

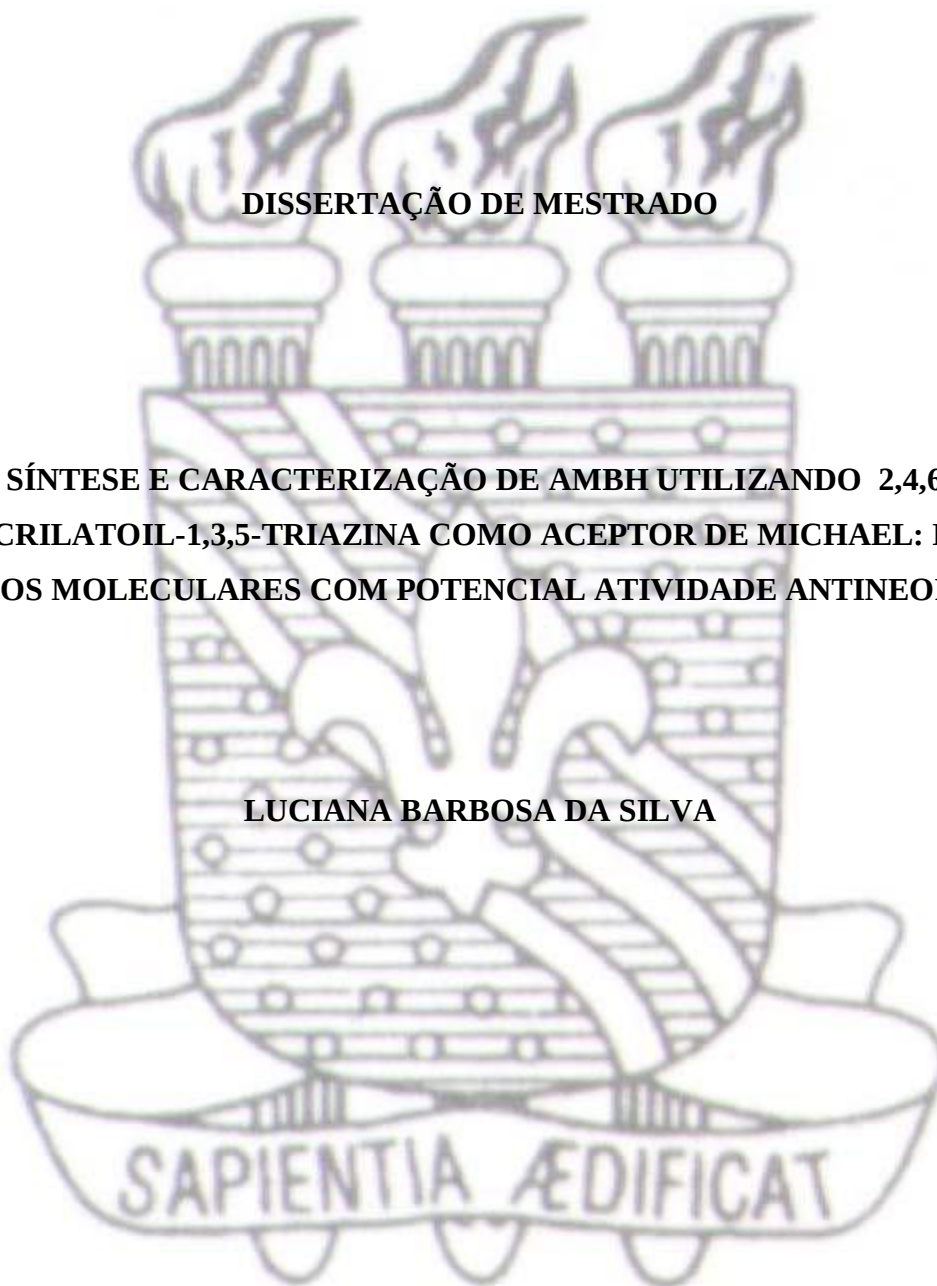


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMBH UTILIZANDO 2,4,6-
TRIACRILATOIL-1,3,5-TRIAZINA COMO ACCEPTOR DE MICHAEL: NOVOS
HÍBRIDOS MOLECULARES COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA**

LUCIANA BARBOSA DA SILVA



João Pessoa – PB – Brasil

Fevereiro / 2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMBH UTILIZANDO 2,4,6-
TRIACRILATOIL-1,3,5-TRIAZINA COMO ACEPTOR DE MICHAEL: NOVOS
HÍBRIDOS MOLECULARES COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA**

Luciana Barbosa da Silva*

**Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre
em Química pela Universidade Federal da
Paraíba.**

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

2º Orientador: Prof. Dr. Evandro Paulo Soares Martins

***Bolsista (CAPES)**

João Pessoa – PB – Brasil

Fevereiro / 2018

S586s Silva, Luciana Barbosa da.
Síntese E Caracterização De Ambh Utilizando 2,4,6-
triacrilatoil-1,3,5-triazina como acceptor de Michael: novos híbridos
moleculares com potencial atividade antineoplásica / Luciana Barbosa
da Silva. - João Pessoa, 2018.
107 f. : il.

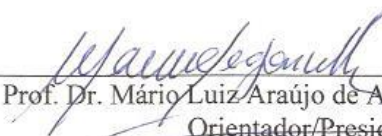
Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos.
Coorientador: Evandro Paulo Soares Martins.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN

1. Química. 2. Hibridização molecular. 3. Atividade
antineoplásica. I. Título.

UFPB/BC

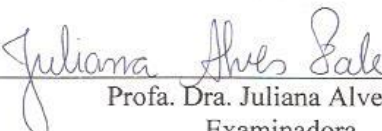
Síntese e caracterização de AMBH utilizando 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina como acceptor de Michael: novos híbridos moleculares com potencial atividade antineoplásica.

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Luciana Barbosa da Silva e aprovada pela banca examinadora em 02 de fevereiro de 2018.


Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
Orientador/Presidente


Prof. Dr. Evandro Paulo Soares Martins
2º. Orientador


Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss
Examinadora


Profa. Dra. Juliana Alves Vale
Examinadora

Dedico esta dissertação ao Amor da Minha Vida, Camilo Maia, por todo o amor, pelo imenso carinho, dedicação e incentivo, que tem-me concedido em toda a minha vida, debaixo do lema “*e pluribus unum*”.

“Às vezes precisamos ter a humildade de uma águia, e nos retirarmos do nosso estado de orgulho, renovarmos nossa visão, nossas forças, para que quando retomarmos nossos voos sejam mais intensos, mais confiantes, mais seguros, fortes e bem mais altos. Uma águia não recua, apenas se prepara para vencer, porque o objetivo da águia é sempre a vitória ”

(Autor desconhecido)

AGRADECIMENTOS

À Deus por me conceder vida e saúde, proteger-me e iluminar-me durante a minha vida.

À Nossa Senhora de Fátima por cobrir-me com seu manto sangrado nos momentos mais difíceis.

Ao meu orientador Prof. Dr. Mario Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos pelo apoio, pela oportunidade, pelos ensinamentos acadêmicos.

Ao meu Co-orientador Dr. Evandro Paulo Soares Martins, pela amizade, pela colaboração, pelos ensinamentos acadêmicos, por todo o apoio desprendido no que concerne à contribuição científica ofertada durante a realização deste trabalho.

À Prof.^a Dra. Gabriela Fehn Fiss, pela amizade, pela colaboração científica e pelo apoio nos momentos de dificuldade.

Ao Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior, pela amizade, pelos ensinamentos acadêmicos e pelas contribuições científicas.

Ao Secretário Executivo da Pós-Graduação Marcos Pequeno, pela amizade, pelo comprometimento e responsabilidade no que concerne ao cargo exercido.

Às demais professoras Dras. Antônio Lúcia, Ilda Antonieta e Nataly Albuquerque pelos ensinamentos durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos técnicos Alexandro, Vicente e Sócrates, pela realização das análises de caracterização, RMN e CG-MS.

Aos colegas de faculdade, que contribuíram de forma direta e indireta com o desenvolvimento deste trabalho.

À CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

Título: Síntese e caracterização de AMBH utilizando 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina como aceptor de Michael: Novos híbridos moleculares com potencial atividade antineoplásica

Neste trabalho, realizou-se a síntese e caracterização de novos compostos trissubstituídos, derivados da 1,3,5-triazina, com potencial atividade antineoplásica. A estratégia utilizada consistiu na hibridização molecular, entre o núcleo 1,3,5-triazina, grupo farmacofórico de inúmeras moléculas anticâncer, e adutos de Morita-Baylis-Hillman nitroaromáticos de comprovadas atividades biológicas, incluindo atividade anticâncer. A primeira etapa consistiu na síntese do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina por meio de uma substituição nucleofílica aromática entre o cloreto cianúrico e o acrilato de potássio, utilizando-se hidroquinona como agente antipolimerizante. A segunda etapa consistiu em uma reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando aldeídos nitroaromáticos, 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) como aceptor de Michael e DABCO como catalisador, resultando nos híbridos moleculares inéditos (**22a-c**). Os compostos apresentaram rendimentos satisfatórios, entre 60 e 80%. Diversas condições reacionais, solventes, aquecimento convencional e irradiação de microondas, foram investigadas com o objetivo da otimização dos rendimentos. A caracterização estrutural destes híbridos foi realizada por meio das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) e infravermelho. À caracterização do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**), que também é um composto inédito, acrescentou-se a utilização das técnicas de Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massas.

Palavras-chave: 1,3,5-triazina, hibridização molecular, adutos de Morita-Baylis-Hillman, atividade antineoplásica.

ABSTRACT

Title: Synthesis and characterization of AMBH using 2,4,6-triacrylatoyl-1,3,5-triazine as Michael acceptor: New molecular hybrids with potential antineoplastic activity

In this work, the synthesis and characterization of new trisubstituted 1,3,5-triazine derivatives with potential antineoplastic activity were performed. The strategy used consisted of molecular hybridization between the 1,3,5-triazine nucleus, pharmacophore group of numerous anticancer molecules, and nitroaromatic Morita-Baylis-Hillman adducts of proven biological activities, including anticancer activity. The first step consisted of the synthesis of 2,4,6-triacrylatoyl-1,3,5-triazine by means of an aromatic nucleophilic substitution between the cyanuric chloride and the potassium acrylate, using hydroquinone as an antipolymerizing agent. The second step consisted of a Morita-Baylis-Hillman reaction using nitroaromatic aldehydes, 2,4,6-triacrylatoyl-1,3,5-triazine (**21**) as Michael acceptor and DABCO as catalyst, resulting in the unpublished molecular hybrids (**22a-c**). The compounds showed satisfactory yields, between 60 and 80%. Several reaction conditions, solvents, conventional heating and microwave irradiation were investigated with the objective of optimizing yields. The structural characterization of these hybrids was performed using the Nuclear Magnetic Resonance (^1H and ^{13}C) and infrared techniques. To characterize 2,4,6-triacrylatoyl-1,3,5-triazine (**21**), which is also an unpublished compound, the use of Gas Chromatography and Mass Spectrometry techniques was added.

Keywords: 1,3,5-triazine, molecular hybridization, Morita-Baylis-Hillman adducts, antineoplastic activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Células cancerosas	18
Figura 2 Classificação da proliferação celular anormal.....	19
Figura 3 Diferenças entre os tipos de tumores	19
Figura 4 Estrutura do Taxol (Paclitaxel)	20
Figura 5 Estrutura da Vimblastina	21
Figura 6 Estruturas da Mitomicina, Cisplatina e Carboplatina	21
Figura 7 Estrutura da 1,3,5-triazina	22
Figura 8 Esquema de Substituição Nucleofílica Aromática do cloreto cianúrico em diferentes temperaturas	23
Figura 9 Estrutura química do inibidor Hsp90 CH5015765	24
Figura 10 Estrutura química do derivado CH5138303	24
Figura 11 Estruturas de derivados 2a-d de 1,3,5-triazinas	25
Figura 12 Estrutura química do composto triazina benzimidazol	26
Figura 13 Esquema geral para a reação de Morita-Baylis-Hillman	27
Figura 14 Mecanismos propostos para a reação de Morita-Beylis-Hillman.....	28
Figura 15 Reação de Morita-Baylis-Hillman investigada por Cantillo e Kappe, e Lima-Junior.....	29
Figura 16 Demonstração da ocorrência de um processo simultâneo de protonação durante a etapa de adição na Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	30
Figura 17 Mecanismo de eliminação na Reação de Morita-Baylis-Hillman proposto por Plata e Singleton.....	31
Figura 18 Composto com atividade antineoplásica contra o câncer de cólon	32
Figura 19 Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade antitumoral contra câncer cervical	32
Figura 20 Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade antitumoral contra câncer cervical e inibição de microtúbulos	33
Figura 21 Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade antitumoral contra câncer cervical com inibição acima de 70% a 5 μ M	33
Figura 22 Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade contra leucemia, sintetizados e avaliados por Lima-Junior e colaboradores.....	34

Figura 23 Formas de hibridização molecular	35
Figura 24 Análise retro sintética dos híbridos moleculares sintetizados neste trabalho	37
Figura 25 Numeração dos compostos sintetizados neste trabalho	39
Figura 26 Reação de formação do acrilato de potássio	40
Figura 27 Reação de formação dos compostos 21 e 23 utilizando THF como solvente	41
Figura 28 CCD da reação de formação dos compostos 21 e 23 , utilizando THF	42
Figura 29 Mecanismo proposto para a formação dos compostos monossustituídos referentes aos compostos 21 e 23	43
Figura 30 Reação de formação dos compostos 21 e 23 utilizando acetonitrila como solvente	44
Figura 31 Espectro de infravermelho do composto 21	47
Figura 32 Espectro de massas do composto 21	48
Figura 33 Numeração dos núcleos de ^1H e ^{13}C do composto 21	48
Figura 34 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 21	49
Figura 35 Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 21 na região de 6,0 a 6,8 ppm	49
Figura 36 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 21	50
Figura 37 Espectro de Infravermelho do composto 23	51
Figura 38 Espectro de massas do composto 23	51
Figura 39 Numeração dos núcleos de ^1H e ^{13}C do composto 23	52
Figura 40 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do composto 23	52
Figura 41 Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do composto 23 na região de 5,90 a 6,85 ppm	53
Figura 42 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50 MHz) do composto 23	53
Figura 43 Reação de formação do composto 22c utilizando acetonitrila como solvente	54
Figura 44 CCD da reação entre o composto 21 como acceptor de Michael e 4-nitrobenzaldeído, utilizando acetonitrila, à temperatura ambiente, por 15 dias	55
Figura 45 CCD da reação de formação do aduto 22c , utilizando acetonitrila, sob irradiação de microondas, a 92 °C	55
Figura 46 CCD da reação de formação de novos híbridos moleculares utilizando o composto 23 como acceptor de Michael	58
Figura 47 Espectro de Infravermelho do composto 22c	59

Figura 48 Numeração dos núcleos de ^1H dos híbridos moleculares 22a-c	60
Figura 49 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto (22c)	60
Figura 50 Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto (22c) na região de 7,50 a 7,88 ppm	61
Figura 51 Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto (22c) na região de 5,55 a 7,60 ppm	62
Figura 52 Comparação entre os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dos hidrogênios dos compostos 22a-c	63
Figura 53 Numeração dos núcleos de ^{13}C , dos compostos 22a-c	64
Figura 54 Espectro de RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) do composto 22c	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Observação das condições de polimerização do acrilato de potássio (20).....	40
Tabela 2 Proporções de equivalência do acrilato de potássio e conversão dos compostos 21 e 23 , utilizando THF como solvente, sob irradiação de microondas a 76 °C	44
Tabela 3 Proporções de equivalência do acrilato de potássio e rendimento dos compostos 21 e 23 , utilizando acetonitrila como solvente, sob aquecimento em banho de óleo com sistema de refluxo, a 82 °C.....	46
Tabela 4 Condições reacionais utilizadas para a obtenção dos híbridos 22a-c , por irradiação de microondas, com acetonitrila como solvente	56
Tabela 5 Condições reacionais utilizadas para a obtenção dos híbridos 22a-c , com t-butanol/H ₂ O como solvente	57
Tabela 6 Deslocamentos químicos em ppm, referentes aos carbonos do grupo nitrofenila dos compostos 22a-c	65
Tabela 7 Deslocamentos químicos em ppm, referentes aos carbonos das cadeias acíclicas e aos Carbonos triazínicos presentes nos compostos 22a-c	66

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina ...	84
Espectro 2 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina.....	85
Espectro 3 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina.....	86
Espectro 4 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50 MHz) do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina.....	87
Espectro 5 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina	88
Espectro 6 Expansão do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 5,8 a 6,5 ppm.....	89
Espectro 7 Expansão do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 7,46 a 7,98 ppm	90
Espectro 8 Espectro de RMN ^{13}C -APT ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina	91
Espectro 9 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina	92
Espectro 10 Expansão do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 5,5 a 6,6 ppm	93
Espectro 11 Expansão do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 7,58 a 7,88 ppm.....	94
Espectro 12 Espectro de RMN ^{13}C -APT ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina	95
Espectro 13 Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina.....	96
Espectro 14 Expansão do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 5,55 a 7,60 ppm.....	97
Espectro 15 Expansão do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 7,50 a 7,88 ppm.....	98

Espectro 16	Espectro de RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina.....	99
Espectro 17	Espectro de Infravermelho do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina	100
Espectro 18	Espectro de Infravermelho do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina	101
Espectro 19	Espectro de Infravermelho do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina.....	102
Espectro 20	Espectro de Infravermelho do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina.....	103
Espectro 21	Espectro de Infravermelho do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina.....	104
Espectro 23	Espectro de Massas do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina	105
Espectro 24	Espectro de Massas do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina.....	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A498 – Linhagem de câncer renal
AMBH – Aduto de Morita-Baylis-Hillman
CCD – Cromatografia de Camada Delgada
CCNS - ciclo-celular não específicos
CCS – Ciclo-celular específicos
CI₅₀ – Concentração que inibe 50% do crescimento de uma população
COLO 205 – Linhagem de câncer de cólon
d – Dubleto
DABCO – 1,4 - Diazabicyclo[2.2.2]octano
dd – Duplo dubleto
ddd – Duplo dubleto duplo
GRE – Grupo retirador de elétrons
HCT116 – Linhagem de câncer do cólon
HDAC - Histona deacetilases
HeLa – Linhagem de câncer cervical
HER2 NCI-N87 – Linhagem de células de câncer gástrico
HL-60 – Linhagem de Leucemia
Hsp90 – Proteína de choque térmico
HT29 – Linhagem de câncer de cólon
INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
KDR - Receptor de domínio de inserção de quinase
m – Multiplete
m/z – Razão massa carga
M06-2X – Método funcional da densidade
MALME-3M – Linhagem de melanoma maligno do pulmão
MCF7 – Linhagem de câncer de mama
mg – Miligrama
MHz – Mega-hertz
mTOR – Gene alvo mecanicista da rapamicina
NCI460 – Linhagem de câncer de pulmão

OMS- Organização Mundial de Saúde

OVCAR – Linhagem de câncer de ovário

PC03 – Linhagem de câncer de próstata

PI3K α – Inibidor de metástase

ppm – Partes por milhão

RMBH - Reação de Morita-Bayllis-Hillman

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

SNAr - Substituição Nucleofílica Aromática

t – Tripleto

TIE – Receptor de superfície celular

UACC62 – Linhagem de melanoma

VEGF – Receptor do fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1 CÂNCER E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS	18
2.1.1 Agentes antineoplásicos	20
2.2 1,3,5-TRIAZINA TRISSUBSTITUÍDA: NÚCLEO PRIVILEGIADO COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA	22
2.2.1 Derivados trissubstituídos da 1,3,5-triazina com potencial atividade antineoplásica	23
2.3 REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	26
2.3.1 Compostos provenientes da reação de Morita-Baylis-Hillman com atividade antineoplásica	31
2.4 HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR	34
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVO GERAL	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4 ESTRATÉGIAS	37
4.1 ESTRATÉGIA SINTÉTICA	37
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS	39
5.1.1 Síntese do acrilato de potássio (20)	39
5.1.2 Síntese do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (21) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (23)	41
5.1.3 Síntese dos novos híbridos moleculares 22a-c	54
6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	67
7 PARTE EXPERIMENTAL	68
7.1 MATERIAIS E MÉTODOS	68
7.2 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS	70
7.2.1 Procedimento para a obtenção do acrilato de potássio (20)	70
7.2.2 Procedimento para a obtenção do 12,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (21) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (23) utilizando THF como solvente e empregando a técnica de refluxo	70
7.2.3 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (21) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (23) utilizando acetonitrila como solvente e empregando a técnica de refluxo	71
7.2.4 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (21) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (23) utilizando THF como solvente e empregando irradiação de microondas	72

7.2.5 Procedimento para a obtenção do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (21) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (23) utilizando acetonitrila como solvente sob irradiação de microondas.....	72
7.2.6 Procedimento geral para a obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (22a-c) utilizando acetonitrila como solvente sob irradiação de microondas	73
7.2.7 Procedimento geral para a obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (22a-c) utilizando t-butanol/H ₂ O como solvente à temperatura ambiente	73
7.2.8 Procedimento geral para a obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (22a-c) utilizando t-butanol/H ₂ O como solvente sob irradiação de microondas.....	74
7.3 DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	75
7.3.1 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (21)	75
7.3.2 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (23)	76
7.3.3 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina (22a)	77
7.3.4 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina (22b)	78
7.3.5 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina (22c).....	79
REFERÊNCIAS.....	80
ANEXO I.....	84
ANEXO II	100
ANEXO III	105

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma neoplasia que afeta as células normais, transformando-as em células anormais e causando o seu crescimento e reprodução descontrolada. Esta patologia acomete milhões de pessoas em todo o mundo, sendo considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um problema de saúde pública, que causa um impacto mundial de elevadas proporções.^[1]

Referindo-se aos fatores associados ao desenvolvimento do câncer, os mais relatados nos estudos são: fatores genéticos, tabagismo, alimentação, fatores ocupacionais, excesso de bebidas alcoólicas, exposição solar demasiada e a utilização de alguns medicamentos. No entanto ainda existem controvérsias acerca desses fatores.^[2]

Neste sentido, a busca por novas drogas eficazes no tratamento do câncer tem aumentado em grandes proporções, principalmente porque as drogas existentes, atualmente, possuem elevada toxicidade causando reações adversas graves como lesões gastrointestinais e imunológicas, além de queda de cabelo.

Atualmente, um novo conceito de drogas antineoplásicas tem apresentado resultados significativos, trata-se das drogas proveniente de híbridos moleculares, as quais possuem um caráter multialvo, aumentando, assim, a sua eficácia terapêutica. As vantagens da utilização de drogas híbridas são a possibilidade da diminuição dos riscos de interações com outros fármacos, o aumento da absorção metabólica e a diminuição da concentração terapêutica efetiva.^[9]

No que concerne aos híbridos moleculares, tanto os compostos derivados da 1,3,5-triazina como os compostos sintetizados com a utilização da reação de Morita-Baylis-Hillman, têm-se mostrado promissores, uma vez que têm sido amplamente relatados em estudos que demonstram a atividades dos mesmos contra diversas linhagens de células de câncer.

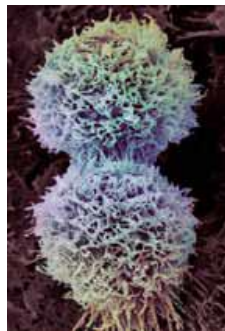
Neste contexto, objetiva-se com este trabalho a síntese de compostos derivados trissubstituídos da 1,3,5-triazina, por meio da reação de Morita-Baylis Hillman, como potenciais moléculas biologicamente ativas no que concerne a atividade antineoplásica e a baixa toxicidade.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CÂNCER E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

A palavra câncer possui origem grega, *Karkínos*, significando caranguejo, sendo utilizada inicialmente por Hipócrates, que era considerado o pai da medicina. Estudos relatam que o câncer foi detectado, há cerca de 3 mil anos antes de Cristo, em múmias egípcias. Atualmente, dar-se o nome câncer a um conjunto de mais de 100 tipos de doenças que tem como característica em comum o crescimento desordenado de células. (Figura 1). Estas células possuem a tendência de invadir os tecidos e os órgãos vizinhos. ^[1]

Figura 1 – Células cancerosas

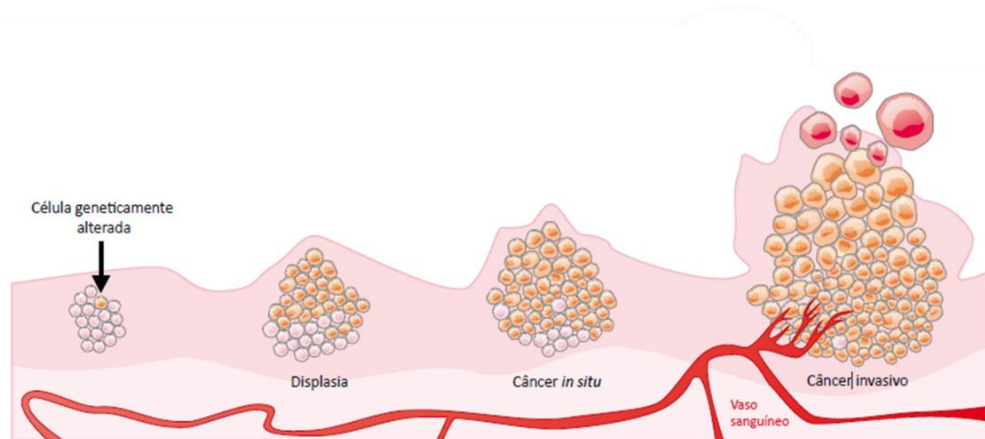


Fonte: Adaptado de INCA^[1]

As células cancerosas desenvolvem-se de uma forma diferente das células normais, crescendo de forma incontrolável e formando novas células anormais. Muitos organismos vivos podem conter células deste tipo, em qualquer momento da vida. Essas células se reproduzem de forma rápida e agressiva, podendo espalhar-se por diversas partes do corpo e acarretar em vários transtornos funcionais. ^[1]

Na proliferação não controlada das células cancerosas, há uma massa anormal de tecido, onde o crescimento ocorre de forma autônoma^[2]. Sendo assim, as neoplasias (câncer *in situ* e câncer invasivo) são correspondentes a essa forma não controlada do crescimento celular (Figura 2).

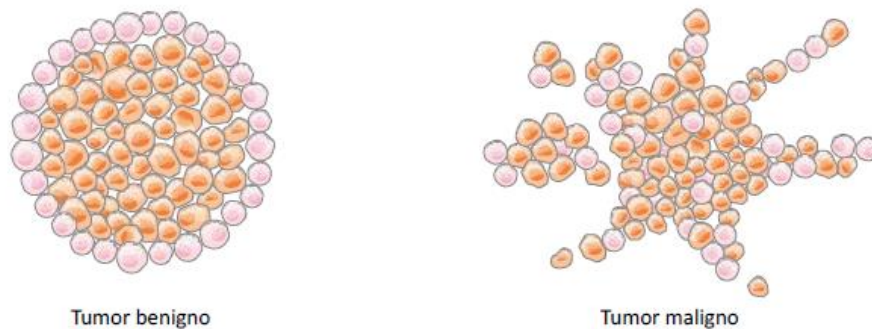
Figura 2 – Classificação da proliferação celular anormal



Fonte: Adaptado de INCA^[1]

As neoplasias podem ser classificadas como benignas e malignas. Quando são benignas não apresentam grandes risco à saúde humana. No entanto, quando são malignas (Figura 3), podem ser capazes de invadir os tecidos vizinhos e formar metástases, sendo resistentes a tratamentos e podendo causar morte no hospedeiro.^[1]

Figura 3 – Diferenças entre os tipos de tumores



Fonte: Adaptado de INCA^[1]

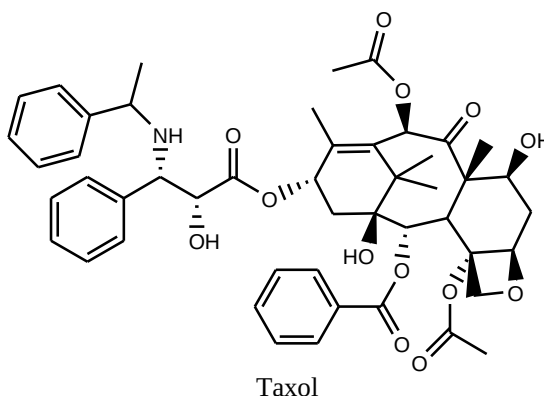
Os tumores malignos que são originados no epitélio de revestimento interno e externo são classificados como carcinomas, quando o epitélio é glandular, esses tumores classificam-se como adenocarcinomas, e quando são originados no tecido conjuntivo, classificam-se como sarcomas.^[3]

2.1.1 Agentes antineoplásicos

A maioria agentes antineoplásicos atua de forma não-específica, causando lesões tanto nas células malignas como nas células normais. Geralmente, as células normais mais acometidas por essas lesões são as do trato gastrointestinal e do sistema imunológico. Este fato justifica o acometimento de reações adversas nos pacientes com câncer durante o tratamento quimioterápico, sendo os sintomas mais frequentes a perda de cabelo, náuseas e predisposição às infecções. Os benefícios dos fármacos são constantemente confrontados com a toxicidade em busca de um índice terapêutico que seja favorável no sentido de beneficiar o paciente sem causar muitos efeitos colaterais. Este tem sido o grande desafio da ciência farmacológica atualmente.^[4]

O Taxol (paclitaxel), Figura 4, foi um dos primeiros fármacos a serem utilizados na quimioterapia antineoplásica, em 1992. Este fármaco foi extraído da casca de uma árvore conhecida como yem (*Taxus brevifolia* Nutt). No entanto, a produção de cerca de 360 g deste fármaco necessitava do corte de 4 mil árvores, inviabilizando a continuidade da sua produção. Sendo assim, Potier^[5] e colaboradores, identificaram uma elevada quantidade do composto 10-desacetilbaccatina III nas folhas de uma espécie de árvores, conhecida como yem europeia (*Taxus baccata*), os pesquisadores descobriram que este composto poderia ser convertido tanto em Taxol como em Taxotere, um análogo mais potente do Taxol.^[5] Evidenciando a importância da realização da semissíntese para a obtenção do análogo do Taxol, Rodrigues^[6] e colaboradores realizaram um estudo comparando a toxicidade do Taxol comercial e da nova versão extraída do *Taxus baccata*, comprovando que esta nova versão possui menor toxicidade.

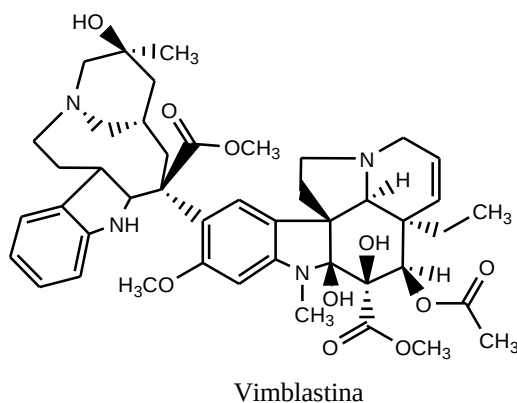
Figura 4 – Estrutura do Taxol (Paclitaxel)



Os agentes antineoplásicos são classificados em dois tipos: fármacos ciclo-celular específicos (CCS), os quais exercem ação sobre as células que se encontram no ciclo celular, e fármacos ciclo-celular não específicos (CCNS), os quais possuem a capacidade de realizar a exterminação das células tumorais, independentemente de estarem no interior ou fora do ciclo celular.^[4]

Na classe dos fármacos ciclo-celular específicos (CCS), encontram-se os produtos naturais, como o alcaloide vegetal Vimblastina, Figura 5, os quais realizam ação por meio da inibição do fuso miótico.^[4]

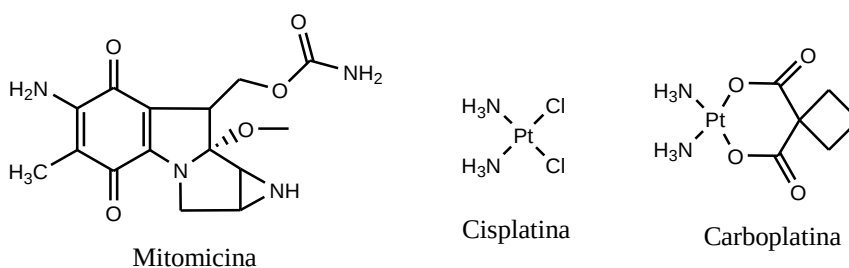
Figura 5 – Estruturas da Vimblastina



Fonte: Adaptado de De Almeida et al.^[4]

Em virtude de atuarem como eletrófilos sobre as macromoléculas nucleofílicas, em particular o DNA,^[4] os compostos Mitomicina, Cisplatina e carboplatina, Figura 6, são classificados como fármacos de ciclo-celular não específicos (CCNS).

Figura 6 – Estruturas da Mitomicina, Cisplatina e Carboplatina



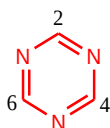
Fonte: Adaptado de De Almeida et al.^[4]

Para além dos antineoplásicos mencionados nesta seção, existem outros grupos de fármacos com elevada atividade antitumoral e baixa toxicidade que serão demonstrados nas próximas seções.

