



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**LUCÍLIA ZEYMER ALVES CORRÊA**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS:  
POTENCIAIS INIBIDORES DA PROTEÍNA AUXILIAR  
NEF DO VÍRUS HIV-1**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**  
**ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS KLEBER ZAGO DE ANDRADE**

**BRASÍLIA**  
**DEZEMBRO DE 2011**

**LUCÍLIA ZEYMER ALVES CORRÊA**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS:  
POTENCIAIS INIBIDORES DA PROTEÍNA AUXILIAR  
NEF DO VÍRUS HIV-1**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador:  
Prof. Dr. **CARLOS KLEBER ZAGO DE ANDRADE**

Área de concentração:  
**QUÍMICA ORGÂNICA**

**BRASÍLIA  
DEZEMBRO DE 2011**

*Dedico a presente obra à Imaculada  
Conceição de Nossa Senhora e a  
meu amado esposo, Mauro Zeymer  
Alves Corrêa, o qual fomentou e  
arrimou esta empreitada.*

*Agradeço a todos aqueles que circundaram a elaboração da presente obra, colaborando das mais diversas formas: Carlos Kleber Zago de Andrade, Peter Bakuzis, Carlos Eduardo de Melo Salvador, João Batista Lopes Martins, Angélica de Fátima Silva Barreto, Otilie Eichler Vercillo, Wender Alves da Silva e todos os colegas do LaQMOS.*

*Agradeço ainda a todos aqueles que, em outros laboratórios do IQ/UnB, colaboraram trocando idéias, cedendo instalações, equipamentos e materiais ao longo da pesquisa.*

*"A ciência se compõe de erros que, por sua vez, são os passos até a verdade" (Julio Verne).*

## RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana infecta linfócitos T, que possuem o receptor CD4 na membrana plasmática. Inicialmente, o CD4 é responsável pela entrada do vírus na célula hospedeira. Em um segundo momento, ocorre a modulação negativa do CD4 pela proteína auxiliar Nef do vírus HIV-1, o que possibilita a saída do vírus para infectar outra célula. O antibiótico Ikarugamicina impede a modulação negativa do CD4 pela proteína auxiliar Nef e reestabelece o nível de CD4 na membrana plasmática, mas é citotóxico em testes *in vitro*. Inibidores da proteína auxiliar Nef vêm sendo amplamente estudados como possíveis fármacos para o tratamento antirretroviral. O objetivo deste trabalho é a síntese de possíveis inibidores da proteína auxiliar Nef do vírus HIV-1. A partir de estudos de interação molecular, propusemos a síntese de seis moléculas, que contêm os grupos 3-amino-1,2,4-triazol, uracila ou 1,2,3-triazol, como possíveis inibidores da proteína auxiliar Nef do vírus HIV-1. Após análise retrosintética, diversas rotas foram propostas para a síntese das moléculas. Após várias tentativas de síntese, não se obteve sucesso na síntese da molécula com o grupo 3-amino-1,2,4-triazol, e da molécula com o grupo uracila. Um total de quatro moléculas contendo o anel 1,2,3-triazólico foram sintetizadas por rota sintética direta, obtendo-se excelentes rendimentos. A síntese envolveu a preparação do grupo azida, seguida por reação de Huisgen – reação *click* – e acoplamento com DCC/DMAP.

## ABSTRACT

The human immunodeficiency virus infects T lymphocytes that have the CD4 receptor on the plasma membrane. Initially, CD4 is responsible for virus entry into the host cell. In a second stage, the CD4 downregulation by the auxiliary protein of HIV-1 Nef occurs, allowing the exit of the virus to infect another cell. The antibiotic Ikarugamycin prevents downregulation of CD4 by the Nef auxiliary protein and restores the level of CD4 at the plasma membrane, but *in vitro* tests it is cytotoxic. Nef inhibitors have been investigated as potential drugs for antiretroviral treatment. The aim of this work is the synthesis of potential inhibitors of auxiliary protein HIV-1 Nef. Based on studies of molecular interaction we proposed the synthesis of six molecules, which contain the groups 3-amino-1,2,4-triazole, 1,2,3-triazole or uracil as potential inhibitors of the auxiliary protein HIV-1 Nef. After retrosynthetic analysis, several routes have been proposed for the synthesis of these molecules. Several attempts to synthesize molecules with the 3-amino-1,2,4-triazole and uracil groups, were performed without success. The molecules containing 1,2,3-triazole ring were synthesized by a direct synthetic route with excellent yields. The synthesis involved the preparation of the azide group, followed by the Huisgen reaction – *click reaction* – and DCC/DMAP coupling.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Aids</b>	Acquired Immunodeficiency Syndrome
<b>CD4</b>	Cluster of Differentiation 4
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -Dicicloexil Carbodiimida
<b>DIPEA</b>	Diisopropiletilamina
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic Acid
<b>DMAP</b>	<i>N,N'</i> -4-Dimetil Amino Piridina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina
<b>HAART</b>	Highly Active Antiretroviral Therapy
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>HTLV-III</b>	Human T cell Lymphotropic Virus
<b>J</b>	Constante de acoplamento
<b>LAV</b>	Lymphadenopathy-Associated Virus
<b>Me</b>	Metila
<b>MO</b>	Micro-ondas
<b>nef</b>	Negative Factor
<b>PDB</b>	Protein Data Bank
<b>PMA</b>	Forbol Miristato
<b>ppm</b>	Parte por Milhão
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
<b>RNA</b>	Ribonucleic Acid
<b>sida</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>t.a.</b>	Temperatura Ambiente
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>unaids</b>	Joint United Nations Programme on HIV/Aids
<b>VIH</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>δ</b>	Deslocamento Químico

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura do HIV-1. ....	<b>15</b>
<b>Figura 2.</b> Estimativa de pessoas portadoras do HIV, em 2008. ....	<b>18</b>
<b>Figura 3.</b> Etapas da infecção do vírus em célula hospedeira. ....	<b>20</b>
<b>Figura 4.</b> Local da interação da proteína Nef com o CD4. ....	<b>21</b>
<b>Figura 5.</b> Estrutura do antibiótico Ikarugamicina. ....	<b>23</b>
<b>Figura 6.</b> Estrutura de alguns fármacos antirretrovirais. ....	<b>26</b>
<b>Figura 7.</b> Moléculas-alvo. ....	<b>27</b>
<b>Figura 8.</b> Ikarugamicina, Nef e complexo de Nef com os resíduos de interesse. <sup>20</sup> ....	<b>28</b>
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>10</b> . ....	<b>33</b>
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>10</b> . ....	<b>34</b>
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>18</b> . ....	<b>35</b>
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>18</b> . ....	<b>35</b>
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>13</b> . ....	<b>38</b>
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>13</b> . ....	<b>38</b>
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>23</b> . ....	<b>42</b>
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>23</b> . ....	<b>43</b>
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>25</b> . ....	<b>45</b>
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>28</b> . ....	<b>47</b>
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>28</b> . ....	<b>48</b>
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>29</b> . ....	<b>49</b>
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>29</b> . ....	<b>49</b>
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>15</b> . ....	<b>54</b>
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3</b> . ....	<b>56</b>
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3</b> . ....	<b>57</b>
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>28</b> . ....	<b>58</b>
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>33</b> . ....	<b>59</b>
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>33</b> . ....	<b>59</b>

<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>32</b> .....	<b>62</b>
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>32</b> .....	<b>63</b>
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>31</b> .....	<b>64</b>
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>31</b> .....	<b>64</b>
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>34</b> .....	<b>69</b>
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>34</b> .....	<b>70</b>
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>35</b> .....	<b>71</b>
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>35</b> .....	<b>72</b>
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>36</b> .....	<b>75</b>
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>36</b> .....	<b>75</b>
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>37</b> .....	<b>76</b>
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>37</b> .....	<b>77</b>
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>6</b> .....	<b>78</b>
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>6</b> .....	<b>80</b>
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5</b> .....	<b>81</b>
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5</b> .....	<b>81</b>
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>38</b> .....	<b>82</b>
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>40</b> .....	<b>84</b>
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>40</b> .....	<b>85</b>
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4</b> .....	<b>86</b>
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4</b> .....	<b>87</b>

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Rota sintética proposta para 1,2,4-triazol e uracila. ....	<b>30</b>
<b>Esquema 2.</b> Rota sintética para todas as moléculas com anel 1,2,3-triazólico. .....	<b>31</b>
<b>Esquema 3.</b> Monotosilação da piperazina. ....	<b>32</b>
<b>Esquema 4.</b> Síntese do composto <b>13</b> . ....	<b>34</b>
<b>Esquema 5.</b> Síntese do cloreto do ácido 6-bromohexanóico <b>18</b> . ....	<b>34</b>
<b>Esquema 6.</b> Acoplamento da piperazina monotosilada <b>10</b> com o cloreto do ácido 6-bromohexanóico <b>18</b> . ....	<b>36</b>
<b>Esquema 7.</b> Síntese do cloreto do ácido 5-bromopentanóico <b>19</b> . ....	<b>36</b>
<b>Esquema 8.</b> Tentativa de acoplamento do cloreto do ácido 5-bromopentanóico <b>19</b> à piperazina monotosilada <b>10</b> . ....	<b>37</b>
<b>Esquema 9.</b> Síntese do composto <b>13</b> por acoplamento com DCC/DMAP. ....	<b>37</b>
<b>Esquema 10.</b> Tentativa de acoplamento da piperazina <b>8</b> com o ácido 5-bromopentanóico <b>12</b> com DCC/DMAP. ....	<b>39</b>
<b>Esquema 11.</b> Tentativa de reação $S_N2$ do bromo por 3-amino-1,2,4-triazol. ...	<b>40</b>
<b>Esquema 12.</b> Síntese do composto <b>23</b> . ....	<b>41</b>
<b>Esquema 13.</b> Rota sintética invertida para a síntese do composto <b>1</b> . ....	<b>44</b>
<b>Esquema 14.</b> Tentativa de substituição nucleofílica no ácido 5-bromopentanóico <b>12</b> . ....	<b>44</b>
<b>Esquema 15.</b> Síntese do composto <b>27a</b> pela metodologia de Chambers. ....	<b>45</b>
<b>Esquema 16.</b> Síntese do sal de prata do 3-amino-1,2,4-triazol. ....	<b>46</b>
<b>Esquema 17.</b> Síntese do iodocomposto <b>26</b> . ....	<b>46</b>
<b>Esquema 18.</b> Síntese do 5-bromopentanoato de metila <b>28</b> . ....	<b>47</b>
<b>Esquema 19.</b> Síntese do 5-iodopentanoato de metila <b>29</b> . ....	<b>48</b>
<b>Esquema 20.</b> Tentativa de síntese do composto <b>30</b> . ....	<b>50</b>
<b>Esquema 21.</b> Rota sintética para os compostos contendo o grupo 1,2,3-triazol. .....	<b>51</b>
<b>Esquema 22.</b> Tentativa de troca do bromo pela azida. ....	<b>52</b>

<b>Esquema 23.</b> Tentativa de troca do bromo pela azida assistida por micro-ondas. ....	<b>52</b>
<b>Esquema 24.</b> Reação de S <sub>N</sub> 2 em DMF para a síntese do composto <b>15</b> .....	<b>53</b>
<b>Esquema 25.</b> Tentativa de reação de cicloadição de Huisgen para o composto <b>15</b> e o alcino <b>16a</b> .....	<b>54</b>
<b>Esquema 26.</b> Reação de cicloadição de Huisgen entre o composto <b>15</b> e o alcino <b>16a</b> .....	<b>55</b>
<b>Esquema 27.</b> Análise retrossintética do composto <b>3</b> .....	<b>57</b>
<b>Esquema 28.</b> Esterificação e formação da azida. ....	<b>58</b>
<b>Esquema 29.</b> Síntese do composto <b>32</b> por metodologia de Oyelere. ....	<b>60</b>
<b>Esquema 30.</b> Reação de cicloadição de Huisgen para o alcino <b>16a</b> .....	<b>60</b>
<b>Esquema 31.</b> Reação convencional de hidrólise do composto <b>32</b> . ....	<b>63</b>
<b>Esquema 32.</b> Reação de hidrólise do composto <b>32</b> , sob irradiação de micro-ondas. ....	<b>65</b>
<b>Esquema 33.</b> Reação convencional de acoplamento do ácido <b>31</b> com o composto <b>10</b> .....	<b>65</b>
<b>Esquema 34.</b> Reação em reator de micro-ondas de acoplamento entre o composto <b>10</b> e o ácido <b>31</b> . ....	<b>66</b>
<b>Esquema 35.</b> Reação de Huisgen para o alcino <b>16c</b> . ....	<b>67</b>
<b>Esquema 36.</b> Reação de hidrólise do éster <b>34</b> , a 0 °C e sob irradiação de micro-ondas. ....	<b>70</b>
<b>Esquema 37.</b> Tentativa de acoplamento do ácido <b>35</b> com o composto <b>10</b> . ....	<b>72</b>
<b>Esquema 38.</b> Reação em MO de acoplamento de ácido <b>35</b> com o composto <b>10</b> . ....	<b>73</b>
<b>Esquema 39.</b> Rota sintética alternativa para a síntese do composto <b>5</b> .....	<b>74</b>
<b>Esquema 40.</b> Oxidação do éster <b>34</b> para a cetona <b>36</b> . ....	<b>74</b>
<b>Esquema 41.</b> Reação de hidrólise do éster <b>36</b> .....	<b>76</b>
<b>Esquema 42.</b> Reação de acoplamento do ácido <b>37</b> com o composto <b>10</b> .....	<b>77</b>
<b>Esquema 43.</b> Reação de redução do composto <b>6</b> e formação do composto <b>5</b> . ....	<b>80</b>
<b>Esquema 44.</b> Reação de Huisgen para o alcino <b>16b</b> . ....	<b>82</b>
<b>Esquema 45.</b> Reação de hidrólise do éster <b>38</b> e formação do ácido <b>39</b> . ....	<b>83</b>
<b>Esquema 46.</b> Reação de hidrólise do éster <b>38</b> e formação do ácido <b>40</b> . ....	<b>83</b>
<b>Esquema 47.</b> Reação de acoplamento do ácido <b>39</b> com o composto <b>10</b> .....	<b>85</b>
<b>Esquema 48.</b> Rota sintética para as moléculas <b>3</b> , <b>4</b> , <b>5</b> e <b>6</b> .....	<b>88</b>

## LISTA DE TABELAS

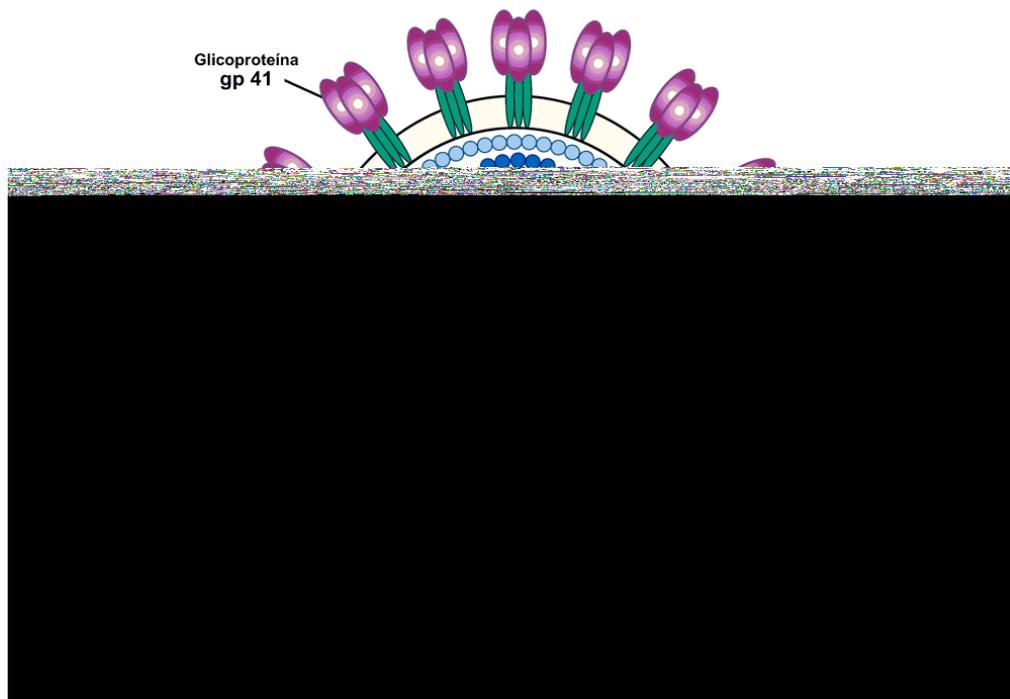
<b>Tabela 1.</b> Distribuição de casos de Aids no Brasil, por regiões, em 2009. ....	<b>17</b>
<b>Tabela 2.</b> Contagem de linfócitos CD4 no sangue para fins de tratamento com antirretrovirais. ....	<b>24</b>
<b>Tabela 3.</b> Classe dos fármacos disponíveis no mercado e suas funções. ....	<b>25</b>
<b>Tabela 4.</b> Valores de energia de interação para uracila e moléculas com o anel 1,2,3-triazólico. ....	<b>29</b>
<b>Tabela 5.</b> Tempos reacionais do acoplamento com DCC/DMAP. ....	<b>39</b>
<b>Tabela 6.</b> Tentativas de S <sub>N</sub> 2 do bromo por 3-amino-1,2,4-triazol. ....	<b>40</b>
<b>Tabela 7.</b> Condições utilizadas para a reação de cicloadição de Huisgen para o alcino <b>16a</b> . ....	<b>61</b>
<b>Tabela 8.</b> Condições utilizadas para a reação de cicloadição de Huisgen para o alcino <b>16c</b> . ....	<b>67</b>
<b>Tabela 9.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>6</b> . ....	<b>79</b>
<b>Tabela 10.</b> Quantidade de etapas e rendimento global das moléculas sintetizadas. ....	<b>89</b>

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	15
Objetivos .....	26
Metodologia .....	27
<i>Planejamento estrutural, cálculos teóricos e seleção de moléculas</i> ..	27
<i>Rota sintética para as moléculas de interesse</i> .....	30
CAPÍTULO 1 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS CONTENDO O GRUPO 3-AMINO	
1,2,4-TRIAZOL E URACILA .....	32
1.1 Síntese da piperazina monotosilada .....	32
1.2 Síntese do composto 13 .....	34
1.3 Tentativa de síntese do composto 1 .....	39
1.4 Propostas alternativas de rotas sintéticas para os compostos 1 e 2 .....	43
CAPÍTULO 2 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS CONTENDO O GRUPO 1,2,3-TRIAZOL .....	51
2.1 Síntese do composto 3 .....	51
2.2 Rota sintética invertida para a síntese do composto 3 .....	57
2.3 Rota sintética para a síntese dos compostos 5 e 6 .....	66
2.4 Rota sintética para a síntese do composto 4 .....	82
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	90
APÊNDICE A - PARTE EXPERIMENTAL .....	93
Reagentes, solventes e equipamentos utilizados .....	93
Métodos utilizados na purificação e caracterização dos produtos .....	94
<i>Métodos cromatográficos</i> .....	94
<i>Métodos analíticos</i> .....	94
Nomenclatura .....	95
Procedimentos .....	95
APÊNDICE B - ESPECTROS .....	107

## INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana–VIH (Figura 1), em inglês – *Human Immunodeficiency Virus*–HIV, pertence ao gênero dos *Lentivirus* (latim = lento) e à família *Retroviridae*. O HIV tem duas subcategorias de vírus, o HIV-1 e o HIV-2, que são distintos. O HIV-1 é o mais disseminado em todo o mundo e possui grande variedade de subtipos, já o HIV-2 é comum apenas na África Subsaariana e em Lisboa-Portugal, onde se estima que quase metade dos portadores do vírus seja do tipo HIV-2.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Estrutura do HIV-1.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gomes, P.; *Aidscongress.net*. 3º Congresso, 2011.

<sup>2</sup> Disponível em: <<http://academics.skidmore.edu/blogs/bi-378-001-s10-skhondke/>>, acesso em 13 out.

<sup>2</sup> Disponível em: <<http://academics.skidmore.edu/blogs/bi-378-001-s10-skhondke/>>, acesso em 13 out. 2011.

O Vírus da Imunodeficiência Humana é o responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida–Sida ou, em inglês, Aids, que é a manifestação da infecção pelo retrovírus. Um portador do vírus, se devidamente medicado, pode nunca desenvolver os sintomas da Aids. O vírus ataca as células designadas linfócito T CD4<sup>+</sup>, causando danos ao sistema imunológico.

Em 1972, Gallo<sup>3</sup> e colaboradores publicaram a descoberta e o isolamento do Vírus Humano da Leucemia–HTLV-III, que foi isolado a partir de células T de pacientes acometidos por leucemia. Essa descoberta foi determinante para a caracterização e isolamento do vírus da imunodeficiência humana. O pesquisador Luc Montagnier<sup>4</sup> foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina, em 2008, por isolar e identificar, em 1983, o Vírus da Imunodeficiência Humana. Inicialmente, o vírus foi chamado por Montagnier de Vírus Associado à Linfadenopatia–LAV.

Desde a identificação da Aids, em 1980 até 2010, o Brasil registrou 592.914 casos de Aids.<sup>5</sup> No início da epidemia, a predominância de indivíduos infectados era masculina, e atingia homens com prática homossexual, indivíduos hemofílicos e usuários de drogas injetáveis. Em 1989, a taxa de homens infectados para mulheres era de 6 para 1, essa diferença foi diminuindo com o passar dos anos chegando, em 2009, à proporção de 1,6 para 1. A incidência de casos de Aids aumentou durante esses anos (Tabela 1). A epidemia que era predominantemente masculina passou a atingir toda a população, incluindo mulheres, adolescentes e crianças. Na grande maioria dos casos em crianças, a infecção ocorre de maneira vertical, ou seja, a mãe portadora do vírus transmite para o bebê durante a gestação, parto ou amamentação.<sup>5</sup>

---

<sup>3</sup> Sarngadharan, M. G.; Sarin, P. S.; Reitz, M. S.; Gallo, R. C. *Nature New Biol.* **1972**, 240, 67.

<sup>4</sup> Parlamento Europeu; *Entrevista com Luc Montagnier, Prêmio Nobel da Medicina 2008*. **2009**, disponível em: <<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?language=pt&type=IM-PRESS&reference=20090403STO53400>>, acesso em 13 out. 2011.

<sup>5</sup> Brasil; Ministério da Saúde; *Boletim Epidemiológico – Aids e Dst 2010*; disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2010>>, acesso em 13 outubro de 2011.

**Tabela 1.** Distribuição de casos de Aids no Brasil, por regiões, em 2009.<sup>5</sup>

Entrada	Região	Casos de Aids (%)
1	Sudeste	38,2
2	Nordeste	21,9
3	Sul*	21,1
4	Norte	11,1
5	Centro-Oeste	7,7

\* A região Sul destaca-se com maior taxa de detecção nesse ano, 12,6/100.000 habitantes.

Um estudo epidemiológico que permite conhecer a distribuição e a disseminação da infecção pelo vírus é de fundamental importância para subsidiar programas de prevenção e controle do vírus.<sup>6</sup> Segundo Brito e colaboradores,<sup>7</sup> a epidemia da infecção do HIV/Aids representa um fenômeno global, dinâmico e instável, tendo diferentes maneiras de ocorrência nas diferentes regiões do mundo, que depende, dentre outros fatores determinantes, do comportamento humano individual e coletivo. Sendo assim, observam-se diferentes modos de disseminação do vírus conforme cultura e hábitos de cada população.

Estima-se que 33,3 milhões de pessoas estejam infectadas com o HIV no mundo,<sup>8</sup> mas a taxa de novas infecções e mortes causadas pelo HIV tem diminuído. Em 2011, a *Joint United Nations Programme on HIV/Aids – Unaid*s, lançou uma campanha onde o objetivo é o controle do HIV, ou seja, não se ter mais infecções nem mortes. Nesse intuito, metas foram lançadas. Em reunião para compartilhar progressos realizados no intuito de atingir os Objetivos de Desenvolvimento do milênio até 2015 (*Millennium Development Goals by*

<sup>6</sup> Szwarcwald, C. L.; Carvalho, M. F. *Estimativa do número de indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil, 2000*; disponível em <<http://www.aids.gov.br/publicacao/estimativa-do-numero-de-individuos-de-15-49-anos-infectados-pelo-hiv-no-brasil>> acesso em 13 out. 2011.

<sup>7</sup> Brito, A. M.; Castilho, E. A.; Szwarcwald, C. L. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. **2000**, 34, 207.

<sup>8</sup> Unaids; *Aids epidemic update 2009*, 82; disponível em: <[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700\\_epi\\_update\\_2009\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf)>, acesso em 13 out. 2011.

2015),<sup>9</sup> Ebube Sylvia Taylor disse: “*No child should be born with HIV; no child should be an orphan because of HIV; no child should die due to lack of access to treatment,*” (“Nenhuma criança deveria nascer com HIV; nenhuma criança deveria ser um órfão por causa do HIV; nenhuma criança deveria morrer por falta de acesso ao tratamento”).

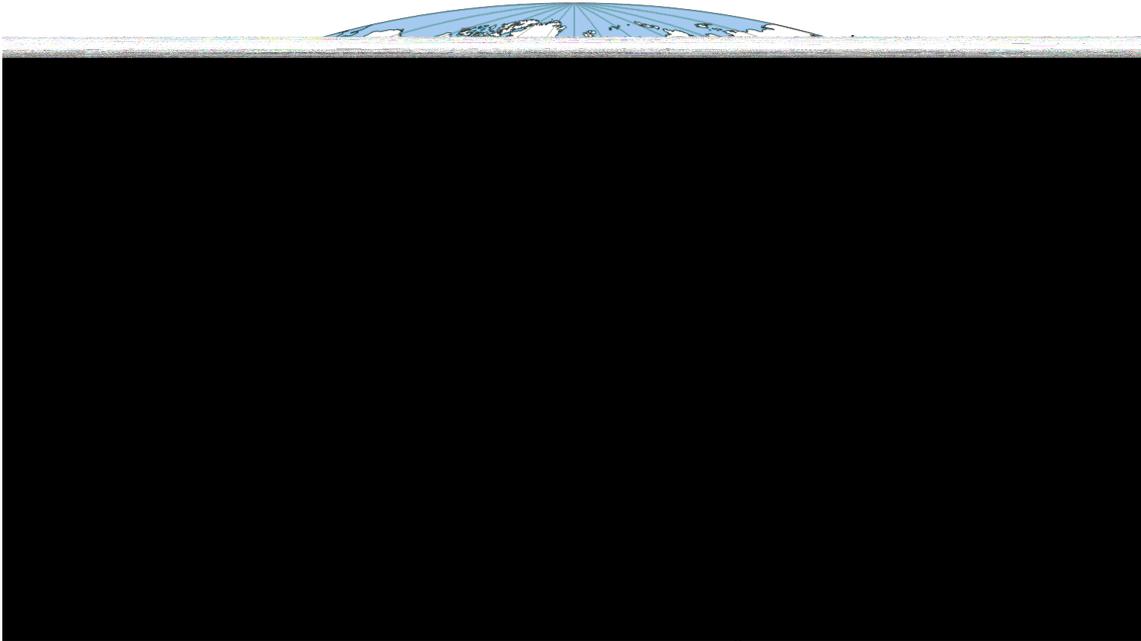


Figura 2. Estimativa de pessoas portadoras do HIV, em 2008.<sup>8</sup>

Para atingir o objetivo da Unids, é preciso um grande esforço, pois ainda hoje existem pessoas sem acesso ao tratamento antirretroviral e sem conhecimento sobre o vírus da imunodeficiência humana e sua prevenção. Não é um número significativo, mas ainda ocorre infecção em pessoas hemofílicas. O objetivo da Unids não visa a eliminar o HIV, mas sim tratar os infectados e evitar novas infecções.<sup>9</sup> Isso ocorre porque o tratamento existente é baseado em medicamentos de controle do HIV, na diminuição da quantidade de vírus no organismo ou então na inibição do vírus. Ainda não se tem conhecimento de como destruí-lo. Vírus são entidades muito simples, mas ao mesmo tempo muito complexas, pois tem a capacidade de adaptação e mutação, o que dificulta o tratamento e causa a resistência a alguns medicamentos.

---

<sup>9</sup> Unids; *Global report: Unids report on the global Aids epidemic 2010*; disponível em: <[http://www.unids.org/globalreport/documents/20101123\\_GlobalReport\\_full\\_en.pdf](http://www.unids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf)>, acesso em 13 out. 2011.

Os retrovírus causadores da Imunodeficiência Símia–SIV encontrados em primatas e a intensa disseminação do HIV na África-Subsaariana sugerem que o HIV tenha surgido nessa região.<sup>10,11</sup> A semelhança entre cepas dos vírus HIV-1 e 2 e lentivírus de primatas demonstra que o HIV-1<sup>12,13</sup> é resultante da transmissão e mutação da SIV do chimpanzé *Pan troglodites troglodites* para o organismo humano. Ao passo que a transmissão e mutação da SIV do macaco *mangabey* está na origem do HIV-2.<sup>14</sup>

De maneira geral, o HIV-1 infecta células do tipo macrófagos ou linfócitos T, que possuem em sua membrana plasmática o receptor CD4<sup>+</sup>. A infecção da célula ocorre em três etapas distintas: primeiro o ataque viral, depois entra o co-receptor de ligação e por fim a fusão.<sup>15</sup> O reconhecimento da célula é mediado pelas proteínas gp120 e gp41. Após a entrada do vírus na célula, o maquinário celular passa a trabalhar para o vírus. A partir do RNA viral, a enzima viral transcriptase reversa e enzimas da célula hospedeira fazem a transcrição de um filamento de DNA viral (Figura 3). O DNA viral é transportado para o núcleo da célula infectada e por meio da ação da enzima viral integrase, é incorporado ao material genético da célula hospedeira. Em seguida, o DNA viral é transcrito em RNA mensageiro que coordena a síntese de proteínas virais, o que posteriormente dará origem a um novo vírus capaz de infectar outra célula.

---

<sup>10</sup> Hahn, B. G. M.; Shaw, K. M.; Sharp, P. M.; *Science* **2000**, *287*, 607.

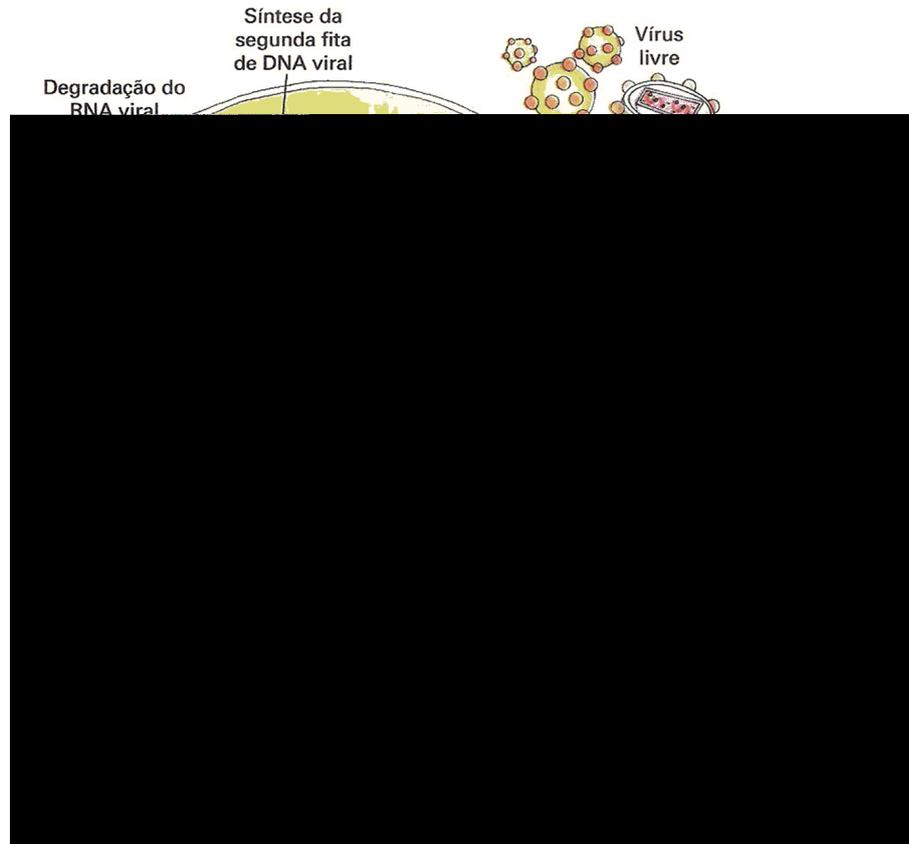
<sup>11</sup> Sharp, P. M.; Robertson, D. L.; Hahn, B. G.; *Soc. Lond. B Biol. Sci.* **1995**, *349*, 41.

