UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Síntese de 1,2,3-triazóis inspirados na piperina e no eugenol e avaliação de bioatividades

Luiza Carvalheira Moreira
Doctor Scientiae

VIÇOSA - MINAS GERAIS
2024

LUIZA CARVALHEIRA MOREIRA

Síntese de 1,2,3-triazóis inspirados na piperina e no eugenol e avaliação de bioatividades

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*.

Orientador: Robson Ricardo Teixeira

Coorientador: Adilson Vidal Costa

VIÇOSA - MINAS GERAIS
2024

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade Federal de Viçosa - Campus Viçosa

T
M838s
2024

Moreira, Luiza Carvalheira, 1991-
Síntese de 1,2,3-triazóis inspirados na piperina e no eugenol e avaliação de bioatividades / Luiza Carvalheira Moreira. – Viçosa, MG, 2024.
1 tese eletrônica (260 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndice.
Orientador: Robson Ricardo Teixeira.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química, 2024.
Inclui bibliografia.
DOI: https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2026.501
Modo de acesso: World Wide Web.

1. Triazóis - Síntese. 2. Compostos bioativos. 3. Eugenol. 4. Pimenta-do-reino. 5. Análise espectral. I. Teixeira, Robson Ricardo, 1969-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.593

Bibliotecário(a) responsável: Euzébio Luiz Pinto CRB-6/3317

LUIZA CARVALHEIRA MOREIRA

Síntese de 1,2,3-triazóis inspirados na piperina e no eugenol e avaliação de bioatividades

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: 17 de julho de 2024.

Assentimento:

_____

Luiza Carvalheira Moreira
Autora

_____

Robson Ricardo Teixeira
Orientador

Essa tese foi assinada digitalmente pela autora em 01/09/2026 às 10:10:49 e pelo orientador em 01/09/2026 às 10:39:24. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse https://siadoc.ufv.br/validar-documento. No campo 'Código de registro', informe o código **CQIC.QNII.HB72** e clique no botão 'Validar documento'.

Dedico essa tese a minha mãe, Simone, por não medir esforços para realização de todos os meus sonhos. A minha irmã, Beatriz, pela alegria de tê-la como irmã e amiga. Ao meu companheiro Wagner, pela paciência, companheirismo, amor e apoio. Ao meu maior presente, meu filho Heitor, por ter renovado todos os meus propósitos. Aos amigos que sempre torceram por mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por guiar todas as minhas escolhas. A minha mãe e irmã Beatriz por acreditarem nos meus sonhos e serem meu alicerce para realização de cada um deles. O agradecimento é pequeno diante de tudo que fizeram, apoiaram e suportaram junto comigo para chegar até aqui.

Ao meu companheiro Wagner por todo seu amor, apoio, carinho, companheirismo e paciência por entender meus momentos de cansaço e de renúncias. Ao meu filho Heitor, que me trouxe ainda mais propósito para concluir essa jornada.

Aos familiares por toda oração, torcida e por terem contribuído, mesmo que de forma indireta para realização desse trabalho.

Ao professor Róbson Ricardo Teixeira, por todo incentivo, apoio, compreensão e confiança ao longo desses anos. Por compartilhar toda sua experiência, profissionalismo, empolgação e motivação.

Ao professor Adilson Vidal Costa por toda ajuda, compreensão, humanidade e por todo conhecimento compartilhado ao longo do doutorado.

Aos meus amigos Anna Luiza e Walysson por todo carinho, amizade, risadas e por diversas vezes alegrarem meus dias.

Aos amigos do Grupo de Sintese e Pesquisa de Compostos Bioativos da UFV pela amizade, colaboração e por deixarem o ambiente de trabalho muito mais prazeroso.

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 desse trabalho de pesquisa.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

MOREIRA, Luiza Carvalheira, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2024. **Síntese de 1,2,3-triazóis inspirados na piperina e no eugenol e avaliação de bioatividades**. Orientador: Robson Ricardo Teixeira. Coorientador: Adilson Vidal Costa.

A piperina e o eugenol são duas substâncias naturais com atividades biológicas atrativas. A estrutura química desses compostos permite modificações, possibilitando a obtenção de derivados potencialmente bioativos. Os compostos 1,2,3-triazóis também apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo leishmanicida, anti-HIV, anticancerígena, antibacteriana e fungicida. Este trabalho teve como objetivo sintetizar uma série de análogos da piperina e do eugenol contendo fragmentos 1,2,3-triazólicos e avaliar suas possíveis bioatividades. Para a síntese dos triazóis e seus respectivos intermediários inspirados na piperina, inicialmente realizou-se a extração da piperina da pimenta-do-reino (Piper nigrum) utilizando o aparelho de Soxhlet, obtendo um rendimento de 4%. Para a síntese dos intermediários, foram realizadas reações de hidrólise básica para obter o ácido pipérico (rendimento de 80%) e uma esterificação de Steglich para sintetizar o alquino (rendimento de 87%). A reação click foi uma etapa determinante para a obtenção dos treze derivados triazólicos (4a-4m), ocorrendo entre as azidas orgânicas (a-m) e o alquino terminal 3. Os produtos finais (4a-4m) foram obtidos com rendimentos variando de 36% a 84%. A piperina isolada neste trabalho e os compostos sintetizados (2, 3, 4a-4m) foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas e espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C. A avaliação da atividade inseticida dos derivados da piperina (2, 3, 4a-4m) mostrou que o composto (1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil(2E,4E)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4-dienoato (4a) foi o mais ativo, com uma taxa de mortalidade de 58%. Neste trabalho, também foi desenvolvida uma rota sintética para a síntese de 1,2,3-triazóis derivados do eugenol. Inicialmente, o eugenol foi extraído do cravo-da-índia por hidrodestilação, obtendo-se um rendimento de 12% após purificação. Após o isolamento e purificação do eugenol, realizou-se uma reação de substituição nucleofílica bimolecular entre o eugenol e o brometo de propargila na presença de hidróxido de sódio, para obter o alquino terminal 4-alil-2-metoxi-1-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (1). Após purificação em coluna, o composto foi obtido com um rendimento de 81%. Tendo então, o alquino (1) sintetizado realizou-se a síntese dos 1,2,3-triazóis (2a-2s) derivados do eugenol, através da química click. Onde o composto 1 reagiu com diferentes azidas aromáticas, obtidas

comercialmente, na presença de sulfato de cobre penta hidratado e ascorbato de sódio. Os triazóis derivados do eugenol foram obtidos com rendimentos variando entre 33-88%. Os compostos sintetizados foram caracterizados via espectroscopia de IV, RMN de ^{1}H e de ^{13}C. A avaliação da atividade fungicida dos compostos derivados do eugenol revelou que os compostos triazólicos 2k, 2m, 2l e 2n foram os mais ativos ao inibirem o crescimento micelial do fungo C. Gloesporioides, em respectivamente, 88,3, 85,5, 82,4 e 81,4%. Esses compostos poderiam ser potencialmente utilizados no manejo da antracnose, dada sua eficácia em baixas dosagens contra o agente etiológico da doença.

Palavras-chave: Síntese; 1,2,3-triazóis; piperina; eugenol

ABSTRACT

MOREIRA, Luiza Carvalheira, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2024. **Syntheses of 1,2,3-triazoles inspired by piperine and eugenol and bioactivity evaluation**. Adviser: Robson Ricardo Teixeira. Co-adviser: Adilson Vidal Costa.

Piperine and eugenol are two natural compounds with attractive biological activities. The chemical structure of these compounds allows for modifications, enabling the synthesis of potentially bioactive derivatives. The 1,2,3-triazole compounds also exhibit a broad spectrum of biological activities, including leishmanicidal, anti-HIV, anticancer, antibacterial, and fungicidal properties. This work aimed to synthesize a series of piperine and eugenol analogs containing 1,2,3-triazole fragments and to evaluate their potential bioactivities. For the synthesis of triazoles and their respective intermediates inspired by piperine, piperine was first extracted from black pepper (Piper nigrum) using a Soxhlet apparatus, yielding 4%. The synthesis of intermediates involved basic hydrolysis reactions to obtain piperic acid (80% yield) and a Steglich esterification to produce the alkyne (87% yield). The click reaction was a key step for obtaining thirteen triazole derivatives (4a–4m), carried out between organic azides (a–m) and terminal alkyne 3. The final products (4a–4m) were obtained in yields ranging from 36% to 84%. Isolated piperine and the synthesized compounds (2, 3, 4a–4m) were characterized by infrared spectroscopy, mass spectrometry, and ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy. The evaluation of the insecticidal activity of the piperine derivatives (2, 3, 4a–4m) showed that the compound (1-(4-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl(2E,4E)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)penta-2,4-dienoate (4a) was the most active, exhibiting a mortality rate of 58%. This study also developed a synthetic route for the preparation of 1,2,3-triazole derivatives of eugenol. Initially, eugenol was extracted from clove (Syzygium aromaticum) by hydrodistillation, yielding 12% after purification. Following isolation and purification, a bimolecular nucleophilic substitution reaction was carried out between eugenol and propargyl bromide in the presence of sodium hydroxide to obtain the terminal alkyne 4-allyl-2-methoxy-1-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene (1). After column purification, the compound was obtained with a yield of 81%. With alkyne (1) in hand, the synthesis of the eugenol-derived 1,2,3-triazoles (2a–2s) was conducted via click chemistry. Compound 1 was reacted with various commercially available aromatic azides in the presence of copper(II) sulfate pentahydrate and sodium ascorbate. The triazole derivatives of eugenol were obtained with yields ranging from 33% to 88%. The synthesized compounds were characterized

using IR spectroscopy and ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy. The evaluation of the fungicidal activity of the eugenol-derived compounds revealed that the triazole derivatives 2k, 2m, 2l, and 2n were the most active, inhibiting the mycelial growth of the fungus Colletotrichum gloeosporioides by 88.3%, 85.5%, 82.4%, and 81.4%, respectively. These compounds could potentially be used in the management of anthracnose, given their effectiveness at low dosages against the etiological agent of the disease.

Keywords: Synthesis; 1,2,3-triazoles; Piperine; Eugenol

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas químicas da morfina, estricnina, quinina, coniína, cafeína e atropina.... 19
Figura 2 - Alguns exemplos de fármacos sintéticos inspirados em compostos..... 20
Figura 3 - Imagem de espécie de fungo pertencente ao gênero Penicillium e estrutura química da penicilina..... 21
Figura 4 – Exemplos de pesticidas comerciais inspirados em substâncias naturais..... 22
Figura 5 - Pimenta do reino e estrutura química dos alcalóides piperina, isopiperina, isochavicina e chavicina. As estereoquímicas para as duplas insaturações é indicada para cada um dos compostos 23
Figura 6 - Cristais da piperina. 23
Figura 7 - Cravo da Índia..... 24
Figura 8 - Estrutura química do Eugenol ($C_{10}H_{12}O_2$)..... 25
Figura 9 - Estruturas de diferentes compostos heterocíclicos. 27
Figura 10 - Exemplos de compostos heterocíclicos aromáticos azólicos. 28
Figura 11 - Estruturas dos triazóis vicinal e simétrico..... 28
Figura 12 - Exemplos de reações click..... 30
Figura 13 - Estrutura do composto 7k derivado do eugenol..... 34
Figura 14 - Estruturas gerais dos compostos triazólicos derivados do nerol e estrutura do derivado mais ativo 9f 35
Figura 15 - Estrutura geral dos compostos triazólicos derivados do ácido cinâmico..... 36
Figura 16 - Estruturas gerais dos triazóis (4a-4m) derivados da piperina. 36
Figura 17 - Estrutura geral dos triazóis (2a-2s) derivados do eugenol 36
Figura 18 - Estruturas químicas dos derivados da piperina (4a-4m). p = substituinte na posição para do anel aromático; o = substituinte na posição orto do anel aromático. 49
Figura 19 - Sistema utilizado para extração da piperina (1). 52
Figura 20 - Estruturas químicas dos ésteres sulfonatos a', c'-h', j' 55
Figura 21 - Estruturas químicas das azidas a-h e j-l. 57
Figura 22 - Taninos e materiais fenólicos precipitados após a adição da solução de hidróxido de potássio. 71
Figura 23 - Espectro de massas da piperina (1). 72
Figura 24 - Espectro no infravermelho (ATR) da piperina (1). 76
Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl3) da piperina (1). 77

Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) da piperina (1). 78
Figura 27 - Rota sintética para síntese dos triazóis (4a-4m) e dos intermediários (2, 3). 80
Figura 28 - Espectro no infravermelho (ATR) do ácido pipérico 2. 82
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) do ácido pipérico 2. 83
Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) do ácido pipérico 2. 84
Figura 31 - Espectro no infravermelho (ATR) do alquino 3. 89
Figura 32 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) do alquino 3. 90
Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do alquino 3. 91
Figura 34 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4a 104
Figura 35 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4a 105
Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4ª 106
Figura 37 - a) Ninfa do percevejo marrom. b) Adulto do percevejo marrom. c) Detalhes das asas e do escutelo com chifres laterais. 111
Figura 38 - Sementes de soja danificadas por percevejo 111
Figura 39 - Estruturas dos compostos sintetizados derivados do eugenol. 119
Figura 40 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do eugenol. 143
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do eugenol. 144
Figura 42 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 1. 147
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 1. 148
Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do composto 1. 149
Figura 45 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2o. 152
Figura 46 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 2o. 153
Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do composto 2o. 154
Figura 48 - Antracnose no mamão. 158
Figura 49 - Fórmula estrutural de 18 fungicidas triazólicos autorizados para uso no Brasil. 159
Figura 50 - Estrutura do composto 11, mais ativo contra *C. gloesporioides*. 160
Figura 51 - Efeito dos triazóis 2a-2s e do eugenol (Eug) a 100 ppm no crescimento micelial de *C. gloeosporioides (mm)*. 162
Figura 52 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4b. 167
Figura 53 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4b. 168
Figura 54 - Espectro de RMN de 13C (75 MHz, CDCl3) do composto 4b 169
Figura 55 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4c. 170
Figura 56 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, DMSO-d6) do composto 4c 171
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) do composto 4c. 172

Figura 58 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4d. 173
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4d. 174
Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4d. 175
Figura 61 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4e. 176
Figura 62 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4e. 177
Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4e. 178
Figura 64 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4f. 179
Figura 65 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4f. 180
Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4f. 181
Figura 67 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4g. 182
Figura 68 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4g. 183
Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4g. 184
Figura 70 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4h. 185
Figura 71 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4h. 186
Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4h. 187
Figura 73 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4i. 188
Figura 74 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, DMSO-d6) do composto 4i. 189
Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) do composto 4i. 190
Figura 76 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4j 191
Figura 77 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4j. 192
Figura 78 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4j 193
Figura 79 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4k. 194
Figura 80 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4k. 195
Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4k. 196
Figura 82 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4l 197
Figura 83 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4l 198
Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4l. 199
Figura 85 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4m. 200
Figura 86 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4m. 201
Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4m. 202
Figura 88 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2a. 203
Figura 89 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, CDCl3) do composto 2a. 204
Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl3) do composto 2a. 205
Figura 91 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2b. 206

Figura 92 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 2b. 207
Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do composto 2b. 208
Figura 94 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2c. 209
Figura 95 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, CDCl3) do composto 2c. 210
Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, CDCl3) do composto 2c. 211
Figura 97 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2d. 212
Figura 98 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, CDCl3) do composto 2d. 213
Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, CDCl3) do composto 2d 214
Figura 100 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2e. 215
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, CDCl3) do composto 2e. 216
Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, CDCl3) do composto 2e. 217
Figura 103 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2f. 218
Figura 104 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, CDCl3) do composto 2f. 219
Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHZ, CDCl3) do composto 2f. 220
Figura 106 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2g. 221
Figura 107 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2g. 222
Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2g. 223
Figura 109 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2h. 224
Figura 110 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, CDCl3) do composto 2h 225
Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHZ, CDCl3) do composto 2h. 226
Figura 112 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2i. 227
Figura 113 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 2i. 228
Figura 114 -Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do composto 2i. 229
Figura 115 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2j. 230
Figura 116 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2j. 231
Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2j. 232
Figura 118 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2k. 233
Figura 119 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2k. 234
Figura 120 - Espectro de RMN de ^{1}H (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2k. 235
Figura 121 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2l. 236
Figura 122 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2l. 237
Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2l. 238
Figura 124 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2m. 239
Figura 125 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2m. 240

Figura 126 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2m. 241
Figura 127 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2n. 242
Figura 128 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2n..... 243
Figura 129 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2n. 244
Figura 130 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2o. 245
Figura 131 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, CDCl3) do composto 2o. 246
Figura 132 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHZ, CDCl3) do composto 2o. 247
Figura 133 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2p. 248
Figura 134 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2p..... 249
Figura 135 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2p. 250
Figura 136 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2q 252
Figura 137 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2q..... 253
Figura 138 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2q. 254
Figura 139 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2r. 255
Figura 140 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2r. 256
Figura 141 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2r. 257
Figura 142 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2s. 258
Figura 143 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2s. 259
Figura 144 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2s. 260

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reação cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. 31
Esquema 2 - Reação cicloadição 1,3 dipolar catalisada por Cu(I) (reação click ou reação CuAAC). 31
Esquema 3 - Orbitais de fronteira e interações orbitalares do tipo I e tipo III em uma cicloadição 1,3-dipolar. 32
Esquema 4 - Ciclo catalítico da reação CuAAC 33
Esquema 5 - Análise retrossintética para a síntese dos compostos triazólicos 4a-4m. 47
Esquema 6 - Processos de fragmentação que explicam os principais picos observados no espectro de massas da piperina (1) 74
Esquema 7 - Rota sintética para síntese dos triazóis (4a-4m) e dos intermediários (2, 3) 79
Esquema 8 - Equação geral do processo de esterificação de Steglich. 85
Esquema 9 - Mecanismo de reação que explica a obtenção do alquino 3 via esterificação de Steglich. 86
Esquema 10 - Mecanismo para obtenção da N-acil-isoureia. 87
Esquema 11 - Síntese das azidas benzílicas A-H e J-L 93
Esquema 12 - Rota sintética para obtenção da azida i. 94
Esquema 13 - Preparação da azida m. 94
Esquema 14 - Ciclo catalítico do cobre para obtenção do composto 4a. 102
Esquema 15 - Análise retrossintética para síntese dos compostos triazólicos 2a-2s. 118
Esquema 16 - Rota sintética para síntese do alquino (1) e dos triazóis (2a-2s) derivados do eugenol 145
Esquema 17 - Proposta mecanistica para obtenção do alquino terminal 1. 145
Esquema 18 - Reação CuAAC utilizada para síntese dos derivados 2a-2s. 150

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização do solvente utilizado nas reações para obter o composto 4a 95
Tabela 2 - Estruturas dos produtos finais (4a-4m) e seus respectivos rendimentos. 97
Tabela 3 - Mortalidade (%) de adultos de Euchistos heros em bioensaio de contato quando exposto aos compostos 1, 4a-4m 113
Tabela 4 - Efeito dos triazóis 2a-2s e do eugenol no crescimento micelial de *C. gloesporiodes* a 100ppm. 161
Tabela 5 - Doses efetivas dos triazóis 2k−2n, eugenol (Eug) e tebuconazol (Teb) para inibir 50 e 90% do crescimento do miscelio de C. gloeosporioides 163

LISTA DE ABREVIATURAS

ATR	Reflectância Total Atenuada
CCD	Cromatografia em camada delgada
$CDCl_3$	Clorofórmio deuterado
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento escalar
m	Multipleto
MHz	Megahertz
P.A.	Para análise
ppm	Partes por milhão
Rf	Fator de retenção
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ^{1}H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
tap	Tripleto aparente
Tf	Temperatura de fusão
$\tilde{\nu}$	Número de onda
v/v	Volume/volume
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 19
1.1 A IMPORTÂNCIA DOS PRODUTOS NATURAIS NA DESCOBERTA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS E AGROQUÍMICOS 19
1.2 PIPERINA E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS 22
1.3 EUGENOL E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS 24
1.4 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS 26
1.5 QUÍMICA *CLICK* 29
1.6 CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR E A SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS 31
1.7 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TRABALHO 34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 37
CAPÍTULO 2 47
2.1 SÍNTESE DE 1,2,3- TRIAZÓLICOS INSPIRADOS NA PIPERINA 47
2.2 MATERIAL E MÉTODOS 50
2.2.1 Generalidades Metodológicas 50
2.2.2 Procedimentos Experimentais 51
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 71
2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS 107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 108
CAPÍTULO 3 110
3.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DOS COMPOSTOS 1,2,3TRIAZÓLICOS INSPIRADOS NA PIPERINA: INTRODUÇÃO 110
3.2 MATERIAL E MÉTODOS 112
3.2.1 Manejo da criação do percevejo marrom Euschistos heros 112
3.2.2 Bioensaio de susceptibilidade com E. heros 112
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 115
CAPÍTULO 4 117
4.1 SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS INSPIRADOS NO EUGENOL 117
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS 120
4.2.1 Generalidades Metodolológicas 120
4.3 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS 120
4.3.1 Extração do Eugenol a partir do óleo essencial do cravo da índia 120

4.3.2 Síntese do alquino terminal derivado do eugenol 121
4.3.3 Síntese dos derivados do eugenol contendo núcleo 1,2,3-triazólico 122
4.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 141
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 155
CAPÍTULO 5 157
5.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DOS 1,2,3-TRIAZÓIS INSPIRADOS NO EUGENOL 157
5.2 MATERIAL E MÉTODOS 160
5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 161
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 165
ANEXO A - ESPECTROS COMPLEMENTARES 166

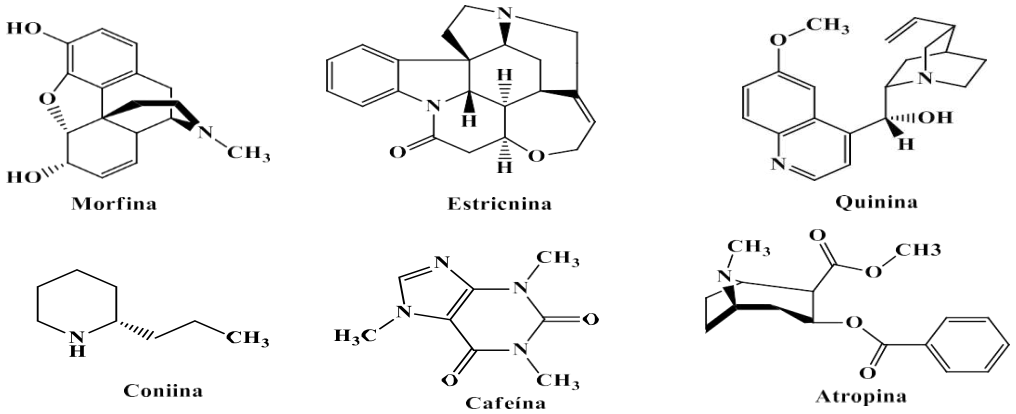
CAPÍTULO 1

1.1 A IMPORTÂNCIA DOS PRODUTOS NATURAIS NA DESCOBERTA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS E AGROQUÍMICOS

A história da humanidade revela que os produtos naturais vêm sendo utilizados, por séculos, para o tratamento de várias doenças que acometem o homem (PRAKASH *et al*., 2018). A utilização de plantas medicinais na busca para a cura de doenças pode ter sido uma das primeiras formas de aproveitamento dos produtos naturais (VIEGAS JR *et al*., 2006; PAWAR, 2014). Tal prática foi iniciada pelos antigos Egípcios e se espalhou para outras partes do mundo (CRAGG e NEWMAN, 2013), contribuindo para o desenvolvimento da medicina e da indústria farmacêutica (CALIXTO e SIQUEIRA JR, 2008; LIMA, 2016).

Somente no século XIX é que teve início a busca pelos princípios ativos presentes nas plantas medicinais, pavimentando o caminho para o desenvolvimento de diversos medicamentos. Por exemplo, em 1805 Sertürner isolou o primeiro alcalóide – a morfina – do ópio (*Papaver somniferum*) (LAHLOU, 2013; NAKAGAWA e MINAMI, 2019). Anos mais tarde, Pelletier e Caventou isolaram a estricnina em 1817, a quinina em 1820 e a coniína em 1826 (DOS SANTOS e PINTO, 2012; DEWICK, 2008). Runge descobriu a cafeína em 1820 (COSTA, 2009) e Mein, a atropina em 1831 (ANDRADE *et al*., 2002). As estruturas destes compostos são apresentadas na Figura 1.

Figura 1 - Estruturas químicas da morfina, estricnina, quinina, coniína, cafeína e atropina.

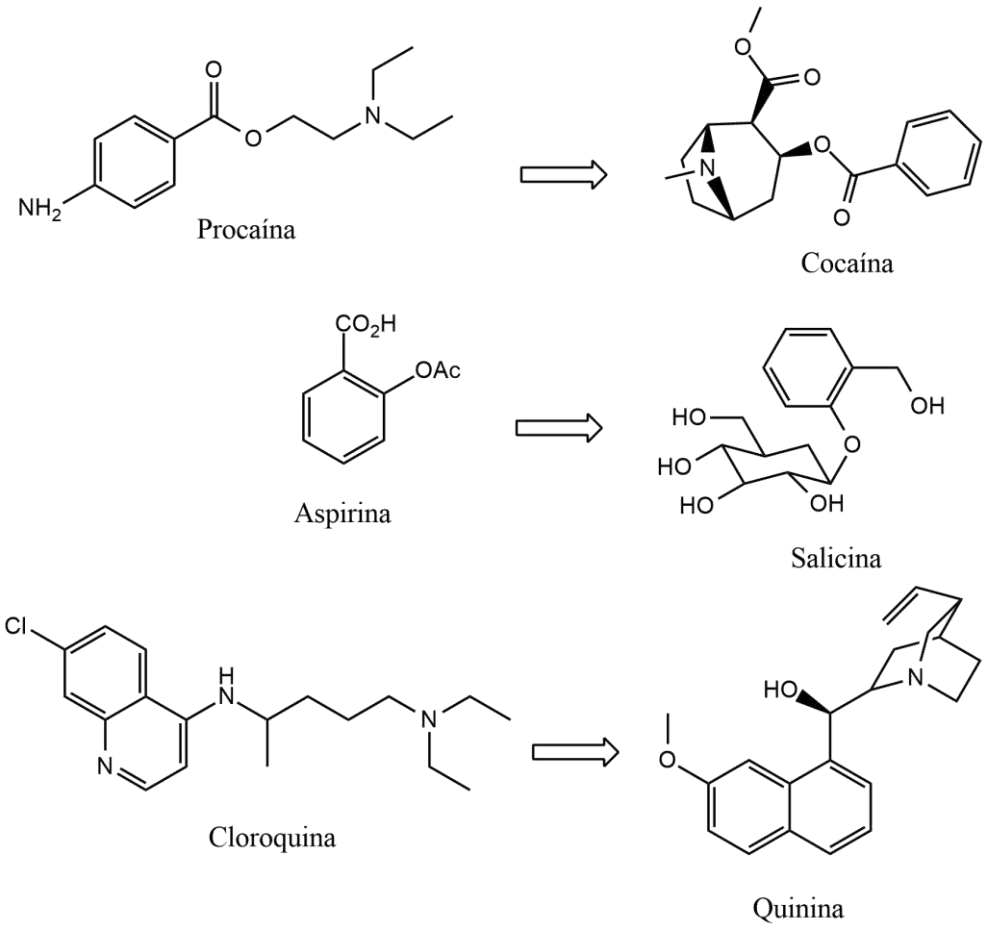


Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Com os avanços nas investigações a respeito dos produtos naturais, percebeu-se que estas substâncias poderiam ter suas estruturas modificadas por meio da síntese orgânica, com o

objetivo de melhorar suas propriedades farmacológicas ou servirem de inspiração para síntese de novos compostos bioativos (EGBEWANDE et al., 2017; SIMÕES, 2017). Dentre vários exemplos de fármacos sintéticos que foram inspirados em substâncias naturais, pode-se destacar o ácido acetil salicílico (aspirina®), que foi inspirado na salicina proveniente da Salix alba (PRAKASH et al., 2018). Outro exemplo é a procaína, um analgésico local, derivada da cocaína. Além destes dois exemplos, pode-se citar também a cloroquina (antimalarial) que é inspirada na estrutura da quinina (COSTA, 2009; ALMEIDA et al., 2017), Figura 2.

Figura 2 - Alguns exemplos de fármacos sintéticos inspirados em compostos

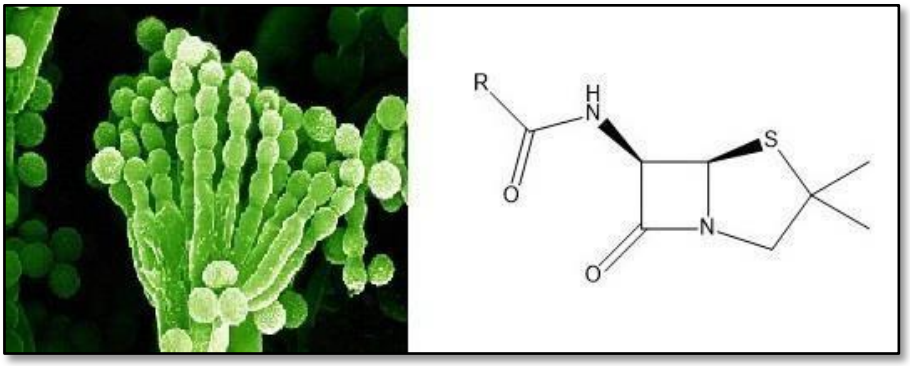


Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Outro exemplo importante no contexto da busca de novos fármacos a partir de substâncias naturais é a penicilina (Figura 3, p.21). Em 1928, o professor de bacteriologia Alexander Fleming descobriu a penicilina, a partir de um fungo do gênero Penicillium. Este medicamento foi o primeiro antibiótico produzido de forma biosintética. Estudos clínicos, na

década de 1940, e a comercialização das penicilinas sintéticas transformaram a busca por novos fármacos (BUTLER, 2004).

Figura 3 - Imagem de espécie de fungo pertencente ao gênero Penicillium e estrutura química da penicilina.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor

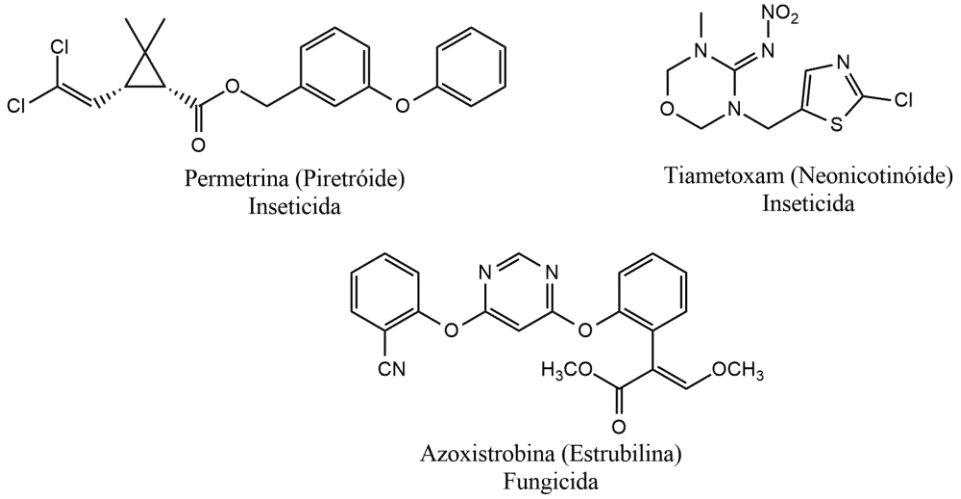
Os exemplos anteriores mostram a importância dos produtos naturais no contexto de descoberta de fármacos. Cumpre destacar que os produtos naturais além de terem contribuído ao longo dos anos para obtenção de novos fármacos, também têm sido importantes para a obtenção de novos agroquímicos (pesticidas).

O uso de pesticidas na agricultura continua a ser uma das soluções para reduzir drasticamente as perdas em termos de rendimento das colheitas (RAO, 2010). No entanto, esses produtos também possuem efeitos negativos sobre o meio ambiente e à saúde dos organismos não alvos, incluindo os seres humanos (HERRERA-HERRERA et al., 2016). Outro problema importante relacionado ao uso dos pesticidas é o desenvolvimento de resistência dos organismos alvos aos princípios ativos. Estes problemas têm motivado a busca por novos princípios ativos que possam ser cada mais seletivos, que causem baixo impacto ambiental e que possam ser aplicados em dosagens cada vez menores. Neste contexto os produtos naturais têm exercido papel importante (RICE et al., 1997; CUTLER e CUTLER, 1999; CANTRELL et al., 2012; GERWICK e SPARKS, 2014;

PILLMOOR et al, 1993; LOISELEUR, 2017; SPARKS et al., 2016). Eles podem ser utilizados diretamente como pesticidas ou servir de inspiração para o desenvolvimento de novos princípios ativos (OPPING e DUKE, 2007). A estratégia de utilização de substâncias naturais como modelo para a busca de novos pesticidas tem sido recompensadora uma vez que são conhecidas diferentes classes de compostos, tais como os piretróides (UJIHARA, 2019), os neonicotinóides (ESCHKE e NAUEN, 2008) e as estrobirulinas (SAUTER et al, 1999), que foram desenvolvidas tendo os produtos naturais como fonte de inspiração. A Figura 4 (p.22)

mostra alguns exemplos de pesticidas comerciais cujo desenvolvimento teve substâncias naturais como modelos.

Figura 4 – Exemplos de pesticidas comerciais inspirados em substâncias naturais

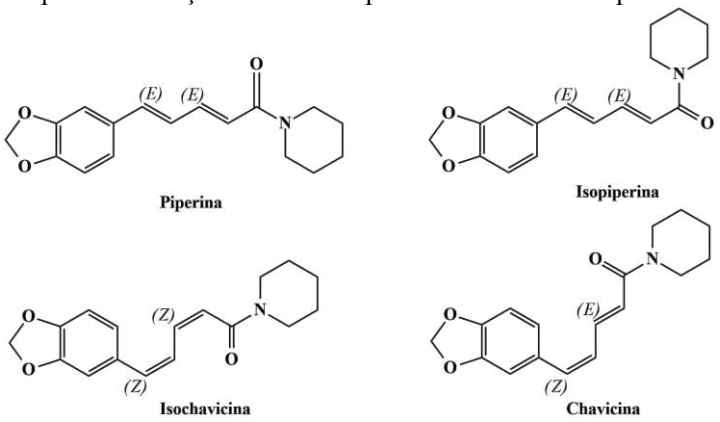


Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

1.2 PIPERINA E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

A pimenta preta (Piper nigrum), também conhecida no Brasil como pimenta do reino, é um dos codimentos mais utilizados no mundo e é rica no alcaloide piperina, cuja quantidade varia entre 5%-10% (KUMAR et al., 2018; CHAVARRIA et al., 2019). Outros isômeros deste alcalóide, a saber isopiperina, isochavicina e chavicina (Figura 5, p.19) também são encontrados na pimenta do reino (OLIVEIRA et al., 2014; SHITYAKOV et al., 2019, HAMMAD et al., 2017).

Figura 5 - Pimenta do reino e estrutura química dos alcalóides piperina, isopiperina, isochavicina e chavicina. As estereoquímicas para as duplas insaturações é indicada para cada um dos compostos



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Em 1819, Hans Christian Ørsted isolou a piperina pela primeira vez. Quando recristalizada, ela é obtida na forma de um sólido cristalino amarelo (Figura 6) apresenta fórmula C17H19NO3 e ponto de fusão de 128–130 °C (TIWARI et al., 2020). A estrutura química da piperina foi elucidada em 1894 por Landenburg e Scholtz, e sua nomenclatura de acordo com as normas da IUPAC é (2E, 4E)-5-(1,3-benzodioxol5-il)- 1-piperidin-1-ilpenta-2,4-dien-1-ona (EPSTEIN et al., 1993). A piperina é fracamente básica e pode sofrer hidrólise ácida ou básica, gerando ácido pipérico e piperidina (KOZUKUE, 2007).

Figura 6 - Cristais da piperina.



Fonte: https://www.educarsaude.com/piperina/. Acesso em: 24/05/21

Vários estudos documentam que a piperina apresenta diversos efeitos terapêuticos que podem ser úteis no tratamento de diferentes doenças que acometem os seres humanos (KUMAR *et al*., 2018), além de apresentar atividade herbicida e inseticida comprovada (TAVARES *et al*. 2011; PEREIRA, 2011).

Dentre as atividades biológicas descritas na literatura, destacam-se: antiinflamatória (TASLEEN *et al*., 2014), antibacteriana (KHAN *et al*., 2006), efeito analgésico (MAO *et al*., 2014), antifúngica (RANI e SASHENA, 2013) e antiparasitária (FERREIRA *et al*., 2012).

Do ponto de vista farmacológico, a piperina pode ser usada para o tratamento de distúrbios digestivos, diferentes problemas gástricos, diarreia e indigestão, e contra distúrbios respiratórios incluindo febre e asma (DHANYA *et al*., 2007; PARGANIHA *et* al., 2011; SUJATHA e LUCKIN, 2003; FAN et al., 2011). Estudos comprovaram ainda que a piperina apresenta efeitos no humor em transtornos cognitivos (WATTANATHORN et al., 2008). Não obstante, já foi demonstrado que esta amida aumenta a biodisponibilidade de vários nutrientes, incluindo vitaminas (BHARDWAJ et al., 2007).

Alcaloides isolados de plantas do gênero Piper (a pimenta do reino encontra-se dentro deste gênero), têm sido apresentados como um grupo de moléculas naturais que aumentam a biodisponibilidade de várias drogas sintéticas (KERSARWANI e GUPTA, 2013).

Todas estas evidências fazem da piperina um valioso e promissor objeto de estudo e pesquisa para o desenvolvimento de compostos derivados bioativos.

1.3 EUGENOL E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

A especiaria conhecida como cravo (Figura 7) é o botão seco da flor cravoda-índia (Eugenia caryophyllus). Esta especiaria nativa das pequenas ilhas de Maluku, no leste da Indonesia, também conhecida como Ilha das Especiarias, tem sido comercializada de um extremo a outro do mundo (KAMATOU et. al, 2012).

Figura 7 - Cravo da Índia

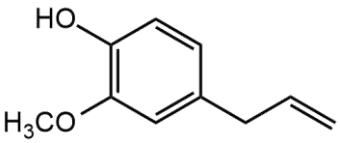


Fonte: Google Imagens

O cravo tem sido usado na China antiga como especiaria e fragrância há mais de 2.000 anos. Diversos estudos científicos foram realizados sobre o óleo de E. caryophyllus e seu

principal constituinte volátil eugenol (45-90%) (Figura 8, p.25). Este composto de fórmula C10H12O2, com nomenclatura IUPAC 4-alil-1-hidroxi-2metoxibenzeno, é fracamente ácido, ligeiramente solúvel em água e solúvel em solventes orgânicos. É um líquido amarelo claro pálido com odor característico e agradável de cravo e sabor picante (BARCELOUX, 2008; HARBORNE, BAXTER, 2008; OGENDO et. al, 2008).

Figura 8 - Estrutura química do Eugenol ($C_{10}H_{12}O_2$).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

O eugenol é utilizado principalmente na indústria alimentícia e no setor cosmético e tem sido utilizado para fins terapêuticos em aplicações medicinais e tradicionais devido às suas propriedades anti-sépticas, antibacterianas, anti-inflamatórias, antivirais, atividades antioxidante, analgésica e antiespasmódica (AL-SHARIF et al., 2013; TAVVABI-KASHANI et. al, 2024). Além disso, apresentou potencial larvicida significativo, efeitos pupicidas e malformações em adultos de pupas tratadas (da Silva et al., 2020). Além de ser um antioxidante e inibidor da MAO (monoamina oxidase), o eugenol também é conhecido por ter qualidades neuroprotetoras (KABUTO et. al, 2007).

Numerosos estudos foram realizados para desenvolver terapias alternativas, com certos óleos essenciais e seus constituintes primários, devido a resistência em infecções causadas por bacterias (MANDAL et. al, 2014). O grupo OH livre na estrutura do eugenol tem sido associada aos seus possiveis efeitos antibacterianos contra várias espécies, incluindo Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa e Escherichia coli. Eugenol é um produto químico hidrofóbico e acredita-se que ele atua contra bactérias Gram-negativas, devido a possibilidade de perfurar a membrana celular do lipopolissacarídeo e entrar no citoplasma. Uma vez dentro da célula, pode modificar sua estrutura (DEVI et. al, 2010; MARCHESE et. al, 2017).

O eugenol demonstrou atividade antiviral além de sua atividade antibacteriana. Funciona com aciclovir para inibir a herpes, limitando a infecção e impedindo a replicação viral. Acredita-se ainda, que o eugenol tem o poder de pertubar a função das membranas celulares em fungos, atuando também como antifúngico (EL-SABER BATIHA et al., 2020B; MAK et al., 2019; MARCHESE et al., 2017).

Nos últimos anos, o eugenol tem atraído a atenção de muitos pesquisadores devido a sua ampla gama de propriedades farmacológicas e atividades biológicas. É, portanto, de valor significativo, a estrutura química do eugenol servir de inspiração para síntese de 1,2,3-triazóis, a fim de obter novos produtos bioativos.

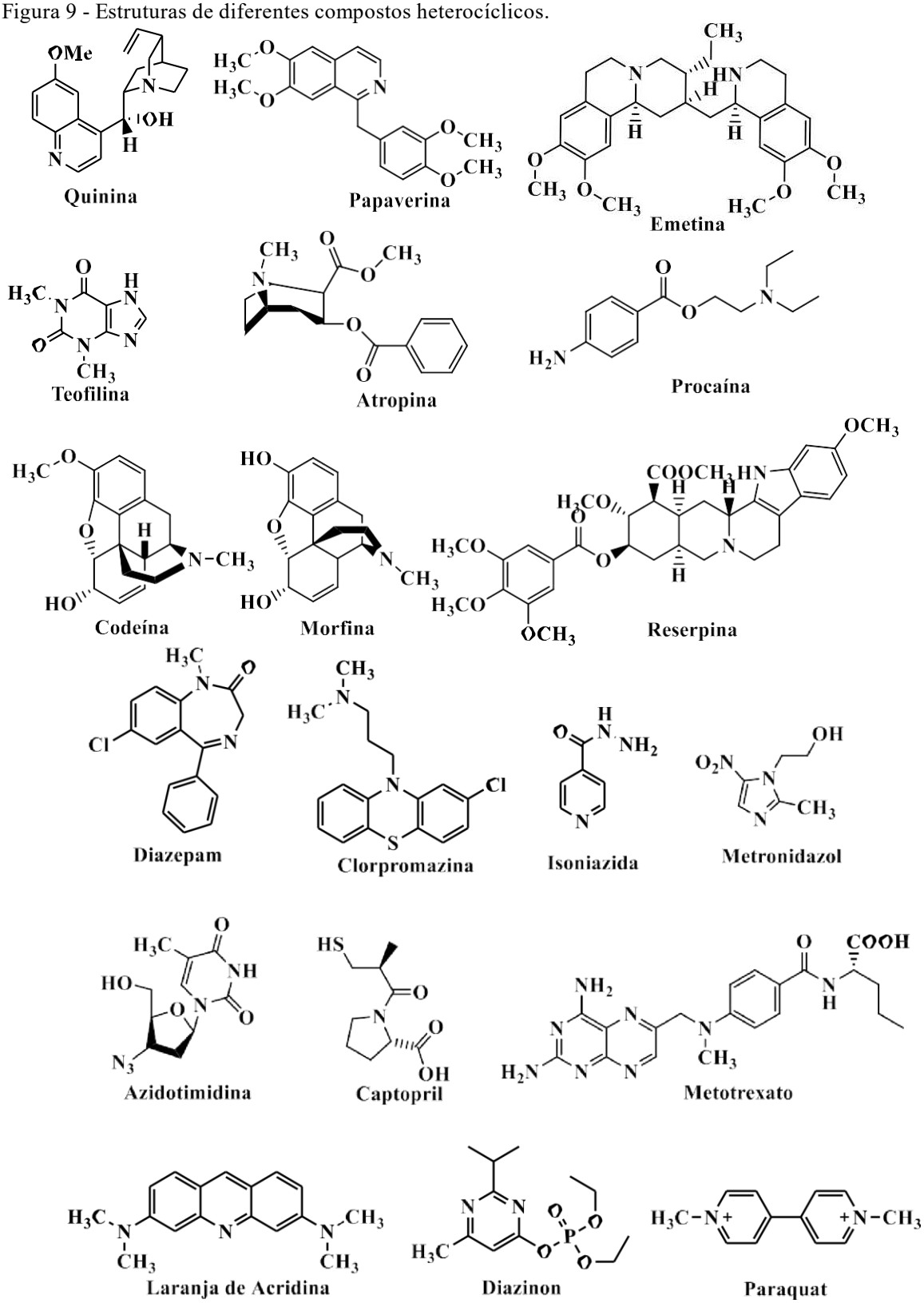
1.4 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Os heterocíclicos são compostos natureza cíclica que possuem em sua estrutura pelo menos outro elemento (como nitrogênio, oxigênio e enxofre) (BRUICE, 2006). Os heterocíclicos se fazem presente em uma ampla gama de estruturas, desde fármacos e agroquímicos até enzimas, aminoácidos e proteínas (NEGI et al., 2020).

Eles desempenham papel fundamental na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e muitas vezes correspondem ao grupo farmacofórico da substância bioativa (WHITING et al., 2006; MANETSCH et al., 2004). Substâncias heterocíclicas são estruturas versáteis por possuírem capacidade de efetuar diversas interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio e de van der Waals, além de serem capazes de se coordenarem a centros metálicos. Esta versatilidade faz com que estas estruturas interajam com quase todos os mecanismos celulares em organismos vivos (KOMEILIZADEH, 2006; PEARCE, 2017).

Vários medicamentos naturais, como quinina, papaverina, emetina, teofilina, atropina, procaína, codeína, morfina e reserpina são heterocíclicos. Além disso, muitos medicamentos sintéticos, como diazepam, clorpromazina (antipsicótico), isoniazida (antibiótico usado no tratamento da tuberculose), metronidazol (antiprotozoário), azidotimidina (antiviral utilizado no tratamento de AIDS), captopril (usado no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca) e metotrexato (empregado no tratamento de câncer e doenças autoimunes), também são heterocíclicos. Alguns luminóforos (ex.: laranja de acridina), pesticidas (ex.: diazinon) e herbicidas (ex.: paraquat), também possuem natureza heterocíclica (MELO et al., 2006; KOMEILIZADEH, 2006). Na Figura 9 (p.27), estão representadas todas as estruturas químicas dos compostos heterocíclicos citados neste parágrafo.

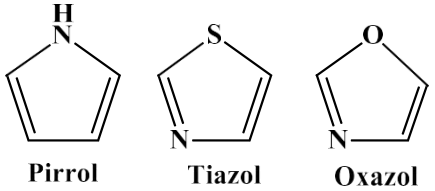
Figura 9 - Estruturas de diferentes compostos heterocíclicos.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Compostos azólicos são substâncias heterocíclicas aromáticas nitrogenadas e que possuem um anel de cinco membros. Esta classe de compostos pode possuir um (ex.: pirrol) ou mais átomos de nitrogênios, e adicionalmente também podem conter átomos de enxofre (ex.: tiazol) ou oxigênio (ex.: oxazol) (MELO et al., 2006), Figura 10.

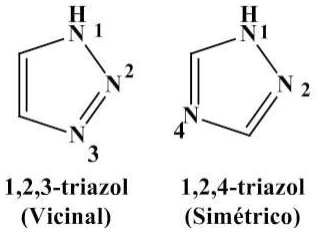
Figura 10 - Exemplos de compostos heterocíclicos aromáticos azólicos.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Dentre os heterocíclicos azólicos encontram-se os triazóis, que possuem em seu ciclo três átomos de nitrogênio. Os triazóis são classificados em vicinais (1,2,3triazóis) e simétricos (1,2,4-triazóis) (Figura 11) (RUPESH et al., 2011). Durante muitos anos o foco das pesquisas, no que tange a estes heterocíclicos, foi estudar os triazóis simétricos. Porém, graças a descobertas de novas metodologias sintéticas para obtenção dos 1,2,3 - triazóis e a demonstração de várias aplicações e atividades biológicas destes últimos, o interesse na pesquisa destes compostos tem aumentado (KIM et al., 2004).

Figura 11 - Estruturas dos triazóis vicinal e simétrico.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Até hoje não foram encontradas evidências de que o 1,2,3-triazol ocorra na natureza, ou seja, sua origem é exclusivamente sintética. Estes compostos podem agir como uma base fraca ou como um ácido fraco. Este caráter anfótero será determinado pelo substituinte do anel triazólico (KATRINSKI e RESS, 1984; SANTOS, 2006). Além disso, os 1,2,3-triazóis podem ser utilizados em estratégias de hibridação molecular, onde ocorre a conjugação de diferentes grupos farmacóforos gerando fármacos bifuncionais, o que viabiliza a síntese e descoberta de novos medicamentos (LI et al., 2013; AGALAVE et al., 2011; ASTRUC et al., 2012).

A existência de três átomos de nitrogênio na estrutura do 1,2,3-triazol, somada a sua aromaticidade e a riqueza de elétrons em seu sistema, faz com que os estes compostos tenham facilidade em se ligar com uma vasta gama de enzimas e receptores biológicos por meio de ligações de hidrogênio, empilhamento π, ligações dipolodipolo, ligações de coordenação, efeito hidrofóbico e de van der Waals, o que amplia sua relevância no âmbito da química medicinal (ZHOU e WANG, 2012; STEFANI et al., 2011).

Compostos com fragmentos 1,2,3-triazólicos apresentam várias atividades biológicas comprovadas: antivitiligo (NIU et al., 2019), leishmanicida (TEIXEIRA et al., 2018), antitubercular (FERNANDES et al., 2019), anti-HIV, anticancerígena e antibacteriana (DA SILVA et al., 2009; PETERSON e BRIAN, 2010; YU et al., 2006), contra a doença de Alzheimer (DIAS et. al., 2018), fungicida (COSTA et al., 2017; COSTA et al. 2020; CHEN et al., 2019; DUBOVIS et al., 2018), dentre outras.

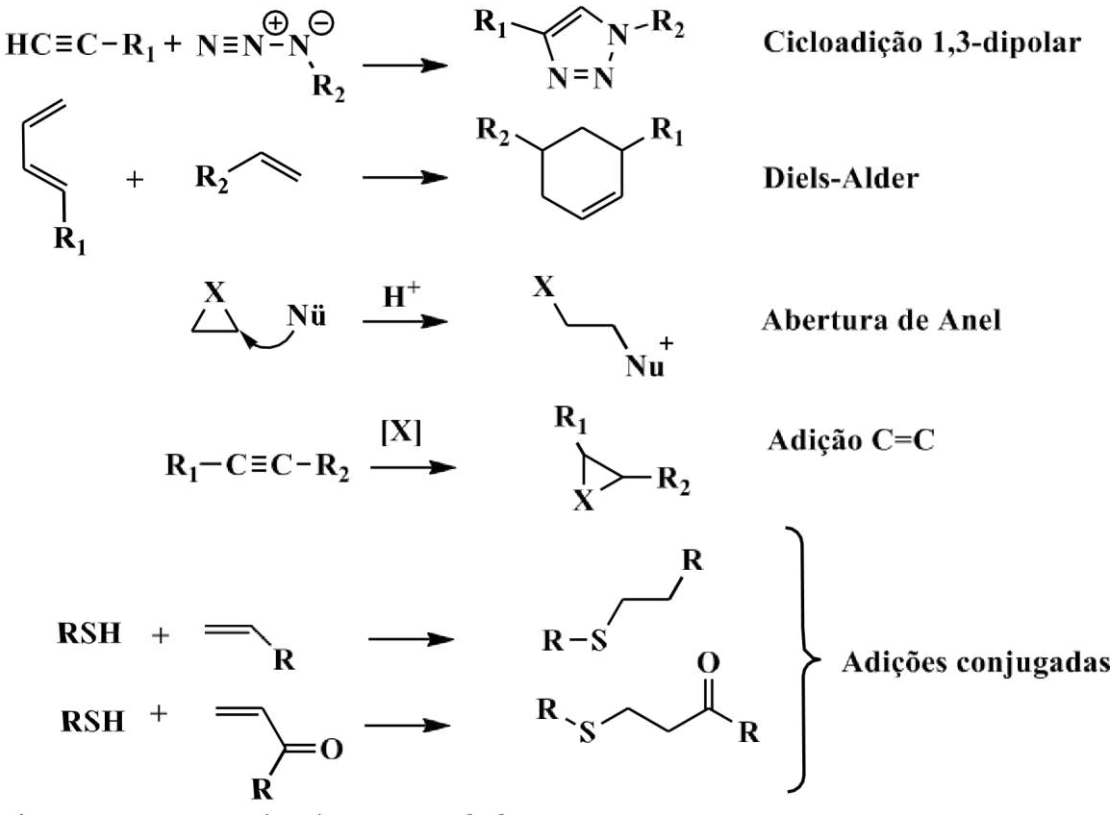
Além de todas estas atividades, compostos contendo porções 1,2,3-triazólicas também são empregadas como intermediários sintéticos em aplicações industriais, como agroquímicos (BORGATI et al., 2013; SILVA et al., 2013), inibidores de corrosão (FERNANDES et al. 2019), polímeros (ARSENEAULT et al., 2015), cristais líquidos (BALAMURUGAN et al., 2014), foto estabilizadores (MILADINOVA e KONSTANTINOVA, 2014) e pigmentos (KISHOREKUMAR et al., 2007).

O anel 1,2,3-triazol é relevante no contexto da agroquímica e química medicinal pois possibilita a junção de dois ou mais fragmentos de interesse resultando em um híbrido que pode apresentar importantes bioatividades. Além disso, o 1,2,3-triazol pode ser incorporado em substâncias naturais bioativas resultando em melhoria da atividade destas.

1.5 QUÍMICA *CLICK*

Os processos click representam uma classe de reações termodinamicamente favoráveis, fáceis de serem executados em laboratório e são capazes de conectar duas moléculas de maneira simples e com elevados rendimentos (KOLB, FIIN, SHARPLESS, 2001). Exemplos de transformações que se enquadram neste conceito de reações click incluem as reações de cicloadição 1,3-dipolar, Diels-Alder, abertura de anel de epóxidos e aziridinas, adição a duplas ou triplas insaturações, adições conjugadas, dentre outras, Figura 12 (p.30) (HERAVI et al., 2018; ARAGÃO-LIONETE et al., 2010).

Figura 12 - Exemplos de reações click



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

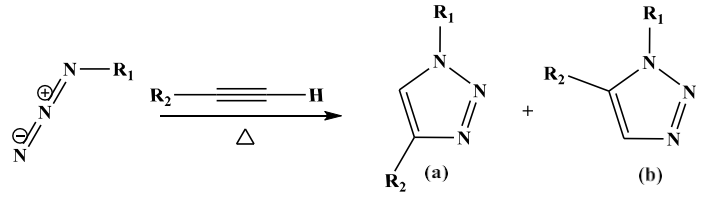
O conceito de química click (click chemistry) foi introduzido em 2001 por Barry Sharpless e vai além das características citadas anteriormente. Uma reação click deve ser estereoespecífica, mas, não necessariamente enantiosseletiva, deve utilizar reagentes simples e solventes de baixa toxicidade, produzir subprodutos inofensivos à saúde e ao meio ambiente, seus produtos devem ser de fácil purificação, não devem necessitar de atmosfera inerte, solventes anidros ou qualquer outra condição especial (KOLB et al., 2001; GIL et al., 2007; FREITAS et al., 2011; HOU et al., 2012; WANG et al., 2016).

A reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida, catalisada por cobre (Cu (I)), com formação do regioisômero 1,2,3-triazol-1,4dissubstituído, conhecida também como reação CuAAC ("Copper-catalyzed AlkyneAzide Cycloaddition"), é um dos melhores exemplos de processo click e por isso esta reação é comumente denominada na literatura de reação click (LIANG e ASTRUC, 2011).

1.6 CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR E A SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS

Os 1,2,3-triazóis podem ser obtidos por meio do processo térmico de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. Nesta reação utiliza-se um alquino terminal (dipolarófilo) e uma azida orgânica (dipolo). Embora ocorra a produção de 1,2,3triazóis, esta reação apresenta limitações: ocorre com tempos prolongados, requer temperaturas elevadas e gera uma mistura de regioisômeros, 1,4 (Esquema 1, a) e 1,5-dissubstituídos (Esquema 1, b) com baixos rendimentos (HOLUB e KIRSHENBAUM, 2010).

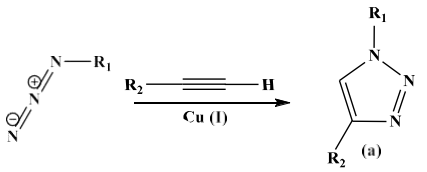
Esquema 1 - Reação cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A aplicabilidade desta transformação começou a modificar quando pesquisas realizadas por Meldal e por Sharpless mostraram o efeito de sais de Cu(I) nestas reações. Estes compostos não só aceleram grandemente a transformação (um aumento na velocidade da reação da ordem de 107 vezes em relação ao processo não catalisado), mas o uso destes catalisadores leva à formação exclusiva do 1,2,3-triazol 1,4dissubstituído (regioisômero 1,4 mostrado no Esquema 2). A presença do cobre faz com que a reação ocorra em temperaturas mais brandas comparadas ao processo não catalisado. Desde então esta reação catalisada de cicloadição 1,3-dipolar passou a ser conhecida como reação click ou CuAAC (FREITAS et al., 2011; SHARGHI et al., 2010).

Esquema 2 - Reação cicloadição 1,3 dipolar catalisada por Cu(I) (reação click ou reação CuAAC).



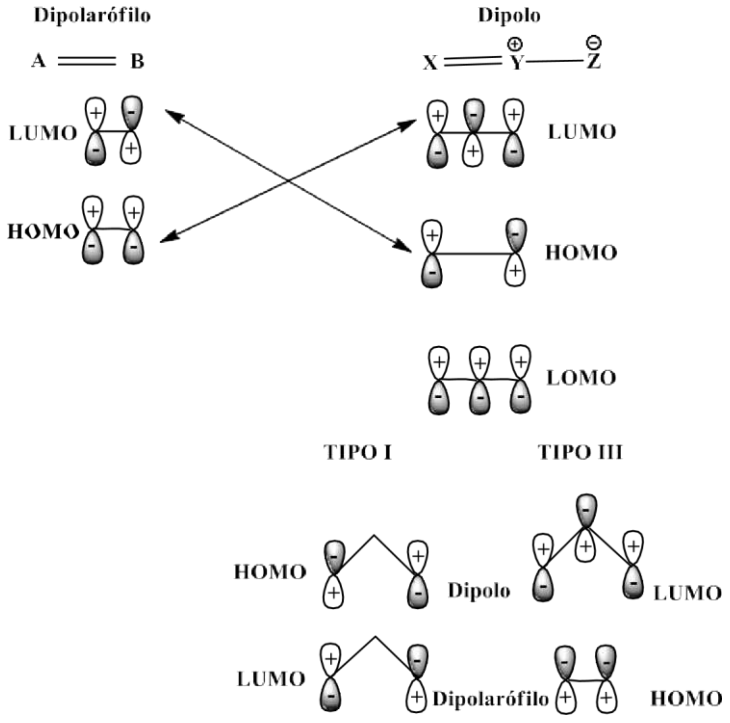
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A reação entre o dipolo e o dipolarófilo é um processo concertado, ou seja, não ocorre a formação de intermediário. Os orbitais de fronteira de ambos regem a interação entre o dipolo

e o dipolarófilo e no estado de transição da cicloadição 1,3dipolar o dipolo e o dipolarófilo interagem de maneira supra facial (SANTOS, 2006).

A Teoria do Orbital Molecular de Fronteira prevê que as interações mais relevantes ocorrem entre o Orbital Molecular Desocupado de mais Baixa energia (LUMO) de um reagente e o Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia (HOMO) do outro. Considerando a reação de adição 1,3-dipolar, as combinações viáveis são as interações entre o HOMOdipolo-LUMOdipolarófilo (TIPO I) e a LUMOdipoloHOMOdipolarófilo (TIPO III). A interação dominante vai depender da diferença de energia entre os pares de orbitais. Se a energia das combinações for muito parecida, ambas as interações são possíveis e são conhecidas como de TIPO II, entretanto, quando existir diferença de energia, a interação com menor energia será predominante (MELDAL e TORNøE, 2008). O Esquema 3 representa as interações orbitalares do tipo I e do tipo III.

