



**UNIVERSIDADE DE SÃO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO**

**Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor de protease  
do vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de  
derivados com atividade biológica**

**María Teresa Páez González**

**Ribeirão Preto  
2019**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor de protease do  
vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados  
com atividade biológica**

**MARÍA TERESA PÁEZ GONZÁLEZ**

*Ribeirão Preto*  
2019

**MARIA TERESA PÁEZ GONZÁLEZ**

**Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor de protease do vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados com atividade biológica**

*Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências*

*Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos*

**Orientador(a): Prof. Dr. Flavio da Silva Emery**

*Ribeirão Preto  
2019*

*AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE*

*María Teresa Páez González*

*Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor de protease do vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados com atividade biológica. Ribeirão Preto, 2019. 235 p.; 32 cm.*

*Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos*

*Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva Emery*

*.....1. Antiretrovial 2. HIV 3. Triazinas 4. Anticancer 5. BODIPY*



## FOLHA DE APROVAÇÃO

María Teresa Páez González

*Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor de protease do vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados com atividade biológica.*

*Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências*

*Área de Concentração: Produtos Naturais e sintéticos*

Aprovado em:

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_


Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_



***Este trabajo está dedicado a mis pilares e inspiración de sueños mi mamá Lilia a mi papá José, a mi tía Gloria, mi hermano Juancho, mi esposo Jorge, y en especial a quien además es mi motor de vida y existencia mi hijo Jorge Martín.***

# Agradecimentos

*A Dios, por permitirme conseguir un sueño más*

*A mis padres y mi tía Gloria, por todo su apoyo, amor y confianza.*

*A mi Hermano Juancho, por sus palabras de aliento y su apoyo incondicional*

*A mi querido esposo Jorge, porque sin su ayuda, apoyo y amor, todo hubiera sido más difícil.*

*A mi prima Leidy, por sus consejos y palabras de apoyo.*

*Ao Prof. Dr. Flavio da Silva Emery pelos ensinamentos e oportunidades que me ofereceu e pela enorme dedicação e entusiasmo durante o desenvolvimento deste projeto.*

*Aos meus amigos e colegas do laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal (QHETEM) pelos ensinamentos e pelo clima descontraído e agradável para desenvolver o trabalho.*

*A mis amigos, Julian y Carito, porque a pesar de la distancia sus palabras de apoyo en los momentos difíciles nunca faltaron.*

*As agencias de financiamento CNPQ ( 165417/2014-5 e 168073/2017-0), e CAPES (O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001) pelo financiamento do projeto*

*Aos funcionários da secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Eleni Angeli Passos, Rafael Braga Poggi e Rosana dos Santos Florêncio, por toda a ajuda durante todo o doutorado.*

*A todos os professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto e da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que de alguma forma contribuíram para a minha formação.*

*Ao técnico Murilo Helder de Paula pela enorme contribuição durante os experimentos e análises de RMN.*

*À professora Lusânia Maria Gregg Antunes por me permitir trabalhar em seu laboratório, e a sua aluna Ana Rita Thomazela Machado, pelo ensino e paciência para os ensaios de atividade anticâncer.*

*Ao Prof. Dr. Victor Hugo Aquino Quintana, pelos ensinamentos e a ajuda nos experimentos de atividade antiviral.*

*Aos técnicos José Carlos Tomaz, Izabel Cristina Casanova Turatti e Jacqueline Nakau Mendonça Galiote Silva pela realização das análises espectrometria de massas.*

*Ao técnico Vinicius Palaretti pela paciência na realização das análises de RMN.*

*À professora Dr Lorena Rigo Gaspar, por que foi a primeira pessoa dentro do Brasil que confio em mim.*

*A todos os que, de alguma forma, colaboraram para a concretização deste trabalho.*

*... Gracias a la vida que me ha dado tanto ...*

*Si “La uva está hecha de vino,  
quizá  
nosotros somos las palabras  
que cuentan lo que somos...”.*

*El libro de los abrazos,  
Eduardo Galeano*

## RESUMO

**GONZALEZ, M.T.P. Síntese de híbrido ritonavir/lopinavir como inibidor de protease do vírus hiv-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados com atividade biológica.** 2019. 235f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Diversas pesquisas foram realizadas ao longo das últimas décadas, levando ao desenvolvimento de um grande número de fármacos para o tratamento de doenças como HIV, câncer e outros vírus. No entanto, a administração a longo prazo destes fármacos está associada à geração de síndromes, à aparição de novas doenças e abandono do tratamento. Nesse sentido, e com o intuito de buscar moléculas menos prejudiciais, decidimos realizar o estudo de dois tipos de possíveis novos fármacos. O primeiro deles a partir do estudo metodológico de intermediários provenientes de aminoácidos modificados, visando a obtenção de um composto híbrido que poderá atuar como inibidor de protease do vírus do HIV-1, e o segundo a partir do estudo de reatividade do anel 1,3,5-triazina, partindo do cloreto cianúrico e do análise de reações com diversos nucleófilos. Os nossos resultados mostraram que no caso da síntese do híbrido, a dificuldade na purificação dos compostos impediu obter todos os intermediários propostos pelo que a molécula final não foi obtida. Os resultados das triazinas foram mais promissórios, uma vez que a partir dos estudos teóricos foram determinadas possíveis moléculas com atividade biológica, foi determinado que existem mais condições a serem controladas nas reações do cloreto cianúrico. Os derivados propostos foram sintetizados e a atividade biológica foi avaliada. Os resultados biológicos mostraram existe interação molecular das triazinas sintetizadas com diferentes tipos de células de câncer. Finalmente, como parte de nossos estudos de reatividade de triazinas, foram sintetizados derivados de triazina-BODIPY, onde observamos que a extensão da conjugação do anel 1,3,5-triazina, modifica as características fotofísicas do fluoróforo. Todos estes estudos permitem pensar nas triazinas como núcleos interessantes para estudos posteriores.

*Palavras-chave: HIV, Antiretroviral, Triazinas, Câncer, BODPIY*

## ABSTRACT

**GONZALEZ, M.T.P. synthesis of ritonavir / lopinavir hybrid as a protease inhibitor of hiv-1 virus and study of 1,3,5-triazine nucleus in search of derivatives with biological activity. 2019. 235f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.**

A vastly quantity of scientific research were made through the last decade on the development of a great number of drugs to treat complex diseases like HIV or cancer. However, the long-term treatment with these drugs is actually associated with appearance of idiopathic syndromes that carry to stop the treatment. In this sense, we sought to perform a study of two novel promissory drugs. The first one was performed from a methodological study of intermediaries came from modified amino acids to obtain a hybrid compound that would act as a protease inhibitor against HIV-1. The second one was performed from the study of 1,3,5-triazine ring reactivity, starting from cyanuric chloride and the analysis of reactions with diverse nucleophiles. Our results showed that for the hybrid synthesis, a difficulty on purification impede to obtain all the intermediaries so that molecule was not obtained. The results for triazines, were promissory due to theoretical studies let us to determine possible biological activity and was observed that there are more conditions that must be evaluated on cyanuric chloride reactions. In addition, the proposed derivatives were synthetized and the biological activity was assessed. Biological outcome showed that triazine have a direct interaction with different cultured cancer cells. Finally, as a part of our reactivity studies about triazines we synthetized triazine-BODIPY derivatives in which, we observed that the extension of the conjugation for 1,3,5 triazine ring modified photophysical characteristics of the fluorophore. Thus, our results suggested that triazines could have promissory properties that must be explore in further studies.

*Keywords: HIV, Antiretroviral, Triazines, Cancer, BODPIY*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Visão geral da replicação do vírus do HIV., imagem tomada de Kirchoff et al, 2013 _____	2
<b>Figura 2.</b> Intervenção farmacológica para o HIV. Imagen adaptada de: f _____	5
<b>Figura 3.</b> Representação estrutural da enfuvirtida _____	6
<b>Figura 4.</b> Representação estrutural do Maraviroque. _____	7
<b>Figura 5.</b> Representação estrutural da zidovulina _____	7
<b>Figura 6.</b> Estructura da Zalcitabina _____	8
<b>Figura 7.</b> Estrutura da Estavudina _____	8
<b>Figura 8.</b> Estrutura da Lamivudina _____	9
<b>Figura 9.</b> Estrutura do abacavir _____	9
<b>Figura 10.</b> Estrutura da emtricitabina _____	9
<b>Figura 11.</b> Estrutura do Tenofovir _____	10
<b>Figura 12.</b> Estrutura da Delavirdina _____	11
<b>Figura 13.</b> Estrutura da nevirapina _____	11
<b>Figura 14.</b> Estrutura do efavirenz _____	12
<b>Figura 15.</b> Estrutura do etravirina _____	12
<b>Figura 16.</b> Estrutura de rilpivirina _____	13
<b>Figura 17.</b> Estrutura do raltegravir. _____	13
<b>Figura 18.</b> Estrutura do elvitegravir _____	14
<b>Figura 19.</b> Estrutura do Dolutegravir _____	14
<b>Figura 20.</b> Estrutura do Saquinavir. _____	15
<b>Figura 21.</b> Estrutura do Ritonavir _____	17
<b>Figura 22.</b> Estrutura do indinavir _____	19
<b>Figura 23.</b> Estructura do Nelfinavir _____	21
<b>Figura 24.</b> Estrutura do Amprenavir _____	22
<b>Figura 25.</b> Estrutura do fosamprenavir _____	23
<b>Figura 26.</b> Estrutura do Lopinavir _____	24
<b>Figura 27.</b> Estrutura do atazanavir _____	25
<b>Figura 28.</b> Estrutura do tipranavir _____	26
<b>Figura 29.</b> Estrutura do darunavir _____	27
<b>Figura 30.</b> Toxicidade dos medicamentos antiretrovirais aprovados pela FDA. _____	28
<b>Figura 31.</b> Estrutura da 1,3,5-triazina _____	67
<b>Figura 32.</b> Triazina com um 3-oxa-8-azabiciclo [3.2.1] octano _____	88
<b>Figura 33.</b> Estrutura química de derivados de 1,3,5-triazina, como promissores antitumorais _____	89
<b>Figura 34.</b> Derivados de triazina com atividade antimicrobiana _____	90



<b>Figura 35.</b> Derivados de triazina com atividade antibacterial e antifungica	90
<b>Figura 37.</b> Mapa de color das propriedades físico-químicas...	101
<b>Figura 38.</b> Análise de componentes principais das propriedades físicoquímicas ...	102
<b>Figura 39.</b> Estruturas de substituintes de 1,3,5-triazina mais comuns...	103
<b>Figura 40.</b> Representação das interações realizadas ...	106
<b>Figura 41.</b> Estrutura dos derivados de 1,3,5-triazina substituídos com anilina	108
<b>Figura 42.</b> Emissão de fluorescência de 185	120
<b>Figura 43.</b> Estruturas semelhantes de BOPIDY-1,3,5-triazina relatadas na literatura	123
<b>Figura 44.</b> Espectros normalizados de absorção UV e de emissão de fluorescência ...	128
<b>Figura 45.</b> Gráficos comparativos de absorção e fluorescência para <b>223</b> (preto), <b>224</b> (vermelho) e <b>225</b> (azul).	129
<b>Figura 46.</b> Valores comparativos de absorção e emissão de BODIPY-1,3,5-triazina ...	130
<b>Figura 47.</b> Regressão linear de comprimentos de pico de emissão...	131
<b>Figura 48.</b> Porcentagem de viabilidade celular para células Vero-E6	135
<b>Figura 49.</b> Estrutura dos compostos avaliados na atividade anticancer	136
<b>Figura 50.</b> Citotoxicidade das soluções dos compostos para as células ...	137
<b>Figura 51.</b> Citotoxicidade dos compostos para carcinoma de mama humano (MDA-MB-231)	137
<b>Figura 52.</b> Citotoxicidade dos compostos para adenocarcinoma colorretal (Caco-2).	138
<b>Figura 53.</b> Citotoxicidade para adenocarcinoma de próstata (PC-3, DU145).	138
<b>Figura 54.</b> Citotoxicidade para carcinoma de pulmão (A-549)	139
<b>Figura 55.</b> Citotoxicidade para hepatocarcinoma humano (HepG2)	139
<b>Figura 56.</b> Regressão linear dos dados de citotoxicidade obtidos para 188	155
<b>Figura 57.</b> Regressão linear dos dados de inibição viral para 188	155
<b>Figura 58.</b> Regressão linear dos dados de citotoxicidade obtidos para 189	158
<b>Figura 59.</b> Regressão linear dos dados de inibição viral para 189	158

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Avaliação das condições reacionais para as pirimidonas aciladas _____	36
<b>Tabela 2.</b> Condições reacionais para a obtenção do intermediário 158 _____	38
<b>Tabela 3.</b> Afinidade dos derivados de 1,3,5-triazina com as subunidades $\alpha$ , $\delta$ e $\gamma$ da proteína PI3K _____	104
<b>Tabela 4.</b> Determinação das condições ideais para a obtenção de derivados mono, di e trissubstituídos de 1,3,5-triazina. _____	109
<b>Tabela 5.</b> Substituição nucleofílica do anel 1,3,5-triazina com vários nucleófilo _____	112
<b>Tabela 6.</b> Condições utilizadas para a obtenção do produto <b>211</b> _____	115
<b>Tabela 7.</b> Otimização para a obtenção do composto <b>209</b> _____	117
<b>Tabela 8.</b> Síntese de outros derivados de triazinas-hidroxibenzotriazol _____	119
<b>Tabela 9.</b> Síntese de outros derivados de triazinas-benzotriazol _____	119
<b>Tabela 10.</b> Parâmetros dos espectros de absorção e emissão dos compostos <b>223</b> , <b>224</b> e <b>225</b> em comparação com o BODIPY não substituído <b>226</b> _____	124
<b>Tabela 11.</b> Parâmetro de absorção e emissão dos compostos <b>227</b> e <b>228</b> _____	125
<b>Tabela 12.</b> Tempo de vida de fluorescência, rendimento quântico, coeficiente de decaimento radiativo e não radiativo de <b>223</b> , <b>224</b> , <b>225</b> e <b>226</b> _____	126
<b>Tabela 13.</b> Valores de polaridade do solvente usados para análise de solvatocromismo _____	132
<b>Tabela 14.</b> Coeficientes de correlação e análise dos coeficientes de regressão de $U_{abs}$ , $U_{em}$ e $\Delta U$ _____	132

## LISTA DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1. Retrosíntese do Saquinavir</i> .....	16
<i>Esquema 2. Síntese de Saquinavir</i> .....	17
<i>Esquema 3. Síntese do intermediário chave 104</i> .....	18
<i>Esquema 4. Síntese do fragmento 107</i> .....	18
<i>Esquema 5. Síntese de Ritonavir</i> .....	19
<i>Esquema 6. Síntese do fragmento 50</i> .....	20
<i>Esquema 7. Síntese do fragmento 121</i> .....	20
<i>Esquema 8. Síntese do fragmento 125</i> .....	20
<i>Esquema 8. Etapas finais da Síntese do indinavir</i> .....	21
<i>Esquema 9. Síntese do Nelfinavir</i> .....	22
<i>Esquema 10. Síntese do Amprenavir</i> .....	23
<i>Esquema 11. Síntese do fragmento 130</i> .....	24
<i>Esquema 12. Síntese do fragmento 134</i> .....	25
<i>Esquema 13. Síntese do Lopinavir</i> .....	25
<i>Esquema 14. Síntese do Tipranavir</i> .....	26
<i>Esquema 15. Retrosíntese do híbrido Ritonavir-Lopinavir</i> .....	29
<i>Esquema 16. Retrosíntese do intermediário chave 95</i> .....	29
<i>Esquema 17 Retrosíntese do intermediário chave 96</i> .....	29
<i>Esquema 18. Retrosíntese do intermediário chave 97</i> .....	30
<i>Esquema 19. Rota sintética planejada inicialmente para obtenção do cloreto de ácido carboxílico IC-2</i> .....	33
<i>Esquema 20. Retrosíntese do álcool diaminado protegido 162</i> .....	33
<i>Esquema 21. Análise retrosintética da metodologia 2 para a obtenção do intermediário</i> .....	34
<i>Esquema 22. Análise retrosintética da terceira estratégia para a obtenção do IC-I</i> .....	34
<i>Esquema 23. Retrosíntese para a obtenção do intermediário chave IC-3</i> .....	35
<i>Esquema 24. Tentativa de obtenção de compostos monoacilados</i> .....	35
<i>Esquema 25. Retrosíntese para a obtenção do 158</i> .....	36
<i>Esquema 26. Reação para a obtenção dos derivados de valina 187 e 188</i> .....	37
<i>Esquema 27. Reação para a obtenção do intermediário chave 158</i> .....	38
<i>Esquema 28. Proteção e tentativa de desproteção da pirimidona 163</i> .....	39
<i>Esquema 29. Síntese do produto 129</i> .....	39
<i>Esquema 30. Condições para a obtenção do produto 130</i> .....	40
<i>Esquema 31. Síntese de 191</i> .....	41
<i>Esquema 32. Tentativa de síntese do núcleo 192 - parte da síntese do intermediário chave 159</i> .....	42
<i>Esquema 33. Síntese da fenilalanina amino protegida 9</i> .....	42

<b>Esquema 34.</b> Reação para a obtenção do composto <i>p</i> -nitro ester de fenilalanina.....	43
<b>Esquema 35.</b> Tentativa de reação para a obtenção da ilida de fenilalanina 18 .....	44
<b>Esquema 36.</b> Reações para a obtenção do ciano composto 203, derivado da fenilalanina. ....	46
<b>Esquema 37.</b> Reações para a obtenção do 159. ....	47
<b>Esquema 38.</b> Reações para a obtenção do intermediário chave 160.....	48
<b>Esquema 39.</b> Reação para a síntese de benzilato de <i>p</i> -nitrofenila 208.....	48
<b>Esquema 40.</b> 5-triazina a partir da eliminação de amônia.....	68
<b>Esquema 41.</b> Síntese de 1,3,5-triazina por meio de autocondensação .....	68
<b>Esquema 42.</b> Síntese de triazina a partir de nitrilos. ....	68
<b>Esquema 43.</b> Síntese de 1,3,5-triazina a partir de carbodiimida.....	69
<b>Esquema 44.</b> Síntese de derivado de 1,3,5-triazina 13 a partir de isocianato 12.....	69
<b>Esquema 45.</b> Síntese do derivado de 1,3,5-triazina 15 usando ácidos de Lewis .....	70
<b>Esquema 46.</b> Síntese da triazina 17 a partir de aziridinas.....	70
<b>Esquema 47.</b> Obtenção de triazinas a partir de anel de quatro membros.....	71
<b>Esquema 48.</b> Obtenção de triazinas a partir de anel de cinco membros .....	71
<b>Esquema 49.</b> Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de isotioureas.....	71
<b>Esquema 50.</b> Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de diaminopirimidinas .....	72
<b>Esquema 51.</b> Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de cianamidas .....	72
<b>Esquema 52.</b> Síntese do derivado de 1,3,5-triazina obtido com o auxílio de micro-ondas. ....	73
<b>Esquema 53.</b> Síntese de 1,3,5-triazina a partir de benzilaminas.....	74
<b>Esquema 54.</b> Mecanismo proposto de síntese de 1,3,5-triazina a partir de benzilaminas .....	74
<b>Esquema 55.</b> Síntese de hidroxiaril 1,3,5-triazina .....	75
<b>Esquema 56.</b> Trimerização usando $Sml_2$ .....	75
<b>Esquema 57.</b> Mecanismo de formação da 1,3,5-triazina a partir da heterociclicização de isotiocianatos. ....	76
<b>Esquema 58.</b> Reação de 4-chlorofenil isotiocianato, <i>N,N</i> -dietil benzamidina, e cloridrato de benzamidina para formar 4-clorofenil-(4,6-difenil-[1,3,5-triazin-2-il)-amino .....	76
<b>Esquema 59.</b> Síntese de ligados de dpt .....	77
<b>Esquema 60.</b> Síntese de derivados de 1,3,5-triazina a partir de ciandiamidas .....	77
<b>Esquema 61.</b> Síntese de TATB substituído. ....	77
<b>Esquema 62.</b> Síntese de 1.3.5-triazinas dissustituídas a partir de nitrilas em $Tf_2O$ .....	78
<b>Esquema 63.</b> Mecanismo proposto por Herrera para a síntese de triazinas a partir de nitrilo <b>65</b> .....	78
<b>Esquema 64.</b> Síntese de 2,4,6-aril-1,3,5-triazina.....	79
<b>Esquema 65.</b> Transformação de triaril acetonitrila.....	79
<b>Esquema 66.</b> Substituição eletrofílica de 1,3,5-triazina .....	80
<b>Esquema 67.</b> Síntese de tiazolo [3,2- <i>a</i> ] [1,3,5] triazina .....	81

<b>Esquema 68.</b> Síntese de tiazolo [3,2-a] [1,3,5] triazina .....	81
<b>Esquema 69.</b> Transformações de difenil-1,3,5-triazina via ANRORC em dimetill, amino-1,3,5-triazina .....	82
<b>Esquema 70.</b> Peroxidos de triazinila.....	82
<b>Esquema 71.</b> Síntese de pirimidina a partir de 1,3,5-triazina.....	83
<b>Esquema 72.</b> Substituição no carbono da 1,3,5-triazina.....	83
<b>Esquema 73.</b> Oxidação do substituinte do nitrogênio em 1,3,5-triazina .....	83
<b>Esquema 74.</b> Acetilação de aminotriazinas.....	84
<b>Esquema 75.</b> Reações de substituição de hidrazino-triazinas .....	84
<b>Esquema 76.</b> Reação de ozonólise.....	84
<b>Esquema 77.</b> Fotólise de nitrotriazinas .....	85
<b>Esquema 78.</b> Rearranjo térmico do derivado de 1,3,5-triazina 120.....	85
<b>Esquema 79.</b> Reatividade de fósforo ligado ao anel 1,3,5-triazina.....	86
<b>Esquema 80.</b> Síntese da triazina 128 através da reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura. ....	86
<b>Esquema 81.</b> Síntese de polímeros de triazina usando reações de acoplamento tipo Heck .....	87
<b>Esquema 82.</b> Retrosíntese para a obtenção de derivados trissubstituídos de 1,3,5-triazina a partir da reação de substituição nucleofílica do cloreto cianúrico.....	98
<b>Esquema 83.</b> Síntese de um derivado borado de triazina .....	98
<b>Esquema 84.</b> Síntese do BODIPY com 1.3.5-triazina .....	99
<b>Esquema 85.</b> Hidrólise dos derivados 188 sob condições de hidrólise ácidas e básicas. ....	114
<b>Esquema 86.</b> Reação de hidrólise seguida de substituição para a obtenção do produto 208. ....	115
<b>Esquema 87.</b> . Reação para a obtenção do derivado de 1,3,5-triazina <b>212</b> .....	116
<b>Esquema 88.</b> Tentativa de síntese do produto 213 .....	118
<b>Esquema 89.</b> Tentativa de síntese de complexo borado com triazina. ....	121
<b>Esquema 90.</b> Síntese do derivado dissubstituído de 1,3,5-triazina BODIPYs a partir da reação do 2,4-dimetilpirrol com aldeídos ligados ao anel 1,3,5-triazina.. Reagentes e Condições: a) TFA. b) DDQ. c) BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, TEA .....	122
<b>Esquema 91.</b> Síntese do derivado dissubstituído de 1,3,5-triazina BODIPY a partir da reação do 2,4-dimetilpirrol com aldeídos ligados ao anel 1,3,5-triazina. Reagentes e Condições: a) TFA. b) DDQ. c) BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, TEA. ....	122

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

®	Marca registrada
TOF	"time-of-flight" (tempo de voo)
DBU	1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimethoxibifenil
TFSA	Ácido tríflico
TFA	Ácido trifluoracético
Aquec.	Aquecimento
TPSA	Área de superfície polar
BEPE	Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
cat.	Catalisador
COD	Ciclooctadieno
CYP <sub>450</sub>	Citocromo P450
EDCI	Cloridrato de N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etilcarbodiimida
DCP	Clorofosfato de dietila
MIC <sub>90</sub>	Concentração Inibitória Mínima
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
J	Constante de Acoplamento
pK <sub>BHX</sub>	Constante de basicidade de ligação de hidrogênio
pKa	Constante de dissociação ácida
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COSY	Correlação Espectroscópica
HMBC	Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação
HSQC	Correlação Heteronuclear Única Quântica
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
δ	Deslocamento Químico
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano

DIPEA	<i>Diisopropiletilamina</i>
DMAP	<i>Dimetilaminopiridina</i>
DMF	<i>Dimetilformamida</i>
DMSO	<i>Dimetilsulfóxido</i>
DME	<i>Dimetoxietano</i>
d	<i>Dupleto</i>
dd	<i>duplo-dupleto</i>
eq.	<i>Equação</i>
equiv.	<i>Equivalente</i>
HRMS	<i>Espectrometria de massas de alta resolução</i>
TBAF	<i>Fluoreto de tetrabutílamônio</i>
FAPESP	<i>Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo</i>
BRAF	<i>Gene humano que produz a proteína B-Raf</i>
HBA	<i>Grupos Aceptores de Ligação de Hidrogênio</i>
HBD	<i>Grupos Doadores de Ligação de Hidrogênio</i>
Hal.	<i>Halogênio</i>
IC <sub>50</sub>	<i>Índice de Citotoxicidade</i>
SI	<i>Índice de Seletividade</i>
IV	<i>Infravermelho</i>
TBAI	<i>Iodeto de tetrabutílamônio</i>
ESI	<i>Ionização por eletronspray</i>
Bcl-2	<i>Linfoma de célula B 2</i>
LogP	<i>Logaritmo do coeficiente de partição óleo-água</i>
LogS	<i>Logaritmo do coeficiente de solubilidade em água</i>
m	<i>Múltiplo</i>
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NFSI	<i>N-fluorbenzenosulfonimida</i>
NFOBS	<i>N-Fluor-o-benzenodisulfonimida</i>
NMP	<i>N-metilpirrolidina</i>
Nu	<i>Nucleófilo</i>
ppm	<i>Partes por milhão</i>
UHP	<i>Peróxido de carbamida</i>
Bpin	<i>Pinacol borana</i>
p. f.	<i>Ponto de Fusão</i>
V <sub>min</sub>	<i>Potencial eletrostático molecular minimizado</i>
q	<i>Quadruplo</i>
LcK	<i>Quinase específica de linfócito</i>
CB1-R	<i>Receptor Canabinoide do tipo 1</i>
reflux.	<i>Refluxo</i>
m/z	<i>Relação massa/carga</i>
RMN	<i>Ressonância Magnética Nuclear</i>

<i>s</i>	<i>Simpleto</i>
<i>AIDS</i>	<i>Síndrome da Imunodeficiência Adquirida</i>
<i>SN<sub>Ar</sub></i>	<i>Substituição Nucleofílica Aromática</i>
<i>t.a.</i>	<i>Temperatura ambiente</i>
<i>Boc</i>	<i>terc-butoxicarbonila</i>
<i>TFE</i>	<i>Tetrafluoretileno</i>
<i>THF</i>	<i>Tetraidorfurano</i>
<i>TMS</i>	<i>Tetrametilsilano</i>
<i>HTS</i>	<i>Triagem de alto desempenho</i>
<i>TEA</i>	<i>Trietilamina</i>
<i>Tf</i>	<i>Triflato</i>
<i>t</i>	<i>Tripleto</i>
<i>TB</i>	<i>Tuberculose</i>
<i>HIV</i>	<i>Vírus da Imunodeficiência Humana</i>



## SUMÁRIO

<i>CAPITULO 1:</i> .....	6
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Ciclo de vida do HIV.....	1
1.1.1. Entrada do vírion: .....	1
1.1.2. Ligação e fusão .....	2
1.1.3. Transcrição reversa .....	3
1.1.4. Entrada não revestida e nuclear .....	3
1.1.5. Integração.....	3
1.1.6. Transcrição.....	3
1.1.7. Tradução e Montagem .....	4
1.1.8. Brotamento.....	4
1.1.9. Maturação .....	4
1.2. Terapia Antiretroviral.....	5
1.2.1. Inibidores de Fusão e entrada .....	6
1.2.2. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs).....	7
1.2.3. Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs).....	10
1.2.4. Inibidores de integrase.....	13
1.2.5. Inibidores de protease: .....	14
1.3. Toxicidade .....	27
2. <i>OBJETIVOS:</i> .....	29
2.1. Objetivo Geral .....	29
2.2. Objetivos específicos.....	29
3. <i>MATERIAIS E PLANEJAMENTO SINTÉTICO</i> .....	31
3.1. Equipamentos analíticos.....	31

3.2.	Outros equipamentos .....	32
3.3.	Solventes e Reagentes .....	32
3.4.	Planejamento sintético.....	32
3.4.1.	Síntese do intermediário-chave cloreto de L-valil pirimidona (158) para construção do composto híbrido 157 .....	32
3.4.2.	Síntese do derivado 5-amino protegido do intermediário-chave 2,5-diamino-1,6-difenilhexan-3-ol (159).....	33
3.4.3.	Síntese do p-nitro fenil carbonato de tiazol (160), para construção do composto híbrido 157.....	34
4.	<i>RESULTADOS E DISCUSSÃO</i> .....	35
4.1.	Síntese do intermediário-chave cloreto de L-valil pirimidona (158) para construção do composto híbrido 157 .....	35
4.2.	Síntese do derivado 5-amino protegido do intermediário-chave 2,5-diamino-1,6-difenilhexan-3-ol (159).....	41
4.3.	Síntese do p-nitro fenil carbonato de tiazol (160), para construção do composto híbrido 157	47
5.	CONCLUSÕES.....	50
6.	EXPERIMENTAL .....	51
6.1.	Síntese .....	51
6.1.1.	Síntese e descrição espectroscópica.....	51
7.	REFERÊNCIAS .....	61
<b>CAPITULO 2:</b> .....		66
1.	INTRODUÇÃO.....	67
1.1.	Síntese .....	67
1.1.1.	Eliminação de amônio.....	67
1.1.2.	Autocondensação.....	68

1.1.3.	Método clássico a partir de nitrilos.....	68
1.1.4.	Síntese a partir de carbodiimidas .....	69
1.1.5.	Síntese a partir de isocianatos.....	69
1.1.6.	Síntese usando ácidos de Lewis.....	69
1.1.7.	Síntese a partir de anéis de três membros. ....	70
1.1.8.	Síntese a partir de anéis de quatro, cinco e seis membros. ....	70
1.1.9.	Irradiação de micro-ondas.....	72
1.1.10.	Ciclização de amidinas .....	73
1.1.11.	Trimerização usando o Sistema SmI, (Iodeto de Samário)/amina.....	75
1.1.12.	Síntese a partir da formação de tioureias .....	75
1.1.13.	Síntese a partir de derivados de ácido carboxílico.....	77
1.1.14.	Síntese a partir de derivados de triflato.....	78
1.1.15.	Síntese de triarilacetônitrilos não simétricos via arilação catalisada por Pd .....	79
1.2.	REATIVIDADE.....	79
1.2.1.	Considerações teóricas.....	79
1.2.2.	Adição eletrofílico ao nitrogênio .....	80
1.2.3.	Ataque nucleofílico ao carbono .....	81
1.2.4.	Reatividade dos substituintes: carbono.....	83
1.2.5.	Reatividade dos substituintes: Nitrogênio .....	83
1.2.6.	Reatividade dos substituintes: Oxigênio.....	85
1.2.7.	Reatividade de substituintes: Fosforo.....	86
1.2.8.	Reações de acoplamento.....	86
1.3.	Propiedades Biológicas .....	87
2.	OBJETIVOS.....	92
3.	MATERIAIS E PLANEJAMENTO SINTÉTICO.....	93

3.2.	Equipamentos analíticos.....	93
3.3.	Outros equipamentos.....	94
3.4.	Caraterização fotofísica.....	94
3.5.	Solventes e Reagentes.....	95
3.6.	Citotoxicidade em células Vero E6 para determinação do IC50.....	95
3.7.	Atividade antiviral.....	95
3.8.	Citotoxicidade de células de câncer (MDA-MB-231, Caco-2, PC-3, DU145, A-549 e HepG2).....	96
3.9.	Planejamento sintético.....	97
3.9.4.	Análise in Sílico.....	97
3.9.5.	Síntese de derivados de 1,3,5-triazina.....	98
3.9.6.	Síntese de Complexos.....	98
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	100
4.1.	Análise teórica do núcleo 1,3,5-triazina.....	100
4.1.1.	Análises in Sílico.....	100
4.1.2.	Docking Molecular.....	103
4.2.	Síntese dos derivados de 1,3,5-triazina.....	107
4.3.	Reatividade dos derivados benzotriazóis sintetizados.....	114
4.4.	Síntese de complexos.....	120
4.5.	Caracterização fotofísica.....	123
4.6.	Atividade biológica.....	134
4.6.1.	Atividade antiviral.....	134
4.6.2.	Atividade anticancerígena.....	136
5.	CONCLUSÕES.....	141
6.	Experimental.....	142

6.1. Síntese .....	142
6.1.1. Procedimentos gerais .....	142
6.1.2. Síntese e descrição espectroscópica.....	142
7. REFERENCIAS .....	161
APÊNDICE .....	172

## ***CAPITULO 1:***

---

*Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor  
de protease do vírus HIV-1*

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA, AIDS no inglês) é uma doença pandêmica que possui como agente etiológico o vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*). Este vírus pertence ao gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae*, caracterizado por conter duas cópias de RNA de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica ou capsídeo, e por um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica (FREED, 1998; LEE; EVERALL, 2015; SANKOH et al., 2014; STEVENSON, 2003; YU; OSTER, 2012).

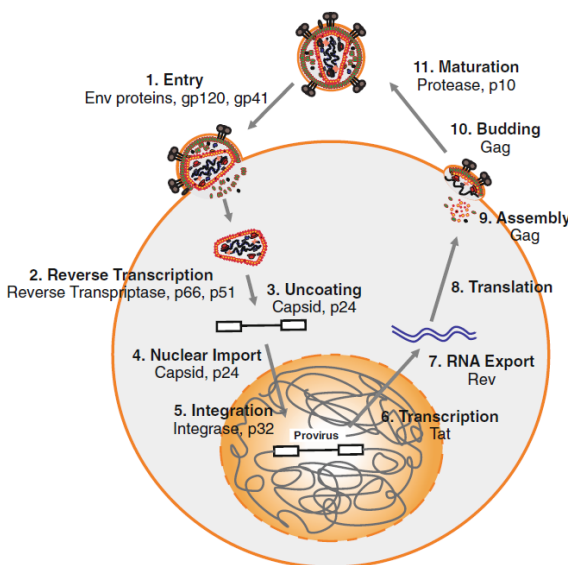
O HIV utiliza como hospedeiro as células CD4 do sistema imune, e utiliza a maquinaria de transcrição destas células para se replica e, assim, ser transportado por todo o organismo. (OMS, 2015). Compreender os mecanismos moleculares do ciclo de vida do HIV provee uma base essencial para o desenho de compostos antivirais e para o desenvolvimento de estratégias para a prevenção da progressão da doença.

### 1.1. Ciclo de vida do HIV

As sete etapas de replicação do vírus podem ser classificadas em duas fases principais: A primeira fase inclui a entrada do vírion no citoplasma de células do hospedeiro, a síntese da dupla fita de DNA (provírus), a transferência do provirus para o interior do núcleo da célula e, por fim, a integração do DNA do vírus ao genoma do hospedeiro; A segunda fase inclui a síntese de novas cópias do genoma do vírus, a expressão de genes virais, a montagem de vírions por encapsidação do genoma por precursores das proteínas estruturais do HIV, brotamento e processamento final das proteínas virais. (KIRCHHOFF, 2013)

#### 1.1.1. Entrada do vírion:

Os vírus que ainda não infetaram as células hospedeiras geralmente têm uma vida média de 20 a 30 minutos. Já, na célula hospedeira, a proteína de membrana CD4 que é o receptor primário junto aos receptores de quimosinas CCR5 e CXCR4 são os principais responsáveis da fusão do HIV á célula hospedeira por torná-la mais susceptível ao HIV e determinar o tropismo da célula viral (VAN KOOYK; GEIJTENBEEK, 2003).



**Figura 1.** Visão geral da replicação do vírus do HIV., imagem tomada de Kirchoff et al, 2013

### 1.1.2. Ligação e fusão

A entrada do vírus em células de hospedeiros é um processo complexo, com muitas etapas, que por sua vez oferece uma grande quantidade de possibilidades para a intervenção terapêutica. Diretamente, ou após a ligação inespecífica do HIV à célula alvo, o processo de infecção é iniciado pela interação da glicoproteína viral externa gp120 com o receptor CD4 celular. A ligação à CD4 induz mudanças estruturais nos genes Env do vírus, o que permite a interação entre a gp120 com os co-receptores CXCR4 (X4) ou CCR5 (R5). Apenas as cepas R5 do vírus são transmitidos sexualmente e são encontrados durante infecções crônicas. Por outro lado, as cepas X4 se replicam de forma mais lenta durante o percurso da infecção e estão associadas à rápida progressão da AIDS na ausência de terapia antirretroviral. A interação com os co-receptores induz mudanças que permitem a proteína transmembrana gp41, que geralmente se encontra na forma de complexo proteico com a gp120, inserir o seu peptídeo de fusão hidrofóbico na membrana celular, para realizar o primeiro contato direto entre o vírus e sua célula-alvo. Posteriormente, o complexo gp41-env forma um feixe helicoidal, que puxa as membranas celulares e virais juntas, permitindo assim a fusão do vírion e a liberação do conteúdo da partícula de vírus no interior da célula. (KIRCHHOFF, 2013)



### **1.1.3. Transcrição reversa**

Após a etapa de fusão, a informação genética do vírus entra na célula e os RNAs virais são transcritos em DNA de cadeia simples no processo conhecido como transcrição reversa. Este mecanismo molecular é realizado por uma enzima chamada transcriptase reversa que é uma proteína polimerase com características distintas da análoga, polimerase II, responsável do mecanismo de transcrição normal do DNA para RNAm (KIRCHHOFF, 2013).

### **1.1.4. Entrada não revestida e nuclear**

Este passo refere-se à desmontagem do capsídeo viral antes da importação do genoma do vírus para o núcleo. Os capsídeos permanecem intactos por várias horas, esta estabilidade é crítica para o processo de infecção por HIV-1. Além disso, o processo denominado descamação está associada à transcrição reversa, desde que este processo ocorre ao mesmo tempo que a transição do complexo de transcrição reversa para o complexo de pré-integração, que é importante para integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira (ARHEL, 2010).

### **1.1.5. Integração**

Após a geração bem-sucedida do DNA e seu transporte através da membrana nuclear, o HIV deve inserir seu material genético no genoma da célula hospedeira para levar a cabo a expressão gênica. Uma vez que o DNA viral é inserido no DNA genômico do hospedeiro, por uma enzima chamada integrase, a célula geralmente é infectada pelo restante de sua vida útil. Como parte do genoma da célula hospedeira, o DNA pró-viral é replicado junto com o DNA hospedeiro, e assim, a disseminação da infecção pode ser alcançada, seja pela infecção de novas células ou pela multiplicação de células que já contenham o DNA viral.

Em algumas células de vida longa, como células T de memória, o genoma viral, pode permanecer inativo. Isso constitui um grande problema para a erradicação viral, porque, enquanto o provírus permanece inativo, não é reconhecido pelo sistema imunológico e, portanto, não é eliminado. (KIRCHHOFF, 2013)

### **1.1.6. Transcrição**

Em células infectadas, o provírus de HIV integrado serve de modelo para a transcrição dos RNAs mensageiros virais pela enzima polimerase II. A expressão gênica viral é estritamente dependente de fatores de transcrição celular, como o NF- $\kappa$ B (factor nuclear kappa B) e o NFAT (Fator de atividade nuclear de células T, por suas siglas em inglês). Durante este processo, a proteína Tat transativadora é necessária para a expressão de genes virais eficazes. Assim, Tat se

liga a uma sequência específica na região 5'LTR, denominada elemento de resposta à transativação (TAR). A proteína Tat então, permite a síntese eficiente de transcritos de HIV completos, sendo mais de 25 mRNAs diferentes, em três classes de tamanho distintos, que são gerados por *splicing* alternativo. (NIH, 2009)

### **1.1.7. Tradução e Montagem**

Os RNAs virais totalmente processados, codificam as proteínas Tat, Rev. e Nef. A proteína Tat aumenta a transcrição viral e o alongamento do RNA, a Rev medeia o transporte de RNAs simples, e parcialmente processados, para o citoplasma; enquanto a Nef realiza um grande número de funções, mas basicamente, parece tornar a célula infectada menos visível para o sistema imunológico, por modulação negativa de vários receptores de superfície. A síntese de Tat e Rev permite a geração de mRNA sem calda polyA, que por sua vez expressa o Gag e os precursores de Gag-Pol, que são então processados para as principais proteínas estruturais e enzimáticas.

A montagem viral é um processo complexo e altamente ordenado no qual a mordaca e os precursores de Gag-Pol se multimerizam via interações entre as proteínas Gag. Finalmente dois copias de RNA viral são recrutadas para o complexo Gag-Pol, pela interação entre as assas de empacotamento de sinal com os dedos de zinco presentes no domio NC terminal do Gag. Além disso, a proteína Vif viral, que antagoniza o fator de restrição APOBEC3G, bem como alguns fatores, também são recrutados para os locais de montagem do vírion e são incorporados em partículas virais. A acumulação de proteínas virais e RNA na membrana plasmática induz primeiro a sua curvatura e, subsequentemente, a formação de uma partícula esférica revestida por membrana. (KIRCHHOFF, 2013; NIH, 2009)

### **1.1.8. Brotamento**

A liberação da progênie viral a partir de células infectadas é chamada de brotamento. O domínio final do Gag e a proteína celular Tsg101, são responsáveis por permitir que o HIV recém-formado consiga entrar na corrente sanguínea (MARTIN-SERRANO; NEIL, 2011).

### **1.1.9. Maturação**

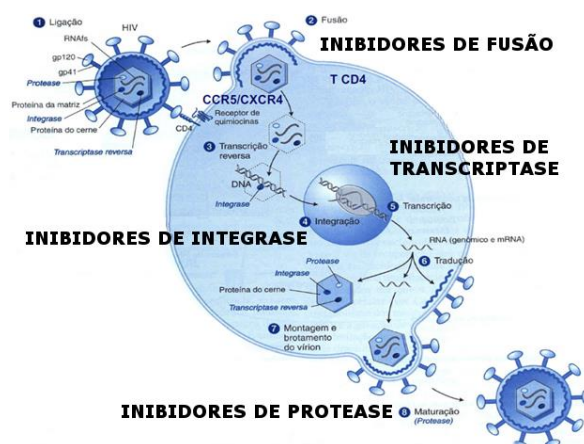
As partículas do HIV são convertidas numa forma imatura e não infecciosa, morfológicamente caracterizada por uma fina camada de precursores Gag e Gag-pol arranjadas de forma radial. Logo depois do brotamento, a protease viral é ativada e cliva os precursores de Gag e Gag-pol gerando os componentes finais. Como consequência, a configuração das proteínas é

reorganizada para deixar o vírus viabilizado para infectar outra célula (BRIGGS; KRÄUSSLICH, 2011)

## 1.2. Terapia Antirretroviral

O primeiro medicamento antirretroviral desenvolvido foi a zidovulina (ZDV), que foi inicialmente descoberto por Jerome Horwitz do Instituto de Câncer Barbara Ann Karmanos, em 1964. Embora tenha sido sintetizado como falso nucleosídeo para o tratamento de neoplasias, com resultados pouco promissórios, em 1985 Mitsuya e Broder verificaram que o fármaco tinha poderosa ação anti-HIV *in vitro*, o artigo deste resultado foi publicado em 1990 (MITSUYA; YARCHOAN; BRODER, 1990), em 1987 a ZDV já havia sido aprovada para o tratamento do AIDS. A partir deste ponto na história foram desenvolvidos um inúmero de candidatos a fármacos, com potencial propriedade antirretroviral (CHUPRADIT et al., 2017; ECKHARDT; GULICK, 2017), no entanto, apenas 27 destes estão aprovadas pelo FDA para uso, e 18 pela ANVISA no Brasil (ANVISA, [s.d.]).

Foi graças ao conhecimento das diferentes fases do ciclo de vida do vírus do HIV que foi possível obter avanços para o desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais para o tratamento da AIDS. Nesse sentido, as diferentes estratégias para desenvolvimento de terapia antirretroviral contra HIV, pode ser organizada segundo o mecanismo de ação, conforme mostrado na **Figura 2**.



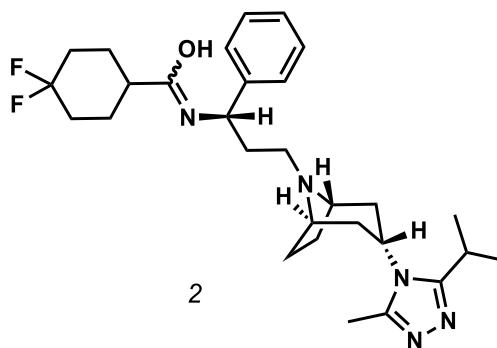
**Figura 2.** Intervenção farmacológica para o HIV. Imagen adaptada de:

[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4142236/mod\\_resource/content/1/antivirais%2C%20oct%202017.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4142236/mod_resource/content/1/antivirais%2C%20oct%202017.pdf)



### 1.2.1.2. Maraviroque

Sintetizado pela farmacêutica Pfizer, é um antagonista dos receptores de quimiocina, que evita que o HIV penetre nas células saudáveis, através do bloqueio do receptor CCR5. O maraviroque impede a infecção pelo HIV de células T CD4, (ABEL et al., 2008).

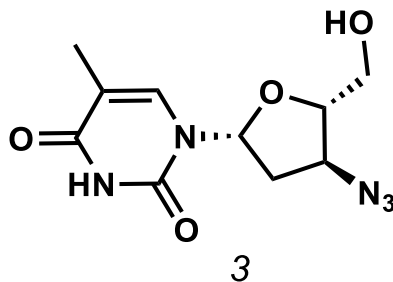


**Figura 4.** Representação estrutural do Maraviroque.

### 1.2.2. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs)

Os Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos são pró-fármacos análogos de dideoxynucleosídeos (RENATA QUEIROZ DE FARIAS et al., 2006). eles bloqueiam a transcriptase reversa por terem suas estruturas químicas semelhantes ao substrato usado por esta enzima, durante o processo de síntese do DNA (GARFORTH; PARNIAK; PRASAD, 2008). Atualmente, no mercado, existem sete medicamentos deste tipo aprovados pelo FDA capazes de inibir a enzima transcriptase reversa, são eles: zidovudina (AZT, 1987), zalcitabina (ddC, 1992), Estavudina (d4T, 1994), lamivudina (3TC, 1995), abacavir (ABC, 1998), Emtricitabina (FTC, 2003) e Tenofovir (TDF/2001, TAF/2014) (AIDSINFO, 2016; COMMISSIONER, [s.d.]).

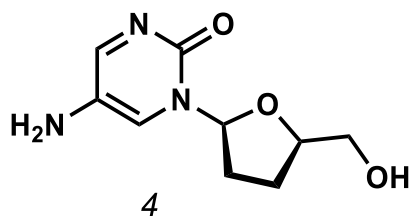
#### 1.2.2.1. Zidovudina (AZT):



**Figura 5.** Representação estrutural da zidovudina

A zidovudina é um análogo da timidina. Quando este fármaco é administrado e alcança as células-alvo, ocorre uma cadeia de fosforilização no interior da célula, formando o derivado fosforilado quem é que compete com o substrato endógeno (trifosfato de timidina), uma vez que é incorporado às cadeias do DNA viral, interrompe prematuramente o crescimento da cadeia de DNA e por tanto a replicação do vírus. (RAVI; KOTREKA; SAHA, 2008).

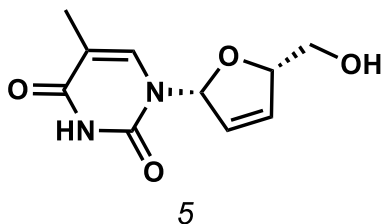
#### 1.2.2.2. Zalcitabina (ddC)



**Figura 6.** Estrutura da Zalcitabina

A zalcitabina é um análogo da pirimidina. Após a administração deste fármaco, ocorre uma série de reações de fosforilação nas células T, desta forma o trifosfato de ddC, funciona como um substrato para a transcriptase reversa do HIV, terminando o alongamento da cadeia.(PASCUET et al., 2011)

#### 1.2.2.3. Estavudina (d4T)



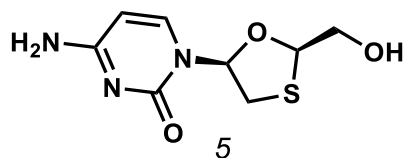
**Figura 7.** Estrutura da Estavudina

A estavudina também é um análogo de timidina. Seu mecanismo de ação envolve a competição com este nucleotídeo natural, durante o processo de formação de ácido nucléico, após fosforilação intracelular para formação do trifosfato de estavudina, o que resulta na interrupção da formação da cadeia de DNA.(MAGULA; DEDICOAT, 2015)

Capítulo 1.

GONZALEZ, M T P

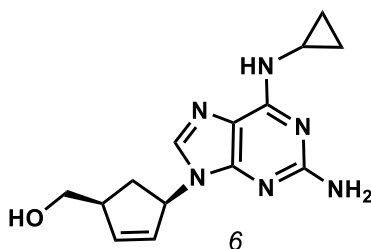
1.2.2.4. *Lamivudina (3TC)*



**Figura 8.** Estrutura da Lamivudina

A Lamivudina foi sintetizada pelo laboratório Biochemical Pharmacy of Laval, Quebec, Canadá. É um nucleosídeo sintético que, após fosforilação, torna-se um análogo a nucleotídeos naturais, inibindo a ação da transcriptase reversa e interrompendo a cadeia de formação de ácidos nucléicos e a replicação do vírus (“Lamivudine”, 1996; OHTA; SHINKAI, 1997).

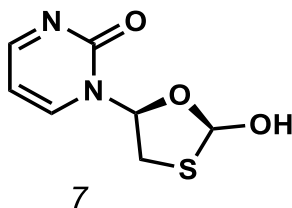
1.2.2.5. *Abacavir (ABC)*



**Figura 9.** Estrutura do abacavir

O abacavir é um fármaco análogo da guanosina (RANG & DALE, 2005), com atividade contra o HIV, é um agente antiviral seletivo para os vírus HIV-1 e HIV-2, incluindo cepas isoladas resistentes à lamivudina, zidovudina, zalcitabina, didanosina ou nevirapina. Estudos *in vitro* demonstraram que o mecanismo de ação consiste na inibição da enzima transcriptase reversa por competição com o seu nucleosídeo análogo o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucléico e interrupção do ciclo de replicação viral. (PASCUET et al., 2011).

1.2.2.6. *Emtricitabina, FTC*

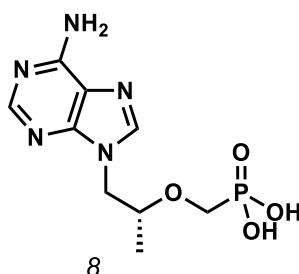


**Figura 10.** Estrutura da emtricitabina

É um derivado da lamivudina ativo contra HIV-1, HIV-2 e vírus da hepatite B. Foi aprovado pela FDA para uso em 2003, e é atualmente recomendado como parte de um regime terapêutico inicial (RIBERA et al., 2017).

#### 1.2.2.7. *Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)*

Aprovado pela FDA em 2001, TDF (um pró-fármaco do tenofovir) é hidrolisado a tenofovir em ambiente intracelular e fosforilado ao metabolito ativo, o tenofovir difosfato. O tenofovir é um análogo nucleotídeo da deoxiadenosina monofosfato, com atividade contra o HIV-1, HIV-2 e vírus da hepatite B (HBV). Devido à sua vida média longa (17 horas), é administrada uma vez por dia com outras drogas anti-retrovirais (MASHO; WANG; NIXON, 2007).

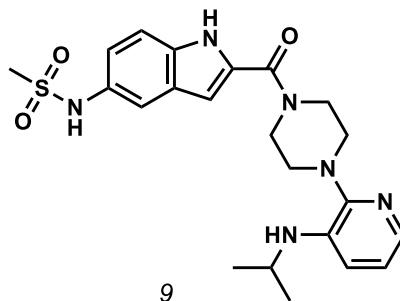


**Figura 11.** Estrutura do Tenofovir

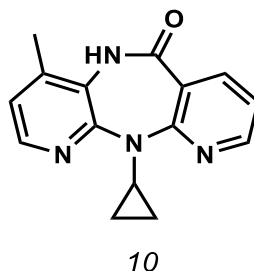
#### 1.2.3. *Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs)*

Existem no mercado cinco medicamentos com fármacos inibidores de enzima transcriptase reversa não-nucleosídicos, são eles: nevirapina (NVP, 1996), efavirenz (EFZ, 1998); delavirdina (DLV, 1997), Rilpivirne (2011) e etravirine (2008) (AIDSINFO, 2016). A seguir são apresentados os fármacos desta classe.

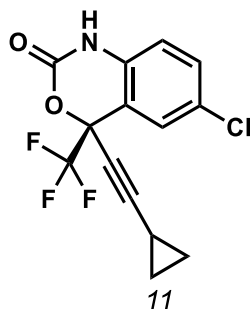


**1.2.3.1. Delavirdina (DLV)****Figura 12.** Estrutura da Delavirdina

Este é um fármaco não nucleosídeo inibidor potente e específico da transcriptase reversa. Seu mecanismo de ação é semelhante ao do efavinez, já que se liga diretamente à transcriptase reversa do vírus do HIV-I e bloqueia a atividade do RNA-DNA polimerase dependente de DNA, provocando a ruptura do sitio catalítico da enzima (TRAN; GERBER; KERR, 2001)

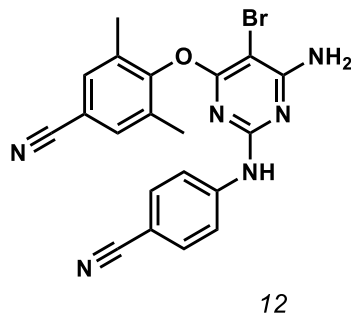
**1.2.3.2. Nevirapina (NVP)****Figura 13.** Estrutura da nevirapina

A nevirapina foi aprovada em 1996 pela FDA para o uso na terapia antirretroviral. Esta molécula liga-se diretamente a transcriptase reversa, bloqueando a atividade de polimerase da enzima por incapacitar seu sitio catalítico (PASCUET et al., 2011).

1.2.3.3. *Efavirenz (EFZ)*

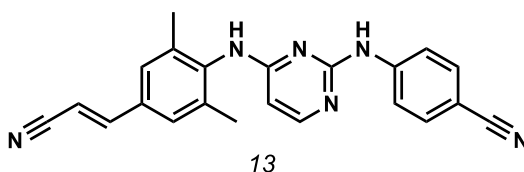
**Figura 14.** Estrutura do efavirenz

O EFZ é um fármaco antiretroviral de primeira linha semelhante à os outros fármacos ITRNNs ele inibe a transcriptase reversa, embora, ele não requer de fosforilação para interagir com enzima, tem alta capacidade de permear ao sistema nervoso central, o que leva a efeitos colaterais neuropsiquiátricos, principalmente relacionados ao humor e distúrbios do sono. O EFZ.(PIERCE et al., 1998).

1.2.3.4. *Etravirina*

**Figura 15.** Estrutura do etravirina

A etravirina exerce seus efeitos através da inibição direta da enzima transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e, conseqüentemente, bloqueia a atividade da polimerase dependente de DNA e dependente de RNA (KAKUDA; SCHÖLLER-GYÜRE; HOETELMANS, 2011).

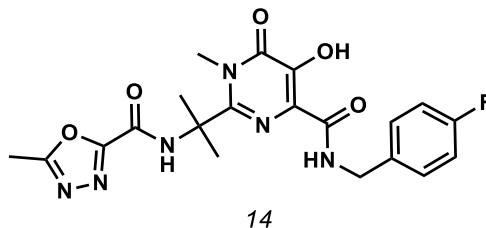
1.2.3.5. *Rilpivirina*

**Figura 16.** Estrutura de rilpivirina

A rilpivirina **48** é um potente ITRNN que demonstrou grande eficácia no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) em pacientes ainda não tratados. A rilpivirina é um fármaco ativo contra uma extensa variedade de cepas virais resistentes a ITRNN de primeira geração. A rilpivirina apresenta um perfil farmacocinético muito favorável, embora, como sua absorção depende do pH gástrico, deve ser administrada com alimentos para garantir sua correta absorção. Seu metabolismo é mediado pelo citocromo P450 (CYP) 3A, portanto interações potenciais devem ser consideradas quando administradas em conjunto com indutores ou inibidores dessa via enzimática (PORTILLA; ESTRADA, 2013).

1.2.4. *Inibidores de integrase*

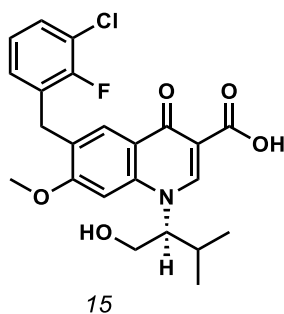
Estes compostos têm a capacidade de prevenir o processo de integração mesmo após a formação do chamado complexo pré-integrativo, formado pelo DNA viral, integrase e outras proteínas (PEÇANHA; ANTUNES; TANURI, 2002). Atualmente há 3 moléculas aprovadas pelo FDA Raltegravir (2007), dolutegravir (2013) e elvitegravir (2012)(COMMISSIONER, [s.d.]).

1.2.4.1. *Raltegravir*

**Figura 17.** Estrutura do raltegravir.

Raltegravir, também conhecido como MK-0518, é um dos primeiros antiretrovirais inibidores da integrase, foi aprovado em 2007 pelo FDA. Este medicamento inibe a integrase evitando que o DNA viral seja inserido no DNA do hospedeiro (MUKUND et al., 2012)

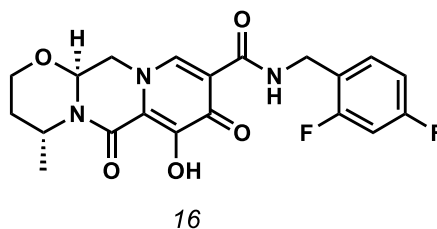
#### 1.2.4.2. *Elvitegravir*



**Figura 18.** Estrutura do elvitegravir

Elvitegravir é um inibidor das cadeias de integrase do vírus de HIV-I, também é um inibidor do citocromo P450. A co-formulação, elvitegravir / emtricitabine /tenofovir, é um regime de primeira linha recomendado em diretrizes mundiais. (ECKHARDT; GULICK, 2017; RÁDL et al., 2016).

#### 1.2.4.3. *Dolutegravir*



**Figura 19.** Estrutura do Dolutegravir

É outro dos mais recentes compostos aprovados pelo FDA para o tratamento do HIV, é um inibidor de integrase, ele se liga ao sítio ativo da enzima bloqueando a etapa de transferência do filamento na integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) do retrovírus, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV (SHANKAR et al., 2014)

#### 1.2.5. *Inibidores de protease:*

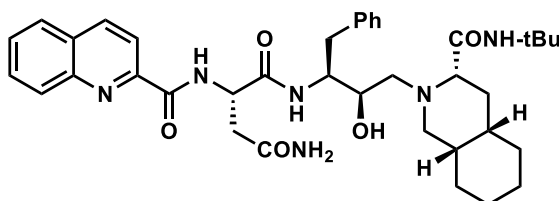
Os inibidores de protease interferem no processamento das poliproteínas no vírion em brotamento e resultam em partículas não-infecciosas. O maior problema encontrado para este tipo

de fármaco, é a lipodistrofia (redistribuição de gordura, de modo que os membros tornam-se magros e a gordura é depositada ao longo do abdômen e do dorso superior) e hiperglicemia que causa seu uso prolongado(ECKHARDT; GULICK, 2017).

São dez os medicamentos capazes de inibir a enzima protease existentes no mercado: saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), lopinavir (LPV/r), nelfinavir, amprenavir, atazanavir (ATV), fosamprenavir (FPV), tipranavir e darunavir (DE SOUZA; DE ALMEIDA, 2003)

### 1.2.5.1. Saquinavir

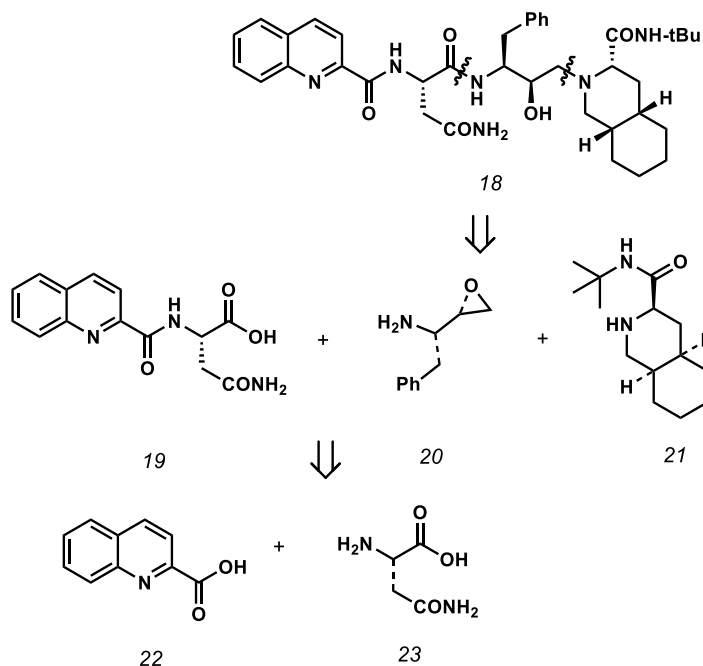
Foi o primeiro inibidor de protease aprovado pelo FDA em 1995 para o tratamento do AIDS sob os nomes comerciais de tradenames Invirase®, Fortovase®. Saquinavir, foi descoberto por Hoffman-La Roche(GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



17

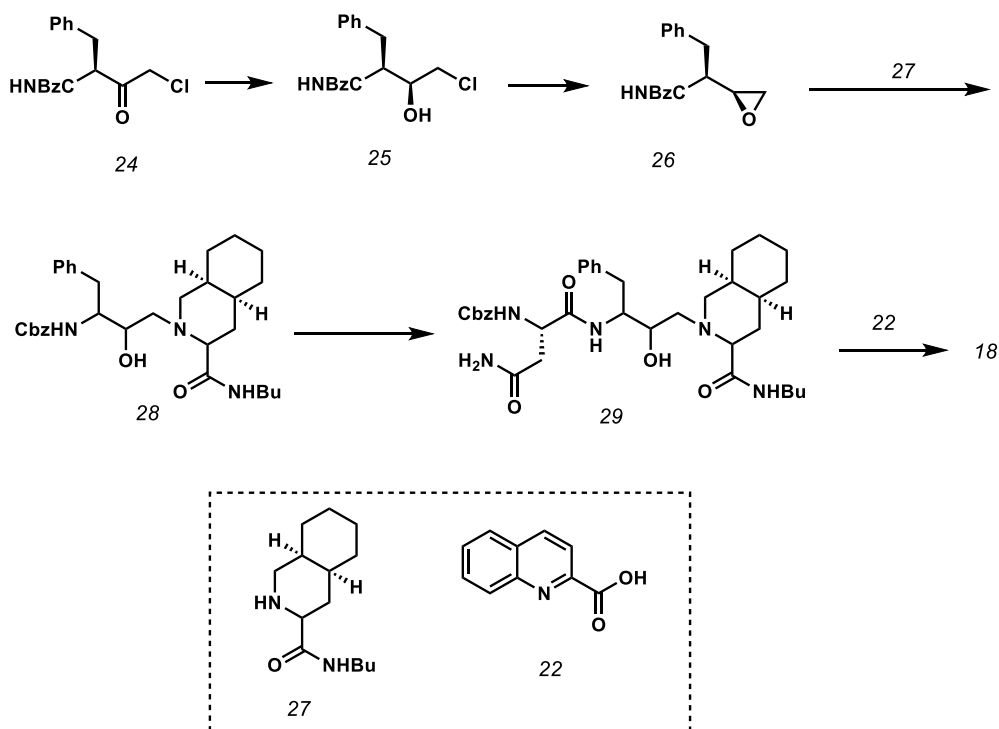
**Figura 20.** Estrutura do Saquinavir.

Várias rotas sintéticas foram publicadas para a síntese do saquinavir. No entanto a análise retrosintética mostra que todas elas começam a partir dos fragmentos **21**, **22** e **23**, (**Esquema 1**). (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)A seguir é descrita apenas uma das síntese mais clássica.



**Esquema 1.** Retrosíntese do Saquinavir

Saquinavir é preparado a partir da clorometil cetona **24**. A redução de **24** com boro-hidreto de sódio produz o álcool **25**, o tratamento de **25** com hidróxido de potássio fornece o epóxido correspondentes **26**, que por sua vez é aberto com a deca-hidroisoquinolina **27** para dar **28**. A desproteção de **28** e acoplamento á N-Cbz-L-asparagine gera **29**, que em reação com **22** usando ácido quinaldico , N-hidroxissuccinimida (NHS) e DCC produz o saquinavir **18** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001; PARKES et al., 1994)



Esquema 2. Síntese de Saquinavir

## 1.2.5.2. Ritonavir (RTV)

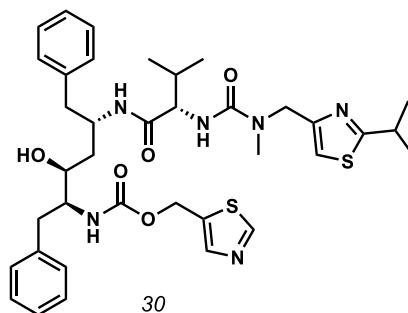
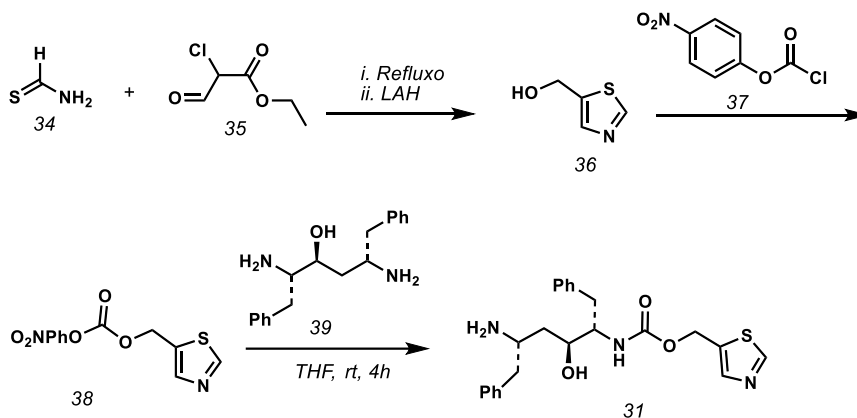


Figura 21. Estrutura do Ritonavir

O Ritonavir é um sal do ácido paratoluenossulfônico, com ampla distribuição tecidual. É um inibidor de protease viral com especificidade para o vírus HIV-1, utilizado com frequência nos esquemas de antiretroviraos combinados para gestantes contaminadas. Mais da metade dos pacientes apresenta efeitos colaterais gastrointestinais, assim como elevação do colesterol, triglicérides enzima hepáticas e creatina- fosfoquinase (ECKHARDT; GULICK, 2017).

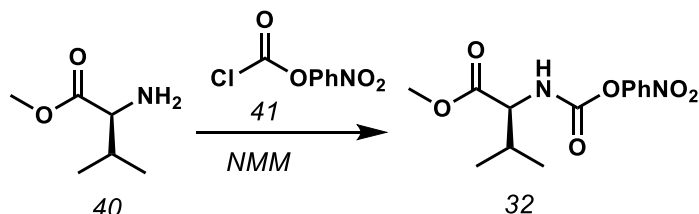
A síntese do ritonavir mostrada no **Esquema 3**, está descrita a partir da obtenção dos fragmentos chave **31**, **32** e **33**. A síntese do primeiro intermediário **31**, ocorre a partir da

condensação de tioformamida **34** e etil-2-cloro-2-formilacetato **35** que resulta no 5- hidroximetil-tiazole **36**. que é convertido ao correspondente p-nitrofenil-carbonato **38**. O acoplamento de **38** com a diamina **39** fornece o carbamato **31** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



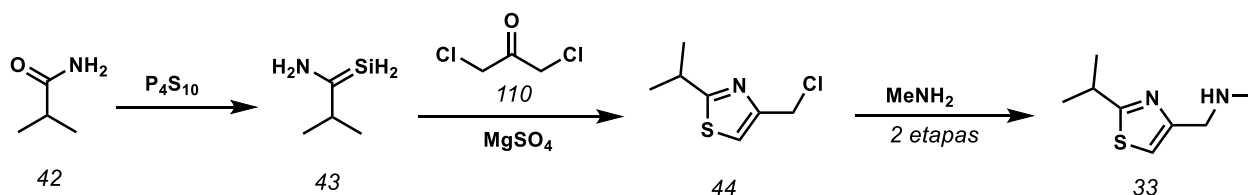
**Esquema 3.** Síntese do intermediário chave 104

A síntese do segundo fragmento de ritonavir é realizado pelo acoplamento do éster metílico de valina **40** com N-metil-N-[(2-isopropil-4-tiazolil)-metil]-amina.**41** Assim, como mostrado no **Esquema 4** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



**Esquema 4.** Síntese do fragmento 107

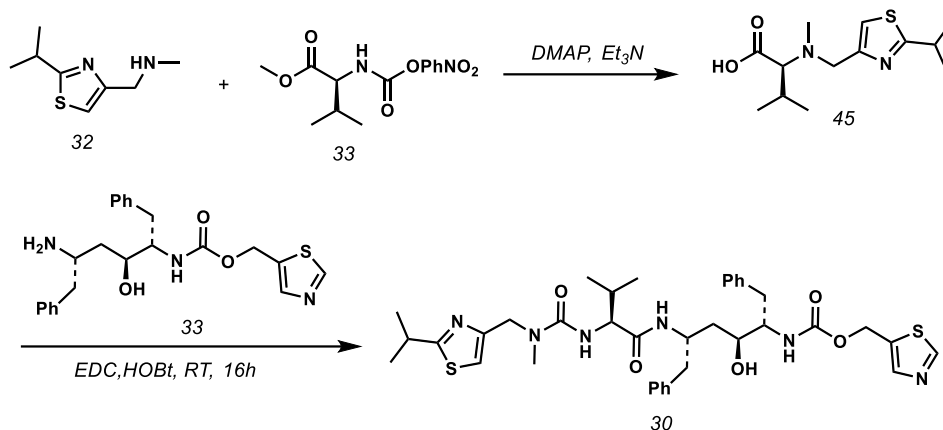
O terceiro fragmento foi construído através da conversão de iso-butiramida **42** a 2-metilpropano tioamida **43**, pelo tratamento com  $P_4S_{10}$ . As reações seguintes que descrevem várias etapas que incluem principalmente a condensação com 1,3-dicloroacetona e reação com a metilamina, que levam à formação de **33**. (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



O acoplamento de N-metil-N- [(2-isopropil-4-tiazolil) -metil]-amina **33** e o derivado de valina **32** realizada através do tratamento com TEA e DMAP, resulta no fragmento **45**. O

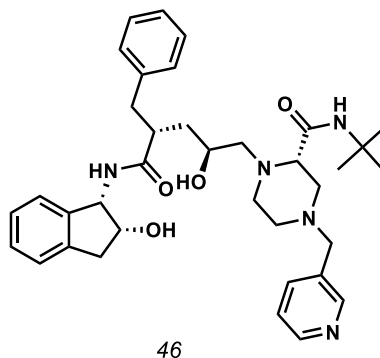


acoplamento final entre os fragmentos **45** e **31** fornece o ritonavir. (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



**Esquema 5.** Síntese de Ritonavir

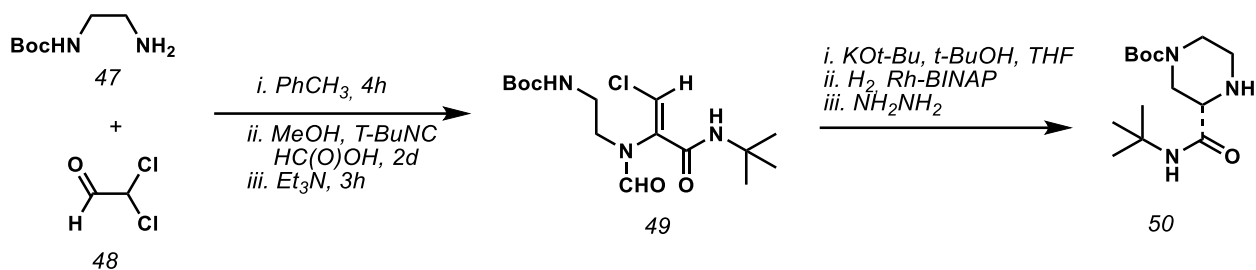
### 1.2.5.3. Indinavir (IDV)



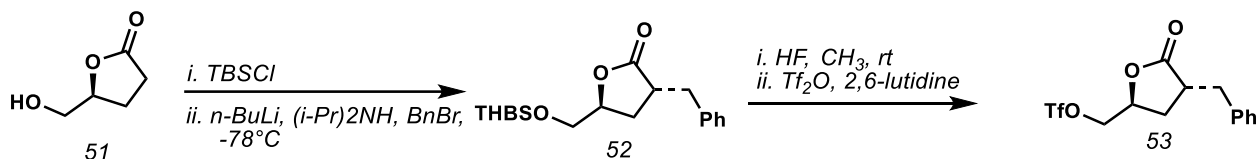
**Figura 22.** Estrutura do indinavir

O indinavir é um inibidor de protease que necessita de meio ácido para ser bem absorvido no corpo, pelo que sofre interferência ao ser ingerido com alimentos, especialmente com alto teor de gorduras. Igual que outros antirretrovirais, é metabolizado pelo complexo CYP450, por esta razão apresenta interações com diversas drogas. A principal delas é o ritonavir. Quando utilizados simultaneamente, o paciente apresenta elevação dos níveis séricos (ECKHARDT; GULICK, 2017).

