermelho do 4-azido-7-cloroquinolina e do derivado **1**.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (figura 19) do composto **1** observou-se sinais entre  $\delta$  9,13 e 7,76 ppm correspondentes aos prótons da porção quinolínica da molécula: um duplete com  $J= 4,5$  referente ao hidrogênio H-7; um simpleto referente ao hidrogênio H-5; e três dupletos com  $J= 9,0$  Hz,  $J= 4,5$  e  $J= 9,0$  Hz referentes aos hidrogênios H-2, H-8 e H-3, respectivamente. Nesta região aparece, ainda, a principal evidência da obtenção do composto desejado: um simpleto em  $\delta$  8,24 referente ao hidrogênio do anel triazólico H-10. Além destes, observou-se ainda um simpleto em  $\delta$  4,76 correspondente aos prótons metilênicos H-12.

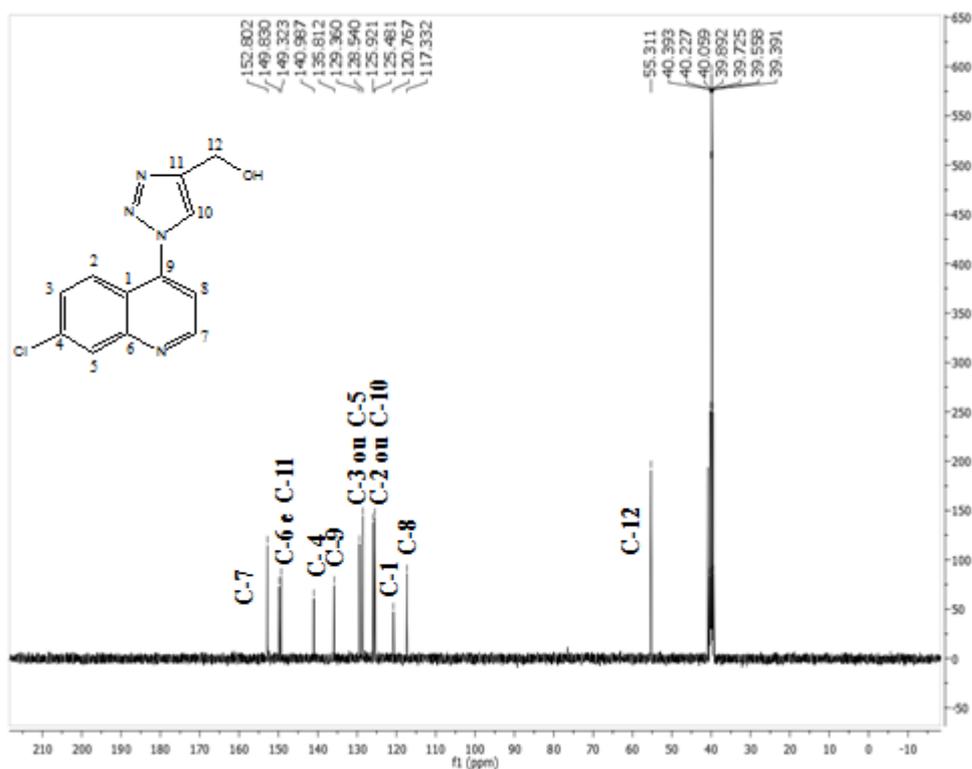
Figura 19- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1** (figura 20) observou-se os nove sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico C-1 a C-9 na região entre  $\delta$  153,1 e 117,9 ppm. Além destes, observou-se ainda os sinais dos carbonos do anel triazólico C-10 e C-11 que aparecem em  $\delta$  126,1 (ou  $\delta$  126,3) e  $\delta$  150,1 respectivamente e um sinal em  $\delta$  56,4 referente ao carbono metilênico C-12.

Figura 20- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

## 5.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS CONJUGADOS A 1,2,3-TRIAZÓIS DE CADEIA LONGA **3a-e**.

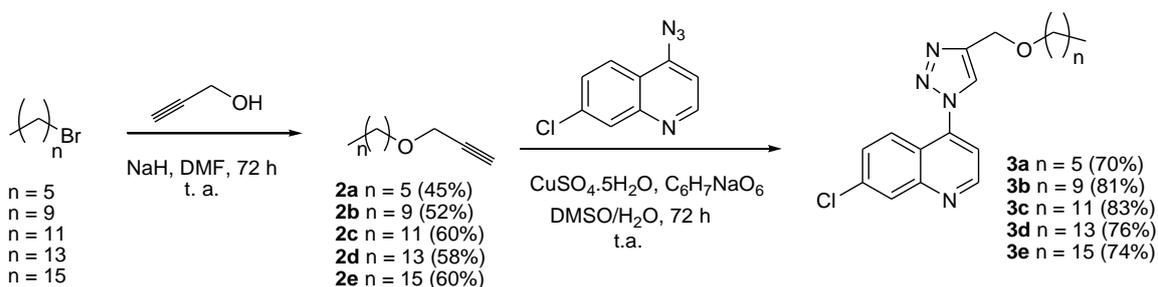
Para a síntese dos derivados desta classe, primeiramente foram preparados seis intermediários, que são cinco alcinos (compostos **2a-e**) e um derivado de quinolina, o 4-azido-7-cloroquinolina. Os alcinos foram preparados a partir da reação dos respectivos haletos orgânicos com álcool propargílico. Neste processo, utilizou-se NaH para desprotonação da hidroxila do álcool propargílico e DMF como solvente, mantendo-se a mistura reacional sob agitação constante à t. a. por 72 h (PINTÉR et al., 2009). Após purificação por extração líquido-líquido, os alcinos (compostos **1a-e**) foram obtidos como óleos em rendimentos que variaram entre 52 e 60% (esquema 12).

Já o derivado 4-azido-7-cloroquinolina foi preparado a partir da reação da 4,7-dicloroquinolina em presença de azida de sódio utilizando uma mistura de EtOH/H<sub>2</sub>O

como solvente, mantendo-se a mistura reacional sob agitação constante em refluxo por 8 h. Após a remoção do solvente e purificação por extração líquido-líquido, a azida final foi obtida como um sólido com rendimento igual a 92% (KAMIYA et al., 1980).

Uma vez isolados, os derivados alcinos foram submetidos à reação de formação do triazol na presença do 4-azido-7-cloroquinolina,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , que é o catalisador da reação e ascorbato de sódio, que reduz os íons  $\text{Cu(II)}$  a  $\text{Cu(I)}$  em  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$  (esquema 12). Os compostos **3a-e** foram isolados através de cromatografia em coluna em rendimentos satisfatórios (70-83%). O composto **3a** foi obtido como sólido branco e os demais como sólidos amarelos. Todos os compostos foram caracterizados por faixa de fusão, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia no infravermelho. Devido à similaridade das estruturas, escolheu-se o composto **3c** para a discussão sobre a caracterização espectroscópica desses derivados.

Esquema 12- Preparação dos derivados **3a-e**.



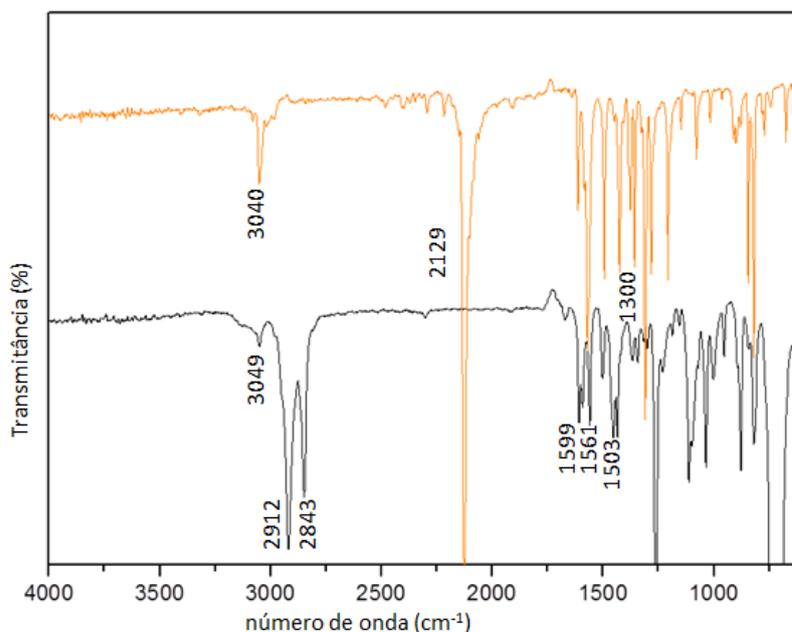
Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

A figura 21 mostra os espectros de absorção no infravermelho dos compostos 4-azido-7-cloroquinolina e do derivado **3c**. Novamente, a evidência que sugere a formação do triazol desejado é o desaparecimento da banda em  $2129\text{ cm}^{-1}$  no espectro do composto **3c**, banda que aparece no espectro do material de partida e que é referente ao estiramento da ligação  $\text{N}=\text{N}$  característica de azidas.

O espectro no I.V. do composto **3c** apresenta uma banda em  $3040\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação  $\text{Csp}^2\text{-H}$  de compostos aromáticos, absorções em  $2912$  e  $2843\text{ cm}^{-1}$  características de deformação axial  $\text{C-H}$  alifático, e bandas na região entre  $1500$  e

1599  $\text{cm}^{-1}$  que correspondem aos estiramentos das ligações C=C e C=N de compostos heterocíclicos.

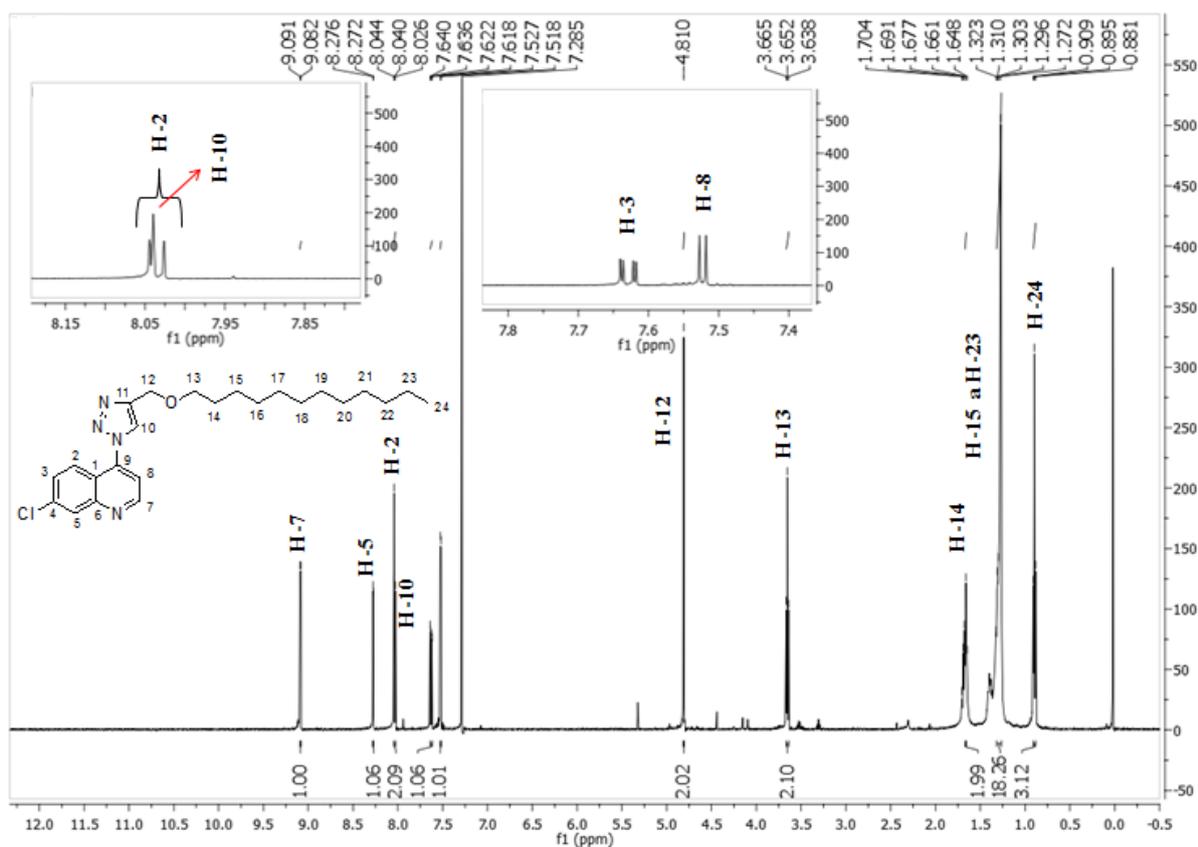
Figura 21- Espectros de absorção no infravermelho do 4-azido-7-cloroquinolina e do derivado **3c**.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (figura 22) do composto **3c** observou-se sinais entre  $\delta$  9,09 e 7,52 ppm correspondentes aos prótons da porção quinolinica da molécula: três dupletos com  $J= 4,5$  Hz,  $J= 2,0$  Hz e  $J= 9,0$  Hz referentes aos hidrogênio H-7, H-5 e H-2 respectivamente; um duplo duplete com  $J= 2,0$  Hz e  $J= 9,0$  Hz referente a H-3; um duplete referente a H-8 com  $J= 4,5$  Hz. Nesta região aparece, ainda, a principal evidência da obtenção do composto desejado: um simpleto em  $\delta$  8,03 referente ao hidrogênio do anel triazólico H-10. Além destes, observou-se ainda sinais entre  $\delta$  4,81 e  $\delta$  0,89 correspondentes aos prótons metilênicos (H-12 a H-23) e metílicos (H-24) da porção alifática da molécula.

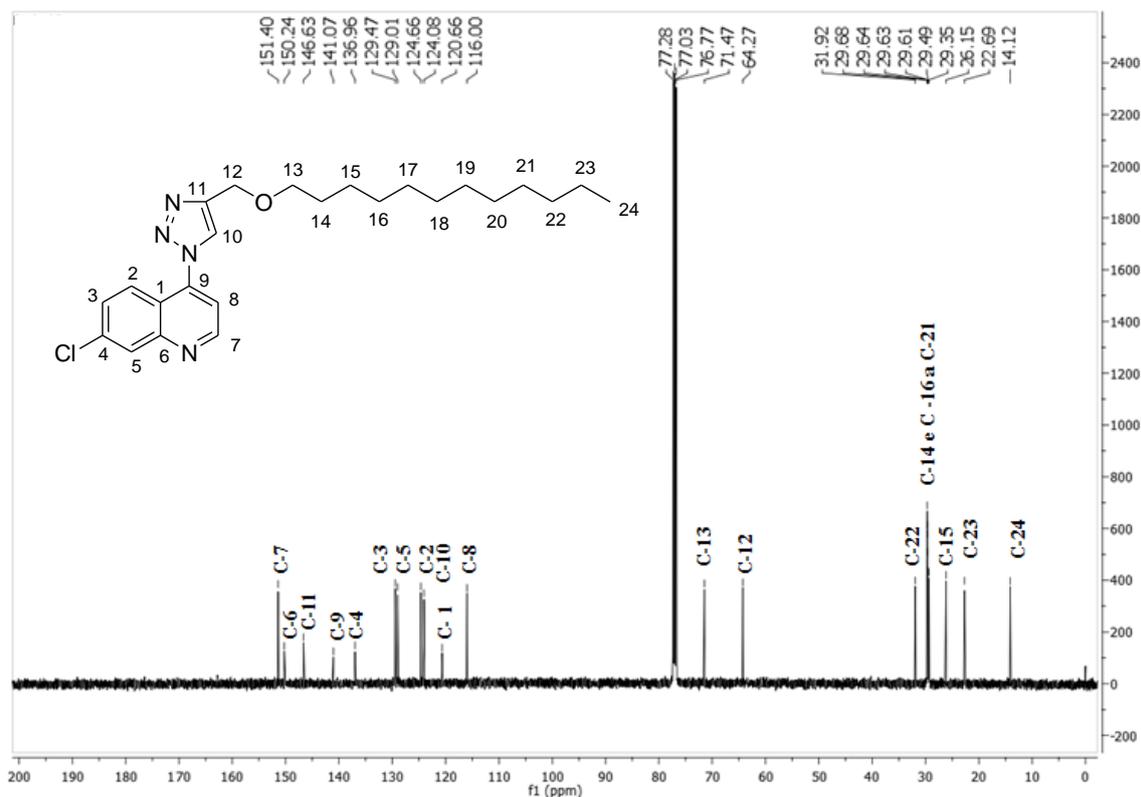
Figura 22- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3c** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **3c** (figura 23) observou-se os nove sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico C-1 a C-9 na região entre  $\delta$  151,4 e 116,0 ppm; os carbonos do anel triazólico C-10 e C-11 que aparecem em  $\delta$  124,1 e  $\delta$  146,6; dois sinais em  $\delta$  71,5 e 64,3 ppm referentes aos carbonos C-13 e C-12, um sinal em  $\delta$  31,9 ppm referente a C-22. Além disso, pode-se observar também sinais entre  $\delta$  29,7-29,4 ppm referentes aos os carbonos C-14, C-16 a C-21, além de sinais em  $\delta$  26,2, 22,7 e 14,1 ppm que correspondem aos carbonos C-15, C-23 e C-24 respectivamente.

Figura 23- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

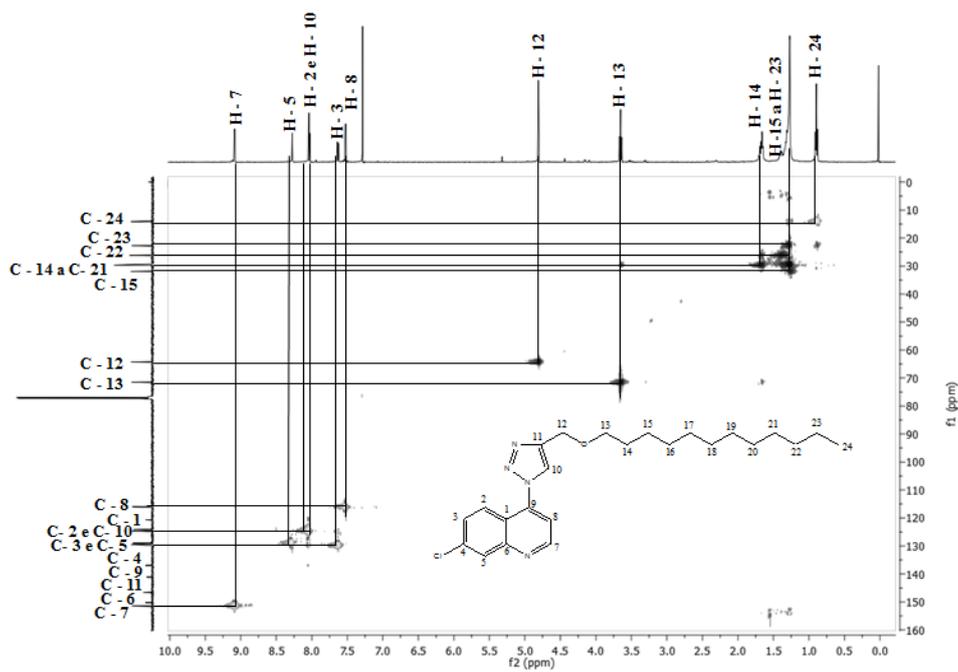


Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Para a total elucidação da estrutura do composto **3c** foram utilizadas as técnicas HSQC, que correlaciona  $^1J_{CH}$  e HMBC, que correlaciona  $^2J_{CH}$  e  $^3J_{CH}$ .

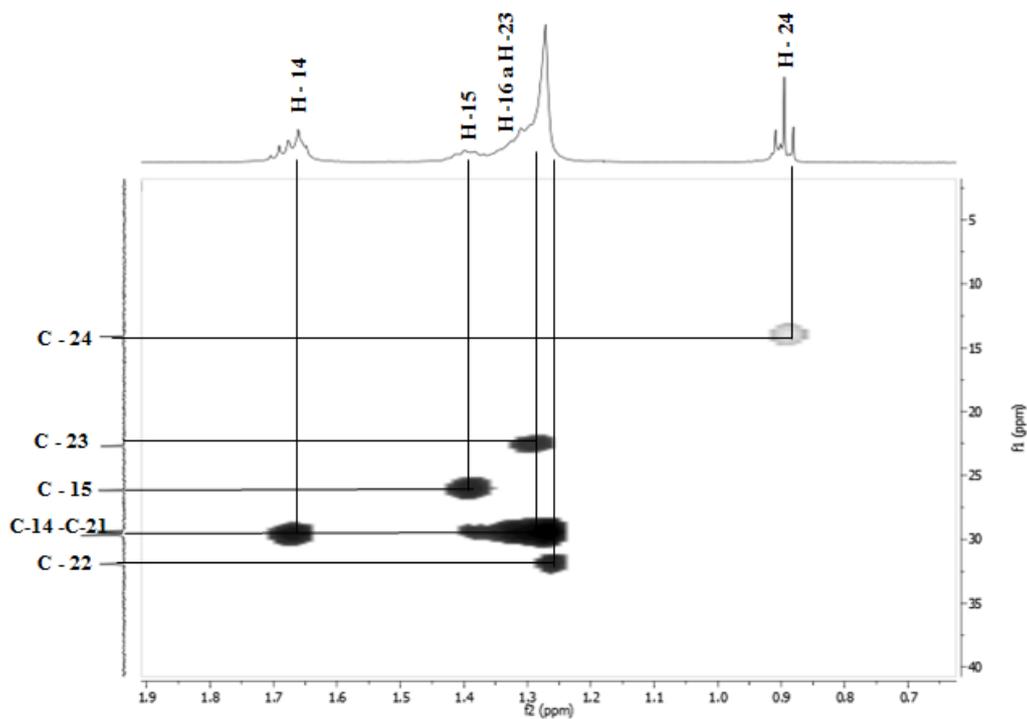
Através do mapa de contornos HSQC (figura 24) foi possível correlacionar os carbonos hidrogenados (C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-10, C-12 a C-24) e seus respectivos hidrogênios, confirmando a proposta inicial de atribuição dos sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Para melhor visualização dos sinais e suas atribuições será mostrada uma expansão da figura 16 na região de  $\delta 0,6-1,9$  ppm.

Figura 24- Mapa de contornos HSQC do composto **3c** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 25- Expansão do mapa de contornos HSQC do composto **3c** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

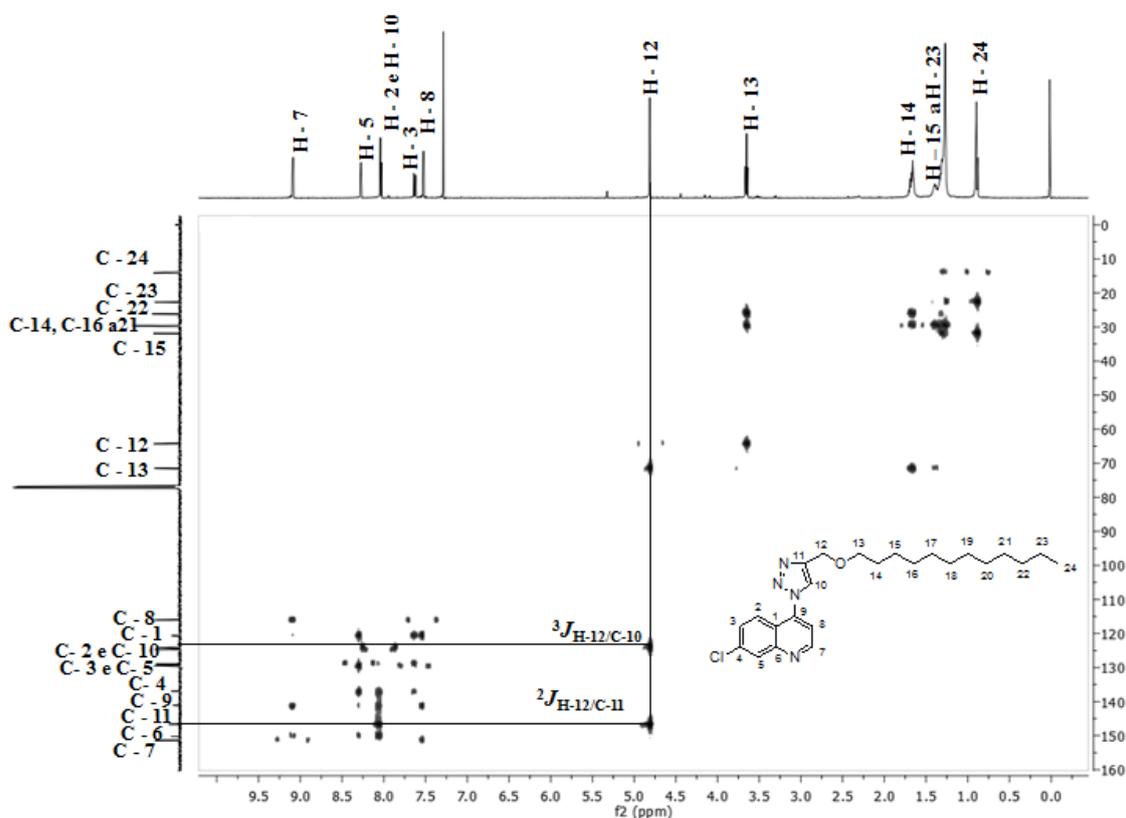


Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Já pelo mapa de contornos HMBC (figura 26) foi possível identificar os carbonos não hidrogenados (C-1, C-4, C-6, C-9 e C-11). Para facilitar a visualização dos sinais bem como as conseqüentes atribuições será apresentada uma expansão da figura 18 na região de  $\delta$  5,4-10,2 ppm.

O carbono C-11 (146,6 ppm) é o único dos carbonos não hidrogenados capaz de se correlacionar com o hidrogênio H-12 (em 8,03 ppm) e por isso é facilmente identificado devido a essa correlação.

Figura 26- Mapa de contornos HMBC do composto **3c** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

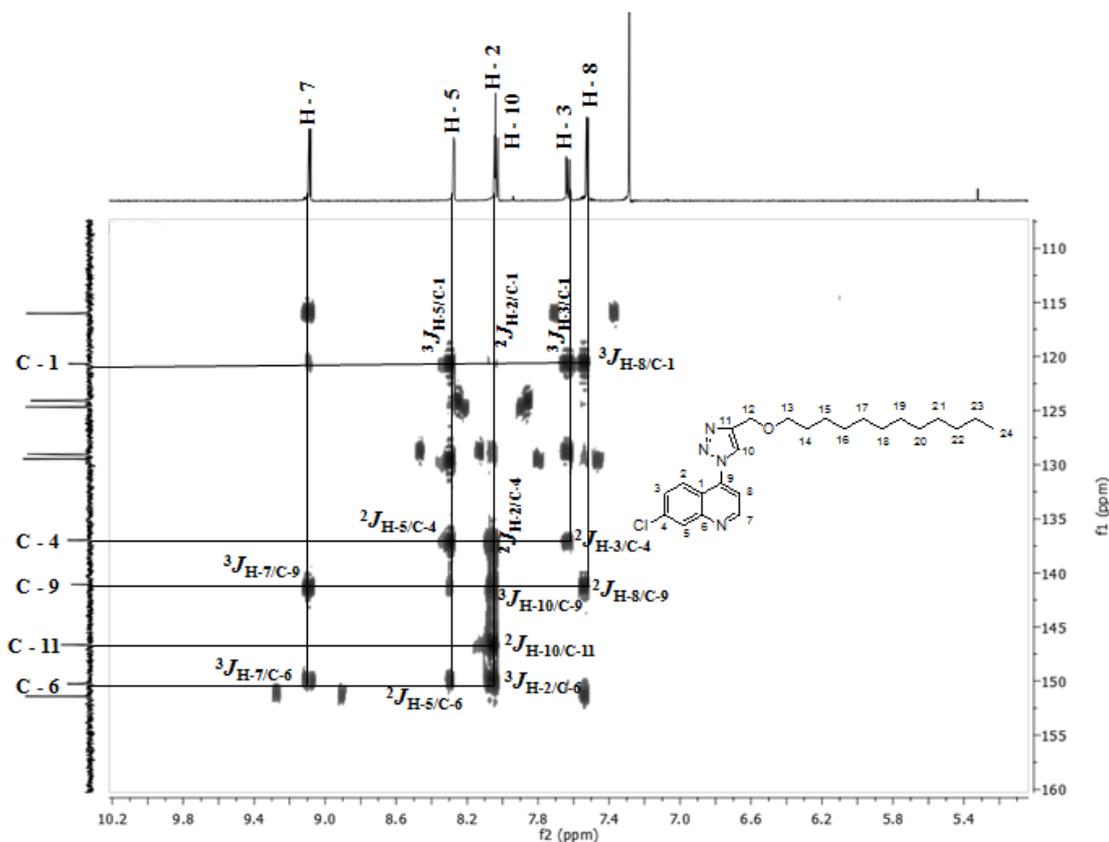


Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

A expansão do mapa de contornos HMBC (figura 27) permitiu a distinção dos carbonos C-1, C-4, C-6 e C-9. O carbono C-1 (em 120,7 ppm) correlaciona-se com os prótons H-5 (em 8,28 ppm), H-2 (em 8,04 ppm), H-3 (7,62 ppm) e H-8 (em 7,52 ppm). Já o carbono C-4 (em 137,0 ppm) correlaciona-se com H-5 (em 8,28 ppm), H-2 (em

8,04 ppm) e H-3 (em 7,62 ppm). Nota-se que entre os carbonos não hidrogenados, somente C-1 e C-4 poderiam se correlacionar com H-3, porém C-1 correlaciona-se também com H-8, por isso foi possível distinguir os dois carbonos. O carbono C-6 (em 150,2 ppm) correlaciona-se com H-7 (em 9,09 ppm), H-5 (em 8,28 ppm) e H-2 (em 8,04 ppm), e o carbono C-9 (em 141,1 ppm) apresenta correlações com H-7 (em 9,09 ppm), H-10 (em 8,03 ppm) e H-8 (em 7,52 ppm).

