



Ligia Chaves de Freitas Farias

**Síntese de derivados triazólicos com
potencial ação para Fibrose Cística**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre pelo Programa
de Pós-graduação em Química do Departamento
de Química da PUC-Rio.

Orientadora: Prof.^a Camilla D. Buarque Muller

Rio de Janeiro

Abril de 2019



Ligia Chaves de Freitas Farias

**Síntese de derivados triazólicos com
potencial ação para Fibrose Cística**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre pelo Programa
de Pós-graduação em Química da PUC-Rio.
Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo

Prof.^a Camilla D. Buarque Muller

Orientadora
Departamento de Química- PUC-Rio

Prof.^a Dr^a Fernanda da Costa Santos Boechat

Departamento de Química Orgânica – UFF

Prof.^a Dr^a Fernanda Gadini Finelli

Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais - UFRJ

Prof. Dr. Jones Limberger

Departamento de Química- PUC-Rio

Rio de Janeiro, 02 de abril de 2019

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

Ligia Chaves de Freitas Farias

Graduou-se em Farmácia pela UFRJ.

Ficha Catalográfica

Farias, Ligia Chaves de Freitas

Síntese de derivados triazólicos com potencial ação para fibrose cística / Ligia Chaves de Freitas Farias ; orientadora: Camilla D. Buarque Muller. – 2019.

108 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2019.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Fibrose cística. 3. CFTR. 4. 1,2,3-triazol. 5. 4-quinolona. I. Muller, Camilla Djenne Buarque. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar a Deus pela vida e por permitir que tudo acontecesse.

Ao meu esposo, Rafael, por todo apoio, carinho e compreensão, e por estar ao meu lado nas horas mais difíceis.

À toda minha família, em especial meus pais, Nádia e Marco, e meus irmãos, Bruno e Raquel, por me acompanharem e me apoiarem desde sempre.

À Prof^a. Dr. Camilla Buarque pela orientação, ajuda e confiança nesse trabalho.

Aos integrantes do LabSint pela boa convivência Yanne, Joseane, Maurício e Júlia, e em especial à Verônica pela coorientação, Samuel pela contribuição nesse trabalho e ao Leonardo pelos cálculos.

Aos integrantes do LaSOQF, Alessandra e Rafaela pela colaboração e pelo convívio.

Aos técnicos da central analítica, Álvaro e Sulamita pela disponibilidade em realizar as análises de RMN e CG-MS.

Aos funcionários do departamento de química e à PUC-Rio.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Resumo

Farias, Ligia Chaves de Freitas; Muller, Camilla Djenne Buarque. **Síntese de derivados triazólicos com potencial ação para Fibrose Cística**. Rio de Janeiro, 2019, 108p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A fibrose cística é uma doença genética causada por mutações no gene CFTR, que implica na alteração do transporte de íons pela membrana das células de diversos órgãos, aumentando a quantidade e viscosidade do muco, suor e secreções pancreáticas. A principal consequência são os danos pulmonares, caracterizados por frequentes infecções e insuficiência respiratória. Com isso, vários estudos vêm sendo desenvolvidos ao longo dos anos, com o intuito de descobrir fármacos que possam agir como moduladores do CFTR, melhorando a função pulmonar desses pacientes. O presente trabalho teve o objetivo de sintetizar derivados de 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3*H*)-ona, 3-fenil-3,4-di-hidro-9*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]quinolin-9-ona e 3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1*H*)-ona caracterizar a relação estrutura atividade desses compostos como potenciadores do CFTR. Para a síntese de 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3*H*)-ona inicialmente utilizou-se a 2-bromoacetofenona para, através do reagente de Gold produzido a partir do cloreto de cianurila, produzir a enaminona. A etapa chave de obtenção dos triazóis foi realizada através de uma reação de cicloadição entre as (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona e aril azidas azido-benzeno, 1-azido-4-bromo-benzeno, 1-azido-4-nitrobenzeno e ácido 4-azido-benzóico. Foram obtidos quatro compostos com rendimentos entre 20% e 50%. Foram realizadas tentativas de ciclização intramolecular catalisada por paládio na presença de fosfinas, porém o produto esperado não foi obtido. Para a obtenção da 3-fenil-3,4-di-hidro-9*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]quinolin-9-ona obteve-se o intermediário (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona, que através de uma reação de cicloadição com a azido-benzeno obteve-se o triazol com rendimento de 30%. A proposta seria a redução do grupo nitro para amina, e posterior substituição da amina por azida, para fazer a arilação intramolecular do triazol via catálise fotoredox. Para a obtenção de 3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1*H*)-ona foram utilizados anilina e dietil etoximetilenomalonato como precursores para sintetizar 4-oxo-1,4-di-hidroquinolino-3-carboxilato de etilo, que foi obtida com rendimento de 50%. Realizou-se uma reação de adição de alcino seguida da eliminação de etanol, para obter a 3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1*H*)-ona com etiltrimetilsilano e então realizar uma reação click com azidas. Todos os compostos obtidos foram caracterizados por RMN-¹H e RMN-¹³C.

Palavras-chave

Química; Fibrose cística; CFTR; 1,2,3-triazol; 4-quinolona.

Abstract

Farias, Ligia Chaves de Freitas; Muller, Camilla Djenne Buarque (Advisor). **Synthesis of Triazole Derivatives with Potential Action for Cystic Fibrosis**. Rio de Janeiro, 2019, 108p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Cystic fibrosis is a genetic disease caused by mutations in the CFTR gene, which involves changing the transport of ions across the membrane of various organ cells, increasing the amount and viscosity of the mucus, sweat and pancreatic secretions. The main consequence is lung damage, characterized by frequent infections and respiratory failure. Several studies have been developed over the years with the intention of discovering drugs that can act as modulators of CFTR, improving the lung function of these patients. The present work aimed to synthesize derivatives of 3-phenylindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3*H*)-one, 3-phenyl-3,4-dihydro-9*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]quinolin-9-one and 3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)quinolin-4(1*H*)-one to characterize the relationship structure of these compounds as enhancers of CFRT. For the synthesis of 3-phenylindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3*H*)-one, the 2-bromoacetophenone was initially used to produce the (*E*)-3-(dimethylamino)-1-(2-nitrophenyl) prop-2-en-1-one through the Gold reagent obtained from the cyanuric chloride. The key step of obtaining the triazoles was accomplished by a cycloaddition reaction between the (*E*)-3-(dimethylamino)-1-(2-nitrophenyl) prop-2-en-1-one and the aryl azides azido-benzene, 1-azido-4-bromo-benzene, 1-azido-4-nitrobenzene and 4-azido benzoic acid. Four compounds in yields between 20% and 50% were obtained. Attempts were made for intramolecular cyclization catalyzed by palladium in the presence of phosphines, but the expected product was not obtained. To obtain 3-phenyl-3,4-dihydro-9*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]quinolin-9-one, first It was obtained the intermediate (*E*)-3-(dimethylamino)-1-(2-nitrophenyl) prop-2-en-1-one through cycloaddition reaction with the azido-benzene gave the triazole in 30% yield. The proposal would be the reduction of the nitro group to amine, and subsequent replacement of the amine with azide, to make the intramolecular arylation of triazole via photoredox catalysis. To obtain 3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)quinolin-4(1*H*)-one, aniline and diethyl ethoxymethylene malonate were used as precursors to synthesize ethyl 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, which was obtained in 50% yield. An addition reaction of alkyne followed by the elimination of ethanol was performed to obtain the 3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)quinolin-4(1*H*)-one with ethynyltrimethylsilane and then carried out a click reaction with azides. All compounds obtained were characterized by ¹H-NMR and ¹³C-NMR.

Keywords

Chemistry; Cystic fibrosis; CFTR; 1,2,3-triazole; 4-quinolone.

Sumário

1	Revisão da Literatura.....	15
1.1	Fibrose Cística	15
1.1.1	Mutações	17
1.1.2	Tratamento	19
1.1.3	Busca por novos tratamentos	22
1.2	Triazol	27
1.2.1	1,2,3-triazóis	27
1.3	Quinolona	31
1.3.1	Reação de Gould-Jacoubs (GORDON; JACOBS, 1939).....	33
1.3.2	Síntese de Conrad-Limpach	36
1.3.3	Reação de Biere-Seelen.....	36
1.3.4	Ciclização de Dieckmann	37
1.3.5	Síntese de quinolona via reagente de Eaton	37
2	Objetivos.....	39
2.1	Objetivo geral.....	39
2.2	Objetivos específicos	39
3	Justificativa e Estratégia Sintética	41
4	Resultados e Discussão	44
4.1	Síntese dos 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos	44
4.1.1	Síntese das enaminonas	44
4.1.2	Cicloadição 1,3-dipolar	47
4.2	3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3 <i>H</i>)-ona	50
4.3	3-fenil-3,4-di-hidro-9 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]quinolin-9-ona.....	58

4.3.1	Síntese da 3-(1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 5	60
5	Conclusão.....	70
6	Perspectivas	72
7	Experimental.....	74
7.1	Material e Métodos	74
7.2	Procedimentos Experimentais	76
7.2.1	Síntese das enaminonas (9).....	76
7.2.2	Síntese das aril-azidas (7)	77
7.2.3	Síntese dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos	79
7.2.4	Síntese de 4-(2-bromobenzil)-1-aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (47)	82
7.2.5	Síntese da Quinolona	83
7.2.6	Síntese do intermediário dietil 2-((fenilamino)metilene) malonato(50)	83
7.2.7	Síntese do etil 4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxalato (14)	84
7.2.8	Síntese do 3-(3-(trimetilsilil) propiolo)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (15)	84
8	Referências.....	86

Lista de siglas e abreviaturas

4-PBA – 4-fenilbutirato

AAT – Aminoariltiazol

ABC - *ATP-binding cassette*

CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

EMA – *European Medicines Agency*

ENaC – canal de sódio epitelial

ERAD – degradação associada ao RE

ET – Estado de Transição

FC – Fibrose Cística

FDA – *Food and Drug Administration*

FVP – *flash vacuum pyrolysis*

NBDs – domínio de ligação nucleotídeo

RE - Retículo Endoplasmático

TMDs – domínio transmembranar.

UPS – sistema de proteossoma ubiquitina

Lista de figuras

Figura 1: Estruturas de agentes read-through.....	20
Figura 2: Estruturas de fármacos corretores (lumacaftor e tezacaftor) e potenciador (ivacaftor), utilizados no tratamento da fibrose cística.	21
Figura 3: Exemplos de produtos naturais com potencial ação para tratamento da fibrose cística.	23
Figura 4: Estrutura do composto EN2771, um aminoariltiazol capaz de aumentar a função $\Delta F508$ -CFTR.	24
Figura 5: Bitiazóis e triazol-tiazol com ação corretora e/ou potenciadora.	25
Figura 6: Estrutura de moléculas com ação potenciadora.	26
Figura 7: Estrutura de 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol	27
Figura 8: Exemplos de substância biologicamente ativas contendo o núcleo 1,2,3-triazólico em sua estrutura.....	28
Figura 9: Esquema geral da ciclodição 1,3-dipolar.....	29
Figura 10: Cicloadição 1,3-dipolar na preparação de triazóis.	29
Figura 11: Estrutura quinolona	31
Figura 12: Estrutura de compostos derivados de quinolona com atividade antibacteriana e antimalárica.....	31
Figura 13: Exemplos de derivados e análogos de quinolona com atividade farmacológica.	32
Figura 14: Estruturas das moléculas propostas neste trabalho.....	40
Figura 15: Espectro RMN de H do composto 1c (CDCl ₃ , 400 MHz).	49
Figura 16: Espectro de RMN de H do produto da reação de tentativa de ciclização intramolecular.	52
Figura 17: conformações possíveis para a estrutura 5a . Análise pelo método semiempírico PM3.....	55
Figura 18: Produtos obtidos com a redução de Wolff-Kischner.....	57
Figura 19: Espectro de RMN- ¹ H da reação catalisada por paládio na presença de fosfina.	58
Figura 20: Comparação dos espectros de RMN- ¹ H de produto e reagente da reação de Cadogan.....	60
Figura 21: Espectro de RMN ¹ H do intermediário 50	62

Figura 22: Espectro de RMN ¹ H da quinolona 14	63
Figura 23: Comparação dos espectros de produto 15 e reagente 14 da reação de adição do alcino com integração dos sinais do reagente.	65
Figura 24: Comparação dos espectros de RMN ¹ H do possível produto 15 e reagente 14	66
Figura 25: Espectro RMN ¹ H do produto da reação de adição-eliminação.	68
Figura 26: Espectro de RMN ¹ H do composto 9a (400 MHz, CDCl ₃).....	92
Figura 27: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 9a (101 MHz, CDCl ₃).	92
Figura 28: Espectro de RMN ¹ H do composto 9b (400 MHz, CDCl ₃).....	93
Figura 29: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 9b (101 MHz, CDCl ₃).	93
Figura 30: Espectro de RMN ¹ H do composto 9c (400 MHz, CDCl ₃).....	94
Figura 31: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 9c (101 MHz, CDCl ₃).....	94
Figura 32: Espectro de RMN ¹ H do composto 7b (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	96
Figura 33: Espectro de RMN ¹ H do composto 7c (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	96
Figura 34: Espectro de RMN ¹ H do composto 7d (400 MHz, CDCl ₃).....	98
Figura 35: Espectro de RMN ¹ H do composto 1a (400 MHz, CDCl ₃).....	99
Figura 36: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 1a (101 MHz, CDCl ₃).....	99
Figura 37: Espectro de RMN ¹ H do composto 1b (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	100
Figura 38: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 1b (101 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).	100
Figura 39: Espectro de RMN ¹ H do composto 1c (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	101
Figura 40: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 1c (101 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	101
Figura 41: Espectro de RMN ¹ H do composto 1d (400 MHz, CDCl ₃).....	102
Figura 42: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 1d (101 MHz, CDCl ₃).	102
Figura 43: Espectro de RMN ¹ H do composto 47a (400 MHz, CDCl ₃).....	103
Figura 44: Espectro de RMN ¹ H do composto 47d (400 MHz, CDCl ₃).....	103
Figura 45: Espectro de RMN ¹ H do composto 50 (400 MHz, CDCl ₃).....	105
Figura 46: Espectro de RMN- ¹³ C do composto 50 (101 MHz, CDCl ₃).....	105
Figura 47: Espectro de RMN ¹ H do composto 14 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	106
Figura 48: Espectro de RMN ¹ H do composto 15 (400 MHz, CDCl ₃).....	106
Figura 49: Espectro de NOESY do composto 1c	108

Lista de esquemas

Esquema 1: Reação de Gould-Jacobs.....	33
Esquema 2: Mecanismo proposto para primeira etapa de formação da quinolona. Retirado de: MALVACIO; MOYANO; VERA, 2016	34
Esquema 3: Mecanismo proposto para segunda etapa de formação da quinolona. Retirado de: MALVACIO; MOYANO; VERA, 2016.	35
Esquema 4: Reação de Conrad-Limpach.	36
Esquema 5: Síntese de Biere-Seelen.	37
Esquema 6: Ciclização de Dieckmann.	37
Esquema 7: Síntese de quinolonas empregando reagente de Eaton.	38
Esquema 8: Estratégia retrosintética para obtenção dos híbridos 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3 <i>H</i>)-ona e 3-fenil-3,4-di-hidro-9 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5-b]quinolin-9-ona.	42
Esquema 9: Estratégia retrossintética para formação da quinolona 4.	43
Esquema 10: Estratégia retrossintética para formação da 3-(1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 5.	43
Esquema 11: Preparação das enaminonas 4a , 4b e 4c	44
Esquema 12: Proposta mecanística para reação de obtenção das enaminonas.....	45
Esquema 13: Síntese dos compostos 1a , 1b , 1c e 1d via cicloadição 1,3-dipolar.	47
Esquema 14: Proposta mecanística de cicloadição térmica.	48
Esquema 15: Arilação direta de triazóis descrita por Ackermann e colaboradores.....	51
Esquema 16: Ciclo catalítico proposto para a arilação direta de 1,2,3-triazóis.	53
Esquema 17: Ciclo catalítico proposto para arilação direta catalisada por cobre.	54
Esquema 18: Mecanismo da redução de Wolff-Kishner.	56
Esquema 19: Tentativa de ciclização intramolecular com o composto 47a ...	57
Esquema 20: Reação de Cadogan.	59
Esquema 21: Síntese do intermediário 50 (condensação de Claisen).	61

Esquema 22: Mecanismo proposto para ciclização térmica intramolecular.	63
Esquema 23: Reação de substituição nucleofílica na quinolona 13.....	64
Esquema 24: Possibilidades para reação de adição à quinolona 15.	67
Esquema 25: Cicloadição térmica entre quinolona 14 e azida 2b	69
Esquema 26: Estratégia sintética para obtenção da quinolona 3.....	72
Esquema 27: Estratégia sintética para formação da 3-(1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 5.	73

Lista de tabelas

Tabela 1: Classificação das mutações descritas no CFTR responsáveis pela FC.....	17
Tabela 2: Condições utilizadas nas tentativas de ciclização intramolecular.....	51

1 Revisão da Literatura

1.1 Fibrose Cística

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene regulador de condutância transmembranar da FC (CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), que está localizado no braço longo do cromossomo 7 (chr7q31.2) (BRODY, 1985). CFTR é uma proteína formada por 1480 aminoácidos, com massa molecular de 168,138 daltons, pertencente à subfamília C da família de transportadores ABC (do inglês *ATP-binding cassette*, cassete de ligação ao ATP), sendo o único membro da família que é um canal iônico. Um típico transportador ABC possui dois domínios transmembranares hidrofóbicos, cada um com seis subunidades que formam o canal de translocação (TMDs) e dois domínios citoplasmáticos de ligação a nucleotídeo (NBDs). CFTR contém um domínio adicional regulatório (R), que deve ser fosforilado para permitir a abertura do canal (LIU et al., 2017; RIORDAN et al., 1989).

A síntese proteica do CFTR pode ser dividida em 5 principais etapas. A expressão do gene CFTR é iniciada por estímulos celulares que sinalizam para o desdobramento do cromossomo e exposição da sequência do DNA, que será copiada na forma de RNA mensageiro (RNAm), num processo chamado transcrição. O RNAm sai do núcleo da célula através de poros, e encontra ribossomas no citoplasma e no retículo endoplasmático (RE), onde inicia o processo de tradução do RNAm, resultando numa cadeia polipeptídica de aminoácidos. A proteína imatura é transferida para o aparelho de Golgi, onde ocorrem os processos de modificações pós-translacionais, e então o CFTR maduro é transportado para a membrana apical por vesículas. Uma vez na membrana plasmática, o CFTR tem uma meia vida de aproximadamente 12 a 24 horas (ROGAN; STOLTZ; HORNICK, 2011).

As células possuem mecanismos de controle de qualidade que identificam proteínas desenoveladas ou com um enovelamento incorreto

(HANRAHAN; SAMPSON; THOMAS, 2013), entre eles o processo de degradação associada ao RE (ERAD), que envolve principalmente o sistema de proteossoma ubiquitina (UPS). UPS envolve no mínimo dois pontos de verificação: no RE e no compartimento citoplasmático. Dentro do lúmen do RE as chaperonas (por exemplo calexina e calreticulina) medeiam o dobramento cotranslacional correto do CFTR.

O domínio regulatório possui inúmeros sítios de fosforilação, sendo a energia fornecida pela ligação e hidrólise do ATP responsável pela abertura do poro do canal (CHENG et al., 1991). CFTR além de ser responsável pelo transporte de Cl^- através da membrana citoplasmática, possui um importante papel no controle do transporte de fluidos e eletrólitos, possuindo ação modulatória sobre outros canais iônicos (Na^+ e K^+), e regulação da secreção de bicarbonato (HCO_3^-) (ISHIGURO et al., 2009; TANG; FATEHI; LINSDELL, 2009). Uma atividade importante da CFTR é a co-regulação do transporte de Na^+ através da inibição do canal de sódio epitelial (ENaC). Esta interação entre CFTR e ENaC é biologicamente relevante porque o balanço entre a secreção de cloro mediada pelo CFTR e a reabsorção de Na^+ mediada pelo ENaC regulam a quantidade de sais e água nos fluidos encontrados na superfície celular de alguns tecidos (GENTZSCH et al., 2010).

A proteína CFTR está presente na membrana apical de células epiteliais de vários órgãos, incluindo pulmão, fígado, pâncreas, trato digestivo, trato reprodutivo e pele. Mutações no gene CFTR levam ao comprometimento da tradução, função e/ou estabilidade da proteína CFTR, causando falhas na secreção de Cl^- e bicarbonato, transporte excessivo de sódio mediado pela ENaC, e depleção da quantidade de água na superfície das células. Consequentemente, a FC é caracterizada por concentrações elevadas de cloreto no suor, insuficiência pancreática, esterilidade, entre outras complicações. Nas vias aéreas, as mutações no CFTR culminam na desidratação e acidificação do líquido do epitélio, e aumento da produção e viscosidade do muco, por isso a FC também é conhecida como mucoviscidose. Devido a sua cascata patogênica, pacientes com FC possuem infecções recorrentes e inflamação descontrolada, o que acarreta danos pulmonares que são a principal

causa de morbidade na FC, podendo levar o paciente a morte devido insuficiência respiratória (MOSKOWITZ et al., 2008).

1.1.1 Mutações

Atualmente são conhecidas mais 2000 mutações do gene CFTR (*Cystic Fibrosis Mutation Database*: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>). Dependendo do seu efeito na produção, tráfico, função ou estabilidade da proteína, podem ser divididas em 6 classes (Tabela 1) (SLOANE; ROWE, 2010).

Tabela 1: Classificação das mutações descritas no CFTR responsáveis pela FC.

Classe	Efeito
I	São caracterizadas pela ausência da produção de proteína CFTR funcional, causada pela presença de códons de parada prematura (mutações <i>nonsense</i>) que interrompe a produção do RNAm, splicing canônico ou deleções cromossômicas, que resultam em nenhuma proteína funcional sendo produzida.
II	Levam a enovelamento errôneo da proteína, resultando degradação prematura pelo sistema de controle de qualidade do retículo endoplasmático (RE), e consequentemente reduzindo o número de canais na superfície celular.
III	Quantidade de proteína na membrana celular não apresenta diferença em relação às condições normais, porém, a regulação do canal feita pela ligação e hidrólise de ATP é afetada, resultando em um bloqueio anormal, impedindo que haja a mudança conformacional necessária para a abertura do canal.
IV	Semelhantes às de classe III, alteram a condutância do canal, através do bloqueio do poro de condução iônica, reduzindo a condutância.
V	Diminuem a quantidade de proteína na membrana apical, causados por <i>splicing</i> alternativo ou maturação proteica

	ineficiente
VI	Reduzem a estabilidade conformacional do canal nos compartimentos pós-RE e/ou na membrana plasmática (MP), fazendo com que o CFRT seja removido e enviado para degradação nos lisossomas.

1.1.2 Tratamento

Várias terapias incluindo mucolíticos, antimicrobianos inalatórios, antiinflamatórios sistêmicos, fisioterapia e suporte nutricional foram manobras paliativas importantes para melhorar a expectativa de vida dos pacientes desde o conhecimento da FC em 1938 (COHEN-CYMBERKNOH; SHOSEYOV; KEREM, 2011). Com a descoberta do gene da FC e o avanço no conhecimento do funcionamento do CFTR, novos tratamentos visando a correção da produção e função do canal foram sendo desenvolvidos (SLOANE; ROWE, 2010).

A primeira estratégia terapêutica proposta para a FC foi a terapia gênica (CRYSTAL et al., 1994), porém a maior parte das abordagens (virais e não virais), não foram eficientes em atravessar a barreira formada pelo muco, e além disso, algumas dessas abordagens promoveram a ativação da resposta imune, o que levou ao desencorajamento do uso dessa abordagem. Entretanto, houveram estudos que demonstraram uma correção genética bem sucedida de uma linha celular mutante de CFTR humano, e o conhecimento adquirido com esses primeiros estudos e o desenvolvimentos de protocolos e ferramentas são úteis para o estudo de novas abordagens (ASHLOCK; OLSON, 2011; XIA et al., 2019).

A incessante busca por métodos terapêuticos eficazes culminou com a descoberta de fármacos que atuam como moduladores do CFTR, que podem ser divididos basicamente em três principais grupos: agentes *read-through*, corretores e potenciadores (LOPES-PACHECO, 2016).

Agentes *read-through* promovem a supressão do códon de parada prematuro, permitindo a completa tradução do RNA mensageiro do CFTR, sendo uma alternativa para tratamento das mutações de Classe I, em que não há síntese da proteína CFTR. Esse efeito foi observado primeiramente com antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, Figura 1), os quais promoveram a expressão da proteína CFTR e o transporte desta até a membrana celular, restaurando também a secreção parcial de cloreto mediada por CFTR, porém, seu uso prolongado possui efeitos tóxicos (BEDWELL et al., 1997). Para evitar o efeito tóxico associado ao uso de aminoglicosídeos, foi desenvolvido um novo fármaco, Ataluren

(DB05016 - Figura 1), que suprime seletivamente os códons de parada prematuros, não afetando os códons de parada normais. O tratamento com Ataluren se mostrou seguro em adultos e crianças, e foi comprovada sua eficácia na correção do transporte de Cl⁻ em células respiratórias de pacientes com mutações do tipo *nosense* (KEREM et al., 2008; SERMET-GAUDELUS et al., 2010).

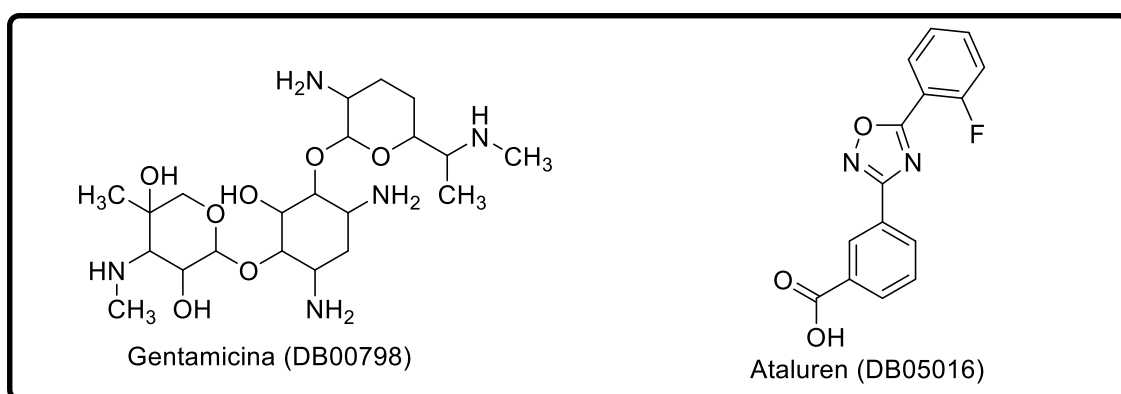


Figura 1: Estruturas de agentes read-through.

O segundo grupo de fármacos, os corretores, auxiliam no enovelamento proteico melhorando a estabilidade conformacional do CFTR, permitindo que a proteína chegue à superfície celular. São úteis para pacientes que possuem mutações de classe II, onde o tráfego do CFTR é interrompido no RE (CHENG et al., 1990). Os corretores agem tanto como chaperonas farmacológicas ou reguladores de proteases. Um exemplo de fármaco dessa classe é o Lumacaftor (ciclopropano carboxamida – DB09280, Figura 2), que mostrou restaurar a expressão e função do $\Delta F508$ -CFTR (a mutação mais comum do gene CFTR) (VAN GOORA et al., 2011). Entretanto, o lumacaftor sozinho apresentou melhoras pulmonares pouco significativas (CHENG et al., 1990). Outros diversos corretores têm sido testados com o intuito de aprimorar a ação do lumacaftor. Recentemente foi aprovado o Tezacaftor (DB11712, Figura 2), que se mostrou bem tolerado com baixa incidência de efeitos adversos em estudos clínicos. (DONALDSON et al., 2018). Os potenciadores melhoram a condução de íons cloreto ao induzirem uma mudança conformacional da proteína provendo a abertura do canal. Podem ser utilizados nos mutantes de classe III e IV, onde o CFTR é expresso na

superfície celular, porém de forma inativa ou com baixa atividade (PATEL et al., 2015). Foi visto uma melhora bastante acentuada dos sintomas respiratórios e gástricos em pacientes com mutações de classe III, com uso de Ivacaftor (Kalydeco TM, vertex Pharmaceuticals, Figura 2), o primeiro medicamento aprovado da classe dos potenciadores (YU et al., 2012).

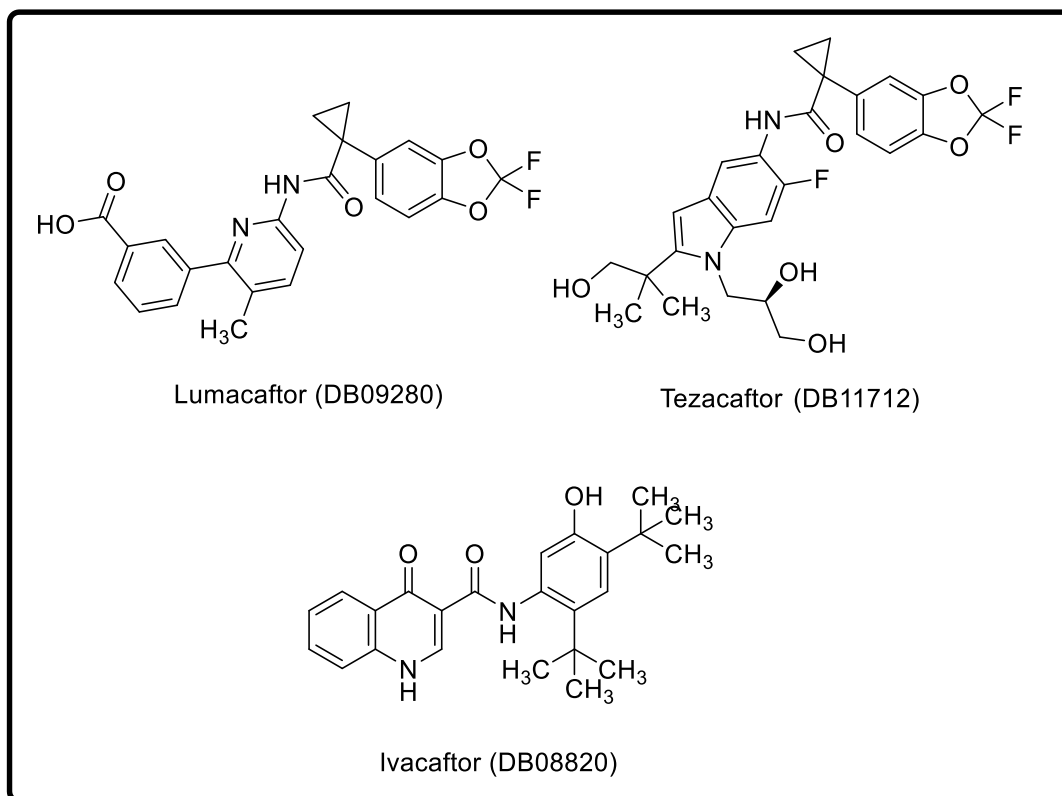


Figura 2: Estruturas de fármacos corretores (lumacaftor e tezacaftor) e potenciador (ivacaftor), utilizados no tratamento da fibrose cística.

A monoterapia com ivacaftor, lumacaftor ou tezacaftor não foi capaz de melhorar a função pulmonar em pacientes homozigotos para o mutante $\Delta F508$ -CFTR, a mutação mais comum na população de fibrocísticos. Por outro lado, a combinação lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor foi capaz de melhorar a função pulmonar para aqueles pacientes com FC que eram homozigotos para o mesmo mutante, indicando a combinação como um regime eficaz de tratamento. Estes resultados fizeram com que ambos FDA e EMA aprovassem,

recentemente, o tratamento de pacientes que são homozigotos para o mutante $\Delta F508$ -CFTR com a combinação lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®, Vertex Pharmaceuticals™) e tezacaftor/ivacaftor (Symdeko®, Vertex Pharmaceuticals™) (WU et al., 2019).

Porém, os medicamentos Symdeko®, Kalydeco® e Orkambi® não são viáveis para metade da população fibrocística, que apresentaram uma melhora significativa mas não muito alta da função pulmonar, além de serem extremamente caros, o que dificulta a inclusão desses medicamentos para pacientes que vivem em países em desenvolvimento. Esse fato mostra a necessidade de se buscar melhores tratamentos para beneficiar a qualidade de vida dos pacientes (HOZ et al., 2019).

1.1.3 Busca por novos tratamentos

Diversas classes de compostos, desde produtos naturais a produtos sintéticos vêm sendo pesquisados como potenciais moduladores do CFTR desde o descobrimento da proteína como a responsável pela Fibrose Cística (RIORDAN et al., 1989).

Um exemplo de produto natural potencial candidato a agente terapêutico são os flavonoides (apigenina, genisteína, quercetina, Figura 3), compostos polifenólicos conhecidos por suas propriedades antimicrobianas, antiinflamatórias e antioxidantes. Embora não tenha havido diferença quantitativa na expressão proteica de chaperonas após o tratamento com flavonoides em teste anteriores, resultados de experiências imunocitoquímicas sugeriram que pode haver um efeito benéfico dos flavonóides no tráfico de CFTR devido sua interação com chaperonas (SEARS et al., 1995). Aparentemente a apigenina e a quercetina podem facilitar uma maior distribuição de CFTR mutante perto da superfície celular, como o $\Delta F508$ CFTR é apenas parcialmente funcional, seria desejável a estimulação adicional do canal mutante, efeito que pode ser observado com o 4-fenilbutirato (4-PBA, Figura 3) (ZEITLIN et al., 2002). Por isso foi suposto, que a combinação de terapia oral com 4-PBA e depois instilação tópica ou aerossol de genisteína possa

restaurar a função significativa de CFTR nas vias aéreas da FC (LIM et al., 2004).

