

MARCUS VINÍCIUS DE ANDRADE BARROS

**DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DA FTALIMIDA E TRIFLUOROMETILARIL
AMIDAS: SÍNTESES E AVALIAÇÕES DE ATIVIDADES CITOTÓXICA,
FUNGICIDA E CONTRA MICROALGAS E CIANOBACTÉRIAS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2019

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

B277d
2019

Barros, Marcus Vinícius de Andrade, 1988-

Derivados 1,2,3-triazólicos da ftalimida e trifluorometilaril
amidas : sínteses e avaliações de atividades citotóxica, fungicida
e contra microalgas e cianobactérias / Marcus Vinícius de
Andrade Barros. – Viçosa, MG, 2019.

xxv, 351 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Robson Ricardo Teixeira.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Síntese orgânica. 2. Triazóis. 3. Ftalimida.
4. Trifluorometilaril amidas. 5. Compostos bioativos.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.2

MARCUS VINÍCIUS DE ANDRADE BARROS

**DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DA FTALIMIDA E TRIFLUOROMETILARIL
AMIDAS: SÍNTESES E AVALIAÇÕES DE ATIVIDADES CITOTÓXICA,
FUNGICIDA E CONTRA MICROALGAS E CIANOBACTÉRIAS**

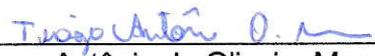
Tese apresentada à Universidade Federal
de Viçosa, como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica, para obtenção do título de
Doctor Scientiae.

APROVADA: 28 de fevereiro de 2019.


Adilson Vidal Costa


Inácio Luduvico


Marisa Alves Nogueira Díaz


Tiago Antônio de Oliveira Mendes


Róbson Ricardo Teixeira
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu fiel amigo, por me dar força, ajudar, sustentar e estar junto a mim nesta vereda da vida.

Aos meus pais João e Suely, e ao meu irmão Rodrigo pelo apoio e encorajamento contínuo. Por serem exemplos de que com humildade e fé as intempéries da vida são vencidas e os sonhos se realizam.

À minha querida namorada Rafaela pela agradabilíssima companhia e pelo apoio constante.

Ao professor Róbson Ricardo, pela orientação, confiança e incentivo durante todo o desenvolvimento deste estudo.

Ao meu coorientador Gustavo Costa Bressan e ao pós-doutorando Raoni Pais Siqueira pela realização do ensaio de avaliação de citotoxicidade.

À pesquisadora Doutora Sonia Claudia do Nascimento de Queiroz – Embrapa Meio Ambiente, Jaguariúna - SP pela realização do ensaio de avaliação da atividade fungicida.

Ao professor Andriano Nunes Nesi e à doutoranda Lidiane Covell pela realização do ensaio de avaliação da atividade contra microalgas e cianobactérias.

À Ana Paula pela amizade, disposição e pelo seu imprescindível auxílio na continuidade do meu trabalho de dissertação.

Aos colegas do grupo de pesquisa Ângela, Bianca, Deborah, Franciele, Lucas, Michelle, Poliana, Roberta, Sara e Wágner por toda amizade e colaboração coletiva.

Aos colegas da Pós-Graduação em Agroquímica, pelo companheirismo.

Aos professores da banca examinadora, que prontamente aceitaram participar da finalização desta pesquisa.

À Universidade Federal de Viçosa (UFV) e ao Departamento de Química, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento da pesquisa.

E aos irmãos em Cristo Jesus pelas orações, as quais não foram poucas e moveram o coração de Deus em meu favor.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE ESQUEMAS	xviii
LISTA DE TABELAS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xx
RESUMO.....	xxii
ABSTRACT.....	xxiv

CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO.....	1
1.1 - INTRODUÇÃO	1
1.2 - JUSTIFICATIVAS DO TRABALHO	6
1.3 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	7

CAPÍTULO 2

SINTESE DOS DERIVADOS DA FTALIMIDA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO.....	10
2.1 - INTRODUÇÃO	10
2.2 - GENERALIDADES METODOLÓGICAS	17
2.2.1 - Sínteses	19
2.2.1.1 - Síntese da 2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (1)	19
2.2.1.2 - Síntese dos metanossulfonatos 2a-2g e cloretos de benzila 2h-2l ...	19
2.2.1.3 - Síntese do (3,4,5-trimetoxifenil)metanol (3)	21
2.2.1.4 - Síntese das azidas	21
2.2.1.4.1 - Síntese das azidas benzílicas 4a-4l	21
2.2.1.4.2 - Síntese da 4-azidobenzenossulfonamida (4m)	22
2.2.1.4.3 - Síntese das azidas benzílicas 4n e 4o	23
2.2.1.4.4 - Síntese da 4-bromofenilazida (4p)	24
2.2.1.5 - Síntese dos derivados ftalimídicos contendo núcleo 1,2,3-triazol 5a-5m	24
2.2.1.6 - Síntese dos derivados ftalimídicos contendo núcleo 1,2,3-triazol 7a-7m	26
2.2.1.7 - Síntese do (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (8).....	28
2.2.1.8 - Síntese do (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilmetanossulfonato (9) ..	28
2.2.1.9 - Síntese do 4- (azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (10).....	29
2.2.1.10 - Síntese 2-(3-(1-(2,3-dihidroxipropil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (11).....	29
2.2.1.11 - Síntese do (±) 2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina1,3-diona (12).....	30

2.2.1.12 - Síntese da (±) 2-(3-azido-2-hidroxiopropil)isoindolina-1,3-diona (13)	30
2.2.1.13 - Síntese do 1-bromo-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno (14)	31
2.2.1.14 - Síntese da 2-(3-(4-(((4-bromobenzil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropil)isoindolina-1,3-diona (15)	32
2.2.1.15 - Síntese da N'-cicloexil-N''-(prop-2-in-1-il)ftalimida (16)	32
2.2.1.16 - Síntese da N-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-N-cicloexil ftalimida (17)	33
2.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
2.4 - CONCLUSÃO	110
2.5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DOS DERIVADOS DA FTALIMIDA CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO	115
3.1 - INTRODUÇÃO	115
3.2 - MATERIAL E MÉTODOS	118
3.2.1 - Generalidades	118
3.2.2 - Ensaio do disco-difusão em ágar	119
3.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	119
3.4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DOS DERIVADOS DA FTALIMIDA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO CONTRA MICROALGAS E CIANOBACTÉRIAS	124
4.1 - INTRODUÇÃO	124
4.2 - CLASSIFICAÇÃO DE MICROALGAS E CIANOCABCTÉRIAS	125
4.3 - PLANTAS DANINHAS E SEU CONTROLE	125
4.4 - MATERIAL E MÉTODOS	129
4.4.1 - Avaliação do efeito de toxicidade do DMSO contra <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503 (microalga)	129
4.4.2 - Avaliação do efeito dos compostos 1, 5a-5m, 6, 7a-7m e 11 frente ao crescimento de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503	130
4.4.3 - Avaliação do efeito dos compostos 1, 5a-5m, 6, 7a-7m e 11 frente ao crescimento das microalgas <i>Scenedesmus obliquus</i> BR003 e <i>Chlorella vulgaris</i> BR017 e contra as cianobactérias <i>Synechocystis</i> sp. PCC6803 e <i>Synechococcus</i> sp. PCC7942	130
4.4.4 - Avaliação do efeito das substâncias 5h, 6 e 7g frente ao <i>status</i> metabólico e fisiológico de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503	131
4.4.5 - Avaliação do efeito das substâncias 5h e 7g contra o <i>status</i> metabólico e fisiológico de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503	131
4.5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	132

4.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	155
-------------------------------------	-----

CAPÍTULO 5

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS DERIVADOS DA FTALIMIDA CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO.....	158
---	-----

5.1 - INTRODUÇÃO.....	158
-----------------------	-----

5.2 - MATERIAL E MÉTODOS.....	161
-------------------------------	-----

5.2.1- Generalidades.....	161
---------------------------	-----

5.2.2 - Cultivo celular.....	162
------------------------------	-----

5.2.3 - Ensaio de viabilidade celular (MTT).....	162
--	-----

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	164
---------------------------------	-----

5.4 CONCLUSÃO.....	169
--------------------	-----

5.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	169
-------------------------------------	-----

ANEXO I.....	173
---------------------	------------

ANEXO II.....	341
----------------------	------------

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1.1 - Estrutura química de núcleos imídicos cíclicos e triazólicos.....	1
Figura 1.2 - Estrutura de agroquímicos pertencentes à classe das imidas cíclicas e triazóis.....	2
Figura 1.3 - Fármacos contendo porção ftalimídica ou 1,2,4-triazólica.....	4
Figura 1.4 - Fármacos contendo anéis 1,2,3-triazólicos.....	4
Figura 1.5 - Estrutura química de 1,2,3-triazóis bioativos.....	5

CAPÍTULO 2

Figura 2.1 - Diagrama de interação orbital de reações de cicloadição 1,3-dipolar (SINGH <i>et al.</i> , 2016). E. T. = estado de transição.....	13
Figura 2.2 - Metodologia para a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos, via catálise enzimática, conforme descrito por Sharpless e colaboradores. CL-EM = Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas. Adaptado de TOTOBENAZARA e BURKE, 2015.....	17
Figura 2.3 - Estruturas dos metanossulfonatos e cloretos de benzila e rendimentos das reações envolvidas em suas preparações.....	20
Figura 2.4 - Estruturas e rendimentos das reações envolvidas na preparação das azidas benzílicas 4a-4l	22
Figura 2.5 - Estruturas compostos 5a-5m e rendimentos obtidos nas reações de preparação destes.....	25
Figura 2.6 - Estruturas dos compostos 7a-7m e rendimentos obtidos nas reações de preparação destes.....	27
Figura 2.7- Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (1).....	38
Figura 2.8 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1	39
Figura 2.9 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1	40
Figura 2.10 - Espectro de massas do cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzila (2l).....	48
Figura 2.11 Espectro no infravermelho (ATR) da 4-sulfonilfenilazida 4m	59
Figura 2.12 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 4m	60
Figura 2.13 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 4m	61
Figura 2.14 Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona 5b	79
Figura 2.15 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5b	80

Figura 2.16 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5b	81
Figura 2.17 - Valores descritos de constantes de acoplamento ^{19}F - ^{13}C para o fluorobenzeno (FRESENIUS <i>et al.</i> , 1989).....	78
Figura 2.18 - Estrutura geral de derivados triazólicos do eugenol.....	82
Figura 2.19 - Estrutura química do alquino 6	82

CAPÍTULO 3

Figura 3.1 - Estrutura química do fungicida folpete.....	116
Figura 3.2 - Estrutura de duas ftalimidas <i>N</i> -substituídas com propriedades antifúngicas.....	117
Figura 3.3 - Fungicidas triazólicos	117
Figura 3.4 - Imagens dos resultados de uma das repetições da avaliação da atividade fungicida do composto 5a contra <i>Colletotrichum gloeosporioide</i> (I), <i>Pyricularia grisea</i> (II) e <i>Sclerotinea sclerotiorum</i> (III). Em (IV) tem-se o resultado da avaliação do efeito do solvente sobre o fungo <i>Colletotrichum gloeosporioide</i> . Em (V) tem-se o resultado do crescimento do fungo <i>Colletotrichum gloeosporioide</i> na ausência da 5a	120

CAPÍTULO 4

Figura 4.1 - Estrutura química dos herbicidas flumiclorac-pentil e amicarbazona.....	126
Figura 4.2 - Exemplos de herbicidas (utilizados no Brasil) inibidores de FSII e seus respectivos grupos químicos.....	127
Figura 4.3 - Mercado para produtos derivados de algas. Extraído de EMBRAPA 2016.....	128
Figura 4.4 - Curvas de crescimento de <i>C. reinhardtii</i> CC503 na presença de diferentes concentrações de DMSO.....	133
Figura 4.5 - Placa de Elisa com as concentrações de DMSO em <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503.....	133
Figura 4.6 - Curvas de crescimento de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503 na presença dos compostos 1 , 5a-5m , 6 , 7a-7m e 11	138
Figura 4.7 - Curvas de crescimento de <i>Scenedesmus obliquus</i> BR003 na presença dos compostos 1 , 5a , 5g , 5h , 6 , 7c , 7g , 11 e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$	139
Figura 4.8 - Curvas de crescimento de <i>Chlorella vulgaris</i> BR017 na presença dos compostos 5a , 5g , 5h , 6 , 7c , 7g , 11 e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$	140
Figura 4.9 - Curvas de crescimento de <i>Synechocystis</i> sp. PC6803 na presença dos compostos 5a , 5g , 5h , 6 , 7c , 7g , 11 e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$	141

Figura 4.10 - Curvas de crescimento de <i>Synechococcus</i> sp. PCC7942 na presença dos compostos 5a , 5g , 5h , 6 , 7c , 7g , 11 e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$	142
Figura 4.11 - Curvas de crescimento baseadas na absorbância (DO 680 nm) de <i>C. reinhardtii</i> CC503 cultivadas em meio de cultura TAP suplementado com três compostos (5h , 6 e 7g) e duas concentrações diferentes (10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$).....	144
Figura 4.12 - Biomassa como massa seca livre de cinzas, analisada na fase estacionária. Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).....	145
Figura 4.13 - Parâmetros da fotossíntese de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503: Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).....	146
Figura 4.14 - Teor de clorofila de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503. Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).....	147
Figura 4.15 - Metabólitos contendo nitrogênio de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503. Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).....	148
Figura 4.16 - Metabólitos contendo carbono de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503. Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).....	149
Figura 4.17 - Curvas de crescimento baseadas na absorbância (DO 680 nm) de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503 cultivadas em meio de cultura TAP suplementado com dois compostos (5h e 7g) e três diferentes concentrações (5 $\mu\text{mol L}^{-1}$, 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 15 $\mu\text{mol L}^{-1}$).....	151
Figura 4.18 - Biomassa como massa seca livre de cinzas, analisada na fase estacionária.....	152
Figura 4.19 - Parâmetros da fotossíntese e respiração de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503.....	153
Figura 4.20 - Teor de clorofila de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503	154
Figura 4.21 - Metabólitos contendo nitrogênio de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503.....	155
Figura 4.22 - Metabólitos contendo carbono de <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> CC503.....	155

CAPÍTULO 5

Figura 5.1 - Impacto de fármacos aprovados pela FDA no período 2010-2015 (A) e suas respectivas discriminações por frequência e classe de heteroátomo (B). Adaptado de MARTINS <i>et al.</i> , 2015.....	158
Figura 5.2 - Estrutura química da talidomida, lenalidomida e pomalidomida	159
Figura 5.3 - Estrutura do anti-tumoral Amonafide e derivados.....	160
Figura 5.4 - Valores de IC ₅₀ para o controle positivo Harmina e seu derivado frente às linhagens HT-29 (câncer de cólon) e HCG-27 (carcinoma gástrico humano).....	160
Figura 5.5 - Inibidores de quinases Granulatimida e Isogranulatimida	161
Figura 5.6 - Estrutura química dos fármacos Ravoxertinibe, Palbociclibe e Dabrafenibe, do MTT e do formazan.....	163

ANEXO

Figura 1 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do benzilmetanossulfonato (2a).....	174
Figura 2 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2a	175
Figura 3 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 4-fluorobenzil metanossulfonato (2b).....	176
Figura 4 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 2b (2a).....	177
Figura 5 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 4-clorobenzil metanossulfonato (2c).....	178
Figura 6 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2c	179
Figura 7 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 4-bromobenzil metanossulfonato (2d).....	180
Figura 8 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2d	181
Figura 9 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 4-iodobenzil metanossulfonato (2e).....	182
Figura 10 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2e	183
Figura 11 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 4-(trifluorometil)benzil metanossulfonato (2f).....	184
Figura 12 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2f	185
Figura 13 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 4-(trifluorometoxi)benzil metanossulfonato (2g).....	186

Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2g	187
Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cloreto de 4-metilbenzila (2h).....	188
Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2h	189
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cloreto de 4-isopropil benzila (2i).....	190
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2i	191
Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cloreto de 4-metoxibenzila (2j).....	192
Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2j	193
Figura 21 - Espectro no infravermelho (ATR) do álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico (3).....	194
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3	195
Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3	196
Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da benzilazida (4a).....	197
Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4a	198
Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-fluorobenzilazida (4b).....	199
Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4b	200
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-clorobenzilazida (4c).....	201
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4c	202
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-bromobenzilazida (4d).....	203
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4d	204
Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-iodobenzilazida (4e).....	205
Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4e	206
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-(trifluorometil)benzilazida (4f).....	207

Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4f	208
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-(trifluorometoxi)benzilazida (4g).....	209
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4g	210
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-metilbenzilazida (4h).....	211
Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4h	212
Figura 40 - E Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-isopropilbenzilazida (4i).....	213
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4i	214
Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-metoxibenzilazida (4j).....	215
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4j	216
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2,5-dimetoxibenzilazida (4k).....	217
Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4k	218
Figura 46 - Espectro no infravermelho (ATR) da 3,4,5-trimetoxibenzilazida (4l).....	219
Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4l	220
Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4l	221
Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2-bromobenxilazida (4n).....	222
Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4n	223
Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 3-bromobenxilazida (4o).....	224
Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4o	225
Figura 53 - Espectro no infravermelho (ATR) da 4-bromofenilazida (4p).....	226
Figura 54 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5a).....	227
Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5a	228

Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5a	229
Figura 57 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5c).....	230
Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5c	231
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5c	232
Figura 60 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5d).....	233
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5d	234
Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5d	235
Figura 63 - Espectro no infravermelho (ATR) 2-((1-(4-iodobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5e).....	236
Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5e	237
Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5e	238
Figura 66 - Espectro no infravermelho (ATR) 2-((1-(4-(trifluorometil)benzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5f).....	239
Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 5f	240
Figura 68 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 5f	241
Figura 69 - Espectro no infravermelho (ATR) 2-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5g).....	242
Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5g	243
Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5g	244
Figura 72 - Espectro no infravermelho (ATR) 2-((1-(4-metilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5h).....	245
Figura 73 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5h	246
Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5h	247
Figura 75 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-isopropilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5i).....	248
Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5i	249

Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5i	250
Figura 78 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5j).....	251
Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5j	252
Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5j	253
Figura 81 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(2,5-dimetoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5k).....	254
Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5k	255
Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5k	256
Figura 84 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5l).....	257
Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5l	258
Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5l	259
Figura 87 - Espectro no infravermelho (ATR) da 4-(4-((1,3-dioxoisodolin-2-il)-metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)benzeno sulfonamida (5m).....	260
Figura 88 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 5m	261
Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 5m	262
Figura 90 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7a).....	263
Figura 91 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7a	264
Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7a	265
Figura 93 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-fluorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7b).....	266
Figura 94 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7b	267
Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7b	268
Figura 96 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7c).....	269
Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7c	270

Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7c	271
Figura 99 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7d).....	272
Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7d	273
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7d	274
Figura 102 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-iodobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7e).....	275
Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7e	276
Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7e	277
Figura 105 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-trifluorometilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7f).....	278
Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7f	279
Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7f	280
Figura 108 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-trifluorometoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7g).....	281
Figura 109 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7g	282
Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7g	283
Figura 111 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-metilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7h).....	284
Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7h	285
Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7h	286
Figura 114 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-isopropilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7i).....	287
Figura 115 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7i	288
Figura 116 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7i	289
Figura 117 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7j).....	290
Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7j	291

Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7j	292
Figura 120 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(2,5-dimetoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7k).....	293
Figura 121 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7k	294
Figura 122 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7k	295
Figura 123 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7l).....	296
Figura 124 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7l	297
Figura 125 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7l	298
Figura 126 - Espectro no infravermelho (ATR) da 4-(4-(3-(1,3-dioxiisoindolin-2-il)propil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)benzenosulfonamida (7m).....	299
Figura 127 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7m	300
Figura 128 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7m	301
Figura 129 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(2-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7n).....	302
Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 7n	303
Figura 131 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 7n	304
Figura 132 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(3-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7o).....	305
Figura 133 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 7o	306
Figura 134 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 7o	307
Figura 135 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7p).....	308
Figura 136 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 7p	309
Figura 137 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 7p	310
Figura 138 - Espectro no infravermelho (ATR) do (\pm) (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (8).....	311
Figura 139 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8	312

Figura 140 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8	313
Figura 141 - Espectro no infravermelho (ATR) do (\pm) (2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-il)metilmetanossulfonato (9).....	314
Figura 142 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9	315
Figura 143 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9	316
Figura 144 - Espectro no infravermelho (ATR) do (\pm) 4-(azidometil)2,2-dimetil-1,3-dioxalano (10).....	317
Figura 145 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 10	318
Figura 146 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 10	319
Figura 147 - Espectro no infravermelho (ATR) da (\pm) 2-(3-(1-(2,3-dihidroxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolona-1,3-diona (11).....	320
Figura 148 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto 11	321
Figura 149 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do composto 11	322
Figura 150 - Espectro no infravermelho (ATR) da (\pm) 2-(oxiran-2-ilmetil) isoindolina-1,3-diona (12).....	323
Figura 151 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 12	324
Figura 152 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 12	325
Figura 153 - Espectro no infravermelho (ATR) da (\pm) 2-(3-azido-2-hidroxi)propil)isoindolina-1,3-diona (13).....	326
Figura 154 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 13	327
Figura 155 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 13	328
Figura 156 - Espectro no infravermelho (ATR) do 1-bromo-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno (14).....	329
Figura 157 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 14	330
Figura 158 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 14	331
Figura 159 - Espectro no infravermelho (ATR) da (\pm) 2-(3-(4-(((4-bromobenzil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propil)isoindolina-1,3-diona (15)	332
Figura 160 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 15	333

Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 15	334
Figura 162 - Espectro no infravermelho (ATR) da <i>N</i> -cicloexil- <i>N</i> '-(prop-2-in-1-il)ftalimida (16).....	335
Figura 163 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 16	336
Figura 164 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 16	337
Figura 165 - Espectro no infravermelho (ATR) da <i>N</i> -((1-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)- <i>N</i> -cicloexilftalimida (17).....	338
Figura 166 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 17	339
Figura 167 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 17	340
Figura 168 - Inibidores de quinases SRPKs.....	343
Figura 169 - Imagem de <i>angiofluoresceinografia</i> resultante da administração composto SPHINX31 e do fármaco controle pazopanibe. Veículo = DMSO (dimetilsulfóxido). (Adaptado de BATSON <i>et al.</i> , 2017).....	344
Figura 170 - Estrutura química do SRPIN340 e alguns dos derivados investigados no Artigo de Pesquisa I.....	345

LISTA DE ESQUEMAS

CAPÍTULO 2

Esquema 2.1 - Metodologia clássica de preparação de ftalimidas <i>N</i> -substituídas...	10
Esquema 2.2 - Preparação de derivados da ftalimida em fase sólida (Adaptado de SHARMA <i>et al.</i> , 2010).....	11
Esquema 2.3 - Preparação de derivados da ftalimida envolvendo acoplamento Heck. Reagentes e condições: i) 2-iodoanilina, tolueno, 115 °C, 23 h, 60%; ii) 3-iodoanilina, tolueno, 115 °C, 24 h, 88%; iii) 4-iodoanilina, tolueno, 115 °C, 24 h, 53%; iv) acoplamento Heck, 55.....	11
Esquema 2.4 - Síntese de <i>N</i> -alquil e <i>N</i> -arilftalimidas via líquidos iônicos ([Bmin]PF ₆ = hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio e [Bmin]BF ₄ = tetraborato de 1-butil-3-metilimidazólio).....	12
Esquema 2.5 - Regiosseletividade da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos e azidas (TOTOBENAZARA e BURKE, 2015).....	14
Esquema 2.6 - Ciclo catalítico proposto por Worrell para a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I). Adaptado de WORRELL e colaboradores (2013).....	16
Esquema 2.7 - Análise retrossintética para preparação dos derivados da ftalimida 5a-5m e 7a-7m	34
Esquema 2.8 - Rota sintética envolvida na preparação dos derivados 5a-5m e 7a-7m	35
Esquema 2.9 - Proposta mecanística para obtenção da 2-(prop-2-in-1-il) isoindolina-1,3-diona (1).....	35
Esquema 2.10 - Reação envolvida na preparação dos ésteres sulfonatos 2a-2l	41
Esquema 2.11 - Proposta mecanística de formação dos metanossulfonatos e cloretos de benzila.....	42
Esquema 2.12 - Redução do álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico com NaBH ₄	49
Esquema 2.13 - Preparação das azidas 4a-4l	50
Esquema 2.14 - Preparação da azida 4m	57
Esquema 2.15 - Reação de preparação das azidas 4n e 4o	62
Esquema 2.16 - Síntese do derivado da ftalimida 11	99
Esquema 2.17 - Síntese dos derivados da ftalimida 12 e 13	104
Esquema 2.18 - Síntese do derivado triazólico 15	106
Esquema 2.19 - Síntese do derivado da ftalimida 17	109

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 2.1 - Síntese de híbridos 1,2,3-triazólicos- β -carbolinados ligados à posição C3..... 15

Tabela 2.2 - Atribuições de algumas das bandas observadas no espectro no infravermelho de **5b**.....77

CAPÍTULO 3

Tabela 3.1 - Valores de EC₅₀ *in vitro* do composto 20 e do controle carbendazim frente a quatro fungos fitopatogênicos..... 118

CAPÍTULO 4

Tabela 4.1 - Diferentes concentrações de DMSO utilizadas para o teste avaliação de sua toxicidade contra *Chlamydomonas reinhardtii* CC503..... 129

CAPÍTULO 5

Tabela 5.1 - Viabilidade celular (%) da linhagem B16F10 quando exposta aos derivados triazólicos da ftalimida e intermediários, após 48 e 72 horas de tratamento (média \pm desvio padrão)..... 165

Tabela 5.2 - Viabilidade celular (%) da linhagem MDA-MB-231 quando exposta aos derivados triazólicos da ftalimida e intermediários, após 48 horas de tratamento (média \pm desvio padrão)..... 167

Tabela 5.3 - Viabilidade celular (%) das linhagens HepG2 e HeLa quando exposta aos derivados triazólicos da ftalimida e intermediários, após 48 horas de tratamento (média \pm desvio padrão)..... 168

LISTA DE ABREVIATURAS

MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio)
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
MIC	Concentração mínima inibitória
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
CCD	Cromatografia em camada delgada
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Dupleto duplo
δ	Deslocamento químico
R _f	Fator de retenção
FS II	Fotossistema II
Hz	Hertz
EDC·HCl	Hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida
HOAt	1-hidroxi-7-azo-benzotriazol
IV	Infravermelho
m/m	Massa/massa
MHz	Megahertz
<i>m</i>	Multiplete
MeOH- <i>d</i> ₄	Metanol deuterado
$\bar{\nu}$	Número de onda
SRPIN 340	<i>N</i> -[2-(piperidina-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida
P. A.	Para análise
ppm	Partes por milhão
<i>q</i>	Quarteto
<i>quint</i>	Quinteto
ATR	Reflectância Total Atenuada
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<i>sept</i>	Septeto
<i>s</i>	Simpleto

THF	Tetraidrofurano
sl	Simpleto largo
PPh ₃	Trifenilfosfina
t	Tripleto
t _{ap}	Tripleto aparente
t.a.	Temperatura ambiente
T _f	Temperatura de fusão
v/v	Volume/volume

RESUMO

BARROS, Marcus Vinícius de Andrade, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2019. **Derivados 1,2,3-triazólicos da ftalimida e trifluorometilaril amidas: sínteses e avaliações de atividades citotóxica, fungicida e contra microalgas e cianobactérias.** Orientador: Róbson Ricardo Teixeira. Coorientador: Gustavo Costa Bressan.

Os derivados da ftalimida, assim como os compostos triazólicos, são classes de substâncias que apresentam um diversificado espectro de bioatividades e que vêm atraindo a atenção de vários grupos de pesquisa. O presente trabalho teve por objetivo sintetizar uma série de derivados da ftalimida contendo o núcleo 1,2,3-triazólico visando a avaliação de suas atividades fungicida e citotóxica. Para a síntese de trinta e dois derivados da ftalimida, foram empregadas reações de substituição nucleofílica bimolecular, diazotação e de cicloadição (C) 1,3-dipolar entre um alcino terminal (A) e uma azida orgânica (A) catalisada por cobre (Cu(I)) (reação CuAAC ou reação “click”). A reação “click”, entre diferentes azidas orgânicas e os alquinos terminais 2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1,3-diona e 2-(pent-4-in-1-il)isoindolina-1,3-diona, correspondeu à etapa chave envolvida na preparação dos derivados da ftalimida, os quais foram obtidos com rendimentos compreendidos entre 40 e 97%. Os compostos sintetizados foram caracterizados via espectroscopia no IV e RMN de ^1H e de ^{13}C . Os derivados foram avaliados em relação à sua ação fungicida e os resultados obtidos mostraram que os compostos não apresentaram efeito contra os fungos avaliados (*Pyricularia grisea*, *Colletotrichum gloeosporioides* e *Sclerotinia sclerotiorum*). Os resultados (expressos por contagem de células e teor de massa seca livre de cinzas) obtidos na avaliação da atividade desses compostos alvo de estudo contra microalgas e cianobactérias, não demonstraram nenhuma alteração metabólica significativa. Em contrapartida, de forma inesperada observou-se uma diminuição da expressão de teor de aminoácidos e proteínas. Os derivados tiveram seus efeitos também avaliados contra as linhagens tumorais B16F10 (melanoma metastático murino), MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama), HeLa (câncer de colo do útero) e HepG2 (câncer de fígado). Os derivados 2-[(1-(4-isopropilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]isoindolina-1,3-diona (**5i**) e 2-[3-(1-(4-trifluorometoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]isoindolina-1,3-diona (**7g**) foram os mais ativos contra as linhagens B16F10 e MDA-MB-231, respectivamente. O

composto **5i** reduziu a viabilidade celular em cerca de 56% após 72 h de incubação e na concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. Já o composto **7g** diminuiu a viabilidade celular em cerca de 43% na concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ e após 48 h. Subsequentes modificações na unidade estrutural ftalimida não resultaram em derivados mais ativos do ponto de vista de citotoxicidade. Apenas o derivado 2-(3-(1-(3-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (**7o**) foi capaz de decrescer a viabilidade celular em cerca de 45% frente a linhagem HepG2 após 48h de incubação e na concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. Na presente investigação, são apresentados ainda os resultados oriundos da avaliação da atividade antilêucêmica do SRPIN 340. Este composto corresponde a uma trifluorometilaril amida que atua como inibidor de cinases SRPKS. O SRPIN 340 e uma série de seus análogos tiveram sua atividade antimetastática avaliada e os resultados também são descritos.

ABSTRACT

BARROS, Marcus Vinícius de Andrade, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2019. **1,2,3-triazole derivatives of phthalimide and trifluoromethylaryl amides: synthesis and evaluation of cytotoxic, fungicidal and against microalgae and cyanobacteria activities.** Advisor: Róbson Ricardo Teixeira. Co-Advisor: Gustavo Costa Bressan.

Phthalimide derivatives, as well as triazolic compounds, are classes of substances that have a diverse spectrum of bioactivities and have attracted the attention of several research groups. The objective of the present investigation was to synthesize a series of phthalimide derivatives containing the 1,2,3-triazole nucleus and the evaluation of their fungicidal and cytotoxic activities. For the synthesis of thirty-two phthalimide derivatives, it was used nucleophilic bimolecular substitution, diazotization, and the copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC or click reaction) reactions. The click reaction between different organic azides and the terminal alkynes 2-(prop-2-yn-1-yl) isoindoline-1,3-dione and 2-(pent-4-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione corresponded to the key step involved in the preparation of the phthalimide derivatives, which were obtained in yields between 40 and 97%. The synthesized compounds were characterized via IR and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy techniques. Subsequently, the derivatives were evaluated in relation to their fungicidal action. The results obtained showed that the compounds did not present activity against the evaluated fungi species (*Pyricularia grisea*, *Colletotrichum gloeosporioide* and *Sclerotinea sclerotiorum*). The results (expressed as cell count and ash-free dry matter content) obtained in the evaluation of the activity of these target compounds against microalgae and cyanobacteria did not show any significant metabolic changes. In contrast, a decrease in expression of amino acid and protein content was unexpectedly observed. Such a result requires further research and other complementary analyzes that may justify these results. Also, the cytotoxic activity of the phthalimides containing triazole portions was evaluated against the B16F10 (murine metastatic melanoma), MDA-MB-231 (breast adenocarcinoma), HeLa (cervical carcinoma) and HepG2 (liver cancer). The derivatives 2-((1-(4-isopropylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione (**5i**) and 2-(3-(1-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propyl)isoindoline-1,3-dione (**7g**) were the most active against the B16F10 and MDA-MB-231 cell lines, respectively. Compound **5i** reduced cell viability by about 56% after 72 h of incubation and at the

concentration of $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. Compound **7g** decreased cell viability by about 43% at the concentration of $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ and after 48h. Subsequent modifications in the structural of phthalimides derivatives did not result in more active derivatives from the cytotoxicity point of view. Only derivative 2-(3-(1-(3-bromobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propyl)isoindoline-1,3-dione (**7o**) was able to decrease cell viability by about 45% against the HepG2 line after 48 h of incubation and at the concentration of $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. In the present investigation is also described the results of the antileukemia evaluation of SRPIN 340. This trifluoromethylaryl amide is an inhibitor of SRPK kinases. This compound and analogues of it had their antimetastatic activity evaluated and the results are also described.

CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

Segundo a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), heterociclos são compostos cíclicos nos quais há pelo menos dois elementos diferentes na composição dos anéis (IUPAC, 2019). Em sua essência, esses anéis contêm elementos diferentes do carbono, onde os mais frequentes são nitrogênio, oxigênio e enxofre. A grande maioria destes heterocíclicos contém um ou mais átomos de nitrogênio, como as imidas cíclicas e os triazóis, **Figura 1.1**.

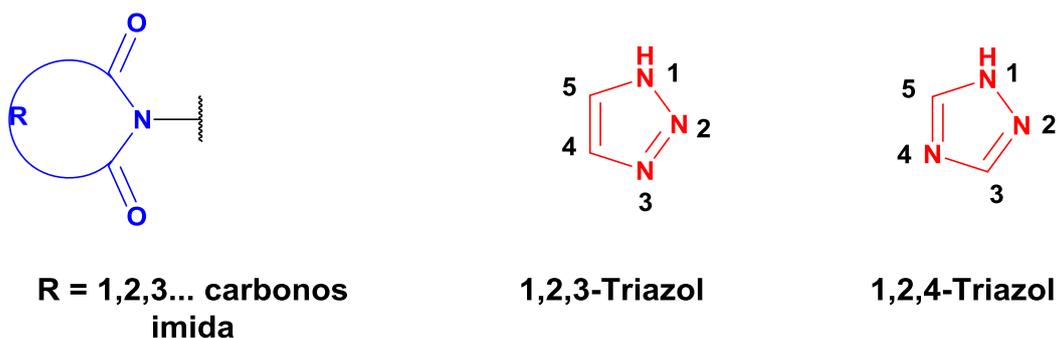


Figura 1.1 - Estrutura química de núcleos imídicos cíclicos e triazólicos.

Os núcleos imídicos cíclicos e triazólicos estão presentes ou são a base estrutural de muitos agroquímicos (ex.: flumioxazin, flumetisulam, fosmete, promicidona e metconazol, **Figura 1.2**, pg. 2) e fármacos comerciais (ex.: anastrozol, fluconazol, ribavirina e triazolam, **Figura 1.3**, pg. 4). São descritos a seguir algumas características e propriedades dos compostos mencionados.

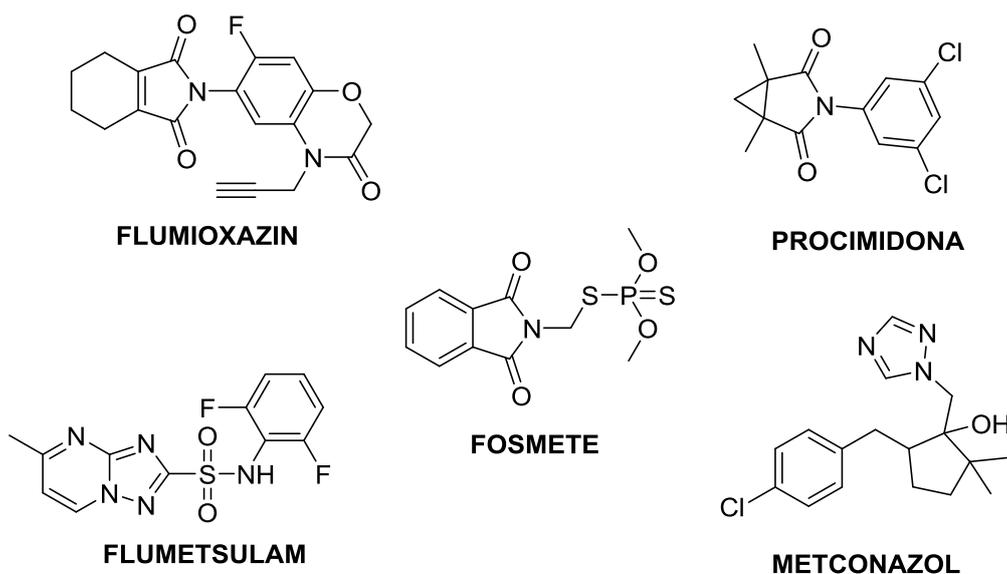


Figura 1.2 - Estrutura de agroquímicos pertencentes à classe das imidas cíclicas e triazóis.

A ftalimida flumioxazin (Flumyzin 500[®] ou Sumisoya[®]) e o Flumetsulam são herbicidas pré-emergentes que controlam plantas daninhas causadoras de danos à cultura de soja (BIGOT *et al.*, 2007; SIKKEMA *et al.*, 2008). O flumioxazin apresenta um espectro de ação um pouco mais amplo, atuando também na proteção de culturas de amendoim, sorgo e no tratamento de sementes de algodão (BIGOT *et al.*, 2007).

O organofosforado fosmete (phosmet) é um inseticida de aplicação foliar, empregado em todo o mundo na proteção de horticulturas e plantas ornamentais (CUNHA *et al.*, 2007; FAN *et al.*, 2014; LUO *et al.*, 2016).

O metconazol (Caramba[®] 90) é um fungicida de amplo espectro de ação preventiva, curativa e erradicante. Atua na proteção de culturas de algodão, alho, amendoim, batata, café, cebola, cenoura, crisântemo, feijão, feijão-vagem, melância, melão, morango, pimentão, rosa, soja, tomate, trigo e uva (BASF, 2017).

Outro exemplo de composto antifúngico é o derivado ftalimídico procimidona (Sumilex[®] 500 HP). Este derivado combate patógenos de solo como *Sclerotinia sclerotiuorum*, *Rhizoctonia solani* e *Sclerotium cepivorum*, os

quais atacam culturas de relevância econômica como algodão, alho, batata, feijão, soja e tomate (VISCARD 2003; IHARA 2019).

No campo da química medicinal, diversas atividades têm sido reportadas para as imidas cíclicas, tais como anticonvulsivante, anti-inflamatória, analgésica, anti-hiperlipidêmicas, antitumoral, imunomoduladores, antimalárica (SHARMA *et al.*, 2010; ALAZANI *et al.*, 2015; SINGH *et al.*, 2015). Dois exemplos de substâncias que podem ser usadas para corroborar esta afirmativa são as ftalimidas talidomida e ampemilast (**Figura 1.3**, pg. 4).

A talidomida foi introduzida na Alemanha como sedativo em 1956, mas foi banida devido à sua ação teratogênica. No entanto, ela nunca deixou de despertar a curiosidade da comunidade científica, de modo que foram descobertas novas propriedades para esta ftalimida tais como anti-inflamatória, antiangiogênese e atividade no tratamento de mieloma múltiplo (BARTLLET *et al.*, 2004).

A ampemilast é um fármaco aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para tratamento da artrite psoriática, uma desordem inflamatória sistêmica. Ele atua inibindo a fosfodiesterase-4 levando, em última instância, à interrupção da cascata inflamatória (ZIRELLI e OCHERETYANER, 2015).

Na **Figura 1.3**, além de imidas cíclicas estão apresentadas as estruturas de substâncias triazólicas com importantes propriedades terapêuticas. O anastrozol é indicado no tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa. A ribavirina é um antiviral indicado para o tratamento da hepatite C crônica. O triazolam é indutor do sono. O fluconazol, um fungicida aplicado para o tratamento de infecções fúngicas em humanos, foi patenteado primeiramente para uso agrícola (DELANEY, *et al.*, 2006) e atua inibindo a síntese de esteróides em fungos alvo.

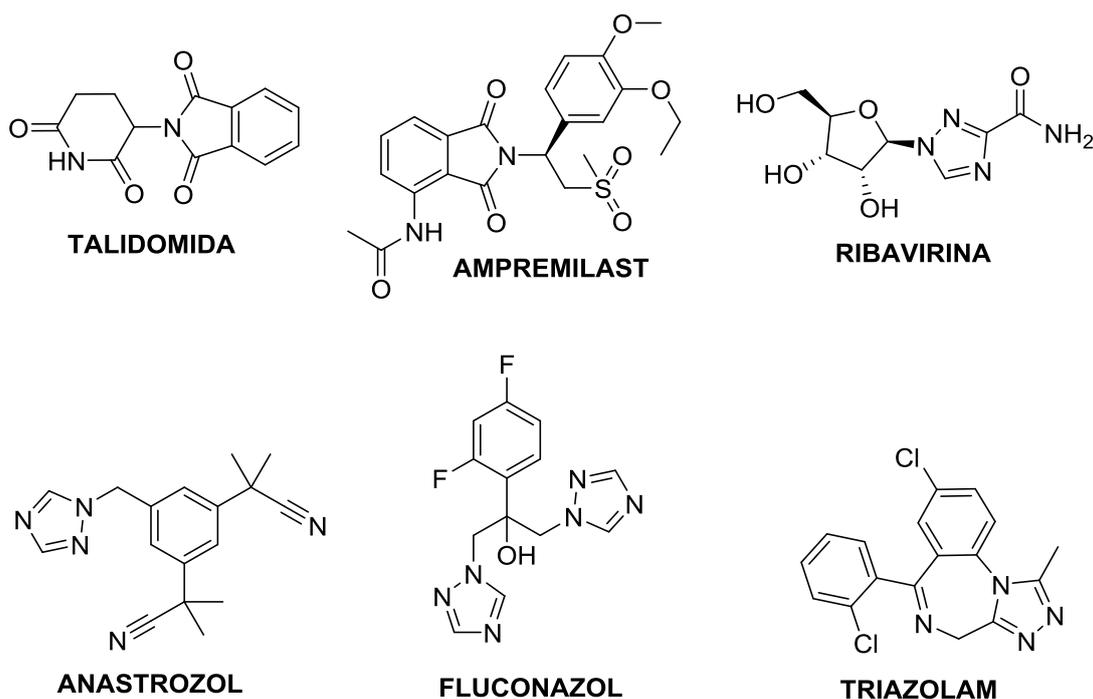


Figura 1.3 - Fármacos contendo porção ftalimídica ou 1,2,4-triazólica.

Os exemplos de substâncias triazólicas apresentados na **Figura 1.3**, (e algumas mostradas na **Figura 1.2**), contém o anel 1,2,4 triazol em suas estruturas. Porém, já são conhecidos produtos comerciais contendo anéis 1,2,3-triazólicos, como, por exemplo, o quimioterápico carboxiamidotriazol (CAI) e o antibiótico cefatrizina, **Figura 1.4** (AGALAVE *et al.*, 2011).

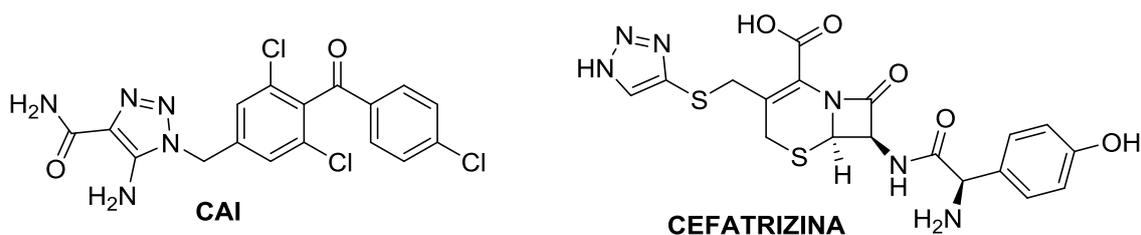


Figura 1.4 - Fármacos contendo anéis 1,2,3-triazólicos.

Ainda com respeito ao núcleo 1,2,3-triazólico, a literatura mostra um crescente interesse com respeito à síntese e a avaliação de bioatividades de substâncias contendo esta característica estrutural e alguns exemplos são mostrados na **Figura 1.5** (pg. 5).

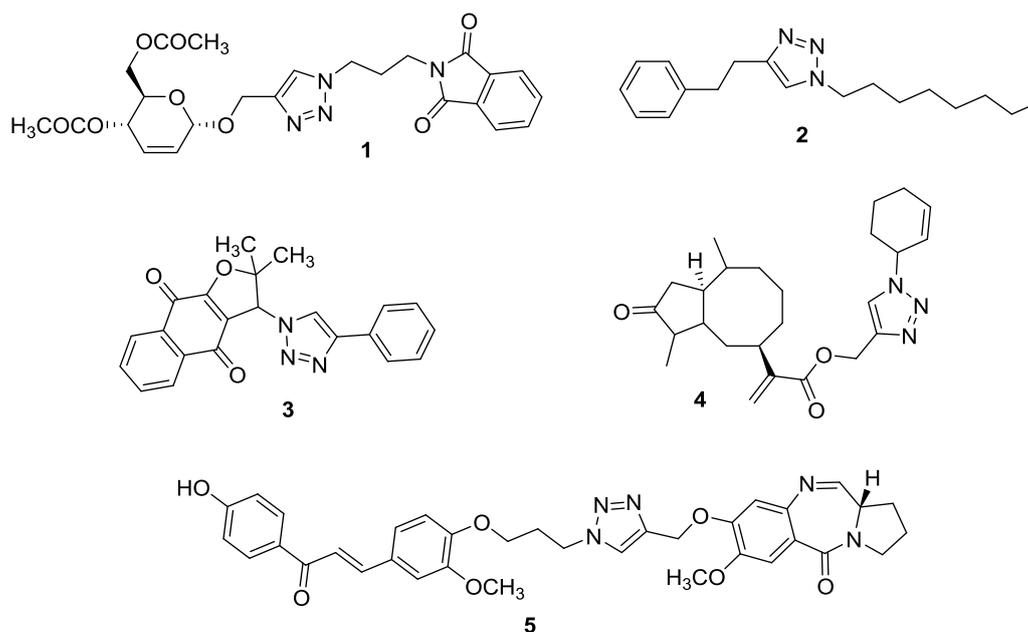


Figura 1.5 - Estrutura química de 1,2,3-triazóis bioativos.

ASSIS e colaboradores (2012) sintetizaram derivados ftalimídicos *N*-alquil substituídos contendo o anel 1,2,3-triazólico e investigaram a atividade anti-inflamatória destes. O composto **1** levou à diminuição de 69% de edema em patas de ratos induzido por carragenina, atividade esta que foi superior à do ibuprofeno (68%) e similar à do ácido acetilsalicílico (73%), estes últimos usados como controles positivos.

Derivados 1,2,3-triazólicos foram avaliados por MENENDEZ e colaboradores (2011) contra *Mycobacterium tuberculosis* da estirpe H37Rv. Dentre os compostos sintetizados e avaliados, o derivado **2** (**Figura 1.5**) se destacou, apresentando concentração mínima inibitória (MIC) de $5 \mu\text{g mL}^{-1}$, valor este que correspondeu à metade da concentração mínima inibitória exibida pelo triclosan usado como controle positivo.

GUIMARÃES e colaboradores (2013) descreveram a síntese de uma série de substâncias 1,2,3-triazólicas, as quais continham o núcleo naftoquinonóide, α -lapachonóide ou nor- β -lapachonóide. Todos os compostos triazólicos, bem como seus intermediários, foram avaliados quanto às suas atividades contra formas promastigotas de *Leishmania infantum* e *Leishmania amazonensis* sensíveis e resistentes a fármacos à base de antimônio. Os

valores de IC_{50} variaram de 1,00 a 50,7 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e o composto **3** apresentou IC_{50} aproximadamente 86 vezes menor que o do fármaco tartarato de antimônio contra *Leishmania infantum*. Também foi examinada a toxicidade destes compostos frente a células mamárias, sendo encontrados valores promissores de índices de seletividade (10 a 15) para derivados nor- α -lapachonas.

Empregando como material de partida o ácido rupestônico, um sesquiterpenóide, HE e colaboradores (2014) sintetizaram derivados 1,2,3-triazólicos, os quais foram submetidos a ensaios *in vitro* de avaliação da atividade antiviral contra o vírus influenza. O composto **4** (**Figura 5**, pg. 5) exibiu valor de IC_{50} contra o vírus influenza A (estirpe A/FM/1/47/H1N1), muito próximo ao encontrado para o controle positivo oseltamivir (2,82 e 2,80 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente).

KAMAL e colaboradores (2011) usaram anéis 1,2,3-triazólicos e espaçadores alquila para conectar os fragmentos chalcona e pirrol-benzodiazepínico. O composto **5** (**Figura 5**, pg. 5) apresentou significativa atividade antitumoral, com inibição de 50% do crescimento celular (GI_{50}) na faixa de concentrações de 0,12 a 2,03 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para diferentes linhagens celulares humanas (cânceres de mama, pulmão, ovário, bucal, próstata e cólon do útero).

1.2 JUSTIFICATIVAS DO TRABALHO

Considerando-se as diferentes atividades biológicas supracitadas relacionadas às imidas cíclicas e aos triazóis, fica evidente o potencial destas classes de substâncias para a pesquisa e desenvolvimento de compostos bioativos e que possam ser empregados, por exemplo, como novos protótipos para a descoberta de novos agentes para o tratamento de doenças que acometem o homem, bem como no controle de importantes pragas na agricultura. Dentro deste contexto, o presente trabalho teve como objetivo a síntese, caracterização estrutural e avaliação de atividades biológicas de compostos inéditos contendo núcleos ftalimídicos e 1,2,3-triazólicos. As atividades contra microalgas/cianobactérias, fungicidas e citotóxicas dos

compostos sintetizados foram investigadas; as duas primeiras vinculadas ao campo agroquímico e a última à área farmacêutica.

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chemistry an Asian Journal*, v. 6, p. 2696-2718, 2011.

ALANAZI, A. M.; EL-AZAB, A. E.; AL-SUWAIDAN, I. A.; ELTHAIR, K. E. H.; ASIRI, Y. A.; ADBEL-AZIZ, N. I.; ADBEL-AZIZ, A. A. M. Structure-based design of phthalimide derivatives as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Anti-inflammatory and analgesic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 92, p. 115-123, 2015.

ASSIS, S. P. O.; SILVA, M. T.; OLIVEIRA, R. N.; LIMA, V. L. M. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of New Alkyl-Substituted Phthalimide 1H-1,2,3-Triazole Derivatives. *The Scientific World Journal*, v. 12, p. 1-7, 2012.

BARTLLET, J. B.; DREDGE, K.; DALGLEISH, A. G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nature*, v. 4, p. 314-322, 2004.

BASF. Disponível em <http://www.agro.basf.com.br/agr/ms/apbrazil/pt/content/APBrazil/solutions/fungicidas/fungicidas_product/CARAMBA_90>. Acesso em 20 de fevereiro de 2017.

BIGOT, A.; FONTAINE, F.; CLÉMENT, C.; GAVEAU, N. V. Effect of the herbicide flumioxazin on photosynthetic performance of grapevine (*Vitis vinifera* L.). *Chemosphere*, v. 67, p. 1243-1251, 2007.

CUNHA, S. C.; FERNANDES, J. O.; BEATRIZ, M.; OLIVEIRA, P. P. Determination of phosmet and its metabolites in olives by matrix solid-phase dispersion and gas chromatography–mass spectrometry. *Talanta*, v. 73, p. 514-522, 2007.

DELANEY, J.; CLARKE, E.; HUGHE, D.; RICE, M. Modern agrochemical research: a missed opportunity for drug discovery. *Drug Discovery Today*, v. 11, p. 839-845, 2006.

FAN, Y.; LAI, K.; RASCO, B.; HUANG, Y. Analyses of phosmet residues in apples with surface-enhanced Raman spectroscopy. *Food Control*, v. 37, p. 153-157, 2014.

GUIMARÃES, T. T.; PINTO, M. C.; F. R.; LANZA, J. S.; MELO, M. N.; MONTENETO, R. L.; MELO, I. M. M.; DIOGO, E. B. T.; FERREIRA, V. F.; CAMARA, C. A.; VALENÇA, W. O. ; OLIVEIRA, R. N.; FRÉZARD, F.; JÚNIOR, E. N. S. Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant Leishmania parasites: Synthesis of novel α - and nor- α -lapachonebased 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 63, p. 523-530, 2013.

HE, Y. W.; DONG, C. Z.; ZHAO, J. Y.; MA, L. L.; LI, Y. H.; AISA, H. A. 1,2,3-Triazole-containing derivatives of rupestonic acid: Click chemical synthesis and antiviral activities against influenza viruses. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 76, p. 245-255, 2014.

IHARA, 2019. Sumilex 500 HP. Disponível em: <<http://www.ihara.com.br/defensivos/fungicidas/sumilex-500-wp/78/>>. Acesso em 15 de janeiro de 2019.

IUPAC. Gold Book-Heterocyclic Compounds. Disponível em <<http://goldbook.iupac.org/H02798.html>>. Acesso em 15 de janeiro de 2019.

KAMAL, A.; PRABHAKAR, S.; RAMAIAH, M. J.; REDDY, P. V.; REDDY, CH. R.; MALLAREDDY, A.; SHANKARAIH, N.; REDDY, T. L. N.; PUSHPAVALLI, S. N. C. V. L.; PA-BHADRA, M. Synthesis and anticancer activity of chalcone-pyrrollobenzodiazepine conjugates linked via 1,2,3-triazole ring side-armed with alkane spacers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 3820-3831, 2011.

LUO, H.; HUANG, Y.; LAI, K.; RASCO, B. A.; FAN, X. Surface-enhanced Raman spectroscopy coupled with gold nanoparticles for rapid detection of phosmet and thiabendazole residues in apples. *Food Control*, v. 68, p. 229-235, 2016.

MENENDEZ, C.; GAU, S.; LHERBET, C.; RODRIGUES, F.; INARD, C.; PASCA, M. R.; BALTAS, M. Synthesis and biological activities of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 5524-5531, 2011.

SHARMA, U.; KUMAR, P.; KUMAR, N.; SINGH, B. Recent Advances in the Chemistry of Phthalimide Analogues and their Therapeutic Potential. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v.10, p. 678-704, 2010.

SIKKEMA, P. H.; ROBINSON, D. E.; NURSE, R. E.; SOLTANI, N. Pre-emergence herbicides for potential use in pinto and small red mexican bean (*Phaseolus vulgaris*) production. *Crop Protection*, v. 27, p. 124-129, 2008.

SINGH, A. K.; RAJENDRAN, V. PANT, A.; GHOSH, P. C.; SINGH, N.; LATHA, N.; GARG, S.; PANDEY, K. C.; SINGH, B. K.; RATHI, B. Design, synthesis and biological evaluation of functionalized phthalimides: A new class of antimalarials and inhibitors of falcipain-2, a major hemoglobinase of malaria parasite. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 23, p. 1817-1827, 2015.

VISCARDI, B. S. M. Influência do esterco bovino no desenvolvimento do feijão caupi (*Vigna unguiculata*) e no controle de *Sclerotium rolfsii* em feijoeiro comum (*Phaseolus vulgaris*) na presença ou não de *Trichoderma harzianum*. M. Sc. Universidade de Brasília, p. 1-81, 2013.

ZIRELLI, T.; OCHERETIANER, E. Apremilast (Otezla): A New Oral Treatment for Adults with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Pharmacy and Therapeutics*, v. 40, p. 495-500, 2015.

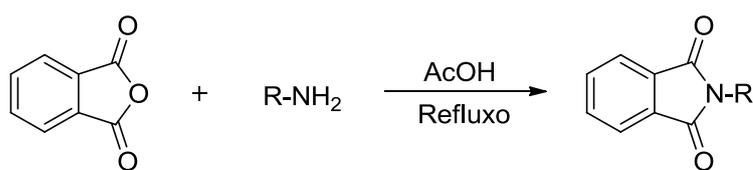
CAPÍTULO 2

SÍNTESE DOS DERIVADOS DA FTALIMIDA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO

2.1 INTRODUÇÃO

No Capítulo 1 descreveu-se que as imidas cíclicas, especialmente a ftalimida e seus derivados, têm sido objeto de vários estudos devido às suas relevantes propriedades biológicas tais como anti-inflamatória, anticonvulsivante, analgésica, imunomoduladora, herbicida e inseticida (WAN *et al.*, 2017). Outro aspecto que merece ser destacado com respeito a esta classe de substâncias é a utilização delas em reações de condensação, alquilação, acilação e cicloadição (NICOLAOU *et al.*, 2005). Em vista da importância destas substâncias em diferentes transformações químicas, metodologias têm sido desenvolvidas para a obtenção de ftalimidas.

A condensação de ácidos ou anidridos ftálicos com aminas primárias, conduzidas em solventes tais como ácido acético, dimetilformamida e dioxano (**Esquema 2.1**), é a metodologia clássica utilizada na preparação de ftalimidas *N*-substituídas (SHARMA *et al.*, 2010; WAN *et al.*, 2017).

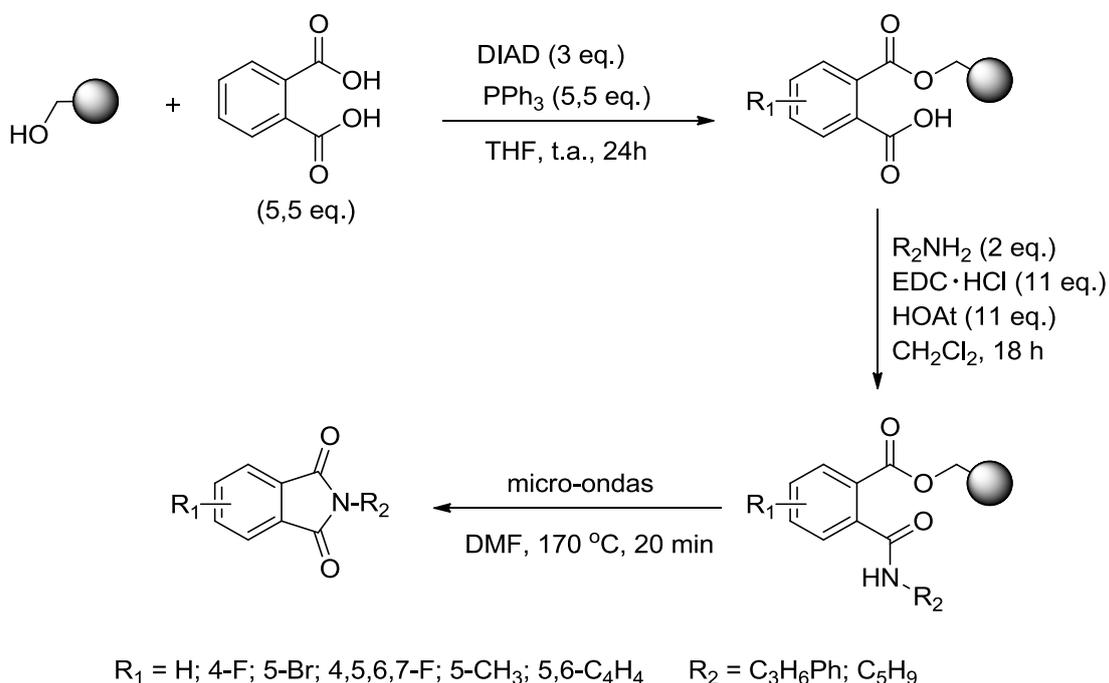


R = grupos alquila ou arila

Esquema 2.1 - Metodologia clássica de preparação de ftalimidas *N*-substituídas.

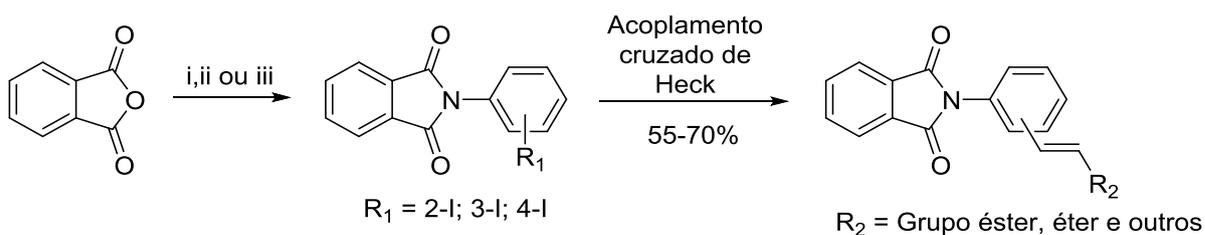
O uso da síntese orgânica em fase sólida, assistida por micro-ondas, na preparação de compostos heterocíclicos é uma alternativa ao método clássico. MARTIN *et al.* 2003 sintetizaram ftalimidas substituídas, conforme mostrado no **Esquema 2.2**, pg. 11, na qual o uso de solventes polares apróticos, como a

dimetilformamida, e temperatura de 170 °C conduziram aos melhores rendimentos da etapa de ciclização.



Esquema 2.2 - Preparação de derivados da ftalimida em fase sólida (Adaptado de SHARMA *et al.*, 2010).

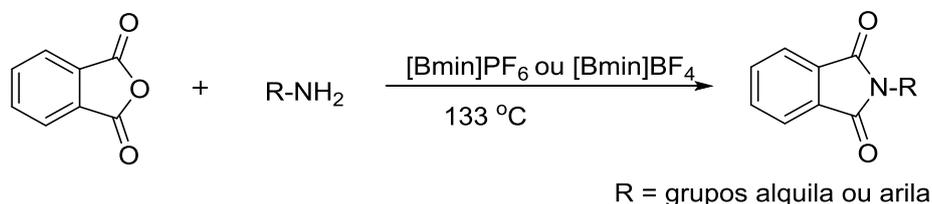
STEWART e colaboradores (2007) sintetizaram novos derivados de ftalimida usando a reação de Heck (**Esquema 2.3**).



Esquema 2.3 - Preparação de derivados da ftalimida envolvendo acoplamento Heck. Reagentes e condições: i) 2-iodoanilina, tolueno, 115 °C, 23 h, 60%; ii) 3-iodoanilina, tolueno, 115 °C, 24 h, 88%; iii) 4-iodoanilina, tolueno, 115 °C, 24 h, 53%.

LE e colaboradores (2005) propuseram uma eficiente síntese de *N*-alquil e *N*-arilftalimidas promovidas por líquidos iônicos, com rendimentos

compreendidos na faixa de 90%-98% (**Esquema 2.4**, pg. 12). Tal metodologia está inserida no contexto da química verde; salienta-se, porém, que os líquidos iônicos são materiais de custos relativamente elevados.



Esquema 2.4 - Síntese de *N*-alquil e *N*-arilftalimidas via líquidos iônicos ([Bmin]PF₆ = hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio e [Bmin]BF₄ = tetraborato de 1-butil-3-metilimidazólio).

Ainda com relação ao Capítulo 1, descreveu-se que os 1,2,3-triazóis apresentam importantes bioatividades. Cumpre ressaltar que estes compostos têm-se apresentado como uma importante ferramenta sintética na química medicinal, uma vez que estes núcleos podem conectar dois farmacóforos e/ou seus fragmentos biologicamente ativos (RUDDARRAJU *et al.*, 2016). Além disso, triazóis são estáveis às condições de hidrólise (ácidas e básicas) e oxidação; podem participar de ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo e orbitales π com bioreceptores; além disso, são relativamente resistentes à degradação metabólica (TRON *et al.*, 2008; HAIDAR, *et al.*, 2014). A preparação desta classe de compostos pode ser efetuada por reações de cicloadição.

A cicloadição 1,3-dipolar é uma reação entre um 1,3-dipolo e um dipolarófilo com formação de um anel de cinco membros. Quando envolve especificamente a cicloadição entre uma azida orgânica e um alquino com formação de um anel 1,2,3-triazólico, este tipo de processo cicloaditivo é denominado como cicloadição de Huisgen. O 1,3-dipolo reage com o dipolarófilo passando por um estado de transição aromático de Hückel (4 + 2 elétrons π) levando a formação de duas novas ligações e um anel de cinco membros. Existem dois possíveis estados de transição (**I** e **II**), sendo que predominará aquele de menor energia HOMO-LUMO (**Figura 2.1**, pg. 13; SINGH *et al.*, 2016).

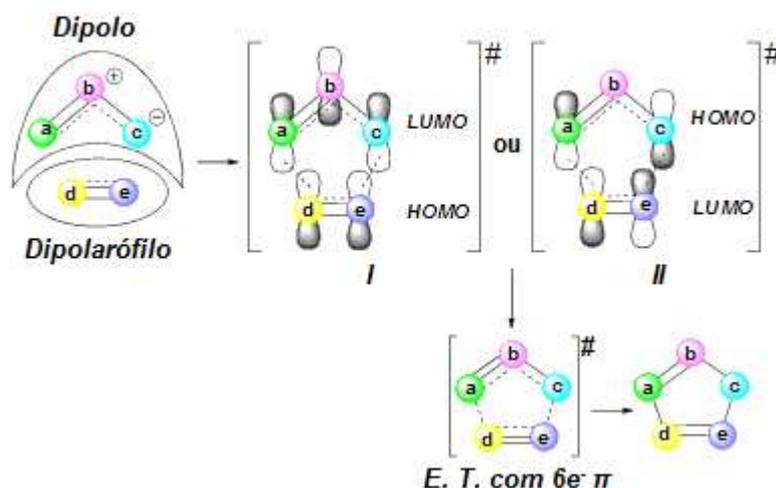
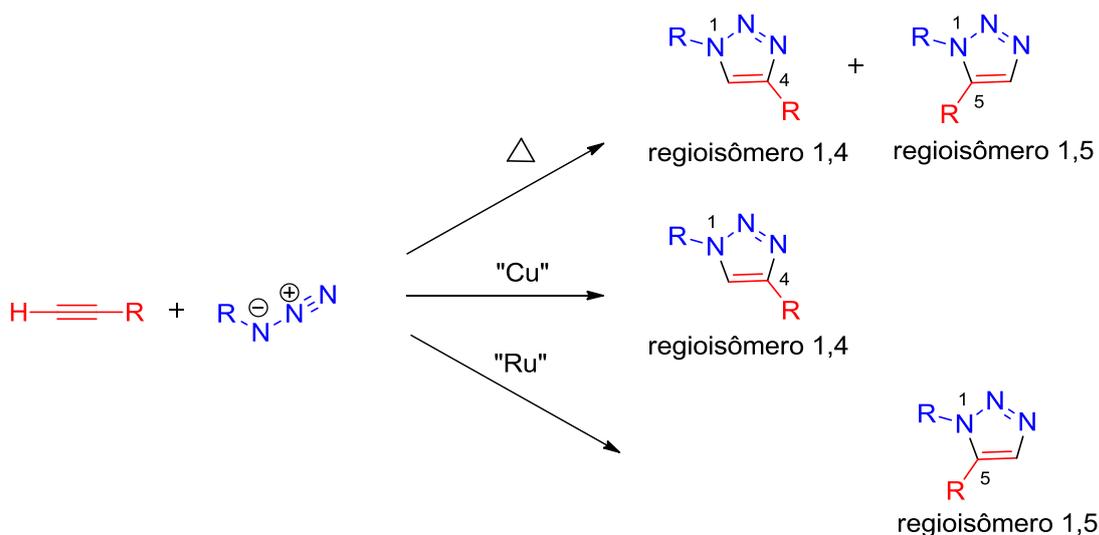


Figura 2.1 - Diagrama de interação orbital de reações de cicloadição 1,3-dipolar (SINGH *et al.*, 2016). E. T. = estado de transição.

O processo de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos e azidas, do ponto de vista de regioseletividade, pode ser dividido basicamente em três diferentes reações como mostrado no **Esquema 2.5**, pg. 14 (TOTOBENAZARA e BURKE, 2015). A cicloadição 1,3-dipolar descrita por Huisgen (HUISGEN, 1963) ocorre com a formação dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos e apresenta baixos rendimentos. Além disso, longos tempos de reação e elevadas temperaturas são necessários (FREITAS *et al.*, 2011). No entanto, com os trabalhos posteriores e independentes de Sharples (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002) e Meldal (TORNOE *et al.*, 2002) alcançou-se a síntese regioseletiva do regioisômero 1,4-dissubstituído na presença de catalisador à base de cobre e com condições de reação mais brandas (FREITAS *et al.*, 2011). Por fim, o regioisômero 1,5-dissubstituído pode ser obtido utilizando-se rutênio como catalisador no processo cicloaditivo (ZHANG *et al.*, 2005; RASMUSSEN *et al.*, 2007).



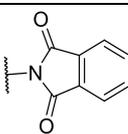
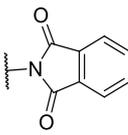
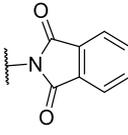
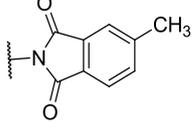
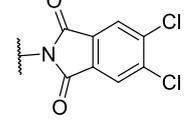
Esquema 2.5 - Regiosseletividade da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos e azidas (TOTOBENAZARA e BURKE, 2015).

A reação de cicloadição (C) entre um alquino (A) e uma azida (A) catalisada por cobre(I) (reação CuAAC), de grande aplicabilidade na preparação de 1,2,3-triazóis, é também denominada de química “click”. Em 2001, Sharpless (KOLB *et al.*, 2001) introduziu o conceito de química “click” para definir todas aquelas reações que possuem as seguintes características: serem rápidas; gerarem produtos com elevados rendimentos; produzirem subprodutos não tóxicos e de fácil remoção (preferencialmente sem auxílio de cromatografia); serem inertes ao oxigênio e à umidade; utilizarem materiais de partida estáveis e de fácil disponibilidade; lançarem mão do uso de solventes somente quando necessário e os mesmos não devem ser agressivos ao meio ambiente (FREITAS *et al.*, 2011; HOU *et al.*, 2012).

As condições mais comumente empregadas nas reações CuAAC, como descritas por Sharpless e colaboradores, empregam CuSO_4 , ascorbato de sódio [agente que promove a redução de cobre(II) a cobre(I)] e uma mistura de solventes como, por exemplo, água/álcool, sendo que o álcool pode ser *t*-BuOH, MeOH ou EtOH (RODRIGUES, 2015). Por exemplo, SHANKARAIHAH e colaboradores (2016), fazendo uso das condições mencionadas anteriormente, obtiveram êxito na síntese de híbridos 1,2,3-triazólicos- β -carbolinados ligados à posição C3 com bons rendimentos. Dentre os híbridos sintetizados, estão cinco

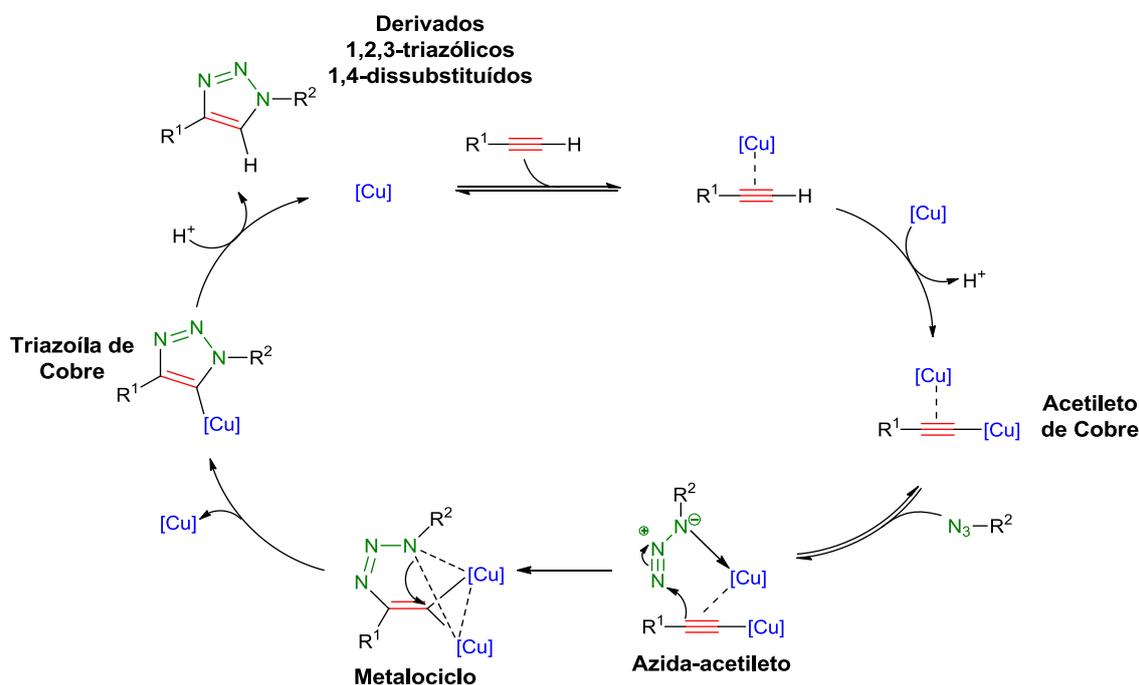
derivados 1,2,3-triazólicos ftalimídicos, os quais foram obtidos com rendimentos variando de 75%–90% após purificação, **Tabela 2.1**.

Tabela 2.1 - Síntese de híbridos 1,2,3-triazólicos- β -carbolinados ligados à posição C3.

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendimento (%)
1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		80
2	H	OCH ₃	OCH ₃		84
3	H	Cl	H		82
4	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		75
5	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		90

A proposta mecanística atualmente mais aceita para a reação CuAAC foi descrita por WORRELL e colaboradores (2013). Nesta proposta (**Esquema 2.6**, pg. 16), dois átomos de cobre participam da ciclicização. Inicialmente ocorre a formação de ligação σ entre os átomos de cobre e o acetileno, seguida da formação do complexo catalítico ativado (azida-alquineto). Esse complexo ou metalociclo sofre contração com saída de um átomo Cu(I) gerando a triazóila

de cobre. Quando submetida à protonólise, a triazóila origina o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído e Cu(I), podendo assim dar início a um novo ciclo catalítico.



Esquema 2.6 - Ciclo catalítico proposto por Worrell para a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I). Adaptado de WORRELL e colaboradores (2013).

Uma interessante inovação no universo da química “click” foi descrita por Sharpless e colaboradores (LEWIS *et al.*, 2002; KOLB e SHARPLESS, 2003) que reportaram a seleção e síntese de compostos 1,2,3-triazólicos *in situ*; neste caso, uma enzima atua como catalisador, **Figura 2.2**, pg. 17. A enzima possui dois sítios, onde um deles irá se ligar, de forma seletiva, a um alquino e o outro à azida. Uma vez encaixados nos respectivos sítios enzimáticos, ocorrerá a união (reação) destes dois grupos, levando à formação de um novo composto contendo o núcleo 1,2,3-triazólico. Tal metodologia apresenta regioseletividade imprevisível e tem sido bastante estudada no que tange a descoberta de novos fármacos (TOTOBENAZARA e BURKE, 2015).

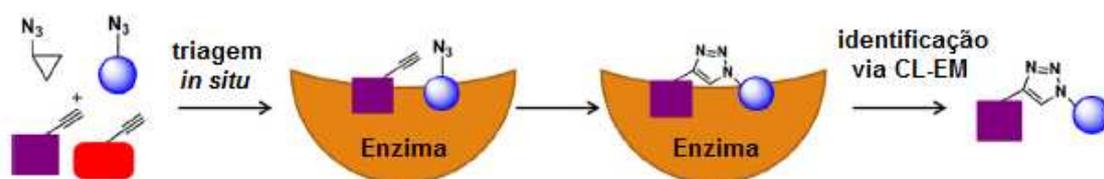


Figura 2.2 - Metodologia para a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos, via catálise enzimática, conforme descrito por Sharpless e colaboradores. CL-EM = Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas. Adaptado de TOTOBENAZARA e BURKE, 2015.

O presente trabalho objetivou, conforme descrito no Capítulo 1, a síntese e avaliação das atividades contra microalgas/cianobactérias, fungicidas e citotóxicas dos derivados da ftalimida contendo porções triazólicas. Assim, descreve-se no presente capítulo a síntese e a caracterização de uma série de 32 derivados da ftalimida contendo núcleos 1,2,3-triazólicos. Conforme será apresentado, algumas das reações descritas anteriormente, tais como reações de alquilação da ftalimida e reações CuAAC, foram utilizadas no preparo dos derivados da ftalimida.

2.2 GENERALIDADES METODOLÓGICAS

As substâncias isoindolina-1,3-diona (ftalimida), 2-(pent-4-in-1-il)isoindolina-1,3-diona, álcool benzílico, álcool 4-fluorobenzílico, álcool 4-clorobenzílico, álcool 4-bromobenzílico, álcool 4-iodobenzílico, álcool 4-metilbenzílico, álcool 4-isopropilbenzílico, álcool 4-(trifluorometoxi)benzílico, álcool 4-(trifluometil)benzílico, álcool 4-metoxibenzílico, álcool 2,5-dimetoxibenzílico, 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, 4-aminobenzenosulfonamida, ácido fosfomolibdico, ascorbato de sódio, azida de sódio, boroidreto de sódio, brometo de 2-bromobenzila, brometo de 3-bromobenzila, brometo de propargila, brometo de tetrabutilamônio, 4-bromoanilina, carbonato de potássio, cicloexilamina, cloreto de cálcio, cloreto de mesila, cloreto de sódio, nitrito de sódio e sulfato de cobre pentaidratado foram adquiridas comercialmente da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) com grau P.A. Acetona, acetato de etila, ácido clorídrico, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, cloreto de sódio, diclorometano, dimetilsulfóxido, etanol, éter etílico, hexano, tolueno e

trietilamina foram adquiridos da F Maia Indústria de Produtos Químicos e Científicos Ltda (Cotia, São Paulo, Brasil).

A secagem do diclorometano e da trietilamina foi realizada agitando-se os líquidos com peneira molecular 4Å e sob atmosfera de nitrogênio por 24 horas. Após este período, o líquido foi filtrado e armazenado sob atmosfera de nitrogênio em um frasco âmbar contendo peneira molecular 4Å. A secagem da acetona foi efetuada destilando-a a partir de cloreto de cálcio. O destilado foi armazenado sob atmosfera de nitrogênio.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio. Após a eluição, as placas de CCD foram observadas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) ou solução reveladora de ácido fosfomolibdico em etanol (10% m/v).

As separações em coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se sílica-gel (70-230 mesh), como fase estacionária. Os solventes utilizados como eluentes foram usados sem prévia purificação.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300, 400 e 500 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75, 100 e 125 MHz) foram obtidos em espectrômetros BRUKER AVANCE III HD NanoBay e VARIAN MERCURY 300. Foram utilizados como solventes clorofórmio (CDCl_3), dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$) e metanol (CD_3OD) deuterados. As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

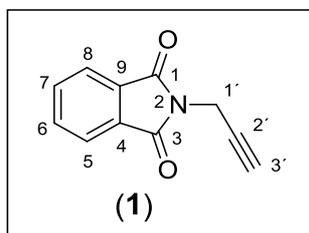
Os espectros no infravermelho (IV) foram adquiridos empregando-se a técnica reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Varian 660-IR com acessório GladiATR.

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A.

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 e não foram corrigidas.

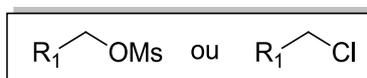
2.2.1 Sínteses

2.2.1.1 Síntese da 2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (1)



A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados isoindolina-1,3-diona (ftalimida) (4,00 g; 27,2 mmol), brometo de propargila (4,95 mL; 54,4 mmol), carbonato de potássio (9,39 g; 8,86 mmol) e acetona anidra (50 mL). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 18 horas. O progresso da reação foi monitorado por CCD. Em seguida, a reação foi resfriada até temperatura ambiente e vertida em solução de HCl 1 mol L⁻¹ (18 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (4 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila-diclorometano (3:1:3 v/v). A 2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (1) foi obtida com 86% de rendimento (4,30 g; 23,2 mmol).

2.2.1.2 Síntese dos metanossulfonatos 2a-2g e cloretos de benzila 2h-2l



A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 20,0 mL de diclorometano e o álcool benzílico de interesse comercial (1,00 equiv.). Fez-se, neste momento, ambiente inerte utilizando-se nitrogênio gasoso. A mistura foi resfriada a -50 °C por meio de banho de acetato de etila e nitrogênio líquido, e então, a trietilamina (2,00 equiv.) foi adicionada. Em seguida, adicionou-se lentamente à mistura de reação cloreto de mesila (1,50 equiv.) dissolvido em

1,00 mL de diclorometano sob agitação por 2 horas. Após o término da reação, evidenciado por análise via CCD, adicionaram-se 10,0 mL de água destilada. A fase orgânica foi extraída, lavada com solução aquosa ($0,100 \text{ mol L}^{-1}$) de HCl (3 x 15 mL) seguida de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 x 5 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida para a obtenção do éster metanossulfonato ou do cloreto de benzila.

Na **Figura 2.3** encontram-se representadas as estruturas e os rendimentos obtidos nas reações de preparação dos metanossulfonatos **2a-2g** e cloretos **2h-2l**.

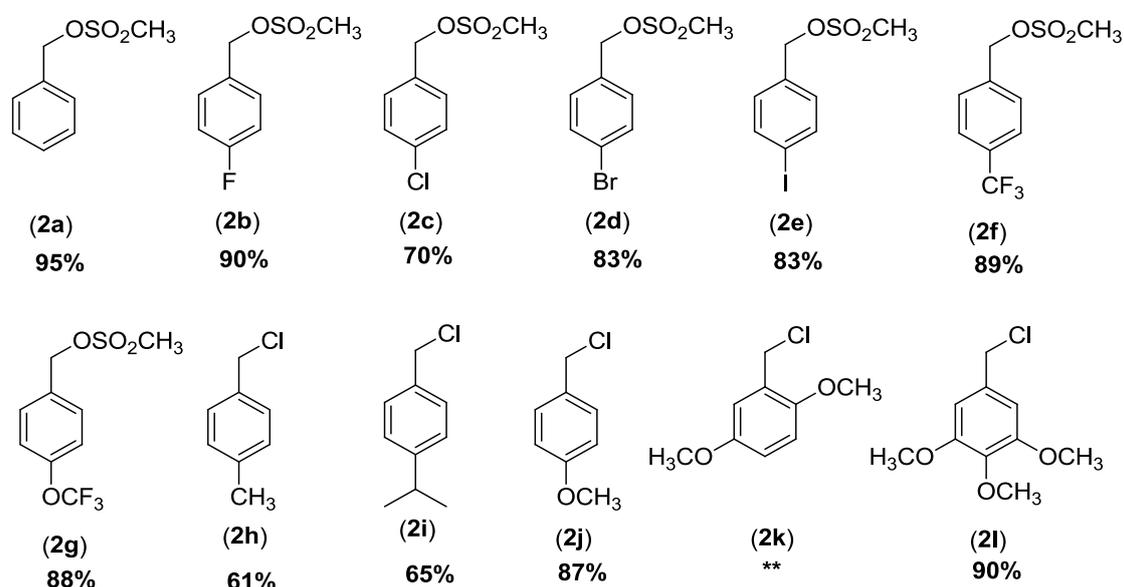
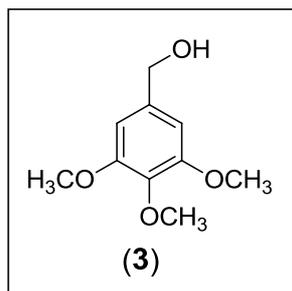


Figura 2.3 - Estruturas dos metanossulfonatos e cloretos de benzila e rendimentos das reações envolvidas em suas preparações. **: composto instável, o que não possibilitou seu isolamento e cálculo do rendimento da reação envolvida em sua preparação.

Devido a um problema de instabilidade, os metanossulfonatos oriundos dos álcoois 4-metilbenzílico, 4-isopropilbenzílico, 4-metoxibenzílico, 2,5-dimetoxibenzílico e 3,4,5-trimetoxibenzílico não foram obtidos. No entanto, durante a realização das reações, foi observada a formação dos respectivos cloretos de benzila **2h-2l**. Segundo BENTLEY e colaboradores (1994), a decomposição dos derivados mesilatos pode levar à formação dos correspondentes cloretos.

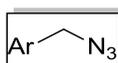
2.2.1.3 Síntese do (3,4,5-trimetoxifenil)metanol (3)



A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (1,50 g; 7,65 mmol) e 30 mL de etanol. A mistura foi magneticamente agitada por 30 minutos até completa dissolução do aldeído. Em seguida, adicionou-se à mistura de reação, gota-a-gota, uma solução de boroidreto de sódio (318 mg; 8,42 mmol) dissolvido em 30 mL de etanol. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas, sendo o progresso da reação monitorado por CCD. Posteriormente, a mistura foi vertida em um béquer, mantido em banho de gelo, contendo 30 mL de água e 6 mL de HCl concentrado. A fase aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O procedimento descrito resultou na obtenção do 3,4,5-trimetoxifenilmetanol (3) com 81% de rendimento (1,25 g; 6,31 mmol) após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila-diclorometano (3:1:3 v/v).

2.2.1.4 Síntese das azidas

2.2.1.4.1 Síntese das azidas benzílicas 4a-4l



A um balão de fundo redondo (100 mL) contendo 10,0 mL de dimetilsulfóxido e azida de sódio (4,00 equiv.), foi adicionado o éster metanossulfonato ou o cloreto de benzila (1,00 equiv.), sintetizados como descrito no item 2.2.1.2. A mistura de reação foi mantida sob agitação por 45

minutos à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionaram-se 10,0 mL de água destilada gelada. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL), lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida para a obtenção da azida correspondente.

Na **Figura 2.4**, encontram-se representadas as estruturas e os rendimentos obtidos nas preparações das azidas benzílicas **4a-4l**.

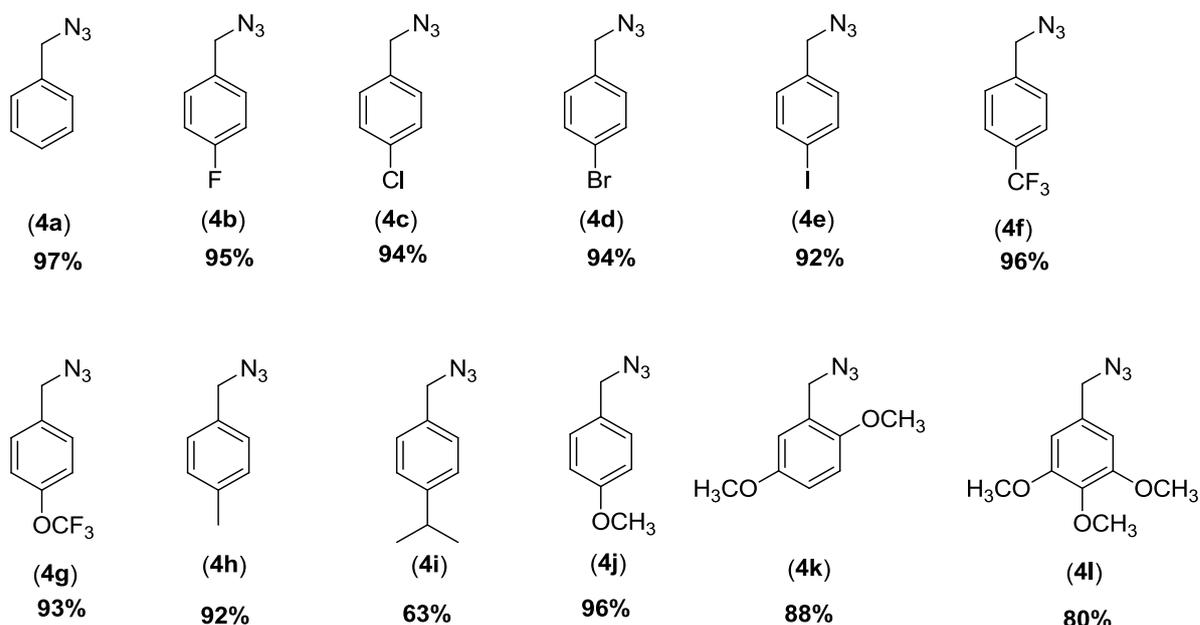
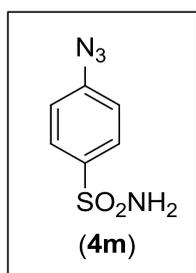


Figura 2.4 - Estruturas e rendimentos das reações envolvidas na preparação das azidas benzílicas **4a-4l**.

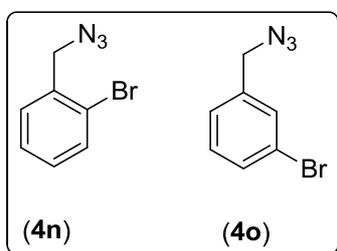
2.2.1.4.2 Síntese da 4-azidobenzenossulfonamida (**4m**)



A um balão de fundo redondo foram adicionados 2,00 g (11,6 mmol) da 4-aminobenzenossulfonamida e 20,0 mL de solução aquosa de HCl 4,00

mol L⁻¹. A solução resultante foi resfriada à temperatura de 0 °C. Em seguida, adicionaram-se, gota-a-gota, 2,78 mL de solução aquosa de NaNO₂ (5,00 mol L⁻¹) e 3,48 mL de solução aquosa de NaN₃ (5,00 mol L⁻¹). A mistura de reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2,5 horas. Após este período, foi realizada uma filtração a vácuo, resultando na obtenção da 4-azidobenzenossulfonamida (**4m**) com 50% de rendimento (1,15 g, 5,08 mmol) que não foi submetida a nenhum processo subsequente de purificação (CARTA *et.al.*, 2016).

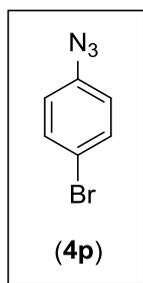
2.2.1.4.3 Síntese das azidas benzílicas **4n** e **4o**



As azidas **4n** e **4o** foram preparadas de acordo com a metodologia descrita a seguir.

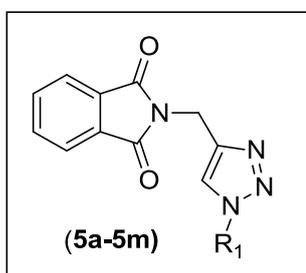
A um balão de fundo redondo (100 mL) contendo 10,0 mL de dimetilsulfóxido e azida de sódio (4,00 equiv.), foi adicionado brometo de 2-bromo ou 3-bromobenzila (1,00 equiv.), adquiridos comercialmente. A mistura de reação foi mantida sob agitação por 45 minutos à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionaram-se 10,0 mL de água destilada gelada. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL), lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida para a obtenção da azida correspondente. As azidas **4n** e **4o** foram obtidas com 95 e 92% de rendimento, respectivamente, após purificação.

2.2.1.4 Síntese da 4-bromofenilazida (**4p**)



A um balão de fundo redondo foram adicionados 1,00 g (5,80 mmol) da 4-bromoanilina e 10 mL de solução aquosa de HCl 4,00 mol L⁻¹. A solução resultante foi resfriada à temperatura de 0 °C. Em seguida, adicionaram-se, gota-a-gota, 1,39 mL de solução aquosa de NaNO₂ (5,00 mol L⁻¹) e 1,74 mL de solução aquosa de NaN₃ (5,00 mol L⁻¹). A mistura de reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos e o progresso da reação monitorado por CCD. Após este período, água destilada (10 mL) foi adicionada à reação e a fase aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O procedimento descrito resultou na obtenção da 4-bromofenilazida (**4p**) com 82% de rendimento (0,945 g; 4,77 mmol) após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v/v).

2.2.1.5 Síntese dos derivados ftalimídicos contendo núcleo 1,2,3-triazol **5a-5m**



Para a síntese das ftalimidas **5a-5m** (Figura 2.5, pg. 25) foi adotado o seguinte procedimento experimental: 1,30 mmol da azida foi adicionado a um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 2,00 mL de álcool *t*-butílico, 2,00 mL de água, 86,0 mg (0,430 mmol) de ascorbato de sódio e 200 mg (1,08

mmol) do composto **1**. Em seguida, foram adicionados 54,0 mg (0,220 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. A mistura resultante foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 10 horas e monitorada por CCD. Terminada a reação, uma solução saturada de Na_2CO_3 foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL) e acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel. Na **Figura 2.5** encontram-se representadas as estruturas e os rendimentos obtidos nas reações de preparação dos derivados **5a-5m**.

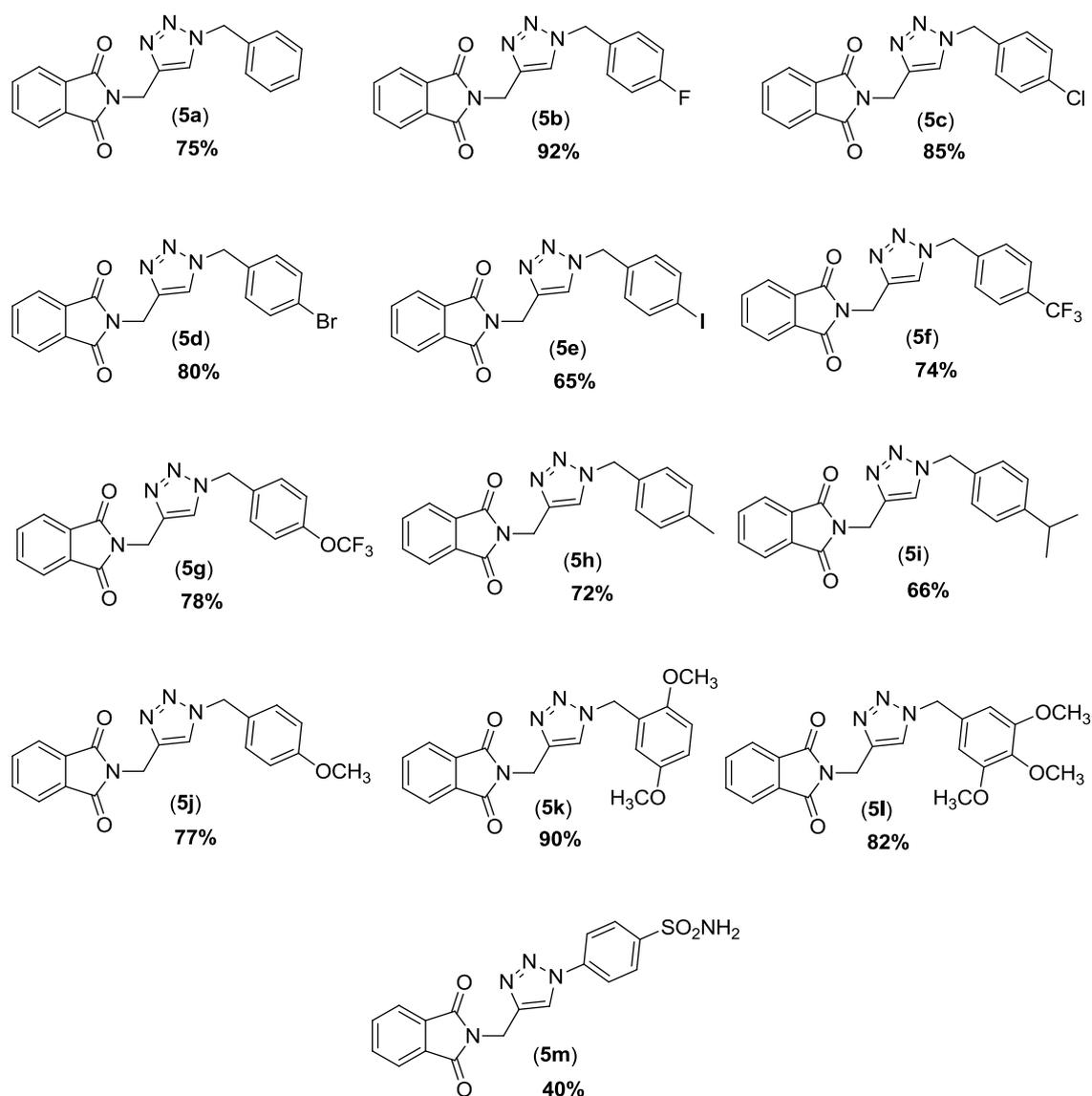


Figura 2.5 - Estruturas dos compostos **5a-5m** e rendimentos obtidos nas reações de preparação destes.

2.2.1.6 Síntese dos derivados ftalimídicos contendo núcleo 1,2,3-triazol 7a-7m

Empregando-se a substância 2-(pent-4-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (**6**) (**Figura 2.19**, pg. 82), adquirida comercialmente, e metodologia similar àquela descrita para os derivados **5a-5m**, sintetizaram-se os derivados **7a-7m** cujas estruturas e rendimentos obtidos nas reações de preparação destes são mostrados na **Figura 2.6**, pg. 27. Ademais, o tempo para a finalização das reações foi de 10 horas para todos os casos e as transformações foram conduzidas à temperatura ambiente, sem necessidade de cuidados especiais (atmosfera inerte, desgaseificação de solventes, utilização de solventes anidros) para realização das transformações. Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel.

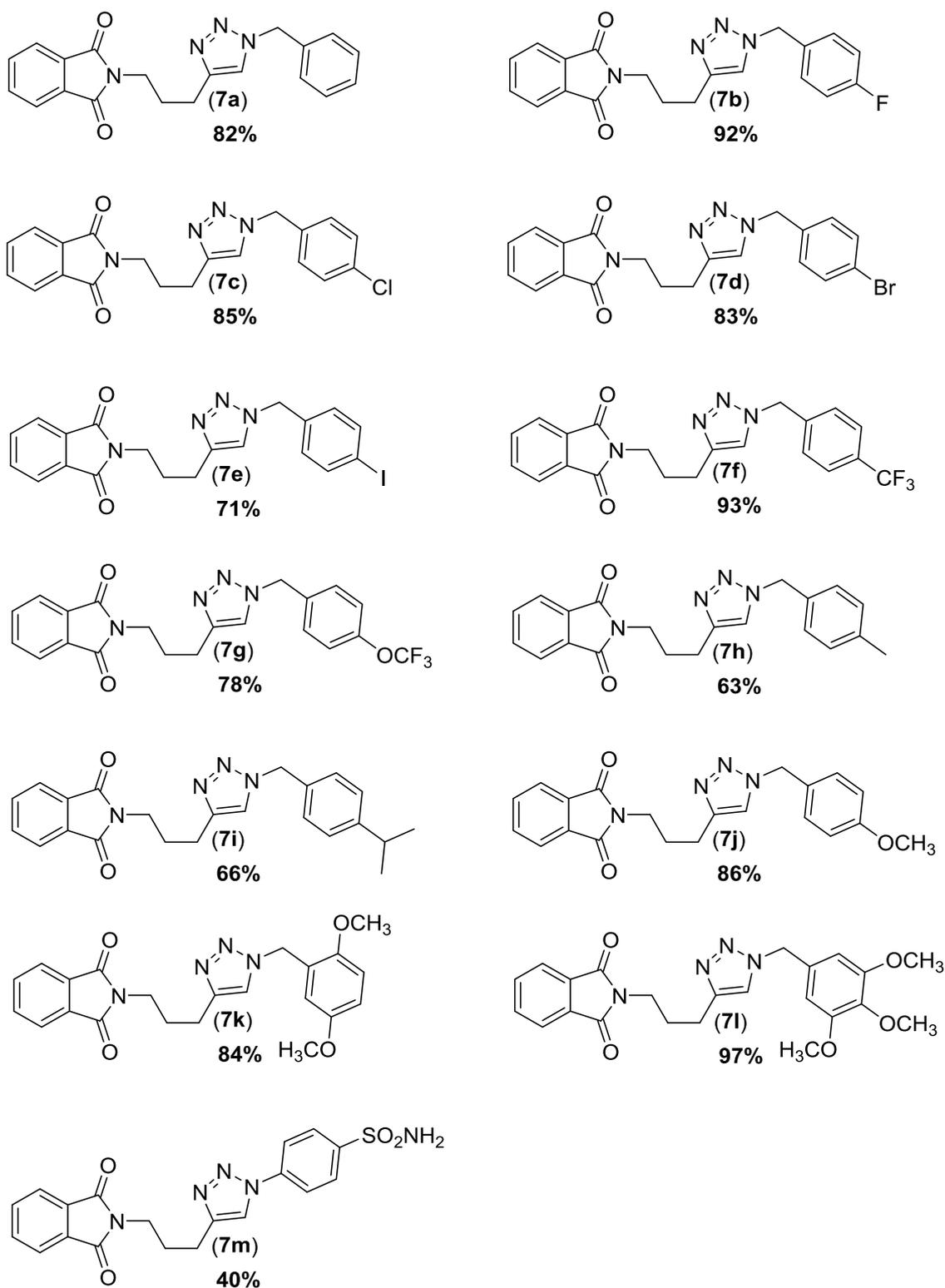
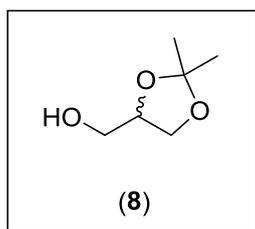


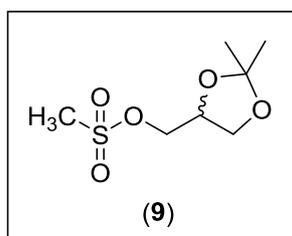
Figura 2.6 - Estruturas dos compostos **7a-7m** e rendimentos obtidos nas reações de preparação destes.

2.2.1.7 Síntese do (±) (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (8)



A um balão de fundo redondo foram adicionados 25,0 mL de glicerol (0,340 mol), 25,0 mL de acetona (0,340 mol); 0,0200 g de ácido *p*-toluenosulfônico (0,115 mmol) e 2,50 g sulfato de cobre pentaidratado (15,6 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2 dias, sendo o progresso da reação monitorado por CCD. Posteriormente, a mistura foi filtrada resultando num líquido viscoso azulado. Esse líquido foi purificado via cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:1 v/v) resultando na obtenção de **8** com 7% de rendimento (3,17g; 0,024 mol) (COSTA *et al.*, 2017).

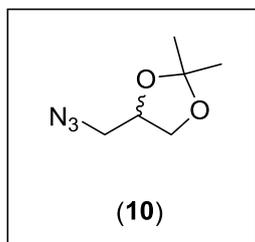
2.2.1.8 Síntese do (±) (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilmetanossulfonato (9)



A um balão de fundo redondo foram adicionados 3,00 g de (±) (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (22,7 mmol) e 20,0 mL de trietilamina (0,143 mol). A mistura foi mantida em banho de gelo e agitada e por 20 minutos. Em seguida, foram adicionados 10 mL de diclorometano e 2,62 mL de cloreto de metanossulfonila (34,1 mmol). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente, sendo o progresso da reação monitorado por CCD. Posteriormente, foram adicionados 10 mL de água destilada. A fase orgânica foi lavada (3 x 5 mL) com solução de HCl 1 mol L⁻¹, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

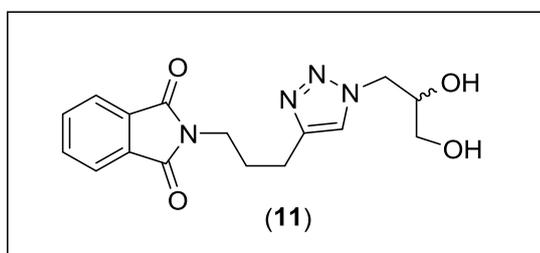
cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila-diclorometano (3:1:3 v/v). O (2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-il)metilmetano (**9**) foi obtido com 63% de rendimento (2,90 g; 13,8 mmol).

2.2.1.9 Síntese do (±) 4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**10**)



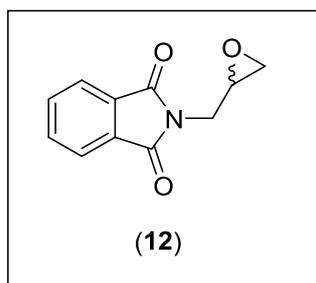
A um balão de fundo redondo foram adicionados 2,46 g de (2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-il)metilmetanossulfonato (11,7 mmol), 3,80 azida de sódio (58,5 mol) e 10 mL de dimetilformamida. A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 8 horas. O progresso da reação foi monitorado por CCD. Em seguida, a mistura foi filtrada, resultando em um filtrado amarelo palha. Foram adicionados 10 mL de água destilada ao filtrado e a fase aquosa foi extraído com acetato de etila (3 x 30mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila-diclorometano (3:1:3 v/v). O 4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**10**) foi obtido com 90% de rendimento (1,65 g; 10,5 mmol).

2.2.1.10 Síntese da (±) 2-(3-(1-(2,3-diidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil) isoindolina-1,3-diona (**11**)



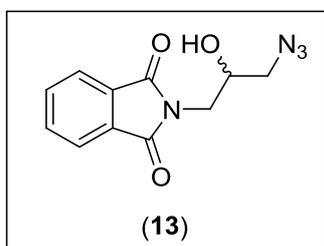
Este composto foi sintetizado via reação click entre **10** e o alquino **6**, empregando-se metodologia similar àquela descrita para a preparação dos compostos **5a-5m**.

2.2.1.11 Síntese da (±) 2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (12)



A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados isoindolina-1,3-diona (ftalimida) (3,00 g; 20,4 mmol), (±) epícloridrina (32,0 mL; 40,8 mmol) e carbonato de potássio (9,87 g; 71,4 mmol). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 24 horas. O progresso da reação foi monitorado por CCD. A mistura reacional foi levada ao rotaevaporador para a retirada do excesso de epícloridrina. Em seguida, adicionaram-se 30 mL de água. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v/v). A (±) 2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (9) foi obtida com 78% de rendimento (3,25 g; 16,0 mmol).

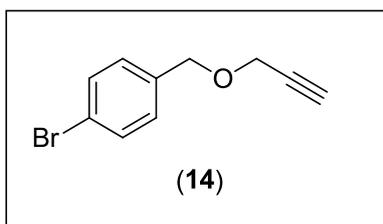
2.2.1.12 Síntese da (±) 2-(3-azido-2-hidroxi-propil)isoindolina-1,3-diona (13)



A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados (±) 2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (12) (1,00 g; 4,92 mmol), azida de sódio (1,60 g; 24,6 mmol), (0,66 g; 12,3 mmol) cloreto de amônio e 5 mL de metanol:água (4:1 v/v). A mistura de reação foi mantida sob agitação por 5 horas à 60 °C e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionaram-se 30 mL de água

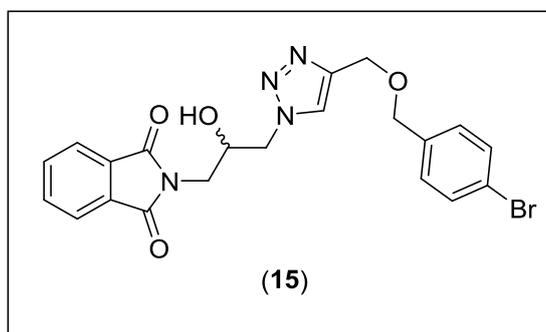
destilada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5 x 30 mL), lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:1 v/v). A (±) 2-(3-azido-2-hidroxiopropil)isoindolina-1,3-diona (**13**) foi obtida com 68% de rendimento (0,824 g; 3,35 mmol).

2.2.1.13 Síntese do 1-bromo-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno (**14**)



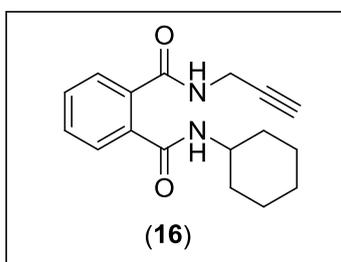
A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados álcool 4-bromobenzílico, (1,00 g; 5,35 mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,172 g; 0,534 mmol), 10 mL solução de NaOH 35% (m/v) e 12 mL de tolueno. A mistura de reação foi resfriada e mantida sob agitação magnética por 1 hora. Posteriormente, adicionou-se 1,50 mL de brometo de propargila (16,3 mmol) e agitou-se a mistura resultante por mais 4 horas a temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por CCD. Após este período a mistura de reação foi submetida à rotaevaporação para retirada do tolueno. Em seguida, foram adicionados à mistura de reação 10 mL de solução saturada de NaCl. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-clorofórmio (2:1,3 v/v). O 1-bromo-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno (**14**) foi obtida com 87% de rendimento (1,047 g; 4,65 mmol).

2.2.1.14 Síntese da (\pm) 2-(3-(4-(((4-bromobenzil)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propil)isoindolina-1,3-diona (**15**)



A um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 100 mg (0,443 mmol) do alquino **14**, 2,00 mL de álcool *t*-butílico, 2,00 mL de água, 35 mg (0,178 mmol) de ascorbato de sódio e 109 mg (0,443 mmol) da azida. Em seguida, foram adicionados 22 mg (0,0890 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. A mistura resultante foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 12 horas e monitorada por CCD. Terminada a reação, uma solução saturada de Na_2CO_3 foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com acetato de etila. A (\pm) 2-(3-(4-(((4-bromobenzil)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propil)isoindolina-1,3-diona (**15**) foi obtida com 34% de rendimento (0,0710 g; 0,150 mmol).

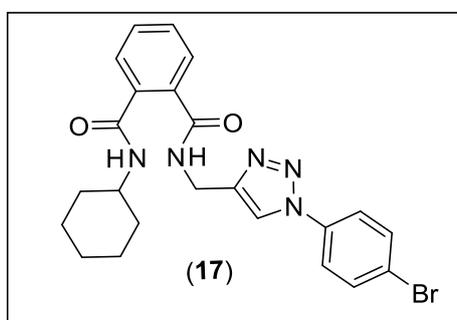
2.2.1.15 Síntese da *N'*-cicloexil-*N''*-(prop-2-in-1-il)ftalimida (**16**)



A um balão de fundo redondo foram adicionados 0,500 g (2,70 mmol) da 2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (**1**), 268 μL (2,350 mmol) da cicloexilamina e 5,0 mL de dimetilformamida. A mistura de reação foi mantida

sob agitação por 17 horas à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionaram-se 10,0 mL de água gelada. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL), lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. O procedimento descrito resultou na obtenção da *N*-cicloexil-*N*'-(prop-2-in-1-il)ftalimida (**16**) com 81% de rendimento (0,620 g; 2,18 mmol) após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v/v).

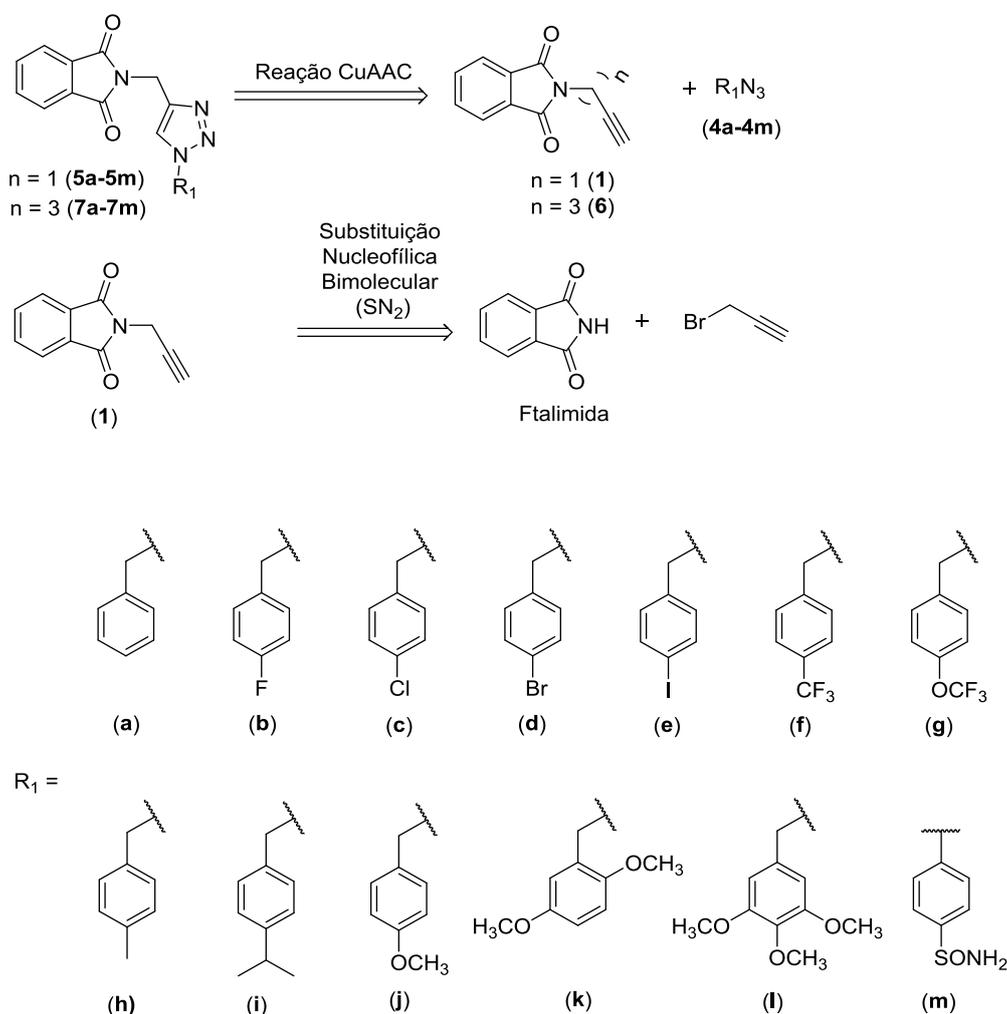
2.2.1.16 Síntese da *N*-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-*N*-cicloexilftalimida (**17**)



A um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 0,170 g (0,600 mmol) do alquino **16**, 2,00 mL de álcool *t*-butílico, 2,00 mL de água, 29 mg (0,12 mmol) de ascorbato de sódio e 0,143 mg (0,720 mmol) da azida. Em seguida, foram adicionados 37 mg (0,150 mmol) de CuSO₄·5H₂O. A mistura resultante foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 12 horas e monitorada por CCD. Terminada a reação, uma solução saturada de Na₂CO₃ foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com acetato de etila. A *N*-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)-*N*-cicloexilftalimida (**17**) foi obtida com 41% de rendimento (0,119 g; 0,25 mmol).

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

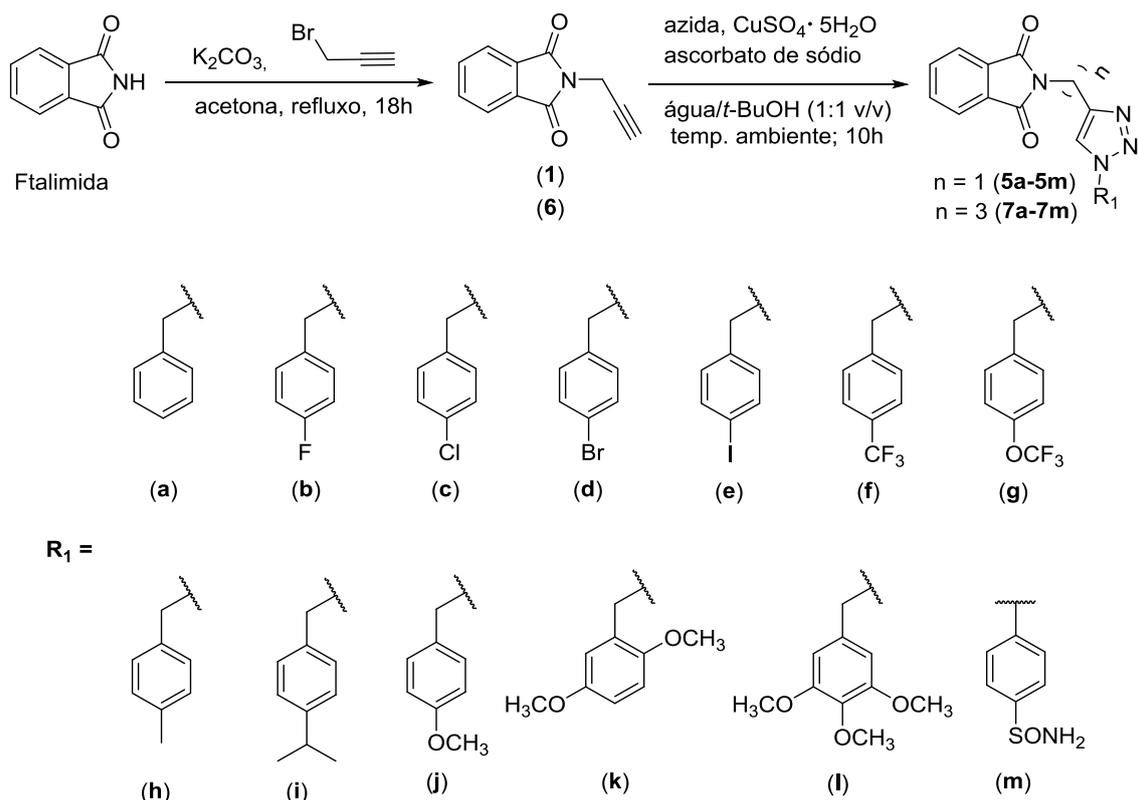
A análise retróssintética para a preparação dos derivados ftalimídicos **5a-5m** e **7a-7m** é apresentada no **Esquema 2.7**.



Esquema 2.7 - Análise retróssintética para preparação dos derivados da ftalimida **5a-5m** e **7a-7m**.

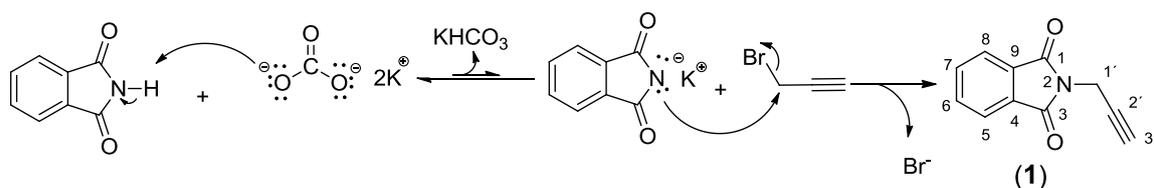
De acordo com a retróssíntese, os compostos **5a-5m** e **7a-7m** seriam formados via reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (reação CuAAC) entre a 2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (**1**) e as azidas **4a-4m**. A obtenção de **1**, por sua vez, seria possível via propargilação da ftalimida.

Com base na análise retróssintética, os compostos **5a-5m** e **7a-7m** foram preparados de acordo com a sequência de reações mostrada no **Esquema 2.8**, pg. 35.



Esquema 2.8 - Rota sintética envolvida na preparação dos derivados **5a-5m** e **7a-7m**.

Assim, a reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) entre a ftalimida e o brometo de propargila (**Esquema 2.9**) resultou na obtenção do derivado propargilado da ftalimida **1** em 86% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.



Esquema 2.9 - Proposta mecanística para obtenção da 2-(prop-2-in-1-il) isoindolina-1,3-diona (**1**).

A estrutura de **1** é suportada pelos seguintes dados.

Aspecto: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,83$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

Faixa de fusão: 149,2-149,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3459, 3292, 3047, 2964, 2169, 1768, 1703, 1467, 1427, 1394, 1351, 1323, 1188, 1117, 946, 839, 724, 690, 629, 569, 527. O espectro é apresentado na **Figura 2.6**, pg. 38.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,21-2,24 (m, 1H, H-3'); 4,43-4,46 (m, 1H, H-1'); 7,70-7,76 (m, 2H, H-5/H-6); 7,83-7,89 (m, 2H, H-4/H-7). O espectro é apresentado na **Figura 2.7**, pg. 39.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 26,9 (C-1'); 71,4 (C-2'); 77,1 (C-3'); 123,5 (C-4/C-7); 131,9 (C-3/C-8); 134,2 (C-5/C-6); 166,9 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 2.8**, pg. 40.

Na **Figura 2.7** (pg. 38) está apresentado o espectro no infravermelho do composto **1**. A banda em 3292 cm⁻¹ referente ao estiramento de ligação C_{sp}-H, a banda fraca em 2169 cm⁻¹ devido ao estiramento da ligação C≡C e a banda intensa em 629 cm⁻¹ relativa à deformação angular da ligação ≡C-H confirmam a presença do fragmento alcino terminal na estrutura de **1**. Outras bandas que se destacam são as dos estiramentos simétrico e assimétrico de ligações C=O conjugadas em 1768 e 1703 cm⁻¹ e aquela relativa ao estiramento C-N-C de imida em 1394 cm⁻¹.

No espectro de RMN de ¹H do composto **1** (**Figura 2.8**, pg. 39), pode-se verificar o sinal mais blindado em δ_{H} 2,21-2,24 correspondente ao hidrogênio H-3'. Os hidrogênios metilênicos H-1' apareceram como um multipletto em δ_{H} 4,44-4,45. Os multipletos em δ_{H} 7,70-7,76 e δ_{H} 7,84-7,89, integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos H-5/H-6 e H-4/H-7, respectivamente.

No espectro de RMN de ¹³C do composto **1** (**Figura 2.9**, pg. 40), o sinal correspondente ao carbono de hibridização sp³ C-1' aparece em δ_{C} 26,9 e os carbonos de hibridização sp C-2' e C-3' em δ_{C} 71,4 e 77,1, respectivamente. Os carbonos aromáticos aparecem em δ_{C} 123,5 (C-4/C-7), 131,9 (C-3/C-8) e

134,2 (C-5/C-6). Os carbonos carbonílicos foram observados em δ_C 166,9 (C-1/C-3).

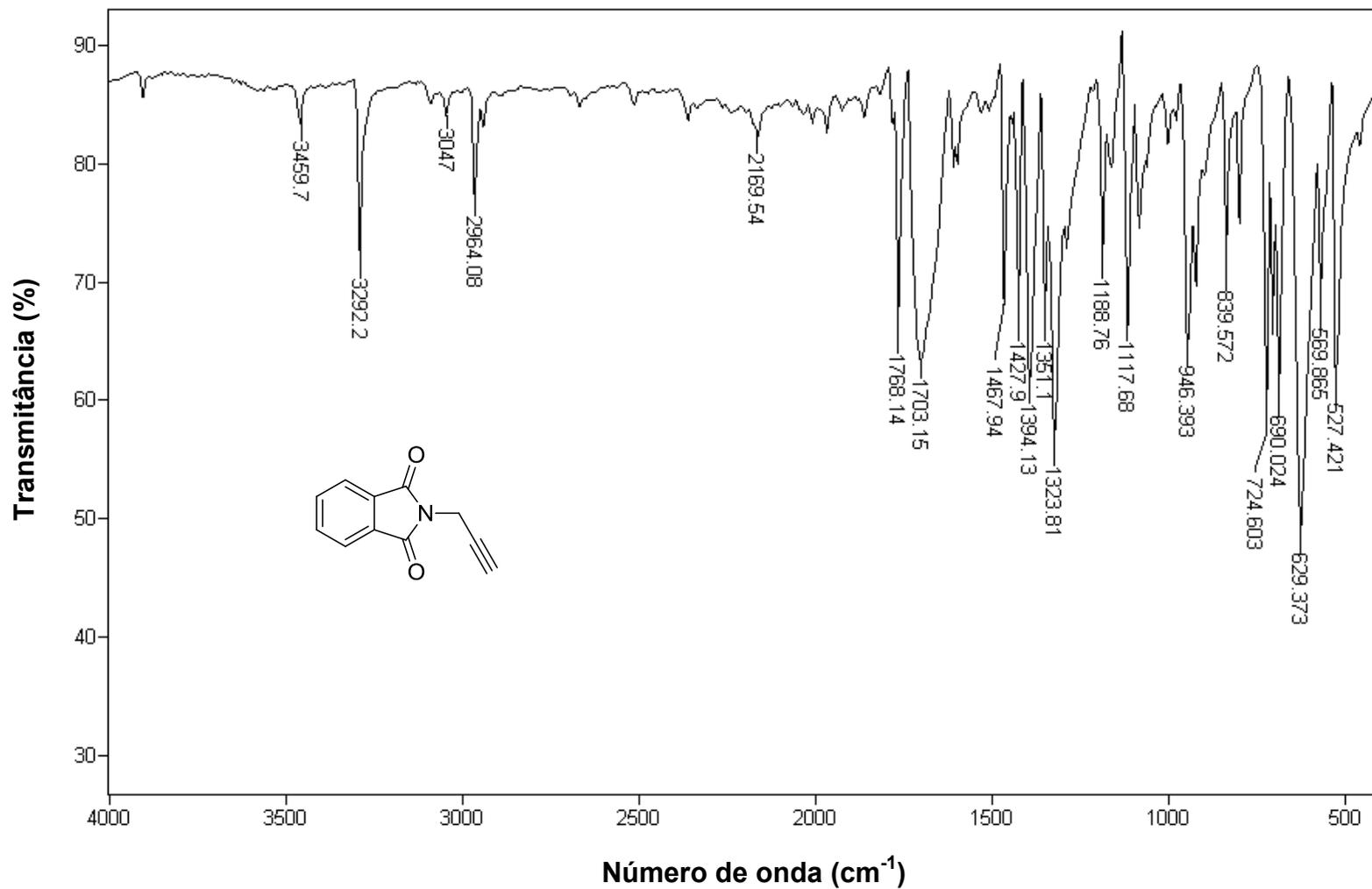


Figura 2.7 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(prop-2-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (1).

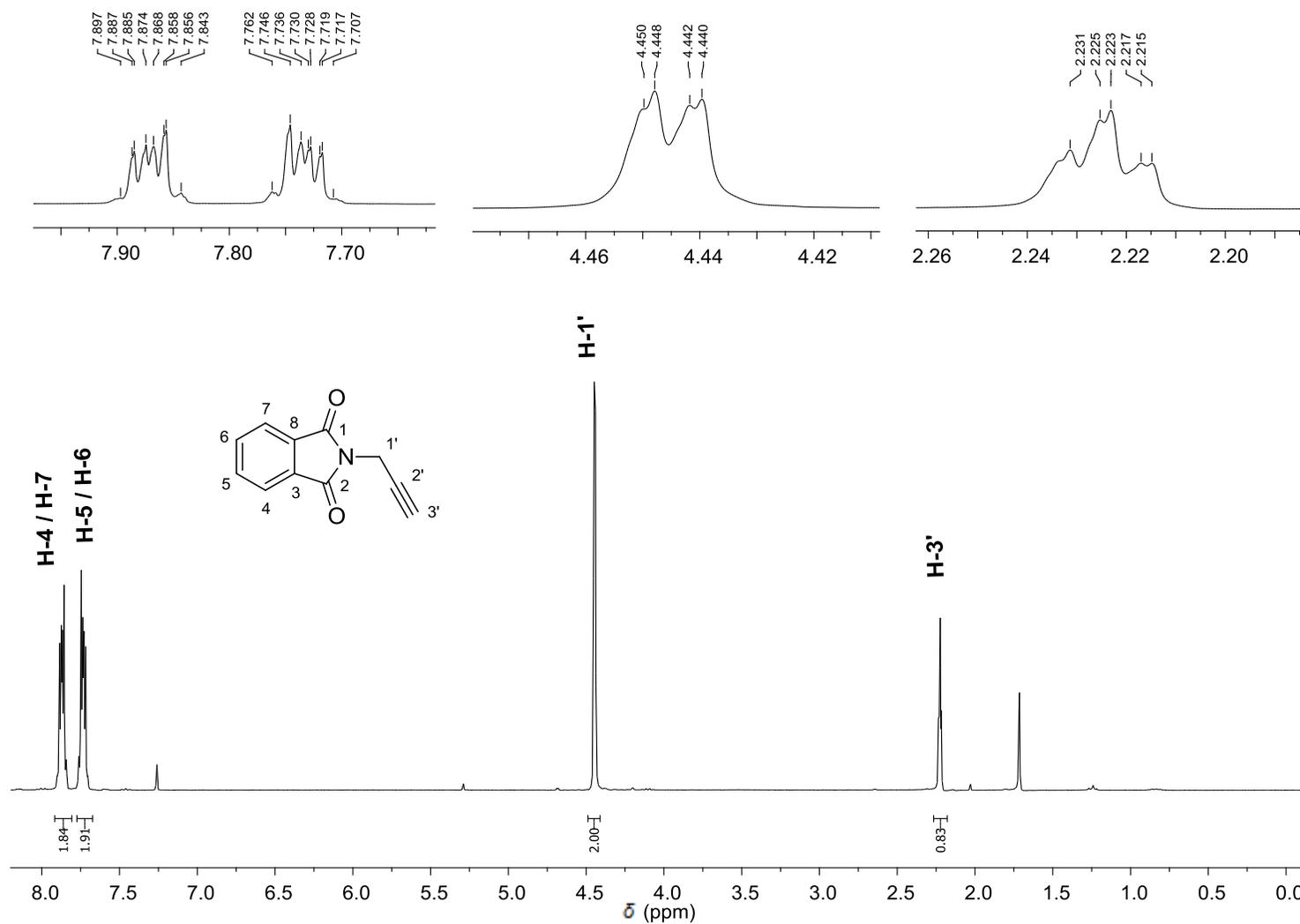


Figura 2.8 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **1**.

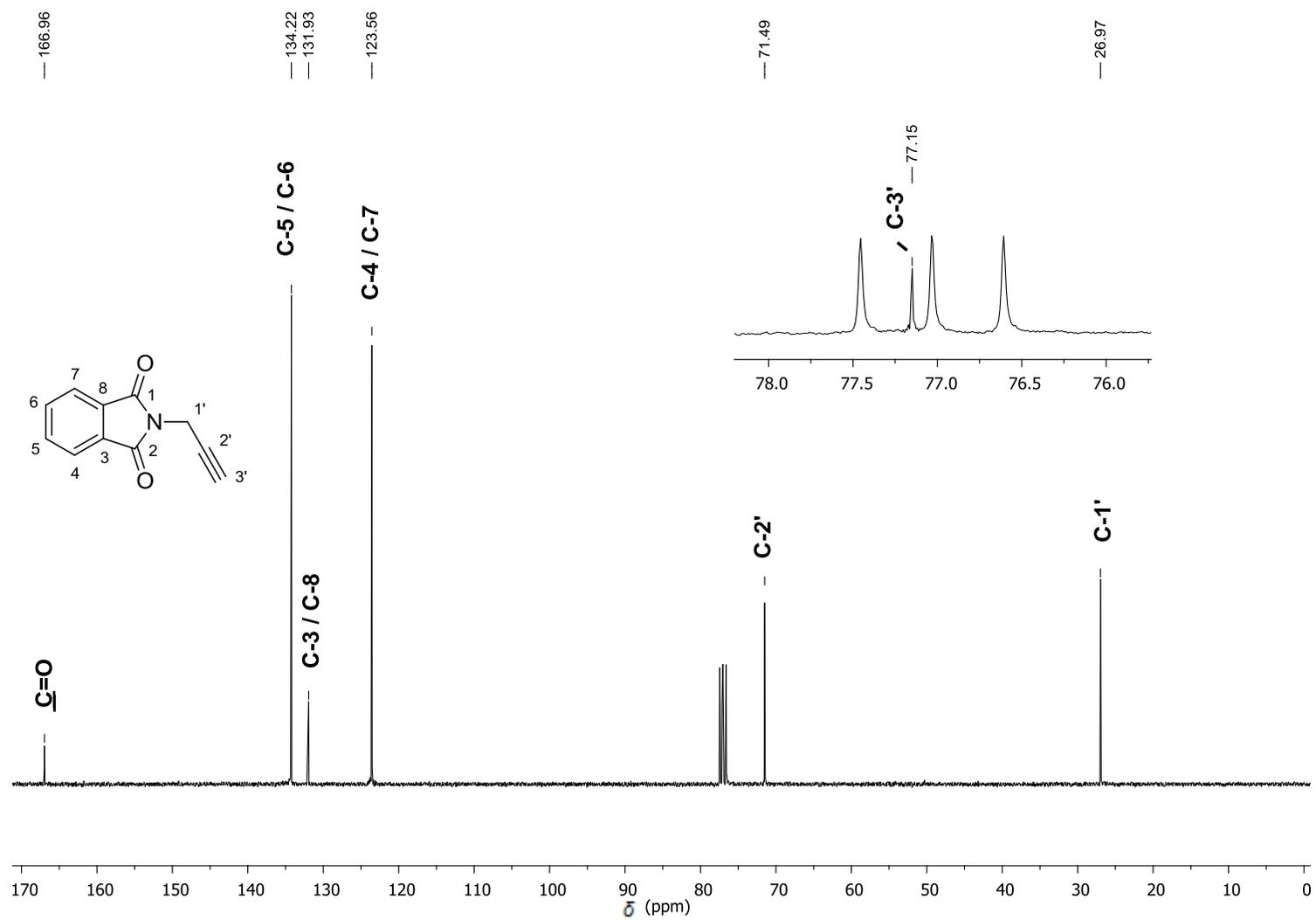
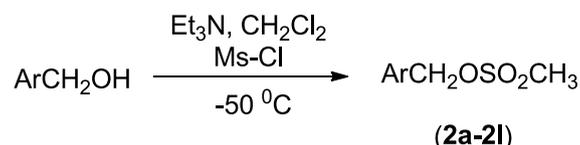


Figura 2.9 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1**.

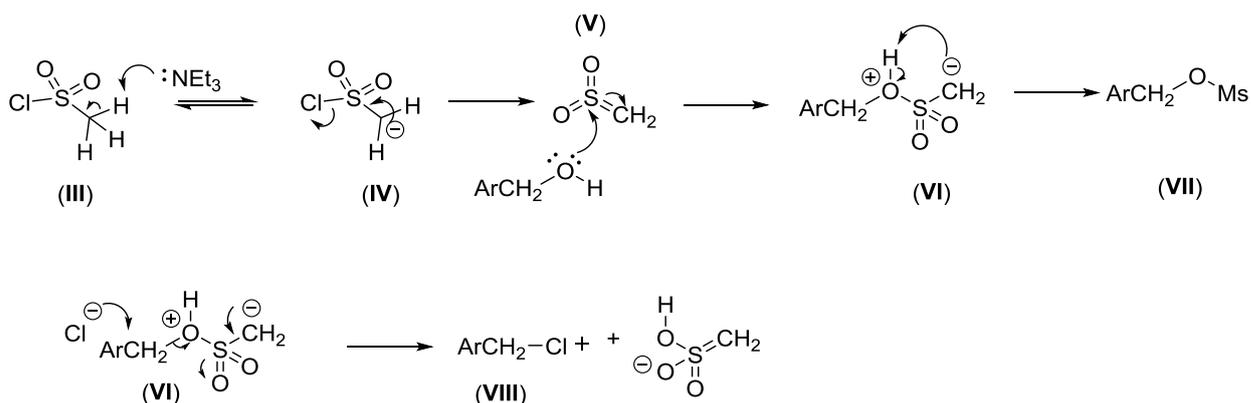
Para a síntese dos derivados triazólicos da ftalimida **5a-5m e 7a-7m**, foi necessária a preparação de uma série de azidas orgânicas, que foram obtidas a partir dos correspondentes sulfonatos. Os sulfonatos, por sua vez, foram sintetizados via tratamento de álcoois benzílicos com cloreto de metanossulfonila (**Esquema 2.10**).



Esquema 2.10 - Reação envolvida na preparação dos sulfonatos **2a-2l**.

As estruturas dos sulfonatos preparados foram apresentadas na **Figura 2.3** (pg. 20) e o mecanismo envolvido na formação destas substâncias é mostrado no **Esquema 2.11** (pg. 42) e envolve um mecanismo do tipo E1cB (eliminação unimolecular via base conjugada). No passo limitante (ou em um pré-equilíbrio rápido) a trietilamina abstrai um próton do cloreto de mesila (**III**). Em seguida, ocorre a eliminação de um íon cloreto a partir do ânion **IV**, originando **V**. O sulfeno **V** sofre um ataque do álcool benzílico, formando o intermediário **VI**. A transferência interna de um próton no intermediário **VI** resulta na obtenção do éster sulfonato **VII** (CLAYDEN *et al.*, 2012).