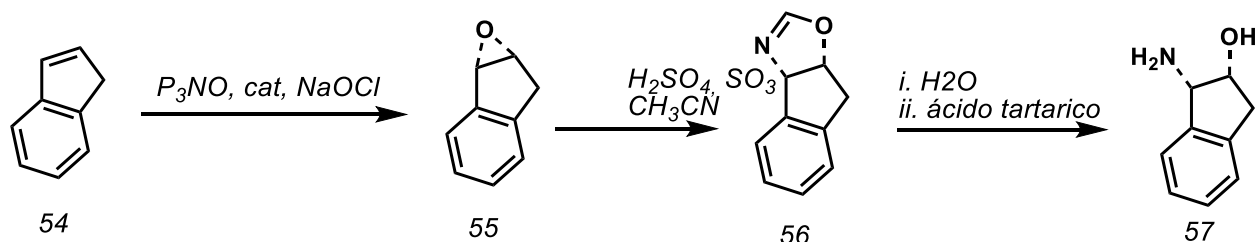
A síntese total do indinavir também foi descrita a partir da formação de fragmentos chave. O primeiro destes fragmentos foi sintetizado a partir da condensação de N-Boc-etilenodiamina **47** e o dicloroacetaldeído **48**, que forneceu o composto **49**, a desprotonação com t-BuOK levou à ciclização, seguida por hidrogenação catalítica usando Rh-BINAP. Na etapa final o grupamento formil foi removida de forma limpa usando hidrazina, o que levou a formação do fragmento desejado **50** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).

**Esquema 6.** Síntese do fragmento **50**

A síntese de do segundo fragmento de indinavir **53** foi realizada a partir da proteção da lactona **51** com TBSCl, seguido pelo tratamento com  $n\text{BuLi}$ . A desproteção de **52** seguido pela conversão em álcool triflato forneceu o fragmento **53**. **Esquema 7** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).

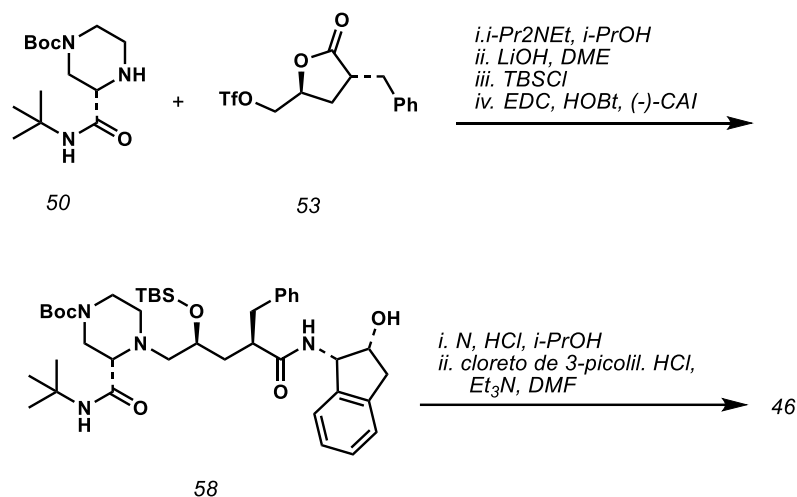
**Esquema 7.** Síntese do fragmento 121

O terceiro fragmento foi sintetizado a partir da conversão do indeno **54** em óxido de indeno **55**, utilizando o catalisador de epoxidação de Jacobsen (4-(3-fenilpropil) piridina ( $\text{P}_3\text{NO}$ )-N-óxido e hipoclorito de sódio aquoso), o óxido de indeno foi então convertido em metil oxazolina **56** e a hidrólise da oxazolina seguida pela cristalização com ácido L-tartárico forneceu **57** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).

**Esquema 8.** Síntese do fragmento 125

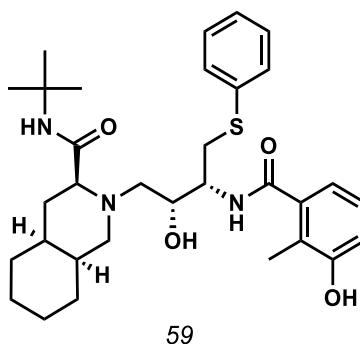
A parte final da síntese de indinavir foi realizada pelo acoplamento do derivado de triflato **53** com piperazina **50** usando diisopropiletilamina em isopropanol. A hidrólise da lactona usando hidróxido de lítio produz o isômero de hidroxietileno, o acoplamento do ácido resultante com (-)-

cis-(1S,2R)-1-aminoindan-2-ol, usando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) e 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) resultou no intermediário **58**. A parte final da síntese do indinavir foi realizada pela remoção do sililo e Boc eo acoplamento da piperazina com cloreto de 3-picolilo (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).



**Esquema 9.** Etapas finais da Síntese do indinavir

#### 1.2.5.4. Nelfinavir

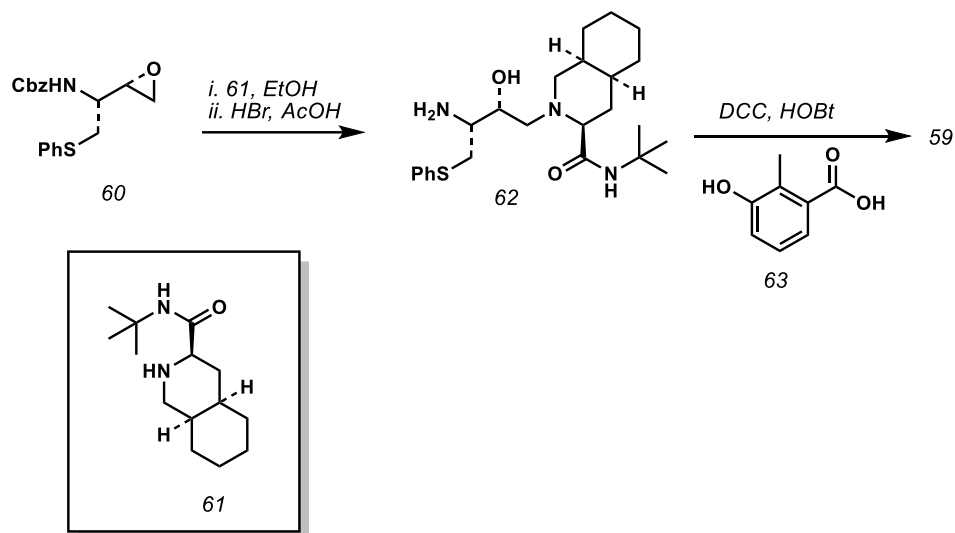


**Figura 23.** Estrutura do Nelfinavir

O nelfinavir (NFV; Viracept; AG1343) é um IP do HIV que foi aprovado em 1997 pelo FDA. Embora amplamente utilizado no final da década de 1990 e único IP do HIV que não requer o uso de ritonavir, este fármaco é raramente utilizado atualmente devido aos efeitos colaterais. (ECKHARDT; GULICK, 2017).

As últimas na construção do nelfinavir prosseguem um acoplamento de epóxido **60** com derivado de deca-hidroisoquinolina **61** em refluxo em etanol seguido de desproteção de Cbz com

HBr /AcOH para dar **62** (Esquema 10). Finalmente, reação de **62** com o ácido 3-hidroxi-2-metilbenzóico ácido **63** na presença de DCC e 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) forneceu nelfinavir **59**



Esquema 10. Síntese do Nelfinavir

#### 1.2.5.5. Amprenavir

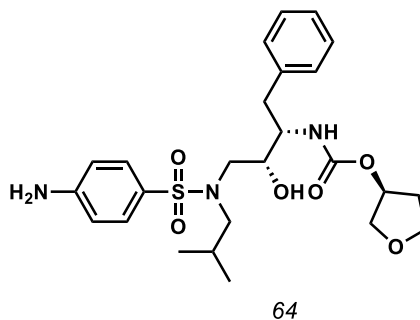
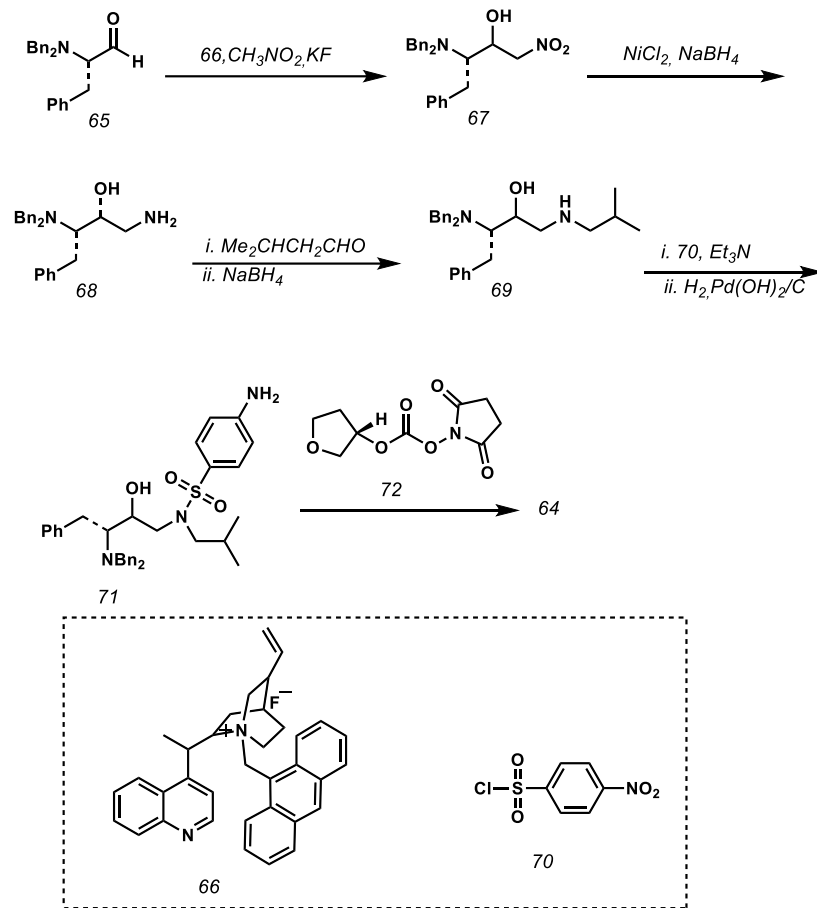


Figura 24. Estrutura do Amprenavir

O amprenavir é inibidor de protease viral com especificidade para o vírus HIV, com eficácia de mais de 24 horas. Esta é a razão para dose única diária (ECKHARDT; GULICK, 2017).

A síntese de amprenavir usa um sal de amônio quaternário quiral para promover uma reação de nitroaldol diastereosseletiva. Assim a reação de L-fenilalanal **65** e o sal de amônio quiral **66**, em nitrometano e excesso KF proporciona o nitro álcool correspondente **67**. Tratamento de **67** com NiCl<sub>2</sub> e um grande excesso de NaBH<sub>4</sub> forneceu álcool amino **68**. A formação da imina correspondente por reação da amina **68** com iso-butiraldeído seguido de redução usando NaBH<sub>4</sub> produz o aminoácido **69** que em reação com cloreto de p-nitrobenzenosulfonil **70** dá a sulfonamida, correspondente **71**. Finalmente, o acoplamento de amina **71** com o carbonato de N-

oxissuccinimidilo de (S) -3-hidroxitetra-hidrofurano **72** produz o amprenavir **64** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).



Esquema 11. Síntese do Amprenavir

### 1.2.5.6. Fosamprenavir

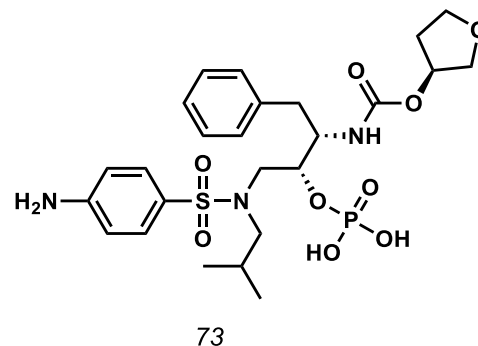
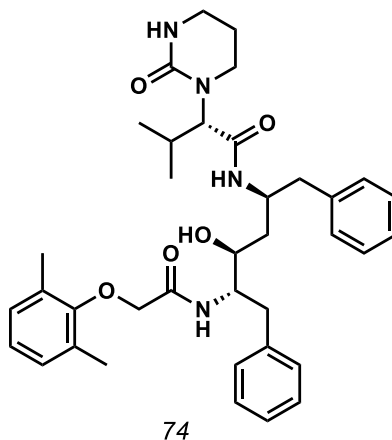


Figura 25. Estrutura do fosamprenavir

(FPV): É uma pró-droga, facilmente hidrolisada em seu componente ativo, o amprenavir, com vantagens farmacocinéticas que permitem melhor posologia e menor carga de comprimidos.

Como ocorre com outros IPs do HIV-1, o FPV liga-se ao sítio ativo da protease do HIV-1, impedindo o processamento dos precursores virais das poliproteínas Gag e Gag-Pol e resultando na formação de virions imaturos não infecciosos (ECKHARDT; GULICK, 2017).

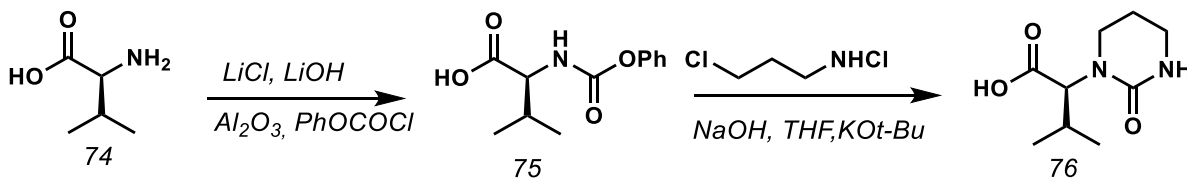
### 1.2.5.7. Lopinavir (LPV)



**Figura 26.** Estrutura do Lopinavir

O Lopinavir vem co-formulado com RTV, esta mistura faz com que o medicamento consiga atingir níveis plasmáticos mais prolongados e duráveis pela inibição do sistema enzimático CYP450. Sem a associação com o RTV, o LPV é rapidamente metabolizado. Já com o ritonavir, ocorre grande elevação dos níveis plasmáticos, dezenas de vezes superiores a concentração necessária para inibir o vírus. Sua vida média plasmática é de cinco a seis horas, sendo eliminado pela urina e fezes (ECKHARDT; GULICK, 2017).

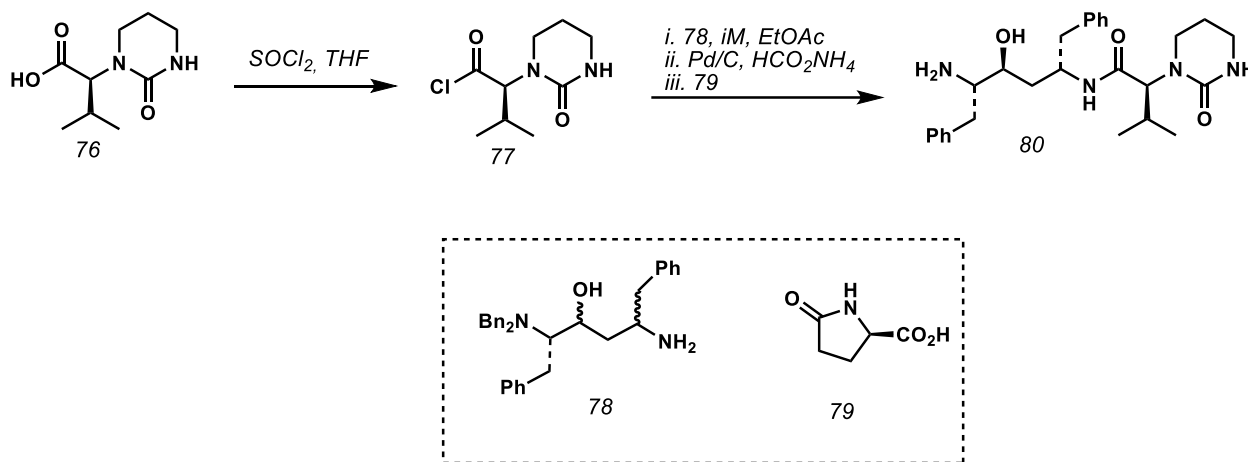
A síntese de lopinavir é realizada a partir da síntese de fragmentos chave. O primeiro fragmento é do **76**. Como apresentado no **Esquema 12** a valina **74** foi acoplada com fenilcloroformato para fornecer derivado de carbamato **75**. Este carbamato tratado com 3-cloropropilamina e NaOH seguido por t-KOtBu para fornecer o ácido alvo **76** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).



**Esquema 12.** Síntese do fragmento 130

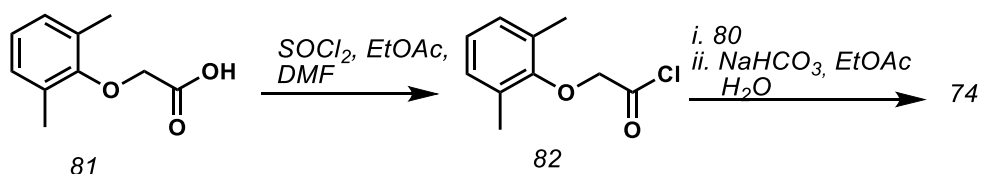
O ácido **76** foi transformado no correspondente cloreto de ácido para acoplamento com o isômero de hidroxietileno **77**. O acoplamento de **77** com **78**, realizado usando três equivalentes de

imidazole em acetato de etilo e dimetilformamida seguido por desbenzilação utilizando condições de hidrogenação fornece **80** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



Esquema 13. Síntese do fragmento 134

O ácido **81** foi convertido em cloreto de ácido **82** e seu acoplamento com o fragmento **80** forneceu o lopinavir **74** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



Esquema 14. Síntese do Lopinavir

### 1.2.5.8. Atazanavir (ATV)

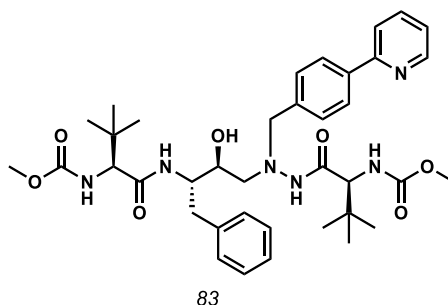
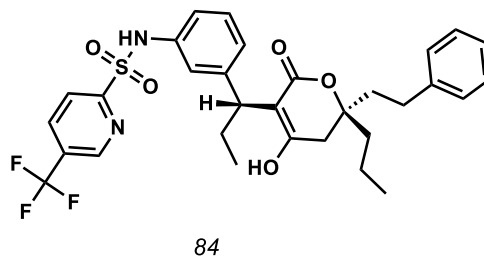


Figura 27. Estrutura do atazanavir

Aprovado para uso em 2004, sulfato de atazanavir pode ser utilizado como único IP do esquema ARV em pacientes que estão no início do tratamento ou em associação com RTV, quando empregado em esquemas de resgates (ECKHARDT; GULICK, 2017).

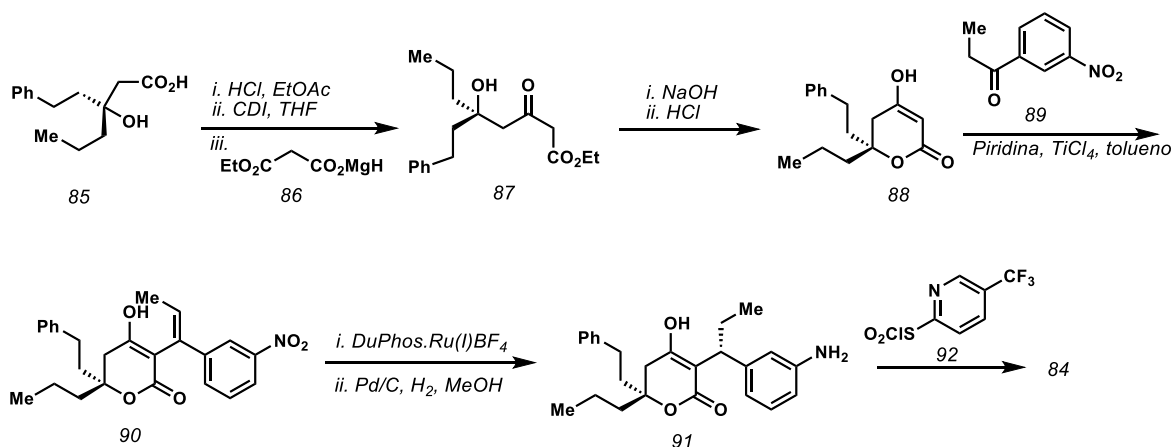
## 1.2.5.9. Tipranavir



**Figura 28.** Estrutura do tipranavir

Aprovado para uso nos EUA em 2005 constituiu uma novo IP não peptídico com potencial para uso em pessoas infectadas por vírus resistentes a outros representantes da classe de IPs. Deve ser administrada, juntamente com baixas doses de RTV para obtenção de níveis sanguíneos adequados. (ECKHARDT; GULICK, 2017).

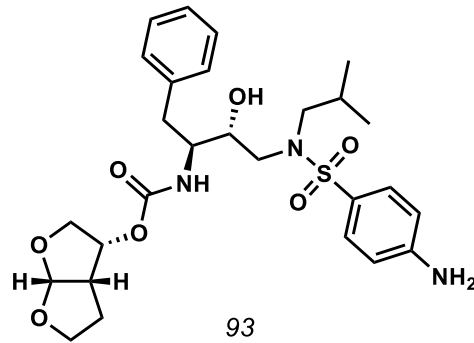
Na mais recente via para a síntese do tipranavir, o composto **85** sofre condensação e descarboxilação para produzir o cetoéster **87**. Que em reação com NaOH seguido de acidificação produz o produto **88**. A reação de **88** com a cetona **89** seguida de desidratação fornece **90**. A hidrogenação quiral de **90**, realizada utilizando um catalisador de rutênio na presença de DuPhos produz o intermediário **91**, cujo acomplamento com **92** produz o tipranavir **84** (CARON, 2011).



**Esquema 15.** Síntese do Tipranavir



## 1.2.5.10. Darunavir



**Figura 29.** Estrutura do darunavir

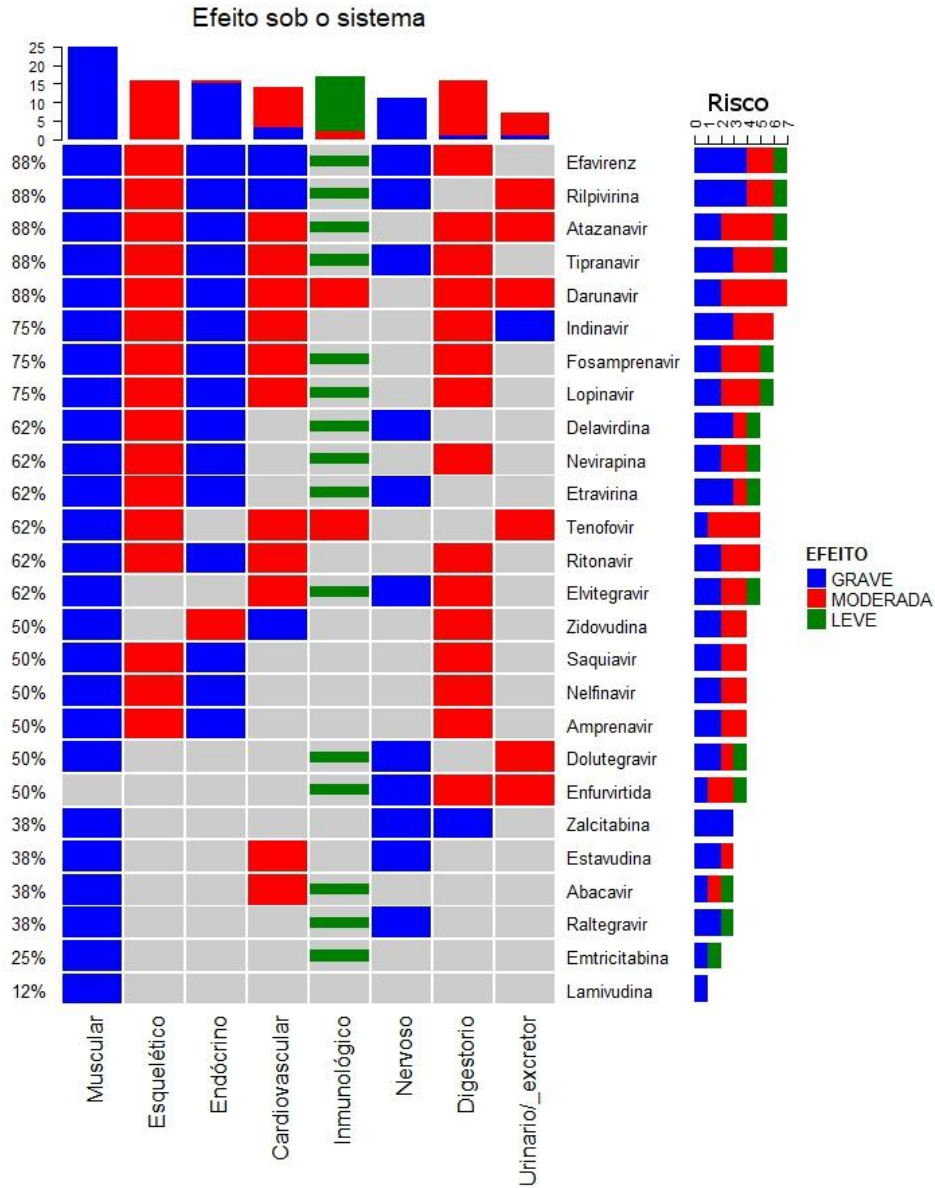
O darunavir é projetado para ser uma molécula ativa contra o HIV resistente a IPs disponíveis atualmente (AIDSINFO, 2017). Durante seu desenvolvimento, era conhecida como TMC114. O darunavir foi concedido à aprovação acelerada para uso nos Estados Unidos em junho de 2006 (ECKHARDT; GULICK, 2017).

### 1.3. Toxicidade

Com base nos dados encontrados no site do departamento de saúde e serviços humanos dos estados unidos (NIH, 2009), foi construído um mapa de cor que mostra como os sistemas do corpo humano são afetados pelo uso de medicamentos antirretrovirais e o grau de toxicidade.

A **Figura 30** mostra a toxicidade dos antirretrovirais, os valores no eixo Y mostra a porcentagem do corpo que é afetada com o uso de cada medicamento. Para cada antirretroviral gravidade das patologias descritas foi definida em escala de 0-3 (0: Não reportada 1:Leve 2: Moderada e 3: Grave), com este resultado os medicamentos foram reclassificados por risco sendo aqueles que afetam mais órgãos em um sistema os que apresentam maior risco o para o paciente os que tem valor de 7.

Foi encontrado que todos antirretrovirais afetam de forma leve, a pele apenas apresentando erupções cutâneas. Embora os órgãos mais afetados pelo uso destes medicamentos são o sistema muscular e endócrino tendo relatos de lipídemias, diabetes e alterações hormonais. Os medicamentos Efavirenz Rilpivirina, atazavir, tripanavir e darunavir são os que apresentam maior risco para o paciente uma vez que afetam de forma grave um grande número de órgãos do corpo.



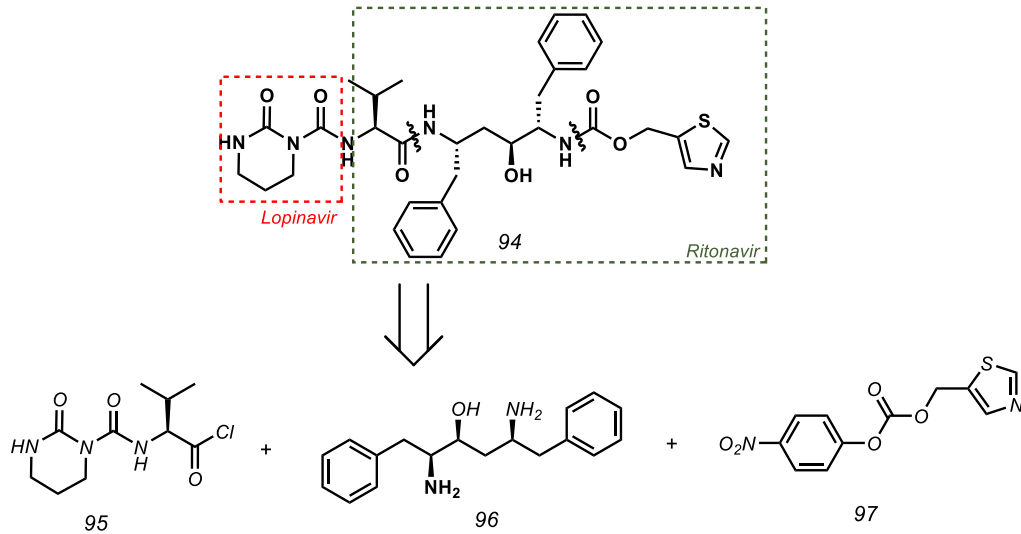
**Figura 30.** Toxicidade dos medicamentos antiretrovirais aprovados pela FDA.

Levando em consideração os dados acima descritos (Síntese e toxicidade de fármacos antirretrovirais), e com base na patente **PI1103593-5**, onde foi proposto um modelo de hibridização molecular envolvendo os fármacos Ritonavir e Lopinavir. Nos propusemos sintetizar uma nova molécula contendo propriedades inibitórias da HIV protease e capaz ainda de manter as interações originais de Ritonavir e Lopinavir com a protease viral. .

## 2. OBJETIVOS:

### 2.1. Objetivo Geral

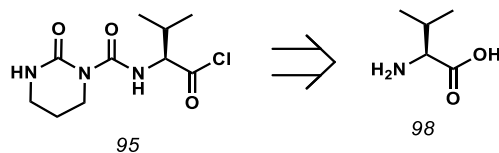
Síntese de um composto híbrido dos antirretrovirais ritonavir e lopinavir.



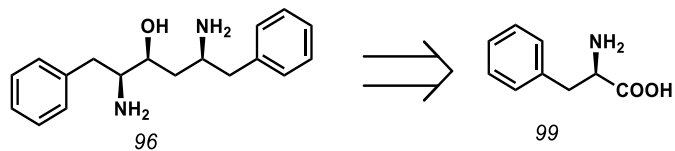
**Esquema 16.** Retrosíntese do híbrido Ritonavir-Lopinavir

### 2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Estudo metodológico visando a obtenção dos intermediários chave 95, 96 a partir dos aminoácidos L-valina e L-fenilalanina como apresentados no **Esquema 17** e no **Esquema 18**.

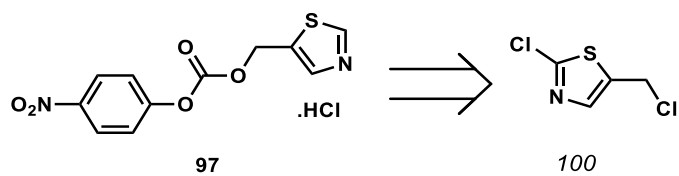


**Esquema 17.** Retrosíntese do intermediário chave 95



**Esquema 18** Retrosíntese do intermediário chave 96

2.2.2. Estudo metodológico visando a obtenção dos intermediários chave 97.



**Esquema 19.** Retrosíntese do intermediário chave **97**

**2.2.3.** Estudo metodológico visando o acoplamento dos intermediários chave 95, 96 e 97.

### 3. MATERIAIS E PLANEJAMENTO SINTÉTICO

#### 3.1. Equipamentos analíticos

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e os de Carbono-13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram registrados utilizando os seguintes equipamentos e especificações: espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX500 - Ultra Shield (R), com magneto de 11,74 T e sonda multinuclear de detecção inversa ( $^1\text{H}$ : 500,13 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 125,77 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ); espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 - Ultra Shield (R), com magneto de 9,4T e sonda multinuclear de detecção inversa ( $^1\text{H}$ : 400 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 101 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ); espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX300 - Ultra Shield (R), com magneto de 7,05 T e sonda dual de detecção direta ( $^1\text{H}$ : 300,83 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 75,48 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, ou em relação ao solvente deuterado (ex., para  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.26$  e  $77.16$ ) colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= simpleto, sl= simpleto largo, d=dupleto, t= tripleto, q= quadrupeto, quin= quintupeto, dd= duplo dupleto, ddd= duplo duplo dupleto, dt= duplo tripleto, hept = hepteto, m= multipeto), a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de alta resolução, necessitando de calibração interna, antes de realizar as análises. Usa-se para calibração interna uma solução de NA-TFA a 10mg/ml (TOF). O modelo utilizado foi um ultrOTOFQ - ESI-TOF Mass Spectrometer, da Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA, sob essas condições: Bomba de Infusão, Fluxo 300 $\mu\text{l/h}$ . O modo de detecção foi positivo e negativo para as amostras. Também foram obtidos através de CG/EM, modelo QP-2010, Shimatsu, coluna DB-5MS (30m x 0.25mm x 0.25 $\mu\text{m}$ ).

As análises cromatográficas em camada delgada (C.C.D.) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F254-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises em C.C.D., foi utilizada uma lâmpada ultravioleta (254nm).

### 3.2. Outros equipamentos

Abaixo é apresentada a lista de equipamentos utilizados durante os procedimentos sintéticos, os quais são mais detalhados na sessão experimental.

- Agitador magnético: Corning PC-320
- Balanças: Mettler PE 400/ Sartorius BP 121S
- Bomba de alto vácuo: Precision Model D 150
- Evaporador rotatório: Büchi R-210
- Luz ultravioleta: Spectroline CM-10
- Ponto de fusão: Büchi M-560

### 3.3. Solventes e Reagentes

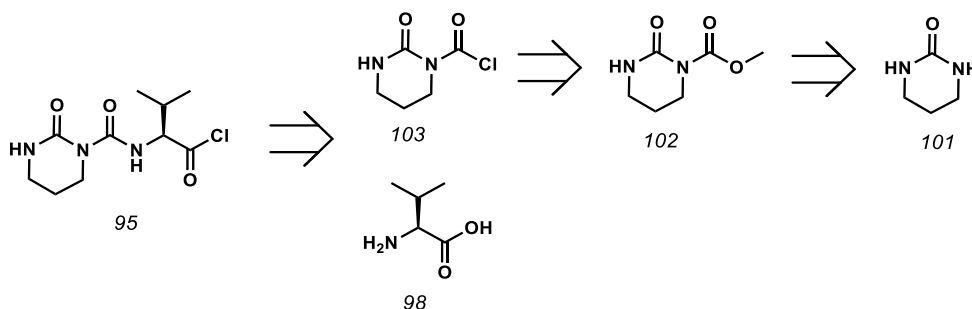
Os solventes utilizados nos processos de síntese, extração e purificação foram devidamente separados e encaminhados para o centro de tratamento de resíduos. Solventes e reagentes comerciais, quando necessário, foram convenientemente purificados, conforme métodos usuais descritos na literatura (ARMAREGO; CHAI, 2009). Os reagentes foram adquiridos das seguintes principais empresas: Merck (Sigma-Aldrich); Oakwood Chemical; Synth; Alfa Aesar; Astatech e Abblis.

### 3.4. Planejamento sintético

A estrutura do híbrido visado foi desconectada em três fragmentos ou intermediários chave: o cloreto de L-valil pirimidona (**95**), 2,5-diamino-1,6-difenilhexan-3-ol (**96**) e o p-nitro fenil carbonato de tiazol (**97**), cujas retrosíntese são apresentadas a seguir.

#### 3.4.1. Síntese do intermediário-chave cloreto de L-valil pirimidona (158) para construção do composto híbrido 95

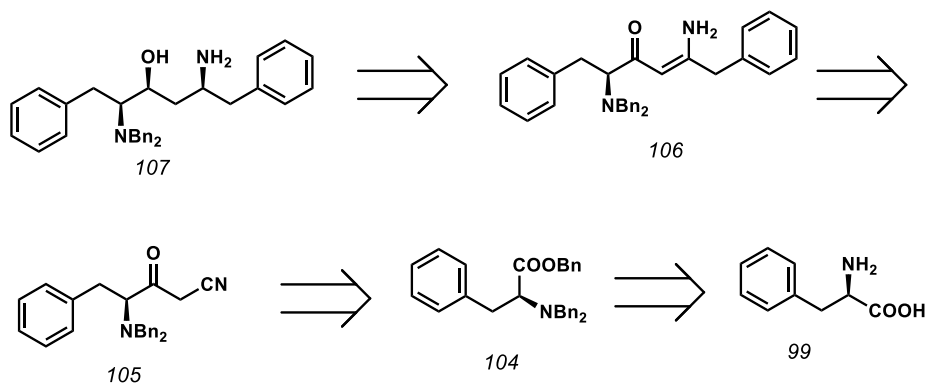
O planejamento da síntese do composto **95**, envolve a monoacilação da pirimidona **101**. Neste sentido, inicialmente foi planejada a funcionalização do núcleo **101**, a um derivado éster. Etapas posteriores incluiriam a hidrólise básica de **102**, para formação do ácido carboxílico livre, o qual seria convertido ao cloreto de ácido carboxílico **103**, que na presença cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ), seguido da condensação com o aminoácido L-valina (**98**) fornece **95** (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Rota sintética planejada inicialmente para obtenção do cloreto de ácido carboxílico 95

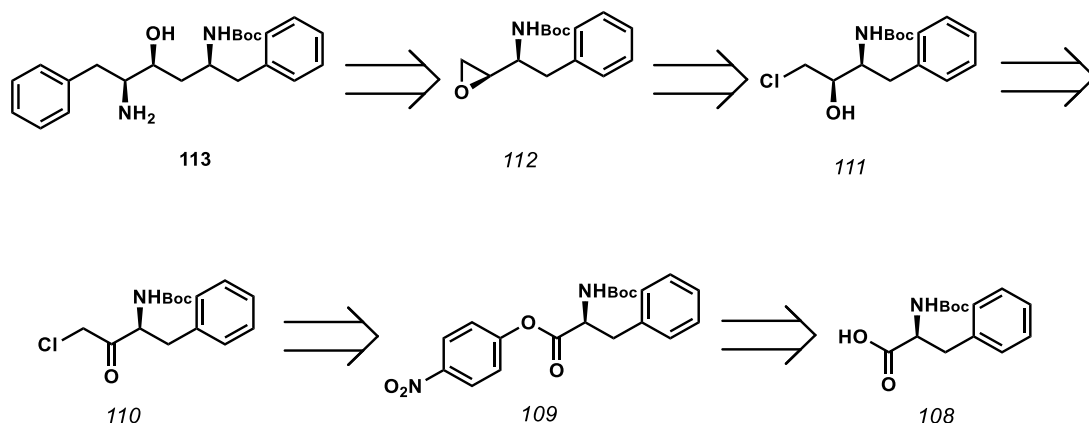
### 3.4.2. Síntese do derivado 5-amino protegido do intermediário-chave 2,5-diamino-1,6-difenilhexan-3-ol (96)

Para a obtenção do do derivado 5-amino protegido do intermediário-chave 2,5-diamino-1,6-difenilhexan-3-ol (**97**), a primeira rota planejada começa na alquilação da L-fenilalanina **99**, para levar a formação do composto tribenzilado **104**, que após reação de substituição formaria a cetona **105**, cuja alquilação forneceria a enaminona **106**. A redução de **106** permitiria obter o composto **107** (STUK et al., 1996).



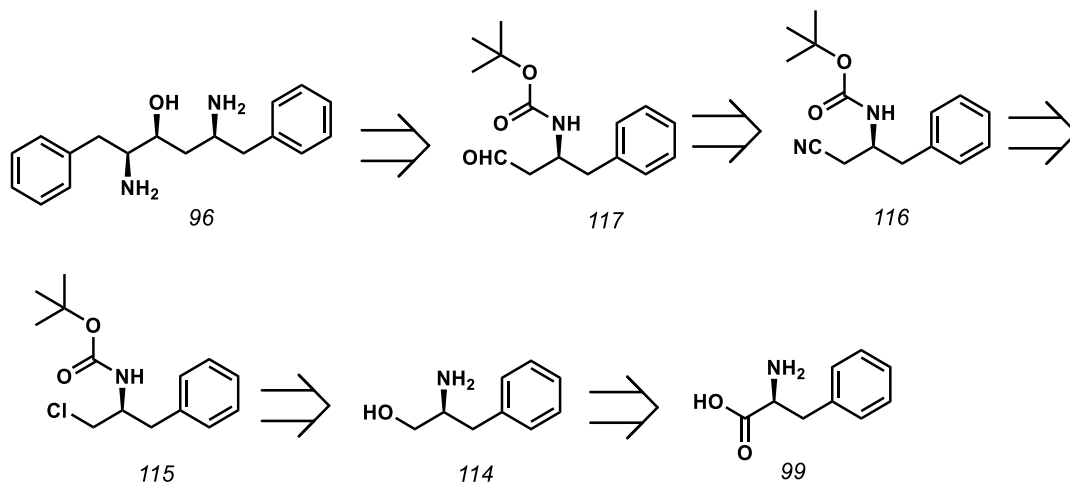
**Esquema 21.** Retrosíntese do álcool diaminado protegido 107

A segunda rota planejada para a obtenção de um composto amino protegido de **96** compreende a abertura do epóxido **112** para formação do **113**. O epóxido **112** poderia ser obtido a partir do  $\alpha$ -haloálcool **111**, proveniente da redução da clorocetona **110**, que por sua vez seria sintetizada a partir do éster de p-nitrofenila **109**, proveniente da proteção da N-Boc-L-fenilalanina-**108** (**Esquema 22**) (Tran and Bickar, 2006).



**Esquema 22.** Análise retrosintética da metodologia 2 para a obtenção do intermediário 96

Uma terceira rota para a síntese de um derivado amino protegido de **96** foi proposta. A L-fenilalanina **99** seria reduzida ao álcool correspondente **114**, visando a posterior halogenação e proteção com Dicarbonato de di-terc-butila (Boc), gerando o composto **115**. A substituição do composto halogenado **115**, com KCN, forneceria o composto **116**, cuja redução e posterior hidrólise levaria à formação do aldeído **117**. O acoplamento de **117** com nitrotolueno, seguido de redução, possibilitaria a obtenção do **96**.



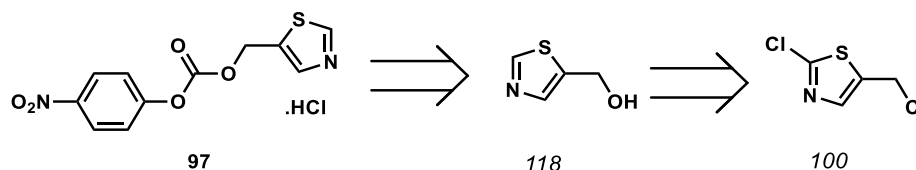
**Esquema 23.** Análise retrosintética da terceira estratégia para a obtenção do 96.

### 3.4.3. Síntese do p-nitro fenil carbonato de tiazol (**160**), para construção do composto híbrido **97**

O planejamento sintético de p-nitro fenil carbonato de tiazol (**160**), se inicia com a hidrólise de 2-cloro-5-clorometiltiazol **162**, para formação do composto **180**, cuja



esterificação com cloroformiato de p-nitrofenila permitirá a obtenção do intermediário chave **160**.

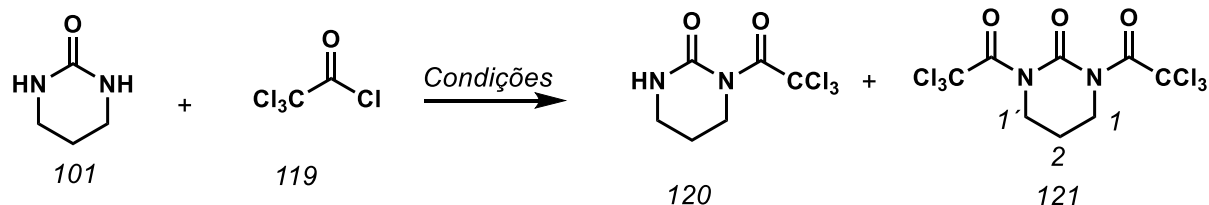


**Esquema 24.** Retrosíntese para a obtenção do intermediário chave 97

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

##### 4.1. Síntese do intermediário-chave cloreto de L-valil pirimidona (**158**) para construção do composto híbrido **95**

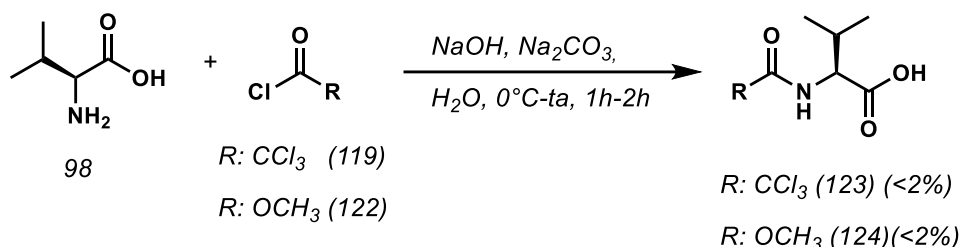
De acordo com o planejamento inicial, foi testada a reação entre o núcleo tetraidropirimidinona **101** com o cloreto de tricloroacetila **119**



**Esquema 25.** Tentativa de obtenção de compostos monoacilados.

Foram avaliadas diversas condições experimentais para a obtenção do composto monoacilado **120** (Tabela 1). No entanto, devido à alta reatividade e a simetria do material de partida, foi obtido apenas o composto diacilado **121**, cujas características físicas não permitiram obter um produto completamente puro.





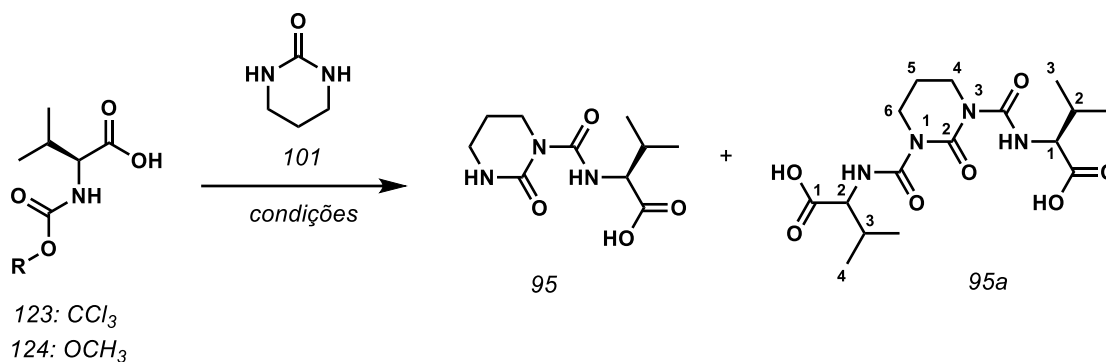
**Esquema 27.** Reação para a obtenção dos derivados de valina **119** e **122**

Foram testadas diversas condições, variando solvente, base, temperatura e tempo reacional, entretanto a baixa solubilidade da L-valina **98** nos solventes testados, impediu a formação do produto com sucesso. Neste sentido, apenas a condição descrita por Bae e colaboradores (BAE et al., 2014), onde é usada uma mistura de carbonato de sódio e hidróxido de sódio em água a 0°C, permitiu obter o produtos desejados, ainda que com rendimentos abaixo de 2%. Problemas na purificação nos impediram conseguir um produto com maior rendimento uma vez que o reportado na literatura é de 71%.(BAE et al., 2014)

Apesar dos baixos rendimentos, os compostos **123** e **124** foram isolados e caracterizados pela análise de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C. Para o produto **123** foram observadas as absorções de hidrogênio CH em δ 0,93 (dd, *J* = 13,7 Hz, 6H) provenientes dos hidrogênios das metilas da unidade isopropila, em δ 2,23 (dq, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), referente ao CH também da unidade isopropila, e em δ 4,04 (t, *J* = 7,7 Hz), referente ao CH alfa-carboxílico.

Já para **124** foram observadas absorções de hidrogênio CH<sub>3</sub> em δ 0,91 – 0,83 (m, 6H) provenientes dos hidrogênios das metilas da unidade isopropila, δ2,09 – 1,90 (m, 1H) referente ao CH também da unidade isopropila, a absorção do CH alfa carboxílico é observada em δ 3,83 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1H), já o sinal em δ 3,53 (s, 3H) corresponde à metoxila proveniente do cloroformiato de metila. Os sinais observados concordam com o reportado na literatura (BAE et al., 2014)

Apesar de não ter conseguido um bom rendimento na obtenção dos produtos **123** e **124**, muito provavelmente em função das dificuldades de isolamentos, decidiu-se seguir com a reação de acoplamento com a tetraidropirimidona (**101**) como apesentado no Esquema 28



**Esquema 28.** Reação para a obtenção do intermediário chave 95

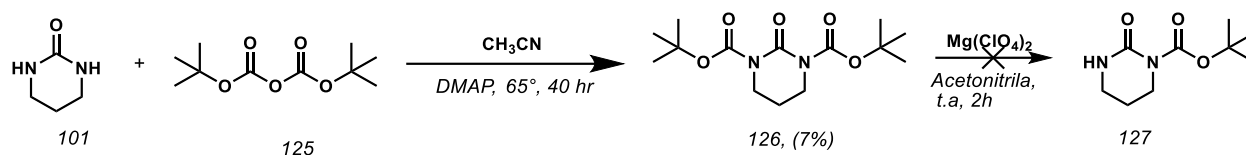
A acilação de **101** foi testada variando-se condições reacionais como a temperatura, solvente e tempo reacional como apresentado na Tabela 2, no entanto, somente o produto diacilado **95a** foi obtido. O produto foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  onde foi observada a absorção **CH** em  $\delta$  0,94 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H), e  $\delta$  1,01 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H) provenientes das metilas das unidades isopropilas, em  $\delta$  1,86 (dt,  $J = 11,6, 5,8$  Hz, 2H) foram observadas as absorções dos hidrogênios **CH** do anel pirimidona do carbono 5, em  $\delta$  2,06 (tt,  $J = 11,6, 3,4$  Hz, 2H) foram observadas as absorções dos **CH** alfa carboxílico de cada unidade de valina e finalmente em  $\delta$  3,30 – 3,25 (m, 3H)  $\delta$  3,12 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H) dos **CH** do anel pirimidona dos carbonos 4 e 6. Também o espectro de massas de baixa resolução obtido LRMS (ESI): 386 permitiu confirmar a obtenção do produto.

Tabela 2. Condições reacionais para a obtenção do intermediário 95

Entrada	Base*	Solvente	T (°C)	t (h)	%rend
1	NaOH	$\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$	ta	2	20
2	NaOH	$\text{H}_2\text{O}$	ta	2	20
3	-	$\text{H}_2\text{O}$	ta	2	20
4	-	$\text{H}_2\text{O}$	ta	1	20
5	-	$\text{H}_2\text{O}$	60	0,58	10

Já que não houve sucesso na obtenção de produtos monosubstituídos, conforme planejado, decidiu-se testar a reação descrita por Curley e colaboradores (CURLEY; BLUM; HUMPHRIES, 1999). Neste caso, foi realizada a proteção da tetraidropirimidona (**101**) com o dicarbonato de *tert*-butila (BOC) **125**, seguida da eliminação de um dos grupamentos BOC, em reação catalisada com perclorato de magnésio.

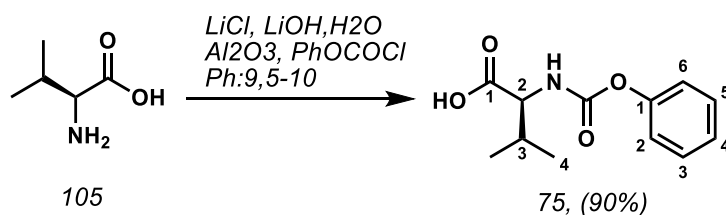
A reação planejada entre **101** e o BOC, foi realizada. O produto **126** foi obtido com 7% de rendimento. Devido à dificuldade na purificação apenas a análise de massas de baixa resolução permitiu confirmar a obtenção do produto LRMS (ESI)  $(M + H)^+$  para  $C_{14}H_{24}N_2O_5$ : calculado: 301,36, obtido: 301. Embora o produto diacilado tenha sido obtido, não foi possível observar a reação de monodesproteção, conforme descrito no artigo.



**Esquema 29.** Proteção e tentativa de desproteção da pirimidona 126

Em função do insucesso das estratégias anteriormente descritas, uma última estratégia de síntese foi testada para a obtenção do **95**, a qual está baseada no trabalho de Stoner e colaboradores (STONER et al., 2000). Nesta rota, foi feita a ciclização do anel, ao em vez de fazer a substituição. Os diferentes relatos da literatura mostram que esta rota sintética apresenta os melhores rendimentos e o menor número de etapas (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)

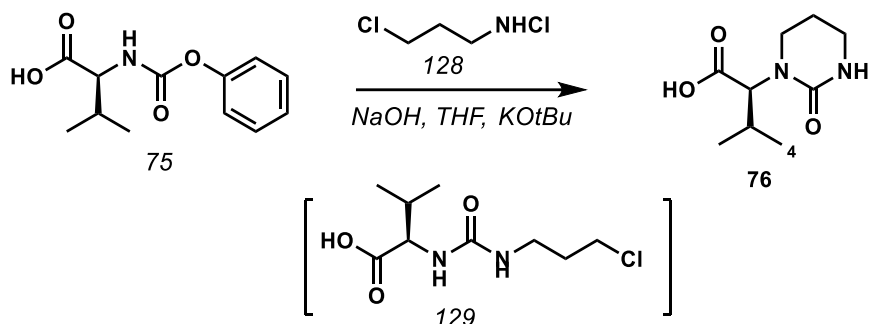
Assim, na primeira etapa da reação a L-valina foi convertida em N-fenoxicarbonil-L-valina com fenil-cloroformato, o LiCl foi adicionado para fornecer um ponto de congelamento à solução aquosa o que permitiu ter melhor controle da reação. Foi usado também LiOH como base, para diminuir a interferência de outros ions dentro da reação. O  $Al_2O_3$  neutro foi usado para prevenir a formação de gomas e emulsões durante o processo reacional. O produto **75** foi obtido com sucesso, com rendimento 90% equivalente ao reportado na literatura (92%)(GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001; STONER et al., 2000).



**Esquema 30.** Síntese do produto 32

A obtenção do produto **75** foi confirmada pela análise de RMN de  $^1\text{H}$ , onde em  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H),  $\delta$  7,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H),  $\delta$  7,09 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), pertencem às absorções **CH** dos hidrogenios no anel aromático do cloroformiato de fenila, em  $\delta$  3,91 (dd,  $J = 8,3, 5,9$  Hz, 1H) é observado o sinal do **CH** do carbono 2, em  $\delta$  2,11 (dq,  $J = 13,4, 6,7$  Hz, 1H) observa-se o sinal do **CH** da unidade isopropila da L-valina e por fim em  $\delta$  0,95 (dd,  $J = 6,7, 2,8$  Hz, 6H) se observa o sinal do **CH** das metilas,

Após obtenção do produto **75**, foi realizada a reação de **75** com a 2-cloropropilamina (**128**), na presença de NaOH e THF, que permitiu a formação do carbamato **129**, já o t-BuOK permitiu conseguir a heterociclização e formação de **76**. A dificuldade da purificação do produto não possibilitou isolar-lo e por tanto ele foi identificado a partir do espectro de massas HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  201,1161, encontrado: 201.1228.

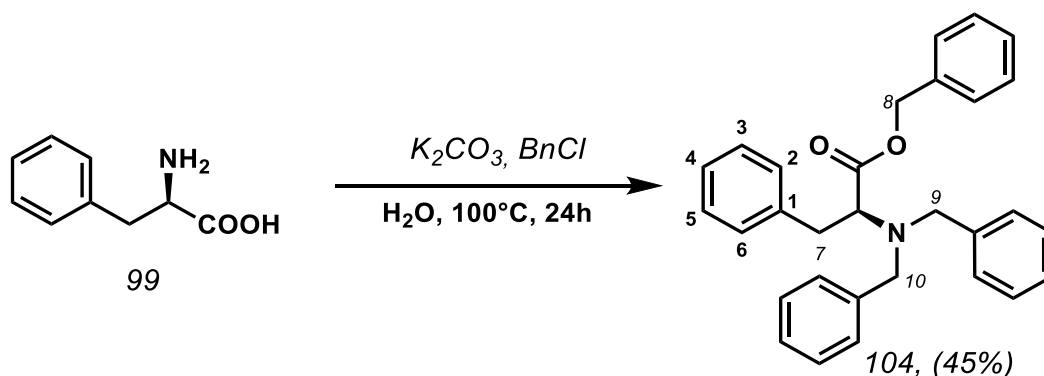


**Esquema 31.** Condições para a obtenção do produto **130**

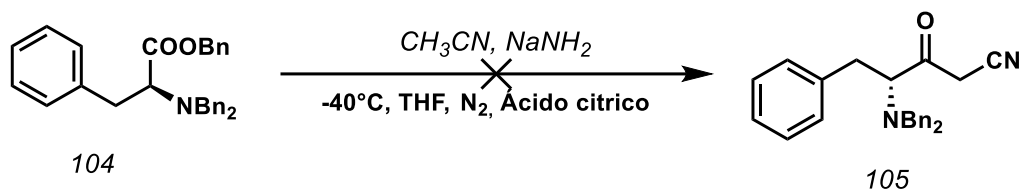
Foi conseguido o derivado hidroxilado do intermediário **95**, nosso intuito inicial de obtê-lo por rotas diferentes as descritas na literatura e que levassem a menos etapas com maior rendimento não foi conseguido, uma vez que não consideramos as propriedades químicas do material de partida que planejamos. Em relação a **95** mais tentativas de purificação e isolamento devem ser testadas para possibilitar o isolamento e conseguir melhores rendimentos reacionais.

#### 4.2. Síntese do derivado 5-amino protegido do intermediário-chave 2,5-diamino-1,6-difenilhexan-3-ol (96)

Seguindo o planejamento do item 3.4.2, a primeira etapa visou a obtenção do composto **104**, de acordo com o método descrito por Stuk e colaboradores (Stuk *et al.*, 1996). Para tal, a L-fenilalanina **99**, foi protegida com o cloreto de benzila, utilizando carbonato de potássio como base. O composto tribenzilado **104** foi obtido com 45% de rendimento (**Esquema 32**). E a sua obtenção foi confirmada pela análise de RMN de  $^1\text{H}$  onde foram observadas as absorções de  $\text{CH}$  em  $\delta$  7,45 – 6,98 (m, 20H), que correspondem aos hidrogênios dos anéis aromáticos, a absorção da região  $\delta$  5,15 (dd,  $J = 34,7, 12,3$  Hz, 2H) e que apresentam um sistema de spin tipo AB com um  $\Delta\nu/J=1,5$  correspondem provavelmente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  do carbono 8, o sinal em  $\delta$  3,83 (d,  $J = 14,1$  Hz, 2H), e  $\delta$  3,50 (d,  $J = 14,0$  Hz, 2H) correspondem aos hidrogênios dos  $\text{CH}_2$  dos carbonos 9 e 10 e as absorções em  $\delta$  3,56 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H),  $\delta$  3,05 (dd,  $J = 7,6, 3,3$  Hz, 2H) correspondem aos hidrogênios  $\text{CH}_2$  do carbono 7. O espectro de massas também permitiu confirmar a obtenção do produto **191**. LC/MS –  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : para  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  436.



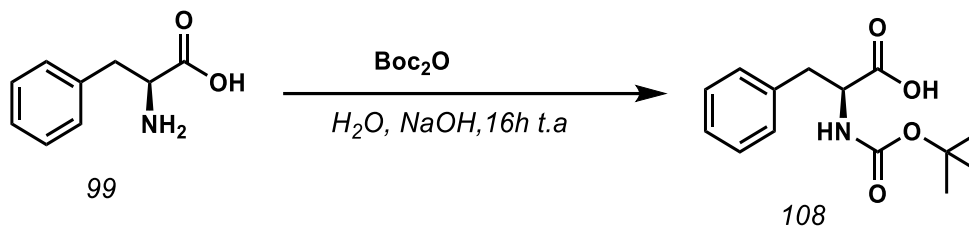
Em seguida, como descrito no **Esquema 33**, foi realizada a reação de **104** com o carbânion do acetonitrila (ACN), preparado a partir da desprotonação de ACN com amida de sódio ( $\text{NaNH}_2$ ), em solvente inerte. (CHANG; STUK, 2000; HAIGHT *et al.*, 1997; STONER *et al.*, 2000; STUK *et al.*, 1995). No entanto, o produto desejado não foi obtido. É importante destacar que para a obtenção do produto **105**, foram testadas várias metodologias, variando a base (substituindo  $\text{NaNH}_2$  por  $\text{LiNH}_2$ ), e condições de tempo, temperatura e solvente, sem obtenção de resultados satisfatórios



**Esquema 33.** Tentativa de síntese do núcleo **105** - parte da síntese do intermediário chave **96**

Em função da dificuldade de obtenção do composto **105**, uma alternativa para dar continuidade ao projeto foi realizar um planejamento sintético alternativo (**Esquema 22** do item 3.4.2) que envolve a amino proteção da L-fenilalanina e a posterior redução deste composto e em uma etapa final a abertura do epóxido e acoplamento com um derivado aminado.

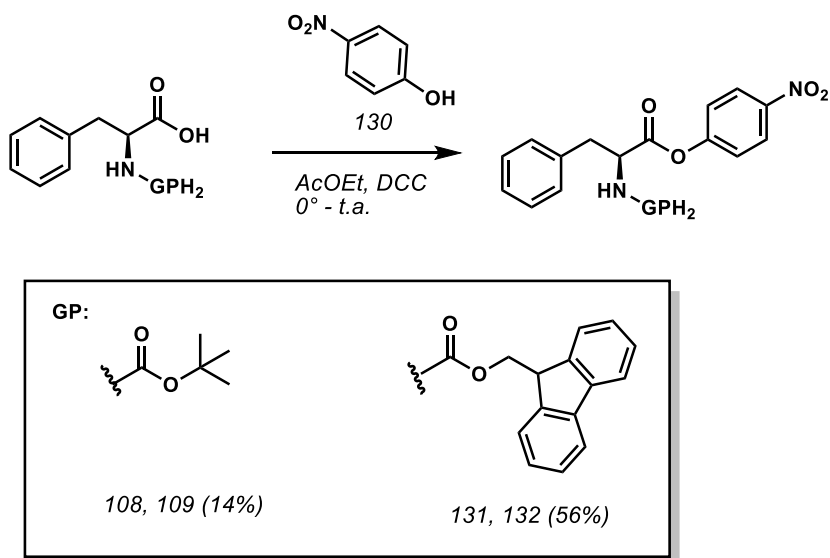
A primeira etapa desta nova proposta como já descrito, envolveu a proteção da L-fenilalanina **99**, utilizando o método descrito por SHEN e colaboradores (SHEN et al., 2012). Desta maneira, o composto **108** foi obtido a partir da reação da fenilalanina com o di-*tert*-butil dicarbonato (Boc) em presença de base (NaOH), com 70% de rendimento. **108** foi caracterizado pela análise de RMN de  $^1\text{H}$  onde foram observadas as absorções de **CH** em  $\delta$  7,22 (d,  $J = 5,2$  Hz, 5H), que correspondem ao anel aromático  $\delta$  4,26 – 4,14 (m, 1H) e  $\delta$  3,15 (dd,  $J = 13,2, 4,6$  Hz, 1H), que correspondem ao **CH**<sub>2</sub> benzílico e em  $\delta$  2,95 – 2,85 (m, 1H), que correspondem ao **CH** alfa carbonila e em  $\delta$  1,37 (s, 9H) das metilas do grupamento Boc. A obtenção final do produto foi confirmada pela análise de espectrometria de massas LC/MS –  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$  : 266



**Esquema 34.** Síntese da fenilalanina amino protegida **108**

A seguinte etapa consistiu na formação do éster do aminoácido amino protegido (**Esquema 35**). O produto foi obtido a partir da reação entre o *p*-nitro-fenol **130** e a fenilalanina protegida **108** um segundo produto usando **131** foi obtido, utilizando diciclohexilcarbodiimida (DCC).





**Esquema 35.** Reação para a obtenção do composto *p*-nitro ester de fenilalanina.

Os ésteres esperados **109** e **133** foram obtidos em rendimentos baixos a moderados. A reação envolvendo N-Boc-L-Fenilalanina forneceu um rendimento abaixo do esperado (>60%) (SHEN et al., 2012). Esta diferença pode estar relacionada à dificuldade de purificação do material de partida, uma vez que quando foi testada a reação com N-Fmoc-L-fenilalanina **131**, o produto foi obtido com rendimento próximo ao descrito na literatura (ISIDRO-LLOBET; ÁLVAREZ; ALBERICIO, 2009; SELOVER; CREWS, 1980; SHEN et al., 2012).

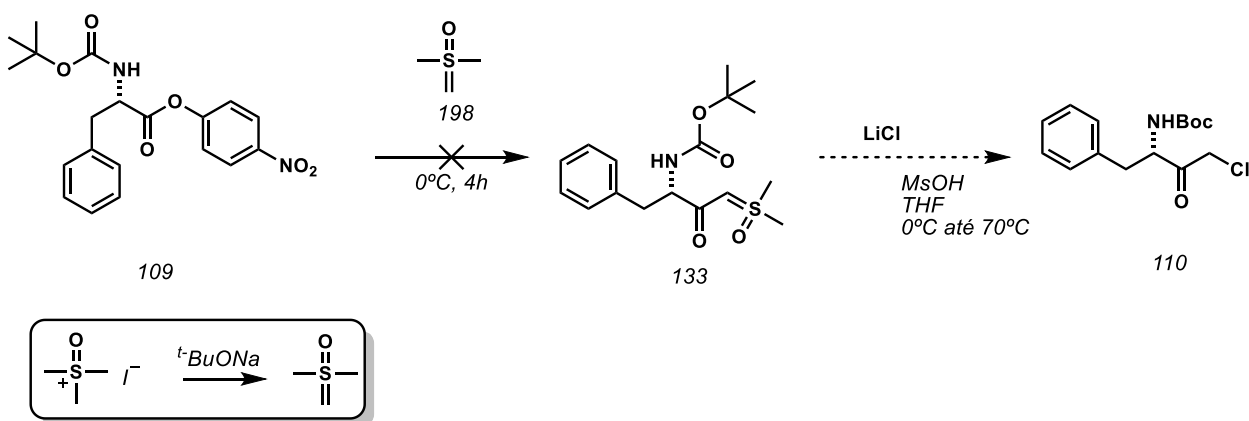
A obtenção do produto **109** foi confirmada pela análise de RMN de  $^1\text{H}$ , onde a presença do *p*-nitrofenol foi confirmada pela absorção dos sinais em  $\delta$  8,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), e 7,28 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H). Os sinais do anel fenila apareceram em  $\delta$  7,67 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H) e 7,32 (d,  $J = 4,4$  Hz, 4H). O simpleto em  $\delta$  1,37 (s, 9H) corresponde ao sinal dos hidrogênios de  $\text{CH}_3$  do grupo isopropila. Os sinais em  $\delta$  3,15 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H) e em  $\delta$  3,07 (dd,  $J = 13,6, 9,5$  Hz, 1H), corresponderam ao  $\text{CH}_2$  da fenilalanina. O sinal em  $\delta$  4,44 (dt,  $J = 9,0, 6,6$  Hz, 1H) corresponde ao hidrogênio adjacente ao grupamento amino.

A obtenção do produto **132** também foi confirmada pela análise de RMN de  $^1\text{H}$ . Onde foram observados sinais em  $\delta$  8,30 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), e  $\delta$  7,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), provenientes do anel do *p*-nitrofenol. Os sinais do anel fenila foram observados em  $\delta$  8,17 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H),  $\delta$  7,65 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H) e  $\delta$  7,40 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H). Os sinais em  $\delta$  7,31 (d,  $J = 4,3$  Hz, 4H),  $\delta$  7,29 – 7,25 (m, 4H) correspondem aos anéis aromáticos do Fmoc, a absorção em  $\delta$  4,39 – 4,35 (m, 1H),  $\delta$  4,33

– 4,28 (m, 1H), são provenientes do CH<sub>2</sub> do Fmoc. Os sinais em  $\delta$ , 4,53 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H),  $\delta$  4,21 (t, J = 6,7 Hz, 1H),  $\delta$  3,09 (dd, J = 15,3, 9,7 Hz, 1H) proviêm da região alifática da Fenilalanina.

A fim de realizar a geração rápida e quantitativa de um  $\alpha$ -carbanião sem um  $\alpha$ -substituinte para delocalizar o anion resultante, consideramos o uso da ílida de amônio derivado de um sal de sililmetiltrialquilamônio (MORITA; OKAMOTO; SAKURAI, 1981) como apresentado no **Esquema 36**.

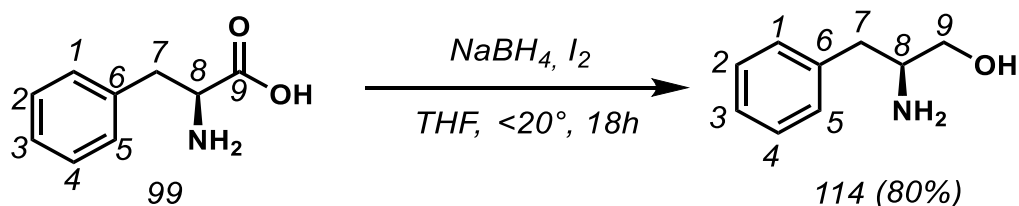
A reação do tipo Corey-chaykovsky (LI; DAI; AGGARWAL, 1997) foi realizada entre o éster de Boc-L-fenilalanina **109** e iodeto de trimetilsulfoxônio, na presença de K<sup>+</sup>OT<sup>-</sup>-bu. Na reação a ílida foi gerada *in situ* pela desprotonação do sililmetiltrialquilamonio com a base forte, e a adição lenta ao aminoéster **109** permitiria a adição nucleofílica deste carbânion ao ester **109**, seguido da eliminação do *p*-nitrofenilato, que após desprotonação levaria a formação do alceno correspondente (AGGARWAL; HARVEY; RICHARDSON, 2002). O produto da reação **133** foi um sólido amarelo, em conformidade com a literatura (WANG et al., 2004), porém, a dificuldade para sua purificação não permitiu a sua caracterização estrutural de forma efetiva, o que levou a usa-lo em reação *one-pot* na etapa seguinte. Esta etapa consistiu em uma reação de acidólise com ácido clorídrico, gerado “*in situ*”, em um sistema que envolve cloreto de lítio anidro e ácido metanossulfônico. No entanto, o produto **110** não foi obtido conforme esperado.



**Esquema 36.** Tentativa de reação para a obtenção da ílida de fenilalanina 133

Devido aos resultados pouco promissores previamente descritos, decidiu-se partir para uma nova rota sintética visando a obtenção do intermediário **96**, seguindo o planejamento sintético descrito anteriormente no item 3.1 (**Esquema 23**).

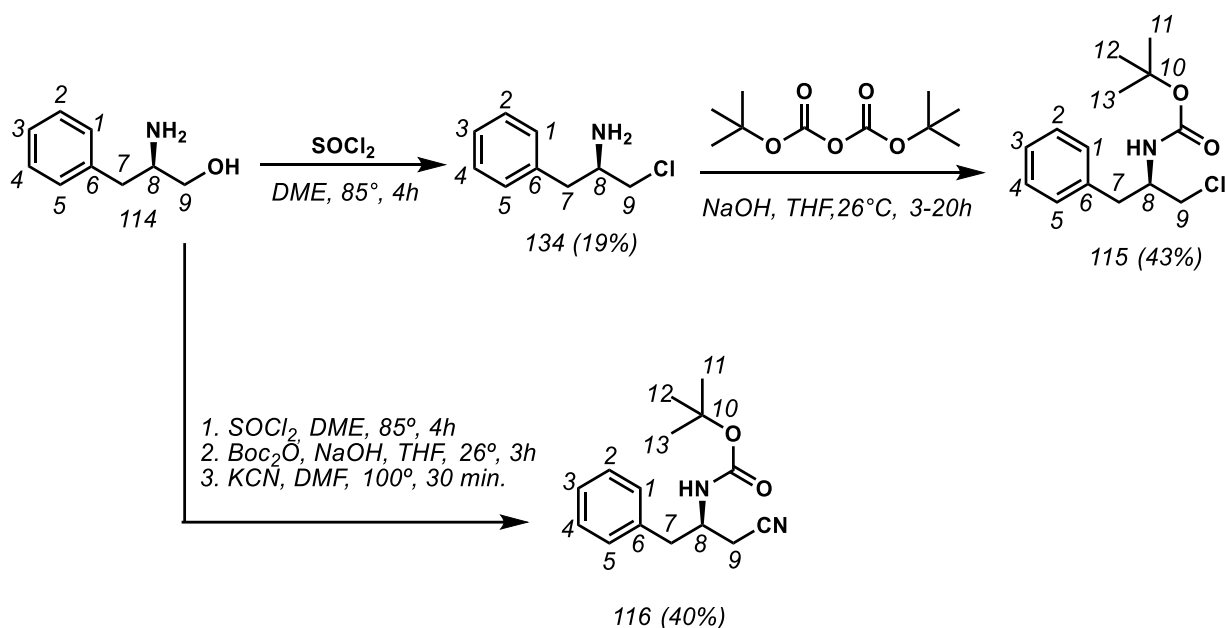
Assim, a etapa inicial para obtenção do intermediário **96** envolveu a redução da L-fenilalanina **99** ao álcool primário **114**. Para esta reação foram testados dois sistemas redutores contendo borohidreto de sódio:  $\text{NaBH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$  e  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$ , (BROWN; HEIM; YOONFB, 1970; CLAYDEN et al., 2001). No primeiro método testado, a formação da borana  $\text{B}_2\text{H}_6$ , a partir da reação entre ácido sulfúrico e hidreto de sódio, permitiu obter o produto **11** com 40% de rendimento. Já no segundo método, envolvendo borana com  $\text{I}_2$ , foi possível obter o produto em rendimento de 80%, de forma mais eficaz.



A obtenção do produto **114** foi confirmada pela análise de RMN de  $^1\text{H}$ , onde foram observadas as absorções dos hidrogênios **CH** que corresponderam ao anel aromático em  $\delta$  7,31 – 7,12 (m, 5H), os hidrogênios do carbono 7 se encontraram em  $\delta$  3,27 (dd,  $J = 10,4, 4,9$  Hz, 1H) e  $\delta$  3,16 (dd,  $J = 10,3, 6,5$  Hz, 1H), o hidrogênio do carbono 8 apresenta absorção em  $\delta$  2,85 (dt,  $J = 12,2, 5,7$  Hz, 1H), Os sinais em  $\delta$  2,66 (dd,  $J = 13,2, 5,6$  Hz, 1H.) e  $\delta$  2,40 (dd,  $J = 13,2, 7,8$  Hz, 1H), representam a absorção de hidrogênio do carbono 9, que junto com a não aparição do sinal ao redor de 170 no espectro de  $^{13}\text{C}$ , confirmam a redução do aminoácido L-Phe.