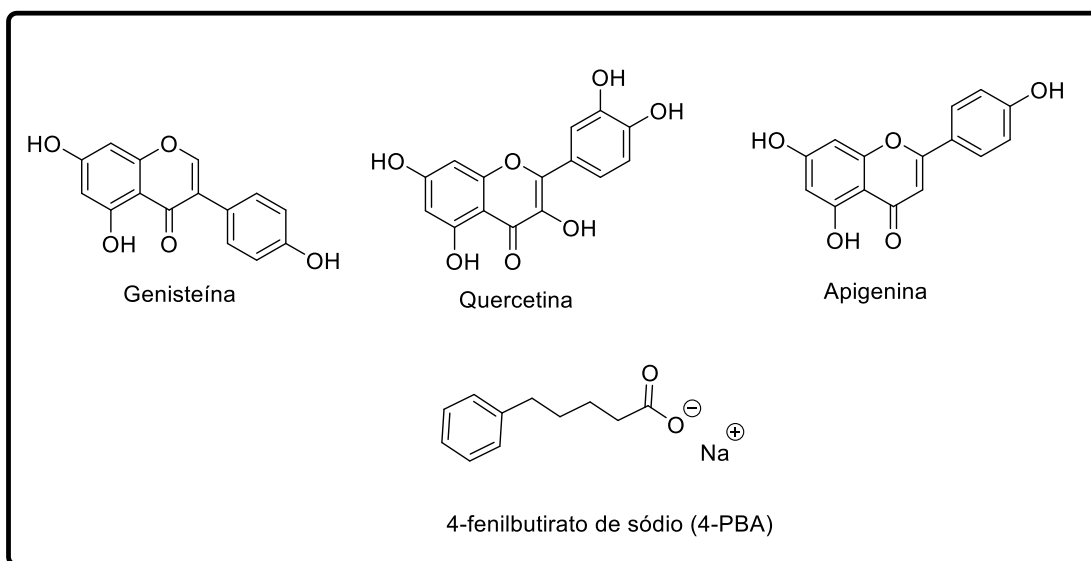


Figura 3: Exemplos de produtos naturais com potencial ação para tratamento da fibrose cística.

Um derivado de aminoariltiazol (AAT), composto sintético, chamado EN227I (Figura 4) mostrou uma importante atividade dupla como corretor e potenciador, embora com modesta eficácia e potência (PEDEMONTE et al., 2011). A observação deste fato motivou a exploração dessa classe de moléculas. Estudos computacionais reforçaram a hipótese da interação com três resíduos principais R553, S573 e F494 localizados na cavidade 1 da NBD1 do CFTR como local de ação para corretores. A atividade de alguns AATs selecionados foi pesquisada e observou-se que em alguns AATs o aumento da função potenciadora é acompanhada da ineficácia como corretores, o que sugere a presença de mecanismos distintos para as duas ações. Entretanto, alguns compostos podem coincidentemente mostrar ambas as atividades tendo uma estrutura compatível com ambos os mecanismos, sugerindo que a atividade dual dos AATs seja mediada pela ligação ao mesmo sítio, mas com interações diferentes. Somado ao fato de que potenciadores altamente eficazes prejudicam a estabilidade do F508del-CFTR, os

autores concluíram que não é possível obter AATs com atividade dual fortemente potencializador, necessitando de mais estudos para avaliar a possibilidade de gerar compostos com a melhor combinação de atividade corretora e potenciadora, visto que a terapia combinada é benéfica em algumas mutações (PESCE et al., 2015).

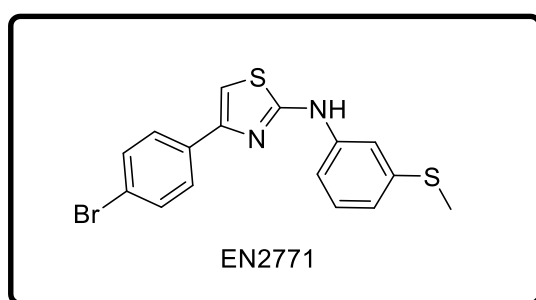


Figura 4: Estrutura do composto EN2771, um aminoariltiazol capaz de aumentar a função $\Delta F508$ -CFTR.

Outro exemplo de compostos sintéticos são os Triazolobitiazóis (Figura 5), um sistema heterocíclico anteriormente desconhecido. Esses compostos mostraram ter atividade corretora do $\Delta F508$ -CFTR, podendo ser vistos como potenciais candidatos ao desenvolvimento da terapia com FC (DONALD et al., 2012).

Alguns compostos baseados em bitiazóis também foram relatados como uma classe de agentes antivirais e com atividade corretora do CFTR, para mutantes $\Delta F508$ -CFTR. Através de uma triagem virtual foram selecionados compostos para serem biologicamente avaliados quanto a sua atividade corretora/potenciadora em $\Delta F508$ -CFTR, além de testar sua atividade contra enterovírus. Três compostos (Figura 5) foram identificados como agentes multi-alvo capazes de atuar como antivirais de largo espectro (família de enterovírus) e como corretores do $F508del$ -CFTR, representando um achado importante para o desenvolvimento de uma nova abordagem polifarmacológica para o tratamento da FC e doenças intimamente relacionadas a ela, como infecções por enterovírus, em um único comprimido (TASSINI et al., 2017).

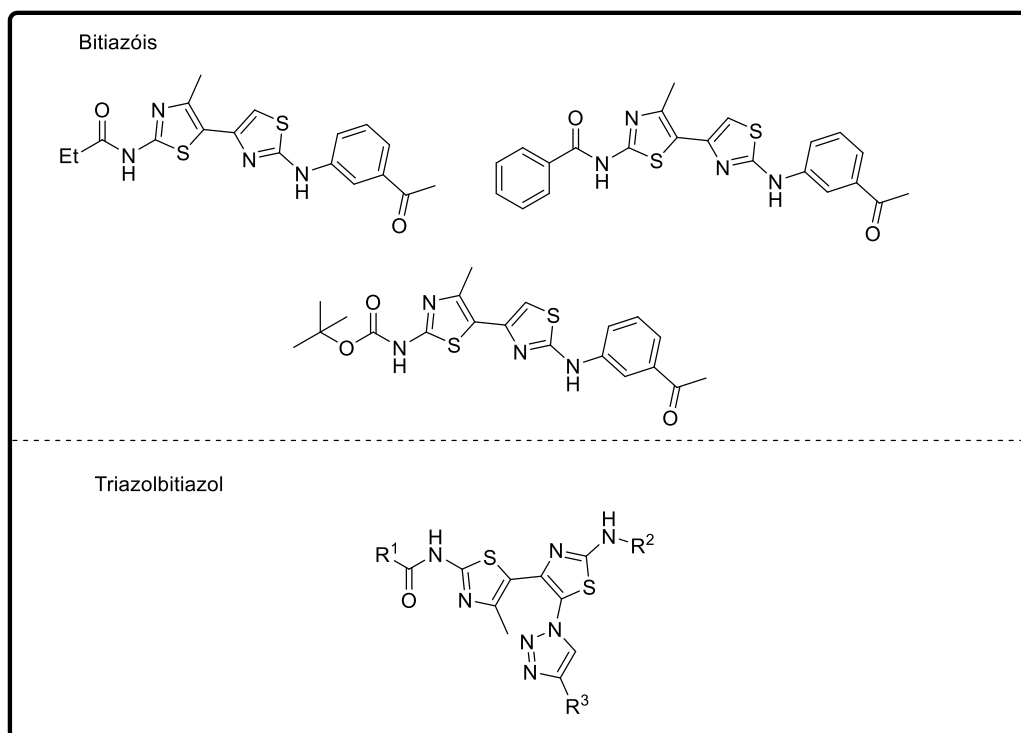


Figura 5: Bitiazóis e triazol-tiazol com ação corretora e/ou potenciadora.

Recentemente foram caracterizados dois potenciadores sintéticos do CFTR com estruturas químicas distintas, GLPG1837 e GLPG2451 (Figura 6), cuja principal característica foi promover a abertura do canal CFTR em mutantes de classe III com uma eficácia maior do que a observada com o VX770. A disponibilidade destas moléculas para o campo da CF permitirá uma melhor compreensão do mecanismo molecular dos defeitos associados a diferentes variantes da CFTR. Além disso, testes adicionais e otimização destes podem abrir o caminho para o desenvolvimento de esquemas de tratamento adicionais para pacientes com FC (GEES et al., 2018).

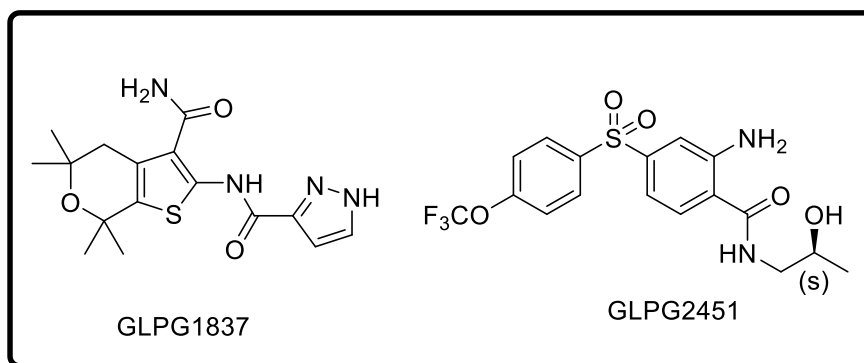


Figura 6: Estrutura de moléculas com ação potenciadora.

Desde a descoberta do Ivacaftor (4-quinolinona-3-carboxamida) como um protótipo da classe de potenciadores, esforços vêm sendo empregados à elucidação do alvo farmacológico e a compreensão do seu mecanismo de ação. Foi comprovado que a fração quinolinona-3-carboxamida desempenha um papel importante satisfazendo as exigências de conformação planar para atividade potencializadora através da ligação de hidrogênio intramolecular (HADIDA et al., 2014).

Um recente estudo pesquisou a consequência da alteração da amida por 1,2,3-triazol nos medicamentos VX-770 e VX-809. O 1,2,3-triazol (discutido no item 1.2.1) são conhecidos bioisóteros da amida, porém com inúmeras vantagens. Entretanto os resultados obtidos demonstram que os derivados triazólicos apresentaram uma eficácia corretora significativamente reduzida em relação ao VX-809, e a perda completa da atividade potenciadora quando comparados com o VX-770. Baseado em cálculos computacionais realizados pelo grupo, conclui-se que a alteração estrutural provocada pela substituição da amida por triazol provavelmente não causa o rompimento da forma tautomérica bioativa proposta, já que o triazol foi capaz de participar da interação necessária de ligação H intramolecular que estabiliza o tautômero, porém pode ser devido à incapacidade destes compostos para acessar o sítio de ligação do CFTR sob condições celulares, devido à fraca permeabilidade da membrana ou transporte ativo para fora da célula. Esse estudo demonstrou o considerável impacto que a substituição de triazóis pode ter sobre propriedades físico-químicas cruciais que afetam o envolvimento do

alvo. Além disso, a substituição provoca um aumento da distância dos substituintes e dos ângulos de orientação, que também podem ser responsáveis pelo resultado negativo. Essas descobertas representam um contraste importante com os muitos usos bem-sucedidos do 1,2,3-triazol como um bioisótero da amida na química medicinal (DOIRON et al., 2019).

1.2 Triazol

Triazóis são sistemas heterocíclicos aromáticos, contendo 6 elétrons π , e de origem exclusivamente sintética, sem indicações até o momento de que possa ser encontrado na natureza. Podem ser subclassificados em vicinais (1,2,3-triazóis) ou como triazóis simétricos (1,2,4-triazóis) (Figura 7) (MELO et al., 2006a).

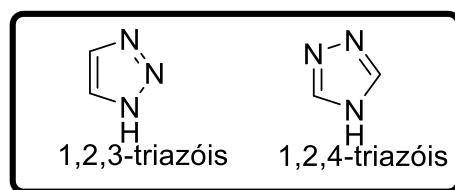


Figura 7: Estrutura de 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol

Descobertas recentes mostraram métodos de obtenção mais eficientes e diversas aplicações e atividades biológicas para o 1,2,3-triazol, o que contribui para o aumentando do interesse relativo a esta subclasse (MELO et al., 2006b).

1.2.1 1,2,3-triazóis

O interesse pelo 1,2,3-triazol na área farmacológica e química medicinal deve-se ao fato deste atuar muitas vezes como grupo farmacofórico em diversos alvos, além de ser útil em estratégias de hibridização molecular, unindo duas ou mais substâncias de interesse. Além disso, o anel triazólico funciona como um bioisótero do grupo amida e dos anéis heterocíclicos imidazólico, 1,2,4-triazol e tetrazólico, por

apresentar propriedades físico químicas semelhantes. Em contraste com as amidas, o anel triazólico é mais estável, já que não sofre hidrólise, oxidação ou redução (MASSAROTTI et al., 2014). Na Figura 8 podemos ver exemplos de compostos com diversas atividades biológicas onde o grupo triazol está presente (GUTMANN et al., 1989; KANG et al., 2018; MALVACIO; MOYANO; VERA, 2016a, 2016b; MOHAMMED et al., 2016; XU et al., 2013; ZURDO et al., 2011).

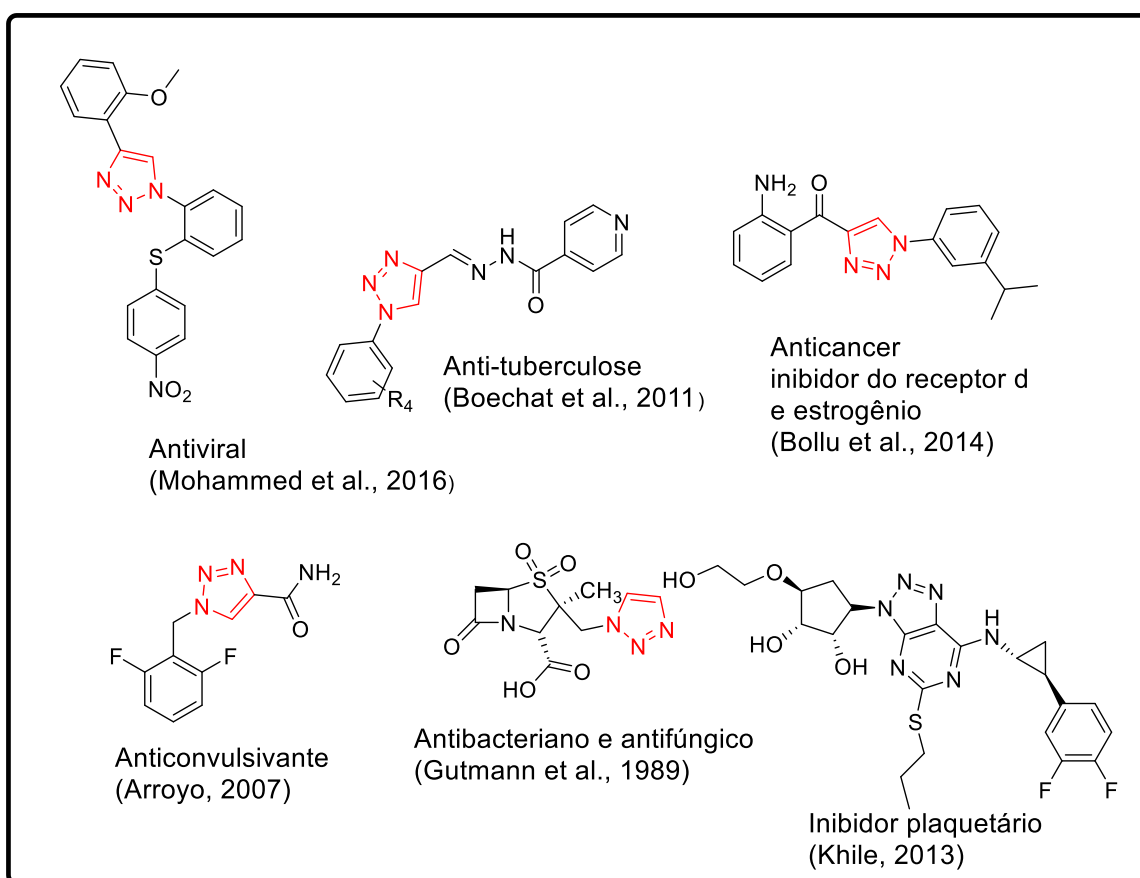


Figura 8: Exemplos de substância biologicamente ativas contendo o núcleo 1,2,3-triazólico em sua estrutura.

Os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados por diversas rotas sintéticas. A síntese pioneira de 1,2,3-triazóis foi a preparação de 2-aryl-1,2,3-2*H*-triazol desenvolvida por Pechmann em 1888, partindo de *bis*-fenil-hidrazonas. Posteriormente, o mesmo relatou a preparação de 1,2,3-triazóis *N*-arilsubstituído partindo de derivados carbonílicos (MELO et al., 2006a). Diversas outras metodologias foram sendo criadas, como via

osazona (HANN; HUDSON, 1944), via ciclização $[2n + 1n]$ (EL KHADEM, 1998) e adição de enolatos em azidas (DIMROTH, 1904). Porém a mais empregada é a cicloadição 1,3-dipolar.

1.2.1.1 Cicloadição 1,3-dipolar

As reações de cicloadição 1,3-dipolar (Figura 9) são conhecidas desde 1893, sendo realizada primeiramente por Arthur Michael que partindo de fenil-azida e um alceno obteve um 1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituído (MICHAEL, 1893). Posteriormente, em 1967, teve seu mecanismo descrito por Huisgen (HUISGEN; SZEIMIES; MÖBIUS, 1967).

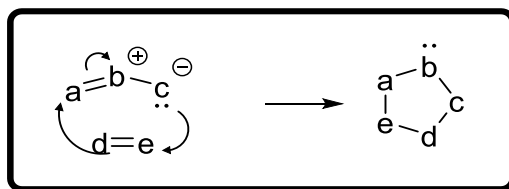


Figura 9: Esquema geral da cicloadição 1,3-dipolar.

As desvantagens desse tipo de reação relatadas na literatura incluem o longo tempo de reação, necessidade de alta temperatura, além do baixo rendimento já que quando alcinos assimétricos são utilizados como material de partida, o produto formado é uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos (Figura 10) (DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011).

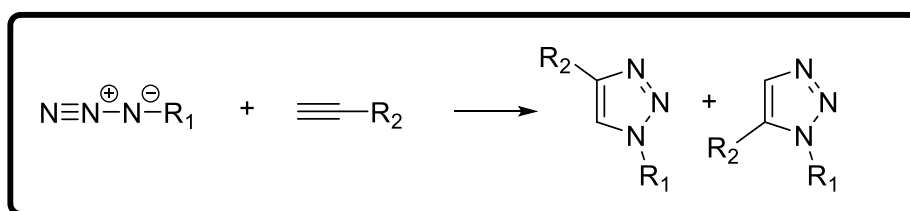


Figura 10: Cicloadição 1,3-dipolar na preparação de triazóis.

Estudos concomitantes independentes realizados pelos grupos de Sharpless e Meldal, em 2002, mostraram que o Cu(I), além de acelerar significativamente a reação entre azida e alcino terminal, produzia seletivamente 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído, com condições mais

brandas e de fácil realização (ROSTOVTSEV et al., 2002; TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002).

1.3 Quinolona

As quinolonas compreendem um vasto grupo de substâncias baseadas no núcleo bicíclico heteroaromático, 4-quinolona, que é caracterizado por conter um grupo carbonila na posição 4 (Figura 11). Para ser uma quinolona, X precisa ser necessariamente um C. Quando X=N tem-se uma naftiridona, porém ambos são chamados genericamente de quinolona (EMAMIA; SHAFIEEB; FOROUMADIB, 2005).

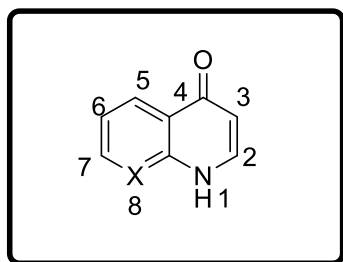


Figura 11: Estrutura quinolona

Em 1960 o grupo de Barton isolou a ácido 6-cloro-1H-etil-oxo-quinolina-3-carboxílico (Figura 12) durante uma pesquisa antimalárica, que mostrou atividade antibacteriana (NORMAN et al., 1960), e em 1962, durante o processo de síntese e purificação da cloroquina (um agente antimalárico), um derivado de naftiridona, ácido nalidíxico (Figura 12), foi descoberto com atividade bactericida (NORMAN et al., 1960).

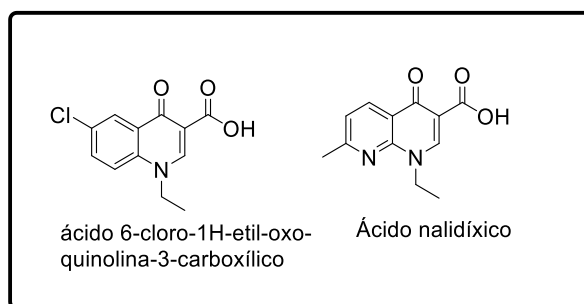


Figura 12: Estrutura de compostos derivados de quinolona com atividade antibacteriana e antimalárica.

A descoberta do ácido nalidíxico foi um marco revolucionário no tratamento de doenças bacterianas, porém, apresentava uso restrito e diversas reações adversas, o que motivou estudos que resultaram na síntese de diferentes novos compostos dessa família (NORMAN et al., 1960). Houve um grande aumento no número de quinolonas como agentes antimicrobianos disponíveis no mercado, estando incluídos nesse grupo os derivados de naftiridonas. Hoje em dia, além da atividade bacteriana, sabe-se que as quinolonas podem apresentar diversas outras atividades biológicas, como anticancerígena (JASEK-GAJDA et al., 2018), antirretroviral (JASEK-GAJDA et al., 2018), e β -bloqueador (JASEK-GAJDA et al., 2018), sendo, portanto, um núcleo bastante pesquisado e presente em alguns fármacos já disponíveis no mercado (Figura 13).

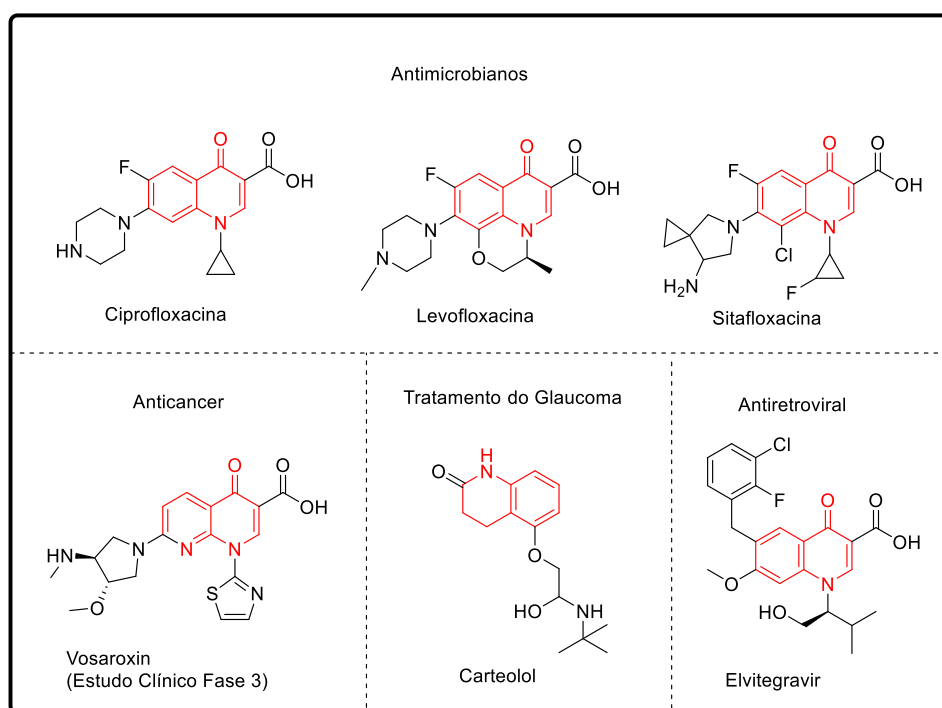
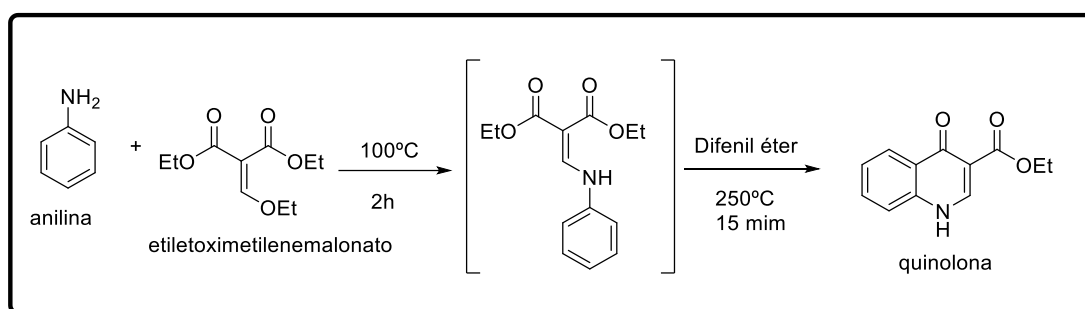


Figura 13: Exemplos de derivados e análogos de quinolona com atividade farmacológica.

Devido a sua grande importância farmacológica, o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a obtenção de derivados de quinolonas vem sendo objeto de interesse dos pesquisadores nos últimos anos.

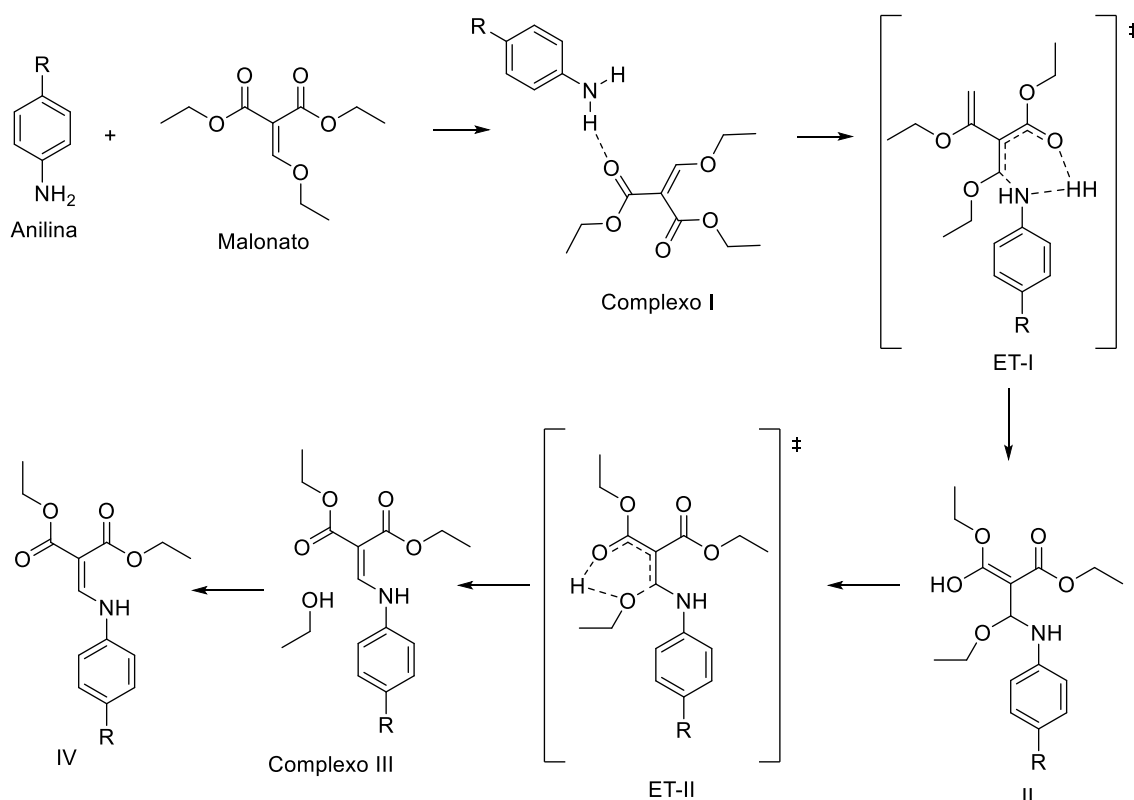
1.3.1 Reação de Gould-Jacoubs (GORDON; JACOBS, 1939)

É o método mais popular e mais bem estabelecido para a síntese de quinolonas. Este método é baseado numa reação de adição-eliminação (condensação de Claisen) (CLAISEN, 1887) entre anilinas e etiletoximetilenemalonato para produzir o intermediário 2 -((arilamino) metileno) malonato de dietilo. Esse intermediário é submetido então a altas temperaturas, formando a 4(1*H*)-quinolona através de uma ciclização térmica (CAMPS, 1901), como mostrado no Esquema 1.



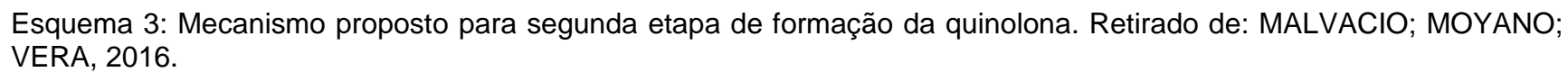
Esquema 1: Reação de Gould-Jacobs.

Malvácio e colaboradores realizaram uma ciclização G-J típica sob condições de pirólise por vácuo instantâneo (FVP – *flash vacuum pyrolysis*) para estudar o mecanismo da reação. A primeira etapa envolve a adição da anilina ao malonato, seguida da eliminação do etanol para fornecer o éster anilinometilenemalônico (Esquema 2)(MALVACIO; MOYANO; VERA, 2016c).



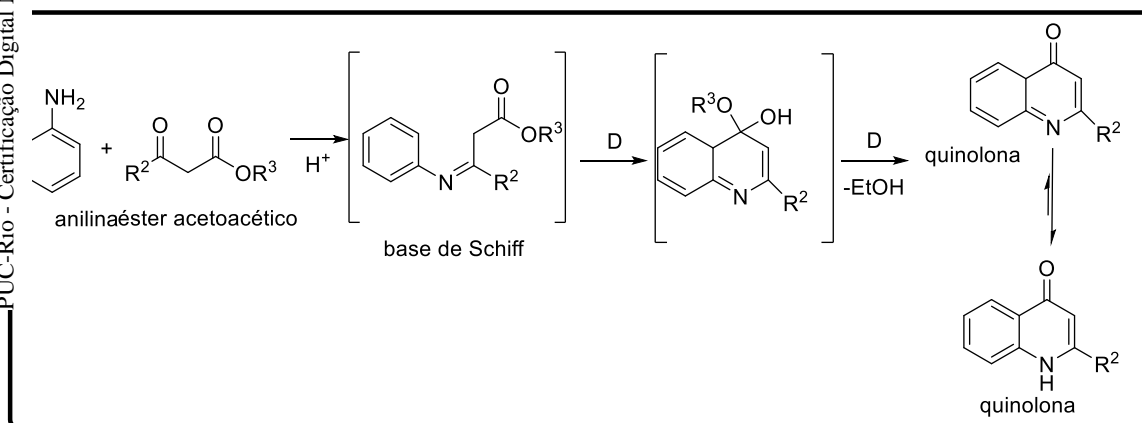
Esquema 2: Mecanismo proposto para primeira etapa de formação da quinolona. Retirado de: MALVACIO; MOYANO; VERA, 2016

A segunda etapa do mecanismo envolve a ciclização do intermediário formado na primeira etapa para formar a quinolona (Esquema 3). Os autores concluíram que um iminoceteno (**V**) foi encontrado como um intermediário chave. Quando tal ceteno é atacado pelo anel fenílico, forma-se o intermediário tipo quinolona (**VII**), que tautomeriza para o produto final através de dois deslocamentos de hidrogênio consecutivos. Surpreendentemente, o estado de transição (ET) mais energético ao longo da reação foram as migrações de hidrogênio, que poderiam ser a etapa determinante da taxa no processo da fase gasosa. Nesse estudo foi possível caracterizar todos os ET do processo calculando suas energias. O efeito dos substituintes na anilina também foi analisado, e concluíram que um substituinte doador de elétrons na posição para favorece a reação.



1.3.2 Síntese de Conrad-Limpach

Essa reação envolve a condensação de uma anilina com um éster acetoacético para obter uma base de Schiff como intermediário, que é então tautomerizado e sofre ciclização térmica (250°C) para obter o derivado 4-quinolona, como visto no Esquema 4. Como o substrato final para a ciclização deve estar no tautômero de alta energia imina-enol, e como a ciclização no hemiacetal quebra a aromaticidade do anel fenílico, solventes com pontos de ebulição muito altos são tradicionalmente usados para essa reação. Alternativamente, um intermediário ceteno-imina formado via eliminação direta de EtOH do éster de imina é uma via de reação alternativa; a ciclização deste intermediário também exigiria a quebra da aromaticidade e necessitaria dos mesmos solventes de alta temperatura. (BROUET et al., 2009).

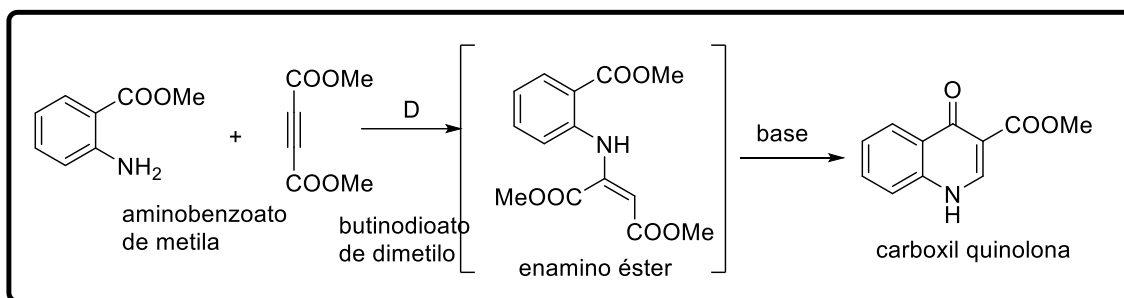


Esquema 4: Reação de Conrad-Limpach.

