

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Silvia Bernardy**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE  
BIOLÓGICA: 1,2,3-TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS  
DO AZT E DE 1,3-BENZOCALCOGENAZÓIS-2-ARILSUBSTITUÍDOS**

Santa Maria, RS  
2018

**Silvia Bernardy**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA: 1,2,3-  
TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DOAZT E DE 1,3-  
BENZOCALCOGENAZÓIS-2-ARILSUBSTITUÍDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial à  
obtenção do **Grau de Bacharel em  
Química** ao Curso de Química  
Bacharelado da Universidade Federal de  
Santa Maria (UFSM).

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Santa Maria, RS

2018

**Silvia Bernardy**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA: 1,2,3-  
TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DOAZT E DE 1,3-  
BENZOCALCOGENAZÓIS-2-ARILSUBSTITUÍDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial à  
obtenção do **Grau de Bacharel em  
Química** ao Curso de Química  
Bacharelado da Universidade Federal de  
Santa Maria (UFSM).

**Aprovado em 26 de junho de 2018:**

---

**Prof. Dr. Luciano Dornelles (UFSM)**

(Presidente/Orientador)

---

**Patrícia Foletto (UFSM)**

Santa Maria, RS

2018

## AGRADECIMENTOS

*Aos meus pais por todo o amor, carinho, apoio, incentivo recebidos durante esses anos.*

*Aos meus tios Rogis e Rogério pelo total apoio e as experiências compartilhadas da passagem de vocês pela UFSM.*

*Ao meu avô e avó pelo acolhimento e exemplo de superação e de determinação.*

*Aos meus amigos de colégio, Ana, Alan e Letícia mesmo que cada um seguiu o seu caminho, nunca deixamos de fazer as nossas junções.*

*Aos meus amigos de graduação, Inaiá (Inhanha), Leonardo (Léo), Natiele (Naty), Sarah e Luiza (Tia Lu), pelas horas de estudos, reclamações “por que não escolhi um curso mais fácil” e muitas risadas.*

*Ao professor Luciano por sua orientação, pelos conhecimentos transmitidos e amizade.*

*Ao professor Oscar pelos conhecimentos transmitido e amizade.*

*Aos meus colegas de laboratório, que estavam no meu período de iniciação, obrigada pelos conhecimentos passados, apoio e companheirismos.*

*A Mariele (Mari), pela paciência, pelos ensinamentos passados da forma descontraída, pela amizade, carinho, preocupação e cuidados. Muito obrigado por todo incentivo e apoio, “vai lá e arrasa”.*

*Ao Rafael (Rafa) e Julliano (Julli), pela amizade e os momentos de descontração.*

*Ao João pelos ensinamentos passados e a companhia até tarde da noite no laboratório.*

*A Patrícia (Pati) por ter aceitado ser banca deste TCC, pela calma e tranquilidade que você passa.*

*A Fabiula (Fabióla), Letícia (Lete), Manuela (Manu), pela amizade, companheirismo e pelas festas.*

*A Gabriele (Gabi) pela compreensão, paciência, ajuda e dedicação nestes últimos meses.*

*A Elisiane (Eli) por todo auxílio e preocupação que teve comigo no meu período de iniciação científica.*

*A Natália (Nate Véia) pelos conselhos, pelas risadas e amizade. Mesmo distante sempre disposta a ajudar e uma boa conversa.*

*A todos os antigos colegas de laboratório (LabSelen-Nanobio): Nate, Jo, Eli, Josi, Letícia, Alana, Andri, André, Laura, Greice, Vanessa. E também aos atuais: Paty, Mari, Lete, Fabióla, Manu, Raquel, Paola, Pauline, Giovana, Gabi, João, Rafa, Julli e Fábio. Agradeço à amizade, ajuda e convivência diária.*

*Aos Laboratórios do prof. Cláudio, prof. GZ e prof. Hélio pelo material compartilhado durante o desenvolvimento do meu trabalho experimental.*

*Aos CNPq, FAPERGS e CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos.*

*A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.*

## RESUMO

### SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA: 1,2,3-TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DO AZT E DE 1,3-BENZOCALCOGENAZÓIS-2-ARILSUBSTITUÍDOS

AUTOR: Silvia Bernardy

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Neste presente trabalho, uma série inédita de 1,2,3- triazóis derivados do AZT **9** foi sintetizada, a partir do benzocalcogenazol **7** e o AZT, esta união é de grande interesse, devido às atividades biológicas que esses núcleos possuem. A obtenção dos compostos **7a-b** foi realizada através de uma reação  $SN_2$ , com rendimentos de 50% e 60%. Para síntese dos 1,2,3- triazóis derivados do AZT **9a-b** realizou-se a partir de uma reação tipo *Click* na presença do catalisador CuI, onde o rendimento obtido para ambos os produtos foi de 96%. Com os produtos **9** sintetizados, a hidroxila (OH) da zidovudina foi protegida de duas maneiras diferentes, sendo estas: através da mesilação utilizando cloreto de mesila para a obtenção do Metanossulfonato de ((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-(((4-(benzo[*d*]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahydrofuran-2-il)metil **10**, e através da acetilação utilizando anidrido acético para a obtenção do acetato ((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-(((4-(benzo[*d*]tiazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahydrofuran-2-il)metil **12**. Todas as estruturas obtidas foram caracterizadas por análise dos espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ .

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF COMPOUNDS WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY: 1,2,3-TRIAZOLES-1,4-DISSUBSTITUIDS DERIVED FROM AZT AND 1,3- BENZOCALCOGENAZOLES-2-ARILSUBSTITUIDS

AUTHOR: Silvia Bernardy

ADVISOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles

In this present work, an unprecedented series of 1,2,3-triazoles derived from AZT **9** was synthesized from benzocalcogenazol **7** and AZT, this union is of great interest due to the biological activities that these nucleus possess. The compounds **7a-b** were obtained through an S<sub>N</sub>2 reaction in 50% and 60% yields. To synthesize the 1,2,3-triazoles derived from AZT **9a-b** was carried out from a *Click* type reaction in the presence of the CuI catalyst, where the yield obtained for both products was 96%. With the products **9** synthesized, the hydroxyl (OH) of zidovudine was protected in two different ways, these being: mesylation using mesylate chloride to obtain the ((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-(((4-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)phenyl)amino)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)tetrahydrofuran-2-yl) methyl methanesulfonate **10**, and through acetylation using acetic anhydride to obtain the ((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-(((4-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)phenyl)amino)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)tetrahydrofuran-2-yl) methyl acetate **12**. All the structures obtained were characterized by analysis of the spectra of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura do AZT.....	15
<b>Figura 2</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 Mhz.....	24
<b>Figura 3</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para o composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 Mhz. ....	25
<b>Figura 4</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto <b>9b</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 400 Mhz.....	34
<b>Figura 5</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para o composto <b>9b</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz. ....	35
<b>Figura 6</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto <b>10</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 400 Mhz.....	38
<b>Figura 7</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para o composto <b>10</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz.....	39
<b>Figura 8</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto <b>12</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 400 Mhz.....	41
<b>Figura 9</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para o composto <b>12</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz.....	42
<b>Figura 10</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>7a</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 400 Mhz.....	58
<b>Figura 11</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>7a</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz. ....	59
<b>Figura 12</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>7b</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz.....	60
<b>Figura 13</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>7b</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz. ....	60
<b>Figura 14</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>9a</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 400 Mhz.....	61
<b>Figura 15</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>9a</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz. ....	62
<b>Figura 16</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>9b</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz.....	63
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>9b</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz. ....	64
<b>Figura 18</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>10</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 400 Mhz.....	65
<b>Figura 19</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>10</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz. ....	66
<b>Figura 20</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>12</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz.....	67
<b>Figura 21</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>12</b> em $\text{DMSO } d_6$ a 100 Mhz. ....	68



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Rota sintética geral para obtenção das moléculas alvo.....	17
<b>Esquema 2</b> – Reação geral de obtenção de triazóis a partir do AZT. ....	19
<b>Esquema 3</b> – Reação geral para obtenção de heterociclos triazóis. ....	19
<b>Esquema 4</b> – Esquema geral de formação de benzocalcogenazóis. ....	20
<b>Esquema 5</b> – Reação de síntese do metanosulfonato de prop-2-in-1-ila. ....	22
<b>Esquema 6</b> – Reação geral para obtenção dos benzocalcogenazóis. ....	22
<b>Esquema 7</b> - Reação geral da síntese das 4-(benzo[ <i>d</i> ]calcogenazol-2-il)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-il)anilinas. ....	23
<b>Esquema 8</b> – Reação geral da síntese dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT. ....	26
<b>Esquema 9</b> – Mecanismo geral para reação de formação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT. ....	28
<b>Esquema 10</b> – Síntese do 1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-(4-(((4-(benzo[ <i>d</i> ]oxazol-2-il)fenil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahydro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diona.....	30
<b>Esquema 11</b> – Síntese do 1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-(4-(((4-(benzo[ <i>d</i> ]tiazol-2-il)fenil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahydro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diona.....	32
<b>Esquema 12</b> – Reação geral da mesilação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT. ....	37
<b>Esquema 13</b> – Reação de acetilação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT. ....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Otimização do solvente reacional. ....	30
<b>Tabela 2</b> - Otimização do tempo reacional.....	31
<b>Tabela 3</b> - Otimização de tempo e solventes reacionais.....	32

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APF – Ácido polifosfórico  
AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida (Acquired immunodeficiency syndrome)  
AZT – Azidotimidina (Zidovudina)  
CCD – Cromatografia em camada delgada  
DMSO-d<sub>6</sub> – Dimetilsulfóxido deuterado  
*J* – Constante de acoplamento  
MP – Material de partida  
PPM – Partes por milhão  
RMN – Ressonância Magnética Nuclear  
R<sub>f</sub> – Fator de retenção  
S<sub>N</sub>2 – Substituição Nucleofílica Bimolecular  
THF – Tetraidrofurano  
δ – Deslocamento químico

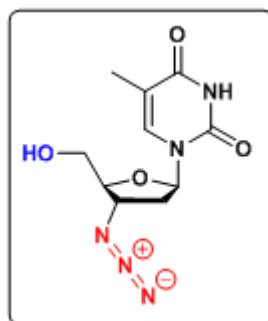
## SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT .....	vii
LISTA DE FIGURAS .....	viii
LISTA DE ESQUEMAS .....	ix
LISTA DE TABELAS .....	x
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	xi
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 AZIDOTIMIDINA (AZT).....	18
2.1.1 Formação de triazol a partir do AZT .....	18
2.2 HETEROCICLO TRIAZOL .....	19
2.3 BENZOCALCOGENAZÓIS .....	20
2.3.1 Síntese de benzocalcogenazóis .....	20
2.4 GRUPOS PROTETORES .....	21
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	22
3.1 Síntese do metanossulfonato de prop-2-in-1-ila.....	22
3.2 Síntese dos 4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)anilina.....	22
3.3 Síntese dos 4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)anilina .....	23
3.4 Síntese dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT .....	25
3.4.1 Otimização das condições reacionais .....	26
3.4.1.1 Otimização do 1-((2R,4R,5S)-4-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahydro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona .....	29
3.4.1.2 Otimização do 1-((2R,4R,5S)-4-(4-(((4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahydro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona.....	31
3.5 Proteção dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT .....	36
3.5.1 Síntese dos metanossulfonato de ((2S,3R,5R)-3-(4-(((4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahydrofuran-2-il)metila 10.....	36
3.5.2 Síntese da acetilação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT ..	39
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....	43
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	44
5.1 MATERIAS E MÉTODOS .....	44

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética .....	44
5.1.2 Ponto de fusão.....	44
5.1.3 Rota-evaporador .....	44
5.1.4 Solventes e reagentes.....	45
5.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	45
5.2.1 Procedimento para mesilação do álcool propargílico (3) .....	45
5.2.2 Procedimento para síntese dos 4-(benzo[d]oxazol-2-il)anilina e 4-(benzo[d]tiazol-2-il)anilina (6a, 6b).....	46
5.2.3 Procedimento para síntese dos 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)anilina e 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)anilina (7a, 7b).....	47
5.2.4 Procedimento para síntese dos 1-((2R,4R,5S)-4-(4-(((4-(benzo [d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahidro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (9a, 9b).....	48
5.2.5 Procedimento de síntese dos metanossulfonato de ((2S,3R,5R)-3-(4-(((4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il)metil (10).....	50
5.2.6 Procedimento de síntese dos acetato ((2S,3R,5R)-3-(4-(((4-(benzo [d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il) metil (12).....	51
6. REFERÊNCIA.....	53
7. ESPECTROS SELECIONADOS.....	58

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos nucleosídeos são muito utilizados para o desenvolvimento de drogas usadas para o tratamento contra o câncer. Logo os análogos de nucleosídeos demonstraram possuir as mesmas atividades, sendo as primeiras drogas oncológicas já desenvolvidas (LEE et al., 2009). Um destes nucleosídeos é o AZT (**Figura 1**), sintetizado com o intuito de apresentar atividade antitumoral, hoje utilizado no tratamento da AIDS (WU et al., 2007, ARTS e HAZUDA, 2012). Na química, com o passar dos anos notou-se o crescente interesse pelos estudos da modificação estrutural dos nucleosídeos para o aumento do potencial biológico (RABIE et al., 2016; OSS et al., 2017). Assim, a utilização da estrutura do AZT se torna possível pela presença de diferentes grupos funcionais na sua estrutura. Uma das modificações possíveis é a formação do heterociclo triazol, o qual ocorre por meio da reação tipo *Click*, devido à presença do grupamento azida presente na estrutura da zidovudina (KRALJEVIĆ et al., 2016).



**Figura 1** – Fórmula estrutural do AZT.

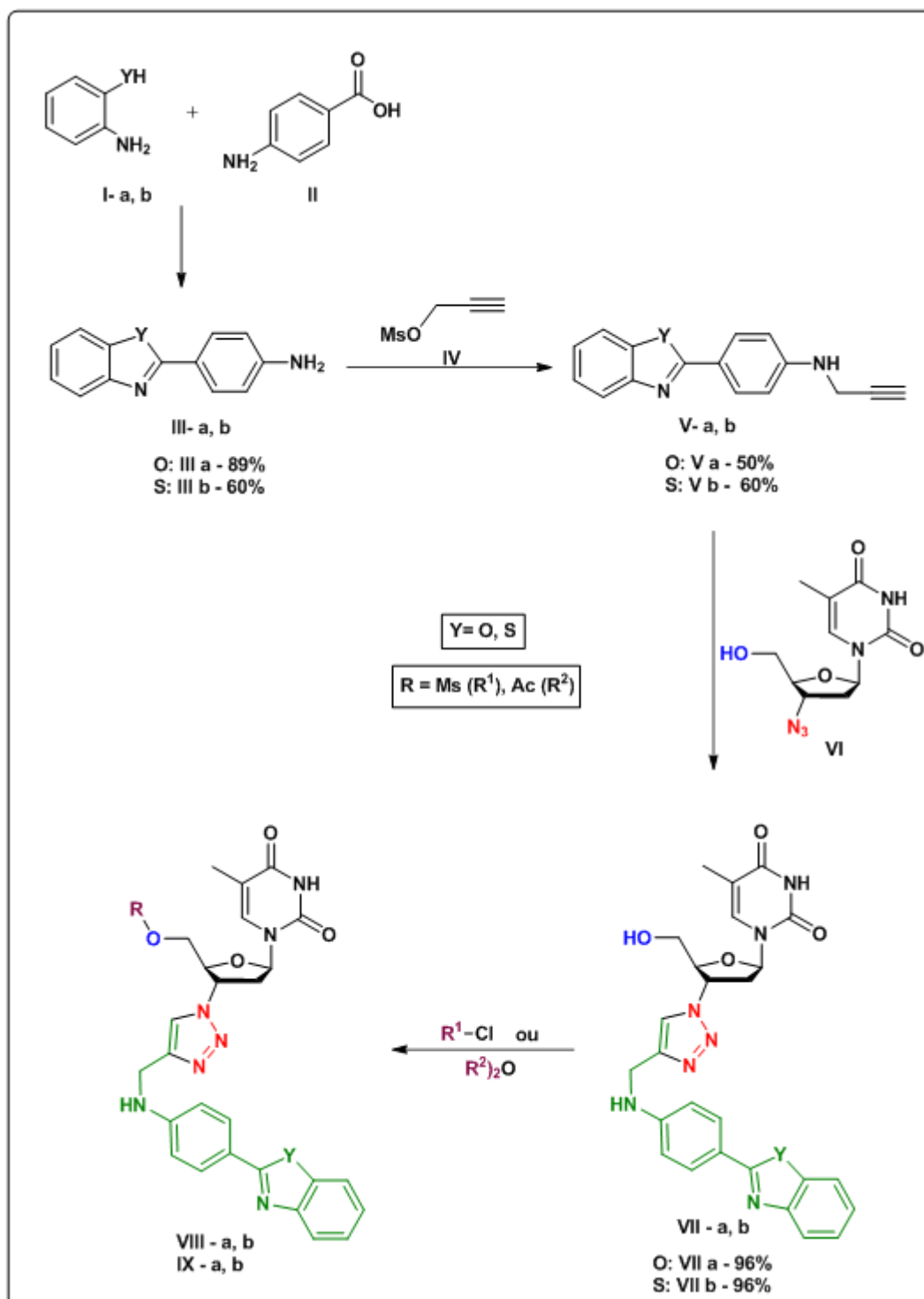
Os heterociclos são compostos de extrema relevância para as mudanças estruturais que podem ser realizadas, devido à sua gama de aplicações em diferentes áreas (MARTINS et al., 2009), e principalmente, empregada na indústria farmacêutica, devido às atividades biológicas e farmacológicas (BALABAN et al., 2004). Uma das classes de heterociclos versáteis são os benzocalcogenazóis, pois possuem vastas propriedades biológicas, como atividade antimicrobiana (GARB et

al., 2015; ROUF et al., 2015; MADDILI et al., 2017), anti-inflamatória (SHAFI et al., 2012; KHARBANDA et al., 2014), anticonvulsivante (SINGH et al., 2016; SIDDIQUI et al., 2007), imunossupressora (MASE et al., 1986), antialérgica (AGER et al., 1988) e antitumoral (MA et al., 2015; KUMBHARE et al., 2011; HUTCHINSON et al., 2003).

Outra maneira de alteração na estrutura do AZT é a proteção da hidroxila. Através deste tipo de reação é possível dar origem a uma nova etapa e, conseqüentemente levar a novas estruturas, podendo estas apresentar potencial biológico maior ainda.