A etapa seguinte envolveu a transformação do álcool **114** ao cloreto **134**, com 19% de rendimento. Para tal, foi usado cloreto de tionila (ROY et al., 2011), um reagente clássico para halogenação de álcool. Após obtenção de **134**, a função amino foi protegido com di-tert-butil dicarbonato, na presença de NaOH, o que levou à formação do composto **115**, com 43% de rendimento. A etapa seguinte estava planejada como a substituição do halogênio de **115** pelo grupamento nitrila para conseguir o produto **116**. No entanto, a baixa quantidade **115** impossibilitou realizar a síntese de **116**, é importante destacar que nossos resultados apresentaram

rendimentos experimentais abaixo de 50% para cada etapa, e os rendimentos por etapa descritos na literatura encontram-se entre 70-90% (HAIGHT et al., 1999; ROY et al., 2011). Esta diferença é provavelmente devida as dificuldades de isolamento. Entre tanto, para continuar com a abordagem descrita no item 3.4.2 para a obtenção do produto **116** decidimos sintetizá-lo em sistema *one-pot*, **Esquema 38**, o que possibilitou obter o composto **116** com 40% de rendimento para o processo reacional, que além, corresponde ao rendimento global descrito na literatura. (ROY et al., 2011)

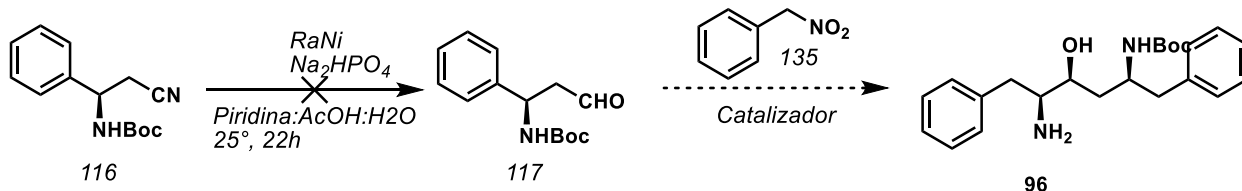


**Esquema 38.** Reações para a obtenção do ciano composto 203, derivado da fenilalanina.

A obtenção de **116** foi confirmada pela análise de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . e de espectrometria de massas. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais em  $\delta$  7.34 – 7.12 (m, 5H) pertencem ao anel aromático proveniente da L-fenilalanina, já o múltiplo em  $\delta$  3.93 – 3.79 (m, 1H) correspondem à absorção de hidrogênio **CH** do carbono 8, os sinais em  $\delta$  2,74 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), e  $\delta$  2,68 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H) pertencem aos **CH<sub>2</sub>** do carbono 9, os sinais em  $\delta$  2.60 – 2.51 (m, 2H) estão relacionados aos hidrogênios do **CH<sub>2</sub>** do carbono 7, e finalmente o sinal em  $\delta$  1,32 (s, 9H) correspondera aos hidrogênios de **CH<sub>3</sub>** do grupamento t-butoxi do Boc. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , é possível observar o sinal em  $\delta$  155,02, referente ao carbono do carbamato, sinais em  $\delta$  138,21, 129,45, 128,60 e 126,72 referentes ao anel aromático. O sinal

observado em  $\delta$  118,80 se refere à função nitrila. Em  $\delta$  78,62 foi observado o sinal do carbono quaternário 10, enquanto o sinal em  $\delta$  49,19 pertence ao carbono 8 que está ligado à amina, finalmente, o sinal  $\delta$  22,29 corresponde à  $\text{CH}_3$  proveniente do Boc. A obtenção final da molécula foi confirmada por espectrometria de massas de alta resolução HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $[\text{M}^+ \text{H}]^+$  260,1525, encontrado: 260.1592.

A etapa seguinte foi de redução e hidrólise de **116**, visando a obtenção do aldeído **117**, que de acordo com o planejado, em reação com nitrotolueno e subsequente redução, forneceria o intermediário **96**, porem a pesar de testar várias condições o produto **117** não foi obtido.

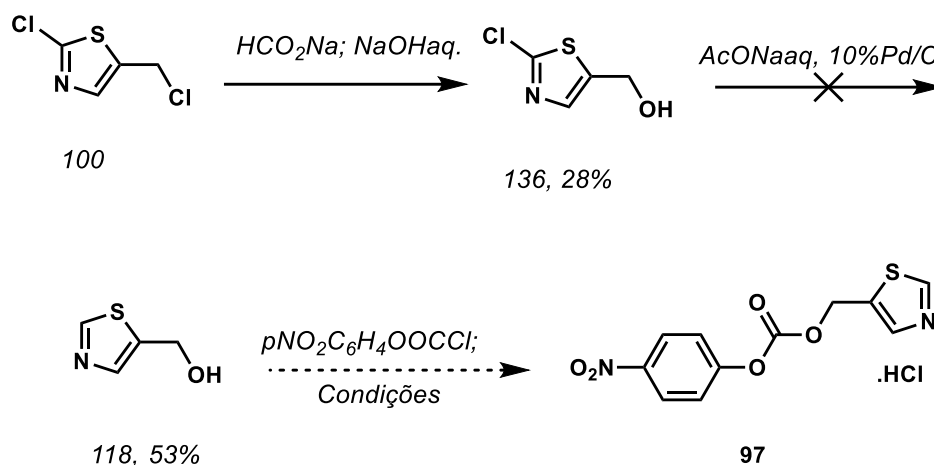


**Esquema 39.** Reações para a obtenção do 159.

#### 4.3. Síntese do p-nitro fenil carbonato de tiazol (**160**), para construção do composto híbrido **97**

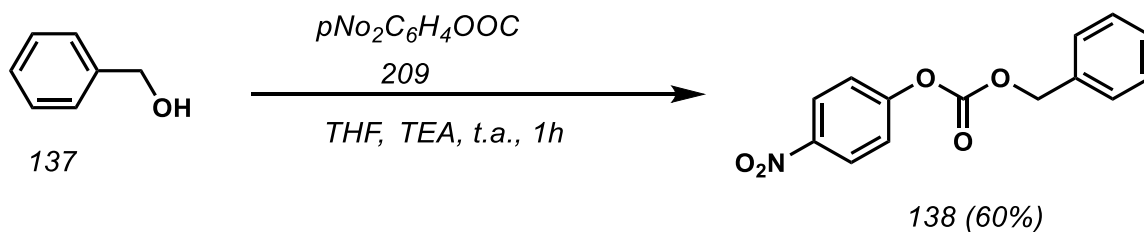
Conforme planejado anteriormente, a síntese do intermediário **97** iniciou-se com a hidrólise do 2-cloro-5-clorometiltiazol (**100**) (ALLEN, 1999; HILLSTROM et al., 2001; LEANNA; MORTON; ALLEN, 1998). Para levar a cabo esta hidrólise, foi utilizado o formiato de sódio e NaOH, onde o sal de amônio cuaternario (tricaprilmetil amônio) é usado como catalizador de transferência de fase, o que possibilitou a a formação do tiazol hidrolisado **136**, com 28% de rendimento.(LEANNA; MORTON; ALLEN, 1998) A obtenção de **136** foi confirmada pelo espectro massas LRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  172

A tentativa de hidrodecloração do núcleo **136** foi realizada com hidrogênio e paládio sobre carbono, na presença de acetato de sódio. A través de uma reação de hidrogenação catalítica. No entanto o produto **118** não foi obtido.



**Esquema 40.** Reações para a obtenção do intermediário chave 97

Devido à não obtenção do intermediário **97** com o anel tiazol, para melhor compreensão da reação estudada, foi realizada a síntese do benzilato de *p*-nitrofenilo **138**, um análogo estrutural de **97**, que poderia ser utilizado em estudos de química medicinal de compostos antirretrovirais. O composto **138** foi obtido a partir da reação de adição-eliminação, entre o álcool benzílico **137** e o cloroformiato de *p*-nitrofenila, para a síntese foram usadas as condições descritas na literatura THF como solvente e trietilamina como base, temperatura ambiente, o tempo de reação foi determinado pelo consumo do álcool benzílico (ACTON et al., 2013). O produto **138** foi obtido com 60% de rendimento, o que é maior do que estava descrito (39%).



**Esquema 41.** Reação para a síntese de benzilato de *p*-nitrofenila 208

A obtenção do produto **138** foi confirmada pela análise de RMN de  $^1\text{H}$ , onde são observados os sinais em  $\delta$  5,30 do simpleto proveniente do  $\text{CH}_2$  do álcool benzílico. É observada a absorção dos hidrogênios aromáticos em  $\delta$  8,27 ( $J=8,91$  Hz, 2H) e  $\delta$  7,37 ( $J=8,91$  Hz, 2H) que correspondem ao sinal característico de um anel aromático *para*-substituído. Os

sinais entre  $\delta$  7,35 e  $\delta$  7,47, corresponderam aos sinais do anel aromático monossustituído proveniente do álcool benzílico, concordam com os encontrados na literatura. (ACTON et al., 2013)

## **5. CONCLUSÕES**

Não foi obtido o composto híbrido de Lopinavir-Ritonavir planejado para o desenvolvimento do projeto.

Foram estudadas as condições para a obtenção dos intermediários **95**, **96** e **97**, não entanto as dificuldades no planejamento inicial e principalmente os problemas no isolamento dos produtos não permitiram conseguir o produto pela rota desenhada.

Foram obtidos os derivados dos intermediários **95** e **97**, sendo que **76** é o derivado halogenado do intermediário **95**. Para **96** problemas com o tiazol não permitiram conseguir o derivado desenhado

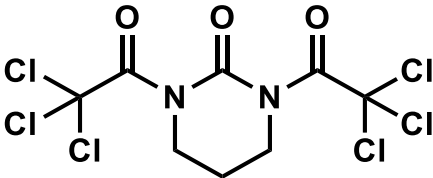
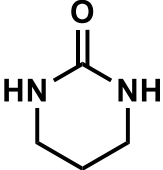


## 6. EXPERIMENTAL

Nesta seção serão detalhados os procedimentos sintéticos no qual os compostos com estrutura química elucidada foram obtidos com melhores rendimentos. Os dados espectroscópicos também estão descritos.

### 6.1. Síntese

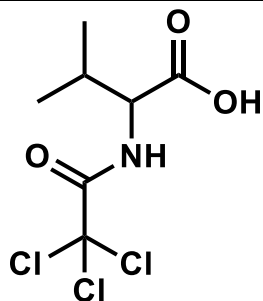
#### 6.1.1. Síntese e descrição espectroscópica.

<u>1,1'-(2-oxodihidropirimidina-1,3(2H,4H)-diil)bis(2,2,2-tricloroetan-1-ona) (121)</u>	
Num balão de reação que contem DMF (5mL) é adicionado o pirimidona (400mg, 4mmol), até solubilizar, após foi adicionado gota a gota o cloreto de tricloroaceta (244 µL, 2mmol), a reação foi mantida sob agitação e a 120°C durante duas horas. Em seguida o sistema foi esfriado até temperatura ambiente e o solvente foi evaporado ao vácuo. O produto, um sólido branco, cristalino e bastante higroscópico (344mg, mistura)	
 <p style="text-align: center;">121</p>	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,07 (td, J = 5,9, 2,4 Hz, 4H), 1,70 – 1,63 (m, 2H), LRMS (EI): 387
 <p style="text-align: center;">101</p>	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,27 – 3,21 (m, 4H), 1,86- 1,79 (m, 2H)

#### (2,2,2-tricloroacetil)valina (123)

A uma solução de NaCO<sub>3</sub> (276mg, 2,6mmol) e NaOH (5mL de uma solução 1,0M,) em 30mL de H<sub>2</sub>O adicionou-se L-Valina (586mg, 5mmol), a solução resultante foi deixada em banho de gelo e sob agitação. Sobre esta solução foi adicionado gota a gota cloreto de tricloroaceta (0,62mL, 5,4mmol), a reação foi mantida a temperatura ambiente durante 1,0 hora. Após o tempo reacional a mistura de reação foi lavada com éter (3x9mL). A fase aquosa foi esfriada em banho de gelo e acidificada com HCl concentrado até obtenção de pH entre 1-2, o produto

foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x9mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo até obtenção de um óleo claro. O óleo é destilado azeotropicamente com Tolueno (3x9mL), o solvente é removido usando evaporação a pressão reduzida. Produto um sólido branco

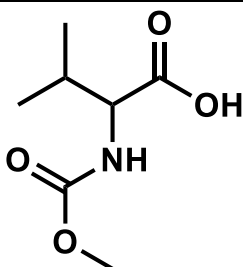


123

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,04 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,23 (dq, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 0,93 (dd, *J* = 13,7 Hz, 6H), RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171,94, 161,67, 92,85, 60,21, 39,52, 29,42, 19,30, 18,69.

(methoxycarbonyl)valine (124)

A uma solução de NaCO<sub>3</sub> (276mg, 2,6mmol) e NaOH (5mL de uma solução 1,0M,) em 30mL de H<sub>2</sub>O adicionou-se L-Valina (586mg, 5mmol), a solução resultante foi deixada em banho de gelo e sob agitação. Sobre esta solução foi adicionado gota a gota cloreto de cloroformiato de metila (0,42 mL, 5,4mmol), a reação foi mantida a temperatura ambiente durante 1,0 hora. Após o tempo reacional a mistura de reação foi lavada com éter (3x9mL). A fase aquosa foi esfriada em banho de gelo e acidificada com HCl concentrado até obtenção de pH entre 1-2, o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x9mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo até obtenção de um óleo claro. O óleo é destilado azeotropicamente com Tolueno (3x9mL), o solvente é removido usando evaporação a pressão reduzida. Produto um sólido branco.

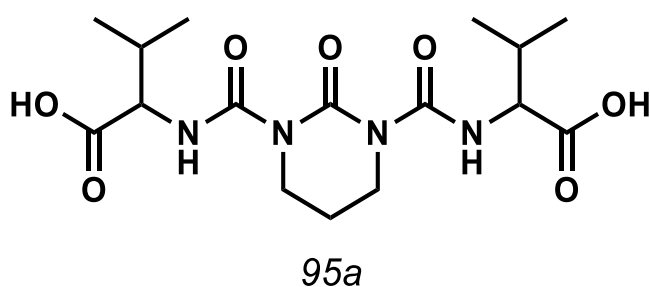


124

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,83 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 1H), 0,91 – 0,83 (m, 6H), RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ 173,42, 157,03, 59,55, 51,46, 39,52, 29,56, 19,23, 18,04.

Ácido 2,2'-((2-oxohexahidropirimidina-1,3-dicarbonil)bis(azanediil))bis(3-metilbutanoico)(95a)

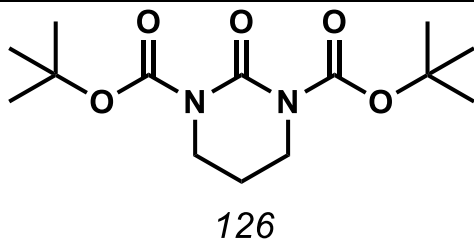
À uma solução de 1-(2,2,2-tricloroacetil)- N,N-trimetileno (245 mg, 1mmol) ureia e DMF (2 mL), a temperatura ambiente e sob agitação foi adicionada uma solução de valina (168 mg, 1,45mmol) e DCC (206 mg, 1mmol) em DMF, gota a gota, via funil de adição. A solução resultante foi mantida sob agitação a 100° durante entre 1 hora. Após do tempo reacional, o sistema foi aberto, e a suspensão foi concentrada em evaporador rotatório (60 °C). O produto um sólido branco. .



RMN de  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta$  3,30 – 3,25 (m, 3H), 3,12 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 2,06 (tt,  $J = 11,6, 3,4$  Hz, 2H), 1,86 (dt,  $J = 11,6, 5,8$  Hz, 2H), 1,01 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 0,94 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LRMS (ESI): 386

di-tert-butyl 2-oxodihydropyrimidine-1,3(2H,4H)-dicarboxylate, (126)

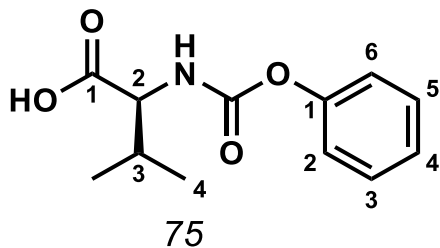
À uma suspensão de N,N-trimetilureia (100mg,1 mmol,) em acetonitrila  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15mL), adicionou-se BOC (436 mg, 2mmol,) e DMAP (2mg, 1,63mmol %). O sistema foi mantido a temperatura de 65° e sob agitação constante durante 40 horas. Após foi adicionado DMF o sistema foi ainda mantido sob agitação durante mais 24 horas. Em seguida o produto foi esfriado e diluído em acetato de etila, seguido de uma lavagem com  $\text{H}_2\text{O}$ , solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , e  $\text{NaCl}$ ,  $\text{HCl}$  1M. A fase orgânica e aquosa foram separadas. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , o resíduo foi triturado com hexano. Produto sólido amarelo, 20 mg.



LRMS (ESI) (M + H) $^+$ : 301

(Fenoxycarbonil)-L-valina(75)

A L-Valina (1 g, 8.54 mmol), LiCl (601 mg, 14.2 mmol, 1.66 equiv), óxido de alumínio neutro (319.0 mg, 3.1 mmol), e 600 mL de água, foram colocados em um balão de reação que foi esfriado a  $-14^{\circ}\text{C}$ . O pH foi ajustado a 10 usando uma suspensão de uma solução 3,2M de LiOH. O fenilclorofornato (126.3 mg, 1 mol) previamente esfriado a  $-20^{\circ}\text{C}$  foi adicionado lentamente, o pH foi sempre mantido em um valor entre 9,8 e 10 e a temperatura da reação foi mantida abaixo de  $10^{\circ}\text{C}$ . Depois de 5 horas, foi confirmado que o material de partida foi consumido e a suspensão branca formada foi filtrada e o sólido foi coletado e lavado com 150 mL de água. A fase aquosa foi coletada e lavada com 320 mL de metil-*tert*-butil éter. Foi adicionado 800mL de tolueno e a fase aquosa foi naturalizada usando  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . A fase orgânica foi separada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em 300 mL de Tolueno a  $40^{\circ}\text{C}$ , filtrado e tratado com 240 mL de heptano. O produto não foi cristalizado se manteve como líquido.

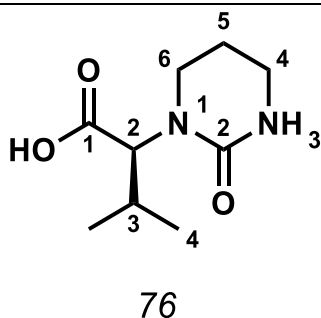


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 3,91 (dd,  $J = 8,3, 5,9$  Hz, 1H), 2,11 (dt,  $J = 13,4, 6,7$  Hz, 1H), 0,95 (dd,  $J = 6,7, 2,8$  Hz, 1H).  
 RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  172,95, 154,71, 151,11, 129,36, 128,85, 128,43, 125,05, 121,62, 59,77, 39,52, 29,63, 19,04, 17,98,

ácido (S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoico (76)

Dentro de um balão de reação foi adicionado N-fenoxycarbonil-L-valina (500mg, 2,1mmol), Cloridrato de 3-cloropropilamina (306,1 mg, 2,4 mmol) e 10 mL de THF. O sistema foi esfriado a  $2^{\circ}\text{C}$ , posteriormente foi adicionado NaOH (268 mg, 16,72 mmol), a reação foi deixada sob agitação a  $-10^{\circ}\text{C}$  até o derivado de valina ser completamente consumido. Uma solução de KOtBu (506,44 mg, 5,2 mmol) em 5 mL de THF foi adicionada à mistura de reação ao longo de 15 min. O sistema foi deixado sob agitação até a ciclização estar completa (cerca

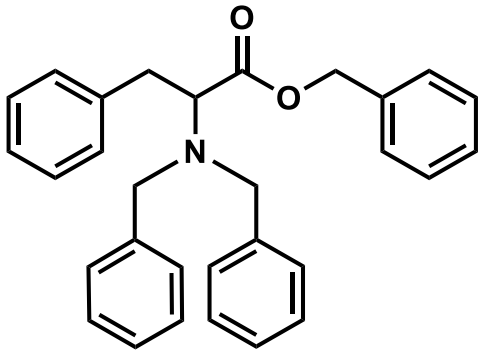
de 18 horas). A mistura de reação foi extinta com 800 mL de água destilada e acidificada com HCl aquoso (100 g), mantendo a temperatura abaixo de 30 ° C. A fase aquosa foi separada e 250 mL de etanol adicionado. Esta fase aquosa foi então levada a pH 3 com HCl concentrado e extraído duas vezes com acetato de etila (1000 mL e 400 mL). As fases orgânicas combinadas foram evaporadas ao vácuo. O sólido residual foi dissolvido em 600 mL de etanol ao refluxo, tratado com carbono para remover a cor. O resíduo foi dissolvido em 600 mL de acetato de etila quente. Aproximadamente um terço do volume total foi removido por destilação atmosférica e a suspensão foi esfriada a -10 durante 1 h. o produto não foi isolado.



HRMS (ESI): calculado para  $C_9H_{16}N_2O_3$ ,  $[M^+H]^+$  201,1161, encontrado : 201.1228.

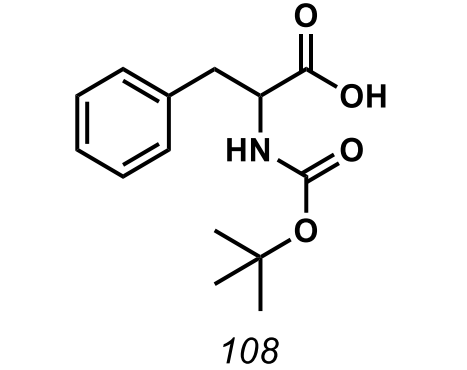
benzil dibenzil-D-fenilalaninato (104)

A uma solução de L-fenilalanina (2g, 12mmol),  $K_2CO_3$  (3,5g, 26 mmol) e  $H_2O$  (10mL) adicionou-se cloreto de benzila (5,5 mL, 46 mmol). A solução foi deixada sob agitação e refluxo durante 24 horas. Uma mistura de heptano (10mL) e água (15mL) foi adicionada sobre o sistema previamente esfriado. A fase orgânica foi separada e lavada duas vezes com uma solução de água/metanol (2:1). A fase orgânica foi concentrada a vácuo. O produto foi um óleo amarelado. 45% de rendimento Uma mostra analítica foi purificada em coluna .de cromatografia hexano:acetato de etilo em proporção 9:1

 <p style="text-align: center;">104</p>	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,45 – 6,98 (m, 20H), 5,15 (dd, <math>J = 34,7, 12,3</math> Hz, 2H), 3,83 (d, <math>J = 14,1</math> Hz, 2H), 3,56 (d, <math>J = 7,7</math> Hz, 1H), 3,50 (d, <math>J = 14,0</math> Hz, 2H), 3,05 (dd, <math>J = 7,6, 3,3</math> Hz, 2H), LC/MS – <math>m/z</math> <math>[\text{M}+\text{H}^+]</math>: para <math>\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_2</math> : 436.</p>
--	---

(tert-butoxicarbonil)fenilalanina (108)

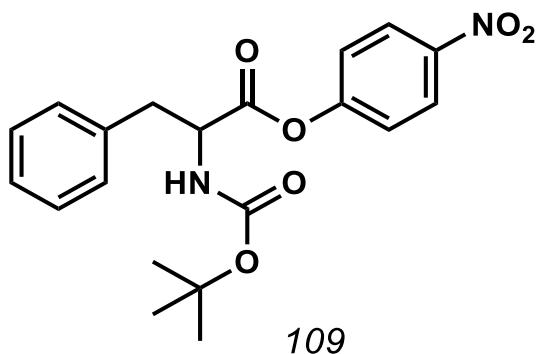
Em uma solução L-fenilalanina (30mmol, 4,96g), THF (60mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) adicionou-se di-tert-butil dicarbonato (7,2g,33mmol), em seguida foi adicionada uma solução de NaOH 10% (1,5g, 37,5 mmol, em 13,5mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ). O sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente durante 16 horas. Após, o THF foi removido usando evaporação ao vácuo, o produto cru depois foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150mL). Sobre esta mistura foi adicionada gota a gota uma solução de HCl 10%, até formação do precipitado (pH=4.). A fase orgânica foi separada da fase aquosa, lavada com solução saturada de NaCl e seca com  $\text{NaSO}_4$ , o solvente foi evaporado ao vácuo formando o produto sólido branco. 70% de rendimento.

 <p style="text-align: center;">108</p>	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,22 (d, <math>J = 5,2</math> Hz, 5H), 4,26 – 4,14 (m, 1H), 3,15 (dd, <math>J = 13,2, 4,6</math> Hz, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). LC/MS – <math>m/z</math> <math>[\text{M}+\text{H}^+]</math>: para <math>\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+</math> 266. PF: 200°C</p>
--	--

4-nitrofenil (tert-butoxicarbonil)fenilalanina (109)

A uma solução de p-nitrofenol (100 mg, 0,74 mmol,) em acetato de etila (5mL), a temperatura ambiente e sob agitação adicionou-se Phe-Boc (100 mg, 0,71 mmol,) até solubilização completa. Em seguida foi adicionado DCC (19 mg, 0,09 mmol,), o sistema foi mantido a temperatura

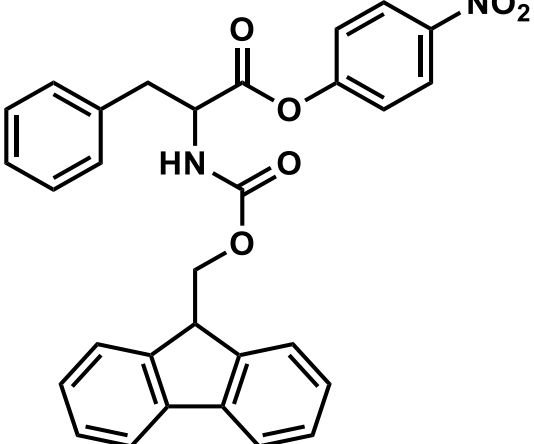
ambiente e sob agitação durante 2 horas. O produto da reação foi filtrado e lavado com acetato de etila, a fase orgânica foi separada e lavada com solução de NaCl e NaHCO<sub>3</sub>. O produto foi recristalizado em etanol frio. Produto sólido amarelo, 14% de rendimento.



RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,44 (dt, *J* = 9,0, 6,6 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, *J* = 13,6, 9,5 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H). RMN de <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 170,41, 155,59, 155,21, 145,11, 137,10, 129,25, 128,27, 126,57, 126,14, 125,36, 122,74, 115,83, 78,95, 55,75, 39,52, 36,14, 33,43, 28,12,

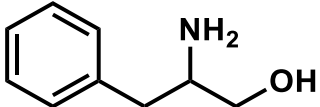
*4-nitrofenil (((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)fenilalaninato)(131)*

A uma solução de p-nitrofenol (100 mg, 0,74 mmol,) em acetato de etila (5mL), a temperatura ambiente e sob agitação adicionou-se Phe-Boc (193 mg, 0,50 mmol,) até solubilização completa. Em seguida foi adicionado DCC (19 mg, 0,09 mmol,), o sistema foi mantido a temperatura ambiente e sob agitação durante 2 horas. O produto da reação foi filtrado e lavado com acetato de etila, a fase orgânica foi separada e lavada com solução de NaCl e NaHCO<sub>3</sub>. O produto foi recristalizado em etanol frio. Produto sólido amarelo, 56% de rendimento.

 <p style="text-align: center;">131</p>	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,30 (d, <math>J = 8,9</math> Hz, 2H), 8,17 (d, <math>J = 7,3</math> Hz, 1H), 7,88 (d, <math>J = 9,0</math> Hz, 2H), 7,65 (d, <math>J = 7,1</math> Hz, 2H), 7,40 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 2H), 7,31 (d, <math>J = 4,3</math> Hz, 4H), 7,29 – 7,25 (m, 4H), 4,53 (dd, <math>J = 15,7, 6,8</math> Hz, 1H), 4,39 – 4,35 (m, 1H), 4,33 – 4,28 (m, 1H), 4,21 (t, <math>J = 6,7</math> Hz, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 3,09 (dd, <math>J = 15,3, 9,7</math> Hz, 1H),</p>
--	---

2-amino-3-fenilpropan-1-ol (114)

A uma suspensão de  $\text{NaBH}_4$  (567,45 mg, 15 mmol,) em THF (15mL) mantido em atmosfera de nitrogênio, adicionou-se a L-Fenilalanina (1g, 6,06 mmol,), esta mistura foi esfriada a  $0^\circ\text{C}$ . Sobre este sistema foi adicionada gota a gota uma solução de  $\text{I}_2$  (1.5 g, 6,06 mmol,) em THF (7mL) durante um período de 45 min. Depois que foi observada a diminuição do gás a mistura foi aquecida a refluxo durante 18 horas. Após o tempo reacional o sistema foi esfriado novamente até  $0^\circ\text{C}$  e foi adicionado lentamente metanol (15mL) até que a solução se tornou mais clara. A solução foi aquecida à temperatura ambiente durante 1 hora e 45 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo branco foi deixada sob agitação e refluxo durante 4 horas em uma solução de KOH (20mL, 20%). A mistura da reação foi extraída com éter etílico (3X100mL) e seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida. Produto sólido branco, 90% de rendimento

 <p style="text-align: center;">114</p>	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7,31 – 7,12 (m, 5H), 3,27 (dd, <math>J = 10,4, 4,9</math> Hz, 1H), 3,16 (dd, <math>J = 10,3, 6,5</math> Hz, 1H), 2,85 (dt, <math>J = 12,2, 5,7</math> Hz, 1H), 2,66 (dd, <math>J = 13,2, 5,6</math> Hz, 1H), 2,40 (dd, <math>J = 13,2, 7,8</math> Hz, 1H). RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (75 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 140,37, 129,66, 128,57, 126,21, 66,38, 54,98,</p>
--	--

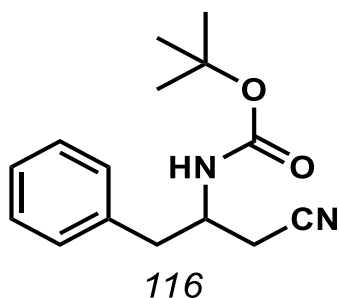


*tert*-butil (1-cloro-3-fenilpropan-2-il)carbamato (116)

Etapa 1: Em um balão de reação que continha o produto **201**(340mg, 2,24 mmol) dissolvido em DME (1 mL) foi adicionado o SOCl<sub>2</sub> (191 μL, 2,64mmol), o sistema foi deixado sob agitação a a temperatura de 85°C durante 4 horas.

Etapa 2: A uma solução que continha 1-cloro-3-fenilpropan-2-amina e DME foi adicionado THF (10mL) e em seguida foi adicionado o di-*tert*-butil dicarbonato (327mg, 1.5mmol) e o NaOH 1N (25mL) o sistema deixou-se sob agitação a temperatura ambiente durante 15 horas.

Etapa 3: Sobre a solução da etapa 2, foi adicionado DMF, e o sistema foi aquecido a 100°C, após foi adicionado NaCN (65,40 mg, 1,3 mmol). O sistema foi deixado sob agitação e a temperatura de 100°C durante 30 minutos. Após o tempo reacional, a mistura da reação foi diluída com acetato de etilo (até um volume de 25mL) e lavado com NaOH 1mol L<sup>-1</sup> (25mL), o produto foi seco com MgSO<sub>4</sub> e concentrado ao vácuo. O produto foi purificado em coluna de cromatografia clássica usando como fase móvel Hexano: acetato de etila em proporção 8:2. Produto foi um óleo amarelo, 43% de rendimento.

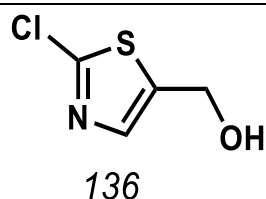


RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 – 7,12 (m, 5H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 2,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), e δ 2,68 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 2H), 1,32 (s, 9H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155,11, 138,21, 129,45, 128,60, 126,72, 118,80, 78,62, 49,19, 28,29, 23,16. HRMS (ESI): calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, [M<sup>+</sup> H]<sup>+</sup> 260,1525, encontrado : 260.1592.

*2*-cloro -5 hidroximetiltiazol (136)

Uma solução de 2-cloro-5-clorometil tiazol (0.6 mmol), formato de sódio (1.8 mmol), tricaprilmetil amônio (0.1mmol) em heptano (15 mL) foi aquecida a 86 °C e mantida sob agitação durante 15 horas. Após o tempo de reação a mistura foi esfriada a temperatura ambiente seguido da adição de 25 mL de uma solução 12% de NaOH. O sistema foi mantido sob agitação durante 30 minutos, após este tempo foram adicionados 10 mL de água e 10 mL

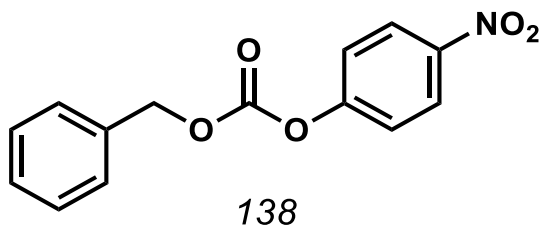
de uma solução 20% de NaCl e 20 mL de metil butil éter. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio. 15 mg de carvão ativado e 40 mg de sílica gel foram adicionados sobre a fase orgânica, mantendo o sistema sob agitação durante 15 minutos. Esta suspensão foi filtrada usando sílica celite-45. O p produto foi lavado metil-butil éter (5x10 mL). A fase orgânica foi concentrada. O produto obtido foi um óleo amarelo. (28%)



LRMS (ESI): para  $C_4H_4ClNNaOS^+$   $[M+Na^+]$   
172

*benzyl (4-nitrophenyl) carbonate (138)*

Em um balão de reação que contém álcool benzílico (103  $\mu$ L, 1 mmol) THF seco (5mL) foi adicionada gota a gota uma solução de 4-nitrofenil cloroformato (201 mg, 1 mmol) em THF (5 mL), manter o sistema sob agitação e a temperatura ambiente durante 15 minutos, em seguida filtrar a solução e evaporar o solvente ao vácuo. O resíduo foi dissolvido em  $CHCl_3$  (50mL), lavado com solução de  $K_2CO_3$  (2x20mL) e seco com  $NaMgSO_4$ , o produto foi purificado em coluna de cromatografia clássica (5% EtOAc/Hexano). Produto é um sólido branco.



RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , 8.26-8.29 (2H, AA'XX' sistema,  $2 \times ArCH$ ) CH<sub>2</sub>), 7.36-7.47 (6H, m,  $7 \times ArCH$ ), 5.30 (2H, s) ppm; RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ c 71.0, 121.8, 125.3, 128.7, 128.8, 129.1, 134.2, 145.4, 152.5, 155.5 ppm

## 7. REFERÊNCIAS

ABEL, S. et al. Assessment of the absorption, metabolism and absolute bioavailability of maraviroc in healthy male subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. SUPPL. 1, p. 60–67, 2008.

ACTON, A. L. et al. Janus PEG-based dendrimers for use in combination therapy: Controlled multi-drug loading and sequential release. **Biomacromolecules**, v. 14, n. 2, p. 564–574, 2013.

AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N.; RICHARDSON, J. Unraveling the Mechanism of Epoxide Formation from Sulfur Ylides and Aldehydes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 20, p. 5747–5756, 1 maio 2002.

AIDSINFO. **HIV Treatment**. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines>>. Acesso em: 16 ago. 2016.

AIDSINFO. **The HIV Life Cycle | Understanding HIV/AIDS | AIDSinfo**. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>>.

ALLEN, M. S. **Process for the preparation of 5-hydroxymethylthiazoles** Google Patents, , 28 set. 1999. Disponível em: <<https://www.google.com/patents/US5959118>>

ANVISA. **Lista de Medicamentos de Referência - Anvisa**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista>>. Acesso em: 21 nov. 2018.

ARHEL, N. **Revisiting HIV-1 uncoating** *Retrovirology*, 2010.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. **Purification of Laboratory Chemicals**. [s.l: s.n.].

BAE, I. H. et al. Potent hepatitis C virus NS5A inhibitors containing a benzidine core. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 5, n. 3, p. 255–258, 2014.

BRIGGS, J. A. G.; KRÄUSSLICH, H. G. **The molecular architecture of HIV** *Journal of Molecular Biology*, 2011.

BROWN, H. C.; HEIM, P.; YOONFB, N. M. Selective Reductions. Reaction of Diborane in Tetrahydrofuran with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 92, n. 6, p. 1637–1646, 1970.

CARON, S. **Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques**. [s.l: s.n.].

CHANG, S.-J.; STUK, T. L. Superior Chiral Retention with Lithium Amide in Cyanomethylation of N,N-Dibenzyl L-Phenylalanine Benzyl Ester. **Synthetic Communications**, v. 30, n. 5, p. 955–961, 1 mar. 2000.

CHUPRADIT, K. et al. Current peptide and protein candidates challenging HIV therapy beyond the vaccine Era. **Viruses**, v. 9, n. 10, p. 281, 2017.

CLAYDEN, J. J. et al. **Organic Chemistry**. [s.l: s.n.]. v. 40

COMMISSIONER, O. OF THE. HIV/AIDS Treatment - Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. [s.d.].

CURLEY, G. P.; BLUM, H.; HUMPHRIES, M. J. **Integrin antagonists Cellular and Molecular Life Sciences**, 1999.

DE SOUZA, M. V. N. **Fármacos inibidores de fusão: Uma nova estratégia no combate à replicação do vírus VIH** Acta Farmaceutica Bonaerense, 2005.

DE SOUZA, M. V. N.; DE ALMEIDA, M. V. **Drogas anti-VIH: Passado, presente e perspectivas futuras** Química Nova, 2003.

ECKHARDT, B. J.; GULICK, R. M. 152 - Drugs for HIV Infection. In: COHEN, J.; POWDERLY, W. G.; OPAL, S. M. B. T.-I. D. (FOURTH E. (Eds.). . [s.l.] Elsevier, 2017. p. 1293–1308.e2.

FREED, E. O. HIV-1 gag proteins: diverse functions in the virus life cycle. **Virology**, v. 251, n. 1, p. 1–15, 1998.

GARFORTH, S. J.; PARNIAK, M. A.; PRASAD, V. R. Utilization of a deoxynucleoside diphosphate substrate by HIV reverse transcriptase. **PLoS ONE**, v. 3, n. 4, 2008.

GHOSH, A. K.; BILCER, G.; SCHILTZ, G. **Syntheses of FDA approved HIV protease inhibitors** Synthesis, 2001.

HAIGHT, A. R. et al. A convenient synthesis of enamines using tandem acetonitrile condensation Grignard addition. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 24, p. 4191–4194, 1997.

HAIGHT, A. R. et al. Reduction of an enaminone: Synthesis of the diamino alcohol core of ritonavir. **Organic Process Research & Development**, v. 3, n. 2, p. 94–100, 1999.

HANSEN, J.; MØRK, N.; BUNDGAARD, H. Phenyl carbamates of amino acids as prodrug forms for protecting phenols against first-pass metabolism. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 81, n. 2, p. 253–261, 1992.

HILLSTROM, G. . et al. 1,3-Dichloropropenes-in preparation of thiazole derivatives-2-

chloro-5-chloromethylthiazole and 5-hydroxymethylthiazole. **Arkivoc**, v. vi, p. 94–99, 2001.

ISIDRO-LLOBET, A.; ÁLVAREZ, M.; ALBERICIO, F. Amino acid-protecting groups. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 6, p. 2455–2504, 2009.

KAKUDA, T. N.; SCHÖLLER-GYÜRE, M.; HOETELMANS, R. M. W. Pharmacokinetic Interactions between Etravirine and Non-Antiretroviral Drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 1, p. 25–39, jan. 2011.

KIRCHHOFF, F. HIV Life Cycle: Overview. In: **Encyclopedia of AIDS**. [s.l: s.n.]. p. 1–9.

KUPPANNA, A.; KOMMA, R.; BHASKAR REDDY, M. **An improved process for the preparation of enfuvirtide** United States, 2 fev. 2011. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/WO2011095989A2>>. Acesso em: 20 nov. 2018

Lamivudine. **Drugs of the Future**, v. 21, n. 4, p. 429–432, 1996.

LEANNA, M. R.; MORTON, H. E.; ALLEN, M. S. **Process for preparation of 5-hydroxymethylthiazole** Google Patents, , 27 jan. 1998. Disponível em: <<https://www.google.com/patents/US5712400>>

LEE, T. T.; EVERALL, I. P. AIDS: Acquired Immune-Deficiency Syndrome A2 - Wright, James D. BT - International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition). In: Oxford: Elsevier, 2015. p. 488–494.

LI, A.-H.; DAI, L.-X.; AGGARWAL, V. K. Asymmetric Ylide Reactions: Epoxidation, Cyclopropanation, Aziridination, Olefination, and Rearrangement. **Chemical Reviews**, v. 97, n. 6, p. 2341–2372, 1 out. 1997.

MAGULA, N.; DEDICOAT, M. Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, p. CD007497, 28 jan. 2015.

MARTIN-SERRANO, J.; NEIL, S. J. D. **Host factors involved in retroviral budding and release** *Nature Reviews Microbiology*, 2011.

MASHO, S. W.; WANG, C.-L.; NIXON, D. E. Review of tenofovir-emtricitabine. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 3, n. 6, p. 1097–104, dez. 2007.

MITSUYA, H.; YARCHOAN, R.; BRODER, S. Molecular targets for AIDS therapy. **Science**, v. 249, n. 4976, p. 1533 LP-1544, 28 set. 1990.

MORITA, T.; OKAMOTO, Y.; SAKURAI, H. Dealkylation reaction of acetals, phosphonate, and phosphate esters with chlorotrimethylsilane/metal halide reagent in acetonitrile,

and its application to the synthesis of phosphonic acids and vinyl phosphates. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 54, n. 1, p. 267–273, 1981.

MUKUND, K. G. et al. **Synthesis of raltegravir**, 21 dez. 2012. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/WO2013098854A2/en>>. Acesso em: 20 nov. 2018

NIH, U. S. N. L. OF M. **The HIV Life Cycle | Understanding HIV/AIDS | AIDSinfo**. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/e267.periodicos.capes.gov.br/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>>. Acesso em: 9 nov. 2018.

OHTA, Y.; SHINKAI, I. **Lamivudine Bioorganic and Medicinal Chemistry**, 1997.

OMS. **OMS | VIH/SIDA**. Disponível em: <[http://www.who.int/topics/hiv\\_aids/es/](http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/)>.

PARKES, K. E. B. et al. Studies toward the large-scale synthesis of the HIV proteinase inhibitor Ro 31-8959. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 13, p. 3656–3664, 1994.

PASCUET, E. R. et al. **Características de los fármacos antirretrovirales**. [s.l.] Doyma, 2011. v. 29

PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. **Química Nova**, v. 25, n. 6/B, p. 1108–1116, 2002.

PIERCE, M. E. et al. Practical asymmetric synthesis of Efavirenz (DMP 266), an HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 23, p. 8536–8543, 1998.

PORTILLA, J.; ESTRADA, V. Mecanismo de acción y farmacocinética de rilpivirina. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, n. SUPPL.2, p. 2–5, 2013.

PRABHU, R. N.; RAMESH, R. Synthesis and structural characterization of palladium(II) thiosemicarbazone complex: application to the Buchwald–Hartwig amination reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 9, p. 1120–1124, fev. 2013.

RÁDL, S. et al. An Improved Synthesis of Elvitegravir. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1738–1749, 2016.

RAVI, P. R.; KOTREKA, U. K.; SAHA, R. N. Controlled Release Matrix Tablets of Zidovudine: Effect of Formulation Variables on the In Vitro Drug Release Kinetics. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 1, p. 302–313, 25 mar. 2008.

RENATA QUEIROZ DE FARIAS, S. et al. Uma nova proposta terapêutica para tratamento da AIDS: da monoterapia à dose fixa combinada A new therapeutical proposal for AIDS treatment: from monotherapy to fixed-dose combination. **Rev. Bras. Farm.**, v. 87, n. 3, p. 92–97, 2006.

RIBERA, E. et al. Características de los fármacos antirretrovirales. **Enfermedades**

**infecciosas y microbiología clínica**, v. 35, n. 6, p. 377–383, 2017.

ROY, A. et al. Diastereoselective synthesis of a core fragment of ritonavir and lopinavir. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 51, p. 6968–6970, 2011.

SANKOH, O. et al. The history and impact of HIV&AIDS. A decade of INDEPTH research. **HIV & AIDS Review**, v. 13, n. 3, p. 78–84, 2014.

SELOVER, S. J.; CREWS, P. Kylinone, a new sesquiterpene skeleton from the marine alga *Laurencia pacifica*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 69–72, 1 jan. 1980.

SHANKAR, R. B. et al. **An improved process for the preparation of dolutegravir**, 7 fev. 2014. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/WO2014128545A2/fi>>. Acesso em: 20 nov. 2018

SHEN, Z.-L. et al. Synthesis and application of a recyclable ionic liquid-supported imidazolidinone catalyst in enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition. **Chemical Communications**, v. 48, n. 47, p. 5856, 2012.

STEVENSON, M. HIV-1 pathogenesis. **Nature medicine**, v. 9, n. 7, p. 853–60, 2003.

STONER, E. J. et al. Synthesis of HIV Protease Inhibitor ABT-378 (Lopinavir). **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 4, p. 264–269, 2000.

STUK, T. L. et al. ChemInform Abstract: An Efficient Stereocontrolled Strategy for the Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres. **ChemInform**, v. 26, n. 4, p. no-no, 1995.

STUK, T. L. et al. **Process for the preparation of a substituted 2,5-diamino-3-hydroxyhexane** Google Patents, , 13 fev. 1996. Disponível em: <<https://www.google.com/patents/US5491253>>

TENORE, S. DE B.; FERREIRA, P. R. A. **Tendências em HIV**. [s.l: s.n.]. v. 2

TRAN, J. Q.; GERBER, J. G.; KERR, B. M. Delavirdine. **Clinical pharmacokinetics**, v. 40, n. 3, p. 207–226, 2001.

VAN KOOYK, Y.; GEIJTENBEEK, T. B. H. **DC-SIGN: Escape mechanism for pathogens** **Nature Reviews Immunology**, 2003.

WANG, D. et al. One-Carbon Chain Extension of Esters to  $\alpha$ -Chloroketones: A Safer Route without Diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1629–1633, 1 mar. 2004.

YU, J.; OSTER, G. A Small Post-Translocation Energy Bias Aids Nucleotide Selection in T7 RNA Polymerase Transcription. **Biophysical Journal**, v. 102, n. 3, p. 532–541, 8 fev. 2012. .

## **CAPITULO 2:**

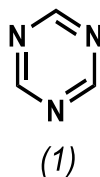
---

*Estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca  
de moléculas com atividade biológica*



## 1. INTRODUÇÃO

1,3,5-Triazina **1**, também conhecida como s-triazina é uma triazina assimétrica, que se encontra entre os primeiro compostos heterociclos descritos (BASEDIA; DUBEY; SHRIVASTAVA, 2011; GRUNDMANN, 1963). Em 1793, Scheele, foi o primeiro a mencionar o cloreto cianúrico e a química das 1,3,5-triazinas, incluindo a síntese, reatividade química e aplicações desta classe compostos. (BANN; MILLER, 1958; BREDERECK et al., 1963; CASCIOFERRO et al., 2017; GRUNDMANN, 1963; SUN, 2015; V PATEL; KEUM; WON PARK, 2014).



**Figura 31.** Estrutura da 1,3,5-triazina

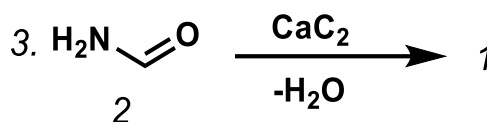
### 1.1. Síntese

O deslocamento nucleofílico, do cloro a partir do cloreto cianúrico é geralmente o primeiro método considerado para a preparação de derivados de 1,3,5-triazina. Quando esta abordagem não é aplicável, a construção do anel 1,3,5-triazina é realizada por meio de varias estratégias sintéticas bem estabelecidas na literatura (BARTHOLOMEW, 1996).

. A síntese mais comum de triazinas envolve a trimerização de nitrilos (GOETTMANN et al., 2007). No entanto, adaptações de métodos clássicos, bem como o desenvolvimento de novas rotas sintéticas ainda são encontradas na literatura. A seguir são apresentadas algumas de essas rotas desenvolvidas para a síntese no núcleo 1,3,5-triazina (DEBNATH; MAJUMDAR, 2014).

#### 1.1.1. Eliminação de amônio

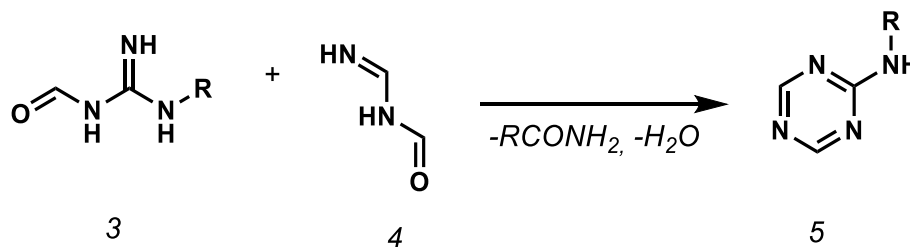
A síntese clássica direta de s-triazina envolve um processo de eliminação de água, a partir de três moléculas de formamida, com a consequente ciclização e na presença de quantidades catalíticas de carbeto de cálcio. (GRUNDMANN, 1963)



**Esquema 42.** S-triazina a partir da eliminação de amônia

### 1.1.2. Autocondensação.

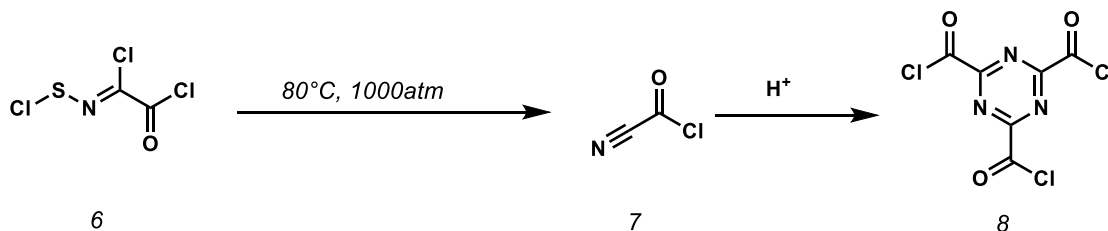
As reações de autocondensação, descritas por Bredereck e colaboradores em 1963, podem envolver guanidina e formamida para a formação de mono- ou diamino s-triazina. Em uma destas reações, o autor descreve que, sob altas temperaturas, N-formilureia e formilguanidina reagem para fornecer a 2-amino-4-hidroxi-s-triazina (**Esquema 43**) (BREDERECK et al., 1963).



**Esquema 43.** Síntese de 1,3,5-triazina por meio de autocondensação

### 1.1.3. Método clássico a partir de nitrilos

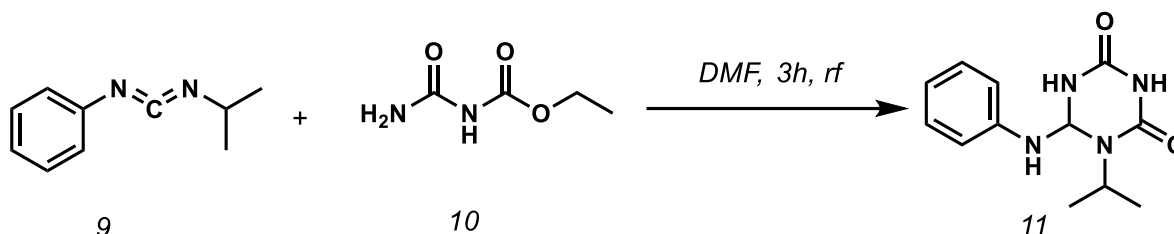
Este tipo de síntese requer a utilização de alta pressão (perto de 1000 atm) e temperaturas, sendo que ácidos ou bases fortes podem ser usados. A termólise do cloreto de ácido **6** a 800 °C fornece o cloreto de cianocarbonilo **7**, que em meio ácido gera a triazina **8** (**Esquema 44**)(BARTHOLOMEW, 1996).



**Esquema 44.** Síntese de triazina a partir de nitrilos.

### 1.1.4. Síntese a partir de carbodiimidas

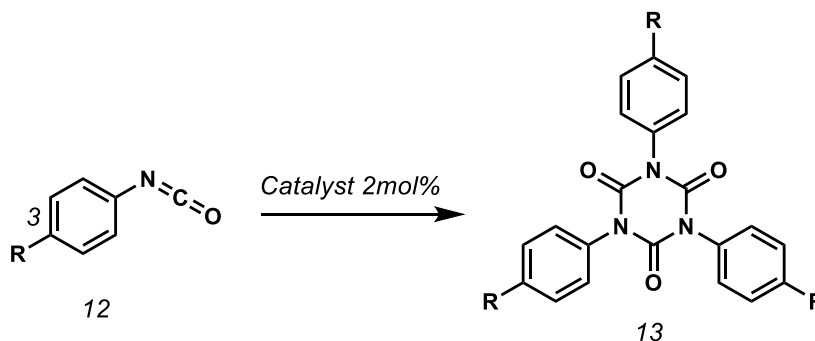
A obtenção de triazinas a partir de carbodiimidas foi descrita por Svetlik em 1981. Quando a carbodiimida **9** reage com etil alofanato **10**, em quantidade equimolar, é possível obter derivado de s-triazina **11** (SVETLIK, 1981).



**Esquema 45.** Síntese de 1,3,5-triazina a partir de carbodiimida.

### 1.1.5. Síntese a partir de isocianatos

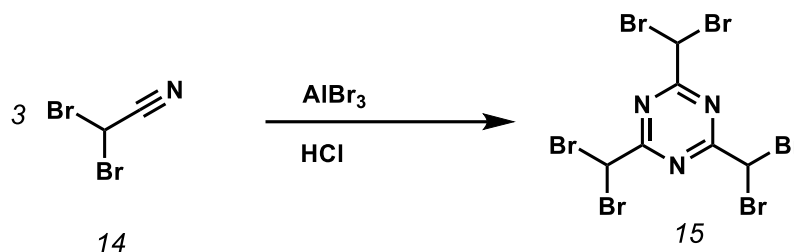
A trimerização do fenil-isocianato foi realizada por Nambu e colaboradores, utilizando fluoreto de céσιο (CsF) ou fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) como catalisadores. Levando à formação do isocianurato **13**, um derivado de 1,3,5-triazina 2,4,6-ona, bastante usado na fabricação de polímeros por sua alta reatividade (NAMBU; ENDO, 1993).



**Esquema 46.** Síntese de derivado de 1,3,5-triazina **13** a partir de isocianato **12**

### 1.1.6. Síntese usando ácidos de Lewis.

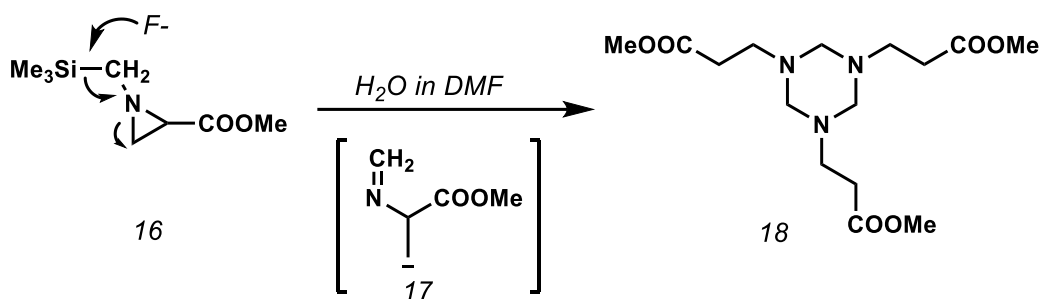
Este método usa nitrilas halogenadas, que na presença de ácidos de Lewis, sofrem um processo de autocondensação, via reações de adição nucleofílica do nitrogênio ao carbono eletrofílico de nitrila, com conseqüente trimerização e formação do heterociclo (SUMERA et al., 1987).



**Esquema 47.** Síntese do derivado de 1,3,5-triazina 15 usando ácidos de Lewis

### 1.1.7. Síntese a partir de anéis de três membros.

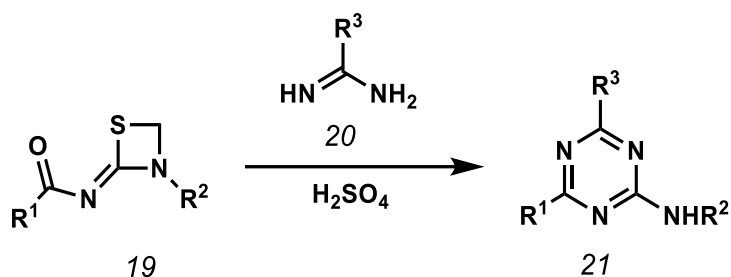
Esta metodologia, utiliza a abertura de anéis aziridina para ser clivados na presença de fluoreto de cério. O autor descreve que o íon fluoreto ataca o átomo de silício levando à formação do intermediário **17**, um intermediário aniônico estabilizado, cujo tratamento com água resulta na formação da triazina **18** (TSUGE et al., 1985)



**Esquema 48.** Síntese da triazina 17 a partir de aziridinas

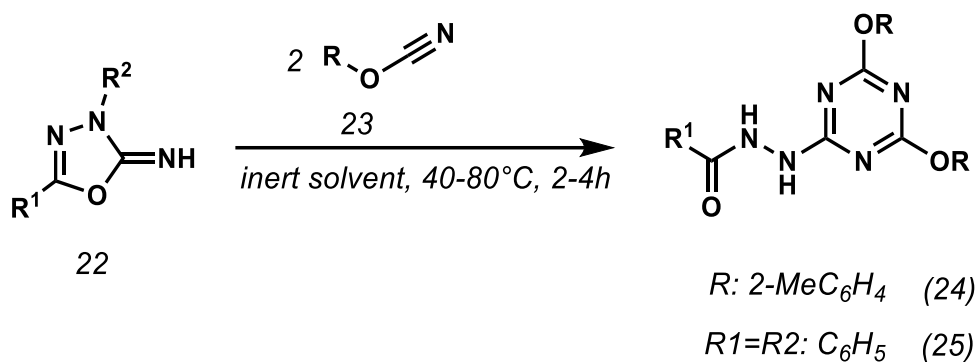
### 1.1.8. Síntese a partir de anéis de quatro, cinco e seis membros.

A obtenção de triazinas a partir de anéis de 4 membros tem sido reportada desde 1988. Para exemplificar, a formação da triazina **21** a partir da reação entre azetidinas e amidinas, em meio ácido, ocorre por meio de uma adição inicial do nitrogênio imino da amidina para a ligação exocíclica C = N do heterociclo, com posterior expansão ao anel triazínico trissubstituído (BARTHOLOMEW, 1996; MOLINA; ALAJARÍN; LÓPEZ-LEONARDO, 1988; OKAJIMA; OKADA, 1991).



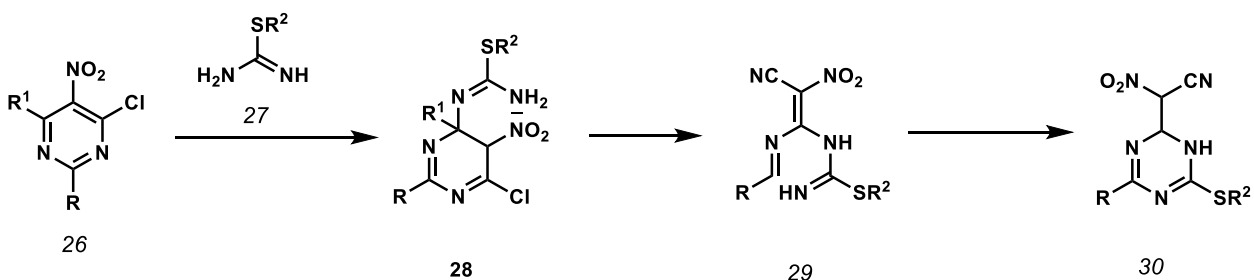
**Esquema 49.** Obtenção de triazinas a partir de anel de quatro membros.

O anel de cinco membros 1,3,4-oxadiazol **22** sofre condensação com fenilcianato (ArOCN) do tipo **23**, levando à formação do anel trissubstituído **24** ou **24**. (BARTHOLOMEW, 1996)



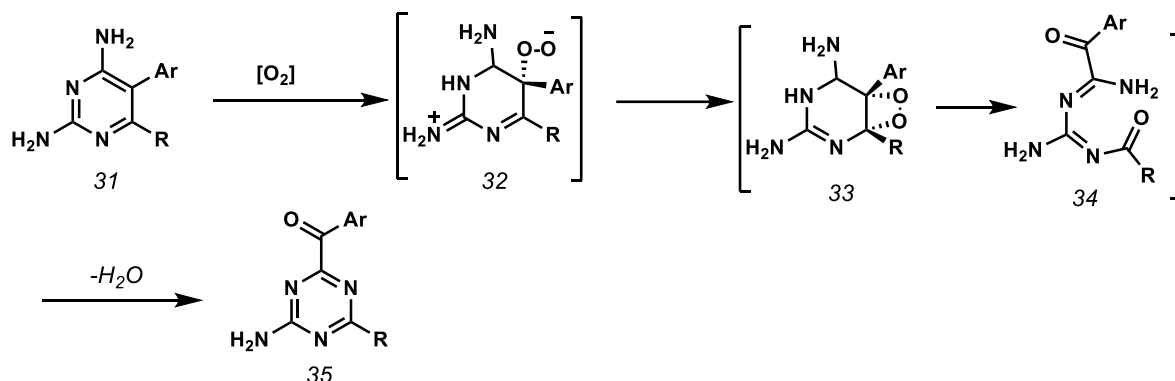
**Esquema 50.** Obtenção de triazinas a partir de anel de cinco membros

As isotiureias **27** reagem com pirimidinas **26** levando a formação de 1,3,5-triazinas o procedimento geral foi descrito por Bartholomew. (BARTHOLOMEW, 1996)



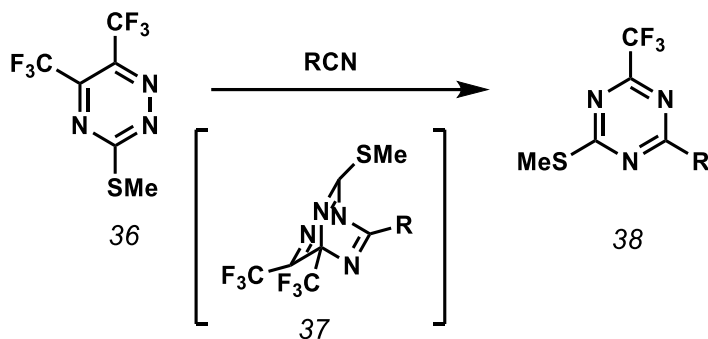
**Esquema 51.** Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de isotiureas

Outro método de conversão de pirimidinas em triazinas envolve a oxidação por fotossensibilização, passando por um derivado peróxido **28** (BARTHOLOMEW, 1996)



**Esquema 52.** Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de diaminopirimidinas

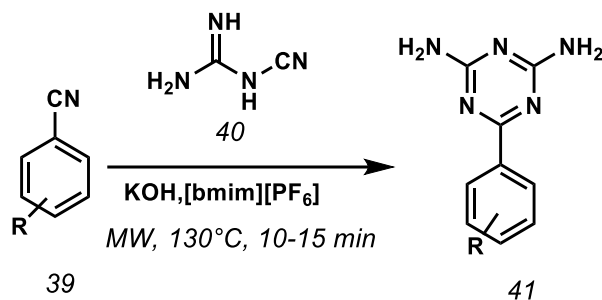
O rearranjo de 1,2,4-triazinas em 1,3,5-triazinas foi realizado por meio de uma reação de cicladição. Neste caso, 1,2,4-triazina **36** reage com cianamidas, para produzir um intermediário biciclo **37**, cuja cicloconversão seguida pela eliminação de trifluoroacetnitrilo fornece o derivado 1,3,5-triazina **38** (BARTHOLOMEW, 1996)



**Esquema 53.** Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de cianamidas

### 1.1.9. Irradiação de micro-ondas

Peng e colaboradores reportaram uma investigação preliminar sobre a reação de ciclização de dicianodiamida com vários arilnitrilas, utilizando líquido iônico [bmim] [PF<sub>6</sub>], em procedimento assistido por micro-ondas (**Esquema 54**). Esta metodologia possibilitou tempos reacionais de até 15 minutos e bons rendimentos, para produção de triazinas, com recuperação do solvente. (PENG; SONG, 2004).

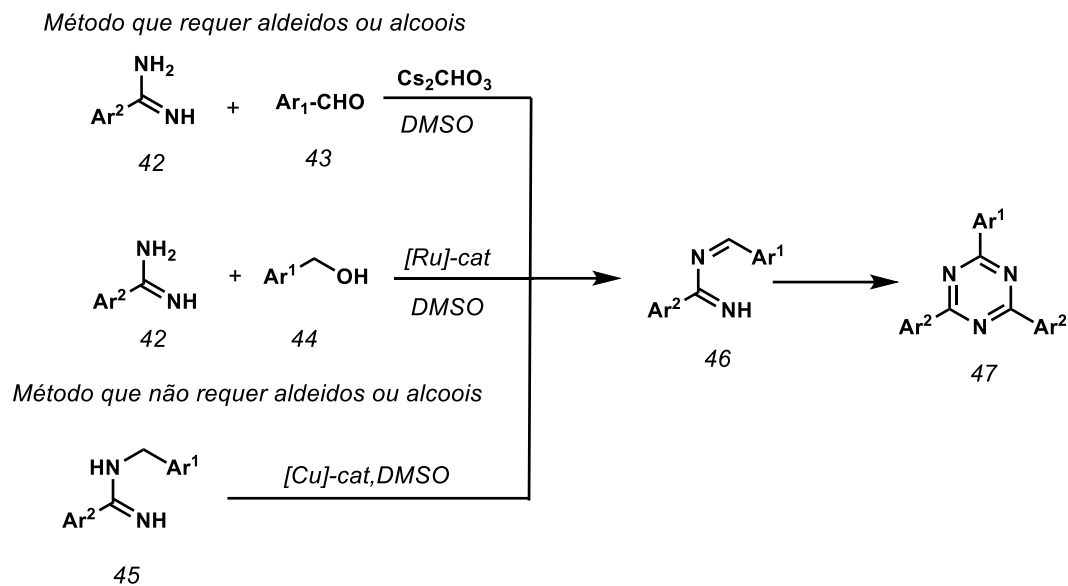


**Esquema 54.** Síntese do derivado de 1,3,5-triazina obtido com o auxílio de micro-ondas.

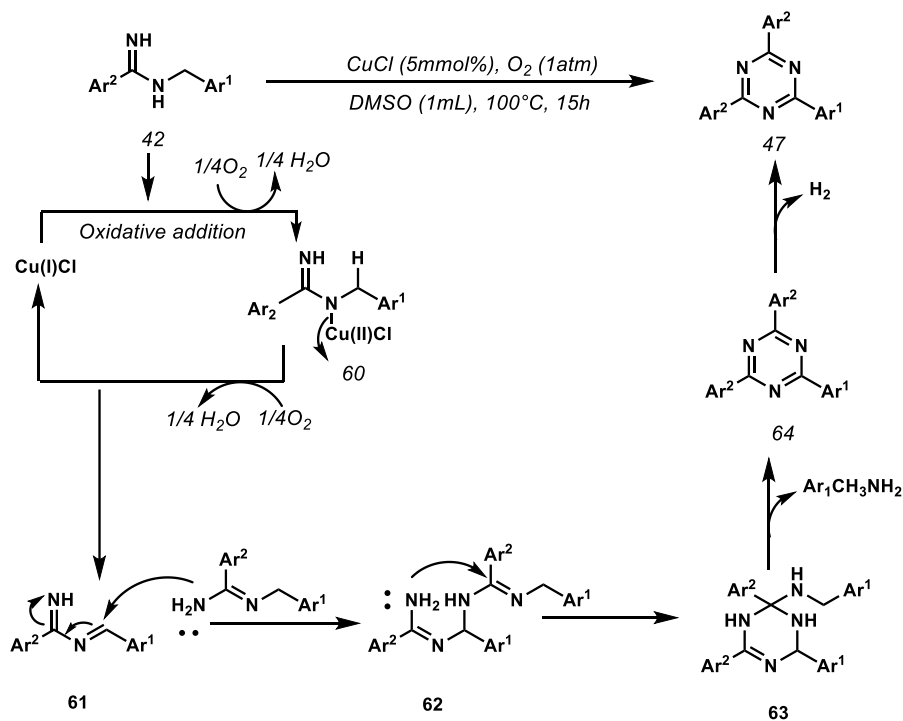
#### 1.1.10. Ciclização de amidinas

Este é um dos métodos mais comumente utilizados para a síntese de 1,3,5-triazinas, e envolve a condensação de aldeídos aromáticos com amidinas, como via direta para a síntese de derivados de 1,3,5-triazina substituídos por arila (simétricos e assimétricos). No entanto, este método de síntese tem alguns problemas, tais como (i) reação de oxidação dos grupos aldeídos ativos, o que leva à formação de subprodutos indesejáveis; (ii) os aldeídos podem sofrer uma reação de decarbonilação, sob condições mais severas de reação, resultando em rendimentos mais baixos; (iii) o custo de alguns aldeídos é alto, ou não são prontamente disponíveis (DEBNATH; MAJUMDAR, 2014).

Kerton e colaboradores.(HU; KERTON, 2012) e Adimurthy e colaboradores (PATIL; ADIMURTHY, 2011) desenvolveram, de forma independente em seus grupos de pesquisa, sistemas catalíticos baseados em cobre para a oxidação direta de benzilaminas primárias e secundárias. Neste método, o catalisador de cobre ajuda na oxidação da posição benzílica de N-benzilamidinas para formar amidinas (**Esquema 55**), a ciclização desidrogenativa envolvendo outra molécula de amidina fornece 1,3,5-triazinas. Os autores sugerem que a adição oxidativa de metal ao nitrogênio da amidina pode ocorrer mais facilmente quando uma amidina mais básica (doador de elétrons) é usada (**Esquema 56**). No processo global, duas moléculas de N-benzilamidina estão envolvidas na formação das triazinas desejadas, com a liberação de uma molécula de N-benzilaminas. Assim, os produtos são compostos por duas unidades de Ar<sub>2</sub> e apenas uma Ar<sub>1</sub> (DEBNATH; MAJUMDAR, 2014).



Esquema 55. Síntese de 1,3,5-triazina a partir de benzilaminas

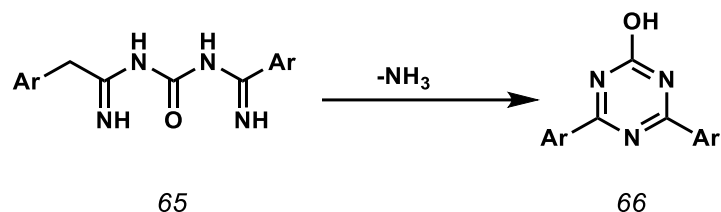


Esquema 56. Mecanismo proposto de síntese de 1,3,5-triazina a partir de benzilaminas

Pinner usou propionamidina e caproamidina para obter s-triazinas. No entanto, este método pareceu estar estritamente limitado à preparação de 2,4-diaril-hidroxi-s-triazinas, com a utilização de foscênio. Embora, se acredite que as alcanamidinas possam ser empregadas com sucesso em



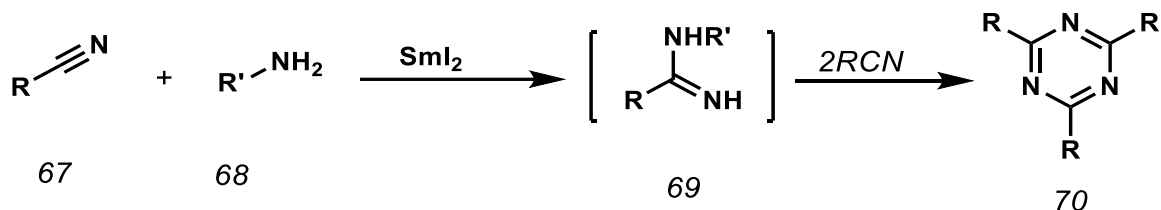
outras reações, caso os seus grupos alquila sejam substituídos por grupos atratores de elétrons, com pela introdução de certos átomos polares (GRUNDMANN, 1963; SCHROEDER; GRUNDMANN, 1956).



**Esquema 57.** Síntese de hidroxiaril 1,3,5-triazina

### 1.1.11. Trimerização usando o Sistema SmI, (Iodeto de Samário)/amina

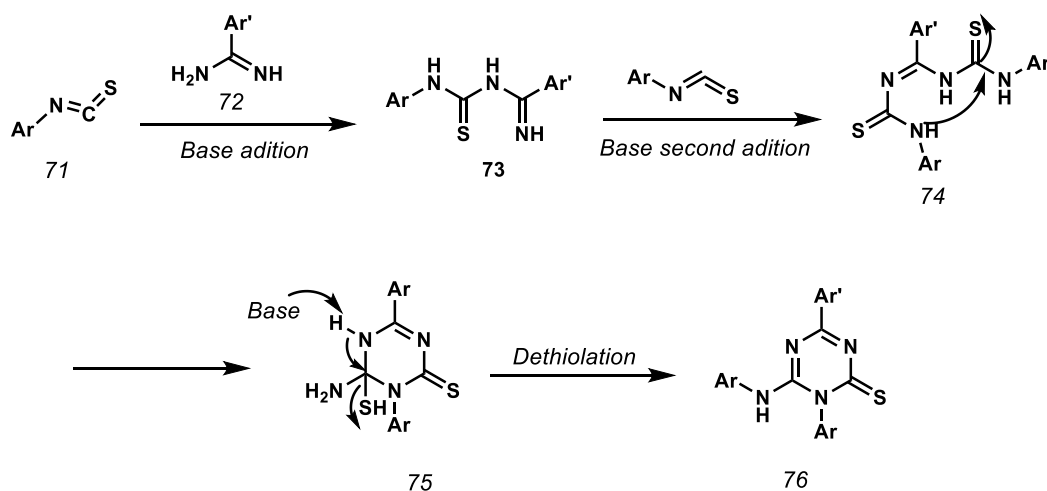
Neste método, as s-triazinas foram obtidas reação de nitrilas diversas **67** e aminas primárias, na presença de 2,5 mol% SmI (XU et al., 2000). Nesta reação o papel do samário é como co-catalisador, uma vez que reage com o nitrilo, formando um intermediário de amidina N-substituído **69**, que promove a ciclotrimerização através da adição de nitrilo dando **70**.