1.3.3 Reação de Biere-Seelen

A abordagem para síntese de quinolona de Biere e Seelen foi desenvolvida em 1979. O procedimento envolve uma adição de Michael da origem ao enamino éster. O éster então sofre ciclização na presença de uma base forte seguida de uma hidrólise regioseletiva e posterior

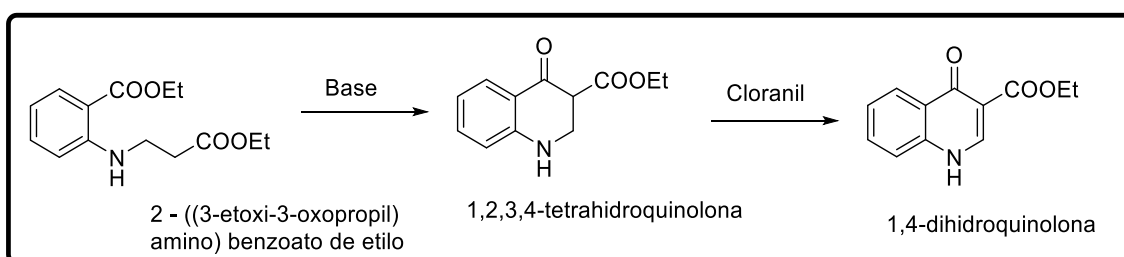
descarboxilação térmica para obter a 4-quinolona (Esquema 5) (BIERE; SEELEN, 1976).



Esquema 5: Síntese de Biere-Seelen.

1.3.4 Ciclização de Dieckmann

Esse procedimento envolve o diéster, que sofre fechamento do anel intramolecular na presença de uma base para formar a diidroquinolona, que após oxidação obtém-se a quinolona (Esquema 6) (BIERE; SEELEN, 1976).

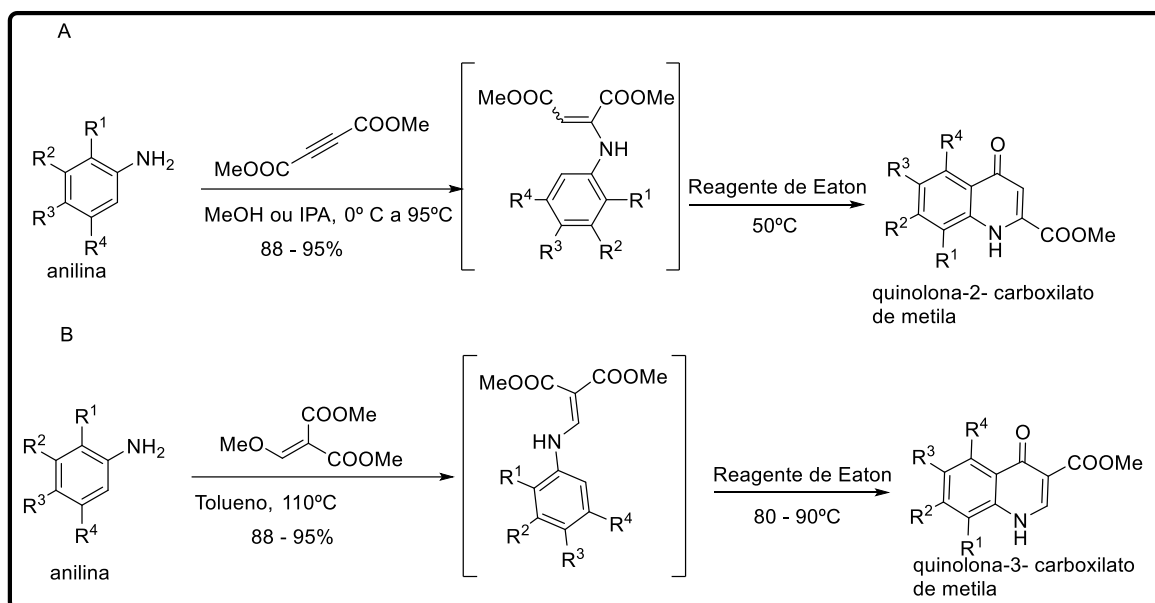


Esquema 6: Ciclização de Dieckmann.

1.3.5 Síntese de quinolona via reagente de Eaton

As condições extremas utilizadas para síntese de quinolona nas metodologias anteriores dificultam a síntese e o isolamento do produto puro. O grupo de Zewge descreveu uma metodologia alternativa, utilizando reagente de Eaton (uma mistura de P_2O_5 e $MeSO_3H$) (EATON; CARLSOK; LEC, 1973), que é uma substância disponível comercialmente e que pode ser usada efetivamente para promover a ciclização de derivados de anilina para produzir 4-quinolona com altos rendimentos e em condições

mais brandas do que as metodologias anteriores (Esquema 7) (ZEWGE et al., 2007).



Esquema 7: Síntese de quinolonas empregando reagente de Eaton.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Sintetizar compostos com potencial ação moduladora do CFTR para tratamento da fibrose cística.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **1a-1d** através de reações de cicloadição 1,3-dipolar;
- Investigar a reação acoplamento C-C catalisado por paládio (ciclização intramolecular) a partir dos triazóis **1a-1d** de forma a obter as 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3*H*)-onas **2a-2c**;
- Investigar a reação de Cadogan para a obtenção da 3-fenil-3,4-dihidro-9*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]quinolin-9-ona **3** partindo do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído **1d**;
- Sintetizar a 4-quinolona **4** em 3 etapas através de reações de iodação, acoplamento C-C (sonogashira) e click chemistry a partir do núcleo 4-quinolona. Avaliar o grupo triazol como bioisostero de um do grupo amida presente no ivacaftor.
- Sintetizar a 4-quinolona **5** a partir de reações de condensação entre a anilina e etiletoximetilenemalonato seguido de substituição pelo alquil lítio e posterior reação de click chemistry;

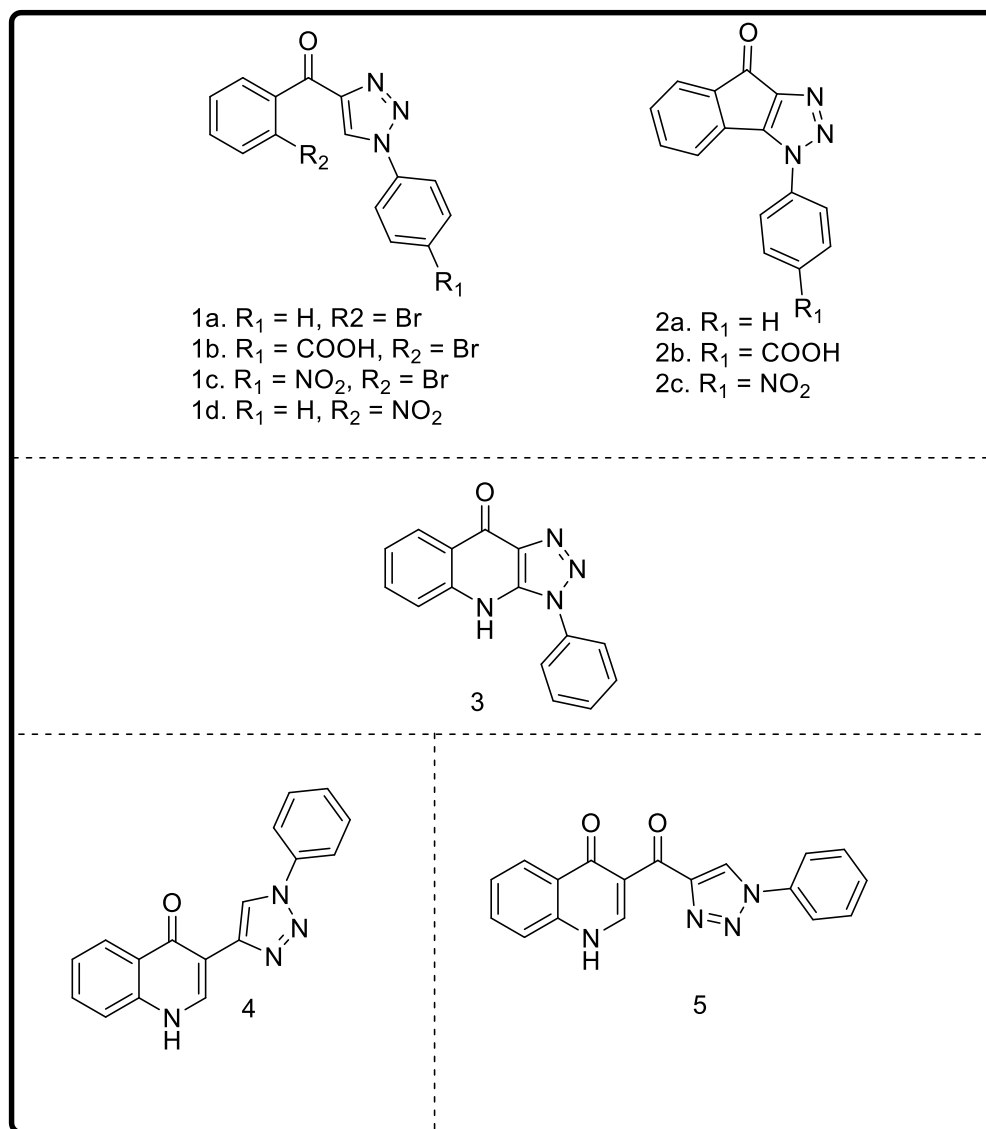
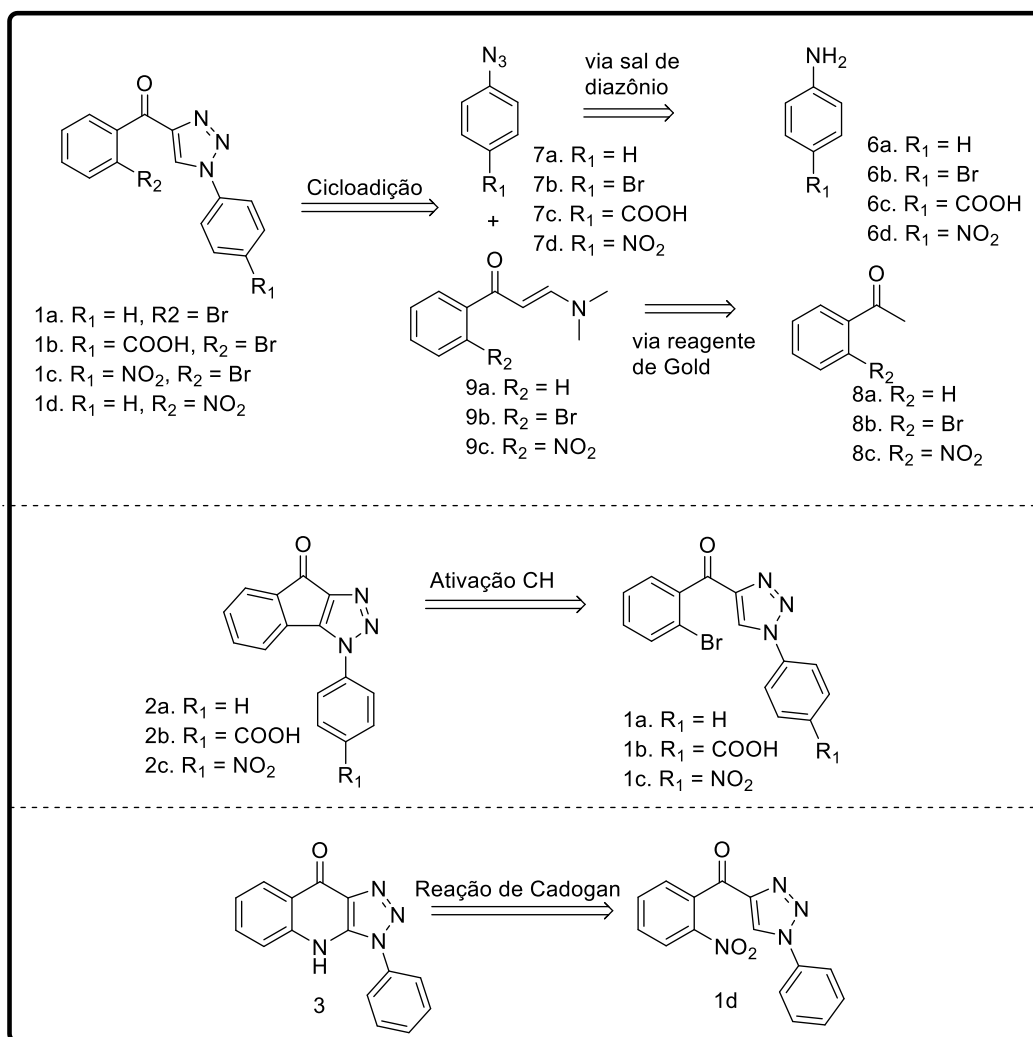


Figura 14: Estruturas das moléculas propostas neste trabalho.

3 Justificativa e Estratégia Sintética

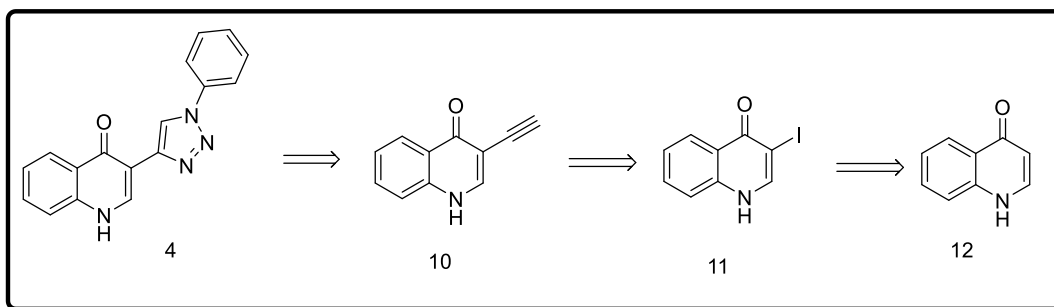
A Fibrose Cística, apesar de rara é uma doença que impacta significativamente a vida dos pacientes. Desenvolver fármacos que sejam eficazes no tratamento da fibrose cística ainda é um desafio, e diversas classes de compostos vem sendo testadas.

A hibridização molecular é uma ferramenta da química molecular muito utilizada para unir dois grupos farmacofóricos tanto com a mesma função farmacológica ou com funções farmacológicas diferentes, em uma mesma estrutura. As vantagens dos compostos híbridos incluem a maior eficiência e perfil de toxicidade mais seguros, quando comparados com os compostos originais (HAMPANNAVAR et al., 2016). Por isso, pensou-se em sintetizar dois híbridos diferentes, indenona-triazóis **2a-2c** e 3-fenil-3,4-di-hidro-9*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]quinolin-9-ona **3**, partindo de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos **1a-1d** (Esquema 8)



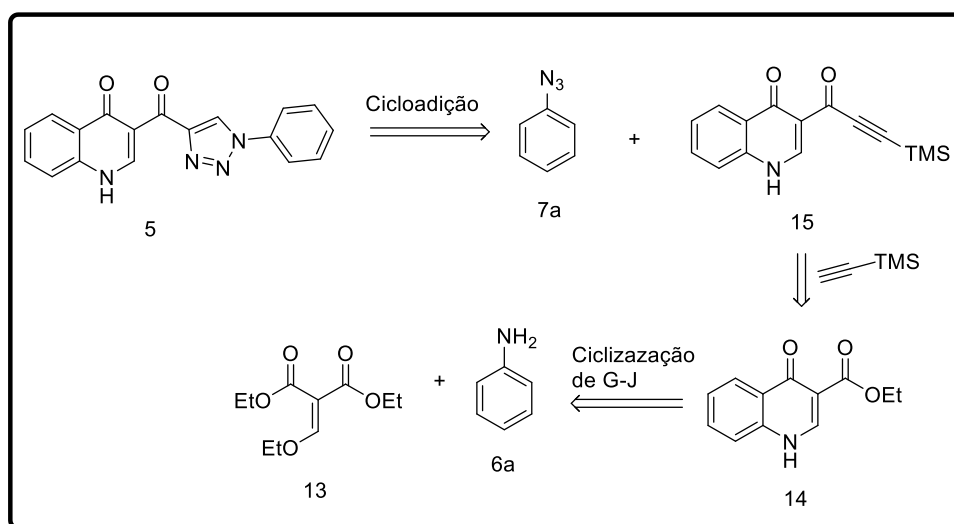
Esquema 8: Estratégia retrosintética para obtenção dos híbridos 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3H)-ona (2a-2c) e 3-fenil-3,4-di-hidro-9H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]quinolin-9-ona (3).

Baseado na estrutura do Ivacaftor, primeiro potencializador aprovado para o tratamento da fibrose cística, e tendo conhecimento que os triazóis são bioisósteros da amida, outra estratégia foi obter a quinolona triazol **4** a partir da quinolona **12**. (Esquema 9)



Esquema 9: Estratégia retrossintética para formação da quinolona 4.

A terceira estratégia (**Esquema 10**) seria manter a carbonila entre a quinolona e o triazol para verificar o papel da carbonila nessa estrutura.



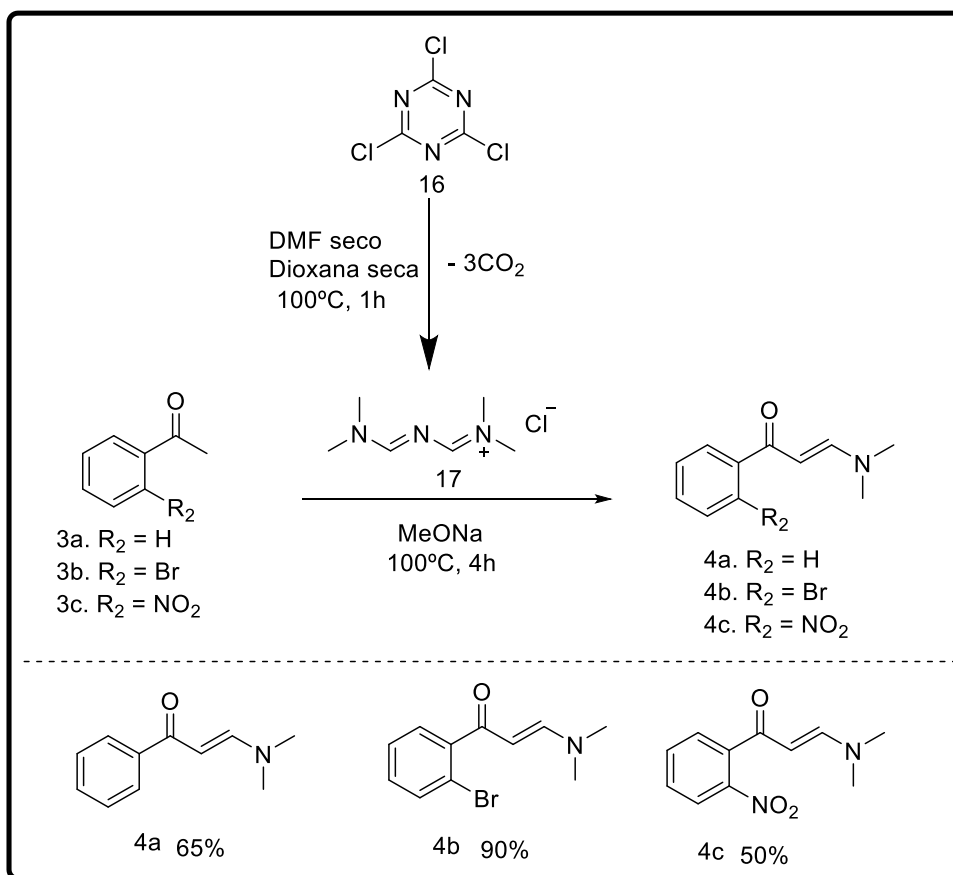
Esquema 10: Estratégia retrossintética para formação da 3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1H)-ona 5.

4 Resultados e Discussão

4.1 Síntese dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos

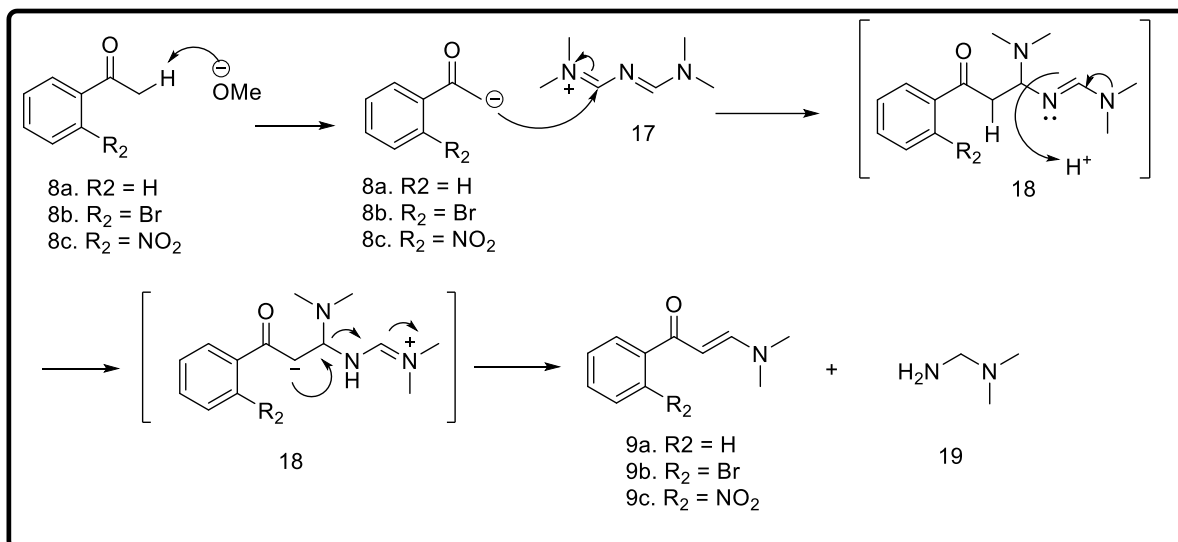
4.1.1 Síntese das enaminonas

As enaminonas foram preparadas a partir da reação de cloreto de cianurila com dioxano seco em DMF seco formando o intermediário [3-(dimetilamino) -2-azaprop-2-en-1-ilideno] dimetilamonio, conhecido por reagente de Gold (**17**), um sal imínio descrito por Gold em 1960. É um intermediário utilizado em muitas reações orgânicas, porém por ser higroscópico, deve ser manuseado em um ambiente livre de umidade, o que torna o seu isolamento complexo. Por isso, a sua formação *in situ*, seguida da adição da cetona em metóxido de sódio foi uma alternativa prática e útil para a reação (Esquema 11)(SALEH; AL-OMAR; ABDEL-AZIZ, 2010).



Esquema 11: Preparação das enaminonas **4a**, **4b** e **4c**.

Uma proposta mecanística para essa reação envolve a desprotonação do hidrogênio alfa carbonila seguida da adição ao carbono ligado ao nitrogênio positivo. Após etapas de deslocalização eletrônica entre os átomos de nitrogênio, protonação do nitrogênio e nova desprotonação do hidrogênio alfa para então liberar a *N,N*-dimetilmetanodiamina (**19**) como grupo abandonador (Esquema 12).

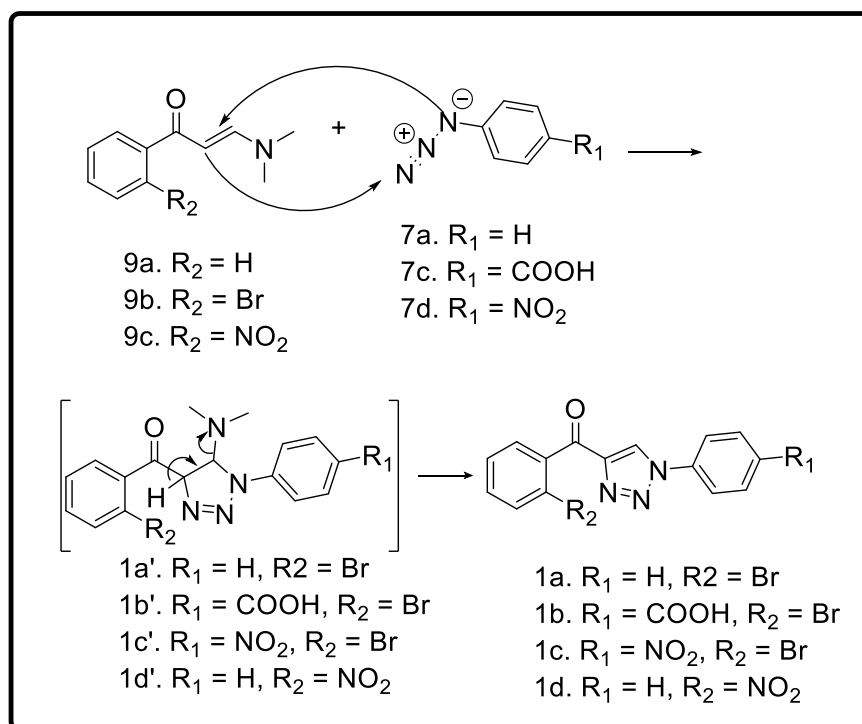


Esquema 12: Proposta mecanística para reação de obtenção das enamiononas.

Os produtos foram isolados com rendimento entre 50% e 90%. Analisando o resultado, um substituinte retirador de elétrons em posição orto à cetona parece desfavorecer a reação, diminuindo o rendimento, enquanto que com um substituinte halogênio o rendimento foi maior (Esquema 11). Baseado no mecanismo proposto no Esquema 12, os rendimentos obtidos podem ser explicados pelo efeito indutivo exercido pelo grupo da posição *orto* à carbonila. A presença do grupo retirador de elétrons pode desfavorecer a reação por atrair a carga negativa do carbânion gerado após a desprotonação do hidrogênio alfa à carbonila, deixando-a menos disponível para o ataque nucleofílico ao carbono ligado ao nitrogênio positivo. No caso do bromo, apesar da sua alta eletronegatividade, que diminuiria a densidade eletrônica no anel, este

átomo possui pares de elétrons não compartilhados, que podem ser doados para o anel.

para a reação de *click chemistry* seria mais complicada, pois envolveria uma reação anidra de adição de acetileno de sódio, por exemplo, ao aldeído aromático seguido de uma etapa de oxidação.



Esquema 14: Proposta mecanística de cicloadição térmica.

No espectro de RMN dos compostos **1a–1d** pode-se observar a presença do singlete referente ao hidrogênio do triazol com alto deslocamento devido à presença da carbonila. Como exemplo observamos na Figura 15 o espectro da molécula **1c**, onde pode ser visto o hidrogênio do triazol em 9,8 ppm. Foram encontrados relatos na literatura onde hidrogênio do triazol possui deslocamento acima de 9,0 ppm (CALDERONE et al., 2005; THOMAS et al., 2016; XU et al., 2013). Podemos observar também os hidrogênios dos dois anéis aromáticos, confirmando a formação do produto.

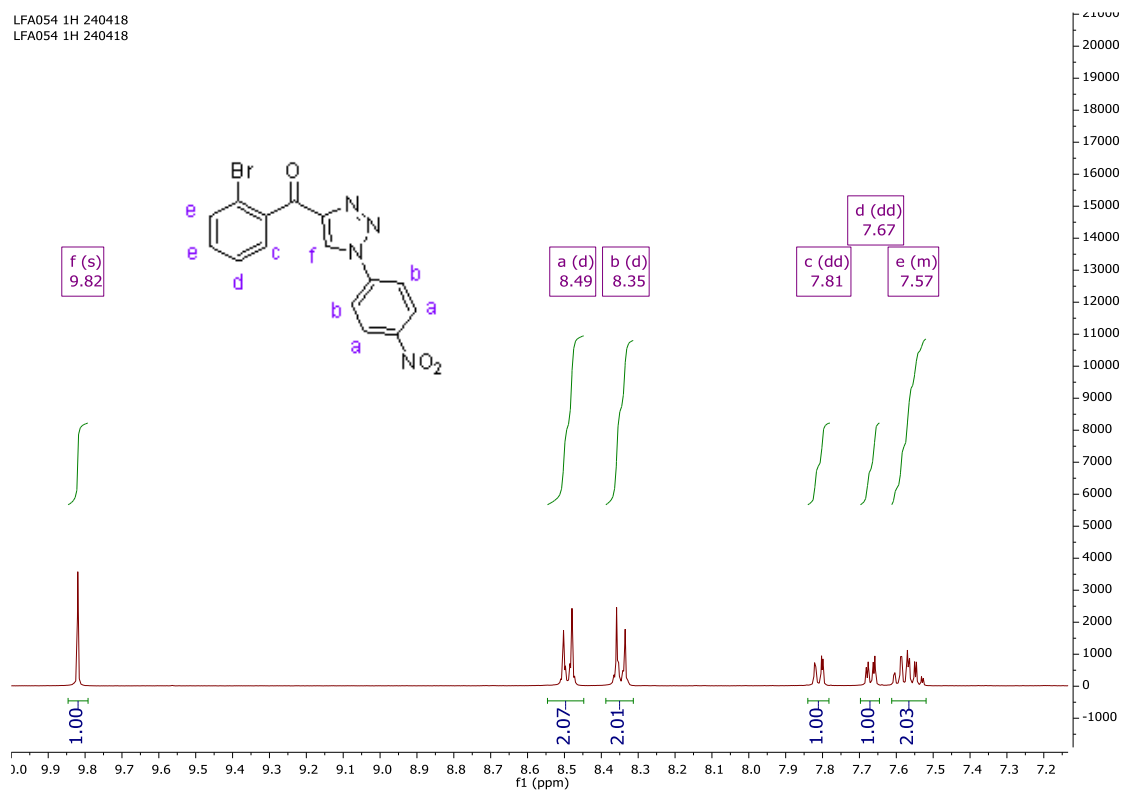


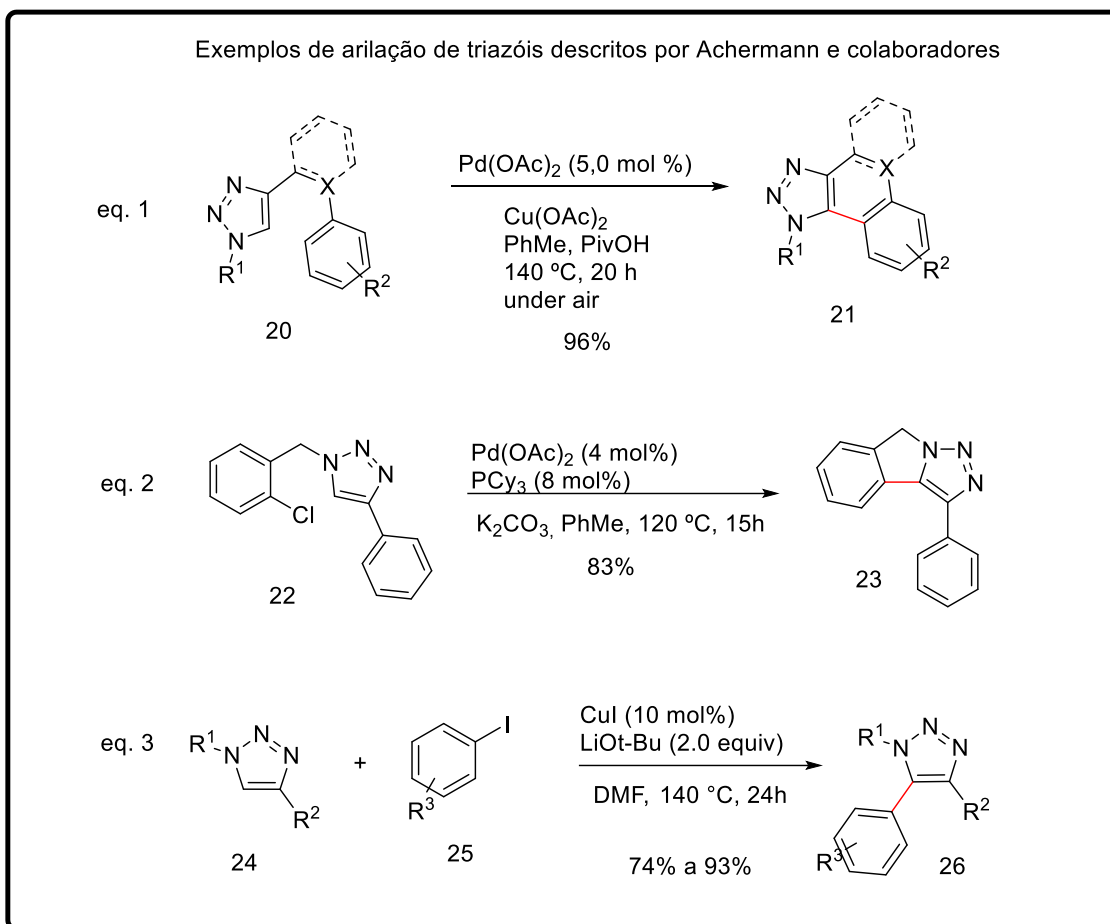
Figura 15: Espectro RMN de H do composto **1c** (CDCl₃, 400 MHz).

4.2 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3*H*)-ona

Os intermediários **1a** e **1c** foram utilizados em reações para tentativas de ciclização intramolecular para obter o núcleo 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3*H*)-ona presente nos compostos **2a** e **2c** (Figura 14). Além de investigar o acoplamento C-C, objetivamos também obter um híbrido de dois núcleos farmacofóricos conhecidos, indenona (TANG et al., 2016) e triazol (WU et al., 2018).