Figura 27- Expansão do mapa de contornos HMBC do composto **3c** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

As faixas de fusão dos derivados desta classe foram também determinadas e estão descritas na Tabela 1. É possível observar uma tendência dos valores das F.F. dos compostos, que vai aumentando à medida que o tamanho da cadeia alifática aumenta o que é justificado pelo aumento na intensidade das forças de London.

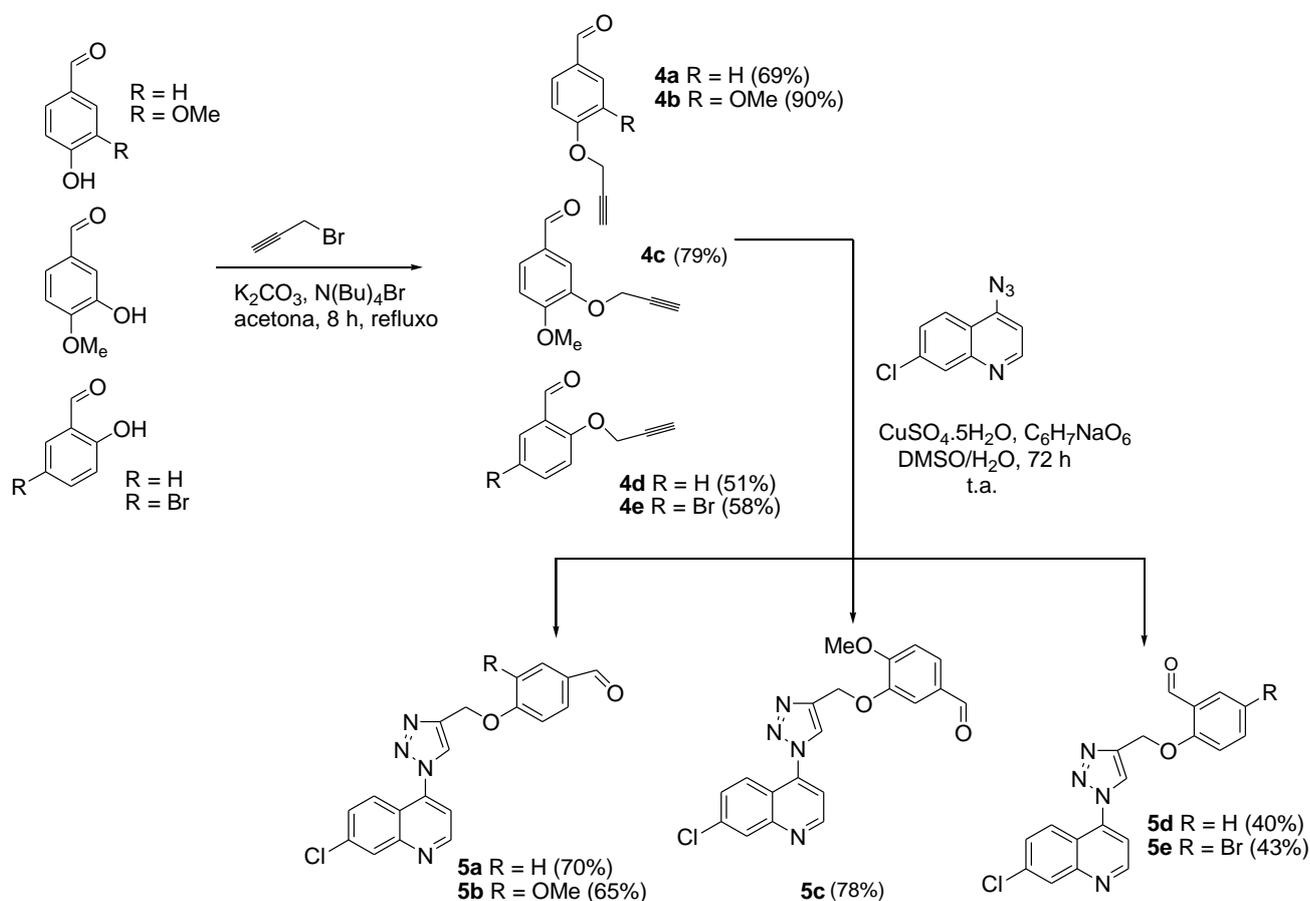
Tabela 1- Faixas de Fusão dos derivados **3a-e**.

COMPOSTOS	SOLVENTE	PF (°C)	Rf	CF	RENDIMENTO
<b>3<sup>a</sup></b>	DMSO/H <sub>2</sub> O	44,8	0,5	Sólido branco	70%
<b>3<sup>b</sup></b>	DMSO/H <sub>2</sub> O	50,9	0,6	Sólido amarelo	81%
<b>3<sup>c</sup></b>	DMSO/H <sub>2</sub> O	55,2	0,6	Sólido amarelo	83%
<b>3<sup>d</sup></b>	DMSO/H <sub>2</sub> O	63,4	0,7	Sólido amarelo	76%
<b>3<sup>e</sup></b>	DMSO/H <sub>2</sub> O	63,7	0,8	Sólido amarelo	74%

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

### 5.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS CONJUGADOS A 1,2,3-TRIAZÓIS E ALDEÍDOS AROMÁTICOS **5a-e**

Para a síntese dos derivados desta classe, primeiramente foram preparados cinco alcinos (compostos **4a-e**). Os alcinos foram preparados a partir da reação dos respectivos aldeídos fenólicos com brometo de propargila. Neste processo, utilizou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para desprotonação da hidroxila dos aldeídos fenólicos, N(Bu)<sub>4</sub>Br, que geralmente é utilizado como catalisador de transferência de fase, mas nesse caso foi utilizado para aumentar a solubilidade do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em acetona, utilizada como solvente da reação. A mistura reacional foi mantida em agitação constante em refluxo por 8 h (SCHIMLER; HALL; DEBBERT, 2013). Após purificação por extração líquido-líquido, os alcinos foram obtidos como sólidos em rendimentos de 69, 90, 79, 51 e 58% respectivamente (esquema 13). Neste caso pôde-se utilizar K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pka = 10,25) ao invés de NaH (pka = 35), pois os aldeídos fenólicos são mais ácidos (pka= 9,95) do que o álcool propargílico (pka do hidrogênio da hidroxila = 16), utilizado na síntese dos alcinos **2a-e**, uma vez que uma base só consegue desprotonar um ácido que possua pka menor que o pka da base.

Esquema 13- Preparação dos derivados **5a-e**.

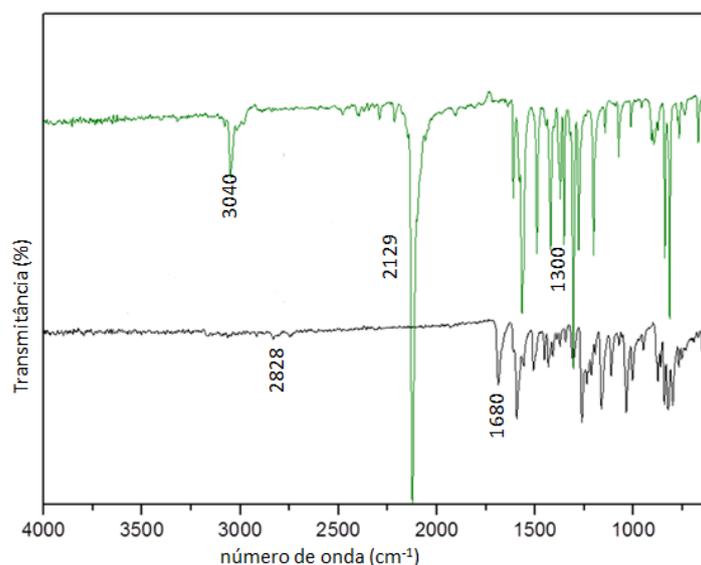
Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Uma vez isolados, os alcinos foram submetidos à reação de formação do triazol na presença do 4-azido-7-cloroquinolina,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e ascorbato de sódio em  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$  (esquema 13). Os compostos **5a-e** foram isolados através de cromatografia em coluna em rendimentos satisfatórios (40-78%). Todos os compostos desta classe foram obtidos na forma de sólido amarelo e caracterizados por faixa de fusão, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia no I.V.

Devido à similaridade das estruturas, escolheu-se o composto **5c** para exemplificar a discussão sobre a caracterização espectroscópica desses derivados.

Na figura 28 são apresentados os espectros de absorção no infravermelho do 4-azido-7-cloroquinolina e do composto **5c**. No espectro do derivado obtido cabe-se ressaltar três pontos: o primeiro é, como mostrado para os outros compostos, o desaparecimento da banda na região de  $2129\text{ cm}^{-1}$  que é característica do estiramento da ligação N=N de azidas; o segundo é a absorção na região de  $2828\text{ cm}^{-1}$  que é referente aos estiramentos das ligações Csp<sup>2</sup>-H; e, por fim, a banda em  $1680\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O de aldeído. Essa absorção tem como faixa característica  $1700\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$ . Neste caso ela aparece em um valor de número de onda menor, pois a carbonila do aldeído está conjugada a um anel aromático.

Figura 28- Espectro de absorção no infravermelho do composto **5c**.

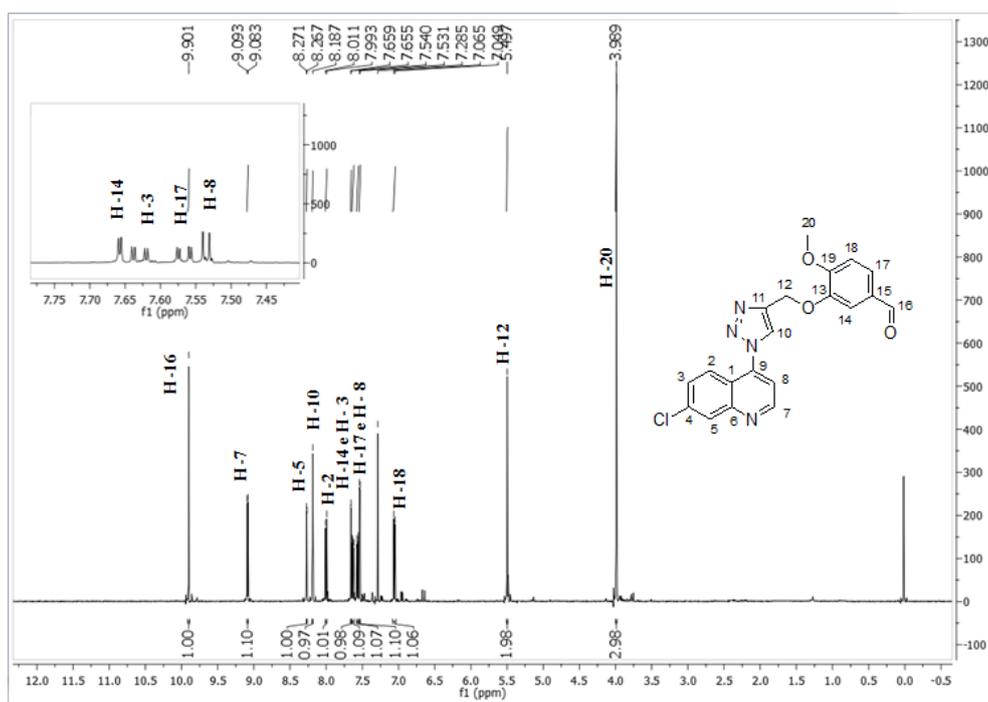


Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (figura 29) do composto **5c** observou-se um simpleto em  $\delta 9,90$  correspondente ao hidrogênio H-16; observou-se ainda sinais entre  $\delta 9,09$  e  $7,05$  ppm correspondentes aos prótons da porção quinolínica e aromática da molécula: seis dupletos com  $J = 5,0\text{ Hz}$ ,  $J = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J = 9,0\text{ Hz}$ ,  $J = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J = 4,5\text{ Hz}$  e  $J = 8,0\text{ Hz}$  referentes aos hidrogênio H-7, H-5, H-2, H-14, H-8 e H-18, respectivamente; dois duplos dupletos com  $J = 2,0\text{ Hz}$  e  $J = 9,0\text{ Hz}$  e  $J = 1,8\text{ Hz}$  e  $J = 8,3$  referentes a H-3 e H-17 respectivamente. Nesta região aparece, ainda, a principal evidência da obtenção do composto desejado, ou seja, a formação do anel triazólico: um simpleto em

$\delta$  8,19 referente ao hidrogênio do anel triazólico H-10. Além destes sinais, observaram-se ainda dois simpletos: um em  $\delta$  5,49 referente aos prótons metilênicos H-12 e um em  $\delta$  3,98 correspondente aos prótons metoxílicos H-20.

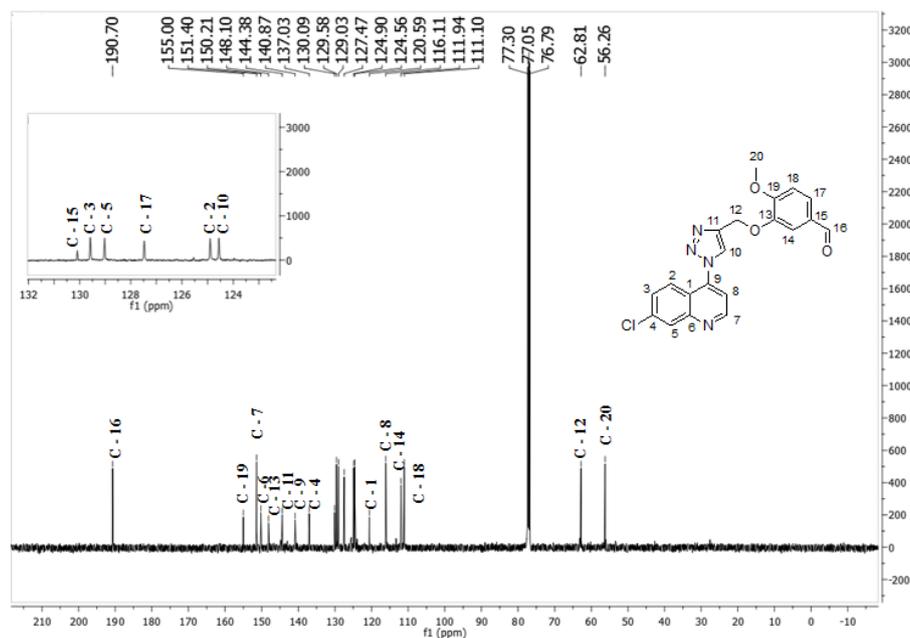
Figura 29- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5c** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **5c** (figura 30) observou-se um sinal em  $\delta$  190,7 característico de carbono de carbonila, referente ao C-16; observou-se ainda os nove sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico C-1 a C-9 na região entre  $\delta$  151,4 e 116,1 ppm; os carbonos do anel triazólico C-10 e C-11 que aparecem em  $\delta$  124,6 e 144,4 ppm; seis sinais referentes aos carbonos do anel aromático C-13, C-14, C-15, C-17 a C-19 que aparecem em  $\delta$  1481,1,  $\delta$  112,0,  $\delta$  130,1,  $\delta$  127,6,  $\delta$  111,1 e 155,0 ppm respectivamente. Além disso, observou-se também dois sinais em  $\delta$  62,8 e  $\delta$  56,3 referentes ao carbono metilênico C-12 e ao carbono metoxílico C-20.

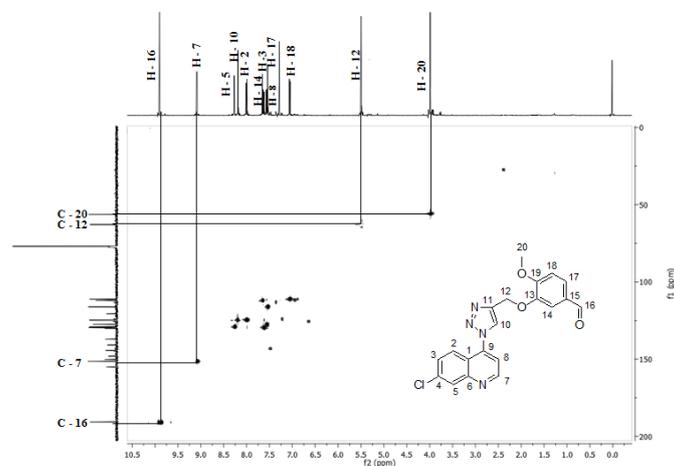
Figura 30- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5c** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

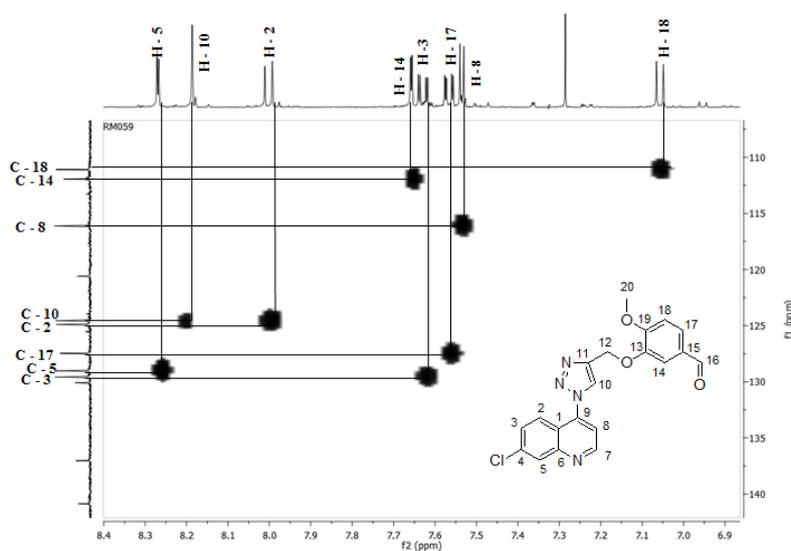
Para a total elucidação da estrutura de **5c** foram utilizadas as técnicas HSQC e HMBC. Através do mapa de contornos HSQC (figura 31) foi possível identificar os carbonos hidrogenados (C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-10, C-12, C-14, C-16, C-17, C-18 e C-20). Para a melhor correlação dos sinais foi feita uma expansão da figura 26 na região entre  $\delta$ 6,9-8,4.

Figura 31- Mapa de contornos HSQC do composto **5c** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 32- Expansão do mapa de contornos HSQC do composto **5c** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

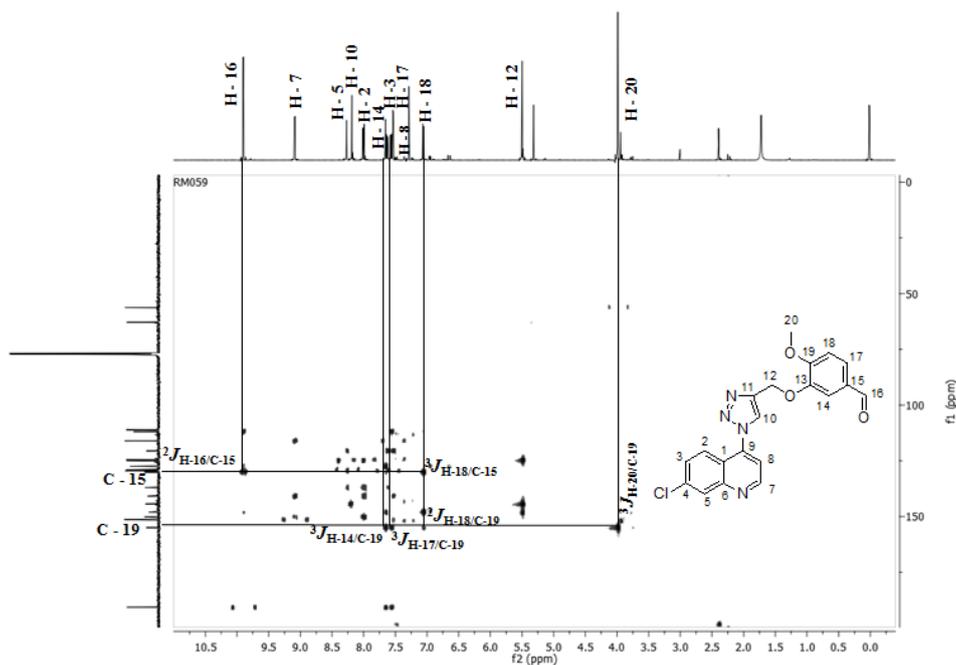


Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Através do mapa de contornos HMBC (figura 33) foi possível distinguir os carbonos não hidrogenados (C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-13, C-15 e C-19). Para melhor elucidação foi feita uma expansão da figura 28 na região entre  $\delta$ 3,5-11,0.

O carbono C-19 (em 155,0 ppm) correlaciona-se com H-17 (em 7,57 ppm) e é o único que se correlaciona com os hidrogênios metoxílicos H-20 (em 3,98 ppm), e por esse motivo foi facilmente identificado. Além do carbono C-19, o único carbono não hidrogenado que se correlaciona com o hidrogênio H-17 (em 7,57 ppm) é o carbono C-15 (em 130,1 ppm).

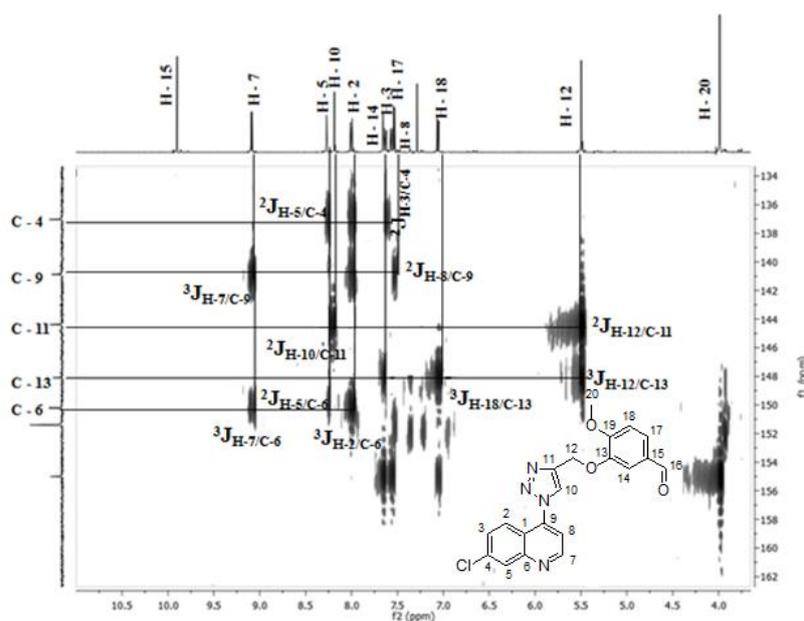
Figura 33- Mapa de contornos HMBC do composto **5c** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

O carbono C-13 (em 148,1 ppm) apresenta correlação com os hidrogênios H-12 (em 5,49 ppm), H-14 (em 7,65 ppm) e H-18 (7,05 ppm); o carbono C-11 (em 144,4 ppm) é o único que correlaciona-se apenas com os hidrogênios H-10 (em 8,18 ppm) e H-12 (em 5,49 ppm). Já o carbono C-9 (em 140,8 ppm) correlaciona-se com os hidrogênios H-2 (em 8,00 ppm), H-7 (em 9,09 ppm), H-8 (em 7,53 ppm) e H-10 (em 8,18 ppm); os carbonos C-4 ( em 137,0) e C-6 (150,2 ppm) correlacionam-se com os hidrogênios H-2 (em 8,00 ppm) e H-5 (8,27 ppm), porém é possível diferenciá-los pois C-4 correlaciona-se com o hidrogênio H-3 (em 7,63 ppm) e o carbono C-6 se correlaciona com o hidrogênio H-7 (em 9,09 ppm); o carbono C-1 (em 120,6 ppm) correlaciona-se com os hidrogênios H-2 (em 8,00 ppm), H-3 (em 7,63 ppm), H-5 (em 8,27 ppm) e H-8 (em 7,53 ppm).

Figura 34- Expansão do mapa de contornos HMBC do composto **5c** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

As faixas de fusão dos derivados desta classe foram também determinadas e estão descritas na Tabela 2. Destaca-se aqui que os compostos **5b** e **5c** apresentaram a mesma faixa de fusão. Esses compostos são isômeros posicionais, porém tal fato não teria que acontecer obrigatoriamente.

Tabela 2- Faixas de Fusão dos compostos **5a-e**.

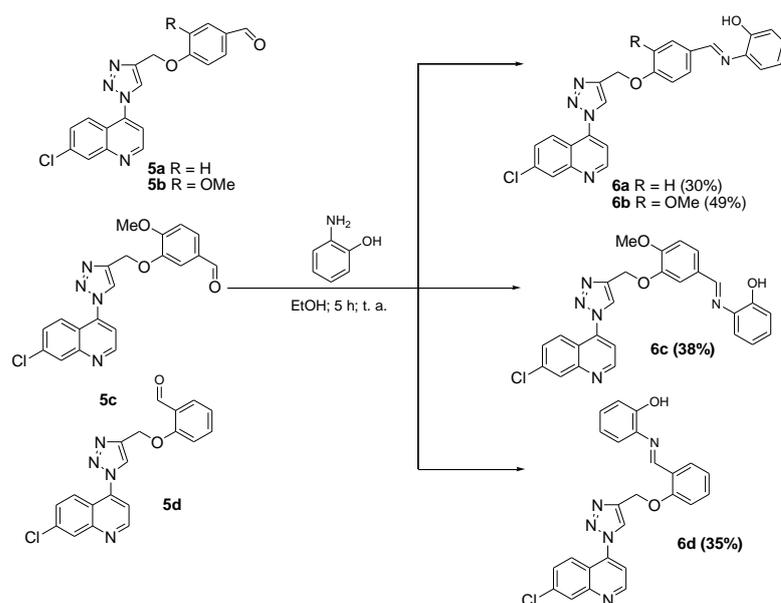
COMPOSTOS	SOLVENTE	PF (°C)	R <sub>f</sub>	CF	RENDIMENTO
5a	DMSO/H <sub>2</sub> O	188,8	0,5	Sólido amarelo	70%
5b	DMSO/H <sub>2</sub> O	96,0	0,6	Sólido amarelo	65%
5c	DMSO/H <sub>2</sub> O	96,0	0,6	Sólido amarelo	78%
5d	DMSO/H <sub>2</sub> O	245,4	0,6	Sólido amarelo	40%
5e	DMSO/H <sub>2</sub> O	243,4	0,6	Sólido amarelo	43%

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

#### 5.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS CONJUGADOS A 1,2,3-TRIAZÓIS E BASES DE *SCHIFF* AROMÁTICAS

Para a síntese dos derivados desta classe, reagiu-se os derivados sintetizados **5a-d** com 2-aminofenol em etanol, mantendo-se a mistura reacional sob agitação constante a temperatura ambiente por 5 h (esquema 14). Como observou-se a formação de precipitado, os compostos **6a-d** foram isolados por simples filtração do meio reacional em rendimentos que variaram de 30 a 49%. Neste caso, o cálculo do rendimento foi feito considerando, apenas, o sólido que precipitou. No entanto, verificou-se através do RMN de  $^1\text{H}$  que ainda havia produto na água mãe, o que causaria então um aumento no rendimento da reação. Todos os compostos desta classe foram obtidos como sólidos coloridos e caracterizados por faixa de fusão, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

Esquema 14- Preparação dos derivados **6a-d**.



