

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CAMILA DUQUE CESAR

**SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS DIHIDROPIRIDINA-DIHIDROPIRIDINA VIA  
CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR AZIDA-ALCENO CATALISADA POR COBRE  
(CuAAC)**

Porto Alegre, 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CAMILA DUQUE CESAR

**SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS DIHIDROPIRIDINA-DIHIDROPIRIDINA VIA  
CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR AZIDA-ALCENO CATALISADA POR COBRE  
(CuAAC)**

Trabalho de Conclusão do Curso de Bacharelado em Química do Instituto de Química, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do Título de Bacharela em Química.

Orientador(a): Prof. Dr. Dennis Russowsky

Porto Alegre, 2022.

### CIP - Catalogação na Publicação

Cesar, Camila Duque

Síntese de compostos híbridos  
dihidropiridina-dihidropiridina via cicloadição  
1,3-dipolar azida-alceno catalisada por cobre (CuAAC)  
/ Camila Duque Cesar. -- 2022.

69 f.

Orientador: Dennis Russowsky.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto  
de Química, Bacharelado em Química, Porto Alegre,  
BR-RS, 2022.

1. Síntese Orgânica. 2. Dihidropiridinas. 3.  
Híbridos. 4. Atividade biológica. I. Russowsky,  
Dennis, orient. II. Título.

À tia maluca.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Dennis Russowsky, Ma. Vanessa de Souza e ao laboratório K216 pela confiança, aprendizados, trocas, experiências, paciência e compreensão durante nosso trabalho juntos.

À família Duque Cesar e Machado pelo suporte emocional e estrutural do qual me forneceram. Aos meus pais Andreia e Cesar pela herança de leveza e batalha perante as adversidades da vida. À minha avó Gisela, por todo seu carinho e sabedorias passadas. Aos meus irmãos: Natália, Sofia, Julieta e Cesinha, pela força que me trazem. À Ritinha, por todo suporte e companhia que me fez e me demonstrou muita ajuda sempre. Obrigada pela paciência e compreensão na minha ausência durante esses anos de graduação.

Às minhas amigas de mais longa data, minhas amigas desde sempre: Carolina, Caroline, Rafaela e Thalia, pela paciência na minha ausência e lembrança que meu sentimento vai além do que meu corpo presente consegue demonstrar. Às minhas irmãs de vida: Gabriela e Letícia, todo meu coração à vocês. Amo com todo meu peito. À minha irmã mais recente Brenda, que apareceu na minha vida de repente e já preencheu o seu espaço na minha vida e coração.

Ao meu irmão durante a graduação: Ígor, pela companhia durante as madrugadas em claro, pelas risadas entre aulas, pelos experimentos realizados entre conversas e força quando eu achava que não conseguiria seguir. Aos grandes amigos que fiz na faculdade: Félix e Fabre, pelas risadas, companhia e lutas que compartilhamos durante esses anos. Vivemos momentos que ficarão comigo para sempre.

Ao meu amigo e amor Andrey, pela parceria, carinho e paciência. Obrigada por me lembrar de rir sempre. Meu coração anda contigo. Minha admiração a você e todas suas lutas, certezas e dúvidas sobre o mundo.

Aos profissionais que encontrei e amigos que fiz na Academia Total Stronger. Ao treinador Papito pela paciência e apoio. À atleta Maria pelas conversas e amizade.

Às agências de fomento (CNPq, PIBIC, CAPES) e a UFRGS pelo apoio à pesquisa científica.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar  
uma alma humana, seja apenas outra alma humana”  
Carl Jung

## RESUMO

As relações entre proteínas, estruturas químicas e propriedades semelhantes a drogas fornecem uma base para o desenvolvimento de uma abordagem probabilística para a descoberta de drogas que pode ser explorada para aumentar a produtividade da pesquisa. Dado o potencial biológico das dihidropiridinas, o potencial biológico dos anéis triazólicos e o potencial sinérgico de união de moléculas, foram pensadas alternativas para a união dessas a fim de aumentar suas atividades farmacológicas. O presente trabalho descreve a realização da síntese de híbridos DHP-DHP conectados por 1,2,3-triazol via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. Para isso produziu-se uma família de benzaldeídos propargilados e azidados, a fim de reagir-los, via reação multicomponente, a uma família de DHPs propargiladas e azidadas, e, assim, produzir híbridos com diferentes DHPs acopladas. Sintetizou-se os híbridos finais e foram purificados através de Cromatografia em Coluna de Sílica Gel e seus rendimentos foram satisfatórios, de 57 a 86%.

**Palavras-chave:** Atividade biológica. Dihidropiridinas. Híbridos. Síntese Orgânica.

## ABSTRACT

The relationship between proteins, chemical structures and drug-like properties provide a basis for developing a probabilistic approach to drug discovery that can be exploited to increase research productivity. Given the biological potential of dihydropyridines, the biological potential of triazole rings and the synergistic potential of binding molecules, alternatives were considered for the binding of these in order to increase their pharmacological activities. The present work describes the synthesis of DHP-DHP hybrids connected 1,2,3-triazole via Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. For this, a family of propargylated and azidated benzaldehydes was produced, in order to react them, via a multicomponent reaction, to a family of propargylated and azidated DHPs, and azidated DHPs, and thus produce hybrids with different coupled DHPs. DHP-DHP hybrids were synthesized in 57-86% yields. The final hybrids were synthesized and purified through the Silica Gel Column and their results were satisfactory, from 57 to 86%.

**Key-words:** Biological Activities. Dihydropyridines. Hybrids. Organic Synthesis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Exemplificando reação multicomponente.....	15
<b>FIGURA 2</b> – Reação de Hantzsch.....	16
<b>FIGURA 3</b> – DHPs bloqueadoras dos canais de cálcio.....	17
<b>FIGURA 4</b> – DHPs biologicamente ativas.....	17
<b>FIGURA 5</b> – Possíveis hibridizações moleculares.....	18
<b>FIGURA 6</b> – Sínteses de Huisgen e CuAAC de 1,2,3-triazóis.....	19
<b>FIGURA 7</b> – Moléculas contendo 1,2,3-triazol com atividades biológicas.....	20
<b>FIGURA 8</b> – Esquema geral da síntese realizada.....	22
<b>FIGURA 9</b> – Esquema geral para obtenção de hidroxibenzaldeídos propargilados.....	23
<b>FIGURA 10</b> – Síntese dos aldeídos azidados.....	24
<b>FIGURA 11</b> – Esquema geral para obtenção de DHPs propargiladas, sob aquecimento.....	24
<b>FIGURA 12</b> – Reação de Hantzsch com 4-(2-azidoetóxi) benzaldeído.....	25
<b>FIGURA 13</b> – Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen para obtenção do híbrido DHP-DHP ( <b>6a</b> ).....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RMC – Reação Multicomponente

DHP – Dihidropiridinas

CMF – Compostos Multifuncionais

CC – Click Chemistry

CuAAC – Cicloadição azida-alcino catalisada por cobre

DMF – Dimetilformamida

RMN <sup>1</sup>H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN <sup>13</sup>C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

DCM – Diclorometano

MHz – MegaHertz

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

J – Constante de Acoplamento

s – Singleto

t – tripleto

m – multiplete

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Reações Multicomponentes.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2</b>	<b>Dihidropiridinas .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3</b>	<b>Híbridos .....</b>	<b>17</b>
<b>1.4</b>	<b>Reações Click.....</b>	<b>18</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>21</b>
2.1.1	Objetivos Específicos.....	21
<b>3.</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Síntese de Williamson.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2</b>	<b>Síntese de benzaldeídos oxiazidados .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3</b>	<b>Reação de Hantzsch .....</b>	<b>24</b>
<b>3.4</b>	<b>Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.....</b>	<b>25</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>6.</b>	<b>PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>33</b>
<b>6.1.</b>	<b>Considerações Gerais.....</b>	<b>33</b>
<b>6.2.</b>	<b>Síntese de benzaldeídos oxipropargilados (1a-e) .....</b>	<b>33</b>
6.2.1.	2-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (1a).....	34
6.2.2.	3-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (1b).....	34
6.2.3.	4-Metoxi-3-prop-2-iniloxi-benzaldeído (1c).....	34
6.2.4.	4-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (1d).....	35
6.2.5.	3-Metoxi-4-prop-2-iniloxi-benzaldeído (1e).....	35
<b>6.3</b>	<b>Síntese de Dihidropiridinas propargiladas (2a-d).....</b>	<b>35</b>

6.3.1	
3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(prop-2-inoxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona (2a)	36
6.3.2. Dietil	
2,6-dimetil-4-(4-(prop-2-inoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (2b)	36
6.3.3. Dimetil	
2,6-dimetil-4-(4-(prop-2-inoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (2c)	37
6.3.4.	
3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(prop-2-inoxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona (2d)	37
<b>6.4. Síntese do Benzaldido bromado</b>	<b>37</b>
6.4.1. 4-(2-bromoetoxi)benzaldeído (3)	38
<b>6.5. Síntese do Benzaldeído azidado</b>	<b>38</b>
6.5.1. 4-(2-azidoetoxi)benzaldeído (4)	38
<b>6.6 Síntese de Dihidropiridinas azidadas (5a,b)</b>	<b>39</b>
6.6.1 4-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (5a)	39
6.6.2.	
9-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona (5b)	40
<b>6.7. Síntese do Híbrido Dihidropiridina-Dihidropiridina (6a-f)</b>	<b>40</b>
6.7.1	
3,3,6,6-tetrametil-9-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenoxi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona (6a)	40
6.7.2 Dietil	
2,6-dimetil-4-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridina-9-il)fenoxi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (6b)	41

6.7.3	Dietil	
	2,6-dimetil-4-(3-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroa cridin-9-il)fenoxi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbox ilato (6c).....	42
6.7.4	Dimetil	
	2,6-dimetil-4-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroa cridin-9-il)fenoxi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbox ilato (6d).....	42
6.7.5	Dietil	
	2,6-dimetil-4-(4-(2-(4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroa cridin-9-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbox ilato (6e).....	43
6.7.6	Dietil	
	4-(3-((1-(2-(4-(3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-4-il)fenoxi)etil)-1 <i>H</i> - 1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (6f)....	43
<b>7.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A relação entre a Química, Biologia e a Medicina tem sido marcadamente produtiva neste último século, principalmente depois que Paul Ehrlich (1854-1915) desenvolveu a ideia sistematizada de novas drogas. Ele revolucionou o pensamento, ligando a estrutura química dos compostos à sua atividade biológica. Estas conquistas ocorreram dentro do quadro que foi estabelecido para a transição da farmacologia experimental para a farmacologia terapêutica, do qual introduziu um sistema de pesquisa moderno, baseando-se na síntese de múltiplas estruturas químicas para triagem farmacológica *in vivo*. Pelo processo de investigação sistemática de cerca de 600 moléculas de origem sintética, Ehrlich descobriu a Arsphenamina (Salvarsan) que foi fundamental no tratamento da Sífilis. [1,2] A partir disso, cientistas têm aumentado significativamente o uso do poder dos métodos combinatórios para gerar ferramentas que facilitam na caracterização e tratamento dos fenômenos biológicos. O fundamento para desenvolver a descoberta de medicamentos, em uma base de dados, reside, em parte, na montagem e integração de todas as informações de atividade da estrutura química. [3,4] Os principais objetivos da química medicinal são projetar e sintetizar compostos bioativos que têm o potencial de se tornarem drogas seguras e eficazes. Considerando a vastidão do espaço químico, o desafio para os cientistas é identificar as regiões que são suscetíveis de conter compostos biologicamente ativos, isto é, espaço químico biologicamente relevante. [1] As macromoléculas, que desempenham muitas das funções requeridas para o desenvolvimento e a manutenção da vida, possuem uma enorme diversidade estrutural e grande potencial. Estudos recentes têm demonstrado a necessidade de busca de novas estruturas químicas simplificadas, que permitam investigar processos biológicos substituindo moléculas e fármacos estruturalmente mais complexos, mimetizando as mesmas interações a nível proteico buscando elucidar o seu funcionamento em nível molecular. [5]

Muitas doenças são altamente variáveis e envolvem órgãos e tecidos de sistemas distintos. Essas doenças, chamadas de doenças multifatoriais, como tuberculose, hipertensão, o mal de Alzheimer e o câncer, envolvem um uso de fármacos diferentes para cada fator patogênico. Porém, este tratamento tradicional de uma droga, ou os coquetéis de drogas, para doenças multifatoriais tem se

mostrado ineficiente pelas interações droga-droga que acabam deixando-as inaptas no combate às doenças ou até levando a severos efeitos colaterais. [6,7] A coformulação de duas ou mais drogas em uma forma de dosagem única, chamadas de drogas multifuncionais, além de simplificar os regimes de dosagem e melhorar a adesão do paciente, diminuíram as interações droga-droga. Estas drogas multifuncionais aumentaram significativamente o índice terapêutico devido a efeitos sinérgicos ou efeitos colaterais menores pela formulação multicomponente. [6] Essa multifuncionalidade se dá como resultado da interação das substâncias químicas com vários sítios moleculares ou receptores, que apresentam respostas como ações paliativas ou modificadores às doenças, aumentam características do componente terapêutico, tornam as relações entre farmacocinética e farmacodinâmica mais premeditadas e aumentam a duração do efeito da droga no sistema. [8]

### **1.1 Reações Multicomponentes**

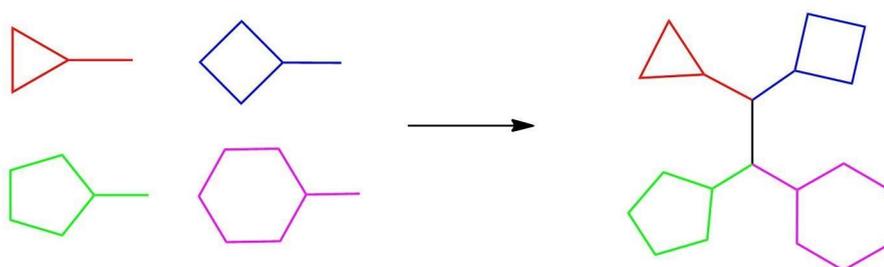
As reações multicomponentes (RMC) são conhecidas há mais de 100 anos. A evolução das RMC pode ser vista na literatura a partir de 1850. A partir de 1882 outras importantes reações foram reportadas, como as reações de Hantzsch (1882), Biginelli (1891), Mannich (1917), Passerini (1921), e Ugi (1959), entre outras. A primeira reação multicomponente foi a reação de Strecker, desenvolvida em 1850 por Adolf Strecker, e, atualmente, representa um dos métodos multicomponentes mais simples e economicamente úteis. [9] Estas sínteses ganharam destaque no início dos anos 90 com o avanço da química combinatória, as publicações de sínteses com mais fácil acesso e a triagem acadêmica em maior proporção. Durante esse período, as RMCs encontraram ampla aplicação nas sínteses de produtos naturais e outros alvos de interesse.[10,11]

Tendo em vista a necessidade de os processos químicos tornarem-se mais benignos em relação ao meio ambiente, as RMC têm sido vistas como um dos pontos fundamentais do que seria uma síntese ideal. Um dos princípios mais relevantes da química verde está diretamente relacionado à alta eficiência de síntese, que se reflete na importante economia atômica que o uso das RMC proporciona. Gerando uma complexidade estrutural em uma única etapa a partir de três ou mais reagentes, as RMCs tornam possível sintetizar compostos alvo com

maior eficiência e economia atômica. Estas reações apresentam inúmeras vantagens sobre as reações ditas lineares: menor número de etapas, possibilidade de automação, menor número de processos de purificação, não há necessidade de isolamento de intermediários, facilidade operacional, possibilidade de formação de uma ampla variedade de compostos, além de gerar menos resíduos. [12] O valor prático deste tipo de reação atende muitos critérios estabelecidos que a química verde visa orientar aos químicos orgânicos no design, síntese e desenvolvimento de uma produção de moléculas verdadeiramente sustentável. [13]

As RMCs apresentam como vantagem principal, em relação à síntese orgânica, a possibilidade de variação sistemática dos reagentes envolvidos, de forma combinatorial. Isto torna possível a obtenção de bancos de substâncias análogas entre si, relativamente complexas e, em muitos casos, estereoespecíficas. A utilização de RMCs é uma abordagem muito poderosa para gerar diversas moléculas orgânicas, levando ao rápido desenvolvimento de novas drogas. [14] No âmbito da Química Medicinal, esses processos representam potenciais praticamente ilimitados de pesquisa visando à obtenção de novos fármacos, uma vez que é possível obter compostos que variam desde os heterociclos mais simples até policiclos heteroaromáticos de maior complexidade estrutural.

**Figura 1.** Exemplificando reação multicomponente.

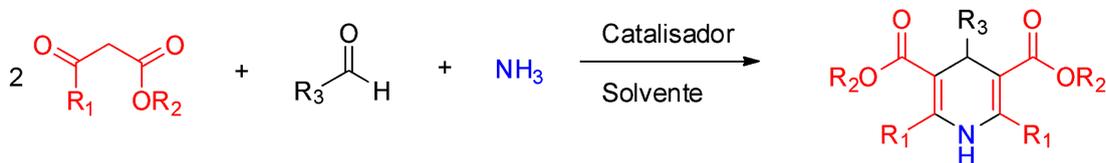


## 1.2 Dihidropiridinas

A reação de Hantzsch, que fornece dihidropiridinas (DHP) como produto, é um dos primeiros e mais conhecidos RMCs devido ao excelente perfil farmacêutico de 1,4-DHPs. Arthur Hantzsch descreveu a preparação do 1,4-dihidropiridina em 1881. A RMC que descreveu leva à formação de heterociclos nitrogenados, conhecidos como DHPs. [15] A síntese original reportada por Hantzsch são três

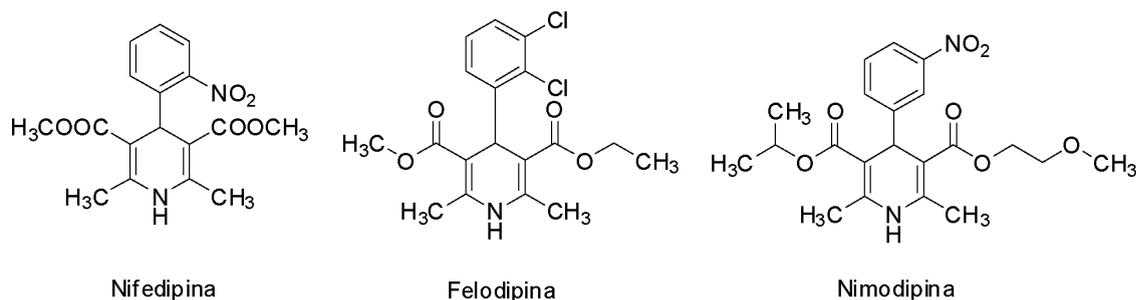
componentes: dois equivalentes de  $\beta$ -cetoéster, um equivalente de aldeído e uma fonte de amônia em refluxo de etanol. [16]

**Figura 2.** Reação de Hantzsch.

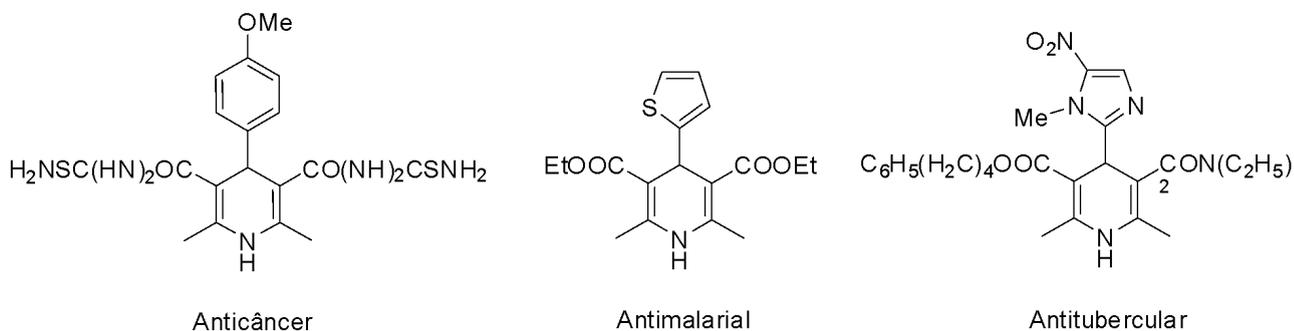


Hantzsch sintetizava moléculas simétricas, mas, com sua reação, é possível a obtenção de compostos estruturalmente variados, a partir da alteração dos aldeídos de partida, podendo sintetizar DHPs assimétricas também. Em termos de detecção biológica, a fim de aumentar a gama de possibilidades de compostos com novas funções, a síntese de DHPs estruturalmente diversas, como DHPs assimétricas, é fundamental.

As DHPs são uma classe importante de compostos heterocíclicos como farmacóforos privilegiados. Eles são alvos sintéticos bastante atrativos na química orgânica, devido a sua versatilidade sintética, medicinal e efeitos terapêuticos previsíveis. Geram um conjunto de possibilidades quando se trata de criar bibliotecas de compostos com diferentes grupos funcionais para a triagem de diferentes alvos biológicos. As características desse grupo de moléculas vieram à tona em meados de 1970, e, seus exemplos mais típicos de medicamentos são aqueles amplamente prescritos como bloqueadores dos canais de cálcio, por exemplo, Nifedipina, Felodipina e Nimodipina. As próximas gerações de 1,4-DHPs foram sintetizadas com o objetivo de melhorar a segurança, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Nessas gerações, o perfil farmacológico foi modificado para aumentar seletividade e diminuição da ativação do sistema nervoso simpático, aceleração da frequência cardíaca e efeito inotrópico negativo. Fortemente utilizadas anos depois, em usos clínicos como agentes anti hipertensivos. [17,18]

**Figura 3.** DHPs bloqueadoras dos canais de cálcio.

Considerando os potenciais terapêuticos das DHPs para o desenvolvimento da bioquímica e química medicinal, um grande progresso foi feito nesse campo. Foram exploradas em outras patologias, como antitumorais, [19] antituberculares, [20] antidiabéticas, [21] antioxidantes, [22] entre outras. [22-27] Um olhar sob o banco de dados do US Food and Drug Administration (FDA) revela que drogas contendo dihidropiridina constituem quase 4% dos medicamentos N-heterocíclicos aprovados pela agência. [28]

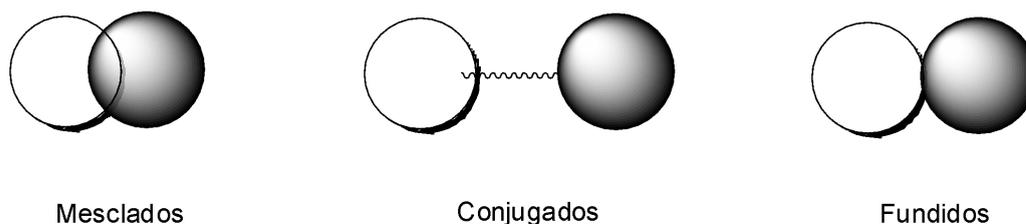
**Figura 4.** DHPs biologicamente ativas.

### 1.3. Híbridos

Uma das alternativas para união de duas moléculas de interesse é a hibridização molecular. A hibridização molecular é uma estratégia de construção de compostos híbridos baseado no reconhecimento de subunidades farmacofóricas na estrutura molecular de dois ou mais derivados ativos biologicamente, formando um único composto que pode apresentar atividades mais eficientes que seus precursores separados, chamados de compostos multifuncionais (CMFs). Esses

CMFs são capazes de aliciar múltiplas ações farmacológicas e surgem como tratamento para doenças multifatoriais. A combinação entre as subunidades pode ocorrer de diferentes formas: com conjugação (estável ou metabolizável), com fusão ou mesclando os farmacóforos, [29-31] conforme a Figura 5.