Reações catalisadas por metais de transição são estratégias muito utilizadas para a funcionalização direta da ligação C-H de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (ACKERMANN; POTUKUCHI, 2010). Ackerman e colaboradores relataram a arilação direta intramolecular oxidativa de 1,2,3-triazóis, com hidrocarbonetos aromáticos não funcionalizados. A arilação desidrogenativa catalisada por paládio foi realizada sob pressão de ar atmosférico na presença de Cu(OAc)₂ como oxidante. Após testar uma variedade de solventes, os autores concluíram que o melhor resultado foi obtido com a mistura de tolueno e ácido píválico na proporção de 6:1, obtendo um rendimento isolado de 96% (ACKERMANN et al., 2010) (eq 1, Esquema 15). A estratégia de arilação térmica intramolecular direta de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos catalisada por paládio na presença de fosfina levou ao produto com rendimento isolado de 83% (ACKERMANN; VICENTE; BORN, 2008) (eq 2, Esquema 15). Foi testada também uma estratégia de ativação C-H catalisada por cobre. Os compostos de cobre como catalisadores são altamente atrativos devido ao menor custo em relação aos complexos de paládio. Ackermann e colaboradores investigaram vários compostos de Cu(I) para a funcionalização direta de ligações C-H em 1,2,3-triazóis, e observaram que podem ser realizadas com iodetos de arila como reagente de arilação, com a presença de LiOt-Bu como base (ACKERMANN et al., 2008). (eq. 3, Esquema 15).

Exemplos de arilação de triazóis descritos por Achermann e colaboradores



Esquema 15: Arilação direta de triazóis descrita por Ackermann e colaboradores.

Estas mesmas metodologias foram aplicadas para a obtenção das indenonas triazóis de nosso interesse, entretanto nenhuma destas foi bem sucedida (Tabela 2). Na entrada 3, como não havia LiOt-Bu disponível no laboratório, preparou-se NaOt-Bu utilizando sódio metálico e *tert*-butanol previamente seco em peneira molecular ativada na estufa, na proporção de 1/1.2 equivalentes, formando um sólido branco após 24h.

Tabela 2: Condições utilizadas nas tentativas de ciclização intramolecular.

Entrada	R1	Reagentes	Solvente	Temperatura	Tempo
1	H	Pd(OAc) ₂ , PCy ₃ , K ₂ CO ₃	PhMe seco	120°C	15h
2	NO ₂	Pd(OAc) ₂ , PCy ₃ ,	PhMe seco	120°C	15h

		K ₂ CO ₃			
3	NO ₂	CuI (10 mol %), NaOt-Bu	DMF	140°C	20h
4	NO ₂	Pd(OAc) ₂ (5 mol%), Cu(OAc) ₂ (1 eq)	PhMe/PivOH (6/1)	140°C	20h

Em nenhuma das reações se observou mudança no perfil cromatográfico entre o reagente e a reação. Porém na reação catalisada por paládio, na presença de cobre como oxidante (Entrada 4, Tabela 2), ao analisar o espectro de RMN de H, observamos que a integração corresponde a um hidrogênio a mais que o produto na região dos aromáticos, indicando possa ter ocorrido a reação de desalogenação. Além disso, permaneceu o sinal correspondente ao hidrogênio do triazol, indicando que não houve ciclização (Figura 16).

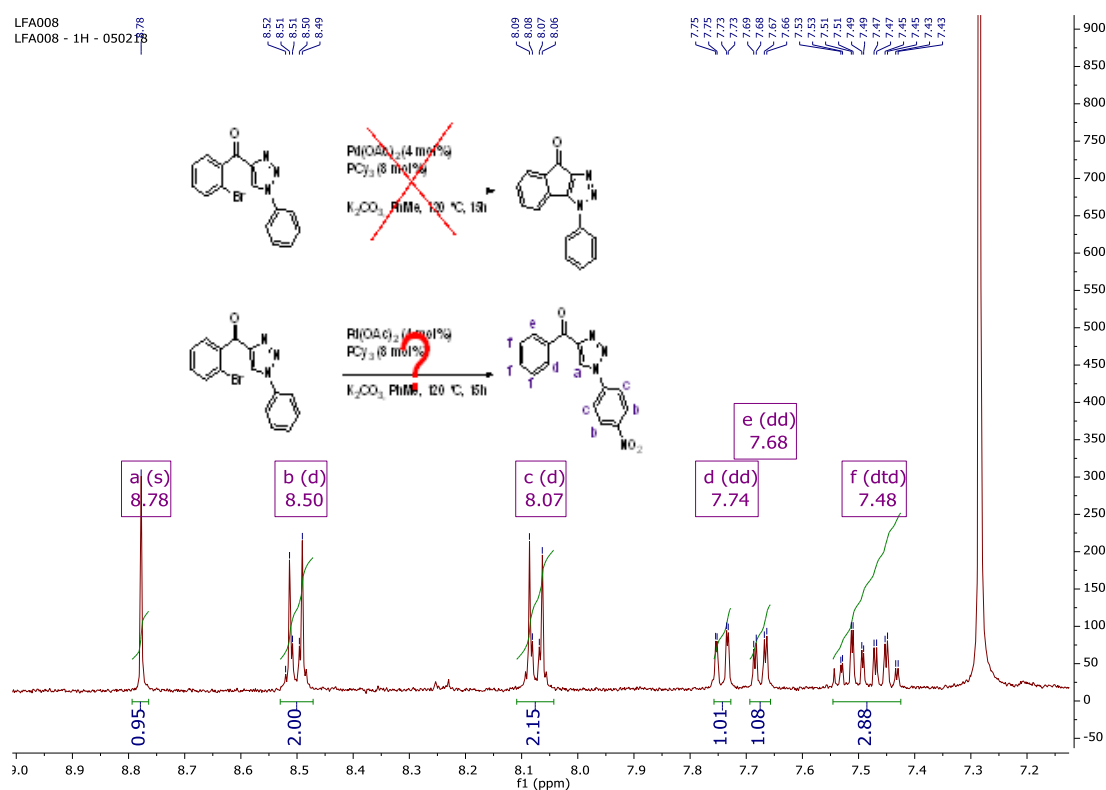
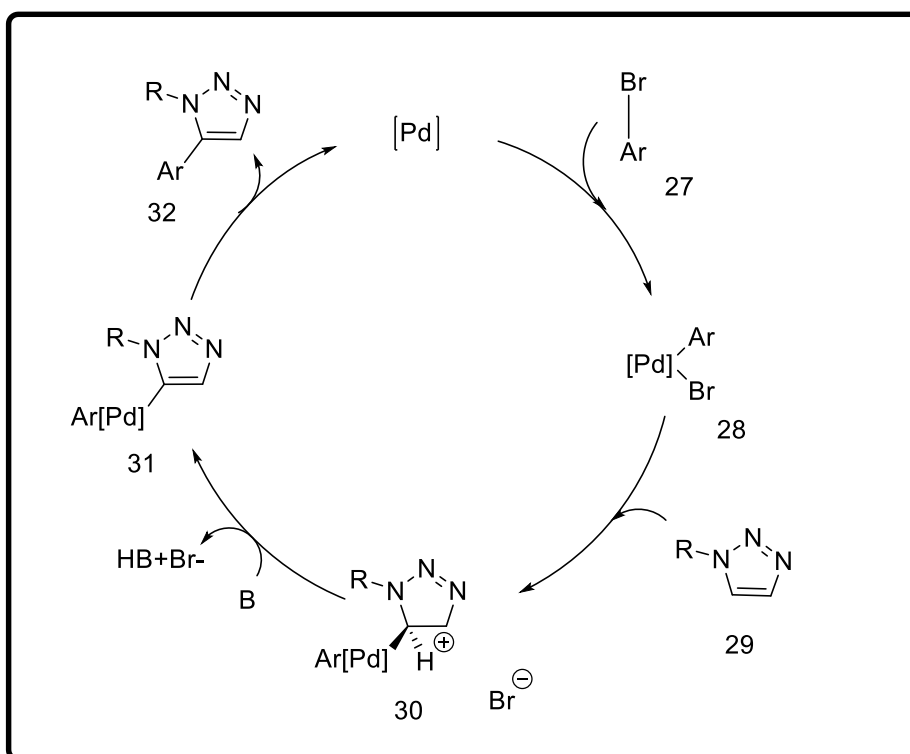


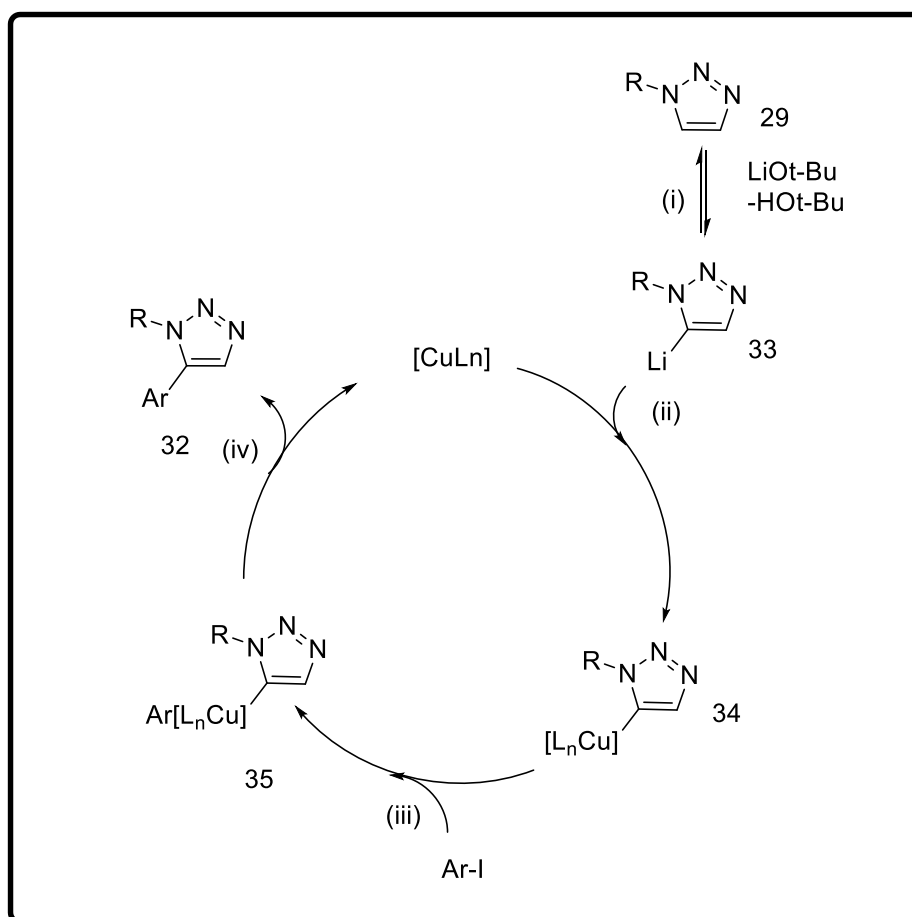
Figura 16: Espectro de RMN de H do produto da reação de tentativa de ciclização intramolecular.

Através de cálculos de DFT, Ackermann e colaboradores propuseram que de maneira geral o mecanismo da ativação C-H na funcionalização de 1,2,3-triazóis seja do tipo eletrofílico. Dessa forma, primeiro ocorreria a adição oxidativa do Pd(0) ao brometo de arila (**27**) seguida da ativação eletrofílica do heteroareno rico em elétrons (**29**), para fornecer o intermediário (**30**), e subsequentemente desprotonação e eliminação redutiva resultando no triazol 5-arilado (**32**) e regenerando o catalisador de paládio (ACKERMANN; POTUKUCHI, 2010) (Esquema 16)



Esquema 16: Ciclo catalítico proposto para a arilação direta de 1,2,3-triazóis.

Para a arilação direta catalisada por cobre, os autores propuseram como mecanismo a desprotonação inicial do hidrogênio triazólico, seguida da transmetalização de lítio-cobre, e por fim eliminação redutiva. Baseando-se no mecanismo da desprotonação, os autores sugerem que a regioseletividade da arilação seja governada pela acidez da ligação C-H (Esquema 17) (ACKERMANN; POTUKUCHI, 2010; DO; KHAN; DAUGULIS, 2008).



Esquema 17: Ciclo catalítico proposto para arilação direta catalisada por cobre.

Baseado nesse mecanismo, a arilação direta na posição 5 do triazol deveria ser favorecida no nosso sistema pela presença do anel aromático *para* substituído com o grupo nitro, já que o NO_2 , por ser um grupo retirador de elétrons, diminui a densidade eletrônica no anel aromático, e conseqüentemente, como o sistema está todo conjugado, aumentaria a acidez do hidrogênio triazólico, já que estabiliza melhor a carga negativa formada. Por outro lado, o $NaOt-Bu$ pode não ser uma base tão eficiente quanto o $LiOt-Bu$ para desprotonar o triazol.

Ao analisar o composto **1a** pelo método semiempírico PM3, parece que as conformações são próximas em energia, provavelmente com baixa barreira de rotação. Na figura 19 foram desenhadas duas possibilidades conformacionais bastante próximas em energia (diferença de $\Delta G = 0,21$ Kcal/mol). Isso indica que pode haver uma conformação favorável para

que a reação ocorra, especialmente na presença de paládio, que faria este link entre os carbonos.

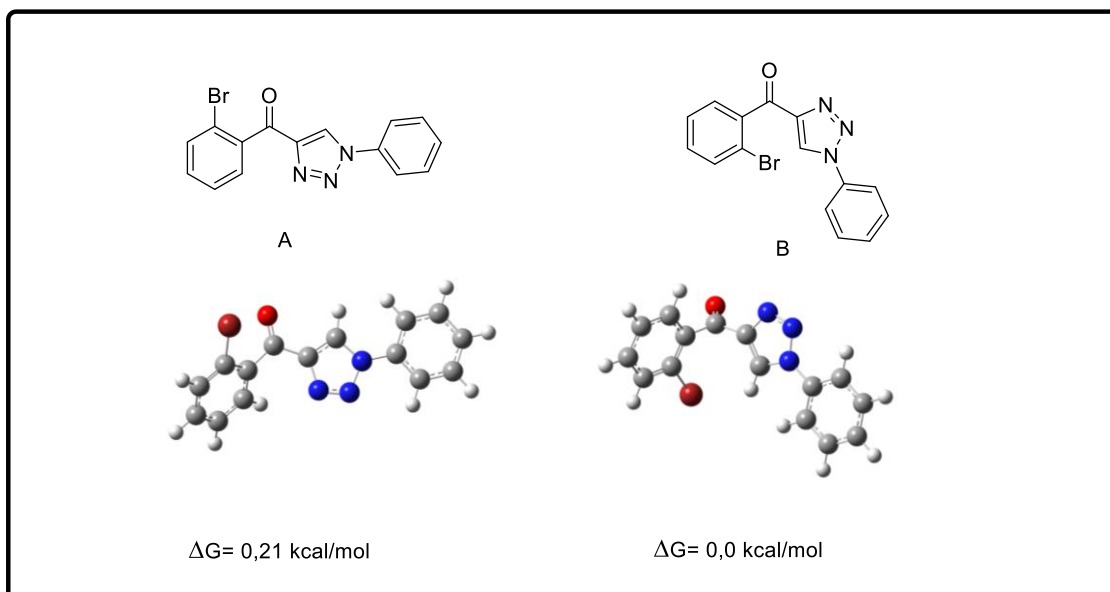
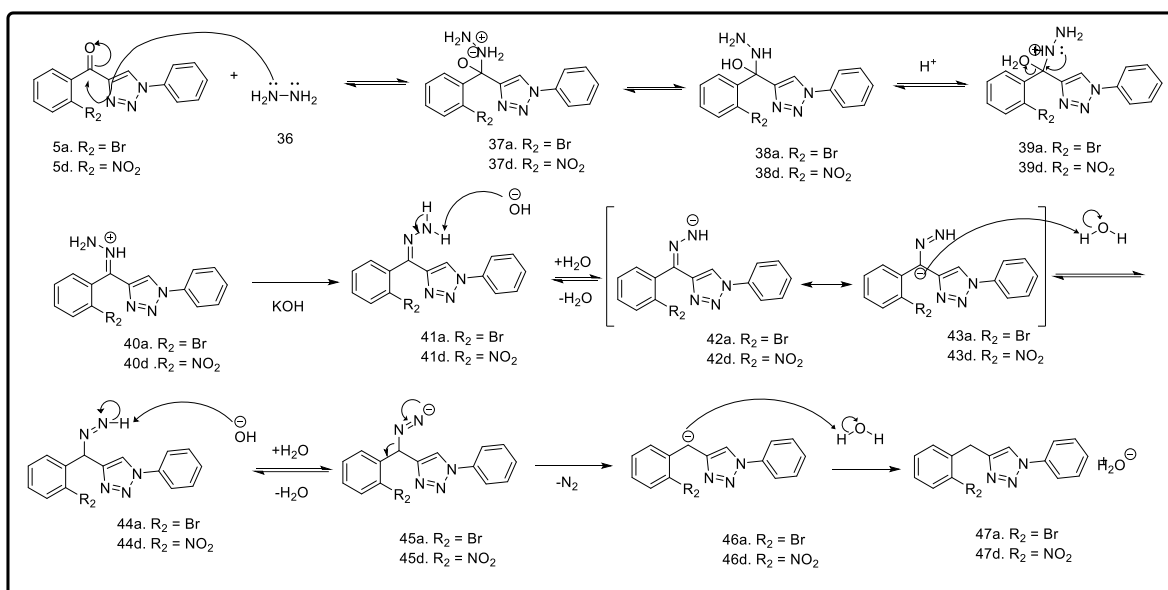


Figura 17: conformações possíveis para a estrutura **5a**. Análise pelo método semiempírico PM3.

Entretanto, para seguir um exemplo mais próximo à literatura (ACKERMANN; VICENTE; BORN, 2008), propôs-se reduzir a carbonila para obter um carbono sp^3 para investigar as condições reacionais de acoplamento C-C.

A redução do grupo carbonila foi realizada pela reação de Wolff-Kischner, onde a hidrazina, em meio básico, funciona como nucleófilo e ataca carbonila de cetonas, ocorrendo em seguida a troca de um próton e a liberação de uma hidroxila, originando como intermediário uma hidrazona. Ao ser tratado com uma base forte, elimina-se um nitrogênio gasoso e gera um composto metileno onde existia a carbonila cetônica, como ilustrado no Esquema 18.



Esquema 18: Mecanismo da redução de wolff-kishner.

A redução de Wolff-Kischner é uma reação clássica muito utilizada em reações de redução de carbonila, sendo possível encontrar na literatura exemplos com rendimento acima de 70% (CALDERONE et al., 2005). Os produtos **47a** e **47d** foram obtidos com rendimento de 20% (Figura 18). Repetiu-se a reação três vezes, porém os rendimentos não aumentaram. Uma justificativa pode ser a hidrazina utilizada na reação. A hidrazina anidra é um líquido cáustico, fumegante e higroscópico nas condições ambiente de temperatura e pressão. Pode ser degradada em amônia, hidrogênio e nitrogênio rapidamente na presença de calor ou radiação ultravioleta. Em contato com o ar atmosférico, a hidrazina é rapidamente oxidada de diferentes formas através de reações com ozônio, radicais hidroxila e dióxido de nitrogênio. Já a taxa de degradação da solução aquosa de hidrazina depende de fatores como pH, temperatura, teor de oxigênio, alcalinidade, dureza e presença de material orgânico e íons metálicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987). Como a nossa hidrazina está armazenada no freezer há um longo tempo, não podemos garantir o seu estado de conservação, portanto pode ser que a degradação da hidrazina seja o fator responsável pelo baixo rendimento da reação.

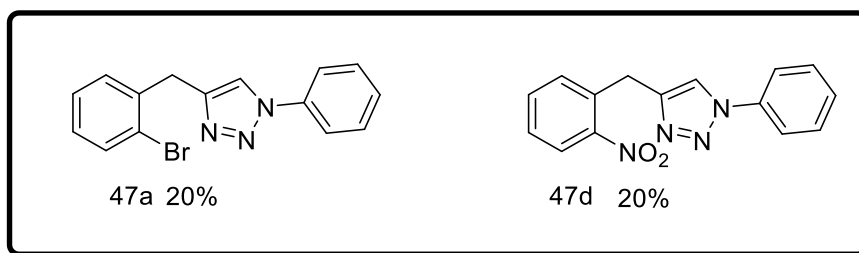
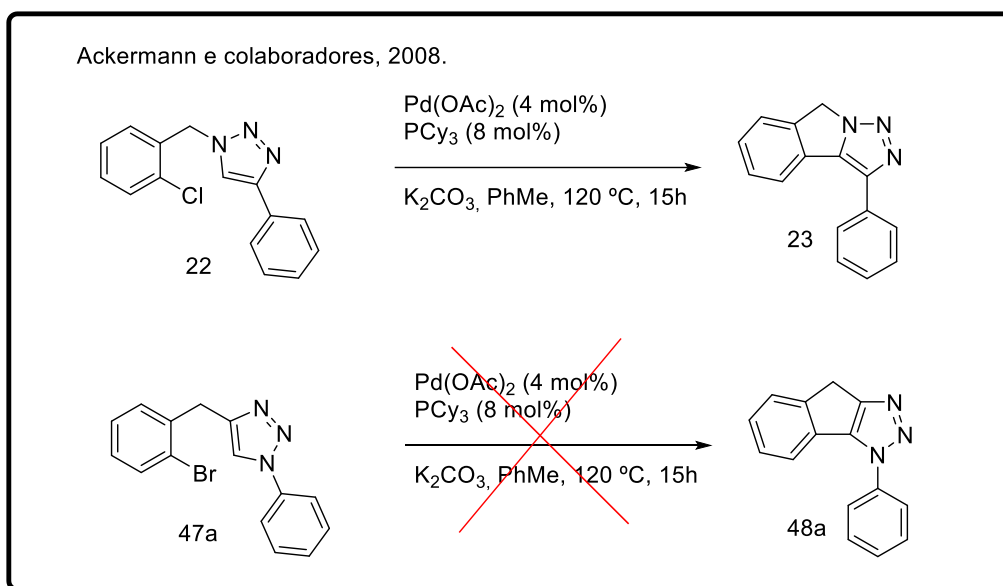


Figura 18: Produtos obtidos com a redução de Wolff-Kischner.

O intermediário **47a** foi submetido a reação catalisada por paládio, na presença de fosfina, seguindo todas as recomendações de troca de atmosfera (Esquema 19).



Esquema 19: Tentativa de ciclização intramolecular com o composto **47a**

Porém não houve reação, como pode ser visto através da comparação dos espectros do reagente e da reação (Figura 19). Pode ser observado em 4,31 ppm o singlete com integração para dois hidrogênios, referentes aos hidrogênios **g**, e um total de dez hidrogênios na região do aromático (nove hidrogênios dos dois anéis aromáticos mais o hidrogênio triazólico). O hidrogênio do triazol que possuía um deslocamento próximo a 9 ppm nos compostos carbonilados **1a** - **1d**, encontra-se no meio dos sinais dos hidrogênios aromáticos **a**, dificultando a identificação.

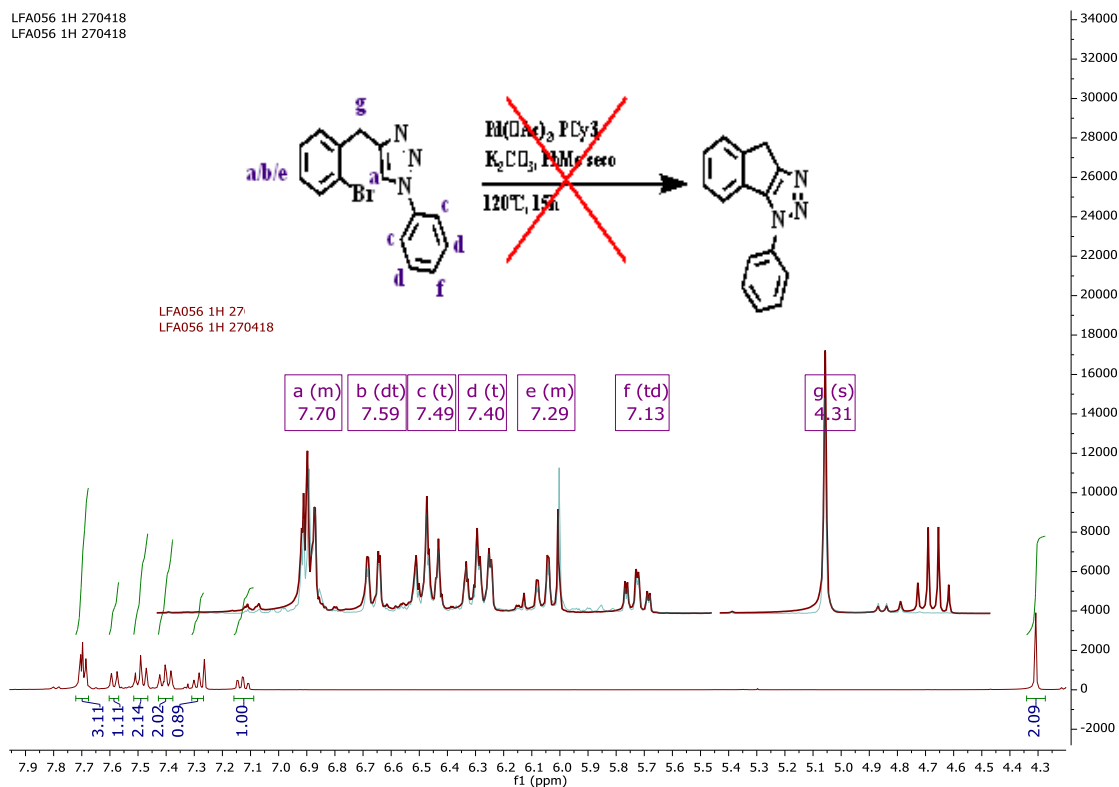


Figura 19: Espectro de RMN- ^1H da reação catalisada por paládio na presença de fosfina.

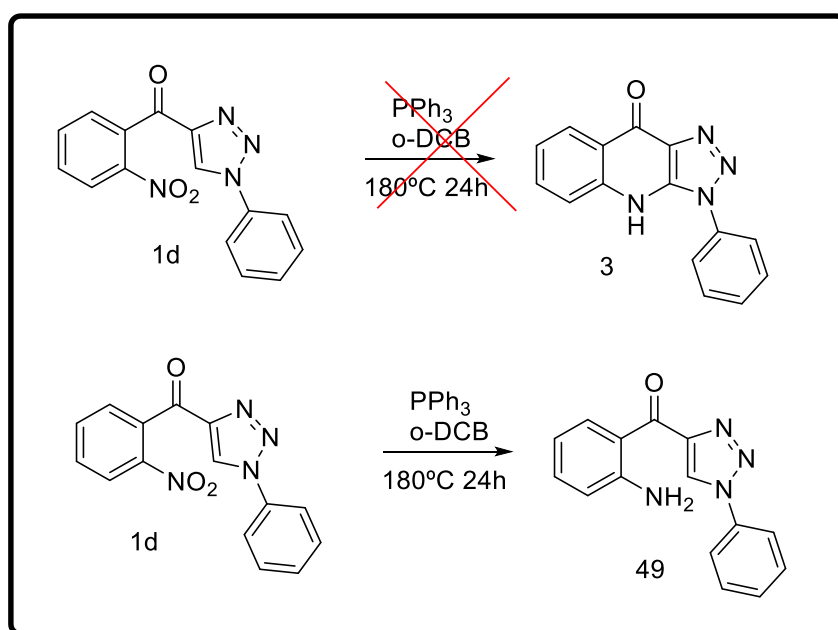
A formação da ligação C-C poderia ocorrer, como foi visto em diversos exemplos na literatura (AZAMBUJA; CORREIA, 2011). Porém, não ocorreu no nosso sistema, sendo necessário realizar um estudo metodológico mais intenso para compreender porque a reação não ocorreu.

4.3 3-fenil-3,4-di-hidro-9H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]quinolin-9-ona

Em paralelo às tentativas de síntese da 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3H)-ona, tentamos também sintetizar a molécula 3-fenil-3,4-di-hidro-9H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]quinolin-9-ona, justificado com o mesmo raciocínio de obter uma molécula híbrida com dois núcleos farmacofóricos importantes, quinolona e triazol. Essa proposta foi ainda enaltecida pelo fato da quinolona ser um dos grupos responsáveis pela atividade do fármaco Ivacaftor utilizado no tratamento da fibrose cística,

como foi visto na introdução, e o triazol ser um conhecido bioisótero da amida.

Para a obtenção da 3-fenil-3,4-di-hidro-9*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]quinolin-9-ona **3**, partiu-se do composto **1d** empregando a reação de cadogan, que consiste na ciclização desoxigenativa de compostos nitroaromáticos na presença de reagente organofosforado em alta temperatura e sob atmosfera de N₂. Desde a sua descoberta em 1962, a reação de Cadogan vem sendo muito utilizada para obtenção de compostos heterocíclicos contendo nitrogênio a partir de reagentes nitroaromáticos (CADOGAN; CAMERON-WOO, 1962; CREENCIA et al., 2009). Ao longo dos anos a reação de cadongan vem sofrendo modificações, como por exemplo, a substituição do fosfito de trietila utilizado inicialmente por trifenilfosfina (PPh₃), o que aumenta consideravelmente o rendimento da reação (FREEMAN; URVOY; CRISWELL, 2005). Nós fizemos 3 tentativas de ciclização, entretanto depois de 20h de reação observamos a presença de material de partida, óxido de fosfina e dois produtos. Um dos produtos não foi possível recuperar, o outro foi produto da redução do grupo nitro, que isolado e caracterizado por RMN (Esquema 20).



Esquema 20: Reação de Cadogan.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 20) podemos observar um singlete em 6,3 ppm com integração para 2 hidrogênios, indicando que pode ter ocorrido a redução do nitro à amina.

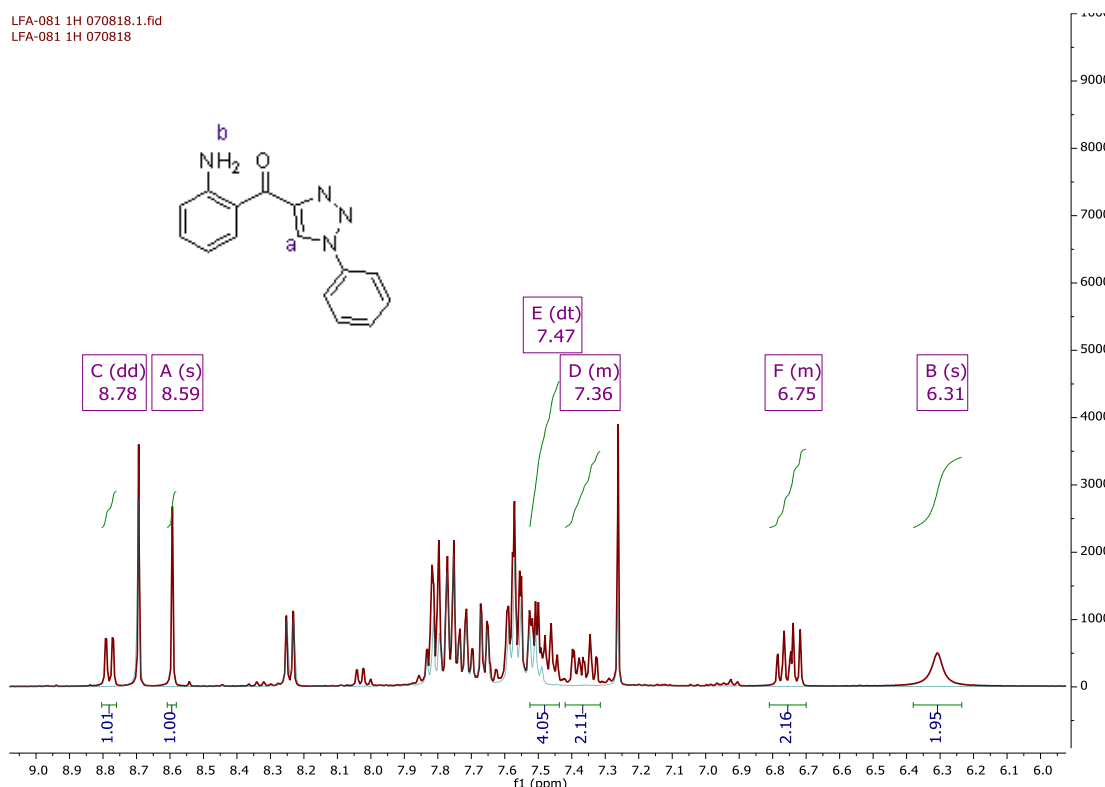
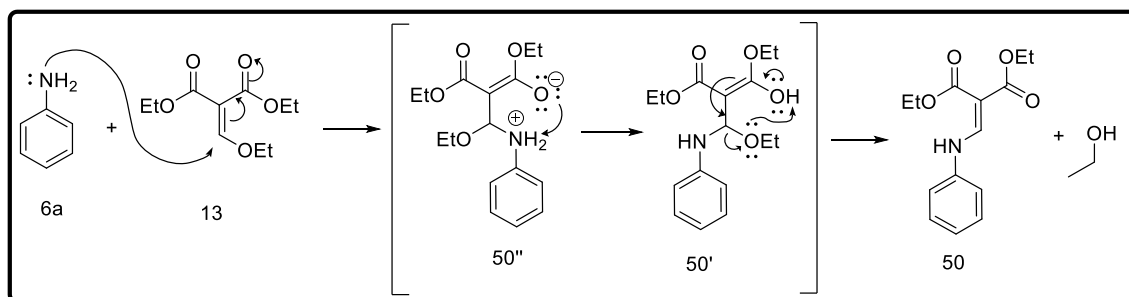


Figura 20: Comparação dos espectros de RMN- ^1H de produto e reagente da reação de Cadogan.