**Esquema 58.** Trimerização usando SmI<sub>2</sub>

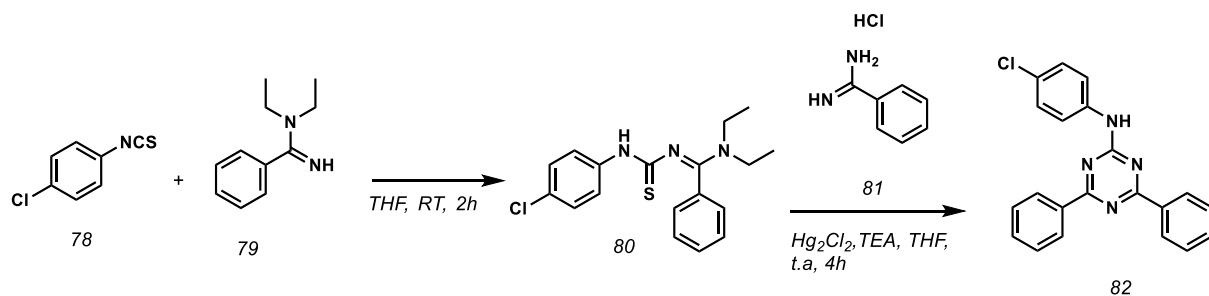
### 1.1.12. Síntese a partir da formação de tioureias

A heterociclização de isotiocianatos com aril-amidina fornece uma estratégia fácil e eficiente para a construção do esqueleto estruturalmente diversificado de 1,3,5-triazinas. De acordo com Shu-Jiang et al. (LI et al., 2013), esta metodologia reacional possibilita obter os heterociclos de interesse em 15-24 minutos. Neste caso, o mecanismo reacional sugerido envolve o ataque de amidinas **72** a isotiocianatos **71**, para gerar um intermediário **73**, que após uma segunda adição do isotiocianato **71**, forneceria o intermediário bis-tioureia **74**, cuja ciclização forneceria a triazina **76** (LI et al., 2013).



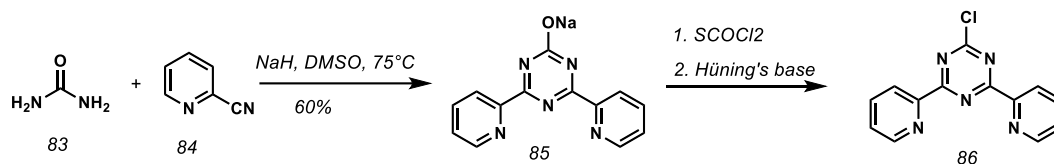
**Esquema 59.** Mecanismo de formação da 1,3,5-triazina a partir da heterociclicação de isotiocianatos.

Outro método para a síntese de 1,3,5-triazina foi pesquisado por Kaila e colaboradores. (KAILA et al., 2010) eles usaram  $\text{HgCl}_2$  como tiofilo. Assim nesta reação o isotiocianato de 4-clorofenilo **78** reagiu com as acetamida **79** em THF para fornecer o intermediário correspondente amidinotioureia **80**. Que ao ser tratado com cloridrato de benzamidina **81** à temperatura ambiente na presença de trietilamina e cloreto de mercúrio (II). A dessulfurização seguida da ciclicação leva a formação de 1,3,5-triazina **82**



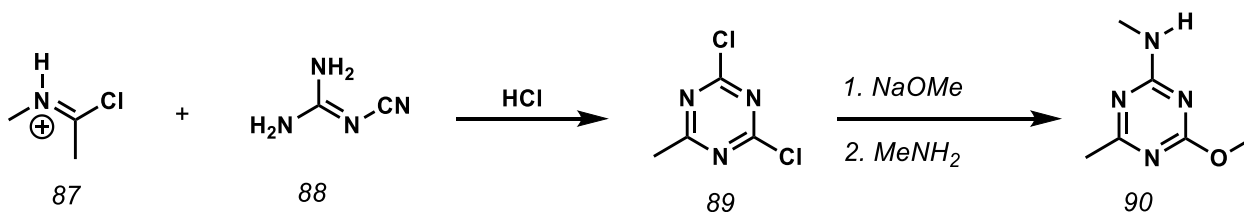
**Esquema 60.** Reação de 4-clorofenil isotiocianato, N,N-dietil benzamidina, e cloridrato de benzamidina para formar 4-clorofenil-(4,6-difenil-[1,3,5-triazin-2-il)-amino

Outro método para a síntese de triazinas envolve a trimerização de nitrilos com ureia. Assim **85** é obtida pela reação da ureia e a 2-cianopiridina inicialmente como um sal, com 60% de rendimento. A posterior halogenação por métodos clássicos fornece o composto **86** (GEIST et al., 2015).



Esquema 61. Síntese de ligados de dpt

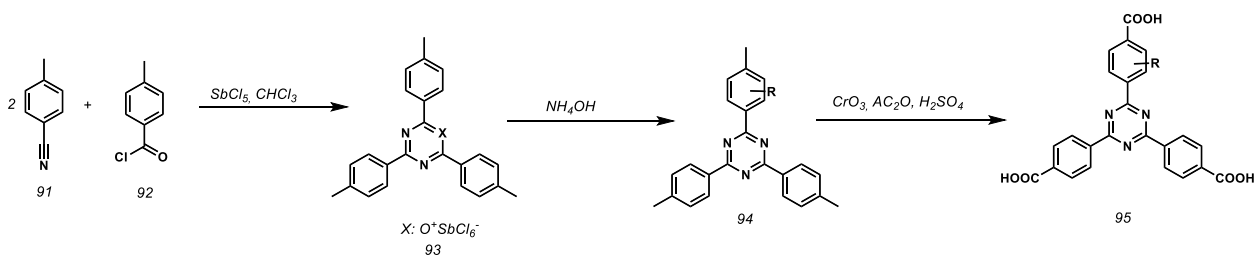
A trimerização feita a partir de cianidamidas, na presença de bases, leva a formação de triazinas. Nesse sentido Batholomew et al, descreveu que a reação entre **88** com o intermediário **87**, formado a partir da reação entre N-methylacetamida e oxicloreto de fosforo levar à formação da dicloro triazinas **89**, cujo tratamento com metóxido de sódio e metilamina fornece **90**. (BARTHOLOMEW, 1996).



Esquema 62. Síntese de derivados de 1,3,5-triazina a partir de cianidamidas

### 1.1.13. Síntese a partir de derivados de ácido carboxílico

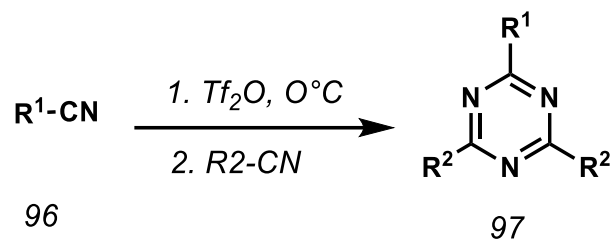
Neste método, é possível obter triazinas a partir da reação entre cloretos de ácido **92** e dois equivalentes da nitrila estruturalmente correspondente, em reação semelhante a trimerização. (Esquema 63) (MÜHLBAUER et al., 2015).



Esquema 63. Síntese de TATB substituído.

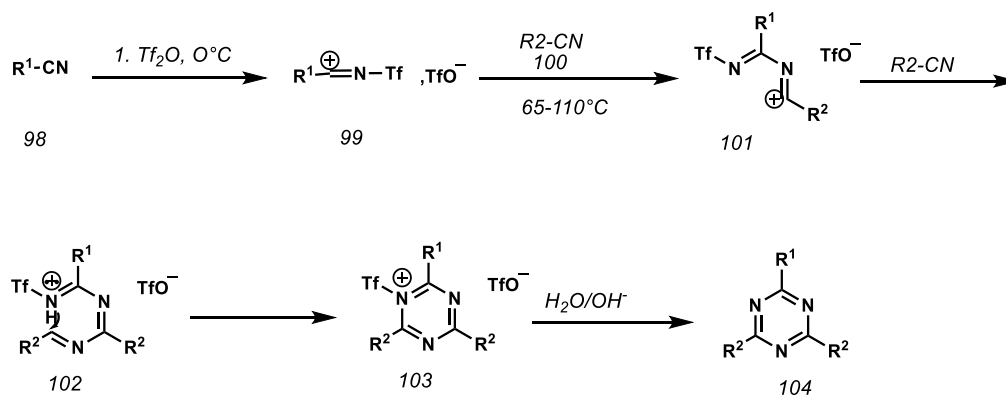
### 1.1.14. Síntese a partir de derivados de triflato

A ciclotrimerização de nitrilas forma triazinas diretamente, como descrito acima o caminho clássico precisa prosseguir com pressão extrema e com altas temperaturas ou tratamento com ácidos ou bases fortes (YANG; HUA, 2013). Herrera e colaboradores modificaram a ciclotrimerização de nitrilas usando um protocolo one-pot para a preparação de derivados de 2,4,6-tri-substituídos-1,3,5-triazina através de ciclotrimerização cruzada controlada de nitrilos utilizando a quantidade equimolar de anidrido triflico e condições menor fortes (**Esquema 64**) (HERRERA et al., 2014).



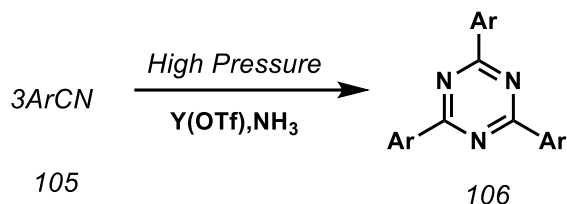
**Esquema 64.** Síntese de 1,3,5-triazinas dissustituídas a partir de nitrilas em  $\text{Tf}_2\text{O}$

Esta síntese baseia-se no fato de nitrilas reagirem com o triflato para formar inicialmente oximas (HERRERA et al., 2014). O átomo de carbono da porção imino do sal sofre ataque nucleofílico pelo nitrilo  $\text{R}^2\text{CN}$  **100** para formar um sal de amónio. O nitrilo atua novamente como um nucleófilo em **101** para formar outro sal de imínio, intermediário **102** a subsequente reação de ciclização leva a formação do anel de triazina **70** (HERRERA et al., 2014).



**Esquema 65.** Mecanismo proposto por Herrera para a síntese de triazinas a partir de nitrilo **65**

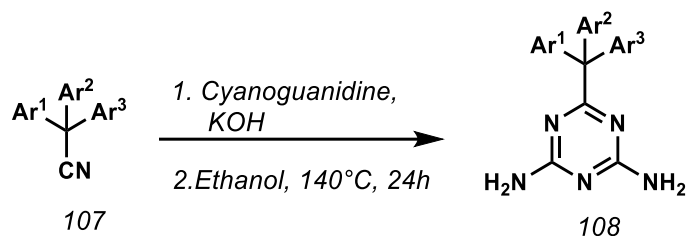
Outro método de ciclização, usando Yb(OTf), ou La(OTf), (OTf = trifluorometanossulfonato) como catalisadores, envolve a reação de nitrilas com amônia para a produção de triazinas, em bons rendimentos **Esquema 66** (BOHLE et al., 1997; YANG; HUA, 2013).



**Esquema 66.** Síntese de 2,4,6-aryl-1,3,5-triazina

#### 1.1.15. Síntese de triarilacetoneitrilos não simétricos via arilação catalisada por Pd

Este método fornece uma síntese interessante de triazina substituídas por triarilmetanos. Neste caso, a nitrila correspondente pode ser convertida nos derivados heteroaromáticos, por meio da reação com cianoguanidina (**Esquema 67**) (NAMBO et al., 2015).



**Esquema 67.** Transformação de triaril acetoneitrila

## 1.2. REATIVIDADE

Recentemente, a reatividade química de anéis heteroaromáticos nitrogenados, como 1,3,5-triazina, vem recebendo especial atenção devido não somente a suas múltiplas aplicações em varias indústrias, como a farmacêutica e cosmética (LI, 2008), mas também, devido a versatilidade (BLOTNY, 2006). A seguir é apresentado um resumo de algumas das reações que envolvem o núcleo 1,3,5-triazina.

### 1.2.1. Considerações teóricas

Métodos computacionais semi-empíricos e ab initio têm sido usados para calcular vários aspectos da química das 1,3,5-triazinas, que possibilitem entender sua reatividade química. De maneira geral, o comprimento médio da ligação C-N foi determinado como 1,325Å, cabe ressaltar

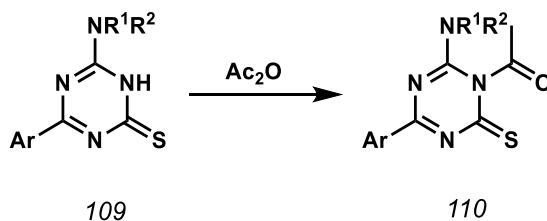
que para o cloreto cianúrico, a distância C-Cl é equivalente ao do clorobenzeno ( $1.69 \pm 0.03$ ). (NEUNHOEFFER, 1996) Para o ácido cianúrico, a forma tautomérica -oxo é mais favorável, o que é discutido como dificuldade para o cálculo das distâncias interatômicas, e das energias de ligação. (BARTHOLOMEW, 1996)

A 1,3,5-triazina é considerada um composto aromático, no entanto as energias calculadas para a adição de um equivalente de hidrogênio sugerem que a 1,3,5-triazina possui menor energia de ressonância do que benzeno, piridina, pirazina e pirimidina., devido a alta distribuição de carga. Embora é essa característica a que torna o anel 1,3,5-triazina altamente reativo frente a uma grande variedade de nucleófilos. (ZHENG et al., 2004)

A seguir, considerando as características do anel, como aromaticidade e distribuição de cargas no anel triazínico, são apresentados alguns métodos de funcionalização química deste heterociclo.

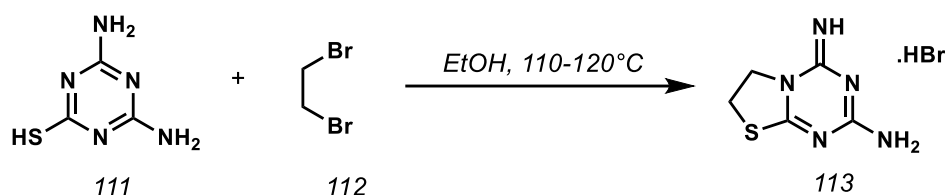
### 1.2.2. Adição eletrofílico ao nitrogênio

A reação do nitrogênio de 1,3,5-triazinas com diversos eletrófilos, depende muito da característica do anel e a presença de substituintes que aumente a nucleofilicidade deste átomo. Por outro lado, com o controle de temperatura é possível direcionar o padrão de substituição desejado. Por exemplo, a acetilação de **109** com anidrido acético fornece o derivado acetil correspondente **76** (BARTHOLOMEW, 1996; CHUPAKHIN et al., 2010; MOUSSA et al., 1989).



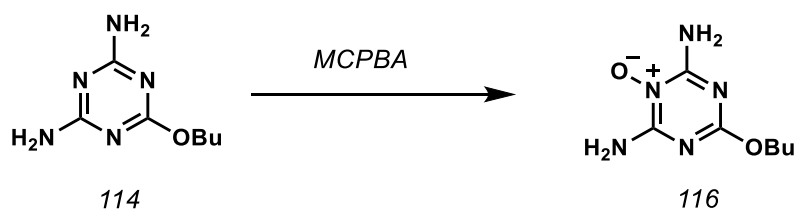
**Esquema 68.** Substituição eletrofílica de 1,3,5-triazina

A síntese do derivado diidrotiazolo-[3,2-*a*]-1,3,5-triazina **113**, foi descrita a partir da reação da tioamelina **111** com 1,2-dibromoetano, que leva à alquilação inicial do nitrogênio, seguida de heterociclização (DOLZHENKO, 2011).



**Esquema 69.** Síntese de tiazolo [3,2-a] [1,3,5] triazina

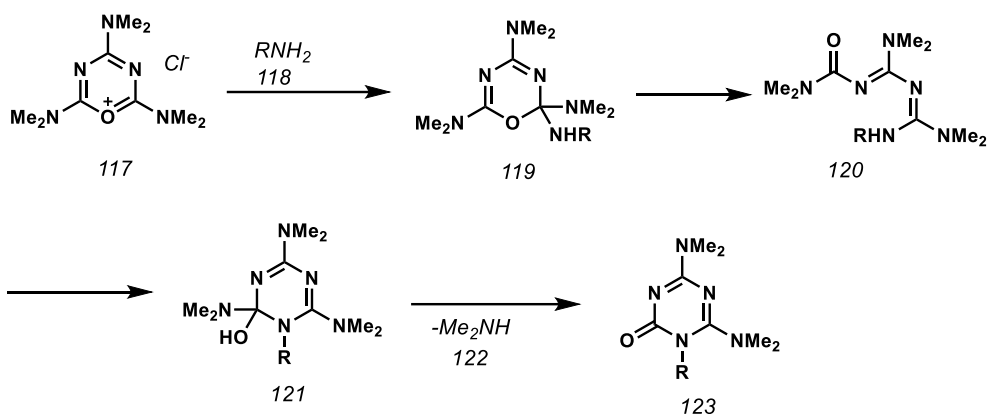
Outra reação importante envolvendo adição eletrofílica ao nitrogênio triazínico é a de oxidação com ácido meta-cloroperbenzóico (MCPBA), que leva à formação de N-óxidos correspondentes (GRIMMETT; KEENE, 1988).



**Esquema 70.** Síntese de tiazolo [3,2-a] [1,3,5] triazina

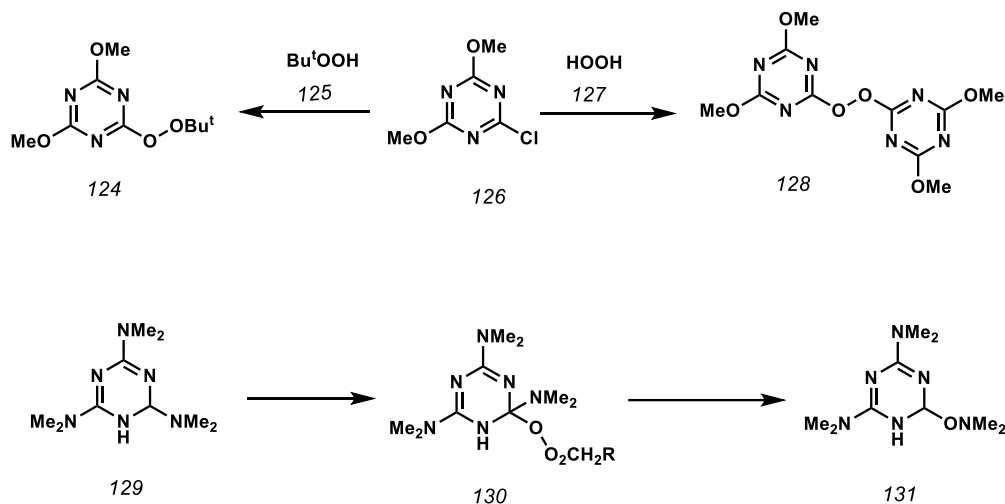
### 1.2.3. Ataque nucleofílico ao carbono

Além da clássica substituição nucleofílica comum em anéis triazínicos, a adição nucleofílica pode resultar em clivagem do heterociclo, por meio de transformações degeneradas do anel via ANRORC (adição do nucleófilo, abertura do anel e fechamento do anel) (BARTHOLOMEW, 1996) Na reação de **117** com  $\text{KNH}_2\text{-NH}_3$ , a  $40^\circ\text{C}$ , a adição do íon amideto ao carbono ligado ao grupo  $\text{NMe}_2$  leva a adição do íon amideto com posterior abertura do anel, o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico leva a ciclização e formação da triazina **123** (VAN DER PLAS, 1985, 2000, 1999).



**Esquema 71.** Transformações de difenil-1,3,5-triazina via ANRORC em dimetill, amino-1,3,5-triazina

Os peróxidos de triazinila **124**, **128** foram preparados pela reação entre a clorotriazina **126** e os hidroperóxidos apropriados, na presença de hidróxido de sódio aquoso (DAVIES; SUTCLIFFE, 1981). Foi descrito que no caso de peróxidos como **130** existe uma transformação oxidativa que leva a formação do hidroperóxido de acilo a 2,4-bis (dimetilamino) -6 - [(dimetilamino) oxi] -1, 3,5-triazina **131** (BARTHOLOMEW, 1996; OFFICE, 1953).

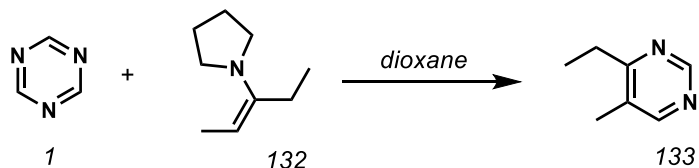


**Esquema 72.** Peroxidos de triazinila



### 1.3. Reações de cicloadição

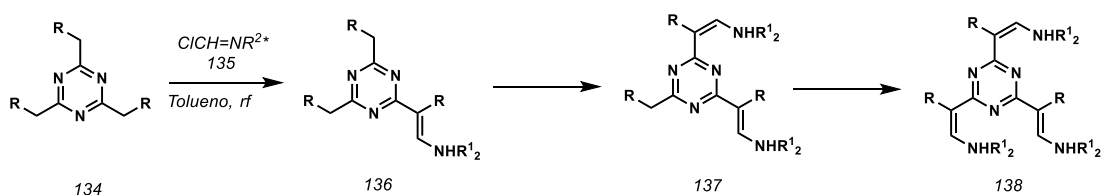
O estudo de Rothberg (ROTHBERG et al., 1974) demonstrou que a 1,3,5-triazina **1** sofre uma reação de cicloadição rápida e regioespecífica com inaminas, que envolve a perda subsequente de cianeto de hidrogênio, fornecendo uma síntese simples de pirimidina (BOGER et al., 1982).



**Esquema 73.** Síntese de pirimidina a partir de 1,3,5-triazina

#### 1.2.4. Reatividade dos substituintes: carbono

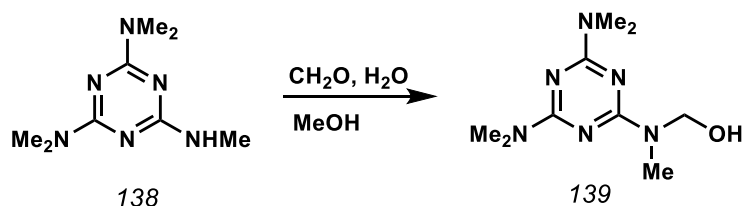
Segundo o Schulz a reação entre **134** e o derivado morfolino **135**, leva a formação do intermediário **136**, a substituição de 1 ou de os 3 carbonos é controlada pela adição de excesso do derivado morfolina (SCHULZ et al., 1992)



**Esquema 74.** Substituição no carbono da 1,3,5-triazina

#### 1.2.5. Reatividade dos substituintes: Nitrogênio

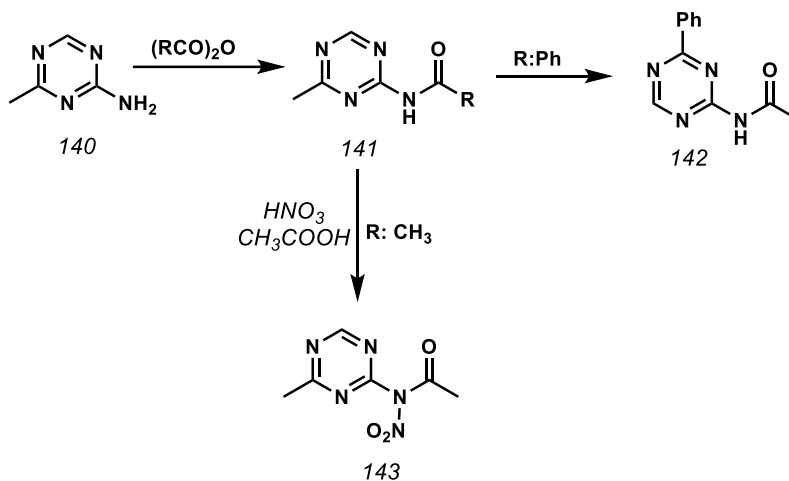
A oxidação do nitrogênio mais simples foi relatada em 1967, e descreve que precisa-se apenas de um formaldeído aquoso é suficiente para conseguir o produto alquilado **139** (BORKOVEC; DEMILO, 1967; SANDERS; AMES, 1984).



**Esquema 75.** Oxidação do substituinte do nitrogênio em 1,3,5-triazina

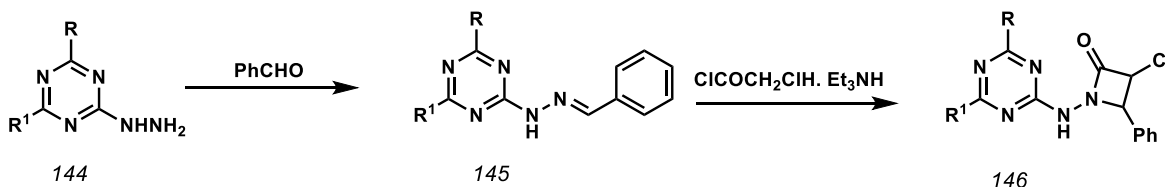
As aminotriazinas são aciladas com anidridos formando produtos do tipo **141**, que pode ser submetido a rearranjo tipo Dimroth típico de benzotriazóis para formar **142**, ou ainda reagir sob

condições de nitração para formar a nitramida correspondente **143** (Esquema 76) (ATKINSON, 1951; CASON, 1947).



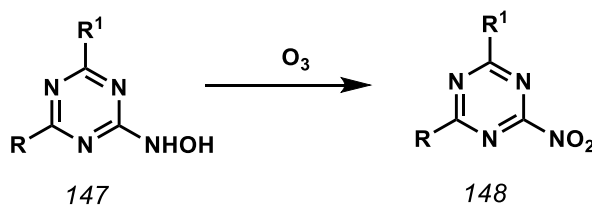
**Esquema 76.** Acetilação de aminotriazinas

A hidrazona **144** pode ser obtida a partir de hidrazinotriazinas em reação com benzaldeído e podem ser convertidas em **146** por reação com cloreto de cloroacetila e base (BARTHOLOMEW, 1996).



**Esquema 77.** Reações de substituição de hidrazino-triazinas

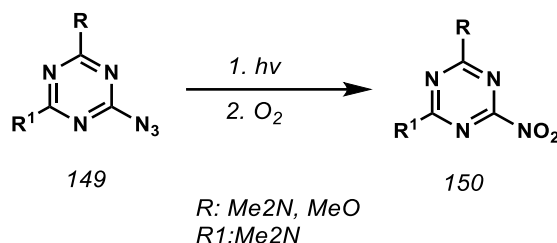
A reação de ozonólise de 2-hidroxilamino-1,3,5-triazina **147** leva a formação de 2-nitro-1,3,5-triazinas **148** (SEDOVA; KRIVOPALOV; MAMAIEV, 1987).



$R: Ph, Me, NMe_2$ ;  $R1: Ph, Me, 4-FC_6H_4, NMe_2$

**Esquema 78.** Reação de ozonólise

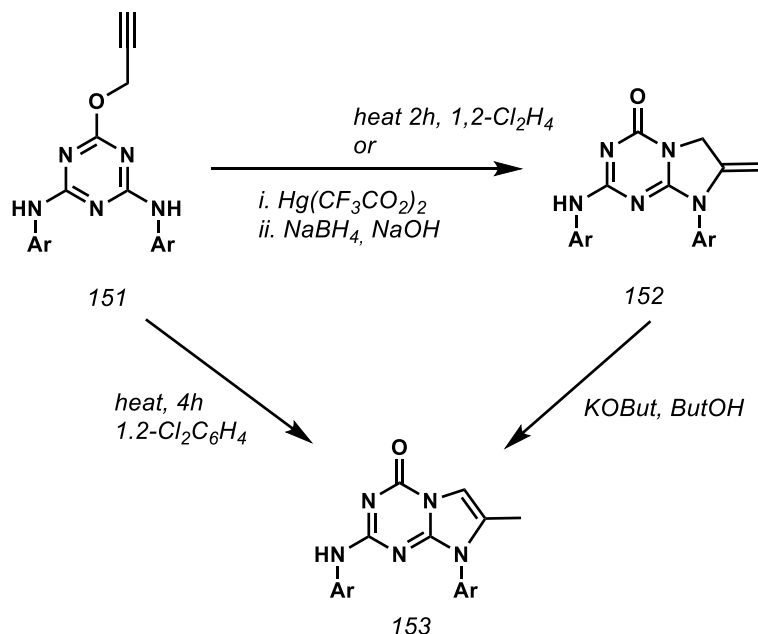
As nitrotriazinas são obtidas por reação de fotólise da azida-1,3,5-triazina **149** em  $\text{CHCl}_3$  ou MeCN em presença de ar (ANDREEVA et al., 1987).



**Esquema 79.** Fotólise de nitrotriazinas

### 1.2.6. Reatividade dos substituintes: Oxigênio

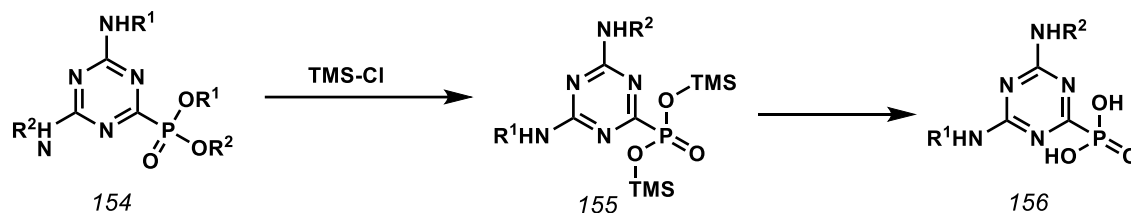
Grupos oxigenados substituindo triazinas são, comumente, pouco reativos. Entretanto, é observado o rearranjo térmico de **151** para produzir um biclico do tipo **153** ou **152**, dependendo do tempo reacional. Sob a influência de trifluoroacetato mercúrico e a temperatura ambiente, a triazina **151** é rearranjada especificamente em **152** (BARTHOLOMEW, 1996).



**Esquema 80.** Rearranjo térmico do derivado de 1,3,5-triazina 120

### 1.2.7. Reatividade de substituintes: Fósforo.

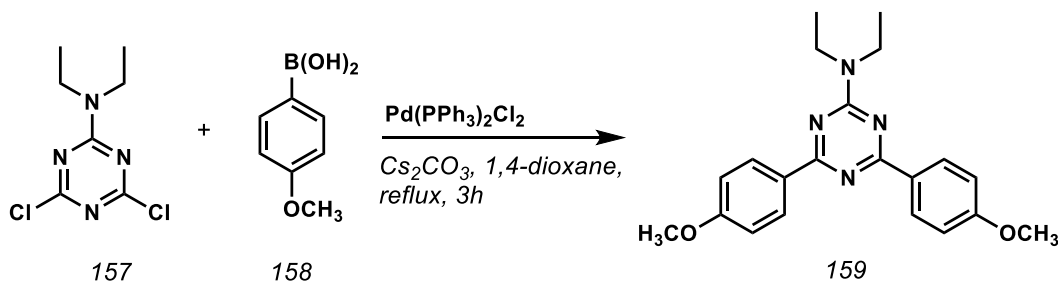
Reações de grupos contendo fósforo ligados à 1,3,5-triazina são pouco comuns. No entanto, um exemplo delas é a eficiente hidrólise de ésteres de fosfato ligados diretamente ao heterociclo (MORITA; OKAMOTO; SAKURAI, 1981).



**Esquema 81.** Reatividade de fosforo ligado ao anel 1,3,5-triazina

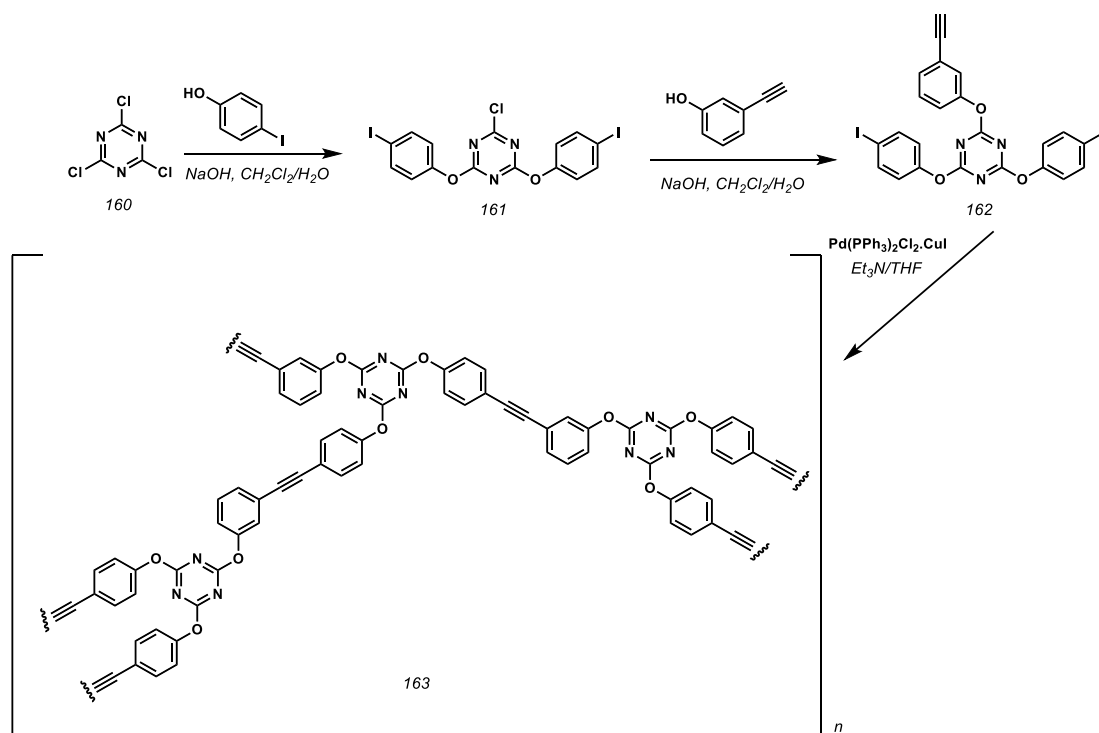
### 1.2.8. Reações de acoplamento

Já foi relatado uma síntese eficiente de derivados de 1,3,5-triazina através de um painel de reações de acoplamento catalisadas por paládio (isto é, reações de Stille, Suzuki, Heck e Sonogashira). A reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura foi utilizada para a síntese de fragmentos diarilados, por meio da reação de compostos arilborônicos com a triazina dihalogenada **157**. (Esquema 82) (NASEER et al., 2014; YANG et al., 2017)



**Esquema 82.** Síntese da triazina 128 através da reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.

Kim et al. prepararam polímeros de triazina hiper-ramificados através da realização de um acoplamento de Heck ao monômero de triazina **162**, como apresentado no Esquema 83 (KIM; CHANG; KIM, 1996; STEFFENSEN et al., 2006).

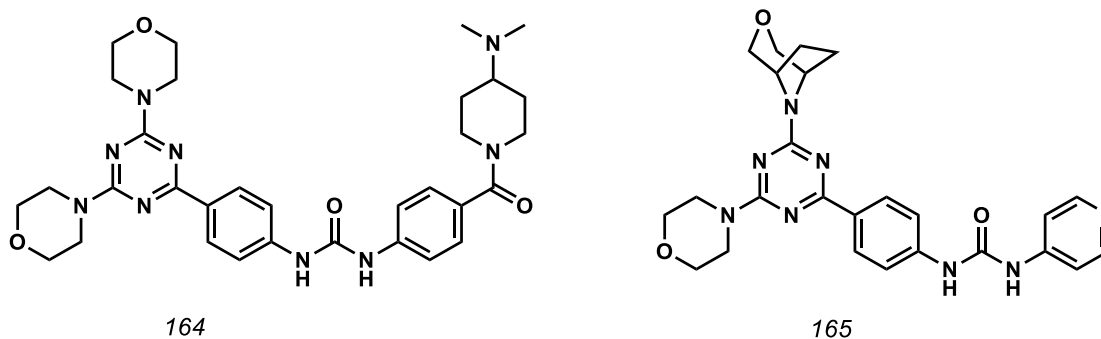


**Esquema 83.** Síntese de polímeros de triazina usando reações de acoplamento tipo Heck

### 1.3. Propiedades Biológicas

Recentemente os derivados de 1,3,5-triazina têm recebido considerável atenção devido à sua atividade biológica, que a tornaram uma âncora indispensável para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (SUN, 2015). A seguir são apresentados apenas alguns exemplos de triazinas que apresentam atividade biológica.

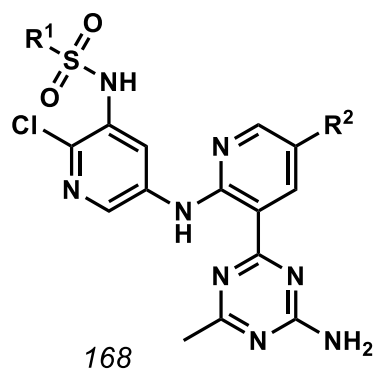
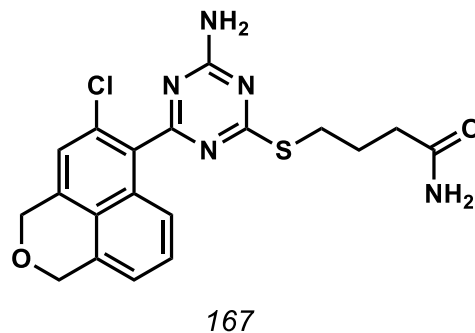
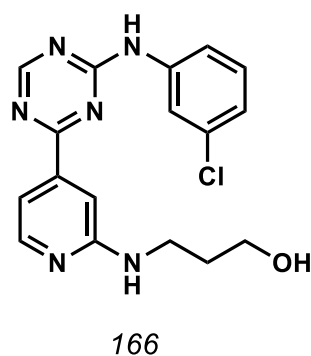
**Atividade antitumoral:** A triazina é amplamente explorada para o desenvolvimento de agentes anticancerígenos devido à sua interação com várias moléculas biológicas ativas, como trietilenomelamina, furazil e dioxadet. (SINGLA; LUXAMI; PAUL, 2015). Venkatesan e colaboradores relataram uma série de derivados de mono-morfolino-triazina com 3-oxa-8-azabiciclo [3.2.1] octano, como potentes inibidores duplos de PI3K / mTOR (VENKATESAN et al., 2010).



**Figura 32.** Triazina com um 3-oxa-8-azabicyclo [3.2.1] octano

A pesquisa antitumoral *Invitro* revelou que os compostos que apresentam amins secundarias e grupos arilo substituos possuem actividade significativa para a maioria das linhas celulares de cancer. A porcentagem de inibição do crescimento destas células cancerosas foi superior a 60% em vários dos derivados testados. Estas variações estão correlacionadas com a porção amino benzimidazole regioisomérica (SINGLA; LUXAMI; PAUL, 2016).

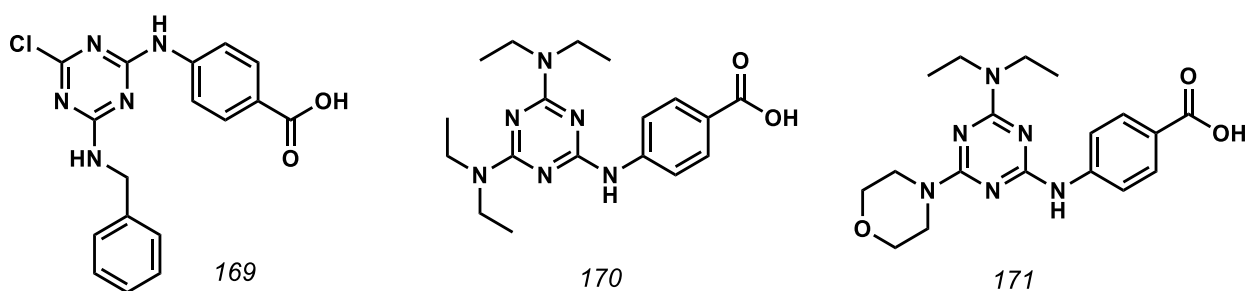
Dentre as 1,3,5-triazinas dissustituídas, o composto **166** pareceu ser muito promissor como antitumoral com IC<sub>50</sub> ao nível nanomolar, este composto foi testado contra várias linhagens celulares de câncer, mostrando alta seletividade contra quinases dependentes de ciclina e glicogênio sintase cinase (IC<sub>50</sub> 0,02 e 0,007 mM). Varias outras 1,3,5-triazinas tri-sustituídas e 2-amino-1,3,5-triazinas se destacam por apresentar atividade anticâncer *in vitro* e *in vivo*. Um exemplo destas triazinas é a serie de compostos **168a-d**, que resultou altamente selectiva contra a proteína PI3K (CASCIOFERRO et al., 2017).



Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
168a	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> HCl	
168b	Me	
168c	Me	
168d	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

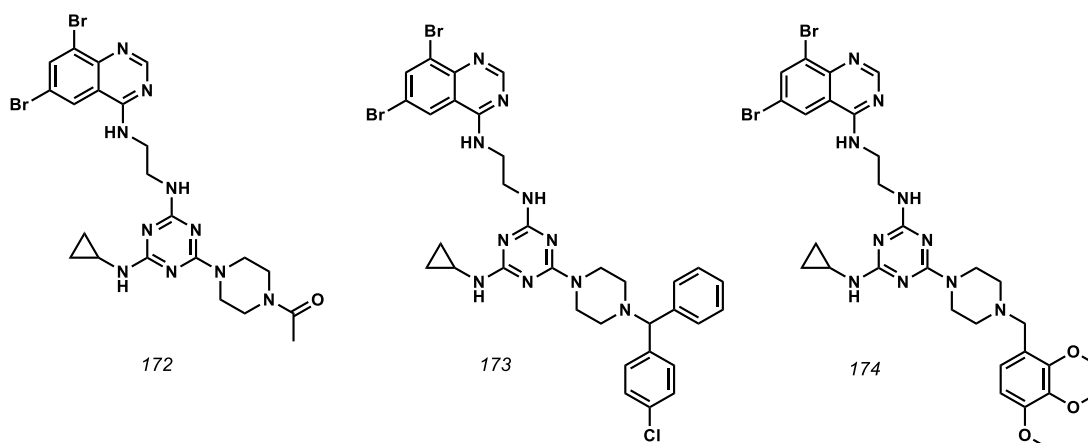
**Figura 33.** Estrutura química de derivados de 1,3,5-triazina, como promissores antitumorais

**Atividade Antimicrobiana, Antifúngica e Antituberculose :** A substituição de íons cloreto no cloreto cianúrico fornece vários derivados de 1,3,5-triazina, muitos dos quais foram investigados como pequenas moléculas biologicamente ativas (AL-ZAYDI et al., 2017). Em 2010, Desai e colaboradores, descreveram que determinados derivados de triazina que possuem grupos retiradores de elétrons tais como fluor e nitro são potentes antimicrobianos (DESAI; MAKWANA; RAJPARA, 2016). No entanto, Al-zaydi e colaboradores, verificaram que os derivados de 1,3,5-triazina **169**, **170**, **171** os quais não possuem Fluor e nitro como substituintes, e sim o anel morfolino e o anel anilina, possuem atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* comparável à da ampicilina (AL-ZAYDI et al., 2017).



**Figura 34.** Derivados de triazina com atividade antimicrobiana

Os derivados de quinazolina-triazina ligados à etilenodiamina também apresentaram atividade como o antibacteriano e antifúngico *in vitro*. **172 – 174** (SAKAKIBARA et al., 2015).



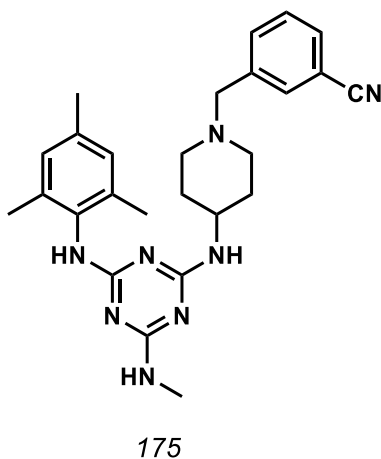
**Figura 35.** Derivados de triazina com atividade antibacterial e antifúngica

Em 2010 Sunduru e colaboradores. (SUNDURU et al., 2010) mostraram que a incorporação de 1,3,5-triazinas a drogas antituberculares aumentou sua atividade biológica. Assim, os estudos revelaram que as 1,3,5-triazinas são novos agentes antituberculares e podem ser potenciais candidatos a fármacos. Outro estudo, em uma série de benzenossulfonamidas substituídas com triazinila incorporando flúor e sulfanilamida ou 4-aminoetilbenzenossulfonamida, mostrou que estes compostos são inibidores muito eficientes de mtCA2, que são anidrases de carbono presentes no patógeno bacteriano *Mycobacterium tuberculosis*, *i.e.* mtCA 1 (Rv1284), mtCA 2 (Rv3588c) e mtCA 3 (Rv3273)(MARESCA et al., 2013).



**Atividade Anti-HIV :**

Existem vários estudos de triazinas que avaliam a atividade contra o vírus HIV, algumas dessas moléculas apresentaram resultados promissores, um exemplo é o estudo de Liu e colaboradores. no qual foram desenvolvidas uma série de triazinas substituídas com piperidina, estruturalmente similares aos derivados de aminopirimidina ligados à piperidina comumente utilizados como o anti-HIV. Os autores descobriram que apenas uma moléculas testadas, a molécula **175**, foi identificada como o mais promissório derivado de 1,3,5-triazina com antiviral contra o HIV (EC<sub>50</sub>= 7.0 nM, SI = 3240) (SINGLA; LUXAMI; PAUL, 2015).



**Figure 1.** Triazines derivatives against to HIV-1 $\beta$  in MT-4 cells by MTT method.

## 2. OBJETIVOS

### Geral

O objetivo geral deste estudo de reatividade do anel 1,3,5-triazina visando a obtenção compostos de interesse farmacêutico

### Específicos

Fazer um levantamento bibliográfico e estudo teórico que permita ver a importância do núcleo 1,3,5-triazina como alvo de importância biológica e farmacêutica

Determinar as condições ideais para a síntese e reatividade de derivados 1,3,5-triazina

Determinar se os compostos sintetizados e selecionados possuem atividade biológica.

Sintetizar BODIPYs funcionalizados com o núcleo 1,3,5-triazina para aplicações em áreas diversas das Ciências Farmacêuticas,

### 3. MATERIAIS E PLANEJAMENTO SINTÉTICO

#### 3.2. Equipamentos analíticos

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e os de Carbono-13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram registrados utilizando os seguintes equipamentos e especificações: espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX500 - Ultra Shield (R), com magneto de 11,74 T e sonda multinuclear de detecção inversa ( $^1\text{H}$ : 500,13 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 125,77 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ); espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 - Ultra Shield (R), com magneto de 9,4T e sonda multinuclear de detecção inversa ( $^1\text{H}$ : 400 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 101 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ); espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX300 - Ultra Shield (R), com magneto de 7,05 T e sonda dual de detecção direta ( $^1\text{H}$ : 300,83 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 75,48 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, ou em relação ao solvente deuterado (ex., para  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.26$  e  $77.16$ ) colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= simpleto, sl= simpleto largo, d=dupleto, t= tripleto, q= quadrupeto, quin= quintupeto, dd= duplo dupleto, ddd= duplo duplo dupleto, dt= duplo tripleto, hept = hepteto, m= multipeto), a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de alta resolução, necessitando de calibração interna, antes de realizar as análises. Usa-se para calibração interna uma solução de NA-TFA a 10mg/ml (TOF). O modelo utilizado foi um ultrOTOFQ - ESI-TOF Mass Spectrometer, da Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA, sob essas condições: Bomba de Infusão, Fluxo 300 $\mu\text{l/h}$ . O modo de detecção foi positivo e negativo para as amostras. Também foram obtidos através de CG/EM, modelo QP-2010, Shimatsu, coluna DB-5MS (30m x 0.25mm x 0.25 $\mu\text{m}$ ).

As análises cromatográficas em camada delgada (C.C.D.) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F254-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises em C.C.D., foi utilizada uma lâmpada ultravioleta (254nm).

### 3.3. Outros equipamentos

Abaixo é apresentada a lista de equipamentos utilizados durante os procedimentos sintéticos, os quais são mais detalhados na sessão experimental.

- Agitador magnético: Corning PC-320
- Balanças: Mettler PE 400/ Sartorius BP 121S
- Bomba de alto vácuo: Precision Model D 150
- Evaporador rotatório: Büchi R-210
- Luz ultravioleta: Spectroline CM-10
- Ponto de fusão: Büchi M-560

### 3.4. Caracterização fotofísica

Neste projeto as propriedades fotofísicas e analíticas de alguns dos fluoróforos sintetizados foram estudadas. Espectros de absorção e de emissão de fluorescência foram obtidos em espectrofotômetro e espectrofluorímetros, respectivamente.

Tempo de vida de fluorescência foi obtido no sistema de espectroscopia de fluorescência resolvida no tempo EasyLife™V (Optical Building Blocks). Utilizou-se solução diluída de sílica coloidal para determinação da função de resposta do instrumento. O tempo de vida de fluorescência foi obtido a partir de curvas monoexponenciais de decaimento, construídas no software que acompanha o aparelho a partir dos dados obtidos experimentalmente para cada composto. Todas as curvas de decaimento tinham parâmetros estatísticos dentro do proposto pelo fabricante: estatística qui-quadrado entre 0,9 e 1,2; parâmetro de Durbin-Watson acima de 0,7 e estatística Z acima de -1,96.

O rendimento quântico de fluorescência foi obtido através do método comparativo aplicando-se a equação 1, onde  $\phi_x$  é o rendimento quântico do composto estudado,  $\phi_{st}$  é o rendimento quântico do padrão de fluoresceína em NaOH 0,1M ( $\phi_{st} = 0.91$ ,  $\lambda_{exc} = 470$  nm).  $m_x$  e  $m_{st}$  são as tangentes das linhas de tendência construídas a partir da plotagem da área de emissão e da absorbância no comprimento de onda de excitação para o composto e padrão, e  $n_x$  e  $n_{st}$  são os índices de refração dos solventes do composto e padrão

$$\phi_x = \phi_{st} [m_x / m_{st}]^2 [n_x / n_{st}]^2$$

### 3.5. Solventes e Reagentes

Os solventes utilizados nos processos de síntese, extração e purificação foram devidamente separados e encaminhados para o centro de tratamento de resíduos. Solventes e reagentes comerciais, quando necessário, foram convenientemente purificados, conforme métodos usuais descritos na literatura (ARMAREGO; CHAI, 2009). Os reagentes foram adquiridos das seguintes principais empresas: Merck (Sigma-Aldrich); Oakwood Chemical; Synth; Alfa Aesar; Astatech e Abblis.

### 3.6. Citotoxicidade em células Vero E6 para determinação do IC50

A citotoxicidade de suspensões de DMSO dos compostos derivados de 1,3,5-triazina contra células Vero E6 foi determinada pelo ensaio de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio, Sigma-Aldrich, Alemanha) (T. Mosmann 1983). Células viáveis convertem o MTT em um produto formazan de cor púrpura com uma absorvância máxima próxima a 570 nm, enquanto as células mortas perdem essa capacidade. Resumidamente, as monocamadas de células Vero E6 confluentes, cresceram em placas de 96 poços, foram expostas, em triplicado, a diluições duplas em série de cada amostra (o meio L15 foi utilizado como solução de diluição). As células foram incubadas por sete dias a 37°C. Em seguida, 50 µL de L-15 contendo MTT (concentração final de 1 mg / mL) foram adicionados a cada poço. Após 4 h de incubação a 37 ° C, o sobrenadante foi removido e 100 µL de DMSO foram adicionados a cada poço para solubilizar os cristais de formazan. Após agitação, a absorvância foi medida a 540 nm. A absorvância das células tratadas com as amostras foi comparada com a absorvância de células não tratadas para determinar a percentagem de viabilidade das células. A concentração de cada composto que reduziu a viabilidade celular em 50% (CC50) foi determinada por análise de regressão não linear. A citotoxicidade do DMSO e etanol, que foram usados para dissolver as amostras, também foi determinada.

### 3.7. Atividade antiviral

A atividade antiviral foi avaliada pelo ensaio de redução de placa utilizando concentração não citotóxica de suspensões de DMSO dos compostos derivados de 1,3,5-triazina. Ensaio virucida, pré-tratamento e pós-tratamento contra DENV-2 (linhagem NGC) foram realizados. Resumidamente, no ensaio virucida, as diluições de 10 vezes em série das amostras foram

incubadas com ~ 100 PFU de DENV-2 durante 1 h a 37 ° C. Cada mistura foi usada para infectar uma monocamada de células VERO E6 e incubada a 37°C por uma hora. O sobrenadante foi removido e 1 mL de meio semi-sólido de sobreposição, contendo L-15 suplementado com 2% de FBS e 0,9% de carboximetilcelulose, foi adicionado às células. Após sete dias de incubação a 37 ° C, o meio de revestimento foi removido e as células foram fixadas e coradas com naftol azul-preto em ácido acético a 5% para contagem das placas. No ensaio de pré-tratamento, as células foram tratadas com diluições seriadas de 10 vezes do extrato por 3h a 37°C. Em seguida, o sobrenadante foi removido e as células foram infectadas com 400µL de L-15 contendo ~ 100 PFU DENV-2 e incubadas por 1h a 37°C. O sobrenadante foi removido e o meio semi-sólido de revestimento foi adicionado às células, as quais foram incubadas durante 7 dias a 37 °C. O número de placas foi contado como mencionado acima. No pós-tratamento, as células foram infectadas com ~ 100 PFU contidas em 400 mL de L-15 e incubadas durante 1 h a 37 °C. O sobrenadante foi removido e diluições de 10 vezes em série do extrato, contidas em 1 mL de meio semi-sólido de sobreposição, foram adicionadas às células, as quais foram incubadas a 37 °C durante 7 dias. O número de placas foi contado como mencionado acima. O número de placas nas células após o tratamento com as amostras foi comparado com o número de placas nas células sem tratamento para determinar a percentagem de redução de placa. A concentração eficaz de 50% (CE50), que é a concentração de amostras capazes de reduzir em 50% o número de placas, foi determinada em cada ensaio antiviral por análise de regressão não linear. A CE50 do etanol também foi determinada. A atividade antiviral dos compostos foi avaliada no ensaio virucida usando-se diluições seriadas de duas vezes.

### **3.8. Citotoxicidade de células de câncer (MDA-MB-231, Caco-2, PC-3, DU145, A-549 e HepG2)**

Foram preparadas soluções e suspensões dos derivados de 1,3,5-triazina. Os ensaios foram realizados em base a uma análise colorimétrica na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazam, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. Este método foi descrito por Mosman (MOSMANN, 1983). As células foram plaqueadas na concentração de  $0,1 \times 10^6$  células./100µL, para células aderidas. As amostras utilizadas no teste foram acrescidas em concentrações de 0,1µg/mL, 1µg/mL, 10µg/mL e 100 µg/mL em dose única. Em seguida, foram incubadas por 24 horas em estufa a 5% de CO2 a 37°C. Antes do término do período de incubação, o sobrenadante

foi removido. Em seguida, foram adicionados 200 $\mu$ L da solução de MTT (sal de tetrazolium), e as placas foram incubadas por 3 horas. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com DMSO em espectrofotômetro de placa de 550nm. Nos experimentos de MTT, os resultados foram analisados segundo suas médias e respectivos desvios-padrão no programa Graph Pad Prism. Cada amostra foi analisada a partir de dois experimentos realizados em duplicata. As frações são selecionadas de acordo com o percentual de inibição.

### 3.9. Planejamento sintético

#### 3.9.4. *Análise in Silico*

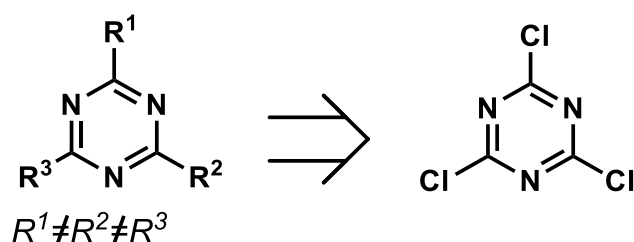
Para a análise bioinformática as moléculas bioativas contendo o núcleo 1,3,5-triazina foram obtidas das bases de dados *ChEMBL\_2*, *CHEMBANK* e *DRUGBANK*, os valores de propriedades físico-químicas foram calculados a partir do servidor online CHEMMINETOOLS, usando o pacote ChemmineR. Para a análise estatística e elaboração dos gráficos de heatmap e PCA foi utilizado o software R utilizando o algoritmo *read.table* e logo depois foi convertida numa matriz utilizando o algoritmo *as.matrix* e os valores foram normalizados a escala de log2. O cálculo das variâncias e covariâncias entre cada molécula foi realizado utilizando os algoritmos *var* e *covar* respectivamente. Os valores calculados foram utilizados para gerar duas novas matrizes, uma de correlação e outra de distâncias. A correlação foi feita pelo método de Pearson na qual os valores com índice negativo apresentam uma correlação negativa e os valores com índice positivo apresentam uma correlação positiva, já os dados com valores iguais de 0 não apresentam correlação. O cálculo da correlação foi feito utilizando o algoritmo *cor*, considerado significativos os resultados com o valor p menor de 0,05 (IC 95%) e uma correlação negativa entre as moléculas. A matriz de distâncias foi gerada utilizando o algoritmo *dist* que busca dissimilaridades entre variáveis utilizando o método euclidiano sob o controle da correção de Fisher. Moléculas com distâncias próximas a 1 apresentam uma maior similaridade entre elas. Para visualizar as correlações e distâncias entre moléculas, foram gerados mapas de calor com agrupamento por dendrograma utilizando o algoritmo *heatmap* considerando os valores de p menores de 0,05 e correlações na escala de -2 a 2.

Com a finalidade de validar estatisticamente os dados obtidos da análise de agrupamento, foi realizada uma Análise de Componentes Principais utilizando a base de dados original no software R. Esta base foi diretamente convertida numa matriz de variância utilizando o

algoritmo *var* e em seguida foi submetida a análise utilizando o algoritmo *pca* que realiza a análise de componentes principais. O resultado foi visualizado utilizando o algoritmo *autoplot* considerando os componentes principais das dimensões 1 e 2 que contem os valores com maior variancia

### 3.9.5. Síntese de derivados de 1,3,5-triazina

Para a síntese de derivados de 1,3,5-triazina em primeiro lugar foi desenhado um estudo variando as condições de tempo, temperatura, base e solvente, para a reação de substituição nucleofílica do cloreto cianúrico com diversos nucleófilos.

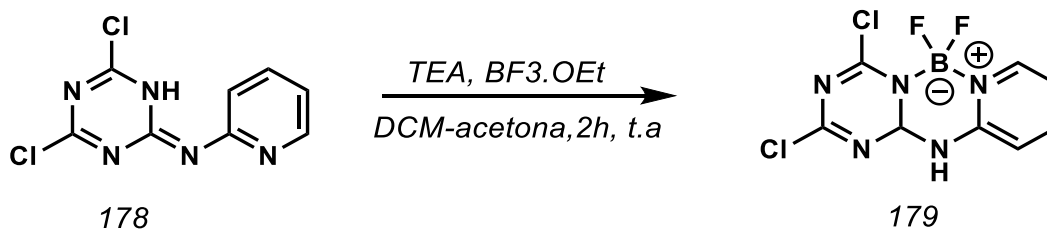


**Esquema 84.** Retrosíntese para a obtenção de derivados trissubstituídos de 1,3,5-triazina a partir da reação de substituição nucleofílica do cloreto cianúrico.

A reatividade dos substituintes nitrogênio e oxigênio ligado ao benzotriazol foi testada em vários tipos de reação que incluíram reações com metais, hidrólises e reações de substituição do anel.

### 3.9.6. Síntese de Complexos.

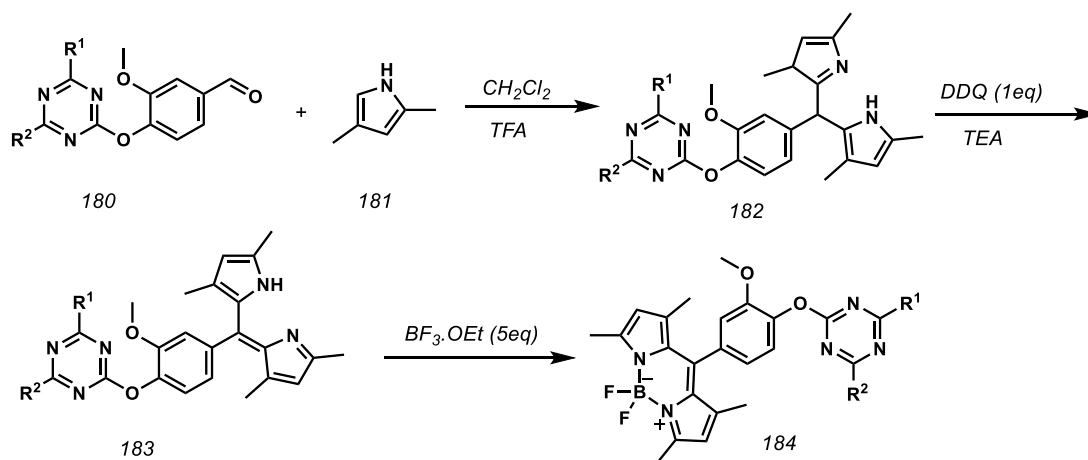
O planejamento da síntese de complexos a partir de derivados de 1,3,5-triazina, usa as condições do método de Lindsey ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TEA,  $\text{BF}_3$ ) para síntese de 1,3,5,7-tetrametil BODIPYs *meso*-substituídos. Como apresentado no **Esquema 85**.



**Esquema 85.** Síntese de um derivado borado de triazina



Já para a síntese dos híbridos de BODIPYs ligados a 1,3,5-triazinas, também foi usado método de Lindsey, onde a oxidação do dipirrometano, normalmente realizada com DDQ, leva à formação da dipirrina, **180** que pode ser convertida ao BODIPY numa reação de complexação com  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , em meio básico. Como apresentado no **Esquema 86**.



**Esquema 86.** Síntese do BODIPY com 1,3,5-triazina

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Análise teórica do núcleo 1,3,5-triazina

#### 4.1.1. *Analises in Silico*

A primeira fase deste projeto como descrito no item 4.1.1 consistiu em fazer um levantamento bibliográfico das moléculas que contém o anel 1,3,5-triazina em sua estrutura e que possuem atividade biológica, com o objetivo de compreender a importância deste anel e observar os avanços nos estudos sobre o mesmo.

Assim, das diversas bases de dados consultadas foi possível extrair uma série de compostos contendo atividade biológica descrita, bem como, construir uma pequena biblioteca de 278 compostos. As propriedades fisicoquímicas foram calculadas utilizando o servidor online CHEMMINETOOLS.

O resultado mostrou que os valores calculados de 11 propriedades fisicoquímicas ((Peso molecular (MW), LogP, HBA (Hydrogen binding acceptor), HBD (Hydrogen binding donor), MR (molar refractivity), nF (refraction index) TPSA (topological polar surface area), número de átomos total, RCN, Número de grupos OH, Numero de anéis, número de heteroátomos) permitiam realizar análises de agrupamento com a finalidade de identificar moléculas com propriedades similares.

A Figura 36, mostra no eixo X a distância entre as propriedades físicoquímicas e no eixo Y a distância entre as moléculas avaliadas, esta análise permitiu observar que de acordo com as correlações calculadas (valor de  $p < 0,05$ ), existem três grupos de dados (grupo 1: cor amarela, grupo 2: cor laranja e grupo 3: mistura laranja amarela).

Desses grupos antes mencionados, apenas o grupo 3 (mistura laranja/amarelo da Figura 36.), que agrupa 6 das 11 propriedades físicoquímicas iniciais, mostrou que existe maior dissimilaridade ( $d < 0,9$ ) entre as moléculas analisadas ( $p < 0,05$ ). Este resultado permitiu classificar as moléculas em três novos grupos de acordo com as distâncias e a correlação dos valores de cada propriedade. (Ver item 6.1.2, AT1)

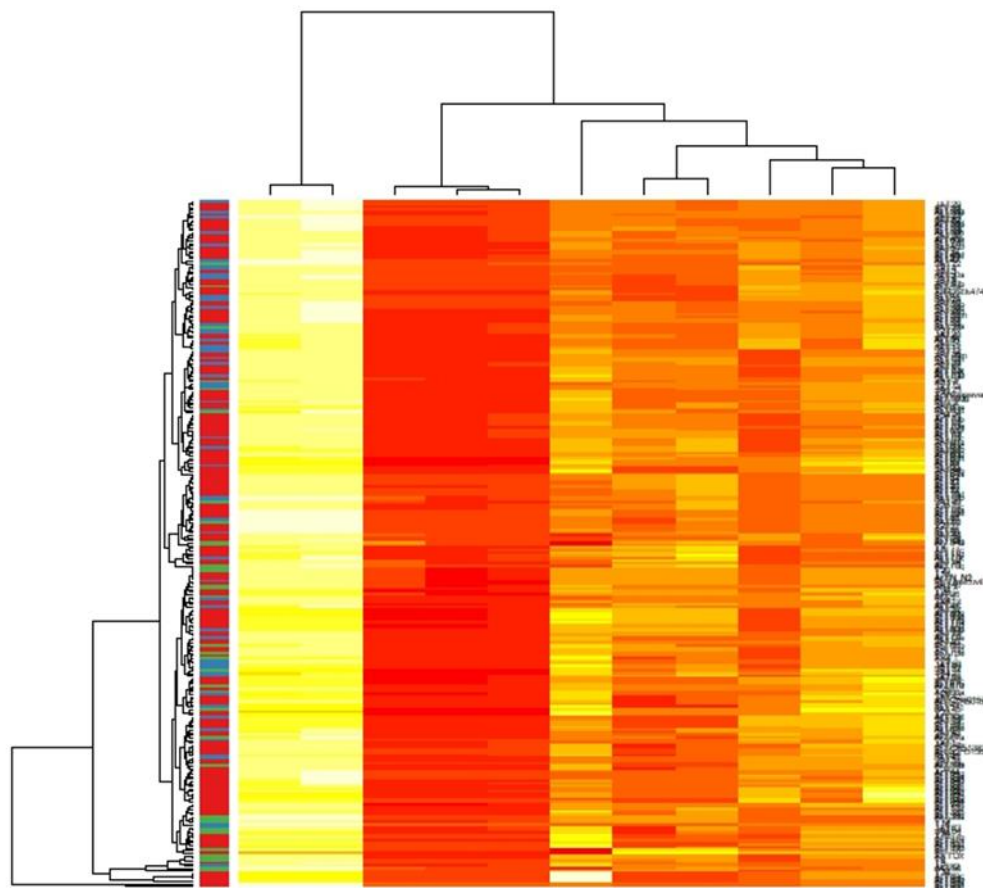
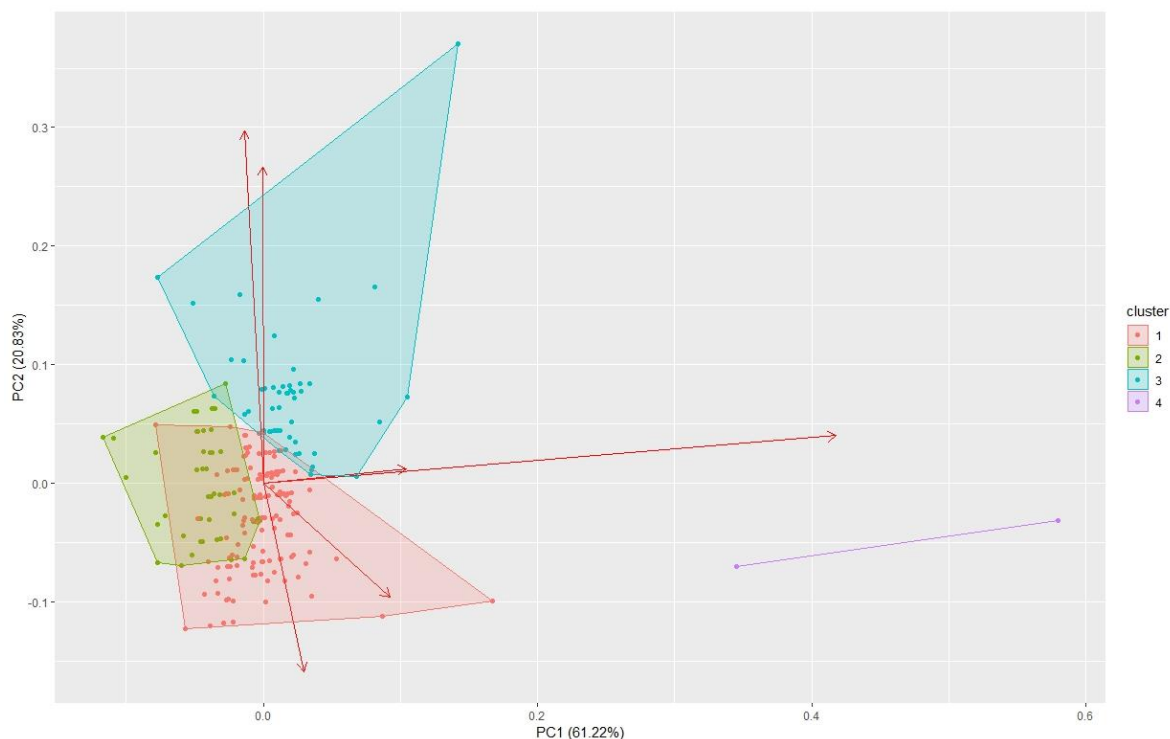


Figura 36. Mapa de color das propriedades físico-químicas (Peso molecular (MW), LogP, HBA (Hydrogen binding aceptor), HBD (Hydrogen binding donor), MR (molar refractivity), nF (refraction index) TPSA (topological polar surface area), número de átomos, RCN, Número de grupos OH, Numero de anéis, de uma base de dados de 278 compostos. As estruturas de compostos, assim como as propriedades estudadas, foram agrupadas por análise hierarquica, visualizado como um dendograma. Os subgrupos de compostos identificados são visualizados como uma barra de cores do lado do dendograma.

Para validar os resultados observados na análise de agrupamento, foi realizada uma Análise de Componentes Principais (**Figura 37**) utilizando a base de dados original. Os dados não normalizados e convertidos numa matriz de variância mostraram que a maior variabilidade encontrasse nos componentes 1 (61,2% de variação) e 2 (20,8% de variação).

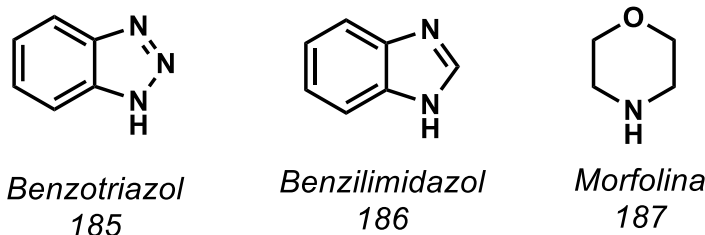
Todos os valores foram agrupados em 3 grandes conjuntos de moléculas, encontrando que, os grupos formados pela análise de PCA possuem as mesmas propriedades fisicoquímicas dos grupos obtidos na análise de correlação feito para Figura 36, sendo eles: Grupo 1:

MW $\leq$ 300, LogP $\leq$ 6, MR $\leq$ 80; grupo 2: 300 $<$ MW $\leq$ 600, 6 $<$ LogP $\leq$ 10, 80 $<$ MR $\leq$ 120; grupo 3: 600 $<$ MW, 10 $<$ LogP, 120 $<$ MR



**Figura 37.** Análise de componentes principais das propriedades físicoquímicas dos compostos com anel 1,3,5-triazina com atividade biológica.

Dos grupos formados, os substituintes da Figura 38 (benzotriazol, benzilimidazol e morfolina) foram identificados como os mais frequentes, uma vez que estavam presentes em pelo menos 60% dos compostos analisados. Esses substituintes foram descritos por vários autores como estruturas promissórias para a síntese de fármacos, e alguns de seus derivados foram descritos como moléculas com potencial anticancer e antiviral. (BEZAGU et al., 2017; KERRU et al., 2017; PATEL et al., 2017)



**Figura 38.** Estruturas de substituintes de 1,3,5-triazina mais comuns, dentre os compostos que possuem atividade biológica

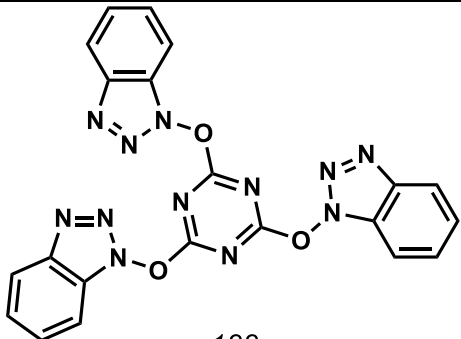
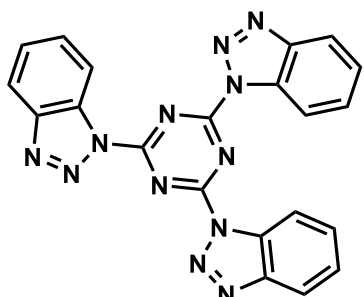
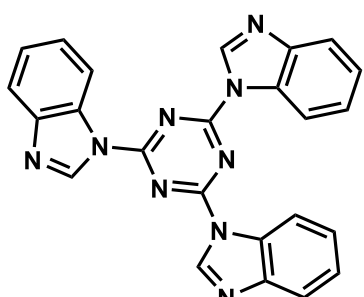
#### 4.1.2. *Docking Molecular*

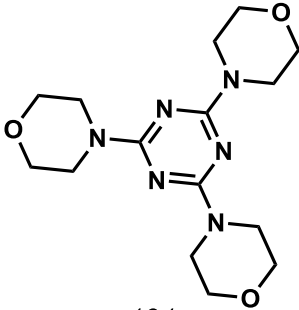
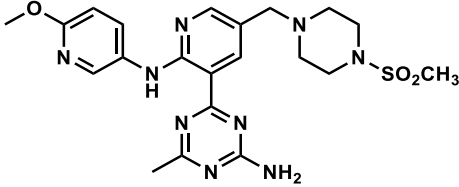
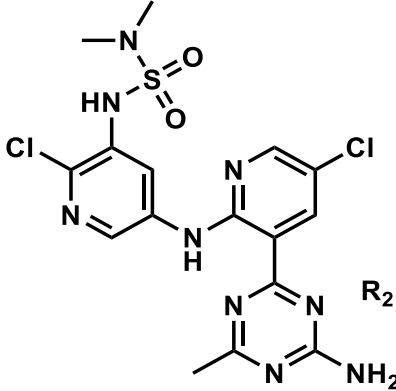
Com base nos resultados obtidos no item 4.1.1, decidimos realizar uma análise de docking utilizando moléculas que contém o anel 1,3,5 triazina. A análise de interação molecular in silico foi realizada utilizando como alvo a proteína PI3K, por se expressar em todas as células, e estar envolvida na via de sinalização, de proliferação e crescimento celular. Sendo que as alterações descritas para esta proteína estão diretamente associadas com a proliferação descontrolada e desenvolvimento de tumores (KALAANY; SABATINI, 2009). Além disso, foi descrito que esta proteína interage com moléculas derivadas do anel 1,3,5 triazina. (CASCIOFERRO et al., 2017)

A proteína PI3K possui três subunidades, classificadas de acordo com a sua estrutura primária, regulação e especificidade do substrato lipídico in vitro. (LEEVERS; VANHAESEBROECK; WATERFIELD, 1999) Nesse sentido, foram testados os derivados tri substituís 188, 189, 190 e 191, nas três subunidades da proteína PI3K. A análise de *docking molecular*, realizada pelo grupo de cristalografia do professor Richard Charles Garratt do instituto de física da USP de São Carlos, usou os parâmetros standard do programa AutodockVina. Como não é conhecido o sítio alvo dos compostos, um grid que abrange toda a proteína foi utilizada para a busca dos sítios de ligação dos compostos. (Tabela 3.).