Esquema 3 - Orbitais de fronteira e interações orbitalares do tipo I e tipo III em uma cicloadição 1,3-dipolar.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

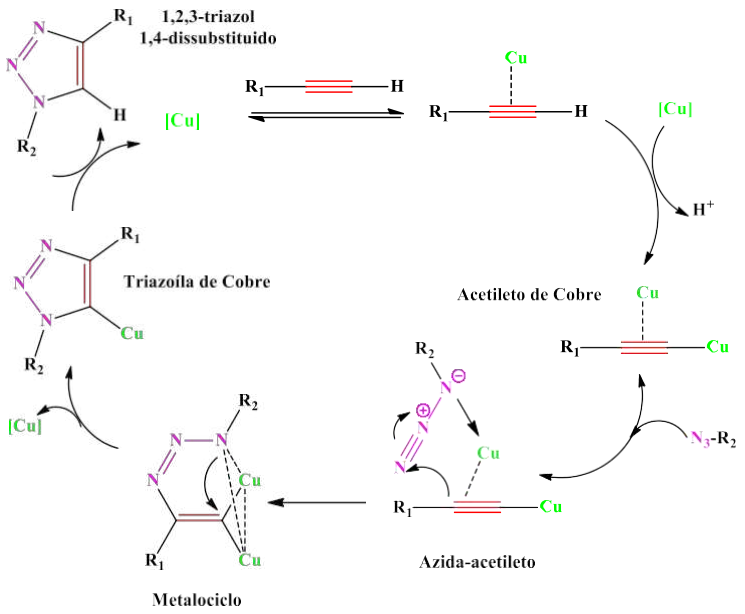
A baixa energia do LUMO da ligação tripla carbono-carbono é responsável pela falta de regiosseletividade da reação de Huisgen, o que leva os orbitais HOMO do dipolo e LUMO do dipolo a terem o controle da reação. Entretanto, é possível manipular a energia dos orbitais

moleculares a fim de favorecer uma interação, e não outra, através da inclusão de grupos retiradores ou doadores de elétrons. Dessa maneira o LUMO do dipolarófilo e o HOMO do dipolo serão favorecidos. É relevante destacar que os metais possuem a capacidade de agirem como ácido de Lewis nas reações de cicloadição 1,3dipolar, alterando dessa forma a energia dos orbitais e assim influenciando a seletividade da reação (SANTOS, 2006; LEONETI et al., 2010).

Diante do exposto, o cobre é o responsável pela seletividade na reação CuAAC. A fonte de cobre utilizado como catalisador nesta transformação pode ser proveniente de sais de Cu(I) ou sais de Cu(II). A espécie catalítica ativa é o Cu(I). Portanto, ao utilizar o Cu(II) se faz necessária a presença de um agente redutor, como o ascorbato de sódio, que irá reduzir o Cu(II) a Cu(I) in situ (MEGHANI et al., 2017; RODRIGUES, 2015).

O ciclo catalítico da reação CuAAC atualmente aceito tem a participação de dois átomos de cobre. Na primeira etapa ocorre a formação de ligação σ entre os átomos de cobre e o acetileto, seguida da formação do complexo catalítico ativado (azidaacetileto). O metalociclo sofre contração com saída de um átomo Cu(I) gerando a triazoíla de cobre. Quando submetida à protonólise, a triazoíla origina o 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído e regenerando Cu(I), podendo assim dar início a um novo ciclo catalítico (Esquema 4) (WORREL et al., 2013).

Esquema 4 - Ciclo catalítico da reação CuAAC



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

1.7 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TRABALHO

Diversos estudos já validaram o efeito de produtos naturais e seus derivados como potenciais fontes de novos componentes moleculares úteis no desenvolvimento de pesticidas e fármacos. A piperina (Figura 6, p.23) encontrada na pimenta do reino e o eugenol (Figura 8, p.25) extraído do cravo da índia, possuem uma ampla gama de atividades biológicas documentadas.

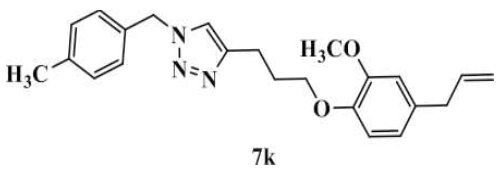
Compostos contendo o fragmento 1,2,3-triazol possuem relevantes aplicações, principalmente em estudos visando a síntese de fármacos, agroquímicos e polímeros.

O fragmento referente ao anel triazólico pode corresponder ao grupo farmacofórico de muitas substâncias bioativas.

Buscando melhorias de propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, produtos naturais modificados contendo o anel 1,2,3-triazol vêm sendo sintetizados no Grupo de Síntese e Pesquisa de Compostos Bioativos (GSPCB) do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa. Gazolla e colaboradores (2018) realizaram a síntese de derivados do eugenol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos, estes derivados sofreram avaliação da atividade leishmanicida. Dentre todos os derivados avaliados contra a L. amazonenses, o composto 7k mostrou atividade significativa e seletividade superior aos controles positivos (pentamidina e glucantima). Pois, foi capaz de atingir o parasita de Leishmania dentro de macrófagos peritoneais de camundongos (IC50 = 1,6 μmol L^{-1}). Em condições semelhantes, a pentamidina e a glucantima, exibiram valores de IC50 de 1,8 μmol L^{-1} e 45,5 μg mL^{-1} (124,3 μmol L^{-1}) respectivamente.

Na Figura 1.13, está representada a estrutura do derivado do eugenol mais ativo contra L. amazonenses, 7k.

Figura 13 - Estrutura do composto 7k derivado do eugenol



7k

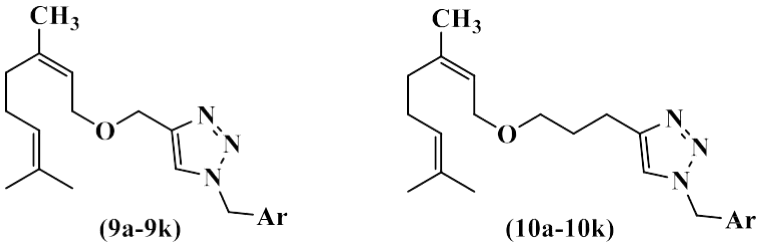
Fonte: (GAZOLLA *et al*., 2018).

Teixeira e colaboradores (2019) sintetizaram vinte e dois derivados do nerol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos que foram avaliados in vitro quanto à sua atividade citotóxica contra

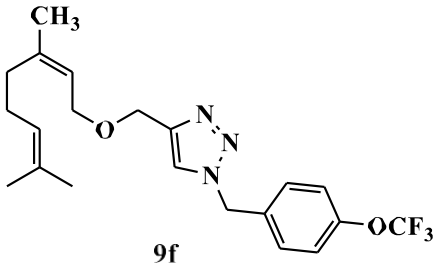
células de leucemia humana HL60, Nalm6 e Jurkat, bem como contra B16F10 (linha celular de melanoma). Entre todas as substâncias avaliadas, o derivado 9f foi, no geral, o mais ativo, conforme os valores de IC50 determinados contra HL60, Nalm6, Jurkat e B16F10 foram, respectivamente, 12,3, 38,5, 30,9 e 74,7 μmol L^{-1}.

Na Figura 14 estão representadas as estruturas gerais dos compostos derivados do nerol contendo fragmentos triazólicos e a estrutura do derivado 9f.

Figura 14 - Estruturas gerais dos compostos triazólicos derivados do nerol e estrutura do derivado mais ativo 9f



Onde: Ar = diferentes grupos aromáticos

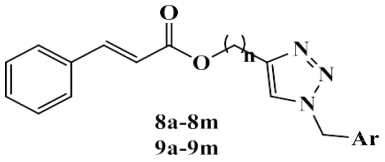


9f

Fonte: (TEIXEIRA et al., 2019).

Lima e colaboradores (2018), realizaram a síntese e a avaliação da atividade antimetastática de vinte e seis derivados do ácido cinâmico contendo porções 1,2,3- triazólicas. A atividade antimetastática dos derivados foi avaliada contra a linha de células de melanoma B16-F10, os compostos 8a, 8b, 8l, 8m, 9a, 9c, 9e, 9h, 9l e 9m foram os mais ativos ao suprimir a migração de células, a 100 μmol L^{-1}, em pelo menos 50% em comparação com o controle. Para estes 10 derivados mais ativos, também foi avaliada a eficácia anti-migratória em 50 μmol L^{-1}. Neste caso, somente o composto 9a suprimiu significativamente a migração celular em aproximadamente 86% ($p \leq 0,0001$) em comparação com o controle.

Figura 15 - Estrutura geral dos compostos triazólicos derivados do ácido cinâmico



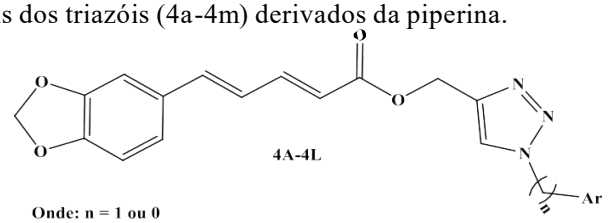
onde: n = 1 ou 3

Ar: fenil, 2,5-diclorofenil, 4-iodofenil, 4-nitrofenil, 4-bromofenil, 4-clorofenil, 3,4-diclorofenil, 4-fluorofenil, 4-trifluorometoxifenil, 4-trifluorometilfenil, 4-metoxifenil, 2,4,6-triclorofenil, 2-bromofenil, 2-fluorofenil.

Fonte: (LIMA et al., 2018).

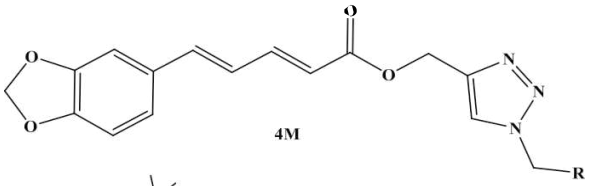
Diante da relevância dos resultados expostos anteriormente e considerando as diversas aplicações e atividades biológicas apresentadas tanto pela piperina e eugenol quanto pelos compostos triazólicos, este trabalho propõe a síntese de derivados da piperina e do eugenol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos com as estruturas gerais apresentada na Figura 16 e Figura 17.

Figura 16 - Estruturas gerais dos triazóis (4a-4m) derivados da piperina.



4A-4L

Onde: n = 1 ou 0
Ar = diferentes grupos aromáticos

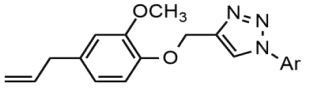


4M

Onde: R = 

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 17 - Estrutura geral dos triazóis (2a-2s) derivados do eugenol



2a-2s
Ar = diferentes grupos aromáticos

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

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.

ALMEIDA, M. R.; MARTINEZ, S. T.; PINTO, A. C. Química de Produtos Naturais: Plantas que Testemunham Histórias. *Revista Virtual de Química*, v. 9, p. 1118-1153, 2017.

AL-SHARIF, I.; REMMAL, A.; ABOUSSEKHRA, A. Eugenol triggers apoptosis in breast cancer cells through E2F1/survivin down-regulation. *BMC Cancer*, v. 13, p. 1-10, 2013.

ANDRADE, S. F.; FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; NETO, J. P. A. Terapêutica do Sistema Nervoso. In: ANDRADE, S. F. *Manual de terapêutica veterinária*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. 936 p.

ARAGÃO-LEONETI, V.; CAMPO, V. L.; GOMES, A. S.; FIELD, R. A.; CARVALHO, I. Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) "click chemistry" in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. *Tetrahedron*, v. 66, p. 9475-9492, 2010.

ARSENEAULT, M.; WAFER, C.; MORIN, J. F. Recent advances in click chemistry applied to dendrimer synthesis. *Molecules*, v. 20, p. 9263-9294, 2015.

ASTRUC, D.; LIANG, L.; RAPAKOUSIOU, A.; RUIZ, J. Click dendrimers and triazole-related aspects: catalysts, mechanism, synthesis, and functions. A bridge between dendritic architectures and nanomaterials. *Accounts of Chemical Research*, v. 45, p. 630-640, 2012.

BALAMURUGAN, S.; YEAP, G. Y.; MAHMOOD, W. A. K. Calamitic liquid crystals of 1,2,3-triazole connected to azobenzene: synthesis, characterisation and anisotropic properties. *Liquid Crystals*, v. 41, p. 776-783, 2014.

BARCELOUX, D. G. *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants and Venomous Animals*. Hoboken, NJ: Wiley, 2008.

BHARDWAJ, R. K.; GLAESER, H.; BECQUEMONT, L.; KLOTZ, U.; GUPTA, S. K.; FROMM, M. F. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 302, p. 645-650, 2007.

BORGATI, T. F.; ALVES, R. B.; TEIXEIRA, R. R.; DE FREITAS, R. P.; PERDIGÃO, T. G.; DA SILVA, S. F.; DOS SANTOS, A. P.; BASTIDAS, A. J. O. Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 24, p. 953-961, 2013.

BRUICE, P. Y. Reações de benzenos substituídos. In: BRUICE, P. *Química Orgânica*. 4. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, v. 2, p. 62, 2006.

BUTLER, M. S. The role of natural product chemistry in drug discovery. *Journal of Natural Products*, v. 67, p. 2141-2153, 2004.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 78, p. 98-106, 2008.

CANTRELL, C. L.; DAYAN, F. E.; DUKE, S. O. Natural Products as Sources for New Pesticides. *Journal of Natural Products*, v. 75, p. 1231-1242, 2012.

CHAVARRIA, D.; CAGIDE, F.; PINTO, M.; GOMES, L. R.; LOW, J. N.; BORGES, F. Development of piperic acid-based monoamine oxidase inhibitors: synthesis, structural characterization and biological evaluation. *Journal of Molecular Structure*, v. 1182, p. 298-307, 2019.

CHEN, Y.; YAO, K.; WANG, K.; CHENG, X.; LI, K.; KHAN, B.; ZHAO, S.; YAN, W.; YE, Y. Bioactive-guided structural optimization of 1,2,3-triazole phenylhydrazones as potential fungicides against *Fusarium graminearum*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v. 164, p. 26-32, 2020.

COPPING, L. G.; DUKE, S. O. Natural products that have been used commercially as crop protection agents. *Pest Management Science*, v. 63, p. 524-554, 2007.

COSTA, A. V.; DE OLIVEIRA, M. V. L.; PINTO, R. T.; MOREIRA, L. C.; GOMES, E. M. C.; DE ASSIS-ALVES, T.; PINHEIRO, P. F.; DE QUEIROZ, V. T.; VIEIRA, L. F. A.; TEIXEIRA, R. R.; JÚNIOR, W. C. J. Synthesis of novel glycerol-derived 1,2,3-triazole and evaluation of their fungicide, phytotoxic and cytotoxic activities. *Molecules*, v. 22, p. 1666, 2017.

COSTA, A. V.; MOREIRA, L. C.; PINTO, R. T.; ALVES, T. A.; SCHWAN, V. V.; QUEIROZ, V. T.; PRAÇA-FONTES, M. M.; TEIXEIRA, R. R.; MORAIS, P. A. B.; JÚNIOR, W. C. J. Synthesis of Glycerol-Derived 4-Alkyl-Substituted 1,2,3-Triazoles and Evaluation of Their Fungicidal, Phytotoxic, and Antiproliferative Activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 31, p. 821-832, 2020.

COSTA, P. R. R. Produtos Naturais como Ponto de Partida para a Descoberta de Novas Substâncias Bioativas: Candidatos a Fármacos com Ação Antiofídica, Anticâncer e Antiparasitária. *Revista Virtual de Química*, v. 1, p. 58-66, 2009.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*, p. 3670-3695, 2013.

CUTLER, G. G.; CUTLER, S. J. *Biologically Active Natural Products: Agrochemicals*. 1. ed. Nova York: CRC Press, 315 p., 1999.

DA SILVA, F. C.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FRUGULHETTI, I. I. P.; CASTRO, H. C.; SOUZA, S. L. O.; SOUZA, T. M. L. DE; RODRIGUES, D. Q.; SOUZA, A. M. T.; ABREU, P. A.; PASSAMANI, F.; RODRIGUES, C. R.; FERREIRA, V. F. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 373-383, 2009.

DA SILVA, B. C.; MELO, D. R.; FRANCO, C. T.; MATURANO, R.; FABRI, R. L.; DAEMON, E. Evaluation of eugenol and (E)-cinnamaldehyde insecticidal activity against larvae and pupae of *Musca domestica* (Diptera: Muscidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 57, p. 181-186, 2020.

DHANYA, K.; KIZHAKKAYIL, J.; SYAMKUMAR, S.; SASIKUMAR, B. Isolation and amplification of genomic DNA from recalcitrant dried berries of black pepper (*Piper nigrum* L.), a medicinal spice. *Molecular Biotechnology*, v. 7, p. 165-168, 2007.

DIAS, M. C. F.; GULARTE, T. Q.; TEIXEIRA, R. R.; SANTOS, J. A. N.; PILAU, E. J.; MENDES, T. A. O.; DEMUNER, A. J.; SANTOS, M. H. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives of 4,4'-dihydroxybenzophenone and evaluation of their elastase inhibitory activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 30, p. 97-107, 2018.

DEVI, K. P.; NISHA, S. A.; SAKTHIVEL, R.; PANDIAN, S. K. Eugenol (an essential oil of clove) acts as an antibacterial agent against *Salmonella typhi* by disrupting the cellular membrane. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 130, p. 107-115, 2010.

DEWICK, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3. ed. Nova York: John Wiley & Sons, 539 p., 2008.

DOS SANTOS, N. P.; PINTO, A. C. A Mata é sua Farmácia: a pesquisa de plantas brasileiras para o combate de doenças tropicais no século XIX. *Revista Virtual de Química*, v. 4, p. 162-172, 2012.

DUBOVIS, M. V.; RUDAKOV, G. F.; KULAGIN, A. S.; TSARKOVA, K. V.; POPKOV, S. V.; GOLOVESHKIN, A. S.; CHERKAEV, G. V. A new method of synthesis of substituted 1-(1H-imidazole-4-yl)-1H-1,2,3-triazoles and their fungicidal activity. *Tetrahedron*, v. 74, p. 672-683, 2018.

EGBEWANDE, F. A.; NILSSON, N.; WHITE, J. M.; COSTER, M. J.; DAVIS, R. A. The design, synthesis, and anti-inflammatory evaluation of a drug-like library based on the natural product valerenic acid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 27, p. 3185-3189, 2017.

EL-SABER BATIHA, G.; ALKAZMI, L. M.; WASEF, L. G.; BESHBISHY, A. M.; NADWA, E. H.; RASHWAN, E. K. *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities. *Biomolecules*, v. 10, p. 202, 2020.

EPSTEIN, W. W.; NETZ, D. F.; SEIDEL, J. L. Isolation of Piperine from Black Pepper. *Journal of Chemical Education*, v. 70, n. 7, p. 598-599, 1993.

FAN, L. S.; MUHMAD, R.; OMAR, D.; RAHIMANI, M. Insecticidal Properties of *Piper nigrum* fruit extracts and essential oils against *Spodoptera litura*. *International Journal of Agriculture and Biology*, v. 13, p. 517-522, 2011.

FERNANDES, C. M.; ALVAREZ, L. X.; SANTOS, N. S.; BARRIOS, A. C. B.; PONZIO, E. A. Green synthesis of 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole, its application as corrosion inhibitor for mild steel in acidic medium and new approach of classical electrochemical analyses. *Corrosion Science*, v. 149, p. 185-194, 2019.

FERREIRA, W. S.; FRANKILM, T. N.; LOPES, N. D.; LIMA, M. E. F. Piperina, seus análogos e derivados: potencial como antiparasitários. *Revista Virtual de Química*, v. 4, p. 208, 2012.

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, p. 1791-1804, 2011.

GAZOLLA, P. A. R.; TEIXEIRA, R. R.; DA SILVA, A. M.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; SIQUEIRA, R. P.; GONÇALVES, 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, p. 497-506, 2018.

GERWICK, B. C.; SPARKS, T. C. Natural products for pest control: an analysis of their role, value and future. *Pest Management Science*, v. 70, p. 1169-1185, 2014.

GIL, M. G.; ARÉVALO, M. J.; LÓPEZ, O. Click Chemistry – What's in a name? Triazole synthesis and beyond. *Synthesis*, n. 11, p. 1589-1620, 2007.

HAMMAD, A. S.; RAVINDRAN, S.; KHALIL, A.; MUNUSAMY, S. Structure-activity relationship of piperine and its synthetic amide analogs for therapeutic potential to prevent experimentally induced ER stress in vitro. *Cell Stress and Chaperones*, v. 22, p. 417, 2017.

HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V.; DEHGHANI, M.; AHMADI, T. Towards click chemistry: multicomponent reactions via combinations of name reactions. *Tetrahedron*, v. 74, p. 3391-3457, 2018.

HERRERA-HERRERA, A. V.; ASENSIO-RAMOS, M.; HERNÁNDEZ-BORGES, J.; RODRÍGUEZ-DELGADO, M. A. Pesticides and herbicides: types, uses, and determination of herbicides. *Encyclopedia of Food and Health*. Oxford: Academic, p. 326-332, 2016.

HOLUB, J. M.; KIRSHENBAUM, K. Tricks with clicks: modification of peptidomimetic oligomers via copper-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition. *Chemical Society Reviews*, v. 39, p. 1325-1337, 2010.

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.

JESCHKE, P.; NAUEN, R. Neonicotinoids – from zero to hero in insecticide chemistry. *Pest Management Science*, v. 64, p. 1084-1098, 2008.

KABUTO, H.; TADA, M.; KOHNO, M. Eugenol [2-methoxy-4-(2-propenyl)phenol] prevents 6-hydroxydopamine-induced dopamine depression and lipid peroxidation inductivity in mouse striatum. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 30, p. 423-427, 2007.

KAMATOU, G. P.; VERMAAK, I.; VILJOEN, A. M. Eugenol: From the Remote Maluku Islands to the International Market Place: A Review of a Remarkable and Versatile Molecule. *Molecules*, v. 17, p. 6953-6981, 2012.

KATRINSKI, A. R.; RESS, C. W. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*. Nova York: Pergamon Press Ltd., v. 5, p. 669-732, 1984.

KESARWANI, K.; GUPTA, R. Bioavailability enhancers of herbal origin: an overview. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 3, p. 253-266, 2013.

KHAN, I. A.; MIRZA, Z. M.; KUMAR, A.; VERMA, V.; QAZI, G. N. Piperine, a phytochemical potentiator of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 50, p. 810-812, 2006.

KIM, D.-K.; KIM, J.; PARK, H.-J. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-pyridinyl-[1,2,4]-triazoles as inhibitors of transforming growth factor β1 type 1 receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 12, p. 2013-2020, 2004.

KISHOREKUMAR, A.; JALEEL, C. A.; MANIVANNAN, P.; SANKAR, B.; SRIDHARAN, R.; PANNEERSELVAM, R. Comparative effects of different triazole compounds on growth, photosynthetic pigments and carbohydrate metabolism of *Solenostemon rotundifolius*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 60, p. 207-212, 2007.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, p. 2004, 2001.

KOZUKUE, N.; PARK, M. S.; CHOI, S. H.; LEE, S. U.; OHNISHI-KAMEYAMA, M.; LEVIN, C. E.; FRIEDMAN, M. Kinetics of light-induced cis-trans isomerization of four piperines and their levels in ground black peppers as determined by HPLC and LC/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 55, p. 7131, 2007.

KUMAR, S.; BHANDARI, C.; SHARMA, P.; AGNIHOTRI, N. Role of Piperine in Chemoresistance. *Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization*, v. 2, p. 259-286, 2018.

LAHLOU, M. The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, v. 4, p. 17-31, 2013.

LEONETI, V. A.; CAMPO, V. L.; GOMES, A. S.; FIELD, R. A.; CARVALHO, I. Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) "click chemistry" in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. *Tetrahedron*, v. 66, 2010.

LOISELEUR, O. Natural Products in the Discovery of Agrochemicals. *Chimia*, v. 71, p. 810-822, 2017.

LI, H.; ANEJA, R.; CHAIKEN, I. Click chemistry in peptide-based drug design. *Molecules*, v. 18, p. 9797-9817, 2013.

LIMA, R. A. *Estudo químico das cascas de Maytenus guianensis Klotzsch ex Reissek e o seu potencial antimicrobiano*. 2016. Tese (Doutorado em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede Bionorte) – Universidade Federal do Amazonas.

LIMA, A. M. A. *Síntese de derivados da benzofenona contendo o núcleo 1,2,3-triazólico e avaliação de suas atividades citotóxica, leishmanicida e fotoprotetora*. 2018. Tese (Doutorado em Agroquímica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa.

MAK, K. K.; KAMAL, M. B.; AYUBA, S. B.; SAKIROLLA, R.; KANG, Y. B.; MOHANDAS, K.; BALIJEPALLI, M. K.; AHMAD, S. H.; PICHIKA, M. R. A Comprehensive Review on Eugenol's Antimicrobial Properties and Industry Applications: A Transformation from Ethnomedicine to Industry. *Pharmacognosy Reviews*, v. 13, 2019.

MANDAL, S. M.; ROY, A.; GHOSH, A. K.; HAZRA, T. K.; BASAK, A.; FRANCO, O. L. Challenges and future prospects of antibiotic therapy: from peptides to phages utilization. *Frontiers in Pharmacology*, v. 5, p. 105, 2014.

MANETSCH, R.; KRASINSKI, A.; RADIC, Z.; RAUSHEL, J.; TAYLOR, P.; SHARPLESS, K. B.; KOLB, H. C. In Situ Click Chemistry: Enzyme Inhibitors Made to Their Own Specifications. *Journal of the American Chemical Society*, v. 126, p. 12809-12818, 2004.

MAO, Q. Q.; HUANG, Z.; ZHONG, X. M.; XIAN, Y. F. Piperine reverses the effects of corticosterone on behavior and hippocampal BDNF expression in mice. *Neurochemistry International*, v. 74, p. 36-41, 2014.

MARCHESE, A.; BARBIERI, R.; COPPO, E.; ORHAN, I. E.; DAGLIA, M.; NABAVI, S. F.; IZADI, M.; ABDOLLAHI, M.; NABAVI, S. M.; AJAMI, M. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: a mechanistic viewpoint. *Critical Reviews in Microbiology*, v. 43, p. 668-689, 2017.

MEGHANI, N. M.; AMIN, H. H.; LEE, B. Mechanistic applications of click chemistry for pharmaceutical drug discovery and drug delivery. *Drug Discovery Today*, v. 0, n. 0, p. 1-16, 2017.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chemical Reviews*, v. 108, p. 2952-3015, 2008.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, v. 29, p. 569-579, 2006.

MILADINOVA, P. M.; KONSTANTINOVA, T. N. Photo stabilizers for polymers – new trends. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, v. 50, p. 229-239, 2015.

NAKAGAWA, A.; MINAMI, H. Morphine and New Directions. *Comprehensive Natural Products III: Chemistry and Biology*, v. 2, p. 686-699, 2020.

NEGI, M.; CHAWLA, P. A.; FARUK, A.; CHAWLA, V. Role of heterocyclic compounds in SARS and SARS-CoV-2 pandemic. *Bioorganic Chemistry*, v. 104, 2020.

NIU, C.; LU, X.; AISA, H. A. Preparation of novel 1,2,3-triazole furocoumarin derivatives via click chemistry and their anti-vitiligo activity. *RSC Advances*, v. 9, p. 1671-1678, 2019.

OLIVEIRA, R. G.; ALENCAR-FILHO, E. B.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. A influência da piperina na biodisponibilidade de fármacos: uma abordagem molecular. *Química Nova*, v. 37, p. 69-73, 2014.

OGENDO, J. O.; KOSTYUKOVSKY, M.; RAVID, U.; MATASYOH, J. C.; DENG, A. L.; OMOLO, E. O.; KARIUKI, S. T.; SHAAYA, E. Bioactivity of *Ocimum gratissimum* L. oil and two of its constituents against five insect pests attacking stored food products. *Journal of Stored Products Research*, v. 44, p. 328-334, 2008.

PAWAR, H. A. Natural product as a source of lead to the design of new drugs. *Natural Products Chemistry & Research*, v. 2, 2014.

PARGANIHA, R.; VERMA, S.; CHANDRAKAR, S.; PAL, S.; SAWARKAR, H. A.; KASHYAP, P. In vitro anti-asthmatic activity of fruit extract of *Piper nigrum* (Piperaceae). *Journal of Medicinal Herbs*, v. 1, p. 15-18, 2011.

PEARCE, S. The Importance of Heterocyclic Compounds in Anti-Cancer Drug Design. *Drug Discovery World*, 2017. Disponível em: https://www.ddw-online.com/the-importance-of-heterocyclic-compounds-in-anti-cancer-drug-design-1106-201708/. Acesso em: 31 mar. 2021.

PEREIRA, E. N. C. *Síntese e avaliação da atividade inseticida de N-alquil e N-aril amidas*. 2011. 154 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2011.

PETERSON, L. B.; BRIAN, S. J. Click chemistry to probe Hsp90: synthesis and evaluation of a series of triazole-containing novobiocin analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, p. 3957-3960, 2010.

PILLMOOR, J. B.; WRIGHT, K.; TERRY, A. S. Natural Products as a Source of Agrochemicals and Leads for Chemical Synthesis. *Journal of Pesticide Science*, v. 39, p. 131-140, 1993.

PINTO, A. C. O Brasil dos viajantes e dos exploradores e a química de produtos naturais brasileira. *Química Nova*, v. 18, p. 608, 1995.

PRAKASH, B.; KUJUR, A.; YADAV, A. Drug synthesis from natural products: a historical overview and future perspective. In: *Synthesis of Medicinal Agents from Plants*, cap. 2, p. 25-46, 2018.

RANI, S. K. S.; SAXENA, N. Antimicrobial activity of black pepper (*Piper nigrum* L.). *Global Journal of Pharmacology*, v. 7, p. 87-90, 2013.

RAO, A. N.; NAGAMANI, A. Integrated weed management in India – revisited. *Indian Journal of Weed Science*, v. 42, p. 123-135, 2010.

RICE, M. J.; LEGG, M.; POWELL, K. A. Natural Products in Agriculture – A View from the Industry. *Journal of Pesticide Science*, v. 52, p. 184-188, 1998.

RODRIGUES, M. P. *Síntese e avaliação de bioatividades de derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico*. 2015. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2015.

RUPESH, M.; ASHISH, P.; NATH, P. S. Triazole: A Potential Bioactive Agent (Synthesis and Biological Activity). *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, v. 2, p. 1490-1494, 2011.

SANTOS, D. M. O. *Cristais líquidos termotrópicos calamíticos contendo o heterociclo [1,2,3]-triazol 1,4-dissubstituído*. 2006. 90 f. Disponível em: https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/89010.

SAUTER, H.; STEGLICH, W.; ANKE, T. Strobilurins: Evolution of a New Class of Active Substances. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 38, p. 1328-1349, 1999.

SHARGHI, H.; SARVARI, M. H.; MOEINI, F.; KHALIFEH, R.; BENI, A. S. One-Pot three-component synthesis of 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazole derivatives by Copper-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of 2-Azido Alcohols and Terminal Alkynes under Mild Conditions in Water. *Helvetica Chimica Acta*, v. 93, p. 435-449, 2010.

SHITYAKOV, S.; BIGDELIAN, E.; HUSSEIN, A. A.; HUSSAIN, M. B.; TRIPATHI, Y. C.; KHAN, M. U.; SHARIATI, M. A. Phytochemical and pharmacological attributes of piperine: A bioactive ingredient of black pepper. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 176, p. 149-161, 2019.

SILVA, R. A.; QUINTELA, E. D.; MASCARIN, G. M.; BARRIGOSSI, J. A. F.; LIÃO, L. M. Compatibility of conventional agrochemicals used in rice crops with the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*. *Scientia Agricola*, v. 70, p. 152-160, 2013.

SIMÕES, C.; SCHENKEL, E.; MELLO, J.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 502 p., 2017.

SPARKS, T. C.; HAHN, D. R.; GARIZI, N. V. Natural products, their derivatives, mimics and synthetic equivalents: role in agrochemical discovery. *Pest Management Science*, v. 73, p. 700-715, 2017.

STEFANI, H. A.; CANDUZINI, H. A.; MANARIN, F. Through copper-mediated alkyne–azide cycloaddition. *Tetrahedron*, v. 52, p. 6086-6090, 2011.

SUJATHA, R.; LUCKIN, C. B.; NAZEEM, P. A. Histology of organogenesis from callus cultures of black pepper (*Piper nigrum* L.). *Journal of Tropical Agriculture*, v. 41, p. 16-19, 2003.

TAVVABI-KASHANI, N.; HASANPOUR, M.; RAHIMI, V. B.; VAHDATI-MASHHADIAN, N.; ASKARI, V. R. Pharmacodynamic, pharmacokinetic, toxicity, and recent advances in Eugenol's potential benefits against natural and chemical noxious agents: A mechanistic review. *Toxicon*, v. 238, 2024.

TAVARES, W. S.; CRUZ, F.; PETACCI, S. S.; FREITAS, J. E.; ZANUNCIO, J. C. Insecticide activity of piperine: toxicity to eggs of *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) and *Diatraea saccharalis* (Lepidoptera: Pyralidae) and phytotoxicity on several vegetables. *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 5, p. 5301-5306, 2011.

TASLEEM, F.; AZHAR, I.; ALI, S. N.; PERVEEN, S.; MAHMOOD, Z. A. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 7, p. 461-468, 2014.

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

TEIXEIRA, R. R.; DA SILVA, A. M.; SIQUEIRA, R. P.; GONÇALVES, V. H. S.; PEREIRA, H. S.; FERREIRA, R. S.; COSTA, A. V.; DE MELO, E. B.; PAULA, F. R.; FERREIRA, M. M. C.; BRESSAN, G. C. Synthesis of Nerol Derivatives Containing a 1,2,3-Triazole Moiety and Evaluation of Their Activities against Cancer Cell Lines. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 30, p. 541-561, 2019.

TIWARI, A.; MAHADIK, K. R.; GABHE, S. Y. Piperine: a comprehensive review of methods of isolation, purification and biological properties. *Medicine in Drug Discovery*, v. 7, 2020.

UJIHARA, K. The history of extensive structural modifications of pyrethroids. *Journal of Pesticide Science*, v. 44, p. 215-224, 2019.

VIEGAS JR., C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Química Nova*, v. 29, p. 326-337, 2006.

WATTANATHORN, J.; CHONPATHOMPIKUNLERT, P.; MUCHIMAPURA, S.; PRIPREM, A.; TANKAMNERDTHAI, O. Piperine, the potential functional food for mood and cognitive disorders. *Food Chemistry & Technology*, v. 46, p. 3106-3110, 2008.

WANG, C.; IKHLEF, D.; KAHLAL, S.; SAILLARD, J. Y.; ASTRUC, D. Metal-catalyzed azide-alkyne "click" reactions: Mechanistic overview and recent trends. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 316, p. 1-20, 2016.

WHITING, M.; TRIPP, J. C.; LIN, Y. C.; LINDSTROM, W.; OLSON, A. J.; ELDER, J. H.; SHARPLESS, K. N.; FOKIN, V. V. Rapid Discovery and Structure−Activity Profiling of Novel Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Enabled by the Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 1,2,3-Triazoles and Their Further Functionalization. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, p. 7697-7710, 2006.

WORREL, 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.

YU, W. J.; RAO, Q.; WANG, M.; TIAN, Z.; LIN, D.; LIU, X. R.; WANG, J. X. The Hsp90 inhibitor 17-allylamide-17-demethoxygeldanamycin induces apoptosis and differentiation of

Kasumi-1 harboring the Asn822Lys KIT mutation and downregulates KIT protein level. *Leukemia Research*, v. 30, p. 575-582, 2006.

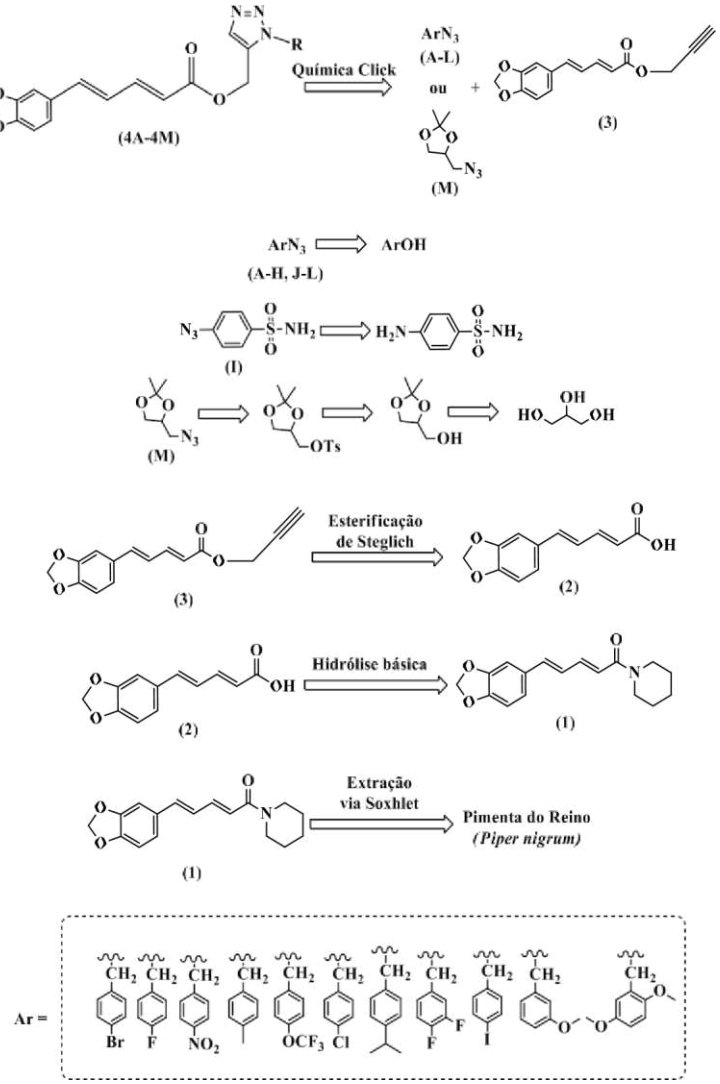
ZHOU, C.; WANG, Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, p. 239-280, 2012.

CAPÍTULO 2

2.1 SÍNTESE DE 1,2,3- TRIAZÓLICOS INSPIRADOS NA PIPERINA

Considerando-se o amplo espectro de bioatividades da piperina (1) e de compostos 1,2,3-triazólicos supracitadas no capítulo 1. Descreve-se neste capítulo a síntese, tendo a reação click como etapa chave, e a caracterização estrutural dos derivados da piperina contendo núcleos 1,2,3-triazólicos. No Esquema 5, está representada a análise retrossintética para obtenção dos compostos triazólicos 4a-4m derivados da piperina (**1**).

Esquema 5 - Análise retrossintética para a síntese dos compostos triazólicos 4a-4m.

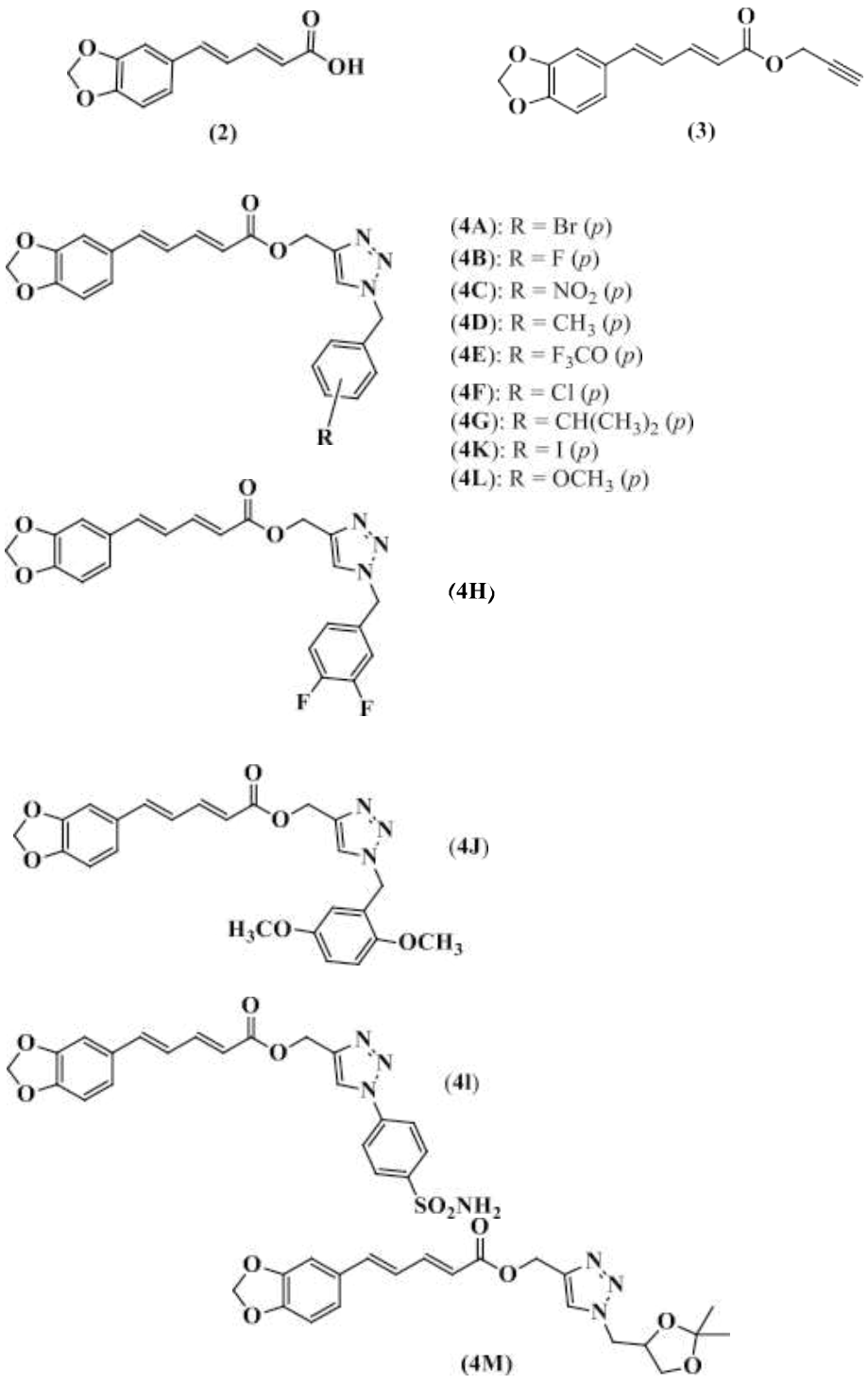


Fonte: elaborado pelo próprio autor.

De acordo com a retrossíntese, os compostos triazólicos 4a-4m foram obtidos via reação CuAAC (reação click) entre o alquino terminal 3 e diferentes azidas orgânicas. As azidas benzílicas a-h e j-l foram preparadas a partir de álcoois benzílicos ou haletos de benzila, enquanto que a azida i foi obtida a partir da 4-aminobenzenossulfonamida e a azida m foi sintetizada a partir do glicerol. A preparação do alquino 3 foi realizada via esterificação de Steglich entre o ácido pipérico 2 e o álcool propargílico, na presença do reagente de acoplamento (DIC) e do catalisador (DMAP). O ácido pipérico 2 foi obtido via hidrolise básica da piperina (1), que foi extraída da pimenta do reino utilizando o aparelho de Soxhlet.

Neste capítulo serão descritas as etapas envolvidas na preparação dos treze derivados da piperina 4a-4m, cujas estruturas são apresentadas na Figura 18 (p.49), sintetizados a partir da implementação do plano sintético apresentado no Esquema 5 (p. 47). Além disso, estão apresentadas as estruturas do ácido pipérico 2 e do alquino terminal 3 envolvidos na preparação dos produtos finais 4a-4m.

Figura 18 - Estruturas químicas dos derivados da piperina (4a-4m). p = substituinte na posição para do anel aromático; o = substituinte na posição orto do anel aromático.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1 Generalidades Metodológicas

Os grãos de pimenta do reino utilizados neste trabalho foram adquiridos no comércio local da cidade de Viçosa, Minas Gerais.

Foram utilizados reagentes de grau P.A. para a síntese dos compostos. As substâncias álcool 4-bromobenzilico, álcool 4-nitrobenzílico, álcool 4-metilbenzílico, álcool 4-clorobenzílico, álcool 4-trifluorometóxibenzílico, álcool 4-isopropilbenzílico, álcool 3,4-difluorobenzílico, álcool 2,5-dimetoxibenzílico, 1-clorometil-3metoxibenzeno, 1- clorometil-4-fluorobenzeno, 1-bromometil-4-iodobenzeno, sulfato de cobre penta- hidratado, ascorbato de sódio, brometo de propargila, cloreto de tosila e azida de sódio foram adquiridas comercialmente da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e utilizados sem prévia purificação. Acetona, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, trietilamina, ácido clorídrico e dimetilsulfóxido foram adquiridos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil). Os solventes diclorometano, acetato de etila e hexano foram adquiridos da Êxodo Científica (Sumaré, São Paulo, Brasil) e utilizados após destilação realizada por meio do evaporador rotativo.

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 (λ = 254 nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de $KMnO_4$, 20 g de K_2CO_3, 5 mL de NaOH 5% m v^{-1}, 300 mL de água destilada). 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.

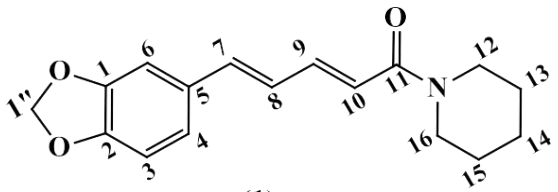
As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 e não foram corrigidas. Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos empregando-se a técnica reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Varian 660 com acessório GladiATr na região de 4000 a 500 cm^{-1}.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^{1}H, 300 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C, 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300. Foram utilizados como solvente clorofórmio deuterado (CDCl3) e dimetilsulfóxido

deuterado (DMSO-d6). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz). Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^{1}H, 400 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C, 100 MHz) foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III HD, sonda prodigy BBO, 5mm.

2.2.2 Procedimentos Experimentais

2.2.2.1 Extração e purificação da piperina (1)

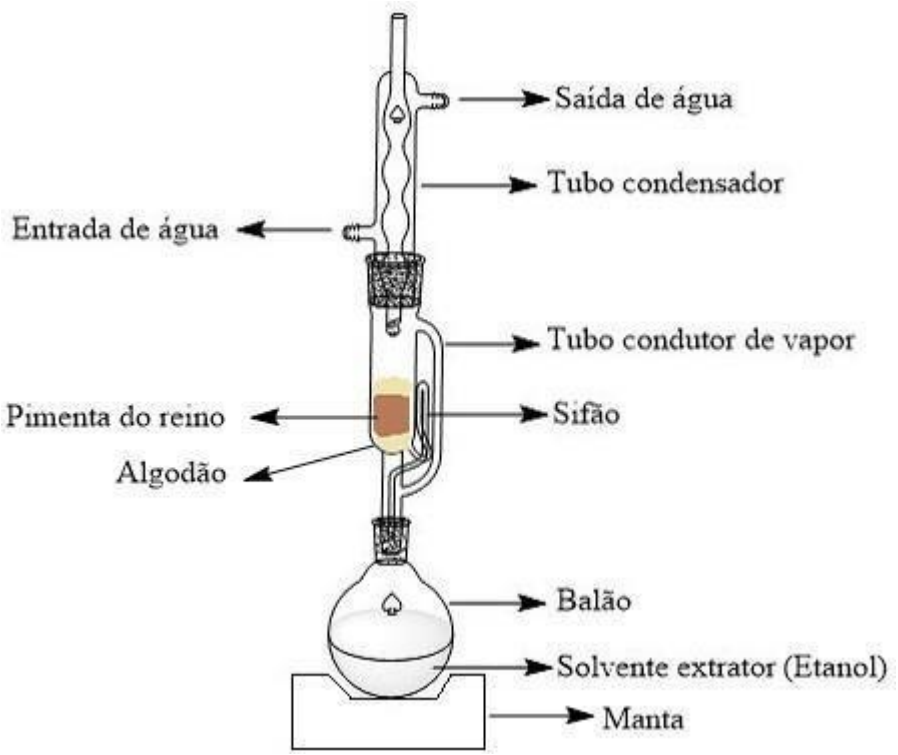


(1)

Em um extrator Soxhlet foram colocados 23 g de pimenta do reino macerada. A um balão de fundo redondo de 1000 mL foram adicionados 300 mL de etanol. Em seguida, o balão foi conectado ao extrator Soxhlet e o solvente aquecido. O aquecimento foi mantido por 2 horas a partir do primeiro ciclo. Após este período, o extrato foi concentrado sob pressão reduzida, sendo obtido um óleo de coloração verde escura. A este óleo adicionaram-se 20 mL de solução de KOH 10% m v^{-1} (solvente água-etanol 1:1 v v^{-1}) e a mistura resultante permaneceu sob agitação por 1 hora. Decorrido este período, a mistura foi filtrada e adicionou-se ao filtrado água destilada até a completa precipitação da piperina (1). Esta nova mistura foi mantida em geladeira por 24 horas. A piperina (1) bruta foi filtrada a vácuo e lavada com água gelada para remover resíduos de KOH. O sólido foi recristalizado com hexano-tolueno (4:1 v v-1). Foram obtidos 0,9740 g (3,41 mmol) de cristais amarelos claros de piperina (1), o que correspondeu a 4% da massa inicial de pimenta do reino inicialmente utilizada no processo de extração.

Na Figura 19 (p.52) está representado o sistema utilizado na extração de 1.

Figura 19 - Sistema utilizado para extração da piperina (1).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Característica: Sólido cristalino amarelo claro.

CCD: Rf = 0,44 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v v^{-1}).

Tf: 128-130 °C (Literatura: 130-131 °C – Berger e Sicker, 2009).

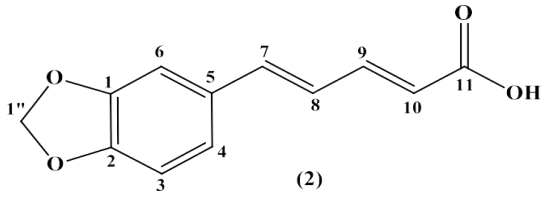
IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3511, 3464, 2920, 2859, 1625, 1607, 1561, 1489, 1446, 1248, 1194, 1129, 995, 920, 826, 797, 541 cm^{-1}. O espectro é apresentado na Figura 24, página 76.

M/S (*m/z*, %): 285 ([M^+], 45); 201 (68); 173 (37); 171 (20); 143 (31); 115 (100); 84 (31); 63 (13); 41 (14). O espectro é apresentado na Figura 23, página 72.

RMN de ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ: 1,55-1,71 (m, 6H, H-13, H-14, H-15); 3,53 (t, 2H, J = 5,5 Hz, H-12); 3,65 (t, 2H, J = 5,5 Hz, H-16); 5,99 (s, 2H, H-1"); 6,46 (d, 1H, J = 14,4 Hz, H-10); 6,72-678 (m, 2H, H-7, H-8); 6,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-3); 6,90 (dd, 1H, J_1 = 8,0 Hz e J_2 = 2,0 Hz, H-4); 7,00 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H-6); 7,42 (ddd, 1H, J_1 = 14,4 Hz, J_2 = 7,5 Hz e J_3 = 2,8 Hz, H-9). O espectro é apresentado na Figura 25, página 77.

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl3) δ: 24,7 (C-14); 26,2 (C-15); 28,8 (C-13); 44,2 (C-16); 48,1 (C-12); 100,8 (C-1"); 104.8 (C-6); 107,9 (C-3); 118,7 (C-10); 122,8 (C-4); 125,3 (C-7); 130,9 (C-5); 137,6 (C-8); 143,6 (C-9); 148,11 (C-1); 148,16 (C-2); 165,4 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 26, página 78.

2.2.2.2 Síntese do ácido (2E, 4E)-5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,4-pentadienóico (ácido pipérico) (2)



(2)

Em um tubo selado foram adicionados a piperina (1) (0,300g, 1,05 mmol) e 10 mL de solução alcoólica de NaOH 2 mol L-1. A mistura foi aquecida a 70 oC por 24 horas. Após este período, o sistema foi arrefecido e foram adicionados 5 mL de água destilada. Esta mistura foi colocada em banho de gelo e foi acidificada com HCl concentrado, resultando na precipitação do ácido pipérico (2). Procedeu-se, então, a uma filtração à vácuo. O sólido obtido foi lavado com água gelada e posteriormente seco. O composto 2 foi obtido com 80% rendimento (0,184 g; 0,841 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: Rf = 0,38 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v v^{-1})

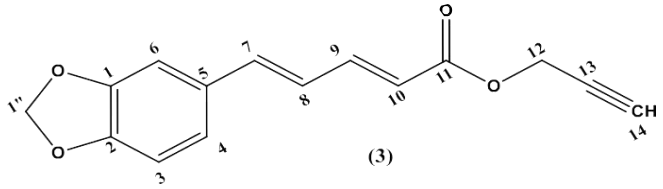
Tf: 217-218 °C (Literatura: 216-217 oC, IKAN, 1991).

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3421, 2920, 2853, 2671, 2515, 2050, 1991, 1679, 1586, 1490, 1445, 1408, 1252, 1036, 999, 921, 851, 798, 698, 527 cm-1. O espectro é apresentado na Figura 28, página 82.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 5,90 (d, 1H, J = 15,3 Hz, H-10); 6,03 (s, 2H, H-1"); 6,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-3); 6,93-6,97 (m, 2H, H-7/H-8); 6,99 (dd, 1H, J1 = 7,8 Hz e J2 = 1,8 Hz, H-4); 6,98 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-6); 7,23-7,31 (m, 1H, H-9); 12,1 (sl, 1H, OH). O espectro é apresentado na Figura 29, página 83.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) δ: 102,6 (C-1"); 106,1 (C-6); 109,6 (C-3); 122,1 (C-10); 123,5 (C-4); 125,3 (C-7); 133,4 (C-5); 140,2 (C-8); 145,0 (C-9); 148,4 (C-1); 148,5 (C-2); 168,0 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 30, página 84.

2.2.2.3 Síntese do piperato de propargila (3)



Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo o ácido pipérico (2) (0,300g, 1,37 mmol) dissolvido em 20 mL de diclorometano, foram adicionados álcool propargílico (0,0840g, 1,51 mmol), DIC (0,190 g, 1,51 mmol), DMAP (0,0170 g, 0,137 mmol). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente durante 4 horas. Após este tempo, adicionaram-se a reação 15 mL de água destilada e a realizou-se a extração da fase aquosa com diclorometano (3 x 20mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto 3 foi purificado a partir do resíduo por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila- diclorometano (3:1:1 v v^{-1}). sendo obtido como um sólido cristalino amarelo com 87% (0,306 g, 1,19 mmol).

Característica: Sólido cristalino amarelo.

CCD: Rf = 0,84 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v-1).

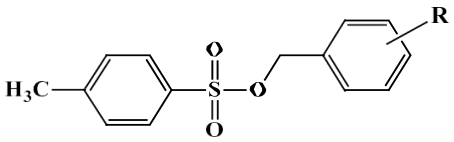
Tf: 84-87 °C.

IV (ATR) ῦmax: 3288, 3247, 3031, 2905, 2849, 2351, 2154, 2077, 2032, 1980, 1709, 1616, 1490, 1445, 1374, 1322, 1263, 1257, 1174, 1129, 1036, 992, 929, 843, 729 cm-1. O espectro é apresentado na Figura 31, página 89.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 2,49 (t, 1H, J = 2,4 Hz, H-14); 4,76 (d, 2H, J = 2,4 Hz, H-12); 5,97 (s, 2H, H-1"); 6,69 (ddd, 1H, J1 = 15,3 Hz, J2 = 10,6 Hz e J3 = 0,7 Hz, H-8); 6,75-6,86 (m, 3H, H-3, H-7, H-10); 6,91 (ddd, 1H, J1 = 8,1 Hz, J2 = 1,8 Hz, H-4); 6,98 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-6); 7,45 (dd, 1H, J1 = 15,1 Hz, J2 = 10,6 Hz, H-9). O espectro é apresentado na Figura 32, página 90.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: 51,8 (C-12); 74,7 (C-14), 77,9 (C-13); 100,7 (C-1"); 105,8 (C-6); 108,4 (C-3); 118,4 (C-10); 123,0 (C-4); 124,2 (C-7); 130,8 (C-5); 140,9 (C-7) ; 146,0 (C-9); 148,3 (C-1); 148,7 (C-2); 166,9 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 33, página 91.

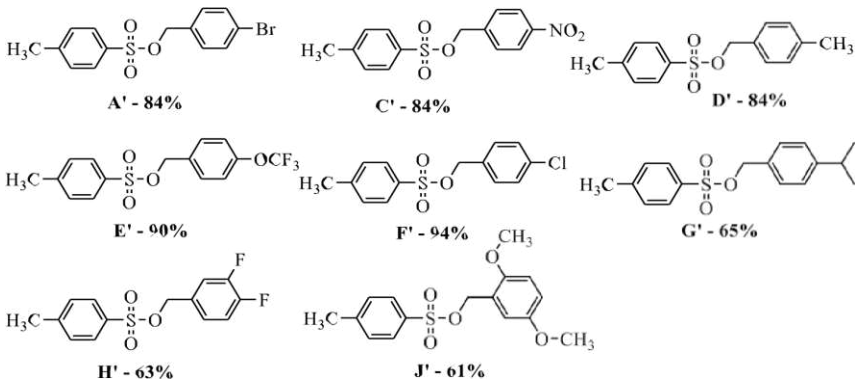
2.2.2.4 Síntese dos ésteres sulfonatos (a', c'-h' e j')



A um balão de fundo redondo (100 mL) foram adicionados 20,0 mL de diclorometano e o álcool benzílico de interesse (1,00 equiv.). A mistura resultando, sob atmosfera de nitrogênio, foi resfriada a -50 °C. Posteriormente, adicionou-se trietilamina (2,00 equiv.). Em seguida, adicionou-se lentamente à mistura de reação o cloreto de tosila (1,50 equiv.) dissolvido em 1,00 mL de diclorometano. Após o término da reação, evidenciado por análise de CCD, adicionaram-se 10 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada, lavada com solução aquosa (0,1 mol L-1) de HCl (3 x 15,0 mL), seguida de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 x 5,00 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida para a obtenção do éster metanossulfonato de interesse. Os ésteres não foram submetidos a nenhum processo subsequente de purificação.

Como estas substâncias sintetizadas não são inéditas e possuem caracterização bem documentada na literatura (BORGATI et al., 2013; GAZOLLA, 2015; LIMA, 2018), optou-se por não descrever detalhadamente suas caracterizações. Na Figura 20, encontram-se representadas as estruturas dos ésteres sulfonatos e os rendimentos obtidos nas suas preparações. Destaca-se que as azidas b, k e l não precisaram passar pela etapa de síntese de ésteres sulfonatos porque foi utilizado o correspondente brometo de benzila para a síntese da azida k e cloretos de benzila nas sínteses das azidas b e l.

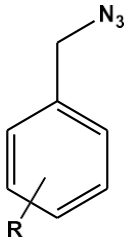
Figura 20 - Estruturas químicas dos ésteres sulfonatos a', c'-h', j'.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

2.2.2.5 Síntese das Azidas Orgânicas

2.2.2.5.1 Síntese das Azidas Benzílicas (a-l)

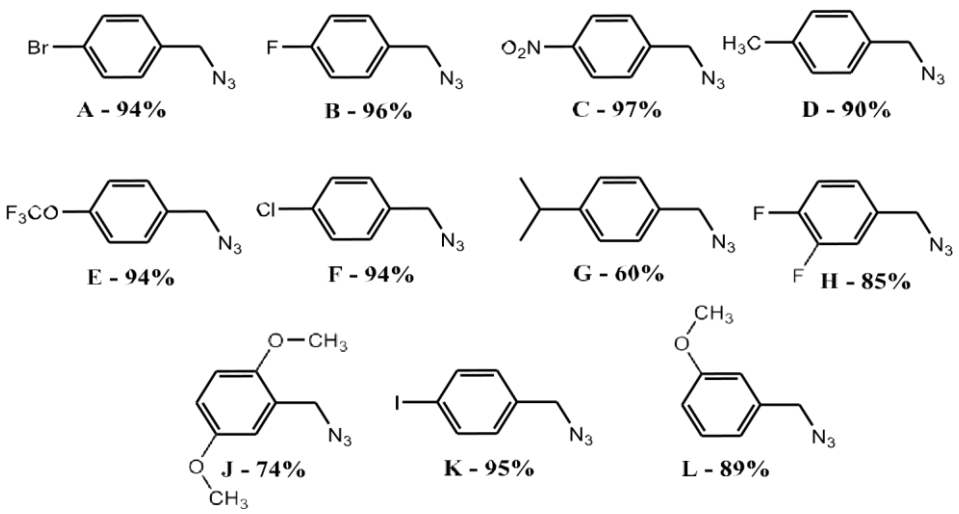


A um balão de fundo redondo (100 mL) contendo 10 mL de dimetilsulfóxido e azida de sódio (4,00 equiv.) foi adicionado o éster sulfonato de interesse (1,00 equiv.) sintetizado conforme descrito no item 2.2.2.4. A mistura de reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionaram-se 10,0 mL de água gelada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida para a obtenção da azida de interesse.