2.2 1,3,5-TRIAZINA TRISSUBSTITUÍDA: NÚCLEO PRIVILEGIADO COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA

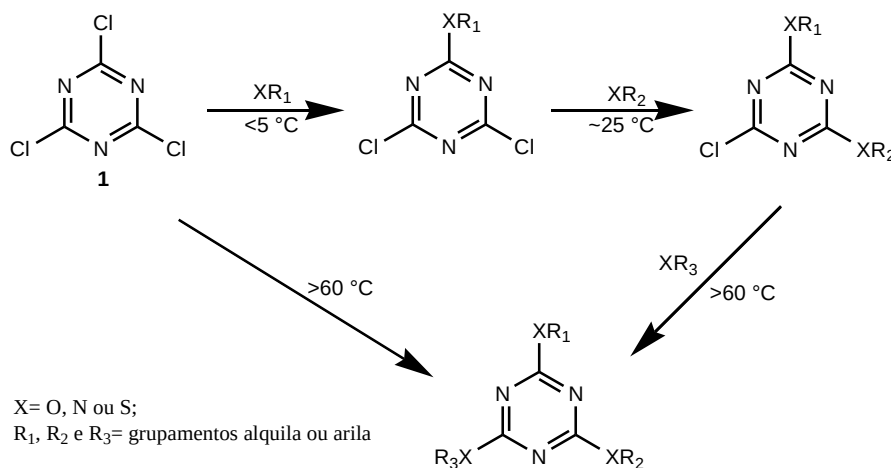
A 1,3,5-triazina tem sido amplamente utilizada nas reações orgânicas, fornecendo a possibilidade da obtenção de uma variedade de compostos em virtude da sua estrutura específica e das suas propriedades eletrônicas. Pertencendo à classe das aminas aromáticas e contendo três átomos de nitrogênio agregados em um anel, a 1,3,5-triazina (Figura 7) contém um caráter simétrico, e pode ser funcionalizada com uma diversidade de grupos funcionais orgânicos. Devido polaridade da ligação C=N, há um aumento na densidade eletrônica em torno dos átomos de nitrogênio, e em virtude dessa distribuição de cargas no anel triazínico, há também, um favorecimento do ataque nucleofílico no carbono e eletrofílico no nitrogênio.

Figura 7 – Estrutura da 1,3,5-triazina



Além da elevada reatividade atribuída à 1,3,5-triazina, outro fator que tem chamado a atenção dos pesquisadores é a possibilidade da realização de sínteses por meio do cloreto cianúrico (**1**), uma vez que, os átomos de cloro nas posições 2, 4 e 6, Figura 7, permitirem a introdução de vários outros compostos por meio de uma Substituição Nucleofílica Aromática (S_NAr), Figura 8. Além disto, o cloreto cianúrico (**1**) é um reagente químico disponível comercialmente e de baixo custo, em relação a outros reagentes.

Figura 8. Esquema de Substituição Nucleofílica Aromática do cloreto cianúrico em diferentes temperaturas



Fonte: Adaptado de Singla et al.^[7]

O controle da substituição dos átomos de cloro pode ser realizado pela temperatura, ocorrendo a trissubstituição à temperaturas acima de 60°C , dependendo de fatores como a estrutura do nucleófilo, fatores estéricos, força da base e o tipo de solvente empregado nas sínteses.^[8]

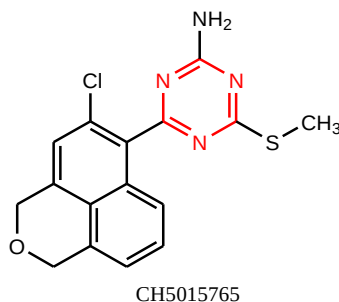
Além de ser utilizada como estrutura para a síntese de moléculas com alvos anticancerígeno, antimalárica, antiviral e antimicrobiano, a triazina também pertence à estrutura básica de alguns herbicidas e modificadores de resina como melamina e benzoguanamina.^[7]

2.2.1 Derivados trissubstituídos da 1,3,5-triazina com potencial atividade antineoplásica

Os derivados da 1,3,5-triazina têm sido amplamente estudados, no que concerne a sua atividade antineoplásica. Miura^[9] e colaboradores desenvolveram um estudo com aminotriazinas trissubstituídas como inibidores de Hsp90 utilizando uma combinação de abordagem que foi baseada no rastreamento virtual da estrutura de fragmentos e *design* de drogas. Neste estudo, foi criado um derivado híbrido da 1,3,5-triazina trissubstituída (Figura 9), sob o qual foram realizados testes de inibição *in vitro* e *in vivo* de uma linhagem de células de câncer gástrico (HER2 NCI-N87), sendo os resultados promissores, uma vez que, apresentaram CI_{50} com valores em $0,46$ e $0,57\ \mu\text{M}$, respectivamente para os testes *in vitro*, e

54% de inibição do volume tumoral num modelo de xenoenxerto NCI-N87, quando administrado por via oral a ratos (400 mg / kg), para os testes *in vivo*.

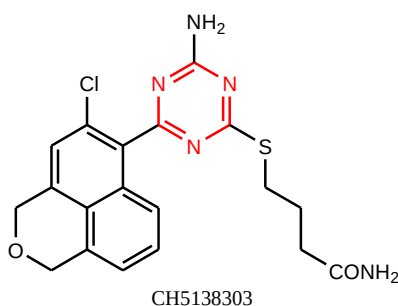
Figura 9 - Estrutura química do inibidor Hsp90 CH5015765



Fonte: Adaptado de Miura et al.^[9]

No estudo, realizado por Suda^[10] e colaboradores, foi sintetizada uma série de moléculas trissubstituídas, derivadas da 1,3,5-triazina. Dentre os compostos sintetizados, o derivado CH5138303 (Figura 10) demonstrou possuir elevada afinidade enzimática.

Figura 10 - Estrutura química do derivado CH5138303

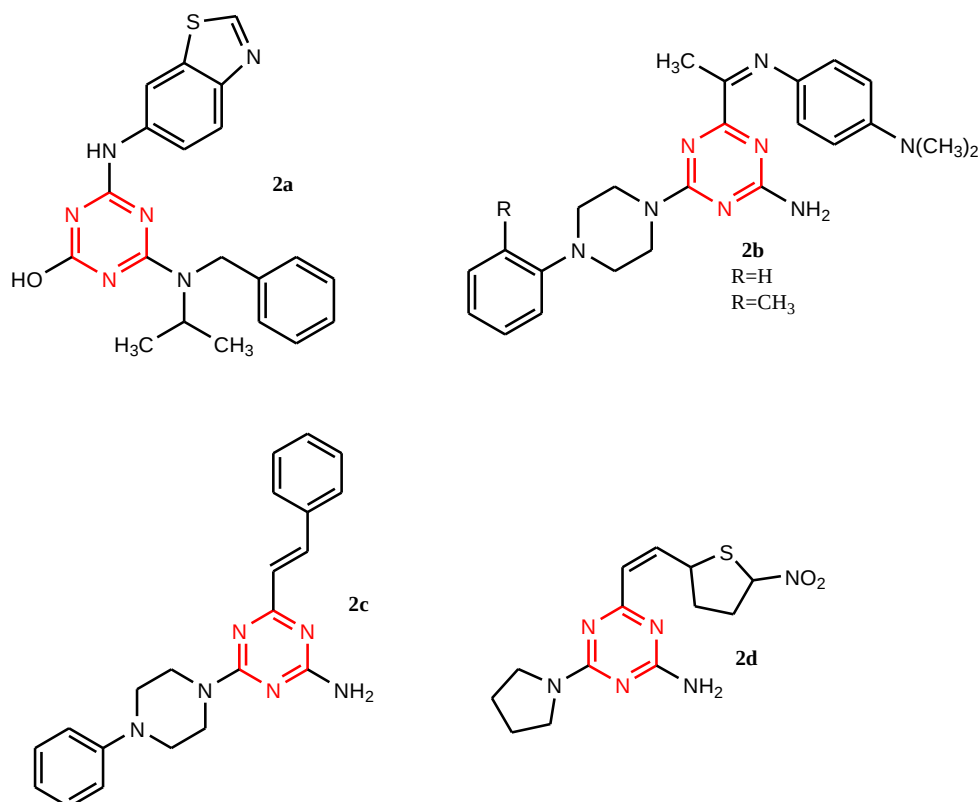


Fonte: Adaptado de Suda et al.^[10]

Outros compostos derivados da 1,3,5-triazina trissubstituída foram relatados em estudos e demonstraram índices de inibição antineoplásica promissores (Figura 11). No estudo de Baidur^[11] e colaboradores, o composto **2a** demonstrou possuir uma potente inibição tirosina quinase VEGF-R2 (inibição flk-1 / KDR), apresentando uma elevada atividade *in vitro*, com CI_{50} de 18 nM contra o KDR. Quando testado contra uma variedade de tirosinas quinases, este composto mostrou uma boa seletividade em relação ao receptor de

superfície celular, Tie-2 (CI_{50} de 0,18 μ M). Faz-se importante salientar que este perfil de seletividade pode ser vantajoso para o desenvolvimento de inibidores KDR/Tie-2 duplos que possam conter atividade antineoplásica *in vivo*.

Figura 11 - Estruturas de derivados **2a-d** de 1,3,5-triazinas



Fonte: Adaptado de Cascioferro et al.^[15]

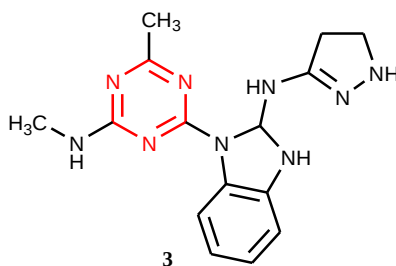
No estudo de Sączewski e Bułakowska^[12], foram testadas duas séries de derivados da 1,3,5-triazina trissubstituída, em 56 linhagens de câncer, sendo o derivado de número **2b** (Figura 11) o de maior destaque, pois apresentou uma notável atividade contra a linhagem celular de melanoma maligno do pulmão, MALME-3M, com uma CI_{50} de 33 nM, e contra a linhagem celular de câncer de bexiga, mama e pulmão, apresentou CI_{50} entre 4,65-20 μ M.

Com os resultados significativos contra neoplasias, Sączewski^[13] e colaboradores continuaram os estudos, sintetizando o derivado **2c** (Figura 11), o qual apresentou, contra as mesmas linhagens celulares de câncer do estudo anterior, valores de CI_{50} variando de 1,51 a 5,97 μ M. Este composto, também apresentou atividade contra o câncer renal A498 com CI_{50}

de 74 nM. Já o composto **2d**, também sintetizado por este autor, apresentou inibição elevada para o câncer de cólon, COLO 205, com CI_{50} de 95 nM.

Muitos estudos revelaram altos níveis de desordens de atividade de mTOR em várias doenças humanas incluindo muitos tipos de câncer, sugerindo mTOR como um alvo importante para o desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos. Em virtude disto, Peterson^[14] e colaboradores, desenvolveram um estudo e sintetizaram o composto triazina benzimidazol (**3**), Figura 12, o qual demonstrou, por meio de testes, ser um promissor inibidor de mTOR seletivos, uma vez que apresenta um CI_{50} de 81 nM.

Figura 12 – Estrutura química do composto triazina benzimidazol



Fonte: Adaptado de Peterson et al.^[14]

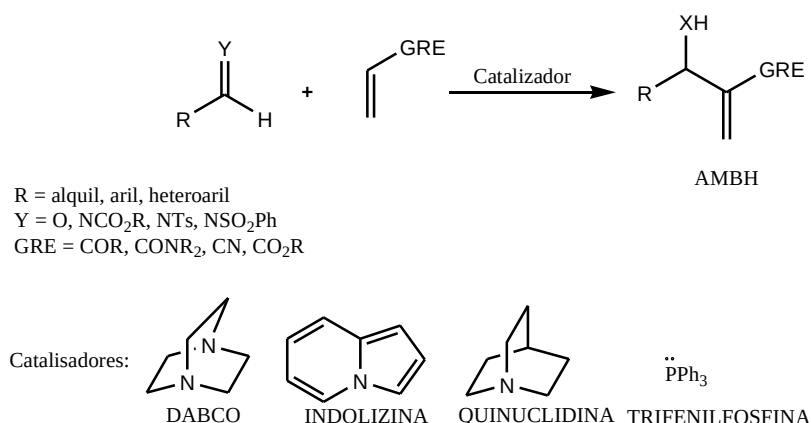
Em virtude dos resultados promissores acerca da potencial atividade antineoplásica de compostos trissubstituídos derivados da 1,3,5-triazina, acredita-se que a obtenção de híbridos moleculares contendo substituintes deste núcleo pode ser um caminho inovador para a síntese de novas drogas híbridas, aumentando, cada vez mais, as perspectivas no âmbito da síntese de novos compostos antineoplásicos, os quais serão mencionados nas próximas seções.

2.3 REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

A reação de Morita-Bayllis-Hillman (RMBH) foi descrita pela primeira vez, em 1968, por Morita, o qual realizou uma reação catalisada por fosfina. Mais tarde, em 1972, Baylis Hillman, promoveu uma reação catalisada por amina, que recebeu um forte interesse no que concerne as suas aplicações. Atualmente, esta reação tem sido muito aplicada a uma diversidade de substratos, uma vez que permite a preparação de inúmeros grupos de moléculas.^[16]

Esta reação (Figura 13) consiste numa adição, a qual forma uma ligação C-C entre carbonos (normalmente aldeídos) eletrofílicos do tipo sp^2 e um alceno ativado (ésteres, nitrilas, amidas ou cetonas insaturadas), na posição α que contém um grupo retirador de elétrons (GRE). Geralmente esta reação ocorre na presença de um catalizador (amina ou fosfina terciária), sendo o DABCO o catalizador mais utilizado atualmente.^[17]

Figura 13 – Esquema geral para a reação de Morita-Baylis-Hillman



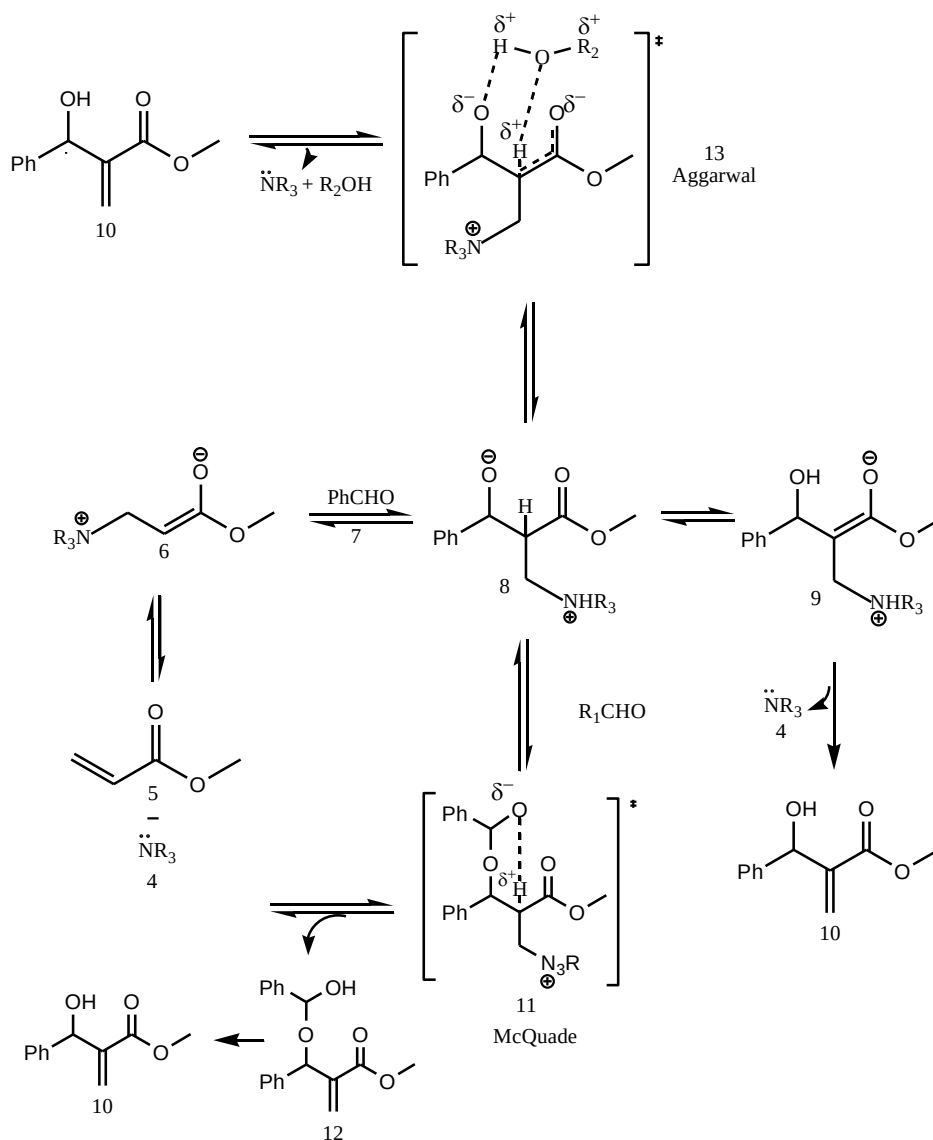
Fonte: Adaptado de Lima-Junior e Vasconcellos^[18]

A Reação de Morita-Baylis-Hilman apresenta como principais vantagens: uma elevada economia de átomos; a possibilidade de poder ser realizada sem a presença de solventes e em meio aquoso e a flexibilidade de ser realizada sob condições brandas, sendo utilizados o resfriamento, aquecimento convencional ou irradiação de microondas. As desvantagens deste tipo de reação são: o longo tempo reacional, a baixa reprodutibilidade em virtude das variações dos substratos eletrofílicos, e os baixos rendimentos em algumas sínteses.^[18]

O primeiro mecanismo proposto para a Reação de Morita-Baylis-Hilman foi publicado por Hoffman e Rabe^[19], em 1983. Anos depois, Hill e Isaacs^[20] desenvolveram um estudo de investigação acerca da dependência da velocidade, pressão e do efeito isotópico cinético neste tipo de reação, sendo esta investigação de elevada importância no sentido de fundamentar as investigações anteriormente realizadas pelos autores anteriores. Nas propostas mecanísticas destes autores, a reação inicia-se com uma adição de Michael do catalizador (amina terciária, **4**) ao alceno ativado **5**, gerando um enolato enolato zwitterionico **6**. A segunda etapa, consiste na adição aldólica do intermediário **6** ao aldeído **7**, gerando outro

intermediário **8**, consistindo na etapa controladora da reação. Posteriormente, a etapa seguinte envolve um prototropismo de **8** para formar **9**, gerando o AMBH final **10** com a saída do catalisador que retorna para o ciclo catalítico (Figura 14)

Figura 14 – Mecanismos propostos para a reação de Morita-Baylis-Hillman



Fonte: Adaptado de Lima-Junior e Vasconcellos^[18]

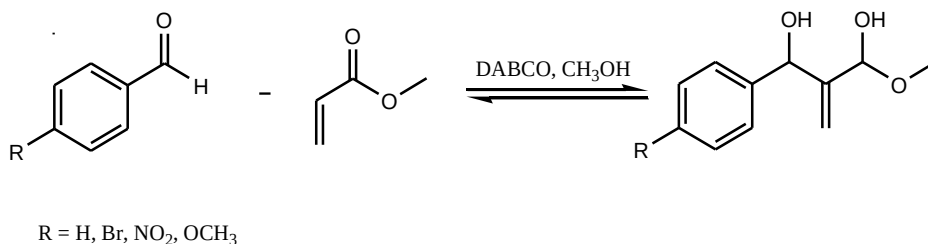
Posteriormente, em 2005, surgiram outras contribuições para estas propostas mecanísticas. Dois grupos de pesquisa, McQuade^[21] e colaboradores, e Aggarwal^[22] e colaboradores, fizeram uma reavaliação do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman, por meio de estudos cinéticos e teóricos, propondo que a transferência de hidrogênio seria a

etapa controladora da velocidade (Figura 14). De acordo com McQuade^[21] e colaboradores, a cinética da RMBH é de segunda ordem em relação ao aldeído, sendo a transferência de hidrogênio intramolecular proposta como a etapa lenta, passando por um estado de transição de seis membros **11**, gerando o intermediário **12**, e convertendo-se no AMBH **10**. Contrariamente, Aggarwal^[22] e colaboradores, propuseram que na presença de uma fonte de hidrogênios, há um estado de transição **13**, na etapa lenta, onde há a atuação do solvente como carreador de próton do carbono para o oxigênio. De forma geral, estes autores observaram que pode haver um aumento na velocidade da reação em virtude do aumento da polaridade dos solventes utilizados, sugerindo que a velocidade da reação aumenta com a estabilização dos estados de transição iônicos na presença de solventes próticos.

Em meados de 2010, Cantillo e Kappe^[30] utilizaram o método funcional da densidade (M06-2X) com o intuito de investigar as controvérsias acerca da etapa lenta do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hilman. Neste estudo, foi evidenciado que havia uma competição das vias, no entanto à medida em que se aumentava a concentração de água a reação encaminhava-se de forma prioritária por meio da via prótica, fazendo com que a etapa lenta, neste caso, fosse a transferência de hidrogênio intramolecular. Evidenciou-se, também, que com a utilização de aditivos fenólicos pode ocorrer uma diminuição na energia, fazendo com que a etapa lenta da reação passe a ser a adição aldólica.

Além do estudo mencionado, Cantillo e Kappe^[23], também realizaram investigações de caráter teórico e computacional (*ab initio*), utilizando o método MP2, comprovando que a reação de Morita-Baylis-Hilman (Figura 15) pode ser reversível. Salienta-se que esta investigação corrobora com os estudos experimentais e teóricos realizados por Lima-Junior e Vasconcellos.^[18]

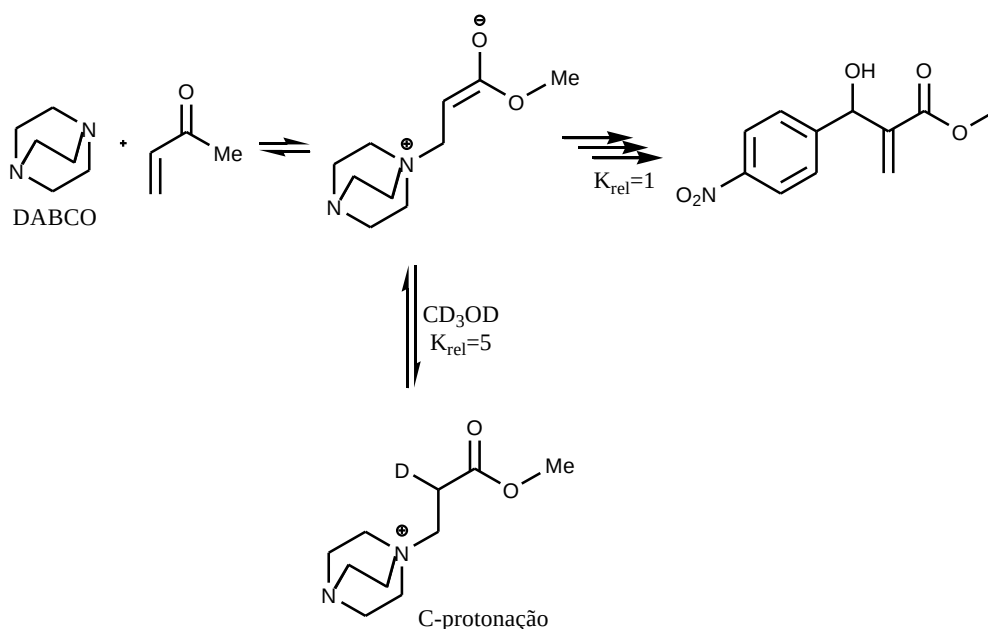
Figura 15 – Reação de Morita-Baylis-Hilman investigada por Cantillo e Kappe, e Lima-Junior e Vasconcellos



Recentemente, em 2015, Plata e Singleton^[24] realizaram uma investigação sobre o mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman, por meio de uma síntese reacional entre o 4-nitrobenzaldeído e o acrilato de metila, utilizando como catalisador o DABCO e como solvente o metanol. As concentrações das espécies intermediárias da reação reversível foram interceptadas e quantificadas durante o estudo, por meio da utilização da técnica Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Os autores^[24] identificaram que na etapa da adição ocorre uma C-protonação do intermediário zwitterionico por álcoois ou em meio aquoso, com uma conversão de 85%, comprovou-se essa ocorrência por meio da utilização de marcação isotópica com metanol deuterado, e evidenciou-se que a protonação ocorre de forma mais rápida do que a conversão dos reagentes AMBH. Observa-se, na Figura 16, que a espécie que encontrava-se protonada perde um próton e retorna a forma de enolato zwitterionico, seguindo com as etapas posteriores.

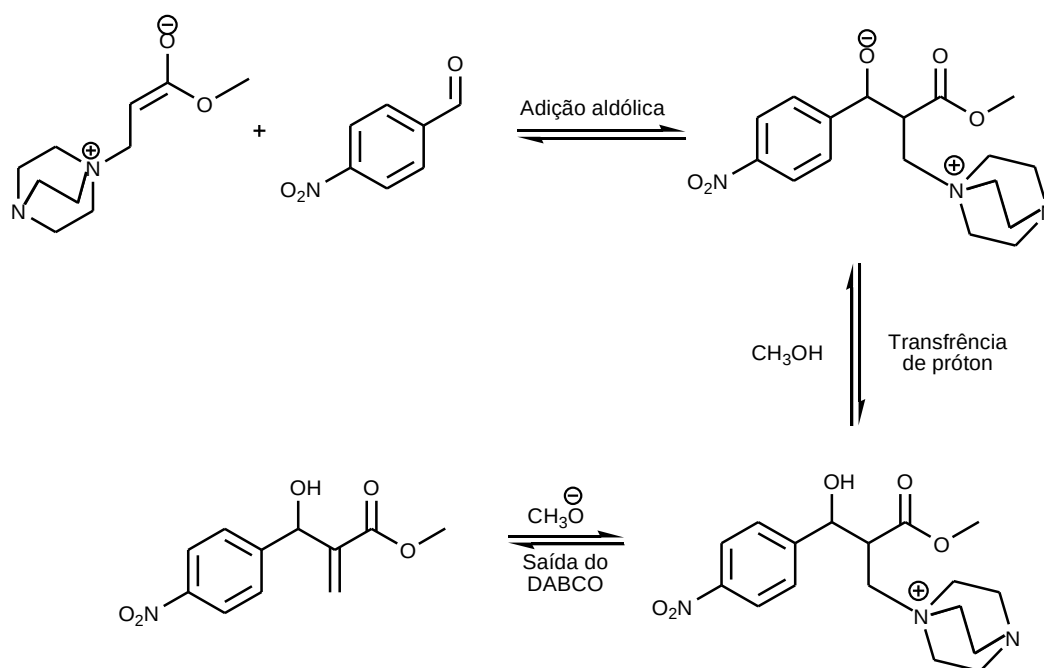
Figura 16 – Demonstração da ocorrência de um processo simultâneo de protonação durante a etapa de adição na Reação de Morita-Baylis-Hillman



Contrariando os estudos anteriores, de Cantillo e Kappe^[23], Plata e Singleton^[24] demonstraram que a RMBH possui etapas controladoras da velocidade e que competem entre si. Quando a reação (Figura 17) ocorre em baixas temperaturas (cerca de $-20\text{ }^\circ\text{C}$) a etapa

controladora da velocidade pode ser a aldólica, no entanto, quando a reação ocorre em temperatura ambiente a etapa controladora da velocidade passa a ser a que envolve a transferência de próton.

Figura 17 – Mecanismo de eliminação na Reação de Morita-Baylis-Hillman proposto por Plata e Singleton



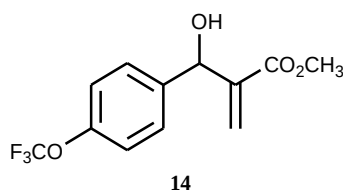
Em virtude dos estudos realizados, acerca da reação de Morita-Baylis-Hillman, pode-se constatar que embora hajam controvérsias no que concerne à etapa controladora da velocidade, o estudo realizado por Plata e Singleton^[31] contribuiu de forma significativa para um embasamento científico acerca desta etapa da reação.

2.3.1 Compostos provenientes da reação de Morita-Baylis-Hillman com atividade antineoplásica

O primeiro estudo acerca do potencial biológico antineoplásico dos adutos de Morita-Baylis-Hillman, ocorreu em 2006, por Kohn^[25] e colaboradores. Neste estudo, foram investigados 18 compostos AMBH e suas respectivas potenciais atividades antiproliferativa *in vitro*. Os compostos apresentaram resultados promissores no que concerne às seguintes linhagens de células tumorais: câncer de mama (MCF7), câncer de pulmão (NCI460), câncer

de ovário (OVCAR), câncer de próstata (PC03), câncer de cólon (HT29), câncer renal (786-0) e melanoma (UACC62). Sendo o resultado mais promissor ocorrido para o câncer de cólon, apresentando CI_{50} de 0,5 μ M para o composto **14**, Figura 18.

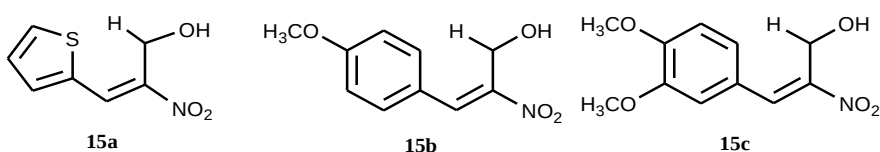
Figura 18 – Composto com atividade antineoplásica contra o câncer de cólon



Fonte: Adaptado de Kohn et al.^[25]

No mesmo ano, em 2006, Mohan^[26] e colaboradores publicaram três estudos nos quais ficou evidenciada a existência de atividade antineoplásica em diversos AMBH, os quais foram obtidos por meio de uma reação que continha nitroalcenos aromáticos conjugados como acceptor de Michael, utilizando como catalizador o imidazol. No primeiro artigo da série de publicações, três adutos **15a**, **15b** e **15c**, Figura 19, apresentaram atividade antitumoral contra o câncer cervical (HeLa), com CI_{50} entre 2 e 3.

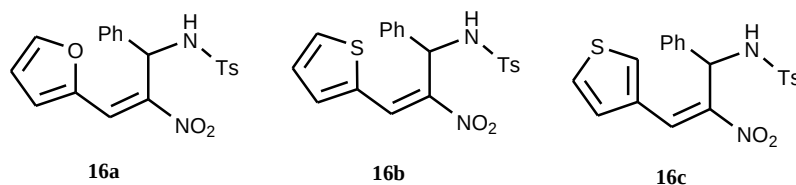
Figura 19 – Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade antitumoral contra câncer cervical



Fonte: Adaptado de Mohan et al.^[26]

No segundo trabalho da série, realizado por Rasgoti^[27] e colaboradores, sintetizaram 11 adutos, dentre os quais três compostos, Figura 20, apresentaram atividade contra o câncer cervical (HeLa), em testes *in vitro*, apresentando uma inibição acima de 40% a 5 μ M, inibindo, também, a formação de microtúbulos.

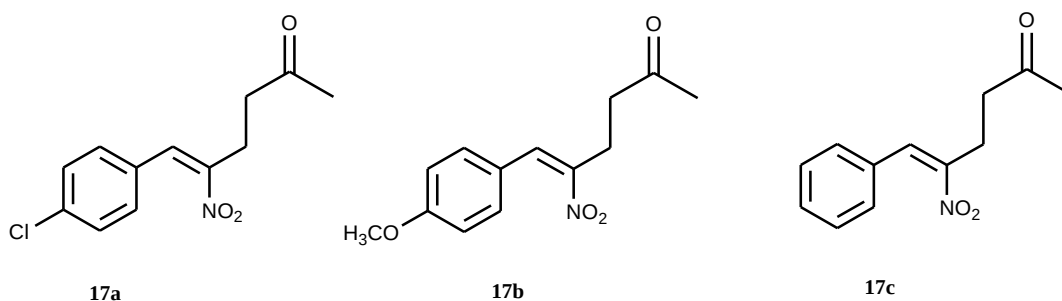
Figura 20 – Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade antitumoral contra câncer cervical e inibição de microtúbulos



Fonte: Adaptado de Rasgoti et al.^[27]

O terceiro artigo da série, publicado por Dadwal^[28] e colaboradores, onde foram sintetizados 14 AMBH, demonstrou que três adutos, **17a-c** (Figura 21), apresentaram atividade contra o crescimento de células de câncer cervical (HeLa) com inibição acima de 70% a 5 μ M.

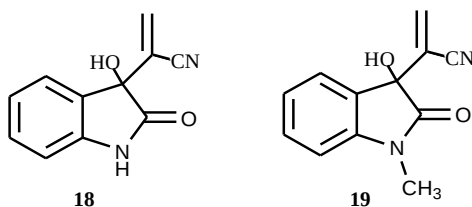
Figura 21 – Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade antitumoral contra câncer cervical com inibição acima de 70% a 5 μ M



Fonte: Adaptado de Dadwal et al.^[28]

Recentemente, Lima-Junior e Colaboradores^[29], publicaram um estudo, no qual foram sintetizados 34 AMBH derivados da isatina e investigados no que concerne a atividade citotóxica na linhagem de células contra leucemia (HL-60), demonstrando que os compostos **18** e **19** (Figura 22), apresentaram os melhores resultados, com CI_{50} 1,8 e 7,8 μ M, respectivamente. Além disso, demonstraram ainda que estes dois compostos foram capazes de induzir a apoptose (morte celular programada) sem causar necrose nas células de HL-60.

Figura 22 – Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade contra leucemia, sintetizados e avaliados por Lima-Junior e colaboradores



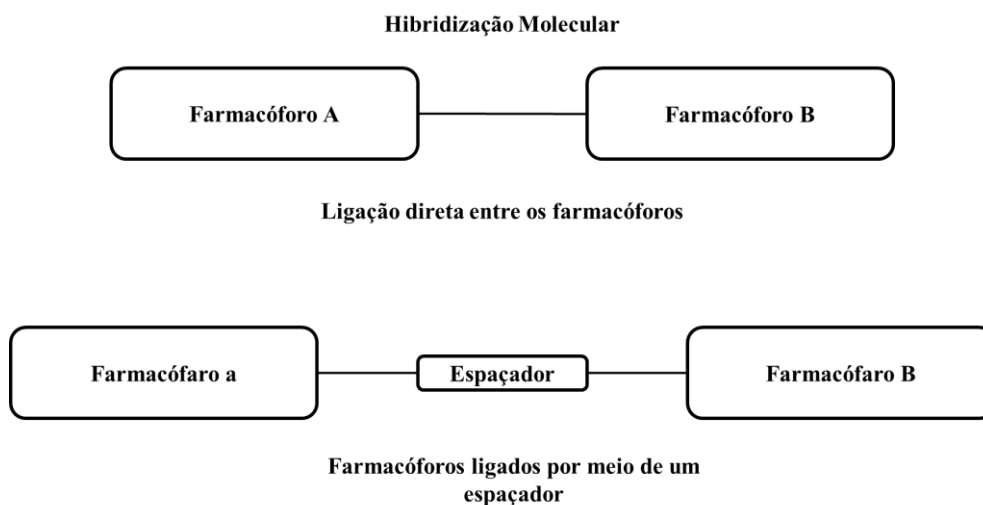
Fonte: Adaptado de Lima-Junior et al.^[29]

Em virtude dos resultados apresentados nos estudos realizados nos últimos anos, têm-se observado que os AMBH têm demonstrado atividades antineoplásicas em nível satisfatório e promissor, sendo o estudo publicado por Lima-Junior^[29] e colaboradores o mais relevante nos últimos anos no que concerne a avaliação de AMBH contra linhagens e células de câncer.