Os resultados da Tabela 3, mostram que os compostos que possuem o anel hidrozibenzotrizol, 188 e benzotriazol, 189 apresentaram uma afinidade com as três subunidades da proteína PI3K, que é maior que os compostos de referência 192 e 193. Esses últimos são compostos que contém o anel 1,3,5-triazina, e que foram descritos na literatura por apresentar inibição da proteína PI3K em valores de IC<sub>50</sub> de 9,7 e 12 nM respectivamente. (CASCIOFERRO et al., 2017)

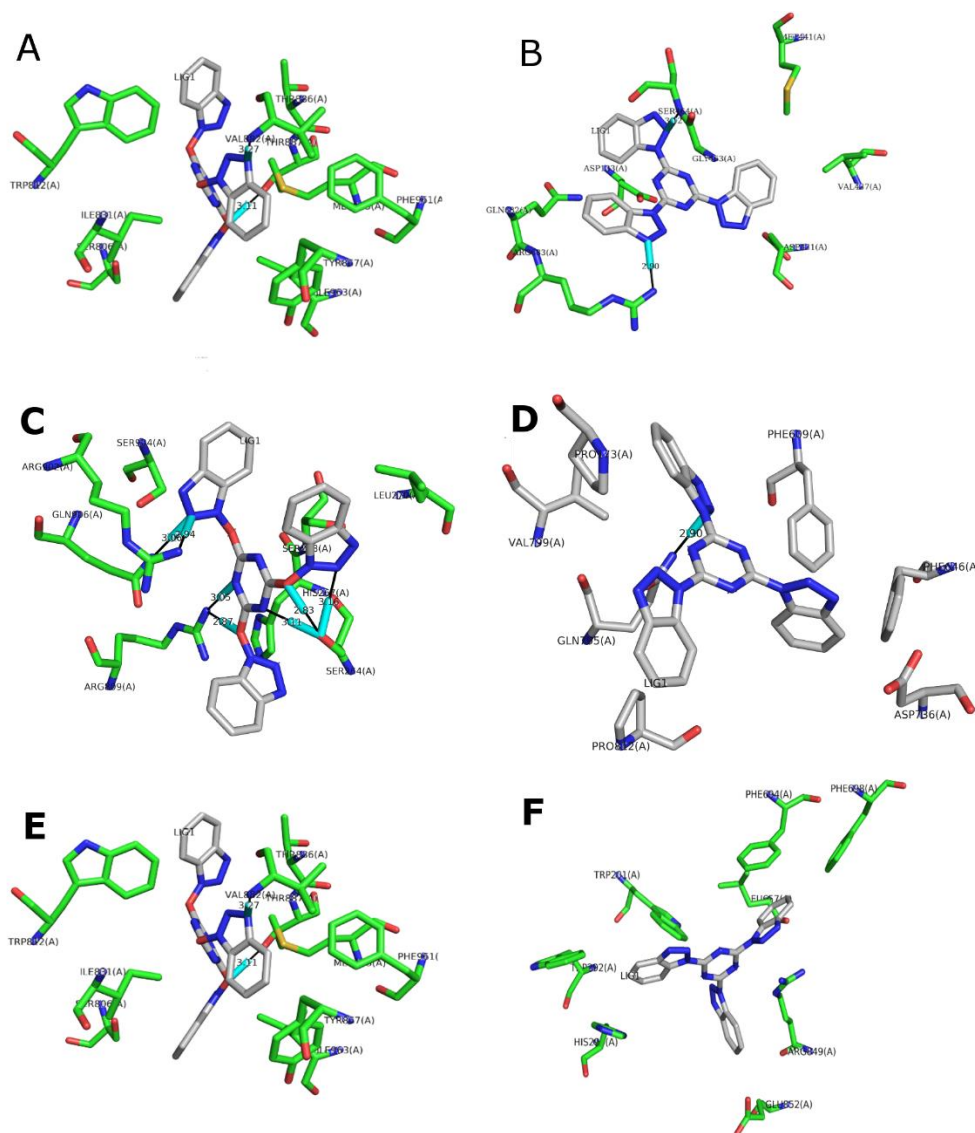
**Tabela 3.** Afinidade dos derivados de 1.3.5-triazina com as subunidades  $\alpha$ ,  $\delta$  e  $\gamma$  da proteína PI3K

Entrada	Composto	Afinidade (Kcal/mol)		
		Subunidade $\alpha$	Subunidade $\delta$	Subunidade $\gamma$
1	 188	-10	-9,8	-10
2	 189	-10,6	-10,6	-11,4
3	 190	-6,9	-6,5	-6,6

4	 191	-7,7	-7,9	-8,4
5	 192	-7,6	-8,0	-8,1
6	 193	-8,4	-7,5	-8,1

Levando em consideração que os compostos **188** e **189** apresentaram uma maior afinidade com as diferentes subunidades da proteína, foi realizado um análise de interações, com a finalidade de estabelecer as possíveis ligações entre os nossos substratos e a proteína PI3K.

Os resultados da análise de interações apresentados na **Figura 39**, mostraram que para a subunidade  $\alpha$ , o composto **188** forma ligações de hidrogênio com as cadeias laterais dos aminoácidos Lys942, Arg1023 e a cadeia principal da Leu540. E com os outros aminoácidos da subunidade ele apresenta ligações hidrofóbicas. O composto **189** apresenta ligações de hidrogênio com a Arg683 junto com a Ser464. O restante de aminoácidos interage por ligações hidrofóbicas.



**Figura 39.** Representação das interações realizadas entre os compostos **188** (A, C, E) respectivamente e **189** (B, D, F) com os aminoácidos das subunidades  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  da proteína PI3K

Em relação à subunidade  $\delta$ , foi observado que os dois compostos (**188** e **189**) interagem preferencialmente a través de ligações hidrófobas com a subunidade, e apenas **189** apresenta ligações de hidrogênio com os aminoácidos Phe646 e Pro812. Para a subunidade  $\gamma$ , foi encontrado que **188** e **189** interagem por ligações hidrófobas com os aminoácidos.

Em relação aos compostos usados como referência, **192** e **193**, eles também foram analisados. E segundo os resultados **192** e **193** tem uma alta probabilidade de ligação nas mesmas posições da subunidade  $\alpha$  que o composto **188** (His267, Arg902, Gln906).



Por fim, para na subunidade  $\delta$ , o composto **192** interage a través de ligações de hidrogênio com, a Phe646 e Pro812, coincidindo com as interações apresentadas pela molécula **189**

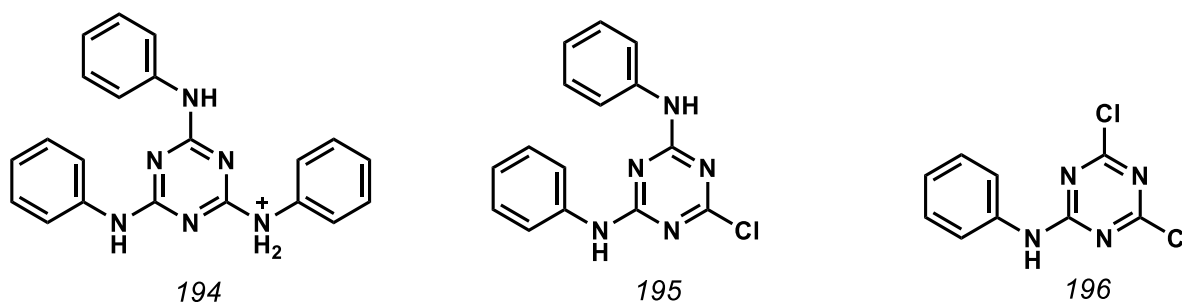
Destra forma, os resultados preliminares encontrados na análise *in silico* mostraram que possivelmente as moléculas derivadas de 1,3,5-triazina que contém o substituinte benzotriazol **188** e **189** apresentam atividade biológica, devido a que existe uma alta probabilidade de interação com a proteína PI3K.

#### 4.2. Síntese dos derivados de 1,3,5-triazina

Após realizados os estudos teóricos que nos permitiram estabelecer que o anel 1,3,5-triazina ligado ao benzotriazol apresentam uma alta probabilidade de ter atividade biológica, decidimos realizar a síntese de alguns derivados, visando, além da obtenção de uma série de compostos a compreensão da reatividade química assim como as melhores condições de reação.

Este estudo parte da descrição teórica realizada por Grundman em 1963 onde se estabeleceu que a facilidade de deslocamento de átomos de cloro no cloreto cianúrico por vários nucleófilos, na presença de um aceitador de cloridrato (geralmente carbonato de sódio, bicarbonato, hidróxido de sódio ou aminas terciárias), pode ser controlada apenas pela temperatura. Levando à existência de uma regra empírica que disse que a mono-substituição do cloro ocorre abaixo ou a 0°C, di-substituição ocorre a temperatura ambiente e a tri-substituição acima de 60 ° C (BLOTNY, 2006; GRUNDMANN, 1963).

Uma vez que não existem muitos relatos que descrevam outras condições a controlar nestas reações nós decidimos primeiro confirmar se a temperatura era a principal variável a controlar ou se existiam outras variáveis importantes nas reações de este núcleo que afetaram a obtenção dos distintos produtos. Nesse sentido, decidimos avaliar diversas condições reacionais para a obtenção de derivados mono-, di- e trisubstituídos do cloreto cianúrico usando primeiro como nucleófilo anilina. Os resultados são apresentado na **Tabela 4**. A estrutura dos produtos é apresentada na **Figura 40**.



**Figura 40.** Estrutura dos derivados de 1,3,5-triazina substituídos com anilina

Segundo os nossos resultados para a obtenção de derivados mono, di e trissubstituídos de cloreto cianúrico com anilina a temperatura não é o único fator relevante, a base e o solvente também são.

Em presença de um solvente polar prótico como água, houve a formação do produto **194** com rendimentos baixos, apenas variáveis com a mudança de base (de NaOH para Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (entradas 3 e 4 da **Tabela 4**)), na presença de solvente polar aprótico como o THF, houve um aumento do rendimento na obtenção de **194** (Rendimentos entre 45-60%), a mudança de base foi a responsável pela faixa de rendimentos, assim com DIPEA foi obtido 60% , com TEA 50% e com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 45%. Essa diferença nos rendimentos, foi descrita na literatura, e é atribuída ao pK<sub>a</sub>, quanto maior pK<sub>a</sub>, melhor acceptor de ion Cl<sup>-</sup> é a base, e a reação acontece mais facilmente (TROST, 1992). No caso do NaOH, o baixo rendimento foi devido a influência do solvente.

Em relação ao solvente a reação que ocorre entre a anilina e o cloreto cianúrico é uma reação S<sub>N</sub>2, favorecida pelo uso de solvente polar aprótico, por este motivo foi observado que em presença THF houve rendimentos de reação maiores que quando comparado com os rendimentos observado em água.

**Tabela 4.** Determinação das condições ideais para a obtenção de derivados mono, di e trissubstituídos de 1,3,5-triazina.

ClC1=NC(Cl)=NC(Cl)=N1 + Nc1ccccc1 (46)  $\xrightarrow{\text{Solvente, tempo, temperatura}}$  Xc1nc(Nc2ccccc2)nc(Y)n1 (47)

Entrada	Tempo (h)	Equivalentes (CC:HNu)	Solvente	Base	Temperatura (°C)	Produto	Código	Rendimento (%)
1	4	1:3	água/acetona (1:1)	-	60	X=Y=Z=anilina		0
2	16	1:3	água/acetona (1:1)	-	60	X=Y=Z=anilina		4
3	4	1:3	água/acetona (1:1)	NaOH	60	X=Y=Z=anilina		5
4	4	1:3	água/acetona (1:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	X=Y=Z=anilina		18
5	4	1:3	Ácido Acético	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	X=Y=Z=anilina	194	4
6	4	1:3	THF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	X=Y=Z=anilina		45
7	4	1:3	THF	DIPEA	60	X=Y=Z=anilina		60
8	4	1:3	THF	TEA	60	X=Y=Z=anilina		50
8	4	1:3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	X=Y=Z=anilina		5
9	4	1:3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DIPEA	60	X=Y=Z=anilina		6
10	2	1:2	THF	DIPEA	ambiente	X=Cl;Y=Z=anilina	195	10
11	2	1:2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DIPEA	ambiente	X=Cl; =Z=anilina		15
12	1	1:1	THF	DIPEA	-10	X=Y=Cl;Z=anilina	196	traças
13	1	1:1	THF	DIPEA	0	X=Y=Cl;Z=anilina		traça
14	1	1:1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DIPEA	-10	X=Y=Cl;Z=anilina		traça
15	1	1:1	THF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-10	X=Y=Cl;Z=anilina		traça

Para a obtenção dos produtos **194**, **195** e **196**, sempre foi usada a quantidade de amina dependendo do número de substituições que queria se conseguir, desta maneira foi usada uma relação 1:1 de cloreto cianúrico e anilina para o monosubstituído **196**, 1:2 de cloreto cianúrico e anilina para o disubstituído **195** e 1:3 para o trisubstituído **194**, por tanto não levamos em consideração o número de equivalentes como variável para a obtenção do produto.

Quando avaliamos a temperatura, os resultados obtidos confirmam os dados da literatura, e nesse sentido, quando usamos da anilina como nucleófilo, a temperaturas maiores de 60°C houve formação do produto triaminado **194**, a temperatura ambiente houve formação do produto diaminado **195**, a formação do produto monoaminado **196**, não foi confirmada.

É importante destacar que apesar que a temperaturas mais baixas são obtidos os produtos mono- e di- substituídos, os rendimentos são bastante baixos, o que indica que, para a obtenção de produtos mono e disubstituídos é necessário o uso de proporções não estequiométricas.

Todos os produtos foram caracterizados por análise por espectrometria de massas de alta resolução (ESI-MS) ( $m/z$  [ $m+H^+$ ]): para  $C_{21}H_{21}N_6^+$  : 56,1670 e calculado é 355,1666, para **194** e ( $m/z$  [ $m$ ]): para  $C_{15}H_{21}ClN_5$  : 297,0780,1610, calculado 297,081 para **195**.

Uma última variável avaliada neste estudo foi a influência do tipo de nucleófilo na reatividade do cloreto cianúrico. Assim, em base aos resultados obtidos com a anilina, foram realizadas reações com nucleófilos diversos, visando também conseguir uma maior diversificação estrutural. Os resultados são apresentados na **Tabela 5**.

Segundo os resultados obtidos (**Tabela 5**), é possível sugerir que o tipo de nucleófilo também é determinante para o padrão de substituição observado no anel triazina. Utilizando anilinas substituídas, mesmo em condições para obtenção de produtos trissubstituídos (60°C, relação de equivalente 1:3, e 3 horas), foi observado um padrão de substituição muito distinto para alguns casos. Por exemplo, utilizando o-cloroanilina e p-cloroanilina como nucleófilo o produto obtido foi o diaminado e hidrolisado (**197** e **199**). Isto pode ser devido a presença do grupamento desativador do anel, que diminui a nucleofilicidade da anilina fazendo com que

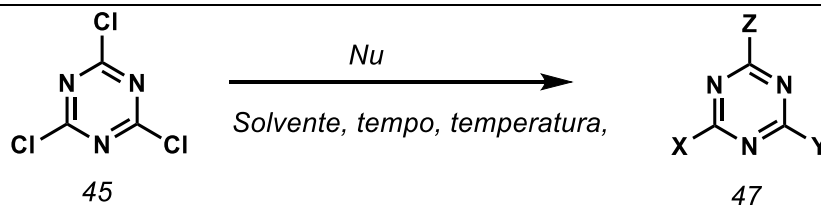
o estado de transição do substrato precise de maior a energia (BARTHOLOMEW, 1996). Para reações a 0°C o produto obtido é o que esta descrito na literatura (MODEST, 1956; V PATEL; KEUM; WON PARK, 2014)

É importante destacar que quando a reação foi realizada em temperaturas mais baixas para todos os nucleofilos os rendimentos da reação também foram bastante baixos, característica que já tinha sido determinada para a anilina simples.

Já para o caso dos derivados hidroxilados e heterociclos, observamos que, o padrão de a substituição do cloreto cianúrico depende principalmente da temperatura

Nas reações de substituição com aminoácidos, algumas previamente descritas na literatura com altos rendimentos (BHUSHAN; DIXIT, 2010), foi observado que quando o aminoácido se encontra protegido, como é o exemplo da L-fenilalanina amino protegida com Fmoc (entrada 21, **Tabela 5**), a variação de pH durante a reação leva a desproteção do aminoácido, e é o aminoácido desprotegido que reage com o cloreto cianúrico. Desta forma, e pelas condições testadas foi obtido o produto mono-substituído, que foi confirmado por espectrometria de massas (ESI-MS) ( $m/z$   $[m+H]^+$  para:  $C_{21}H_{24}N_5O_5^{3+}$ : 313,0228: calculado 313,0254). Embora, não observamos formação do produto quando reagiu o aminoácido carboxi-protegido.

Nosso estudo permitiu confirmar que a reatividade do cloreto cianúrico depende de fatores intrínsecos ao tipo de reação que está acontecendo, como por exemplo o solvente e a base. Também que, é necessário estabelecer diferentes condições segundo o tipo de nucleófilo, principalmente quando existem grupamentos que afetam a nucleofilicidade, como é o caso das anilinas halogenadas e o aminoácido carboxi-protegido, nestes casos é recomendável mudar a estequiometria da reação principalmente quando o que se precisa é obter produtos em temperaturas baixas

**Tabela 5.** Substituição nucleofílica do anel 1,3,5-triazina com vários nucleófilo

Entrada	Amina (A)	Tempo (h)	equivalentes	Temperatura (°C)	Solvente	Base	Produto	Código	Rendimento (%)
1	O-cloroanilina	1	1:01	60	THF	-	X=OH; Y=Z=A	197	2
2	O-cloroanilina	3	1:03	60	THF	-	X=OH; Y=Z=A		5
3	O-cloroanilina	1	1:01	0	THF	-	X-Y=Cl; Z=A	198	5
4	P-cloroanilina	3	1:03	60	THF	-	X=OH; Y=Z=A	199	80
5	P-cloroanilina	1	1:05	60	THF	-	X=OH; Y=Z=A		36
6	P-cloroanilina	1	1:02	t.a.	THF	-	X-Y=Cl; Z=A	200	5
7	2-aminopiridina	1		-10	THF	DIPEA	IND	178	IND
8	2-aminopirimidina	1		0	THF	DIPEA	IND		IND
9	2-aminopiridina	4		t.a.	ACN	-	X=Cl; Y=Z=A		45
<b>Hidroxila (HOR)</b>									
10	Fenol	4	1:03	60	THF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	X=Y=Z=OR	202	20
11	Fenol	4	1:03	60	THF	DIPEA	X=Y=Z=OR		13

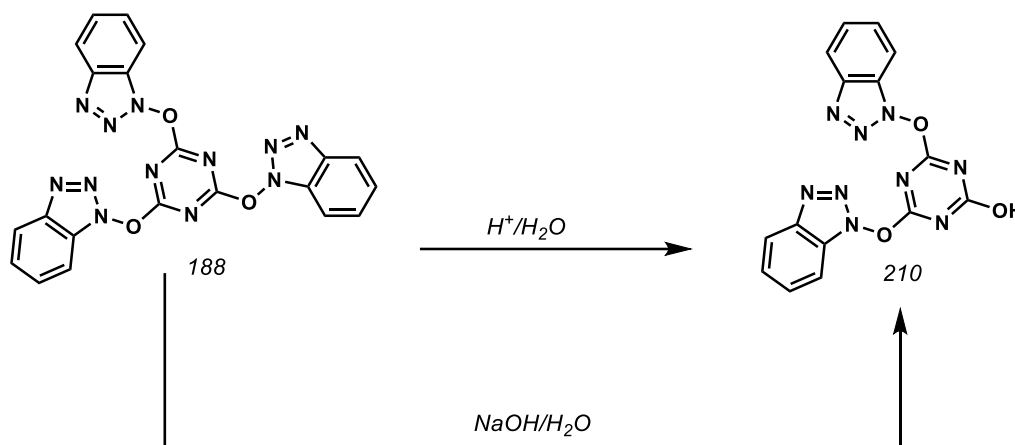
12	hidroxibenzotriazol	3	1:06	60	THF	-	X=Y=Z=OR	188	60
13	hidroxibenzotriazol	1	1:01	-10	THF	-	IND	203	IND
14	hidroxibenzotriazol	2	1:02	ta	THF	-	X=OH; Y=Z=OR	204	IND
15	benzotriazol	3	1:06	60	Agua:aceto na	Na <sub>2</sub> CO 3	X=Y=Z=NR	189	40
16	benzotriazol	3	1:03	60	THF	DIPEA	X=Y=Z=NR		60
17	5-metil, 4-aminofenol	3	1:03	60	THF	DIPEA	-	205	0
18	vanilina	1	1:01	-10	THF	DIPEA	X=Y=Cl;Z=O-	206	10
19	vanilina	2	1:02	-10	THF	DIPEA	X=Y=Cl;Z=O-		80
20	vanilina	1	1:01	t.a	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DIPEA	X =Cl; Y=Z=OR	207	80
<b>Aminoácidos (AA)</b>									
21	Fenilalanina-Fmoc (AP)	1	1:02	0	Agua:aceto na	Na <sub>2</sub> CO 3	X=Y=Cl; Z=AA	208	90
22	metilato de valina	1	1:01	0	Agua:aceto na	Na <sub>2</sub> CO 3	-	209	-

AP: aminoácido protegido

### 4.3. Reatividade dos derivados benzotriazóis sintetizados

Com base em nossos resultados e pensando na possibilidade de obter uma biblioteca de novos derivados do anel 1,3,5-triazina, foi realizado um estudo de reatividade dos derivados **188** e **189** por apresentar uma estrutura semelhante às triazinas conhecidas como altamente reativas e utilizadas como reagente base para várias reações. (CUNHA et al., 2006).

A primeira reação que foi testada, para **188** e **186**, foi a hidrólise sob condições ácidas e básicas. A reação em meio ácido foi realizada em dois experimentos diferentes, um usando HCl e outro H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e para a hidrólise em meio básico, hidróxido de sódio. O resultado mostrou que, a molécula **189** sofre decomposição nas duas condições testadas e que **188** reage formando o derivado hidroxilado **210**.



**Esquema 87.** Hidrólise dos derivados 188 sob condições de hidrólise ácidas e básicas.

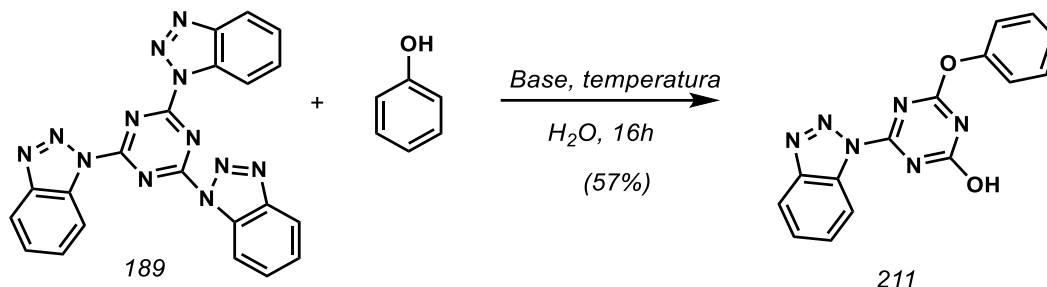
O novo padrão de substituição foi determinado a partir da análise por espectrometria de massas de alta resolução HRMS (ESI-MS), (ESI-MS) ( $m/z$  [ $m+H^+$ ]: para  $C_{15}H_{10}N_9O_3^+$ : 386,0882, calculado 386,0721).

Os resultados obtidos mostram que a presença de anéis heterocíclis, como hidroxibenzotriazol, conferem maior estabilidade ao anel 1,3,5-triazina, uma vez que segundo os dados relatados na literatura tanto em médio fortemente ácido e básico os derivados de triazina, normalmente seguem a decomposição do anel em amônia



(GOODMAN et al., 2004). Recentemente, outras tentativas de hidrólise do anel 1,3,5-triazina foram, estudadas, porém, o fator que conferiu estabilidade ao anel 1,3,5-triazina, foi o uso de metais de transição.(MAKOWSKI et al., 2012; OTHMAN et al., 2018)

Continuando com o nosso estudo, ao intentar compreender como foi modificada a reatividade do anel 1,3,5-triazina com a presença dos benzotriazóis, e com base no resultado observado na reação de hidrólise do **Esquema 87**, foi realizada a reação dos compostos **188** e **189**, sob condições ácidas e básicas e em presença de nucleófilo diversos.



**Esquema 88.** Reação de hidrólise seguida de substituição para a obtenção do produto 208.

Para o composto **189**, quando foi realizada a reação em presença de aminas (aromáticas e alifáticas) e tióis, não houve a formação do produto de hidrólise e sim a formação de produtos de decomposição. Quando foi realizada a reação com fenol, foi observado que, em meio básico usando DIPEA e a altas temperaturas, houve a formação do produto monohidroxilado e a substituição de apenas um dos grupamentos benzotriazol pelo grupamento fenoxi- **Esquema 88**.

**Tabela 6.** Condições utilizadas para a obtenção do produto **211**

Entrada	Base	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
3	DIPEA	100	57
4	DIPEA	t.a	0

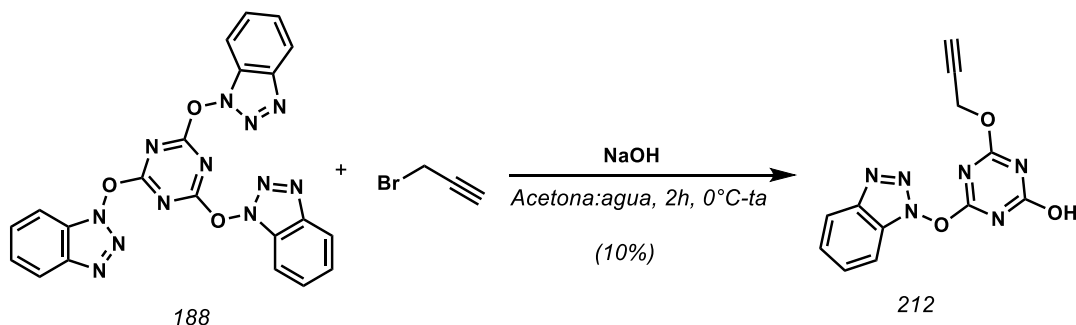
. A formação do produto **211**, foi caracterizada pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  onde os sinais de absorção CH em  $\delta$  7,91 (ddd,  $J = 6,1, 3,2, 1,0$  Hz, 2H) e  $\delta$  7,44 (ddd,  $J = 6,3, 3,0, 1,2$  Hz, 3H) foram atribuídos ao anel aromático proveniente do fenol e os sinais em 7,15 (ddd,  $J = 8,3, 7,4, 1,2$  Hz, 3H) e 6,80 – 6,69 (m, 5H), são provenientes do benzotriazol. A

estrutura final foi confirmada por espectrometria de massas de alta resolução (ESI-MS) ( $m/z$  [ $m+H^+$ ]: para  $C_{15}H_{11}N_6O_2^+$ : 307,0937, calculado 307,0938).

Os relatos descritos na literatura, afirmam que o nitrogênio ligado ao anel 1,3,5-triazina não reage em reações de hidrólise ou de substituição (BARTHOLOMEW, 1996), embora nosso resultado mostra, que quando o nitrogênio faz parte de um anel heteroaromático, ele pode ser hidrolisado e substituído, porém, sob condições específicas e apenas com a hidroxila fenólica.

O composto **188** também foi submetido a reações em presença de vários tipos de nucleófilo como aminas tanto alifáticas como aromáticas, tióis e com fenol. Foi observado que sob as condições reacionais avaliadas (tempo (1-16 horas), temperatura (ambiente até  $100^\circ\text{C}$ ), solvente (polares próticos e apróticos) e bases (NaOH e DIPEA)), não foi obtido nenhum produto de hidrólise nem de substituição.

Uma última tentativa de reação de **188** com compostos halogenados do tipo alifático foi realizada. Neste caso usamos o brometo de propargila, pela disponibilidade deste reagente em nosso laboratório. A reação apresentada no **Esquema 89**, foi realizada usando NaOH como base e uma mistura de água-acetona em proporção 1:1 como solvente.



**Esquema 89.** . Reação para a obtenção do derivado de 1,3,5-triazina **212**

O resultado observado mostrou que, houve uma formação do produto mono- -hidroxi-propargil-substituído. E com base em nossos resultados de hidrólise, é possível afirmar que houve primeiro uma hidrólise de **188**, seguida de uma substituição do hidrogênio da hidroxila pelo grupamento propargila. A nova conformação permitiu uma segunda hidrólise na molécula levando a saída de um segundo grupamento hidroxibenzotriazol com posterior hidrólise e formação do produto **212**.

O composto **212** foi caracterizado pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , onde foram observadas as absorções **CH** do benzotriazol em  $\delta$  8,01 (dt,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H),  $\delta$  7,69 (dt,  $J = 8,4, 0,9$  Hz, 1H),  $\delta$  7,55 – 7,47 (m, 1H),  $\delta$  7,42 – 7,35 (m, 1H) e as absorções **CH** provenientes da propargila em  $\delta$  5,19 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H),  $\delta$  2,57 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H). A estrutura final foi confirmada por espectrometria de massas de alta resolução (ESI-MS) (m/z  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ): para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_3$ : 284,0667, calculado 284,058.

Uma tentativa de otimização da reação de formação do composto **212**, foi realizada, mudando a base, e o solvente. Também foi mudado o haleto alifático pelo derivado hidroxilado. Os resultados são apresentados na **Tabela 7**.

**Tabela 7.** Otimização para a obtenção do composto **209**

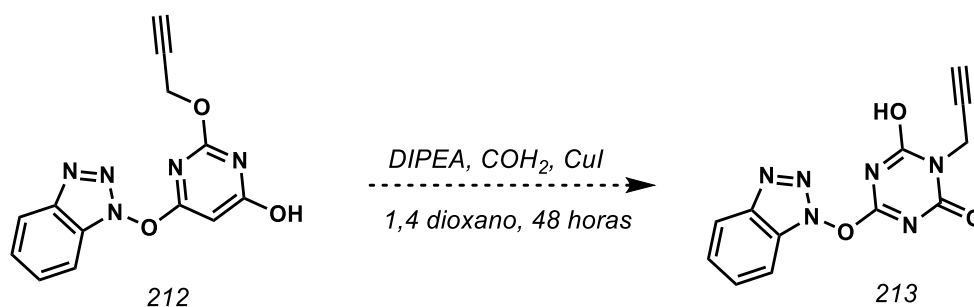
<b>Entrada</b>	<b>Reagente</b>	<b>Solvente</b>	<b>base</b>	<b>% Rendimento</b>
1	Brometo Propargila	Acetona	NaOH	40
2	Brometo Propargila	Acetona	-	0
3	Brometo Propargila	THF	NaOH	10
4	Brometo Propargila	DMSO	NaOH	10
5	Brometo Propargila	Acetona	tBuONa	20
6	Alcool propargilico	Acetona	NaOH	10
7	Alcool propargilico	Acetona	NaH	0
8	Alcool propargilico	Acetona	tBuONa	11

Os resultados obtidos mostram que, ao eliminar a presença de água do sistema (Entrada 1 da **Tabela 7**), o rendimento aumentou para 40%, e quando foram utilizados outros solventes apróticos como THF e DMSO (Entradas 3 e 4 da **Tabela 7**), o rendimento da reação foi novamente de 10%. Esta observação é devida a que a estrutura planar da acetona, permite que, em reações de hidrólise, ela se ajuste melhor ao estado de transição e promova a reação.(TOMMILA; MURTO, 1963).

Quando a base foi mudada para hidreto de sódio (Entrada 7 da **Tabela 7**) não houve formação do produto, confirmando assim que, para que ocorra a reação e preciso primeiro a formação do derivado hidroxilado e posteriormente a substituição com o grupo propargil.(CHENG; BROWN; CORDIER, 2017). Uma particularidade desta reação, é que o

produto propargil substituído apenas foi obtido com o derivado **188**, quando foi utilizado o produto **189**, não houve reação. Também, a pesar de ter invertido a ordem de adição dos reagentes, ou seja primeiro ter adicionado o derivado propargil seguida da adição do benzotriazol, **212** não foi obtido.

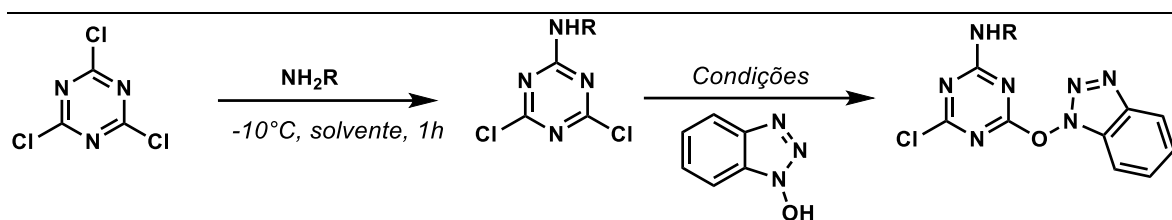
Em 2017, Li-Jie Cheng e colaboradores mostraram que os sistemas similares a **212** sofrem reorganizações sigmatropicadas catalizadas por metais de transição, que levam a formação da ligação N-propargil. (CHENG; BROWN; CORDIER, 2017), desta forma foi realizada a reação apresentada no **Esquema 90**, para observar a probabilidade de formação do rearranjo descrito.



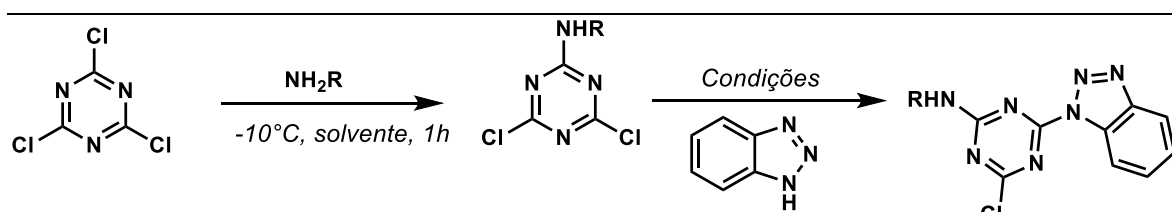
**Esquema 90.** Tentativa de síntese do produto 213

O produto visado, não foi obtido, presume-se que houve uma ciclização, mas os dados espectroscópicos não foram conclusivos uma vez que a quantidade obtida de **213** foi muito pouca (traças).

Finalmente, visando obter derivados de 1,3,5-triazina-benzotriazol, e tomando como base os nossos resultados prévios, decidimos fazer a síntese de dois tipos de novas moléculas mudando a ordem de adição dos reagentes, desta maneira começamos pela substituição de cloreto cianúrico com morfolina **214/216** e fenil-piperazina **215/217** e depois a substituição com o benzotriazol. Para a reação a 0°C foi usada uma proporção 1:6 de cloreto cianúrico: nucleófilo.

**Tabela 8.** Síntese de outros derivados de triazinas-hidroxibenzotriazol


<i>N</i> <i>u</i>	Solvente	Base	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Solvent <i>e</i>	%Rendiment <i>o</i>	composto
Morfolina	CH2Cl2	DIPE A	60	3	CH2Cl2	28	214
Morfolina	THF	DIPE A	60	3	THF	15	
C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	THF	DIPE A	t a	3	THF	0	215

**Tabela 9.** Síntese de outros derivados de triazinas-benzotriazol


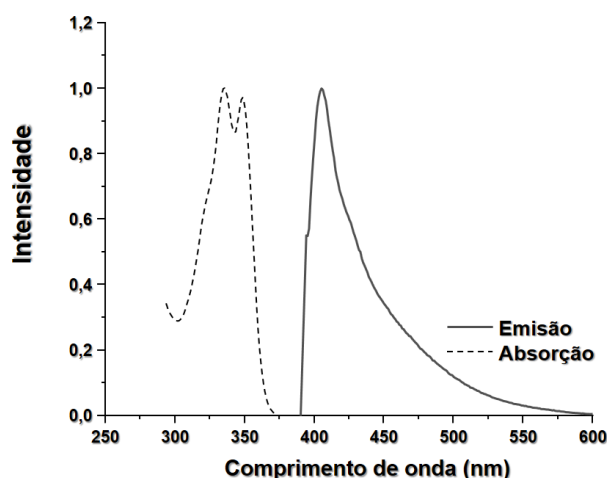
<i>Nu</i>	Solvente	Base	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Solvente	%Rendiment <i>o</i>	composto
Morfolina	CH2Cl2	DIPEA	60	3	CH2Cl2	35	216
Morfolina	THF	DIPEA	60	3	THF	3	
C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	THF	DIPEA	t a	3	THF	0	217

A penas os derivados com morfolina, foram obtidos, e para tal, foram usadas condições para trissubstituição. O que mostra que a presença de heteroátomos confere estabilidade ao anel triazina, fazendo com que ele se torne menos reativo e provavelmente mais seletivo.

Por conta da dificuldade em na solubilização dos compostos **214** e **216** eles foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução (ESI-MS) ( $m/z$   $[M+H]^+$ ): para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>7</sub>O<sup>+</sup>: 334,0815, calculado 334,0814. Para **214** e (ESI-MS) ( $m/z$   $[M+H]^+$ ): para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 318,0864, calculado 318,0865 para **216**. A atividade biológica ds derivados **214** e **216**, foi avaliada e os resultados são apresentados no item 4.6.2.

Devido a que as triazinas possuem uma alta mobilidade eletrônica e conjugação  $\pi$ , pensamos na possibilidade de **188** e **189** possuir propriedades eletromagnéticas de absorção ou emissão, conferindo-lhes utilidade farmacêutica como por exemplo o uso em filtros solares. Nesse sentido foi realizado o estudo de absorção ultravioleta e de emissão de fluorescência.

Para determinar as propriedades eletromagnéticas, **188** e **189** foram dissolvidos em isopropanol e os espectros de absorção UV e de emissão de fluorescência foram feitos a partir destas soluções. O resultado mostrou que apenas o composto **188** (Figura 41), possui absorção ultravioleta e emissão de fluorescência.



**Figura 41.** Emissão de fluorescência de 185

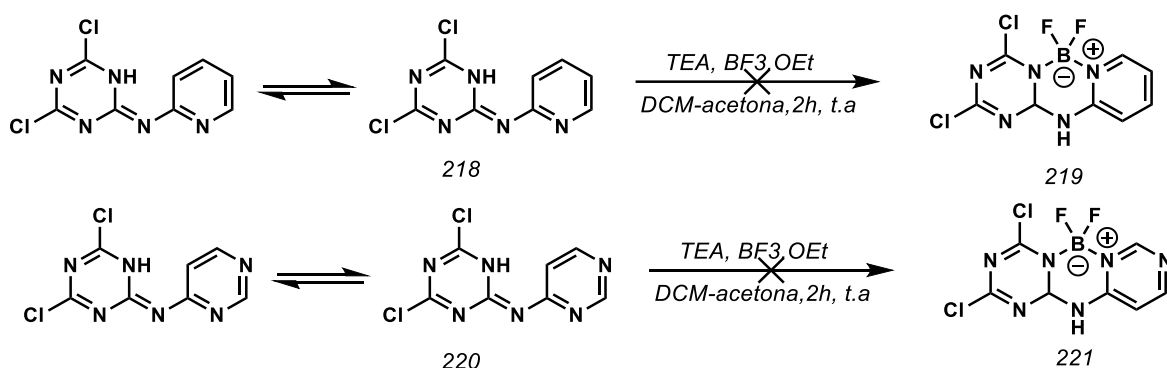
A presença do oxigênio em **188**, apresenta um padrão de ligação N-O que possibilita a transição eletrônica do tipo  $n \rightarrow \pi^*$ , e permite a extensão da conjugação e a movimentação dos elétrons, levando a molécula absorver energia na região do UV (JOHN, 1990)

O resultado obtido é interessante uma vez que a molécula **188**, além de ser bastante estável e seletivamente reativa, e apresenta propriedades eletromagnéticas de absorção e emissão de fluorescência, que permitem levar pensar em ela como um potencial ativo para a indústria farmacêutica e cosmética.

#### 4.4. Síntese de complexos

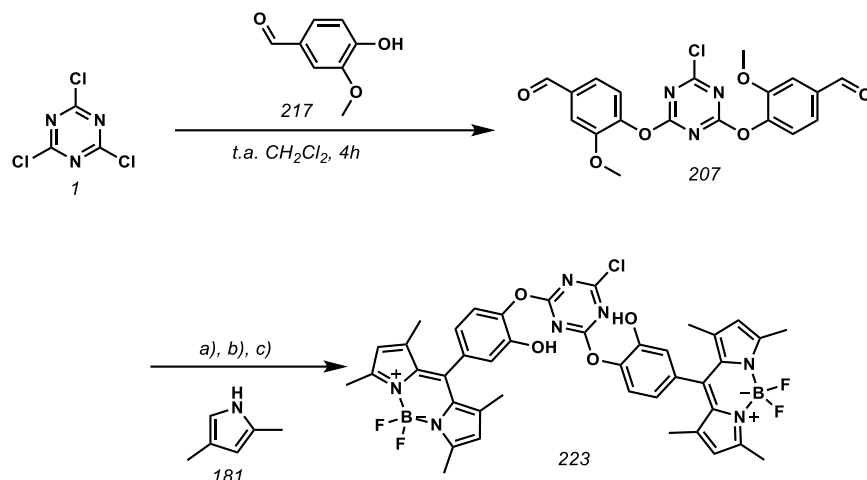
Os cromóforos heterocíclicos fluorescentes orgânicos têm uma ampla gama de aplicações como sondas moleculares, marcadores fluorescentes, diodos emissores de luz orgânicos, células fotovoltaicas entre outros (KHILJI; KHAN; QAYYUM, 1999). Recentes

pesquisas, mostraram que núcleos como, 1,3,5-triazinas, possuem uma alta mobilidade eletrônica e características estruturais, como conjugação  $\pi$ , planaridade e estabilidade térmica e fotoquímica, o que faz destas estruturas promissórias para a síntese de materiais com aplicações fotoquímicas (PADALKAR; PATIL; SEKAR, 2011). Nesse sentido, e com base em nossos resultados prévios, foi realizada a tentativa de síntese de complexos dos núcleos **188**, **189** e **178** com metais como Cu, Co, B e Pd. No entanto, nenhum complexo foi obtido com sucesso. O **Esquema 91**. Apresenta apenas a tentativa de reação com o metal Boro, que foi realizada seguindo as metodologias de complexação utilizadas em nosso laboratório.

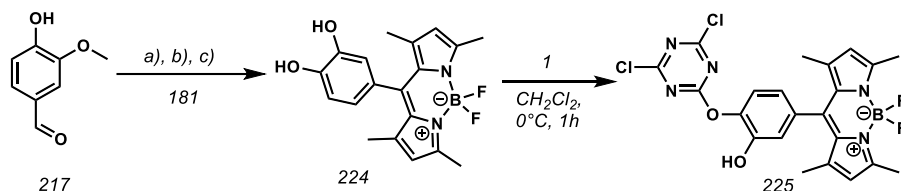


**Esquema 91.** Tentativa de síntese de complexo borado com triazina.

Como não foi possível obter um complexo triazina-metal, decidimos sintetizar 1,3,5-triazinas-BODIPYs. Para isto, usamos as rotas descritas nos **Esquema 92** e **Esquema 93**. Para a obtenção dos BODIPYs foi utilizado o método de Lindsey para dipirrometanos meso-substituídos onde a oxidação foi realizada com DDQ e complexação com BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> em trietilamina (TEA) (LITTLER et al., 1999).



**Esquema 92.** Síntese do derivado disubstituído de 1,3,5-triazina BODIPYs a partir da reação do 2,4-dimetilpirrol com aldeídos ligados ao anel 1,3,5-triazina.. Reagentes e Condições: a) TFA. b) DDQ. c) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, TEA



**Esquema 93.** Síntese do derivado disubstituído de 1,3,5-triazina BODIPY a partir da reação do 2,4-dimetilpirrol com aldeídos ligados ao anel 1,3,5-triazina. Reagentes e Condições: a) TFA. b) DDQ. c) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, TEA.

O composto **219** foram obtidos com 40% de rendimento e o composto **218** com 16% de rendimento. A caracterização espectroscópica foi realizada pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C E a estrutura final de cada um foi confirmada pelo análise de espectrometria de massas de alta resolução (ESI-MS) (m/z [M+H<sup>+</sup>])

As moléculas de BODIPY-1,3,5-triazina foram obtidas com sucesso, a pesar que para a obtenção de cada derivado foi usada uma rota sintética diferente. No caso da síntese do produto **223**, primeiro foram acoplados o anel 1,3,5-triazina e a vanilina, segundo as condições do item 4.2, o produto disubstituído e monohalogenado, possibilitou realizar as etapas seguintes, as quais foram realizadas variando o pH e sob temperatura ambiente. Entretanto o a triazina monsubstituída com o BODIPY (**225**), precisou primeiro a síntese do

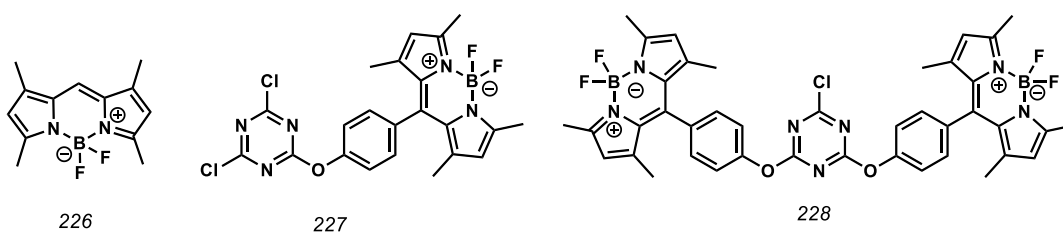


BODIPY meso substituído **224** e depois o acoplamento com o anel 1,3,5-triazina, para evitar a formação do produto **223** como produto secundário. Este resultado discorda do que é descrito na literatura, uma vez, os relatos sobre síntese de BODIPY-1,3,5-triazina, propõem que para estas sínteses apenas precisasse controlar a temperatura para a obtenção das moléculas derivadas de cloreto cianúrico mono- e disubstituídas (LU et al., 2015; ZHOU et al., 2018). Provavelmente esta diferença é devida ao tipo de substituinte utilizado nas sínteses, embora mais estudos devam ser realizados.

#### 4.5. Caracterização fotofísica

Foi realizado o estudo fotofísico dos compostos sintetizados **223**, **224** e **225** em diversos solventes. (**Esquema 92**, e **Esquema 93**) Os resultados foram comparados com os dados do BODIPY sim substituintes na posição meso-, descrito por Rezende et al. (DE REZENDE et al., 2014) e dados das triazinas descritas por Zhou et al. (ZHOU et al., 2018), sendo que estas últimas possuem a estrutura semelhante a **223** e **225**, se diferenciando pela metoxila fenólica.

As propriedades fotofísicas dos BODIPYs sintetizados foram testadas em cinco solventes, os quais foram variados em polaridade: Metanol (MeOH), acetonitrila (MeCN), tetraidrofurano (THF), diclorometano (DCM) e hexano (HEX). Os dados tanto teóricos quando experimentais estão resumidos em conjunto na **Tabela 10**, **Tabela 11** e **Tabela 12**



**Figura 42.** Estruturas semelhantes de BODIPY-1,3,5-triazina relatadas na literatura

**Tabela 10.** Parâmetros dos espectros de absorção e emissão dos compostos **223**, **224** e **225** em comparação com o BODIPY não substituído **226**

Compe	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}$ (nm)	$\Delta\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	FWHM		Efeito do Subst		
				Abs (cm <sup>-1</sup> )	Em (cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}$ (nm)	$\Delta\nu$
<b>226*</b>								
MEOH	502	509	274	904	627			
ACN	500	508	315	933	651			
DCM	506	513	270	524	506			
HEX	506	512	232	694	516			
<b>223</b>								
MEOH	499	511	471	1096	1527	-3	+2	-197
ACN	498	511	511	1351	1278	-2	+3	-196
THF	501	514	505	1168	1447	-	-	-80
DCM	502	516	540	1249	1431	-4	+3	-271
HEX	502	513	427	1249	1233	-4	+1	-196
<b>224</b>								
MEOH	498	509	434	1144	1435	-4	0	-160
ACN	497	508	436	1318	1400	-3	0	-121
THF	500	512	469	1302	1238	-	-	-44

DCM	501	517	618	1422	1357	-5	-4	-348
HEX	501	512	429	1254	1238	-5	0	-197
<b>225</b>								
MEOH	499	512	509	1559	1348	-3	+3	-235
ACN	498	515	663	1307	1476	-2	+7	-348
THF	500	516	620	1168	1442	-	-	-195
DCM	502	515	503	1329	1465	-4	-3	-233
HEX	501	514	505	1125	1303	-5	+2	-273

\*Valores obtidos de Rezende et al. (DE REZENDE et al., 2014)

**Tabela 11.** Parâmetro de absorção e emissão dos compostos **227** e **228**

Comp	Solventes	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}$ (nm)	$\phi$
<b>227*</b>	DCM	503	515	0,13
	MeOH	499	511	0,14
	Toluene	505	517	0,17
	THF	502	514	0,15
	DMF	502	514	0,28
<b>228*</b>	DCM	503	517	0,12
	MeOH	499	512	0,15
	Toluene	504	518	0,18
	THF	502	515	0,14
	DMF	501	515	0,29

\*Valores obtidos do Zhou et al. (ZHOU et al., 2018)

**Tabela 12.** Tempo de vida de fluorescência, rendimento quântico, coeficiente de decaimento radiativo e não radiativo de **223**, **224**, **225** e **226**

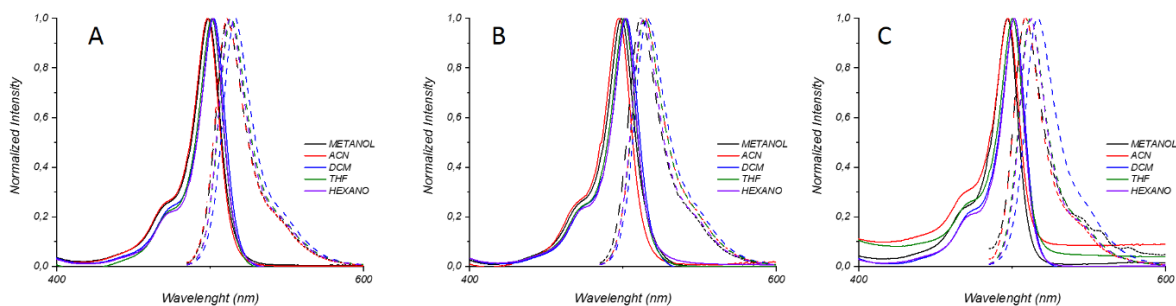
Composto	$\tau$ (ns)	$\phi$	$K_f$	$K_{nr}$
<b>223</b>				
MEOH	4,4	0,38	1,20	1,963
ACN	4,3	0,4	1,23	1,851
THF	4,2	0,37	1,14	1,945
DCM	4,2	0,44	1,29	1,637
HEX	3,9	0,34	0,98	1,901
<b>224</b>				
MEOH	3,9	0,01	0,04	3,823
ACN	4,4	0,12	0,47	3,434
THF	1,8	0,45	0,56	0,690
DCM	3,9	0,37	1,05	1,789
HEX	3,2	0,32	0,78	1,654
<b>225</b>				
MEOH	4,3	0,29	0,96	2,350

ACN	3,2	0,21	0,55	2,057
THF	4,2	0,53	1,46	1,293
DCM	4,1	0,37	1,11	1,885
HEX	3,9	0,38	1,06	1,730
<b>226*</b>				
MEOH	5,7	0,98	0,17	0,003
ACN	5,9	0,96	0,16	0,007
DCM	5,3	0,95	0,18	0,009
HEX	5,8	0,95	0,16	0,009

---

\* valores obtidos do Rezende et al. (DE REZENDE et al., 2014)

As propriedades fotofísicas dos compostos **223**, **224** e **225** foram determinadas a partir dos espectros de UV-Vis e espectros de fluorescência. Foi observado que todos os compostos exibiram absorção máxima a cerca de 500 nm, devida à forte transição S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub> (ATKINS; DE PAULA, 2006) Os compostos **226**, **227** e **228**, também apresentaram a absorção em comprimentos de onda ao redor de 500nm.



**Figura 43.** Espectros normalizados de absorção UV e de emissão de fluorescência de 3 BODIPY-1,3,5-triazina sintetizados A: 218, B:220 and C:219.

**223** e **225** tiveram um deslocamento hipsocrômico para o  $\lambda_{\text{abs}}$  e um deslocamento, quando comparado com **226**, em todos os solventes. Um efeito semelhante foi encontrado quando comparados  $\lambda_{\text{abs}}$  MeOH e  $\lambda_{\text{abs}}$  DCM dos compostos **227** e **228**, em comparação com **226**. Os resultados mostram que a presença do núcleo de 1,3,5-triazina é responsável pelos deslocamentos hipsocromicos, devido à transição  $\pi - \pi^*$  do anel 1,3,5-triazina (BOHLE et al., 2014)

Quando foi adicionado o grupo metoxifenilfenol (**224**) no BODIPY, houve um deslocamento hipsocrômico no  $\lambda_{\text{abs}}$  em todos os solventes. Apenas com no DCM, o comprimento de onda  $\lambda_{\text{em}}$  teve um deslocamento hipsocrômico. Este fenômeno é devido à presença do grupo metoxi, já que segundo Di Carlo e colaboradores, um grupamento doador de elétrons, aumenta a energia do orbital LUMO e incrementa a faixa de energia HOMO-LUMO, levando ao deslocamento para o azul dos espectros dos fluoróforos. (DI CARLO et al., 2017; SWAVEY et al., 2017; ZHAO et al., 2017) Em quanto ao número de unidades BODIPY, não se observou um deslocamento significativo quando comparado **227** e **228** com **226**.

A Figura 44 mostra a intensidade de absorção e emissão dos compostos **218**, **220** e **219**. O resultado mostrou que em solventes polares, a intensidade de absorção e emissão foi maior para **223** e **225** do que para **224**. Essas diferenças são devidas à que a conjugação  $\pi$  do núcleo 1,3,5-

triazina, aumenta a energia emitida devido a transferência de carga intramolecular, aumentando também a intensidade de emissão (PADALKAR; PATIL; SEKAR, 2011).

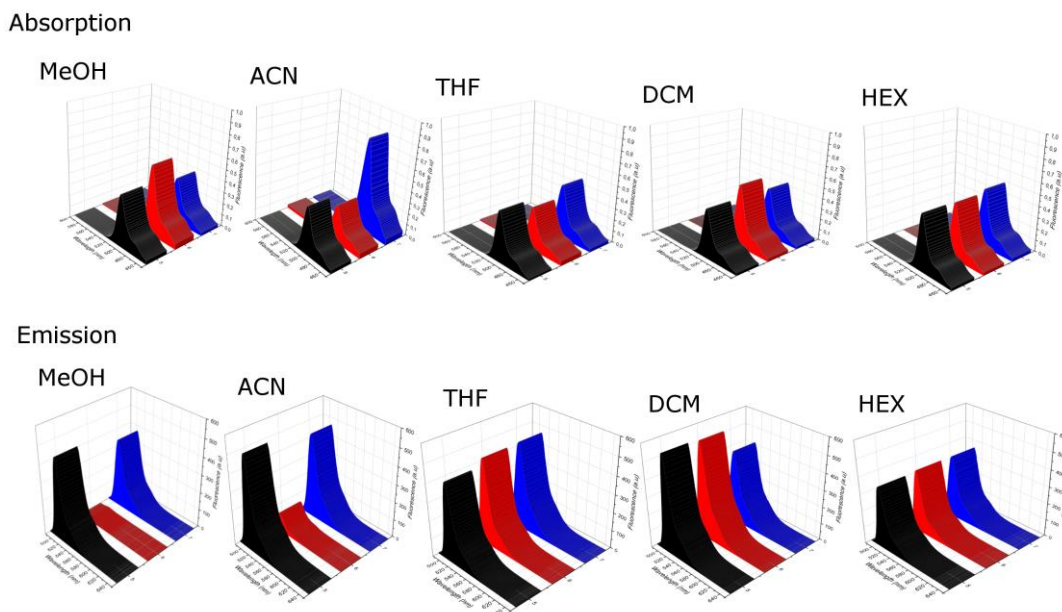
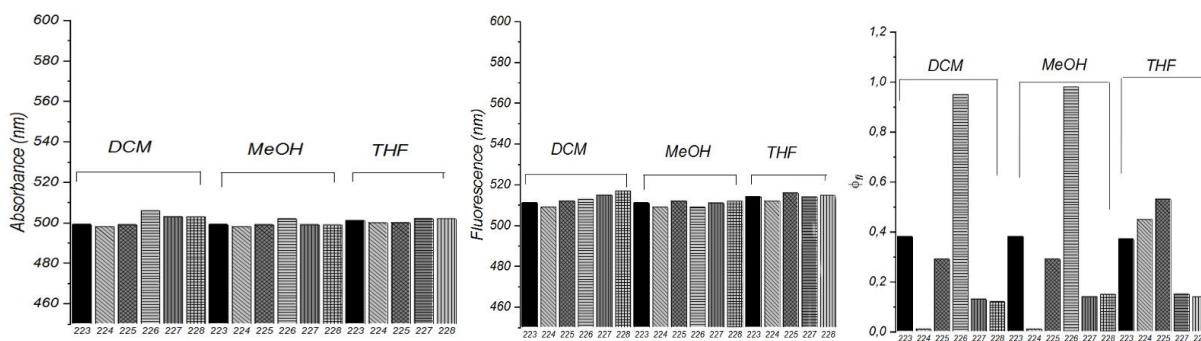


Figura 44. Gráficos comparativos de absorção e fluorescência para **223** (preto), **224** (vermelho) e **225** (azul).

A **Figura 45** mostra que a presença do anel 1,3,5-triazina diminui o rendimento quântico. O valor para **226** é  $\phi = 0,95$  e os valores das moléculas **227** e **228** estão cerca de  $\phi = 0,1$ , a adição do grupo metoxi aumentou o rendimento quântico para obter valores ao redor de  $\phi = 0,3$ . Isto mostrou que o núcleo 1,3,5-triazina ligado ao de BODIPY através do grupo fenilo, leva à perda da capacidade de dissipar energia por relaxamento rotacional e vibracional (LIAO et al., 2017). Esta hipótese foi confirmada ao analisar os valores das constantes de desativação não-radiativa ( $K_{nr}$ ) e radioativa ( $K_r$ ), onde foi observado que  $K_{nr}$  é maior que  $K_r$ .



**Figura 45.** Valores comparativos de absorção e emissão de BODIPY-1,3,5-triazina sintetizada 223, 224 e 225 com valores reportados de BODIPY e BODIPY-1,3,5-triazine 226, 227 e 228. Em DCM, THF e MeOH

### *Efeito de solvatocromismo*

Os dados sobre o índice de poder ionizante do solvente Dimroth-Reichardt ( $E_T^N$ ) (RESCH-GENGER; DEROSE, 2010), a constante dielétrica ( $\epsilon_r$ ) e o momento dipolar (MD) (MORGAN, 1990), de sistemas binários de solventes foram coletados para racionalizar os resultados obtidos.

Os nossos resultados mostram que a polaridade do solvente medida como  $E_T^N$  afeta significativamente as propriedades fotofísicas, de **223** e **224**. Na análise de regressão (Figura 46), quando a polaridade de solventes diminui o valor de  $FWHM_{abs}$ , exceto para os valores obtidos com o DCM. Uma tendência inversa foi observada na análise de regressão de  $E_T^N$ , MD e  $\epsilon_r$  para **225**, onde o gráfico mostra que, os valores de **225** que tiveram uma inclinação positiva três vezes maior que **223** e **224**. Nos gráficos de emissão, todos os compostos apresentam uma pequena inclinação positiva. Em solventes polares, foi observada uma variação maior entre os três compostos. Nossos resultados, concordam com o relatado por outros autores, já que, os solventes polares estão relacionados com a formação de picos mais amplos devido ao aumento na interação entre as moléculas de solvente com o dipolo dos fluoróforos o que causa variações nas propriedades fotofísicas. (YANG et al., 2015).



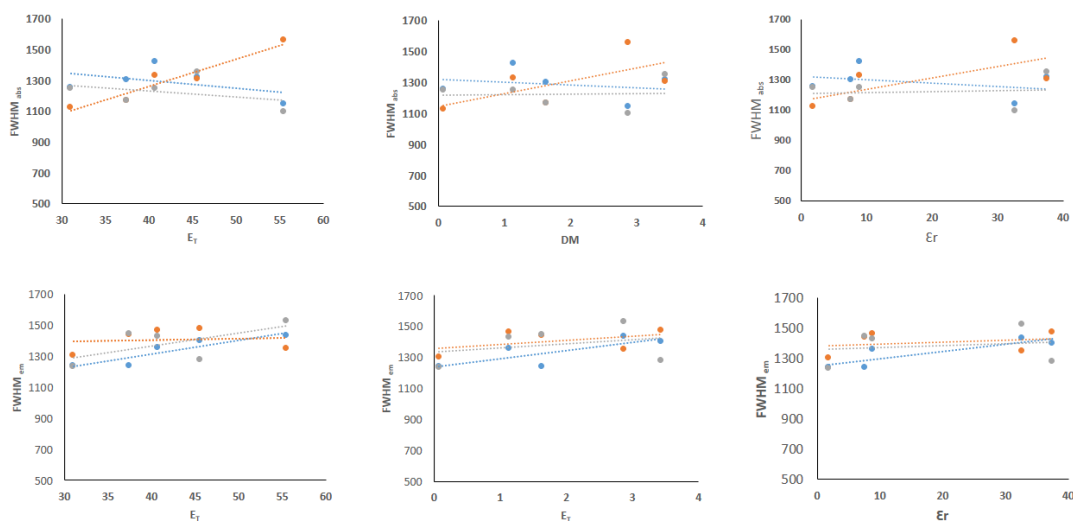


Figura 46. Regressão linear de comprimentos de pico de emissão e absorção contra parâmetros de solvente. 223, (cinza), 224 (azul) 225 (laranja)

Quando fizemos a comparação com os valores reportados por Rezende et al., quem fez o mesmo tipo de regressão linear para BODIPYS mesosubstituídos. Observamos que, os valores de FMWH de **223** e **224** são em proporção 2 vezes maiores do que os valores reportados para o BODIPY **226** (DE REZENDE et al., 2014). Isto pode ser devido a que a introdução de substituintes leva a um aumento da transferência de carga o que aumenta a afinidade eletrônica e reduz o momento dipolar e a interação com o solvente. (REICHARDT, 1994)

Decidimos fazer a análise de parâmetros de solvente e máxima de emissão ( $\nu_{em}$ ), deslocamento de stokes ( $\Delta\nu$ ) e número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de absorção máxima ( $\nu_{abs}$ ), através de uma análise de uma regressão multilinear. Para esta análise utilizamos os parâmetros de solvente de (CATALÁN, 2009): acidez do solvente (SA), basicidade (SB), dipolaridade (SdP) e polarizabilidade (SP) (DE REZENDE et al., 2014)

Tabela 13. Valores de polaridade do solvente usados para análise de solvatocromismo

	Catalán				$E_T^N$	DM <sup>b</sup>	$\epsilon_r^c$
	SP	SdP	SA	SB			
HEXN	0.616	0.0000	0.000	0.056	31.0	0.08	1.9
DCM	0.761	0.769	0.04	0.178	40.7	1.14	8.9
MeCN	0.645	0.974	0.044	0.286	45.6	3.44	37.5
MeOH	0.608	0.904	0.605	0.545	55.5	2.87	32.7
THF	0.714	0.634	0.000	0.591	37.4	1.63	7.58

Tabela 14. Coeficientes de correlação e análise dos coeficientes de regressão de  $U_{abs}$ ,  $U_{em}$  e  $\Delta U$ 

	Parâmetros de Catalán				R
	$C_{sp}$	$C_{sdp}$	$C_{SA}$	$C_{SB}$	
<b>226*</b>					
$U_{abs}$	-1097.24	246.58	-304.79	197.17	0.95
$U_{em}$	-1257.57	202.28	-129.75	-2.00	0.99
$\Delta U$	160.33	44.30	-175.04	199.17	0.93
<b>227**</b>					
$U_{abs}$	630,31	5,73	109,13	81,75	0,99
$U_{em}$	645,24	5,95	111,80	83,78	0,99
$\Delta U$	14,93	0,22	2,67	2,03	0,99
<b>228**</b>					
$U_{abs}$	628,24	7,78	107,87	82,06	0,93
$U_{em}$	645,94	8,30	110,75	82,10	0,94
$\Delta U$	17,70	0,52	2,88	0,04	0,93
<b>224</b>					
$U_{abs}$	451,80	179,19	4,10	107,96	0,94
$U_{em}$	479,30	174,31	8,85	100,27	0,91
$\Delta U$	27,50	-4,88	4,75	-7,69	0,93
<b>225</b>					
$U_{abs}$	452,26	180,41	5,14	106,09	0,91

$U_{em}$	452,89	194,68	-5,24	117,09	0,91
$\Delta U$	0,63	14,27	-10,38	11,00	0,91
223					
$U_{abs}$	542,68	179,56	4,09	108,19	0,99
$U_{em}$	467,60	182,96	3,56	108,52	0,98
$\Delta U$	-75,08	3,40	-0,53	0,33	0,98

\* Valores reportado (DE REZENDE et al., 2014), \*\* Valor calculado a partir das características descritas em (LIAO et al., 2017)

Os nossos resultados mostram que existe um acentuado efeito estabilizador devido à presença do anel 1,3,5-triazina. Quando comparamos o valor obtido para polarizabilidade (SP) encontramos que **227** e **228** apresentam um valor em magnitude menor que **226**, a adição do grupo metoxi ao sistema diminuiu ainda mais esse valor (SP para **223** e **224**). Para a dipolaridade (SdP) encontramos que os valores de **227** e **228** são próximos de zero, apresentando uma diferença média de 150 unidades. Entretanto, ao introduzir o grupo metoxi no sistema, os valores de SdP observados aumentaram em um fator de 5 para **223** e **225**. Esses resultados confirmam que há formação de dipolos durante o estado excitado e que estes dipolos são afetados pelas interações do fluoróforo com o solvente. Também que a presença do anel triazina diminui tais interações o que levou a obter valores mais próximos de zero. Além, das diferenças de magnitude, os valores de SdP para **223**, **224**, **225**, **227** e **228** são positivos, o que sugere que o momento dipolar do estado excitado é menor que aquele do estado fundamental (BOENS et al., 2014)

A introdução do anel 1,3,5-triazina diminui o efeito da acidez e da basicidade do solvente na absorção do sistema BODIPY-1,3,5-triazina, no entanto, as diferenças são menores se comparadas com as demais variáveis, com a introdução do grupo metila, a diferença entre os valores de **227** e **228** com **223** e **225**, aumentou, o que mostra que com a adição do grupo metila, e em pH mais básico, as propriedades fotofísicas podem ser mantidas quase inalteráveis. O valor positivo de SB e SA indica que existe uma desestabilização do estado excitado em solventes básicos polares que diminui após a excitação. Nossos resultados mostraram que, para o BODPY-1,3,5-triazina, a dipolaridade do solvente não é o único fator que afeta a absorção, sendo que a basicidade do solvente (SB) e polarizabilidade (SP) também afetam estas propriedades fotofísicas, e que a presença do anel triazina estabiliza as interações com o solvente.

#### 4.6. Atividade biológica

Considerando o estudo inicial computacional, no qual foi avaliada a potencial atividade anticâncerígena e antiviral de anéis triazinas (ver item 4.1), e com base em resultados descritos na literatura deste tipo de heterociclos Foi avaliada, a atividade biológica dos derivados selecionados (**188** e **189**). Foram realizados ensaios de citotoxicidade em vários tipos de linhagens celulares e o ensaio de Elisa, sendo este último para avaliar a possível atividade antiviral de nossos compostos.

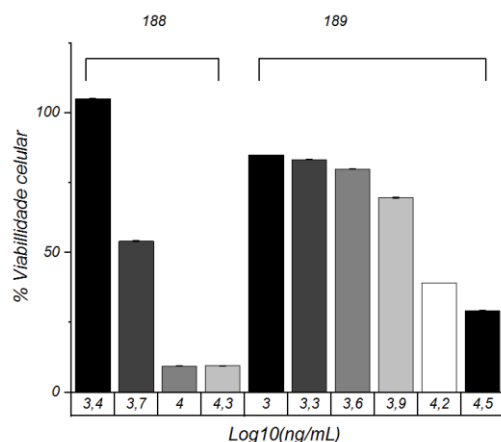
##### 4.6.1. Atividade antiviral

Os agentes virucidas são substâncias químicas que atacam e inativam as partículas virais fora da célula (virions). Em geral, isto é conseguido danificando as proteínas da cápside ou pela penetração da superfície. Produtos sanguíneos e outros medicamentos, bem como na quimioterapia antiviral têm sido usados nos últimos tempos para a inativação de vírus. (GALABOV, 2007; NORTH; NEYNDORFF; LEVY, 1993).

Em 2011, foi publicado um estudo, que avaliou a atividade antiviral de derivados de 1,3,5-triazina, encontrando que, as triazinas trissubstituídas que eles sintetizaram se mostraram como compostos com potente atividade antiviral frente ao vírus do HIV, obtendo valores de IC<sub>50</sub> para a inibição do vírus em ordem de nanomolar (LOZANO et al., 2011). Nesse sentido, e junto com os dados teóricos já analisados, as moléculas **188** e **189** foram escolhidas para determinação da atividade antiviral, as análises foram realizadas no laboratório de virologia do professor Victor Hugo Aquino Quintana. O primeiro ensaio realizado foi a determinação da citotoxicidade em células Vero E6.

Nosso resultado do ensaio de citotoxicidade, foi analisado através de CC<sub>50</sub>, (os valores obtidos e os cálculos realizados encontram-se descritos no item 6.1.2 (AB1 e AB2). O valor estimado de CC<sub>50</sub> para as células Vero foi de 3,82 ng/mL para **188** e 4,10 ng/mL para **189**. A partir desse valor de concentração as duas moléculas foram consideradas como altamente citotóxicas (HILMARSSON et al., 2010)

O ensaio antiviral foi prosseguido como descrito no item 3.7. A **Figura 47**, mostra os resultados obtidos da percentagem de viabilidade celular versus log da concentração em ng/mL. O valor da concentração de CE50 foi 3,20 ng/mL para **188** e de 1,60 ng/mL para **189**. A partir dos valores de CC50 e de CE50 foi calculado o índice de seletividade definido como C50/EC50 para as moléculas testadas encontrando valores de 1,19 para **188** e de 2,56 para **189**.

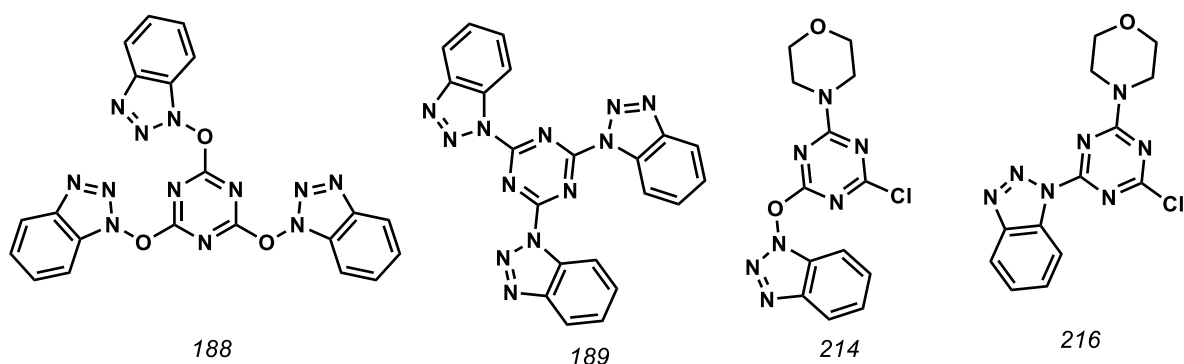


**Figura 47.** Porcentagem de viabilidade celular para células Vero-E6

Os nossos resultados mostram que, dos derivados de 1,3,5-triazina-benzotriazol avaliados, apenas o **188**, mostrou ter uma possível atividade inibitória do vírus DENV-2, no entanto os valores de concentração que apresentaram uma inibição acima de 50% , foram considerados muito altos, já que, quando comparados com outros estudos relatados na literatura, para a inibição do mesmo vírus, as concentrações obtidas são 10 vezes menores do que nossos resultados (OCAZIONEZ et al., 2010; ZANDI et al., 2012). Além disso, os dois compostos se mostraram significativamente citotóxicos, de fato o valor obtido para o índice de seletividade mostra que existe uma relação  $CC_{50} / IC_{50}$ , abaixo de 3, por tanto não se sabe, se a porcentagem da inibição calculada é devida a morte do hospedeiro (célula) ou a morte do vírus. Embora os resultados não sejam conclusivos, estes permitem dizer que, as moléculas **188** e **189** apresentam atividade biológica, uma vez que foi demonstrado que possuem interação com células

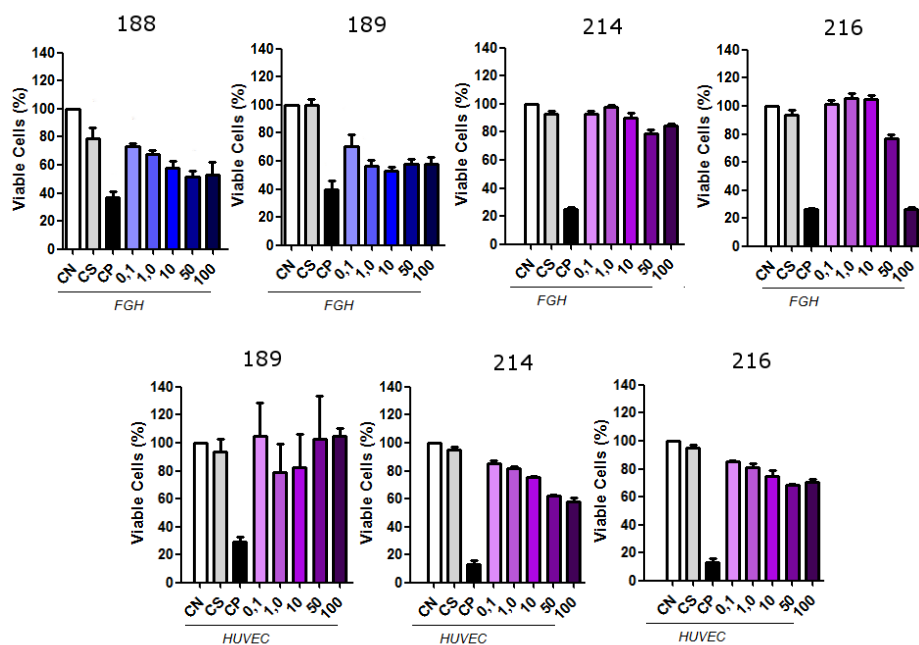
#### 4.6.2. Atividade anticancerígena

Como foi descrito no item 1.4.2, existem várias triazinas descritas por apresentar atividade como anticancerígenos, sendo que uma boa parte de estas moléculas são inibidoras de quinases envolvidas em ciclos de proliferação celular (CASCIOFERRO et al., 2017). Com base em esses dados e junto com os nossos resultados teóricos, nós decidimos avaliar a citotoxicidade das moléculas **188**, **189**, **214** e **216**.