Para as azidas benzílicas b, k e l foram adicionados em um balão de fundo redondo (100 mL), 10 mL de DMSO, azida de sódio (4,00 equiv.) e o cloreto ou brometo de benzila de interesse (1,00 equiv.). Esta mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e monitorada por CCD. A elaboração realizada para estas azidas foi a mesma descrita anteriormente na síntese das outras azidas benzílicas.

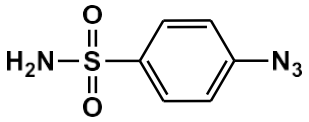
Como estas substâncias sintetizadas não são inéditas e possuem caracterização bem documentada na literatura (BORGATI et al., 2013; GAZOLLA, 2015; LIMA, 2018), optou-se por não descrever detalhadamente suas caracterizações. Na Figura 21 (p.57), encontra-se representadas as estruturas das azidas e os rendimentos obtidos em suas reações de preparação.

Figura 21 - Estruturas químicas das azidas a-h e j-l.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

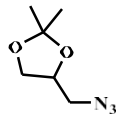
2.2.2.5.1.1 Síntese da 4-azidobenzenossulfonamida (i)



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 $NaNO_2$ (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 (i) com 50% de rendimento (1,15 g, 5,08 mmol) que não foi submetida a nenhum processo subsequente de purificação. Esta azida estava disponível no laboratório e foi sintetizada por BARROS (2019).

Esta azida não é uma substância inédita e possui caracterização bem documentada na literatura (CARTA et al., 2016), e por isso optou-se por não descrever detalhadamente sua caracterização.

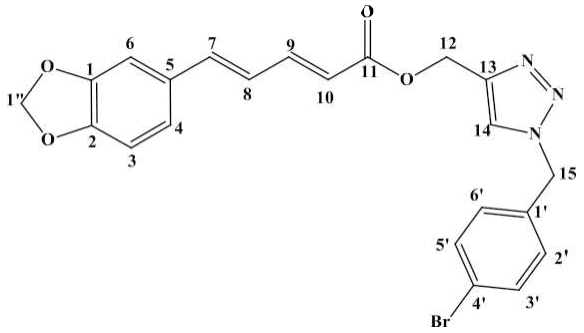
2.2.3.2.5.2 Síntese da azida [4-(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano] (m)



A azida m, é um composto derivado do glicerol e a sua síntese foi similar a relatada por COSTA (2017). Por esta azida não ser uma substância inédita e por possuir caracterização documentada por este mesmo autor, optou-se por não descrever os dados de sua caracterização.

2.2.2.6 Síntese dos Compostos Triazólicos Derivados da Piperina (4a-4m)

Síntese do (1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4-dienoato (4a)



A um balão de fundo redondo (10 mL) foram adicionados o alquino 3 (0,150 g, 0,585 mmol), 1-(azidometil)-4-bromobenzeno (a) (0, 248 g, 1,17 mmol), ascorbato de sódio (0,0924g, 0,468 mmol), 2 mL de álcool tert-butílico e 1,00 mL de água destilada. Em seguida, adicionou-se $CuSO_4.5H_2O$ (0,0584 g, 0,234 mmol). A mistura resultante foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Após o término da reação, evidenciado por análise por CCD, a mistura foi transferida para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As frações orgânicas foram reunidas e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. O composto 4a foi purificado a partir do resíduo por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila-diclorometano (3:1:3 v v^{-1}) e concentrado sob pressão reduzida, fornecendo um sólido amarelo (0,1645 g, 0,351 mmol) com 60% de rendimento.

Característica: Sólido amarelo.

CCD: Rf = 0,50 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v-1).

Tf: 130-132 °C.

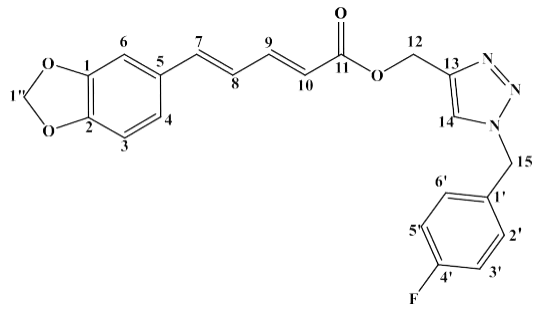
IV (ATR) ῡmax: 2972, 2875, 2374, 2333, 2106, 2002, 1705, 1597, 1490, 1441, 1367, 1241.O espectro é apresentado na Figura 34, página 104

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 5,28 (d, 2H, J = 3,3 Hz, H-12); 5,46 (d, 2H, J = 2,7 Hz, H-15); 5,91 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-10); 5,97 (s, 2H, H-1"); 6,62-6,73 (m, 1H, H-8); 6,75-6,83 (m, 2H, H-3, H-7); 6,90 (dd, 1H, J1 = 8,1 Hz, J2 = 1,8 Hz, H-4); 6,97 (d, 1H, J= 1,8 Hz, H-6); 7,12-7,17 (m, 2H, Hz, H-2', H-6'); 7,41 (dd, 1H, J1 = 15,3 Hz, J2 = 10,5 Hz, H9); 7,52-7,47 (m, 2H, H-3', H-5'); 7,54 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-14). O espectro é apresentado na Figura 35, página 105.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: 52,9 (C-15); 58,1 (C-12); 101,4 (C-1"); 105,3 (C6); 108,4 (C-3); 120,2 (C-10); 122,2 (C-4'); 123,0 (C-4); 123,6 (C-14); 124,2 (C-7); 129,7 (C-2'/C-6'); 130,3 (C-5); 132,3 (C-3'/C-5'); 133,3 (C-1'); 138,0 (C-8); 140,8 (C-9); 145,7 (C-13); 148,2 (C-1); 148,6 (C-2); 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 36, página 106.

Os compostos 4b-4m foram sintetizados empregando-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto 4a. A seguir estão descritas as informações relativas às reações e os dados obtidos para a identificação de cada substância.

Síntese do (1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5-(benzo[d][1,3]dioxol- 5-il)penta-2,4-dienoato (4b)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,1813 g; 0,445 mmol) com

72% de rendimento empregando-se o alquino 2 (0,158 g; 0,617 mmol), 1(azidometil)-4- fluorobenzeno (b) (0,0902 g; 1,17 mmol), ascorbato de sódio (0,0462 g; 0,234 mmol) e CuSO4 5H2O (0,0292 g; 0,117 mmol).

Característica: sólido amarelo:

CCD:0,24 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v-1)

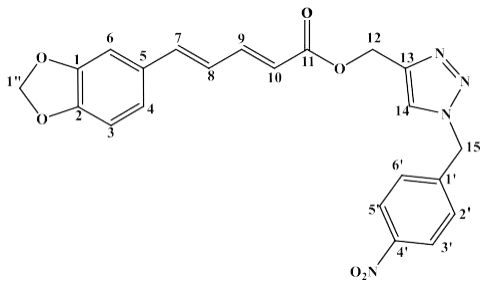
Tf:156-158 °C

IV (ATR) ῡmax: 3139, 3076, 2968, 2886, 1705, 1605, 1490, 1430, 1307, 1241. O espectro é apresentado na Figura 52 do anexo, página 167.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 5,27 (s, 2H, H-12); 5,47 (s, 2H, H-15); 5,90 (s, 1H, H- 10); 5,96 (s, 2H, H-1"); 6,65 (dd, 1H, J1 = 15,7 Hz, J2 = 10,9 Hz, H-8); 6,82-6,74 (m, 2H, H3, H-7); 6,88 (dd, 1H, J1 = 8,1 Hz, J2 = 1,8 Hz, H-4); 6,96 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-6); 7,05 (tap, 2H, J = 8,7 Hz, H-3', H-5'); 7,30-7,23 (m, 2H, H-2', H-6'); 7,39 (dd, 1H, J1 = 15,1 Hz, J2 = 10,6 Hz, H-9); 7,54 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 53 do anexo, página 168.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: 52,3 (C-15); 57,4 (C-12); 102,3 (C-1"); 106,4 (C-6); 108,5 (C-3); 116,1 (d, 2J= 21,0 Hz, C-3', C-5'); 119,4 (C-10); 123,0 (C-4); 123,6 (C-14); 124,2 (C-8); 130,0 (d, 3J= 7,5 Hz, C-2', C-6'); 130,2 (d, 4J= 3,7 Hz, C-1'); 130,3 (C-5); 140,8 (C-10); 143,6 (C-9); 145,7 (C-13); 148,2 (C-1); 148,6 (C-2); 162,8 (d, 1J= 246 Hz; C-4'); 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 54 do anexo, página 169.

Síntese do (1-(4-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5(benzo[d][1,3]dioxol- 5-il)penta-2,4-dienoato (4c)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,181g; 0,417 mmol) com 77% de rendimento empregando-se o alquino **2** (0,138g; 0,538 mmol), 1-(azidometil)-4- nitrobenzeno (**c**) (0,191g; 1,07 mmol), ascorbato de sódio (0,0425g; 0,215 mmol) e $CuSO_4$ $5H_2O$ (0,0269g; 0,108 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,21 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v^{-1})

Tf: 186-190 °C

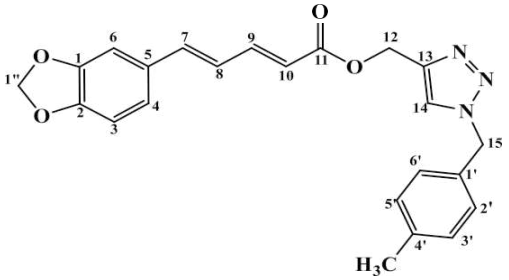
IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3136, 2924, 2846, 2367, 1691, 1598, 1516, 1501, 1453, 1382, 1349, 1260, 1260, 1133, 995. O espectro é apresentado na Figura 55 do anexo, página 170.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 5,22 (s, 2H, H-12); 5,77 (s, 2H, H-15); 5,98 (d, 1H, J_1 = 15,0 Hz, H-10); 6,03 (s, 2H, H-1"); 6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-3); 7,01-6,93 (m, 3H, H-4, H-7, H-8); 7,20 (d, 1H, J = 1,5 Hz, H-6); 7,37 (ddd, 1H, J_1 = 15,3 Hz, J_2 = 8,8 Hz, J_3 =

1,5, H-9); 7,55-7,50 (m, 2H, H-2', H-6'); 8,23-8,19 (m, 2H, H-3', H-5'); 8,29 (s, 1H, H- 14)**.** O espectro é apresentado na Figura 56 do anexo, página 171.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) δ: 51,9 (C-15); 57,6 (C-12); 101,8 (C-1"); 106,1 (C-6); 109,3 (C-3); 119,6 (C-10); 123,8 (C-4); 124,3 (C-3'/C-5'); 125,0 (C-14); 125,7 (C-8); 129,5 (C-2'/C-6'); 130,7 (C-5); 141,4 (C-7); 142,9 (C-1'); 143,7 (C-9); 146,2 (C-13); 147,7(C-4'); 148,4 (C-1); 148,7 (C-2); 166,3 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 57, página 172.

Síntese do (1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5 (benzo[*d*][1,3]dioxol- 5-il)penta-2,4-dienoato (**4d**)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,128g; 0,317 mmol) com 74% de rendimento empregando-se o alquino **2** (0,110g; 0,429 mmol), 1-(azidometil)-4- metilbenzeno (**d**) (0,143g; 0,971 mmol), ascorbato de sódio (0,0339g; 0,172 mmol) e $CuSO_4$ $5H_2O$ (0,0214g; 0,0858 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,29 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v^{-1})

Tf: 118-120 °C

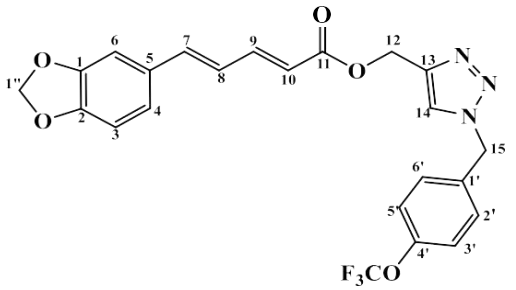
IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3124, 2987, 2894, 2155, 2036, 1980, 1701, 1605, 1504, 1449, 1374, 1315, 1244, 1163, 1133, 1040, 922, 917, 824, 509. O espectro é apresentado na Figura 58 do anexo, página173

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 5,28 (s, 2H, H-12); 5,50 (s, 2H, H-15); 5,89 (d, 1H, *J* = 14,4 Hz, H-10), 5,95 (s, 2H, H-1"); 6,64 (dd, 1H, J_1 = 15,3 Hz, J_2 = 10,8 Hz, H-8); 6,82-6,74 (m, 2H, H-3, H-7); 6,88 (dd, 1H, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 1,8 Hz**,** H-4); 6,96 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-6); 7,17 (s, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'); 7,39 (dd, 1H, J_1 = 15,1 Hz, J_2 = 10,6 Hz, H-9); 7,51 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 59 do anexo, página 174.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ: 20,1 (-**C**H$_3$), 55,2 (C-15), 57,5 (C-12), 101,4 (C-1"), 106,4 (C-6), 108,5 (C-3), 199,5 (C-10), 123,0 (C-4), 123,5 (C-14), 124,3 (C-8), 128,1 (C2'/C-6'), 129,7 (C-3'/C-5'), 130,4 (C-5), 131,3 (C-1'), 138,8 (C-4'), 140,6 (C-7), 143,3 (C- 13),

146,0 (C-9), 148,2 (C-1), 148,6 (C-2), 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 60 do anexo, página 175.

Síntese do (1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4-dienoato (4e)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,135g; 0,285 mmol) com 64% de rendimento empregando-se o alquino 2 (0,113g; 0,441 mmol), 1-(azidometil)-4-(trifluorometoxi)benzeno (e) (0,186g; 0,8586 mmol), ascorbato de sódio (0,0339g; 0,172 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,0214g; 0,0858 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,64 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v^{-1})

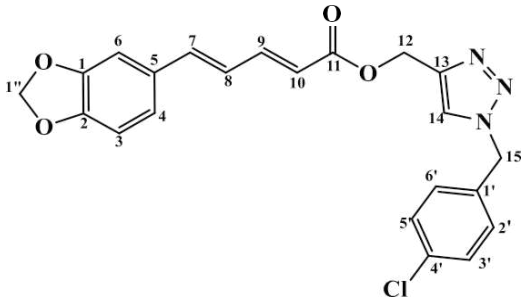
Tf: 168-170 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3139, 2961, 2913, 2849, 2169, 2036, 1705, 1594, 1508, 1438, 1389, 1326, 1252, 1229, 1155, 1114, 1036, 988, 854, 780, 713, 602, 520. O espectro é apresentado na Figura 61 do anexo, página 176.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 5,29 (s, 2H, H-12); 5,52 (s, 2H, H-15); 5,91 (d, 1H, *J*= 15,3 Hz, H-10), 5,97 (s, 2H, H-1"); 6,66 (dd, 1H, J_1 = 15,4 Hz, J_2 = 10,6 Hz, H-8); 6,85-6,75 (m, 2H, H-3, H-7); 6,90 (dd, 1H, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 1,8 Hz**,** H-4); 6,97 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz, H-6); 7,22 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-2', H-6'); 7,33-7,28 (m, 2H, H-3', H-5') 7,41 (dd, 1H, J_1 = 15,3 Hz, J_2 = 10,8 Hz, H-9); 7,58 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 62 do anexo, página 177.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: 54,9 (C-15), 57,4 (C-12), 101,9 (C-1"), 106,4 (C-6), 110,5 (C-3), 119,4 (C-10), 121,5 (C-3'/C-5'), 123,1 (C-4), 123,7 (C-14), 124,8 (C-8), 129,5 (C2'/C-5'), 130,4 (C-7), 133,1 (C-9), 140,8 (C-5), 143,7 (C-1'), 145,7 (C-13), 148,3 (C- 1), 148,7 (C-2), 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 63 do anexo, página 178.

Síntese do (1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5(benzo[d][1,3]dioxol- 5-il)penta-2,4-dienoato (4f)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,109g; 0,257 mmol) com 55% de rendimento empregando-se o alquino 2 (0,120g; 0,468 mmol), 1-(azidometil)-4- clorobenzeno (f) (0,157g; 0,936 mmol), ascorbato de sódio (0,037g; 0,187 mmol) e CuSO4 5H2O (0,0234g; 0,0937 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,57 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v^{-1})

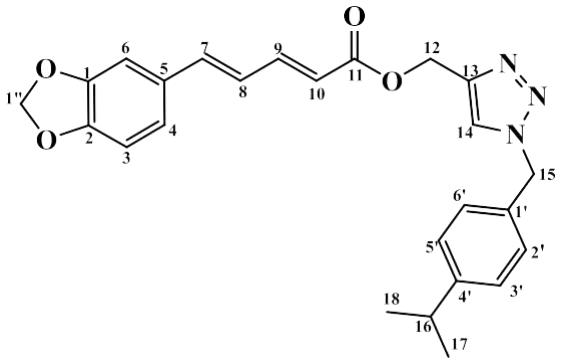
Tf: 125-129 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3362, 3254, 2961, 2920, 2846, 2377, 2151, 2032, 1972, 1705, 1597, 1504, 1441, 1322, 1237, 1148, 1122, 1092, 1036, 992, 921, 891, 836, 750, 609, 553. O espectro é apresentado na Figura 64 do anexo, página 179.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 5,28 (s, 2H, H-12); 5,48 (s, 2H, H-15); 5,91 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz, H-10); 5,97 (s, 2H, H-1”); 6,66 (dd, 1H, J_1 = 15,4 Hz, J_2 = 11,5 Hz, H-8); 6,84-6,74 (m, 2H, H-3, H-7); 6,89 (dd, 1H, J_1 = 8,2 Hz, J_2 = 1,6 Hz, H-4); 6,97 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-6); 7,22 (t_{ap}, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-2’, H-6’); 7,37-7,31 (m, 2H, H-3’,H-5’); 7,46-7,39 (m, 1H, H-9); 7,55 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 65 do anexo, página 180.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: 53,9 (C-15); 57,4 (C-12); 102, 0 (C-1”); 106,5 (C-6); 108,5 (C-3); 119,4 (C-3’/C-5’), 123,0 (C-4), 123,6 (C-14), 124,2 (C-8), 129,3 (C-6’), 129,4 (C2’), 132,8 (C-9), 134,9 (C-4’), 140,7 (C-5), 143,7 (C-1’), 145,7 (C-13), 147,8 (C-1), 148,6 (C-2), 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 66 do anexo, página 181.

Síntese do (1-(4-isopropilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5-benzo[d][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4-dienoato (4g)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,0915g; 0,212 mmol) com 36% de rendimento empregando-se o alquino 2 (0,151g; 0,589 mmol), 1-(azidometil)4-isopropilbenzeno (g) (0,205g; 1,17 mmol), ascorbato de sódio (0,0464g; 0,235 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,0291g; 0,117 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,52 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v^{-1})

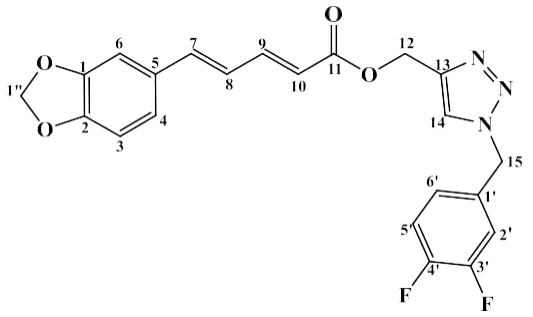
Tf: 119 - 121 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3150, 3113, 2964, 2920, 2355, 2021, 1705, 1601, 1493, 1445, 1378, 1319, 1263, 1229, 1159, 1136, 1040, 1003, 921, 851, 784, 702, 657, 546. O espectro é apresentado na Figura 67 do anexo, página 182.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 1,22 (d, 2H, *J* = 1,2 Hz, H-17/H-18); 1,24 (d, 2H, *J* = 1,2 Hz, H-17/H-18); 2,97-2,84 (m, 1H, H-16); 5,27 (d, 2H, *J* = 3,6 Hz, H-12); 5,47 (d, 2H, *J* = 3,0 Hz, H-15); 5,91 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, H-10); 5,97 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-1"); 6,67 (dd, 1H, J_1 = 16,2 Hz, J_2 = 10,7 Hz, H-8); 6,83-6,75 (m, 2H, H-3, H-7); 6,90 (dd, 1H, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 1,7 Hz, H-4); 6,98 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, H-6); 7,22 (t, 4H, *J* = 2,4 Hz, H-2', H-3', H-5', H-6'); 7,41 (dd, 1H, J_1 = 15,2 Hz, J_2 = 10,7 Hz, H-9); 7,53 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 68 do anexo, página 183.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: 22,9 (C-17/C-18), 33,0 (C-16); 53,5 (C-15); 58,2 (C-12); 101, 2 (C-1"); 105,3 (C-6); 108,4 (C-3); 119,5 (C-10), 123,0 (C-4), 123,5 (C-5), 124,3 (C14), 126,1 (C-8), 127,2 (C-3'/C-5'), 128,2 (C-2'/C-6'), 137,9 (C-1'), 140,6 (C-7), 143,3 (C-4'), 145,6 (C-9), 148,2 (C-13), 148,6 (C-1), 149,7 (C-2), 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 69 do anexo, página 184.

Síntese do (2E,4E)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4-(1-(3,4-difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil dienoato (**4h**)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,184g; 0,432 mmol) com 84% de rendimento empregando-se o alquino **2** (0,130g; 0,507 mmol), 4-(azidometil)-1,2-difluorobenzeno (**h**) (0,172g; 1,01 mmol), ascorbato de sódio (0,0401g; 0,203 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,0253g; 0,101 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,27 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:1 v v^{-1})

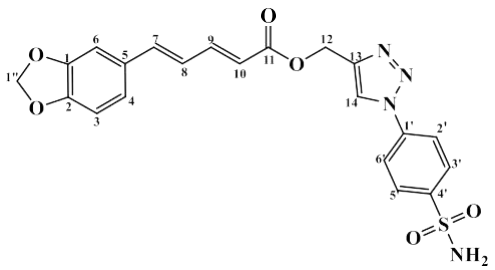
Tf: 161 - 163 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3139, 3031, 2916, 2886, 2336, 2329, 2177, 2021, 1991, 1917, 1946, 1716, 1601, 1504, 1434, 1637, 1304, 1259, 1114, 1036, 999, 925, 858, 787, 739, 657, 572, 524, 420. O espectro é apresentado na Figura 70 do anexo, página 185.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 5,29 (s, 2H, H-12); 5,46 (s, 2H, H-15); 5,91 (d, 1H, J = 15,3 Hz, H-10); 5,97 (s, 2H, H-1"); 6,66 (dd, 1H, J_1 = 15,7 Hz, J_2 = 10,9 Hz, H-8); 6,84-6,75 (m, 2H, H-3, H-7); 6,90 (dd, 1H, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 1,7 Hz, H-4); 6,97 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-6); 7,22-6,98 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'); 7,41 (dd, 1H, J_1 = 15,1 Hz, J_2 = 10,6 Hz, H-9); 7,58 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 71 do anexo, página 186.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: 51,9 (C-15), 58,1 (C-12), 100,7 (C-1"), 105,1 (C-6), 108,5 (C-3), 117,2 (d, ^2J = 18 Hz, C-5'), 118,0 (d, ^2J = 16,5 Hz, C-2'), 119,3 (C-10), 123,0 (C-4), 123,6 (C-8), 124,2 (C-14/C-6'), 129,1 (C-5), 140,8 (C-7), 143,8 (C-13), 145,7 (C, 148,3 (C-1), 148,7 (C-2), 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 72 do anexo, página 187.

Síntese do (2E,4E)-5- (benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4-(1-(4-sulfamoilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil dienoato (**4i**)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,115g; 0,253 mmol) com 55% de rendimento empregando-se o alquino **2** (0,118g; 0,460 mmol), 4-(azidometil)-benzenosulfonamida (**i**) (0,182g; 0,921 mmol), ascorbato de sódio (0,0364g; 0,184 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,023g; 0,0921 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,56 (hexano-acetato de etila 1:1 v v^{-1})

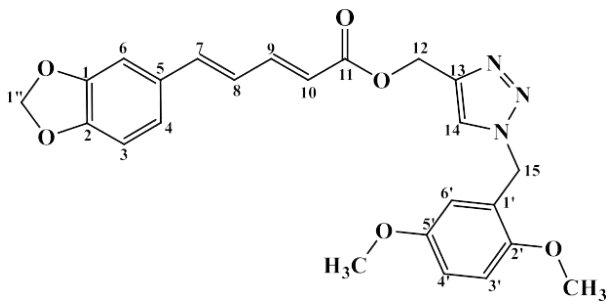
Tf: 104-106 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3351, 3251, 3069, 2920, 2849, 2366, 2155, 2039, 1976, 1705, 1590, 1501, 1445, 1345, 1237, 1155, 1092, 1025, 995, 917, 839, 747, 609, 542. O espectro é apresentado na Figura 73 do anexo, página 188.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 5,31 (s, 2H, H-12); 6,05-5,99 (m, 3H, H-1", H; 6,96-6,78 (m, 2H, H-7, H-8); 7,00 (dd, 2H, J_1 = 9,1 Hz, J_2 = 1,6Hz, H-4, H-3); 7,21 (d, 1H, *J*= 1,5 Hz, H-6); 7,42 (ddd, 1H, *J1* = 15,0 Hz, *J2* = 8,4 Hz, *J3* = 1,8 HZ, H-9); 7,51 (s, 2H, $SO_2N\underline{\mathbf{H_2}}$); 8,00 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-2', H-6'); 8,13 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-3', H- 5'); 8,97 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 74 do anexo, página 189.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) δ: 57,2 (C-12); 101,8 (C-1"); 106,8 (C-6); 108,9 (C-3; 119,5 (C-10), 120,8 (C-3'/C-5'), 123,6 (C-4), 123,8 (C-14), 125,0 (C-8), 127,9 (C-2'/C- 6'), 130,7 (C-5), 138,9 (C-7), 141,4 (C-9), 144,0 (C-1'), 144,3 (C-4'), 146,4 (C-13), 148,4 (C-1), 148,7 (C-2), 166,3 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 75 do anexo, página 190.

Síntese do (2E,4E)-5- (benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4- (1-(2,5-dimetoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil dienoato (**4j**)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,130g; 0,289 mmol) com 57% de rendimento empregando-se o alquino **2** (0,130g; 0,507 mmol), 2-(azidometil)-1,4-dimetoxibenzeno (**J**) (0,195g; 1,01 mmol), ascorbato de sódio (0,0399g; 0,202 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,0253g; 0,1014 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,53 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v v^{-1})

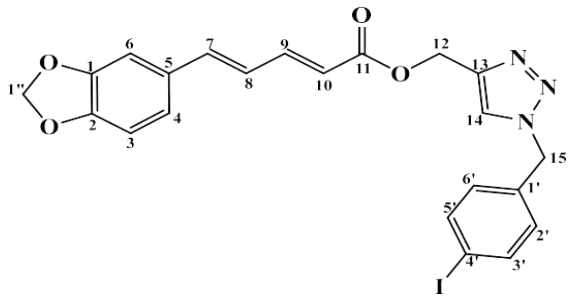
Tf: 145 - 148 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3139, 2920, 2838, 2366, 2333, 2158, 2028, 1969, 1835, 1701, 1601, 1497, 1434, 1315, 1222, 1118, 1025, 988, 921, 865, 798, 713, 676. O espectro é apresentado na Figura 76 do anexo, página 191.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) *δ:* 3,73 (s, 3H, OC**H3**); 3,81 (s, 3H, OC**H3**); 5,26 (s, 2H, H12); 5,49 (s, 2H, H-15); 5,91 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, H-10); 5,96 (s, 2H, H-1"); 6,66 (dd, 1H, J_1 = 15,0 Hz, J_2 = 11,1 Hz, H-8); 6,82-6,74 (m, 3H, H-3', H-4', H-6'); 6,85-6,83 (m, 2H, H-3, H-7); 6,89 (dd, 1H, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,6 Hz, H-4); 6,97 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, H-6); 7,40 (dd, 1H, J_1 = 15,2 Hz, J_2 = 10,6 Hz, H-9); 7,61 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 77 do anexo, página 192.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 49,1 (C-15); 55,7 (O**C**H_3), 55,9 (O**C**H_3), 57,5 (C-12); 101,3 (C-1"); 105,8 (C-6); 108,5 (C-3); 111,8 (C-3'), 114,9 (C-4'), 116,1 (C-6'), 119,6 (C-10), 123,0 (C-14), 123,5 (C-1'), 124,0 (C-4), 124,3 (C-8), 130,4 (C-5), 141,0 (C-7), 142,9 (C-9), 145,5 (C-13), 148,2 (C-1), 148,6 (C-2), 151,2 (C-2'), 153,6 (C-5'), 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 78 do anexo, página 193.

Síntese do (1-(4-iodobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metil (2E,4E)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol- 5il)penta-2,4-dienoato (**4k**)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,145g; 0,289 mmol) com 57% de rendimento empregando-se o alquino **2** (0,130g; 0,507 mmol), 1-(azidometil)-4- iodobenzeno (**K**) (0,247g; 1,01 mmol), ascorbato de sódio (0,0399g; 0,202 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,0253g; 0,1014 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 055 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v v^{-1})

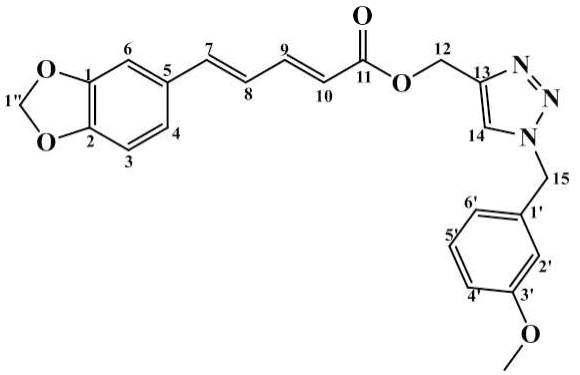
Tf: 139 - 142 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3135, 2894, 2779, 2355, 2329, 2155, 2006, 1705, 1616, 1486, 1441, 1382, 1326, 1233, 1133, 1040, 992, 921, 854, 784, 650, 605, 483. O espectro é apresentado na Figura 79 do anexo, página 194.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 5,27 (d, 2H, J = 2,7 Hz, H-12); 5,44 (d, 2H, J = 2,7 Hz H15); 5,91 (d, 1H, J = 15,3 Hz, H-10); 5,97 (s, 2H, H-1"); 6,66 (dd, 1H, J_1 = 15,1 Hz, J_2 = 10,4 Hz, H-8); 6,83-6,74 (m, 2H, H-3, H-7); 6,90 (dd, 1H, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 1,7 Hz, H-3; 6,97 (d, 1H, J = 1,7 Hz, H-6); 7,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-2', H-6'); 7,40 (dd, 1H, J_1 = 15,3 Hz, J_2 = 10,7 Hz, H-9); 7,55 (s, 1H, H-14); 7,73-7,67 (m, 2H, H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 80 do anexo, página 195.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: 53,6 (C-15), 57,4 (C-12), 94,6 (C-4'), 101,4 (C-1"); 105,6 (C-6); 108,5 (C-3); 119,4 (C-10), 123,1 (C-4), 123,7 (C-8), 124,2 (C-14), 129,8 (C- 2'/C-6'), 130,4 (C-5), 134,0 (C-1'), 138,2 (C-3'/C-5'), 140,8 (C-7), 143,7 (C-13), 144,8 (C9), 148,2 (C-1), 148,6 (C-2), 167,2 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 81 do anexo, página 196.

Síntese do (1-(3-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5- (benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4-dienoato (**4l**)



Este composto foi obtido como um óleo amarelo (0,082g; 0,289 mmol) com 42% de rendimento empregando-se o alquino **2** (0,120g; 0,468 mmol), 1-(azidometil)-3-metoxibenzeno (**L**) (0,181g; 0,936 mmol), ascorbato de sódio (0,0369g; 0,187 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,0233g; 0,0936 mmol).

Característica: óleo amarelo

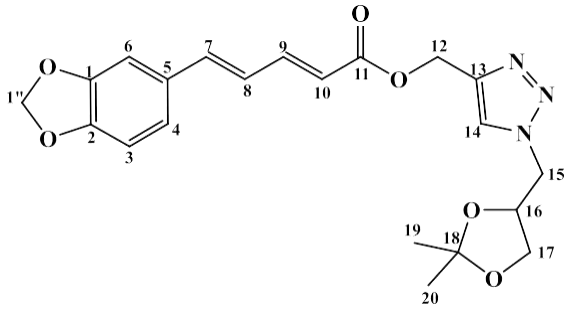
CCD: Rf = 0,32 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v v^{-1})

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3407, 3132, 2972, 2141, 1709, 1597, 1486, 1441, 1363, 1326, 1244, 1163, 1125, 1040, 992, 929, 854, 780, 735, 687, 613, 520, 446. O espectro é apresentado na Figura 82 do anexo, página 197.

RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) *δ:* 3,76 (d, 3H, *J* = 2,0 Hz, OC**H3**); 5,27 (d, 2H, *J* = 2,8 Hz, H-12); 5,47 (d, 2H, *J* = 2,8 Hz, H-15); 5,90 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, H-10); 5,97 (d, 2H, *J*= 2,3 Hz, H-1"); 6,72-6,64 (m, 1H, H-8); 6,81-6,75 (m, 3H, H-3, H-4', H-6'); 6,91-6,81 (m, 2H, H-7, H-4); 6,96 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, H-6); 7,33-7,23 (m, 2H, H-2', H-5'); 7,40 (dd, 1H, J_1 = 15,3 Hz, J_2 = 10,7 Hz, H9); 7,55 (d, 1H, *J* = 4,O Hz, H-14). O espectro é apresentado na Figura 83 do anexo, página 198.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 53,3 (C-15), 55,7 (C-12), 57,5 (O**C**H_3), 101,3 (C-1"); 105,8 (C-6); 108,5 (C-3); 113,7 (C-4'), 114,3 (C-2'), 119,4 (C-10), 120,3 (C-6'), 122,2 (C-4), 123,0 (C-14), 123,7 (C-8), 124,3 (C-5'), 126,1 (C-5), 130,2 (C-7), 130,4 (C-1'), 140,7 (C-9), 145,7 (C-13), 148,2 (C1), 148,6 (C-2), 167,9 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 84 do anexo, página 199.

Síntese do (1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-*1H*-1,2,3-triazol-4-il)metil (2E,4E)-5- (benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)penta-2,4-dienoato (**4m**)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,176g; 0,426 mmol) com 81% de rendimento empregando-se o alquino **2** (0,135g; 0,526 mmol), 4-(azidometil)-2,2- dimetil-1,3dioxolano (**m**) (0,165g; 1,05 mmol), ascorbato de sódio (0,0416g; 0,210 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,0263g; 0,105 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: Rf = 0,32 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v v^{-1})

Tf: 105 -107 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}$max: 3124, 2983, 2162, 2021, 2865, 1705, 1605, 1497, 1441, 1367, 1311, 1244, 1155, 1122, 1029, 995, 932, 839, 780, 709, 669, 602, 512. O espectro é apresentado na Figura 85 do anexo, página 200.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,34 (d, 6H, J = 6,5 Hz, -C**H$_3$**); 3,73 (dd, 1H, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 5,7 Hz, H-17); 4,14-4,08 (m, 1H, H-17); 4,57-4,38 (m, 3H, H-15, H-16); 5,31 (d, 2H, J = 5,6 Hz, H-12); 5,92 (d, 1H, J = 15,2 Hz, H-10); 5,96 (s, 2H, H-1"); 6,57 (dd, 1H, J_1 = 15,1 Hz, J_2 = 10,3 Hz, H-8); 6,83-6,74 (m, 2H, H-3, H-7); 6,90 (dd, 1H, J_1 = 8,2 Hz, J_2 = 1,7 Hz, H-4); 6,97 (d, 1H, J = 1,7 Hz, H-6); 7,42 (dd, 1H, J_1 = 15,2 Hz, J_2 = 10,6 Hz, H-9); 7,76 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 86 do anexo, página 201.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,6 (-**C**H_3), 27,1 (-**C**H_3), 53,6 (C-15), 57,4 (C-12), 66,3 (C-17), 72,2 (C-16), 102,1 (C-1"), 104,7 (C-6), 107,9 (C-3), 110,2 (C-18), 119,5 (C-10), 123,0 (C-8), 124,3 (C-14), 125,1 (C-4), 130,4 (C-5), 140,7 (C-7), 143,0 (C-13), 146,2 (C-9), 148,2 (C-1), 148,6 (C-2), 166,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 87 do anexo, página 202.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A etapa inicial do desenvolvimento deste trabalho consistiu na extração e purificação da piperina (1) a partir da pimenta do reino.

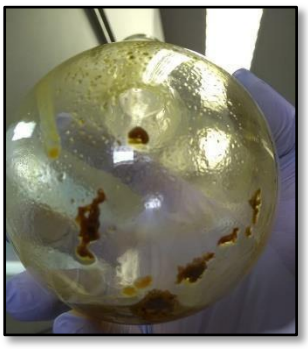
Variados métodos são utilizados na extração da piperina e diferentes solventes são empregados com este propósito como acetona, etanol, diclorometano (GORGANI et al., 2017). Existem algumas técnicas mais comuns que são usadas na extração da piperina, sendo o processo de extração utilizando o aparato Soxhlet uma das metodologias mais antigas e convencionais. Nesta técnica, frutos secos da pimenta do reino são macerados e extraídos repetidamente com solventes orgânicos (DE CASTRO e GARCIA-AYUSO, 1998). Nesta metodologia obtém-se a substância de interesse juntamente com outros compostos indesejados, sendo necessárias técnicas de purificação como cromatografia e recristalização (KUMAR et al., 2018; DE CASTRO; GARCIA-AYUSO, 1998).

O aparato Soxhlet realiza um processo de extração contínua, onde o material a ser extraído (fase sólida) é transferido para uma fase líquida. O solvente extrator é aquecido no balão até entrar em ebulição, o vapor formado ascende pelo tubo condutor e é condensado ao entrar em contato com o condensador, ocorrendo gotejamento no extrator e após um tempo todo o material sólido é coberto pelo solvente. Quando o nível do solvente atinge o sifão, o solvente é escoado retornando para o balão, carregando consigo as substâncias solúveis. Ao retornar para o balão, o solvente é novamente aquecido e evaporado, reiniciando o ciclo de extração. Os solutos são concentrados no balão.

Neste trabalho a extração da piperina foi realizada utilizando um balão contendo etanol, acoplado a um aparelho de Soxhlet conforme ilustrado na Figura 19, na página 52.

O extrato obtido na extração foi concentrado em evapordor rotativo sob baixa pressão, e a ele foi adicionado uma solução de KOH 10% m v^{-1} (solvente etanol-água na proporção de 1:1 em volume). Esta solução é utilizada para que os taninos e demais materiais fenólicos sejam precipitados na forma de sais de potássio e pudessem ser separados por filtração (Figura 22, p.71).

Figura 22 - Taninos e materiais fenólicos precipitados após a adição da solução de hidróxido de potássio.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Após o processo de filtração, a piperina foi precipitada no filtrado pela adição de água destilada. Esta mistura foi resfriada em geladeira por 24 horas, e após este período o sólido foi filtrado á vácuo. A piperina (1) assim obtida foi então submetida a um processo de recristalização utilizando hexano-tolueno (4:1 v v^{-1}). O rendimento aproximado de piperina (1) isolada da pimenta do reino foi de 4%.

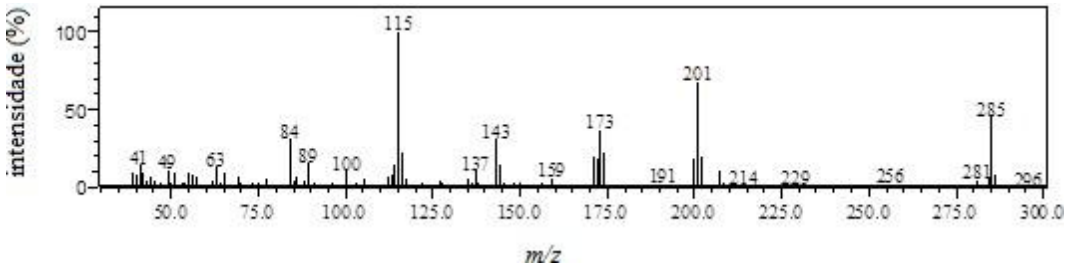
A quantidade de piperina (1) pode variar de planta para planta, pois, depende da forma de cultivo, do clima, do tipo de secagem, dentre outros. O rendimento da piperina (1), após extração, pode variar entre 2 a 7% (RIBEIRO et al., 2004).

A identidade da piperina (1) foi confirmada de maneira inequívoca pela espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas de baixa resolução, ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{1}H e ^{13}C.

No espectro no infravermelho (Figura 24, p.76) observa-se uma banda bastante acentuada em 3511-3464 cm^{-1} referente aos estiramentos de ligações Csp2-H em aromáticos e alcenos. Na faixa de 2920-2859 cm^{-1} observam-se estiramentos assimétricos e simétricos atribuídos a ligação Csp3-H. Nota-se a presença de uma banda intensa em 1625 cm^{-1} característica da ligação C=O de amidas. As bandas em 1607, 1561, 1489 e 1446 cm^{-1} foram relacionadas às vibrações de estiramentos das ligações C=C de anel aromático. O sinal em 995 cm^{-1} foi relacionado às ligações duplas em trans 1,2- dissubstituídas (BARBOSA, 2008).

A Figura 23 (p.72) apresenta o espectro de massas da piperina 1, nele confirmase a presença do pico em m/z 285 que está de acordo com a fórmula molecular desta substância ($C_{17}H_{19}NO_3$). Além dos fragamentos de m/z 201, 173 e 143 sendo o pico base em m/z 115.

Figura 23 - Espectro de massas da piperina (1).



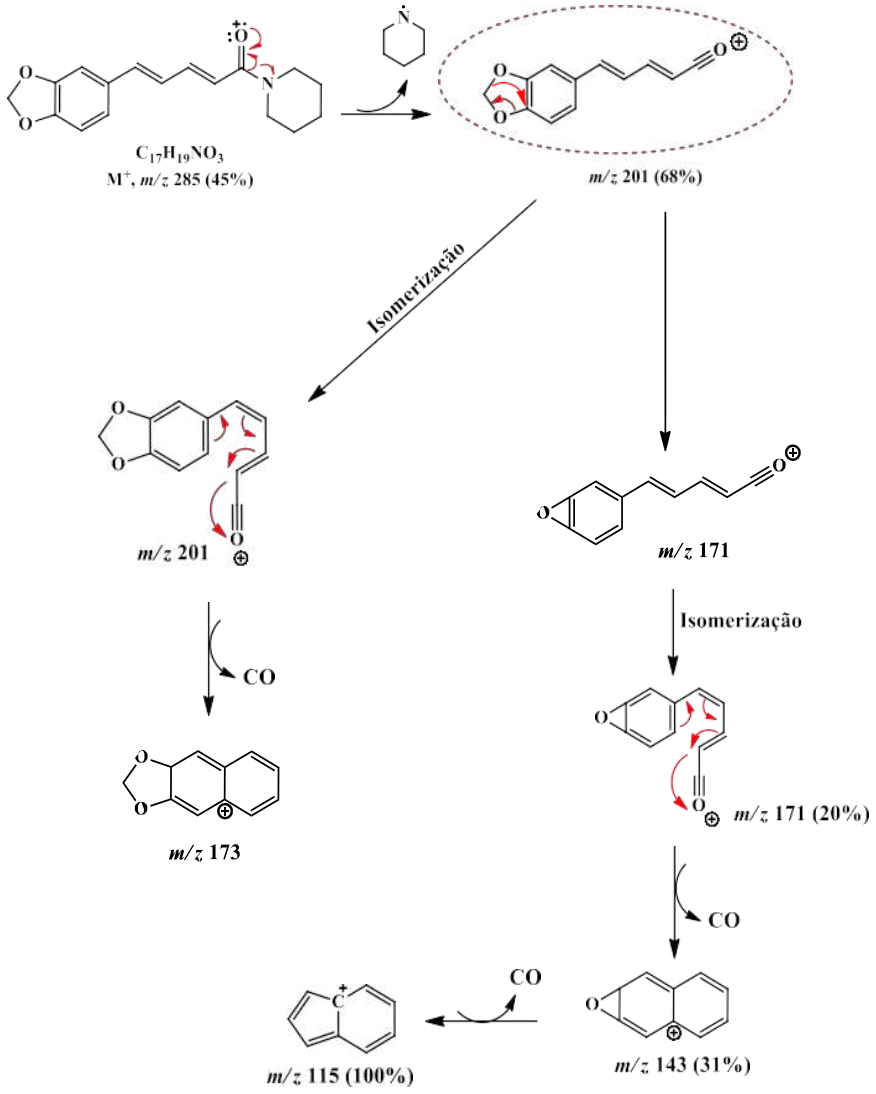
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

No Esquema 6 (p. 74) estão representados processos de fragmentação da piperina (1) que explicam os principais picos observados no espectro de massas da Figura 23. Através desta figura observa-se a cisão homolítica da ligação nitrogênio carbono da carbonila, coma a perda do fragmento -$C_5H_{10}N$ de m/z 84, resultando na formação do íon acílio de m/z 201.

O íon de m/z 201 poderia sofrer duas vias de fragmentação. A primeira delas seria a perda de CO da cadeia lateral, com 28 u.m.a, através de uma cisão heterolítica, onde o par de elétrons permanece com a carbonila, resultando na formação de m/z 173. Esta quebra de ligação forma um carbocátion, sendo a carga positiva do íon rearranjada do carbocátion secundário para um terciário, mais estável.

A segunda via de fragmentação do íon acílio de m/z 201 seria um rearranjo do grupo metilenodioxilfenil e perda do CH_2=O com 30 u.m.a, que resultaria na formação do íon epóxido de m/z 171. A partir deste íon poderia ser fomado o m/z 143 através da perda do CO, com 28 u.m.a.

Esquema 6 - Processos de fragmentação que explicam os principais picos observados no espectro de massas da piperina (1)



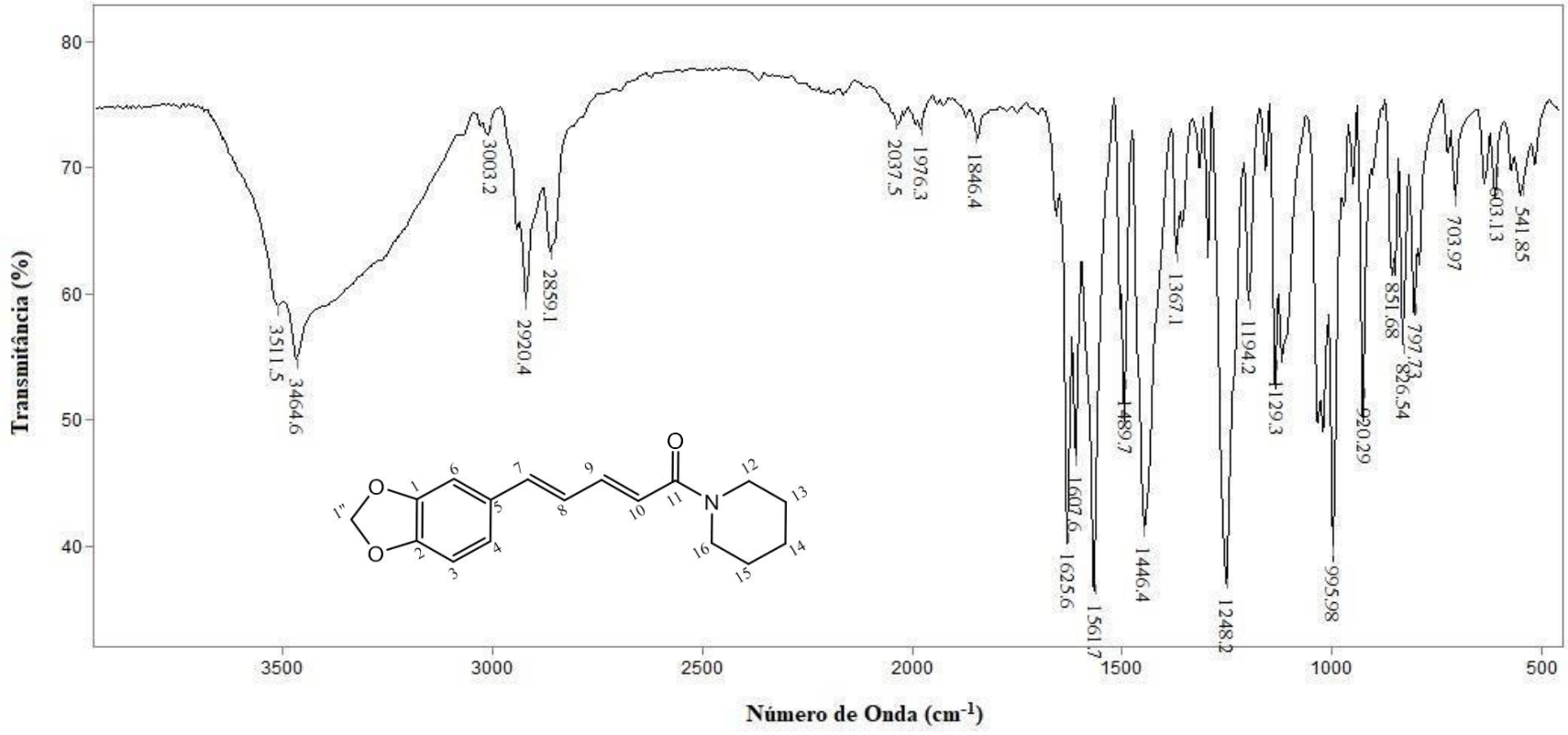
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

No espectro de RMN ^{1}H (Figura 25, p.77), observa-se um simpleto em δH 5,99, integrado para dois hidrogênios, referente ao grupamento metilenodioxílico (H1"). Em δH 7,42 observa-se a presença de duplo duplo dupleto, integrados para um hidrogênio (J_1 = 14,4 Hz, J_2 = 7,5 Hz e J_3 = 2,8 Hz), sendo atribuído ao H-9, que ao acoplar com os hidrogênios H-10, H-8 e realizar um acoplamento alílico com H-7 gera esta multiplicidade. Acoplamento alílico é tido como um acoplamento de longo alcance, comum em alcenos, anéis aromáticos e sistemas bicíclicos rígidos. Quando ocorre um alinhamento do plano da ligação C-H alílica com o plano da ligação C-C π, há uma sobreposição máxima entre o orbital C-H σ alílico e o orbital π, dessa forma o acoplamento alílico assume o valor máximo (J = 3-4 Hz). Em conformações intermediárias,

ocorre somente uma sobreposição parcial da ligação C-H alílica com o orbital π, gerando valores intermediários de J (PAVIA et al., 2010). Na região de deslocamento químico característica de hidrogênios aromáticos foi observado um dupleto em δH 7,00 (J = 2,0 Hz) referente ao H-6, um duplo dupleto em δH 6,90 (J1 = 8,0 Hz e J2 = 2,0 Hz) atribuído ao H-4 e um dupleto em δH 6,79 (J = 8,0 Hz) asociado ao H-3. Os outros hidrogênios olefínicos da porção alifática foram atribuídos da seguinte maneira: um multiple em δH 6,72-6,78 e integrado para um hidrogênio atribuído aos H-7 e H-8; um dubleto em δH 6,46 integrado para um hidrogênio (J = 14,4 Hz) atribuído ao H-10. Os hidrogênios H-16 (J = 5,5 Hz) foram relacionados ao tripleto em δH 3,64 integrado para dois hidrogênios e os hidrogênios H-12 (J = 5,5 Hz) foram atribuídos ao tripleto em δH 3,53 integrado para dois hidrogênios. Os outros hidrogênios do anel piperidínico (H-13, H-14, H-15) foram associados ao multipleto em δH 1,55-171 integrado para seis hidrogênios. Os dados da espectroscopia de RMN ^{1}H estão de acordo com aqueles descritos em literatura (BERGER e SICKER, 2009).

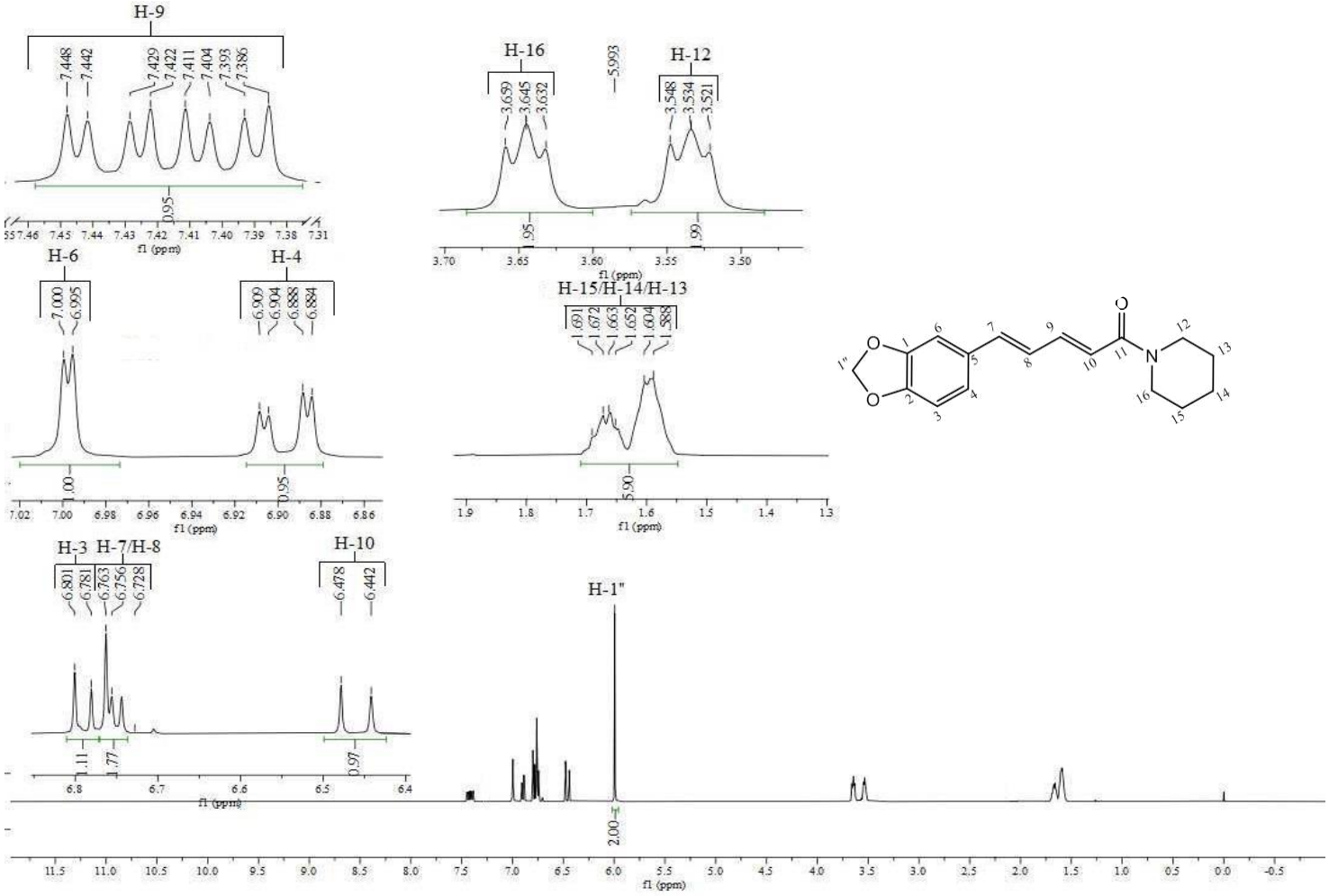
No espectro de RMN ^{13}C (Figura 26, p.78), observa-se que o número de sinais presentes no espectro é compatível com a estrutura desta substância. Assim, o sinal observado em δC 165,4 foi atribuído ao carbono da carbonila da amida C-11. Os sinais observados em δC 148,16 e δC 148,11 foram associados os carbonos aromáticos C-2 e C- 1 respectivamente. Os carbonos C-9 e C-8 tiveram seus sinais observados em δC 143,6 e δC 137,6 respectivamente. Em δC 130,9 observou-se a presença do sinal referente ao carbono C-5. O sinal em δC 125,2 foi atribuído ao carbono da cadeia olefínica C-7. O sinal em δC 122,7 foi relacionado ao carbono aromático C-4. O carbono C-10, mais próximo do carbono da carbonila, foi associado ao sinal em δC 118,7. Os carbonos aromáticos remanescentes, C-3 e C-6, foram atribuídos aos sinais em δC 107,9 e δC 104,81, respectivamente. O sinal do carbono do grupo metilenodioxílico C-1", apresenta deslocamento químico em δC 100,8. Os carbonos do anel piperídinico (C-12, C-16, C-13, C-15 e C14) tiveram seus sinais identificados em δC 48,1; δC 44,2; δC 28,8; δC 26,19; δC 24,6, respectivamente. Salienta-se que estas atribuições dos sinais dos átomos de carbono da estrutura da piperina (1) estão em completo acordo com dados da literatura (BERGER e STICKER, 2009).

Figura 24 - Espectro no infravermelho (ATR) da piperina (1).