Desta forma, sabendo da importância das classes dos compostos heterocíclicos separadamente e devido aos seus potenciais biológicos, este trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia simples para obtenção de uma nova série de moléculas. A síntese de derivados dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos provenientes do AZT (**VIII**, **IX**), através da mesilação (com cloreto de mesila) ou acetilação (com anidrido acético), será realizada a partir do material de partida (MP) 4-(benzo[*d*]calcogenazol-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)anilina **V** reagindo com o AZT **VI** através de uma reação de tipo *Click* e levando à formação do composto 1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((4-(benzo[*d*]oxazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetra hidro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **VII**, para assim levar à formação das estruturas alvos. Estas reações podem ser melhores entendidas no **Esquema 1**. Pretende-se ainda, realizar estudos da melhor condição da obtenção da mesilação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT. E assim, as estruturas **VIII** e **IX** podem levar a síntese de novas estruturas apresentando mais uma subunidade que contenha calcogênio (selênio ou telúrio).

**Esquema 1 – Rota sintética geral para obtenção das moléculas alvo.**





## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção será apresentada uma breve revisão das principais características da classe de compostos presentes nesse trabalho de conclusão.

### 2.1 AZIDOTIMIDINA (AZT)

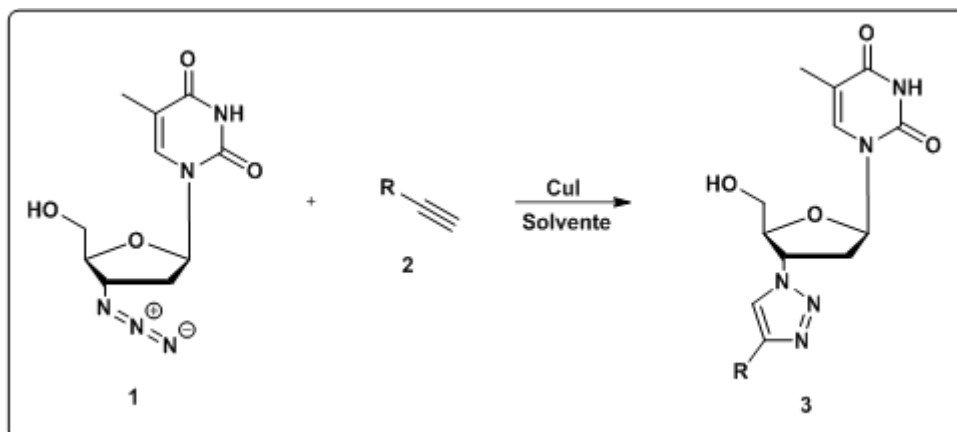
O AZT, também chamado de 3-azido-3-desoxitimidina ou zidovudina, sintetizado primeiramente por Horwitz da Fundação contra o Câncer de Michigan (HORWITZ et al., 1964). No ano 1986 o AZT é considerado o primeiro fármaco utilizado para o tratamento e como profilático do HIV/AIDS (WRIGHT, 1986).

Facilmente encontram-se estudos modificando a estrutura base da zidovudina, com intuito de melhorar sua atividade biológica. Uma transformação muito realizada é através da reação tipo *Click* na porção azida do AZT levando à formação de triazóis com grande potencial antiviral (SIRIVOLU et al., 2013).

#### 2.1.1 Formação de triazol a partir do AZT

Na formação do triazol **3** a partir do AZT **1** é necessário a presença do alcino terminal **2**, e um catalisador (**Esquema 2**). Nesta síntese tipo *Click* o catalisador mais comumente utilizado é o iodeto de cobre (CuI) (THI et al., 2015).

**Esquema 2** – Reação geral de obtenção de triazóis a partir do AZT.

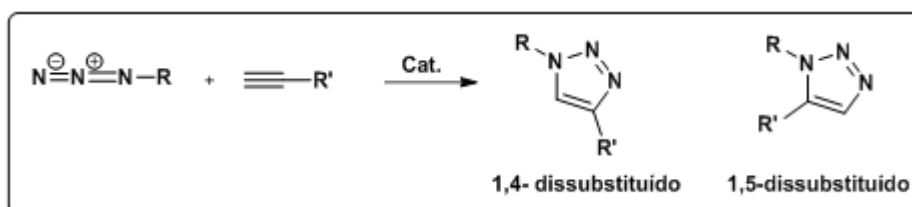


## 2.2 HETEROCICLO TRIAZOL

Triazóis são compostos nitrogenados de cinco membros que não são encontrados na natureza (OLIVEIRA et al., 2011) mas possuem vasta utilidade na química medicinal.

A maneira mais usada ultimamente para obtenção de 1,4-triazol (**Esquema 3**) é através da reação estudada por Medel (TORNØE et al., 2002) e Sharpless (ROSTOVTSEV et al., 2002). Os motivos que levam a estudar/sintetizar os triazóis são: as facilidades de obtenção de azidas e alcinos em laboratório, além do produto sintetizado apresentar uma estabilidade elevada e comportamento semelhante a de amidas encontradas na natureza (MELO et al., 2006).

**Esquema 3** – Reação geral para obtenção de heterociclos triazóis.



## 2.3 BENZOALCOGENAZÓIS

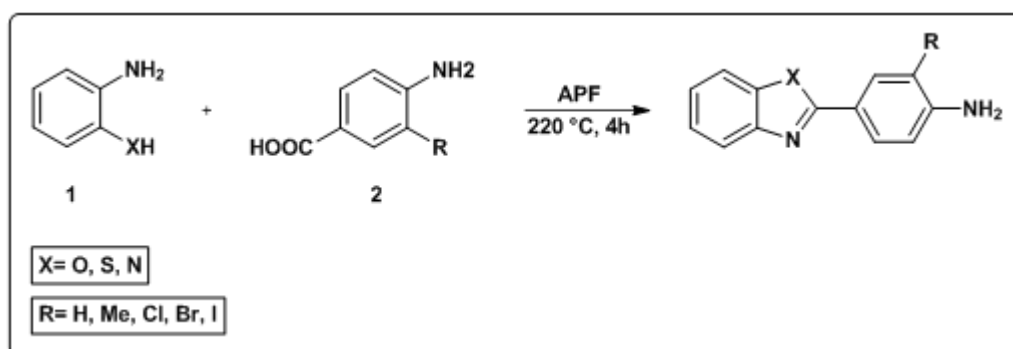
O heterociclo benzocalcogenazol apresenta na sua estrutura heteroátomos como o nitrogênio e os calcogênios oxigênio e enxofre, formando benzoxazol e benzotiazol, respectivamente.

Estes compostos possuem vastas e variadas utilizações nas indústrias de materiais, área agrícola, indústrias farmacêutica e medicinal (MADHAV et al., 2012; RADATZ et al., 2013). Os benzocalcogenazóis também apresentam grande deslocamento de Stokes, desta forma, a fluorescência é facilmente perceptível (GRASEL et al., 2015).

### 2.3.1 Síntese de benzocalcogenazóis

O método mais usado para obtenção dos benzocalcogenazóis é através da ciclocondensação de um ácido carboxílico **1**, com uma amina aromática *orto* substituída **2**, apresentando OH ou SH na sua composição (STEVENS et al., 1999). Além da utilização do ácido polifosfórico (APF), o qual apresenta função tanto de solvente como de catalisador reacional, como pode ser visto no **Esquema 4**.

**Esquema 4** – Esquema geral de formação de benzocalcogenazóis.



## 2.4 GRUPOS PROTETORES

Os grupos de proteção estão muito presentes na síntese orgânica e são usados quando não é possível a realização de uma reação quimiosseletiva (GREENER et al., 1999).

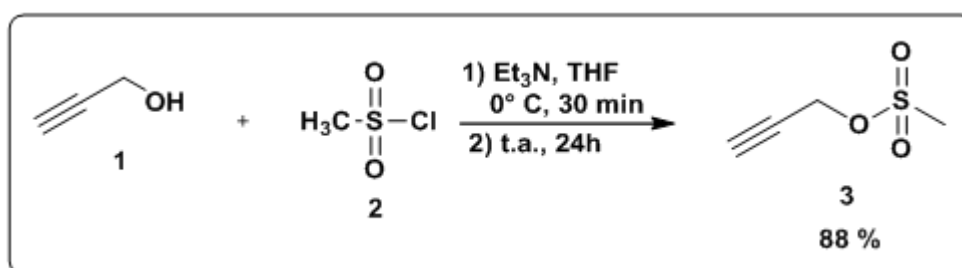
A sulfonilação é empregada em diversas áreas da síntese orgânica (YOSHIDA et al., 1999). É comumente utilizada na proteção de alcoóis, por tornar o grupo de saída (OMs) mais propício para a reação de substituição nucleofílica (KABALKA et al., 1986).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Síntese do metanosulfonato de prop-2-in-1-ila

Inicialmente, sintetizou-se o material de partida metanosulfonato de prop-2-in-1-ila **3** (GUIMARÃES et al., 2016). A formação deste produto ocorre através da mesilação do álcool propargílico **1**, mostrado no **Esquema 5**, assim obtendo um melhor grupo de saída se comparado com OH.

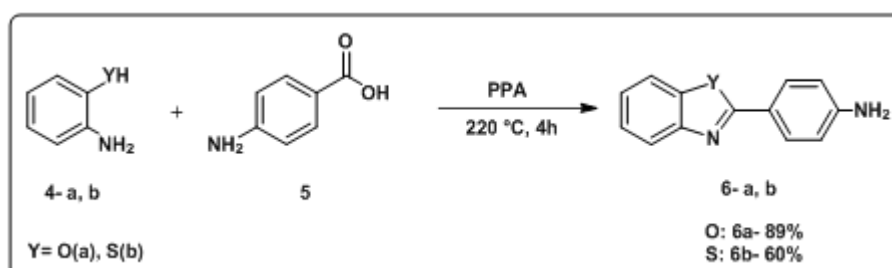
**Esquema 5** – Reação de síntese do metanosulfonato de prop-2-in-1-ila.



#### 3.2 Síntese dos 4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)anilina

As 4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)anilinas **6a-b** foram sintetizadas conforme a metodologia de Hajipoura e colaboradores. A reação de condensação entre os reagentes comerciais 2-aminofenol **4a** ou 2-aminotiol **4b** e ácido 4-aminobenzóico **5** em meio ácido levou à formação dos produtos **6a** ou **6b** com rendimentos bons (HAJIPOURA et al., 2015), sendo mostrado no **Esquema 6**.

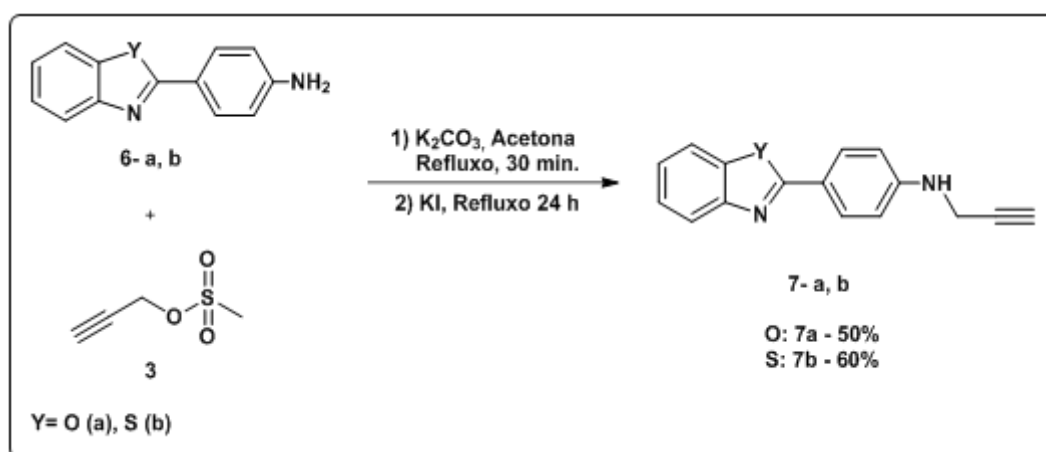
**Esquema 6** – Reação geral para obtenção dos benzocalcogenazóis.



### 3.3 Síntese dos 4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)anilina

Com os materiais de partida para esta reação já sintetizados, **3** e **6a-b**, iniciou-se a obtenção das 4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)anilina **7a-b** através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) (MARAČIĆ et al., 2015). A reação está demonstrada no **Esquema 7**. Os produtos **7a-b** foram diretamente utilizados para síntese dos 1,3- triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT.

**Esquema 7-** Reação geral da síntese das 4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)anilinas.

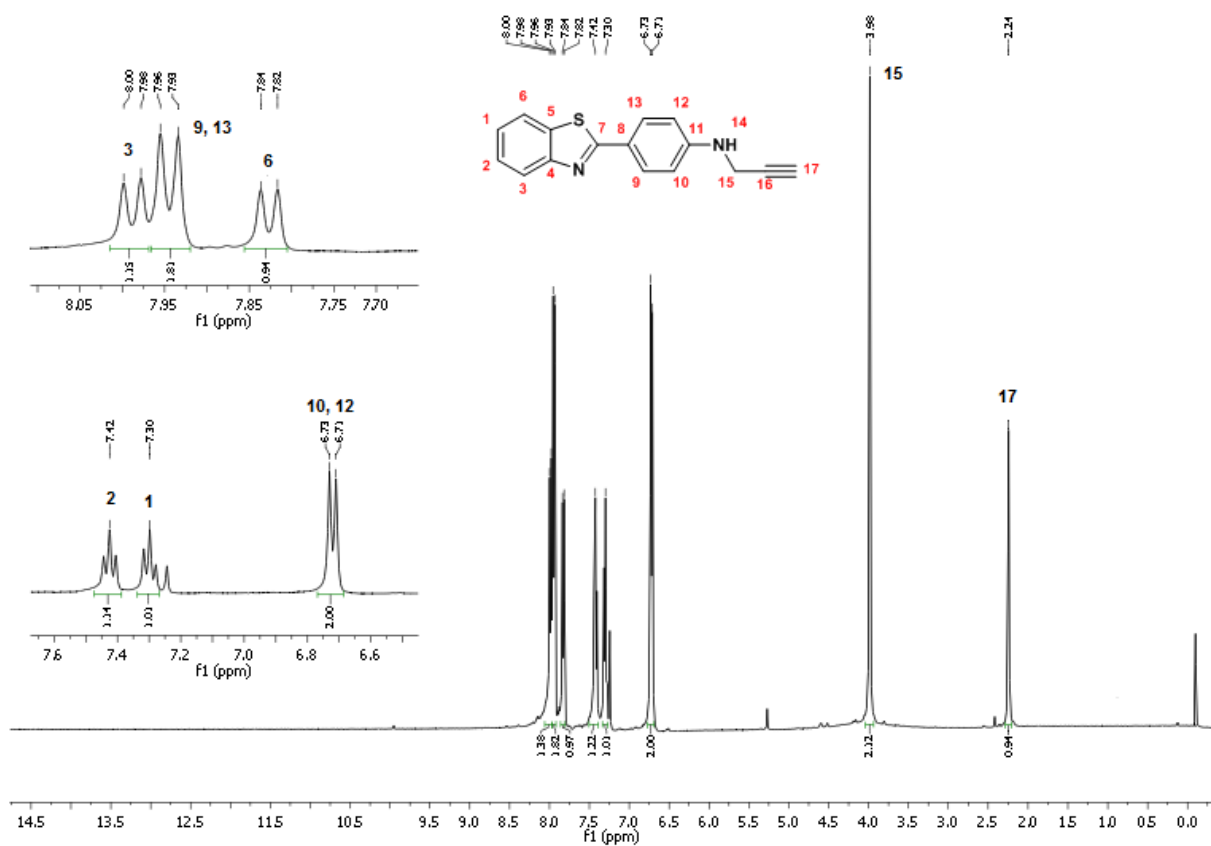


Os produtos obtidos foram confirmados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ( $^1H$ ) e Carbono ( $^{13}C$ ).

Como exemplo, será analisado os espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  do composto **7b**. A numeração proposta para estrutura foi escolhida de forma arbitrária.

Na **Figura 2** encontra-se espectro de RMN de  $^1H$  onde pode-se observar a presença de um duplete em 7,99 ppm referente ao hidrogênio (3) presente no anel aromático do heterociclo benzotiazol e em 7,95 ppm outro duplete equivalente a dois hidrogênios (9, 13) do anel benzênico. Na região compreendida como 7,85 ppm é possível observar um duplete referente ao hidrogênio (6) presente no anel aromático do heterociclo benzotiazol. Em 7,42 ppm e 7,30 ppm encontram-se dois tripletos

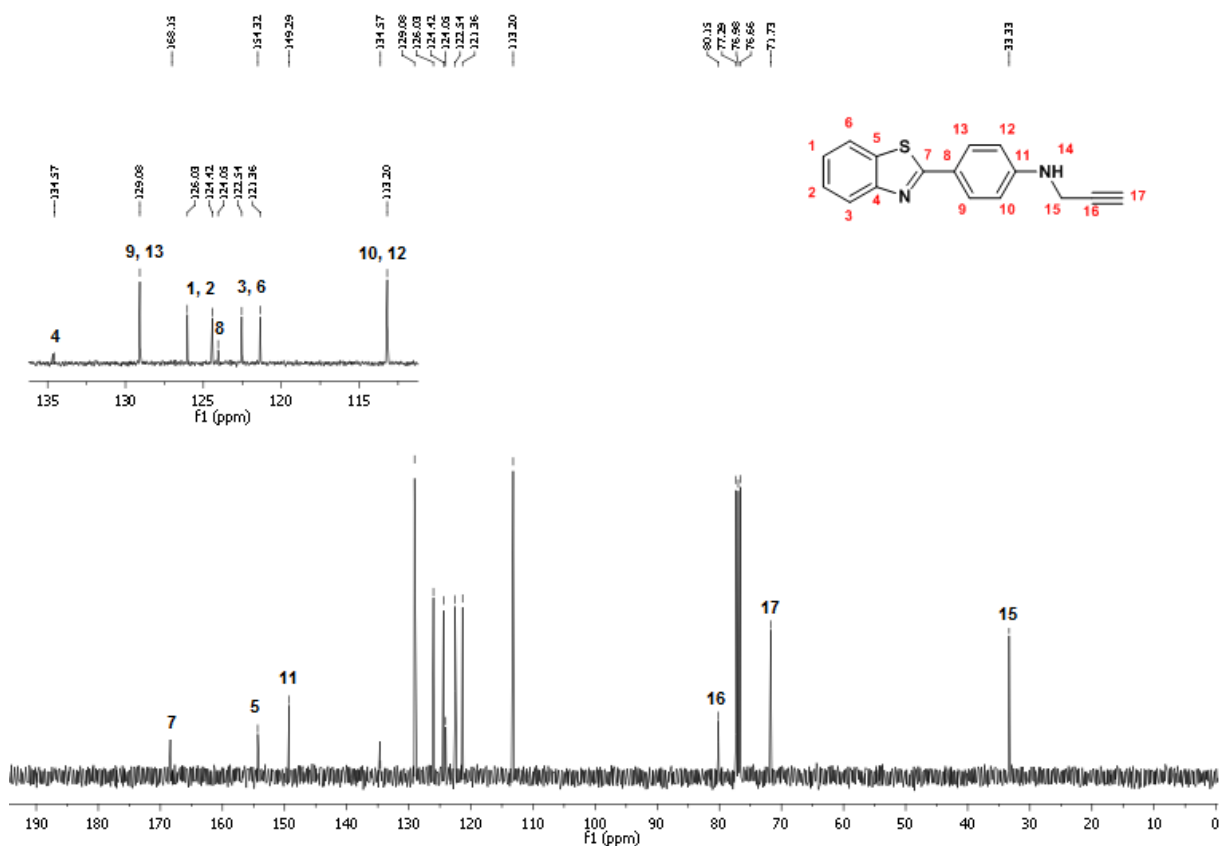
referentes aos hidrogênios (2 e 1, respectivamente) do anel aromático do heterociclo benzotiazol. Em 6,72 ppm observa-se a presença de um duplete pertencente a dois hidrogênios (10 e 12) do anel benzênico presente a estrutura. Na região de 3,98 ppm observa-se um simpleto referente a dois hidrogênios metilênicos (15) que estão ligados ao carbono  $sp^3$  do propino presente na molécula, já em 2,24 ppm encontra-se um simpleto referente ao hidrogênio (17) ligado ao carbono  $sp$  da porção propino deste composto.