<sup>12</sup> Gao, F.; Bailes, E.; Robertson, D. L.; Chen, Y.; Rodenburg, C. M.; Michael, S. F.; Cummins, L. B.; *Nature* **1999**, *397*, 436.

<sup>13</sup> Hirsh, V. M.; Campbell, B. J.; Bailes, E.; Goeken, R.; Brown, C.; Elkins, W. R.; Axthelm, M.; Murphey-Corb, M.; Sharp, P. M.; *J. Virol.* **1999**, *73*, 1036.

<sup>14</sup> Courgnaud, V.; Pourrut, X.; Bibollet-Ruche, F.; Mpodì-Ngole, E.; Bourgenois, A.; Delaporte, E.; Peeters, M.; *J. Virol.* **2001**, *75*, 857.

<sup>15</sup> Krambovitis, E.; Porichis, F.; Spandidos, D. A.; *Acta Pharmacol. Sin.* **2005**, *10*, 1165.



**Figura 3.** Etapas da infecção do vírus em célula hospedeira.<sup>16</sup>

A proteína auxiliar do vírus HIV-1, chamada de Nef, é de fundamental importância para a progressão da patogênese da síndrome da imunodeficiência humana. Estudos realizados em laboratório com o uso de cobaias (ratos), infectadas por HIV-1, demonstraram que vírus incapazes de expressar a proteína Nef possuíam menor infectividade, sendo possível indicar a correlação entre a expressão da proteína Nef e a progressão do HIV-1.<sup>17</sup> A proteína Nef exerce várias funções, sendo a regulação dos níveis de CD4 na membrana plasmática a mais determinante na replicação e patogenicidade do HIV-1. Outra função que pode ser citada é a regulação das vias apoptóticas.

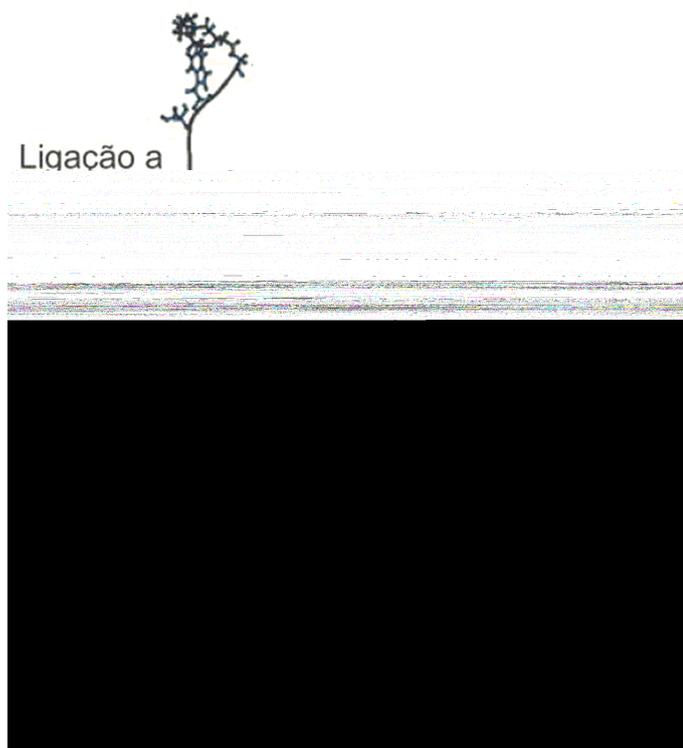
Por possuir o total de 17.600 Å de exposição de seus domínios,<sup>18</sup> sendo aproximadamente 57% a mais do que proteínas do mesmo tamanho, a Nef é capaz de fazer interações com diversos substratos, justificando sua importância para o ciclo de vida do vírus HIV.

<sup>16</sup> Amabis, J.; Marthos, G.; *Fundamentos de Biologia Moderna*, 2º ed, Moderna: São Paulo, 1999, 215.

<sup>17</sup> Arora, V. K.; Fredericksen, B. L.; Garcia, J. V.; *Microbes Infect.* 2002, 4, 189.

<sup>18</sup> Geyer, M.; Peterlin, B. M.; *FEBS Lett.* 2001, 496, 91.

A elucidação de grande parte da estrutura tridimensional da proteína auxiliar Nef do HIV, foi feita com o auxílio das técnicas de Cristalografia de Raios-X e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Estudos de interação determinaram o local de interação entre a Nef e o CD4 (Figura 4).



**Figura 4.** Local da interação da proteína Nef com o CD4.<sup>19</sup>

O CD4 tem duas funções na infecção do HIV. Primeiramente, auxilia a entrada do vírus na célula hospedeira; em contrapartida, sua presença na membrana celular impossibilita a saída do vírus da célula e assim a infectividade. Para evitar que o CD4 bloqueie a saída, o vírus cria um mecanismo de degradação do CD4 após a sua entrada na célula. Esse mecanismo é controlado pela proteína auxiliar Nef, juntamente com as proteínas Vup e Env.<sup>20</sup>

Segundo Argañaraz e colaboradores,<sup>21</sup> a degradação do CD4 pela proteína auxiliar Nef é seletiva, sendo assim essa função viral pode ser utilizada como abordagem para novas terapias antirretrovirais. Assim,

<sup>19</sup> Geyer, M.; Facker, O. T.; Peterlin, B. M.; *EMBO Reports*, **2001**, *21*, 580.

<sup>20</sup> Salvador, C. E. M.; *Dissertação de Mestrado*. Universidade de Brasília, **2011**.

<sup>21</sup> Argañaraz, E. R.; Schindler, M.; Kirchoff, F.; Cortes, M. J.; Lama, J. J. *Biol. Chem.* **2003**, *278*, 33912.

inibidores da função de degradação do CD4 pela proteína Nef podem auxiliar na síntese de novos fármacos.

Com a ação da proteína auxiliar Nef, o CD4 é retirado da membrana plasmática da célula infectada e conduzido pela via endocítica para a digestão celular. A internalização do CD4 tem como consequência o aparecimento de várias pequenas depressões na membrana plasmática que são revestidas pela clatrina.<sup>22</sup> Sendo assim, o bloqueio de saída do vírus é quebrado, permitindo que os vírus formados no interior da célula saiam e possam infectar outras células.

Luo e colaboradores<sup>22</sup> propuseram que a utilização de um inibidor da endocitose, mediado por receptores proteicos, poderia impedir a modulação negativa do CD4 pela proteína Nef e, conseqüentemente, restabelecer o nível de CD4 na membrana plasmática. Após testar vários inibidores de diferentes etapas da via endocítica, chegou-se à conclusão de que esses inibidores bloqueavam a degradação, mas não promoviam a recuperação do nível de CD4 na membrana plasmática.

Um dos compostos testados, o antibiótico Ikarugamicina (Figura 5) promoveu o aumento da meia-vida do CD4 na célula em presença da Nef, e ainda restabeleceu os níveis de CD4 na membrana plasmática. A Ikarugamicina age modificando o mecanismo de transporte do CD4 pela via endocítica. Apesar de possuir propriedades inibidoras na modulação negativa do CD4, a Ikarugamicina também é capaz de bloquear a modulação negativa induzida pelo forbol miristato (PMA), que pode causar danos às funções celulares normais, o que impossibilita a utilização do antibiótico *in vivo*.<sup>22</sup>

A Ikarugamicina foi isolada da cepa do *Streptomyces phaeochromogenes*, em 1972, a partir de amostra de solo da cidade de Ikarugamachi, prefeitura de Nara, Japão<sup>23</sup> - daí o nome da substância. Possui atividade antibacteriana Gram positiva e por possuir forte atividade antiprotozoária para o *Trichomonas vaginalis*, o *Tetrahymena pyriformis* e a *Entamoeba histolytica*,<sup>24</sup> este composto costuma ser utilizado como antibiótico.

---

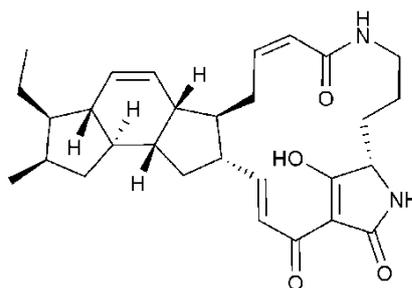
<sup>22</sup> Luo, T.; Fredericksen, B. L.; Hasumi, T.; Endo, K.; Garcia, J. V. J. *Virology*. **2001**, *75*, 2488.

<sup>23</sup> Jomon, K.; Kuroda, Y.; Ajisaka, M.; Sakai, H. *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 271.

<sup>24</sup> Paquette, L. A.; Romine, J. L.; Lin, H. S.; Wright, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9284.

A Ikarugamicina é um sólido branco cristalino em forma de agulhas que se decompõem entre 252 – 255 °C.<sup>23</sup> Possui forma molecular  $C_{29}H_{98}O_4N_2$  cuja estrutura contém nove centros assimétricos e cinco anéis acoplados – incluindo um macrociclo (Figura 5). É pouco solúvel em solventes usuais orgânicos como: clorofórmio, diclorometano, acetona, piridina. É solúvel em metanol, etanol, DMF, DMSO e parcialmente solúvel em água.

Segundo Salvador,<sup>20</sup> apesar de o antibiótico Ikarugamicina não poder ser utilizado em teste *in vivo* por ser citotóxico, pode ser utilizado em estudos teóricos para a elucidação das características da interação com o CD4 e com a Nef, assim possibilitando o surgimento de estruturas análogas.



**Figura 5.** Estrutura do antibiótico Ikarugamicina.<sup>24,25</sup>

Portadores do HIV podem ficar assintomáticos por vários anos e alguns nunca desenvolvem doenças oportunistas. Isso ocorre pela variabilidade genética do vírus e está diretamente relacionado com a quantidade e qualidade dos receptores CD4 na superfície das células do sistema imune. Avalia-se o grau da infecção do vírus HIV por contagem da quantidade de linfócitos T CD4 no sangue, sendo normal de 1.000 a 2.500 células/mL de sangue.

O vírus destrói os linfócitos CD4, baixando gradativamente a sua concentração. Em média, esse declínio é de 80 a 100 células/mL de sangue/ano. Por esse motivo, segue-se um grande período assintomático após a infecção, tempo necessário para as células do sistema imunológico serem infectadas, o que pode levar de 6 meses a 20 anos. O tratamento com drogas antirretrovirais é baseado na contagem de linfócitos CD4 no sangue (Tabela 2).

<sup>25</sup> Paquette, L. A.; Macdonald, D.; Anderson, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9292.

**Tabela 2.** Contagem de linfócitos CD4 no sangue para fins de tratamento com antirretrovirais.

<b>Entrada</b>	<b>Células/mL de sangue</b>	<b>Estado clínico</b>
1	200	Muito crítico
2	200-350	Crítico
3	350-500	Pouco crítico
4	>500	Saudável

Para o tratamento – não a cura – da infecção pelo vírus, foram criados vários fármacos conhecidos como antirretrovirais. O tratamento consiste na redução da carga viral que é considerada alta acima de 100.000 cópias/mL de sangue. Seguindo-se um tratamento adequado, a carga viral tende a ficar abaixo de 50 cópias/mL de sangue e o portador do vírus pode ter uma vida normal.

Os grandes problemas dos antirretrovirais são os efeitos colaterais e a resistência que os pacientes adquirem ao medicamento após alguns anos de uso. Os fármacos são utilizados em conjunto e são divididos em classes, uma vez que cada um dos diversos fármacos criados (Tabela 3) atua em um estágio de vida diferente do vírus.<sup>26</sup>

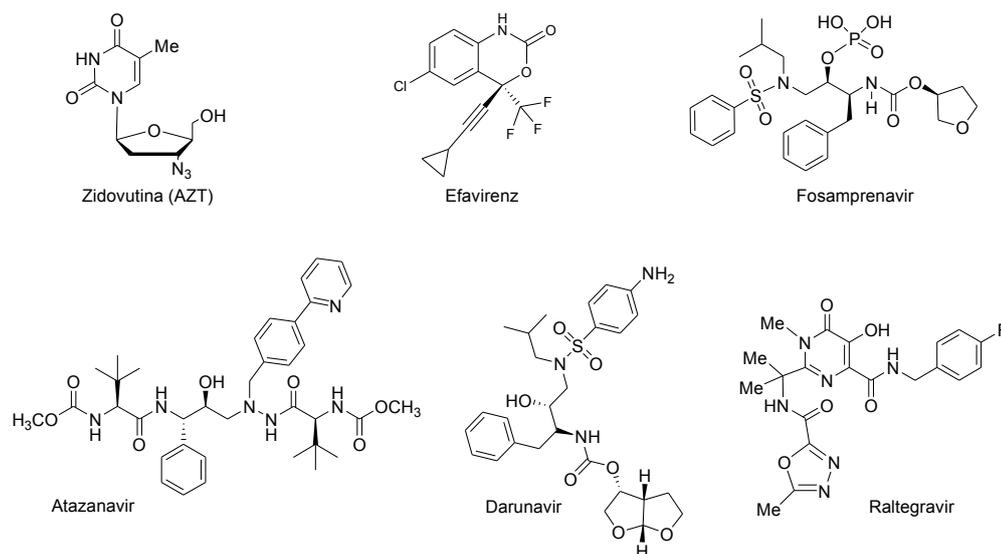
<sup>26</sup> Brasil; Ministério da Saúde; *Quais são os antirretrovirais*, disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>>, acesso em 13 out. 2011.

**Tabela 3.** Classe dos fármacos disponíveis no mercado e suas funções.<sup>26</sup>

Classe	Fármaco	Função
Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa	Zidovudina (AZT), Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina e Tenofovir	Incorporam-se à cadeia de <i>DNA</i> virótica, por meio da enzima transcriptase reversa, tornando-a defeituosa e impedindo a reprodução do vírus.
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa	Efavirenz, Nevirapina e Etravirina	Bloqueiam diretamente a ação da enzima transcriptase reversa, impedindo a reprodução do vírus.
Inibidores de protease	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir e Saquinavir	Bloqueiam a ação da enzima protease, impedindo a produção de novas cópias de células viróticas.
Inibidores de fusão	Enfuvirtida	Impedem a entrada do vírus na célula.
Inibidores da integrase	Raltegravir	Bloqueiam a atividade da enzima integrase, que é responsável pela inserção do <i>DNA</i> virótico ao <i>DNA</i> da célula.

Ainda não é conhecido nenhum tratamento para a cura da infecção pelo vírus, nem mesmo vacinas para a prevenção. É muito difícil criar algum tipo de vacina, sendo o vírus da imunodeficiência humana um vírus com alta variabilidade genética e grande poder de mutação. Segundo Montagnier,<sup>4</sup> os esforços devem ser concentrados nos estudos da ação do vírus para assim poder ser sintetizado um fármaco. Pensar em vacina contra um vírus com tão grande variabilidade genética é perda de tempo.

Apesar de ainda não ter sido descoberta a cura para o HIV, o tratamento antirretroviral, conhecido como Highly Active Antiretroviral Therapy—HAART tem melhorado significativamente a vida de portadores do vírus. Alguns dos fármacos utilizados no tratamento antirretroviral podem ser observados na Figura 6.



**Figura 6.** Estrutura de alguns fármacos antirretrovirais.

## OBJETIVOS

Tem-se como objetivo deste trabalho a síntese de possíveis inibidores da proteína auxiliar Nef do vírus HIV-1. As moléculas foram selecionadas dentre diversas possibilidades obtidas em cálculos computacionais realizados pelo programa Cache<sup>®</sup>. Realizou-se a simulação do mecanismo molecular de interação entre a proteína auxiliar Nef e diversas moléculas hipotéticas. Foram escolhidas como alvos as moléculas que apresentaram menores energias de interação com a proteína auxiliar Nef (Figura 7).

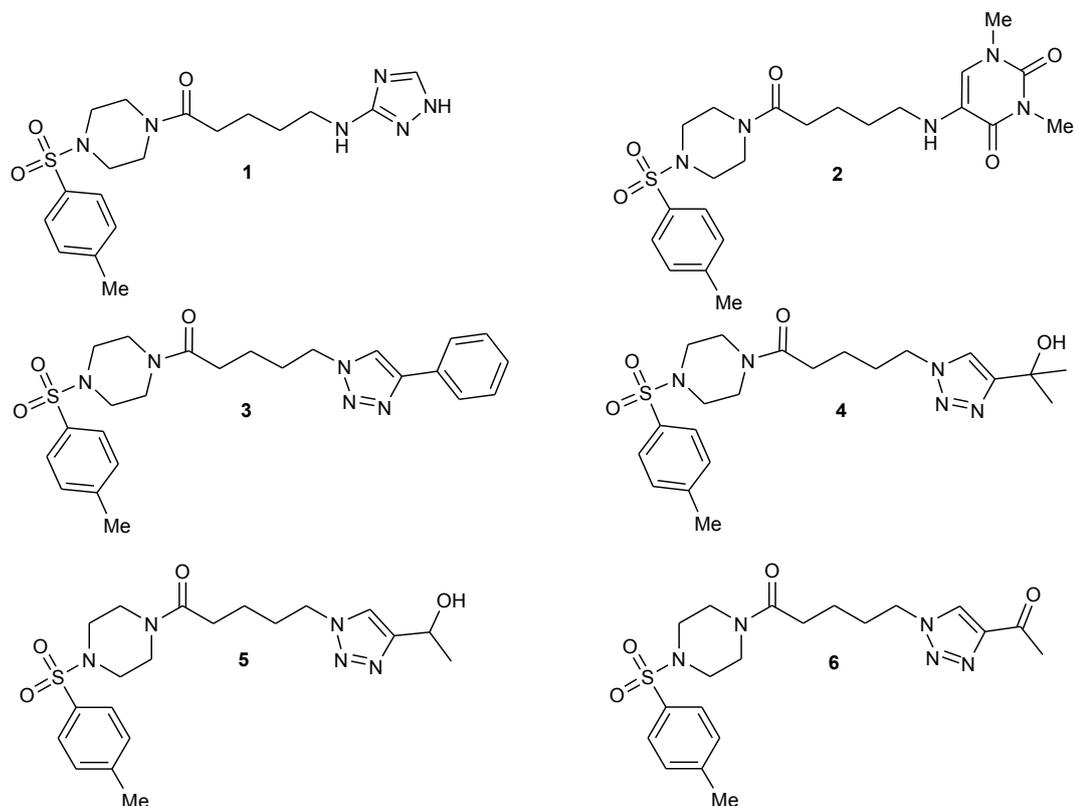


Figura 7. Moléculas-alvo.

## METODOLOGIA

### *Planejamento estrutural, cálculos teóricos e seleção de moléculas*

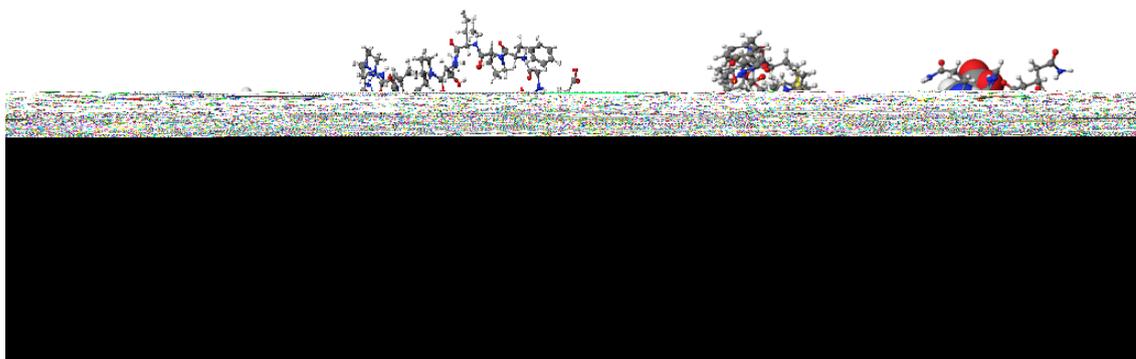
Para a seleção das moléculas de interesse, foi utilizado o estudo computacional já realizado em nosso laboratório de pesquisa.<sup>20</sup> Salvador propôs três gerações de inibidores da proteína Nef do vírus HIV-1, sendo que em cada nova geração, a simplificação molecular e a diminuição do valor de energia de interação com a proteína Nef foram priorizadas.

Tendo como base a estrutura de terceira geração **1** proposta por Salvador, com energia de interação -7,2607 kcal/mol, fez-se proposta de rota sintética e estudo teórico de interação molecular para outras moléculas

(Figura 7). A nova proposta estrutural tem como base a mudança do grupo 3-amino-1,2,4-triazol pelo grupo uracila e pelo grupo 1,2,3-triazol. O grupo 1,2,3-triazol é conhecido por sua ação farmacológica – antitumor<sup>27</sup> – e por essa razão fez-se estudo com vários ligantes diferentes.

A estrutura tridimensional, motivos, resíduos e funções de cada sítio ativo da proteína Nef já se encontram catalogados no programa *Protein Data Bank–PDB*. A partir dos dados disponibilizados no PDB, realizou-se estudo de interação molecular, no programa Cache<sup>®</sup>, entre a proteína Nef, o antibiótico Ikarugamicina e as moléculas escolhidas como possíveis inibidores da modulação negativa do CD4.

Para realizar o estudo de interação molecular, fez-se otimização (Figura 8) das estruturas tridimensionais da Ikarugamicina e das moléculas propostas no programa Cache<sup>®</sup>, sendo utilizado o método semi-empírico pm3/mosaime, que considera apenas os elétrons da camada de valência para a realização da interação intermolecular.



**Figura 8.** Ikarugamicina, Nef e complexo de Nef com os resíduos de interesse.<sup>20</sup>

Tendo as estruturas otimizadas, calculou-se a variação da energia de interação entre a Nef, a Ikarugamicina e as moléculas propostas (Equação 1).

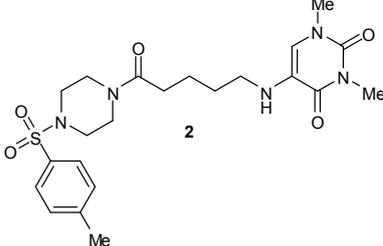
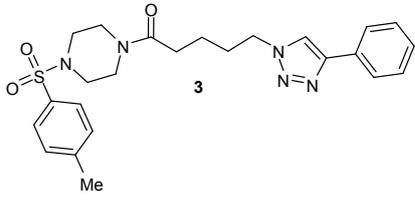
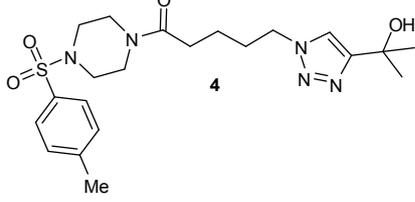
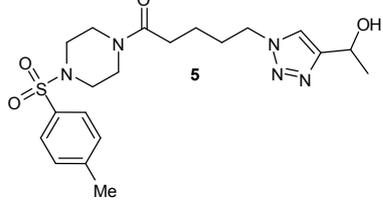
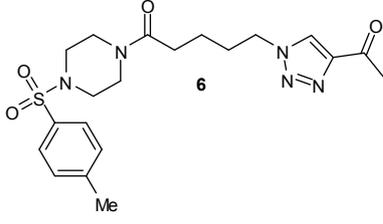
**Equação 1.**  $E_{cp}$  – energia de formação do complexo Nef;  $E_M$  – energia de formação das estruturas isoladas;  $E_{Nef}$  – energia de formação da Nef.

$$\Delta E = E_{cp} - E_i(E_M + E_{Nef})$$

<sup>27</sup> McCarroll, A. J.; Matthews, C. S.; Wells, G.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2078.

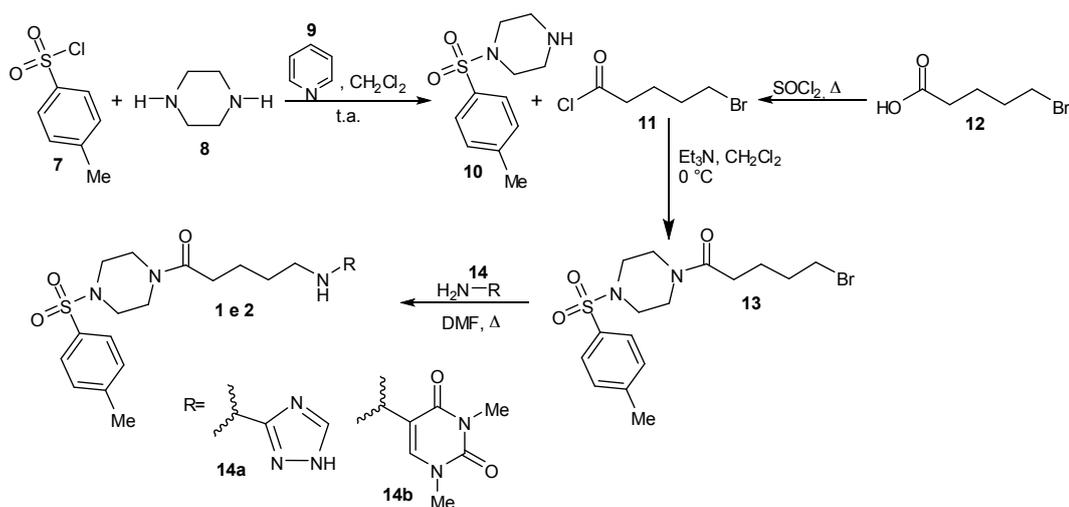
Utilizando a Equação 1, obtiveram-se valores de energia de interação para as moléculas propostas (Tabela 4). O valor de energia de interação para a Ikarugamicina é de - 4,8374 kcal/mol.

**Tabela 4.** Valores de energia de interação para uracila e moléculas com o anel 1,2,3-triazólico.

Entrada	Molécula	Energia de interação (kcal/mol)
1		-5,3604
2		-10,7050
3		2,7031
4		-10,4783
5		-21,0838

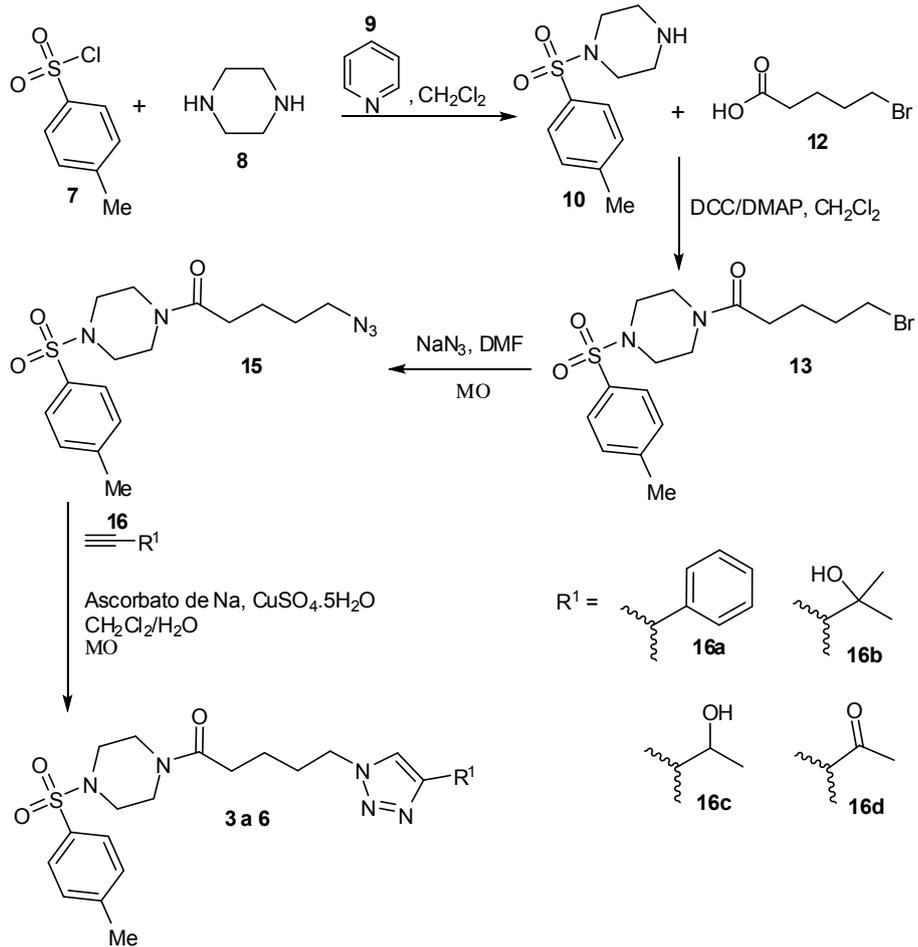
## Rota sintética para as moléculas de interesse

Por análise retróssintética das estruturas escolhidas, foram inicialmente propostas as seguintes rotas sintéticas para os compostos **1** e **2** (Esquema 1).



**Esquema 1.** Rota sintética proposta para 1,2,4-triazol e uracila.

Para a síntese das moléculas **3**, **4**, **5** e **6**, foi modificada a terceira etapa – substituição nucleofílica do bromo pela azida – e adicionada a quarta etapa reação de cicloadição de Huisgen (reação *click*) –, na qual ocorre a variação dos diferentes alcinos escolhidos (Esquema 2).



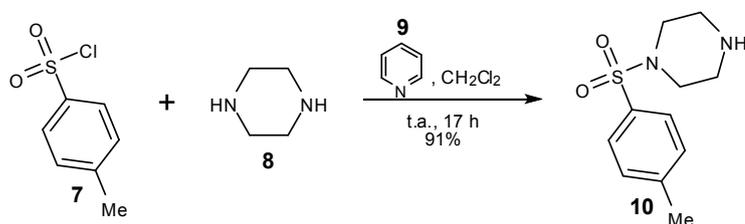
**Esquema 2.** Rota sintética para todas as moléculas com anel 1,2,3-triazólico.

# SÍNTESE DOS COMPOSTOS CONTENDO O GRUPO 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL E URACILA

**Sumário – 1.1 Síntese da piperazina monotosilada – 1.2 Síntese do composto 13 – 1.3 Síntese do composto 1 – 1.4 Propostas alternativas de rotas sintéticas para os compostos 1 e 2.**

## 1.1 SÍNTESE DA PIPERAZINA MONOTOSILADA

Utilizando a rota sintética para a síntese do 1,2,4-triazol (Esquema 2), iniciou-se pela monotosilação da piperazina (Esquema 3). Para a síntese do composto **10**, já descrito na literatura,<sup>28,20</sup> utilizaremos a metodologia já realizada em nosso laboratório.<sup>20</sup> Observou-se que quanto mais lenta a adição da solução de cloreto de tosila **7** na solução de piperazina **8**, maior o rendimento. O rendimento inicial de 78% foi melhorado para 91%.



**Esquema 3.** Monotosilação da piperazina.

<sup>28</sup> Naito, H.; Hata, T.; Urabe, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1228.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 9), observam-se em 7,61 – 7,31 ppm dois multipletos com integral relativa para os quatro hidrogênios aromáticos do composto. Em 2,95 ppm, observa-se um multipeto com integral relativa para oito hidrogênios, que são atribuídos aos 4 grupos metilênicos  $\text{CH}_2$  ligados aos nitrogênios da piperazina. Em 2,43 ppm, encontra-se um simpleto com integral referente a três hidrogênios, que corresponde à metila ligada ao sistema aromático. Por fim, um simpleto largo em 2,21 ppm, com integração referente a um hidrogênio, que corresponde ao NH da piperazina monossubstituída.