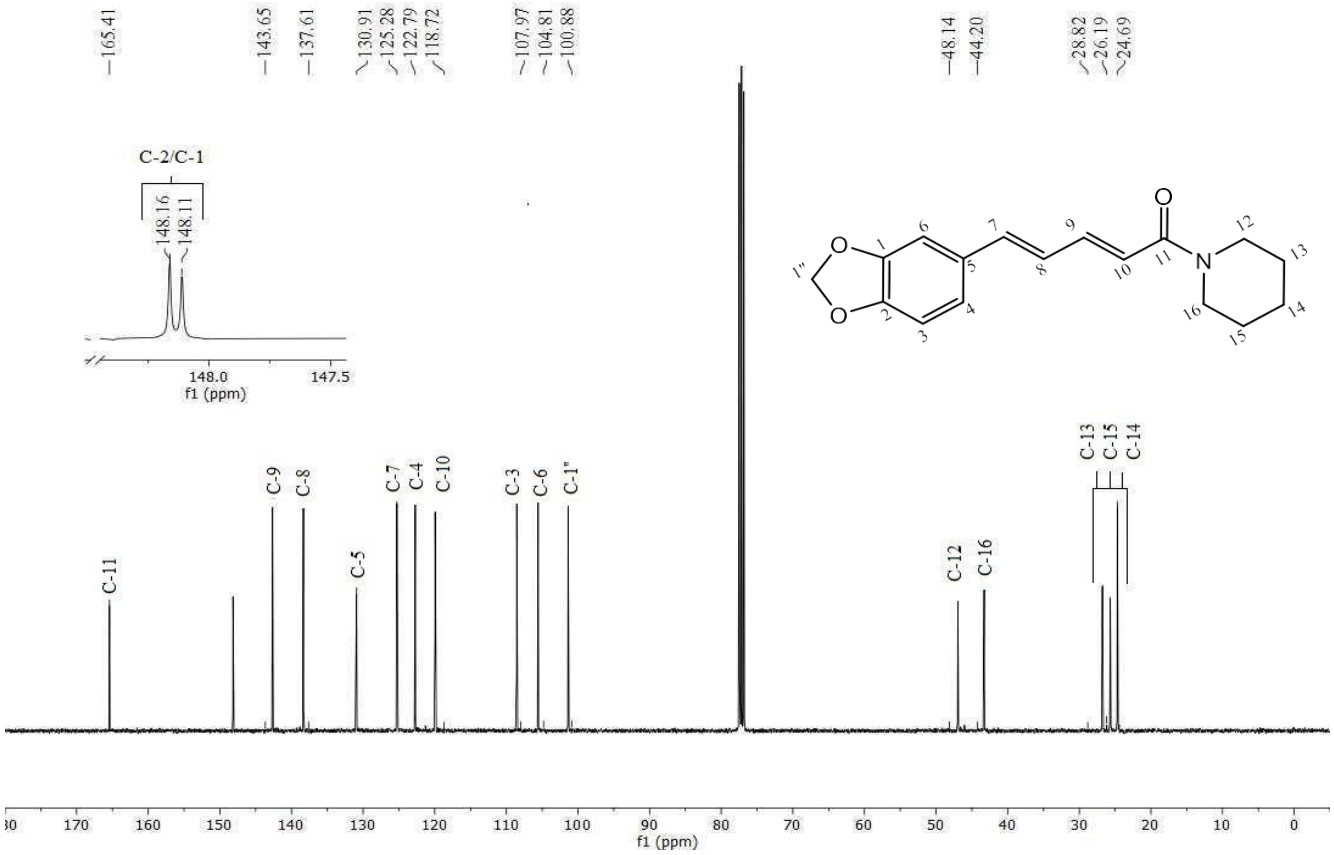
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 25 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) da piperina (1).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

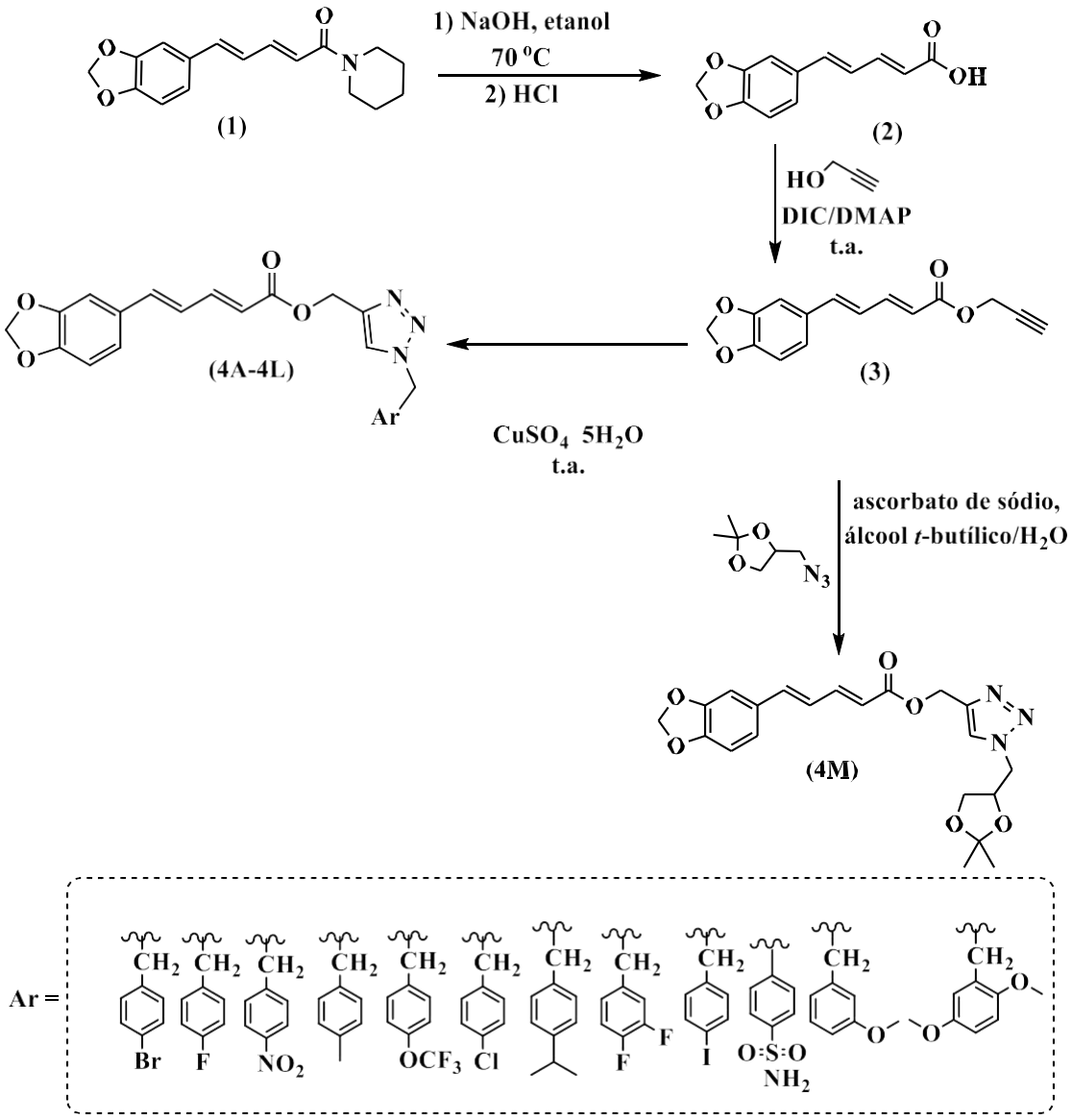
Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) da piperina (1).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Uma vez isolada, a piperina **(1)** foi utilizada como material de partida para a síntese dos compostos (**2**), (**3**) e **4a-4m** (Esquema 7).

Esquema 7 - Rota sintética para síntese dos triazóis (4a-4m) e dos intermediários (2, 3)

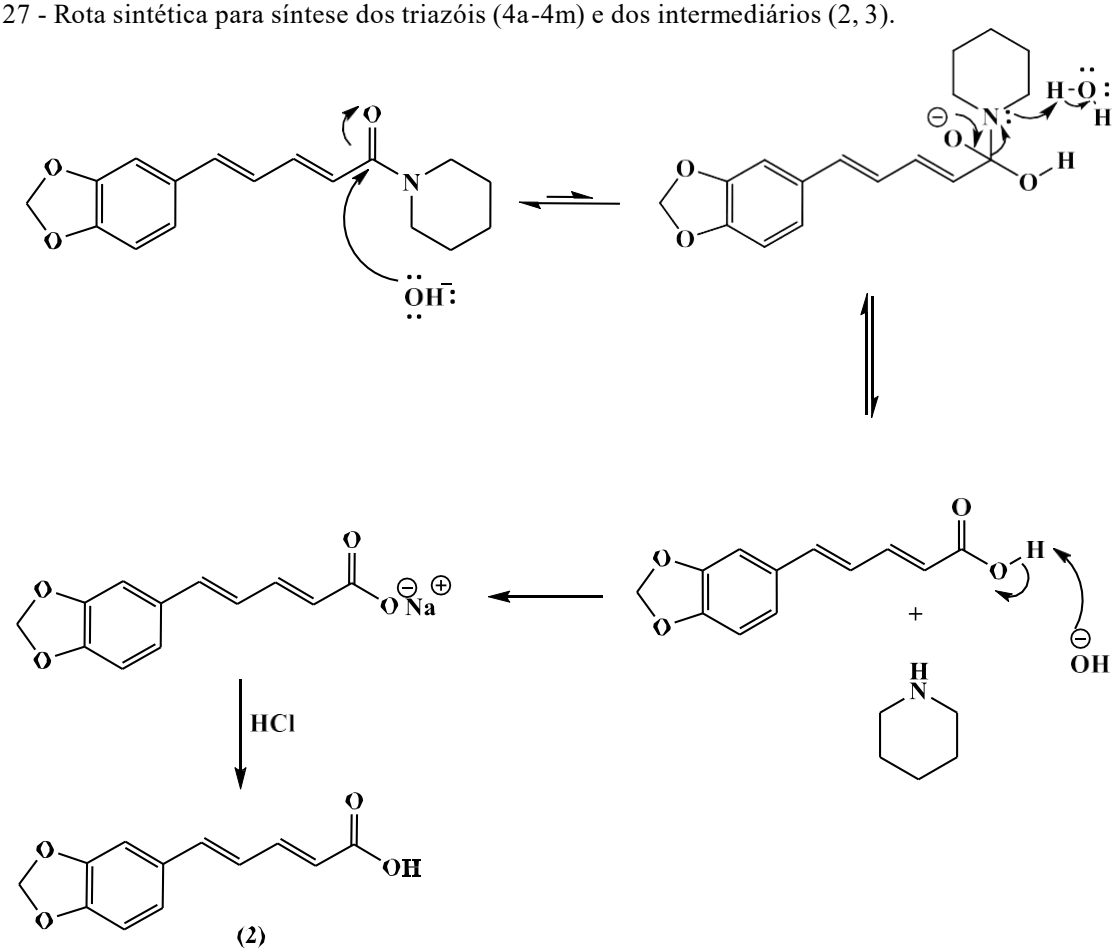


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A preparação do composto (2) ocorreu via hidrólise básica da piperina (1) utilizando uma solução alcoólica de NaOH 2 mol L^{-1}, seguida de acidificação do meio com HCl concentrado. Esta estratégia foi baseada em trabalho publicado por (IKAN, 1991). A hidrólise de amida em base requer condições vigorosas e o ânion hidróxido é um nucleófilo suficientemente poderoso para atacar o grupo carbonila da amida. Na formação do intermediário tetraédrico, existe uma pequena chance do ânion amideto ser eliminado (pKa do

ácido conjugado, isto é a amina, é igual a 35), já que existe a alternativa do grupo OH ser eliminado (pKa do ácido conjugado, isto é água, igual a 15,7). No entanto, em altas temperaturas, as amidas são hidrolisadas lentamente por uma base concentrada (CLAYDEN et al., 2001; CONSTANTINO, 2005). Na Figura 27, está apresentada uma proposta mecanística para obtenção do composto (2).

Figura 27 - Rota sintética para síntese dos triazóis (4a-4m) e dos intermediários (2, 3).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

O ácido 2 apresentou temperatura de fusão de 217-218 °C, faixa bem próxima a descrita na literatura (216-217 °C) (IKAN, 1991). A estrutura do composto 2 foi confirmada por meio das espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{1}H e ^{13}C.

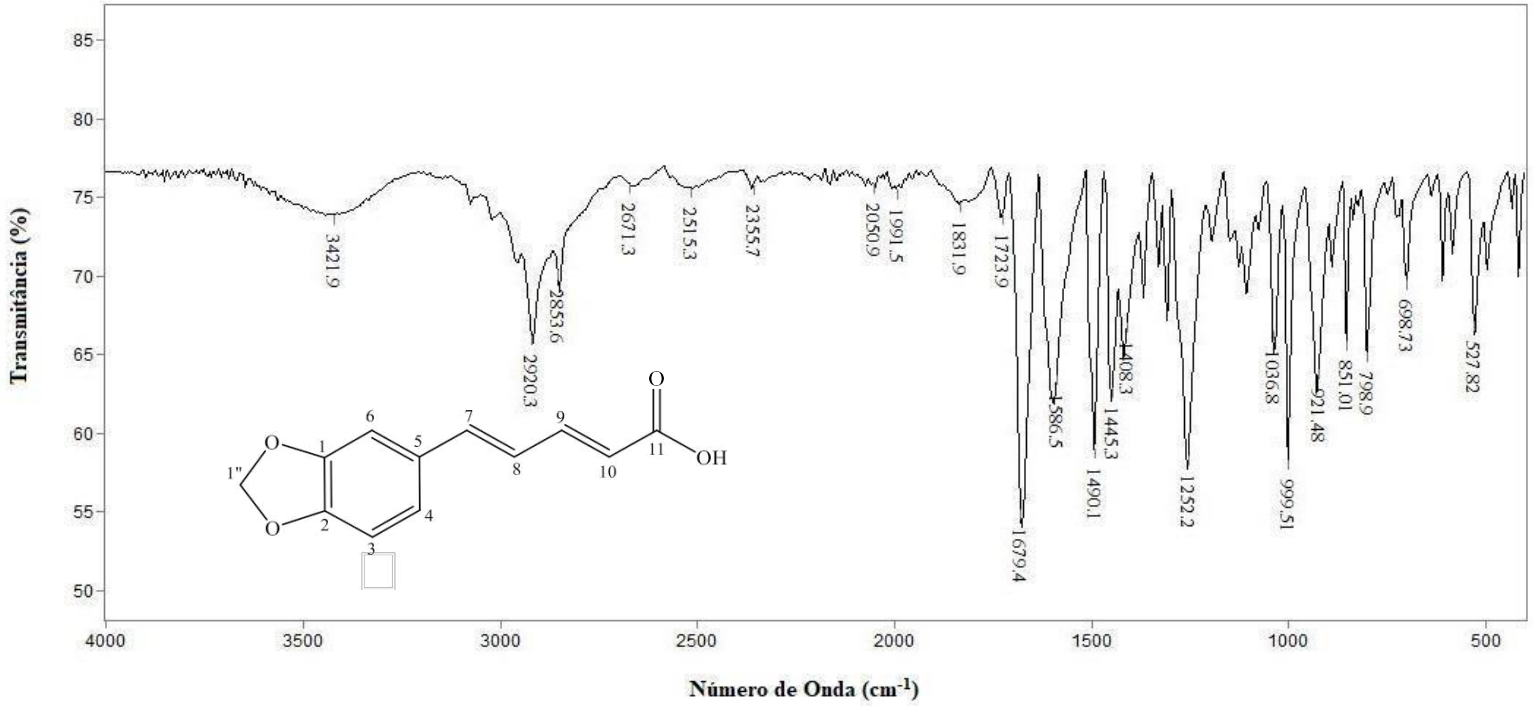
No espectro no infravermelho de 2 (Figura 28, p.82), destaca-se a banda larga em 3421 cm^{-1} referente ao grupo hidroxila e a banda em 1679 cm^{-1} atribuída ao grupo carbonila, ambos sinais são característicos de ácidos carboxílicos. Nesse contexto é importante ressaltar a ausência da banda em 1625 cm^{-1}, presente anteriormente no espectro de infravermelho da piperina (1), característica da ligação C=O de amidas. Salienta-se ainda uma banda de média

intensidade em 921 cm^{-1}, referente à vibração de dobramento O-H fora do plano. A banda em 1252 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C-O. E por fim, as bandas em 1586, 1490, 1445 cm^{-1} foram atribuídas às vibrações de estiramentos das ligações C=C de aromáticos (BARBOSA, 2008).

No espectro de RMN ^{1}H (Figura 29, p.83), observou-se a presença de um sinal bastante alargado com deslocamento em δH 12,01 integrado para um hidrogênio, atribuído para o hidrogênio do grupo carboxila. É importante ressaltar que ocorre troca de hidrogênios ácidos com o solvente deuterado fazendo com que o pico se alargue e diminua muito sua intensidade. Muitas vezes, o sinal é tão alargado que desaparece na linha de base do espectro (PAVIA et al., 2010). Os restantes dos sinais observados no espectro foram completamente compatíveis com a estrutura do ácido 2, além de não terem sido observados os sinais referentes aos hidrogênios do anel piperidínico, o que corrobora com a estrutura de 2.

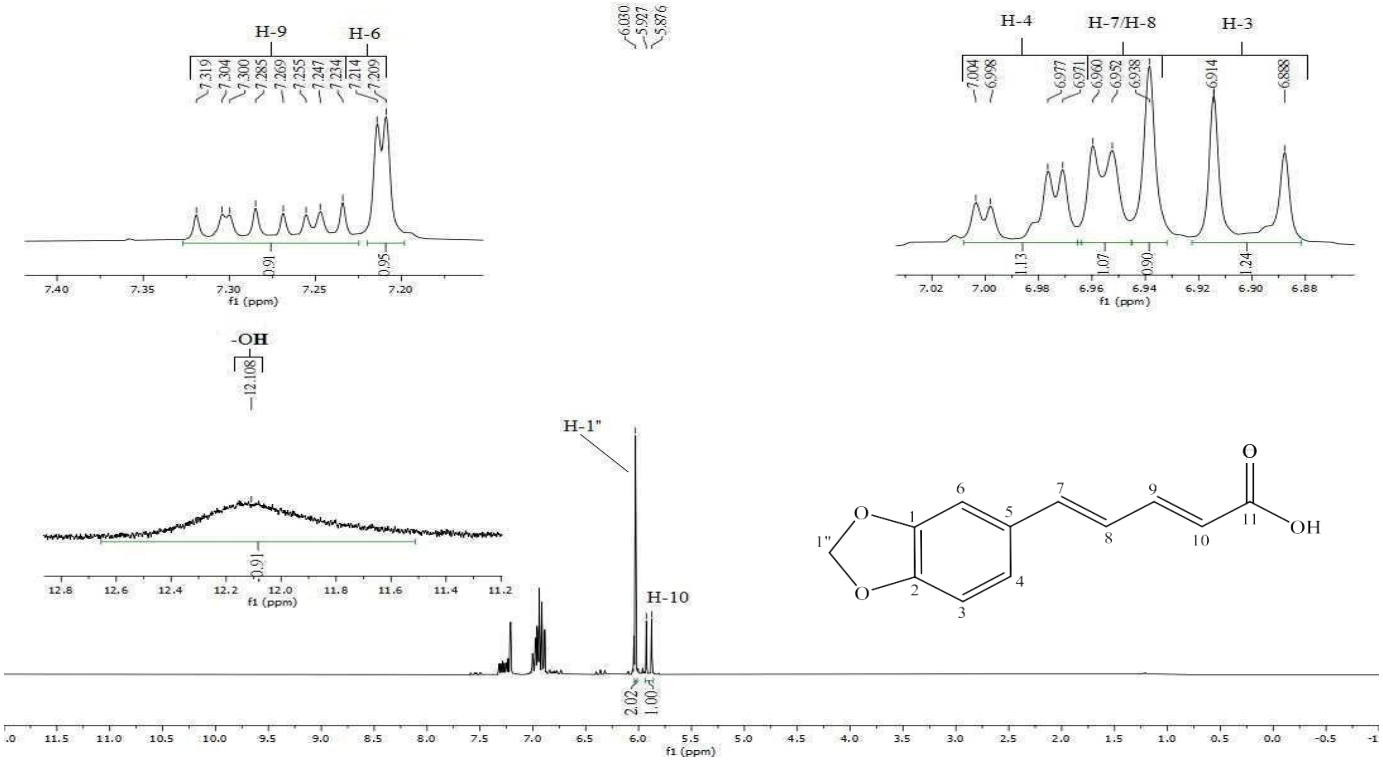
No espectro de RMN ^{13}C (Figura 30, p.84) observa-se a ausência dos sinais correspondentes ao anel piperidínico. As frequências dos sinais observados no espectro da Figura 30 são bastante similares àquelas observados no espectro da piperina (1) (Figura 26, p.78). Destaca-se a presença de um sinal em δC 168,06 que foi atribuído ao carbono da carbonila do ácido C-11 O número de sinais presentes no espectro da Figura 30 é compatível com a estrutura de 2.

Figura 28 - Espectro no infravermelho (ATR) do ácido pipérico 2.



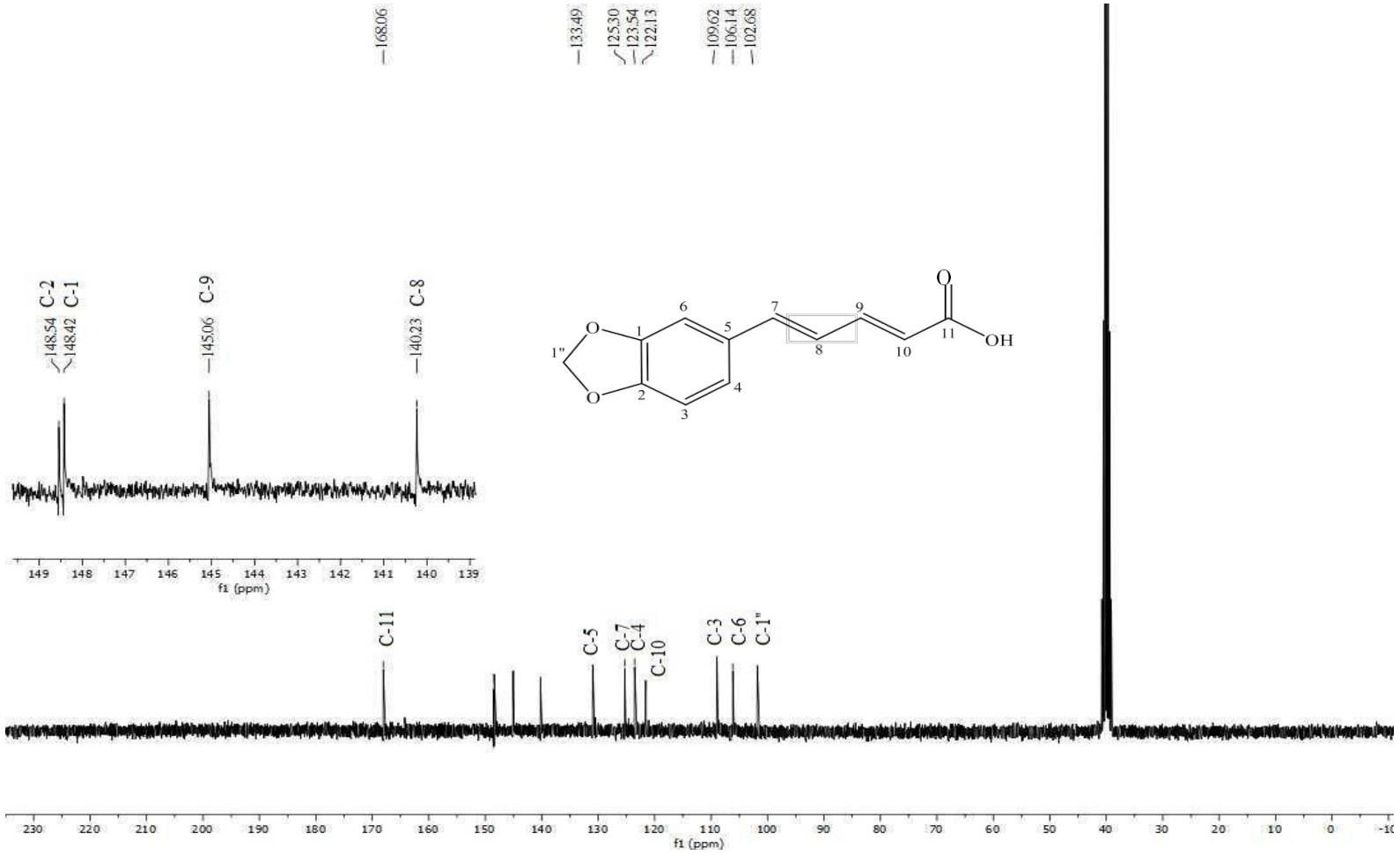
Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 29 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) do ácido pipérico 2.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) do ácido pipérico 2.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A esterificação de Steglich (Esquema 8), que consiste no uso de um reagente de acoplamento, como o DCC (N,N-dicicloexilcarbodiimida) ou DIC (di-isopropilcarbodi- imida), juntamente com um catalisador DMAP (4-N,N'-dimetilaminopiridina), foi o método utilizado para a preparação do éster 3 a partir do ácido pipérico 2. Basicamente, o agente de acoplamento é responsável por transformar o grupo hidroxila do ácido carboxílico em um bom grupo de saída, possibilitando sua consequente substituição. É relevante salientar que uma das desvantagens desta esterificação é a eliminação da dicicloexilureia, formada quando se utiliza o DCC e a eliminação da diisoproprilureia, formada quando é utilizado o DIC, durante a purificação do produto (ZWEIFEL, 2006; LUTJEN et al., 2018).

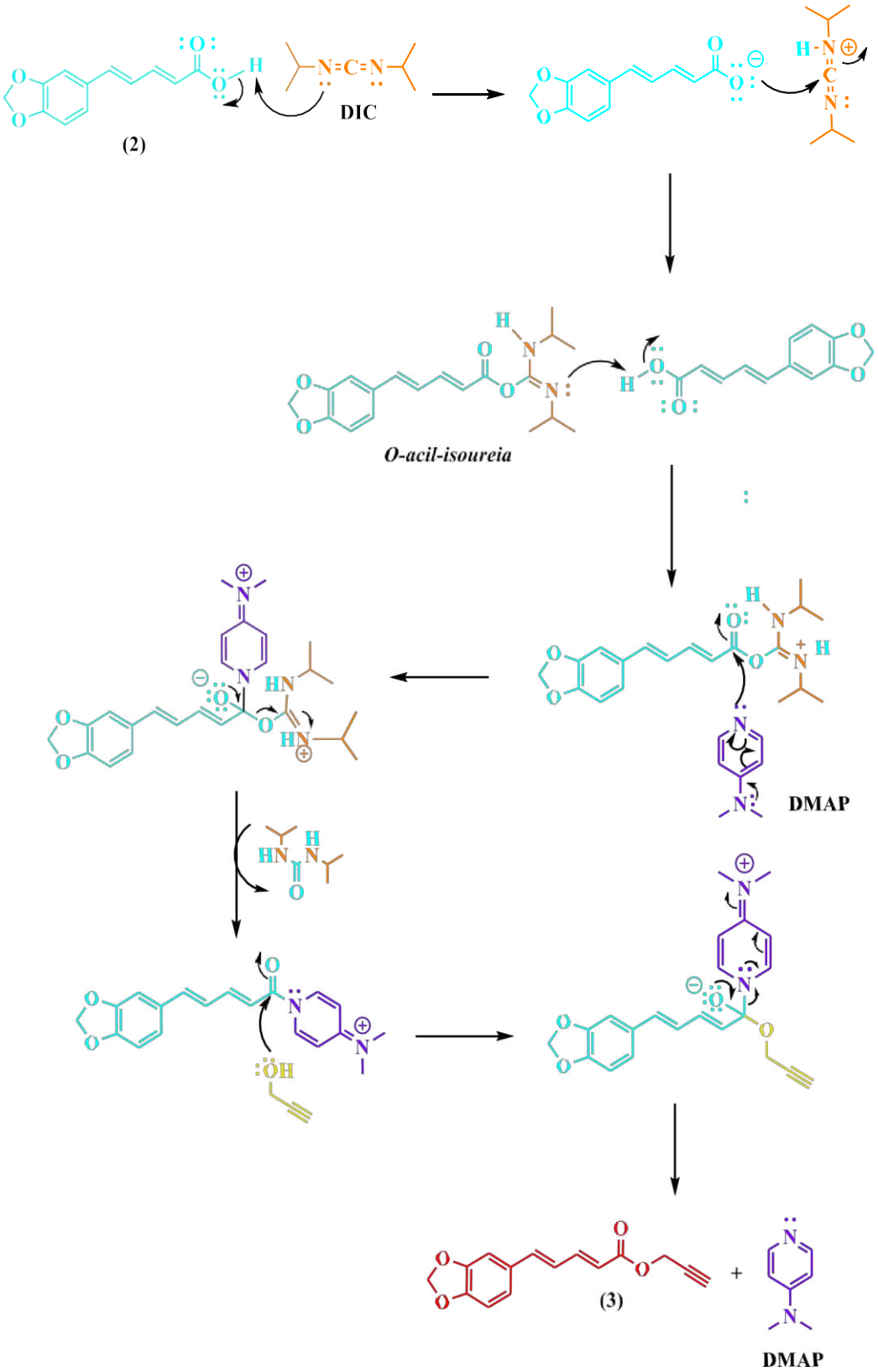
Esquema 8 - Equação geral do processo de esterificação de Steglich.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Neste trabalho, a referida esterificação foi realizada a partir do ácido 2 com álcool propargílico, utilizando-se a DIC como agente de acoplamento na presença catalítica de DMAP, para obtenção do composto 3. Inicialmente ocorre a protonação de um dos nitrogênios da DIC pelo ácido carboxílico 2. O ânion carboxilato, então, ataca o carbono eletrofílico da DIC, dando origem ao intermediário O-acil isoureia. Este intermediário sofre um ataque nucleofílico do DMAP, uma vez que é um nucleófilo mais forte do que o álcool propargílico, o que leva a formação de uma amida e a eliminação da diisoproprilureia. A amida formada na etapa anterior, é atacada pelo álcool propargílico, levando a regeneração do DMAP e a formação do éster 3 com 87% de rendimento. O Esquema 9 (pg.86) contém o mecanismo de reação que explica a obtenção do composto 3 via esterificação de Steglich.

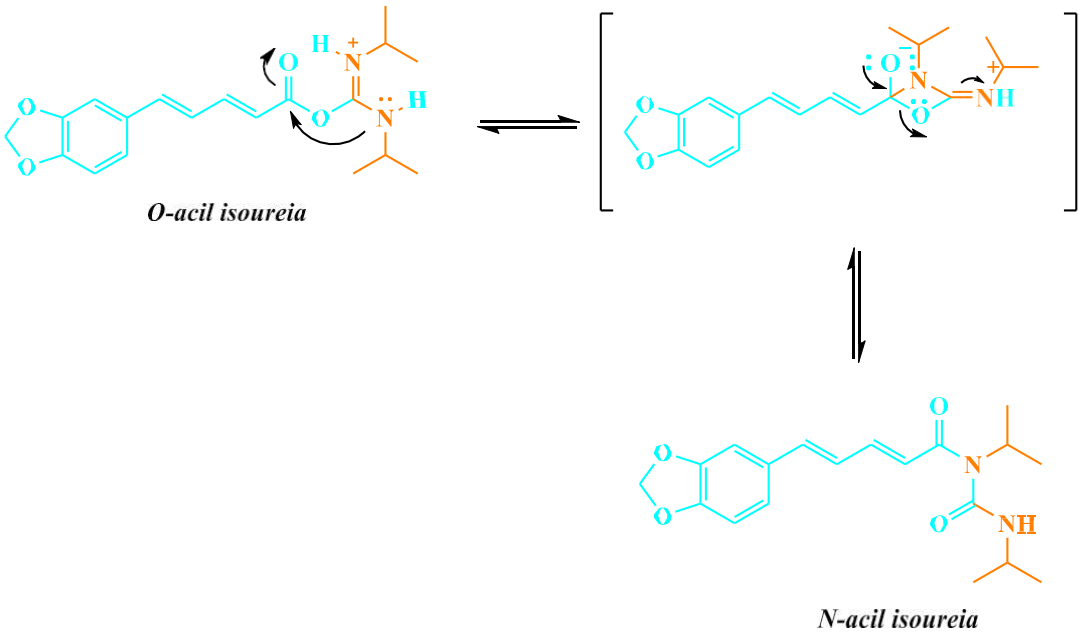
Esquema 9 - Mecanismo de reação que explica a obtenção do alquino 3 via esterificação de Steglich.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Quando a esterificação é lenta, ou seja, quando acontece sem o uso do catalisador (DMAP), ocorre uma reação paralela onde o intermediário O-acil-isoureia sofre um rearranjo, resultando na N-acil-isoureia, o que impede a reação com o álcool (Esquema 10). Porém, quando se utiliza o DMAP, que é um nucleófilo mais forte do que o álcool, ele impede essa reação paralela de ocorrer. Essa base irá substituir grupo O-acil-isoureia como grupo abandonador, formando uma nova espécie acilante. Deste modo, o DMAP atua como um reagente de transferência de grupo acila. A nova espécie acilante não poderá formar produtos secundários de rearranjo e reage rapidamente com o álcool, conduzindo à formação do produto de interesse, neste caso um éster (RODRIGUES, 2011).

Esquema 10 - Mecanismo para obtenção da N-acil-isoureia.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A estrutura do composto 3 foi completamente elucidada por meio das espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear (RMN) 1H e 13C.

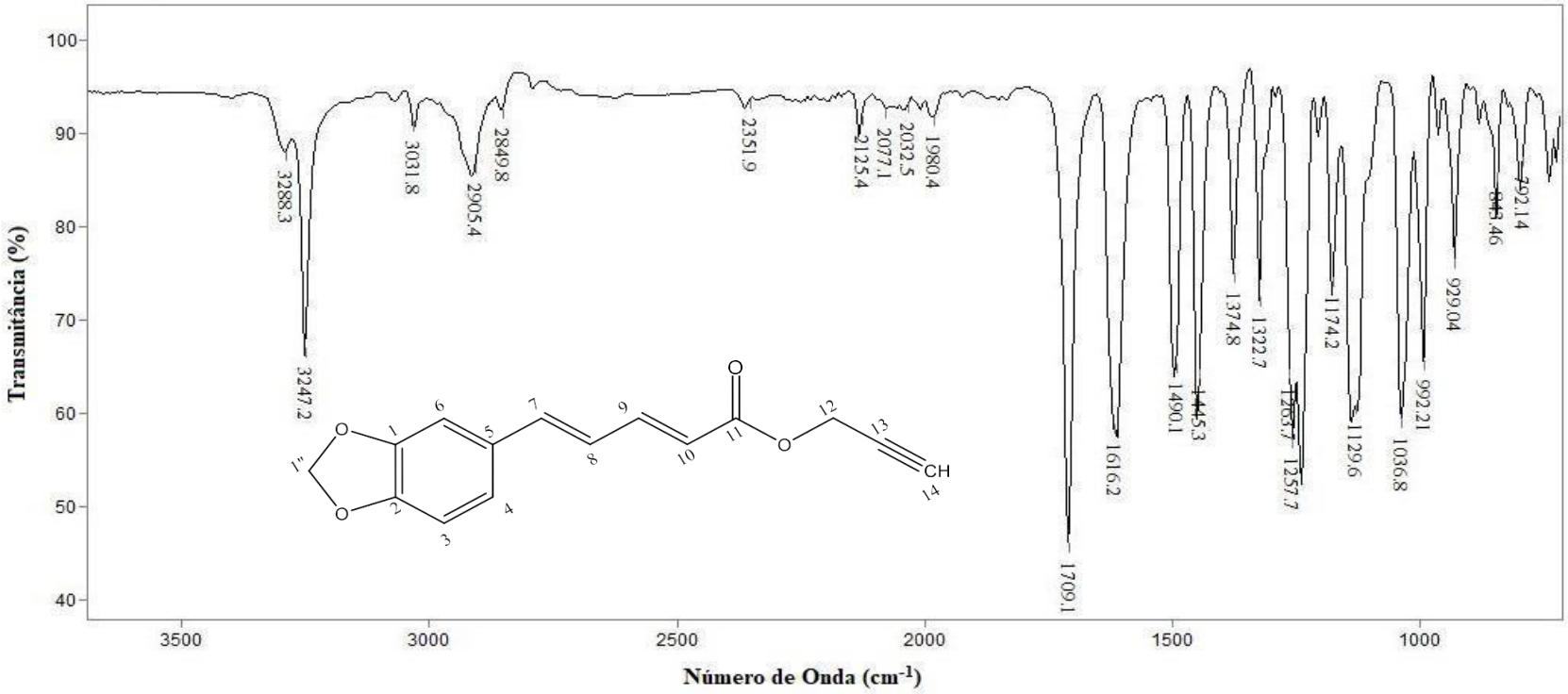
No espectro no IV (Figura 31, p.89), não se observa mais a banda intensa devido ao estiramento OH (observada no espectro no IV do ácido (2)), indicando que o processo de esterificação foi executado com sucesso. Neste espectro, observa-se ainda uma banda em 3247 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação Csp-H de alquino terminal e outra banda em 2125 cm^{-1} relativo ao estiramento da ligação tripla carbono-carbono. As bandas em 3031 e 2905 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações C-H de carbono com hibridização sp3. Observa-se ainda uma banda intensa em 1709 cm^{-1} característica de

carbonila de éster. Os estiramentos em 1263 e 1257 cm^{-1} foram atribuídos as ligações C-O. E por fim, as bandas em 1616, 1490 e 1445 cm^{-1} foram relacionadas às vibrações de estiramentos das ligações C=C de anel aromático.

No espectro de RMN ^{1}H (Figura 32, p.90), destaca-se a presença de um tripleto integrado para um hidrogênio (J = 2,4Hz) em δH 2,49 atribuído ao hidrogênio acetilênico (H-14). A sua maior blindagem se deve ao efeito anisotrópico provocado pelos elétrons da ligação tripla. O dupleto em δH 4,76 (J = 2,4 Hz), integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios metilênicos (H-12). Destaca-se também que os restantes dos sinais observados no espectro foram completamente compatíveis com a estrutura do composto 2.

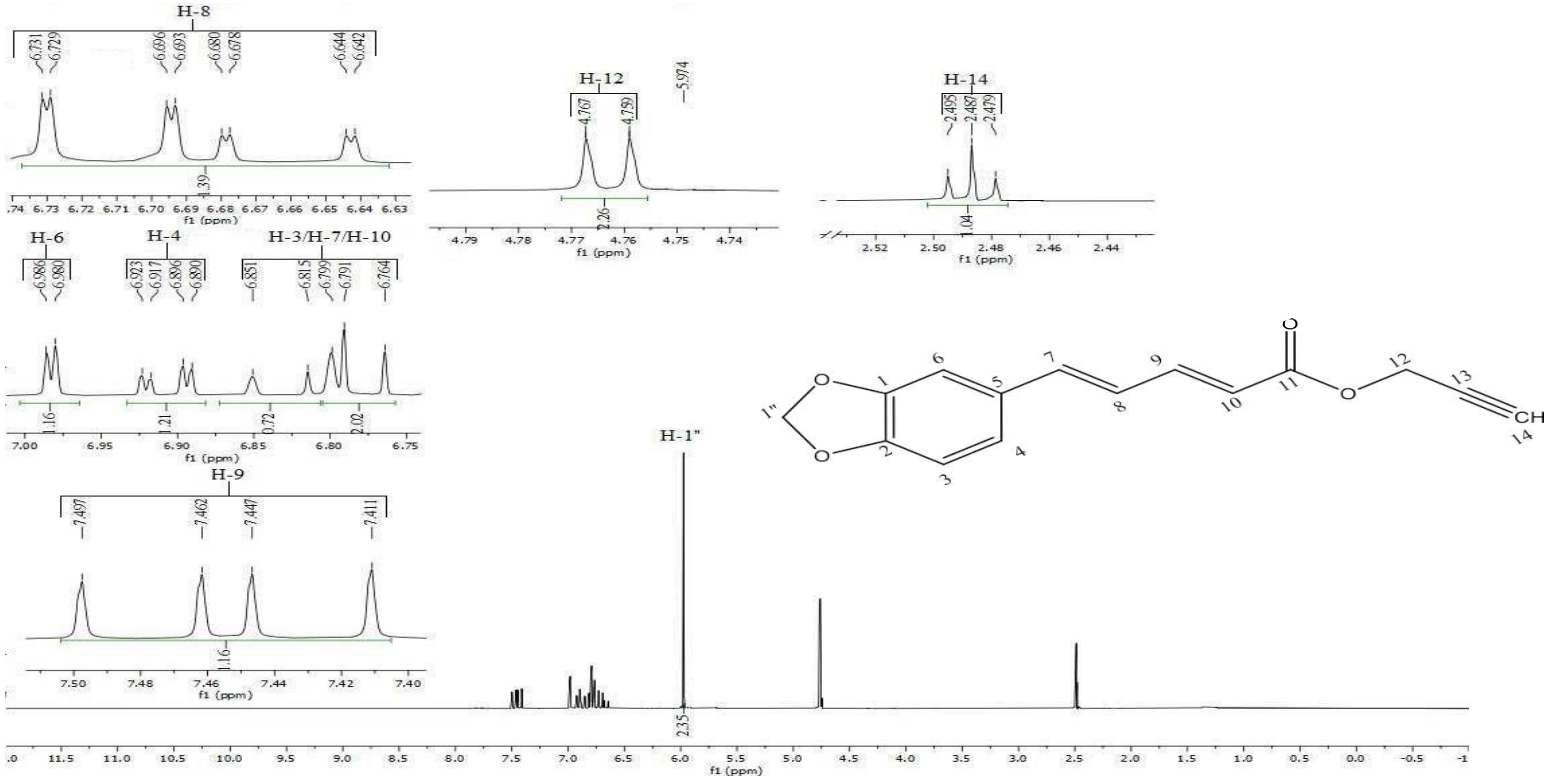
No espectro de RMN ^{13}C (Figura 33, p.91), observa-se o sinal do carbono metilênico em C 51,8 (C-12). Os sinais em C 74,7 e C 77,9 foram atribuídos aos carbonos sp, C-14 e C-13, respectivamente. Salienta-se que o número de sinais presentes no espectro é compatível com a estrutura do alquino 3.

Figura 31 - Espectro no infravermelho (ATR) do alquino 3.



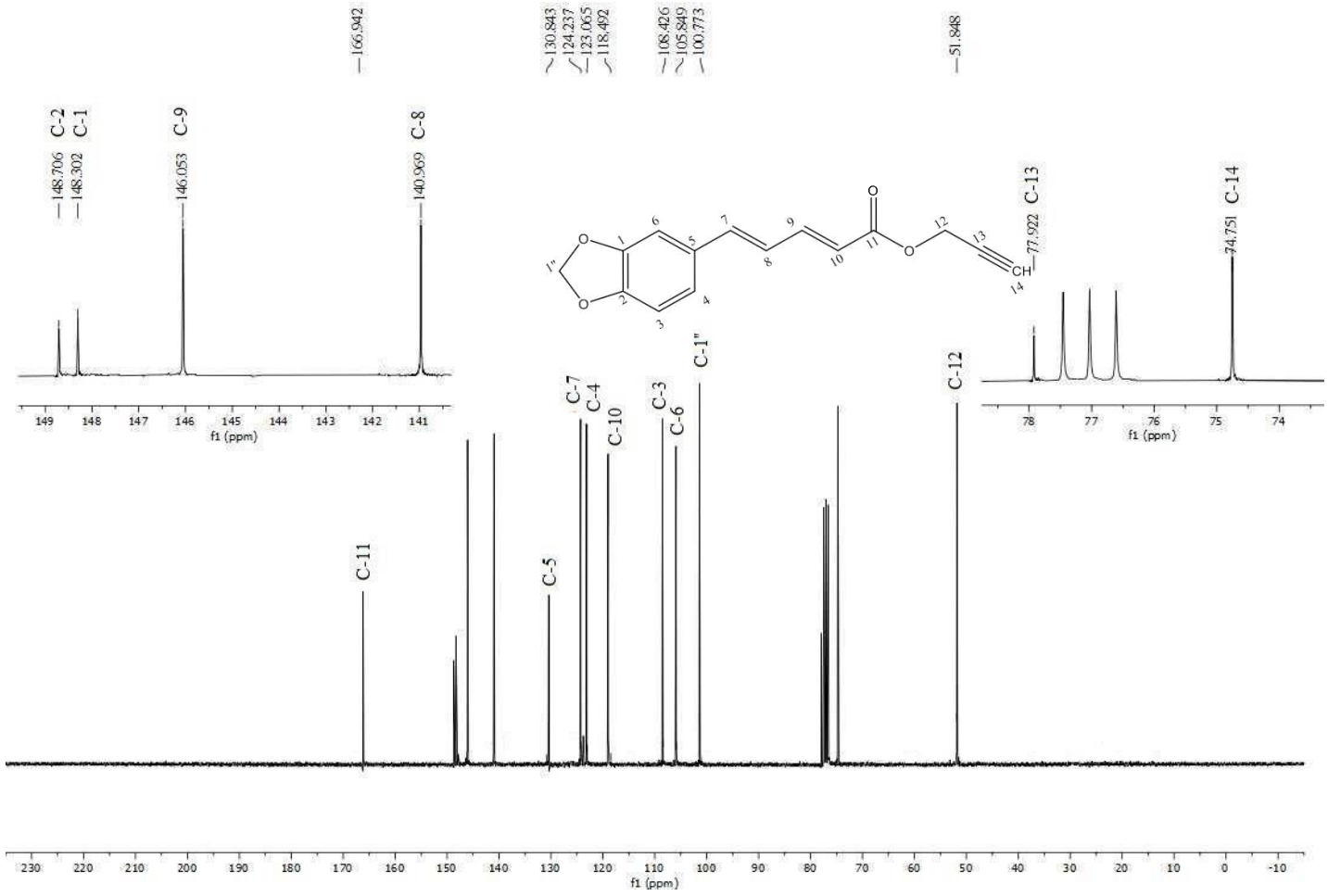
Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Figura 32 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, CDCl3) do alquino 3.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do alquino 3.

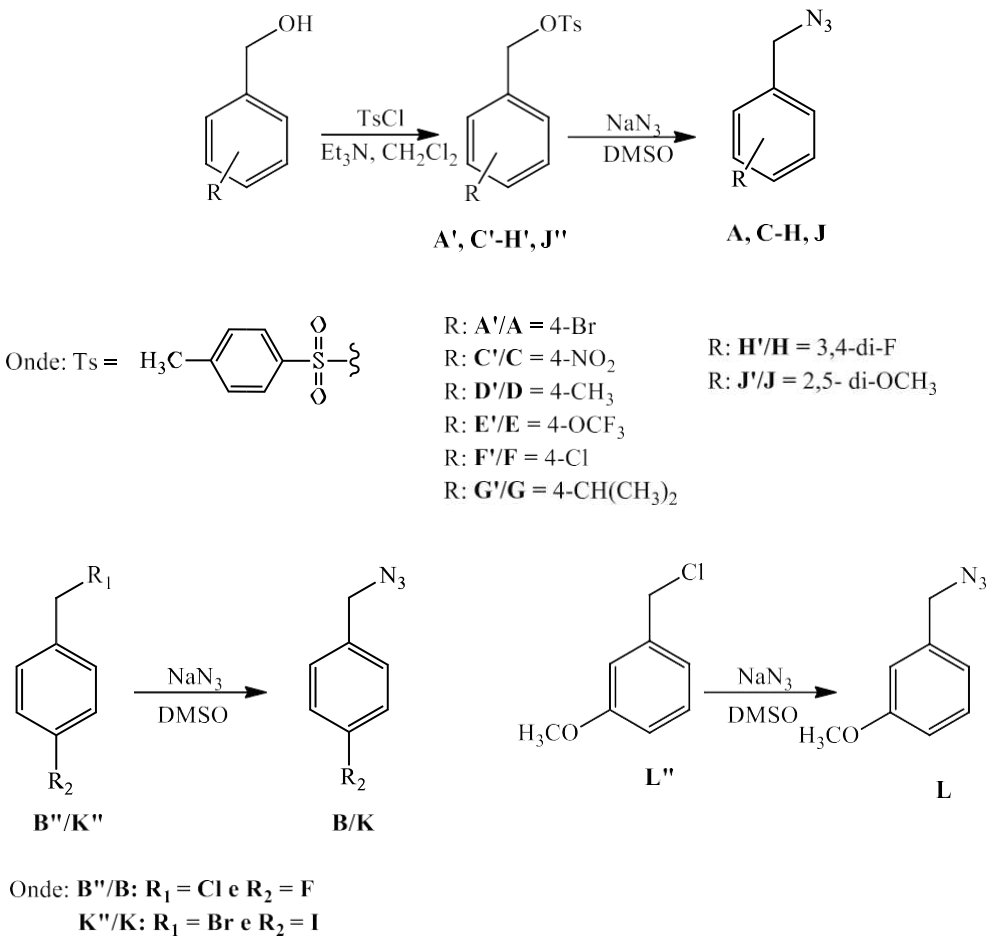


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Conforme apresentado no Esquema 5 (p.47), os derivados **4a-4m** foram preparados via reação *click* entre o composto **2** e diferentes azidas. As azidas benzílicas (**a-h** e **j-l**) foram sintetizadas conforme a metodologia descrita por BORGATI e colaboradores (2013). As azidas **b, k** e **l,** não passaram pela etapa de síntese dos ésteres sulfonatos, pois, foram usados para síntese das azidas **b** e **l** seus respectivos cloretos de benzila (**b"** e **l"**) e para síntese da azida **k** seu respectivo brometo de benzila (**k"**). Como todas azidas benzílicas sintetizadas não são inéditas e possuem caracterização bem documentada (BORGATI *et al*., 2013; GAZOLLA, 2015; LIMA, 2018), optou-se por não descrever detalhadamente os dados de suas caracterizações.

O Esquema 11 (p.93) mostra que os álcoois benzílicos disponíveis comercialmente foram convertidos nos ésteres metanossulfonatos (**a', c'-h'** e **j'**). A hidroxila do álcool benzílico foi transformada no grupo tosila correspondente, por meio de substituição nucleofílica bimolecular (SN_2). O tosila é comumente utilizado como grupo protetor em reações orgânicas, porém, quando associado ao oxigênio ocorre um aumento na eletrofilicidade do carbono, fazendo com que o oxigênio ligado ao grupo sulfonato se torne um bom grupo de saída. Sendo assim, a etapa subsequente envolvida na síntese das azidas benzílicas (**a, c-h** e **j**), intermediário essencial para a síntese dos triazóis **4a, 4c-4h** e **4j**, consistiu na substituição nucleofílica do grupamento tosila no éster sulfonato usando-se azida de sódio na presença de dimetilsulfóxido (DMSO). Na síntese das azidas benzílicas **b, k** e **l** também ocorreu uma substituição nucleofílica do cloro ou do bromo utilizando-se azida de sódio na presença de DMSO.

Esquema 11 - Síntese das azidas benzílicas A-H e J-L.

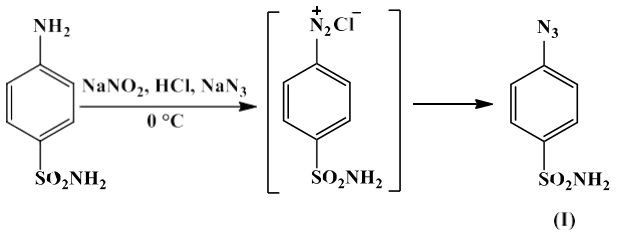


.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A azida benzílica (**i**), 4-sulfonilfenilazida, foi sintetizada por um caminho diferente daquele mostrado para as azidas (**a-h** e **j-l**). No caso da azida **i,** a 4- aminobenzenosulfonamida foi transformada no correspondente sal de diazônio através do processo de diazotação. A reação do sal de diazônio gerado *in situ* com a azida de sódio, produziu a azida **i**, conforme apresentado no Esquema 12 (p.94). Como esta substância não é inédita e possui caracterização bem documentada na literatura (CARTA *et al., 2015*), optou-se por não descrever detalhadamente sua caracterização.

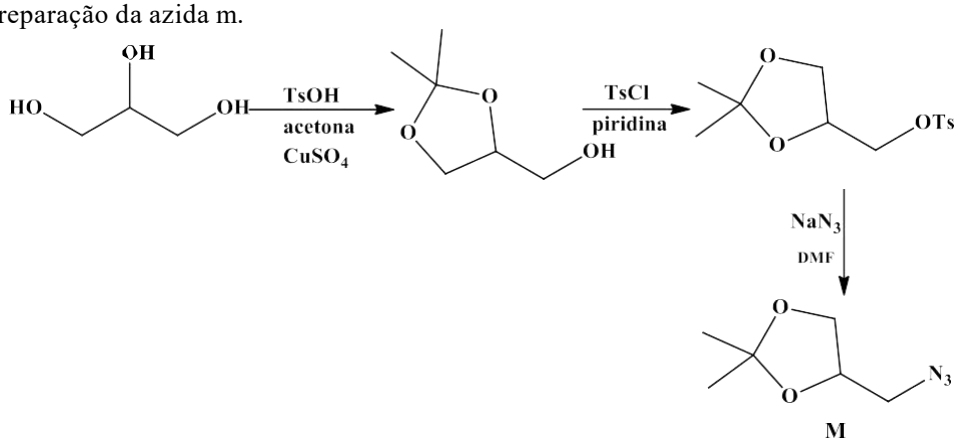
Esquema 12 - Rota sintética para obtenção da azida i.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A azida **m,** derivada do glicerol (Esquema 13), também foi preparada por um processo diferente daqueles utilizados na síntese das outras azidas descritas anteriormente Inicialmente o glicerol foi convertido em um acetonídeo por meio da reação do poliol com acetona na presença de ácido *p*-toluenossulfônico e sulfato de cobre anidro. A conversão do acetonídeo no correspondente éster sulfonato foi realizada via tratamento do acetonídeo com cloreto de tosila. Por fim, o tratamento do éster sulfonato com azida de sódio em dimetilformamida resultou na obtenção do composto **m**. Como esta substância não é inédita e possui caracterização bem documentada na literatura (COSTA *et al., 2017*), optou-se por não descrever detalhadamente sua caracterização.

Esquema 13 - Preparação da azida m.

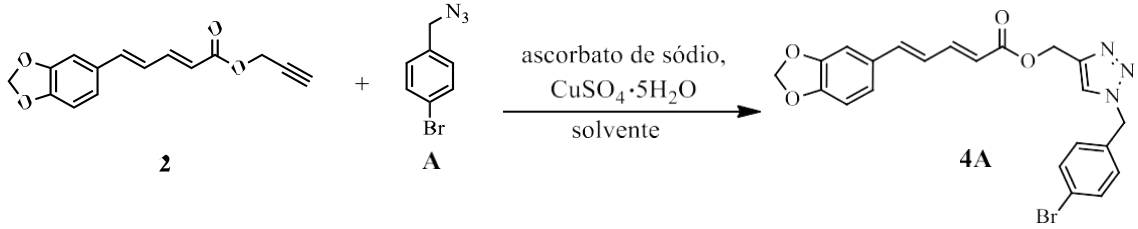


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Uma vez obtidos o alquino **3** e as azidas **a-m**, procedeu-se à preparação dos compostos triazólicos derivados da piperina (**1**). A preparação dos 1,2,3-triazóis, neste trabalho, foi realizada via metodologia descrita por Sharpless e colaboradores (2001), na qual se utiliza Cu (I) como espécie catalítica nas reaçãoes de ciclo adição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos terminais (FREITAS *et al.*, 2011).

Para a síntese dos triazóis foram utilizados treze azidas (**a-m**), alquino (**2**) e uma quantidade catalítica de sulfato de cobre penta-hidratado e ascorbato de sódio. Nesta proposta, o sulfato de cobre penta-hidratado foi utilizado como fonte de cobre (II) e o ascorbato de sódio foi empregado como agente redutor, gerando *in situ* a espécie catalítica Cu (I). A fim de determinar o melhor solvente a ser utilizado nas reações *click,* foi realizado um processo de otimização. Os dados relativos à otimização são apresentados na Tabela 1, e para isto foi escolhida a preparação do composto **4a.**

Tabela 1 - Otimização do solvente utilizado nas reações para obter o composto 4a



2 **A** **4A**

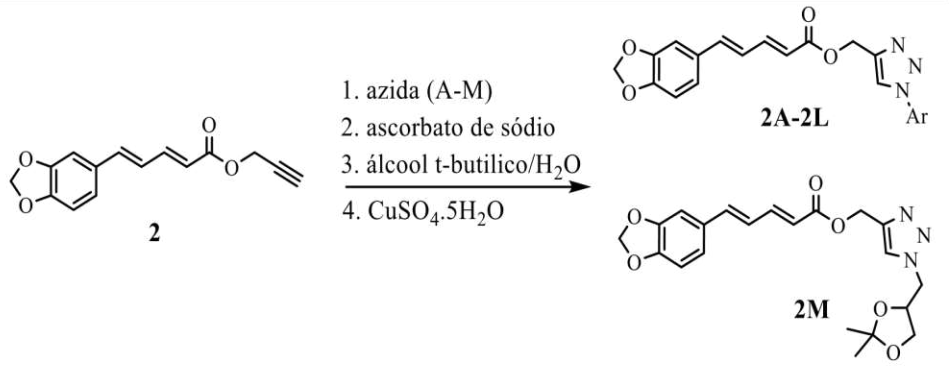
Experimento*	**Solvente**	**Tempo (horas)**	**Rendimento (%)**
1	Diclorometano/água	2	29
2	Álcool *tert*-butílico/água	4	60
3	Etanol/água	3	31
4	Dimetilformamida/água	4	28

As reações foram realizadas empregando 0,390 mmol da azida **A**, 0,195 mmol do alquino **3**, 0,0780 mmol de ascorbato de sódio, 0,0390 mmol de sulfato de cobre pentaidratado, 1,00 mL de água e 2,00 mL do solvente.

Como pode ser observado na Tabela 1, o álcool *tert*-butílico foi mais eficiente em relação aos outros solventes (diclorometano, etanol e dimetilformamida), uma vez que o produto **4a** foi obtido com rendimento de 60%, um valor bastante superior em relação aos valores encontrados com os outros solventes, e tempo de reação de 4 horas. A presença de água como solvente é essencial, pois ela é responsável por dissolver os sais inorgânicos de Cu (II) e o ascorbato de sódio.

A reação *click* possibilitou a síntese dos derivados triazólicos da piperina **4a-4m**, em condições brandas (temperatura ambiente), com bons rendimentos, tempo reação de 4 horas e resultou na formação exclusiva do regioisômero 1,2,3-triazol-1,4dissubstituiído. Na Tabela 2 estão representadas as estruturas dos compostos **4a-4m**, denominados de produtos finais, bem como os respectivos rendimentos obtidos nas reações *click* envolvidas na preparação destes.

Tabela 2 - Estruturas dos produtos finais (4a-4m) e seus respectivos rendimentos.