**Figura 2** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 3**), consta a presença de 13 sinais, que indicam a presença de todos os carbonos da molécula. Os sinais dos carbonos nas regiões em 168,2 ppm (C-7) e 154,3 ppm (C-5), pertencem ao heterociclo benzotiazol. Em 149,3 ppm localiza-se o sinal do carbono (C-11) pertencente ao anel benzênico, já em 134,6 ppm encontra-se o carbono (C-4) referente do heterociclo benzotiazol. O sinal em 129,1 ppm é referente a dois carbonos (C-9 e C-

13) do anel benzênico, devido à intensidade deste sinal. Na região compreendida entre 126,0 ppm e 124,4 ppm observa-se dois carbonos (C-1 e C-2) referentes ao heterociclo benzotiazol. Em 124,1 ppm observa-se o sinal do carbono (C-8) do anel benzênico e em 122,5 ppm o carbono (C-3) referente ao heterociclo benzotiazol. Em 121,4 ppm encontra-se um sinal com grande intensidade, indicando a presença de dois carbonos (C-10 e C-12) pertencentes ao anel benzênico. Na região de 113,2 ppm observa-se o sinal referente ao carbono (C-6) do heterociclo benzotiazol. Na região de 80,2 ppm e 71,7 ppm observam-se os sinais dos carbonos *sp* (C-16 e C-17) da porção propino da molécula. Por fim, em 33,3 ppm observa-se o carbono *sp*<sup>3</sup> (C-15) do propino presente neste composto.



**Figura 3** – Espectro de RMN <sup>13</sup>C para o composto **7b** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

### 3.4 Síntese dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT

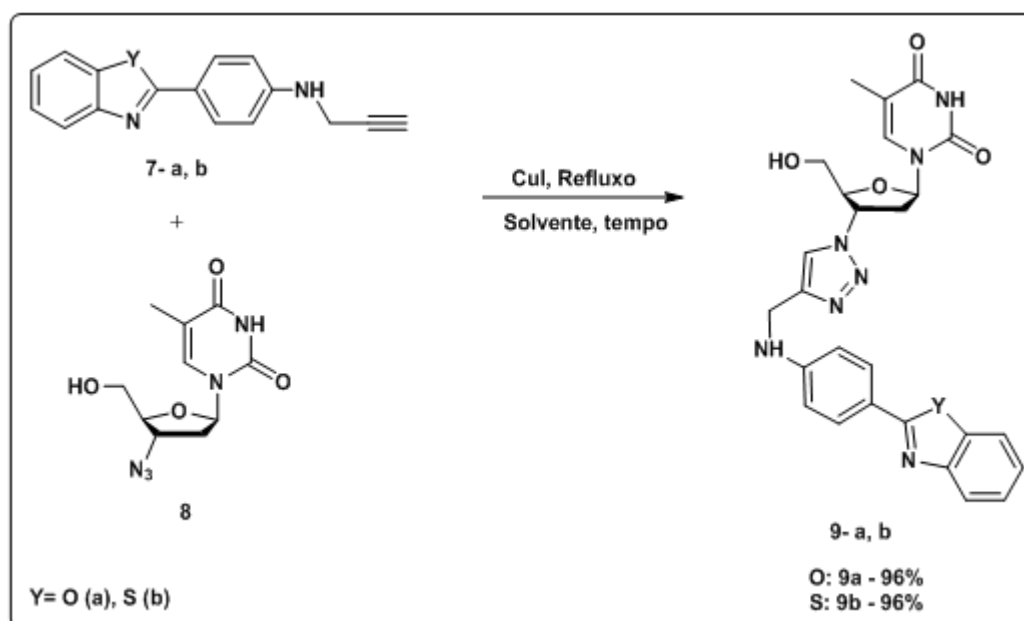


Para que os 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT fossem obtidos em bons rendimentos, realizaram-se estudos das condições mais adequadas para reação, otimizando as condições reacionais para obtenção da molécula-alvo.

### 3.4.1 Otimização das condições reacionais

Para a síntese dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT foram necessárias reações de otimização com os materiais de partida 4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)anilina **7a-b** e o AZT **8**. Nesta síntese foi necessária a presença de 5% mol de iodeto de cobre (CuI), sendo ele o catalisador da reação, solvente puro, ou a mistura deles, e temperatura de refluxo do(s) solvente(s) (TORNØE et al., 2002; SHAO et al., 2010). O **Esquema 8** demonstra a rota sintética obtenção dos 1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahidro-furan-2-il)-5-metil pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **9a-b**.

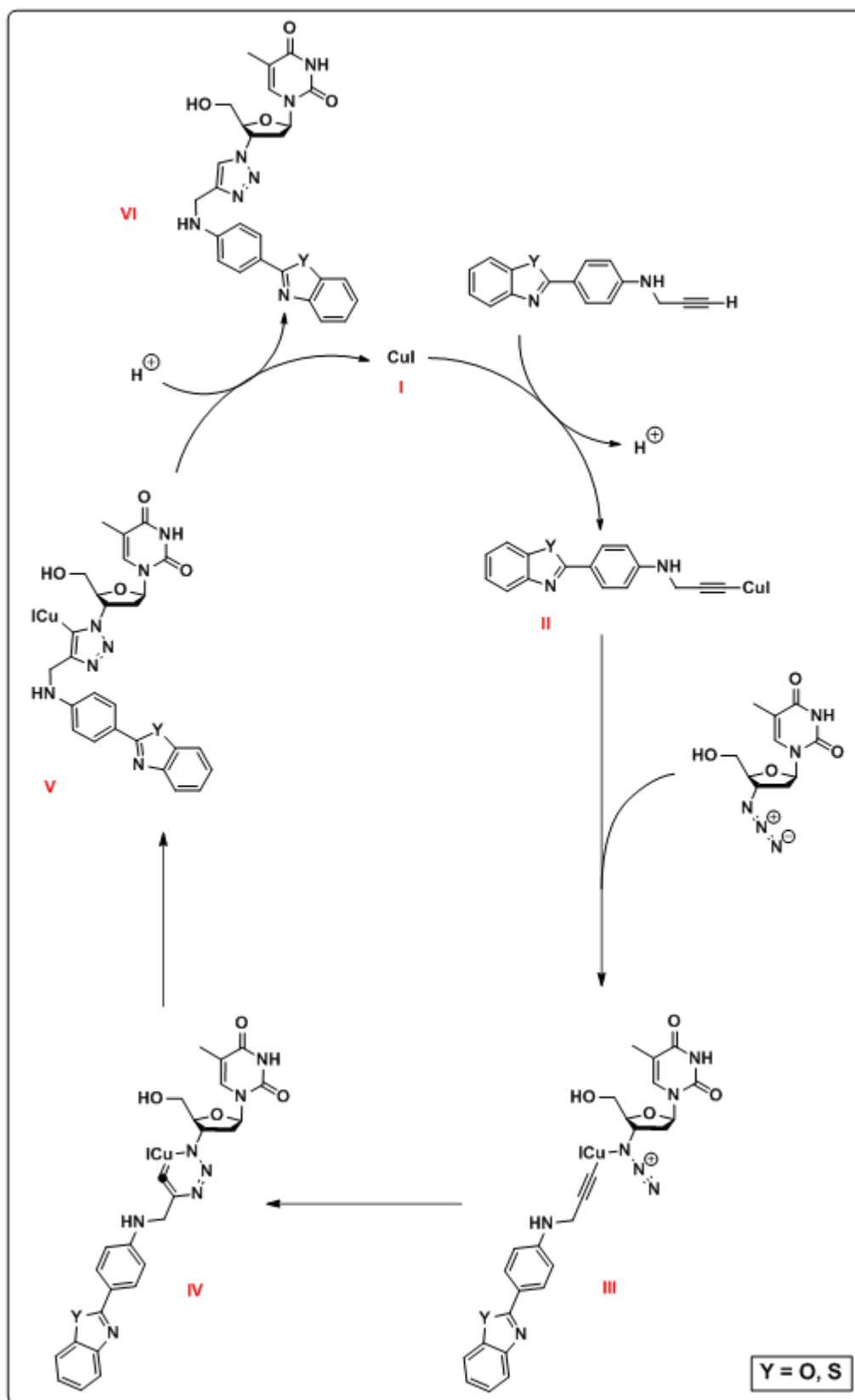
**Esquema 8** – Reação geral da síntese dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT.



No **Esquema 9** é possível analisar o mecanismo proposto, sendo este já descrito na literatura, para a reação de formação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT.

A complexação  $\pi$  através de uma adição oxidativa entre o **CuI** e o alcino terminal diminui o pKa do hidrogênio ligado ao carbono *sp* da tripla ligação, desse modo acontece a desprotonação sem necessitar de uma base (HIMO et al., 2005), levando a formação do acetileno de cobre **II**. Para formação do intermediário **III**, ocorre a coordenação entre o Cu e o nitrogênio mais nucleofílico da porção azida. A formação do metalociclo hexatrieno **IV** é discutida, pois há estudos propondo a ciclização com dois centros metálicos (PUNNA et al., 2005, ARAGÃO-LEONETI et al., 2010). O complexo de cobre triazol, triazolila de cobre **V**, é formado através da contração do anel. A formação dos produtos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT e regeneração do catalisador são dadas pela protonação da triazolila de cobre por meio do solvente utilizado na reação.

**Esquema 9** – Mecanismo geral para reação de formação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT.



Visando melhorar a condição reacional, estudou-se a influência do solvente nesta reação tipo *Click*.

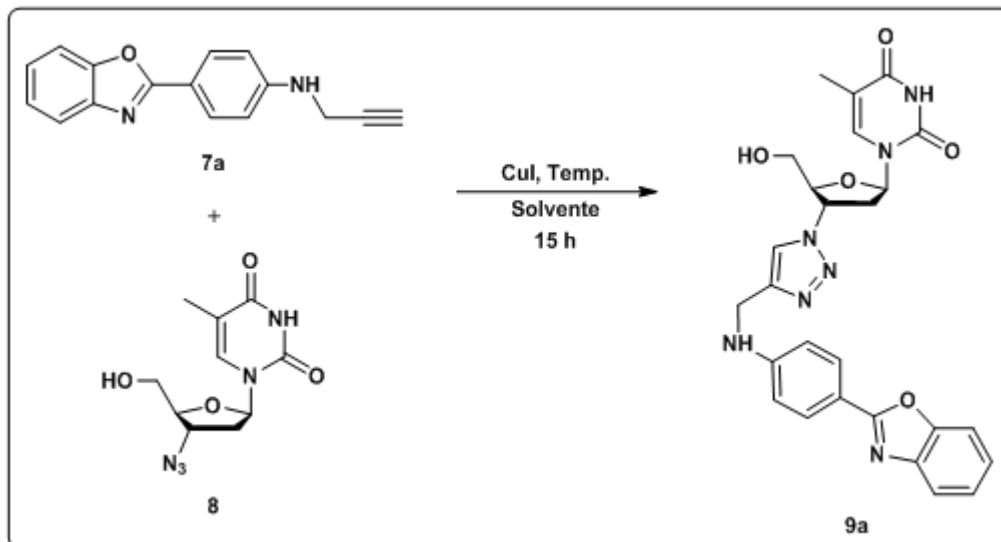
3.4.1.1 *Otimização do 1-((2R,4R,5S)-4-(4-(((4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahidro-furan-2-il)-5-metil pirimidina-2,4(1H,3H)-diona*

Para esta otimização, utilizou-se somente o benzoxazol na formação do triazol **9a** com o AZT (**Esquema 9**).

Inicialmente, foi avaliado qual o solvente mais apropriado para esta reação. Utilizaram-se diferentes solventes, sendo eles próticos, aprótico, polares e apolares (**Tabela 1**).

Desta forma, observou-se através dos dados da **Tabela 1** que os solventes com característica de serem polares próticos obtiveram rendimentos considerados bons, como por exemplo, a água com 72%, acetona com 70% e etanol obteve-se 84%. Embora, o *terc*-butanol, um solvente polar prótico volumoso, resultou em um rendimento baixo, obteve-se 34%. Já para o solvente apolar aprótico, o tolueno, obteve-se rendimento de 75%. No caso de misturas solventes o rendimento ficou em um faixa intermediária, quando comparado com os outros solventes otimizados, para etanol/água com 54% e para *terc*-butanol/água com 52%. Realizaram-se testes para essa reação tipo *Click* com etanol na temperatura ambiente e sem solvente e não se observou formação do produto. Assim, concluiu-se que o solvente mais adequado é o etanol, devido ao fato de ser o solvente onde se obteve maior rendimento, além de ser considerado um “solvente verde”. Esta característica pode ser atribuída para o etanol devido a não interferir na reação e muito menos na separação (REINHARDT et al., 2008), também não apresenta toxicidade entre outras especificações (GU et al., 2013).

**Esquema 10** – Síntese do 1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((4-(benzo[*d*]oxazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahydro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona.



**Tabela 1** – Otimização das condições reacionais.<sup>a</sup>

Reação	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	H <sub>2</sub> O	Refluxo	72
2	<i>tert</i> -butanol	Refluxo	32
3	<i>tert</i> -butanol/H <sub>2</sub> O	Refluxo	52
4	Acetona	Refluxo	70
5	Tolueno	Refluxo	75
6	Etanol	Refluxo	84
7	Etanol/H <sub>2</sub> O	Refluxo	54
8	Etanol	25	- <sup>c</sup>
9	-	100	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> As reações foram realizadas empregando-se: compostos **7a** (1,21 eq.) e **8** (0,48 mmol), CuI (5 mol%), solvente (2 mL) ou solventes (1:1, 2 mL).

<sup>b</sup> Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (etanol/diclorometano).

<sup>c</sup> Não foi observado formação do produto.

Com o melhor solvente, realizou-se a reação em tempos diferentes. Também foi variado o tempo reacional com o *terc*-butanol sendo o solvente, pois se trata de um solvente polar prótico como o etanol (**Tabela 2**).

**Tabela 2** – Otimização do tempo reacional.<sup>a</sup>

Reação	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	Etanol	Refluxo	24	91
2	Etanol	Refluxo	30	94
3	Etanol	Refluxo	40	96
4	Etanol	25	40	25
5	Etanol/H <sub>2</sub> O	Refluxo	40	64
6	<i>terc</i> -butanol	Refluxo	40	86

<sup>a</sup> As reações foram realizadas empregando-se: compostos **7a** (1,21 eq.) e **8** (0,48 mmol), CuI (5 mol%), solvente (2 mL) ou solventes (1:1, 2 mL).

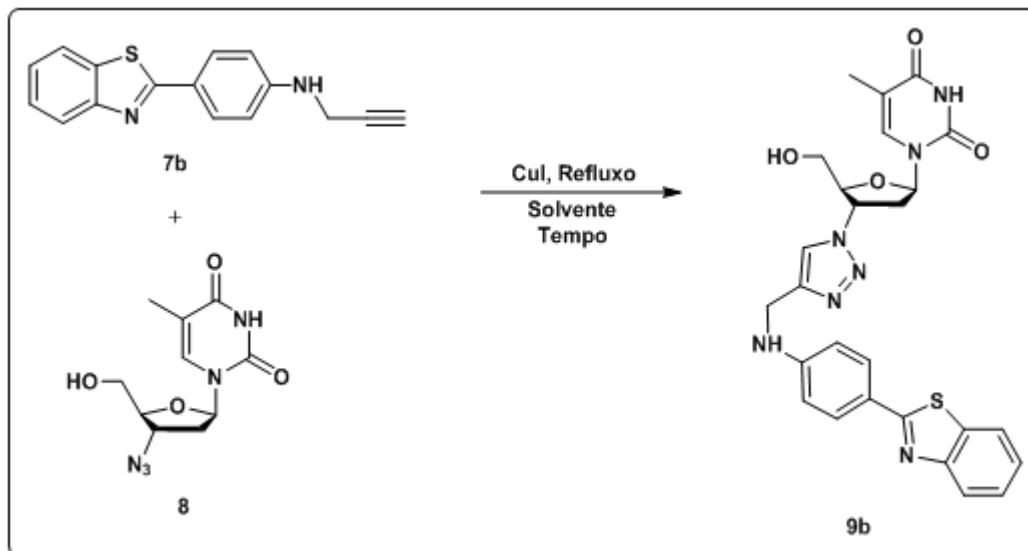
<sup>b</sup> Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (etanol/diclorometano).

Pode-se observar, pelos dados da **Tabela 2**, que quanto mais tempo de reação, maior o rendimento independente do solvente ou temperatura. Desta forma, foi confirmado também que o etanol é um solvente adequado para esta reação tipo *Click*.