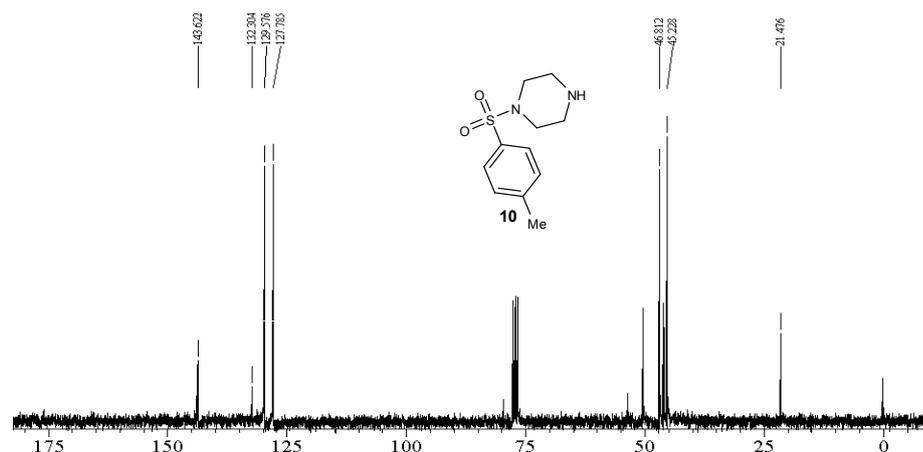
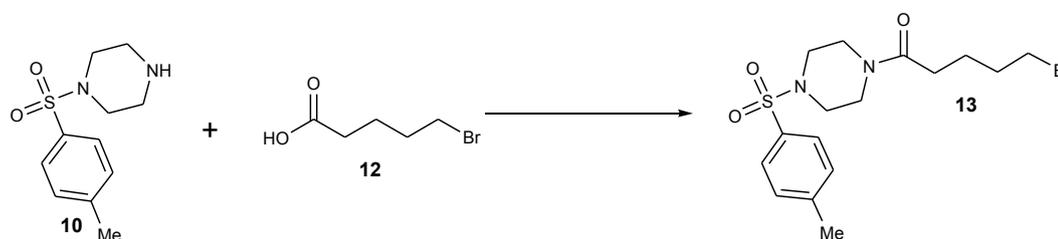


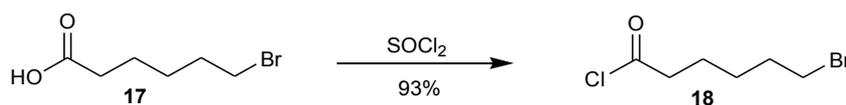
Figura 10. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10**.

## 1.2 SÍNTESE DO COMPOSTO 13



Esquema 4. Síntese do composto **13**.

O ácido 6-bromohexanóico **17** foi utilizado para estabelecer as condições reacionais e, em seguida, aplicá-las para o ácido 5-bromopentanóico **12**. O ácido **17** foi reagido com cloreto de tionila a 50 °C por uma hora (Esquema 5), em seguida foi purificado por destilação no Kugelrohr à temperatura de 180 °C.

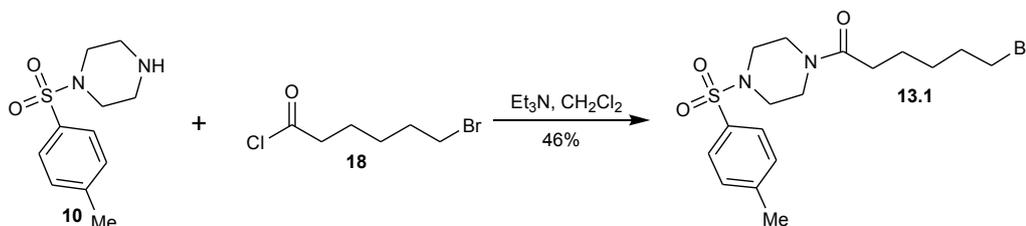


Esquema 5. Síntese do cloreto do ácido 6-bromohexanóico **18**.

A estrutura do produto obtido **18** pôde ser elucidada por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Observa-se na Figura 11, em 3,41 ppm, um tripleto,  $J = 7,2$  Hz,

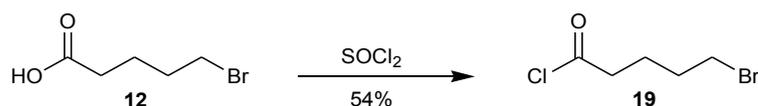
com integral relativa a dois hidrogênios, que corresponde aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  vizinho ao bromo. Em 2,92 ppm, encontra-se um tripleto,  $J = 7,2$  Hz, com integral relativa a dois hidrogênios, que é atribuído ao grupo metilênico ligado à carbonila. Em 1,88, 1,74 e 1,52 ppm, são observados três quintupletos com integração de dois hidrogênios cada um deles, que são referentes, respectivamente, aos hidrogênios metilênicos  $\beta$ -bromo,  $\beta$ -carbonila e o central.

reação mantida a 0 °C por uma hora (Esquema 6). Por análise de RMN  $^1\text{H}$ , observou-se a formação do produto em pequena quantidade. O produto não foi purificado, pois a intenção era estabelecer as condições reacionais.



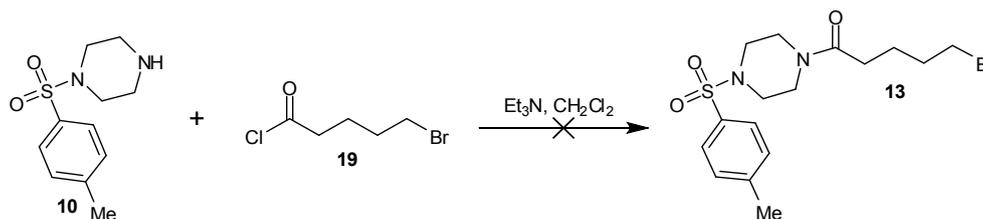
**Esquema 6.** Acoplamento da piperazina monotosilada **10** com o cloreto do ácido 6-bromohexanóico **18**.

Com os resultados obtidos e o ácido 5-bromopentanóico **12** em mãos, decidiu-se iniciar a rota sintética desejada. Preparou-se o cloreto do ácido 5-bromopentanóico **19** (Esquema 7), mas não foi possível purificar por destilação, sendo usado na etapa seguinte sem purificação.



**Esquema 7.** Síntese do cloreto do ácido 5-bromopentanóico **19**.

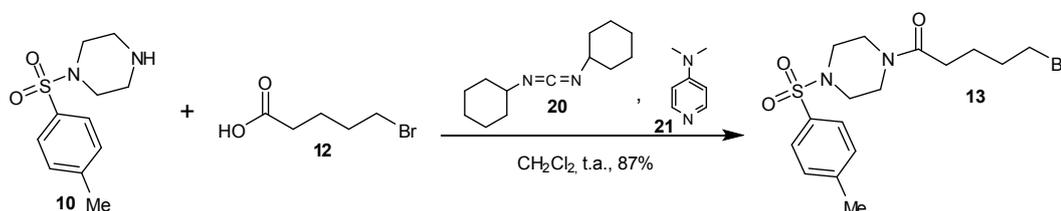
Em seguida, a adição do cloreto do ácido 5-bromopentanóico **19** foi realizada a 0 °C em uma solução de diclorometano e trietilamina, contendo a piperazina monotosilada **10** (Esquema 8). Após 15 h em temperatura ambiente, o produto foi diluído em diclorometano e lavado com HCl 10%. Análise de RMN  $^1\text{H}$  do produto bruto não apresentou os picos referentes ao produto desejado, por esse motivo não foi realizada a purificação.



**Esquema 8.** Tentativa de acoplamento do cloreto do ácido 5-bromopentanóico **19** à piperazina monotosilada **10**.

Como não se obteve sucesso ao proceder a reação em presença de trietilamina e diclorometano, decidiu-se abandonar essa proposta de síntese e investir em um acoplamento utilizando os agentes acopladores *N,N'*-dicicloexil carbodiimida (DCC) **20** e *N,N'*-4-dimetil amino piridina (DMAP) **21**.

Partindo para o acoplamento com DCC/DMAP, foi preparada uma solução da piperazina monotosilada **10** com o DMAP **21** e o ácido 5-bromopentanóico **12**, em diclorometano, a 0 °C. Em seguida, adicionou-se o DCC **20** (Esquema 9). A reação foi mantida a 0 °C por 10 min e em temperatura ambiente por 21 h, para render 77% do produto **13**, após purificação cromatográfica.



**Esquema 9.** Síntese do composto **13** por acoplamento com DCC/DMAP.

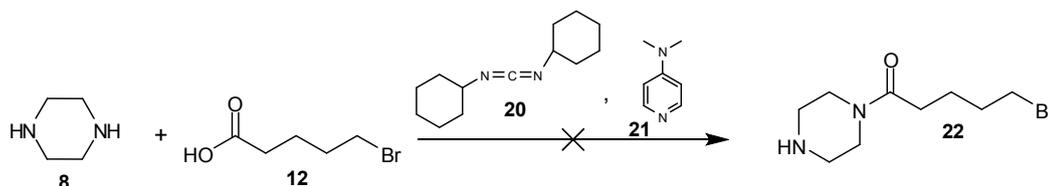
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 13), observa-se em 3,70 – 3,55 ppm dois multipletos com integração referente aos quatro hidrogênios dos grupos metilênicos da piperazina que estão próximos à carbonila. Em 2,95 ppm, observa-se um multiplete com integração de quatro hidrogênios, referente aos dois grupos metilênicos restantes da piperazina. Percebe-se que com o acoplamento do ácido 5-bromopentanóico **12** os oito hidrogênios que apareciam como um multiplete – em 2,95 ppm (Figura 9) – se desdobraram nos três multipletos citados.



**Tabela 5.** Tempos reacionais do acoplamento com DCC/DMAP.

Entrada	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
1	2	40
2	5	63
3	21	77
4	27	87

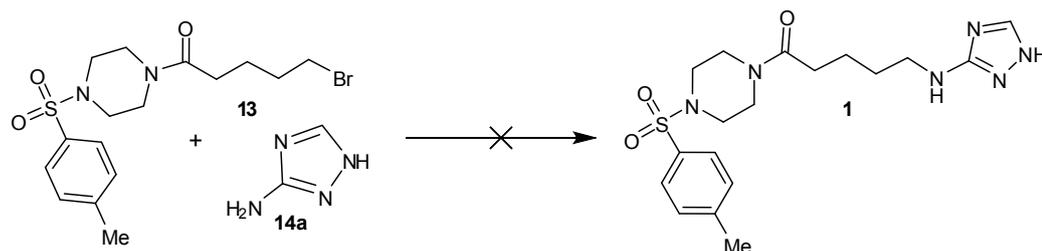
Pensando em outra rota sintética, foi proposta a reação de acoplamento da piperazina **8** com DCC/DMAP ao ácido 5-bromopentanóico **12** (Esquema 10) para, em seguida, realizar a monossulfonação. No entanto, não foi observada a formação do produto **22**, e por análise de RMN  $^1\text{H}$  não foi possível identificar o produto formado.

**Esquema 10.** Tentativa de acoplamento da piperazina **8** com o ácido 5-bromopentanóico **12** com DCC/DMAP.

### 1.3 TENTATIVA DE SÍNTESE DO COMPOSTO 1

A última etapa da rota sintética é uma substituição nucleofílica do bromo pelo núcleo 3-amino-1,2,4-triazólico. Inicialmente, pensou-se em realizar a reação em DMF na presença de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , condições favoráveis para reação do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  com solvente polar aprótico e na presença de cátions para proporcionar a precipitação do grupo de saída, na forma de sal.

O composto **13** foi submetido a diferentes condições de reações para a substituição nucleofílica do bromo por 3-amino-1,2,4-triazol (Esquema 11).



**Esquema 11.** Tentativa de reação  $S_N2$  do bromo por 3-amino-1,2,4-triazol.

Na Tabela 6, encontram-se os diferentes métodos utilizados e os produtos obtidos nas reações.

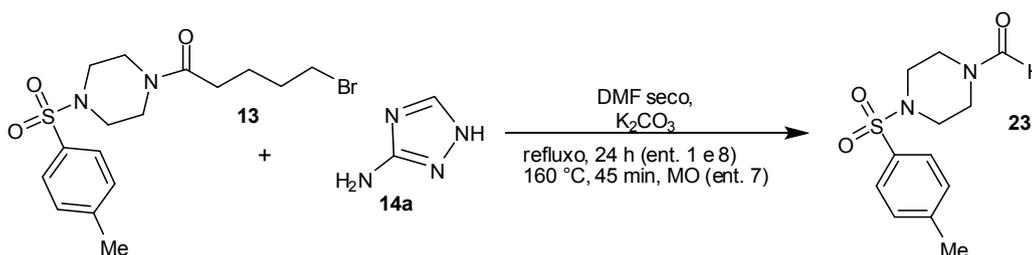
**Tabela 6.** Tentativas de  $S_N2$  do bromo por 3-amino-1,2,4-triazol.

Entrada	Condições Reacionais	Produto Obtido	Rendimento (%)
1	DMF seco, $K_2CO_3$ , refluxo, 24 h	<b>23</b>	8
2	$CH_3CN/THF$ , $K_2CO_3$ , 95 °C, 45 min, MO	Produto não identificado	—
3	$CH_3CN/THF$ , $K_2CO_3$ , 85 °C, 30 min, MO	Produto não identificado	—
4	$CH_3CN/THF$ , $K_2CO_3$ , 120 °C, 30 min, MO	Produto não identificado	—
5	$CH_3CN/THF$ , $K_2CO_3$ , 130 °C, 40 min, MO	Produto não identificado	—
6	$CH_3CN/THF/MeOH$ , $K_2CO_3$ , 160 °C, 45 min, MO	Produto não identificado	—
7	DMF seco, $K_2CO_3$ , 160 °C, 45 min, MO	<b>23</b>	11
8	DMF seco, $K_2CO_3$ , refluxo, 24 h	<b>23</b>	15
9	$Et_3N/EtOH$ , refluxo, 24 h	Produto não identificado	—

Conforme a Tabela 6, em nenhuma tentativa o produto **1** foi obtido. Nas reações com presença de DMF, a análise de RMN  $^1\text{H}$  do produto bruto mostrou um pico em 7,96 ppm. Acreditando se tratar do produto desejado, fez-se purificação em coluna cromatográfica que resultou no isolamento do produto **23** (Esquema 12) em pequena quantidade, grande parte do material ficou retido na coluna.

Na intenção de facilitar a extração do produto, retirou-se o DMF e, para melhorar a solubilidade do 3-amino-1,2,4-triazol, colocou-se acetonitrila. As entradas de 2 a 5, apresentadas na Tabela 6, foram realizadas com os mesmos solventes, com variação de temperatura e tempo de reação em micro-ondas. O consumo do reagente foi observado, mas não houve formação do produto desejado **1**. Não foi feita a purificação do produto obtido, assim sendo, não foi possível caracterizá-lo. A entrada 6 foi realizada com adição do metanol, a fim de promover a solubilização completa do 3-amino-1,2,4-triazol.

Acredita-se que a utilização do DMF em temperatura elevada levou à hidrólise da amida e à entrada do próprio DMF na estrutura com perda do nitrogênio com as duas metilas, formando o composto **23**.



**Esquema 12.** Síntese do composto **23**.

Observa-se no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 15) a presença de um simpleto em 7,96 ppm com integral para um hidrogênio. Pensava-se que esse pico era do produto desejado **1** e que seria correspondente ao hidrogênio da ligação dupla do anel 1,2,4-triazólico. Analisando o espectro por completo, percebeu-se a falta de hidrogênios da cadeia carbônica que deveriam estar entre 3,00 e 1,50 ppm, sendo quatro picos com integral para dois hidrogênios,

cada um deles. Com base nos estudos de Kraus,<sup>30</sup> pode-se concluir que o DMF reagiu hidrolisando a amida, perdendo a cadeia carbônica com o bromo, formando a formamida, sendo o simpleto em 7,96 ppm referente ao hidrogênio vizinho a carbonila do composto **23**.

Em 7,63 e 7,35 ppm, encontram-se dois dupletos com integral para dois hidrogênios cada, ambos com  $J = 8,3$  Hz, referentes aos hidrogênios aromáticos do composto. Em 3,65 e 3,47 ppm, observam-se dois multipletos com integral para dois hidrogênios cada, que correspondem aos dois  $\text{CH}_2$  da piperazina vizinhos à carbonila. Em 3,00 ppm, o multiplete observado com integral para quatro hidrogênios refere-se aos hidrogênios restantes da piperazina. Por fim, em 2,40 ppm, tem-se um simpleto com integral para três hidrogênios referentes à metila do composto.

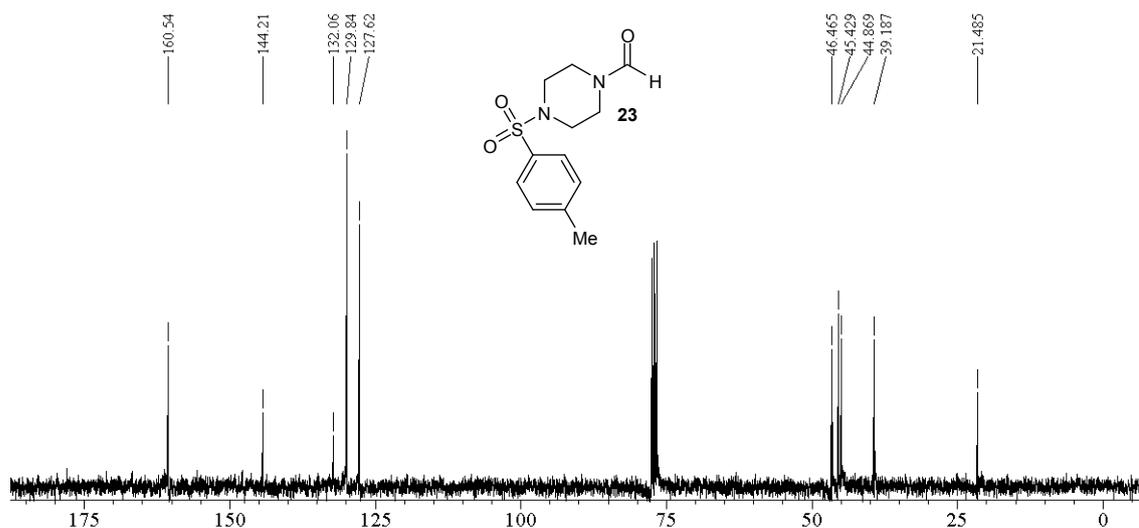
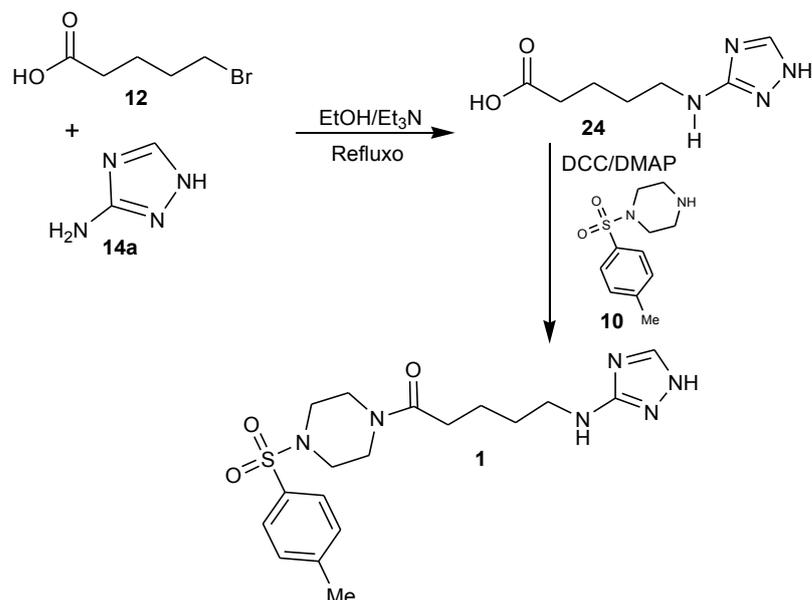


Figura 16. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **23**.

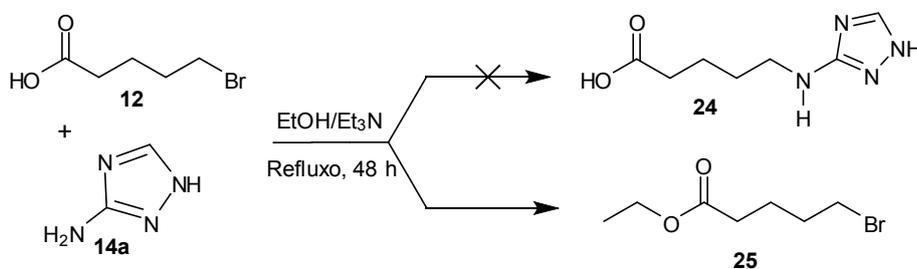
## 1.4 PROPOSTAS ALTERNATIVAS DE ROTAS SINTÉTICAS PARA OS COMPOSTOS 1 E 2

Diante das diversas tentativas sem êxito em obter o produto desejado foi definida uma nova rota sintética. Pela nova proposta, seria realizada a substituição nucleofílica no ácido 5-bromopentanóico **12** e, em seguida, o acoplamento com a piperazina monotosilada **10**.



**Esquema 13.** Rota sintética invertida para a síntese do composto **1**.

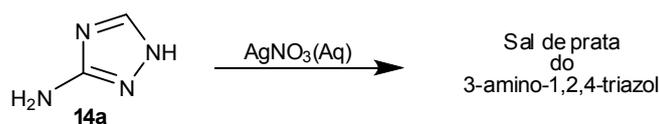
Para a síntese do ácido 5(3-amino-1,2,4-triazol)pentanóico **24**, foi feita uma solução – em etanol e trietilamina – do ácido 5-bromopentanóico **12** e do 3-amino-1,2,4-triazol **14a**. Tal solução foi mantida sob refluxo por 48 h (Esquema 14). Análise de RMN <sup>1</sup>H não apresentou os picos característicos do produto desejado.



**Esquema 14.** Tentativa de substituição nucleofílica no ácido 5-bromopentanóico **12**.

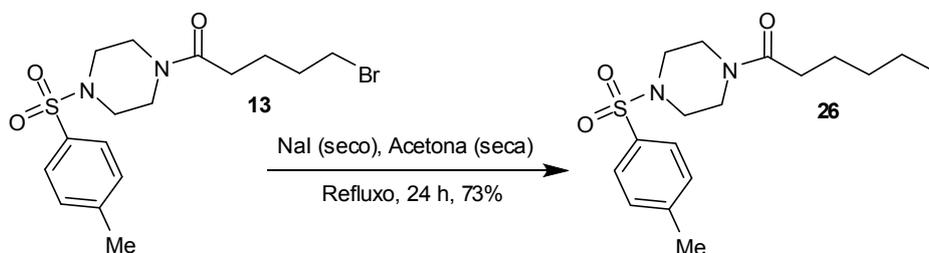
Como anteriormente, ao tentar a síntese do ácido 5(3-amino-1,2,4-triazol)pentanóico **24**, não se obteve sucesso. No espectro de RMN <sup>1</sup>H, foram identificados picos referentes ao éster etílico **25** correspondente do ácido 5-bromopentanóico **12** (Esquema 14). Sendo assim, decidiu-se abandonar essa proposta de síntese e investir em outra mais apropriada.





**Esquema 16.** Síntese do sal de prata do 3-amino-1,2,4-triazol.

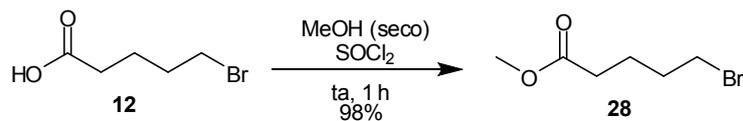
Fairlie e colaboradores<sup>32</sup> fazem a substituição do bromo pelo iodo para tornar mais reativo o composto, pois o iodo é um grupo de saída melhor do que o bromo. Seguindo a mesma ideia, fez-se a troca do halogênio para aumentar a reatividade do composto **26** (Esquema 17). Por análise de RMN <sup>1</sup>H, concluiu-se que o produto **26** foi formado, mas ainda observa-se a presença do composto **13**. Não foi realizada a purificação do produto, obtendo-se rendimento bruto de 73%. No intuito de melhorar o rendimento e economizar o composto **13**, decidiu-se fazer a troca do nucleófilo no 5-bromopentanoato de metila **28**.



**Esquema 17.** Síntese do iodocomposto **26**.

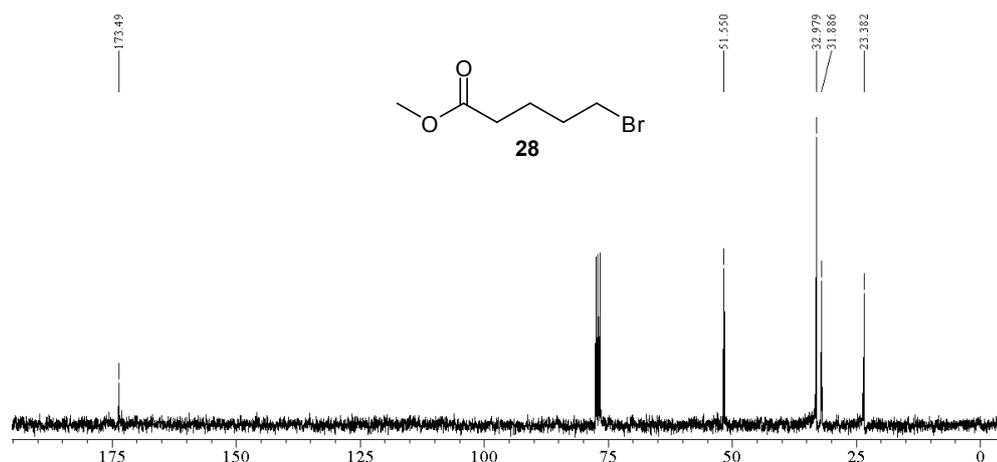
O 5-bromopentanoato de metila **28** foi sintetizado pelo procedimento de Fairlie,<sup>32</sup> com pequenas mudanças: preparou-se uma solução do ácido 5-bromopentanóico **12** em metanol seco que foi mantida a 0 °C, enquanto era instilado o cloreto de tionila (Esquema 18). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 1 hora. O metanol foi evaporado, formando-se um óleo amarelo, o qual foi destilado no Kugelrohr, rendendo 98% do produto puro, um líquido incolor. Análises de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C comprovaram a estrutura do composto **28**.

<sup>32</sup> Wheatley, N. C; Andrews, K. T; Tran, T. L; Lucke, A. J; Reid, R. C; Fairlie, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7080.



**Esquema 18.** Síntese do 5-bromopentanoato de metila **28**.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 18), observa-se a presença de um simpleto em 3,68 ppm, com integral igual a 3 hidrogênios, referente à metila. Em 3,42 ppm, observa-se um tripleto,  $J = 6,5$  Hz, com integral igual a dois hidrogênios, que corresponde aos hidrogênios do CH<sub>2</sub> vizinho ao bromo. Um tripleto em 2,36 ppm, com integral para dois hidrogênios,  $J = 7,1$  Hz, é referente aos hidrogênios metilênicos α-carbonila. Por fim, dois quintupletos em 1,90 e 1,78 ppm,  $J = 8,4$  Hz, com integral para dois hidrogênios cada, que correspondem aos quatro hidrogênios dos dois CH<sub>2</sub> restantes da cadeia carbônica.



**Figura 19.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **28**.

Em seguida, o 5-iodopentanoato de metila foi preparado conforme procedimento de Fairlie.<sup>32</sup> A uma solução do 5-bromopentanoato de metila **28** em acetona seca, adiciona-se iodeto de sódio seco (Esquema 19), sob atmosfera inerte, sendo mantida em refluxo durante a noite. Análise de RMN  $^1\text{H}$  comprova a formação do produto **29**.



**Esquema 19.** Síntese do 5-iodopentanoato de metila **29**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 20), observa-se a presença de um tripleto,  $J = 6,5$  Hz, em 3,19 ppm, com integral para dois hidrogênios. Esse é o pico que evidencia a mudança do halogênio, pois o composto de partida que tem o bromo apresenta um tripleto em 3,42 ppm (Figura 18). Com a mudança para o iodo, os hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  passam a ser mais blindados, sendo observado no espectro de hidrogênio o tripleto em 3,19 ppm (Figura 20).

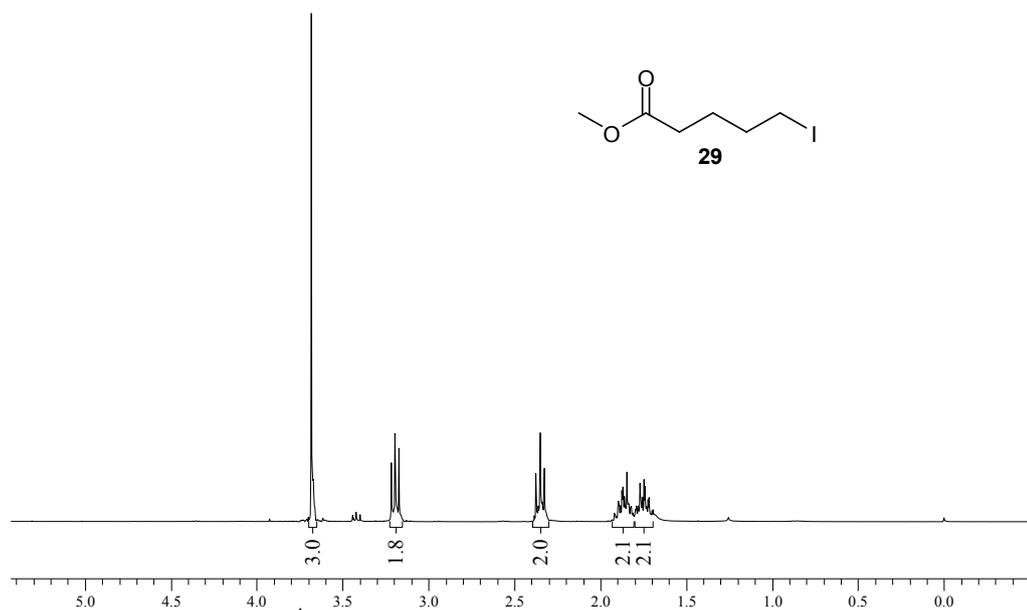


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **29**.

Observa-se, no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 21), grande diferença no deslocamento químico para os carbonos da cadeia carbônica. Começando pelo carbono vizinho ao iodo, que aparece em 5,8 ppm, sendo que para o composto de partida (com o bromo) o deslocamento químico do carbono era de 32,9 ppm. Os outros três carbonos também são deslocados, tendo maior blindagem eletrônica.

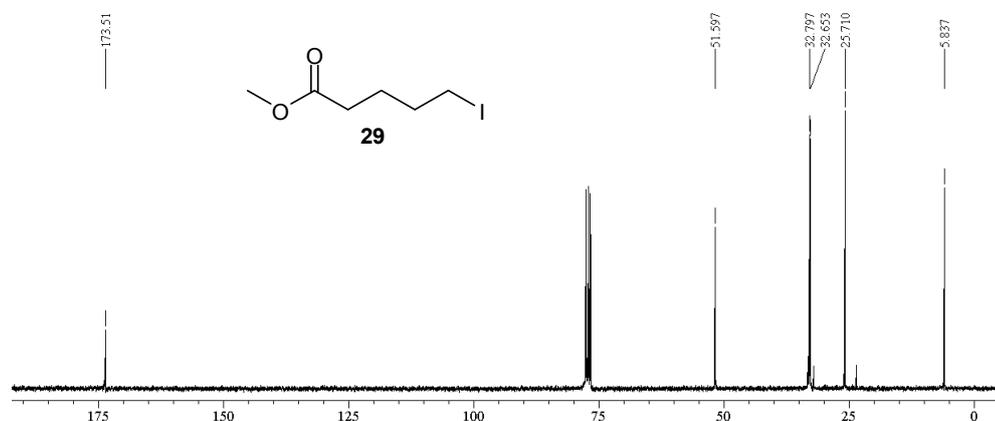
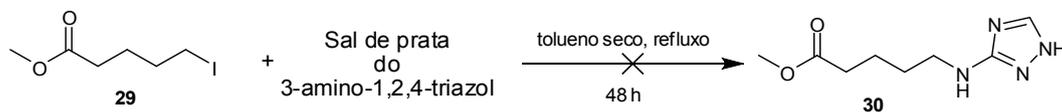


Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **29**.

Na etapa seguinte, utilizando a metodologia de Chambers,<sup>31</sup> com adaptação do solvente de benzeno para tolueno, o 5-iodopentanoato de metila **29** foi refluxado por 48 h, na presença do sal de prata do 3-amino-1,2,4-triazol (Esquema 20), formando uma solução esverdeada. A solução foi filtrada e evaporada. Análise de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  não detectou picos referentes ao produto

desejado **30**. Observaram-se apenas picos referentes ao 5-iodopentanoato de metila **29**.



**Esquema 20.** Tentativa de síntese do composto **30**.

Após varias tentativas de síntese do composto **1**, utilizando-se diversas rotas sintéticas, não se obteve sucesso. Por esse motivo, decidiu-se abandonar a síntese do composto **1**. Em conjunto com o composto **1**, o composto **2** também foi abandonado, pois a uracila **14b** desejada não é comercial e sua síntese, muito complexa.