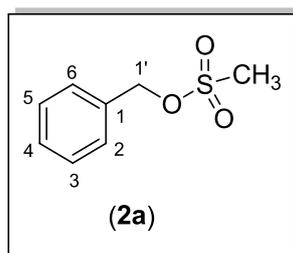
Em algumas das reações entre álcoois benzílicos e o cloreto de mesila realizadas neste trabalho, não foi observada a formação do éster sulfonato; em seu lugar foi obtido o correspondente cloreto de benzila. A formação dos cloretos de benzila (**VIII**) pode ser racionalizada considerando-se o ataque do íon cloreto ao carbono benzílico em **VI** (**Esquema 2.11**, pg. 42). Cumpre ressaltar que a obtenção dos cloretos de benzila no lugar dos sulfonatos não comprometeu a preparação das azidas orgânicas uma vez que os ânions metanossulfonato e cloreto são bons grupos abandonadores em reações de substituição nucleofílica bimolecular (reações S_N2).



Esquema 2.11 - Proposta mecanística de formação dos metanossulfonatos e cloretos de benzila.

As estruturas dos sulfonatos e cloretos de benzila obtidos são suportadas pelos seguintes dados.

Benzilmetanossulfonato (2a)



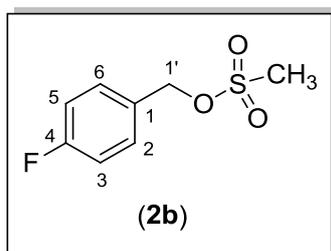
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,70$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,90 (s, 3H, CH_3); 5,24 (s, 2H, H-1'); 7,41 (sl, 5H, H-2/H-6, H-3/H-5, H-4). O espectro é apresentado na **Figura 1**, pg.174.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 71,5 (C-1'); 128,8 (C-3/C-5); 128,9 (C-2/C-6); 129,3 (C-4); 133,3 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 2**, pg.175.

4-fluorobenzilmetanossulfonato (2b)



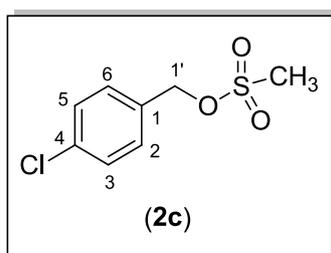
Aspecto: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,79$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,93 (s, 3H, CH_3); 5,20 (s, 2H, H-1'); 7,09 (t_{ap} , 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3/H-5); 7,37-7,43 (m, 2H, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 3**, pg.176.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,6 (C-1'); 115,9 (d, $J = 21,8$ Hz, C-3/C-5); 129,3 (q, $J = 3,0$ Hz, C-1); 130,9 (d, $J = 9,0$ Hz, C-2/C-6); 163,2 (q, $J = 247,5$ Hz, C-4). O espectro é apresentado na **Figura 4**, pg.177.

4-clorobenzilmetanossulfonato (2c)



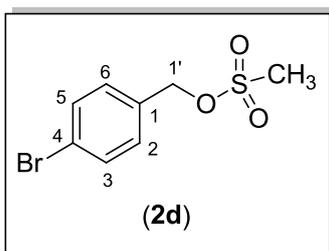
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,83$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,21 (s, 2H, H-1'); 7,38-7,43 (m, 4H, H-2/H-6, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 5**, pg. 178.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,3 (C-1'); 129,1 (C-3/C-5); 130,1 (C-2/C-6); 131,8 (C-1); 135,4 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 6**, pg.179.

4-bromobenzilmetanossulfonato (2d)



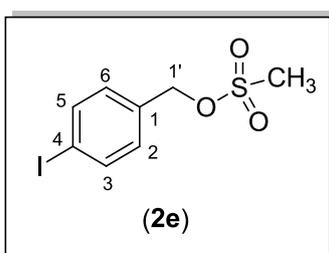
Aspecto: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,60$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,18 (s, 2H, H-1'); 7,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,54 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 7**, pg.180.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,3 (C-1'); 123,5 (C-4); 130,3 (C-2/C-6); 132,0 (C-3/C-5); 132,3 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 8**, pg.181.

4-iodobenzilmetanossulfonato (2e)



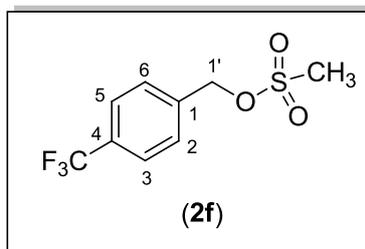
Aspecto: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,65$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,18 (s, 2H, H-1'); 7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-2/H-6); 7,75 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 9**, pg.182.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 70,4 (C-1'); 95,4 (C-4); 130,4 (C-2/C-6); 133,0 (C-1); 138,0 (C-3/C-5). O espectro é apresentado na **Figura 10**, pg. 183.

4-(trifluorometil)benzilmetanossulfonato (2f)



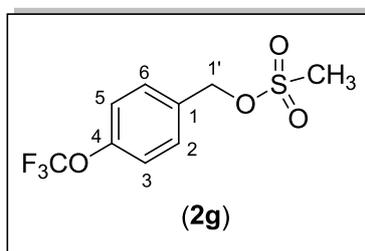
Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,71$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,00 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 5,28 (s, 2H, H-1'); 7,54 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,67 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 11**, pg.184.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 69,8 (C-1'); 125,8 (q, $J = 3,8$ Hz, C-3/C-5); 127,2 (q, $J = 278,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{F}_3$); 128,7 (C-2/C-6); 131,3 (q, $J = 32,5$ Hz, C-4); 137,3 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 12**, pg. 185.

4-(trifluorometoxi)benzilmetanossulfonato (2g)



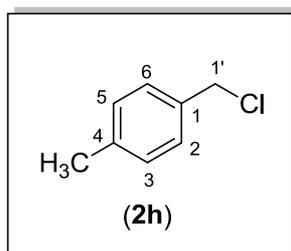
Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,63$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,97 (s, 3H, CH_3); 5,23 (s, 2H, H-1'); 7,25 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5); 7,46 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 13**, pg.186.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,0 (C-1'); 120,3 (q, $J_{\text{C-F}} = 256,4$ Hz, OCF_3); 121,2 (C-3/C-5); 130,3 (C-2/C-6); 132,1(C-1); 149,8(C-4). O espectro é apresentado na **Figura 14**, pg. 187.

Cloreto de 4-metilbenzila (2h)



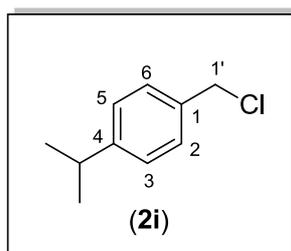
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,90$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,37 (s, 3H, CH_3); 5,58 (s, 2H, H-1'); 7,18 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3/H-5); 7,29 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 15**, pg.188.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3); 46,2 (C-1'); 128,5 (C-2/C-6); 129,4 (C-3/C-5); 134,5 (C-1); 138,3 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 16**, pg.189.

Cloreto de 4-isopropilbenzila (2i)



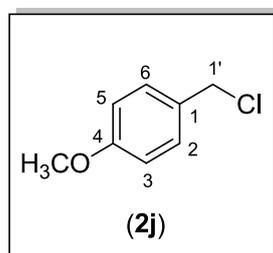
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,92$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, CH_3); 2,92 (sept, 1H, $J = 6,9$ Hz, CH); 4,65 (s, 2H, H-1'); 7,23 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-3/H-5); 7,30 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 17**, pg. 190.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,9 (CH_3); 33,8 (CH); 65,2 (C-1'); 126,6 (C-3/C-5); 127,1 (C-2/C-6); 138,3 (C-1); 148,4 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 18**, pg. 191.

Cloreto de 4-metoxibenzila (2j)



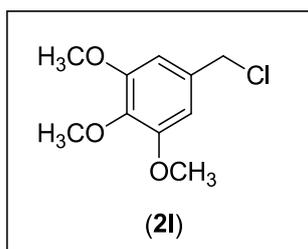
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,83$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,58 (s, 2H, H-1'); 6,89 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5); 7,32 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 19**, pg. 192.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 46,3 (C-1'); 55,2 (OCH_3); 114,1 (C3/C-5); 129,6 (C-1); 130,0 (C-2/C-6); 159,6 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 20**, pg. 193.

Cloreto de 1,2,3-trimetoxibenzila (2l)



Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,83$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

CG EM m/z : 218 ($[M+2]^+$, 10), 216 ($[M]^+$, $C_{10}H_{13}O_3Cl$, 31), 201 (8); 181(100); 148 (10), 138 (10); 95 (6); 77(8); 51(7); 39 (4).

A reação entre o álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico e o cloreto de mesila resultou na obtenção do correspondente cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzila. No entanto, foi observado que este composto apresenta instabilidade à temperatura ambiente. Assim, uma vez preparado, este cloreto foi imediatamente utilizado para preparação da correspondente azida. Devido à sua instabilidade, não foi possível a obtenção de espectros satisfatórios de RMN de 1H e ^{13}C . Porém, a formação do composto clorado ao invés do éster metanossulfonato pôde ser confirmada via espectrometria de massas destacando-se no espectro do composto (**Figura 2.10**) os picos com razão massa/carga (m/z) iguais a 181 (pico base, resultante da perda de cloro) e 216 (pico do íon molecular).

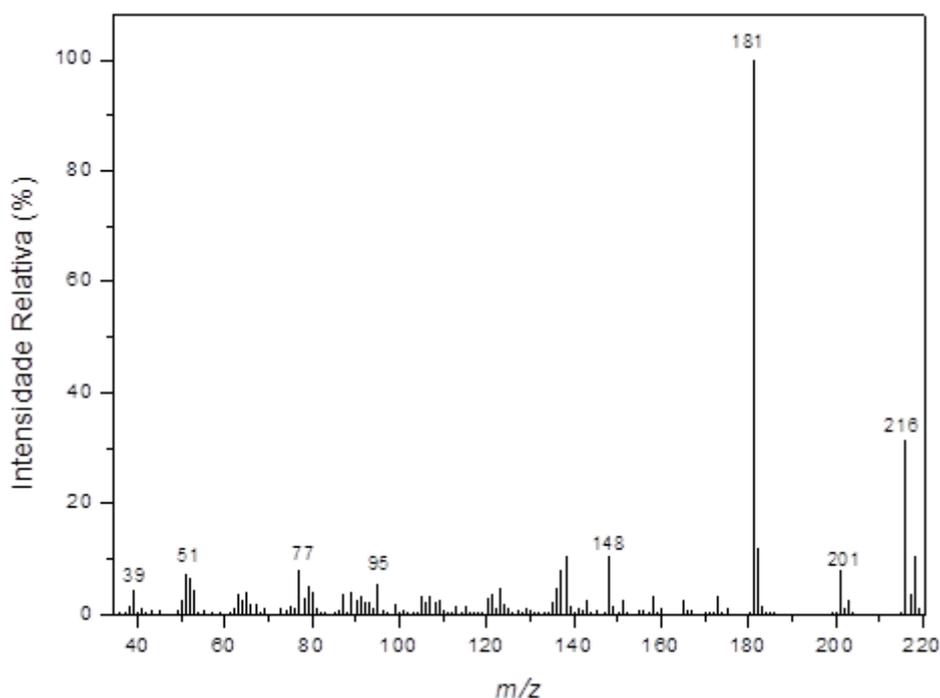
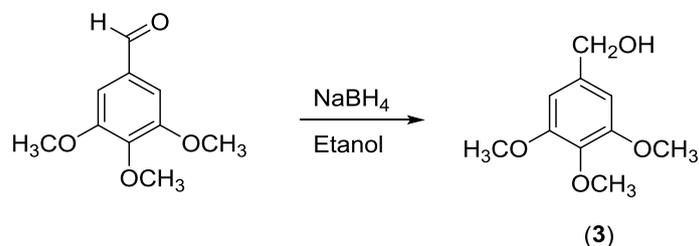


Figura 2.10 - Espectro de massas do cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzila (**2I**).

Dentre os álcoois benzílicos empregados na preparação dos sulfonatos e cloretos de benzila, menciona-se que o álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico (**3**) foi preparado a partir da redução do aldeído 3,4,5-trimetoxibenzóico com boridreto de sódio (**Esquema 2.12**).



Esquema 2.12 - Redução do álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico com NaBH₄.

O álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico (**3**) foi obtido com 81% de rendimento. A ausência no espectro de IV de uma forte banda na faixa de absorção de 1740-1720 cm⁻¹ típica de estiramento de carbonila de aldeído, associada à presença de uma banda larga em 3407 cm⁻¹ (ν O-H) e de outra banda forte em 1119 cm⁻¹ (ν C-O) evidencia o sucesso na conversão do aldeído 3,4,5-trimetoxibenzóico no seu respectivo álcool. A estrutura de **3** é suportada pelos seguintes dados.

Aspecto: óleo amarelo claro.

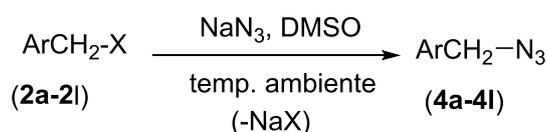
CCD: R_f = 0,23 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3407, 2937, 2836, 1590, 1505, 1455, 1418, 1328, 1231, 1119, 1000, 959, 823, 777, 685, 576. O espectro é apresentado na **Figura 21**, pg. 194.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,24 (1H, OH); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,82 (s, 6H, OCH₃); 4,59 (s, 2H; H-1); 6,56 (H-2'/H-6'). O espectro é apresentado na **Figura 22**, pg.195.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 56,0 (OCH₃); 60,8 (OCH₃); 65,3 (C-1); 103,6 (C-2'/C-6'); 136,7 (C-1'); 137,0 (C-4'); 153,3 (C-3'/C-5'). O espectro é apresentado na **Figura 23**, pg.196.

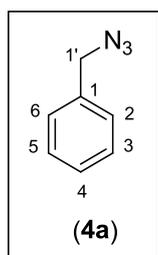
A obtenção das azidas **4a-4l** foi possível via tratamento dos metanossulfonatos e cloretos de benzila com azida de sódio (conforme representado no **Esquema 2.13**). Essas azidas foram obtidas com rendimentos satisfatórios (63-97%). A conversão ocorreu via reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), sendo esta favorecida devido à presença nos reagentes **2a-2l** de bons grupos abandonadores (Cl^- ou $^-OSO_2CH_3$), além do uso do solvente polar aprótico DMSO, o qual deixa o nucléofilo N_3^- livre para o ataque ao carbono benzílico.



Esquema 2.13 - Preparação das azidas **4a-4l**.

As estruturas dos compostos **4a-4l** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

Benzilazida (4a)



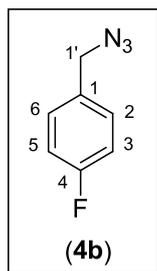
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,95$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,35 (s, 2H, H-1'); 7,31-7,44 (m, 5H, H-2/H-6, H-3/H-5, H-4). O espectro é apresentado na **Figura 24**, pg. 197.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 54,7 (C-1'); 128,2 (C-2/C-6); 128,3 (C-4); 128,8 (C-3/C-5); 135,3 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 25**, pg. 198.

4-Fluorobenzilazida (4b)



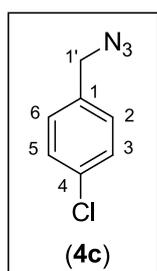
Aspecto: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,95$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,31 (s, 2H, H-1'); 7,07 (t_{ap} , 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,26-7,32 (m, 2H, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 26**, pg.199.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-1'); 115,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,0$ Hz, C-3/C-5); 130,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,5$ Hz, C-2/C-6); 131,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C-1); 162,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,3$ Hz, C-4). O espectro é apresentado na Figura 27, pg. 200.

4-Clorobenzilazida (4c)



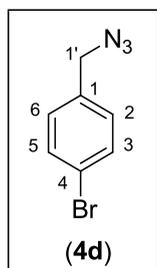
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,90$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,32 (s, 2H, H-1'); 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,36 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 28**, pg. 201.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,9 (C-1'); 129,0 (C-2/C-6); 129,4 (C-3/C-5); 133,8 (C-4); 134,2 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 29**, pg. 202.

4-Bromobenzilazida (4d)



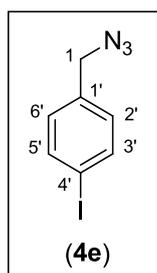
Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,85$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,29 (s, 2H, H-1'); 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,49 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 30**, pg. 203.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-1'); 122,2 (C-4); 129,7 (C-2/C-6); 131,9 (C-3/C-5); 134,3 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 31**, pg. 204.

4-Iodobenzilazida (4e)



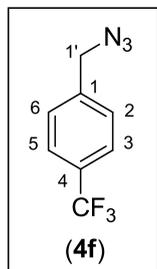
Aspecto: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,60$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,29 (s, 2H, H-1'); 7,06 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-2/H-6); 7,72 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 32**, pg. 205.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,1 (C-1'); 93,9 (C-4); 129,9 (C-2/C-6); 135,0 (C-1); 137,9 (C-3/C-5). O espectro é apresentado na **Figura 33**, pg. 206.

4-(trifluorometil)benzilazida (**4f**)



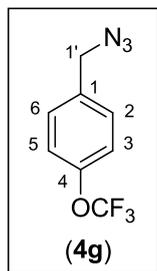
Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,95$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,43 (s, 2H, H-1'); 7,44 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,65 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 34**, pg. 207.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,1 (C-1'); 125,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz, C-3/C-5); 128,2 (C-2/C-6); 128,6 (q, $J_{\text{C-F}} = 254,3$ Hz, CF_3); 135,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 28,0$ Hz, C-4); 139,3 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 35**, pg. 208.

4-(trifluorometoxi)benzilazida (**4g**)



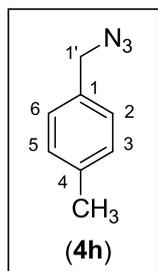
Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,90$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,36 (s, 3H, H-1'); 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3/H-5); 7,35 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 36**, pg. 209.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,9 (C-1'); 120,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 256,4$ Hz, OCF_3); 121,3 (C-3/C-5); 129,5 (C-2/C-6); 134,1 (C-1); 149,1 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 37**, pg. 210.

4-metilbenzilazida (4h)



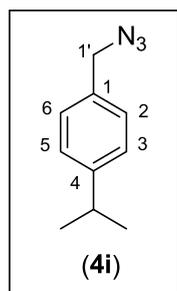
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,82$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,36 (s, 3H, CH_3); 4,28 (s, 2H, H-1'); 7,20 (sl, 4H, H-2/H-6, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 38**, pg. 211.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3); 54,6 (C-1'); 128,2 (C-2/C-6); 129,4 (C-3/C-5); 132,2 (C-1); 138,1 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 39**, pg. 212.

4-isopropilbenzilazida (4i)



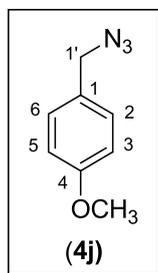
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,92$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 2,94 (sept, 1H, $J = 6,9$ Hz, C-H); 4,32 (s, 2H, H-1'); 7,26 (sl, 4H, H-2/H-6, H-3/H-5). O espectro é apresentado na **Figura 40**, pg. 213.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,9 (CH_3); 33,8 (C-H); 54,6 (C-1'); 126,8 (C-3/C-5); 128,3 (C-2/C-6); 132,7 (C-1); 149,0 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 41**, pg. 214.

4-metoxibenzilazida (4j)



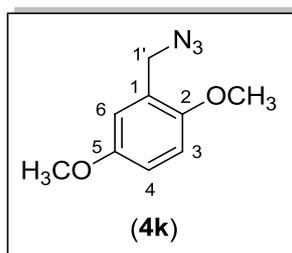
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,85$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,27 (s, 2H, H-1'); 6,91 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 42**, pg. 215.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,3 (C-1'); 55,2 (OCH_3); 114,1 (C-3/C-5); 128,6 (C-1); 129,7 (C-2/C-6); 159,6 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 43**, pg. 216.

2,5-dimetoxibenzilazida (4k)



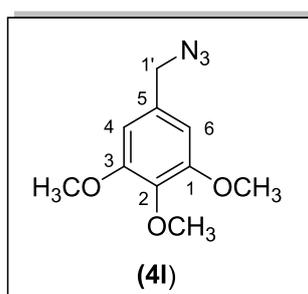
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,90$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,34 (s, 2H, H-1'); 6,85 (s, 3H, H-3, H-4, H-6). O espectro é apresentado na **Figura 44**, pg. 217.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 50,0 (C-1'); 55,7 (OCH_3); 55,8 (OCH_3); 111,5 (C-4); 113,9 (C-3); 116,0 (C-6); 124,7 (C-1); 151,6 (C-2); 153,4 (C-5). O espectro é apresentado na **Figura 45**, pg. 218.

3,4,5-Trimetoxibenzilazida (4l)



Aspecto: óleo incolor.

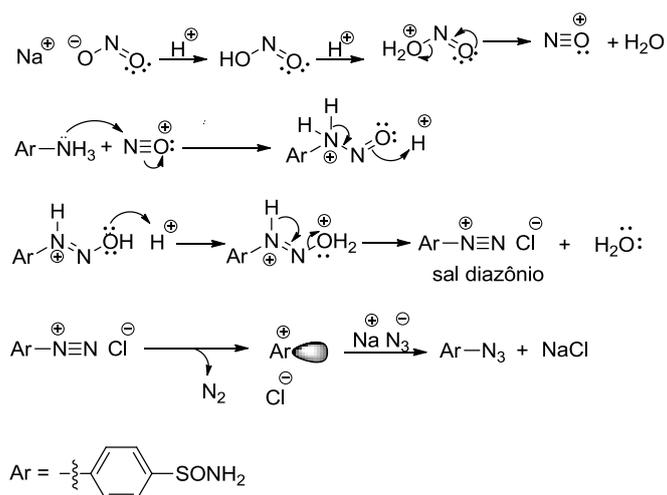
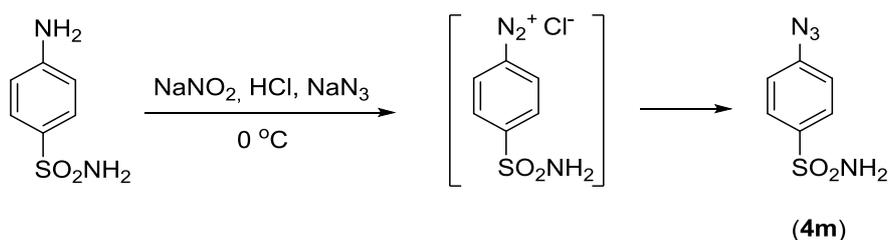
CCD: $R_f = 0,76$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2942, 2836, 2092, 1590, 1505, 1456, 1419, 1345, 1233, 1121, 1003, 823, 780, 718. O espectro é apresentado na **Figura 46**, pg. 219.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,86 (s, 6H, OCH_3); 4,27 (s, 2H, H-1'); 6,52 (s, 2H, H-4/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 47**, pg. 220.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,1 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 60,8 (C-1'); 105,0 (C-4/C-6); 130,9 (C-5); 137,8 (C-2); 153,4 (C-1/C-3). O espectro é apresentado na **Figura 48**, pg. 221.

A 4-sulfonilfenilazida (**4m**) foi sintetizada por um caminho diferente daquele mostrado para as azidas **4a-4l**. Neste caso, a 4-aminobenzenosulfonamida foi convertida no correspondente sal de diazônio via processo de diazotação. A reação do sal de diazônio obtido *in situ* com azida de sódio resultou na formação de **4m**, conforme mostrado no **Esquema 2.14**. Neste esquema estão incluídas ainda uma proposta mecanística que procura explicar a formação de **4m**.



Esquema 2.14 - Preparação da azida **4m**.

A azida aromática **4m** foi obtida com 50% de rendimento e sua estrutura é suportada pelos seguintes dados.

Aspecto: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,55$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 1:1:1 v/v).

Faixa de fusão: 114,5-115,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3340, 3244, 3112, 2414, 2265, 2094, 1586, 1487, 1409, 1327, 1155, 1129, 1091, 897, 837, 817, 715, 539. O espectro é apresentado na **Figura 2.11**, pg. 59.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5); 7,36 (s, 2H, -SO₂NH₂); 7,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 2.12**, pg. 60.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 119,9 (C-2/C-6); 128,0 (C-3/C-5); 140,9 (C-4); 143,3 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 2.13**, pg. 61.

A análise do espectro no IV (**Figura 2.11**, pg. 59) revela que as bandas observadas estão condizentes com a estrutura do composto **4m**. A banda intensa em 2094 cm⁻¹ pode ser atribuída ao estiramento do grupo azida. As bandas de estiramentos assimétrico e simétrico do grupo NH₂ são observadas em 3340 cm⁻¹ e 3244 cm⁻¹, respectivamente. A banda em 1586 cm⁻¹ é relativa à deformação angular no plano de NH₂.

No espectro de RMN de ¹H da azida **4m** (**Figura 2.12**, pg. 60), observou-se um singlete em δ_H 7,36 referente aos dois hidrogênios do grupo -SO₂NH₂. Os sinais em δ_H 7,28 e 7,82 apresentados como dupletos e integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos a H-3/H-5 e H-2/H-6, respectivamente.

No espectro de RMN de ¹³C da azida **4m** (**Figura 2.13**, pg. 61), foram observados quatro sinais em δ_C 119,9 (C-2/C-6), 128,0 (C-3/C-5), 140,9 (C-4) e 143,3 (C-1), os quais corroboram a estrutura química esperada.

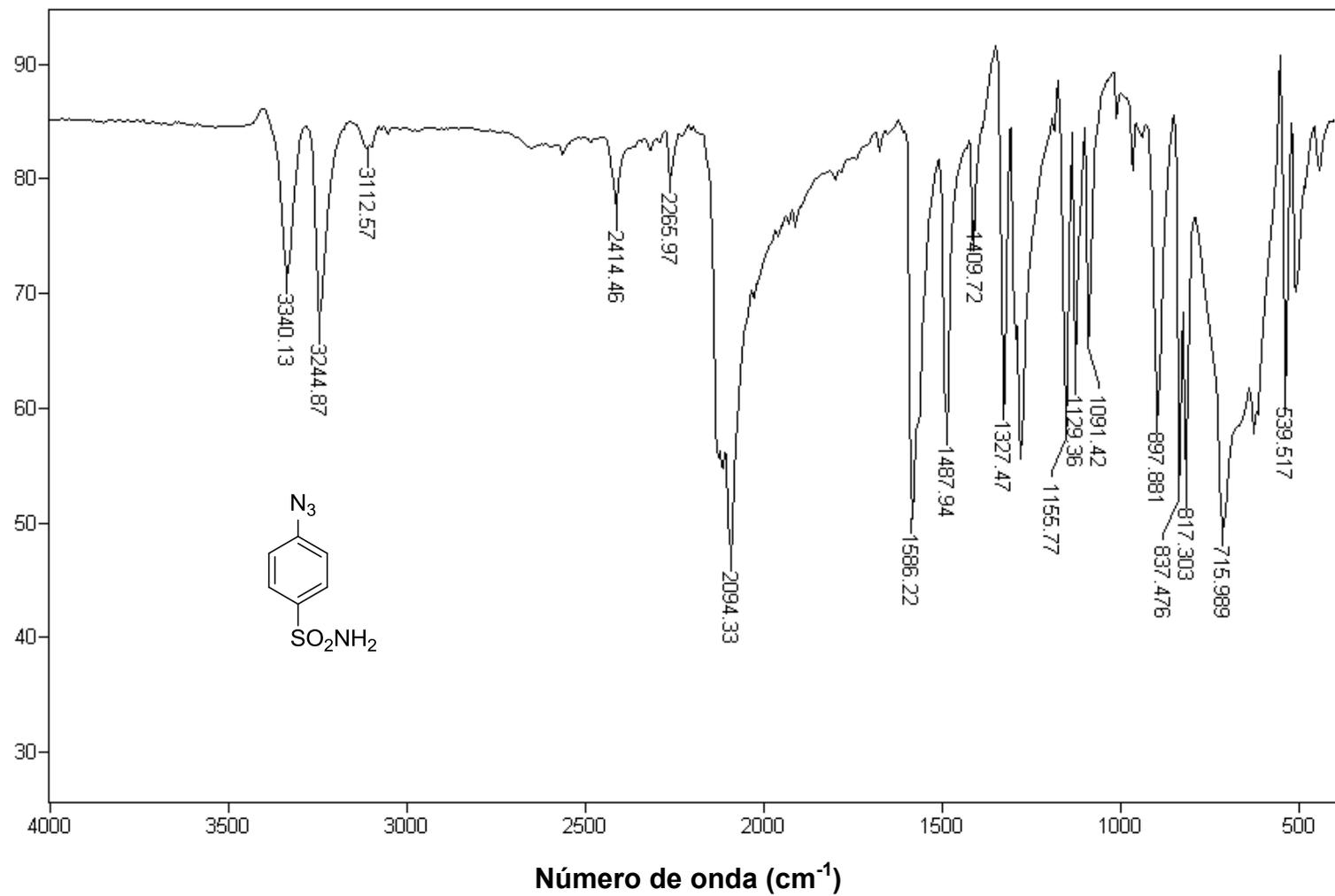


Figura 2.11 - Espectro no infravermelho (ATR) da 4-sulfonilfenilazida (4m).

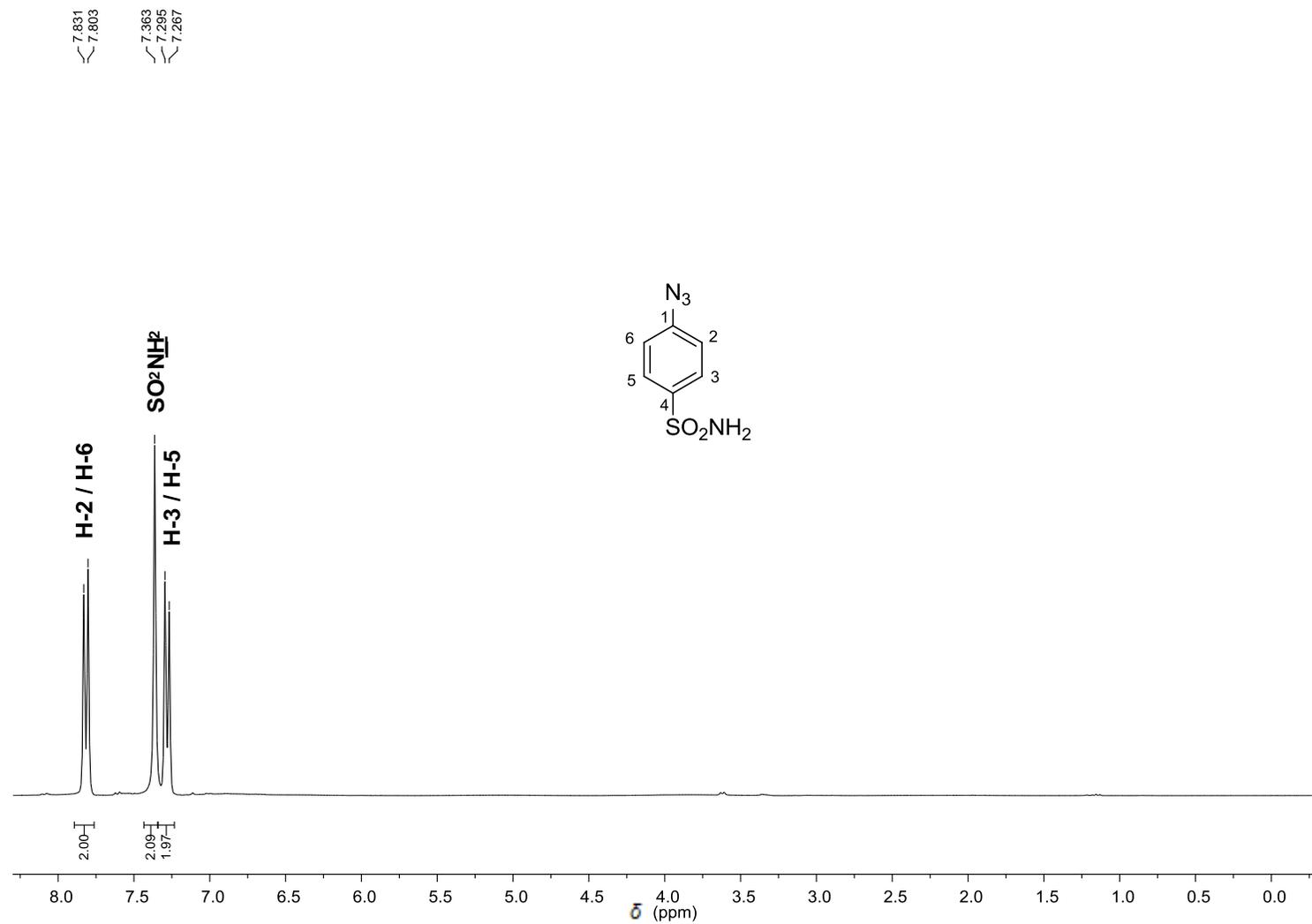


Figura 2.12 - Espectro de RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) do composto **4m**.

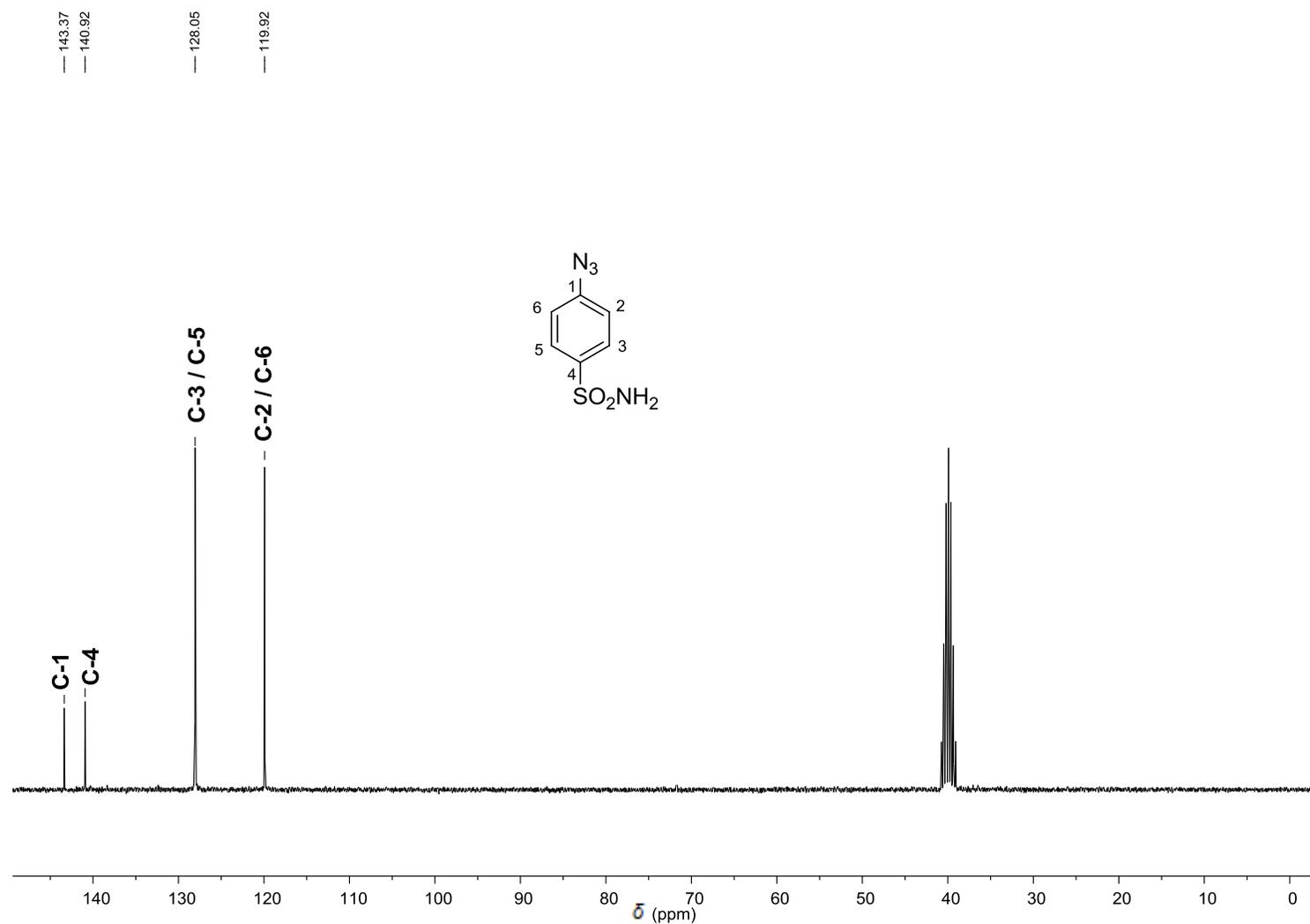
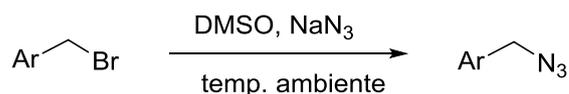


Figura 2.13 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **4m**.

Devido à disponibilidade dos haletos brometo de 2-bromobenzila e brometo de 3-bromobenzila, procedeu-se à preparação dos compostos **4n** e **4o** via tratamento destes haletos com azida de sódio (**Esquema 2.15**). Considerando as condições de reação empregadas, a preparação destas azidas ocorre por um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2).



(**4n**): Ar = 2-bromobenzila

(**4o**): Ar = 3-bromobenzila

Esquema 2.15 - Reação de preparação das azidas **4n** e **4o**.

As azidas **4n** e **4o** foram obtidas com 95 e 92 % de rendimento, respectivamente. As estruturas de **4n** e **4o** são suportadas pelos seguintes dados.

2-bromobenzilazida (4n)

Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,85$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,50 (s, 2H, H-1'); 7,20 (td, 1H, $J = 7,6$ Hz e $J = 1,5$ Hz, H-5); 7,31-7,42 (m, 2H, H-4/H-6); 7,61 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz e $J = 0,8$ Hz, H-3). O espectro é apresentado na **Figura 49**, pg. 222.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,6 (C-1'); 123,6 (C-2); 127,7 (C-4); 129,8 (C-5); 130,0 (C-6); 133,0 (C-3); 134,9 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 50**, pg. 223.

3-bromobenzilazida (4o)

Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,92$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,33 (s, 2H, H-1'); 7,24-7,26 (m, 2H, H-5, H-6); 7,46-7,48 (m, 2H, H-2, H-4). O espectro é apresentado na **Figura 51**, pg. 224.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-1'); 122,8 (C-3); 126,5 (C-6); 130,3 (C-4); 131,0 (C-2); 131,3 (C-5); 137,6 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 52**, pg. 225.

A 4-bromofenilazida (**4p**) foi também preparada via diazotação a partir da 4-bromoanilina, similarmente ao que foi descrito para 4-sulfonilfenilazida (**4m**), com tempo reacional de 30 minutos e 82% de rendimento. Para esta substância, adquiriu-se apenas o espectro no infravermelho (**Figura 53**, pg. 192) e os dados desta espectroscopia estão em acordo com aqueles descritos por REN e JIAL (2014). Na descrição dos dados da espectroscopia no infravermelho descritos a seguir, os valores entre parênteses correspondem àqueles descritos por REN e JIAL (2014). Destaca-se no espectro de IV azida aromática **4p** a ausência de duas bandas na região de $3350\text{-}3520\text{ cm}^{-1}$ no espectro de IV, referente aos estiramentos assimétricos e simétricos de grupo NH_2 de anilina e a presença de banda intensa em 2121 cm^{-1} típica de estiramento de -N=N=N de azidas.

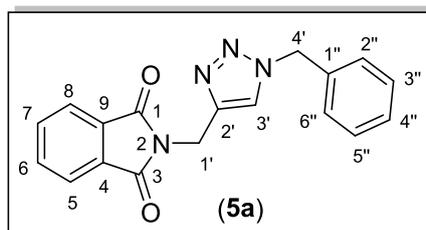
Aspecto: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,80$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 1:1:1 v/v).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3243 (3273), 2413 (2415), 2121 (2129), 1582 (1584), 1479 (1483), 1288 (1294), 1126 (1129), 1008 (1006), 818 (818), 529 (529), 490 (490) (REN e JIAL, 2014). O espectro é apresentado na **Figura 53**, pg. 226.

De posse do alquino terminal **1** (pg. 19) e das azidas **4a-4m** (pg. 22), procedeu-se à síntese dos derivados triazólicos **5a-5m**. As reações CuAAC (reações click) entre as azidas e o alquino terminal produziram os derivados triazólicos com rendimentos variando de 40% a 92% após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. A seguir são descritos os dados que suportam as estruturas dos compostos **5a-5m**.

Síntese da 2-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**5a**)



Característica: sólido branco, obtido com 75% de rendimento (0,258 g, 0,810 mmol) a partir de 0,158 g (1,19 mmol) de benzilazida (**4a**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,054 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,39$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

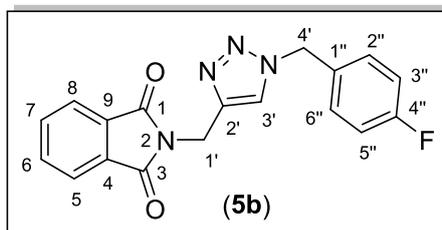
Faixa de fusão: 176,2-176,6 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3467, 3118, 3077, 3043, 2950, 1770, 1701, 1494, 1429, 1397, 1319, 1213, 1168, 1097, 1051, 934, 848, 766, 715, 701, 580, 528. O espectro é apresentado na **Figura 54**, pg. 227.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,95 (s, 2H, H-1'); 5,47 (s, 2H, H-4'); 7,23-7,26 (m, 2H, H-3''/H-5''); 7,32-7,36 (m, 3H, H-2''/H-6'', H-4''); 7,52 (s, 1H, H-3'); 7,68-7,73 e 7,79-7,84 (m, 4H, H-5/H-8, H-6/H-7). O espectro é apresentado na **Figura 55**, pg. 228.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,9 (C-1'); 54,2 (C-4'); 122,7 (C-3') 123,4 (C-5/C-8); 128,1 (C-2''/C-6''); 128,7 (C-4''); 129,1 (C-3''/C-5''); 131,9 (C-4/C-9); 134,0 (C-6/C-7); 134,3 (C-1''); 143,0 (C-2'); 167,6 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 56**, pg. 229.

Síntese da 2-((1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5b)



Característica: sólido branco, obtido com 92% de rendimento (0,334 g, 0,993 mmol) a partir de 0,180 g (1,19 mmol) de 4-fluorobenzilazida (**4b**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,34 (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

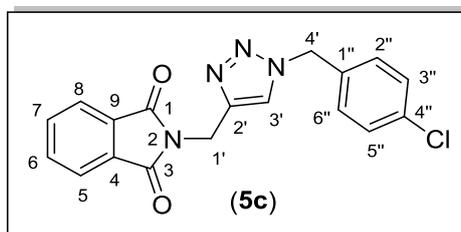
Faixa de fusão: 143,3-144,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3463, 3126, 3077, 2942, 1769, 1699, 1603, 1511, 1431, 1395, 1330, 1219, 1157, 1047, 934, 840, 776, 710, 607, 527. O espectro é apresentado na **Figura 2.14**, pg. 79.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,95 (s, 2H, H-1'); 5,44 (s, 2H, H-4'); 7,03 (t_{ap}, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-3''/H-5''); 7,20-7,26 (m, 2H, H-2''/H-6''); 7,51 (s, 1H, H-3'); 7,68-7,74 (m, 2H, H-6/H-7); 7,80-7,85 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 2.15**, pg. 80.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 33,0 (C-1'); 53,4 (C-4'); 116,1 (d, *J*_{C-F} = 21,8 Hz, C-3''/C-5''); 122,6 (C-3') 123,4 (C-5/C-8); 130,0 (d, *J*_{C-F} = 8,25 Hz, C-2''/C-6''); 130,3 (d, *J*_{C-F} = 3,00 Hz, C-1''); 131,9 (C-4/C-9); 134,1 (C-6/C-7); 143,2 (C-2'); 162,8 (d, *J*_{C-F} = 246 Hz, C-4''); 167,6 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 2.16**, pg. 81.

Síntese da 2-((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5c)



Característica: sólido branco, obtido com 85% de rendimento (0,324 g, 0,918 mmol) a partir de 0,199 g (1,19 mmol) de 4-clorobenzilazida (**4c**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,37 (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

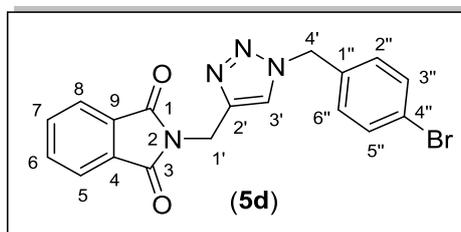
Faixa de fusão: 181,0-182,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3467, 3118, 3077, 2977, 1769, 1708, 1594, 1492, 1435, 1394, 1326, 1221, 1103, 1056, 1016, 944, 849, 776, 709, 607, 529. O espectro é apresentado na **Figura 57**, pg. 230.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,96 (s, 2H, H-1'); 5,44 (s, 2H, H-4'); 7,18 (d, *J* = 8,10 Hz, 2H, H-2''/H-6''); 7,32 (d, *J* = 8,10 Hz, 2H, H-3''/H-5''); 7,51 (s, 1H, H-3'); 7,69-7,74 (m, 2H, H-6/H-7); 7,81-7,86 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 58**, pg. 231.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 32,9 (C-1'); 53,4 (C-4'); 122,6 (C-3'); 123,5 (C-5/C-8); 129,3 (C-3''/C-5''); 129,4 (C-2''/C-6''); 131,9 (C-4''); 132,9 (C-4/C-9); 134,1 (C-6/C-7); 134,7 (C-1''); 143,3 (C-2'); 167,6 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 59**, pg. 232.

Síntese da 2-((1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5d)



Característica: sólido branco, obtido com 80% de rendimento (0,343 g, 0,863 mmol) a partir de 0,252 g (1,19 mmol) de 4-bromobenzilazida (**4d**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,43$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

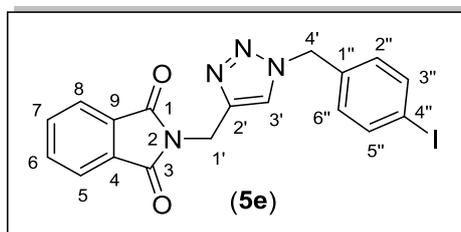
Faixa de fusão: 179,0-179,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3473, 3118, 3070, 2981, 1769, 1704, 1487, 1435, 1394, 1330, 1222, 1168, 1103, 1011, 944, 849, 774, 753, 709, 617, 529. O espectro é apresentado na **Figura 60**, pg. 233.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,96 (s, 2H, H-1'); 5,42 (s, 2H, H-4'); 7,12 (d, 2H, $J = 8,10$ Hz, H-2''/H-6''); 7,47 (d, 2H, $J = 8,40$ Hz, H-3''/H-5''); 7,52 (s, 1H, H-3'); 7,69-7,73 (m, 2H, H-6/H-7); 7,80-7,85 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 61**, pg. 234.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,9 (C-1'); 53,4 (C-4'); 122,7 (C-3'); 122,9 (C-4''); 123,4 (C-5/C-8); 129,7 (C-3''/C-5''); 131,9 (C-4/C-9'); 132,2 (C-2''/C-6''); 133,4 (C-1''); 134,1 (C-6/C-7); 143,3 (C-2'); 167,6 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 62**, pg. 235.

Síntese da 2-((1-(4-iodobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5e)



Característica: sólido branco, obtido com 65% de rendimento (0,312 g, 0,702 mmol) a partir de 0,308 g (1,19 mmol) de 4-iodobenzilazida (**4e**), 0,0085 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0054 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,48$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

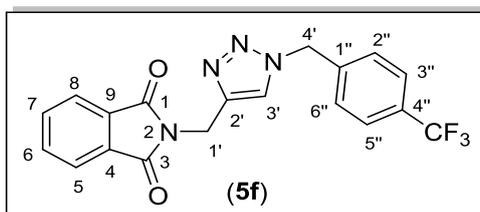
Faixa de fusão: 192,5-193,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3473, 3118, 3077, 2985, 1770, 1711, 1481, 1435, 1395, 1326, 1222, 1102, 1056, 1006, 944, 844, 774, 751, 709, 607, 530. O espectro é apresentado na **Figura 63**, pg. 236.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,96 (s, 2H, H-1'); 5,41 (s, 2H, H-4'); 6,99 (d, 2H, $J = 8,10$ Hz, H-2''/H-6''); 7,51 (s, 1H, H-3'); 7,68 (d, 2H, $J = 8,40$ Hz, H-3''/H-5''); 7,68-7,73 (m, 2H, H-6/H-7); 7,80-7,85 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 64**, pg. 237.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 33,0 (C-1'); 53,5 (C-4'); 94,5 (C-4''); 122,7 (C-3'); 123,4 (C-5/C-8); 129,8 (C-3''/C'-5''); 131,9 (C-2''/C'-6''); 134,0 (C-1''); 134,1 (C-4/C-9); 138,2 (C-6/C-7); 143,3 (C-2'); 167,6 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 65**, pg. 238.

Síntese da 2-((1-(4-(trifluorometil)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5f)



Característica: sólido branco, obtido com 74% de rendimento (0,309 g, 0,800 mmol) a partir de 0,239 g (1,19 mmol) de 4-(trifluorometil)benzilazida (**4f**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,054 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

CCD: $R_f = 0,37$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

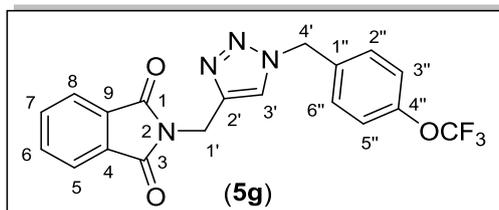
Faixa de fusão: 214,2-214,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3467, 3120, 3077, 2979, 1769, 1707, 1616, 1467, 1436, 1395, 1370, 1322, 1223, 1168, 1105, 1066, 1020, 943, 860, 781, 750, 709, 529. O espectro é apresentado na **Figura 66**, pg. 239.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,82 (s, 2H, H-1'); 5,66 (s, 2H, H-4'); 7,46 (d, 2H, $J = 8,30$ Hz, H-2''/H-6''); 7,72 (d, 2H, $J = 8,30$ Hz, H-3''/H-5''); 7,81-7,90 (m, 4H, H-5/H-8, H-6/H-7), 8,19 (s, 1H, H-3'); O espectro é apresentado na **Figura 67**, pg. 240.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 33,3 (C-1'); 52,5 (C-4'); 123,6 (C-5/C-8); 124,1 (C-3'); 124,5 ($J_{\text{C-F}} = 270,4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{F}_3$); 126,1 ($J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz, C-3''/C-5''); 129,1 ($J_{\text{C-F}} = 31,6$ Hz, C-4''); 129,1 (C-2''/C'-6''); 132,0 (C-4/C-9); 135,0 (C-6/C-7); 141,0 (C-1''); 143,1 (C-2'); 167,8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 68**, pg. 241.

Síntese da 2-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5g)



Característica: sólido branco, obtido com 78% de rendimento (0,339 g, 0,843 mmol) a partir de 0,258 g (1,19 mmol) de 4-(trifluorometoxi)benzilazida (**4g**), 0,085 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,38$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

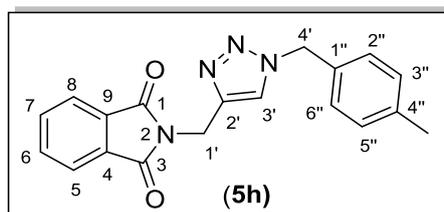
Faixa de fusão: 175,7-176,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3473, 3118, 3074, 2977, 1770, 1709, 1594, 1510, 1437, 1395, 1264, 1216, 1151, 1102, 1056, 939, 854, 769, 709, 672, 608, 529. O espectro é apresentado na **Figura 69**, pg. 242.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,96 (s, 2H, H-1'); 5,48 (s, 2H, H-4'); 7,19 (d, 2H, $J = 8,50$ Hz, H-2''/H-6''); 7,28 (d, 2H, $J = 8,50$ Hz, H-3''/H-5''); 7,55 (s, 1H, H-3'); 7,68-7,73 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,85 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 70**, pg. 243.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,9 (C-1'); 53,2 (C-4'); 120,3 ($J_{\text{C-F}} = 256,4$ Hz; OCF_3); 121,5 (C-3''/C-5''); 122,7 (C-3'); 123,4 (C-5/C-8); 129,5 (C-2''/C-6''); 131,9 (C-4/C-9); 133,1 (C-1''); 134,1 (C-6/C-7); 143,3 (C-2'); 149,3 (C-4''); 167,6 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 71**, pg. 244.

Síntese da 2-((1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5h)



Característica: sólido branco, obtido com 72% de rendimento (0,239 g, 0,719 mmol) a partir de 0,175 g (1,19 mmol) de 4-metilbenzilazida (**4h**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,46$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

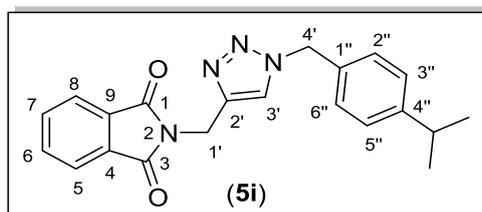
Faixa de fusão: 170,6-170,9 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3477, 3118, 3077, 3016, 2942, 1769, 1709, 1612, 1511, 1434, 1394, 1329, 1216, 1169, 1100, 1054, 940, 844, 774, 758, 710, 527. O espectro é apresentado na **Figura 72**, pg. 245.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,32 (s, 3H, CH_3); 4,94 (s, 2H, H-1'); 5,42 (s, 2H, H-4'); 7,14 (s, 4H, H-2''/H-6'', H-3''/H-5''); 7,48 (s, 1H, H-3'); 7,68-7,73 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,85 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 73**, pg. 246.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3); 33,0 (C-1'); 53,9 (C-4'); 122,5 (C-3'); 123,4 (C-5/C-8); 128,1 (C-2''/C-6''); 129,7 (C-3''/C-5''); 131,3 (C-1''); 132,0 (C-4/C-9); 134,0 (C-6/C-7); 138,6 (C-4''); 143,0 (C-2'); 167,6 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 74**, pg. 247.

Síntese da 2-((1-(4-isopropilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5i)



Característica: sólido branco, obtido com 66% de rendimento (0,238 g, 0,660 mmol) a partir de 0,208 g (1,19 mmol) de 4-isopropilbenzilazida (**4i**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,50 (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

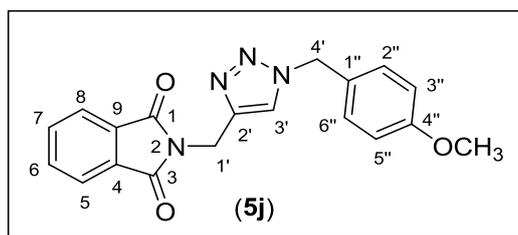
Faixa de fusão: 149,2-149,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3467, 3135, 2957, 2871, 1770, 1701, 1612, 1511, 1465, 1423, 1394, 1218, 1123, 1096, 1048, 935, 847, 818, 780, 753, 709, 696, 573. O espectro é apresentado na **Figura 75**, pg. 248.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,22 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 2,89 (sept., 1H, *J* = 6,9 Hz, C-H); 4,95 (s, 2H, H-1'); 5,43 (s, 2H, H-4'); 7,15-7,22 (m, 4H, H-2''/H-6'', H-3''/H-5''); 7,50 (s, 1H, H-3'); 7,68-7,72 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,84 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 76**, pg. 249.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,8 (CH₃); 33,0 (C-1'); 53,9 (C-4'); 122,6 (C-3'); 123,4 (C-5/C-8); 127,2 (C-3''/C-5''); 128,2 (C-2''/C-6''); 131,7 (C-1''); 132,0 (C-4/C-9); 134,0 (C-6/C-7); 143,0 (C-2'); 149,5 (C-4''); 167,6 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 77**, pg. 250.

Síntese da 2-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5j)



Característica: sólido branco, obtido com 77% de rendimento (0,268 g, 0,769 mmol) a partir de 0,194 g (1,19 mmol) de 4-metoxibenzilazida (**4j**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,30 (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

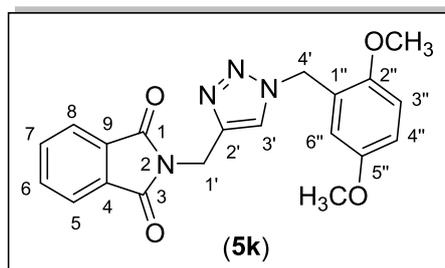
Faixa de fusão: 148,5-149,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3463, 3118, 3077, 3008, 2942, 2850, 1769, 1707, 1613, 1516, 1465, 1433, 1395, 1248, 1215, 1180, 1099, 1026, 935, 840, 776, 740, 711, 668, 529. O espectro é apresentado na **Figura 78**, pg. 251.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,77 (s, 3H, OCH₃); 4,93 (s, 2H, H-1'); 5,39 (s, 2H, H-4'); 6,86 (d, 2H, *J* = 8,70 Hz, H-3''/H-5''); 7,20 (d, 2H, *J* = 8,40 Hz, H-2''/H-6''); 7,46 (s, 1H, H-3'); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,83 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 79**, pg. 252.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 33,0 (C-1'); 53,7 (C-4'); 55,3 (OCH₃); 114,4 (C-3''/C-5''); 122,4 (C-3'); 123,4 (C-5/C-8); 126,3 (C-1''); 129,7 (C-2''/C-6''); 131,9 (C-4/C-9); 134,0 (C-6/C-7); 143,0 (C-2'); 159,8 (C-4''); 167,6 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 80**, pg. 253.

Síntese da 2-((1-(2,5-dimetoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5k)



Característica: sólido branco, obtido com 90% de rendimento (0,341 g, 0,901 mmol) a partir de 0,230 g (1,19 mmol) de 2,5-dimetoxibenzilazida (**4k**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano-acetato de etila 1:1: v/v).

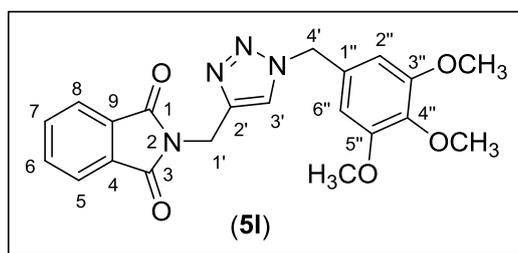
Faixa de fusão: 131,4-131,6 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3455, 3143, 3002, 2960, 2836, 1766, 1704, 1612, 1497, 1429, 1394, 1282, 1221, 1095, 1055, 936, 752, 714, 670, 526. O espectro é apresentado na **Figura 81**, pg. 254.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,69 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 4,94 (s, 2H, H-1'); 5,44 (s, 2H, H-4'); 7,58 (s, 1H, H-3'); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,83 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 82**, pg. 255.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 33,0 (C-1'); 49,0 (C-4'); 55,7 (OCH_3); 55,9 (OCH_3); 111,7 (C-4''); 114,9 (C-3''); 115,9 (C-6''); 123,3 (C-3'); 123,3 (C-5/C-8); 123,5 (C-1''); 132,0 (C-4/C-9); 134,0 (C-6/C-7); 142,6 (C-2'); 151,2 (C-2''); 153,5 (C-5''); 167,6 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 83**, pg. 256.

Síntese da 2-((1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5I)



Característica: sólido branco, obtido com 82% de rendimento (0,362 g, 0,886 mmol) a partir de 0,265 g (1,19 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzilazida (**4I**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,23$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

Faixa de fusão: 120,9-121,3 °C.

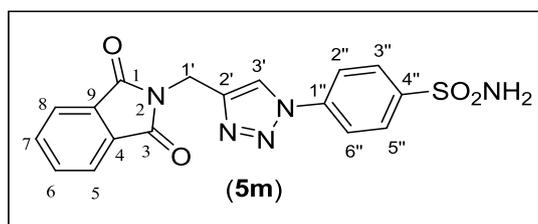
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3459, 3129, 2946, 2840, 1769, 1703, 1591, 1509, 1461, 1425, 1395, 1329, 1245, 1124, 1050, 998, 941, 776, 736, 711, 527. O espectro é apresentado na **Figura 84**, pg. 257.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,78 e 3,80 (s^* , 9H, OCH_3); 4,95 (s, 2H, H-1'); 5,38 (s, 1H, H-4'); 6,44 (s, 2H, H-2''/H-6''); 7,54 (s, 1H, H-3'); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,80-7,83 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 85**, pg. 258.

s^* = singletos sobrepostos

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 33,0 (C-1'); 54,3 (C-4'); 56,1 (OCH_3); 60,8 (OCH_3); 105,1 (C-2''/C-6''); 122,6 (C-3'); 123,4 (C-5/C-8); 129,9 (C-1''); 131,9 (C-4/C-9); 134,1 (C-6/C-7); 138,1 (C-4''); 143,1 (C-2'); 153,6 (C-3''/C-5''); 167,6 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 86**, pg. 259.

Síntese da 4-(4-((1,3-dioxoisodolin-2-il)-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzeno sulfonamida (5m)



Característica: sólido branco, obtido com 40% de rendimento (0,166 g, 0,433 mmol) a partir de 0,235 g (1,19 mmol) de 4-azidobenzenosulfonamida (**4m**), 0,0850 g (0,432 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (1,08 mmol) do alquino **1** e 0,0540 g (0,216 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,70$ (diclorometano-acetato de etila 1:3 v/v).

Faixa de fusão: 148,5-149,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3473, 3363, 3251, 3156, 3095, 2954, 1770, 1715, 1593, 1504, 1425, 1391, 1335, 1239, 1156, 1050, 945, 895, 846, 764, 710, 604, 556. O espectro é apresentado na **Figura 87**, pg. 260.

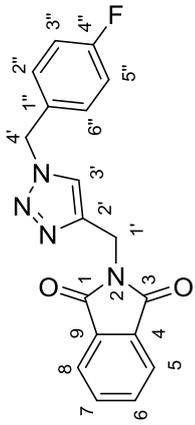
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,91 (s, 2H, H-1'); 7,48 (s, 2H, SO_2NH_2); 7,96 (d, 2H, $J = 8,50$ Hz, H-2''/H-6''); 7,81-7,91 (m, 4H, H-5/H-8; H-6/H-7); 8,06 (d, 2H, $J = 8,50$ Hz, H-3''/H-5''); 8,86 (s, 1H, H-3'). O espectro é apresentado na **Figura 88**, pg. 261.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 33,3 (C-1'); 120,6 (C-2''/C-6''); 121,9 (C-3'); 123,6 (C-5/C-8); 127,8 (C-3''/C-5''); 132,0 (C-4/C-9); 134,9 (C-6/C-7); 138,9 (C-2'); 144,1 (C-1''); 144,5 (C-4''); 167,7 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 89**, pg. 262.

Devido à similaridade estrutural dos compostos **5a-m**, não será feita uma discussão detalhada da caracterização de cada um destes compostos. A seguir será descrita a caracterização do composto **5b**.

No espectro no infravermelho do composto **5b** (Figura 2.14, pg. 79), foram observadas bandas referentes aos estiramentos e às deformações de ligações, as quais condizem com a estrutura química esperada. As principais bandas bem como suas atribuições são apresentadas na Tabela 2.2.

Tabela 2.2 - Atribuições de algumas das bandas observadas no espectro no infravermelho de **5b**.

Estrutura do Composto	Banda (cm ⁻¹)	Atribuição
	3463	Harmônica da banda em 1699 cm ⁻¹
	3126; 3077	v C-H _{arom.}
	2942	v C-H _{alif.}
	1769; 1699	v C=O
	1603	v N=N
	1511; 1431	v C=C _{arom.}
	1395	v C-N-C
	1219	v C-F
	934	γ C-H
	776	γ C-H
	710	γ=C-H
527	δ C-F	

v = estiramento; δ = deformação no plano; γ = deformação fora do plano

No espectro de RMN de ¹H do composto **5b** (Figura 2.15, pg. 80) o sinal com deslocamento químico mais baixo (δ_H 4,95) corresponde aos hidrogênios alifáticos H-1'. Em δ_H 5,44, observa-se um sinal referente aos hidrogênios H-4' também alifáticos. A maior desblindagem dos hidrogênios H-4' quando comparados aos H-1', se deve ao fato dos primeiros se encontrarem entre um grupo triazólico e um anel aromático contendo flúor, o qual é um grupo retirador de densidade eletrônica. Um tripleto aparente com constante de acoplamento de 8,5 Hz em δ_H 7,03 pôde ser atribuído aos hidrogênios equivalentes H-3'' e H-5''. Finalmente, os multipletos em δ_H 7,20-7,24, 7,68-7,74 e 7,80-7,85 são relativos, aos átomos H-2''/H-6'', H-6/H-7 e H-5/H-8, cada um integrado para dois hidrogênios. O sinal para o átomo de hidrogênio do anel triazólico é observado no espectro em δ_H 7,51.

Com respeito ao espectro de RMN de ^{13}C , os sinais observados em δ_{C} 162,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 246$ Hz, C-4''); 130,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,00$ Hz, C-1''); 130,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,25$ Hz, C-2''/C-6''); 116,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,8$ Hz, C-3''/C-5'') no espectro de RMN de ^{13}C da substância **5b** (**Figura 2.16**, pg. 81) apresentaram-se como dupletos devido ao acoplamento desses carbonos com o átomo de flúor. As constantes de acoplamento (J) estão em acordo com valores típicos descritos na literatura e apresentados na **Figura 2.17** (FRESENIUS *et al.*, 1989).

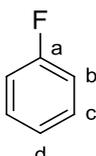
	J
(a)	245,1 Hz
(b)	21,0 Hz
(c)	7,8 Hz
(d)	3,2 Hz

Figura 2.17 - Valores descritos de constantes de acoplamento ^{19}F - ^{13}C para o fluorobenzeno (FRESENIUS *et al.*, 1989).

Ainda no espectro de RMN de ^{13}C observam-se sinais para os carbonos alifáticos C-1' e C-4' em δ_{C} 33,0 e 53,4, respectivamente. Os carbonos aromáticos da porção ftalimídica C-5/C-8, C-4/C-9 e C-6/C-7 são observados, respectivamente, em δ_{C} 123,4, 131,9 e 134,1. Os sinais δ_{C} em 122,6 e 143,2 correspondem aos carbonos triazólicos C-3' e C-2', respectivamente. Finalmente, o sinal mais desblindado aparecendo em δ_{C} 167,6, corresponde aos carbonos carbonílicos C-1 e C-3.

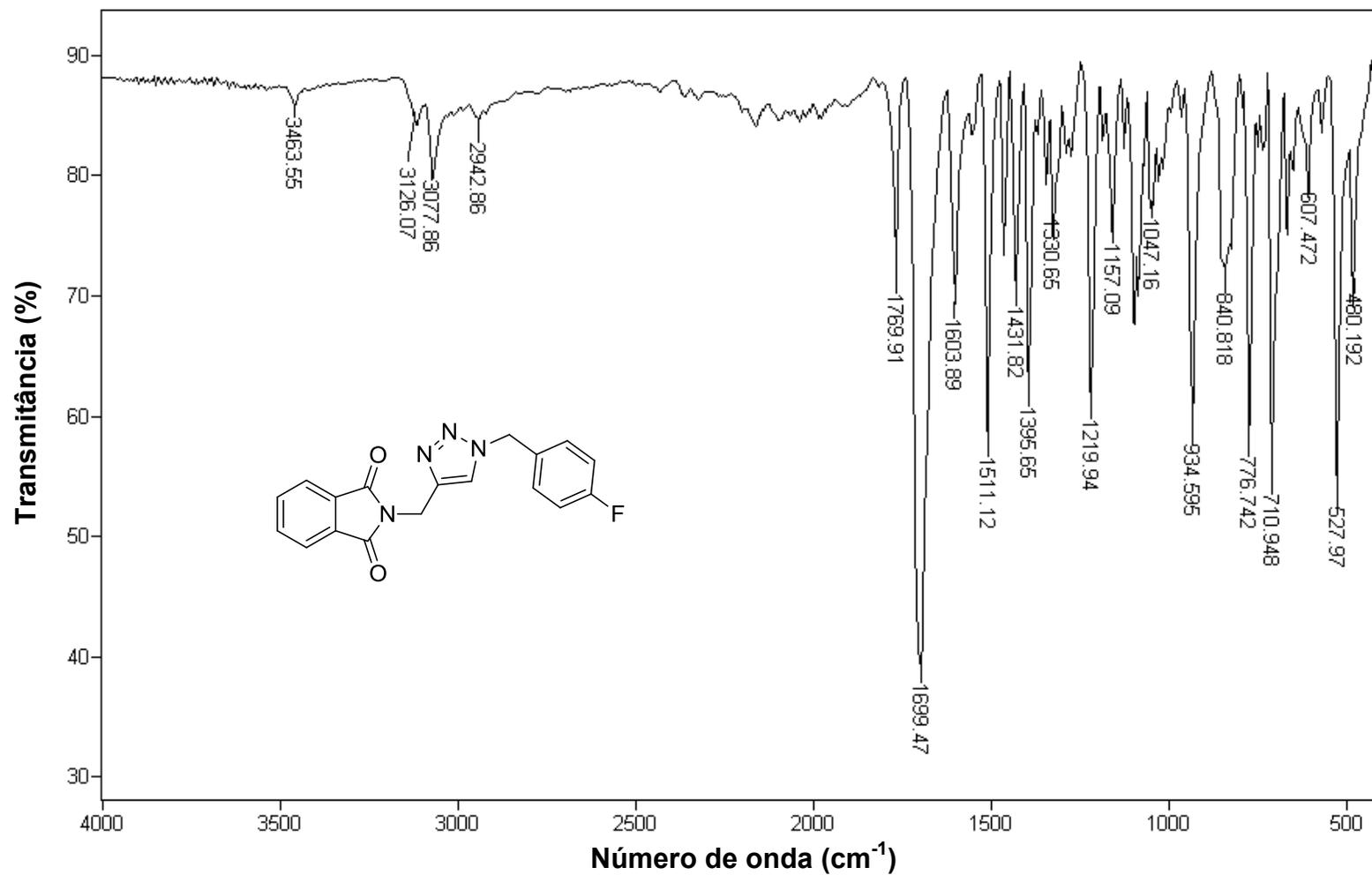


Figura 2.14 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**5b**).

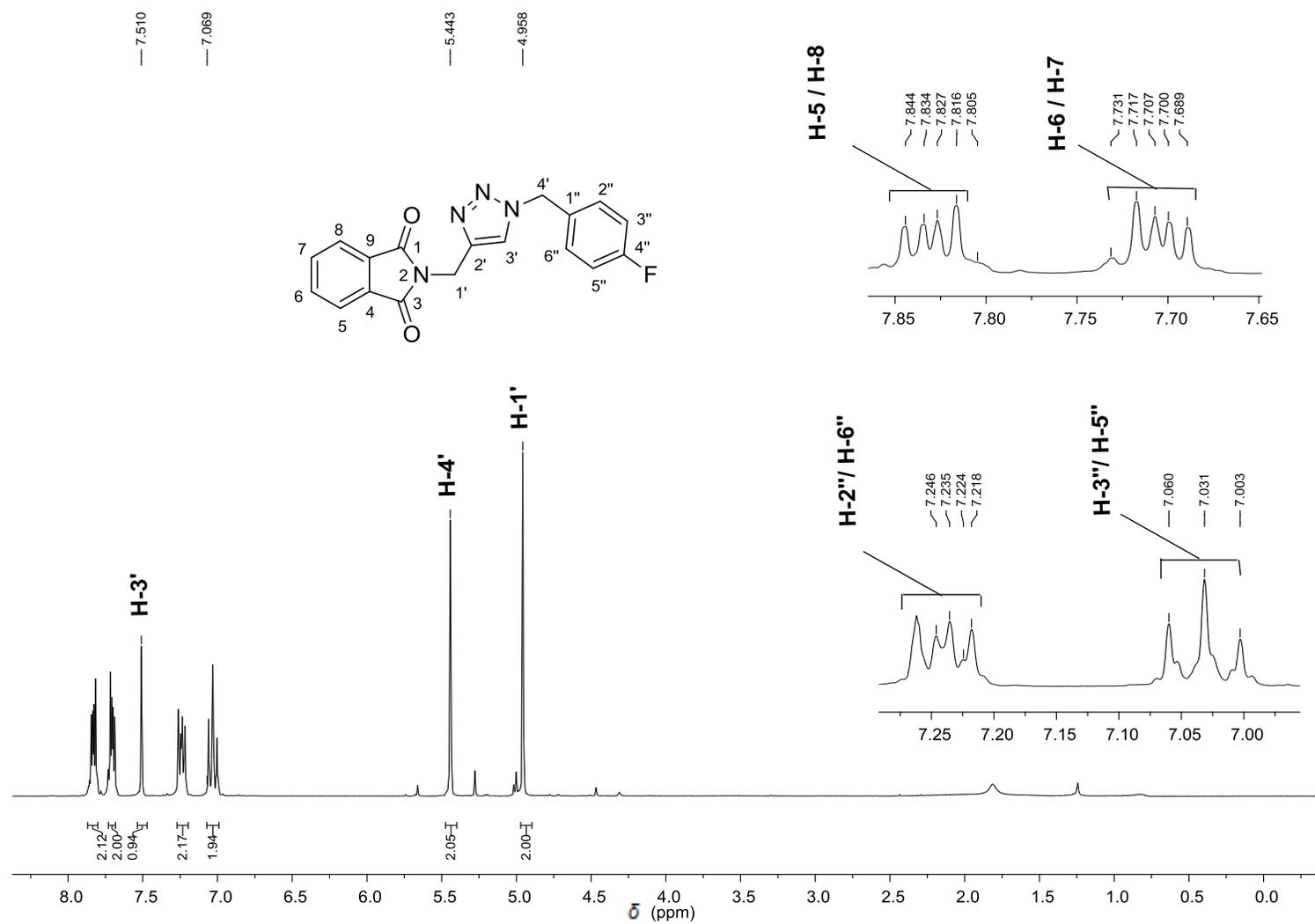


Figura 2.15 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

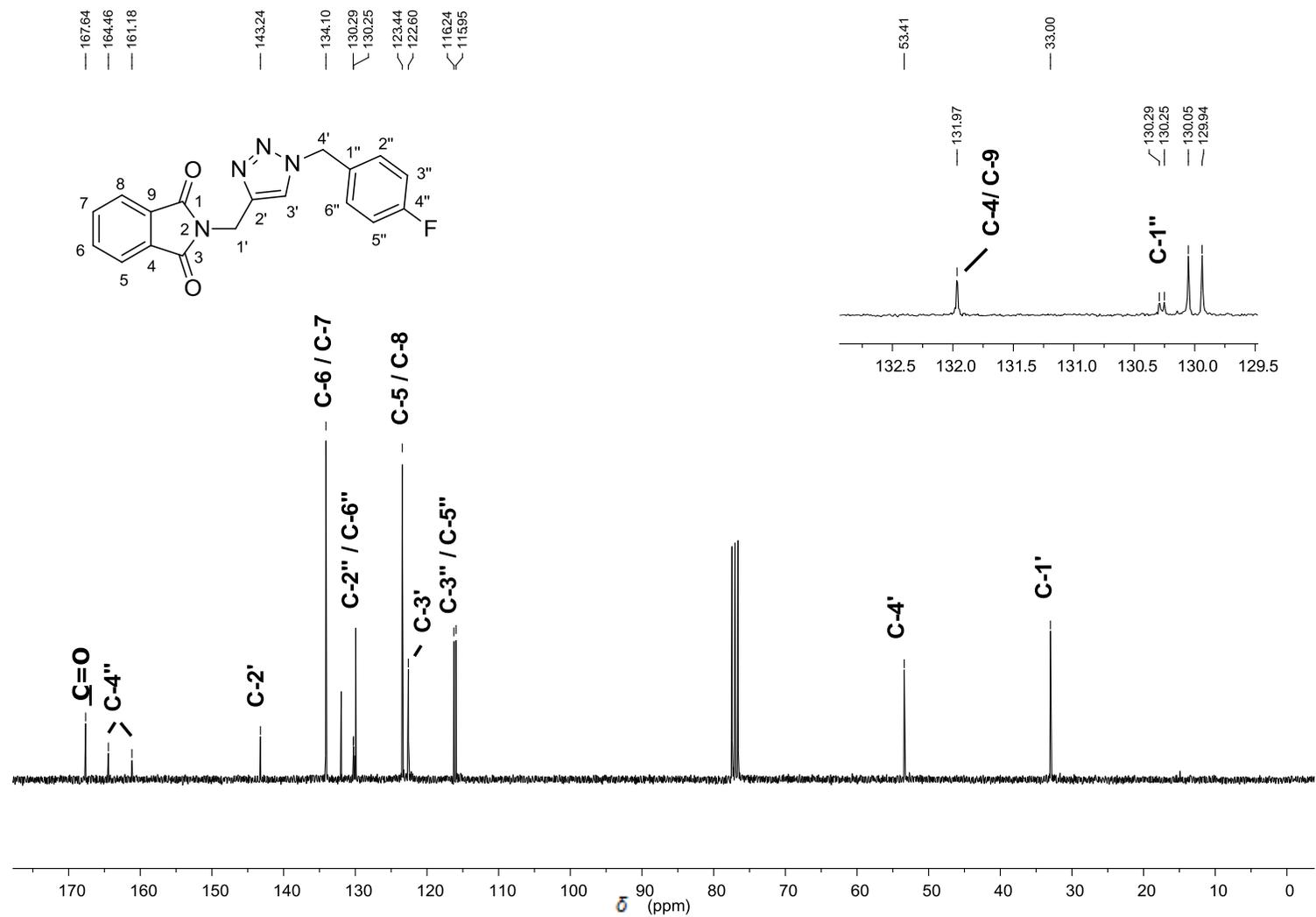
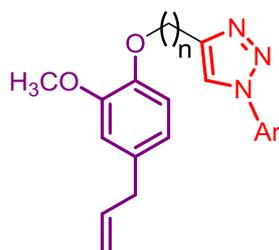


Figura 2.16 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

Investigações conduzidas em nosso grupo de pesquisa com derivados triazólicos do eugenol (GAZOLLA *et al.*, 2018; TEIXEIRA *et al.*, 2018), apresentando a estrutura geral mostrada a seguir, revelaram que a atividade biológica dos derivados triazólicos é influenciada tanto pelos grupos benzílicos bem como pelo espaçador entre a porção derivada do eugenol (em roxo) e o núcleo 1,2,3-triazólico ligado a um grupo benzila (em vermelho), **Figura 2. 18**.



n = 1 ou n= 3
Ar = diferentes grupos benzila

Figura 2.18 - Estrutura geral de derivados triazólicos do eugenol.

Assim, buscando avaliar a influencia do tamanho da cadeia (espaçador) conectando a porção ftalimida e a porção triazólica, novos derivados **7a-7m** foram preparados empregando-se como material de composto **6** (**Figura 2.19**), o qual foi adquirido comercialmente.

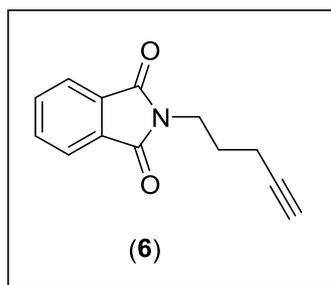
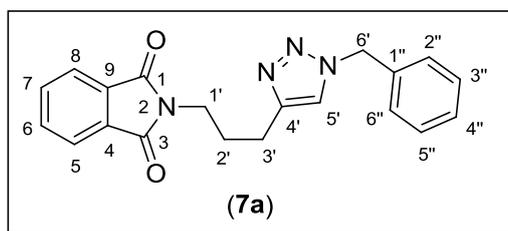


Figura 2.19 - Estrutura química do alquino **6**.

A síntese dos derivados **7a-7m** foi realizada empregando-se procedimento similar àquele descrito para a síntese dos derivados **5a-5m**. A seguir serão apresentados os dados físicos e espectroscópicos dos triazóis **7a-7m** sintetizados.

Síntese da 2-(3-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7a)



Característica: sólido branco, obtido com 82% de rendimento (0,266 g, 0,768 mmol) a partir de 0,137 g (1,03 mmol) de benzilazida (**4a**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,24$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

Faixa de fusão: 104,2-104,5 °C.

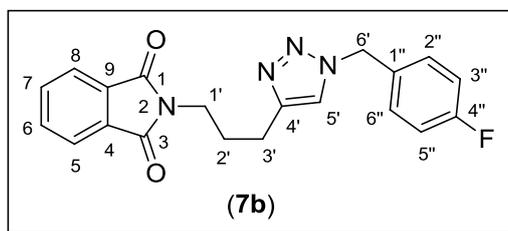
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3459, 3118, 3064, 2937, 2863, 1770, 1697, 1547, 1436, 1397, 1367, 1099, 1020, 874, 716, 529. O espectro é apresentado na **Figura 90**, pg. 263.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,03 (quint., 2H, $J = 7,3 \text{ Hz}^*$, H-2'); 2,73 (t, 2H, $J = 7,3 \text{ Hz}^*$, H-3'); 3,71 (t, 2H, $J = 7,3 \text{ Hz}^*$, H-1'); 5,46 (s, 2H, H-6'); 7,22-7,24 (m, 2H, H-3''/H-5''); 7,32-7,35 (m, 4H, H-5', H-2''/H-6'', H-4''); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,82 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 91**, pg. 264.

*Os valores das constantes de acoplamento entre H-2' e H-3' bem como entre H-2' e H-1' são similares. Assim, o valor descrito acima para estes acoplamentos corresponde a um valor médio. O valor médio para estes acoplamentos será apresentado para os compostos **7b-7m**.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,0 (C-3'); 28,1 (C-2'); 37,2 (C-1'); 53,9 (C-6'); 121,0 (C-5'); 123,1 (C-5/C-8); 127,9 (C-2''/C-6''); 128,5 (C-4''); 129,0 (C-3''/C-5''); 132,0 (C-4/C-9); 133,9 (C-6/C-7); 134,8 (C-1''); 147,2 (C-4'); 168,3 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 92**, pg. 265.

Síntese da 2-(3-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7b)



Característica: sólido branco, obtido com 92% de rendimento (0,315 g, 0,864 mmol) a partir de 0,156 g (1,03 mmol) de 4-fluorobenzilazida (**4b**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,0047 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,17$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

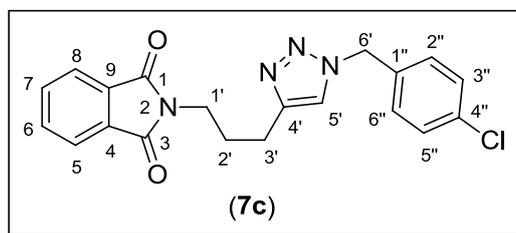
Faixa de fusão: 150,5-150,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3459, 3108, 3064, 2964, 2937, 1770, 1705, 1598, 1511, 1436, 1392, 1355, 1219, 1116, 1024, 840, 770, 715, 657, 530, 485. O espectro é apresentado na **Figura 93**, pg. 266.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,03 (quint., 2H, $J = 7,2$ Hz, H-2'); 2,73 (t, 2H, H-3', $J = 7,2$ Hz); 3,70 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-1'); 5,44 (s, 2H, H-6'); 7,02 (t_{ap} , 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3''/H-5''); 7,21-7,26 (m, 2H, H-2''/H-6''); 7,33 (H-5'); 7,68-7,70 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,82 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 94**, pg. 267.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,9 (C-3'); 28,1 (C-2'); 37,1 (C-1'); 53,2 (C-6'); 116,0 (d, $J = 21,8$ Hz, C-3''/C-5''); 120,9 (C-5'); 123,1 (C-5/C-8); 129,7 (d, $J = 8,5$ Hz, C-2''/C-6''); 130,7 (d, $J = 3,3$ Hz, C-1''); 132,0 (C-4/C-9); 133,9 (C-6/C-7); 147,3 (C-4'); 162,7 (d, $J = 246$ Hz, C-4''); 168,3 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 95**, pg. 268.

Síntese da 2-(3-(1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]isoindolina-1,3-diona (7c)



Característica: sólido branco, obtido com 85% de rendimento (0,300 g, 0,797 mmol) a partir de 0,173 g (1,03 mmol) de 4-clorobenzilazida (**4c**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,20$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

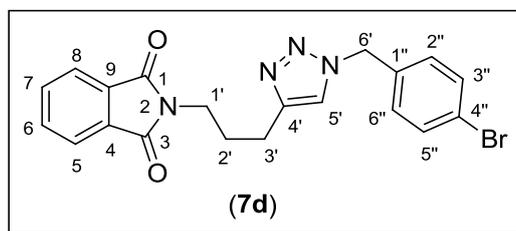
Faixa de fusão: 106,4-106,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3463, 3118, 3060, 2937, 2858, 1768, 1704, 1598, 1546, 1493, 1435, 1391, 1355, 1323, 1265, 1117, 1090, 1052, 1021, 892, 758, 714, 640, 526, 504, 429. O espectro é apresentado na **Figura 96**, pg. 269.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,04 (quint., 2H, $J = 7,2$ Hz, H-2'); 2,74 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-3'); 3,71 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-1'); 5,45 (s, 2H, H-6'); 7,18 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz; H-2''/H-6''); 7,31 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-3''/H-5''); 7,35 (H-5'); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,83 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 97**, pg. 270.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,9 (C-3'); 28,0 (C-2'); 37,1 (C-1'); 53,2 (C-6'); 121,0 (C-5'); 123,1 (C-5/C-8); 129,2 (C-2''/C-6'', C-3''/C-5''); 132,0 (C-4/C-9); 133,4 (C-4''); 133,9 (C-6/C-7); 134,5 (C-1''); 147,4 (C-4'); 168,3 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 98**, pg. 271.

Síntese da 2-(3-(1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7d)



Característica: sólido branco, obtido com 83% de rendimento (0,331 g, 0,778 mmol) a partir de 0,219 g (1,03 mmol) de 4-bromobenzilazida (**4d**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,15$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

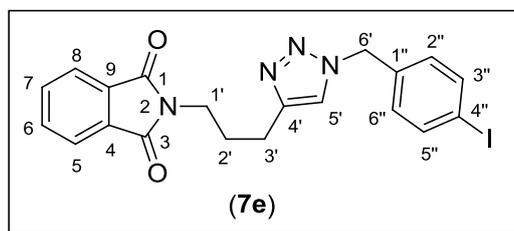
Faixa de fusão: 108,5-109,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3459, 3122, 3064, 2947, 2854, 1766, 1698, 1550, 1484, 1398, 1319, 1209, 1120, 1010, 779, 713, 529, 487. O espectro é apresentado na **Figura 99**, pg. 272.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,04 (quint., 2H, $J = 7,3$ Hz, H-2'); 2,74 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-3'); 3,71 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-1'); 5,43 (s, 2H, H-6'); 7,11 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-2''/H-6''); 7,35 (s, 1H, H-5'); 7,47 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-3''/H-5''); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,82 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 100**, pg. 273.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,9 (C-3'); 28,0 (C-2'); 37,1 (C-1'), 53,2 (C-6'); 121,0 (C-5'); 122,7 (C-4'') 123,2 (C-5/C-8); 129,5 (C-2''/C-6'', C-3''/C-5''); 132,0 (C-4/C-9); 132,2 (C-1''); 133,9 (C-6/C-7); 147,4 (C-4'); 168,3 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 101**, pg. 274.

Síntese da 2-(3-(1-(4-iodobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7e)



Característica: sólido branco, obtido com 71% de rendimento (0,315 g, 0,667 mmol) a partir de 0,267 g (1,03 mmol) de 4-iodobenzilazida (**4e**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,13$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

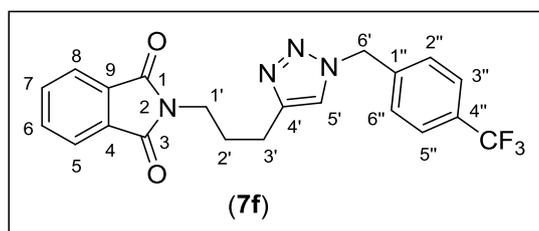
Faixa de fusão: 120,7-121,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3467, 3108, 3060, 2929, 2854, 1771, 1707, 1542, 1485, 1429, 1390, 1355, 1168, 1053, 1021, 893, 844, 795, 758, 714, 527, 485, 432. O espectro é apresentado na **Figura 102**, pg. 275.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,04 (quint., 2H, $J = 7,3$ Hz, H-2'); 2,74 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-3'); 3,71 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-1'); 5,42 (s, 2H, H-6'); 6,98 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2''/H-6''); 7,35 (s, 1H, H-5'); 7,65-7,71 (m, 4H, H-6/H-7, H-3''/H-5''); 7,79-7,83 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 103**, pg. 276.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,9 (C-3'); 28,0 (C-2'); 37,1 (C-1'); 53,3 (C-6'); 94,4 (C-4''); 121,0 (C-5'); 123,1 (C-5/C-8); 129,7 (C-3''/C-5''); 132,0 (C-2''/C-6''); 133,9 (C-4/C-9); 134,6 (C-1'') 138,1 (C-6/C-7); 147,4 (C-4'); 168,4 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 104**, pg. 277.

Síntese da 2-(3-(1-(4-trifluorometilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7f)



Característica: sólido branco, obtido com 93% de rendimento (0,361 g, 0,871 mmol) a partir de 0,208 g (1,03 mmol) de 4-(trifluorometil)benzilazida (**7h**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,20 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

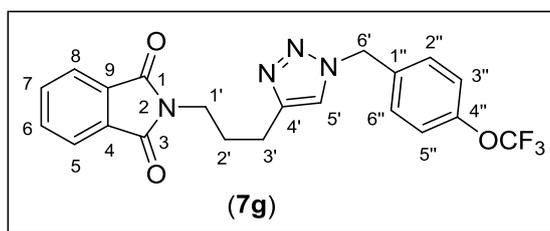
Faixa de fusão: 134,0-134,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3471, 3120, 3066, 2958, 2862, 1770, 1702, 1619, 1548, 1444, 1396, 1361, 1323, 1238, 1148, 1108, 1065, 1018, 844, 786, 715, 524. O espectro é apresentado na **Figura 105**, pg. 278.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,06 (quint., 1H, H-2', *J* = 7,3 Hz); 2,76 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, H-3'); 3,71 (t, 2H, H-1', *J* = 7,3 Hz); 5,55 (s, 2H, H-6'); 7,34 (d, 2H, *J* = 8,00 Hz, H-2''/H-6''); 7,40 (s, 1H, H-5'); 7,61 (d, 2H, *J* = 8,00 Hz, H-3''/H-5''); 7,69-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,80-7,83 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 106**, pg. 279.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,9 (C-3'); 28,1 (C-2'); 37,1 (C-1'); 53,3 (C-6'); 123,4 (*J*_{C-F} = 270,5 Hz; C-F₃); 121,3 (C-5'); 123,2 (C-5/C-8); 126,0 (*J*_{C-F} = 3,7 Hz; C-3''/C-5''); 128,0 (C-2''/C-6''); 130,8 (*J*_{C-F} = 31,6 Hz; C-4'') 132,0 (C-4/C-9); 134,0 (C-6/C-7); 138,9 (C-1''); 147,6 (C-4'); 168,4 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 107**, pg. 280.

Síntese da 2-(3-(1-(4-trifluorometoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7g)



Característica: sólido branco, obtido com 78% de rendimento (0,315 g, 0,732 mmol) a partir de 0,224 g (1,032 mmol) de 4-(trifluorometil)benzilazida (**7i**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,18 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

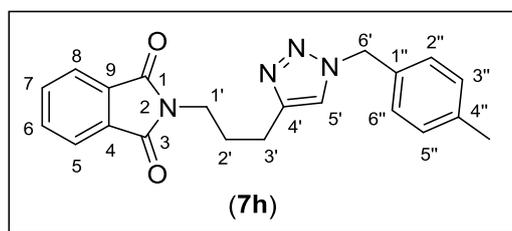
Faixa de fusão: 107,4-107,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3473, 3112, 3056, 2946, 2863, 1773, 1698, 1550, 1508, 1444, 1398, 1363, 1282, 1151, 1053, 1020, 920, 891, 791, 766, 712, 679, 605, 525, 442. O espectro é apresentado na **Figura 108**, pg. 281.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,05 (quint., 1H, *J* = 7,3 Hz, H-2'); 2,75 (t, 1H, H-3', *J* = 7,3 Hz) 3,71 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-1'); 5,48 (s, 2H, H-6'); 7,19 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H-2''/H-6''); 7,27 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H-3''/H-5''); 7,38 (s, 1H, H-5'); 7,68-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,82 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 109**, pg. 282.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,9 (C-3'); 28,0 (C-2'); 37,1 (C-1'); 53,0 (C-6'); 120,3 (*J*_{C-F} = 256,4 Hz, OCF₃); 121,1 (C-5'); 121,5 (C-2''/C-6''); 123,2 (C-3'); 129,4 (C-3''/C-5''); 131,9 (C-4/C-9); 133,6 (C-1''); 133,9 (C-6/C-7); 147,4 (C-4'); 149,2 (C-4''); 168,4 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 110**, pg. 283.

Síntese da 2-(3-(1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7h)



Característica: sólido branco, obtido com 63% de rendimento (0,213 g, 0,591 mmol) a partir de 0,152 g (1,03 mmol) de 4-metilbenzilazida (**4f**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,17$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

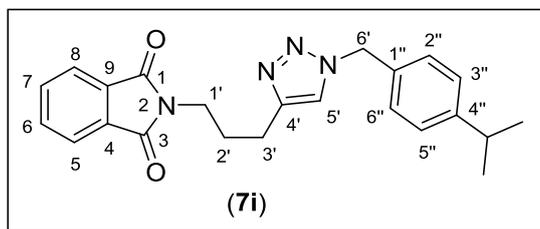
Faixa de fusão: 135,0-135,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3459, 3118, 3064, 2964, 2629, 2858, 1767, 1707, 1608, 1513, 1434, 1393, 1355, 1323, 1182, 1116, 1020, 891, 838, 757, 715, 528, 471. O espectro é apresentado na **Figura 111**, pg. 284.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,02 (quint., 2H, $J = 7,3$ Hz, H-2'); 2,31 (s, 3H, CH_3); 2,72 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-3'); 3,70 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-1'); 5,41 (s, 2H, H-6'); 7,14 (s, 4H, H-2''/H-6'', H-3''/H-5''); 7,30 (s, 1H, H-5'); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,82 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 112**, pg. 285.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3); 23,0 (C-3'); 28,1 (C-2'); 37,2 (C-1'); 53,7 (C-6'); 120,8 (C-5'); 123,1 (C-5/C-8); 127,9 (C-2''/C-6''); 129,6 (C-3''/C-5''); 131,8 (C-1''); 132,0 (C-4/C-9); 133,9 (C-6/C-7); 138,4 (C-4''); 147,2 (C-4'); 168,3 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 113**, pg. 286.

Síntese da 2-(3-(1-(4-isopropilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7i)



Característica: sólido branco, obtido com 66% de rendimento (0,240 g, 0,618 mmol) a partir de 0,181 g (1,03 mmol) de 4-isopropilbenzilazida (**7g**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,25$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

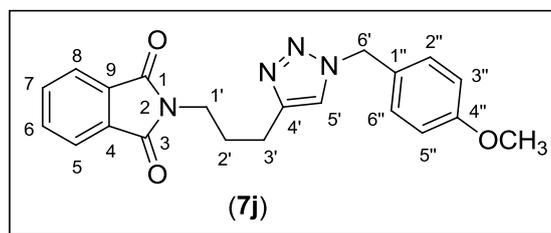
Faixa de fusão: 126,7-127,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3463, 3129, 2929, 2964, 2863, 1770, 1710, 1511, 1435, 1392, 1354, 1321, 1117, 1055, 1024, 891, 768, 717, 527. O espectro é apresentado na **Figura 114**, pg. 287.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,21 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 2,03 (quint., 1H, $J = 7,0$ Hz, H-2'); 2,73 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-3'); 2,88 (sept, 1H, C-H, $J = 6,9$ Hz); 3,72 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-1'); 5,43 (s, 2H, H-6'); 7,15-7,22 (m, 4H, H-2''/H-6''; H-3''/H-5''); 7,31 (s, 1H, H-5'); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,80-7,82 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 115**, pg. 288.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,0 (C-3'); 23,8 (CH_3); 28,1 (C-2'); 33,9 (CH); 37,2 (C-1'); 53,7 (C-6'); 120,9 (C-5'); 123,1 (C-5/C-8); 127,0 (C-2''/C-6''); 128,0 (C-3''/C-5''); 132,0 (C-4/C-9); 132,1 (C-1''); 133,9 (C-6/C-7); 147,1 (C-4'); 149,3 (C-4''); 168,4 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 116**, pg. 289.

Síntese da 2-(3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7j)



Característica: sólido branco, obtido com 86% de rendimento (0,304 g, 0,808 mmol) a partir de 0,168 g (1,03 mmol) de 4-metoxibenzilazida (**4j**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,18 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

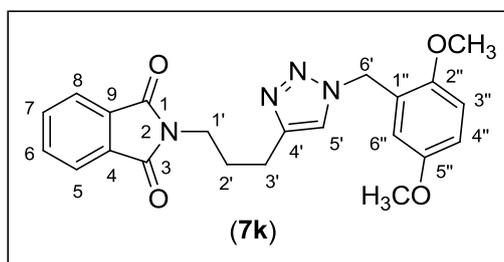
Faixa de fusão: 90,8-91,1 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3455, 3118, 2937, 2840, 1770, 1695, 1611, 1514, 1398, 1360, 1247, 1179, 1023, 883, 820, 716, 528. O espectro é apresentado na **Figura 117**, pg. 290.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,03 (quint., 2H, *J* = 7,3 Hz, H-2'); 2,72 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-3'); 3,71 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-1'); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 5,39 (s, 2H, H-6'); 6,86 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H-2''/H-6''); 7,19 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H-3''/H-5''); 7,28 (s, 1H, H-5'); 7,67-7,71 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,82 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 118**, pg. 291.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,0 (C-3'); 28,1 (C-2'); 37,2 (C-1'); 53,5 (C-6'); 54,6 (OCH₃); 114,3 (C-3''/C-5''); 120,7 (C-5'); 123,1 (C-5/C-8); 126,9 (C-1''); 129,5 (C-2''/C-6''); 132,0 (C-4/C-9); 134,0 (C-6/C-7); 147,1 (C-4'); 159,7 (C-4''); 168,3 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 119**, pg. 292.

Síntese da 2-(3-(1-(2,5-dimetoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7k)



Característica: sólido branco, obtido com 84% de rendimento (0,320 g, 0,787 mmol) a partir de 0,199 g (1,03 mmol) de 2,5-dimetoxibenzilazida (**4k**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,20 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

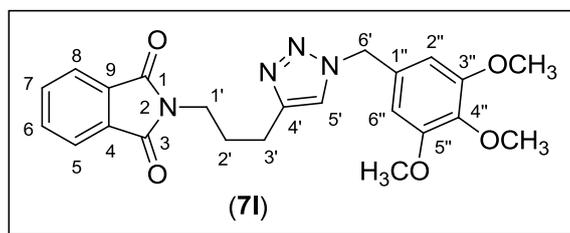
Faixa de fusão: 107,8-108,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3459, 3129, 2964, 2937, 2836, 1767, 1698, 1591, 1502, 1394, 1363, 1275, 1225, 1049, 1021, 893, 803, 735, 714, 526. O espectro é apresentado na **Figura 120**, pg. 283.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,03 (quint., 2H, *J* = 7,3 Hz, H-2'); 2,73 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-3'); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,72 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-1'); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 5,44 (s, 2H, H-6'); 6,72 (s, 1H, H-6''); 6,82 (s, 2H, H-3'', H-4'') 7,39 (s, 1H, H-5'), 7,67-7,70 (m, 2H, H-6/H-7); 7,79-7,83 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 121**, pg. 294.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,1 (C-3'); 28,2 (C-2'); 37,3 (C-1'); 48,9 (C-6'); 55,7 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 111,7 (C-4''); 114,7 (C-3''); 115,8 (C-6''); 121,3 (C-5'); 123,1 (C-5/C-8); 124,0 (C-1''); 132,0 (C-4/C-9); 133,9 (C-6/C-7); 146,8 (C-4'); 151,2 (C-2''); 153,5 (C-5''); 168,3 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 122**, pg. 295.

Síntese da 2-(3-(1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (71)



Característica: sólido branco, obtido com 97% de rendimento (0,397 g, 0,910 mmol) a partir de 0,230 g (1,03 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzilazida (**71**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,15 (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

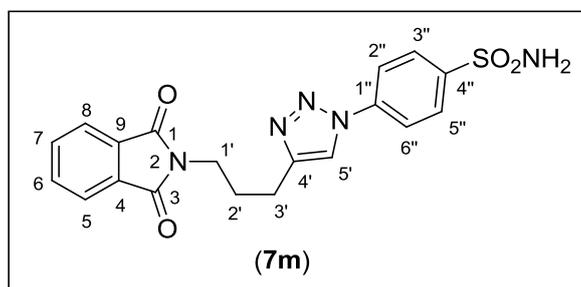
Faixa de fusão: 140,5-141,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3450, 3143, 3008, 2981, 2950, 2850, 1763, 1698, 1593, 1506, 1460, 1394, 1360, 1237, 1121, 1047, 1005, 891, 770, 717, 639, 528. O espectro é apresentado na **Figura 123**, pg. 296.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,04 (quint., 2H, *J* = 7,3 Hz, H-2'); 2,73 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-3'); 3,70 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz, H-1'); 3,80 (s, 9H, OCH₃); 5,38 (s, 2H, H-6'); 6,47 (s, 2H, H-2''/H-6''); 7,36 (s, 1H, H-5'); 7,66-7,70 (m, 2H, H-6/H-7); 7,77-7,81 (m, 2H, H-5/H-8). O espectro é apresentado na **Figura 124**, pg. 297.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,0 (C-3'); 28,0 (C-2'); 37,1 (C-1'); 54,2 (C-6'); 56,1 (OCH₃); 60,8 (OCH₃); 105,2 (C-2''/C-6''); 121,0 (C-5'); 123,1 (C-1''); 130,3 (C-5/C-8); 132,0 (C-4/C-9); 133,9 (C-6/C-7); 138,0 (C-4''); 147,2 (C-4'); 153,6 (C-3''/C-5''); 168,3 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 125**, pg. 298.

Síntese da 4-(4-(3-(1,3-dioxiisindolin-2-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzenosulfonamida (7m)



Característica: sólido branco, obtido com 70% de rendimento (0,270 g, 0,656 mmol) a partir de 0,205 g (1,032 mmol) de 4-sulfonilfenilazida (**4k**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,80 (acetato de etila).

Faixa de fusão: 198,0-198,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3455, 3280, 3160, 3091, 2929, 2867, 1764, 1702, 1591, 1494, 1437, 1394, 1346, 1235, 1160, 1045, 1018, 886, 849, 765, 739, 606, 556. O espectro é apresentado na **Figura 126**, pg. 299.

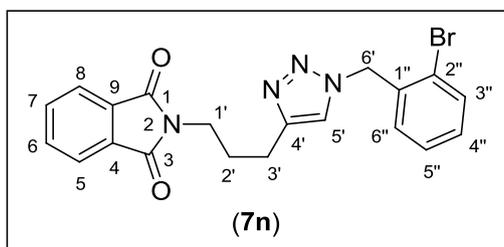
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,02 (quint., 2H, *J* = 7,2 Hz, H-2'); 2,75 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, H-3'); 3,68 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz, H-1'); 7,52 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,76-7,84 (m, 4H, H-5/H-8, H-6/H-7); 7,96-8,04 (m, 2H, H-2''/H-6'', H-3''/H-5''); 8,63 (s, 1H, H-5'). O espectro é apresentado na **Figura 127**, pg. 300.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 23,0 (C-3'); 27,7 (C-2'); 37,5 (C-1'); 120,3 (C-2''/C-6''); 120,9 (C-5'); 123,3 (C-5/C-8); 127,9 (C-3''/C-5''); 131,9 (C-4/C-9); 134,7 (C-6/C-7); 139,1 (C-1''); 143,9 (C-4''); 148,0 (C-4'); 168,4 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 128**, pg. 301.

Considerando a maior disponibilidade do composto **6** durante o desenvolvimento do trabalho, ele foi utilizado para a preparação dos derivados

7n-7p e **11**. Com respeito aos compostos **7n-7**, os dados que suportam suas estruturas são descritos a seguir.

Síntese da 2-(3-(1-(2-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)isoindolina-1,3-diona (7n)



Característica: sólido branco, obtido com 87% de rendimento (0,346 g, 0,814 mmol) a partir de 0,239 g (1,13 mmol) de 2-bromobenzilazida (**4n**), 0,0740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,0470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,20$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

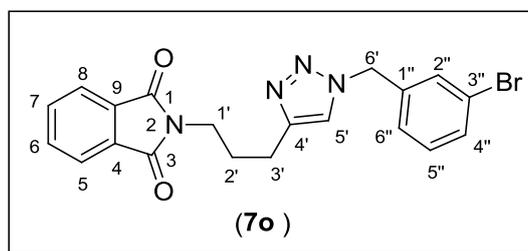
Faixa de fusão: 81,3-81,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3467, 3108, 3055, 2964, 2937, 2915, 1768, 1702, 1546, 1467, 1446, 1397, 1353, 1327, 1258, 1113, 1057, 1021, 889, 855, 789, 747, 714, 639, 526. O espectro é apresentado na **Figura 129**, pg. 302.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,93 (quint., 2H, $J = 7,3$ Hz, H-2'); 2,67 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-3'); 3,63 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-1'); 5,61 (s, 2H, H-6'); 7,08 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-6''); 7,30 (td, 1H; $J = 8,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-4''); 7,39 (td, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-5''); 7,68 (dd, 1H; $J = 8,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-3''); 7,82-7,87 (m, 4H, H-5/H-8, H-6/H-7); 7,89 (s, 1H, H-5'). O espectro é apresentado na **Figura 130**, pg. 303.

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 23,0 (C-3'); 28,2 (C-2'); 37,5 (C-1'); 53,2 (C-6'); 123,0 (C-5'); 123,1 (C-2''); 123,4 (C-5/C-8); 128,7 (C-5''); 130,6 (C-4''); 130,7 (C-6''); 132,1 (C-4/C-9); 133,3 (C-1''); 134,8 (C-6/C-7); 135,5 (C-3''); 146,6 (C-4'); 168,4 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 131**, pg. 304.

Síntese da 2-(3-(1-(3-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7o)



Característica: sólido branco, obtido com 73% de rendimento (0,291 g, 0,684 mmol) a partir de 0,239 g (1,13 mmol) de 3-bromobenzilazida, 0,0740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,0470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,19$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

Faixa de fusão: 77,5- 78,0 °C.

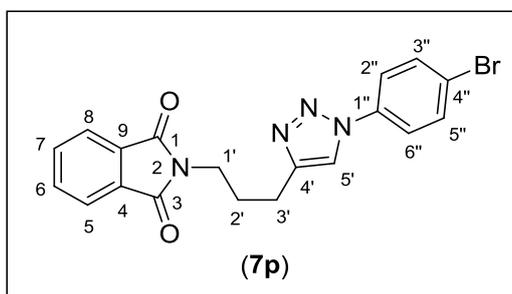
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3467, 3126, 3074, 2942, 2919, 1774, 1702, 1567, 1434, 1400, 1374, 1312, 1216, 1172, 1105, 1056, 1017, 878, 846, 749, 718, 691, 668, 531. O espectro é apresentado na **Figura 132**, pg. 305.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,93 (quint, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-2'); 2,65 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-3'); 3,63 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-1'); 5,54 (s, 2H, H-6'); 7,26 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-6''); 7,33 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-5''); 7,51 (s, 1H, H-2''); 7,52 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-4''); 7,81-7,87 (m, 4H, H-5/H-8, H-6/H-7); 7,95 (s, 1H; H-5').

*sobreposição com singleto atribuído a H-2''. O espectro é apresentado na **Figura 133**, pg. 306.

RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 23,0 (C-3'); 28,1 (C-2'); 37,5 (C-1'); 52,2 (C-6'); 122,2 (C-3''); 122,7 (C-5'); 123,4 (C-5/C-8); 127,3 (C-6''); 131,0 (C-5''); 131,3 (C-2''); 131,4 (C-4''); 132,1 (C-4/C-9); 134,7 (C-6/C-7); 139,3 (C-1''); 146,8 (C-4'); 168,4 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 134**, pg. 307.

Síntese da 2-(3-(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7p)



Característica: sólido branco, obtido com 59% de rendimento (0,181 g, 0,440 mmol) a partir de 0,178 g (0,900 mmol) de 4-bromofenilazida, 0,0590 g (0,300 mmol) de ascorbato de sódio, 0,160 g (0,750 mmol) do alquino **6** e 0,037 g (0,150 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,30$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

Faixa de fusão: 158,3-159,0 °C.

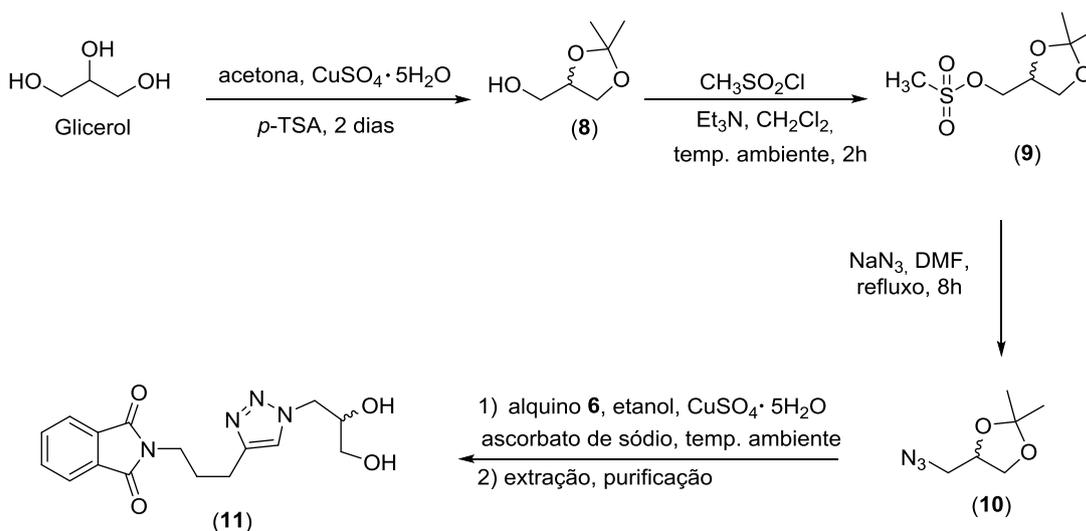
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3459, 3129, 2964, 2937, 2912, 1766, 1699, 1546, 1494, 1439, 1392, 1356, 1224, 1115, 1073, 1044, 1015, 989, 887, 825, 808, 713, 514, 461. O espectro é apresentado na **Figura 135**, pg. 308.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,03 (quint., 2H, $J = 7,2$ Hz, H-2'); 2,75 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-3'); 3,69 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-1'); 7,76-7,86 (m, 8H, H-5/H-8; H-6/H-7, H-2''/H-6'', H-3''/H-5''); 8,59 (s, 1H, H-5'). O espectro é apresentado na **Figura 136**, pg. 309.

RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 23,1 (C-3'); 27,8 (C-2'); 37,5 (C-1'); 120,7 (C-4''); 121,3 (C-5'); 122,1 (C-2''/C-6''); 123,4 (C-5/C-8); 132,0 (C-4/C-9); 133,1 (C-3''/C-5''); 134,8 (C-6/C-7); 136,3 (C-2''); 147,9 (C-4'); 168,4 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 137**, pg. 310.

Para a preparação do composto **11** foi necessária a obtenção dos compostos **8-10** (**Esquema 2.16**, pg. 99). Assim, o glicerol foi inicialmente convertido no acetal **8**. Subsequentemente, o composto **8** foi transformado no sulfonato **9**. A reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) entre **9** e

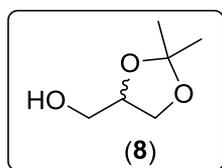
azida de sódio resultou na obtenção de **10**. Por fim, procedeu-se, então à realização da reação click entre o composto entre **10** e o alquino **6**. Durante os processos de extração e purificação, o grupo acetal foi hidrolisado, resultando na formação de **11**. O propósito da síntese de **11** foi obter um composto com grupos mais polares em sua estrutura e avaliar o impacto nas bioatividades investigadas.



Esquema 2.16 - Síntese do derivado da ftalimida **11**.

Os dados que corroboram as estruturas de **8**, **9**, **10** e **11** são descritos a seguir.

(±) 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (**8**)



Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,90$ (hexano: acetato de etila: diclorometano 3:1:3 v/v).

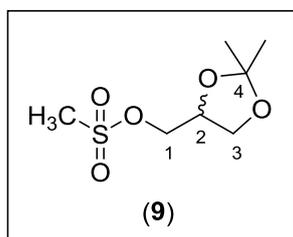
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3410, 2987, 2937, 2889, 1372, 1211, 1155, 1044, 839, 513. O espectro é apresentado na **Figura 138**, pg. 311.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (s, 3H, CH_3); 1,41(s, 3H, CH_3); 2,44 (sl, 1H, OH); 3,52-3,59 (m, 1H, H-3_a); 3,66-3,70 (m, 1H, H-3_b); 3,75 (t_{ap}, 1H, $J = 7,5$ Hz; H-1_a); 4,01 (t_{ap}, 1H, $J = 7,2$ Hz; H-1_b); 4,16-4,24 (m, 1H, H-2). O espectro é apresentado na **Figura 139**, pg. 312.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 25,2 (CH_3); 26,6 (CH_3); 62,9 (C-1); 65,6 (C-3); 76,1 (C-2); 109,3 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 140**, pg. 313.

No espectro no infravermelho de **8** (**Figura 138**, pg. 311) observa-se uma banda larga em 3410 cm^{-1} correspondente ao grupo OH. Tanto no espectro de RMN de ^1H (**Figura 139**, pg. 312) quanto de ^{13}C (**Figura 140**, pg. 313), observaram-se dois sinais correspondentes às metilas geminais, provenientes de acetona, a qual foi empregada na proteção de duas hidroxilas do glicerol. Os dados espectroscópicos confirmam a obtenção de **8** a partir do glicerol.

(±) (2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-il)metilmetanossulfonato (9)



Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,45$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

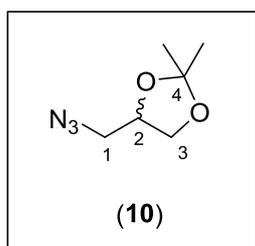
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2991, 2942, 2894, 1457, 1349, 1258, 1213, 1171, 1084, 1051, 955, 822, 526, 513, 450. O espectro é apresentado na **Figura 141**, pg. 314.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (s, 3H, CH_3); 1,41(s, 3H, CH_3); 3,04 (s, 3H, CH_3); 3,77-382 (m, 1H, H-3_a); 4,04-4,10 (m, 1H, H-3_b); 4,18-4,20 (m, 2H, H-1); 4,31-4,39 (m, 1H, H-2). O espectro é apresentado na **Figura 142**, pg. 315.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 25,2 (CH_3); 26,6 (CH_3); 37,6 (CH_3); 65,7 (C-2); 69,2 (C-1); 73,5 (C-3); 110,2 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 143**, pg. 316.

No espectro no infravermelho de **9** (**Figura 141**, pg. 314) não se observa a presença da banda larga correspondente ao grupo hidroxila, indicando que a conversão do composto **8** em **9** foi bem sucedida. Além disso, as bandas intensas em 1349 e 1171 cm^{-1} são características de estiramentos assimétricos e simétricos, respectivamente, do grupo SO_2 em sulfonatos. Tanto no espectro de RMN de ^1H (**Figura 142**, pg. 315) quanto no de ^{13}C (**Figura 143**, pg. 316) são observados sinais referentes aos três grupos metila agora presentes na estrutura de **9**. Com relação ao espectro de RMN de ^1H de **9**, cumpre ressaltar que devido à presença do centro quiral em C-2, seria esperado que os hidrogênios diastereotópicos H-3 e H-1 fossem observados como dupletos duplos. De fato, isto aconteceu para um dos hidrogênios. Porém, mesmo para este sinal não houve resolução adequado do sinal para medida dos valores das constantes de acoplamento. Por este motivo, todos os sinais relativos a H-1, H-2, e H-3 foram descritos como multipletos.

(±) 4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (10)



Aspecto: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,90$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

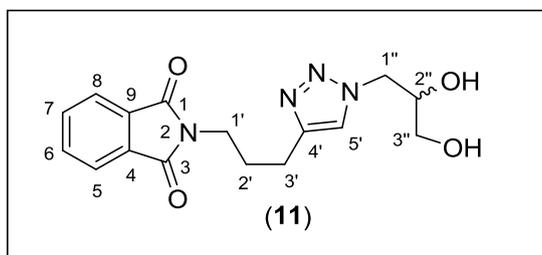
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2988, 2937, 2885, 2095, 1450, 1372, 1271, 1210, 1154, 1074, 1050, 972, 919, 834, 659, 556, 513. O espectro é apresentado na **Figura 144**, pg. 317.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (s, 3H, CH_3); 1,45 (s, 3H, CH_3); 3,28 (dd, 1H, $J = 4,5$ Hz e $J = 12,9$ Hz; H-3_a); 3,39 (dd, 1H, $J = 4,5$ Hz e $J = 12,9$ Hz; H-3_b); 3,73-3,78 (m, 1H, H-1_a); 4,01-4,07 (m, 1H, H-1_b); 4,21-4,29 (m, 1H, H-2). O espectro é apresentado na **Figura 145**, pg. 318.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 25,2 (CH_3); 26,5 (CH_3); 52,7 (C-1); 66,5 (C-3); 74,5 (C-2); 109,9 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 146**, pg. 319.

Um aspecto marcante no espectro no infravermelho de **10** (**Figura 144**, pg. 317) é a banda intensa em 2095, característica do grupo azida e proveniente de estiramento do grupo $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$. Nos espectros de RMN de ^1H (**Figura 145**, pg. 318) e de ^{13}C (**Figura 146**, pg. 319) são observados sinais referentes a apenas dois grupos metilas, confirmando a conversão de **9** em **10** por meio da substituição do grupo metanossulfonato pelo íon azida via reação de substituição nucleofílica bimolecular.

(±) 2-(3-(1-(2,3-diidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolona-1,3-diona (11)



Característica: sólido branco, obtido com 50% de rendimento (0,155 g, 0,469 mmol) a partir de 0,162 g (1,032 mmol) de 4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**10**), 0,00740 g (0,375 mmol) de ascorbato de sódio, 0,200 g (0,938 mmol) do alquino **6** e 0,00470 g (0,188 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Observação: durante o processo de extração/purificação ocorreu a hidrólise do cetala, resultando no composto triazólico diidroxilado.

CCD: $R_f = 0,13$ (acetato de etila).

Faixa de fusão: 136,9-137,4 $^{\circ}\text{C}$.

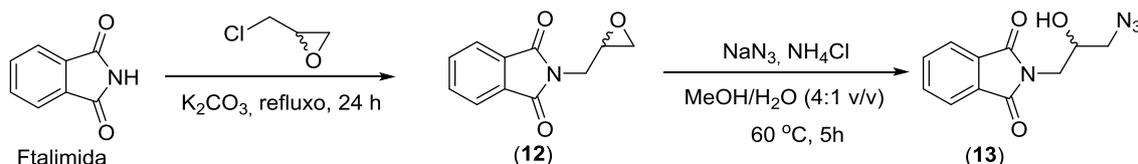
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3459, 3280, 3170, 2929, 2863, 1765, 1710, 1550, 1437, 1395, 1360, 1221, 1085, 1045, 1019, 927, 882, 707, 528. O espectro é apresentado na **Figura 147**, pg. 320.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ : 2,04 (quint., 2H, $J = 7,3$ Hz, H-2'); 2,74 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz; H-3'); 3,50-3,51 (m, 2H, H-1''); 3,72 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz; H-1'), 3,96 (s, 1H, H-2''); 4,29 (dd, 1H, $J = 13,8$ Hz e $J = 7,8$ Hz; H-3_a); 4,47-4,54 (m, 1H, H-3_b)*; 7,79-7,81 (m, 5H, H-5/H-8, H-6/H-7, H-5'). O espectro é apresentado na **Figura 148**, pg. 321. * = não houve desdobramento total em duplete duplo, logo não foi possível calcular as constantes de acoplamento.

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ : 22,3 (C-3'); 27,7 (C-2'); 36,8 (C-1'); 52,6 (C-1''); 63,1 (C-3''); 70,5 (C-2''); 122,6 (C-5/C-8); 123,2 (C-5'); 131,9 (C-4/C-9); 133,9 (C-6/C-7); 146,3 (C-4'); 168,3 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 149**, pg. 322.

No espectro no infravermelho de **11** (**Figura 147**, pg. 320) observa-se uma banda alargada entre aproximadamente 3500 e 3100 cm⁻¹, indicando a presença do grupo hidroxila na estrutura de **11**. Observam-se ainda as bandas em 1765 e 1710 cm⁻¹ correspondentes aos grupos carbonila. Já nos espectros de ¹H (**Figura 148**, pg. 321) e ¹³C (**Figura 149**, pg. 322) não são mais observados sinais correspondentes às metilas geminais. Os demais sinais observados nestes espectros corroboram a estrutura de **11**.

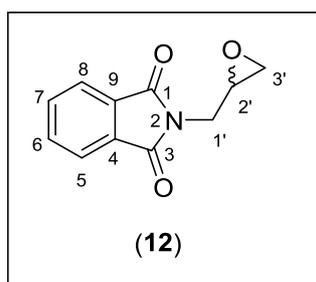
Ainda com o propósito de obtenção de compostos contendo grupos polares (como o grupo hidroxila), realizou-se a reação da ftalimida com a epicloridrina, resultando na obtenção do derivado (**12**). Este, por sua vez, foi convertido na azida (**13**) via abertura de anel do epóxido com azida de sódio (**Esquema 2.17**, pg. 104).



Esquema 2.17 - Síntese dos derivados da ftalimida **12** e **13**.

Os dados espectroscópicos para **12** e **13** estão descritos a seguir e os espectros encontram-se apresentados nas **Figuras 150-155** (pgs. 323-328). Os dados espectroscópicos confirmam as estruturas dos compostos sintetizados e não se fará uma discussão mais detalhada de suas caracterizações.

Síntese da (±) 2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (**12**)



A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados isoindolina-1,3-diona (ftalimida) (3,00 g; 20,4 mmol), (±) epícloridrina (32,0 mL; 40,8 mmol) e carbonato de potássio (9,87 g; 71,4 mmol). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 24 horas. O progresso da reação foi monitorado por CCD. A mistura reacional foi levada ao rotaevaporador para a retirada do excesso de epícloridrina. Em seguida, adicionaram-se 30 mL de água. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v/v). A (±) 2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (**12**) foi obtida com **78 %** de rendimento (3,25 g; 16,0 mmol).

Aspecto: sólido branco

CCD: $R_f = 0,19$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v)

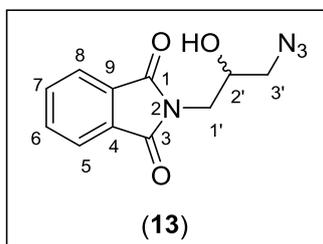
Faixa de fusão: 99,7-100,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3463, 3081, 3012, 2942, 1774, 1702, 1604, 1468, 1348, 1307, 1256, 1188, 1137, 1042, 980, 959, 899, 847, 786, 721, 619, 550, 529. O espectro é apresentado na **Figura 150**, pg. 323.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,58 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz e $J = 5,0$ Hz, 1H_a); 2,73-2,75 (m, 1H, 1H_b)*; 3,19-3,22 (m, 1H, H-2'); 3,77 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz, H-1'); 7,87-7,90 (m, 4H, H-5/H-8, H-6/H-7). O espectro é apresentado na **Figura 151**, pg. 324.*= não houve desdobramento total em duplo duplete.

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 39,5 (C-1'); 45,5 (C-3'); 49,2 (C-2'); 123,6 (C-5/C-8); 131,9 (C-4/C-9); 135,0 (C-6/C-7); 168,1 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 152**, pg. 325.

Síntese da (±) 2-(3-azido-2-hidroxipropil)isoindolina-1,3-diona (13)



A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados *N'*-butil-*N''*-(prop-2-in-1-il)ftalimida (1,00 g; 4,92 mmol), azida de sódio (1,60 g; 24,6 mmol), (0,66 g; 12,3 mmol) cloreto de amônio e 5 mL de metanol : água (4:1 v/v). A mistura de reação foi mantida sob agitação por 5 horas à 60 °C e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionaram-se 30 mL de água. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5 x 30 mL), lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (3:1 v/v). A (±) 2-(3-azido-2-hidroxipropil)isoindolina-1,3-diona (**13**) foi obtida com **68 %** de rendimento (0,824 g; 3,35 mmol).

Aspecto: sólido branco

CCD: 0,20 (hexano-acetato de etila 3:1 v/v).

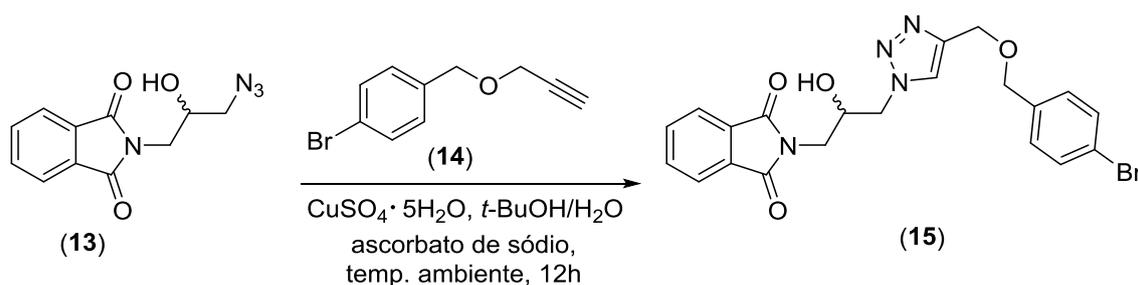
Faixa de fusão: 63,2,3-63,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3498, 2946, 2086, 1774, 1698, 1392, 1256, 1188, 1006, 923, 874, 793, 714, 668, 624, 577, 527. O espectro é apresentado na **Figura 153**, pg. 326.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3,26 (dd, 1H, *J* = 7,0 Hz e *J* = 13,0 Hz, H-1_a); 3,35 (dd, 1H, H-3_a)*; 3,53 (dd, 1H, *J* = 5,0 Hz e *J* = 13,5 Hz, H-3_b); 3,64 (dd, 1H, *J* = 7,5 Hz e *J* = 13,5 Hz, H-1_b); 3,99 (OH); 5,51 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-2'); 7,83-7,88 (m, 4H, H-5/H-8, H-6/H-7). O espectro é apresentado na **Figura 154**, pg. 327. * = sinal sobreposto ao sinal do solvente.

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 41,9 (C-1'); 54,2 (C-3'); 67,6 (C-2'); 123,4 (C-5/C-8); 132,2 (C-4/C-9); 134,7 (C-6/C-7); 168,4 (C=O). O espectro é apresentado na **Figura 155**, pg. 328.

O composto **13** foi convertido no derivado triazólico (**15**) via reação click com o alcino **14**, conforme mostrado no **Esquema 2.18**.



Esquema 2.18 - Síntese do derivado triazólico **15**.

A síntese do composto **14** foi realizada via propargilação do álcool 4-bromobenzílico (vide seção 2.2.1.13) e os dados espectroscópicos (**Figuras 156-158**, pgs. 329-331) estão em completo acordo com sua estrutura. A seguir são descritos os dados que suportam a estrutura de **14**.

Aspecto: óleo amarelo claro.

CCD: $R_f = 0,59$ (hexano-clorofórmio 2:1,3 v/v).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 3294, 2854, 1592, 1487, 1406, 1350, 1069, 1009, 797, 630, 566, 481. O espectro é apresentado na **Figura 156**, pg. 329.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,47 (t, H, $J = 2,4$ Hz, H-3''); 4,16 (d, 2H, $J = 2,4$ Hz, H-1''); 4,55 (s, 2H, H-1'); 7,22 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5); 7,47 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na **Figura 157**, pg. 330.

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 57,3 (C-1''); 70,8 (C-1'); 75,0 (C-3''); 79,5 (C-2''); 121,9 (C-1); 129,8 (C-3/C-5); 131,7 (C-2/C-6); 136,4 (C-4). O espectro é apresentado na **Figura 158**, pg. 331.

A seguir são descritos os dados que suportam a estrutura de **15**.

Aspecto: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,80$ (acetato de etila).

Faixa de fusão: 149,0-150,0 $^{\circ}\text{C}$.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 3443, 3122, 3070, 2950, 2850, 1776, 1707, 1485, 1429, 1398, 1301, 1153, 1114, 1072, 898, 837, 707, 531. O espectro é apresentado na **Figura 159**, pg. 332.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,60-3,69 (m, 1H, H-1'); 4,19-4,25 (m, 1H, H-2'); 4,34 (dd, 1H, H-3_a $J = 8,0$ Hz e $J = 14,0$ Hz); 4,50 (s, 1H, H-7'); 4,57 (s*, 2H, H-6'; H-3_b); 5,51 (d, 1H, OH); 7,30 (d, 2H, H-3''/H-5'' $J = 8,5$ Hz); 7,54 (d, 2H, H-2''/H-6'' $J = 8,5$ Hz); 7,83-7,89 (m, 4H, H-5/H-8; H-6/H-7); 8,09 (s, 1H, H-4'). O espectro é apresentado na **Figura 160**, pg. 333.* = com sinal de H-3_b parcialmente sobreposto.

RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 42,1(C-1'); 53,7 (C-3'); 63,4 (C-6'); 67,3 (C-2'); 70,7(C-7'); 120,9 (C-4''); 123,4 (C-4'); 125,4 (C-5/C-8); 130,1 (C-2''/C-6''); 131,6 (C-3''/C-5''); 132,2 (C-6/C-7); 138,1 (C-1''); 143,8 (C-5'); 168,4 ($\text{C}=\text{O}$). O espectro é apresentado na **Figura 161**, pg. 334.

Com respeito ao composto **15**, em seu espectro no infravermelho (**Figura 159**, pg. 332), além das bandas correspondentes às carbonilas em 1776 e 1707 cm^{-1} , destaca-se a banda em 3443 cm^{-1} relativa ao grupo hidroxila. No espectro de RMN de ^1H (**Figura 160**, pg. 333), o sinal correspondente a H-4' é observado como o sinal mais desblindado (simpleto) em δ_{H} 8,09. Os hidrogênios H-2"/H-6" (δ_{H} 7,54, $J = 8,5$ Hz) estão acoplados aos H-3"/H-5" (δ_{H} 7,30, $J = 8,5$ Hz) de maneira *orto* (o que é confirmado pelos valores das constantes de acoplamento) e estes são observados como dupletos no espectro de RMN de ^1H de **15**. Os hidrogênios H-1' e H-3' são diastereotópicos devido à presença do centro quiral em C-2'. O sinal para um dos hidrogênios H-3' foi observado como um duplete duplo, como esperado. Outros sinais observados no espectro de ^1H RMN estão em acordo com a estrutura de **15**. No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 161**, pg. 334) os sinais observados são aqueles esperados para a estrutura de **15**. Destacam-se os sinais referentes ao grupo carbonila (δ_{C} 168,4) e ao carbono ligado ao grupo hidroxila (C-2', δ_{C} 67,3). Os dados que suportam a estrutura de **15** são descritos a seguir. Todos os derivados da ftalimida descritos até o momento apresentam em sua estrutura um anel de cinco membros fundido ao anel benzênico. Durante o desenvolvimento deste trabalho, suscitou-se a possibilidade de obtenção de derivados triazólicos da ftalimida via abertura do anel de cinco membros.

GALI e co-autores (2000) descreveram a abertura do anel de ftalimidas utilizando amina hidrazina como nucleófilo. Neste sentido, decidiu-se utilizar o alquino **1** como material de partida, que foi submetido à reação com cicloexilamina. Esta amina foi escolhida devido à sua disponibilidade em nosso laboratório de pesquisa. Assim, a reação de **1** com a referida amina resultou na formação da diamida **16** (**Esquema 2.19**, pg. 109) como um sólido branco com 81% de rendimento após purificação em coluna de sílica geral.

CCD: $R_f = 0,43$ (hexano-acetato de etila 1:1 v/v).

Faixa de fusão: 186,5-187,0 $^{\circ}\text{C}$.

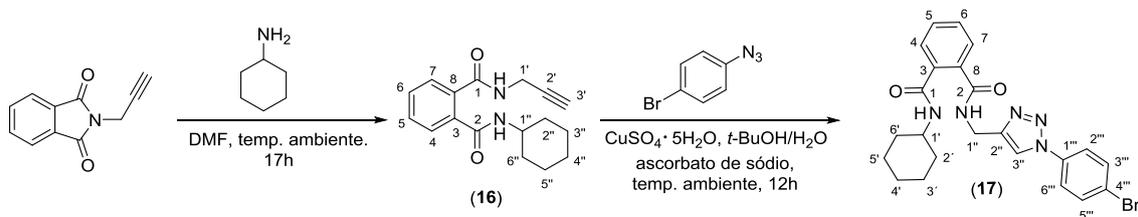
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3260, 3060, 3126, 2923, 2852, 1620, 1547, 1440, 1337, 1298, 1223, 1147, 1081, 985, 841, 798, 669, 647, 598. O espectro é apresentado na **Figura 162**, pg. 335.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,10-1,84 (m, 4H, H-2''/H-6'', H-3''/H-5'', H-4''); 3,14 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz, H-3'); 3,63-3,70 (m, 1H, H-1''); 4,00 (dd, 2H, *J* = 2,5 Hz e *J* = 5,3 Hz, H-1'); 7,42-7,48 (m, 4H, H-5/H-8, H-6/H-7); 8,07 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, NH); 8,67 (t, 1H, *J* = 5,3 Hz, NH). O espectro é apresentado na **Figura 163**, pg. 336.

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 25,1 (C-3''/C-5''); 25,7 (C-4''); 28,8 (C-1'') 32,6 (C-2''/C-6''); 48,5 (C-1'); 73,5 (C-3'); 81,4 (C-2'); 128,0 (C-7); 128,2 (C-4); 129,5 (C-5); 129,9 (C-6); 135,7 (C-3); 137,1 (C-8); 167,6 (C-2); 168,2 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 164**, pg. 337.

No espectro de RMN de ¹H (**Figura 162**, pg. 335), os sinais relativos aos átomos de hidrogênio do grupo cicloexila foram observados como multiplete em δ_H 1,10-1,84. Os hidrogênios dos dois grupamentos amida foram atribuídos como se segue: 8,07 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz; NH); 8,67 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz; NH). No espectro de RMN de ¹³C (**Figuras 163 e 164**, pgs. 336 e 337), são observados dois sinais em δ_C 167,6 e δ_C 168,2 correspondem aos grupos carbonila presentes na estrutura de **16**.

Conforme mostrado no **Esquema 2.19** a seguir, o tratamento de **16** com a azida **4p** resultou na obtenção de **17** com 41% de rendimento, obtendo-se assim um derivado da ftalimida que não possui o anel de cinco membros fundido ao anel benzênico.



Esquema 2.19 - Síntese do derivado da ftalimida **17**.

Os dados descritos a seguir corroboram a estrutura de **17**.

N-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-N-cicloexilftalimida (17)

CCD: $R_f = 0,59$ (acetato de etila).

Faixa de fusão: 214,0 - 214,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3284, 3056, 2932, 2854, 1630, 1532, 1495, 1423, 1327, 1254, 1186, 1072, 1047, 987, 889, 810, 760, 596, 517, 467. O espectro é apresentado na **Figura 165**, pg. 338.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,05-1,77 (m, 10H, H-2'/H-6', H-3'/H-5', H-4'); 3,61-3,68 (m, 1H, H-1'); 4,53 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz, H-1''); 7,45-7,53 (m, 4H, H-4/H-7, H-5/H-6); 7,82 (d, 2H, H-2'''/H-6'''); 7,92 (d, 2H, H-3'''/H-5'''); 8,24 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, NH); 8,87 (s, 1H, H-3''); 8,95 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz, NH). O espectro é apresentado na **Figura 166**, pg. 339.

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 25,1 (C-3'/C-5'); 25,6 (C-4'); 32,5 (C-1''); 35,6 (C-2'/C-6'); 48,8 (C-1'); 121,5 (C-4'''); 121,8 (C-2'''/C-6'''); 121,9 (C-7); 127,9 (C-4); 128,1 (C-5); 129,6 (C-6); 129,8 (C-3''/C-5''); 133,3 (C-3''); 136,4 (C-1'''); 136,4 (C-8); 137,2 (C-3); 147,4 (C-2''); 168,0 (C-2); 169,1 (C-1). O espectro é apresentado na **Figura 167**, pg. 340.