#### 3.4.1.2 Otimização do 1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((4-(benzo[*d*]tiazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahidro-furan-2-il)-5-metil pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Com base na obtenção do composto **9a**, realizou-se também a otimização da reação tipo *Click* entre o benzotiazol e o AZT (**Esquema 10**). Não foram variados muitos solventes, somente os dois mais promissores. O estudo foi mais voltado à variação do tempo reacional (Tabela 3).

**Esquema 11** – Síntese do 1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((4-(benzo[*d*]tiazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahidro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona.



**Tabela 3** – Otimização das condições reacionais: tempo e solvente.<sup>a</sup>

Reação	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	<i>tert</i> -butanol	Refluxo	15	39
2	<i>tert</i> -butanol	Refluxo	30	80
3	<i>tert</i> -butanol	Refluxo	40	92
4	Etanol	Refluxo	15	76
5	Etanol	Refluxo	30	90
6	Etanol	Refluxo	40	96

<sup>a</sup> As reações foram realizadas empregando-se: compostos **7b** (1,21 eq.) e **8** (0,48 mmol), CuI (5 mol%), solvente (2 mL) ou solventes (1:1, 2 mL).

<sup>b</sup> Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (etanol/diclorometano).

Na **Tabela 3** é possível observar, que o aumento do tempo reacional proporciona a formação da molécula-alvo em um rendimento maior. Já com relação ao solvente, o etanol é o mais eficiente para a reação de formação do tiazol. Os

resultados encontrados na otimização da molécula **9b** não apresentaram tamanha diferença dos resultados encontrados para estrutura **9a**. Desta forma, a mudança de heteroátomos, oxigênio e enxofre, não leva a resultados discrepantes, no caso destas moléculas-alvo.

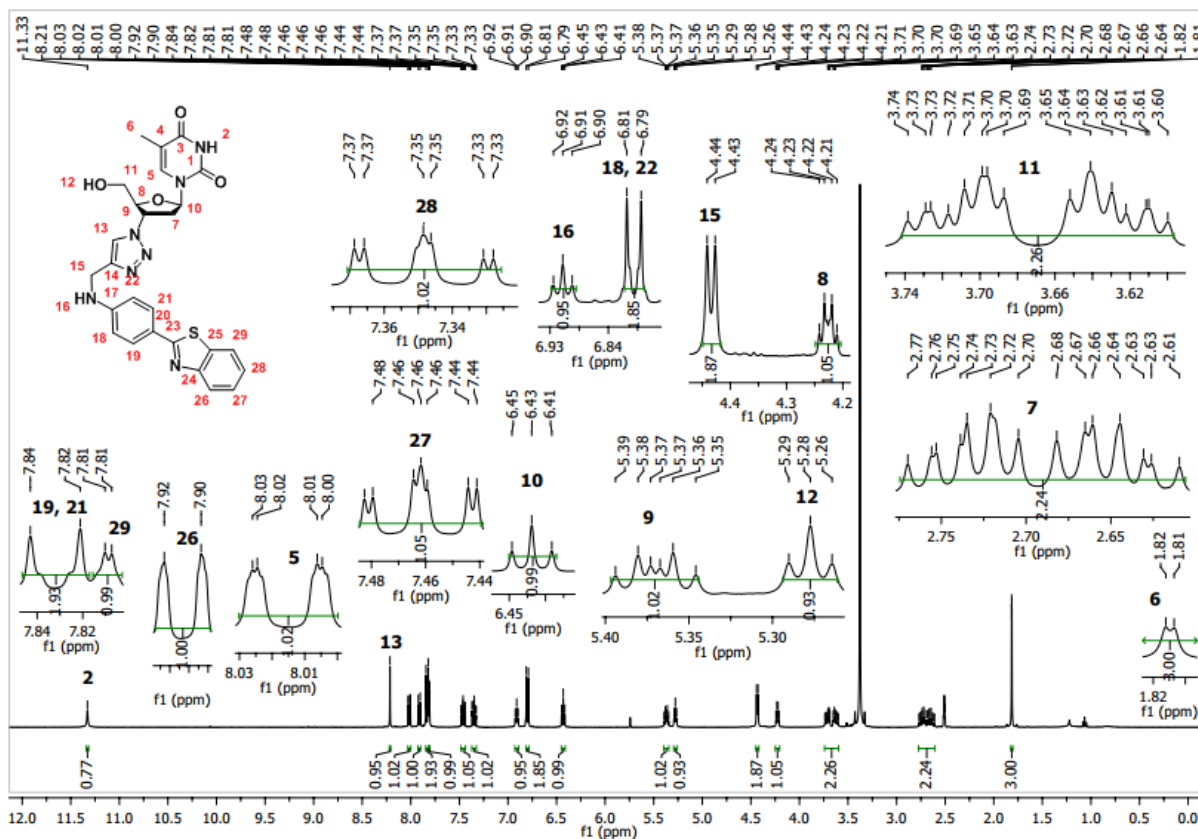
Todos os compostos sintetizados, **9a-b**, foram elucidados por técnicas espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Serão utilizados os espectros da molécula **9b**, como exemplo, para atribuição de sinais dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A numeração deste composto foi feita de forma arbitrária.

No espectro de  $^1\text{H}$  (**Figura 4**), nota-se a presença de um simpleto na região de 11,35 ppm referente ao hidrogênio (2) ligado ao nitrogênio. Em 8,21 ppm aparece outro simpleto do hidrogênio (13) referente ao triazol. Na região correspondente a 8,03-8,00 encontra-se um multipletto referente a um hidrogênio (5) do anel pirimidínico da porção do AZT. Em 7,91 ppm observa-se um dupletto referente a o hidrogênio (26) do anel aromático do heterociclo benzotiazol e em de 7,83 ppm tem um dupletto referente a dois hidrogênios (19 e 21) do anel benzênico. Em 7,81 ppm observa-se um dupletto referente a o hidrogênio (29) do anel aromático do heterociclo benzotiazol. Na região de 7,48-7,44 ppm encontra-se um multipletto referente ao hidrogênio (28) do anel aromático do heterociclo benzotiazol, já a região de 7,37-7,33 ppm apresenta um multipletto referente ao hidrogênio (27) do anel aromático do heterociclo benzotiazol. Em 6,91 ppm pode ser verificado um triplete referente ao hidrogênio (16) ligado ao nitrogênio. Um dupletto referente a dois hidrogênios (18 e 22) do anel benzênico foi observado em 6,80 ppm. O triplete em 6,43 ppm é referente ao hidrogênio (10) presente no AZT. Na região de 5,39-5,36 ppm encontra-se um multipletto referente ao hidrogênio (9) da porção do AZT. Em 5,27 ppm verifica-se um triplete referente ao hidrogênio (12) da hidroxila presente na porção do AZT, já em 4,44 ppm encontra-se um dupletto referente aos dois hidrogênios (15) do ao carbono  $sp^3$  ligado ao nitrogênio. O multipletto presente na região 4,24-4,21 ppm é referente ao hidrogênio (8) da porção do AZT. No caso do multipletto na região 3,74-3,60 ppm refere-se a dois hidrogênios (11) presente na porção do AZT, já na região 2,77-2,61 ppm encontra-se um multipletto referente a dois hidrogênios (7) do anel pirimidínico da porção do AZT. O último sinal deste



espectro, refere-se a um duplete de três hidrogênios (6) pertencente à metila do anel pirimidínico da porção do AZT, na região de 1,82 ppm.



**Figura 4** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **9b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400 MHz.

No espectro de  $^{13}\text{C}$ , **Figura 5**, é possível observar a presença de um sinal em 168,5 ppm referente ao carbono (C-3) do AZT. Na região de 164,2 ppm (C-24), 154,4 ppm (C-23) e 151,6 ppm (C-25) corresponde aos carbonos do heterociclo benzotiazol. Em 150,9 ppm observa-se o sinal referente ao carbono (C-1) presente na porção do AZT. No caso do sinal em 145,8 ppm referente ao carbono (C-17) do anel benzênico. O sinal que se encontra em 136,7 ppm trata-se do carbono (C-5) presente na porção do AZT. Em 134,3 ppm está o carbono (C-14) do triazol, já em 129,1 ppm refere-se aos carbonos (C-19 e C-21) do anel benzênico. Na região de 126,7 ppm (C-27) e 124,9 ppm (C-28) são referentes aos carbonos do heterociclo benzotiazol. O sinal em 123,1 ppm está relacionado ao carbono (C-13) do triazol. Em 122,4 ppm verifica-se o sinal referente ao carbono (C-26) do benzotiazol, já em

122,3 ppm refere-se ao carbono (C-20) do anel benzênico. O carbono (C-4) da porção do AZT se localiza em 121,1 ppm. O sinal em 112,7 ppm refere-se aos dois carbonos (C-18 e C-22) do anel benzênico. No caso do sinal em 110,1 ppm é referente ao carbono (C-29) do heterociclo benzotiazol. Na região de 85,0 ppm (C-10) e 84,4 ppm (C-8) estão os sinais dos carbonos presente na porção do AZT. O sinal em 61,3 ppm é referente ao carbono  $sp^3$  (C-15) ligado ao nitrogênio. Nas regiões de 59,7 ppm (C-9), 38,6 ppm (C-7) 37,6 ppm (C-11) e 12,7 ppm são referentes aos carbonos presentes na porção do AZT.

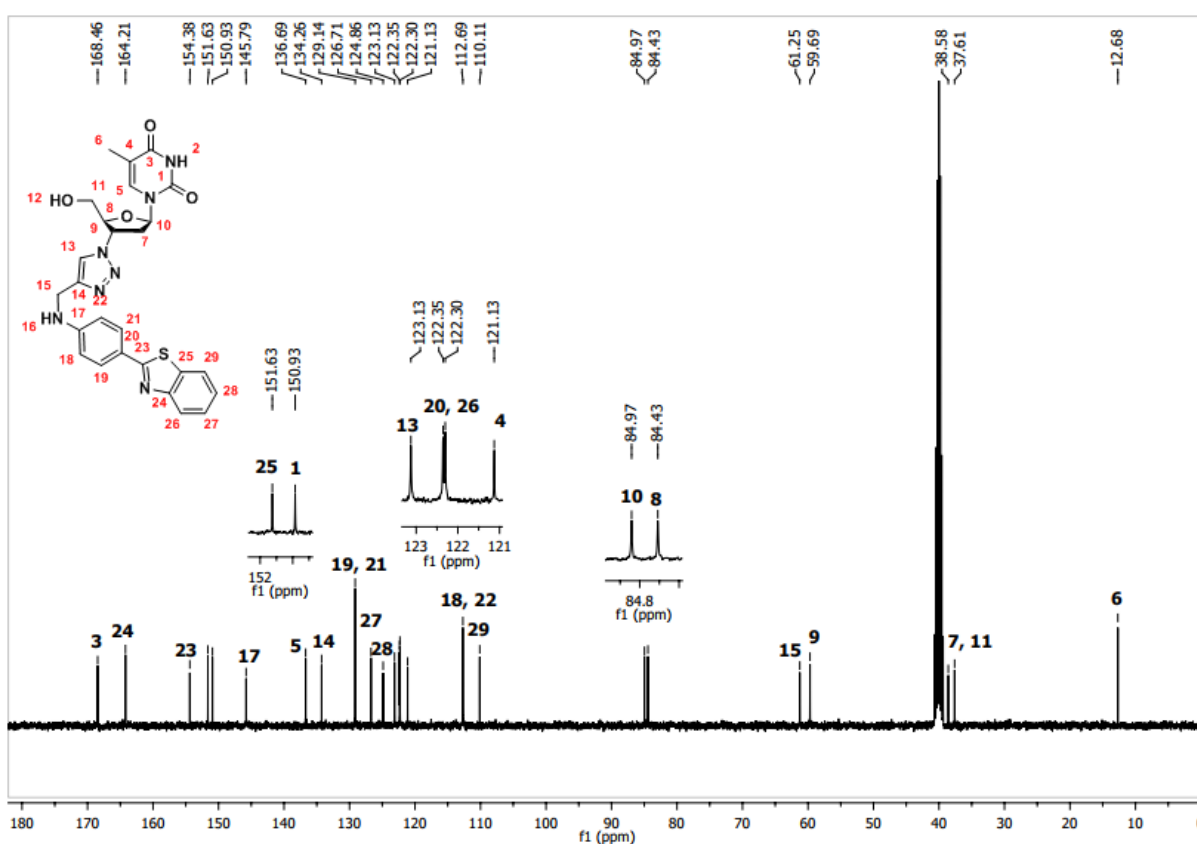


Figura 5 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **9b** em DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

### 3.5 Proteção dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT

Esta etapa reacional refere-se a uma substituição nucleofílica entre os grupos protetores e o hidrogênio da hidroxila (OH) presente na estrutura base do AZT. Desta forma, a molécula-alvo apresentará um bom grupo abandonador na sua estrutura.

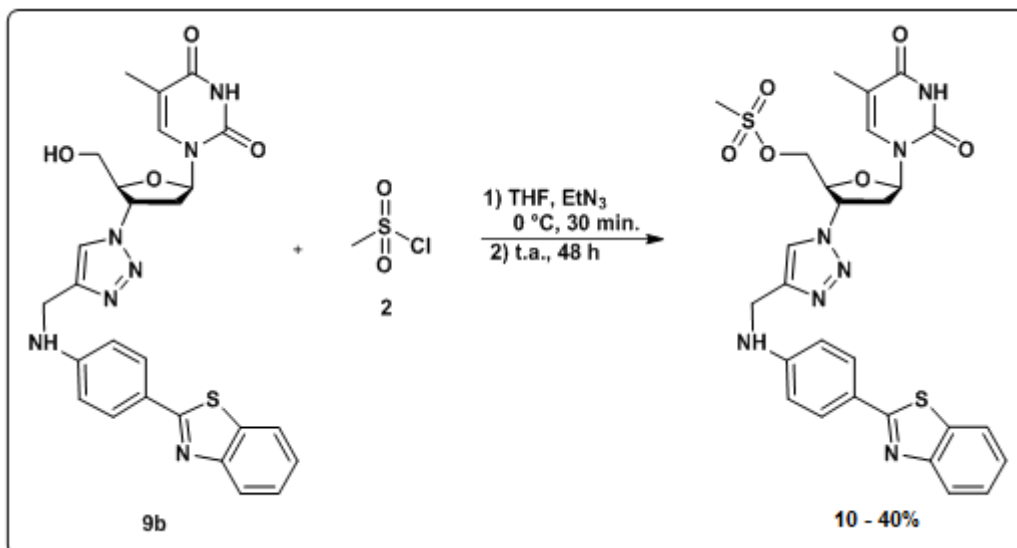
#### 3.5.1 Síntese dos metanossulfonato de ((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-(((4-(benzo[*d*]tiazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro pirimidin-1(2*H*)-il)tetrahidrofuran-2-il)metila (10)

Na mesilação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT seguiu-se a metodologia de Souza e colaboradores. Para a síntese, utilizou-se cloreto de mesila **2** e os 1,3-triazol-1,4-dissubstituído derivado do AZT **9b** num meio básico de trietilamina, **Esquema 11**.

Porém, após muitas tentativas, não se conseguiu purificar adequadamente o produto, pois analisando por cromatografia em camada delgada (CCD) foi notada a presença de outras manchas que possuíam o fator de retenção (*R<sub>f</sub>*) muito próximo do produto desejado. Não foi possível concluir-se estas outras manchas eram formação de outras moléculas, intermediário reacional ou até mesmo a decomposição da molécula alvo.

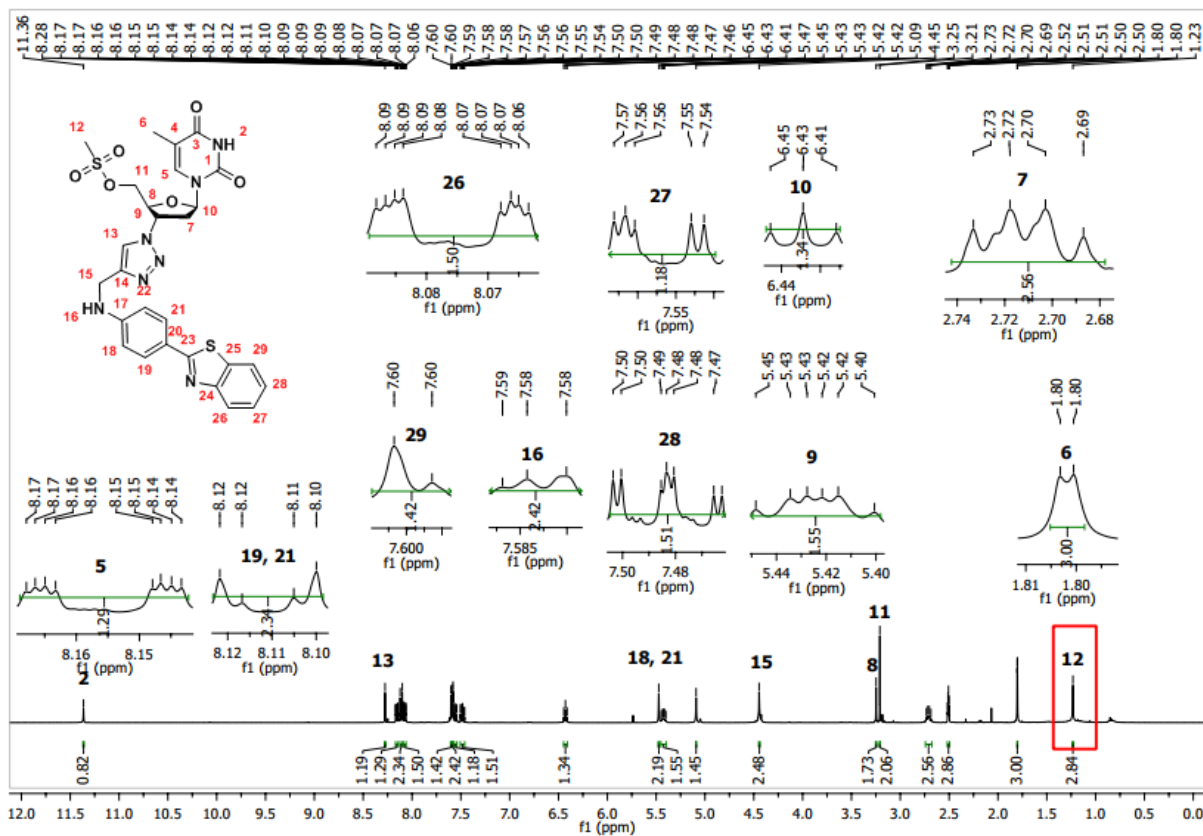
Devido à formação de subprodutos, variou-se o tempo reacional. A reação permaneceu no tempo de 20 min, 24h e 48h, onde não foi observada mudança. Essa proximidade de *R<sub>f</sub>* interferiu diretamente no rendimento reacional. Visto a dificuldade na obtenção do produto foi proposta uma rota sintética diferente. Onde primeiramente o AZT foi mesilado para assim realizar a reação tipo *Click*, utilizando as metodologias já citadas (GUIMARÃES et al., 2016; TORNØE et al., 2002; SHAO et al., 2010), porem o problema persistiu.