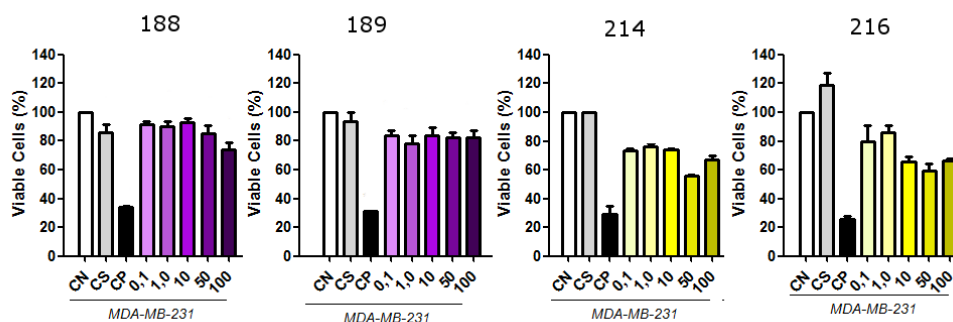
**Figura 48.** Estrutura dos compostos avaliados na atividade anticancer

A avaliação da citotoxicidade em células de câncer foi realizada no laboratório de nutrigenômica da professora Lusânia Maria Gregg Antunes. Os derivados previamente mencionados foram testados em células de carcinoma de mama humano, (MDA-MB-231), adenocarcinoma colorretal (Caco-2), adenocarcinoma de próstata (PC-3, DU145), carcinoma de pulmão (A-549) e hepatocarcinoma humano (HepG2), respectivamente, como controle foram utilizadas as linhagens celulares FGH (fibroblastos) e HUVEC (endotélio vascular, cordão umbilical). Todas as células foram incubadas com diferentes doses (1000 a 1 µg / ml) do composto dissolvido em DMSO. Depois de 24 horas de incubação, a viabilidade celular foi determinada pelo ensaio de MTT. Os resultados dos ensaios de citotoxicidade são apresentados nas figuras 51-56.



**Figura 49.** citotoxicidade das soluções dos compostos para as células FGH (fibroblastos ) e HUVEC (endotelio vascular, cordão umbilical)

O resultado obtido a partir da análise dos controles mostra que, as moléculas **188** e **189** são bastante citotóxicas em concentrações acima de 10μM, o que já tinha sido observado no item 4.1.1. No entanto, os compostos derivados que apresentam o anel morfolina (**214** e **216**), foram menos citotóxicos, já que eles conseguiram reduzir a viabilidade celular não mai do que 20%, e em concentrações acima de 100μM

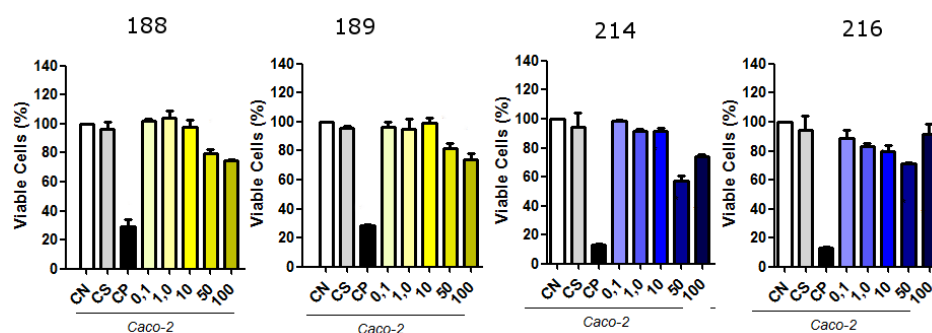


**Figura 50.** Citotoxicidade dos compostos para carcinoma de mama humano (MDA-MB-231)

Os resultados obtidos mostraram que os compostos **188** e **189** não possuem atividade biológica significativa quando testados nas células de câncer de mama, adenocarcinoma colorretal

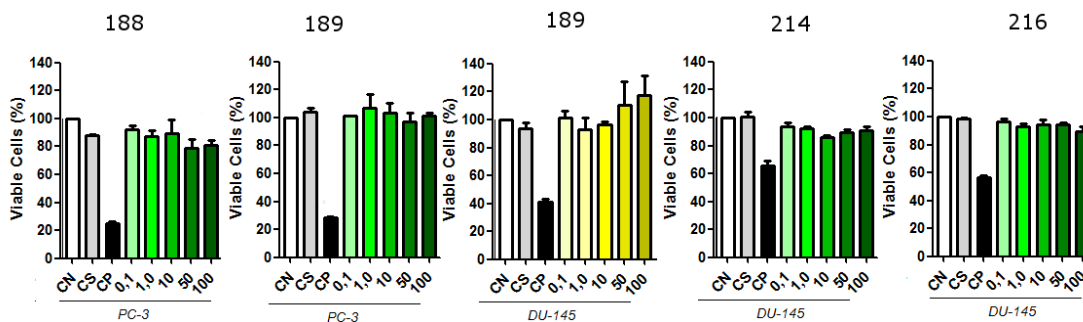
e adenocarcinoma de próstata e nessas linhagens celulares apenas nas concentrações de 10mM foi observada uma diminuição de 20% de células viáveis.

Entretanto, os derivados com morfolina mostraram resultados interessantes, uma vez que para as células de câncer de mama, tanto **214** como **216**, diminuíram a viabilidade celular em 50% e 60% respectivamente. Estes resultados apresentam o mesmo padrão observado para o Bisfenol A (SCHECTER et al., 2010), onde observa-se um decréscimo inicial na viabilidade celular em baixas concentrações das moléculas testadas e logo depois o aumento da viabilidade em concentrações mais altas. Não entanto o porque deste fenômeno deve ser ainda melhor estudado.



**Figura 51.** Citotoxicidade dos compostos para adenocarcinoma colorretal (Caco-2).

Em relação ao resultado obtido para a linhagem celular Caco-2 de adenocarcinoma colorretal, foi observado que **188** e **189**, foram consideradas como não citotóxicas já que somente nas concentrações de 0,5mM e 1 mM, houve uma diminuição de apenas 20% da viabilidade celular. Embora as moléculas **214** e **216**, tiveram uma diminuição de até 40% da viabilidade celular.

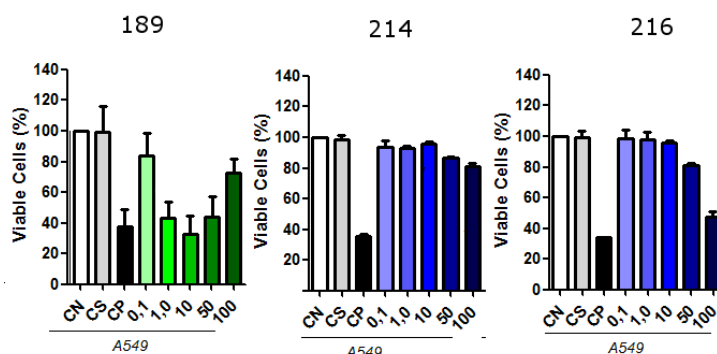


**Figura 52.** Citotoxicidade para adenocarcinoma de próstata (PC-3, DU145).

Os resultados de citotoxicidade obtidos com a linhagem celular de adenocarcinoma de próstata (PC-3) mostram que, as moléculas **188** e **189** não são citotóxicas para a PC-3. Em DU-145, foi observado que **216**, também não foi citotóxicas, porem, na linhagem celular DU-145 e em

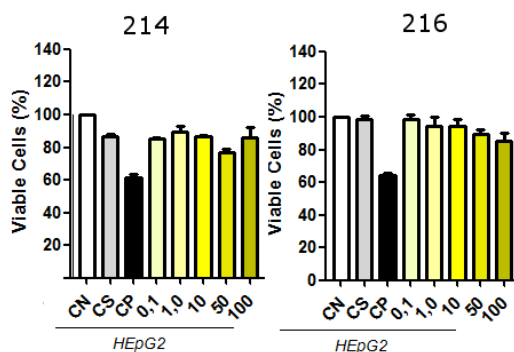


as menores concentrações as moléculas **189** e **214** tiveram uma diminuição da viabilidade celular de 20%. Esse resultado pode estar relacionado à que a linhagem celular DU-145 prolifera mais rapidamente em comparação com a linhagem celular PC-3 e provavelmente isso fez com que fosse mais sensível a presença da molécula **189**. No entanto precisam-se mais estudos para confirmar.



**Figura 53.** Citotoxicidade para carcinoma de pulmão (A-549)

Um resultado interessante foi observado ao analisar a citotoxicidade da linhagem celular A549, uma vez que, **189**, teve alta citotoxicidade para este tipo de câncer em baixas concentrações e em concentração de 10 μM, houve uma diminuição da viabilidade celular de apenas 20%, a adição do grupo morfolina à estrutura diminuiu a citotoxicidade é por isto com a molécula **216**, somente foi observada resposta na concentração de 100 μM. Com a molécula **214** não houve diminuição significativa da citotoxicidade A molécula **188**, não apresentou resultado conclusivo, por isto não foi realizado gráfico.



**Figura 54.** Citotoxicidade para hepatocarcinoma humano (HepG2)

Um último ensaio foi realizado para a linhagem celular de hepatocarcinoma humano HepG2, mas apenas as moléculas **214** e **216** apresentaram resultado conclusivo. Porém, houve apenas uma diminuição média de 20% da viabilidade celular e foram consideradas não citotóxicas.

De forma geral, os nossos resultados mostram que a diminuição no número de anéis benzotriazol, levou aparentemente também à diminuição da citotoxicidade em células normais. O que se torna um resultado interessante e que pode ser explorado detalhadamente. Alguns dos compostos induziram citotoxicidade celular em maneira dependente da concentração. Principalmente para o composto **189** em caco-2, e **216** em A-549.

Apenas a molécula **189** foi capaz de inibir a proliferação das células cancerígenas (A-549) a mais de 50%  $IC_{50} = 1,670$  mg/mL (**Figura 53**). Observou-se uma diminuição de células viáveis com os derivados **214** e **216** em células de adenocarcinoma coloretal e de câncer de mama (caco-2 e MDA-MB-231).

Desta forma, nossos resultados mostram que as moléculas avaliadas contem unidades que provavelmente interagem com componentes moleculares das células e no caso de células de câncer há uma diminuição considerável na porcentagem destas quando expostas a soluções em diferentes concentrações dos compostos. Estes estudos antitumorais e antivirais preliminares, sugerem que nossas moléculas apresentam atividade biológica e são promissórias para o tratamento de doenças complexas como Câncer.

## 5. CONCLUSÕES

Foi realizado o levantamento bibliográfico de 278 triazinas que apresentam atividade biológica, encontrando que uma grande parte destes compostos são inibidores de quinases, presentes vários processos moleculares das células.

Determinamos que na síntese de derivados de 1,3,5-triazina precisasse controlar condições como o número de equivalentes, solvente, tempo reacional além da temperatura para a obtenção de derivados mono-, di- e tri substituídos.

A presença de hidroxibenzotriazol, modifica a reatividade do anel 1,3,5-triazina, o que leva a conseguir reações mais seletivas.

Foram sintetizados dois híbridos 1,3,5-triazina-BODIPY. As análises fotofísicas permitiram determinar que o anel 1,3,5-triazina faz com que os fluoróforos de BODIPY sejam menos susceptíveis aos diferentes solventes, porém, isso é somente quando a triazina está monosubstituída, o derivado contendo duas unidades de BODIPY, apresentou mais variações fotofísicas devidas à mudança de solvente.

As moléculas de 1,3,5-triazina sintetizadas apresentam interações moleculares com vários tipos de células cancerígenas. A presença do anel morfolina diminui a citotoxicidade em células normais e faz com que a citotoxicidade em câncer de mama fosse maior.

## 6. Experimental

Nesta seção serão detalhados os procedimentos sintéticos no qual os compostos com estrutura química elucidada foram obtidos com melhores rendimentos. Os dados espectroscópicos também estão descritos.

### 6.1. Síntese

#### 6.1.1. Procedimentos gerais

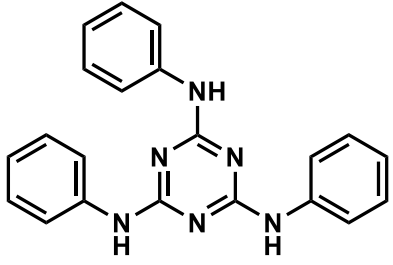
Todos os procedimentos sintéticos foram realizados em balões de vidro sob agitação com barras magnéticas, utilizando solventes e reagentes obtidos comercialmente. O monitoramento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD) com visualização sob luz ultravioleta, e evaporação de solventes foi realizada em evaporadores rotatórios a temperaturas entre 40 e 50o.

A estrutura dos produtos foi confirmada por métodos espectroscópicos e espectrométricos. As análises realizadas incluem espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H (300, 400, 500 ou 600 MHz) e de <sup>13</sup>C (300 MHz). Quando necessário, espectros de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC) também foram obtidos. Foram utilizados ainda métodos de espectrometria de massas da baixa resolução (LRMS) e/ou de alta resolução (HRMS), com ionização por elétrons (EI) ou por eletrospray (ESI).

#### 6.1.2. Síntese e descrição espectroscópica.

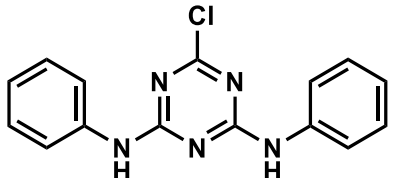
##### *N2,N4,N6-triphenyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (194)*

Dentro de um balão de reação seco e acoplado ao refluxo foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol,) que foi deixado sob agitação até solubilização em THF (1 mL), logo depois foi adicionada a anilina (273 µL, 3 mmol,) e a Base (3 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado mantido sob agitação e refluxo (75°C) durante 3 horas. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 200 mg. (60% rendimento)

 <p style="text-align: center;">194</p>	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 7.80 (d, <math>J = 7.8</math> Hz, 6H), 7.28 (t, <math>J = 7.9</math> Hz, 6H), 6.99 (t, <math>J = 7.3</math> Hz, 3H). (ESI-MS) (m/z [<math>m+H^+</math>]): para <math>\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6^{3+}</math>: 356,1670)</p>
--	--

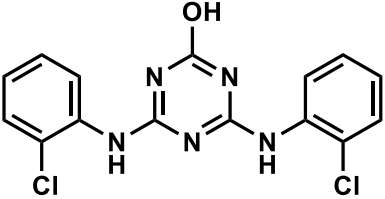
*N2,N4,N6-triphenyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (195)*

Dentro de um balão de reação seco foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol,) e foi deixado sob agitação até solubilização em THF, logo depois foi adicionada a anilina (182  $\mu\text{L}$ , 2 mmol,) e a base (2 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado e mantido sob agitação e temperatura ambiente durante 1 hora. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 44 mg. (15% rendimento)

 <p style="text-align: center;">195</p>	<p>(ESI-MS) (m/z): para <math>\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_5</math>: 297,0780)</p>
--	--

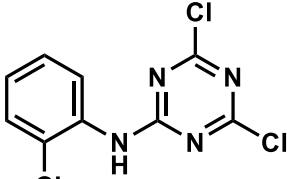
*4,6-bis((2-chlorophenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-ol (197)*

Dentro de um balão de reação seco foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol,) e foi deixado sob agitação até solubilização em THF, logo depois foi adicionada a o-cloroanilina (210  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) e a base (2 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado e mantido sob agitação e temperatura  $60^\circ\text{C}$  durante 3 horas. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 7 mg. (2% rendimento)

 <p style="text-align: center;">197</p>	<p>(ESI-MS) (m/z): para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O : 347</p>
--	--

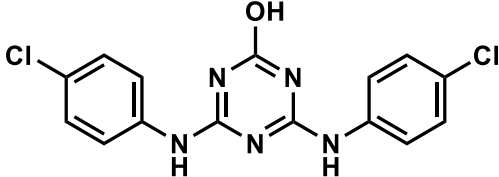
4,6-dichloro-N-(2-chlorophenyl)-1,3,5-triazin-2-amine (198)

Dentro de um balão de reação seco foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol,) e foi deixado sob agitação até solubilização em THF, logo depois foi adicionada a o-cloroanilina (105 μL, 1 mmol,) e a base (1 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado e mantido sob agitação e temperatura 0°C durante 1 hora. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 14 mg. (5% rendimento)

 <p style="text-align: center;">198</p>	<p>(ESI-MS) (m/z [m+H<sup>+</sup>]: para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup> : 274,9654)</p>
---	--

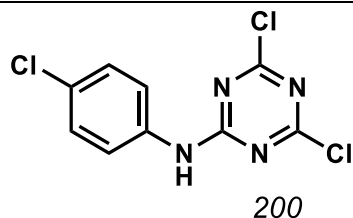
4,6-bis((4-chlorophenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-ol (199)

Dentro de um balão de reação seco foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol) e foi deixado sob agitação até solubilização em THF, logo depois foi adicionada a p-cloroanilina (210 mg, 2 mmol,) e a base (2 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado e mantido sob agitação e temperatura 60°C durante 3 horas. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 256 mg. (80% rendimento)

 <p style="text-align: center;">199</p>	<p>(ESI-MS) (m/z): para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O : 347</p>
--	--

4,6-dichloro-N-(4-chlorophenyl)-1,3,5-triazin-2-amine (200)

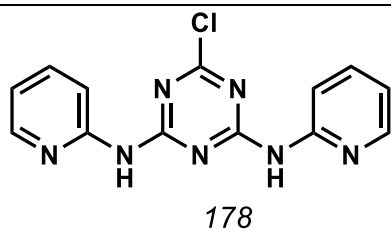
Dentro de um balão de reação seco foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol,) e foi deixado sob agitação até solubilização em THF, logo depois foi adicionada a p-cloroanilina (128 mg, 1 mmol,) e a base (1 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado e mantido sob agitação e temperatura ambiente durante 1 hora. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 14 mg. (5% rendimento)



(ESI-MS) (m/z [m+H<sup>+</sup>]: para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>: 274,9657)

6-chloro-N2,N4-di(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (178)

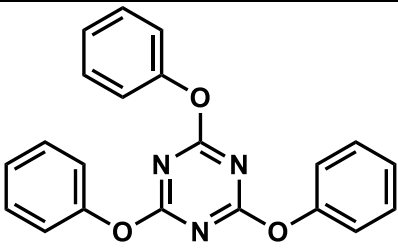
Dentro de um balão de reação seco foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol) e foi deixado sob agitação até solubilização em THF, logo depois foi adicionada a aminopiridina (284 mg, 2 mmol,) e a base (2 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado e mantido sob agitação e temperatura ambiente durante 4 horas. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 134 mg. (45% rendimento)



(ESI-MS) (m/z [m]: para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: 299)

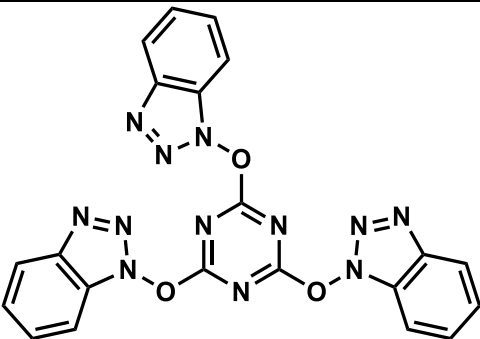
2,4,6-triphenoxy-1,3,5-triazine (202)

Dentro de um balão de reação seco e acoplado ao refluxo foi adicionado o cloreto cianurico (184mg, 1 mmol), fenol (3 mmol, 282 μL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 mmol, 525 mg), em THF (4mL), o sistema foi mantido sob agitação e refluxo (60°C) durante 16 horas. Produto: foi purificado usando coluna sílica Flash usando solução de acetato metanol em gradiente de 0,2 até 10% de metanol, Produto: sólido branco. 73,8mg (21%)

 <p>202</p>	<p>(ESI-MS) (m/z)[m+M<sup>+</sup>]: para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> :358.1190</p>
--	---

2,4,6-tris(1H-benzotriazol-1-yl)oxy)-1,3,5-triazine (188)

Dentro de um balão de reação que contem cloreto cianurico (184mg, 1mmol) e THF (2mL) é adicionado gota a gota uma solução de hidroxibenzotriazol (135,12mg, 1 mmol,) em THF (2mL), o sistema é mantido a 0°C durante 2 horas. Em seguida é adicionada outra solução de hidroxibenzotriazol (135,12mg, 1 mmol) em THF (2mL), aumentando a temperatura até chegar a temperatura ambiente, o sistema é mantido sob agitação durante 4 horas. Após, foi adicionado novamente uma solução de hidroxibenzotriazol (135,12mg, 1 mmol) em THF (2mL), aquecendo o sistema até uma temperatura de 60°C, mantendo a agitação durante 8 horas. Produto sólido branco, purificado por recristalização metanol: acetato de etila 50:50.

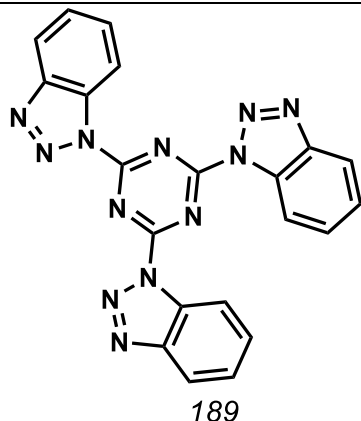
 <p>188</p>	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H). (ESI-MS) (m/z)[m+M<sup>+</sup>]: para C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> : 481.1235</p>
--	--

2,4,6-tris(1H-benzotriazol-1-yl)-1,3,5-triazine (189)

Dentro de um balão de reação que contem cloreto cianurico (184mg, 1mmol,) dissolvido em THF (2mL) e bicarbonato de potássio (138,21mg, 1 mmol) dissolvido em H<sub>2</sub>O, é adicionado gota a gota uma solução de benzotriazol (135,12mg, 1 mmol) em THF (2mL) o sistema é mantido a 0°C durante 1 hora. Em seguida é adicionada outra solução de hidroxibenzotriazol (135,12mg, 1 mmol) em THF (2mL), aumentando a temperatura até chegar a temperatura



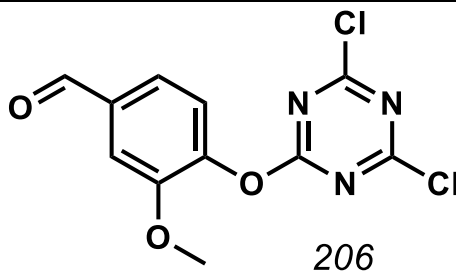
ambiente, o sistema é mantido sob agitação durante 4 horas. Após, foi adicionado novamente uma solução de hidroxibenzotriazol (135,12mg, 1 mmol) em THF (2mL), aquecendo o sistema até uma temperatura de 60°C, mantendo a agitação durante 16 horas. Produto sólido branco, purificado por recristalização metanol: acetato de etila 50:50.



HRMN.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.66 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H). (ESI-MS) (m/z)[m+M<sup>+</sup>]: para  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_{12}^+$ : 433.1372

4,4'-((6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(oxy))bis(3-methoxybenzaldehyde) (206)

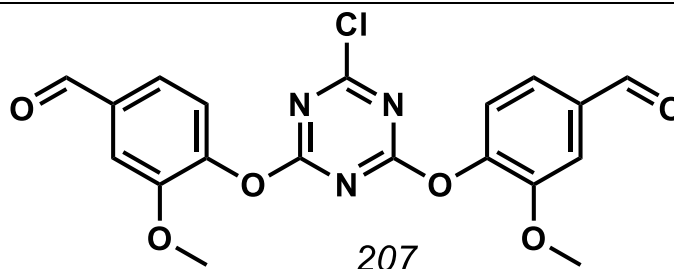
Dentro de um balão de reação seco foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol) e foi deixado sob agitação até solubilização em THF, logo depois foi adicionada a vanilina (152 mg, 1 mmol) e a base (1 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado e mantido sob agitação e temperatura 0°C durante 1 hora. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 14 mg. (5% rendimento)



4,4'-((6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(oxy))bis(3-methoxybenzaldehyde) (207)

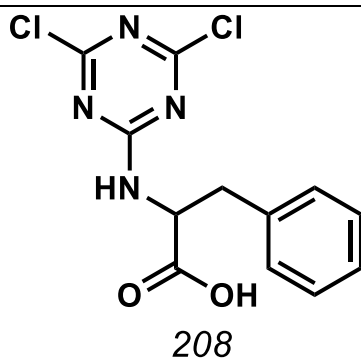
Dentro de um balão de reação seco foi adicionado cloreto cianúrico (184mg, 1 mmol) e foi deixado sob agitação até solubilização em THF, logo depois foi adicionada a vanilina (304

mg, 2 mmol) e a base (2 mmol), dissolvidas em THF (4mL), o sistema foi fechado e mantido sob agitação e temperatura ambiente durante 1 hora. O produto foi um precipitado branco que foi filtrado e lavado com acetato de etila e metanol, várias vezes. Produto: sólido branco, 256 mg. (80% rendimento)



4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)phenylalaninate (208)

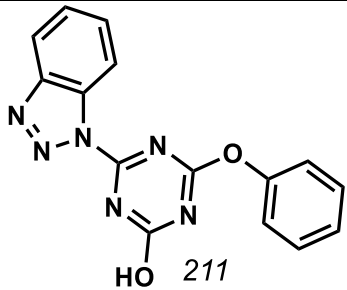
Em uma solução que contém uma mistura de Phe-Fmoc-OH (387,43mg, 1mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(138mg, 1mmol) em 3 mL de água, é adicionado gota a gota a uma solução de cloreto cianurico dissolvido em 6mL de acetona. O sistema deixou-se sob agitação e a 0°C durante 2 horas. O sólido produzido é filtrado e lavado varias vezes com heptano e éter de petróleo. Productu sólido amarelo



(ESI-MS) (m/z [m+H<sup>+</sup>]: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> : 313.0228, calculado 313,0254

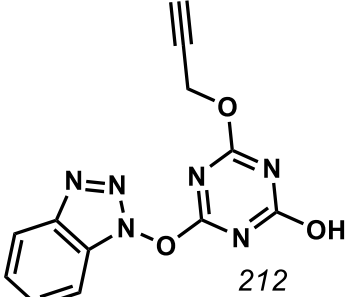
11-(4-hidroxi-6-phenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-1H-benzof[d][1,2,3]triazole (211)

Dentro de um balão de reação que contem **189** (60mg, 0,17mmol,) e DMF (2mL) é adicionado gota a gota uma solução de fenol (33,6mg, 0,34 mmol,) e DIPEA (59,33μL, 0,34mmol,) em DMF (2mL), o sistema é mantido a 150°C durante 16 horas. Após, a solução formada foi purificada por coluna de cromatográfica usando sílica Flash, com eluente acetato-metanol (90:10), , 57% rendimento,

 <p style="text-align: center;">211</p>	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 7.91 (ddd, <math>J = 6.1, 3.2, 1.0</math> Hz, 2H), 7.44 (ddd, <math>J = 6.3, 3.0, 1.2</math> Hz, 2H), 7.15 (ddd, <math>J = 8.3, 7.4, 1.2</math> Hz, 2H), 6.78 – 6.72 (m, 3H). ESI-MS, <math>[\text{M}+\text{H}^+]</math>: <math>\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_2</math>: 307,0937</p>
--	---

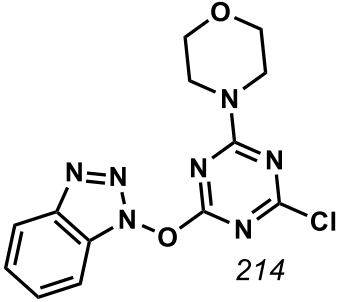
4-((1H-benzotriazol-1-yl)oxy)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-1,3,5-triazin-2-ol (212)

Em um balão que contem acetona a 0°C foi adicionado **188** (0.5 mmol, 190.87mg,) até obtenção de uma suspensão, na qual foi adicionado o brometo de propargila (198,5  $\mu\text{L}$ , 1mmol), nesta mistura foi adicionada uma solução de NaOH (150mg em 1,5mL). O sistema foi mantido sob agitação e temperatura ambiente durante 24 horas. Após o sólido foi formado ele foi filtrado e lavado com acetato de etila. O filtrado foi seco à vácuo e purificado em coluna de cromatografia usando sílica clássica com eluente uma mistura de hexano: acetato de etila 90:10. O produto obtido é um óleo amarelado (26%).

 <p style="text-align: center;">212</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (300 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,01 (dt, <math>J = 8,4, 0,8</math> Hz, 1H), 7,69 (dt, <math>J = 8,4, 0,9</math> Hz, 1H), <math>\delta</math> 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 5,19 (d, <math>J = 2,4</math> Hz, 2H), 2,57 (t, <math>J = 2,4</math> Hz, 1H). ESI-MS: <math>\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_3</math>: 284.0667</p>
--	---

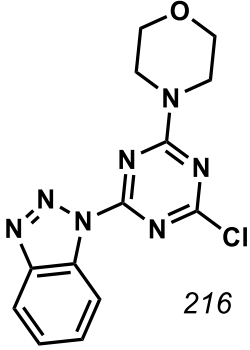
4-(4-((1H-benzotriazol-1-yl)oxy)-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)morpholine (214)

Dentro de um balão de reação que contem cloreto cianúrico (184 mg, 1mmol) dissolvido em THF seco, foi adicionada a morfolina (96 $\mu\text{L}$ , 1mmol) o sistema foi deixado a 0°C durante 1 hora. Após este tempo reacional foi adicionado o hidroxibenzotriazol, e o sistema foi deixado sob agitação e temperatura ambiente durante 3 horas. O produto cru, foi filtrado e purificado em coluna de cromatografia clássica usando como solvente uma mistura hexano: acetato de etila, em proporção 1:1. Produto foi um sólido cristalino 111mg., 28% de rendimento

 <p style="text-align: center;">214</p>	ESI-MS [M+H <sup>+</sup> ]: C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> : <sup>+</sup> :334.0815
--	--

4-(4-(1H-benzotriazol-1-yl)-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)morpholine (216)

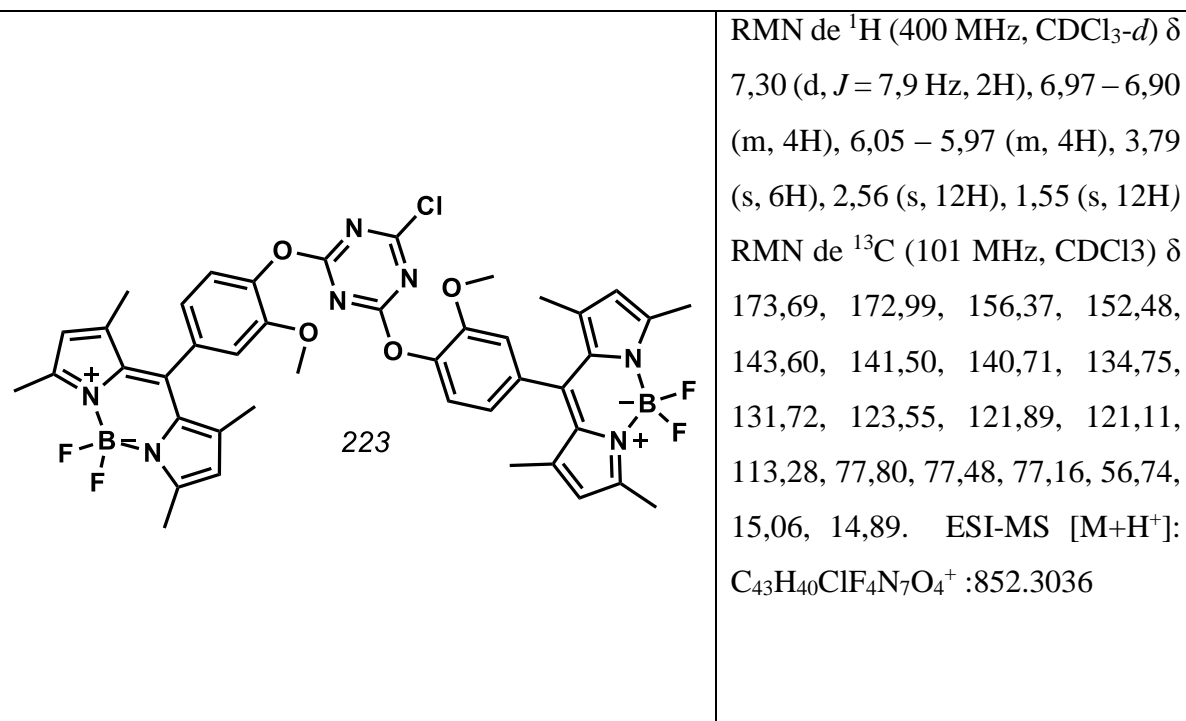
Dentro de um balão de reação que contém cloreto cianúrico (184 mg, 1mmol) dissolvido em THF seco, foi adicionada a morfolina (96μL, 1mmol) o sistema foi deixado a 0°C durante 1 hora. Após este tempo reacional foi adicionado o hidroxibenzotriazol, e o sistema foi deixado sob agitação e temperatura ambiente o sistema foi fechado e mantido em atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. O produto cru, foi filtrado e o filtrado foi seco e purificado em coluna de cromatografia clássica usando como solvente uma mistura hexano: acetato de etila, em proporção 8:2. Produto foi um sólido branco, 110 mg 35% de rendimento.

 <p style="text-align: center;">216</p>	ESI-MS [M+H <sup>+</sup> ]: C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>7</sub> O: <sup>+</sup> :318.0864
--	--

2-((4-chloro-6-(4-(5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4l4,5l4-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-2-hydroxyphenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-5-(5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4l4,5l4-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-yl)phenol (223)

Dentro de um balão de reação que contém 207 (136mg, 0,33mmol,) foi adicionado o DCM (10mL) e o sistema foi deixado sob agitação até completa solubilização, após foi adicionado o dimetilpirrol (311μL, 0,87mmol,) e 4 gotas de TFA. O sistema foi deixado sob agitação e atmosfera de nitrogênio durante 1h, após o tempo reacional foi adicionado o DDQ (150mg,

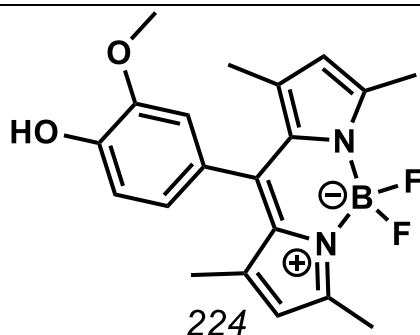
0,6mmol), o sistema foi deixado sob agitação durante duas horas, após este tempo reacional foi adicionada a TEA, após foi adicionado o BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, e o sistema foi deixado a temperatura ambiente e sob agitação durante 1hora. O produto bruto foi lavado com agua e a fase orgânica foi separada e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna de cromatografia clássica usando como fase móvel uma mistura de hexano: acetato de etila em proporção 95:5. Produto formado é um solido laranja 112 mg. 40% rendimento



4-(5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4l4,5l4-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-yl)benzene-1,2-diol (224))

Dentro de um balão de reação que contém valina (100mg, 0,33mmol) foi adicionado o DCM (10mL) o sistema foi deixado sob agitação até completa solubilização, após foi adicionado o dimetilpirrol (311μL, 0,87mmol) e 4 gotas de TFA. O sistema foi deixado sob agitação e atmosfera de nitrogênio durante 1h, após o tempo reacional foi adicionado o DDQ (150mg, 0,6mmol) o sistema foi deixado sob agitação durante duas horas, após este tempo reacional foi adicionada a TEA e logo após foi adicionado o BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, e o sistema foi deixado a temperatura ambiente e sob agitação durante 1hora. O produto bruto foi lavado com agua e a fase orgânica foi separada e o solvente evaporado. O produto foi purificado

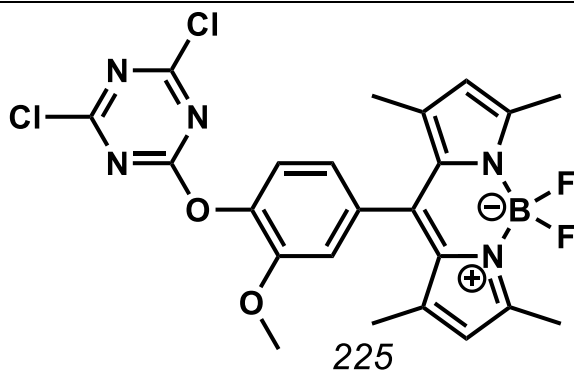
em coluna de cromatografia clássica usando como fase móvel uma mistura de hexano: acetato de etila em proporção 95:5. Produto formado é um solido laranja 80 mg. 16% rend



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,79 (dd,  $J = 6,4, 1,7$  Hz, 2H), 6,00 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 1,50 (s, 6H), NMR de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155,39, 147,38, 146,20, 143,16, 141,65, 131,80, 126,61, 121,14, 115,24, 110,53, 56,22, 14,49,

10-(4-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-3-hydroxyphenyl)-5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4l4-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-5-uide (225)

Dentro de um balão de reação que contém uma solução de diclorometano (15mL) e cloreto cianúrico (40mg, 2 mmol) e que se encontrava em banho de gelo a  $0^\circ\text{C}$ , foi adicionada gota a gota uma outra solução de **224** (80 mg, 0,2 mmol) e TEA (70 $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) em diclorometano que também se encontrava-se a  $0^\circ\text{C}$ . Após a adição o sistema foi deixado sob agitação e  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora. O produto formado foi purificado usando uma coluna de cromatografia clássica usando como fase móvel uma mistura de hexano: acetato de etila 95:5. Produto é um solido laranja. 30 mg. 29% rendimento



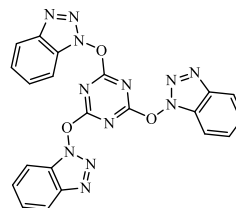
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3-d$ )  $\delta$  7,29 (dd,  $J = 6,6, 2,1$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 6,04 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,55 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,55, 155,84, 152,08, 143,12, 141,39, 140,43, 133,66, 131,30, 123,23, 121,40, 120,61, 112,87, 76,62, 65,87, 15,28, 14,65.ESI-MS.

$[\text{M}+\text{H}^+]$ :  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BCl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ : 518,1197

ET 1.. Características fisicoquímicas de cada um dos grupos resultado das análises estadísticas realizadas no item 1004.1.1 do capítulo 2

<b>Grupo</b>		<b>MW</b>	<b>LogP</b>	<b>HBA</b>	<b>HBD</b>	<b>MR</b>	<b>nF</b>	<b>TPSA</b>	<b>Atomos</b>	<b>RCN</b>	<b>Heterociclos</b>	<b>OH</b>	<b>A aromaticos</b>
<b>1</b>	Media	260,67	4,20	6,03	2,35	68,83	0,00	99,84	30,22	0,51	1,24	0,14	1,92
	Desv	37,60	1,96	1,79	1,34	13,05	0,00	37,02	6,28	0,73	0,60	0,59	0,76
	PERC 80	287,52	5,60	8,00	4,00	79,76	0,00	139,22	34,80	1,00	2,00	0,00	2,00
<b>2</b>	Media	511,03	10,73	9,92	2,38	142,88	0,59	121,16	66,08	0,78	3,08	0,05	3,05
	Desv	60,09	2,30	1,69	1,04	22,67	1,04	20,48	11,84	1,11	1,62	0,33	0,62
	PERC 80	585,27	12,02	11,00	3,00	162,50	1,80	144,09	74,60	2,00	4,00	0,00	3,00
<b>3</b>	Media	374,82	6,87	7,22	2,73	103,22	0,11	117,11	45,05	0,43	1,73	0,08	3,03
	Desv	32,38	1,55	1,34	1,15	12,70	0,39	26,17	6,89	0,55	0,93	0,28	0,69
	PERC 80	399,46	8,34	8,00	3,80	114,77	0,00	132,67	51,60	1,00	2,80	0,00	3,00

## AB 1. Cálculos para avaliação Antiviral de 188

**Citotoxicidade**

ABS	ABS	ABS	Média	SD	Concentração mg/mL	Concentração ng/mL	log 10 (ng/mL)	%Viabilidade Celular
<b>0,40700</b>	0,20600	0,22900	0,28067	0,11001	0,02400	24000,00000	4,38021	9,44235
<b>0,36600</b>	0,25700	0,21600	0,27967	0,07753	0,01200	12000,00000	4,07918	9,34796
<b>1,00600</b>	0,77100	0,48300	0,75333	0,26195	0,00600	6000,00000	3,77815	54,05459
<b>1,10800</b>	1,21900	1,55200	1,29300	0,23106	0,00300	3000,00000	3,47712	104,99056
<b>1,13000</b>	1,12700	1,28400	1,18033	0,08979	0,00150	1500,00000	3,17609	94,35661
<b>0,91600</b>	1,14300	1,27100	1,11000	0,17979	0,00075	750,00000	2,87506	87,71826
<b>1,21200</b>	1,31000	1,26100	1,26100	0,04900	0,00038	375,00000	2,57403	101,97027
<b>0,81700</b>	1,06100	1,23400	1,03733	0,20950	0,00019	187,50000	2,27300	80,85968

**Antiviral**

Controle Positivo Média	Poço 1	Poço 2	concentração mg/mL	concentração ng/mL	log10(ng/m L)	Inibição viral 1 (%)	Inibição viral 2 (%)	Inibição viral (%) Média
<b>17,5</b>	2,0	1,0	0,0054	5400,0000	3,7324	88,5714	94,2857	91,4286
<b>17,5</b>	6,0	9,0	0,0027	2700,0000	3,4314	65,7143	48,5714	57,1429
<b>17,5</b>	13,0	13,0	0,0014	1350,0000	3,1303	25,7143	25,7143	25,7143
<b>17,5</b>	12,0	12,0	0,0007	675,0000	2,8293	31,4286	31,4286	31,4286
<b>17,5</b>	12,0	17,0	0,0003	337,5000	2,5283	31,4286	2,8571	17,1429
<b>17,5</b>	17,0	16,0	0,0002	168,7500	2,2272	2,8571	8,5714	5,7143



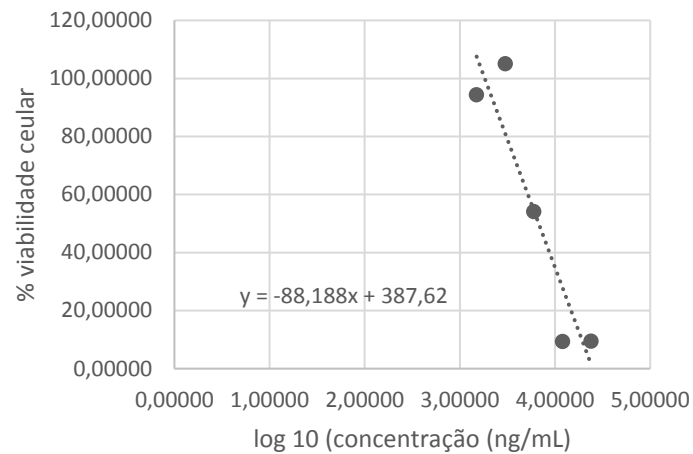


Figura 55. Regressão linear dos dados de citotoxicidade obtidos para 188

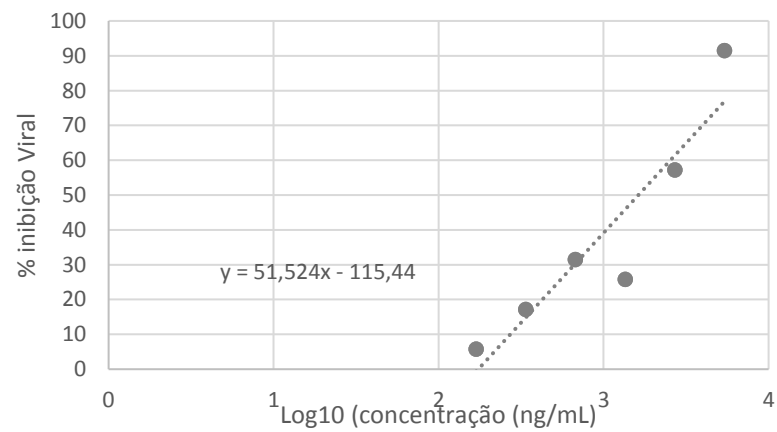


Figura 56. Regressão linear dos dados de inibição viral para 188

Concentração citotóxica  $CC_{50}$  para 188:

A partir da regressão linear do gráfico da Figura 55

$$CC_{50} = -88,188 \left( \log_{10} \left( \frac{ng}{mL} \right) \right) - 387,62$$

$$CC_{50} = 3,82 \text{ ng/mL}$$

Determinação da concentração efetiva  $EC_{50}$  para 188, foi realizada a partir da regressão linear do gráfico da Figura 56

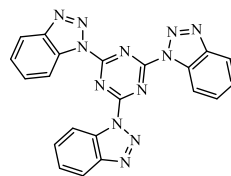
$$EC_{50} = 51,524 \left( \log_{10} \left( \frac{ng}{mL} \right) \right) - 115,44$$

$$EC_{50} = 3,20 \text{ ng/mL}$$

Índice de seletividade (IS):

$$IS = \frac{CC_{50}}{EC_{50}} = \frac{3,82}{3,20} = 1,19$$

## AB 2.. Cálculos para avaliação Antiviral de 189

**Citotoxicidade**

<b>ABS</b>	<b>ABS</b>	<b>ABS</b>	<b>Média</b>	<b>SD</b>	<b>Concentração mg/mL</b>	<b>Concentração ng/mL</b>	<b>log 10 (ng/mL)</b>	<b>%Viabilidade Celular</b>
<b>0,5490</b>	0,5250	0,3950	0,4897	0,0829	0,0320	32000,0000	4,5051	29,1686
<b>0,5400</b>	0,6100	0,6320	0,5940	0,0480	0,0160	16000,0000	4,2041	39,0160
<b>0,7780</b>	1,0590	0,9170	0,9180	0,1405	0,0080	8000,0000	3,9031	69,5965
<b>1,1490</b>	0,8860	1,0440	1,0263	0,1324	0,0040	4000,0000	3,6021	79,8215
<b>1,1140</b>	1,0750	0,9980	1,0623	0,0590	0,0020	2000,0000	3,3010	83,2193
<b>1,1280</b>	1,0220	1,0900	1,0800	0,0537	0,0010	1000,0000	3,0000	84,8867
<b>1,0820</b>	0,9020	1,0010	0,9950	0,0901	0,0005	500,0000	2,6990	76,8641
<b>0,8400</b>	0,6820	0,8400	0,7873	0,0912	0,0003	250,0000	2,3979	57,2636

**Atividade Antiviral**

<b>Controle Positivo Média</b>	<b>Poço 1</b>	<b>Poço 2</b>	<b>concentração mg/mL</b>	<b>concentração ng/mL</b>	<b>log10(ng/mL)</b>	<b>Inibição viral 1 (%)</b>	<b>Inibição viral 2 (%)</b>	<b>Inibição viral (%) Média</b>
19,0	17,0	16,0	0,5070	507000,0000	5,7050	10,5263	15,7895	13,1579
19,0	18,0	16,0	0,2535	253500,0000	5,4040	5,2632	15,7895	10,5263
19,0	15,0	18,0	0,1268	126750,0000	5,1029	21,0526	5,2632	13,1579
19,0	14,0	15,0	0,0634	63375,0000	4,8019	26,3158	21,0526	23,6842
19,0	13,0	17,0	0,0317	31687,5000	4,5009	31,5789	10,5263	21,0526

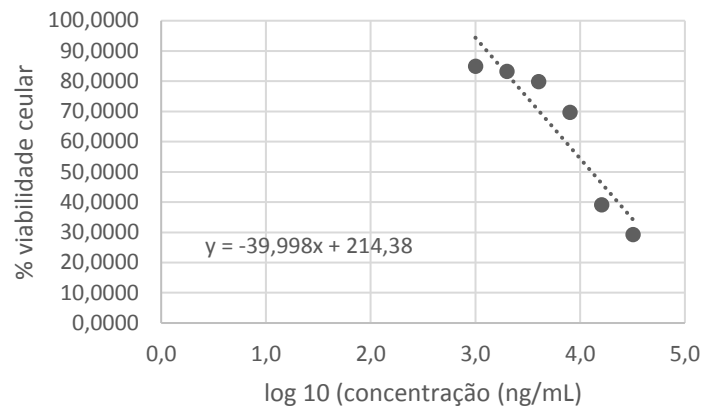


Figura 57. Regressão linear dos dados de citotoxicidade obtidos para 189

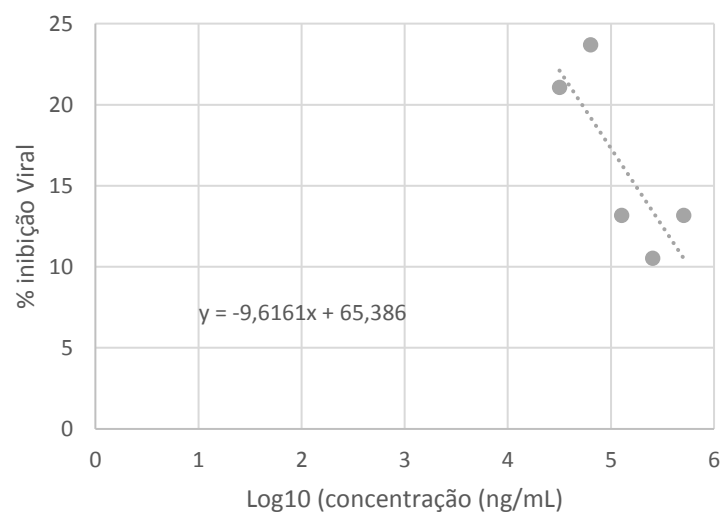


Figura 58. Regressão linear dos dados de inibição viral para 189

Concentração citotóxica  $CC_{50}$  para 189:

A partir da regressão linear do gráfico da Figura 57

$$CC_{50} = -39,998 \left( \log_{10} \left( \frac{ng}{mL} \right) \right) + 214,38$$

$$CC_{50} = 4,10 \text{ ng/mL}$$

Determinação da concentração efetiva  $EC_{50}$  para 189, foi realizada a partir da regressão linear do gráfico da Figura 58

$$EC_{50} = -9,6161 \left( \log_{10} \left( \frac{ng}{mL} \right) \right) + 65,386$$

$$EC_{50} = 1,60 \text{ ng/mL}$$

Índice de seletividade (IS):

$$IS = \frac{CC_{50}}{EC_{50}} = \frac{4,10}{1,60} = 2,56$$

Branços e Controles

<b>Branco</b>	<b>Controle 1</b>	<b>Controle 2</b>	<b>Media</b>	<b>SD</b>	<b>%Viabilidade Celular</b>
0,1800	1,0380	1,0820	1,0600	0,0311	82,9991
0,1690	1,4000	1,1980	1,2990	0,1428	105,5569
0,1860	1,1580	0,9760	1,0670	0,1287	83,6597
0,1910	0,7900	1,1170	0,9535	0,2312	72,9471
0,1610	1,0900	1,0540	1,0720	0,0255	84,1317
0,1820	1,1650	0,9890	1,0770	0,1245	84,6036
0,1820	0,7520	1,1850	0,9685	0,3062	74,3629
0,1940	0,9370	1,0210	0,9790	0,0594	75,3539
0,1806	1,0413	1,0778	1,0595		
Média	Média	Média	Média total controle		

Média Branco	0,1806
Média Controle	1,0595

## 7. REFERENCIAS

AL-ZAYDI, K. M. et al. Synthesis, characterization and evaluation of 1, 3, 5-triazine aminobenzoic acid derivatives for their antimicrobial activity. **Chemistry Central Journal**, v. 11, n. 1, p. 39, 2017.

ANDREEVA, T. A. et al. Formation of nitro-1, 3, 5-triazines upon the photolysis of azido-1, 3, 5-triazines in the presence of molecular oxygen. **Russian Chemical Bulletin**, v. 36, n. 5, p. 1109, 1987.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. **Purification of Laboratory Chemicals**. [s.l: s.n.].

ATKINS, P.; DE PAULA, J. Molecular Spectroscopy: Electronic Transitions. In: **Atkins' Physical Chemistry**. [s.l: s.n.]. p. 496–500.

ATKINSON, E. R. The Nitration of Melamine and of Triacetylmelamine1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 9, p. 4443–4444, 1951.

BANN, B.; MILLER, S. A. Melamine And Derivatives Of Melamine. **Chemical Reviews**, v. 58, n. 1, p. 131–172, 1 fev. 1958.

BARTHOLOMEW, D. 6.12 - 1,3,5-Triazines A2 - Katritzky, Alan R. In: REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. V. B. T.-C. H. C. I. I. (Eds.). . Oxford: Pergamon, 1996. p. 575–636.

BASEDIA, D. K.; DUBEY, B. K.; SHRIVASTAVA, B. A review on synthesis and biological activity of heterocyclic compounds bearing 1, 3, 5-triazine lead moiety. **Am. J. Pharm. Tech. Res**, v. 1, p. 174–193, 2011.

BEZAGU, M. et al. In situ targeted activation of an anticancer agent using ultrasound-triggered release of composite droplets. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 2–7, 2017.

BHUSHAN, R.; DIXIT, S. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic separation of diastereomers of (R,S)-mexiletine prepared by microwave irradiation with four new chiral derivatizing reagents based on trichloro-s-triazine having amino acids as chiral auxiliaries and . **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 49, p. 7669–7676, 3 dez. 2010.

BLOTNY, G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, n. 41, p. 9507–9522, 9 out. 2006.

BOENS, N. et al. 8-HaloBODIPYs and Their 8-(C, N, O, S) Substituted Analogues: Solvent Dependent UV–Vis Spectroscopy, Variable Temperature NMR, Crystal Structure Determination, and Quantum Chemical Calculations. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 9, p. 1576–1594, 2014.

BOGER, D. L. et al. Thermal cycloaddition of 1,3,5-triazine with enamines: regiospecific pyrimidine annulation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 47, n. 13, p. 2673–2675, 1 jun. 1982.

BOHLE, M. et al. **Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry Vol. E 9c, 4th Edition Supplement: Hetarenes III, Part 3**. [s.l: s.n.].

BORKOVEC, A. B.; DEMILO, A. B. Insect Chemosterilants. V. Derivatives of Melamine. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 457–461, 1 maio 1967.

BREDERECK, H. et al. Syntheses of s-Triazine and Substituted s-Triazines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 2, n. 11, p. 655–659, 1963.

CASCIOFERRO, S. et al. 1,3,5-Triazines: A promising scaffold for anticancer drugs development. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 523–549, 2017.

CASON, J. The Nitration of Melamine and of Triacetylmelamine<sup>1</sup>. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 3, p. 495–498, 1947.

CERUSO, M. et al. Sulfonamides incorporating fluorine and 1, 3, 5-triazine moieties are effective inhibitors of three  $\beta$ -class carbonic anhydrases from Mycobacterium tuberculosis. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 29, n. 5, p. 686–689, 2014.

CHEN, X. et al. Synthesis and biological evaluation of piperidine-substituted triazine derivatives as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, p. 60–66, 2012.

CHENG, L.-J.; BROWN, A. P. N.; CORDIER, C. J. Enantioselective propargylic [1, 3]-rearrangements: copper-catalyzed O-to-N migrations toward C–N bond formation. **Chemical science**, v. 8, n. 6, p. 4299–4305, 2017.

CHUPAKHIN, O. N. et al. Asymmetric induction in the reactions of azinones with C-nucleophiles. **Russian Chemical Bulletin**, v. 59, n. 5, p. 991–1001, 2010.

CUNHA, A. C. et al. Cloreto isocianúrico e cloreto cianúrico: aspectos gerais e aplicações em síntese orgânica. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, p. 520–527, 2006.



DAVIES, A. G.; SUTCLIFFE, R. Organic peroxides. Part 12. The preparation and properties of some triazinyl peroxides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 11, p. 1512–1519, 1981.

DE, D. et al. Structure–Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 25, p. 4918–4926, 1 dez. 1998.

DE REZENDE, L. C. D. et al. Synthesis, photophysical properties and solvatochromism of meso-substituted tetramethyl BODIPY dyes. **Journal of fluorescence**, v. 24, n. 1, p. 257–266, 2014.

DEBNATH, P.; MAJUMDAR, K. C. A novel straightforward synthesis of 2, 4, 6-triaryl-1, 3, 5-triazines via copper-catalyzed cyclization of N-benzylbenzamidines. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 51, p. 6976–6978, 2014.

DESAI, N. C.; MAKWANA, A. H.; RAJPARA, K. M. Synthesis and study of 1,3,5-triazine based thiazole derivatives as antimicrobial agents. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 20, Supple, p. S334–S341, set. 2016.

DI CARLO, G. et al. Charge Transfer Dynamics in  $\beta$ - And Meso-Substituted Dithienylethylene Porphyrins. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 121, n. 34, p. 18385–18400, 2017.

DOLZHENKO, A. Synthetic routes towards thiazolo [1, 3, 5] triazines. **Heterocycles**, v. 83, n. 4, 2011.

EGAN, T. J. Haemozoin (malaria pigment): a unique crystalline drug target. **TARGETS**, v. 2, n. 3, p. 115–124, 2003.

GALABOV, A. S. Virucidal agents in the eve of manorapid synergy®. **GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär**, v. 2, n. 1, 2007.

GEIST, M. F. et al. A Facile Route to Bis (pyridyl-1, 3, 5-triazine) Ligands with Fluorescing Properties. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 11, p. 2366–2373, 2015.

GOETTMANN, F. et al. Mesoporous graphitic carbon nitride as a versatile, metal-free catalyst for the cyclisation of functional nitriles and alkynes. **New Journal of chemistry**, v. 31, n. 8, p. 1455–1460, 2007.

GOODMAN, M. et al. **Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry Vol. E 22c, Supplement: Synthesis of Peptides and Peptidomimetics**. [s.l.] Georg Thieme Verlag, 2004.

GRIMMETT, M. R.; KEENE, B. R. T. Reactions of Annular Nitrogens of Azines with Electrophiles. In: KATRITZKY, A. R. B. T.-A. IN H. C. (Ed.). . [s.l.] Academic Press, 1988. v. 43p. 127–171.

GRUNDMANN, C. Syntheses with s-Triazine. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 2, n. 6, p. 309–323, 1963.

HERRERA, A. et al. One-pot synthesis of 1,3,5-triazine derivatives via controlled cross-cyclotrimerization of nitriles: A mechanism approach. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 15, p. 7012–7024, 2014.

HILMARSSON, H. et al. Virucidal activities of Penzyme against Herpes Simplex veiru type 1. **COST 928 Final workshop**, p. 1, 2010.

HU, Z.; KERTON, F. M. Simple copper/TEMPO catalyzed aerobic dehydrogenation of benzylic amines and anilines. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 10, n. 8, p. 1618–1624, 2012.

JOHN, H. P. The UV–visible absorption and fluorescence of some substituted 1, 8-naphthalimides and naphthalic anhydrides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 5, p. 837–842, 1990.

KAILA, J. C. et al. A convenient one-pot synthesis of trisubstituted 1,3,5-triazines through intermediary amidinothioureas. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 11, p. 1486–1489, 2010.

KALAANY, N. Y.; SABATINI, D. M. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. **Nature**, v. 458, p. 725, 11 mar. 2009.

KERRU, N. et al. Recent advances (2015–2016) in anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 179–212, 2017.

KHILJI, M. Y.; KHAN, M. Z.; QAYYUM, A. Organic materials for electronic and opto-electronic devices. In: **Advanced Materials-99**. [s.l.: s.n.].

KIM, C.; CHANG, Y.; KIM, J. S. Dendritic Hyperbranched Polyethylenes with the 1,3,5-s-Triazine Moiety. **Macromolecules**, v. 29, n. 19, p. 6353–6355, 1 jan. 1996.

LEEVEERS, S. J.; VANHAESEBROECK, B.; WATERFIELD, M. D. Signalling through phosphoinositide 3-kinases: the lipids take centre stage. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 11, n. 2, p. 219–225, 1999.

LI, J. An Ab Initio Theoretical Study of 2, 4, 6-Trinitro-1, 3, 5-Triazine, 3, 6-Dinitro-1, 2, 4, 5-Tetrazine, and 2, 5, 8-Trinitro-Tri-s-Triazine. **Propellants, Explosives, Pyrotechnics: An International Journal Dealing with Scientific and Technological Aspects of Energetic Materials**, v. 33, n. 6, p. 443–447, 2008.

LI, N. et al. Domino [3+ 2+ 1] heterocyclization of isothiocyanates with aryl amidines leading to polysubstituted 1, 3, 5-triazine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 13, p. 1743–1746, 2013.

LIAO, J. et al. Novel BODIPY dyes with electron donor variety for dye-sensitized solar cells. **RSC Advances**, v. 7, n. 54, p. 33975–33985, 2017.

LITTLER, B. J. et al. Refined synthesis of 5-substituted dipyrromethanes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 4, p. 1391–1396, 1999.

LOZANO, V. et al. Targeting HIV Entry through Interaction with Envelope Glycoprotein 120 (gp120): Synthesis and Antiviral Evaluation of 1,3,5-Triazines with Aromatic Amino Acids. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 15, p. 5335–5348, 11 ago. 2011.

LU, J. et al. Synthesis and photophysical properties of tripod BODIPY dyes bearing mono-phenolic derivatives. **Tetrahedron**, v. 71, n. 8, p. 1304–1310, 2015.

MAKOWSKI, S. J. et al. Investigation of the Hydrolysis Stability of Triazine Tricarboxylate in the Presence of Transition Metal (II) Ions and Synthesis and Crystal Structure of the Alkaline Earth Triazine Tricarboxylates M<sub>3</sub> [C<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (CO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>] · 12H<sub>2</sub>O (M= Sr, Ba). **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 638, n. 2, p. 345–351, 2012.

MANOHAR, S.; KHAN, S. I.; RAWAT, D. S. Synthesis, antimalarial activity and cytotoxicity of 4-aminoquinoline–triazine conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 1, p. 322–325, 2010.

MARESCA, A. et al. Inhibition of the  $\beta$ -class carbonic anhydrases from Mycobacterium tuberculosis with carboxylic acids. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 28, n. 2, p. 392–396, 2013.

MODEST, E. J. Chemical and Biological Studies on 1, 2-Dihydro-s-triazines. II. Three-Component Synthesis1. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 21, n. 1, p. 1–13, 1956.

MOLINA, P.; ALAJARÍN, M.; LÓPEZ-LEONARDO, C. A New Synthesis of 6-Arylamino-2-heteroarylimino-1,2-dihydro-1,3,5-triazines from 2,4-Bis(Heteroarylimino)-1,3-diazetidines and Amidines. **Synthesis**, v. 1988, n. 02, p. 150–152, 1988.

MORGAN, E. . Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5th edn. **Endeavour**, v. 14, n. 3, p. 148, 1990.

MORITA, T.; OKAMOTO, Y.; SAKURAI, H. Dealkylation reaction of acetals, phosphonate, and phosphate esters with chlorotrimethylsilane/metal halide reagent in acetonitrile, and its application to the synthesis of phosphonic acids and vinyl phosphates. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 54, n. 1, p. 267–273, 1981.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1, p. 55–63, 1983.

MOUSSA, G. E. M. et al. SOME REACTIONS ON 4-ARYL-2-SUBSTITUTED AMINO-1, 6-DIHYDRO-6-THIOXO-1, 3, 5-TRIAZINES. **JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY OF PAKISTAN**, v. 11, n. 3, p. 194–199, 1989.

MÜHLBAUER, E. et al. Functionalized PCN-6 metal-organic frameworks. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 216, p. 51–55, 2015.

NAMBO, M. et al. The Concise Synthesis of Unsymmetric Triarylacetonitriles via Pd-Catalyzed Sequential Arylation: A New Synthetic Approach to Tri- and Tetraarylmethanes. **Organic Letters**, v. 17, n. 1, p. 50–53, 2 jan. 2015.

NAMBU, Y.; ENDO, T. Synthesis of novel aromatic isocyanurates by the fluoride-catalyzed selective trimerization of isocyanates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 7, p. 1932–1934, 1 mar. 1993.

NASEER, M. M. et al. SUZUKI-MIYaura CROSS-COUPling REACTION OF DICHLORO-HETEROAROMATICS: SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED DINUCLEOPHILIC FRAGMENTS. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 59, n. 4, p. 2717–2720, 2014.

NEUNHOEFFER, H. 6.11 - 1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives. In: KATRITZKY, A. R.; REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. V. B. T.-C. H. C. I. I. (Eds.). . Oxford: Pergamon, 1996. p. 507–573.

NORTH, J.; NEYNDORFF, H.; LEVY, J. G. New trends in photobiology: Photosensitizers as virucidal agents. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 17, n. 2, p. 99–108, 1993.

OCAZIONEZ, R. E. et al. Virucidal activity of Colombian Lippia essential oils on dengue virus replication in vitro. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 3, p. 304–309, 2010.

OFFICE, C. P. **The Canadian Patent Office Record and Register of Copyrights and Trade Marks**. [s.l.] Patent Office, 1953.

OKAJIMA, N.; OKADA, Y. Synthesis and reaction of 2-imino-1, 3-thiazetidines and 2-imino-1, 3-dithietanes. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 28, n. 1, p. 177–185, 1991.

OTHMAN, M. B. H. et al. Synthesis and thermo-chemical stability properties of 4,4',4''-((1,3,5-triazine-2,4,6-triyl)tris(oxy))trianiline/4,4'-(4,4'-Isopropylidene-diphenoxy)bis(phthalic anhydride) hyperbranched polyimide. **Journal of King Saud University - Science**, v. 30, n. 3, p. 337–351, 2018.

PADALKAR, V. S.; PATIL, V. S.; SEKAR, N. Synthesis and photo-physical properties of fluorescent 1, 3, 5-triazine styryl derivatives. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 1, p. 77, 2011.

PANDEY, A. V et al. Mechanism of malarial haem detoxification inhibition by chloroquine. **Biochemical Journal**, v. 355, n. 2, p. 333–338, 2001.

PATEL, H. et al. Recent updates on third generation EGFR inhibitors and emergence of fourth generation EGFR inhibitors to combat C797S resistance. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 32–47, 2017.

PATIL, R. D.; ADIMURTHY, S. Copper-catalyzed aerobic oxidation of amines to imines under neat conditions with low catalyst loading. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 353, n. 10, p. 1695–1700, 2011.

PENG, Y.; SONG, G. Microwave-assisted clean synthesis of 6-aryl-2, 4-diamino-1, 3, 5-triazines in [bmim][PF<sub>6</sub>]. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 27, p. 5313–5316, 2004.

REICHARDT, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 8, p. 2319–2358, 1994.

RESCH-GENGER, U.; DEROSE, P. C. Fluorescence standards: classification, terminology, and recommendations on their selection, use, and production (IUPAC Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 82, n. 12, p. 2315–2335, 2010.

RIDLEY, R. G. et al. 4-aminoquinoline analogs of chloroquine with shortened side chains retain activity against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 40, n. 8, p. 1846–1854, 1996.

ROTHBERG, I. et al. Tetracyclo[5.2.1.0<sub>2,6</sub>.0<sub>4,8</sub>]decane ring system. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 7, p. 870–873, 1 abr. 1974.

SAKAKIBARA, N. et al. Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-substituted 3-(3, 5-dimethylbenzyl) triazine derivatives. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v. 24, n. 2, p. 62–71, 2015.

SANDERS, M. E.; AMES, M. M. Synthesis of N-hydroxymethylpentamethylmelamine (ring 14C), a cytotoxic-alkylating metabolite of hexamethylmelamine. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 21, n. 10, p. 893–898, 1984.

SCHECTER, A. et al. Bisphenol A (BPA) in U.S. Food. **Environmental Science & Technology**, v. 44, n. 24, p. 9425–9430, 15 dez. 2010.

SCHROEDER, H.; GRUNDMANN, C. Triazines. XIV. The Extension of the Pinner Synthesis of Monohydroxy-s-triazines to the Aliphatic Series. 2, 4-Dimethyl-s-triazine-1,3. **Journal of the American Chemical Society**, v. 78, n. 11, p. 2447–2451, 1956.

SCHULZ, H. et al. Selective mono, bis, and trisiminoformylation of 2, 4, 6-trialkyl-1, 3, 5-triazines-unusual enol acylenamine tautomerism of hydroxyalkenyl-1, 3, 5-triazines. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 29, n. 5, p. 1125–1132, 1992.

SEDOVA, V. F.; KRIVOPALOV, V. P.; MAMAIEV, V. P. Synthesis of nitro-, nitroso-, and azoxy-1, 3, 5-triazines by the oxidation of 2-hydroxyamino-4, 6-bis(dimethylamino)-1, 3, 5-triazine. **Russian Chemical Bulletin**, v. 36, n. 6, p. 1327–1328, 1987.

SINGLA, P.; LUXAMI, V.; PAUL, K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 39–57, 2015.

SINGLA, P.; LUXAMI, V.; PAUL, K. Synthesis, in vitro antitumor activity, dihydrofolate reductase inhibition, DNA intercalation and structure–activity relationship studies of 1,3,5-triazine analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 2, p. 518–523, 2016.

STEFFENSEN, M. B. et al. Dendrimers based on [1, 3, 5]-triazines. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 3411–3433, 2006.

STOCKS, P. A. et al. Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity Against Chloroquine Resistant K1 Plasmodium falciparum. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 23, p. 4975–4983, 1 nov. 2002.

SUMERA, F. et al. Un equivalent synthétique de la triformyl s-triazine. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 24, n. 3, p. 793–795, 1987.

SUN, T. **A Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines** (Z. Z. and L. Du, Ed.) **Medicinal ChemistryOMICS International**, , 2015. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/a-systematic-review-on-antitumor-agents-with-1-3-5triazines-2161-0444-1000255.php?aid=43870>>

SUNDURU, N. et al. Discovery of new 1,3,5-triazine scaffolds with potent activity against Mycobacterium tuberculosis H37Rv. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 8, p. 3335–3345, 2010.

SVETLIK, J. A NOVEL SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED QUINAZOLIN-4 (3H)-ONES. **Chemischer Informationsdienst**, v. 12, n. 52, p. no-no, 1981.

SWAVEY, S. et al. Tuning the photophysical properties of BODIPY dyes through extended aromatic pyrroles. **RSC Advances**, v. 7, n. 1, p. 173–179, 2017.

TOMMILA, E.; MURTO, M.-L. The influence of the solvent on reaction velocity. XXIII. The alkaline hydrolysis of ethyl acetate in dimethyl sulphoxide–water mixtures. **Acta Chem Scand**, v. 17, n. 7, p. 1947–1956, 1963.

TROST, B. M. **Reduction: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 1992.

TSUGE, O. et al. A NOVEL RING-OPENING REACTION OF AZIRIDINE INDUCED BY THE FORMATION OF A NITROGEN-SUBSTITUTED CARBANION OF NONSTABILIZED TYPE. **Chemischer Informationsdienst**, v. 16, n. 7, p. no-no, 1985.

V PATEL, R.; KEUM, Y.-S.; WON PARK, S. Medicinal chemistry discoveries among 1, 3, 5-Triazines: Recent advances (2000-2013) as antimicrobial, anti-TB, anti-HIV and antimalarials. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 14, n. 9, p. 768–789, 2014.

VAN DER PLAS, H. C. Ring degenerate transformations of azines. **Tetrahedron**, v. 41, n. 2, p. 237–281, 1985.

VAN DER PLAS, H. C. **Degenerate ring transformations in heterocyclic systems**. Journal of Heterocyclic Chemistry. **Anais...**2000

VAN DER PLAS, H. C. B. T.-A. IN H. C. (ED.). Chapter II SN(ANRORC) Reactions in Azines, Containing an “Outside” Leaving Group. In: [s.l.] Academic Press, 1999. v. 74p. 9–86.

VENKATESAN, A. M. et al. PKI-179: an orally efficacious dual phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 20, n. 19, p. 5869–5873, 2010.

XU, F. et al. Cyclotrimerization of Nitriles Catalyzed by SmI<sub>2</sub>/Amines: Synthesis of 2, 4, 6-Trisubstituted-S-Triazines. **Synthetic Communications**, v. 30, n. 6, p. 1017–1022, 2000.

YANG, K. et al. Reaction of Aldehydes/Ketones with Electron-Deficient 1, 3, 5-Triazines Leading to Functionalized Pyrimidines as Diels–Alder/Retro-Diels–Alder Reaction Products: Reaction Development and Mechanistic Studies. **The Journal of organic chemistry**, v. 82, n. 5, p. 2336–2344, 2017.

YANG, L.; HUA, R. Cycloaddition of 1, 4-diaryl-1, 3-butadiynes with nitriles: An atom-economic one-pot approach to benzo [f] quinazolines. **Chemistry Letters**, v. 42, n. 7, p. 769–771, 2013.

YANG, X. et al. Red fluorescent monobenzo-BODIPY dyes: Solvent effects on spectra and efficient fluorescence quenching by quinones and phenols. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 297, p. 39–44, 2015.

ZANDI, K. et al. Flavone enhances dengue virus type 2 (NGC strain) infectivity and replication in Vero cells. **Molecules**, v. 17, 2012.