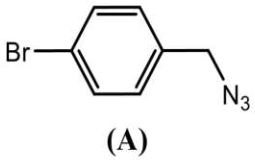
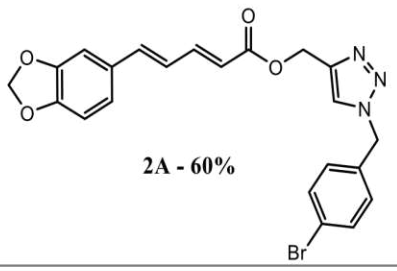
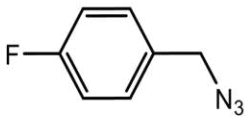
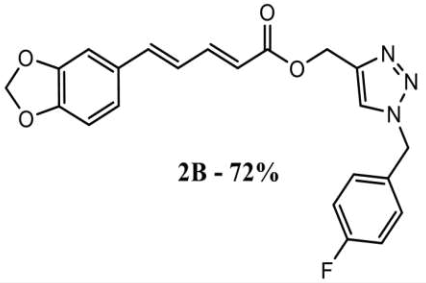
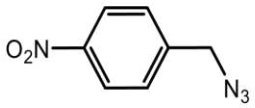
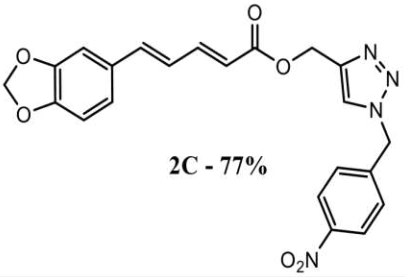
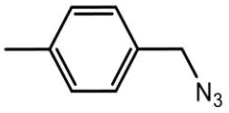
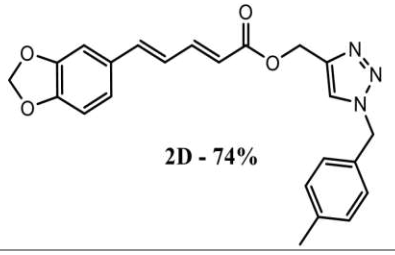
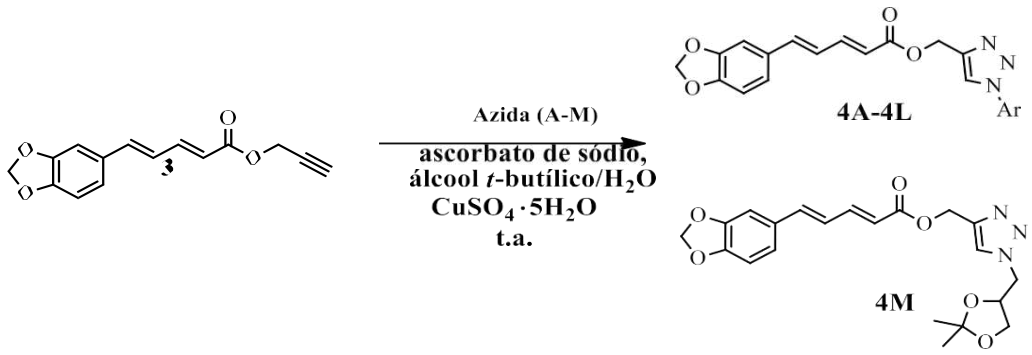
Azidas	**Produtos Finais**
 **(A)**	 **2A - 60%**
 **(B)**	 **2B - 72%**
 **(C)**	 **2C - 77%**
 **(D)**	 **2D - 74%**

Tabela 2. Continuação



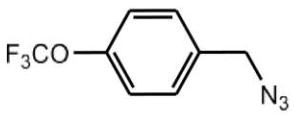
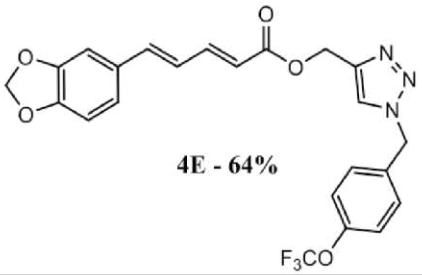
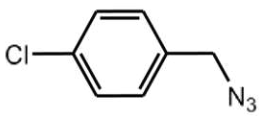
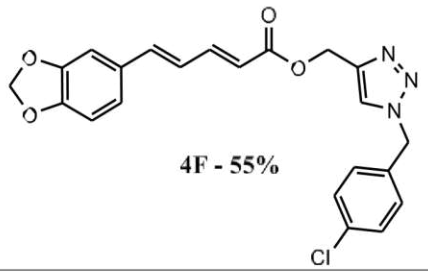
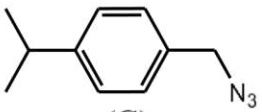
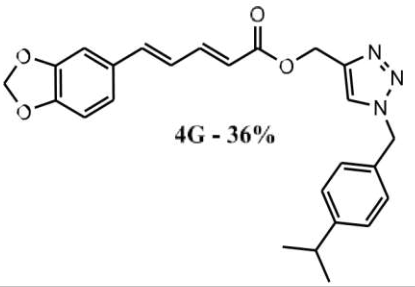
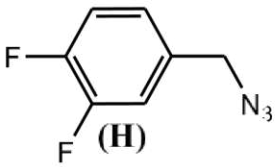
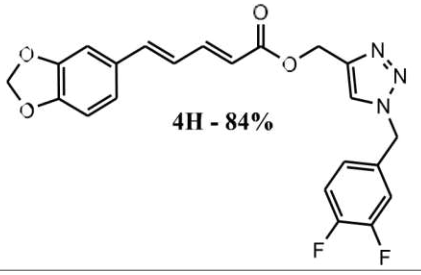
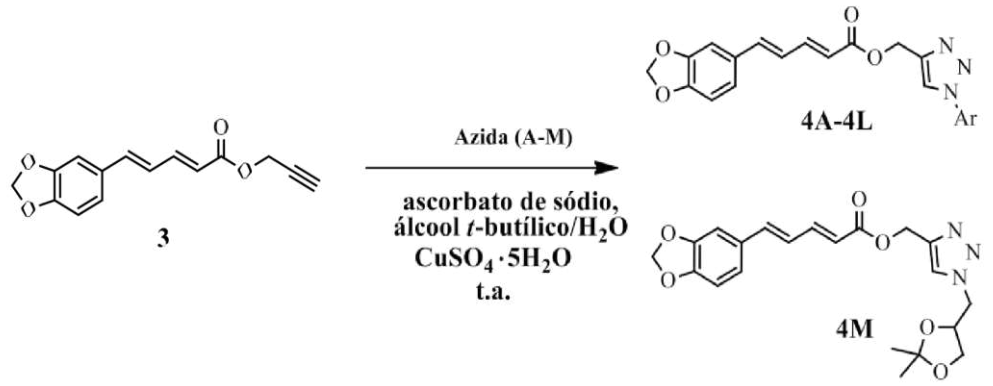
Azidas	Produtos Finais
 (E)	 4E - 64%
 (F)	 4F - 55%
 (G)	 4G - 36%
 (H)	 4H - 84%

Tabela 2. Continuação



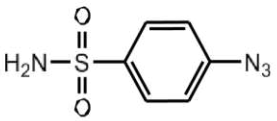
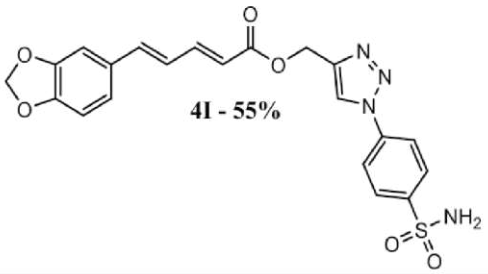
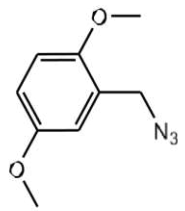
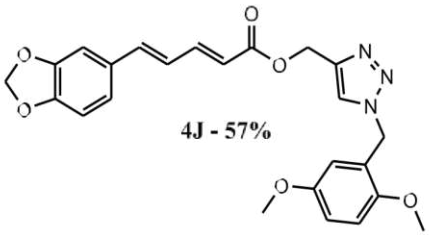
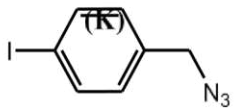
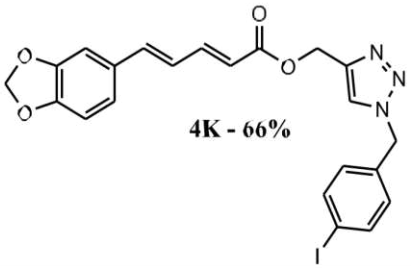
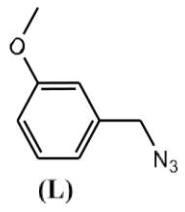
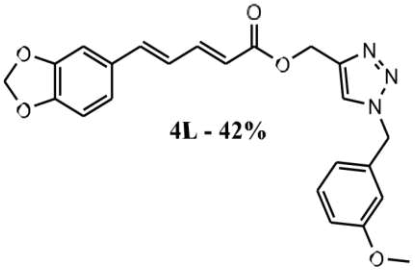
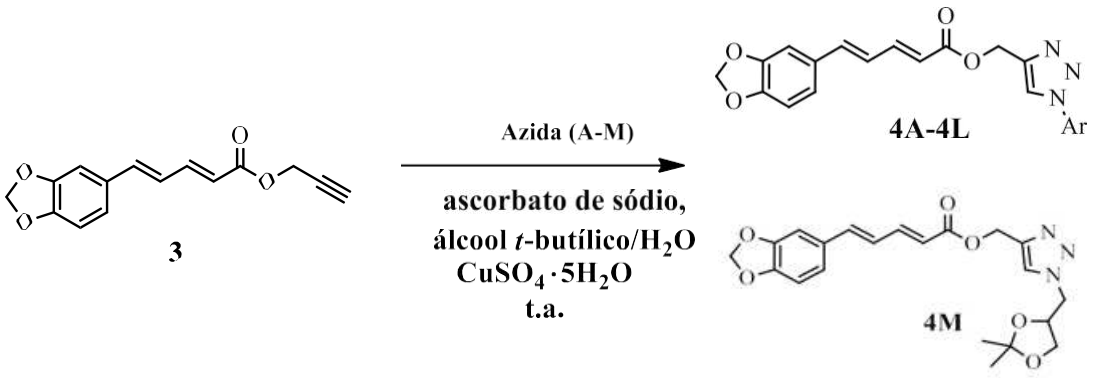
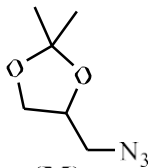
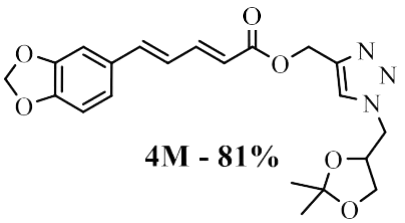
Azidas	Produtos Finais
 (I)	 4I - 55%
 (J)	 4J - 57%
 (K)	 4K - 66%
 (L)	 4L - 42%

Tabela 2. Continuação



Azidas	Produtos Finais
 (M)	 4M - 81%

A reação *click* apresenta uma melhoria substancial da metodologia desenvolvida por Huisgen, uma vez que esta gera uma mistura de triazóis 1,4 e 1,5 dissubstituídos. A regiosseletividade reacional é justificada pela presença do Cu(I) que catalisa a reação através da formação de acetiletos de cobre. Sais de Cu(I) como CuI e $CuOTf{\cdot}C_6H_6$ podem ser utilizados prontamente na reação *click,* ou podem ser formados *in situ*, via redução de sais como sulfato de cobre penta-hidratado com ascorbato de sódio. Neste caso, o ascorbato de sódio é essencial uma vez que garante que o cobre oxidado seja transformado em espécies de cobre cataliticamente ativas (estado de oxidação +1) (WU e FOKIN, 2007).

Vários estudos teóricos e experimentais (RODIONOV *et al.,* 2005; MELDAL e TORNØE, 2008; HEIN e FOKIN, 2010; ARAGÃO-LEONETI *et al.,* 2010; WORRELL *et al.,* 2013) constataram que no ciclo catalítico da reação *click* são necessários dois átomos de cobre equivalentes no complexo ativo da cicloadição, possibilitando a formação exclusiva do isômero 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído. Considerando a formação do triazol **4a** como exemplo, no Esquema 2.11 (p. 103), temos a representação do ciclo catalítico que é aceito atualmente.

(I) Na primeira etapa do ciclo *click* observa-se a complexação da primeira espécie de Cu(I) com os elétrons π da ligação tripla do alquino **3**. Em consequência dessa complexação,

o pKa do hidrogênio terminal do alquino **3** reduz de 25 para 9,8, o que facilita a sua desprotonação em meio aquoso.

(II) A desprotonação favorece então a complexação de uma segunda espécie de Cu(I), ocorrendo a formação do acetileto de cobre.

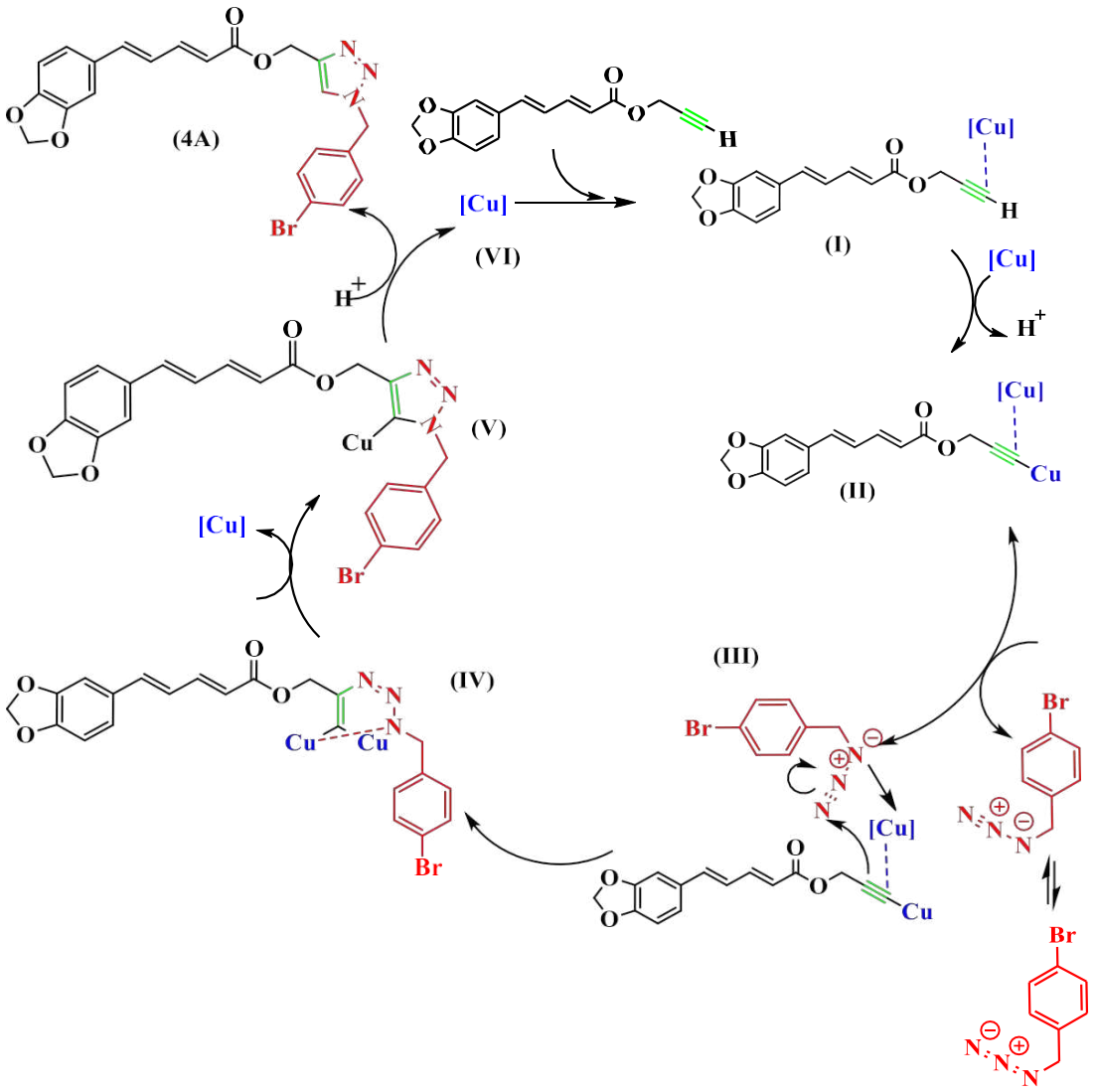
(III) O acetileto de cobre coordena-se com azida orgânica **a**, formando o complexo azida-acetileto. O cobre nesta etapa causa um efeito sinérgico, uma vez que consegue alterar a energia dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO. O carbono β- vinilidênico do acetileto de cobre torna-se o centro mais nucleofílico, com maior coeficiente HOMO; é a partir dele que se inicia o ataque ao N-3 da azida **a** que tem maior coeficiente LUMO, gerando o intermediário metalociclo. O ataque ocorre no N3 da azida **a**, pois caso ocorresse no N-2 ocorreria a formação de um anel de quatro membros, enquanto o ataque ao N-3 gera um anel de cinco membros, que é termodinamicamente mais favorável. É nesta etapa que ocorre também a definição da regiosseletividade da reação, uma vez que é uma etapa endotérmica e que possui energia de ativação de 15 kJ mol^{-1}, sendo significativamente menor que a energia de ativação da reação não catalisada de Huisgen (26 kJ mol^{-1}), o que justifica o aumento na velocidade da reação.

(IV) Nesta etapa do ciclo catalítico ocorre a contração do anel via associação transanular do par de elétrons não ligantes do N-1 da azida **a** que possui maior coeficiente de HOMO, com o orbital antiligante do carbono mais eletrofílico (maior coeficiente de LUMO) do complexo azida-acetileto, gerando a triazoíla de cobre e liberando um dos átomos de cobre no meio reacional.

(V) A triazoíla de cobre é então protonada, liberando dessa forma o segundo átomo de cobre no meio reacional, e ocorrendo então a formação do triazol **4a.**

(VI) O catalisador Cu(I) é regenerado e dá continuidade ao ciclo catalítico.

Esquema 14 - Ciclo catalítico do cobre para obtenção do composto 4a.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Uma vez sintetizado, procedeu-se a caracterização do composto **4a**. No espectro no IV (Figura 34, p.104), não são mais observadas as bandas em 3247 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C_{sp}-H de alquino terminal bem como a banda em 2154 cm^{-1} relativo ao estiramento da ligação tripla carbono-carbono. Observa-se, porém, a presença de uma banda em 1367 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-N de aromático, além da presença das bandas em 1441, 1490 e 1597 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos da ligação C=C de anel aromático. A banda em 1705 cm^{-1} é referente ao grupo carbonila de éster. A banda em 1241 cm^{-1} relaciona-se a ligação C-O.

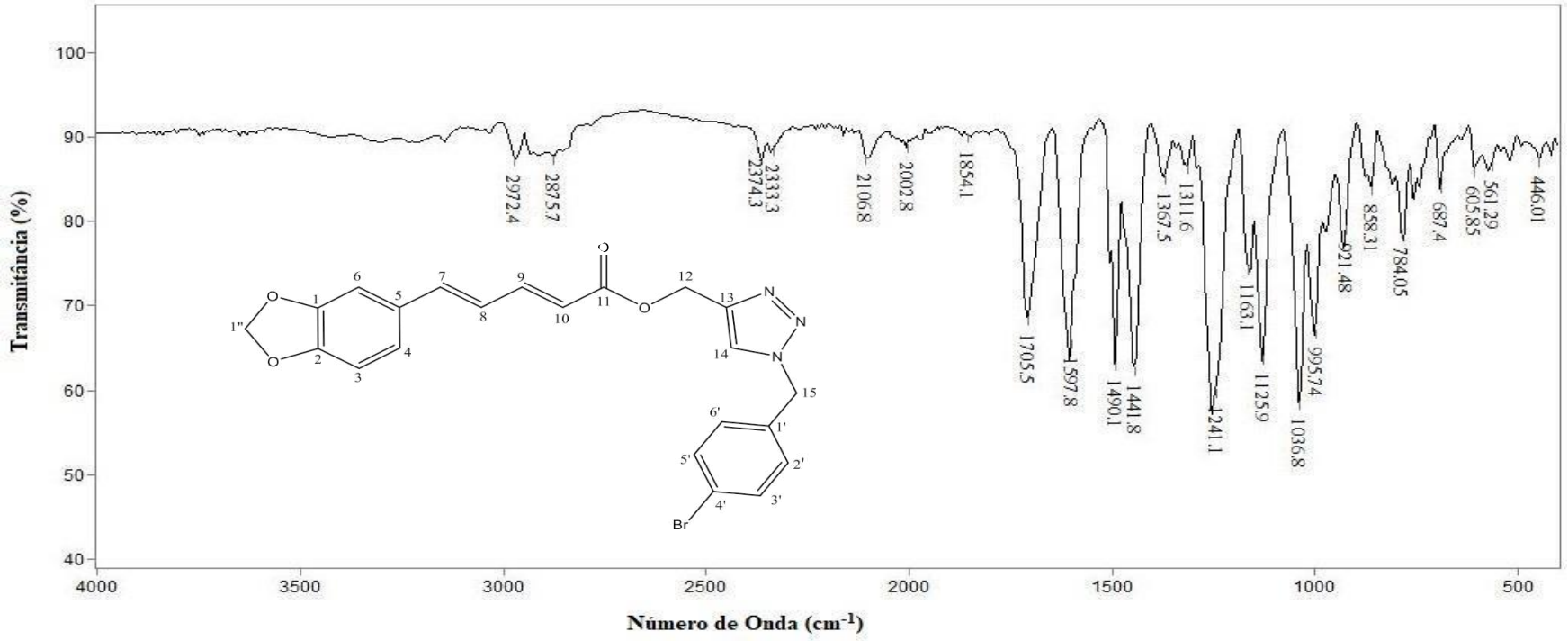
No espectro de RMN ^{1}H (Figura 35, p.105), observa-se um dupleto em δ_H 5,28 integrado para dois hidrogênios (J = 3,3 Hz) referente ao H-12 e outro dupleto em δ_H 5,46 integrado para dois hidrogênios (J = 2,7 Hz) atribuído ao H-15. Tanto os hidrogênios H-12 quanto os

hidrogênios H-15, realizam acoplamentos a longa distância com o hidrogênio ao anel triazólico H-14. Por esse motivo, os sinais encontrados no espectro são dupletos e não simpletos como seria esperado. É importante destacar a presença dos multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos.

Os hidrogênios H-2' e H-6' foram associados ao multipleto em δ_H 7,12-7,17 integrado para dois hidrogênios, e o multipleto em δ_H 7,47-7,52 e integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H-3' e H-5'. O hidrogênio triazólico H-14, foi associado ao dubleto em δ_H 7,54 (J = 3,6 Hz), integrado para um hidrogênio. Os demais sinais observados no espectro são completamente compatíveis com a estrutura do triazol **4a.**

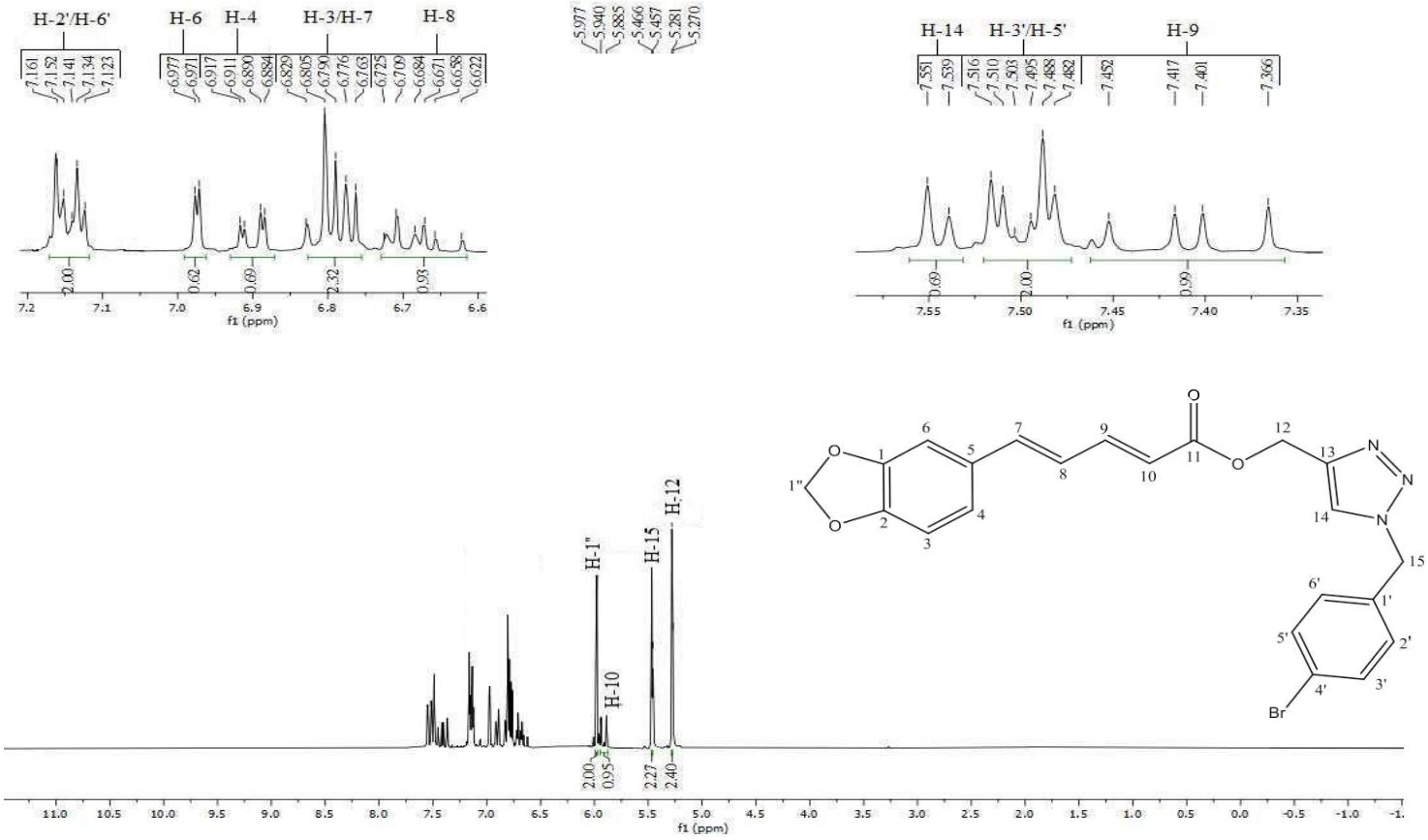
No espectro de RMN ^{13}C (Figura 36, p.106), destacam-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos em δ_C 122,2; δ_C 129,7; δ_C 132,3 e δ_C 133,3 que foram atribuídos aos carbonos C-4', C-2'/C-6', C-3'/C-5' e C-1' respectivamente. Além destes, os sinais referentes aos carbonos do anel triazólico foram observados em em δ_C 124,2 (C-14) e o δ_C 145,7 (C-13). Os demais sinais observados no espectro estão em completo acordo com a estrutura do triazol **4a.**

Figura 34 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4a



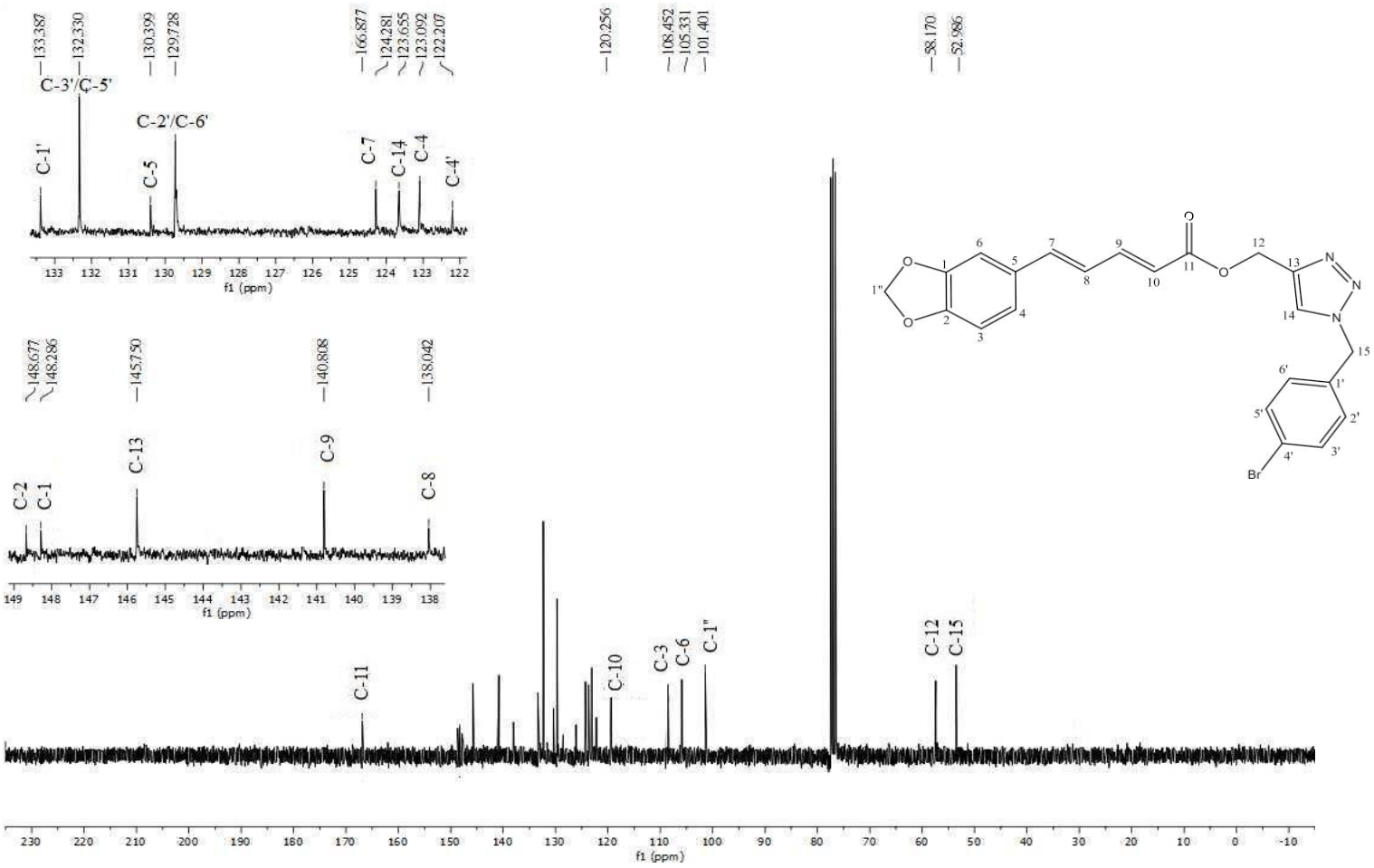
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 35 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4a



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4ª



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo foram descritas a extração, isolamento e purificação da piperina (**1**). Descreveu-se também as sínteses de uma série de compostos, dentre eles, treze azidas orgânicas (**a-m**), ácido pipérico (**2**), um alquino terminal **3** e treze compostos triazólicos (**4a-4m**). Todos os compostos sintetizados foram completamente caracterizados por espectroscopia no infravermelho e de RMN ^{1}H e ^{13}C, com excessão das azidas orgânicas por não serem compostos inéditos e terem sua caracterização bem documentada. Todos os análogos derivados da piperina preparados, foram submetidos a teste de atividade inseticida e os resultados foram apresentados no Capítulo 3.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, Luiz Cláudio de Almeida. *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa: Editora UFV, 189 p., 2008.

BARROS, M. V. A. *Derivados 1,2,3-triazólicos da ftalimida e trifluorometilarilamidas: sínteses e avaliações de atividades citotóxica, fungicida e contra microalgas e cianobactérias*. 2019. Tese (Doutorado em Agroquímica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2019.

BERGER, S.; SICKER, D. *Classics in Spectroscopy: Isolation and Structure Elucidation of Natural Products*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 143-152, 2009.

BORGATI, T. F.; ALVES, R. B.; TEIXEIRA, R. R.; DE FREITAS, R. P.; PERDIGÃO, T. G.; DA SILVA, S. F.; DOS SANTOS, A. A.; BASTIDAS, A. J. O. Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 24, p. 953-961, 2013.

CARTA, F.; FERRARONI, M.; SCOZZAFAVA, A.; SUPURAN, C. T. Fluorescent sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors incorporating 1,2,3-triazole moieties: kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 24, p. 104112, 2016.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*. Oxford: Oxford University Press, cap. 12, p. 293, 2002.

CONSTANTINO, M. G. *Química Orgânica: curso básico universitário*. São Paulo: USP, cap. 2, p. 370, 2005.

COSTA, A. V.; DE OLIVEIRA, M. V. L.; PINTO, R. T.; MOREIRA, L. C.; GOMES, E. M. C.; DE ASSIS-ALVES, T.; PINHEIRO, P. F.; DE QUEIROZ, V. T.; VIEIRA, L. F. A.; TEIXEIRA, R. R.; JÚNIOR, W. C. J. Synthesis of novel glycerol-derived 1,2,3-triazole and evaluation of their fungicide, phytotoxic and cytotoxic activities. *Molecules*, v. 22, p. 1666, 2017.

DE CASTRO, M. L.; GARCÍA-AYUSO, L. E. Soxhlet extraction of solid materials: an outdated technique with a promising innovative future. *Analytica Chimica Acta*, v. 369, p. 1-10, 1998.

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, p. 1791-1804, 2011.

GAZOLLA, P. A. R. *Síntese e avaliação das atividades citotóxica e leishmanicida de derivados do eugenol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos*. 2015. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2015.

GORGANI, L.; MOHAMMADI, M.; NAJAFPOUR, G. D.; NIKZAD, M. Piperine, the bioactive compound of black pepper: from isolation to medicinal formulations. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v. 16, p. 124-140, 2017.

HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chemical Society Reviews*, v. 39, p. 1302-1315, 2010.

IKAN, R. In: *Natural Products: A Laboratory Guide*. 2. ed. San Diego: Academic Press, p. 233-238, 1991.

KUMAR, S.; BHANDARI, C.; SHARMA, P.; AGNIHOTRI, N. Role of piperine in chemoresistance. In: *Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization*, v. 2, 2018.

LIMA, A. M. A. *Síntese de derivados da benzofenona contendo o núcleo 1,2,3-triazólico e avaliação de suas atividades citotóxica, leishmanicida e fotoprotetora*. 2018. Tese (Doutorado em Agroquímica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2018.

LUTJEN, A. B.; QUIRK, M. A.; BARBERA, A. M.; KOLONKO, E. M. Synthesis of (E)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 26, p. 5291-5298, 2018.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chemical Reviews*, v. 108, p. 2952-3015, 2008.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia*. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 700 p., 2010.

RIBEIRO, T. S.; FREIRE-DE-LIMA, L.; PREVIATO, J. O.; MENDONÇA-PREVIATO, L.; HEISE, N.; DE LIMA, M. E. Toxic effects of natural piperine and its derivatives on epimastigotes and amastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 14, p. 3555-3558, 2004.

RODIONOV, V. O.; FOKIN, V. V.; FINN, M. G. Mechanism of the ligand-free Cu(I)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction. *Angewandte Chemie*, v. 117, p. 2250-2255, 2005.

RODRIGUES, S. B. V. *Quimeras moleculares: síntese de novas moléculas híbridas contendo fulereno C60*. 2011. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

SANTOS, D. M. P. O. *Cristais líquidos termotrópicos calamíticos contendo o heterociclo 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído*. 2006. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

ZWEIFEL, G. S. *Modern Organic Synthesis: An Introduction*. 1. ed. New York: W. H. Freeman and Company, p. 79, 2006.

WU, P.; FOKIN, V. V. Catalytic azide-alkyne cycloaddition: reactivity and applications. *Aldrichimica Acta*, v. 40, p. 7-17, 2007.

CAPÍTULO 3

3.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DOS COMPOSTOS 1,2,3TRIAZÓLICOS INSPIRADOS NA PIPERINA: INTRODUÇÃO

A soja (*Glycine max* (L.) Merril) tem sua origem na China, é uma planta de cultivo anual e é considerada uma das leguminosas de maior relevância em todo mundo (BORÉM, 2000). Os grãos são largamente utilizados na produção de inúmeros alimentos (leite e seus derivados, óleos e farinhas), além de ser uma excelente opção de proteína vegetal empregada no consumo humano e animal. Tem importância reconhecida também na produção de biocombustíveis, o que movimenta ainda mais o mercado de trabalho no Brasil e no mundo (FARIAS, 2007). Há estimativas, que no Brasil a cadeia produtiva da soja agrupe mais de 243 mil produtores e gere um contigente de 1,4 milhões de empregos. Diante de tamanha importância econômica, é relevante destacar que o aparecimento de insetos-praga, vem prejudicando a produção da soja no Brasil, ocasionando grandes perdas nas culturas e consequentemente elavando os custos de produção.

As pragas de maior importância no Brasil, são os percevejos fitófagos. Esses insetos se alimentam dos grãos e causam baixo rendimento e afetam a qualidade dos mesmos. Além disso, quando a soja é atacada por essas pragas ocorre o não amadurecimento da planta, permanecendo verde até a época da colheita (SARAN, 2015). O percevejo marrom, *Euschistus heros,* são sugadores e com enorme potencial de causar de prejuízos na cultura da soja, é a espécie que mais merece destaque nas práticas de manejo da soja, pois é considerado o mais abundante nas lavouras (CORRÊA-FERREIRA, 2013; DETOMASI 2015).

As ninfas mais jovens podem apresentar coloração amarelada, esverdeada ou cinza com manchas nas bordas e no abdômen (Figura 37 a), p.111). As ninfas mais velhas são marrons ou cinza, com manchas. O ciclo biológico, do ovo até o adulto, tem duração de 40 dias. Durante seu desenvolvimento, as ninfas, passam por cinco estágios sendo que as recém-eclodidas têm hábito gregário, permanecendo juntas em colônias e não causando danos à cultura. A partir do terceiro ínstar, começam a sugar os grãos de soja (SOUSA, 2013).

Figura 37 - a) Ninfa do percevejo marrom. b) Adulto do percevejo marrom. c) Detalhes das asas e do escutelo com chifres laterais.



Fonte: AGROLINK, 2017

Praticamente todas as partes da soja são atacadas pelo percevejo marrom como os ramos, hastes e vagens em formação e os grãos, os danos causados muitas vezes são irreversíveis. Ao se alimentarem dos ramos e hastes provocam retenção foliar e dificultam a colheita, quando sugam as vagens em formação, vagens secas são produzidas e não há formação de grãos. E ao atingirem diretamente os grãos provocam a murcha, má-formação e manchas, prejudicando a produtividade e a qualidade das sementes produzidas (Figura 38) (GRIGOLLI, 2015; ROLAND, 2018).

Figura 38 - Sementes de soja danificadas por percevejo



Fonte: Hirose, 2018.

O uso de agroquímicos diminui as perdas causadas por insetos, ervas daninhas e fungos patogênicos, que podem reduzir o rendimento das culturas agrícolas em até 30% (SHANG et al., 2019). No entanto, há desafios associados ao uso desses agentes de controle de pragas, como o desenvolvimento de resistência pelos organismos-alvo aos agroquímicos (VELASCO e CAPANEMA, 2006; BELCHIOR et al., 2014). Pesquisas na área de agroquímica estão sendo

conduzidas para desenvolver novos princípios ativos que sejam mais eficazes contra as espécies-alvo, minimizem o impacto ambiental, apresentem diferentes mecanismos de ação e possam ser aplicados em doses menores (BARBOSA, 2004; DUKE, 2010). Nesse cenário, uma estratégia promissora é a utilização de produtos naturais, que podem ser usados diretamente como inseticidas ou para a preparação de derivados sintéticos (KARUNAMOORTHI, 2012; KORTBEEK et al., 2019).

Extratos da pimenta do reino têm chamado atenção nos experimentos que avaliam sua atividade inseticida: larvas de *Aedes aegypti* (KIM & AHN, 2017), gorgulhos do arroz e do feijão (HUSSEN & MOHAMED, 2017) e contra larvas de vários mosquitos vetores (PARK *et al.,* 2002). Além disso, estruturas modificadas da piperina também exibiram atividade inseticida interessante (DE PAULA *et al.,* 2002; TAVARES *et al.,* 2011). Estes resultados motivaram a avaliação dos efeitos inseticidas dos derivados da piperina sintetizados neste traballho contra a espécie de inseto *Euschistos heros.*

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 Manejo da criação do percevejo marrom Euschistos heros

As ninfas de 3° intar de E. heros foram obtidas de uma criação em massa mantida sob condições controladas do Laboratório de Fisiologia e Neurologia de Invertebrados (Bra In & Phy) da Universidade Federal de Viçosa. A criação é mantida a uma temperatura de 25 ± 5 °C, umidade relativa 60 ± 10% e fotoperíodo de 14:10 h (luz:escuro). Os insetos são mantidos em recipientes plásticos seguindo metodologias previamente descritas por Silva et al. (2008). Os adultos e ninfas são alimentados com vagens verdes de feijão (Phaseolus vulgaris (L.)), e grãos secos de amendoim (Arachis hypogaea (L.)), girassol (Helianthus annuus (L.)) e soja (Glycine max (L.)). Os ovos foram retirados das organzas presentes nas gaiolas de adultos e foram mantidos em placas de Petri com vagens de feijão (∼ 3 cm) até atingirem o 3º ínstar. A criação passa por manutenção 2 vezes durante a semana.

3.2.2 Bioensaio de susceptibilidade com E. heros

Ninfas de terceiro ínstar de *E. heros* foram expostas por contato à resíduos secos dos compostos derivados da piperina (2,3 e 4a-4m) e a piperina (1), diluídas a 3000 p.p.m., para determinação da atividade inseticida. Alíquotas de 1,0 mL da solução foram distribuídas de forma homogênea nas laterais e fundo dos frascos, sendo posteriormente adicionados 10 insetos em cada recipiente já seco e tampados com organza. Os recipientes possuem volume de

aproximadamente 200 mL. Foram feitas 5 repetições, para totalizar 50 indivíduos testados. A exposição a resíduos secos de acetona pura foi utilizada como controle negativo. Os experimentos foram conduzidos com a mesma condição mantida na criação e avaliados após 48 h. Na avaliação consideramos mortos aqueles insetos que não responderam ao estímulo mecânico com uma haste.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ensaio de avaliação da atividade inseticida dos compostos 1 e 4a-4m contra o *Euschistos heros* foi realizado em quintuplicata e os dados da porcentagem de mortalidade estão expressos na Tabela 3

Tabela 3 - Mortalidade (%) de adultos de Euchistos heros em bioensaio de contato quando exposto aos compostos 1, 4a-4m

Composto	Mortalidade (%) Média ± EP
1	28 ± 4,64
4a	58 ± 4,19
4b	40,4 ± 3,78
4c	46 ± 3,22
4d	52 ± 4,19
4e	2 ± 1,26
4f	8 ± 2,36
4g	2 ± 1,26
4h	8 ± 3,09
4i	8 ± 3,68
4j	2 ± 1,26
4k	8 ± 2,36
4l	8 ± 2,36
4m	10 ± 4,00

Como todos os compostos triazólicos sintetizados são inéditos, o mecanismo fisiológico de ação das moléculas ainda é desconhecido. Por esse motivo, não foi realizada nessa primeira bateria de experimentos uma comparação com um controle positivo.

Dos compostos derivados da piperina avaliados, 4a, 4b, 4c e 4d foram os que exibiram maior potencial inseticida com valores de porcentagem de mortalidade média iguais a (58 ± 4,19), (40,4 ± 3,78), (46 ± 3,22), (52 ± 4,19), respectivamente. Serão realizados novos experimentos com as moléculas, 4a, 4c e 4d, em uma concentração mais alta a fim de gerar uma curva dose resposta.

É importante ressaltar que a piperina é um composto para o qual há relatos na literatura descrevendo sua atividade inseticida (PEREIRA, 2011; SUBAHAR *et al.,* 2024). Buscou-se então avaliar a atividade inseticida de derivados da piperina previamente sintetizados. Algumas análises ainda serão realizadas nas moléculas mais ativas, para buscar entender seus mecanismos de ação no organismo alvo e estabelecer uma concentração de apresente uma maior eficácia. A partir desses resultados, novas modificações estruturais podem ser realizadas com o objetivo de sintetizar moléculas mais ativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGROLINK. *Percevejo-marrom: percevejo da soja, Euschistus heros*. 2017. Disponível em: Agrolink.

BARBOSA, L. C. A. *Os pesticidas, o homem e o meio ambiente*. Viçosa: Editora UFV, 2004.

BELCHIOR, D. C. V.; SARAIVA, A. S.; LÓPEZ, A. M. C.; SCHEIDT, G. N. Impactos de agrotóxicos sobre o meio ambiente e a saúde humana. *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, v. 34, p. 135-151, 2014.

BORÉM, A. Escape gênico: os riscos do escape gênico da soja no Brasil. *Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento*, Brasília, v. 10, p. 101-107, 2000.

CORRÊA-FERREIRA, B. S.; ROGGIA, S. Atividade alimentar do percevejo-marrom *Euschistus heros* (Hemiptera: Pentatomidae) na safra e entressafra da soja. In: *XXXIII Reunião de Pesquisa de Soja da Região Central do Brasil*, 2013. Resumos [..], 2013.

DE PAULA, V. F.; BARBOSA, L. C.; DEMUNER, A. J.; PILÓ-VELOSO, D.; PICANÇO, M. C. Synthesis and insecticidal activity of new amide derivatives of piperine. *Pest Management Science*, v. 56, p. 168-174, 2012.

DETOMASI, M. A. Manejo de percevejos na soja: importância da praga. *BioGênese*, São Paulo, SP, 2015.

DUKE, S. O. Herbicide and pharmaceutical relationships. *Weed Science*, v. 58, p. 334-339, 2010.

FARIAS, J. R. B.; NEPOMUCENO, A. L.; NEUMAIER, N. *Ecofisiologia da soja*. Londrina, PR: Embrapa Soja, 2007. (Circular Técnica, 48). ISSN 1516-7860.

GRIGOLLI, J. F. J. *Pragas da soja e seu controle*. Maracaju: Fundação MS, 2016.

HUSSEIN, A. E.; MOHAMED, A. E. Toxicity of three chemical extracts of black pepper fruits against two stored grain insect pests. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, v. 6, p. 20-28, 2017.

KARUNAMOORTHI, K. Medicinal and aromatic plants: a major source of green pesticides/risk-reduced pesticides. *Medicinal & Aromatic Plants*, v. 1, p. 1-8, 2012.

KIM, S.; AHN, Y. J. Larvicidal activity of lignans and alkaloids identified in *Zanthoxylum piperitum* bark toward insecticide-susceptible and wild *Culex pipiens pallens* and *Aedes aegypti*. *Parasites & Vectors*, v. 10, p. 1-10, 2017.

KORTBEEK, R. W. J.; VAN DER GRAGT, M.; BLEEKER, P. M. Endogenous plant metabolites against insects. *European Journal of Plant Pathology*, v. 154, p. 67-90, 2019.

PARK, I. K.; LEE, S. G.; SHIN, S. C.; PARK, J. D.; AHN, Y. J. Larvicidal activity of isobutylamides identified in *Piper nigrum* fruits against three mosquito species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 50, p. 1866-1870, 2002.

ROLAND, A. Percevejo continua sendo a praga que mais ameaça o sucesso do produtor de soja. *Revista Agrícola*, 2018.

SHANG, X. F.; ZHAO, Z. M.; LI, J. C.; YANG, G. Z.; LIU, Y. Q.; DAI, L. X.; ZHANG, Z. J.; YANG, Z. G.; MIAO, X. L.; YANG, C. J.; ZHANG, J. Y. Insecticidal and antifungal activities of *Rheum palmatum* L. anthraquinones and structurally related compounds. *Industrial Crops and Products*, v. 137, p. 508-520, 2019.

SOUSA, E. S. *Complexo de percevejos da soja: reflexos sobre a produtividade de genótipos e determinação dos tipos de resistência a Euschistus heros (Fabricius) (Hemiptera: Pentatomidae)*. 2013. Tese (Doutorado em Agronomia) – Faculdade de Ciências Agronômicas, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, 2013.

TAVARES, W. S.; CRUZ, I.; PETACCI, F.; FREITAS, S. S.; SERRÃO, J. E.; ZANUNCIO, J. C. Insecticidal activity of piperine: toxicity to eggs of *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) and *Diatraea saccharalis* (Lepidoptera: Pyralidae) and phytotoxicity on several vegetables. *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 5, p. 5301-5306, 2011.

VELASCO, L. O. M.; CAPANEMA, L. X. L. O setor de agroquímicos. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, p. 69-96, 2006.

CAPÍTULO 4

4.1 SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS INSPIRADOS NO EUGENOL

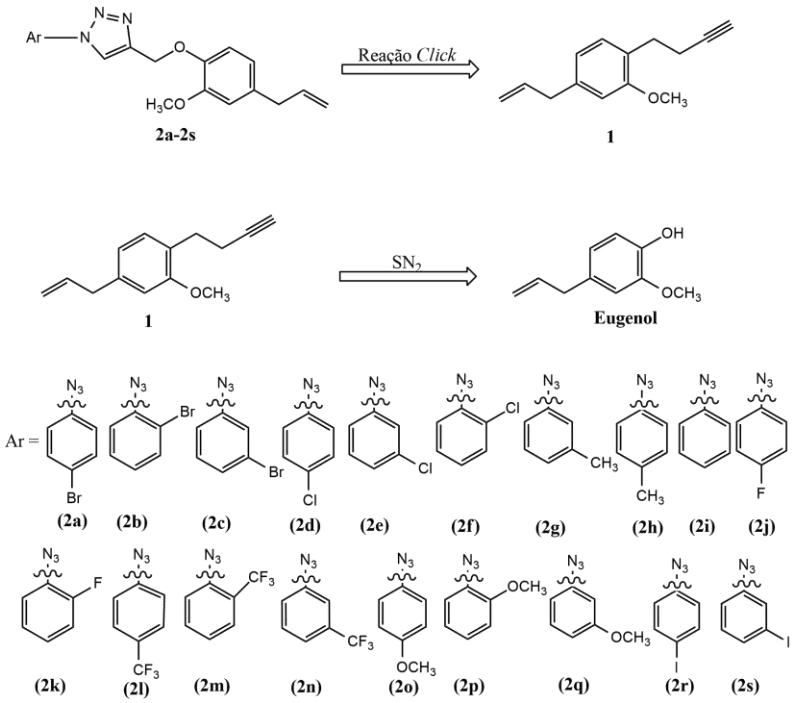
Uma técnica empregada na criação de novos medicamentos e agroquímicos é a combinação de dois ou mais fragmentos bioativos. Esse processo resulta na formação de uma nova substância com uma estrutura molecular híbrida, a qual pode exibir uma atividade biológica intensificada em comparação aos fragmentos considerados individualmente (VIEGAS-JUNIOR, C. *et al*., 2007).

Como já discutido no Capítulo 1, tanto o eugenol quanto os compostos que contêm o núcleo 1,2,3-triazol suscitam considerável interesse devido à vasta gama de atividades biológicas que exibem. A síntese de compostos 1,2,3-triazólicos inspirados no eugenol tem resultado em substãncias com significativas atividades antimalaria (JYOTI *et. al,* 2024), leishmanicida (TEIXEIRA, *et al.,* 2018), antifúngica (LIMA *et al.,* 2024), anti-*Trypanosoma cruzi* (REIS *et al.,* 2023) e antiviral (DE OLIVEIRA et al., 2019). Logo, a junção entre fragmentos 1,2,3-triazólicos e o eugenol tem gerado novas moléculas com relevantes bioatividades.

Nesse contexto, neste capítulo foi relatada a síntese de um alquino derivado do eugenol, que foi utilizado para a preparação de 19 compostos triazólicos via quimica *click*. Além disso, toda caracterização estrutural dos compostos sintetizados foram apresentadas nas páginas subsequentes.

A análise retrosintética para obtenção dos 1,2,3-triazóis é apresentada no Esquema 20 (p. 118)

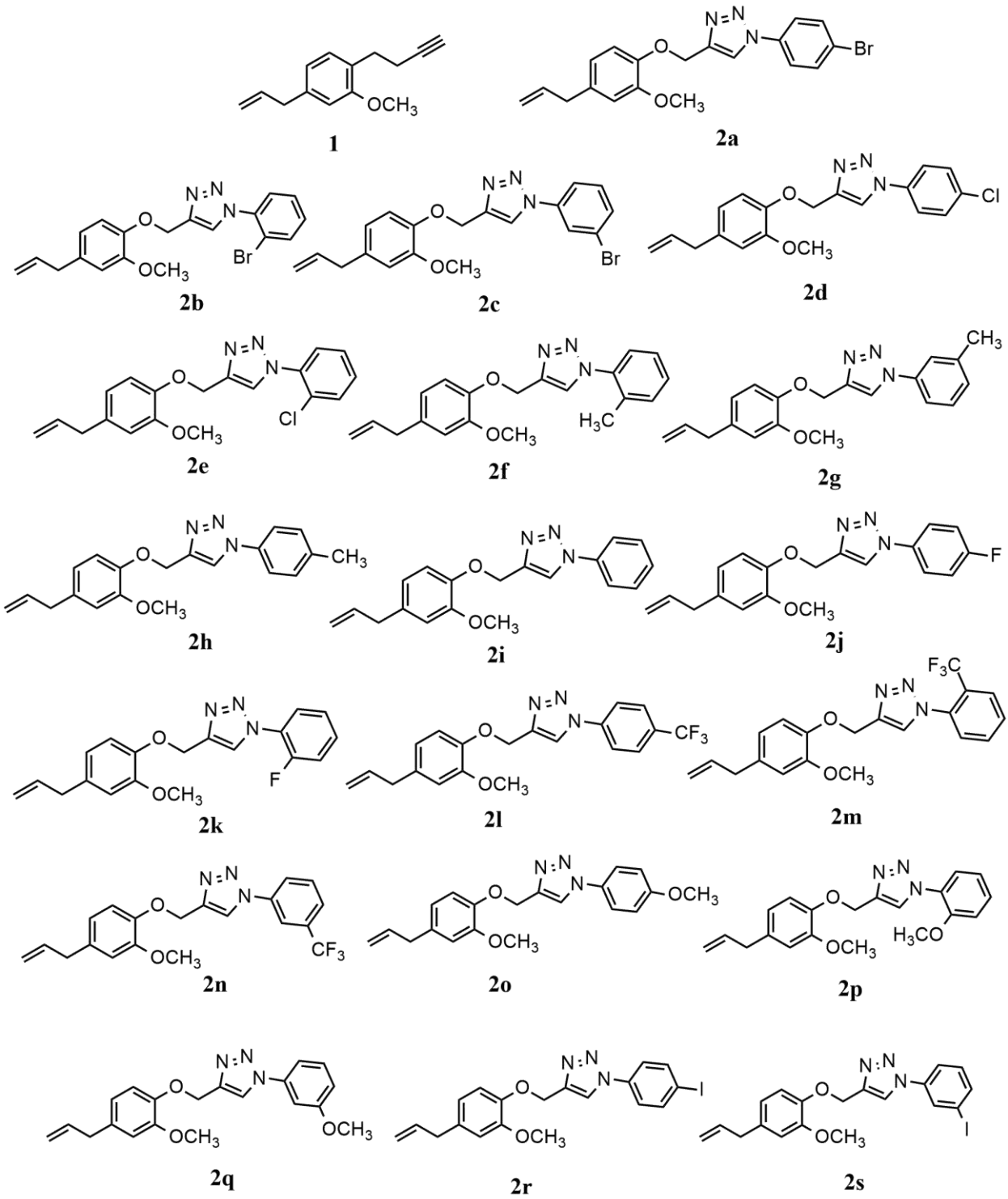
Esquema 15 - Análise retrossintética para síntese dos compostos triazólicos 2a-2s.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A etapa determinante na síntese dos compostos 2a-2s, de acordo com a análise retrossintética, corresponderia à reação *click* entre o alquino **1** e diferentes azidas orgânicas disponíveis comercialmente. O alquino **1** seria obtido a partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular entre o eugenol e o brometo de propargila na presença de hidróxido de sódio. Na Figura 39 (p.119) estão representadas todas as estruturas sintetizadas a partir do eugenol.

Figura 39 - Estruturas dos compostos sintetizados derivados do eugenol.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor

.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Generalidades Metodolológicas

Os solventes foram adquiridos de Êxodo Cientifica (Sumaré, cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, Brasil) e Quimica Moderna (Barueri, Estado de São Paulo, Brasil). Reagentes e acetonitrila foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA).

O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) em placas de sílica gel, que foram visualizadas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), e posteriormente revelada com solução de permanganato de potássio. Os compostos foram purificados através de sílica gel (malha 70-230 *mesh*), eluindo com misturas de hexano e acetato de etila.

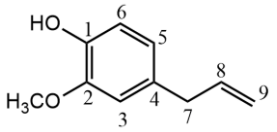
Os pontos de fusão foram determinados usando um Aparelho MQAPF-302 (Micro Química, Cotia, São Paulo, Brasil) e não foram corrigidos.

Os espectros de infravermelho (IV) foram adquiridos usando o técnica de refletância total atenuada em um instrumento Varian 660-IR equipado com um acessório GladiATr (Varian, Palo Alto, CA, EUA) em a região de $4000{-}500 cm^{-1}$.

Ressonância magnética nuclear, abrangendo hidrogênio (RMN de ^{1}H) a 300, 400 e 600 MHz e carbono (RMN de ^{13}C) a 75, 100 e 150 MHz foram registrados em espectrômetros, respectivamente, em Varian Mercury 300 MHz (Varian, Palo Alto, CA, EUA), Bruker AVANCE III 400 MHz (Bruker, Billerica, MA, EUA), e Premium Compact 600 MHz (Bruker, Billerica, MA, EUA). Clorofórmio ($CDCl_3$) e dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) serviram como solventes deuterados. Constantes de acoplamento (J) foram expresso em Hertz (Hz) e deslocamento químico (δ) em ppm.

4.3 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

4.3.1 Extração do Eugenol a partir do óleo essencial do cravo da índia

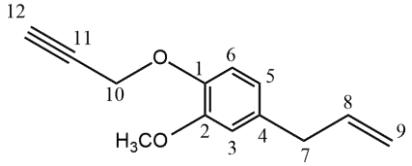


Foram adicionados 60,0 g de cravo da índia e 500,0 mL de água destilada a um balão de fundo redondo (1000 mL). Em seguida, o balão foi conectado ao sistema de destilação que permaneceu funcionando por 3 horas. A solução obtida foi transferida para um funil de separação e a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 30,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada

sob pressão reduzida. O óleo essencial obtido passou por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano-acetato (6:1 v/v) para obtenção do eugenol purificado. Obteve-se 7,12 g de eugenol (1) o que correspondeu a 12% da massa inicial de cravo da índia utilizada no processo de extração.

4.3.2 Síntese do alquino terminal derivado do eugenol

Síntese do alquino terminal 4-alil-2-metoxi-1-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno



A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados hidróxido de sódio (0,313 g; 7,38 mmol), eugenol (1,20 g; 7,32 mmol) e 25,0 mL de metanol. A mistura resultante foi mantida sob agitação e aquecimento (40 ºC) por 30 minutos. Em seguida, o metanol foi removido sob pressão reduzida e 10,0 mL de etanol absoluto foram adicionados para a eliminação de água residual. O etanol foi evaporado e ao balão, sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se 25,0 mL de acetonitrila e brometo de propargila (800 µL; 8,79 mmol) lentamente. O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. Decorrido este período, o volume da reação foi reduzido em evaporador rotativo. Posteriormente, adicionou-se à mistura 25,0 mL de solução aquosa (0,1 mol L^{-1}) de hidróxido de sódio que, então, foi transferida para o funil de separação e a fase aquosa extraída com diclorometano (3 x 25,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25,0 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto **1** foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (4:1 v/v), com 81% (1,20 g; 7,30 mmol) de rendimento.

Característica: óleo amarelo

CCD: Rf = 0,65 (hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

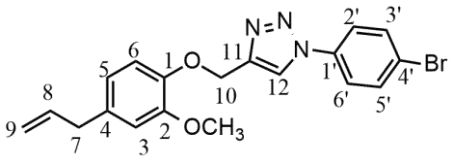
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}$/cm^{-1}: 3291, 3076, 3002, 2935, 2905, 2834, 1638, 1594, 1507, 1452, 1419, 1374, 1334, 1257, 1214, 1138, 1023, 995, 914, 851, 802, 750. O espectro é apresentado na Figura 42, página 147.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,49 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 3,35 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 3,86 (s, 3H), 4,73 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 5,06-5,12 (m, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 16,8, 10,2, 6,7 Hz), 6,72─6,74 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 8,6 Hz). O espectro é apresentado na Figura 43, página 148.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 39,8, 55,8, 56,9, 75,5, 78,7, 112,3, 114,6, 115,7, 120,3, 134,2, 137,4, 145,0, 149,6. O espectro é apresentado na Figura 44, página 149.

4.3.3 Síntese dos derivados do eugenol contendo núcleo 1,2,3-triazólico

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (2a)



A um balão de fundo redondo de 25 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados a azida 4-bromobenzeno (0,076g, 0,385mmol), o alquino **1** (0,078g, 0,385mmol), ascorbato de sódio (0,030g, 0,154mmol), 2,0 mL de água destilada e 2,00 mL de etanol. Em seguida, foi adicionado $CuSO_4.5H_2O$ (0,019g, 0,077mmol). A mistura de reação permaneceu sob agitação vigorosa por 24/48 horas à temperatura ambiente. Após o término da reação (determinado via análise por CCD) a mistura resultante foi lavada com solução saturada de Na_2CO_3 e a fase aquosa extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílicagel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (4:1 ou 3:2 v/v), o triazol **2a** foi obtido com 87% de rendimento (0,135g, 0,337mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,37 (hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

Tf: 124,3 – 124,8°C

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3128, 3094, 2957, 2924, 2871, 1638, 1590, 1510, 1493, 1462, 1259, 1230, 1138, 1068, 1034, 1025, 987, 926, 824, 804, 749, 650, 605, 517, 453. O espectro é apresentado na Figura 88 do anexo, página 203.

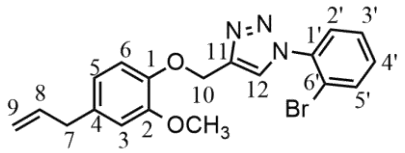
RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,29 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 5,03─5,10 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 6,6, 9,6, 16,8 Hz), 6,70─6,69 (m, 1H), 6,81─6,80 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,93 (s, 1H);. O espectro é apresentado na Figura 89 do anexo, página 204.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 39,5, 55,8, 62,2, 113,0, 114,6, 116,0, 120,6, 121,8, 122,4, 123,3, 133,2, 133,6, 136,2, 138,2, 144,6, 146,1, 149,5. O espectro é apresentado na Figura 90 do anexo, página 205.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+Na]$^+$: Calculado para $C_{19}H_{18}BrN_3NaO_2$: 422,05, encontrado: 422,07.

Os compostos 2b-2s foram sintetizados empregando-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto 2a. A seguir, estão descritas as informações relativas às reações e os dados obtidos para a identificação de cada substância.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(2-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (2b)



2b

O composto 2b foi obtido como um sólido branco com 73% de rendimento (0,143g, 0360 mmol) a partir da reação da azida 2-bromobenzendo (0,098g, 0,494 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,039g, 0,198mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,099mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,72 (hexano-acetato de etila 3:2 vv^{-1})

Tf: 64,6 – 65,4°C

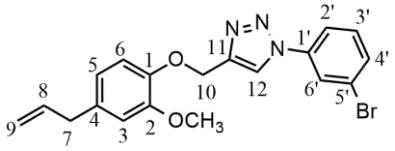
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}$/cm^{-1}: 3135, 3072, 2935, 2868, 2838, 1634, 1588, 1508, 1456, 1378, 1256, 1222, 1139, 1021, 1009, 995, 913, 845, 802, 753, 640, 605, 553, 450. O espectro é apresentado na Figura 91 do anexo, página 206.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,30 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,74 (s, 3H), 5,02─5,09 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 6,6, 10,2, 16,8 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz), 6,81─6,82 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,56 (td, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz), 7,63 (td, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,62 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 92 do anexo, página 207.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 39,5, 55,8, 62,2, 113,0, 114,9, 115,9, 119,2, 120,6, 127,2, 129,1, 129,3, 132,4, 133,6, 134,0, 136,5, 138,3, 143,3, 146,1, 149,6. O espectro é apresentado na Figura 93 do anexo, página 208.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+Na]$^+$: Calculado para $C_{19}H_{18}BrN_3NaO_2$: 422,05, encontrado: 422,05.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(3-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (2c)



2c

O composto 2c foi obtido como um sólido marrom claro com 70% de rendimento (0,38g, 0,346 mmol) a partir da reação da azida 3-bromobenzendo (0,098g, 0,494 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,040g, 0,198mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,099mmol).