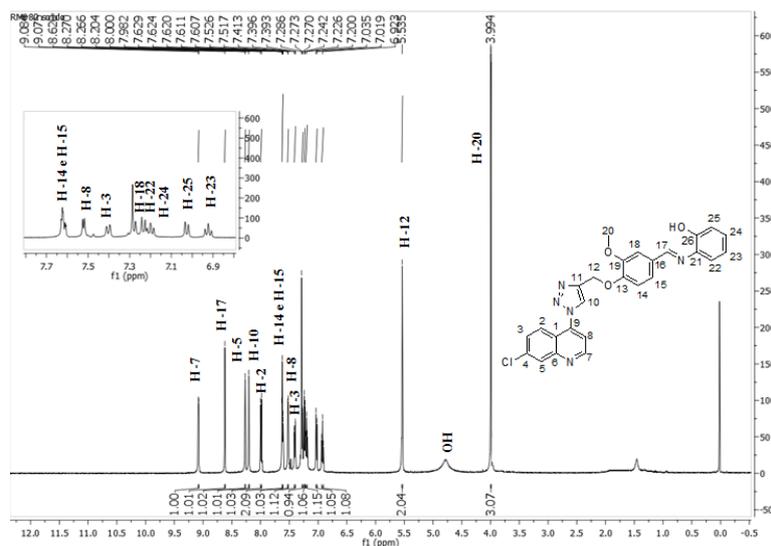
Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

O objetivo da formação das bases de *Schiff* introduzindo um grupo fenol à estrutura final foi analisar a atividade antiparasitária e uma possível ação antioxidante devido ao fato dessas bases possuírem um fragmento análogo ao resveratrol que é um conhecido antioxidante. Devido à similaridade das estruturas dos compostos finais

escolheu-se o composto **6b** para a discussão da caracterização espectroscópica desses derivados.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (figura 35) do composto **6b** destaca-se que um dos primeiros indícios que a reação ocorreu foi a ausência de um sinal em torno de 9,9 ppm que é característico de hidrogênios de aldeído, o que é um primeiro indício que a reação ocorreu; observou-se também sinais entre  $\delta$  9,08 e 7,40 ppm correspondentes aos prótons das porções quinolínica e triazólica da molécula: dois dupletos com  $J= 4,5$  Hz e  $J= 2,0$  Hz referentes aos hidrogênios H-7 e H-5 respectivamente; um simpleto em  $\delta$  8,20 referente ao próton H-10; dois dupletos com  $J= 9,0$  Hz e  $J= 4,5$  Hz referentes aos hidrogênio H-2 e H-8 respectivamente; um duplo duplete com  $J= 1,6$  Hz e  $J= 8,5$  Hz referente a H-3; além desses sinais, aparecem ainda nessa região um multipletto referente aos prótons H-14 e H-15 e um simpleto referente ao próton H-17 em 8,62 ppm, característico de hidrogênios de bases de *Schiff*, que é a principal evidência da obtenção do composto desejado. Além destes, observou-se ainda sinais entre  $\delta$  7,27 e  $\delta$  6,92 correspondentes aos prótons do anel aromático e do fenol: três dupletos com  $J= 1,5$  Hz,  $J= 8,0$  Hz e  $J= 8,0$  Hz referentes aos hidrogênios H-18, H-22 e H-25; e dois tripletos ambos com  $J= 8,0$  Hz referentes aos hidrogênios H-24 e H-23. Observou-se ainda dois sinais em  $\delta$  5,54 e  $\delta$  3,99 referentes aos prótons metilênicos (H-12) e metoxílicos (H-20).

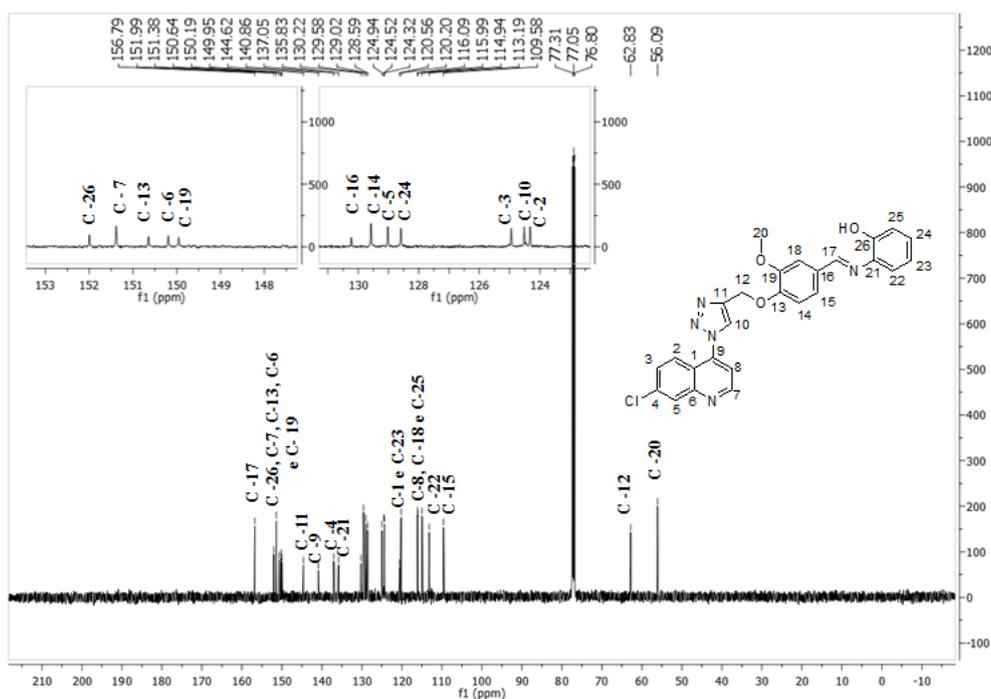
Figura 35- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6b** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (figura 36) do composto **6b** destaca-se também a ausência do sinal em torno de  $\delta$  190,8 característico de carbono de carbonila, o que também é uma evidência de que o composto desejado foi obtido; observou-se ainda um sinal em  $\delta$  156,8 referente ao carbono da ligação imínica C-17; Além disso, pode-se observar também os nove sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico C-1 a C-9 na região entre  $\delta$  151,3 e 116,1 ppm; os carbonos do anel triazólico C-10 e C-11 que aparecem em  $\delta$  124,5 e 144,6 ppm; seis sinais referentes aos carbonos do anel aromático C-13 a C-16, C-18 e C-19 que aparecem em  $\delta$  150,6,  $\delta$  129,0,  $\delta$  109,6,  $\delta$  130,2,  $\delta$  115,9  $\delta$  111,1 e 149,9 ppm respectivamente. Além destes, pode-se observar ainda seis sinais correspondentes aos carbonos do fenol C-21 a C-26 e dois sinais em  $\delta$  62,8 e  $\delta$  56,1 referentes ao carbono metilênico C-12 e ao carbono metoxílico C-20.

Figura 36- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6b** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

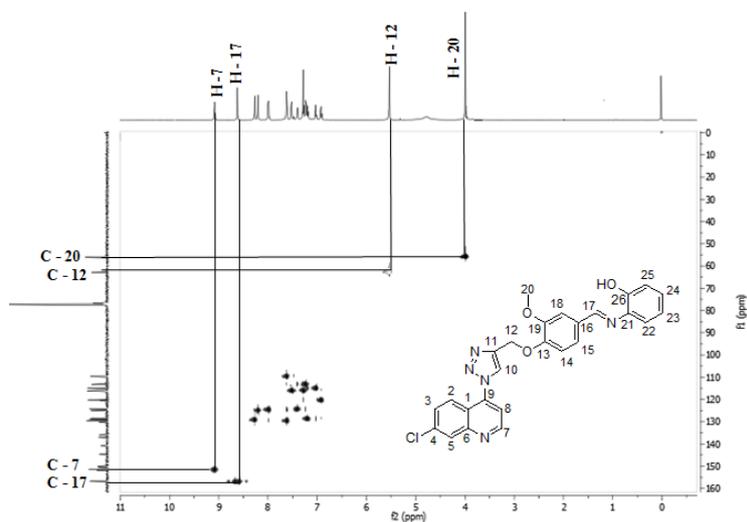


Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Para a total elucidação da estrutura de **6b** foram utilizadas as técnicas HSQC e HMBC. Através do mapa de contornos HSQC (figura 37) foi possível identificar os carbonos hidrogenados (C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-10, C-12, C-14, C-15, C-17, C-18,

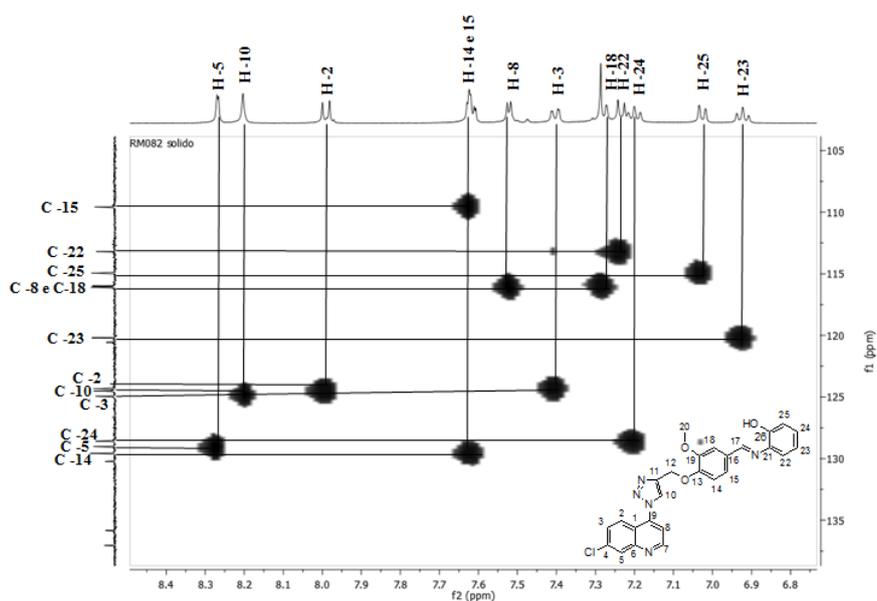
C-20 e C-22 a C-25). Para a melhor correlação dos sinais foi feita uma expansão da figura 32 na região entre  $\delta$ 6,8-8,4.

Figura 37- Mapa de contornos HSQC do composto **6b** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

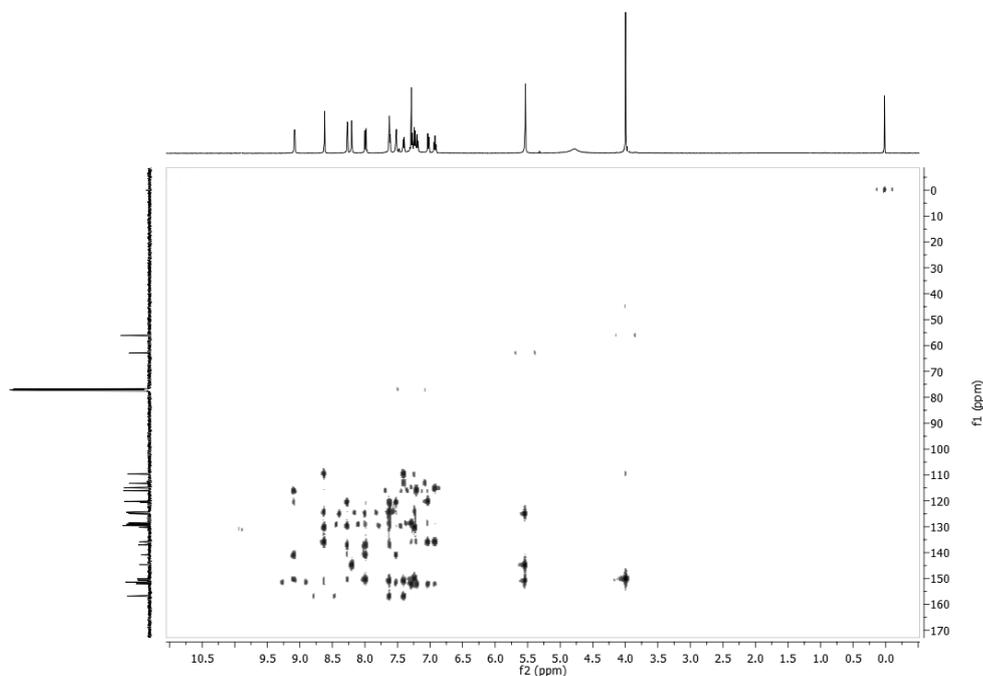
Figura 38- Expansão do mapa de contornos HSQC do composto **6b** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Utilizando o mapa de contornos HMBC (figura 39) foi possível distinguir os carbonos não hidrogenados (C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-13, C-16, C-19, C-21 e C-26). Para melhor elucidação foram feitas duas expansões da figura 34, uma entre  $\delta$ 3,9-5,8 (figura 35) e outra na região entre  $\delta$ 6,9-9,3 (figura 36).

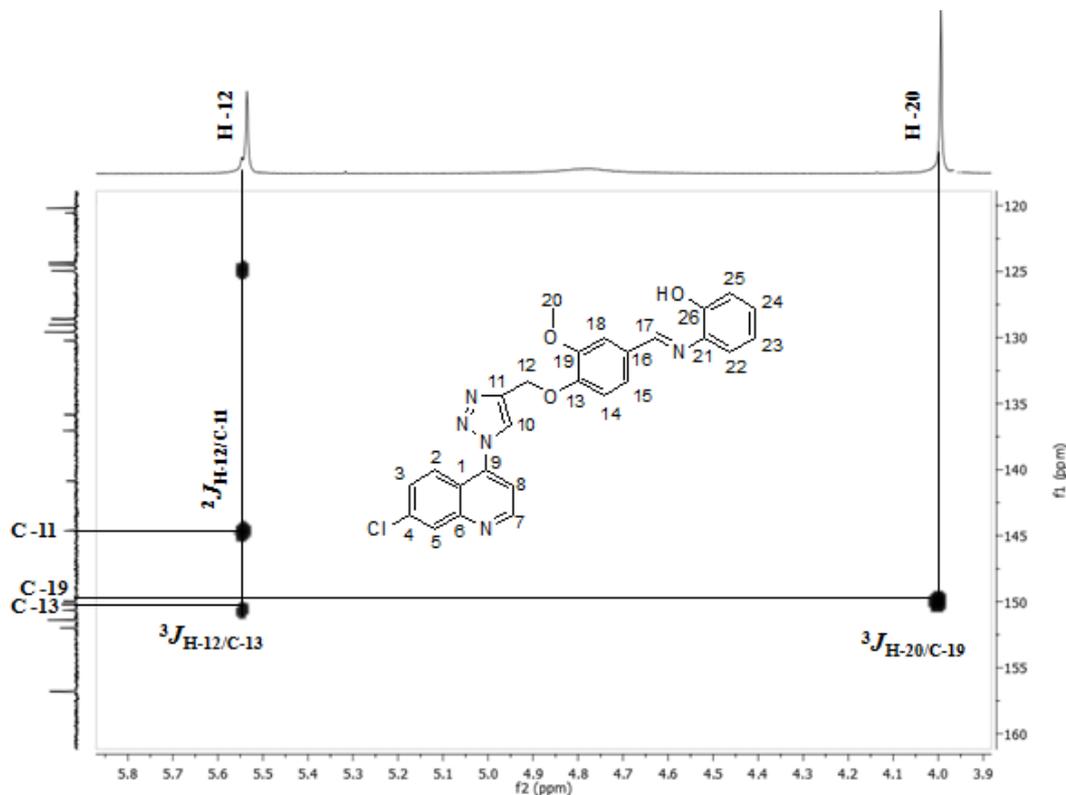
Figura 39- Mapa de contornos HMBC do composto **6b** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Os carbonos C-19, C-11 e C-13 são facilmente identificados, pois o primeiro é o único que se correlaciona com os hidrogênios metoxílicos H-20, o segundo correlaciona-se apenas com os hidrogênios metilênicos H-12 e o hidrogênio triazólico H-10. Além do carbono C-11, o único carbono não hidrogenado que se correlaciona com os hidrogênios metilênicos H-12 é o carbono C-13 (figura 40).

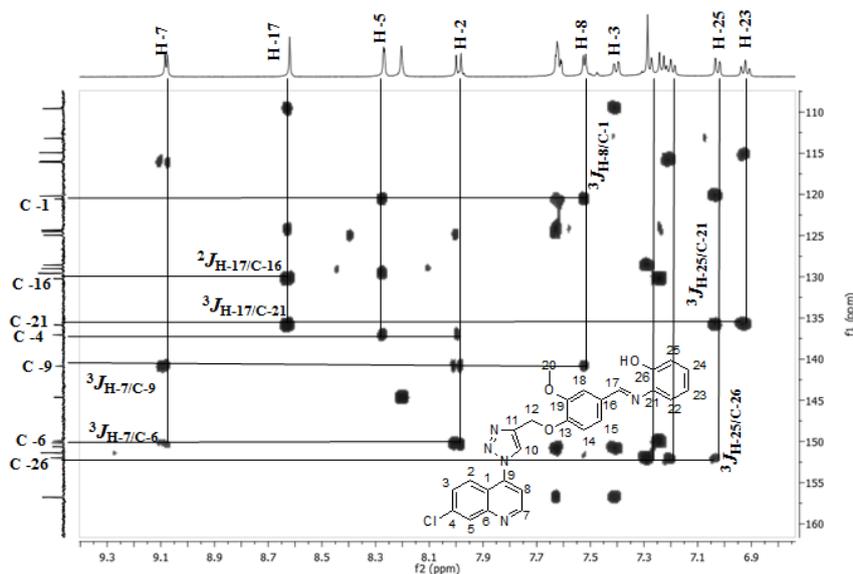
Figura 40- Expansão do mapa de contornos HMBC do composto **6b** na região entre  $\delta$ 3,9-5,8 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Dos carbonos que restaram (C-1, C-4, C-6, C-16, C-21 e C-26) os únicos que se correlacionam com o próton da imina (H-17) são os carbonos C-16 e C-21, porém o carbono C-21 correlaciona-se também com o hidrogênio H-25. Os únicos carbonos não hidrogenados que se correlacionam com o hidrogênio H-25, são os carbonos C-21 e C-26, então o carbono C-26 foi facilmente identificado. Para que os carbonos C-1, C-4 e C-6 fossem identificados bastou-se observar que o único que se correlaciona com o próton H-7 é o carbono C-6; o carbono C-1 correlaciona-se com o hidrogênio H-8, o que não ocorre para o carbono C-4 (figura 41).

Figura 41- Expansão do mapa de contornos HMBC do composto **6b** na região entre  $\delta$  6,9-9,3 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Na Tabela 3 são apresentadas as faixas de fusão dos derivados desta classe. Aqui temos dois pares de isômeros: os compostos **6a** e **6d** e **6b** e **6c**. O par de isômeros **6b/6c** apresenta valores de faixas de fusão muito próximas o que já não acontece para o par **6a/6d**.

Tabela 3- Faixas de Fusão dos compostos **6a-d**.

COMPOSTOS	SOLVENTE	PF (°C)	R <sub>f</sub>	CF	RENDIMENTO
<b>6a</b>	Etanol	182,3	0,6	Sólido laranja	30%
<b>6b</b>	Etanol	156,5	0,6	Sólido amarelo	49%
<b>6c</b>	Etanol	158,3	0,6	Sólido amarelo	38%
<b>6d</b>	Etanol	159,1	0,6	Sólido marrom	35%

Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

## 6 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

### 6.1 ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

Doenças parasitárias, conhecidas também como protozooses, são aquelas causadas ou transmitidas por protozoários. Os principais protozoários causadores de doenças no homem são os dos gêneros *Plasmodium*, *Trypanosoma* e *Leishmania* (MONZOTE; SIDDIQ, 2011). No presente trabalho foram realizados testes biológicos visando atividade antimalárica e leishmanicida de novos compostos sintéticos. Malária e Leishmanioses são protozooses cuja transmissão ocorre através de vetores e são responsáveis, ainda nos dias de hoje, por altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (SANTOS et al., 2012).

#### 6.1.1 Malária

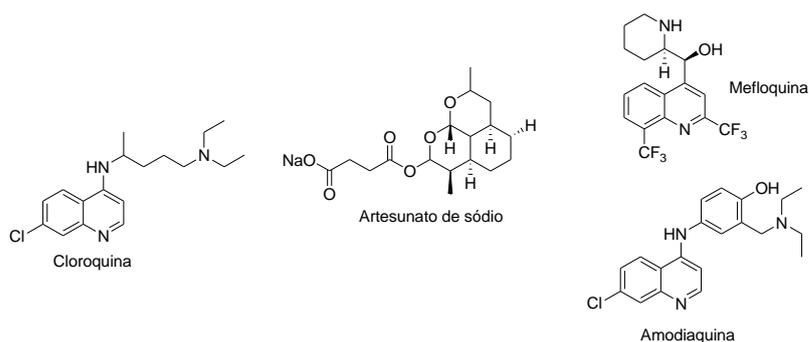
A malária é a principal protozoose que atinge áreas tropicais, principalmente regiões da Ásia, África e América Latina. Está presente em 99 países e ameaça metade da população mundial. No Brasil ela ocorre principalmente na região da Amazônia (DE SOUZA et al., 2011). Segundo Ministério da Saúde, em 2014 foi registrado 143.250 casos da doença.

Essa doença pode se apresentar nas formas aguda ou crônica e é causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium* que são transmitidos por fêmeas do mosquito do gênero *Anopheles* infectadas. São cinco espécies de *Plasmodium* que infectam os seres humanos: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. Knowlesi*. Destes, o *P. falciparum* é o mais perigoso, responsável por 90% das transmissões e o que causa maior mortalidade (MANDAL, 2014). Os principais sintomas da malária são febre, acompanhada ou não de outras manifestações como cefaleia, dores musculares, fraqueza, vômitos e diarreia, podendo levar o paciente a morte (DE SOUZA et al., 2011).

A escolha correta do fármaco a ser utilizado no tratamento ou prevenção da malária depende da espécie de *Plasmodium* causadora da infecção. Dentre os

medicamentos existentes, a cloroquina foi uma das substâncias antimaláricas mais utilizadas para a supressão e profilaxia da malária em muitas regiões endêmicas. Porém, este que sempre foi um dos tratamentos mais fáceis de utilizar e mais disponíveis tornou-se ineficaz após o surgimento da resistência do parasito, que chega a mais de 90% em algumas partes do mundo (figura 42) (CHIYANZU et al., 2005).

Figura 42- Estruturas químicas de fármacos utilizados no tratamento da malária.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Atualmente os tratamentos mais eficientes são medicamentos produzidos a partir da combinação de fármacos já existentes, como artesunato de sódio e mefloquina (SANTELLI et al., 2012) e artesunato com amodiaquina (Figura 42) (ZWANG et al., 2012).

#### 6.1.1.1 Parte Experimental

Os ensaios biológicos para determinação da atividade antimalárica de alguns dos compostos sintetizados neste trabalho foram realizados no Núcleo de Pesquisas em Parasitologia (NUPEP) pertencente ao Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob orientação da Profa. Dra. Clarice Abramo.

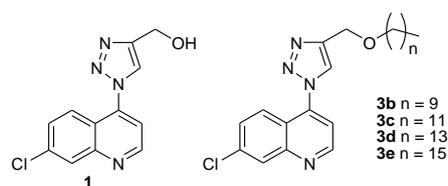
Os camundongos foram divididos em grupos e foram inoculados com o parasito, *Plasmodium berghei*, por via intraperitoneal. Além dos grupos infectados, participaram do experimento um grupo tratado com cloroquina (droga padrão) e um grupo controle

que não recebeu nenhuma droga. No mesmo dia do inóculo, os camundongos foram tratados via oral com uma dose de 10 mg/kg, um grupo com cada droga. O tratamento foi feito por quatro dias consecutivos. Foi feito esfregaço sanguíneo do sangue coletado dos camundongos no 5º, 7º, 9º e 12º dias após o inóculo, para contagem da parasitemia, podendo-se assim calcular a inibição da multiplicação do parasito.

6.1.1.1.1 Atividade antimalárica dos compostos **1,3b, 3c, 3d** e **3e** expressa pela Inibição da Multiplicação do Parasito (IMP) de *P. berghei* em camundongos infectados com o parasito.

A Tabela 4 apresenta os resultados dos ensaios in vivo em *P. berghei*, os quais foram expressos como porcentagem de inibição da parasitemia em relação ao grupo de controle (animais infectados e não tratados). Como pode ser observado, dentre os compostos avaliados, o composto **1** foi que apresentou melhores resultados, porém os valores são muito inferiores aos da cloroquina, droga antimalárica tradicionalmente utilizada como referência em ensaios de quimioterapia antimalárica. Os demais compostos foram menos eficazes ainda, apresentando atividade em apenas um (composto **3e**) ou dois dias (**3b-d**) dentre os dias analisados.

Tabela 4- Supressão da parasitemia em camundongos promovida pelo tratamento com os compostos **2b-e**, **3** e cloroquina, na dose de 10 mg/Kg contra *P. berghei*.



Inibição da Multiplicação do Parasito (IMP) (%)				
Compostos	5º dia	7º dia	9º dia	12º dia
<b>1</b>	0	37,8	45,5	17,2
<b>3b</b>	0	0	24,9	0
<b>3c</b>	0	4,86	29	0
<b>3d</b>	0	0	8,2	0
<b>3e</b>	0	0	21	0
<b>Cloroquina*</b>	100	99,4	90,84	43,9

\* a cloroquina foi utilizada como droga de referência. Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

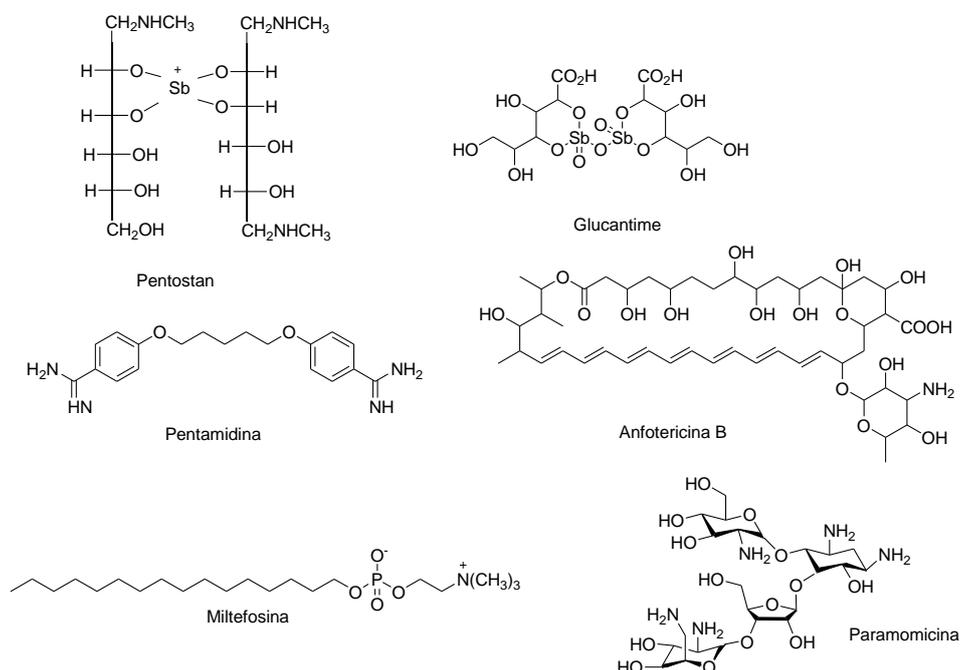
### 6.1.2 Leishmanioses

Leishmanioses é o termo que abrange todas as doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* que afetam homens e animais. Esses protozoários são transmitidos pelas fêmeas dos mosquitos de várias espécies dos gêneros *Lutzomia* (Novo Mundo) e *Phlebotomus* (Velho Mundo) (RATH *et al.*, 2003). As leishmanioses ocorrem em 88 países do mundo, sendo registrados 1,5 milhões de casos por ano no mundo (BRAGA *et al.*, 2007).