2.4 HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR

Atualmente, as terapias com a utilização de drogas que possuem componentes combinados têm aumentado e a procura por novos fármacos com esta linhagem de produção também tem-se elevado, ao longo dos anos, em proporções significativas. As vantagens da utilização dessas drogas combinadas é que pode haver uma diminuição nos problemas relacionados à resistência dos organismos a essas drogas.^[30]

A obtenção dessas drogas pode ocorrer por meio da hibridização molecular, que consiste em uma estratégia da química medicinal que é utilizada na formulação e síntese dessas novas drogas chamadas híbridas. Esta estratégia consiste em duas etapas: identificação de farmacóforos dos compostos a serem utilizados, e após esta identificação, ocorre uma ligação do tipo covalente, formando uma única entidade química. Salienta-se que esses farmacóforos podem ser ligados com ou sem a presença de espaçadores (Figura 23).

Figura 23 – Formas de hibridização molecular

Um fator importante a ser observado é que as moléculas obtidas por meio da hibridização molecular podem possuir uma maior eficácia terapêutica, uma vez que podem conter um caráter multialvo.^[31] Dentre as vantagens mais relatadas nos estudos, encontram-se: a diminuição dos riscos de interações com outros fármacos, a otimização das propriedades de absorção metabólica e excreção dos componentes tóxicos e a minimização da concentração terapêutica efetiva. Sendo assim, o desenvolvimento de novas drogas por meio da hibridização molecular tem se mostrado um caminho promissor na descoberta de fármacos eficazes e capazes de minimizar os efeitos colaterais provocados pelas drogas convencionais, além de possibilitar o aumento no seu potencial terapêutico, uma vez que podem ser utilizados vários farmacóforos em uma única droga combinada.^[32]

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem por objetivo realizar a síntese e caracterização de adutos de Morita-Baylis-Hillman, inéditos, derivados da 1,3,5-triazina, com potencial atividade anticancerígena.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as melhores condições para a síntese do acrilato de potássio (**20**);
- Realizar a síntese do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**);
- Avaliar as melhores condições experimentais para a síntese de híbridos moleculares inéditos (**22a-c**), provenientes da reação de Morita-Baylis-Hillman entre o composto **21** e 2-, 3- e 4-nitrobenzaldeídos.
- Caracterizar os compostos sintetizados por meio das técnicas espectroscópicas de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM, RMN), Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) e Infravermelho.

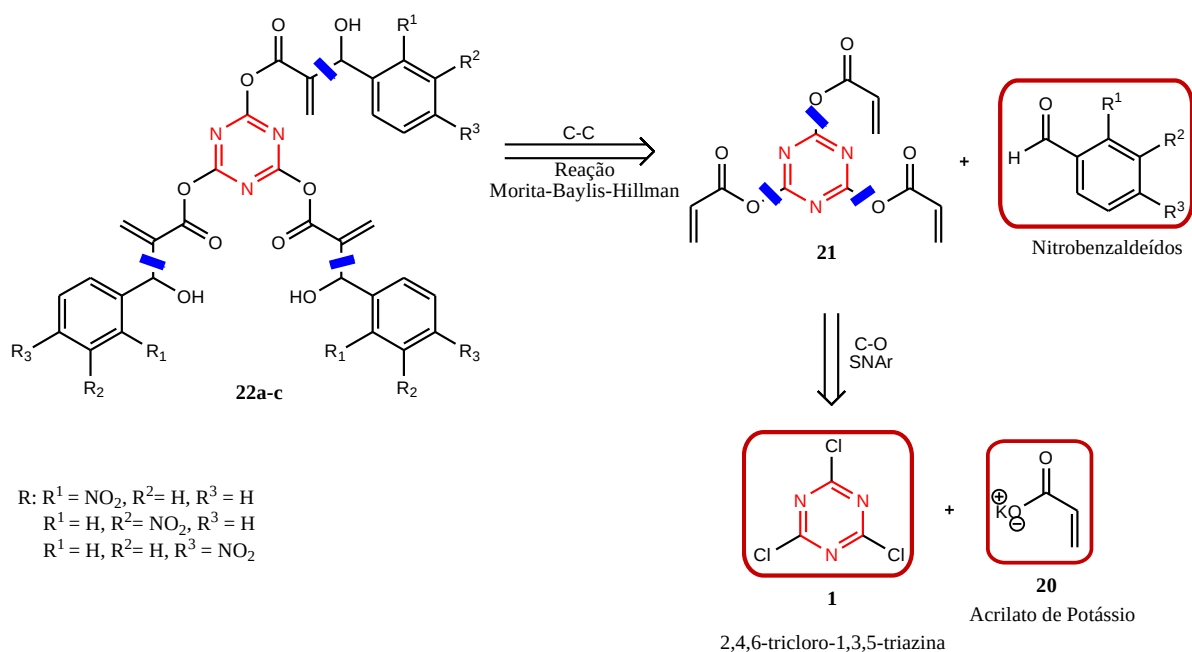
4 ESTRATÉGIAS

Este trabalho, embasa-se na relação direta entre o núcleo triazínico, sendo este uma estrutura privilegiada, e sua potencial atividade antitumoral^[21]. Além disso, as triazinas 1,3,5-trissubstituídas podem ser obtidas com facilidade, por meio da substituição dos átomos de cloro do cloreto cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina), o qual é comercialmente disponível.

4.1 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

A estratégia sintética, utilizada para a obtenção dos compostos inéditos deste trabalho, **21** e **22a-c**, foi definida conforme a análise retrossintética dos compostos, disposta na Figura 24. Sendo assim, os híbridos moleculares foram desconectados, produzindo uma série de estruturas simplificadas, no decorrer de uma rota, a qual conduziu em materiais de partida comercialmente disponíveis.

Figura 24 - Análise retrossintética dos híbridos moleculares sintetizados neste trabalho



Conforme observa-se na Figura 24, para chegar ao composto **21** foram realizadas desconexões no composto **22a-c**, onde havia uma necessidade da formação de uma ligação C-C, proveniente de uma reação de Morita-Baylis-Hillman, no que concerne à ligação entre um carbono eletrofílico (sp^2 , dos nitrobenzaldeídos) e o carbono na posição α , referente ao grupo elétron-atrator (**21**), sob a condição de catálise nucleofílica, utilizando-se DABCO como catalisador.^[18]

A segunda desconexão (C-O), foi realizada no composto **21**, inédito, o qual pode ser obtido por meio de uma Substituição Nucleofílica Aromática (S_NAr), entre o cloreto cianúrico (**1**) (disponível comercialmente) e o acrilato de potássio (**20**), podendo este ser obtido por meio de uma reação ácido-base entre o ácido acrílico e hidróxido de potássio (utilizando-se hidroquinona como antipolimerizante).

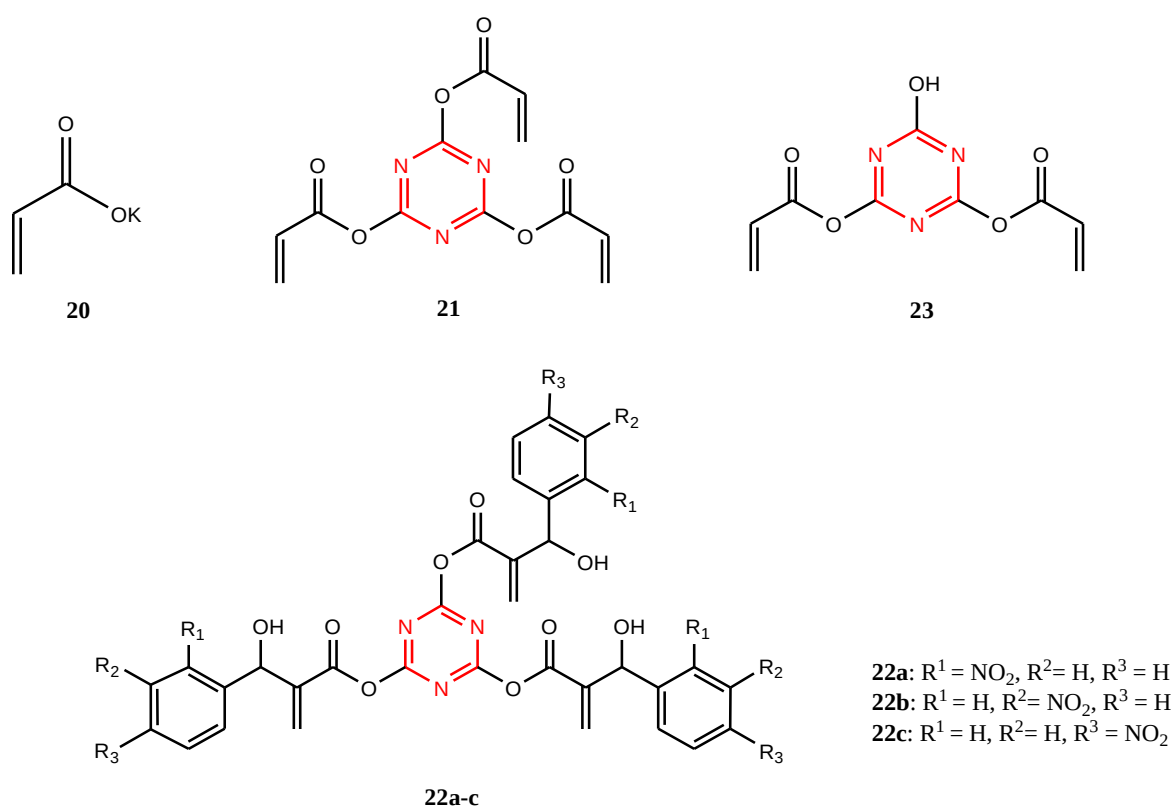
Sendo assim, por meio da análise retrossintética é possível observar que a obtenção dos novos híbridos moleculares **22a-c**, pode ser realizada por meio de uma rota sintética, a qual envolve apenas duas etapas: Substituição Nucleofílica Aromática e Reação de Morita-Baylis-Hillman.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

Neste trabalho foram sintetizados seis compostos; **20**, **21**, **22a-c**, **23**; sendo cinco destes inéditos. Na figura, encontram-se dispostas as numerações destes compostos.

Figura 25 - Numeração dos compostos sintetizados neste trabalho

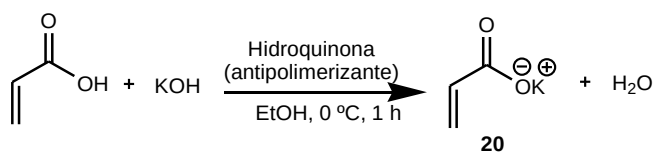


5.1.1 Síntese do acrilato de potássio (**20**)

O composto **20** (Figura 26), foi obtido por meio de uma reação do tipo ácido-base, utilizando-se ácido acrílico e hidróxido de potássio, nas proporções de 1:1. Sendo o solvente utilizado o etanol à 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética intensa. Utilizou-se hidroquinona (0,1 equivalentes), como agente antipolimerizante.

Produzido em escala de 98,1 mmol, o sal de acrilato de potássio foi seco por meio de um evaporador rotativo, sob pressão reduzida e temperatura de 40°C, e uma bomba de vácuo de alta pressão. Resultando em um sal de cor rosa claro, em decorrência da presença de hidroquinona, com rendimento de 99%.

Figura 26 – Reação de formação do acrilato de potássio



Foram realizados testes acerca da polimerização deste sal, e sua relação com a quantidade de hidroquinona, a temperatura e o tempo de armazenamento. Os resultados destas observações, encontram-se dispostos na Tabela 1. Salienta-se, que a armazenagem deste sal, onde se obteve menor proporção, no que concerne à polimerização, foi conduzida num refrigerador, com temperatura média de 5 °C, sob atmosfera de argônio, e o nível de polimerização foi analisado por meio de pesagem das quantidades não polimerizadas do composto.

Tabela 1 – Observação das condições de polimerização do acrilato de potássio (**20**)

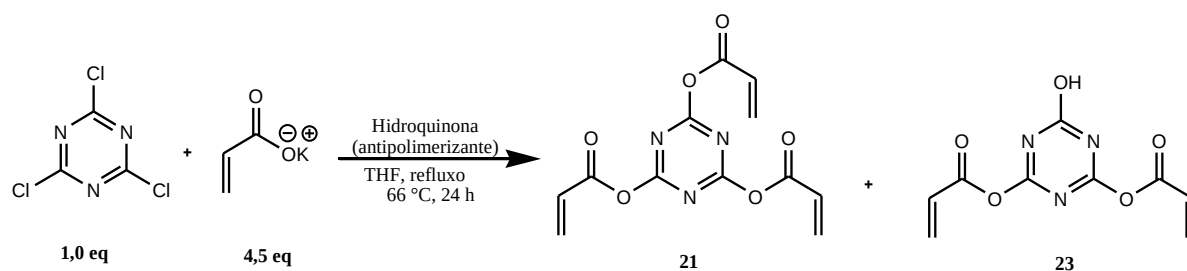
Quantidade de hidroquinona (equivalentes)	Tempo (dias)	Temperatura de armazenamento (°C)	Nível de Polimerização (%)
0,001	30	25	100
0,001	30	5	98
0,01	30	25	100
0,01	30	5	80
0,05	30	25	50
0,05	30	5	15
0,1	90	25	10
0,1	90	5	0

Conforme a Tabela 1, nota-se que quantidades inferiores a 0,1 equivalentes de hidroquinona, assim como temperaturas acima de 5 °C, podem favorecer a polimerização deste sal, durante o seu armazenamento.

5.1.2 Síntese do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (**23**)

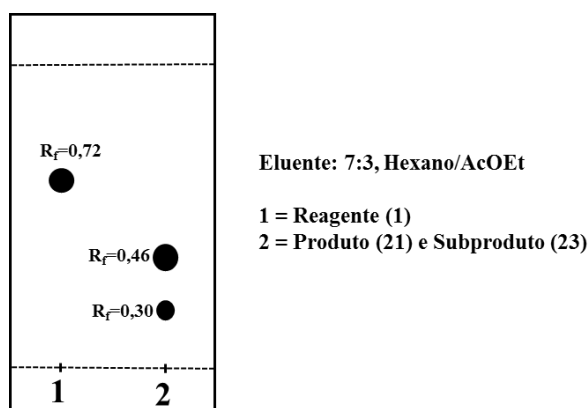
Inicialmente, optou-se por realizar as sínteses dos compostos **21** e **23**, utilizando-se aquecimento em banho de óleo, sob o sistema de refluxo (Figura 27), agitação magnética e atmosfera de argônio. Sendo assim, foi realizada uma síntese com o uso de THF (tetraidrofurano) como solvente, sendo este um solvente polar aprótico^[33], o que favorece as reações de Substituição Nucleofílica Aromática.

Figura 27 - Reação de formação dos compostos **21** e **23** utilizando THF como solvente



A conversão dos reagentes em produtos foi acompanhada por meio do uso da técnica de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), utilizando-se como eluentes hexano e acetato de etila, Figura 28.

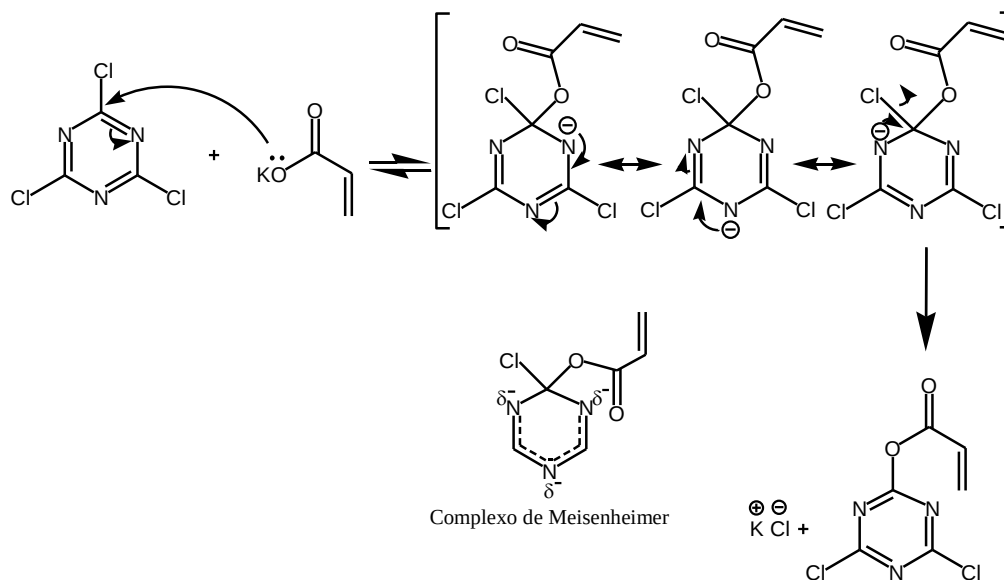
Figura 28 - CCD da reação de formação dos compostos **21** e **23** utilizando THF



Nesta primeira reação (Figura 27), optou-se por estabelecer um tempo de 24 horas, com o intuito de verificar a conversão dos reagentes em produtos assim como os respectivos rendimentos. Após este período de tempo, observou-se a formação dos produtos (Figura 28), e o isolamento foi realizado por meio de uma extração com diclorometano, e uma purificação com coluna cromatográfica contendo sílica do tipo flash. O produto de R_f: 0,46, apresentou-se em forma de sólido branco, e o subproduto de R_f: 0,30, em forma de óleo. Os rendimentos foram de 15% para o composto **21**, e de 5% para o subproduto **23**.

Analisando-se a proposta mecanística para a formação dos compostos **21** e **23**, disposta na Figura 29, infere-se que, inicialmente, os elétrons do nucleófilo formam uma ligação σ com o carbono do anel aromático, levando a formação de um intermediário, não aromático, carregado negativamente, denominado como complexo de Meisenheimer^[6]. Neste intermediário, os elétrons π do sistema aromático, encontram-se deslocalizados nos orbitais p , permanecendo em hibridização sp^2 . Na segunda etapa deste, ocorre a eliminação do grupo abandonador, desta forma, o carbono assume, novamente a hibridização sp^2 , restabelecendo a aromaticidade do sistema.

Figura 29 - Mecanismo proposto para a formação dos compostos monossustituídos referente aos compostos **21** e **23**

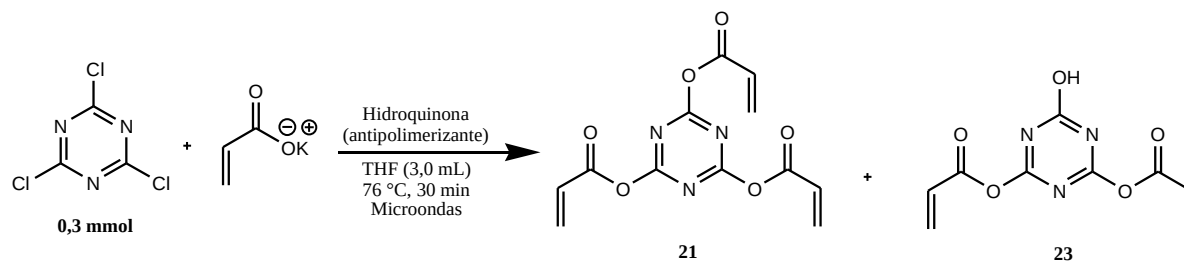


Após a caracterização dos produtos, e em virtude baixos rendimentos apresentados, nesta primeira reação, iniciou-se um estudo aprofundado, com o intuito de otimizar as condições experimentais, no que concerne ao aumento do rendimento, assim como à conversão dos reagentes em um único produto (**21**).

A primeira hipótese para a otimização foi controlar a proporção de equivalência acrilato de potássio (**20**) em relação à quantidade de cloreto cianúrico (**1**). Para isto, foram realizadas uma série de reações em um reator de microondas, visto que esta técnica, não convencional, pode reduzir o tempo reacional^[18].

As sínteses da primeira série de testes, irradiada por microondas com agitação magnética, foram realizadas à 76 °C, sob atmosfera de argônio. As sínteses foram conduzidas com o resfriamento simultâneo da cavidade interna do microondas, com o intuito de controlar a temperatura no intervalo de valor previamente estabelecido. A formação dos produtos destas reações foram observados por meio de CCD. Após o término do tempo de irradiação, do resfriamento das misturas reacionais, e a observação da formação dos reagentes em produtos, realizou-se uma extração com diclorometano e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os produtos (**21** e **23**) foram encaminhados para análise por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM). Os resultados destas sínteses, encontram-se dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 - Proporções de equivalência do acrilato de potássio e conversão dos compostos **21** e **23**, utilizando THF como solvente, sob irradiação de microondas a 76 °C



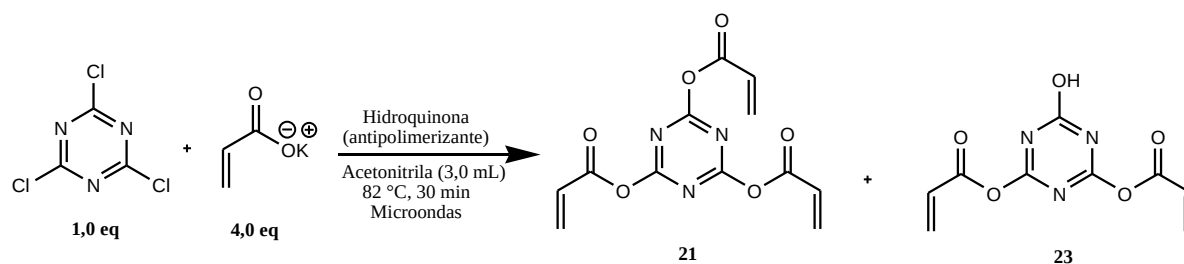
Entrada	Acrilato de Potássio (equivalentes)	Conversão* (%)	
		Composto 21	Composto 23
1	4,0 (1,2 mmol)	10,2	0,7
2	6,0 (1,8 mmol)	31,1	1,8
3	8,0 (2,4 mmol)	23,4	1,3
4	10,0 (3,0 mmol)	31,8	2,1

*Obtido por CG

Conforme observa-se na Tabela 2, à medida em que aumenta-se a quantidade de equivalente de acrilato de potássio (**20**) em relação ao cloreto cianúrico (**1**), há uma maior conversão dos reagentes no composto **21**, sendo que a melhor conversão apresentada foi observada na entrada 4, quando utilizou-se 10 equivalentes do composto **20**.

Após a realização das sínteses anteriores, foi realizada outra síntese sob irradiação de microondas, mudando-se o solvente. Optou-se, então, por utilizar a acetonitrila como solvente (Figura 30), visto que, há estudos^[33] que comprovam a sua eficácia na solvatação dos sais de potássio.

Figura 30 - Reação de formação dos compostos **21** e **23** utilizando acetonitrila como solvente



A reação em acetonitrila, foi realizada com 4,0 equivalentes de acrilato de potássio em relação à quantidade de cloreto cianúrico, a 82 °C, sob agitação magnética e condição de vaso fechado, por 30 minutos, e com o resfriamento simultâneo da cavidade interna do microondas. Após o término da reação, o sistema foi resfriado lentamente, observou-se a formação dos produtos por meio de CCD, e, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Em seguida, realizou-se uma extração com diclorometano, sendo os produtos, **21** e **23**, encaminhados para análises de Cromatografia Gasosa.

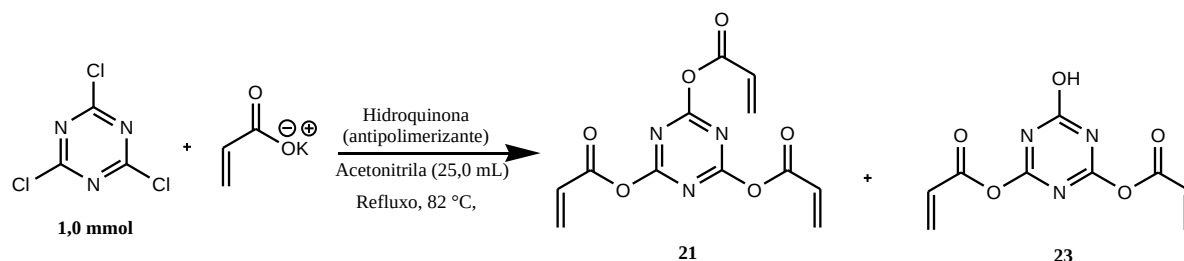
Conforme a análise realizada por meio da Cromatografia Gasosa, observa-se que a utilização da acetonitrila como solvente para esta reação, mostra-se mais eficaz do que a utilização do THF, pois, embora tenham sido utilizados apenas 4,0 equivalentes de acrilato de potássio, a conversão do composto **21** (65%) mostrou-se mais elevada em relação à conversão quando foi utilizado o THF como solvente.

Salienta-se que investigou-se a temperatura de evaporação dos solventes durante as sínteses dos compostos **21** e **23**, assim como a sua relação com o rendimento destes compostos, e em virtude de ele apresentar uma diminuição do rendimento à medida em que a temperatura de evaporação era aumentada, sendo assim, optou-se por evaporar os solventes com uma temperatura branda no intuito de reduzir as perdas de produto no momento da evaporação.

Faz-se, também, de elevada importância, ressaltar, que foram realizadas outras reações em microondas, utilizando-se acetonitrila e diferentes proporções de acrilato de potássio (**20**), no entanto, não foi obtido sucesso, nas reações. Na temperatura de 92 °C, à medida em que foi elevada a quantidade de excesso do sal (**20**), em todas as demais tentativas, a mistura reacional apresentou-se com o aspecto de polímero, impossibilitando a caracterização da mesma. Em virtude da impossibilidade de retirar a mistura reacional do tubo de microondas, foram realizadas, também, reações com uma temperatura inferior a 92 °C, no entanto, observou-se que os reagentes de partida haviam sido muito pouco consumidos, ao término do tempo reacional.

Com o objetivo de realizar investigações em maior escala, optou-se por realizar outra série de testes reacionais no sistema de refluxo, com aquecimento em banho de óleo e agitação magnética, mantendo-se a acetonitrila como solvente, e variando-se, além das equivalências do sal de potássio, o tempo reacional. Os resultados destes testes reacionais, encontram-se dispostos na Tabela 3.

Tabela 3 - Proporções de equivalência do acrilato de potássio e rendimento dos compostos **21** e **23**, utilizando acetonitrila como solvente, sob aquecimento em banho de óleo com sistema de refluxo, a 82 °C



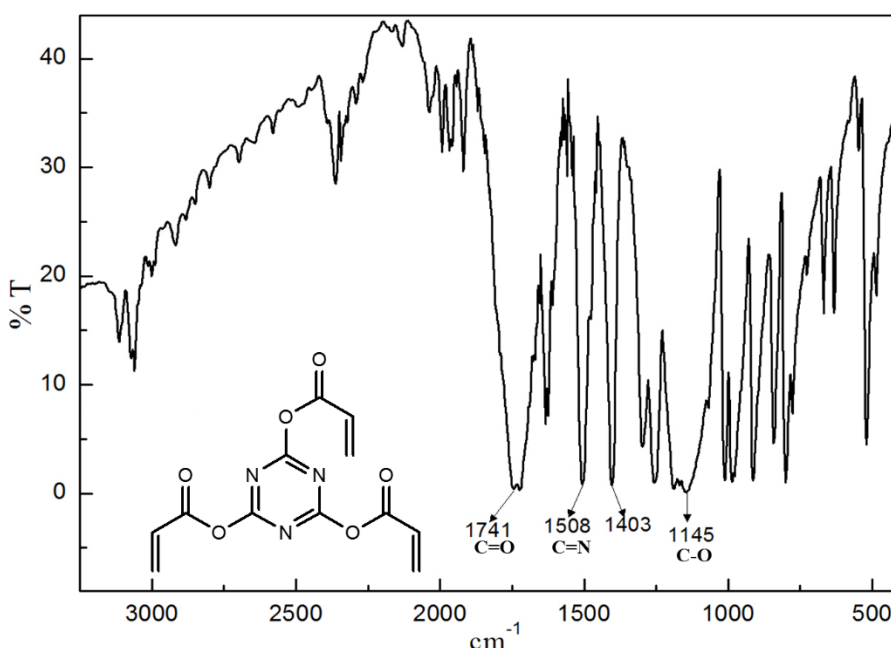
Entrada	Acrilato de potássio (equivalentes)	Tempo (h)	Rendimento (%)	
			Composto 21	Composto 23
1	4,0 (4,0 mmol)	24	65	5
2	6,0 (6,0 mmol)	24	67	5
3	8,0 (8,0 mmol)	24	70	6
4	10,0 (10,0 mmol)	24	73	7
5	10,0 (3,0 mmol)	48	78	10
6	10,0 (3,0 mmol)	72	85	15

Na Tabela 3, pode-se observar que com o aumento das equivalências do acrilato de potássio em relação ao cloreto cianúrico, o rendimento do produto **21** aumentou. Sendo que entre as proporções de 4,0 a 10,0 equivalentes este rendimento aumentou em 12 %. Contudo, quando foi alterado o tempo reacional, mantendo-se as mesmas condições reacionais, o rendimento do composto **21** também aumentou em 12%, isto demonstra que o tempo é determinante para o aumento do rendimento deste composto. Referindo-se ao composto **23**, este teve um aumento no seu rendimento em 100% entre a quarta e a sexta entrada. Sendo assim, conforme os objetivos propostos neste trabalho, observa-se que a melhor metodologia para a obtenção do composto **21** é a disposta na entrada 2.

Tanto o produto **21**, quanto o subproduto **23**, foram caracterizados por meio da utilização das técnicas de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa (CG-EM), e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e infravermelho (Anexos 1, 2 e 3).

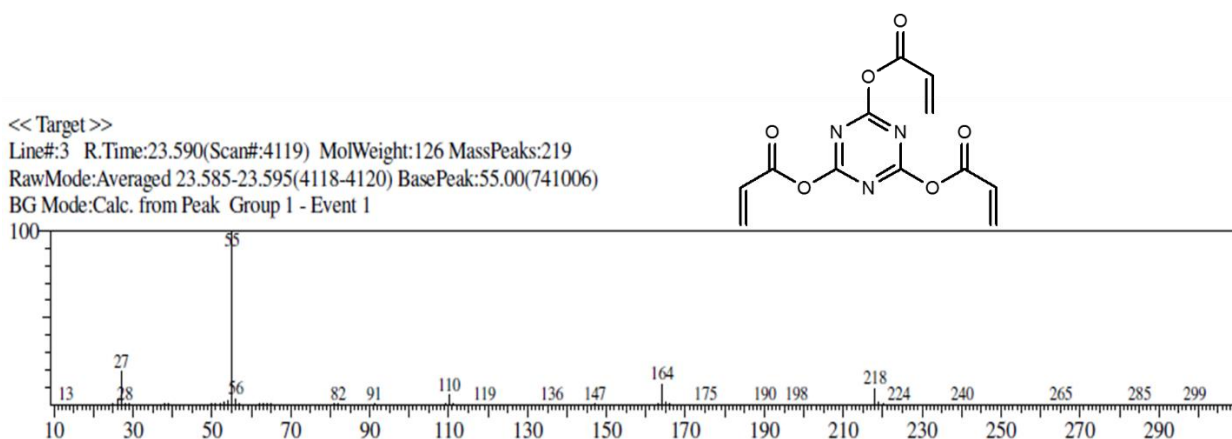
A caracterização por infravermelho tem por finalidade identificar os grupos funcionais por absorção das frequências de radiação eletromagnética presentes na região do infravermelho. Estas informações são fundamentais na determinação das estruturas das moléculas orgânicas^[34]. Na Figura 33, encontra-se disposto o espectro de Infravermelho do composto **21**, o qual foi utilizado para a caracterização dos grupos funcionais do mesmo.

Figura 31 - Espectro de infravermelho do composto **21**

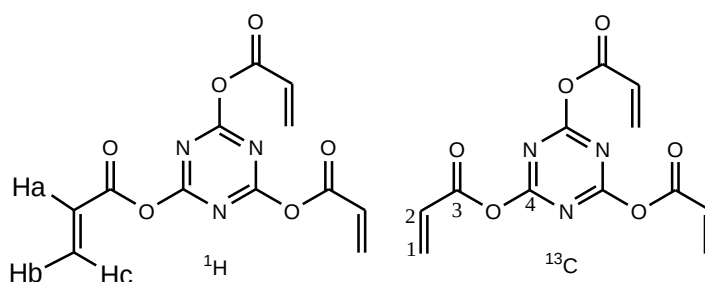


Constatou-se, na caracterização do composto **21**, a presença do estiramento da carbonila de éster (α , β -conjugado) em 1741 cm^{-1} . A presença do estiramento C=C foi observado em 1633 cm^{-1} . Os duplos estiramentos referentes a C=N foram constatados em 1508 e 1403 cm^{-1} , e o estiramento C-O, em 1145 cm^{-1} .

No que concerne à caracterização por CCG-EM, para o composto **21** (291 g/mol), pode-se observar na Figura 32 que há seis tipos de íons fragmento em maior proporção, no espectro de massas, variando entre 55 a 265 m/z . Ressalta-se que a ausência do pico em 291 m/z ocorre devido a desfragmentação do composto a qual resulta nos fragmentos observados, desta forma, observa-se que inicialmente o composto se decompôs apresentando o pico de 27 m/z , somando-se este pico com o pico de 264 m/z ($M-1$), obtém-se a massa total do composto (291 g/mol).