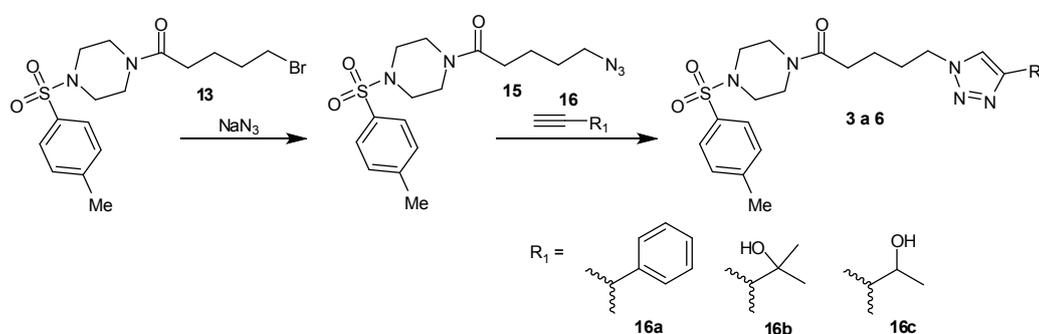
Nesse sentido, realizou-se novo estudo computacional para moléculas contendo o grupo 1,2,3-triazol. Selecionaram-se quatro moléculas de interesse (Figura 7) que apresentaram energias de interação com a proteína auxiliar Nef do vírus HIV-1 consideravelmente mais baixas (Tabela 4) que o fármaco Ikarugamicina. Apenas para o composto **4** (Figura 7) não se observou energia de interação mais baixa que para o fármaco Ikarugamicina, mas mesmo assim sua síntese será realizada para futura comparação – em testes de farmacocinética – entre os compostos com valores baixos, e um de valor alto de energia de interação.

## SÍNTESE DOS COMPOSTOS CONTENDO O GRUPO 1,2,3-TRIAZOL

**Sumário** – 2.1 Síntese do composto 3 – 2.2 Rota sintética invertida para a síntese do composto 3 – 2.3 Rota sintética para a síntese dos compostos 5 e 6 – 2.4 Rota sintética para a síntese do composto 4.

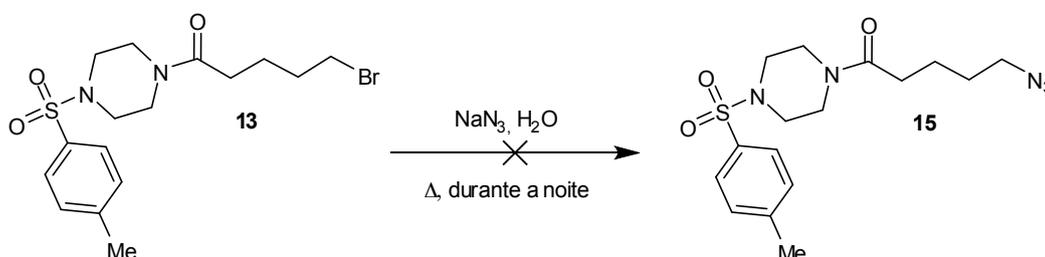
### 2.1 SÍNTESE DO COMPOSTO 3

O material de partida é o composto **13** (Esquema 21), já sintetizado anteriormente. Para a proposta de rota sintética, decidiu-se pesquisar na literatura metodologias adequadas para a troca do grupo halogênio pelo grupo azida. Vencida esta etapa, seguir-se-ia a reação de cicloadição de Huisgen. Para a obtenção das quatro moléculas (Figura 7) propostas, foram utilizados três alcinos diferentes **16a**, **b** e **c**, sendo que o alcino **16c** possui um álcool secundário, que sendo oxidado dará origem à molécula **6**.



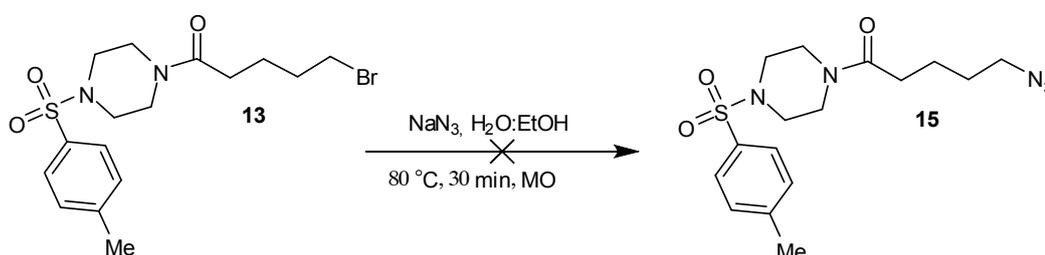
**Esquema 21.** Rota sintética para os compostos contendo o grupo 1,2,3-triazol.

Segundo a metodologia utilizada por Vercillo<sup>33</sup> – troca do grupo cloro pela azida em água – preparou-se a solução de azida de sódio em água e adicionou-se o composto **13**. A reação foi mantida sob agitação e aquecimento durante a noite (Esquema 22). O composto **13** não é muito solúvel em água, mas com aquecimento solubilizou completamente. A reação foi tratada com KOH e extraída em acetato de etila. Após purificação do produto por coluna cromatográfica, realizou-se análise de RMN <sup>1</sup>H, mas não se observaram picos referentes ao produto desejado **15**.



**Esquema 22.** Tentativa de troca do bromo pela azida.

O procedimento foi modificado. Decidiu-se adicionar etanol na proporção de 2:1 e conduzir a reação em reator de micro-ondas (Esquema 23). Inicialmente, aqueceu-se a 80 °C por 5 minutos. O acompanhamento por placa cromatográfica, revelou a formação de uma nova mancha e a presença do reagente. No intento de se obter o consumo completo do reagente, a reação foi novamente colocada na cavidade do reator de micro-ondas com as mesmas especificações, mas agora por 25 minutos.

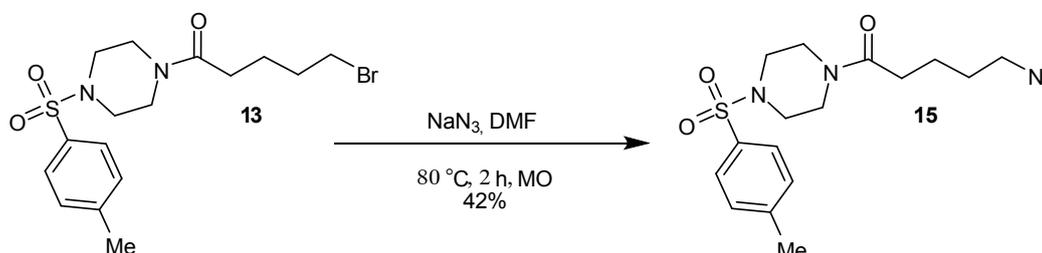


**Esquema 23.** Tentativa de troca do bromo pela azida assistida por micro-ondas.

<sup>33</sup> Vercillo, O. E.; *Tese de Doutorado*. Universidade de Brasília, 2007, p. 81.

O tratamento da reação foi semelhante ao anterior com a adição do KOH e extração do produto formado com acetato de etila. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto bruto apresenta mistura complexa de picos, não sendo observado o pico referente ao produto desejado **15**.

Como anteriormente, não se obteve êxito nas tentativas de substituição nucleofílica do bromo pela azida em meio aquoso. Decidiu-se tentar nova metodologia utilizando apenas solvente orgânico. Adaptou-se o procedimento utilizado por Srinivasan<sup>34</sup> para a formação da azida em dimetilformamida (DMF). Fez-se uma solução do composto **13** em DMF e adicionou-se a azida de sódio (Esquema 24). A solução foi mantida em reator de micro-ondas em temperatura de 80 °C, por 2 horas. Após purificação por coluna cromatográfica e análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , comprovou-se a estrutura do composto **15** formado, com 42% de rendimento.



**Esquema 24.** Reação de  $\text{S}_{\text{N}}2$  em DMF para a síntese do composto **15**.

Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 22), percebe-se a presença do tripleto com integral referente a dois hidrogênios,  $J = 6,4$  Hz, em 3,27 ppm, que corresponde aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao grupo azida. A comparação desse espectro com o do material de partida, revela a mudança do tripleto de 3,40 ppm – quando vizinho ao bromo (Figura 13) – para 3,27 ppm – quando vizinho ao grupo azida. Pode-se perceber que a purificação por coluna cromatográfica não foi eficiente para obter-se o produto **15** puro.

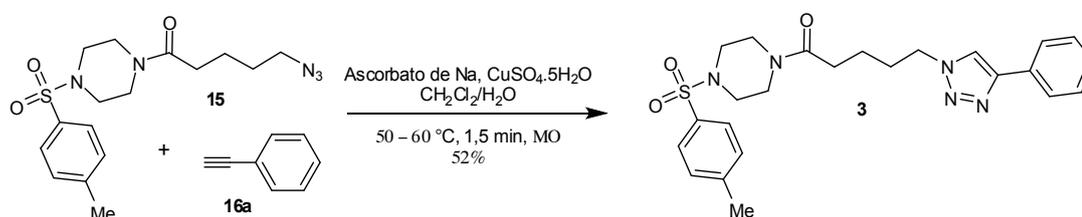
<sup>34</sup> Srinivasan, R.; Tan, L. P.; Wu, H.; Yang, P. Y.; Kalesh, K. A.; Yao, S. Q. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1821.



Uma solução com precipitado amarelo foi formada, realizou-se extração em diclorometano e evaporou-se o solvente, formando um sólido amarelo insolúvel em água, metanol, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila e DMSO. Não sendo possível solubilizar o produto, não se obteve seu espectro de RMN  $^1\text{H}$  nem RMN  $^{13}\text{C}$ . Acredita-se que o produto formado seja um complexo de cobre e por essa razão não solubiliza em nenhum solvente.

Modificando o procedimento de Barreto,<sup>35</sup> reduziu-se a proporção de sulfato de cobre pentahidratado II, utilizando-se em quantidade catalítica. Sendo assim, utilizou-se 1 equivalente do composto **15**, 1,5 equivalente de alcino **16a**, 5% de ascorbato de sódio e 13% de sulfato de cobre pentahidratado II (

Esquema 26).



**Esquema 26.** Reação de cicloadição de Huisgen entre o composto **15** e o alcino **16a**.

Obteve-se uma solução com precipitado amarelo, acreditando-se na formação do complexo de cobre. Decidiu-se, então, extrair o produto em amônia e acetato de etila. A amônia foi utilizada com o intuito de retirar o cobre da estrutura do composto formado. Após extração, o solvente foi evaporado restando apenas um óleo amarelado, que foi purificado por coluna cromatográfica onde recuperou-se parte dos reagentes e obteve-se o produto desejado **3** com 52% de rendimento, desconsiderando os reagentes que não reagiram. Análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comprovaram a estrutura do produto **3**.

Observam-se, no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 23), diversos picos entre 7,82 – 7,27 ppm, na região de hidrogênios aromáticos. O sinal nessa região de grande importância para a confirmação da estrutura é o duplete em 7,81 ppm, com integral para três hidrogênios, que é referente ao hidrogênio do anel

triazólico, e aos dois hidrogênios na posição orto do anel aromático vizinho ao anel triazólico. Outra evidência é o tripleto em 4,40 ppm,  $J = 6,9$  Hz, com integral para dois hidrogênios que são referentes aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao anel triazólico. No material de partida **15**, esses hidrogênios são vizinhos ao grupo azida e têm deslocamento químico em 3,27 ppm, com constante de acoplamento  $J = 6,4$  Hz (Figura 22).

Interessante observar que o multiplete, no material de partida, em 1,65 ppm (Figura 22), é

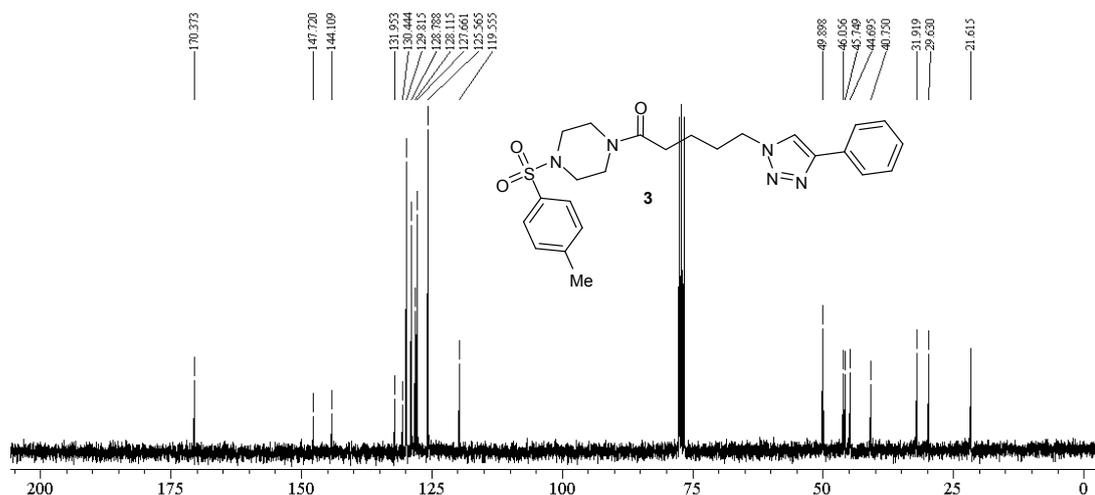
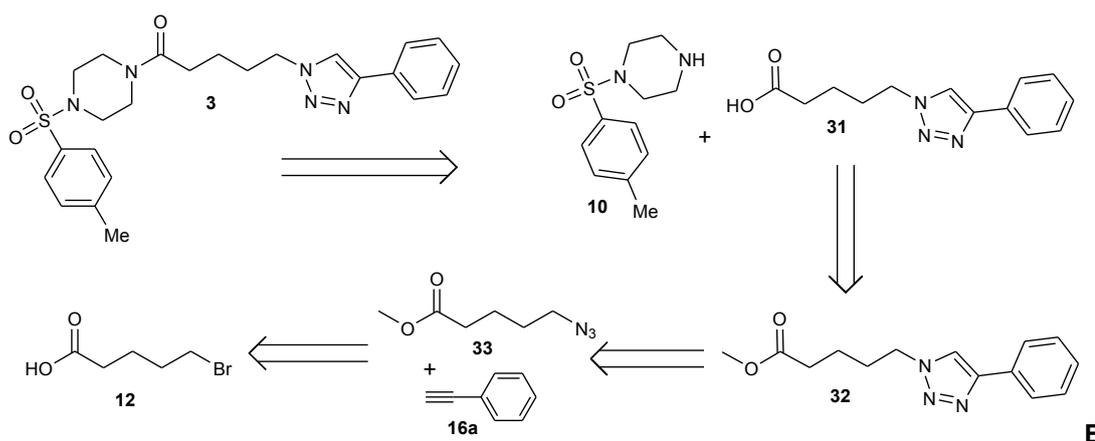


Figura 24. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3**.

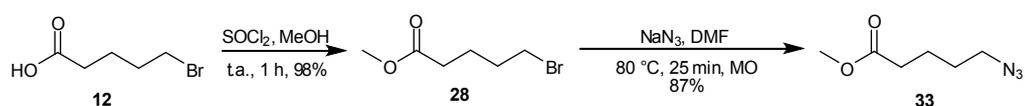
## 2.2 ROTA SINTÉTICA INVERTIDA PARA A SÍNTESE DO COMPOSTO **3**

Com o intuito de melhorar o rendimento global da síntese do composto **3**, decidiu-se testar uma nova rota sintética. Analisando a estrutura molecular, fez-se novo estudo retrossintético (Esquema 27), iniciando a síntese pela reação de substituição nucleofílica, sendo essa uma etapa da síntese que não se obteve bom rendimento anteriormente. Srinivasan<sup>34</sup> realiza a substituição nucleofílica, com excelente rendimento, para o 5-bromopentanoato de metila **28**. Sendo assim, decidiu-se adotar esse procedimento.



Esquema 27. Análise retrossintética do composto **3**.

Para dar início à nova rota sintética, utilizou-se a metodologia de Srinivasan<sup>34</sup> para a esterificação do ácido 5-bromopentanóico **12** e, em seguida, a formação da azida (Esquema 28). Após purificação por destilação das duas etapas, foram obtidos rendimentos de 98% e 87%, respectivamente. A conversão do ácido em éster foi caracterizada por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, assim como a formação do 5-azidopentanoato de metila **28**.

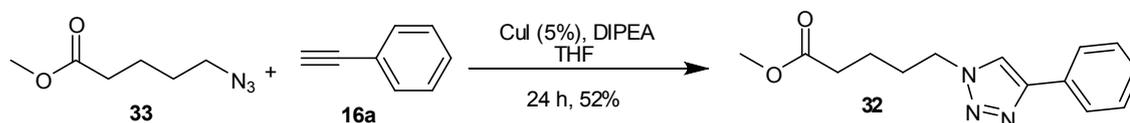


**Esquema 28.** Esterificação e formação da azida.

Confirmando a conversão do ácido **12** no seu respectivo éster **28**, foi possível analisar o espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 25), onde se observa a presença de um simpleto em 3,68 ppm, com integral igual a três hidrogênios, que é referente ao grupo metila do éster.

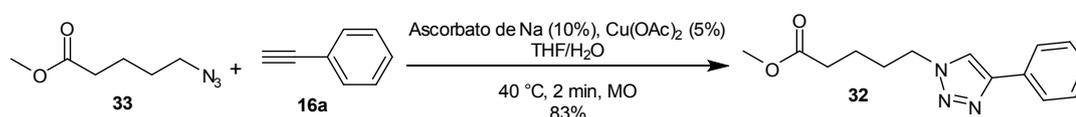
mudança é o acoplamento dos quatro hidrogênios centrais da cadeia carbônica que aparecem como um multiplete entre 1,80 – 1,60 ppm.

e mantida sob agitação por 24 horas em temperatura ambiente. Após purificação cromatográfica, o produto puro foi obtido com 52% de rendimento.



**Esquema 29.** Síntese do composto **32** por metodologia de Oyelere.<sup>36</sup>

Tendo o 5-azidopentanoato de metila **33** pronto, passou-se a investir na reação de cicloadição de Huisgen. Visando melhores rendimentos do que o obtido por Oyelere,<sup>36</sup> decidiu-se utilizar outros catalisadores de cobre e adicionar ascorbato de sódio como na metodologia utilizada por Barreto.<sup>35</sup> Realizou-se estudo metodológico variando quantidade e tipo de complexo de cobre; tempo de reação; mistura de solventes da reação e solvente para extração. Estabeleceu-se que as condições ideais para a síntese do anel 1,2,3-triazólico com o alcino **16a** foram: quantidade catalítica de acetato de cobre II (5%) e ascorbato de sódio (10%); 2 minutos de reação; mesma proporção de THF/H<sub>2</sub>O e extração com amônia e diclorometano (Esquema 30).



**Esquema 30.** Reação de cicloadição de Huisgen para o alcino **16a**.

Para a reação de cicloadição de Huisgen, testaram-se diferentes metodologias, listadas na Tabela 7.

**Tabela 7.** Condições utilizadas para a reação de cicloadição de Huisgen para o alcino **16a**.

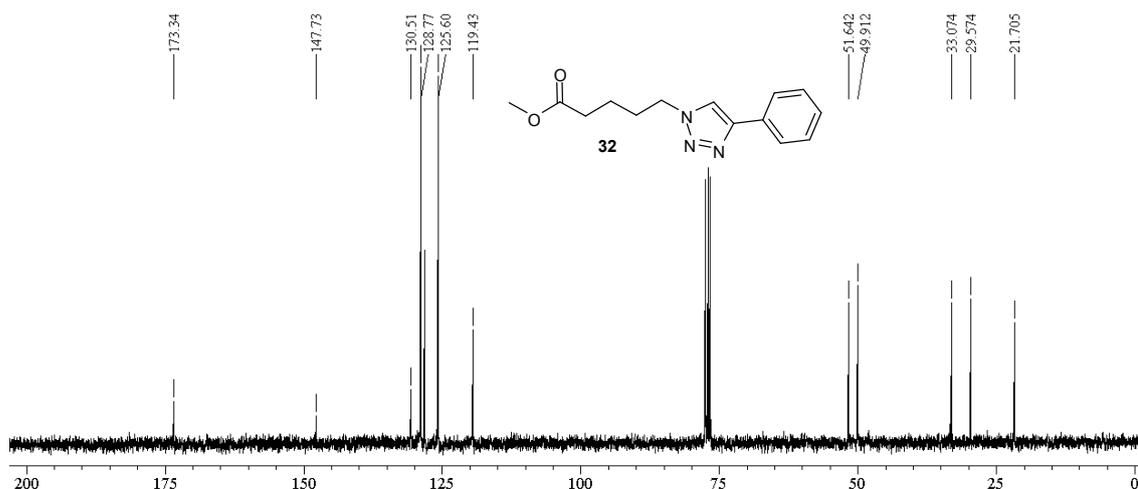
Entrada	Complexo de cobre e quantidade (equiv.)	Tempo de reação (min)	Mistura de solventes	Solventes de extração	Rendimento (%)
1	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (1)	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	Produto não identificado
2	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (1)	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> OH <sup>-</sup>	Produto com impurezas
3	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (0,15)	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	Produto não identificado
4	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (0,15)	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> OH <sup>-</sup>	Produto com impurezas
5	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (0,13)	4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> OH <sup>-</sup>	70*
6	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (0,05)	2	THF/H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> OH <sup>-</sup>	83

Condições reacionais: 10% Na Ascorbato, 40 °C, MO. \* Produto bruto.

A primeira metodologia utilizada foi a cicloadição de Huisgen com 1 equivalente de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O em diclorometano/água e extração com o mesmo solvente (entrada 1), que forneceu um produto insolúvel em clorofórmio, metanol e DMSO, impossibilitando análise espectroscópica. O mesmo ocorreu com o produto da reação com 15% de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, mantendo as mesmas condições já citadas (entrada 3). A extração com hidróxido de amônio (entradas 2 e 4) possibilitou a solubilização do produto em clorofórmio, e assim a realização do RMN <sup>1</sup>H que apresentou picos referentes ao produto desejado e ao composto de partida, mas não houve purificação. Otimizando o procedimento, utilizaram-se 13% de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O e dobrou-se o tempo de reação, o que forneceu 70% de produto bruto (entrada 5). O procedimento que emprega 5% de acetato de cobre monohidratado II (Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O)<sup>37</sup> mostrou-se muito eficiente, com 2 minutos de reação, sendo extraído em uma solução

<sup>37</sup> Seus, N.; Saraiv, M. T.; Schneider, C. C.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Mendes, S. R.; Alves, D. *Livro de resumos do 14<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Brasília, **2011**.

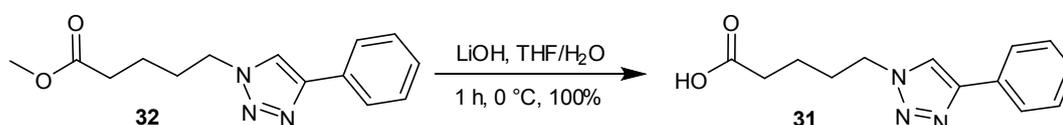




**Figura 29.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **32**.

Após realizar com sucesso a reação de Huisgen, fez-se hidrólise do éster **32** por duas metodologias. A primeira consiste em reação convencional do éster **32** em meio básico com hidróxido de lítio em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  na proporção de 2:1 a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , por 1 hora, com formação de 100% do produto desejado **31** (

Esquema 31). Análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comprovam a estrutura formada.

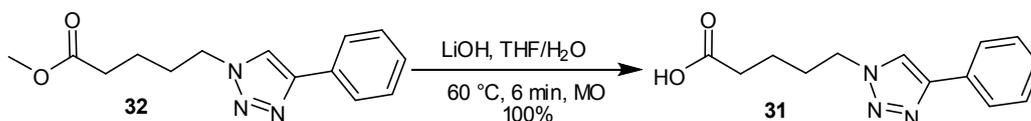


**Esquema 31.** Reação convencional de hidrólise do composto **32**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 30), a característica mais importante para confirmação do produto **31** é o desaparecimento do simpleto em 3,67 ppm referente à metila presente no éster. O simpleto referente ao hidrogênio do anel triazólico aparece em 8,32 ppm porque o solvente utilizado é metanol deuterado. Os demais picos sofreram pequeno deslocamento químico, em comparação com o produto **32**.



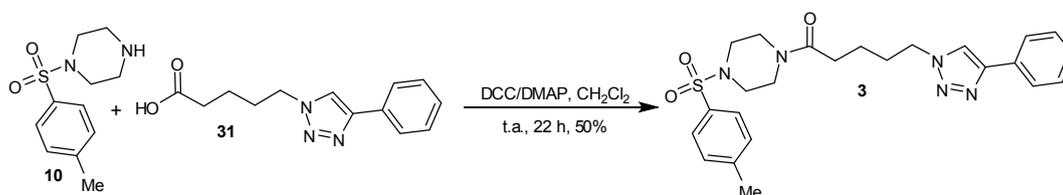
A segunda metodologia<sup>35</sup> para hidrólise do éster **32** utilizou irradiação de micro-ondas. O éster **32** foi submetido à condição básica com hidróxido de lítio e mistura de THF/H<sub>2</sub>O em proporção 2:1. A reação foi conduzida em reator de micro-ondas a 60 °C por 6 minutos (Esquema 32). Após extração com acetato de etila, o ácido foi obtido com 100% de rendimento e utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.



**Esquema 32.** Reação de hidrólise do composto **32**, sob irradiação de micro-ondas.

Observou-se que a reação conduzida em reator de micro-ondas apresenta grande vantagem em comparação com a metodologia convencional por ser realizada em curto espaço de tempo, 6 minutos. Sendo assim, pode ser utilizada para reações testes, as quais podem ser realizadas rapidamente e em pequena escala. Em contrapartida, por se tratar de um reator de micro-ondas com volume máximo de 10 mL, não é conveniente a sua utilização para grande escala.

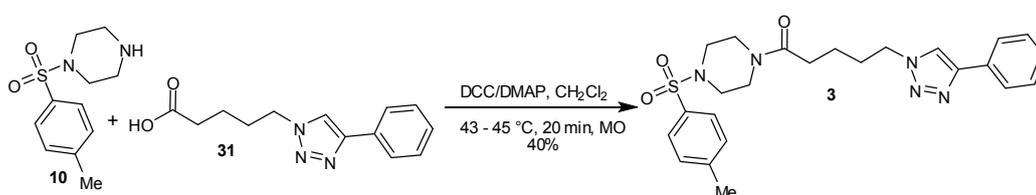
O ácido **31** foi utilizado na reação de acoplamento com o composto **10**, na presença de DCC/DMAP, em solução de diclorometano. Utilizaram-se novamente duas metodologias. A primeira consiste em reação convencional (Esquema 33) conduzida à temperatura ambiente, sob agitação magnética, por 22 horas, rendendo 50% do produto após purificação cromatográfica.



**Esquema 33.** Reação convencional de acoplamento do ácido **31** com o composto **10**.

A confirmação da estrutura da molécula foi obtida nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 23) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 24), já discutidos no item 2.1, p. 55.

A segunda metodologia utilizada para o acoplamento do ácido **31** com o composto **10**, consiste na irradiação de micro-ondas (Esquema 34). Sendo submetida a aquecimento de 43 – 45 °C, por 20 minutos, observou-se a formação do produto **3** com 40% de rendimento, após purificação cromatográfica.

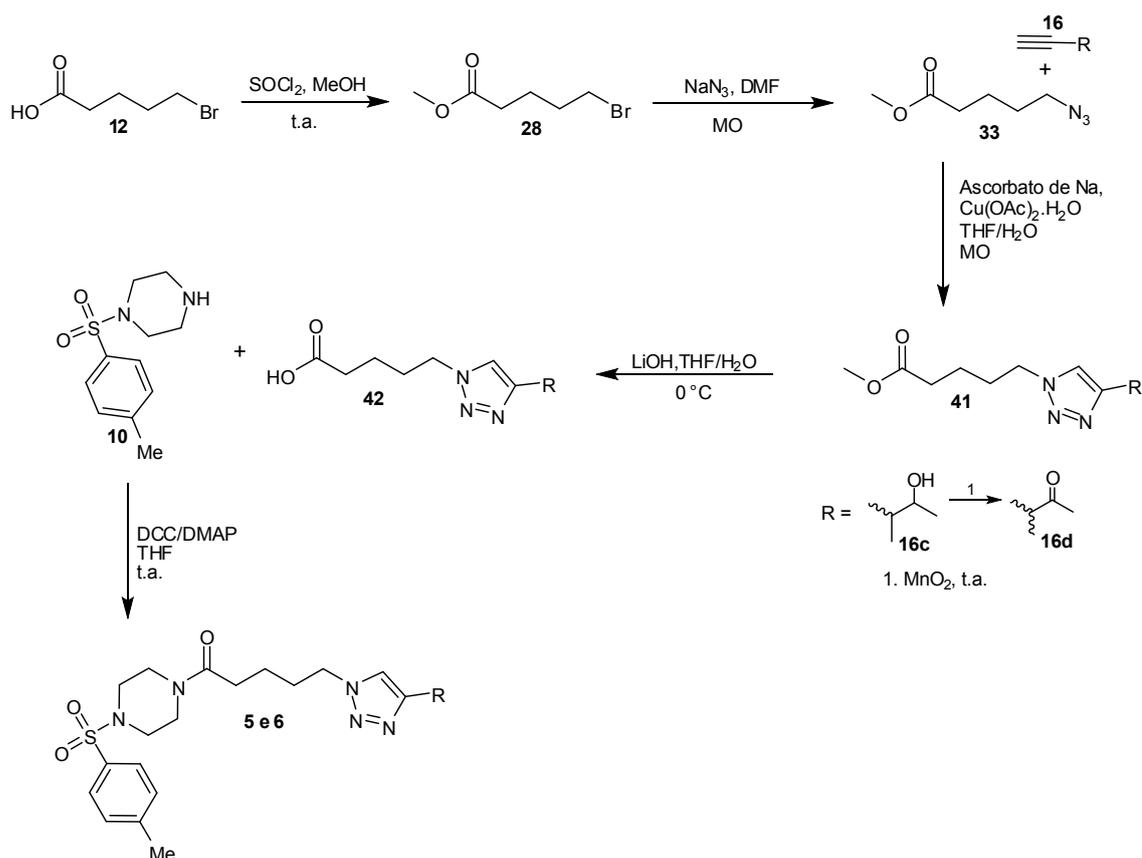


**Esquema 34.** Reação em reator de micro-ondas de acoplamento entre o composto **10** e o ácido **31**.

### 2.3 ROTA SINTÉTICA PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS 5 E 6

Para a síntese dos compostos **5** e **6**, foi proposta a rota sintética (Esquema 35) que se inicia com a esterificação do ácido **12**, formando o éster correspondente **28**. Em seguida, a troca do grupo bromo pela azida, na presença de DMF e sob irradiação de micro-ondas. Para a reação de cicloadição de Huisgen utiliza-se ascorbato de sódio, acetato de cobre monoidratado II, tetrahydrofurano e água na proporção de 1:1 e sob irradiação de micro-ondas. A hidrólise será realizada na presença de hidróxido de lítio a 0 °C, ou pode ser realizada sob irradiação de micro-ondas com aquecimento a 60 °C. Para a síntese completa do composto **5**, faz-se o acoplamento do ácido **42** com o composto **10** na presença de DCC/DMAP em tetrahydrofurano à temperatura ambiente.

A síntese do composto **6**, será obtida a partir do composto **41**. Realiza-se a oxidação do álcool para cetona na presença de dióxido de manganês à temperatura ambiente. Em seguida, a hidrólise será realizada com hidróxido de lítio a 0 °C e sob irradiação de micro-ondas com aquecimento a 60 °C. Por fim, o acoplamento com o composto **10** na presença de DCC/DMAP à temperatura ambiente.



**Esquema 35.** Reação de Huisgen para o alcino **16c** e **16d**.

A partir do éster **33** fez-se uma reação de Huisgen com o alcino **16c** (Esquema 35). Foram testadas diversas metodologias descritas na Tabela 8.

**Tabela 8.** Condições utilizadas para a reação de cicloadição de Huisgen para o alcino **16c**.

Entrada	Complexo de cobre e quantidade (equiv.)	Método	Tempo de reação (min)	Mistura de solventes	Rendimento (%)
1	CUSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O (0,13)	MO	4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	-
2	CUSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O (0,05)	MO	2	THF/H <sub>2</sub> O	43*
3 <sup>37</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (0,05)	t.a.	17 h	THF/H <sub>2</sub> O	30
4	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (0,05)	MO	2,5	THF/H <sub>2</sub> O	82

Condições reacionais: 40 – 45 °C, MO. \* Produto bruto.

Na entrada 1, utilizou-se sulfato de cobre pentaidratado II e mistura de diclorometano/água em reator de micro-ondas. Após quatro minutos de reação, observou-se a formação de uma solução preta, da qual não foi possível identificar o produto formado. Acredita-se que quatro minutos possa ter sido tempo excessivo de reação, decompondo os compostos presentes. Decidiu-se trocar o solvente diclorometano por tetrahidrofurano e submeter a reação à irradiação de micro-ondas por apenas dois minutos (entrada 2).