**Esquema 12** – Reação geral da mesilação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT.



A estrutura obtida foi confirmada por espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Neste espectro de RMN <sup>1</sup>H (**Figura 6**), do composto **10**, quando comparado com o espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **9b** é possível observar o desaparecimento do sinal em 5,27 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila presente no AZT e o surgimento de um sinal na região de 1,23 ppm pertencente a três hidrogênios (12) da metila do grupamento mesila.



**Figura 6** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **10** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400 MHz.

Para o espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 7**), do composto **10** quando comparado com o  $^{13}\text{C}$  do composto **9b** pode-se observar o surgimento de um sinal na região 42,8 ppm referente ao carbono (C-12) presente no grupamento mesila.

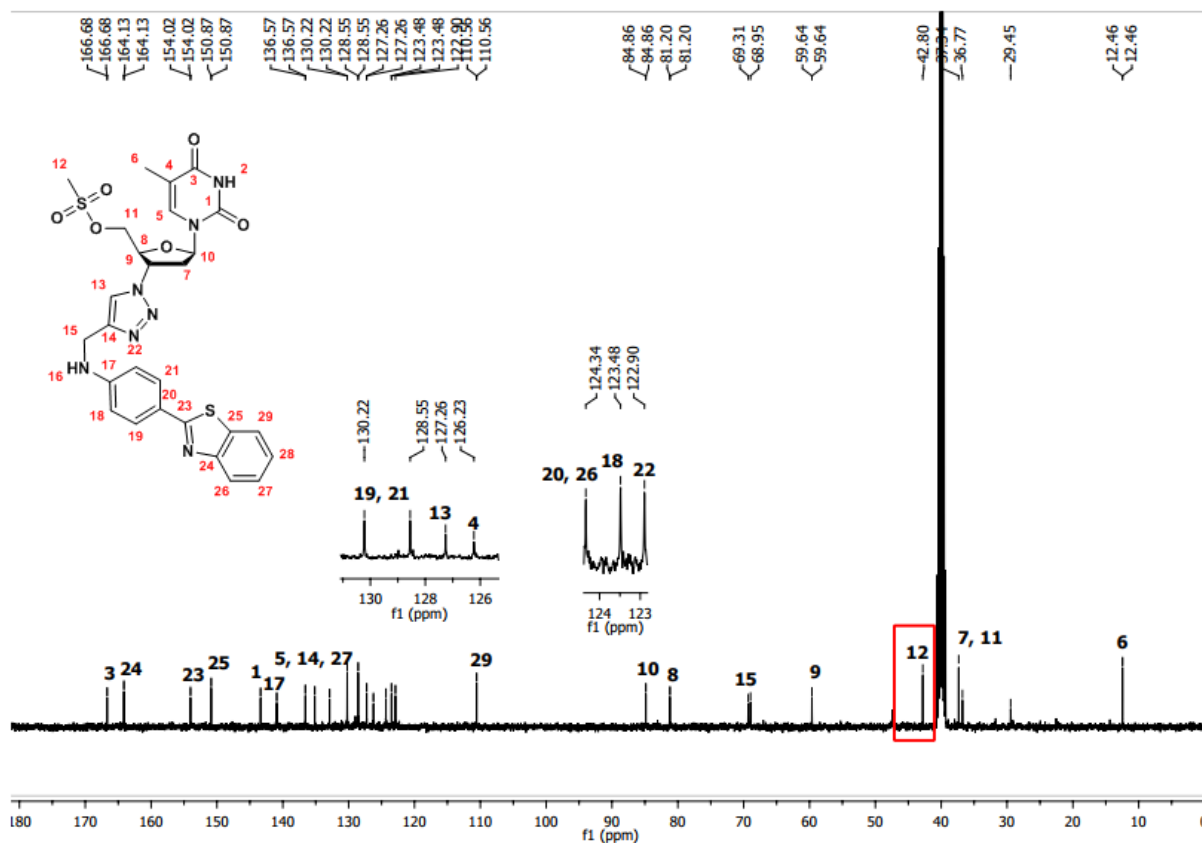


Figura 7–Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **10** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100 MHz.

Após as análises dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , do composto **10** em comparação com o composto **9b**, pode-se afirmar que a proteção com o grupo mesila resultou na molécula esperada.

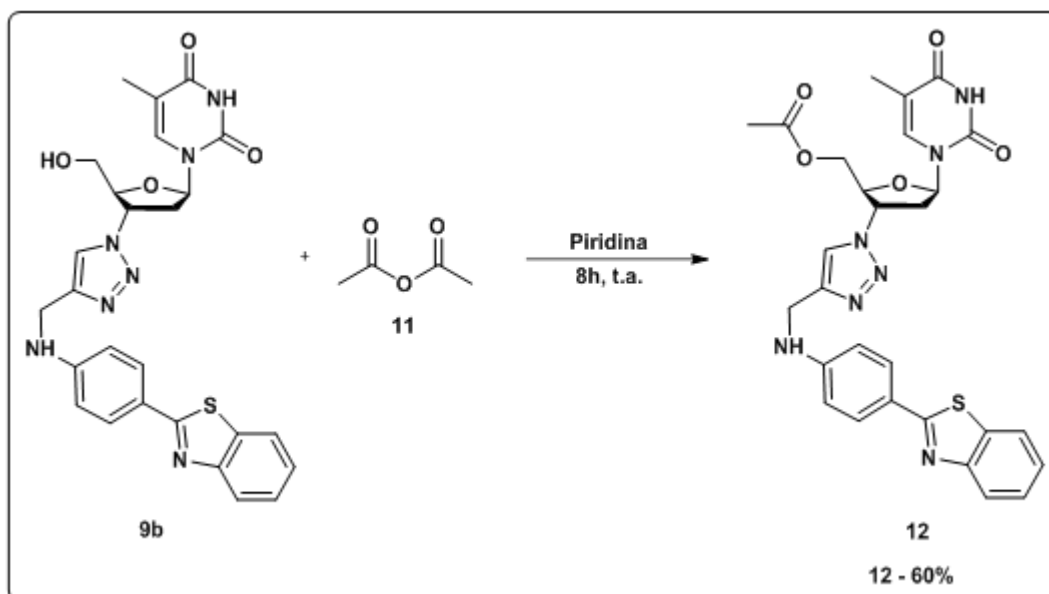
### 3.5.2 Síntese da acetilação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT

A síntese do acetato ((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-(((4-(benzo[*d*]tiazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahydrofuran-2-il)metil **12** foi adaptada da metodologia já descrita por Vernekar e colaboradores.

Para obtenção da molécula alvo **12** foi solubilizado o composto **9b** em 1,0 mL de piridina, após acrescentou-se o anidrido acético **11** e deixou-se agitando em

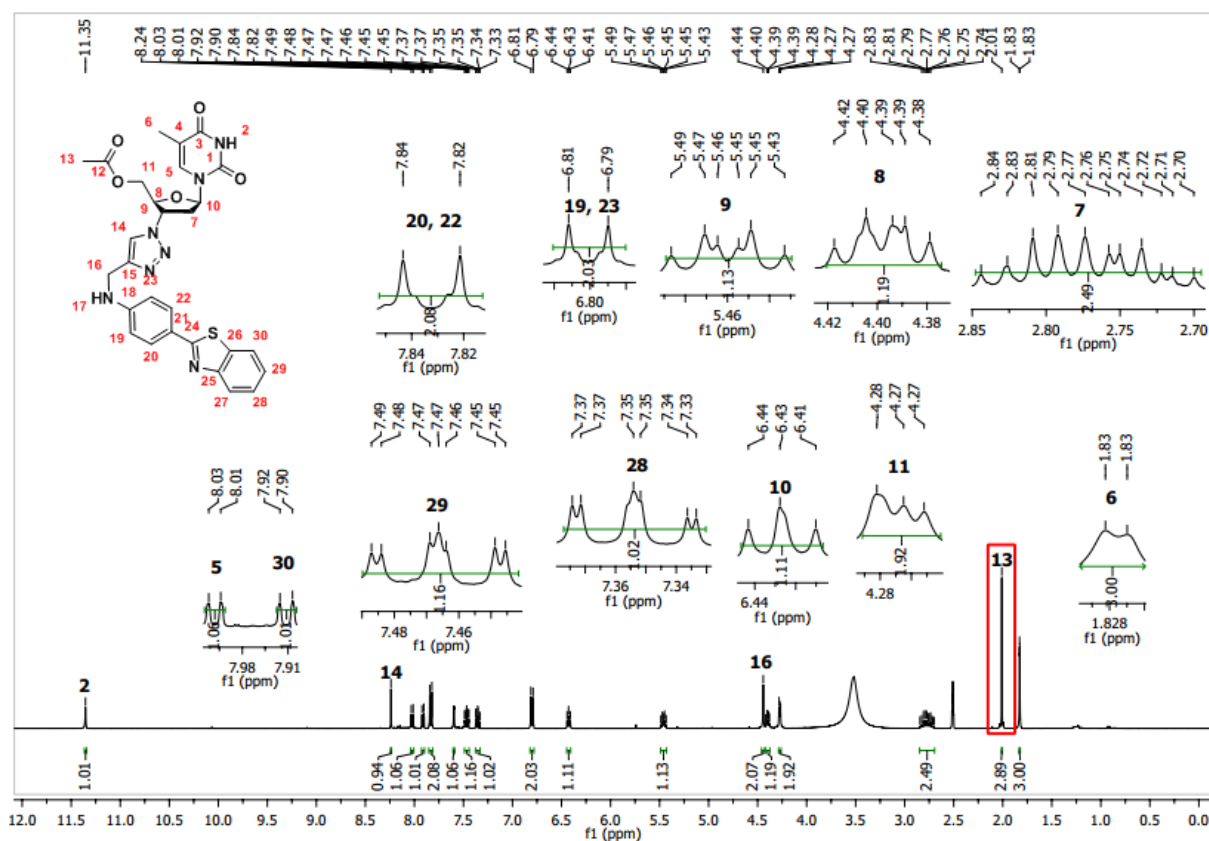
temperatura ambiente por 8 h, como pode ser observado no **Esquema 12**. A reação foi acompanhada por CCD e ao final do tempo reacional, notou-se o consumo total do material de partida. Desta forma, removeu-se a piridina lavando o sólido obtido com hexano.

**Esquema 13** – Reação de acetilação dos 1,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT.



A molécula obtida foi caracterizada por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 8**), do composto **12** é possível observar um sinal na região de 2,01 ppm referente a três hidrogênios (13) provenientes da metila do grupo protetor inserido através da reação de acetilação do composto **9b**. Os outros sinais do espectro podem ser comparados com o espectro da molécula **9b**.



**Figura 8** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **12** em DMSO- $\text{d}_6$  a 400 MHz.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 9**) do composto **12** foi comparado com o da estrutura **9b** e observou-se a presença dos mesmos sinais em um deslocamento semelhante. Também se observou dois outros sinais, indicando que a proteção com o anidrido acético de fato ocorreu. Um destes sinais aparece na região 164,2 ppm sendo referente ao carbono (C-12) carbonílico proveniente do grupo protetor, já o outro sinal encontra-se em 20,9 ppm referente ao carbono (C-13) da metila presente no grupo protetor empregado na reação para formar este composto, sendo ele o anidrido acético.



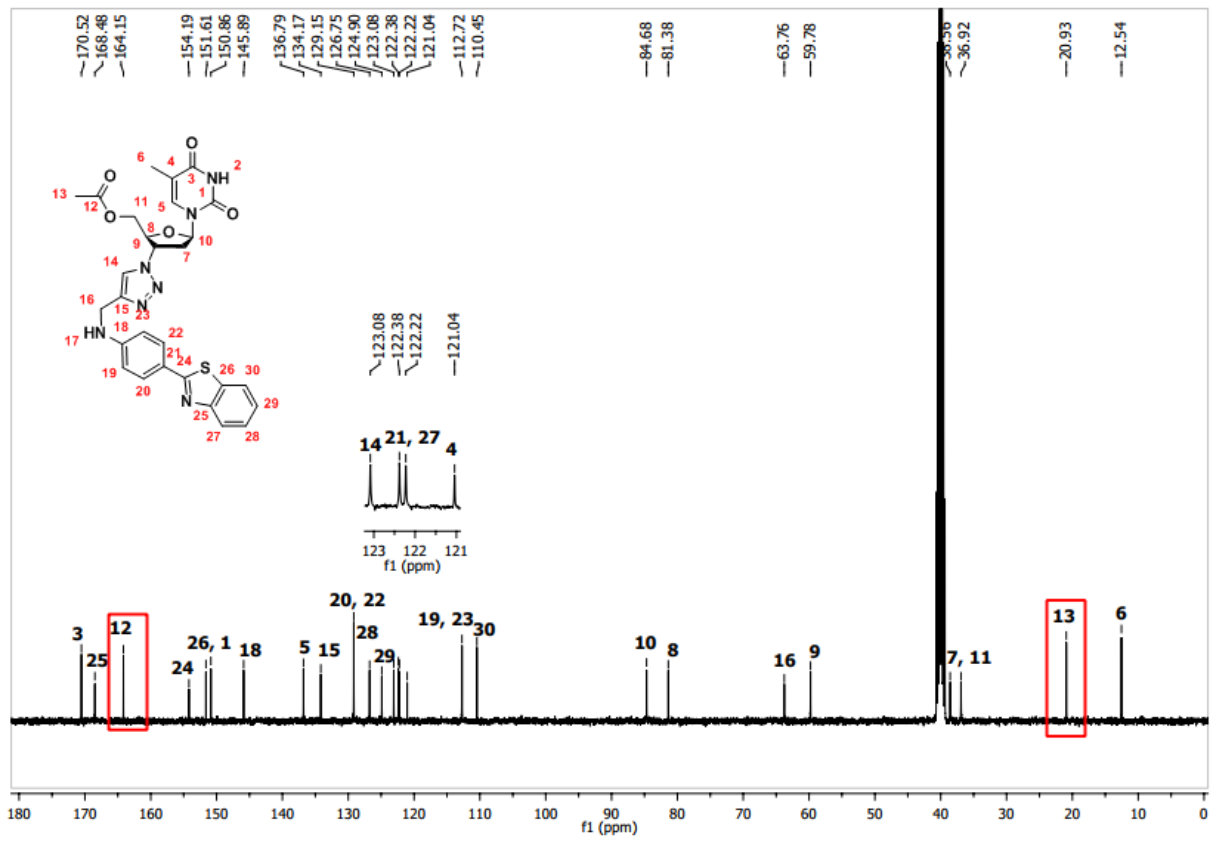


Figura 9 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto 12 em DMSO- $\text{d}_6$  a 100 MHz.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Desta forma, observa-se que é possível sintetizar compostos inéditos contendo o nucleosídeo AZT e um benzocalcogenazol. As estruturas moleculares dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT e dos 1,3-benzocalcogenazóis-2-arilsubstituídos foram comprovadas por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e ponto de fusão.

Em estudos futuros, poderão ser estudadas melhores formas para realizar a mesilação dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do AZT e de 1,3-benzocalcogenazóis-2-arilsubstituídos ou um método mais adequado para purificação. Através da utilização de grupos protetores nestas estruturas, será possível a obtenção de novas e variadas estruturas, assim aumentando a quantidade de exemplos, tais como a substituição dos grupos protetores por organocalcogênios. No caso, das estruturas sintetizadas neste trabalho estão sendo realizados estudos do seu potencial biológico, principalmente com relação à sua atividade antioxidante.

## **5. PARTE EXPERIMENTAL**

### **5.1 MATERIAS E MÉTODOS**

Este capítulo trata sobre os procedimentos realizados para obtenção dos produtos sintetizados no presente trabalho.

#### **5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III HD, que opera na frequência de 400 MHz para Hidrogênio e 100 MHz para Carbono (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , e  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Entre parênteses a multiplicidade (s= simpleto, d= duplete, t= tripleto, q= quarteto, m= multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa, e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### **5.1.2 Ponto de fusão**

Os valores de ponto de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho MQAPF-301 (Departamento de Química – UFSM).

#### **5.1.3 Rota-evaporador**

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph WB 2000;
- Rota-evaporador IKA RV 10 digital;

#### 5.1.4 Solventes e reagentes

Antes da utilização os solventes foram purificados, conforme técnicas usuais (PERRIN, 1996). Os reagentes comerciais também passaram pelo processo de purificação, quando se fazia necessário.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Os métodos de revelação utilizados foram: cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

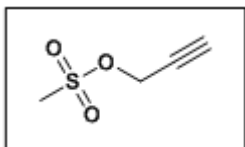
Para purificação dos produtos utilizou-se cromatografia em coluna, o material necessário foi uma coluna de vidro, sílica-gel (230-400 *mesh*– MERCK), e como eluente, uma mistura apropriada de solventes.

## 5.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 5.2.1 Procedimento para mesilação do álcool propargílico (3)

Em um balão de duas bocas de 100mL, munido de agitação magnética, sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 5 mmols (0,28g, 0,29mL) de álcool propargílico e 15mL de tetrahidrofurano, resfriou-se a solução até 0 °C. Após atingir a temperatura desejada, foram adicionados lentamente a trietilamina (12 mmols) e o cloreto de mesila (10 mmols). Depois de 30 minutos retornou-se à temperatura ambiente e deixou-se reagindo por 24 horas. Extraiu-se a reação com acetato de etila, água e solução saturada de cloreto de sódio, não sendo necessária a previa purificação.

### Prop-2-in-1-il metanossulfonato 3



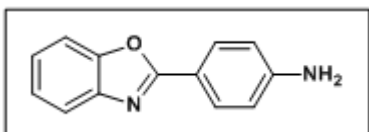
**Rendimento:** 88%

**Característica física:** Líquido amarelo claro

### 5.2.2 Procedimento para síntese dos 4-(benzo[d]oxazol-2-il)anilina e 4-(benzo[d]tiazol-2-il)anilina (6a, 6b)

Em um balão de duas bocas de 250 mL, munido de condensador de refluxo, foi adicionado 53g solução de ácido polifosfórico 85% (APF) e 53 mmol de 2-aminofenol ou 2-aminotiofenol. Em seguida adicionou-se 53 mmol (7,26g) de ácido 4-aminobenzóico e deixou-se a mistura reacional agitando por 8 horas na temperatura de 220 °C. A reação foi resfriada, após foi acrescentada uma solução aquosa de carbonato de sódio (10%). O sólido obtido foi filtrado a vácuo e lavado com água, não sendo necessária a previa purificação.