Nos espectros de **RMN de ¹H** e **RMN de ¹³C** do triazol **17** (**Figuras 166** e **167**; pgs. 339 e 340) observa-se a presença dos sinais referentes a hidrogênios e carbonos oriundos da 4-bromofenilazida (**4p**) após seu acoplamento com o alquino **16**, confirmando assim a formação de **17**.

Tendo assegurado a obtenção de todos os compostos triazólicos procedeu-se à avaliação de suas atividades biológicas.

2.4 CONCLUSÃO

Neste capítulo foram apresentadas as etapas envolvidas na obtenção de uma série de derivados da ftalimida contendo porções 1,2,3-triazólicas. Ao todo foram sintetizados 70 compostos, sendo duas “ftalimidas” e um álcool benzílico

propargilados, um álcool “glicerídico protegido” e um álcool benzílico trimetoxilado, 15 metanossulfonatos e cloretos benzílicos, 18 azidas orgânicas e 32 compostos triazólicos. Do total dos 32 compostos triazólicos, 25 deles são inéditos e tiveram suas estruturas confirmadas por meio das espectroscopias no infravermelho e de RMN, sendo que apenas 5a, 5b, 5c, 5d, 5h, 5j e 7a não são inéditos. As reações básicas envolvidas na preparação dos compostos foram reações de substituição nucleofílica bimolecular, reações de diazotação e reações CuAAC. De modo geral, os compostos alvo de estudo deste trabalho foram obtidos com rendimentos sinteticamente úteis, compreendidos entre 40 e 97%.

2.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENTLEY, T. W.; CHRISTL, M.; KEMMER, R.; LIEWELLYN, G.; OAKLEY, J. E. Kinetic and Spectroscopic Characterisation of Highly Reactive Methanesulfonates. Leaving Group Effects for Solvolyses and Comments on Geminal Electronic Effects influencing S_N1 Reactivity. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, p. 2531-2538, 1994.

CARTA, F.; FERRARONI, M.; SCOZZAFAVA, A.; SUPURAN, C. T. Fluorescent sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors incorporating 1,2,3-triazole moities: kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 24, p. 104-112, 2016.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, United Kingdom, Second Edition, 1264 p., 2012.

COSTA, A. V.; OLIVEIRA, M. V. L.; PINTO, R. T.; MOREIRA, L. C.; GOMES, E. M. C.; ALVES, T. A.; PINHEIRO, P. F.; QUEIROZ, V. T.; VIEIRA, L. F. A.; TEIXEIRA, R. R.; JUNIOR, W. C. J. Synthesis of Novel Glycerol-Derived 1,2,3-triazoles and Evaluation of Their Fungicide, Phytotoxic and Citotoxy Activities. *Molecules*, v. 22, n. 10, p. 1-15, 2017.

FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

GALI, H.; PRABHU, K. R.; KARRA, S. R.; KATTI, K. V. Facile Ring-Opening Reactions of Phthalimides as a New Strategy to Synthesize Amide-Functionalized Phosphonates, Primary Phosphines, and Bisphosphines. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 65, p. 676-680, 2000.

GAZOLLA, P. A. R.; TEIXEIRA, R. R.; SILVA, A. M.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; SIQUEIRA, R. P.; GONÇALVEZ, V. H. S.; PEREIRA, H. S.; BRESSAN, G. C. SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE DERIVADOS DO EUGENOL CONTENDO NÚCLEOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS. *Química Nova*, v. 41, n. 5, p. 497-506, 2018.

Haidar, S.; Alam, M. S.; Hamid, H. 1, 2, 3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. *Inflammation & Cell Signaling*, v. 1, ed., 95, 2014.

HOU, J.; LIU, X.; SHEN, J.; ZHAO, G.; WANG, P. G. The impact of click chemistry in medicinal chemistry. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v.7, p. 489-501, 2012.

HUISGEN, R.; SZEIMIES, G.; MOBIUS, L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. *Chemische Berichte*, v. 100, n. 8, p. 2994-2507, 1967.

KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B.; FINN, M. G. Click Chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, p. 2004-2021, 2001.

KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today*, v. 8, n. 24, p. 1128-1137, 2003.

LE, Z. G.; CHEN, Z. C.; HU, Y.; ZHENG, Q. G. Organic reactions in ionic liquids: ionic liquid-promoted efficient synthesis of N-alkyl and N-arylphthalimides. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 42, p. 735-737, 2005.

LEWIS, W. G.; GREEN, L.; GRZYNSZPAN, F.; RADIC, Z.; CARLIER, P. R.; TAYLOR, P.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry In Situ: Acetylcholinesterase as a Reaction Vessel for the Selective Assembly of a

Femtomolar Inhibitor from an Array of Building Blocks. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 41, n. 6, p. 1053-1057, 2002.

MARTIN, B.; SEKLJIC, H. CHASSAINHG, C. Microwave-Assisted Solid Phase Synthesis of Phtalimides. *Organic Letters*, v.5, p.1851-1853, 2003.

NICOLAOU, K. C.; MATHISON, C. J. N. Synthesis of Imides, *N*-Acyl Vinylogous Carbamates and Ureas, and Nitriles by Oxidation of Amides and Amines with Dess-Martin Periodinane. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 44, p. 5992-5997, 2005.

RASMUSSEN, L. K.; BOREN, B. C.; FOKIN, V. V. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Aryl Azides and Alkynes. *Organic Letters*, v. 9, n 26, p. 5337-5339, 2007.

REN, L.; JIAO, N. PdCl₂ Catalyzed Efficient Assembly of Organic Azides, CO, and Alcohols under Mild Conditions: A Direct Approach to Carbamates. *Chemical Communications*, v. 50, p. 3706-3709, 2014.

RODRIGUES, M. P. Síntese e avaliação de bioatividades de derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico. M. Sc. Universidade Federal de Viçosa, p. 1-259, 2015.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 41, n. 14, p. 2596-2599, 2002.

RUDDARRAJU, R. R.; MURUGULLA, A. C.; KOTLA, R.; TIRUMALASETTY, M. C. B.; WUDAYAGIRI, R.; DONTABAKTHUNI, S.; MAROJU, R.; BABURAO, K.; PARASA, L. S. Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.123, p. 379-396, 2016.

SHANKARAIHAH, N.; JADALA, C.; NEKKANTI, S.; SENWAR, K. R.; NAGESH, N.; SHRIVASTAVA, S.; NAIDU, V. G. M.; SATHISH, M.; KAMAL, A. Design and synthesis of C3-tethered 1,2,3-triazolo-b-carboline derivatives: Anticancer activity, DNA-binding ability, viscosity and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*, v. 16, p. 42-50, 2016.

SHARMA, U.; KUMAR, P.; KUMAR, N.; SINGH, B. Recent Advances in the Chemistry of Phthalimide Analogues and their Therapeutic Potencial. *Mini-Reviews in Medicinal Chemitry*, v.10, p.678-704, 2010.

SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S.; KOLEY, S. Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis. *Tetrahedron*, v. 72, p. 1603-1644, 2016.

STEWART, S. G.; SPAGNOLO, D.; POLOMSK, M. E.; KARIMIB. M.; ABRAHAM, L. J. Synthesis and TNF expression inhibitory properties of new thalidomide analogues derived via Heck cross coupling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 17, p. 5819-5824, 2007.

TEIXEIRA, R. R.; GAZOLLA, P. A. R.; SILVA, A. M.; BORSODI, M. P. G.; BERGMANN, B. R.; FERREIRA, S. R.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; LIMA, P. W. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 146, p. 274-286, 2018.

TORNOE, C. W.; CRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 67, n. 9, p. 3057-3064, 2002.

TOTOBENAZARA, J.; BURKE, A. J. New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recent advances and applications. *Tetrahedron Letters*, v. 56, p. 2853-2859, 2015.

TRON, G. C.; PIRALI, T.; BILLINGTON, R. A.; CANIOCO, P. L.; SORBA, G.; GENAZZANI, A. A. Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-dipolar Cycloaddition Between Azides and Alkynes. *Medicinal Research Reviews*, v.28, n.2, p.278-308, 2008.

VOLLHARD, K. P.; SCHORE, N. E. Química Orgânica: estrutura e função 6ª Edição, Porto Alegre, Bookman, 1416 p., 2013.

WAN, L.; SUN, X.; SHI, S.; ZHANG, J.; LI, X.; LI, Z.; GUO, K, An efficient Synthesis of *N*-substituted phthalimides using SiO₂-tpy-Nb as heterogeneous and reusable catalyst. *Catalysis Communications*, v.88, p.30-34, 2017.

WORRELL, B.T.; MALIK, J.A.; FOKIN, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*, v. 340, p. 457-460, 2013.

ZHANG, L.; CHEN, X.; XUE, P.; SUN, H. Y. H.; WILLIAMS, I. D. ; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V.; JIA, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of American Chemical Society*, v. 127, n. 46, p. 15998-15999.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DOS DERIVADOS DA FTALIMIDA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO

3.1 INTRODUÇÃO

Organismos fitopatogênicos representam uma ameaça à segurança alimentar e para a preservação de espécies de plantas em todo o mundo. Nematóides, bactérias, vírus, protozoários, moluscos e principalmente os fungos compõem o grupo dos fitopatógenos.

Os fungos causam cerca de 75% de todas as patologias infecciosas de plantas, e todas as culturas importantes estão sujeitas a uma ou mais doenças fúngicas (WARE, 2000). Estima-se que cerca de 20% das colheitas anuais são perdidas devido a doenças fúngicas (ALI *et al.*, 2017), tais como podridão de raízes, caule e frutos; manchas nas folhas e tombamento das plantas .

Praticamente todas as doenças oriundas de fungos podem ser controladas ou reduzidas substancialmente com o uso de fungicidas (KOU e NAQVI, 2016), os quais estritamente falando, são produtos químicos usados para matar ou impedir o desenvolvimento de fungos (CREMLYN, 1991; WARE, 2000;).

Os fungicidas são geralmente classificados como de contato (protetor) ou sistêmicos. Os de contato agem formando uma espécie de barreira protetora na superfície da folha, impedindo a penetração do fungo nos tecidos vegetais e impossibilitando ou minimizando a probabilidade de desenvolvimento da doença. Já nos sistêmicos o princípio ativo do fungicida é absorvido nas raízes ou folhas, movimentando-se pelo floema por diversas distâncias possibilitando a inibição de proliferação do patógeno até mesmo em locais distantes da aplicação (TRIGIANO *et al.*, 2010).

A ftalimida tem-se apresentado como um promissor ponto de partida para o desenvolvimento de agroquímicos mais eficientes (PAN *et al.*, 2016), especialmente no que tange à descoberta de novos fungicidas. Por exemplo, o folpete (**Figura 3.1**) é o ingrediente ativo de formulações utilizadas na proteção de determinadas culturas de frutas e legumes, como na prevenção da ferrugem, do mofo cinzento, dos fungos deteriorantes e de fungos que levam à podridão da madeira (RAFFIN *et al.*, 2008).

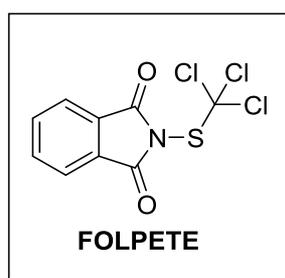


Figura 3.1 - Estrutura química do fungicida folpete.

No entanto, compostos pertencentes às classes dos organossulfurados (como o folpete) e organofosforados têm enfrentado restrição quanto às suas aplicações. Organossulfurados e/ou organofosforados estão associados a efeitos indesejáveis como contaminação ambiental, toxicidade em mamíferos (inclusive em humanos) e aumento da resistência dos fungos, no decorrer dos anos, a estes compostos (COSTA *et al.*, 1987; EDDLESLTON, *et al.*; 2008; ARCE *et al.*, 2010; ELERSEK e FILIPIC, 2011; ZHANG e ZHANG, 2014; ARJMAND *et al.*, 2017; MOHAMMADALIKHANI *et al.*, 2017).

Assim, PAN e colaboradores (2016) mantendo a porção ftalimida, porém sem a presença dos grupos organossulfurado e organofosforado sintetizaram novos derivados *N*-substituídos. Os ensaios *in vitro* conduzidos com os fungos fitopatogênicos *Alternaria solani* e *Botryctis cinerea* apontaram os compostos **18** e **19** (**Figura 3.2**, pg. 117) como novos promissores candidatos a fungicidas. Ambos os compostos apresentaram uma boa taxa de inibição de crescimento do halo, bem como valores de IC_{50} abaixo de $11 \mu\text{g mL}^{-1}$. Como controle positivo foi utilizado o produto comercial carbendazim ($IC_{50} = 1,7 \mu\text{g mL}^{-1}$).

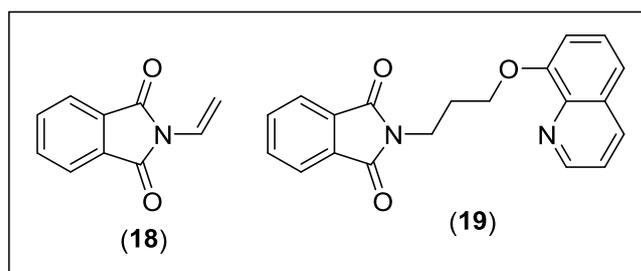


Figura 3.2 - Estrutura de duas ftalimidas *N*-substituídas com propriedades antifúngicas.

Outra classe importante de fungicidas é a dos triazóis tais como o tridimefon, triadimenol, triciclazol e propiconazol (**Figura 3.3**) os quais atuam inibindo a síntese de esteróides em fungos-alvo. Além destes, podem ser citados o fluconazol e albaconazol (**Figura 3.3**), ambos utilizados tanto como fármaco bem como fungicida agrícola. O fluconazol, um produto farmacêutico, foi patenteado primeiramente para uso agrícola (SWANTON *et al.*, 2011).

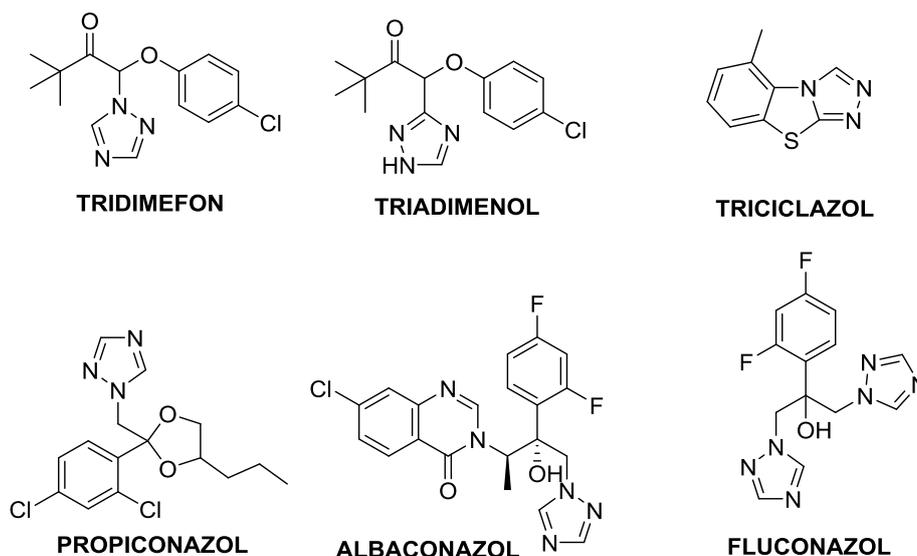
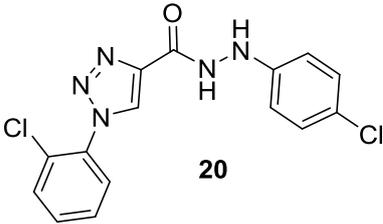
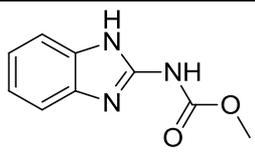


Figura 3.3 - Fungicidas triazólicos.

WANG e colaboradores (2017) preparam uma série de novos derivados 1,2,3-triazólicos e os investigaram quanto à atividade contra fungos fitopatogénicos usando o método de inibição do crescimento do micélio *in vitro*. O composto **20** foi o que mais se destacou, apresentando atividade fungicida superior ou próxima à do controle carbendazim. Os valores de EC_{50} variaram

de 0,18 a 2,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ frente aos fungos *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Fusarium graminearum* e *Magnaporthe oryzae* (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 - Valores de EC_{50} *in vitro* do composto **20** e do controle carbendazim frente a quatro fungos fitopatogênicos.

COMPOSTO	$\text{EC}_{50} \pm \text{D P } (\mu\text{g mL}^{-1})$			
	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	<i>Magnaporthe oryzae</i>
 <p>20</p>	0,18 \pm 0,01	0,35 \pm 0,01	0,37 \pm 0,02	2,25 \pm 0,02
 <p>carbendazim</p>	1,32 \pm 0,18	0,12 \pm 0,09	0,60 \pm 0,05	0,29 \pm 0,10

DP = desvio padrão.

Na química medicinal, a combinação de anel triazólico com outros farmacóforos (esqueletos moleculares que apresentam características essenciais para a atividade biológica) tem-se apresentado como uma estratégia eficaz no desenvolvimento de novos tipos de agentes antifúngicos (ZHOU *et al.*, 2012). Descreve-se neste capítulo os resultados obtidos com respeito à avaliação da atividade fungicida dos compostos contendo núcleos ftalimídico e 1,2,3-triazólico.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 Generalidades

O ensaio de avaliação da atividade fungicida foi conduzido pela pesquisadora Sonia Claudia do Nascimento Queiroz da Embrapa Meio Ambiente (Jaguariúna, SP). Os fungos utilizados foram *Pyricularia grisea* (Py 5003, lote 08/12/2016), fornecido pela Embrapa Trigo (Passo Fundo, RS),

Colletotrichum gloeosporioides (CMAA - 1107) e *Sclerotinea sclerotiorum* (CMAA - 1149). Todos os microrganismos foram preservados pelo método Castellani (CASTELLANI, 1939) e com glicerol (20%) em freezer a -80 °C na coleção de trabalho do Laboratório de Microbiologia Ambiental da Embrapa Meio Ambiente (Jaguariúna, SP) e foram mantidos por meio de repicagens periódicas em placas de Petri contendo meio BDA (batata-dextrose-ágar), e incubados a 25 °C ± 1 °C.

Adicionalmente, foram preparadas soluções de 5 mg mL⁻¹ dos compostos **5a-I** em diclorometano e **5m** em dimetilsulfóxido. A referida concentração vem sendo utilizada como padrão para avaliação de atividade fungicida na Embrapa Meio Ambiente e é considerada adequada para que “falsos-positivos” não sejam observados durante a realização dos experimentos.

3.2.2 Ensaio de disco-difusão em ágar

A atividade antifúngica das substâncias foi determinada pelo ensaio de disco-difusão em ágar. Placas de Petri de 90 mm estéreis foram preenchidas com meio de cultura BDA esterilizado em autoclave (121 °C, 1 atm, 20 minutos). Os fungos foram depositados em forma de discos de 8 mm de diâmetro (retirados da periferia das colônias) no centro da placa. Utilizando uma pinça estéril, três discos de papel de filtro Whatman (5 mm) estéreis foram dispostos em cada placa, a 3 cm de distância do centro do inóculo, e foram injetados 10 µL das soluções. O efeito dos solventes sobre os fungos também foi testado nas mesmas condições. O controle consistiu no microrganismo depositado na ausência de qualquer substância. As placas foram incubadas a 25 °C ± 1°C pelo tempo necessário para que o fungo crescesse um raio de 3 cm. Os experimentos foram realizados em triplicata.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tempo necessário para que ocorresse o crescimento micelial dos fungos *Pyricularia grisea*, *Colletotrichum gloeosporioides* e *Sclerotinea sclerotiorum* foi de dez, oito, e quatro dias, respectivamente. Conforme observado na **Figura 3.4** (pg. 120), todas as espécies de fungo cresceram na

presença dos compostos avaliados e preencheram completamente as placas de petri nas quais os experimentos foram realizados. Ademais, são apresentadas imagens de placas de petri de uma das repetições dos experimentos que foram realizados para avaliar a atividade do composto 5a contra as três espécies de fungos avaliadas. Imagens dos controles também são apresentadas

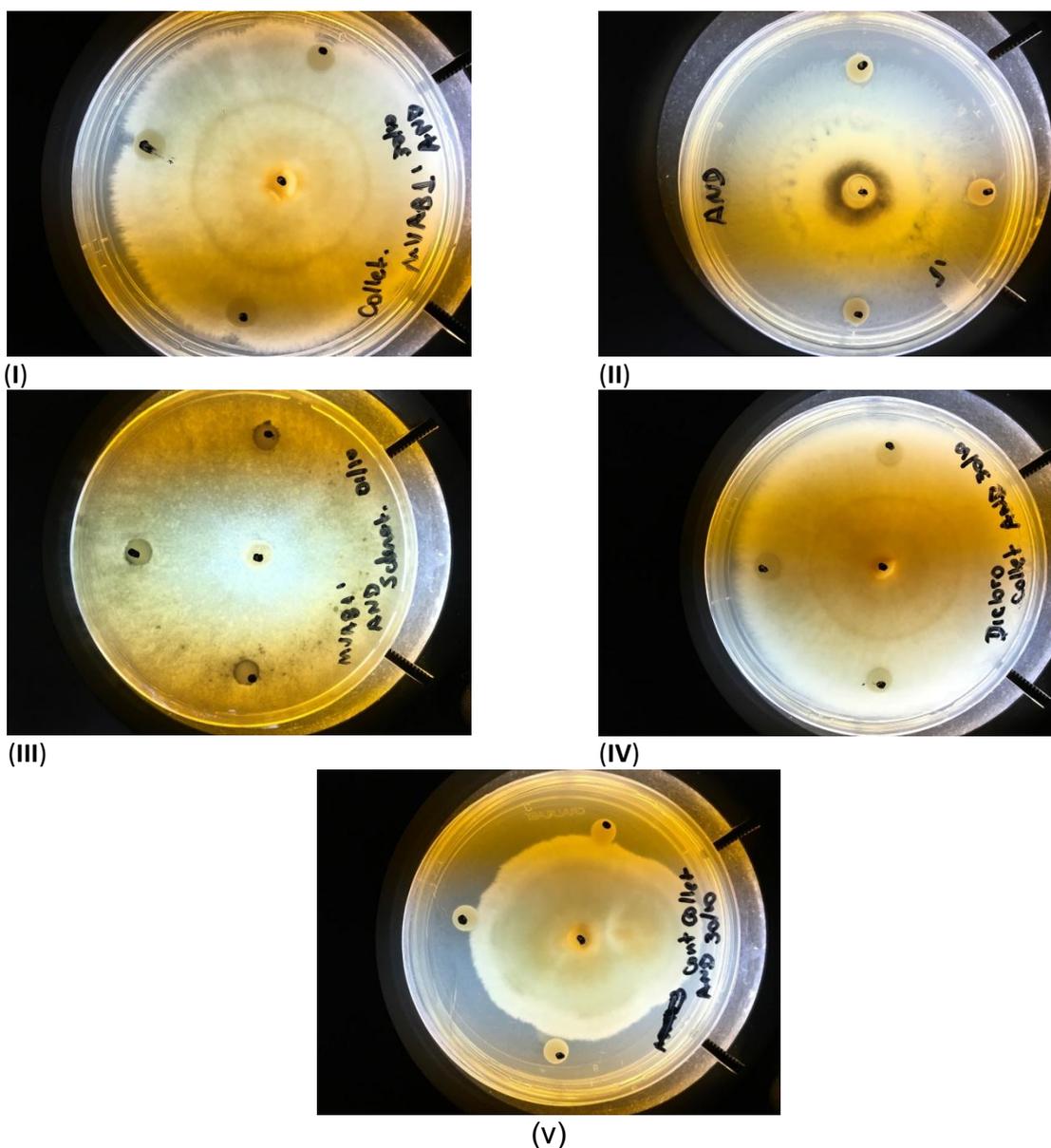


Figura 3.4 – Imagens dos resultados de uma das repetições da avaliação da atividade fungicida do composto **5a** contra *Colletotrichum gloeosporioides* (I), *Pyricularia grisea* (II) e *Sclerotinea sclerotiorum* (III). Em (IV) tem-se o resultado da avaliação do efeito do solvente sobre o fungo *Colletotrichum gloeosporioides*. Em (V) tem-se o resultado do crescimento do fungo *Colletotrichum gloeosporioides* na ausência da **5a**.

Conforme pode ser observado na **Figura 3.4** (pg. 120), não houve nenhum efeito inibitório sobre o crescimento das espécies de fungos e isso foi observado para todos os compostos avaliados. Assim, os compostos resultantes da união do fragmento ftalimida e de diferentes fragmentos triazólico (na concentração de 5 mgL⁻¹) não resultou em compostos com atividade fungicida.

3.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, E. O. M.; SHAKIL, N. A.; RANA, V. S.; SARKAR, D. J.; MAJUMBER, S.; KAUSHIK, P.; SINGH, B. B.; KUMAR, J. Antifungal activity of nano emulsions of neem and citronella oils against phytopathogenic fungi, *Rhizoctonia solani* and *Sclerotium rolfsii*. *Industrial Crops & Products*, v. 108, p. 379-387, 2017.

ARCE, G. T.; GORDON, E. B.; COHEN, S. M.; SINGH, P. Genetic toxicology of folpet and captan. *Critical Reviews in Toxicology*, v. 40, n. 6, p546-574 2010.

ARJMAND, M.; SAGHAFIFAR, H.; ALIJANIANZADEH, M.; SOLTANOLKOTABI, M. A sensitive tapered-fiber optic biosensor for the label-free detection of organophosphate pesticides. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 249, p. 523-532, 2017.

CASTELLANI, A. Viability of some pathogenic fungi in distilled water. *Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, v. 24, p. 270-276, 1939.

COSTA, L. G.; GALLI, C. L.; MURPHY, S. D. Toxicology of pesticides: experimental, clinical and regulatory perspectives. Springer-Verlag, v. 13, p. 1-320, 1987.

CREMLYN, R. J. Agrochemicals - Preparation and Mode of Action. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd., p. 157-216, 1991.

EDDLESTON, M.; BUCKLEY, N. A.; EYER, P.; DAWSON, A. H. Management of acute organophosphorus pesticides poisoning. *The Lancet*, v. 371, p. 597-607, 2008.

ELERSEK, T.; FILIPIC, M. Organophosphorus Pesticides - Mechanisms Of Their Toxicity. Em: Pesticides - The Impacts of Pesticides Exposure. Editado por Margarita Stoytcheva, InTech, Rijeka, Croácia, p. 243-260, 2011. Disponível em < <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/13231.pdf> >. Acesso em 15 de janeiro de 2019.

FISHER, M. C.; HENK, D. A.; BRIGGS, C. J.; BROWNSTEIN, J. S.; MADOFF, L. C.; McCRAW, S. L.; GURR, S. J. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature*, v. 484, p. 186-194, 2012.

KOU, Y.; NAQVI, N. I. Surface sensing and signaling networks in plant pathogenic fungi. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, v. 57, p. 84-92, 2016.

MOHAMMADALIKHANI, M.; LAMEEIHASSANKIADEH, S.; LASHGARI, S. N.; ABBASIAN, F. Acute toxicity of captan on blood factors total immunoglobulin, liver, and gill tissues of fingerling grass carps: *Ctenopharyngodon idella*. *Journal of Chemical Health Risks*, v.7, n.1, p. 77-84, 2017.

PAN, L.; GONG, C.; JIN, H.; QIN, B. Synthesis of N-substituted phtalimides ans their antifungal activity against *Alternaria solani* and *Botrytis cinerea*. *Microbial Pathogenesis*, v.95, p.186-192, 2016.

RAFFIN, M. C.; RECEVEUR, M.; MARTINEZ, B.; TITIER, K.; OHAYON, C.; BALDI, I.; MOLIMARD, M.; MOORE, N.; BROCHARD, P. Quantification methods of folpet degradation products in plasma with HPLC-UV/DAD: Application to an *in vivo* toxicokinetic study in rats. *Journal of Chromatography B*, v. 865, 106-113, 2008.

SWANTON, C. J.; MASHHADI, H. R.; SOLOMON, K. R.; AFIFI, M. M.; DUKE, S. O. Similarities between the discovery and regulation of pharmaceuticals and pesticides: in support of a better understanding of the risks and benefits of each. *Pest Management Science*, v. 67, p. 790-797, 2011.

WANG, X.; DAI, Z. C.; CHEN, Y. F.; CAO, L. L.; YAN, W.; LI, S. K.; WANG, J. X.; ZHANG, Z. G.; YE, Y. H. Synthesis of 1,2,3-triazole hydrazide derivatives

exhibiting anti-phytopathogenic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 126, 171-182, 2017.

WARE, G. W. The pesticide book - 5th Edition. Fresno: Thomson Publications, p. 146-163, 2000.

ZADOKS, J. C. The potato murrain on the European Continent and the revolutions of 1848. *Potato research*, v. 51, p.5-45, 2008.

ZHANG, Y.; ZHANG, G. Spectroscopic and chemometrics analysis of the hydrolytic process of folpet and its interaction with DNA. *Journal of Solution Chemistry*, v. 43, n. 8, 1388-1401, 2014.

ZHOU, C. H.; WANG, Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, v.19, p. 239-280, 2012.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DOS DERIVADOS DA FTALIMIDA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO CONTRA MICROALGAS E CIANOBACTÉRIAS

4.1 - INTRODUÇÃO

Algas (micro e macro) e cianobactérias são seres fotossintetizantes (MULO *et al.*, 2012), presentes em todos os ambientes aquáticos (BACKER *et al.*, 2015), podendo se proliferarem sob condições favoráveis.

A liberação de rejeitos domésticos e industriais não tratados, intensa luminosidade, temperatura elevada e o arraste pelas chuvas de fertilizantes minerais (ricos, principalmente, em fósforo e nitrogênio) para o leito de lagos, lagoas e rios (onde a água fica mais parada, sem correnteza) aceleram a multiplicação destes micro-organismos (FUNARI e TESTAI, 2008; DANTAS *et al.*, 2011). Uma vez em excesso, essa proliferação pode causar relevantes impactos sociais e ambientais (ŠULČIUS *et al.*, 2017).

A proliferação de cianobactérias, por exemplo, pode resultar no surgimento de uma espuma de cor verde azulada na superfície da água, fenômeno este denominado de floração. Nesta condição a água se torna imprópria para o consumo humano e para a sobrevivência de espécies da fauna aquática, além de inviabilizar práticas pesqueiras. As cianobactérias quando decompostas podem reduzir os níveis de oxigênio dissolvido na água, podendo levar à mortandade de peixes (WAAJEN *et al.*, 2014). Elas também liberam metabólitos secundários, como as cianotoxinas (**Figura 4.1**, pg. 124), altamente tóxicas e prejudiciais à saúde humana e animal (ZANCHETT e OLIVEIRA-FILHO, 2013). Ademais, esses metabólitos tóxicos podem se bioacumular nos organismos aquáticos e serem transferidos ao longo da cadeia alimentar (PALDAVIČIENĖ *et al.*, 2014).

alterações climáticas implicam na aceleração do surgimento de várias doenças fitopatogênicas (ANDERSON *et al.*, 2004). Além disso, as plantas daninhas se tornam cada vez mais seletivas e resistentes aos herbicidas ao longo dos anos (POWLES e YU, 2010; NORSWORTHY *et al.*, 2012).

As plantas daninhas, de crescimento indesejável em campos cultivados, são a principal causa biótica da queda de produtividade desde os primórdios da agricultura (DÉLYE *et al.*, 2013). Elas resultam em uma perda média de 34% do rendimento de culturas em todo o mundo (OERKE, 2006). Elas representam, portanto, uma grande ameaça para a segurança alimentar.

O controle de plantas daninhas até o século XIX era apenas moderadamente eficaz, sendo feito manualmente ou com auxílio de ferramentas (OLIVEIRA JR., 2011). No entanto, desde a comercialização dos primeiros herbicidas no final dos anos 1940 (OERKE, 2006) até os mais recentes lançamentos, tem-se observado um ganho significativo de eficácia, sendo os herbicidas responsáveis pela morte de no mínimo 90% das plantas daninhas-alvo (DÉLYE *et al.*, 2013). Deste modo, os herbicidas se apresentam como uma ferramenta de grande valia para proteção de culturas em escala global.

Os herbicidas disponíveis comercialmente estão classificados de acordo com seus diferentes mecanismos de ação. Assim, eles podem ser classificados em reguladores de crescimento (auxinas sintéticas), inibidores da fotossíntese (fotossistema II), inibidores da protoporfirinogênio oxidase (PPO), inibidores do arranjo de microtúbulos, inibidores da síntese de ácidos graxos de cadeias muito longas, inibidores do fotossistema I da fotossíntese, inibidores de acetolactato sintase (ALS), inibidores da enol-piruvil chiquimato fosfato sintase (EPSP), inibidores da glutamina sintetase, inibidores da acetil CoA carboxilase, inibidores da síntese de lipídeos e inibidores da síntese de carotenóides (OLIVEIRA JR., 2011). Como exemplos podem ser citados o herbicida “ftalimídico” flumiclorac-pentil e o herbicida triazólico amicarbazona, os quais atuam inibindo a protoporfirina oxidase (PPO) e a fotossíntese, respectivamente (**Figura 4.2**, pg. 127).

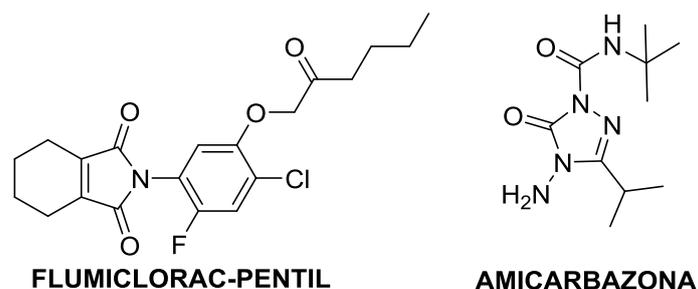


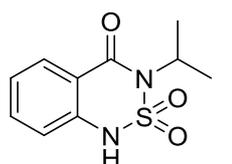
Figura 4.2 - Estrutura química dos herbicidas flumiclorac-pentil e amicarbazona.

Flumiclorac-pentil, de grande uso na proteção de culturas de milho e soja, foi o primeiro herbicida pertencente ao grupo das imidas cíclicas comercializado na Europa no ano 1993. Ele foi desenvolvido pela empresa Sumitomo e atua no controle pós-emergente de plantas daninhas tais como *Abutilon*, *Euphorbia*, *Chenopodium*, *Datura*, *Ambrosia* e *Xanthium* (YU *et al.*, 2012).

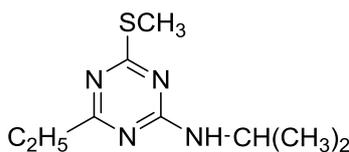
O herbicida heterociclo triazolinona amicarbazona (Dinamic[®]) é um inibidor de fotossíntese, atuando no Fotossistema II (FSII). Ele é indicado para o controle de um amplo espectro de plantas daninhas, em culturas de cana-de-açúcar e milho (RODRIGUES e ALMEIDA, 2005).

O sistema de transporte fotosintético de elétrons continua sendo um sítio-alvo interessante na busca por novos herbicidas (WAKABAYASHI, 2002).

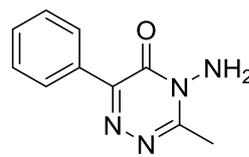
A grande maioria dos herbicidas inibidores do FSII, utilizados no Brasil, contêm heterociclos nitrogenados ou nitrogenados-sulfurados em suas estruturas químicas a exemplificar: bentazon, ametrina, metamitron, amicarbazona, bromacil e tebuthiuron **Figura 4.3** (pg. 128) (CARVALHO, 2013).



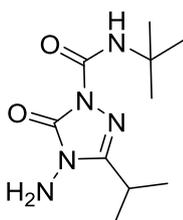
BENTAZON
benzotriazinona



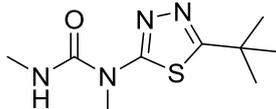
AMETRINA
triazina



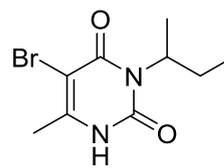
METAMITRON
triazinona



AMICARBAZONA
triazolinona



TEBUTHIURON
uréia



BROMACIL
uracila

Figura 4.3 - Exemplos de herbicidas (utilizados no Brasil) inibidores de FSII e seus respectivos grupos químicos.

Apesar da disponibilidade no mercado de uma gama de herbicidas inibidores de fotossíntese e outros diferentes modos de ação, é primordial o entendimento mais profundo (dos atuais) e a busca por novos agentes para o controle químico de plantas daninhas. Salienta-se que fatores como toxicologia e resistência envolvendo os atuais herbicidas têm impulsionado novas pesquisas.

No presente capítulo serão descritos os resultados referentes à colaboração firmada com o professor Adriano Nunes Nesi e a doutoranda Lidiane Covell, ambos do Departamento de Biologia Vegetal da UFV. Foram avaliados os possíveis estresses gerados por vinte e nove derivados triazólicos da ftaliminada frente a algumas linhagens de microalgas e cianobactérias. Destaca-se que o objetivo principal era a observação de possíveis alterações na taxa fotossintética destes organismos na presença de compostos orgânicos, dadas as problemáticas sociais e ambientais apresentadas anteriormente. As metodologias e resultados serão apresentados a seguir. Cumpre ressaltar que tal investigação é interessante uma vez que a observância de que compostos atuam inibindo a fotossíntese de microalgas e cianobactérias podem ser considerados atrativos do ponto de vista de desenvolvimento de novos herbicidas para o controle de plantas daninhas.

4.4 MATERIAL E MÉTODOS

4.4.1. Avaliação do efeito de toxicidade do DMSO contra *Chlamydomonas reinhardtii* CC503 (microalga)

Inicialmente investigou-se a dosagem máxima de dimetilsulfóxido (DMSO) que poderia ser usada de forma a não afetar o metabolismo da linhagem *Chlamydomonas reinhardtii* CC503 (microalga) sob condições fotoautotróficas de crescimento: temperatura de 21 °C, fotoperíodo de 16:8 h de luz:escuro, irradiância média de 65 $\mu\text{mol}\cdot\text{fóton}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$. Os experimentos foram realizados em placa de Elisa de 96 poços, sendo que cada tratamento consistiu de triplicata, cada uma com volume útil de 300 μL (Tabela 4.1). As microalgas foram cultivadas em meio TAP (tris-acetato-fosfato). As placas foram mantidas em mesa de agitação orbital a 70 rpm. A concentração inicial do inóculo foi de $1,1 \times 10^6$ células mL^{-1} . O crescimento do cultivo foi avaliado por meio de curva de crescimento com leituras no comprimento de onda de 750 nm em espectrofotômetro e com tempo máximo de aproximadamente 50 horas.

Tabela 4.1 - Diferentes concentrações de DMSO utilizadas para o teste de avaliação de sua toxicidade contra *Chlamydomonas reinhardtii* CC503

Tratamentos	DMSO (μL)	Inóculo (μL)	Meio TAP (μL)
Controle	-	60	240
0,5% (v/v) DMSO	1,5	60	238,5
1% (v/v) DMSO	3	60	237
2% (v/v) DMSO	6	60	234
4% (v/v) DMSO	12	60	228
5% (v/v) DMSO	15	60	225

4.4.2 Avaliação do efeito dos compostos 1, 5a-5m, 6, 7a-7m e 11 frente ao crescimento de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503

Os compostos 1, 5a-5m, 6, 7a-7m e 11, nas concentrações de 0,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$; 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$; 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$, tiveram seus efeitos avaliados contra o crescimento de *C. Reinhardtii* CC503. Os experimentos foram realizado com a linhagem sob condições fotoautotróficas de crescimento: temperatura de 21 °C, fotoperíodo de 16:8 h de luz:escuro, irradiância média de 90 $\mu\text{mol fóton m}^{-2} \text{s}^{-1}$. Os experimentos foram realizados em placa de Elisa de 96 poços com oito

repetições e volume útil de 300 µL (concentração final de DMSO foi de 0,293 %), mantido em mesa de agitação orbital a 90 rpm. A concentração inicial do inóculo foi de 1.0×10^6 células mL⁻¹.

4.4.3 Avaliação do efeito dos compostos 1, 5a-5m, 6, 7a-7m e 11 frente ao crescimento das microalgas *Scenedesmus obliquus* BR003 e *Chlorella vulgaris* BR017 e contra as cianobactérias *Synechocystis* sp. PCC6803 e *Synechococcus* sp. PCC7942

Estes ensaios foram realizados empregando a mesma metodologia descrita no tem 4.4.2.

4.4.4 Avaliação do efeito das substâncias 5h, 6 e 7g frente ao *status* metabólico e fisiológico de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503

Para o desenvolvimento deste experimento, o primeiro passo foi a produção e aclimação do inóculo. O inóculo foi produzido nas mesmas condições em que os experimentos prévios foram conduzidos: sala de cultivo sob condições fotoautotróficas de crescimento; temperatura de 23 ± 2 °C, fotoperíodo de 16:8 h (luz:escuro), irradiância média de $90 \mu\text{mol fóton m}^{-2} \text{s}^{-1}$ e agitação em mesa orbital a 100 rpm.

O experimento foi realizado em frascos Erlenmeyer de 125 mL de volume contendo 50 mL de meio TAP, aplicando quatro repetições biológicas. A concentração inicial do inóculo foi de $1,38 \times 10^6$ células mL⁻¹. Adicionalmente aos tratamentos foram realizados dois controles, um com adição de meio de cultura, em igual volume ao das substâncias-teste, e outro, com adição de meio de cultura e DMSO, nas mesmas concentrações e volume utilizados para a diluição das substâncias analisadas nos tratamentos. Neste experimento, o crescimento foi avaliado diariamente, via absorbância ($\text{DO}_{750/680\text{nm}}$), sendo que as substâncias-teste foram inoculadas no início da fase LOG.

As coletas para as análises bioquímicas e determinação da massa seca livre de cinzas foram realizadas no meio da fase estacionária, com objetivo de se avaliar o *status* fisiológico e metabólico das células. Adicionalmente, as

células foram analisadas em eletrodo de Clark para avaliação dos efeitos das substâncias-teste sobre a fotossíntese e respiração.

Os gráficos foram normalizados pela massa seca livre de cinzas (AFDM), bem como pelo número de células (N Cels), todos com as amostras coletadas na fase estacionária.

4.4.5 - Avaliação do efeito das substâncias 5h e 7g contra o status metabólico e fisiológico de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503

A partir dos resultados prévios, um novo experimento foi realizado utilizando a linhagem de microalga *C. reinhardtii* CC503. Neste experimento foram utilizadas as substâncias **5h** e **7g**, em concentrações de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$, 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 15 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Essa escolha se justifica, pois foram as substâncias/concentrações que apresentaram os resultados mais promissores em relação à inibição do crescimento e de aspectos metabólitos de *C. reinhardtii* CC503, conforme observado previamente.

Para o desenvolvimento deste novo experimento, o primeiro passo foi a produção e aclimação do inóculo. O inóculo foi produzido nas mesmas condições em que os experimentos prévios foram conduzidos: sala de cultivo sob condições fotoautotróficas de crescimento; temperatura de 23 ± 2 °C, fotoperíodo de 16:8 h (luz:escuro), irradiância média de 90 $\mu\text{mol fóton m}^{-2} \text{s}^{-1}$ e aeração por agitação em mesa orbital a 100 rpm.

O experimento foi realizado em frascos Erlenmeyer de 125 mL de volume contendo 50 mL de meio TAP, aplicando quatro repetições biológicas. A concentração inicial do inóculo foi de $1,05 \times 10^6$ células mL^{-1} . Adicionalmente aos tratamentos foram realizados dois controles, um com adição de meio de cultura, em igual volume ao das substâncias-teste, e outro, com adição de meio de cultura e DMSO, nas mesmas concentrações e volume utilizados para a diluição das substâncias analisadas nos tratamentos. Neste novo experimento o crescimento foi avaliado diariamente, via absorbância ($\text{DO}_{750/680\text{nm}}$), sendo que as substâncias-teste foram inoculadas no início da fase LOG.

4.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes de avaliação dos efeitos dos compostos **1**, **5a-5m**, **6**, **7a-7m** e **11** frente a microalgas teve início com a avaliação da dosagem máxima de DMSO que poderia ser usada de forma a não afetar o metabolismo da linhagem *C. reinhardtii* CC503 (microalga) sob condições fotoautotróficas de crescimento. O DMSO foi utilizado como veículo para auxiliar na solubilização dos compostos durante os ensaios.

Na **Figura 4.4** estão apresentadas as curvas de crescimento de *C. reinhardtii* CC503 na presença de diferentes concentrações de DMSO. Na **Figura 4.5** (pg. 133) está mostrada uma das placas de Elisa preparada durante os experimentos.

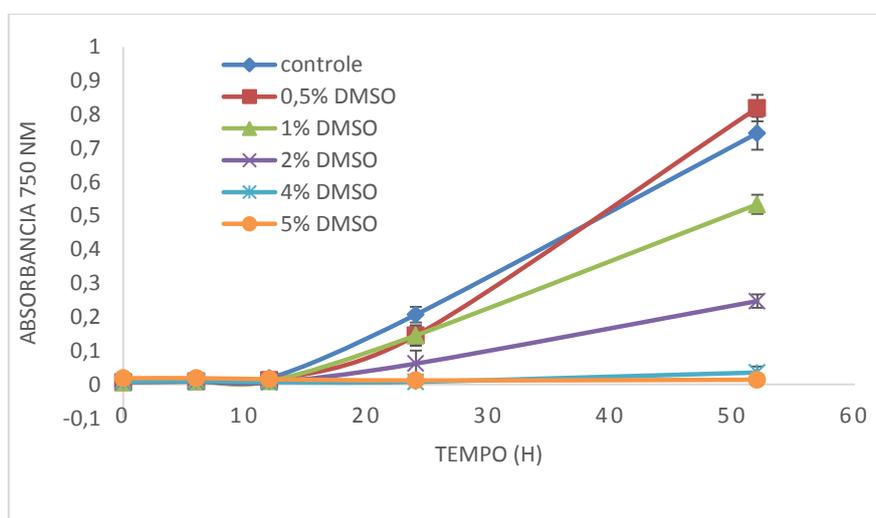


Figura 4.4 - Curvas de crescimento de *C. reinhardtii* CC503 na presença de diferentes concentrações de DMSO.

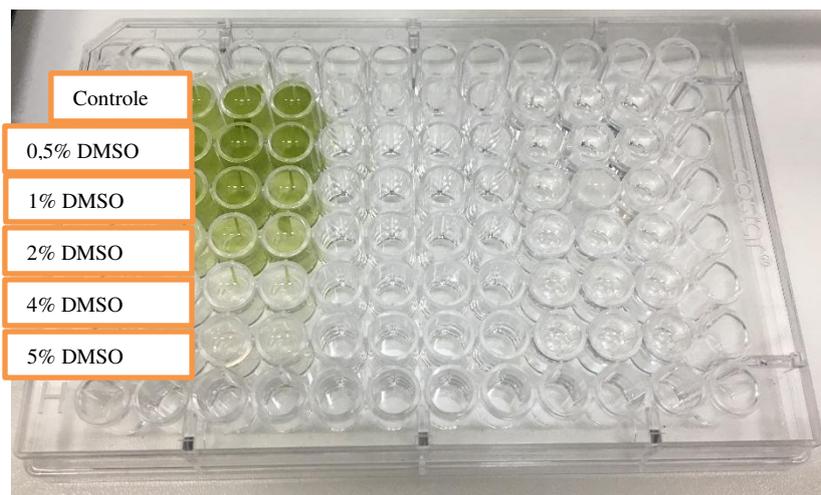
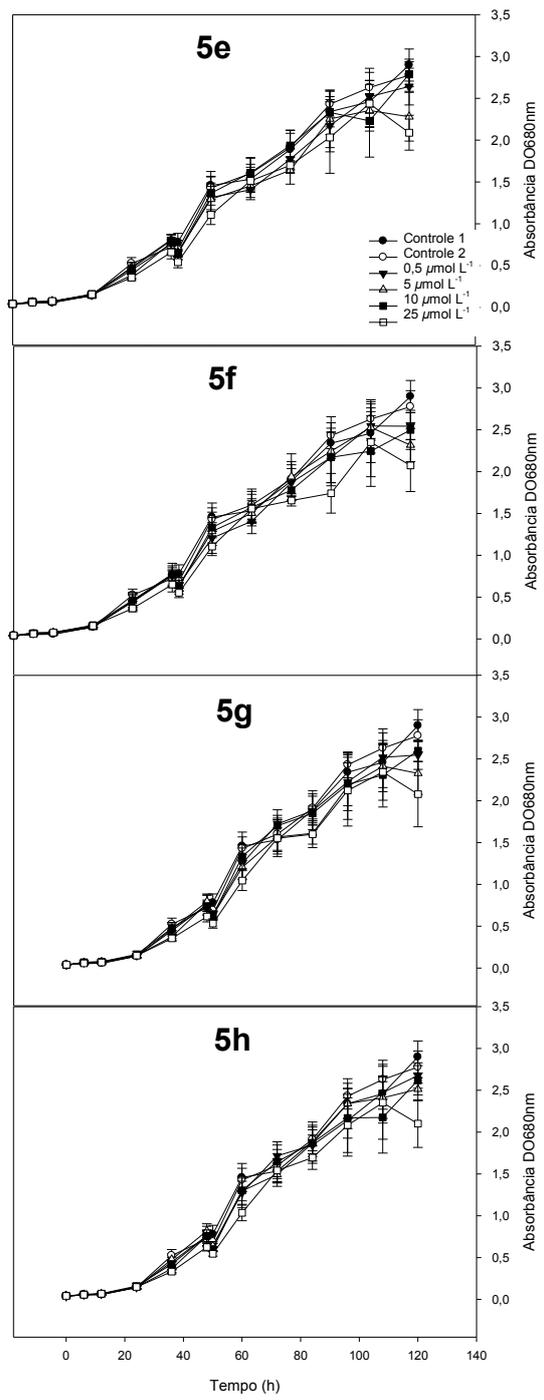
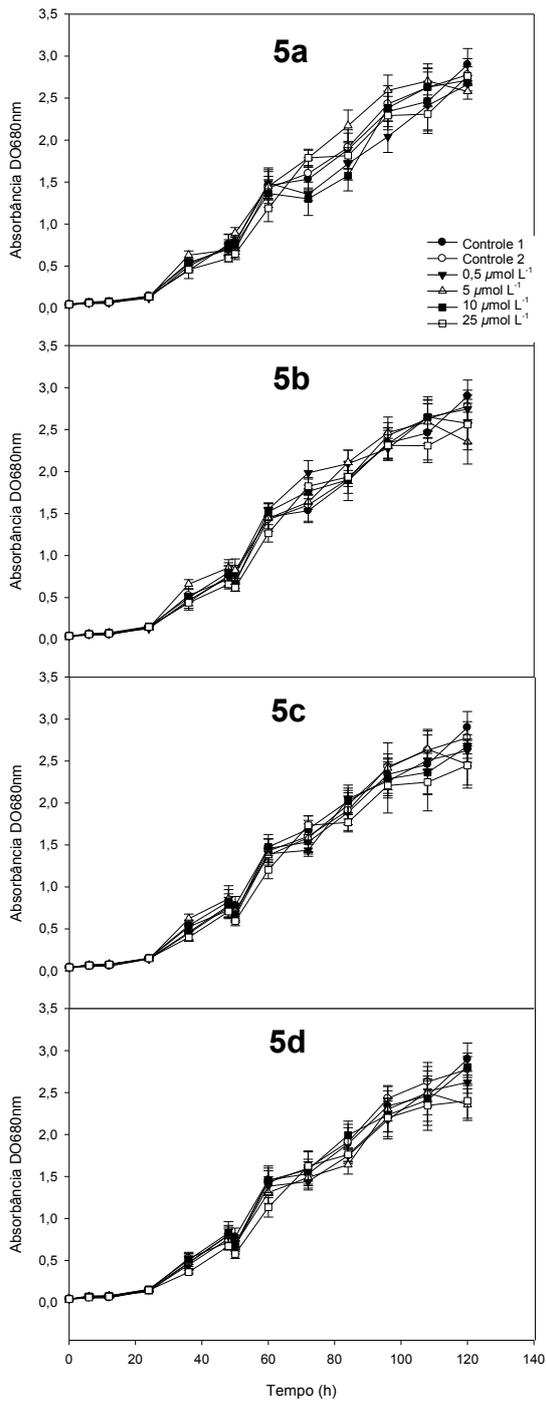


Figura 4.5 - Placa de Elisa com as concentrações de DMSO em *Chlamydomonas reinhardtii* CC503.

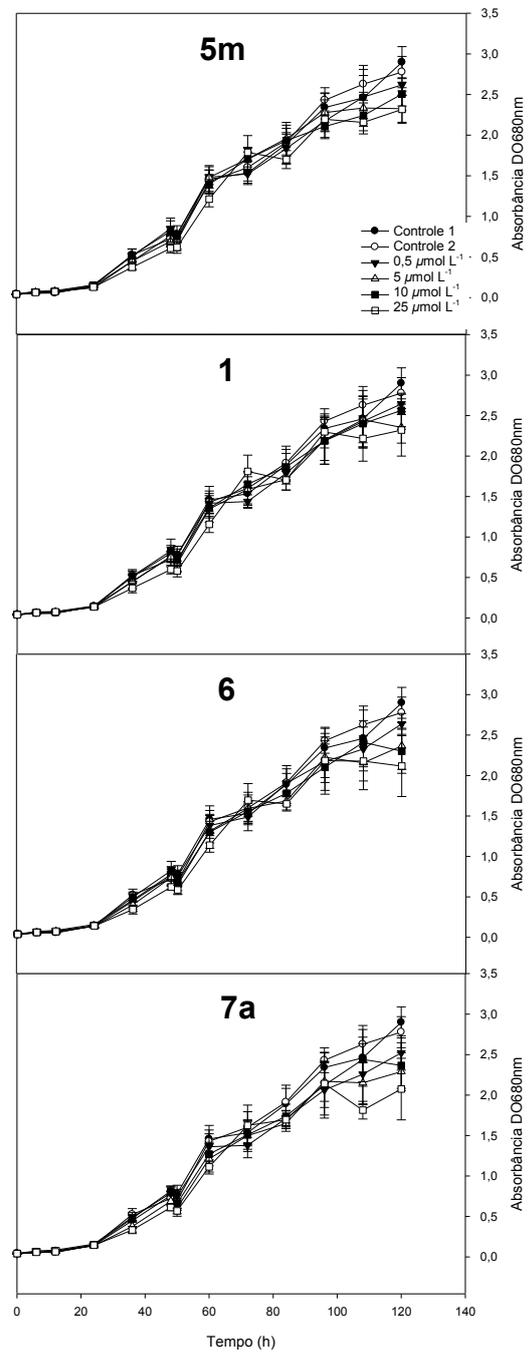
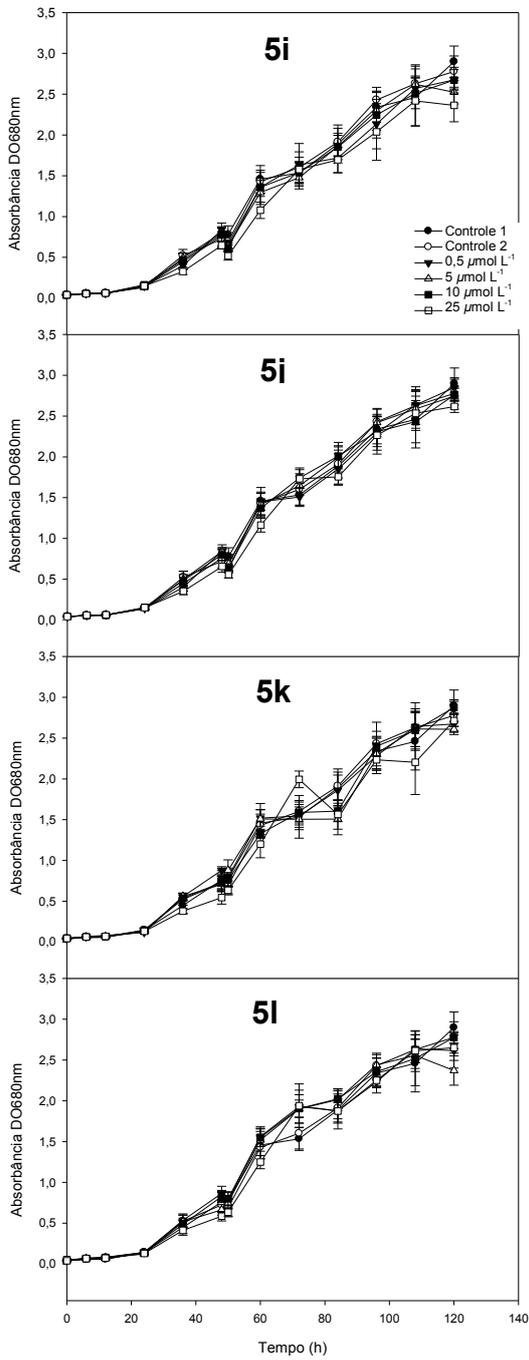
Desse modo, determinou-se que a melhor concentração de DMSO usada para dissolver as substâncias e não comprometer o crescimento da microalga foi de 1,5 μL (0,5% DMSO). Também foram preparadas soluções estoque de todos os vinte e nove compostos avaliados, sendo os mesmos diluídos em DMSO e com concentração inicial 1 mmol L^{-1} .

Em seguida, foram preparadas as soluções estoque dos vinte e nove compostos, juntamente com DMSO, diluídas em meio TAP. Os cálculos realizados para as concentrações finais em um volume final de 300 μL (Volume final da placa de Elisa) foram: 0,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$; 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$; 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

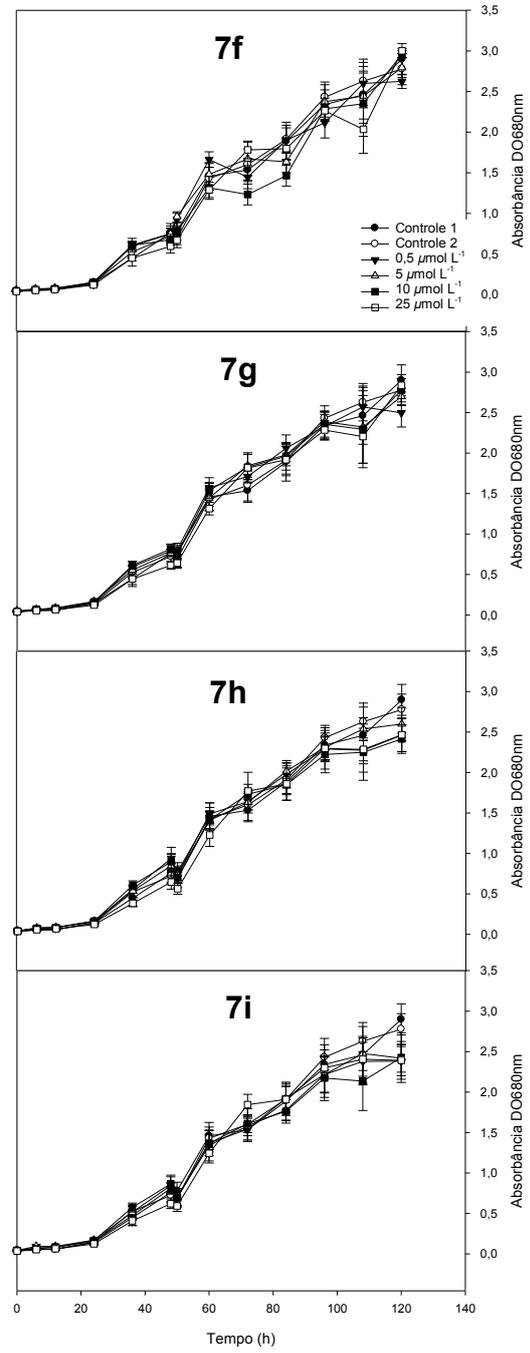
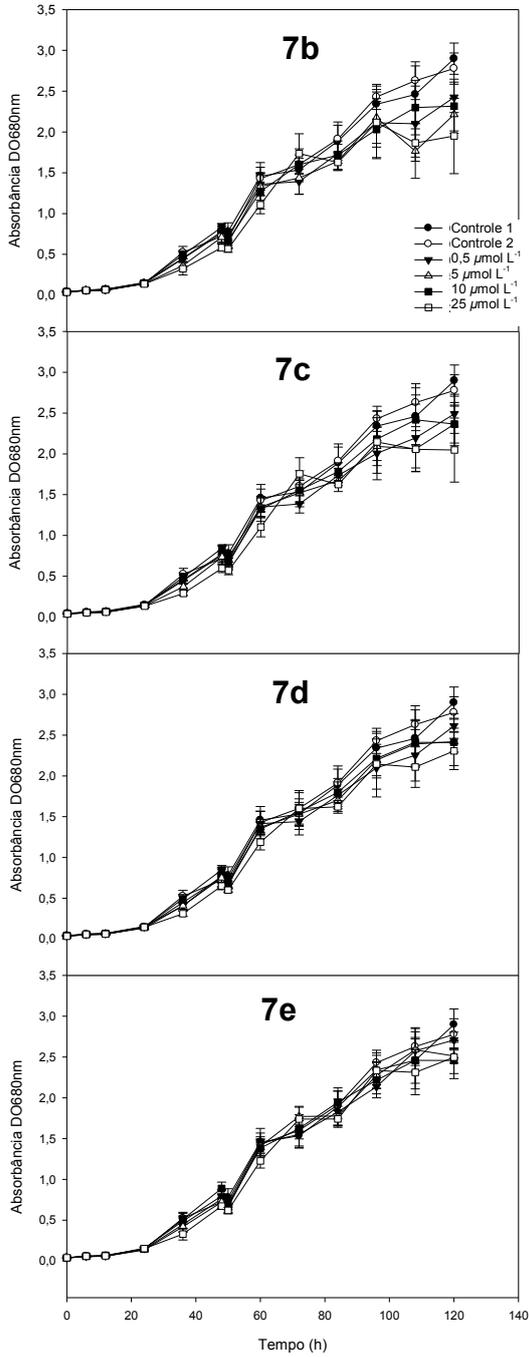
Subsequentemente, o efeito dos compostos **1**, **5a-5m**, **6**, **7a-7m** e **11** sobre o crescimento de *C. reinhardtii* CC503 foi avaliado nas concentrações de 0,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$; 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$; 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O experimento foi realizado com a linhagem sob condições fotoautotróficas de crescimento. Os resultados encontrados são apresentados na Figura 4.6, pg. 135. Durante os experimentos, foram utilizados dois controles, sendo o **controle 1** = TAP + *C. reinhardtii* CC503 e **controle 2** = TAP + *C. reinhardtii* CC503 + DMSO. A concentração do DMSO no **controle 2** foi a mesma dos tratamentos.



Continuação



Continuação



Continuação

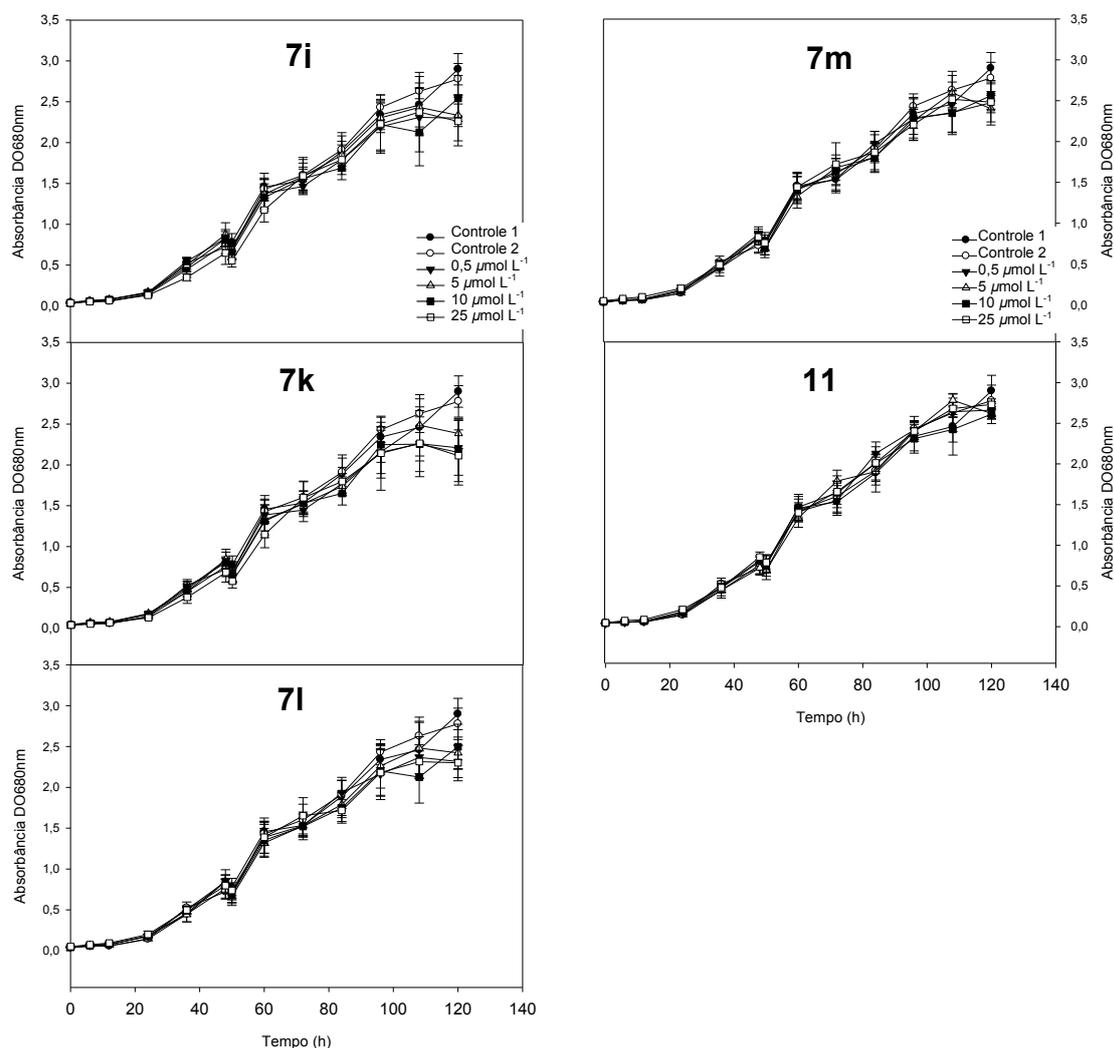


Figura 4.6 - Curvas de crescimento de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503 na presença dos compostos **1**, **5a-5m**, **6**, **7a-7m**, **11** e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Na **Figura 4.6** são observadas as fases de adaptação (LAG), a fase de crescimento (LOG) e a fase de ausência de crescimento (STA) classicamente presentes em curvas de crescimento. No entanto, pelas curvas de crescimento não foi possível constatar diferenças significativas entre os compostos, assim como entres as quatro concentrações empregadas.

Decidiu-se repetir o experimento com novas linhagens e com apenas os compostos **1**, **5a**, **5g**, **5h**, **6**, **7c**, **7g** e **11** nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$, uma vez que esses compostos apresentaram melhor solubilidade. Foram selecionadas as linhagens de microalgas *Scenedesmus obliquus* BR003 e *Chlorella vulgaris* BR017 e de cianobactérias *Synechocystis* sp. PCC6803 e *Synechococcus* sp. PCC7942 (**Figuras 4.7-4.10**, pgs. 138-142). Tais escolhas se justificam devido a diferenças físicas e morfológicas.

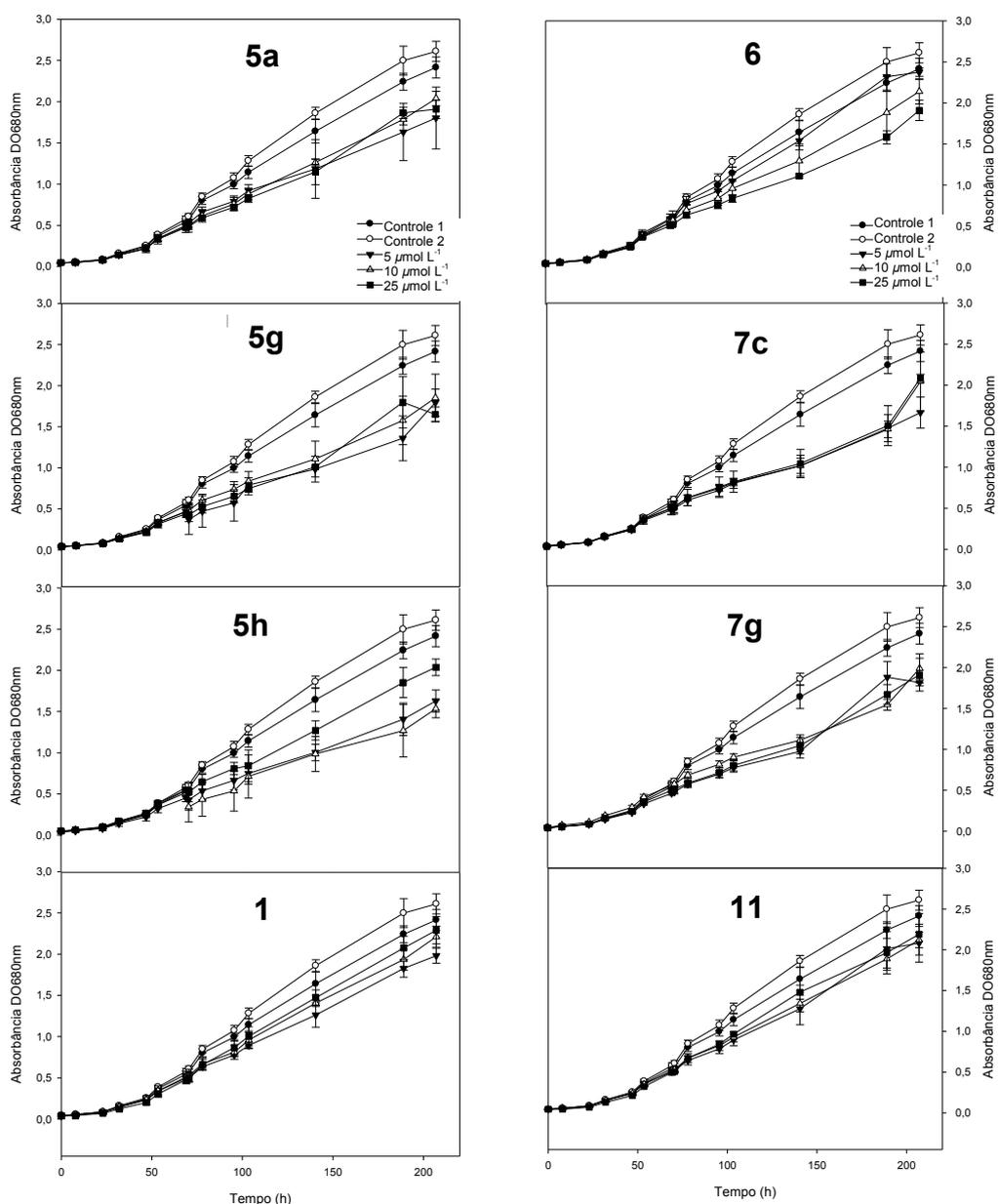


Figura 4.7 - Curvas de crescimento de *Scenedesmus obliquus* BR003 na presença dos compostos **1**, **5a-5m**, **6**, **7a-7m**, **11** e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

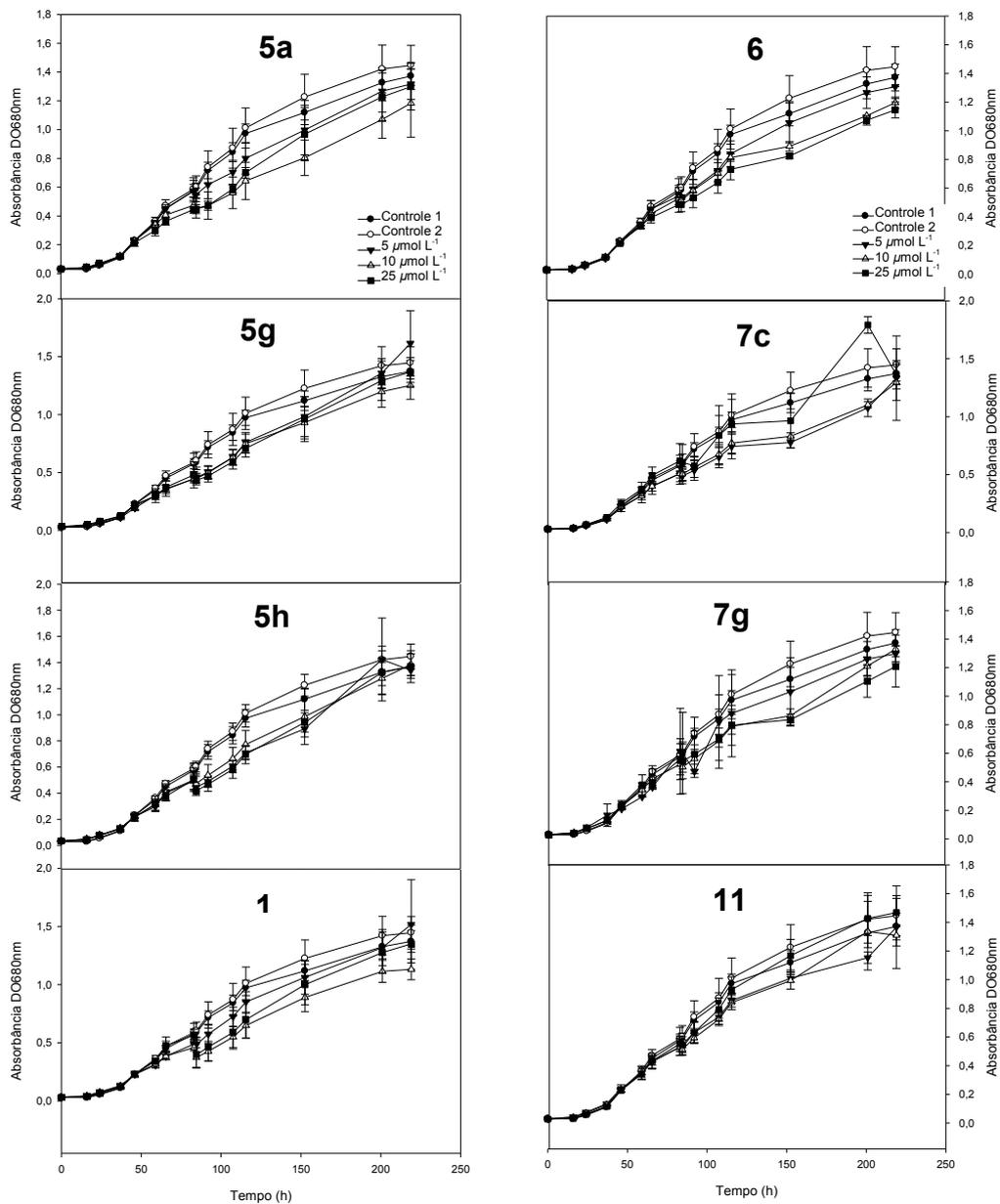


Figura 4.8 - Curvas de crescimento de *Chlorella vulgaris* BR017 na presença dos compostos **5a**, **5g**, **5h**, **6**, **7c**, **7g**, **11** e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

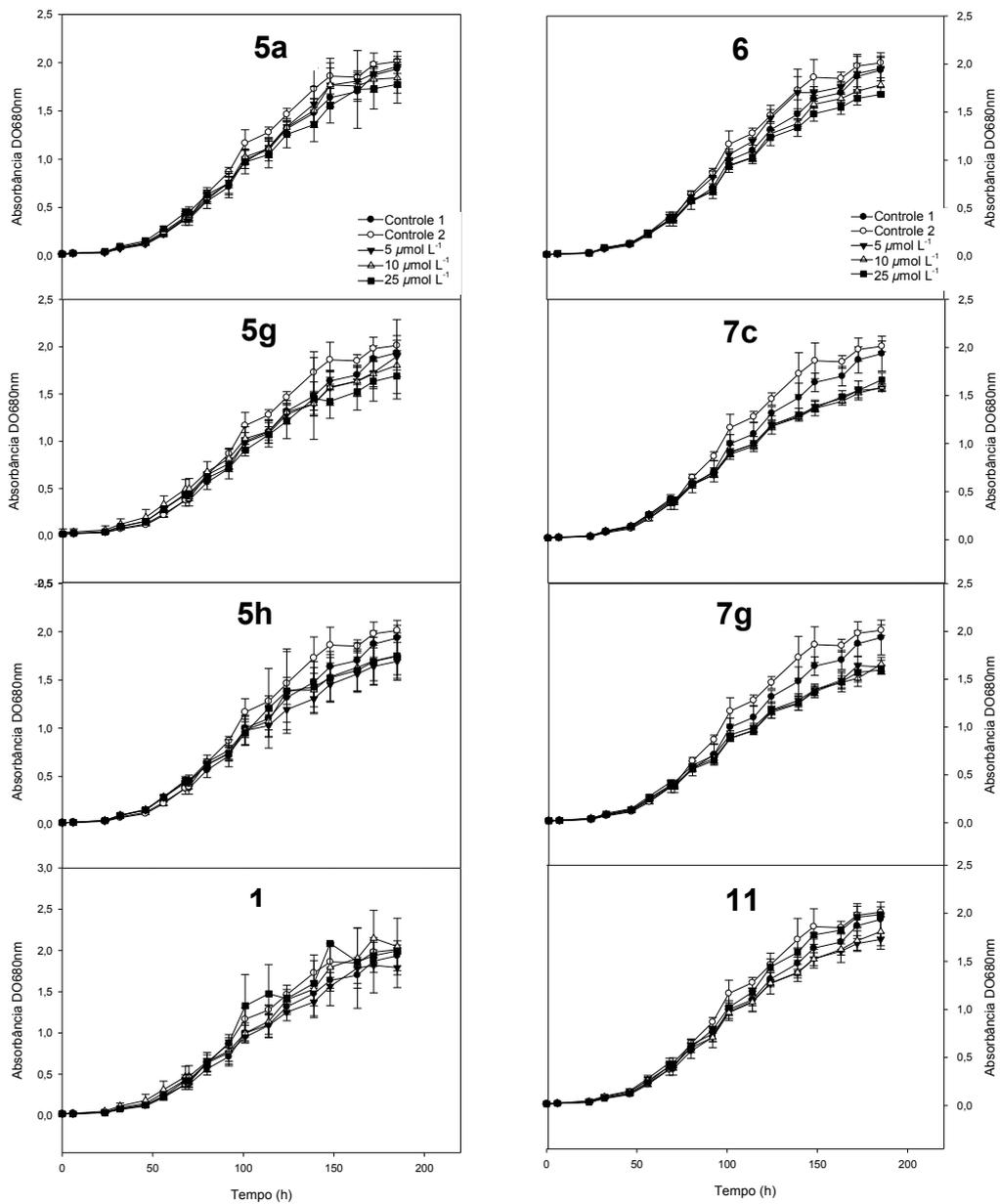


Figura 4.9 - Curvas de crescimento de *Synechocystis* sp. PC6803 na presença dos compostos **5a**, **5g**, **5h**, **6**, **7c**, **7g**, **11** e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

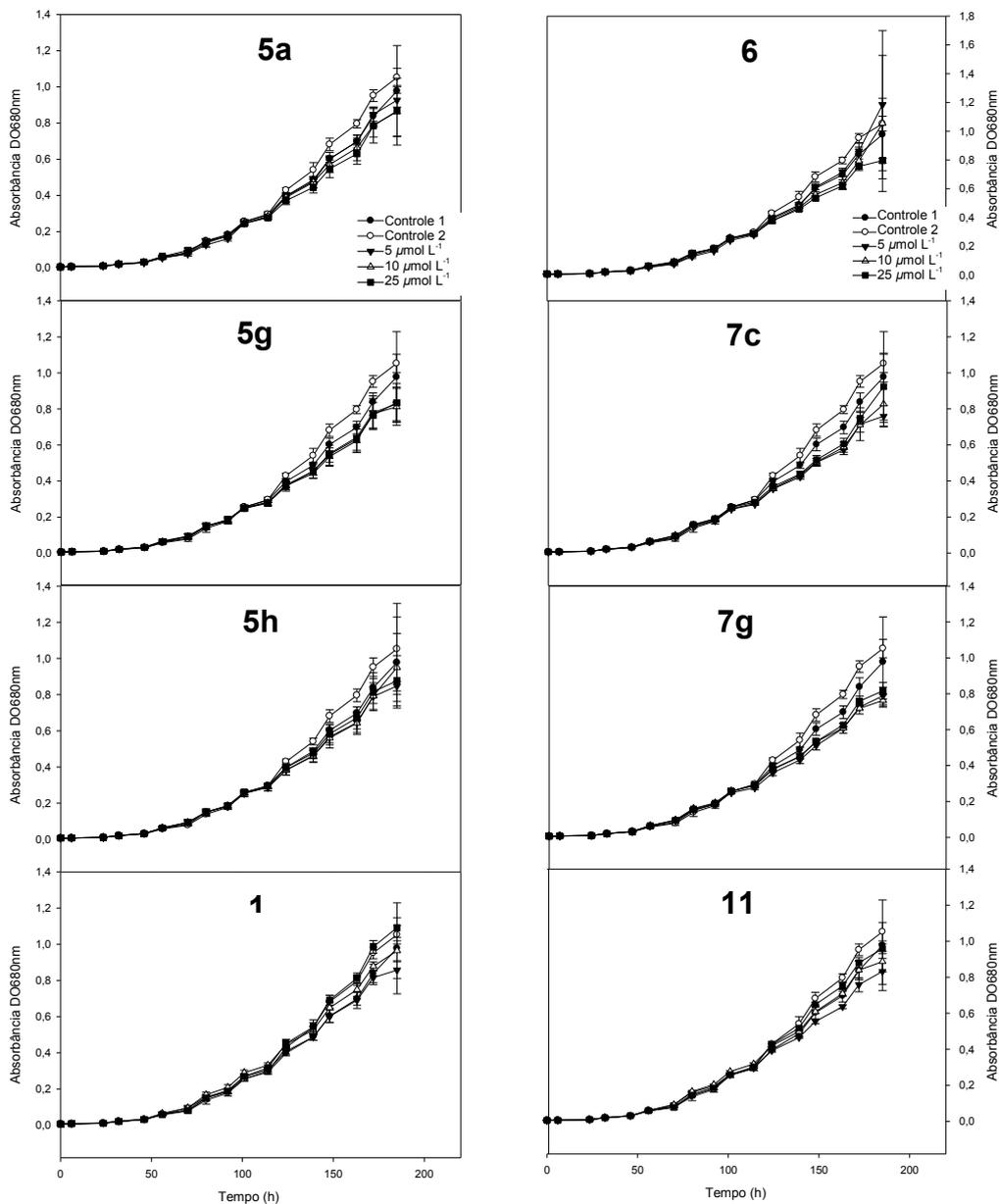


Figura 4.10 - Curvas de crescimento de *Synechococcus* sp. PCC7942 na presença dos compostos **5a**, **5g**, **5h**, **6**, **7c**, **7g**, **11** e dos controles 1 e 2 nas concentrações de 5, 10 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Dentre as quatro novas linhagens avaliadas, apenas para *S. obliquus* BR003 parece ter ocorrido efeito maior sobre o crescimento na presença dos compostos em concentrações maiores, se comparado a *C. Reinhardtii* CC503.

Na continuidade dos experimentos foram empregados apenas os compostos **5h**, **6** e **7g** e também se buscou a obtenção de uma maior quantidade de biomassa para futuras análises metabólicas.

A partir dos resultados prévios, um novo experimento foi realizado utilizando a linhagem de microalga *C. reinhardtii* CC503. Neste experimento foram utilizadas as substâncias **5h**, **6** e **7g** em concentrações de 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Essa escolha se justifica, pois foram as substâncias/concentrações que apresentaram diferença (ainda que leve) em relação à inibição de crescimento de *Scenedesmus obliquus* BR003, conforme observado na **Figura 4.7**, pg. 139. Além disso, almejava-se verificar se entre os compostos já escolhidos (**5h** e **7g**), se o tamanho do espaçador entre os núcleos ftalimídicos e 1,2,3-triazólico era impactante para a atividade biológica, bem como também avaliar a estrutura precursora (**6**) desses compostos alvo finais. A principal diferença neste novo experimento foi em relação à forma de cultivo da linhagem, conduzida em frascos do tipo Erlenmeyer e não mais em microplacas. Desta forma pôde-se trabalhar com maior volume útil de meio e biomassa, o que permitiu a realização de análises fisiológicas e metabólicas. Importante ressaltar ainda, que nos experimentos prévios o crescimento celular foi o único parâmetro mensurado, sendo avaliado por meio de medidas de absorvância ($\text{DO}_{750/680\text{nm}}$). Os resultados encontrados para estes experimentos são apresentados nas **Figuras 4.11-4.16** (pgs. 144-149).

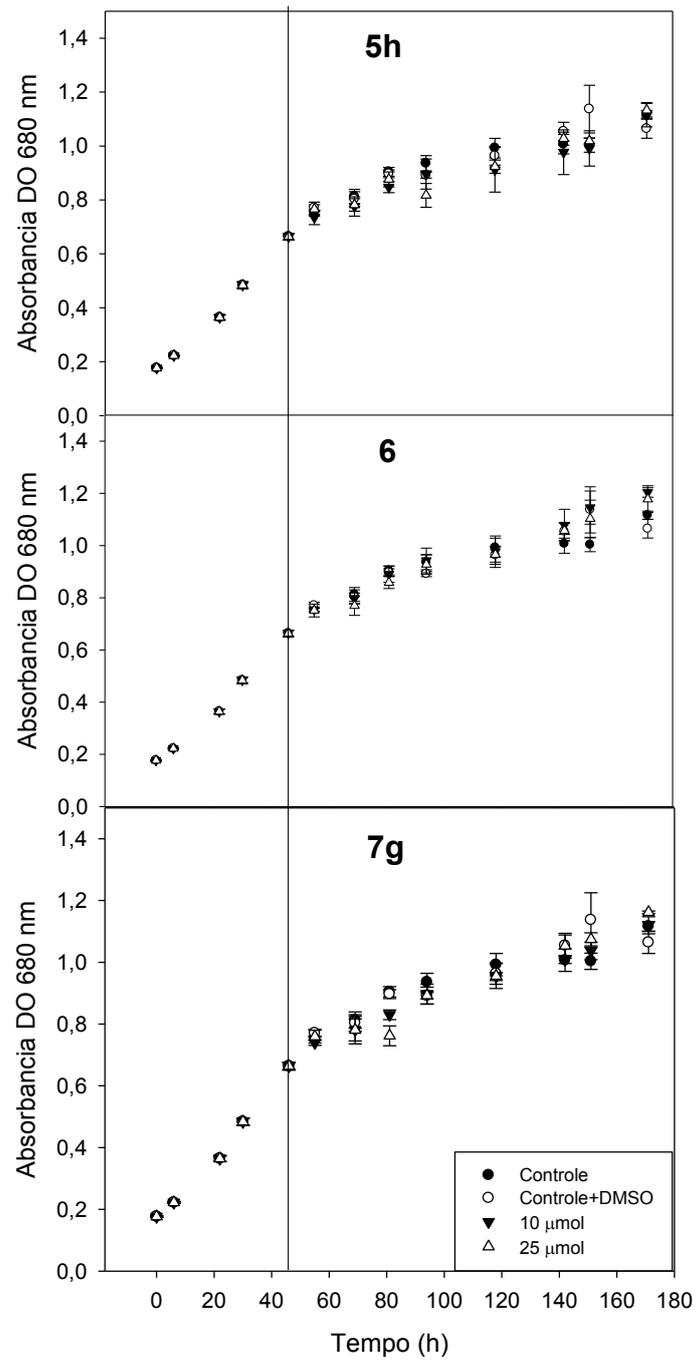


Figura 4.11 - Curvas de crescimento baseadas na absorbância (DO 680 nm) de *C. reinhardtii* CC503 cultivadas em meio de cultura TAP suplementado com três compostos (**5h**, **6** e **7g**) e duas concentrações diferentes ($10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $25 \mu\text{mol L}^{-1}$).

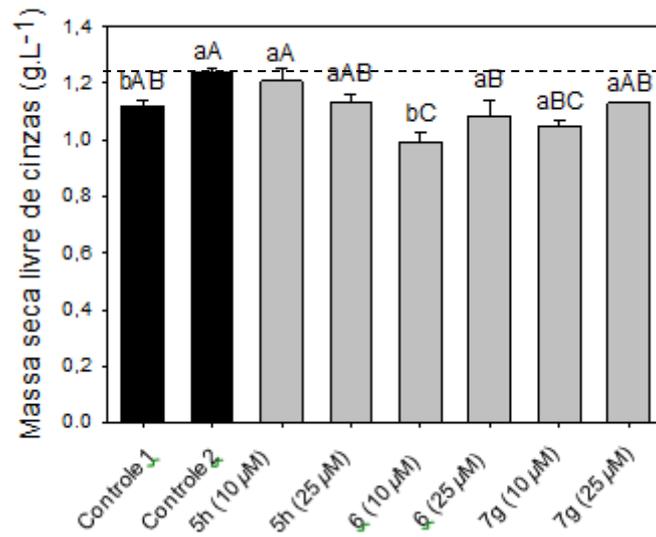


Figura 4.12 - Biomassa como massa seca livre de cinzas, analisada na fase estacionária. Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

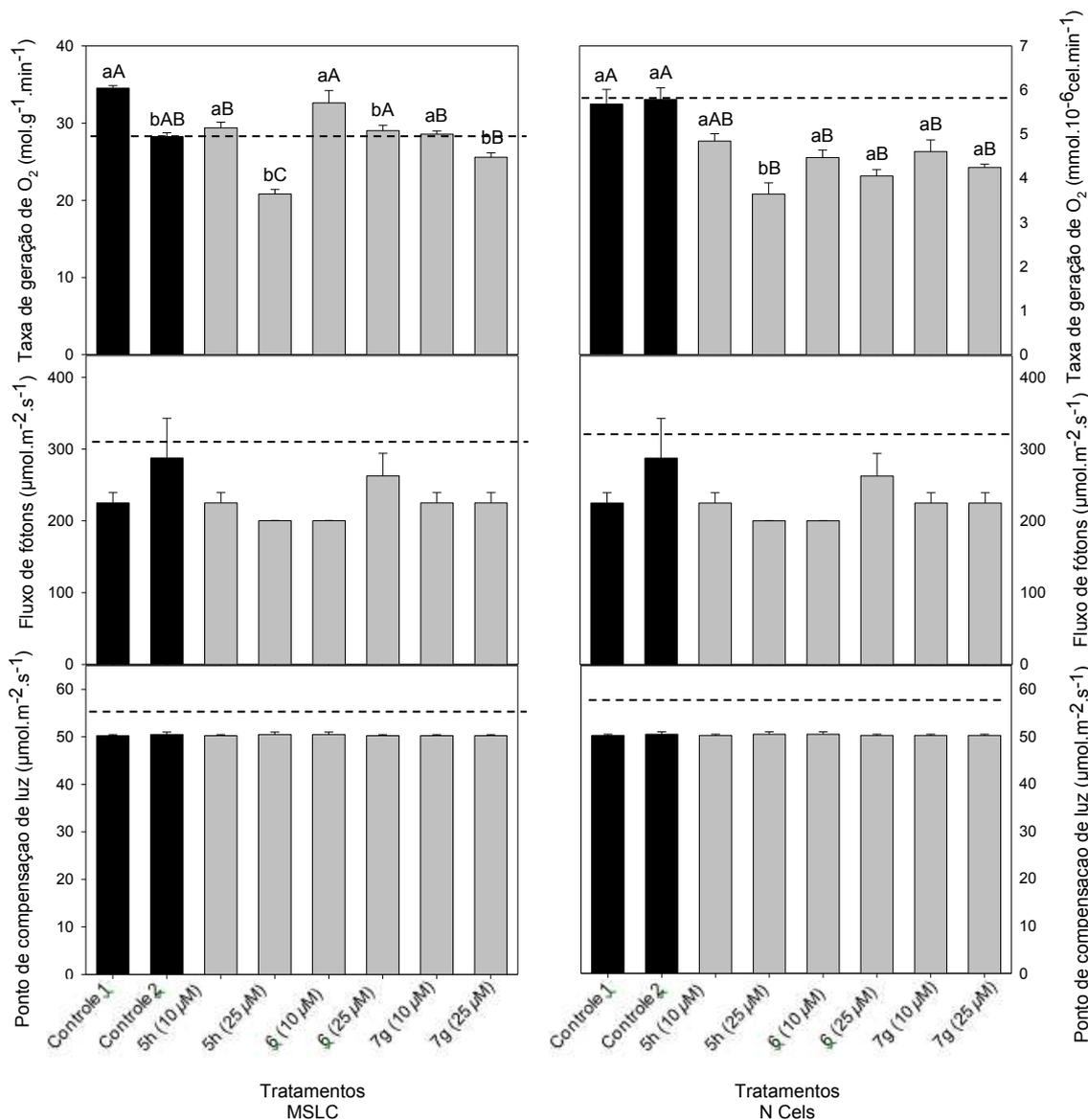


Figura 4.13 - Parâmetros da fotossíntese de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503: Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

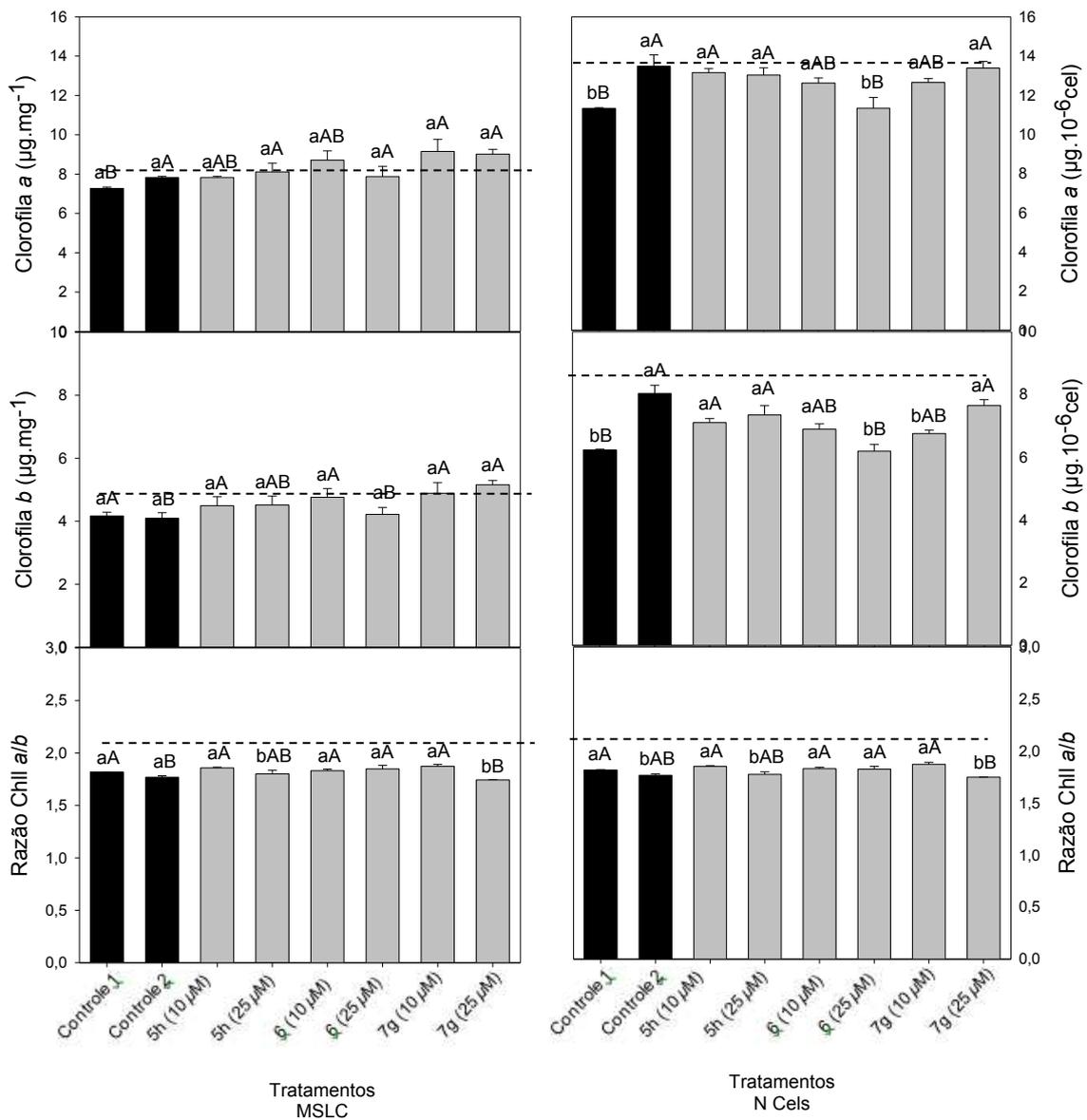


Figura 4.14 - Teor de clorofila de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503. Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

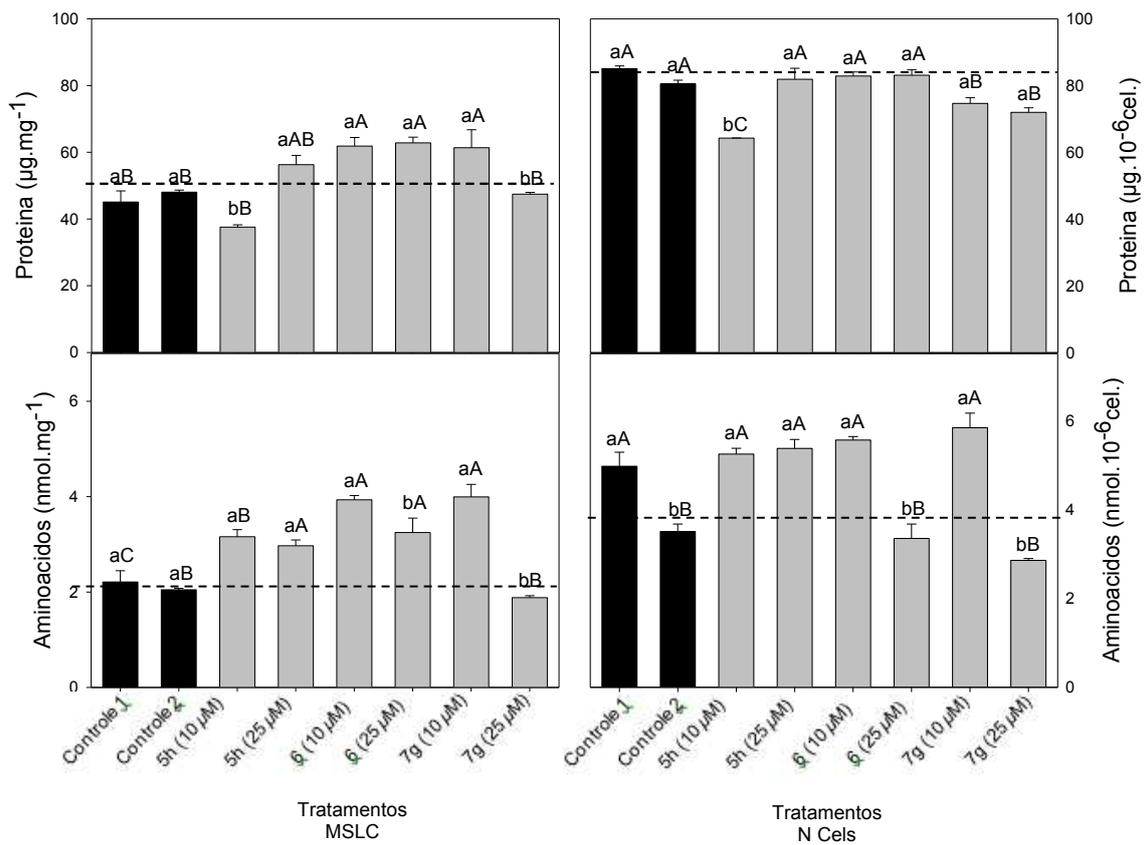


Figura 4.15 - Metabólitos contendo nitrogênio de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503. Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

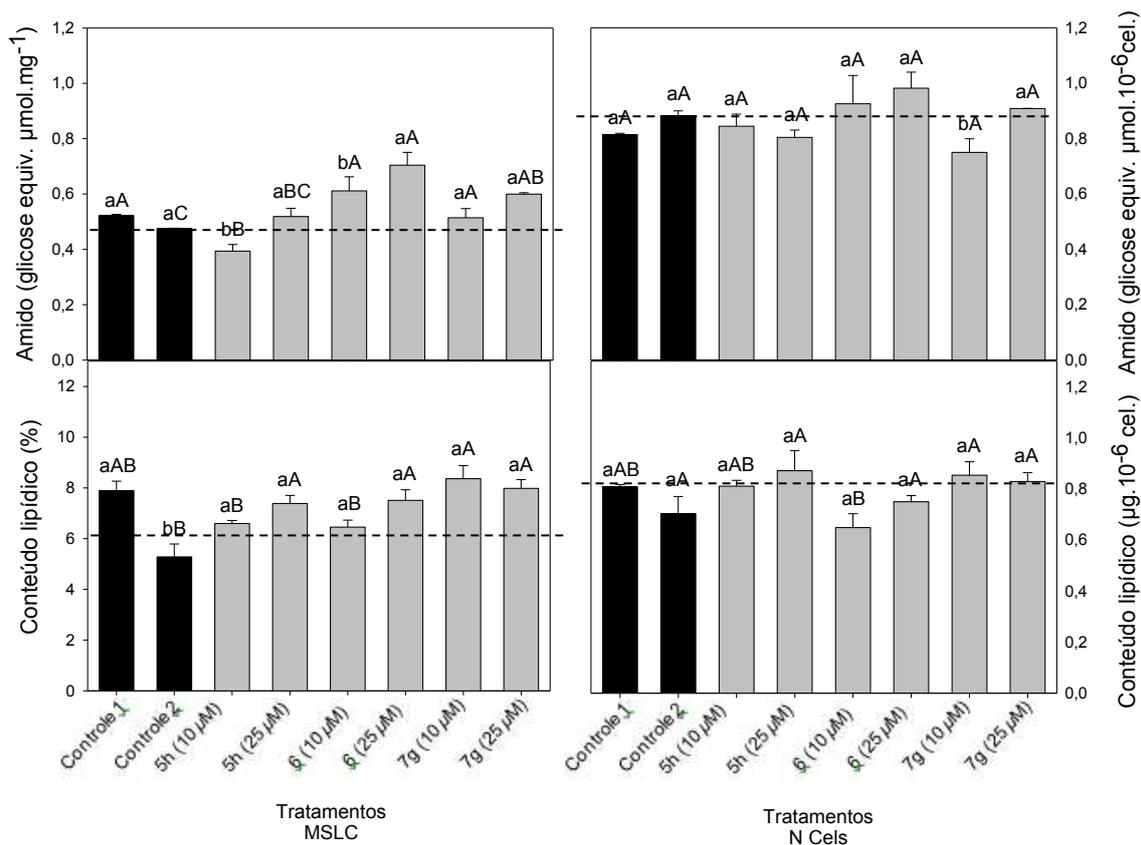


Figura 4.16 - Metabólitos contendo carbono de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503. Valores representam a média \pm DP de quatro repetições. As letras minúsculas indicam diferença entre a concentração da molécula e a letra maiúscula, indicando diferença entre os tratamentos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Os gráficos apresentados nas **Figuras 4.10-4.16** foram normalizados pela massa seca livre de cinzas (MSLC), bem como pelo número de células (N Cels), todos com as amostras coletadas na fase estacionária. Observou-se pouca alteração no crescimento de *C. reinhardtii*-CC503 com os diferentes tratamentos quando comparados aos controles. Notou-se uma alteração modesta na atividade fotossintética, em especial para o composto **5h** nas diferentes concentrações (**Figura 4.13**). Já uma maior alteração foi percebida no metabolismo de nitrogênio (aminoácidos e proteínas; **Figura 4.15**), o que requer ainda outras análises para a explicação do padrão obtido.

O próximo passo consistiu na medição dos parâmetros metabólicos envolvendo os compostos **5h** e **7g** nas concentrações de $5 \mu\text{mol L}^{-1}$, $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $15 \mu\text{mol L}^{-1}$, além da medição extra do consumo de O_2 (respiração noturna). Estes experimentos também foram conduzidos em *C. reinhardtii* CC503. A escolha das substâncias **5h** e **7g** se justifica, pois foram estas substâncias que apresentaram, frente ao controle empregado, as maiores variações em relação à inibição do crescimento e metabólitos de *C. reinhardtii* CC503 (principalmente quanto ao teor de nitrogênio), conforme descrito nos gráficos anteriores.

Os resultados dessas novas avaliações são mostrados nas Figuras **4.17-4.22** (pgs. 151-155). Os gráficos foram normalizados pela massa seca livre de cinzas (MSLC), bem como pelo número de células (N Cels), todos com as amostras coletadas na fase estacionária.

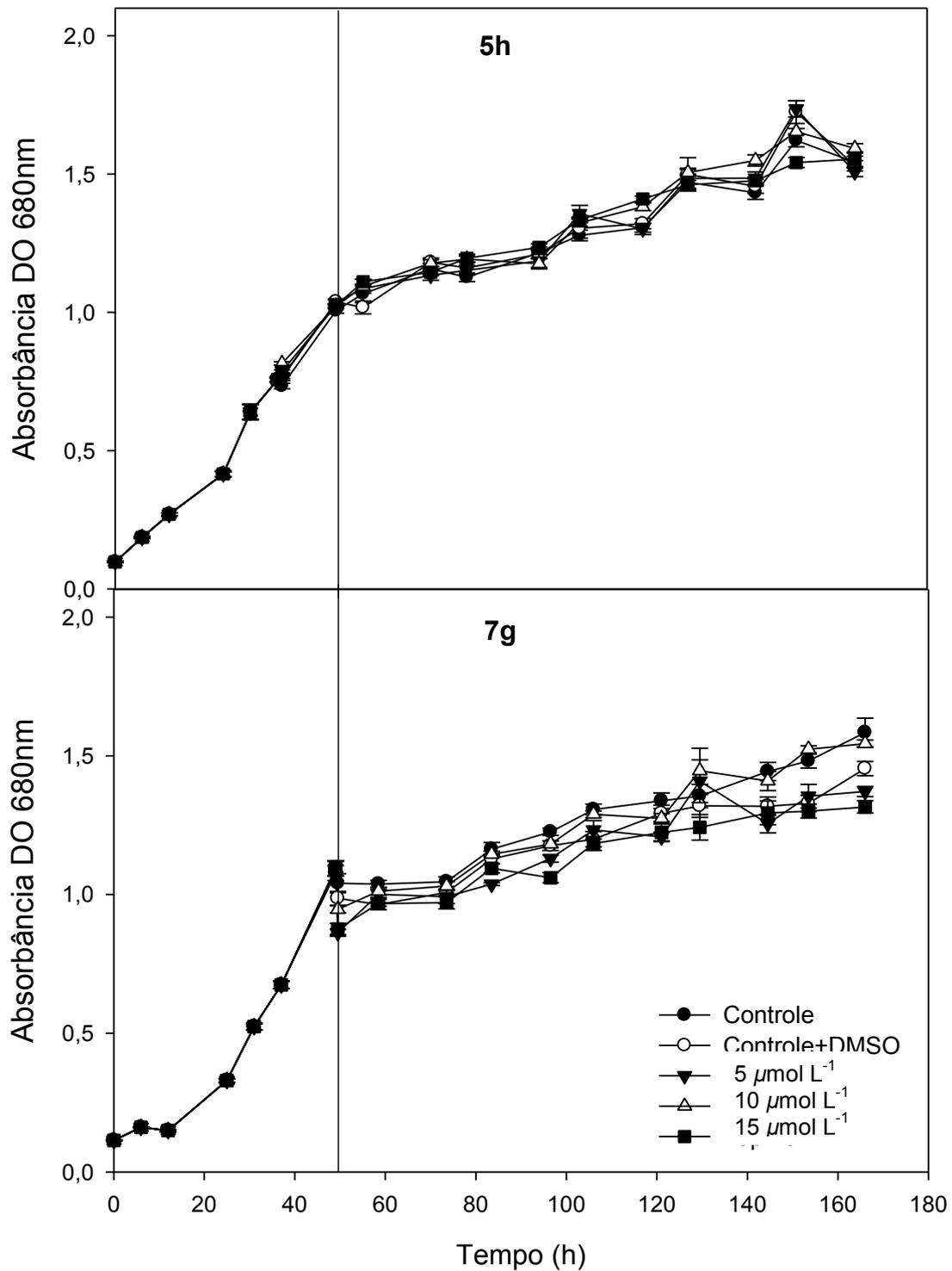


Figura 4.17 - Curvas de crescimento baseadas na absorbância (DO 680 nm) de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503 cultivadas em meio de cultura TAP suplementado com dois compostos (**5h** e **7g**) em três diferentes concentrações ($5 \mu\text{mol L}^{-1}$, $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $15 \mu\text{mol L}^{-1}$).

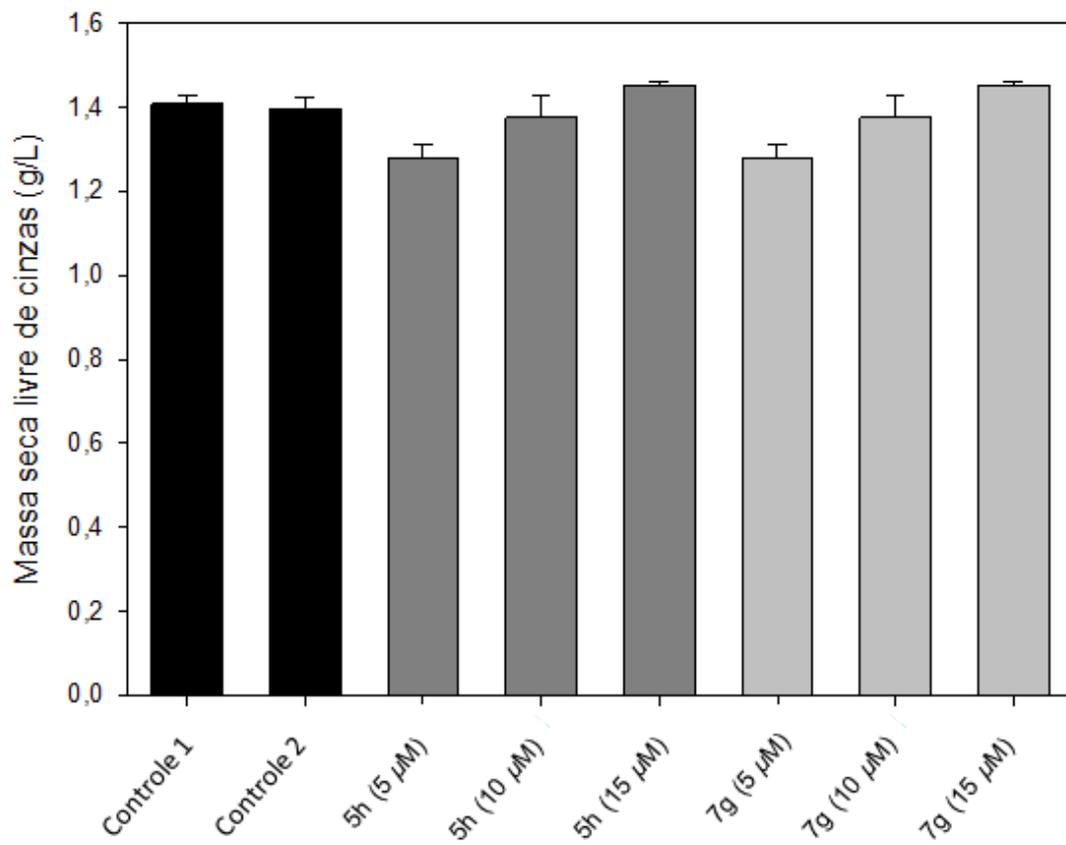


Figura 4.18 - Biomassa como massa seca livre de cinzas, analisada na fase estacionária.

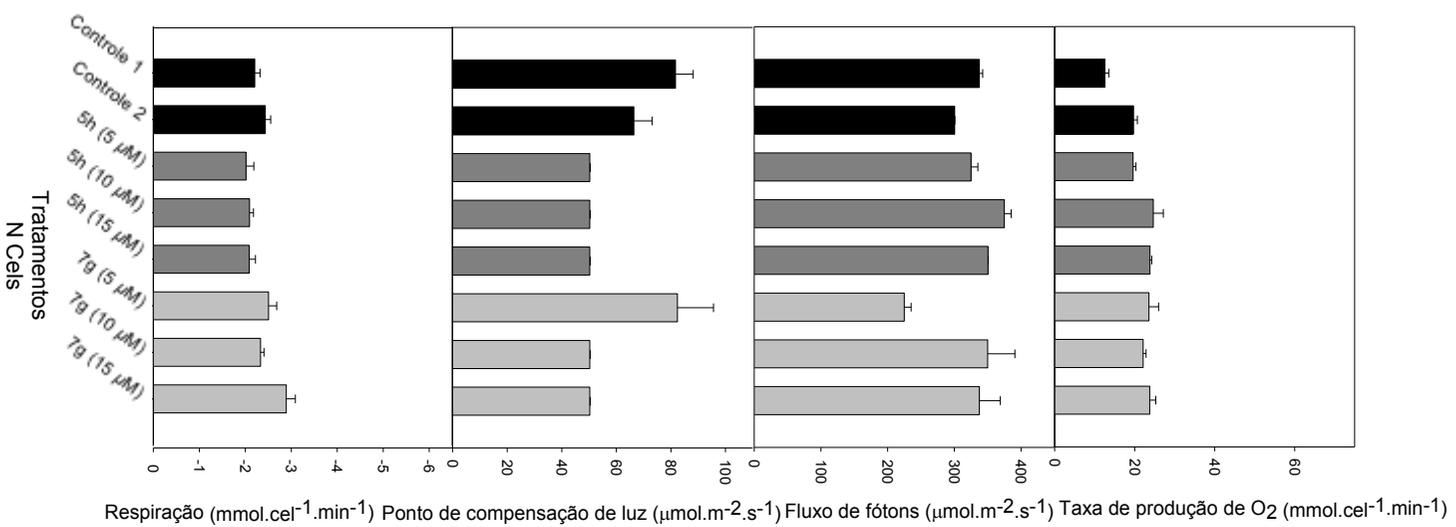
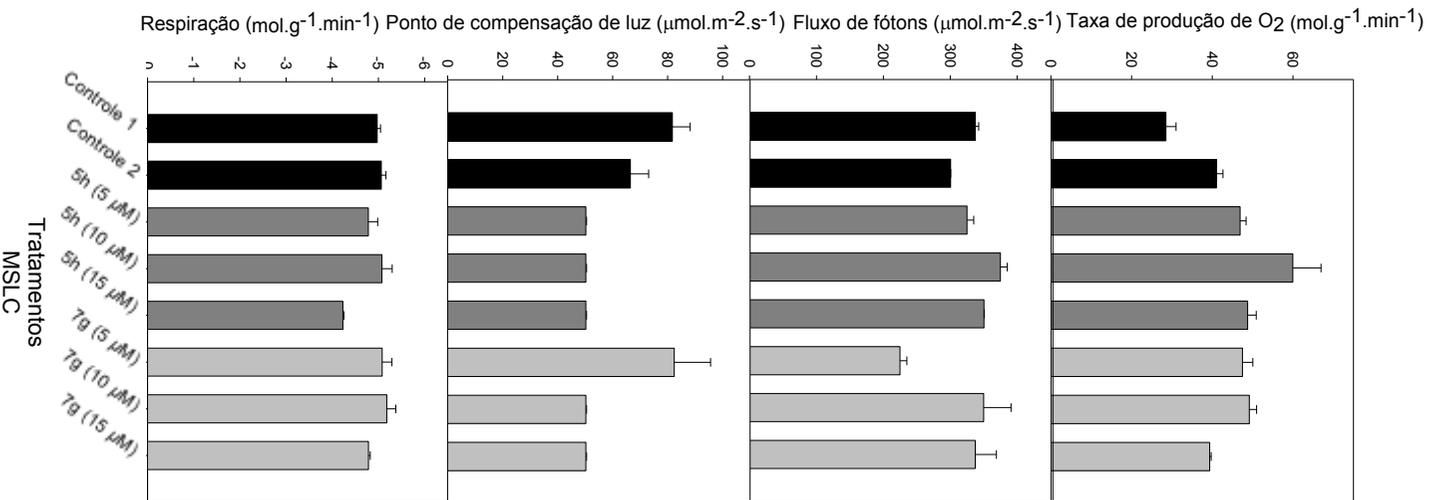


Figura 4.19 - Parâmetros da fotossíntese e respiração de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503.

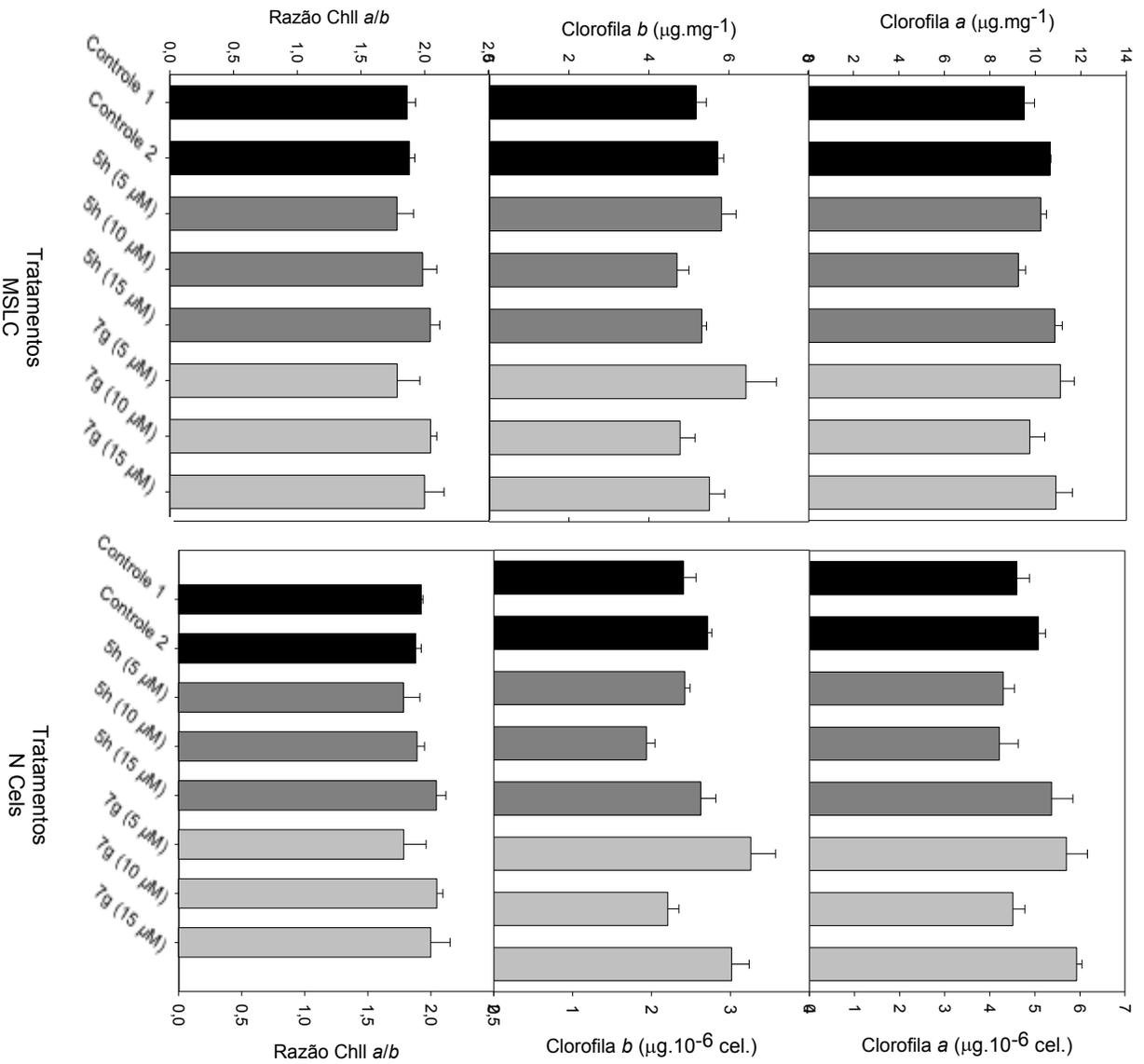


Figura 4.20 - Teor de clorofila de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503.

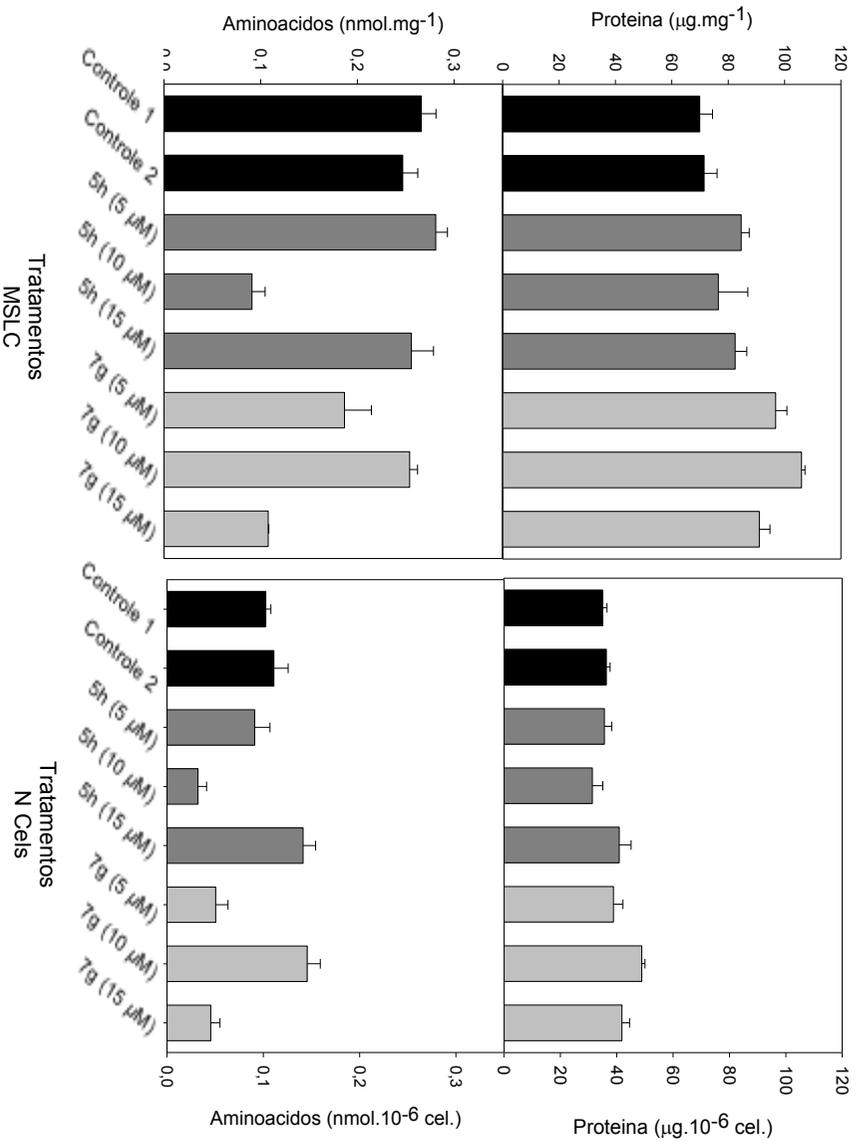


Figura 4.21 - Metabólitos contendo nitrogênio de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503.

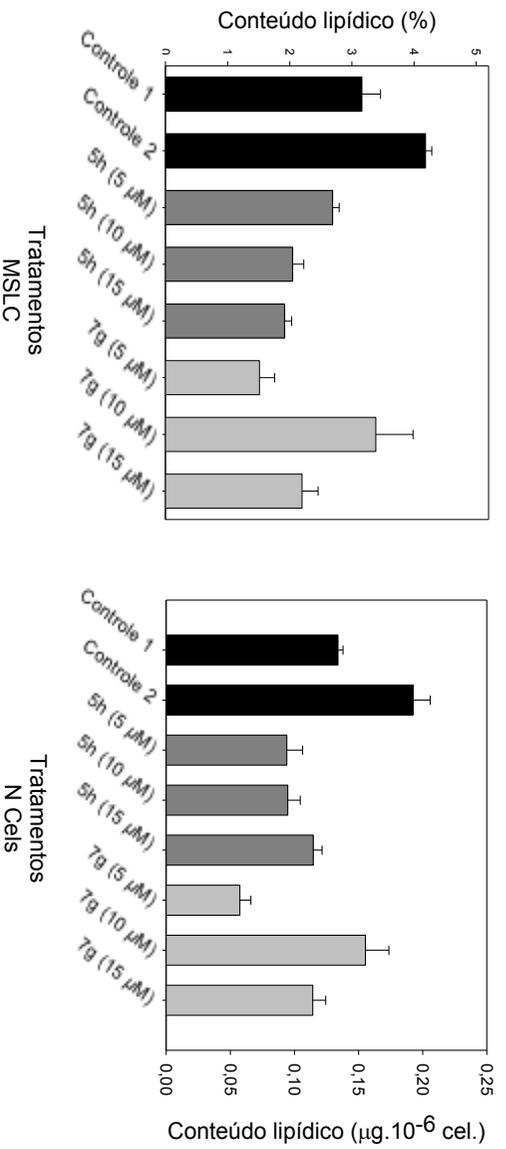


Figura 4.22 - Metabólitos contendo carbono de *Chlamydomonas reinhardtii* CC503.

Os resultados apresentados nas **Figuras 4.19, 4.20 e 4.22**, expressos por contagem de células e teor de massa seca livre de cinzas, não demonstraram nenhuma alteração metabólica significativa. Em contrapartida, de forma inesperada observou-se uma diminuição da expressão de teor de aminoácidos e proteínas (**Figura 4.21**). Tal resultado requer ainda uma investigação mais profunda além de outras análises complementares que possam justificar esses resultados.

4.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABHILASH, P. C.; DUBEY, R. K.; TRIPATHI, V.; GUPTA, V. K. Plant Growth-Promoting Microorganisms for Environmental Sustainability. *Trends in Biotechnology*, v. 34, n.11, p. 847-850, 2016.

ANDERSON, P. K.; CUNNINGHAM, A. A.; PATEL, N. G.; MORALES, F. J.; EPSTEIN, P. R.; DASZAK, P. Emerging infectious diseases of plants: pathogen pollution, climate change and agrotechnology drivers. *TRENDS in Ecology and Evolution*, v. 19, p. 535-544, 2004.

BACKER, L. C.; BAPTISTE, D. M.; LEPRELL, R.; BOLTON, B. Cyanobacteria and Algae Blooms: Review of Health and Environmental Data from the Harmful Algal Bloom-Related Illness Surveillance System (HABISS) 2007-2011. *Toxins*, v. 7, p. 1048-1064, 2015.

CARVALHO, L. B. Herbicidas. Editado pelo autor, Lages, Santa Catarina, 62 p., 2013. Disponível em <<http://leonardobcarvalho.files.wordpress.com/2013/02/livroherbicidas.pdf>>. Acesso em 03 de julho de 2014.

DANTAS, E. W.; MOURA, A. N.; BITTENCOURT-OLIVEIRA, M. C. Cyanobacterial blooms in stratified and destratified eutrophic reservoirs in semi-arid region of Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 83, p. 1327-1338, 2011.

DÉLYE, C.; JASIENIUK, M.; LE CORRE, V. Deciphering the evolution of herbicide resistance in weeds. *Trends in Genetics*, v. 29, p. 649-658, 2013.

FLORES, E.; HERRERO, A. Compartmentalized function through cell differentiation in filamentous cyanobacteria. *Nature Reviews / Microbiology*, v. 8, p. 39-50, 2010.

FUNARI, E.; TESTAI, E. Human health risk assessment related to cyanotoxins exposure. *Critical Reviews in Toxicology*, v. 38, p. 97-125, 2008.

MULO, P.; SAKURAI, I.; ARO, E-M. Strategies for psbA gene expression in cyanobacteria, green algae and higher plants: From transcription to PSII repair. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1817, p. 247-257, 2012.

NORSWORTHY, J. K.; WARD, S. M.; SHAW, D. R.; LLEWELLYN, R. S.; NICHOLS, R. L.; WEBSTER, T, M.; BRADLEY, K. W.; FRISVOLD, G.; POWLES, S. B.; BURGOS, N. R.; WITT, W. W.; BARRETT, M. Reducing the Risks of Herbicide Resistance: Best Management Practices and Recommendations. *Weed Science*, v. 60, n. esp. 1, 31-62, 2012.

OERKE, E. C. Crop losses to pests. *The Journal of Agricultural Science*, v.144, n.1, 2006.

OLIVEIRA, JR., R. S.; CONSTANTIN, J.; INOUE, M. H. *Biologia e manejo de plantas*. Omnipax editora: Curitiba, p. 1-348, 2011.

POWLES, S. B.; YU, Q. Evolution in action: plants resistant to herbicides. *Annual Review of Plant Biology*, v. 61, p. 317-347, 2010.

RODRIGUES, B.N.; ALMEIDA, F.S. Guia de herbicidas. Editado pelos autores, Londrina, 5^a ed., 591 p., 2005.

SINGH, A.; OLSEN, S. I. A critical review of biochemical conversion, sustainability and life cycle assessment of algal biofuels. *Applied Energy*, v. 88, p. 3548-3555, 2011.

ŠULČIUS, S.; MONTVYDIENĖ, D.; MAZUR-MAZEC, H.; KASPEROVIČIENĖ, J.; RULEVIČIUS, R.; CIBULSSKAITĖ, Z. The profound effect of harmful cyanobacterial blooms: From food-web and management perspectives. *Science of the Total Environment*, v. 609, p. 1443-1450, 2017.

YU, H-B.; CHENG, X-M.; LI, B. 1(Heterocyclyl),2,4,5-Tetrasubstituted Benzenes as Protoporphyrinogen-IX Oxidase Inhibiting Herbicides. Em: Herbicides - Properties, Synthesis and Control of Weeds. Editado por NAGUIB, M. e HASANEEN, N. A. E-G., InTech, Rijeka, Croácia, p. 103-118, 2012. Disponível em <<http://www.intechopen.com/books/herbicides-properties-synthesis-and-control-of-weeds>>. Acesso em 02/11/2017.

WAAJEN, G. W. A. M.; FAASSEN, E. J.; LURLING, M. Eutrophic urban ponds suffer from cyanobacterial blooms: Dutch examples. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 21, p. 9983-9994, 2014.

WAKABAYASHI, K.; BOGER, P. Target sites for herbicides: entering the 21st century. *Pest Management Science*, v. 58, p. 1149-1154, 2002.

WILLIAMS, P. J. B.; LAURENS, L. M. L. Microalgae as biodiesel & biomass feedstocks: Review & analysis of the biochemistry, energetics & economics. *Energy & Environmental Science*, v. 3, p. 554-590, 2010.

ZANCHETT, G.; OLIVEIRA-FILHO, E. C. Cyanobacteria and Cyanotoxins: From Impacts on Aquatic Ecosystems and Human Health to Anticarcinogenic Effects. *Toxins*, v. 5, p. 1896-1917, 2013.

CAPÍTULO 5

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS DERIVADOS DA FTALIMIDA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZOL

5.1 INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos nitrogenados são de relevância na quimioterapia (LIN *et al.*, 2005; FANG *et al.*, 2006).

No período de 2010 a 2015 a FDA (Food and Drug Administration) aprovou a entrada 40 novos fármacos no mercado com propriedades antitumorais, dos quais 26 (65%) continham anéis heterocíclicos em sua composição molecular (**Figura 5.1 A**). A grande maioria desses heterocíclicos (73%) eram nitrogenados, **Figura 5.1 B** (MARTINS *et al.*, 2015).

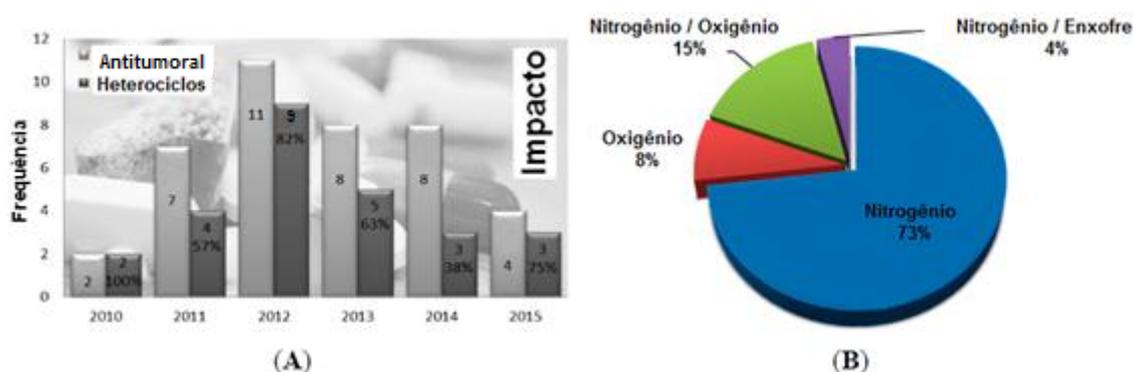


Figura 5.1 - Impacto de fármacos aprovados pela FDA no período 2010-2015 (A) e suas respectivas discriminações por frequência e classe de heteroátomo (B). Adaptado de MARTINS *et al.*, 2015.

Compostos contendo a porção ftalimida apresentam ação anticâncer. Um exemplo é a talidomida e seus derivados lenalidomida e pomalidomida (**Figura 5.2**, pg. 159), caracterizadas como drogas imoduladoras (IMiDs), estão sendo utilizadas no tratamento de mieloma múltiplo (PETZOLD *et al.*, 2016), a segunda doença onco-hematológica mais comum no mundo (MEL *et al.*, 2014).

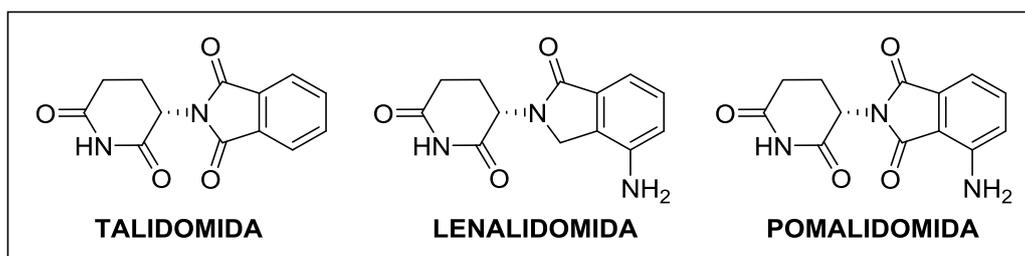


Figura 5.2 - Estrutura química da talidomida, lenalidomida e pomalidomida.

A atuação de ftalimidas *N*-substituídas envolve diferentes processos celulares tais como, a inibição de ciclo-oxigenases (COX) (SANO *et al.*, 2005; ALANAZI *et al.*, 2015), a inibição de expressão do fator de necrose tumoral TNF α (MACHADO, *et al.*, 2005; STEWART *et al.*, 2007), bem como a capacidade de se ligarem à tubulina (o que leva ao bloqueio do ciclo celular, disparando sinais bioquímicos que culminam em apoptose de células malignas) (INATSUKI *et al.*, 2005). Propriedades como estas têm inspirado a síntese de novas ftalimidas *N*-substituídas, além de promovê-las como candidatas a atuar no tratamento de angiogeneses, tumores, inflamações e na modificação de respostas imunológicas (imunomodulares) (CARDOSO *et al.*, 2015).