ZHAO, N. et al. Enhanced Hypsochromic Shifts, Quantum Yield, and  $\pi$ - $\pi$  Interactions in a meso, $\beta$ -Heteroaryl-Fused BODIPY. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 7, p. 3880–3885, 7 abr. 2017.

ZHENG, W. et al. Theoretical study of tri-s-triazine and some of its derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 28, n. 2, p. 275–283, 2004.

ZHOU, W. et al. Multiple BODIPY derivatives with 1, 3, 5-triazine as core: balance between fluorescence and numbers of BODIPY units. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 15, n. 11, p. 2559–2566, 2018.

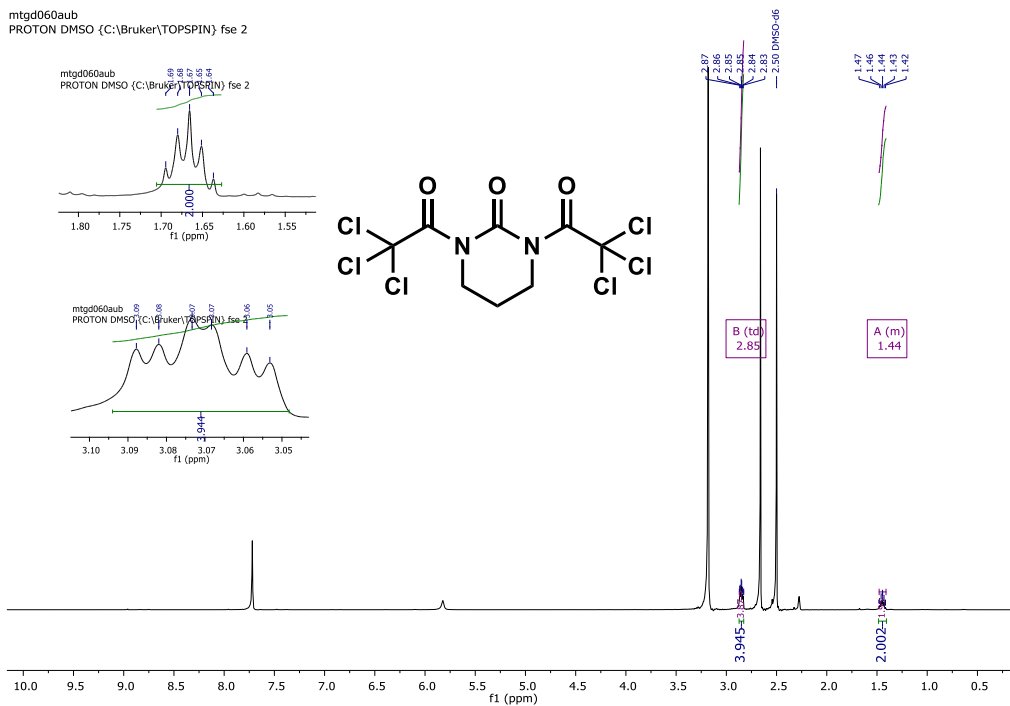
# APÊNDICE

# **Capítulo 1**

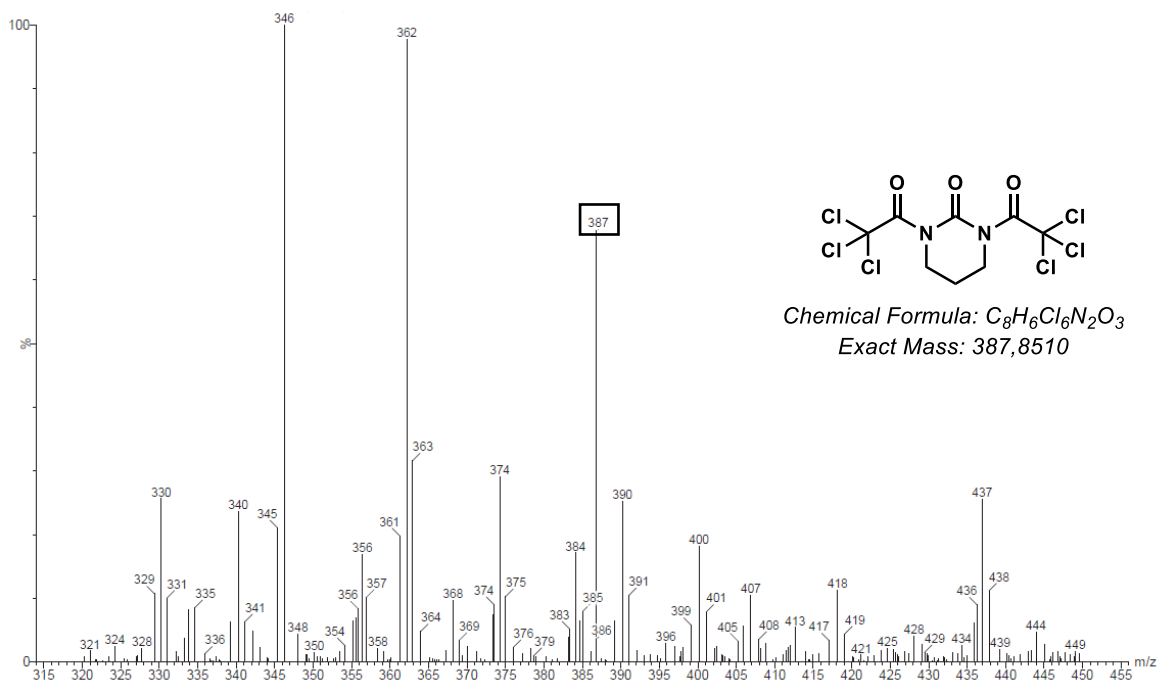
---

## Apêndice, capítulo 1

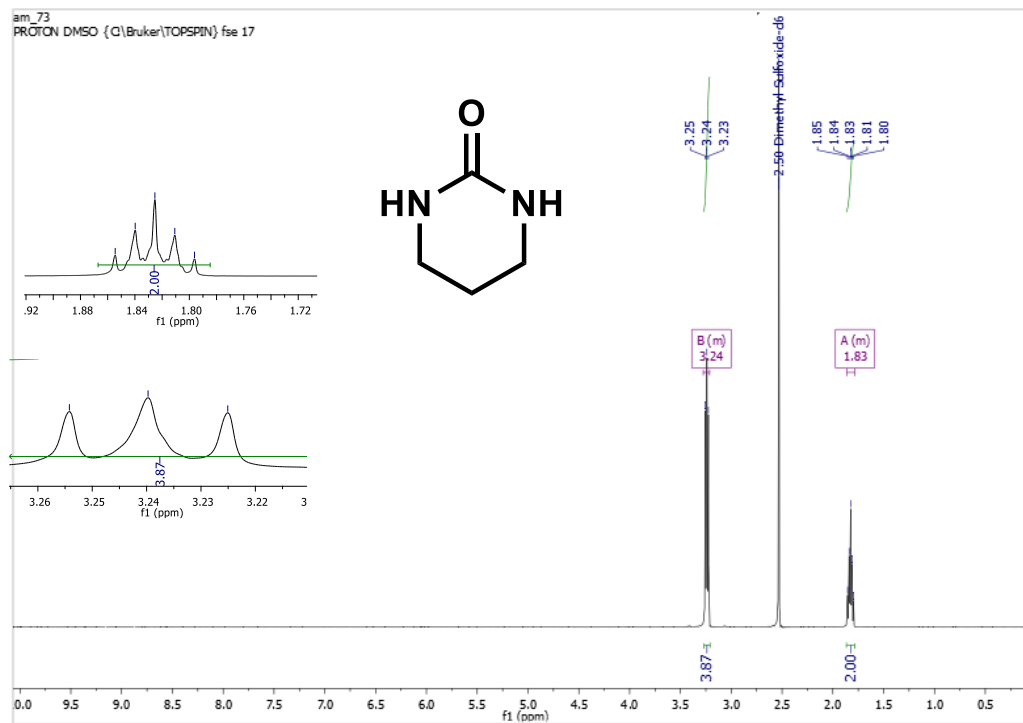
### Apêndice 1. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) em DMSO- $d_6$ do composto **121**



### Apêndice 2. Espectro de massas LRMS (ESI) do composto **121**

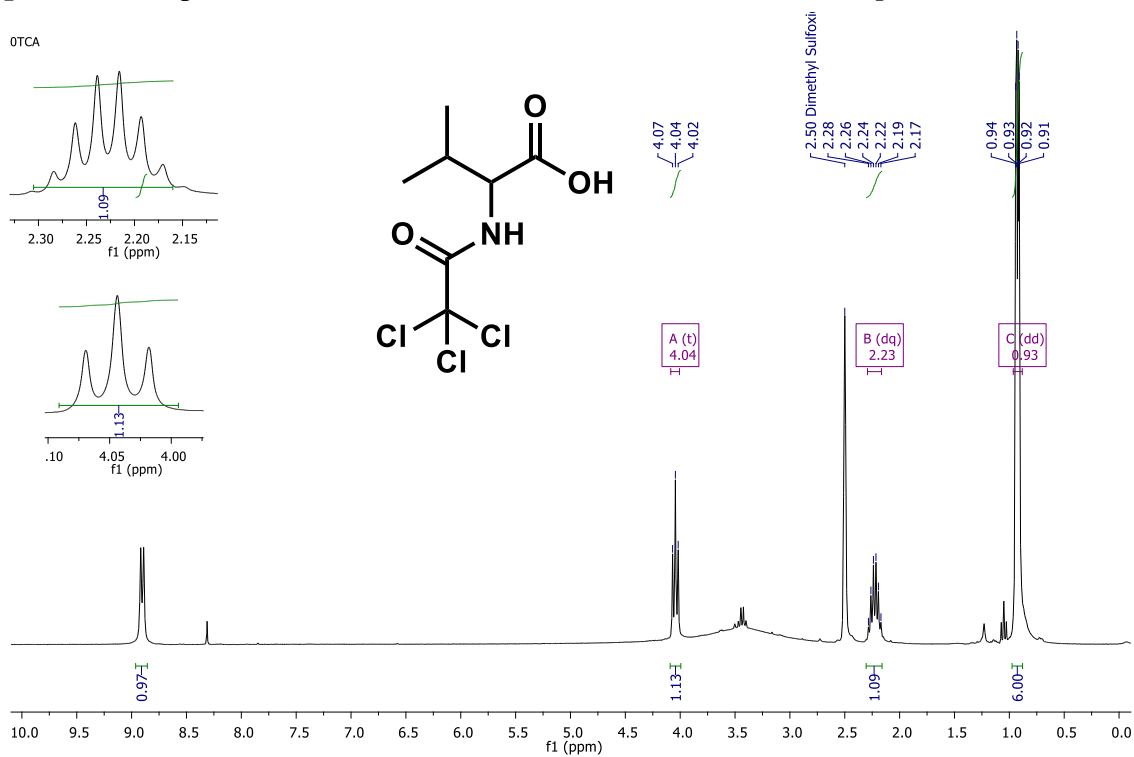


Apêndice 3. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em DMSO- $d_6$  do composto **101**

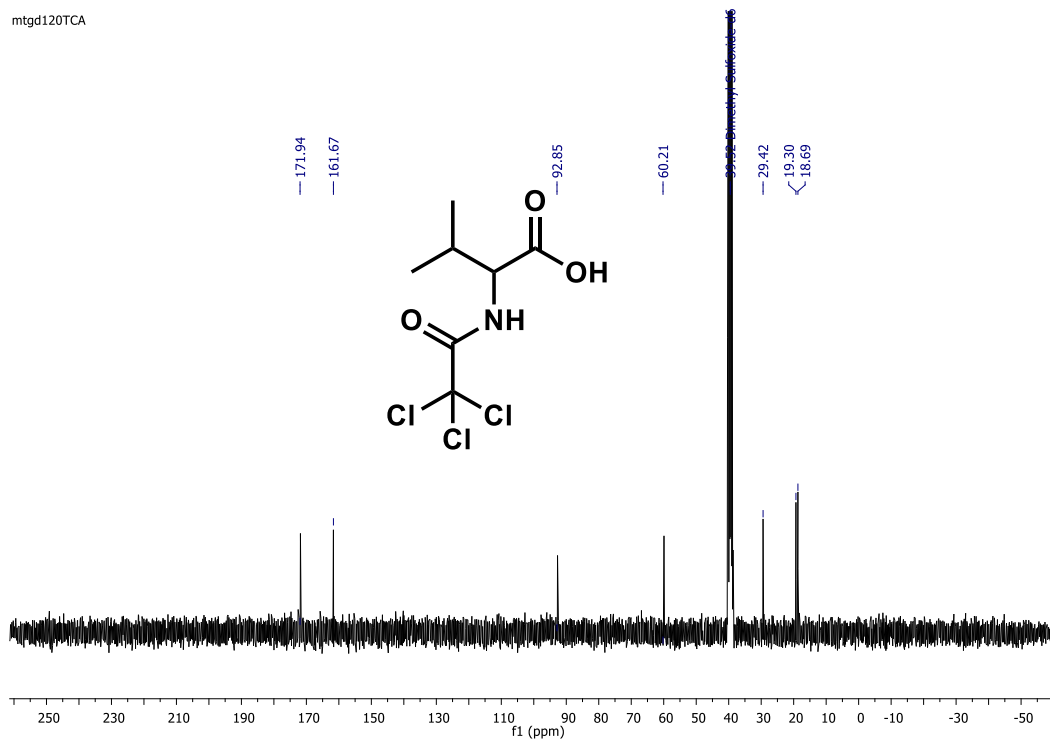


Apêndice, capítulo 1

Apêndice 4. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{DMSO-d}_6$  do composto **123**

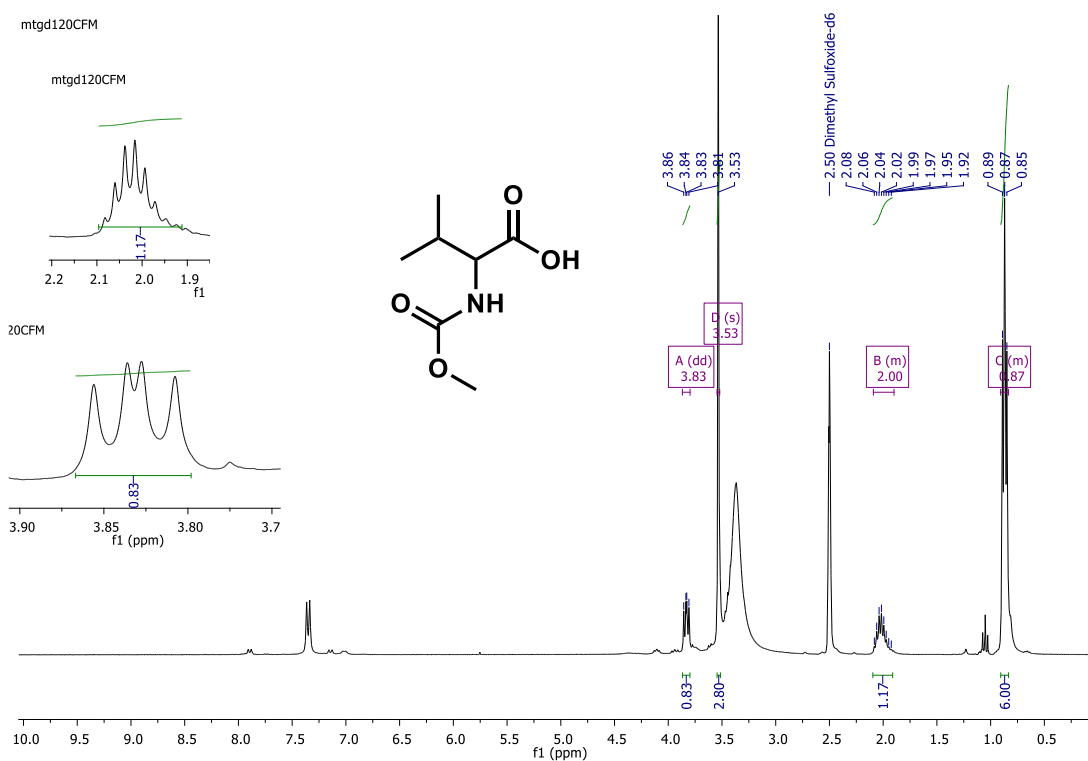


Apêndice 5. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz) em  $\text{DMSO-d}_6$  do composto **123**

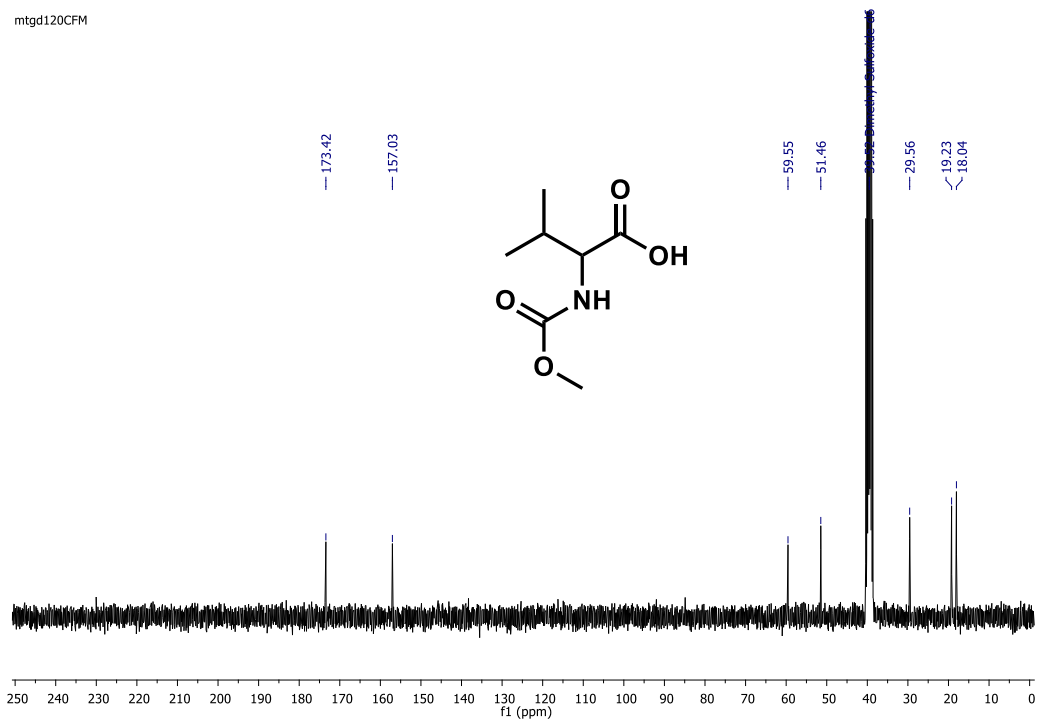


## Apêndice, capítulo 1

### Apêndice 6. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) em $\text{DMSO-d}_6$ do composto **124**

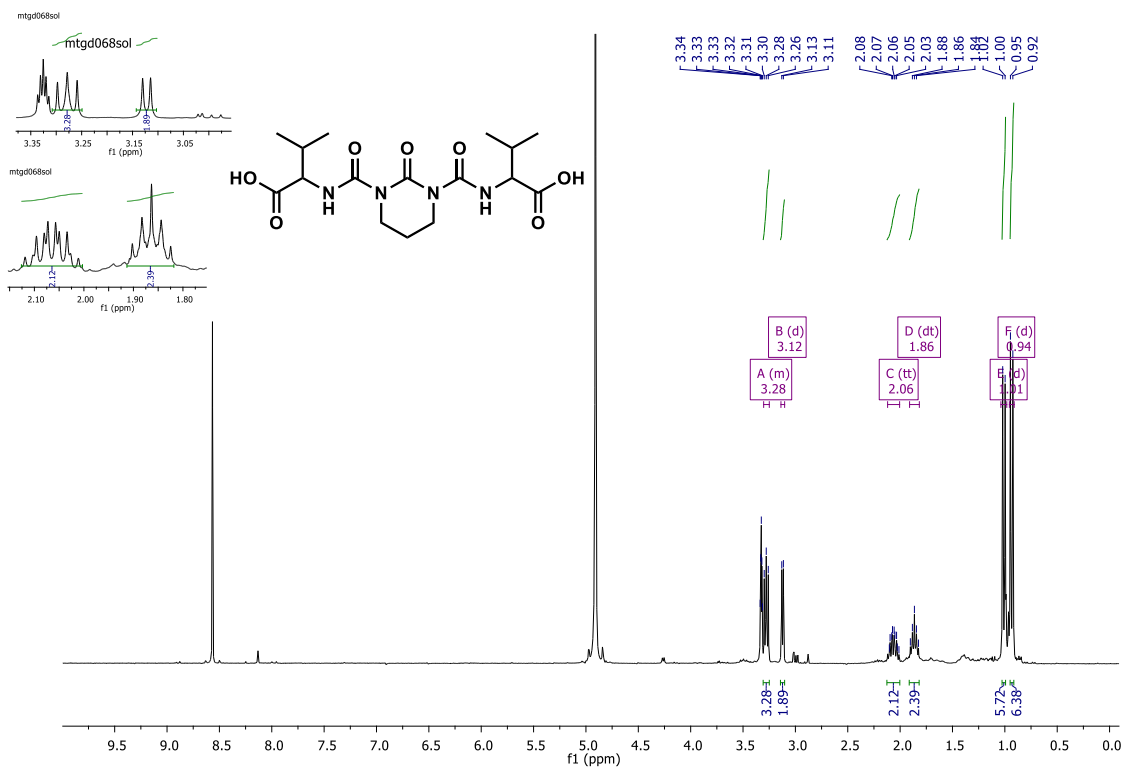


### Apêndice 7. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (400MHz) em $\text{DMSO-d}_6$ do composto **124**

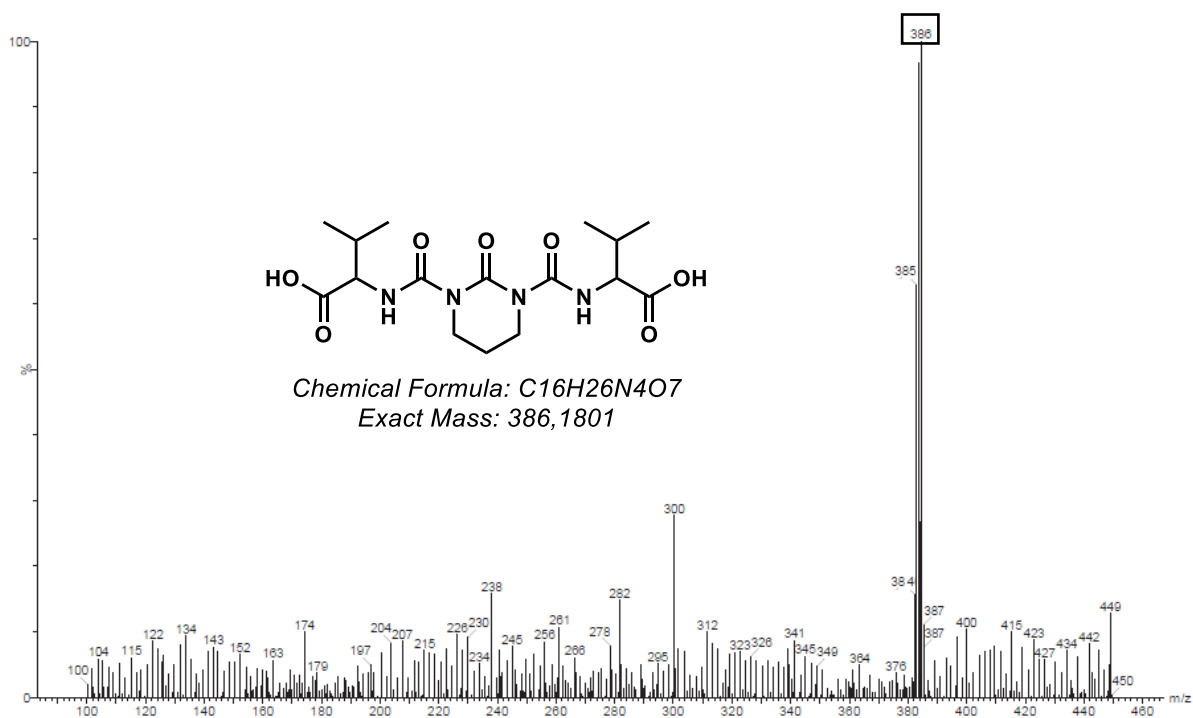


Apêndice, capítulo 1

Apêndice 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{DMSO-d}_6$  do composto **95a**

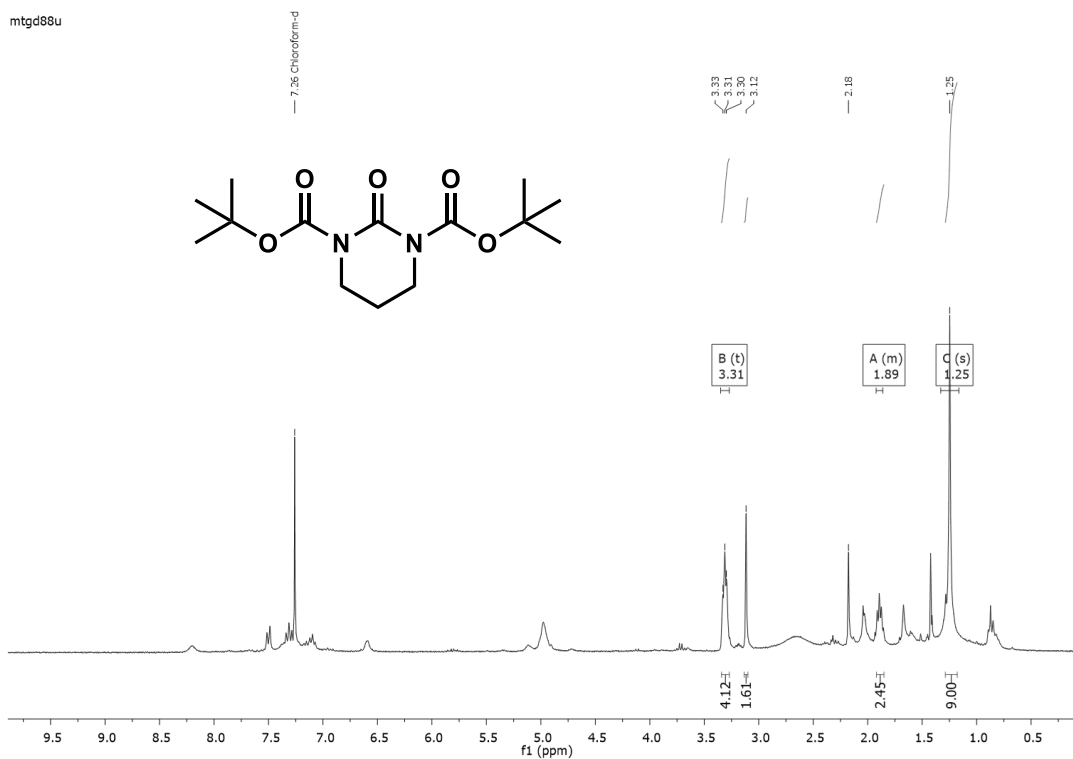


Apêndice 9. Espectro de massas LRMS (EI) do composto **95a**

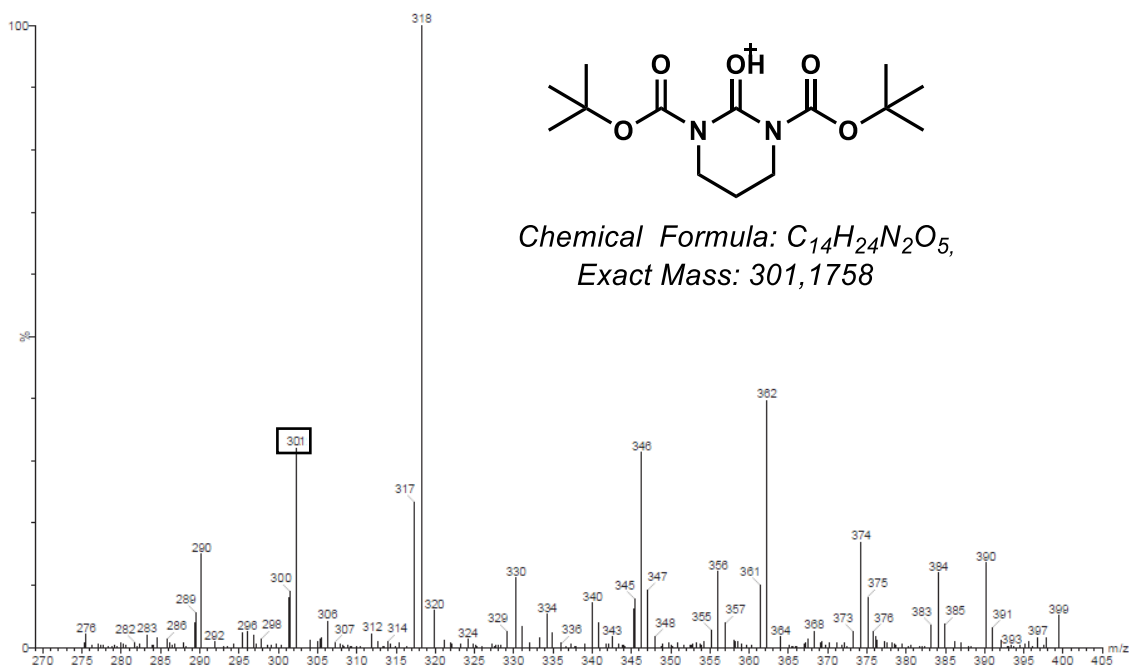




**Apêndice 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **126**

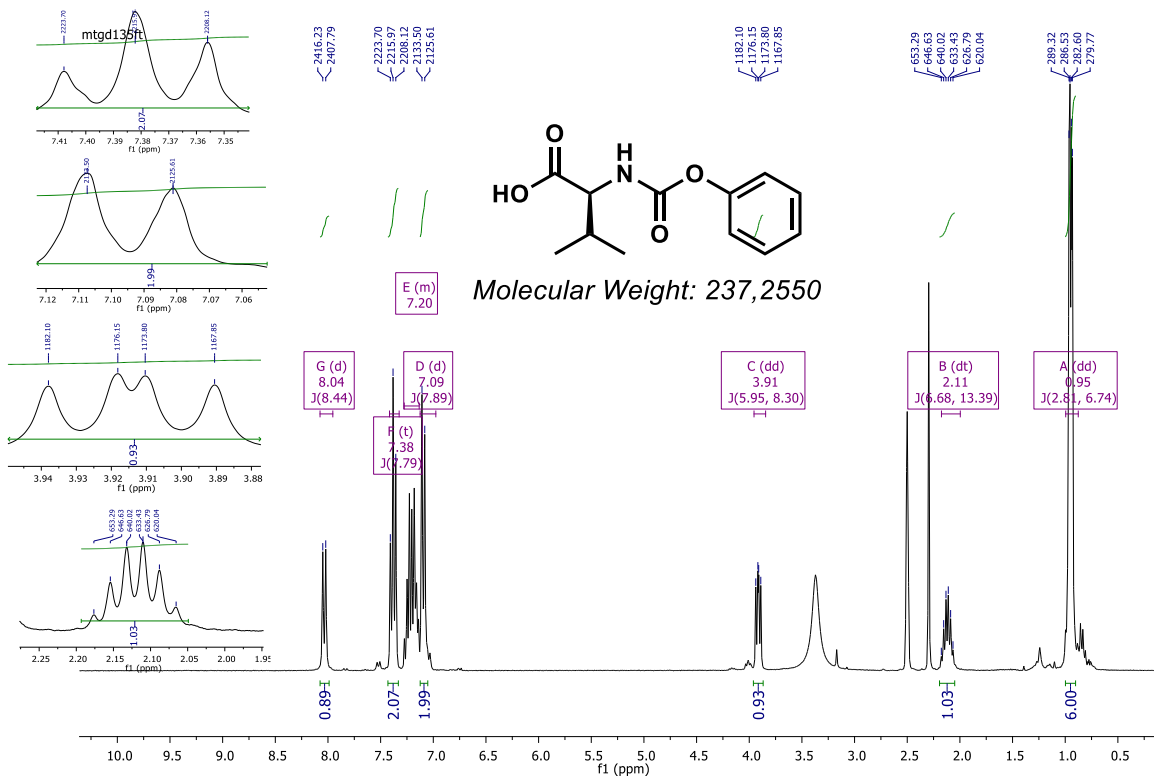


**Apêndice 11.** Espectro de massas LRMS (ESI) do composto **126**



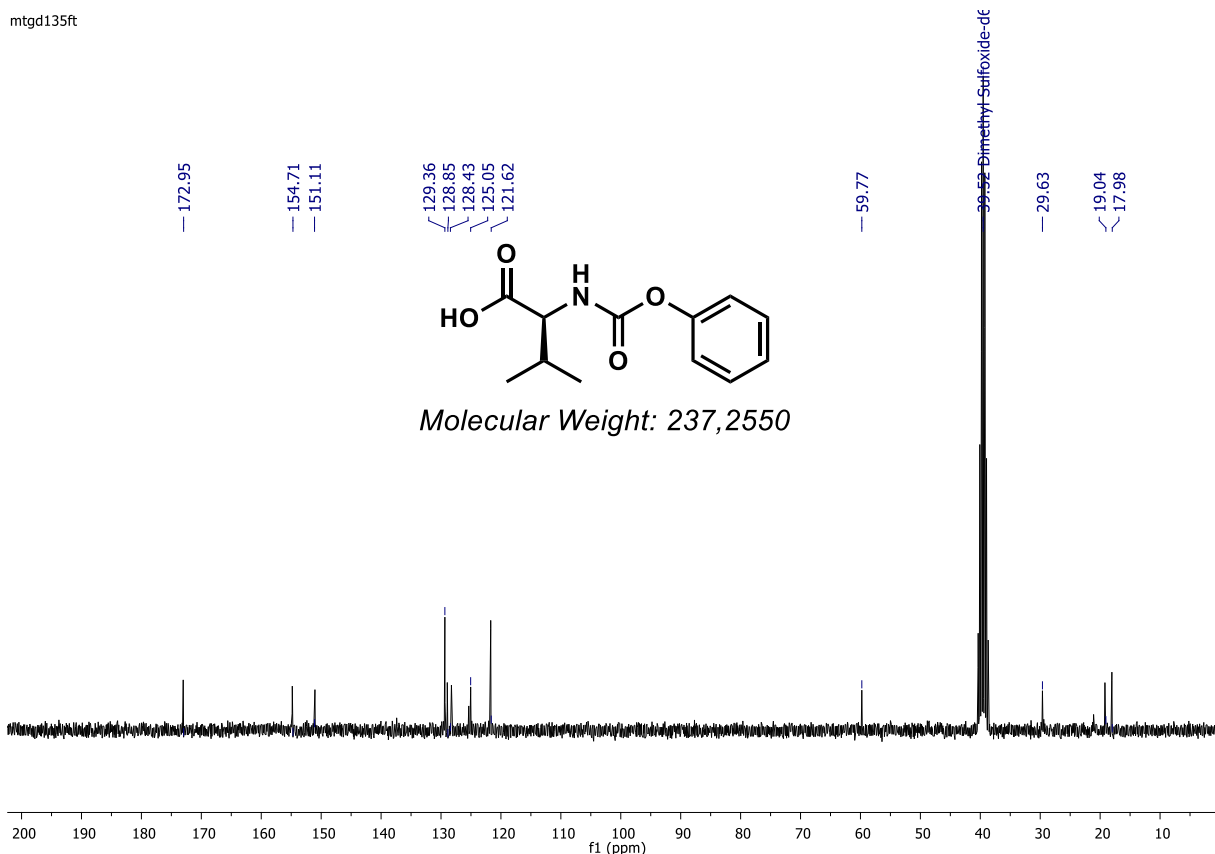
Apêndice, capítulo 1

Apêndice 12. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em DMSO- $d_6$  do composto 75

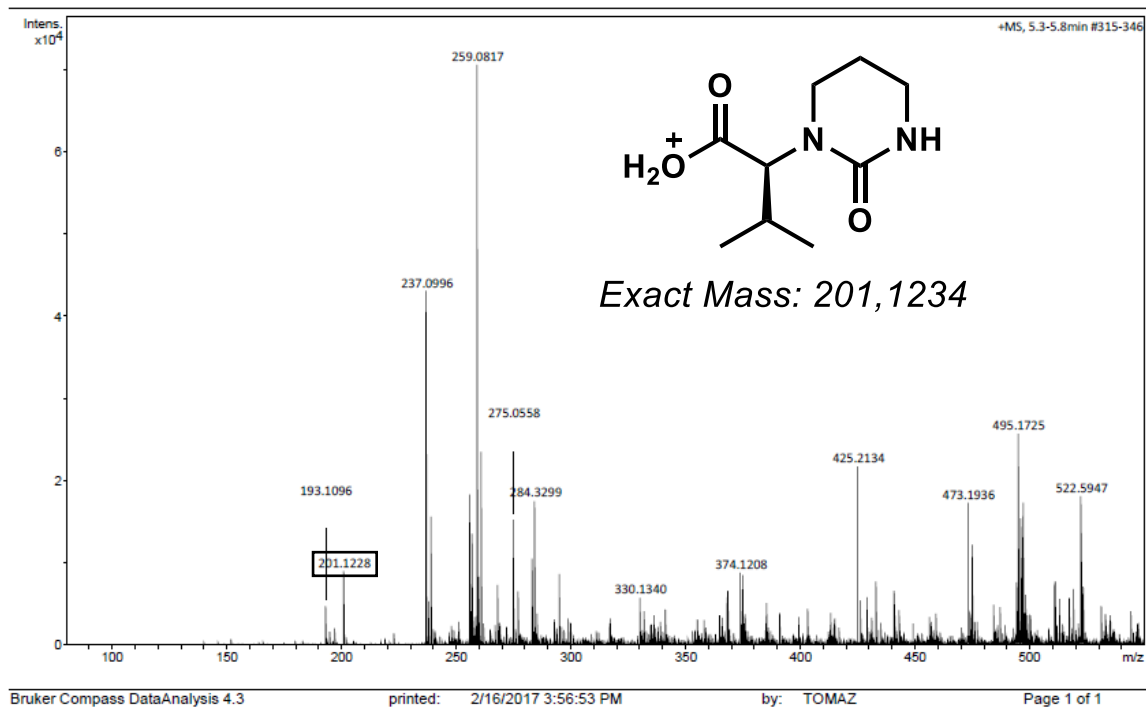


Apêndice 13. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) em DMSO- $d_6$  do composto 75

mtgd135ft

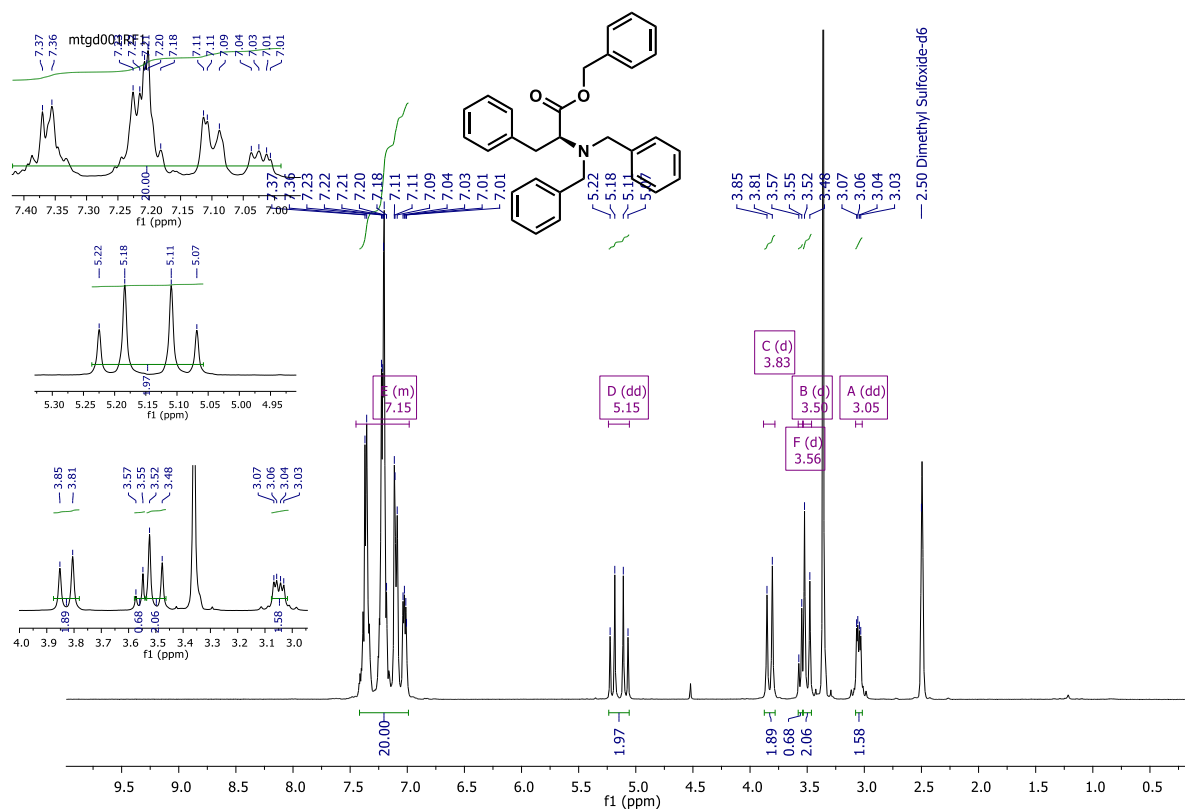


Apêndice 14. Espectro massas HRMS (ESI) do composto 76

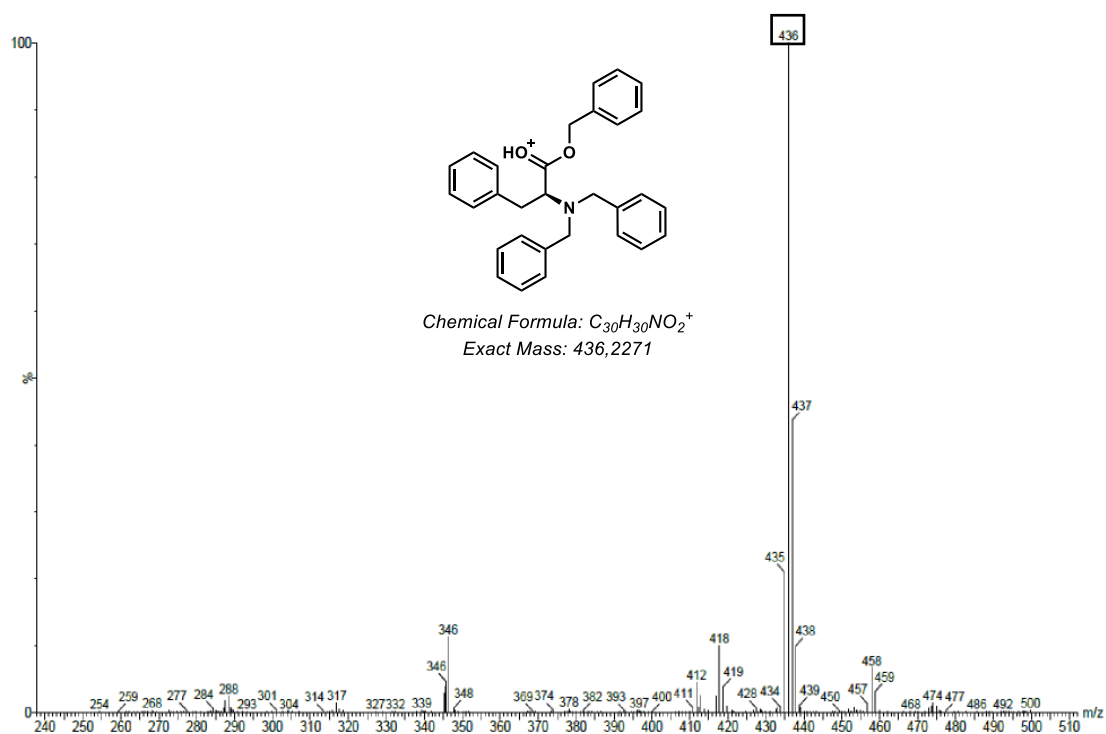


Apêndice, capítulo 1

Apêndice 15. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em DMSO- $\text{d}_6$  do composto **104**

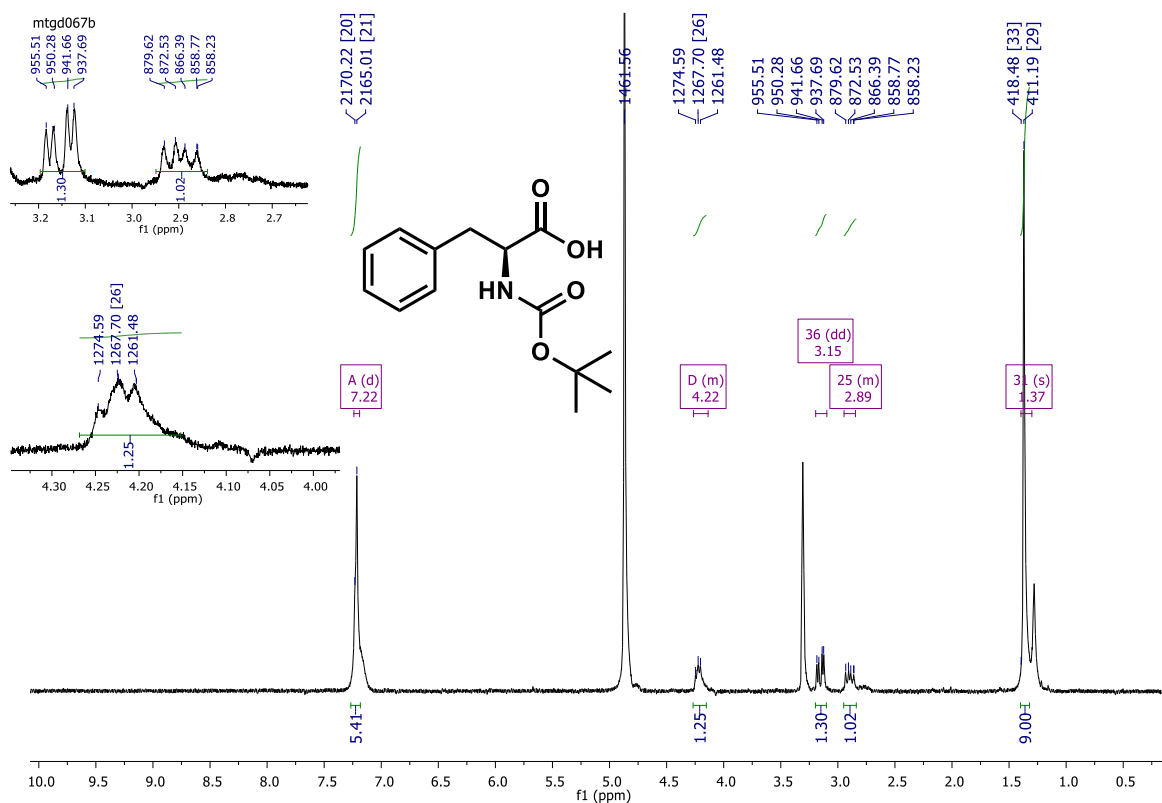


Apêndice 16. Espectro de RMN de massas LS/MS (ESI) do composto **104**

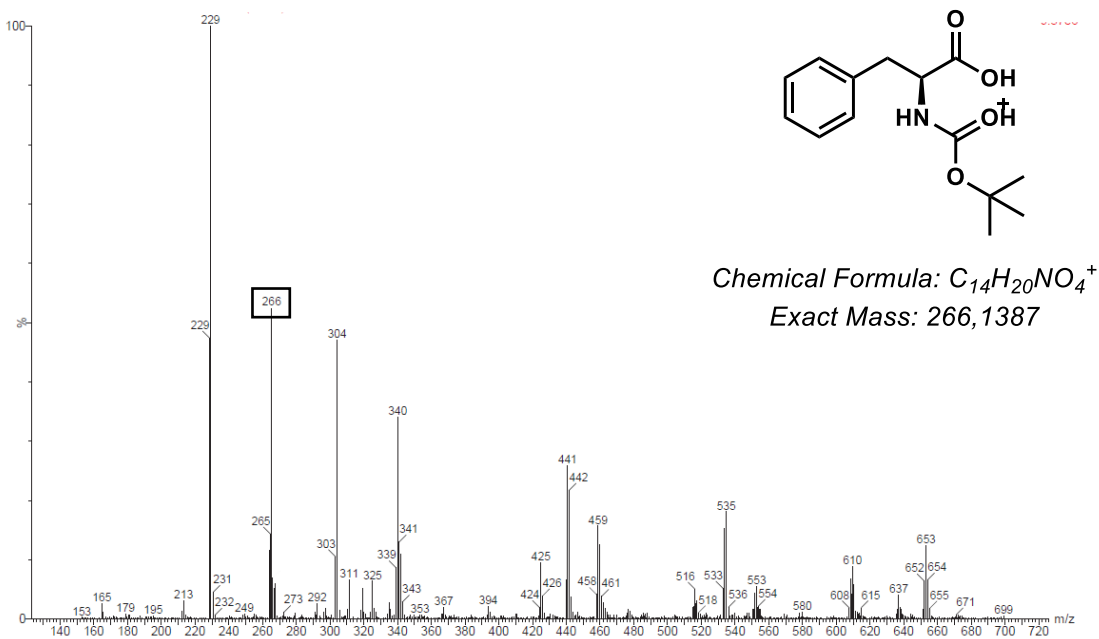


Apêndice, capítulo 1

Apêndice 17. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em DMSO- $d_6$  do composto **108**

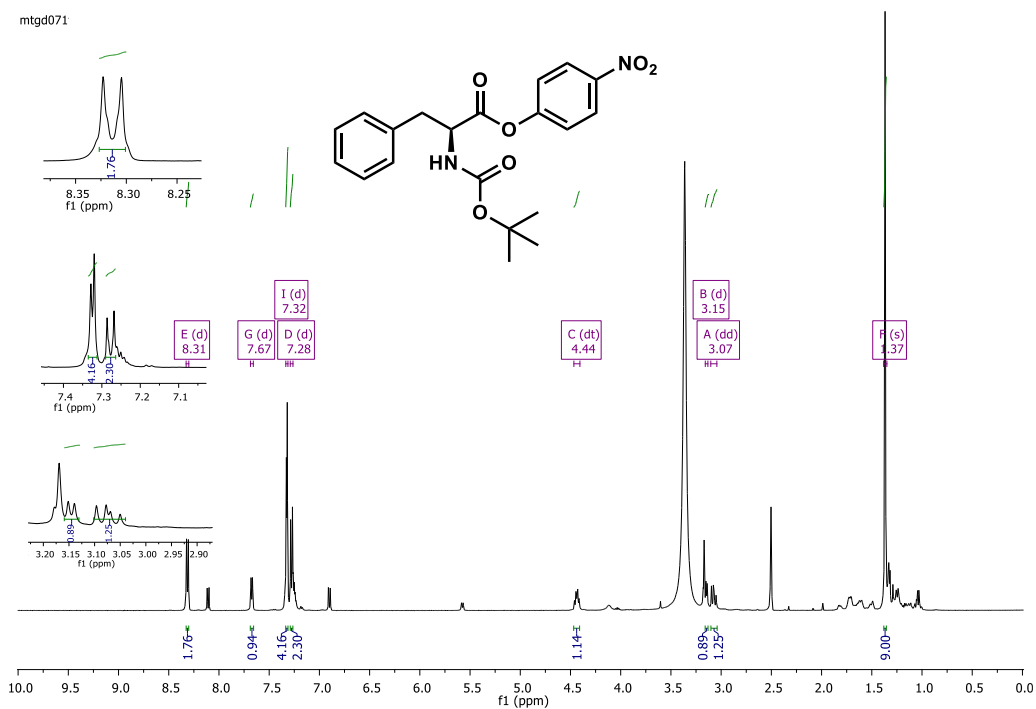


Apêndice 18. Espectro de massas LS/MS (ESI) do composto **108**

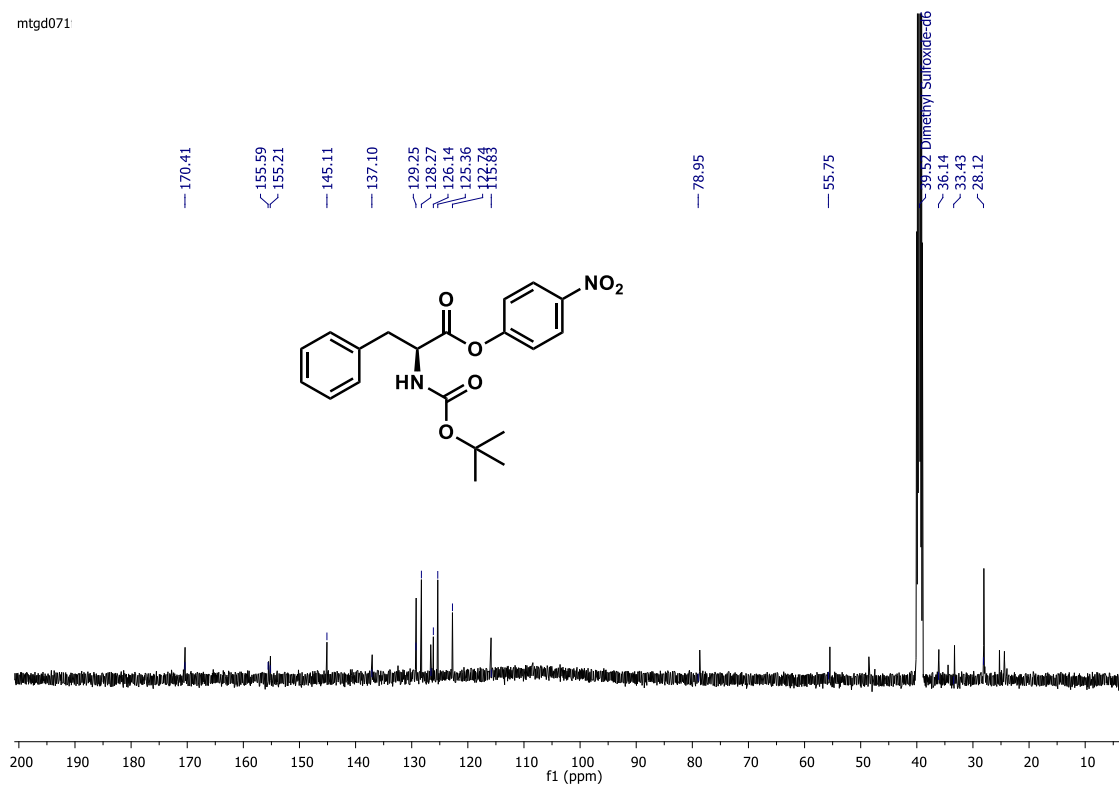


Apêndice, capítulo 1

Apêndice 19. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em DMSO- $d_6$  do composto **109**



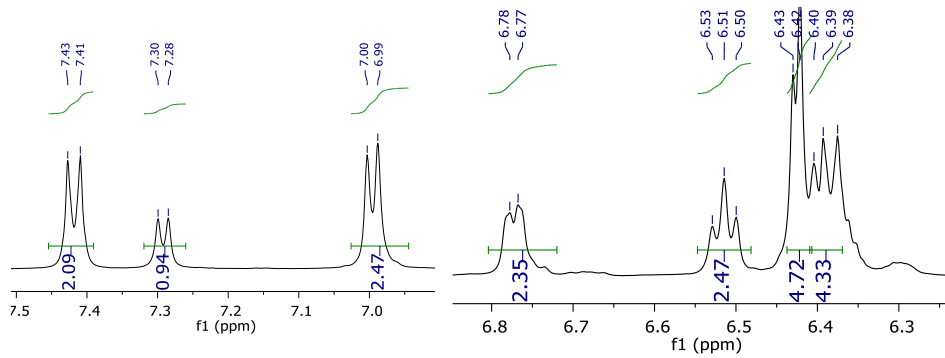
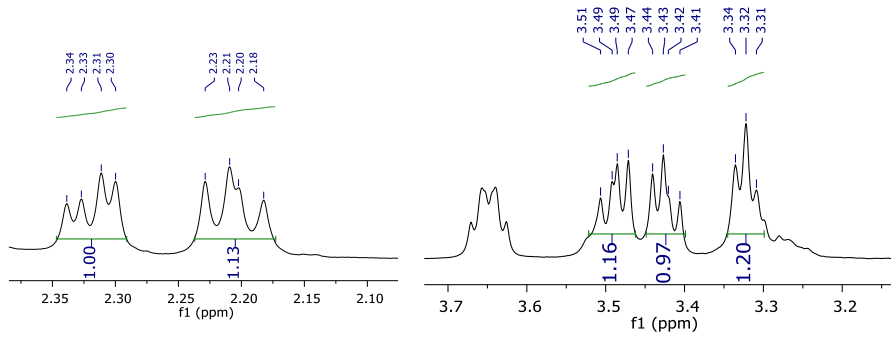
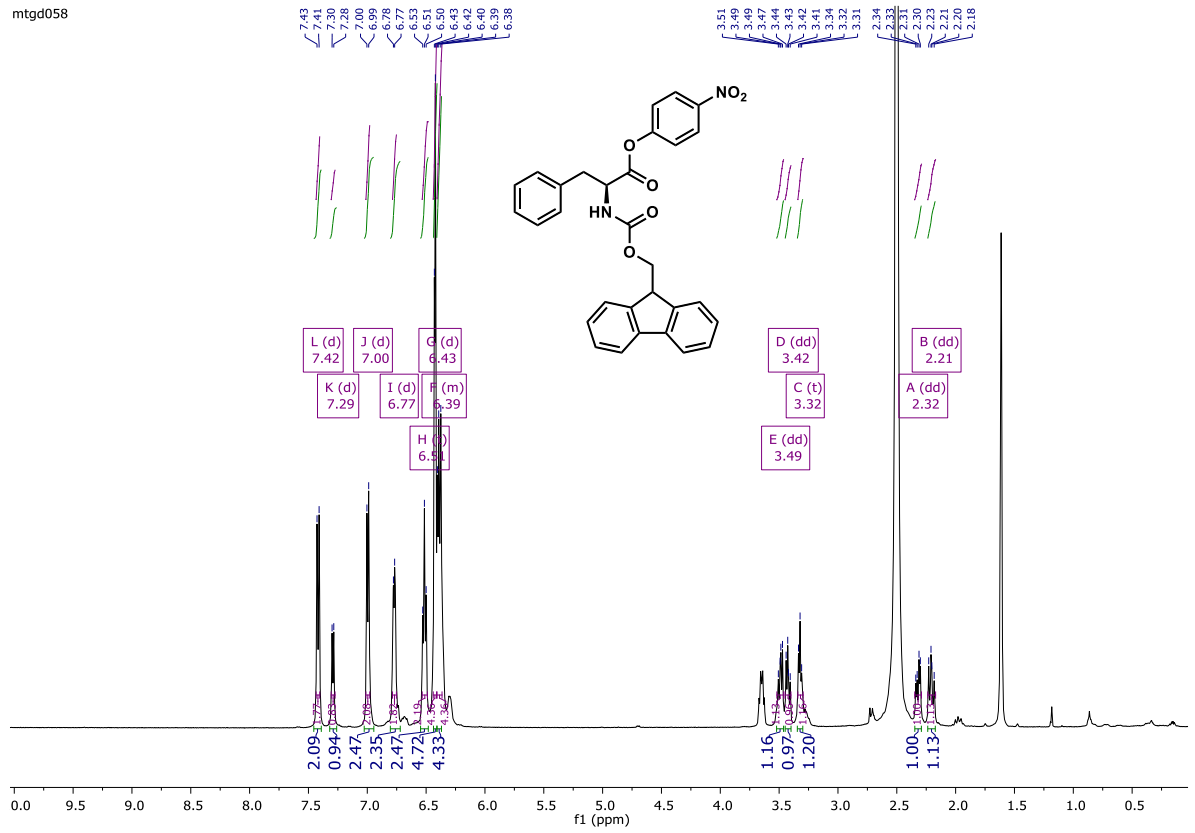
Apêndice 20. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) em DMSO- $d_6$  do composto **109**



Apêndice, capítulo 1

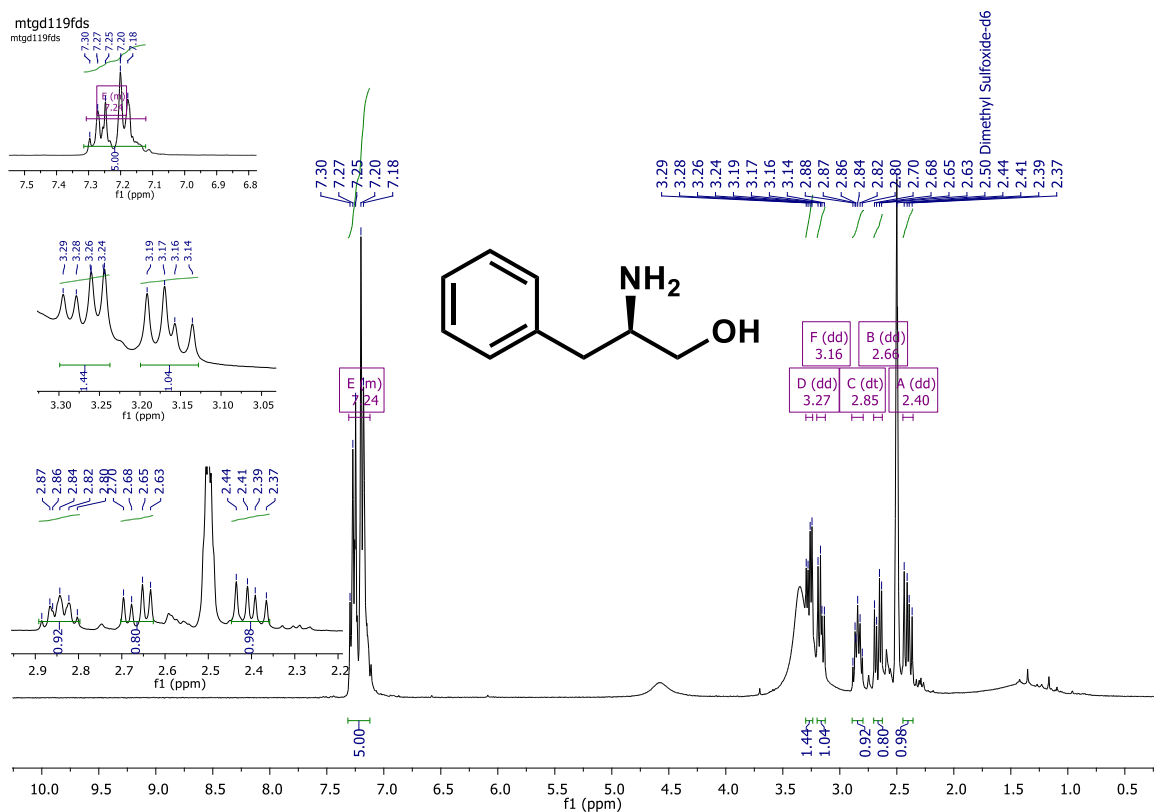
Apêndice 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em DMSO- $d_6$  do composto **131**

mtgd058

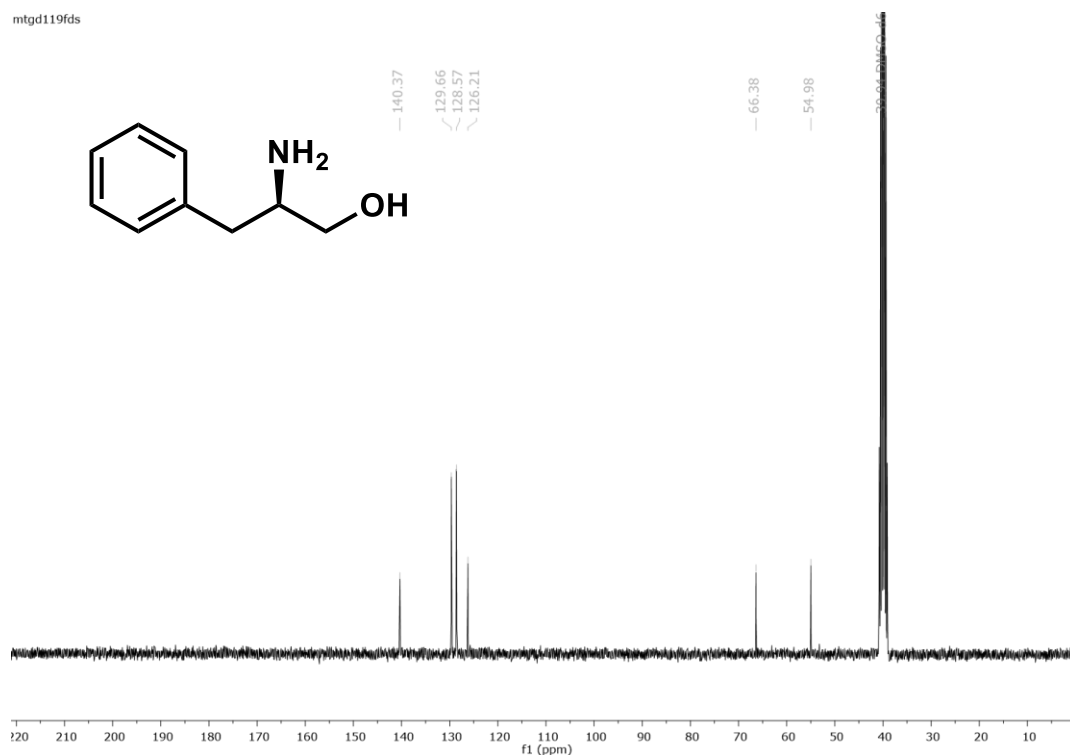


Apêndice, capítulo 1

Apêndice 22. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) em DMSO- $\text{d}_6$  do composto **114**



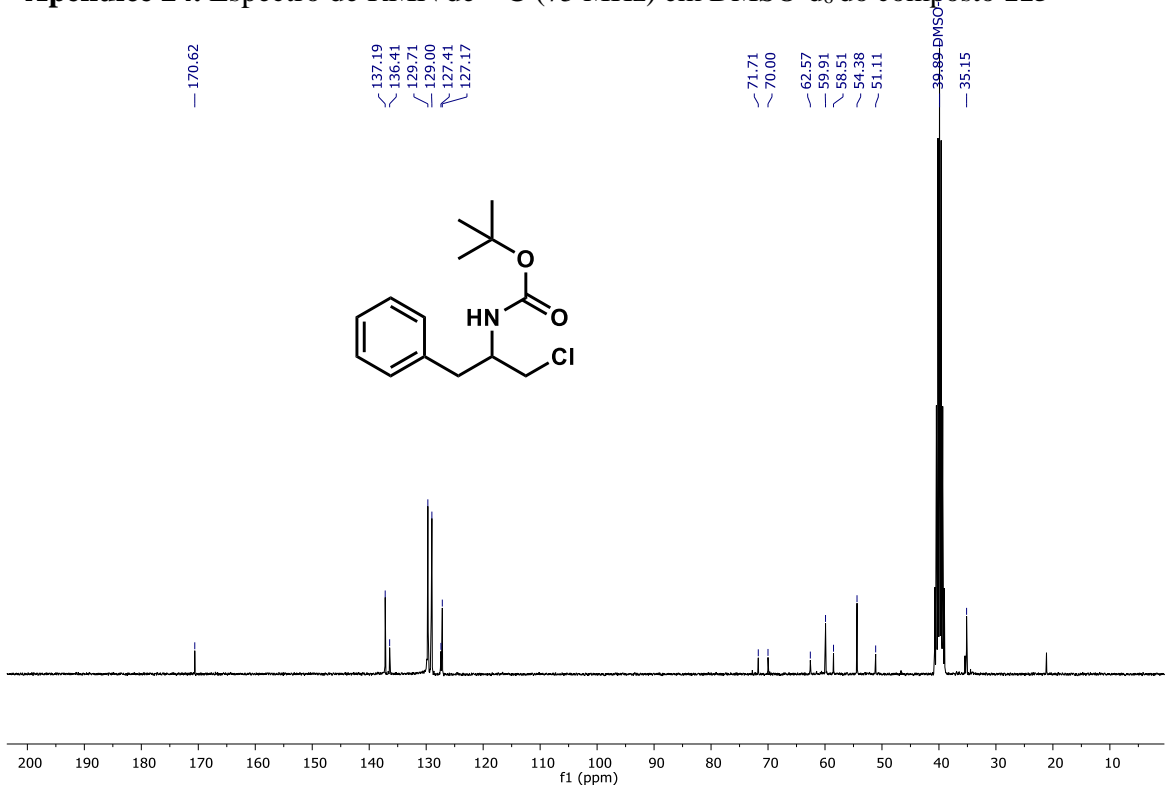
Apêndice 23. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) em DMSO- $\text{d}_6$  do composto **114**



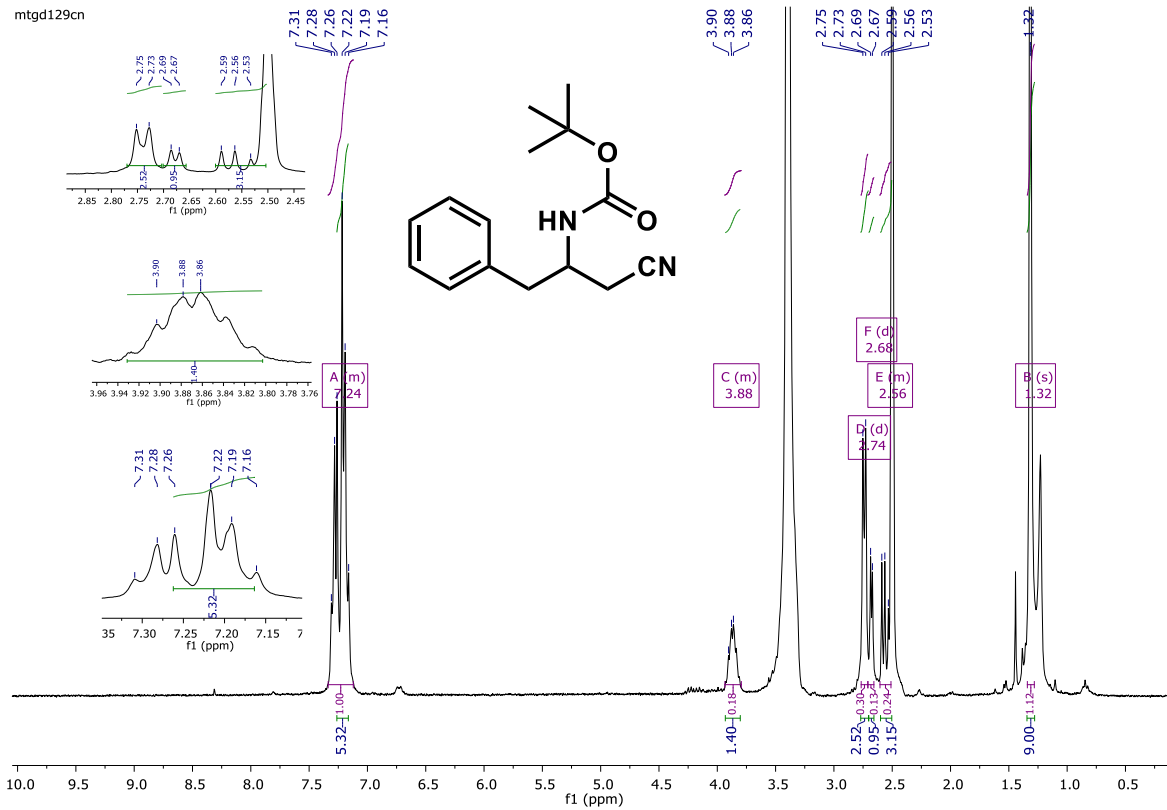


Apêndice, capítulo 1

Apêndice 24. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) em DMSO- $\text{d}_6$  do composto 115

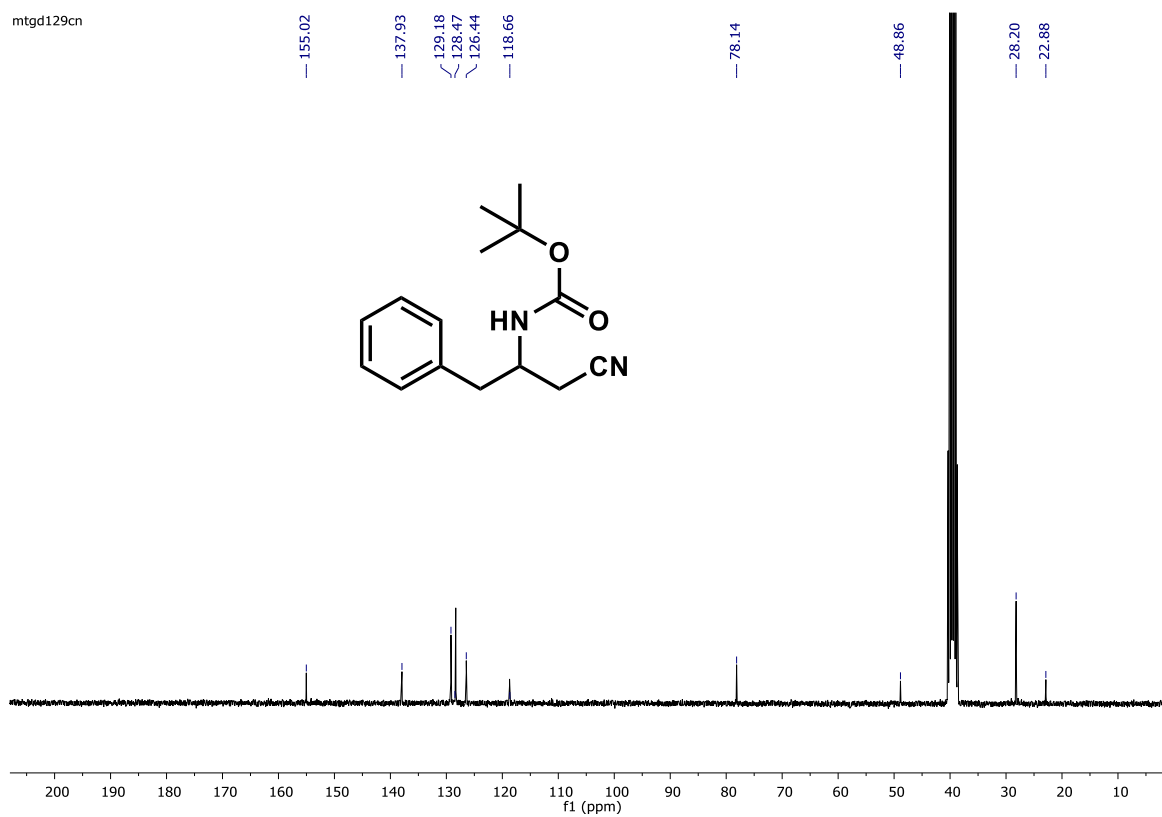


Apêndice 25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) em DMSO- $\text{d}_6$  do composto 116