#### 4-(benzo[d]oxazol-2-il)anilina 6a



**Rendimento:** 80%

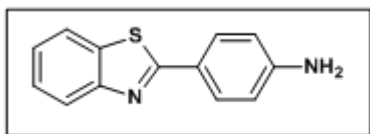
**Características físicas:** sólido marrom

**Ponto de fusão:** 165-167 °C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,72 – 7,67 (m, 1H); 7,53 – 7,49 (m, 1H); 7,32 – 7,25 (m, 2H); 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,03 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm):** 164,0; 150,8; 149,8; 142,7; 129,6; 124,4; 124,3; 119,5; 117,2; 114,8; 110,3.

#### 4-(benzo[d]tiazol-2-il)anilina 6b



**Rendimento:** 90%

**Características físicas:** sólido verde

**Ponto de fusão:** 141-143 °C

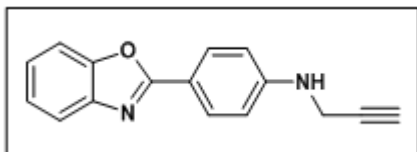
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 7,73–7,69 (m, 2H); 7,61–7,57 (m, 2H); 7,37–7,48 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm):** 156,7; 150,1; 144,3; 135,7; 131,9; 128,4; 128,1; 127,8; 126,3; 125,9; 121,2.

#### 5.2.3 Procedimento para síntese dos 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)anilina e 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)anilina (7a, 7b)

Em um balão reacional de 250mL foram dissolvidos 4 mmols de 4-(benzo[d]oxazol-2-il)anilina ou 4-(benzo[d]tiazol-2-il)anilina, acrescentou-se 5,3 eq (21,2 mmols, 2,29g) de carbonato de potássio e 60mL de acetona anidra. A mistura reacional foi refluxada por 30 minutos. Após este período foi adicionado 0,5 eq (2 mmols, 0,33g) de iodeto de potássio e 1,6 eq (6,4 mmol, 0,89g) de prop-2-in-1-il metanosulfonato. Deixou-se reagindo por 24h na temperatura de ebulição do solvente. Ao término deste período filtrou-se a vácuo e o produto foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica, sendo utilizado acetato de etila e hexano (15:85) como eluentes.

#### 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)anilina 7a



**Rendimento:** 50%.

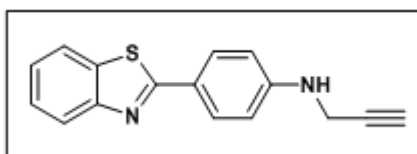
**Características físicas:** Sólido amarelo.

**Ponto de fusão:** 154-156 °C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,11 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H); 7,72-7,70 (m, 1H); 7,53-7,51 (m, 1H); 7,33-7,28 (m, 2H); 6,76 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H); 4,00 (d, *J* = 2,45 Hz, 2H); 2,26 (t, *J* = 2,45 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm):** 163,7; 150,4; 149,6; 142,0; 129,3; 124,3; 124,2; 119,1; 116,5; 113,0; 110,2; 80,0; 71,8; 33,0.

#### 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)anilina 7b



**Rendimento:** 60%.

**Características físicas:** Sólido amarelo.

**Ponto de fusão:** 147-149°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 7,99 (d, 1H, *J* = 8,192 Hz); 7,95 (d, 2H, *J* = 8,436 Hz); 7,83 (d, 1H, *J* = 7,95 Hz); 7,42 (t, 1H, *J*<sup>1</sup> = 7,823 Hz, *J*<sup>2</sup> = 7,458 Hz); 7,30 (t, 1H, *J*<sup>1</sup> = 7,580 Hz, *J*<sup>2</sup> = 7,458 Hz); 6,72 (d, 2H, *J* = 8,314 Hz); 3,98 (s, 2H); 2,24 (s, 1H).

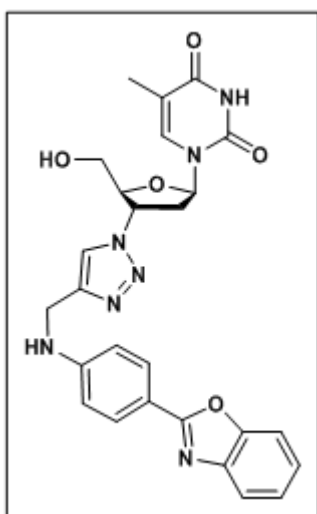
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm):** 168,2; 154,3; 149,3; 134,6; 129,1; 126,0; 124,4; 124,0; 122,5; 121,4; 113,2; 80,2; 71,7; 33,3.

#### 5.2.4 Procedimento para síntese dos 1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahydro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (9a, 9b)

Em um tubo de ensaio munido de agitação magnética, foi adicionado 1,21 eq de 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)anilina ou 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-*N*-(prop-

2-in-1-il)anilina e o 0,48 mmols de AZT. Logo em seguida, acrescentou-se 5 mol% do catalisador, iodeto de cobre, com 8 mL de álcool etílico. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando etanol e diclorometano (5:95) como eluentes.

**1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((4-(benzo[*d*]oxazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahidro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona 9a**



**Rendimento:** 96%

**Características físicas:** Sólido branco

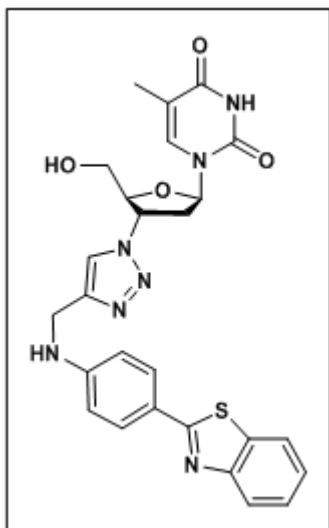
**Ponto de fusão:** 255,3-257,8 °C

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ (ppm):** 11,35 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,68-7,66 (m, 2H); 7,34-7,31 (m, 2H); 7,01 (t, *J* = 7,01 Hz, 1H); 6,83 (d, *J* = 6,83 Hz, 2H); 6,43 (t, *J* = 6,43 Hz, 1H); 5,39-5,34 (m, 1H); 5,30 (t, *J* = 5,30 Hz, 1H); 4,44 (d, *J* = 4,44 Hz, 2H); 4,23-4,20 (m, 1H); 3,73-3,59 (m, 2H); 2,76-2,60 (m, 2H); 1,81 (d, *J* = 1,81 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 100 MHz) δ (ppm):** 164,2; 163,9; 151,9; 150,9; 150,4; 145,7; 142,5; 136,7; 129,3; 124,9; 124,6; 123,2; 119,3; 113,8; 112,6; 110,8; 110,1; 84,9; 84,4; 61,2; 59,7; 38,4; 37,6; 12,7.



**1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((4-(benzo[*d*]tiazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahydro-furan-2-il)-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona 9b**



**Rendimento:** 96%

**Características físicas:** Sólido amarelo

**Ponto de fusão:** 250,3-251,9 °C

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 Hz) δ (ppm):** 11,33 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,03-8,00 (m, 1H); 7,91 (m, 1H); 7,83 (d, *J*= 7,83 Hz, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,48-7,44 (m, 1H); 7,37-7,33 (m, 1H); 6,91 (t, *J*= 6,91 Hz, 1H); 6,80 (d, *J*= 6,80 Hz, 2H); 6,43 (t, *J*= 6,43, 1H), 5,39-5,36 (m,1H); 5,27 (t, *J*= 5,28 Hz, 1H); 4,44 (d, *J*= 4,43 Hz, 2H); 4,24-4,21 (m, 1H); 3,74-3,60 (m,

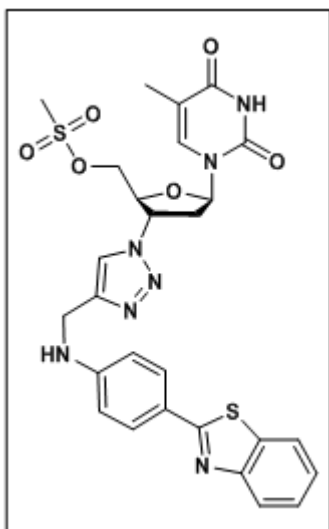
2H); 2,77-2,61 (m, 2H); 1,82 (d, *J*= 1,81 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 100 Hz) δ (ppm):** 168,5; 164,21; 154,4; 151,6; 150,93; 145,8; 136,7; 134,3; 129,1; 126,7;124,9; 123,1; 122,4; 122,3; 121,1; 112,7; 110,1; 85,0; 84,4; 61,2; 59,7; 38,6; 37,6; 12,7.

**5.2.5 Procedimento de síntese dosmetanossulfonato de ((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(4-(((4-(benzo[*d*]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahydrofuran-2-il)metil (10)**

Em um balão de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera inerte de argônio, foi dissolvido 0,12 mmols de **9b** em 2,5 mL de THF. Diminuiu-se a temperatura do sistema para 0 °C, deste modo, foi acrescentado 0,48 mmol de trietilamina e 0,36 mmol de cloreto de mesila. A purificação do produto foi através de coluna cromatográfica em gel de sílica, sendo usado etanol e diclorometano (1:99) como eluentes.

**Metanossulfonato de ((2S,3R,5R)-3-(4-(((4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H-il)tetrahidrofuran-2-il)metil 10**



**Rendimento:** 40%

**Características físicas:** Sólido amarelo

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 Hz) δ (ppm):** 11,36 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,17-8,14 (m, 1H); 8,12-8,10 (m, 2H); 8,09-8,06 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,50-7,46 (m, 1H); 6,43 (t, *J* = 6,43 Hz, 1H); 5,47 (s, 2H); 5,45-5,40 (m, 1H); 5,09 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,25 (s, 1H); 3,21 (s, 2H); 2,73-2,69 (m, 2H); 1,80 (d, *J* = 1,81 Hz, 3H); 1,23 (s, 3H).

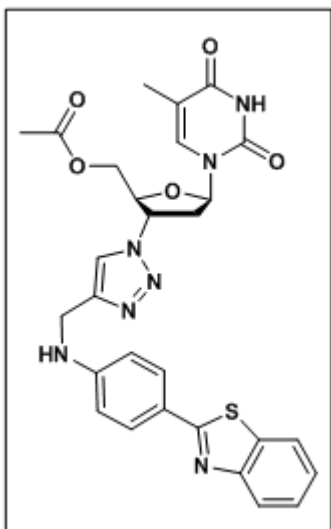
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 100 Hz) δ (ppm):** 166,7; 164,1; 154,0;

150,9; 143,4; 140,9; 136,6; 135,2; 132,9; 130,2; 128,6; 127,3; 124,3; 123,5; 122,9; 110,6; 84,9; 81,2; 69,3; 68,9; 59,64; 42,8; 37,3; 36,8; 12,5.

**5.2.6 Procedimento de síntese dos acetato ((2S,3R,5R)-3-(4-(((4-(benzo[d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H-il)tetrahidrofuran-2-il) metil (12)**

Em um balão de duas bocas de 25 mL, solubilizou-se 0,25 mmol do material de partida **9b** em 5 mL de piridina e acrescentou-se anidrido acético (0,26 mmol, 0,28 mg). Após 8 h, extraiu-se a reação com diclorometano (3 x 15 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio. O solvente da extração foi evaporado no rota-evaporador. A piridina foi carregada em rota-evaporador com 5 mL de tolueno. Lavou-se o sólido obtido com hexano e separou-se o sólido do solvente, não sendo necessária a purificação.

**Acetato ((2S,3R,5R)-3-(4-(((4-(benzo [d]calcogenazol-2-il)fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidro furan-2-il) metil 12**



**Rendimento:** 60%

**Características físicas:** Sólido amarelo

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 Hz) δ (ppm):** 11,35 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,91 (d, *J*= 7,83 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,49-7,45 (m, 1H); 7,37-7,33 (m, 1H); 6,80 (d, *J*= 6,80 Hz, 1H); 6,43 (t, *J*= 6,43 Hz, 1H); 5,49-5,43 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,42-4,38 (m, 1H); 4,28 (t, *J*= 4,27 Hz, 2H); 4,24-4,21 (m, 1H); 2,83-2,72 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 1,83 (d, *J*= 1,83 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 100 Hz) δ (ppm):**170,5; 168,5; 164,2; 154,2; 151,6; 150,9; 145,9; 136,8; 134,2; 129,2; 126,8; 124,9; 123,1; 122,4; 122,2; 121,0; 112,7; 110,4; 84,7; 81,4; 63,8; 59,8; 38,6; 36,9; 20,9; 12,5.

## 6. REFERÊNCIAS

AGER, I. R. et al. Synthesis and Oral Antiallergic Activity of Carboxylic Acids Derived from Imidazo[2,1-*c*][1,4]benzoxazines, Imidazo[1,2-*a*]quinolines, Imidazo[1,2-*a*]quinoxalines, Imidazo[1,2-*a*]quinoxalinones, Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinones, Pyrrolo[2,3-*a*]quinoxalinones and Imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles. **J. Med. Chem.**, v. 31, p. 1098-1115, 1988.

ARAGAO-LEONETI, V. et al. Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) 'click chemistry' in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. **Tetrahedron**, v. 66, p. 9475-9492, 2010.

ARTS, E.; HAZUDA, D. HIV-1 antiretroviral drug therapy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Med.**, v. 2, n. 4, p. a007161, 2012.

BALABAN, A. T.; ONICIU, D. C.; KATRITZKY, A. R. Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 2777, 2004.

GABR, M. T. et al. Synthesis, antimicrobial, antiquorum-sensing and cytotoxic activities of new series of benzothiazole derivatives. **Chinese Chem. Lett.**, v. 26, n. 12, p. 1522-1528, 2015.

GRASEL, F. S. et al. Synthesis and photophysical characterization of novel ESIPT triazinyl-benzazoles derivatives. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 26, n.12, p. 2496-2506, 2015.

GREENE, T. W. and Nuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> ed. Wiley, 1999.

GU, Y.; JÉRÔME, F. Bio-based solvents: an emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 42, n. 24, p. 9550-9570, 2013.

GUIMARÃES, K. G. et al. Synthesis, antiproliferative activities, and computational evaluation of novel isocoumarin and 3,4-dihydroisocoumarin derivatives. **European J. of Med. Chem.**, v. 111, n. Supplement C, p. 103-113, 2016.

HAJIPOURA, A. R. et al. Green, efficient and large-scale synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles derivatives using ligand-free cobalt-nanoparticles: as potential anti-estrogen breast cancer agents, and study of

their interactions with estrogen receptor by molecular docking. **RSC Adv.**, v. 5, p. 107822-107828, 2015.

HIMO, F. et al. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. **J. AM. CHEM. SOC.**, v. 127, p. 210-216, 2005.

HORWITZ, J. P.; CHUA, J.; NOEL, M. Nucleosides. v. the Monomesylates of 1-(2'-Deoxy  $\beta$ -D-lyxofuranosyl) thymine. **The J. of Org. Chem.**, v. 29, n. 7, p. 2076-2078, 1964.

HUTCHINSON, I. et al. Antitumour Benzothiazoles. Part 20: 3'-Cyano and 3'-AlkynylSubstituted 2-(4'-Aminophenyl)benzothiazoles as New Potentand Selective Analogues. **Bioorg. & Med. Chem.**, v. 13, p. 471-474, 2003.

KABALAKA, G. W.; VARMA, M.; VARMA, R. S. Tosylation of alcohols. **J. Org. Chem.**, v. 51, p. 2386-2388, 1986.

KHARBANDA, C. et al. Synthesis and evaluation of pyrazolines bearing benzothiazoleas anti-inflammatory agents. **Bioorg. & Med. Chem.**, v. 22, n. 21, p. 5804-5812, 2014.

KUMBHARE, R. M. et al. Synthesis and biological evaluation of novel Mannich bases of 2-arylimidazo[2,1-b]benzothiazoles as potential anti-cancer agents. **European J. of Med. Chem.**, v. 46, p. 4258-4266, 2011.

LEE, Y. et al. C5-Modified nucleosides exhibiting anticancer activity. **Bioorg.& Med. Chem. Lett.**, v. 19, n. 16, p. 4688-4691, 2009.

MA, J. et al. Design, synthesis, biological evaluation and preliminary mechanism study of novel benzothiazole derivatives bearing indole-based moiety as potent antitumor agents. **European J. of Med. Chem.**, v. 96, p. 173-186, 2015.

MADDILI, S. K. et al. Green Synthesis, Biological and Spectroscopic Study on the Interaction of Multi-Component Mannich Bases of Imidazo[2,1-b]Benzothiazoles With Human Serum Albumin. **J. of Photochem. & Photobio. B.**, v. 176, p. 9-16, 2017.

MADHAV, B. et al. A tandem one-pot aqueous phase synthesis of thiazoles/selenazoles. **Tetrahedron Lett.**, v. 53, p. 3835, 2012.

MARAČIĆ, S. et al. 1,2,3-Triazole pharmacophore-based benzofused nitrogen/sulfur heterocycles with potential anti-Moraxella catarrhalis activity. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 23, n. 23, p. 7448-7463, 2015.

MASE, T. et al. Imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles. 2. New Immunosuppressive Agents. **J. Med. Chem.**, v. 29, p. 386-394, 1986.

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

OLIVEIRA FREITAS, L. B. et al. A reação “click” na síntese de 1, 2, 3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Quím. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

OSS, G. et al. Tropylium-promoted oxidative functionalization of tetrahydroisoquinolines. **J. of Org. Chem.**, v. 83, p. 1000-1010, 2017.

PERRIN, D. D.; Armarego, W. L. Purification of Laboratory Chemicals, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

PUNNA, S. et al. Head-to-Tail Peptide Cyclodimerization by Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. **Angew. Chem.**, v. 44, p. 2215-2220, 2005.

RABIE, A. M.; TANTAWY, A. S.; BARD, S. M. I. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 5-substituted-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles as potent antioxidants. **American J. of Org. Chem.**, n. 6, v. 2, p. 54-80, 2016.

RADATZ, C. S.; ALVES, D.; SCHNEIDER, P. H. Direct synthesis of 2-aryl-1,3-benzoselenazoles by reaction of bis(2-aminophenyl) diselenides with aryl aldehydes using sodium metabisulfite. **Tetrahedron**, v. 69, p. 1316, 2013.