A transmissão da leishmaniose é diversificada e complexa, pois existem mais de 20 espécies diferentes de *Leishmania* que podem afetar o homem. As formas clínicas existentes da doença são: a tegumentar, que é dividida em cutânea, mucocutânea e cutânea difusa; e a forma visceral. As formas cutânea e visceral são as mais comuns sendo a última a forma mais grave. A primeira causa, principalmente, lesões na pele e a segunda é responsável por afetar os órgãos, principalmente o fígado e o baço (ANTINARELLI *et al.*, 2012).

Os primeiros quimioterápicos utilizados contra as leishmanioses foram os antimoniais pentavalentes como o pentostan e o glucantime, chamados de fármacos de primeira escolha. Porém esses compostos, quando administrados por via parenteral, apresentam alta toxicidade. Posteriormente foram utilizados os chamados fármacos de segunda escolha como a pentamidina, anfotericina B, paramomicina, e miltefosina, as quais apresentam desvantagens similares (figura 43) (RATH *et al.*, 2003).

Figura 43- Estruturas químicas de fármacos utilizados no tratamento das Leishmanioses.



Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Devido a essas restrições torna-se necessária a busca por novos fármacos que tenham atividade leishmanicida e que não apresentem os efeitos secundários (toxicidade) dos fármacos conhecidos.

#### 6.1.2.1 Parte Experimental

Os ensaios biológicos para determinação do potencial leishmanicida dos compostos sintéticos descritos neste trabalho foram realizados no Núcleo de Pesquisas

em Parasitologia (NUPEP) pertencente ao Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob orientação da Profa. Dra. Elaine Soares Coimbra.

O protozoário *Leishmania sp*, tem dois hospedeiros: os mamíferos e os insetos vetores e em cada um destes hospedeiros, o parasito apresenta uma forma bem distinta. Nos insetos vetores (que irão transmitir a doença aos mamíferos durante a ingestão de sangue), eles se apresentam nas formas promastigotas, que são alongadas, possuem flagelo aparente e irão se reproduzir por divisão binária simples no intestino destes insetos. Quando o inseto vai ingerir sangue dos mamíferos, ele regurgita as formas promastigotas, que serão fagocitadas pelos macrófagos e estas formas vão se transformar em amastigotas. Então, as formas amastigotas são formas encontradas dentro de macrófagos dos mamíferos (animais e homem), apresentam formas arredondadas, sem flagelo aparente (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

Nos testes de drogas, apesar da forma promastigota não ser a encontrada nos humanos, elas servem como triagem porque são mais fáceis de cultivar. Assim, os compostos que tiverem atividade em promastigotas de *Leishmania sp* e não forem citotóxicos para os macrófagos, serão testados nas formas amastigotas.

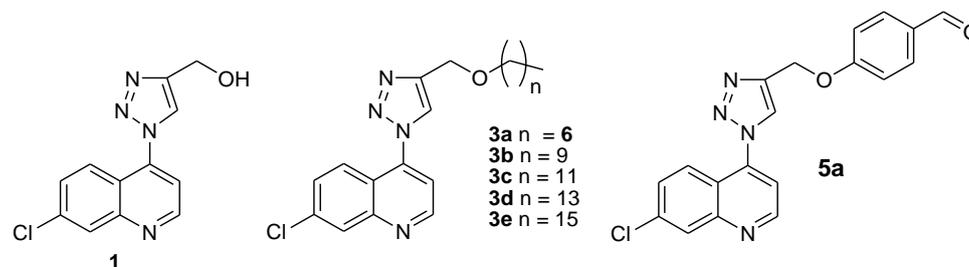
#### 6.1.2.1.1 Atividade leishmanicida em promastigotas de duas espécies de *Leishmania* e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos compostos **1**, **3a-e** e **5a**.

O potencial leishmanicida dos compostos foi estudado em duas espécies promastigotas de *Leishmania*: *L. amazonensis* e *L. braziliensis*.

Os resultados mostraram (Tabela 5) que os derivados **1** e **3b-e** não tiveram atividade leishmanicida significativa em nenhuma das espécies de *Leishmania* testadas até a máxima concentração avaliada ( $CI_{50} > 100,00 \mu M$ ). O derivado **3a** apresentou o atividade leishmanicida com  $CI_{50}$  igual a  $40,78 \pm 1,79$  para a espécie *L. amazonensis*, porém não apresentou atividade significativa para a espécie *L. braziliensis*. O composto **5a** foi o que apresentou melhores resultados, tendo mostrado atividade para ambas as espécies com  $CI_{50}$  igual a  $36,97 \pm 0,06$  para *L. amazonenses* e  $33,61 \pm 1,62$  para *L.*

*braziliensis*, que são valores próximos ao da Miltefosina (uma das drogas utilizadas como padrão).

Tabela 5- Atividade leishmanicida em promastigotas de Leishmania e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos conjugados **1**, **3a-e** e **5a**.



Compostos	<i>L. amazonensis</i> CI <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>	<i>L. braziliensis</i> CI <sub>50</sub> (μM)	Macrófagos peritoneais CC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup>
<b>1</b>	>100	>100	>150
<b>3a</b>	40,78 ± 1,79	>100	>150
<b>3b</b>	>100	>100	>150
<b>3c</b>	>100	>100	>150
<b>3d</b>	>100	>100	>150
<b>3e</b>	>100	>100	>150
<b>5a</b>	36,97 ± 0,06	33,61 ± 1,62	>150
Miltefosina <sup>c</sup>	21,39 ± 1,18	28,07 ± 0,47	131,99 ± 3,95
Anfotericina B <sup>c</sup>	0,15 ± 0,009	0,40 ± 0,06	85,81 ± 30,49

<sup>a</sup>CI<sub>50</sub> concentração que inibe 50% do crescimento parasitário / <sup>b</sup>CC<sub>50</sub> valores (50% da concentração citotóxica) em macrófagos ± desvio padrão das médias. <sup>c</sup> Miltefosina e Anfotericina B foram utilizadas como drogas de controle. Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

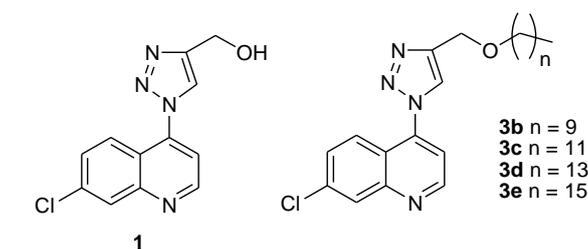
No que diz respeito ao efeito dos compostos sintetizados sobre a citotoxicidade dos macrófagos, nenhum dos derivados apresentou toxicidade em macrófagos peritoneais em concentrações inferiores à concentração máxima testada (150,00 μM).

Apesar de nenhum dos compostos (com exceção do composto **5a**) ter apresentado resultado significativo deu-se continuidade aos testes nas formas amastigotas da espécie *L. amazonensis*.

#### 6.1.2.1.1 Atividade leishmanicida em amastigotas para espécie *L. amazonensis* dos compostos **1** e **3b-e**.

Os resultados mostraram (Tabela 6) que nenhum dos derivados tiveram atividade leishmanicida significativa na espécie de Leishmania testada até a máxima concentração avaliada ( $CI_{50} > 100,00 \mu M$ ). Além disso, o derivado **3e**, composto que apresenta a maior cadeia alifática, não apresentou nenhuma atividade. O composto **5a** ainda não foi testado na forma amastigota.

Tabela 6- Atividade leishmanicida em amastigotas de *L. amazonensis* dos conjugados. **1** e **3b-e**.



Compostos	<i>L. amazonensis</i> $CI_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>a</sup>
<b>1</b>	>100
<b>3b</b>	>100
<b>3c</b>	>100
<b>3d</b>	>100
<b>3e</b>	N.T <sup>a</sup>
<b>Miltefosina</b> <sup>b</sup>	4,15 (2,90–5,96)
<b>Anfotericina B</b> <sup>b</sup>	0,18 (0,12-0,26)

<sup>a</sup> $CI_{50}$  concentração que inibe 50% do crescimento parasitário / <sup>b</sup> Miltefosina e Anfotericina B foram utilizadas como drogas de controle. Fonte: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

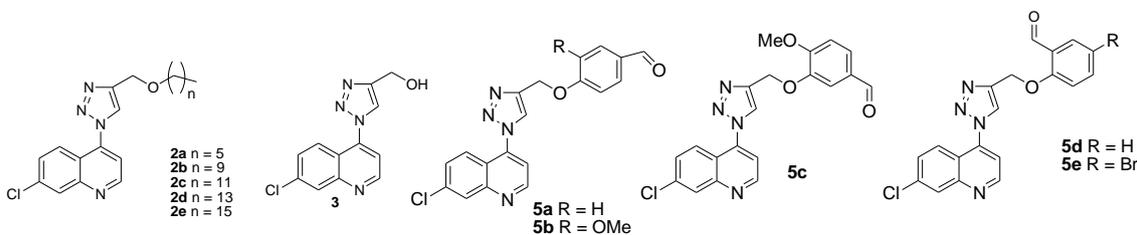
## 7 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram preparados 26 compostos, sendo 11 compostos precursores já descritos na literatura e 15 derivados quinolínicos conjugados à 1,2,3-triazóis, todos inéditos.

Em relação à atividade antimalárica, o derivado **3** foi o que apresentou os melhores resultados, mas mesmo assim os valores são muito inferiores quando comparados aos valores de inibição da parasitemia pela cloroquina, droga antimalárica tradicionalmente utilizada como referência em ensaios de quimioterapia antimalárica.

No que se refere ao potencial leishmanicida dos compostos testados, nenhum composto apresentou toxicidade em macrófagos peritoneais na concentração máxima testada (150,00  $\mu\text{M}$ ). O composto **5a** foi o que apresentou o melhor resultado, tendo atividade na forma promastigota de *L. amazonensis* e *L. braziliensis* com  $\text{CI}_{50}$  iguais a 36,97  $\mu\text{M}$  e 33,61  $\mu\text{M}$  respectivamente. Esses valores são próximos aos valores de uma das drogas utilizada como padrão, a miltefosina.

Figura 44- Estrutura dos derivados **2a-e**, **3** e **5a-e** obtidos.



Fonte – ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

## 8 PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1 MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS

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

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro BRUKER ALPHA FT-IR Eco-ATR na região de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução espectral de 4  $\text{cm}^{-1}$  24 scans, tratados no programa Origin. A *Attenuated Total Reflectance* (ATR) é uma técnica de amostragem para FT-IR, indicado para sólidos e líquidos e que não requer nenhuma preparação da amostra. É equipado com um cristal ATR em ZnSe no Departamento de Química, ICE, UFJF (BRUKER, 2015).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , bem como os espectros de RMN em 2D foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX HD 500 no Departamento de Química, ICE, UFJF. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm e referenciados pelo TMS ( $\delta = 0$  ppm).

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

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel (70-230 mesh ASTM) MERK.

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

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

Foram utilizados reagentes de diferentes marcas, como Vetec, Merk e Aldrich.

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

## 8.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTÉTICOS

### 8.2.1 Preparação do 4-azido-7-cloroquinolina

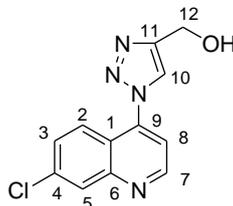
Em um balão de fundo redondo de 100 mL, solubilizou-se 1,2 g (6,06 mmol) de 4,7-dicloroquinolina em 5 mL de uma mistura de etanol e água (4:1). A seguir, adicionou-se 0,780 g (12 mmol) de azida de sódio a mistura reacional, que foi então colocada em refluxo e agitação constante por 8 h. Após este intervalo de tempo, verificou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) a formação da azida desejada. Posteriormente a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro para a remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e o produto foi obtido com rendimento igual a 92%.

Os dados espectroscópicos obtidos foram condizentes com os descritos na literatura. (KAMIYA *et al.*, 1980).

### 8.2.2 Preparação do derivado quinolínico conjugado a 1,2,3-triazol 1

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 0,200 g (0,97 mmol) de 4-azido-7-cloroquinolina e 0,088 g (1,56 mmol) de álcool propargílico em 5 mL de uma mistura de dimetilsulfóxido (DMSO) e água (4:1). Em seguida foram adicionados à mistura reacional 0,012 g (0,048 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e 0,076 g (0,38 mmol) de ascorbato de sódio. A mistura reacional foi mantida em agitação constante a temperatura ambiente durante 96 h. Após este intervalo de tempo, verificou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) a formação do produto desejado. Posteriormente a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro para a remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e o material obtido foi submetido à coluna cromatográfica utilizando-se como eluente diclorometano/metanol.

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



**F.M.** = C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O.

**M.M.** = 260,68 g. mol<sup>-1</sup>.

**C.F.** = sólido amarelo.

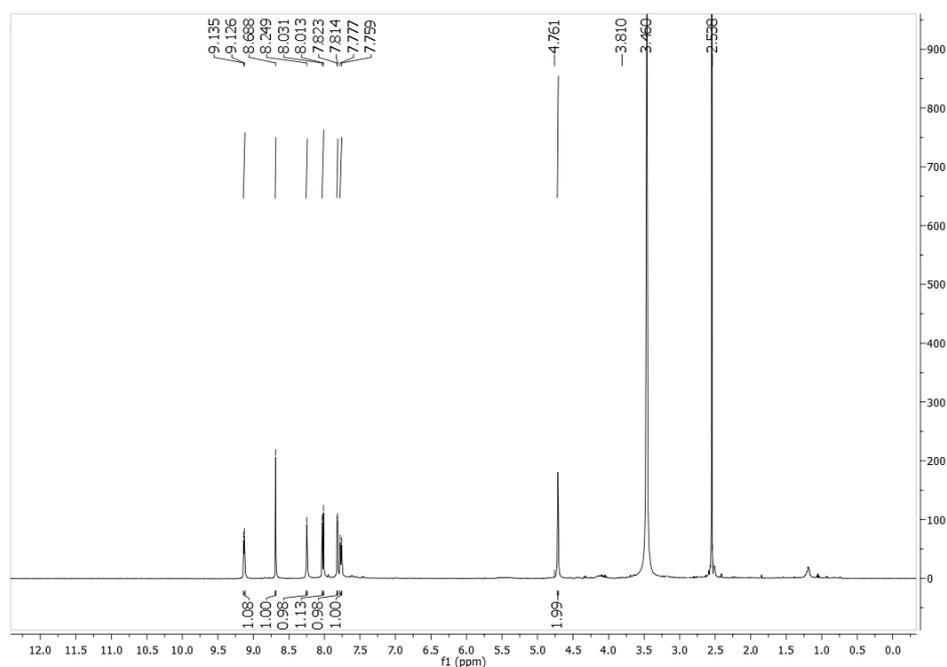
**F.F.** = 162,1°C – 163,4°C.

**R<sub>f</sub>** = 0,5 (Eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1).

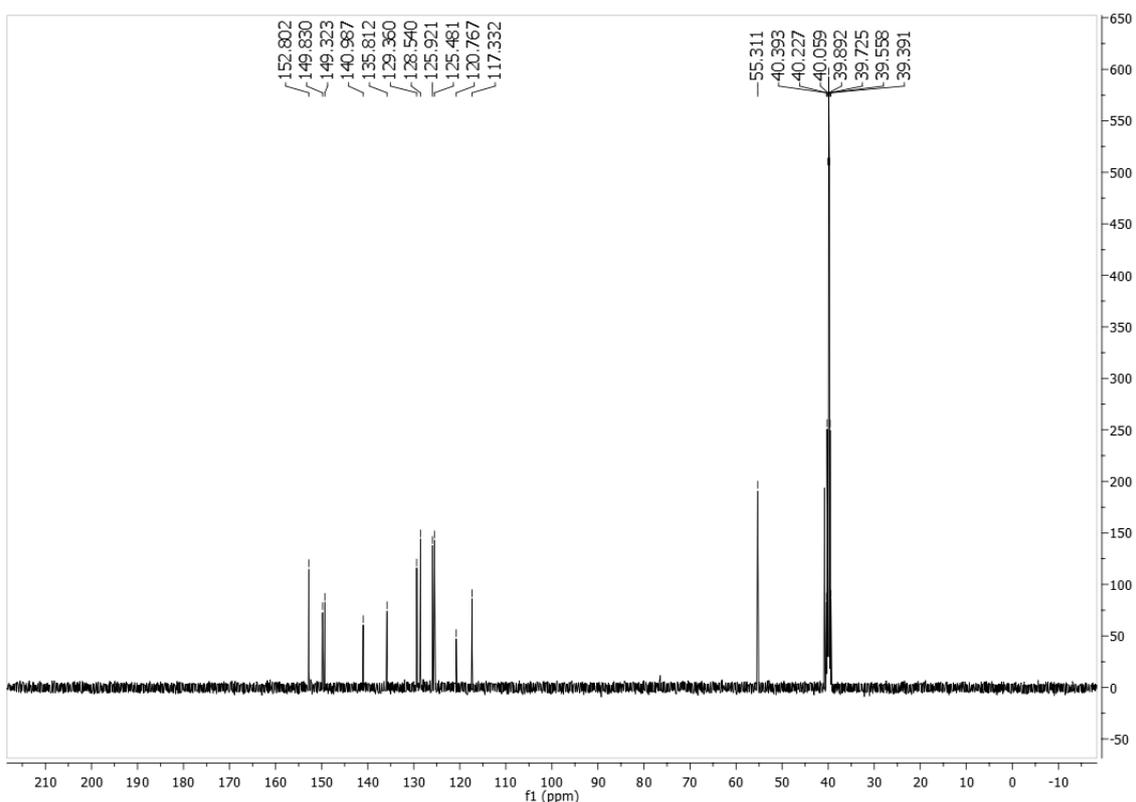
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 40%.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ (ppm), J (Hz):** 9,13 (d, 1H, *J* = 4,5, H-7); 8,69 (s, 1H, H-5); 8,25 (s, 1H, H-10); 8,02 (d, 1H, *J* = 9,0, H-2); 7,82 (d, 1H, *J* = 4,5, H-2); 7,76 (d, 1H, *J* = 9,0, H-3); 4,76 (s, 2H, H-12).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm):** 152,8 (C-7); 149,8 (C-6); 149,3 (C-11); 140,9 (C-9); 135,8 (C-4); 129,4 (C-3 ou C-5); 128,5 (C-3 ou C-5); 125,9 (C-2 ou C-10); 125,5 (C-2 ou C-10); 120,8 (C-1), 117,3 (C-8), 55,3 (C-12).



## 8.2.3 Preparação dos alcinos de cadeia alifática

### 8.2.3.1 Procedimento geral de preparação dos alcinos **3a-e**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, solubilizou-se 0,722 g (12,90 mmol) de álcool propargílico em 2 mL de dimetilformamida (DMF). A seguir, adicionou-se 1,24 g (51,6 mmol) de hidreto de sódio a mistura reacional, em banho de gelo. Após 30 minutos adicionou-se 2,14 g (8,60) mmol do haleto orgânico a mistura reacional, que foi mantida em banho de gelo e agitação manual por 3 h. Posteriormente a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 72 h.

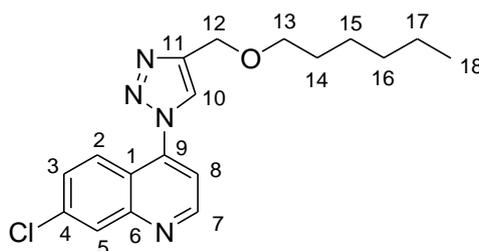
Após este intervalo de tempo, adicionou-se 10 mL de uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , verteu-se em água destilada e prosseguiu-se com extração líquido-líquido utilizando éter etílico como solvente. Lavou-se a fase orgânica com salmoura e adicionou-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro para a remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e os produtos foram obtidos com rendimentos iguais a 45%, 52%, 60%, 58% e 60%, respectivamente.

Os dados espectroscópicos obtidos são condizentes com os descritos na literatura (PINTÉR *et al.*, 2009).

#### 8.2.4 Preparação dos derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis 3a-e

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 0,260 g (1,3 mmol) de 4-azido-7-cloroquinolína e 0,400 g (2,0 mmol) do alcino (**2a-e**) em 5 mL de uma mistura de dimetilsulfóxido (DMSO) e água (4:1). Em seguida foram adicionados a mistura reacional 0,016 g (0,063 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e 0,100 g (0,51 mmol) de ascorbato de sódio. A mistura reacional foi mantida em agitação constante a temperatura ambiente durante 72 h. Após este intervalo de tempo, verificou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) a formação de um produto mais polar. Posteriormente a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro para a remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e o material obtido foi submetido à coluna cromatográfica utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila.

**Nomenclatura:** 7-cloro-4-(4-hexiloximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)quinolína **3a**



**F.M.** =  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$ .

**M.M.** = 344,84 g. mol<sup>-1</sup>.

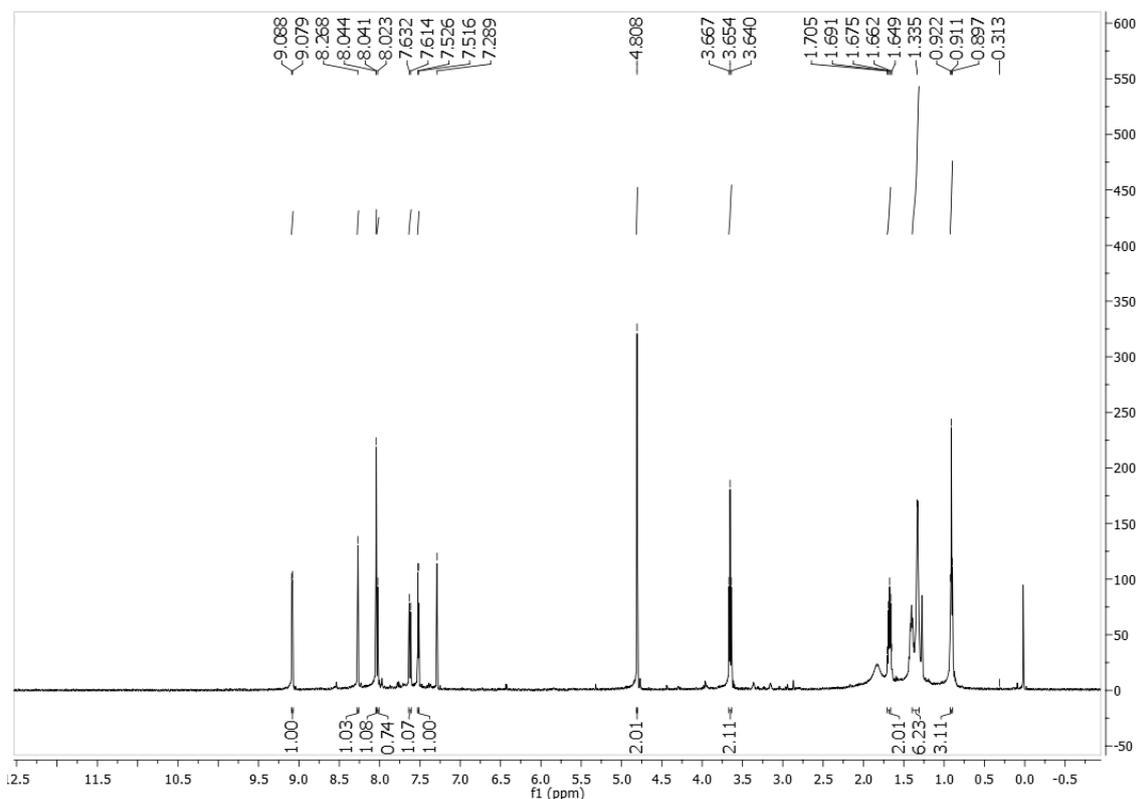
**C.F.** = sólido branco.

**F.F.** = 44,3°C – 45,4°C.

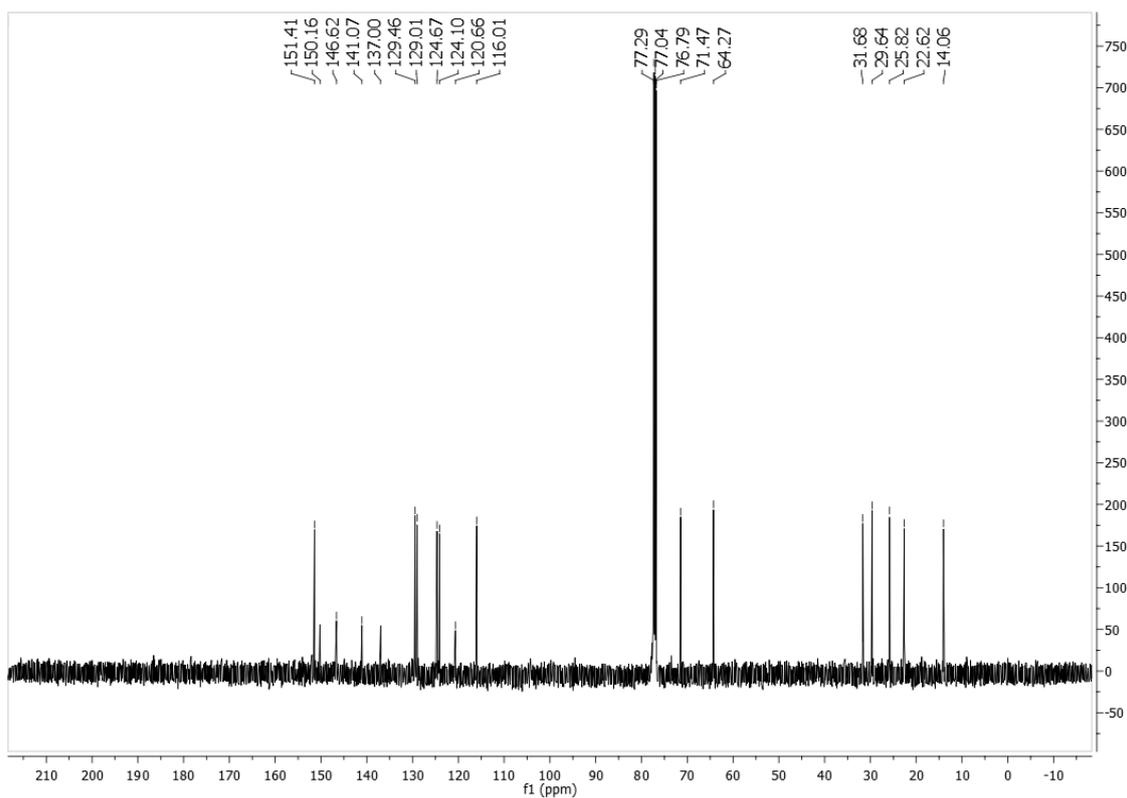
**R<sub>f</sub>** = 0,5 (Eluente: Hex/AcOEt, 7:3). **Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 70%

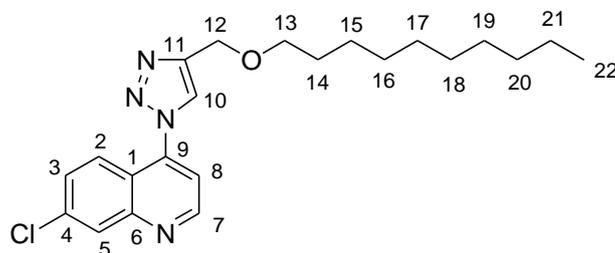
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 9,08 (d, 1H, *J* = 4,5, H-7); 8,27 (s, 1H, H-5); 8,04 (s, 1H, H-10); 8,03 (d, 1H, *J* = 10,0, H-2); 7,62 (d, 1H, *J* = 9,0, H-3); 7,52 (d, 1H, *J* = 5,0, H-8); 4,81 (s, 2H, H-12); 3,65 (t, 2H, *J* = 6,8, H-13); 1,69 (qui, 2H, *J* = 7,0, H-14); 1,33 (m, 6H, H-15, H-16 e H-17); 0,91 (t, 3H, *J* = 6,3, H-18).