**Figura 5.** Possíveis hibridizações moleculares.



A multifuncionalidade se apresenta como resultado da interação das substâncias químicas polipotentes com vários alvos ou receptores moleculares. Os CMFs possuem as vantagens de molecularidade reduzida, não interações medicamentosas e melhora na farmacocinética e farmacodinâmica. Um derivado de dois ou mais farmacóforos diferentes, exerce suas atividades interagindo com os respectivos receptores de seus farmacóforos constituintes. Podendo exibir interações de ligação adicionais com os sítios receptores e suas atividades podem ser significativamente melhoradas ou adicionadas.

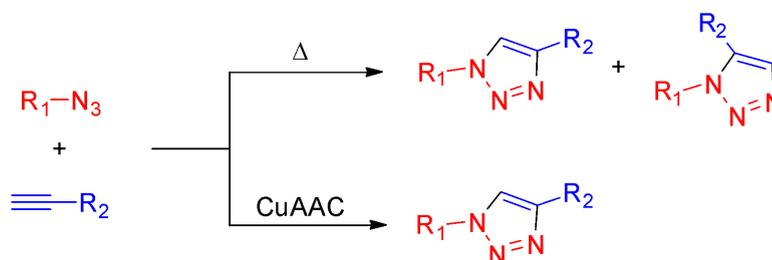
#### **1.4. Reações Click**

Em 2001, Kolb, Finn e Sharpless publicaram uma revisão descrevendo uma nova estratégia na área química orgânica. O nome “click chemistry” (CC) foi criado para descrever este princípio orientador nascido para as exigências da química moderna, e, em particular, para as demandas de descoberta de drogas. Reações click são uma abordagem sintética de hibridização para a montagem de novas moléculas. Essa estratégia baseia-se principalmente na construção de ligações carbono-heteroátomo, que formam rapidamente compostos unindo pequenas unidades, utilizando reagentes altamente energéticos. [32] Examinando as moléculas criadas pela natureza, vê-se uma preferência por ligações carbono-heteroátomo do que ligações carbono-carbono, como, por exemplo, ácidos nucleicos, proteínas e polissacarídeos, que são a condensação de polímeros por

subunidades linkadas por carbono-heteroátomo. A CC é uma ferramenta poderosa na descoberta de medicamentos porque é muito eficiente na criação de bibliotecas compostas por meio de metodologia combinatória. Desde sua fundação atraiu um grande interesse devido a sua alta seletividade, confiabilidade quase perfeita, altos rendimentos e tolerância excepcional para uma ampla gama de grupos funcionais e condições.[33]

Seu crescente número de aplicações é encontrado em quase todas as áreas da química moderna. A reação de formação de 1,2,3-triazol catalisada com cobre (I) entre azidas e alcinos terminais tornou-se o mais padrão da CC pelas transformações generalizadas com aplicações multidisciplinares, e devido a sua alta confiabilidade, especificidade e biocompatibilidade. [34] A cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC) se destaca, entre esse grupo de reações, desde a descoberta pelas equipes de Meldal [35] e Sharpless [36] no início do século XXI, denominada de dramática aceleração da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, [37] com o diferencial de apresentar alta regioseletividade para o 1,4-regioisômero do triazol, conforme demonstrado na Figura 6.

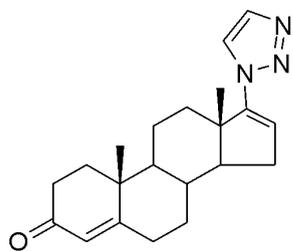
**Figura 6.** Sínteses de Huisgen e CuAAC de 1,2,3-triazóis.



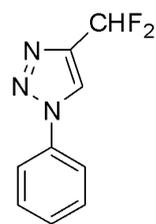
Nanocatálise é uma ferramenta da química verde que pode aumentar a eficácia inerente do CuAAC devido a sua reutilização como catalisadores diversos e a alta relação superfície-volume das nanopartículas, o que aumenta sua atividade e seletividade, preservando as características inerentes de um catalisador heterogêneo. [38] O produto triazólico é mais do que apenas um ligante passivo, pois são unidades de conexão que associam-se a alvos biológicos, são estáveis à degradação metabólica e capazes de fazerem ligações de hidrogênio, que podem ser favoráveis na vinculação de alvos biomoleculares. [39] Os 1,2,3-triazóis não ocorrem na natureza, porém as moléculas sintetizadas que contém 1,2,3-triazóis

apresentam diversas atividades biológicas, como anticâncer, [40-42] antifúngicos, [43,44] antibactericidas [44,45] e antitubercular. [46,47]

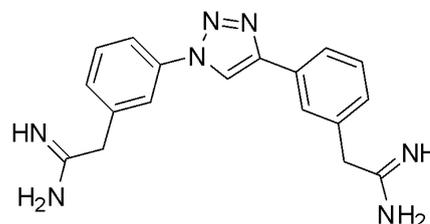
**Figura 7.** Moléculas contendo 1,2,3-triazol com atividades biológicas.



Anticancer



Antitubercular



Antibactericidas

## 2. OBJETIVOS

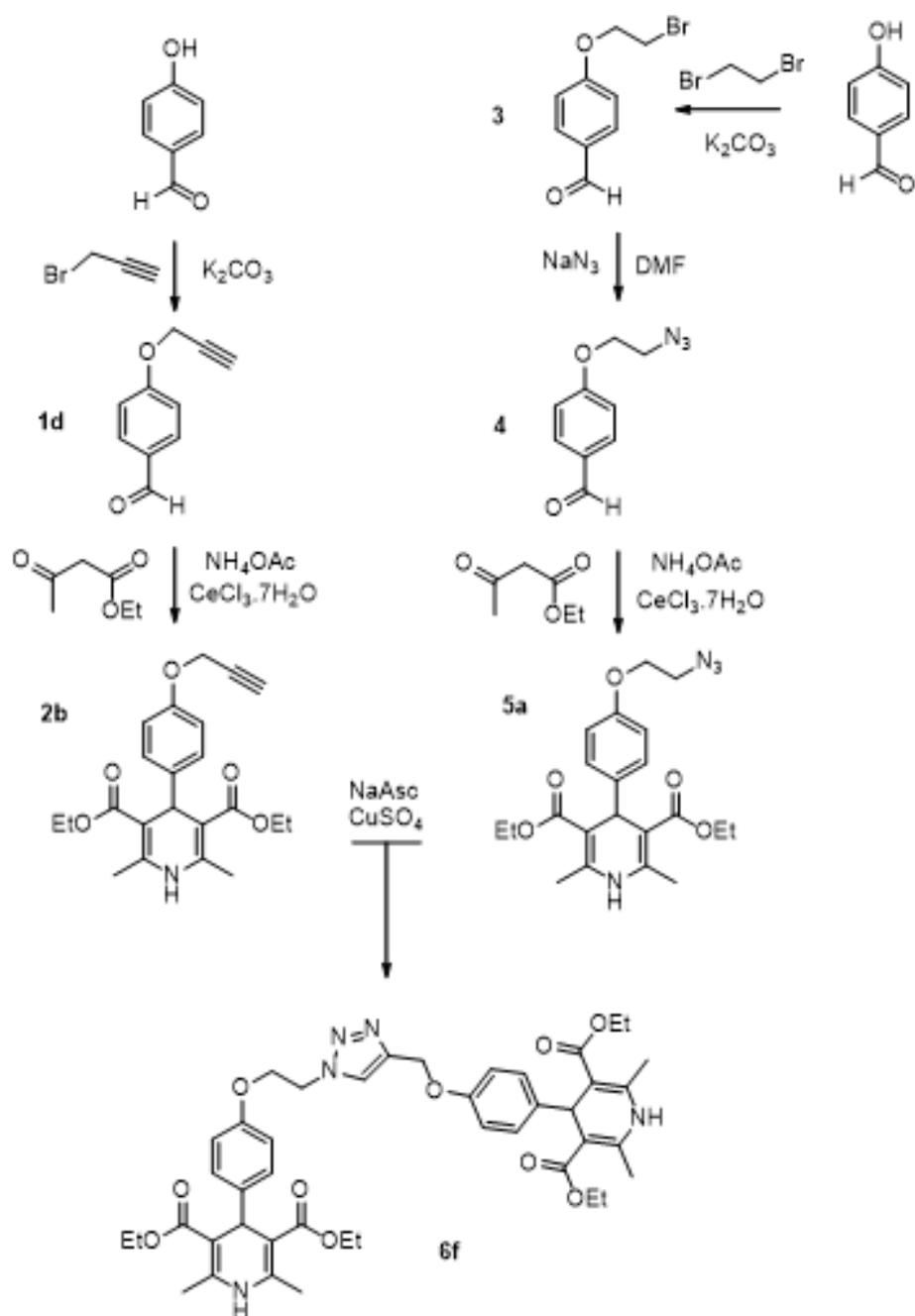
### 2.1 Objetivo Geral

Aplicar estratégias de síntese, combinando compostos dihidropiridinas (DHPs) propargilados e azidados com estruturas variadas para posterior hibridização por reação do tipo Click de Huisgen. Tendo em mente o estudo de condições reacionais aplicadas às diferentes sínteses, a fim de compreender a reatividade química e suas especificidades para cada estrutura molecular, visando encontrar novas moléculas potencialmente úteis do ponto de vista farmacológico.

#### 2.1.1. Objetivos Específicos

Como objetivo específico tomamos uma rota para a síntese de híbridos DHP-DHP **6f**. O composto-alvo pode ser obtido através da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre uma DHP propargilada **2b** e uma DHP azidada **5a**. Para a DHP propargilada **2b** parte-se de um hidroxibenzaldeído reagindo via reação de Williamson a um benzaldeído propargilado **1d**, produzindo uma DHP propargilada **2b** via reação multicomponente. Para a DHP azidada, parte-se de um hidroxibenzaldeído reagindo e formando oxibenzaldeído substituído com 1,2-dibromoetano **3**, que reage formando benzaldeído azidado **4**, que, via reação multicomponente forma DHP azidada **5a**. O composto-alvo é atingido reagindo, via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, **2b** e **5a** formando o híbrido DHP-DHP **6f**, conforme Figura 8.

**Figura 8.** Esquema geral da síntese realizada.



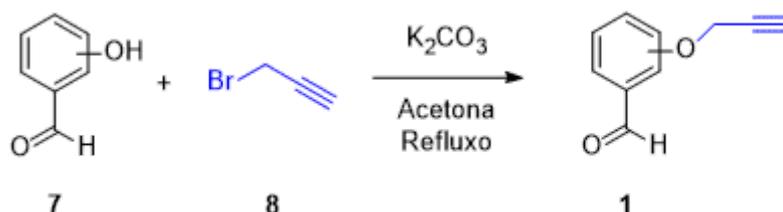
### 3. METODOLOGIA

A seguir são descritas brevemente as metodologias utilizadas na construção desse trabalho.

#### 3.1. Síntese de Williamson

Primeiramente foram sintetizados benzaldeídos oxipropargilados **1** com estruturas diferentes. Para a propargilação, a estratégia escolhida foi a O-alkilação de hidroxibenzaldeídos, utilizando a síntese de Williamson [48]. Na reação de O-alkilação utilizou-se benzaldeídos dotados de uma hidroxila fenólica **7**, e brometo de propargila **8**, carbonato de potássio e acetona, sob refluxo, conforme Esquema 9. Obteve-se, então, a formação do hidroxibenzaldeído propargilado **1** desejado.

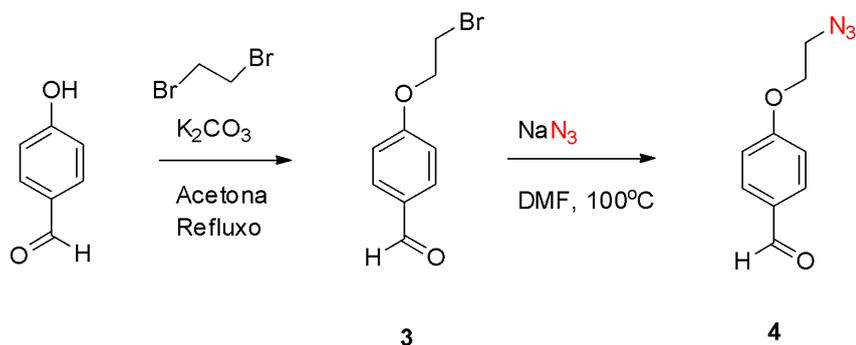
**Figura 9.** Esquema geral para obtenção de hidroxibenzaldeídos propargilados.



#### 3.2. Síntese de benzaldeídos oxi-azidados

A O-alkilação do 4-hidroxibenzaldeído ocorreu utilizando 1,2-dibromoetano e carbonato de potássio, em presença de acetona, sob refluxo. Esse composto foi reagido, via  $S_N2$ , com azida de sódio, em DMF, para a formação do aldeído azidado (**4**), de acordo com a Figura 10 abaixo.

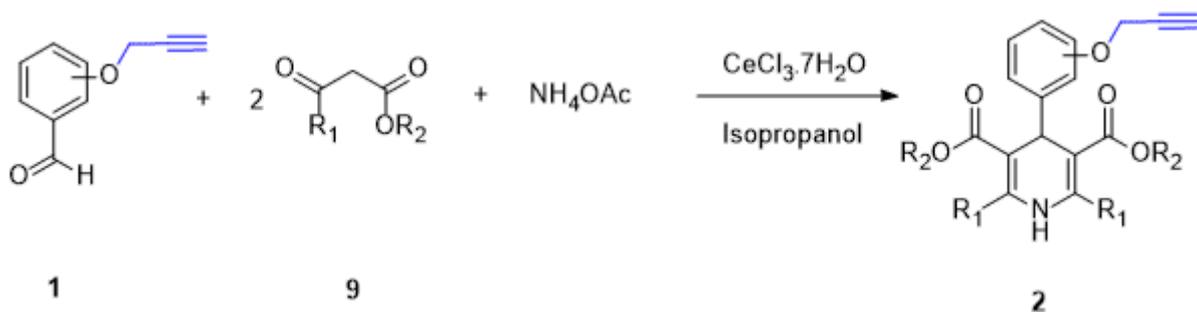
**Figura 10.** Síntese dos aldeídos azidados.



### 3.3. Reação de Hantzsch

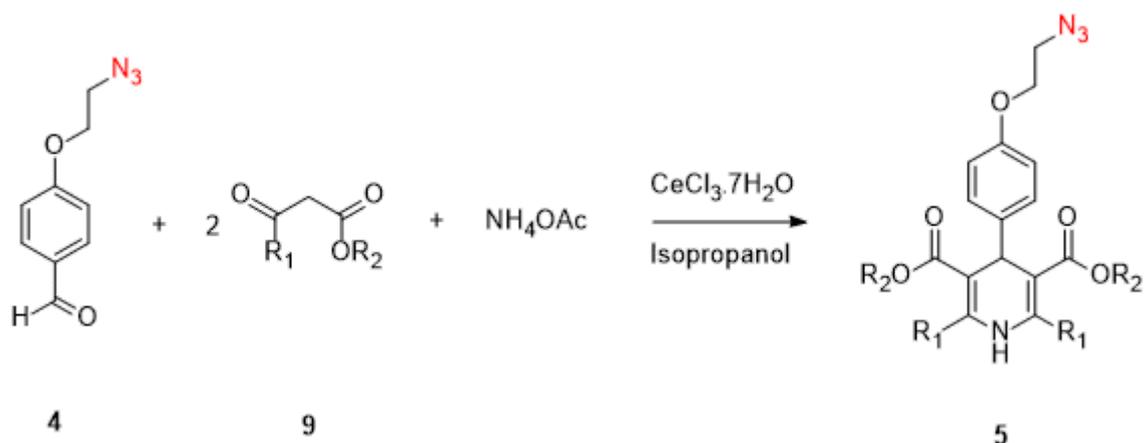
Uma vez na posse dos substratos carbonílicos contendo uma função alcino **1**, foi sintetizada uma família de DHPs **2**, via reação multicomponente de Hantzsch. A reação ocorreu com diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos comerciais **9** e acetato de amônio, como mostrado na Figura 11.

**Figura 11.** Esquema geral para obtenção de DHPs propargiladas, sob aquecimento.



A reação multicomponente de Hantzsch para obtenção de DHPs azidadas **5** ocorreu como descrito abaixo.

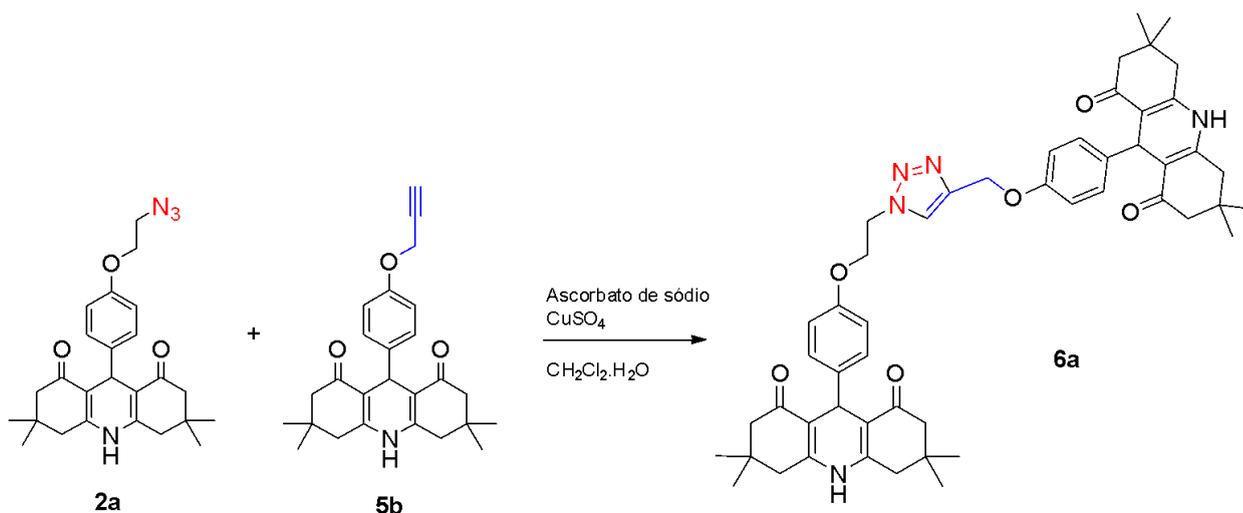
**Figura 12.** Reação de Hantzsch com 4-(2-azidoetoxi)benzaldeído.



### 3.4. Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen

A estratégia escolhida para a hibridização foi a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, reação tipo click, que ocorre entre uma azida e um alcino, catalisada por  $\text{Cu(I)}$ , como mostra a Figura 13, representando a síntese do composto **6a**.

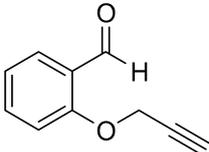
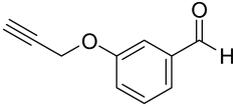
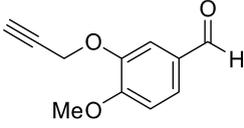
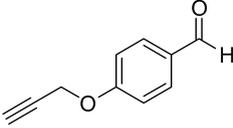
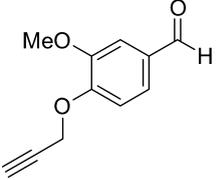
**Figura 13.** Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen para obtenção do híbrido DHP-DHP (**6a**)



#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram sintetizados cinco propargiloxibenaldeídos (**1a-e**) com rendimentos entre 80 e 95%, como mostra a Tabela I. Suas estruturas foram comprovadas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

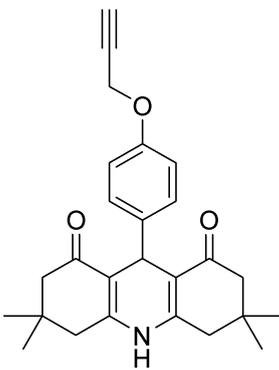
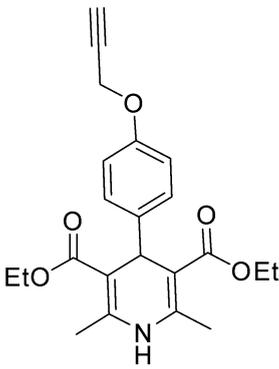
**Tabela 1.** Rendimentos e tempos reacionais dos aldeídos propargilados obtidos via esterificação de Williamson.

Entrada <sup>a</sup>	Composto	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	 <b>1a</b>	3	90
2	 <b>1b</b>	2	80
3	 <b>1c</b>	4	93
4	 <b>1d</b>	2	95
5	 <b>1e</b>	5	85

<sup>a</sup> Condições reacionais: 10 mmol do aldeído fenólico, 15 mmol do brometo de propargila (80% m/m em tolueno), 20 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 25mL de acetona.

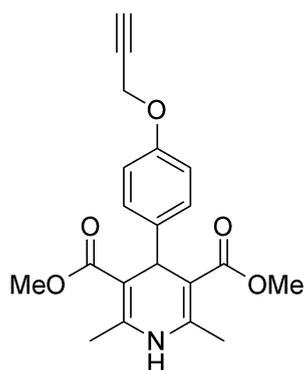
As reações para as sínteses das DHPs propargiladas (**2a-e**) foram efetuadas a 100 °C, por um período de 24h e os produtos obtidos após as purificações foram caracterizados por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, apresentados nos Anexos, ao final deste trabalho. Abaixo são mostradas as DHPs propargiladas obtidas e seus respectivos rendimentos.

**Tabela 2.** Rendimentos de DHPs propargiladas obtidas via reação multicomponente de Hantzsch.

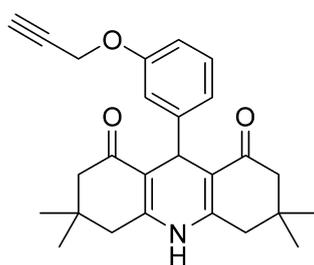
Entrada <sup>a</sup>	Composto	Rendimento (%)
1	 <p><b>2a</b></p>	59
2	 <p><b>2b</b></p>	64

**3**

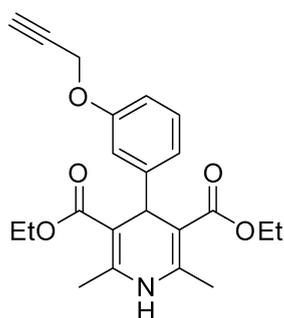
64

**2c****4**

60

**2d****5**

59

**2e**

---

<sup>a</sup> Condições reacionais: 1 mmol do aldeído propargilado, 2 mmol do composto 1,3-dicarbonílico, 3 mmol  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , 0,2 mmol  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e 2,5mL de isopropanol.

Tendo posse das DHP-propargiladas, foi finalizada a primeira etapa do trabalho.

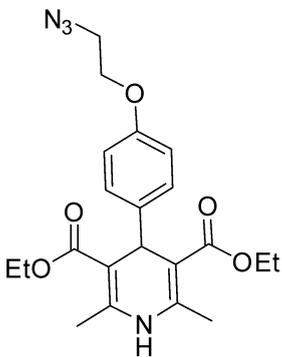
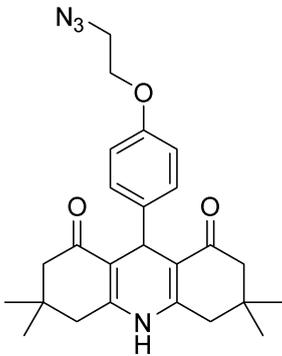
A segunda etapa consistia na síntese das DHP-azidadas na porção aldeído. As DHP-azidadas foram preparadas partindo de aldeídos azidados. Esses aldeídos foram sintetizados seguindo o procedimento descrito na metodologia 3.2. O produto **(3)** foi obtido em rendimento de 76% após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. O aldeído desejo **(4)** foi obtido apresentando rendimento de 86%.

Os aldeídos **(3)** e **(4)** foram caracterizados a fim de comprovar a obtenção dos

compostos desejados. As caracterizações foram feitas utilizando RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , e os espectros obtidos encontram-se nos Anexos, no final desse trabalho.

De posse do aldeído contendo o grupo azida (**4**), foi realizada, então, a reação multicomponente de Hantzsch para obtenção de DHPs azidadas, os resultados estão na Tabela 3, abaixo.