REINHARDT, D. et al. Evaluating the greenness of alternative reaction media. **Green Chem.**, v. 10, p. 1170-1181, 2008.

GRASEL, F. S. et al. Synthesis and Photophysical Characterization of Novel ESIPT Triazinyl-Benzazole Derivatives. **J. Braz. Chem. Soc.**, v 26, n 12, p 2496-2506, 2015.

ROSTOVTSEV, V. V. et al. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chem.**, v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002.

ROUF, A.; TANYELI, C. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. **European J. of Med. Chem.**, v. 97, p. 911-927, 2015.

SHAFI, S. et al. Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: Their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. **European J. of Med. Chem.**, v. 49, p. 324-333, 2012.

SHAO, C. et al. Carboxylic acid-promoted copper (I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. **J. Org. Chem.**, v. 75, n. 20, p. 7002-7005, 2010.

SIDDIQUI, N. et al. Synthesis of benzothiazole semicarbazones as novel anticonvulsants—The role of hydrophobic domain. **Bioorg. & Med. Chem. Lett.**, v. 17, p. 4178-4182, 2007.

SINGH, M. et al. Design, synthesis and mode of action of some new 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole derivatives as potent antimicrobial agents. **Lett. in Drug Design & Discovery**, v. 13, p. 429-437, 2016.

SIRIVOLU, V. R. et al. Clicking 3'-azidothymidine into novel potent inhibitors of human immunodeficiency virus. **J. Med. Chem.**, v. 56, n. 21, p. 8765-8780, 2013.

STEVENS, M. F. G. et al. Antitumor Benzothiazoles. 7. Synthesis of 2-(4-Acylaminophenyl)benzothiazoles and Investigations into the Role of Acetylation in the Antitumor Activities of the Parent Amines. **J. Med. Chem.**, v. 42, p. 381-392, 1999.

THI, T. A. D. et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel amide-triazole-linked triterpenoid AZT conjugates. **Tetrahedron Lett.**, v. 56, n. 1, p. 218-224, 2015.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper (I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **J. Org. Chem.**, v. 67, p. 3057-3064, 2002.

VERNEKAR et al. 5'-Silylated 3'-1,2,3-triazolyl thymidine analogues as inhibitors of West Nile virus and Dengue virus. **J. Med. Chem.**, v. 58, n. 9, p. 4016-4028, 2015.

YOSHIDA, Y. et al. Practical and efficient methods for sulfonylation of alcohols using Ts (Ms) Cl/Et<sub>3</sub>N and catalytic Me<sub>3</sub>N·HCl as combined base: promising alternative to traditional pyridine. **Tetrahedron**, v. 55, p. 2183-2192, 1999.

WRIGHT, K. First tentative signs of therapeutic promise. **Nature**, v. 323, p. 283. 1986.

WU, D. et al. Design, synthesis, and antitumor activity of bile acid–polyamine–nucleoside conjugates. **Bioorg. & Med. Chem. Lett.**, v. 17, n. 11, p. 2983-2986, 2007.



## 7. ESPECTROS SELECCIONADOS

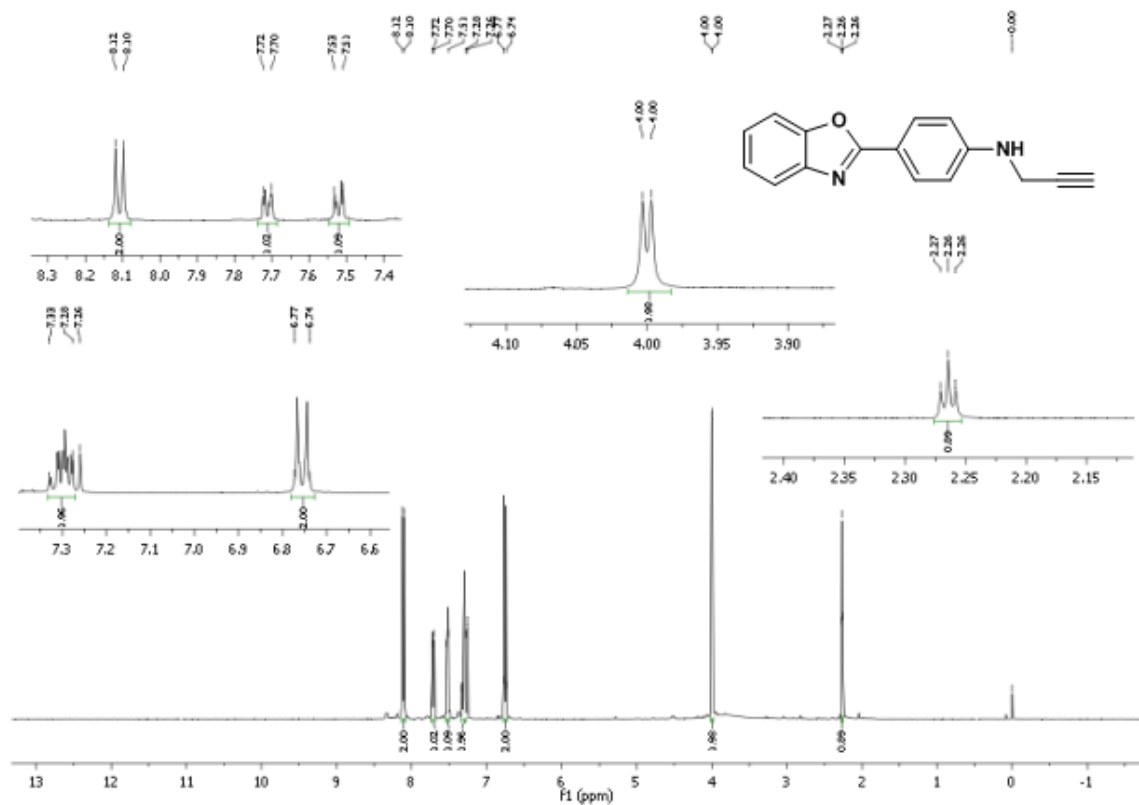


Figura 10 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **7a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400 MHz.

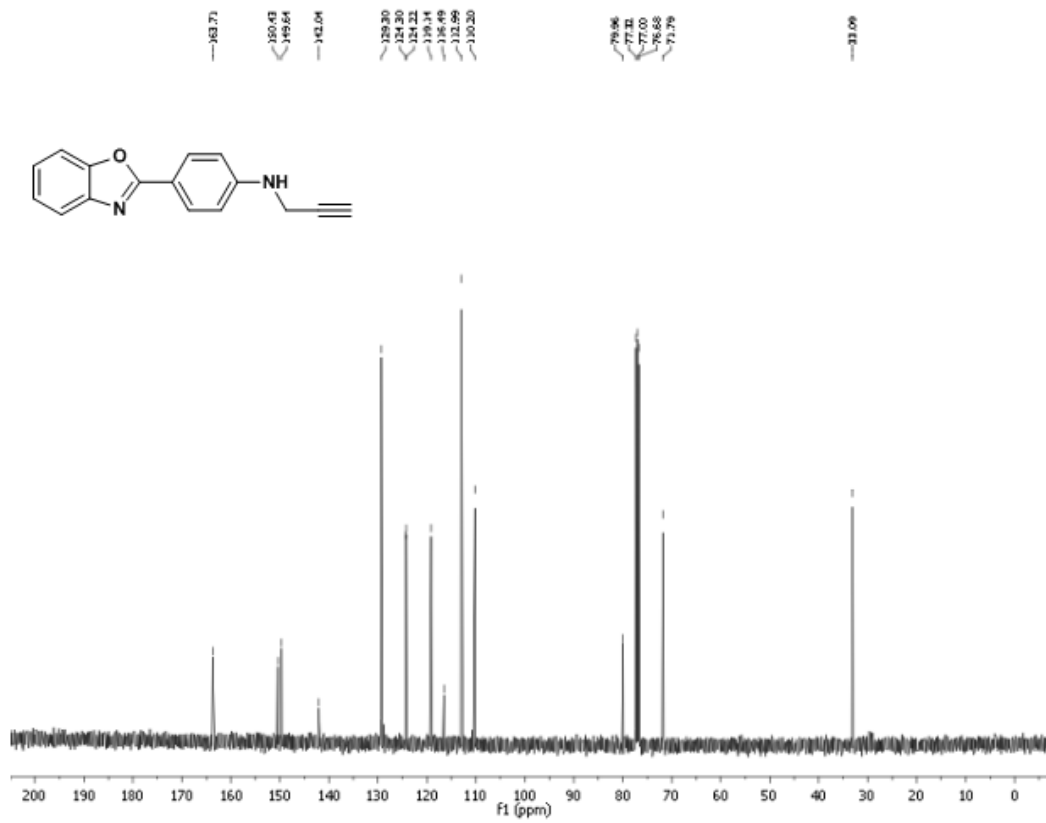


Figura 11 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **7a** em DMSO d<sub>6</sub> a 100 MHz.

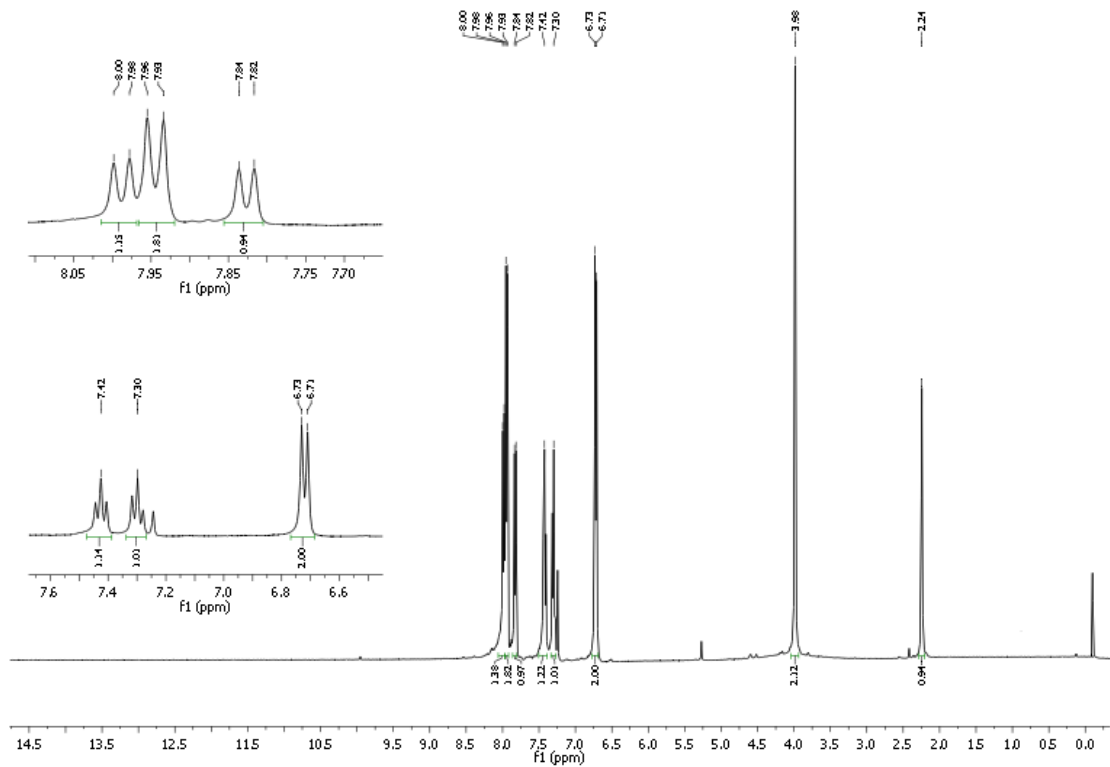


Figura 12 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **7b** em DMSO  $\text{d}_6$  a 100 MHz.

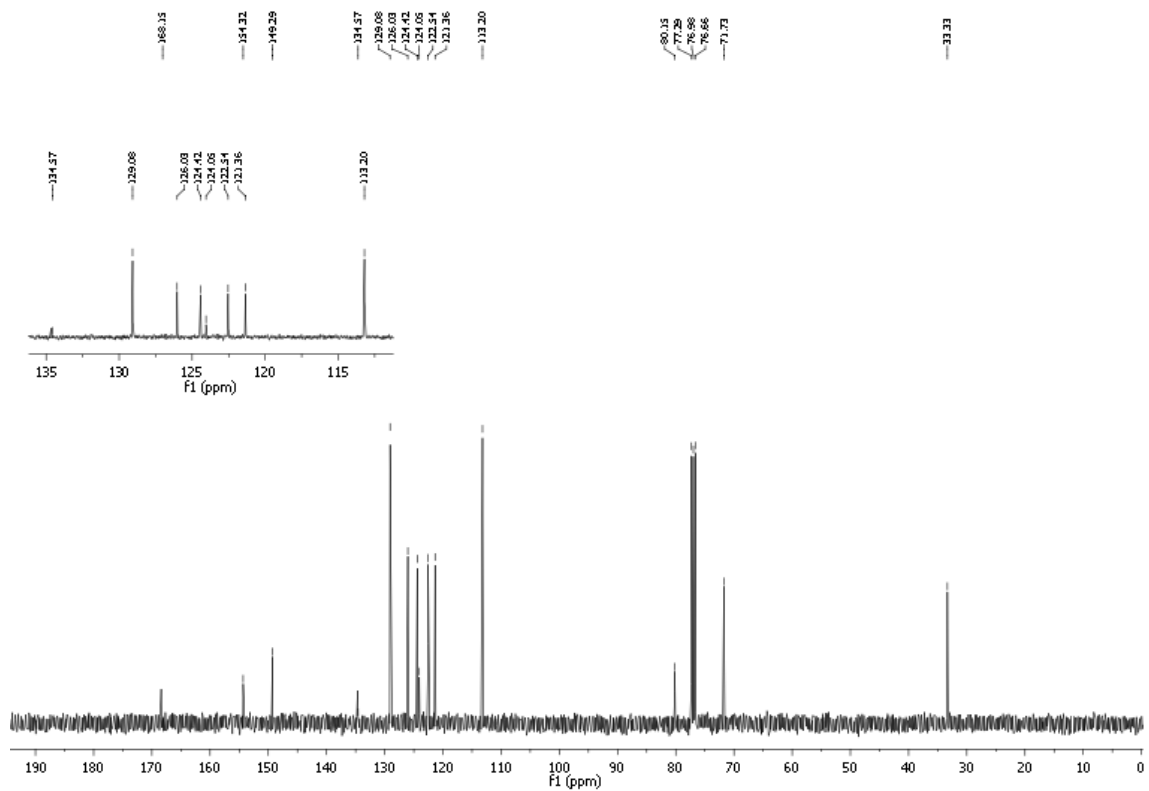


Figura 13 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **7b** em DMSO  $\text{d}_6$  a 100 MHz.

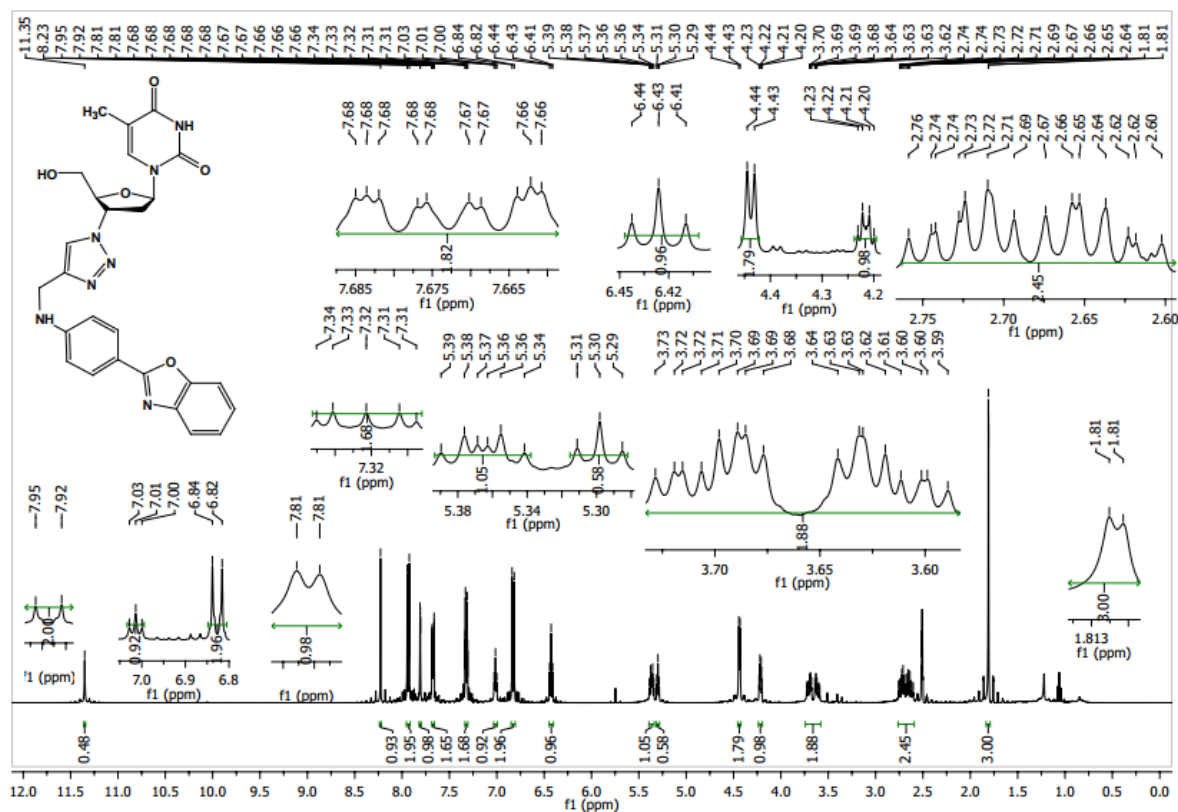


Figura 14 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **9a** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.