**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 151,4 (C-7); 150,2 (C-6); 146,6 (C-11); 141,1 (C-9); 137,0 (C-4); 129,5 (C-3); 129,0 (C-5); 124,7 (C-2); 124,1 (C-10); 120,7 (C-1); 116,0 (C-8); 71,5 (C-13); 64,3 (C-12); 31,7 (C-14); 29,6 (C-15); 25,8 (C-16); 22,6 (C-17); 14,1 (C-18).



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



**F.M.** =  $C_{22}H_{29}ClN_4O$ .

**M.M.** = 400,94  $g \cdot mol^{-1}$ .

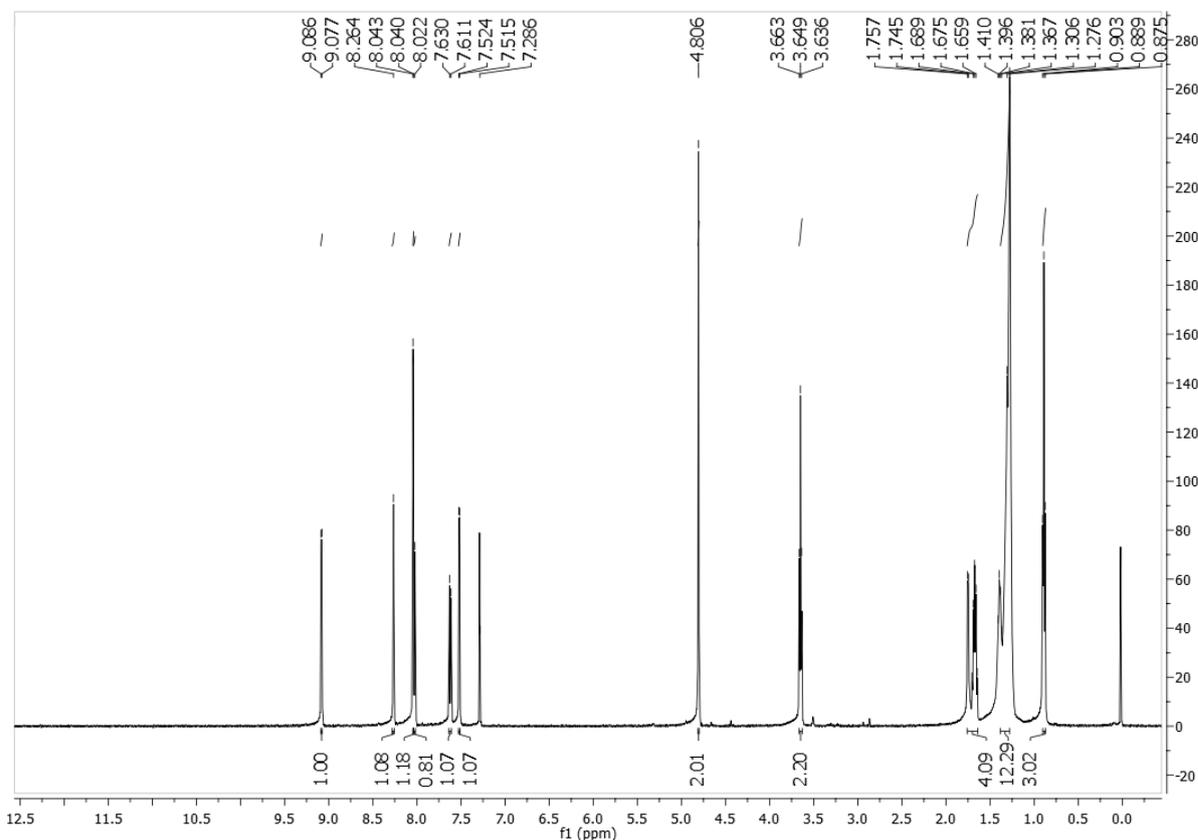
**C.F.** = sólido amarelo.

**F.F.** = 50,3°C – 51,5°C.

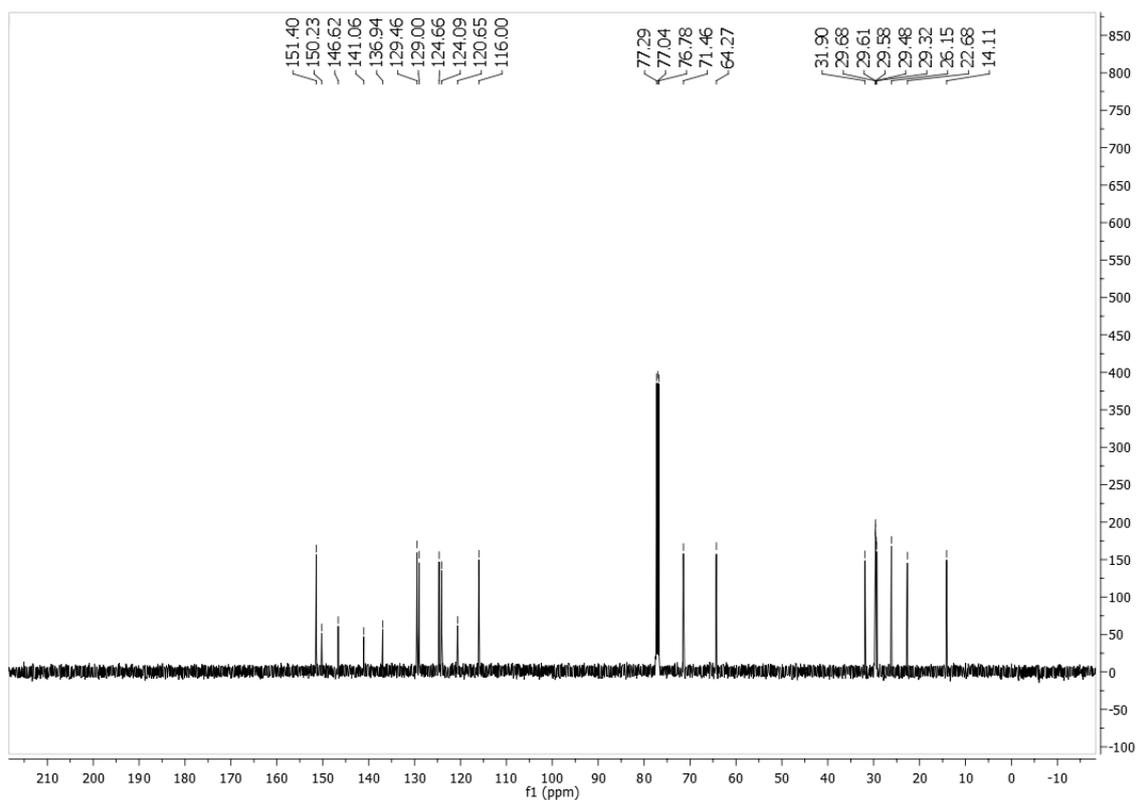
**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente: Hex/ AcOEt, 7:3). **Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 81%.

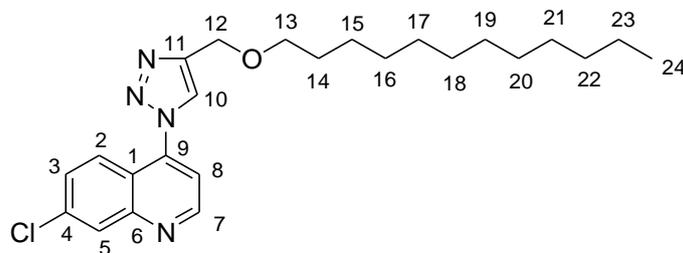
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 9,08 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-7); 8,26 (s, 1H, H-5); 8,04 (s, 1H, H-10); 8,03 (d, 1H,  $J = 10,5$ , H-2); 7,62 (d, 1H,  $J = 9,5$ , H-3); 7,52 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-8); 4,81 (s, 2H, H-12); 3,65 (t, 2H,  $J = 6,8$ , H-13); 1,69 (m, 4H, H-14 e H-15); 1,37 (m, 12H, H-16 a H-21); 0,88 (t, 3H,  $J = 7,0$ , H-22).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151,4 (C-7); 150,2 (C-6); 146,6 (C-11); 141,1 (C-9); 136,9 (C-4); 129,5 (C-3); 129,0 (C-5); 124,7 (C-2); 124,1 (C-10); 120,7 (C-1); 116,0 (C-8); 71,5 (C-13); 64,3 (C-12); 31,9 (C-14); 29,7 a 29,3 (C-15 a C-19); 26,2 (C-20); 22,7 (C-21); 14,1 (C-22).



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



**F.M.** = C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O.

**M.M.** = 428,23 g.mol<sup>-1</sup>.

**C.F.** = sólido amarelo.

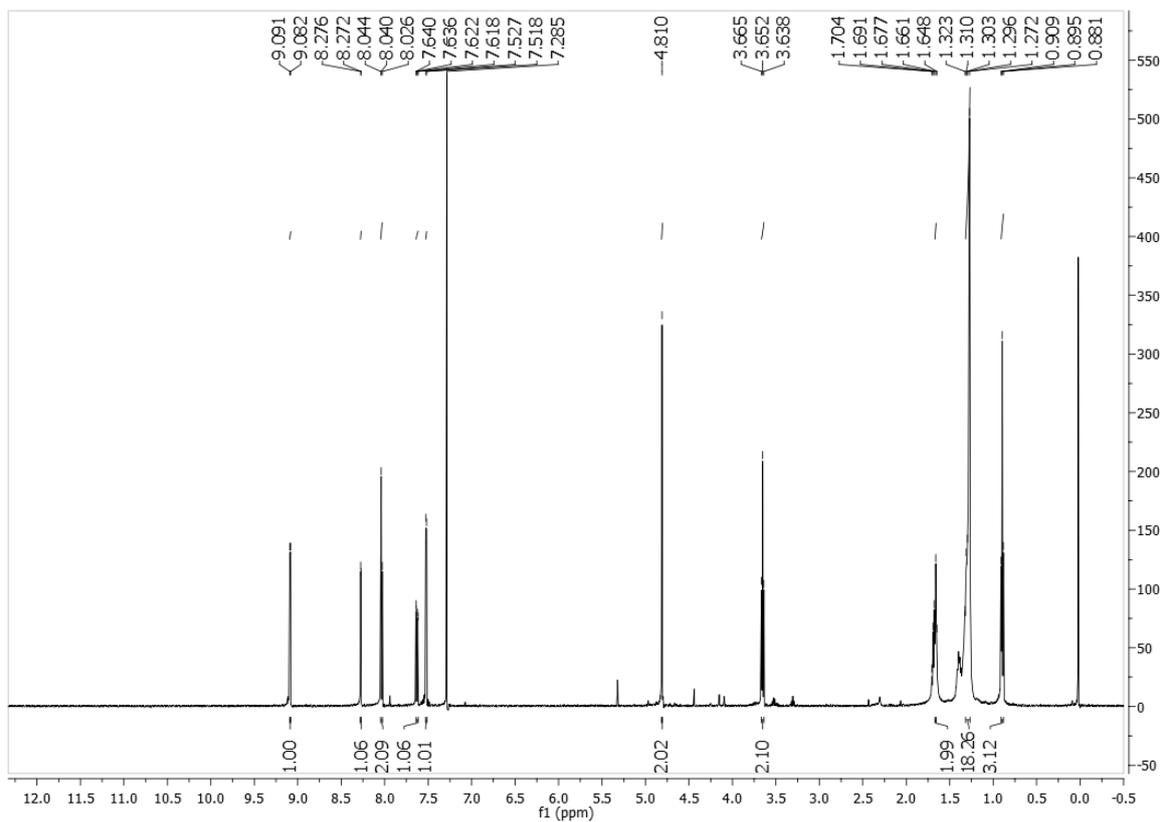
**F.F.** = 54,6°C – 55, 8°C.

**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente: Hex/AcOEt, 7:3).

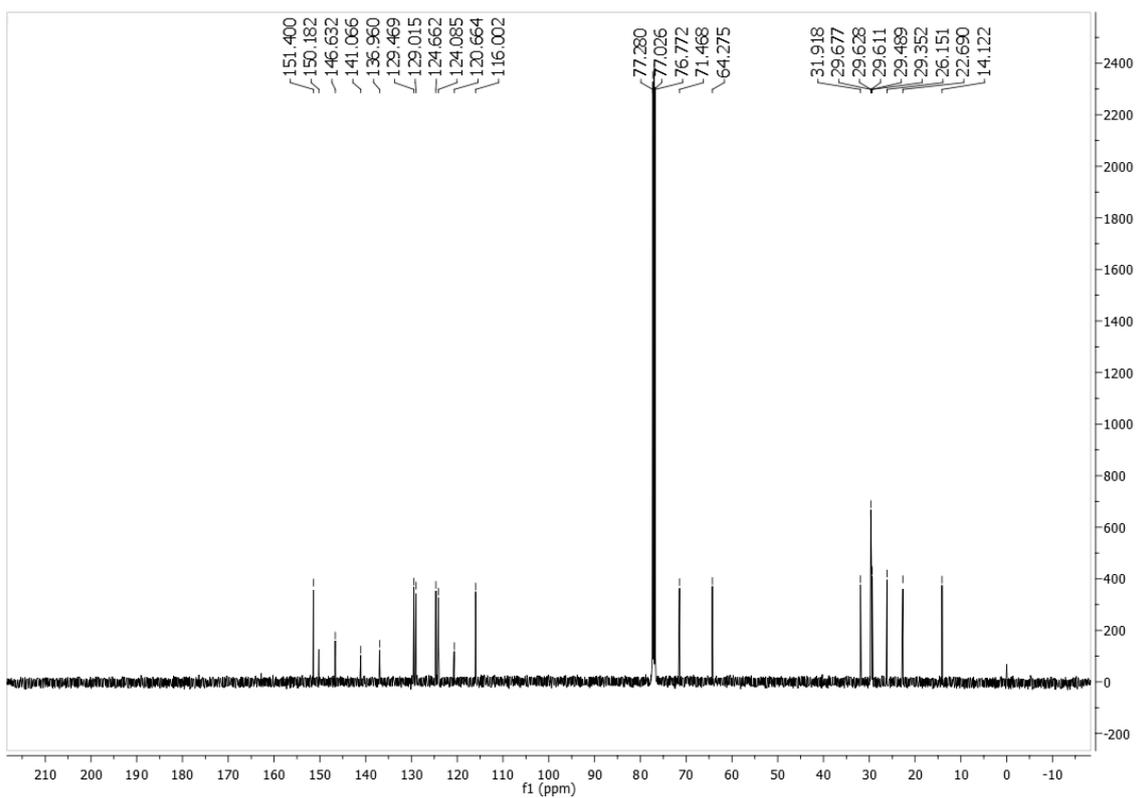
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 83%.

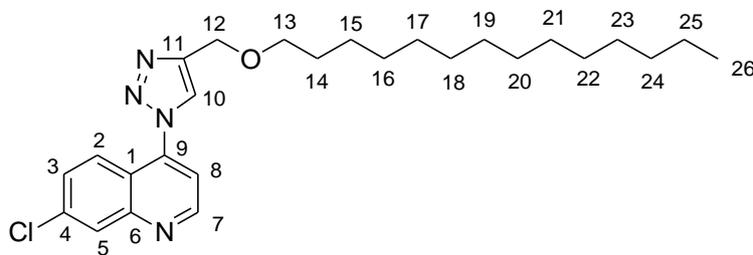
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 9,09 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-7); 8,27 (d, 1H,  $J = 2,0$ , H-5); 8,04 (s, 1H, H-10); 8,03 (d, 1H,  $J = 9,0$ , H-2); 7,63 (dd, 1H,  $J = 2,0$  e  $J = 9,0$ , H-3); 7,52 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-8); 4,81 (s, 2H, H-12); 3,65 (t, 2H,  $J = 6,5$ , H-13); 1,68 (m, 4H, H-14 e H-15); 1,32 (m, 16H, H-16 a H-23); 0,89 (t, 3H,  $J = 7,0$ , H-24).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151,4 (C-7); 150,2 (C-6); 146,6 (C-11); 141,1 (C-9); 136,9 (C-4); 129,5 (C-3); 129,0 (C-5); 124,7 (C-2); 124,1 (C-10); 120,7 (C-1); 116,0 (C-8); 71,5 (C-13); 64,3 (C-12); 31,9 (C-22); 29,7 a 29,4 (C-14, C-16 a C-21); 26,2 (C-15); 22,7 (C-23); 14,1 (C-24).



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



**F.M.** =  $C_{26}H_{37}ClN_4O$ .

**M.M.** =  $457,05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**C.F.** = sólido amarelo.

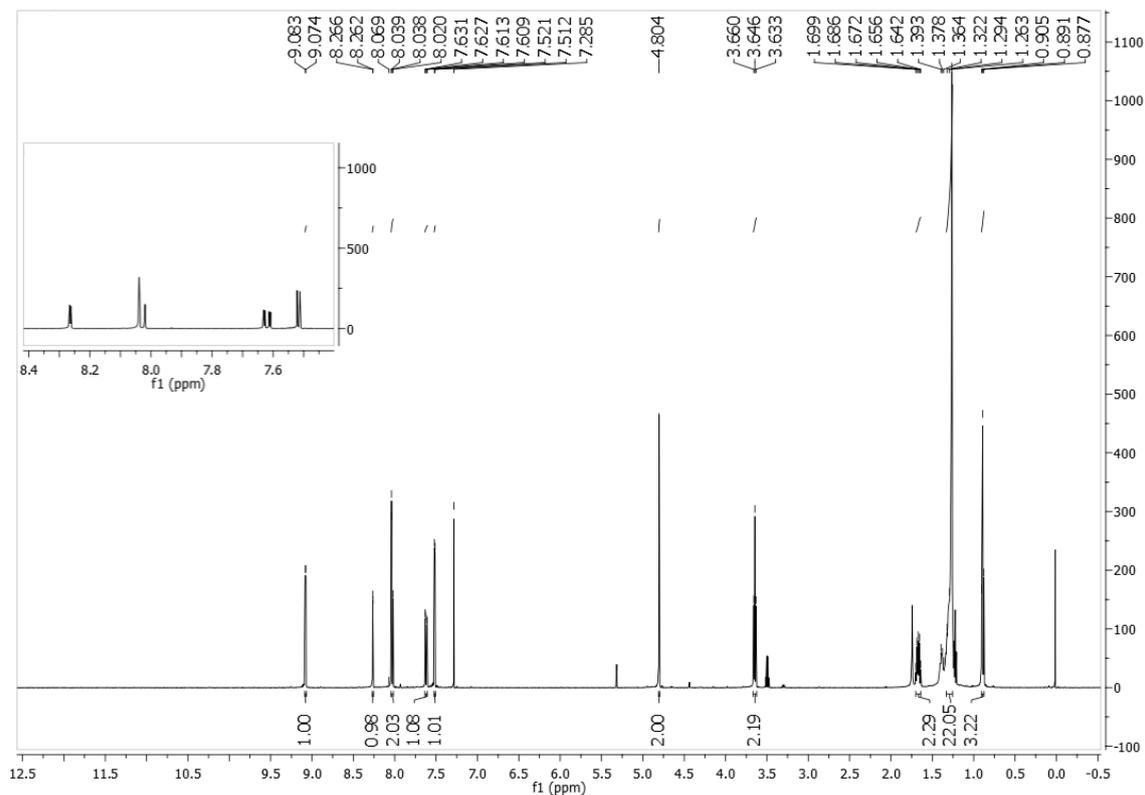
**F.F.** =  $62,8^\circ\text{C} - 64,0^\circ\text{C}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0,7 (Eluente: Hex/AcOEt, 7:3).

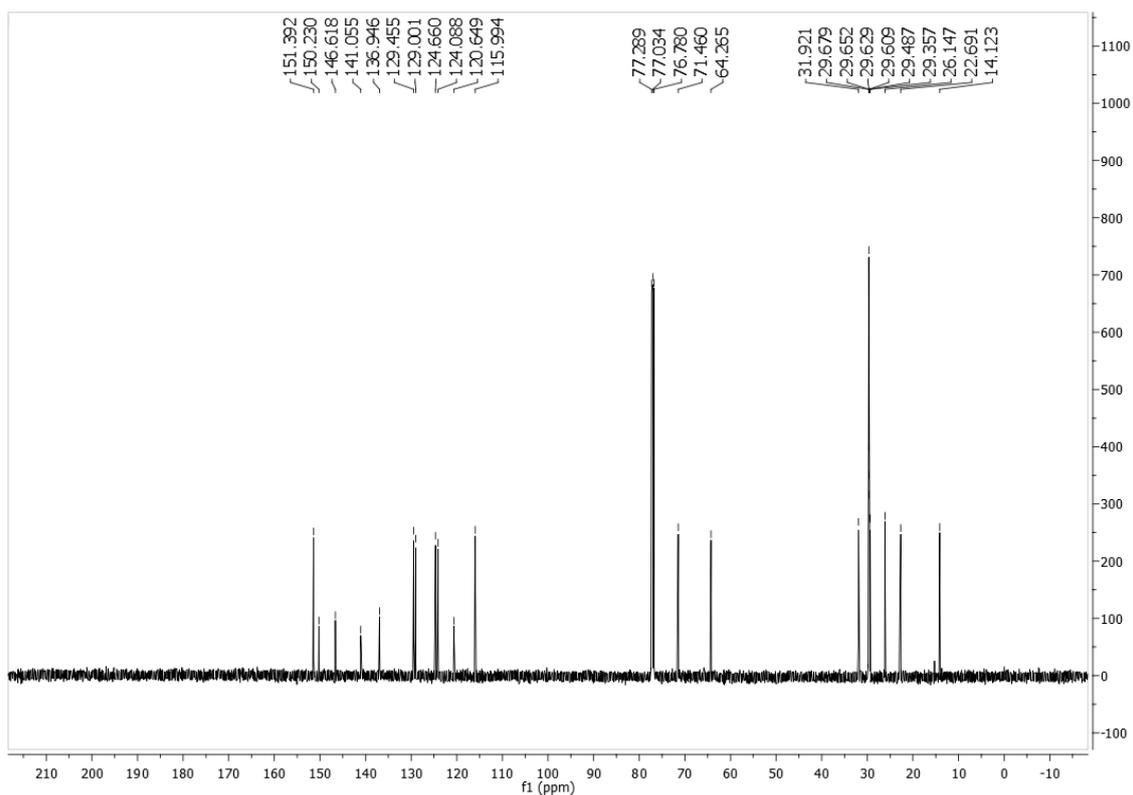
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 76%.

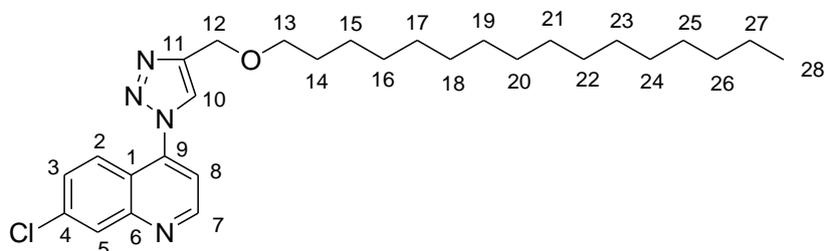
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 9,08 d, 1H,  $J = 4,5$ , H-7); 8,26 (d, 1H,  $J = 2,0$ , H-5); 8,04 (s, 1H, H-10); 8,03 (d, 1H,  $J = 9,5$ , H-2); 7,62 (dd, 1H,  $J = 2,0$  e  $J = 9,0$ , H-3); 7,52 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-8); 4,80 (s, 2H, H-12); 3,65 (t, 2H,  $J = 7,0$ , H-13); 1,67 (qui, 2H,  $J = 6,5$ , H-14); 1,26 (m, 22H, H-15 a H-25); 0,89 (t, 3H,  $J = 7,0$ , H-26).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151,4 (C-7); 150,2 (C-6); 146,6 (C-11); 141,1 (C-9); 136,9 (C-4); 129,5 (C-3); 129,0 (C-5); 124,7 (C-2); 124,1 (C-10); 120,7 (C-1); 115,9 (C-8); 71,5 (C-13); 64,3 (C-12); 31,9 (C-15), 29,7 a 29,4 (C-14, C-16 a C-23); 26,15 (C-24), 22,69 (C-25); 14,12 (C-26).



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



**F.M.** =  $C_{28}H_{41}ClN_4O$ .

**M.M.** =  $485,10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**C.F.** = sólido amarelo.

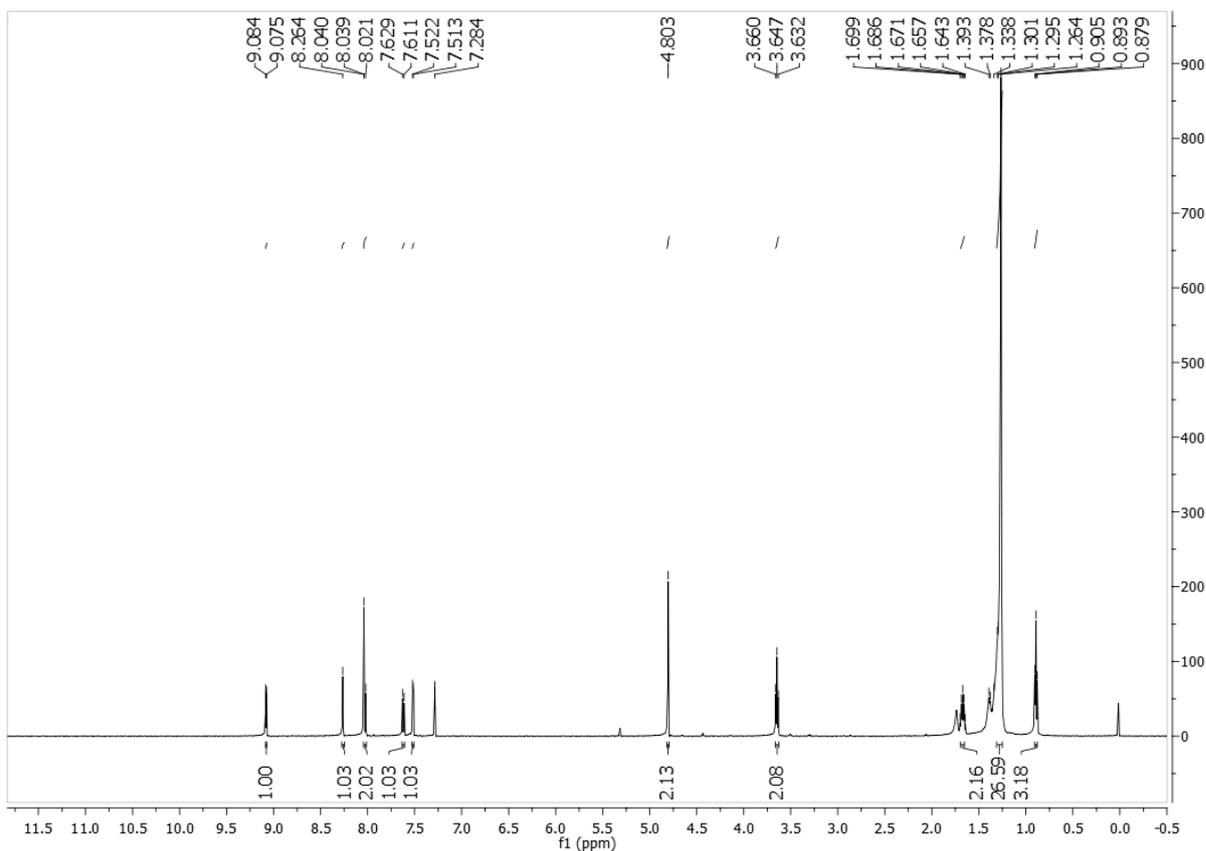
**F.F.** =  $63,2^\circ\text{C} - 64,2^\circ\text{C}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0,8 (Eluente: Hex/AcOEt, 7:3).