A combinação de compostos 1,2,3-triazólicos com imidas têm resultado em compostos com importantes atividades anticâncer. Por exemplo, LI e colaboradores 2011 observaram que a introdução do anel 1,2,3-triazólico em derivados de 4-(4-fenil-[1,2,3]-triazol-1-yl)-1,8-naftalimida resultou em um aumento da atividade citotóxica contra pelo menos duas das três linhagens celulares humanas investigadas (MCF-7 (mama), HeLa (carcinoma cervical) e 7721 (fígado), quando comparadas ao controle Amonafide (**Figura 5.3**, pg. 160). Dentre os derivados, se destacou o composto contendo o grupo R = CH₂CH₂N(CH₃)₂ e que apresentou um valor de IC₅₀, para todas as 3 linhagens testadas, inferior ao obtido para controle Amonafide e da ordem de 10⁻⁷ molL⁻¹.

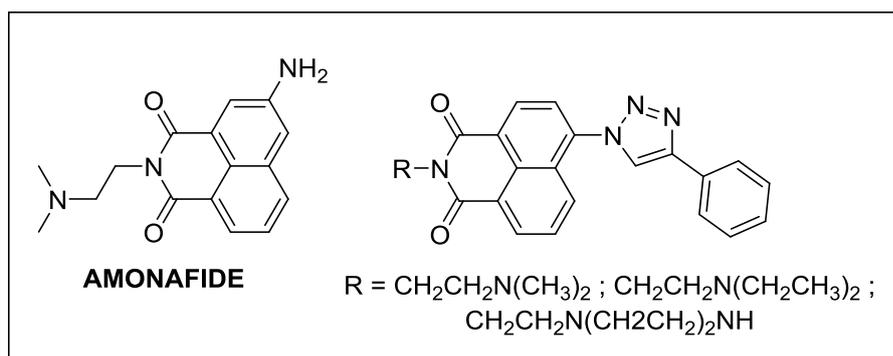


Figura 5.3 - Estrutura do anti-tumoral Amonafide e derivados.

SHANKARAI AH e colaboradores 2016, sintetizaram via “reação click” 20 derivados 1,2,3 triazólicos- β -dicarbonilados, dentre os quais se destacou o composto trimetoxilado mostrado na **Figura 5.4** por apresentar toxicidade superior ao alcalóide Harmina, utilizado como controle positivo, frente as linhagens celulares HT-29 (câncer de cólon) e HCG-27 (carcinoma gástrico humano).

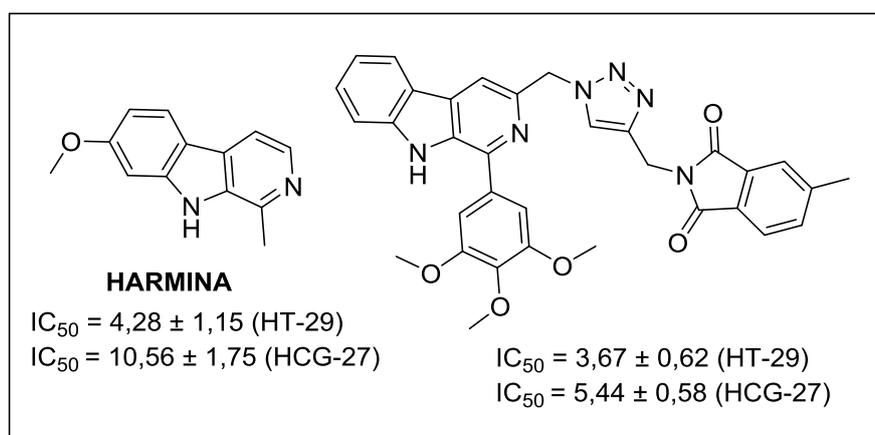


Figura 5.4 - Valores de IC₅₀ para o controle positivo Harmina e seu derivado frente às linhagens HT-29 (câncer de cólon) e HCG-27 (carcinoma gástrico humano).

Um aspecto importante a se destacar em pesquisas recentes é o estudo da relação de proteínas denominadas quinases com desordens patológicas. As quinases são muitas vezes funcionalmente interligadas e altamente reguladas, formando uma complexa rede de comunicação. Anormalidades na fosforilação de proteínas mediada por quinases podem resultar em doenças, que incluem

canceres, diabetes, artrite reumatóide e hipertensão (BERNATOWICZ *et al.*, 2009).

Dentre os inibidores de quinases relatados na literatura estão a Granulatimida e Isogranulatimida (**Figura 5.5**), dois alcalóides ftalimídicos naturais isolados a partir da ascídia brasileira *Didemnum granulatum*. Ambos os compostos são capazes de inibir a Chk1, uma proteína quinase Ser/Thr que desempenha um papel central na mediação de resposta celular a danos causados no DNA (LAVRARD *et al.*, 2014).

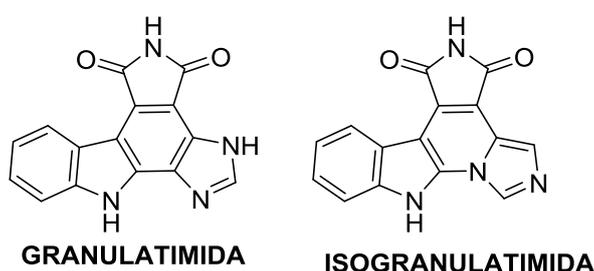


Figura 5.5 - Inibidores de quinases Granulatimida e Isogranulatimida.

Por fim, fatores como a diversidade de tumores, a falta de seletividade e efeitos indesejáveis causados por muitos dos atuais agentes quimioterápicos usados no tratamento do câncer, motivaram o exame de derivados ftalimídicos 1,2,3-triazólicos na proliferação de células cancerígenas através de ensaios de citotoxicidade, objetivando a descoberta de novos fármacos para o câncer.

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

5.2.1 Generalidades

O ensaio de avaliação da citotoxicidade dos derivados ftalimídicos 1,2,3-triazólicos foi realizado em colaboração com o pós-doutorando Raoni Pais Siqueira e o professor Dr. Gustavo Costa Bressan do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFV.

A atividade antiproliferativa envolveu as linhagens tumorais B16F10 (melanoma metastático murino), MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama), HeLa (câncer de colo do útero) e HepG2 (câncer de fígado). A linhagem

B16F10 foi cedida pela Dra. Anésia Aparecida dos Santos (Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, Brasil), as linhagens HeLa e HepG2 foram cedidas pelo Dr. Jorg Kobarg (Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual, Universidade de Campinas, São Paulo, Brasil) e a linhagem MDA-MB-231 foi cedida pela Dra. Sandra Martha Gomes Dias (Laboratório Nacional de Biociências, Campinas, São Paulo, Brasil).

5.2.2 Cultivo celular

Para o cultivo utilizou-se meio RPMI 1640 (*Roswell Park Memorial Institute Medium*, Sigma) pH 7,2 suplementado com 100 U mL⁻¹ de penicilina (Sigma), 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina (Sigma) e 10% v/v de soro fetal bovino (SFB, LGC Bio). As células foram crescidas em suspensão utilizando garrafas de 75, 150 e 300 cm², mantidas em atmosfera com 95% de umidade e 5% de CO₂.

5.2.3 Ensaio de Viabilidade Celular (MTT)

Para análise de viabilidade, as linhagens celulares foram contadas em câmaras de *neubauer*, ressuspendidas em meio RPMI 1640 (10% v/v SFB, 100 U mL⁻¹ de penicilina e 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina) e incubadas em placa de 96 poços de fundo chato, em diferentes densidades (nº de células/poço) de acordo com cada tipo celular, e mantidas por 24 horas a 37 °C e 5% de CO₂ para adaptação das células. Os compostos ftalimídicos 1,2,3-triazólicos foram avaliados na concentração de 100 µmol L⁻¹ por 48 e 72 horas de incubação a 37 °C e 5% de CO₂. Como veículo e controle negativo foi utilizado o solvente orgânico dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração 0,4% v/v, sendo considerado como 100% de viabilidade celular. Os fármacos Ravoxertinibe, Palbociclibe e Dabrafenibe foram utilizados como controle positivo, na concentração de 10 µmol L⁻¹ (**Figura 5.6**, pg. 163). Para verificação do efeito citotóxico, foi adicionado a cada poço 10 µL do reagente MTT (*Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide*, Sigma; coloração amarela; **Figura 5.6**, pg. 128) na concentração de 5 mg mL⁻¹ e incubou-se novamente a 37 °C por 4 horas. Posteriormente, o meio foi removido e procedeu-se à adição de 100 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma Aldrich, St. Louis, USA) para a solubilização

do formazan; coloração violeta (**Figura 5.6**). Finalmente, a leitura da absorbância foi realizada no comprimento de onda de 540 nm em leitora automática de microplacas (Biotek Sinergy HT). Cada procedimento experimental foi realizado em triplicata. Para os cálculos da viabilidade celular e construção dos gráficos utilizou-se o programa Microsoft Excel e *Prism5*.

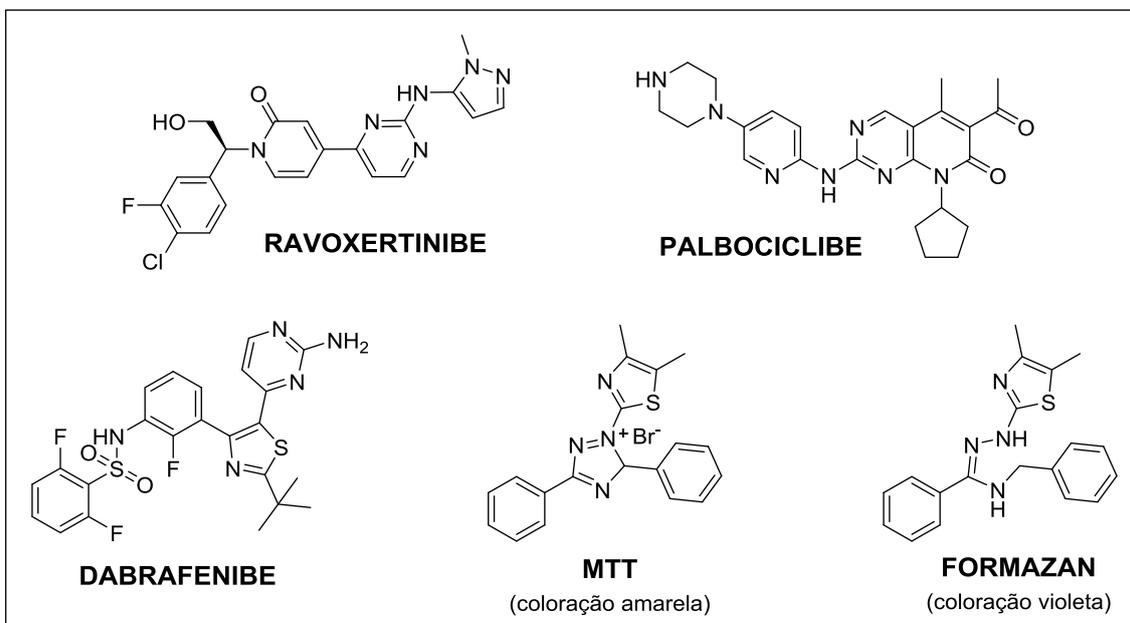


Figura 5.6 - Estrutura química dos fármacos Ravoxertinibe, Palbociclibe e Dabrafenibe, do MTT e do formazan.

Para a avaliação da atividade citotóxica dos derivados contendo os núcleos ftalimida e 1,2,3-triazol e intermediários, foram escolhidas as linhagens B16F10, MDA-MB-231, HeLa e HepG2 devido à disponibilidade e facilidade de cultivo das mesmas em laboratório. Por isso, os compostos **1**, **5a-5m**, **7a-7m** e **11** foram avaliados nas linhagens B16F10 e MDA-MB-231. Já os compostos **7n-7p**, **12**, **13**, **15**, **16** e **17** foram avaliados frente às linhagens HeLa e HepG2. Salienta-se ainda que não há na literatura relatos com respeito à avaliação da atividade citotóxica dos derivados descritos neste trabalho.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nos ensaios de avaliação de citotoxicidade via MTT demonstraram que os compostos avaliados apresentam moderada eficiência em inibir a viabilidade celular. (**Tabelas 5.1 e 5.2**, pgs. 165 e 167, respectivamente) na concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Tabela 5.1 - Viabilidade celular (%) da linhagem B16F10 quando exposta aos derivados triazólicos da ftalimida e intermediários, após 48 e 72 horas de tratamento (média \pm desvio padrão).

Compostos	Concentração 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$	
	48 h	72 h
1	79,93 \pm 0,79	79,41 \pm 1,32
5a	64,26 \pm 2,21	56,95 \pm 3,78
5b	63,79 \pm 1,32	69,58 \pm 4,72
5c	69,62 \pm 2,06	57,21 \pm 1,82
5d	72,07 \pm 0,90	64,68 \pm 6,33
5e	71,89 \pm 1,44	64,41 \pm 3,64
5f	65,37 \pm 1,46	59,96 \pm 2,91
5g	68,74 \pm 2,69	58,25 \pm 1,54
5h	74,05 \pm 0,69	67,64 \pm 6,26
5i	56,56 \pm 3,48	43,97 \pm 2,13
5j	68,63 \pm 2,69	62,98 \pm 1,29
5k	67,87 \pm 1,44	67,18 \pm 3,03
5l	92,27 \pm 1,44	80,76 \pm 10,37
5m	97,17 \pm 2,56	77,62 \pm 7,97
6	83,86 \pm 1,26	82,79 \pm 1,38
7a	85,73 \pm 2,47	92,59 \pm 10,64
7b	83,82 \pm 9,94	70,99 \pm 4,36
7c	84,05 \pm 2,88	81,54 \pm 1,93
7d	87,38 \pm 7,28	73,20 \pm 1,05
7e	89,80 \pm 3,67	87,08 \pm 5,01
7f	98,48 \pm 15,03	72,05 \pm 1,00
7g	86,22 \pm 2,07	72,54 \pm 2,36
7h	108,16 \pm 6,23	109,79 \pm 5,63
7i	90,93 \pm 2,08	78,20 \pm 3,26
7j	99,39 \pm 8,72	90,19 \pm 11,48
7k	80,61 \pm 0,71	89,80 \pm 3,06
7l	85,07 \pm 2,91	104,20 \pm 14,16
7m	85,95 \pm 5,73	83,66 \pm 5,02
11	87,42 \pm 8,11	68,71 \pm 2,50

No tocante à linhagem B16F10 (**Tabela 5.1**, pg. 165) os compostos foram submetidos a 48 e 72 horas de tratamento, sendo que o composto **5i** foi o único apresentou percentuais de viabilidade inferiores a 60% para ambos os tempos de incubação (56 e 44%, respectivamente).

Uma vez que aumento no tempo de incubação não conduziu a expressivos resultados com respeito à diminuição da viabilidade celular, manteve-se o tempo de incubação de 48 horas e procedeu-se a avaliação da atividade citotóxica frente à linhagem **MDA-MB-231**. Neste caso, apenas o composto **7g** apresentou o melhor resultado de redução da viabilidade celular (aproximadamente 43%; **Tabela 5.2**, pg. 167).

Tabela 5.2 - Viabilidade celular (%) da linhagem MDA-MB-231 quando exposta aos derivados triazólicos da ftalimida e intermediários, após 48 horas de tratamento (média \pm desvio padrão).

Compostos	Concentração 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$
	48 h
1	95,72 \pm 0,58
5a	70,76 \pm 1,30
5b	90,40 \pm 7,16
5c	75,81 \pm 3,84
5d	85,00 \pm 10,34
5e	79,39 \pm 3,86
5f	73,86 \pm 3,85
5g	76,51 \pm 1,26
5h	96,55 \pm 5,66
5i	76,61 \pm 5,61
5j	89,28 \pm 5,07
5k	92,74 \pm 3,45
5l	94,39 \pm 7,06
5m	78,02 \pm 24,46
6	87,52 \pm 8,32
7a	99,85 \pm 7,63
7b	83,98 \pm 18,47
7c	86,66 \pm 8,63
7d	82,40 \pm 6,95
7e	86,94 \pm 1,17
7f	64,80 \pm 7,81
7g	56,59 \pm 5,93
7h	108,16 \pm 4,63
7i	70,93 \pm 4,08
7j	103,58 \pm 5,24
7k	96,81 \pm 21,61
7l	92,19 \pm 14,23
7m	93,80 \pm 3,37
11	93,34 \pm 7,09

Conforme mostrado na **Tabela 5.3** as modificações estruturais feitas nos derivados triazólicos da ftalimida, a saber: variação da posição do substituinte bromo no anel aromático ligado ao anel triazólico, introdução de um grupo polar hidroxila e a abertura do anel de cinco membros, não resultaram em compostos com melhoria da atividade citotóxica. Os ensaios dos compostos 7n-7p, 12, 13, 15, 16 e 17 foram realizados períodos de incubação de 48 horas, sendo escolhidas as linhagens tumorais HepG2 e HeLa (**Tabela 5.3**).

Tabela 5.3 - Viabilidade celular (%) das linhagens HepG2 e HeLa quando exposta aos derivados triazólicos da ftalimida e intermediários, após 48 horas de tratamento (média \pm desvio padrão).

Compostos	Concentração 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$	
	HepG2	HeLa
7n	64,13 \pm 1,94	86,71 \pm 4,31
7o	54,73 \pm 0,63	78,49 \pm 7,80
7p	83,73 \pm 3,88	91,43 \pm 6,02
12	92,84 \pm 2,44	99,38 \pm 5,50
13	93,74 \pm 1,24	101,23 \pm 6,26
15	63,50 \pm 4,12	69,81 \pm 0,71
16	86,95 \pm 4,41	87,48 \pm 1,36
17	76,00 \pm 4,31	82,93 \pm 1,81

A **Tabela 5.3** mostra ainda que nenhum dos compostos, na concentração de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ foi capaz de reduzir a viabilidade celular em 50%. O composto mais ativo, **7o** decresceu a viabilidade celular em cerca de 45%.

Embora os compostos ftalimídicos 1,2,3-triazólicos sintetizados e avaliados neste estudo apresentaram moderada citotoxicidade para os compostos mais ativos, vale ressaltar que os compostos alvo de estudo são de difícil solubilização e que as linhagens celulares que foram utilizadas nos testes são altamente refratárias e resistentes ao tratamento quimioterápico em geral (ANVEKAR *et al.*, 2012). Além disso, os controles positivos (Ravoxertinibe, Palbociclibe e Dabrafenibe) utilizados nestes testes não

apresentaram efeitos citotóxicos significativos sobre as linhagens B16F10, MDA-MB-231, HepG2 e HeLa (dados não mostrados).

Por fim, os valores de viabilidade celular superiores a 100% (observados em alguns casos nas tabelas anteriores) podem ser justificados, muito provavelmente, devido à ocorrência de: indução de proliferação celular; aumento da função mitocondrial ou interferência dos compostos alvo de estudo na absorção molecular da forma reduzida do MTT, haja vista que o princípio da metodologia empregada na contagem de células viáveis é a colorimetria.

5.4 CONCLUSÃO

Os derivados triazólicos da ftalimida na sua grande maioria não apresentaram citotoxicidade contra as linhagens celulares estudadas. Os derivados **5i** e **7g** foram os mais ativos contra as linhagens B16F10 e MDA-MB-231, respectivamente. O composto **5i** reduziu a viabilidade celular em cerca de 56% após 72h de incubação e na concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. Já o composto **7g** diminuiu a viabilidade celular em cerca de 43% na concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ e após 48h. Subsequentes modificações na unidade estrutural ftalimida não resultaram em derivados mais ativos do ponto de vista de citotoxicidade. Apenas, o derivado **7o** foi capaz de decrescer a viabilidade celular em cerca de 45% frente a linhagem HepG2 após 48h de incubação e na concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Embora, as citotoxicidades dos compostos mais ativos tenham sido moderadas, estas foram observadas contra células tumorais reconhecidamente mais refratárias aos quimioterápicos. Assim, é possível que outras modificações químicas, como introdução de grupos no anel aromático do núcleo ftalimida, possa resultar em compostos com melhoria da atividade citotóxica.

5.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALANAZI, A. M.; EL-AZAB, A. E.; AL-SUWAIDAN, I. A.; ELTHAIR, K. E. H.; ASIRI, Y. A.; ADBEL-AZIZ, N. I.; ADBEL-AZIZ, A. A. M. Structure-based design of phthalimide derivatives as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors:

Anti-inflammatory and analgesic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 92, p. 115-123, 2015.

ANVEKAR, R. A.; ASCIOLLA, J. J.; LOPEZ-RIVERA, E.; FLOROS, K. V.; IZADMEHR, S.; ELKHOLI, R.; BELBIN, G.; SIKORA, A. G.; CHIPUK, J, E. Sensitization to the mitochondrial pathway of apoptosis augments melanoma tumor cell responses to conventional chemotherapeutic regimens. *Cell Death and Disease*, v. 15, ed. 420, p. 1-11, 2012.

BERNATOWICZ, A. N.; LEBSKA, M.; ORZESZKO, A.; KOPÁNSKA, K. ; KRZYWINSKA, E.; MUSZYNSKA, G.; BRETNER, M. Synthesis of new analogs of benzotriazole, benzimidazole and Phthalimides-potential inhibitors of human protein kinase CK2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 17, p. 1573-1578, 2009.

CARDOSO, M. V. O.; MOREIRA, D. R. M.; FILHO, G. B. O.; CAVALCANTI, S. M. T.; COELHO, L. C. D.; ESPÍNDOLA, J. W. P.; GONZALES, L. R.; RABELLO, M. M.; HERNANDES, M. Z.; FERREIRA, P. M. P.; PESSOA, C.; SIMONE, C. A.; GUIMARAES, E. T.; SOARES, M. B. P.; LEITE, A. C. L. Design, synthesis and structure-activity relationship of phthalimides endowed with dual antiproliferative and immunomodulatory activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 96, p. 491-503, 2015.

FANG, L.; ZHANG, G.; LI, C.; ZHENG, X.; ZHU, L.; XIAO, J. J.; SZAKACS, G.; NADAS, J.; CHAN, K. K.; WANG, P. G.; SUN, D. Discovery of a Daunorubicin Analogue That Exhibits Potent Antitumor Activity and Overcomes P-gp-Mediated Drug Resistance. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, n. 3, p. 932-941, 2006.

HASHIMOTO, Y. Thalidomide as a Multi-Template for Development of Biologically Active Compounds. *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences*, v. 341, p. 536-547, 2008.

INATSUKI, S.; NOGUCHI, T.; MIYACHI, H.; ODA, S. Tubulin-polymerization inhibitors derived from thalidomide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 15, p. 321-325, 2005.

LAVRARD, H. RODRIGUEZ, F.; DELFOURNNE, E. Design of granulatimide and isogranulatimide analogues as potential Chk1 inhibitors: Study of amino-platforms for their synthesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 4961-4967, 2014.

LI, X.; LIN, Y.; WANG, Q.; YUAN, Y.; ZHANG, H.; QIAN, X. The novel anti-tumor agents of 4-triazol-1,8-naphthalimides: Synthesis, cytotoxicity, DNA intercalation and photocleavage. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 1274-1279, 2011.

LIN, R.; CONNOLLY, P. J.; HUANG, S.; WETTER, S. K.; LU, Y.; MURRAY, W. V.; EAMANUEL, S. L.; GRUNINGER, R. H.; PESQUEIRA, A. R. F.; RUGG, C. A.; MIDDLETON, S. A.; JOLLIFFE, L. K. 1-Acyl-1*H*-[1,2,4]triazole-3,5-diamine Analogues as Novel and Potent Anticancer Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Synthesis and Evaluation of Biological Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 48, n. 13, p. 4208-4211, 2005.

MACHADO, A. L.; LIMA, L. M.; ARAÚJO, J. X.; FRAGA, C. A. M.; KOATZ, V. L. G.; BARREIRO. Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phtalimide derivatives, structurally related to thalidomide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 15, p. 1169-1172, 2005.

MARTINS, P.; JESUS, J.; SANTOS, S.; RAPOSO, L. R.; RODRIGUES, C. R.; BAPTISTA, P. V.; FERNANDEZ, A. R. Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. *Molecules*, v. 20, p. 16852-16891, 2015.

MEL, S.; LIM, S. H.; TUNG, M. L.; CHNG, W-J. Implication of Hetwrogeneity in Multiple Myeloma. *BioMed Research International*, v. 2014, p.1-12, 2014.

PETZOLD, G.; FISCHER, E. S.; THOMA, N. H. Structural basis of lenalidomide-induced CK1 α degradation by the CRL4^{CRBN} ubiquitin ligase. *Nature*, v. 532, p.127-130, 2016.

RODRIGUES, T. S.; DA SILVA, A. G. M.; DE OLIVEIRA, L. C.; DA SILVA, A. M. TEIXEIRA, R. R.; CAMARGO, P. H. C. Cu₂O Spheres as na Efficient Source

of Catalytic Cu(I) Species for Performing Azide-Alkyne Click Reactions. *Tetrahedron Letters*, v. 58, p. 590-595, 2017.

SANO, H.; NOGUCHI, T.; TANANTANI, A.; HASHIMOTO, Y.; MIYACHI, H. Design and Synthesis of subtype-selective Cyclooxygenase (COX) inhibitors derived from thalidomide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 13, p. 3079-3091, 2005.

SHANKARAI AH, N.; JADALA, C.; NEKKANTI, S.; SENWAR, K. R.; NAGESH, N.; SHRIVASTAVA, S.; NAIDU, V. G. M.; SATHISHN, M.; KAMAL, A. Design and synthesis of C3-tethered 1,2,3-triazolo- β -carboline derivatives: Anticancer, DNA-binding ability, viscosity and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*, v.64, p. 42-50, 2016.

SIQUEIRA, R. S.; BARROS, M. A V.; BARBOSA, E. A. A.; ONOFRE, T. S.; GONÇALVES, V. H. S.; PEREIRA, H. S.; JÚNIOR, A. S.; OLIVEIRA, L. L.; ALMEIDA, M. R.; FIETTO, J. L. R.; TEIXEIRA, R. R.; BRESSAN, G. C. Trifluoromethyl arylamides with antileukemia effect and intracellular inhibitory activity over serine/arginine-rich protein kinases (SRPKs). *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 134, p. 97-109, 2017.

STEWART, S. G.; SPAGNOLO, D.; POLOMSK, M. E.; KARIMIB. M.; ABRAHAM, L. J. Synthesis and TNF expression inhibitory properties of new thalidomide analogues derived via Heck cross coupling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 17, p. 5819-5824, 2007.

ANEXO I

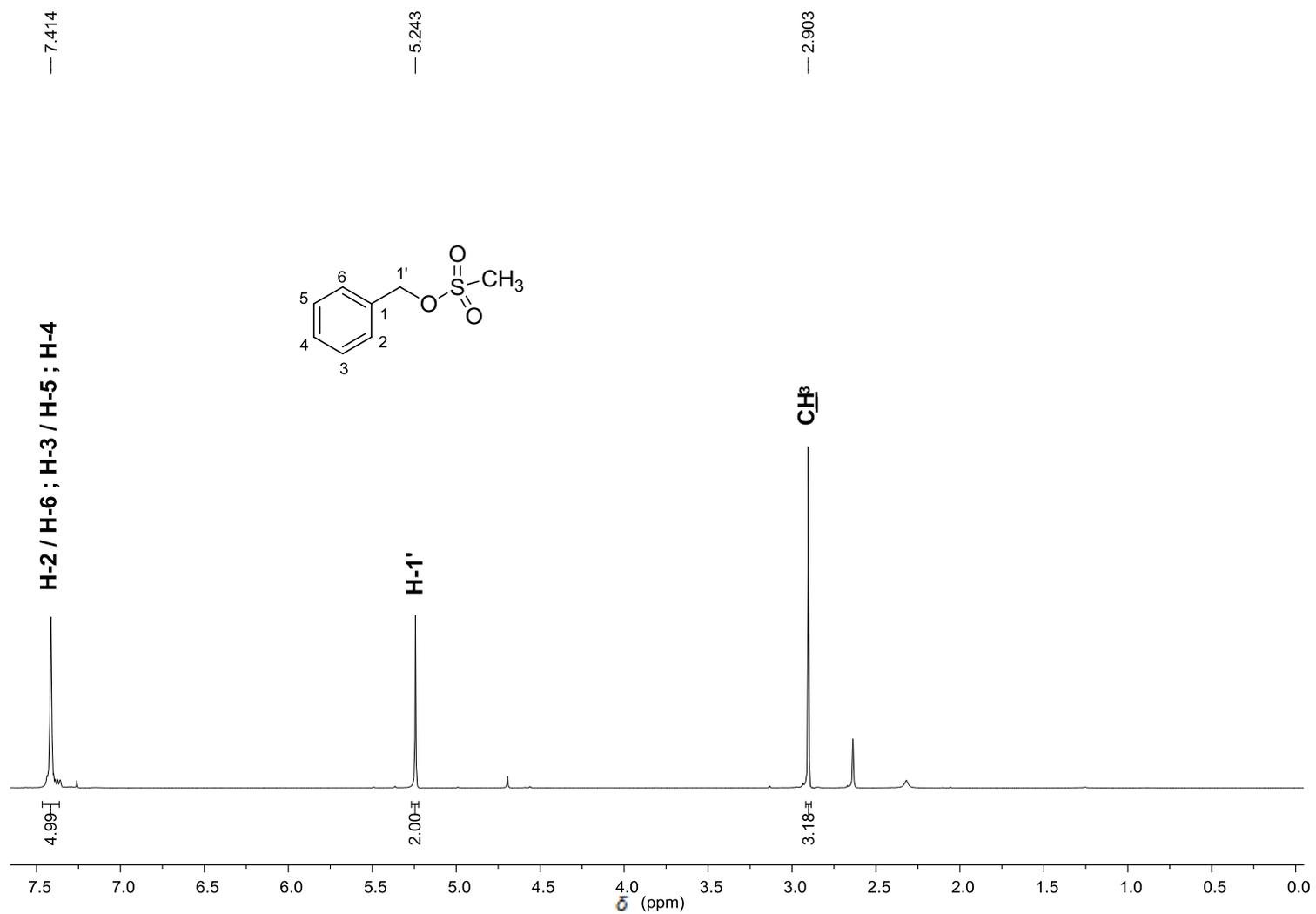


Figura 1 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do benzilmetanossulfonato (**2a**).

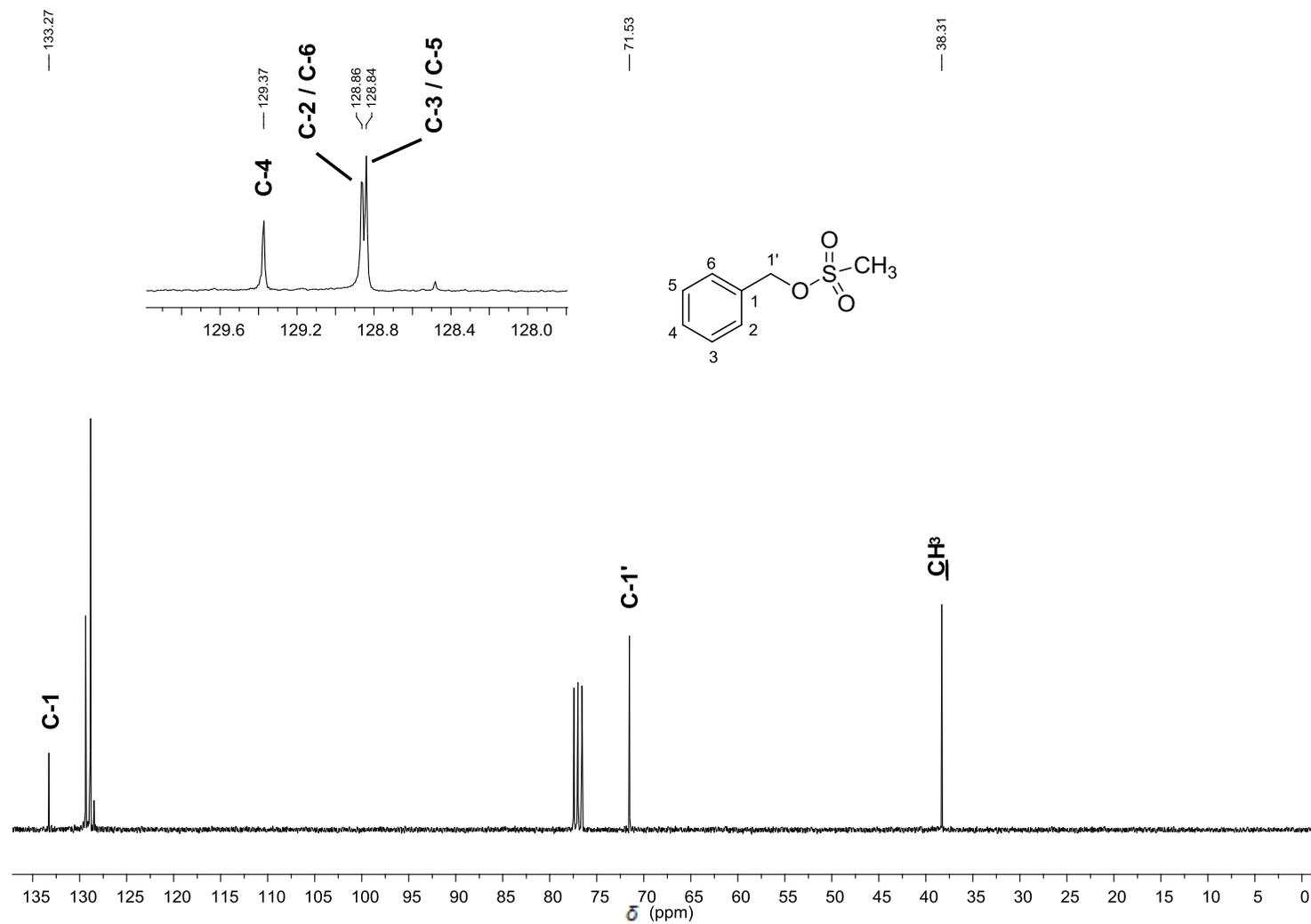


Figura 2 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **2a**.

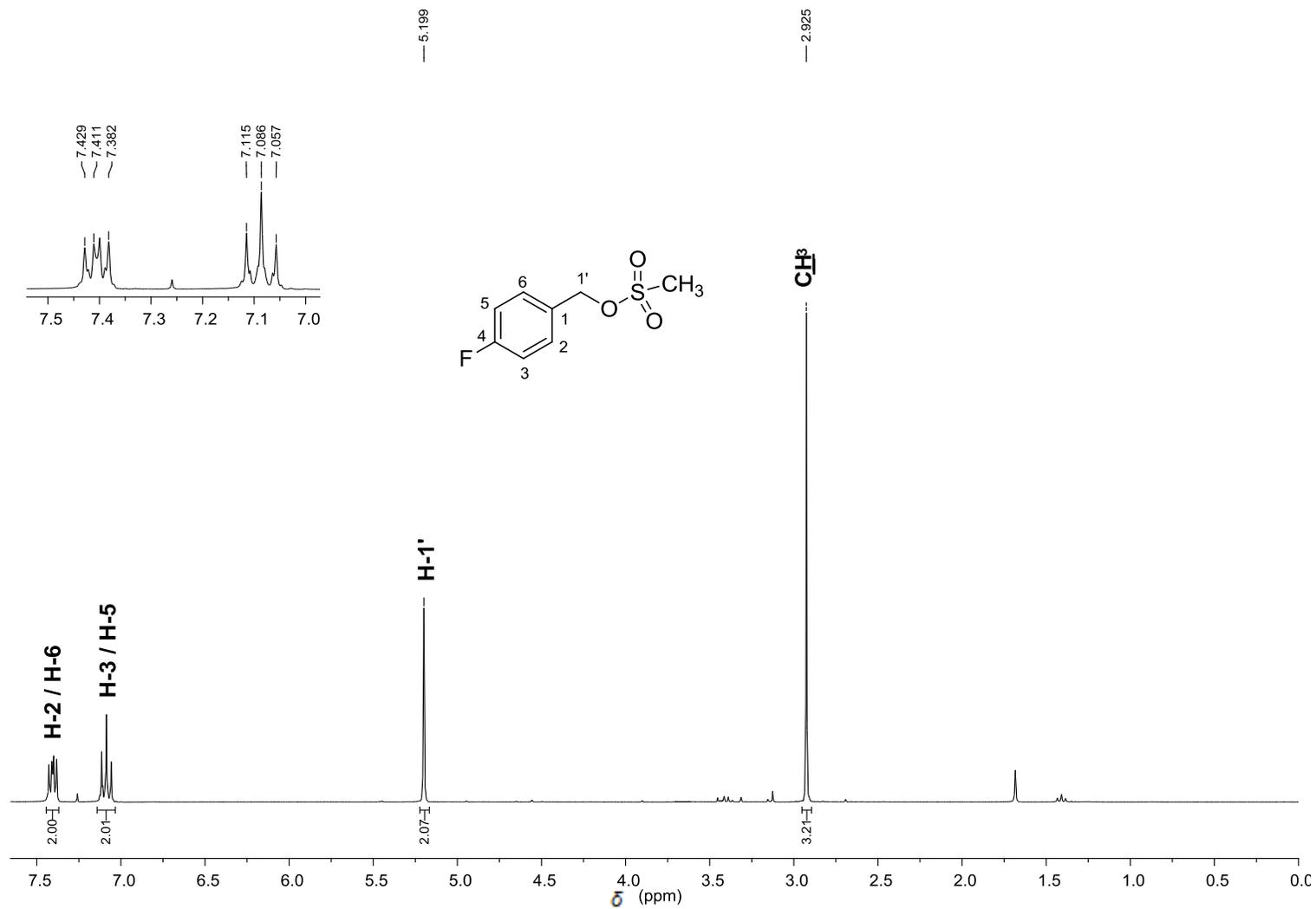


Figura 3 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 4-fluorobenzilmetanossulfonato (**2b**).

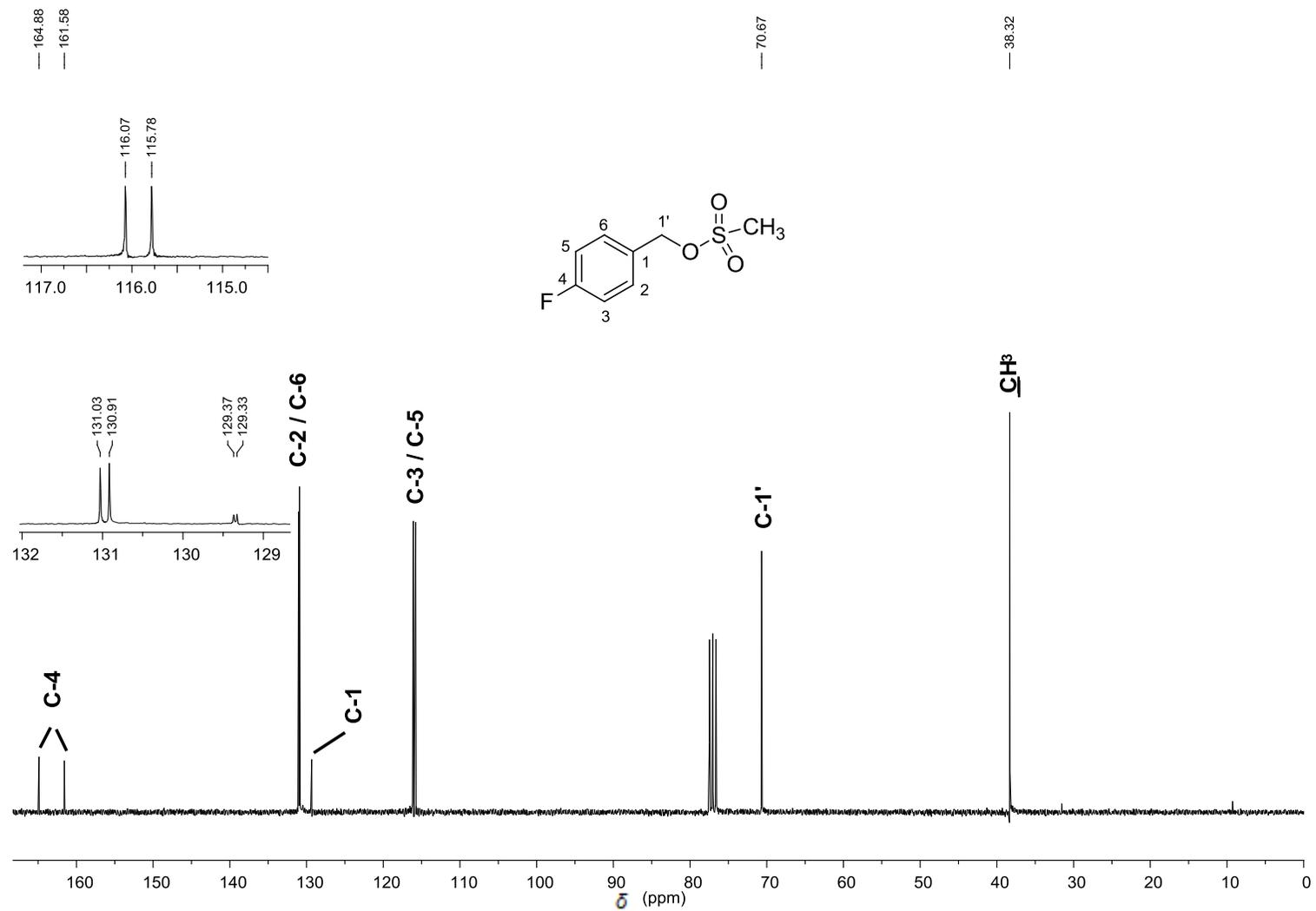


Figura 4 - Espectro de RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) do composto **2b**.

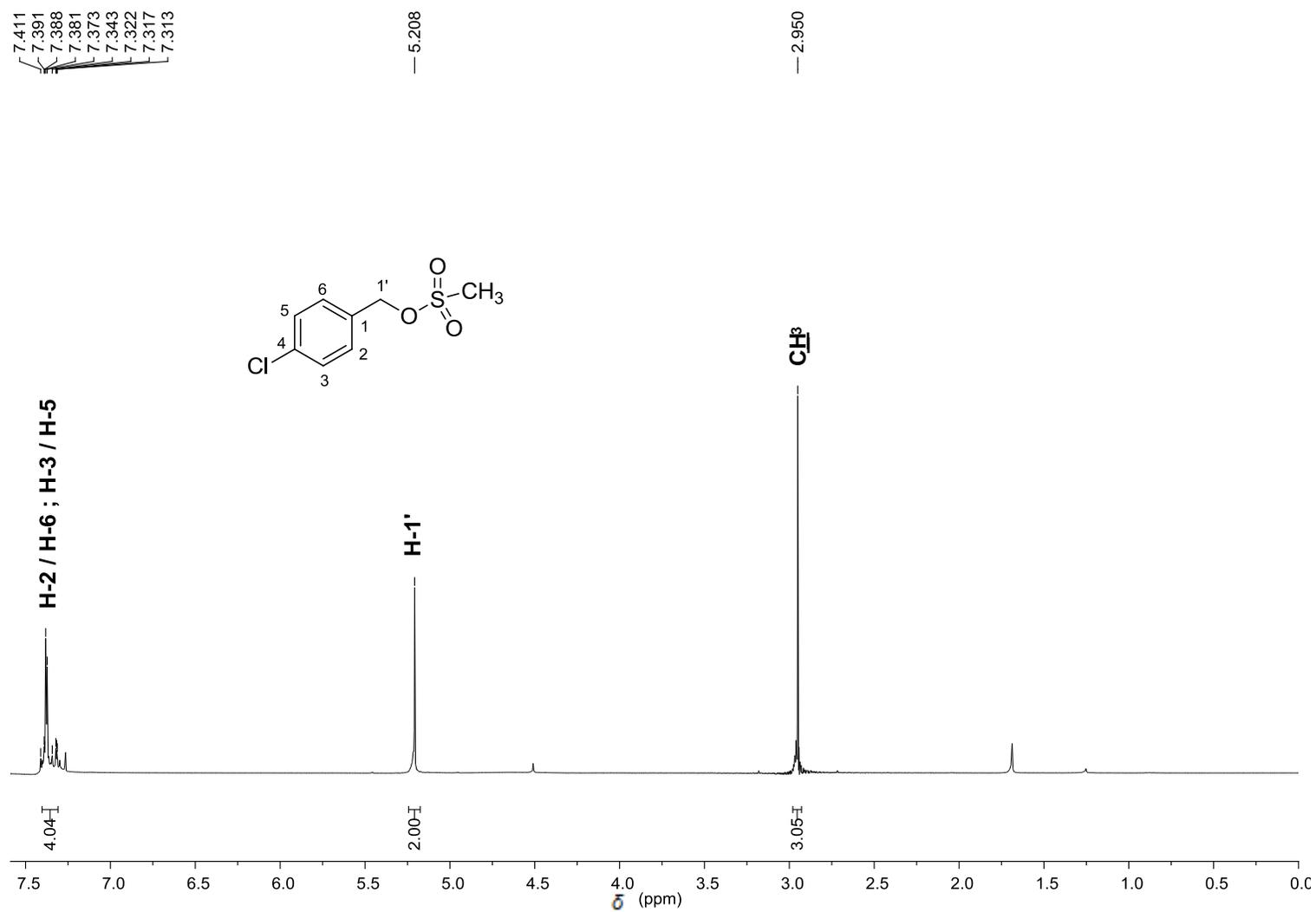


Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 4-clorobenzilmetanossulfonato (**2c**).

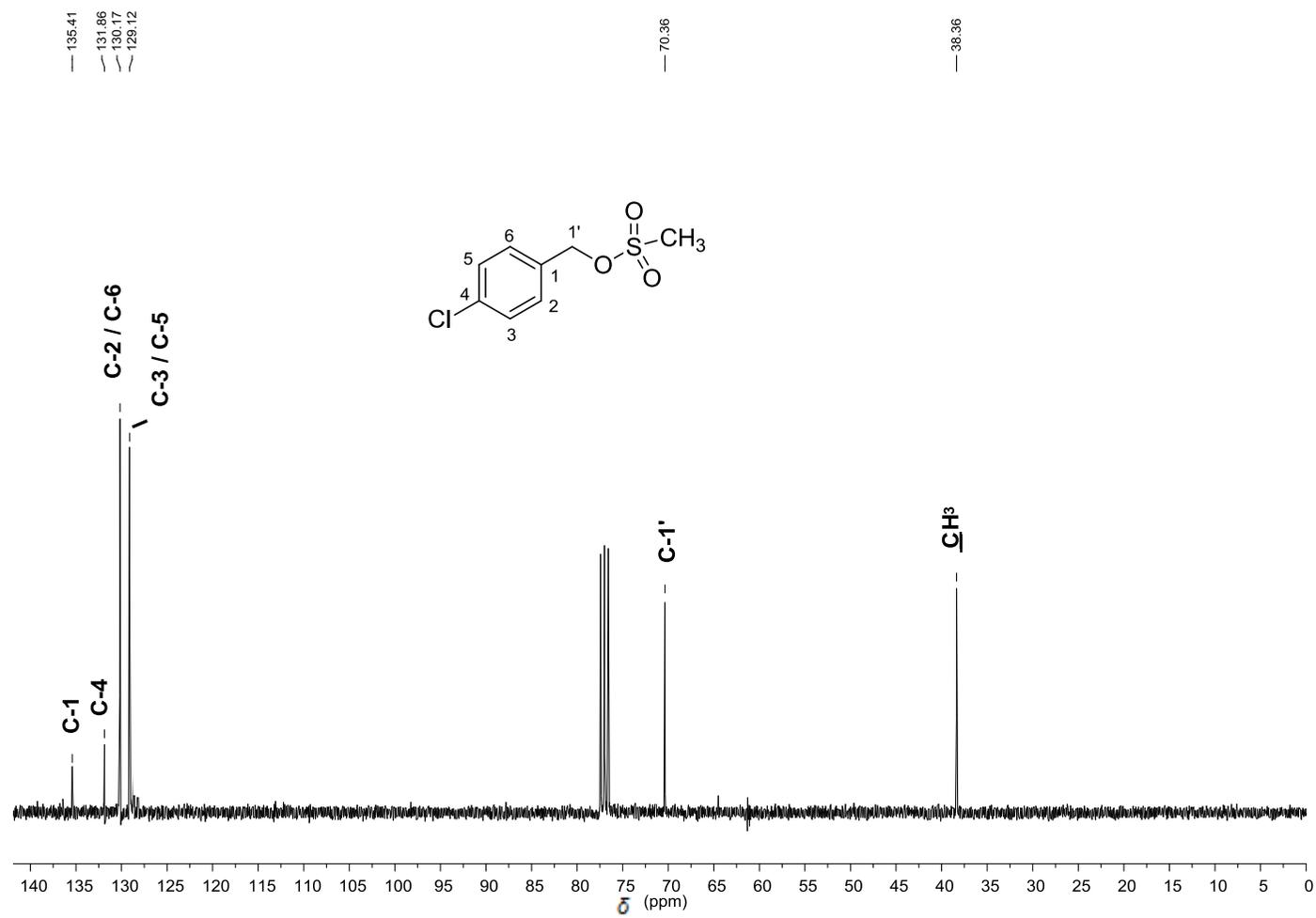


Figura 6 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2c**.

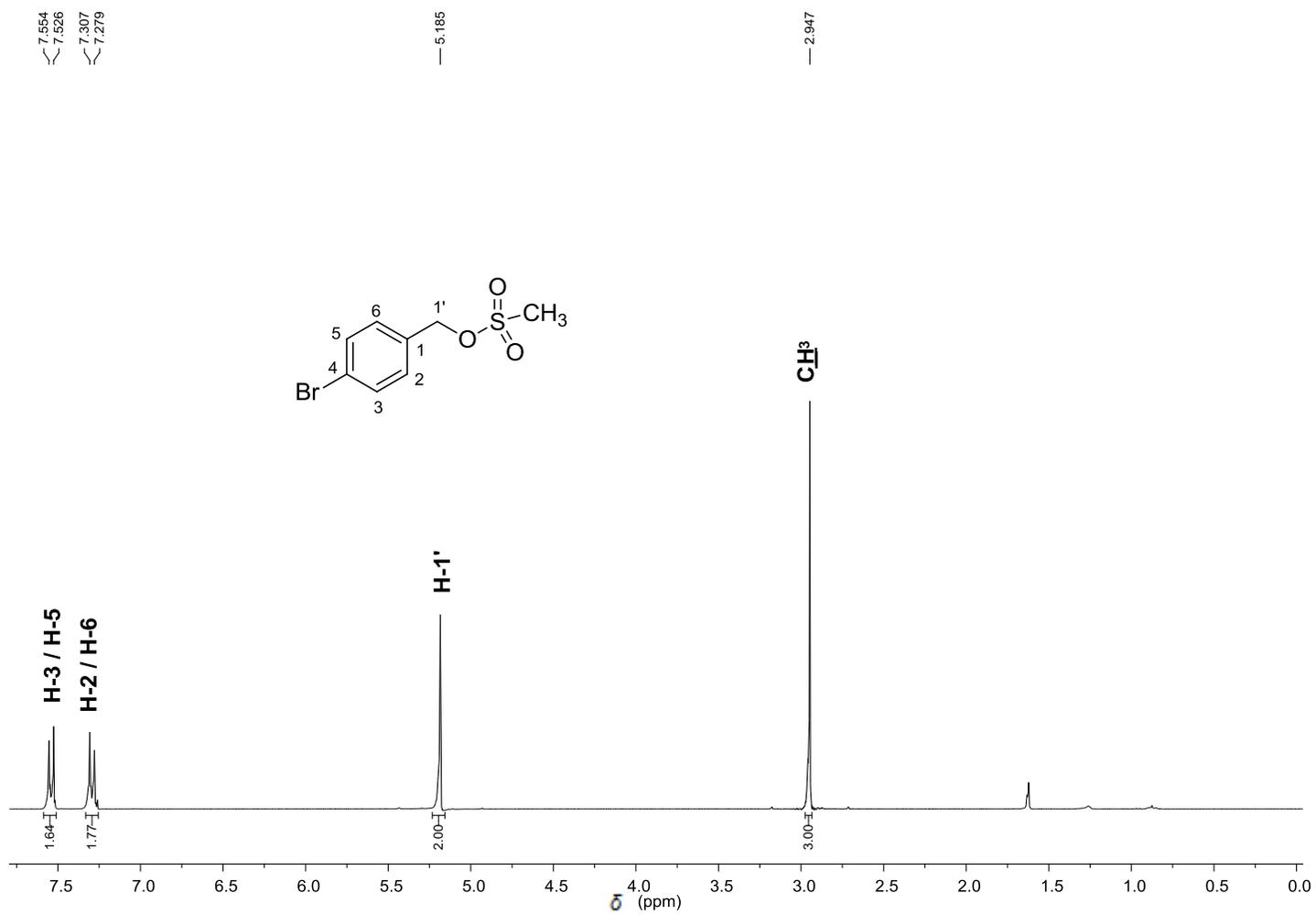


Figura 7 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 4-bromobenzilmetanossulfonato (2d).

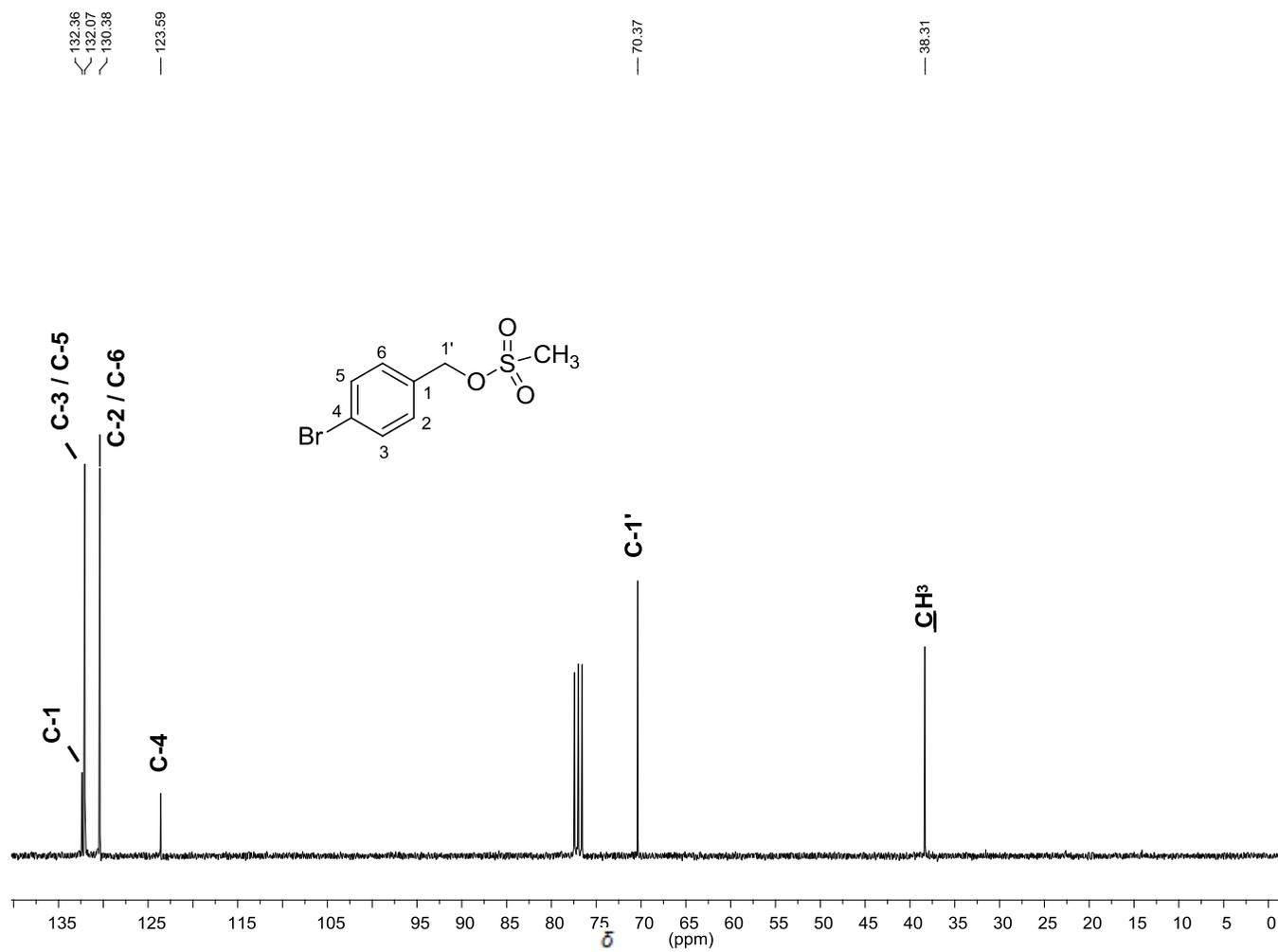


Figura 8 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2d**.

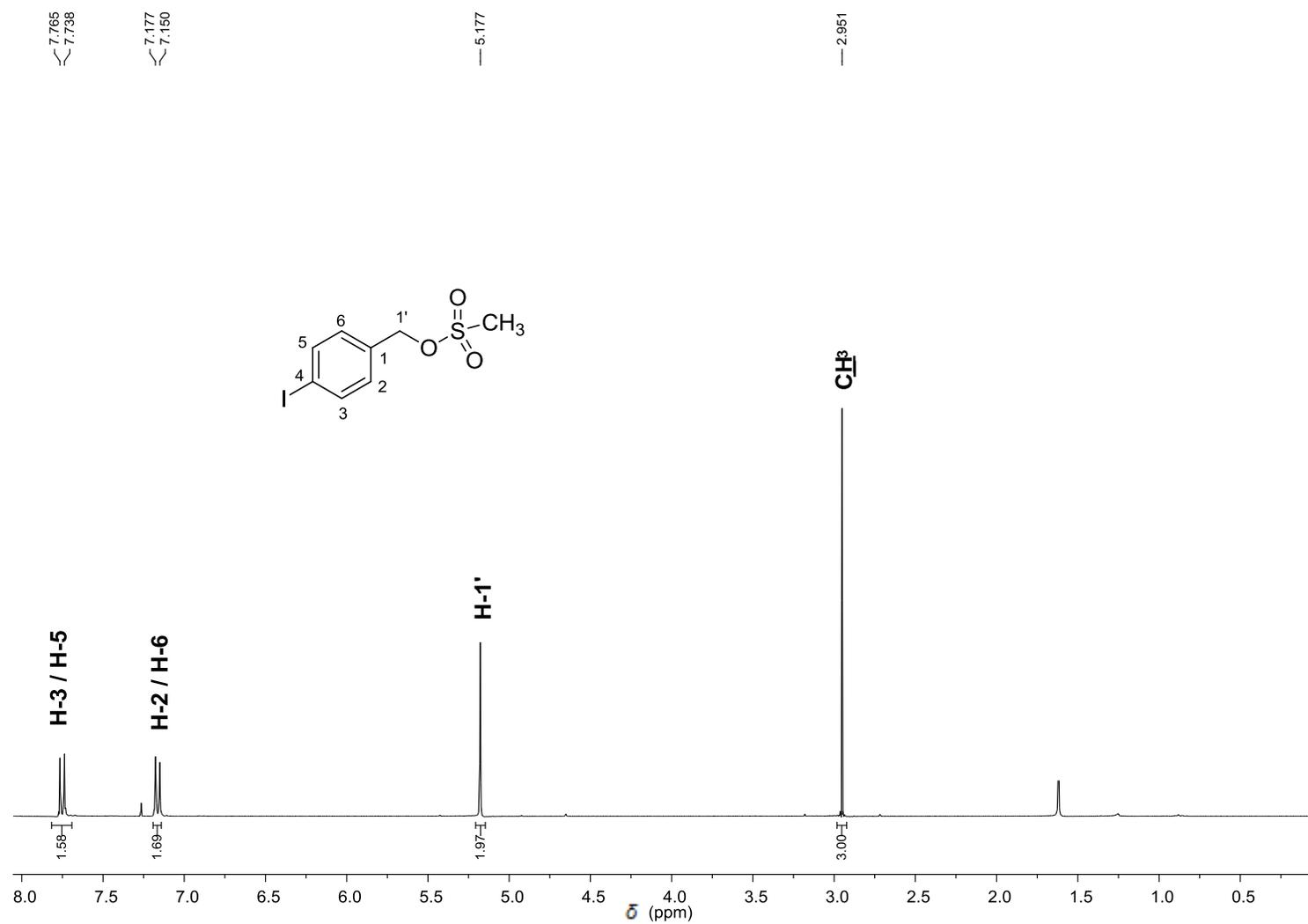


Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 4-iodobenzilmetanossulfonato (**2e**).

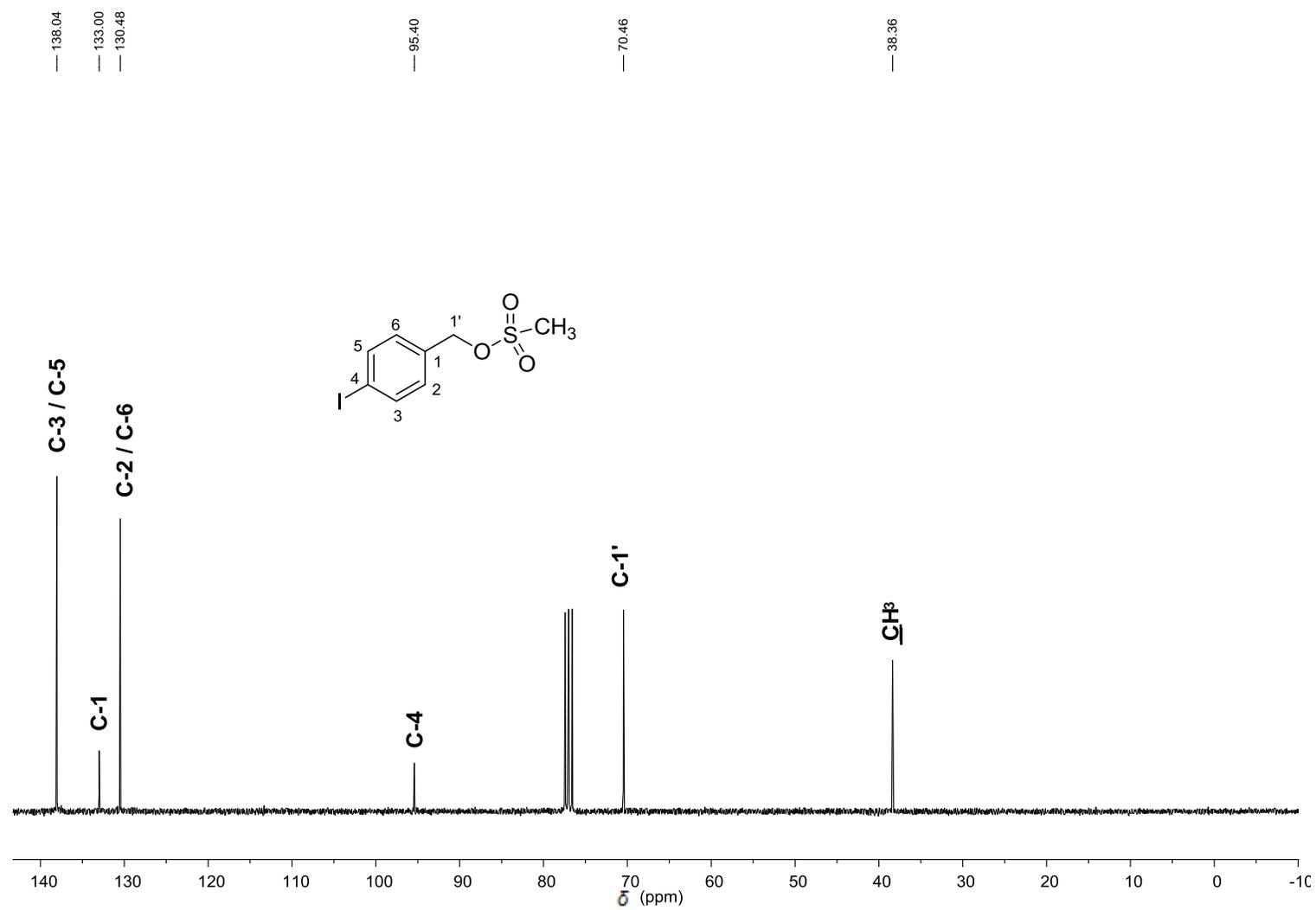


Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **2e**.

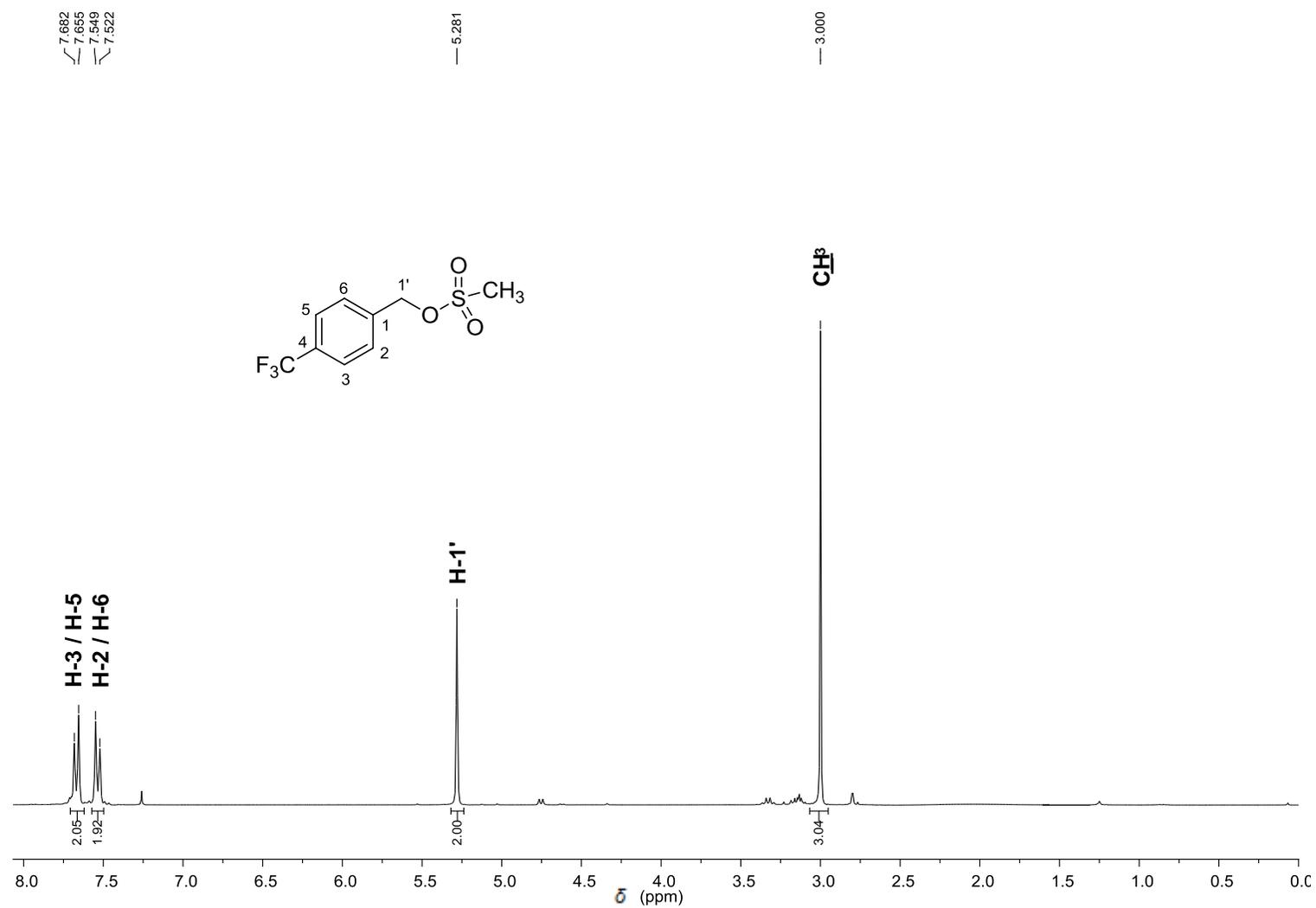


Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 4-(trifluorometil)benzilmetanossulfonato (**2f**).

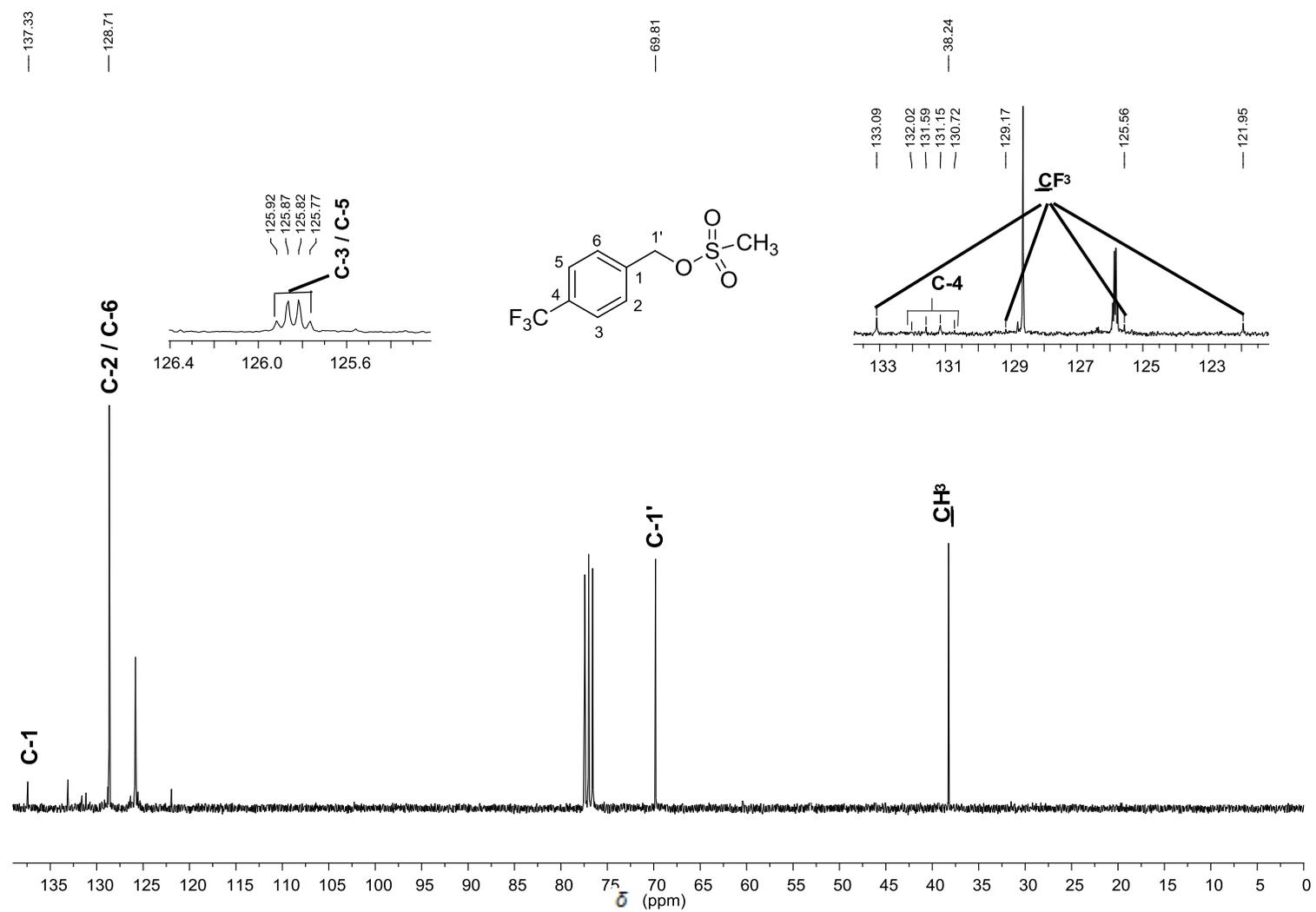


Figura 12 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2f**.

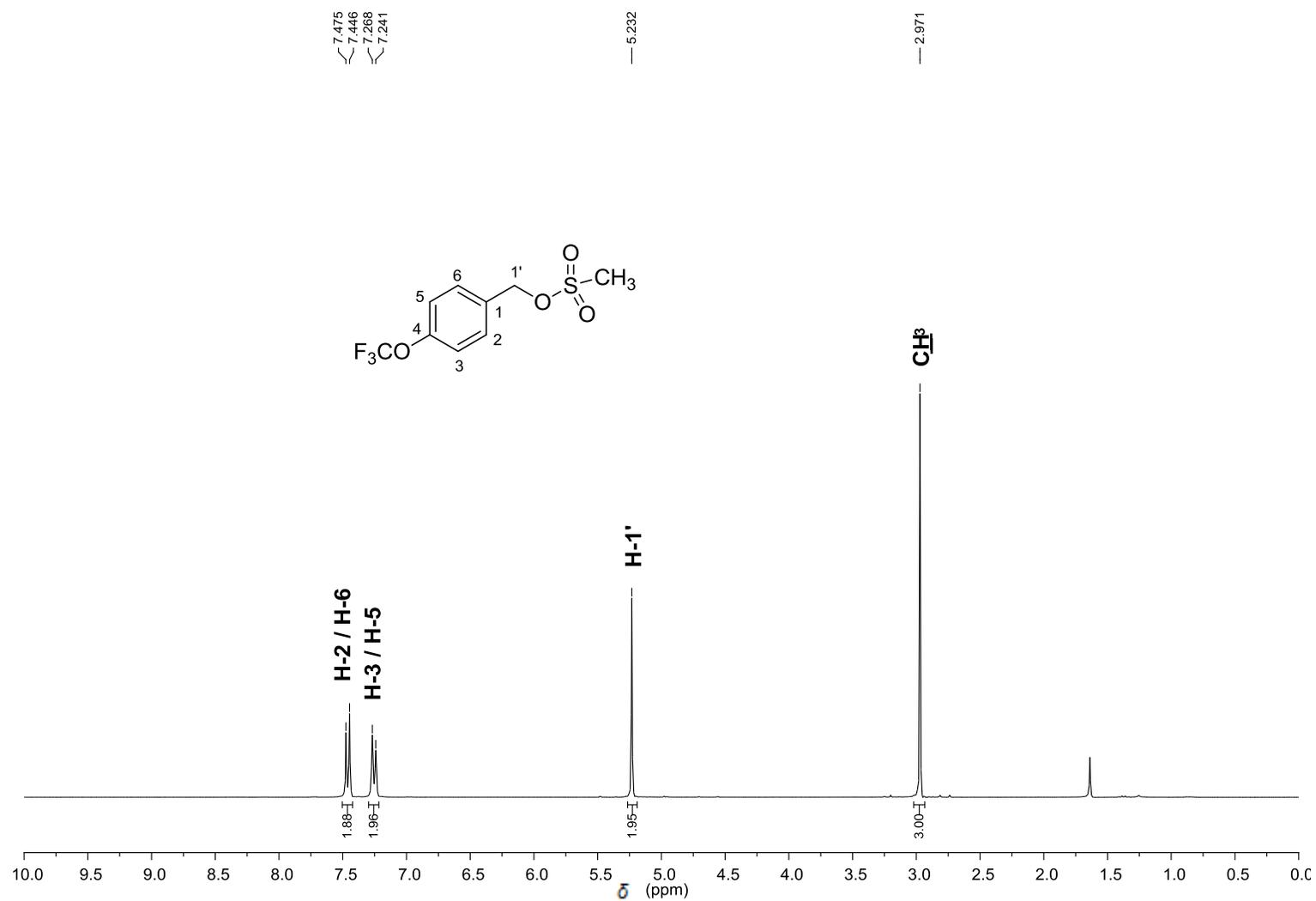


Figura 13 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 4-(trifluorometoxi)benzilmelanossulfonato (**2g**).

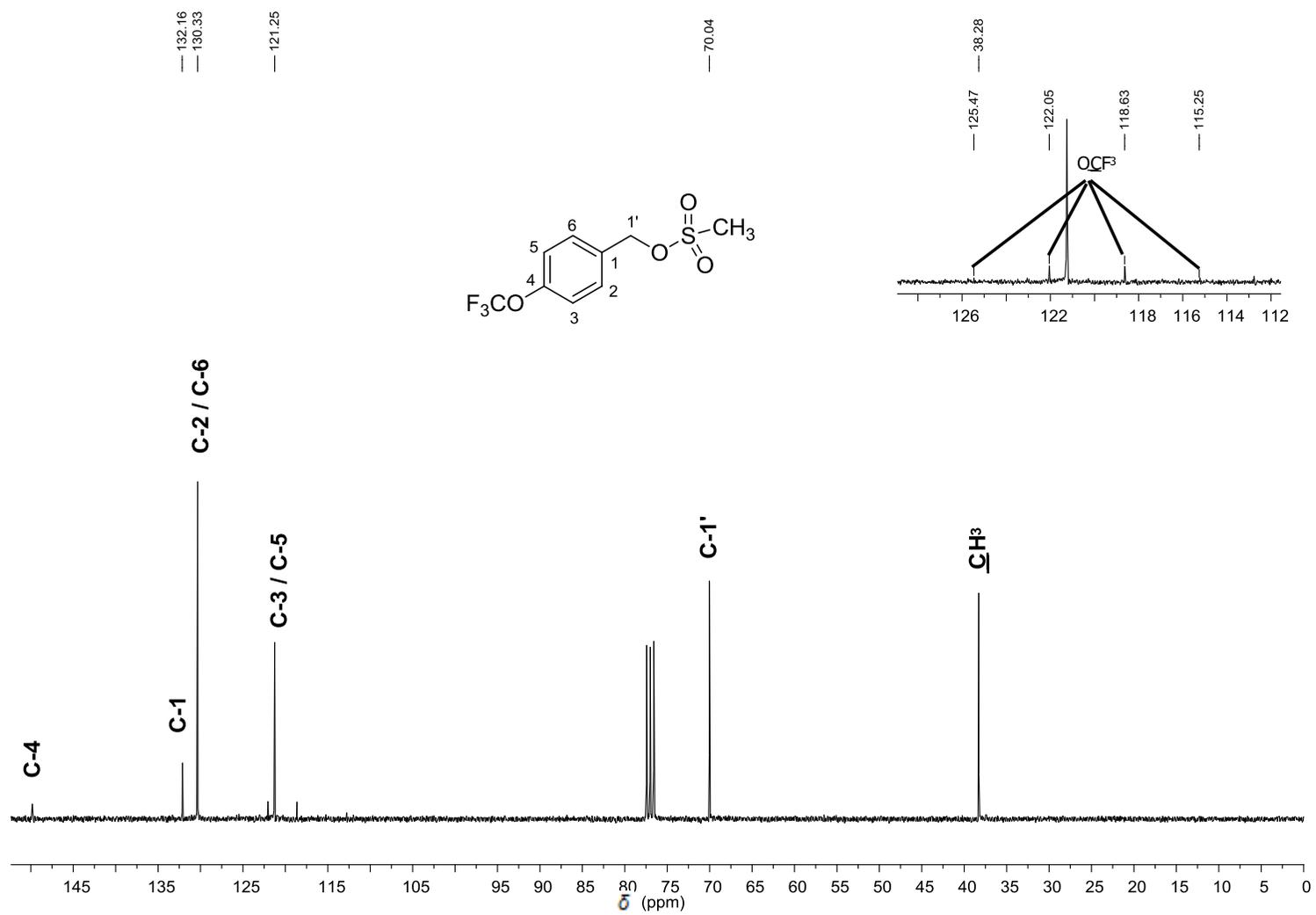


Figura 14 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 2g.

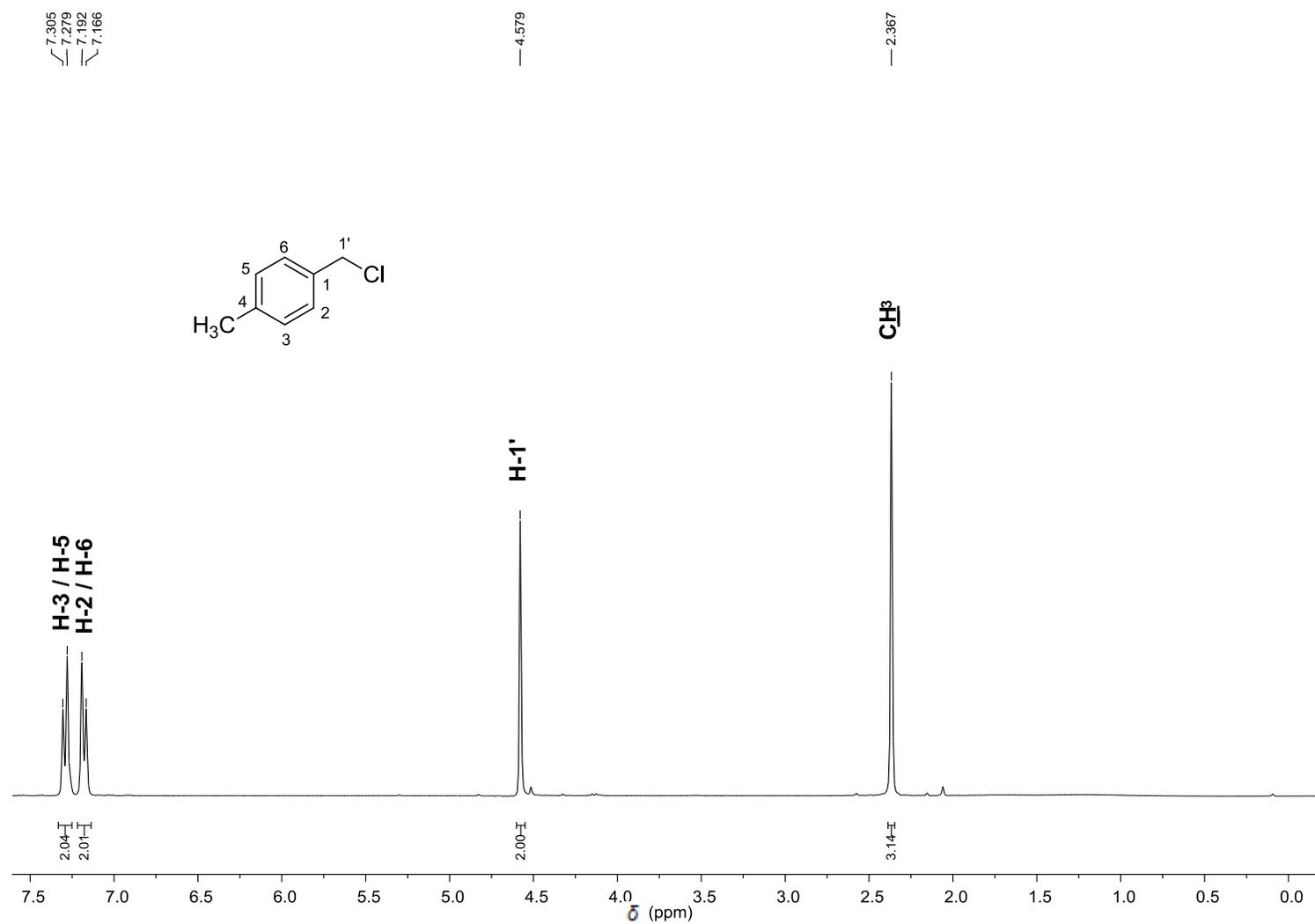


Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cloreto de 4-metilbenzila (**2h**).

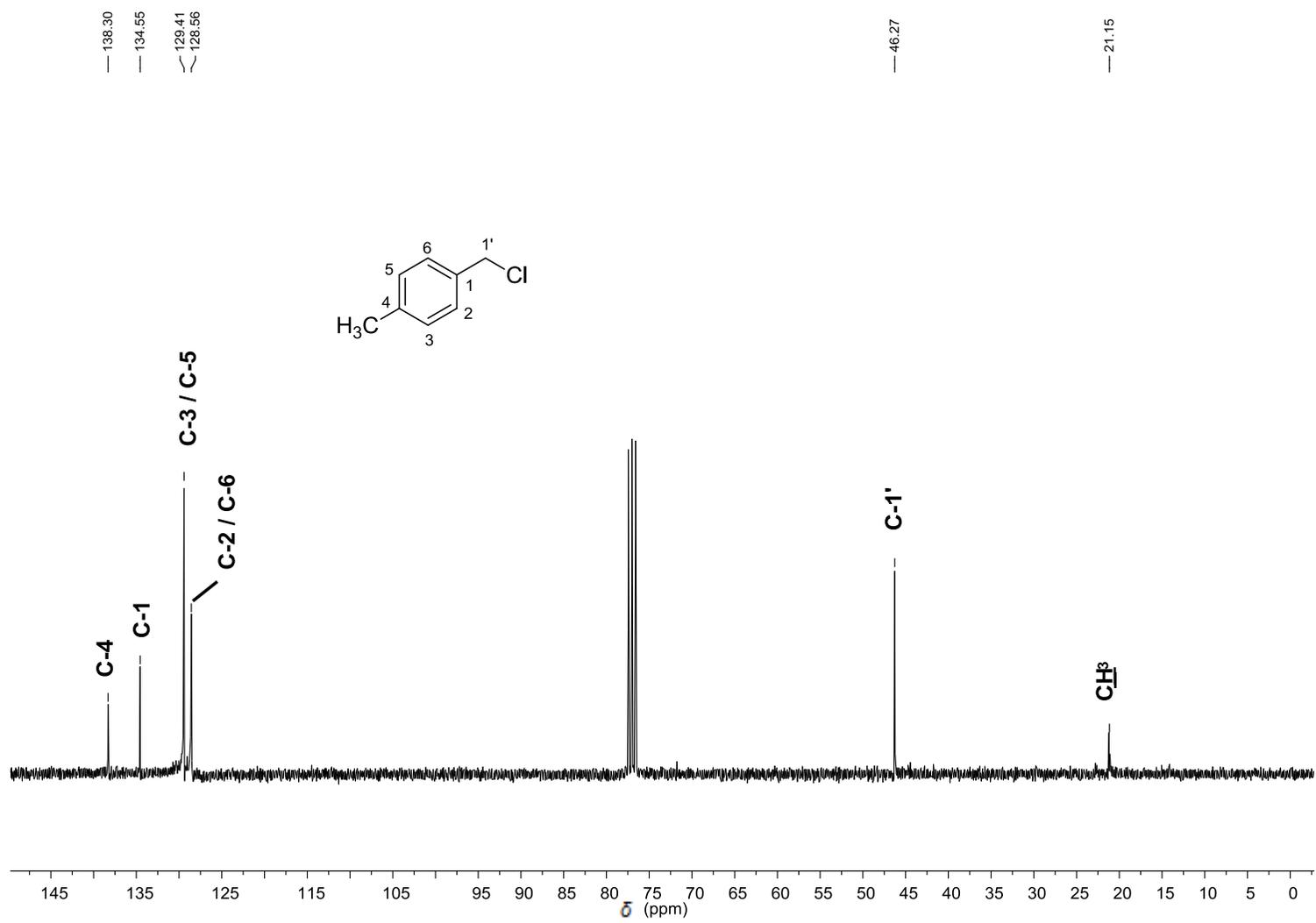


Figura 16 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 2h.

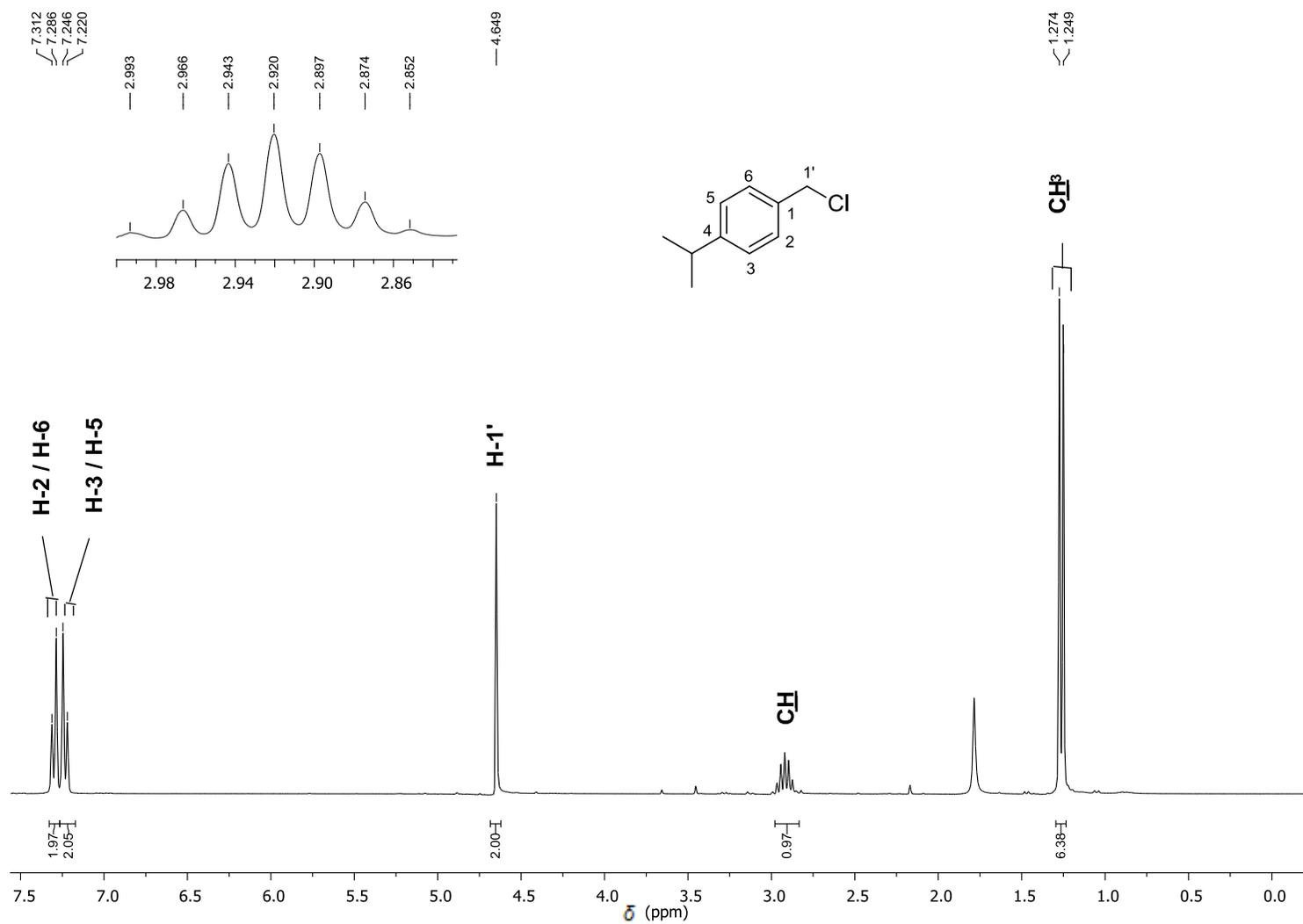


Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cloreto de 4-isopropilbenzila (2i).

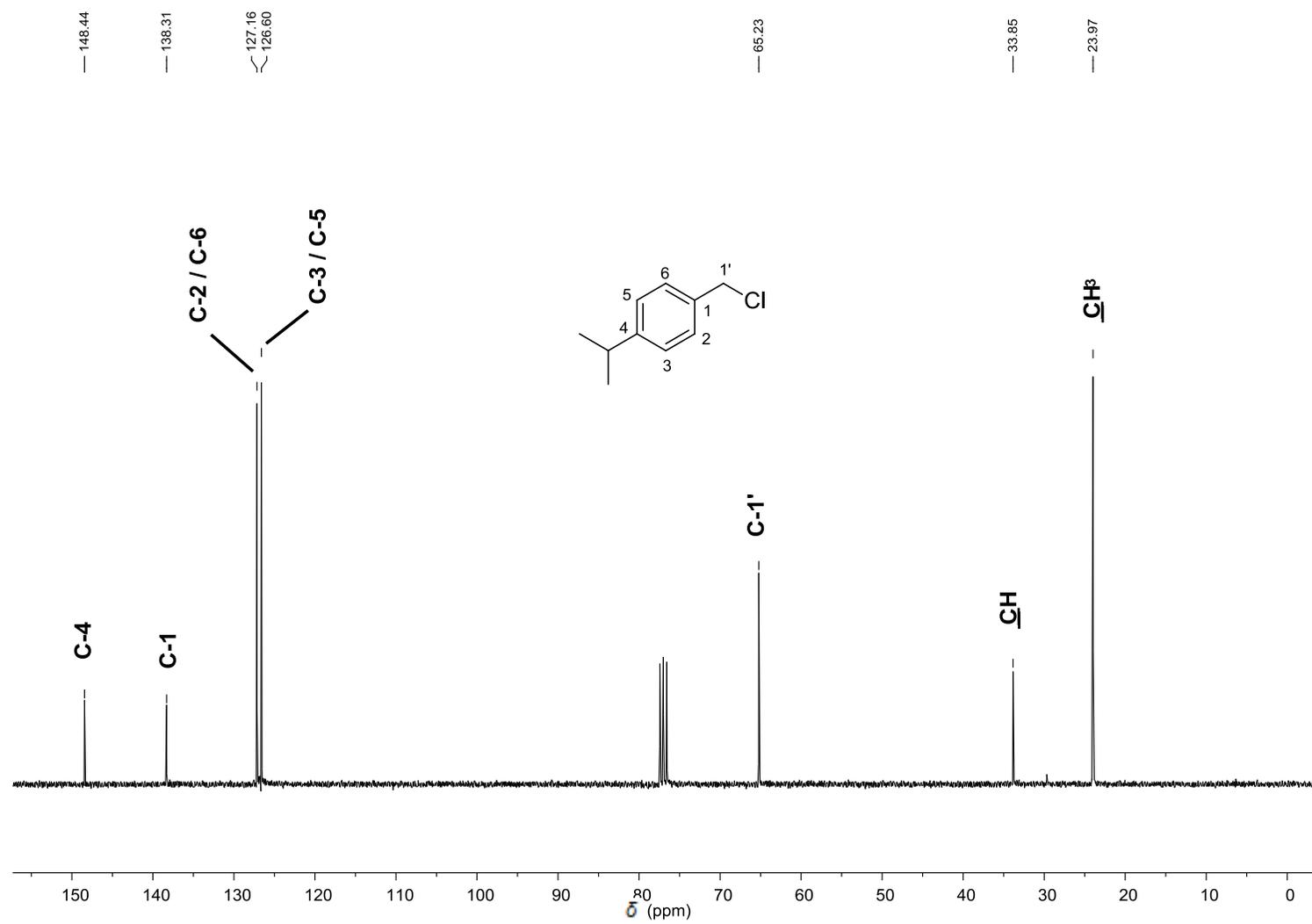


Figura 18 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2i**.

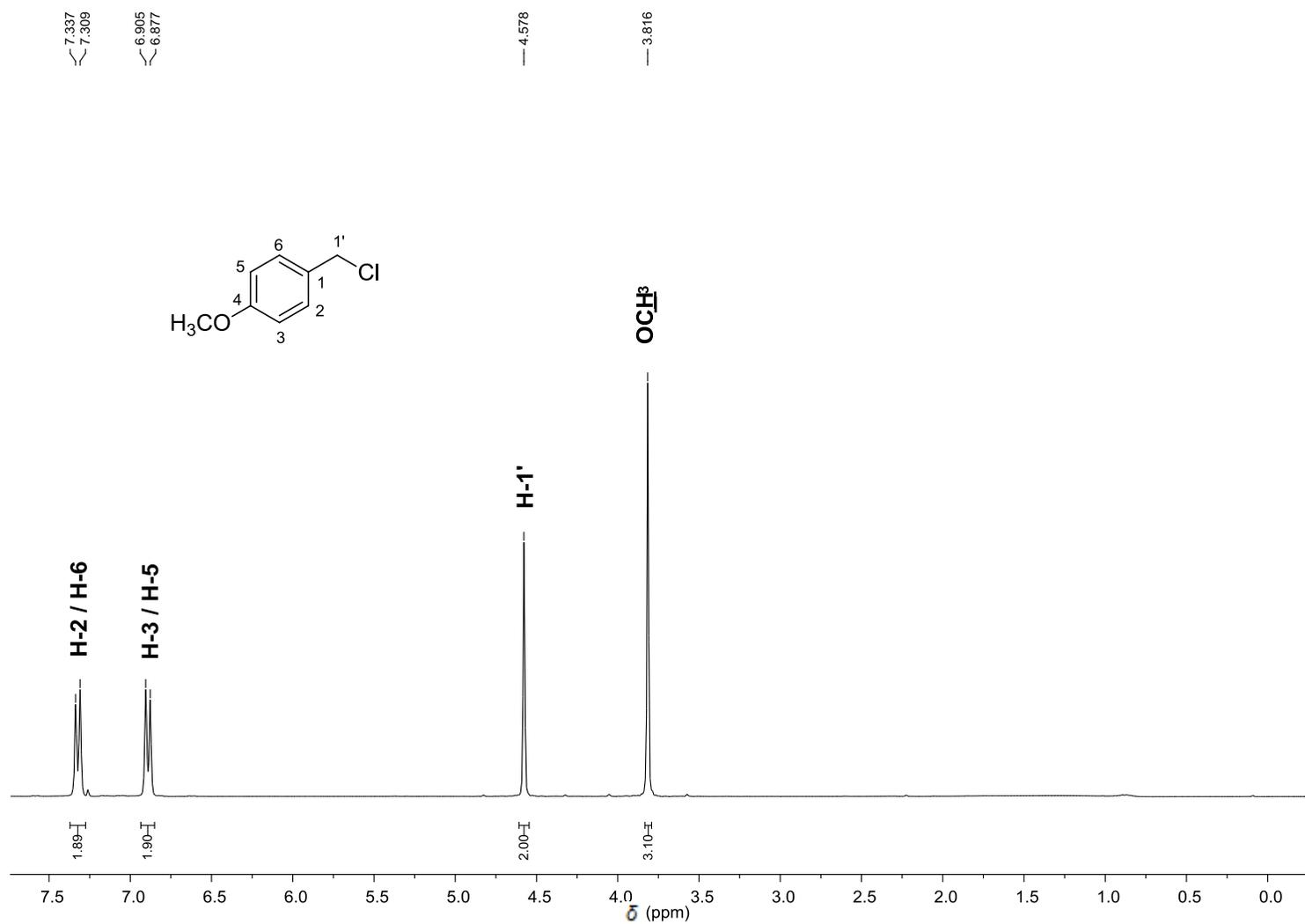


Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cloreto de 4-metoxibenzila (**2j**).

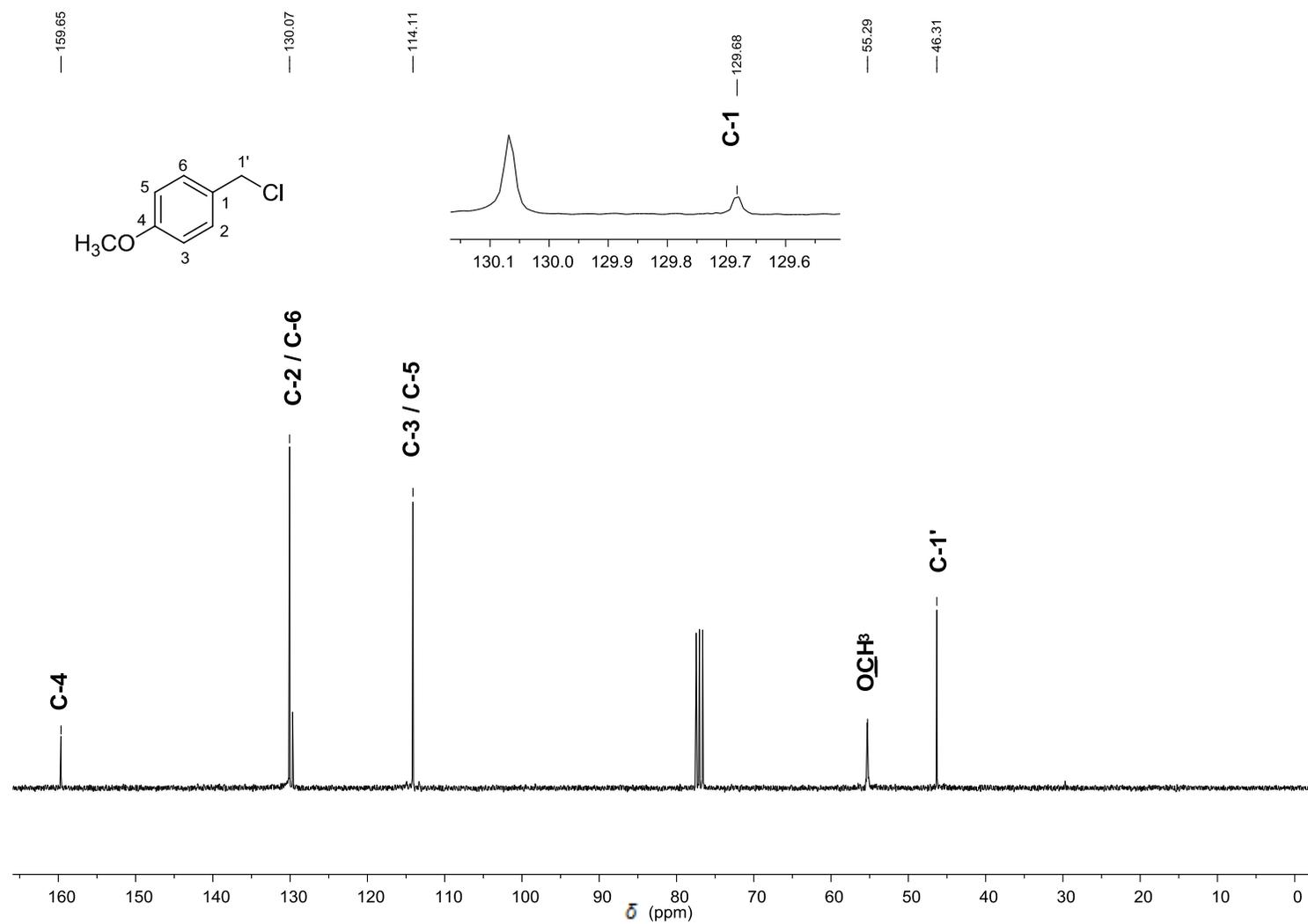


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **2j**.

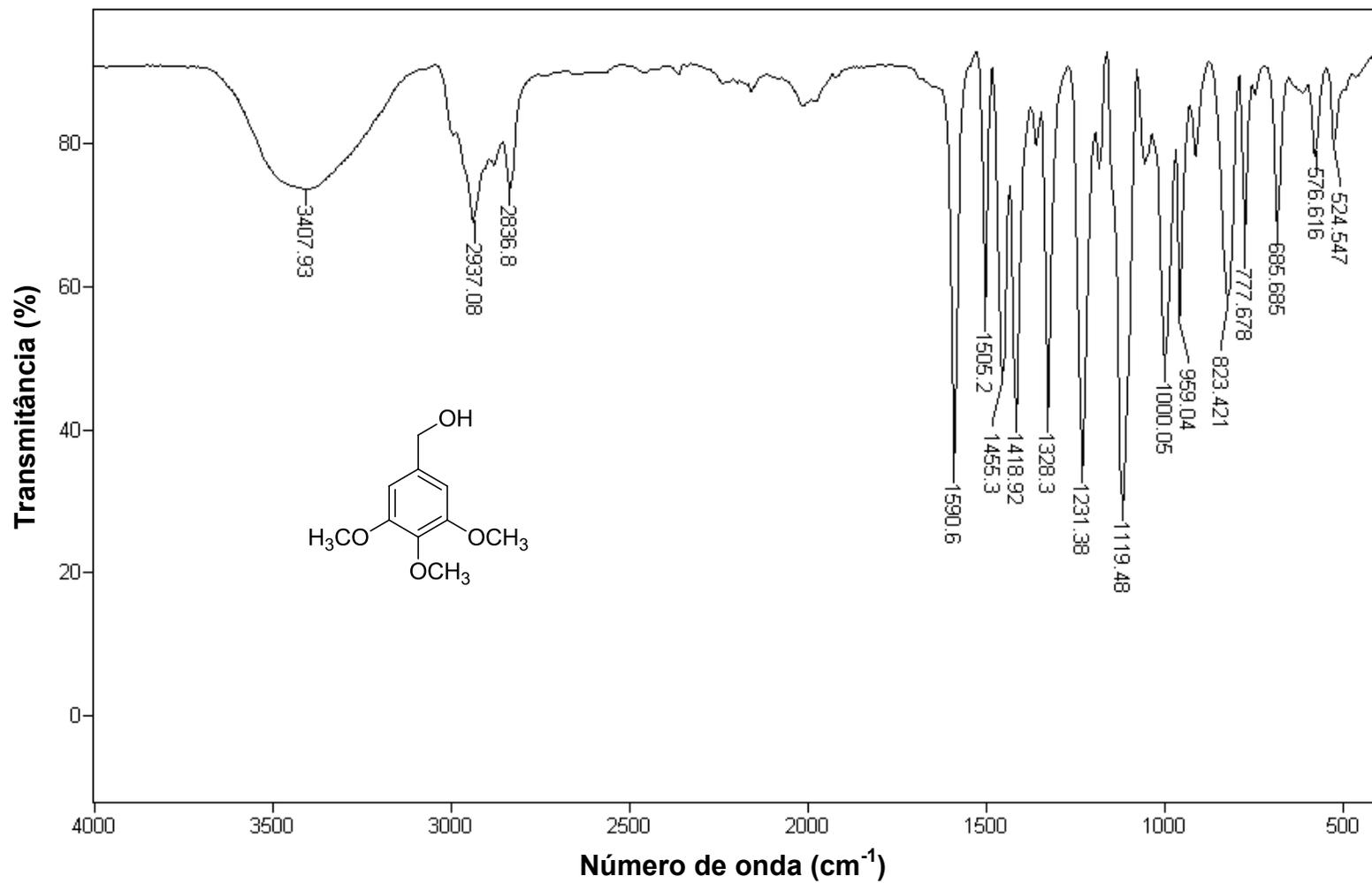


Figura 21 - Espectro no infravermelho (ATR) do álcool 3,4,5-trimetoxibenzílico (3).

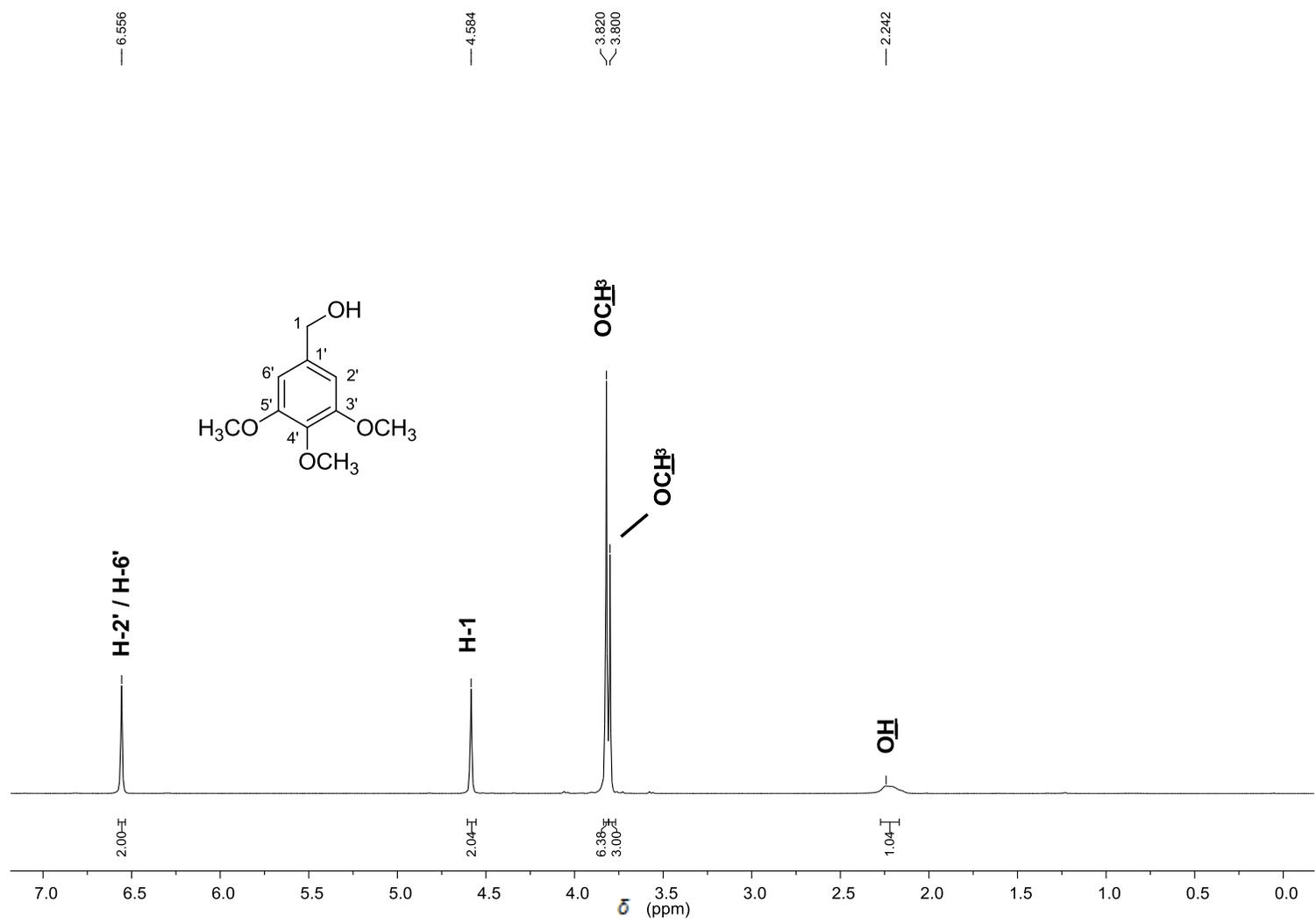


Figura 22 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 3.

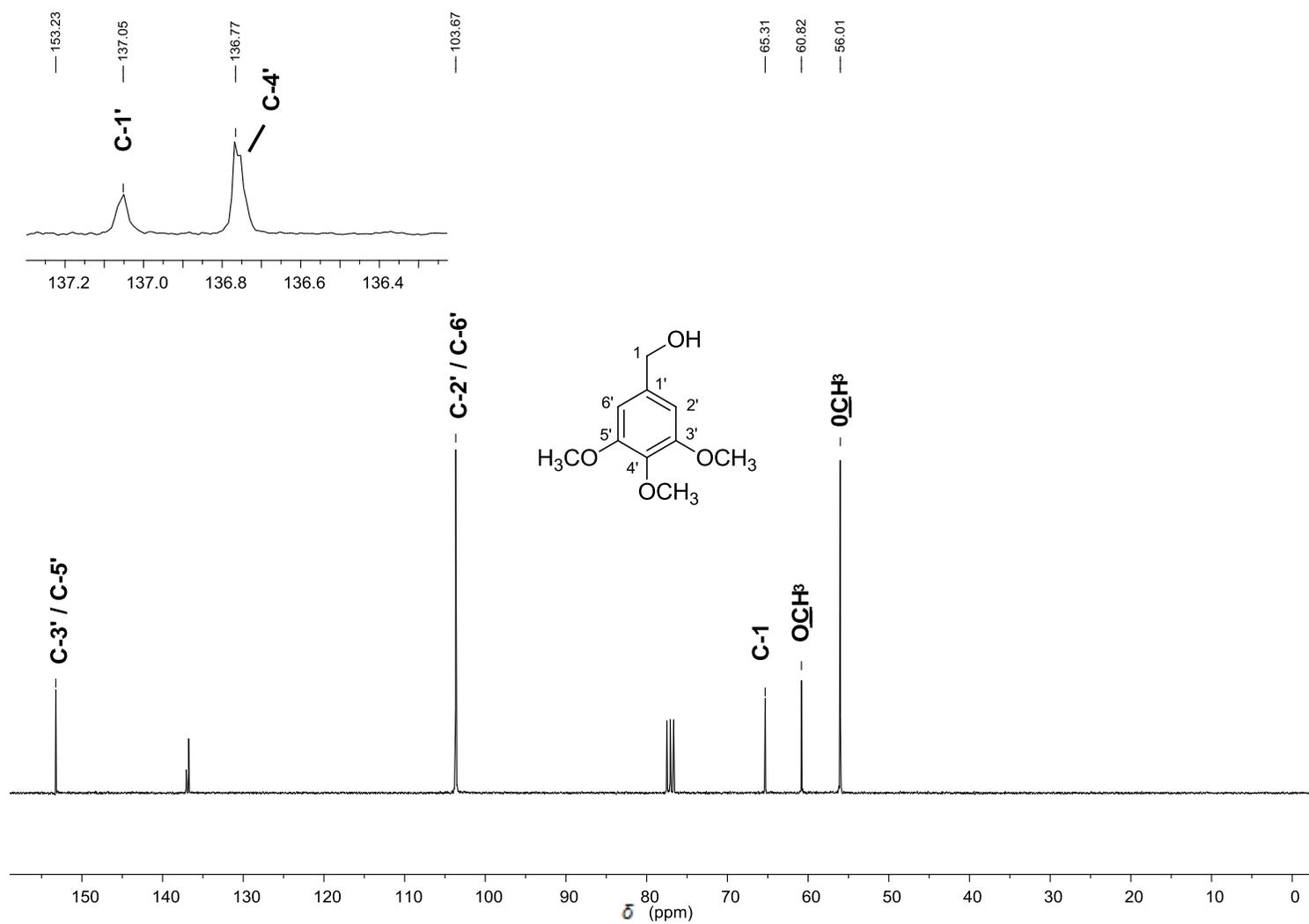


Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

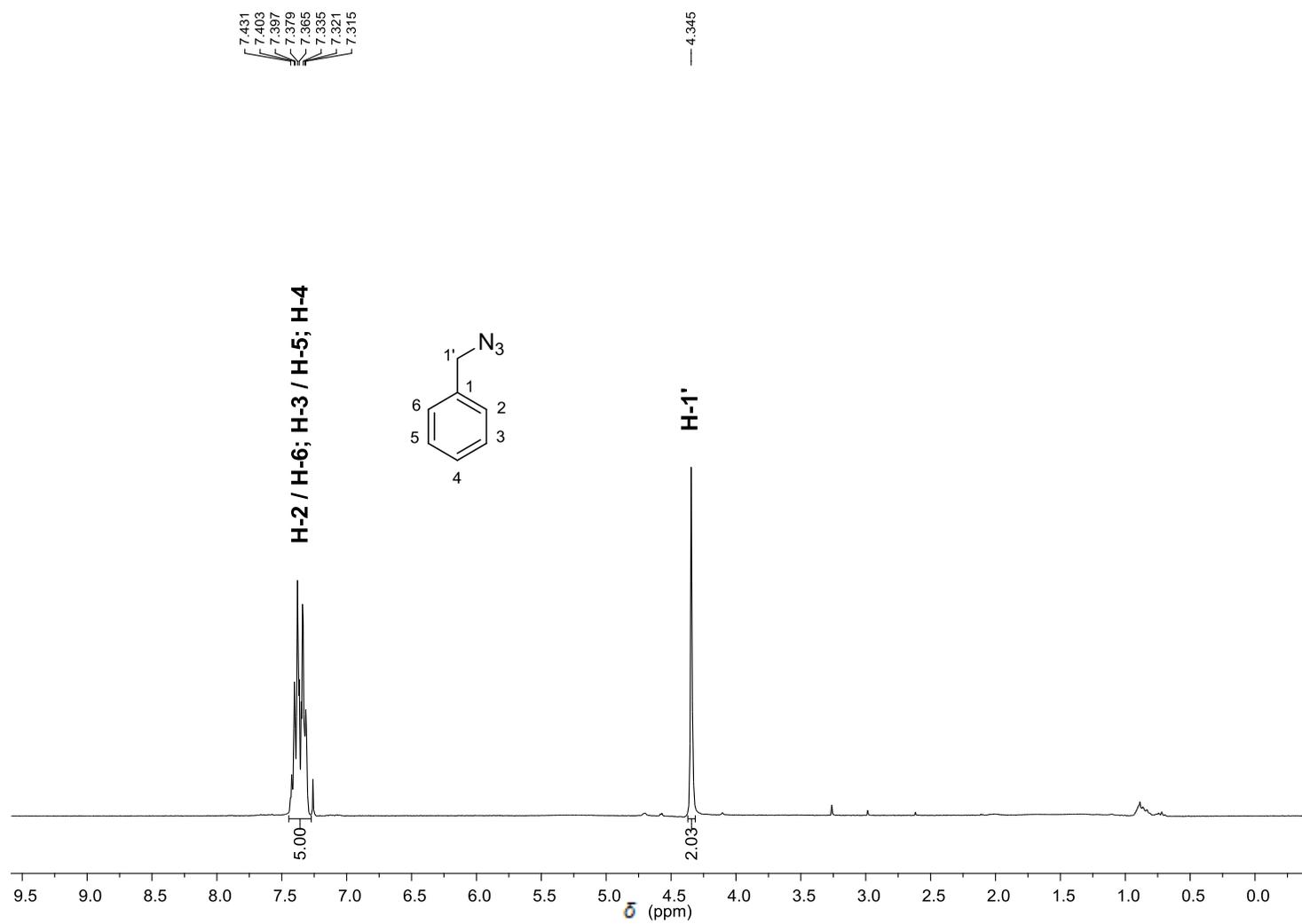


Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da benzilazida (**4a**).

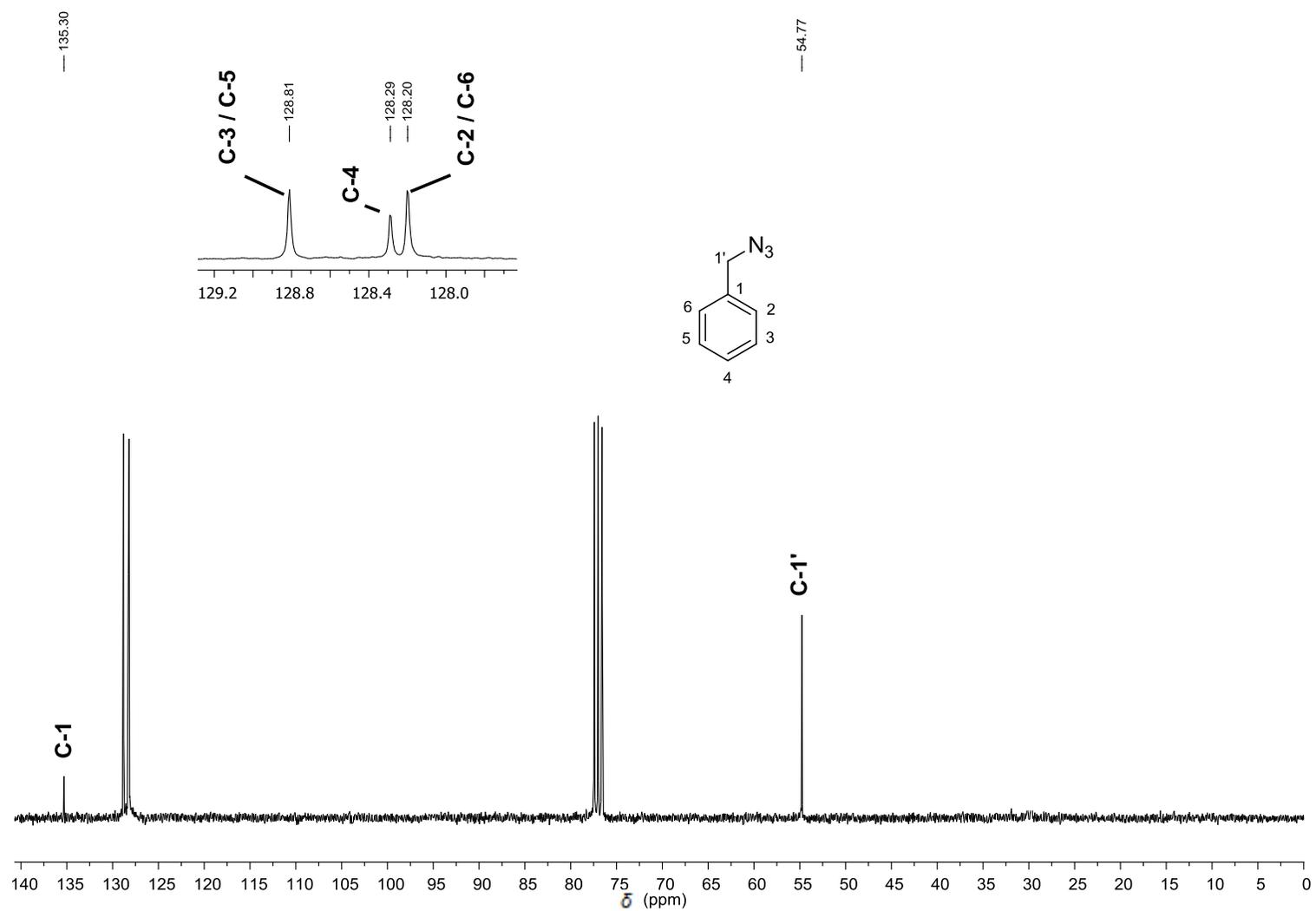


Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

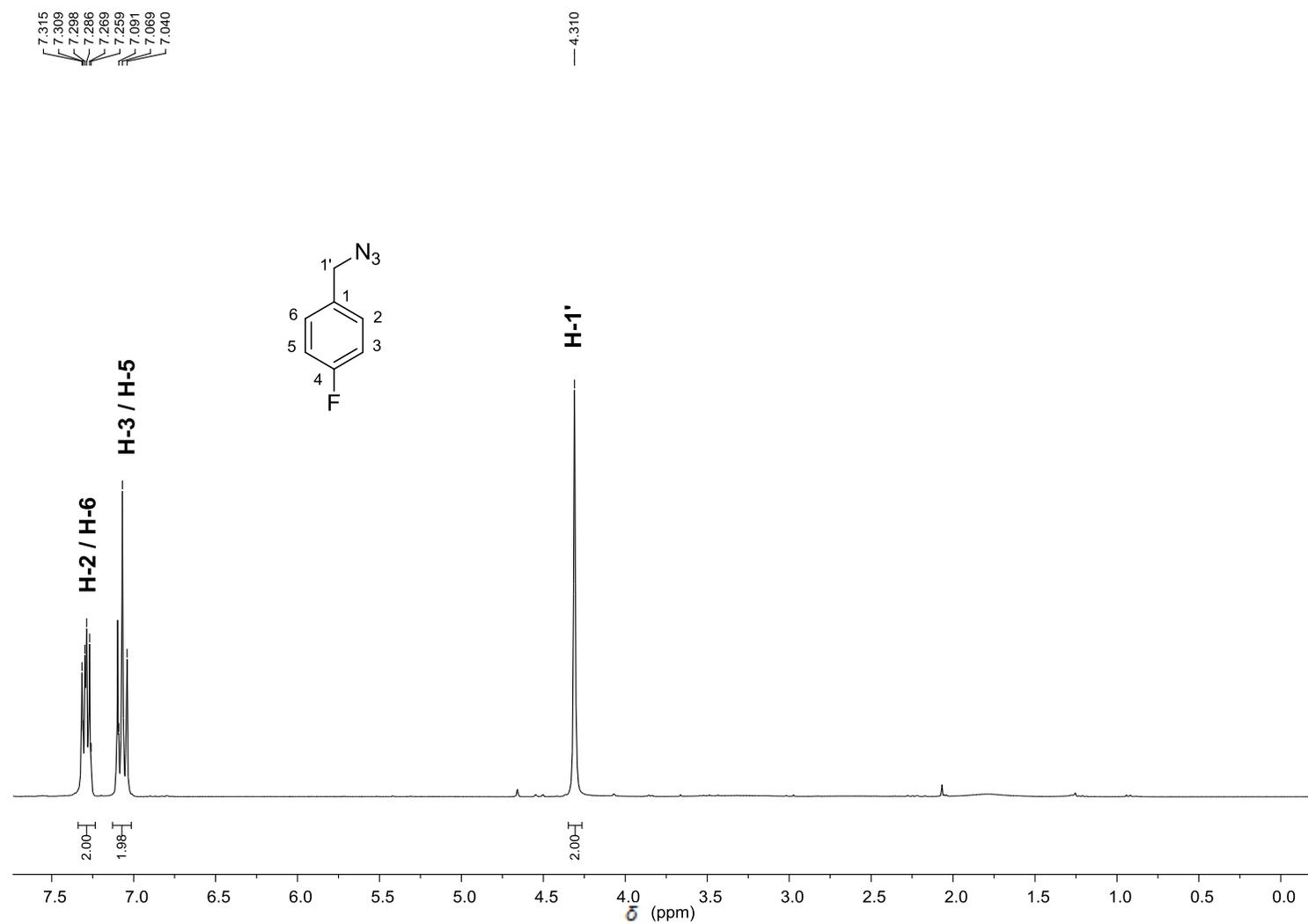


Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-fluorobenzilazida (**4b**).

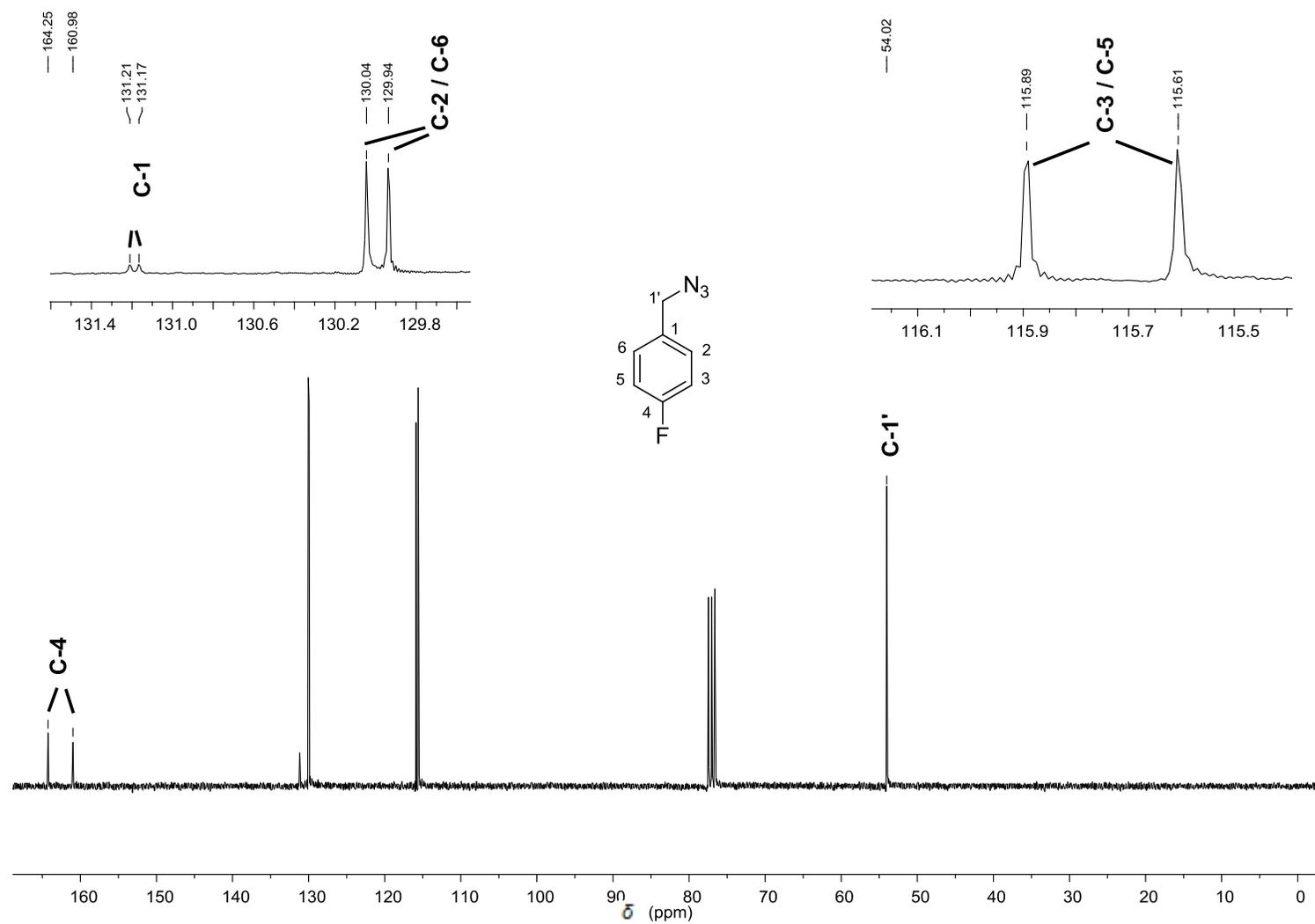


Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.

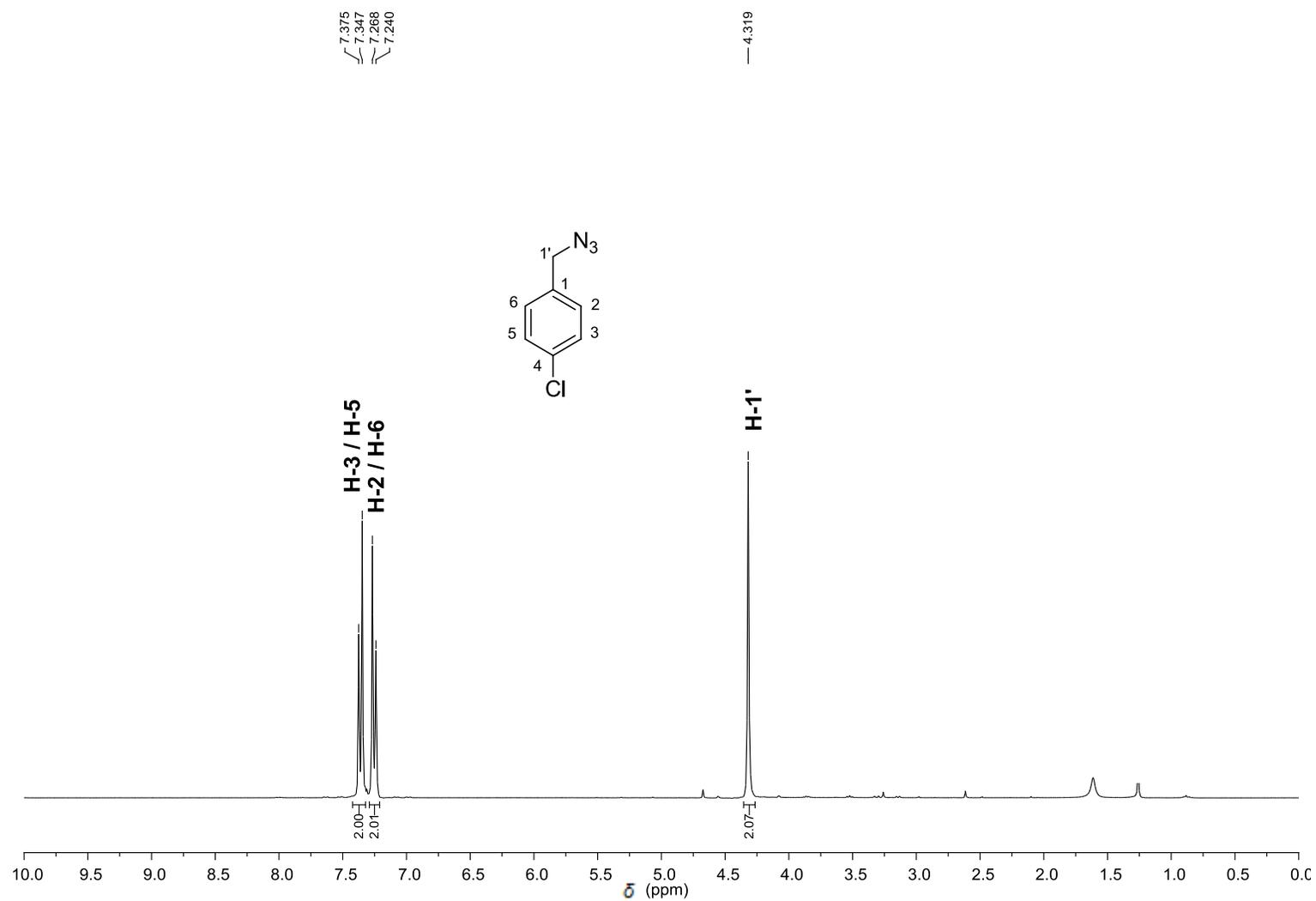


Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-clorobenzilazida (**4c**).

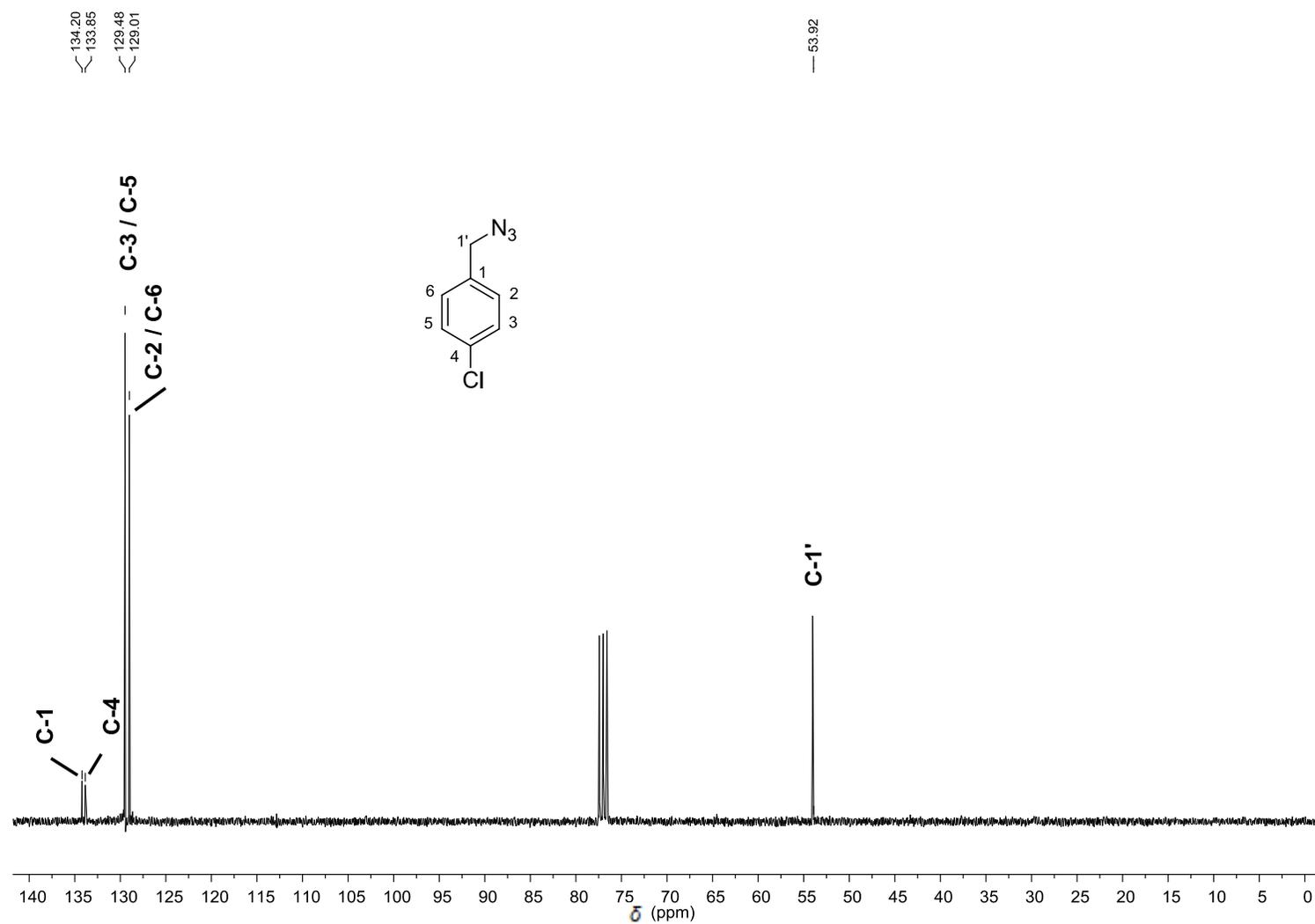


Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4c**.