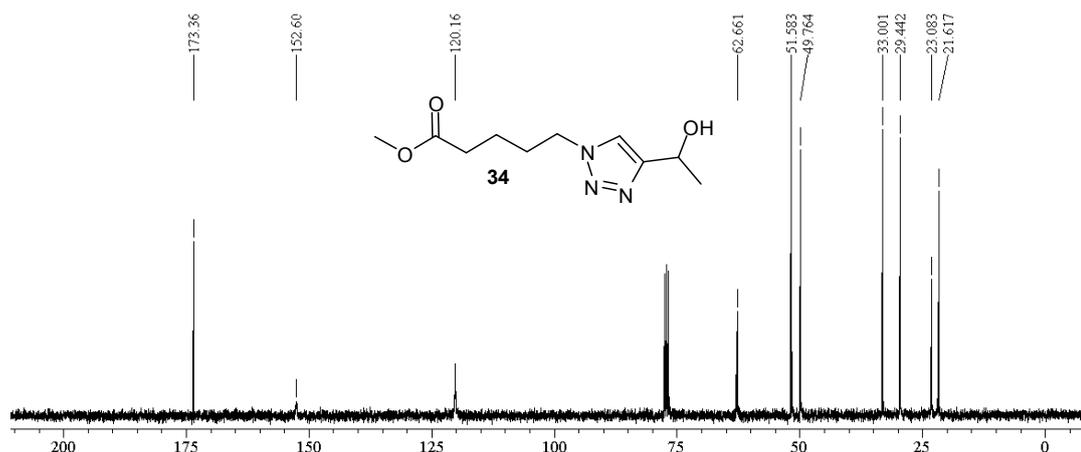
Após extração, realizou-se análise de RMN <sup>1</sup>H, que comprovou a formação do produto, mas não houve o consumo completo dos reagentes. Com o intuito de obter melhor rendimento, e seguindo a metodologia adotada por Alves e colaboradores,<sup>37</sup> utilizou-se (entrada 3) acetato de cobre monoidratado II na presença de THF/H<sub>2</sub>O à temperatura ambiente, por 17 horas. Após purificação por cromatografia, obteve-se 30% do produto **34** puro que foi submetido à análise de RMN <sup>1</sup>H (Figura 32) e <sup>13</sup>C (Figura 33), onde se pôde comprovar a estrutura formada. Não sendo obtido rendimento satisfatório, resolveu-se utilizar irradiação de micro-ondas (entrada 4), acetato de cobre, THF/H<sub>2</sub>O por 2,5 minutos. Após purificação cromatográfica, obteve-se o produto em 82% de rendimento.

Uma limitação encontrada nessa metodologia (entrada 4) foi a utilização em pequena escala, cerca de um mmol, pois quando aumentada a escala seis vezes, observa-se a formação de muitos subprodutos e,

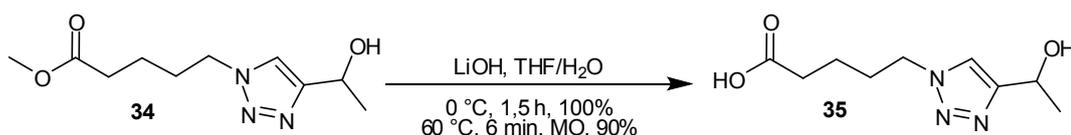
consequentemente, diminuição significativa do rendimento, em torno de 20%. A proporção utilizada de 1,0 mmol do éster **33** para 6 mL de solvente deve ser mantida. Se o intuito é a síntese em grande escala, pode-se optar por várias reações de pequeno porte ou utilizar a proporção estabelecida e submeter a reação à temperatura ambiente por algumas horas, sendo acompanhada por placa cromatográfica.

A principal evidência da formação do anel triazólico pode ser observada no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 32) pelo simpleto em 7,55 ppm, com integral para um hidrogênio. Em 5,08 ppm, encontra-se um quarteto com integral para um hidrogênio,  $J = 6,5$  Hz, referente ao hidrogênio CH ligado ao anel triazólico. Um tripleto em 4,36 ppm, com integral para dois hidrogênios,  $J = 7,1$  Hz, referente aos hidrogênios vizinhos ao nitrogênio. Dois simpletos, quase sobrepostos, em 3,66 ppm, com integral para quatro hidrogênios, sendo três atribuídos à metila do éster e um hidrogênio da hidroxila. Em 2,36 ppm, observa-se um tripleto,  $J = 7,2$  Hz, com integral para dois hidrogênios, que são atribuídos ao  $\text{CH}_2$   $\alpha$ -carbonila. Dois quintupletos entre 2,00 – 1,62 ppm, com integral para dois hidrogênios cada, que são referentes aos dois  $\text{CH}_2$  restantes da cadeia carbônica. Por fim, em 1,57 ppm, encontra-se um duplete com integral para três hidrogênios, que são atribuídos à metila próxima à hidroxila.

respectivamente. O carbono vizinho ao nitrogênio do anel triazólico aparece em 49,7 ppm, sendo deslocado no sentido de blindagem, com a cicloadição do alcino. Os demais picos são referentes ao carbono CH próximo do anel triazólico, 62,6 ppm; à metila do éster 51,5 ppm; os quatro picos entre 33,0 – 21,6 ppm são da cadeia carbônica e da metila próxima à hidroxila.

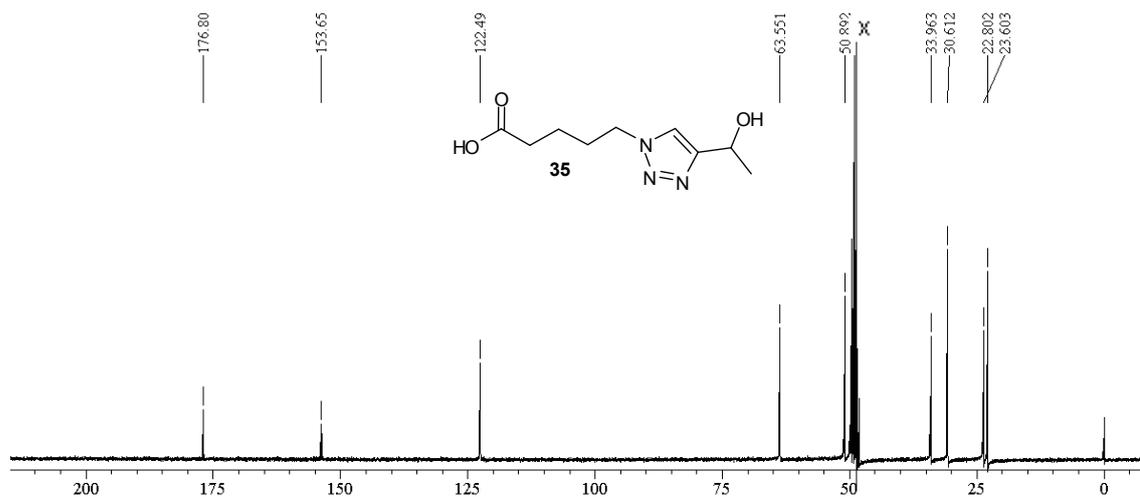


Prosseguiu-se com a hidrólise do éster **34** na presença de hidróxido de lítio e THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (Esquema 36). O ácido correspondente foi sintetizado por duas metodologias: clássica a 0 °C, por 1,5 hora e por irradiação de micro-ondas com aquecimento a 60 °C, 6 minutos.



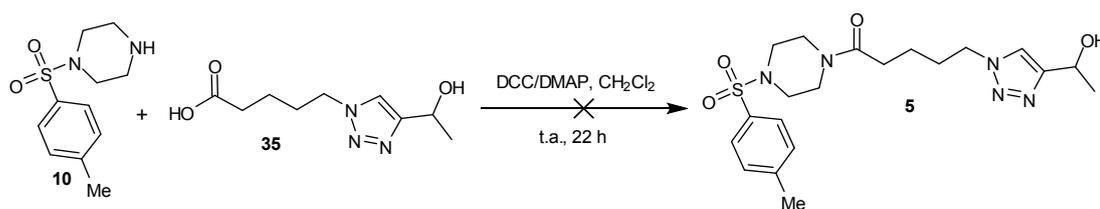
Como na primeira tentativa de extração não se conseguiu extrair com éter dietílico todo o produto formado, resolveu-se evaporar todo o solvente, solubilizar em metanol, filtrar e evaporar novamente o solvente, obtendo assim o produto **35** com rendimento de 90% para reação em MO e 100% para a reação a 0 °C. O ácido **35** foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 34), tem-se como principal evidência da hidrólise o desaparecimento do simpleto em 3,66 ppm, referente à metila do éster **34** (Figura 32). Em 7,87 ppm, observa-se um simpleto com integral para um hidrogênio que é atribuído ao hidrogênio do anel triazólico. Em 4,97 ppm, o quadripleto observado refere-se ao hidrogênio CH ligado ao anel triazólico que está acoplando com três hidrogênios da metila vizinha. O tripleto em 4,41 ppm é atribuído ao  $\text{CH}_2$  vizinho ao nitrogênio e o outro tripleto em 2,36 ppm é atribuído ao  $\text{CH}_2$  vizinho à carbonila. Observam-se dois quintupletos e um duplete entre 2,36 e 1,50 ppm, que são atribuídos aos dois  $\text{CH}_2$  da cadeia carbônica e à metila, respectivamente.



**Figura 35.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **35**.

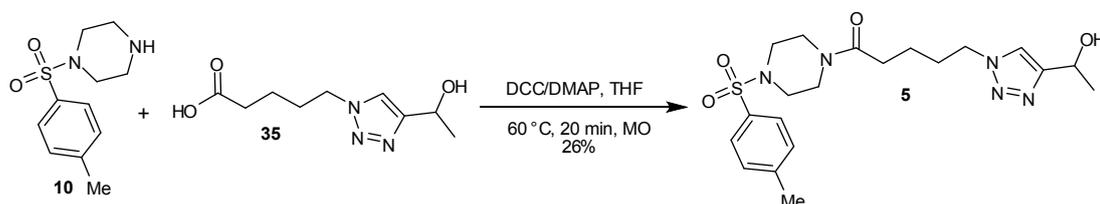
Para finalizar a síntese da molécula **5**, tentou-se o acoplamento do ácido **35** com o composto **10**, na presença de DCC/DMAP, em diclorometano à temperatura ambiente, por 22 horas (Esquema 37). A reação foi acompanhada por placa cromatográfica que indicou o consumo de grande parte dos reagentes e a formação de duas manchas desconhecidas. Após separação dos produtos obtidos por coluna cromatográfica, fez-se análise de RMN  $^1\text{H}$  que não possibilitou a caracterização desses subprodutos, apenas não se observavam picos na região aromática, descartando-se qualquer possibilidade de ser algum dos reagentes ou o produto desejado. Acredita-se que o fato do ácido **35** ser pouco solúvel em diclorometano impediu a formação do produto desejado **5**.



**Esquema 37.** Tentativa de acoplamento do ácido **35** com o composto **10**.

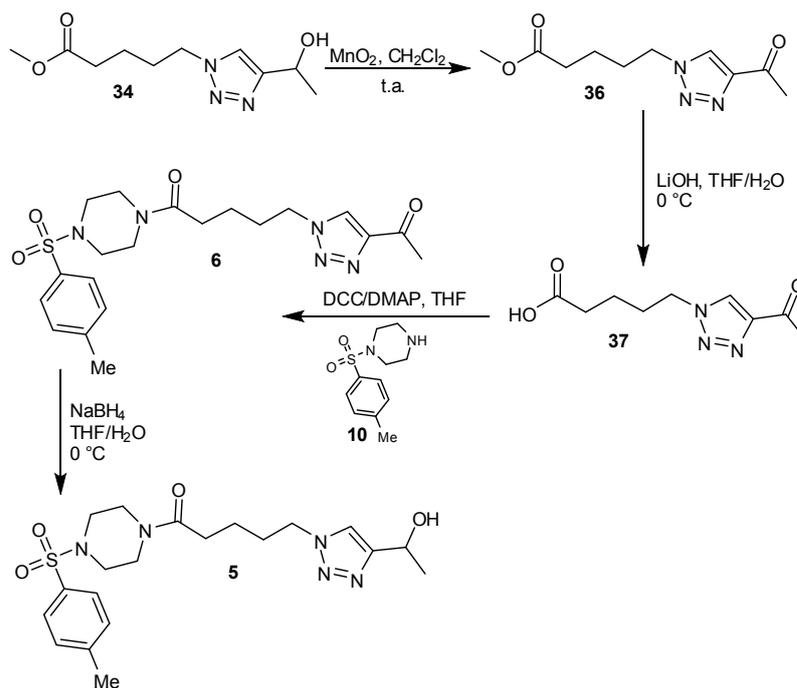
No intuito de contornar o problema de solubilidade do ácido **35** em diclorometano, utilizou-se como solvente da reação o tetrahidrofurano. Submeteu-se a reação à irradiação de micro-ondas com aquecimento a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , por 20 minutos. Acompanhando-se por placa cromatográfica, observou-se o

consumo completo do ácido **35**, e a formação de duas manchas desconhecidas. Isolaram-se por coluna cromatográfica as manchas desconhecidas. Por análise de RMN  $^1\text{H}$ , confirmou-se a formação do produto **5** desejado, mas apesar de ter sido colunado observa-se ainda presença dos reagentes. Acredita-se que grande parte do produto tenha ficado retido na sílica, pois apenas 25% da massa colocada pôde ser retirada.



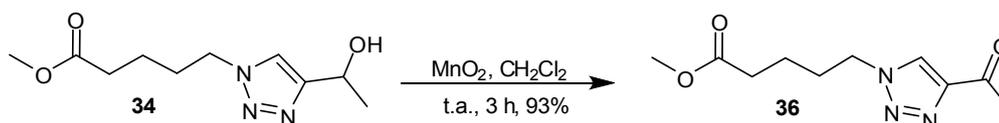
**Esquema 38.** Reação em MO de acoplamento de ácido **35** com o composto **10**.

Como anteriormente não se obteve rendimento satisfatório, decidiu-se oxidar o éster **34**, depois hidrolisar, acoplar com o composto **10** e então reduzir, para assim obter o produto **5** (Esquema 39). Em vista dos problemas encontrados (alta polaridade e baixa solubilidade em solvente orgânico), a estratégia montada facilitaria o procedimento experimental. De qualquer maneira, o composto **6** é um dos objetivos desse trabalho, sendo assim, apenas uma simples reação de redução é introduzida na rota sintética inicial.



**Esquema 39.** Rota sintética alternativa para a síntese do composto **5**.

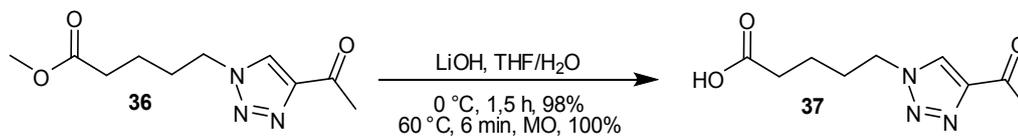
Tendo o éster **34** em mãos, fez-se a oxidação do álcool secundário para cetona na presença de dióxido de manganês e diclorometano, em temperatura ambiente por 3 horas (Esquema 40). Após purificação por coluna cromatográfica, obteve-se 93% do produto puro. Análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comprovaram a estrutura do composto **36** desejado.



**Esquema 40.** Oxidação do éster **34** para a cetona **36**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 36), observa-se um simpleto em 2,69 ppm, com integral para três hidrogênios, referente à metila da cetona e o quadripeto em 5,08 ppm (Figura 32) referente ao hidrogênio vizinho à hidroxila desapareceu, confirmando a formação da cetona.





**Esquema 41.** Reação de hidrólise do éster **36**.

Na Figura 38, ocorre o desaparecimento do simpleto em 3,67 ppm (Figura 36) que é referente à metila do éster **36**, assim confirmando a hidrólise. Foi utilizado metanol deuterado para análise, o que altera o deslocamento químico dos hidrogênios. Como exemplo, nota-se que o simpleto do hidrogênio triazólico no éster (CDCl<sub>3</sub>) aparece em 8,10 ppm e no ácido (CD<sub>3</sub>OD) aparece em 8,54 ppm.

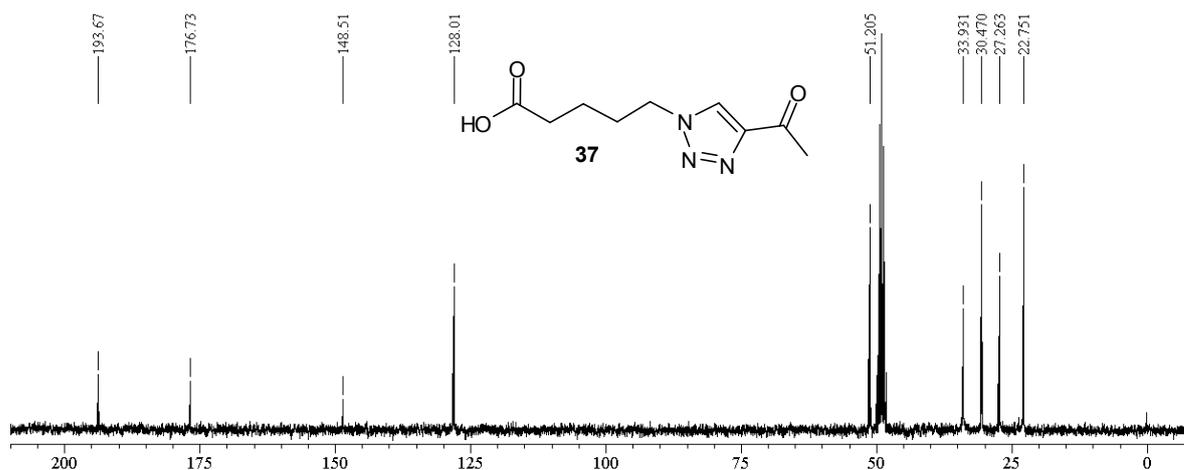
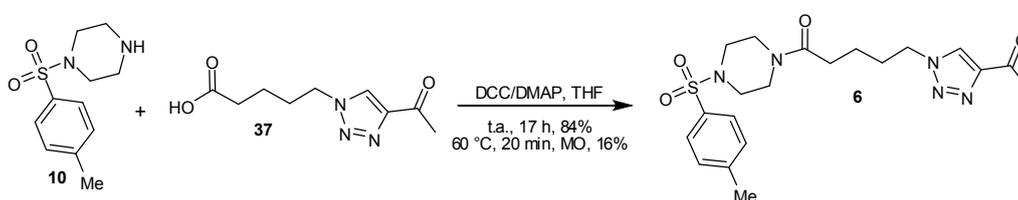


Figura 39. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **37**.

Utilizou-se o ácido **37** sem prévia purificação para a síntese do composto **6**. Fez-se uma solução em THF seco contendo o composto **10**, o ácido **37**, o DMAP e por fim o DCC, que foi mantida à temperatura ambiente por 15 horas (Esquema 42). Após filtragem e evaporação do solvente, fez-se a purificação do produto obtido por coluna cromatográfica, obtendo-se 84% de rendimento do produto **6**. Análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comprovaram a estrutura do composto **6** formado.

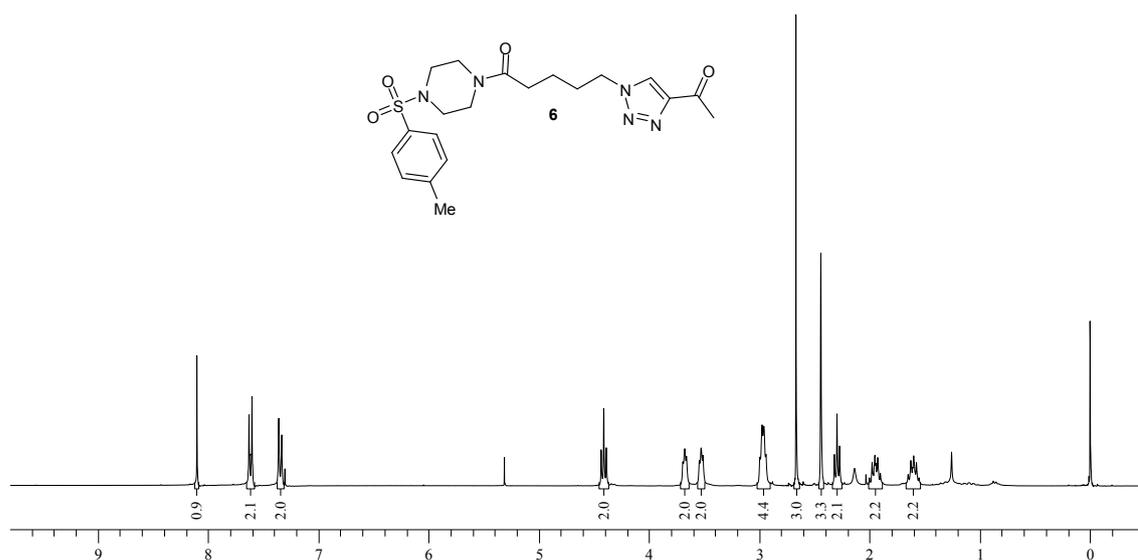


Esquema 42. Reação de acoplamento do ácido **37** com o composto **10**.

Visando a diminuir o tempo reacional, testou-se a metodologia em reator de micro-ondas. Aqueceu-se a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  por 20 minutos (Esquema 42). Foi verificado por placa cromatográfica o consumo completo do ácido **37** e a formação de duas manchas desconhecidas. Isolaram-se as manchas por coluna cromatográfica e fez-se análise de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  que indicaram a formação do produto **6** desejado e um produto não identificado. O rendimento obtido foi de apenas 16%, após purificação por coluna cromatográfica.

Em vista do baixo rendimento obtido e a formação do produto desconhecido, decidiu-se abandonar essa estratégia e utilizar a metodologia anterior (t.a.; 17 h) que rendeu bons resultados com a formação de 84% do produto **6**.

A evidência da formação do produto **6** pôde ser observada nos dois multipletos entre 3,69 e 3,51 ppm (Figura 40), com integral para dois hidrogênios cada, que representam os dois CH<sub>2</sub> da piperazina vizinhos à carbonila. No composto **10**, esses quatro hidrogênios aparecem como um único multipletto com integral para oito hidrogênios em 2,95 ppm (Figura 9). Os demais picos estão descritos na Tabela 9.



**Figura 40.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **6**.

**Tabela 9.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6**.

$\delta_{\text{H}}$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	$J$ (Hz)
8,10	1	simpleto	CH triazólico	-
7,62 – 7,60	2	Dupleto	CH's aromáticos	8,2
7,36 – 7,33	2	Dupleto	CH's aromáticos	8,2
4,41	2	Tripleto	$\text{CH}_2$ $\alpha$ -nitrogênio	7,0
3,67	2	multiplete	$\text{CH}_2$ piperazina	-
3,52	2	multiplete	$\text{CH}_2$ piperazina	-
2,97	4	multiplete	2 $\text{CH}_2$ piperazina	-
2,66	3	simpleto	$\text{CH}_3$ tosila	-
2,44	3	simpleto	$\text{CH}_3$ cetona	-
2,29	2	Tripleto	$\text{CH}_2$ $\alpha$ -carbonila	7,0
1,95	2	quintuplete	$\text{CH}_2$ ( $\text{CH}_2\text{N}$ )	7,6
1,60	2	quintuplete	$\text{CH}_2$ ( $\text{CH}_2\text{CO}$ )	7,6

A principal evidência observada no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 41) é o deslocamento do pico em 170,1 ppm que é característico de amida. No composto **37** de origem, esse pico era observado em 176,7 ppm, sendo atribuído ao carbono do ácido carboxílico **37** (Figura 39). Alguns dos demais picos foram deslocados quimicamente. É interessante observar que existem três picos para quatro carbonos da piperazina.

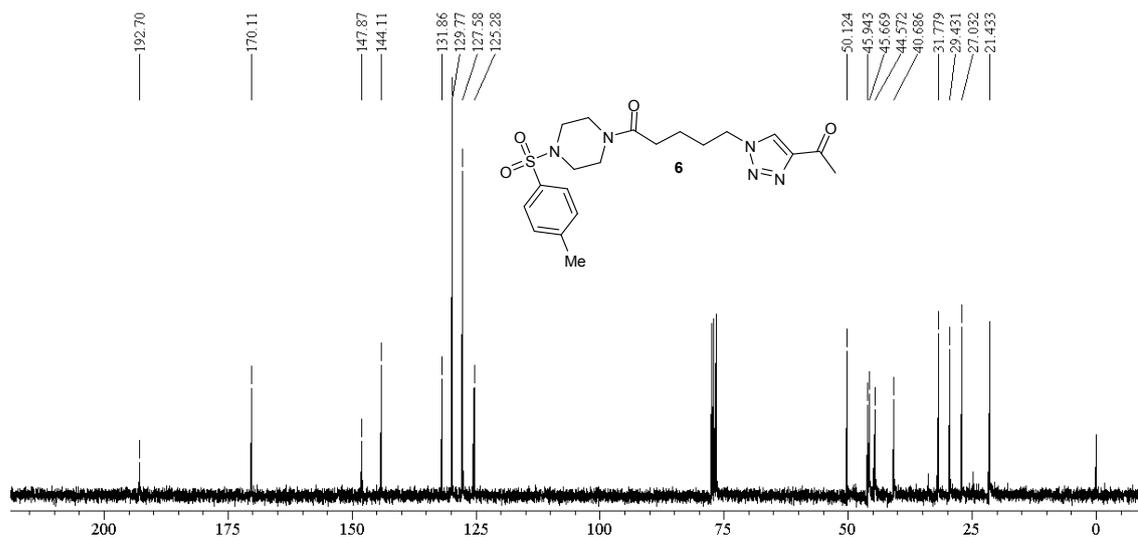
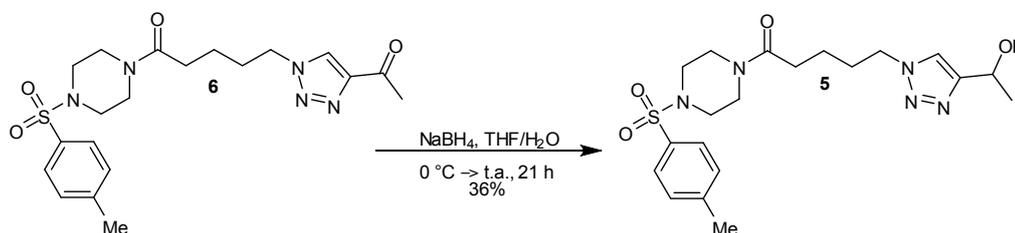


Figura 41. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6.

Para gerar o composto 5, fez-se redução com  $\text{NaBH}_4$ , tendo como solvente  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , na proporção de 3:2 (Esquema 43). Preparou-se solução do composto 6 a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , em seguida, adicionou-se o  $\text{NaBH}_4$  e manteve-se sob agitação magnética por 21 horas à temperatura ambiente. Após neutralizar a solução com  $\text{HCl}$  10% e extrair em acetato de etila, o produto foi purificado por coluna cromatográfica rendendo 36%.



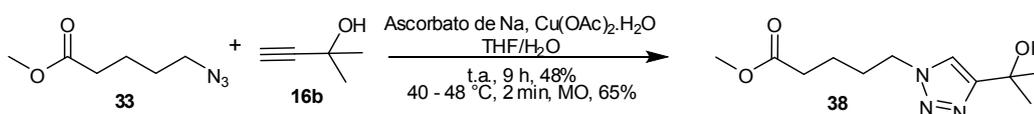
Esquema 43. Reação de redução do composto 6 e formação do composto 5.

Análise de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 42), comprova a formação do produto 5. Observa-se entre 7,62 – 7,31 ppm, dois multipletos e um simpleto, com integral para 5 hidrogênios que são atribuídos aos hidrogênios do anel aromáticos e do anel 1,2,3-triazólico. Em 5,06 ppm, observa-se o quadrupeto característico do álcool secundário, comprovando a redução do composto 6 para o composto 5.



## 2.4 ROTA SINTÉTICA PARA A SÍNTESE DO COMPOSTO 4

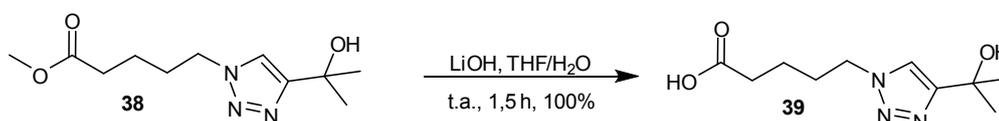
A partir do composto **33**, fez-se a reação de Huisgen (reação *click*) para a síntese do anel triazólico. O mesmo problema ocorrido com o alcino **16c** repetiu-se para o alcino **16b**. A utilização de 1 equivalente de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  não é efetiva para a obtenção do produto desejado **38**. Sendo assim, utilizou-se a metodologia de Alves<sup>37</sup> que usa 5% de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ . Purificação por coluna cromatográfica forneceu em reator de micro-ondas 65% do produto **38** puro e em temperatura ambiente, 48% do produto **38** puro (Esquema 44).



**Esquema 44.** Reação de Huisgen para o alcino **16b**.

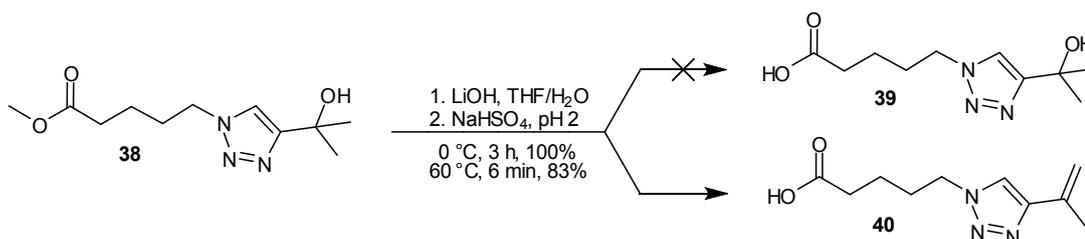
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 44) apresenta todos os picos esperados para o produto **38**. A evidência da formação do anel triazólico encontra-se como um simpleto em 7,48 ppm, com integral para um hidrogênio.

Para realizar a hidrólise do éster **38**, utilizaram-se 2,5 equivalentes de LiOH em solução de THF/H<sub>2</sub>O (Esquema 45). A reação foi submetida à agitação magnética, à temperatura ambiente por 1,5 hora. Acidificada com NaHSO<sub>4</sub> até pH 2, evaporado o solvente, diluído em metanol, filtrado e evaporado novamente, formando 100% de produto bruto. Após análise de RMN <sup>1</sup>H, observou-se a presença do ácido **39** e do éster **38**, que não reagiu completamente. O produto foi reagido na etapa seguinte sem purificação.



**Esquema 45.** Reação de hidrólise do éster **38** e formação do ácido **39**.

Para se obter o consumo completo do éster **38**, utilizaram-se 5 equivalentes de LiOH em solução de THF/H<sub>2</sub>O (Esquema 46), o que levou à formação do produto **40**. A hidrólise foi realizada a 0 °C, por 3 horas, com 100% de rendimento e em reator de micro-ondas a 60 °C por 6 minutos, rendendo 83% do produto **40**. A reação foi tratada com adição de NaHSO<sub>4</sub> até pH 2, evaporação do solvente, diluição em metanol, filtração e evaporação novamente do solvente.