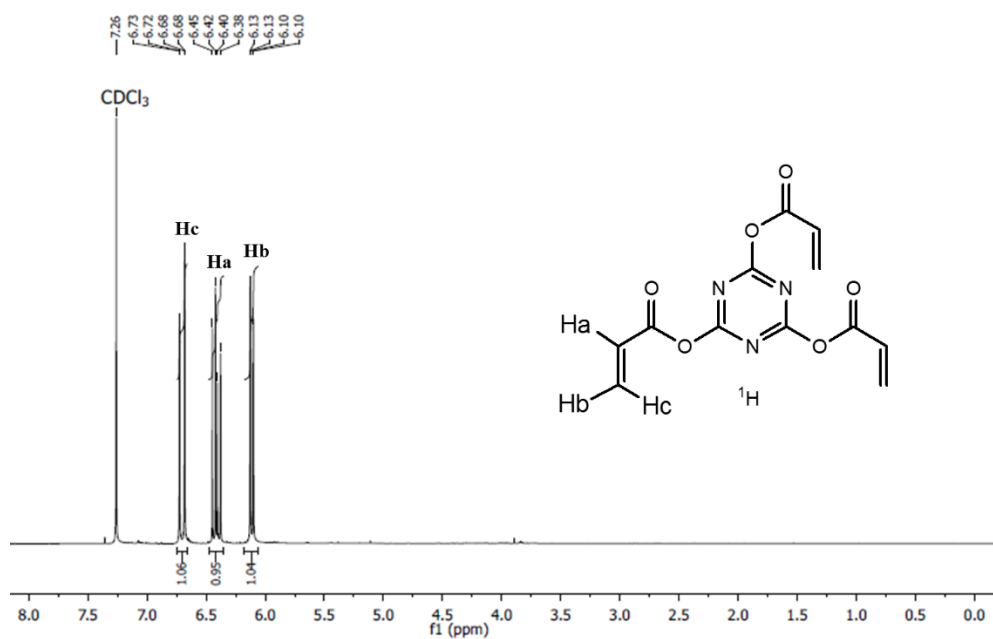
Figura 32 Espectro de massas do composto **21**

Referindo-se à caracterização por Ressonância Magnética Nuclear, na Figura 33, encontram-se dispostas as numerações dos núcleos de ^1H e ^{13}C do composto **21**.

Figura 33 - Numeração dos núcleos de ^1H e ^{13}C do composto **21**

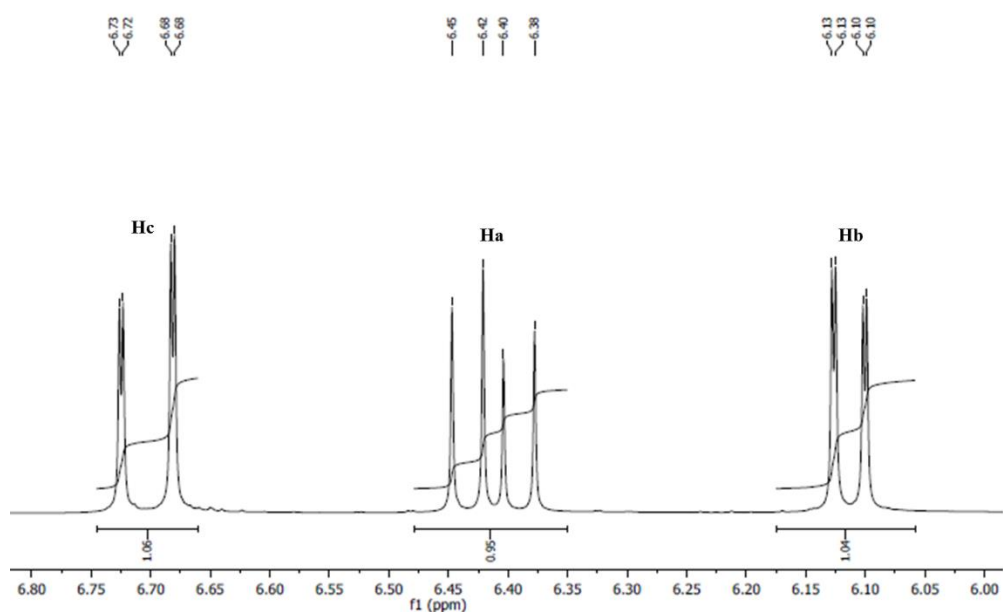
O espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 , encontra-se disposto na Figura 34. Foram atribuídos os sinais do espectro aos núcleos correspondentes. Inicialmente observou-se, por meio da integração de sinais, a presença de 3 hidrogênios na estrutura proposta, no que concerne a uma molécula simétrica.

Figura 34 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **21**



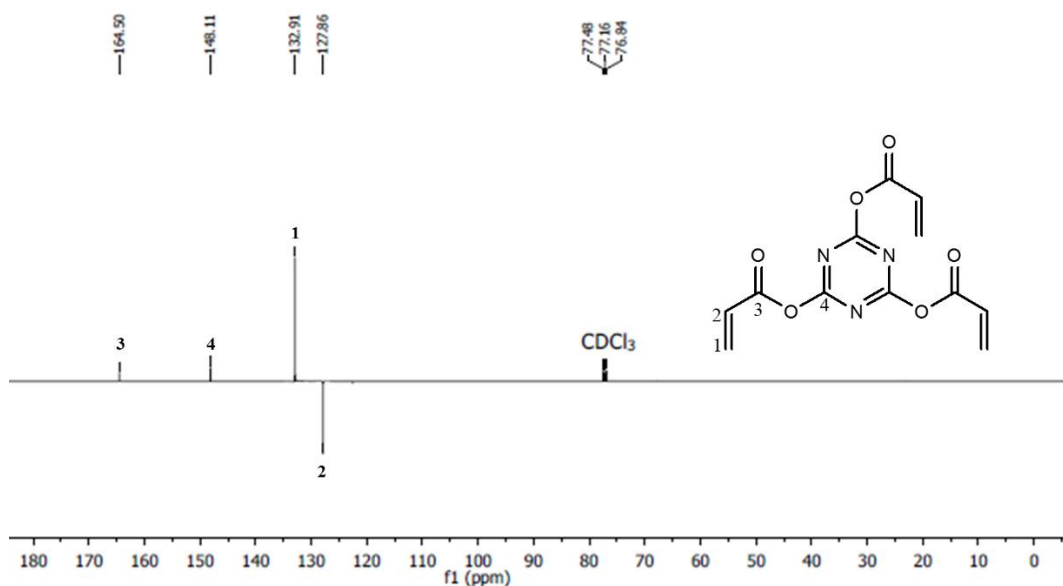
Os hidrogênios correspondentes às numerações H1, H2 e H3, aparecem na região entre 6,0 a 6,8 ppm, Figura 35, sendo definidos por meio das atribuições das constantes de acoplamentos, e demonstrados no espectro sob a forma de duplo duplete.

Figura 35 - Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **21** na região de 6,0 a 6,8 ppm



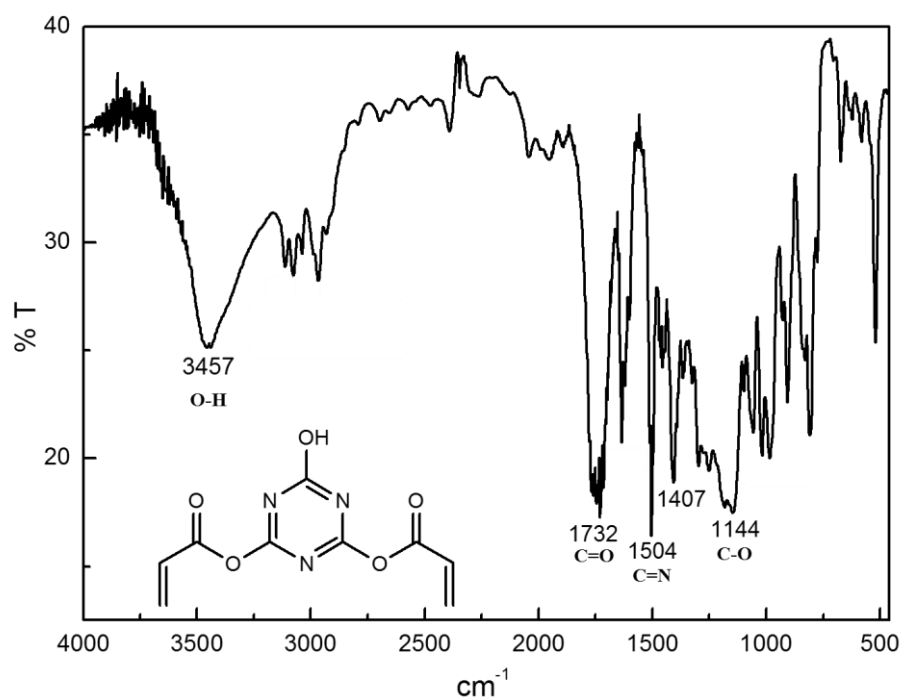
Para análise dos sinais de carbono, fez-se uso da técnica de APT, conforme a Figura 36, no que concerne aos sinais de ^{13}C . Neste tipo de análise de RMN, os sinais de carbono são registrados de acordo com o grau de hidrogenação. Desta forma, os sinais de C (carbono não hidrogenado) e de CH_2 , surgem na fase positiva. No entanto, os sinais de CH e CH_3 surgem na fase negativa.

Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **21**

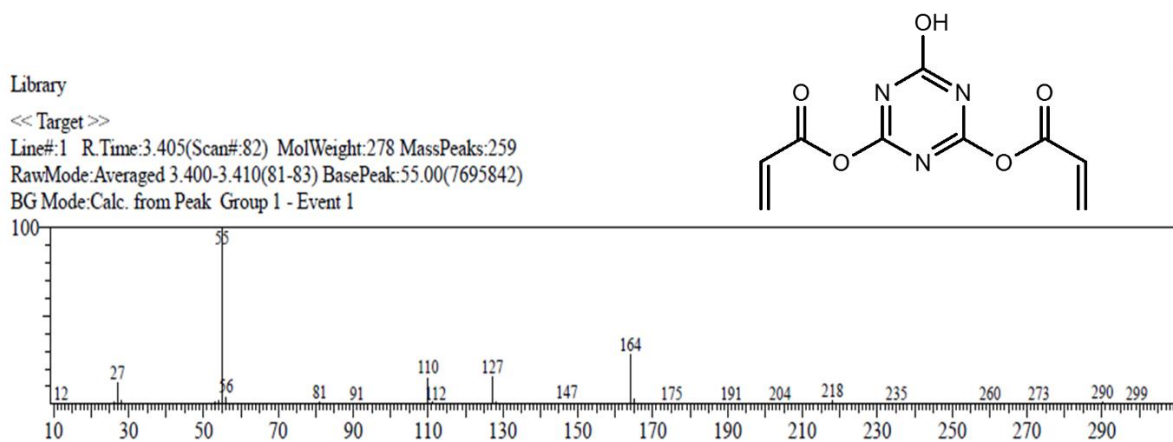


Atribuiu-se ao C1, o sinal com valor de deslocamento químico 132,91 ppm, por se tratar de um CH_2 , o qual só pode existir em fase positiva, na técnica de APT. Ao C2, designou-se o sinal em 127,86 ppm, sendo este um CH, e estando presente na fase negativa do espectro. Ao carbono da carbonila, C3, atribuiu-se o sinal de 164,50 ppm, salienta-se que este sinal é típico e, encontra-se descrito amplamente na literatura^[34]. Por fim, ao C4, atribuiu-se o sinal de 148,11 ppm, no que concerne a um carbono mais desblindado.

O composto **23** (subproduto) também foi caracterizado por meio das análises mencionadas para o composto **21**. Referindo-se à caracterização por infravermelho, verificou-se, no espectro disposto na Figura 37, referente ao composto **23**, a presença da banda hidroxila em 3457 cm^{-1} . O estiramento da carbonila de éster (α , β -conjugado), foi constatado em 1732 cm^{-1} . Os estiramentos em 1633 cm^{-1} podem ser atribuídos a $\text{C}=\text{C}$. Referindo-se aos duplos estiramentos $\text{C}=\text{N}$, estes foram constatados em 1504 e 1407 cm^{-1} . E, os duplos estiramentos $\text{C}-\text{O}$ foram observados em 1144 cm^{-1} .

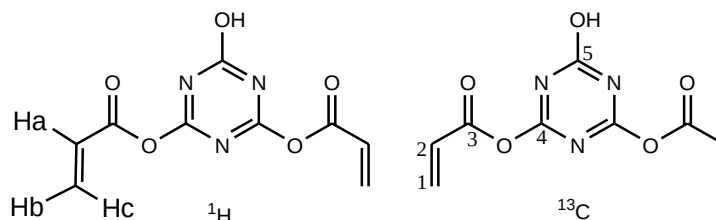
Figura 37 - Espectro de Infravermelho do composto **23**

Referindo-se à análise por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas, observa-se na Figura 38, que o espectro de massas do composto **23** (237 g/mol) contém primordialmente seis tipos de íons fragmento em maior proporção entre 55 a 118 m/z , sendo o íon de maior proporção o correspondente ao fragmento acrilaldeído (55 m/z).

Figura 38 - Espectro de Massas do Composto **23**

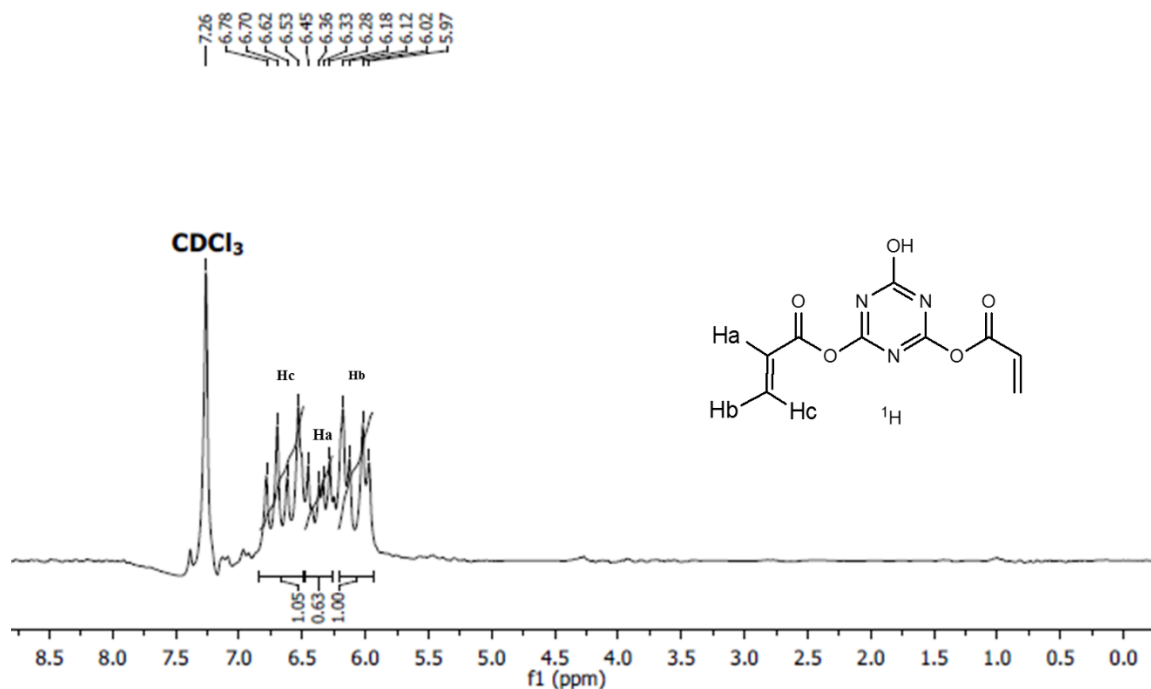
O composto **23**, foi caracterizado por meio de análises realizadas em RMN de 200 MHz para ^1H , 50 MHz para o ^{13}C . As numerações dos respectivos núcleos magnéticos deste composto, encontram-se dispostas na Figura 39.

Figura 39 - Numeração dos núcleos de ^1H e ^{13}C do composto **23**



Na Figura 40 encontra-se disposto o espectro de RMN ^1H (200 MHz) em CDCl_3 . Os sinais correspondentes aos núcleos de ^1H foram atribuídos de acordo com as integrações realizadas, e por meio das constantes de acoplamento. Na região entre 5,90 e 6,85 ppm, encontram-se os sinais dos hidrogênios H1, H2 e H3.

Figura 40 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do composto **23**



Observa-se na Figura 41 que os sinais dos hidrogênios aparecem na forma de duplos dupletos (dd). Atribuiu-se ao H1 os sinais de 6,28 a 6,45 ppm e ao H2 os sinais de 5,97 a 6,18 ppm. Sendo o H3 mais desblindado, do que os demais hidrogênios, atribuindo-se a ele os sinais de 6,56 a 6,78 ppm.

Figura 41 - Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do composto **23** na região de 5,90 a 6,85 ppm

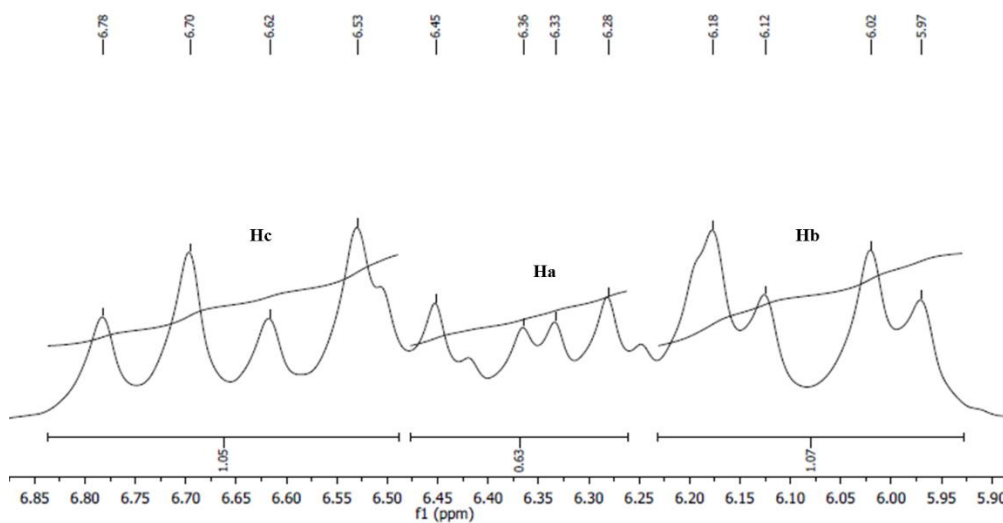
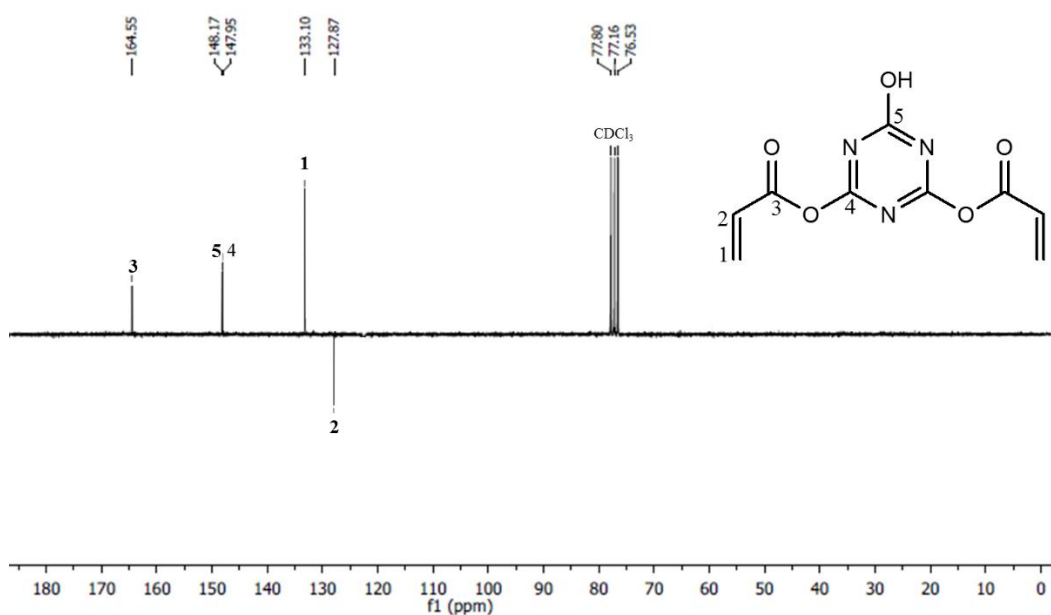


Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50 MHz) do composto **23**

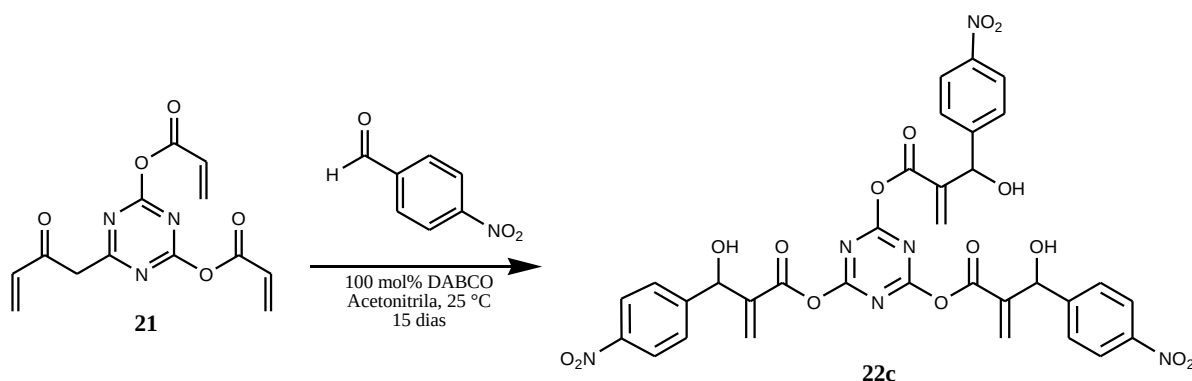


Na análise dos sinais de ^{13}C , Figura 42, atribuiu-se ao C1 o sinal com deslocamento químico de 133,10 ppm. Ao C2, tratando-se de um CH_2 e surgindo na fase negativa, atribuiu-se o sinal de 127,87 ppm. Aos sinais de C4 e C5, foram atribuídos respectivamente os deslocamentos 147,95 e 148,17 ppm. Ao C3, visto que é um carbono da carbonila, atribuiu-se o sinal de 164,55 ppm.

5.1.3 Síntese dos novos híbridos moleculares **22a-c**

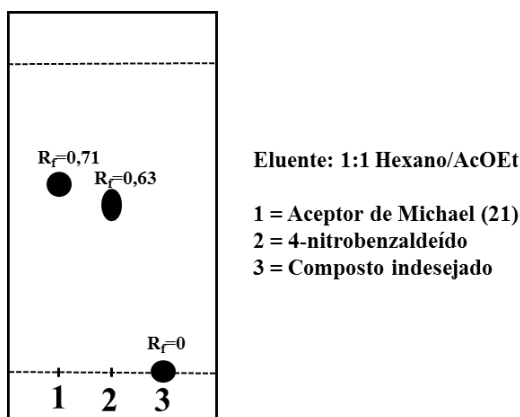
Objetivando-se a obtenção dos novos híbridos moleculares, as sínteses foram iniciadas, partindo-se de uma reação para a formação do aduto **22c** (Figura 43), utilizando-se 4-nitrobenzaldeído. Para esta reação utilizou-se as seguintes condições reacionais: utilizou-se o composto **21** como acceptor de Michael, acetonitrila como solvente, DABCO como catalizador, à temperatura ambiente, sob agitação magnética e atmosfera de argônio.

Figura 43 - Reação de formação do composto **22c** utilizando acetonitrila como solvente



A formação dos reagentes em produtos foi acompanhada, durante 15 dias, por meio do uso de CCD. No entanto, observou-se apenas a formação de um composto indesejado, apresentando-se na base da placa cromatográfica, e de difícil isolamento devido a sua alta polaridade, (Figura 44).

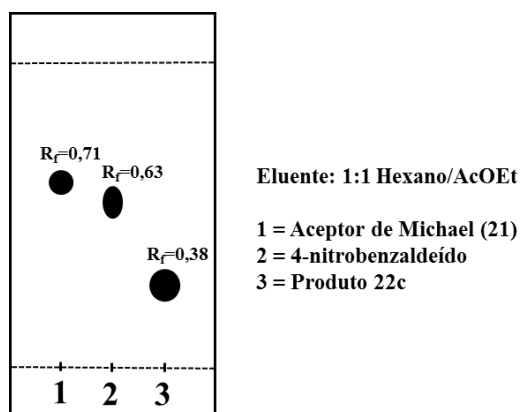
Figura 44 - CCD da reação entre o composto **21** como aceptor de Michael e 4-nitrobenzaldeído, utilizando acetonitrila, à temperatura ambiente, por 15 dias



Em decorrência da não formação do produto, com a reação descrita anteriormente, realizou-se uma nova reação, com o uso da irradiação de microondas, a 92 °C, sob agitação magnética por 90 minutos. Utilizou-se esta técnica, em virtude dos estudos experimentais realizados por Lima-Junior^[18] e colaboradores, terem evidenciado que a utilização desta técnica, na síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman, mostrou-se de elevada eficácia no que concerne à redução do tempo reacional e ao aumento do rendimento dos produtos obtidos.

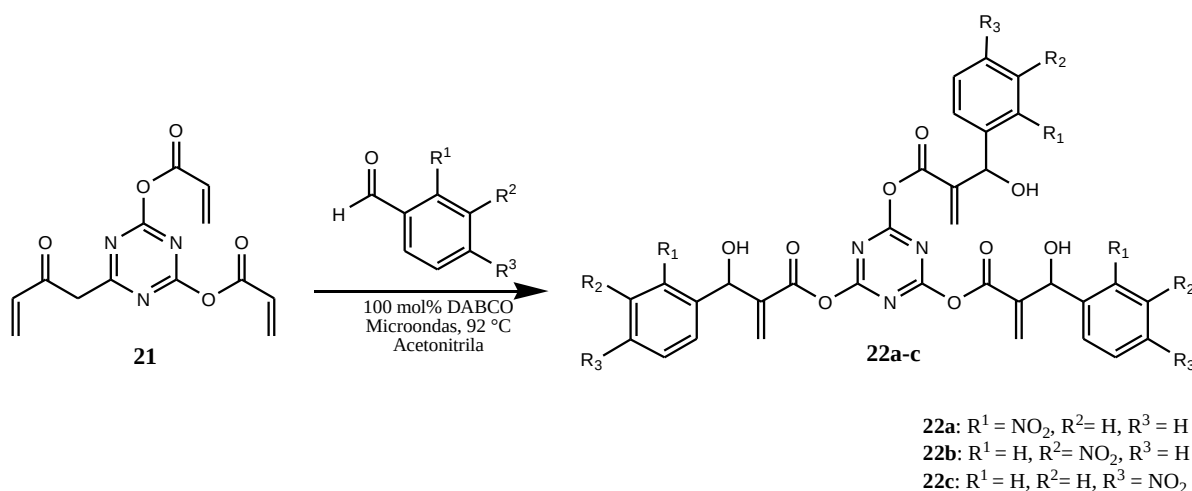
A formação dos produtos desta reação, na qual utilizou-se irradiação de microondas, foi acompanhada por CCD, observando-se a formação do produto com R_f : 0,38 na eluição de 1:1, hexano/acetato de etila respectivamente (Figura 44).

Figura 45 - CCD da reação de formação do aduto **22c** utilizando acetonitrila, sob irradiação de microondas, a 92 °C



Após o isolamento do produto **22c** por meio da utilização de uma coluna cromatográfica com sílica do tipo *flash*, e após a caracterização por meio da utilização das técnicas de Infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C , foram realizadas sínteses de formação dos produtos **22a** e **22b**, com irradiação de microondas, sob agitação magnética, a 92°C , por 90 e 120 minutos, respectivamente. As condições experimentais e o rendimento dos produtos destas sínteses encontram-se dispostas na Tabela 4.

Tabela 4 - Condições reacionais utilizadas para a obtenção dos híbridos **22a-c**, por irradiação de microondas, com acetonitrila como solvente



Entrada	Composto	R ₁	R ₂	R ₃	t (min)	Rendimento (%)
1	22a	NO ₂	H	H	90	40
2	22b	H	NO ₂	H	120	30
3	22c	H	H	NO ₂	90	40

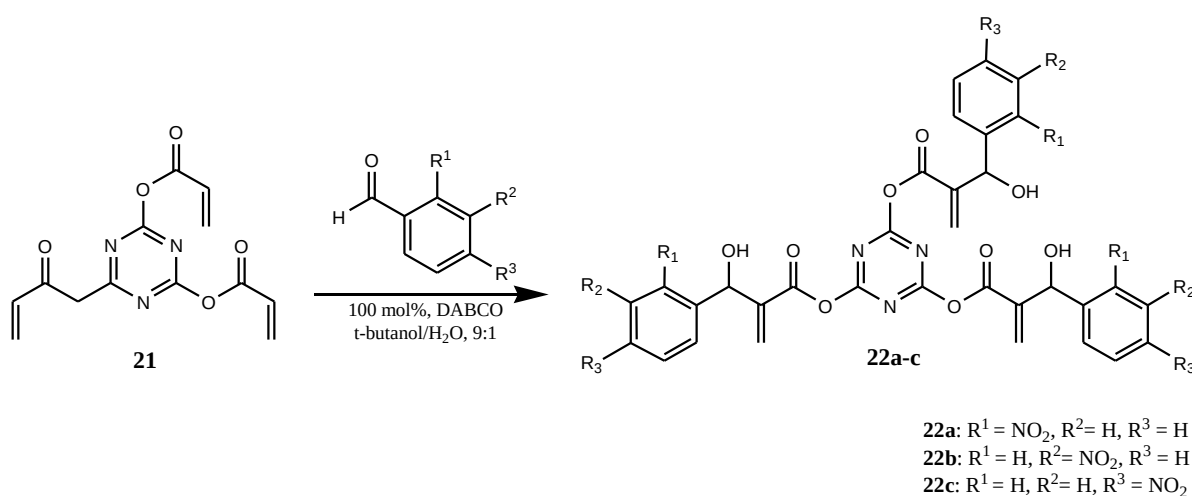
Conforme observa-se na Tabela 4, a utilização do aquecimento por irradiação por microondas, mostrou-se eficaz na formação dos híbridos **22a-c**, utilizando-se acetonitrila como solvente, no entanto os rendimentos dos compostos não se mostraram satisfatórios, sendo que o maior rendimento observado foi 40% para os compostos **22a** e **22c**.

Após a obtenção dos compostos **22a-c**, seguiu-se com a otimização dos rendimentos desses novos híbridos. Neste sentido, optou-se por realizar alterações no solvente utilizado nas reações, sendo o solvente escolhido para as próximas reações, uma mistura de *t*-butanol/H₂O, 9:1 respectivamente.

Faz-se necessário salientar que a escolha deste solvente embasou-se em estudos realizados anteriormente pelo grupo de pesquisa onde este trabalho foi realizado e onde obteve-se adutos de Morita-Baylis-Hillman com sucesso e com rendimentos satisfatórios^[35].

As condições experimentais e o rendimento dos produtos das sínteses dos compostos **22a-c**, utilizando-se *t*-butanol/H₂O como solvente, tanto à temperatura ambiente, como sob irradiação de microondas, encontram-se dispostas na Tabela 5.

Tabela 5 - Condições reacionais utilizadas para a obtenção dos híbridos **22a-c**, com *t*-butanol/H₂O como solvente



Entrada	Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Tempo	Rendimento (%)
1	22a	NO ₂	H	H	15 dias ^a	30
2	22b	H	NO ₂	H	15 dias ^a	20
3	22c	H	H	NO ₂	20 dias ^a	25
4	22a	NO ₂	H	H	90 min ^b	80
5	22b	H	NO ₂	H	120 min ^b	60
6	22c	H	H	NO ₂	90 min ^b	80

^aSob agitação magnética, 25 °C

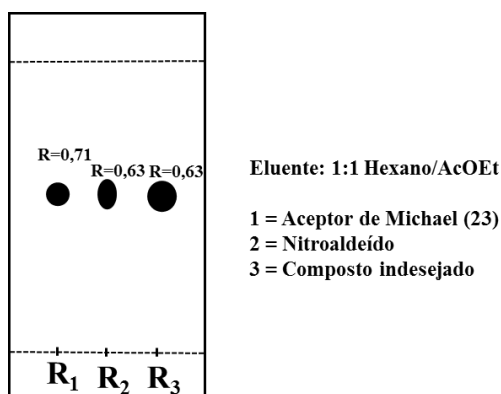
^bSob irradiação de microondas

Na Tabela 5, observa-se que as reações ocorridas por irradiação de microondas e com a utilização de *t*-butanol/H₂O, 9:1, respectivamente, apresentaram melhor rendimento em relação as reações ocorridas à temperatura ambiente, sendo o aumento do rendimento em mais de 100% entre as entradas 1 e 6.

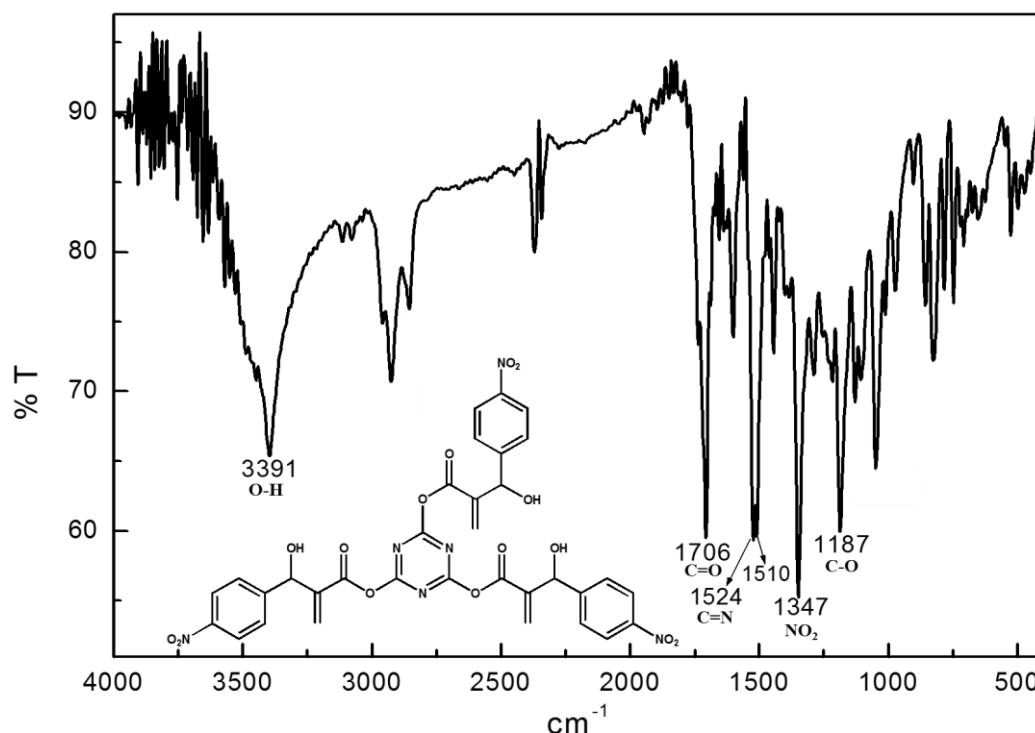
Foram realizados experimentos como o composto **23**, com o intuito de obter novos híbridos moleculares provenientes deste composto, no entanto os produtos formados mostraram-se de difícil isolamento, uma vez que continha o mesmo R_f (Figura 46) que os aldeídos nitroaromáticos, mesmo quando se utilizaram diversas proporções de eluentes, (hexano/acetato de etila, diclorometano, acetato de etila/isopropanol). Salienta-se que foram também realizadas alterações nas quantidades de equivalentes do nitrobenzaldeído em relação ao aceptor de Michael, no entanto o aldeído não foi consumido totalmente mesmo com um tempo de reação elevado, tanto à temperatura ambiente, como em microondas. Sendo assim, considera-se que a formação de híbridos moleculares a partir do composto **23**, necessita de investigações profundas, a serem realizadas pelo grupo de pesquisa no qual este trabalho foi desenvolvido.