**Tabela 3.** Rendimentos das DHP azidadas obtidas via reação de Hantzsch.

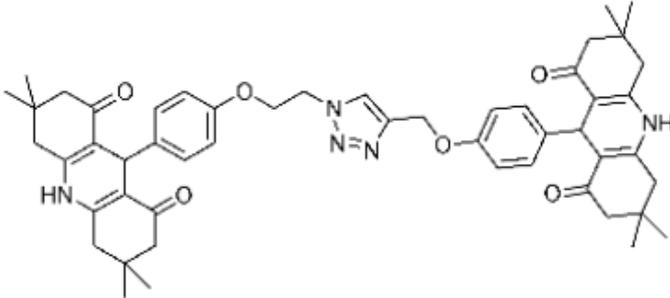
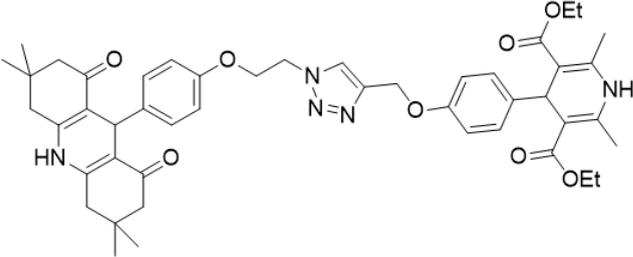
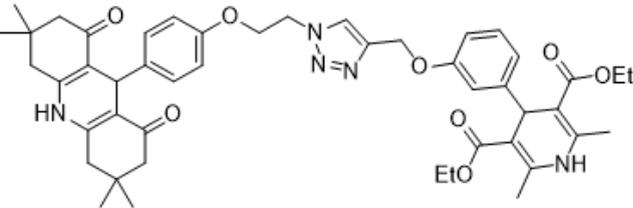
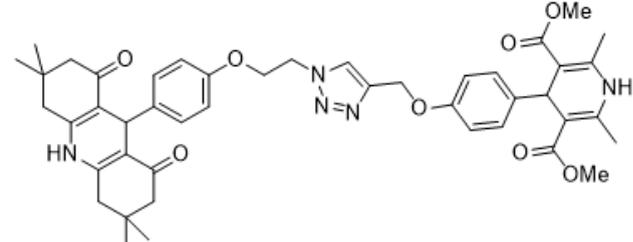
Entrada <sup>a</sup>	Composto	Rendimento (%)
1	 <p style="text-align: center;"><b>5a</b></p>	65
2	 <p style="text-align: center;"><b>5b</b></p>	74

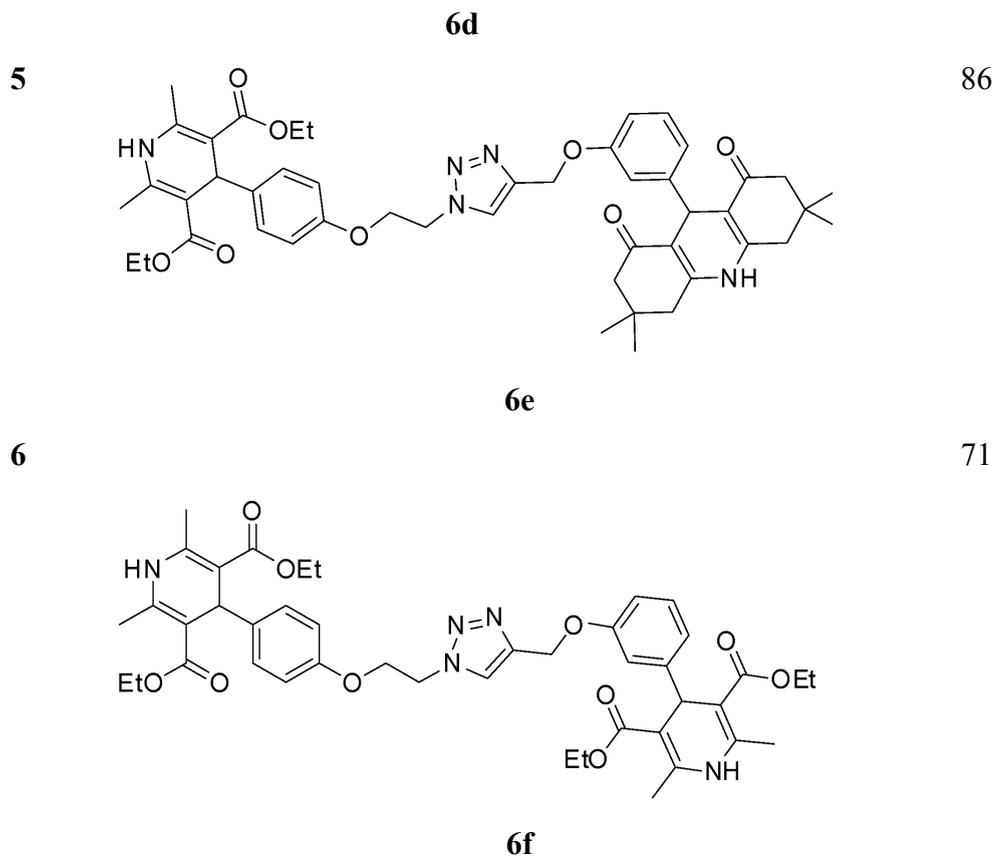
<sup>a</sup> Condições reacionais: 1 mmol de aldeído azidado, 2 mmol do composto 1,3-dicarbonílico, 3 mmol  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , 0,2 mmol  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e 2,5 mL de isopropanol.

Por fim, foram realizadas as hibridizações entre DHP propargilada (**2a-e**) e DHP azidada (**5a,b**). Essa reação foi realizada, de maneira eficiente, utilizando catálise de Cu(I), que é produzido *in situ* via redução do  $\text{CuSO}_4$  pelo ascorbato de sódio. À temperatura ambiente, sob agitação, com duração de 5h.

Na Tabela 4 são mostrados os híbridos obtidos e seus respectivos rendimentos.

**Tabela 4.** Rendimentos dos híbridos obtidos via reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

Entrada <sup>a</sup>	Composto	Rendimento (%)
1		60
2		69
3	<p data-bbox="884 1283 919 1317" style="text-align: center;"><b>6b</b></p> 	58
4	<p data-bbox="884 1682 919 1715" style="text-align: center;"><b>6c</b></p> 	57



<sup>a</sup> Condições reacionais: 0,2 mmol de DHP azidada, 0,2 mmol de DHP propargilada, 0,03 mmol de ascorbato de sódio, 0,03 mmol de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, 2 mL de DCM e 2mL de H<sub>2</sub>O.

Foram feitas as caracterizações, a fim de comprovar a obtenção dos compostos alvo. As caracterizações se encontram nos Anexos, ao final desse trabalho, e foram feitas em RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C.

## 5. CONCLUSÃO

Nesse trabalho foi realizada a síntese de híbridos DHP-DHP a partir de DHPs propargiladas e DHPs azidadas via reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. Partindo de benzaldeídos com diferentes substituições no anel aromático para oxipropargilados e oxiazidados, diversos análogos estruturais dihidropiridinas puderam ser facilmente sintetizadas, e, com elas, seis híbridos DHP-DHP puderam ser produzidos. Os híbridos finais foram purificados através de Cromatografia em Coluna de Sílica Gel e seus rendimentos foram satisfatórios, de 57 a 86%. Como perspectivas tem-se: ampliar a família de híbridos e realizar uma investigação para saber de suas atividades biológicas.

## 6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 6.1. Considerações gerais

Os reagentes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação, exceto os solventes: acetato de etila, hexano e diclorometano, que foram purificados por destilação.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrômetro Varian VNMRS de 300 MHz para as análises de  $^1\text{H}$  e de 75 MHz para as análises de  $^{13}\text{C}$  ou em um espectrômetro Bruker de 400 MHz para as análises de  $^1\text{H}$  e de 100 MHz para as análises de  $^{13}\text{C}$ , ambos utilizando  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-d}_6$  como solvente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm. Quando o solvente utilizado foi  $\text{CDCl}_3$ , foi usado como referência o sinal do TMS ( $\delta = 0,00$  ppm) para as análises de RMN  $^1\text{H}$  e o sinal central do tripleto do  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77,0$  ppm) para as análises de RMN  $^{13}\text{C}$ . Quando o solvente foi  $\text{DMSO-d}_6$ , as referências foram o sinal do  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta = 2,50$  ppm) para as análises RMN  $^1\text{H}$  e  $\delta = 39,5$  ppm para as análises de RMN  $^{13}\text{C}$ . As multiplicidades dos sinais são descritas de maneira abreviada como: s para singleto, sl para singleto largo, d para duplete, t para tripleto, dd para duplete de duplete, ddd para duplete de duplete de duplete, qd para quarteto de dublete, q para quarteto, quint para quinteto e m para multiplete. As constantes de acoplamento J são expressas em Hz.

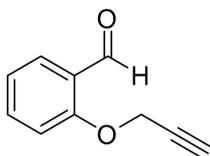
As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel (230-400 mesh) como fase estacionária e misturas variáveis de hexanos e acetato de etila como eluentes.

### 6.2. Procedimento geral para a síntese de benzaldeídos oxipropargilados [48] (1a-e)

Foram adicionados, em um balão equipado com condensador de refluxo, 10 mmol de hidroxibenzaldeído, 15 mmol de brometo de propargila (solução 80% m/m em tolueno), 20 mmol de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 25 mL de acetona. Essa mistura reacional foi submetida à agitação sob refluxo, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, foi realizada uma filtração simples, para a separação dos

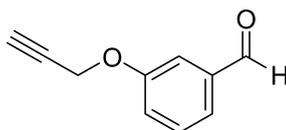
sólidos, e o filtrado foi evaporado, sob pressão reduzida, para a obtenção dos aldeídos oxipropargilados (**1a-e**) com rendimentos de 80 a 95%.

### 6.2.1. 2-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (1a)



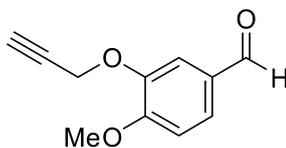
Rendimento: 90%; sólido branco; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,49 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,87 (dd, *J* = 7,8 e 2,0 Hz, 1H); 7,57 (ddd, *J* = 8,5, 7,3, e 2,0, 1H); 7,14-7,07 (m, 2H); 4,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H); 2,58 (t, *J* = 2,4 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 189,4; 159,6; 135,6; 128,4; 125,4; 121,6; 113,1; 77,6; 76,4; 56,3.

### 6.2.2. 3-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (1b)



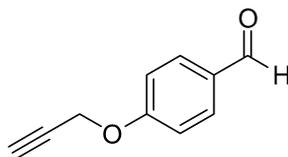
Rendimento: 80%; óleo transparente; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,98 (s, 1H); 7,53-7,45 (m, 3H); 7,27-7,24 (m, 1H); 4,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H); 2,56 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191,7; 157,9; 137,6; 130,0; 123,9; 121,9; 113,5; 77,8; 76,1; 55,8.

### 6.2.3. 4-Metoxi-3-prop-2-iniloxi-benzaldeído (1c)



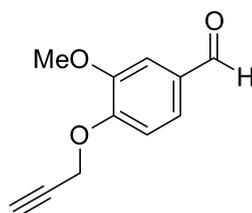
Rendimento: 93%; sólido amarelo claro; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,88 (s, 1H); 7,57-7,53 (m, 2H); 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H); 3,98 (s, 3H); 2,56 (t, *J* = 2,5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 190,7; 154,9; 147,3; 129,9; 127,3; 112,0; 110,9; 77,7; 76,4; 56,6; 56,2.

#### 6.2.4. 4-Prop-2-iniloxi-benzaldeído (1d)



Rendimento: 95%; sólido branco; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,91 (s, 1H); 7,87-7,85 (m, 2H); 7,11-7,08 (m, 2H); 4,79 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H); 2,58 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190,7; 162,3; 131,8; 130,6; 115,2; 77,5; 76,3; 55,9.

#### 6.2.5. 3-Metoxi-4-prop-2-iniloxi-benzaldeído (1e)



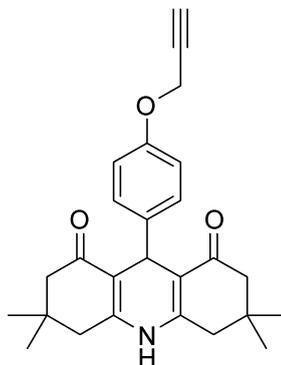
Rendimento: 85%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,87 (s, 1H); 7,46 (dd,  $J = 8,3$  e 2,0 Hz, 1H); 7,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,14 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 4,86 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H); 3,94 (s, 3H); 2,57 (t,  $J = 2,4$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190,9; 152,0; 149,9; 130,8; 126,2; 112,5; 109,4; 77,4; 76,7; 56,5; 56,0.

### 6.3. Procedimento geral para a síntese de dihidropiridinas propargiladas [49] (2a-d)

Foram adicionados, em um balão equipado com condensador de refluxo, 1 mmol de aldeído propargilado (**1d**), 2 mmol do composto 1,3-dicarbonílico, 3 mmol de  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , 0,2 mmol de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e 2,5 mL de isopropanol. Essa mistura reacional foi submetida à agitação sob refluxo, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes.

### 6.3.1.

#### 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(prop-2-inoxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (2a)

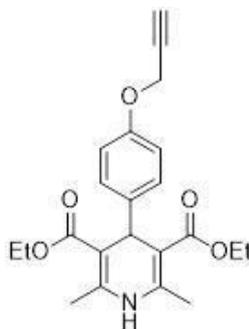


Rendimento: 59%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66 (sl, 1H); 7,28-7,25 (m, 2H); 6,81-6,79 (m, 2H); 5,05 (s, 1H); 4,56 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2H); 2,46 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 2,32-2,13 (m, 8H); 1,07 (s, 6H); 0,96 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195,9; 155,9; 148,7; 140,0; 128,9; 114,2; 113,4; 78,8; 75,3; 55,8; 50,9; 40,8; 32,7; 32,6; 29,5; 27,2.

### 6.3.2.

Dietil

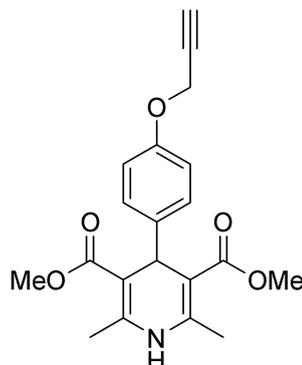
#### 2,6-dimetil-4-(4-(prop-2-inoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (2b)



Rendimento: 64%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,22-7,19 (m, 2H); 6,83-6,81 (m, 2H); 5,67 (sl, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,64 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H); 4,15-4,05 (m, 4H); 2,5 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 2,32 (s, 6H); 1,23 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,6; 155,9; 143,6; 141,2; 129,0; 114,1; 104,2; 78,9; 75,2; 59,7; 55,8; 38,8; 19,5; 14,2.

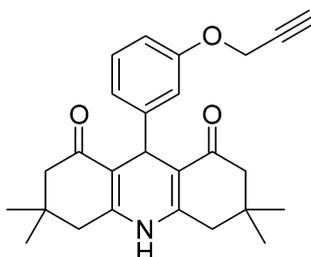
## 6.3.3.

## Dimetil

**2,6-dimetil-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (2c)**

Rendimento: 64%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,19 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 5,69 (sl, 1H); 4,96 (s, 1H); 4,64 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2H); 3,65 (s, 6H); 2,51 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 2,33 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,0; 156,0; 144,0; 140,8; 128,6; 114,3; 104,0; 78,9; 75,3; 55,7; 51,0; 38,4; 19,6.

## 6.3.4.

**3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (2d)**

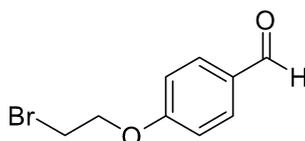
Rendimento: 60%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21 (sl, 1H); 7,12 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,01 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, 6,94-6,92 (m, 1H); 6,70 (ddd,  $J = 8,1, 2,6$  e  $0,9$  Hz, 1H); 5,09 (s, 1H); 4,61 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2H); 2,49 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 2,35-2,15 (m, 8H); 1,08 (s, 6H); 0,98 (s, 6H).

**6.4. Procedimento para a síntese do benzaldeído bromado [50] (3)**

Foram adicionados, em um balão equipado com condensador, 2 mmol do 4-hidroxibenzaldeído, 16 mmol do 1,2-dibromoetano, 4 mmol  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 10 mL de acetona. Essa mistura reacional foi submetida à agitação e aquecimento (70 °C), por

14h, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, adicionou-se água e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e uma filtração foi realizada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes.

#### 6.4.1. 4-(2-bromoetoxi)benzaldeído (3)

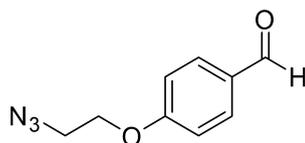


Rendimento: 76%; sólido branco; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,90 (s, 1H); 7,87-7,84 (m, 2H); 7,04-7,01 (m, 2H); 4,38 (t, *J* = 6,2 Hz); 3,68 (t, *J* = 6,2 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 190,7; 163,0; 132,0; 130,5; 114,8; 68,0; 28,4.

#### 6.5. Procedimento para a síntese do benzaldeídos azidados [51] (4)

Foram adicionados, em um balão equipado com condensador, 1 mmol do 4-(2-bromoetóxi)benzaldeído (3), 1,5 mmol de NaN<sub>3</sub> e 0,5 mL de dimetilformamida. Essa mistura reacional foi submetida à agitação e aquecimento (100 °C), por 1h. Ao final da reação, adicionou-se água e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, MgSO<sub>4</sub> anidro foi adicionado e uma filtração foi realizada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi obtido na forma de um óleo transparente.

#### 6.5.1. 4-(2-azidoetoxi)benzaldeído (4)



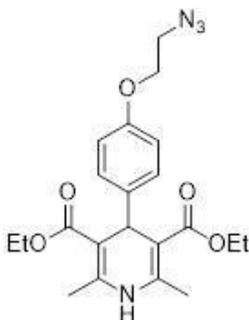
Rendimento: 86%; óleo transparente; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,91 (s, 1H); 7,88-7,85 (m, 2H); 7,06-7,02 (m, 2H); 4,24 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,66 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 190,7; 163,1; 132,0; 130,5; 114,8; 67,2; 50,0.

## 6.6. Procedimento geral para a síntese de dihidropiridinas azidadas [49] (5a,b)

Foram adicionados, em um balão equipado com condensador de refluxo, 1 mmol do aldeído azidado (**4**), 2 mmol do composto 1,3-dicarbonílico, 3 mmol de  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , 0,2 mmol de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e 2,5 mL de isopropanol. Essa mistura reacional foi submetida à agitação sob refluxo, sendo o término da reação acompanhado por CCD. Finalizada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes.

### 6.6.1. Dietil

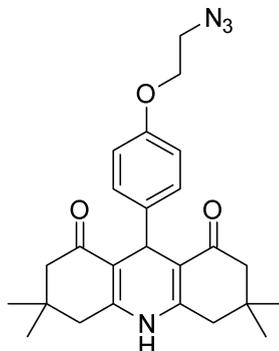
#### 4-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (5a)



Rendimento: 65%; óleo amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23-7,19 (m, 2H); 6,79-6,75 (m, 2H); 5,80 (s, 1H); 4,94 (s, 1H); 4,12-4,07 (m, 6H); 3,56 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H); 2,33 (s, 6H); 1,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,6; 156,5; 143,5; 141,0; 129,1; 113,9; 104,3; 66,9; 59,7; 50,2; 38,8; 19,6; 14,3.

### 6.6.2.

#### 9-(4-(2-azidoetoxi)fenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacrididina-1,8(2H-5H)-diona (5b)



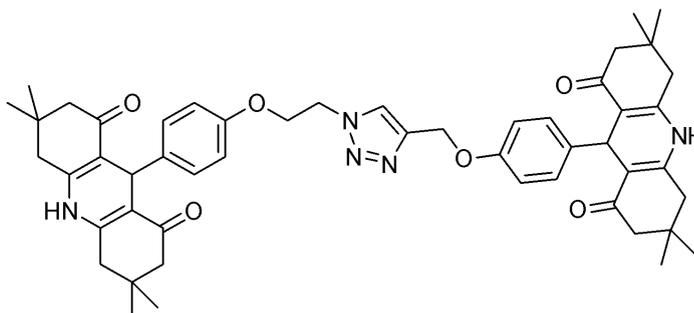
Rendimento: 74%; sólido amarelo claro; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (sl, 1H); 7,27-7,25 (m, 2H); 6,75-6,73 (m, 2H); 5,04 (s, 1H); 4,01 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H); 3,52 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 2,33-2,13 (m, 8H); 1,07 (s, 6H); 0,96 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 195,8; 156,3; 148,2; 139,7; 129,0; 113,9; 113,5; 66,7; 50,8; 50,1; 40,8; 32,8; 32,6; 29,5; 27,1.

### 6.7. Procedimento para a síntese do híbrido dihidropiridina-dihidropiridina [52] (6a-f)

Foram adicionados a um balão 0,2 mmol da DHP azidada (**5b**), 0,2 mmol da DHP propargilada (**2a**), 0,03 mmol de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, 0,03 mmol de ascorbato de sódio, 2 mL de diclorometano e 2 mL de água destilada. A mistura reacional foi submetida à agitação magnética e mantida à temperatura ambiente por 5h até o término da reação, acompanhado por CCD. Finalizada a reação, foram adicionados 4 mL de EDTA 0,1 M e foram feitas extrações com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução de NaCl saturada, foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e filtrada. Após a filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes.

#### 6.7.1.

#### 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenoxi(etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridina-1,8(2H,5H)-diona (6a)

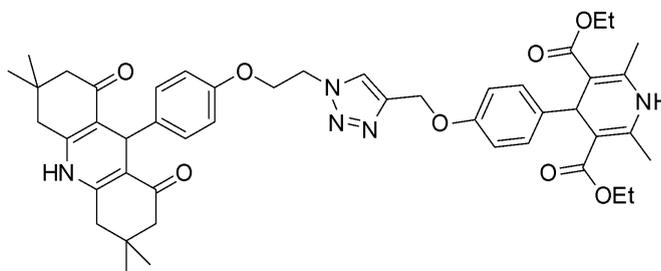


Rendimento: 60%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,24 (sl, 1H); 9,23 (sl, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,05 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,04 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 6,80 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 5,01 (s, 2H); 4,75 (d,  $J = 6,6$  Hz); 4,71 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H); 4,30 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H); 2,41-2,28 (m, 8H); 2,18-1,95 (m, 8H); 1,0 (s, 12H); 0,87 (s, 6H); 0,86 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  194,9; 194,8; 156,5; 156,1; 149,6; 149,5; 143,3; 140,6; 140,3; 129,1; 129,0; 125,3; 114,1; 112,1; 112,0; 66,4; 61,3; 50,7; 49,6; 32,6; 32,4; 32,3; 29,6; 27,0; 26,9.

### 6.7.2.

### Dietil

**2,6-dimetil-4-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridina-9-il)fenoxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (6b)**

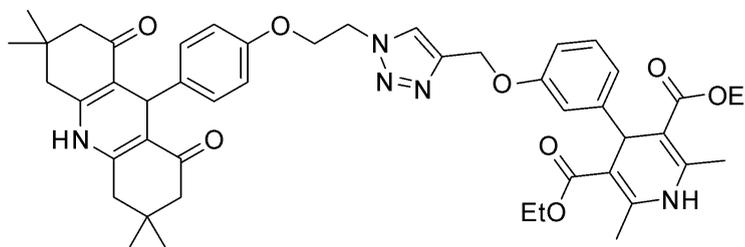


Rendimento: 69%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,24 (sl, 1H); 8,76 (sl, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,05-7,02 (m, 4H); 6,85 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 6,71 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,79 (s, 1H); 4,73-4,70 (m, 3H); 4,30 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H); 4,05-3,92 (m, 4H); 2,43 (d,  $J = 16,6$  Hz, 2H); 2,30 (d,  $J = 17,1$  Hz, 2H); 2,24 (s, 6H); 2,17-2,12 (m, 3H); 1,96 (d,  $J = 16,1$  Hz, 2H); 1,13 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz); 1,00 (s, 6H); 0,85 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  194,3; 167,0; 156,3; 155,7; 149,0; 145,0; 142,8; 140,8; 140,1; 128,6; 128,3; 124,8; 113,9; 113,6; 111,6; 102,0; 68,5; 65,9; 60,9; 58,9; 55,8; 50,2; 49,1; 37,9; 32,1; 31,9; 29,7; 29,6; 29,1; 26,5; 18,2; 14,18.