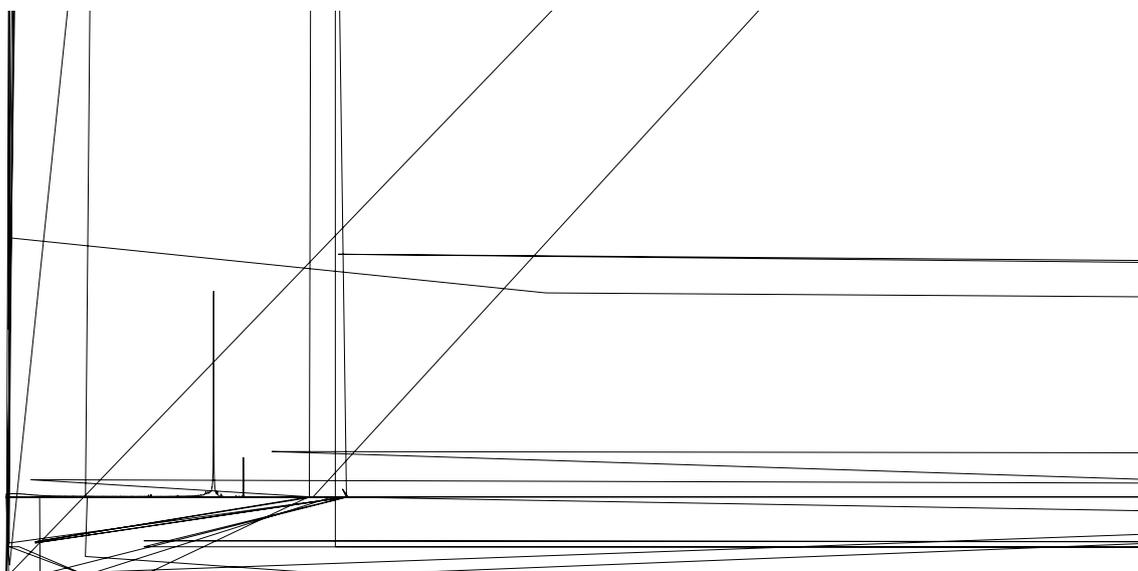


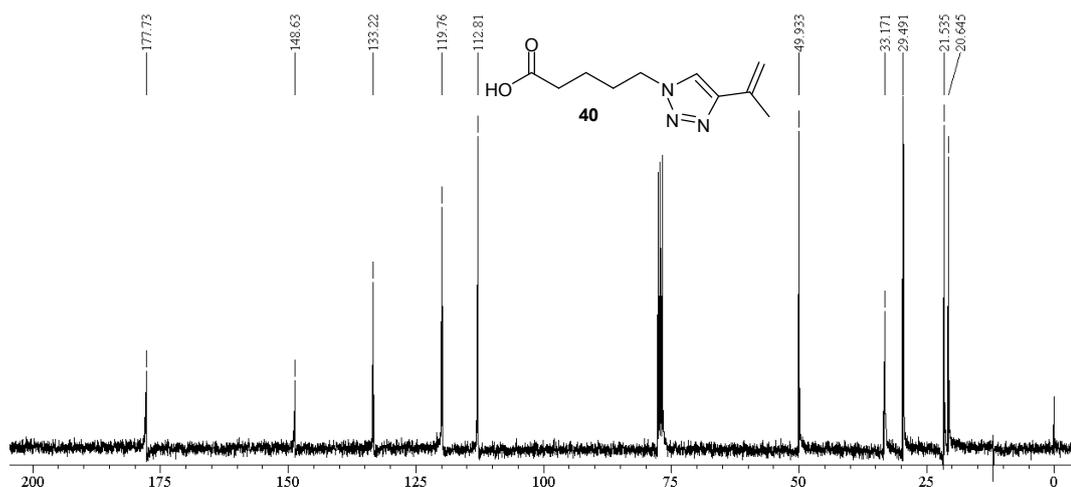
**Esquema 46.** Reação de hidrólise do éster **38** e formação do ácido **40**.

A análise de espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C apresenta picos que não correspondem à estrutura do composto **39** esperado. Observam-se na Figura 45 um simpleto em 5,69 ppm e um multiplete em 5,11 – 5,09 ppm, com integral

para um hidrogênio cada, que não são correspondentes a nenhum hidrogênio do composto **39**.

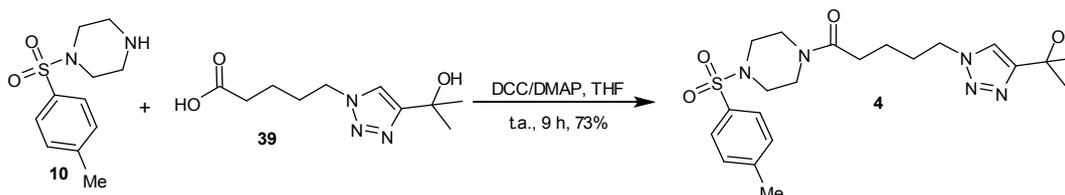
Sendo assim, propusemos a estrutura do composto **40** que, de acordo com o espectro analisado (Figura 45), corresponde aos picos esperados. Em 7,55 ppm, encontra-se o simpleto referente ao hidrogênio do anel 1,2,3-triazólico. Os picos em 5,69 e 5,10 ppm são referentes aos dois hidrogênios do CH<sub>2</sub> terminal, esses hidrogênios possuem deslocamento químico diferentes, pois são diastereotópicos.





**Figura 46.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **40**.

Com o ácido **39** bruto, passou-se à realização do acoplamento com o composto **10**. Sendo assim, preparou-se uma solução do composto **10** com o ácido **39**, o DMAP em THF seco, em seguida, adicionou-se o DCC (Esquema 47). Após 9 horas de reação à temperatura ambiente e purificação por coluna cromatográfica, obteve-se 73% do produto puro. Fez-se apenas reação à temperatura ambiente, por apresentar melhores rendimentos.



**Esquema 47.** Reação de acoplamento do ácido **39** com o composto **10**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 47), observam-se dois multipletos e um simpleto na região aromática de 7,57 – 7,26 ppm com integral para cinco hidrogênios, que correspondem aos 4 hidrogênios do anel aromático e ao hidrogênio do anel 1,2,3-triazólico. Em 4,26 ppm, observa-se um tripleto com integral para dois hidrogênios que corresponde ao  $\text{CH}_2$  vizinho ao anel triazólico. Observam-se dois multipletos entre 3,62 – 3,45 ppm, com integral para quatro hidrogênios que são atribuídos aos dois  $\text{CH}_2$  da piperazina vizinhos à carbonila. Em 3,03 ppm, encontra-se um simpleto largo com integral para um

hidrogênio que é referente ao hidrogênio da hidroxila. Em 2,93 – 2,88 ppm, observa-se outro multipletto com integral para quatro hidrogênios que são referentes aos outros dois CH<sub>2</sub> da piperazina. O simpleto em 2,39 ppm, é atribuído à metila do anel aromático. O tripleto em 2,22 ppm, com integral para dois hidrogênios, é referente ao CH<sub>2</sub> α-carbonila. Por fim, o multipletto entre 1,90 – 1,80 ppm com integral para dois hidrogênios e o multipletto entre 1,60 – 1,47 ppm, que está sobreposto com o simpleto em 1,55 ppm, são referentes aos dois CH<sub>2</sub> da cadeia carbônica e às duas metilas vizinhas ao anel triazólico, respectivamente.

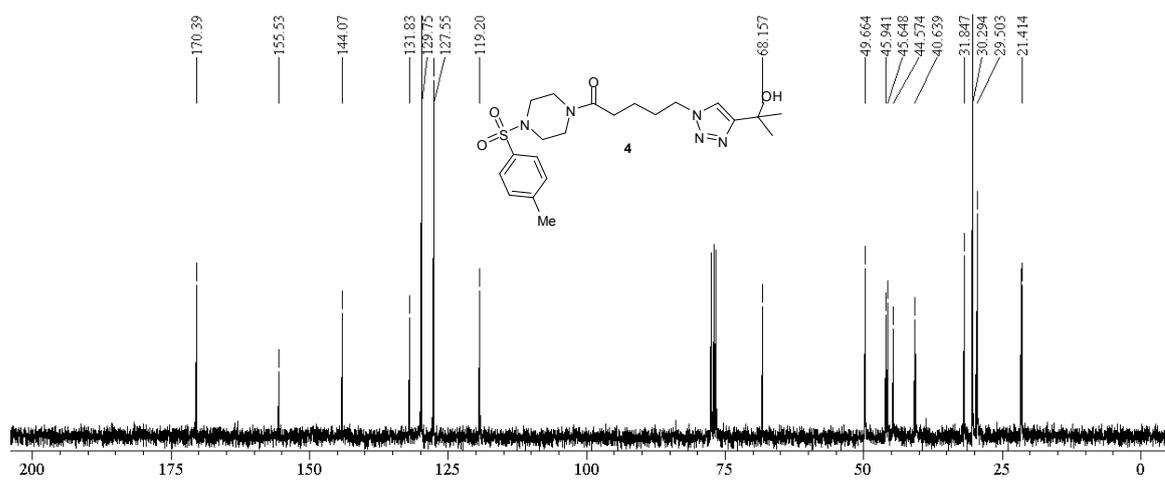
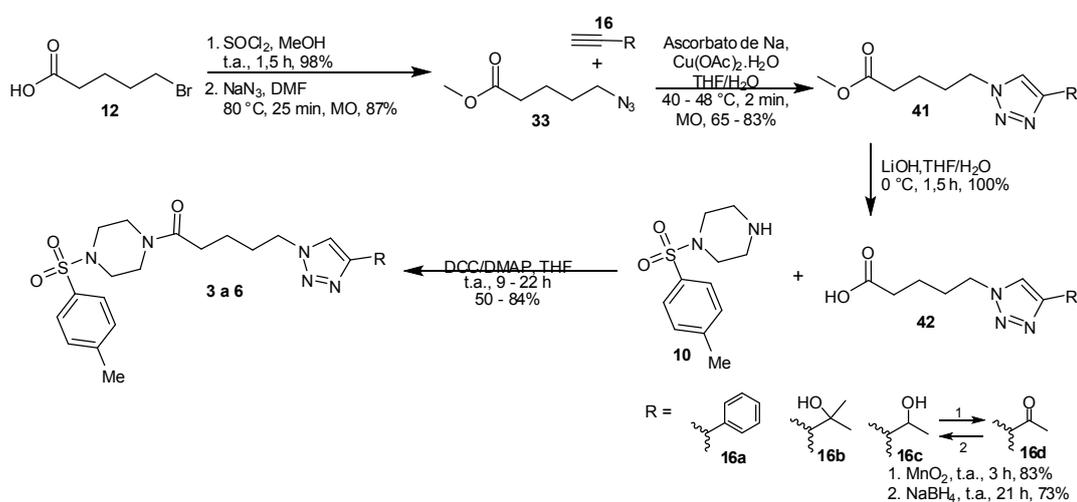


Figura 48. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As sínteses das moléculas **1** e **2** não foram completadas devido a limitações na etapa de substituição nucleofílica. Depois de várias tentativas, sem sucesso, de reação  $S_N2$  para o 3-amino-1,2,4-triazol **14a**, concluiu-se que esse composto não é nucleofílico suficiente para substituir o bromo ou mesmo o iodo. Para a molécula **2**, não foi possível testar a reação de  $S_N2$  por não se ter acesso à uracila **14b**, reagente não comercial e de difícil síntese.

As moléculas **3**, **4**, **5** e **6** foram preparadas de cinco a sete etapas. De maneira geral, em duas situações distintas: com reações à temperatura ambiente ou 0 °C e sob irradiação de micro-ondas. Reunindo as melhores condições reacionais e os melhores rendimentos, pôde-se seguir a rota sintética descrita no Esquema 48.



**Esquema 48.** Rota sintética para as moléculas **3**, **4**, **5** e **6**.

Na Tabela 10, é apresentada a quantidade de etapas realizadas para a síntese de cada molécula e o respectivo rendimento global.

**Tabela 10.** Quantidade de etapas e rendimento global das moléculas sintetizadas.

Entrada	R	Etapas	Composto	Rendimento global (%)
1		5	<b>3</b>	35
2		5	<b>4</b>	40
3		7	<b>5</b>	39
4		6	<b>6</b>	54

Como perspectiva para o nosso grupo de pesquisa, pretende-se otimizar algumas etapas das sínteses no intuito de melhorar o rendimento global. A metodologia de síntese de moléculas contendo o anel 1,2,3-triazólico como potenciais inibidores da proteína Nef do vírus HIV-1 poderá ser aplicada para a síntese de várias moléculas, alterando-se o alcino utilizado ou mesmo adicionando outros ligantes. Posteriormente, será realizada a síntese de diversas chalconas a partir do composto **6**.

Almeja-se realizar, em colaboração com o Laboratório de Virologia (VIROMOL) da UNB, testes farmacológicos de atividade inibidora da proteína Nef do vírus HIV-1, para os compostos **3**, **4**, **5** e **6** sintetizados até o presente momento.

Por fim, para concretizar o presente trabalho de pesquisa será elaborado um artigo científico abordando todos os resultados obtidos e contemplando os testes farmacológicos dos compostos **3**, **4**, **5** e **6** sintetizados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomes, P.; *Aidscongress.net*. 3º Congresso, **2011**.
2. Figura 1, disponível em: <<http://academics.skidmore.edu/blogs/bi-378-001-s10-skhondke/>>, acesso em 13 out. 2011.
3. Sarngadharan, M. G.; Sarin, P. S.; Reitz, M. S.; Gallo, R. C. *Nature New Biol.* **1972**, *240*, 67.
4. Parlamento Europeu; *Entrevista com Luc Montagnier, Prémio Nobel da Medicina* **2008**. **2009**, disponível em: <<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDc.do?language=pt&type=IM-PRESS&reference=20090403STO53400>>, acesso em 13 out. 2011.
5. Brasil; Ministério da Saúde; *Boletim Epidemiológico – Aids e Dst* **2010**; disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2010>>, acesso em 13 outubro de 2011.
6. Szwarcwald, C. L.; Carvalho, M. F. *Estimativa do número de indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil* **2000**; disponível em <<http://www.aids.gov.br/publicacao/estimativa-do-numero-de-individuos-de-15-49-anos-infectados-pelo-hiv-no-brasil>> acesso em 13 out. 2011.
7. Brito, A. M.; Castilho, E. A.; Szwarcwald, C. L. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* **2000**, *34*, 207.
8. Unaid; *Aids epidemic update* **2009**, *82*; disponível em: <[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700\\_epi\\_update\\_2009\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf)>, acesso em 13 out. 2011.
9. Unaid; *Global report: Unaid report on the global Aids epidemic* **2010**; disponível em: <[http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123\\_GlobalReport\\_full\\_en.pdf](http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf)>, acesso em 13 out. 2011.
10. Hahn, B. G. M.; Shaw, K. M.; Sharp, P. M.; *Science* **2000**, *287*, 607.
11. Sharp, P. M.; Robertson, D. L.; Hahn, B. G.; *Soc. Lond. B Biol. Sci.* **1995**, *349*, 41.

12. Gao, F.; Bailes, E.; Robertson, D. L.; Chen, Y.; Rodenburg, C. M.; Michael, S. F.; Cummins, L. B.; *Nature* **1999**, *397*, 436.
13. Hirsh, V. M.; Campbell, B. J.; Bailes, E.; Goeken, R.; Brown, C.; Elkins, W. R.; Axthelm, M.; Murphey-Corb, M.; Sharp, P. M.; *J. Virol.* **1999**, *73*, 1036.
14. Courgnaud, V.; Pourrut, X.; Bibollet-Ruche, F.; Mpodi-Ngole, E.; Bourgenosis, A.; Delaporte, E.; Peeters, M.; *J. Virol.* **2001**, *75*, 857.
15. Krambovitis, E.; Porichis, F.; Spandidos, D. A.; *Acta Pharmacol. Sin.* **2005**, *10*, 1165.
16. Amabis, J.; Marthos, G.; *Fundamentos de Biologia Moderna*, 2° ed, Moderna: São Paulo, **1999**, 215.
17. Arora, V. K.; Fredericksen, B. L.; Garcia, J. V.; *Microbes Infect.* **2002**, *4*, 189.
18. Geyer, M.; Peterlin, B. M.; *FEBS Lett.* **2001**, *496*, 91.
19. Geyer, M.; Facker, O. T.; Peterlin, B. M.; *EMBO Reports*, **2001**, *21*, 580.
20. Salvador, C. E. M.; *Dissertação de Mestrado*. Universidade de Brasília, **2011**.
21. Argañaraz, E. R.; Schindler, M.; Kirchhoff, F.; Cortes, M. J.; Lama, J. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 33912.
22. Luo, T.; Fredericksen, B. L.; Hasumi, T.; Endo, K.; Garcia, J. V. *J. Virol.* **2001**, *75*, 2488.
23. Jomon, K.; Kuroda, Y; Ajisaka, M; Sakai, H. *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 271.
24. Paquette, L. A.; Romine, J. L.; Lin, H. S.; Wright, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9284.
25. Paquette, L. A.; Macdonald, D.; Anderson, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9292.
26. Brasil; Ministério da Saúde; *Quais são os antirretrovirais*, disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>>, acesso em 13 out. 2011.
27. McCarroll, A. J.; Matthews, C. S.; Wells, G.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2078.
28. Naito, H.; Hata, T.; Urabe, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1228.
29. Modarresi-Alam, A. R.; Amirazizi, H. A.; Bagheri, H.; Bijnzadeh, H.; Kleinpeter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4740.
30. Kraus, M. A. *Synthesis* **1973**, 361.

31. Chambers, V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 605.
32. Wheatley, N. C; Andrews, K. T; Tran, T. L; Lucke, A. J; Reid, R. C; Fairlie, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7080.
33. Vercillo, O. E.; *Tese de Doutorado*. Universidade de Brasília. **2007**, 81.
34. Srinivasan, R.; Tan, L. P.; Wu, H.; Yang, P. Y.; Kalesh, K. A.; Yao, S. Q. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1821.
35. Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfied, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 5024.
36. Chen, P. C.; Patil, V.; Guerrant, W.; Green, P.; Oyelere, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4839.
37. Seus, N.; Saraiv, M. T.; Schneider, C. C.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Mendes, S. R.; Alves, D. *Livro de resumos do 14<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Brasília, **2011**.
38. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>a</sup> ed. Pergamon Press, New York, **1998**.

## PARTE EXPERIMENTAL

**Sumário:** Reagentes, solventes e equipamentos utilizados – Métodos utilizados na purificação e caracterização dos produtos – Métodos cromatográficos – Métodos analíticos – Nomenclatura – Procedimentos.

### REAGENTES, SOLVENTES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

Todos os solventes foram destilados antes do uso e, quando necessário, secos conforme técnicas usuais.<sup>38</sup>

Os reagentes líquidos, como fenilacetileno, 3-metil 2-butanol, 3-dimetil 2-butanol e piridina foram purificados por destilação. Os reagentes sólidos: iodeto de sódio, borohidreto de sódio, azida de sódio, ascorbato de sódio, hidróxido de lítio, dióxido de manganês, sulfato pentaidratado de cobre, acetato de cobre II monoidratado, nitrato de prata, piperazina, cloreto de tosila, ácido 5-bromopentanóico, ácido 6-bromoexanóico, 3-amino-1,2,4-triazol, dicitcloexilcarboimida e dimetilaminopiridina foram utilizados sem tratamento prévio.

As reações sob irradiação de micro-ondas foram conduzidas em reator de micro-ondas (Discover, CEM co) – com frasco de 10 mL.

---

<sup>38</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª ed. Pergamon Press, New York, 1998.

## MÉTODOS UTILIZADOS NA PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

### *Métodos cromatográficos*

A metodologia utilizada para acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada foram placas de cromatofolha de alumínio revestidas com sílica gel 60 F<sub>254</sub>, da Merck e reveladas em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol.

Na purificação dos compostos, utilizou-se cromatografia de adsorção em coluna (gravidade), sendo a fase estacionária sílica gel (70-230 mesh) e a fase móvel especificada nos procedimentos experimentais.

### *Métodos analíticos*

Utilizou-se o aparelho Hoover Thomas na determinação dos pontos de fusão dos diversos compostos sintetizados.

Adquiriram-se espectros na região de infravermelho no aparelho BOMEM MB-100, e expressaram-se as frequências de absorção em cm<sup>-1</sup>.

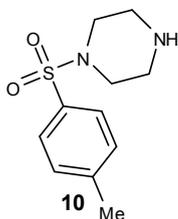
Adquiriram-se espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e de carbono (RMN <sup>13</sup>C) no aparelho Varian Mercury Plus 7,05 T, 300 MHz para o hidrogênio e de 75,46 MHz para o carbono. Para expressar os deslocamentos químicos ( $\delta$ ), utilizou-se partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano (0,00 ppm para o RMN <sup>1</sup>H) e o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para o RMN <sup>13</sup>C). As multiplicidades das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN <sup>1</sup>H foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quadripleto), qt (quintuplete), m (multiplete), sl (simpleto largo). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN <sup>1</sup>H estão descritos segundo a convenção:  $\delta$

deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios).

## NOMENCLATURA

Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ChemDraw Ultra 8.0, que segue as regras da IUPAC.

## PROCEDIMENTOS

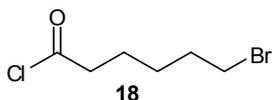


**Tosilpiperazina (10):** Em um balão de 500 mL, foi preparada uma solução de piperazina (**8**) (3,61 g; 42,0 mmol) em 185 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Adicionou-se lentamente uma solução de cloreto de tosila (**7**) (2,00 g; 10,5 mmol) em 58 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na solução anterior. Em seguida, adicionou-se a piridina (**9**) (0,84 mL; 10,5 mmol), e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 17 h. Removeu-se o solvente sob vácuo e ao resíduo adicionou-se HCl 10% até atingir pH 2 (100 mL). A solução aquosa foi lavada com Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) e alcalinizada até pH14 com NaOH. Em seguida, extraiu-se com ACOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente retirado sob vácuo, fornecendo 2,29 g do composto **10** como um sólido branco (pf = 119 – 120 °C), em 91% de rendimento.

**(E.1.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66-7,60 (m, 2H); 7,36-7,30 (m, 2H); 2,99-2,89 (m, 8H); 2,42 (s, 3H); 2,19 (sl, 1H).

**(E.1.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 143,6; 132,3; 129,6; 127,8; 46,8; 45,2; 21,5.

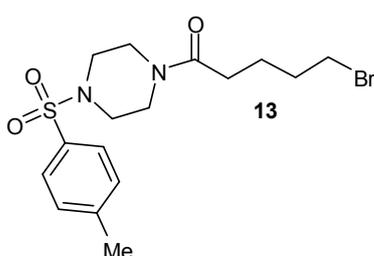
**(E.1.3)** IV (KBr): 3310; 2961; 2912; 2850; 2804; 1598; 1338; 1161; 732; 603 cm<sup>-1</sup>



**Cloreto de ácido 6-bromoexanóico (18):** O ácido 6-bromoexanóico (17) (2,00 g; 10,20 mmol) foi colocado em um balão e adicionado  $\text{SOCl}_2$  (1,48 mL; 20,40 mmol) recém destilado. Aqueceu-se à 50 °C por 1 h. Destilou-se no Kugelrohr à 180 °C, obtendo-se 2,03 g do cloreto de ácido 18 como um líquido incolor, em 93% de rendimento.

(E.2.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,41 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 2,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,88 (qt,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,74 (qt,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,52 (qt,  $J = 7,2$  Hz, 2H).

(E.2.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,6; 46,8; 33,1; 32,0; 26,9; 24,1.

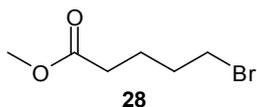


**5-(bromo)-1-(4-tosilpiperazina)-1-pentanona (13):** Em um balão, foi colocado o ácido 5-bromopentanóico (12) (0,40 g; 2,20 mmol), o composto (10) (0,48 g; 2,00 mmol) e DMAP (21) (0,04 g; 0,26 mmol). Em seguida, adicionou-se 1,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C. Por fim, adicionou-se o DCC (20) (0,45 g; 2,20 mmol). A reação foi mantida a 0 °C por 10 min e em temperatura ambiente por 21 h. Filtrou-se o sólido formado e sob vácuo removeu-se o solvente, dando origem a um sólido branco (pf = 188 °C). Após purificação em coluna cromatográfica (ACOEt), foi obtido 0,81 g do produto 13, com rendimento de 87%.

(E.3.1) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,35 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 3,70 – 3,67 (m, 2H); 3,56 – 3,53 (m, 2H); 3,38 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 3,01 – 2,95 (m, 4H); 2,44 (s, 3H); 2,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,91 – 1,81 (m, 2H) 1,71 – 1,66 (m, 2H).

(E.3.2) RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,6; 144,1; 132,0; 129,8; 127,7; 46,1; 45,8; 44,8; 40,8; 33,2; 32,0; 23,4; 21,5.

(E.3.3) IV (KBr): 3328; 2917; 2710; 2455; 1728; 1656; 1456; 1354; 1162; 727; 549  $\text{cm}^{-1}$ .



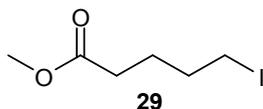
**5-bromopentanoato de metila (28):** Adicionou-se o ácido 5-bromopentanóico (12) (3,00 g; 16,57 mmol) em 20 mL de MeOH seco e adicionou-se gota a gota 3,6 mL de  $\text{SOCl}_2$ . A reação foi conduzida à temperatura ambiente, sob agitação magnética por 1 h. O solvente foi removido sob vácuo e o líquido restante foi destilado no Kugelrohr à 180 °C,

fornecendo 3,16 g de um óleo incolor como produto **28**, com 98% de rendimento.

**(E.4.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,68 (s, 3H); 3,42 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 1,95 – 1,85 (m, 2H); 1,83 – 1,73 (m, 2H).

**(E.4.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,5; 51,6; 33,0; 31,9; 23,4.

**(E.4.3)** IV (NaCl): 2952; 1738; 1437; 1204  $\text{cm}^{-1}$ .

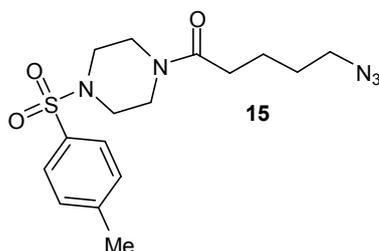


**5-iodopentanoato de metila (29):** O 5-bromopentanoato de metila (**28**) (0,20 g; 1,03 mmol) foi diluído em 3 mL de acetona seca, em seguida adicionou-se NaI (0,18 g; 1,23 mmol). Deixou-se sob refluxo durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo. Adicionou-se  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) e lavou-se com salmoura (2x1 mL). A fase orgânica foi seca sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada para fornecer 0,13 g do composto **29** como um óleo amarelo, em 53% de rendimento.

**(E.5.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,68 (s, 3H); 3,19 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,3 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,91 – 1,81 (m, 2H); 1,79 – 1,69 (m, 2H).

**(E.5.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,5; 52,0; 32,8; 32,6; 25,7; 5,8.

**(E.5.3)** IV (NaCl): 2950; 1737; 1435; 1199  $\text{cm}^{-1}$ .

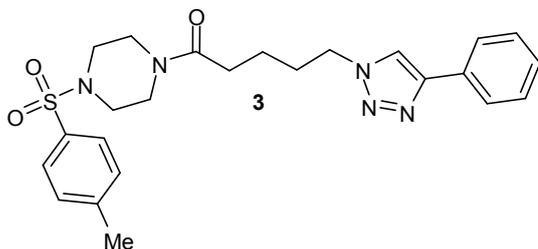


**5-(azido)-1-(4-tosilpiperazina)-1-pentanona (15):** Em um tubo selado de 10 mL, próprio para reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.), foi colocado o composto (**13**) (0,40 g; 0,99 mmol) e diluído em 1 mL de DMF seco. Em seguida, adicionou-se  $\text{NaN}_3$  (0,19 g; 2,90 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas e submetido à irradiação de micro-ondas por 2 h, sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 80 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Depois de esfriar, acrescentou-se ACOEt (15 mL), fez-se lavagem com  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 12 mL);  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 12 mL) e salmoura (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido sob vácuo. Após purificação por coluna cromatográfica (ACOEt), obteve-se 0,15 g do composto **15**, como um sólido branco (pf = 86 – 88 °C), em 42% de rendimento.

**(E.6.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 3,71 – 3,68 (m, 2H); 3,56 – 3,52 (m, 2H); 3,27 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 3,01 – 2,95 (m, 4H), 2,44 (s, 3H); 2,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 1,70 – 1,56 (m, 4H).

**(E.6.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,6; 144,1; 132,0; 129,8; 127,7; 51,1; 46,1; 45,8; 44,8; 40,8; 32,3; 28,3; 22,0.

**(E.6.3)** IV (KBr): 2929; 2850; 2114; 2089; 1733; 1652; 1455; 1235; 1166; 728; 550  $\text{cm}^{-1}$ .



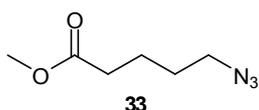
**5-(4-fenil-1,2,3-triazol)-1-(4-tosilpiperazina)-1-pentanona (3):** Em um tubo selado de 10 mL, contendo uma solução do composto (15) (0,10 g; 0,27 mmol) e do alcino (16a) (0,42 g;

0,41 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (1:1; 6 mL), foram adicionados ascorbato de sódio (0,003 g; 0,01 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,01 g; 0,04 mmol). A mistura foi introduzida na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.). O tubo foi irradiado por 1,5 min sob agitação magnética em velocidade alta (a temperatura variou de 50 a 60  $^\circ\text{C}$ ). A solução foi diluída em 10 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. Após purificação por coluna cromatográfica (Hexano/ $\text{ACOEt}$  1:1), obteve-se 0,07 g do produto 3, como um sólido branco (pf = 156 – 157  $^\circ\text{C}$ ), em 52% de rendimento.

**(E.7.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 – 7,78 (m, 3H); 7,59 – 7,55 (m, 2H); 7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,33 – 7,38 (m, 3H); 4,39 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 3,68 – 3,65 (m, 2H); 3,52 – 3,49 (m, 2H); 2,97 – 2,92 (m, 4H); 2,42 (s, 3H); 2,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,97 (qt,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,62 (qt,  $J = 7,5$  Hz, 2H).

**(E.7.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,4; 147,7; 144,1; 131,9; 130,4; 129,8; 128,8; 128,1; 127,7; 125,6; 119,6; 49,9; 46,0; 45,7; 44,7; 40,7; 31,9; 29,6; 21,6.

**(E.7.3)** IV (KBr): 3128; 2923; 2864; 1637; 1348; 1164; 772; 730; 547  $\text{cm}^{-1}$ .



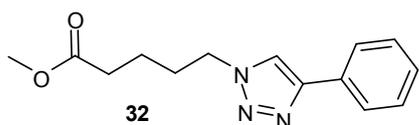
**5-azidopentanoato de metila (33):** Em um tubo selado de 10 mL, próprio para reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.), foi colocado o éster 28 (0,60 g; 3,00 mmol) e diluído em 1 mL de DMF seco. Em seguida, adicionou-se  $\text{NaN}_3$  (0,40 g; 6,00 mmol). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas e submetido à irradiação de

micro-ondas por 25 min, sob agitação magnética em velocidade média. A reação foi conduzida à temperatura de 80 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Depois de esfriar, acrescentou-se ACOEt (15 mL), fez-se lavagem com NaHCO<sub>3</sub> (3 x 12 mL); H<sub>2</sub>O (3 x 12 mL) e salmoura (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido sob vácuo, fornecendo 0,42 g do composto **33** puro, como um óleo incolor, em 87% de rendimento.

**(E.8.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 3,68 (s, 3H); 3,19 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 3,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,80 – 1,60 ppm (m, 4H).

**(E.8.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 173,4; 51,4; 50,8; 33,2; 28,1; 21,9.

**(E.8.3)** IV (NaCl): 2949; 2098; 1738; 1641; 1437; 1255; 1161 cm<sup>-1</sup>.



**5-(4-fenil-1,2,3-triazol)-pentanoato de metila**

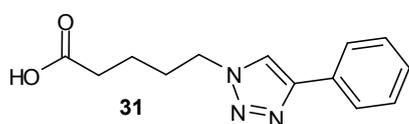
**(32):** Em um tubo selado de 10 mL, contendo uma solução do éster (**33**) (0,16 g; 1,00 mmol) e

do alcino (**16a**) (0,12 g; 1,20 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (1:1; 6 mL), foram adicionados ascorbato de sódio (0,02 g; 0,10 mmol) e Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (0,01 g; 0,05 mmol). A reação foi introduzida na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM co.). O tubo foi irradiado por 2 min sob agitação magnética em velocidade alta, à temperatura de 40 °C. A solução foi extraída com 10 mL de NH<sub>4</sub>OH e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. Após purificação por coluna cromatográfica (Hexano/ACOEt 1:4), obteve-se 0,22 g do produto **32**, como um sólido branco (pf = 80 – 81 °C), em 83% de rendimento.

**(E.9.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,46 – 7,31 (m, 3H); 4,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,00 (qt, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,69 (qt, *J* = 7,6 Hz, 2H).

**(E.9.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 173,3; 147,7; 130,5; 128,8; 128,0; 125,6; 119,4; 51,6; 49,9; 33,1; 29,6; 21,7.

**(E.9.3)** IV (KBr): 3122; 2951; 2874; 1733 1464; 1438; 1186; 1079; 762; 695 cm<sup>-1</sup>.



**Ácido 5-(4-fenil-1,2,3-triazol)-pentanóico (31):**

**Método A:** Em um balão, foi colocado o éster (**32**) (0,10 g; 0,38 mmol) com LiOH (0,02 g; 0,96

mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 12 mL). A reação foi conduzida a 0 °C, por 1 h.