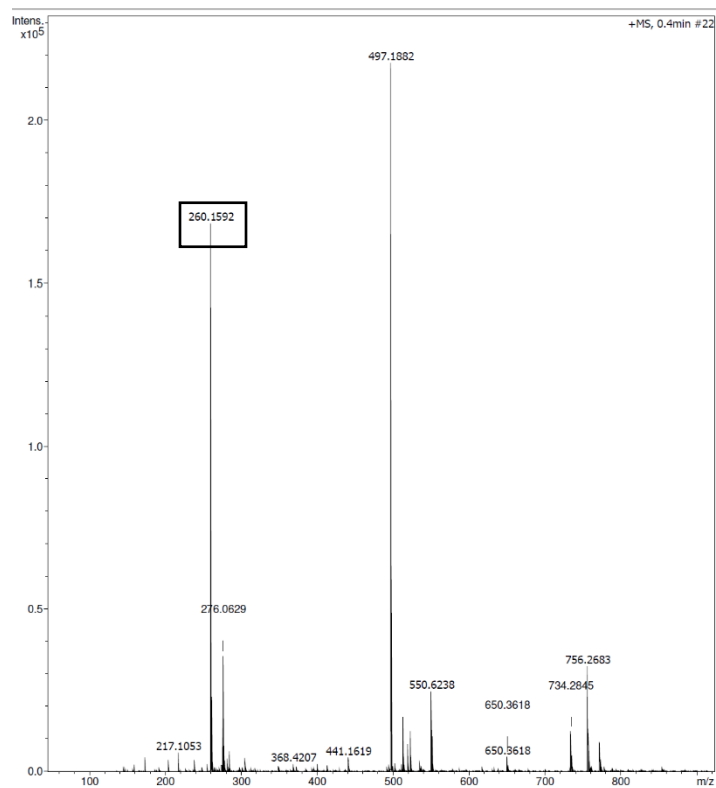


Apêndice, capítulo 1

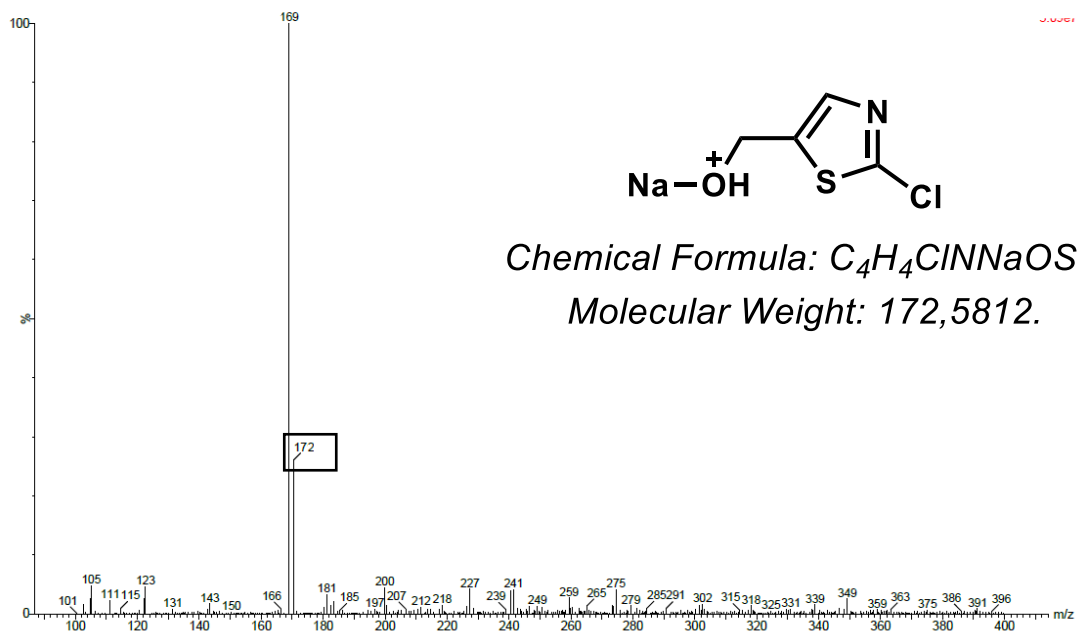
Apêndice 26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) em DMSO- $\text{d}_6$  do composto **116**



Apêndice 27. Espectro massas HRMS (ESI) do composto **116**

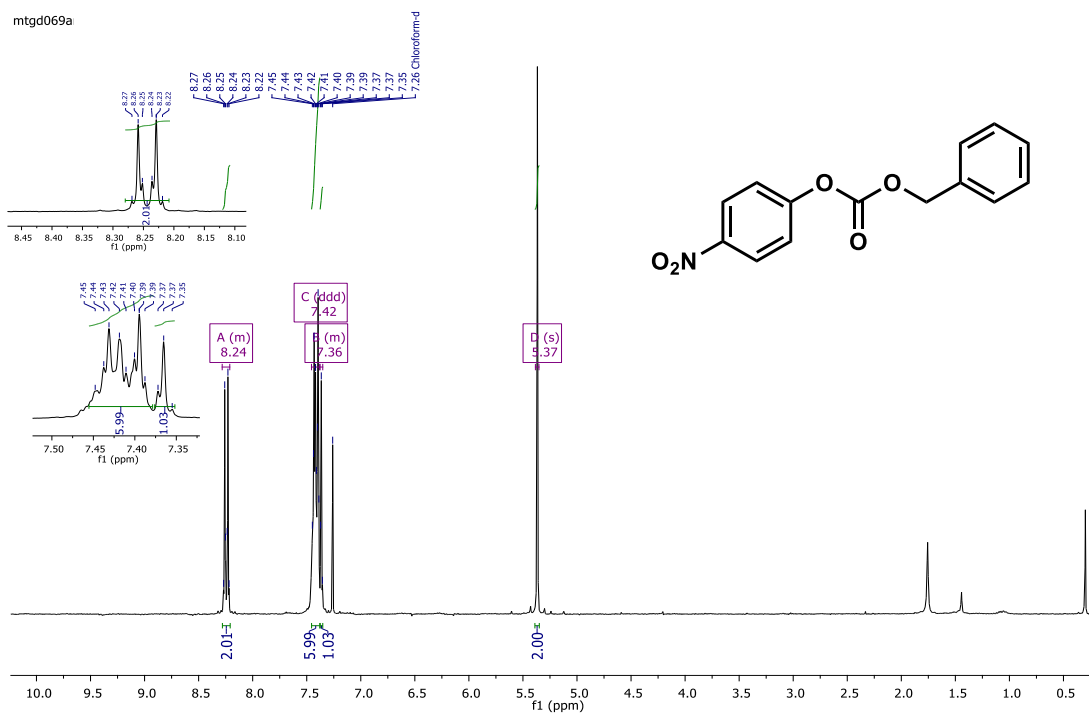


Apêndice 28. Espectro de massas LS/MS (ESI) do composto 136

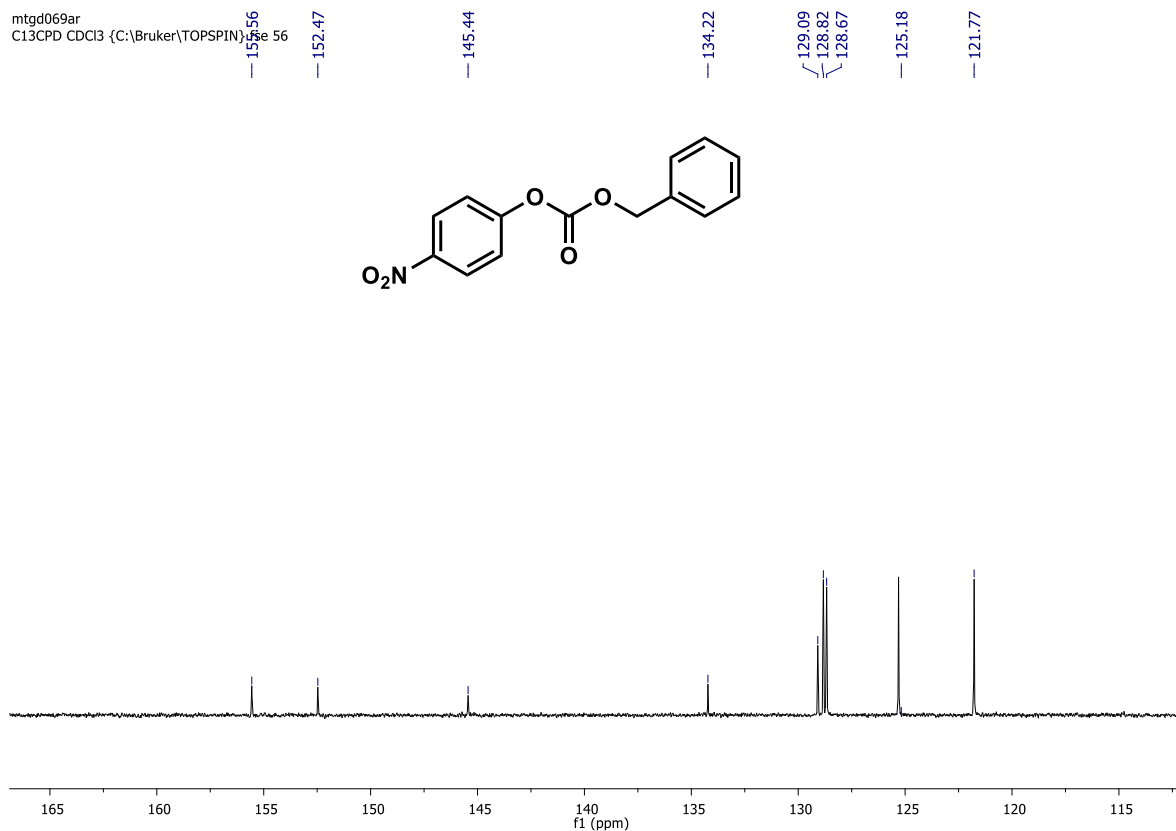


Apêndice, capítulo 1

Apêndice 29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **138**

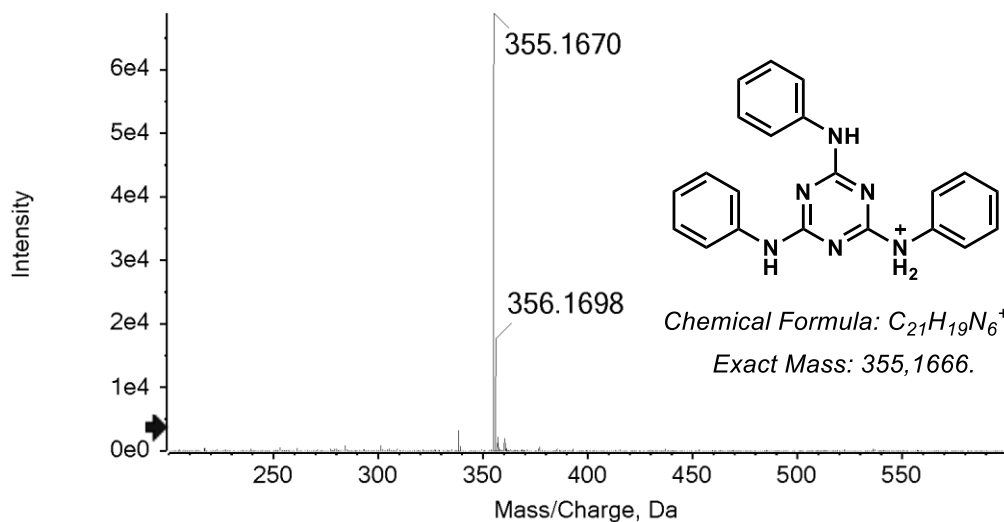


Apêndice 30. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **138**

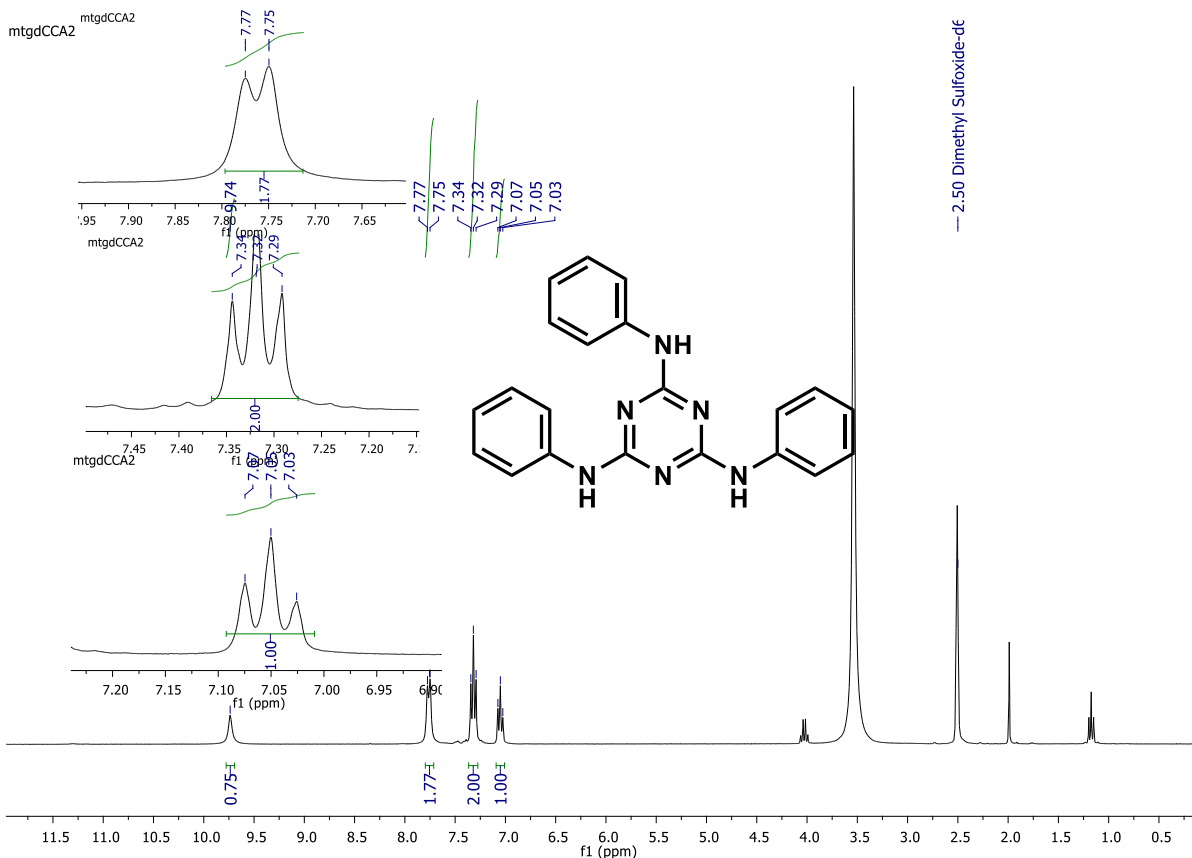


# **Capítulo 2**

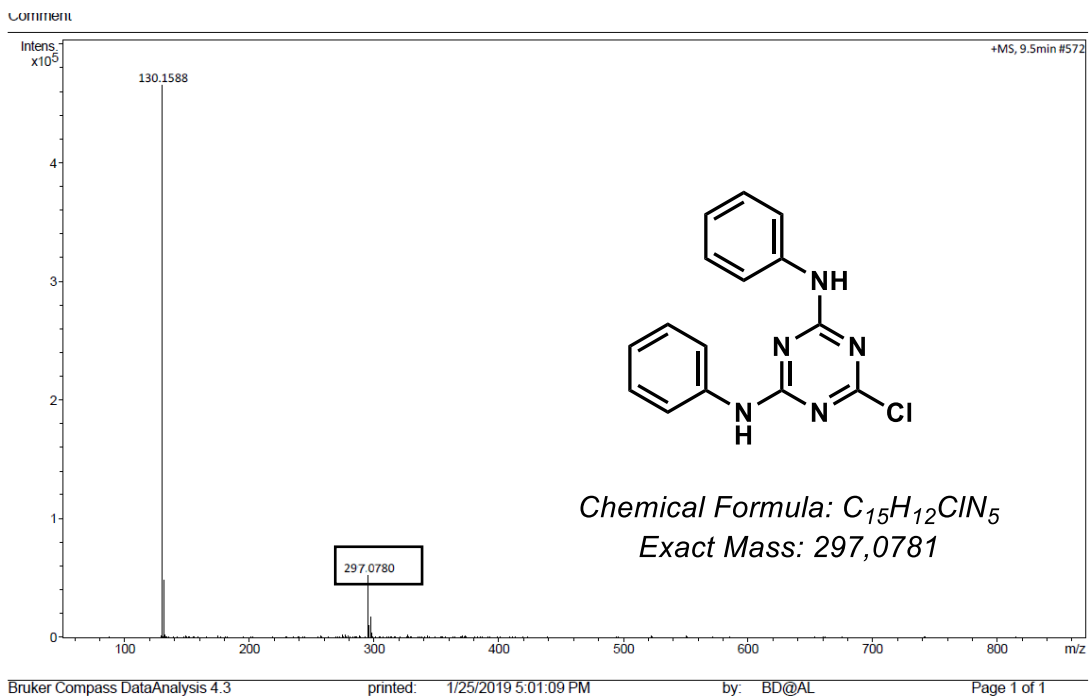
**Apêndice 31.** Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **194**



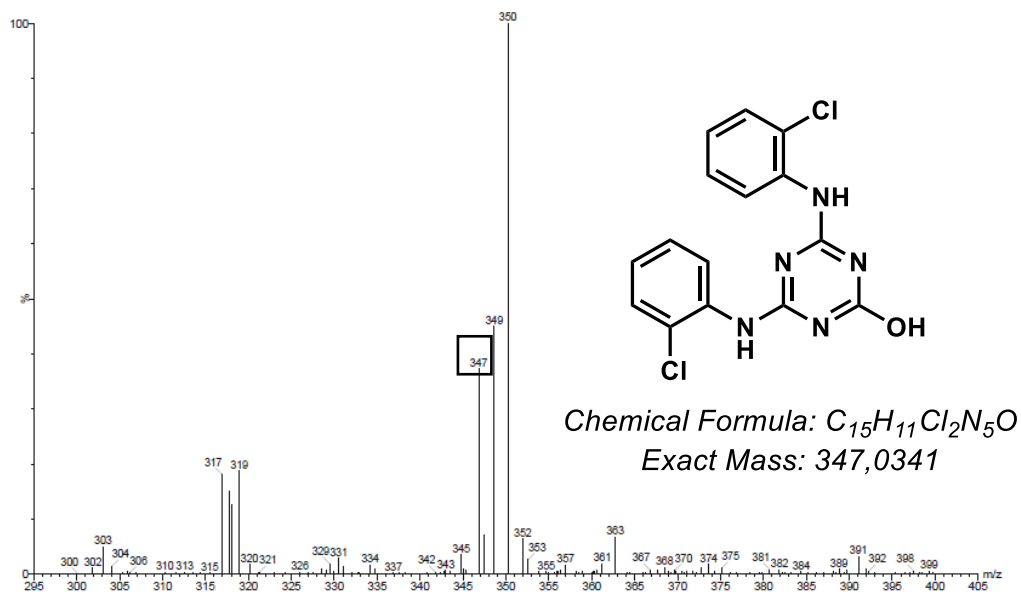
**Apêndice 32.** Espectro de RMN de  $^1H$ (300 MHz) em DMSO-d<sub>6</sub> do composto **194**



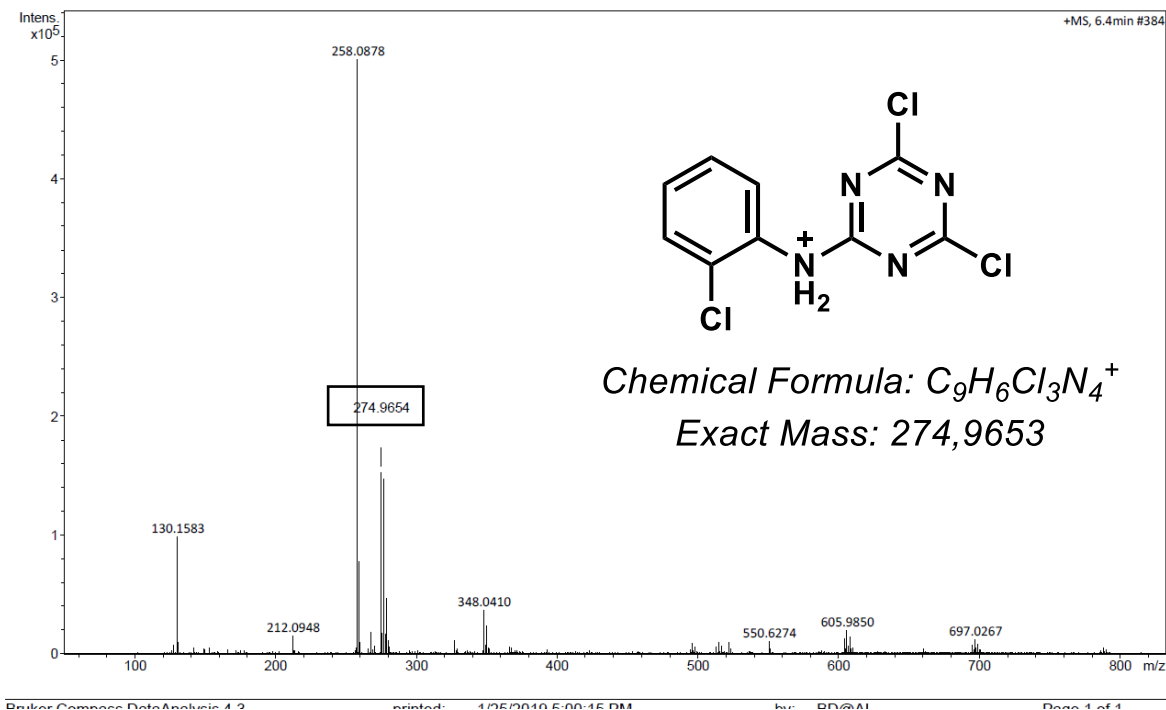
**Apêndice 33.** Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **195**



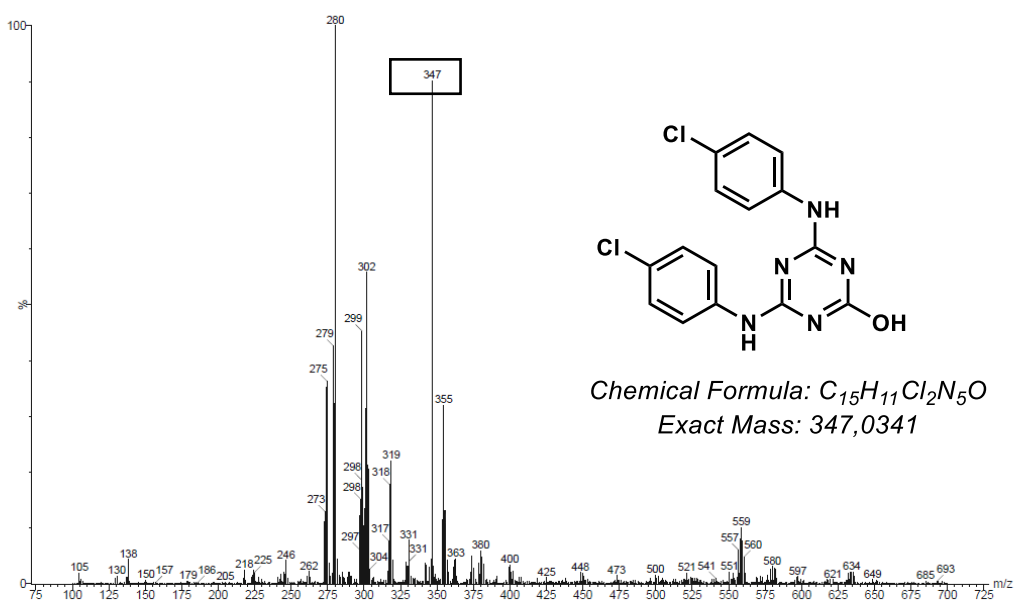
**Apêndice 34.** Espectro de massas de baixa resolução ESI-MS do composto **197**



**Apêndice 35.** Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **198**

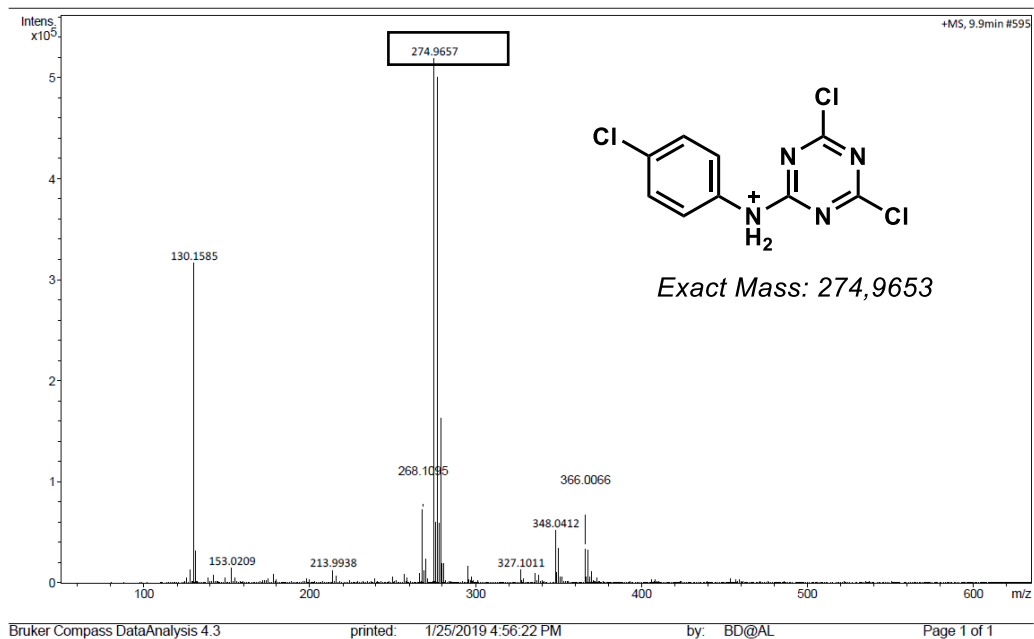


**Apêndice 36.** Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **199**

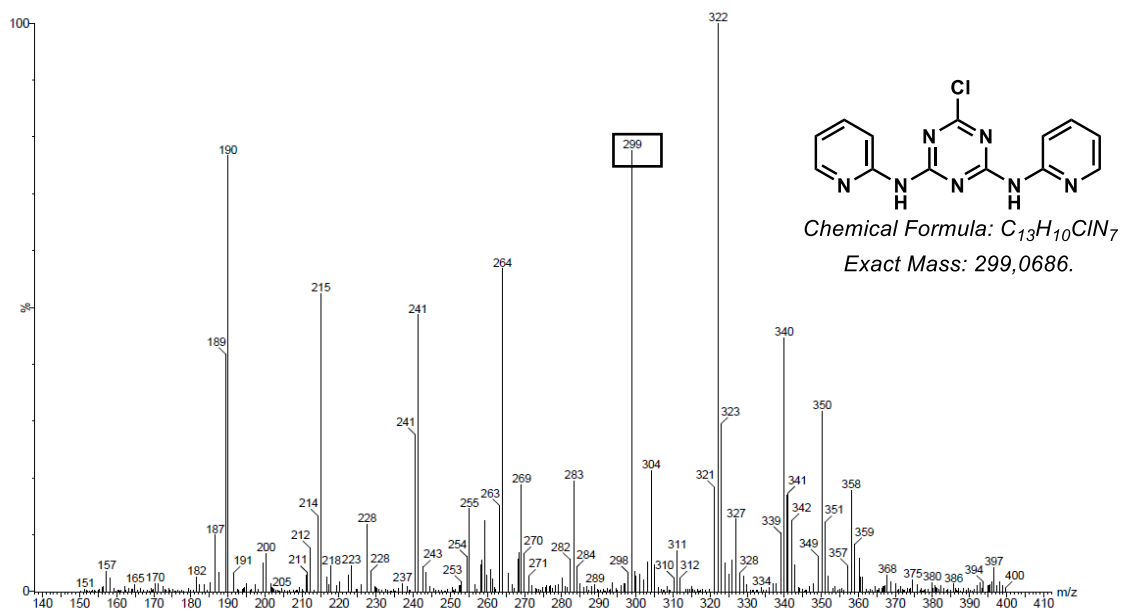




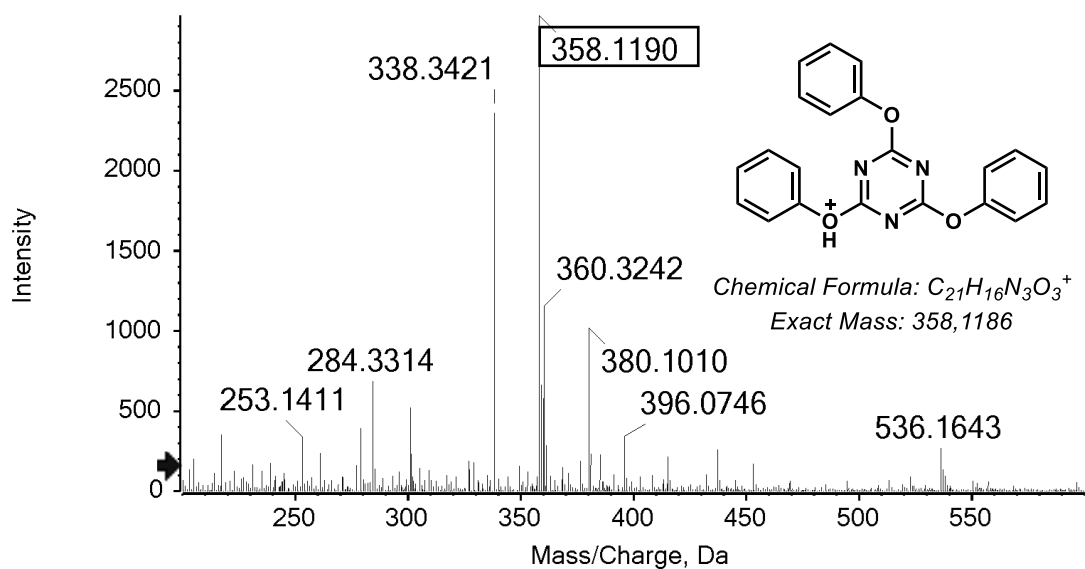
**Apêndice 37.** Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **200**



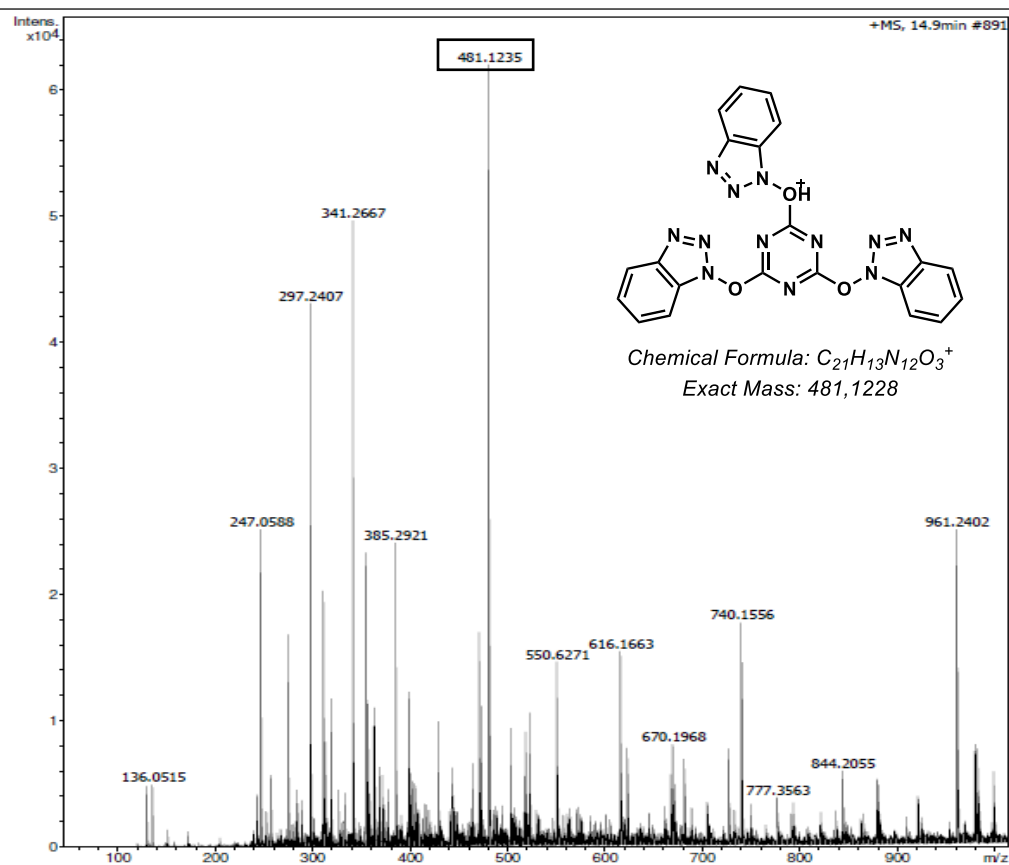
**Apêndice 38.** Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **178**



**Apêndice 39.** Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **202**

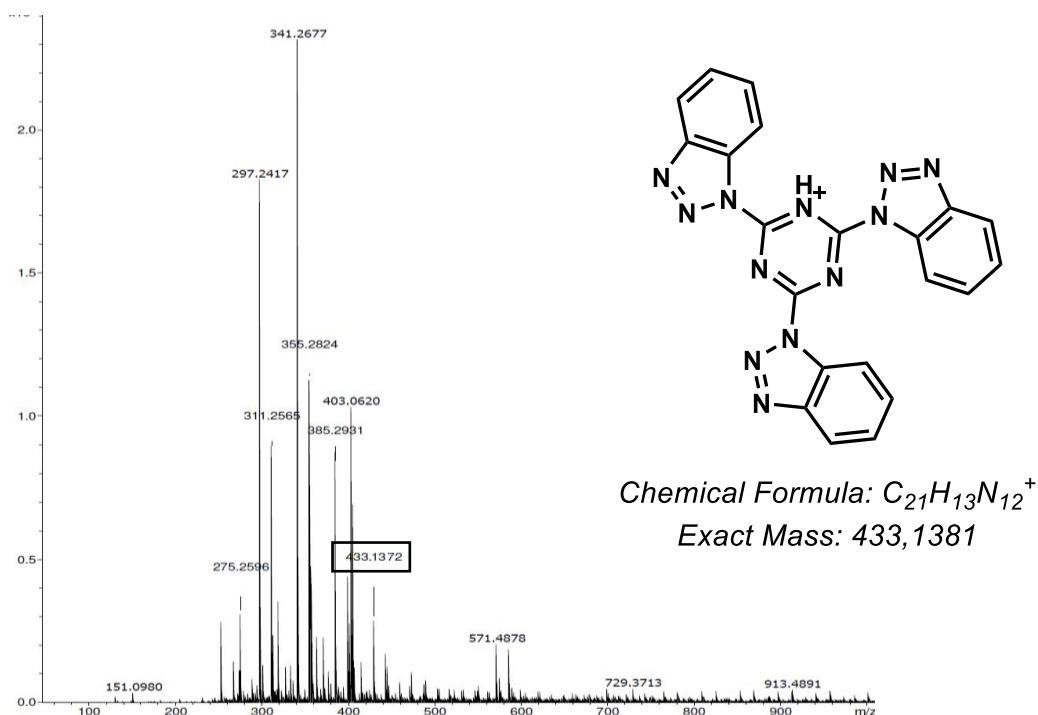


**Apêndice 40.** Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **188**

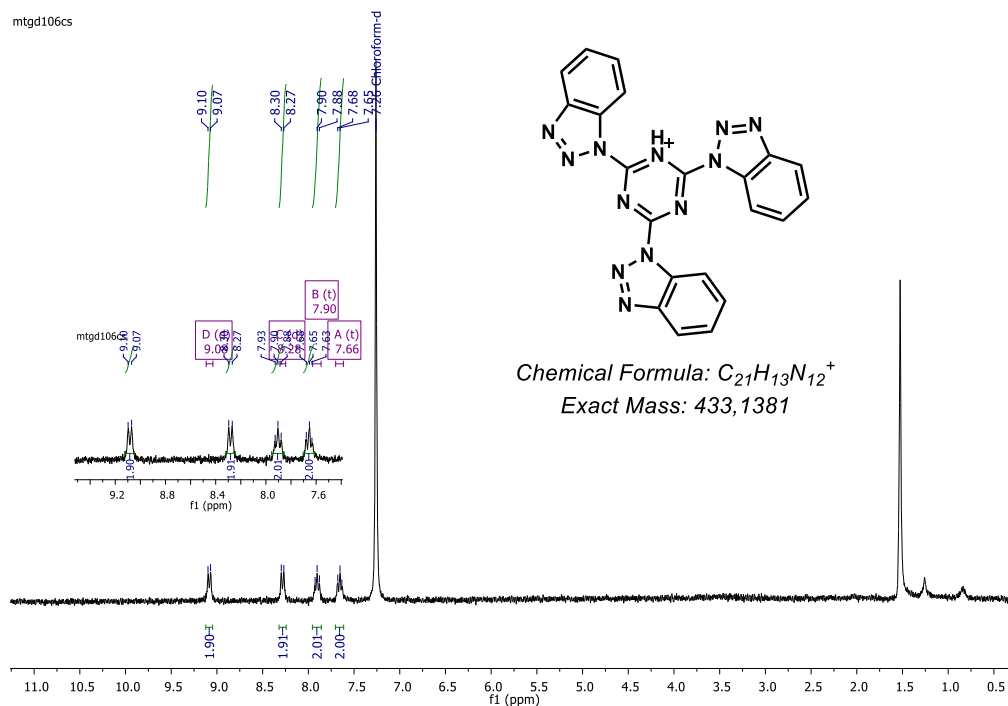




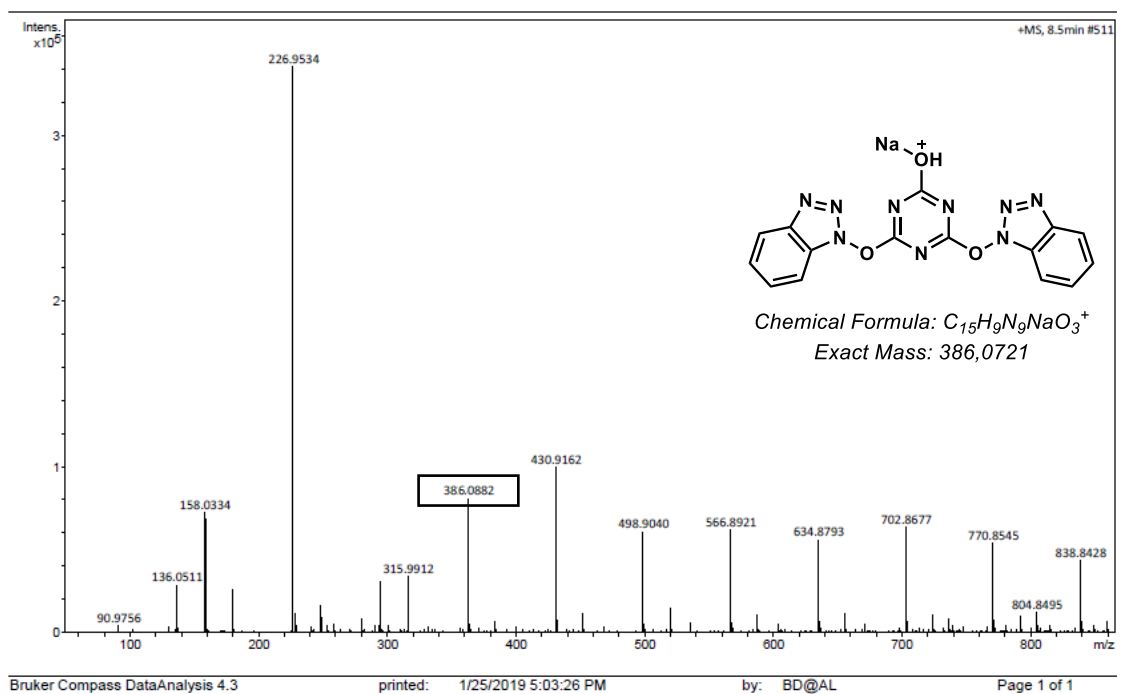
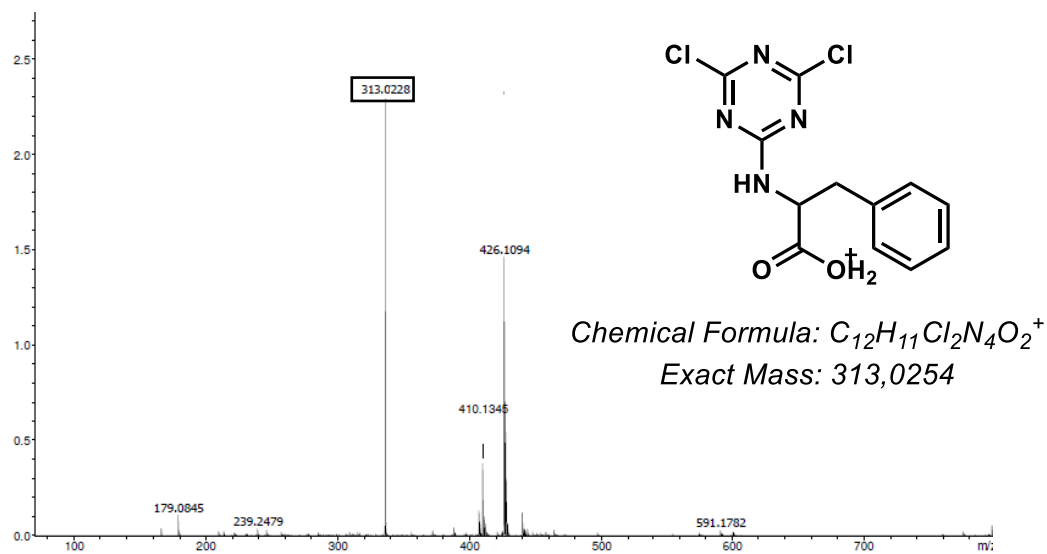
Apêndice 43. Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto **189**



Apêndice 44. Espectro de RMN  $^1H$  (300 MHz) em  $CDCl_3$  do composto **189**

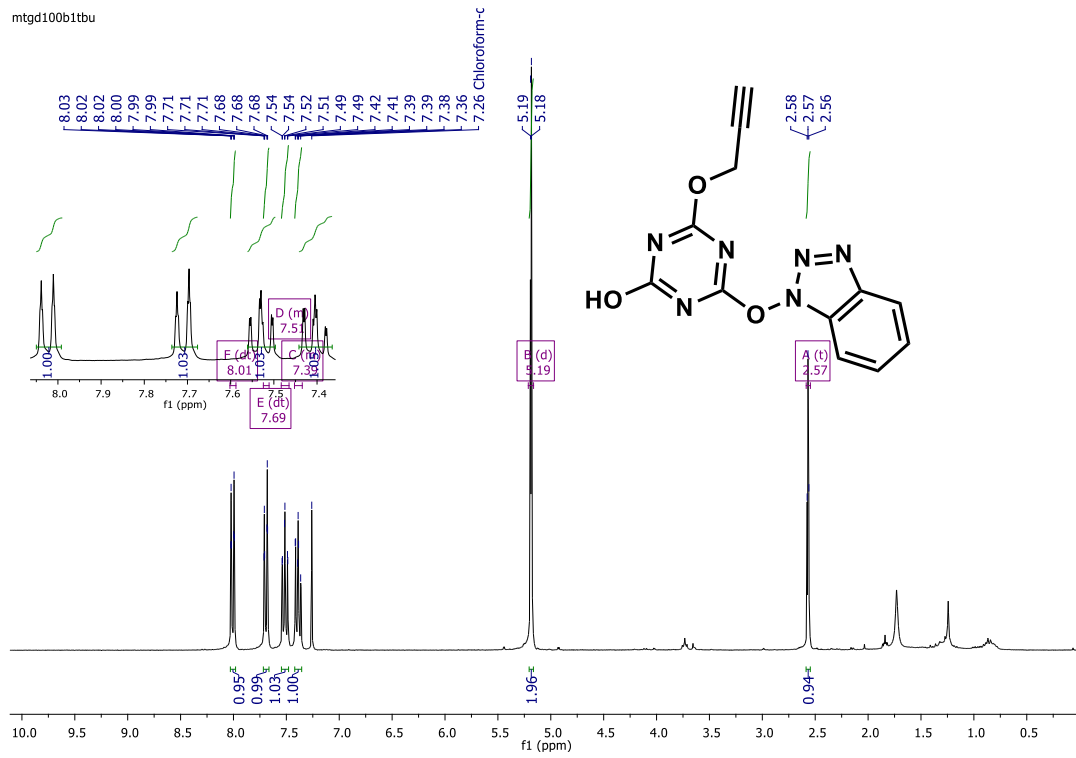
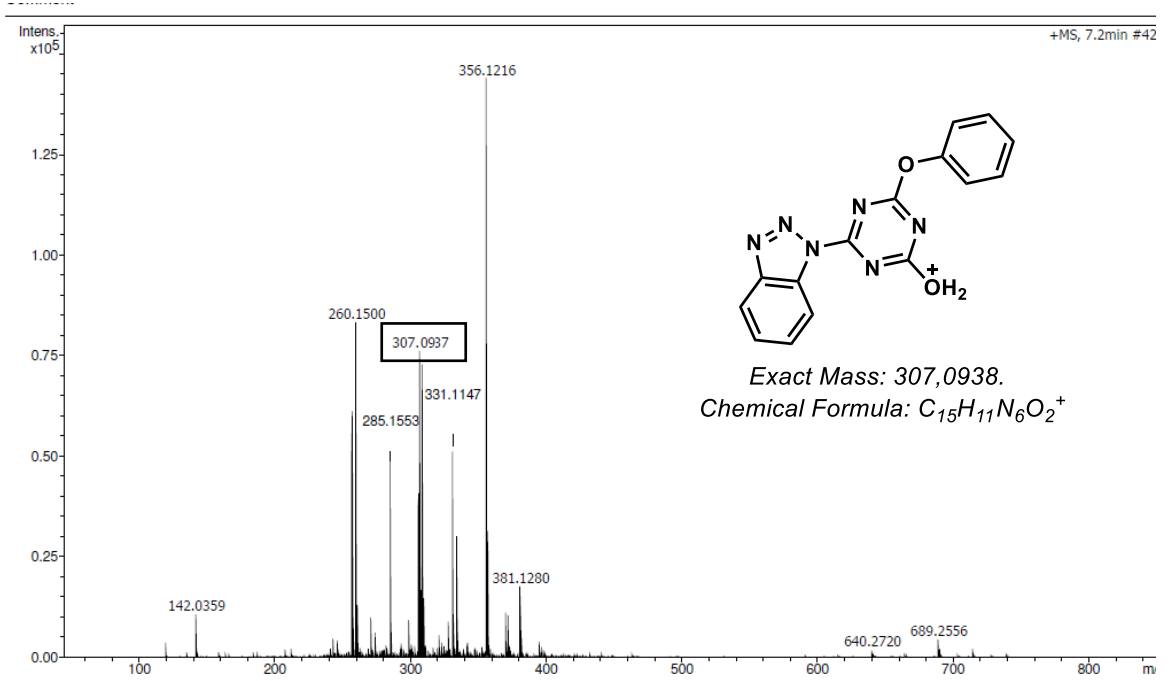


Apêndice 45. Espectro de massas de alta resolução ESI-MS do composto 208



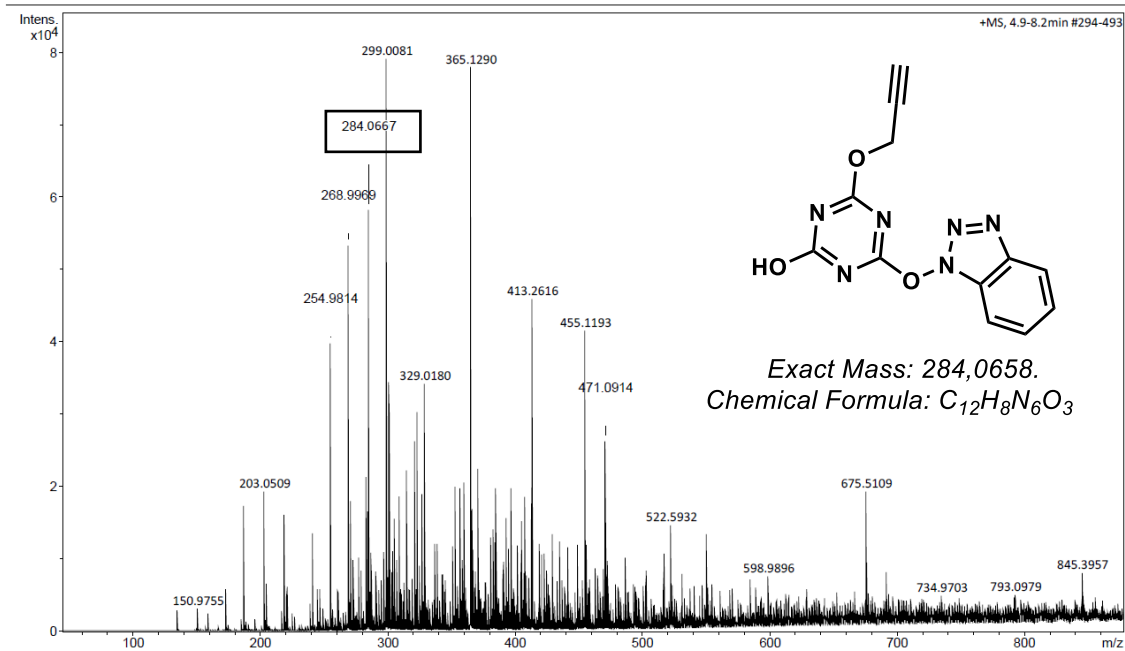
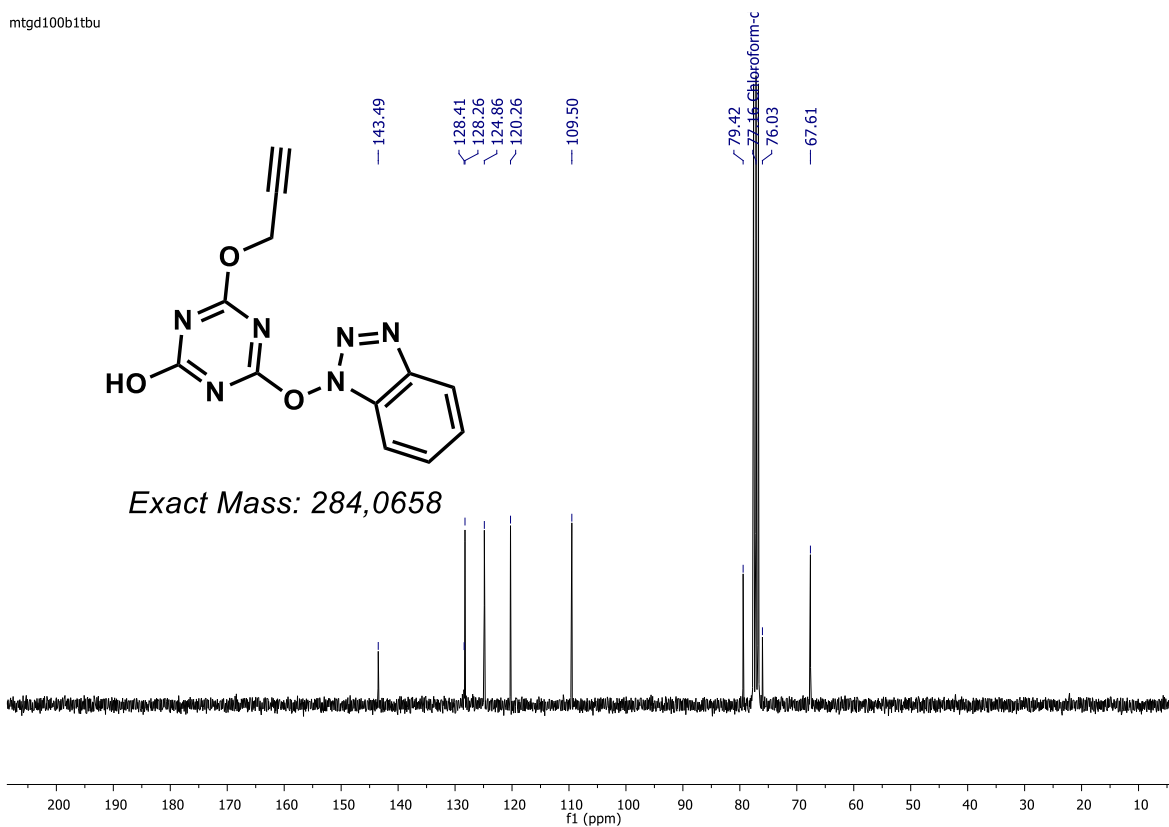


Apêndice, capítulo 2



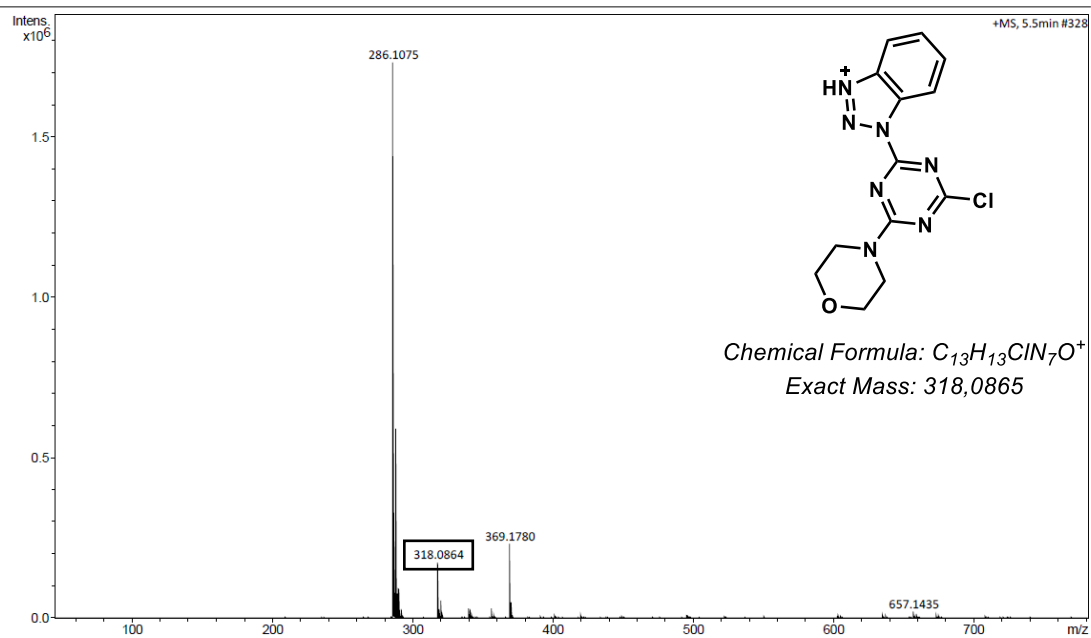
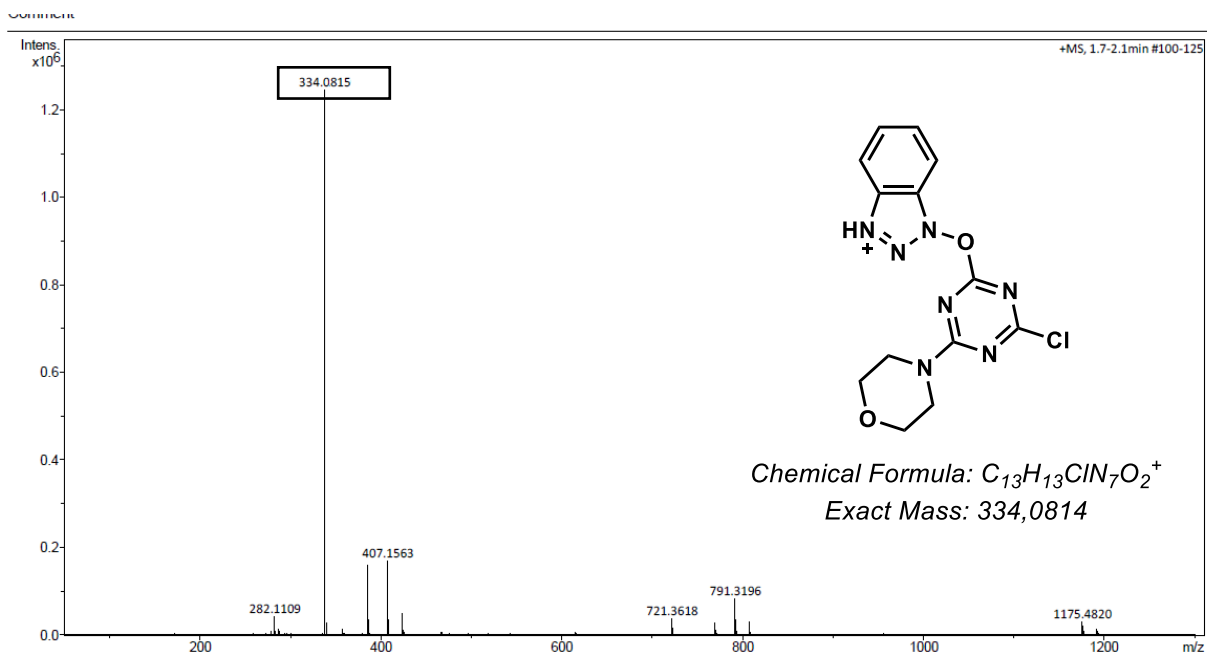
Apêndice, capítulo 2

mtgd100b1tbu

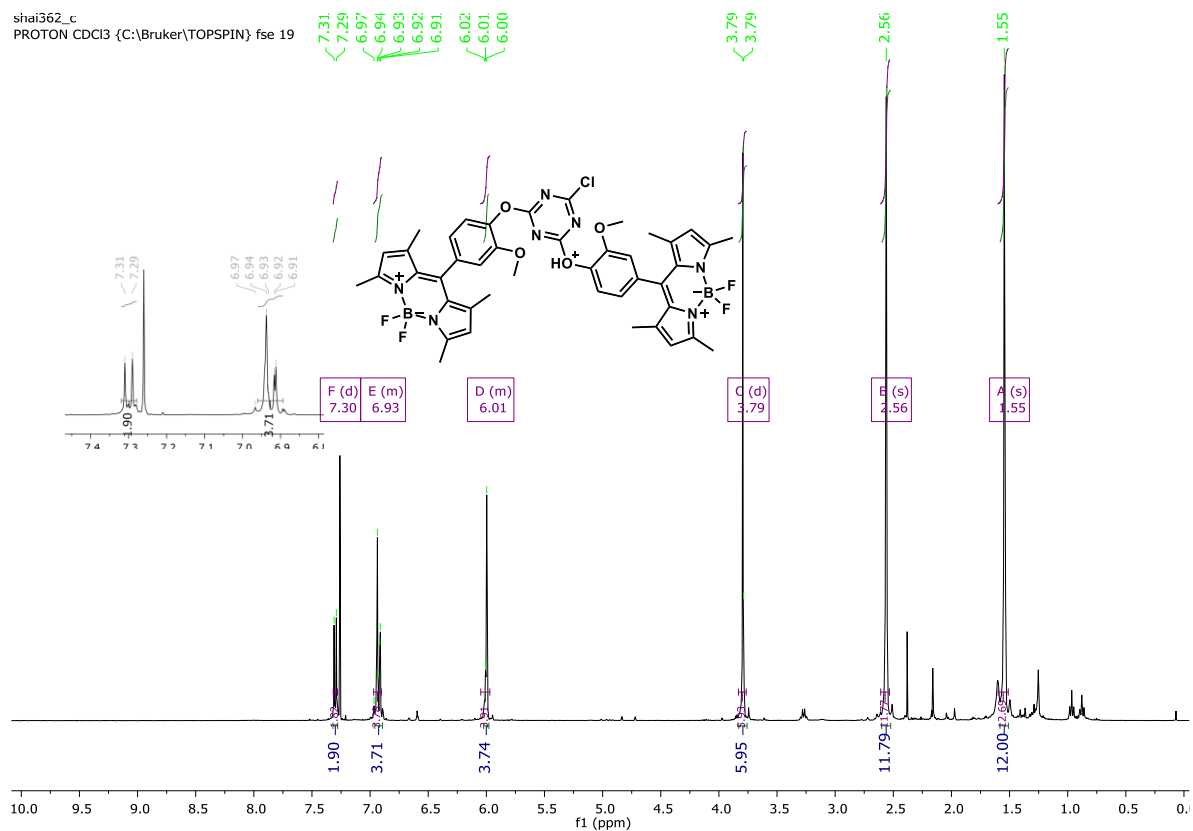
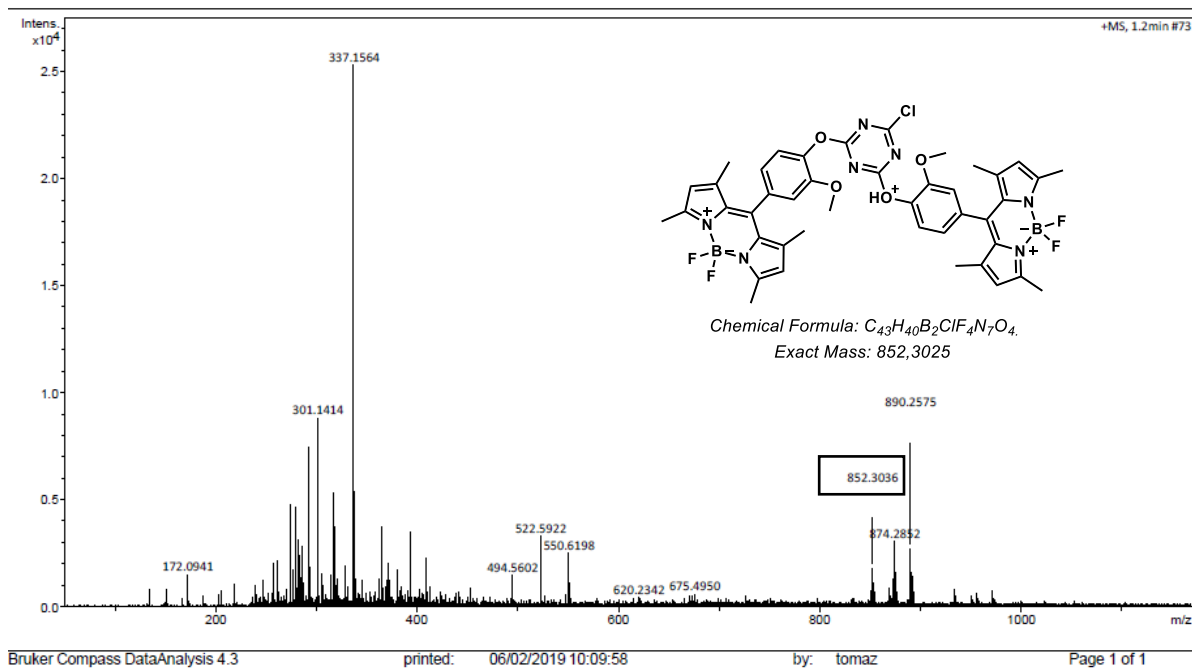




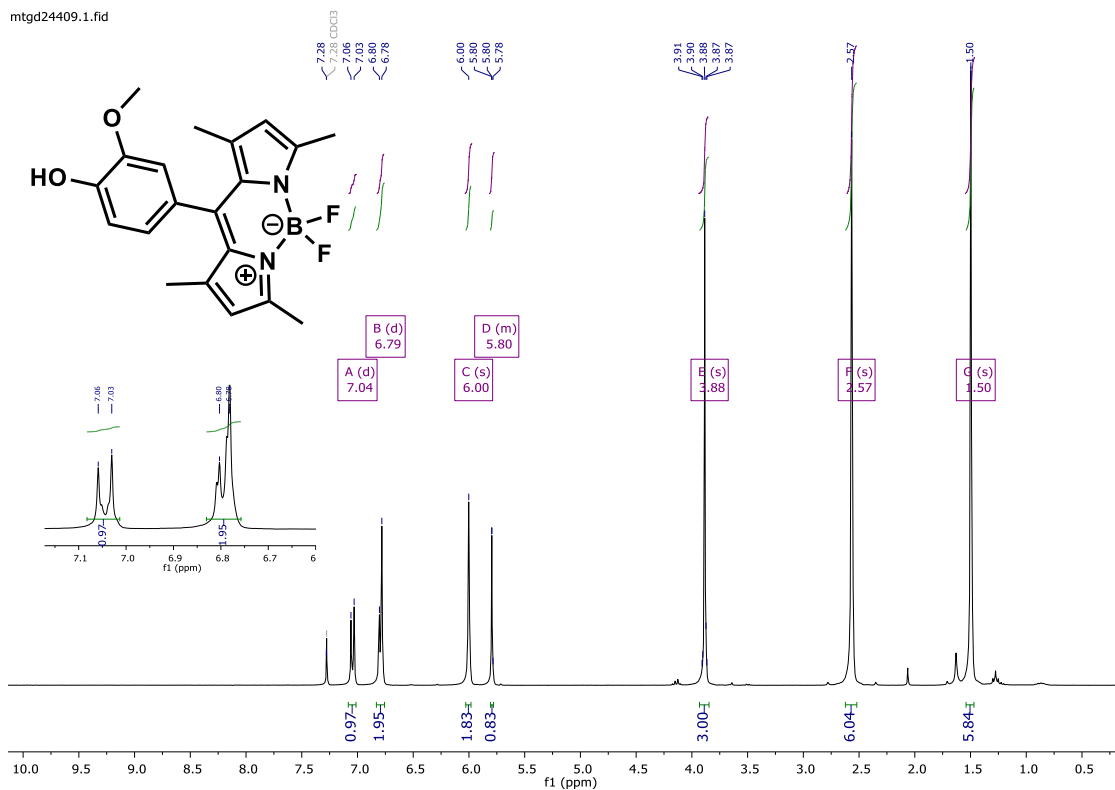
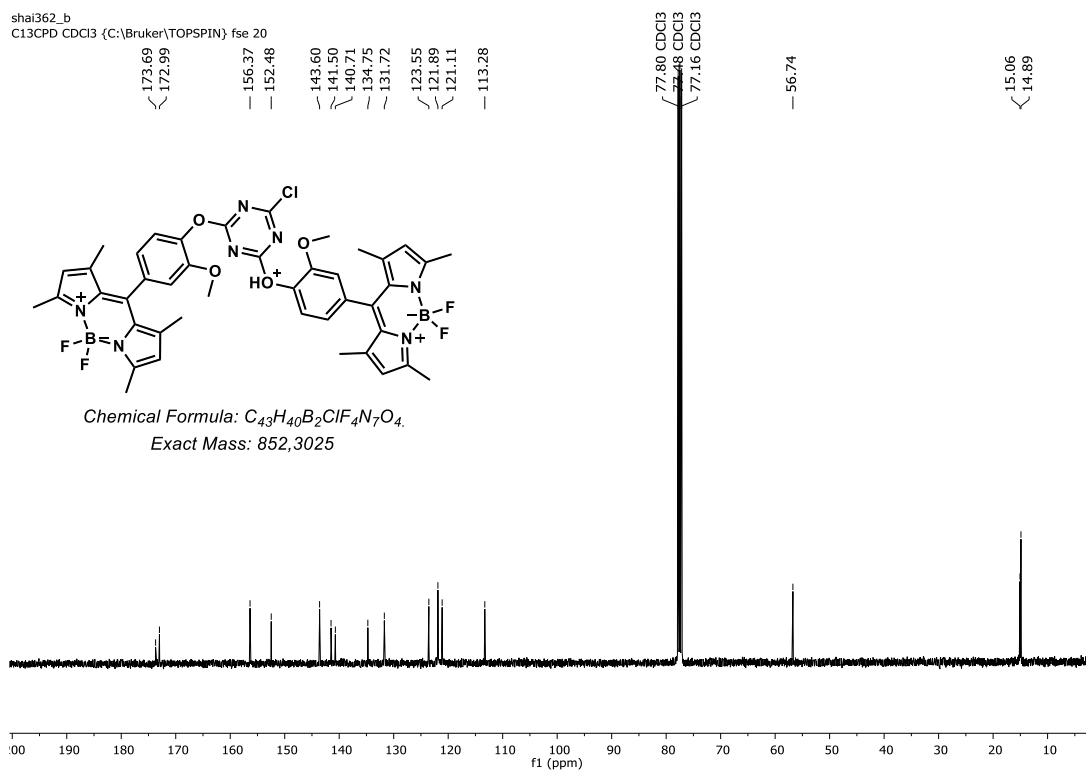
Apêndice, capítulo 2



## Apêndice, capítulo 2

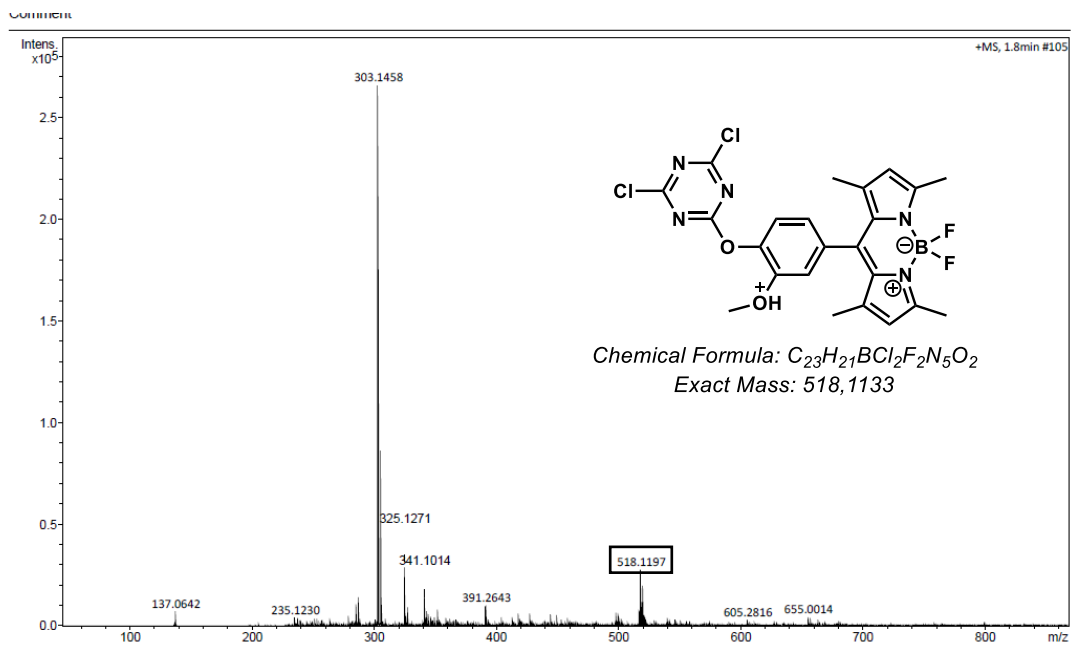
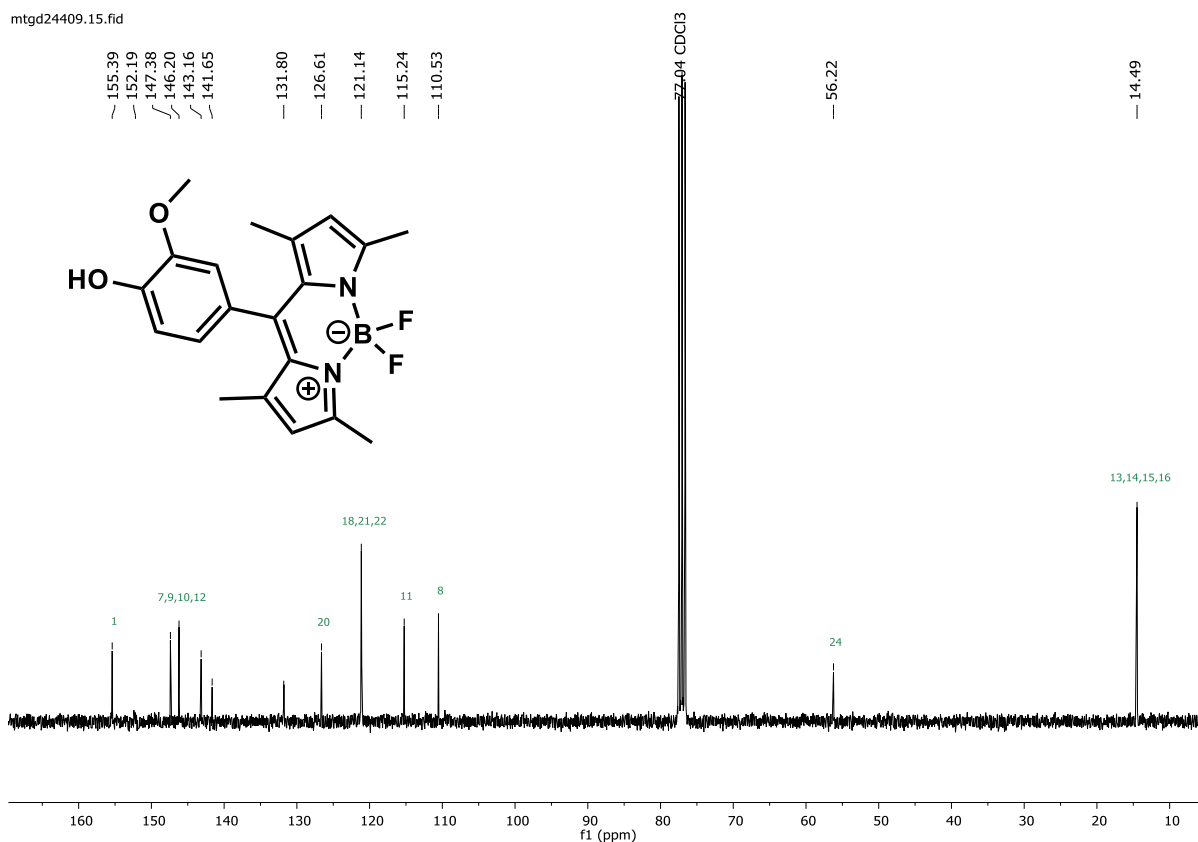


## Apêndice, capítulo 2



Apêndice, capítulo 2

Apêndice 59. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto 224



## Apêndice, capítulo 2