É importante salientar que os compostos **21**, **22a-c** e **23** foram encaminhados para a realização dos testes biológicos contra linhagens de células cancerosas, sendo assim os estudos posteriores acerca destes testes serão realizados pelo grupo de pesquisa onde desenvolveu-se este trabalho.

Figura 46 - CCD da reação de formação de novos híbridos moleculares utilizando o composto **23** como aceptor de Michael



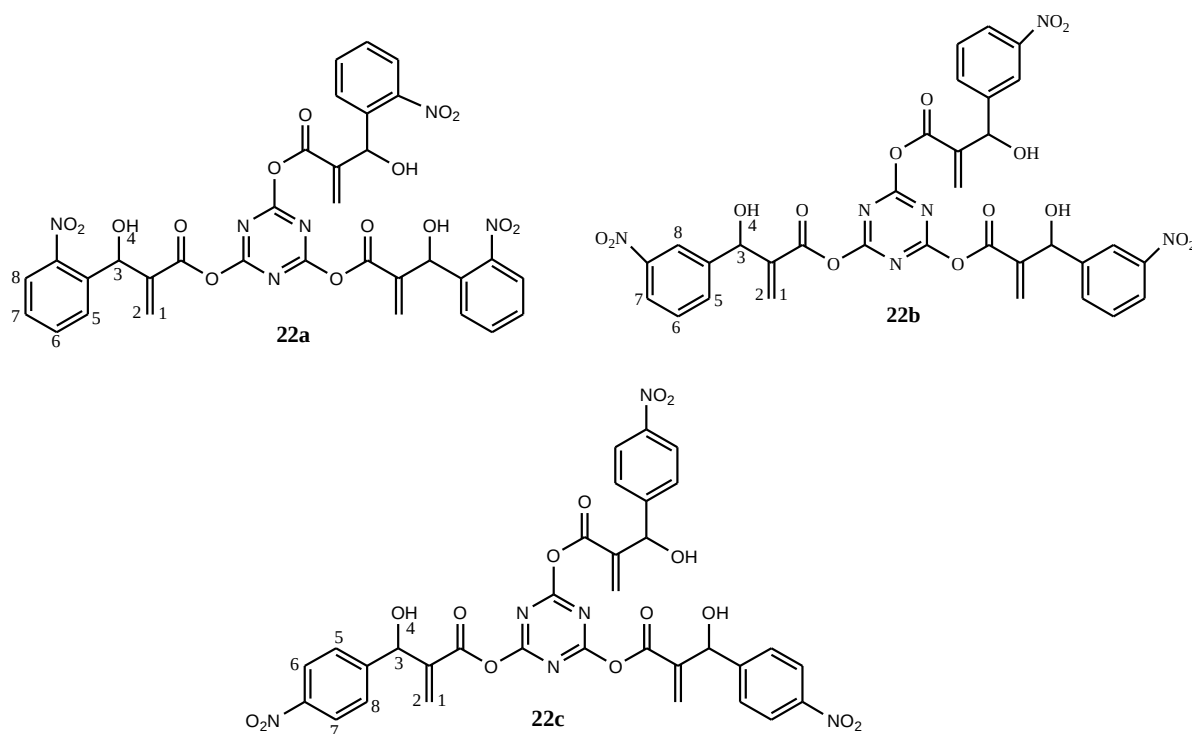
No que concerne à caracterização destes híbridos moleculares (**22a-c**), esta foi realizada, utilizando-se análises em RMN de 400 MHz para ^1H , 100 MHz para o ^{13}C e infravermelho. Referindo-se à caracterização dos compostos **22a-c** por infravermelho (cm^{-1}), na Figura 47 encontra-se disposto o espectro de infravermelho do composto **22c**. Os estiramentos referentes aos grupos funcionais dos adutos **22a-c**, seguem, analogamente, o mesmo padrão deste composto. (Anexo 2).

Figura 47 - Espectro de Infravermelho do composto **22c**

Na caracterização do composto **22c**, verificou-se que há a presença do estiramento O-H em 3391 cm⁻¹. O estiramento correspondente a carbonila de éster (α , β -conjugado) foi identificado em 1706 cm⁻¹. No que concerne aos estiramentos C=N, estes foram identificados em 1524 e 1510 cm⁻¹. Observou-se em 1347 cm⁻¹ o estiramento referente a deformação axial assimétrica e simétrica de NO₂. Os duplos estiramentos C-O foram detectados em 1187 e 1049 cm⁻¹.

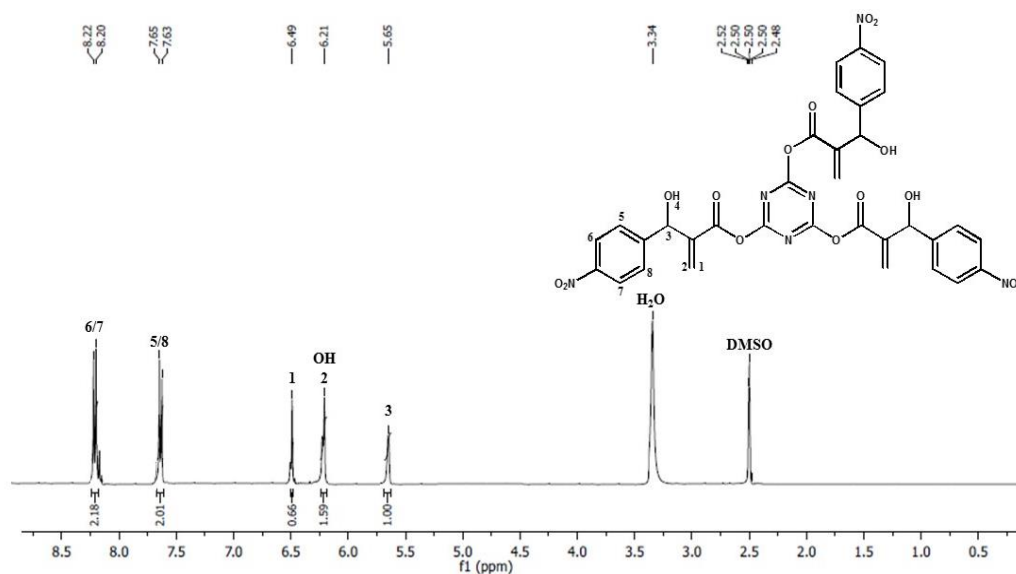
No que concerne à caracterização dos compostos **22a-c** por RMN de ¹H, as numerações dos núcleos magnéticos destes compostos, no que concerne ao ¹H, encontram-se dispostas na Figura 48. Ressalta-se que estes adutos são moléculas simétricas e por isto, nos espectros, nota-se a presença de apenas um sinal para cada hidrogênio ou carbono simétrico.

Figura 48 - Numeração dos núcleos de ^1H dos híbridos moleculares **22a-c**



Inicialmente, serão realizadas as análises dos sinais de ^1H (Figura 49) correspondentes ao composto **22c**, posteriormente, realizar-se-á as análises dos sinais que correspondem aos compostos **22a-b**, assim como as respectivas semelhanças e diferenças, ao que concerne aos sinais atribuídos ao aduto **22c**.

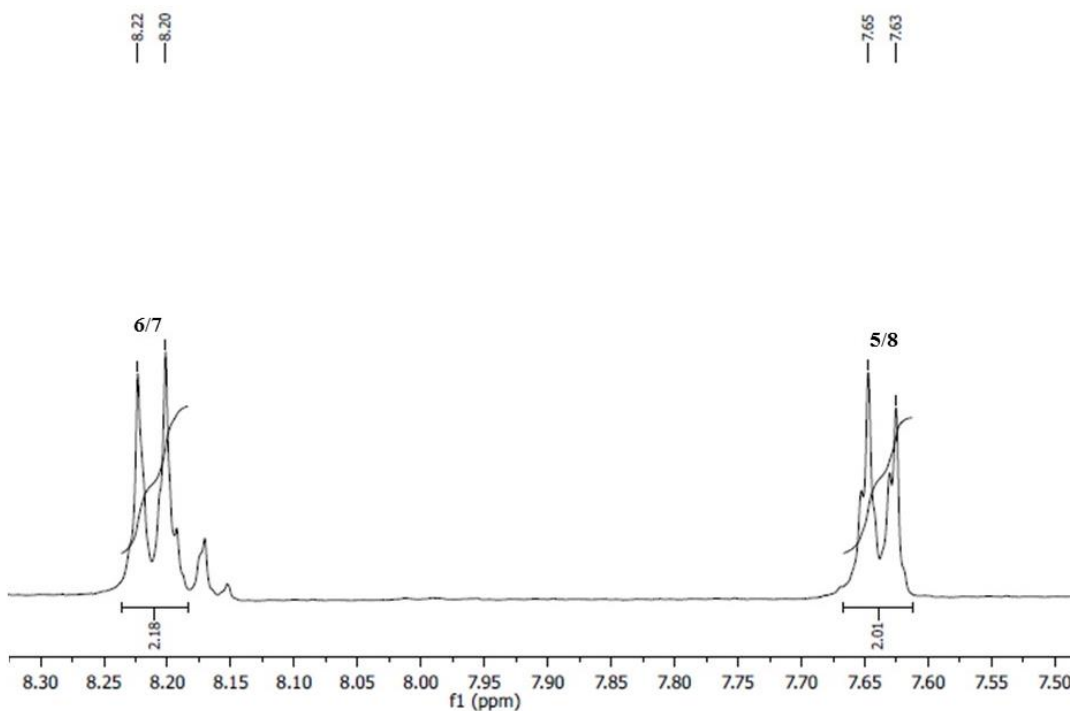
Figura 49 - Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto (**22c**)



Observa-se na Figura 50, que a região correspondente aos hidrogênios aromáticos, encontra-se distribuída entre 7,50 a 7,88 ppm. Em virtude da simetria do grupo nitrofenila em **22c**, observa-se a presença de dois dubletos, os quais correspondem aos hidrogênios H5, H6, H7 e H8.

Contudo, para os compostos **22a-b** os sinais são observados na forma de duplo duplete duplo (H6), duplo duplete (H8) e multipletos (H5 e H7). No que concerne ao aduto **22b**, observa-se a presença de sinais sob a forma de tripleto (H6), dupletos (H5 e H7) e singletos (H8) (Anexo 1).

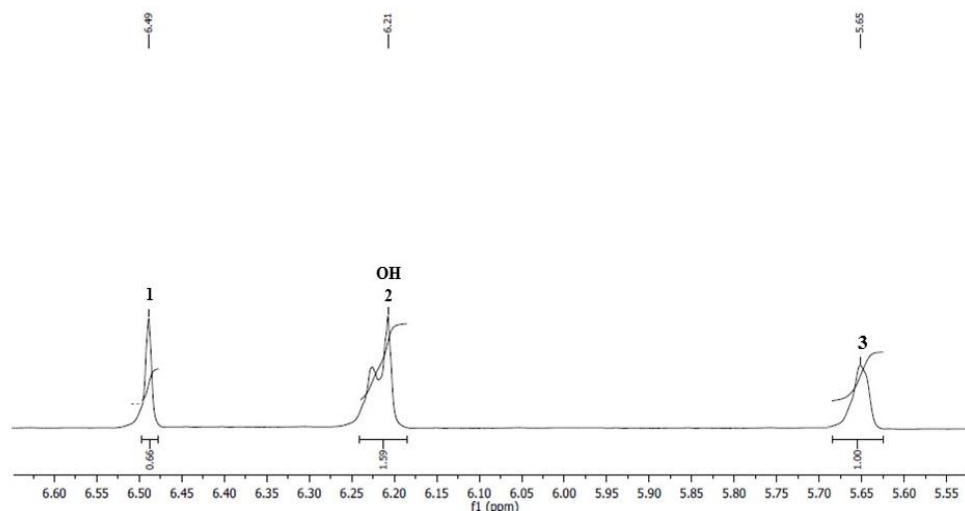
Figura 50 - Expansão do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) do composto (**22c**) na região de 7,50 a 7,88 ppm



Na região entre 5,55 a 7,60 ppm (Figura 51), observa-se a presença de três singletos correspondentes a quatro hidrogênios. Aos hidrogênios vinílicos H2 e H1, foram atribuídos os sinais de 6,49 e 6,21 ppm; respectivamente. Atribuiu-se o sinal de 5,65 ppm ao hidrogênio carbinólico, H3.

Referindo-se ao H4, o qual corresponde ao hidrogênio da hidroxila, observou-se que este se encontra em sobreposição com o sinal de H2. Esta sobreposição dos hidrogênios, corrobora-se mediante a observação de outros trabalhos^[36], nos quais foram sintetizados AMBH, desenvolvidos pelo grupo de pesquisa no qual este trabalho foi realizado.

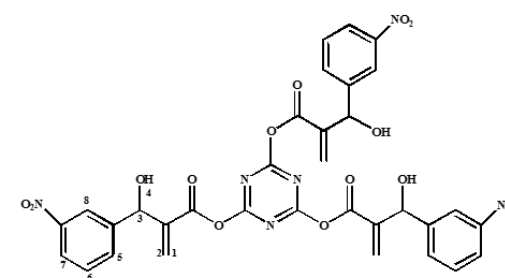
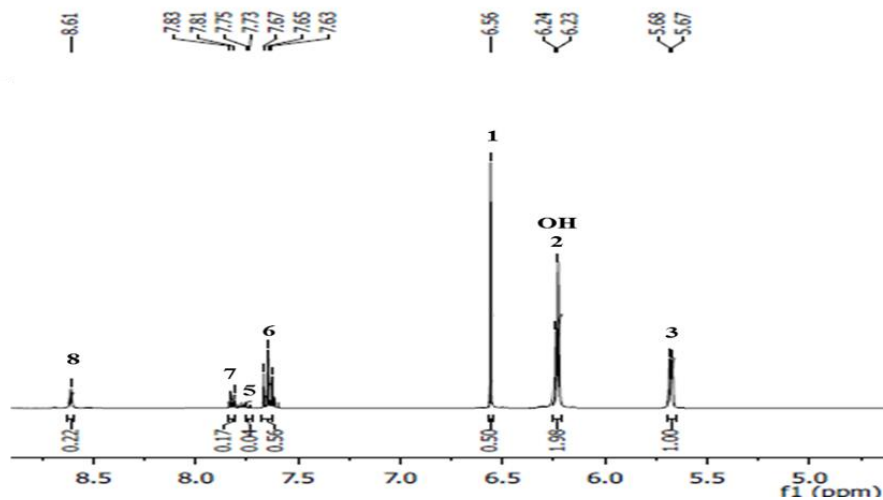
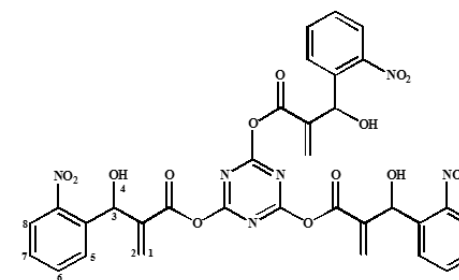
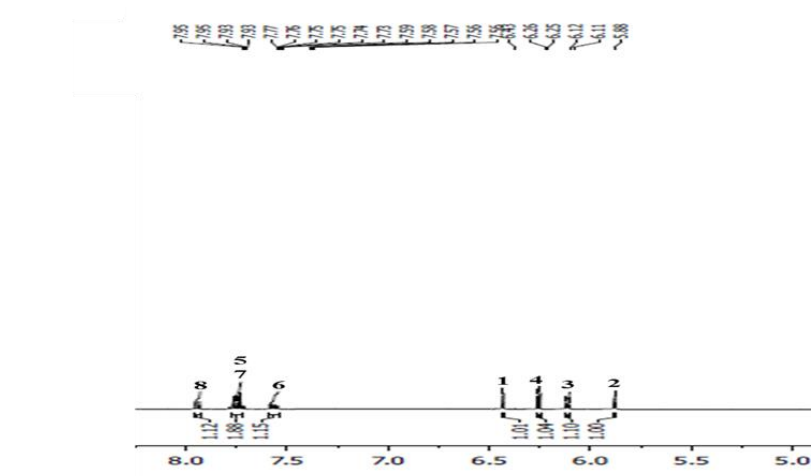
Figura 51 - Expansão do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) do composto (**22c**) na região de 5,55 a 7,60 ppm



De forma análoga, os hidrogênios vinílicos, de **22c**, seguem o mesmo padrão que o **22b**. Assim como, o hidrogênio carbinólico e o hidrogênio da hidroxila. No entanto, observaram-se mudanças nos sinais dos hidrogênios de **22a**, conforme a Figura 52, visto que, para este composto, os sinais de hidrogênio apresentam-se sob a forma de singletos (H1 e H2) e dupletos (H4 e H2).

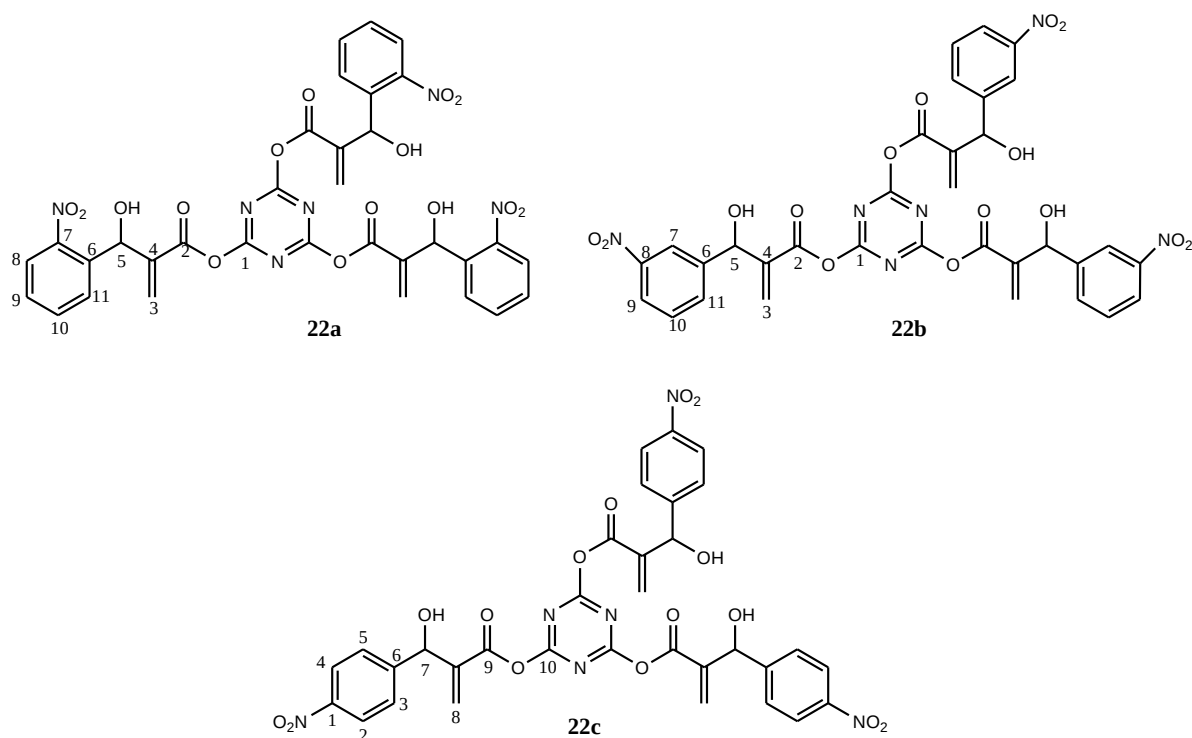
Referindo-se ainda a mudança de perfil dos sinais do hidrogênio para o composto **22a**, observa-se que tanto o H3 e a hidroxila foram desblindados. Uma possível explicação para este fato, faria menção a uma possível formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular (LHI), ocorrida entre o grupo nitro, o qual se encontra na posição orto, e a hidroxila deste composto. Sendo assim, haveria uma diminuição na densidade eletrônica dos átomos e, com isto, os sinais passariam a ser desblindados. Ressalta-se que esta possível explicação, embasou-se em estudos^[40] realizados por o grupo de pesquisa no qual este trabalho foi desenvolvido, no que concerne a caracterização de uma LHI por meio da Teoria de Átomos e Moléculas, onde a formação da LHI foi relacionada à diferença de descolamento químico entre os hidrogênios carbinólicos de AMBH *orto*-NO₂ e *para*-NO₂.

Figura 52 - Comparação entre os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dos hidrogênios dos compostos **22a-c**.

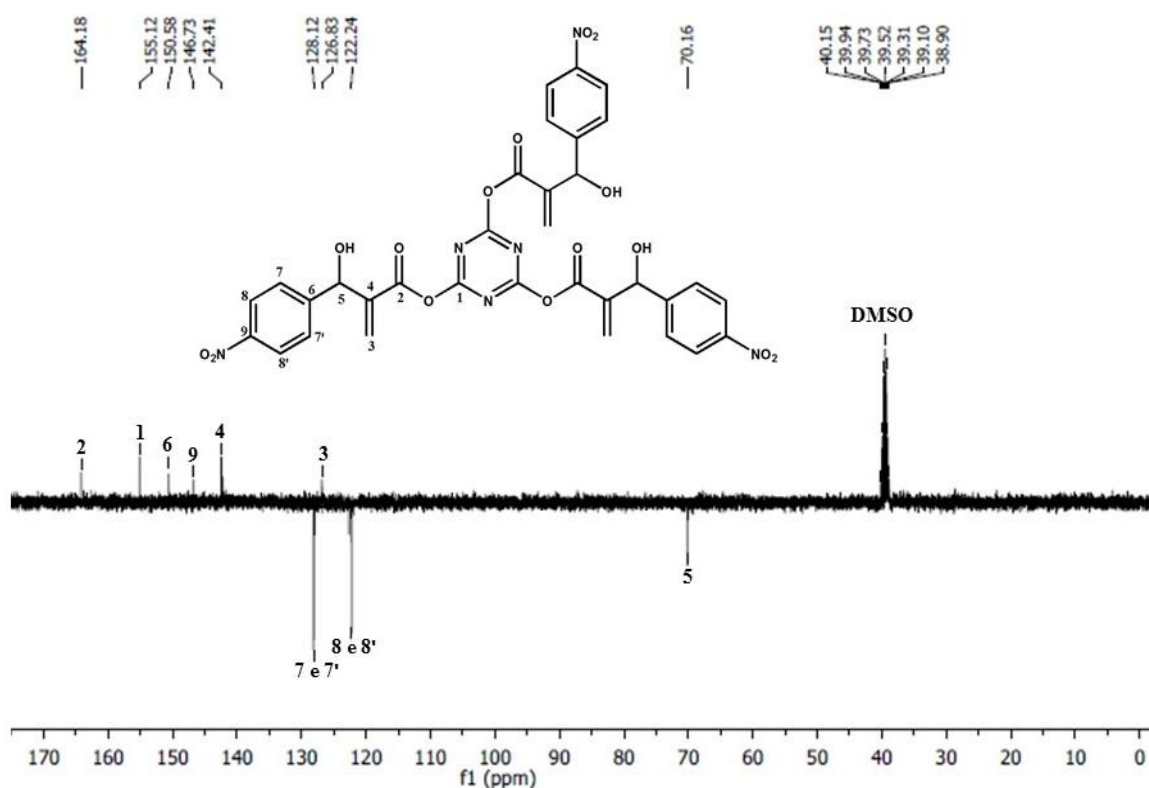


No que concerne à caracterização do ^{13}C , as análises das atribuições dos sinais será realizada de forma análoga às análises do ^1H , realizando-se inicialmente as atribuições para **22c**, e posteriormente, analisando-se as diferenças entre os sinais dos compostos **22a-b**. A Figura 50, dispõe das numerações núcleos magnéticos do ^{13}C , dos compostos **22a-c** que serão analisados.

Figura 53 - Numeração dos núcleos de ^{13}C dos compostos **22a-c**



Tratando-se do composto **22c** (Figura 54) na parte aromática do grupo nitrofenila, atribuiu-se os sinais de 128,15 e 122,24 ppm ao C7/C7' e C8/C8', respectivamente, visto que são carbonos simétricos e, também CH, apresentando-se na fase negativa do espectro. No que concerne aos sinais do grupo nitrofenila dos adutos **22a-c**, estes apresentam-se em deslocamentos químicos diferenciados em decorrência de não haver simetria neste grupo para estes adutos.

Figura 54 - Espectro de RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) do composto **22c****Tabela 6** - Deslocamentos químicos em ppm, referentes aos carbonos do grupo nitrofenila dos compostos **22a-c**

Composto	C6	C7	C8	C9	C10a	C11b
22a	136,95	148,07	122,22	128,90	133,35	128,78
22b	142,48	122,24	145,35	121,28	129,76	133,68
22c	150,58	128,15	122,24	146,73	122,24	128,15

Ao carbono C5 foi atribuído o sinal 70,16 ppm por se tratar de um carbono carbinólico. Ao carbono da carbonila (C2), atribuiu-se o sinal de 164,18 ppm. Ao carbono C3, atribuiu-se o sinal de 128,83; uma vez que, este se encontra mais blindado em relação ao C4 (sinal em 142,41 ppm). Ao carbono triazínico, atribuiu-se o sinal de 155,12 ppm. Aos carbonos C6 e C9, foram atribuídos os sinais 150,58 e 146,73 ppm, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 7 - Deslocamentos químicos em ppm, referentes aos carbonos das cadeias acíclicas e aos carbonos triazínicos presentes nos compostos **22a-c**

Composto	C1	C2	C3	C4	C5
22a	155,12	164,93	126,61	142,34	65,47
22b	155,13	164,22	126,79	142,25	70,06
22c	155,12	164,18	126,83	142,41	70,16

Por meio dos dados da Tabela 7, nota-se que há uma equivalência em relação aos deslocamentos químicos referentes aos compostos **22a-c**, principalmente quando analisa-se os deslocamentos químicos referentes ao carbono do anel triazínico C1.

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Mediante aos objetivos e às estratégias propostas para este trabalho, conclui-se que:

- Os compostos inéditos, **21**, **22a-c**, propostos neste trabalho, foram obtidos com bons rendimentos, entre 60 a 80%, promovidos por aquecimento em reator de microondas.
- No que concerne ao composto **21**, observou-se que o aumento da quantidade de excesso de acrilato de potássio em relação ao cloreto cianúrico durante o processo de síntese deste composto, interfere de forma positiva para o aumento do seu rendimento.
- Observou-se que a utilização de irradiação por microondas permitiu um aumento significativo nos rendimentos, dos compostos **21**, **22a-c** e **23**.
- Verificou-se que a síntese dos compostos **22a-c** em temperatura ambiente não é favorecida, dependendo do tipo do solvente utilizado.

As perspectivas são:

- Realizar a avaliação da atividade biológica dos compostos **21** e **22a-c**, no que concerne a linhagens de células de câncer.
- Investigar a síntese de híbridos moleculares por meio da reação de Morita-Bayllis-Hilman, utilizando o composto **23**, também obtido neste trabalho.

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes e solventes, utilizados na síntese dos compostos deste trabalho, foram adquiridos comercialmente ao fabricante Sigma Aldrich. Todos os reagentes e solventes utilizados possuem qualidade P. A., sendo utilizados sem a realização de procedimentos de purificação prévia. Os solventes, acetonitrila e THF, utilizados na sínteses dos compostos **21** e **23** (2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina e 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina), foram secos, empegando-se, para tal, peneira molecular com poro de tamanho de 3 Å, e armazenados em balão volumétrico de 250 mL sob a atmosfera de argônio.

O acompanhamento e controle das formações dos produtos das sínteses ocorreu por meio da utilização da Cromatografia de Camada Delgada (CCD), utilizando-se cromatofolhas de alumínio, suportadas em Gel de Sílica 60 (fase estacionária) da marca Macherey-Nagel. Utilizou-se como eluentes (fase móvel) diferentes proporções dos solventes hexano, acetato de etila, diclorometano e isopropanol. A fonte de irradiação utilizada foi uma câmara contendo uma lâmpada de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm.

A purificação dos produtos foi realizada por meio do uso da técnica de cromatografia em coluna do tipo *flash*. Utilizou-se gel de sílica como fase estacionária (marca Acros), contendo granulometria de 0.035-0.070 mm. Como fase móvel, utilizou-se uma mistura dos solventes hexano e acetato de etila em diversas proporções.

Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, com controle da temperatura, utilizando-se um evaporador rotativo da marca IKA®, modelo RV 10 digital. Utilizou-se, também, o auxílio de uma bomba de alto vácuo, para a evaporação dos resíduos de solventes com volatilidade reduzida.

As sínteses realizadas por meio da irradiação de microondas foram executadas num reator de microondas CEM do modelo Discover-System benchmate, com a temperatura monitorada por um sensor de infravermelho, e com potência de 0 a 300 W. As misturas reacionais foram inseridas em um tubo de vidro Pyrex com parede espessa e capacidade máxima de 10 mL. As sínteses foram conduzidas com o arrefecimento simultâneo da cavidade interna do microondas, com o intuito de controlar a temperatura no intervalo de valor, previamente estabelecido.

Os produtos inéditos foram caracterizados por meio de análises realizadas num espectrofotômetro FTIR, de modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu, utilizando-se pastilhas compostas por brometo de potássio (KBr), no Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba (LASOM-PB).

Utilizou-se, também, como método de caracterização dos compostos, a técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), para isto, realizaram-se análises em dois aparelhos com diferentes frequências de operação, sendo um espectrômetro da marca Varian Mercury com capacidade operacional de 200 MHz para RMN ^1H e 50 MHz ^{13}C , e outro espectrômetro da marca Bruker Avance com frequência operacional de 400 MHz para RMN ^1H e 100 MHz ^{13}C . As amostras foram solubilizadas em diferentes solventes, CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$, usando-se como padrão interno o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos e quantificado em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (HZ). Referindo-se aos desdobramentos químicos, no que concerne aos acoplamentos dos hidrogênios, foram expressos sob as seguintes formas: singleto (s), dubleto (d), duplo dubleto (dd), duplo dubleto duplo (ddd), tripleto (t) e multipletto (m). A observação da multiplicidade dos sinais referentes aos carbonos foi realizada por meio da utilização da técnica APT nas análises com frequência operacional de 100 e 50 MHz. Os sinais dispostos sob a forma de fase positiva correspondem aos carbonos quaternários e metilenos, e os dispostos sob a fase negativa fazem correspondem aos carbonos do tipo metino e metila.

Além das análises, mencionadas anteriormente, foram realizadas análises por meio do uso da técnica de Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massas em um Cromatógrafo Gasoso acoplado a Espectrômetro de Massas de modelo GCMS-QP2010 Ultra, do fabricante Shimadzu. A coluna utilizada no Cromatógrafo é da marca RTX-5MS capilar ((5% Diphenyl / 95% dimethyl polysiloxane), com tamanho de 30 m (comprimento) / 0.25 mm de Diâmetro Interno / 0.25 μm df. As amostras foram solubilizadas nos solventes Diclorometano e Hexano, contendo estes o grau de pureza HPLC. Tanto os espectrômetros de RMN, como o Cromatógrafo Gasoso, encontram-se disponíveis no Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba, na Unidade de Caracterização e Análise (UNICAL).

A obtenção do ponto de fusão dos compostos (**21**, **22b** e **22c**) foi realizada por meio de um determinador de ponto de fusão a seco modelo 431, com faixa de utilização de 50 a 300 $^{\circ}\text{C}$.

7.2 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

7.2.1 Procedimento para a obtenção do acrilato de potássio (**20**)

Em um balão volumétrico de 250 mL, dissolveram-se 100 mmol (5,610 g) de hidróxido de potássio (KOH) em 100 mL de etanol anidro. Em seguida, adicionou-se lentamente 100 mmol (6,850 mL) de ácido acrílico, sob agitação magnética, e em banho de gelo. Ao meio reacional, adicionou-se 10 mmol (1,101 g) de hidroquinona, que foi utilizada como agente antipolimerizante. Manteve-se a mistura reacional sob, agitação magnética intensa e atmosfera de argônio, por 1 horas. Após este período de tempo, observou-se a formação do produto sob a forma de um sólido de cor rosa claro, com rendimento de 99%. O produto foi seco mediante a utilização de um evaporador rotativo, sob pressão reduzida e temperatura de 40°C, e de uma bomba de vácuo de alta pressão.

7.2.2 Procedimento para a obtenção do 12,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (**23**) utilizando THF como solvente e empregando a técnica de refluxo

Em um balão volumétrico de 125 mL, dissolveu-se 1,0 mmol (0,1844 g) de cloreto cianúrico em 25 mL de THF (seco). Em seguida, adicionaram-se 10,0 mmol (1,0997 g) de acrilato de potássio e 0,1 mmol (0,011 g) de hidroquinona. Após o período de 01 hora, sob a atmosfera de argônio, aqueceu-se o sistema em banho de óleo à 66°C e manteve-se por 24 horas sob refluxo. Resultando em uma solução de cor branca. A formação do produto foi acompanhada por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila, na proporção 7/3, respectivamente. No término do tempo reacional, o sistema foi arrefecido lentamente, evaporando-se o solvente sob pressão reduzida.