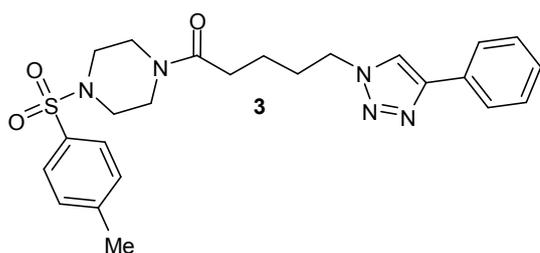
Acidificou-se com solução 2 M de  $\text{NaHSO}_4$  até pH 2. Após extração em ACOEt (2 x 25 mL), a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido sob vácuo. Formou-se 0,09 g de um sólido branco, em 100% de rendimento do produto **31**.

**Método B:** Em um tubo selado de 10 mL, contendo uma solução do éster (**32**) (0,10 g; 0,38 mmol) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1; 6 mL), foi adicionado LiOH (0,023 g; 0,96 mmol). A reação foi conduzida a 60 °C, por 6 min, em reator de micro-ondas (Discover, CEM CO.). Acidificou-se a solução com solução 2 M de  $\text{NaHSO}_4$  até pH 2. Extraiu-se em ACOEt (2 x 25 mL), a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido sob vácuo. Formou-se 0,09 g de um sólido branco (pf = 147 – 148 °C), em 100% de rendimento do produto **31**. O produto foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

**(E.10.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (s, 1H); 7,82; (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,45 – 7,31 (m, 3H); 4,46 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 2,36 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 2,00 (qt,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,63 (qt,  $J = 7,6$  Hz, 2H).

**(E.10.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  176,9; 148,8; 131,7; 129,9; 129,3; 126,6; 122,2; 51,1; 34,0; 30,6; 22,9.

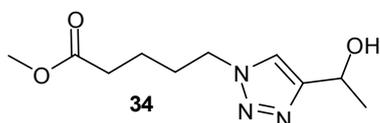
**(E.10.3)** IV (KBr): 3121; 2935; 2869; 1695; 1463; 1214; 1079; 662; 6695  $\text{cm}^{-1}$ .



**5-(4-fenil-1,2,3-triazol)-1-(4-tosilpiperazina)-1-pentanona (3):**

**Método A:** Em um balão, foi colocado o ácido (**31**) (0,10 g; 0,42 mmol), o composto (**10**) (0,10 g; 0,42 mmol) e DMAP (**21**) (0,007 g; 0,05 mmol). Em seguida, adicionaram-se 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e por fim, o DCC (**20**) (0,11 g; 0,54 mmol). A reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 22 h. Filtrou-se o sólido formado e sob vácuo removeu-se o solvente, dando origem a um sólido branco. Após purificação em coluna cromatográfica (ACOEt), foi obtido 0,10 g do produto **3**, com rendimento de 50%. **Metodo B:** Em um tubo selado de 10 mL, foi adicionado o ácido (**31**) (0,10 g; 0,42 mmol), o composto (**10**) (0,10 g; 0,42 mmol), DMAP (**21**) (0,007 g; 0,05 mmol), DCC (**20**) (0,11 g; 0,54 mmol), em seguida 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A reação foi colocada em reator de micro-ondas (Discover, CEM CO.) e irradiada por micro-ondas durante 20 min e aquecida a 45 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Filtrou-se o sólido formado e sob vácuo

removeu-se o solvente, dando origem a um sólido branco. Após purificação em coluna cromatográfica (ACOEt), foi obtido 0,08 g do produto **3** (pf = 156 – 157 °C), com rendimento de 40%. Espectro (E.7.1), (E.7.2) e (E.7.3).



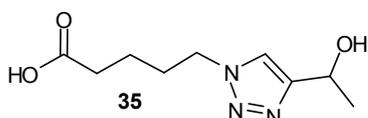
**5-(4-(1-hidroxietyl)-1,2,3-triazol) pentanoato de metila (34): Método A:** Em um balão, foi adicionado o éster (**33**) (0,10 g; 0,63 mmol) e o

alcino (**16c**) (0,053 g; 0,76 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (1:1; 6 mL). Em seguida, foram adicionados ascorbato de sódio (0,01 g; 0,06 mmol) e Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (0,006 g; 0,03 mmol). A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação magnética por 17 h. A solução foi lavada com 10 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com ACOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. Após purificação por coluna cromatográfica (ACOEt), obteve-se 0,04 g do produto **34**, como um óleo levemente alaranjado, em 30% de rendimento. **Método B:** Em um tubo selado de 10 mL, contendo uma solução do éster (**33**) (0,10 g; 0,63 mmol) e do alcino (**16c**) (0,05 g; 0,76 mmol), em THF/H<sub>2</sub>O (1:1; 6 mL), foram adicionados ascorbato de sódio (0,01 g; 0,06 mmol) e Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (0,006 g; 0,03 mmol). A reação foi introduzida na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.). O tubo foi irradiado por 2,5 min sob agitação magnética em velocidade alta (a variação de temperatura de 40 – 45 °C). A solução foi lavada com 10 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com ACOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. Após purificação por coluna cromatográfica (ACOEt), obteve-se 0,12 g do produto **34**, como um óleo levemente alaranjado, em 82% de rendimento.

(E.11.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (s, 1H); 5,08 (q, J = 6,5 Hz, 1H); 4,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 1,95 (qt, J = 7,4 Hz, 2H); 1,64 (qt, J = 7,7 Hz, 2H); 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

(E.11.2) RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 173,4; 152,6; 120,1; 62,7; 51,6; 49,8; 33,0; 29,4; 23,1; 21,6.

(E.11.3) IV (NaCl): 3406; 2956; 2877; 1730; 1440; 1217 cm<sup>-1</sup>.



**Ácido 5-(4-(1-hidroxietyl)-1,2,3-triazol) pentanóico (35): Método A:** Em um balão, foi

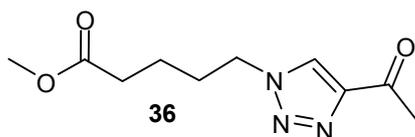
colocado o éster (**34**) (0,10 g; 0,47 mmol) com LiOH (0,03 g; 1,17 mmol) em

THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 12 mL). A reação foi conduzida a 0 °C, por 1,5 h. Acidificou-se com solução 2 M de NaHSO<sub>4</sub> até pH 2. Evaporou-se o solvente, diluiu-se em metanol e filtrou-se. O solvente foi removido sob vácuo fornecendo 0,09 g de um sólido branco, em 100% de rendimento do produto **35**. **Método B:** Em um tubo selado de 10 mL, contendo uma solução do éster (**34**) (0,10 g; 0,47 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 6 mL), foi adicionado LiOH (0,03 g; 1,17 mmol). A reação foi conduzida a 60 °C, por 6 min, em reator de micro-ondas (Discover, CEM CO.). Acidificou-se a solução com solução 2 M de NaHSO<sub>4</sub> até pH 2. Evaporou-se o solvente, diluiu-se em metanol e filtrou-se. O metanol foi removido sob vácuo, fornecendo 0,08 g de um sólido branco, em 90% de rendimento do produto **35**.

(E.12.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7,87 (s, 1H); 4,96 (q, *J* = 6,5 e 13 Hz, 1H); 4,90 (sl, 1H); 4,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 1,94 (qt, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,58 (qt, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

(E.12.2) RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 176,8; 153,6; 122,5; 63,6; 50,9; 34,0; 30,6; 23,6; 22,8.

(E.12.3) IV (NaCl): 3409; 2971; 1715; 1222 cm<sup>-1</sup>.



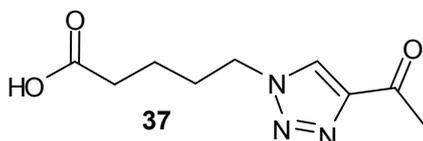
**5-(4-acetil-1,2,3-triazol) pentanoato de metila**

**(36):** Em um balão, fez-se uma solução do éster (**34**) (0,10 g; 0,44 mmol) em 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, em seguida adicionou-se MnO<sub>2</sub> (0,19 g; 2,20 mmol). A reação foi submetida à agitação magnética à temperatura ambiente por 3 h. A solução foi filtrada em Celite<sup>®</sup> e o solvente removido sob vácuo. Após purificação por coluna cromatográfica (ACOEt), obteve-se 0,09 g do produto **36**, em forma de sólido branco (pf = 75 – 77 °C), com 93% de rendimento.

(E.13.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (s, 1H); 4,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,69 (s, 3H); 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,00 (qt, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,67 (qt, *J* = 7,7 Hz, 2H).

(E.13.2) RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 192,8; 173,1; 148,0; 125,2; 51,6; 50,1; 32,9; 29,4; 27,1; 21,5.

(E.13.3) IV (KBr): 3107; 2953; 2881; 1727; 1681; 1385; 1206 cm<sup>-1</sup>.



**Ácido 5-(4-acetil-1,2,3-triazol) pentanóico**

**(37): Método A:** Em um balão, foi colocado o

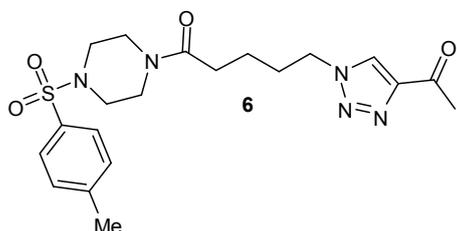
éster (**36**) (0,10 g; 0,44 mmol) com LiOH (0,03 g; 1,10 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 12 mL). A reação foi conduzida a 0 °C, por 1,5 h. Acidificou-se com solução 2 M de NaHSO<sub>4</sub> até pH 2. Evaporou-se o solvente, diluiu-se em metanol e filtrou-se. O solvente foi removido sob vácuo, fornecendo 0,09 g de um sólido amarelado (pf = 64 – 65 °C), em 98% de rendimento do produto **37**. **Método B:** Em um tubo selado de 10 mL, contendo uma solução do éster (**36**) (0,10 g; 0,44 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 6 mL), foi adicionado LiOH (0,03 g; 1,10 mmol). A reação foi conduzida a 60 °C por 6 min, em reator de micro-ondas (Discover, CEM CO.). Acidificou-se a solução com solução 2 M de NaHSO<sub>4</sub> até pH 2. Evaporou-se o solvente, diluiu-se em metanol e filtrou-se. O metanol foi removido sob vácuo, fornecendo 0,09 g de um sólido amarelado (pf = 64 – 65 °C), em 100% de rendimento do produto **37**, que foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

(E.14.1) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 8,54 (s, 1H); 4,50 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,60 (s, 3H); 2,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,98 (qt, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,60 (qt, *J* = 7,7 Hz, 2H).

(E.14.2) RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 193,6; 176,7; 148,5; 128,0; 51,2; 33,9; 30,5; 27,3; 22,7.

(E.14.3) IV (KBr): 3412; 3100; 2954; 1686; 1224; 1191; 1045 cm<sup>-1</sup>.

#### 5-(4-acetil-1,2,3-triazol)-1-(4-



#### tosilpiperazina) 1-pentatona (**6**): Método A:

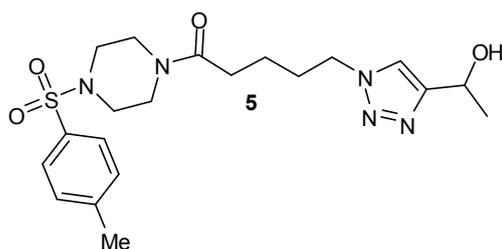
Em um balão, foi colocado o ácido (**37**) (0,10 g; 0,47 mmol), o composto (**10**) (0,11 g; 0,47 mmol) e DMAP (**21**) (0,006 g; 0,05 mmol). Em seguida, adicionaram-se 2 mL de THF e por fim, o DCC (**20**) (0,12 g; 0,57 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 17 h em temperatura ambiente. Filtrou-se o sólido formado e sob vácuo removeu-se o solvente, dando origem a um sólido branco. Após purificação em coluna cromatográfica (AcOEt), foi obtido 0,17 g do produto **6** (pf = 115 – 116 °C), com rendimento de 84%. **Método B:** Em um tubo selado de 10 mL, foi adicionado o ácido (**37**) (0,10 g; 0,47 mmol), o composto (**10**) (0,11 g; 0,47 mmol), DMAP (**21**) (0,006 g; 0,05 mmol), DCC (**20**) (0,12 g; 0,57 mmol) e, em seguida, 2 mL de THF. A reação foi colocada em reator de micro-ondas (Discover, CEM CO.) e irradiada por micro-ondas durante 20 min e aquecida a 60 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Filtrou-se o sólido formado e sob vácuo removeu-se o solvente, dando

origem a um sólido branco. Após purificação em coluna cromatográfica (ACOEt), foi obtido 0,03 g do produto **6** (pf = 115 – 116 °C), com rendimento de 16%.

**(E.15.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,10 (s, 1H); 7,61 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,35 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 4,41 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 3,69 – 3,66 (m, 2H); 3,54 – 3,51 (m, 2H); 2,99 – 2,94 (m, 4H); 2,66 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,29 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 1,95 (qt,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,60 (qt,  $J = 7,6$  Hz, 2H).

**(E.15.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192,7; 170,1; 147,9; 144,1; 131,9; 129,8; 127,6; 125,3; 50,1; 45,9; 45,7; 44,6; 40,7; 31,8; 29,4; 27,0; 21,4.

**(E.15.3)** IV ( $\text{KBr}$ ): 2928; 2851; 1682; 1639; 1437; 1351; 1168; 728; 650; 547  $\text{cm}^{-1}$ .



**5-(4(1-hidroxietil)-1,2,3-triazol)-1-(4-tosilpiperazina) 1-pentanona (5):**

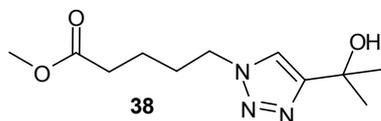
**Método A:** Em um tubo selado de 10 mL, foi adicionado o ácido (**35**) (0,10 g; 0,47 mmol), o composto (**10**) (0,11g;

0,47 mmol), DMAP (**21**) (0,006 g; 0,05 mmol), DCC (**20**) (0,11 g; 0,56 mmol) e, em seguida, 2 mL de THF. A reação foi colocada em reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiada por micro-ondas durante 20 min e aquecida a 60 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Filtrou-se o sólido formado e sob vácuo removeu-se o solvente dando origem a um sólido branco. Após purificação em coluna cromatográfica (ACOEt), foi obtido 0,05 g do produto **5**, com rendimento de 26%. **Método B:** Em um balão, fez-se uma solução do produto (**6**) (0,10 g; 0,23 mmol) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:2 2,15 mL) a 0 °C, em seguida adicionou-se  $\text{NaBH}_4$  (0,008 g; 0,23 mmol). Manteve-se a reação sob agitação magnética por 21 h à temperatura ambiente. Neutralizou-se a solução com HCl 10%. Adicionou-se ACOEt e foram feitas lavagens com  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL) e salmoura (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido sob vácuo. Após purificação por coluna cromatográfica, obteve-se 0,04 g do composto **5**, como um sólido branco em 36% de rendimento.

**(E.16.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 – 7,25 (m, 5H); 5,05 (q,  $J = 6,5$  MHz, 1H); 4,45 (t,  $J = 7,0$  MHz, 2H), 3,80 -3,54 (m, 4H); 3,10 – 2,90 (m, 4H); 2,50 (s, 3H); 2,45 – 2,35 (t,  $J = 7,3$  MHz, 2H); 2,10 – 1,80 (m, 2H); 1,70 – 1,50 (m, 2H); 2,60 (d,  $J = 6,5$  MHz, 3H).

**(E.16.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,4; 152,3; 144,2; 132,1; 129,9; 127,7; 120,1; 63,0; 50,0; 46,1; 45,8; 44,8; 40,8; 32,0; 29,7; 23,1; 21,6.

**(E.16.3)** IV (NaCl): 3419; 2928; 1603; 1215; 729; 547  $\text{cm}^{-1}$ .



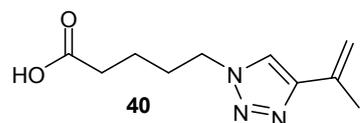
**5-(4-(2-hidroxiopropan-2-ol)-1,2,3-triazol) pentanoato de metila (38): Método A:** Em um

balão, foi adicionado o éster (**33**) (0,10 g; 0,63 mmol) e o alcino (**16b**) (0,06 g; 0,76 mmol) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1; 6 mL). Em seguida, foram adicionados ascorbato de sódio (0,01 g; 0,06 mmol) e  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,006 g; 0,03 mmol). A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação magnética por 9 h. A solução foi lavada com 10 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e extraída com ACOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. Após purificação por coluna cromatográfica (ACOEt), obteve-se 0,07 g do produto **38**, como um sólido amarelado (pf = 87 – 88 °C), em 48% de rendimento. **Método B:** Em um tubo selado de 10 mL, contendo uma solução do éster (**33**) (0,10 g; 0,63 mmol) e do alcino (**16b**) (0,06 g; 0,76 mmol) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1; 6 mL), foram adicionados ascorbato de sódio (0,01 g; 0,06 mmol) e  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,006 g; 0,03 mmol). A reação foi introduzida na cavidade de um reator de micro-ondas (Discover, CEM co.). O tubo foi irradiado por 2 min sob agitação magnética em velocidade alta, com variação de temperatura de 40 – 48 °C. A solução foi lavada com 10 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e extraída com ACOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. Após purificação por coluna cromatográfica (ACOEt), obteve-se 0,10 g do produto **38**, como um sólido amarelado (pf = 87 – 88 °C), em 65% de rendimento.

**(E.17.1)** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (s, 1H); 4,35 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,36 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,95 (qt,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,66 (qt,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 1,64 (s, 6H).

**(E.17.2)** RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,3; 155,6; 119,0; 68,3; 51,6; 49,7; 33,0; 30,4; 29,5; 21,7.

**(E.17.3)** IV (KBr): 3261; 3120; 3067; 2972; 1739; 1470; 1258; 1173; 1062  $\text{cm}^{-1}$ .



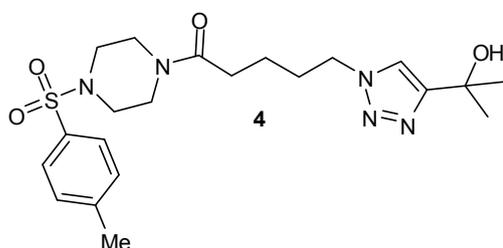
**Ácido 5-(4-(2-propeno)-1,2,3-triazol) pentanóico (40): Método A:** Em um balão, foi colocado o éster

(**38**) (0,10 g; 0,41 mmol) com LiOH (0,05 g; 2,10 mmol) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1; 12 mL). A reação foi conduzida a 0 °C, por 3 h. Acidificou-se com solução 2 M de

NaHSO<sub>4</sub> até pH 2. Evaporou-se o solvente, diluiu-se em metanol e filtrou-se. O metanol foi removido sob vácuo, fornecendo 0,10 g de um sólido branco, em 100% de rendimento do produto **40**. **Método B:** Em um tubo selado de 10 mL, contendo uma solução do éster (**38**) (0,10 g; 0,41 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (2:1; 6 mL), foi adicionado LiOH (0,05 g; 2,10 mmol). A reação foi conduzida a 60 °C, por 6 min, em reator de micro-ondas (Discover, CEM co.). Acidificou-se a solução com solução 2 M de NaHSO<sub>4</sub> até pH 2. Evaporou-se o solvente, diluiu-se em metanol e filtrou-se. O metanol foi removido sob vácuo, fornecendo 0,08 g de um sólido branco, em 83% de rendimento do produto **40**.

**(E.18.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,11 – 5,09 (m, 1H); 4,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,98 (qt, *J* = 7,7 Hz, 2H); 1,66 (qt, *J* = 7,8 Hz, 2H).

**(E.18.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 177,7; 148,6; 133,2; 119,8; 112,8; 49,9; 33,2; 29,5; 21,5; 20,6.



**5-(4-(2-hidroxiopropanil)-1,2,3-triazol)-1-(4-tosilpiperazina) 1-pentanona (**4**):** Em um balão, foi colocado o ácido (**39**) (0,10 g; 0,44 mmol), o composto (**10**) (0,12 g; 0,48 mmol) e DMAP (**21**) (0,006 g; 0,04

mmol). Em seguida, adicionaram-se 2 mL de THF e por fim, o DCC (**20**) (0,11 g; 0,53 mmol). A reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 9 h. Filtrou-se o sólido formado e sob vácuo removeu-se o solvente, dando origem a um sólido amarelado (pf = 155 – 156 °C). Após purificação em coluna cromatográfica (AcOEt), foi obtido 0,14 g do produto **4**, com rendimento de 73%.

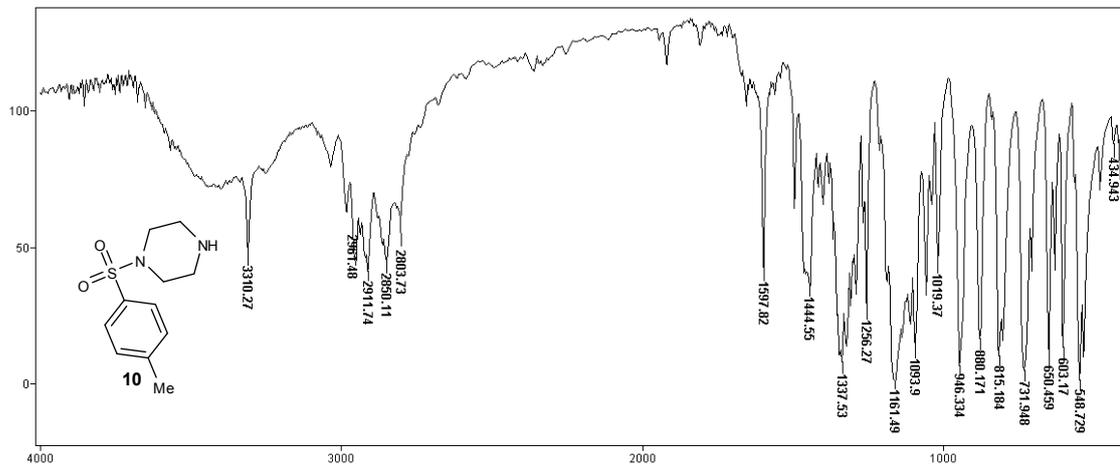
**(E.19.1)** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57 – 7,55 (m, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,31 – 7,28 (m, 2H); 4,26 (t, *J* = 7,0 MHz, 2H); 3,62 – 3,45 (m, 4H); 3,04 (sl, 1 H); 2,93 – 2,88 (m, 4H); 2,39 (s, 3H); 2,22 (t, *J* = 7,3 MHz, 2H); 1,90 – 1,80 (m, 2H); 1,57 – 1,50 (m, 2 H); 1,55 (s, 6H).

**(E.19.2)** RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 170,4; 155,5; 144,1; 131,8; 129,8; 127,6; 119,2; 68,2; 49,7; 45,9; 45,6; 44,6; 40,6; 31,8; 30,3; 29,5; 21,4.

**(E.19.3)** IV (KBr): 2926; 2861; 1631; 1447; 1164; 727 cm<sup>-1</sup>.

Apêndice B

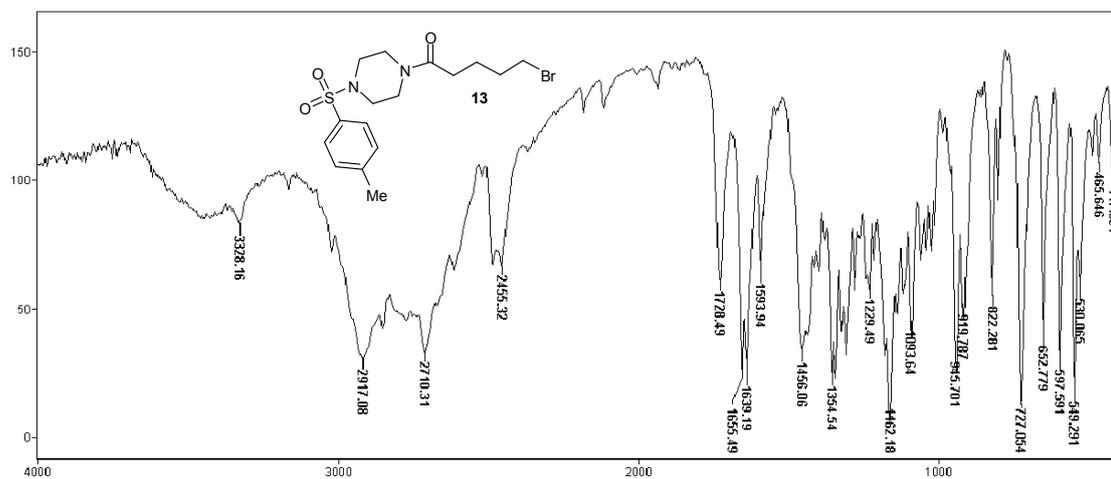
## **ESPECTROS**



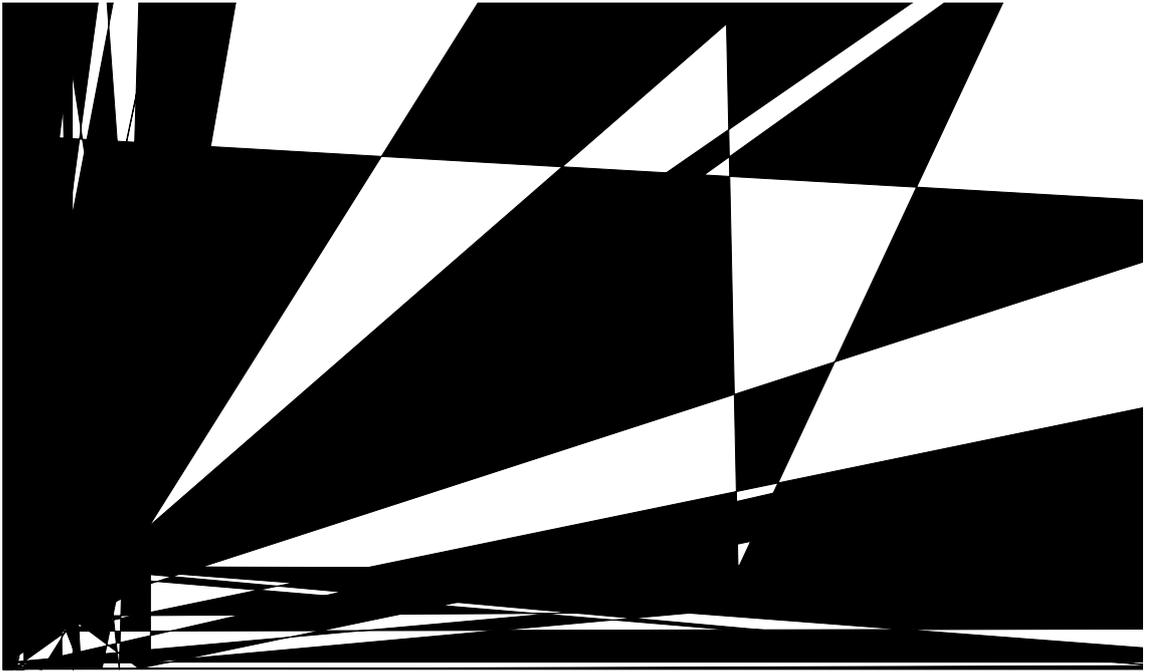
**Espectro 1.3.** IV (KBr) do composto **10**.

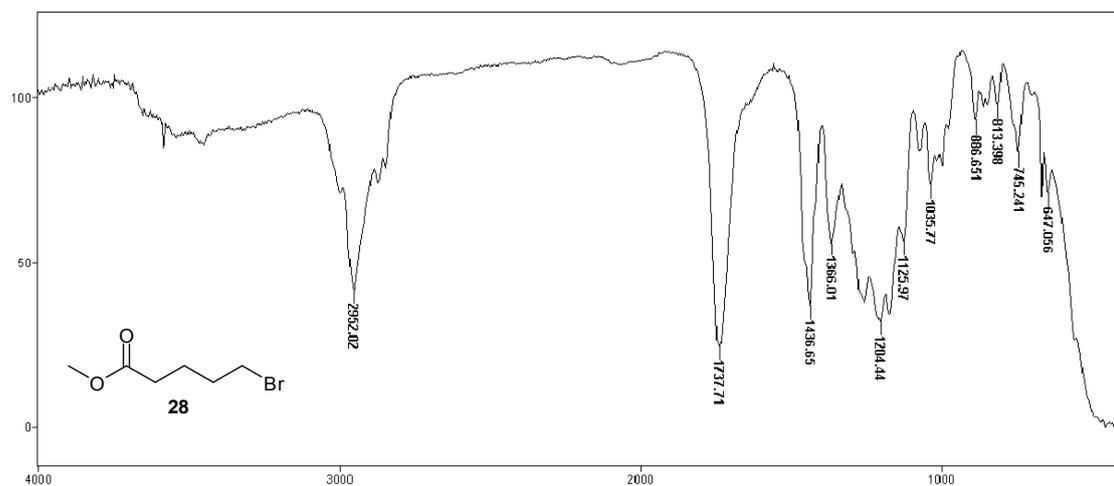




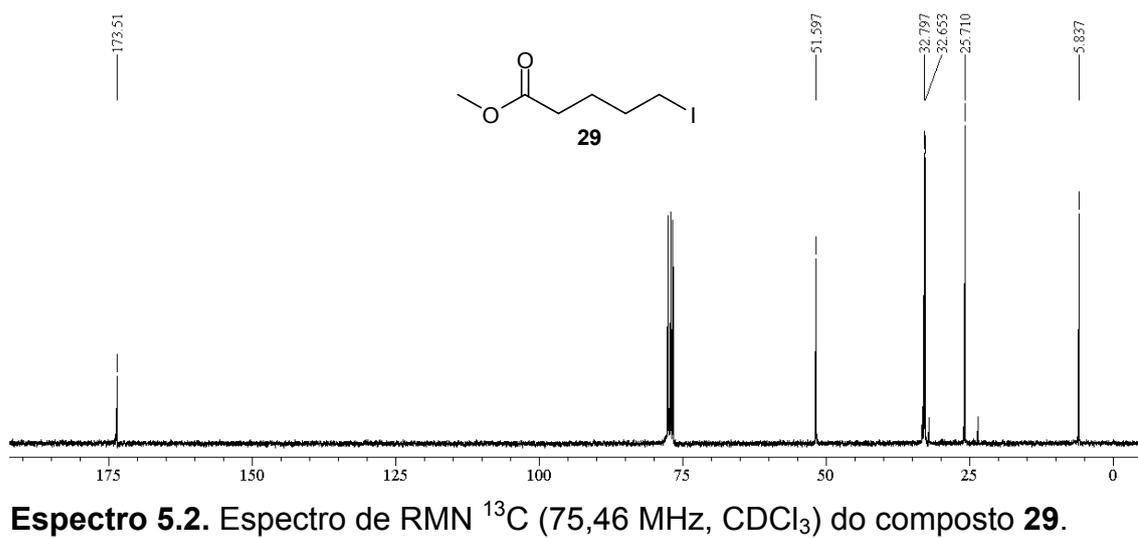
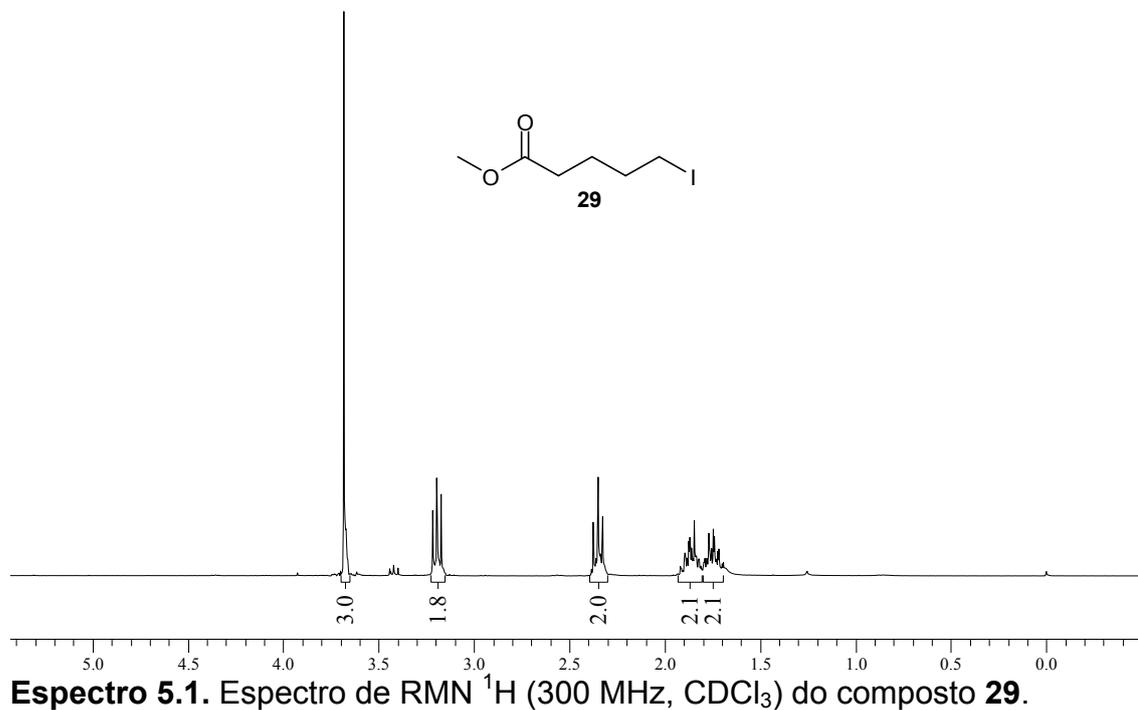


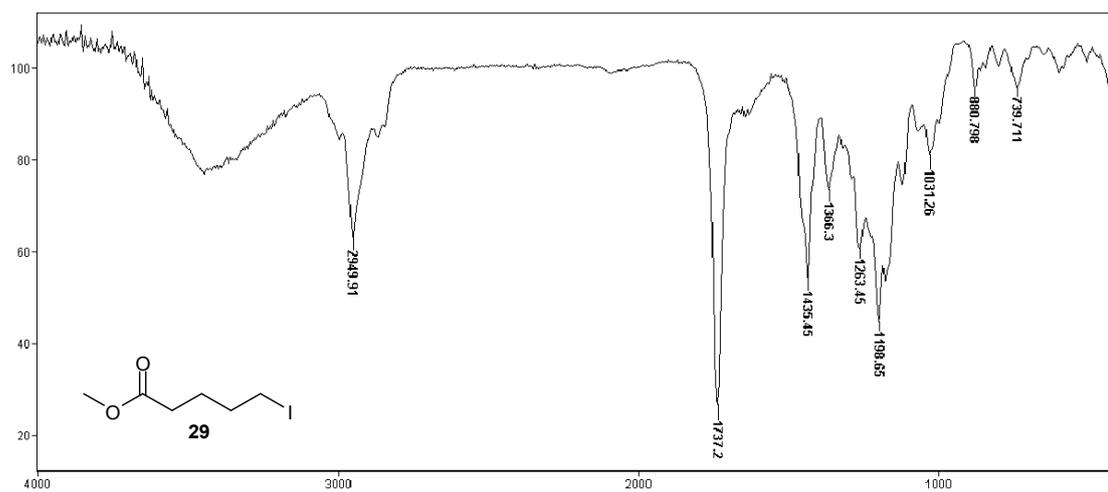
**Espectro 3.3.** IV (KBr) do composto **13**.