Característica: sólido marrom claro

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,50 (hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

Faixa de fusão: 102,2 – 102,6°C

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}$/cm^{-1}: 3139, 3076, 2991, 2916, 2849, 1679, 1634, 1588, 1513, 1493, 1460, 1423, 1337, 1258, 1235, 1211, 1136, 1046, 1027, 992, 911, 865, 780, 675, 646, 598, 542, 438. O espectro é apresentado na Figura 94 do anexo, página 209.

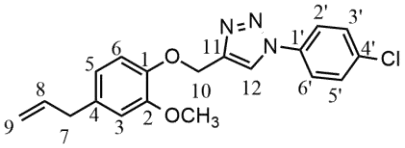
RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ: . 3,28 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,71 (s, 3H), 5,99-5,06 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,88-5,95 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,78 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 8,4, 7,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,15 (s, 1H), 8,96 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 95 do anexo, página 210.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 39,5, 55,8, 62,2, 113,0, 114,7, 116,0, 119,5, 120,6, 122,8, 123,1, 123,5, 131,9, 132,3, 133,6, 138,1, 138,3, 144,6, 146,1, 149,6. O espectro é apresentado na Figura 96 do anexo, página 211.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+Na]$^+$:

Calculado para $C_{19}H_{18}BrN_3NaO_2$: 422,05, encontrado: 422,13.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2d)



2d

O composto 2d foi obtido como um sólido branco com 83% de rendimento (0,145g, 0,410 mmol) a partir da reação da azida 4-clorobenzendo (0,076g, 0,494 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,040g, 0,198mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,099mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,48 (hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

Faixa de fusão: 124,8 – 125,3°C

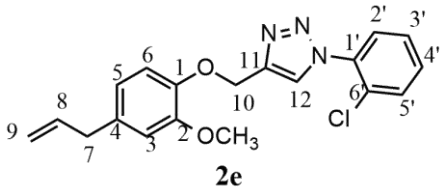
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3132, 3098, 2998, 2924, 2875, 2834, 1638, 1590, 1510, 1497, 1463, 1404, 1337, 1260, 1231, 1218, 1140, 1090, 1036, 1026, 992, 926, 826, 751, 648, 605, 520, 470. O espectro é apresentado na Figura 97 do anexo, página 212.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,29 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 5,01-5,08 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 6,6, 10,2, 16,8 Hz), 6,69-6,70 (m, 1H), 6,80─6,81 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,94 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 98 do anexo, página 213.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 39,5, 55,8, 62,2, 113,0, 114,7, 116,0, 120,6, 122,2, 123,4, 130,3, 133,4, 133,6, 135,8, 138,3, 144,6, 146,1, 149,5. O espectro é apresentado na Figura 99 do anexo, página 214.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{19}H_{18}ClN_3NaO_2$: 378,10, encontrado: 378,09.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2e)



2e

O composto 2e foi obtido como um sólido branco com 76% de rendimento (0,133g, 0,375mmol) a partir da reação da azida 3-clorobenzendo (0,076g, 0,494 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,040g, 0,200mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,098mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,486(hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

Faixa de fusão: 104,2 – 104,8°C

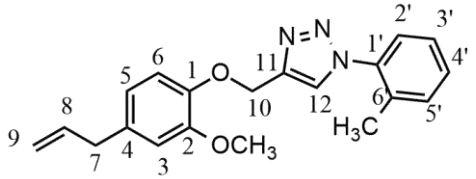
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3143, 3076, 2991, 2912, 2831, 1638, 1594, 1514, 1496, 1460, 1423, 1259, 1235, 1211, 1136, 1030, 993, 911, 866, 781, 753, 781, 676, 646, 598, 546, 442. O espectro é apresentado na Figura 100 do anexo, página 215.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,30 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,73 (s, 3H), 5,01─5,08 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 6,6, 9,6, 16,8 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,80-6,81 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, J = 7,8, 8,4 Hz), 7,93-7,94 (m, 1H), 8,05─8,06 (m, 1H), 8,99 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 101 do anexo, página 216.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 41,7, 58,0, 64,4, 115,2, 116,9, 118,1, 121,3, 122,5, 122,7, 125,7, 131,1, 134,2, 135,8, 136,8, 140,2, 140,4, 146,8, 148,2, 151,7. O espectro é apresentado na Figura 102 do anexo, página 217.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{19}H_{18}ClN_3NaO_2$: 378,10, encontrado: 378,16.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2f)



2f

O composto 2f foi obtido como um sólido branco com 68% de rendimento (0,120g, 0,336mmol) a partir da reação da azida 2-clorobenzendo (0,076g, 0,494 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,040g, 0,200mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,098mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,54 (hexano-acetato de etila 3:2 vv^{-1})

Faixa de fusão: 56,1 – 56,8°C

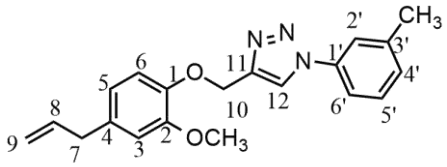
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3143, 3076, 3002, 2935, 2871, 2834, 1716, 1638, 1590, 1508, 1496, 1459, 1419, 1257, 1224, 1138, 1035, 1017, 911, 847, 804, 756, 647, 602, 546, 459. O espectro é apresentado na Figura 103 do anexo, página 218.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,34 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 5,06-5,10 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,90-6,00 (m, 1H), 6,71─6,73 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,56─7,62 (m, 2H), 8,08 (s, 1H) .O espectro é apresentado na Figura 104 do anexo, página 219.

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 40,0, 56,0, 63,5, 112,6, 115,2, 115,9, 120,7, 125,3, 128,0, 128,1, 131,0, 131,0, 134,3, 137,7, 144,4, 146,0, 149,9. O espectro é apresentado na Figura 105 do anexo, página 220.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{19}H_{18}ClN_3NaO_2$: 378,10, encontrado: 378,10.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(m-tolil)-1H-1,2,3-triazol (2g)



2g

O composto 2g foi obtido como um sólido úmido amarelo com 67% de rendimento (0,116g, 0,346mmol) a partir da reação da azida 3-metilbenzendo (0,068g, 0,514 mmol) com o alquino 1 (0,104g, 0,514mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,040g, 0,206mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,026g, 0,103mmol).

Característica: sólido úmido amarelo

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,32 (hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

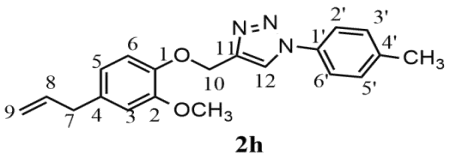
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3139, 3080, 2976, 2931, 2905, 2831, 1638, 1612, 1591, 1512, 1459, 1419, 1341, 1258, 1233, 1136, 1044, 1030, 1010, 992, 900, 783, 684, 646, 598, 549, 438. O espectro é apresentado na Figura 106 do anexo, página 221.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,41 (s, 3H), 3,30 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 5,02─5,09 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 6,6, 10,2, 16,8 Hz), 6,69-6,71 (m, 1H), 6,816,82 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 8,80 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 107 do anexo, página 222.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 23,5, 41,7, 58,0, 64,4, 115,2, 116,6, 118,1, 119,8, 122,7, 123,1, 125,4, 131,9, 132,3, 135,7, 139,1, 140,5, 142,2, 146,5, 148,3, 151,7. O espectro é apresentado na Figura 108 do anexo, página 223.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{20}H_{21}N_3NaO_2$: 358,15, encontrado: 358,22.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (2h)



2h

O composto 2h foi obtido como um sólido úmido branco com 62% de rendimento (0,102g, 0,306mmol) a partir da reação da azida 4-metilbenzendo (0,066g, 0,494 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,040g, 0,200 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,0,098 mmol).

Característica: sólido úmido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,44 (hexano-acetato de etila 3:2 vv^{-1})

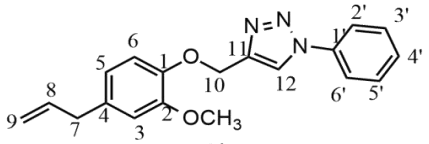
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3276, 3132, 3080, 2924, 2871, 1739, 1672, 1591, 1510, 1463, 1408, 1322, 1259, 1219, 1138, 1026, 921, 817, 761, 650, 602, 521, 457. O espectro é apresentado na Figura 109 do anexo, página 224.

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,44 (s, 3H), 3,35 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,88 (s, 3H), 5,07─5,12 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,92-6,02 (m, 1H), 6,72─6,75 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,09 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 110 do anexo, página 225.

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl3) δ: 21,1, 39,8, 55,8, 63,2, 112,3, 114,5, 115,7, 120,5, 120,6, 121,3, 130,3, 134,0, 134,5, 137,4, 139,2, 144,8, 145,8, 149,5. O espectro é apresentado na Figura 111 do anexo, página 226.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{20}H_{21}N_3NaO_2$: 358,15, encontrado: 358,21.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2i)



2i

O composto 2i foi obtido como um sólido úmido branco com 62% de rendimento (0,098g, 0,305 mmol) a partir da reação da fenilazida (0,058g, 0,494 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,039g, 0,197 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,099 mmol).

Característica: sólido úmido branco

Tempo de reação: 48 horas

CCD: Rf = 0,32 (hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

Tf: 78,3-78,9 °C

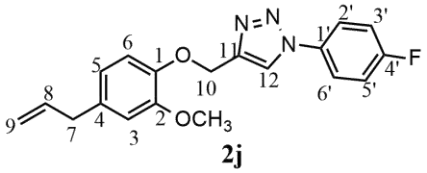
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3135, 3080, 2994, 2935, 2905, 2827, 1638, 1592, 1501, 1463, 1423, 1385, 1330, 1258, 1222, 1139, 1033, 1001, 983, 913, 834, 762, 689, 650, 598, 518, 464. O espectro é apresentado na Figura 112 do anexo, página 227.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,33 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,86 (s, 3H), 5,04─5,10 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,98 (ddt, 1H, J = 16,8, 10,2, 6,9 Hz), 6,70─6,73 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,40─7,54 (m, 3H), 7,71 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,07 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 113 do anexo, página 228.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 39,8, 55,8, 63,3, 112,3, 114,4, 115,7, 120,5, 120,5, 121,0, 128,8, 129,7, 133,9, 136,9, 137,4, 145,2, 145,8, 149,5. O espectro é apresentado na Figura 114 do anexo, página 229.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$:
Calculado para $C_{19}H_{19}N_3NaO_2$: 344,14, encontrado: 344,22.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2j)



2j

O composto 2j foi obtido como um sólido branco com 69% de rendimento (0,073g, 0,215 mmol) a partir da reação da azida 4-fluorobenzeno (0,043g, 0,311 mmol) com o alquino 1 (0,063g, 0,311 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,025g, 0,012 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,0016g, 0,062 mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,51 (hexano-acetato de etila 3:2 vv^{-1})

Tf: 80,4-81,2 °C

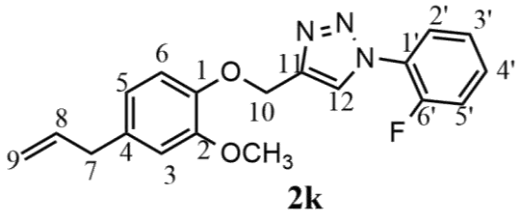
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3124, 3065, 8 3005, 2935, 2879, 2831, 1638, 1592, 1510, 1463, 1420, 1378, 1222, 1138, 1051, 1031, 1003, 995, 911, 836, 799, 761, 698, 646, 602, 518, 479. O espectro é apresentado na Figura 115 do anexo, página 230.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-*d_6*) δ: 3.30 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 3.73 (s, 3H), 5.01─5.08 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.96 (ddt, 1H, J = 7.2, 10.2, 16.8 Hz), 6.70 (ddap, 1H, J = 1.8, 7.8 Hz), 6.80─6.81 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.46 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.93 (dd, 2H, J = 4.8, 9.0 Hz), 8.89 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 116 do anexo, página 231.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-*d_6*) δ: 39.5, 55.8, 62.2, 113.0, 114.6, 116.0, 117,1 (d, J = 9.0 Hz), 120.6, 122.9 (d, J = 9.0 Hz), 123.5, 133.5, 133.6, 138.3, 144.5, 146.1, 149.5, 162.1 (d, J = 244.5 Hz);. O espectro é apresentado na Figura 117 do anexo, página 232.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{19}H_{18}FN_3NaO_2$: 362,13, encontrado: 362,15.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2k)



2k

O composto 2k foi obtido como um sólido úmido branco com 77% de rendimento (0,193g, 0,568 mmol) a partir da reação da azida 2-fluorobenzeno (0,101g, 0,741 mmol) com o alquino 1 (0,150g, 0,741 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,058g, 0,296 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,037g, 0,148 mmol).

Característica: sólido úmido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,22 (hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

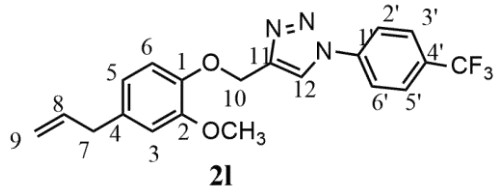
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3143, 3083, 2998, 2935, 2834, 1638, 1588, 1508, 1463, 1404, 1334, 1258, 1228, 1136, 1108, 1050, 1035, 1018, 991, 906, 851, 806, 704, 646, 553, 475. O espectro é apresentado na Figura 118 do anexo, página 233.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ:) δ 3.30 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 3.73 (s, 3H), 5.02─5.09 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5. 96 (ddt, 1H, J = 6.6, 10.2, 16.8 Hz), 6.71 (dd, 1H, J = 1.8, 8.4 Hz), 6.80─6.81 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.43─7.46 (m, 1H), 7.59─7.64 (m, 2H), 7.83─7.86 (m, 1H), 8.69─8.70 (m, 1H). O espectro é apresentado na Figura 119 do anexo, página 234.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 39.5, 55.8, 62.0, 113.0, 114.6, 116.0, 117.5 (d, J = 19.5 Hz), 120.6, 125.1 (d, J = 10.5 Hz), 126.0 (d, J = 3.0 Hz), 126.4, 126.6 (d, J = 4.5 Hz), 131.7 (d, J = 9.0 Hz), 133.5, 138.3, 143.9, 146.1, 149.5, 154.3 (d, J = 249 Hz). O espectro é apresentado na Figura 120 do anexo, página 235.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$:
Calculado para $C_{19}H_{18}FN_3NaO_2$: 362,13, encontrado: 362,16.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol (2l)



2l

O composto 2l foi obtido como um sólido branco com 72% de rendimento (0,138g, 0,354 mmol) a partir da reação da azida 4-trifluorometilbenzeno (0,092g, 0,741 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,039g, 0,197mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,197 mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,33 (hexano-acetato de etila 3:2 vv^{-1})

Tf: 90,0-90,6°C

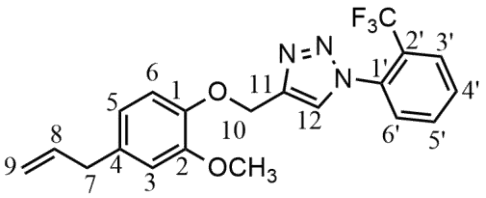
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3091, 2924, 2849, 1638, 1616, 1590, 1511, 1463, 1415, 1319, 1259, 1229, 1170, 1130, 1110, 1066, 1021, 921, 843, 691, 650, 598, 520, 460. O espectro é apresentado na Figura 121 do anexo, página 236.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ: δ 3,30 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 5,01─5,08 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 6,6, 10,2, 16,8 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz), 6,816,82 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 9,07 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 122 do anexo, página 237.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ: 39,5, 55,8, 62,2, 113,0, 114,7, 116,0, 120,6, 121,0, 123,6, 124,2 (q, J = 270 Hz), 127,6 (q, J = 3,5 Hz), 129,1 (q, J = 31,5 Hz), 133,6, 138,3, 139,7, 144,8, 146,1, 149,6. O espectro é apresentado na Figura 123 do anexo, página 238.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$:
Calculado para $C_{20}H_{18}F_3N_3NaO_2$: 412,12, encontrado: 412,29

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol (2m)



2m

O composto 2m foi obtido como um sólido branco com 88% de rendimento (0,103g, 0,264 mmol) a partir da reação da azida 2-trifluorometilbenzeno (0,056g, 0,301 mmol) com o alquino 1 (0,061g, 0,301 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,024g, 0,120mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,015g, 0,060 mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,52 (hexano-acetato de etila 3:2 vv^{-1})

Tf: 89,0-89,7°C

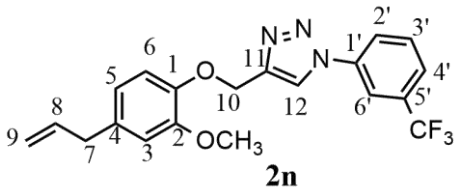
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}$/cm^{-1}: 3132, 3094, 3009, 2972, 2942, 2868, 2842, 1638, 1612, 1590, 1510, 1467, 1419, 1374, 1317, 1263, 1227, 1189, 1020, 902, 851, 768, 694, 639, 598, 549, 460. O espectro é apresentado na Figura 124 do anexo, página 239.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ: δ 3,30 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,74 (s, 3H), 5,02-5,08 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 6,6, 10,2, 16,8 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 1,8, 6,0 Hz), 6,816,82 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,93 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,61 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 125 do anexo, página 240.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ: 39,5, 55,8, 62,2, 113,1, 115,0, 115,9, 120,6, 123,1 (q, J = 271,5 Hz), 125,2 (q, J = 31,0 Hz), 127,8 (q, J = 5,0 Hz), 129,7, 131,6, 133,6, 134,4, 134,6 (q, J = 1.5 Hz), 138,3, 143,5, 146,1, 149,6. O espectro é apresentado na Figura 126 do anexo, página 241.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+Na]$^+$: Calculado para $C_{20}H_{18}F_3N_3NaO_2$: 412,12, encontrado: 412,10.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol (2n)



2n

O composto 2n foi obtido como um sólido branco com 86% de rendimento (0,166g, 0,426 mmol) a partir da reação da azida 3-trifluorometilbenzeno (0,092g, 0,494 mmol) com o alquino 1 (0,100g, 0,494 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,039g, 0,198mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,025g, 0,099 mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,29 (hexano-acetato de etila 4:1 vv^{-1})

Tf: 117,9-118,6°C

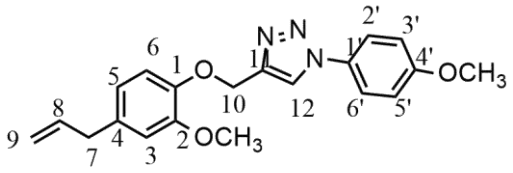
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3180, 3080, 3020, 2968, 2909, 2871, 2838, 1638, 1601, 1513, 1460, 1404, 1328, 1300, 1261, 1231, 1168, 1120, 1070, 1031, 995, 914, 895, 795, 698, 650, 602, 546, 457. O espectro é apresentado na Figura 127 do anexo, página 242.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ: δ 3,33 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,87 (s, 3H), 5,04-5,11 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,00 (ddt, 1H, J = 17,1, 10,2, 6,9 Hz), 6,70-6,74 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,93-7,95 (m, 1H), 8,01 (brs, 1H), 8,13 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 128 do anexo, página 243.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 39,8, 55,8, 63,3, 112,3, 114,4, 115,7, 117,4 (q, J = 3,75 Hz), 120,5, 120,8, 123,5 (d, J = 271,5 Hz), 125,3 (q, J = 3,5 Hz), 130,5, 132,4 (q, J = 33,0 Hz), 134,1, 137,3, 137,4, 145,7, 145,8, 149,5. O espectro é apresentado na Figura 129 do anexo, página 244.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{20}H_{18}F_3N_3NaO_2$: 412,12, encontrado: 412,23.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (2o)



2o

O composto 2o foi obtido como um sólido branco com 33% de rendimento (0,072g, 0,205 mmol) a partir da reação da azida 4-metoxibenzeno (0,093g, 0,623 mmol) com o alquino 1 (0,126g, 0,623 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,049g, 0,250mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,031g, 0,125 mmol).

Característica: sólido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,52 (hexano-acetato de etila 3:2 v v^{-1})

Tf: 91,1-91,8 °C

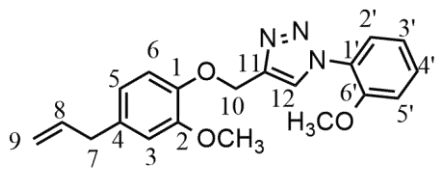
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}$/cm^{-1}: 3135, 3080, 2994, 2942, 2920, 2883, 2846, 1638, 1594, 1513, 1463, 1404, 1334, 1304, 1252, 1227, 1139, 1032, 925, 832, 819, 812, 758, 650, 605, 530, 457. O espectro é apresentado na Figura 130 do anexo, página 245152.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: δ 3.35 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3.88 (s, 6H), 5.07-5.12 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.92-6.02 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 2H), 7.03 (d, 3H, J = 8.8 Hz), 7.63 (d, 2H), 8.03 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 131, página 246.

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 39.8, 55.6, 55.8, 63.2, 112.3, 114.4, 114.8, 115.7, 120.5, 121.3, 122.2, 130.3, 133.9, 137.3, 144.8, 145.8, 149.5, 159.9. O espectro é apresentado na Figura 132, página 247.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+Na]$^+$: Calculado para $C_{20}H_{21}N_3NaO_3$: 374,15, encontrado: 374,22.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (2p)



2p

O composto 2p foi obtido como um sólido úmido branco com 59% de rendimento (0,086g, 0,245 mmol) a partir da reação da azida 2-metoxibenzeno

(0,062g, 0,415 mmol) com o alquino 1 (0,084g, 0,415 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,033g, 0,166 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,021g, 0,083 mmol).

Característica: sólido úmido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,58 (hexano-acetato de etila 3:2 v v^{-1})

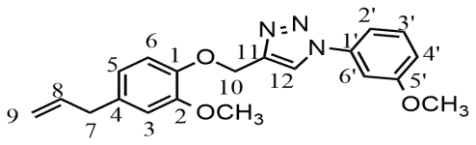
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3158, 3080, 3050, 2964, 2938, 2879, 2842, 1669, 1590, 1507, 1452, 1389, 1341, 1247, 1219, 1132, 1120, 1073, 1010, 986, 906, 854, 802, 747, 709, 657, 587, 546, 460. O espectro é apresentado na Figura 133 do anexo, página 248.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ: δ 3,35 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,88 (s, 6H), 5,07-5,12 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,92-6,02 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 7,03 (d, 3H, J = 8,8 Hz), 7,63 (d, 2H), 8,03 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 134 do anexo, página 249.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 39,5, 55,8, 56,5, 62,1, 113,0, 113,4, 114,5, 115,9, 120,6, 121,3, 126,0, 126,2, 127,0, 131,2, 133,4, 138,3, 143,0, 146,2, 149,5, 152,0. O espectro é apresentado na Figura 135 do anexo, página 250.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{20}H_{21}N_3NaO_3$: 374,15, encontrado: 374,17.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (2q)



2q

O composto 2q foi obtido como um sólido úmido amarelo com 62% de rendimento (0,054g, 0,154 mmol) a partir da reação da azida 3-metoxibenzeno (0,037g, 0,247 mmol) com o alquino 1 (0,050g, 0,247 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,020g, 0,099 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,012g, 0,049 mmol).

Característica: sólido úmido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,61 (hexano-acetato de etila 3:2 v v^{-1})

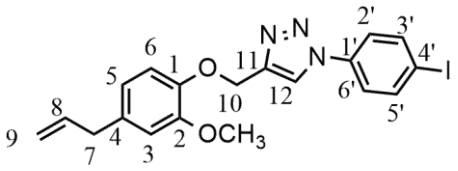
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}$/cm^{-1}: 3176, 3124, 3080, 2968, 2931, 2834, 1752, 1675, 1607, 1594, 1505, 1453, 1419, 1337, 1300, 1253, 1214, 1159, 1132, 1047, 1028, 993, 911, 851, 770, 680, 572, 460. O espectro é apresentado na Figura 136 do anexo, página 252.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-*d_6*) δ: δ 3,30 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,01-5,08 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 7,2, 10,2, 16,8 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz), 6,80-6,81 (m, 1H), 7,05─7,08 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 3H), 8,94 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 137 do anexo, página 253.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-*d_6*) δ: 39,5, 55,8, 56,0, 62,2, 106,1, 112,5, 113,0, 114,6, 114,9, 116,0, 120,6, 123,4, 131,3, 133,6, 138,0, 138,2, 144,4, 146,0, 149,5, 160,6. O espectro é apresentado na Figura 138 do anexo, página 254.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+Na]$^+$: Calculado para $C_{20}H_{21}N_3NaO_3$: 374,15, encontrado: 374,14.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(4-iodofenil)-1H-1,2,3-triazol (2r)



2r

O composto 2r foi obtido como um sólido branco com 74% de rendimento (0,245g, 0,547 mmol) a partir da reação da azida 4-iodobenzeno (0,181g, 0,741 mmol) com o alquino 1 (0,150g, 0,741 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,058g, 0,296 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,037g, 0,148 mmol).

Característica: sólido úmido branco

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,35 (hexano-acetato de etila 4:1 v v^{-1})

Tf: 124,5-125,2 °C

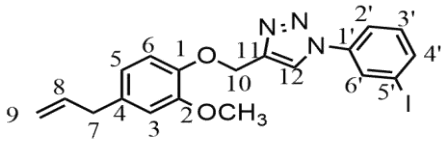
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}/cm^{-1}$: 3128, 3091, 2972, 2942, 2868, 2834, 1638, 1590, 1511, 1494, 1463, 1397, 1337, 1260, 1229, 1139, 1046, 1034, 1024, 985, 925, 819, 750, 698, 646, 605, 518, 468. O espectro é apresentado na Figura 139 do anexo, página 255.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-*d_6*) δ: δ 3.30 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 3.72 (s, 3H), 5.01─5.08 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.96 (ddt, 1H, J = 6.6, 9.6, 16.8 Hz), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.93 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 140 do anexo, página 256.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-*d_6*) δ: 39.5, 55.8, 62.2, 94.8, 113.0, 114.7, 116.0, 120.6, 122.4, 123.2, 133.6. 136.6, 138.3, 139.0, 144.6, 146.1, 149.5. O espectro é apresentado na Figura 141 do anexo, página 257.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* $[M+Na]^+$: Calculado para $C_{19}H_{18}IN_3NaO_2$: 470,03, encontrado: 470,15.

Síntese do 4-((4-alil-2-metoxifenoxi)metil)-1-(3-iodofenil)-1H-1,2,3-triazol (2s)



2s

O composto 2s foi obtido como um sólido amarelo com 65% de rendimento (0,072g, 0,161 mmol) a partir da reação da azida 3-iodobenzeno (0,060g, 0,247 mmol) com o alquino 1 (0,050g, 0,247 mmol), na presença de ascorbato de sódio (0,019g, 0,098 mmol) e $CuSO_4.5H_2O$ (0,012g, 0,049 mmol).

Característica: sólido amarelo

Tempo de reação: 24 horas

CCD: Rf = 0,64 (hexano-acetato de etila 3:2 v v^{-1})

Tf: 102,4-103,3 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{máx}$/cm^{-1}: 3172, 3076, 3002, 2931, 2909, 2871, 2831, 1731, 1679, 1634, 1588, 1580, 1512, 1490, 1459, 1420, 1399, 1260, 1229, 1140, 1035, 1019, 989, 905, 831, 781, 709, 674, 645, 598, 546, 430. O espectro é apresentado na Figura 142 do anexo, página 258.

RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ: δ 3,30 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,74 (s, 3H), 5,01-5,08 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,96 (ddt, 1H, J = 7,2, 10,2, 17,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz), 6,80-6,81 (m, 1H), 7,06 (d,1H, J = 7,8 Hz), 7,4 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,957,97 (m, 1H), 8,29-8,30 (m, 1H), 8,97 (s, 1H). O espectro é apresentado na Figura 143 do anexo, página 259.

RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ: 39,5, 55,8, 62,2, 95,8, 113,0, 114,7, 116,0, 119,9, 120,6, 123,4, 128,6, 132,1, 133,6, 137,8, 137,9, 138,3, 144,6, 146,1, 149,6. O espectro é apresentado na Figura 144 do anexo, página 260.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+Na]$^+$: Calculado para $C_{19}H_{18}IN_3NaO_2$: 470,03, encontrado: 470,12.

4.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A etapa inicial desse trabalho consistiu na extração e purificação do eugenol a partir do óleo essencial do cravo da índia.

O processo de extração de óleo essencial, pode ocorrer utilizando diversos métodos: hidrodestilação, maceração, extração por solvente, enfleurage, gases supercríticos e microondas. O método de maior aplicação é o de hidrodestilação que se divide em duas técnicas – arraste a vapor e coobação (RABÊLO, 2010; SANTOS *et al.*, 2004).

Na hidrodestilação, a planta aromática é mantida em contato com a água fervente (BUSATO *et al.,* 2014). O vapor de água causa a ruptura das bolsas entre as células que contêm o óleo essencial. Os componentes do óleo são então carregados pelo fluxo de vapor até que a combinação de vapores de óleo e água se condense. Quando isso ocorre, a mistura de óleo e água forma uma emulsão aquosa de cor esbranquiçada, conhecida como hidrolato. A partir da obtenção do hidrolato, o constituinte desejado é extraído utilizando solventes orgânicos (GUIMARÃES *et al.,* 2000).

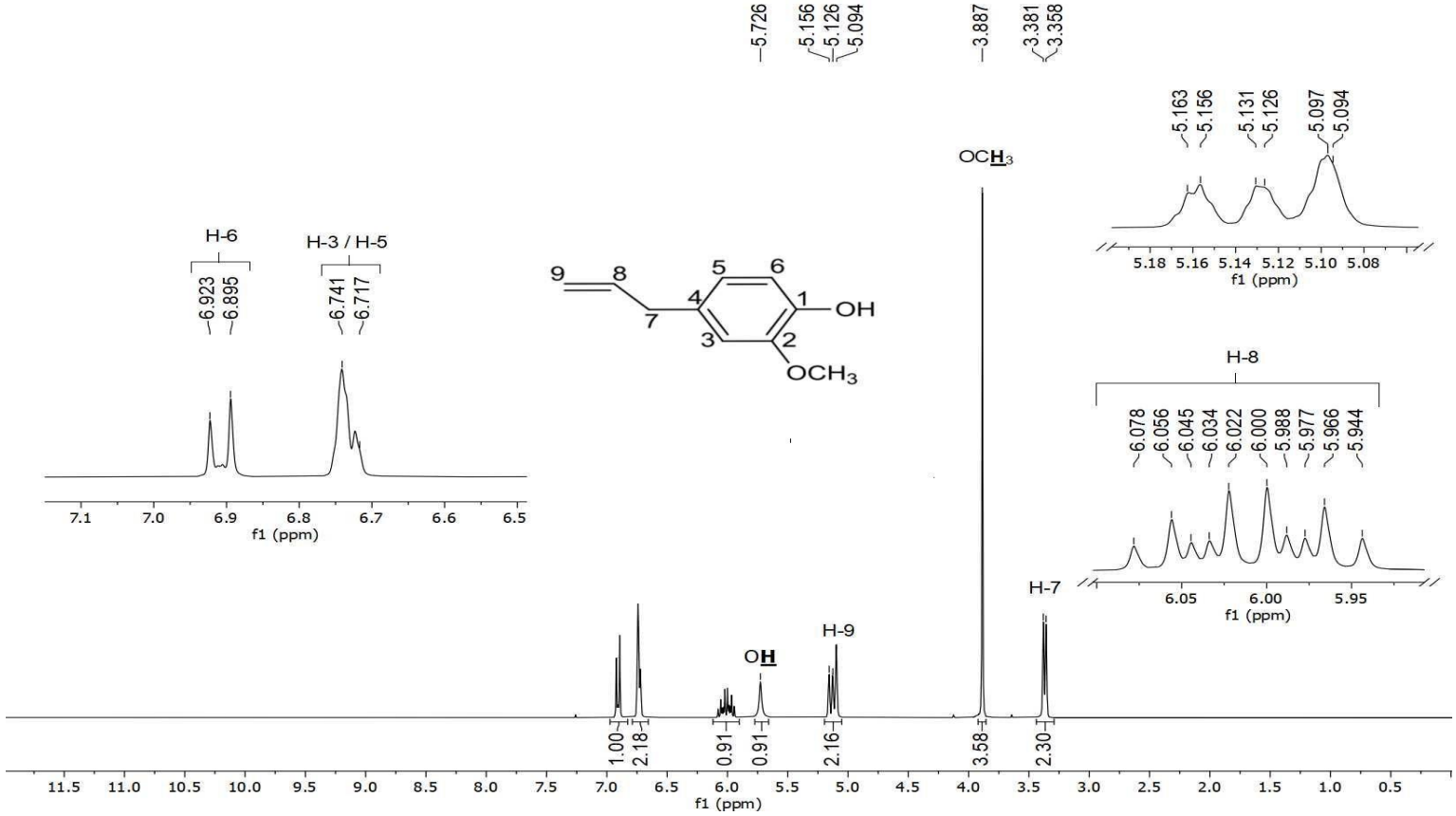
Neste trabalho o eugenol foi extraído do cravo da índia utilizando a hidrodestilação: um balão contendo água e cravo foi acoplado ao sistema de destilação. O óleo essencial do cravo da índia foi obtido e o eugenol foi purificado através de cromatografia em coluna sílica gel. Obteve-se um rendimento de 12% de eugenol.

A estrutura do eugenol foi confirmada de forma inequívoca por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{1}H e ^{13}C. No espectro de RMN de ^{1}H do eugenol (Figura 40, p.143), o dupleto observado em δH 3,35 e integrado para dois átomos de hidrogênio (J = 6,9 Hz) foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-7. O simpleto observado em δH 3,88 e integrado para três átomos de hidrogênio foi atribuído aos átomos de hidrogênios do grupo metoxila (OCH_3). O multipleto observado em δH 5,09-5,15 e integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios vinila terminais H-9. O simpleto em δH 5,72 corresponde ao sinal referente ao hidrogênio da hidroxila (OH). A multiplicidade esperada para o sinal relativo ao hidrogênio H-8 em δH 6,02 seria um duplo duplo tripleto, o qual deveria apresentar seis picos em cada metade do multipleto simétrico. No entanto, devido à sobreposição de sinais o que se observa é um sinal que se assemelha a quintetos sobrepostos (PAVIA et al., 2010). Apesar da sobreposição destes sinais, foi possível calcular as constantes de acoplamento alílico Jtrans = 16,8 Hz, Jcis = 10,2 Hz, além da constante de acoplamento J = 6,9 Hz, referente ao acoplamento de H-8 com os hidrogênios vizinhos H-7. Na região de deslocamento químico característica de hidrogênios aromáticos foi

observado o multipleto em δH 6,71-6,74 atribuído aos hidrogênios H-3 e H-5 e o dupleto em δH 6,90 atribuído ao hidrogênio H-6. Os dados da espectroscopia de ^{1}H de RMN estão em completo acordo com aqueles descritos na literatura (BERGER e STICKER, 2009).

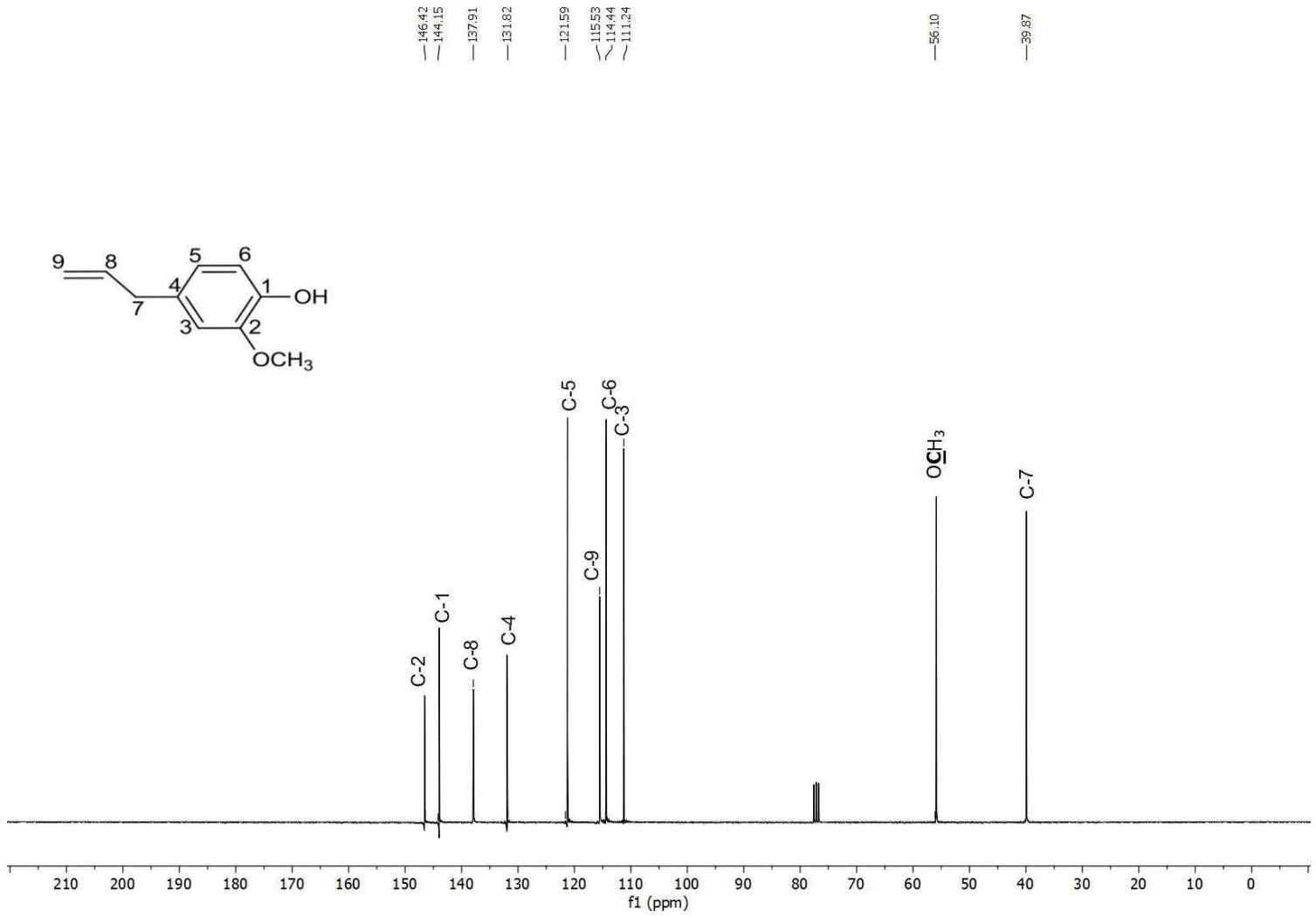
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 41, p.144) observa-se que o número de sinais presentes no espectro é compatível com a estrutura desta substância. Assim, o sinal observado em δC 39,8 foi atribuído ao carbono metilênico (C-7). O sinal observado em δC 56,1 foi associado ao carbono do grupo metoxila (OCH_3). Os sinais em δC 115,5 e δC 137,9 correspondem aos carbonos sp^2 C-9 e C-8, respectivamente. Os demais sinais correspondem aos carbonos do anel aromático. Salienta-se que estas atribuições dos sinais dos átomos de carbono da estrutura do eugenol estão em completo acordo com dados da literatura (BERGER e STICKER, 2009).

Figura 40 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do eugenol.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

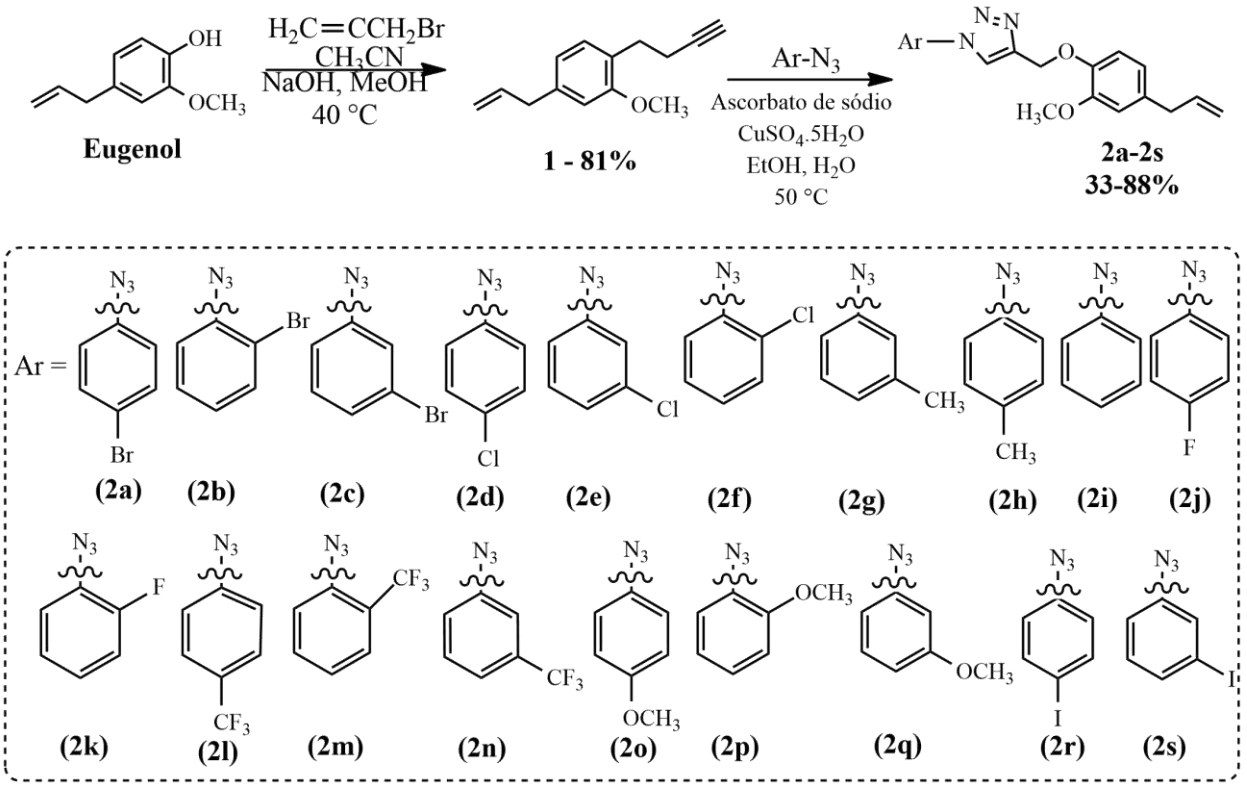
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do eugenol.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Uma vez isolado, o eugenol foi utilizado como material de partida para a síntese dos compostos triazólicos 2a-2s (Esquema 16).

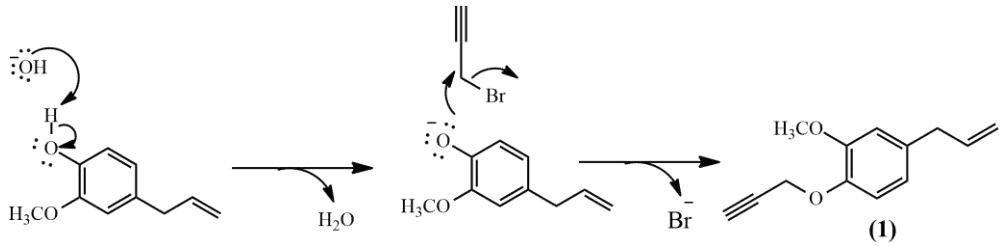
Esquema 16 - Rota sintética para síntese do alquino (1) e dos triazóis (2a-2s) derivados do eugenol.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A primeira etapa da síntese foi a preparação do composto alquilado **1** via reação de substituição nucleofílica bimolecular, onde o eugenol reage com brometo de propargila na presença de hidróxido de sódio (GROUTAS \ 2012). No Esquema 17, está apresentada uma proposta mecanística para a obtenção do composto alquilado 1.

Esquema 17 - Proposta mecanistica para obtenção do alquino terminal 1.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

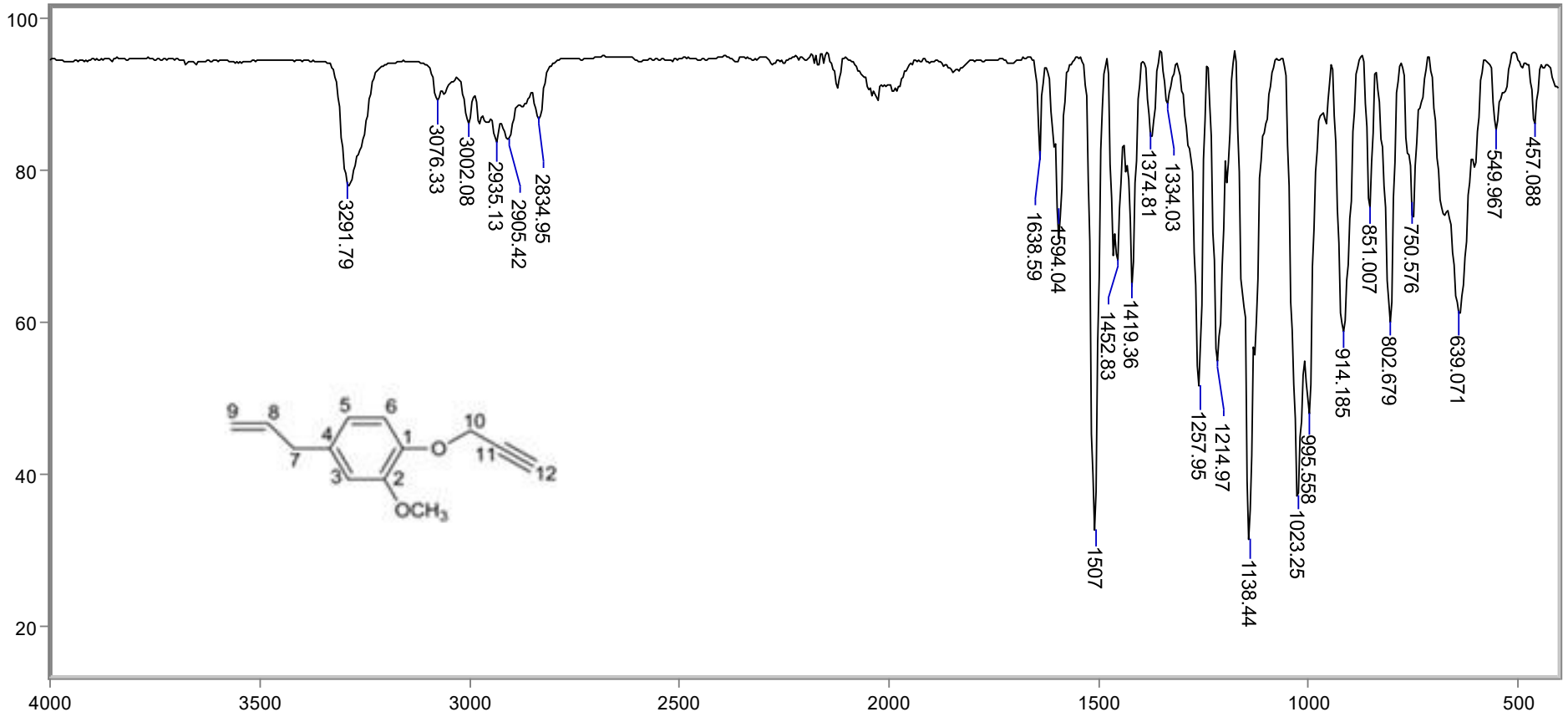
O derivado 1 foi obitido com 81% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, sua estrutura foi confirmada por espectroscopia de IV e de RMN de ^{1}H e ^{13}C.

No espectro no IV (Figura 42, p.147) observa-se uma banda em 3291 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C_{sp}- H de alquino terminal. As bandas em 3002 e 2935 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações CH com hibridização sp^3. O estiramento em 1138 cm^{-1} foi atribuído a ligação C-O de éter. As bandas 1507, 1452 e 1419 cm^{-1} foram relacionadas às vibrações de estiramentos das ligações C=C de anel aromático. E por fim a banda em 851 cm^{-1} de intensidade fraca, pode ser atribuída ao anel aromático com benzeno para substituído.

No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 43, p.148) do composto 1, observa-se um tripleto em δH 2,49 integrado para um átomo de hidrogênio, confirmou a formação desta molécula. Este sinal foi atribuído ao hidrogênio acetilênico H-12 e possui constante de acoplamento J = 2,4 Hz que corresponde ao acoplamento típico de alcinos terminais a longa distância. Em δH 3,35 observa-se a presença de um dupleto integrado para dois átomos de hidrogênio, este sinal foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-7. O simpleto observado em δH 3,86 foi atribuído aos átomos de hidrogênios do grupo metoxila (-OCH_3). O dupleto presente em δH 4,73 e integrado para dois átomos de hidrogênios apresentou constante de acoplamento J = 2,4 Hz e foi atribuído ao hidrogênio H-10. As constantes de acoplamento idênticas deste dupleto (H-10) e do tripleto atrabuído ao hidrogênio H-12, corroboram o acoplamento a longa distância entre estes átomos. Estão presentes ainda os sinais entre δH 5,06 e δH 5,96, com atribuições 5,06-5,12 (m, 2H, H-9); 5,96 (ddtap, 1H, J_1 = 16,8 Hz, J_2 = 10,2 9Hz e J_3 = 6,7 Hz, H-8), que são referentes, respectivamente, aos hidrogênios da ligação dupla terminal. Foi observado ainda um multipleto em δH 6,72-6,74 atribuído aos hidrogênios H-3 e H-5, o dupleto em δH 7,00 atribuído ao hidrogênio H-6, esta região de deslocamento químico é caracteristica de hidrogênios aromáticos.

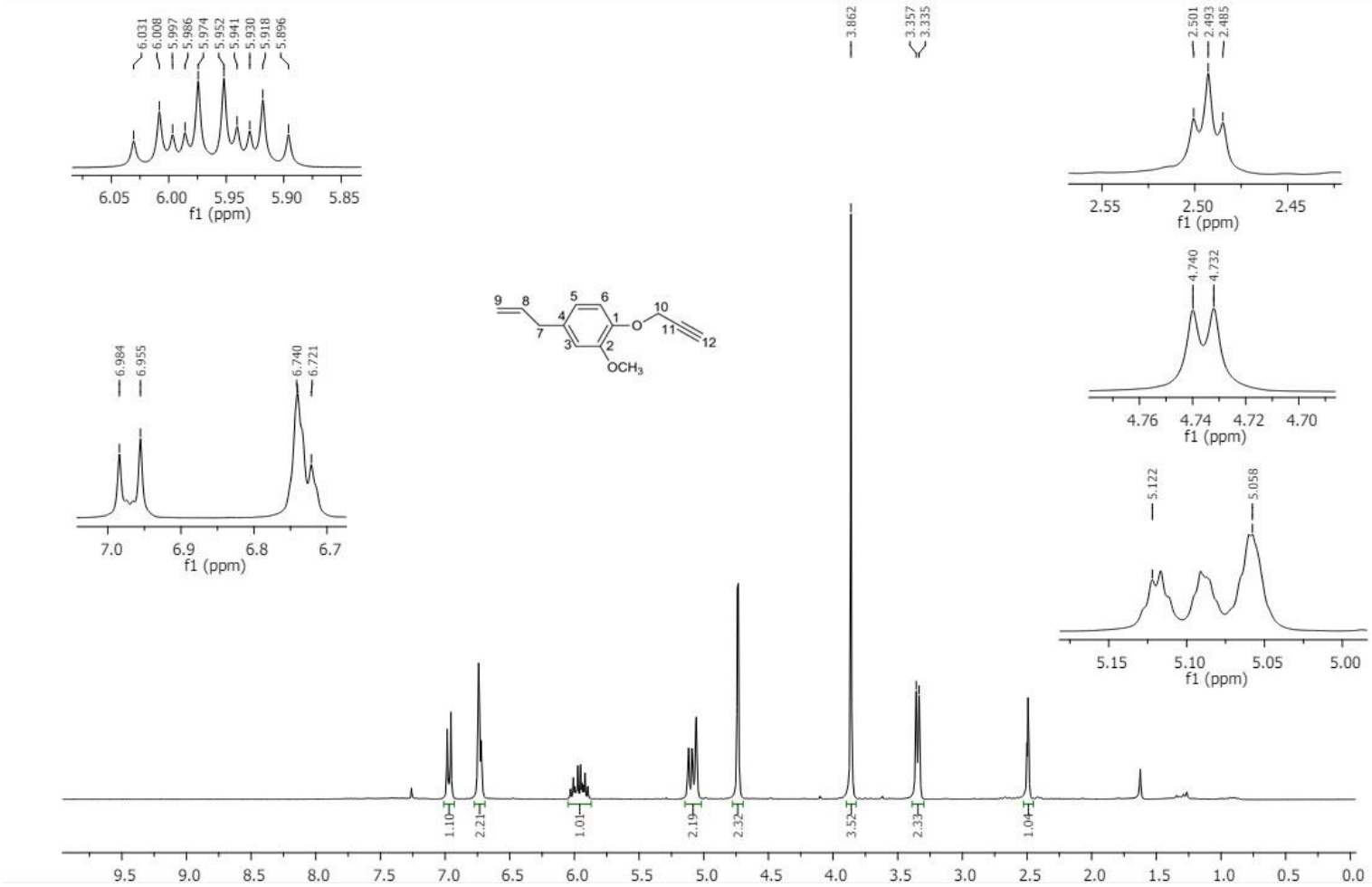
No espectro de RMN de ^{13}C do alquino 1 (Figura 44, p.149) os carbonos C-10, C-11 e C-12, foram atribuídos aos sinais em δC 56,9; δC 75,5 e δC 78,7 respectivamente. As presenças destes sinais confirmaram a formação do composto 1. Os sinais restantes do espectro foram atribuídos de forma similar aos sinais observados no espectro da sua molécula precursora, o eugenol (Figura 41, p.144).

Figura 42 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 1.



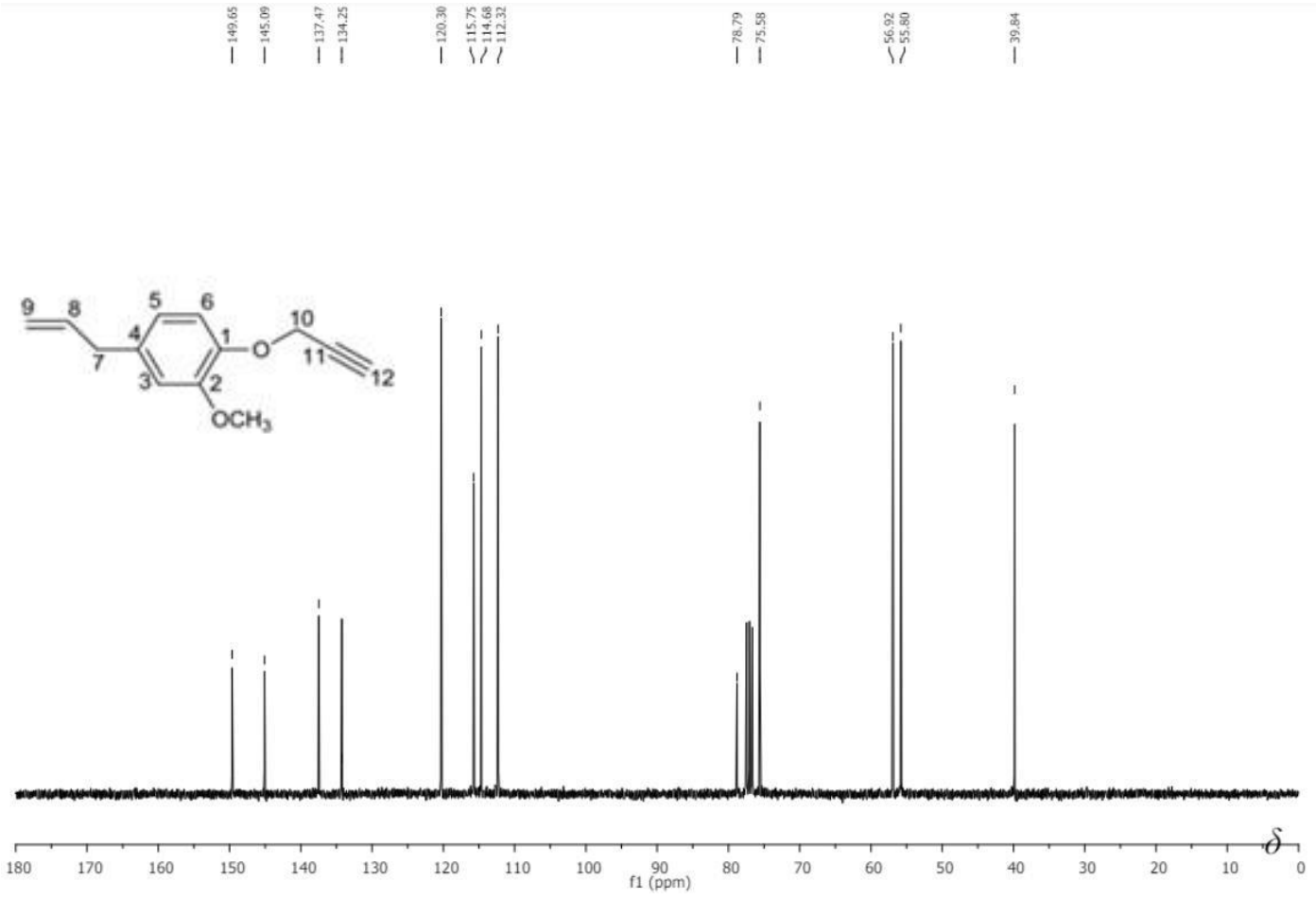
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 43 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 1.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

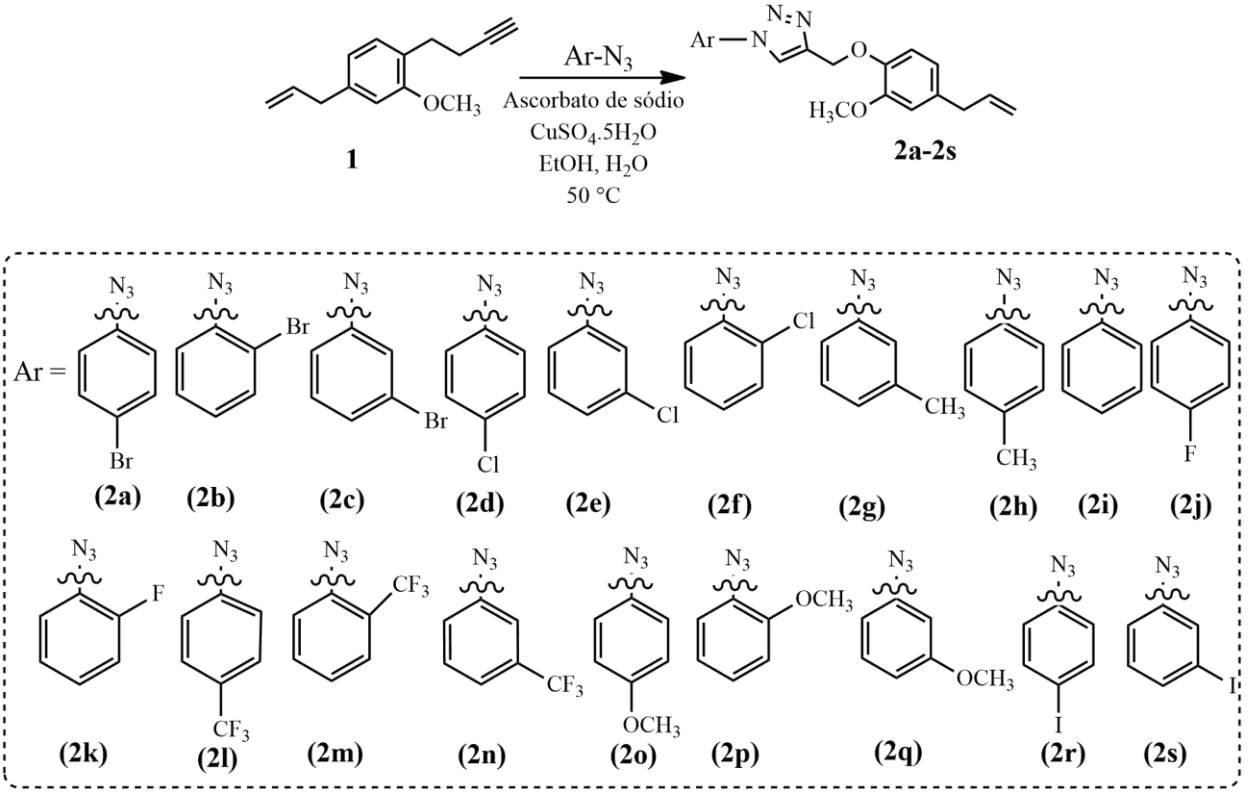
Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do composto 1.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Após a obtenção do alquino 1 realizou-se a sintese dos compostos triazólicos derivados do eugenol. Os compostos 2a-2s foram preparados via reação click a partir do composto 1 e de azidas comerciais. No Capítulo 2 encontra-se de forma detalhada toda discussão sobre a reação click e a proposta aceita atualmente para seu ciclo catalítico. No Esquema 18 encontra-se a representação da reação CuAAC utilizada para síntese dos derivados 2a-2s.