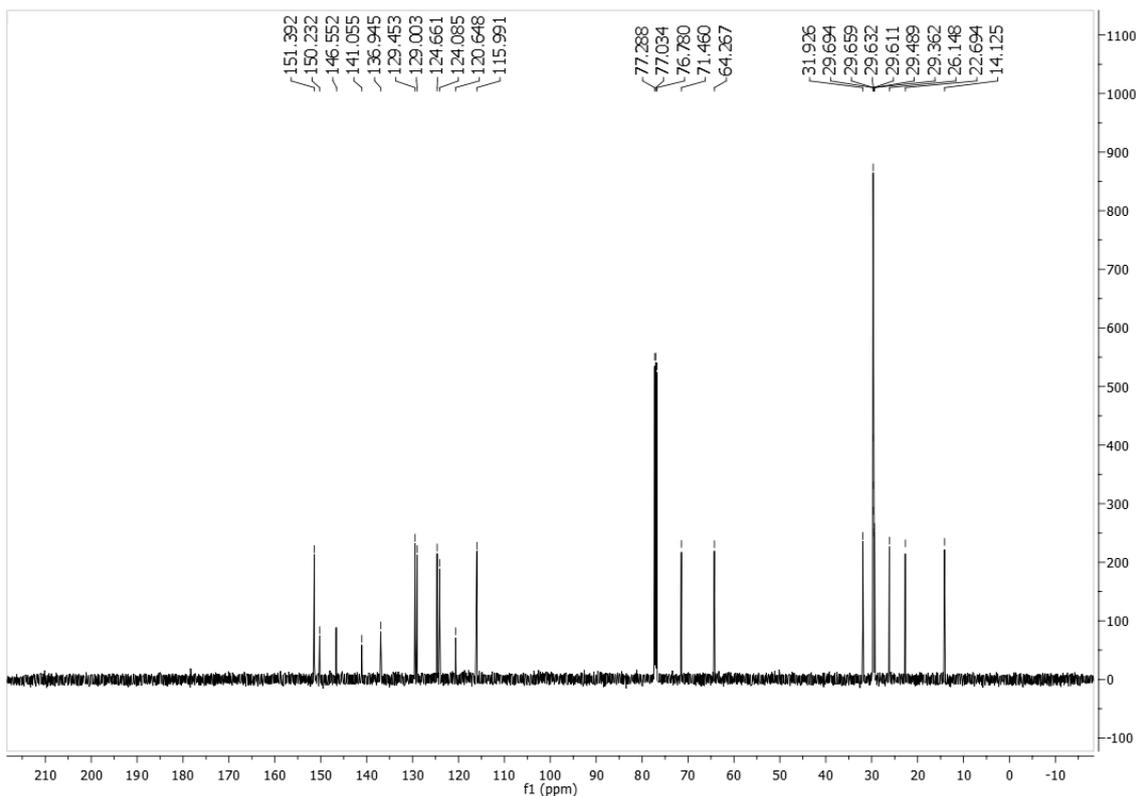
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 74%.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm),  $J$  (Hz):** 9,08 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-7), 8,26 (s, 1H, H-5); 8,04 (s, 1H, H-10); 8,03 (d, 1H,  $J = 9,5$ , H-2); 7,62 (d, 1H,  $J = 9,0$ , H-3); 7,52 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-8); 4,80 (s, 2H, H-12); 3,65 (t, 2H,  $J = 6,5$ , H-13); 1,67 (qui, 2H,  $J = 6,5$ , H-14); 1,26 (m, 26H, H-15 a H-27); 0,89 (t, 3H,  $J = 6,0$ , H-28) .



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151,4 (C-7); 150,2 (C-6); 146,6 (C-11); 141,1 (C-9); 136,9 C-4); 129,5 (C-3); 129,0 (C-5); 124,66 (C-2); 124,1 (C-10); 120,7 (C-1) 115,9 (C-8); 71,5 (C-13); 64,3 (C-12); 31,9 (C-15), 29,7 a 29,4 (C-14, C-16 a C-25) 26,2 (C-26); 22,7(C-27); 14,1 (C-28).



### 8.2.5 Preparação dos alcinos aromáticos 4a-e

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 0,200 g (1,64 mmol) do aldeído fenólico em 5 mL de acetona. A seguir adicionou-se 1,36 g (9,80 mmol) de  $K_2CO_3$  e 0,052 g (0,16 mmol) de  $N(Bu)_4Br$ . Após 30 minutos adicionou-se 0,780 g (6,56 mmol) de brometo de propargila a mistura reacional, que foi colocada em agitação constante, sob refluxo durante 8 h. Após este intervalo de tempo, verificou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) a formação de um produto mais apolar. Posteriormente a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se  $Na_2SO_4$  anidro para a remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e os produtos foram obtidos com rendimentos de 85%, 85%, 80%, 45% e 40%, respectivamente.

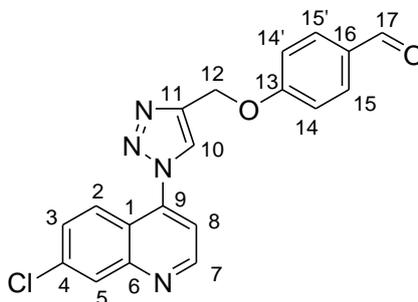
Os dados espectroscópicos obtidos foram condizentes com os descritos na literatura (SCHIMLER; HALL; DEBBERT, 2013).

### 8.2.6 Preparação dos derivados quinolínicos conjugados a 1,2,3-triazóis 5a-e

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 0,160 g (0,78 mmol) de 4-azido-7-cloroquinolina e 0,200 g (1,25 mmol) do alcino (**4a-e**) em 5 mL de uma mistura de dimetilsulfóxido (DMSO) e água (4:1). Em seguida foram adicionados a mistura reacional 0,010 g (0,039 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e 0,062 g (0,31 mmol) de ascorbato de sódio. A mistura reacional foi mantida em agitação constante a temperatura ambiente durante 72 h. Após este intervalo de tempo, verificou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) a formação de um produto mais polar. Posteriormente a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e na fase orgânica resultante adicionou-se  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro para a remoção da água residual. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e o material obtido foi submetido à coluna cromatográfica utilizando-se como eluente diclorometano/metanol.

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

**5a**



**F.M.** =  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$ .

**M.M.** =  $364,07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**C.F.** = sólido amarelo.

**F.F.** =  $188,2^\circ\text{C} - 189,4^\circ\text{C}$ .

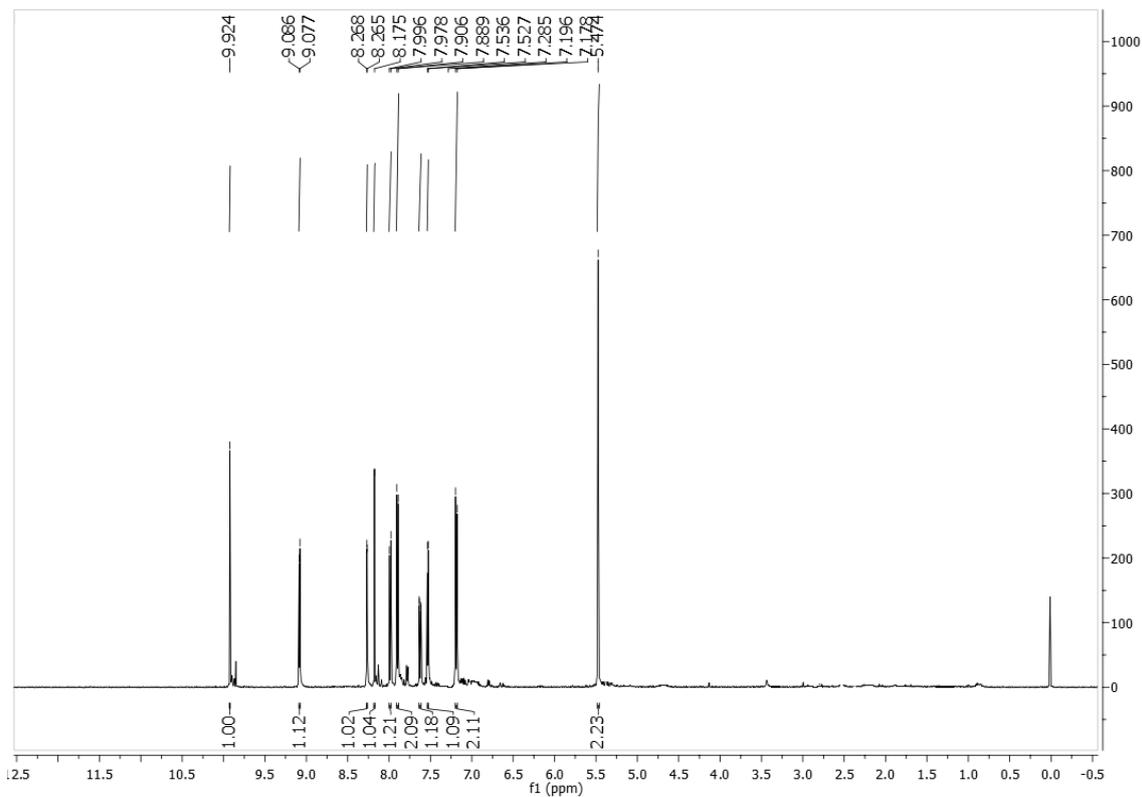
**R<sub>f</sub>** = 0,5 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9,8:0,2).

**Revelador:** luz U.V.

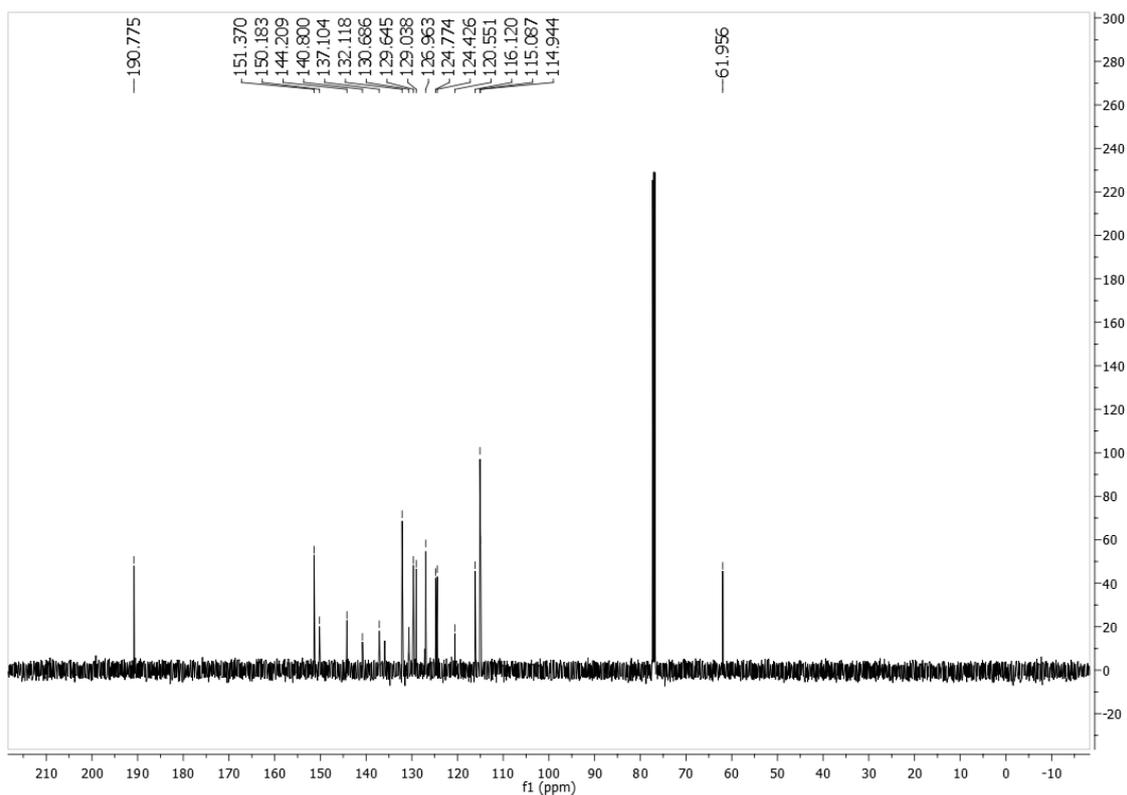
**Rendimento:** 70%.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 9,92 (s, 1H, H-17); 9,08 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-7); 8,26 (d, 1H,  $J = 1,5$ , H-5); 8,18 (s, 1H, H-10); 8,00 (d, 1H,  $J = 9,5$ , H-2);

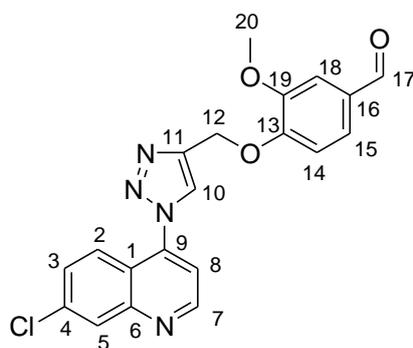
7,91 (d, 2H,  $J = 8,5$ , H-15 e H-15'); 7,62 (dd, 1H,  $J = 2,0$  e  $J = 9,5$ , H-3); 7,53 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-8); 7,20 (d, 2H,  $J = 9,0$ , H-14 e H-14'); 5,47 (s, 2H, H-12).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 190,8 (C-17); 151,4 (C-7); 150,2 (C-6); 144,2 (C-13); 140,8 (C-11); 137,1 (C-9); 132,1 (C-4); 130,7 (C-16); 129,7 (C-3); 129,0 (C-5); 126,9 (C-15 e C-15'); 124,8 (C-2); 124,4 (C-10); 120,6 (C-1); 116,1 (C-8); 115,1 (C-14); 114,9 (C-14'), 61,9 (C-12).



**Nomenclatura:** 4-((1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-3-metoxibenzaldeído **5b**



**F.M.** =  $C_{20}H_{15}ClN_4O_3$ .

**M.M.** =  $394,08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**C.F.** = sólido amarelo.

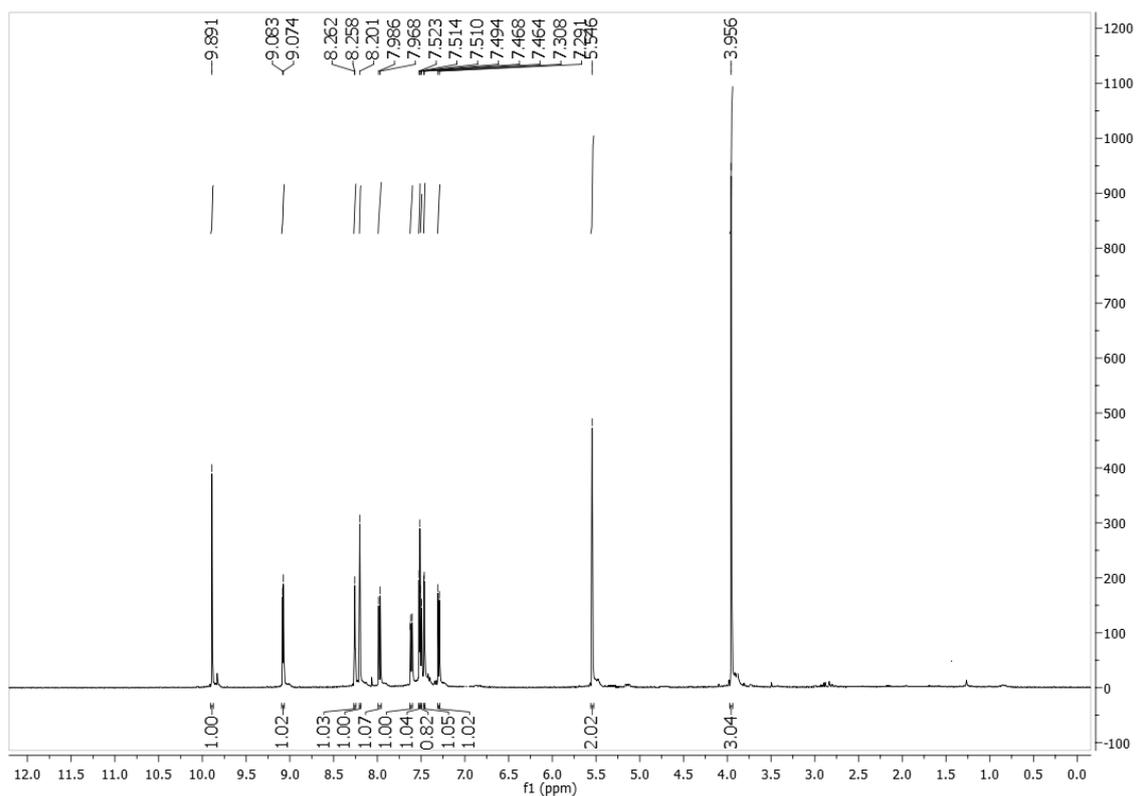
**F.F.** =  $95,4^\circ\text{C} - 96,5^\circ\text{C}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9,8:0,2).

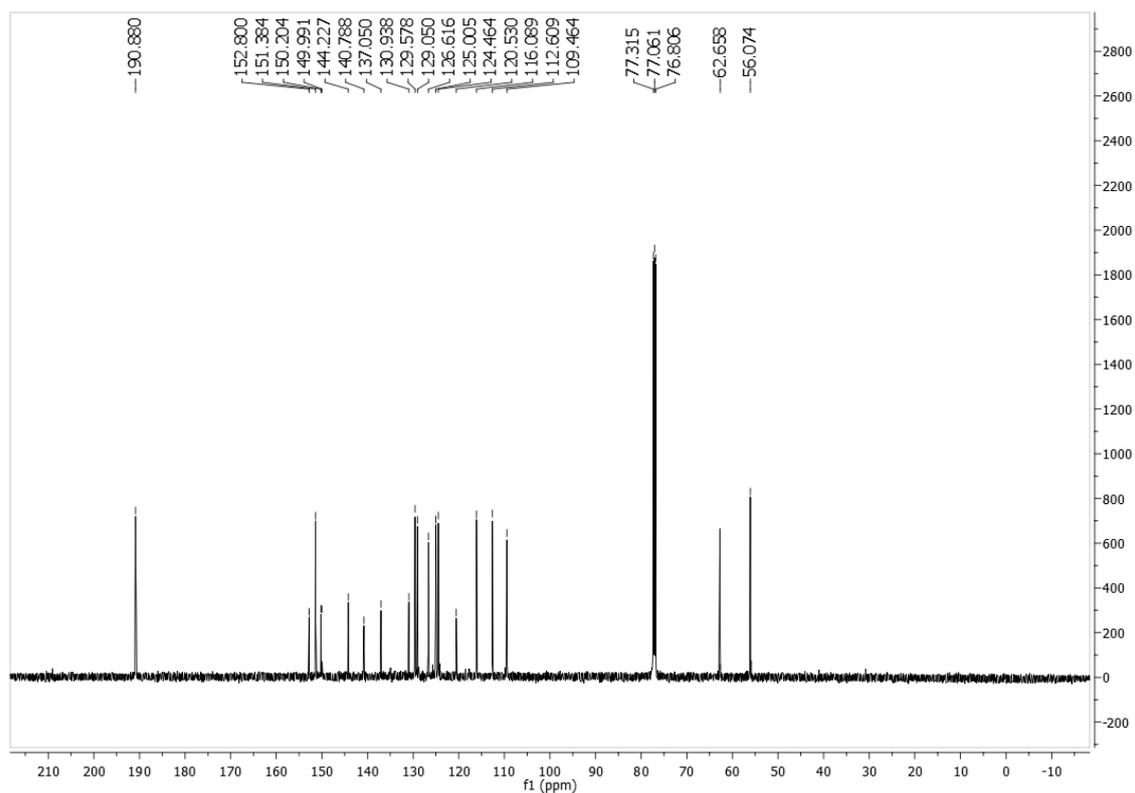
Revelador: luz U.V.

**Rendimento:** 65%

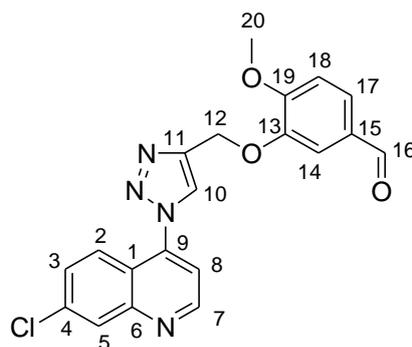
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 9,89 (s, 1H, H-17); 9,07 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-7); 8,26 (d, 1H,  $J = 2,0$ , H-5); 8,20 (s, 1H, H-10); 7,97 (d, 1H,  $J = 9,0$ , H-2); 7,61 (dd, 1H,  $J = 2,0$  e  $J = 9,0$ , H-3); 7,51 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-8); 7,49 (dd, 1H,  $J = 2,0$  e  $J = 8,0$ , H-15); 7,46 (d, 1H,  $J = 2,0$ , H-18); 7,29 (d, 1H,  $J = 8,5$ , H-14); 5,55 (s, 2H, H-12); (3,96 s, 3H, H-20).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 190,9 (C-17); 152,8 (C-18); 151,4 (C-7); 150,2 (C-6); 149,9 (C-13); 144,2 (C-11); 140,8 (C-9); 137,1 (C-4); 130,9 (C-16); 129,6 (C-3); 129,1 (C-5); 126,6 (C-15); 125,0 (C-2); 124,5 (C-10); 120,5 (C-1); 116,1 (C-8); 112,6 (C-19); 109,5 (C-14); 62,7 (C-12); 56,1 (C-20).



**Nomenclatura:** 3-((1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4-metoxibenzaldeído **5c**



**F.M.** =  $C_{20}H_{15}ClN_4O_3$ .

**M.M.** =  $394,08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**C.F.** = sólido amarelo.

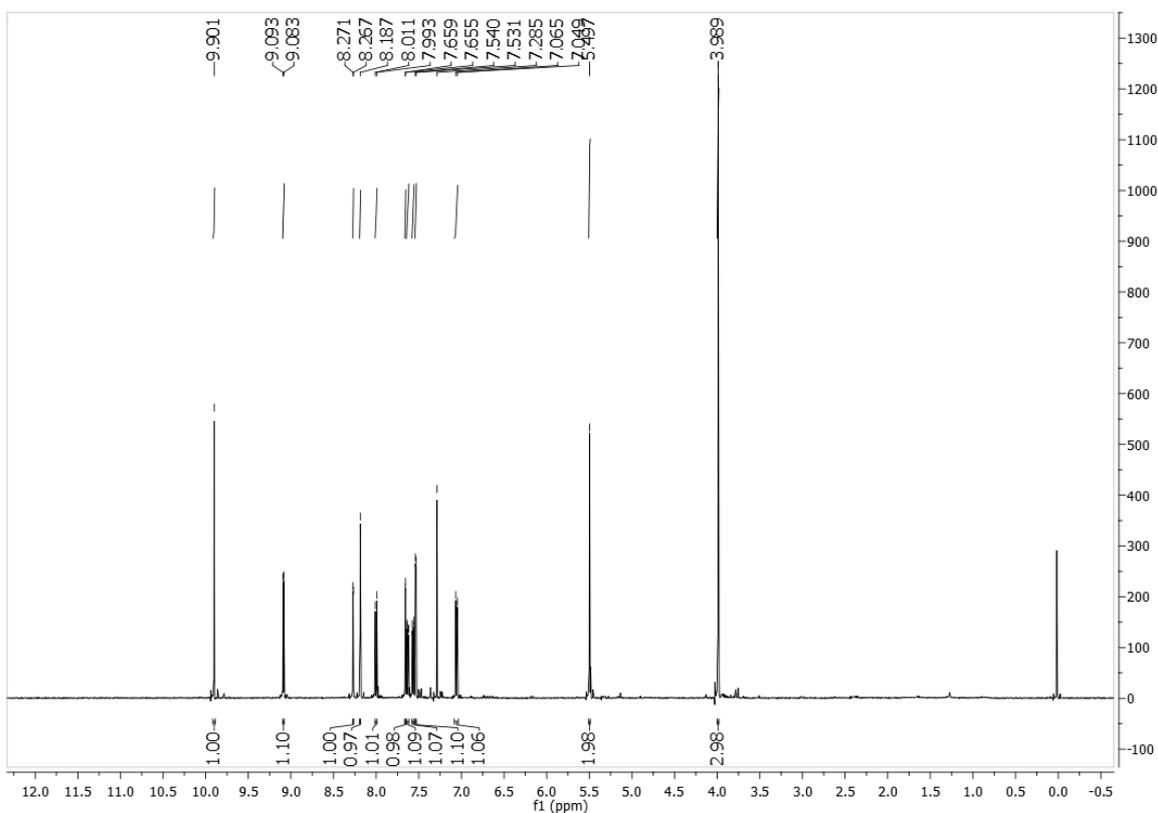
**F.F.** =  $95,4^\circ\text{C} - 96,5^\circ\text{C}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9,8:0,2).

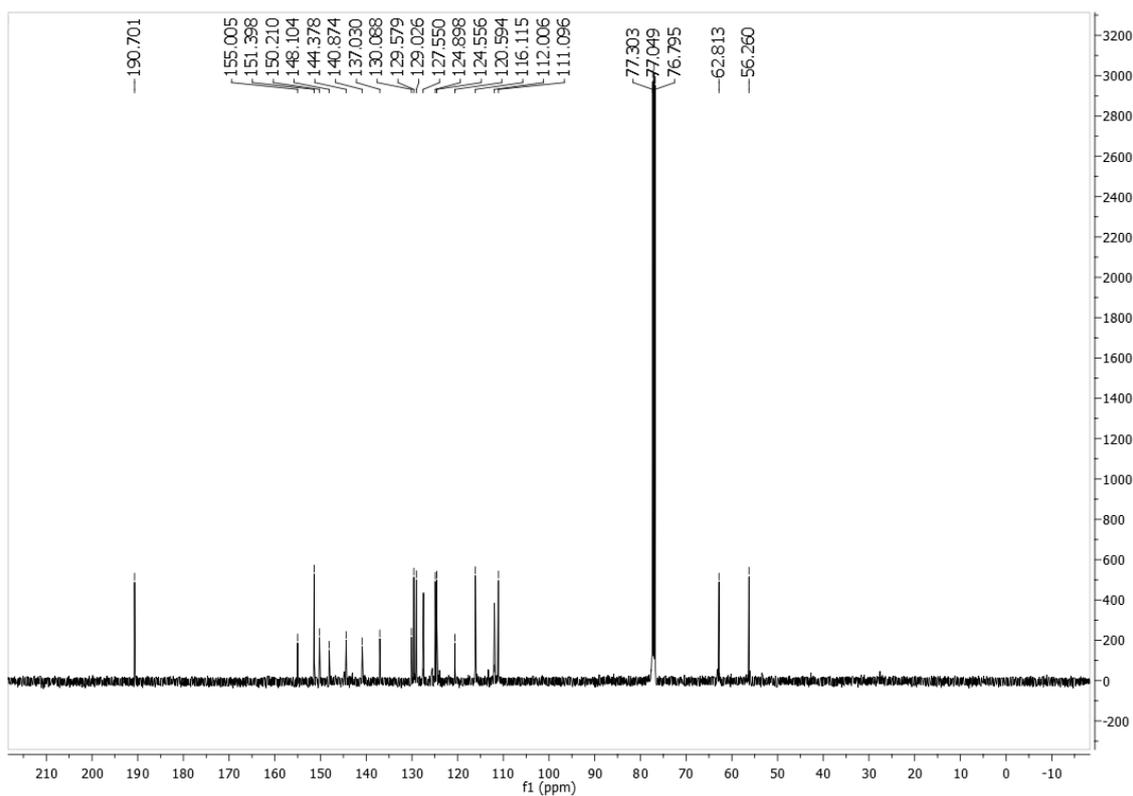
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento = 78%.**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 9,90 (s, 1H, H-16); 9,09 (d, 1H,  $J = 5,0$ , H-7); 8,27 (d, 1H,  $J = 2,0$ , H-5); 8,19 (s, 1H, H-10); 8,01 (d, 1H,  $J = 9,0$ , H-2); 7,65 (d, 1H,  $J = 2,0$ , H-14); 7,63 (dd, 1H,  $J = 2,0$  e  $J = 9,0$ , H-3); 7,56 (dd, 1H,  $J = 1,8$  e  $J = 8,3$ , H-17); 7,53 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-8); 7,05 (d, 1H,  $J = 8,0$ , H-18); 5,50 (s, 2H, H-12); 3,99 (s, 3H, H-20).