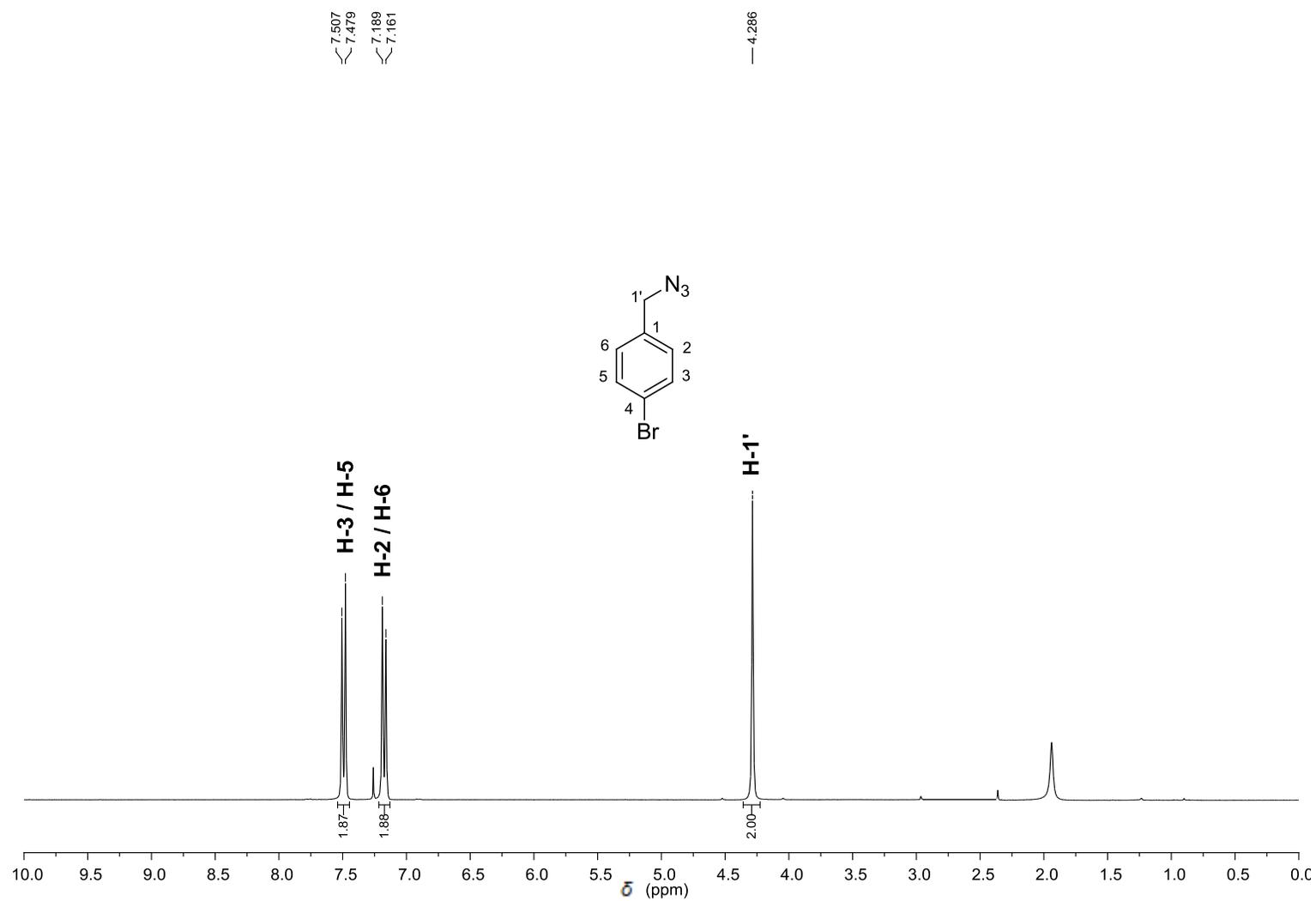


Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-bromobenzilazida (**4d**).

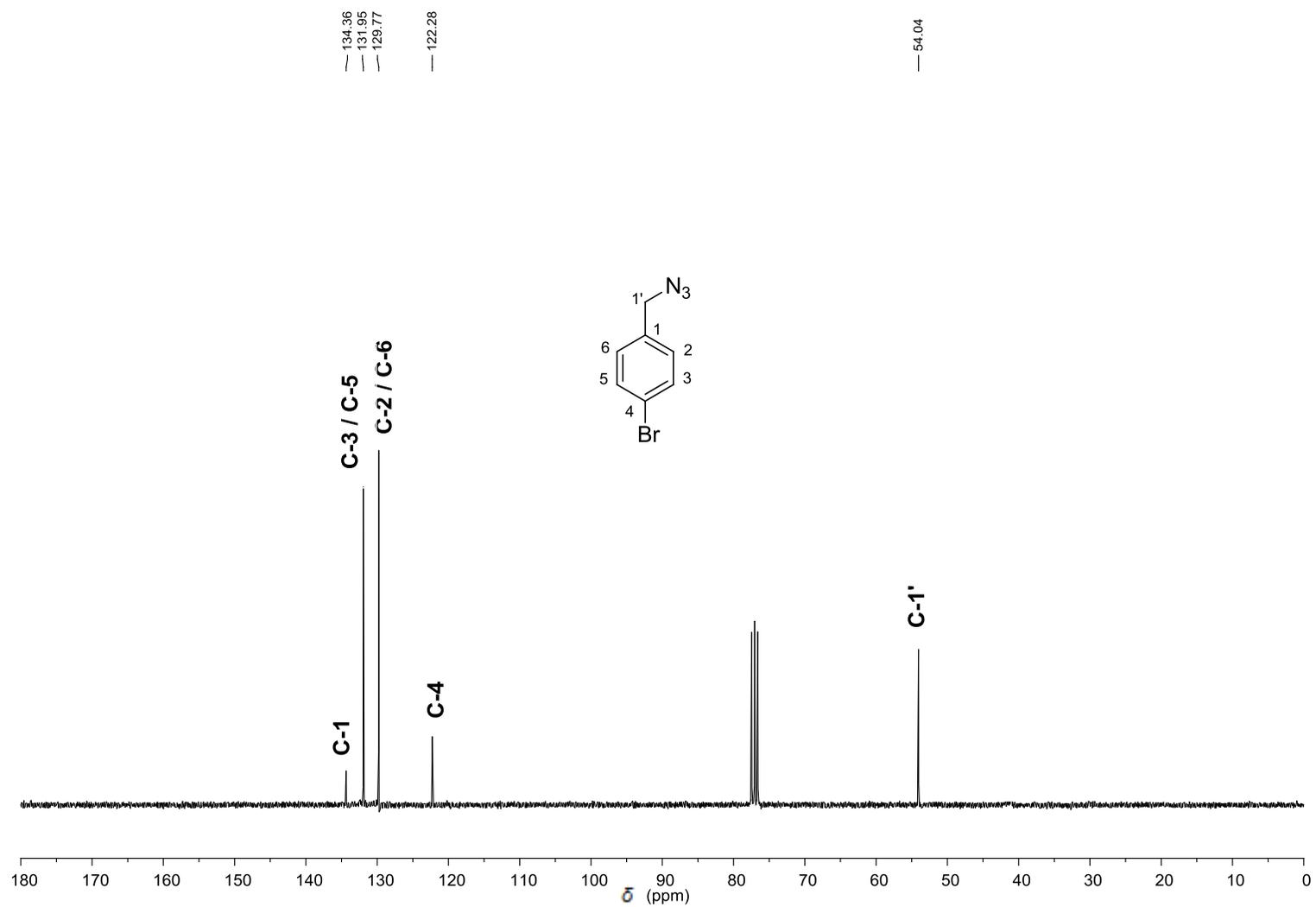


Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4d**.

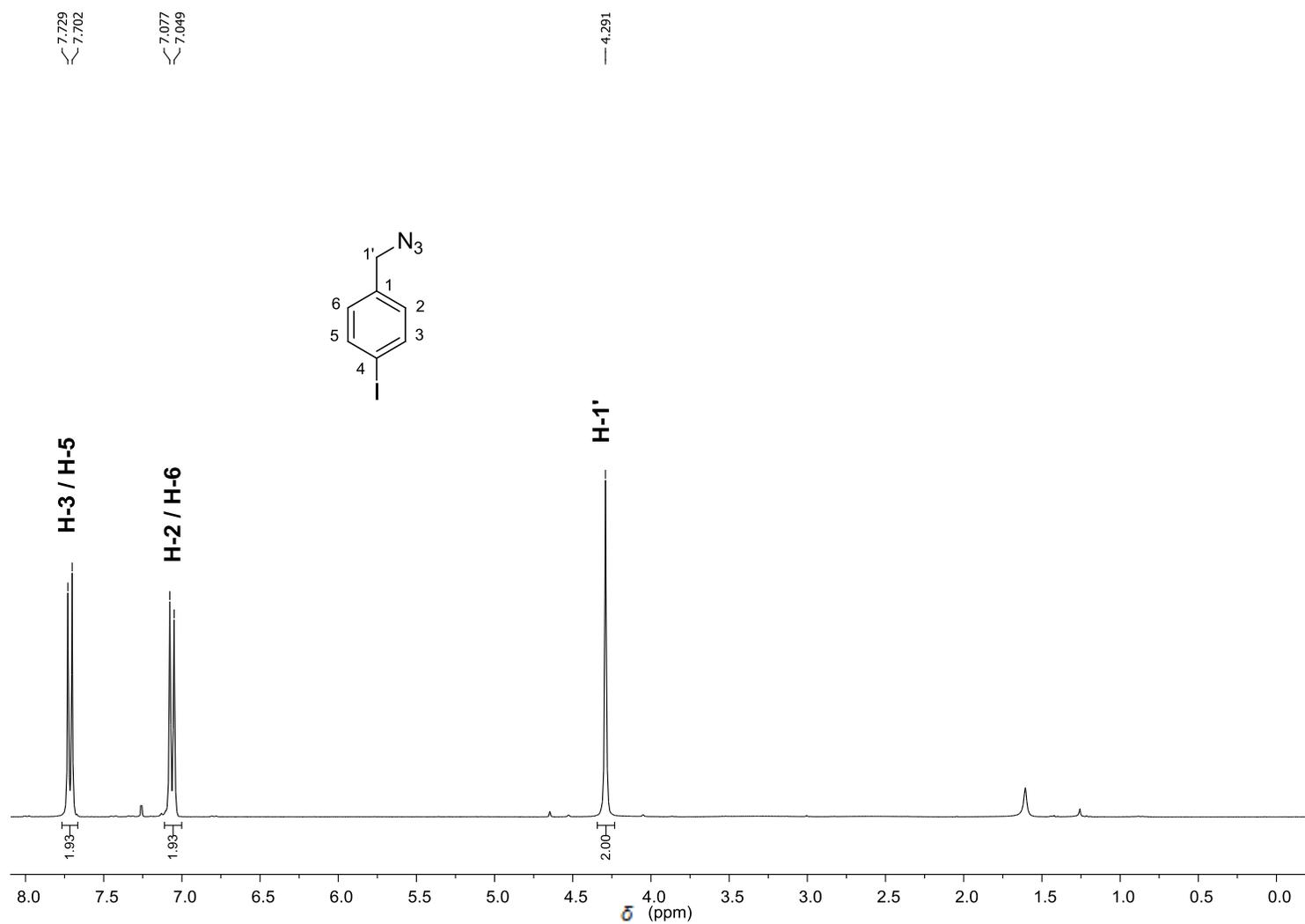


Figura 32 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 4-iodobenzilazida (**4e**).

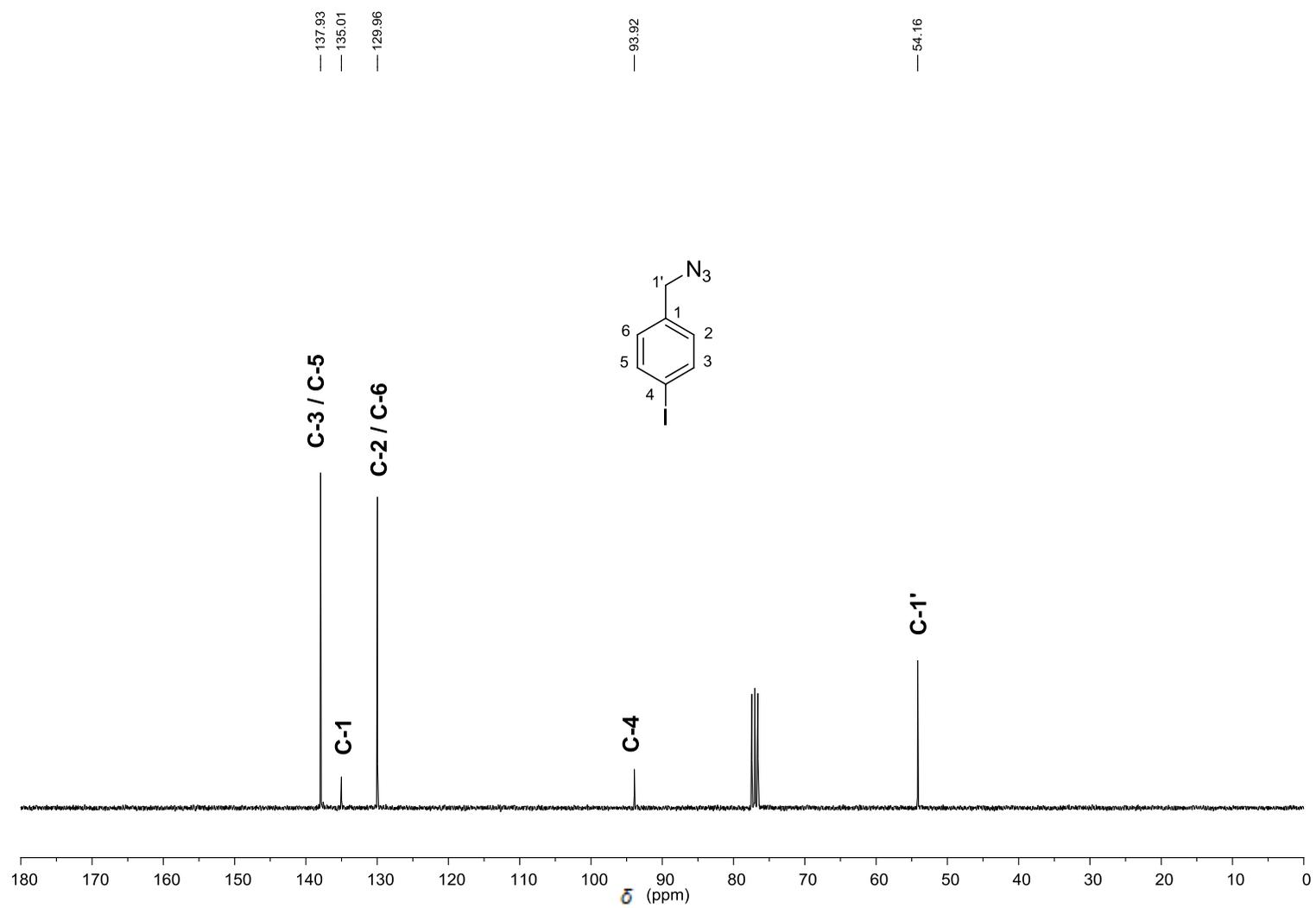


Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) do composto **4e**.

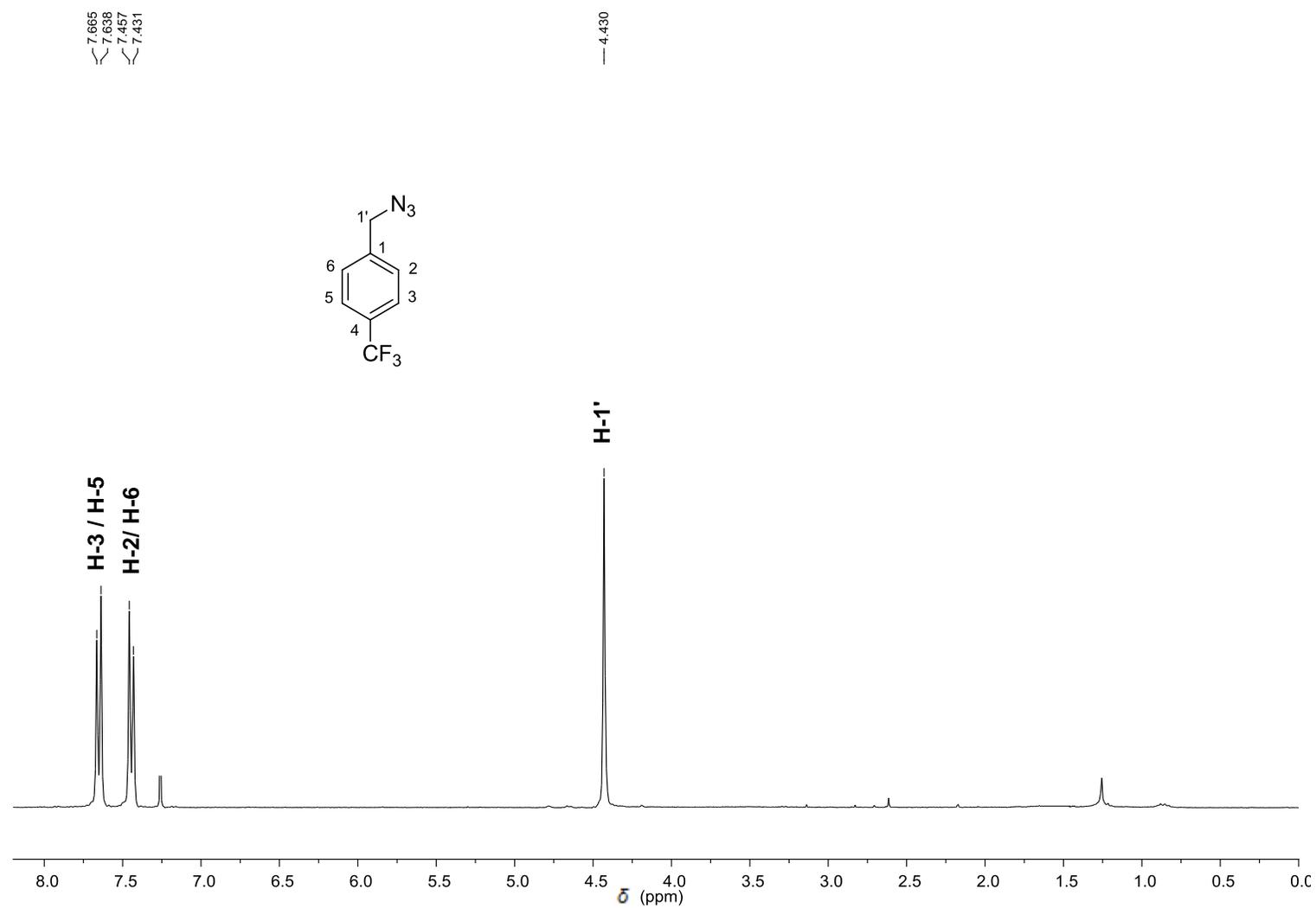


Figura 34 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 4-(trifluorometil)benzilazida (**4f**).

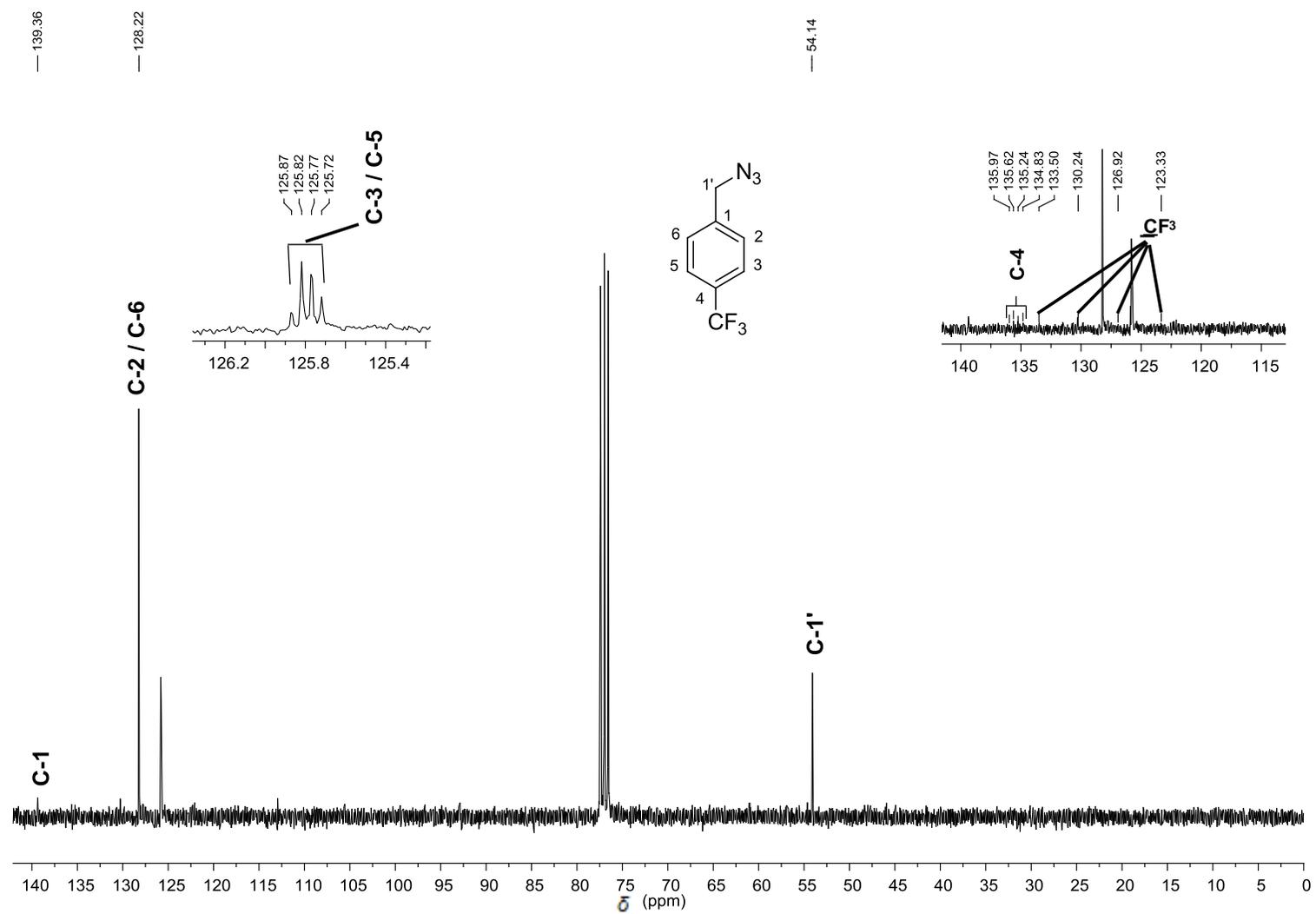


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4f**.

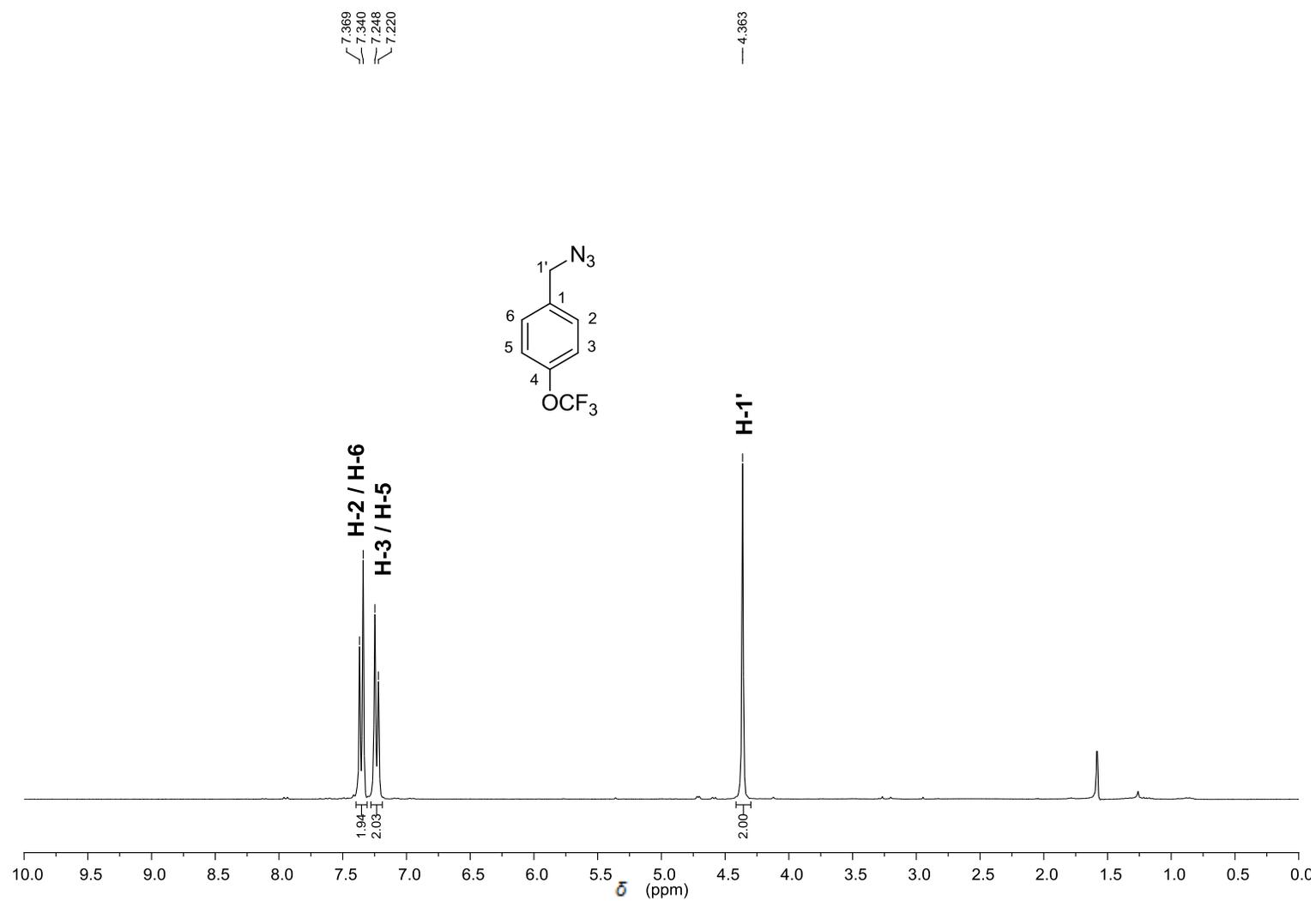


Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-(trifluorometoxi)benzilazida (**4g**).

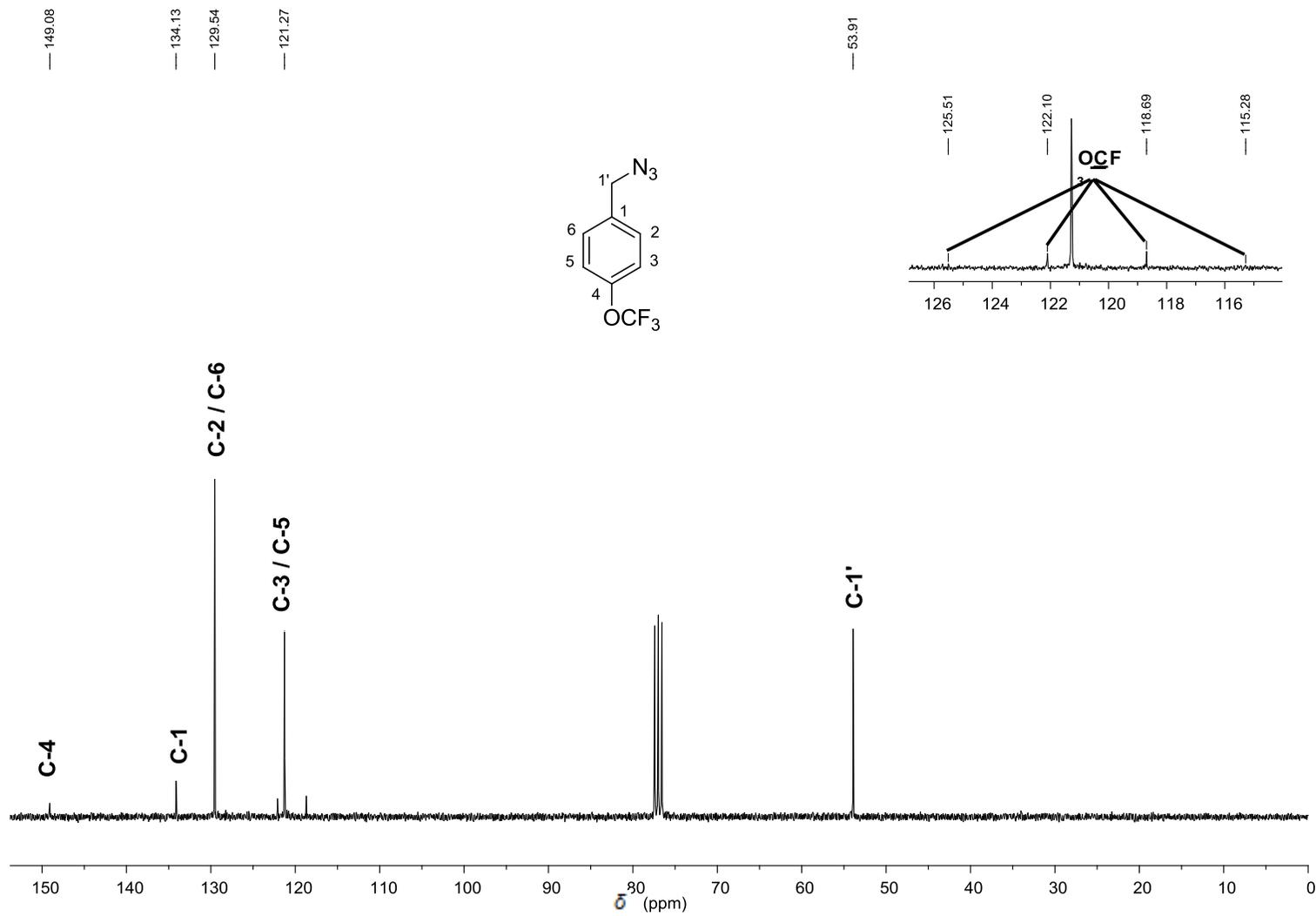


Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4g**.

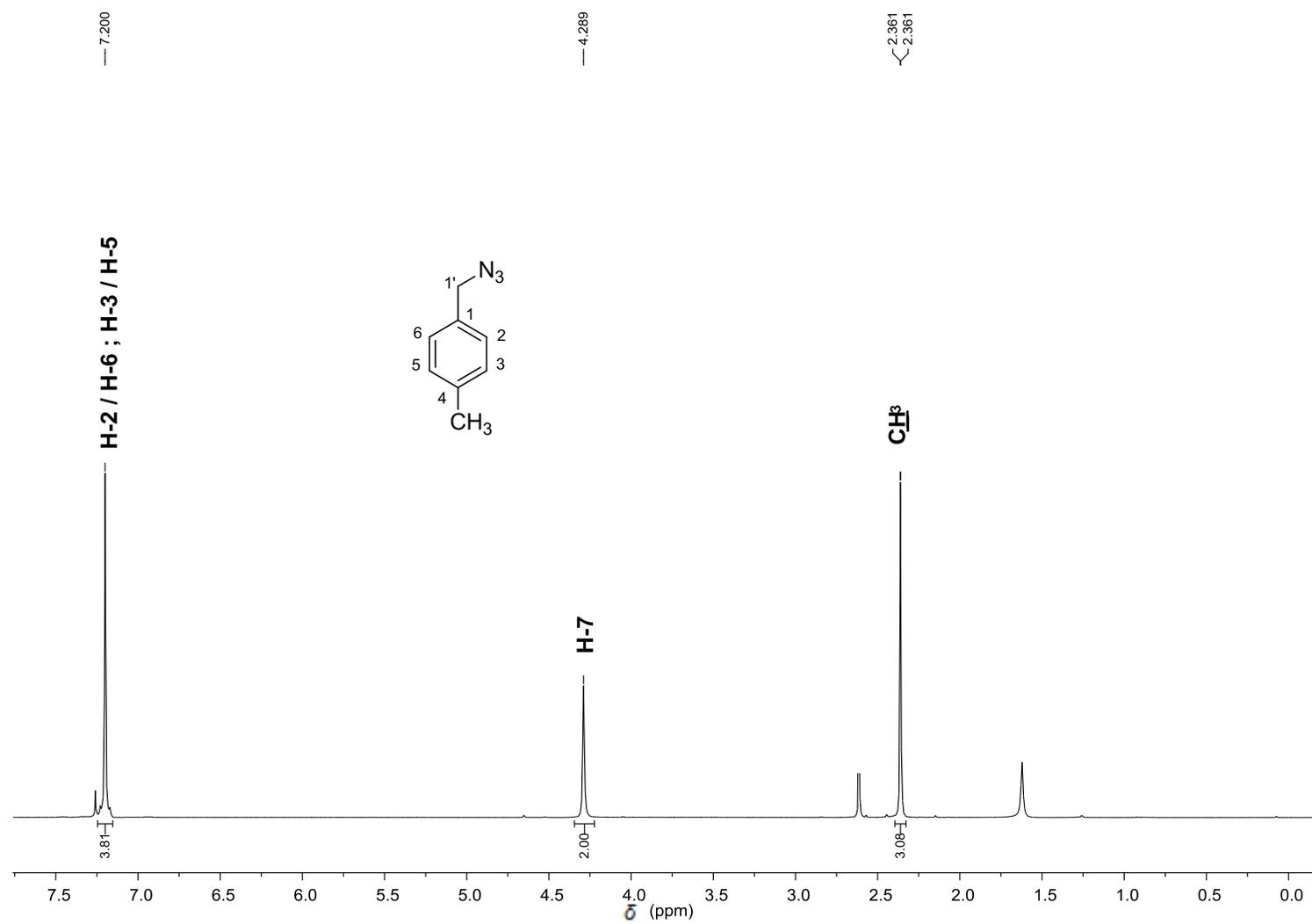


Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-metilbenzilazida (**4h**).

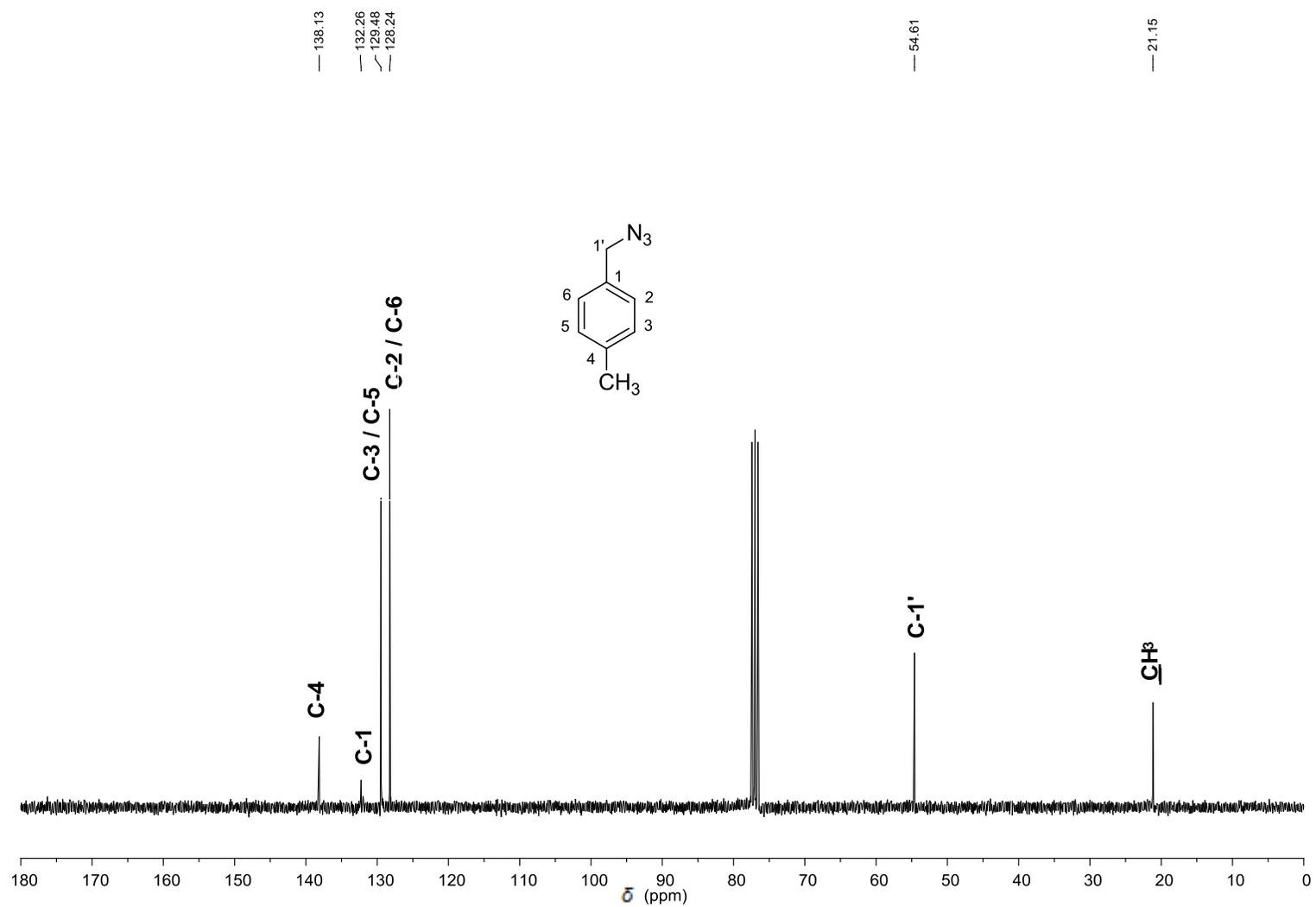


Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

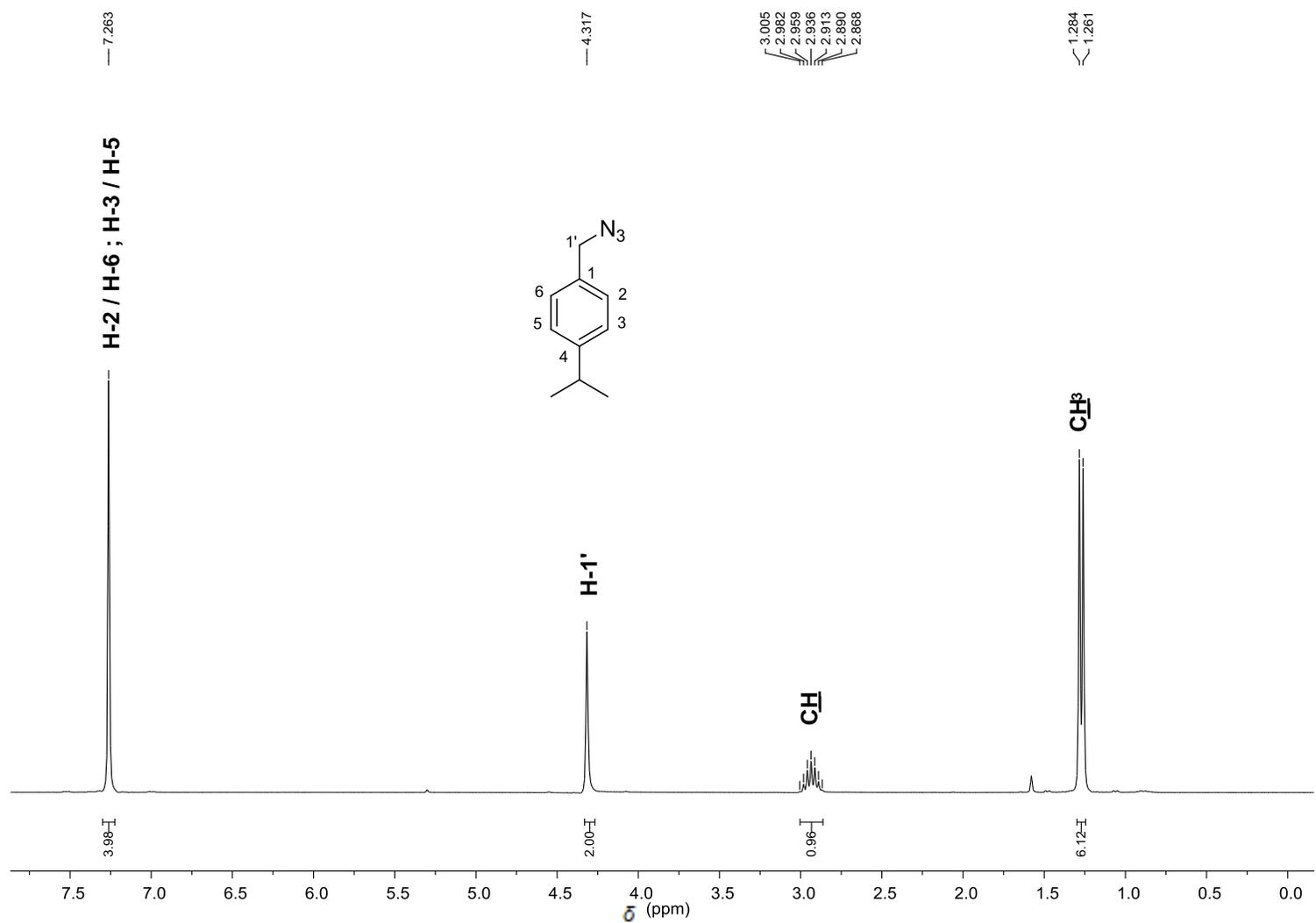


Figura 40 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 4-isopropilbenzilazida (4i).

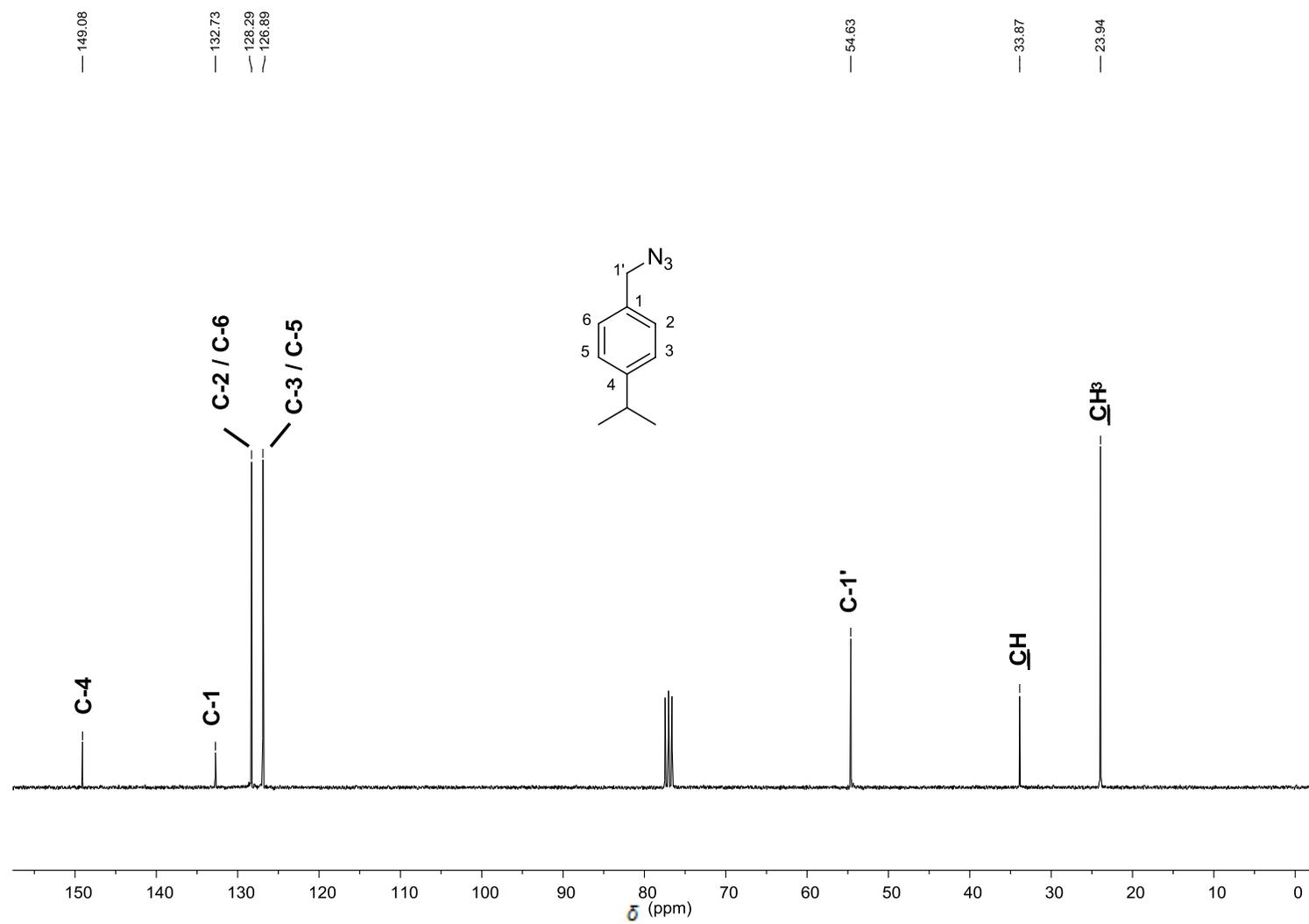


Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4i.

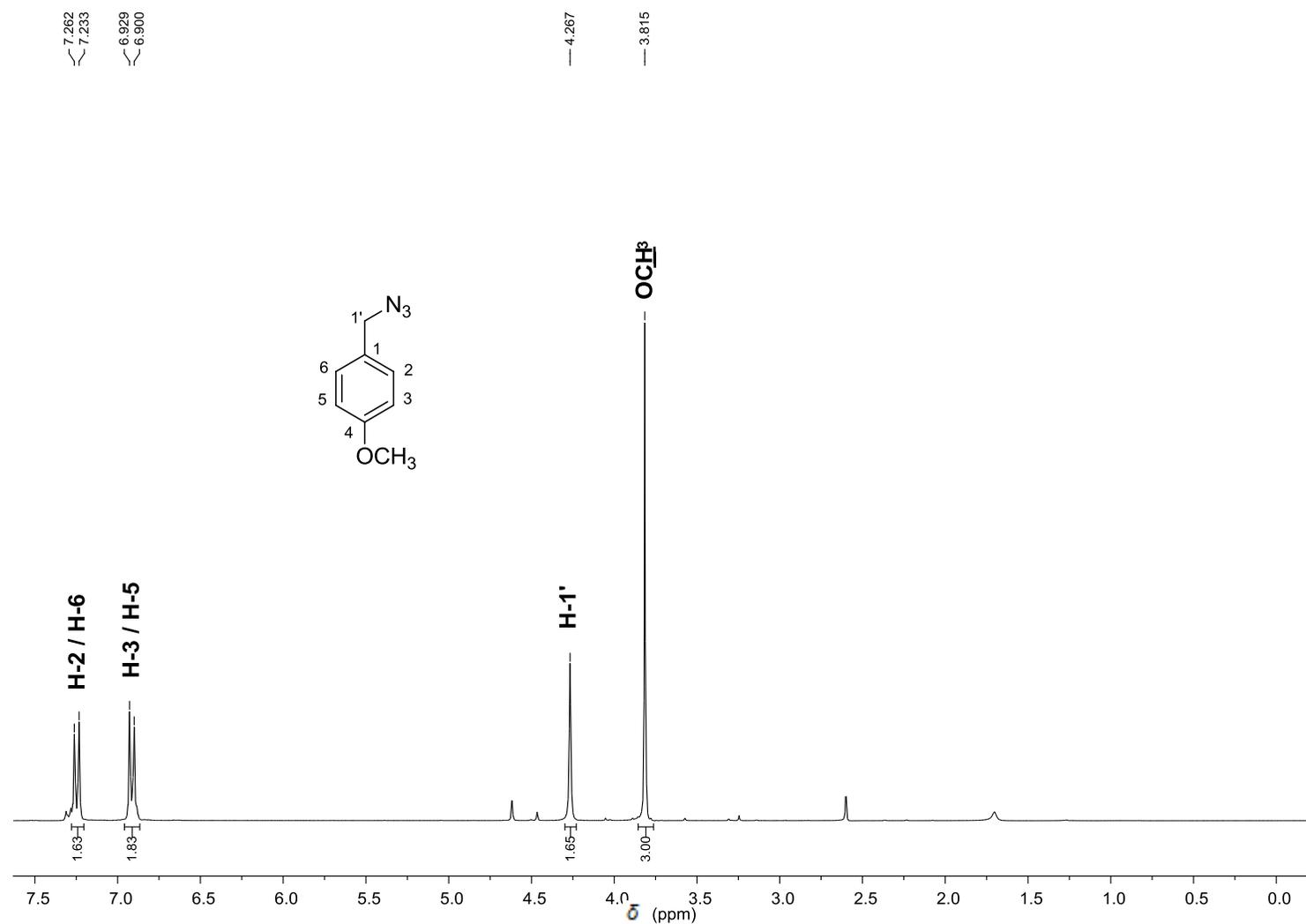


Figura 42 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 4-metoxibenzilazida (4j).

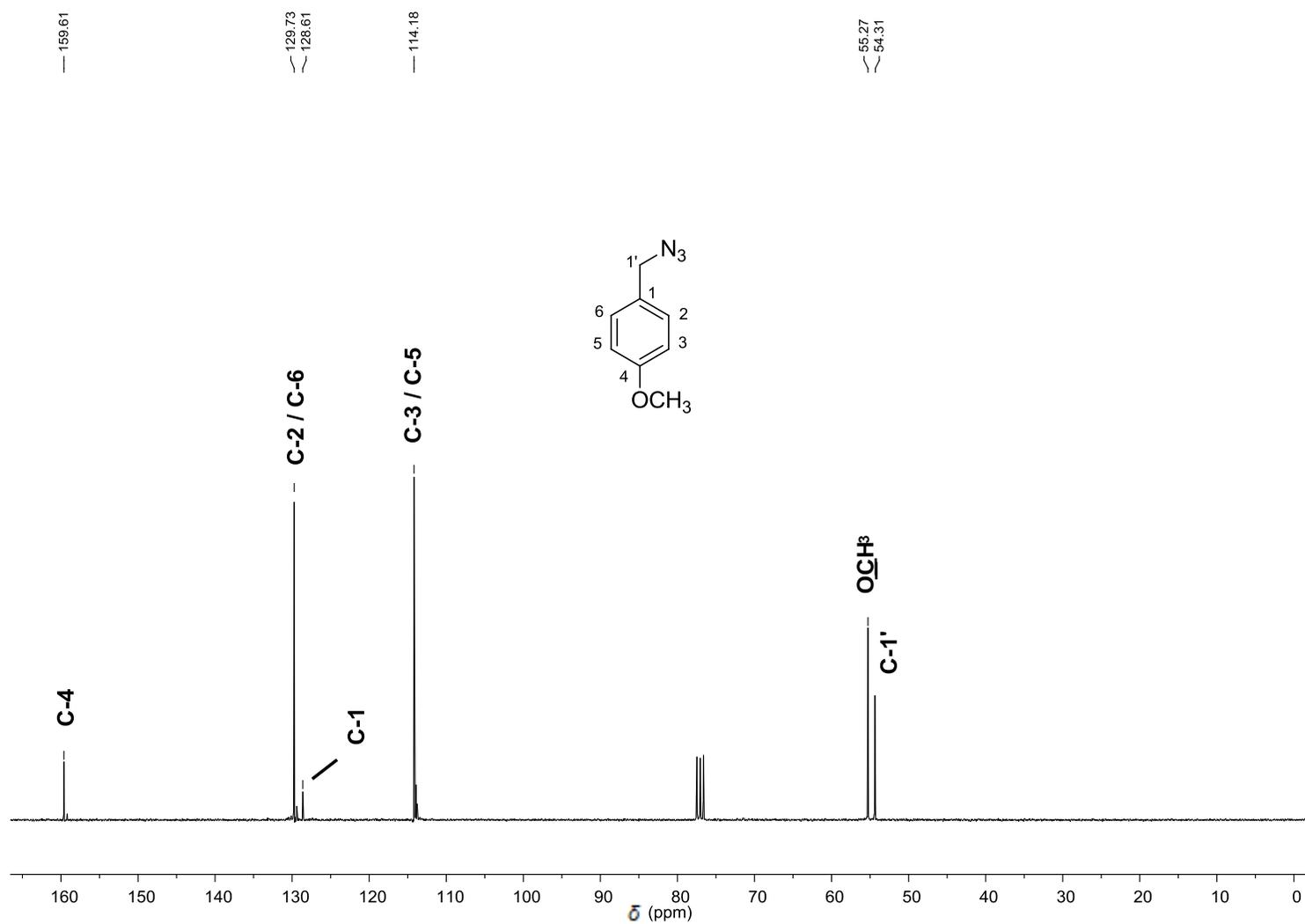


Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4j**.

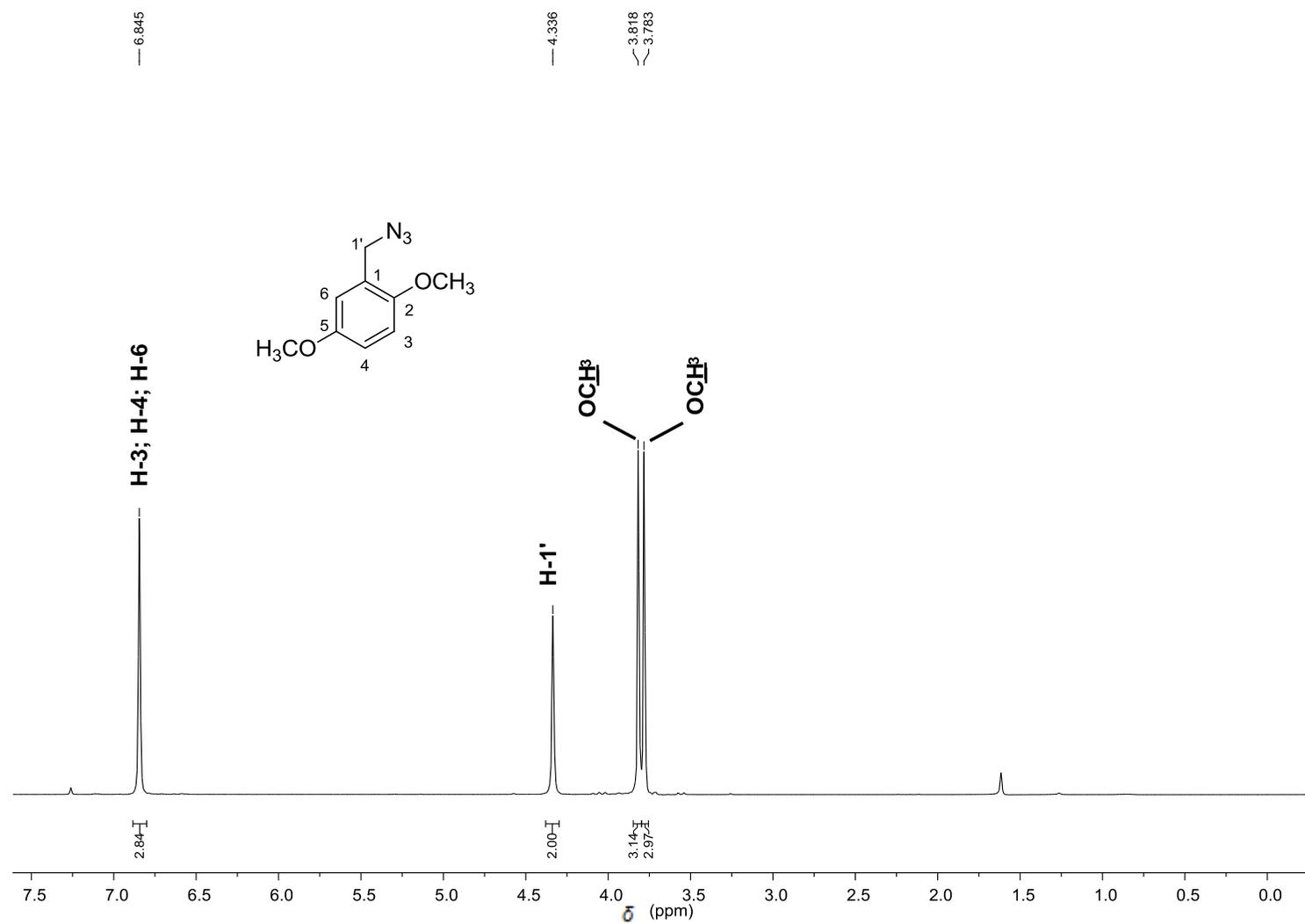


Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2,5-dimetoxibenzilazida (**4k**).

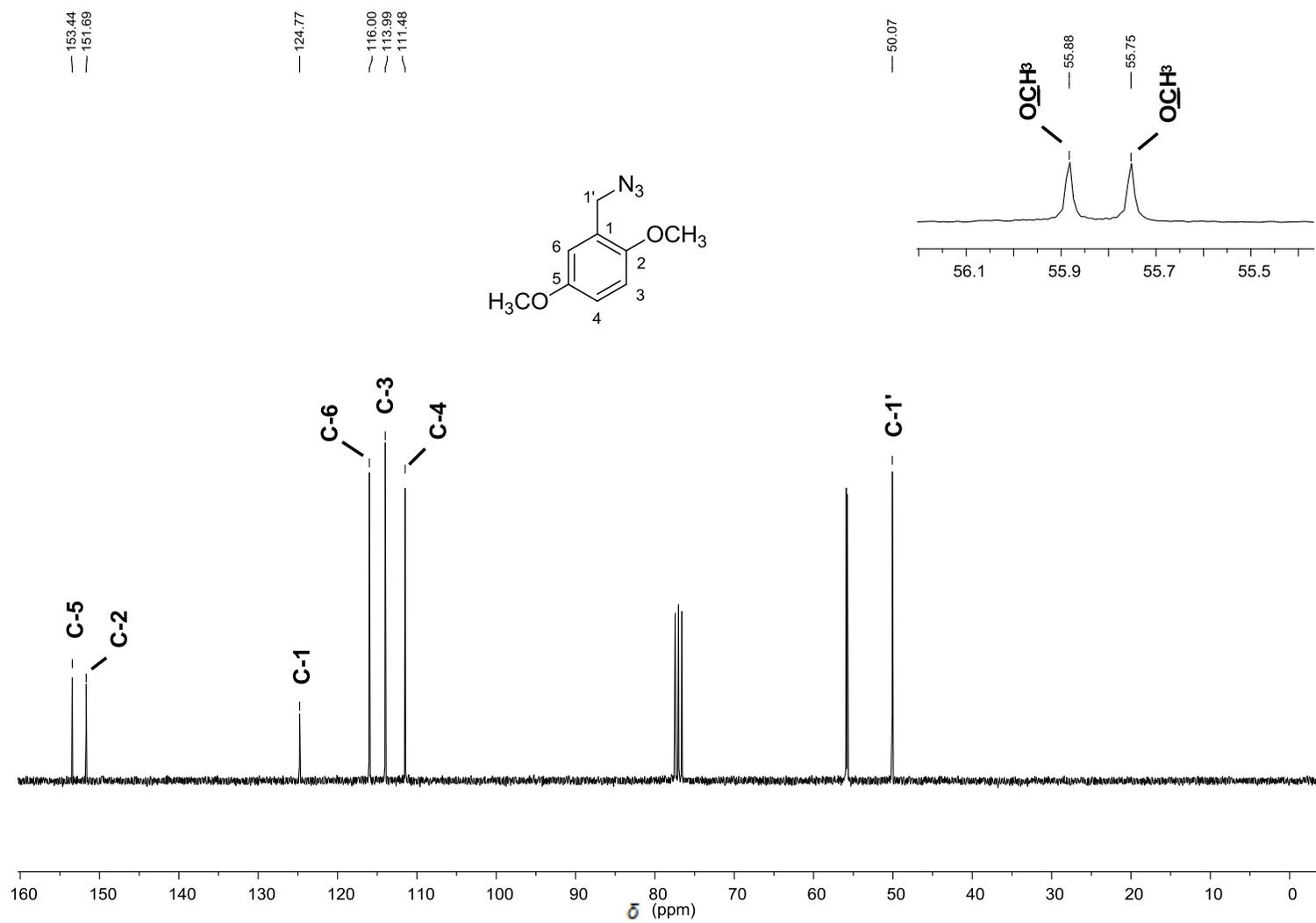


Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4k**.

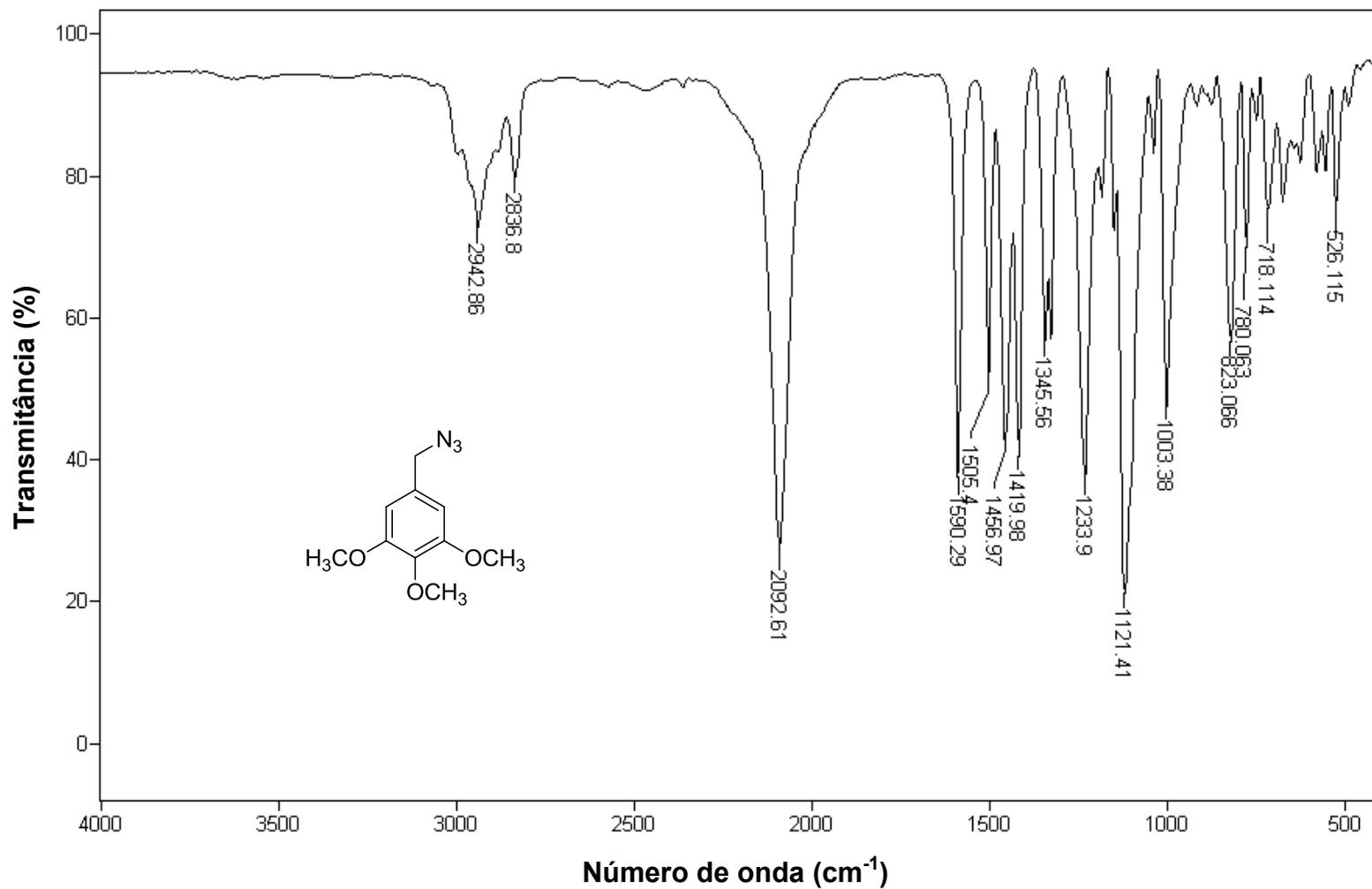


Figura 46 - Espectro no infravermelho (ATR) da 3,4,5-trimetoxibenzilazida (4I).

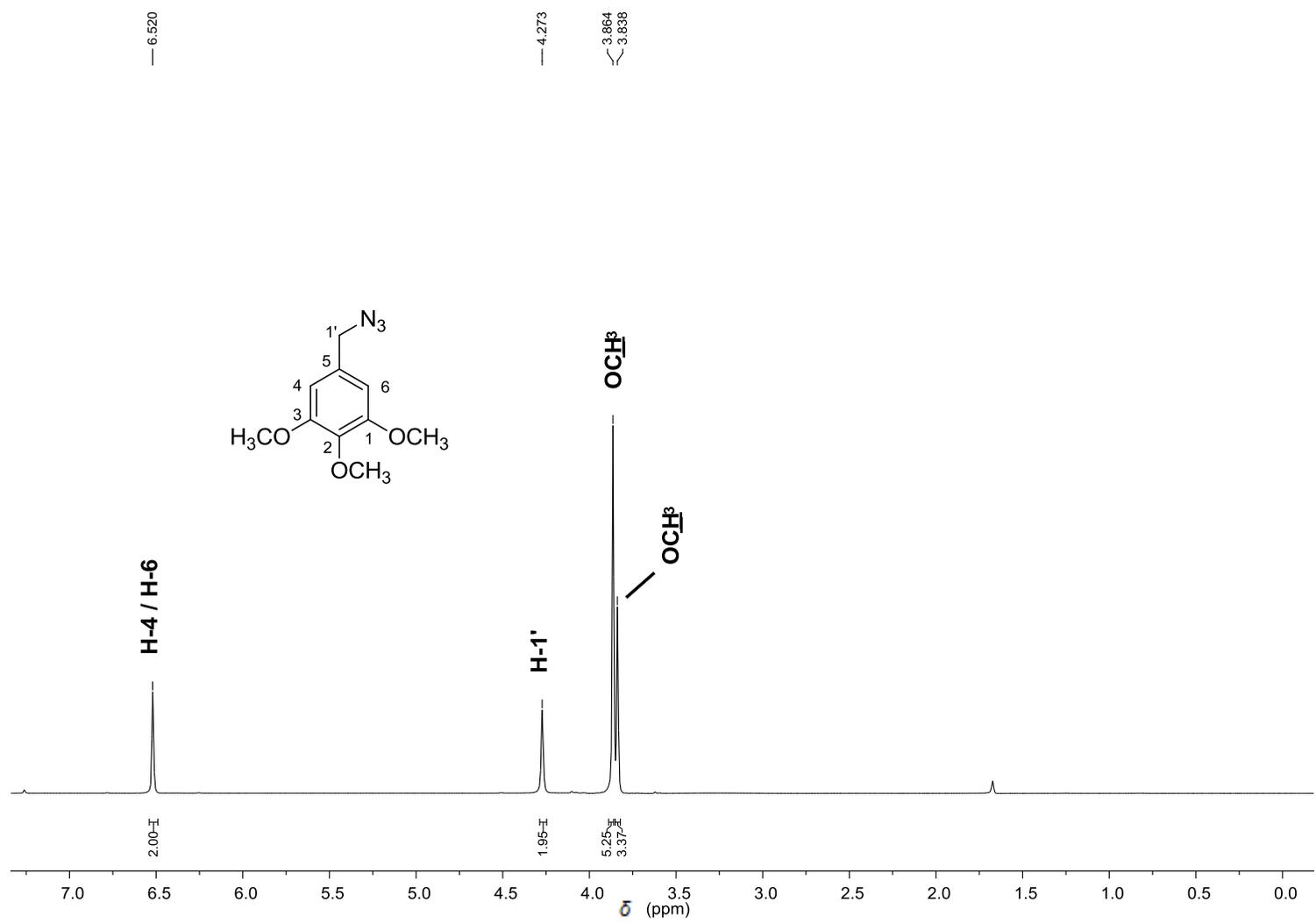


Figura 47 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 4I.

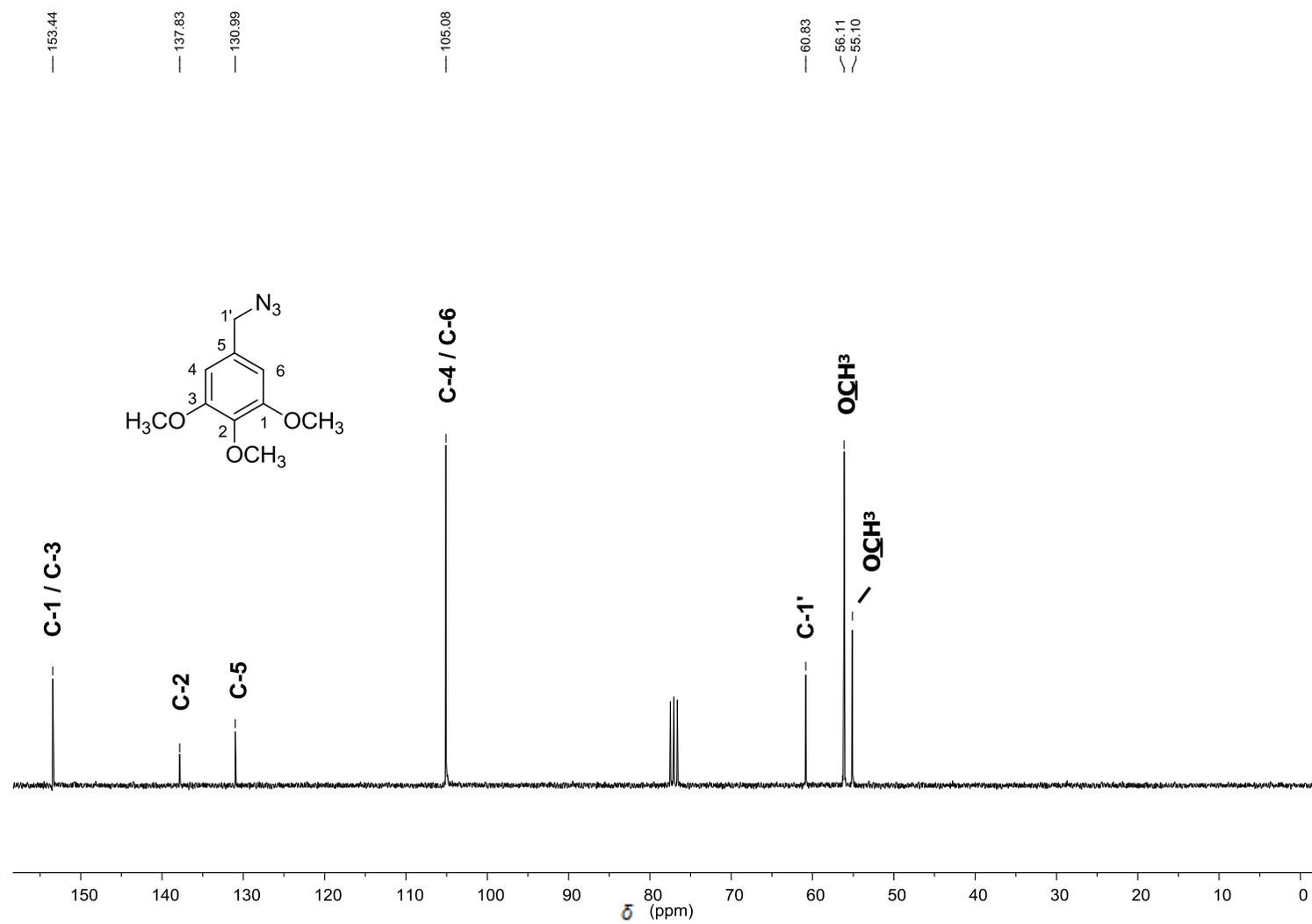


Figura 48 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 4I.

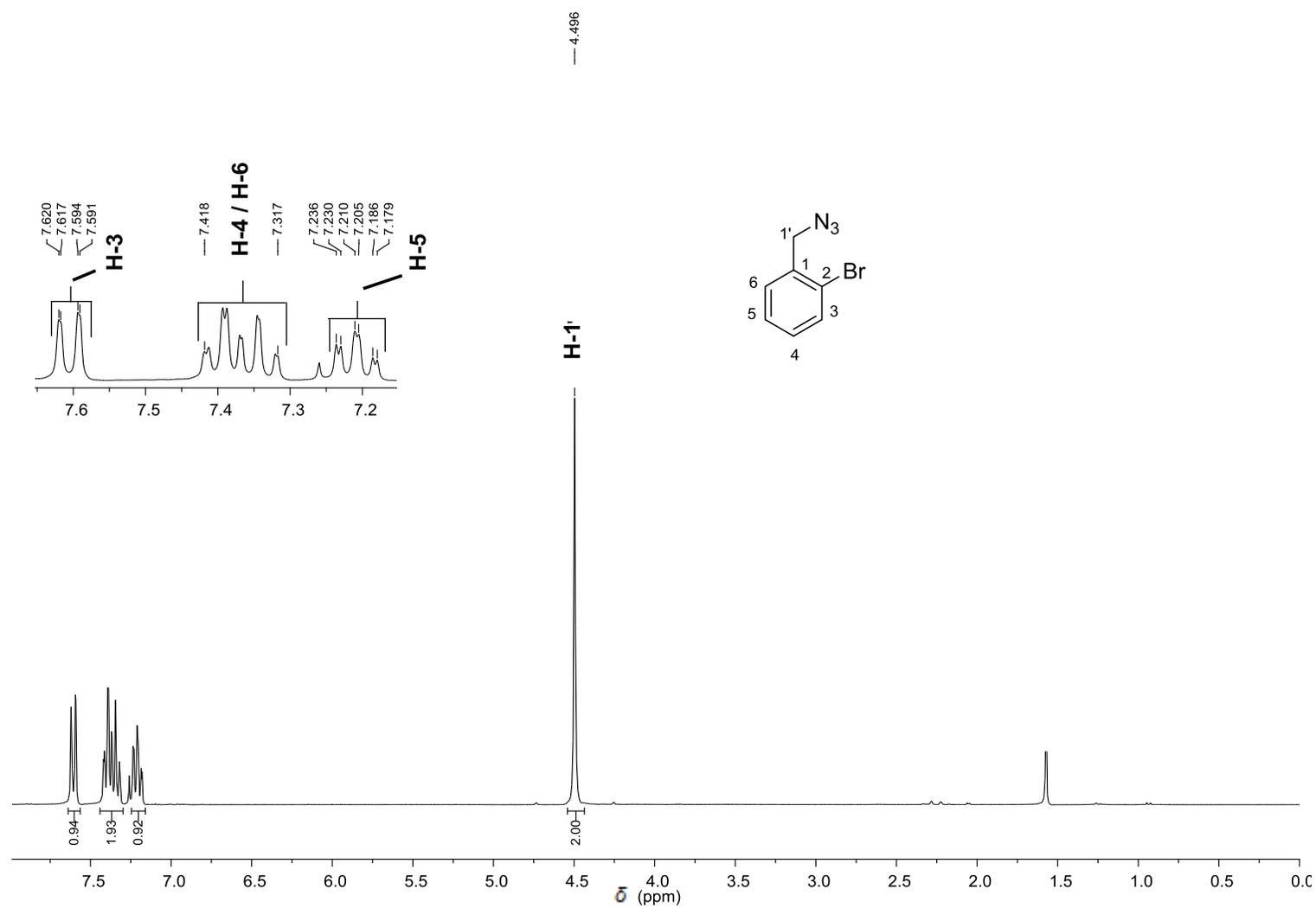


Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2-bromobenzilazida (**4n**).

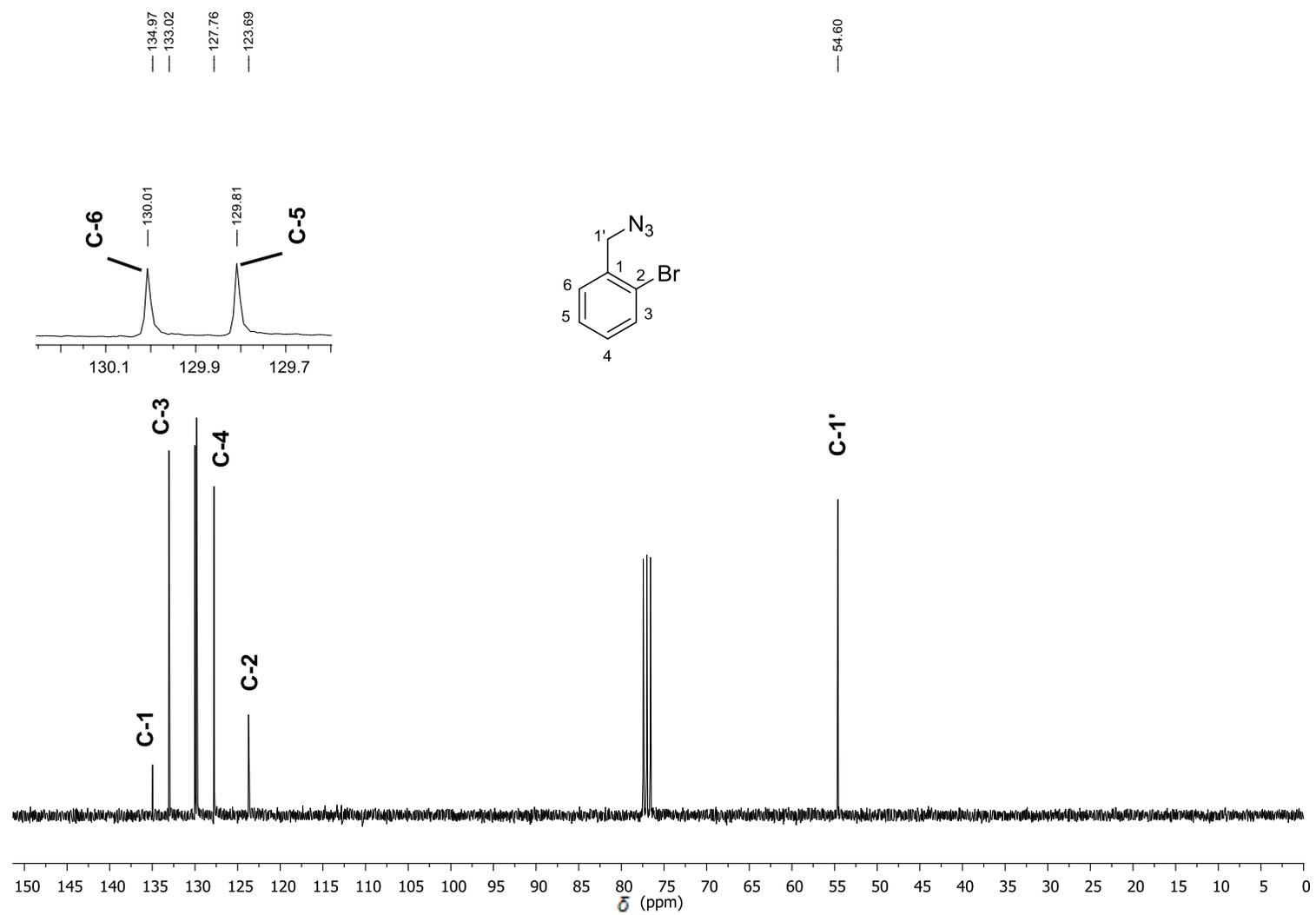


Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4n**.

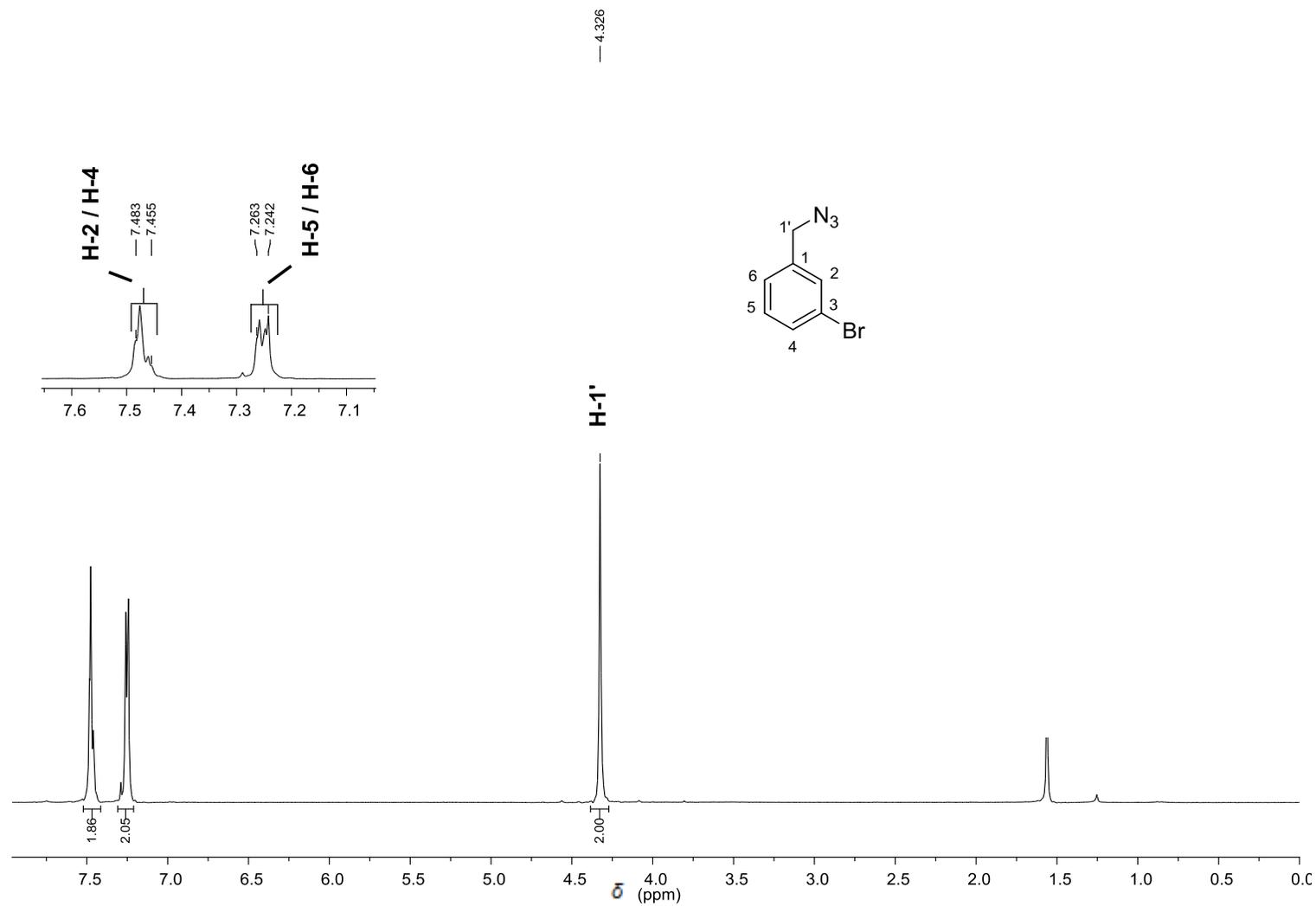


Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 3-bromobenzilazida (**4o**).

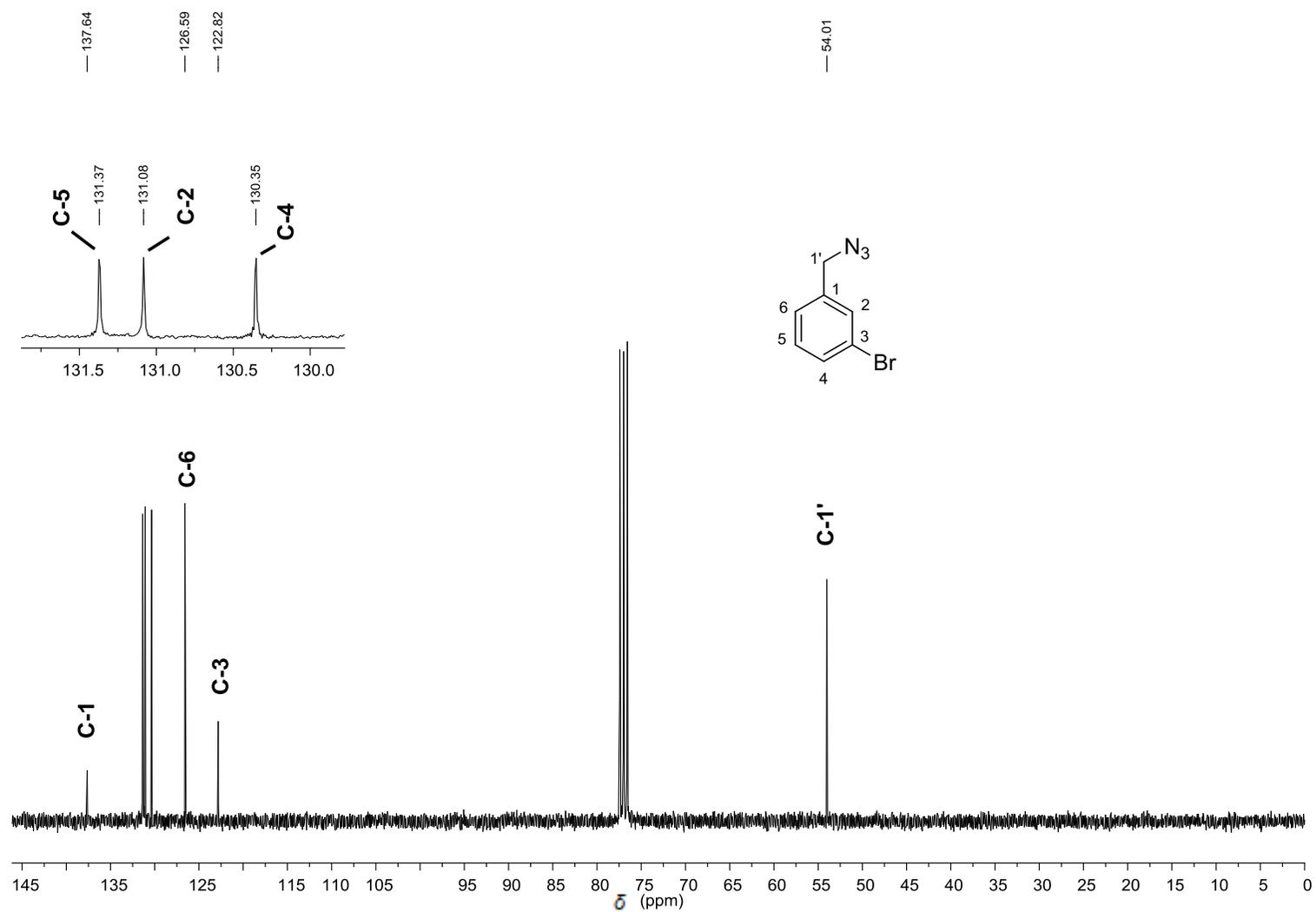


Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4o**.

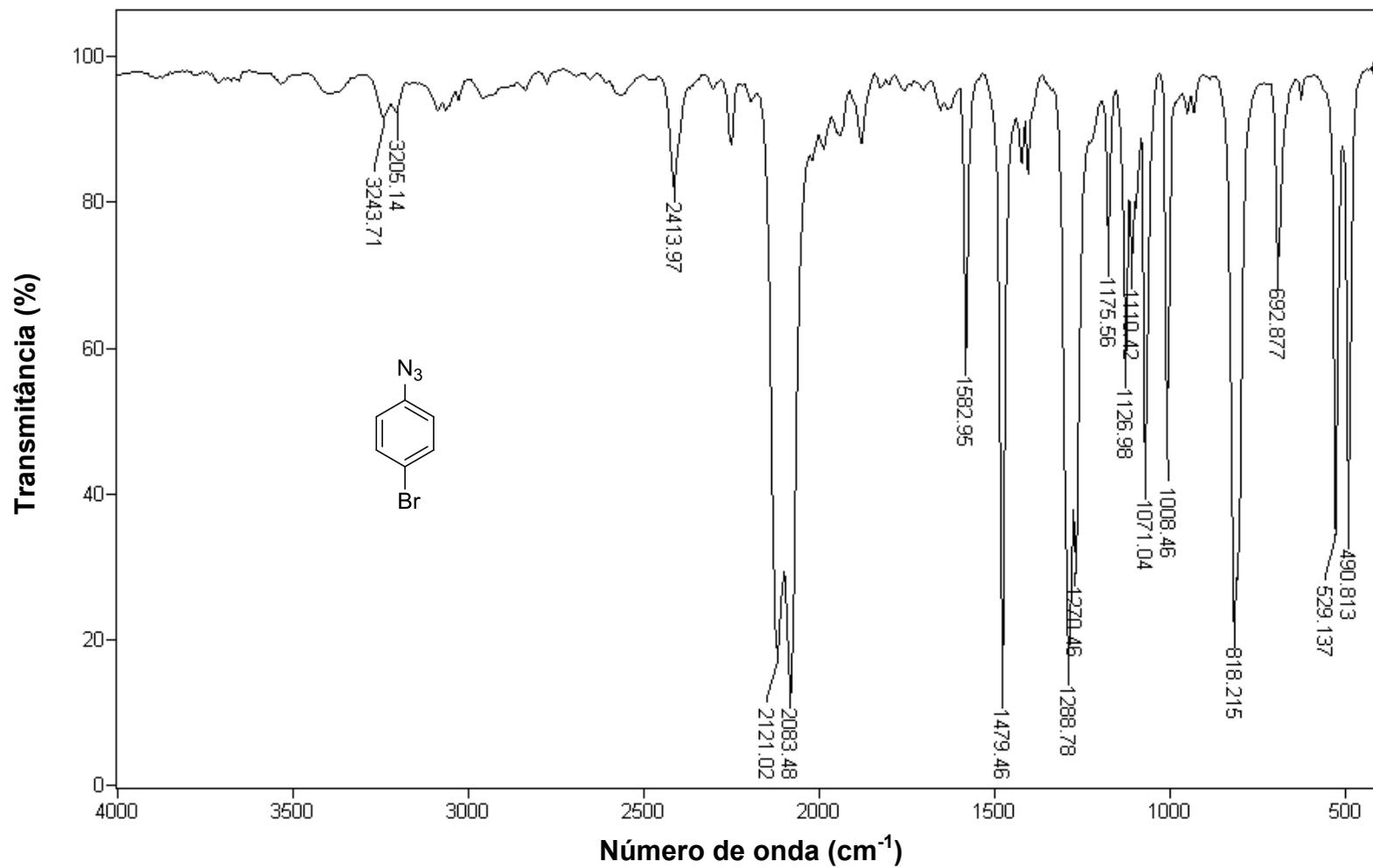


Figura 53 - Espectro no infravermelho (ATR) da 4-bromofenilazida (4p).

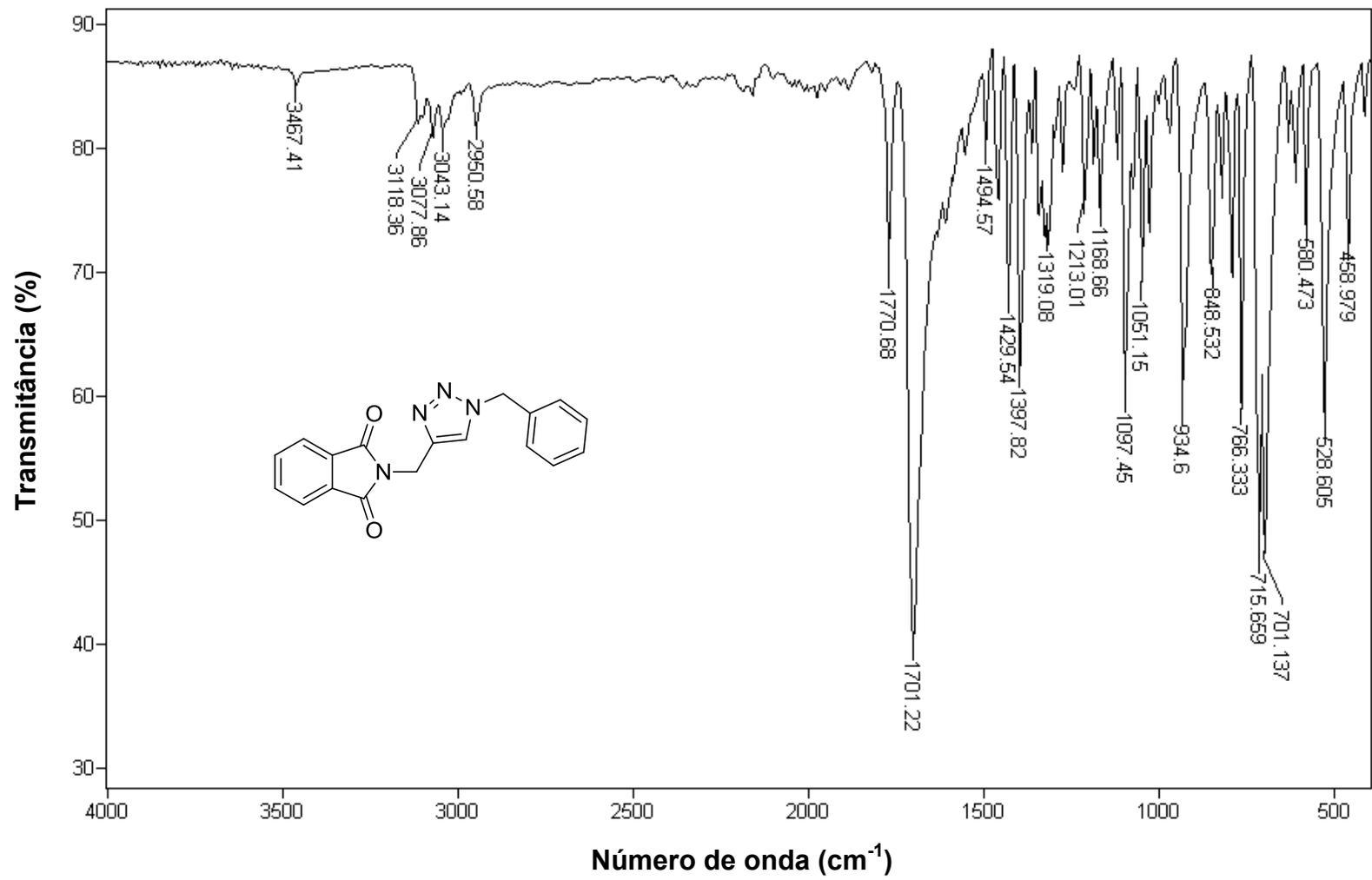


Figura 54 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)methyl)isoindolina-1,3-diona (5a).

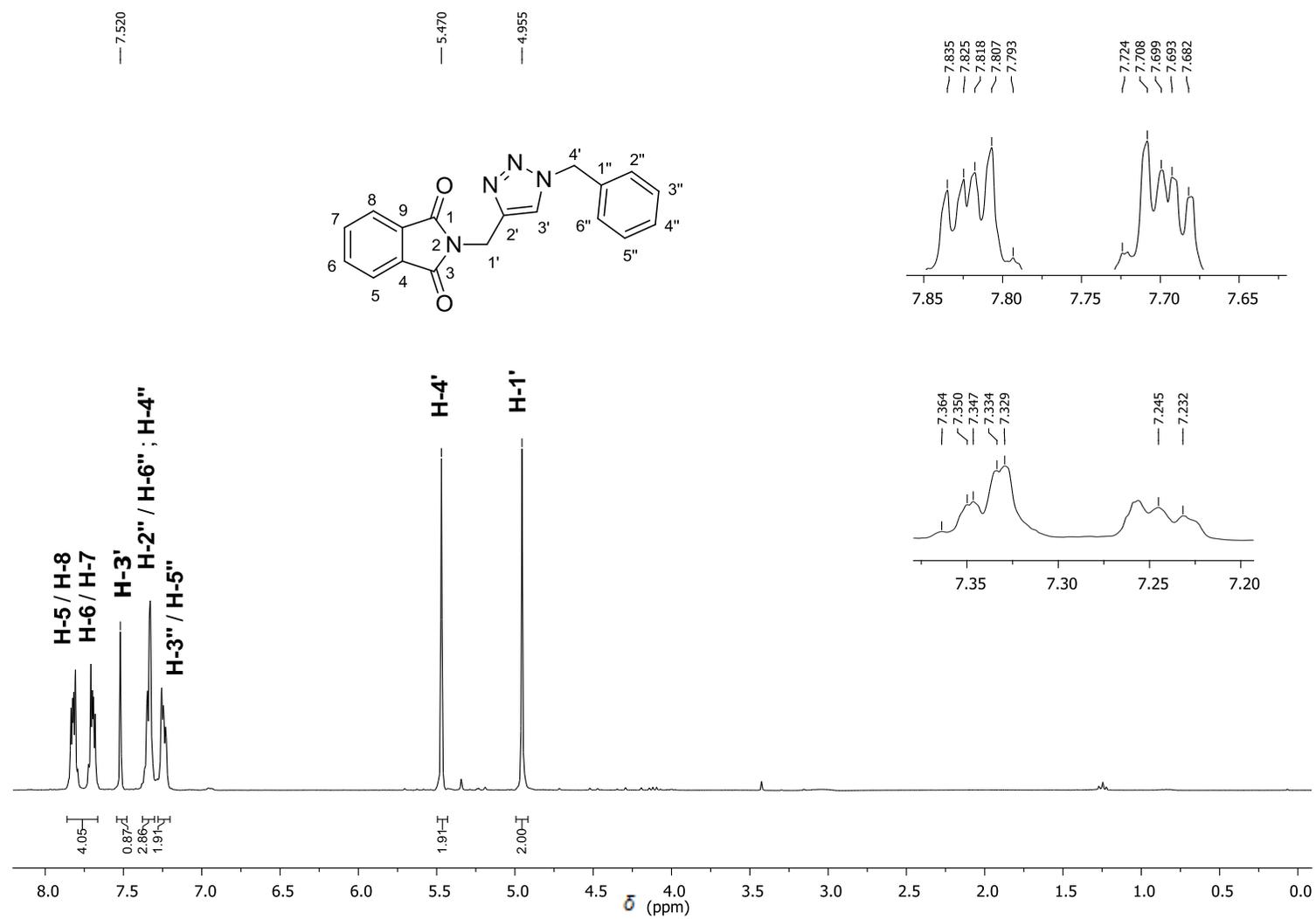


Figura 55 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.

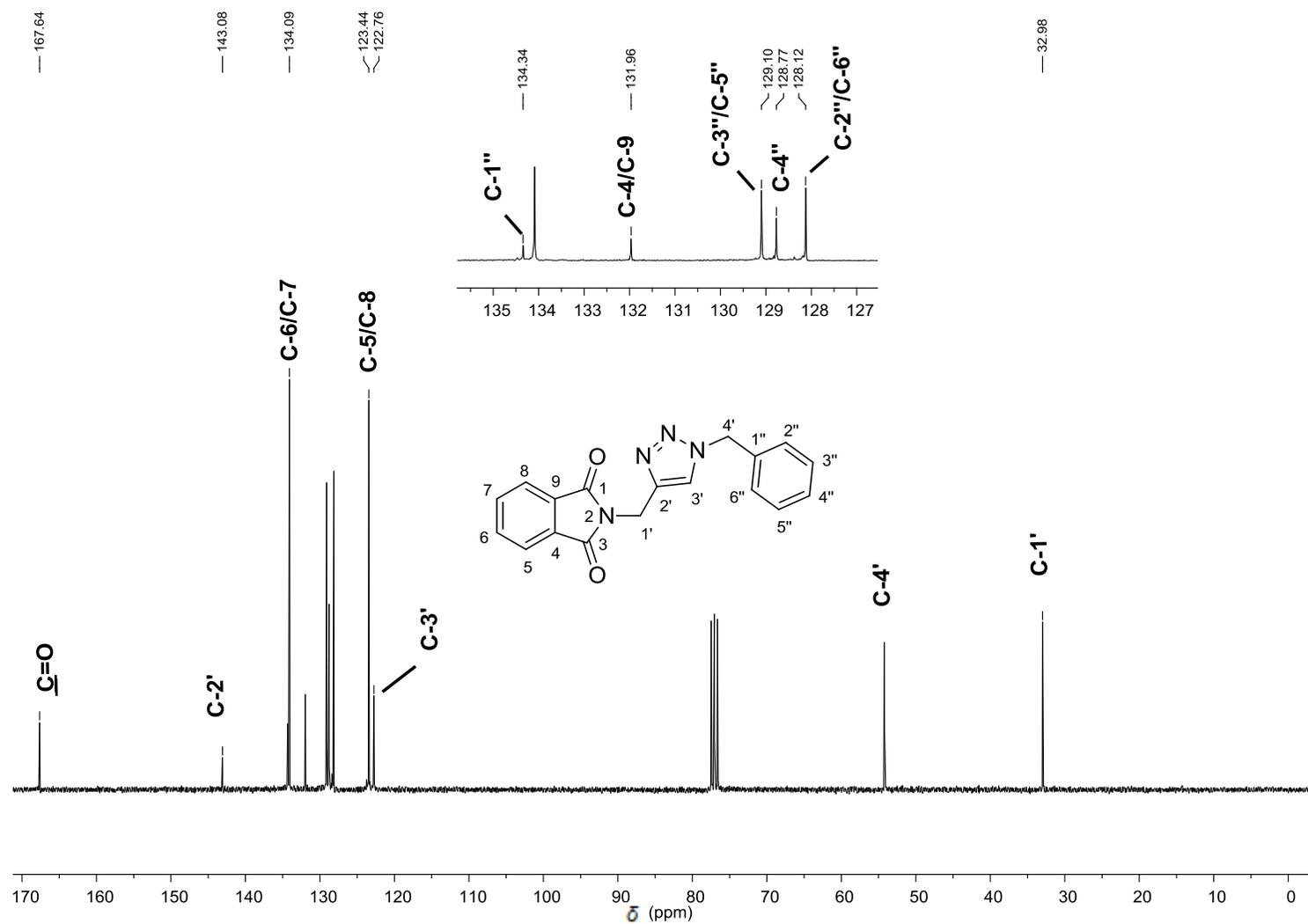


Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

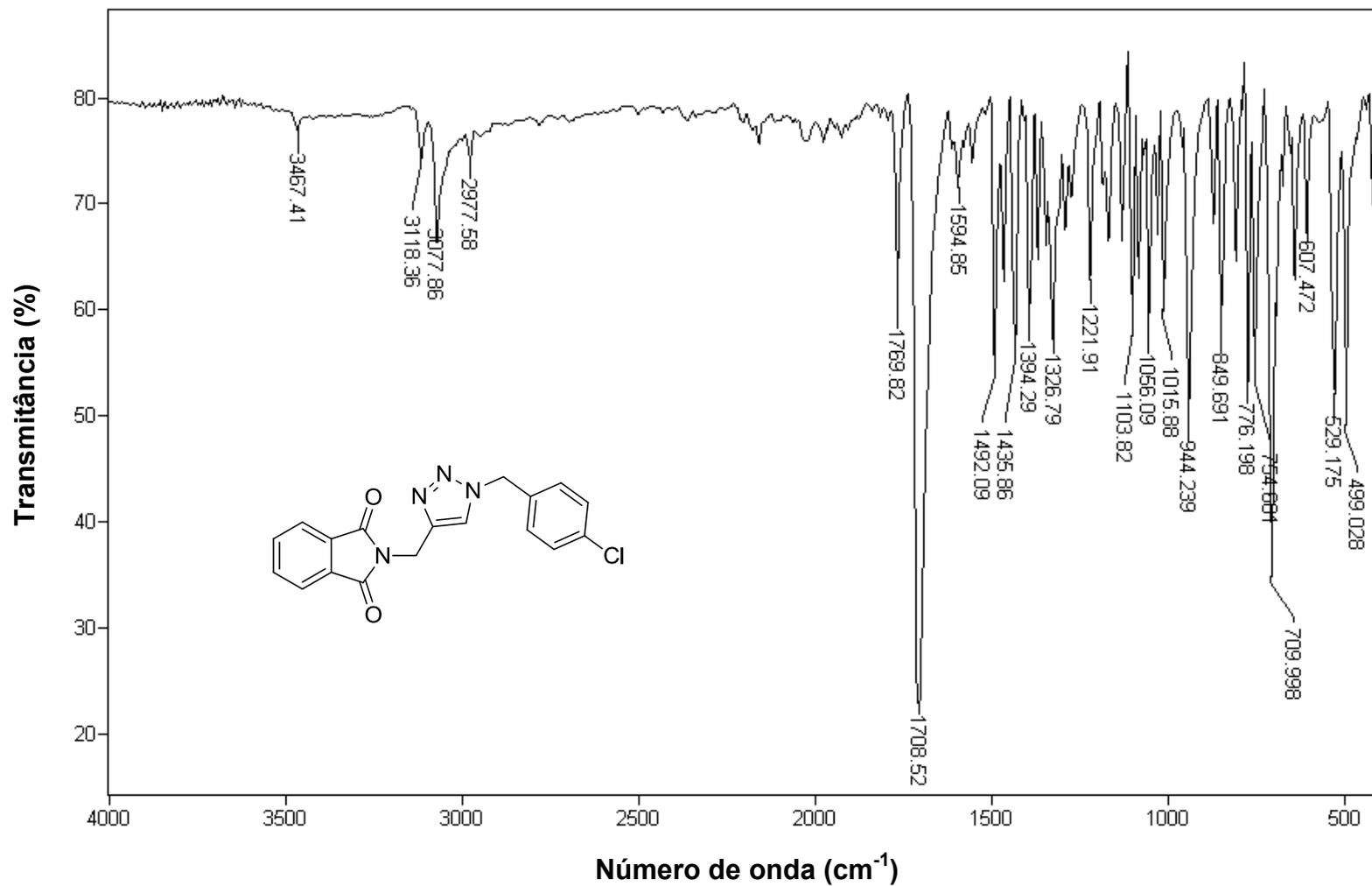


Figura 57 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**5c**).

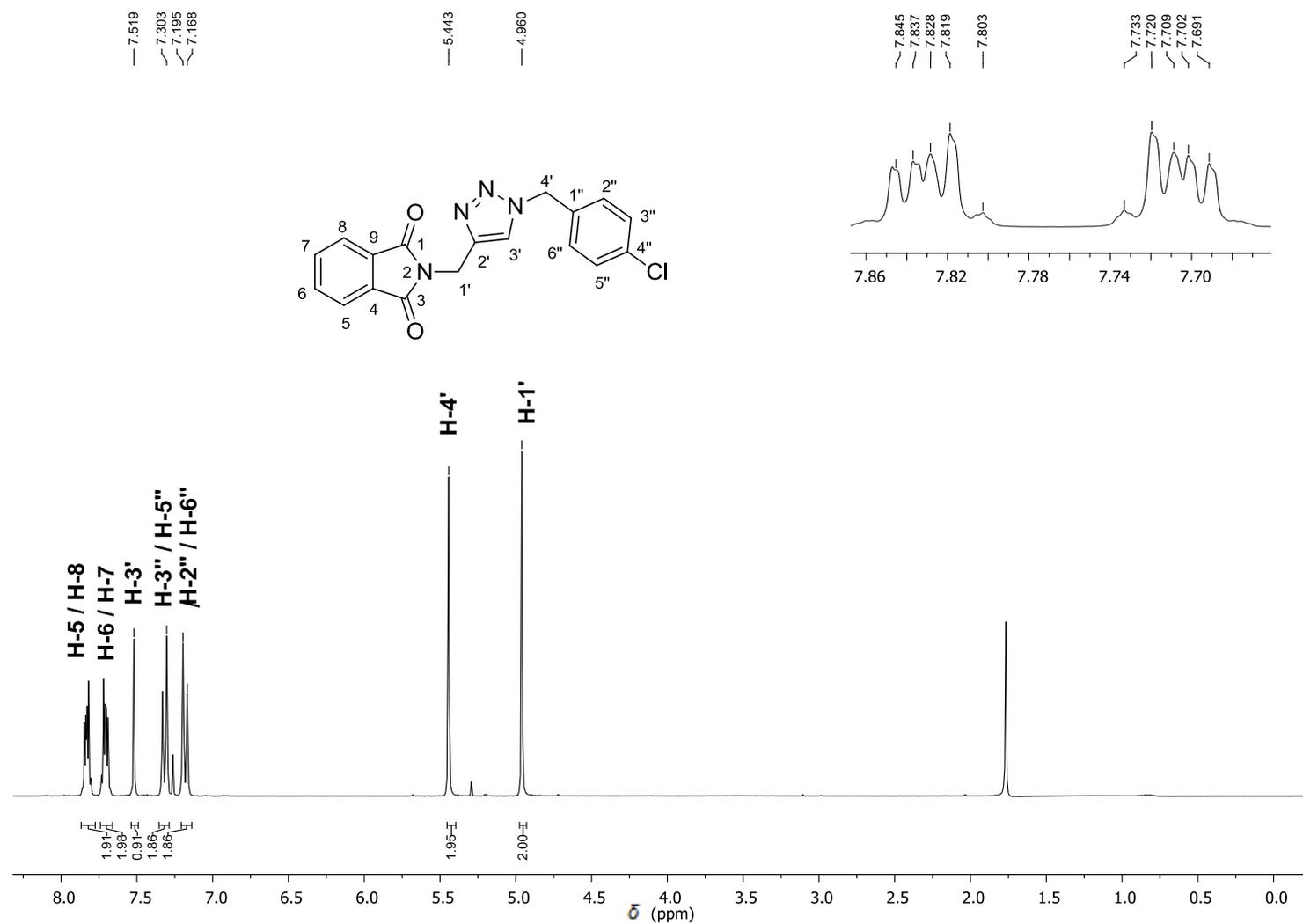


Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

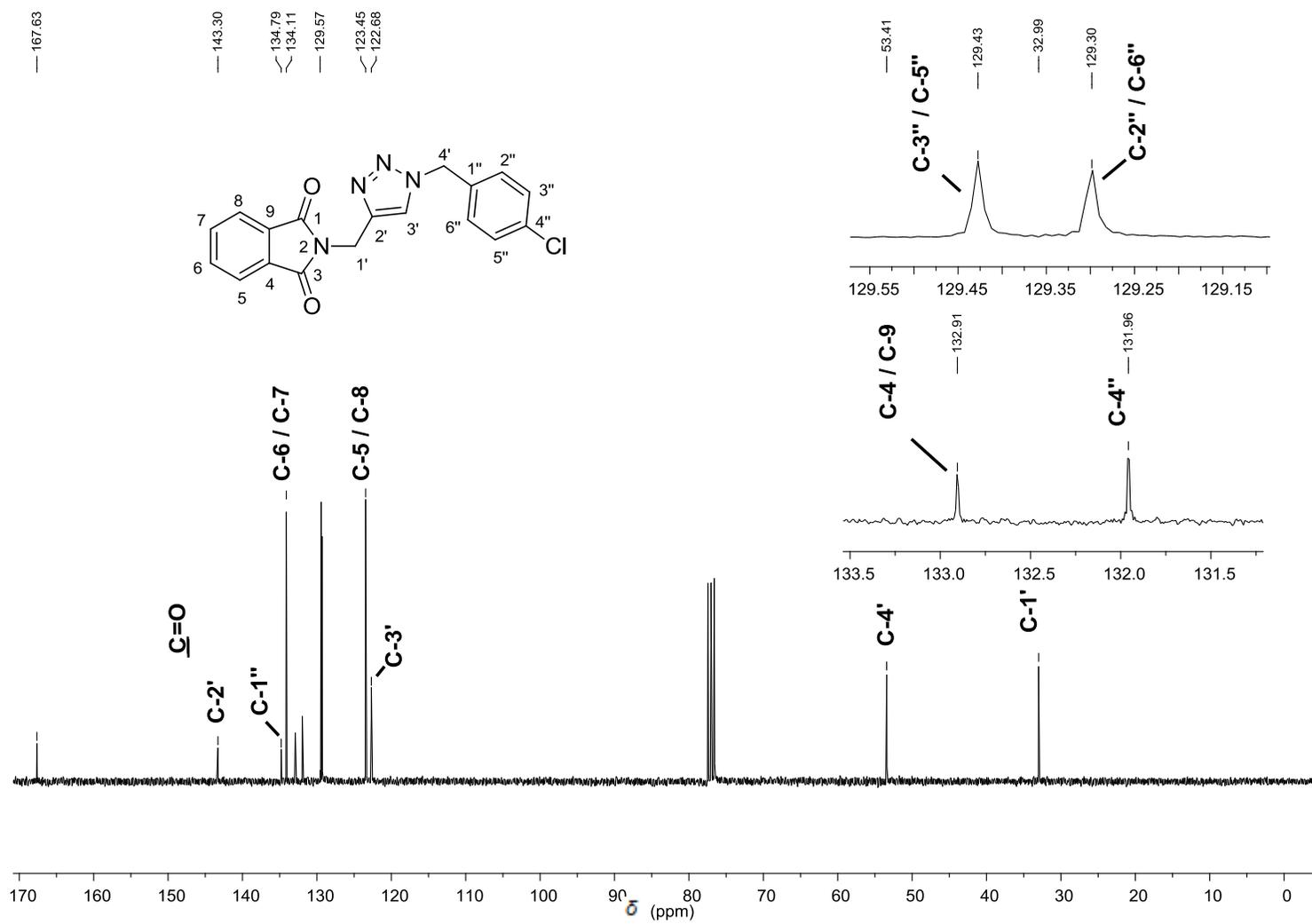


Figura 59 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.

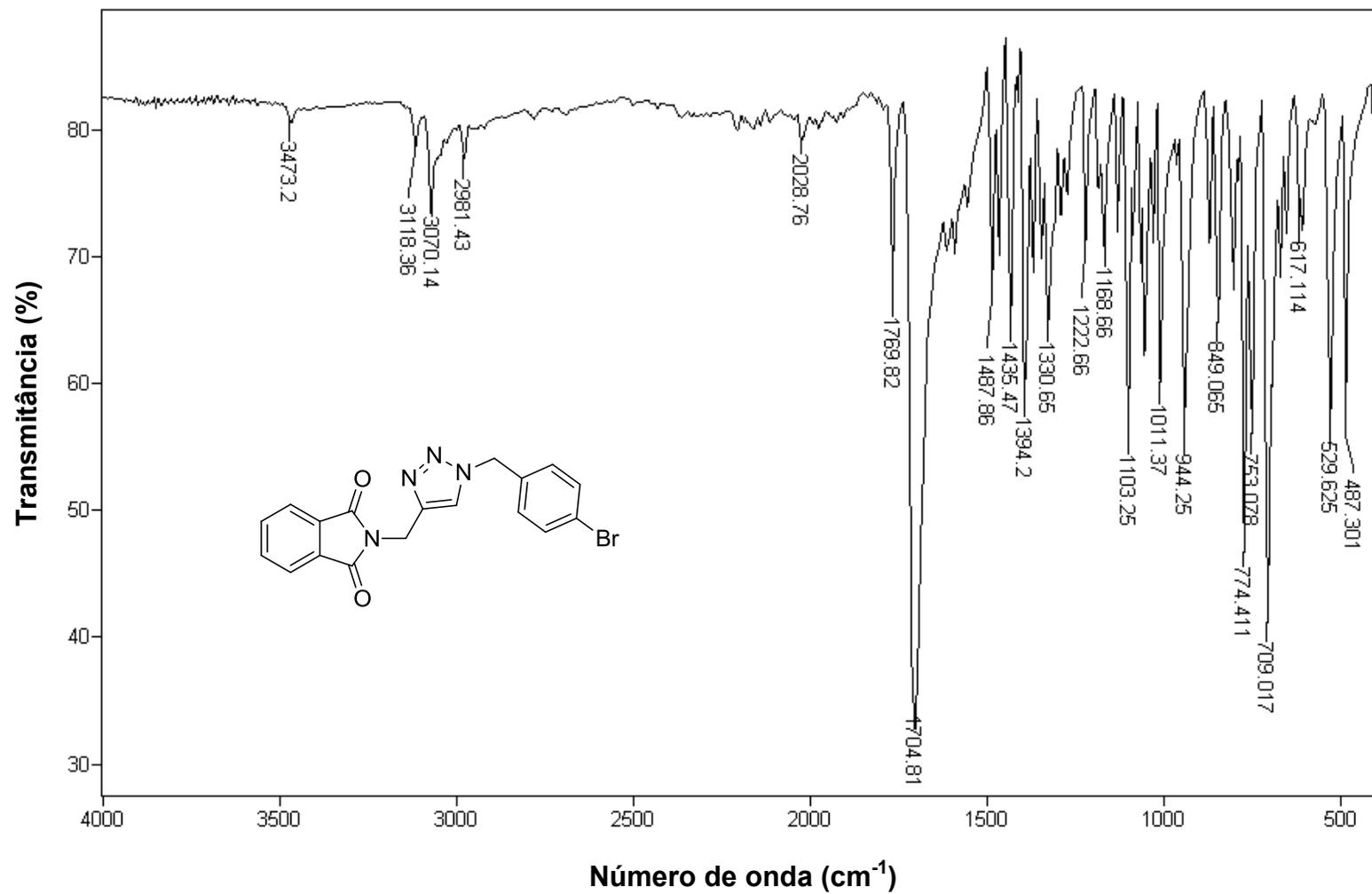


Figura 60 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)isoindolina-1,3-diona (**5d**).

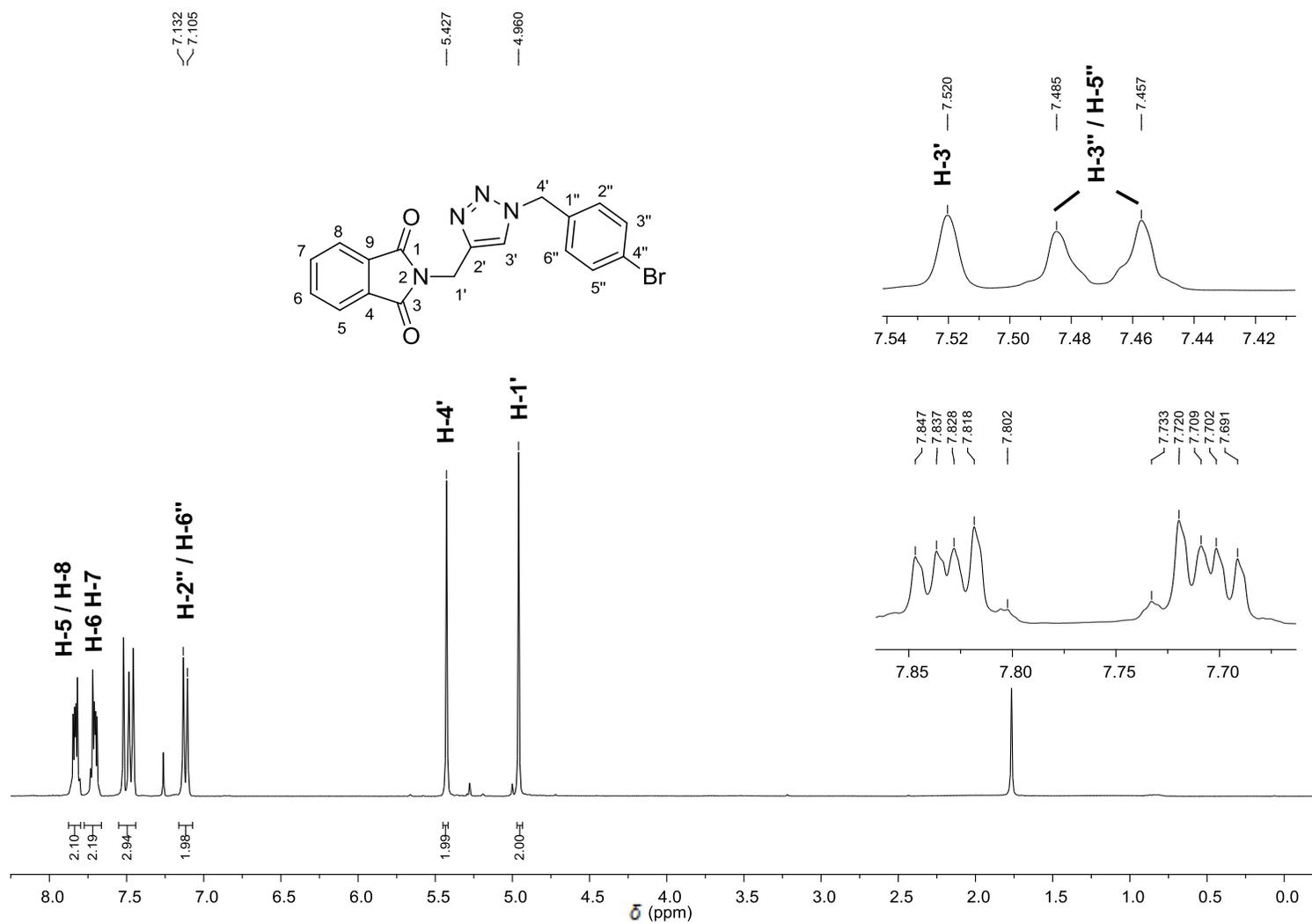


Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

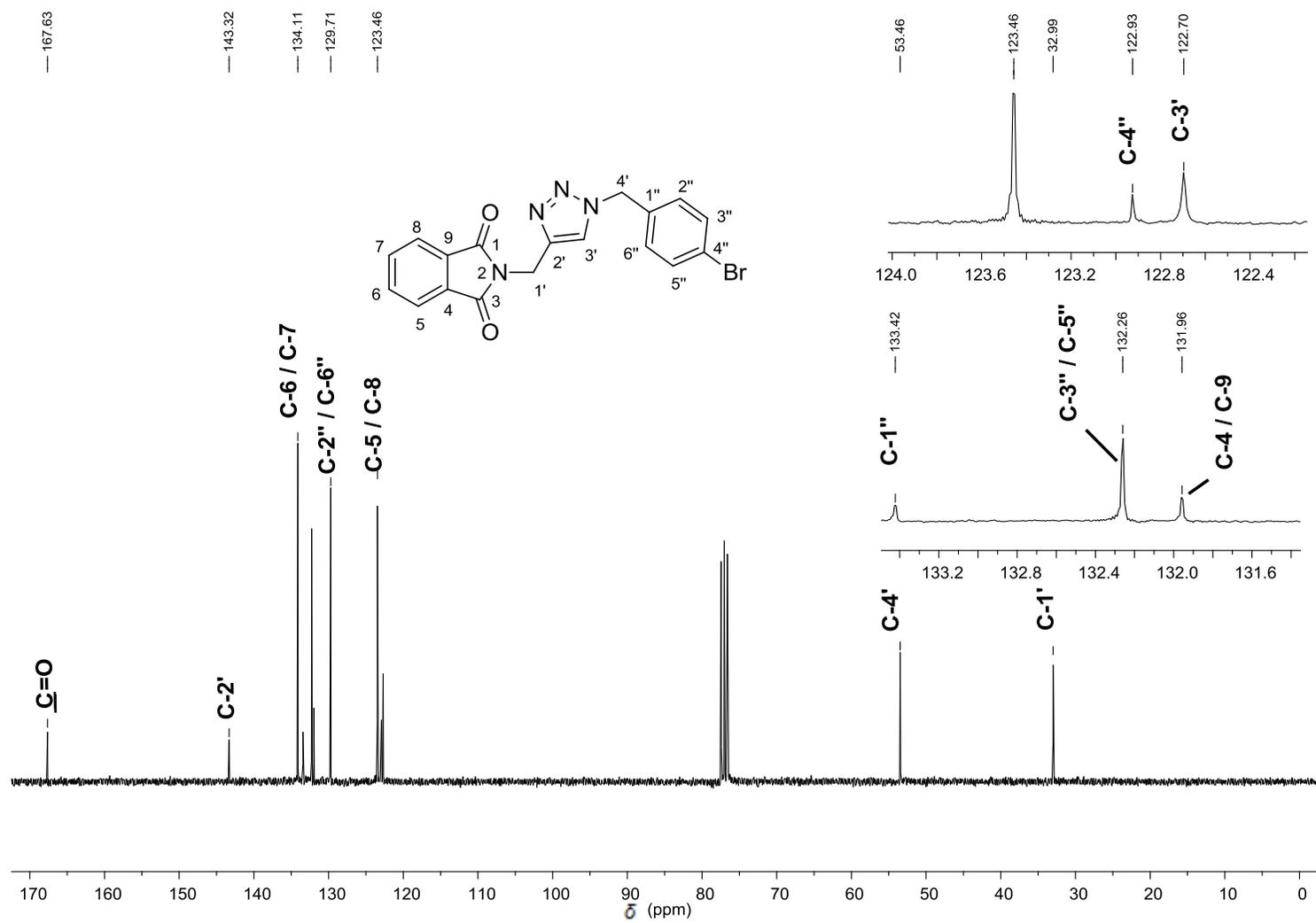


Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

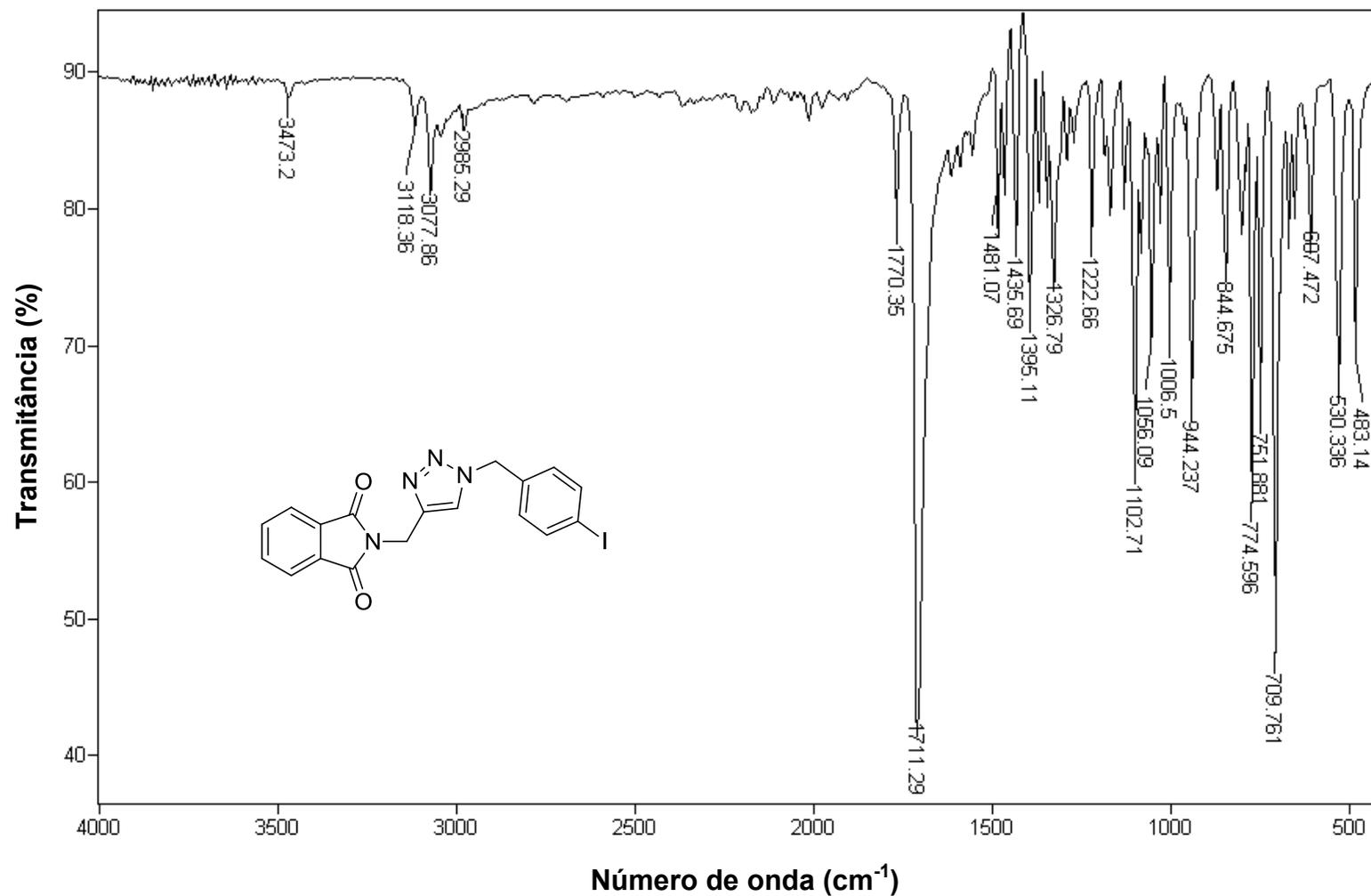


Figura 63 - Espectro no infravermelho (ATR) 2-((1-(4-iodobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**5e**).

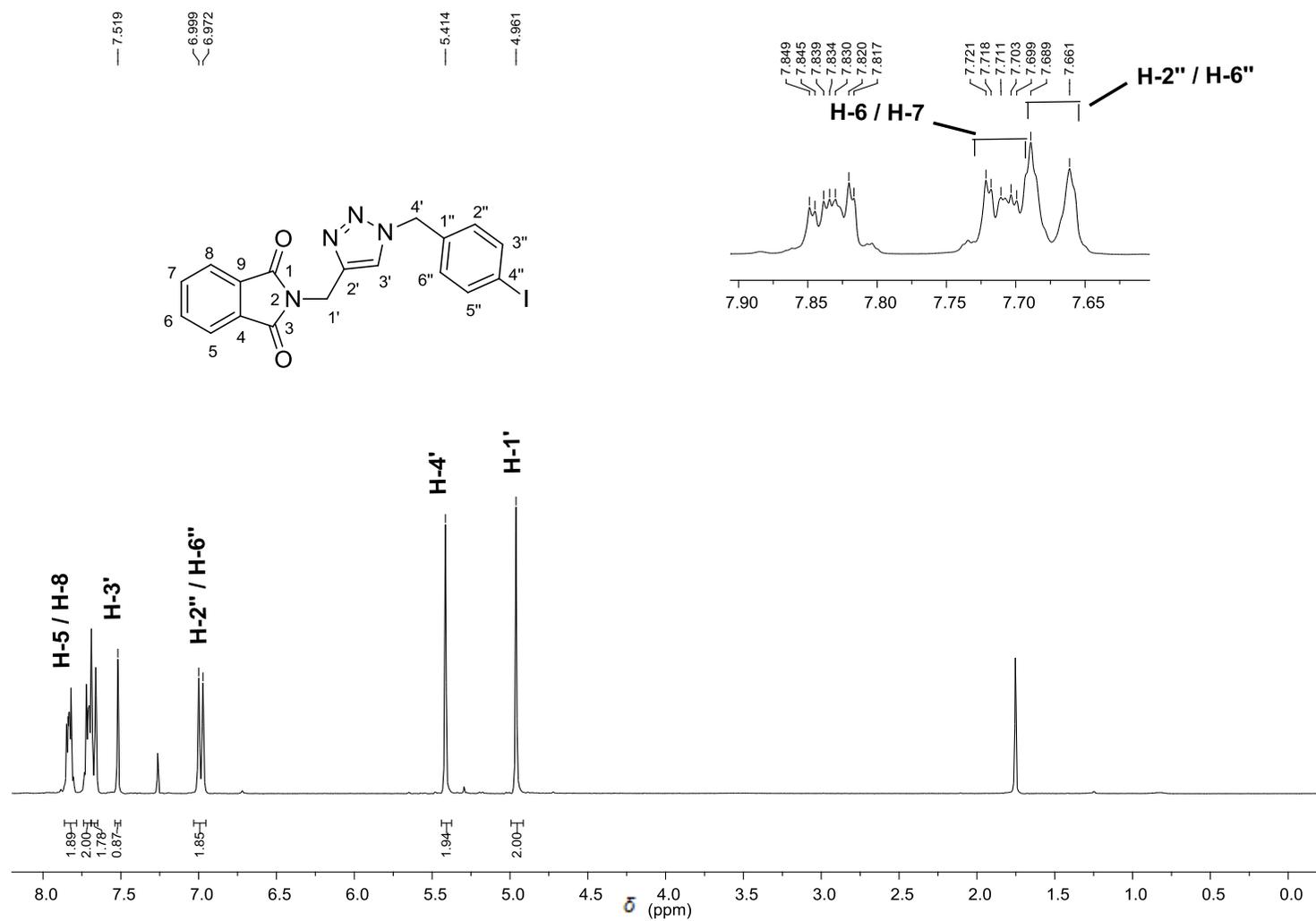


Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

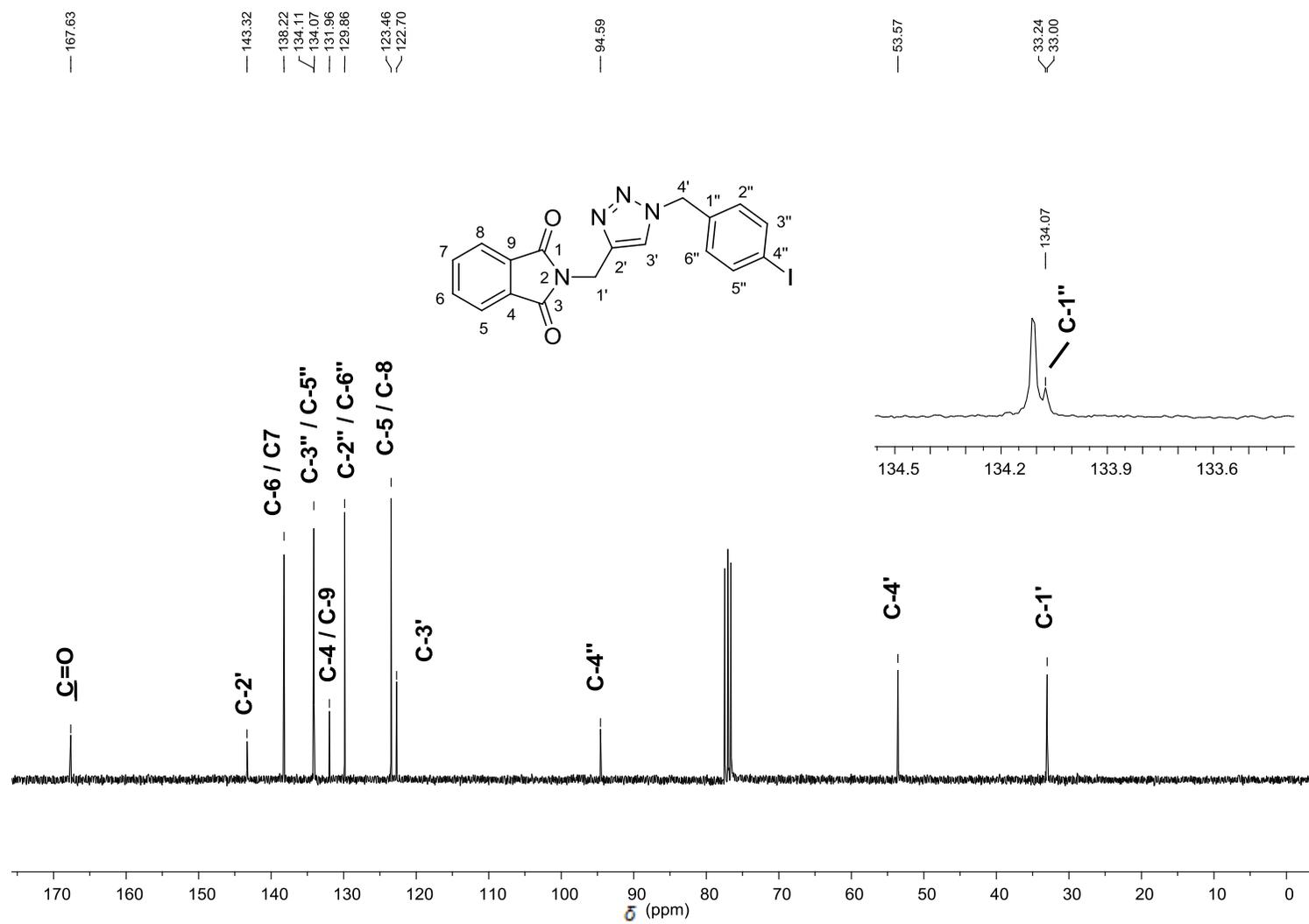


Figura 65 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5e**.