Em função dos baixos rendimentos obtidos para os substratos **1a**, **1c** e **1d**, chaves para a obtenção da 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3H)-ona **2a** e **2c**, e quinolona triazol **3**, decidimos apostar na preparação da 3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1H)-ona (**5**) antes de pensar em realizar um estudo metodológico mais amplo para a obtenção da 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3H)-ona **2a** e **2c** e quinolona triazol **3**.

4.3.1 Síntese da 3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1H)-ona

A síntese da 4-quinolona foi feita em duas etapas. Na primeira etapa o etiletoximetilenemalonato e anilina são aquecidos a 120°C por 2h sem a adição de solvente. Nessas condições ocorre uma reação de adição-eliminação (condensação de claisen) (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese do intermediário 50 (condensação de Claisen).

Após retirar a reação do aquecimento foi adicionado éter de petróleo e a reação ficou 30 minutos no banho de gelo. Observou-se a formação de um precipitado amarelo que após ser lavado com hexano, apresentou rendimento acima de 90%.

A formação do intermediário **50** pode ser confirmada pelo espectro de RMN de H (Figura 21), onde é possível observar a presença dos sinais do anel armático (7,03 e 7,08 ppm), duplete referente a amina em 10,93 ppm, duplete referente ao CH em 8,46 ppm, e dois tripletos com integração para dois hidrogênios e dois quartetos com integração para 3 hidrogênios, referentes aos sinais das etilas (Figura 21).

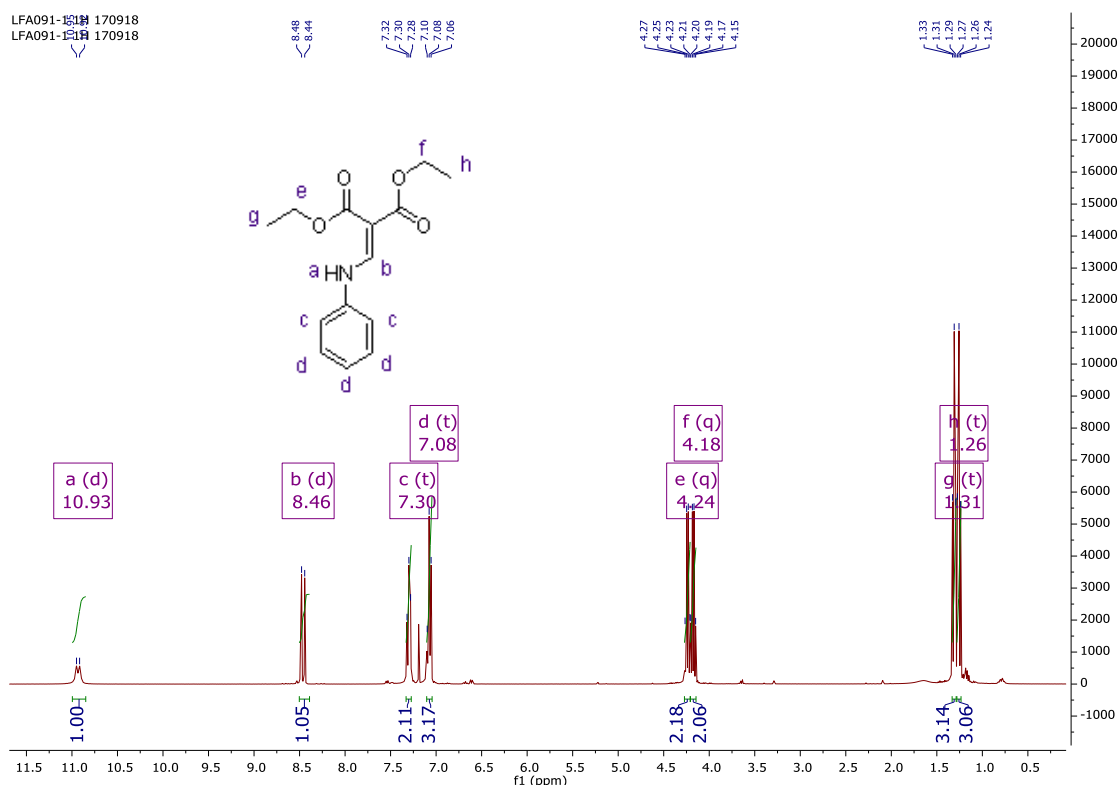
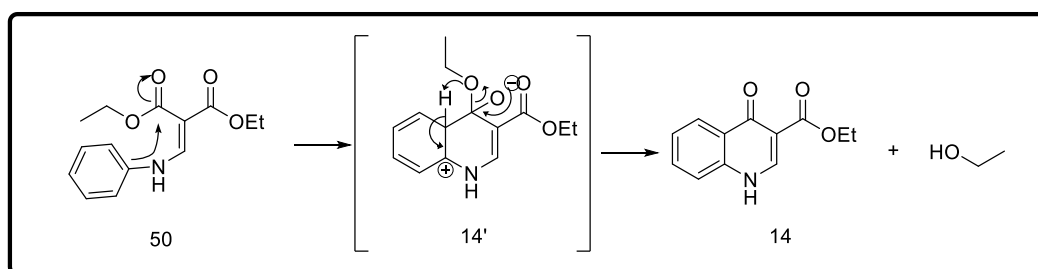


Figura 21: Espectro de RMN ^1H do intermediário **50**.

A segunda parte dessa rota é uma reação de ciclização intramolecular (Esquema 22). A metodologia utilizada foi a ciclização de Gould-Jacobs, que é uma das estratégias mais utilizadas para obtenção de 4-quinolonas. Essa metodologia envolve a ciclização térmica de derivados de anilina sob condições extremamente drásticas de temperatura (250 °C). Para atingir a temperatura necessária, utilizamos como solvente difenil éter, porém na literatura também se encontram relatos de uso de óleo mineral. Apesar de bem descrita e com muitos exemplos encontrados para a aplicação da ciclização de Gold-Jacob, as condições sob as quais a reação é submetida, dificultam a síntese e isolamento do produto puro (ZEWGE et al., 2007). Foram feitas diversas tentativas, nas primeiras, não se atingiu a temperatura necessária para formar o produto. Na primeira vez que a reação foi conduzida na temperatura de ebulição do difenil éter, a reação ficou por muito tempo e queimou. Após algumas tentativas e pesquisa na literatura, conclui-se que

a melhor condição para a realização da reação é a 256 °C por 15 minutos em refluxo. Ainda assim, não ficou bem estabelecida a proporção de solvente utilizado, pois se for usado uma quantidade menor do que a suficiente, reação queima rapidamente, caso contrário, a formação do produto é dificultada. O melhor rendimento obtido foi de 50%.



Esquema 22: Mecanismo proposto para ciclização térmica intramolecular.

A saída do grupo metóxi é confirmada pelo espectro de RMN de hidrogênio pelo desaparecimento de um tripleto em 4,1 ppm e de um quarteto em 1,3 ppm referentes a um grupo etoxila (Figura 22).

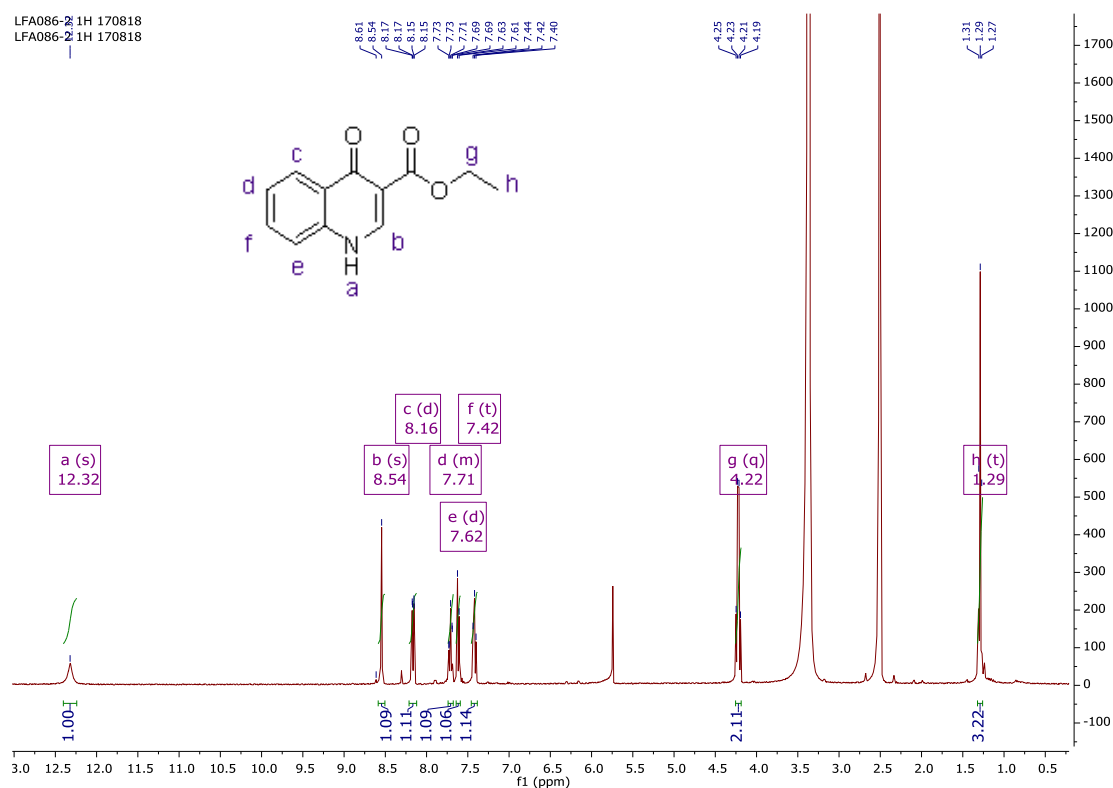
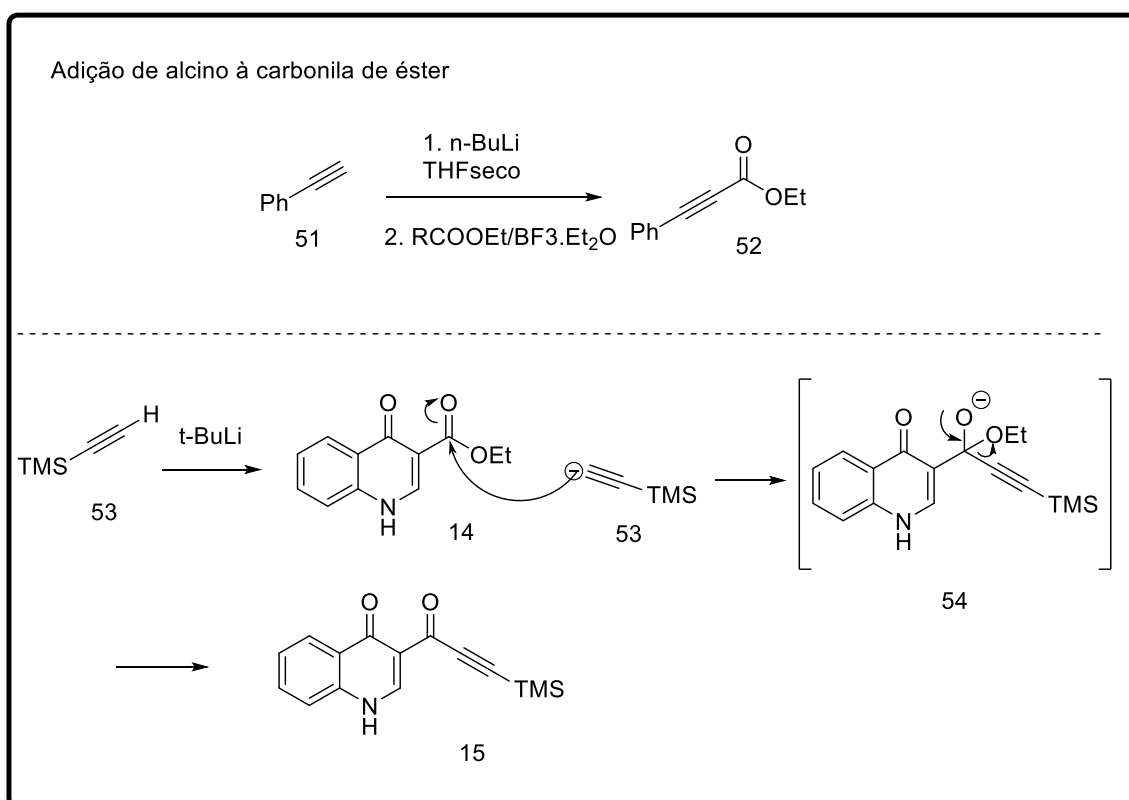


Figura 22: Espectro de RMN¹H da quinolona **14**.

Uma vez que foi sintetizada a quinolona **13**, seguimos com a estratégia de adição do alcino. Não foi encontrado nenhum exemplo na literatura de adição ao éster da quinolona. Então adaptou-se exemplos encontrados para éster (Esquema 23) (WESSIG et al., 2005). É preparada uma solução de *n*-BuLi e alcino em THF seco. O *n*-BuLi por ser uma base muito forte (pKa 50) desprotona o alcino, formando um carbânion. Após 30 minutos, adiciona-se a quinolona e o BF₃.OEt (utilizado para aumentar a nucleofilicidade da carbonila). A reação precisa ser conduzida em condições livres de umidade, portanto a abertura do balão para a adição da quinolona poderia prejudicar o andamento da reação, por isso a necessidade de dissolver a quinolona para adicionar ao balão. Porém, a baixa solubilidade da quinolona dificulta o procedimento. Por isso, optou-se por adicionar a solução da primeira etapa ao balão contendo quinolona, THF e BF₃.OEt.



Esquema 23: Reação de substituição nucleofílica na quinolona 13.

Observamos a formação de um produto, porém inicialmente tivemos dificuldade para purificá-lo. Por isso foi enviado uma amostra da

reação bruta para análise de RMN ^1H . Comparamos o espectro da com reação com o espectro da quinolona **13**. Primeiro integramos todos sinais comuns aos dois espectros, confirmando que o material de partida não foi todo consumido (Figura 23).

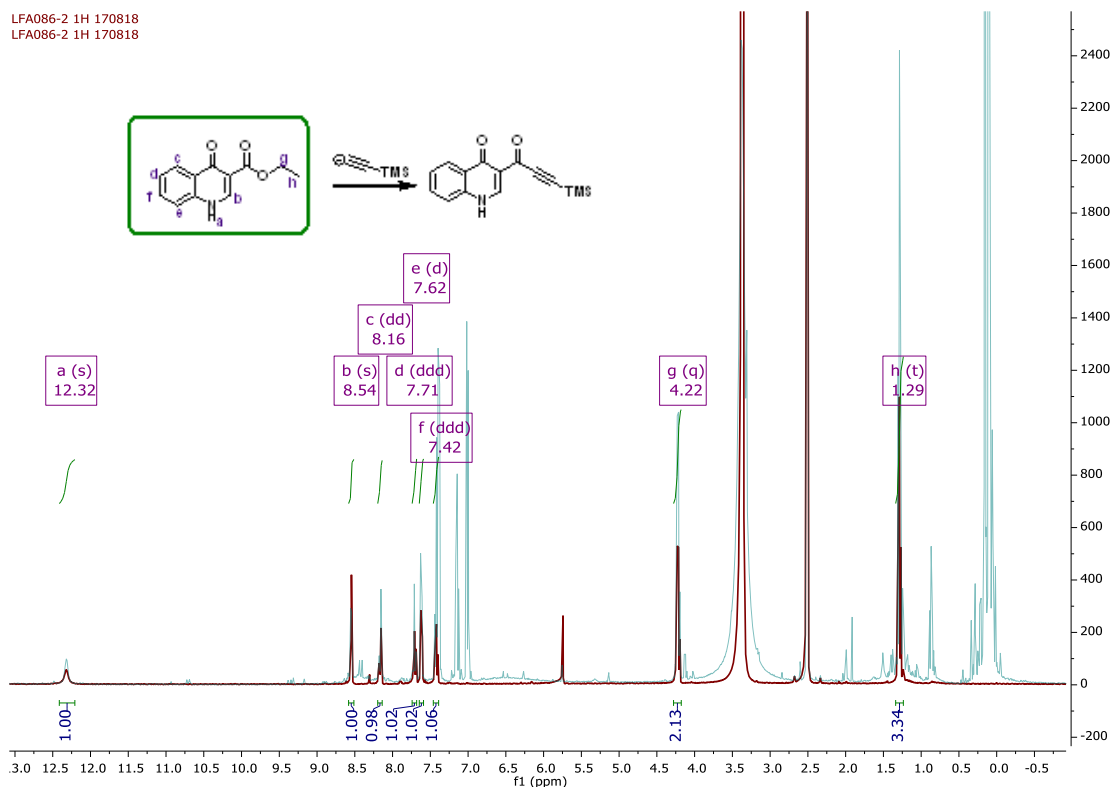


Figura 23: Comparação dos espectros de produto **15** e reagente **14** da reação de adição do alcino com integração dos sinais do reagente.

Depois, integramos apenas os sinais que não correspondiam ao material de partida (Figura 24). Curiosamente observamos o aparecimento de dois sinais próximos à 0 ppm. Um dos sinais é bem característico o sinal do TMS com integração para 9 hidrogênios, e acreditamos que seja de fato referente à adição do alcino na quinolona, visto que a eliminação da etoxila pode ser comprovada pela ausências dos dois sinais característicos no produto (quarteto com integração para 2 hidrogênios próximo a 4,2 ppm e um triplete com integração para 3 hidrogênios próximo a 2,5 ppm).

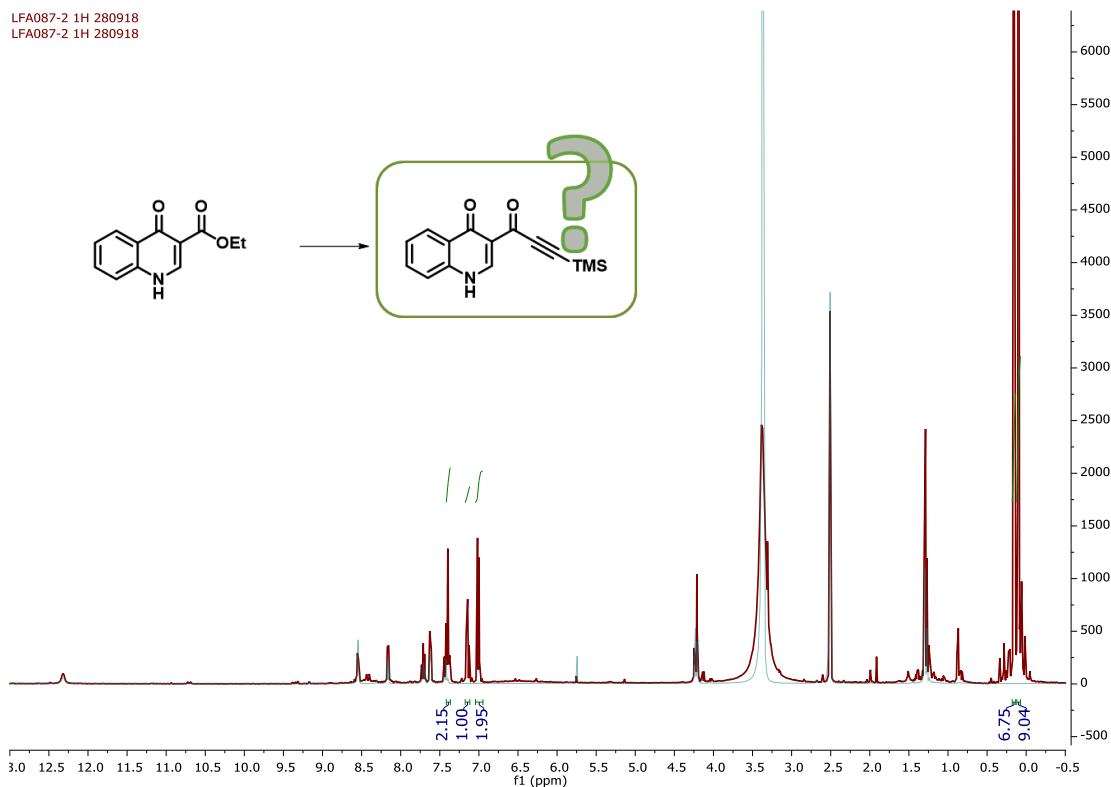
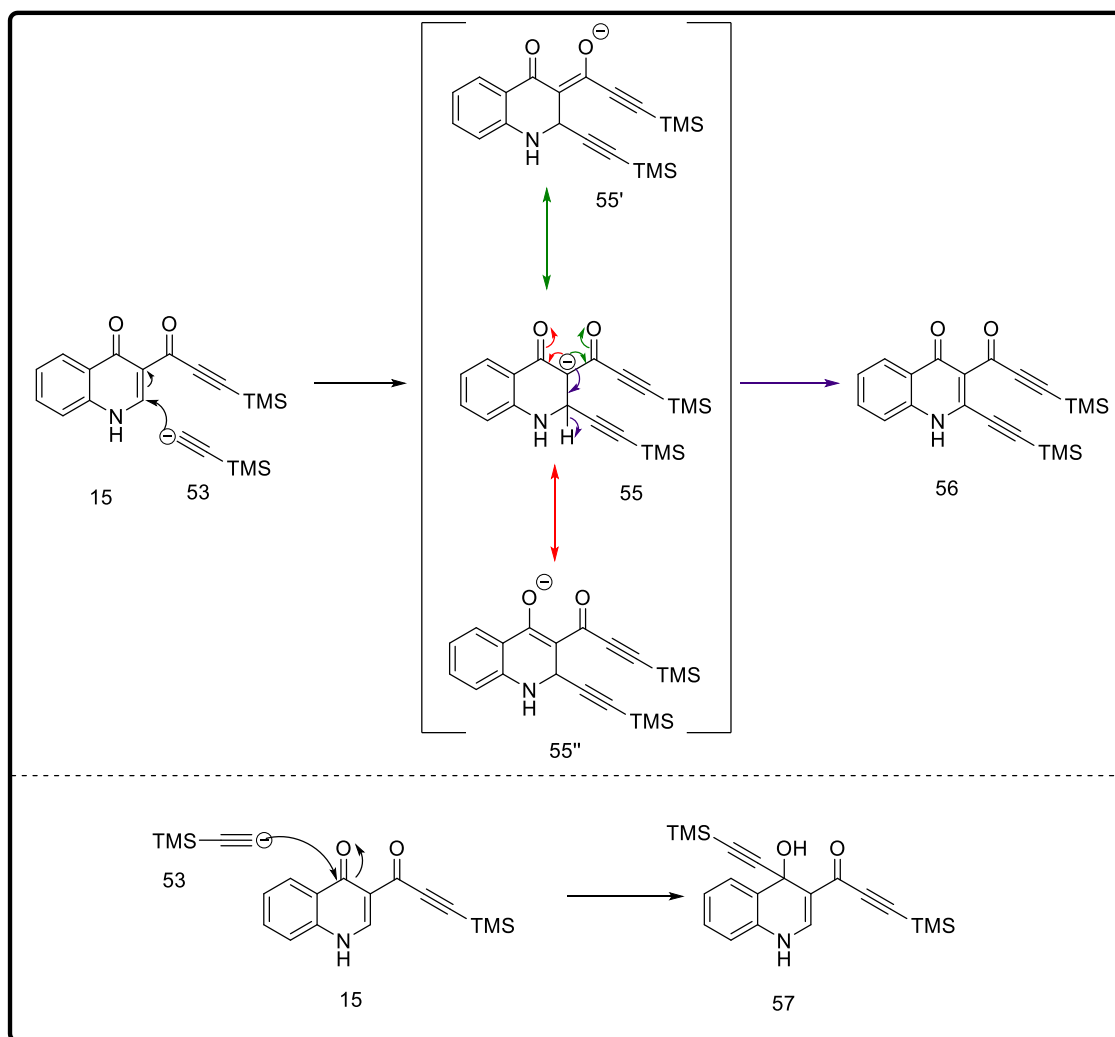


Figura 24: Comparação dos espectros de RMN- ^1H do possível produto **15** e reagente **14**.

O outro sinal próximo à 0 ppm pode ser devido à adição de alcino também em outra parte da molécula. A primeira hipótese seria uma adição 1,4, e a outra possibilidade seria na carbonila da quinolona (Esquema 24).



Esquema 24: Possibilidades para reação de adição à quinolona 15.

Repetimos a reação diminuindo a quantidade de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ utilizado. A reação foi purificada por cromatografia e caracterizada por RMN. Mais uma vez pudemos observar ausência dos sinais da etila, indicando que houve eliminação de etanol. E observamos também de um sinal próxima a 0 ppm, que associamos a adição do alcino com TMS (Figura 25).

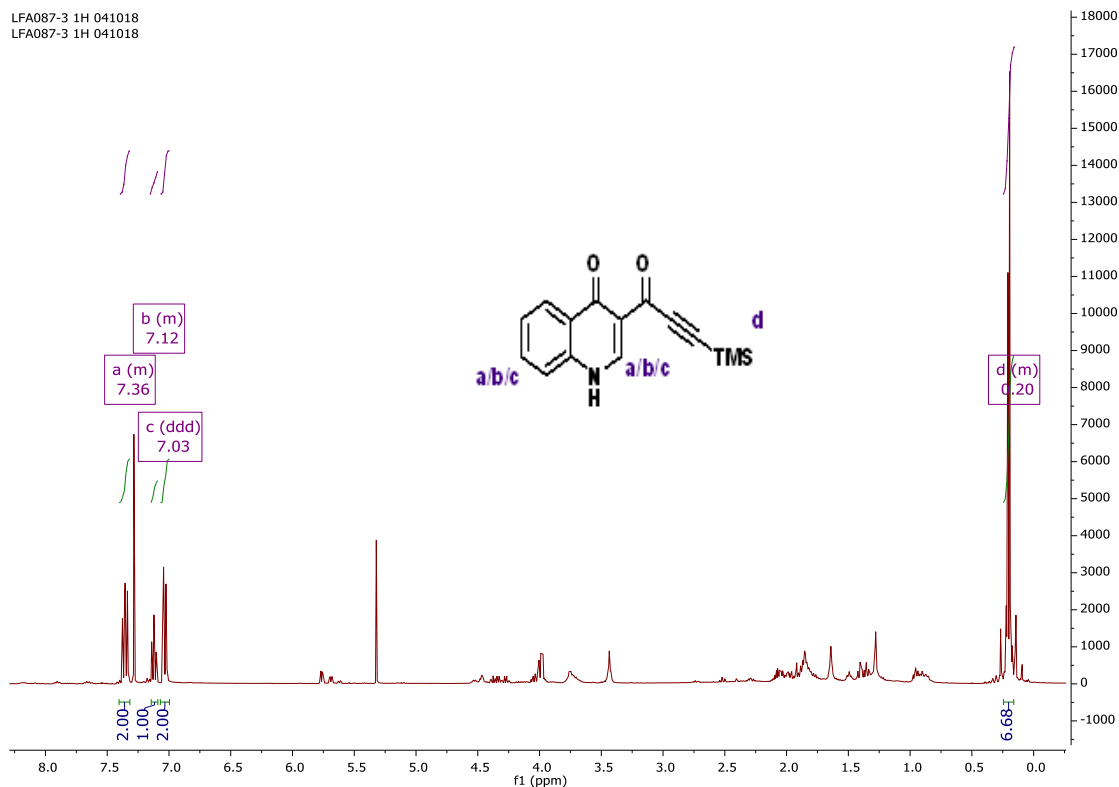
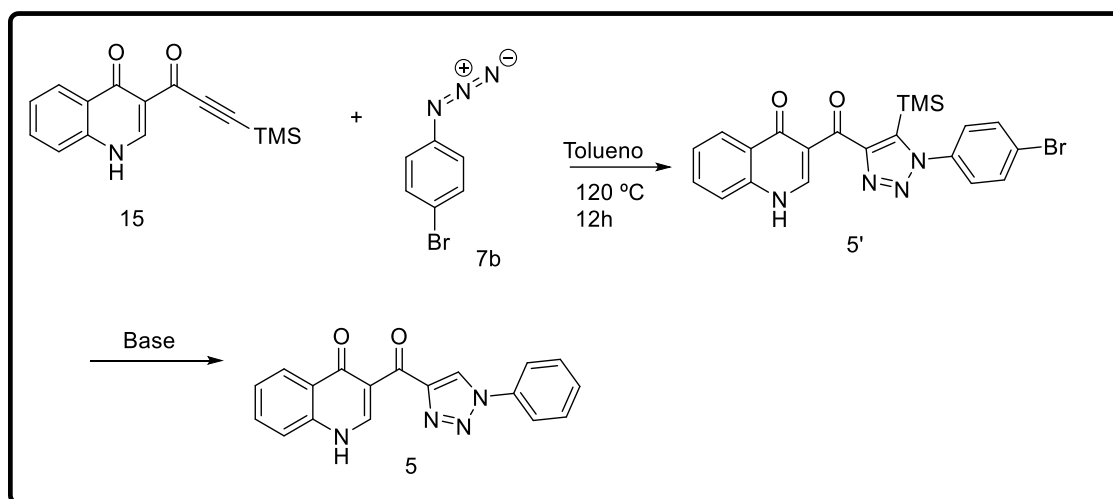


Figura 25: Espectro RMN-¹H do produto da reação de adição-eliminação.

Nós realizamos a reação de cicloadição entre o intermediário **15** e a azida **7b**. Enviamos uma amostra da reação para o CG-MS e observamos a presença dos picos dos reagentes, e de picos que não correspondem aos materiais de partida. Porém, possui muitos sinais e não conseguimos identificar o possível produto. Além disso a massa obtida do material de partida foi muito pequena, o que dificultou ainda mais o isolamento dos componentes, por isso não foi possível caracterizar o produto. (Esquema 25).



Esquema 25: Cicloadição térmica entre quinolona **14** e azida **2b**.

5 Conclusão

Foram sintetizados os 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (**1a** - **1d**), tendo como material de partida acetofenonas *orto*-substituídas e anilinas., em três etapas. A etapa de cicloadição térmica entre os intermediários enaminonas **9a** - **9c** e as azidas **7a** - **7d**) se mostrou uma estratégia útil para a formação de 1,2,3-triazol, visto a facilidade de preparação do intermediário enaminona, além da reação não necessitar do uso de catalisador, como é utilizado nas reações de *click chemistry*. Os produtos foram obtidos com rendimento de 20% a 45%.

Os 1,2,3-triazóis **1a** e **1c** foram utilizados em reações de arilação intramolecular na tentativa de obter o núcleo indenona triazol presente nas moléculas **2a** e **2c**. Porém não se obteve sucesso em nenhuma das abordagens utilizadas.

Baseado na possibilidade da molécula não estar na conformação requerida para a formação da ligação C-C, o 1,2,3-triazol **1a** foi reduzido e novamente submetido a reação de arilação intramolecular catalisada por paládio. Porém, ao analisar o espectro de RMN, conclui-se que nesse sistema a reação também não ocorreu.

O 1,2,3-triazol **1d** foi submetido à reação de Cadogan para obtermos o núcleo 3-fenil-3,4-di-hidro-9H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]quinolin-9-ona **3**. Porém, a ciclização não ocorreu, recuperou-se apenas o produto de redução do grupo nitro a amina.

Para obter a molécula híbrida 3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1H)-ona **5**, utilizou-se como substrato anilina e etoximetilenomalonato de dietila. Utilizou-se o método de Gould-Jacoubs, e em duas etapas foi possível formar a 4-quinolona **14**. Embora esta seja uma das abordagens mais utilizadas para formação da quinolona, tivemos muitos problemas durante a segunda etapa. É uma reação que necessita de temperatura muito alta (250 °C), e é difícil formar e isolar o produto. O melhor rendimento obtido foi de 50%.

Tentou-se substituir o grupo OEt na quinolona por um alcino. Depois de diversas tentativas, conseguimos isolar o produto desejado,

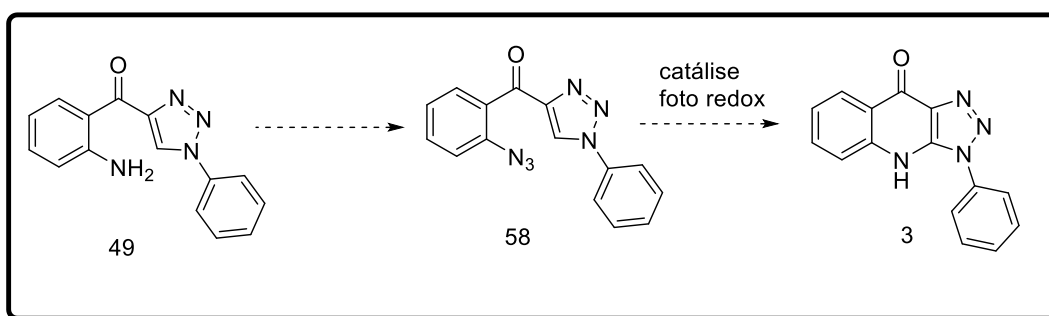
porém com rendimento muito baixo. O intermediário **15** será utilizado em uma etapa de cicloadição térmica para a formação da quinolona.

Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN-¹H e RMN-¹³C.