## 6.7.3.

## Dietil

**2,6-dimetil-4-(3-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenoxi)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (6c)**

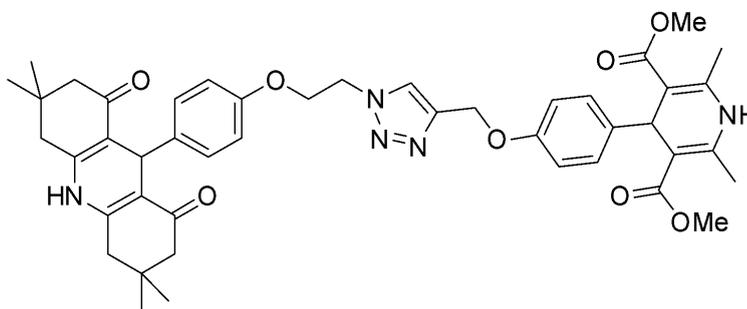


Rendimento: 58%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 (s, 1H); 7,41 (sl, 1H); 7,22 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,11 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,95 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,91 (sl, 2H); 6,74 (dd,  $J = 8,2$  e  $2,2$  Hz, 1H); 6,62 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,99 (sl, 2H); 4,67 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H); 4,15 (t,  $J = 4,9$  Hz, 2H); 4,12-4,03 (m, 4H); 2,36-2,09 (m, 14H); 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H); 1,04 (s, 6H); 0,93 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195,8; 195,7; 167,8; 166,8; 158,1; 155,8; 154,7; 149,8; 148,4; 144,9; 144,2; 143,4; 140,3; 137,0; 129,6; 129,2; 128,4; 127,9; 124,1; 121,3; 120,9; 115,8; 114,8; 114,3; 113,9; 113,4; 111,7; 103,3; 99,9; 66,0; 61,9; 61,8; 61,6; 59,6; 50,7; 49,9; 40,8; 32,9; 32,6; 29,5; 27,1; 21,8; 19,3; 14,3; 13,6.

## 6.7.4.

## Dimetil

**2,6-dimetil-4-(4-((1-(2-(4-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenoxi)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (6d)**



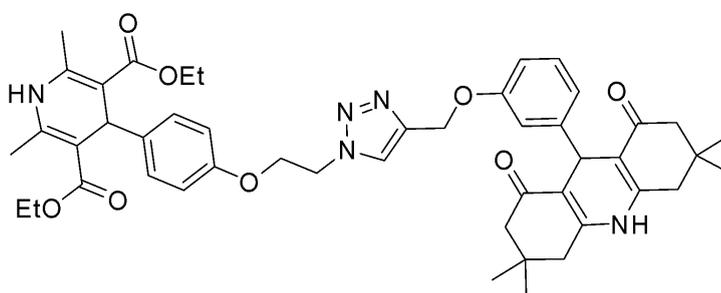
Rendimento: 57%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,23 (sl, 1H); 8,83 (sl, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,05-7,02 (m, 4H); 6,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,71 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,81 (s, 1H); 4,74 (s, 1H); 4,71 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H); 4,30 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H); 3,54 (s, 6H); 2,43 (d,  $J = 16,9$  Hz, 2H); 2,30 (d,  $J = 16,6$

Hz, 2H); 2,25 (s, 6H); 2,15 (d,  $J = 16,1$  Hz, 2H); 1,97 (d,  $J = 16,4$  Hz, 2H); 1,00 (s, 6H); 0,86 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  194,3; 167,4; 156,4; 155,7; 149,0; 145,4; 142,8; 140,4; 140,1; 128,6; 127,9; 124,8; 114,1; 113,6; 111,6; 101,7; 65,9; 60,9; 50,6; 50,2; 49,1; 37,6; 32,1; 31,9; 29,1; 26,5; 18,2.

## 6.7.5.

Dietil

**2,6-dimetil-4-(4-(2-(4-((3-(3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (6e)**

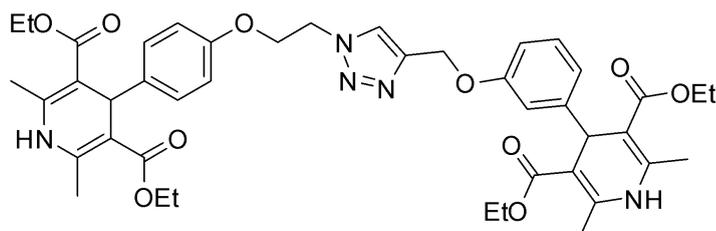


Rendimento: 86%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (s, 1H); 7,17 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,08 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,00-6,96 (m, 2H); 6,68-6,63 (m, 3H); 5,11 (sl, 2H); 5,06 (s, 1H); 4,69 (sl, 2H); 4,26 (sl, 2H); 4,14-4,02 (m, 4H); 2,34-2,10 (m, 14H); 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H); 1,03 (s, 6H); 0,92 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195,8; 167,9; 157,9; 156,1; 149,1; 148,2; 144,4; 141,5; 129,5; 129,0; 128,9; 124,4; 114,4; 114,0; 113,0; 112,5; 103,7; 66,2; 61,5; 59,7; 50,8; 49,8; 40,7; 40,6; 38,7; 33,6; 32,6; 29,3; 29,2; 27,3; 19,3; 14,3; 13,7.

## 6.7.6.

Dietil

**4-(3-((1-(2-(4-(3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-4-il)fenoxi)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (6f)**



Rendimento: 71%; sólido amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (s, 1H); 7,18 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,11 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,94 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H);

6,91-6,88 (m, 1H); 6,75 (dd,  $J = 7,8$  e  $2,4$  Hz, 1H); 6,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,28 (sl, 1H); 6,10 (sl, 1H); 5,14 (s, 2H); 4,98 (s, 1H); 4,93 (s, 1H); 4,71 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H); 4,28 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H); 4,14-4,02 (m, 8H); 2,31 (s, 6H); 2,29 (s, 6H); 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 12H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,7; 158,1; 156,0; 149,5; 144,4; 144,3; 143,9; 141,4; 129,1; 128,5; 124,0; 121,1; 114,6; 113,9; 111,9; 104,0; 103,5; 66,2; 61,6; 59,7; 9,8; 39,4; 38,8; 19,4; 14,2.

## 7. REFERÊNCIAS

- (1) LIPINSKI, Christopher; HOPKINS, Andrew. Navigating chemical space for biology and medicine. **Nature**, v. 432, n. 7019, p. 855-861, 2004.
- (2) VALENT, Peter et al. Paul Ehrlich (1854-1915) and his contributions to the foundation and birth of translational medicine. **Journal of innate immunity**, v. 8, n. 2, p. 111-120, 2016.
- (3) GRAY, Nathanael S. Combinatorial libraries and biological discovery. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 11, n. 5, p. 608-614, 2001.
- (4) LEVINE, Aaron D. Research policy and the mobility of US stem cell scientists. **Nature biotechnology**, v. 24, n. 7, p. 865-866, 2006.
- (5) LAMB, Justin. The Connectivity Map: a new tool for biomedical research. **Nature reviews cancer**, v. 7, n. 1, p. 54-60, 2007.
- (6) BANSAL, Yogita; SILAKARI, Om. Multifunctional compounds: smart molecules for multifactorial diseases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 76, p. 31-42, 2014.
- (7) MORPHY, Richard; RANKOVIC, Zoran. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 21, p. 6523-6543, 2005.
- (8) VAN DER SCHYF, Cornelis J.; YOUNG, Moussa BH. Multifunctional drugs as neurotherapeutics. **Neurotherapeutics**, v. 6, n. 1, p. 1-3, 2009.
- (9) DE GRAAFF, Corien; RUIJTER, Eelco; ORRU, Romano VA. Recent developments in asymmetric multicomponent reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 10, p. 3969-4009, 2012.
- (10) BIGGS-HOUCK, James E.; YOUNG, Ashkan; SHAW, Jared T. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 14, n. 3, p. 371-382, 2010.
- (11) GANEM, Bruce. Strategies for innovation in multicomponent reaction design. **Accounts of chemical research**, v. 42, n. 3, p. 463-472, 2009.
- (12) BATALHA, Pedro N. Recentes avanços em reações multicomponentes: Uma perspectiva entre os anos de 2008 e 2011. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 1, p. 13-45, 2012.

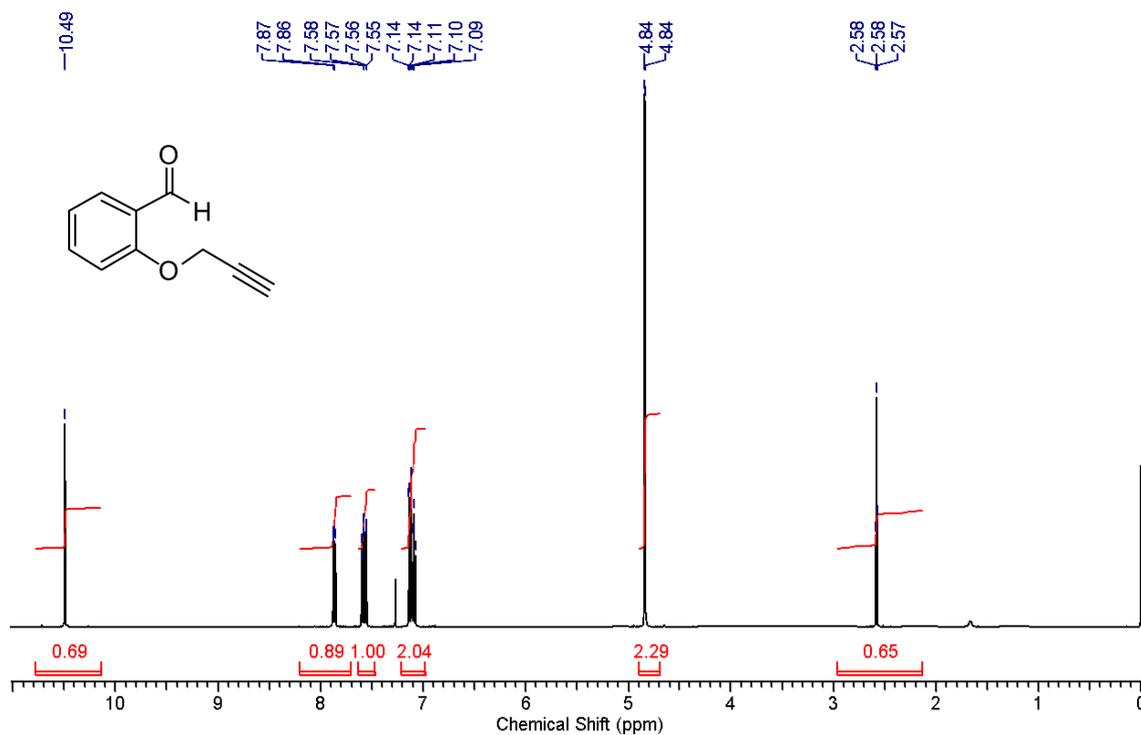
- (13) CIOC, Răzvan C.; RUIJTER, Eelco; ORRU, Romano VA. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 2958-2975, 2014.
- (14) KAKUCHI, Ryohei. Multicomponent reactions in polymer synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 1, p. 46-48, 2014.
- (15) SAINI, Anil; KUMAR, Sanjay; SANDHU, Jagir S. Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1, 4-dihydropyridines. 2008.
- (16) HANTZSCH, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 14, n. 2, p. 1637-1638, 1881.
- (17) GAUDIO, Anderson Coser; KOROLKOVAS, Andrejus; TAKAHATA, Yuji. Quantitative structure-activity relationships for 1, 4-dihydropyridine calcium channel antagonists (nifedipine analogues): A quantum chemical/classical approach. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 83, n. 8, p. 1110-1115, 1994.
- (18) NAKAYAMA, Hitoshi; KANAOKA, Yuichi. Chemical identification of binding sites for calcium channel antagonists. **Heterocycles**, v. 2, n. 42, p. 901-909, 1996.
- (19) KUMAR, R. Surendra et al. Synthesis and anticancer activity of some new series of 1, 4-dihydropyridine derivatives. 2011.
- (20) KHOSHNEVISZADEH, Mehdi et al. Synthesis and biological evaluation of some new 1, 4-dihydropyridines containing different ester substitute and diethyl carbamoyl group as anti-tubercular agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 4, p. 1579-1586, 2009.
- (21) NOOLE, Artur et al. Enantioselective organocatalytic aza-ene-type domino reaction leading to 1, 4-dihydropyridines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 6, p. 1538-1545, 2011.
- (22) VAN AMSTERDAM, Frank Th M. et al. Lacidipine: a dihydropyridine calcium antagonist with antioxidant activity. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 12, n. 3, p. 183-187, 1992.
- (23) MIYASHITA, Kazuyuki et al. Studies on novel and chiral 1, 4-dihydropyridines. V. Hantzsch-type 1, 4-dihydropyridines having a chiral sulfinyl group: Syntheses, structures, and biological activity as a calcium channel antagonist. **Tetrahedron**, v. 53, n. 12, p. 4279-4290, 1997.

- (24) MURTHY, Y. L. N. et al. Design, solvent free synthesis, and antimicrobial evaluation of 1, 4 dihydropyridines. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 22, n. 18, p. 6016-6023, 2012.
- (25) SANDLIN, Rebecca D. et al. Use of the NP-40 detergent-mediated assay in discovery of inhibitors of  $\beta$ -hematin crystallization. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3363-3369, 2011.
- (26) KALAM, Sirisha; RAJYALAXMI, I.; OLIVIA, S. Synthesis and in vitro P-Glycoprotein Inhibitory activity of novel 1, 4-Dihydropyridine Derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v. 7, n. 3, p. 2544-2552, 2014.
- (27) MOSES, John E.; MOORHOUSE, Adam D. The growing applications of click chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 8, p. 1249-1262, 2007.
- (28) LING, Yong et al. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 15, p. 4289, 2021.
- (29) BANSAL, Yogita; SILAKARI, Om. Multifunctional compounds: smart molecules for multifactorial diseases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 76, p. 31-42, 2014.
- (30) MORPHY, Richard; RANKOVIC, Zoran. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 21, p. 6523-6543, 2005.
- (31) MORPHY, Richard; RANKOVIC, Zoran. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 21, p. 6523-6543, 2005.
- (32) KOLB, Hartmuth C.; SHARPLESS, K. Barry. The growing impact of click chemistry on drug discovery. **Drug discovery today**, v. 8, n. 24, p. 1128-1137, 2003.
- (33) NANDIVADA, Himabindu; JIANG, Xuwei; LAHANN, Joerg. Click chemistry: versatility and control in the hands of materials scientists. **Advanced Materials**, v. 19, n. 17, p. 2197-2208, 2007.
- (34) MOSES, John E.; MOORHOUSE, Adam D. The growing applications of click chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 8, p. 1249-1262, 2007.

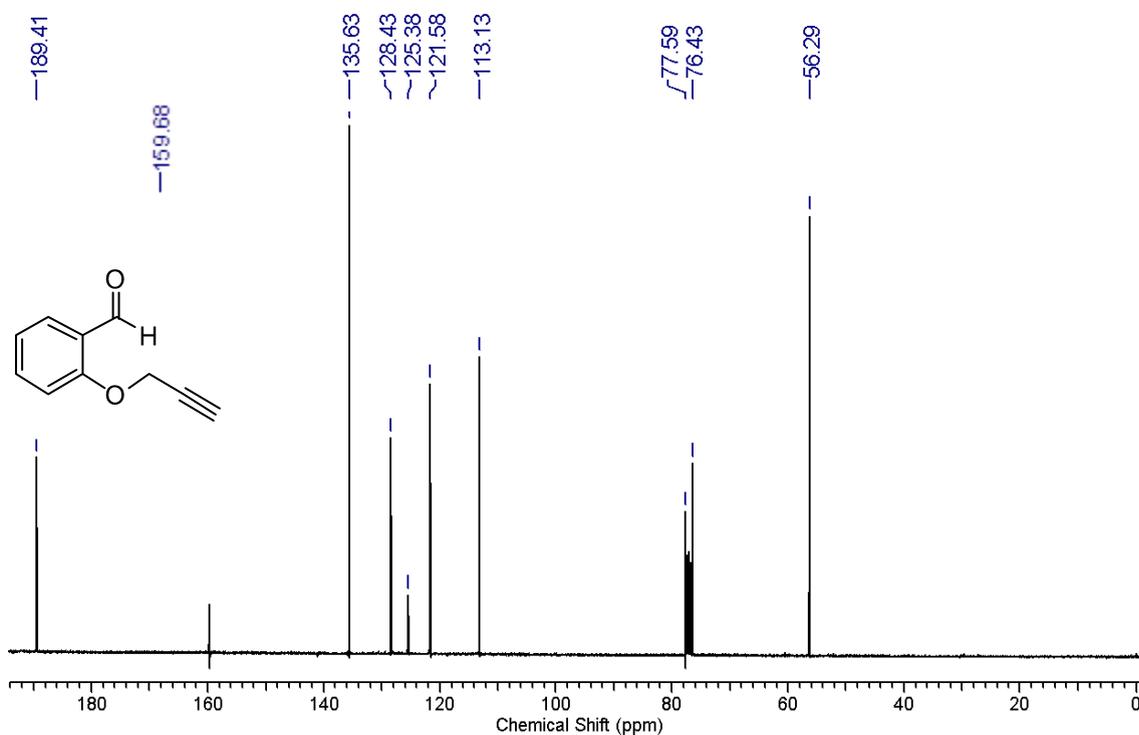
- (35) FIELDS, Gregg B.; TAM, James P.; BARANY, George (Ed.). **Peptides for the New Millennium: Proceedings of the 16th American Peptide Symposium June 26–July 1, 1999, Minneapolis, Minnesota, USA**. Springer Science & Business Media, 2006.
- (36) ROSTOVTSEV, Vsevolod V. et al. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie**, v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002.
- (37) HUISGEN, Rolf et al. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXIII. Einige Beobachtungen zur Addition organischer Azide an CC-Dreifachbindungen. **Chemische Berichte**, v. 98, n. 12, p. 4014-4021, 1965.
- (38) ALONSO, Francisco; MOGLIE, Yanina; RADIVOY, Gabriel. Copper nanoparticles in click chemistry. **Accounts of chemical research**, v. 48, n. 9, p. 2516-2528, 2015.
- (39) HOSSEINZADEH, R. et al. One-pot synthesis of 1, 4, 5-trisubstituted 1, 2, 3-triazoles via three-component reaction under ball-milling conditions. 2014.
- (40) KALLANDER, Lara S. et al. 4-Aryl-1, 2, 3-triazole: a novel template for a reversible methionine aminopeptidase 2 inhibitor, optimized to inhibit angiogenesis in vivo. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 18, p. 5644-5647, 2005.
- (41) PAGLIAI, Francesca et al. Rapid synthesis of triazole-modified resveratrol analogues via click chemistry. **Journal of medicinal chemistry**, v. 49, n. 2, p. 467-470, 2006.
- (42) LEE, Taeho et al. Synthesis and evaluation of 1, 2, 3-triazole containing analogues of the immunostimulant  $\alpha$ -GalCer. **Journal of medicinal chemistry**, v. 50, n. 3, p. 585-589, 2007.
- (43) CHAUDHARY, Preeti M. et al. Exploration of click reaction for the synthesis of modified nucleosides as chitin synthase inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 6, p. 2433-2440, 2009.
- (44) KATEGAONKAR, Amol H. et al. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) methyl) quinoline derivatives via click chemistry approach. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 7, p. 3142-3146, 2010.

- (45) PHILLIPS, Oludotun A. et al. Synthesis and antibacterial activity of novel 5-(4-methyl-1H-1, 2, 3-triazole) methyl oxazolidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 8, p. 3217-3227, 2009.
- (46) SOMU, Ravindranadh V. et al. Antitubercular nucleosides that inhibit siderophore biosynthesis: SAR of the glycosyl domain. **Journal of medicinal chemistry**, v. 49, n. 26, p. 7623-7635, 2006.
- (47) COSTA, Marilia S. et al. Synthesis, tuberculosis inhibitory activity, and SAR study of N-substituted-phenyl-1, 2, 3-triazole derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 14, n. 24, p. 8644-8653, 2006.
- (48) WILLIAMSON, Alexander W. XXII.—On etherification. **Quarterly Journal of the Chemical Society of London**, v. 4, n. 3, p. 229-239, 1852.
- (49) ASSERI, SNARM et al. MgCl<sub>2</sub> as efficient and inexpensive catalyst for the synthesis of 1, 4-dihydropyridine derivatives. **Malaysian Journal of Analytical Sciences**, v. 21, n. 1, p. 13-19, 2017.
- (50) ORTMEYER, Christian Paul et al. Synthesis and evaluation of a [18F] BODIPY-labeled caspase-inhibitor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 7, p. 2167-2176, 2017.
- (51) DE GRAAFF, C. et al. IBX-mediated oxidation of unactivated cyclic amines: application in highly diastereoselective oxidative Ugi-type and aza-Friedel–Crafts reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 40, p. 10108-10112, 2015.
- (52) MORO, Angelica V. et al. Synthesis and photophysical properties of fluorescent 2, 1, 3-benzothiadiazole-triazole-linked glycoconjugates: selective chemosensors for Ni (II). **Tetrahedron**, v. 69, n. 1, p. 201-206, 2013.