Esquema 18 - Reação CuAAC utilizada para síntese dos derivados 2a-2s.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

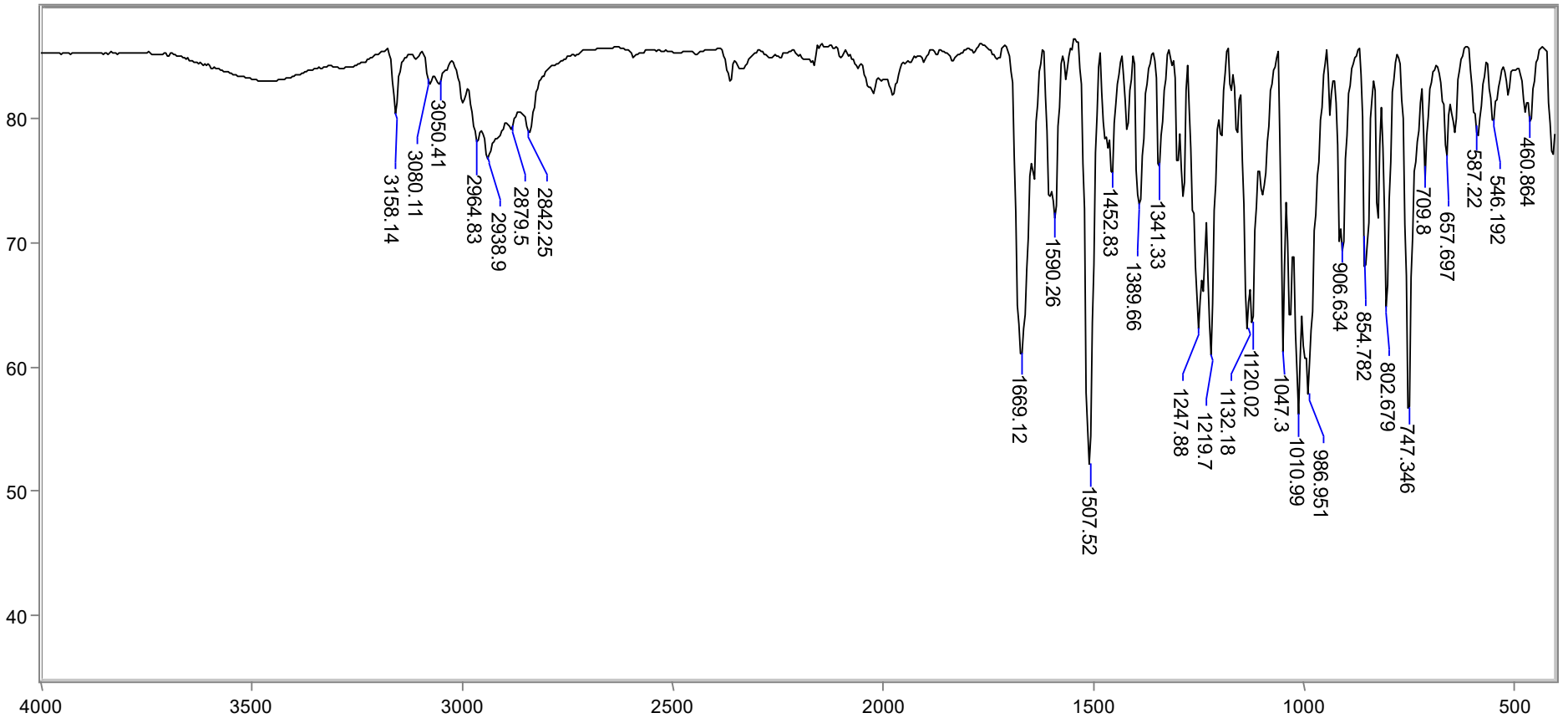
A seguir, será abordada a caracterização estrutural de um dos compostos sintetizados contendo o anel 1,2,3-triazólico. Os dados espectroscópicos dos demais derivados podem ser consultados com seus respectivos espectros no Anexo.

O espectro no IV do composto 2o (Figura 45, p. 152) mostra uma banda em 3158 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C-H com hibridização sp2, enquanto a banda em 2964 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C-H com hibridização sp3. Observa-se a presença de uma banda em 1341 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-N de aromático, além da presença das bandas em 1507, 1590 e 1669 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos da ligação C=C de anel aromático. A banda em 1247 cm^{-1} relaciona-se a ligação C-O de éter (BARBOSA, 2008).

No espectro de RMN de ^{1}H do composto 2o (Figura 46, p.153) observa-se um dupleto em δ 3.35, integrado para dois hidrogênios (J = 6,4 Hz), referente aos hidrogênios metilênicos H-7. O simpleto observado em δ 3,88 integrado para seis hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios dos grupos metoxilas (-OCH3, -OCH3'). Esperava-se que o grupo -OCH3 tivesse seu sinal mais desblindado no espectro, mas, devido a uma degenerescência acidental os hidrogênios de ambos grupos metoxilas tiveram o mesmo deslocamento químico. O multipleto observado em δH 5,07-5,12 e integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios vinila terminais H-9. O simpleto observado em δH 5,36, integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-10. O multipleto observado na faixa de δH 5,92-6,02 é referente ao hidrogênio H-8 da ligação dupla. Na região caracteristica de hidrogênios aromáticos observa-se um multipleto em δH 6,72-6,75 integrado para dois hidrogênios, atribuído aos hidrogênios H-3 e H-5; o dupleto em δH 7,03 com J = 8,8 Hz é atribuído, integrado para três hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H-3', H-5' e H-6. Em δH 7,63 observa-se um dupleto com J = 8,8 Hz, integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H-2' e H-6'. Os hidrogênios H-3' e H-5' tiveram seu sinal em uma região mais blindada do espectro, uma vez que esses prótons estão próximos ao grupo doador de elétrons metoxila, o qual aumenta a densidade eletrônica nas posições orto devido à deslocalização de elétrons. Os valores idênticos das constantes de acoplamento J = 8,8 Hz, corrobora, o acoplamento em orto do hidrogênio H-2' com H-3' e do hidrogênio H-5' com H=6'. O simpleto observado em δH 8,03 e atribuído ao hidrogênio triazólico H-12, corresponde ao sinal mais desblindado devido ao efeito de anisotropia do anel triazólico e ao efeito retirador de elétrons por efeito indutivo do átomo de nitrogênio.

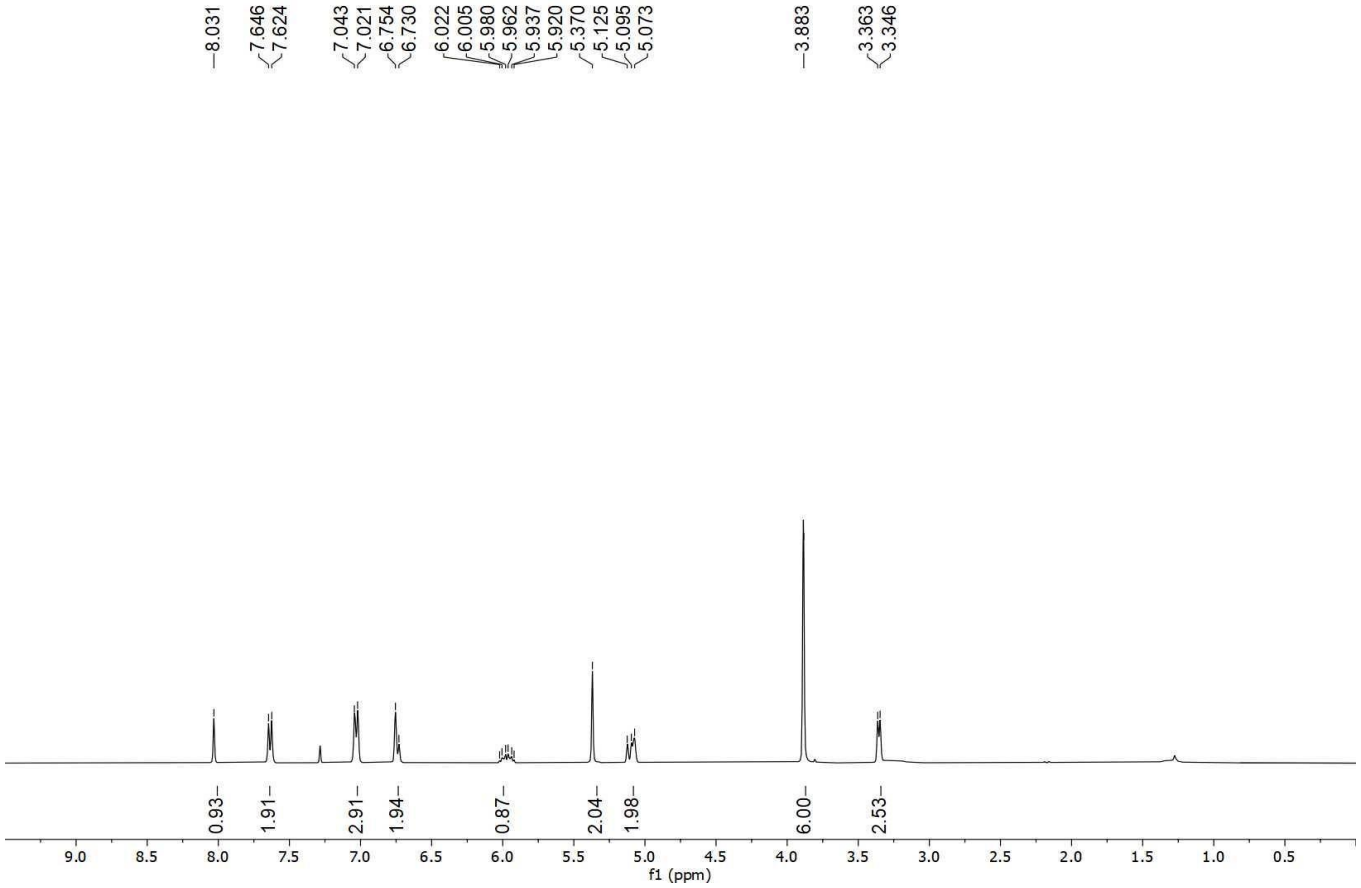
No espectro de RMN de ^{13}C da substância 2o (Figura 47, p.154) o sinal presente em δC 55,6 foi atribuído ao carbono metilênico C-7'. Estão presentes ainda os sinais em δC 55,8 atribuído ao carbono do grupo metoxila (-OCH3'); δC 159,9 atribuído ao carbono C-4'; δC 114,4 atribuído aos carbono C-3'/C-5'; δC 130,3 atribuído aos carbono C-2'/C-6'. Estes valores de deslocamento químico estao de acordo com valores descritos na literatura (FRESENIUS *et al*., 1989). O sinal observado em δC 122,2 foi atribuído ao carbono C-1'. Os carbonos do anel triazólico foram observados em δC 121,3 e δC 144,8 e atribuídos aos carbonos C-12 e C-11 respectivamente. O maior deslocamento químico observado para o carbono C-11 é justificado pelo efeito de anisotropia do anel triazólico e pelo efeito retirador de elétrons do grupo éter próximo a ele. Os outros sinais foram atribuídos conforme os sinais apresentados no espectro da molécula precursora.

Figura 45 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2o.



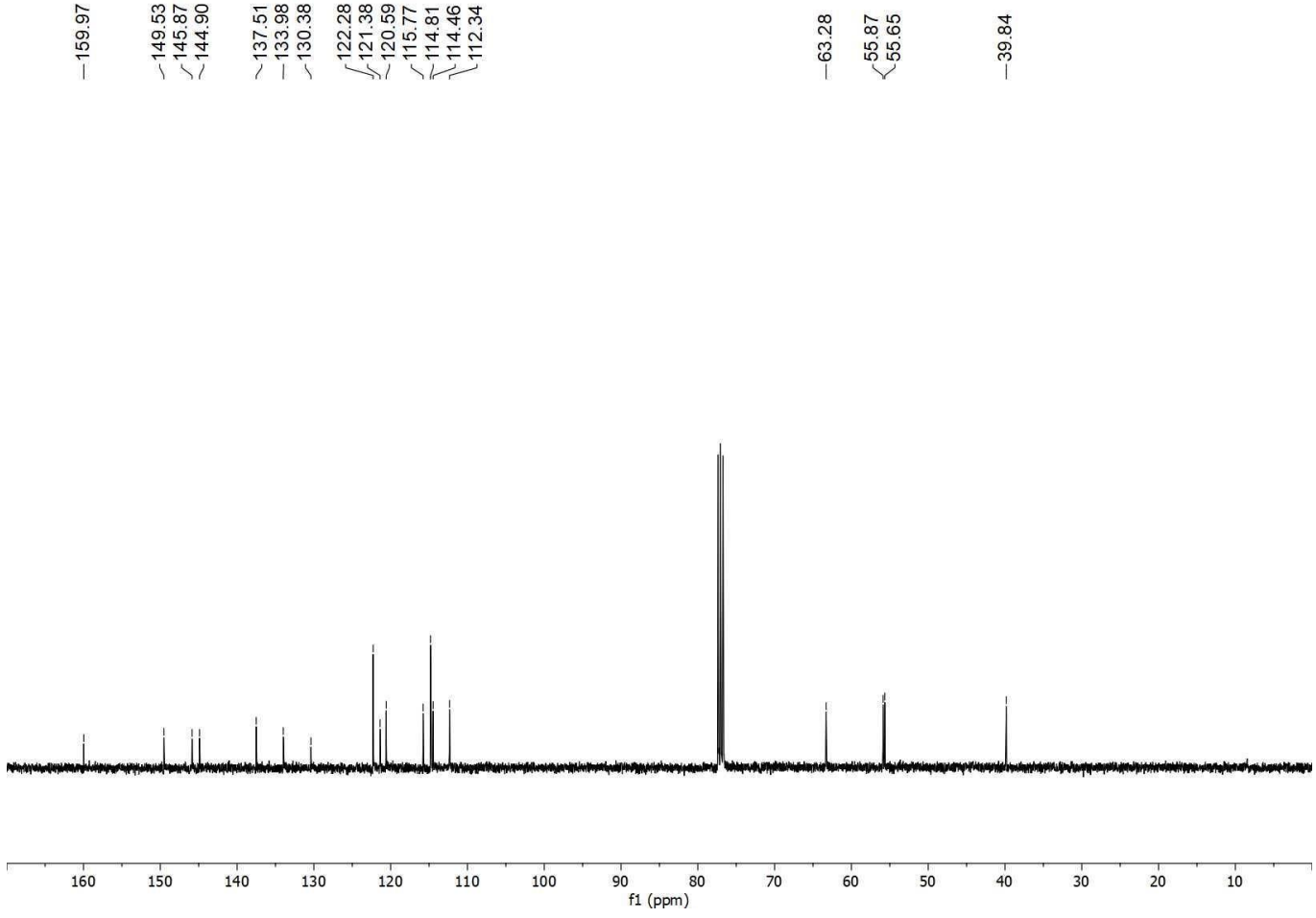
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 46 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 2o.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do composto 2o.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, L. C. A. *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa: Editora UFV, 2008.

BERGER, S.; SICKER, D. *Classics in Spectroscopy: Isolation and Structure Elucidation of Natural Products*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 143-152, 2009.

BUSATO, N. V.; SILVEIRA, J. C.; COSTA, A. O. C.; JÚNIOR, E. F. C. Estratégias de modelagem da extração de óleos essenciais por hidrodestilação e destilação a vapor. *Ciência Rural*, v. 44, 2014.

DE OLIVEIRA, A. S.; GAZOLLA, P. A. R.; OLIVEIRA, A. F. C. DA S.; PEREIRA, W. L.; DE S. VIOL, L. C.; MAIA, A. F. DA S.; SANTOS, E. G.; DA SILVA, Í. E. P.; MENDES, T. A. DE O.; DA SILVA, A. M.; DIAS, R. S.; DA SILVA, C. C.; POLÊTO, M. D.; TEIXEIRA, R. R.; DE PAULA, S. O. Discovery of novel West Nile virus protease inhibitors based on isobenzofuranone and triazolic derivatives of eugenol and indan-1,3-dione scaffolds. *PLoS One*, v. 14, e0223017, 2019.

FRESENIUS, W.; HUBER, J. F. K.; PUNGOR, E.; RECHNITZ, G. A.; SIMON, W.; WEST, T. S. (eds.). *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds: 13C-NMR, 1H-NMR, IR, MS, UV/VIS*. Berlin: Springer-Verlag, 1989.

JYOTI, B. D.; KUMAR, S.; MAURYA, A.; PAL, A.; DAROKAR, M. P.; TANDON, S. Cu-catalyzed click reaction in synthesis of eugenol derivatives as potent antimalarial agents. *Natural Product Research*, p. 1-13, 2024.

GROUTAS, W. C.; TIEW, K. C.; DOU, D.; TERAMOTO, T.; LAI, H.; ALLISTON, K. R.; LUSHINGTON, G. H.; PADMANABHAN, R. Inhibition of dengue virus and West Nile virus proteases by click chemistry-derived benz[d]isothiazol-3(2H)-one derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 20, p. 1213-1221, 2012.

GUIMARÃES, P. I. C.; OLIVEIRA, R. E. C.; ABREU, R. G. Extraindo óleos essenciais de plantas. *Química Nova na Escola*, v. 11, p. 45-46, 2000.

LIMA, A. M. A.; MOREIRA, L. C.; GAZOLLA, P. A. R.; OLIVEIRA, M. B.; TEIXEIRA, R. R.; QUEIROZ, V. T.; ROCHA, M. R.; MORAES, W. B.; DOS SANTOS, N. A.; ROMÃO, W.; LACERDA JÚNIOR, V.; MORAIS, P. A. B.; OLIVEIRA, O. V.; JÚNIOR, W. C. J.; BARBOSA, L. C.; NASCIMENTO, C. J.; JUNKER, J.; COSTA, A. V. Design and synthesis of eugenol derivatives bearing a 1,2,3-triazole moiety for papaya protection against *Colletotrichum gloeosporioides*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 72, p. 12459-12468, 2024.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia*. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

REIS, R. C. F. M.; DOS SANTOS, E. G.; BENEDETTI, M. D.; REIS, A. C. C.; BRANDÃO, G. C.; DA SILVA, G. N.; DINIZ, L. A.; FERREIRA, R. S.; CALDAS, I. S.; BRAGA, S. F. P.; DE SOUZA, T. B. Design and synthesis of new 1,2,3-triazoles derived from eugenol and analogues with in vitro and in vivo activity against *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 258, 2023.

RABÊLO, W. F. *Caracterização química, toxicidade e avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial do cravo-da-índia (Syzygium aromaticum)*. 2010. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) – Universidade Federal do Maranhão, 2010.

SANTOS, A. S.; ALVES, S. M.; FIGUEIRÊDO, F. J. C.; NETO, O. G. R. *Descrição de sistemas e métodos de extração de óleos essenciais e determinação de umidade de biomassa em laboratório*. Comunicado Técnico, ISSN 1517-2244, nov. 2004.

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

VIEGAS JÚNIOR, C. et al. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, v. 14, n. 17, p. 1829-1852, 2007.

CAPÍTULO 5

5.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DOS 1,2,3-TRIAZÓIS INSPIRADOS NO EUGENOL

O Brasil se sobressai como o terceiro maior produtor de frutas no mundo, com uma produção de 58 milhões de toneladas, representando 5,4% da produção global. Apesar dessa alta produção, 30% do volume total produzido acaba sendo desperdiçado. Diversos fatores contribuem para essas perdas, incluindo doenças que atingem as frutas no pós-colheita, sendo que as causadas por fungos são as mais comuns, podendo representar entre 80% e 90% das perdas totais causadas por fitopatógenos (DANTAS et al., 2003; SILVA et al., 2006).

Os fungos, micro-organismos do reino Fungi, estão presentes em praticamente todos os ambientes terrestres, demonstrando uma vasta diversidade de formas e tamanhos. Sua ubiquidade na natureza destaca sua capacidade de adaptação e sobrevivência em diferentes condições ambientais (OLIVEIRA, 2014). Existem aproximadamente dois milhões de espécies de fungos, que desempenham papéis cruciais na conservação e preparação de alimentos, e em várias áreas biotecnológicas. Apesar dos benefícios proporcionados por muitas dessas espécies, cerca de 600 delas são patogênicas, causando prejuízos à saúde humana, vegetal e animal (BENNETT, 1998; GHORAI et al., 2009; LIFE, 2020).

Os gêneros fúngicos que com maior frequência causam doenças e grandes prejuízos na pós colheita de frutas e hortaliças são: Alternaria, Botrytis, Botryosphaeria, Colletotrichum, Diplodia, Monilinia, Penicillium, Phomopsis, Rhizopus e Sclerotinia (PARISI et al., 2015). O fungo Colletotrichum gloesporioides, causador da antracnose, é o principal responsável por perdas na pós colheita de frutas, tendo então grande relevância econômica (SERRA & SILVA, 2004). A infecção por C. gloesporioides causa lesões arredondadas, grandes e necróticas, podendo ocorrer podridão nos frutas, impedindo sua comercialização (Figura 48, p.158) (LIMA-FILHO et al., 2003).

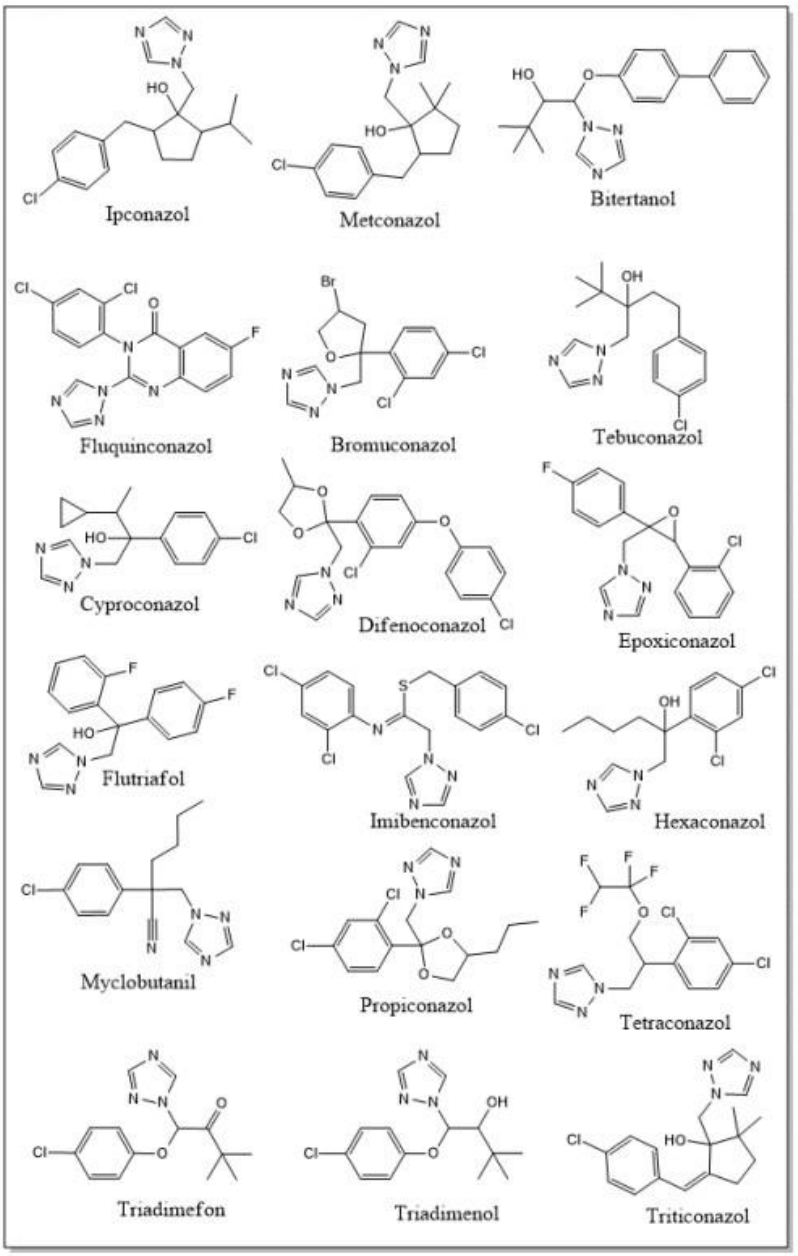
Figura 48 - Antracnose no mamão.



Fonte: Google Imagens

Dentre as classes de fármacos utilizadas para tratamento de infecções fúngicas, encontra-se os azóis. De acordo com a base de dados on-line Agrofit (2014), pertencente ao Ministério da Agricultura, estão autorizados para uso no Brasil 18 princípios ativos fungicidas (Figura 49, p.159): bitertanol; bromuconazol; cyproconazol; difenoconazol; epoxiconazol; fluquinconazol; flutriafol; hexaconazol; imibenconazol; ipconazol; metconazol; myclobutanil; propiconazol; tebuconazol; tetraconazol; triadimefon; triadimenol; triticonazol. É importante destacar, que todos os compostos citados são à base de 1,2,4triazóis.

Figura 49 - Fórmula estrutural de 18 fungicidas triazólicos autorizados para uso no Brasil.



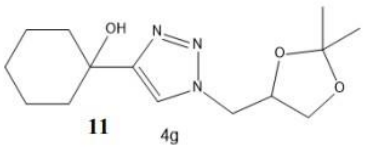
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Os triazóis agem contra os fungos inibindo a passagem do lanosterol para o ergosterol, que é importantissimo para a membrana plasmática dos fungos. Uma diminuição na disponibilidade do ergosterol provoca a ruptura da membrana fúngica e a liberação de solutos iônicos (GOMES, 2014).

Costa e colaboradores (2017), sintetizaram 1,2,3-triazóis derivados do glicerol e avaliaram suas atividades antifúngicas contra *C. gloesporioides*. Os triazóis sintetizados e testados por eles apresentaram efeitos inibitórios em todos os tratamentos. O composto mais

eficaz foi o 11 (Figura 50) na concentração de 1000 g mL-1, reduzindo a esporulação do fungo a mais de 98% quando comparado ao controle.

Figura 50 - Estrutura do composto 11, mais ativo contra *C. gloesporioides*



Fonte: Elaborado pelo própio autor.

Considerando as atividades antifúngicas dos agroquímicos azólicos já existentes bem como do eugenol, e levando-se em conta ainda a necessidade de obtenção de novas moléculas que possam ser utilizadas no desenvolvimento de novos antifúngicos, mais eficientes e menos tóxicos, descreve-se neste capítulo os resultados da avaliação da atividade fungicida dos derivados triazólicos do eugenol 2a-2s contra *Colletotrichum gloesporioides.*

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

Para avaliação do efeito fungicida dos triazóis 2a-2s contra *C. Gloesporioides,* realizou-se um experimento em delineamento inteiramente casualizado com cinco repetições, para avaliar a eficácia dos triazóis em inibir o crescimento micelial do fungo. Cada tratamento envolveu a aplicação do triazol na concentração de 100 ppm. Tebuconazol comercial (100 ppm) serviu como controle positivo, enquanto solução de dimetilsulfóxido (DMSO) 3,4% v v^{-1} foi empregado como controle negativo.

No experimento, os triazóis 2a-2s foram incorporados a um meio de cultura ágar batata-dextrose (PDA) que ainda estava em estado fundido e continha 3,5% de DMSO (v v^{-1}). O meio de cultura resultante para cada tratamento foi transferido para placas de Petri. Após a solidificação, um disco PDA contendo *Colletotrichum gloesporiodes*, cultivado a 25 °C durante 10 dias, foi colocado no centro de cada placa. As placas de Petri de cada tratamento foi mantido a 25 ± 1 °C com período de 12 horas fotoperíodo. A avaliação do efeito de cada triazol sobre o crescimento micelial ocorreu depois que o fungo *C. gloesporiodes* cobriu todo diâmetro das placas de Petri do contole positivo. O experimento foi repetido duas vezes.

Os quatro triazóis mais eficientes, que causaram uma redução ≥80% a 100 ppm no crescimento micelial, foram selecionados para um segundo experimento. O crescimento micelial de *C. gloesporiodes* foi avaliado de acordo com a metodologia descrita acima, mas em concentrações de 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 e 100 ppm. Tebuconazol e DMSO serviram de controle positivo e negativo respectivamente. O segundo experimento também foi realizado em delineamento inteiramente casualizado com cinco repetições e repetido duas vezes ao longo do tempo.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O potencial fungicida dos triazóis 2a-2s foi avaliado no crescimento micelial de *C. gloeosporioides*, e todos compostos demonstraram eficácia na redução de patógenos a 100 ppm. A medida do crescimento micelial do fungo, em milimetros, para cada tratamento está apresentado na Tabela 4 e Figura 51, p.162.

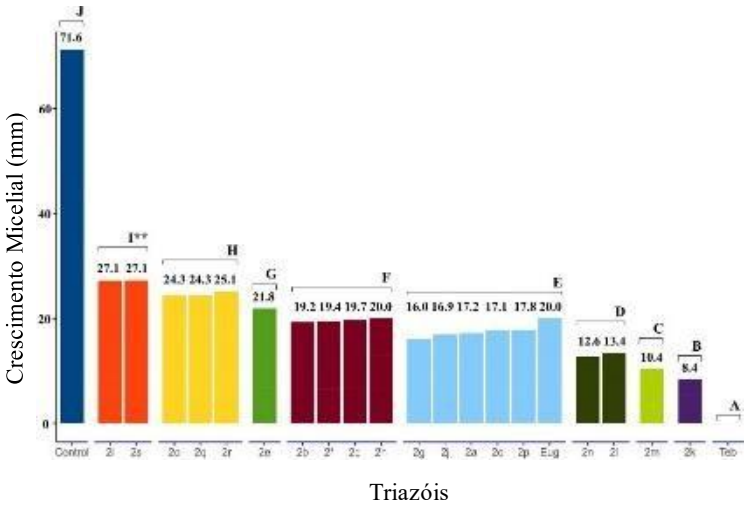
Tabela 4 - Efeito dos triazóis 2a-2s e do eugenol no crescimento micelial de *C. gloesporiodes* a 100ppm.

Tratamento	Estruturas Químicas dos Tratamentos	Crescimento Micelial (mm)
Eugenol		20,0
2a		17,2
2b		19,2
2c		17,1
2d		19,7
2e		21,8
2f		19,4
2g		16,0
2h		20,0
2i		27,1
2j		16,9
2k		8,4
2l		13,4
2m		10,4

Tabela 4. Continuação

2n	12,6
2o	24,3
2p	17,8
2q	24,3
2r	25,1
2s	27,1
Tebuconazol	0
Controle Neg.	71,6

Figura 51 - Efeito dos triazóis 2a-2s e do eugenol (Eug) a 100 ppm no crescimento micelial de *C. gloeosporioides (mm)*.



Os valores acima de cada barra representam os valores médios de crescimento micelial (mm) para cada triazol. As letras acima da barra e a variação de cores representam a divisão de grupos mais ou menos eficientes de acordo com o teste Skott-Knott ao nível de 5% de probabilidade.

Considerando os halogênios (F, Cl, Br e I) e as posições que esses substituintes podem ocupar em um anel aromático de um grupo fenil: orto, meta e para, os dados da Tabela 4 (p.161) e da Figura 51 revelam que a presença de um átomo de flúor na posição orto não só produziu apenas o derivado mais ativo entre os compostos halogenados (2a-2f, 2j, 2k, 2r e 2s), mas também resultou no derivado com maior atividade fungicida entre todos os compostos sintetizados. Outro ponto relevante é que a presença do grupo CF_3, fortemente retirador de

elétrons, nas posições orto, meta e para resultou em três derivados que estão entre os mais eficazes.

Por outro lado a presença de grupos doadores de elétrons (CH_3 ou OCH_3) produziram derivados que apresentaram melhor eficácia na inibição do crescimento mecielial da espécie *C. gloesporiodes* quando comparado ao eugenol. O composto 2p apresentando um grupo metoxi na posição meta, mostrou o melhor efeito inibitório entre os compostos com grupos doadores de elétrons.

Os triazóis 2k, 2m, 2l e 2n (Tabela 4 e Figura 51) inibiram o crescimento micelial, respectivamente em 88,3, 85,5, 82,4 e 81,4%. Já para aqueles menos eficientes, 2s, 2i, 2r e 2q, as variações observadas na redução do crescimento micelial foram 61,7, 62,3, 65,5, 66,2%, respectivamente. O controle positivo, tebuconazol (Teb), exibiu inibição completa de crescimento de patógenos a 100 ppm.

Triazóis que causaram reduções superiores a 80% foram consideradas os mais promissores entre os compostos 2a-2s e foram utilizados para determinar as doses eficazes para inibir 50 e 90% do crescimento micelial *C. gloesporiodes.* Os valores de EC_{50} e EC_{90} foram calculados e organizados, para os compostos 2k, 2l, 2m, 2n, eugenol (eug) e tebuconazol (teb), na Tabela 5.2 Vale ressaltar que a inibição do patógeno não atingiu 100% nas doses investigadas, exceto pelo controle positivo com Tebuconazol.

Tabela 5 - Doses efetivas dos triazóis 2k−2n, eugenol (Eug) e tebuconazol (Teb) para inibir 50 e 90% do crescimento do miscelio de C. gloeosporioides

Composto	**Equação de regressão**	**EC_{50} (ppm)**	**EC_{90} (ppm)**
2k	$y = 43.2 - 1.14x + 0.00082x^2$	1,83	343,36
2l	$y = 47.4 - 1.08x + 0.00766x^2$	12,13	682,20
2m	$y = 45.9 - 1.2x + 0.00868x^2$	4,81	292,35
2n	$y = 46.6 - 1.19x + 0.00087x^2$	5,92	421,38
Eug	$y = 66.5 - 1.7x + 0.0126x^2$	1,20	146,57
Teb	$y = 28.8 - 1.4x + 0.0114x^2$	1,04	1,35

CE_{50} e CE_{90}: Concentração do composto para inibir 50 e 90% do crescimento micelial de *C. gloeosporioides*, respectivamente.

Os compostos 1,2,3-triazóis derivados do eugenol 2a-2s apresentaram, de maneira geral, bons resultados na redução do crescimento micelial de *C. gloesporioides*, com 2k, 2l, 2m e 2n exibindo maiores eficiências. Esses novos compostos poderiam ser potencialmente utilizados no manejo da antracnose do mamão, dada a sua eficácia em baixas dosagens contra o agente etiológico da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGROFIT. *Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários: consulta de pragas*. Brasília, DF, 2014.

BENNETT, J. W. Mycotechnology: the role of fungi in biotechnology. *Journal of Biotechnology*, v. 66, p. 101-107, 1998.

COSTA, A. V.; DE OLIVEIRA, M. V. L.; PINTO, R. T.; MOREIRA, L. C.; GOMES, E. M. C.; DE ASSIS-ALVES, T.; PINHEIRO, P. F.; DE QUEIROZ, V. T.; VIEIRA, L. F. A.; TEIXEIRA, R. R.; JÚNIOR, W. C. J. Synthesis of novel glycerol-derived 1,2,3-triazole and evaluation of their fungicide, phytotoxic and cytotoxic activities. *Molecules*, v. 22, p. 1666, 2017.

DANTAS, S. A. F.; OLIVEIRA, S. M. A.; MICHEREFF, S. J.; NASCIMENTO, L. C.; GURGEL, L. M. S.; PESSOA, R. L. S. Doenças fúngicas pós-colheita em mamões e laranjas comercializados na Central de Abastecimento do Recife. *Fitopatologia Brasileira*, v. 28, p. 528-533, 2003.

GHORAI, S.; SAMUDRA, P. B.; DEEPAK, V.; SUDESHNA, C.; SOUMYA, M.; SUMAN, K. Fungal biotechnology in food and feed processing. *Food Research International*, v. 42, p. 577-587, 2009.

GOMES, E. M. C. *Atividade fungicida de triazóis obtidos a partir de glicerol sobre Colletotrichum gloeosporioides*. 2014. Dissertação [dados do curso e da instituição não informados na referência original], 2014.

LIFE – LEADING INTERNATIONAL FUNGAL EDUCATION. *Fungal infections*. Disponível em: [endereço eletrônico não informado na referência original]. Acesso em: 4 jan. 2020.

LIMA FILHO, R. M.; OLIVEIRA, S. M. A.; MENEZES, M. Caracterização enzimática e patogenicidade cruzada de *Colletotrichum* spp. associados a doenças de pós-colheita. *Fitopatologia Brasileira*, Brasília, v. 28, n. 6, p. 620-625, 2003.

OLIVEIRA, J. C. *Tópicos em micologia médica*. Rio de Janeiro, p. 1-230, 2014.

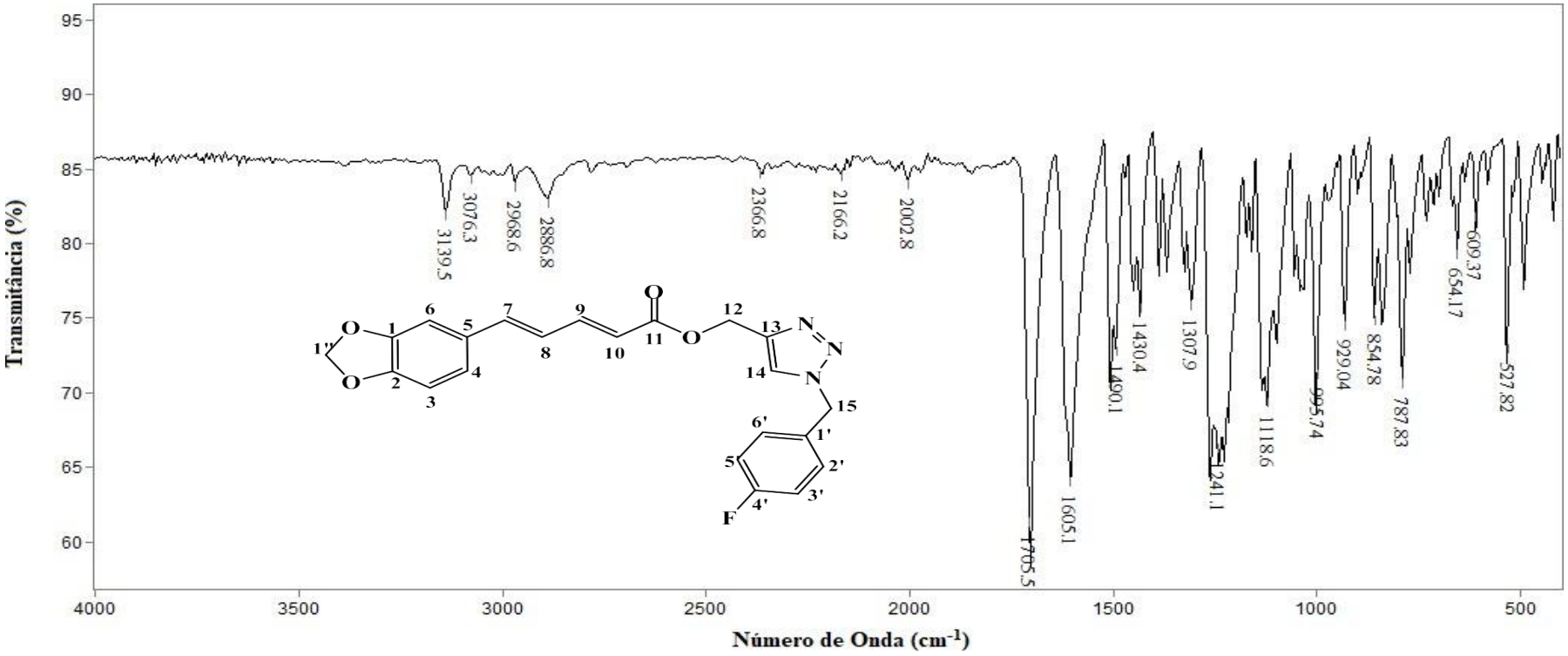
PARISI, M. C. M.; HENRIQUE, C. M.; PRATI, P. Doenças pós-colheita: um entrave na comercialização. *Pesquisa & Tecnologia*, v. 12, 2015.

SERRA, I. M. R. de S.; SILVA, G. S. da. Caracterização morfofisiológica de isolados de *Colletotrichum gloeosporioides*, agentes de antracnose em frutíferas no Maranhão. *Summa Phytopathologica*, Botucatu, v. 30, n. 4, p. 475-480, 2004.

SILVA, K. S.; REBOUÇAS, T. N. H.; LEMOS, O. L.; BOMFIM, M. P.; BOMFIM, A. A.; ESQUIVEL, G. L.; BARRETO, A. P.; SÃO JOSÉ, A. R.; DIAS, N. O.; TAVARES, G. M. Patogenicidade causada pelo fungo *Colletotrichum gloeosporioides* (Penz.) em diferentes espécies frutíferas. *Revista Brasileira de Fruticultura*, v. 28, p. 131-133, 2006.

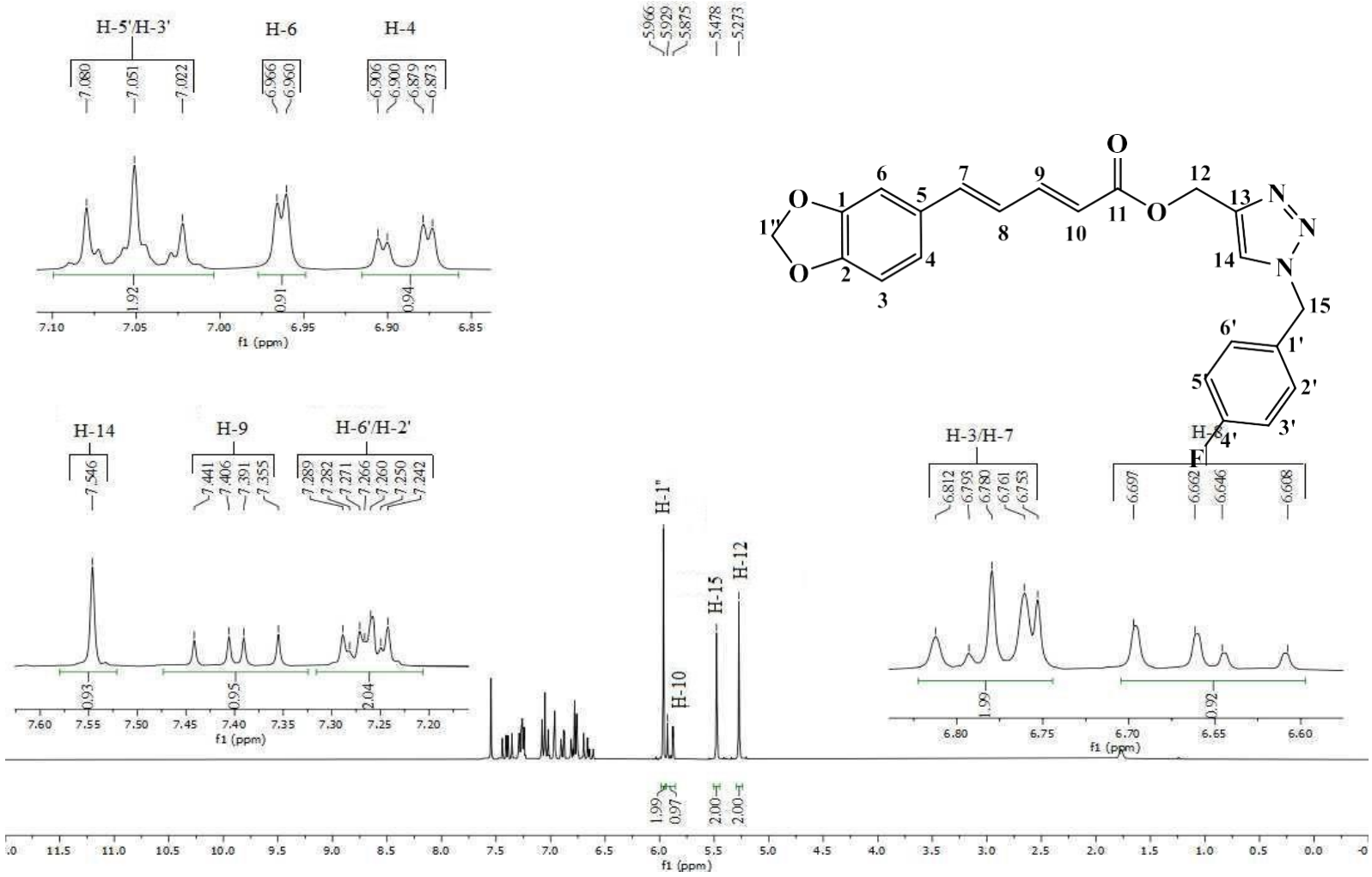
ANEXO A - ESPECTROS COMPLEMENTARES

Figura 52 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4b.



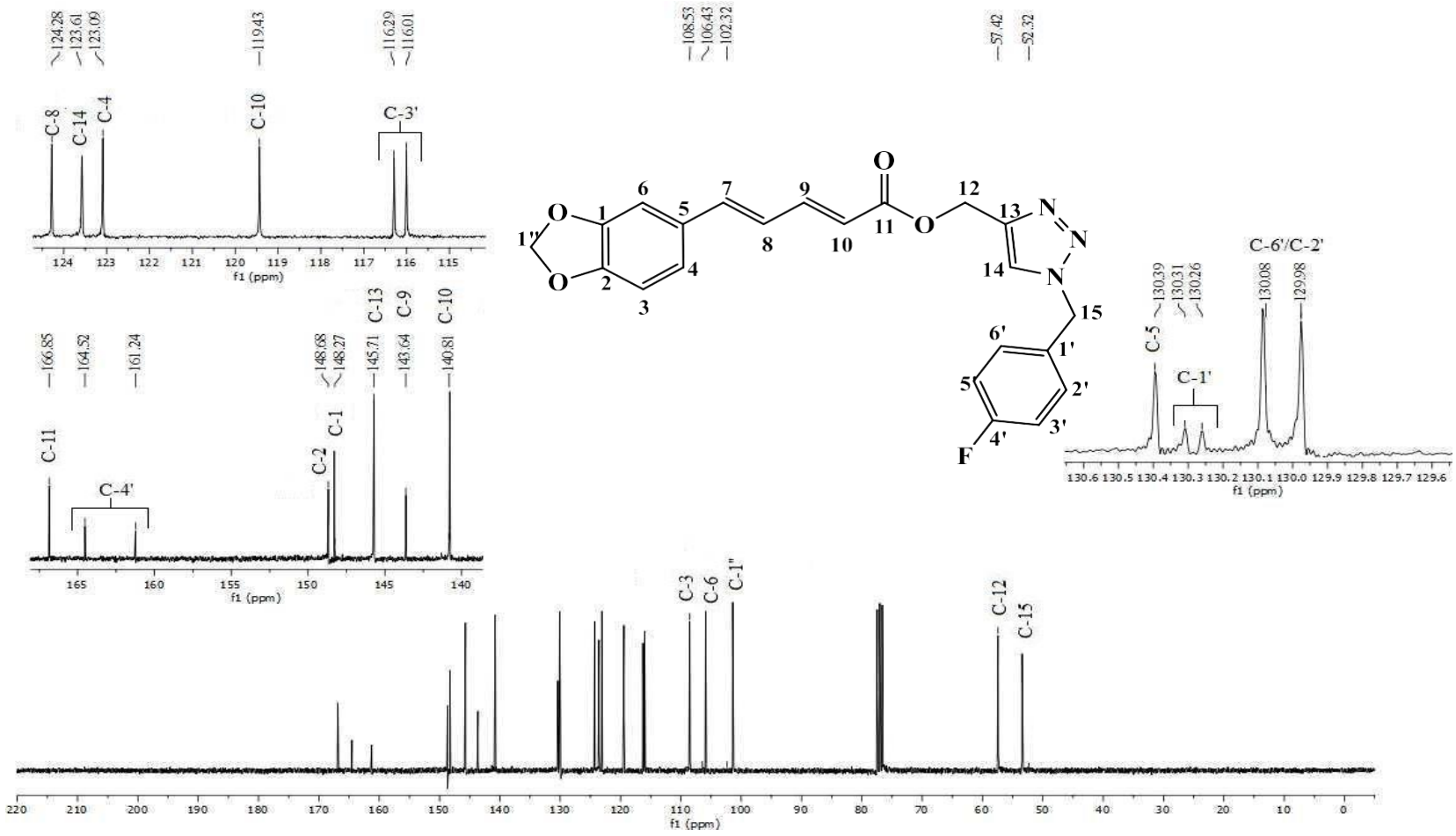
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 53 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4b.



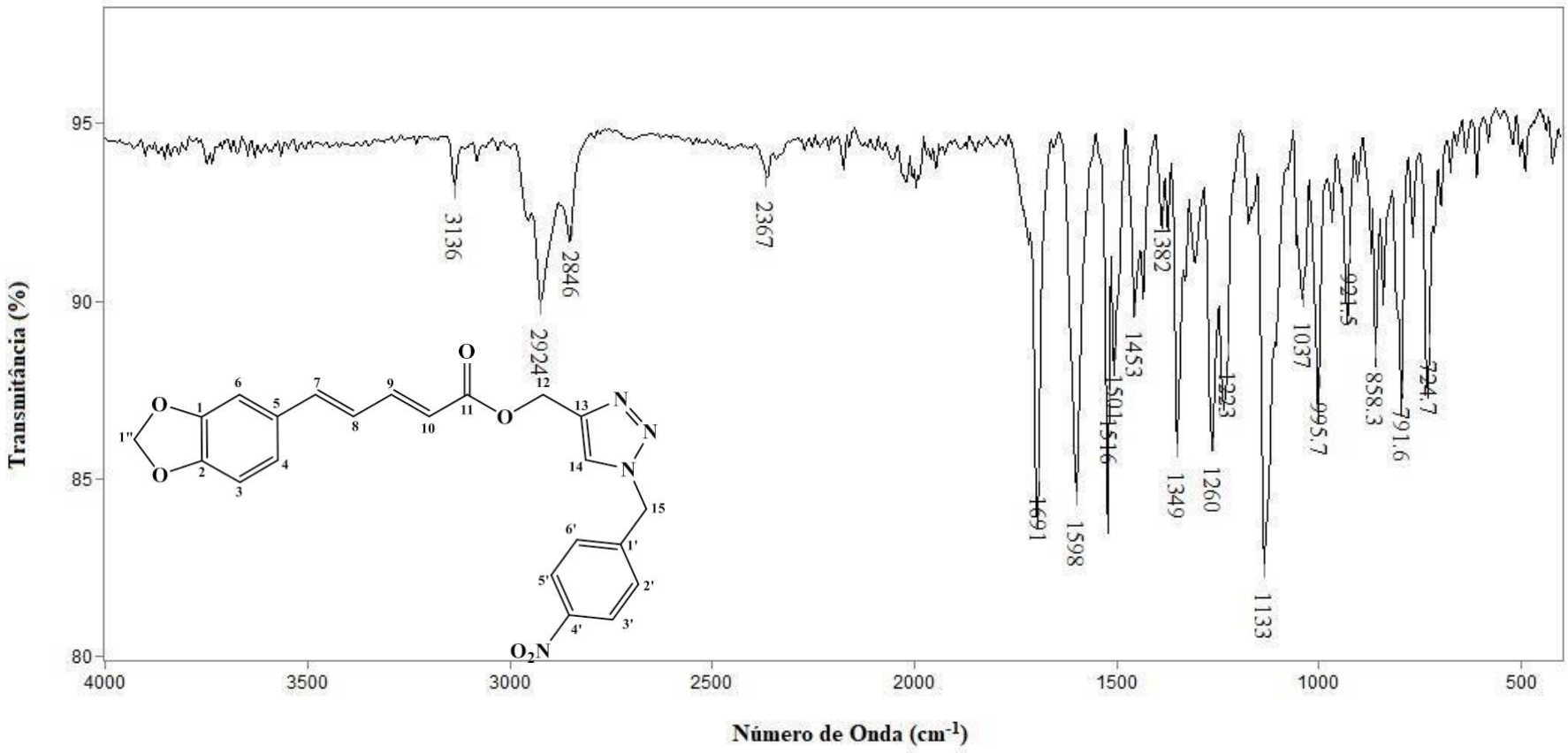
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 54 - Espectro de RMN de 13C (75 MHz, CDCl3) do composto 4b



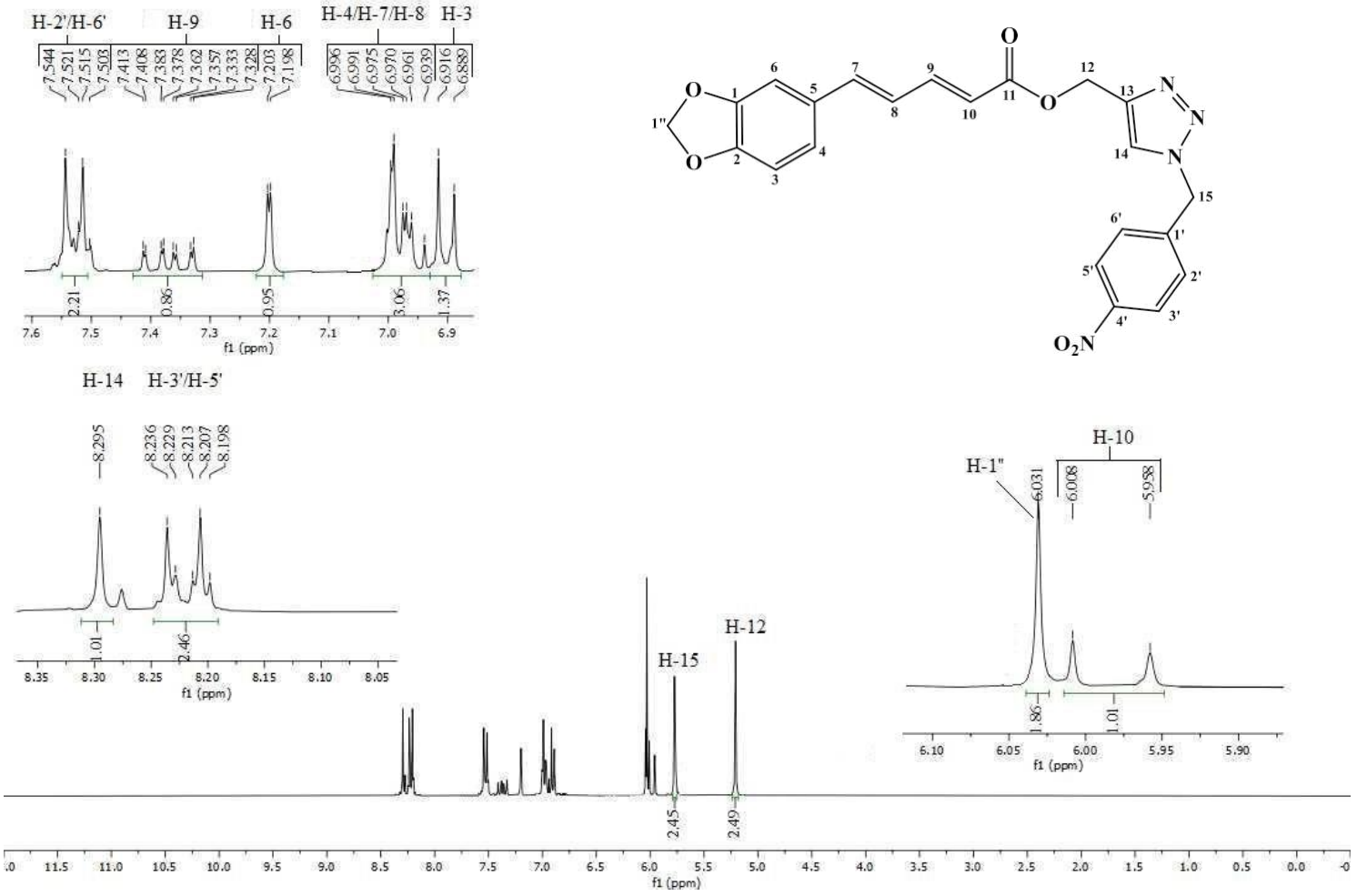
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 55 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4c.