6 Perspectivas

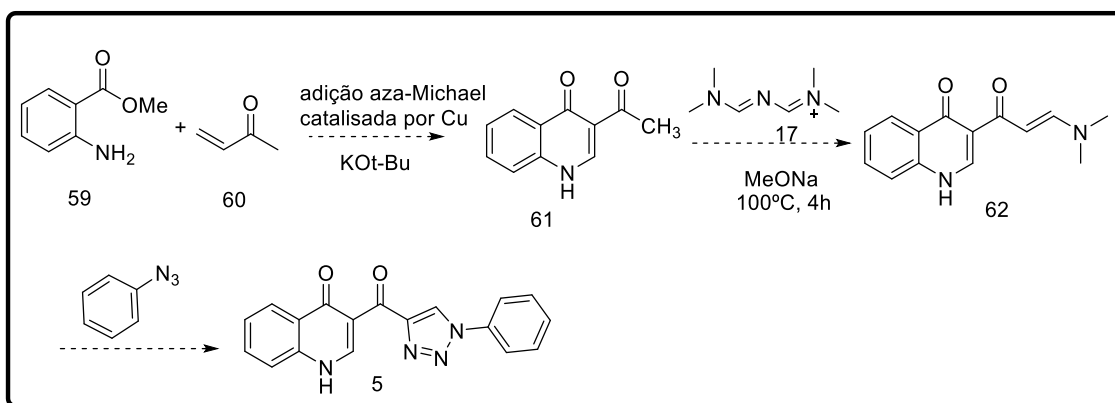
Como não conseguimos sintetizar a 3-fenilindeno[1,2-d][1,2,3]triazol-8(3H)-ona **2**, um dos objetivos desse trabalho, novos estudos metodológicos devem ser realizados para pesquisar diferentes estratégias que possam formar essa ligação C-C, empregando uma maior diversidade de metais, ligantes, solvente e temperatura.

Para a formação do núcleo 3-fenil-3,4-di-hidro-9H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]quinolin-9-ona **3**, propomos uma metodologia foto redox utilizando como intermediário a azida **58** (Esquema 26).



Esquema 26: Estratégia sintética para obtenção da quinolona **3**.

Para a síntese da quinolona triazol **5** poderia ser realizada uma adição de aza-Michael catalisada por Cu entre o 2-aminobenzoato de metila (**59**) e a cetona β -insaturada (**60**), resultando na 3-carbonil-4-quinolona (**61**), que foi obtida por essa metodologia por Kang e colaboradores com um rendimento de 92% (KANG et al., 2018). A partir da 3-carbonil-4-quinolona (**61**) poderia ser formada uma enaminona que é um substrato para reação de cicloadição com azidas, formando o triazol (Esquema 27).



Esquema 27: Estratégia sintética para formação da 3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonil)quinolin-4(1*H*)-ona 5.

7 Experimental

7.1 Material e Métodos

Os reagentes foram obtidos comercialmente dos fornecedores da Merck e Sigma-Aldrich. Para a secagem da dioxana e o do DMF, deixou-se o solvente sob agitação com sódio metálico por 24h em um balão de fundo redondo, e em seguida foi feita a destilação. Os demais reagentes foram utilizados sem nenhum tratamento prévio.

Para preparar o NaOt-Bu, secou-se o terc-butanol com peneira previamente ativada na estufa, e depois adicionou-se o sódio metálico na proporção de 1/1.2 equivalentes. Após 24h formou-se um sólido branco.

Nas reações de tentativa de ciclização, a troca da atmosfera foi feita conectando-se o braço lateral do tubo de schlenk ao auto-vácuo com uma mangueira, enquanto o tubo foi mantido no ultrassom por 2 minutos. Após a aplicação do vácuo no interior do tubo, conectou-se o braço lateral na mangueira de saída do nitrogênio.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina utilizando placas de alumínio com sílica 60-F254 (Merck). A revelação das placas foi feita através de luz ultravioleta.

Quando necessário os produtos obtidos foram purificados em coluna cromatográfica, utilizando como fase estacionária sílica gel de 0,004 – 0,063 nm, e como fase móvel mistura de acetato de etila e hexano, em proporções compatíveis à polaridade do produto.

A caracterização dos compostos feita por ressonância magnética nuclear foi obtida com um aparelho Bruker (modelo: Avance III), operando a 400 MHz para RMN de H^1 e 100 MHz para RMN de C^{13} , com as amostras dissolvidas em clorofórmio ou DMSO deuterados. Os valores de deslocamento químico (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência ao tetrametilsilano (TMS). As constantes de acoplamento foram expressas em Hertz, e as multiplicidades dos sinais de absorção de hidrogênio estão expressas em: (s = simpleto, d = duplete, dd=duplo duplete, t = triplete, q = quarteto, m = multiplete).

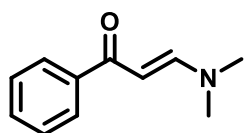
Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos por impacto de elétrons 70 eV em um aparelho CG/MS Thermo Scientific modelo Trace Ultra, com Injetor automático Thermo Scientific Triplus, com coluna DB-5 e espectrômetro de massas tipo quadrupolo modelo ISQ da central analítica da PUC-Rio.

Procedimentos Experimentais

7.1.1 Síntese das enaminonas (**9**)

Uma solução de cloreto cianúrico (129 g, 0,7 mmol), dioxana seca (0,15 mL) e N-N-dimetilformamida (0,3 mL, 4,2 mmol) foi refluxada sob forte agitação em um balão de 10 mL por 1 hora a 100 °C. Esfriou-se a solução à temperatura ambiente, e foi adicionado NaOMe 25% (0,4 mL, 4mmol) em pequenas porções, seguida da adição da acetofenona apropriada (1 mmol). A mistura ficou sob refluxo a 100°C por 4h. A formação do produto foi observada por TLC. A mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada no evaporador rotatório (SALEH; AL-OMAR; ABDEL-AZIZ, 2010).

(E)-1-(2-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (**9a**)



Rendimento: 65%

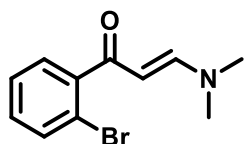
FM: C₁₁H₁₃NO

PM: 175,10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 12.4, 6.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 5.73 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 188.70, 154.25, 140.56, 130.87, 128.12, 127.50, 92.25, 45.00, 37.31.

(E)-1-(2-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (**9b**)



Rendimento: 90%

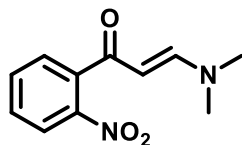
FM: C₁₁H₁₂BrNO

PM: 253,01

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 2H), 5.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 162.53, 133.04, 129.86, 128.66, 127.08, 119.30, 45.13, 37.22, 36.49, 31.41.

(E)-3-(dimetilamino)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**9c**)



Rendimento: 50%

FM: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

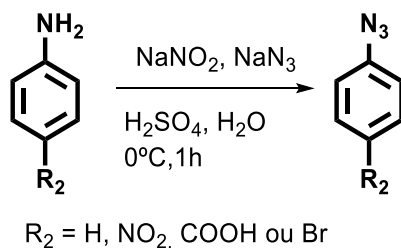
PM: 220,08

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.10 (s, $J = 33.7$ Hz, 3H), 2.88 (s, 3H).

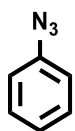
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 154.91, 147.31, 133.06, 129.39, 128.88, 124.16, 45.18, 37.26.

7.1.2 Síntese das aril-azidas (**7**)

Em um balão de 100 mL contendo a anilina (3 mmol) dissolvida em 5 mL de água foram adicionados 3 mL de ácido sulfúrico. A solução foi colocada sob agitação em banho de gelo a 0°C . O NaNO_2 (269,1 mg, 3,9 mmol) foi dissolvido em 5 mL de água e adicionado lentamente ao balão. Após 15 minutos e dissolver todo o precipitado, a azida de sódio (NaN_3 , 253,5 mg, 3,9 mmol) foi dissolvida em 5 mL de água e adicionada lentamente à reação. Após 1 hora extraiu-se a reação com éter etílico e água, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro e evaporou-se no evaporador rotatório.



7Azidobenzeno (**7a**)

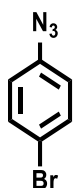


Rendimento: 89%

FM: $C_6H_5N_3$

PM: 119,05

1-azido-4-bromobenzeno (**7b**)



O produto foi obtido na forma de um líquido castanho-escuro.

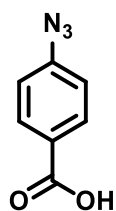
Rendimento: 67%

FM: $C_6H_4BrN_3$

PM: 196,96

RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.45 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 2H).

Ácido 4-azidobenzóico (**7c**)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo claro.

Rendimento: 80%

FM: $C_7H_5N_3O_2$

PM: 163,04

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

PF: 185°C.

IR (KBr, ν_{max}): 2105 (N \equiv N), 1284 (C-O) cm^{-1} .

1-azido-4-nitrobenzeno (**7d**)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo-castanho.

Rendimento: 60%

FM: $C_6H_4N_4O_2$

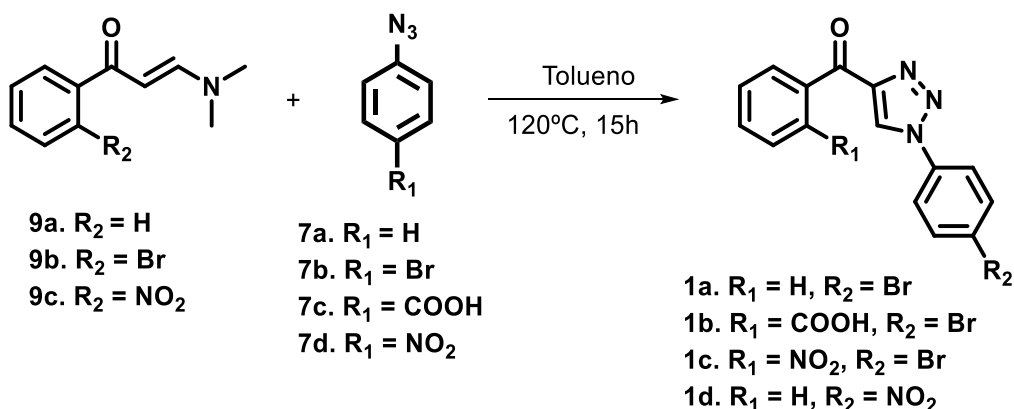
PM: 164,03

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H).

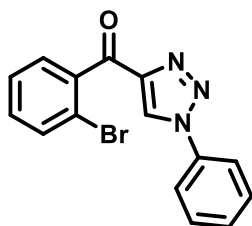
PF: 65-67°C.

7.1.3 Síntese dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos

Em um balão de 10 mL foram adicionadas a enamona (1,0 mmol) e a azida (1 mmol), dissolvidos em tolueno (3 mL) e permaneceram em refluxo a 120°C sob agitação por 15h. A reação foi extraída com acetato de etila, e a fase orgânica seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada no evaporador rotatório (THOMAS et al., 2016).



(2-bromofenil)(1-fenil-1H-1,2,3-triazo-4-il)metanona (**1a**)



Rendimento: 45%

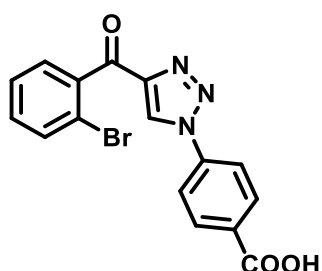
FM: $C_{15}H_{10}BrN_3O$

PM: 327,00

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 187.63, 147.66, 139.19, 136.27, 133.68, 132.08, 130.17, 130.02, 129.68, 127.16, 125.70, 120.87, 120.06.

(2-bromofenil)(1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanona (**1b**)



Rendimento: 20%

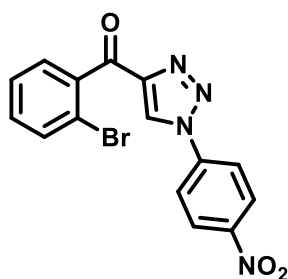
FM: C₁₆H₁₀BrN₃O₃

PM: 370,99

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.61 – 2.12 (m, 23H), 2.09 (s, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 187.52, 166.81, 147.29, 140.07, 139.29, 133.58, 132.79, 131.48, 130.22, 128.47, 128.14, 121.04, 119.27.

(2-bromofenil)(1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**1c**)



Rendimento: 45%

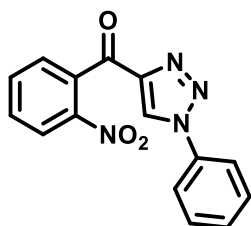
FM: C₁₅H₉BrN₄O₃

PM: 371,99

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 187.43, 147.79, 147.41, 140.71, 139.93, 133.63, 132.90, 130.25, 128.94, 128.18, 125.98, 122.02, 119.27.

(2-nitrofenil)(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**1d**)



Rendimento: 30%

FM: C₁₅H₁₀N₄O₃

PM: 294,08

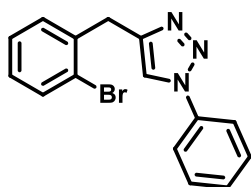
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 186.19, 147.49, 136.23, 134.96, 134.18, 131.29, 130.02, 129.74, 129.30, 124.40, 124.32, 120.90.

7.1.4 Síntese de 4-(2-bromobenzil)-1-aril-1H-1,2,3-triazol (**47**)

Uma mistura de triazol (0,17 mmol), hidrazina (98%, 60 µL, 1 mmol) e etilenoglicol (0,75) foi aquecida a 100°C por 1h. Após esfriar a reação à temperatura ambiente, foi adicionado KOH (79 mg, 1,4 mmol) e a reação foi refluxada por 4h (190°C). A reação foi extraída com diclorometano, secou-se as fases orgânicas com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se no evaporador rotatório.

4-(2-bromobenzil)-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (**47a**)



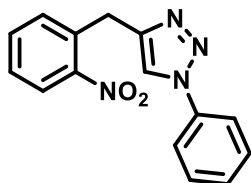
Rendimento: 20%

FM: C₁₅H₁₂BrN₃

PM: 313,02

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 4.24 (s, 1H).

4-(2-nitrobenzil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (**47d**)



Rendimento: 20%

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$

PM: 280,29

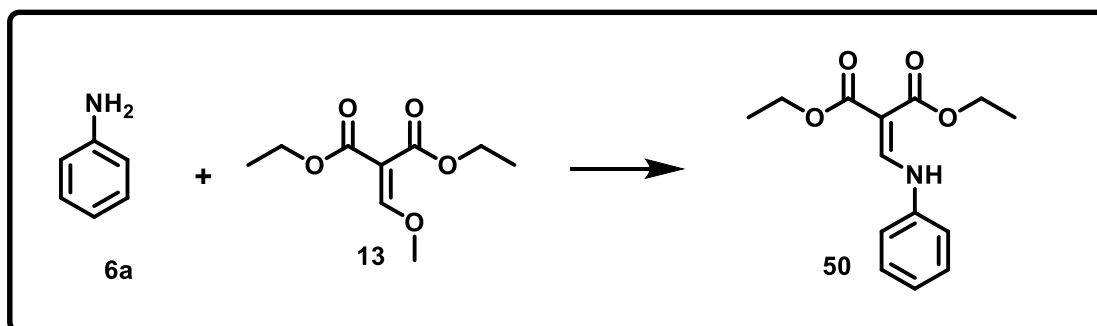
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 0H), 7.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 0H), 7.08 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 0H), 7.02 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 0H), 6.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 0H), 6.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 0H).

RMN ^{13}C

7.1.5 Síntese da Quinolona

7.1.6 Síntese do intermediário dietil 2-((fenilamino)metilene)malonato (**50**)

Dietil etoximetilenomalonato (1,8 mL, 4,6 mmol) e anilina (0,85 mL, 4,6 mmol) foram adicionados em um balão de 10 mL e aquecidos a 120°C durante 2 h. A mistura reacional foi removida do calor, adicionaram-se 2 ml de éter de petróleo gelado e o balão foi resfriado num banho de gelo durante 30 min. Os cristais formados foram lavados com hexano e filtrados a vácuo



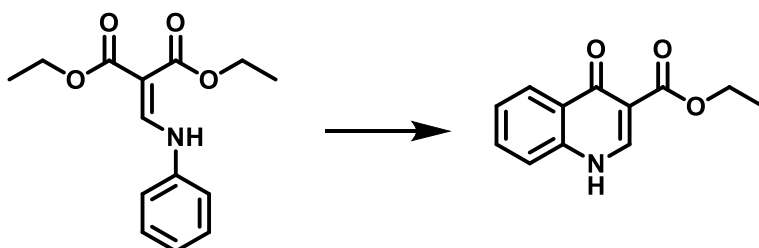
FM: C₁₄H₁₇NO₄

PM: 263,29

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11.01 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 169.07, 165.75, 151.94, 139.26, 129.84, 124.92, 117.18, 93.52, 60.39, 60.10, 14.43, 14.31.

7.1.7 Síntese do etil 4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxalato (**14**)



Difenil éter (10 mL) foi aquecido à 256° até entrar em ebulição em um balão de 25 mL, foi adicionado dietil 2-((fenilamino)metilene)malonato (500 mg, 1,9 mmol) aos poucos e a solução ficou em refluxo por 15 minutos. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e formou-se o precipitado marrom claro. Adicionou-se hexano e filtrou-se.

FM: C₁₂H₁₁NO₃

PM: 217,07

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

7.1.8 Síntese do 3-(3-(trimetilsilil) propiolo)quinolin-4(1H)-ona (**15**)

A uma solução de fenilacetileno (2 equiv) em THF anidro (2 mL) em banho de gelo e sal (-5 °C), foi adicionado *n*-BuLi (2 equiv) sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 30 min, depois a solução foi adicionada ao balão contendo uma solução de etil 4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxalato (1 equiv) em THF (3 mL) e dietil eterato de trifluoreto de boro (2,4 equiv). Após 2 h a -5 °C, a reação foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e deixada aquecer até à

temperatura ambiente. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas in vácuo. A purificação por cromatografia em coluna em sílica gel deu o produto 15.

FM: C₁₅H₁₅NO₂Si

PM: 269,09

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 0H), 7.05 – 7.01 (m, 1H).

8 Referências

- ACKERMANN, L. et al. Copper-Catalyzed “ Click ” Reaction / Direct Arylation Sequence : Modular Syntheses of 1 , 2 , 3-Triazoles. **Organic Letters**, v. 10, n. 14, p. 3081–3084, 2008.
- ACKERMANN, L. et al. Palladium-Catalyzed Dehydrogenative Direct Arylations of 1,2,3-Triazoles. **Chemical Society Reviews**, v. 12, n. 9, p. 2056–2059, 2010.
- ACKERMANN, L.; POTUKUCHI, H. K. Regioselective syntheses of fully-substituted 1,2,3-triazoles: The CuAAC/C-H bond functionalization nexus. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 20, p. 4503–4513, 2010.
- ACKERMANN, L.; VICENTE, R.; BORN, R. Palladium-catalyzed direct arylations of 1,2,3-triazoles with aryl chlorides using conventional heating. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 350, n. 5, p. 741–748, 2008.
- ASHLOCK, M. A.; OLSON, E. R. Therapeutics Development for Cystic Fibrosis: A Successful Model for a Multisystem Genetic Disease. **Annual Review of Medicine**, v. 62, n. 1, p. 107–125, 2011.
- AZAMBUJA, F. DE; CORREIA, C. R. D. O DESAFIO DA ATIVAÇÃO DAS LIGAÇÕES C-H EM SÍNTESE ORGÂNICA Francisco. **Quim. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1779–1790, 2011.
- BEDWELL, D. M. et al. Suppression of a CFTR premature stop mutation in a bronchial epithelial cell line. **Nature Medicine**, v. 3, n. 11, p. 1280–1284, 1997.
- BIERE, H.; SEELEN, W. Verfahren zur Darstellung von 4-Oxo-1,4-dihydropyridincarbonsäurederivaten. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 1976, n. 11, p. 1972–1981, 1976.
- BRODY, J. S. Perspective Discovery of the Cystic Fibrosis Gene : The Interface of Basic Science and Clinical Medicine. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 1, n. (5), p. 347–348, 1985.
- BROUET, J. C. et al. Survey of solvents for the conrad-limpach synthesis of 4-hydroxyquinolones. **Synthetic Communications**, v. 39, n. 9, p. 1563–1569, 2009.
- CADOGAN, J. I. G.; CAMERON-WOO, M. Reduction of Nitro-compounds by Triethyl Phosphite: A New Cyclisation Reaction. **M. Proc Chem Soc**, p. 361, 1962.
- CALDERONE, V. et al. Benzoyl and/or benzyl substituted 1,2,3-triazoles as potassium channel activators. VIII. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 6, p. 521–528, 2005.
- CAMPS, R. Synthese von α - und γ - Oxychinolinon. **Arch. Pharm.**, v. 239, p. 591, 1901.
- CHENG, S. H. et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. **Cell**, v. 63, n. 4, p. 827–834, 1990.
- CHENG, S. H. et al. Phosphorylation of the R domain by cAMP-dependent protein kinase regulates the CFTR chloride channel. **Cell**, v. 66, n. 5, p. 1027–1036, 1991.

CLAISEN, L. Ueber die Einführung von Säureradicalen in Ketone. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 20, p. 655–6574, 1887.

COHEN-CYMBERKNOH, M.; SHOSEYOV, D.; KEREM, E. Managing cystic fibrosis: Strategies that increase life expectancy and improve quality of life. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 11, p. 1463–1471, 2011.

CREENCIA, E. C. et al. Microwave-Assisted Cadogan Reaction for the Synthesis of 2-Aryl-2H-indazoles, 2-Aryl-1H-benzimidazoles, 2-Carbonylindoles, Carbazole, and Phenazine. **J. Heterocyclic Chem**, v. 46, n. 6, p. 1309–1317, 2009.

CRYSTAL, R. G. et al. Administration of an adenovirus containing the human CFTR cDNA to the respiratory tract of individuals with cystic fibrosis. **Nature Genetics**, v. 8, n. 1, p. 42–51, 1994.

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

DIMROTH, O. Ueber desmotrope Verbindungen. **Justus Liebig's Annalen Der Chemie**, v. 335, n. 1–2, p. 1–112, 1904.

DO, H.-Q.; KHAN, R. M. K.; DAUGULIS, O. A General Method for Copper-Catalyzed Arylation of Arene C-H Bonds. **ChemInform**, v. 130, n. 45, p. 15185 – 15192, 2008.

DOIRON, J. E. et al. Evaluation of 1,2,3-Triazoles as Amide Bioisosteres In Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators VX-770 and VX-809. **Chemistry - A European Journal**, v. Accepted A, 2019.

DONALDSON, S. H. et al. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 2, p. 214–224, 2018.

EATON, P. E.; CARLSOK, G. R.; LEC, J. T. Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic acid. A convenient alternative to polyphosphoric acid. **Journal of organic chemistry**, v. 38, n. 23, p. 4071–473, 1973.

EL KHADEM, H. S. The mechanism of saccharide osotriazole formation. **Carbohydrate Research**, v. 313, n. 3–4, p. 255–257, 1998.

EMAMIA, S.; SHAFIEEB, A.; FOROUMADIB, A. Quinolones: Recent Structural and Clinical Developments. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, p. 123–136, 2005.

FREEMAN, A. W.; URVOY, M.; CRISWELL, M. E. Triphenylphosphine-Mediated Reductive Cyclization of 2-Nitrobiphenyls: A Practical and Convenient Synthesis of Carbazoles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 13, p. 5014–5019, 2005.

GEES, M. et al. Identification and characterization of novel CFTR potentiators. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. OCT, p. 1221, 2018.

GENTZSCH, M. et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator impedes proteolytic stimulation of the epithelial Na⁺channel. **Journal of**

Biological Chemistry, v. 285, n. 42, p. 32227–32232, 2010.

GORDON, R.; JACOBS, A. The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and 5,6-Benzoquinolines. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 61, p. 2890–2895, 1939.

GUTMANN, L. et al. SHV-5, a novel SHV-type β -lactamase that hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins and monobactams. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 33, n. 6, p. 951–956, 1989.

HADIDA, S. et al. Discovery of N -(2,4-Di- tert -butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide (VX-770, Ivacaftor), a potent and orally bioavailable CFTR potentiator. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 23, p. 9776–9795, 2014.

HAMPANNAVAR, G. A. et al. Dehydrozingerone inspired styryl hydrazine thiazole hybrids as promising class of anti-mycobacterial agents . Dehydrozingerone inspired styryl hydrazine thiazole hybrids as promising class of. **ACS Med. Chem. Lett**, v. 7, n. 7, p. 686–691, 2016.

HANN, R. M.; HUDSON, C. S. The Action of Copper Sulfate on Phenylsazones of the Sugars. Phenyl-D-glucosotriazole. **Journal of the American Chemical Society**, v. 66, n. 5, p. 735–738, 1944.

HANRAHAN, J. W.; SAMPSON, H. M.; THOMAS, D. Y. Novel pharmacological strategies to treat cystic fibrosis. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 2, p. 119–125, 2013.

HOZ, D. DE et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators : Present and future in cystic fibrosis treatment . A review. **Arch Argent Pediatr**, v. 117, n. 2, p. 131–135, 2019.

HUISGEN, R.; SZEIMIES, G.; MÖBIUS, L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. **Chemische Berichte**, v. 100, n. 8, p. 2494–2507, 1967.

ISHIGURO, H. et al. CFTR Functions as a Bicarbonate Channel in Pancreatic Duct Cells. **The Journal of General Physiology**, v. 133, n. 3, p. 315–326, 2009.

JASEK-GAJDA, E. et al. TAK-733, a Selective MEK Inhibitor, Enhances Voreloxin-induced Apoptosis in Myeloid Leukemia Cells. **Anticancer Research**, v. 38, n. 11, p. 6147–6156, 2018.

KANG, S. et al. Copper-Catalyzed Aza-Michael Addition of 2-Aminobenzoate to β -Substituted α,β -Unsaturated Ketones: One-Pot Synthesis of 3-Carbonyl-2-Substituted Quinolin-4(1H)-ones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 5, p. 2694–2705, 2018.

KEREM, E. et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. **The Lancet**, v. 372, n. 9640, p. 719–727, 2008.

LIM, M. et al. Modulation of $\Delta F508$ cystic fibrosis transmembrane regulator trafficking and function with 4-phenylbutyrate and flavonoids. **American Journal**

of **Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 31, n. 3, p. 351–357, 2004.

LIU, F. et al. Molecular Structure of the Human CFTR Ion Channel. **Cell**, v. 169, n. 1, p. 85–95, 2017.

LOPES-PACHECO, M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, n. SEP, p. 1–20, 2016.

MALVACIO, I.; MOYANO, E. L.; VERA, D. M. A. Gas-phase synthesis of 3-carboethoxy-quinolin-4-ones. A comprehensive computational mechanistic study to uncover the dark side of the Gould-Jacobs reaction. **RSC Advances**, v. 6, n. 87, p. 83973–83981, 2016a.

MALVACIO, I.; MOYANO, E. L.; VERA, D. M. A. Gas-phase synthesis of 3-carboethoxy-quinolin-4-ones. A comprehensive computational mechanistic study to uncover the dark side of the Gould-Jacobs reaction. **RSC Advances**, v. 6, n. 87, p. 83973–83981, 2016b.

MALVACIO, I.; MOYANO, E. L.; VERA, D. M. A. Gas-phase synthesis of 3-carboethoxy-quinolin-4-ones. A comprehensive computational mechanistic study to uncover the dark side of the Gould-Jacobs reaction. **RSC Advances**, v. 6, n. 87, p. 83973–83981, 2016c.

MASSAROTTI, A. et al. Are 1,4-and 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles good pharmacophoric groups? **ChemMedChem**, v. 9, n. 11, p. 2497–2508, 2014.

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

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

MICHAEL, A. Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid anf Herrn S t o e h r zur Erwidernng ; **Journal für praktische Chemie**, p. 94, 1893.

MOHAMMED, I. et al. 1,2,3-triazoles as amide bioisosteres: Discovery of a new class of potent HIV-1 Vif antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 16, p. 7677–7682, 2016.

MOSKOWITZ, S. M. et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. **Genetics in Medicine**, v. 10, n. 12, p. 851–868, 2008.

NORMAN, B. et al. New quinolones and therapeutic compositions containing them GB830832 (A). v. 03, n. 23, p. 1–2, 1960.

PATEL, S. et al. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p. 1–57, 2015.

PEDEMONTE, N. et al. Dual activity of aminoarylthiazoles on the trafficking and gating defects of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

chloride channel caused by cystic fibrosis mutations. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 17, p. 15215–15226, 2011.

PESCE, E. et al. Synthesis and structure-activity relationship of aminoarylthiazole derivatives as correctors of the chloride transport defect in cystic fibrosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 99, p. 14–35, 2015.

RIORDAN, J. R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1066–1073, 1989.

ROGAN, M. P.; STOLTZ, D. A.; HORNICK, D. B. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities for mutation-specific treatment. **Chest**, v. 139, n. 6, p. 1480–1490, 2011.

ROSTOVTSEV, V. V. et al. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002.

SALEH, T. S.; AL-OMAR, M. A.; ABDEL-AZIZ, H. A. One-Pot Synthesis of Enaminones Using Gold's Reagent. **Letters in Organic Chemistry**, v. 7, n. September, p. 483–486, 2010.

SEARS, C. L. et al. Genistein and tyrphostin 47 stimulate CFTR-mediated Cl⁻ secretion in T84 cell monolayers. **American Journal of Physiology**, v. 269, n. 6 Pt 1, p. G874–G882, 1995.

SERMET-GAUDELUS, I. et al. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 10, p. 1262–1272, 2010.

SLOANE, P. A.; ROWE, S. M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein repair as a therapeutic strategy in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 16, n. 6, p. 591–597, 2010.

TANG, L.; FATEHI, M.; LINSDELL, P. Mechanism of direct bicarbonate transport by the CFTR anion channel. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, n. 2, p. 115–121, 2009.

TANG, M.-L. et al. Discovery of novel sesquiterpene indanone analogues as potent anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 113, p. 63–74, 4 maio 2016.

TASSINI, S. et al. Discovery of Multitarget Agents Active as Broad-Spectrum Antivirals and Correctors of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator for Associated Pulmonary Diseases. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 4, p. 1400–1416, 2017.

THOMAS, J. et al. Metal-Free Route for the Synthesis of 4-Acyl-1,2,3-Triazoles from Readily Available Building Blocks. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 29, p. 1–6, 2016.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase:

[1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057–3064, 2002.

VAN GOORA, F. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. **PNAS**, v. 108, n. 46, p. 18843–18848, 2011.

WESSIG, P. et al. The photo-dehydro-diels-alder reaction: An efficient route to naphthalenes. **Synthesis**, n. 9, p. 1445–1454, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HYDRAZINE**. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc68.htm>>.

WU, H. et al. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. **Advances in Therapy**, v. 36, n. 2, p. 451–461, 2019.

WU, M. J. et al. Synthesis and anti-proliferative activity of allogibberic acid derivatives containing 1,2,3-triazole pharmacophore. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 14, p. 2543–2549, 2018.

XIA, E. et al. TALEN-Mediated Gene Targeting for Cystic Fibrosis-Gene Therapy. **Genes**, v. 10, n. 1, p. 39, 2019.

XU, S. et al. 1-Phenyl-4-benzoyl-1 H -1,2,3-triazoles as Orally Bioavailable Transcriptional Function Suppressors of Estrogen-Related Receptor α . **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 11, p. 4631–4640, 2013.

YU, H. et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 11, n. 3, p. 237–245, 2012.

ZEITLIN, P. L. et al. Evidence of CFTR function in cystic fibrosis after systemic administration of 4-phenylbutyrate. **Molecular Therapy**, v. 6, n. 1, p. 119–126, 2002.

ZEWGE, D. et al. A mild and efficient synthesis of 4-quinolones and quinolone heterocycles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 11, p. 4276–4279, 2007.

ZURDO, J. et al. Improving the Developability of Biopharmaceuticals. **Innovation in Pharmaceutical Technology**, n. June, p. 34–39, 2011.

ANEXO

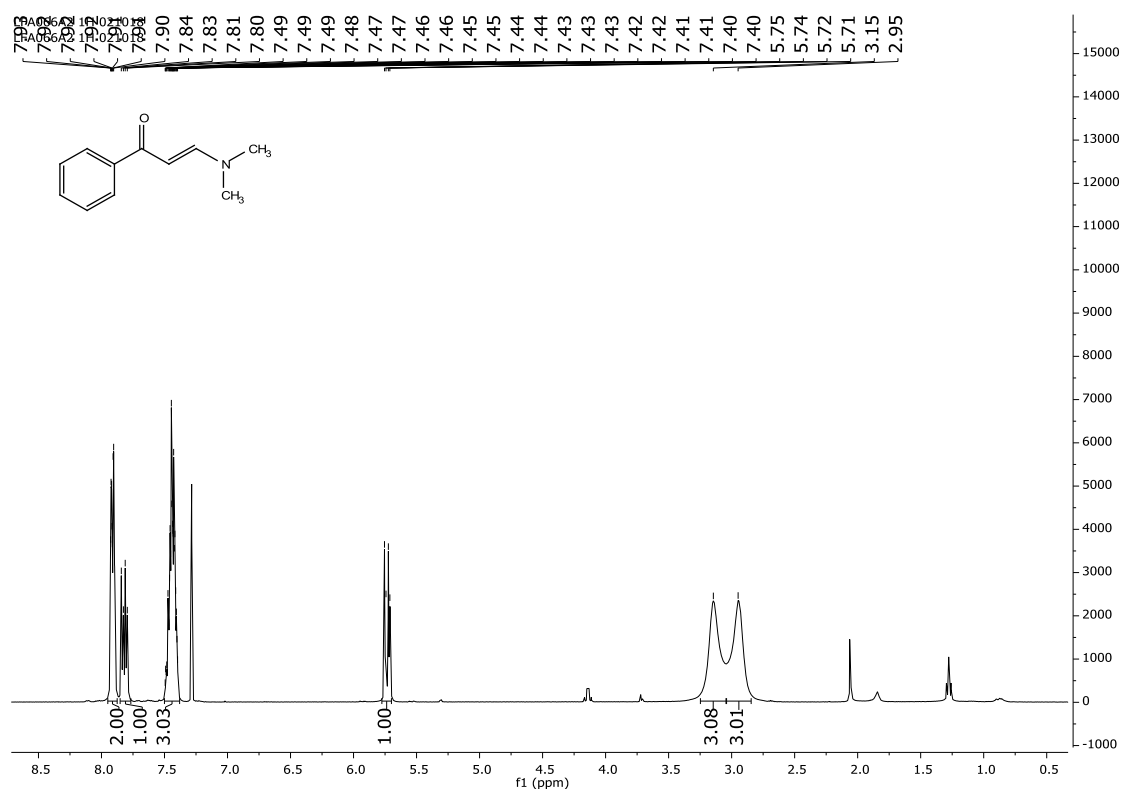


Figura 26: Espectro de RMN-¹H do composto **9a** (400 MHz, CDCl₃).