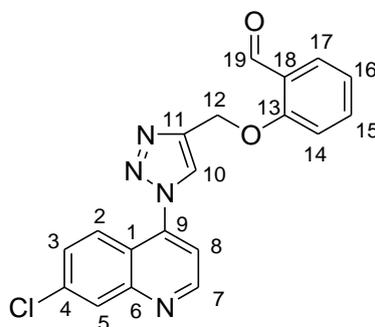


**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 190,7 (C-16); 155,0 (C-19); 151,4 (C-7); 150,2 (C-6); 148,1 (C-13); 144,4 (C-11); 140,9 (C-9); 137,0 (C-4); 130,1 (C-15); 129,6 (C-3); 129,0 (C-5); 127,6 (C-17); 124,9 (C-2); 124,6 (C-10); 120,6 (C-1); 116,1 (C-8); 112,0 (C-14); 111,1 (C-18); 62,8 (C-12); 56,3 (C-20).



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

**5d**



**F.M.** =  $C_{19}H_{13}ClN_4O_2$ .

**M.M.** =  $364,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**C.F.** = sólido amarelo.

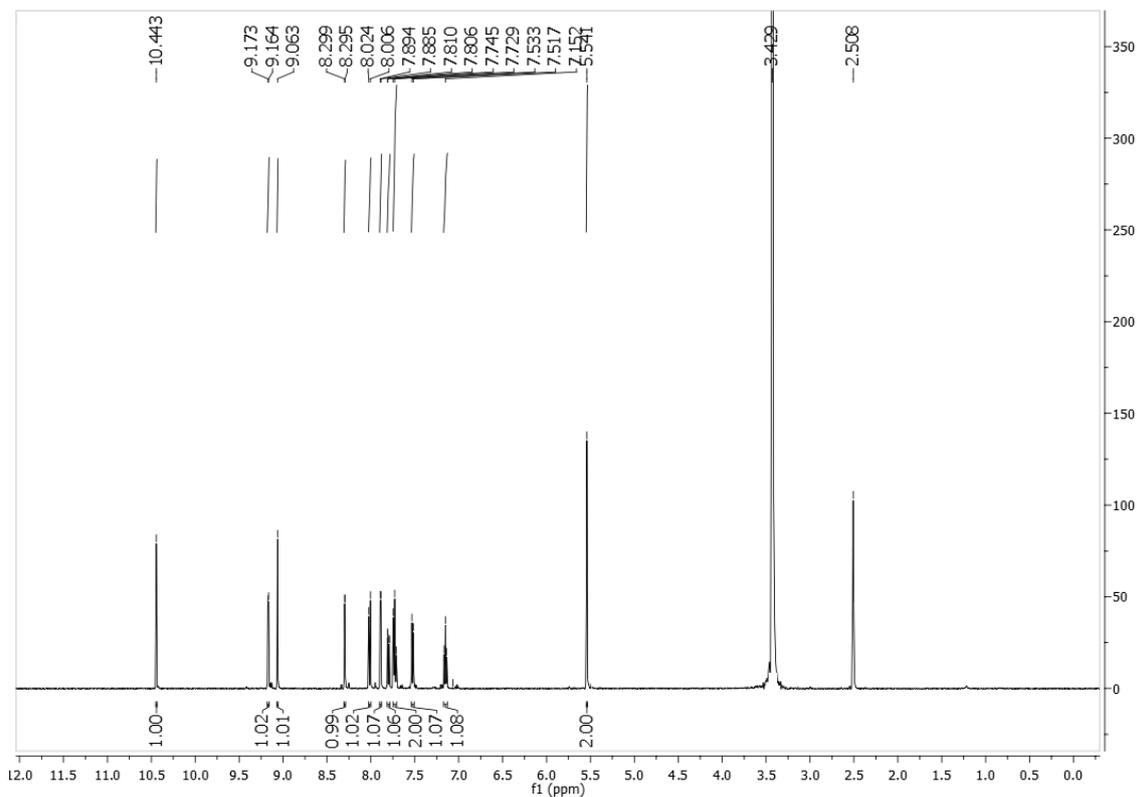
**F.F.** =  $244,9^\circ\text{C} - 246,0^\circ\text{C}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9,8:0,2).

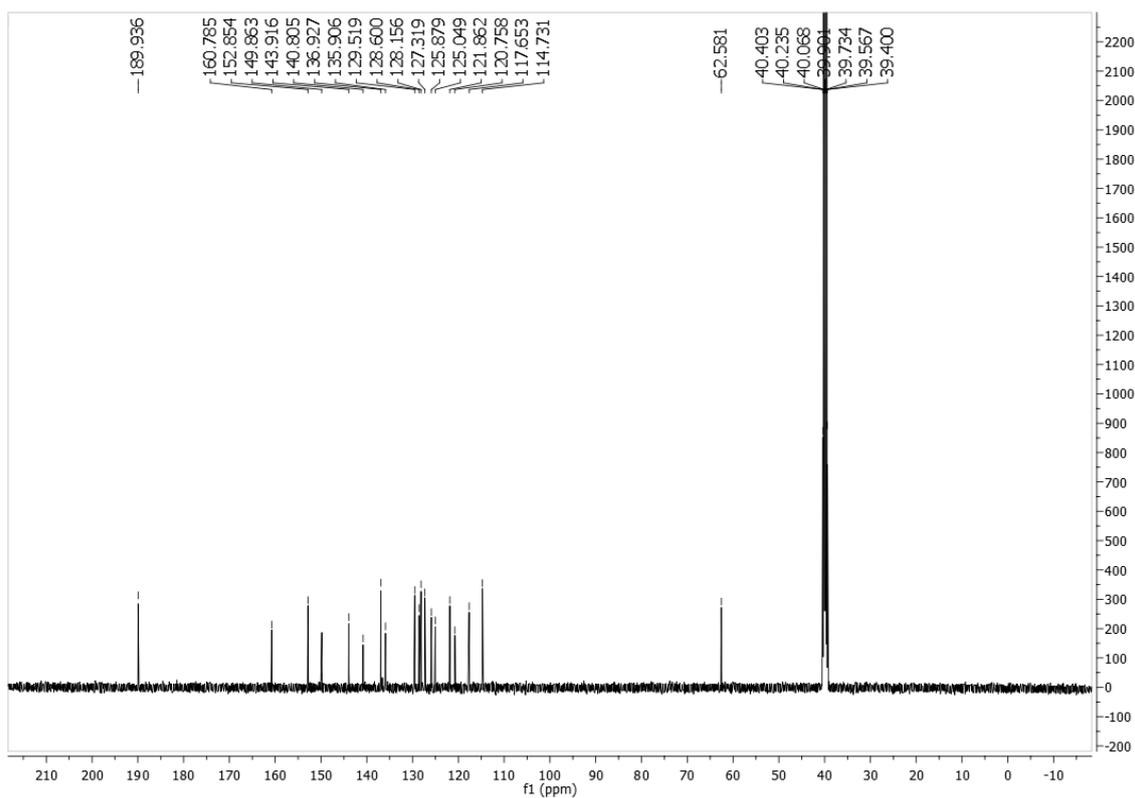
**Revelador:** luz U. V.

**Rendimento** = 40%

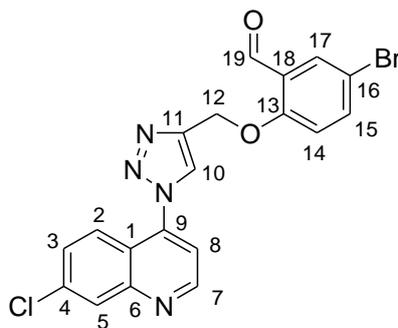
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 10,44 (s, 1H, H-19); 9,17 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-7); 9,06 (s, 1H, H-10); 8,30 (d, 1H,  $J = 2,0$ , H-5); 8,01 (d, 1H,  $J = 9,0$ , H-2); 7,89 (d, 1H,  $J = 4,5$ , H-8); 7,80 (dd, 1H,  $J = 2,0$  e  $J = 9,0$ , H-3); 7,71 (m, 2H, H-15 e H-17); 7,52 (d, 1H,  $J = 8,0$ , H-14); 7,15 (t, 1H,  $J = 7,5$ , H-16); 5,54 (s, 2H, H-12).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm):** 189,9 (C-19); 160,8 (C-7); 152,9 (C-6); 149,9 (C-13); 143,9 (C-11); 140,8 (C-9); 136,9 (C-4); 135,9 (C-15); 129,5 (C-18); 128,6 (C-17); 128,2 (C-3); 127,3 (C-16); 125,9 (C-5); 125,0 (C-2); 121,9 (C-10); 120,8 (C-1); 117,7 (C-8); 114,7 (C-14); 62,6 (C-12).



**Nomenclatura:** 5-bromo-2-((1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzaldeído **5e**



**F.M.** =  $C_{19}H_{12}BrClN_4O_2$ .

**M.M.** =  $443,68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**C.F.** = sólido amarelo.

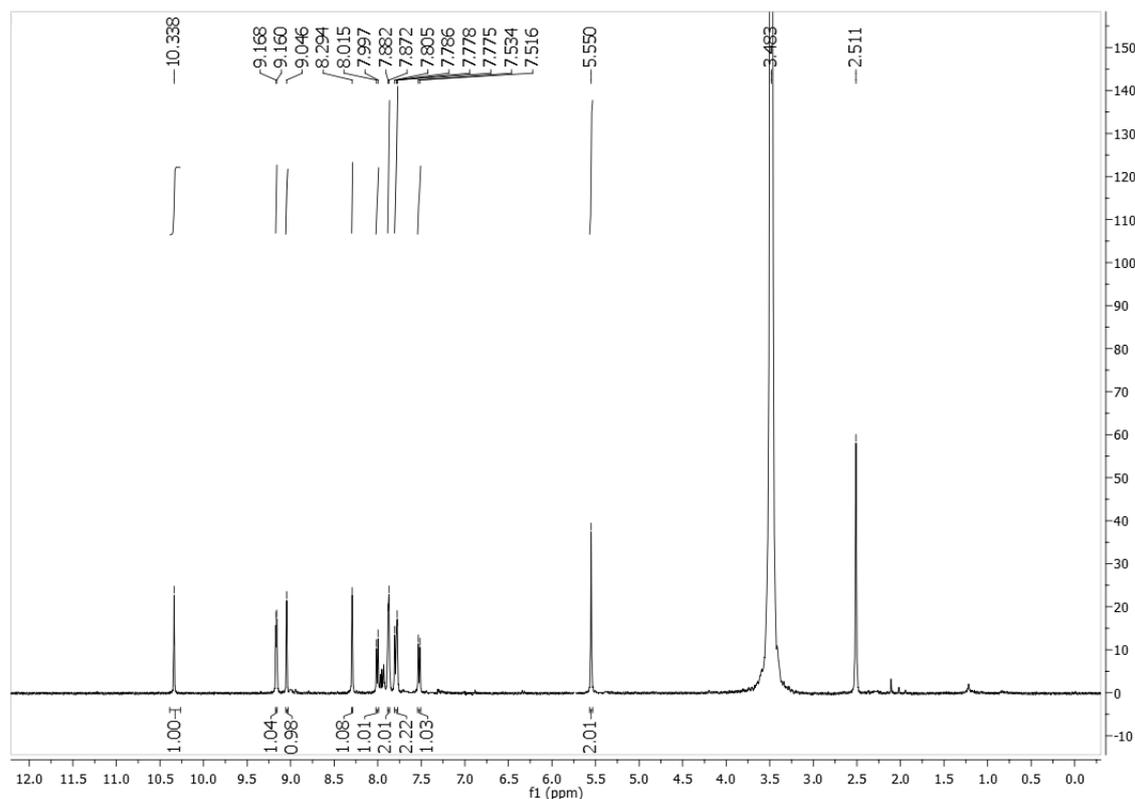
**F.F.** =  $243,0^{\circ}\text{C} - 243,8^{\circ}\text{C}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9,8:0,2).

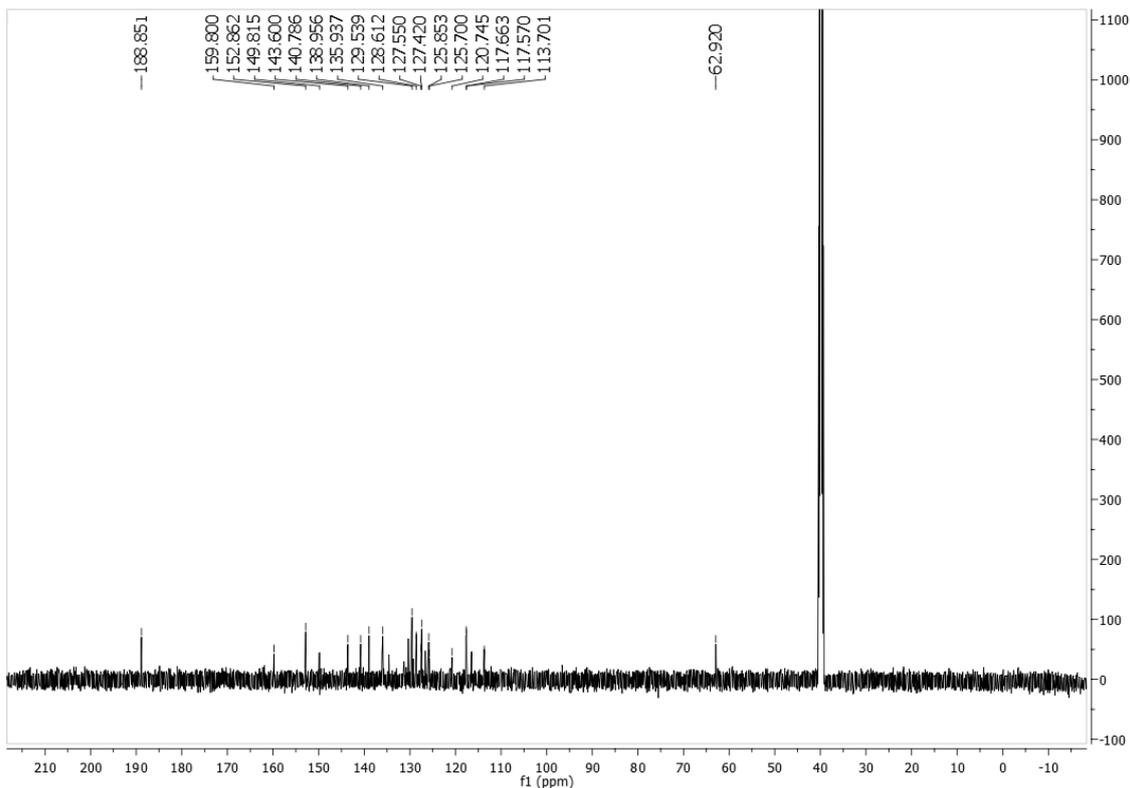
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 43%

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm),  $J$  (Hz):** 10,34 (s, 1H, H-19); 9,16 (d, 1H,  $J = 4,0$ , H-7); 9,05 (s, 1H, H-10); 8,29 (s, 1H, H-5); 8,00 (d, 1H,  $J = 9,0$ , H-2); 7,87 (m, 2H, H-8 e H-15); 7,79 (d, 1H,  $J = 9,5$ , H-3); 7,77 (s, 1H, H-17); 7,52 (d, 1H,  $J = 9,0$ , H-14); 5,55 (s, 2H, H-12).



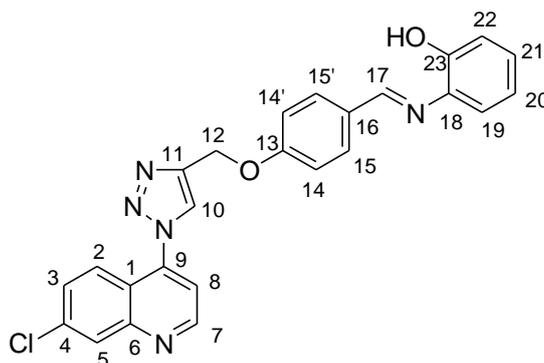
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm):** 188,9 (C-19); 159,8 (C-7); 152,9 (C-6); 149,8 (C-13); 143,6 (C-11); 140,8 (C-9); 138,9 (C-4); 135,9 (C-15); 129,5 (C-18); 128,6 (C-17); 127,6 (C-3); 127,4 (C-5); 125,9 (C-2); 125,7 (C-10); 120,7 (C-1); 117,7 (C-8); 117,8 (C-16); 113,7 (C-14); 62,9 (C-12).



### 8.2.7 Preparação das bases de Schiff 6a-d

Em um balão de fundo redondo de 25 mL solubilizou-se 0,055 g (0,5 mmol) de 2-aminofenol em 2 mL de etanol. Posteriormente adicionou-se 0,100 g (0,05 mmol) dos derivados **5a-d**. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente e agitação constante durante 8 h. Após esse período de tempo observou-se a formação de um precipitado; filtrou-se o precipitado, lavando-o com etanol. Após a lavagem os produtos foram obtidos como sólidos coloridos.

**Nomenclatura:** (*E*)-2-((4-((1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)metilenoamino)fenol **6a**



**F.M.** =  $C_{25}H_{18}ClN_5O_2$ .

**M.M.** = 455,50 g.mol<sup>-1</sup>.

**C.F.** = sólido laranja.

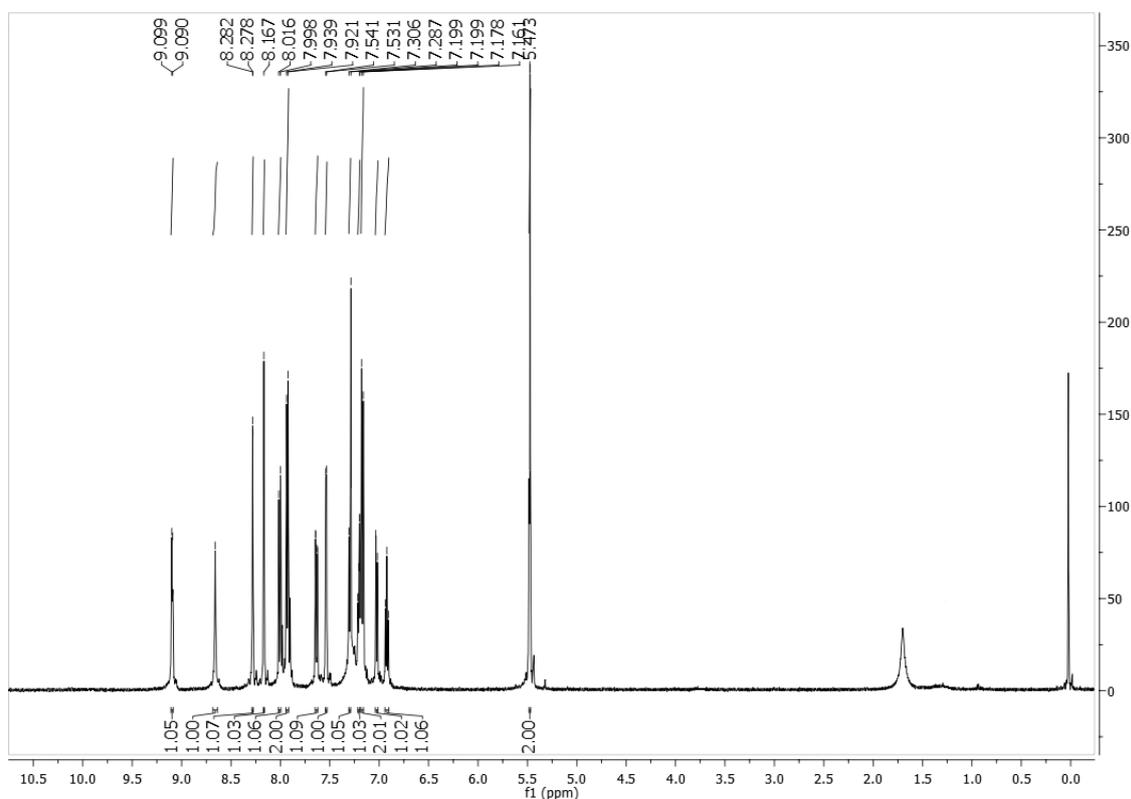
**F.F.** = 181,9 °C – 182,8 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9,8:0,2).

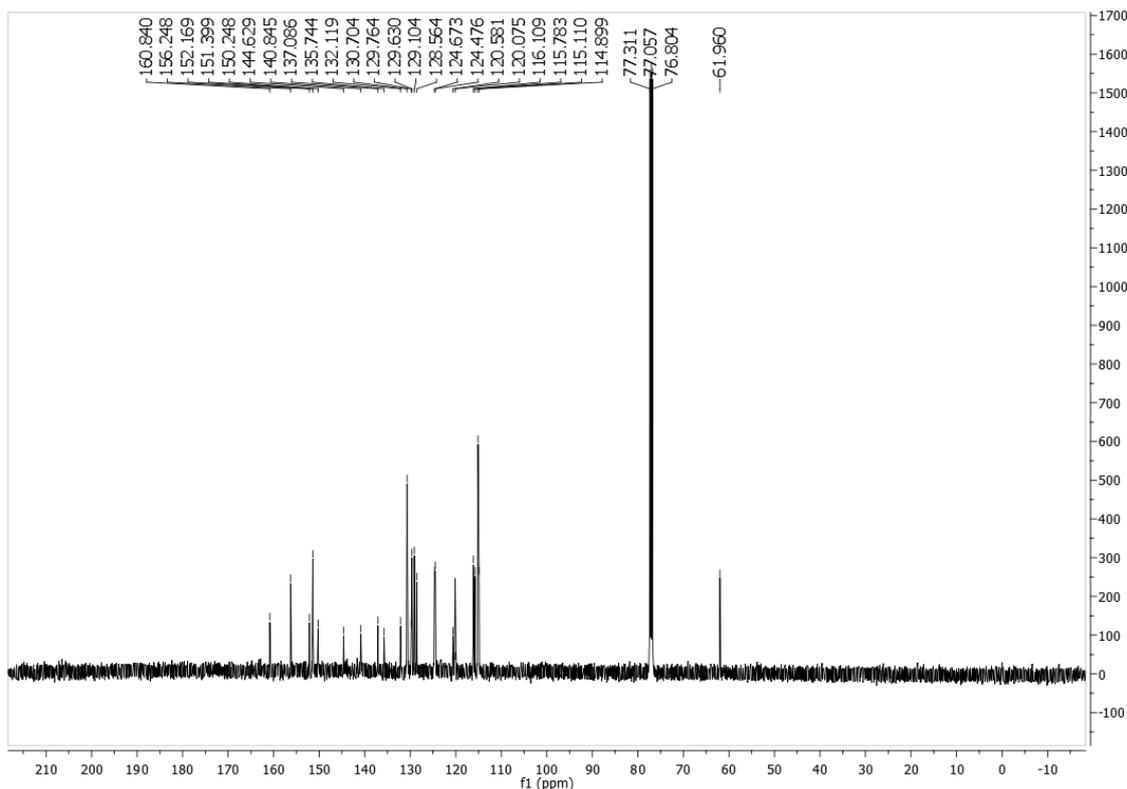
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 30%.

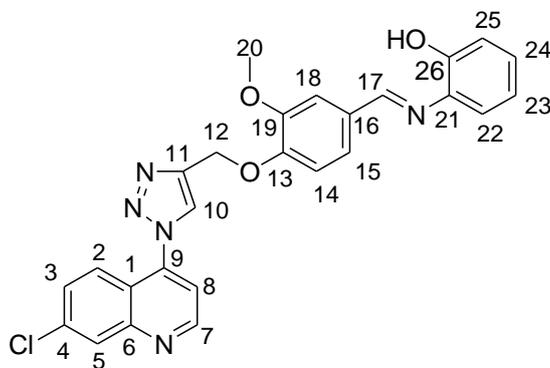
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 9,09 (d, *J* = 4,6, 1H, H-7); 8,66 (s, 1H, H-17); 8,28 (d, *J* = 1,9, 1H, H-5); 8,17 (s, 1H, H-10); 8,01 (d, *J* = 9,0, 1H, H-2); 7,93 (d, *J* = 8,7, 2H, H-15 e H-15'); 7,63 (dd, *J* = 9,0 e *J* = 1,9, 1H, H-3), 7,54 (d, *J* = 4,5, 1H, H-8); 7,30 (d, *J* = 9,6, 1H, H-22), 7,23 – 7,19 (m, 1H, H-21), 7,17 (d, *J* = 8,8, 2H, H-14 e H-14'); 7,03 (d, *J* = 8,0, 1H, H-19); 6,92 (t, *J* = 8,0, 1H, H-20); 5,47 (s, 2H, H-12).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 160,8 (C-17); 156,2 (C-7); 152,2 (C-6); 151,4 (C-13); 150,2 (C-23); 144,6 (C-11); 140,8 (C-18); 137,1 (C-9); 135,7 (C-4); 132,1 (C-16); 130,7 (C-3); 129,8 (C-5); 129,6 (C-15), 129,1 (C-15'), 128,6 (C-21); 124,7 (C-2); 124,5 (C-10); 120,6 (C-20); 120,1 (C-1); 116,1 (C-8); 115,8 (C-19); 115,1 (C-14); 114,9 (C-14'); 61,9 (C-12).



**Nomenclatura:** (*E*)-2-((4-((1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-3-metoxifenil)metilenoamino)fenol **6b**



**F.M.** =  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3$ .

**M.M** = 485,50 g.mol<sup>-1</sup>.

**C.F.** = sólido amarelo.

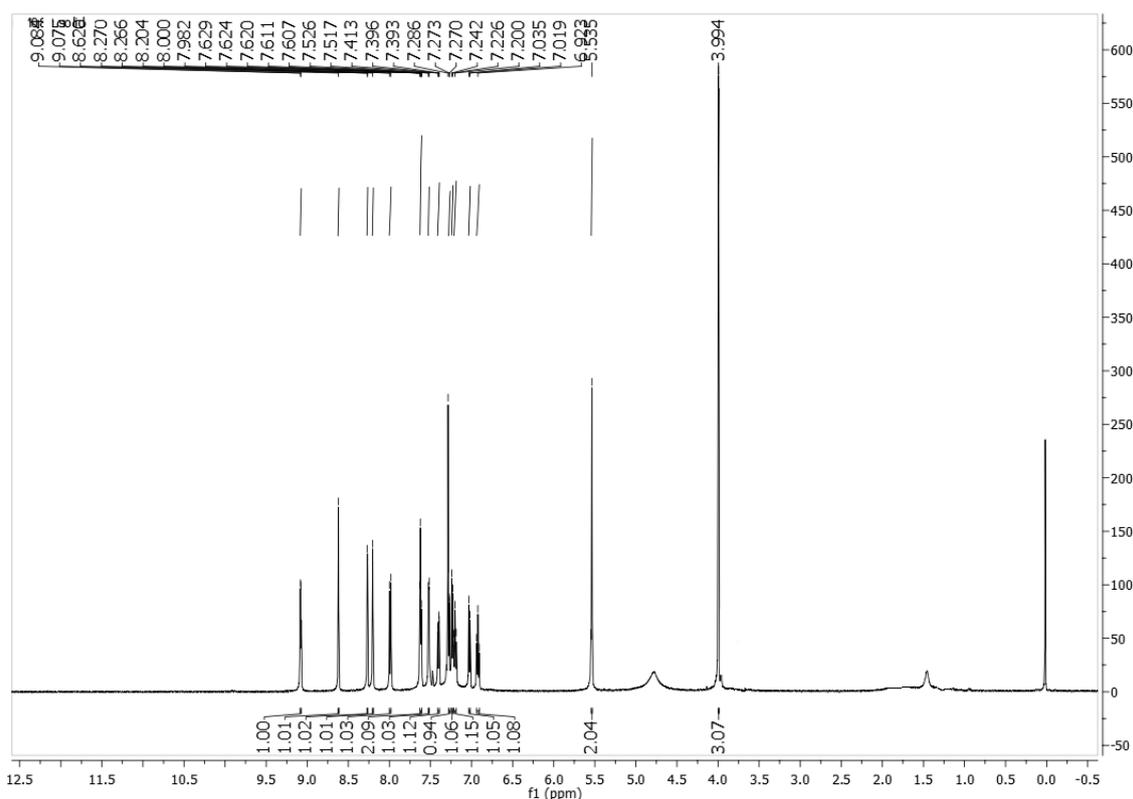
**F.F.** = 156,0°C – 157,1°C.