O isolamento dos produtos foi realizado por meio de uma extração, utilizando-se um funil de separação, no qual foi adicionado, pela seguinte ordem: a mistura reacional, o diclorometano (3x20 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), sendo posteriormente filtrada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um evaporador rotatório.

Como forma de purificação do produto utilizou-se uma coluna cromatográfica, do tipo flash, contendo 4,0 g de sílica gel (fase estacionária). Inicialmente utilizou-se, hexano no

empacotamento, e, aumentou-se gradativamente a polaridade da fase móvel com diferentes proporções dos eluentes, hexano e acetato de etila, 9:1, 8.5:1.5, 8:2, 7:3, respectivamente. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e secos em uma bomba de vácuo de alta pressão, resultando em dois produtos, um sólido branco, com rendimento de 15%, e um óleo amarelo, com rendimento de 5,0%.

7.2.3 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (**23**) utilizando acetonitrila como solvente e empregando a técnica de refluxo

Em um balão volumétrico de 125 mL, dissolveu-se 1,0 mmol (0,1844 g) de cloreto cianúrico em 25 mL de acetonitrila (seca). Em seguida, adicionaram-se 6,0 mmol (0,6598 g) de acrilato de potássio e 0,1 mmol (0,011 g) de hidroquinona. Após 01 hora, aqueceu-se o sistema em banho de óleo a 82°C e, manteve-se por 72 horas sob refluxo e atmosfera de Argônio, resultando em uma solução de cor branca. A formação do produto foi acompanhada por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila, na proporção 7/3, respectivamente. Ao término do tempo reacional, o sistema foi arrefecido lentamente, evaporando-se o solvente sob pressão reduzida, com temperatura de 70°C no aparelho de evaporação, e com baixa rotação do evaporador.

O isolamento dos produtos foi realizado por meio de uma extração, utilizando-se um funil de separação, no qual foi adicionado, pela seguinte ordem: a mistura reacional, o diclorometano (4x20 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), sendo posteriormente filtrada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um evaporador rotatório, com temperatura de 40°C no aparelho de evaporação, e com rotação lenta no evaporador.

Como forma de purificação do produto utilizou-se uma coluna cromatográfica, do tipo flash, contendo 4,0 g de sílica gel (fase estacionária). Inicialmente utilizou-se, hexano no empacotamento, e, aumentou-se gradativamente a polaridade da fase móvel com diferentes proporções dos eluentes, hexano e acetato de etila, 9:1, 8.5:1.5, 8:2, 7:3, respectivamente. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e secos em uma bomba de vácuo de alta pressão, resultando em dois produtos, um sólido branco, com rendimento de 85%, e um óleo amarelo, com rendimento de 15%.

7.2.4 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (**23**) utilizando THF como solvente e empregando irradiação de microondas

Em um tubo de vidro de 10 mL, específico para o reator de microondas, contendo um agitador magnético, adicionou-se 0,3 mmol (0,0553 g) de cloreto cianúrico em 3,0 mL de THF (seca). Em seguida, adicionaram-se de 1,2 a 3,0 mmol (0,1322 a 0,3306 g) de acrilato de potássio, utilizando-se as diferentes proporções conforme a Tabela 2. A esta mistura reacional, adicionaram-se 0,03 mmol (0,0003 g) de hidroquinona. Após um período de 10 minutos sob agitação magnética, a mistura reacional foi submetida a irradiação de microondas, a 76°C por 30 minutos, sob condições de vaso fechado e atmosfera de Argônio. Após o termino da reação, o sistema foi arrefecido lentamente, observando-se a formação dos produtos por meio de CCD, e, evaporando-se o solvente sob pressão reduzida.

O isolamento dos produtos foi realizado por meio de uma extração, utilizando-se um funil de separação, no qual foi adicionado, pela seguinte ordem: a mistura reacional, o diclorometano (3x20 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), sendo posteriormente filtrada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um evaporador rotatório. Após o isolamento, os produtos foram encaminhados para análise por Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massas (CG-MS).

7.2.5 Procedimento para a obtenção do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) e do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (**23**) utilizando acetonitrila como solvente sob irradiação de microondas

Em um tubo de vidro de 10 mL, específico para o reator de microondas, contendo um agitador magnético, adicionou-se 0,3 mmol (0,0553 g) de cloreto cianúrico em 3,0 mL de acetonitrila (seca). Em seguida, adicionaram-se 1,2 mmol (0,1322 g) de acrilato de potássio, e 0,03 mmol (0,0003 g) de hidroquinona. Após um período de 10 minutos, a mistura reacional foi submetida a irradiação de microondas, a 82°C por 30 minutos, sob condições de vaso fechado e atmosfera de argônio. Após o termino da reação, o sistema foi arrefecido lentamente, observou-se a formação dos produtos por meio de CCD, e, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, com temperatura de 70°C no aparelho de evaporação, a baixa rotação do evaporador.

Realizou-se o isolamento dos produtos por meio de uma extração, utilizando-se um funil de separação, no qual foi adicionado, pela seguinte ordem: a mistura reacional, o diclorometano (3x20 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), sendo posteriormente filtrada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um evaporador rotatório. Após o isolamento, os produtos foram encaminhados para análise por Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massas (CG-MS).

7.2.6 Procedimento geral para a obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (**22a-c**) utilizando acetonitrila como solvente sob irradiação de microondas

Em um tubo de vidro de 10 mL, específico para o reator de microondas, contendo um agitador magnético, adicionou-se 0,34 mmol (0,100 g) do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) em 3,0 mL de acetonitrila. Em seguida, adicionaram-se 1,55 mmol (0,2339 g) dos correspondentes aldeídos e 0,34 mmol de DABCO (0,0381 g). Após 10 minutos, a mistura reacional foi submetida a irradiação de microondas, a 92°C durante 30 a 120 minutos, sob condições de vaso fechado e atmosfera de Argônio. Após o termino da reação, o sistema foi arrefecido lentamente, observando-se a formação dos produtos por meio de CCD, e evaporando-se o solvente sob pressão reduzida.

Utilizou-se, como forma de isolamento e purificação dos produtos, uma coluna cromatográfica para o isolamento dos produtos, do tipo flash, contendo 2,0 g de sílica gel (fase estacionária). Inicialmente utilizou-se, hexano no empacotamento, e, aumentou-se gradativamente a polaridade da fase móvel com diferentes proporções dos eluentes, hexano e acetato de etila, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, respectivamente. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e secos em uma bomba de vácuo de alta pressão, resultando em produtos com rendimentos de 30 a 40%.

7.2.7 Procedimento geral para a obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (**22a-c**) utilizando t-butanol/ H_2O como solvente à temperatura ambiente

Em um balão volumétrico de 25 mL, dissolveu-se 0,34 mmol (0,100 g) do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) em 3,0 mL de t-butanol/ H_2O , 9:1 respectivamente. Em seguida, adicionaram-se 1,55 mmol (0,2339 g) dos correspondentes aldeídos e 0,34 mmol de DABCO

(0,0381 g). A mistura reacional permaneceu à temperatura ambiente, sob agitação magnética e atmosfera de Argônio, por um período de 15 dias. Acompanhou-se a formação do produto por CCD. Após o término da reação, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

Utilizou-se, como forma de isolamento e purificação dos produtos, uma coluna cromatográfica para o isolamento dos produtos, do tipo flash, contendo 2,0 g de sílica gel (fase estacionária). Inicialmente utilizou-se, hexano no empacotamento, e, aumentou-se gradativamente a polaridade da fase móvel com diferentes proporções dos eluentes, hexano e acetato de etila, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, respectivamente. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e secos em uma bomba de vácuo de alta pressão, resultando em produtos com rendimentos de 20 a 30%.

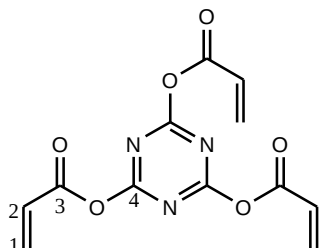
7.2.8 Procedimento geral para a obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (**22a-c**) utilizando t-butanol/H₂O como solvente sob irradiação de microondas

Em um tubo de vidro de 10 mL, específico para o reator de microondas, contendo um agitador magnético, adicionou-se 0,34 mmol (0,100 g) do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (**21**) em 3,0 mL de t-butanol/H₂O, 9:1 respectivamente. Em seguida, adicionaram-se 1,55 mmol (0,2339 g) dos correspondentes aldeídos e 0,34 mmol de DABCO (0,0381 g). Após 10 minutos, a mistura reacional foi submetida a irradiação de microondas, a 92°C durante 30 a 120 minutos, sob condições de vaso fechado e atmosfera de argônio. Após o término da reação, o sistema foi arrefecido lentamente, observando-se a formação dos produtos por meio de CCD, e evaporando-se o solvente sob pressão reduzida.

O isolamento e purificação dos produtos foi realizado por meio de uma coluna cromatográfica para o isolamento dos produtos, do tipo flash, contendo 2,0 g de sílica gel (fase estacionária). Inicialmente utilizou-se, hexano no empacotamento, e, aumentou-se gradativamente a polaridade da fase móvel com diferentes proporções dos eluentes, hexano e acetato de etila, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, respectivamente. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e secos em uma bomba de vácuo de alta pressão, resultando em produtos com rendimentos de 60 a 80%.

7.3 DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

7.3.1 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina (21)



Aspecto físico: sólido branco

Ponto de fusão: 79,8 °C

Rendimento: 85%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm):

6,11 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 17.3, 1.2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm):

127,86 (C2), 132,91(C1), 148,11 (C4), 164,50 (C3).

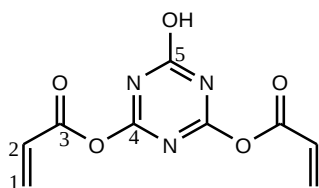
IV [KBr (cm^{-1})]:

3121 e 3059 (C-H), 1741 (C=O de éster α , β -conjugado), 1633 (C=C), 1508 e 1403 (C=N), 1145 e 1016 (C-O).

EM [m/z (%)]:

237 (M-1, 3), 218 (3), 27 (16), 110 (17), 127 (19), 164 (28), 55 (100).

7.3.2 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina (23)



Aspecto físico: óleo amarelo

Rendimento: 15%

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm):

6,07 (dd, $J = 31.2, 10.1$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J = 20.3, 14.0$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 33.2, 17.4$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm):

127,87 (C1), 133,10 (C2), 147,95 (C4), 148,17 (C5), 164,55 (C3).

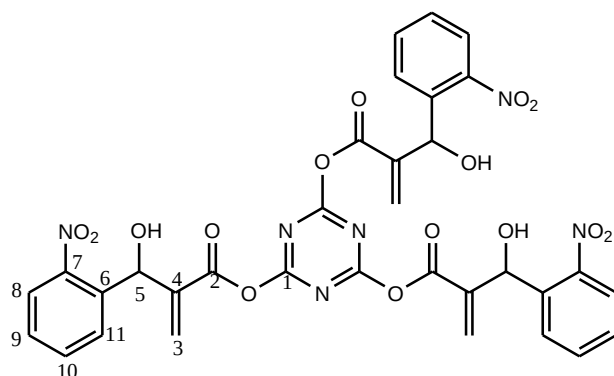
IV [KBr (cm^{-1})]:

1017 e 1144 (C-O), 1633 (C=C), 1732 (C=O de éster α , β -conjugado), 1504 e 1407 (C=N), 3076 e 2966 (C-H), 3457 (O-H).

EM [m/z (%)]:

291 (M-1, 3), 264 (3), 110 (8), 218 (11), 164 (17), 27 (22), 55 (100).

7.3.3 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina (**22a**)



Aspecto físico: óleo amarelo claro

Rendimento: 80%

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm):

5,88 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,94 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H).

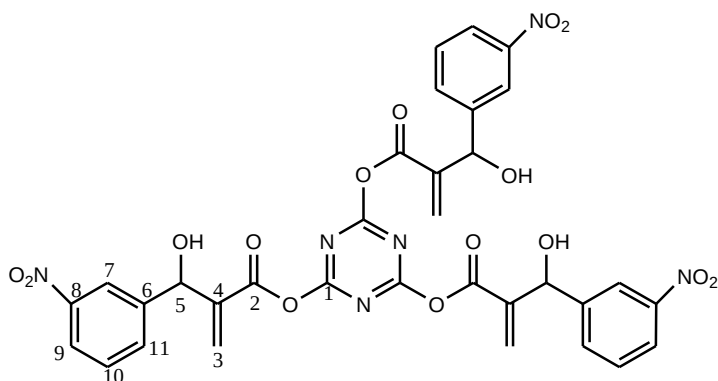
RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz, δ ppm):

65,47 (C5), 122,22 (C8), 126,61 (C3), 128,78 (11), 128,90 (C9), 133,35 (10), 136,95 (C6), 142,34 (C4), 148,07 (C7), 155,12 (C1), 164,93 (C2).

IV [KBr (cm^{-1})]:

3401 (O-H), 2926 e 2870 (C-H de aldeído), 1724 (C=O de éster α , β -conjugado), 1526 (C=N), 1347 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO_2), 1189 (C-O).

7.3.4 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina (**22b**)



Aspecto Físico: sólido Amarelo Claro

Rendimento: 60%

Ponto de Fusão: 185.2 °C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm):

5,68 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,65 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H).

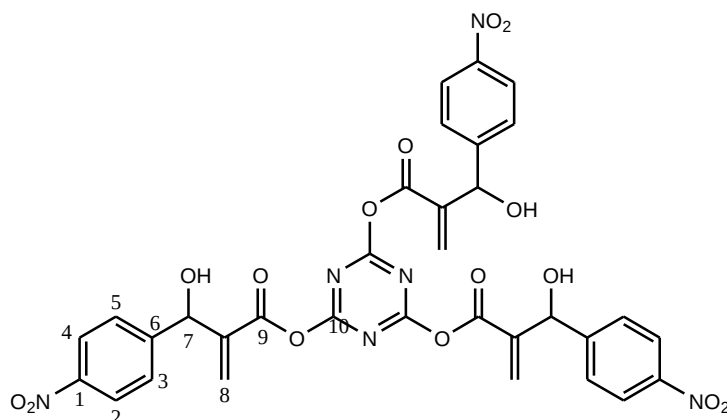
RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz, δ ppm):

70,06 (C5), 121,38 (C9), 122,24 (C7), 126,79 (C3), 129,76 (C10), 133,68 (C11), 142,25 (C4), 142,48 (C6), 145,35 (C8), 155,13 (C1), 164,22 (C2).

IV [KBr (cm^{-1})]:

3399 (O-H), 2905 (C-H de aldeído), 1705 (C=O de éster α , β -conjugado), 1529 (C=N), 1349 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO_2), 1189 e 1043 (C-O).

7.3.5 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina (**22c**)



Aspecto Físico: Sólido Amarelo Claro

Rendimento: 80%

Ponto de Fusão: 160,3 °C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm):

5,65 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7,82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H).

RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz, δ ppm):

70,16 (C5), 122,24 (C8/C8'), 126,83 (C3), 128,15 (C7/C7'), 142,41 (C4), 146,73 (C9), 150,58 (C6), 155,12 (C1), 164,18 (C2).

IV [KBr (cm^{-1})]:

3391 (O-H), 2923 e 2825 (C-H de aldeído), 1706 (C=O de éster α , β -conjugado), 1524 e 1510 (C=N), 1347 (Deformação axial assimétrica e simétrica de NO_2), 1187 e 1049 (C-O).

REFERÊNCIAS

- [1] INCA (Brasil). ABC do câncer: **abordagens básicas para o controle do câncer** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Educação; organização Luiz Claudio Santos Thuler. – 2. ed. rev. e atual.– Rio de Janeiro: Inca, 2012.
- [2] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **TNM**: classificação de tumores malignos. Tradução Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254 p.
- [3] INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. **TNM**: classification of malignant tumours. SOBIN, L.H.; GOSPODAROWICZ, M.K.; WITTEKIND, Ch. 7 ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010. 310 p.
- [4] De ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPEZ, M. T. P. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular específicos e Ciclo-Celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, v. 28, p. 118-129, 2005.
- [5] BRANDÃO, H. N.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D.; NASCIMENTO, J. A. P.; DAVID, J. M. Química e Farmacologia de Quimioterápicos Antineoplásicos derivados de plantas, **Química Nova**, v. 33, p. 1359-1369, 2010.
- [6] RODRIGUES, D. G.; MARIA, D. A.; FERNANDES, D. C.; VALDUGA, C. J.; COUTO, R. D.; IBANEZ, O. C. M.; MARANHÃO, R. C.; Cancer Chemother. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 55, p. 565-576, 2005.
- [7] SINGLA, P., LUXAMI, V., PAUL, K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 39-57, 2015.
- [8] BLOTNY, G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, n. 41, p. 9507-9522, 2006.
- [9] MIURA, T., FUKAMI, T. A., HASEGAWA, K., ONO, N., SUDA, A., SHINDO, H., YOON, D. O., KIM, S. J., NA, Y. J., AOKI, Y., SHIMMA, N., TSUKUDA, T., SHIRATORI, T. Lead generation of heat shock protein 90 inhibitors by a combination of fragment-based approach, virtual screening, and structurebased drug design. **Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 5778-5783, 2011.
- [10] SUDA, A., KAWASAKI, K., ISSHIKI, Y., YOON, D. O., KIM, S. J., NA, Y. J., ISSHIKI, Y., HASEGAWA, K., FUKAMI, T. A., SATO, S., MIURA, T., ONO, N., YAMAZAKI, T., SAITOH, R., SHIMMA, N., SHIRATORI, Y., TSUKUDA, T. Design and synthesis of 2-amino-6-(1H,3H-benzo[de]isochromen-6-yl)-1,3,5-triazines as novel Hsp90 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 892-905, 2014.
- [11] BAINBUR, N., CHADHA, N., BRANDT, B. M. ASGARI, D., PATCH, R. J., SCHALK-HIHI, C., CARVER, T. E., PETROUNIABAUMANN, I. P., OTT, C. A. MANTHEY, C., SPRINGER, B. A. PLAYER, M. R. 2-Hydroxy-4,6-diamino-

[1,3,5]triazines: a novel class of VEGF-R2 (KDR) tyrosine kinase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, p.1717-1720, 2005.

[12] SĄCZEWSKI, F., BUŁAKOWSKA, A. Synthesis, structure and anticancer activity of novel alkenyl-1,3,5-triazine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 611-615, 2006.

[13] F. SĄCZEWSKI, A. BUŁAKOWSKA, P. BEDNARSKI, R. GRUNERT. Synthesis, structure and anticancer activity of novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 219-225, 2006.

[14] PETERSON, E. A., ANDREWS, P. S., BE, X. BOEZIO, A. A., BUSH, T. LO., CHENG, A. C., COATS, J. R., COLLETTI, A. E., COPELAND, K. W., DUPONT, M. GRACEFFA, R., GRUBINSKA, B., HARMANGE, J., KIM, J. L., MULLADY, E. L., OLIVIERI, P., SCHENKEL, L. B., STANTON, M. K., TEFFERA, Y., WHITTINGTON, D. A., CAI, T., LA, D. S. Discovery of triazine-benzimidazoles as selective inhibitors of mTOR. **Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 2064-2070, 2011.

[15] CASCIOFERRO, S., PARRINO, B., SPANÒ, V., CARBONE, A., MONTALBANO, A., BARRAJA, P., DIANA, P., CIRRINCIONE, G. 1,3,5-Triazines: A promising scaffold for anticancer drugs development. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2017.

[16] DECLERCK, V., MARTINEZ, J., LAMATY, F. Aza-Baylis-Hillman Reaction. **Chemical Reviews**, v. 109, p. 1-48, 2009.

[17] BAYLIS, A.B.; HILMAN, M.E.D., Patente alemã 2155113. **Chemical Abstracts Service**, 77: 34174, 1972.

[18] LIMA-JUNIOR, C. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Morita-Baylis-Hillman Adducts: Biological Activities and Potentialities to the Discovery of New Cheaper Drugs. **Bioorganic e Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 3954-3971, 2012.

[19] HOFFMANN, H. M. R., RABE, J., DABCO-catalyzed couplings of acrylic acid esters with aldehydes. 1. Synthesis of 2-(1-hydroxyalkyl)acrylic acid esters; simple three-step synthesis of mikanecic acid. **Angewandte Chemie**, v. 95, p. 795-796, 1983.

[20] HILL, J. S., ISAACS, N. S., Mechanism of α -substitution reactions of acrylic derivatives. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 3, p. 285-290, 1990.

[21] PRICE, K. E., BROADWATER, S. J., WALKER, B. J., MCQUADE, D. T. A new interpretation of the Baylis Hillman mechanism. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 3980-3987, 2005.

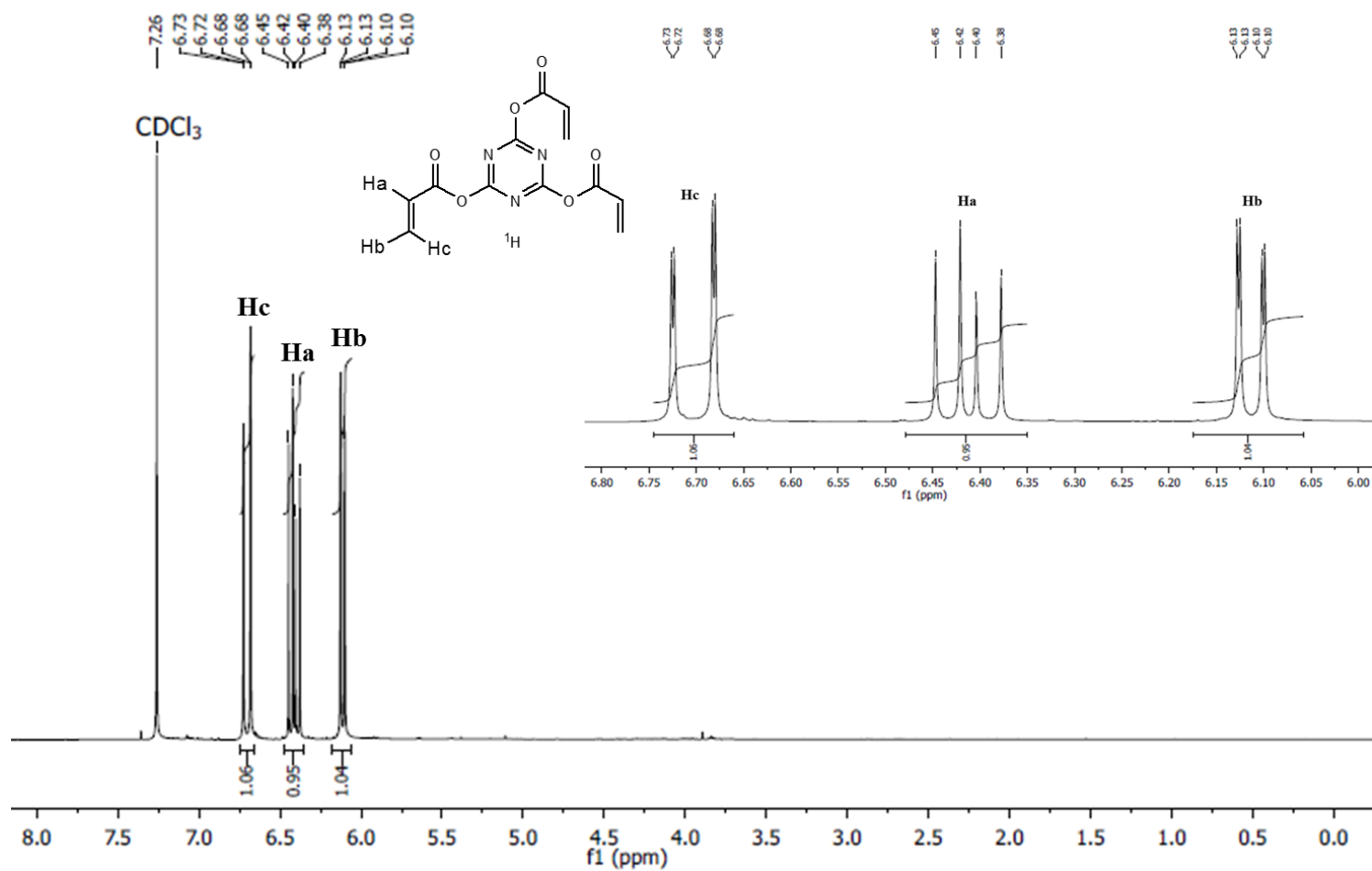
[22] AGGARWAL, V.K., EMME, I., MEREU, A. Unexpected side reactions of imidazolium-based ionic liquids in the base-catalysed Baylis-Hillman reaction. **Chemical Communications**, p. 1612-1613, 2002.

[23] CANTILLO, D.; KAPPE, O., A Unified Mechanistic View on the Morita-Baylis-Hilman Reaction: Computational and Experimental Investigations. **Journal of Organic Chemistry**, p. 75, n. 24, 2010.

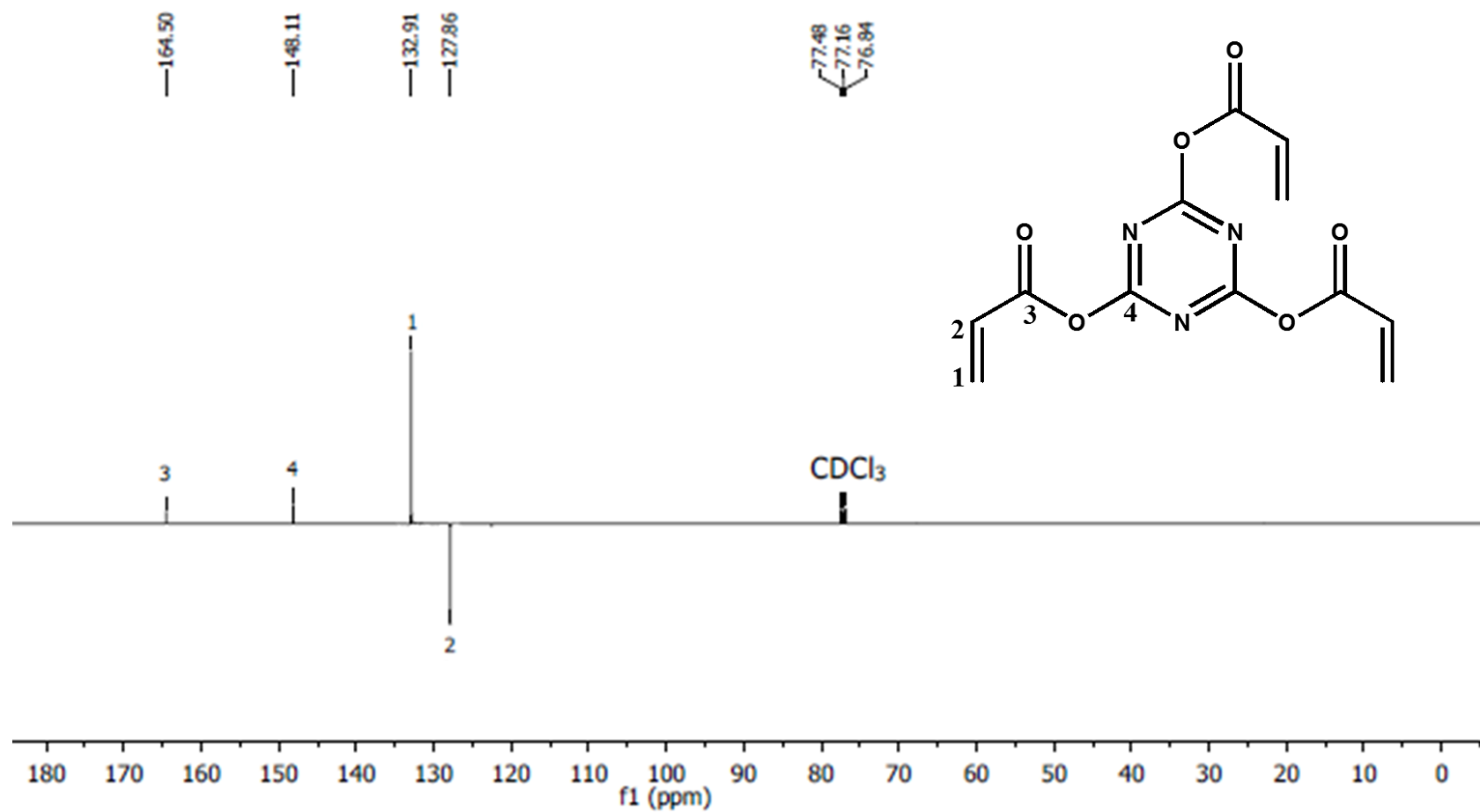
- [24] PLATA, R.E., SINGLETON, D.A. A Case Study of the Mechanism of Alcohol-Mediated Morita Baylis-Hillman Reactions. The Importance of Experimental Observations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, p. 3811-3826, 2015.
- [25] KOHN, L. K.; PAVAM, C. H.; VERONESE, D.; COELHO, F.; De CARVALHO, J. E.; ALMEIDA, W. P. Antiproliferative effect of Baylis-Hillman adducts and a new phthalide derivate on human tumor cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 738-744, 2006.
- [26] MOHAN, R., RASTOGI, N., NAMBOOTHIRI, I. N. N., MOBIN, S. N., PANDA, D. Synthesis and evaluation of α -hydroxymethylated conjugated nitroalkenes for their anticancer activity: Inhibition of cell proliferation by targeting microtubules. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 8073-8085, 2006.
- [27] RASTOGI, N.; MOHAN, R.; PANDA, D.; MOBIN, S. N.; NAMBOOTHIRI, I. N. N. Synthesis and anticancer activity studies of α -aminoalkylated conjugated nitroalkenes, **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, p. 3211-3214, 2006.
- [28] DADWAL, M.; MOHAN, R.; PANDA, D.; MOBIN, S. N.; NAMBOOTHIRI, I. N. N. The Morita-Baylis-Hillman adducts of β -aryl nitroethylenes with other activated alkenes: synthesis and anticancer activity studies, **Chemical Communication**, v. 3, p. 338-340, 2006.
- [29] LIMA-JUNIOR, C. G., FAHEINA-MARTINS, G. V., BOMFIM, C. C. B., DANTAS, B. B., SILVA, E. P., ARAÚJO, D. A. M., FILHO, E. B. A., VASCONCELLOS, M. L. A. A. Synthesis, Cytotoxic Activity on Leukemia Cell Lines and Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) Studies of Morita-Baylis-Hillman Adducts. **Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 7, 2016.
- [30] OMS. **Organização Mundial da Saúde**. Disponível em: <<http://www.who.int/eportuguese/publications/pt/>>. Acesso em 26 de Novembro de 2017.
- [31] NEPALI, K. et al. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 482-487, 2014.
- [32] NJOGU, P. M.; CHIBALE, K. Recent developments in rationally designed multitarget antiprotozoan agents. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 13, p. 1715-42, 2013.
- [33] REICHARDT, C. **Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry**. Wiley-Vch, 2004.
- [34] PAVIA, D. L. KRIZ, G. S., LAMPMAN, G. M., JAMES, R.V. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. Cengage do Brasil, 2010.
- [35] FILHO, E. B., VENTURA, E., OLIVEIRA, B. G., LIMA-JUNIOR, G. C., ROCHA, G. B., VASCONCELLOS, M. L. A. A. Synthesis and conformational study of a new class of highly bioactive compounds. **Chemical Physics Letters**, v. 449, p. 336-340, 2007.
- [36] SILVA, F. P. L., ASSIS, P. A. C., LIMA-JUNIOR, C. G., ANDRADE, N. G., CUNHA, S. M. D., OLIVEIRA, M. R., VASCONCELLOS, M. L. A. A. Synthesis, evaluation against

Leishmania amazonensis and cytotoxicity assays in macrophages of sixteen new congeners Morita-Baylis-Hillman adducts. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 4295–4301, 2011.