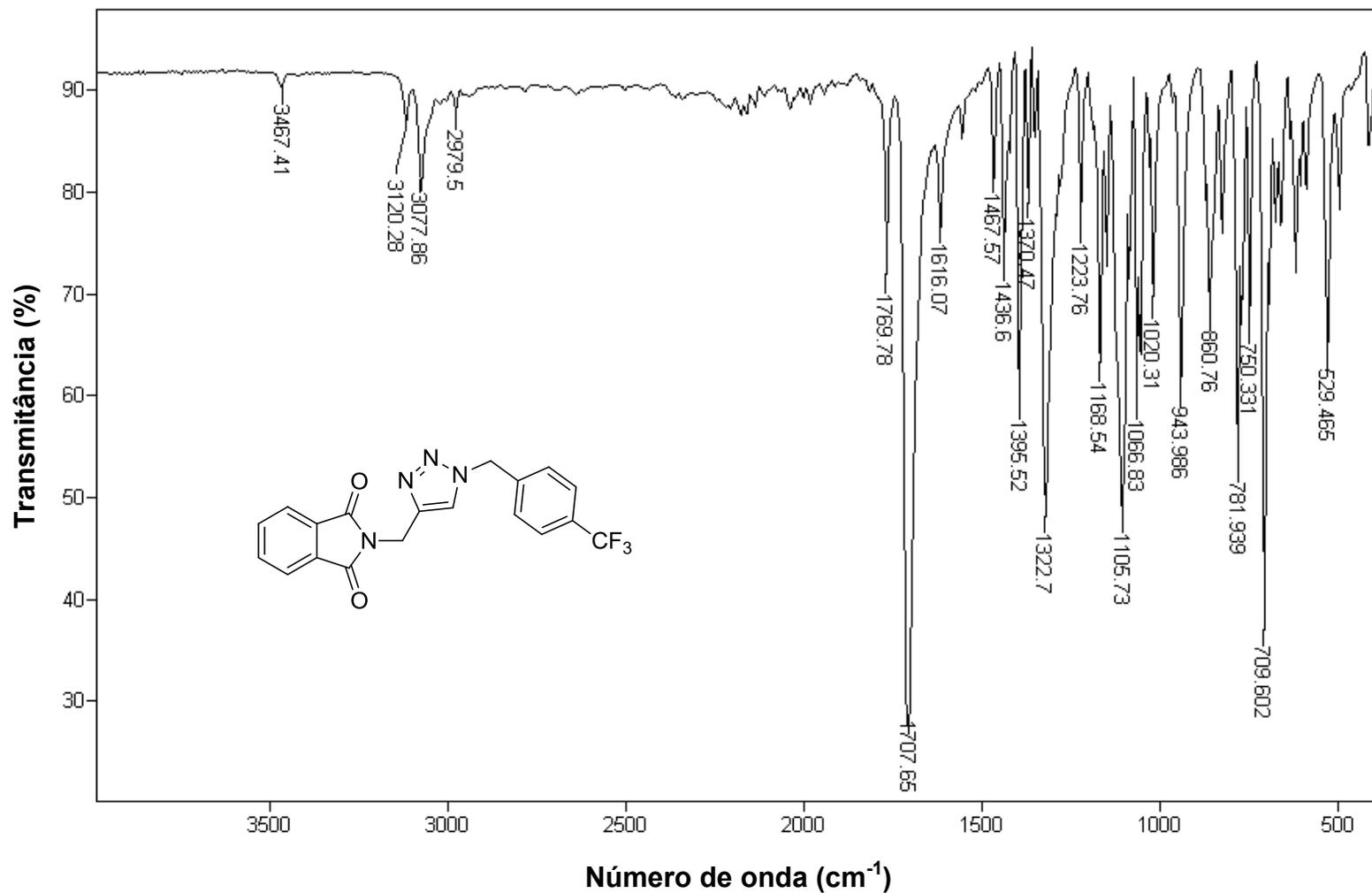


Figura 66 - Espectro no infravermelho (ATR) 2-((1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoidolina-1,3-diona (5f).

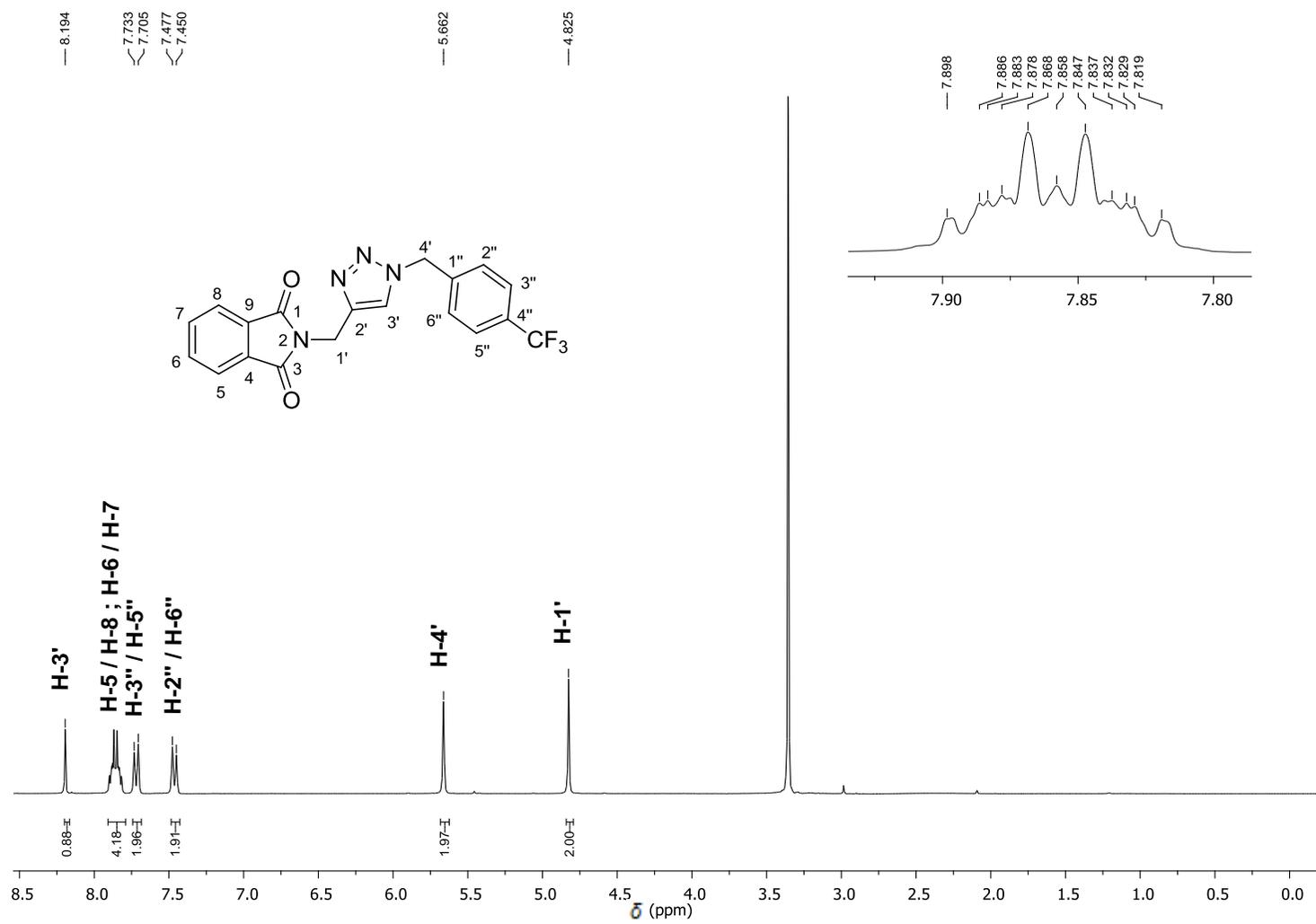


Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **5f**.

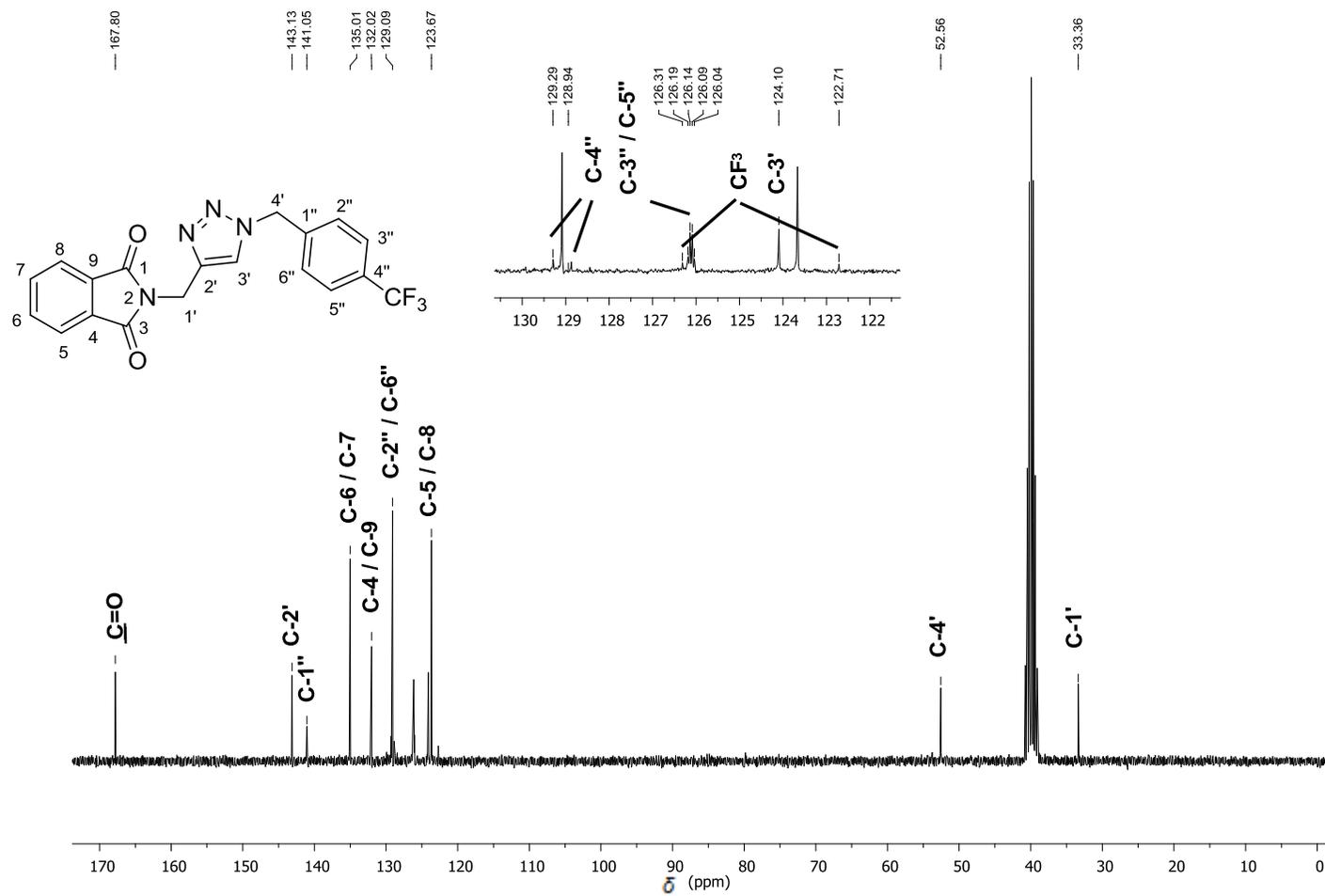


Figura 68 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **5f**.

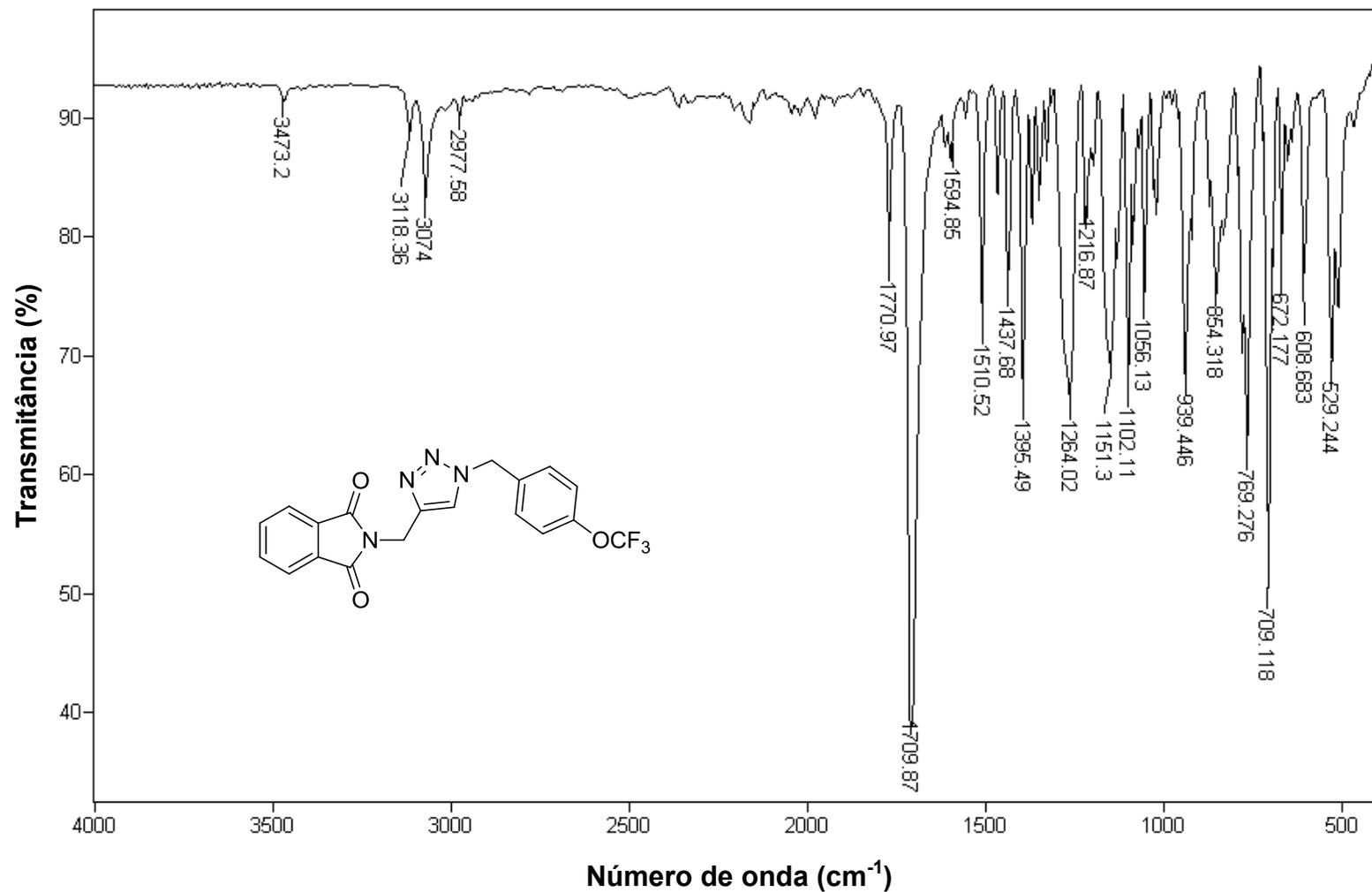


Figura 69 - Espectro no infravermelho (ATR) 2-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**5g**).

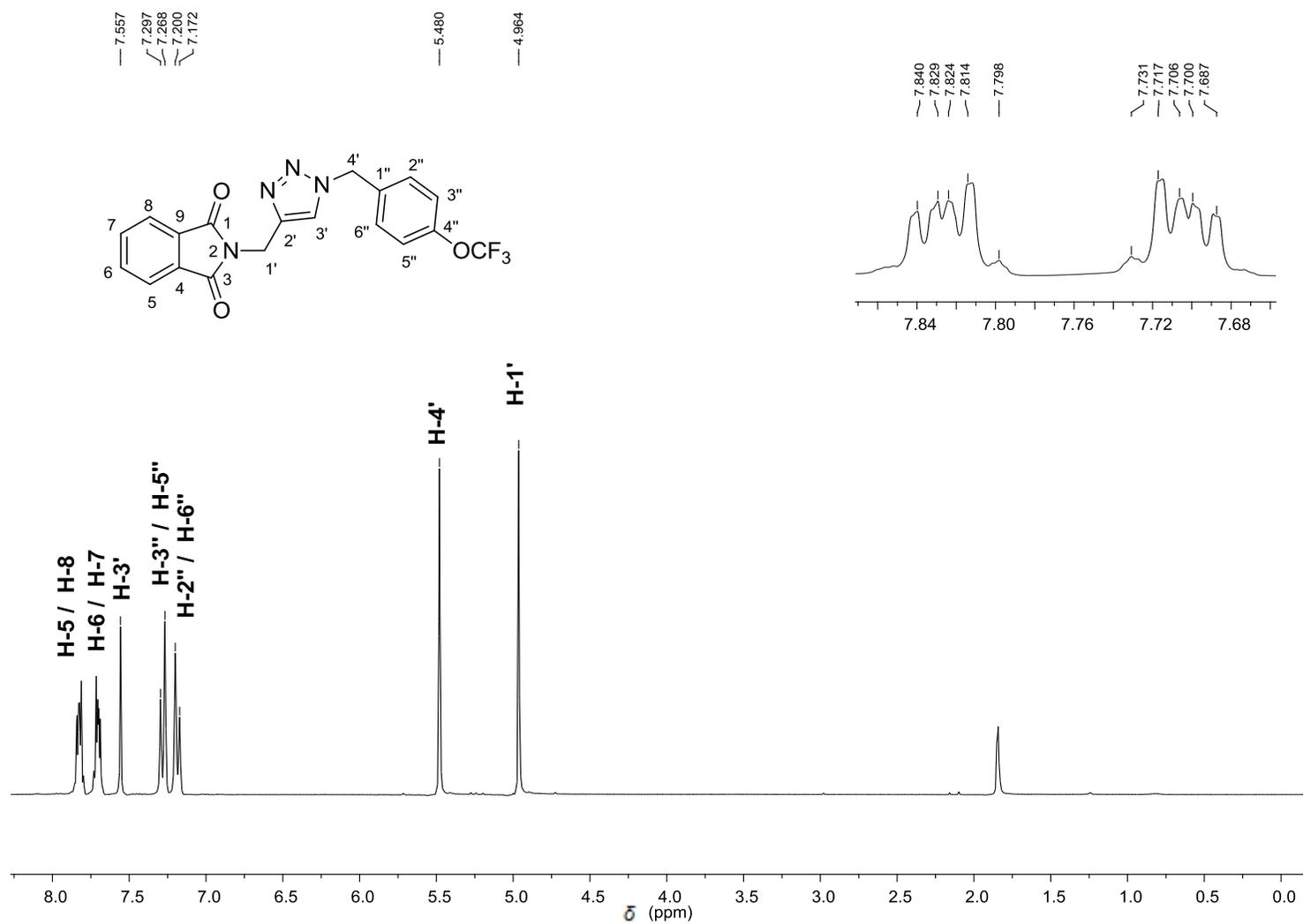


Figura 70 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5g**.

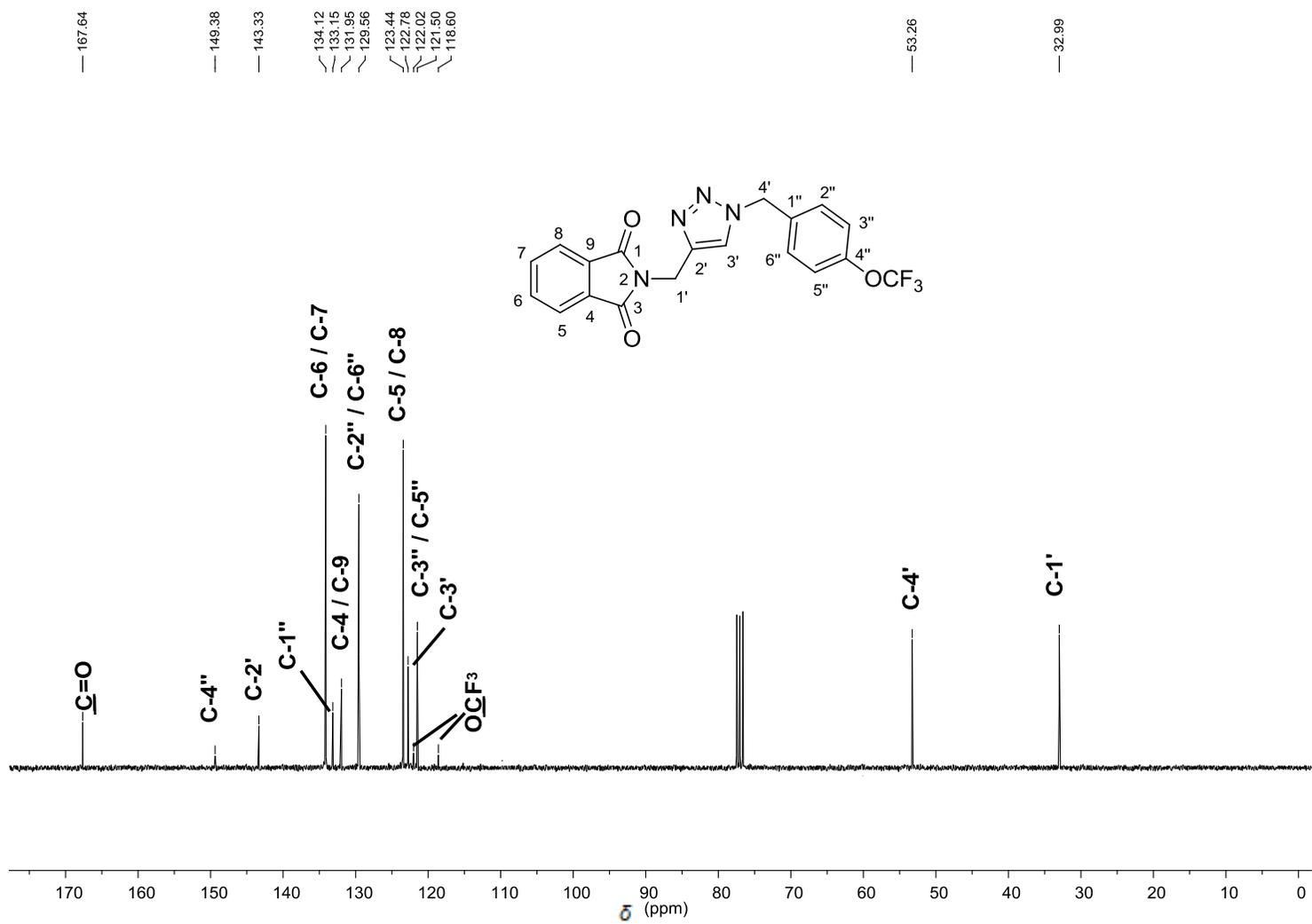


Figura 71 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5g**.

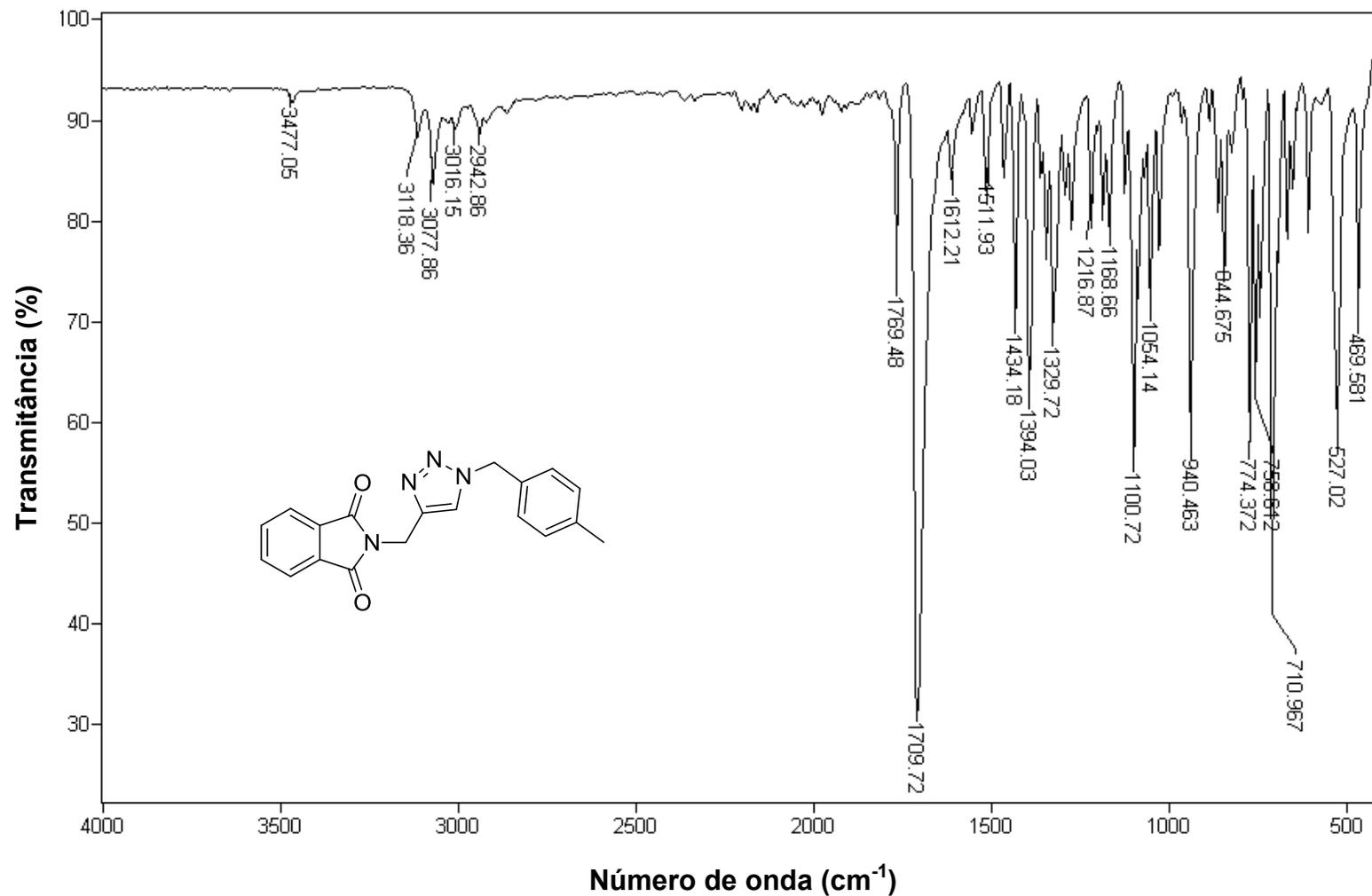


Figura 72 - Espectro no infravermelho (ATR) 2-((1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoidolina-1,3-diona (5h).

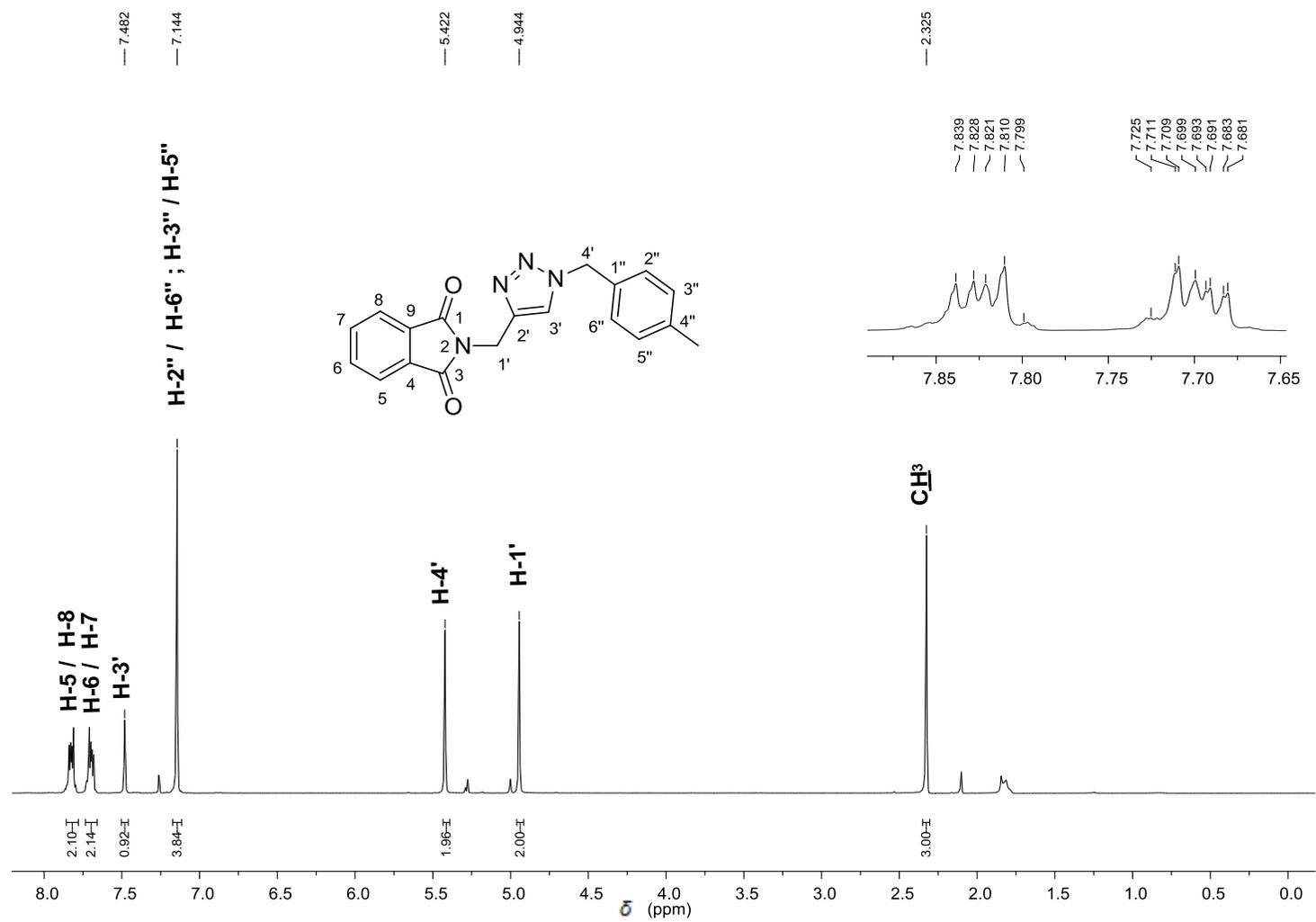


Figura 73 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5h**.

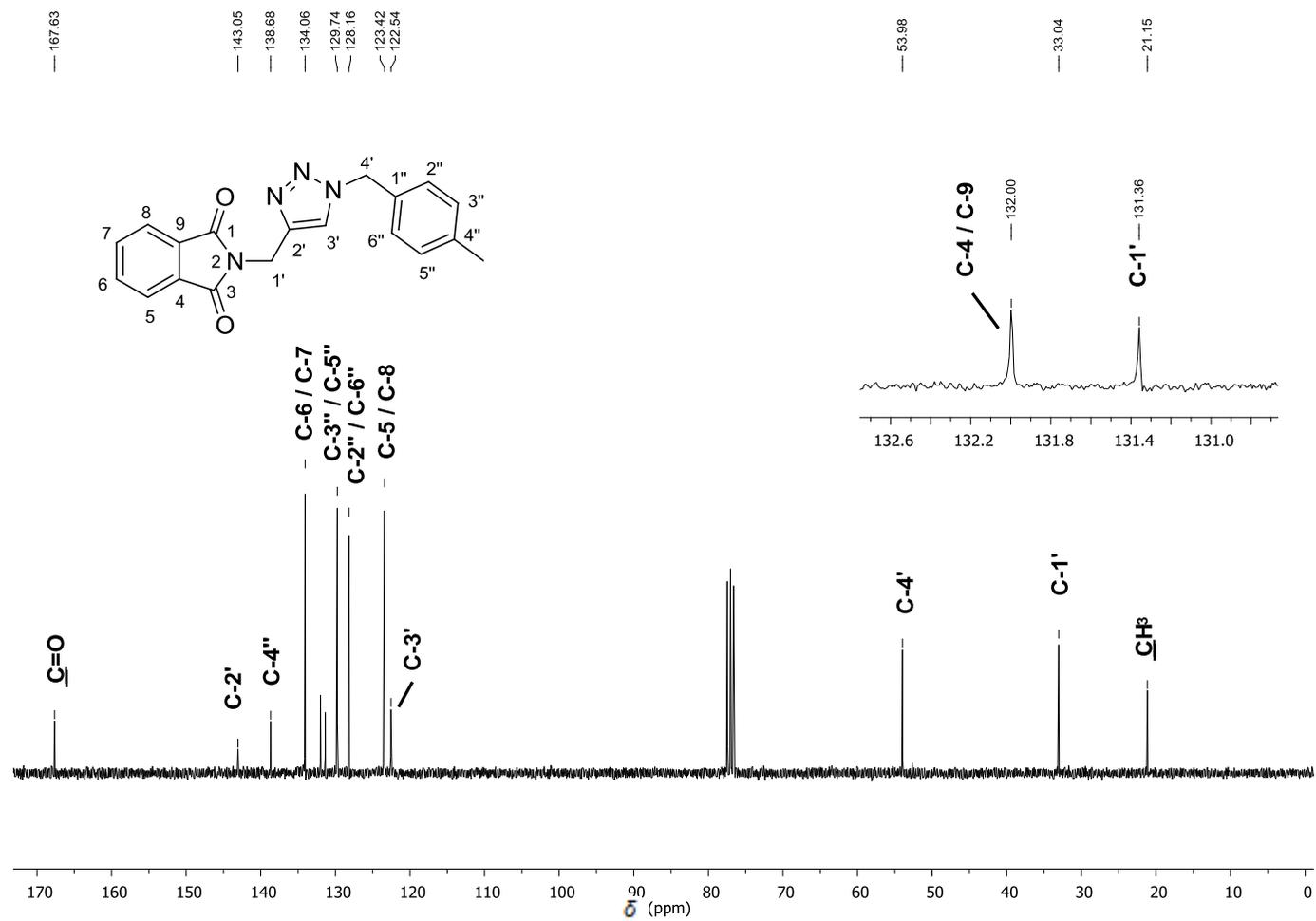


Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5h**.

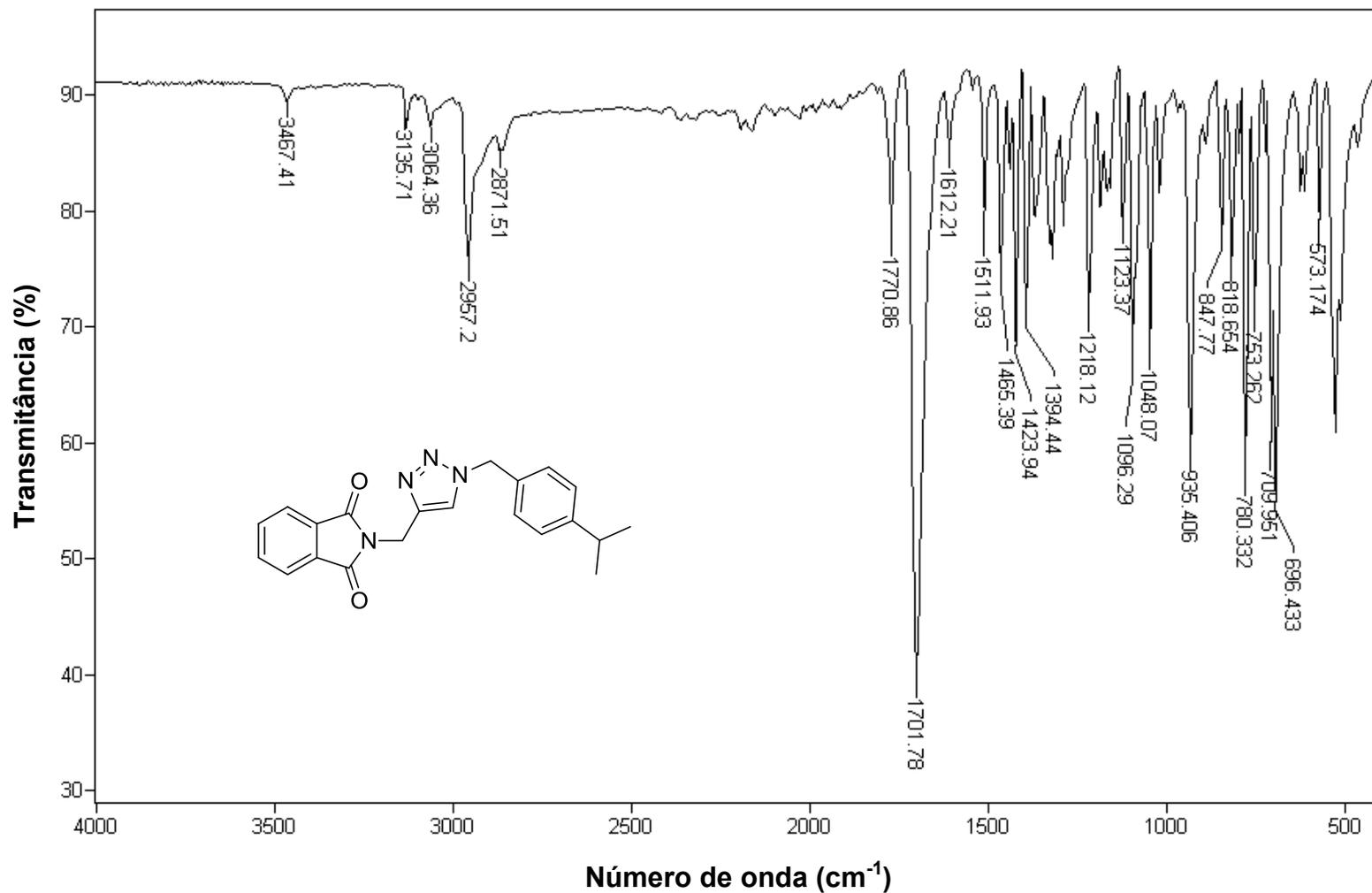


Figura 75 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-isopropilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoidolina-1,3-diona (5i).

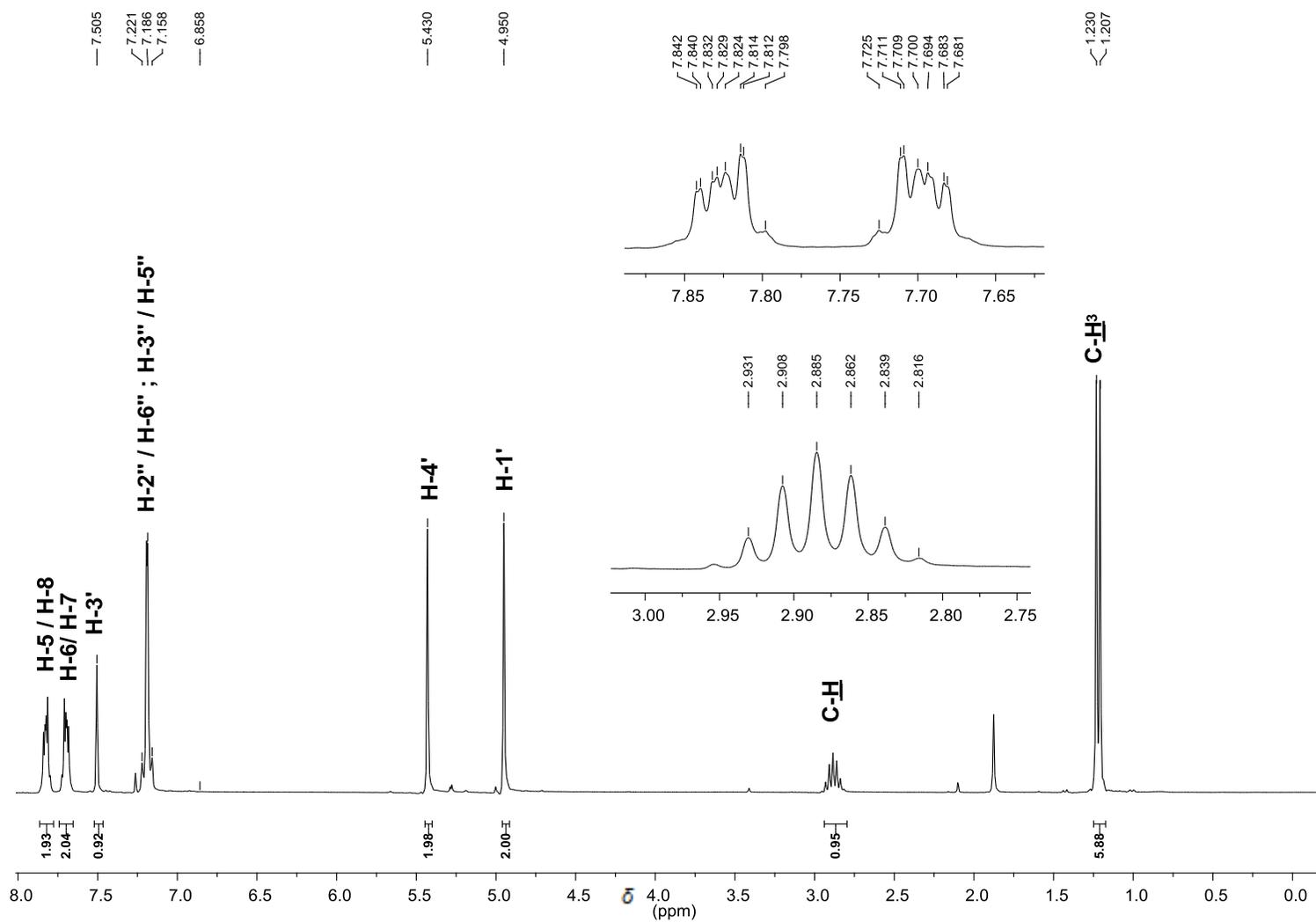


Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

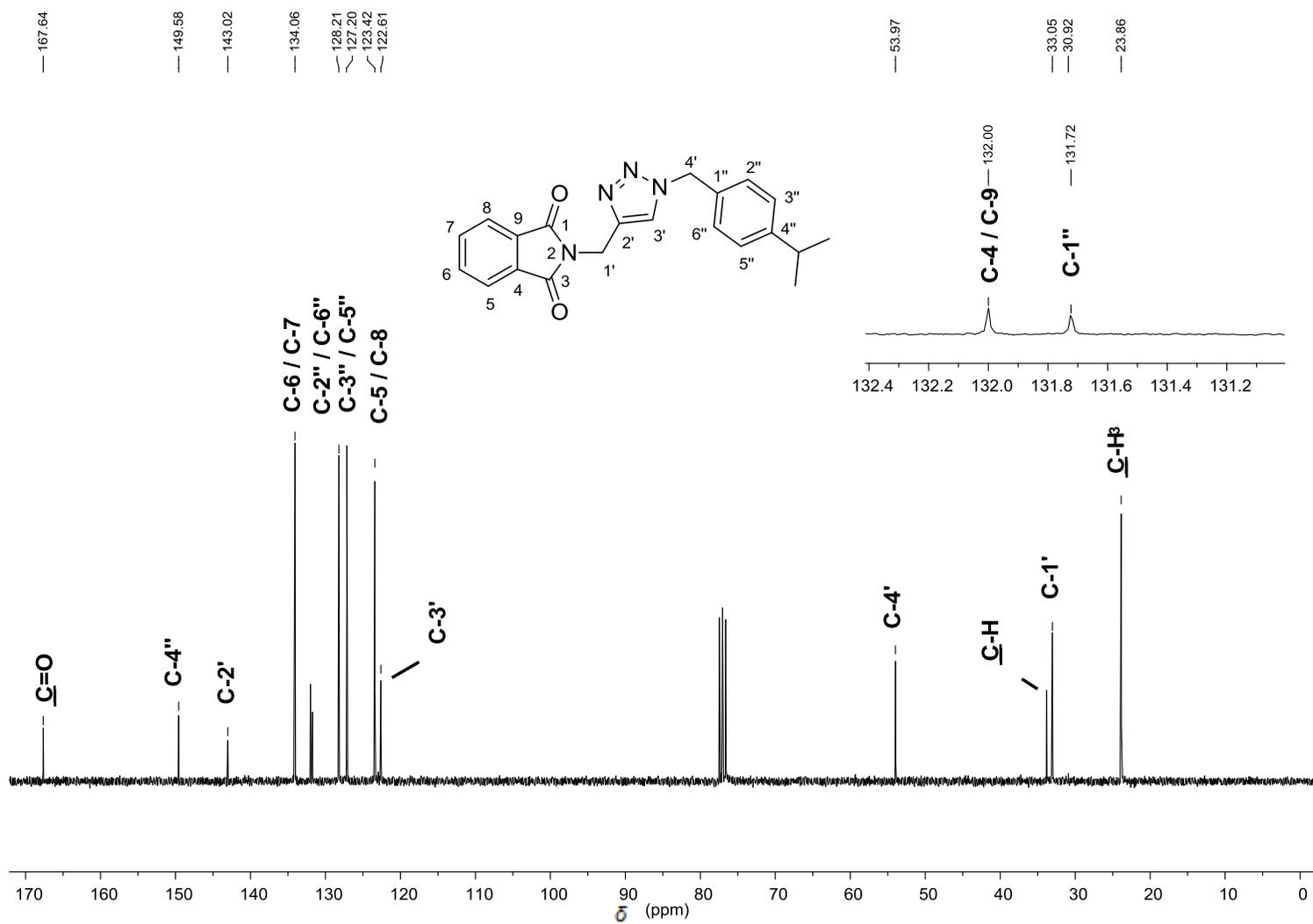


Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

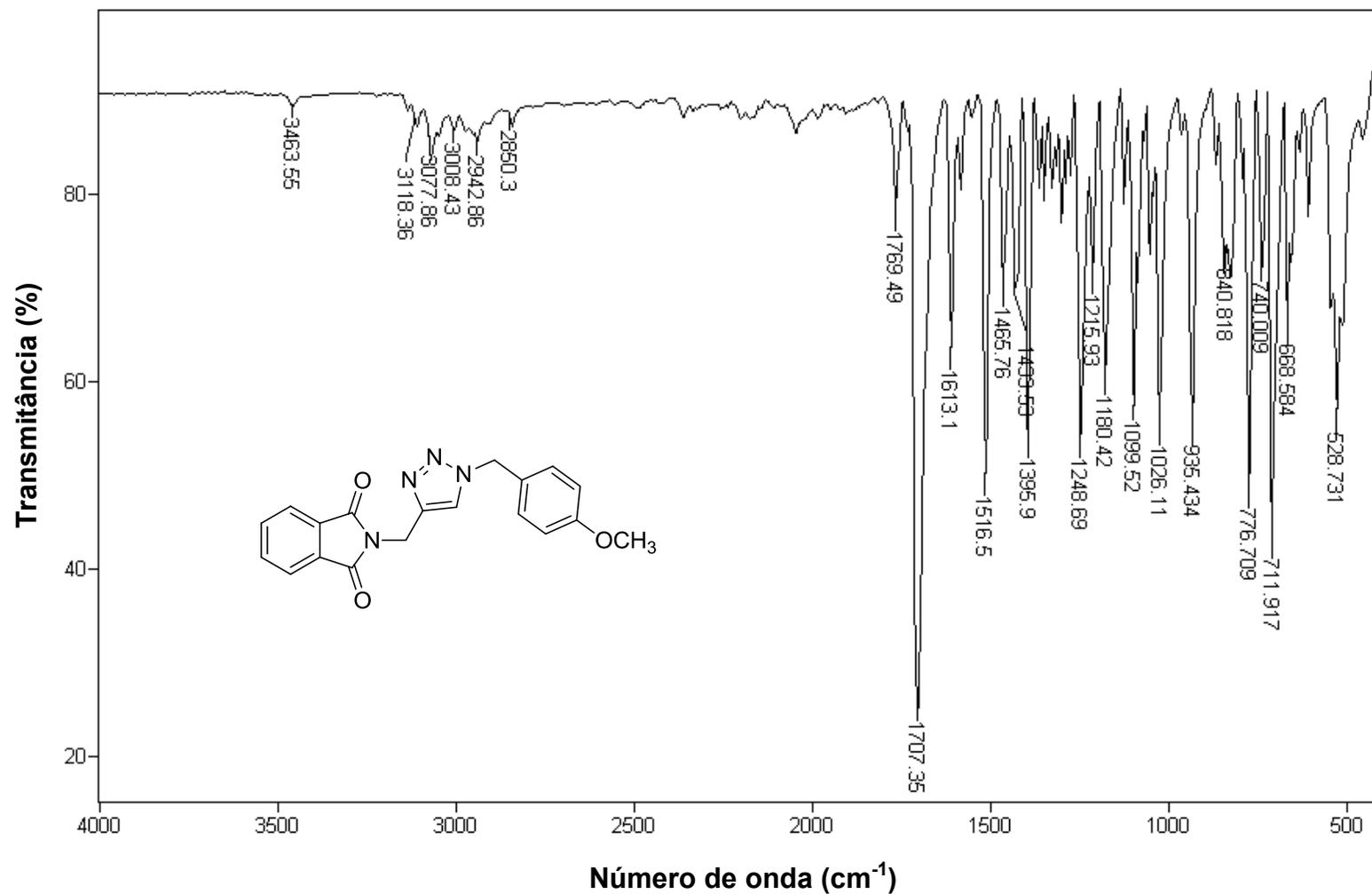


Figura 78 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)isoindol-1,3-diona (5j).

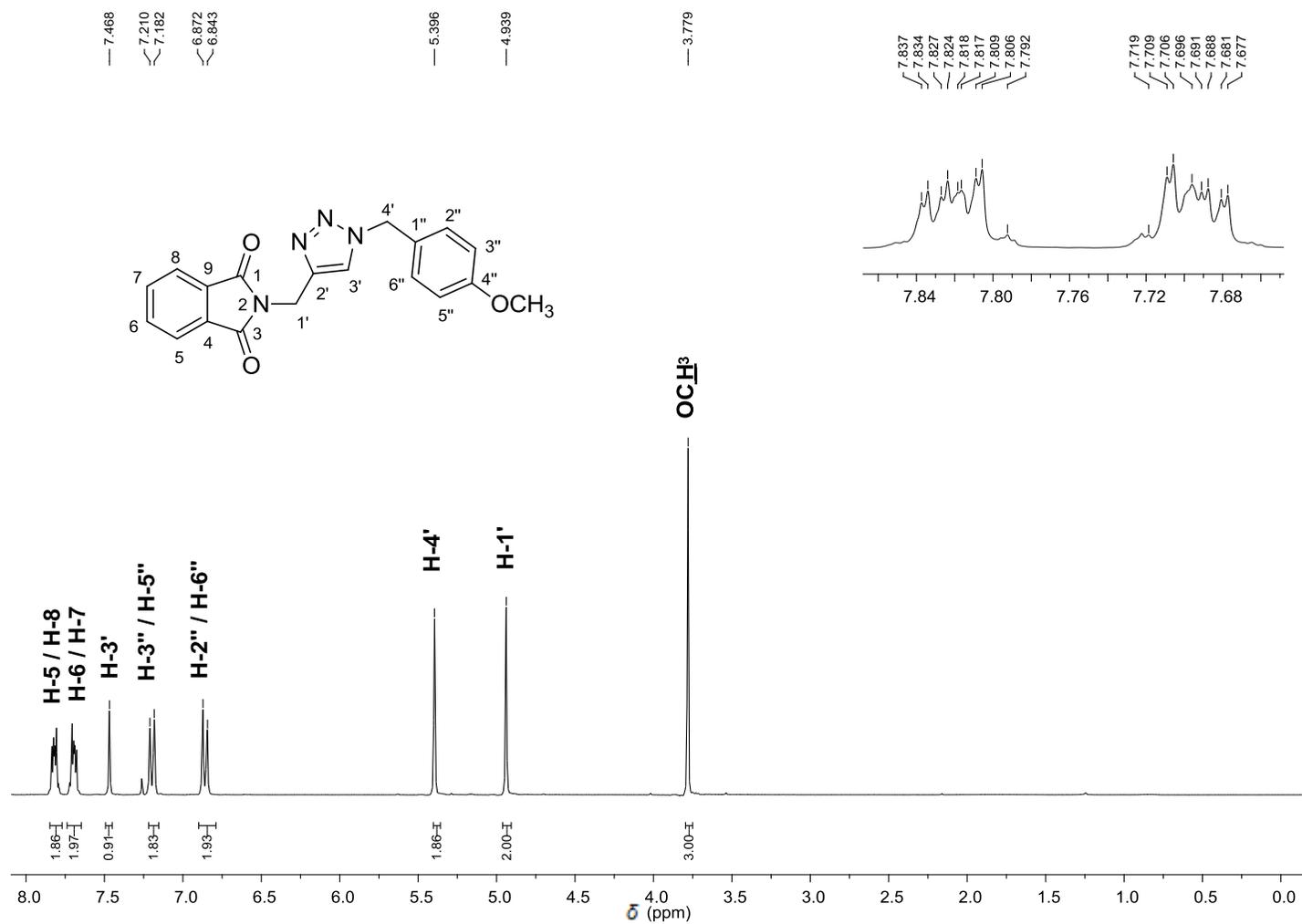


Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

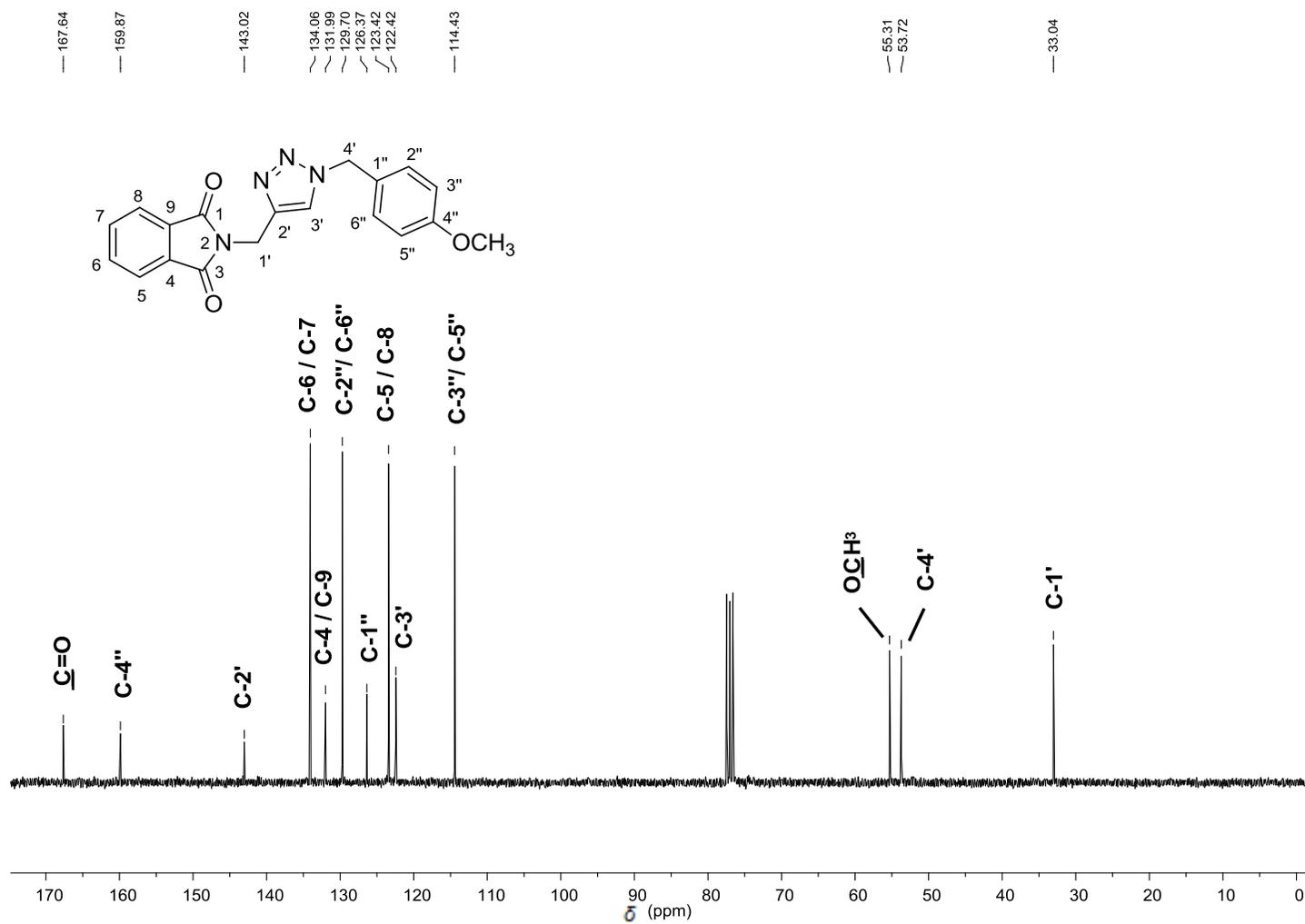


Figura 80 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5j**.

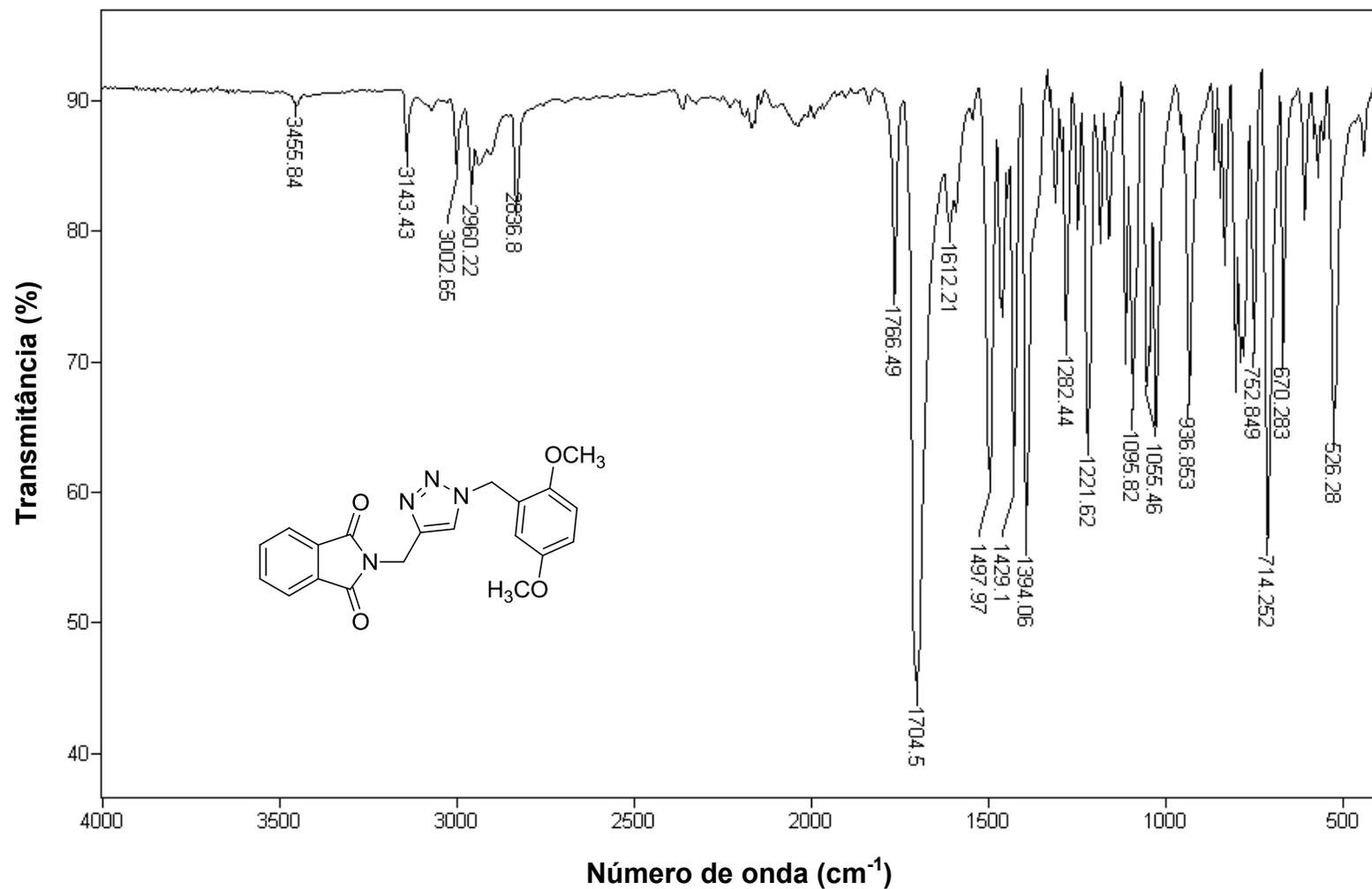


Figura 81 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(2,5-dimetoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (5k).

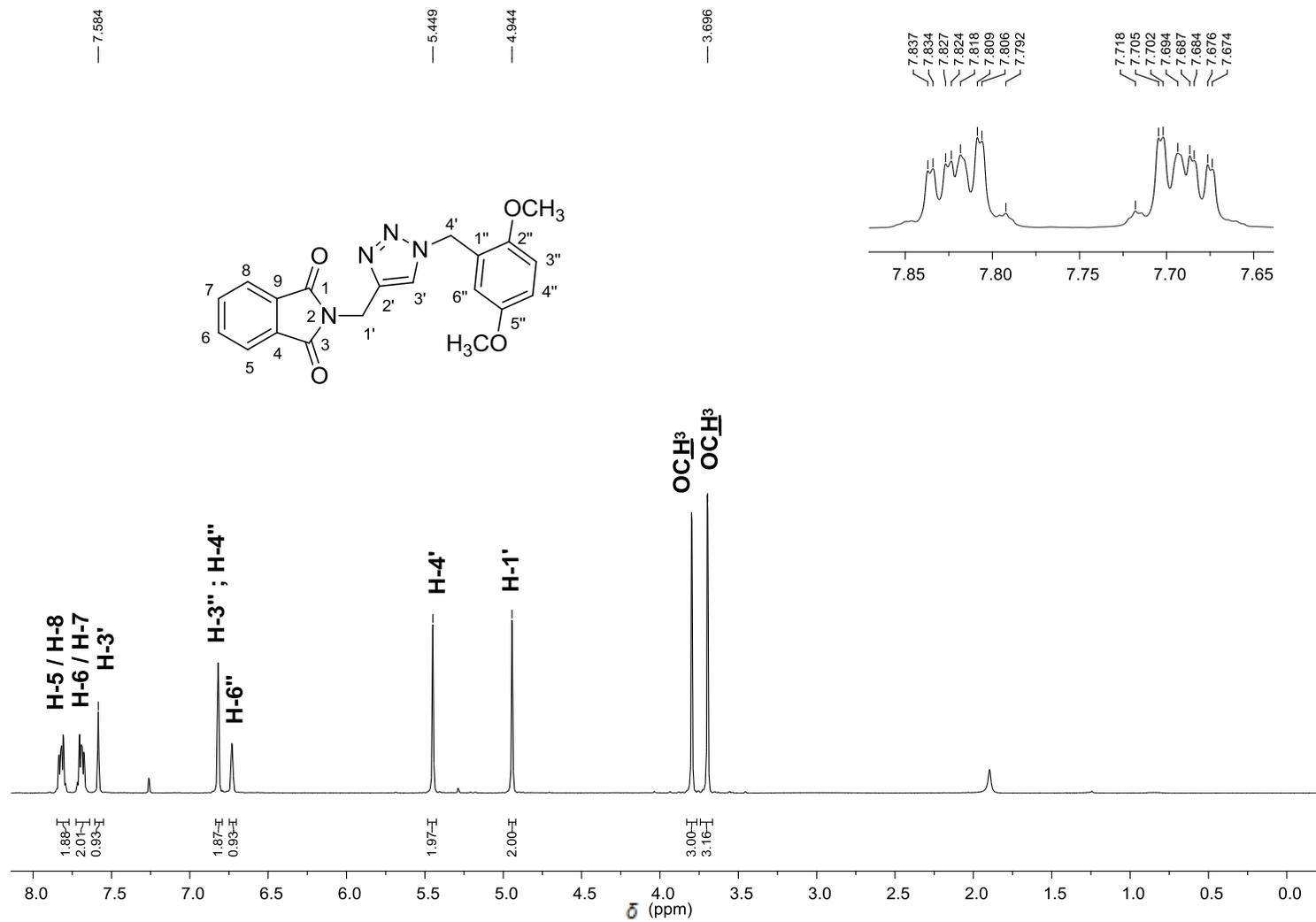


Figura 82 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5k**.

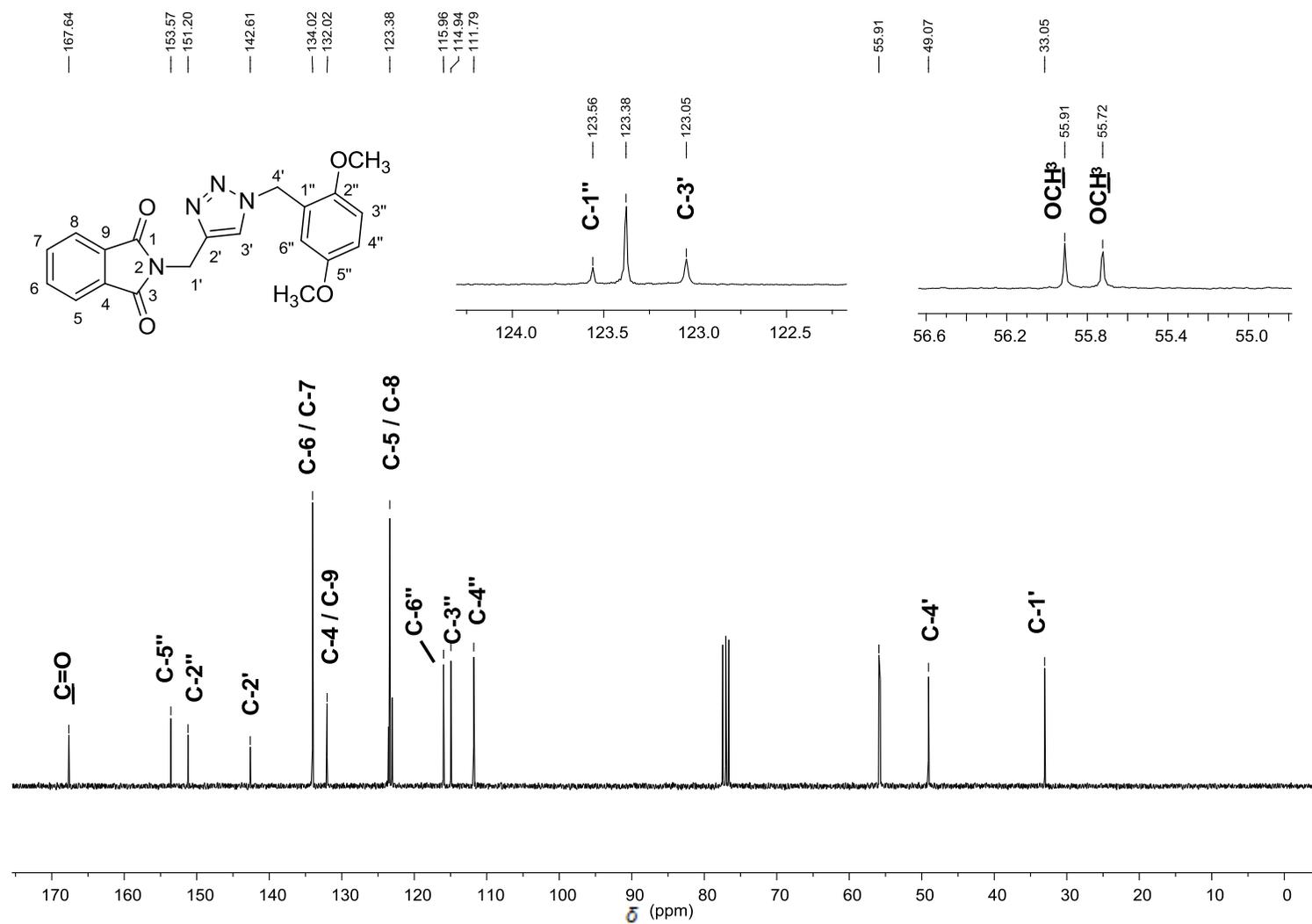


Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

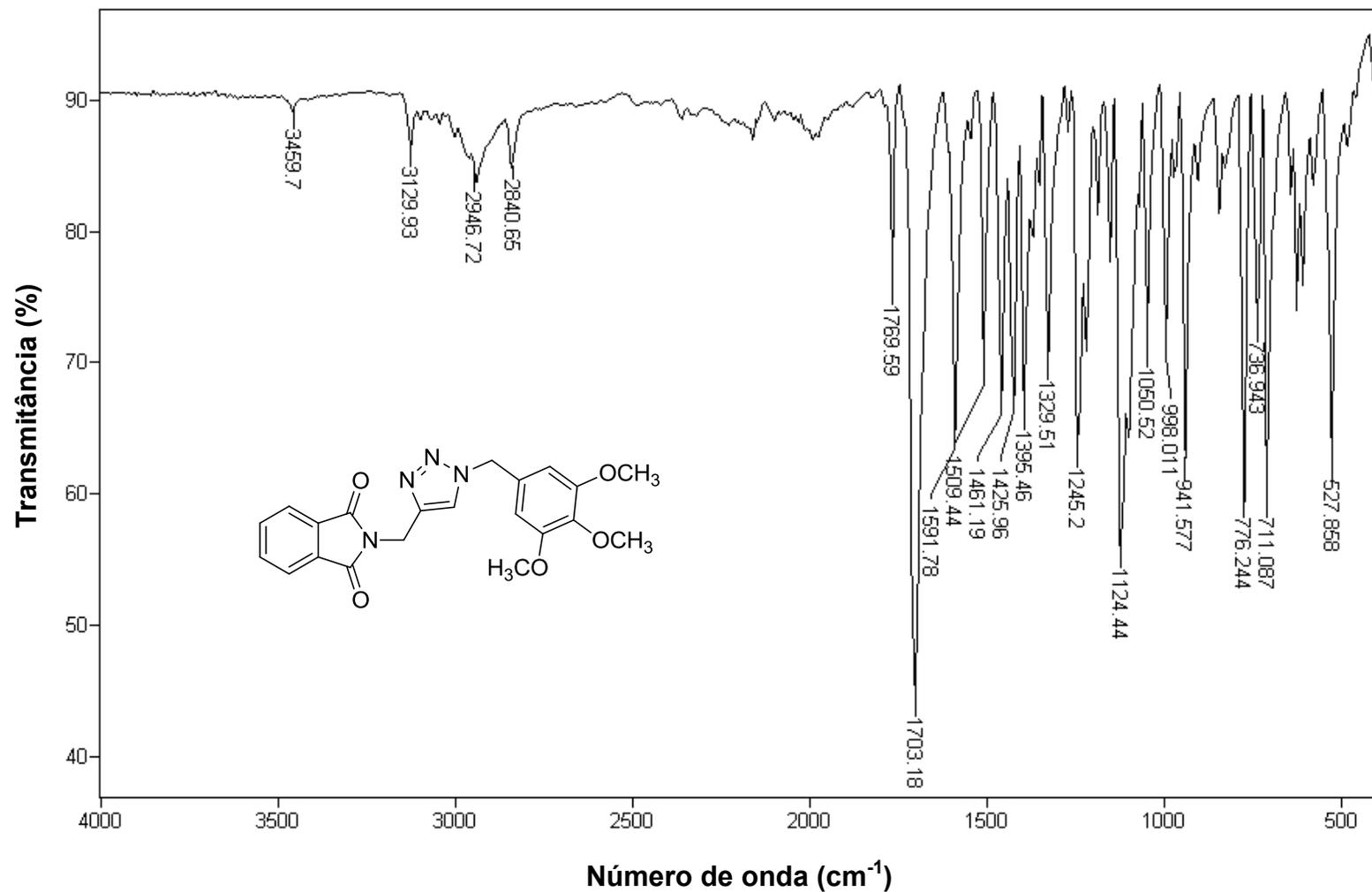


Figura 84 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-((1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (51).

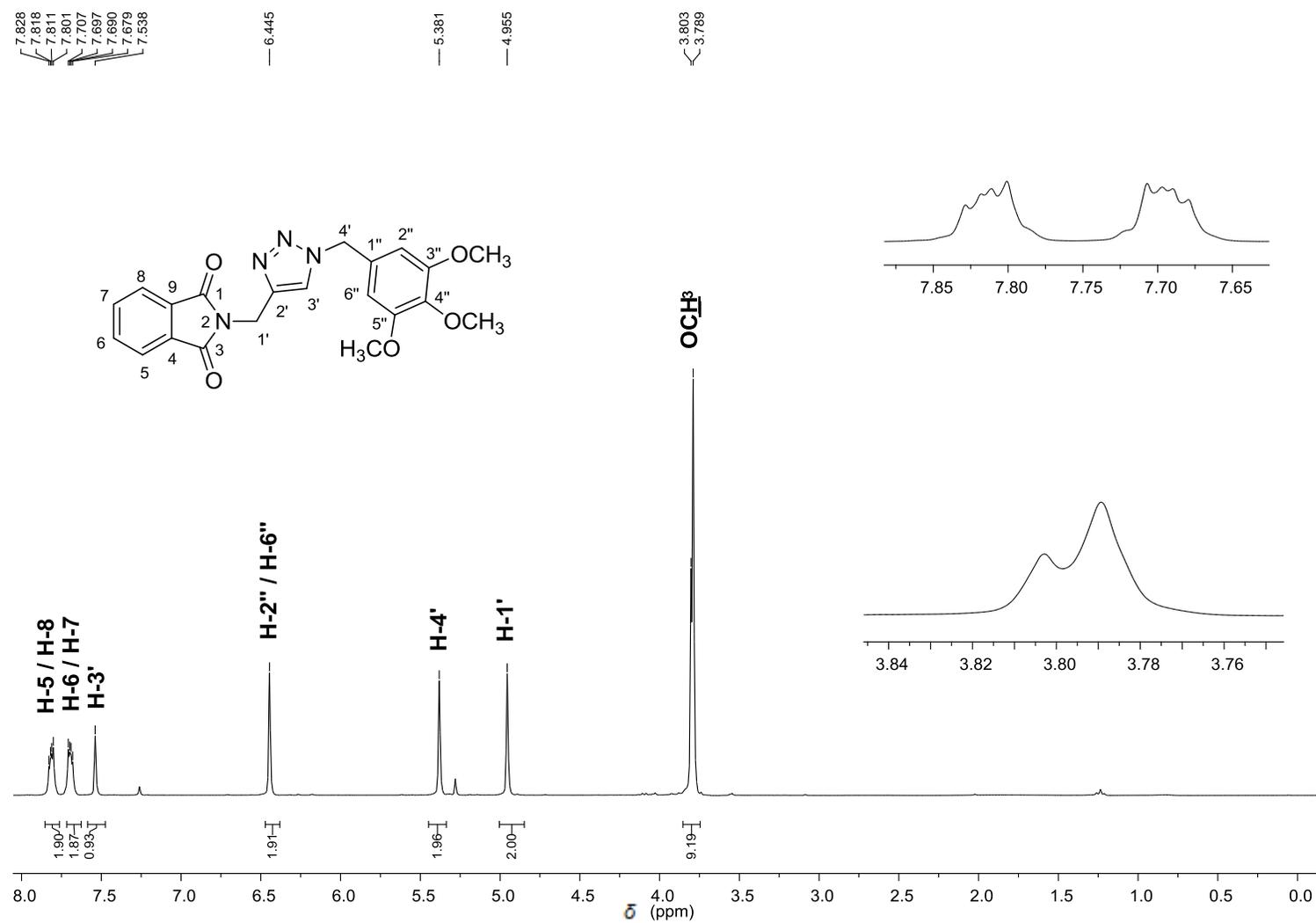


Figura 85 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5I**.

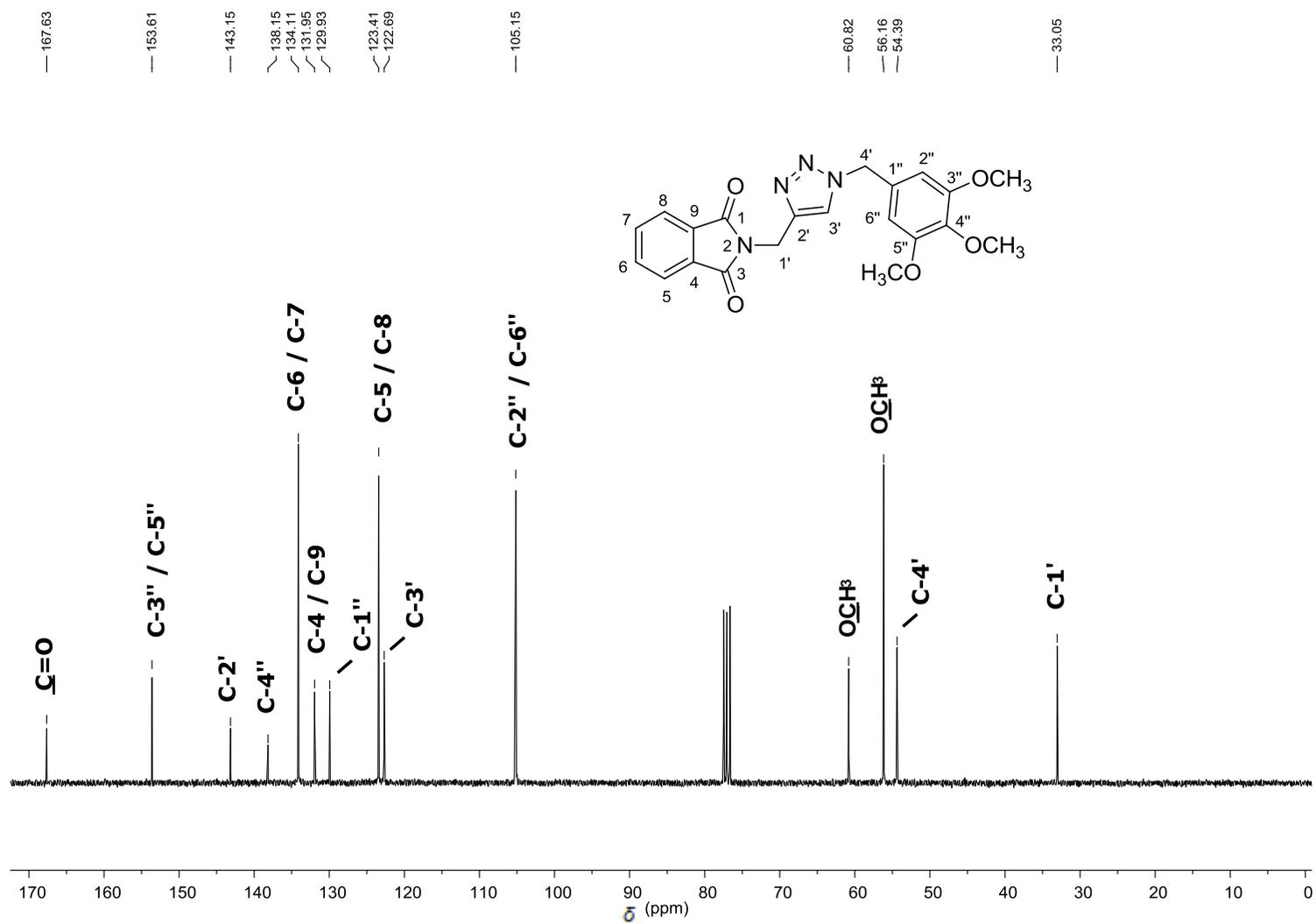


Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5I.

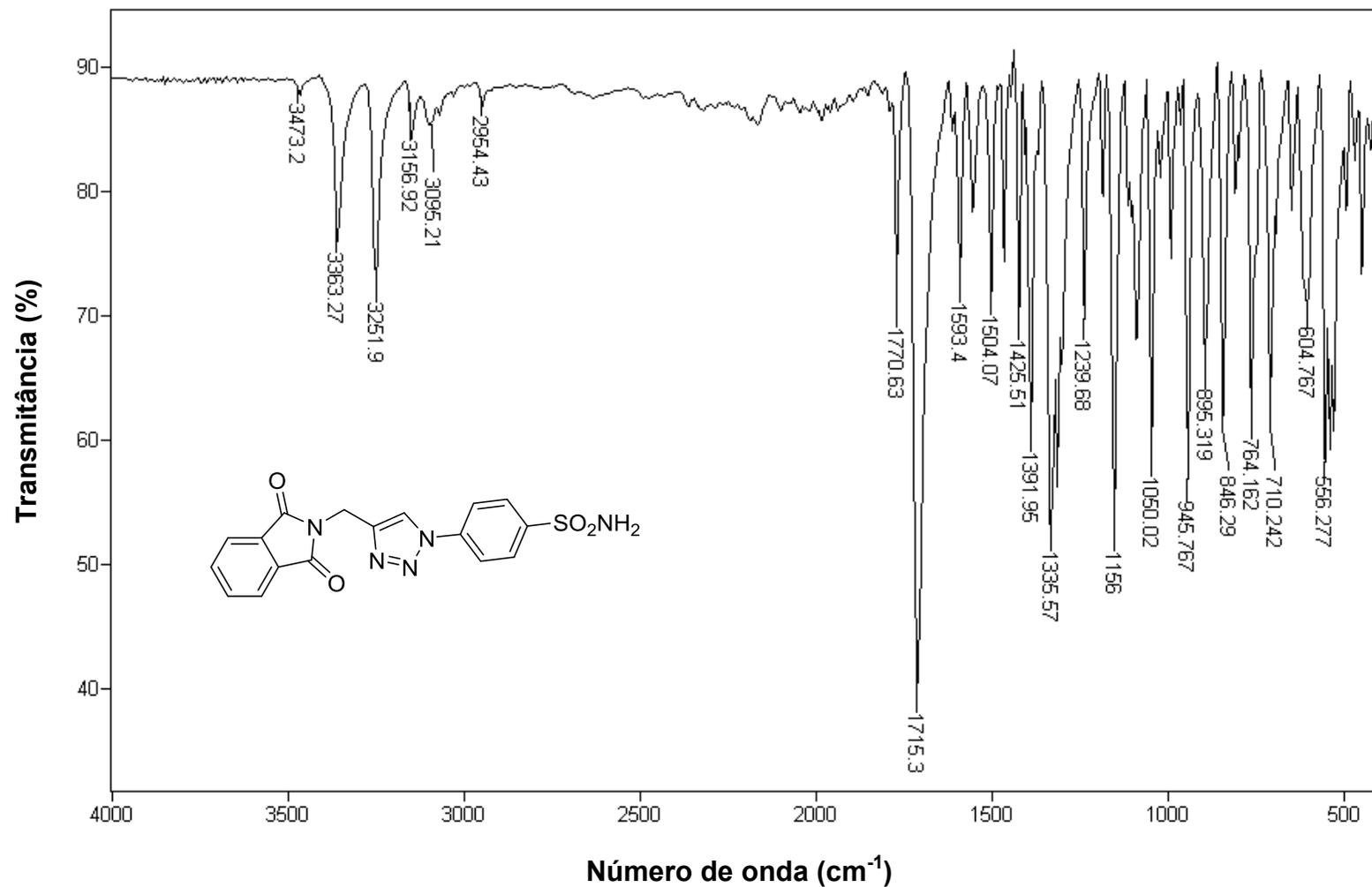


Figura 87 - Espectro no infravermelho (ATR) da 4-(4-((1,3-dioxisoindolin-2-il)-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzeno sulfonamida (**5m**).

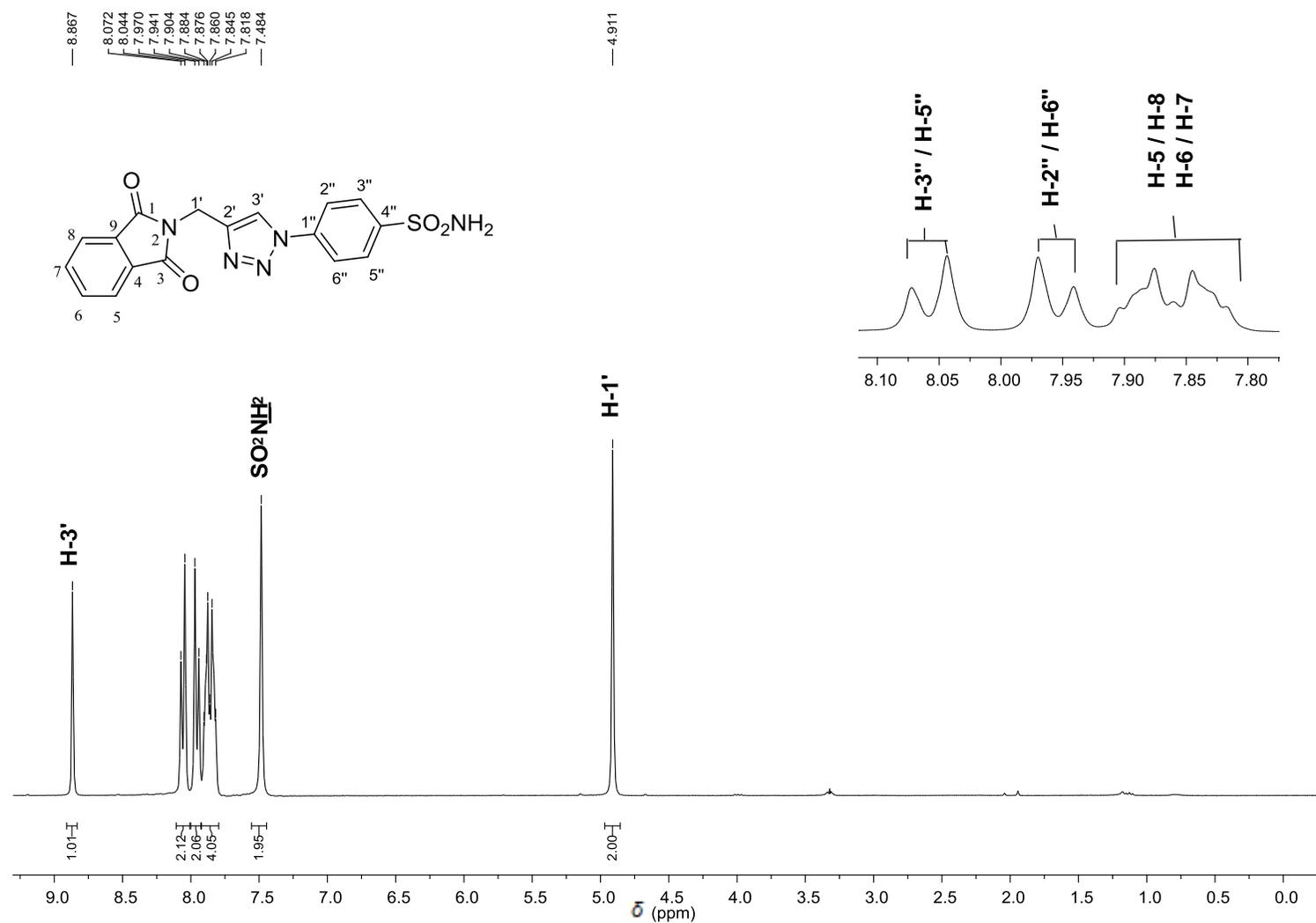


Figura 88 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5m**.

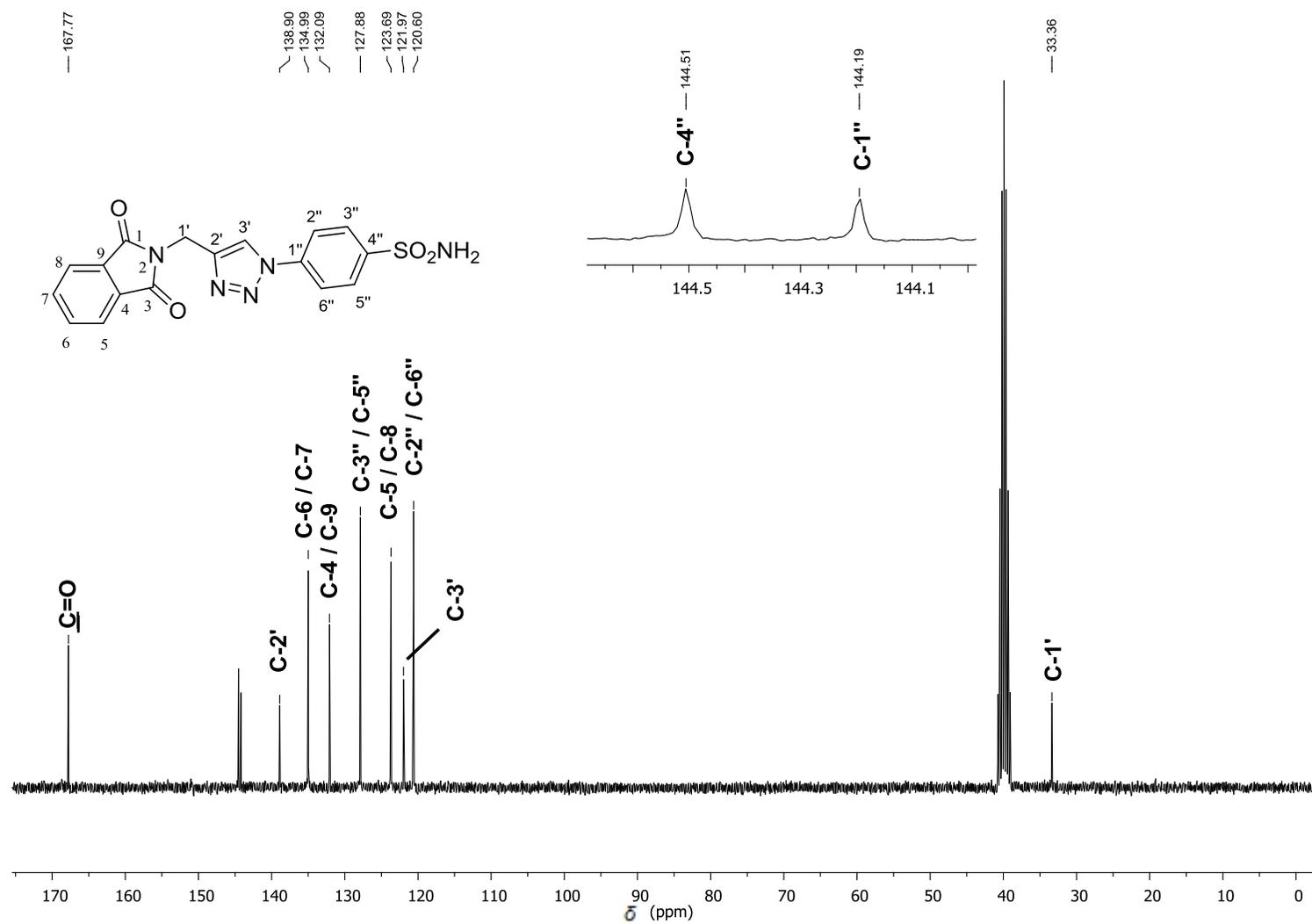


Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **5m**.

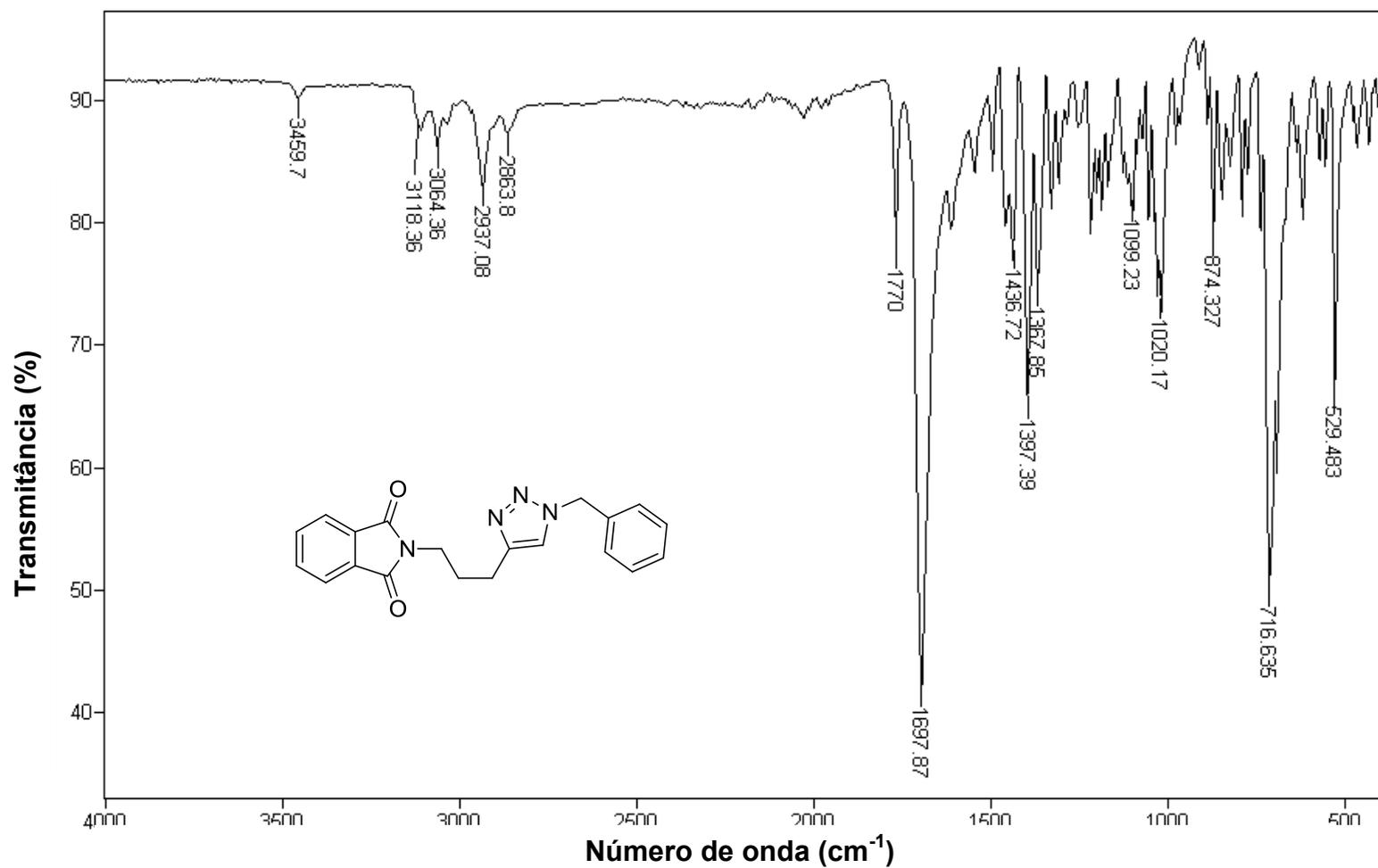


Figura 90 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7a).

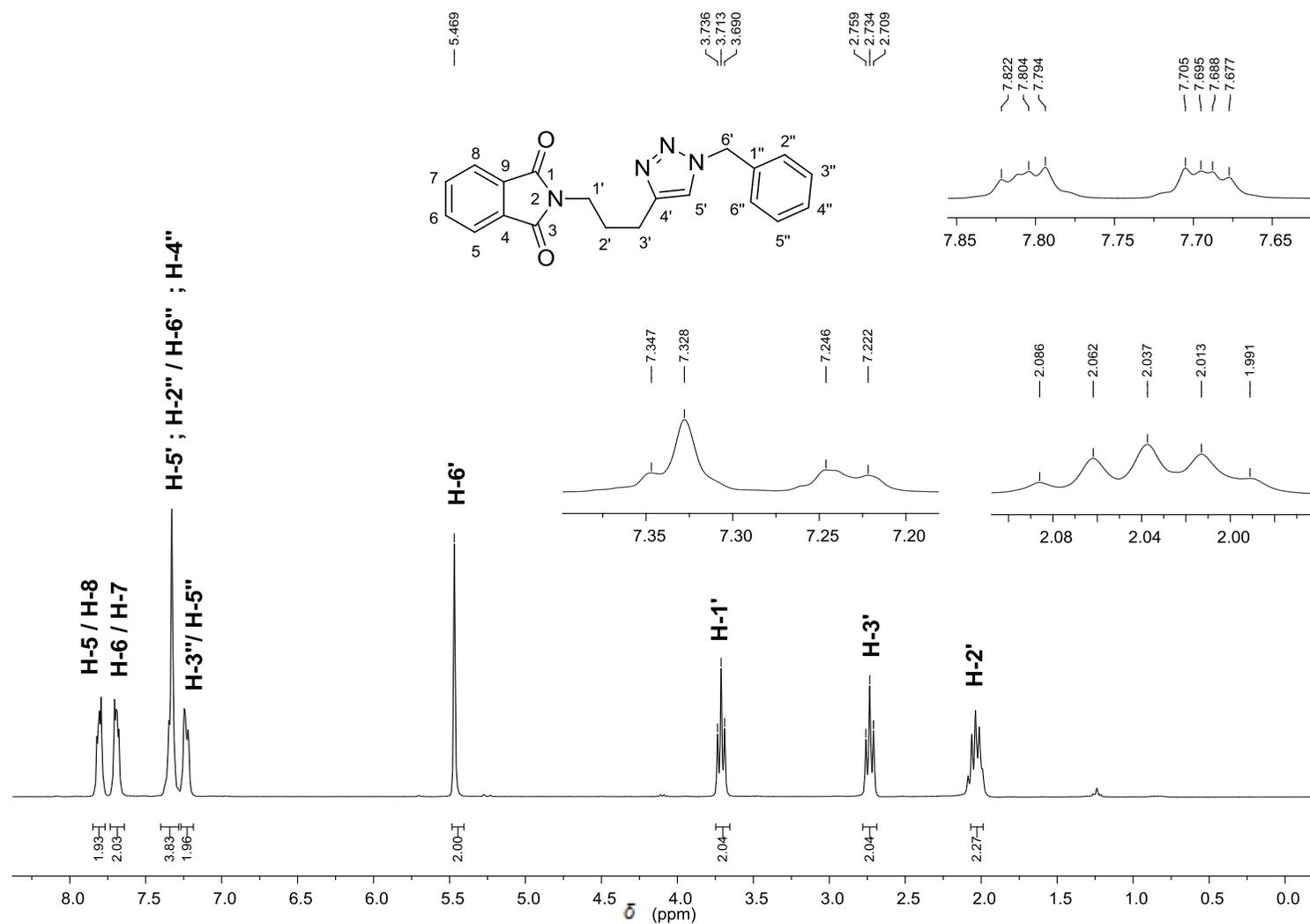


Figura 91 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.

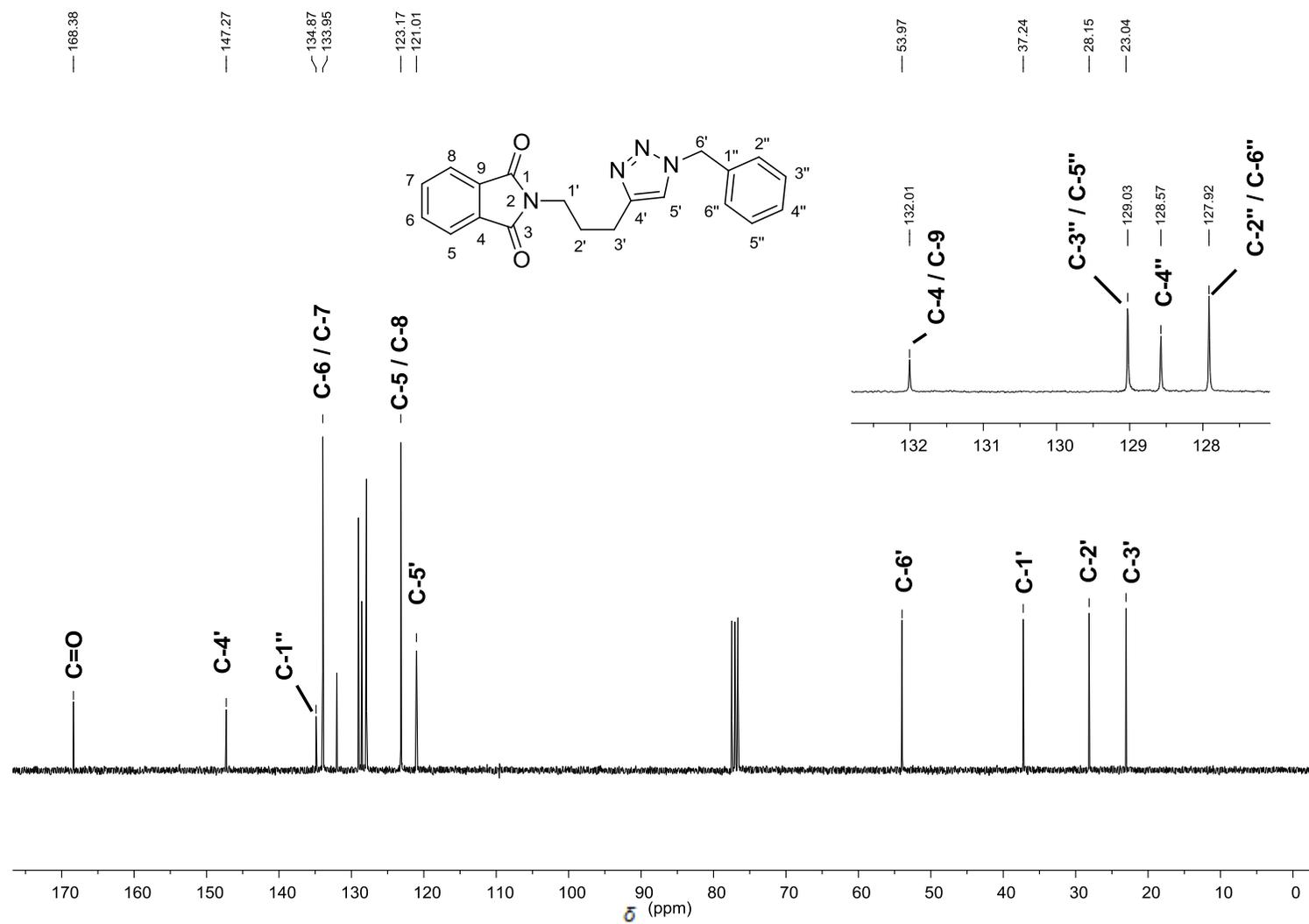


Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7a.

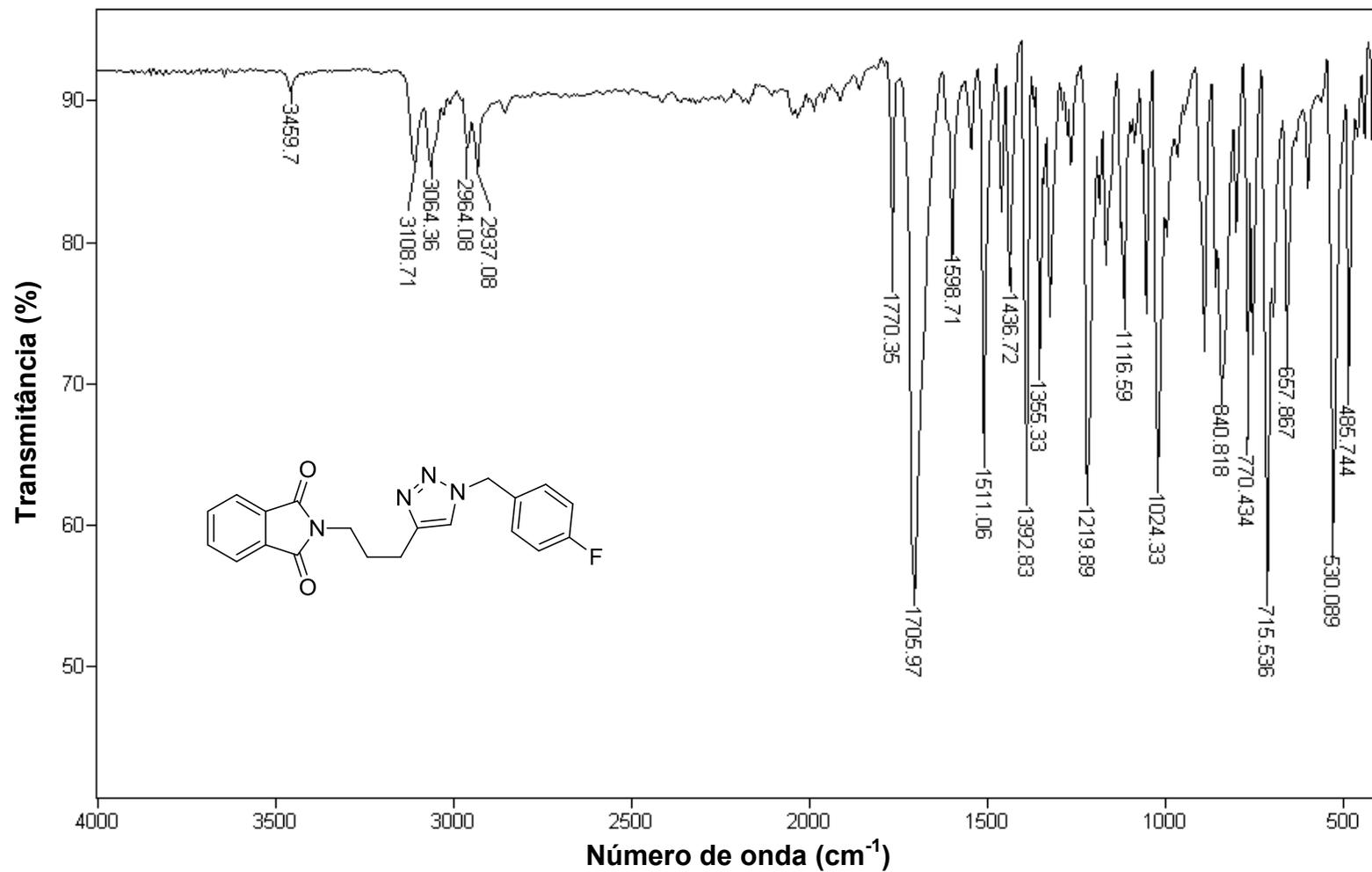


Figura 93 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propil)isoindolina-1,3-diona (7b).

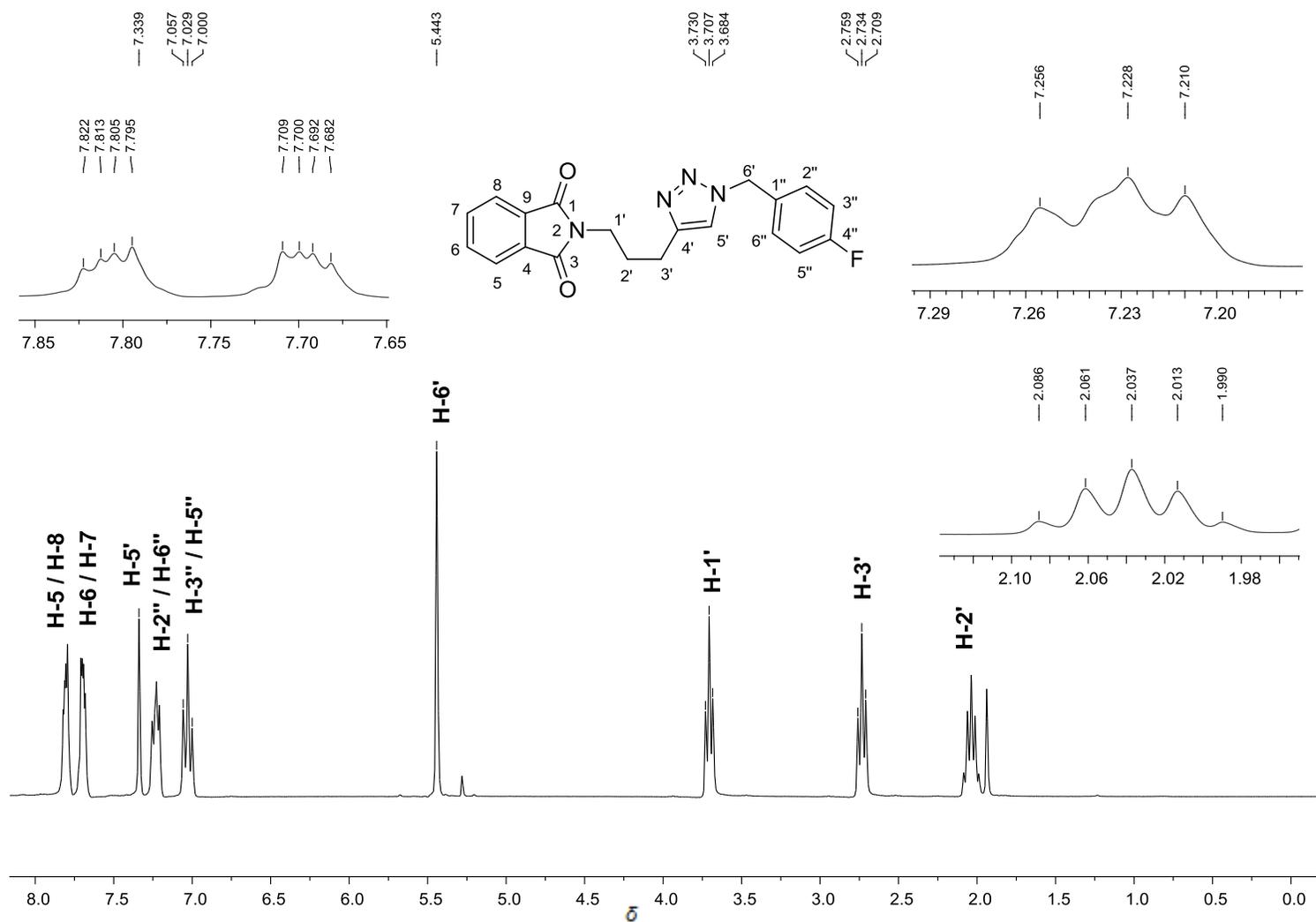


Figura 94 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **7b**.

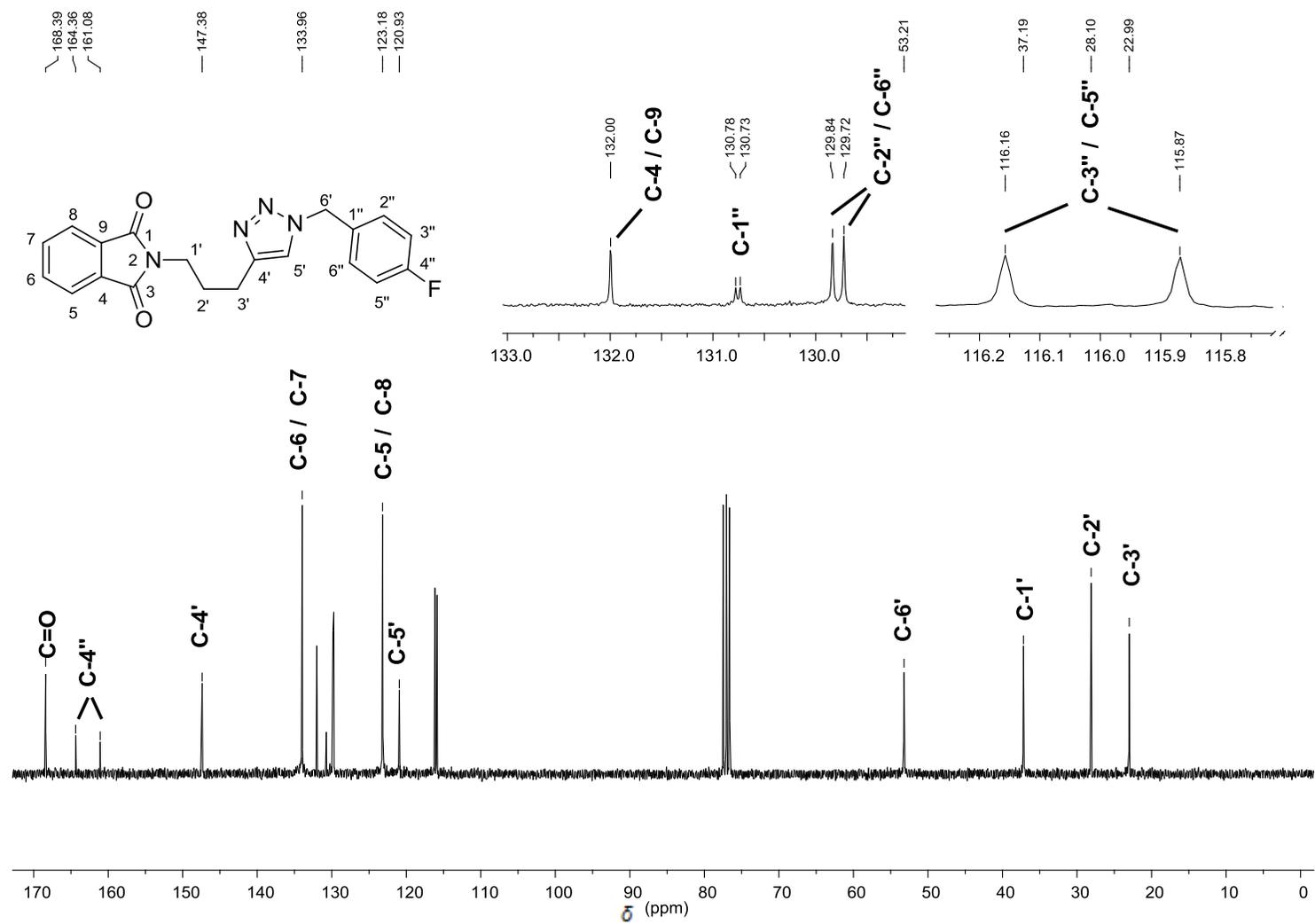


Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7b**.

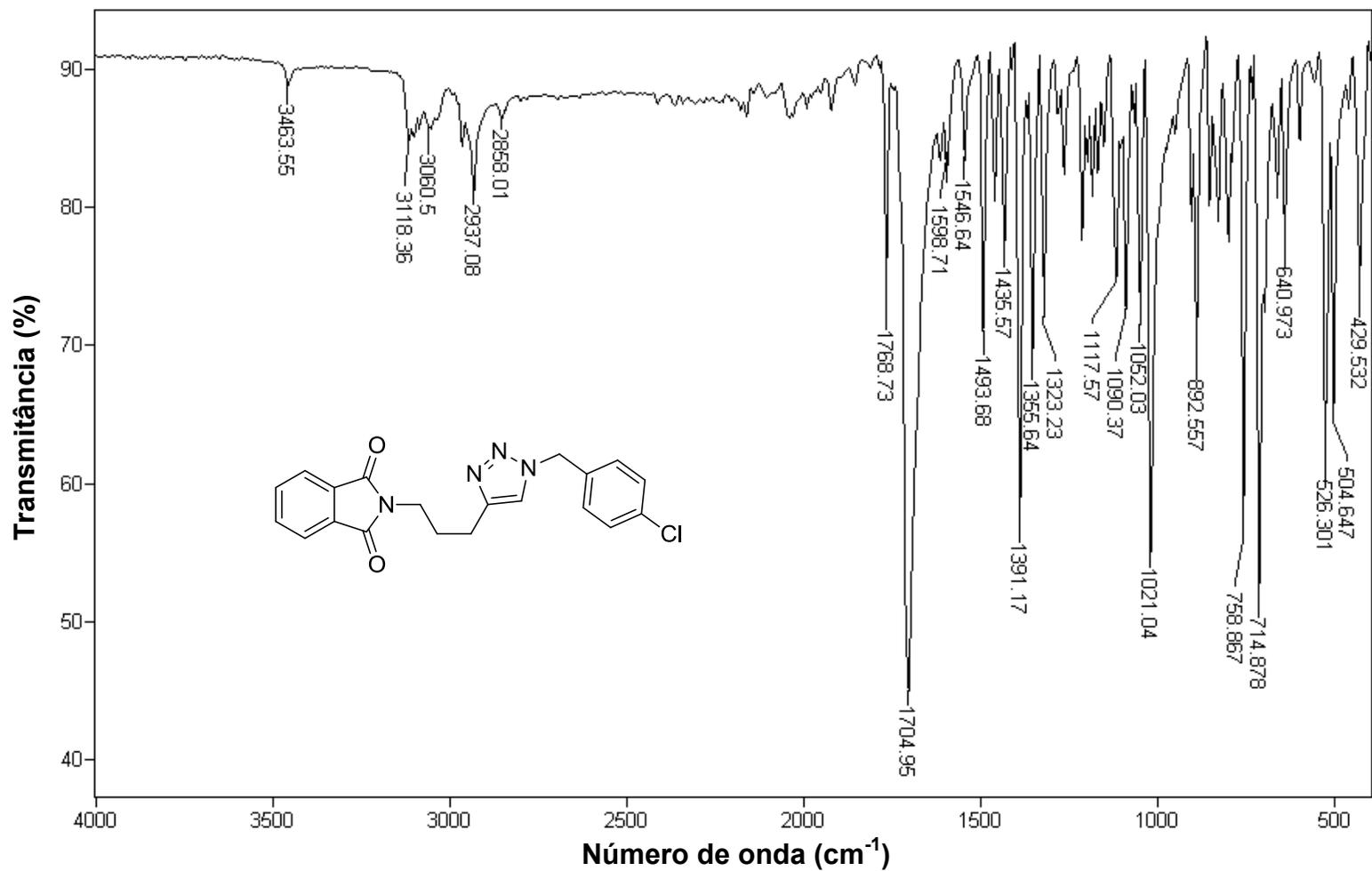


Figura 96 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7c).

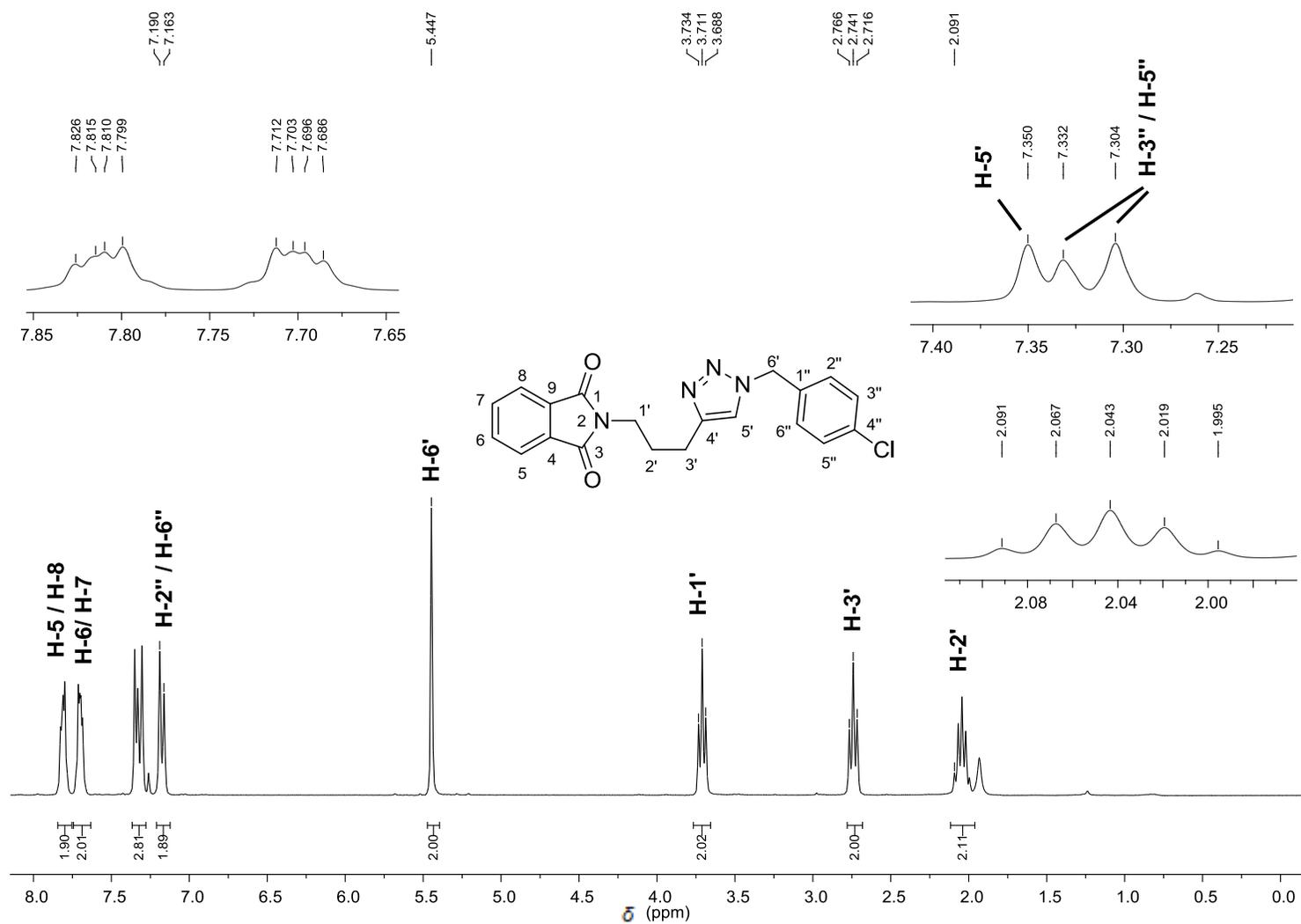


Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7c**.

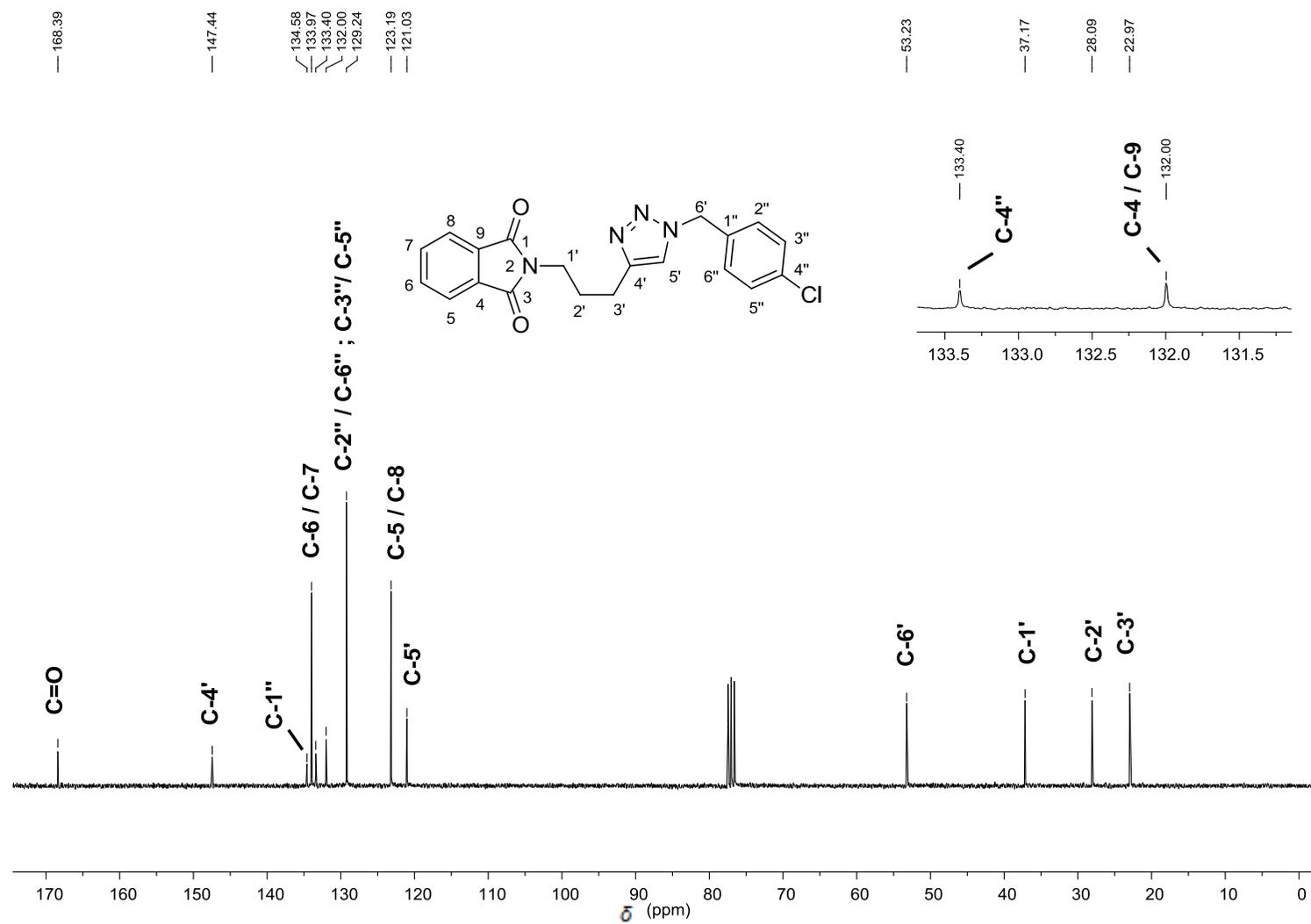


Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7c.

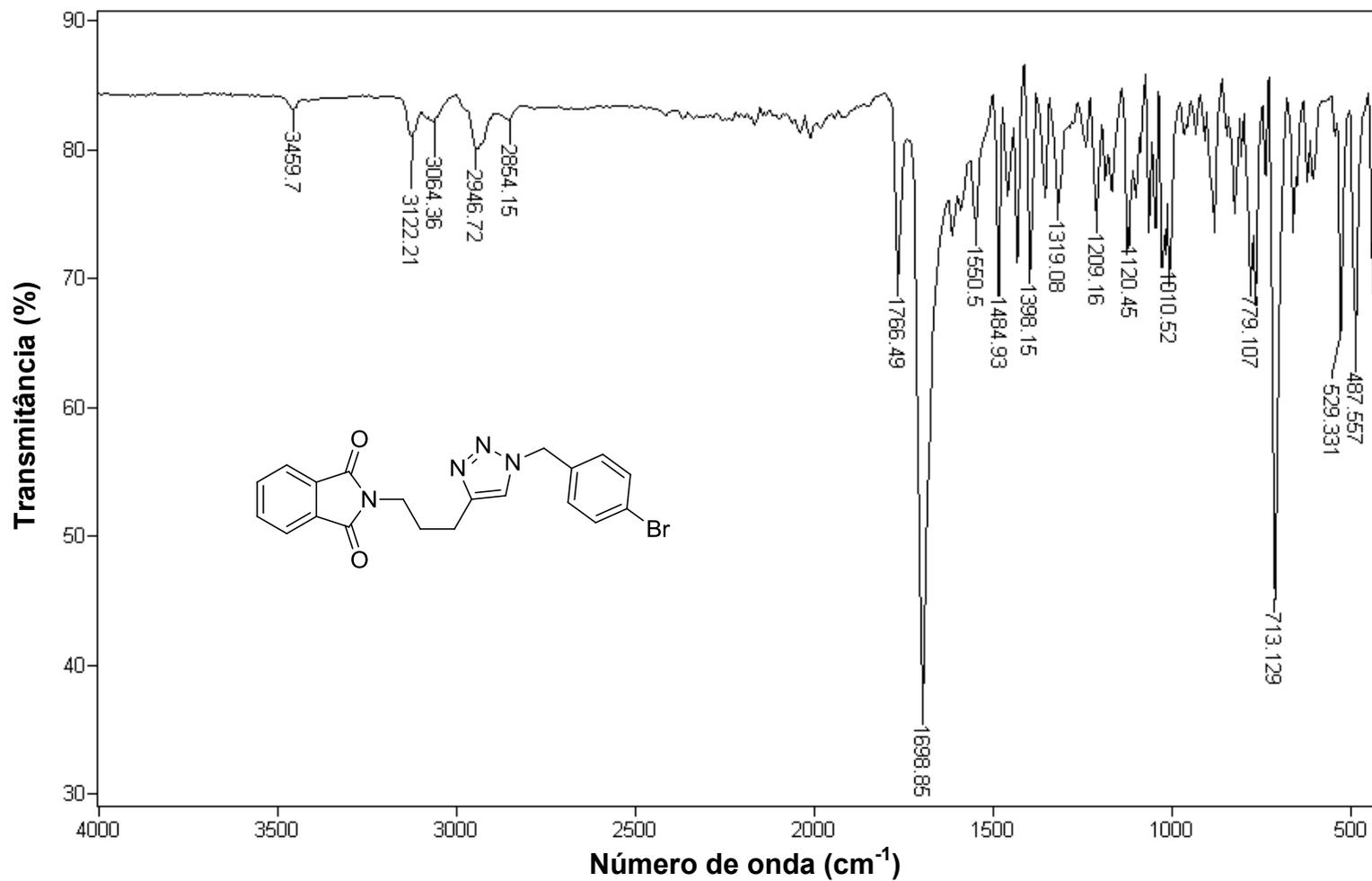


Figura 99 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7d).

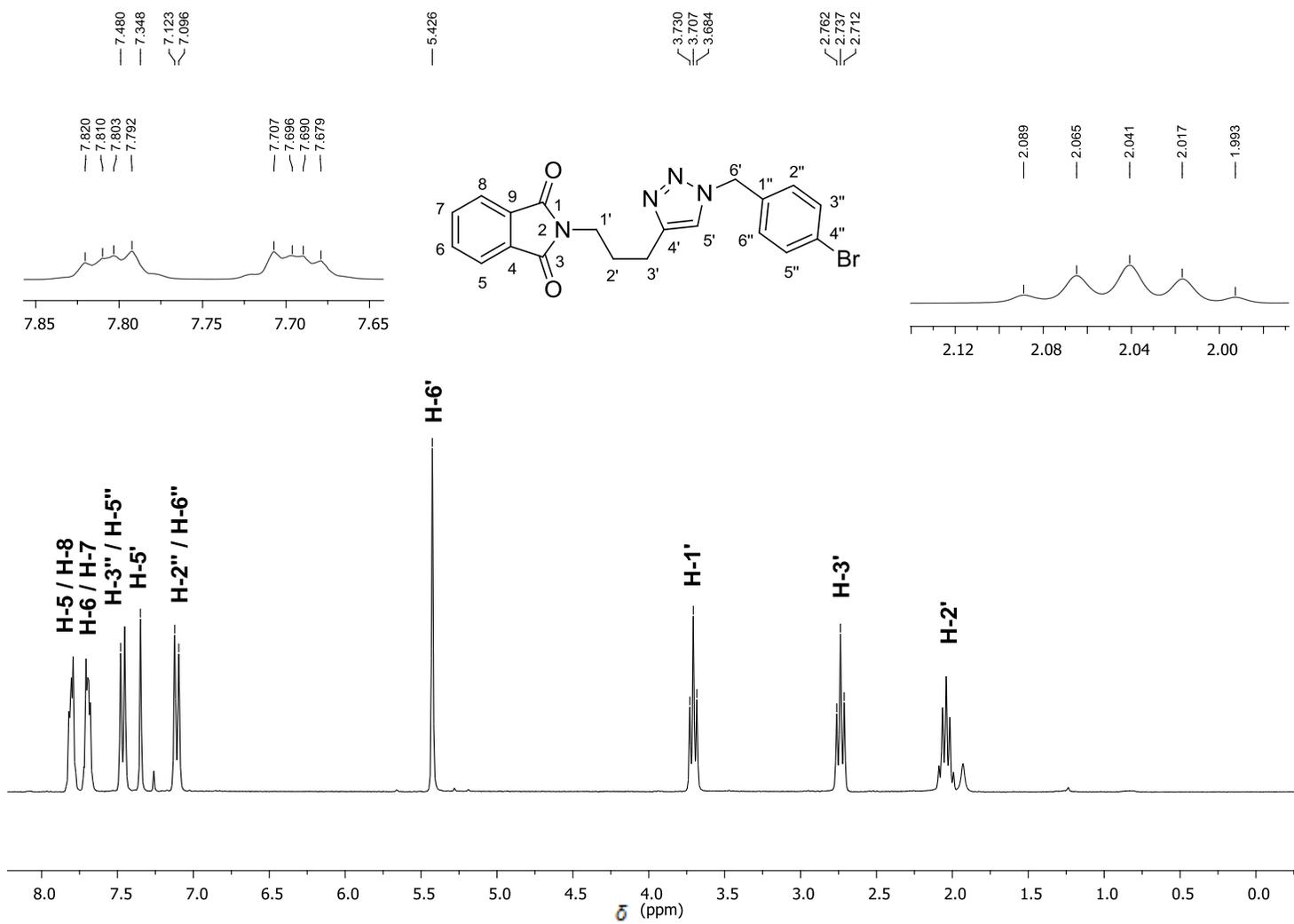


Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7d**.

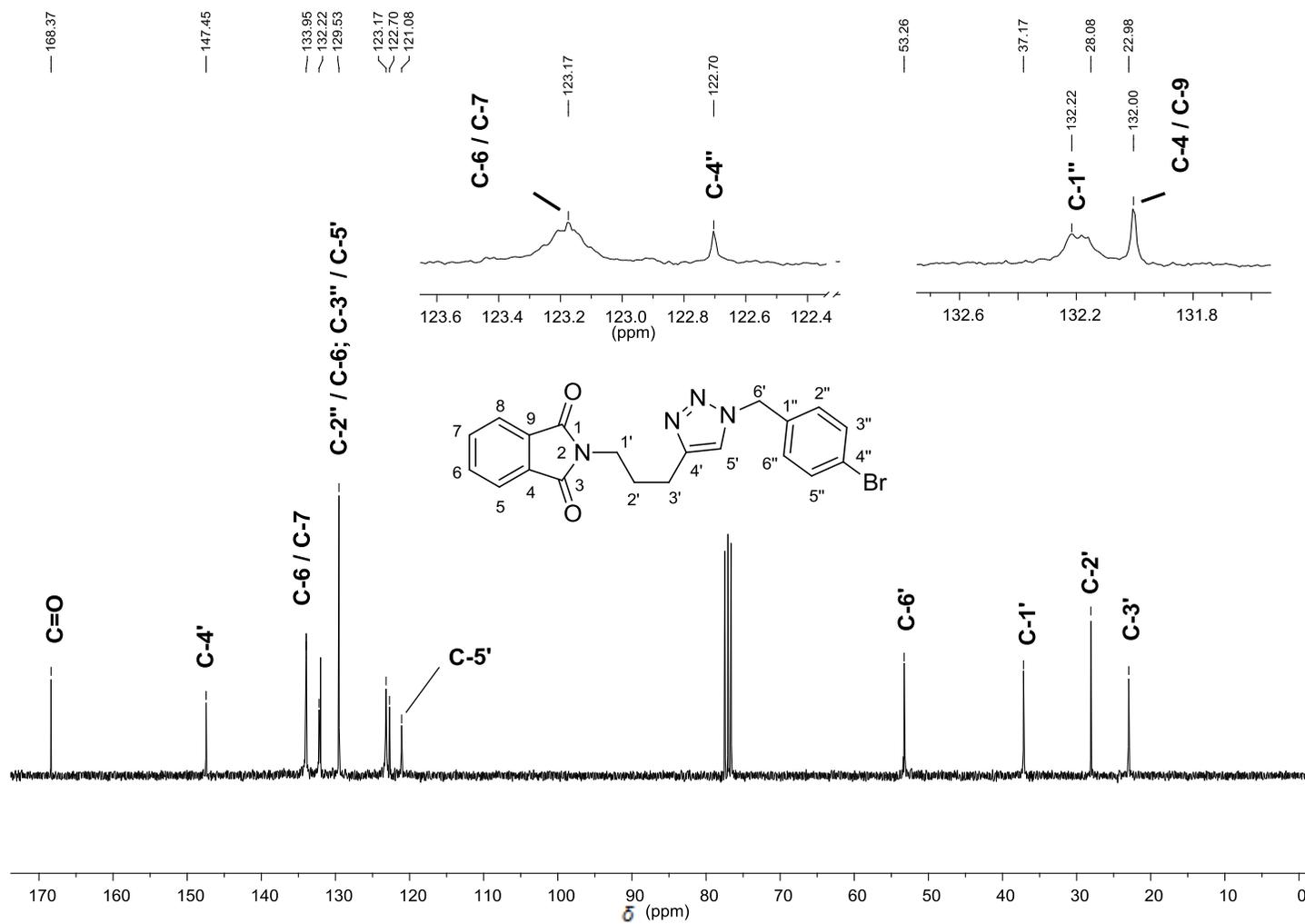


Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7d.