**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9,8:0,2).

**Revelador:** luz U.V.

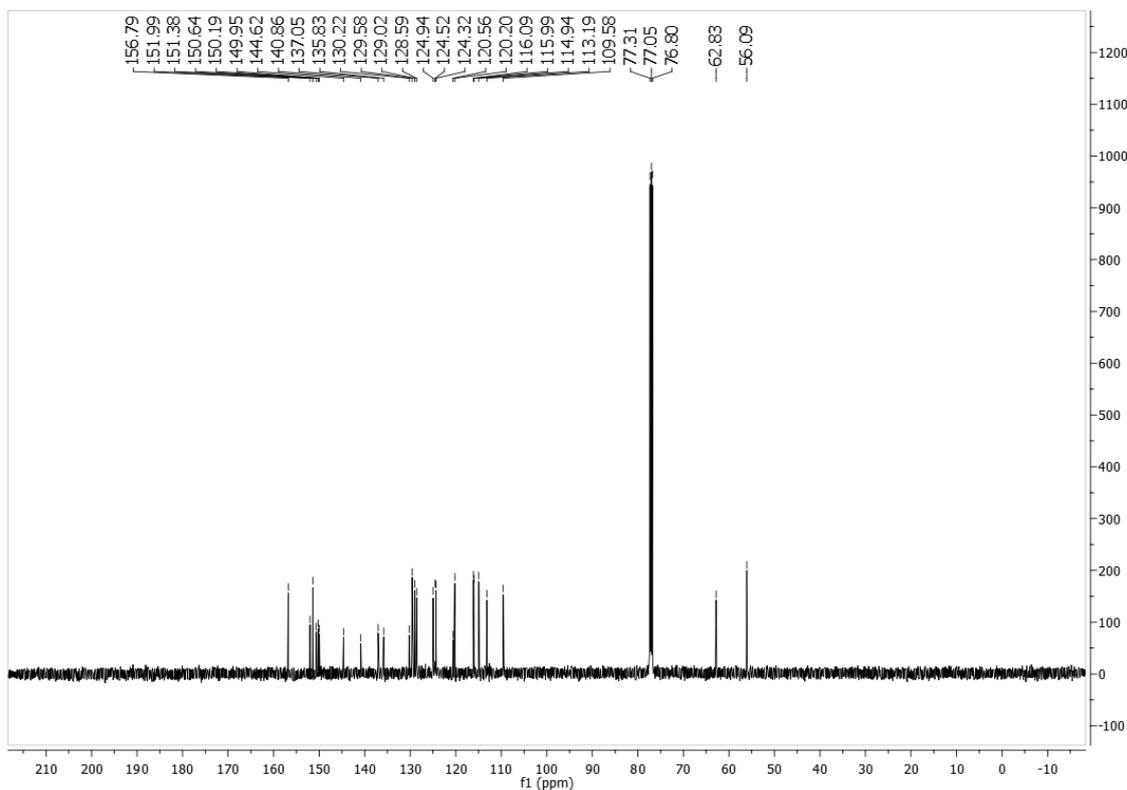
**Rendimento** = 49%.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 9,08 (d, *J* = 4,5, 1H, H-7); 8,62 (s, 1H, H-17); 8,27 (d, *J* = 2,0, 1H, H-5); 8,20 (s, 1H, H-10); 7,99 (d, *J* = 9,0, 1H, H-2); 7,62 (m, 2H, H-14 e H-15); 7,52 (d, *J* = 4,5, 1H, H-8); 7,40 (dd, *J* = 8,5 e *J* = 1,6, 1H, H-3); 7,27 (d, *J* = 1,5, 1H, H-18); 7,23 (d, *J* = 8,0, 1H, H-22); 7,20 (t, *J* = 8,0, 1H, H-24); 7,03 (d, *J* = 8,0, 1H, H-25); 6,92 (t, *J* = 8,0, 1H, H-23); 5,54 (s, 2H, H-12); 3,99 (s, 3H, H-20).

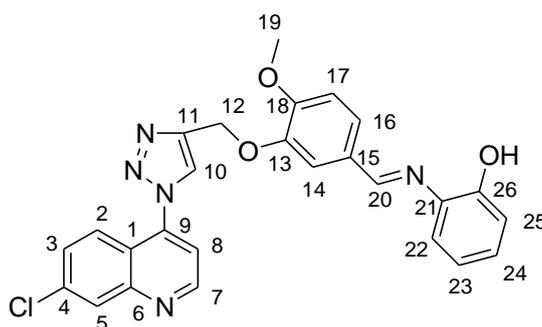


**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 156,8 (C-17); 151,9 (C-26); 151,4 (C-7); 150,6 (C-13); 150,2 (C-6); 149,9 (C-19); 144,6 (C-11); 140,9 (C-9); 137,0 (C-4); 135,8 (C-21); 130,2 (C-16); 129,6 (C-24); 129,0 (C-5); 128,6 (C-14); 124,9 (C-3); 124,5 (C-

10); 124,3 (C-2); 120,6 (C-1); 120,2 (C-23); 116,1 (C-8); 115,9 (C-18); 114,9 (C-25); 113,2 (C-22); 109,6 (C-15); 62,8 (C-12); 56,1 (C-20).



**Nomenclatura:** (*E*)-2-((3-((1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4-metoxifenil)metilenoamino)fenol **6c**



**F.M.** =  $C_{26}H_{20}ClN_5O_3$ .

**M.M.** =  $485,50 \text{ g.mol}^{-1}$ .

**C.F.** = sólido amarelo.

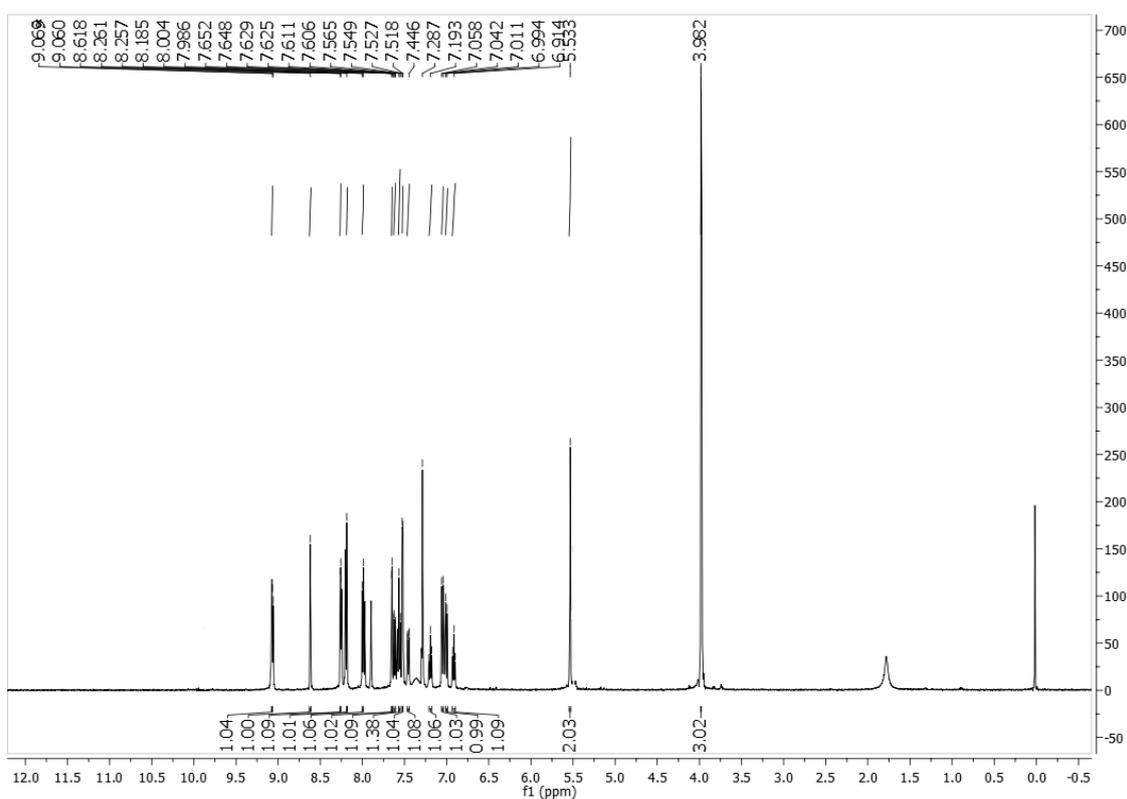
**F.F.** =  $157,6^\circ\text{C} - 159,0^\circ\text{C}$ .

$R_f = 0,6$  (Eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9,8:0,2).

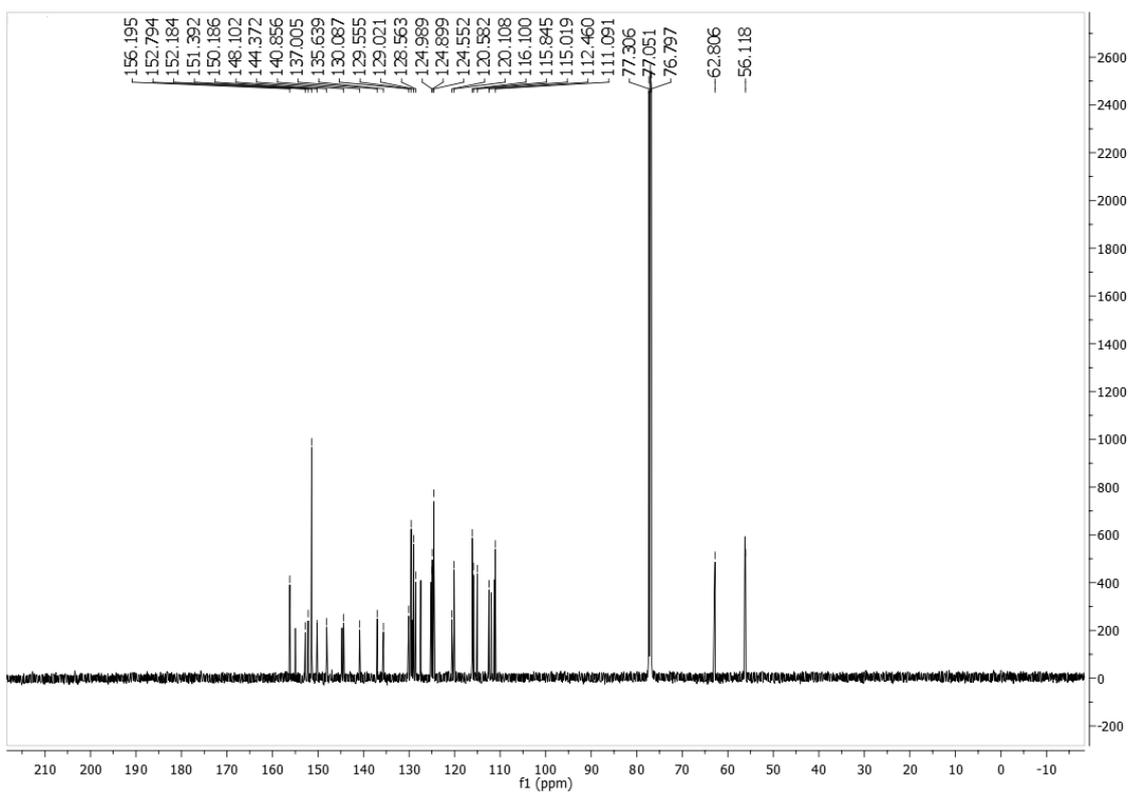
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 38%.

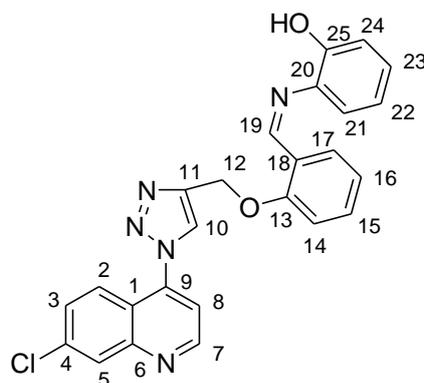
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 9,06 (d,  $J = 4,5$ , 1H, H-7); 8,62 (s, 1H, H-20); 8,26 (d,  $J = 2,0$ , 1H, H-5); 8,19 (s, 1H, H-10); 7,99 (d,  $J = 9,0$ , 1H, H-2); 7,65 (d,  $J = 2,0$ , 1H, H-14); 7,62 (dd,  $J = 9,0$  e  $J = 2,0$ , 1H, H-3); 7,56 (d,  $J = 8,2$ , 1H, H-17); 7,52 (d,  $J = 4,6$ , 1H, H-8); 7,46 (dd,  $J = 8,2$  e  $J = 1,5$ , 1H, H-16); 7,19 (t,  $J = 8,3$ , 1H, H-22); 7,05 (d,  $J = 8,3$ , 1H, H-24); 7,00 (d,  $J = 8,3$ , 1H, H-25); 6,91 (t,  $J = 7,9$ , 1H, H-23); 5,53 (s, 2H, H-12); 3,98 (s, 3H, H-19).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 156,2 (C-20); 152,8 (C-18); 152,2 (C-7); 151,4 (C-6); 150,2 (C-13); 148,1 (C-26); 144,4 (C-11); 140,9 (C-21); 137,0 (C-9); 135,6 (C-4); 130,1 (C-15); 129,6 (C-3); 129,0 (C-5); 128,6 (C-24); 124,9 (C-16); 124,9 (C-2); 124,6 (C-10); 120,6 (C-22); 120,1 (C-23); 116,1 (C-1); 115,8 (C-8); 115,0 (C-25); 112,5 (C-14); 111,1 (C-17); 62,8 (C-12); 56,1 (C-19).



**Nomenclatura:** (*E*)-2-((4-((1-(7-cloroquinolin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)metilenoamino)fenol **6d**



**F.M.** = C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

**M.M.** = 455,50 g.mol<sup>-1</sup>.

**C.F.** = sólido marrom.

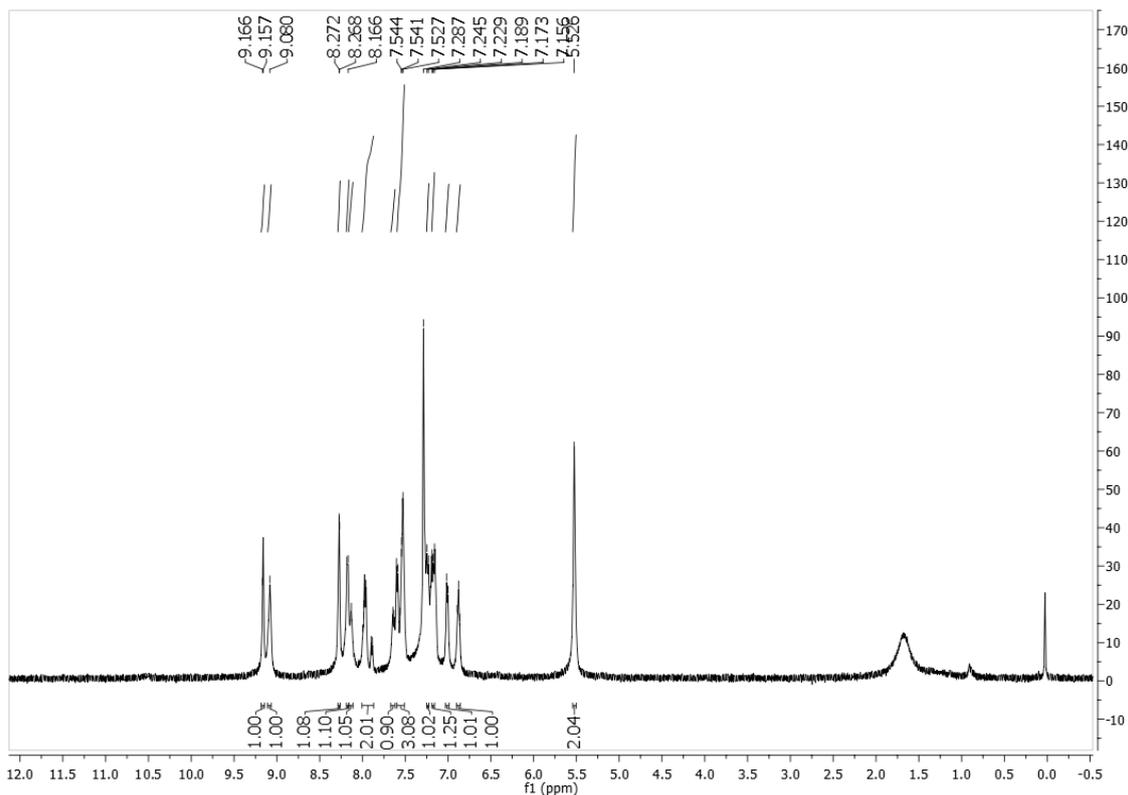
**F.F.** = 158,3°C – 160,0°C.

**R<sub>f</sub>** = 0,6 (Eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9,8:0,2).

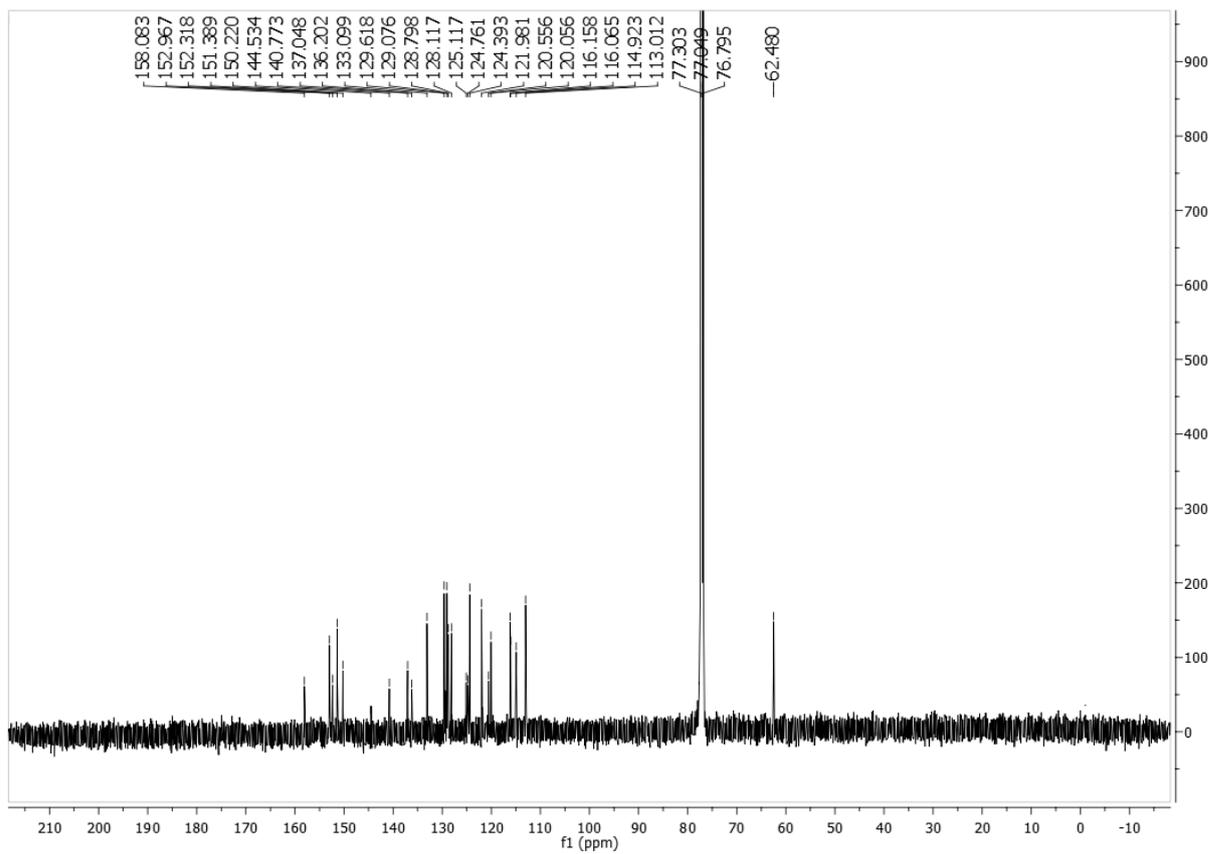
**Revelador:** luz U.V.

**Rendimento** = 35%.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 9,16 (d,  $J = 4,5$ , 1H, H-7); 9,08 (s, 1H, H-19); 8,27 (d,  $J = 2,0$ , 1H, H-5); 8,17 (d,  $J = 7,6$ , 1H, H-2); 8,13 (s, 1H, H-10); 8,00 – 7,84 (m, 2H, H-14 e H-15); 7,64 (d,  $J = 5,5$ , 1H, H-8); 7,61 – 7,47 (m, 3H, H-3, H-16 e H-17); 7,24 (d,  $J = 8,0$ , 1H, H-21); 7,18 (t,  $J = 8,0$ , 1H, H-23); 7,01 (d,  $J = 8,2$ , 1H, H-24); 6,90 (t,  $J = 8,0$ , 1H, H-22); 5,53 (s, 2H, H-12).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 158,1 (C-19); 152,9 (C-7); 152,3 (C-6); 151,4 (C-13); 150,2 (C-25); 144,5 (C-11); 140,8 (C-20); 137,0 (C-9); 136,2 (C-4); 133,1 (C-18); 129,6 (C-3); 129,1 (C-5); 128,8 (C-21); 128,1 (C-17); 125,1 (C-2); 124,8 (C-10); 124,4 (C-22); 121,9 (C-1); 120,6 (C-8); 120,1 (C-23); 116,2 (C-15); 116,1 (C-16); 114,9 (C-24); 113,0 (C-14); 62,5 (C-12).



## REFERÊNCIAS

- ALI, E.; NAIMI-JAMAL, M. R.; DEKAMIN, M. G. Highly efficient and rapid synthesis of imines in the presence of nano-ordered MCM-41- SO<sub>3</sub>H heterogeneous catalyst. **Scientia Iranica**, v. 20, n. 3, p. 592-597, 2013. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1026309813000138> >.
- ANTINARELLI, L. M. et al. Increase of leishmanicidal and tubercular activities using steroids linked to aminoquinoline. **Organic and medicinal chemistry letters**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2012.
- ARAÚJO, C. R. M. et al. DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS POR HIBRIDAÇÃO MOLECULAR: UMA AULA PRÁTICA DE QUÍMICA MEDICINAL USANDO COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL E SULFADIAZINA E A FERRAMENTA VIRTUAL SciFinder®. **Quim. Nova**, v. 38, n. 6, p. S1-S9, 2015.
- BRAGA, F. G. et al. Synthesis and biological evaluation of some 6-substituted purines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 4, p. 530-537, 2007. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523406003898> >.
- BRUKER. 2015. Disponível em: < <http://www.bruker.com/pt.html> >. Acesso em: 22/01/2015.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms**. Springer Science & Business Media, 2007. ISBN 0387448993.
- CHIYANZU, I. et al. Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 3249-3261, 2005. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089605001501> >.
- DA SILVA, C. M. et al. Synthesis of aryl aldimines and their activity against fungi of clinical interest. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 78, n. 5, p. 810-815, 2011.
- DA SILVA, C. M. et al. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2011. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123210000603> >.
- DE SOUZA, N. B. et al. 4-aminoquinoline analogues and its platinum (II) complexes as antimalarial agents. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 4, p. 313-316, 2011. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332211000357> >.

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

FREITAS, L. B. D. O. et al. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, p. 1791-1804, 2011. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422011001000012&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422011001000012&nrm=iso) >.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. D. L. R. D. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 71-80, 2003. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822003000100011&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000100011&nrm=iso) >.

HEARN, M. J. et al. Preparation and antitubercular activities in vitro and in vivo of novel Schiff bases of isoniazid. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 10, p. 4169-4178, 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352340900302X> >.

HIMO, F. et al. Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210-216, 2005.

KAJAL, A. et al. Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore. **Journal of Catalysts**, v. 2013, p. 14, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2013/893512> >.

KAMIYA, S. et al. Synthesis of 4-azidoquinoline 1-oxides and related compounds. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 28, n. 5, p. 1485-1490, 1980.

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

KOUZNETSOV, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. **Tetrahedron**, v. 65, n. 14, p. 2721-2750, 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402008022126> >.

KUMAR, S. et al. Synthesis and antimicrobial study of some Schiff bases of sulfonamides. **J. Curr. Pharm. Res**, v. 1, n. 1, p. 39-42, 2010.

LU, J. et al. The antioxidant effect of imine resveratrol analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 17, p. 5744-5747, 2012. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X12007779> >.

MANDAL, S. Epidemiological aspects of vivax and falciparum malaria: global spectrum. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, Supplement 1, n. 0, p. S13-S26, 2014. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2222180814604102> >.

MELO, J. O. F. et al. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, p. 569-579, 2006. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422006000300028&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000300028&nrm=iso) >.

MONZOTE, L.; SIDDIQ, A. Drug development to protozoan diseases. **The open medicinal chemistry journal**, v. 5, p. 1, 2011.

PINTÉR, G. et al. Diazo transfer– click reaction route to new, lipophilic teicoplanin and ristocetin aglycon derivatives with high antibacterial and anti-influenza virus activity: an aggregation and receptor binding study. **Journal of medicinal chemistry**, v. 52, n. 19, p. 6053-6061, 2009.

RATH, S. et al. Antimonias empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, p. 550-555, 2003. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422003000400018&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000400018&nrm=iso) >.

ROSSITER, S. et al. Synthesis and anthelmintic properties of arylquinolines with activity against drug-resistant nematodes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 21, p. 4806-4808, 2005. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X05009273> >.

SANTELLI, A. C. et al. Effect of artesunate-mefloquine fixed-dose combination in malaria transmission in amazon basin communities. **Malar J**, v. 11, p. 286, 2012.

SANTOS, F. L. A. D. et al. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 37-47, 2012.

SCHIMLER, S. D.; HALL, D. J.; DEBBERT, S. L. Anticancer (hexacarbonyldicobalt) propargyl aryl ethers: Synthesis, antiproliferative activity, apoptosis induction, and effect on cellular oxidative stress. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 119, p. 28-37, 2013.

SOLOMON, V. R.; HU, C.; LEE, H. Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 1563-1572, 2010. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089610000088> >.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057-3064, 2002/05/01 2002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo011148j> >. Acesso em: 2014/12/19.

ZWANG, J. et al. Comparing changes in haematologic parameters occurring in patients included in randomized controlled trials of artesunate-amodiaquine vs single and combination treatments of uncomplicated falciparum in sub-Saharan Africa. **Malar J**, v. 11, n. 25, p. 10.1186, 2012.