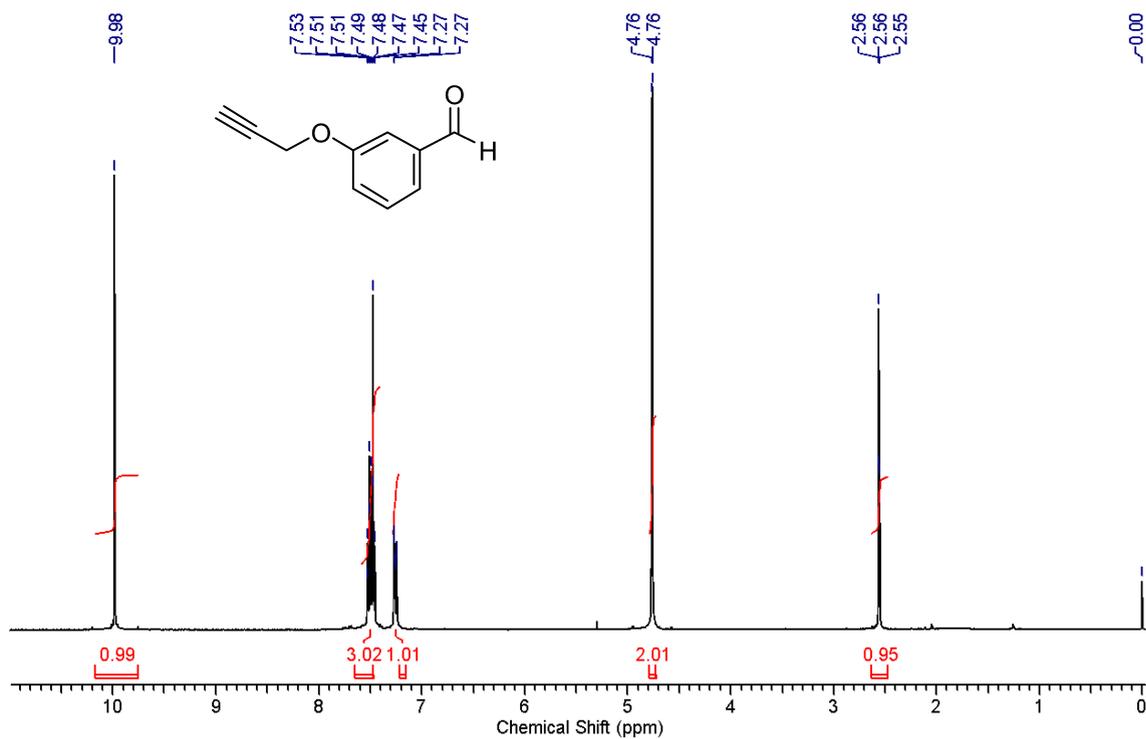
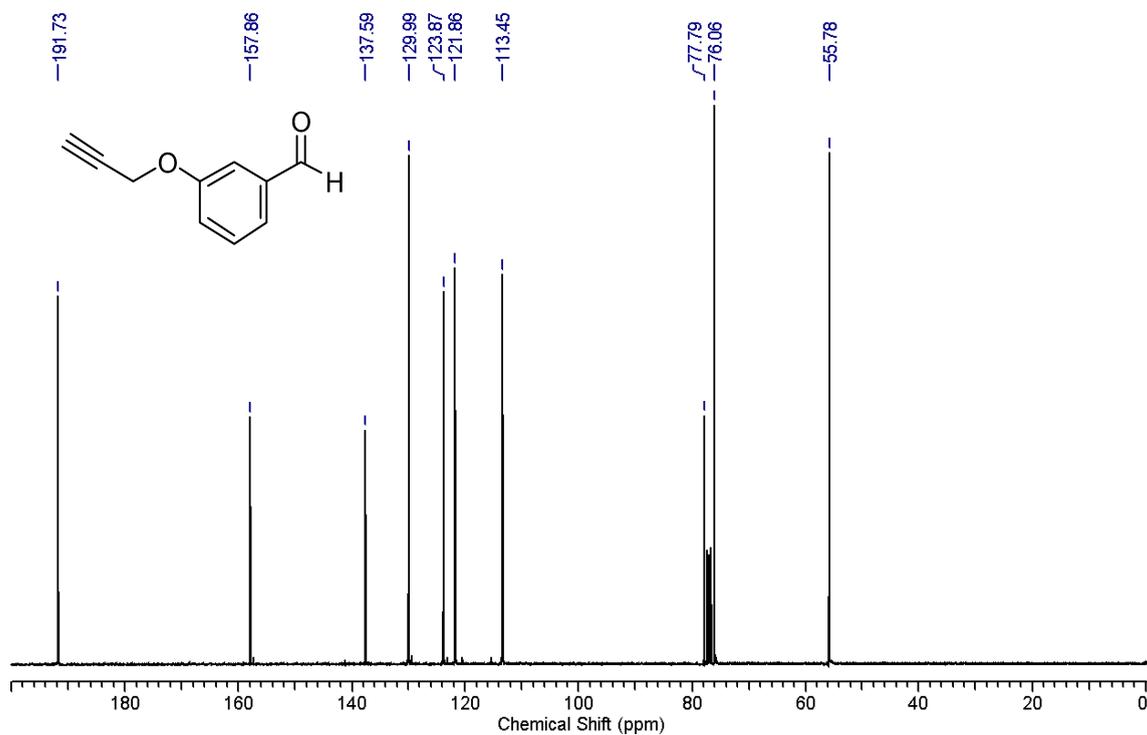
## 8. ANEXOS

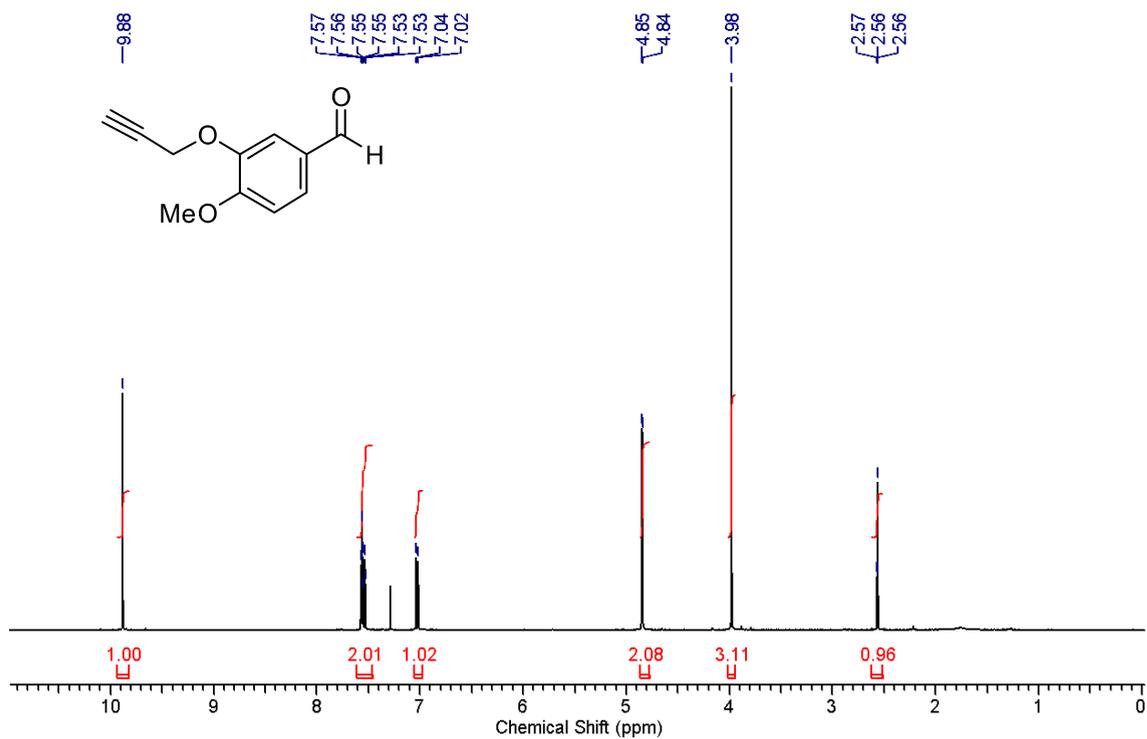


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1a**

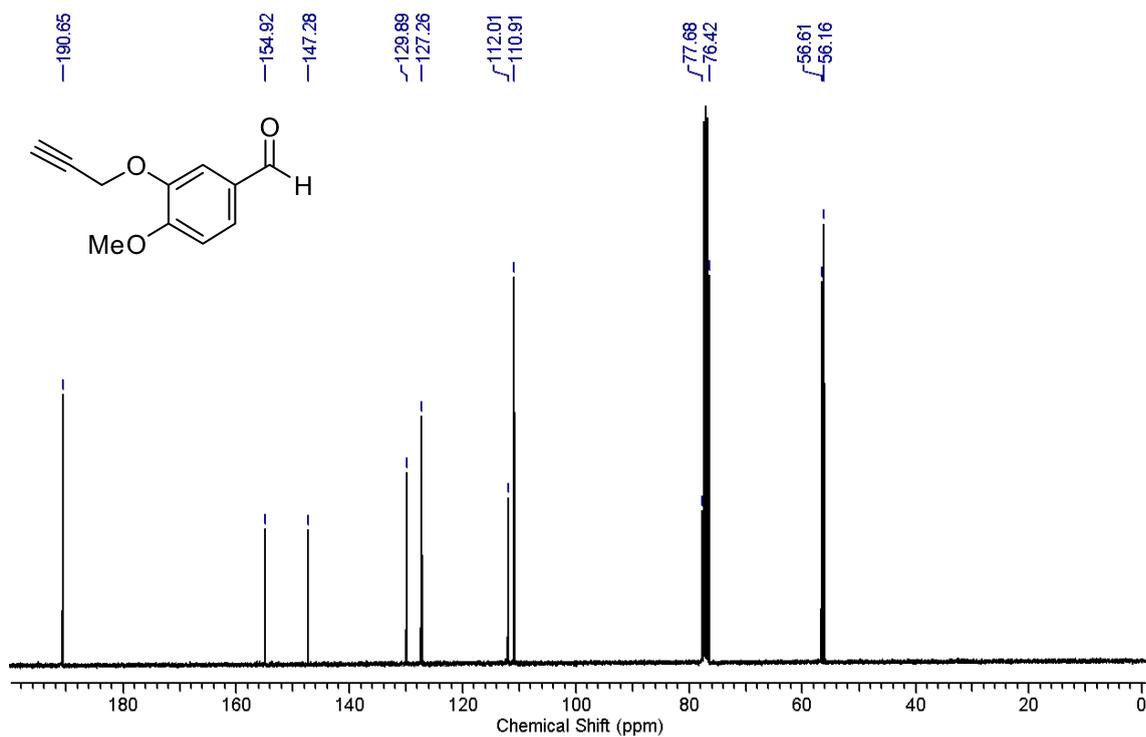


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1a**

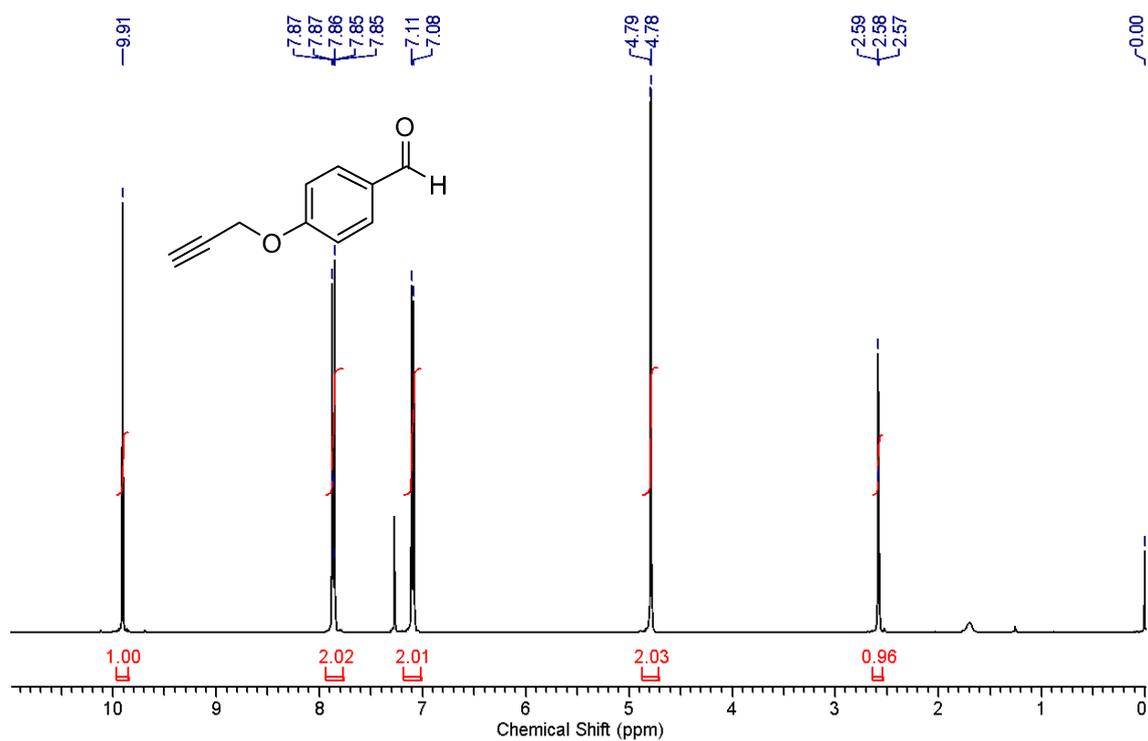
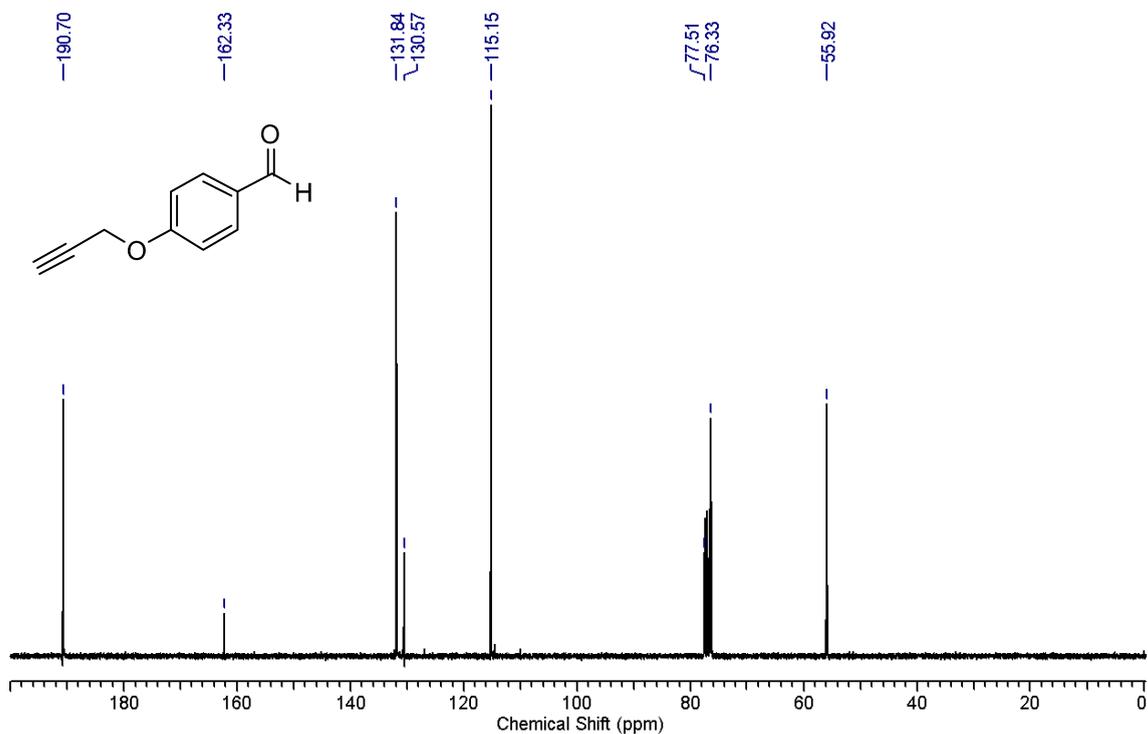
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1b**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1b**

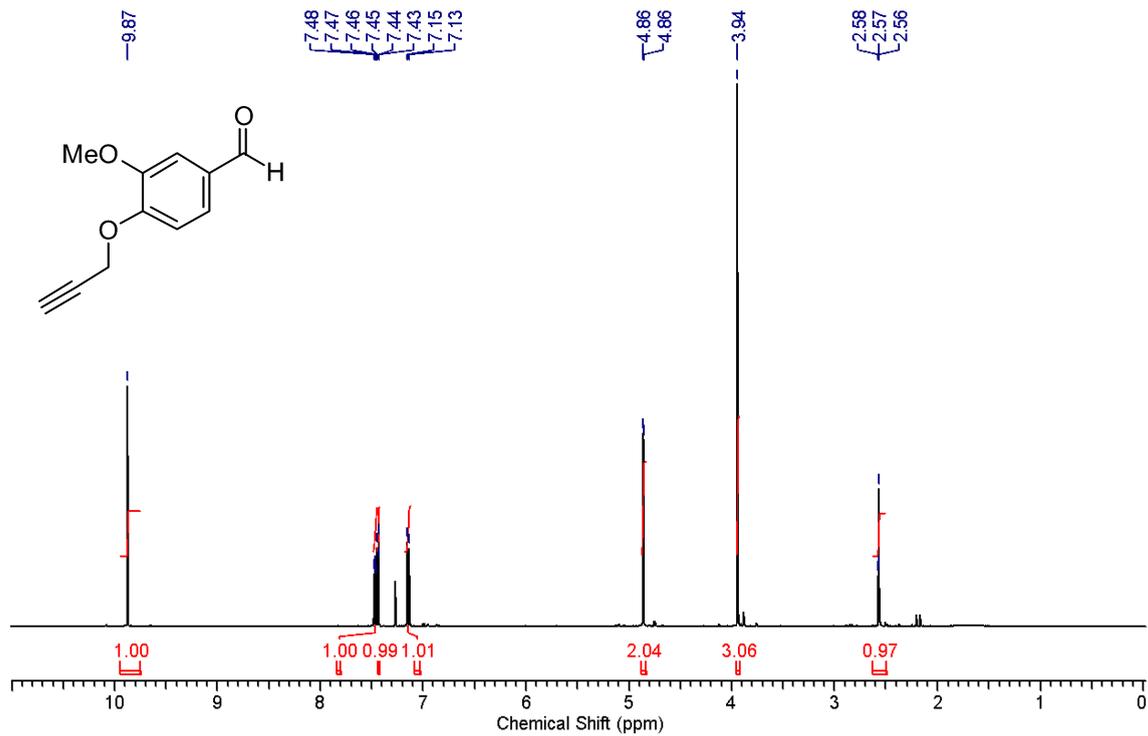


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1c**

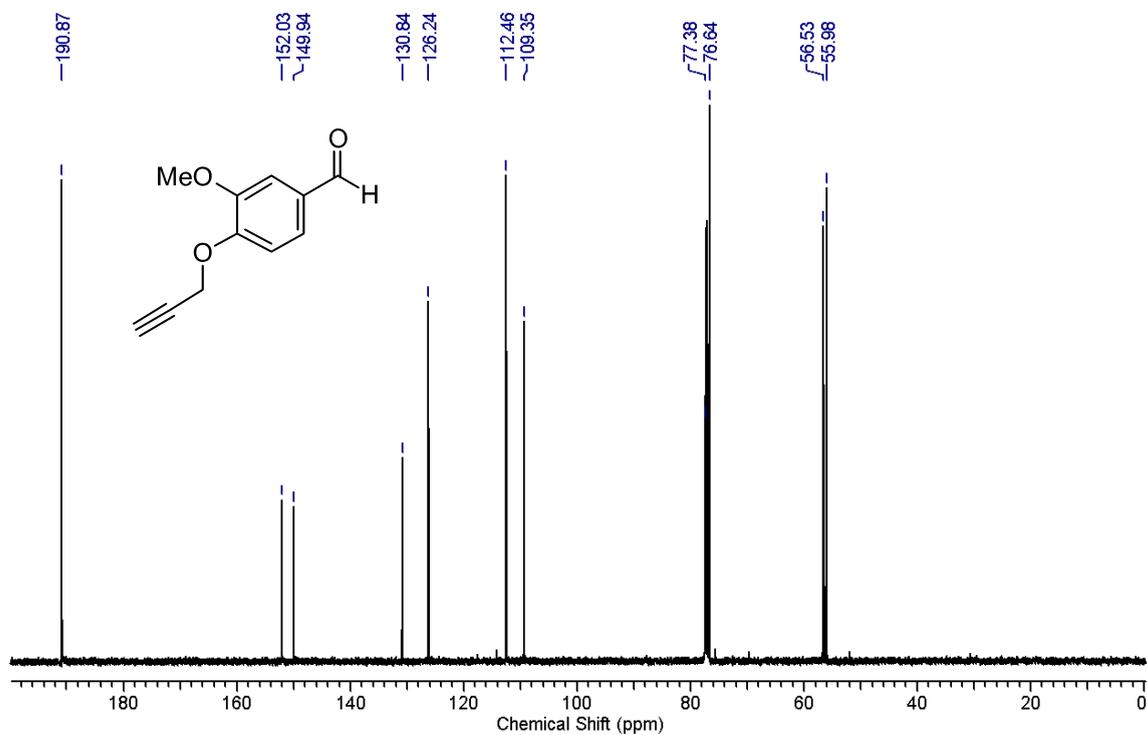


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1c**

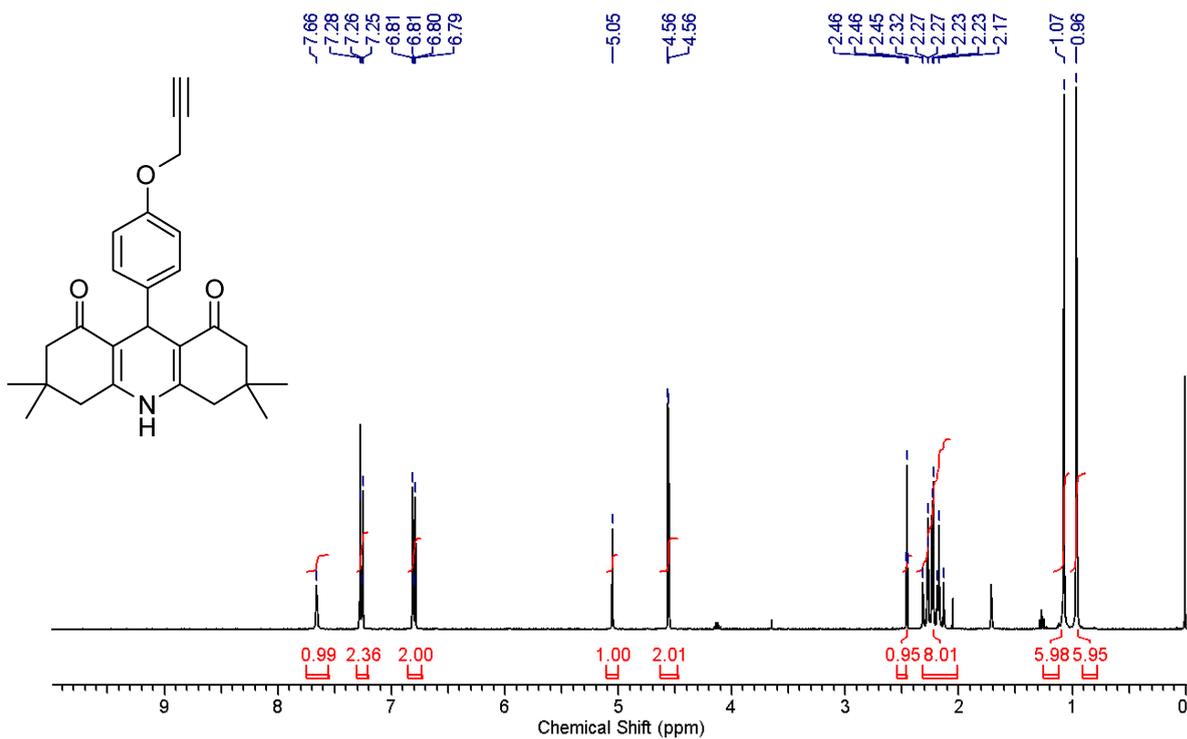
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1d**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1d**



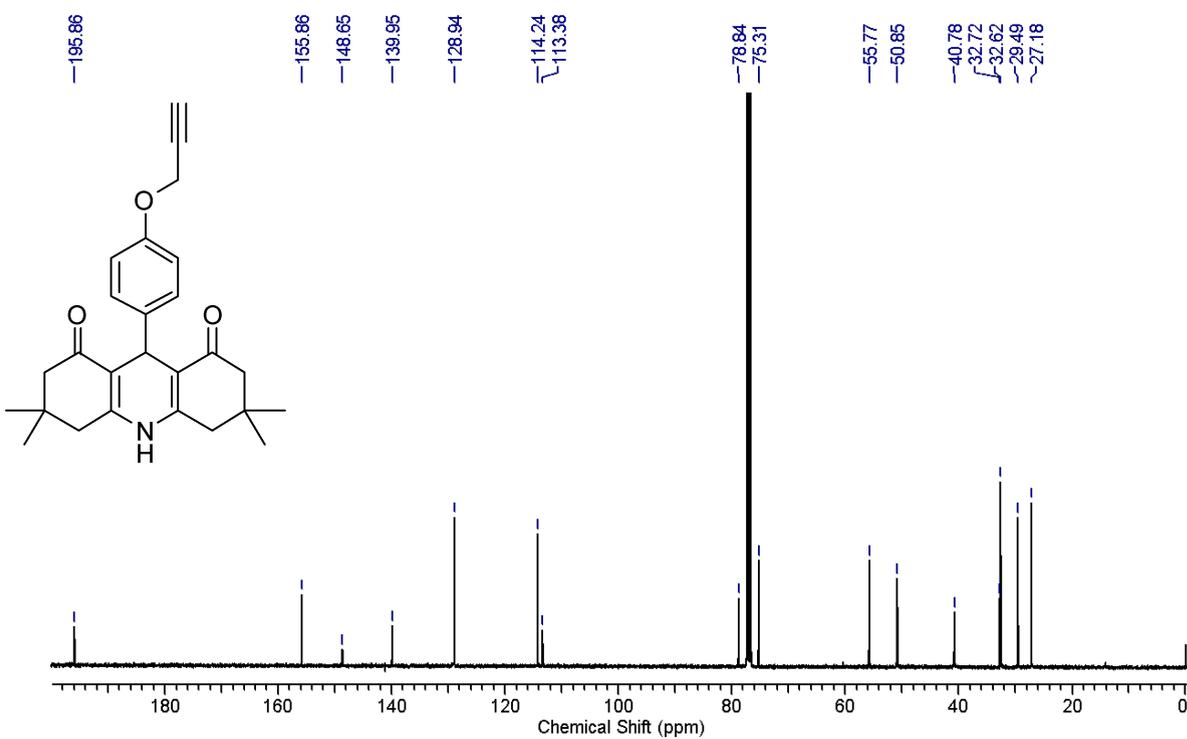
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1e**