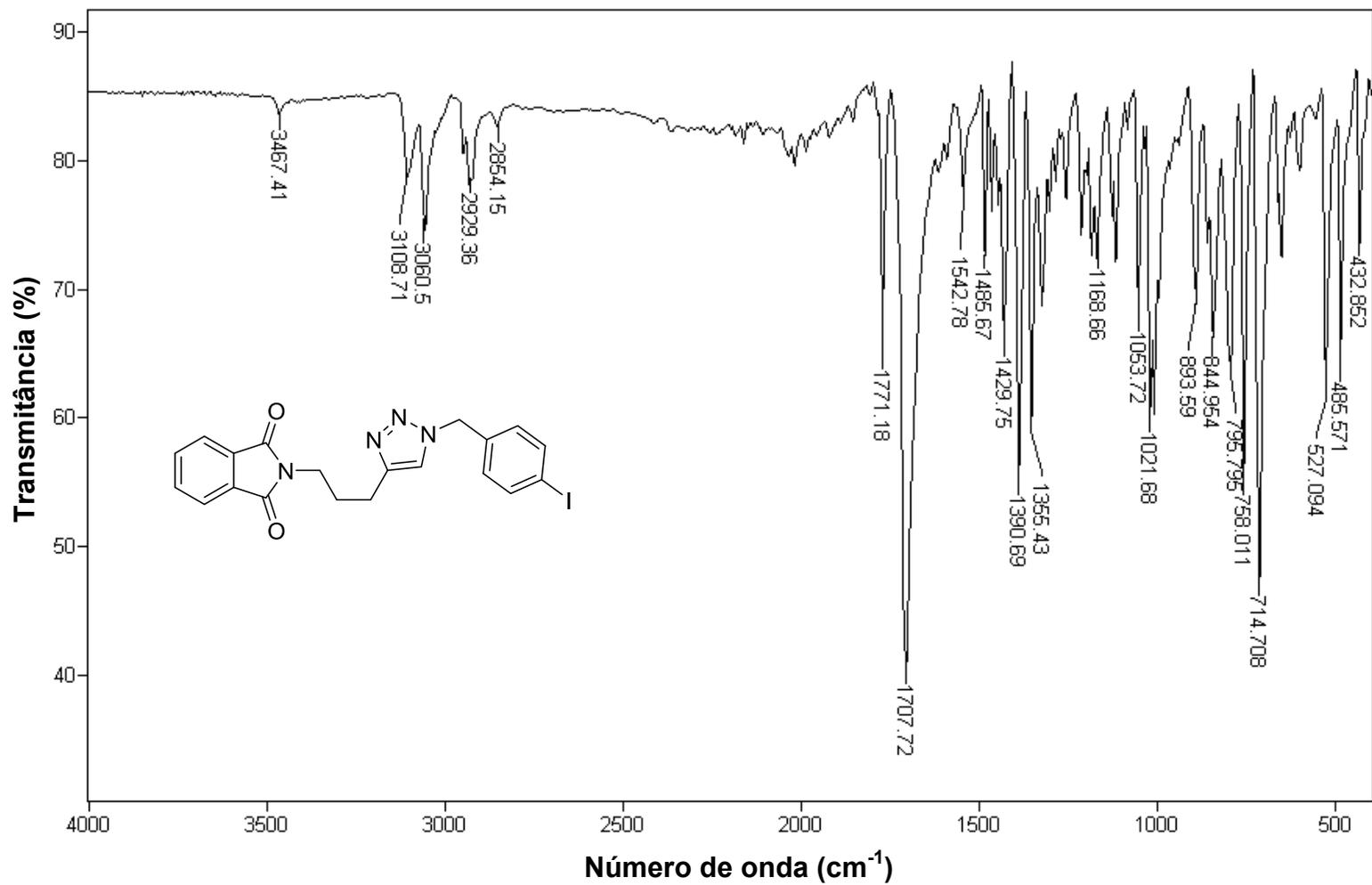


Figura 102 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-iodobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7e).

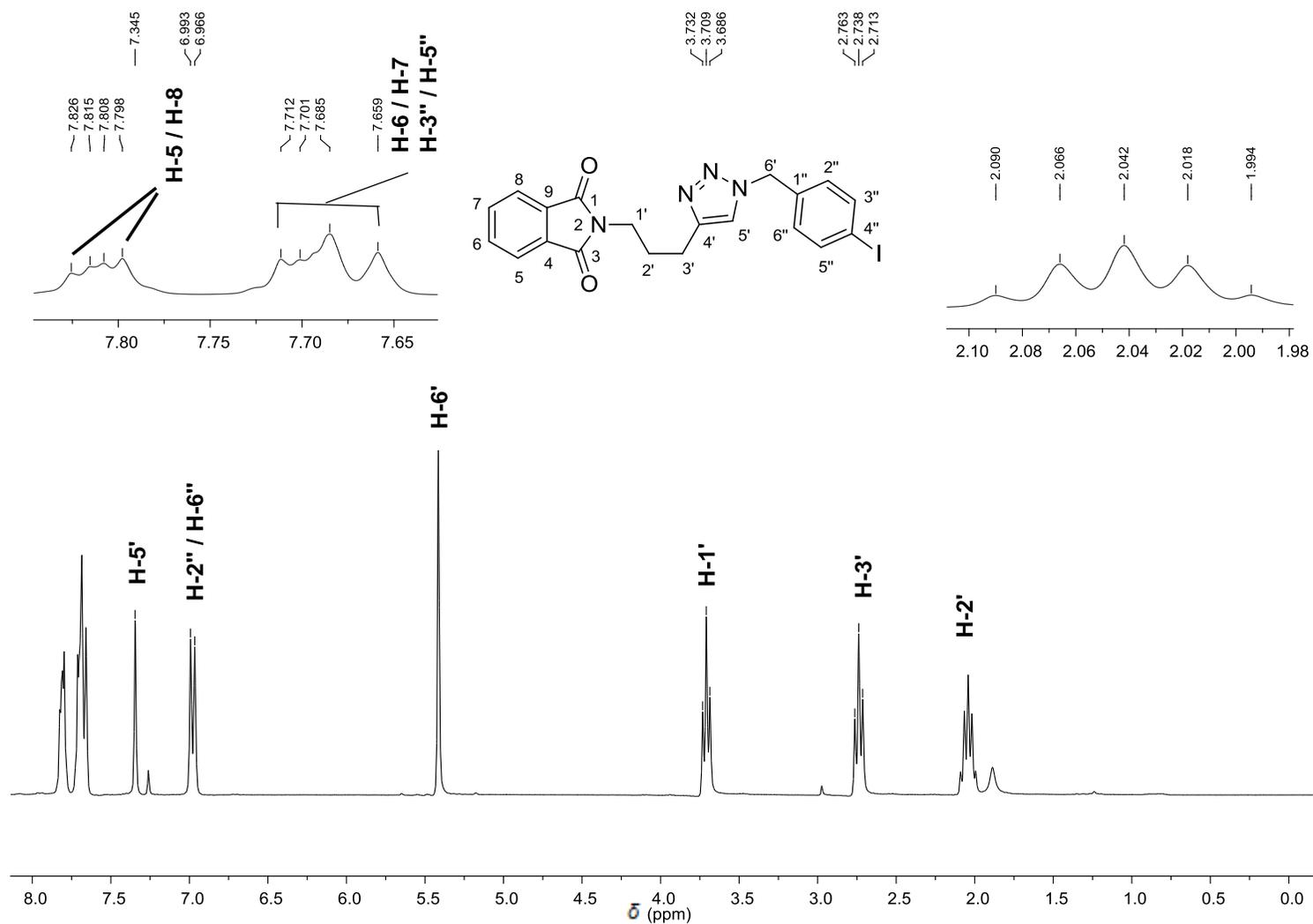


Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7e**.

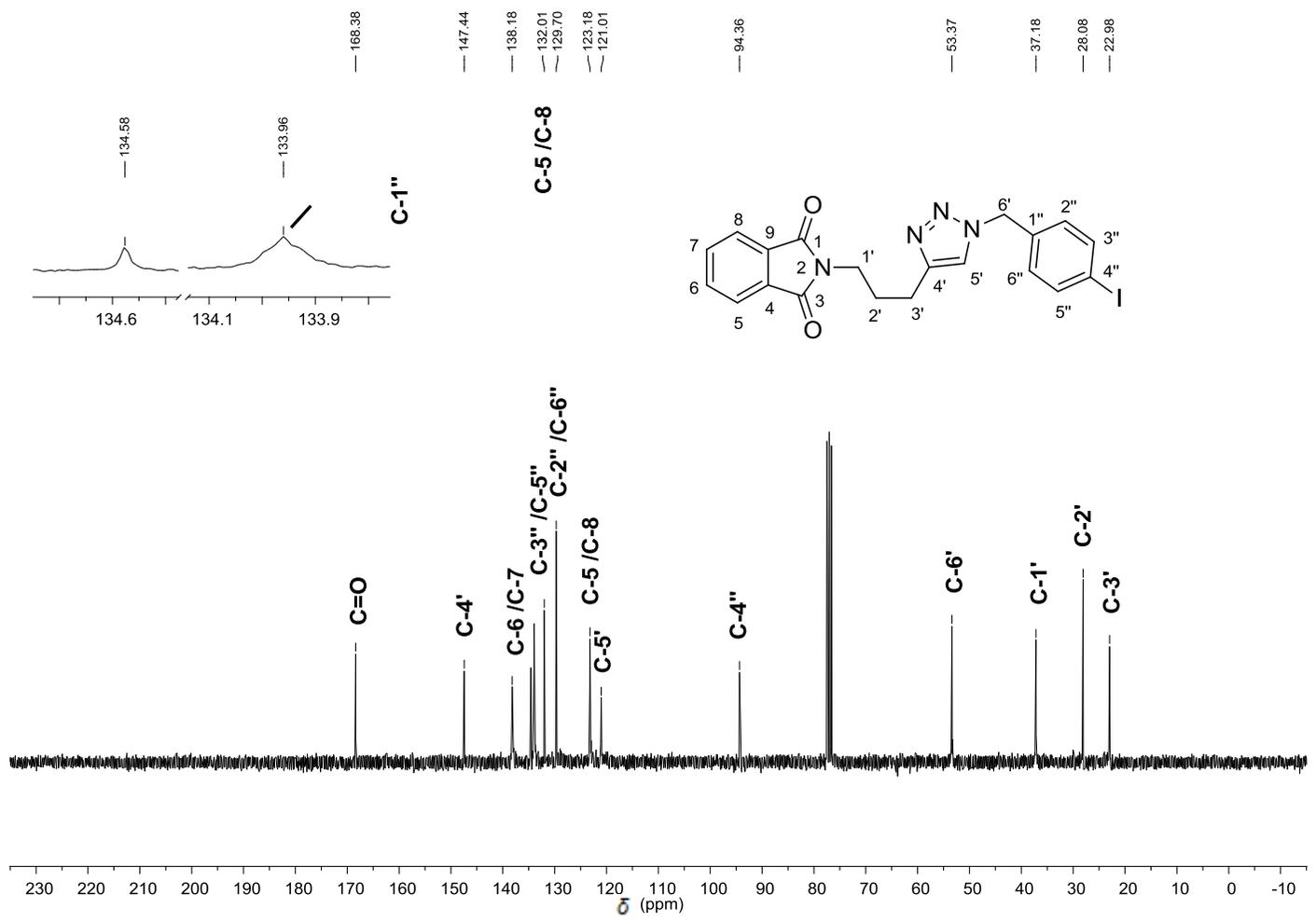


Figura 104 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 7e.

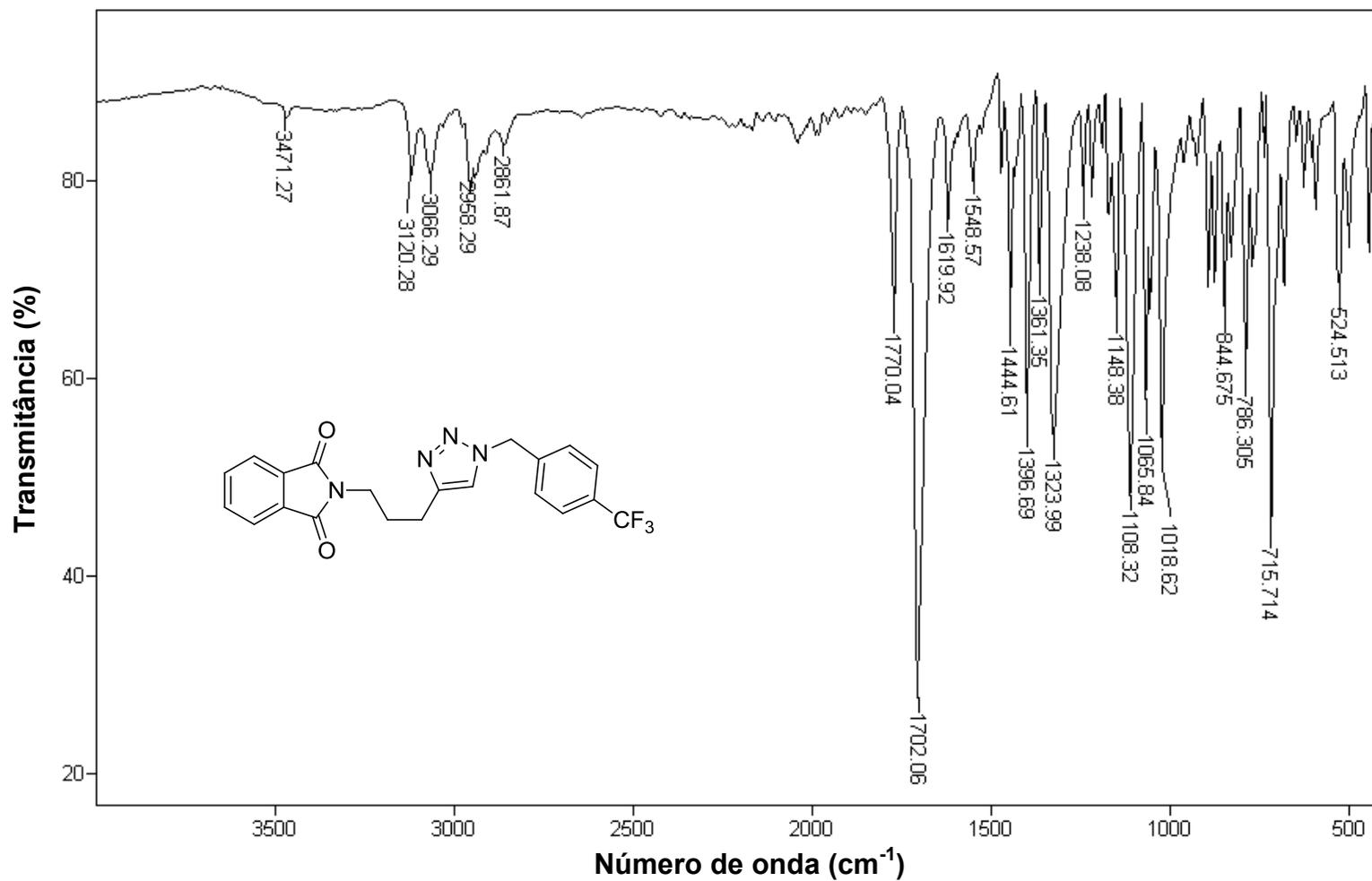


Figura 105 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-trifluorometilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7f).

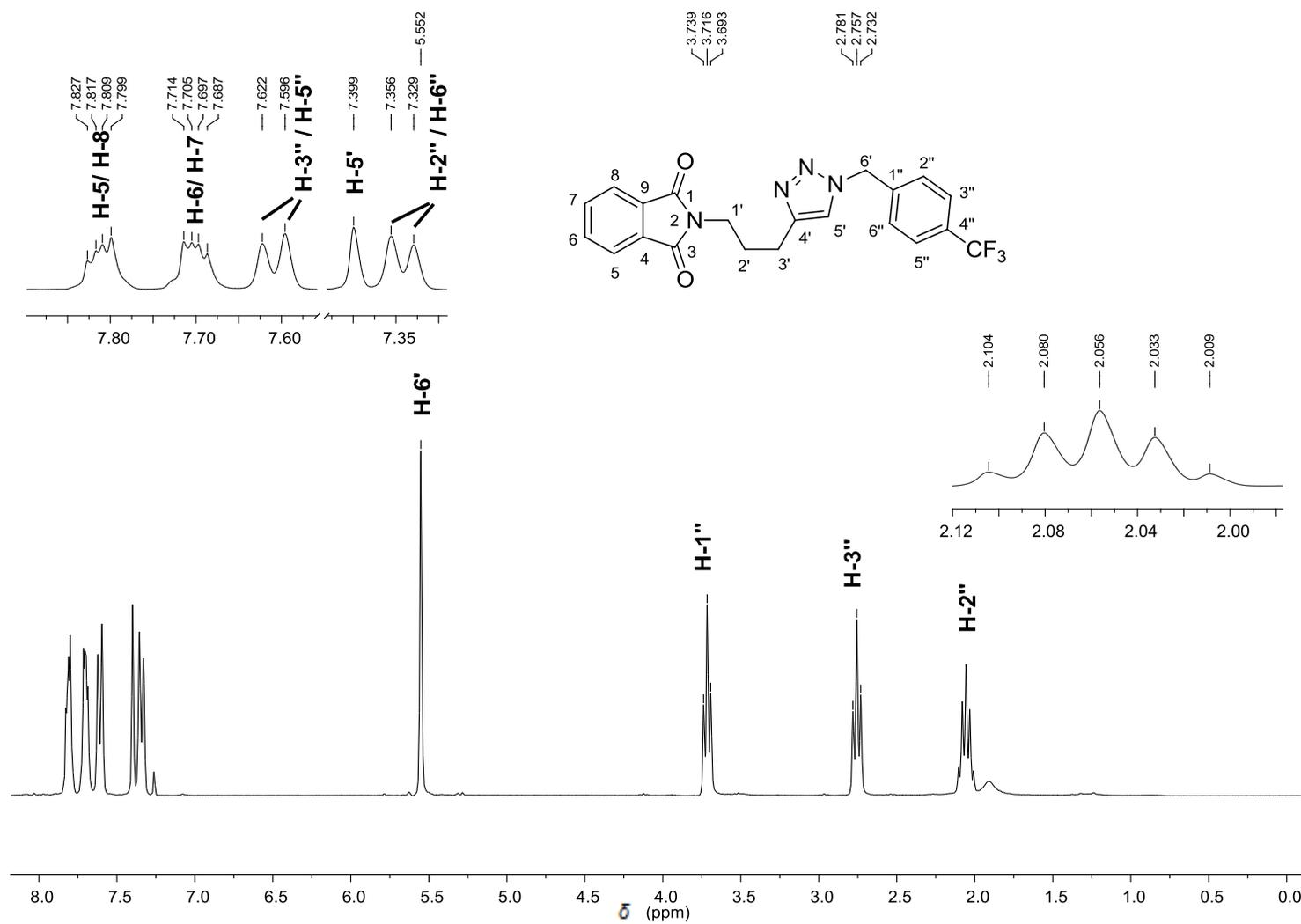


Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7f**.

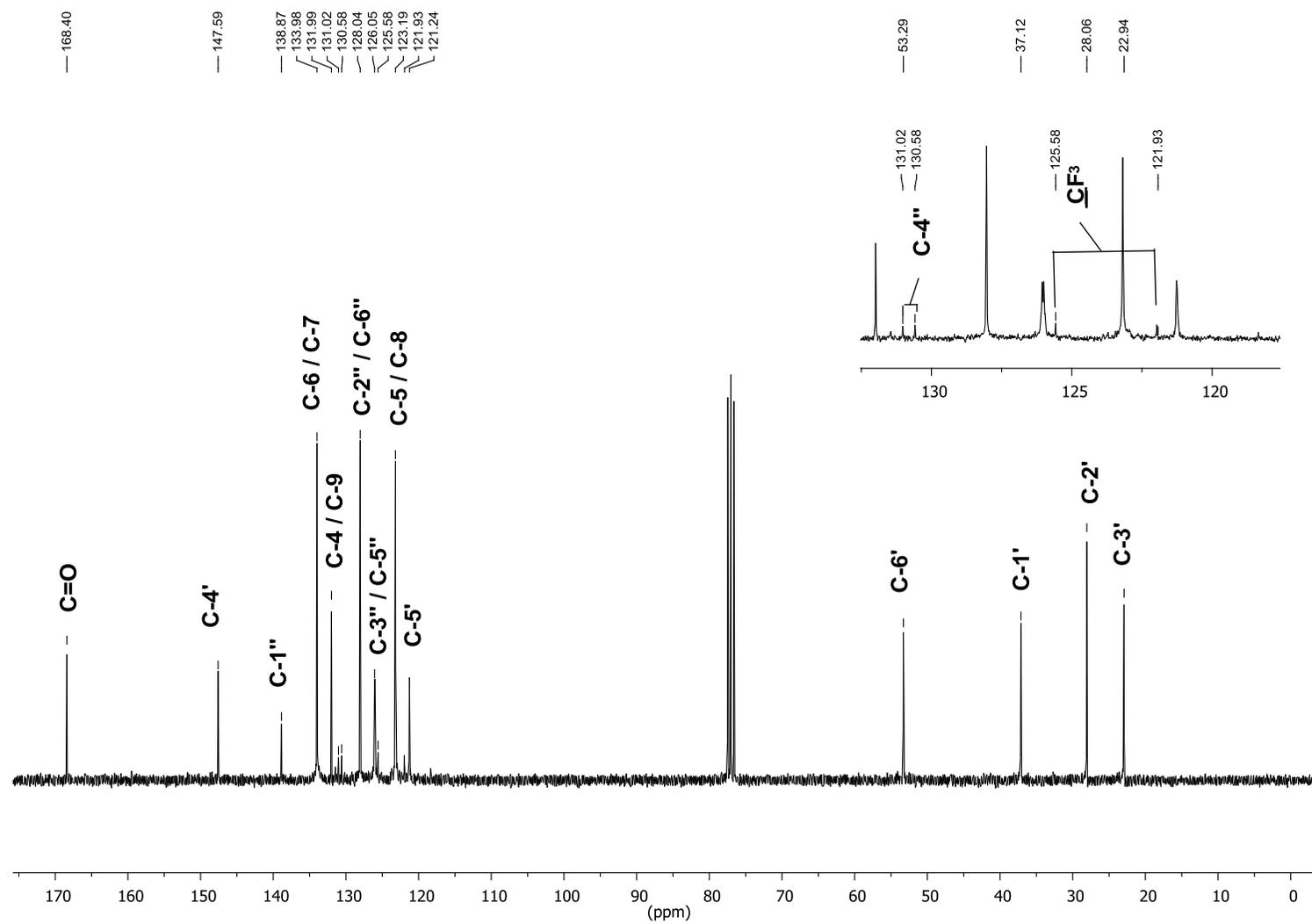


Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7f**.

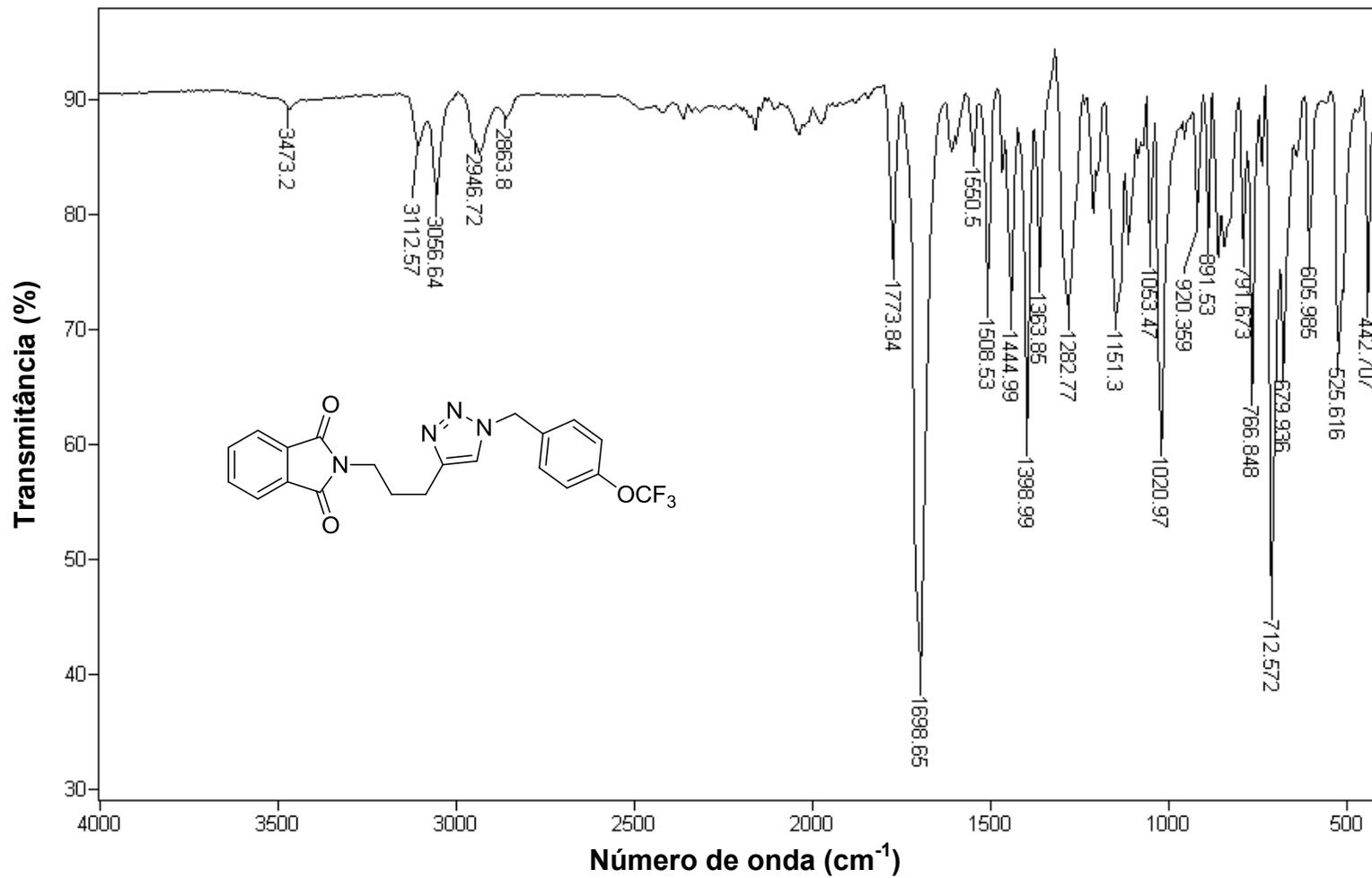


Figura 108 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-trifluorometoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7g).

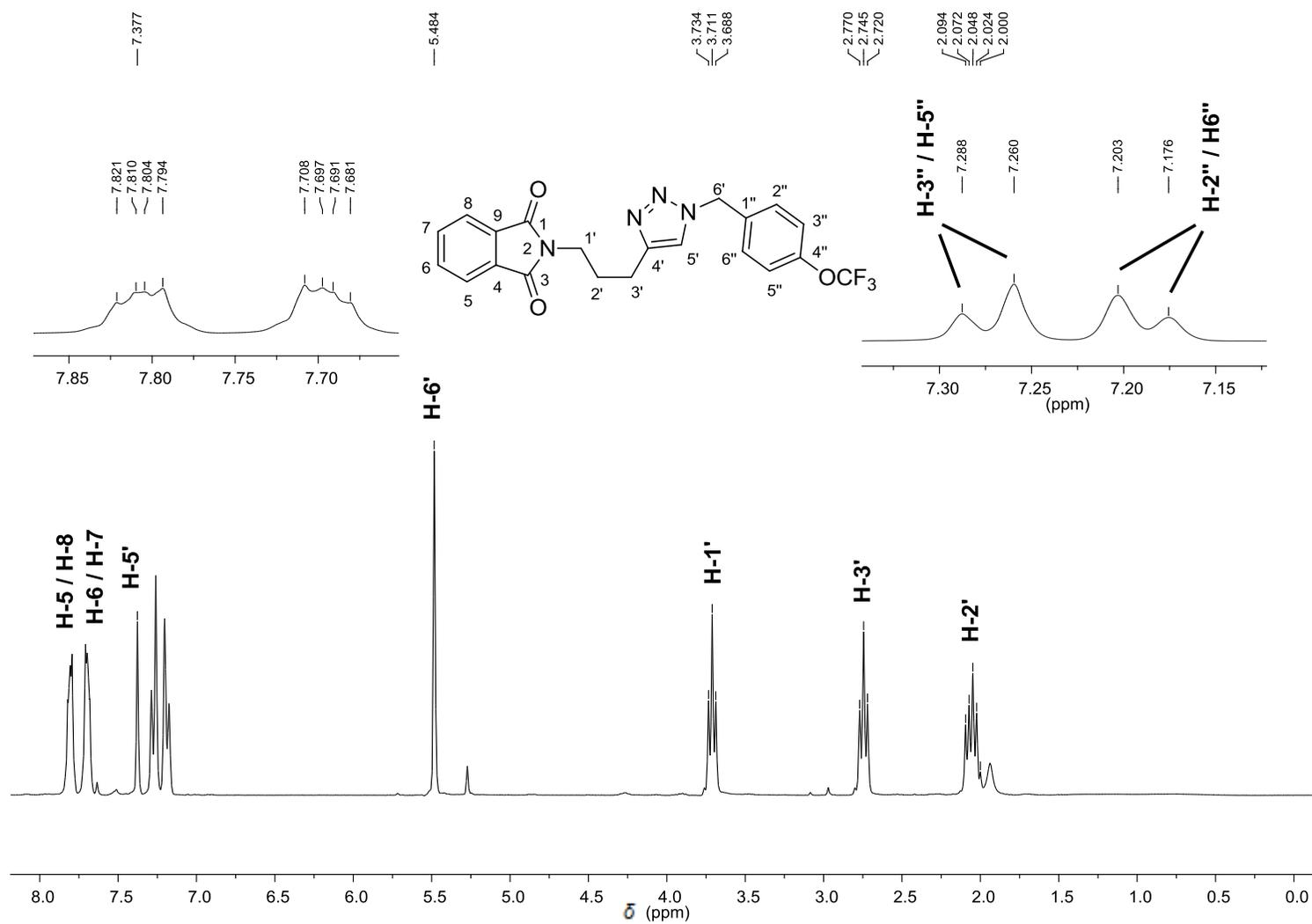


Figura 109 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **7g**.

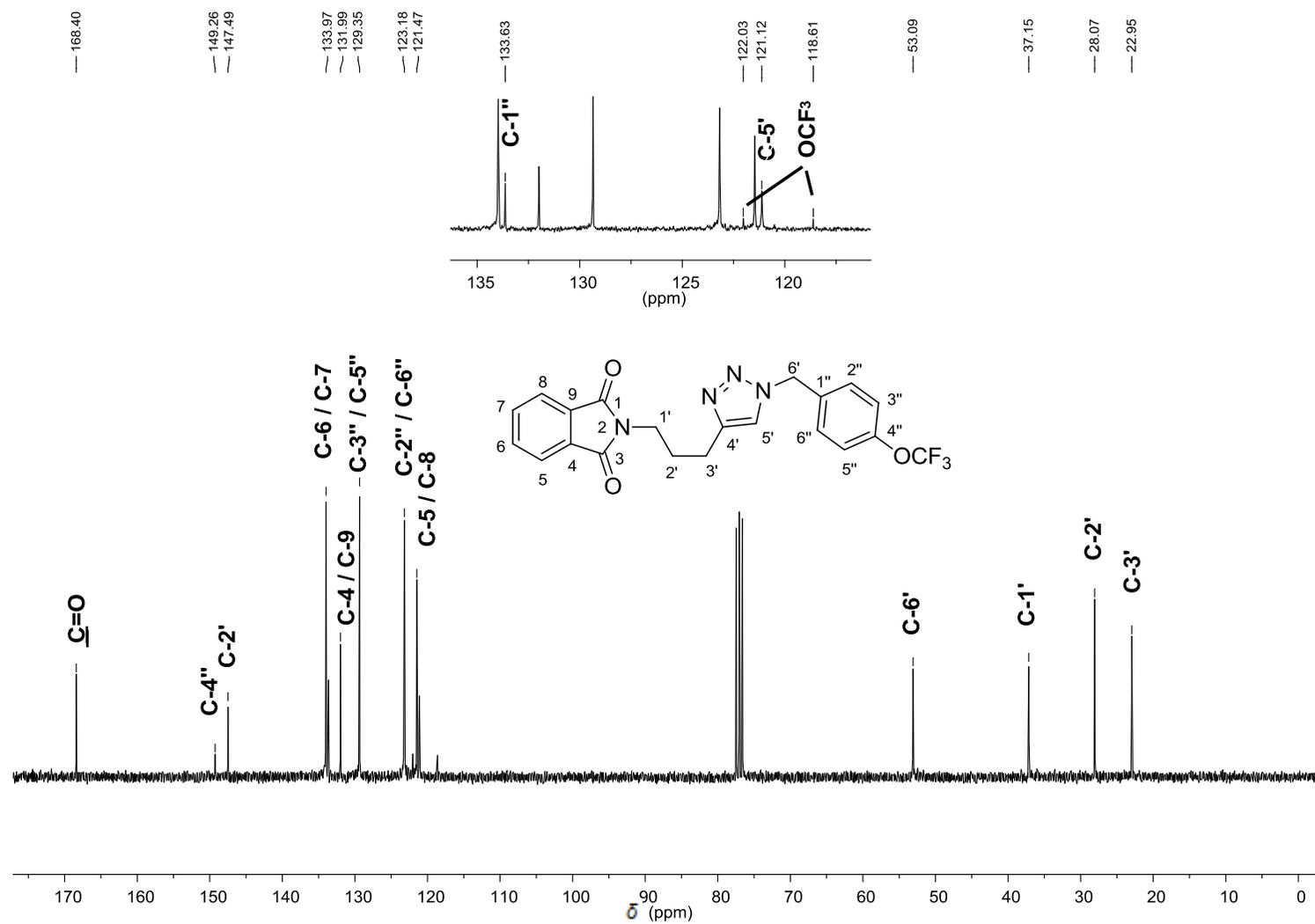


Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7g**.

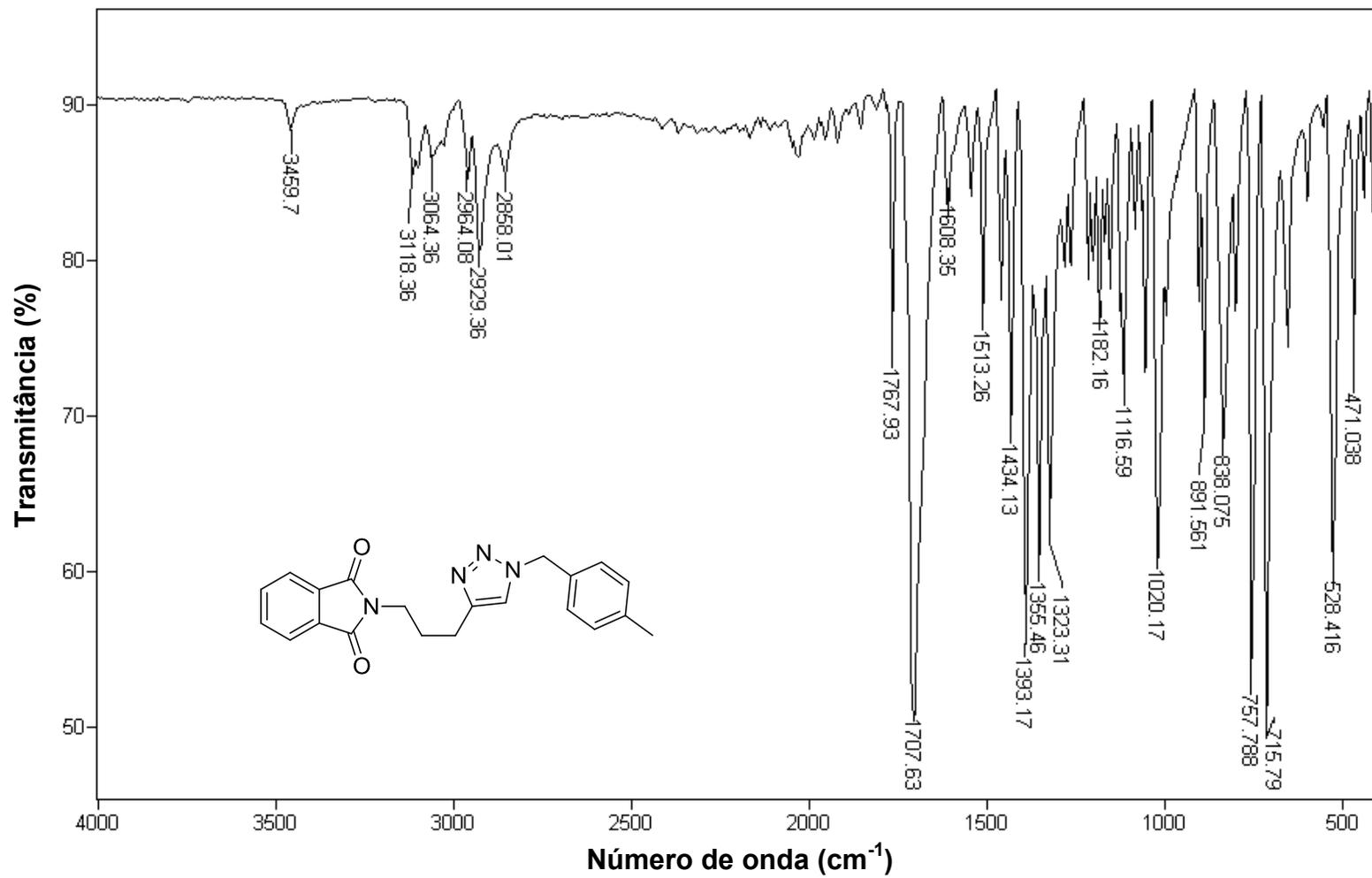


Figura 111 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7h).

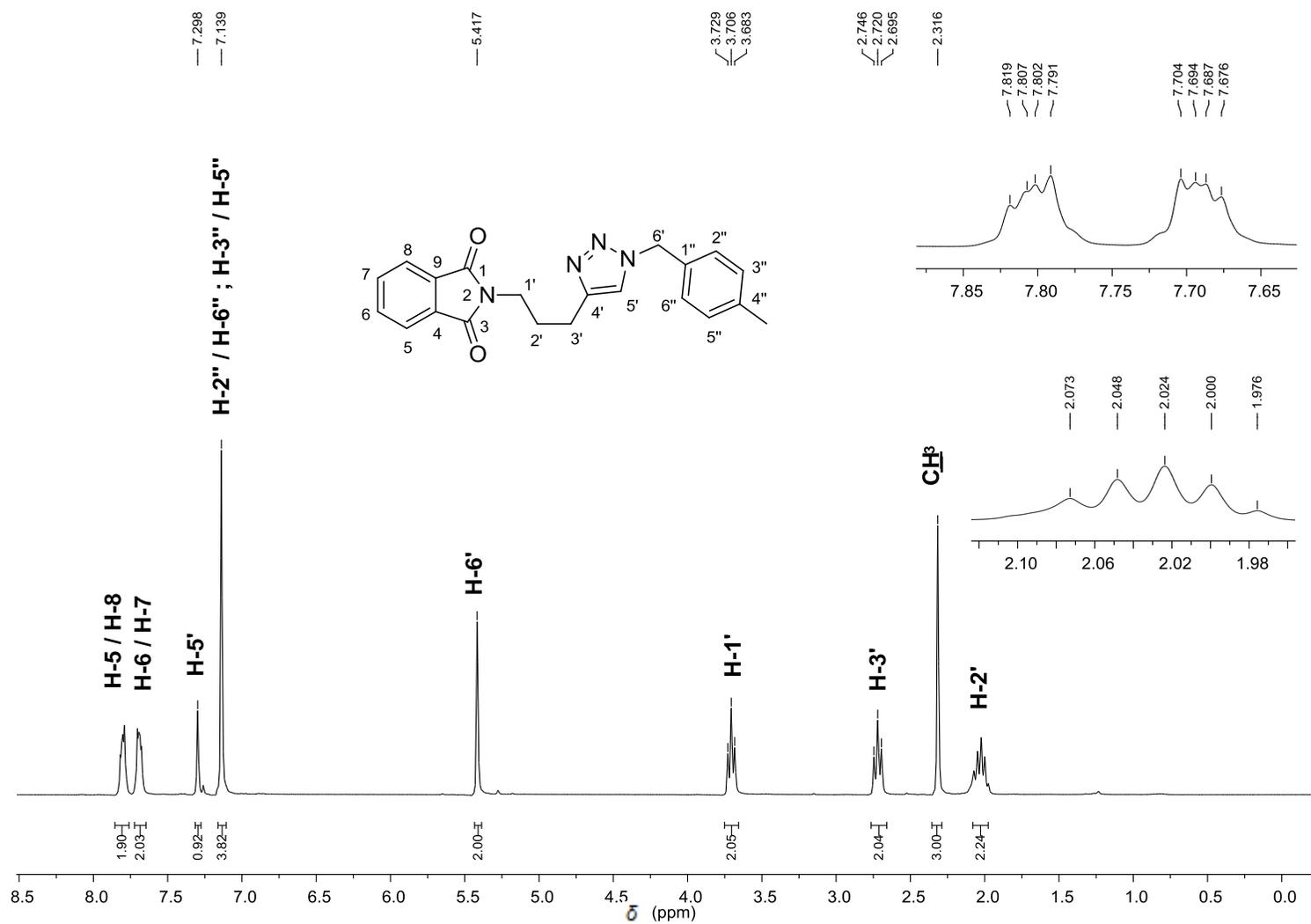


Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7h**.

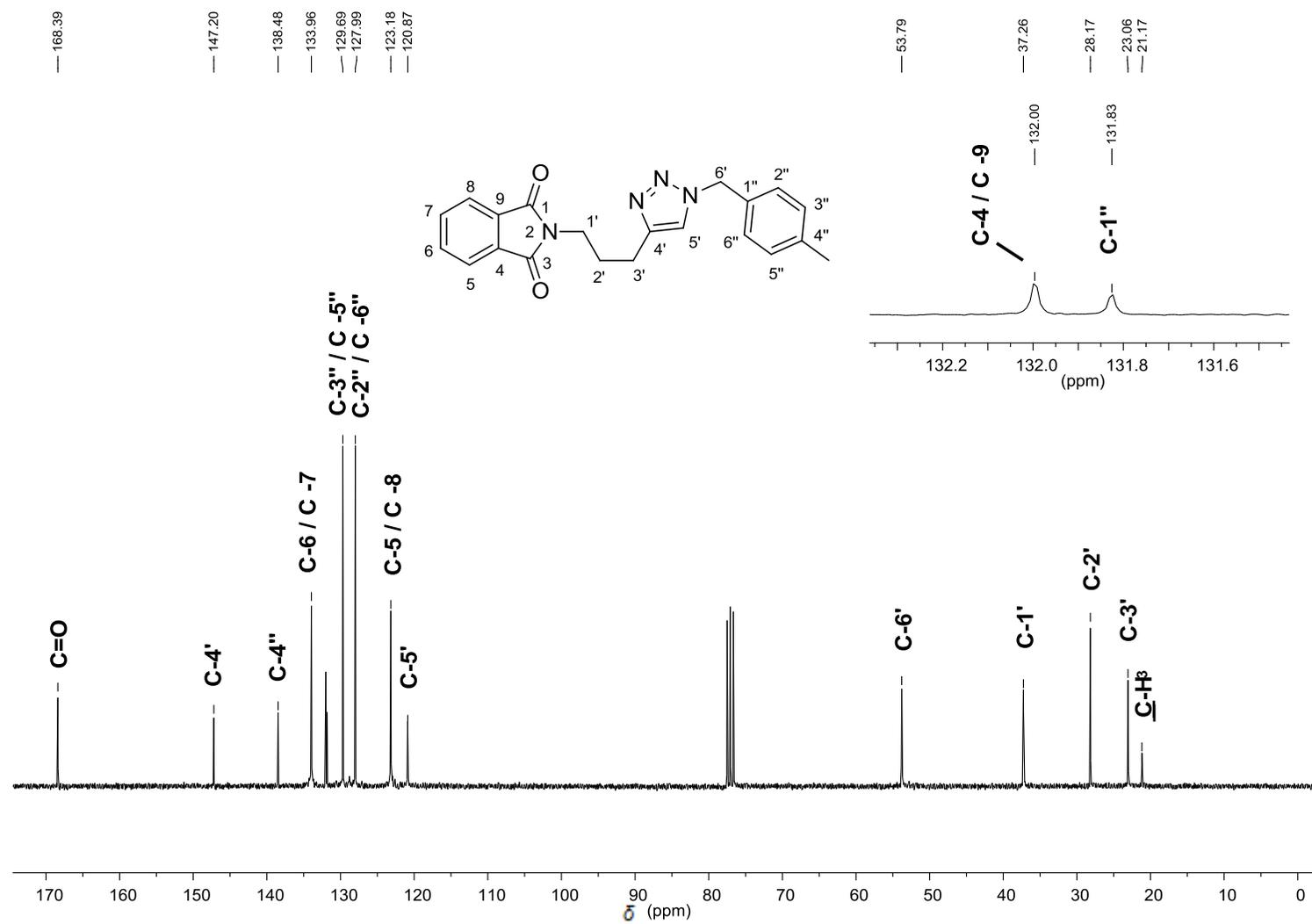


Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7h.

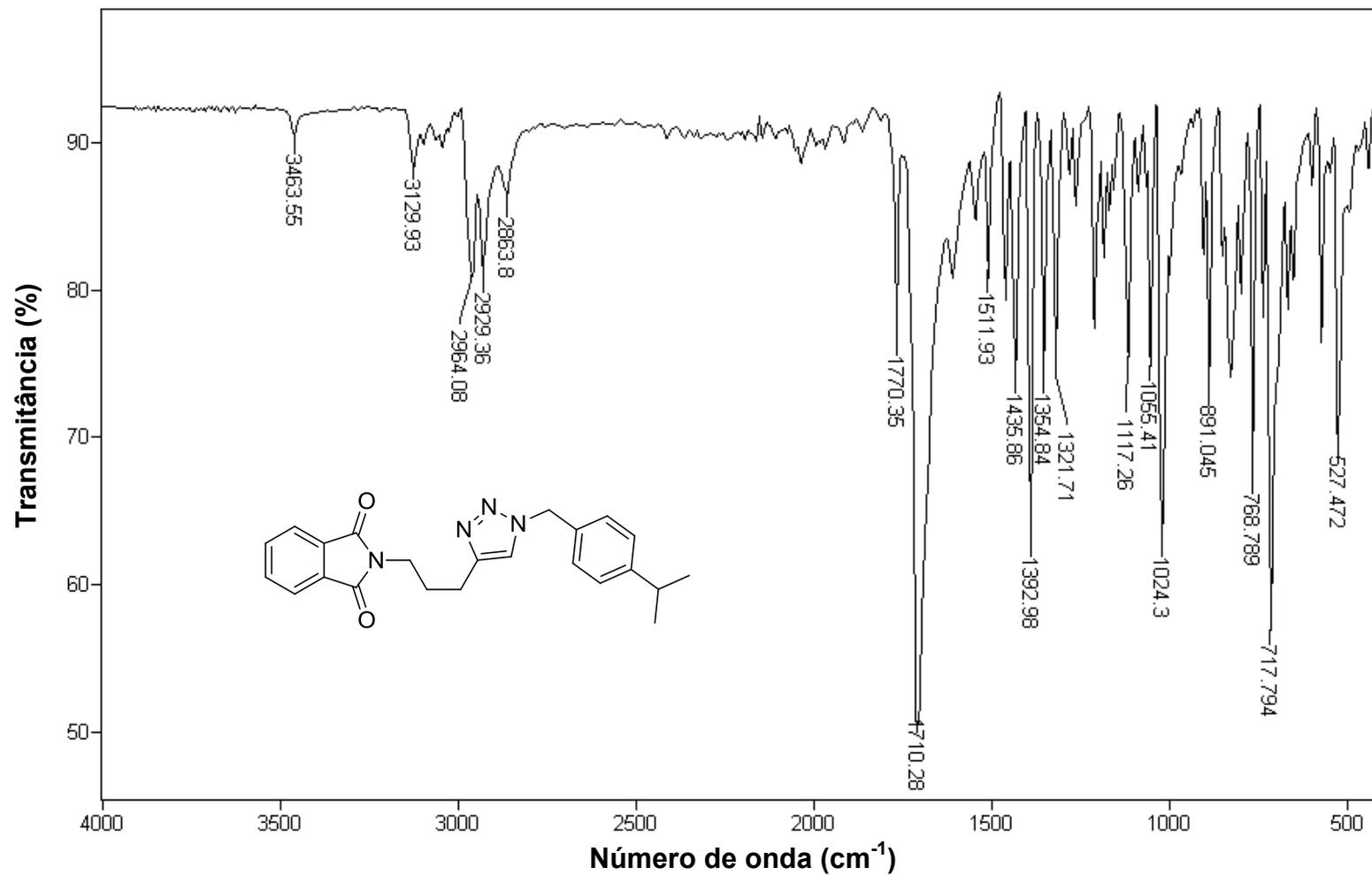


Figura 114 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-isopropilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7i).

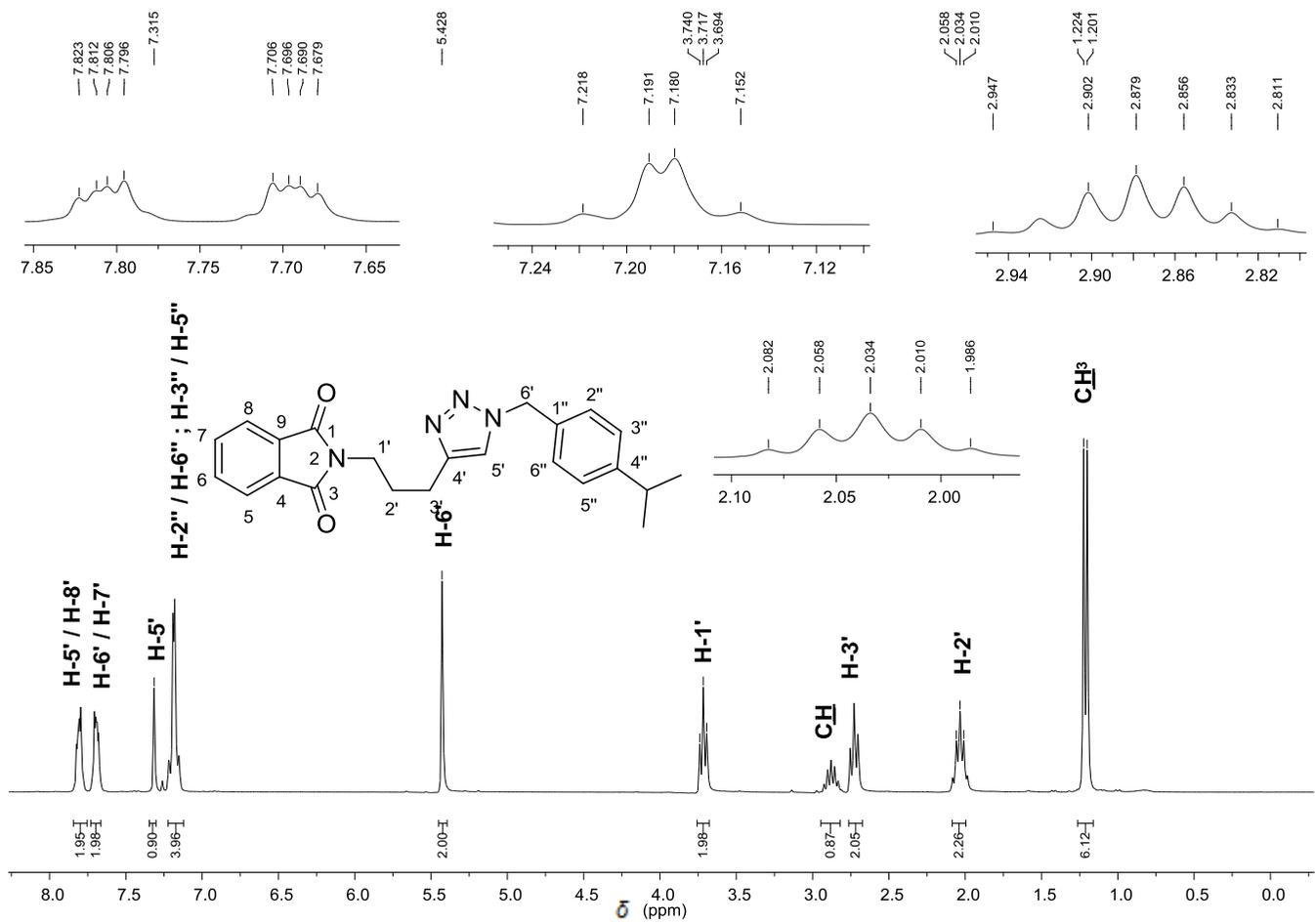


Figura 115 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7i**.

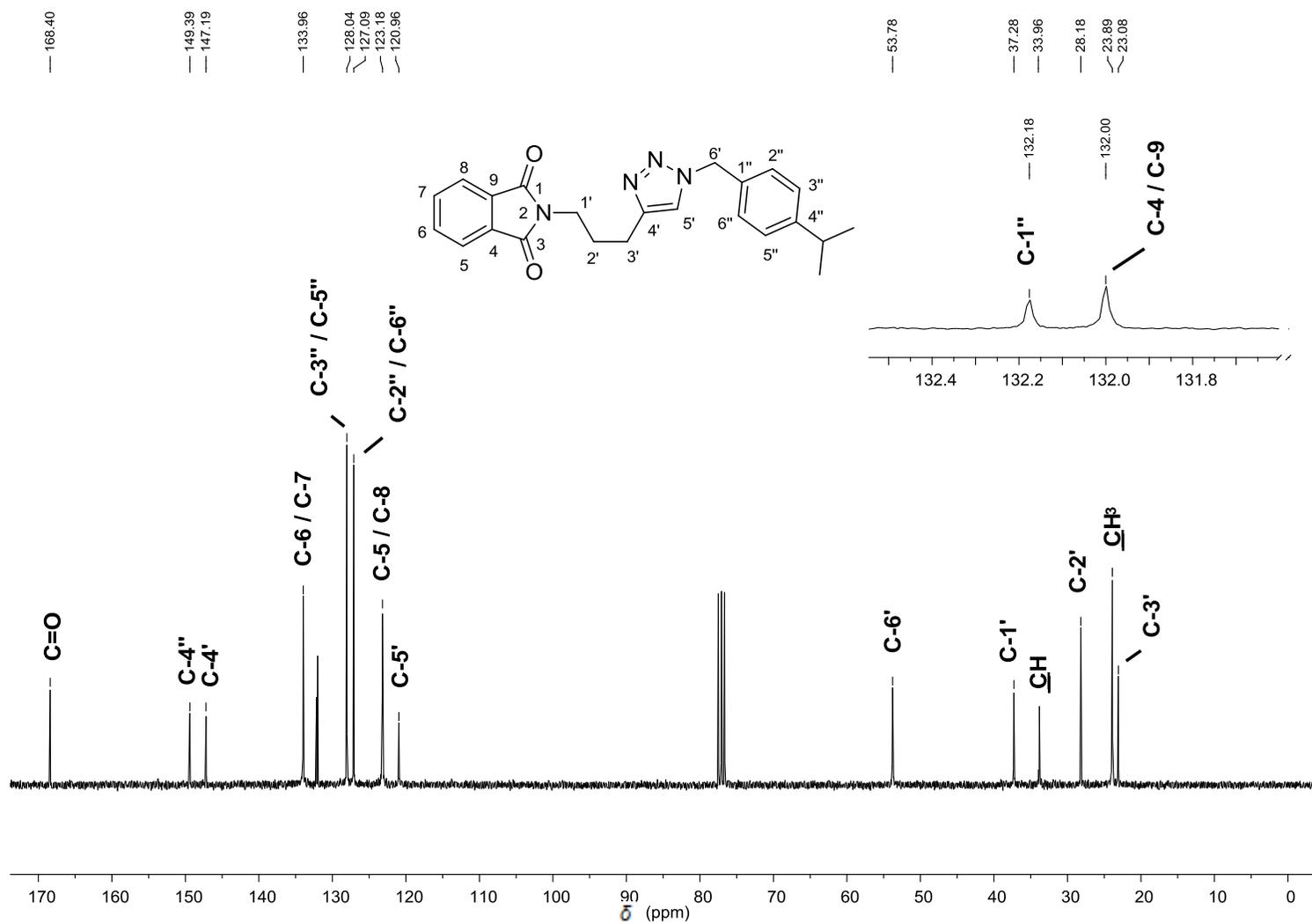


Figura 116 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7i**.

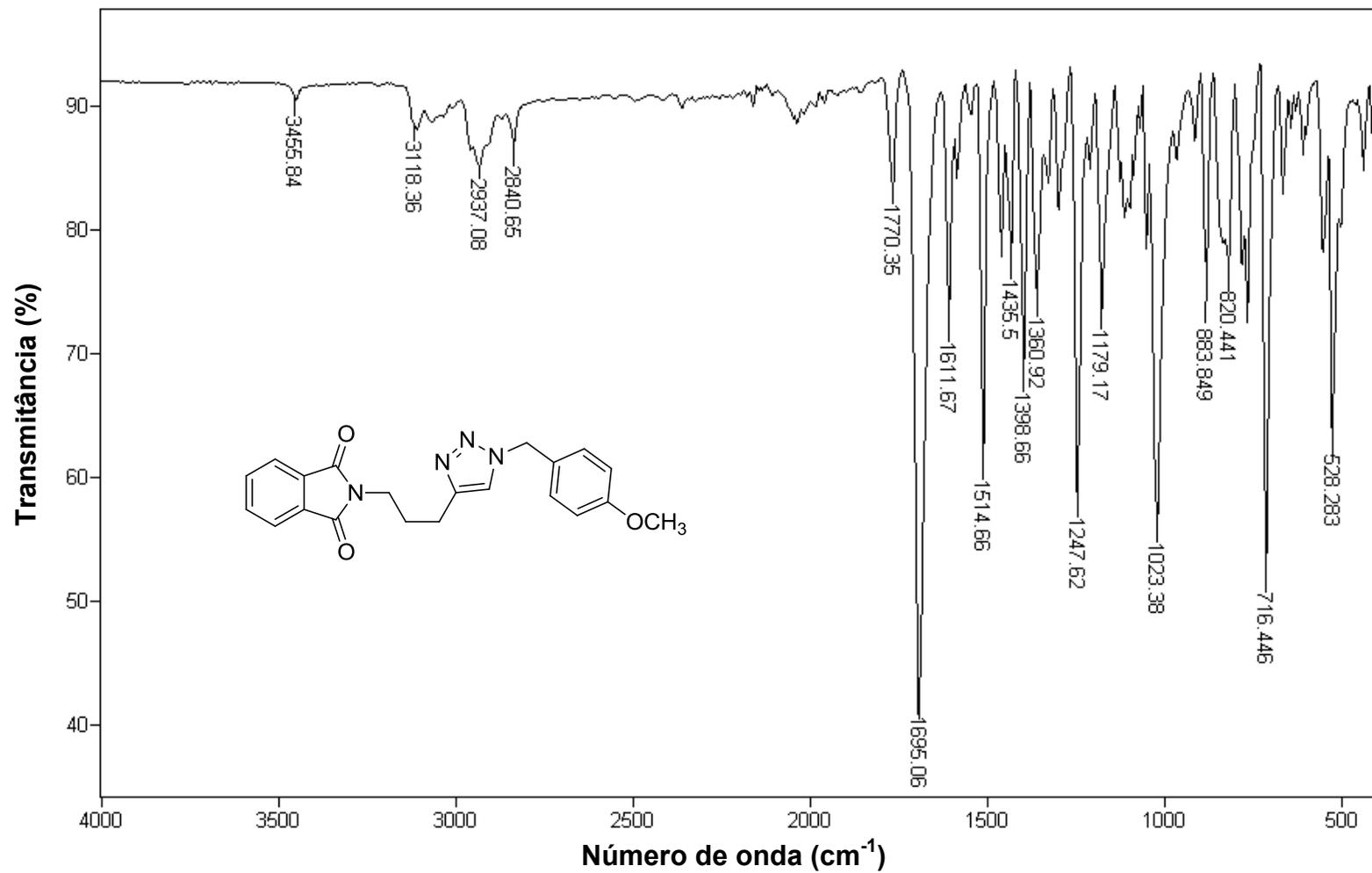


Figura 117 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7j).

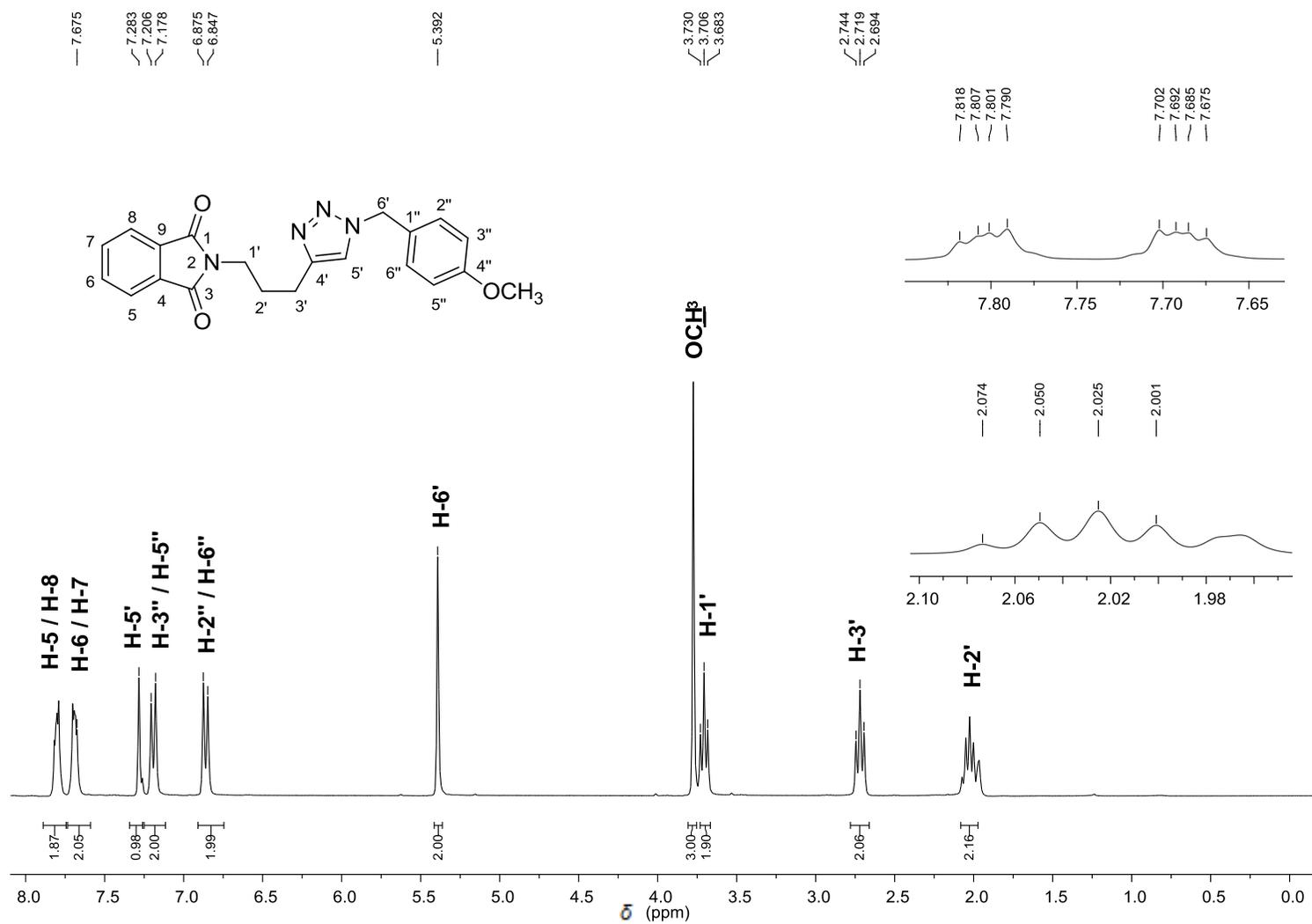


Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7j.

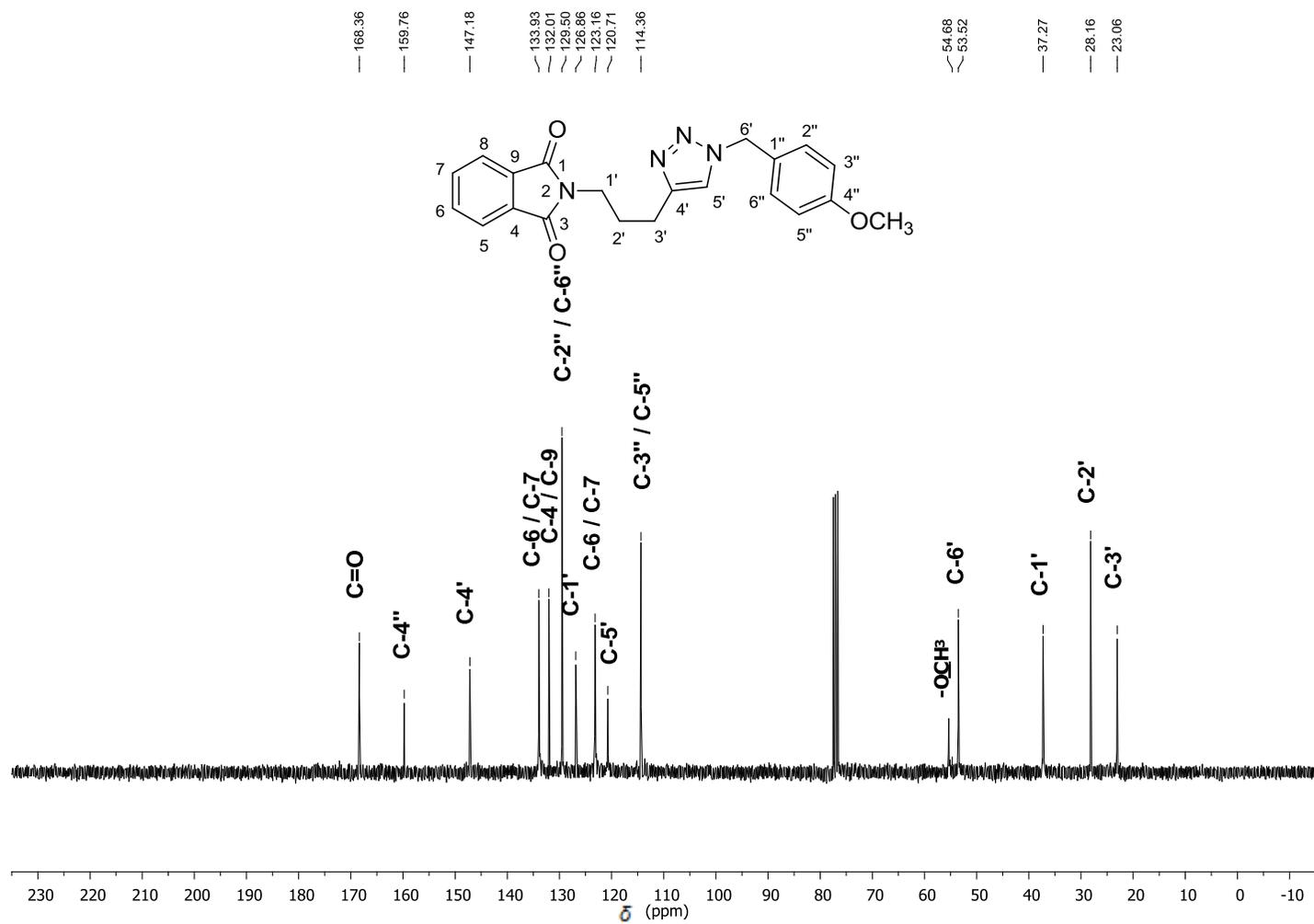


Figura 119 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 7j.

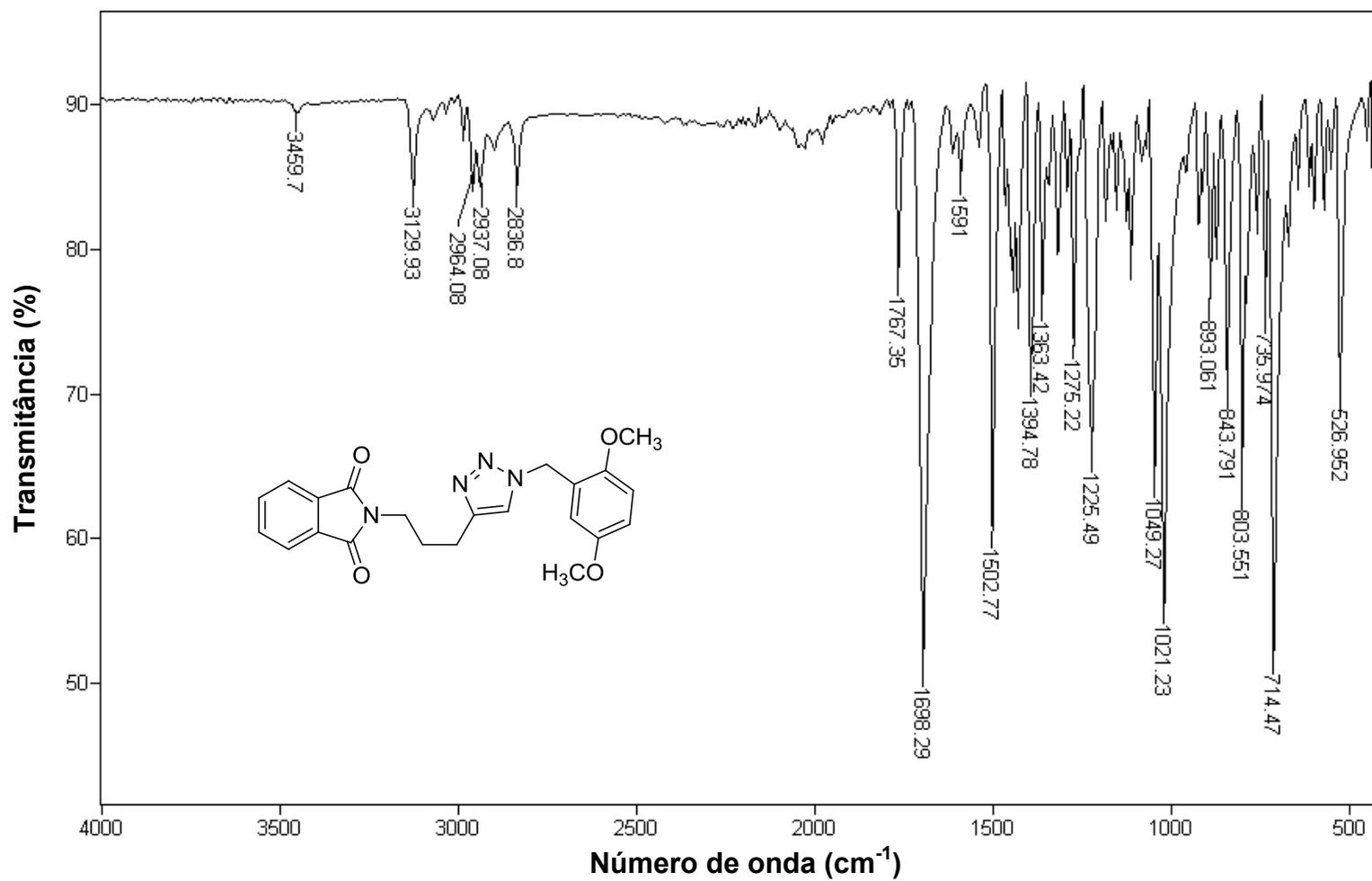


Figura 120 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(2,5-dimetoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7k).

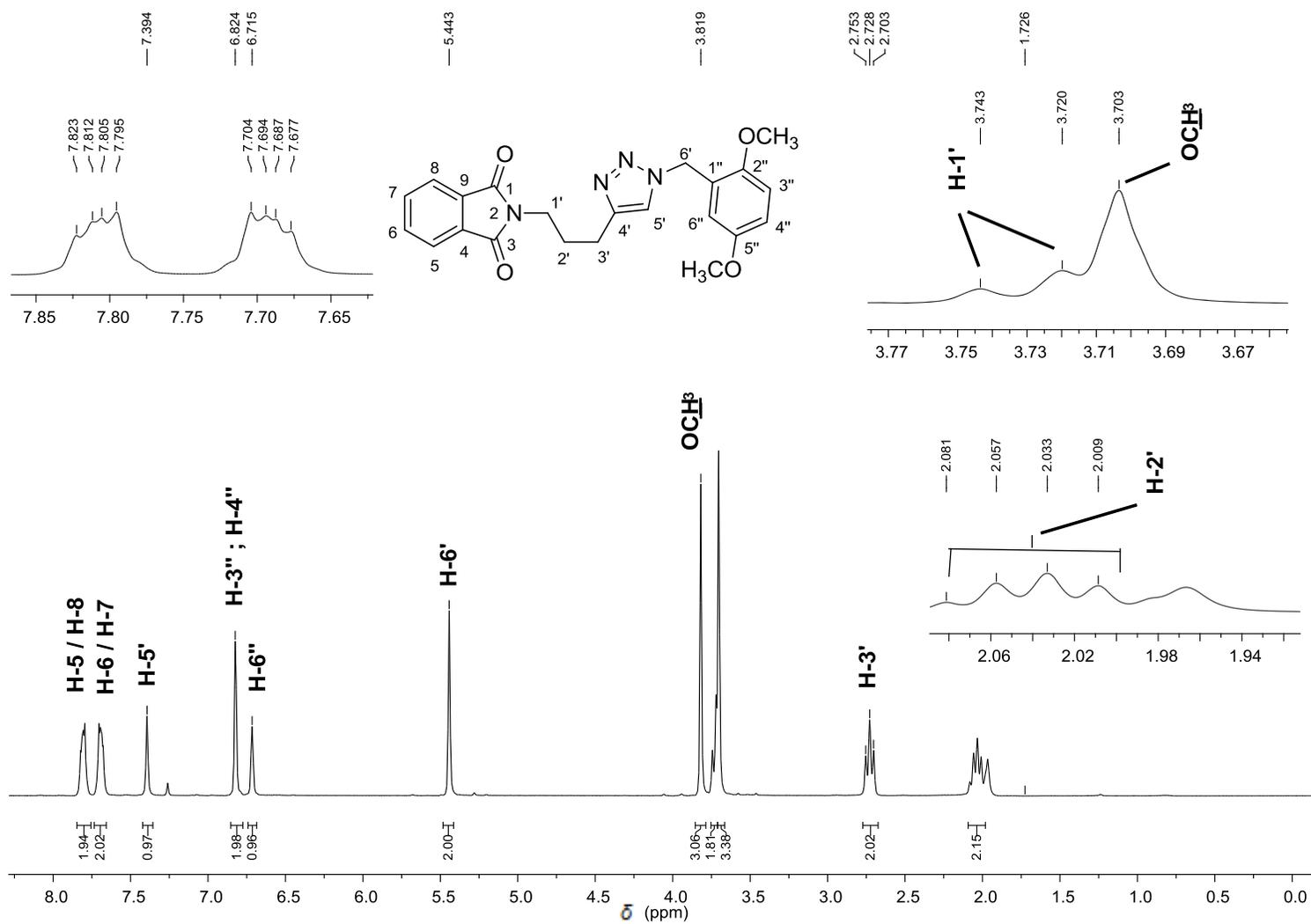


Figura 121 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **7k**.

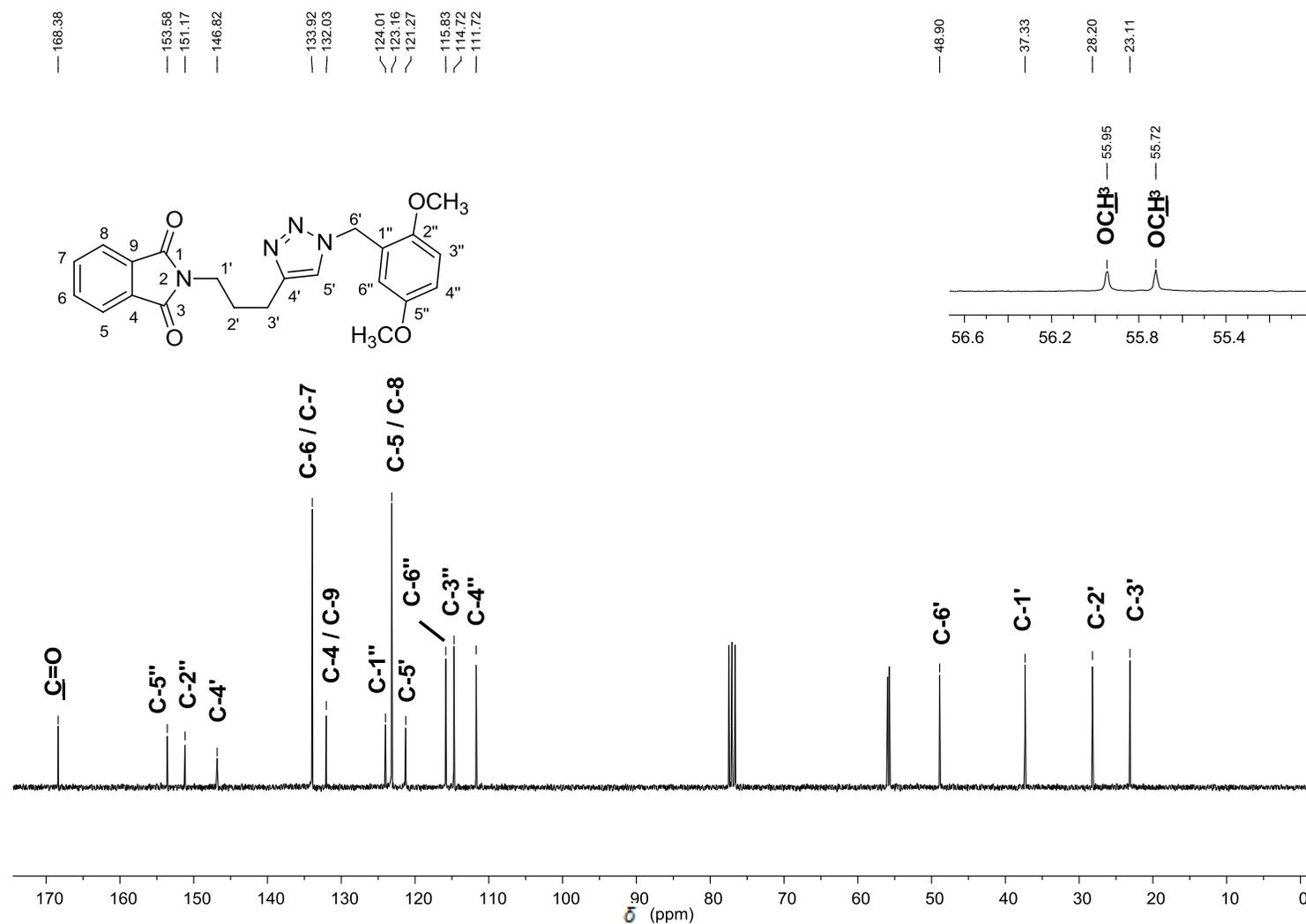


Figura 122 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7k**.

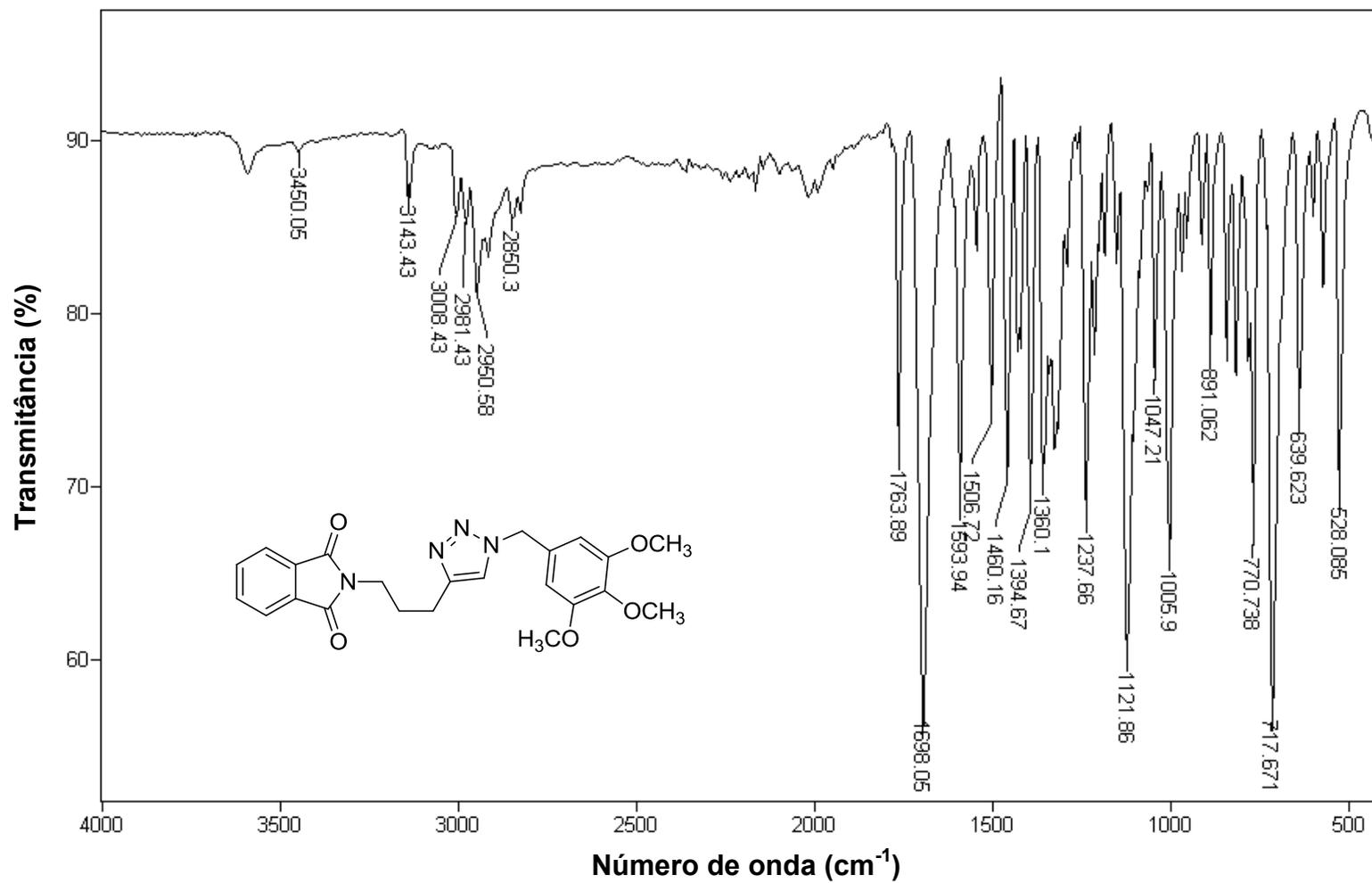


Figura 123 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (71).

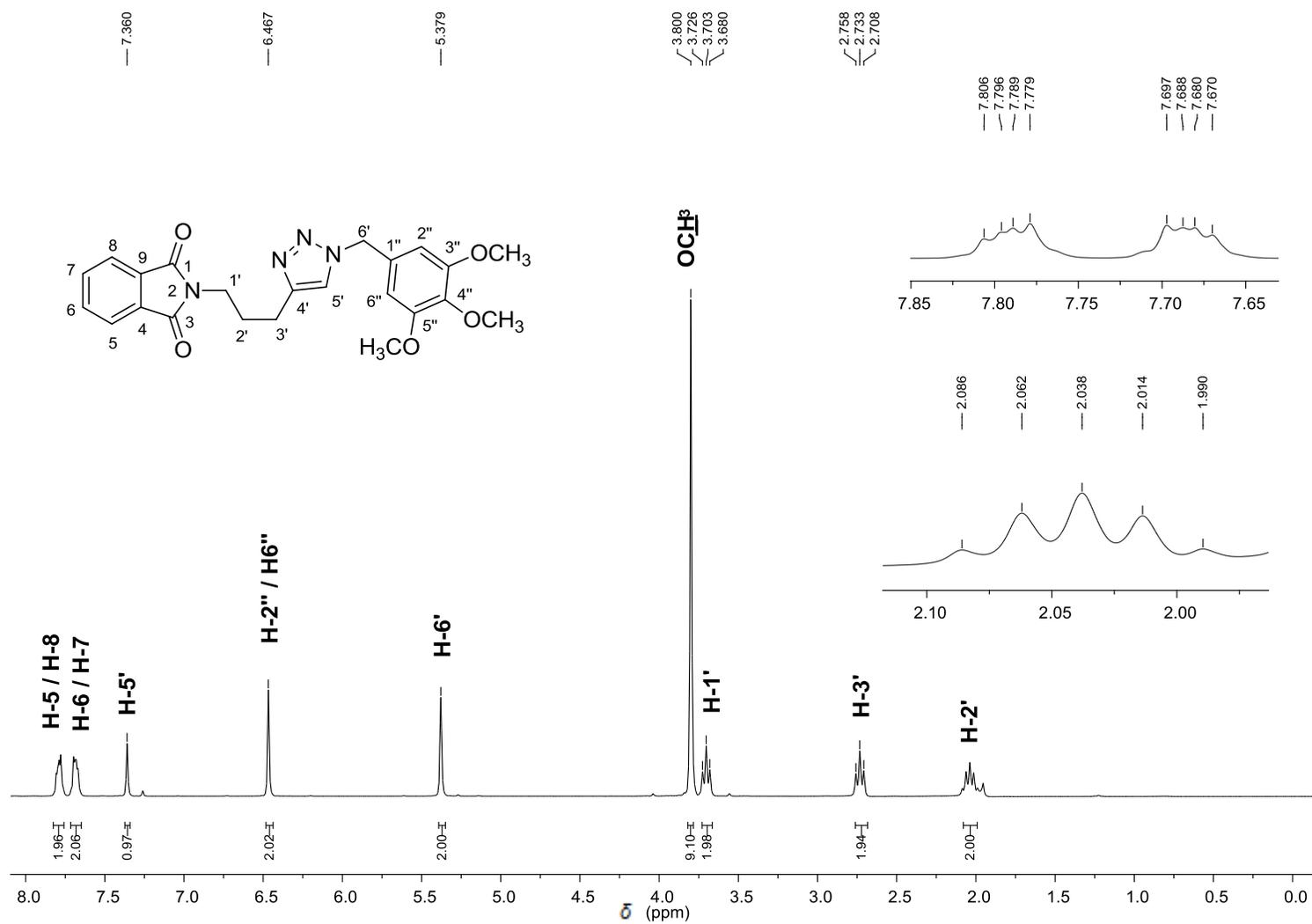


Figura 124 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 71.

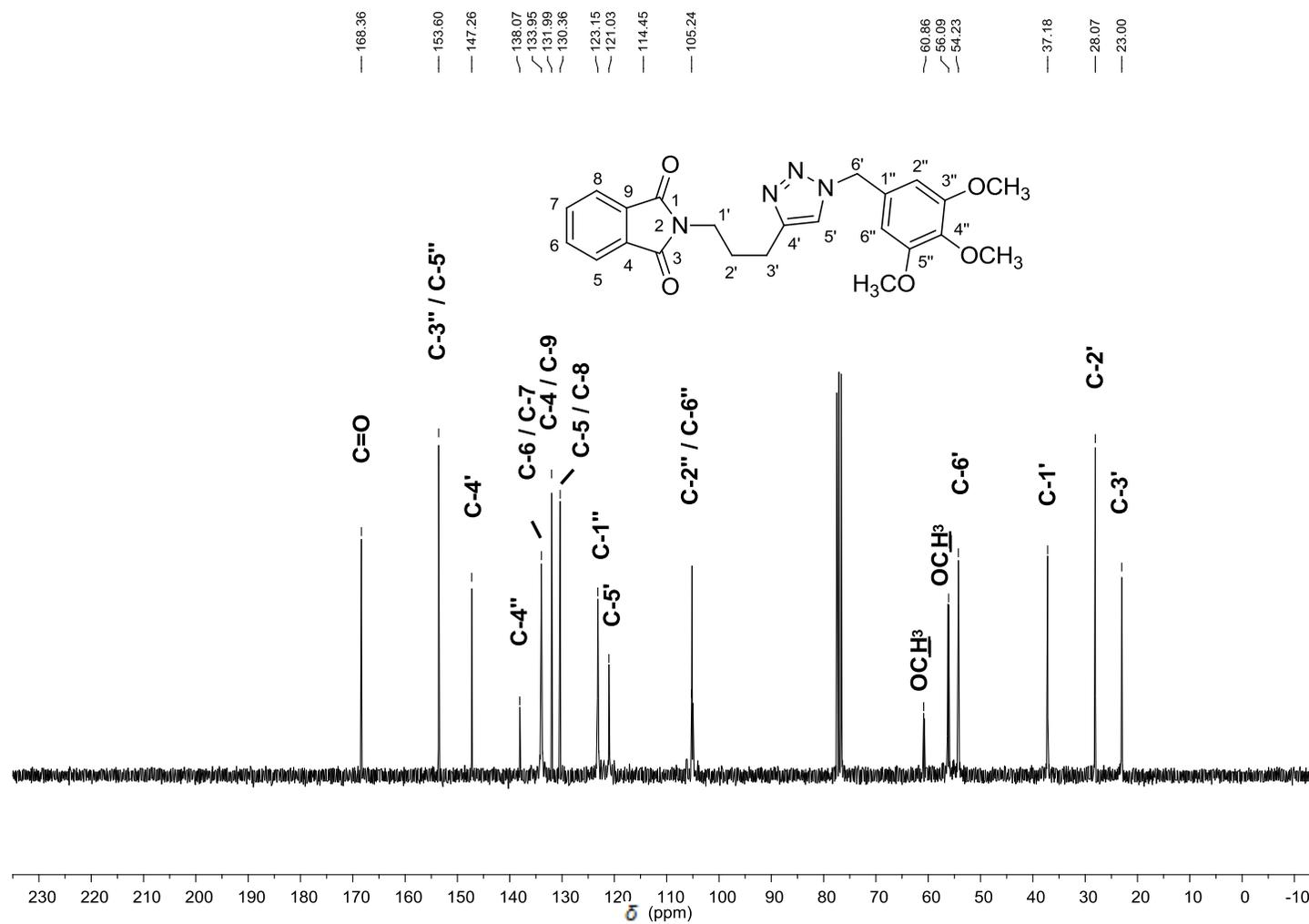


Figura 125 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 71.

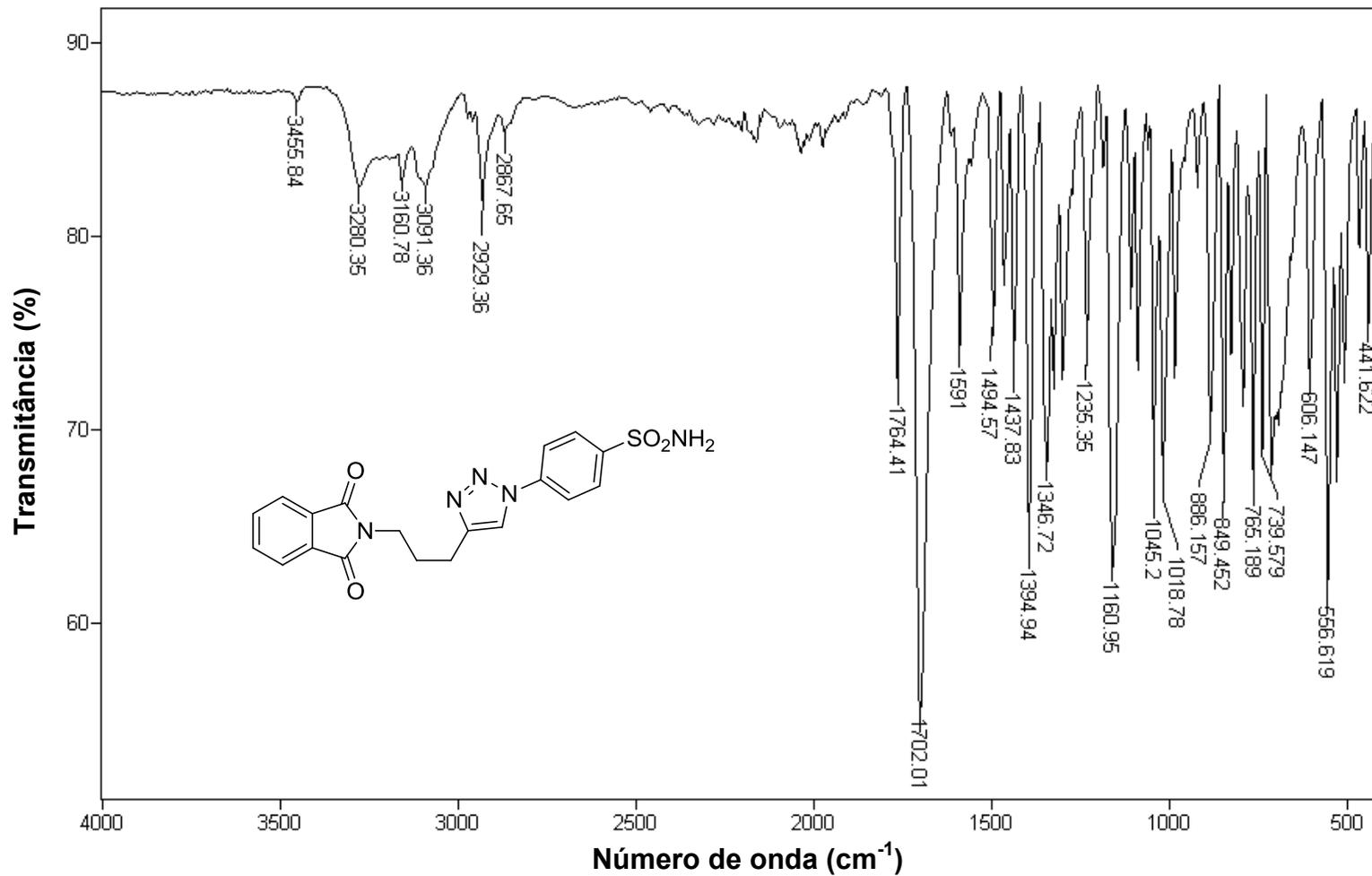


Figura 126 - Espectro no infravermelho (ATR) da 4-(4-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzenosulfonamida (7m).

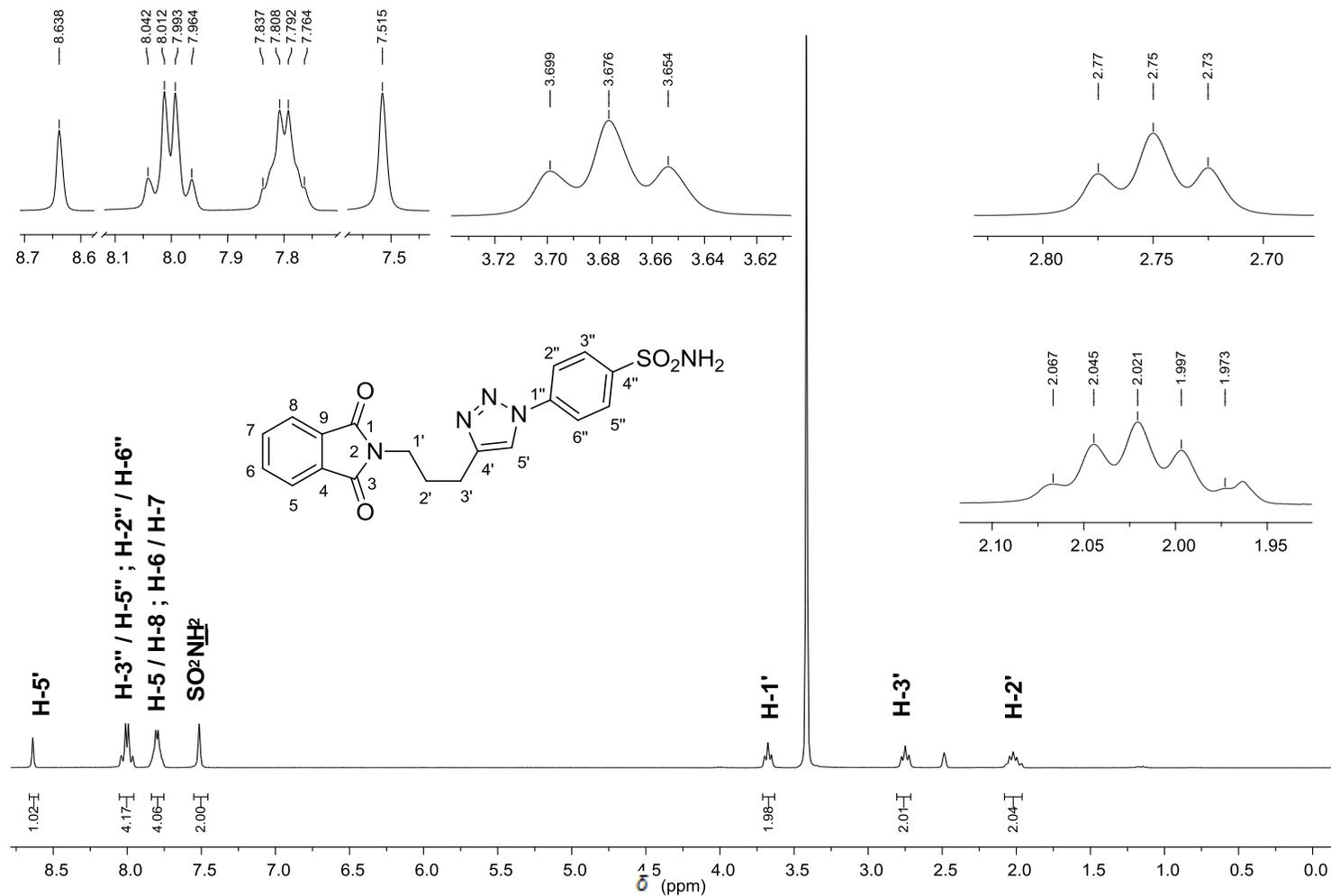


Figura 127 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 7m.

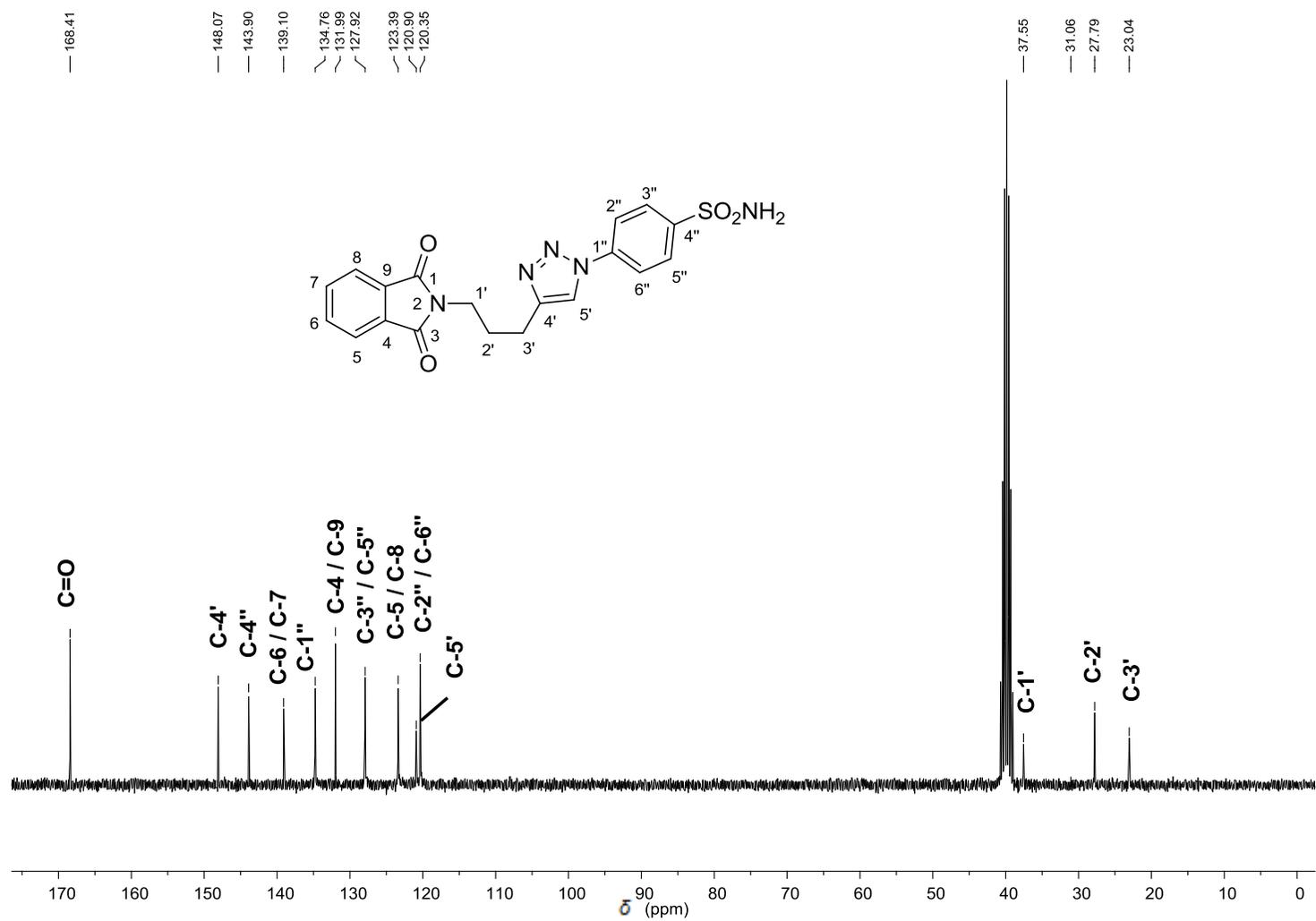


Figura 128 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 7m.

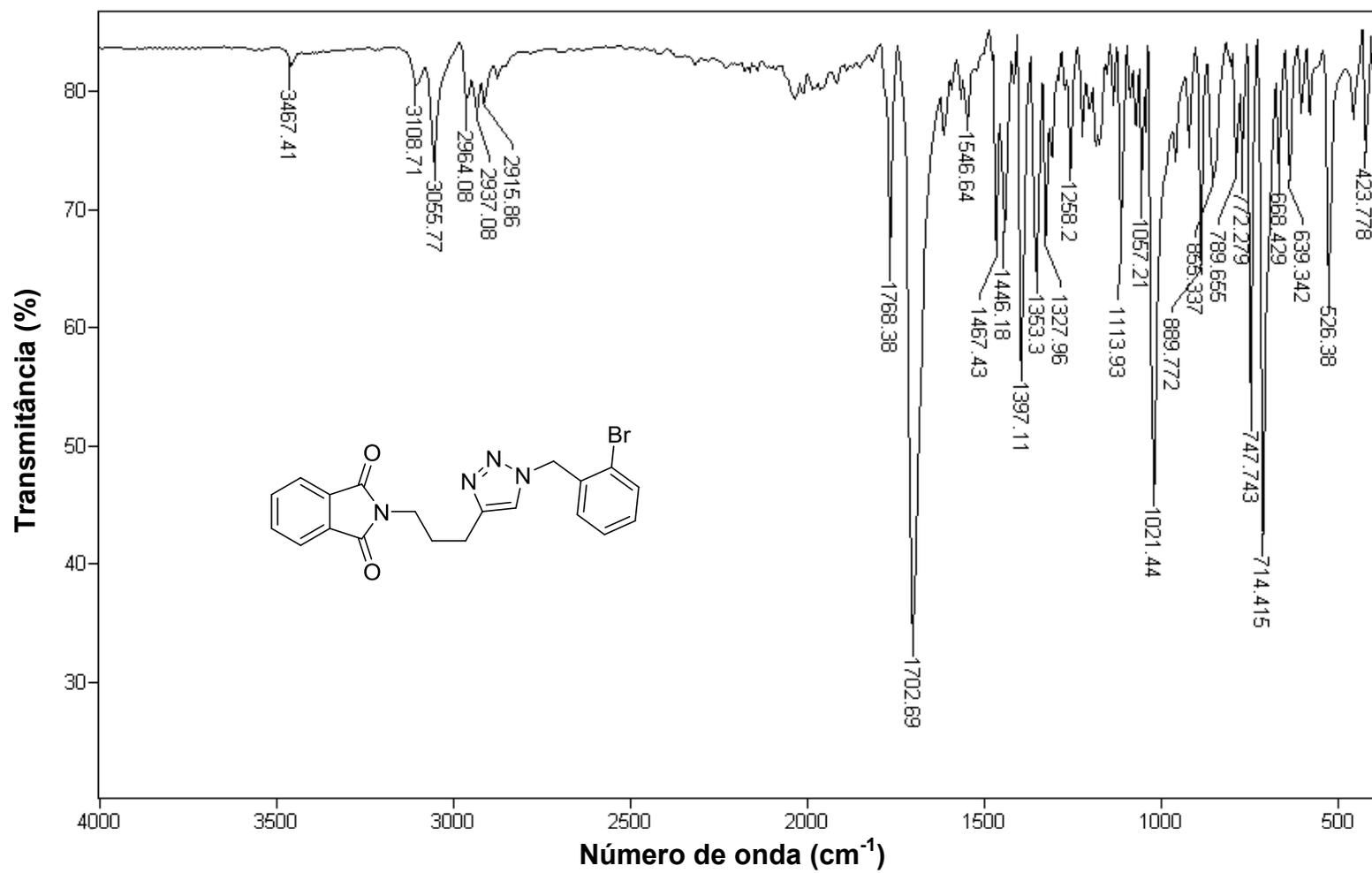


Figura 129 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(2-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7n).

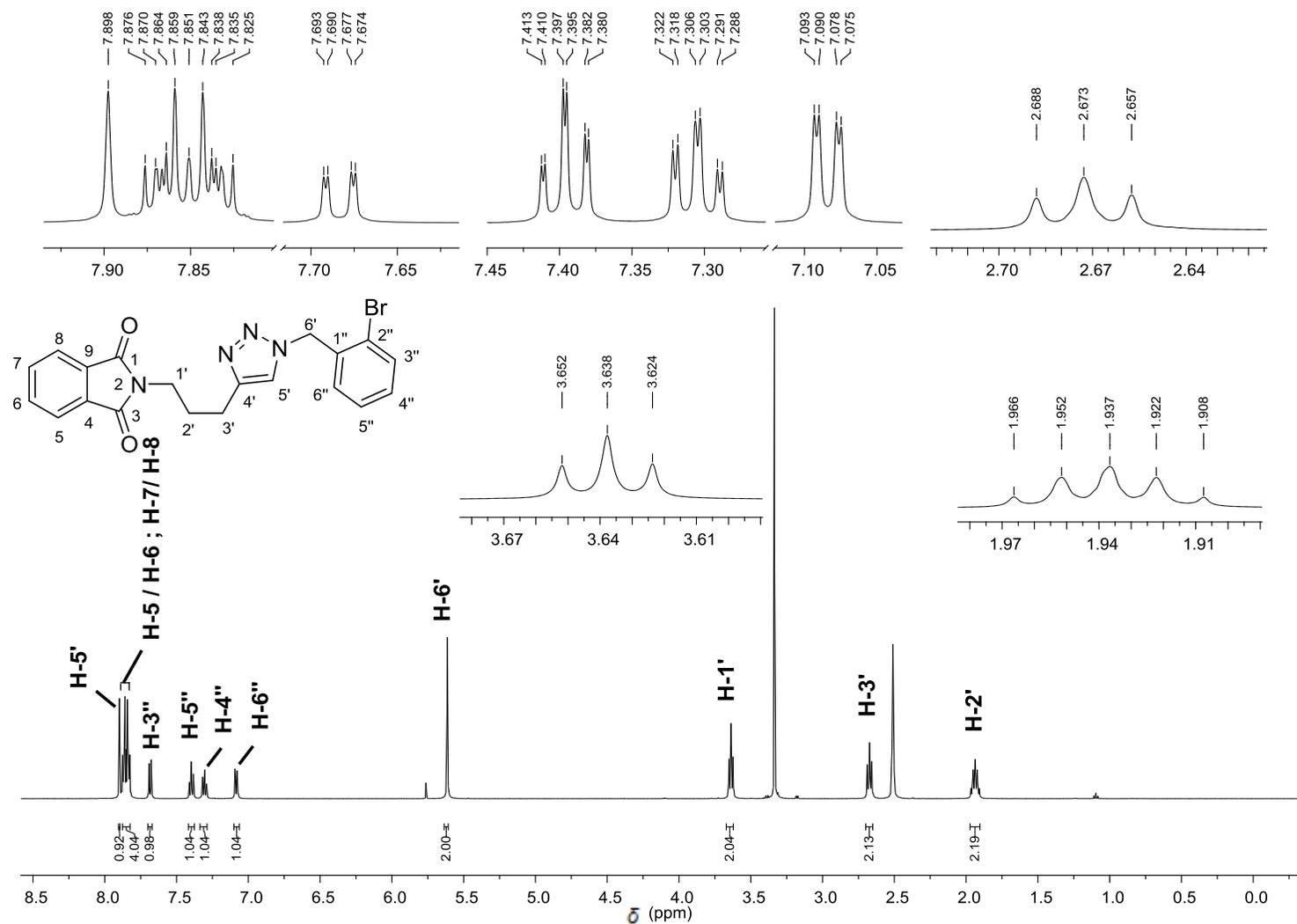


Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **7n**.

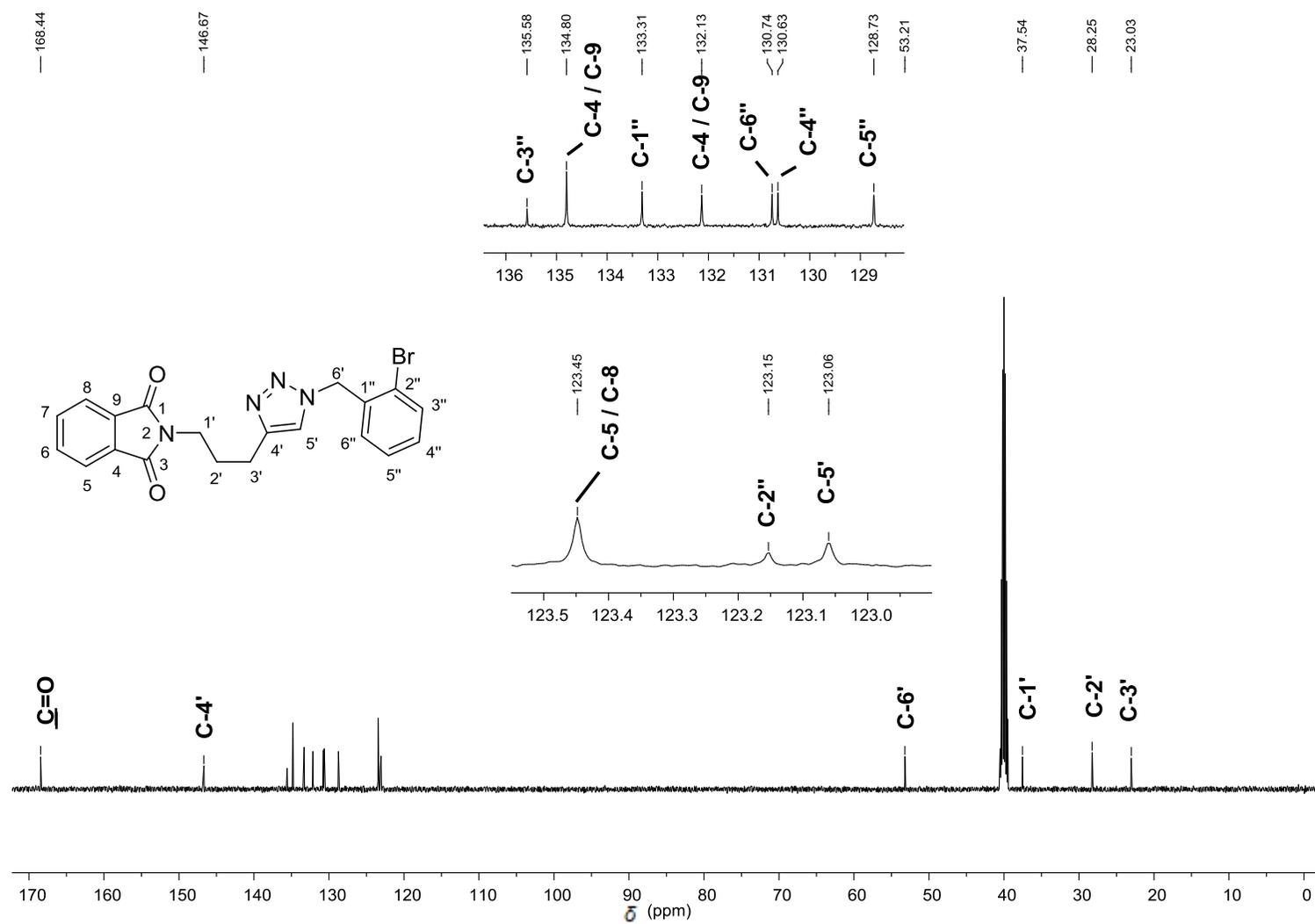


Figura 131 - Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do composto 7n.

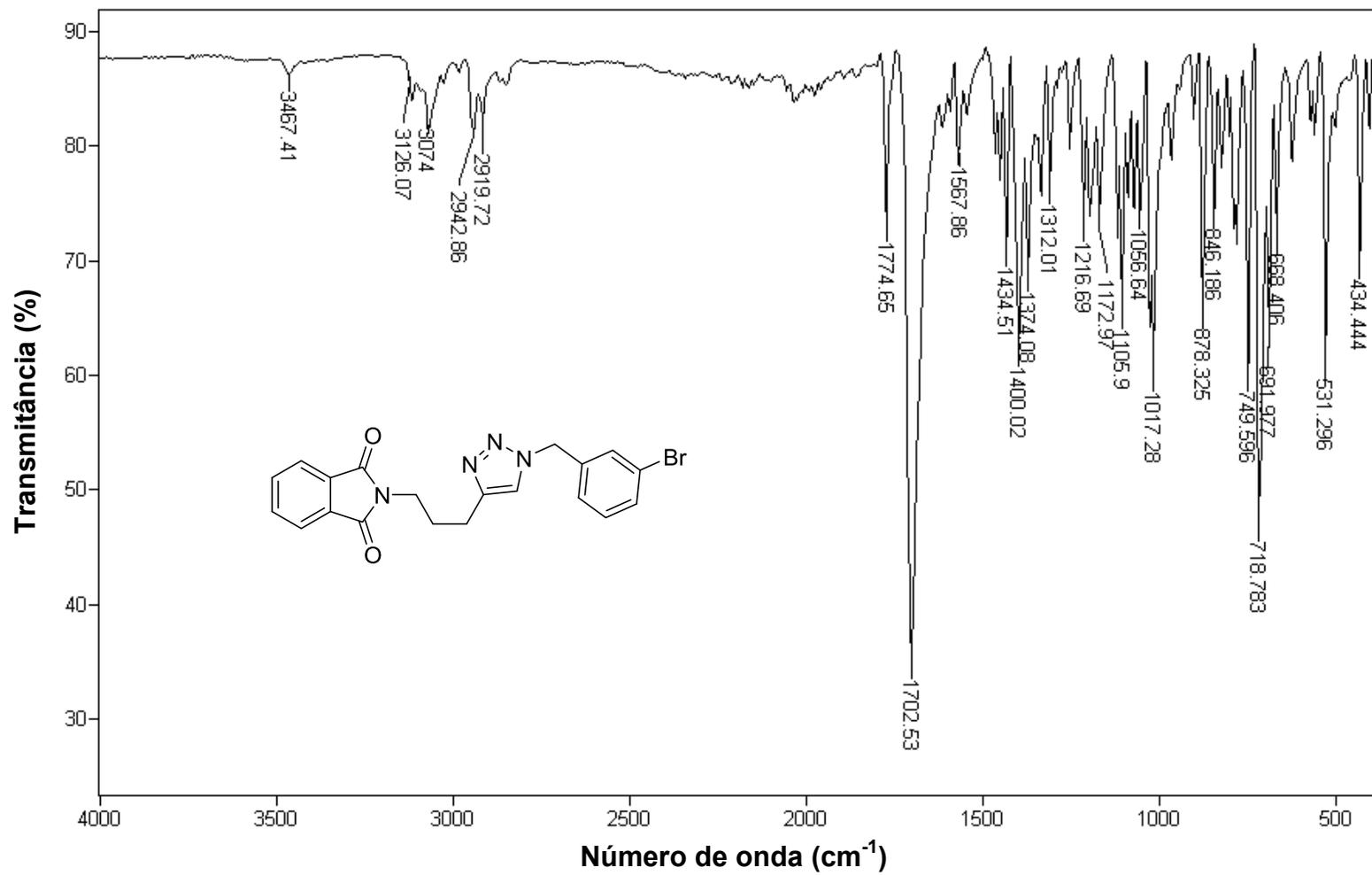


Figura 132 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(3-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7o).

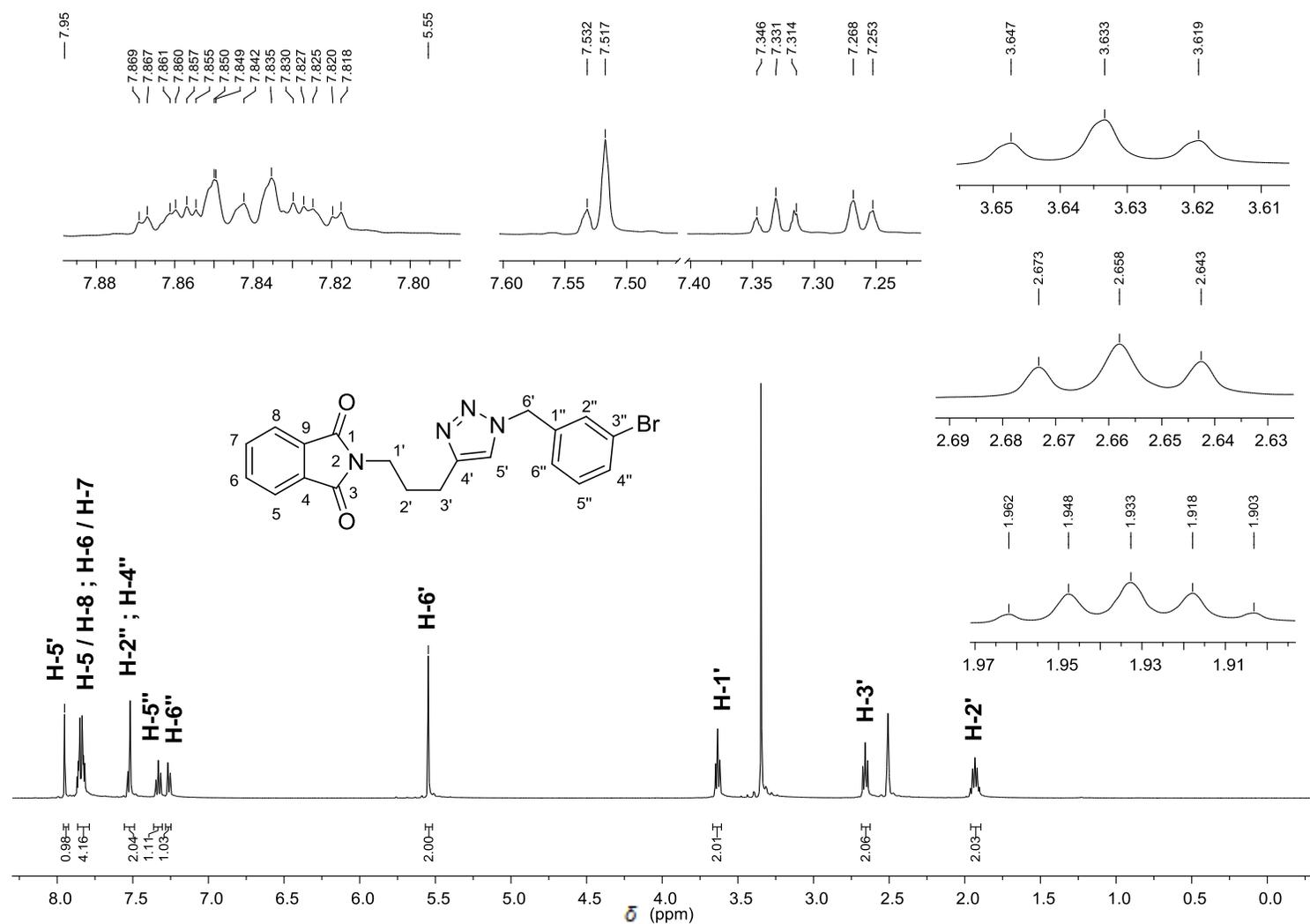


Figura 133 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **7o**.

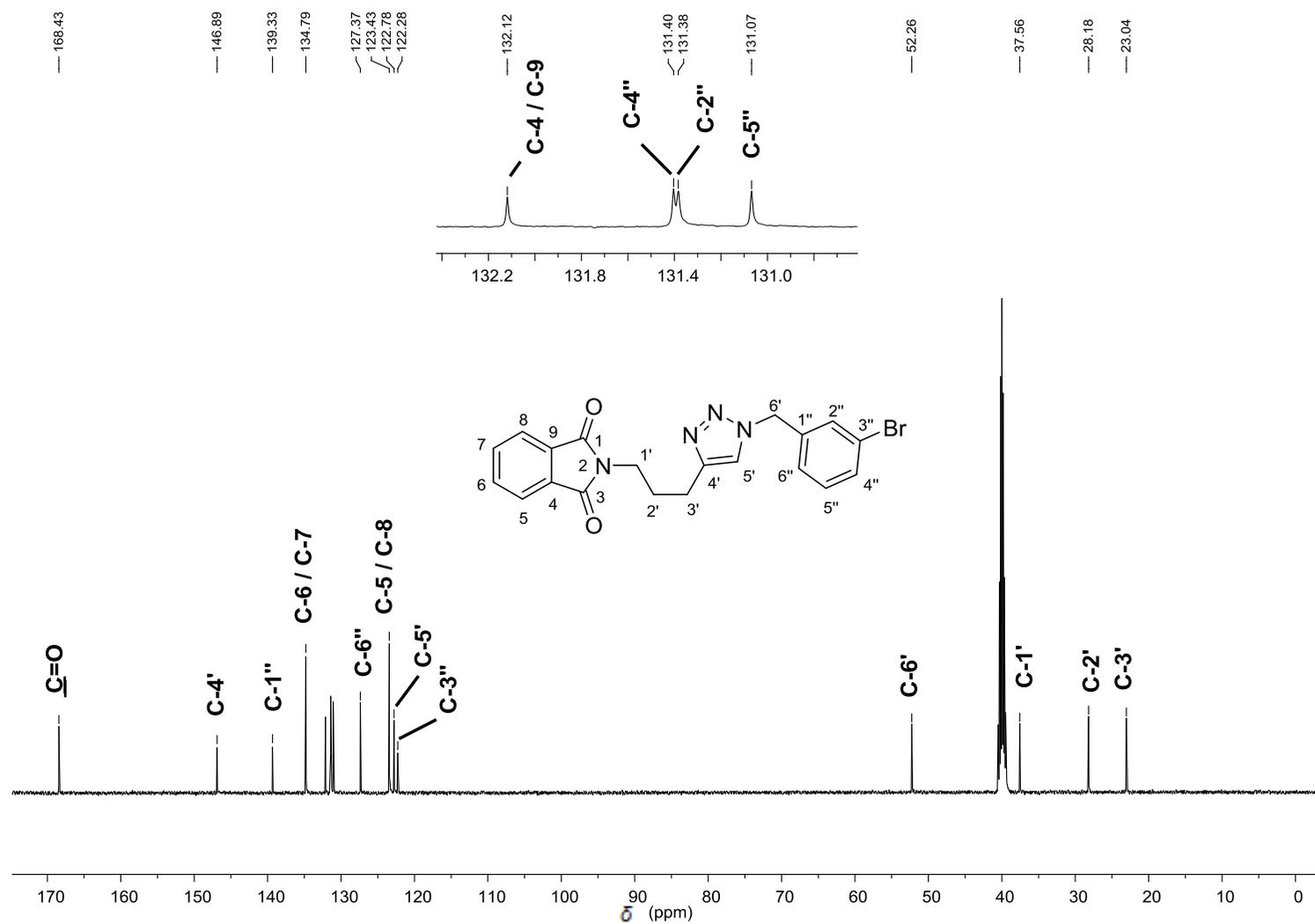


Figura 134 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **7o**.

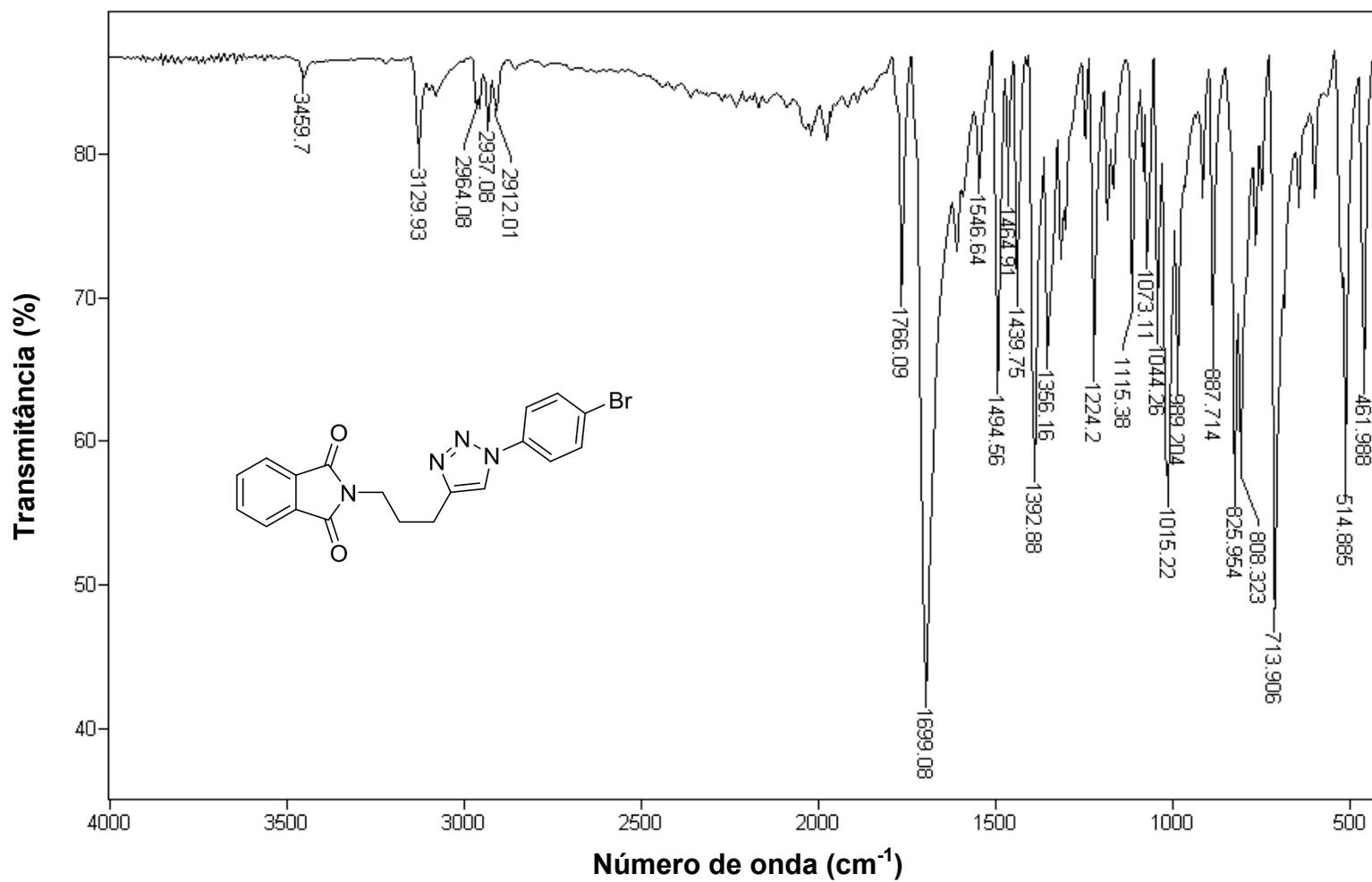


Figura 135 - Espectro no infravermelho (ATR) da 2-(3-(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (7p).

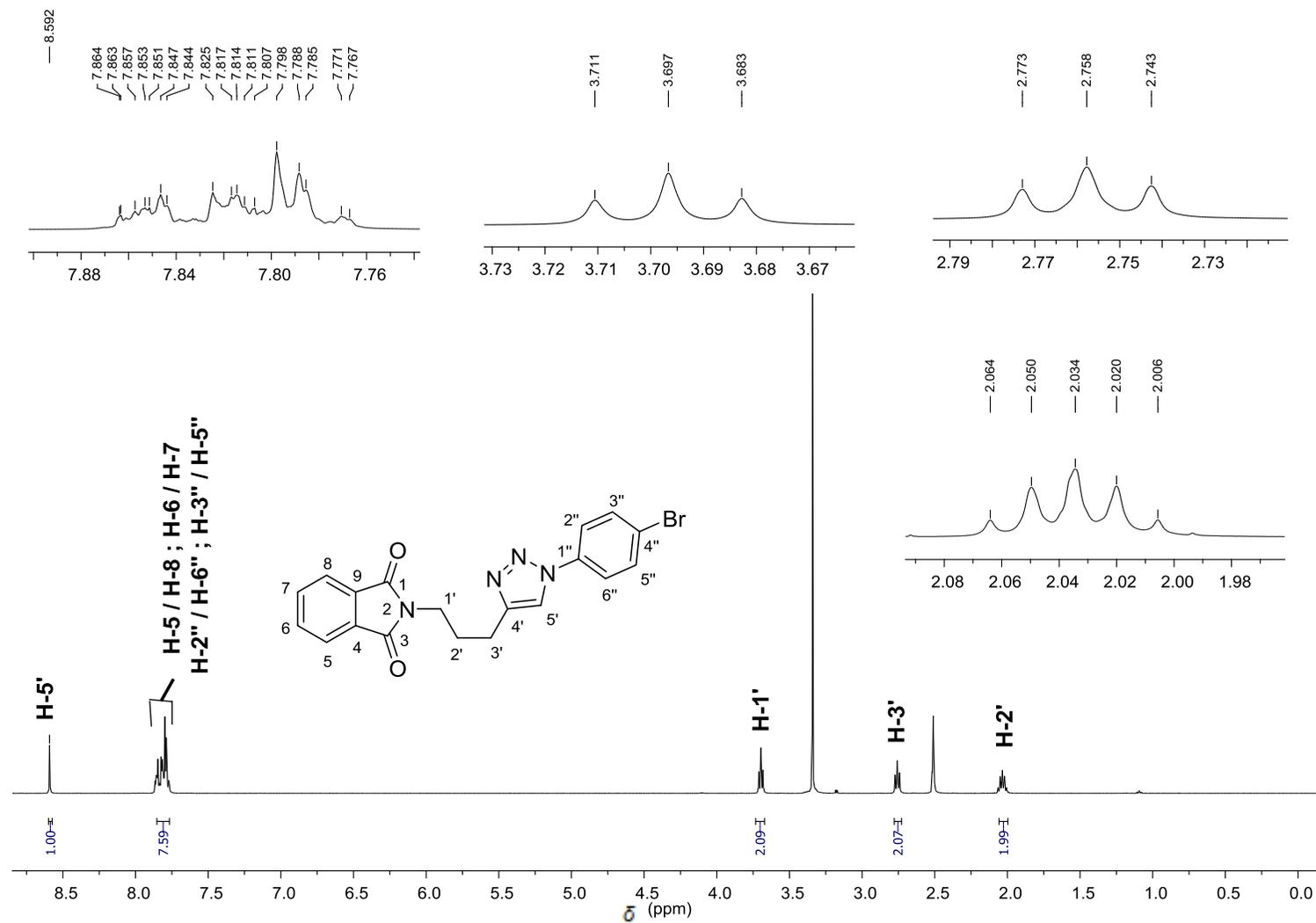


Figura 136 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **7p**.

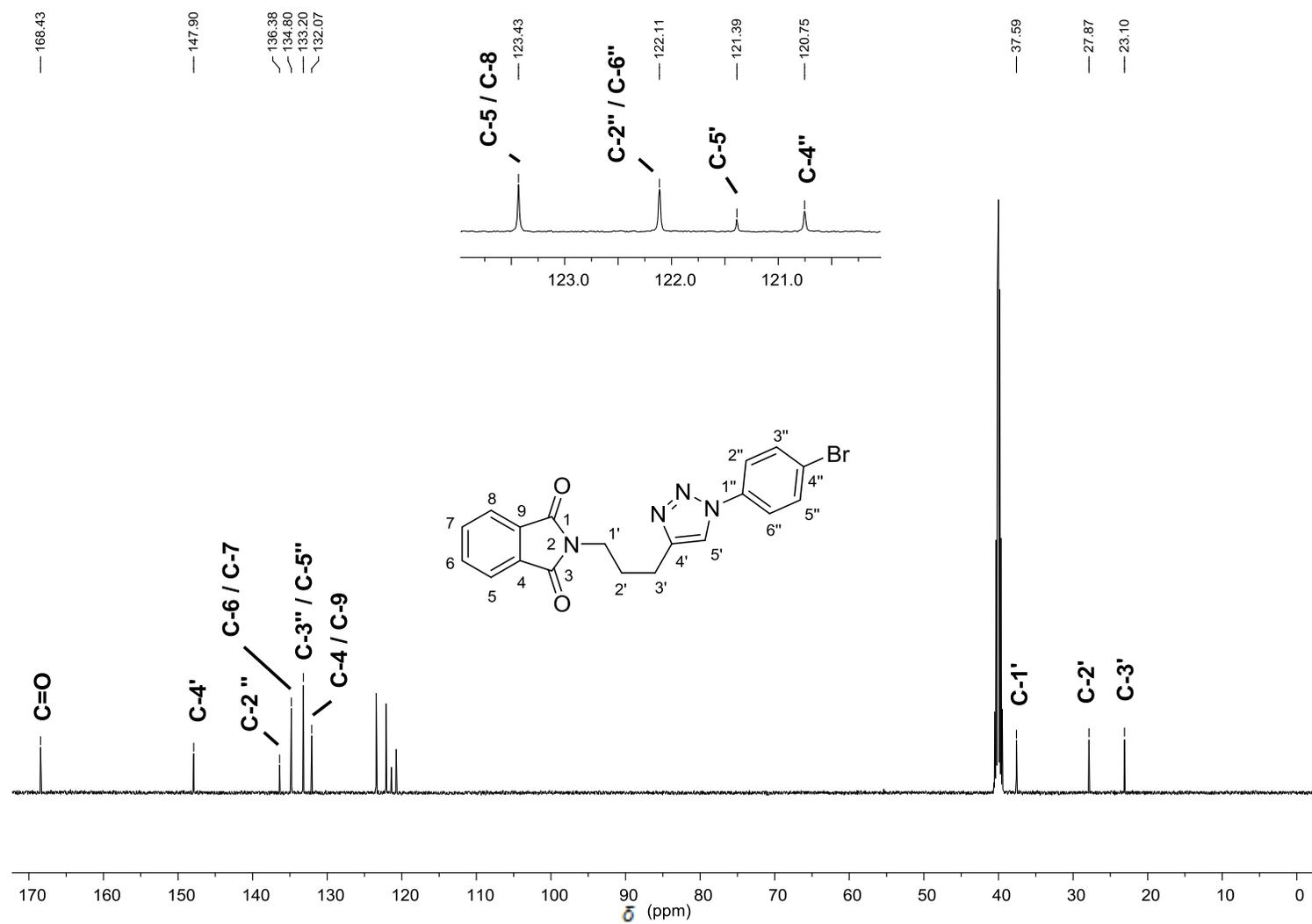


Figura 137 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto **7p**.