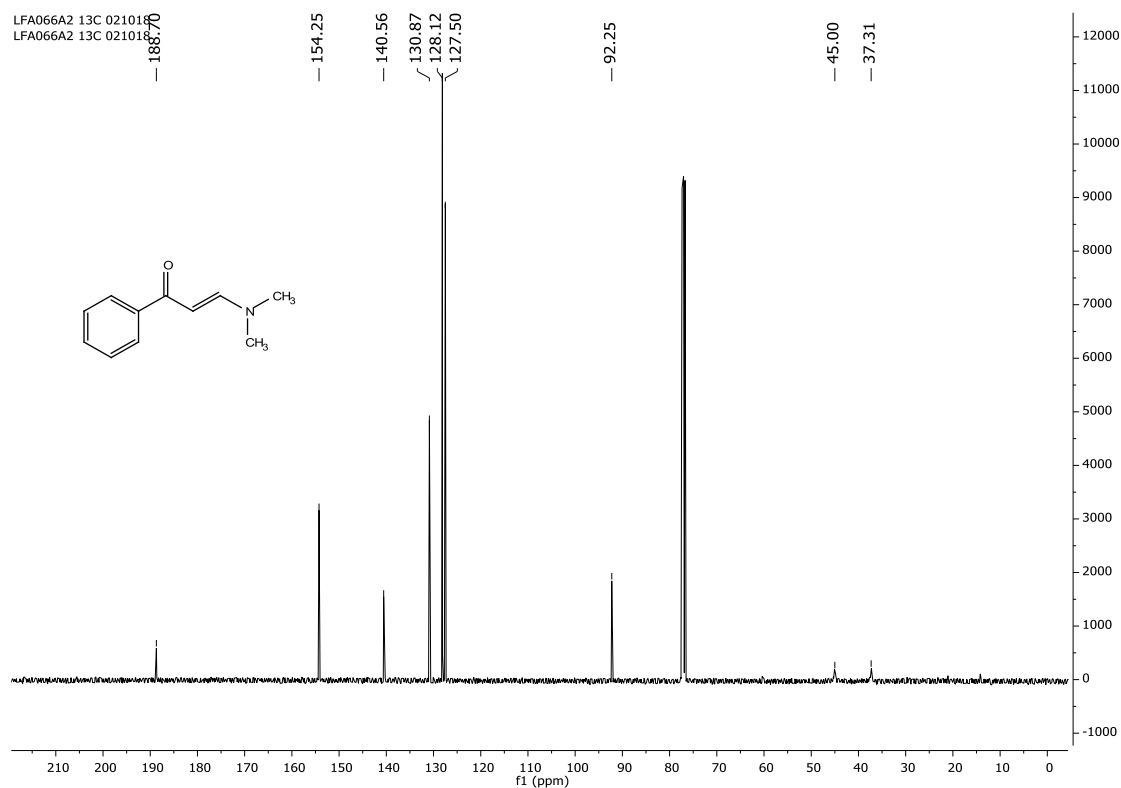


Figura 27: Espectro de RMN-¹³C do composto **9a** (101 MHz, CDCl₃).

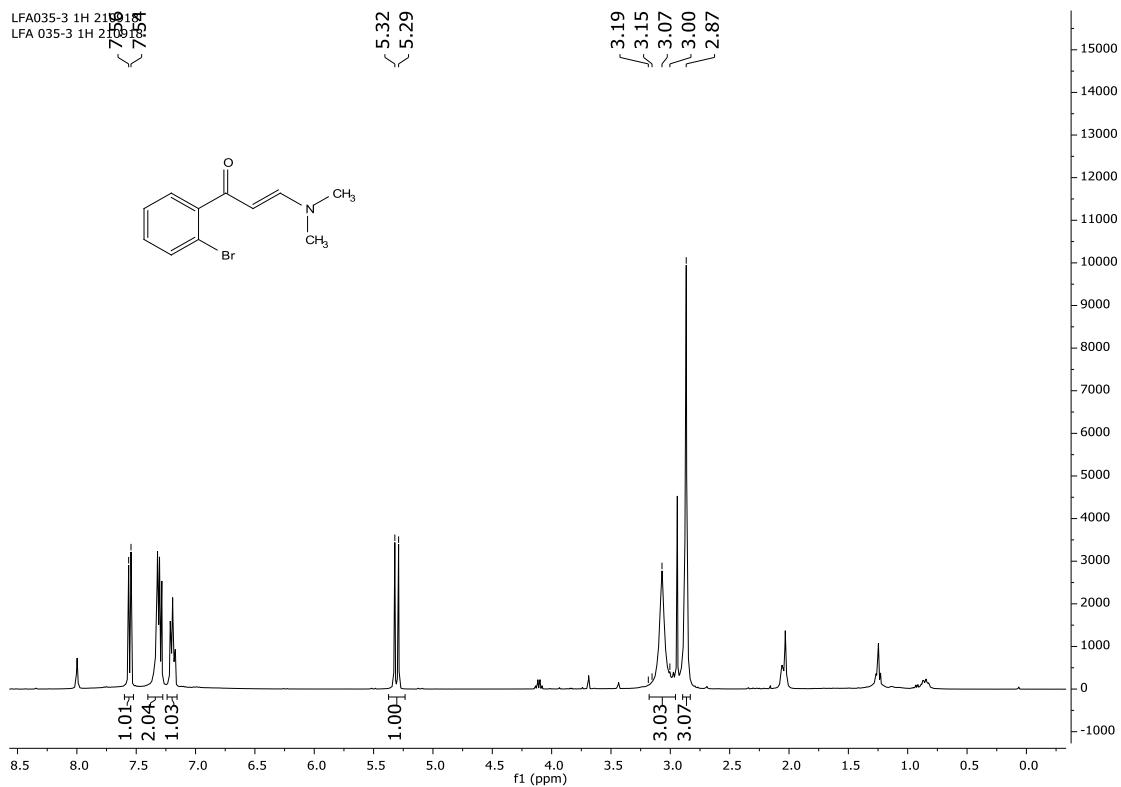


Figura 28: Espectro de RMN-¹H do composto **9b** (400 MHz, CDCl₃).

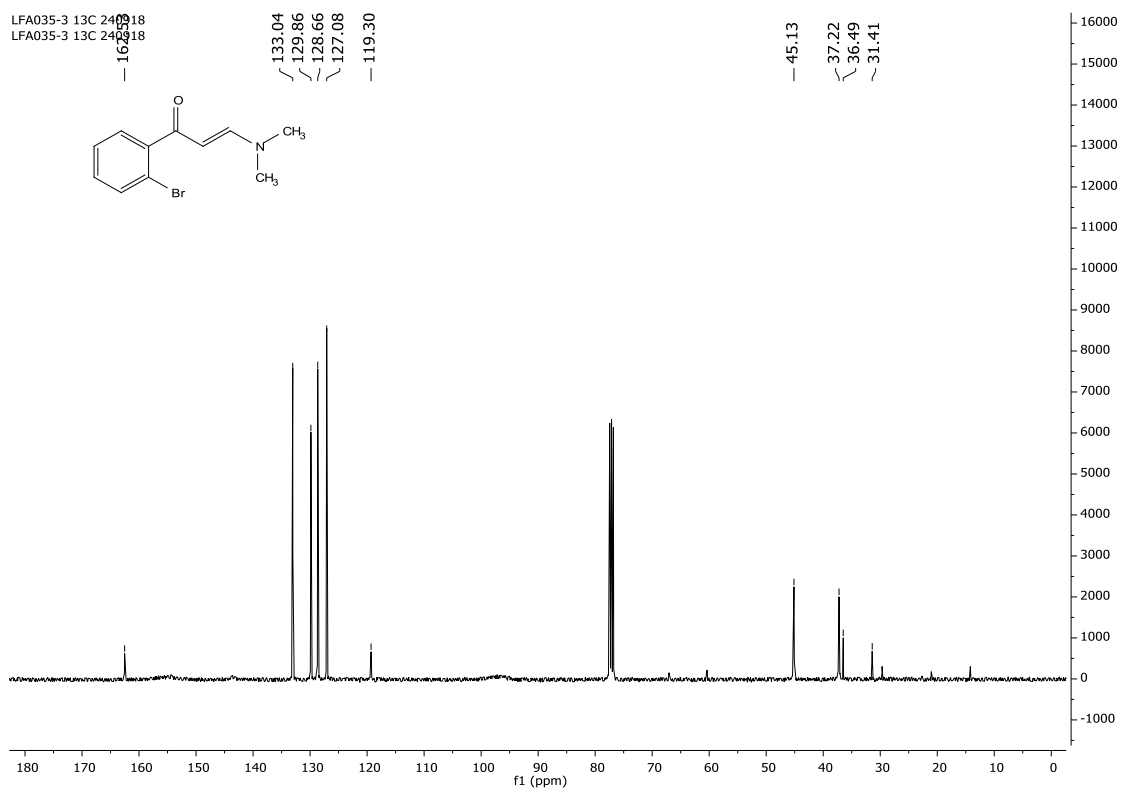


Figura 29: Espectro de RMN-¹³C do composto **9b** (101 MHz, CDCl₃).

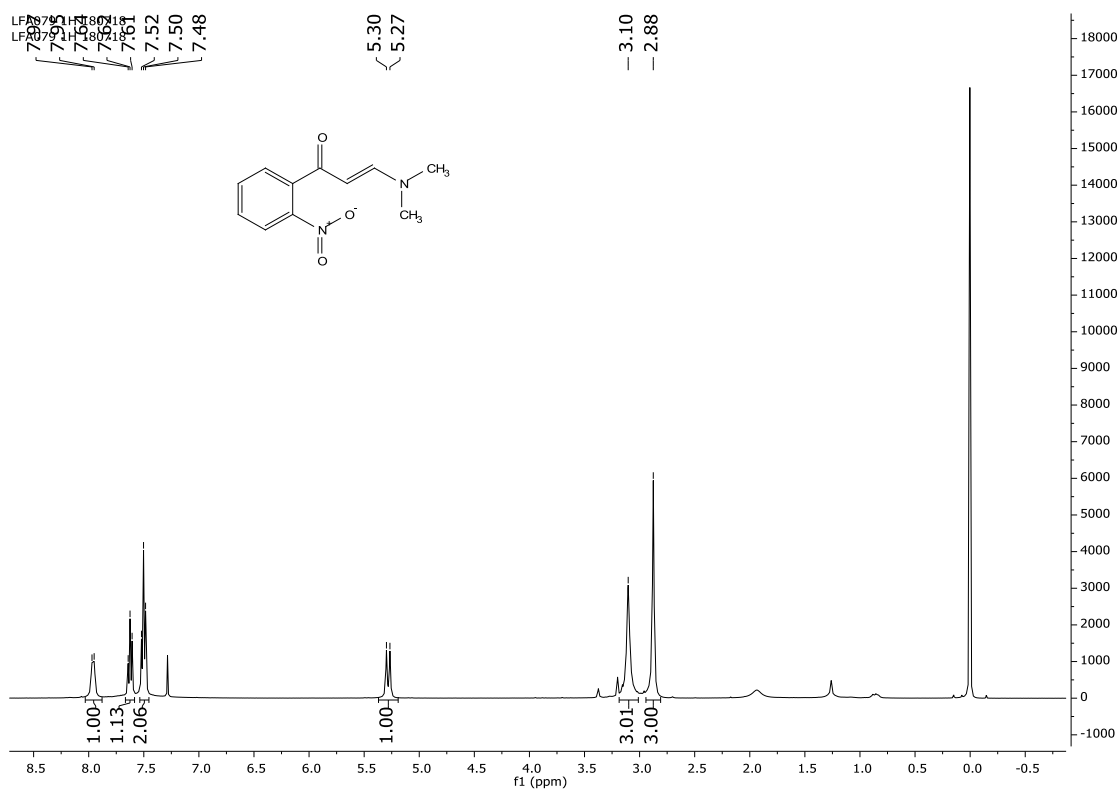


Figura 30: Espectro de RMN-¹H do composto **9c** (400 MHz, CDCl₃).

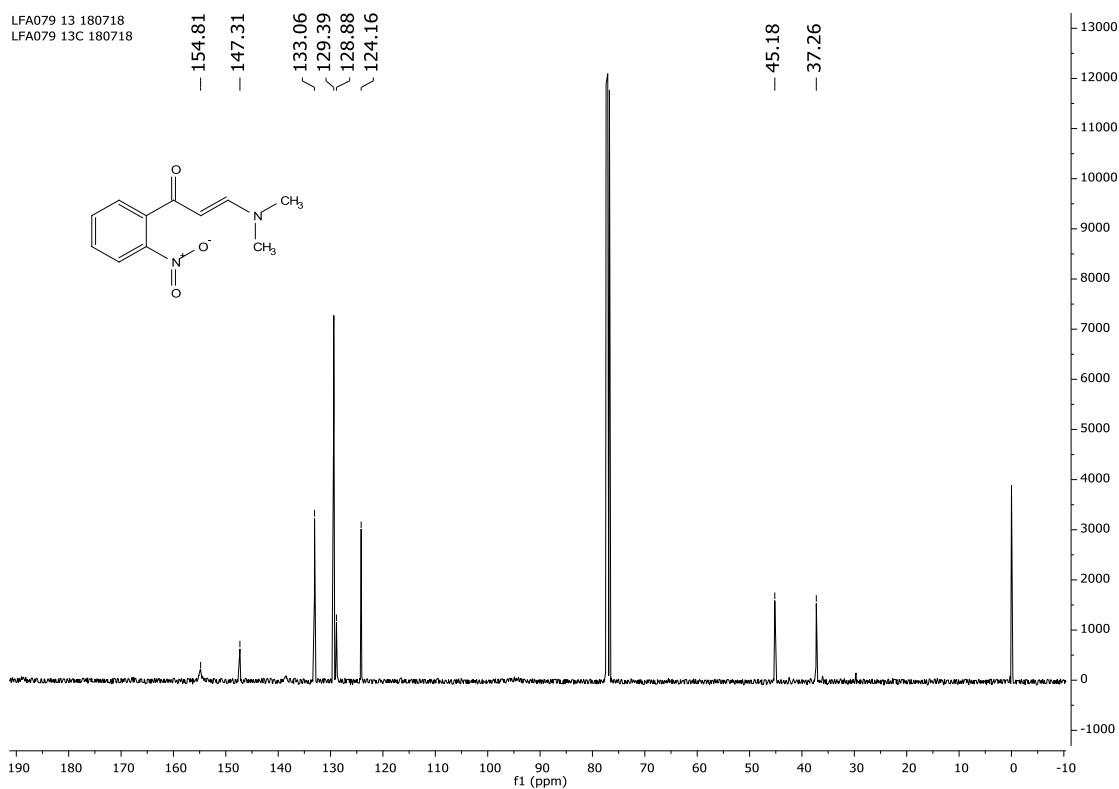


Figura 31: Espectro de RMN-¹³C do composto **9c** (101 MHz, CDCl₃).

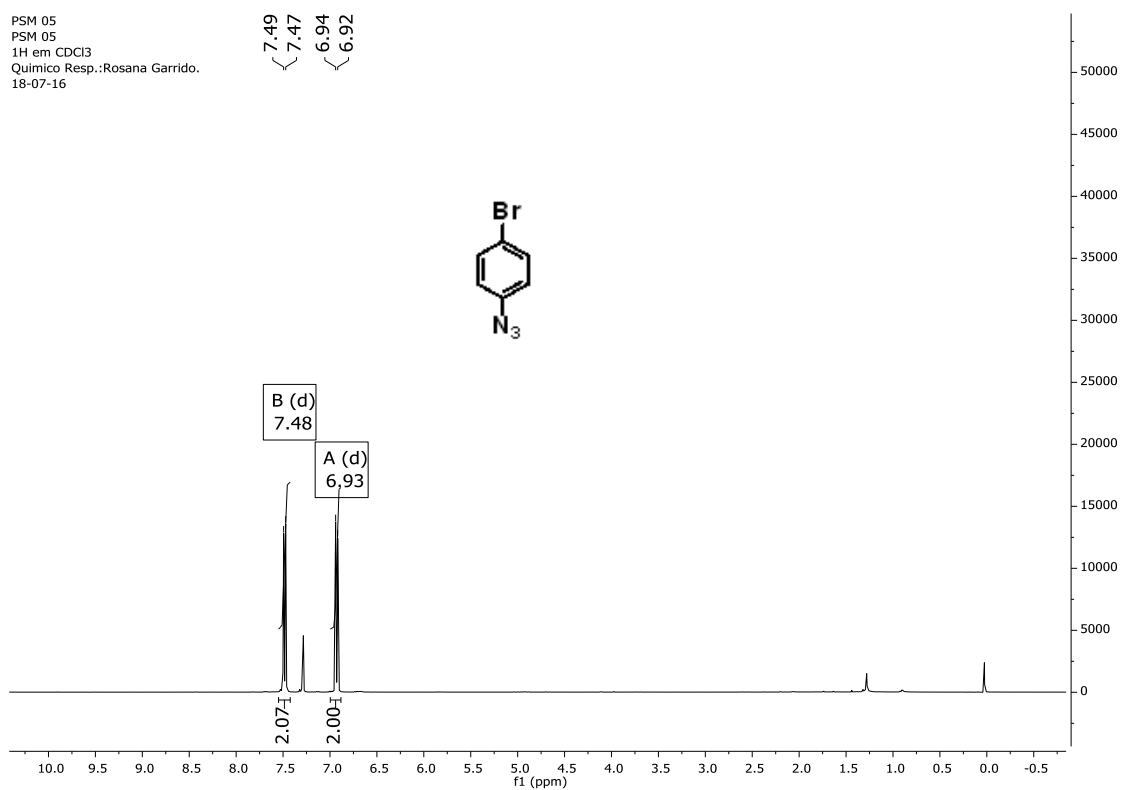


Figura 32: Espectro de RMN-¹H do composto **7b** (400 MHz, DMSO-*d*₆).

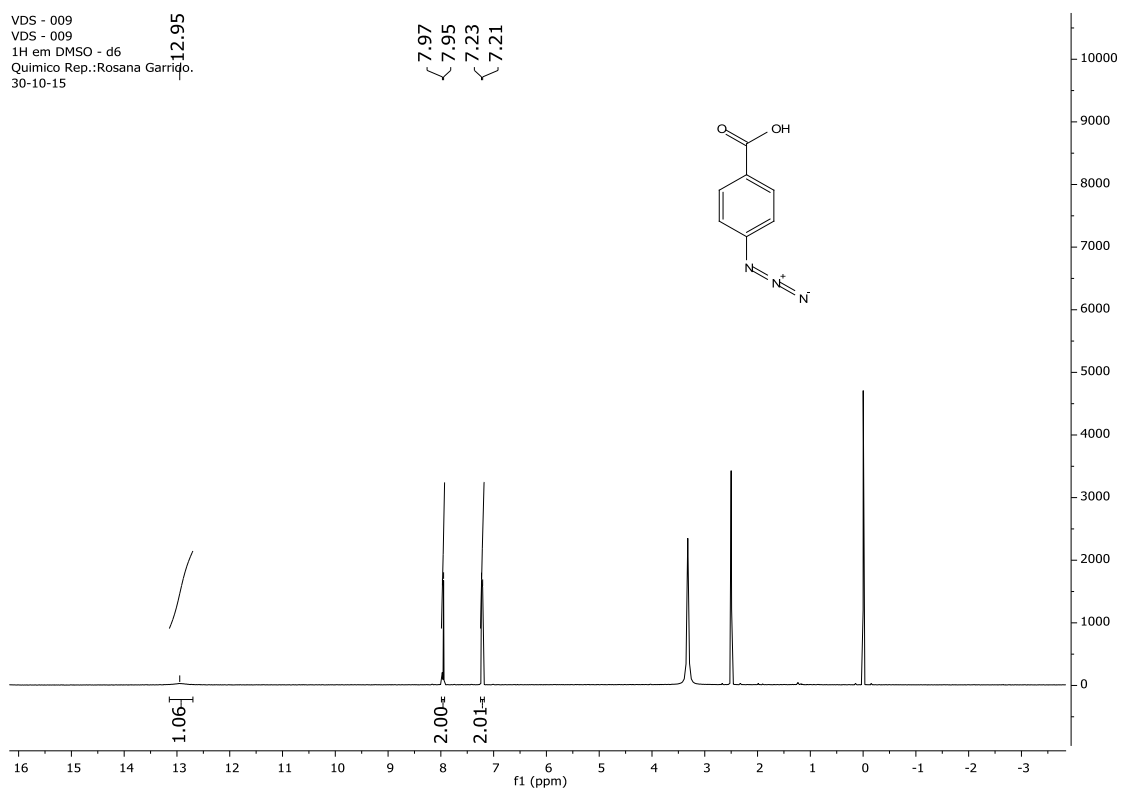


Figura 33: Espectro de RMN-¹H do composto **7c** (400 MHz, DMSO-*d*₆).

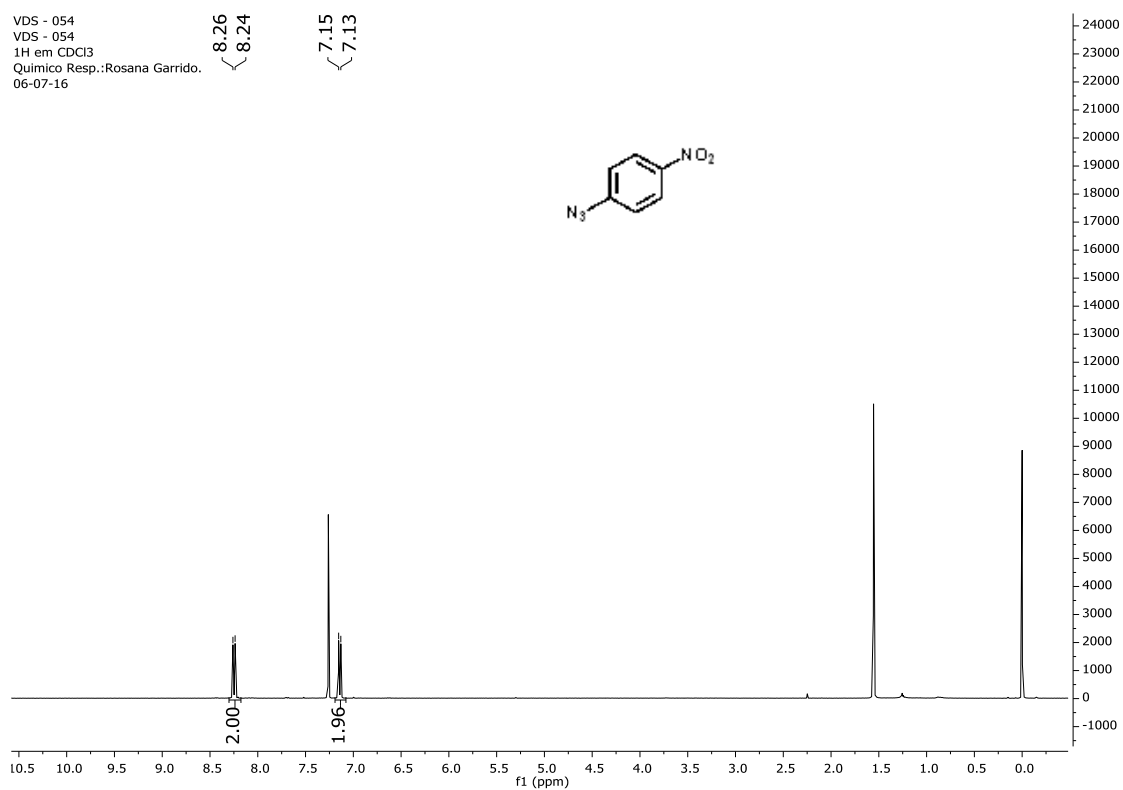


Figura 34: Espectro de RMN-¹H do composto **7d** (400 MHz, CDCl₃).

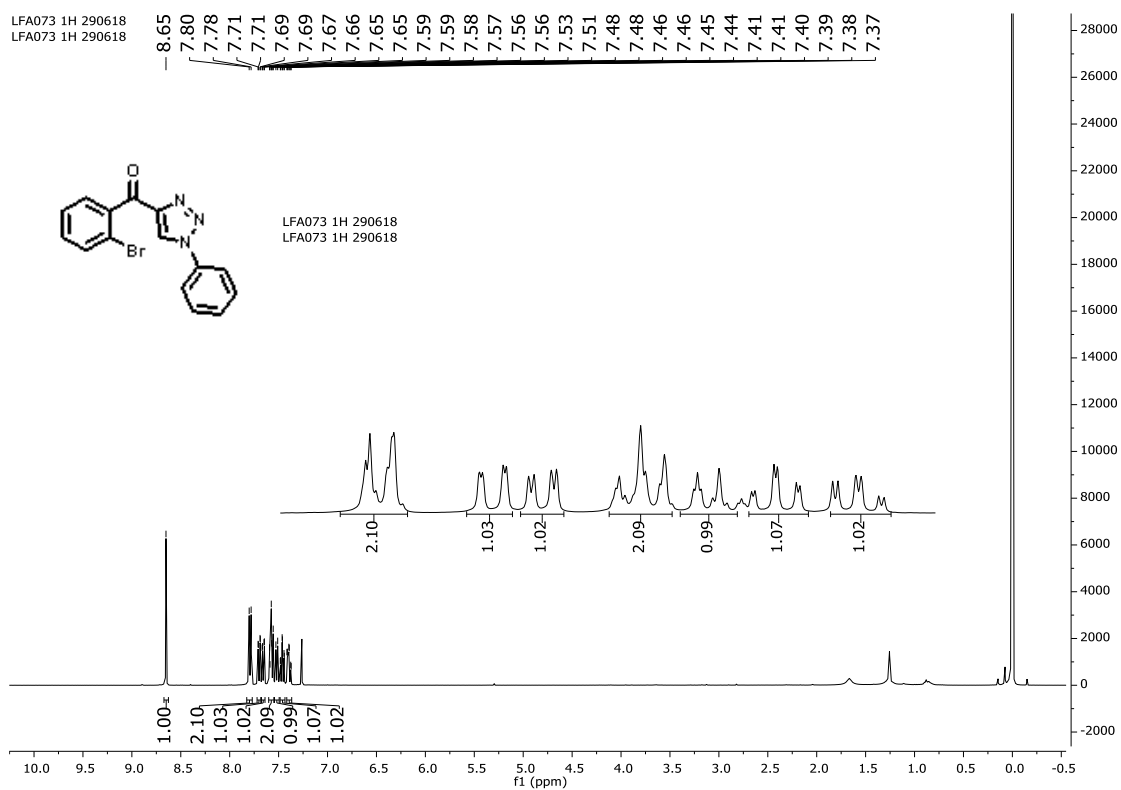


Figura 35: Espectro de RMN- ^1H do composto **1a** (400 MHz, CDCl_3).

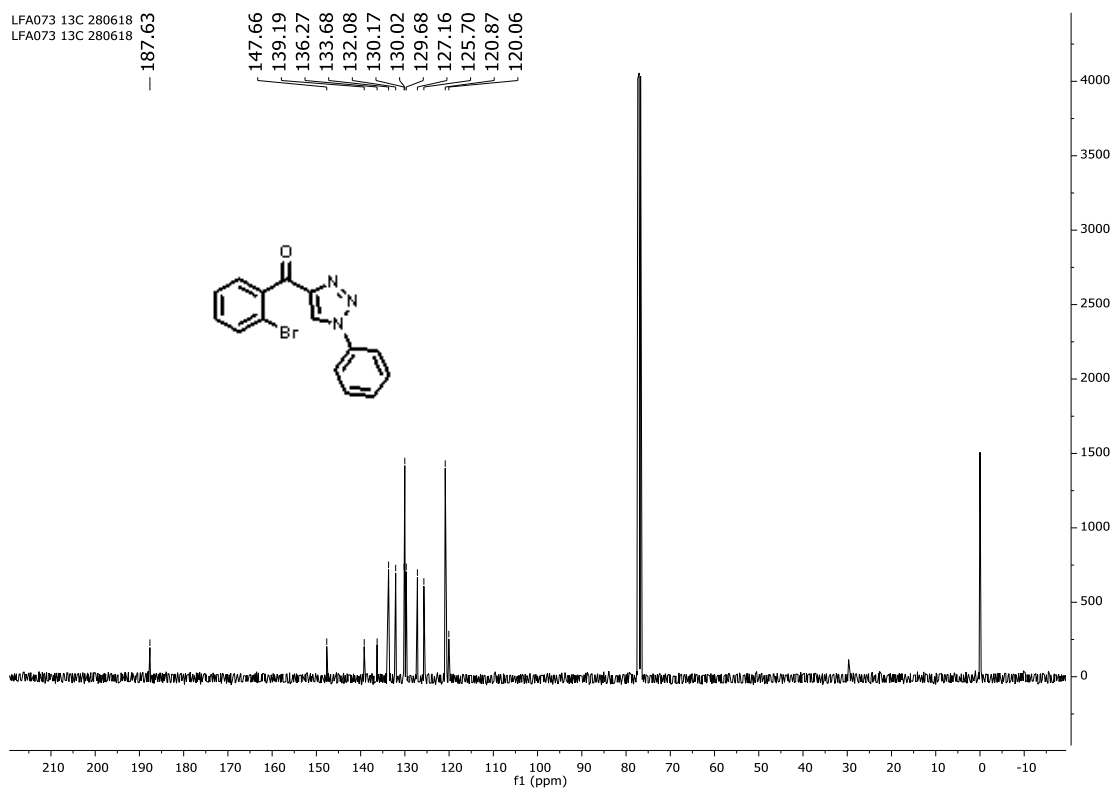


Figura 36: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **1a** (101 MHz, CDCl_3).

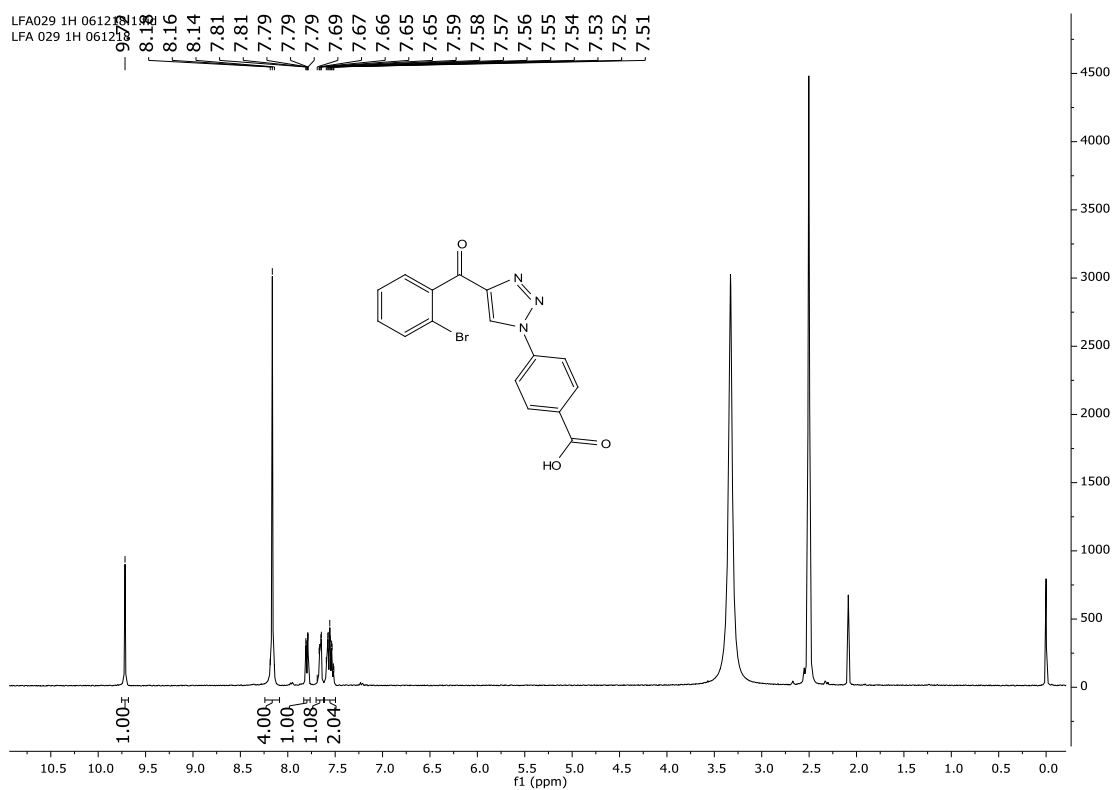


Figura 37: Espectro de RMN-¹H do composto **1b** (400 MHz, DMSO-*d*₆).