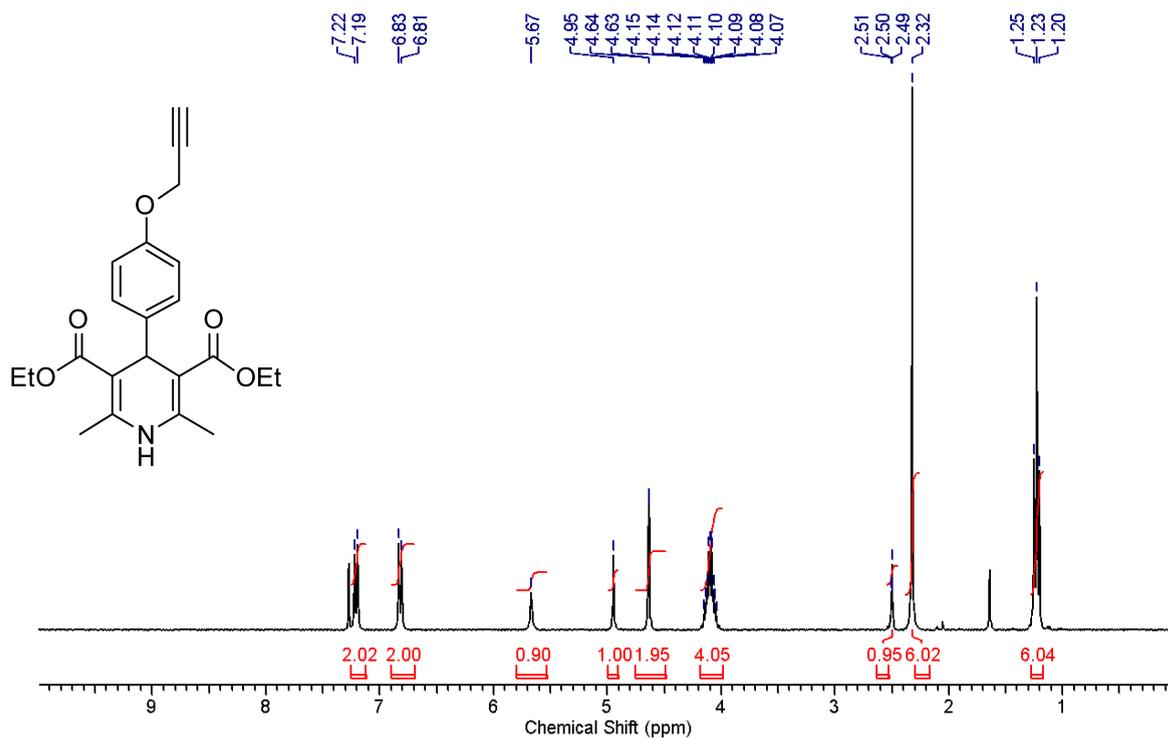
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1e**



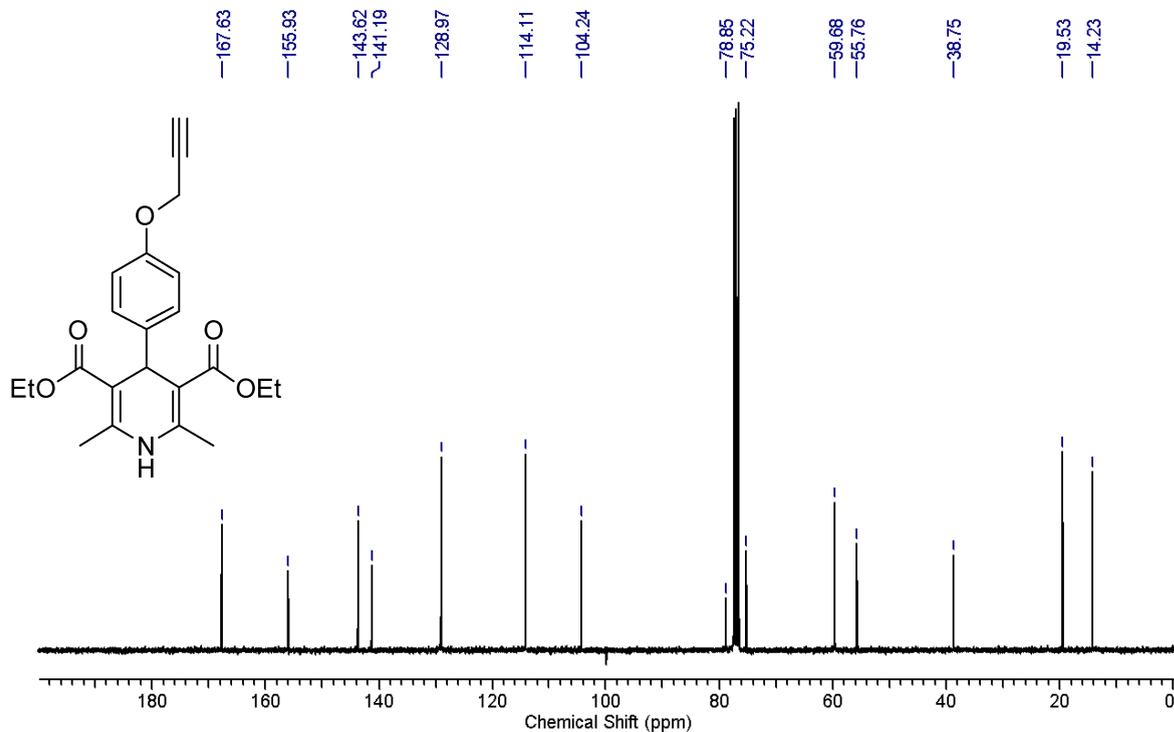
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2a**



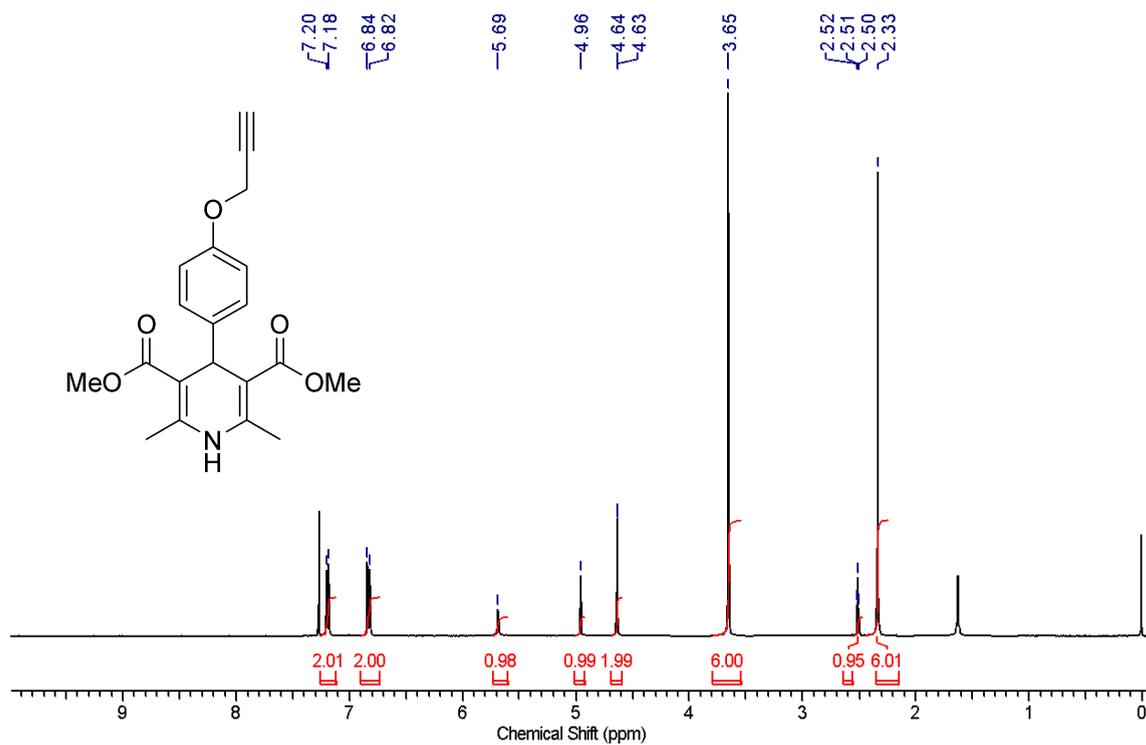
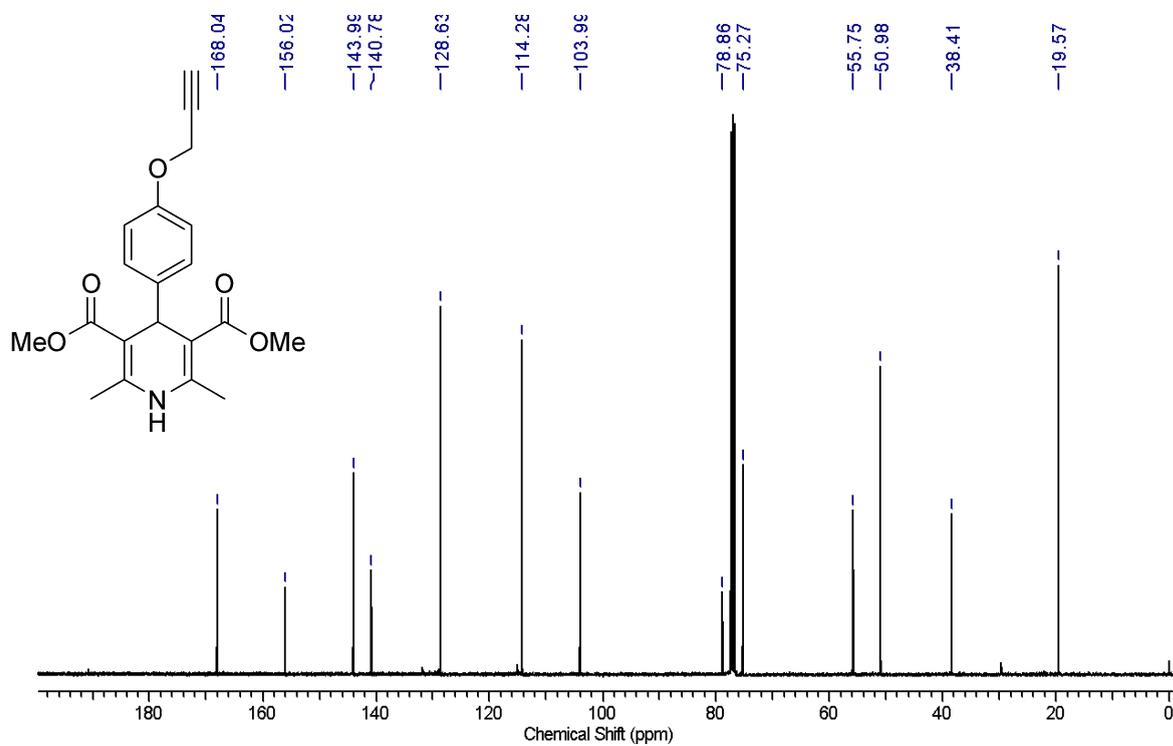
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2a**

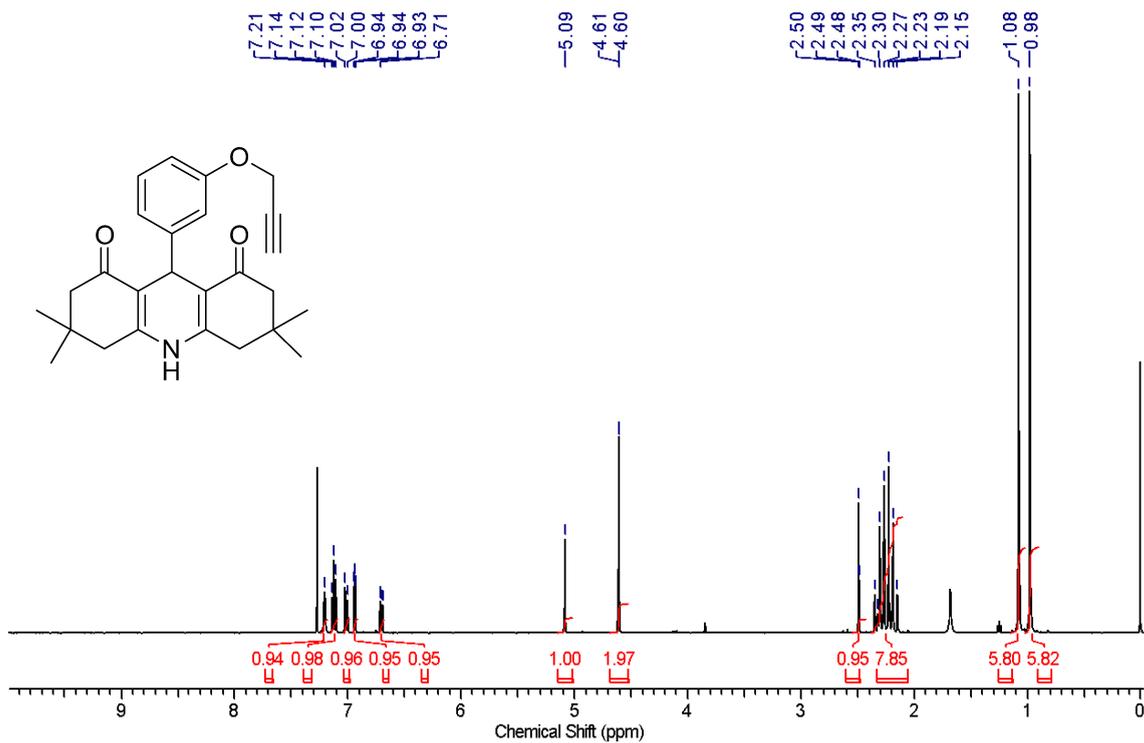


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **2b**

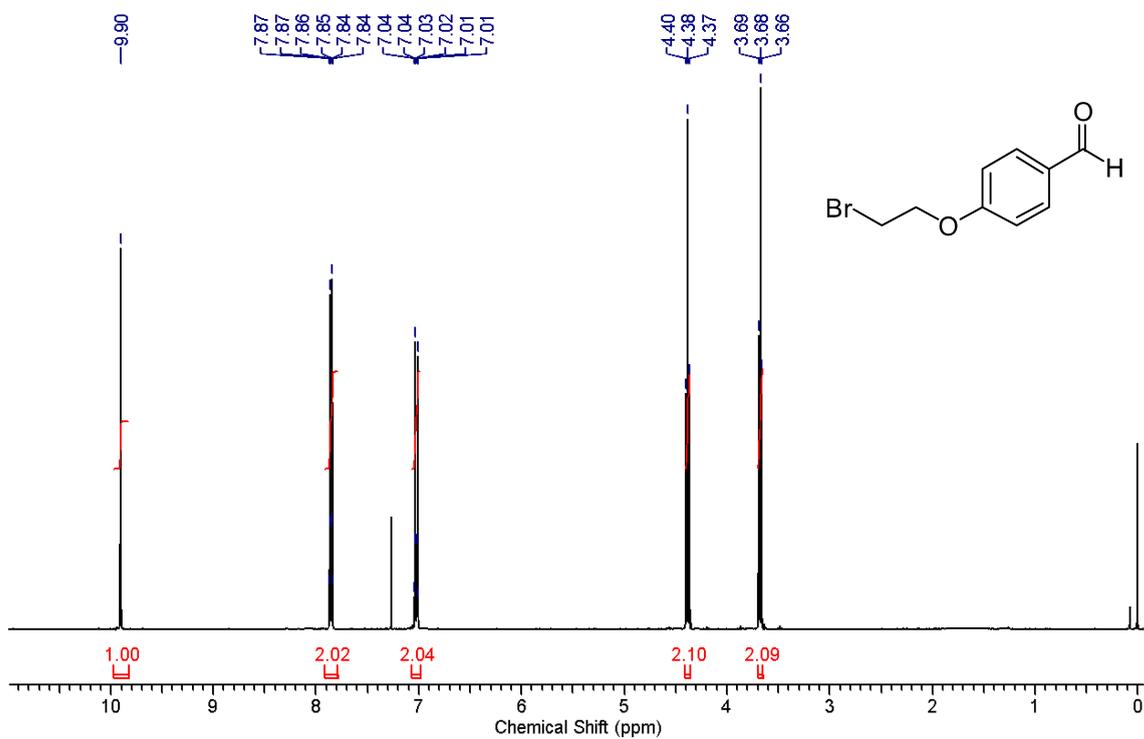


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **2b**

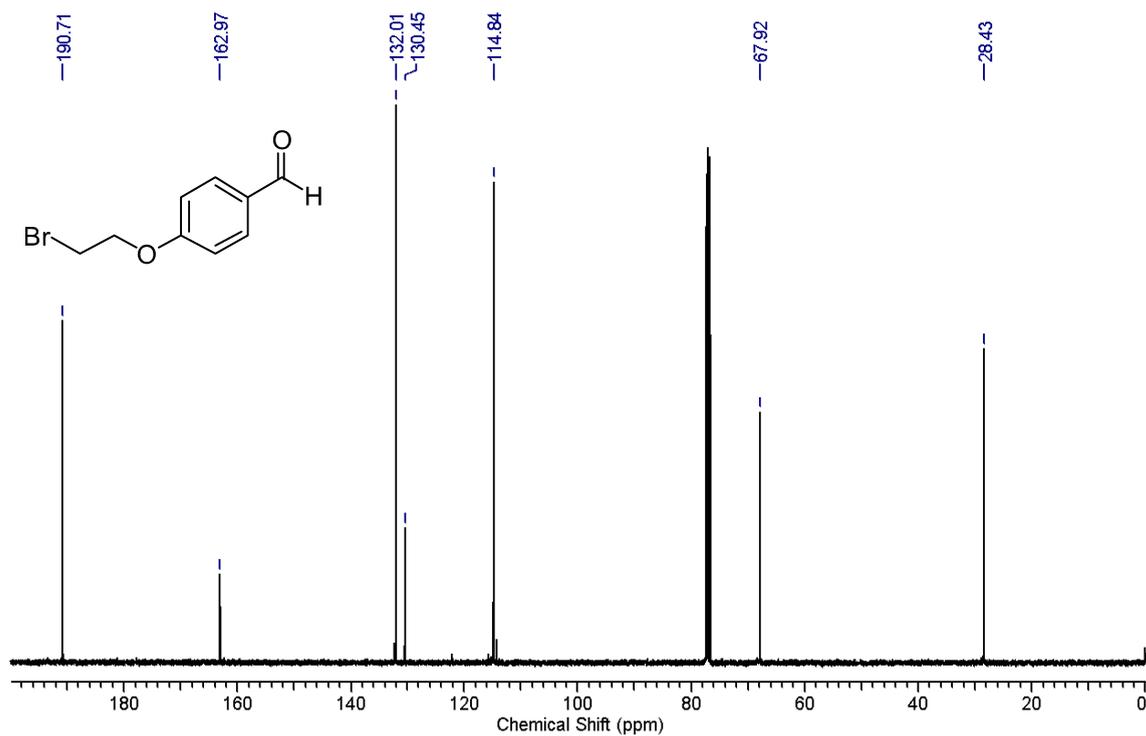
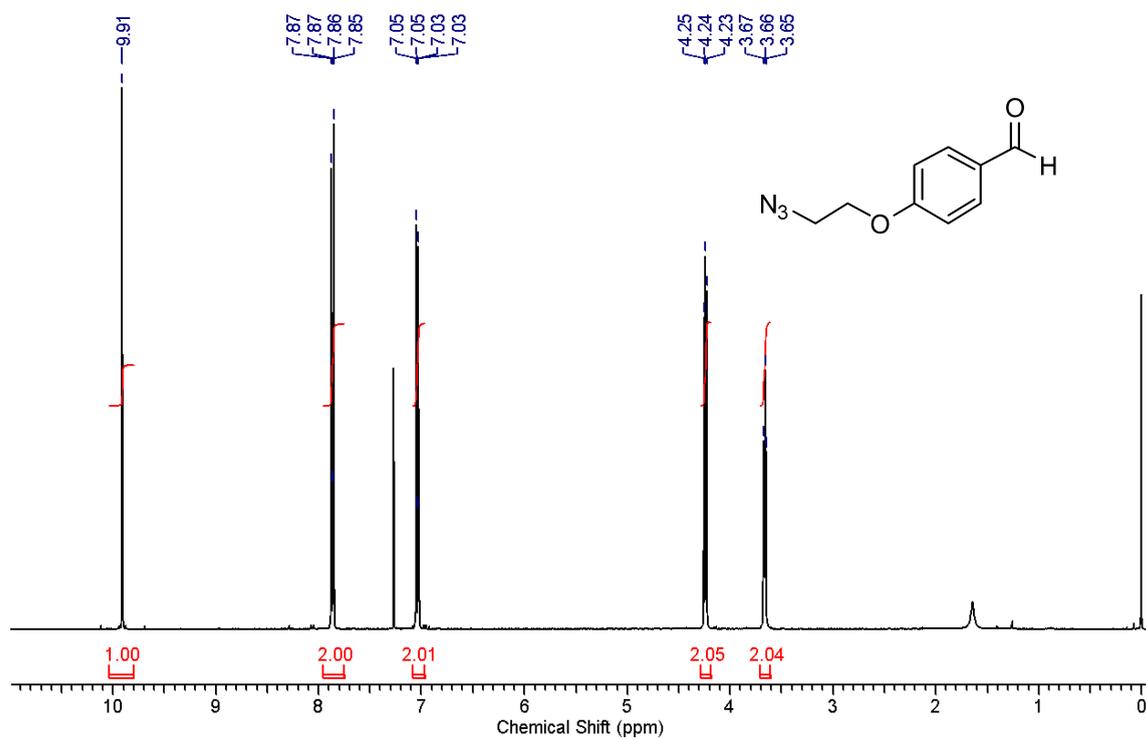
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **2c**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **2c**