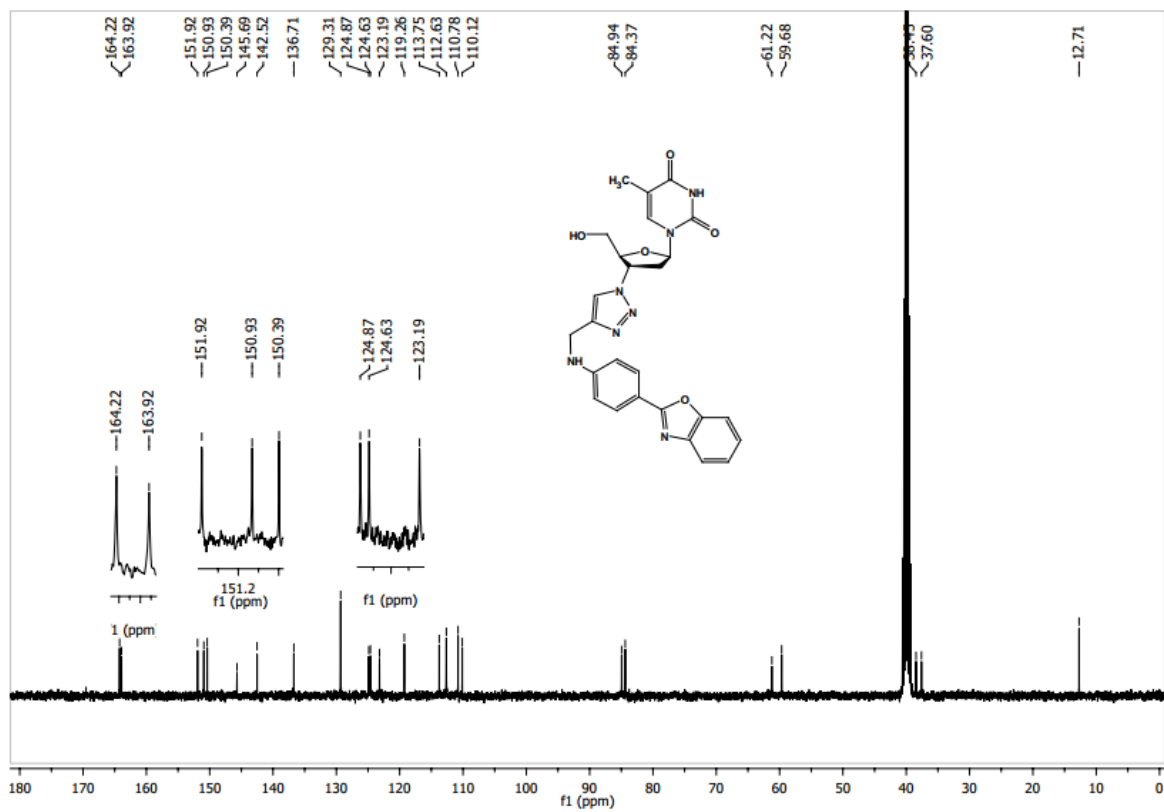


Figura 15 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **9a** em DMSO  $\text{d}_6$  a 100 MHz.



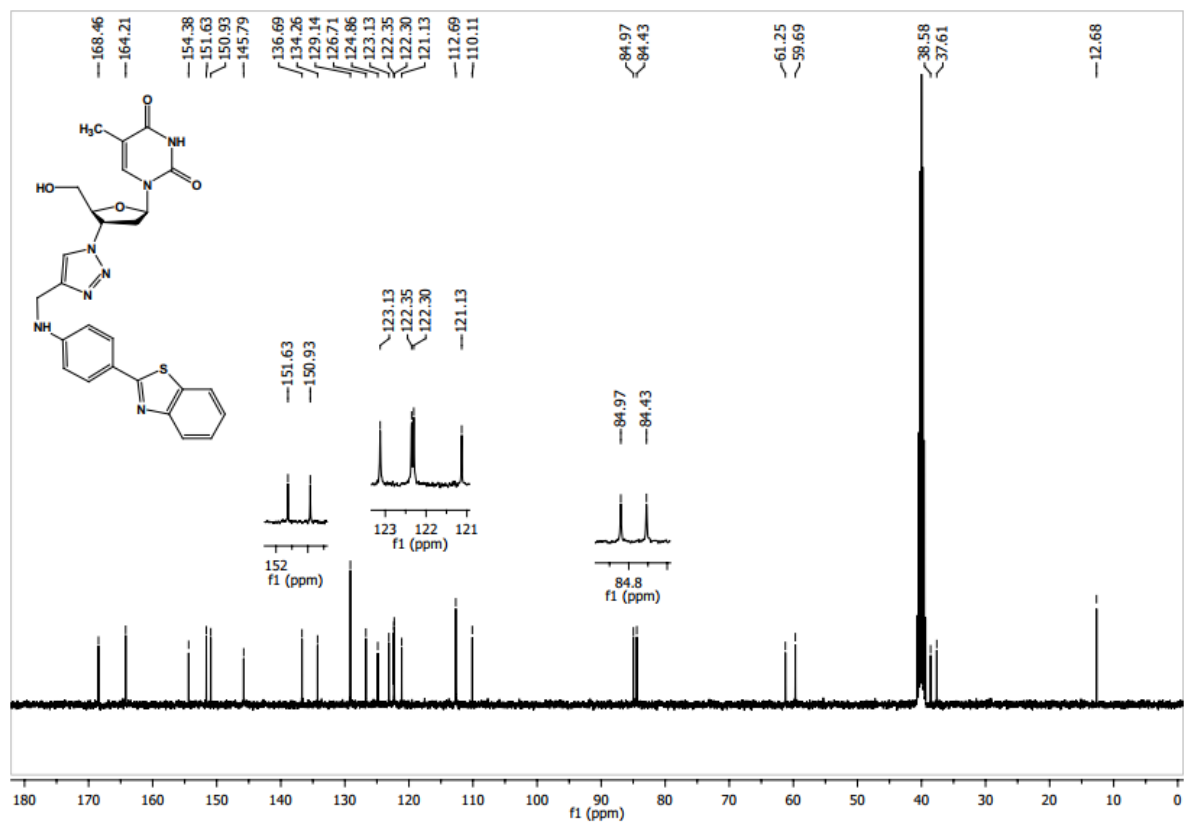


Figura 17- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **9b** em DMSO  $\text{d}_6$  a 100 MHz.

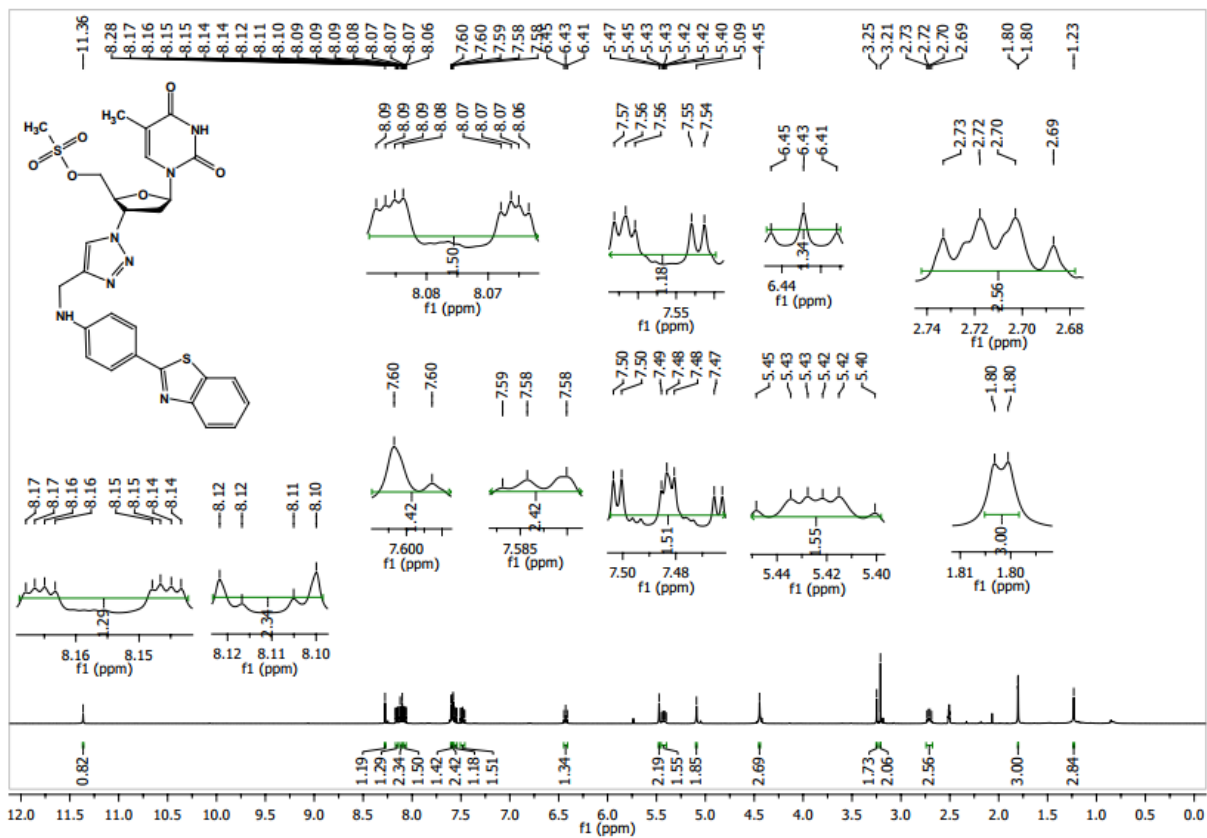


Figura 18 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto 10 em DMSO d<sub>6</sub> a 400 MHz.



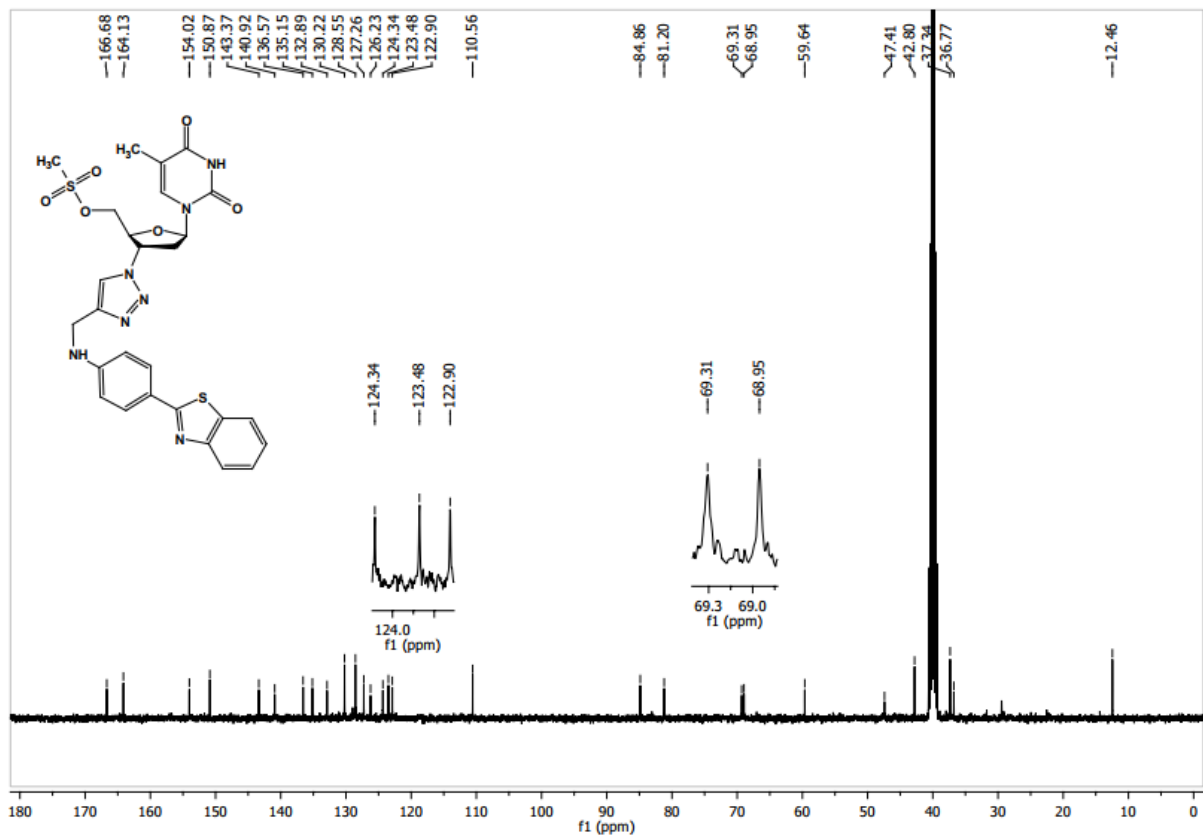


Figura 19 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto 10 em DMSO d<sub>6</sub> a 100 MHz.

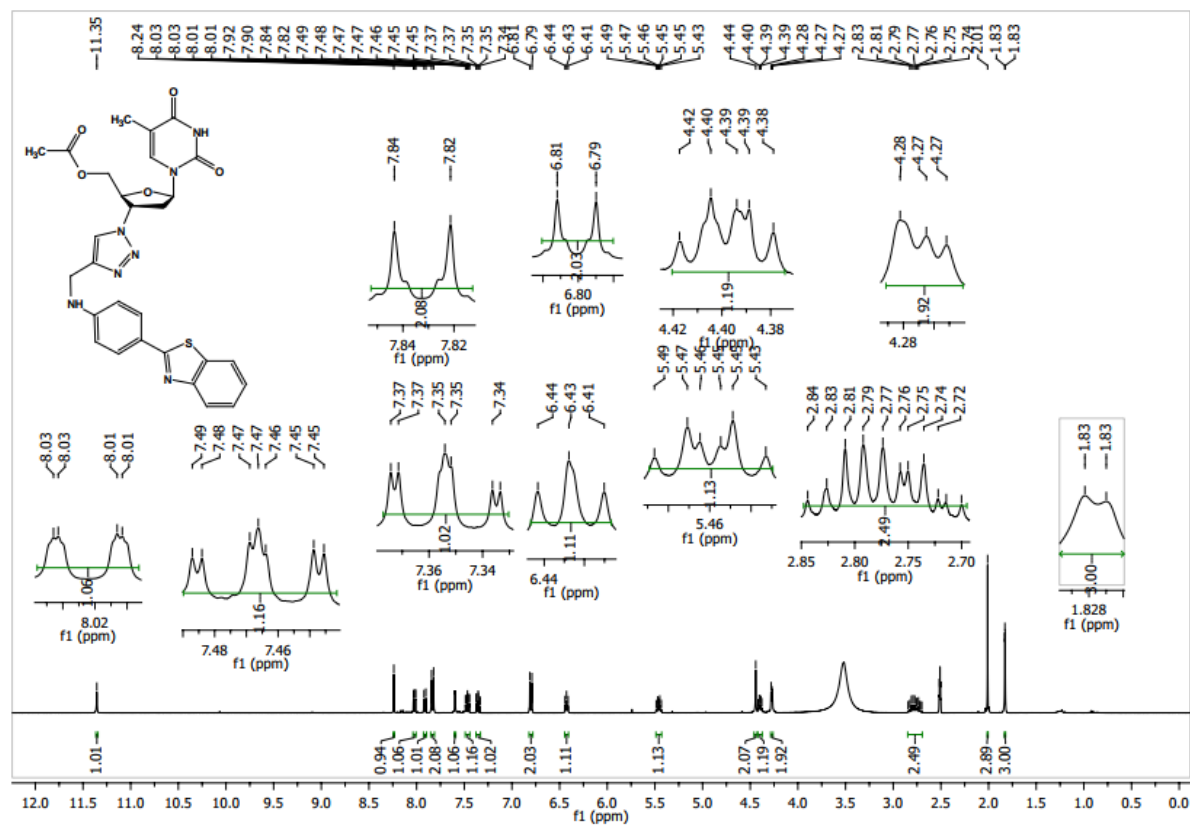


Figura 20 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto 12 em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100 MHz.

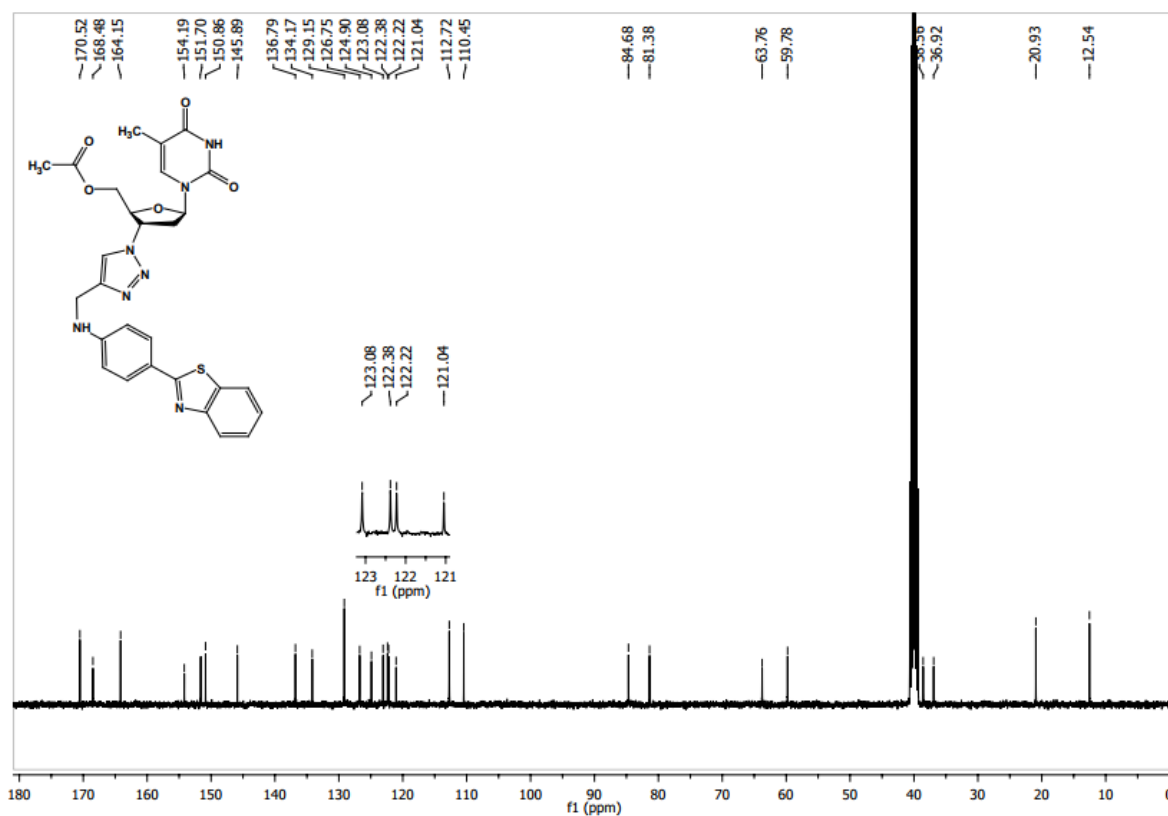


Figura 21 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto 12 em DMSO  $\text{d}_6$  a 100 MHz.