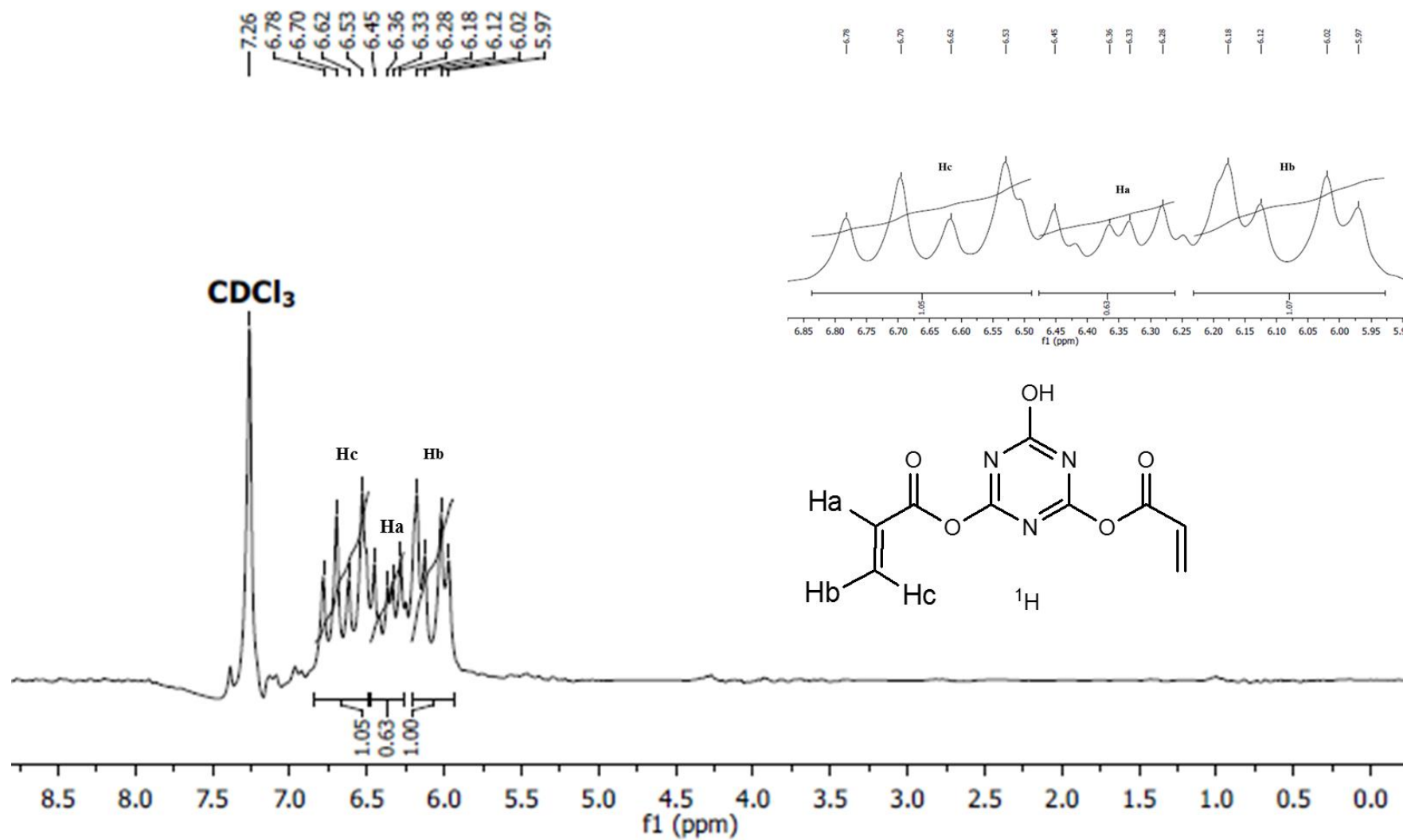
ANEXO I

Espectro 1 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina

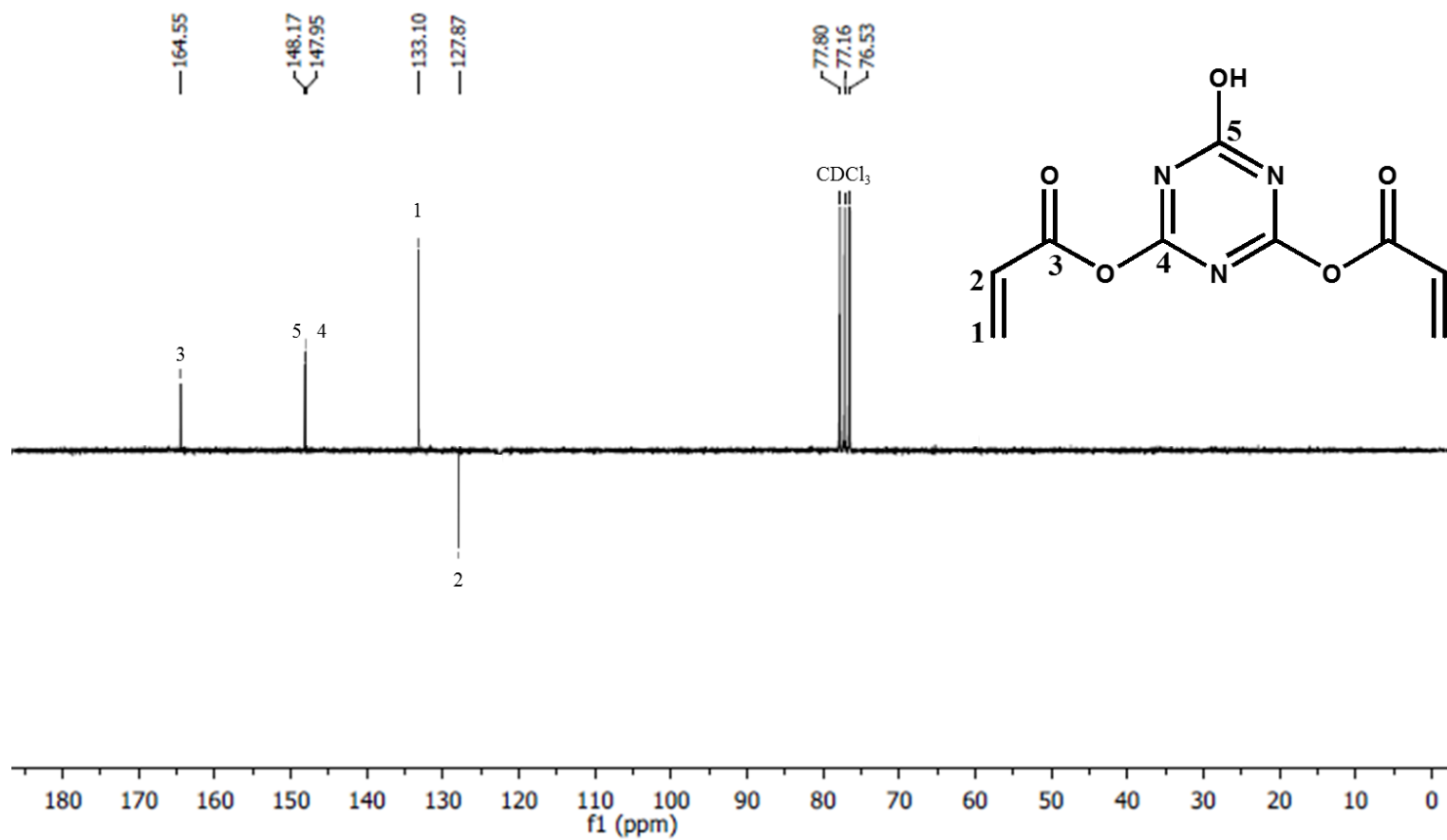
Espectro 2 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina



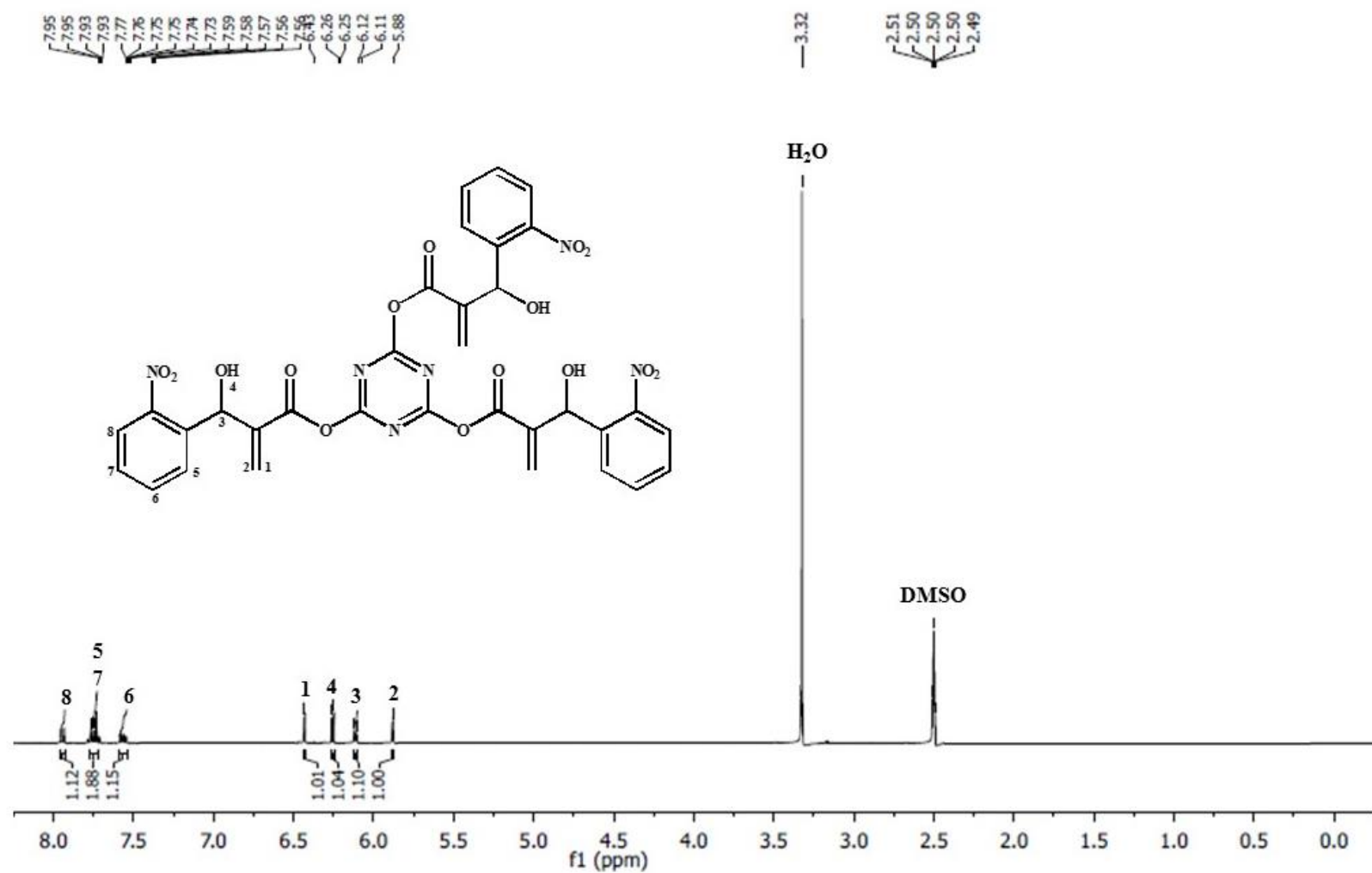
Espectro 3 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina



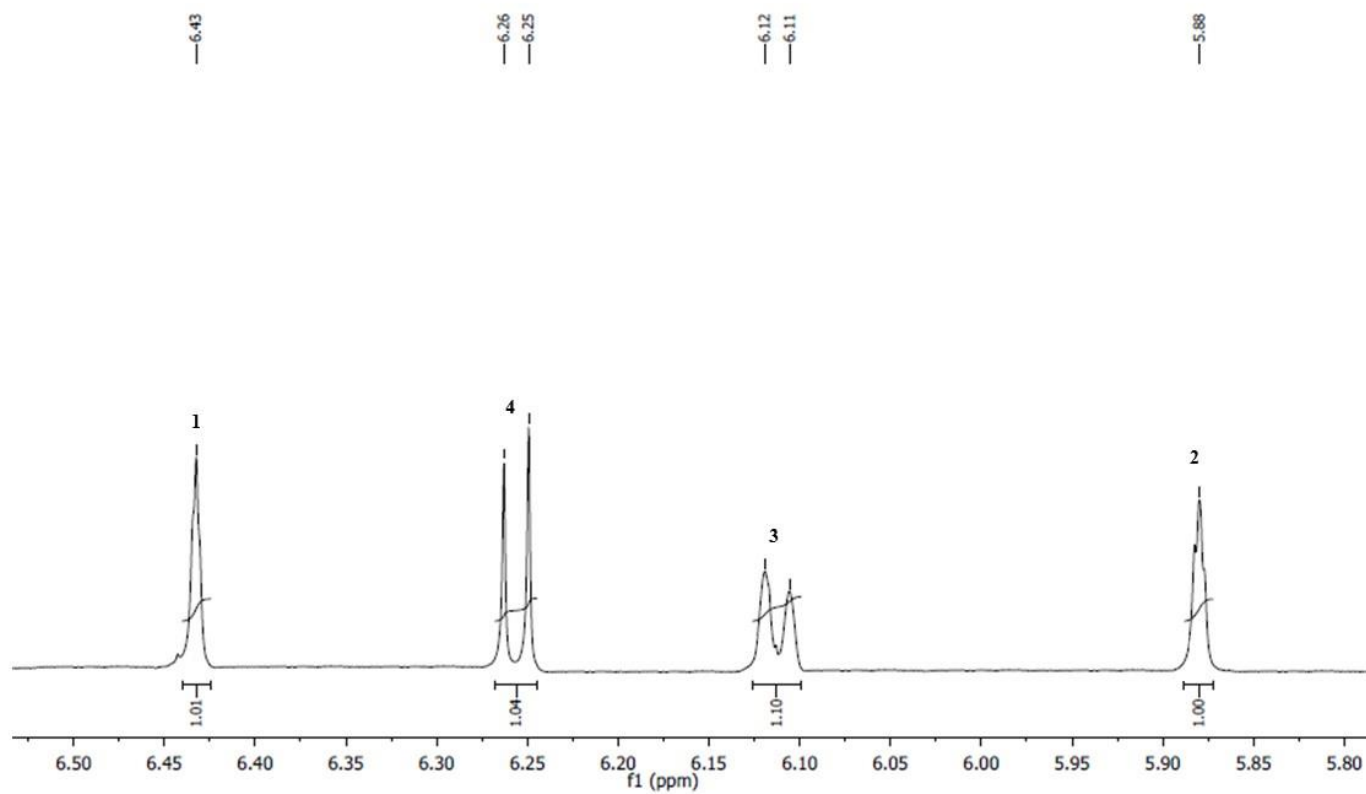
Espectro 4 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50 MHz) 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina



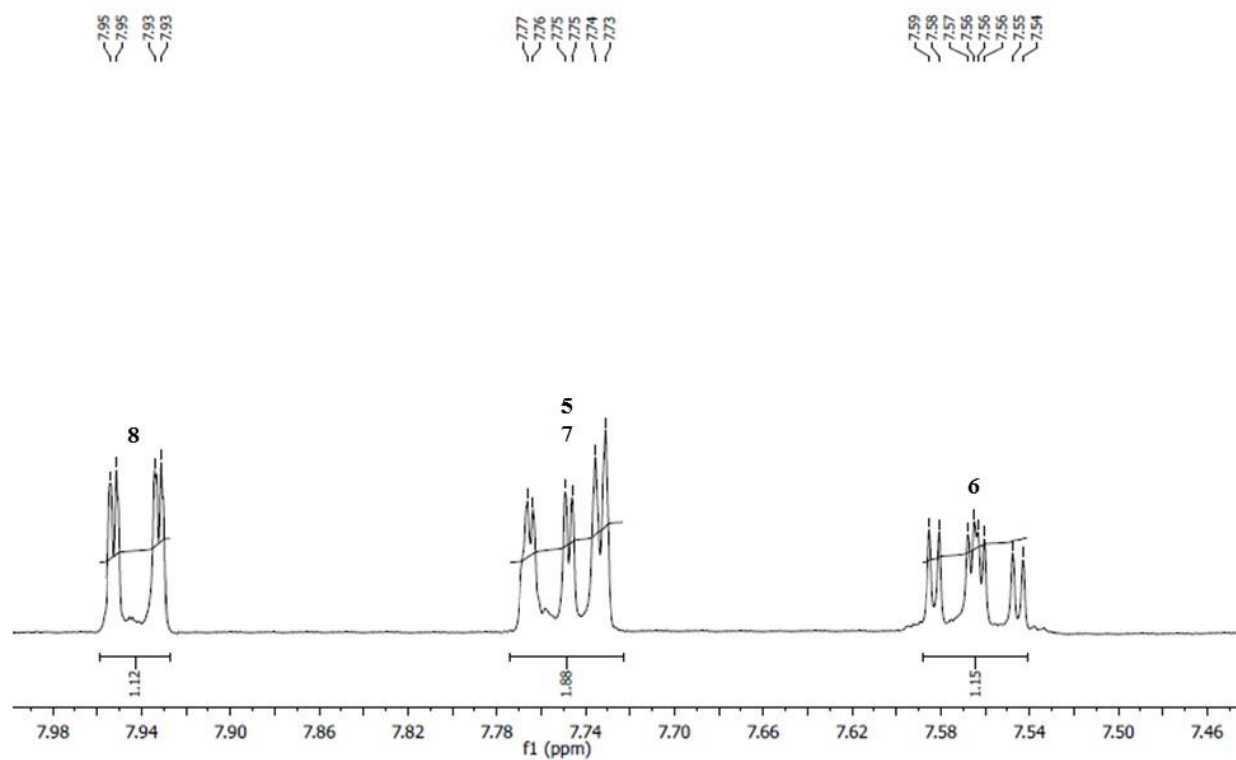
Espectro 5 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina



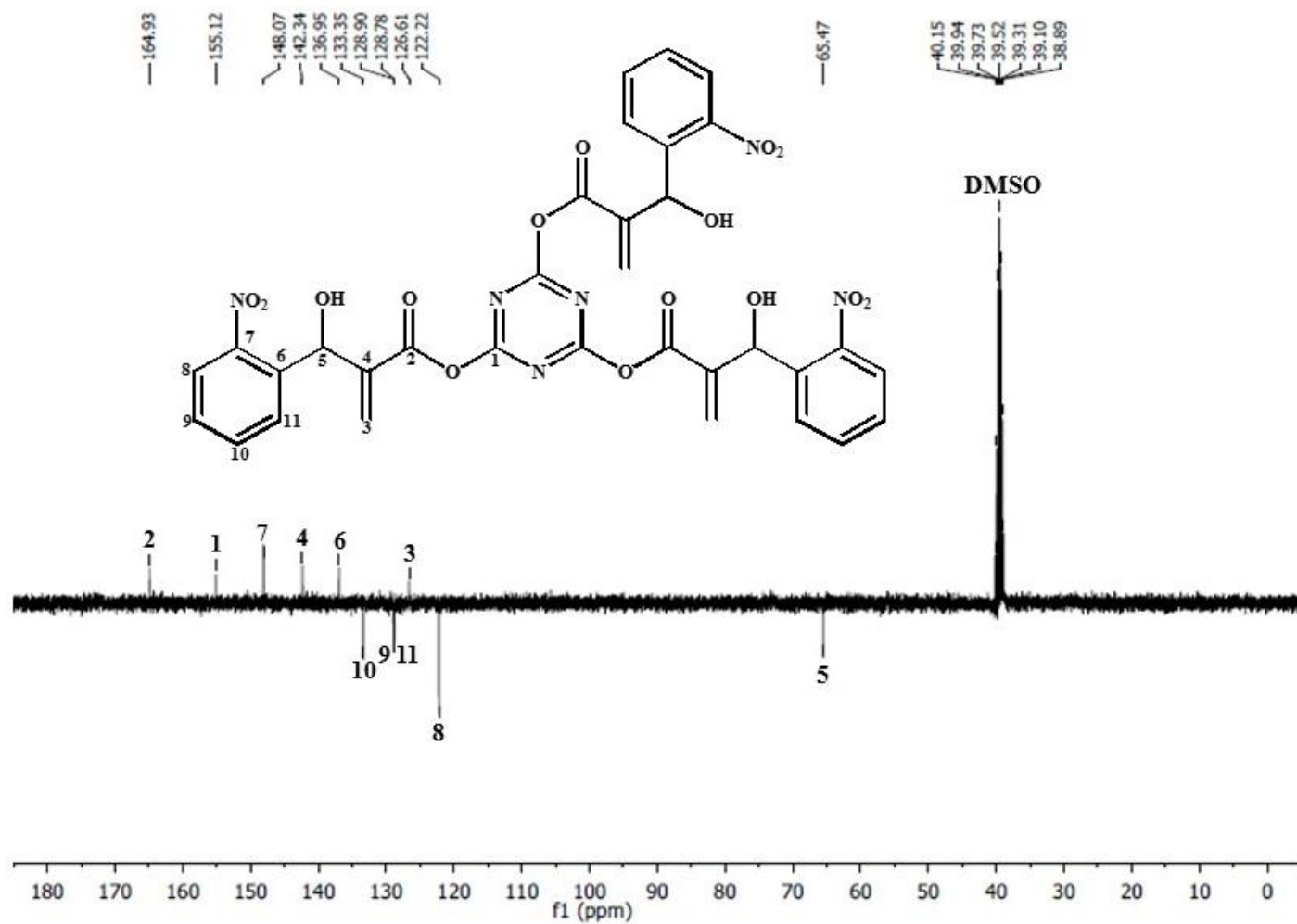
Espectro 6 Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 5,8 a 6,5 ppm



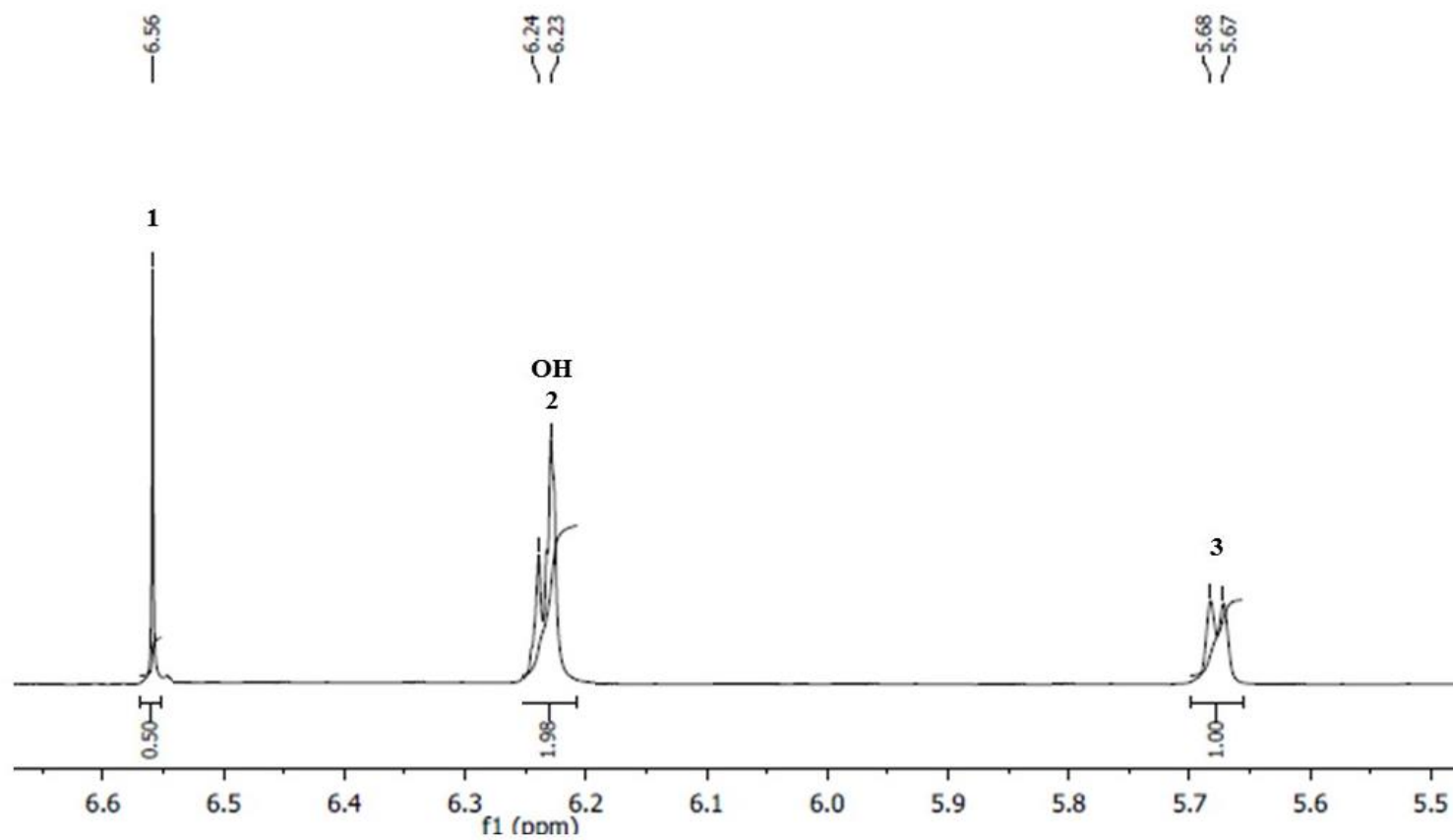
Espectro 7 Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 7.,46 a 7,98 ppm



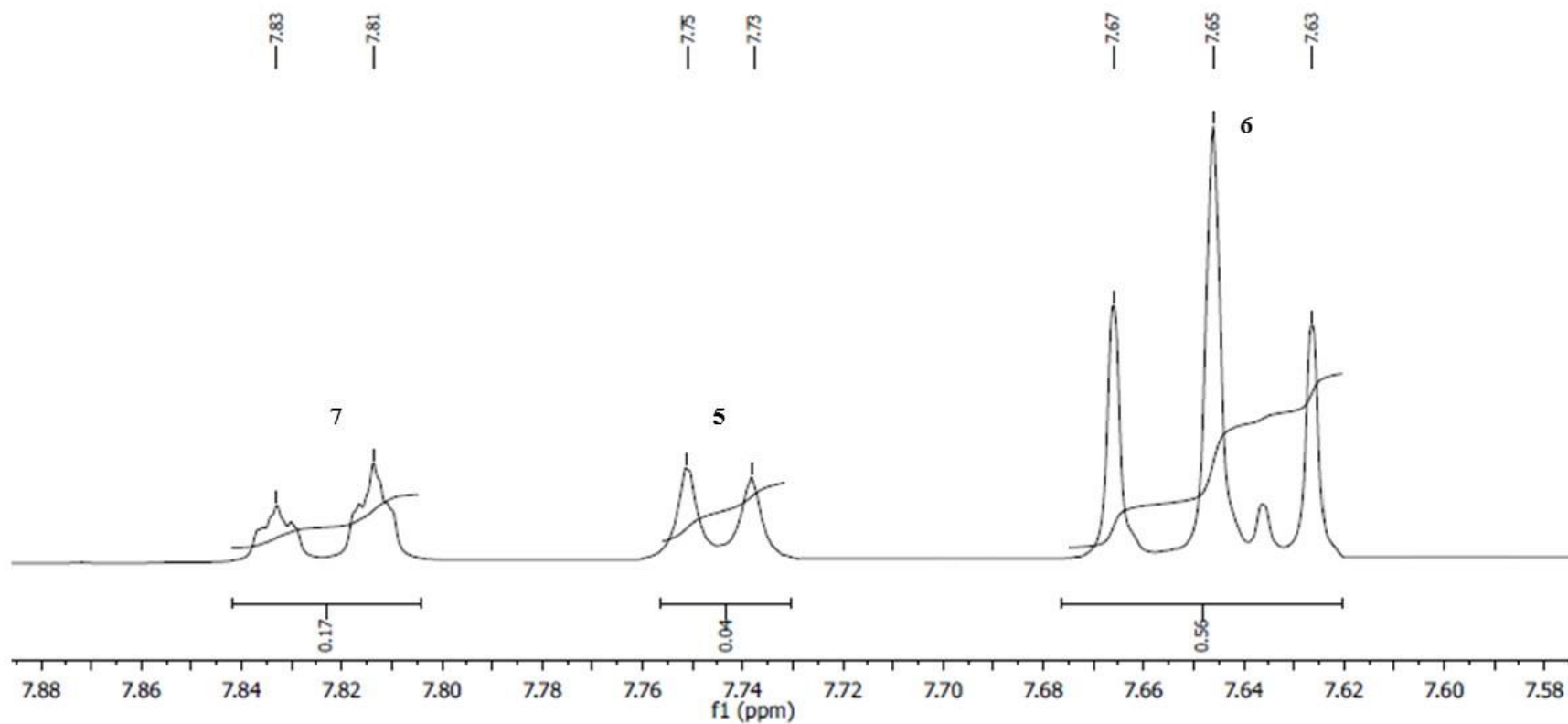
Espectro 8 Espectro de RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina



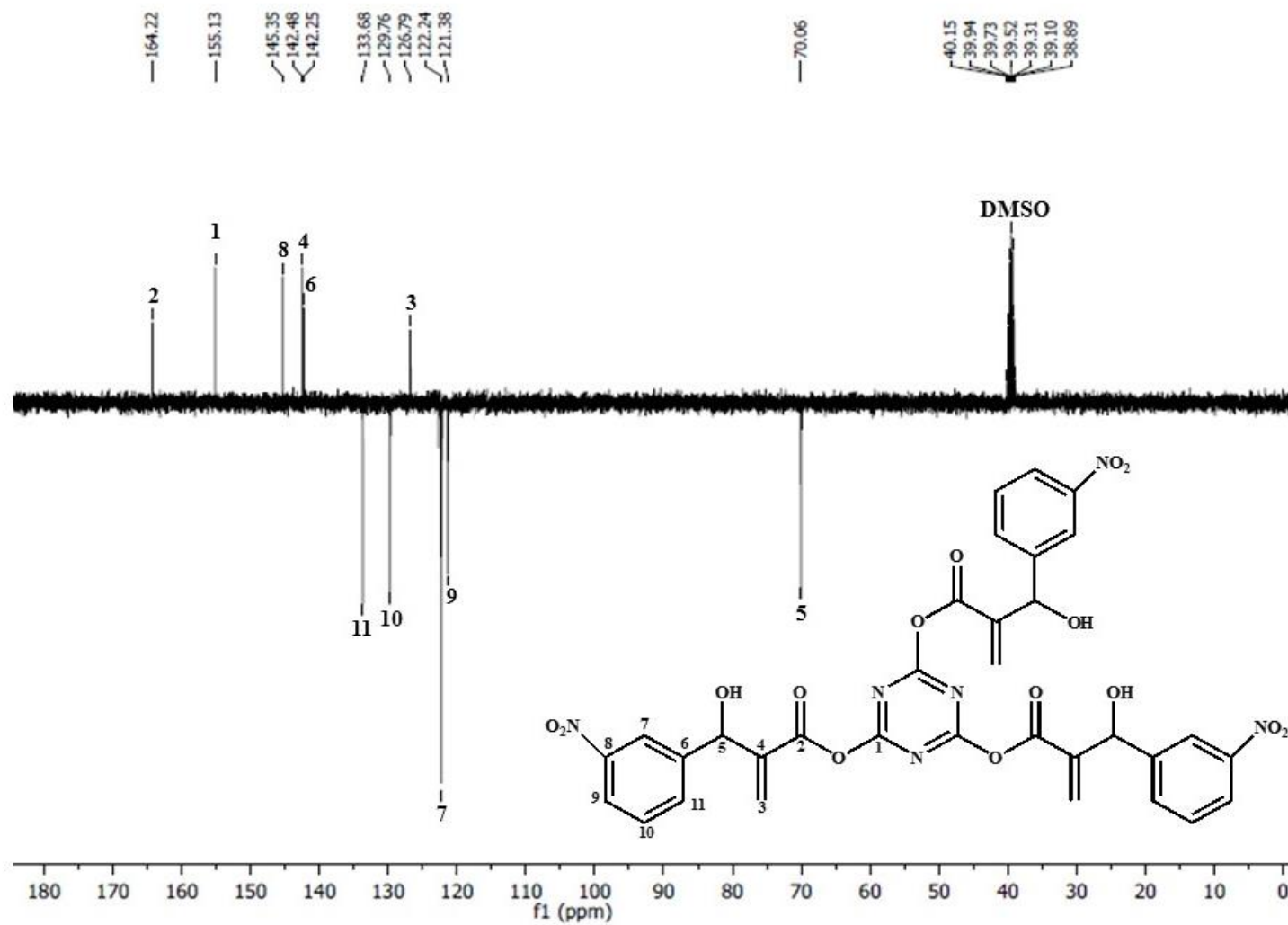
Espectro 10 Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 5,5 a 6,6 ppm.