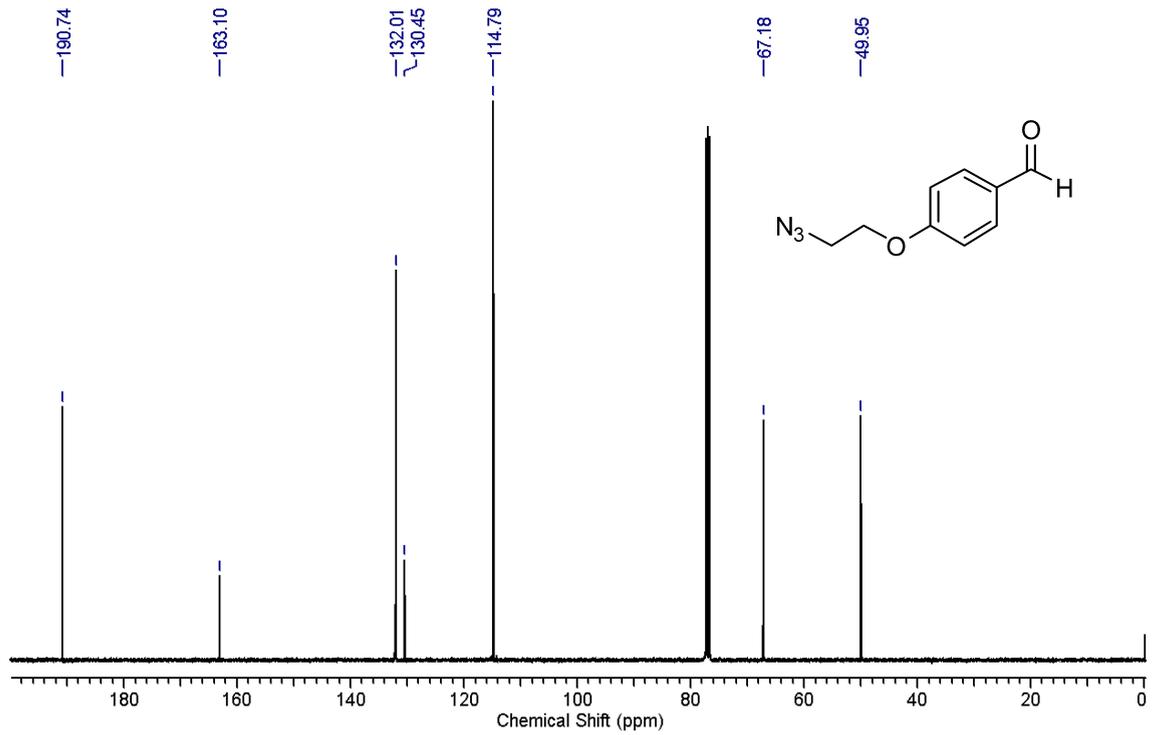


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2d**

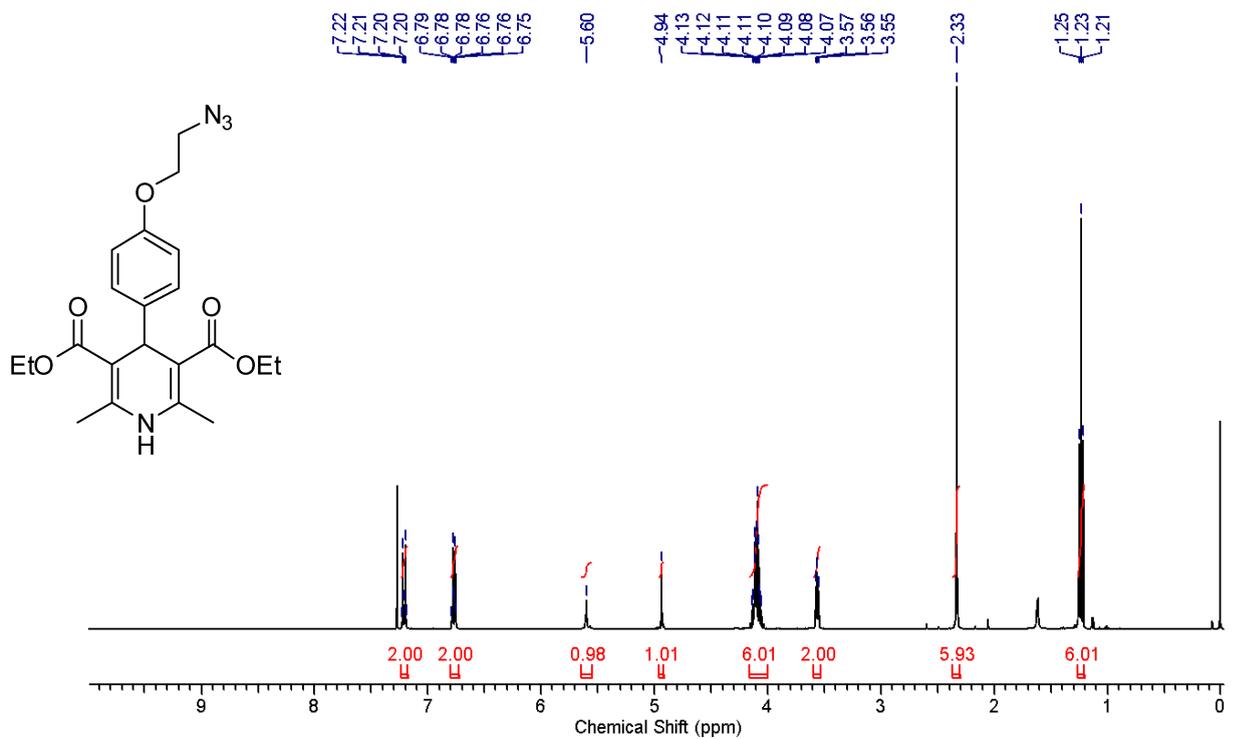


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3**

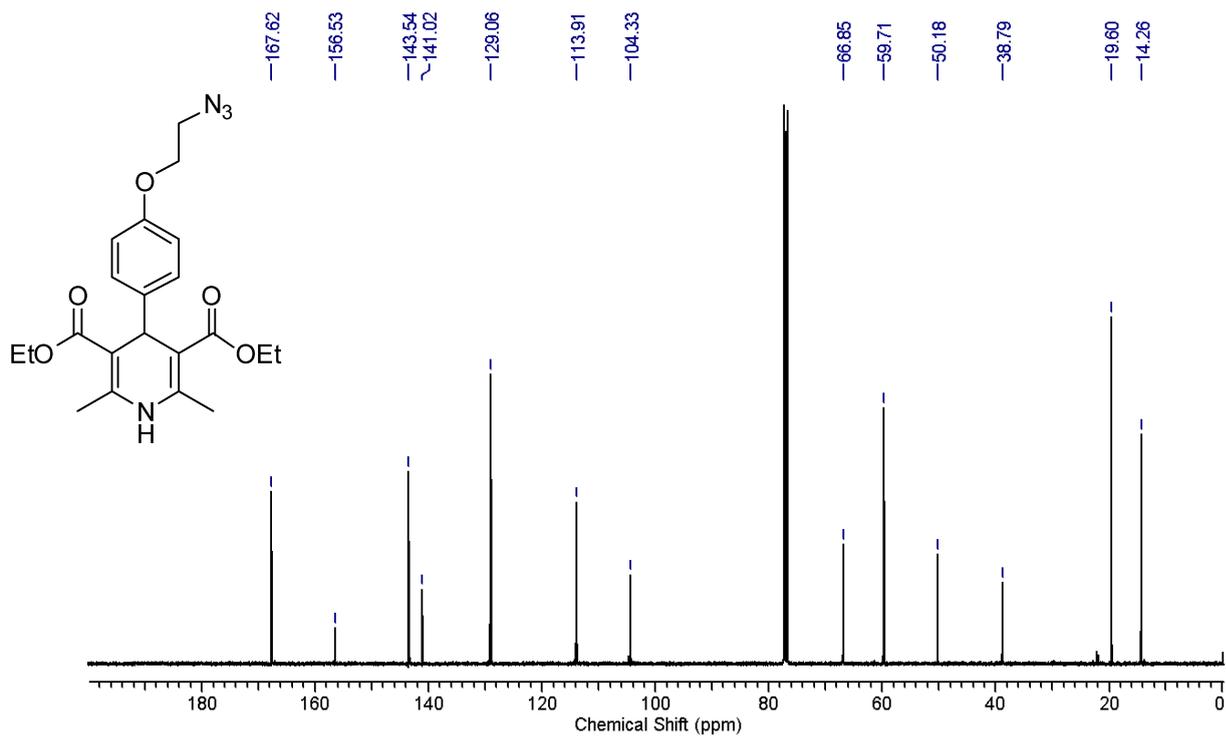
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4



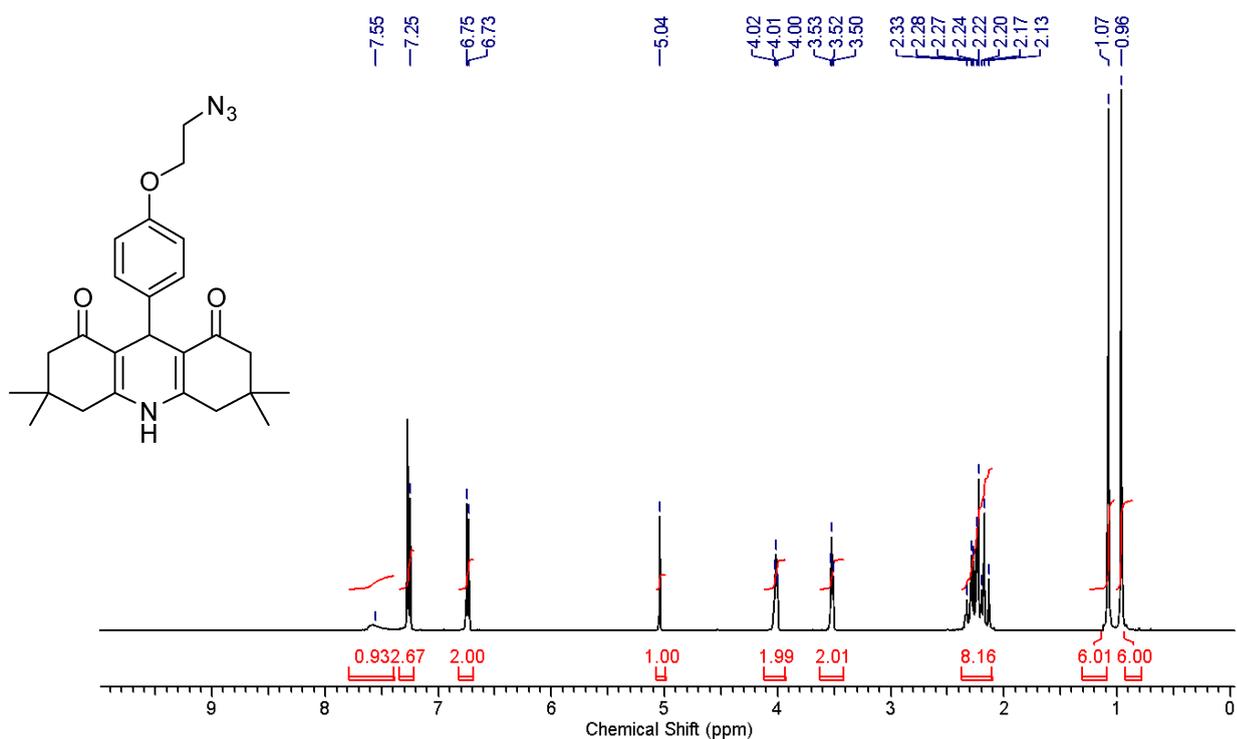
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4**



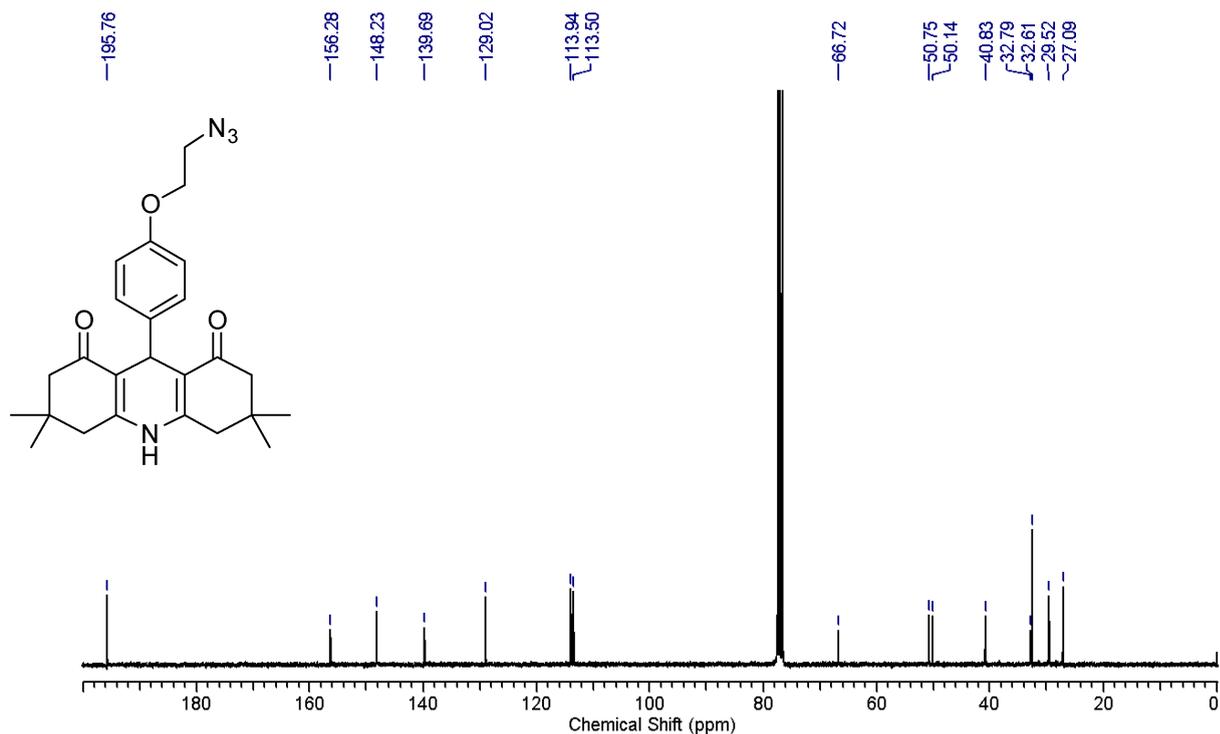
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5a**



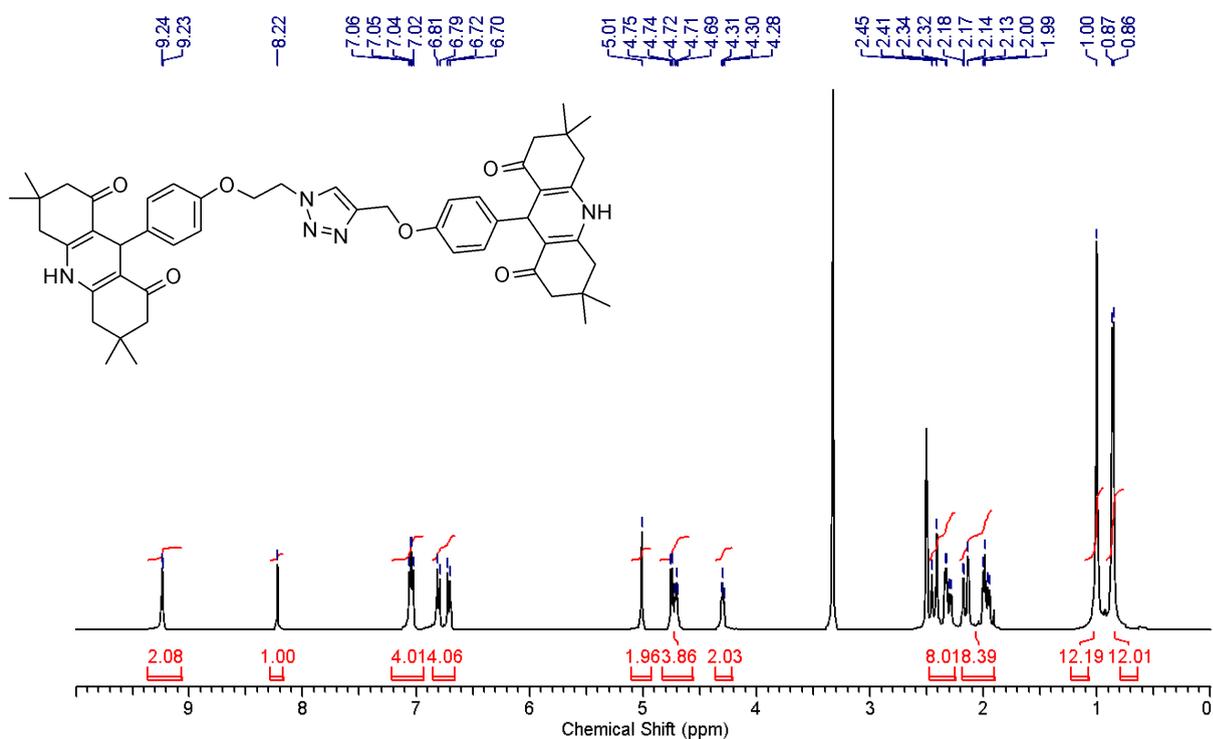
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5a**



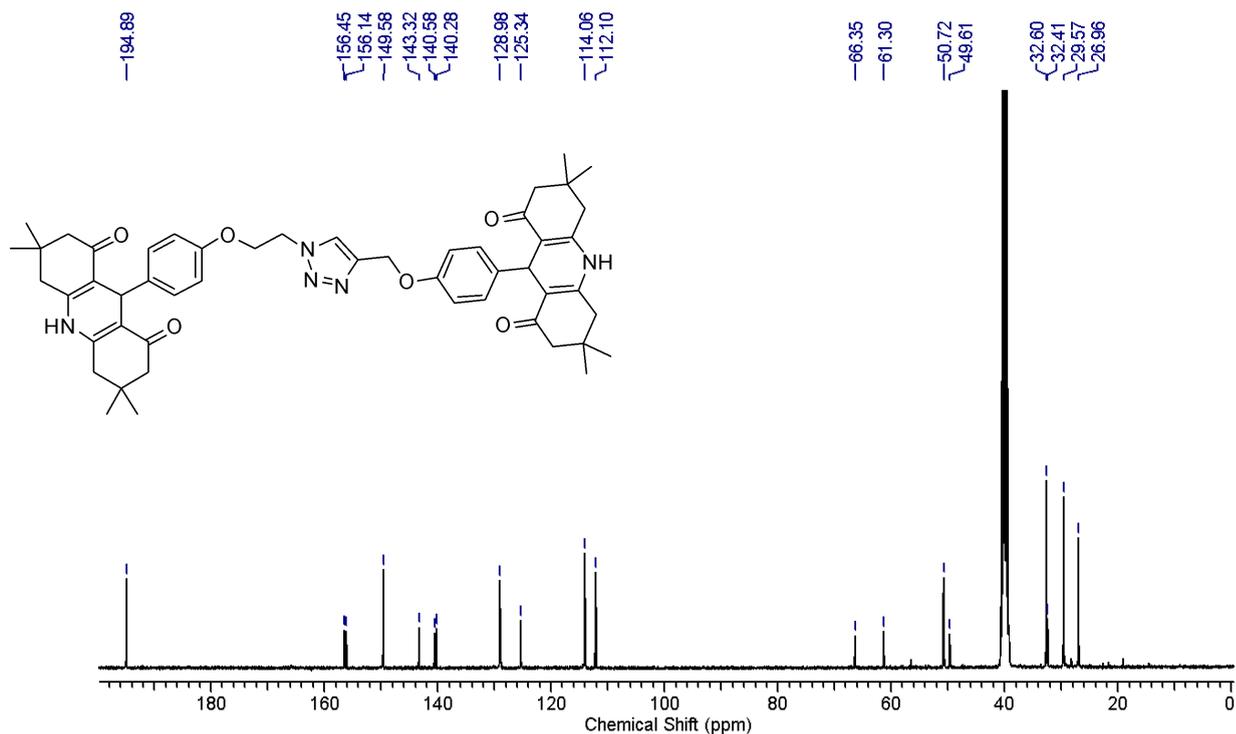
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5b**



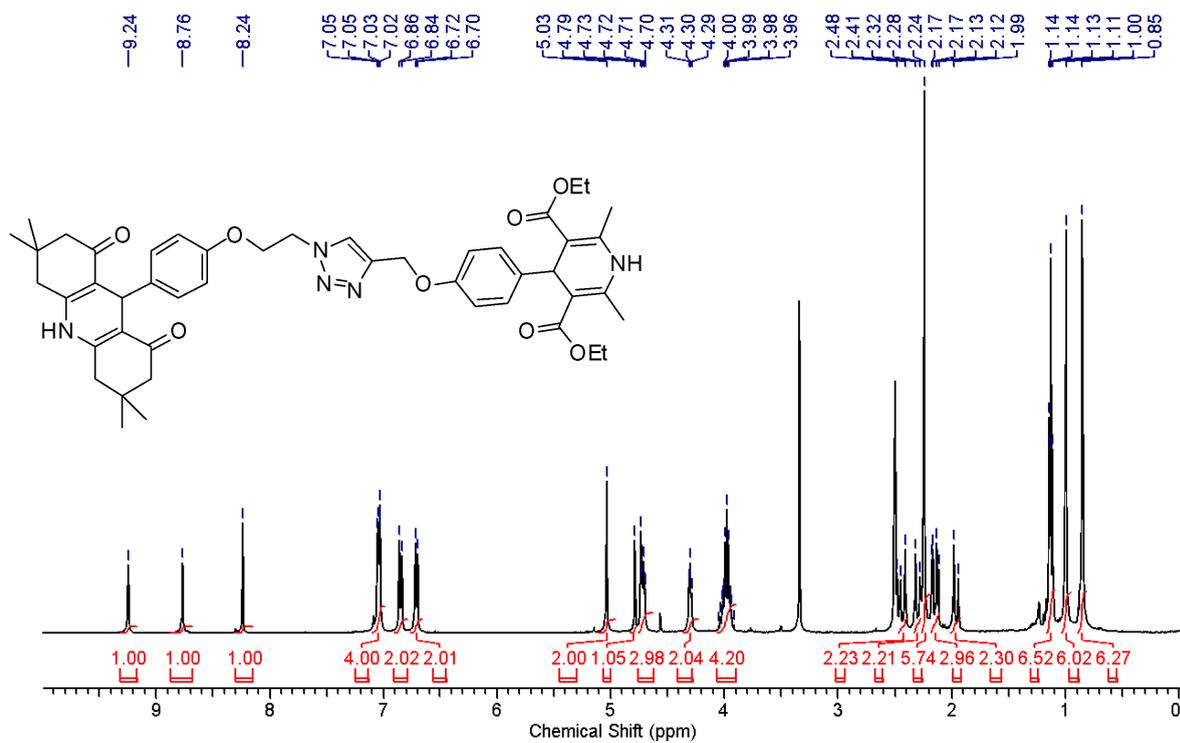
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5b**



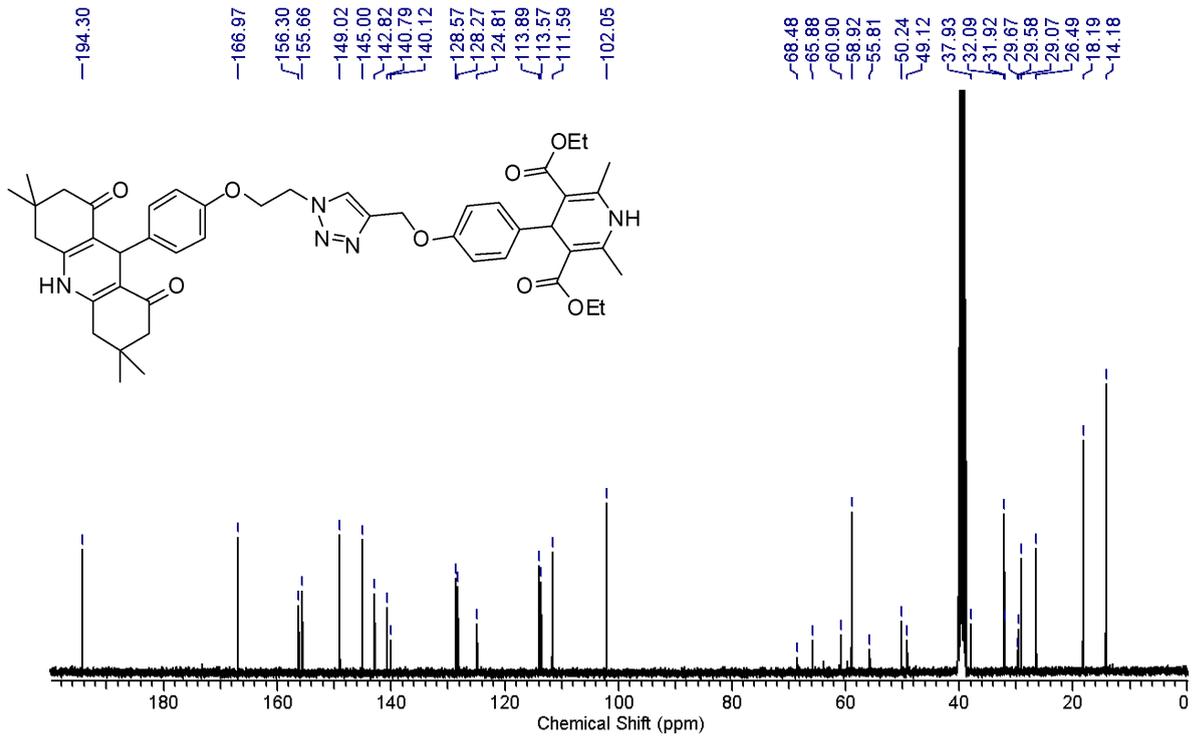
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **6a**