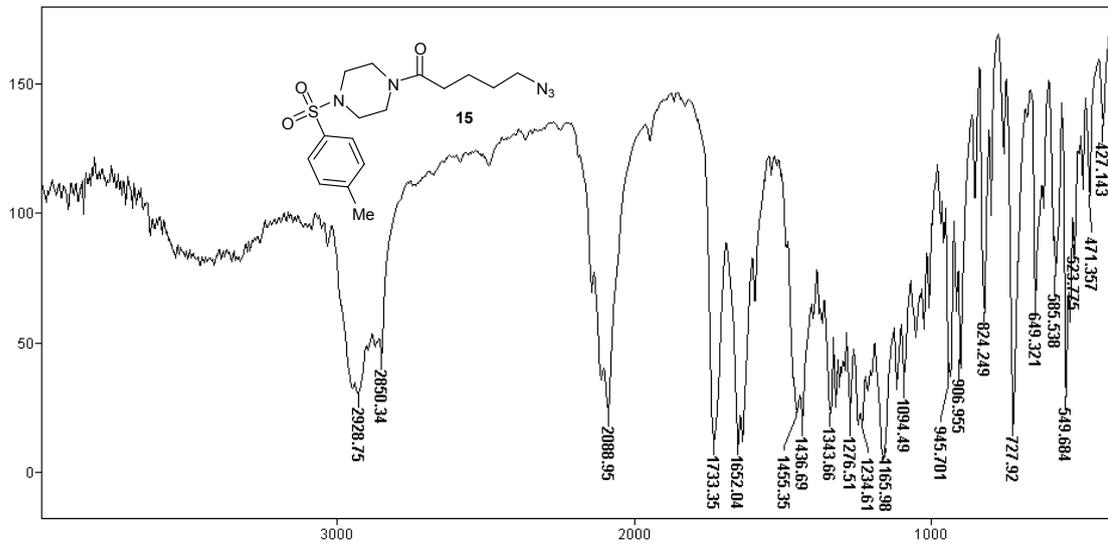
**Espectro 4.3.** IV (NaCl) do composto **28**.





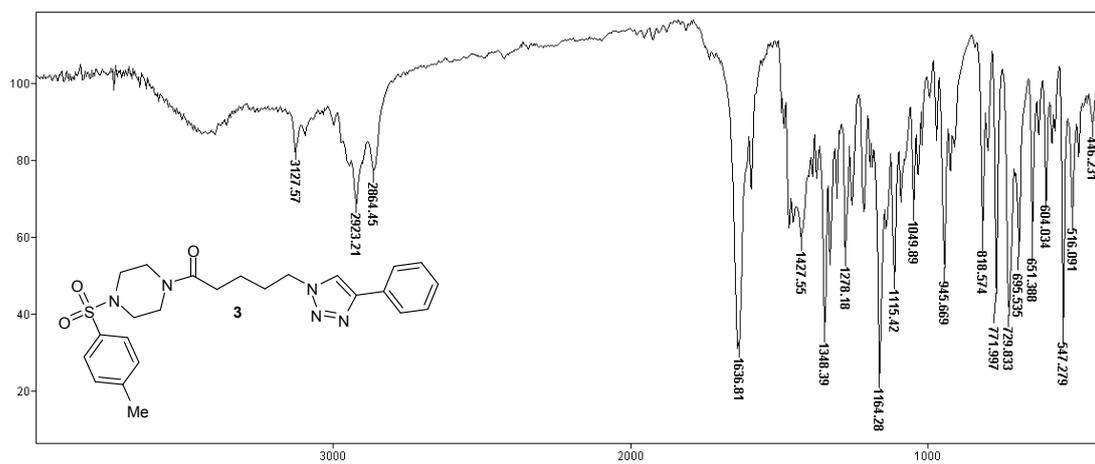
**Espectro 5.3.** IV (NaCl) do composto **29**.





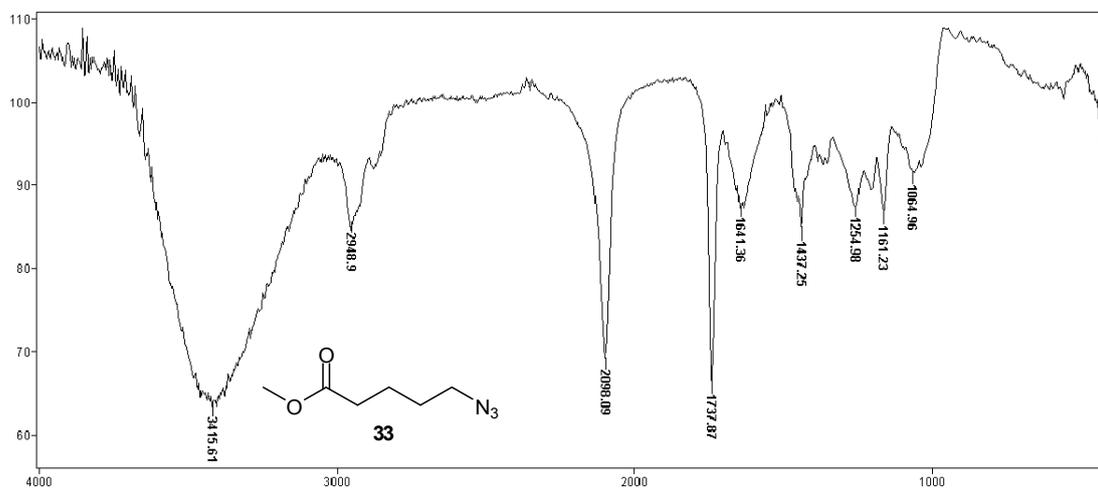
**Espectro 6.3.** IV (KBr) do composto **15**.





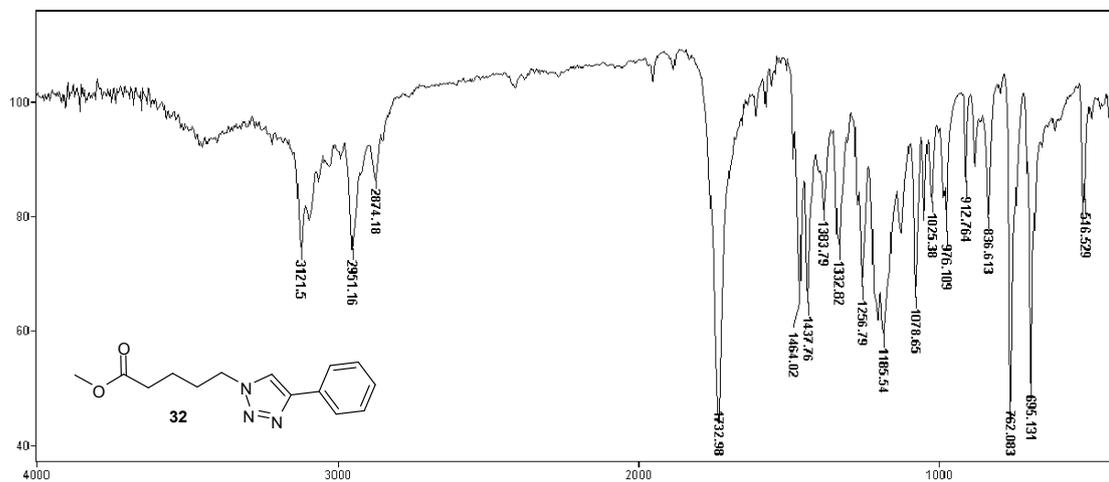
Espectro 7.3. IV (KBr) do composto 3.





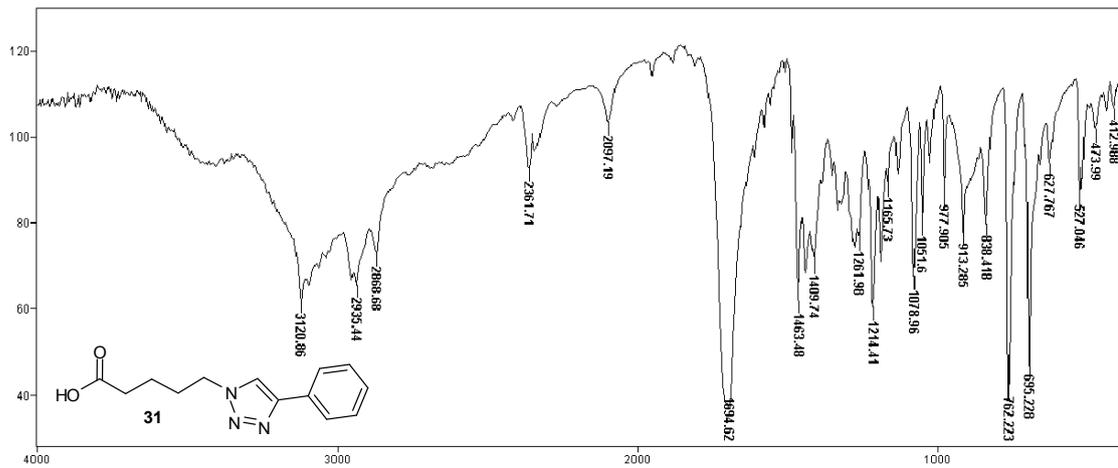
**Espectro 8.3.** IV (NaCl) do composto **33**.





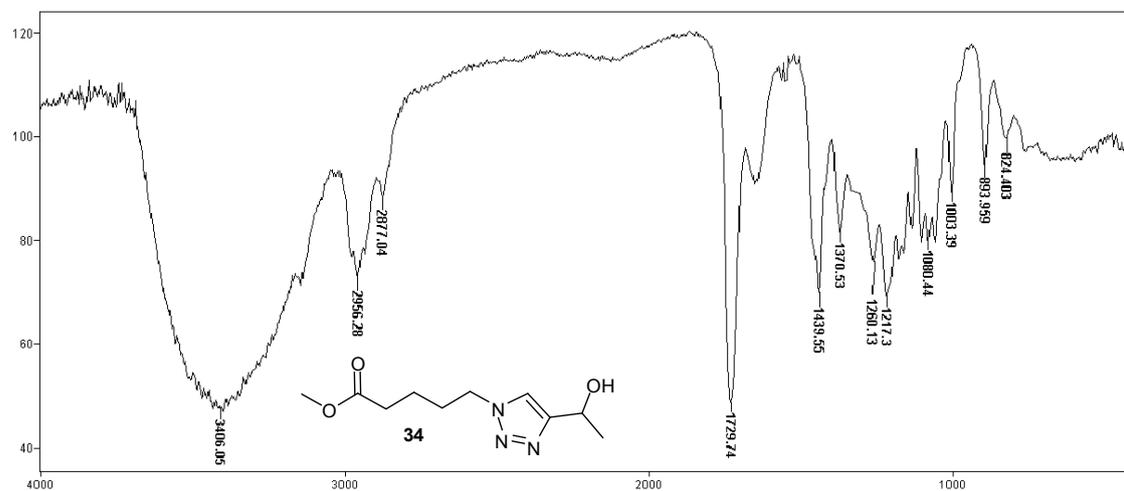
**Espectro 9.3.** IV (KBr) do composto **32**.





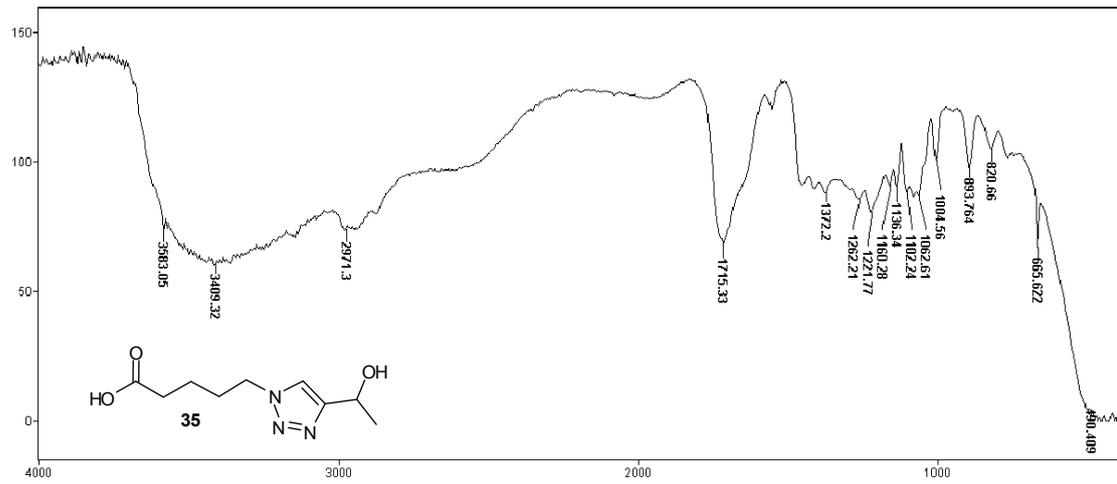
**Espectro 10.3. IV (KBr) do composto 31.**





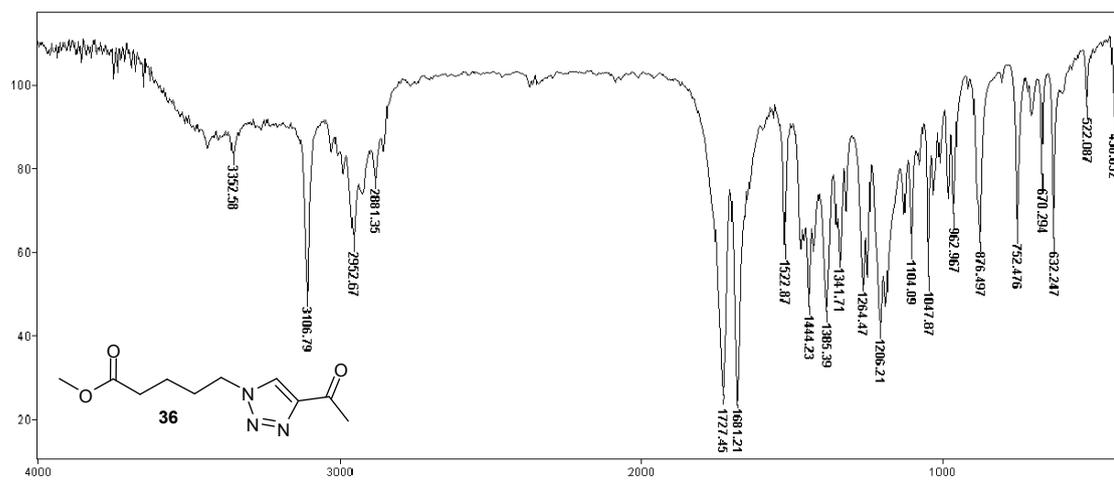
**Espectro 11.3.** IV (NaCl) do composto **34**.





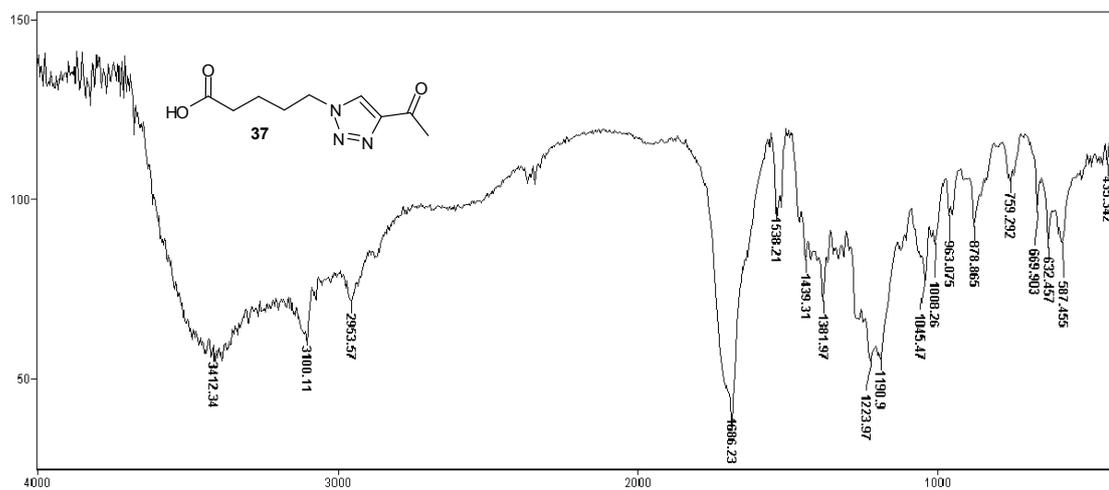
**Espectro 12.3.** IV (NaCl) do composto **35**.



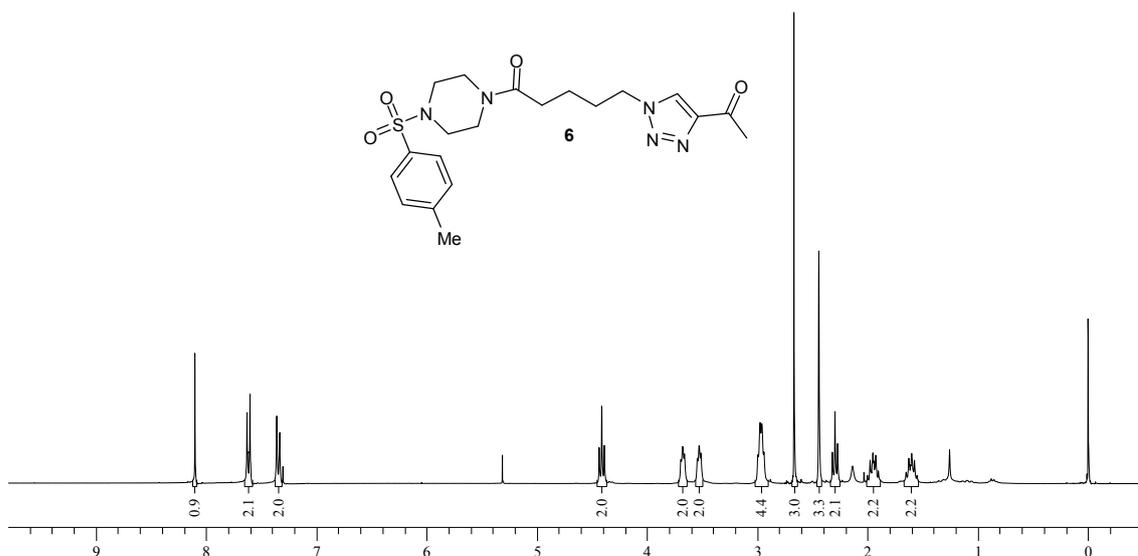


**Espectro 13.3.** IV (KBr) do composto **36**.

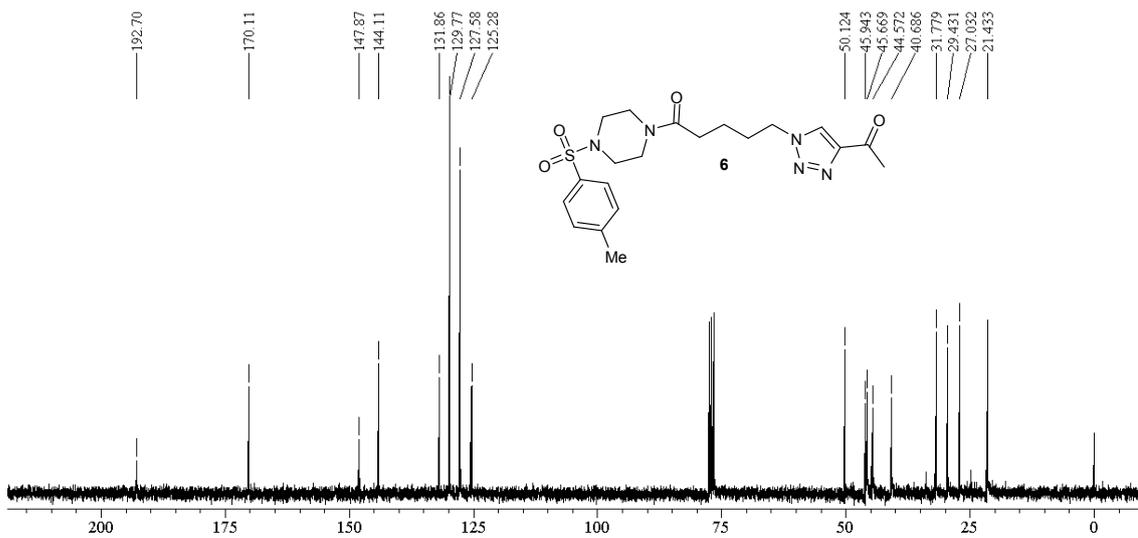




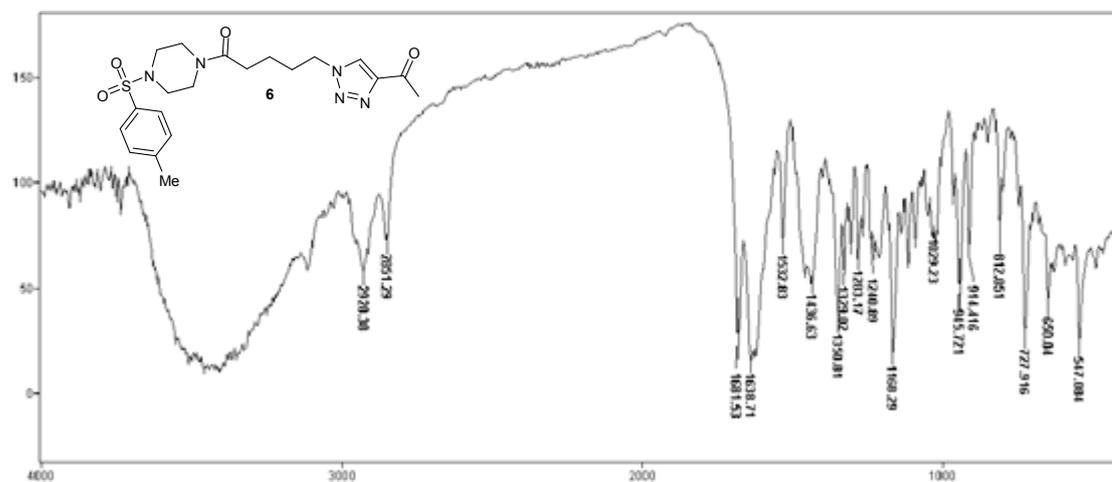
**Espectro 14.3.** IV (KBr) do composto 37.

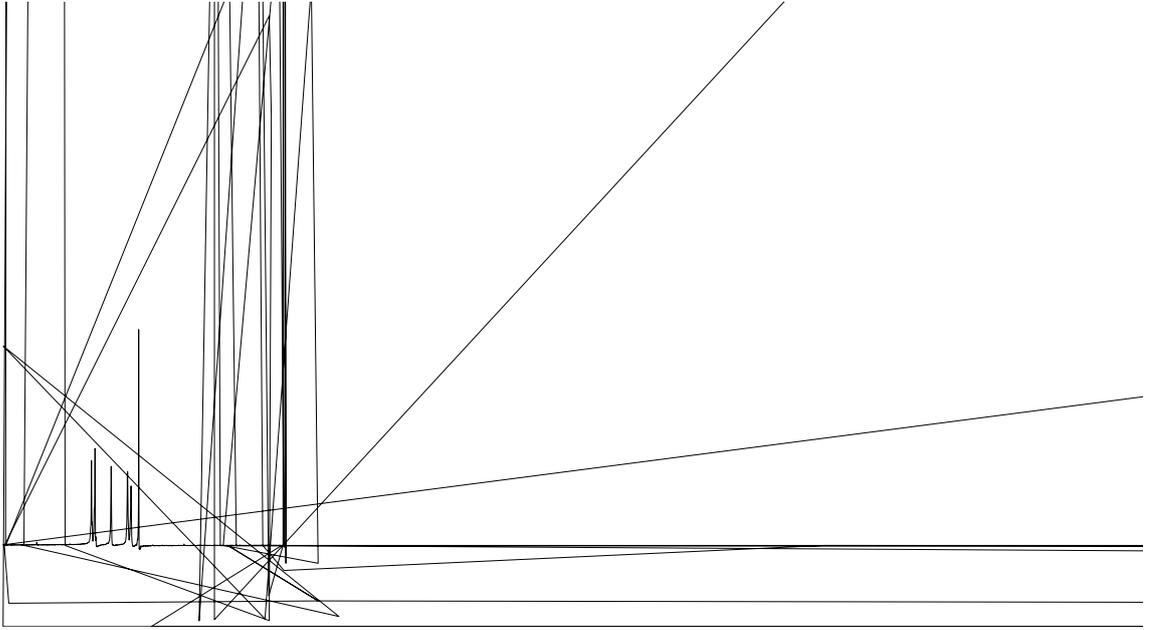


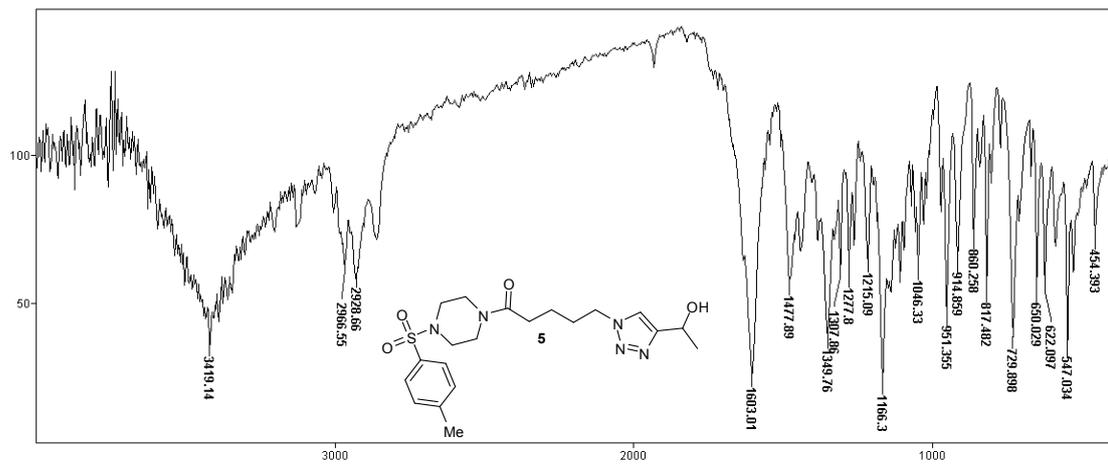
**Espectro 15.1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **6**.



**Espectro 15.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **6**.

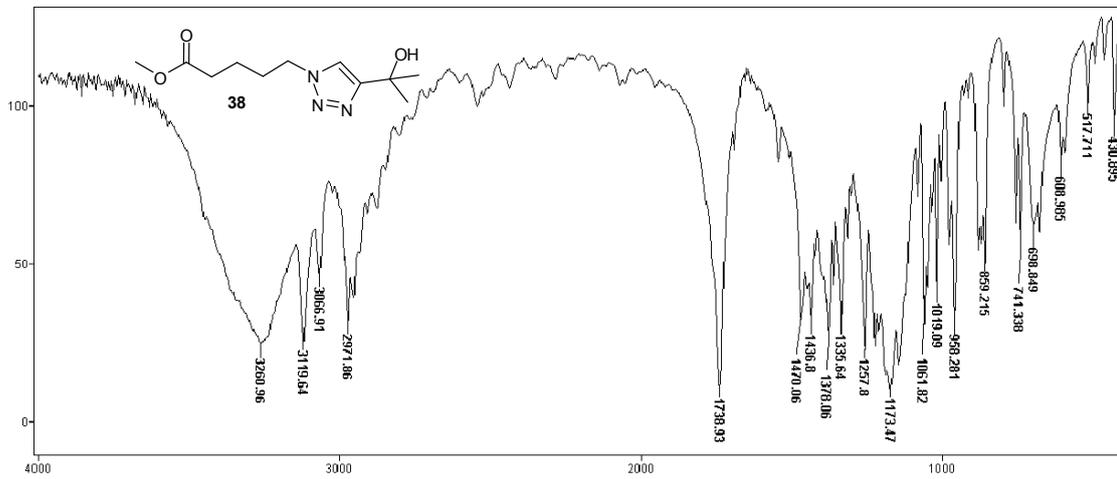






**Espectro 16.3.** IV (NaCl) do composto **5**.

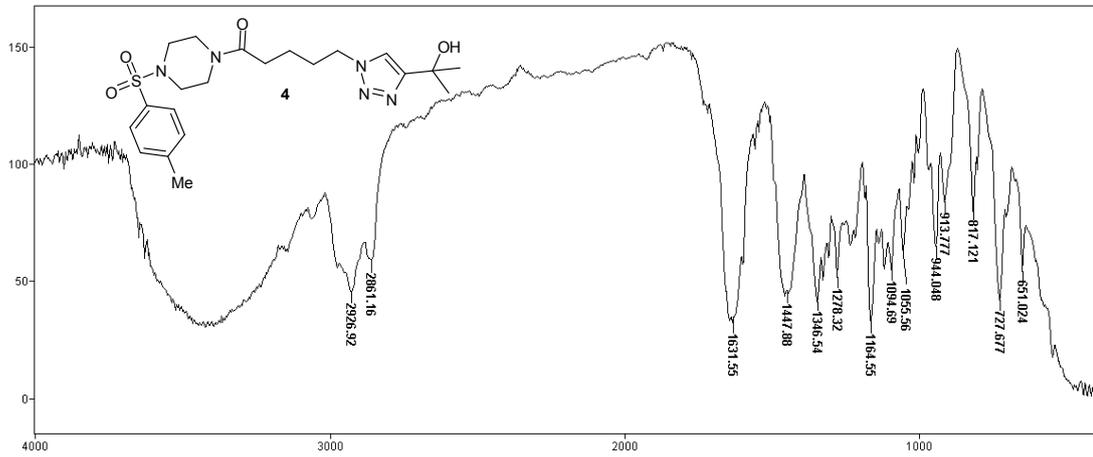




**Espectro 17.3.** IV (KBr) do composto **38**.







Espectro 19.3. IV (KBr) do composto 4.