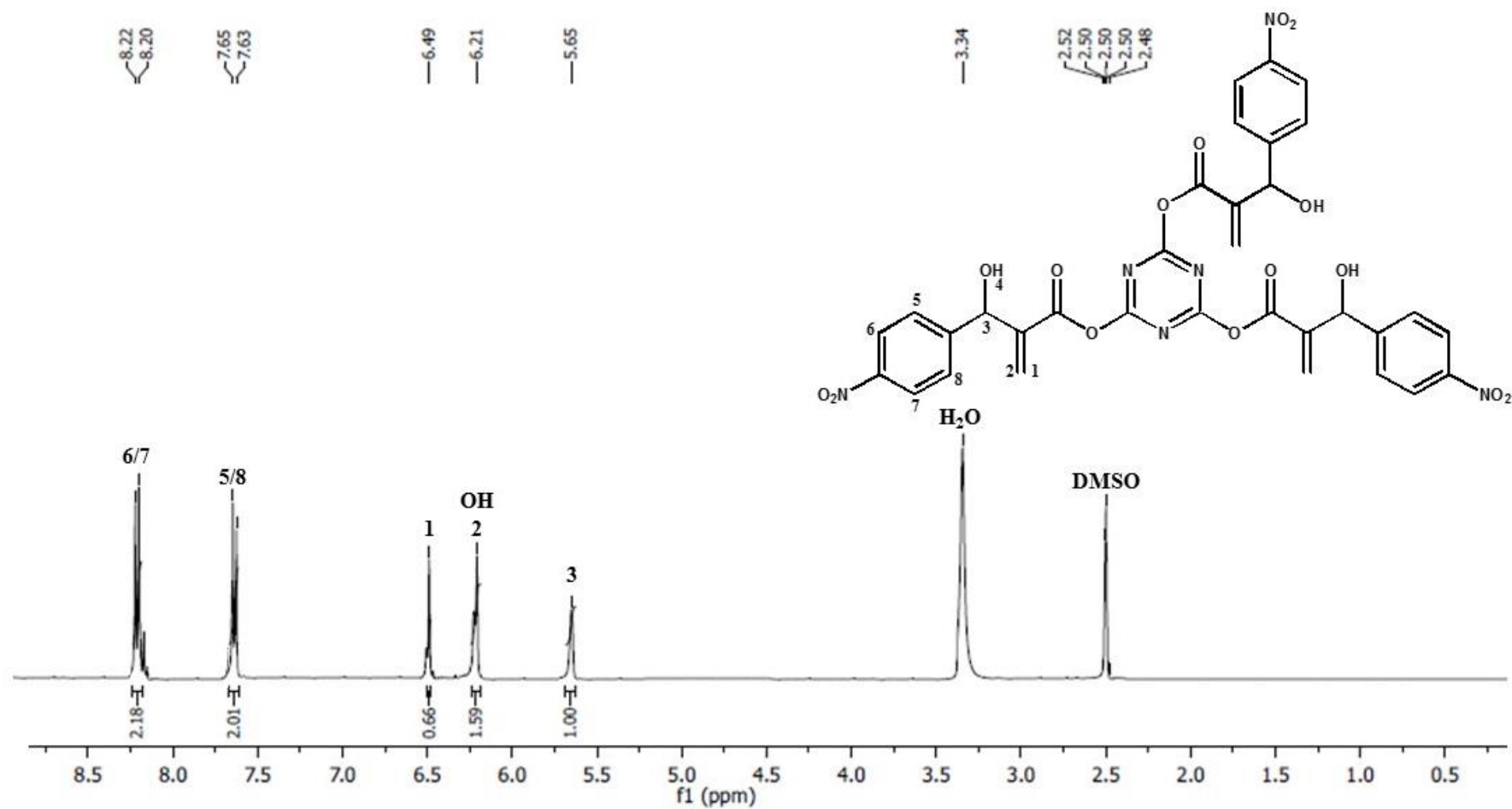
Espectro 11 Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 7,58 a 7,88 ppm



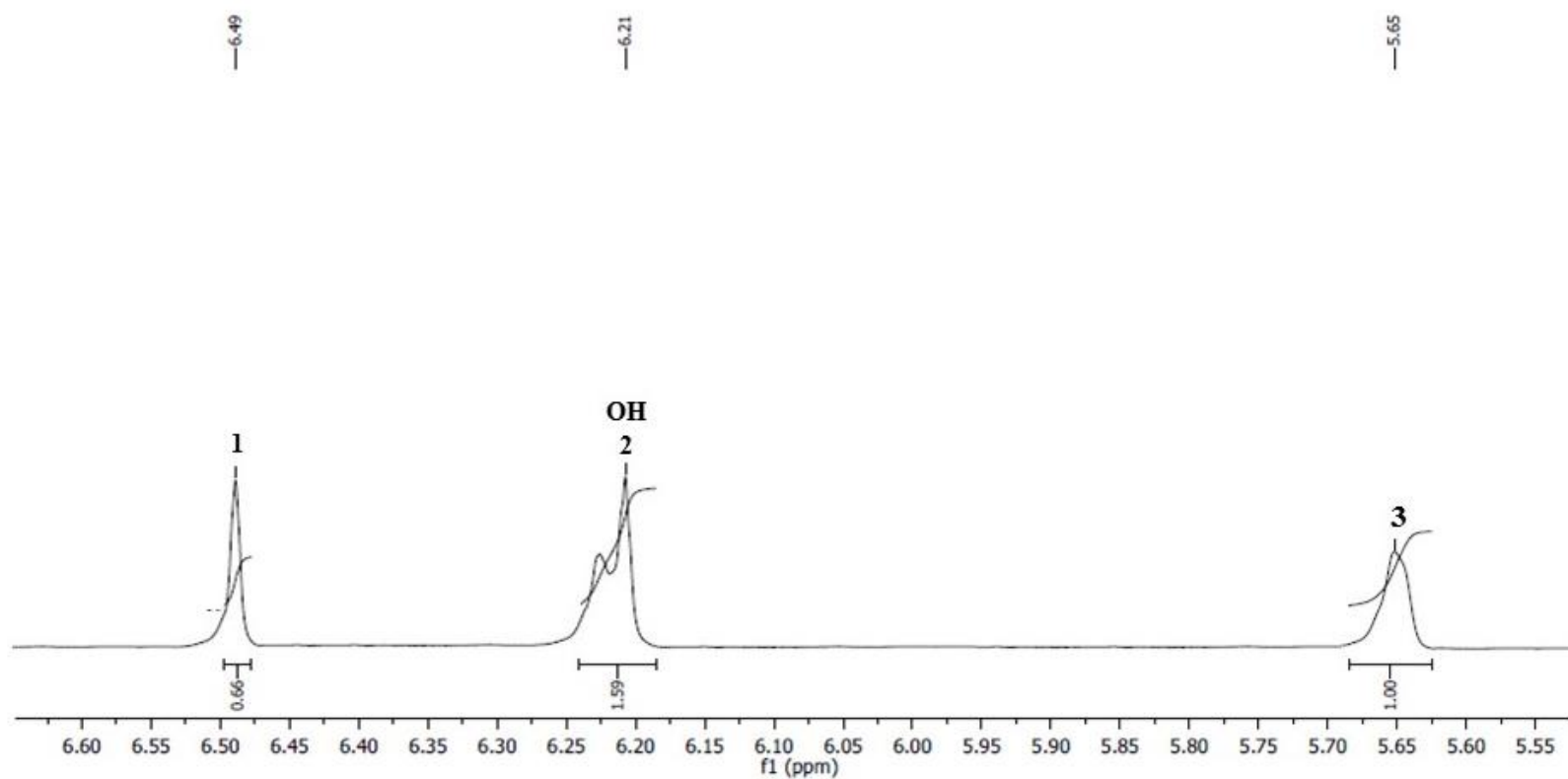
Espectro 12 Espectro de RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina



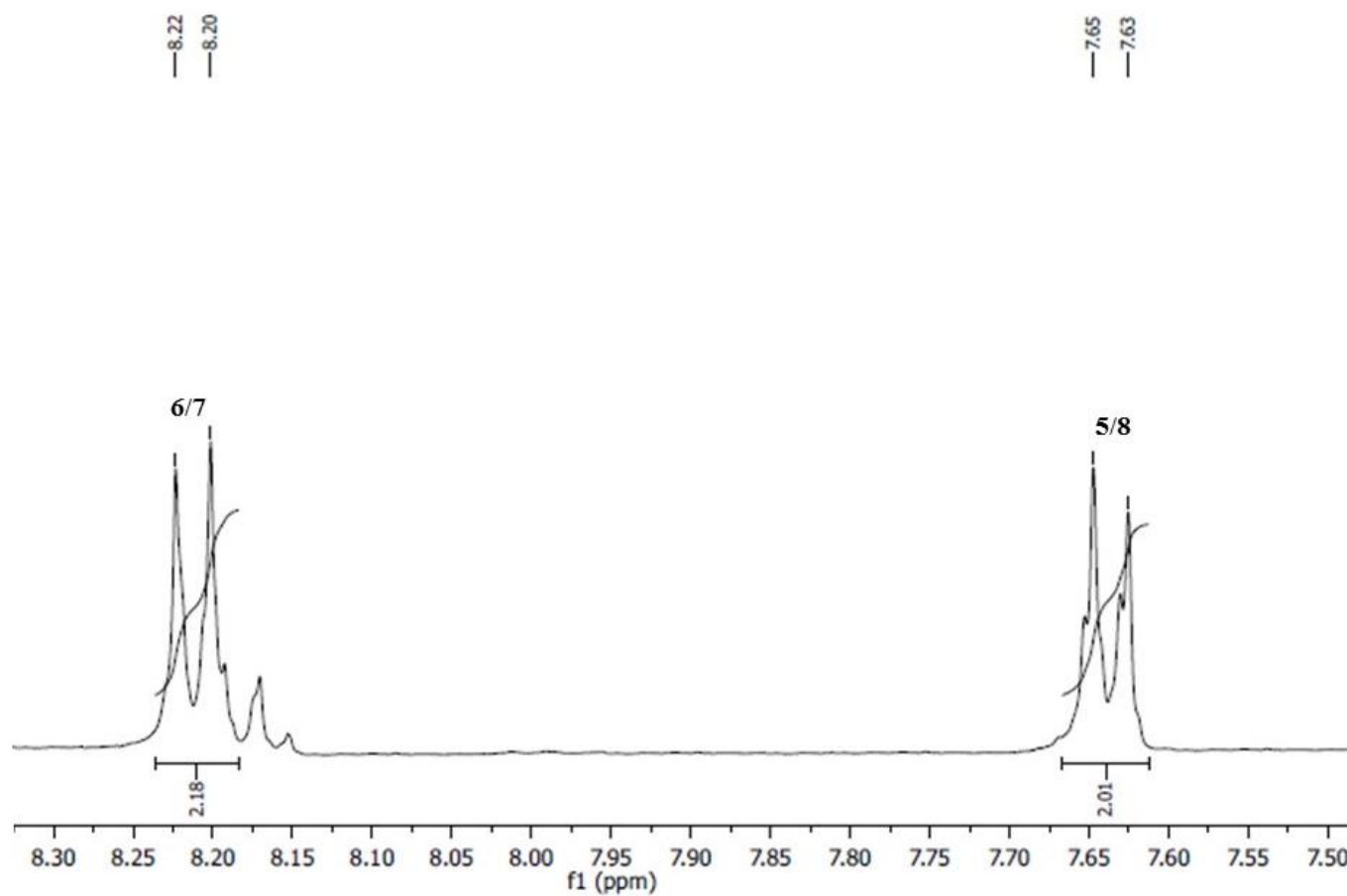
Espectro 13 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina



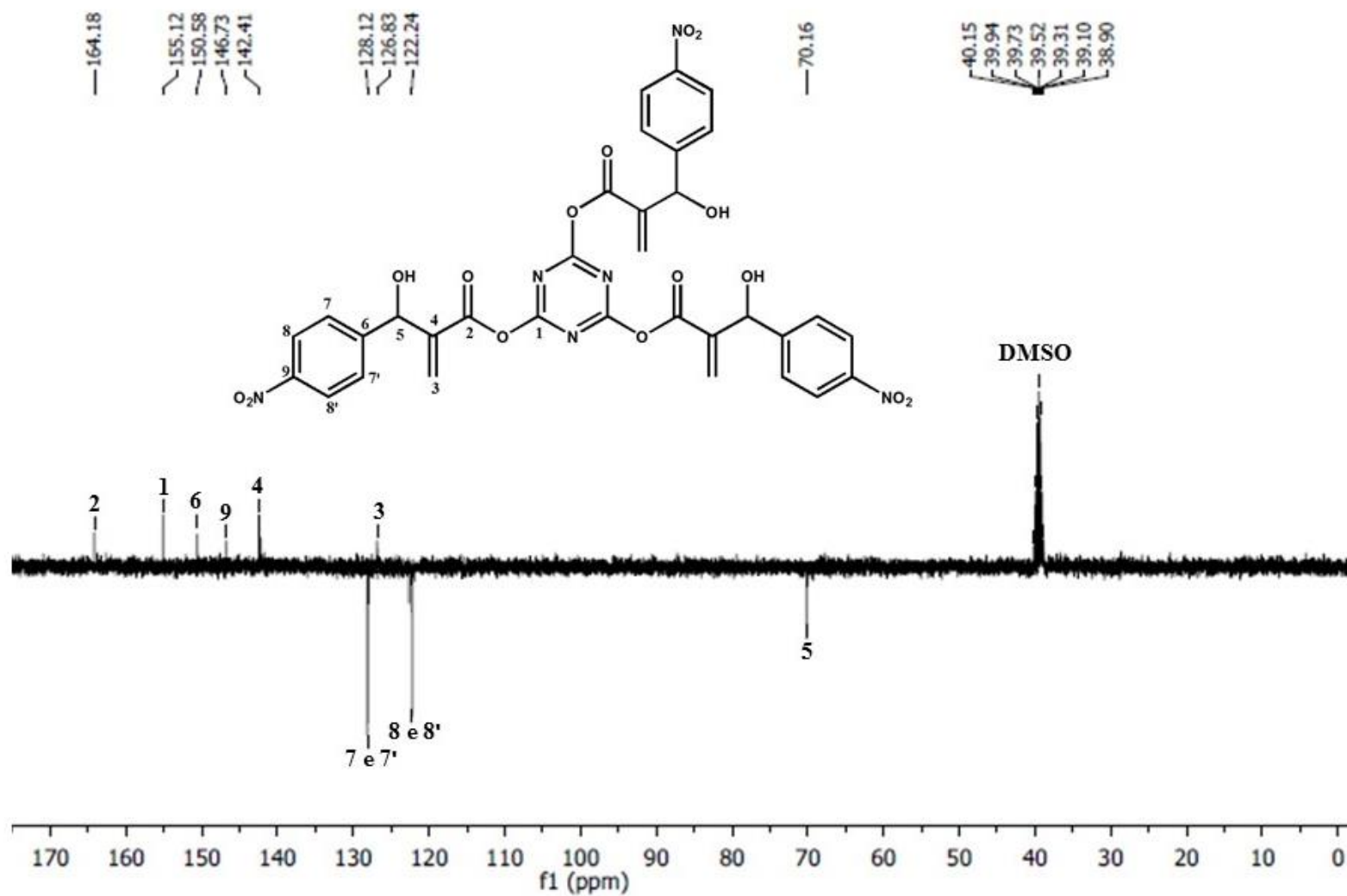
Espectro 14 Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 5,55 a 7,60 ppm



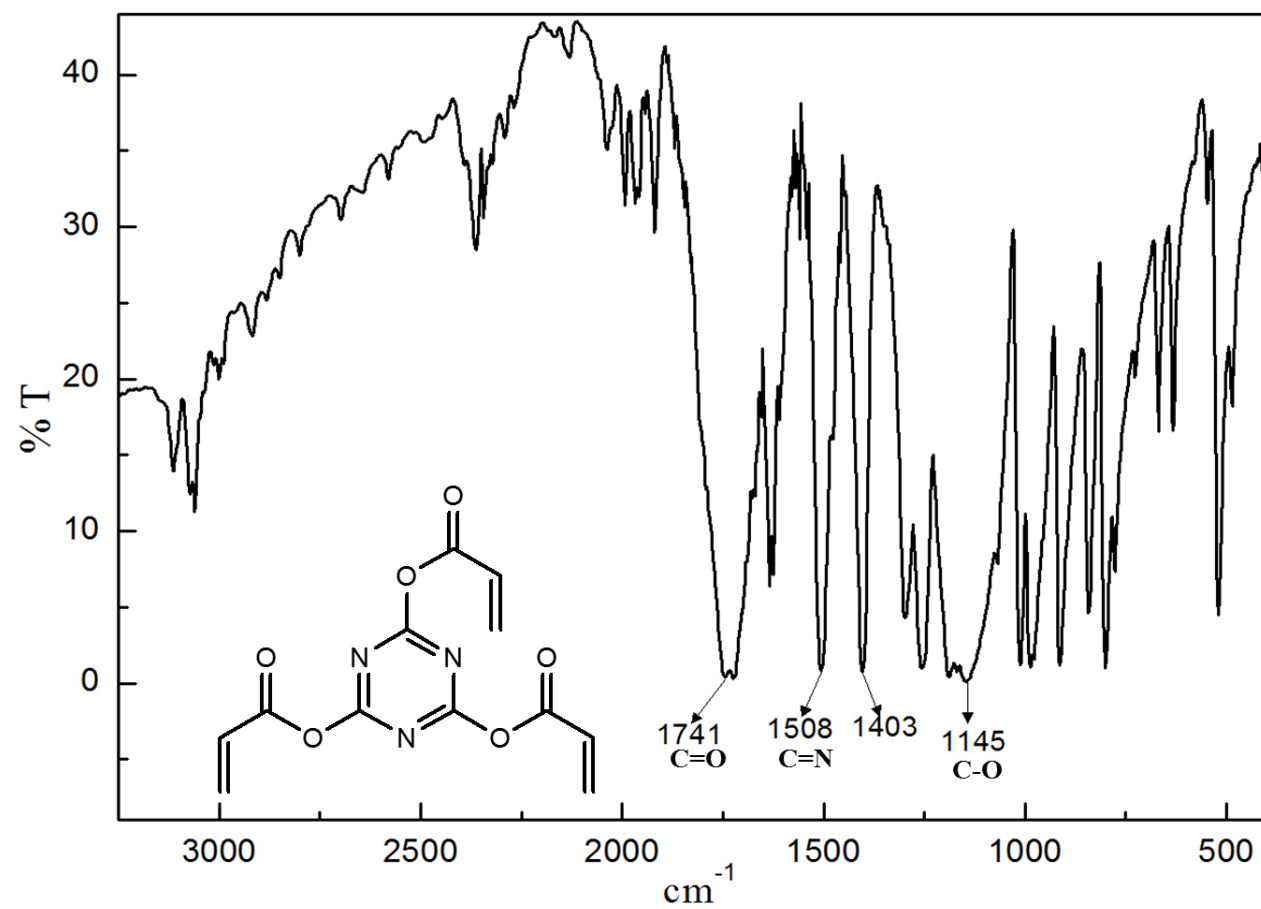
Espectro 15 Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina na região de 7,50 a 7,88 ppm

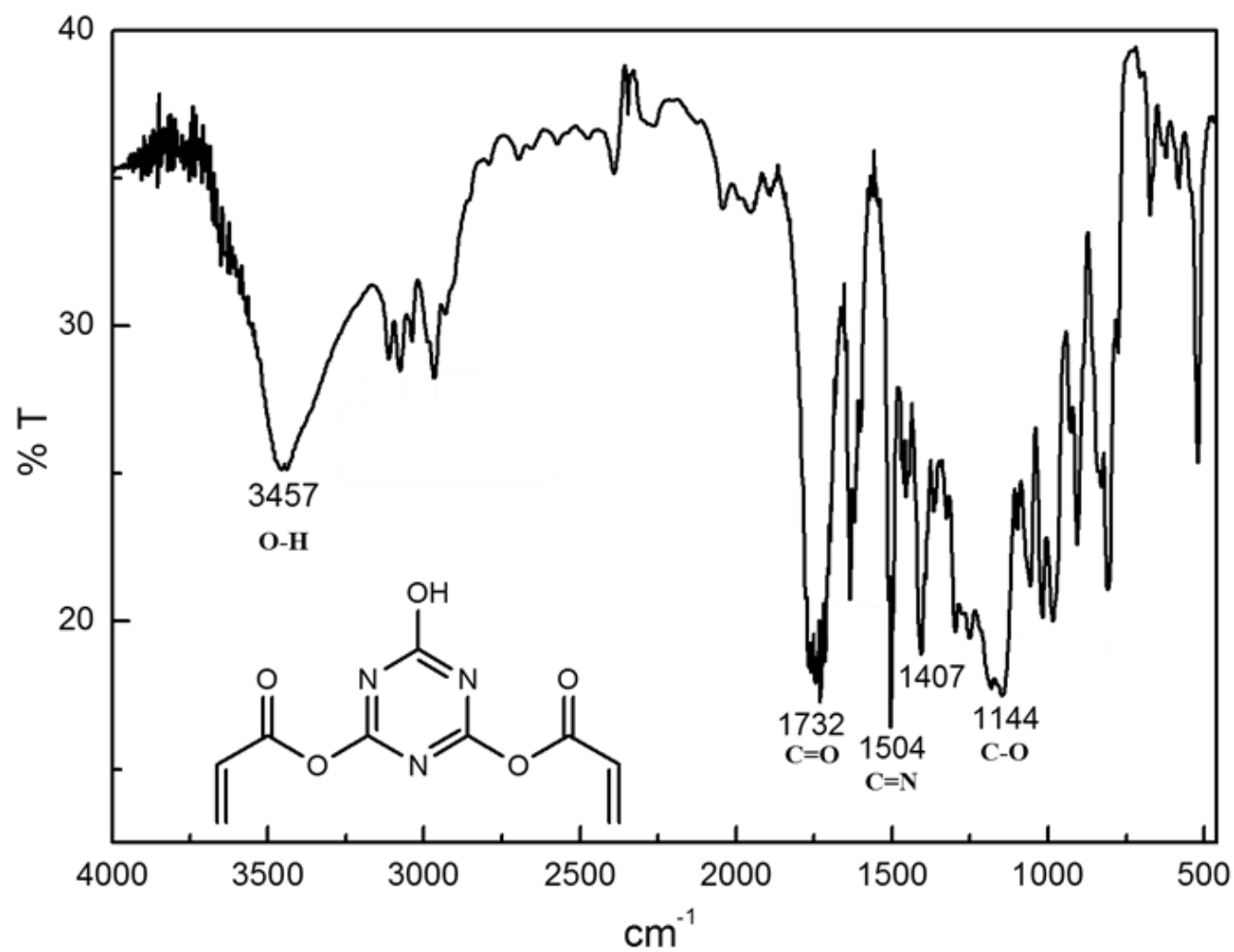


Espectro 16 Espectro de RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina

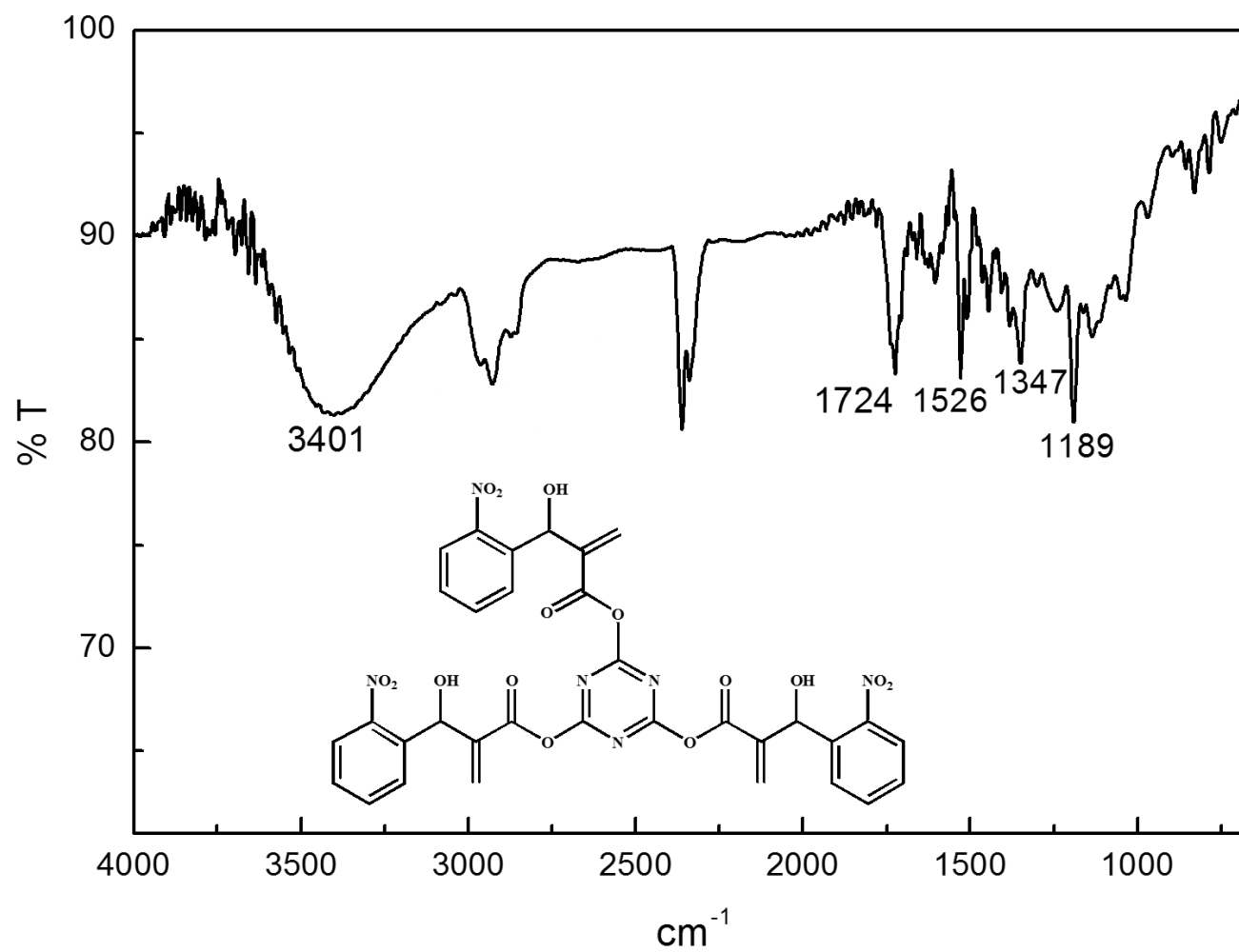


ANEXO II

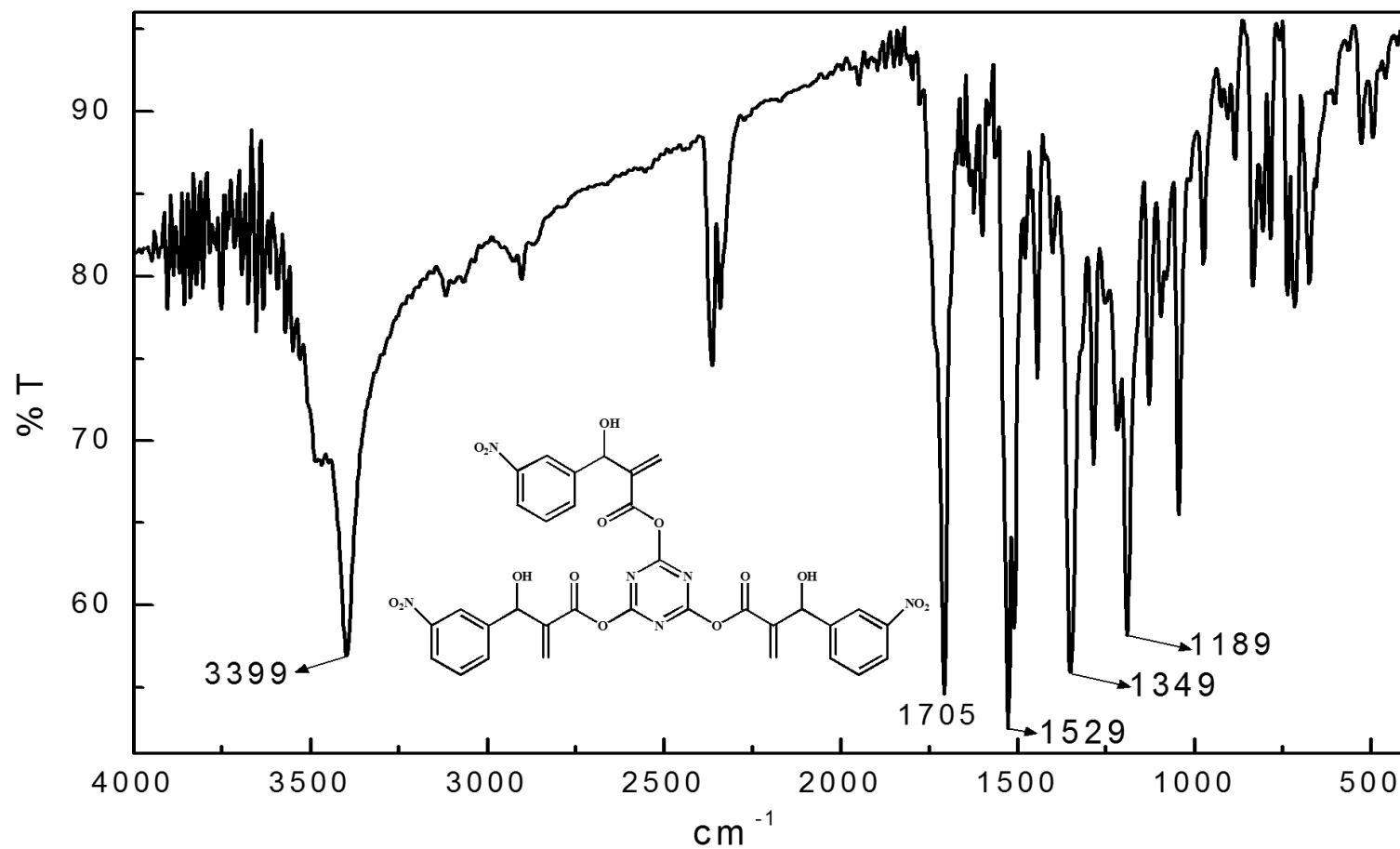
Espectro 17 Espectro de Infravermelho do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina

Espectro 18 Espectro de Infravermelho do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina

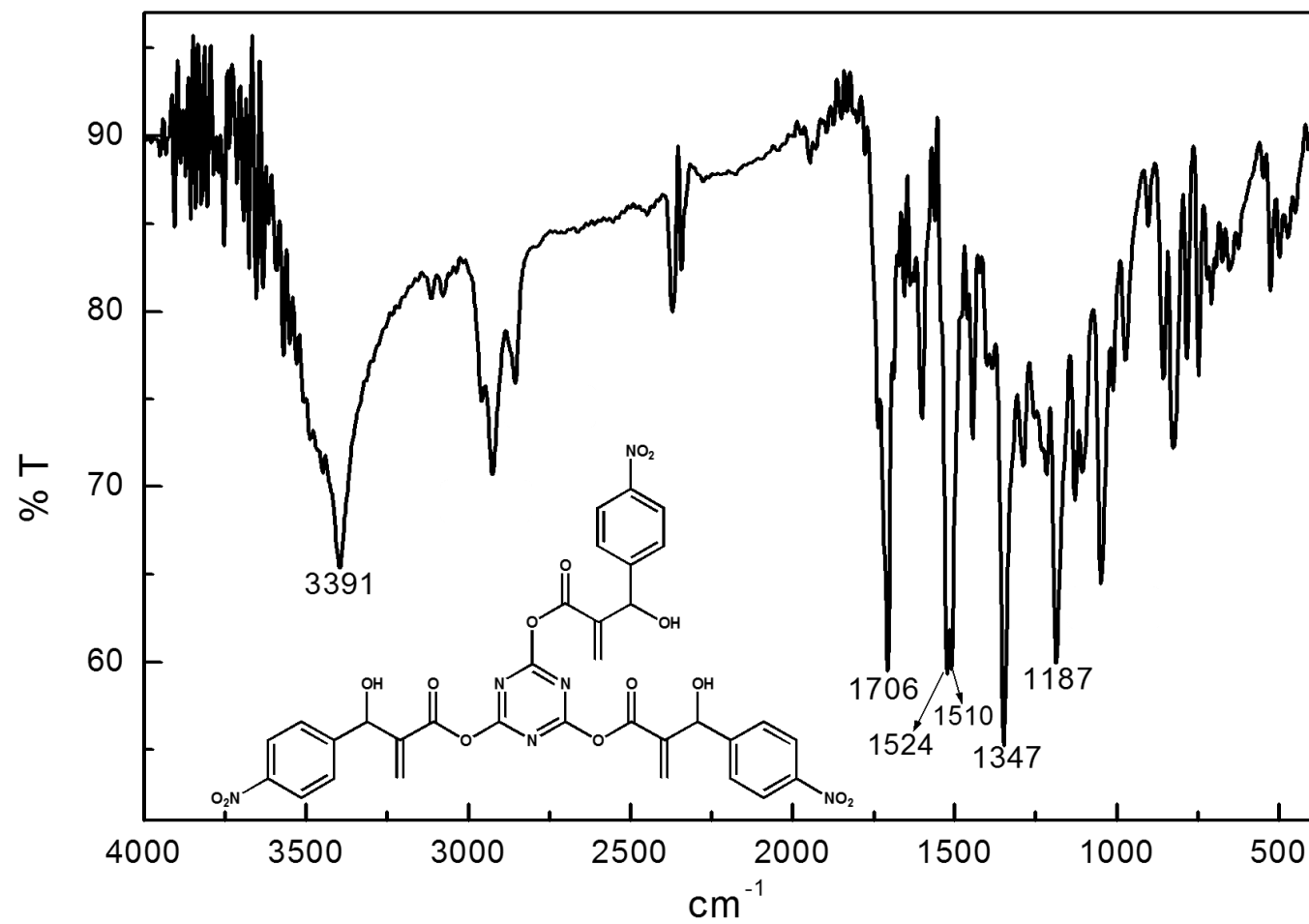
Espectro 19 Espectro de Infravermelho do 2,4,6-tri[2(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]acrilatboil-1,3,5-triazina



Espectro 20 Espectro de Infravermelho do 2,4,6-tri[2(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina



Espectro 21 Espectro de Infravermelho do 2,4,6-tri[2(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]acrilatoil-1,3,5-triazina



ANEXO III

Espectro 22 Espectro de Massas do 2,4,6-triacrilatoil-1,3,5-triazina

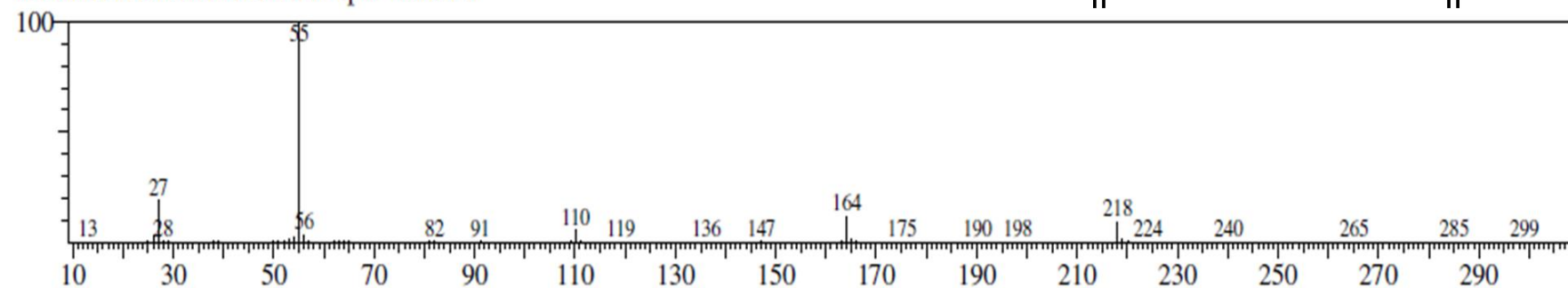
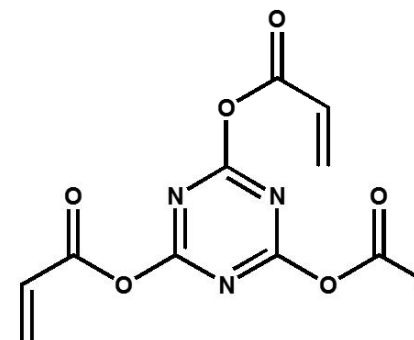
Peak Report TIC							
Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Name	Base m/z
1	4.662	4.620	4.700	12560	0.30	2-Hexene, 2,5,5-trimethyl-	57.05
2	21.786	21.725	21.830	19151	0.46		55.00
3	23.589	23.505	23.845	4131347	99.24	1,2-Benzenediol, o,o'-diacryloyl-	55.00
				4163058	100.00		

<< Target >>

Line#:3 R.Time:23.590(Scan#:4119) MolWeight:126 MassPeaks:219

RawMode:Averaged 23.585-23.595(4118-4120) BasePeak:55.00(741006)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



Espectro 23 Espectro de Massas do 2,4-diacrilatoil-6-hidroxi-1,3,5-triazina

Peak Report TIC

Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Name	Base m/z
1	3.403	3.305	3.805	51396074	99.38	1,2-Benzenediol, o-acryloyl-	55.00
2	3.570	3.550	3.620	73337	0.14	Ethyl Oleate	69.05
3	7.647	7.555	7.830	248480	0.48	1,2-Benzenedicarboxylic acid, diisooctyl ester	149.05
				51717891	100.00		

Library

<< Target >>

Line#:1 R.Time:3.405(Scan#:82) MolWeight:278 MassPeaks:259

RawMode:Averaged 3.400-3.410(81-83) BasePeak:55.00(7695842)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