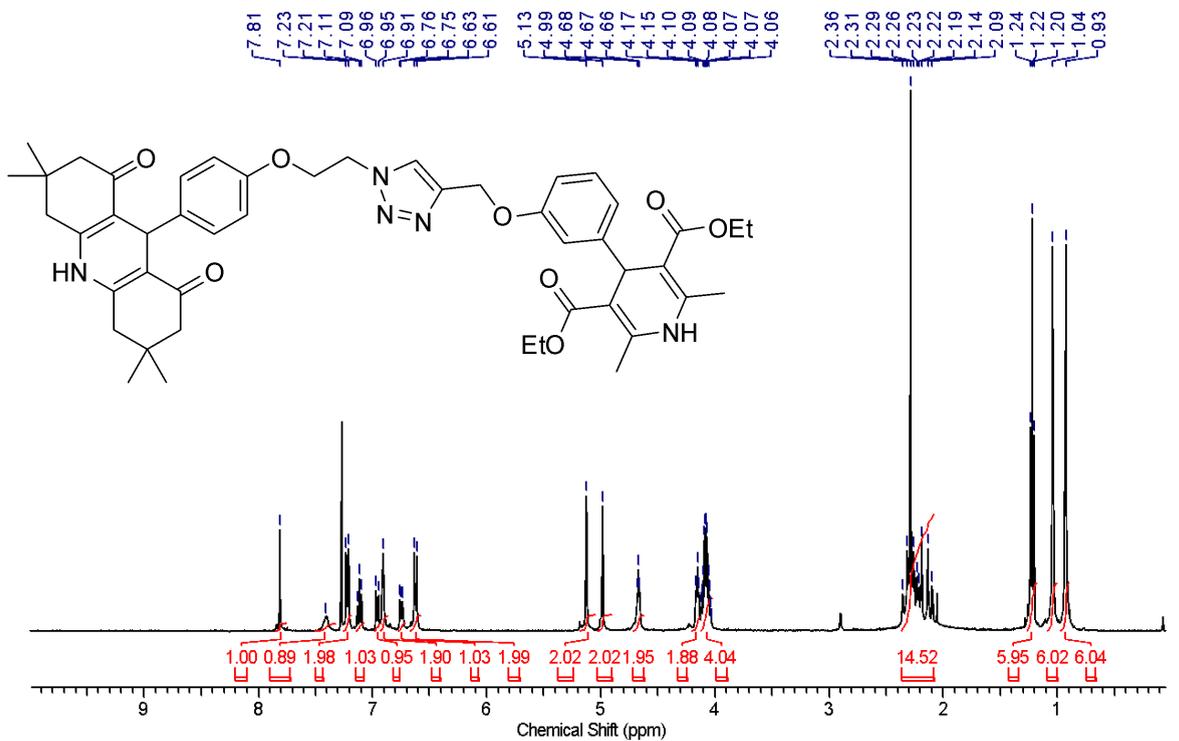
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **6a**.



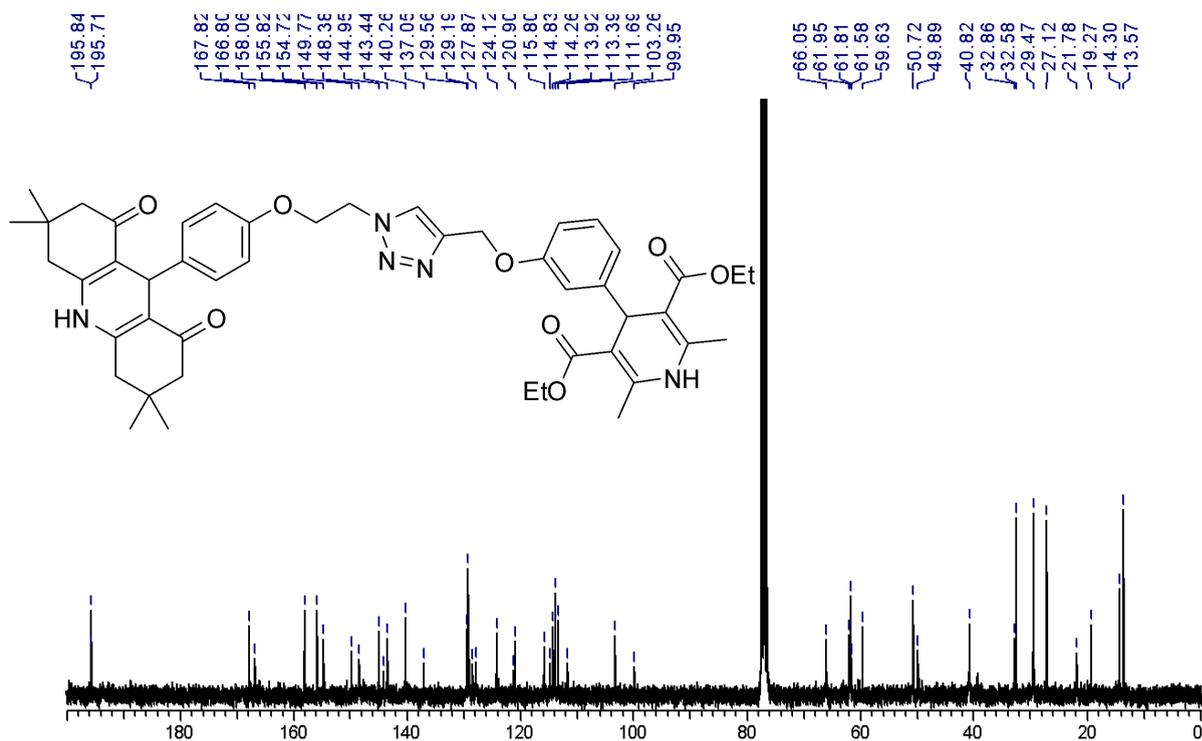
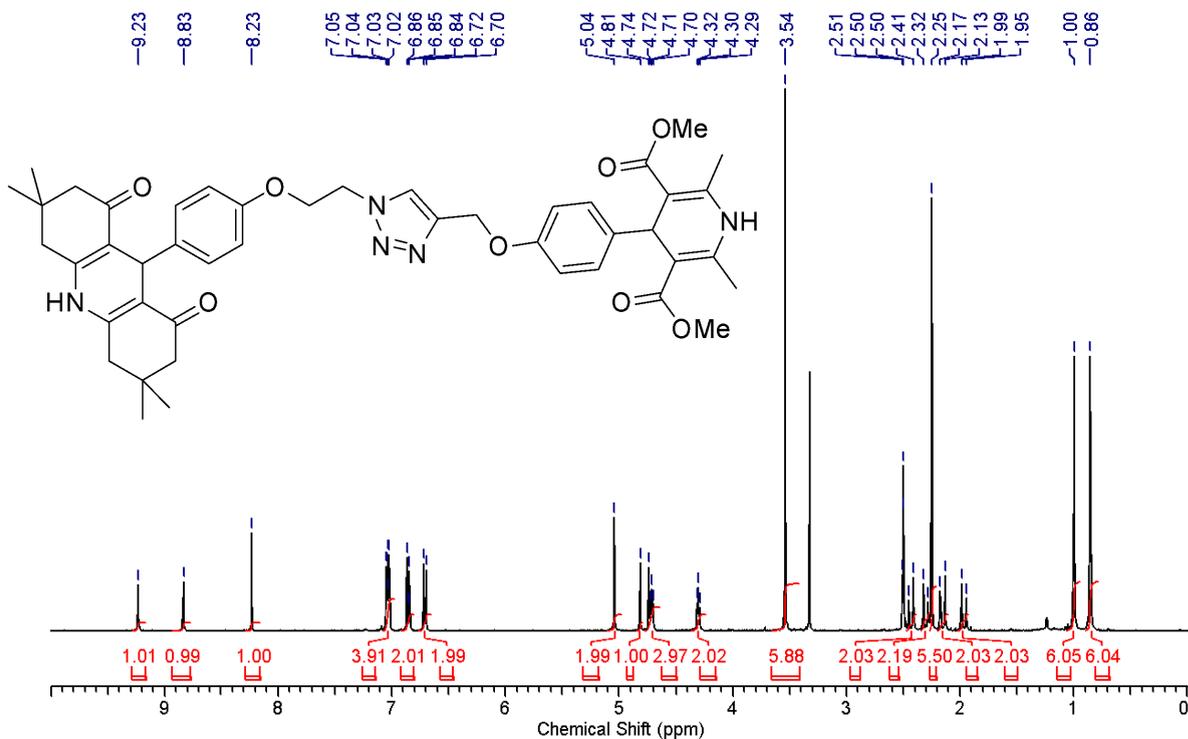
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **6b**.

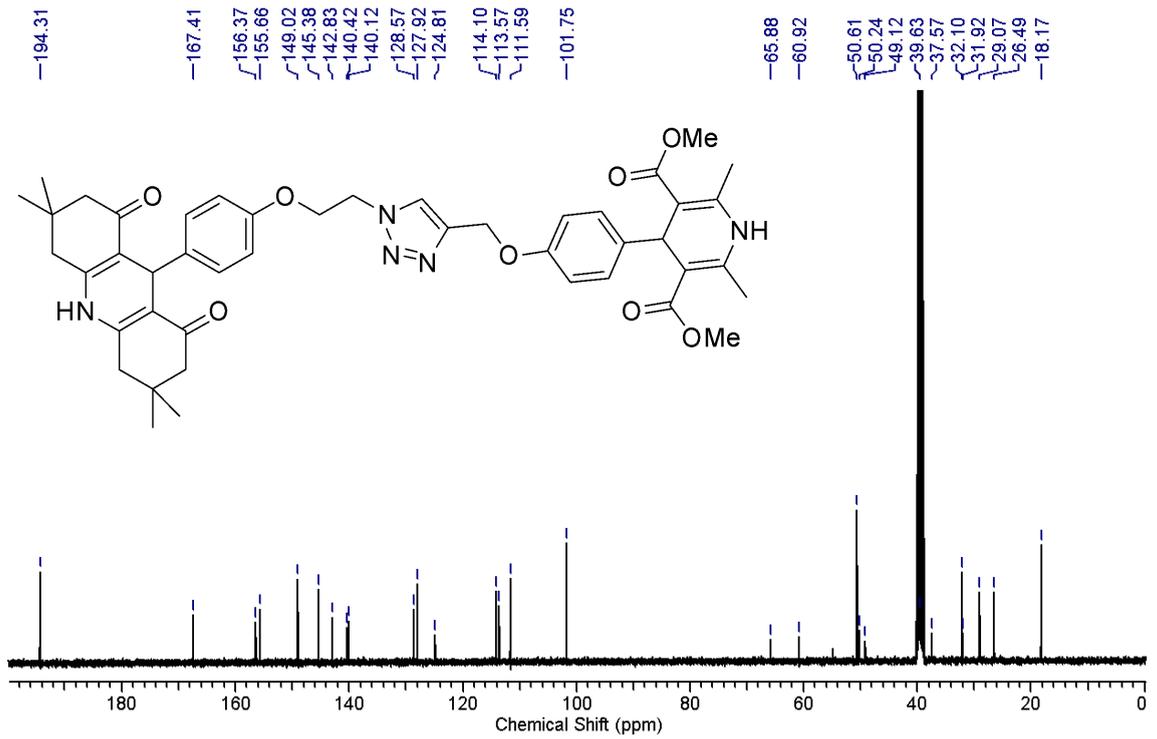


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **6b**

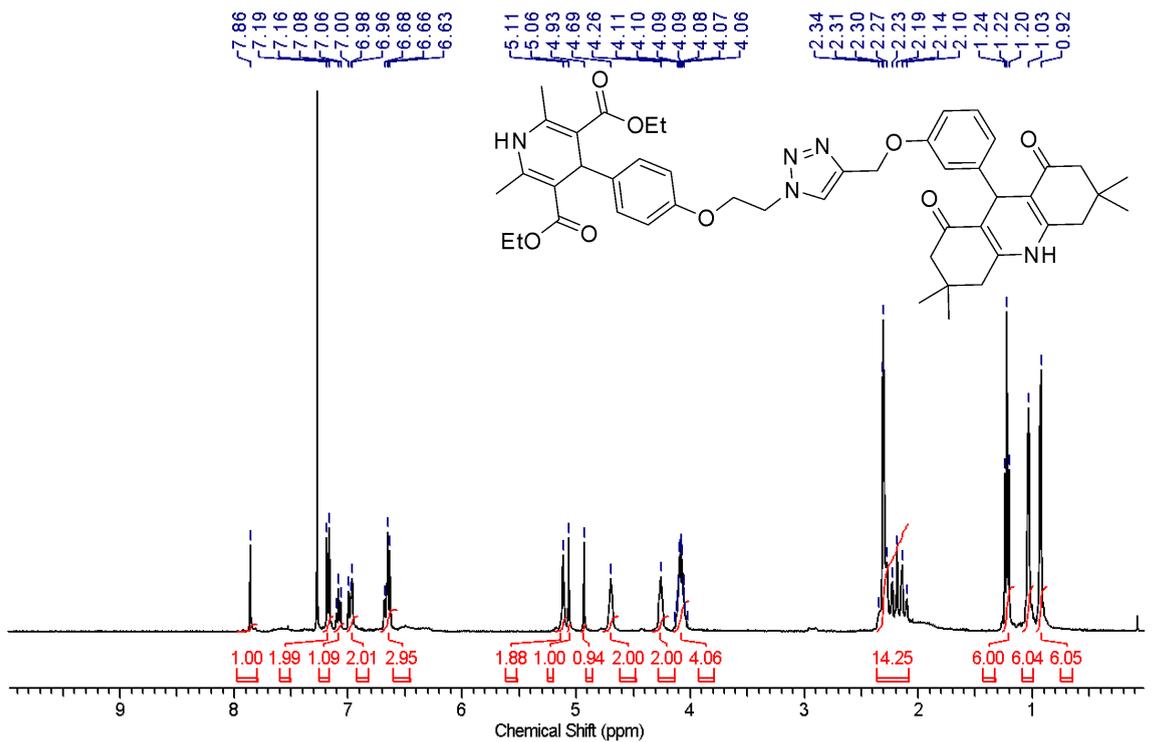


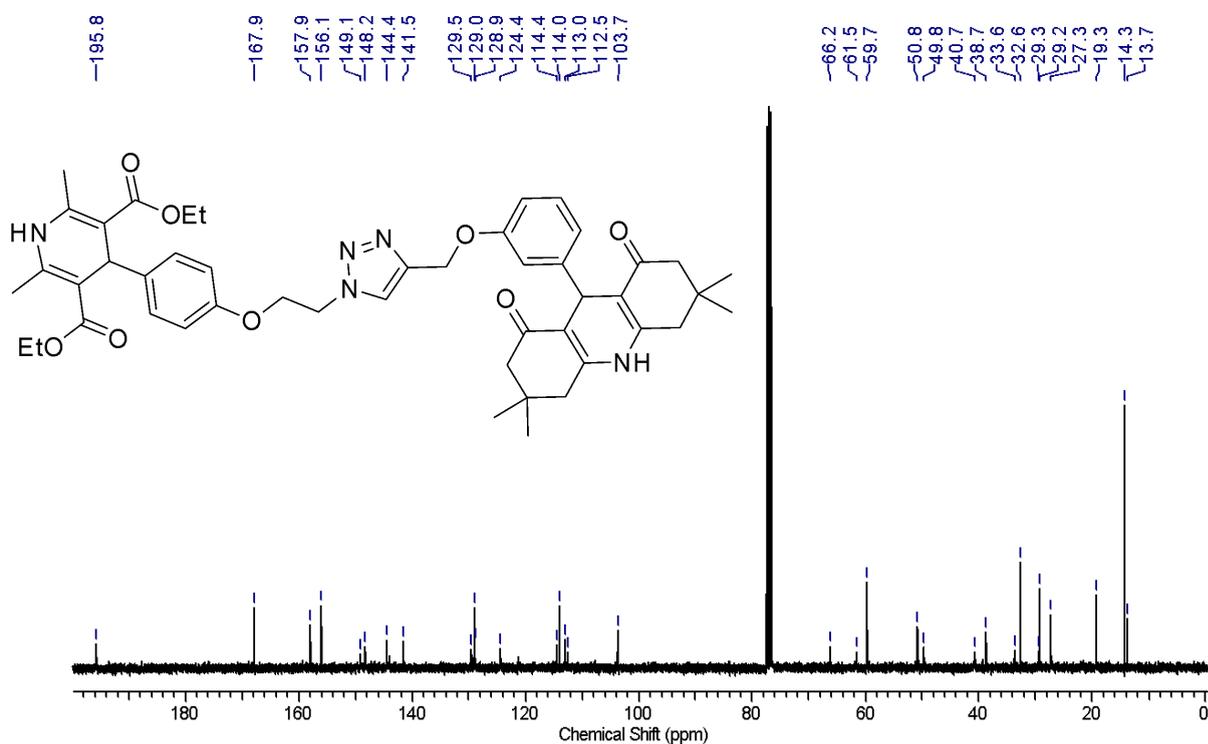
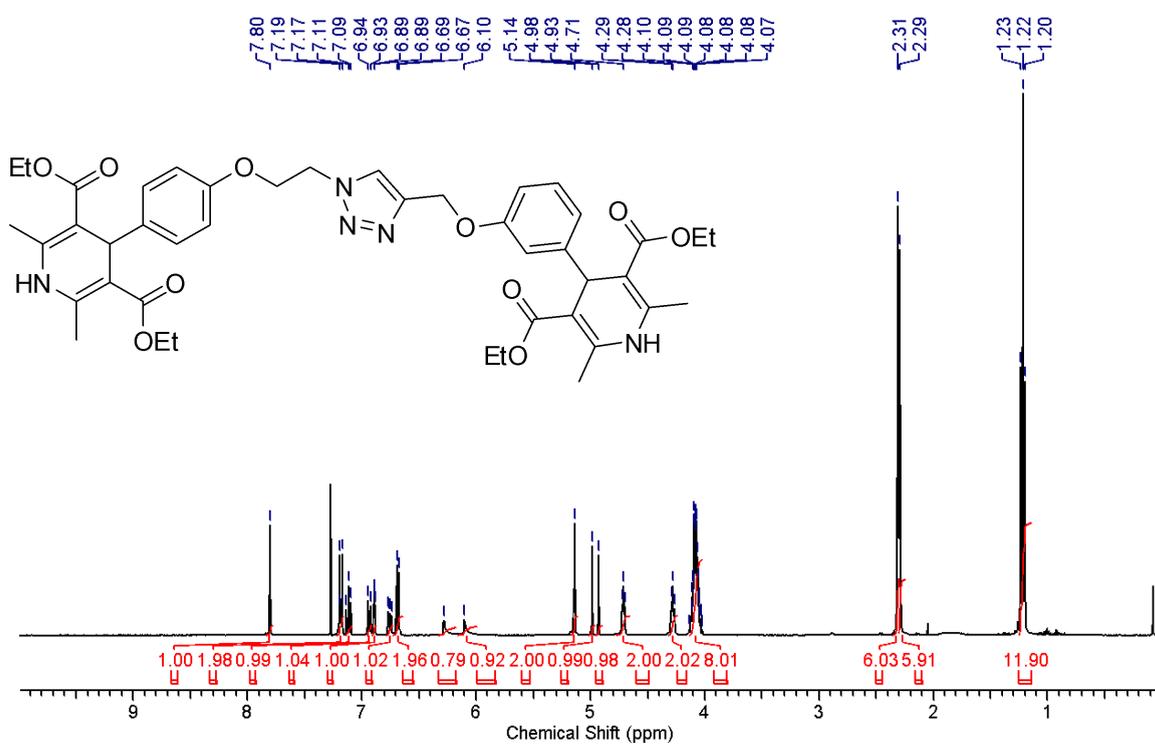
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6c**

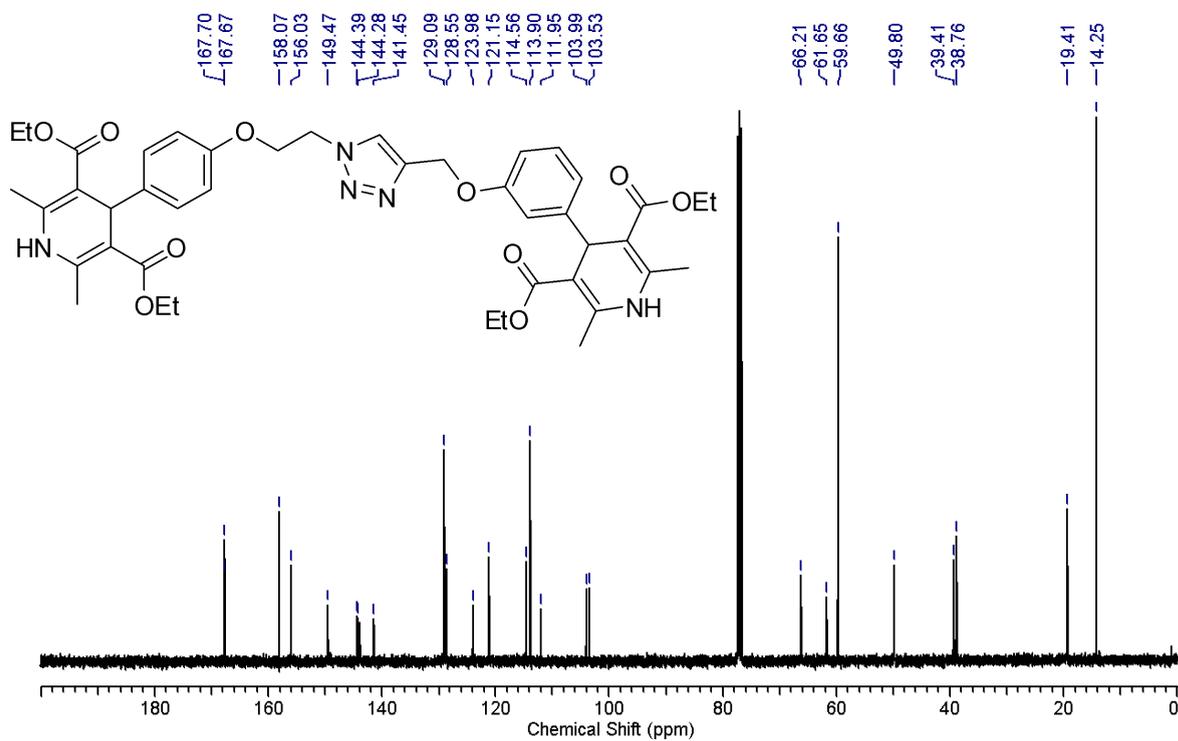
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6c**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **6d**



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **6d**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6e**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6e**.Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6f**



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **6f**