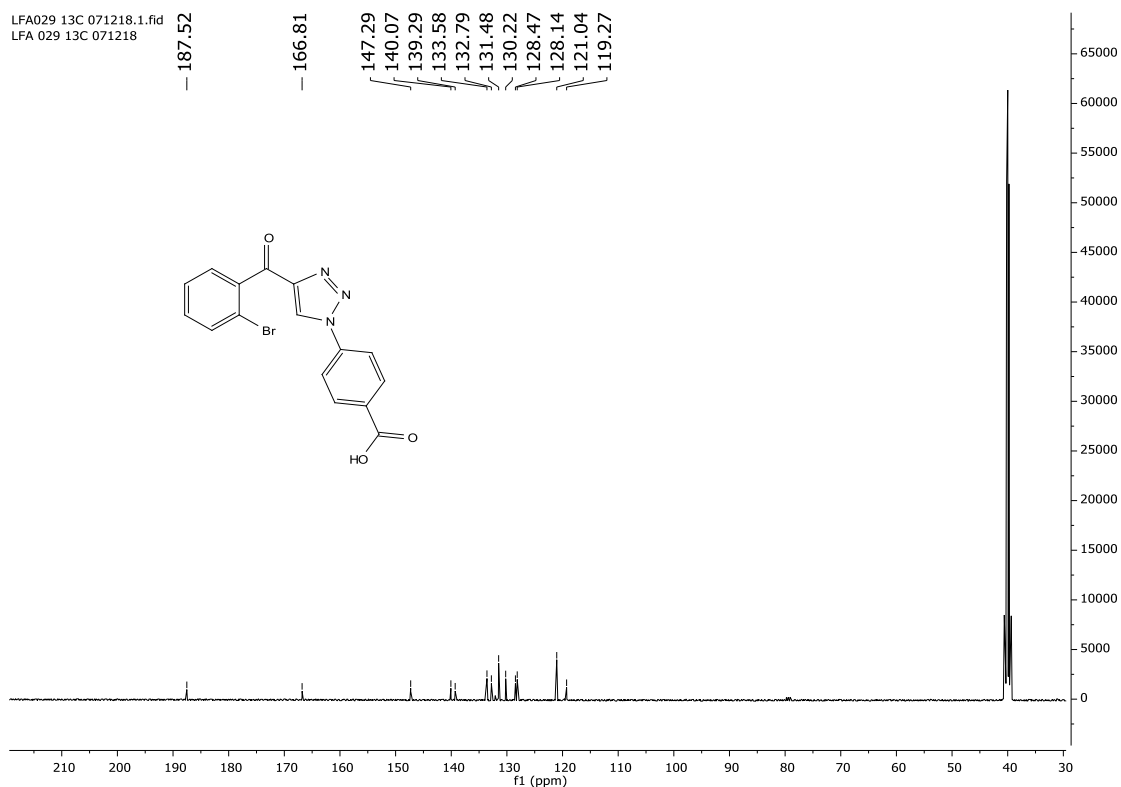


Figura 38: Espectro de RMN-¹³C do composto **1b** (101 MHz, DMSO-*d*₆).

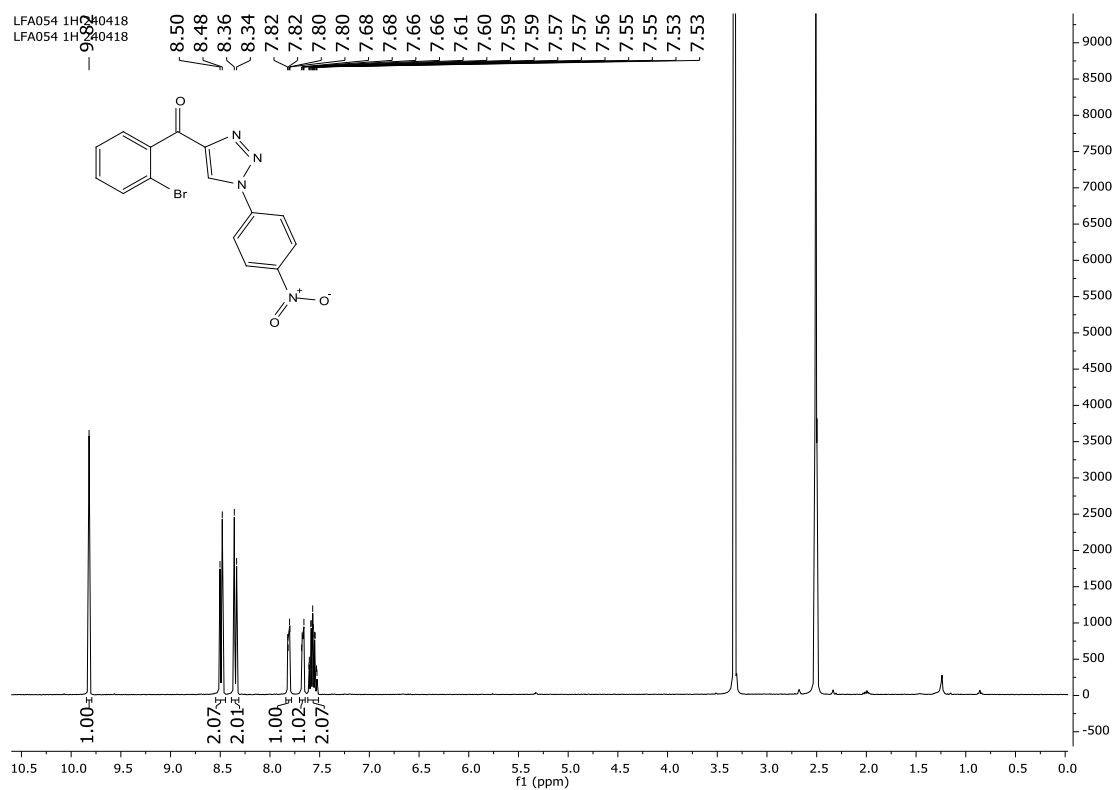


Figura 39: Espectro de RMN- ^1H do composto **1c** (400 MHz, DMSO- d_6).

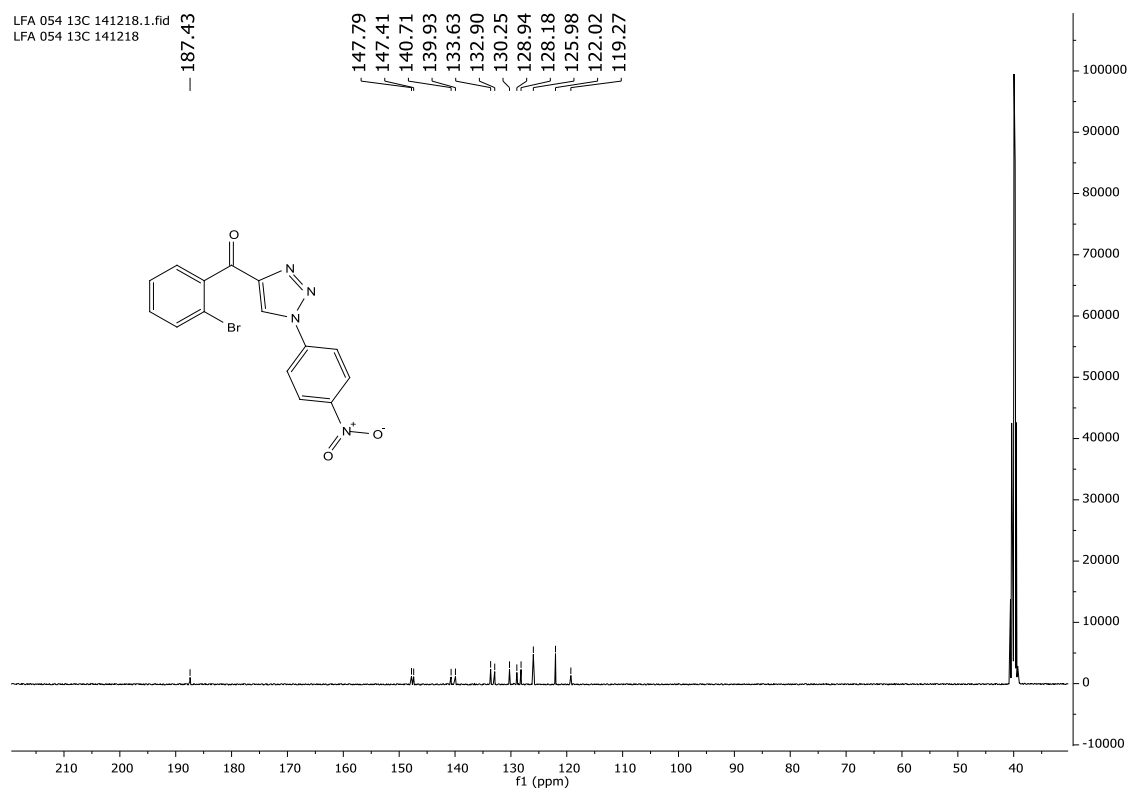


Figura 40: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **1c** (101 MHz, DMSO- d_6).

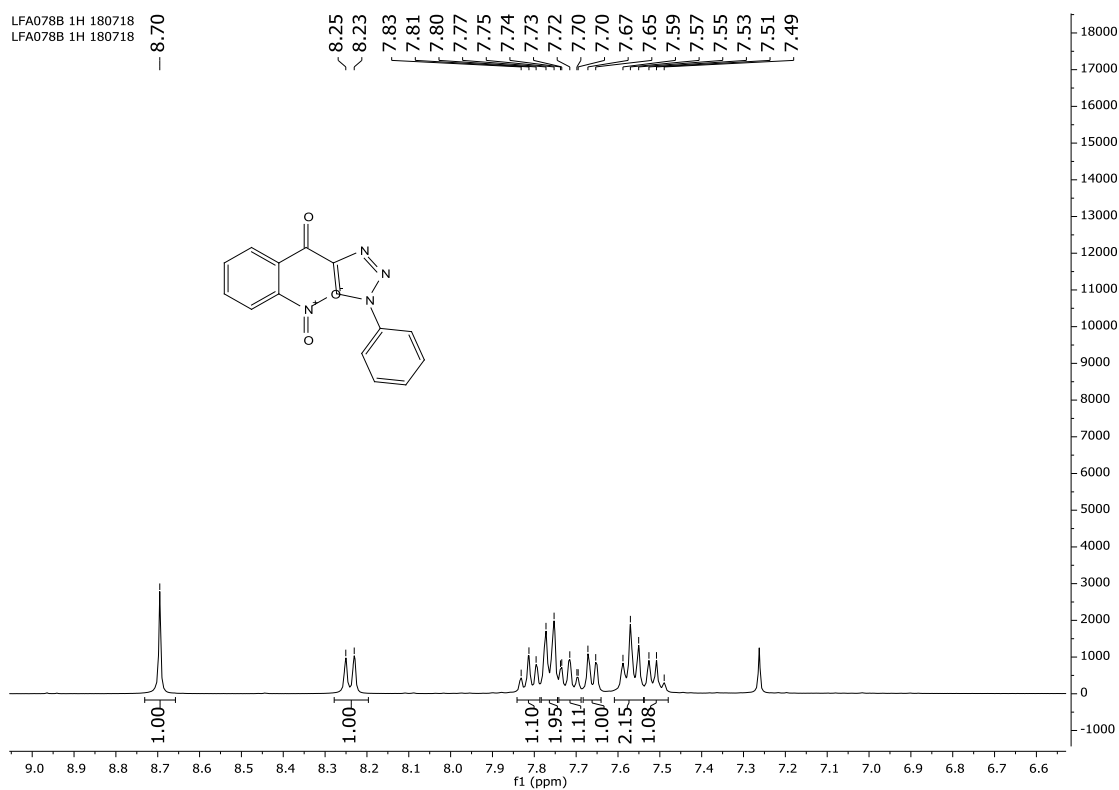


Figura 41: Espectro de RMN- ^1H do composto **1d** (400 MHz, CDCl_3).

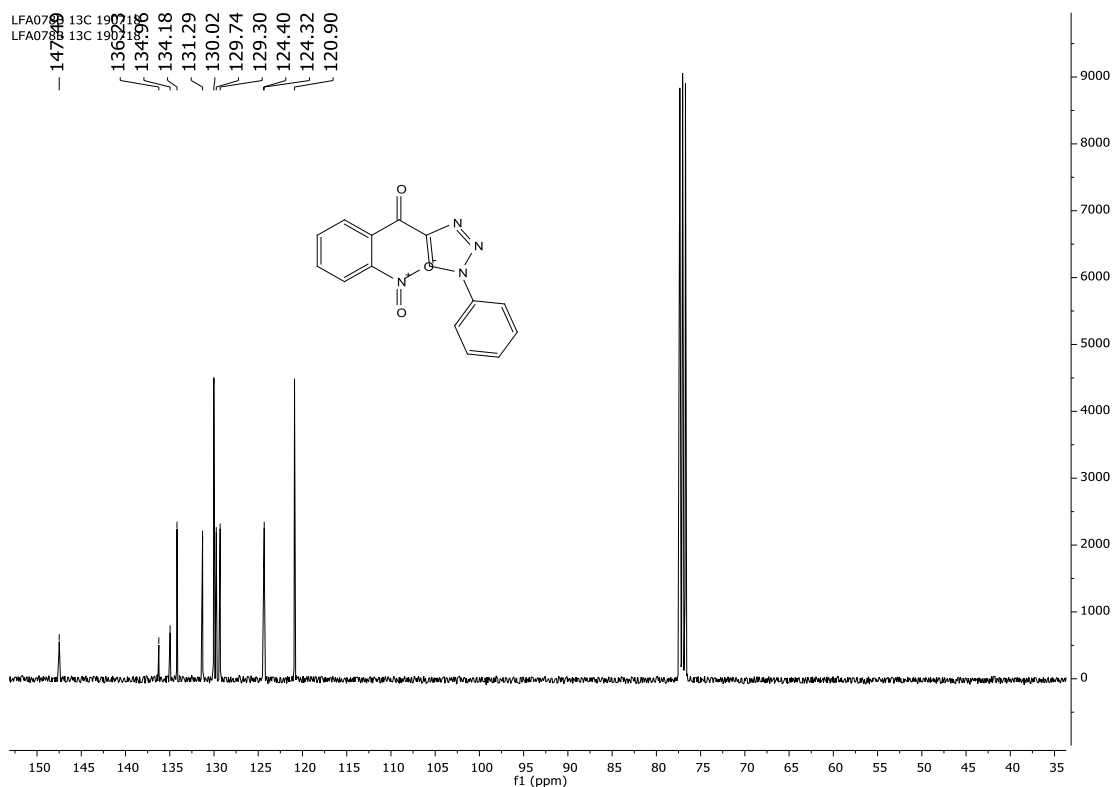


Figura 42: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **1d** (101 MHz, CDCl_3).

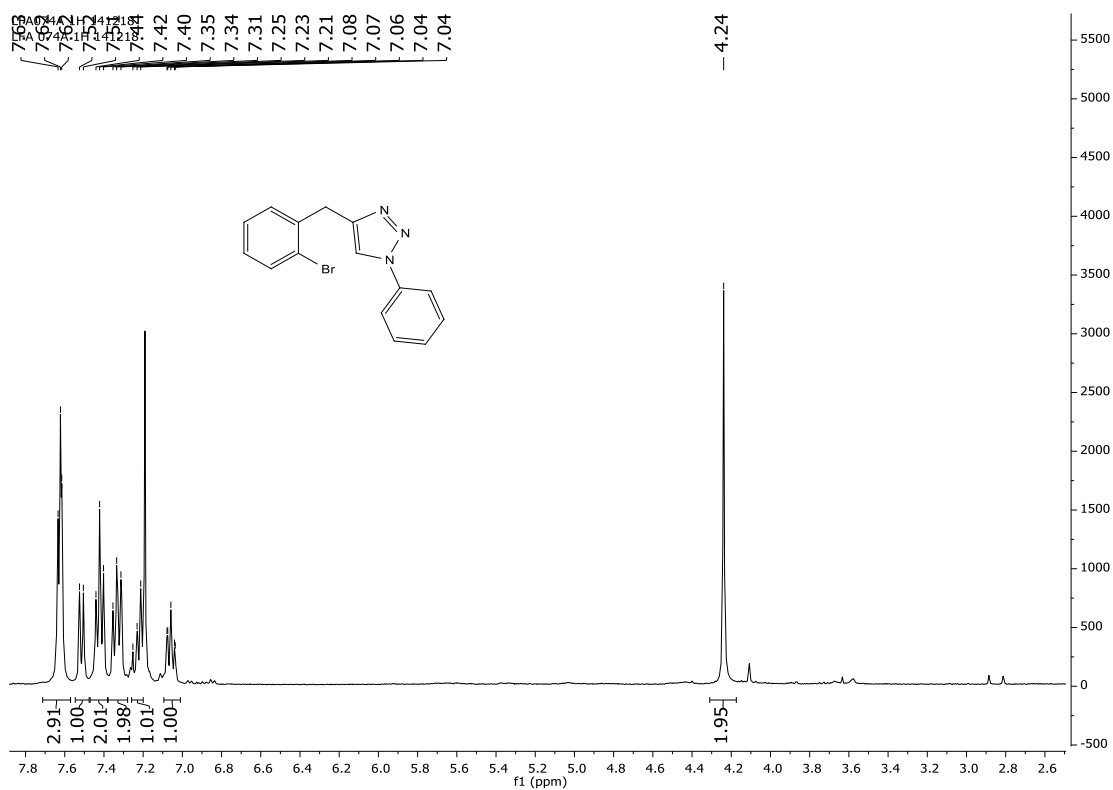


Figura 43: Espectro de RMN- ^1H do composto **47a** (400 MHz, CDCl_3).

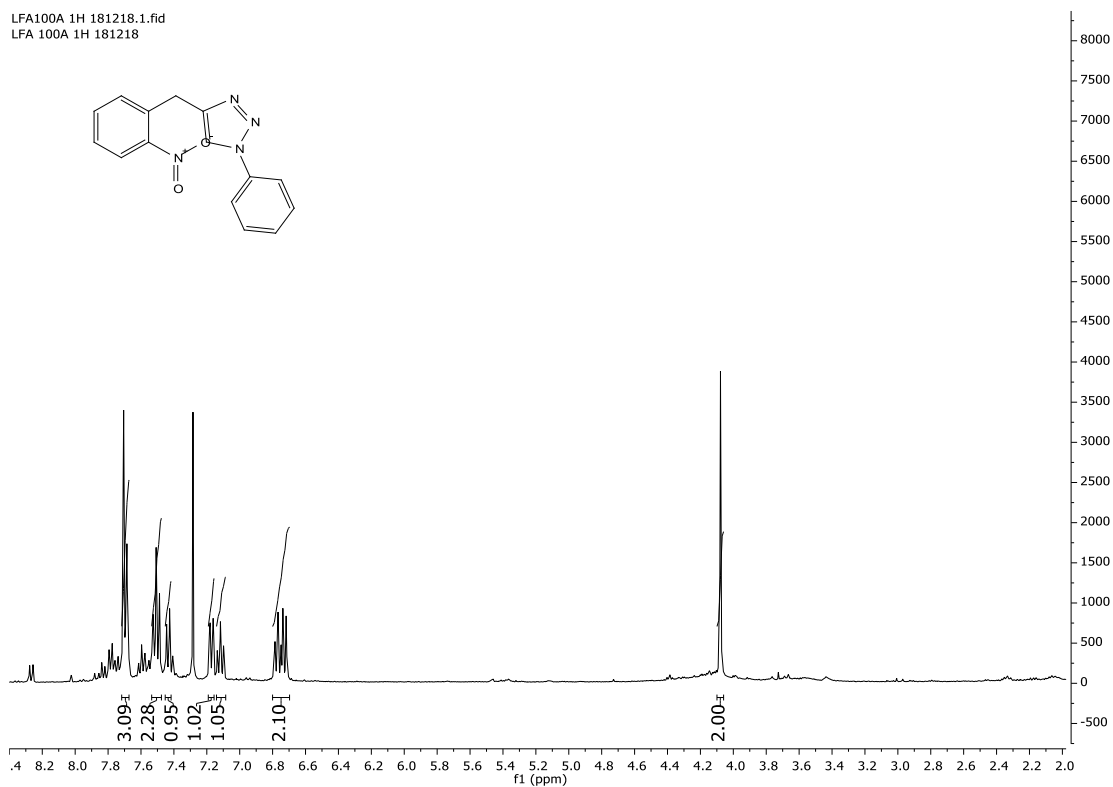


Figura 44: Espectro de RMN- ^1H do composto **47d** (400 MHz, CDCl_3).

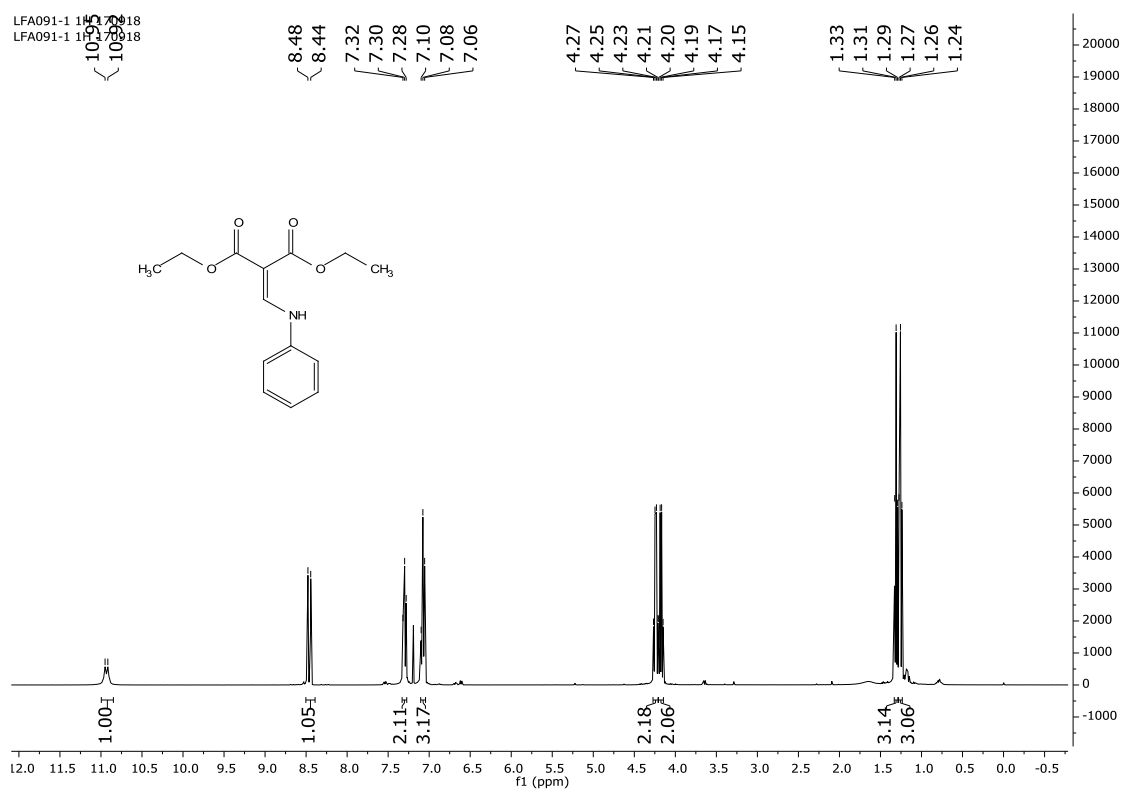


Figura 45: Espectro de RMN-¹H do composto **50** (400 MHz, CDCl₃).

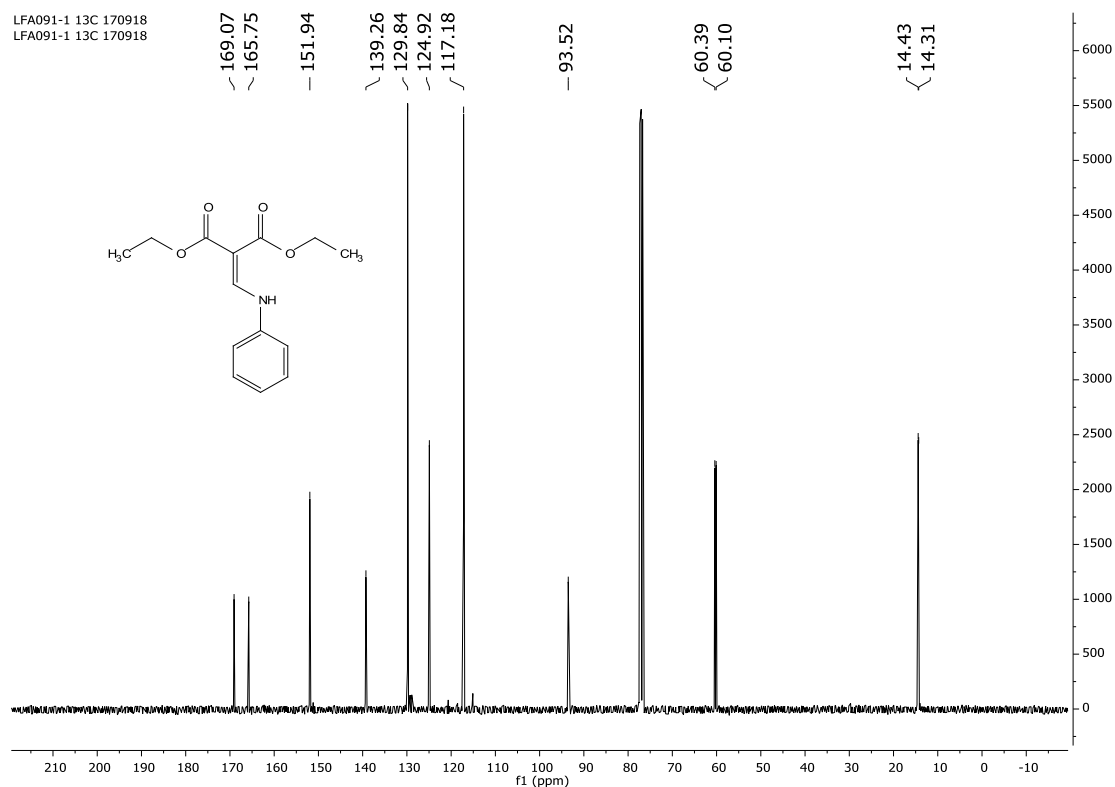


Figura 46: Espectro de RMN-¹³C do composto **50** (101 MHz, CDCl₃).

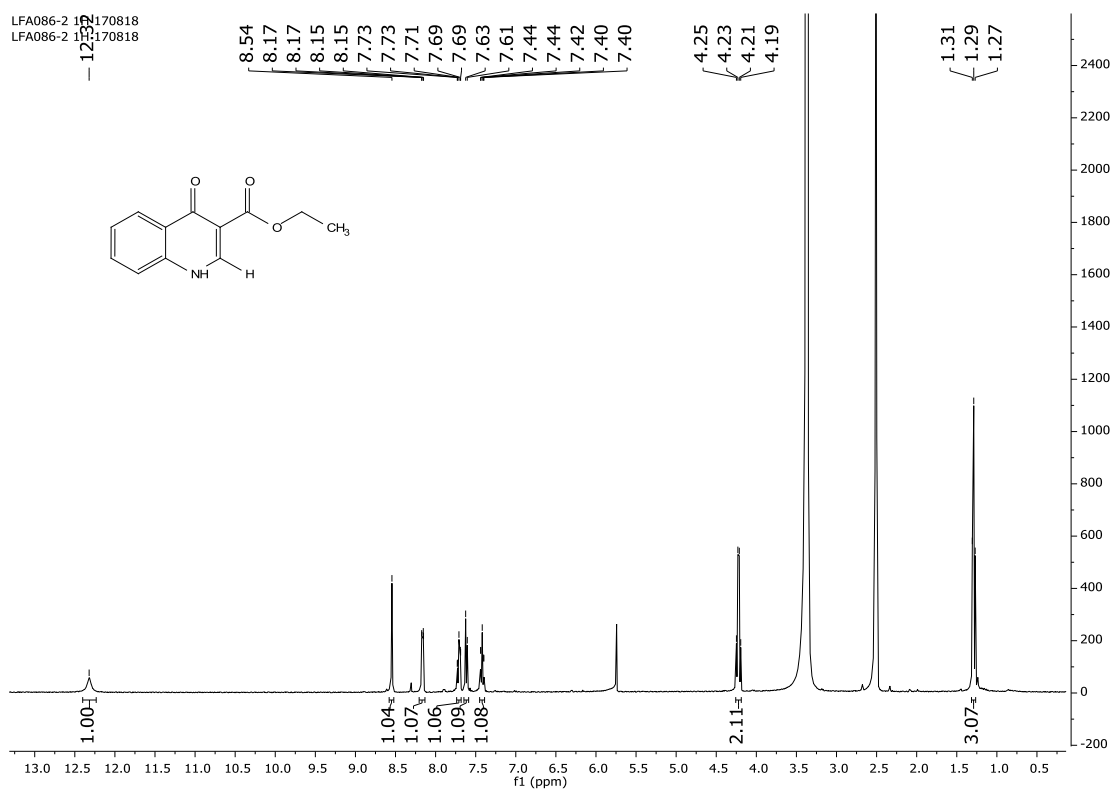


Figura 47: Espectro de RMN-¹H do composto **14** (400 MHz, DMSO-*d*₆).

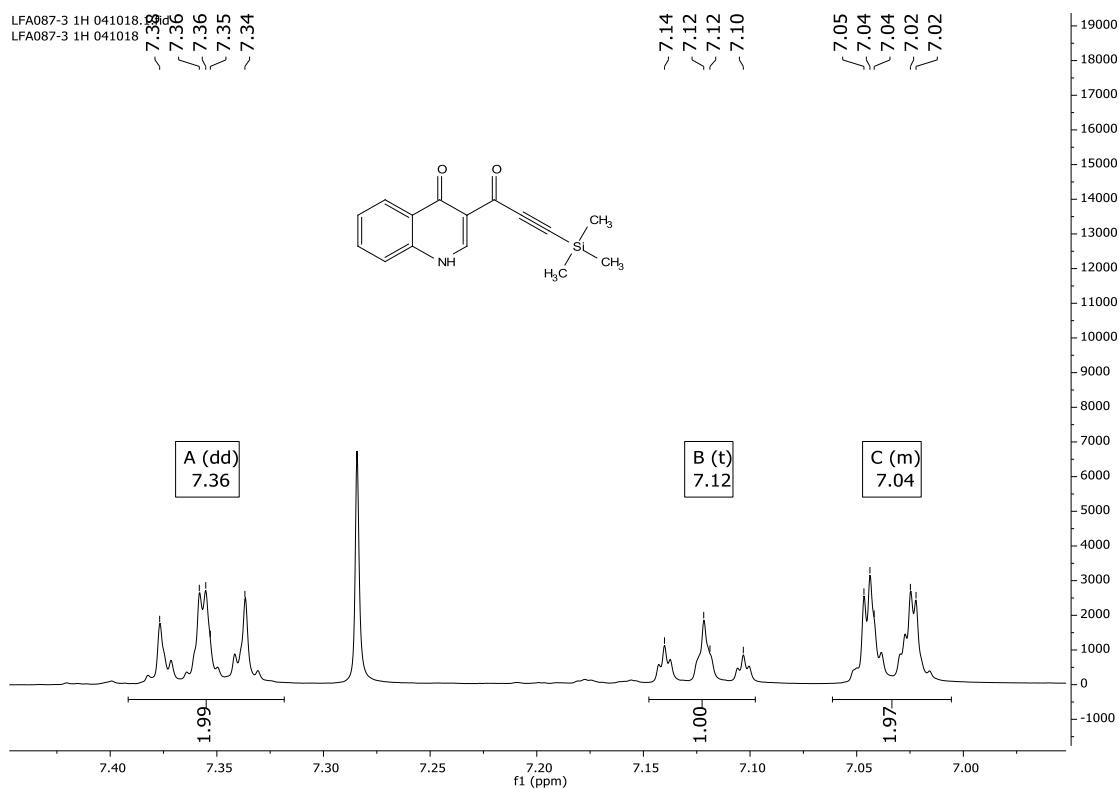


Figura 48: Espectro de RMN-¹H do composto **15** (400 MHz, CDCl₃).

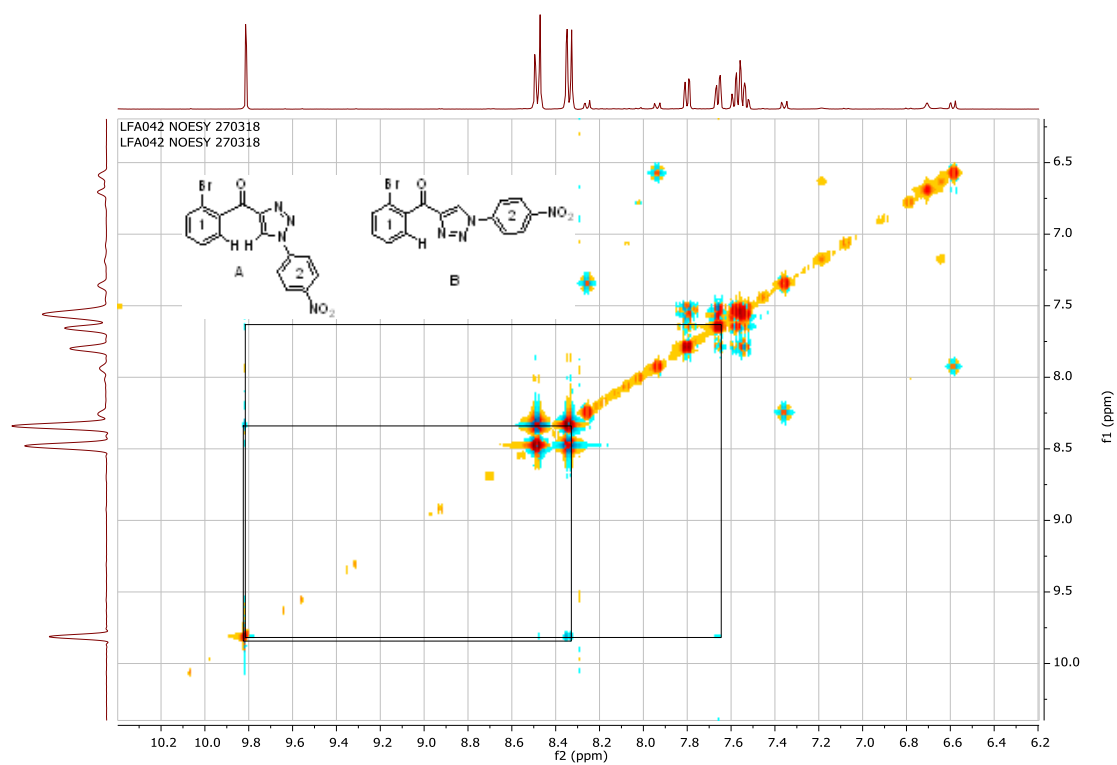


Figura 49: Espectro de NOESY do composto **1c**.