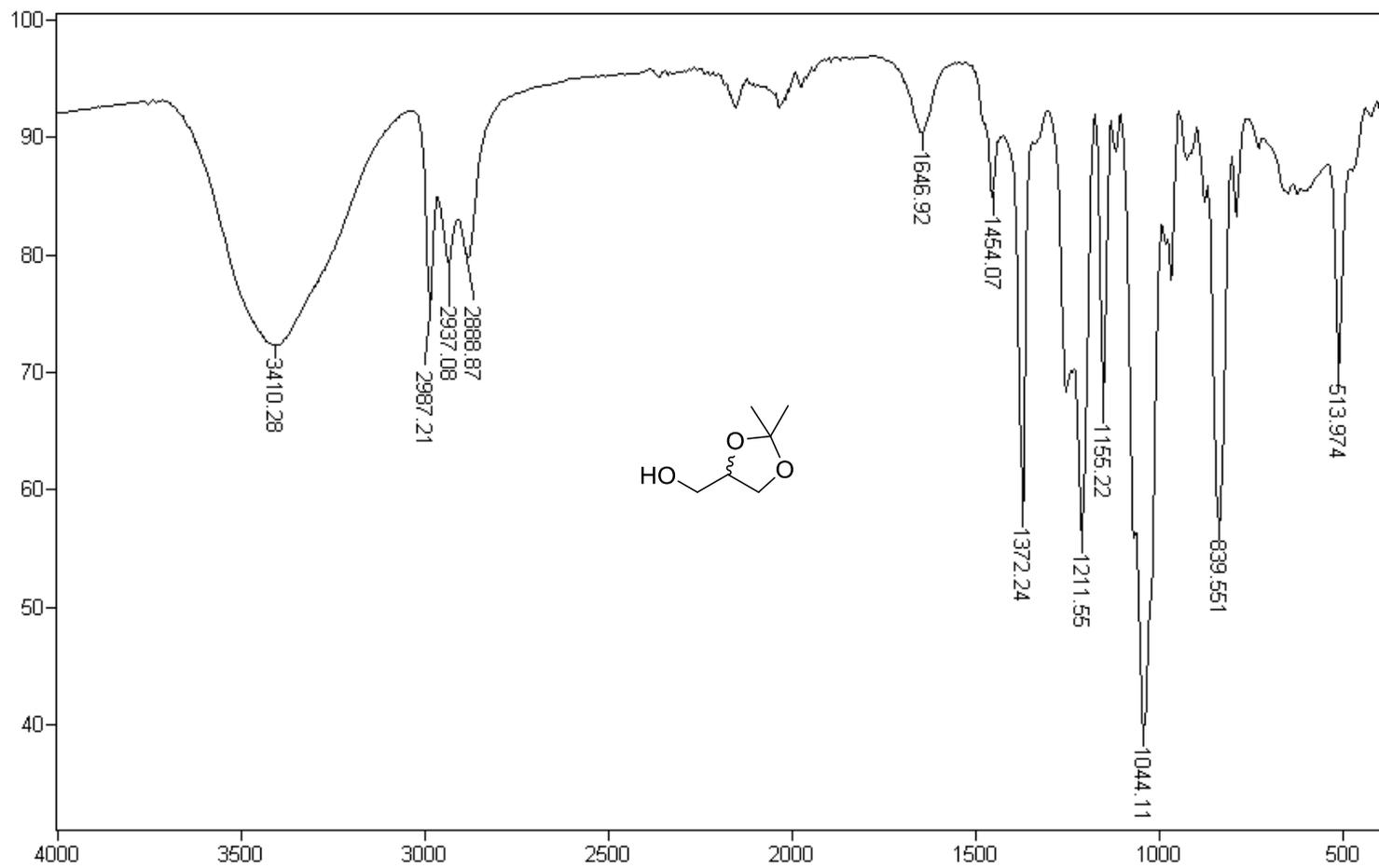


Figura 138 - Espectro no infravermelho (ATR) do (±) (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (**8**).

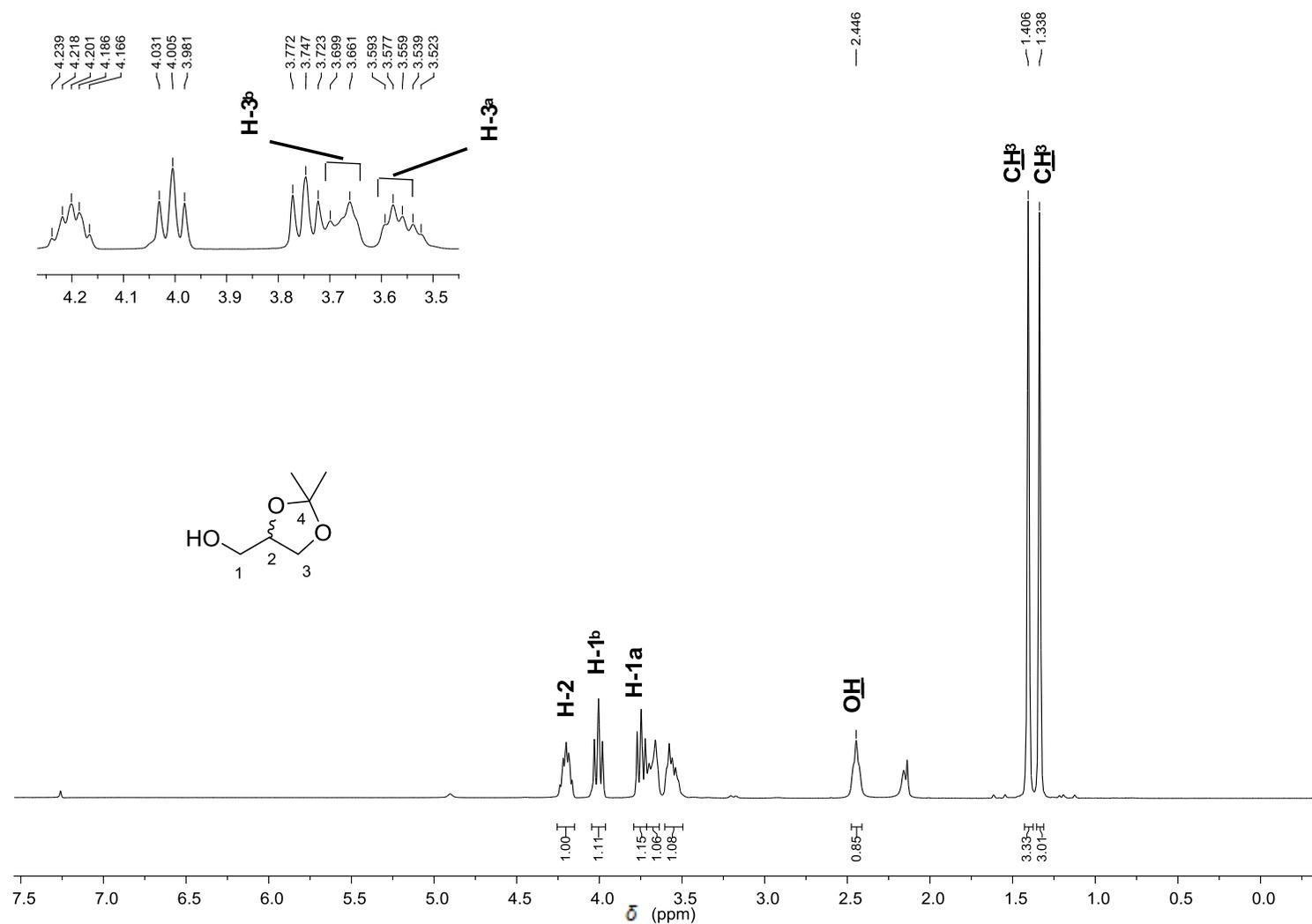


Figura 139 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8.

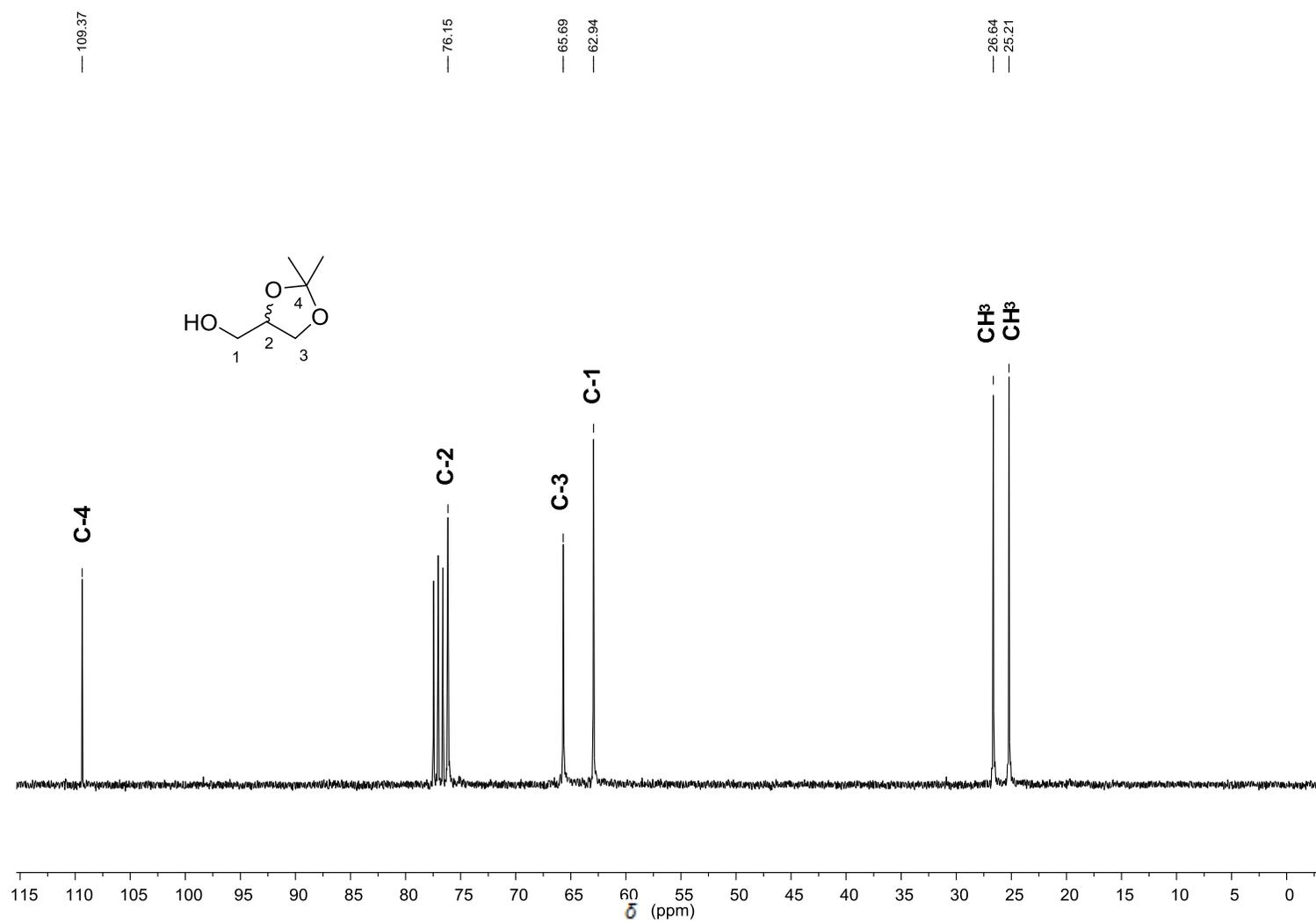


Figura 140 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **8**.

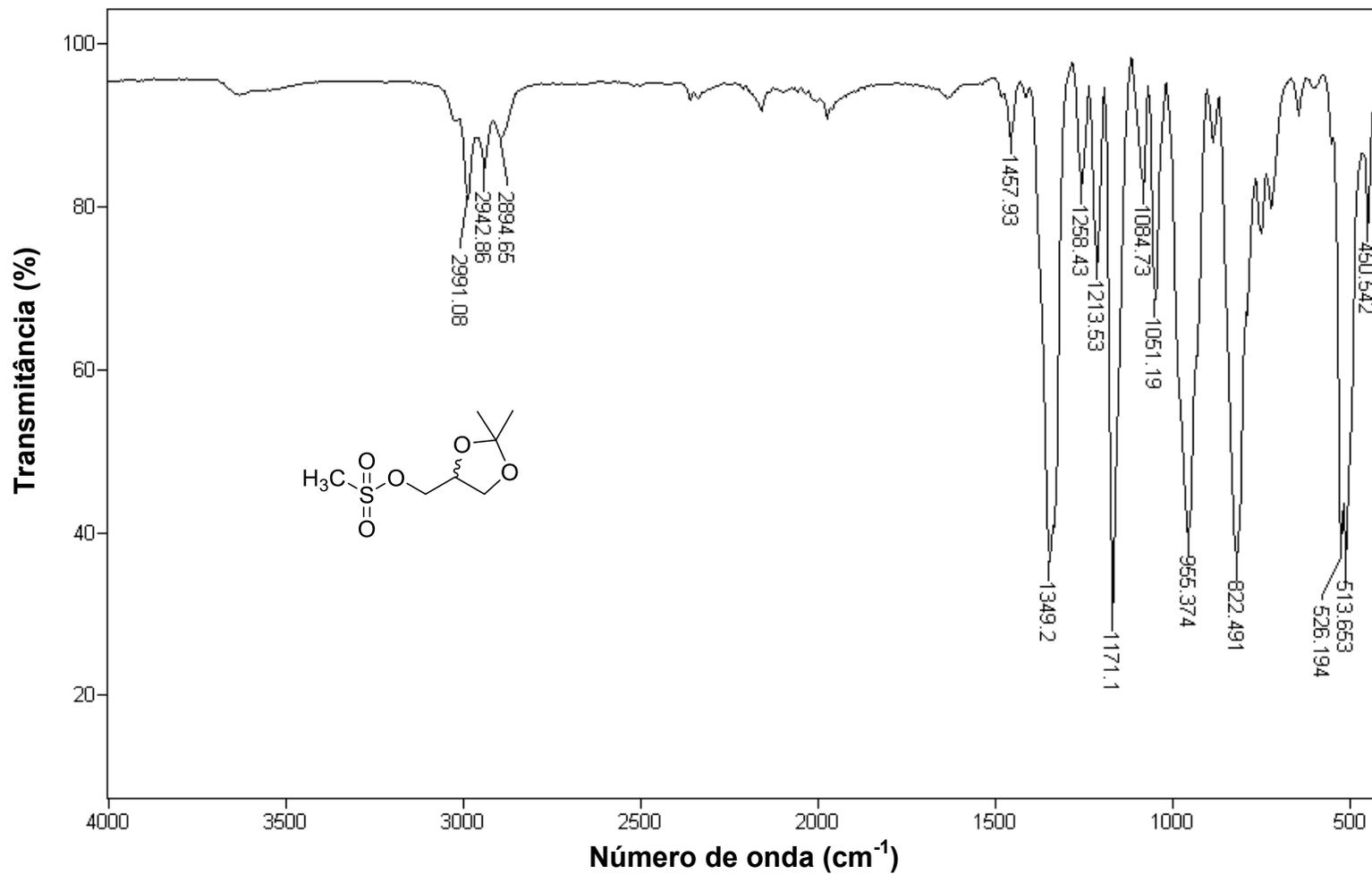


Figura 141 - Espectro no infravermelho (ATR) do (±) (2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-il)metilmetanossulfonato (9).

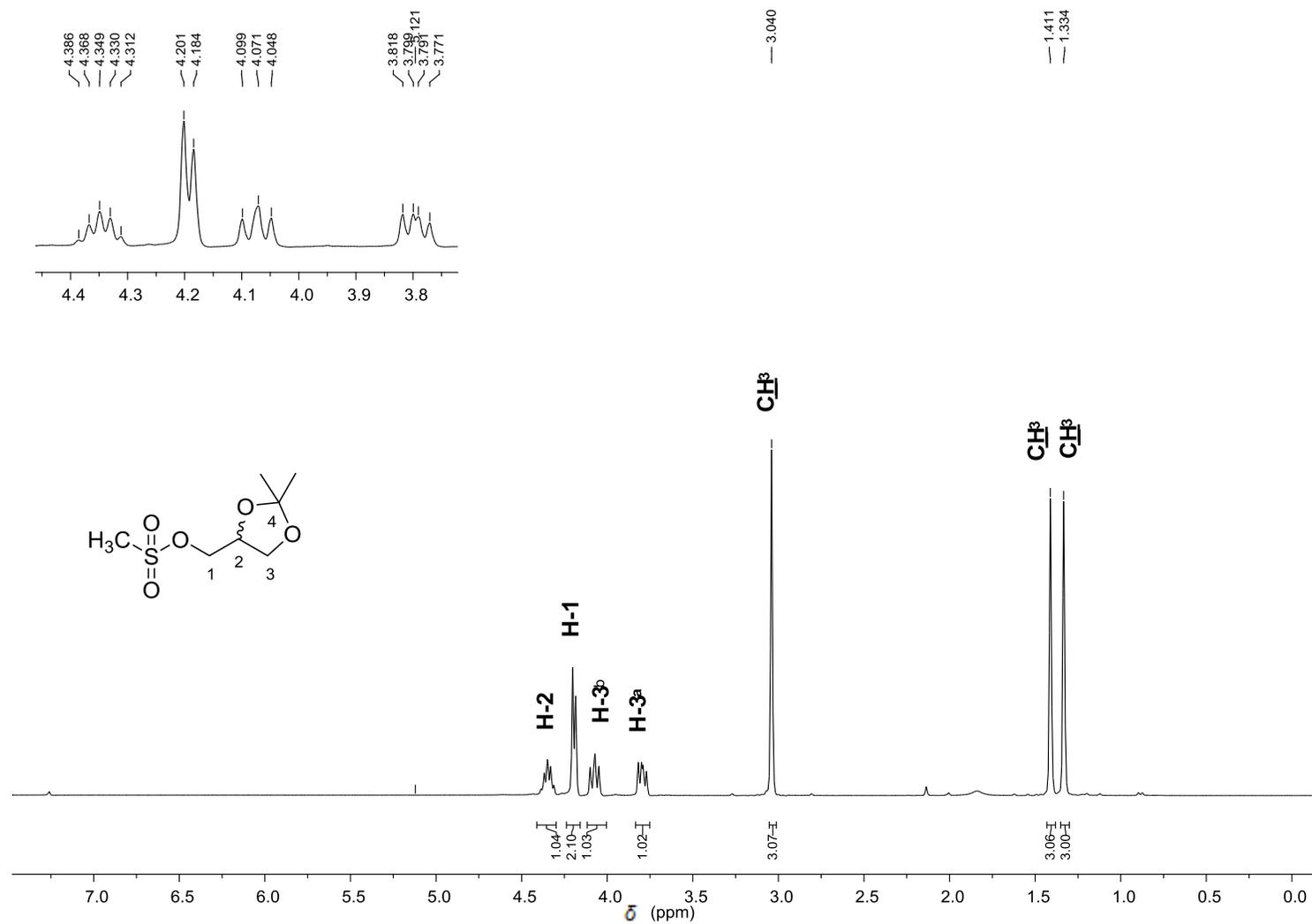


Figura 142 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9**.

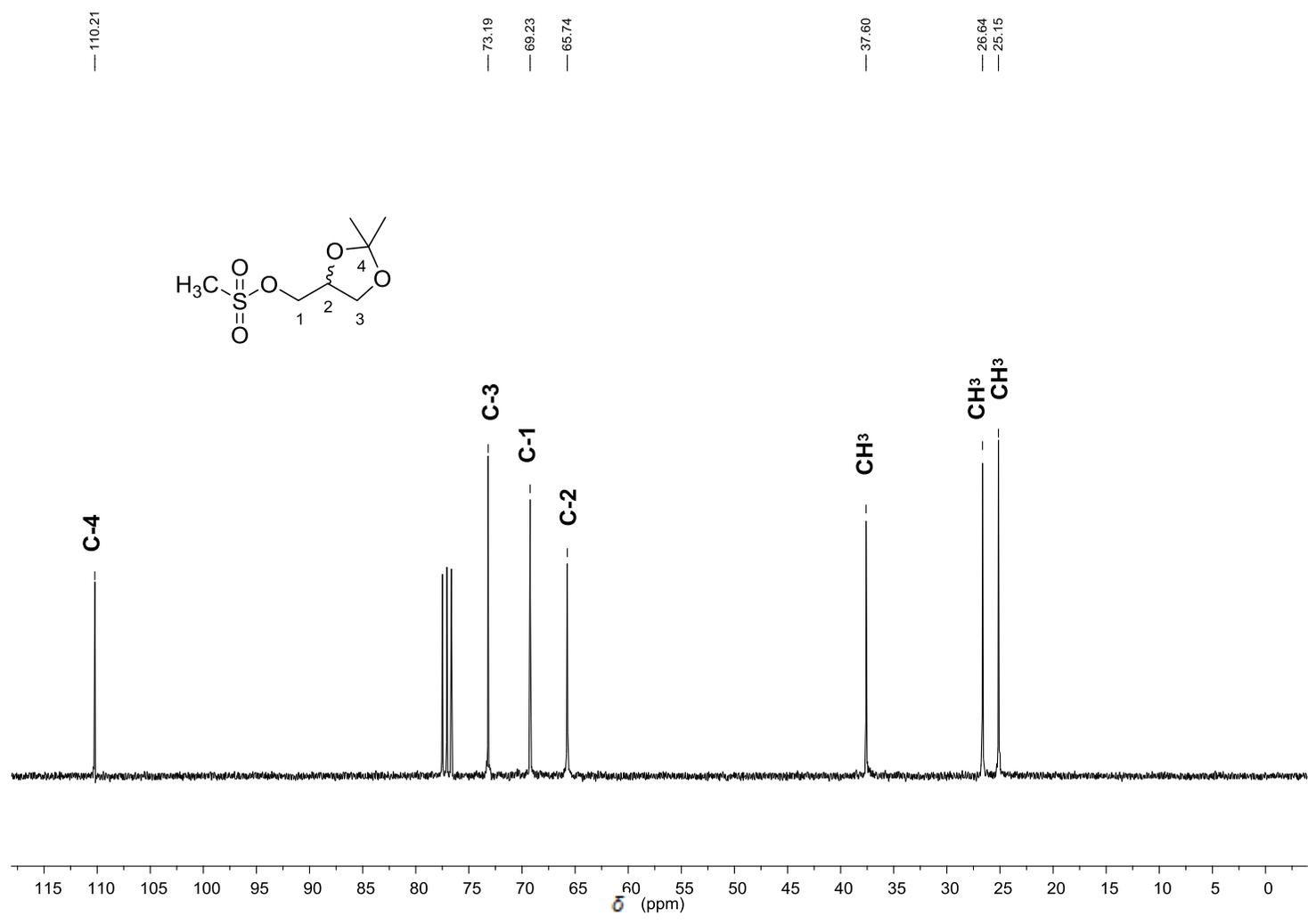


Figura 143 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 9.

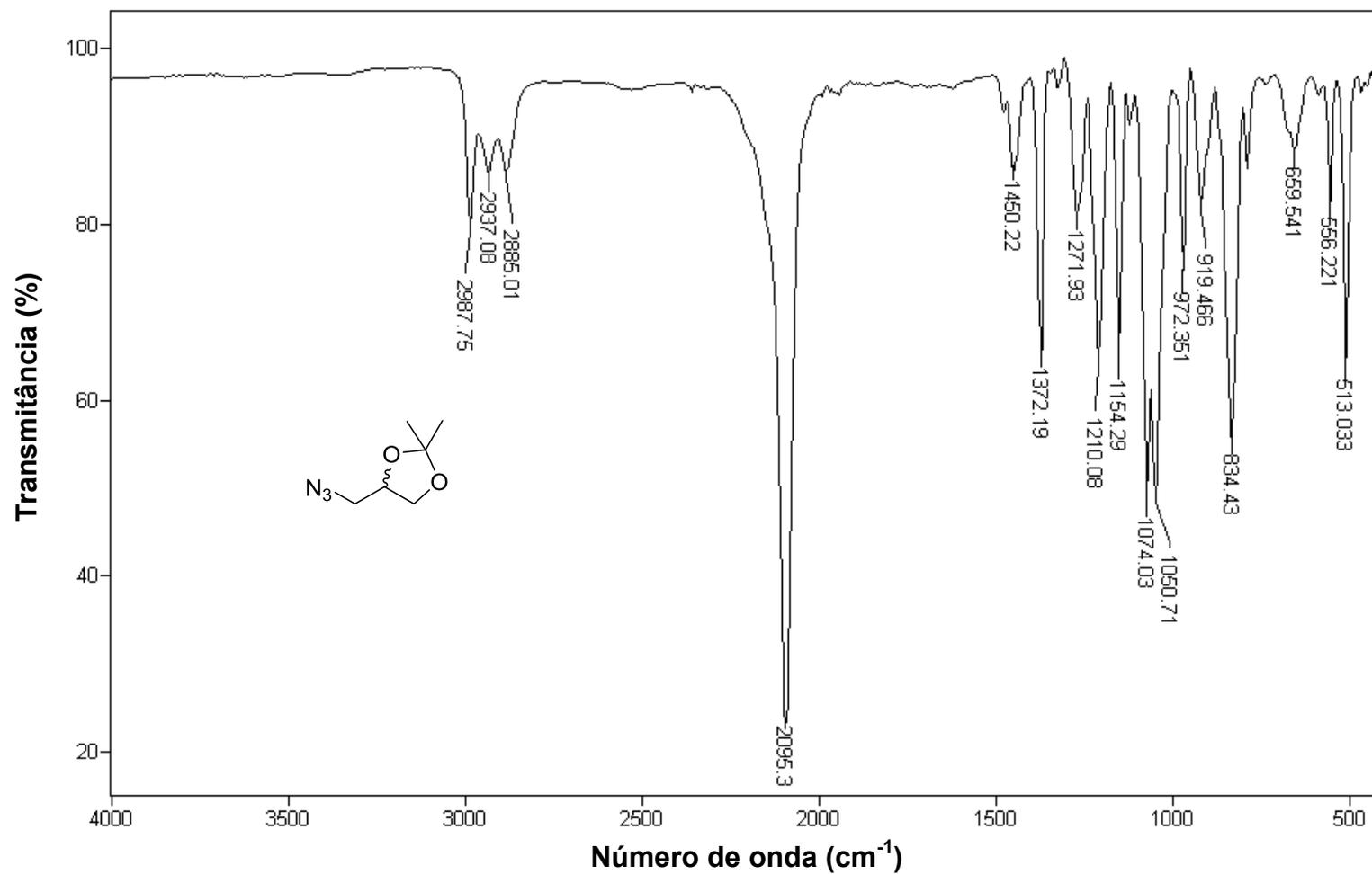


Figura 144 - Espectro no infravermelho (ATR) do (±) 4-(azidometil)2,2-dimetil-1,3-dioxalano (10).

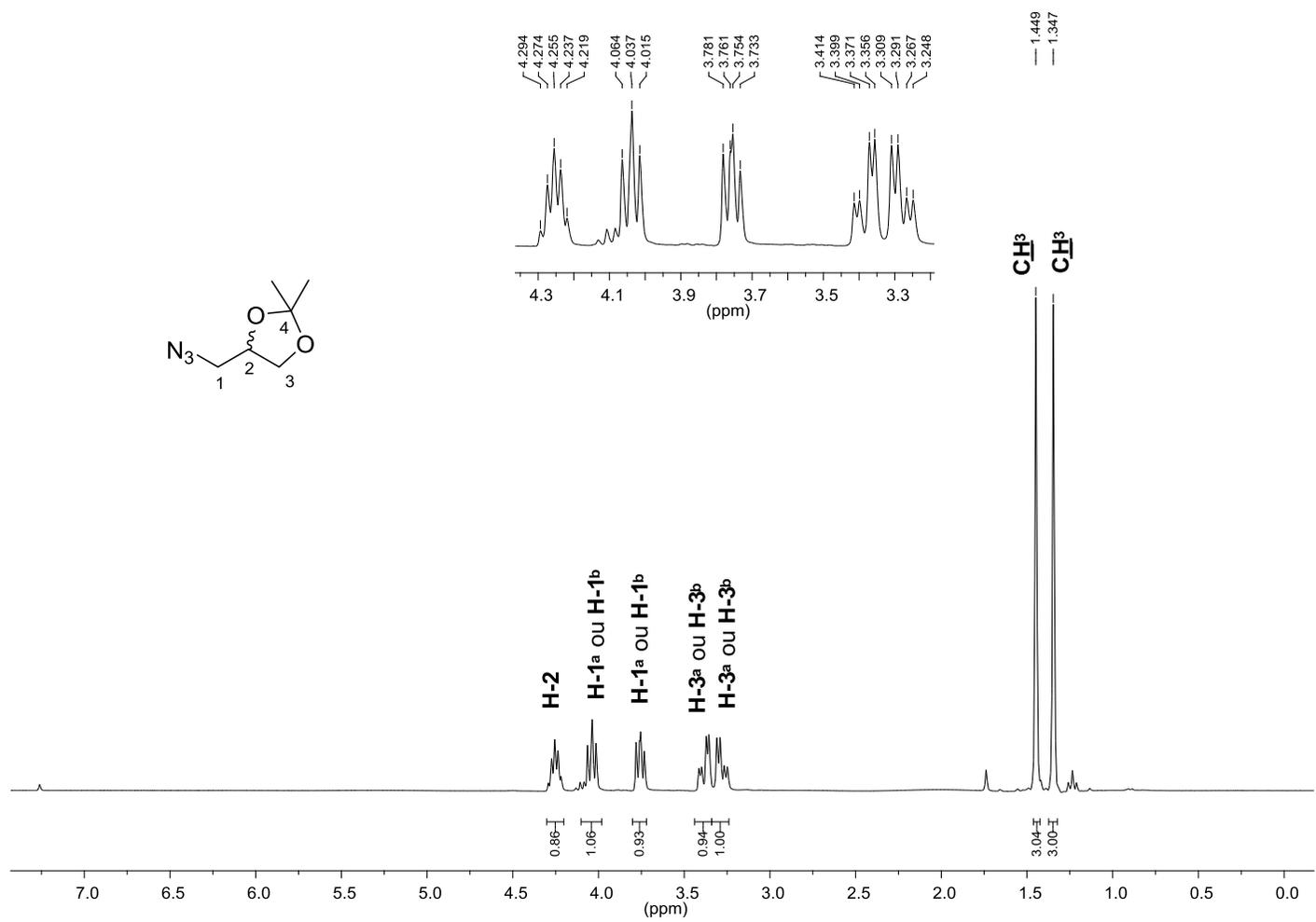


Figura 145 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10**.

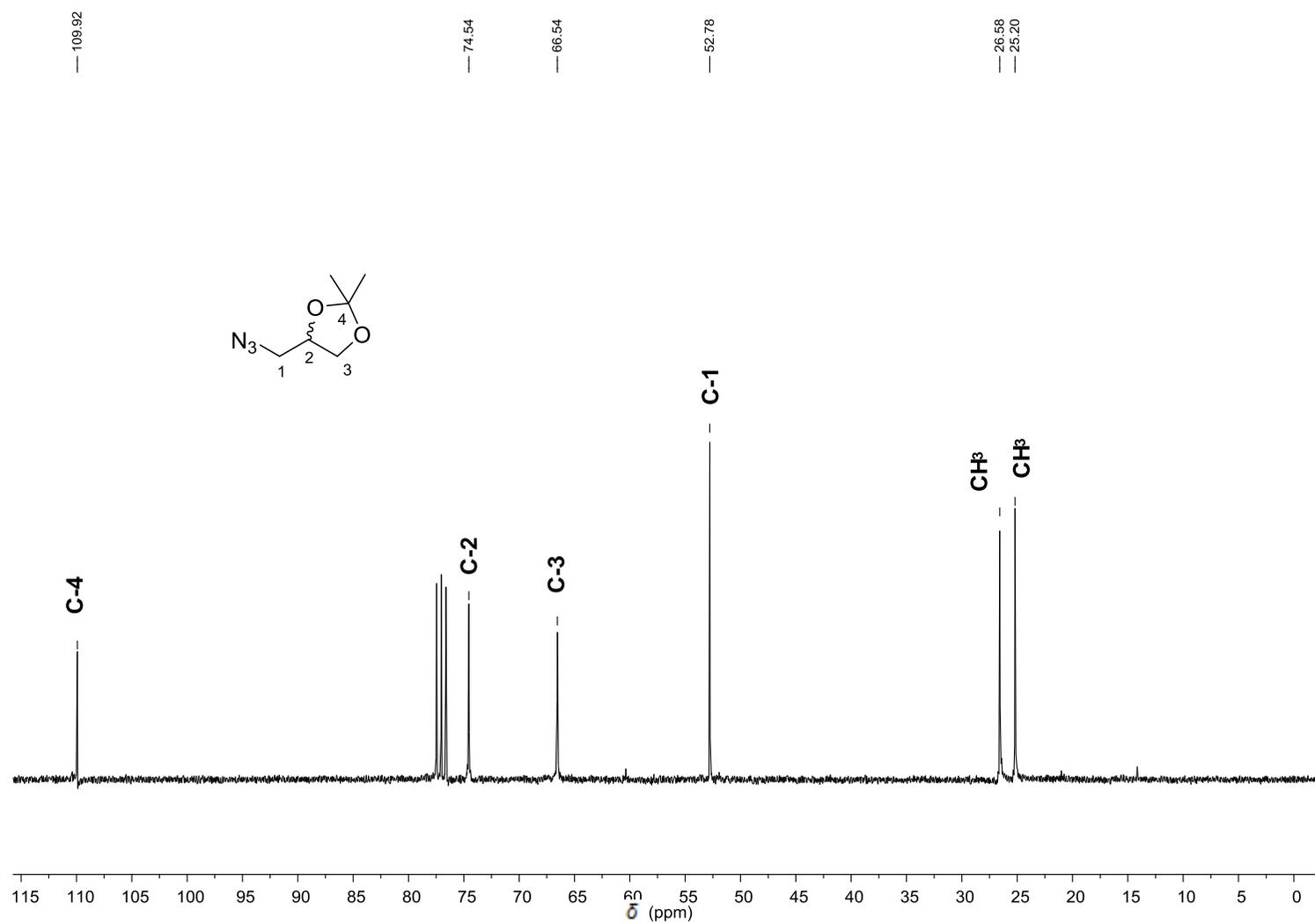


Figura 146 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 10.

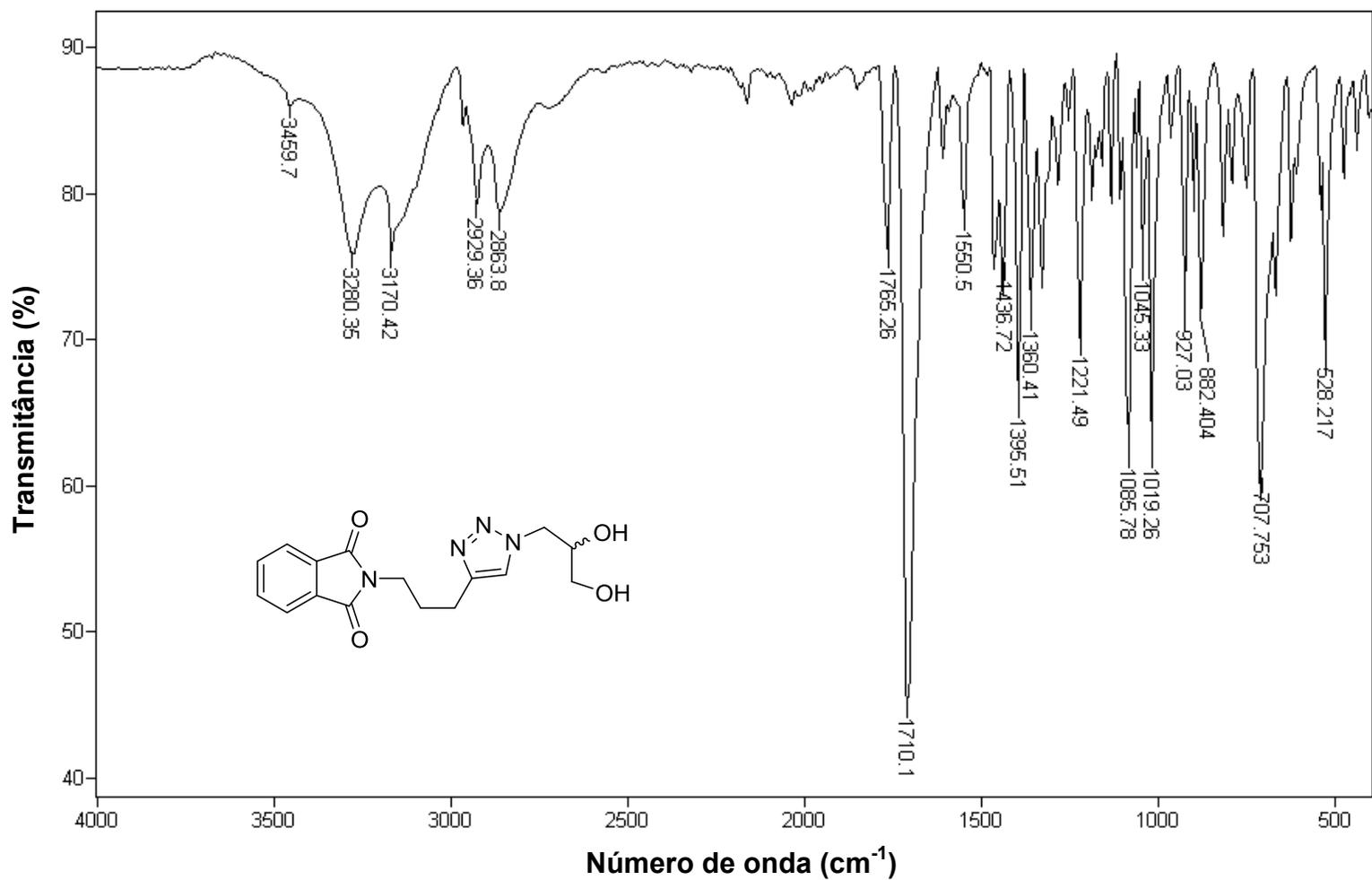


Figura 147 - Espectro no infravermelho (ATR) da (±) 2-(3-(1-(2,3-dihidroxipropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)isoindolona-1,3-diona (11).

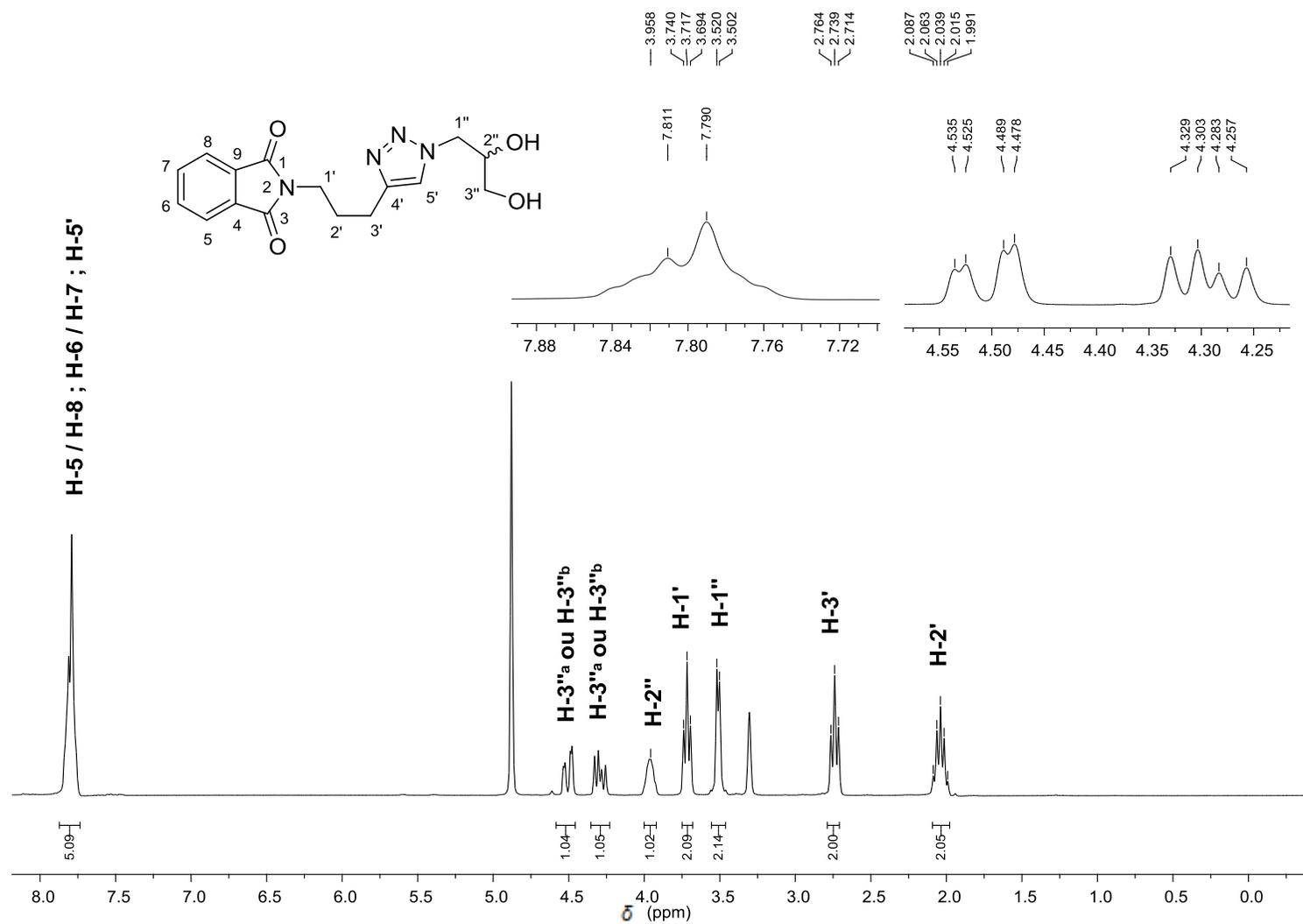


Figura 148 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **11**.

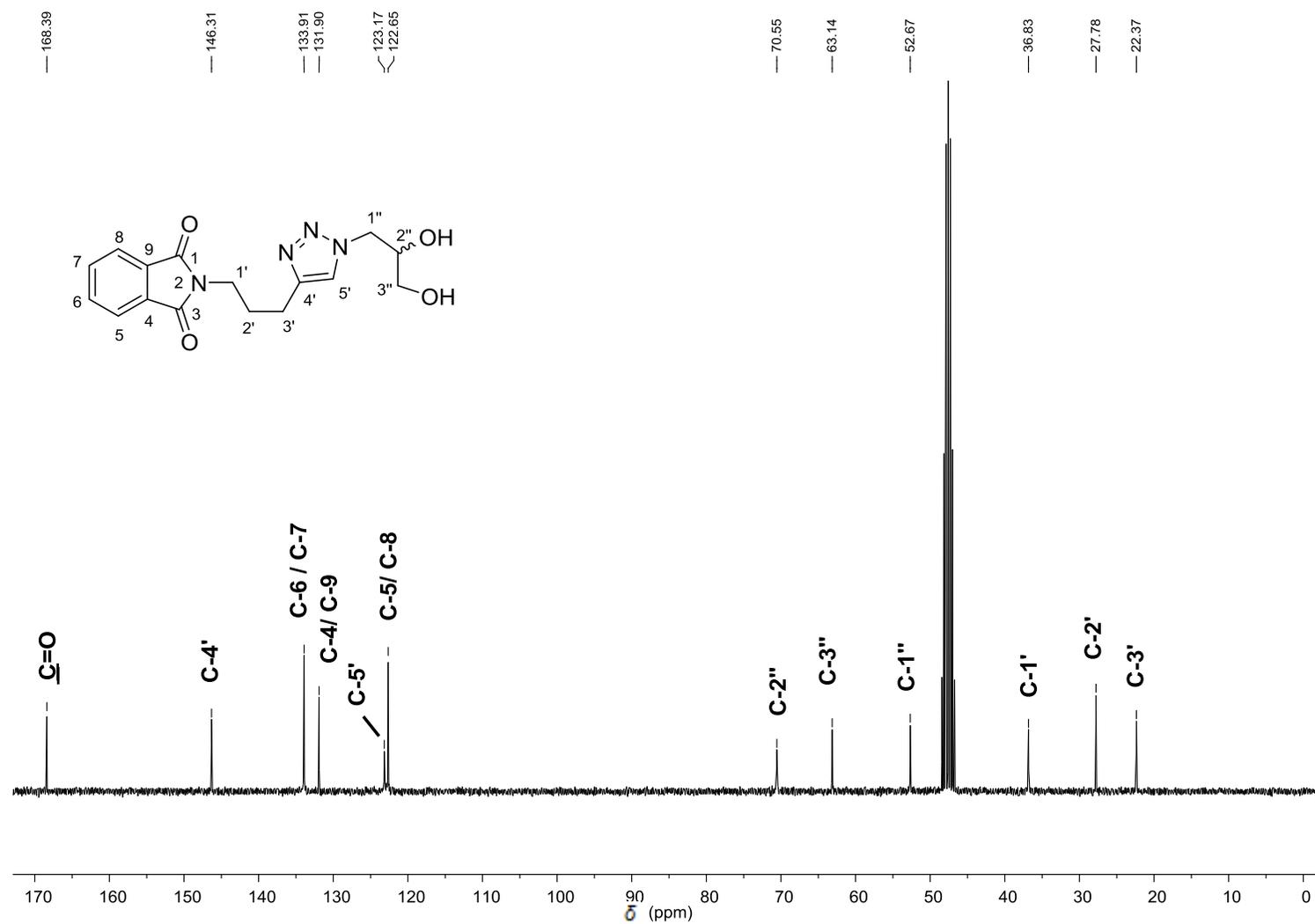


Figura 149 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do composto 11.

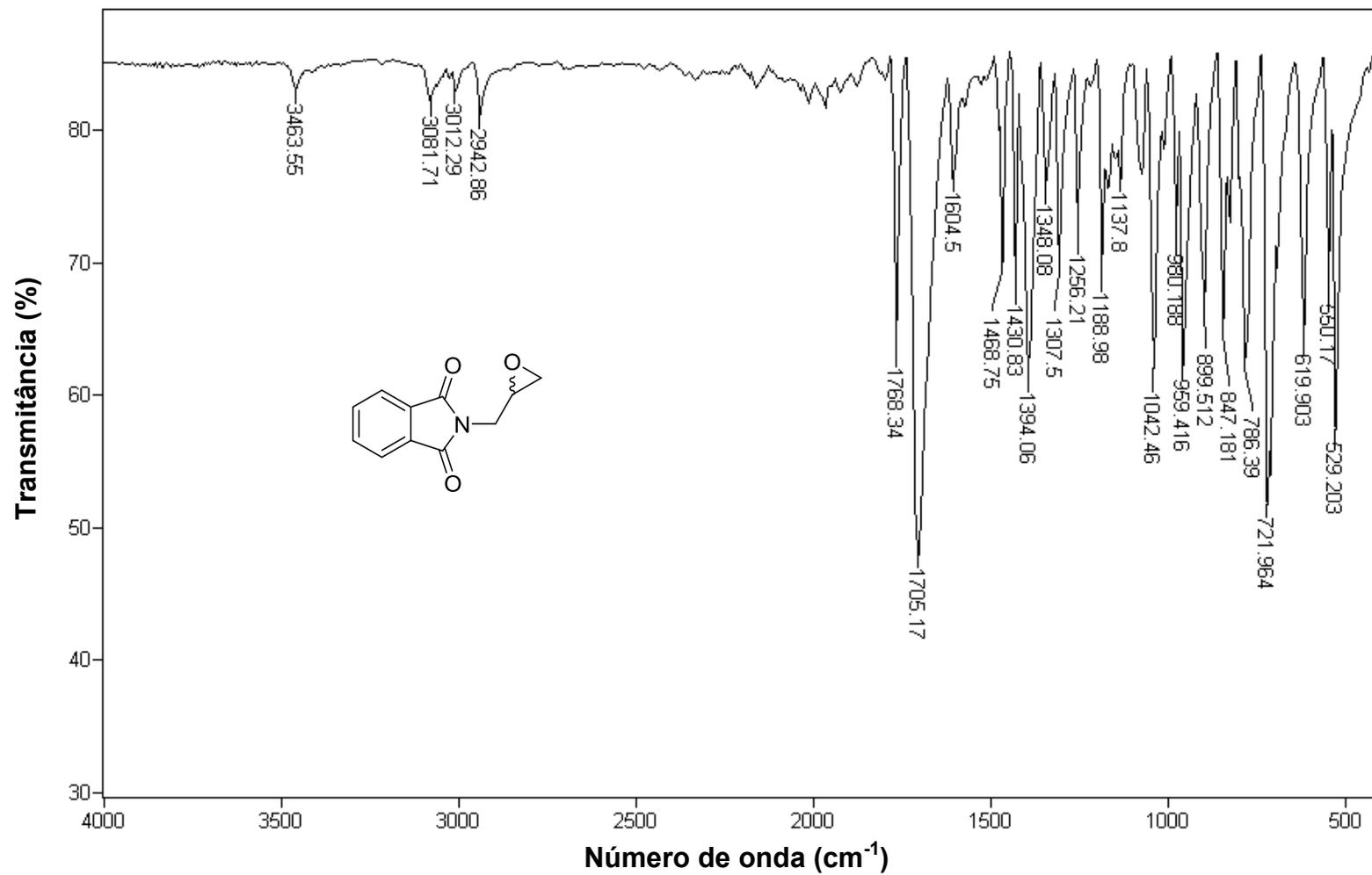


Figura 150 - Espectro no infravermelho (ATR) da (±) 2-(oxiran-2-ilmetil) isoindolina-1,3-diona (12).

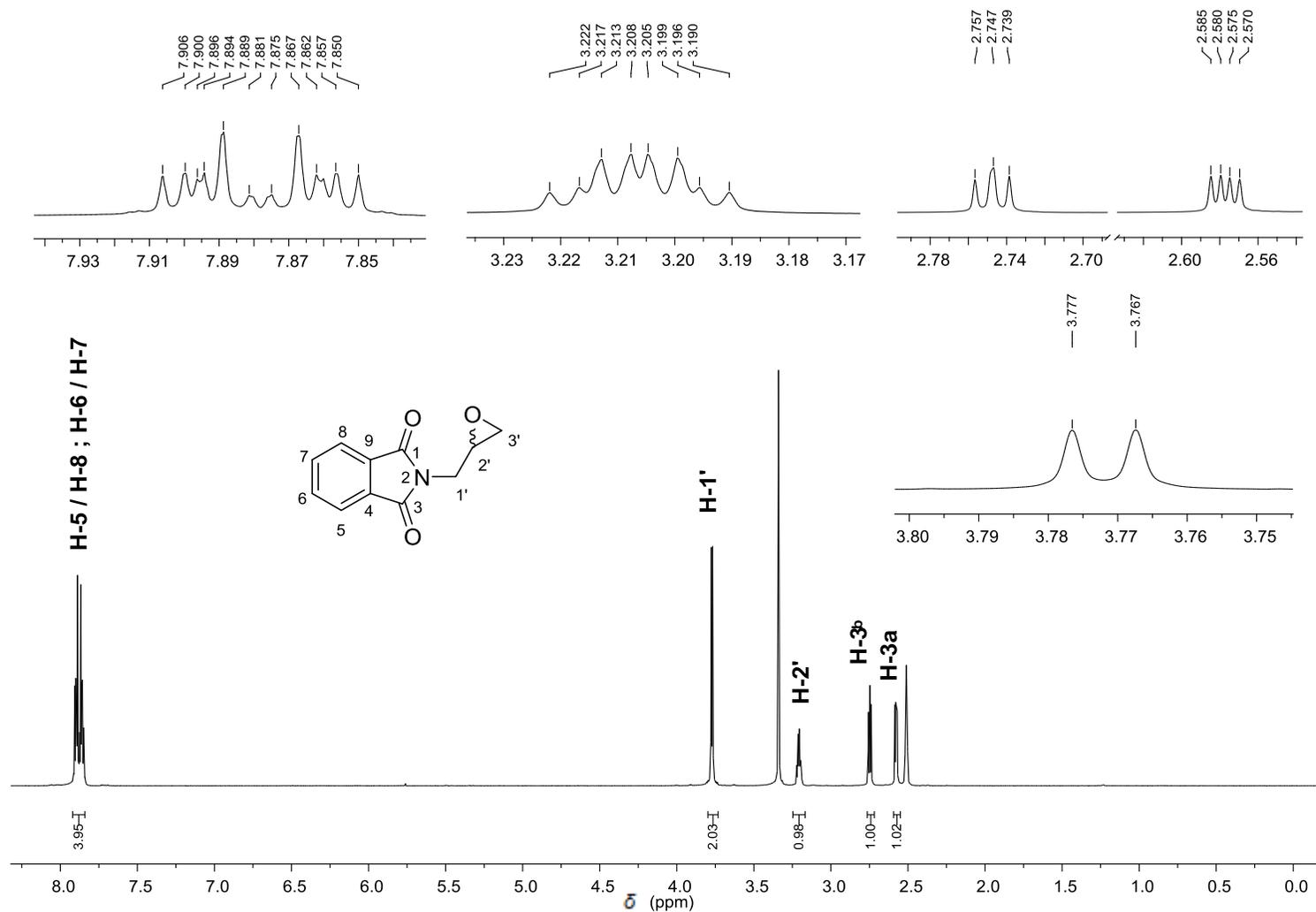


Figura 151 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 12.

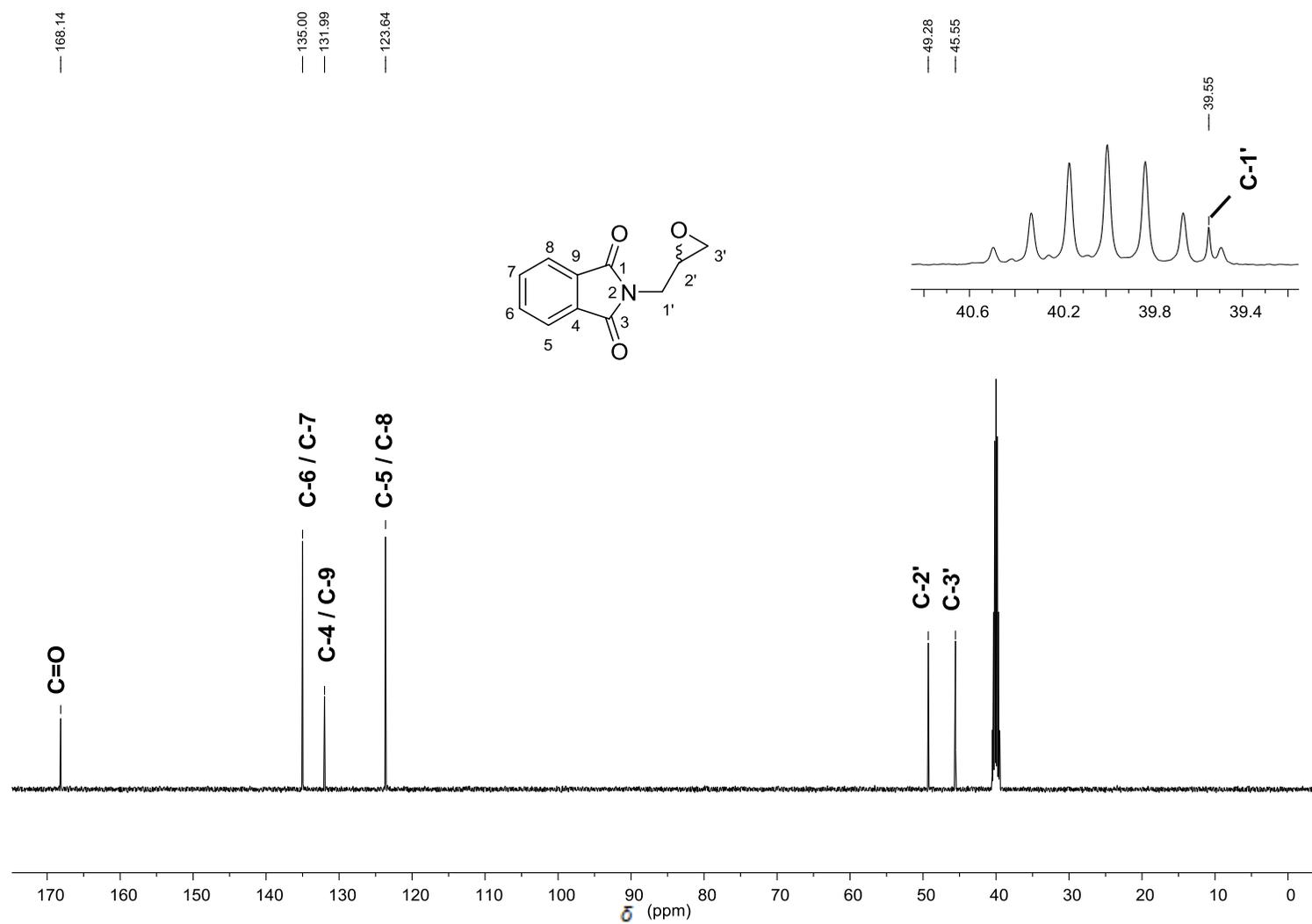


Figura 152 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 12.

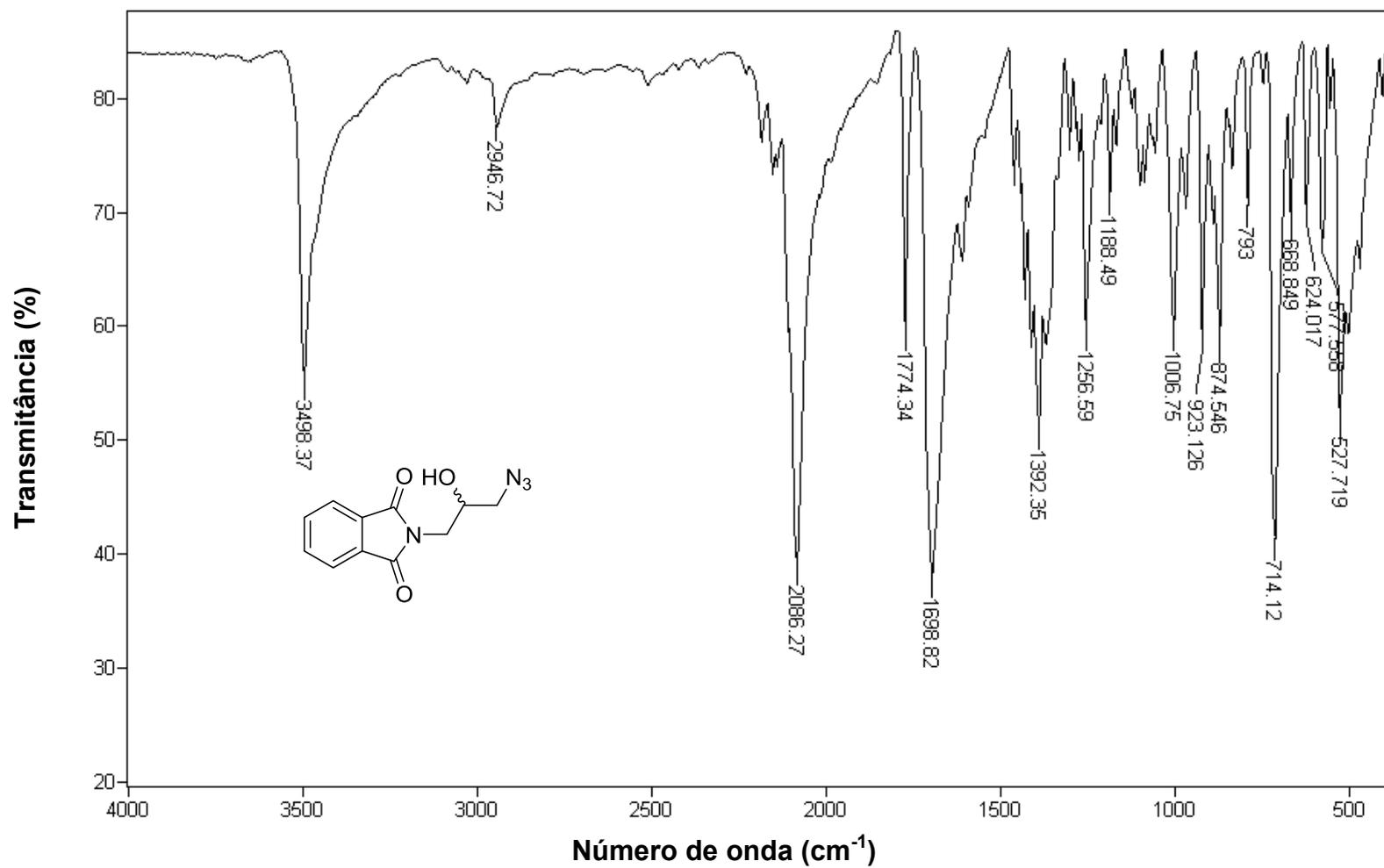


Figura 153 - Espectro no infravermelho (ATR) da (±)-2-(3-azido-2-hidroxiopropil)isoindolina-1,3-diona (**13**).

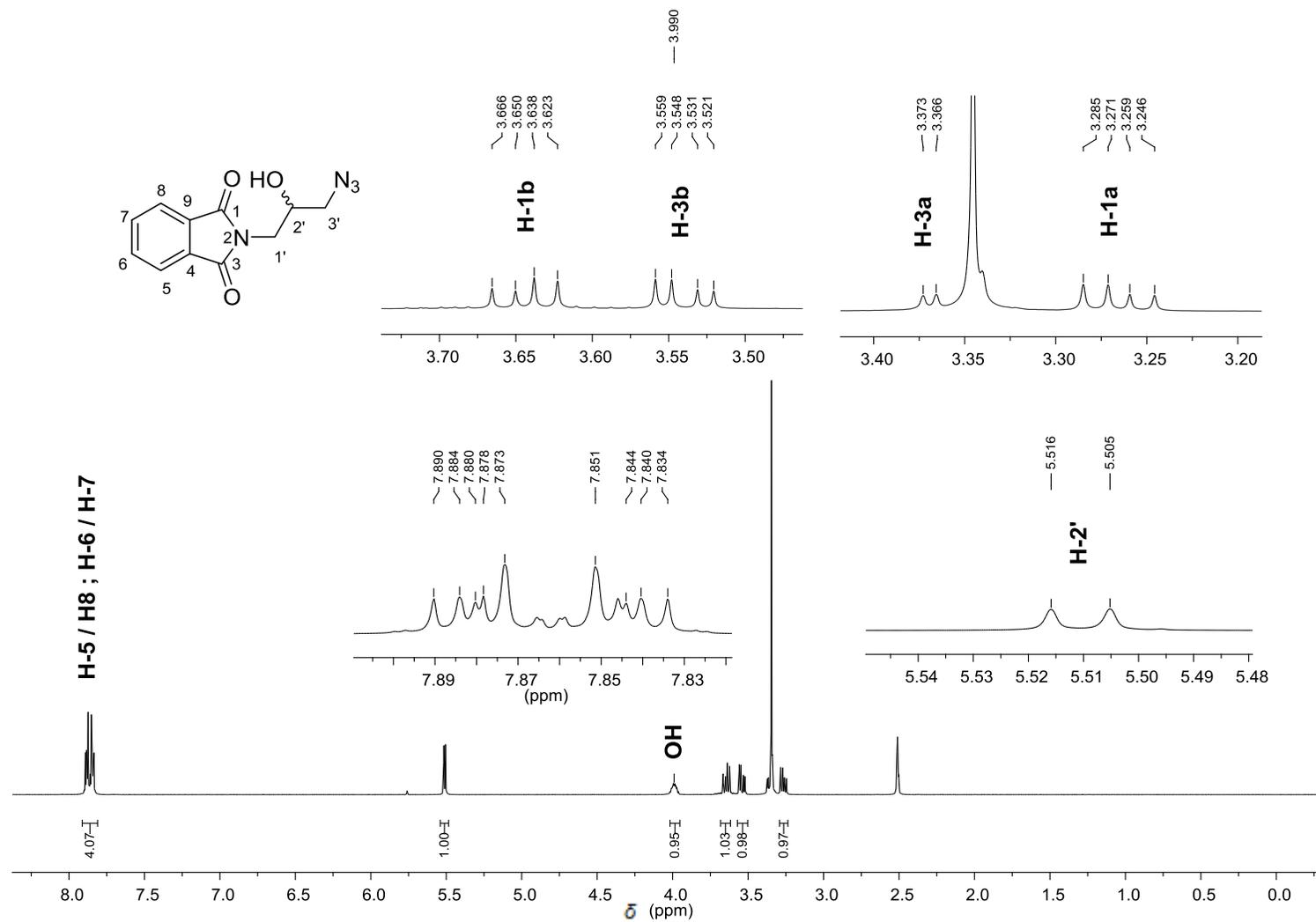


Figura 154 - Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto 13.

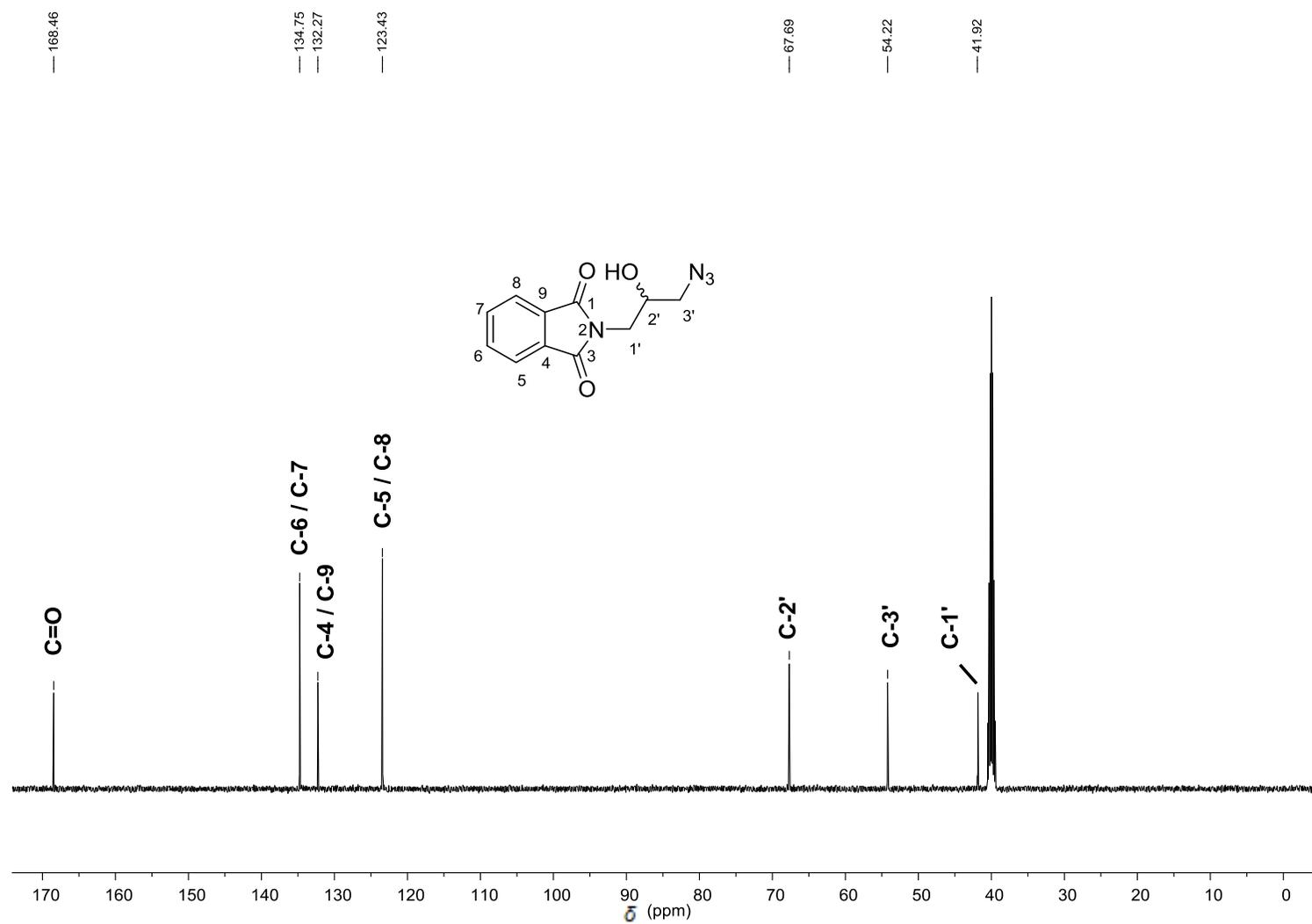


Figura 155 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 13.

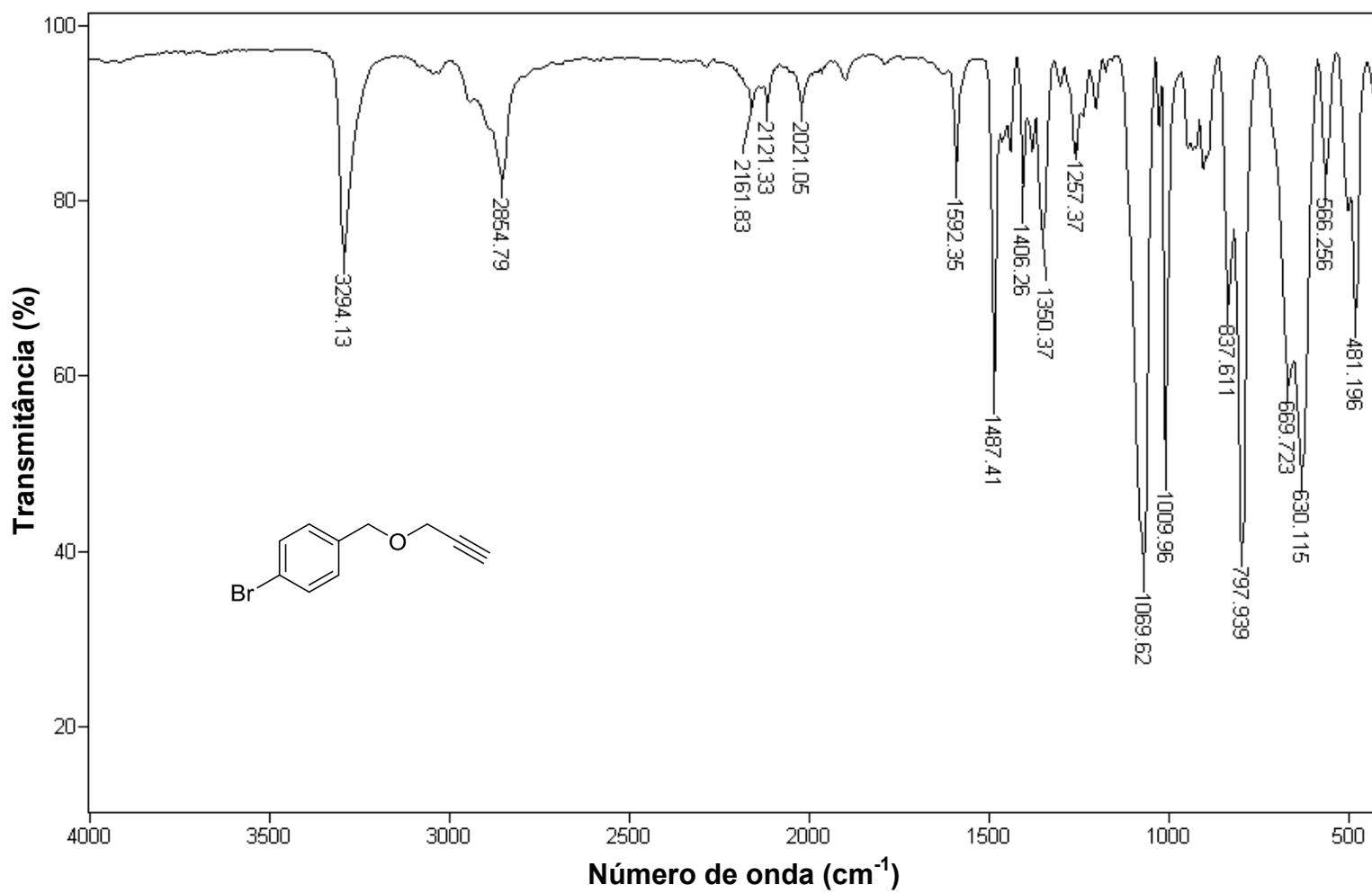


Figura 156 - Espectro no infravermelho (ATR) do 1-bromo-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno (14).

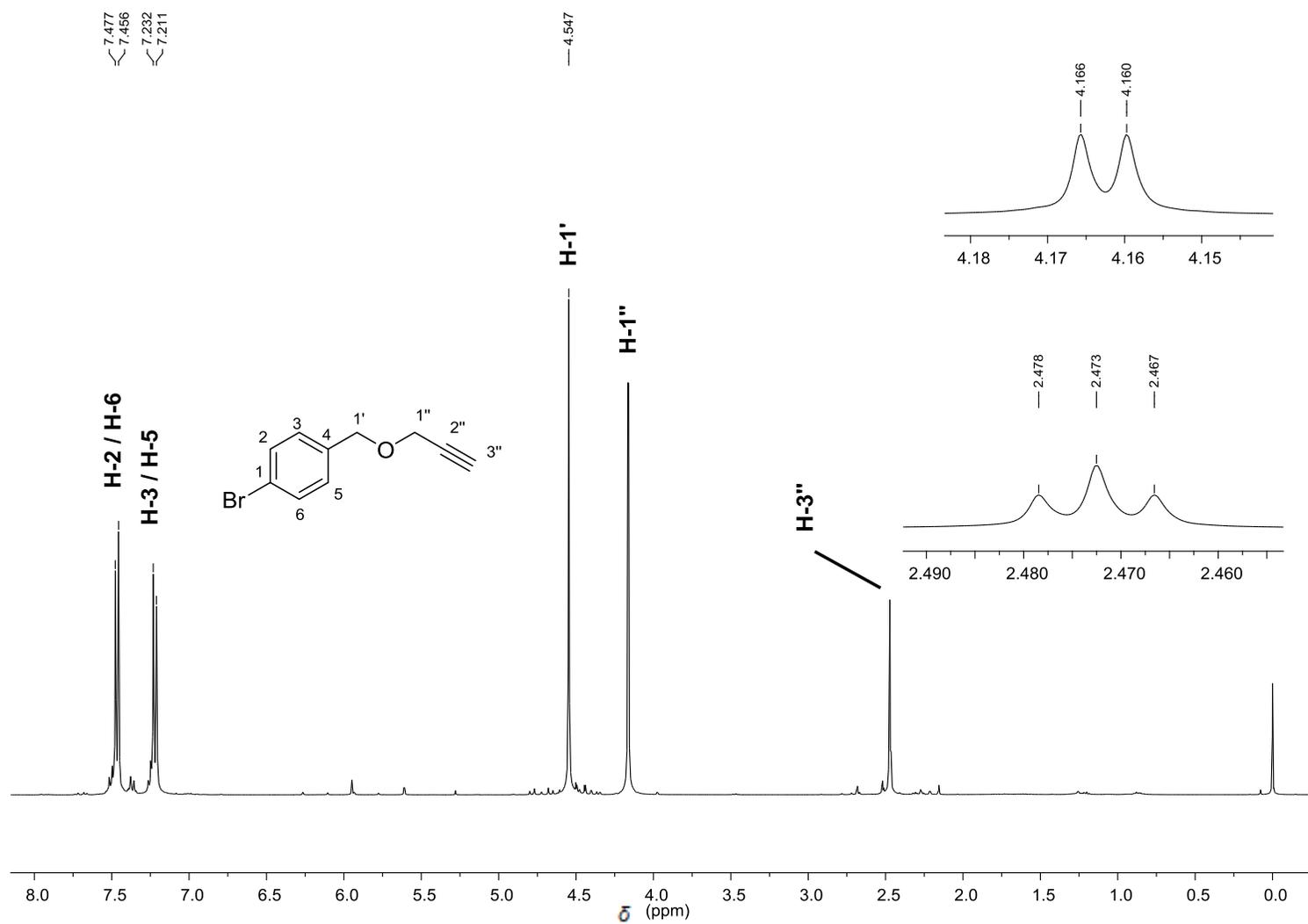


Figura 157 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **14**.

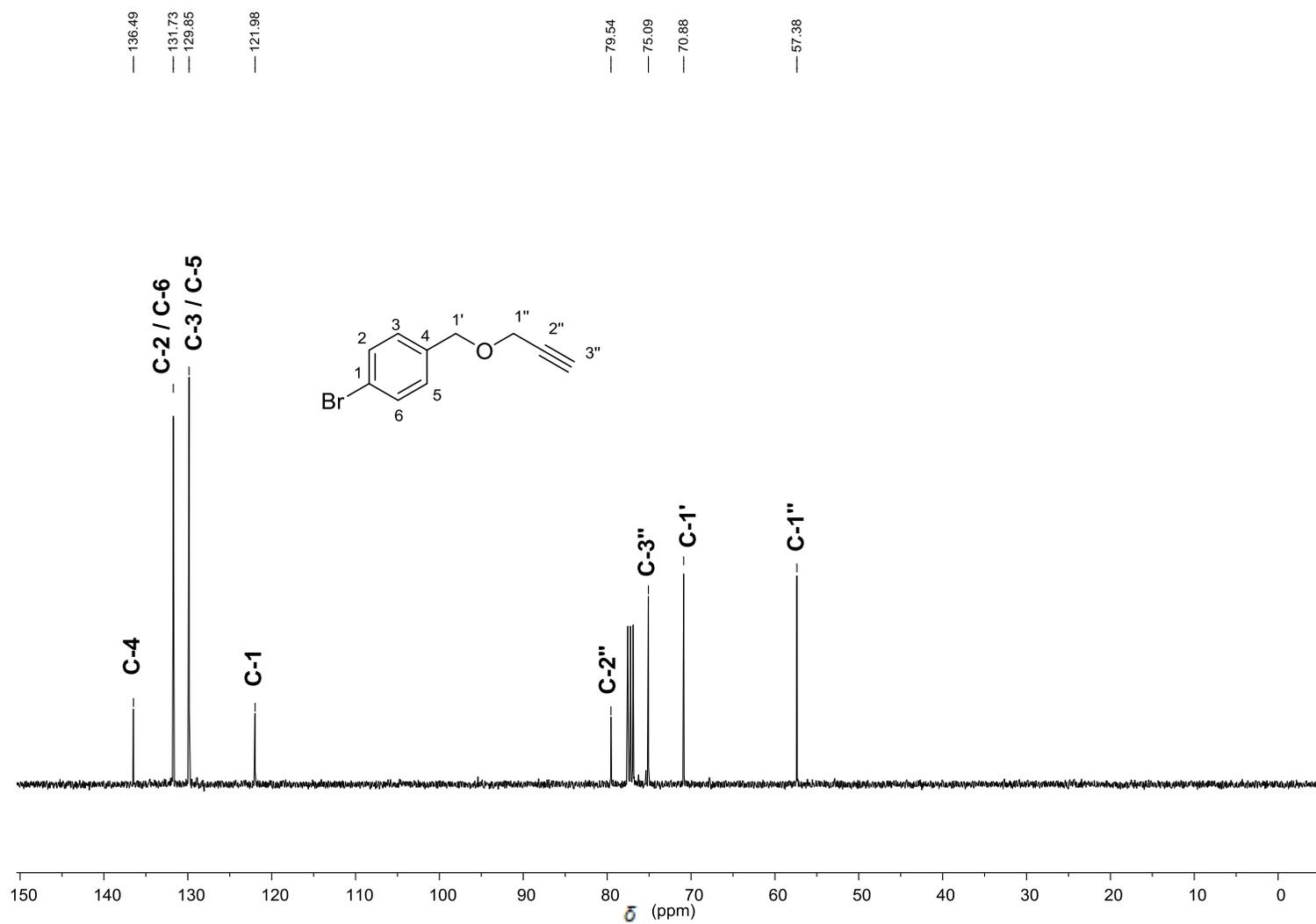


Figura 158 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 14.

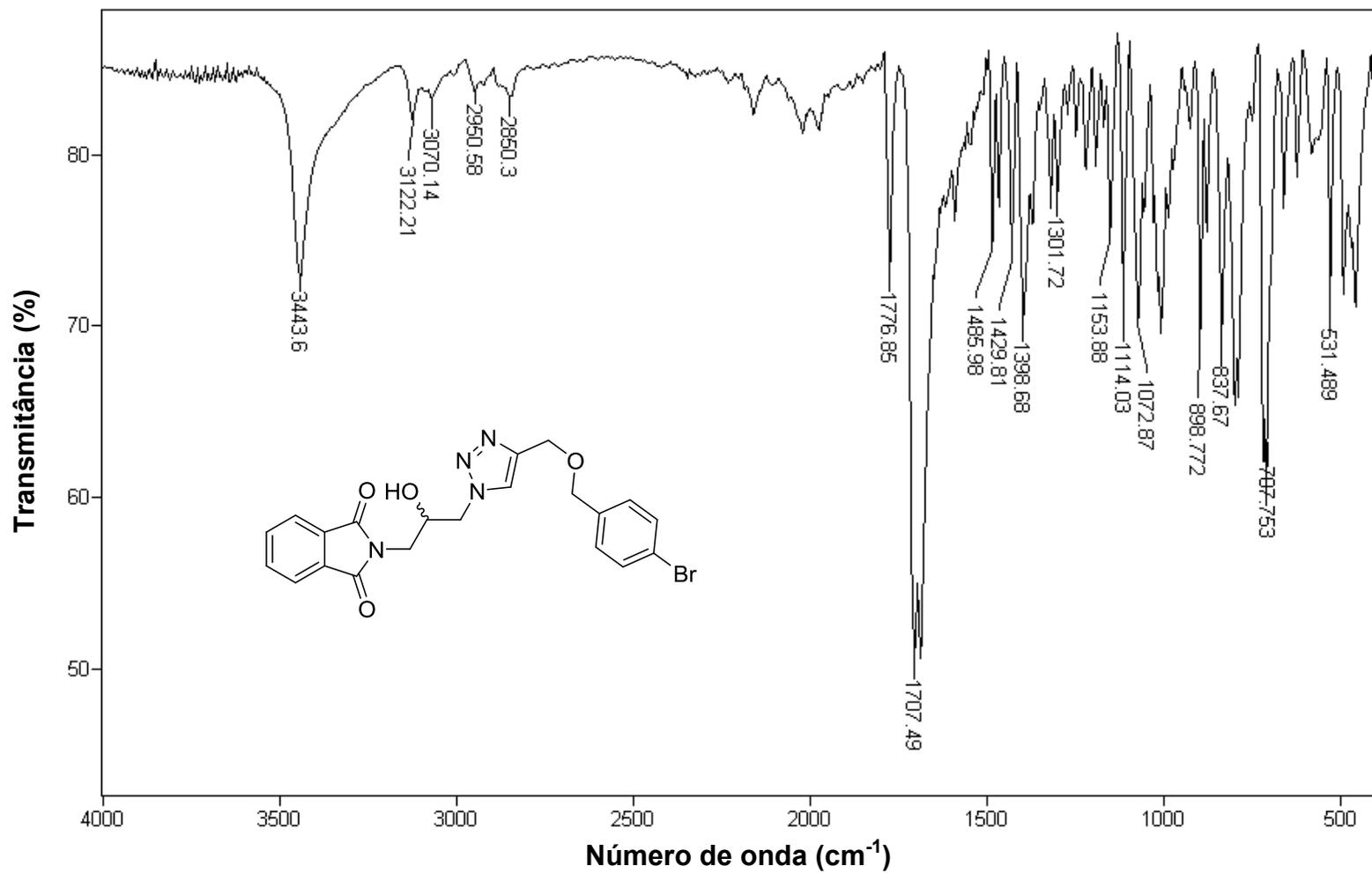


Figura 159 - Espectro no infravermelho (ATR) da (±) 2-(3-(4-(((4-bromobenzil)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propil)isoindolina-1,3-diona (**15**).

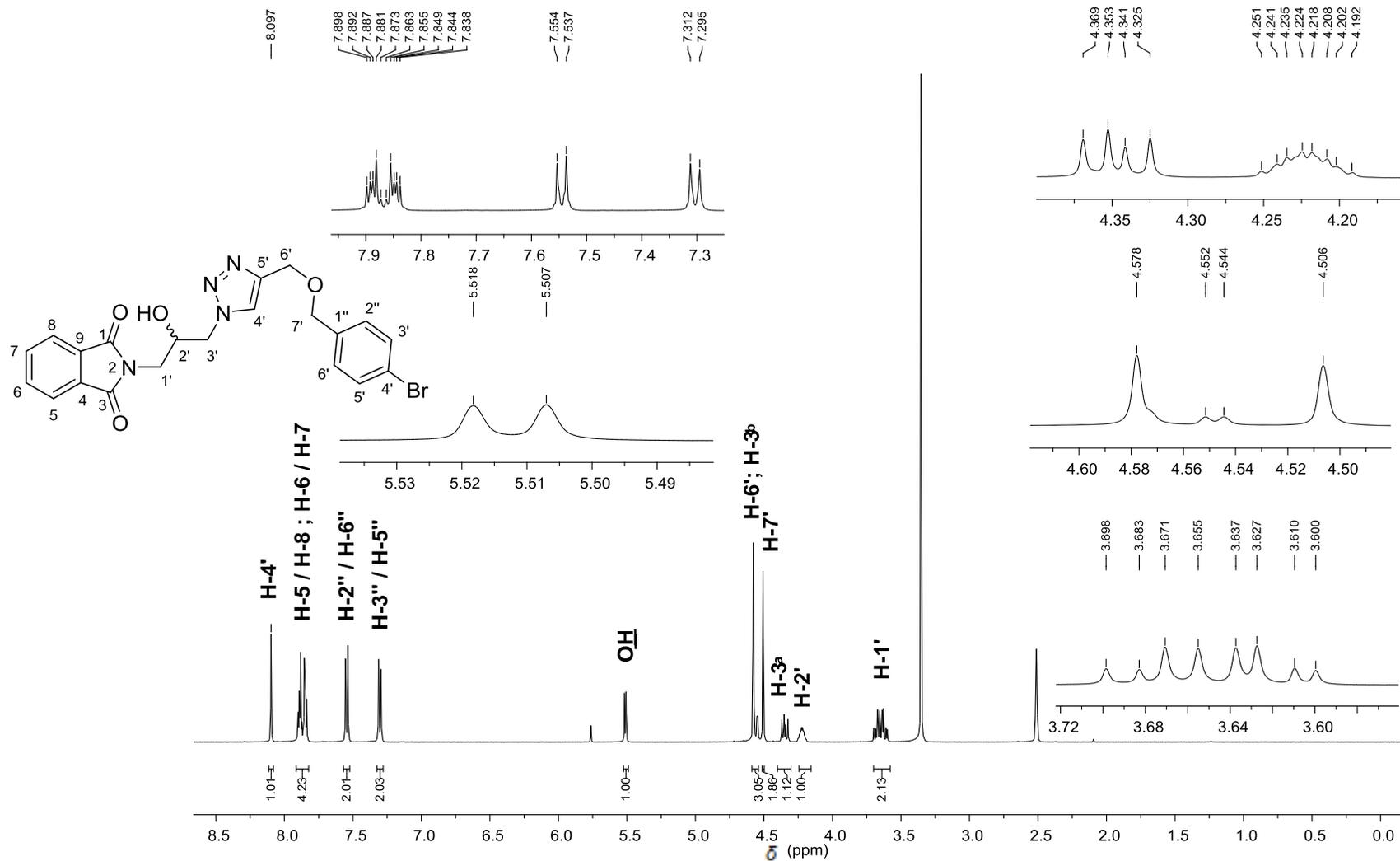


Figura 160 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 15.

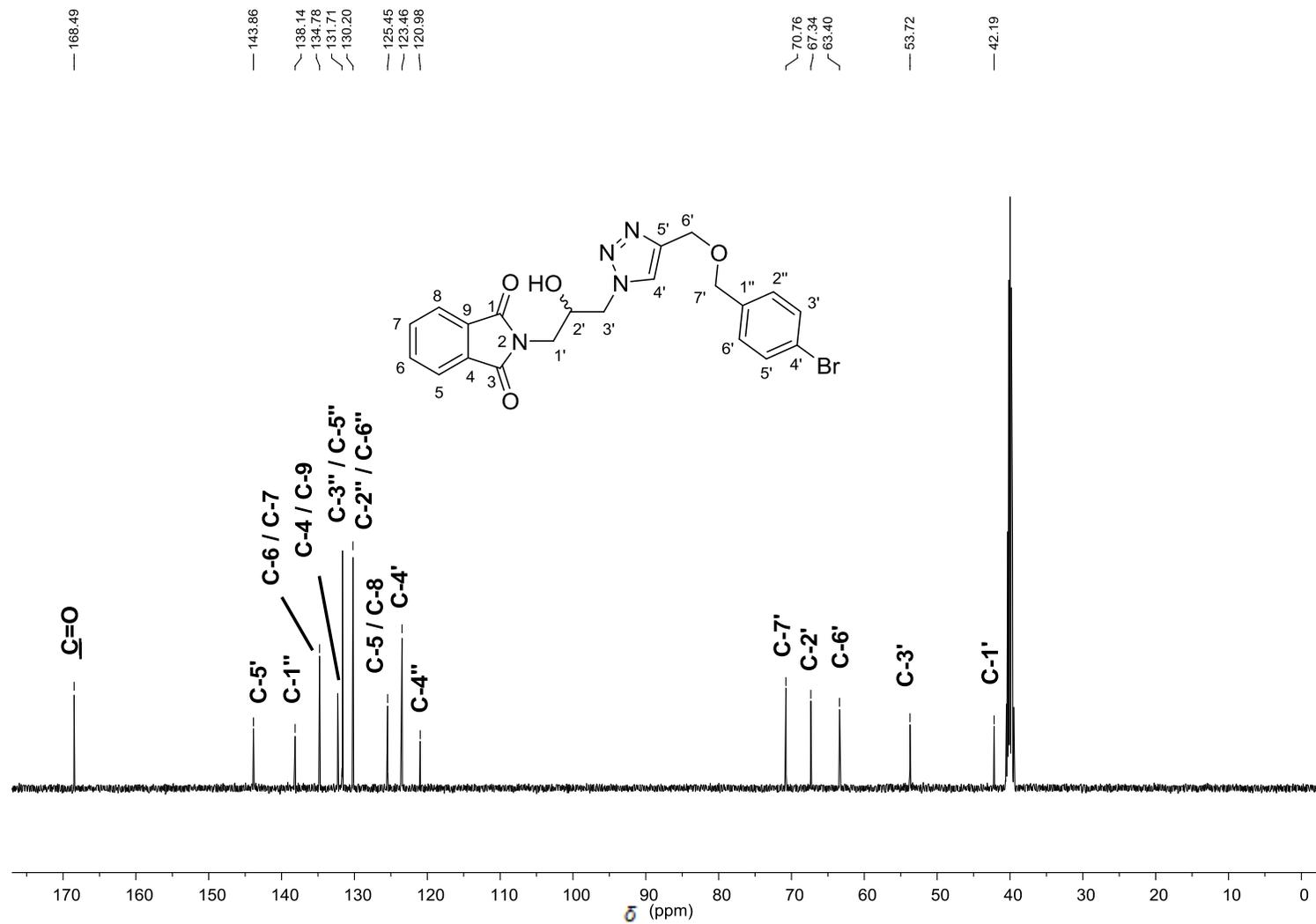


Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 15.

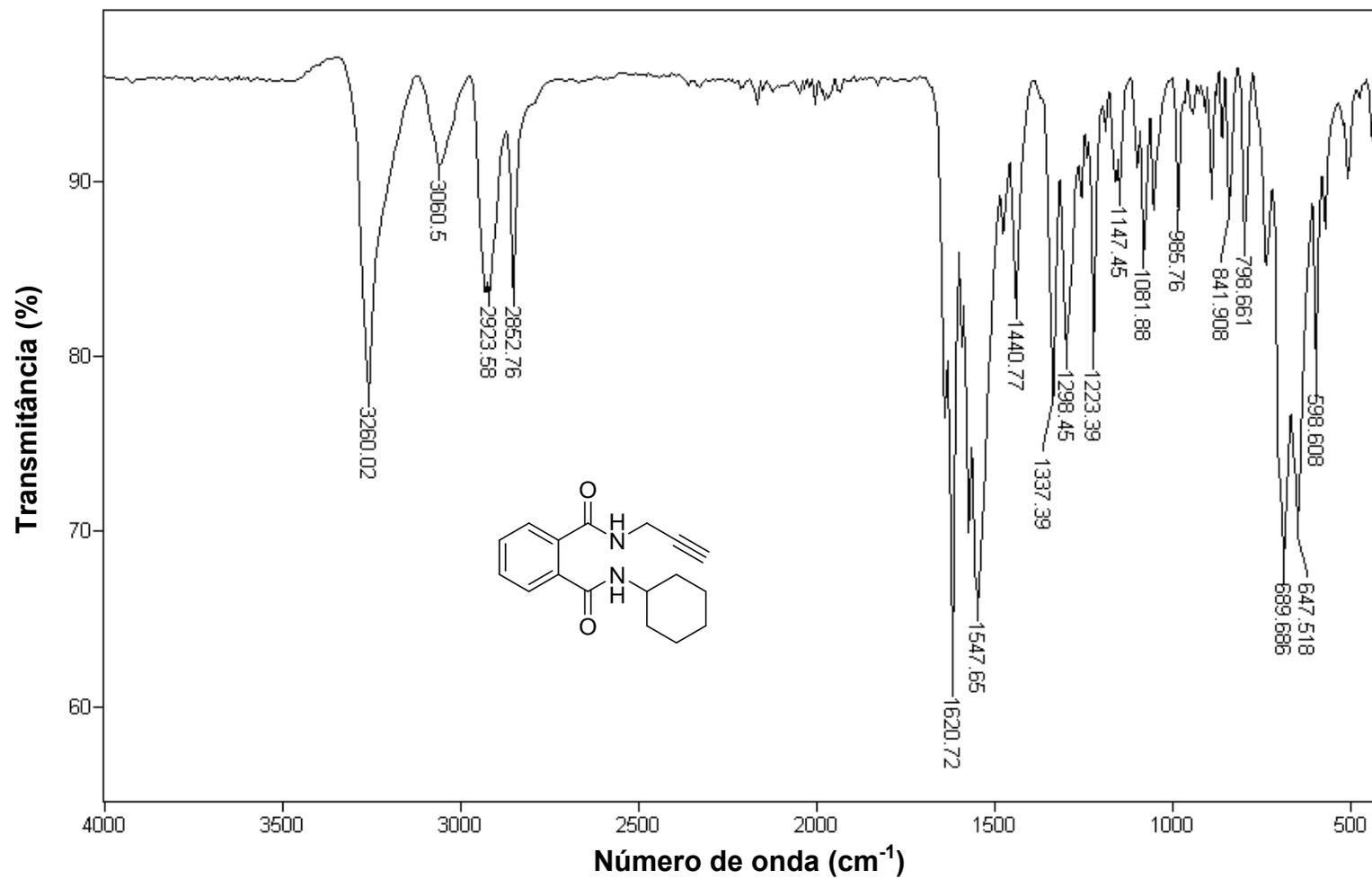


Figura 162 - Espectro no infravermelho (ATR) da *N*-cicloexil-*N'*-(prop-2-in-1-il)ftalimida (16).

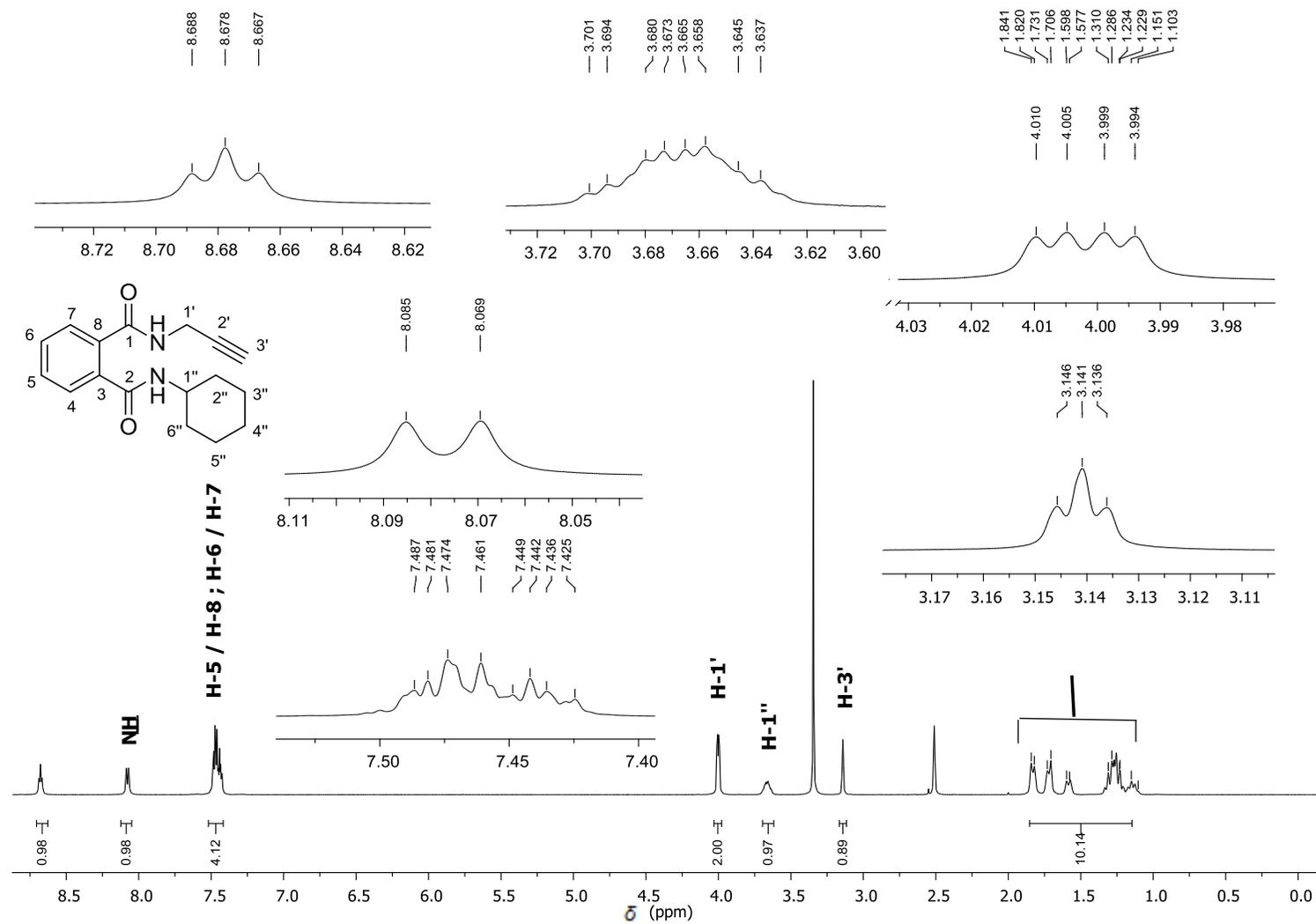


Figura 163 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 16.

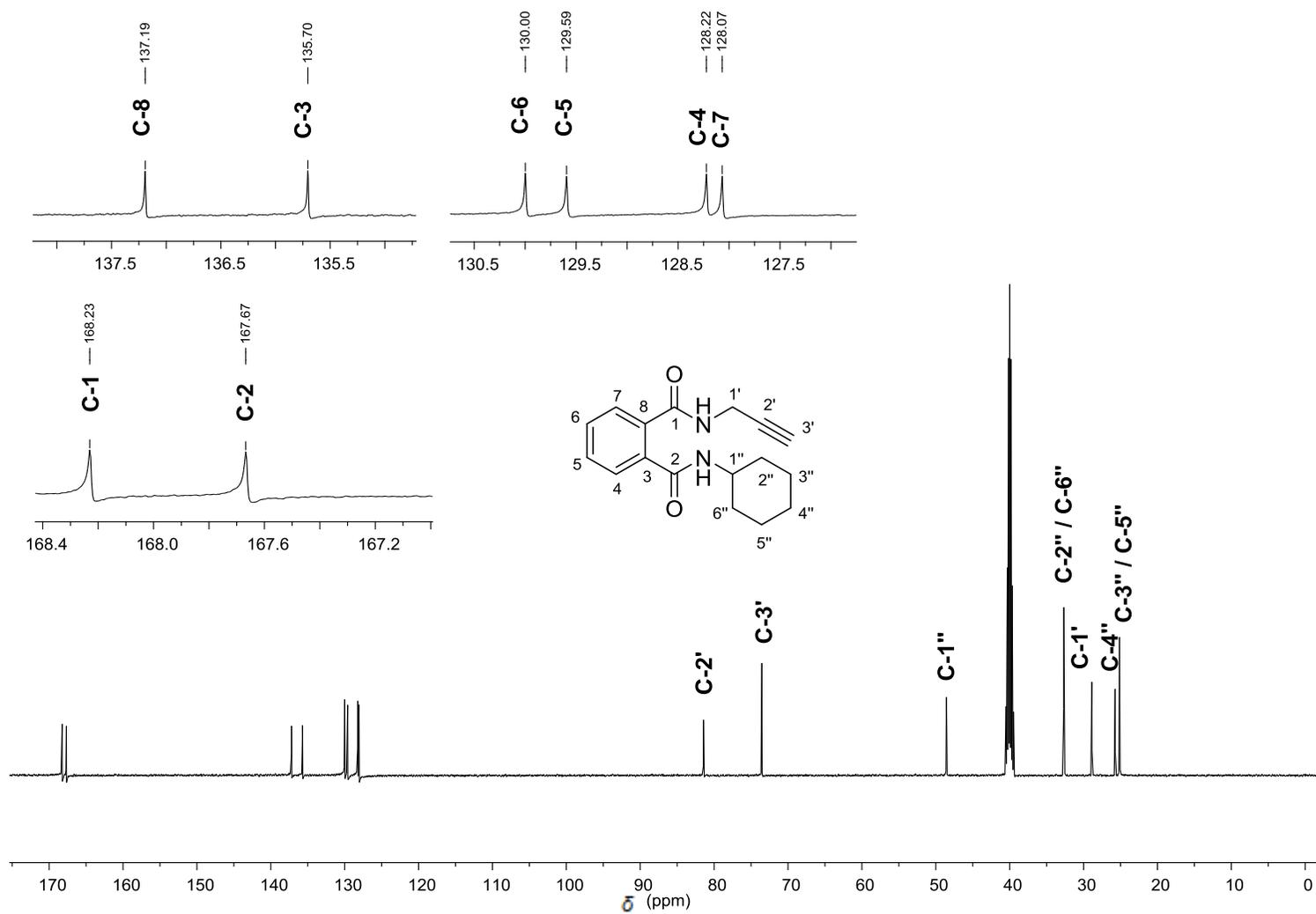


Figura 164 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 16.

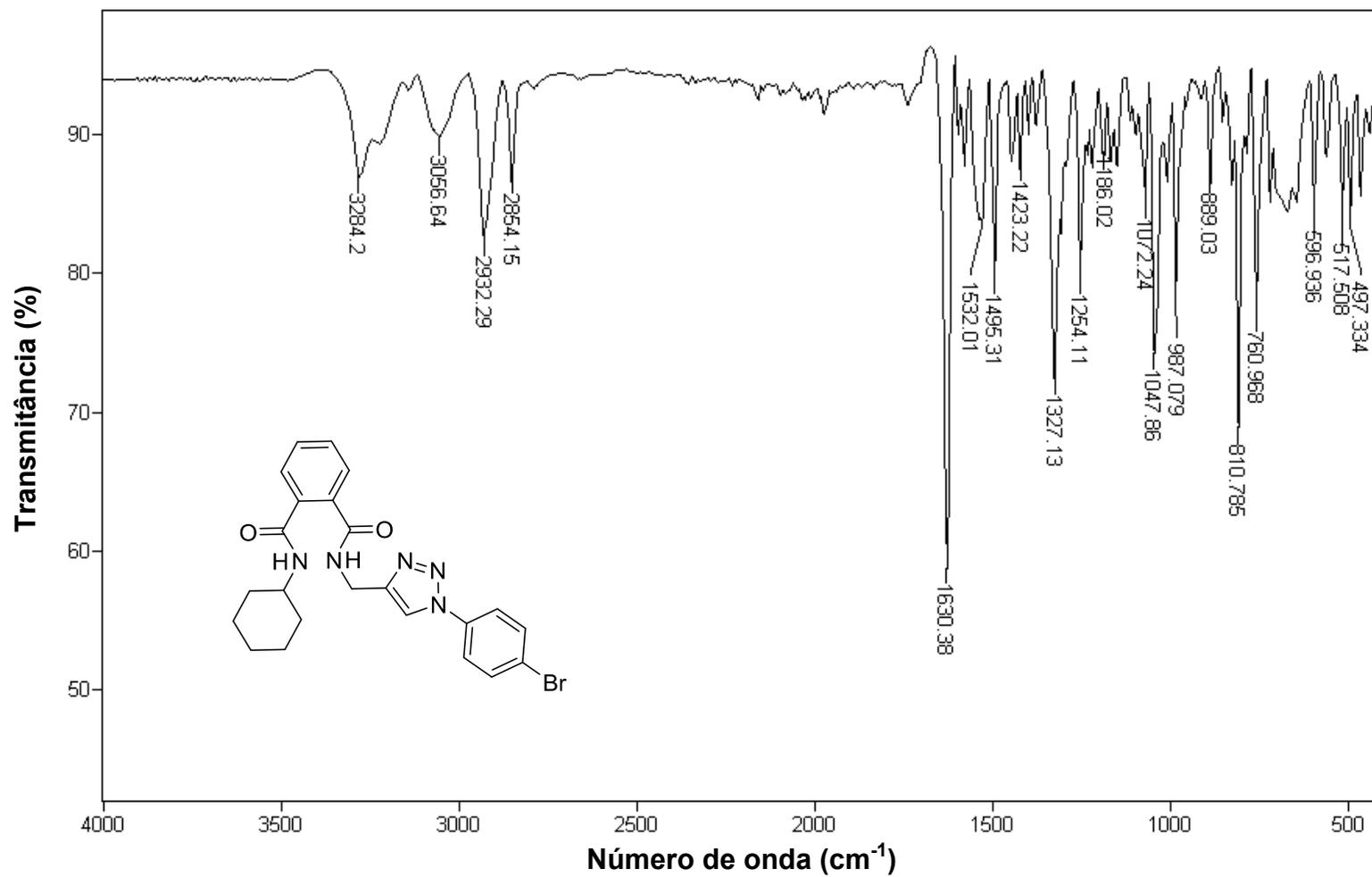


Figura 165 - Espectro no infravermelho (ATR) da *N*-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-*N*-cicloexilftalimida (17).

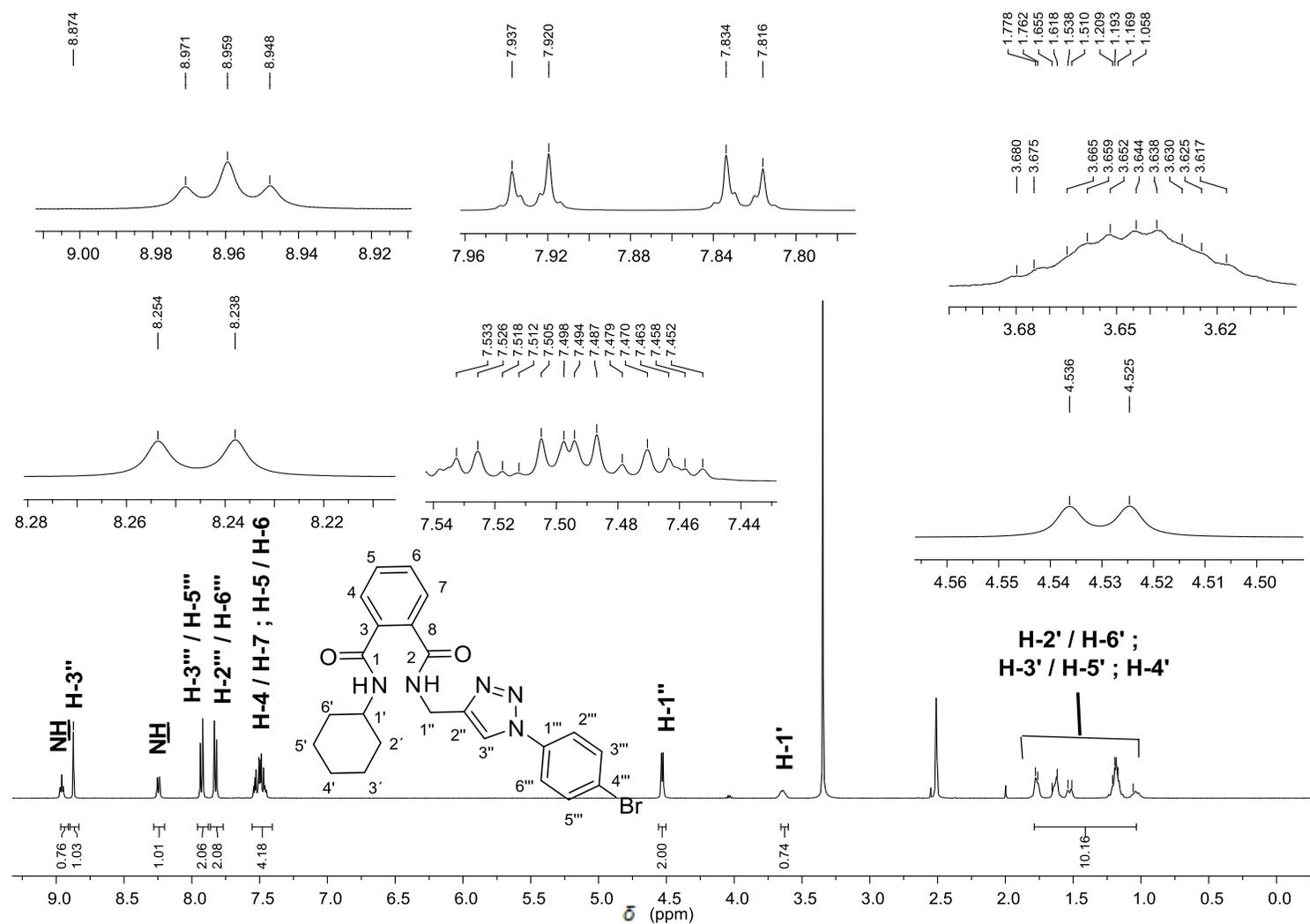


Figura 166 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 17.

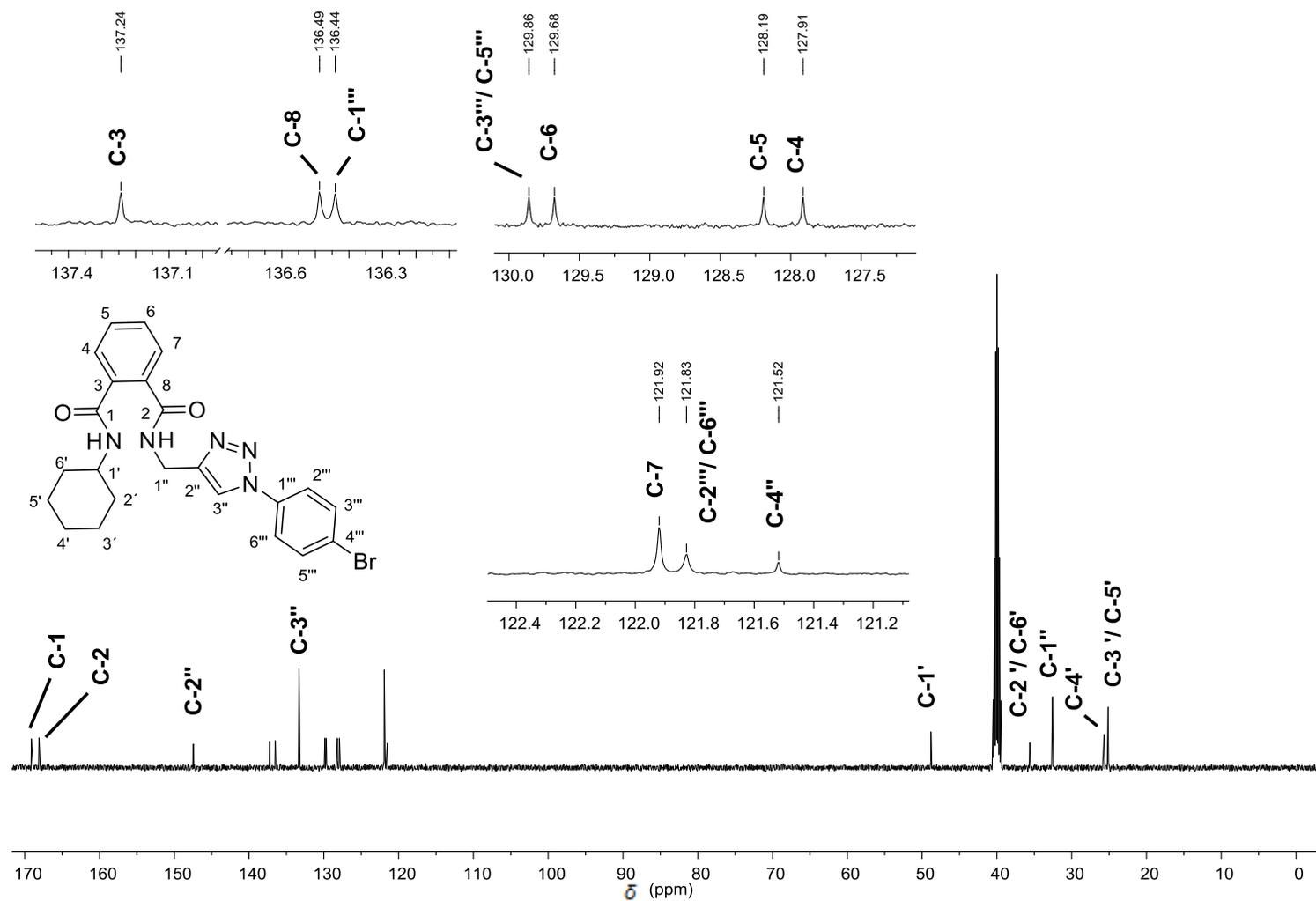


Figura 167 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 17.

ANEXO II

ARTIGO DE PESQUISA I

INTRODUÇÃO

O *splicing* é um mecanismo molecular crucial na regulação da expressão gênica, sendo responsável por orquestrar a remoção das sequências dos íntrons e promover a junção dos éxons no pré-mRNA (KEREN *et al.*, 2010). Novas isoformas proteicas, são geradas via *splicing alternativo*, a partir de um único gene (KOSLOVSKI *et al.*, 2017). Portanto, é de se esperar que alterações na atividade da maquinaria do *splicing alternativo* possam culminar no desenvolvimento de diversas doenças inclusive cânceres.

De fato, estudos têm demonstrado que a super expressão e desregulação na atividade de quinases SRPKs (*serine arginine protein kinases*) são de suma importância na promoção de diferentes cânceres (SIQUEIRA *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2017). Assim, a descoberta de inibidores de SRPKS se apresenta como um potencial alvo na quimioterapia para o tratamento do câncer.

Neste contexto, foi descrita a trifluorometil arilamida *N*-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil) fenil) isonicotinamida, **SRPIN 340** (Figura 168, pg. 343), como o primeiro inibidor ATP-competitivo seletivo na inibição das quinases SRPK1 e SRPK2 (FUKUHARA *et al.*, 2006). Além dessa propriedade biológica envolvendo o SRPIN 340, também são conhecidas para esta substância as atividades antiviral (FUKUHARA *et al.*, 2006; KARAKAMA *et al.*, 2010; ANWAR *et al.*, 2011), antiangiogênese ocular murina (AMIN *et al.*, 2011; DONG *et al.*, 2013; GAMMONS *et al.*, 2013) e antitumoral via modelo de xenoenxerto de melanoma em murinos (GAMMONS *et al.*, 2014).

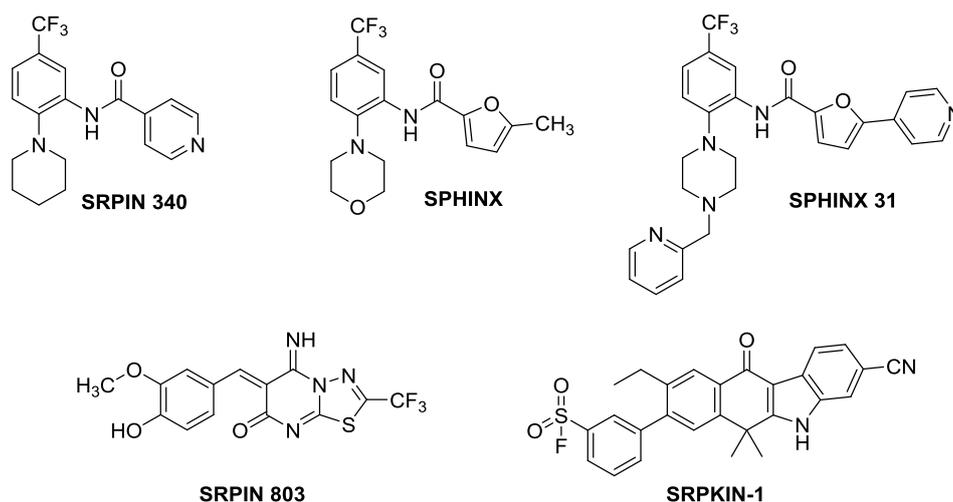


Figura 168 - Inibidores de quinases SRPKs.

Outra atividade interessante envolvendo o SRPN 340 foi relatada por SIQUEIRA e colaboradores (2015). De forma inédita, este composto foi submetido a ensaio antileucemia. Os resultados mostraram significativa capacidade de inibição de crescimento de linhagens leucêmicas testadas, regulação da fosforilação das proteínas SR, alteração da expressão dos genes MAP2K1, MAP2K2, VEGF e FAS e por fim manifestação de eventos precoces e tardios de apoptose.

O SRPIN 340, a partir de então, serviu como fonte de inspiração estrutural química para a síntese de novos inibidores de SRPKs. Em 2013, GAMMONS e colaboradores observaram que um derivado do SRPIN 340, denominado de **SPHINX** (Figura 168), promoveu significativamente a redução da expressão de isoformas pró-angiogênicas de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a neovascularização de coróide *in vivo*.

Recentemente, BATSON e colaboradores (2017) apresentaram o composto **SPHINX31** (Figura 168) como o mais potente e seletivo inibidor de SRPK1 já descrito na literatura. Este composto foi capaz de inibir a fosforilação do fator de splicing serina/arginina 1 (SRSF1) conduzindo em última instância a uma acentuada inibição da angiogênese *in vivo*. Tal resultado pode ser visto nitidamente na imagem de angiofluoresceinografia, obtida após 7 e 14 dias de tratamento (Figura 169, pg. 344), quando administrados o SPHINX31 e o fármaco controle pazopanibe.

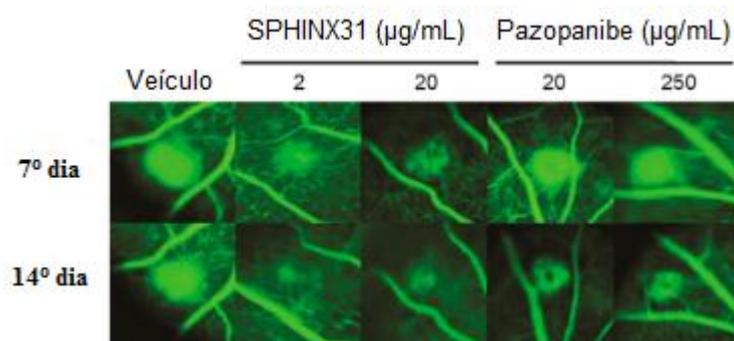


Figura 169 - Imagem de angiofluoresceinografia resultante da administração composto SPHINX31 e do fármaco controle pazopanibe. Veículo = DMSO (dimetilsulfóxido). (Adaptado de BATSON *et al.*, 2017).

MOROOKA e colaboradores (2015) que o composto SRPIN803 (**Figura 168**, pg. 343), apesar de não possuir semelhança estrutural com o SRPIN 340, se mostrou eficaz na inibição dupla de SRPK1 e CK2. Ademais, o SRPIN803 impediu a produção de VEGF pró-angiogênico e inibiu a neovascularização coroidal *in vivo* (tratamento da degeneração macular relacionada à idade em ratos).

Por fim, HATCHER e colaboradores (2018) relataram a descoberta do primeiro inibidor irreversível de SRPKs, o qual foi denominado de SRPKIN-1 (**Figura 168**, pg. 343). Os ensaios biológicos na presença deste composto revelaram seletividade para quinases SRPK1/2, atenuação da fosforilação de proteínas SR em concentrações submicromolares, eficácia na conversão das isoformas VEGF-A165a pró-angiogênicas para as VEGF-A165b anti-angiogênicas e bloqueio da neovascularização induzida por laser em modelo retiniano.

Assim, buscou-se no presente trabalho a síntese de derivados do SRPIN 340, bem como a avaliação do efeito antileucemia e da atividade inibitória de proteínas quinases ricas em serina/arginina (SRPKs).

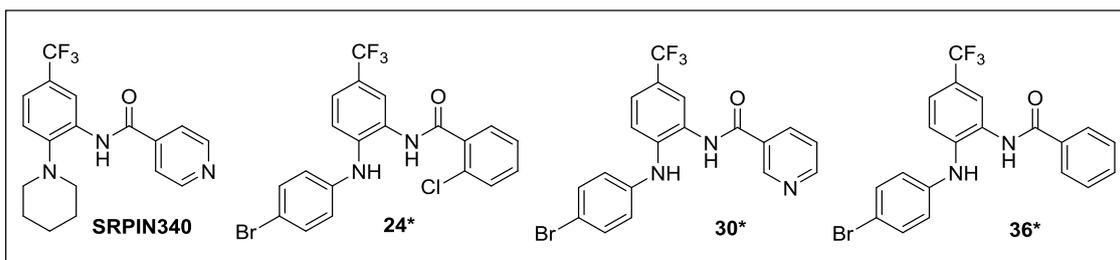


Figura 170 - Estrutura química do SRPIN340 e alguns dos derivados investigados no Artigo de Pesquisa I.

Em síntese, os compostos 24*, 30* e 36* (**Figura 170**) se destacaram por apresentarem efeitos citotóxicos superiores ao controle SRPIN340 para todas as três linhagens de leucemia empregadas (HL60, Jurkat e Nalm6). Esses compostos também foram capazes de promover o desencadeamento de eventos de apoptose e autofagia, além de interagirem de forma sinérgica com o quimioterápico vincristina. Por fim, o composto 30*, foi capaz de promover mais acentuadamente a diminuição da fosforilação de proteínas SR e de expressão de isoformas oncogênicas dos genes MAP2K1, MAP2K2, VEGF e RON frente ao SRPIN 340, indicando que o composto interfere na atividade celular de SRPKs. Os resultados pormenorizados estão decritos no **Artigo de Pesquisa I**.



Research paper

Trifluoromethyl arylamides with antileukemia effect and intracellular inhibitory activity over serine/arginine-rich protein kinases (SRPKs)



Raoni Pais Siqueira^a, Marcus Vinícius de Andrade Barros^b,
 Éverton de Almeida Alves Barbosa^a, Thiago Souza Onofre^a,
 Victor Hugo Sousa Gonçalves^a, Higor Sette Pereira^a, Abelardo Silva Júnior^c,
 Leandro Licursi de Oliveira^d, Márcia Rogéria Almeida^a, Juliana Lopes Rangel Fietto^a,
 Róbson Ricardo Teixeira^{b, **}, Gustavo Costa Bressan^{a, *}

^a Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Viçosa, MG, Brazil

^b Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química, Viçosa, MG, Brazil

^c Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Veterinária, Viçosa, MG, Brazil

^d Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Biologia Geral, Viçosa, MG, Brazil

ARTIGO DE PESQUISA II

INTRODUÇÃO

A metástase é uma etapa chave e crucial na progressão de processos tumorigênicos, sendo que cerca 90% das mortes relacionadas aos tumores sólidos são causadas pelas metástases (VALASTYAN *et al.*, 2011; SU *et al.*, 2015).

Assim, em paralelo ao trabalho descrito no Artigo I, foi investigado (via ensaios *in vitro* e *in vivo*) o efeito antimetastático em células de melanoma murino dos compostos SRPIN340, 24*, 30* e 36* (**Figura 170**, pg. 345). Para ambos os ensaios foi observado potencial atividade antimetástase. Ademais, os compostos se mostraram eficazes na regulação da translocação nuclear de SRPK1 e da fosforilação de proteínas SR. Finalmente, na busca por possíveis mecanismos de ligação, fez-se um estudo de docking molecular. Os resultados pormenorizados estão decritos no **Artigo de Pesquisa II**.

Toxicology and Applied Pharmacology 356 (2018) 214–223



Contents lists available at ScienceDirect

Toxicology and Applied Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/taap



Antimetastatic effect of the pharmacological inhibition of serine/arginine-rich protein kinases (SRPK) in murine melanoma



Gabriela Alves Moreira^a, Graziela Domingues de Almeida Lima^{b,1}, Raoni Pais Siqueira^{a,1}, Marcus Vinícius de Andrade Barros^{c,1}, Abraham Landry Mahuvi Adjanohoun^d, Viviane Corrêa Santos^a, Éverton de Almeida Alves Barbosa^a, Robson Krieger Loterio^a, Janine Cerqueira de Paiva^a, Victor Hugo Sousa Gonçalves^a, Lívia Cristina de Souza Viol^c, Eduardo de Almeida Marques-da-Silva^b, Abelardo Silva Júnior^c, Márcia Rogéria Almeida^a, Juliana Lopes Rangel Fietto^a, Mariana Machado-Neves^b, Rafaela Salgado Ferreira^d, Róbson Ricardo Teixeira^c, Gustavo Costa Bressan^{a,*}

^a Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Viçosa, MG, Brazil

^b Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Biologia Geral, Viçosa, MG, Brazil

^c Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química, Viçosa, MG, Brazil

^d Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Bioquímica e Imunologia, Belo Horizonte, MG, Brazil

^e Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Veterinária, Viçosa, MG, Brazil

Por último, os estudos envolvendo as trifluorometilamidas também possibilitaram a obtenção de duas patentes conforme apresentado a seguir.

PATENTE I



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102016029345-6 A2

(22) Data do Depósito: 14/12/2016

(43) Data da Publicação: 17/07/2018



* B R 1 0 2 0 1 6 0 2 9 3 4 5 A *

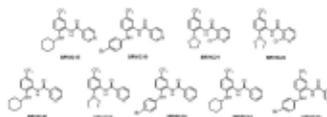
(54) Título: COMPOSTOS SINTÉTICOS ANTITUMORAIS E ANTIMETASTÁTICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E OS USOS DESSES

(51) Int. Cl.: C07D 213/14; C07C 233/64; A61K 31/4412; A61K 31/166; A61P 35/00; (...)

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA, FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS - FAPEMIG

(72) Inventor(es): GUSTAVO COSTA BRESSAN; ROBSON RICARDO TEIXEIRA; ABELARDO SILVA JUNIOR; JULIANA LOPES RANGEL FIETTO; MÁRCIA ROGÉRIA DE ALMEIDA LAMÊGO; MARIANA MACHADO NEVES; RAONI PAIS SIQUEIRA; GABRIELA ALVES MOREIRA; GRAZIELA DOMINGUES DE ALMEIDA LIMA; MARCUS VINÍCIUS DE ANDRADE BARROS; LÍVIA CRISTINA DE SOUZA VIOL; ROBSON KRIIGER LOTERIO; VICTOR HUGO SOUSA GONÇALVES; HIGOR SETTE PEREIRA; ÉVERTON DE ALMEIDA ALVES BARBOSA

(57) Resumo: COMPOSTOS SINTÉTICOS ANTITUMORAIS E ANTIMETASTÁTICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E OS USOS DESSES. A presente invenção abrange o campo da química medicinal e refere-se ao desenvolvimento de compostos, com atividades antitumorais e antimetastáticas, e de composições farmacêuticas contendo tais compostos. Esses compostos e composições serão utilizados no tratamento de doenças relacionadas à disfunção da fosforilação de proteínas SR ou da atividade de outras proteínas intracelulares, notadamente pela capacidade de inibirem a atividade de quinases SRPKs.



PATENTE II



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **BR 102016029329-4 A2**

(22) Data do Depósito: 14/12/2016

(43) Data da Publicação: 17/07/2018



* 8 1 0 2 0 1 6 0 2 9 3 2 9 *

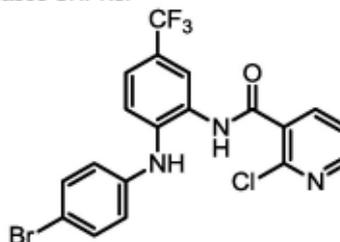
(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DESSES

(51) **Int. Cl.:** C07D 213/14; A61K 31/4412; A61P 35/00; A61P 35/02; A61P 9/00; (...)

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA, FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS - FAPEMIG

(72) **Inventor(es):** GUSTAVO COSTA BRESSAN; ROBSON RICARDO TEIXEIRA; ABELARDO SILVA JUNIOR; JULIANA LOPES RANGEL FIETTO; MÁRCIA ROGÉRIA DE ALMEIDA LAMÊGO; MARIANA MACHADO NEVES; RAONI PAIS SIQUEIRA; GABRIELA ALVES MOREIRA; JANINE CERQUEIRA DE PAIVA; GRAZIELA DOMINGUES DE ALMEIDA LIMA; MARCUS VINÍCIUS DE ANDRADE BARROS; LÍVIA CRISTINA DE SOUZA VIOL; OTÁVIO VALÉRIO DE CARVALHO; MARCUS REBOUÇAS SANTOS; VIVIANE SISELLI ASSAO; VICTOR HUGO SOUSA GONÇALVES; ROBSON KRIIGER LOTERIO; ÉVERTÓN DE ALMEIDA ALVES BARBOSA; HIGOR SETTE PEREIRA

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DESSES. A presente invenção abrange o campo da química medicinal e refere-se ao desenvolvimento de um composto, antineoplásico, antimetastático, antiviral, e de composições farmacêuticas, contendo esse composto, para o tratamento de câncer e suas metástases, bem como para o tratamento de infecções virais agudas ou crônicas, tratamentos que requerem a atuação de substâncias no sistema nervoso central e para tratar doenças relacionadas à disfunção da fosforilação de proteínas SR ou da atividade de outras proteínas intracelulares, notadamente pela capacidade de inibir a atividade de quinases SRPKs.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIN, E. M.; OLTEAN, S.; HUA, J.; GAMMONS, M. V. R.; HAMDOLLAH-ZADEH, M.; WELSH, G. I.; CHEUNG, M. K.; NI, L.; KASE, S.; RENNEL, E. S.; SYMONDS, K. E.; NOWAK, D. G.; ROYER-POKORA, B.; SALEEM, M. A.; HAGIWARA, M.; SCHUMACHER, V. A.; HARPER, S. J.; HINTON, D. R.; BATES, D. O.; LADOMERY, M. R. WT1 Mutants Reveal SRPK1 to Be a Downstream Angiogenesis Target by Altering VEGF Splicing. *Cancer Cell*, v. 20, n. 6, p. 768-780, 2011.

ANWAR, A.; HOSOYA, T.; LEONG, K. M.; ONOGI, H.; OKUNO, Y.; HIRAMATSU, T.; KOYAMA, H.; SUZUKI, M.; HAGIWARA, M.; GARCIA-BLANCO, M. A. The kinase inhibitor sfv785 dislocates dengue virus envelope protein from the replication complex and blocks virus assembly. *Plos One*, v. 6, n. 8, p. 1-12, 2011.

BATSON, J.; TOOP, H. D.; REDONDO, C.; JADIDI, R. B.; CHAIKUAD, A.; WEARMOUTH, S. F.; GIBBONS, B.; ALLEN, C.; TALLANT, C.; ZHANG, J.; DU, C.; BATES, D. O.; MORRIS, J. C. Development of Potent, Selective SRPK1 Inhibitors as Potential Topical Therapeutics for Neovascular Eye Disease. *ACS Chemical Biology*, v. 12, p. 825-832, 2017.

DONG, Z. Y.; NODA, K.; KANDA, A.; FUKUHARA, J.; ANDO, R.; MURATA, M.; SAITO, W.; HAGIWARA, M.; ISHIDA, S. Specific inhibition of serine/arginine-rich protein kinase attenuates choroidal neovascularization. *Molecular Vision*, v. 19, p. 536-543, 2013.

FUKUHARA, T.; HOSOYA, T.; SHIMIZU, S.; SUMI, K.; OSHIRO, T.; YOSHINAKA, Y.; SUZUKI, M.; YAMAMOTO, N.; HERZENBERG, L. A.; HERZENBERG, L. A.; HAGIWARA, M. Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication. *PNAS*, v. 103, n. 30, p. 11329-11333, 2006.

GAMMONS, M. V. R.; DICK, A. D.; HARPER, S. J.; BATES, D. O.; SRPK1 inhibition modulates VEGF splicing to reduce pathological neovascularization in

a rat model of retinopathy of prematurity. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, v. 54, p. 5797-5806, 2013.

GAMMONS, M. V.; LUCAS, R.; DEAN, R.; COUPLAND, S. E.; OLTEAN, S.; BATES, D. O. Targeting SRPK1 to control VEGF-mediated tumour angiogenesis in metastatic melanoma. *British Journal of Cancer*, v. 111, p. 477-485, 2014.

HATCHER, J. M.; WU, G.; ZENG, C.; ZHU, J.; MENG, F.; PATEL, S.; WANG, W.; FICARRO, S. B.; LEGGETT, A. L.; POWELL, C. E.; MARTO, J. A.; ZHANG, K.; NGO, J. C. K.; FU, X. D.; ZHANG, T.; GRAY, N. S. SRPKIN-1: A Covalent SRPK1/2 Inhibitor that Potently Converts VEGF from Pro-angiogenic to Anti-angiogenic Isoform. *Cell Chemical Biology*, v. 25, n.4, p. 460-470, 2018.

KARAKAMA, Y.; SAKAMOTO N.; ITSU, Y.; NAKAWAGA, M.; FUJITA, M. T.; SAKURAI, Y. N.; KAKINUMA, S.; OOKA, M.; AZUMA, S.; TSUCHIYA, K.; ONOGI, H. HAGIWARA, M.; WATANABE, M. *Antimicrobial Agentes Chemotherapy*, v. 54, n. 8, p. 3179-3186, 2010.

KEREN, H.; MAOR, G. L.; AST, G. Alternative splicing and evolution: diversification, exon definition and function. *Nature Reviews Genetics*, v. 11, p. 345-355, 2010.

KOSLOVSKI, I.; SIEGFRIED, Z.; SCHWARTZ, A. A.; KARNI, R. The role RNA alternative splicing in regulation cancer metabolism. *Human Genetics*, v. 136, n. 9, p. 1113-1129, 2017.

MOROOKA, S.; HOSHINA, M.; KII, I., OKABE, T.; KOJIMA, H.; INOUE, N.; OKUNO, Y.; DENAWA, M.; YOSHIDA, S.; FUKUHARA, J.; NINOMIYA, K.; IKURA, T.; FURUYA, T.; NAGANO, T.; NODA, K.; ISHIDA, S.; HOSOYA, T.; ITO, N.; YOSHIMURA, N.; HAGIWARA, M. Identification of a Dual Inhibitor of SRPK1 and CK2 That Attenuates Pathological Angiogenesis of Macular Degeneration in Mice. *Molecular Pharmacology*, v. 88, n. 2, p. 316-325, 2015.

SIQUERA, R. P.; BARBOSA, E. A. A.; POLÊTO, M. D.; RIGUETTO, G. R.; SERAPHIM, T. V.; SALGADO, R. L. FERREIRA, J. G.; BARROS, M. V. A.;

OLIVEIRAS, L. L.; LARANJEIRA, A. B. A.; ALMEIDA, M. R.; JÚNIOR, A. S.; FIETTO, J. L. R.; KOBARG, J.; OLIVEIRA, E. B.; TEIXEIRA, R. R.; BORGES, J. C.; YUNES, J.; A. BRESSAN, G. C. Potential Antileukemia Effect and Structural Analyses of SRPK Inhibition by N-(2-Piperidin-1-yl)-5-(Trifluoromethyl)Phenyl)Isocotinamide (SPINR340). *Plos One*, v. 10, p. 1-21, 2015.

SU, Z.; YANG, Z.; XU, Y.; CHEN, Y.; YU, Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Molecular cancer*, v. 14, n.1, p. 1-14, 2015.

VALASTYAN, S.; WEINBERG, R. A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, v. 147, n. 2, p. 275-292, 2011.

XU, X.; WEI, Y.; WANG, S.; LUO, M.; ZENG, H. Serine-arginine protein kinase 1 (SRPK1) is elevated in gastric cancer and plays oncogenic functions. *Oncotarget*, v. 8, n. 37, p. 61944-61957, 2017.