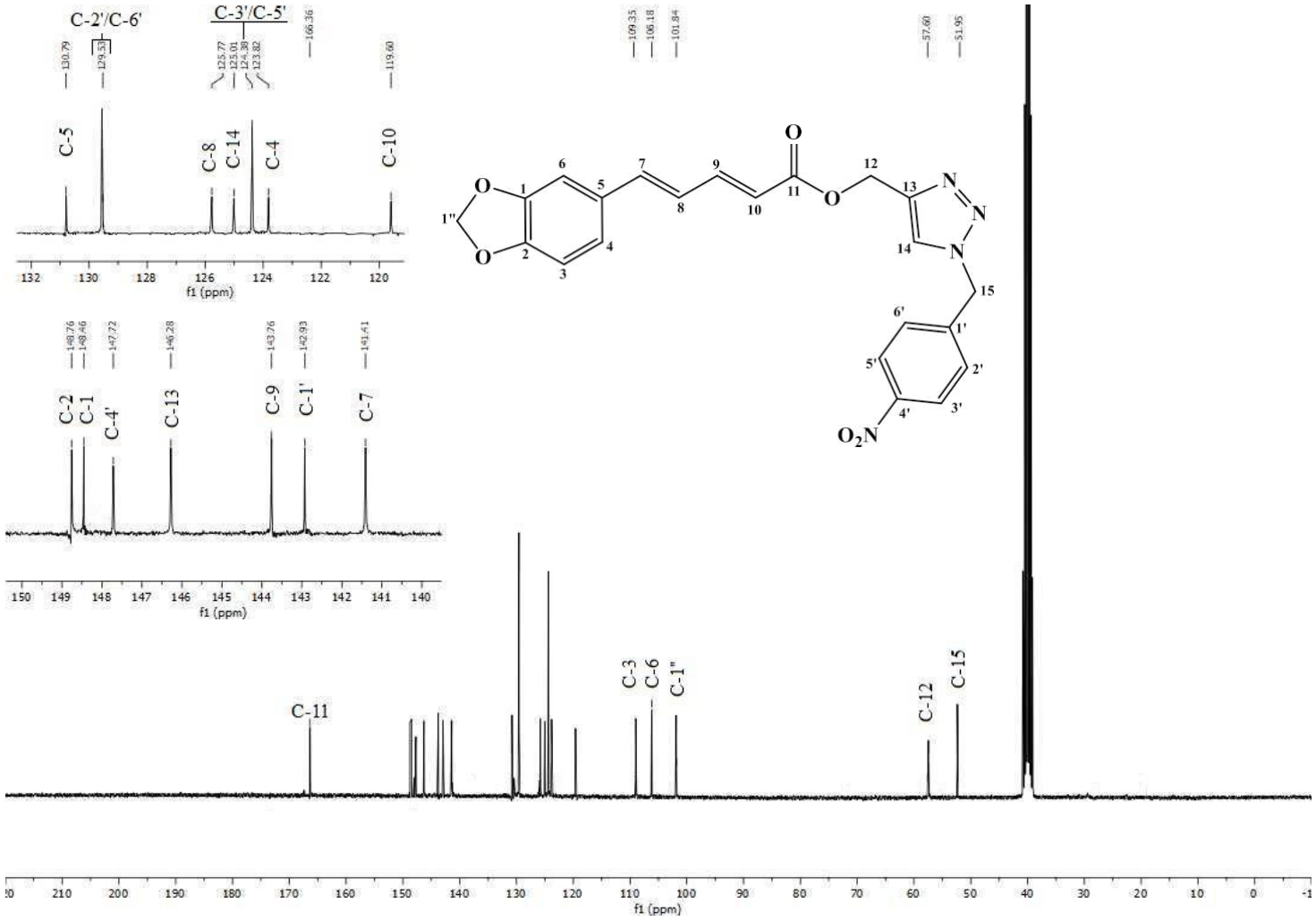
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 56 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, DMSO-d6) do composto 4c



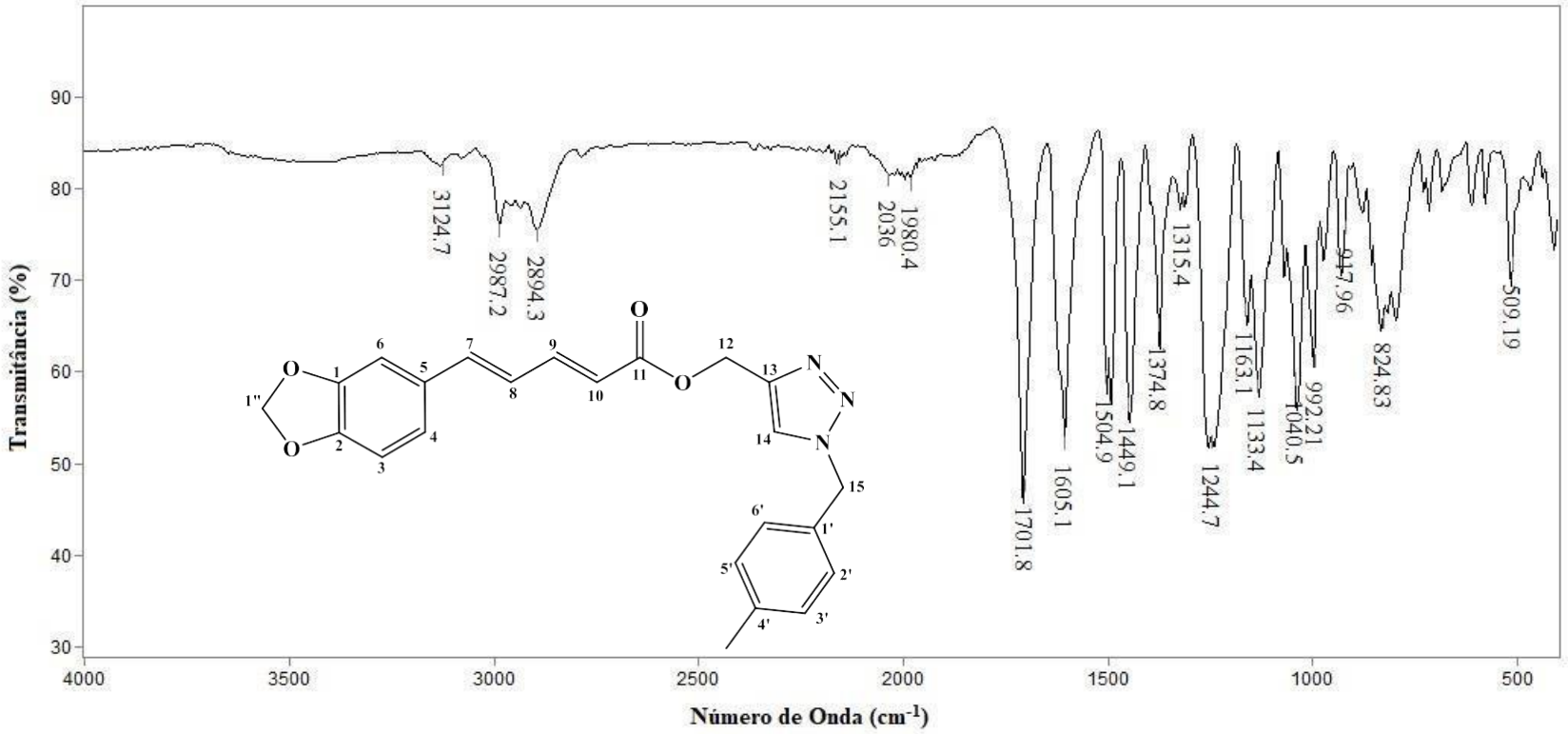
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) do composto 4c.



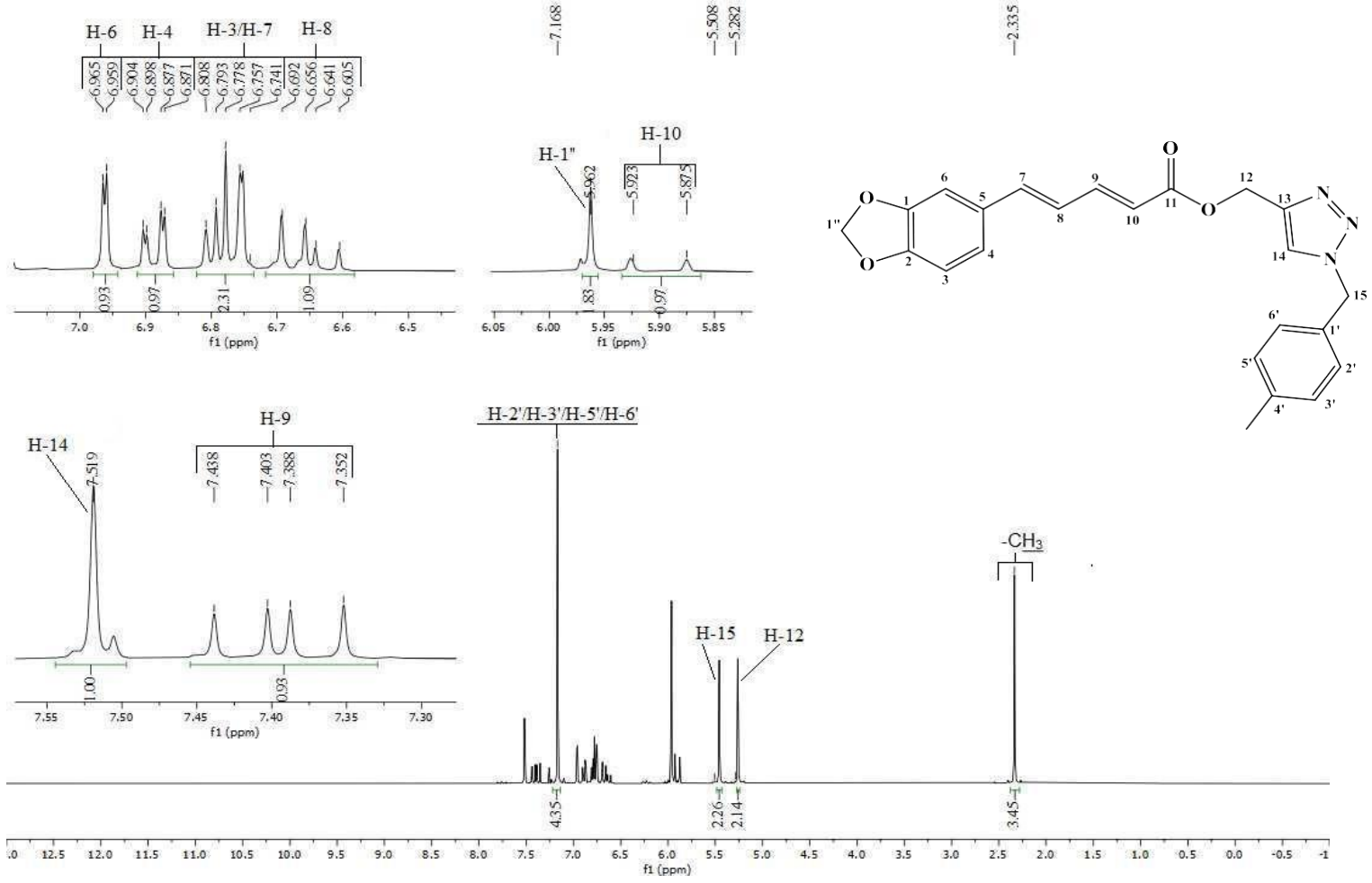
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 58 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4d.



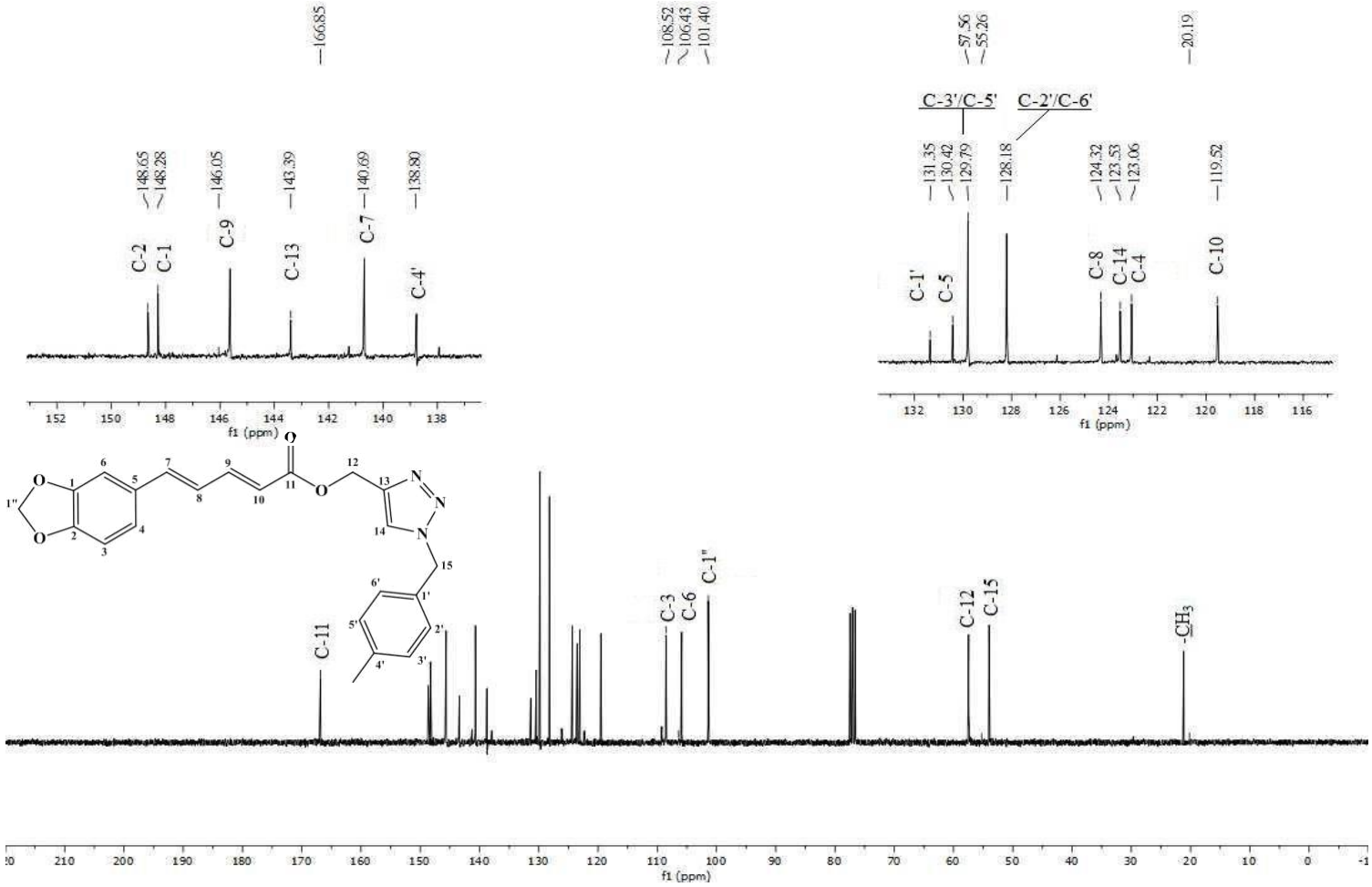
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 59 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4d.



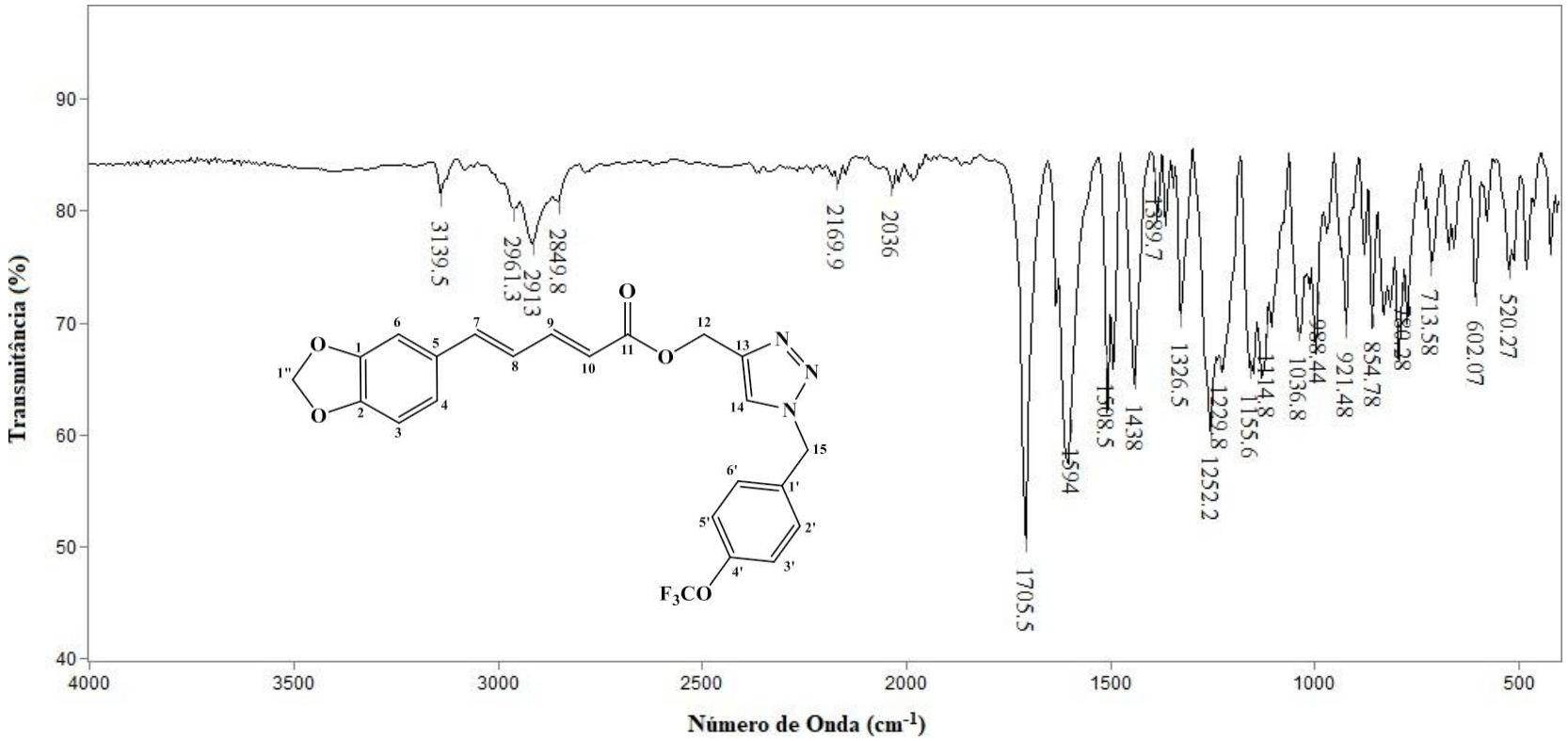
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4d.



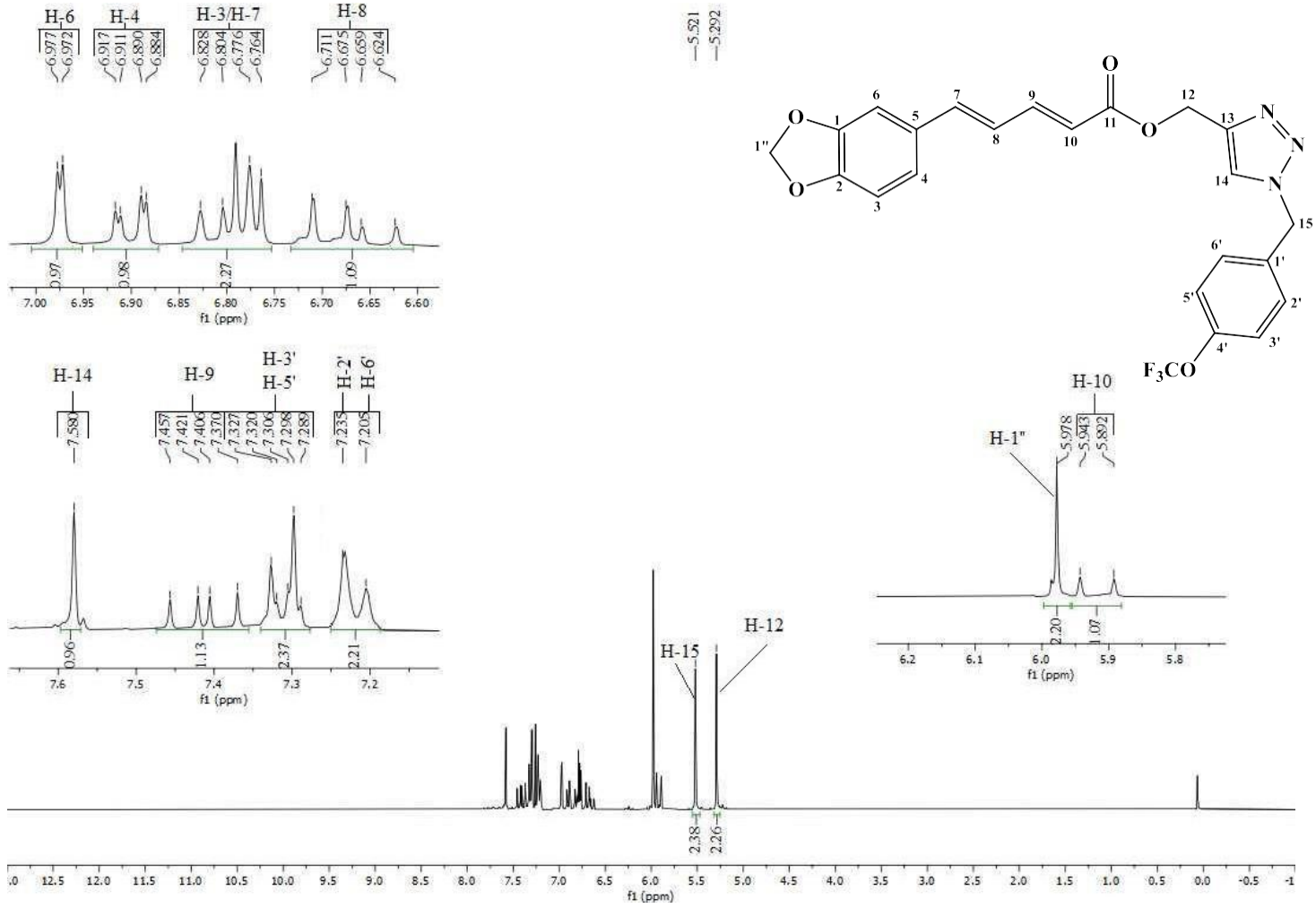
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 61 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4e.



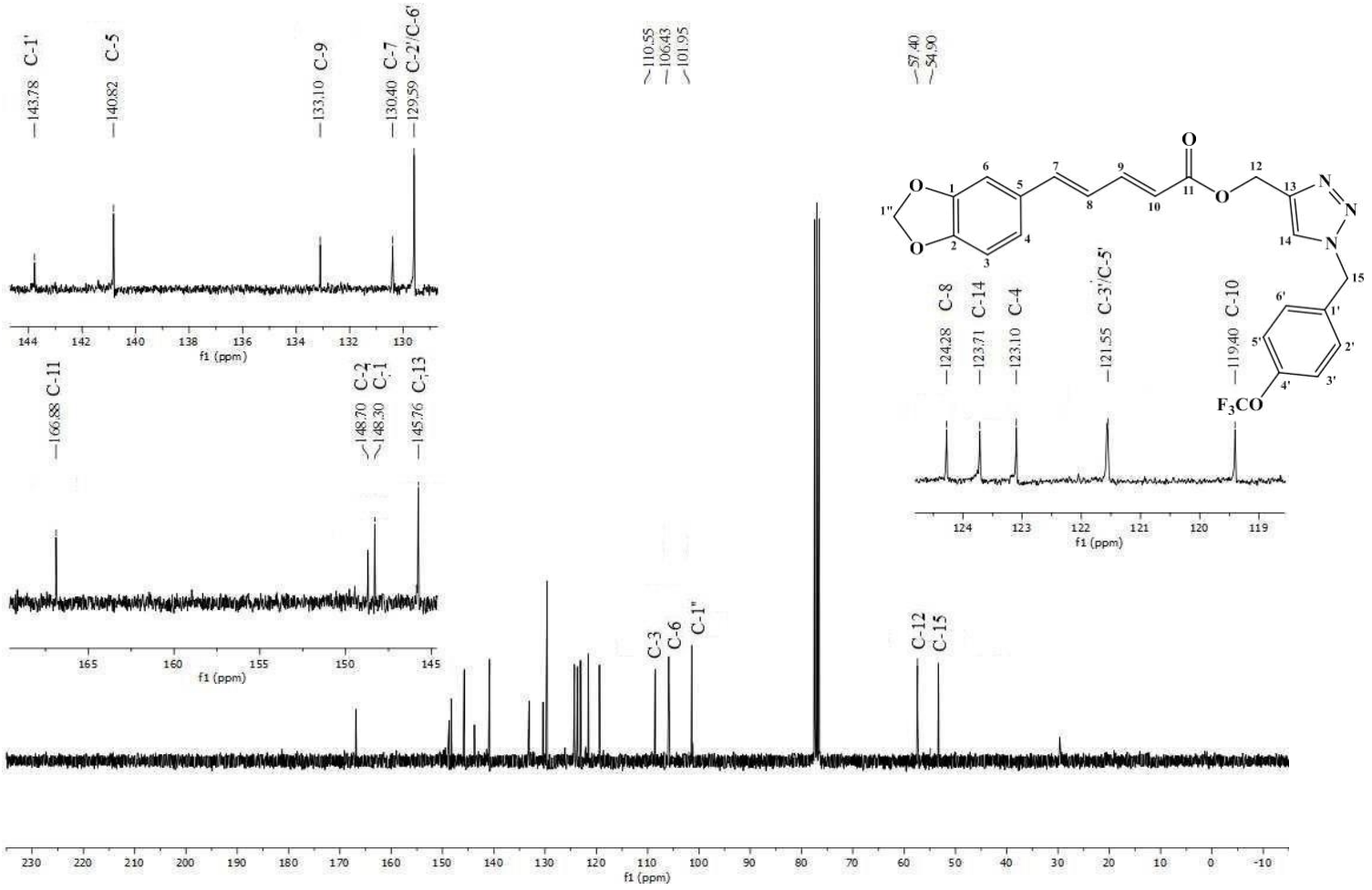
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 62 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4e.



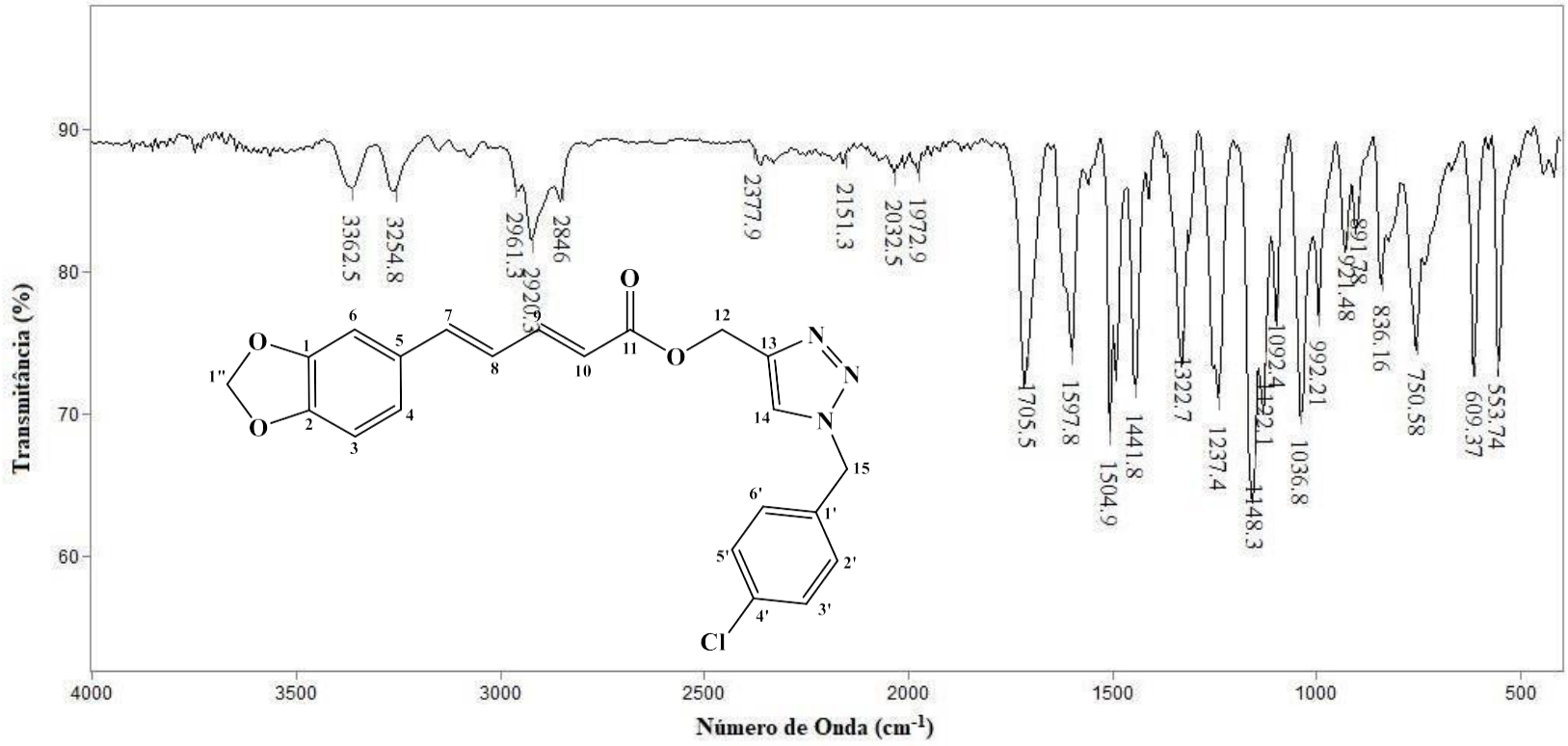
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4e.



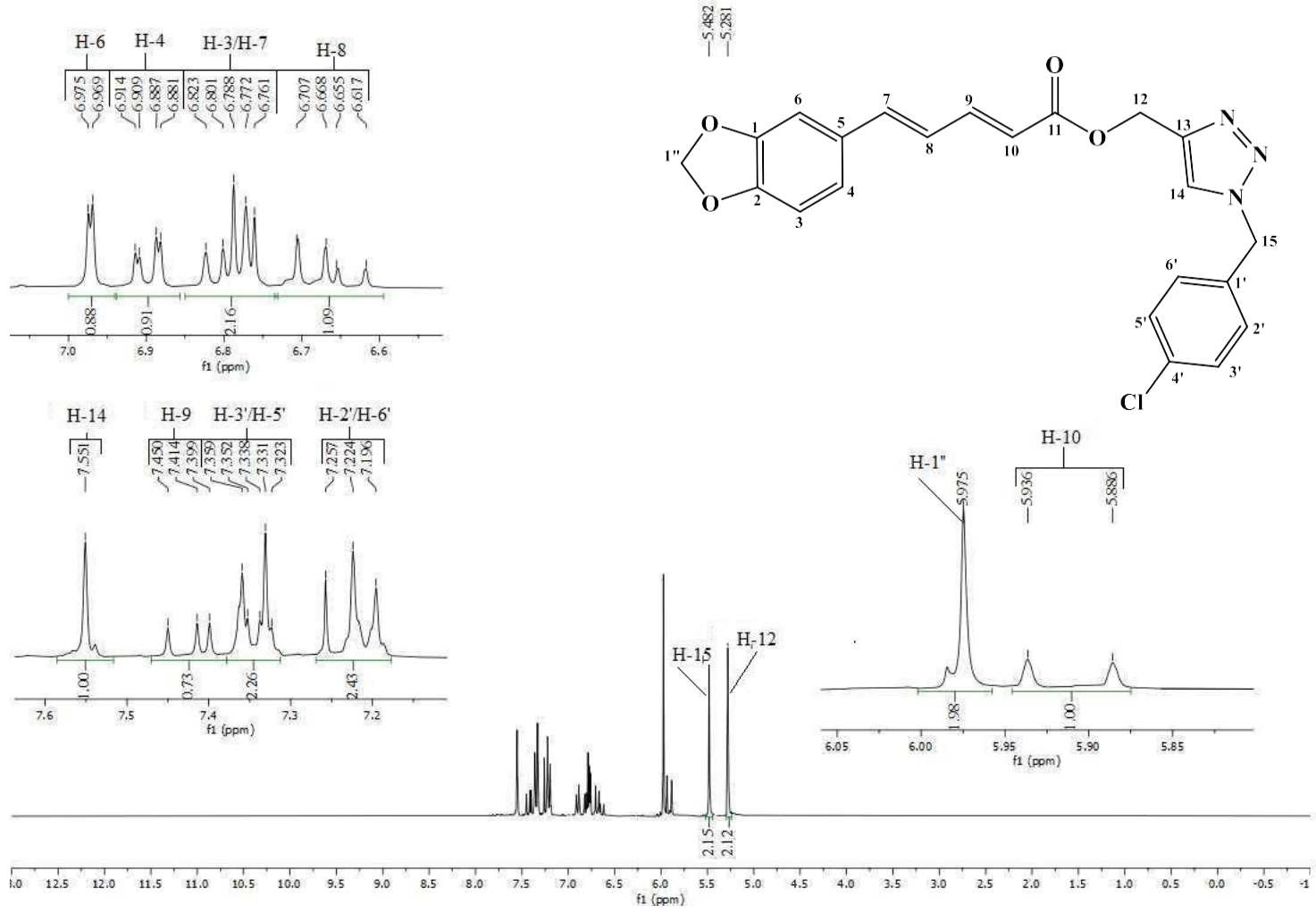
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 64 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4f.



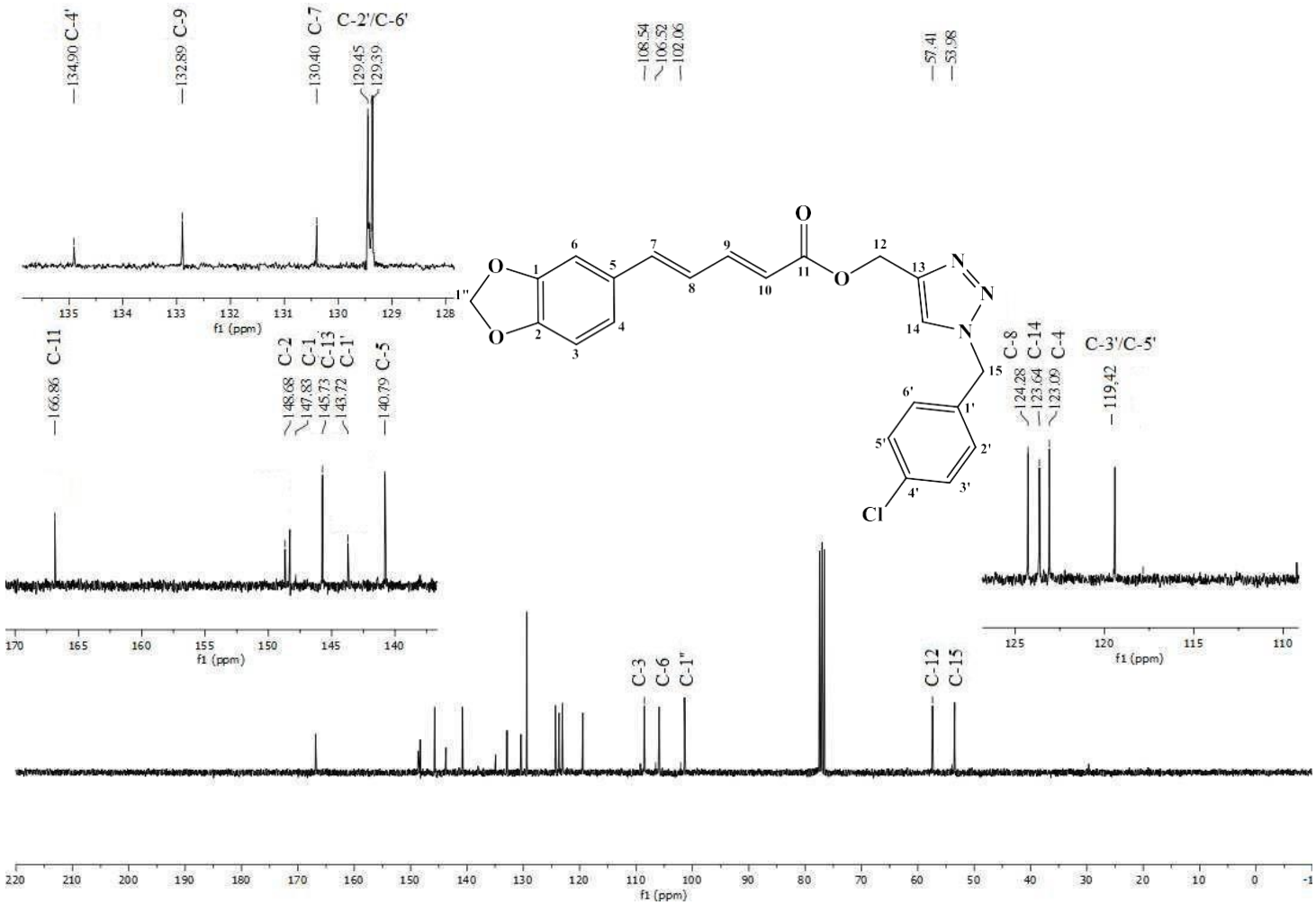
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 65 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4f.



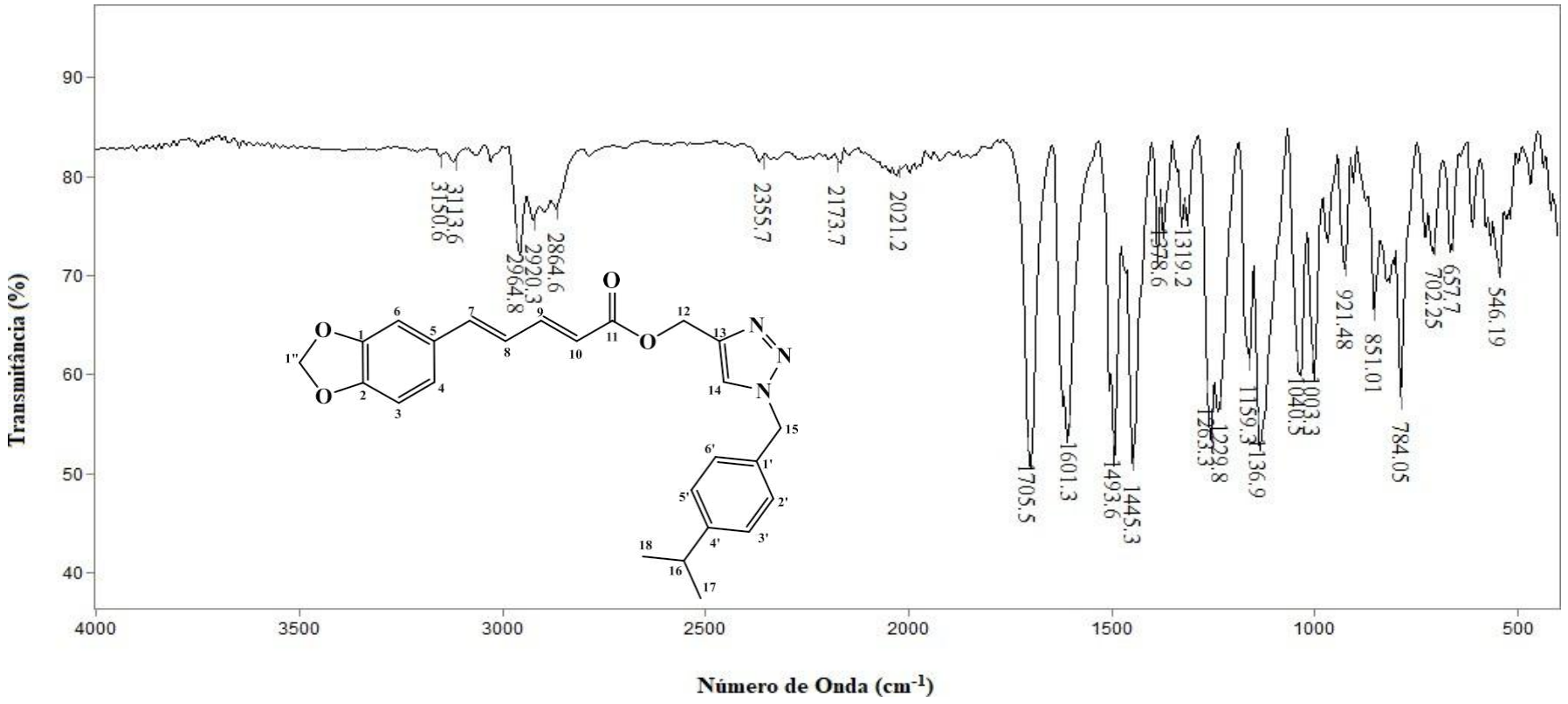
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4f.



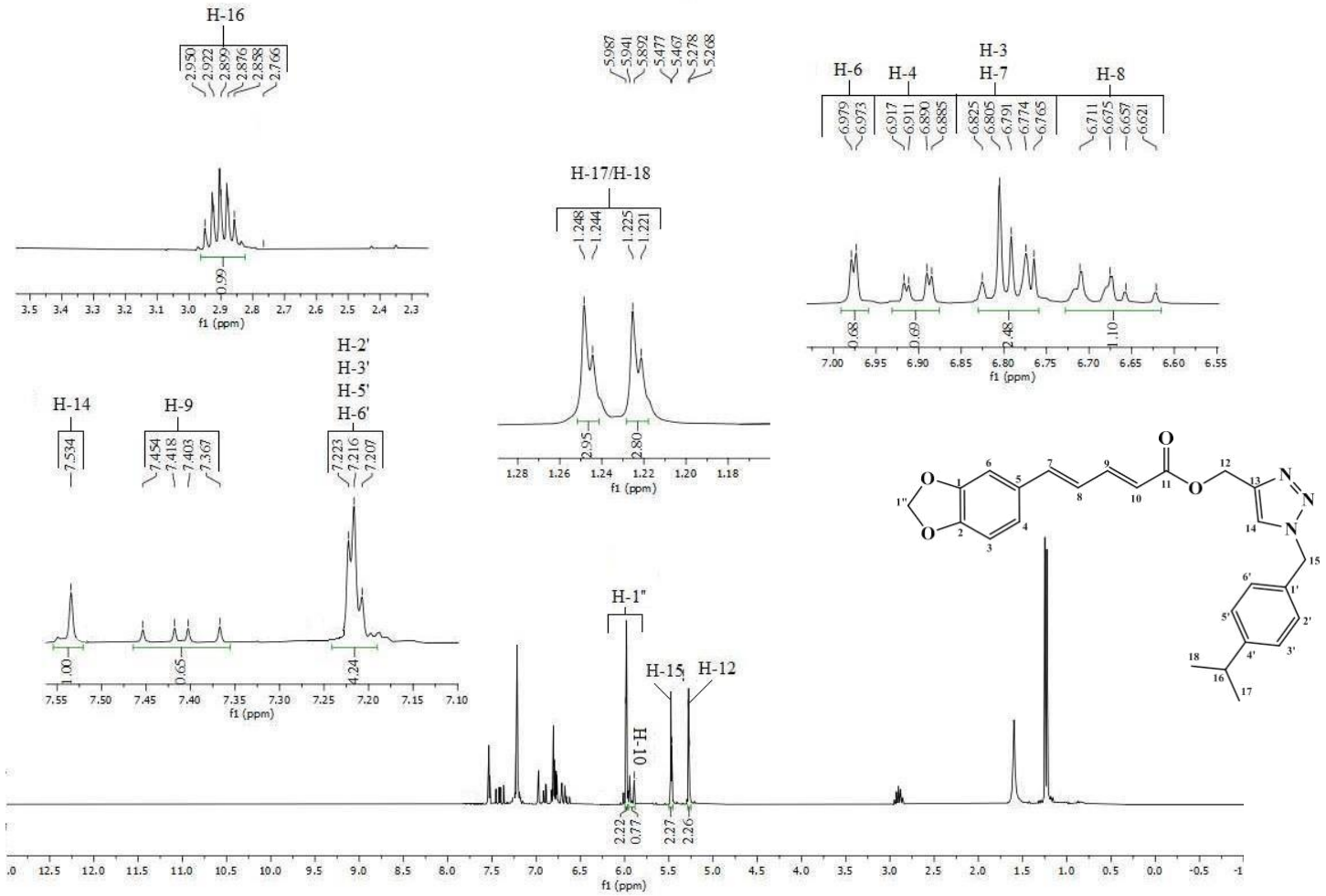
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 67 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4g.



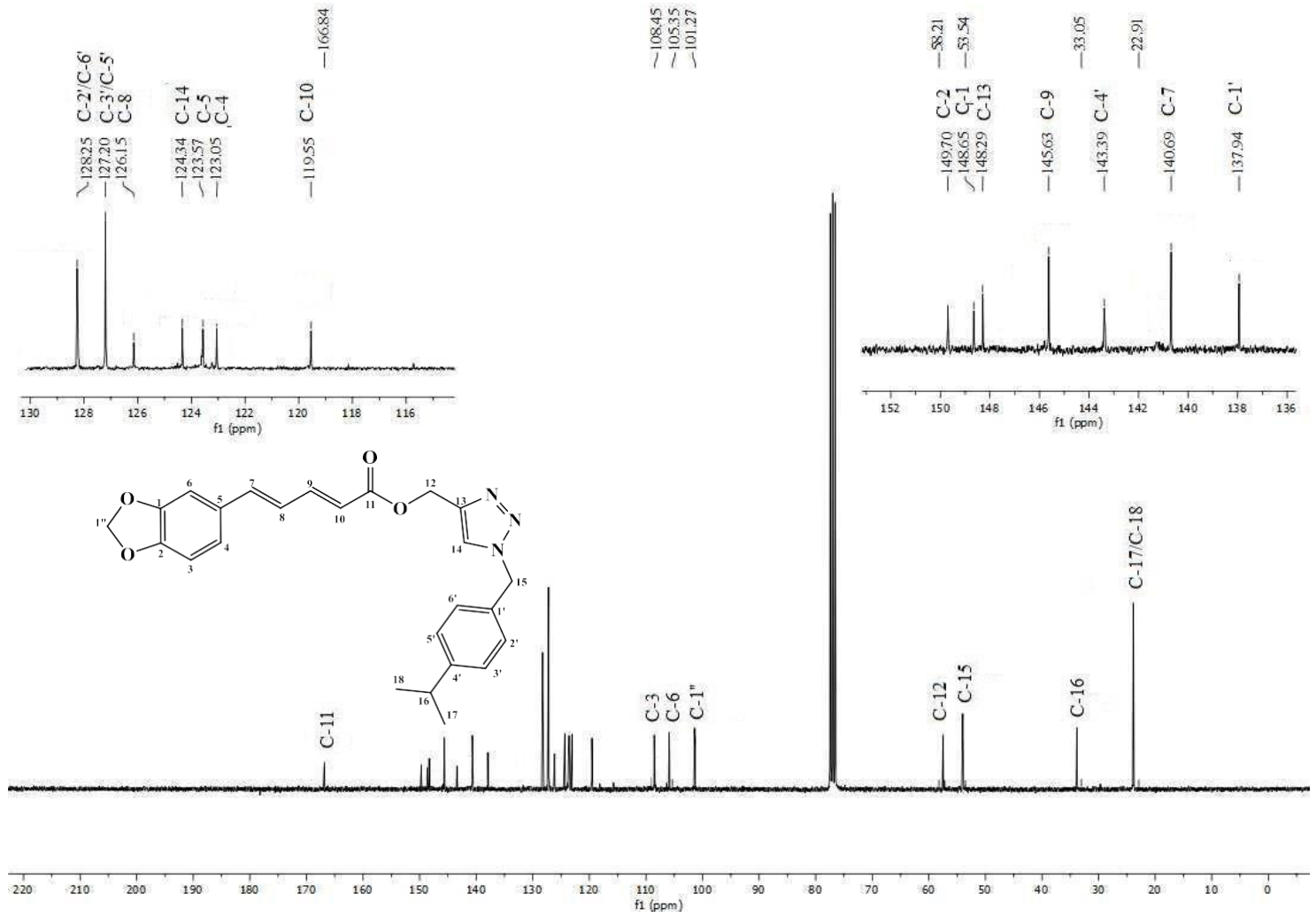
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 68 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4g.



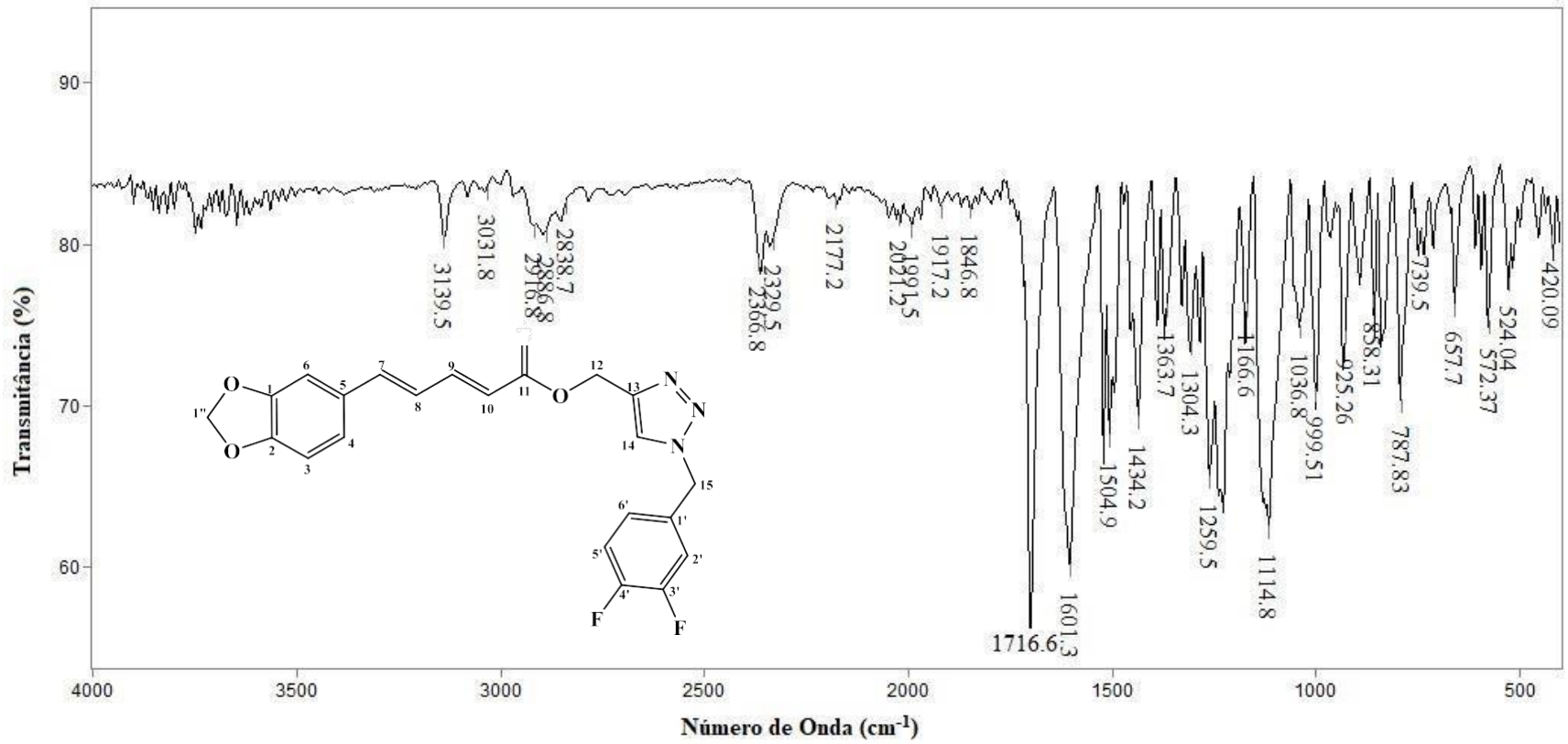
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4g.



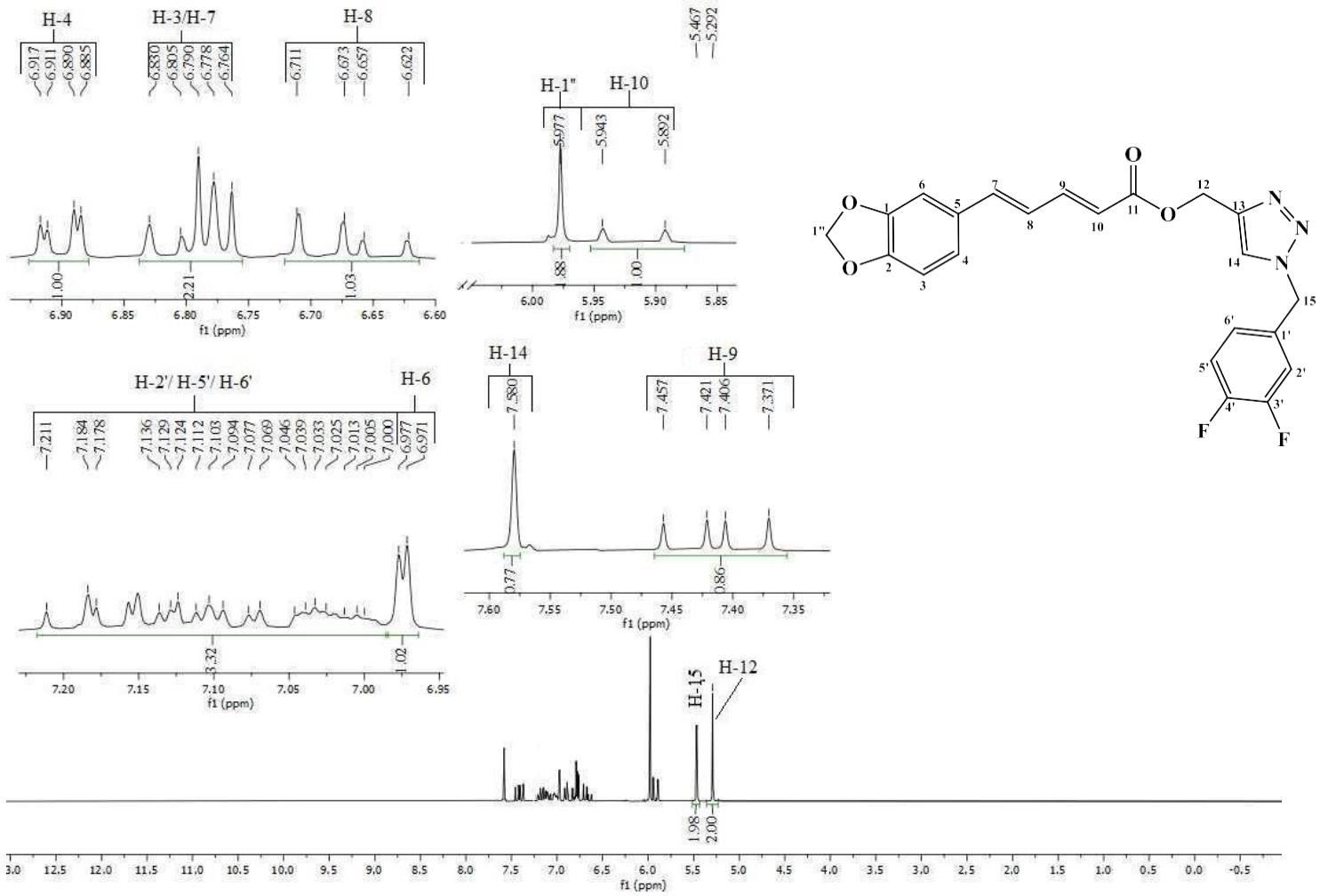
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 70 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4h.



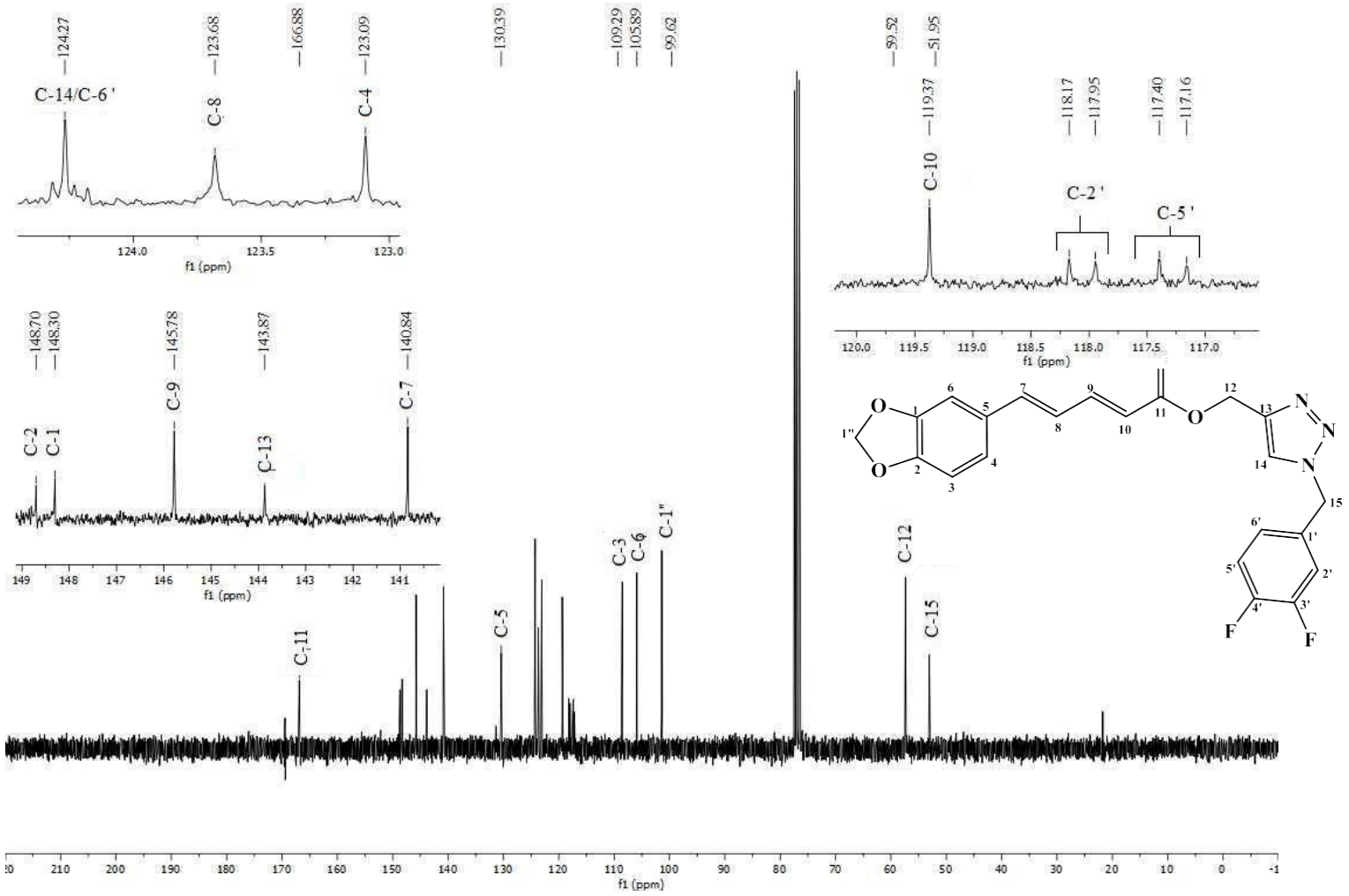
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 71 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4h.



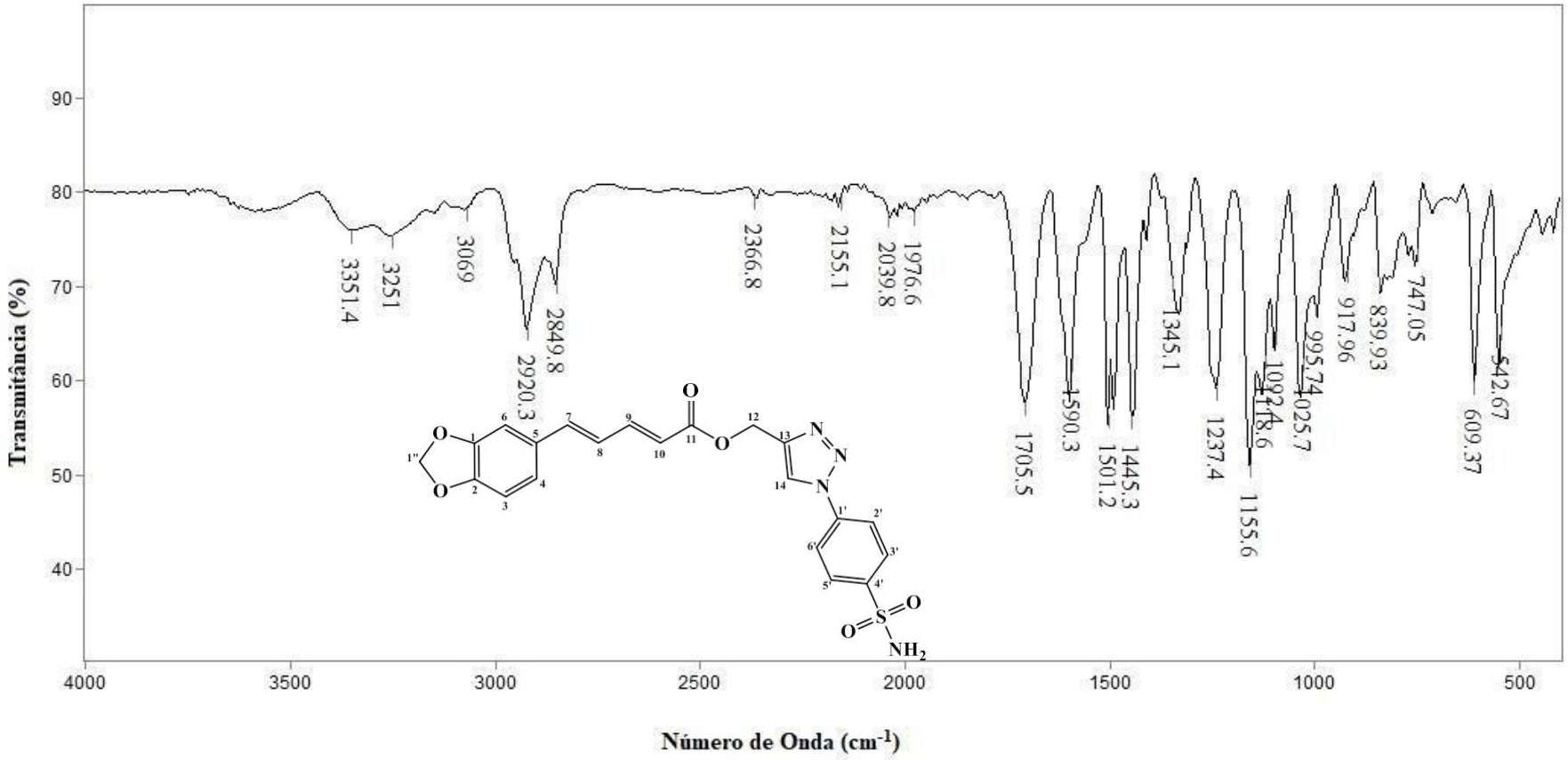
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4h.



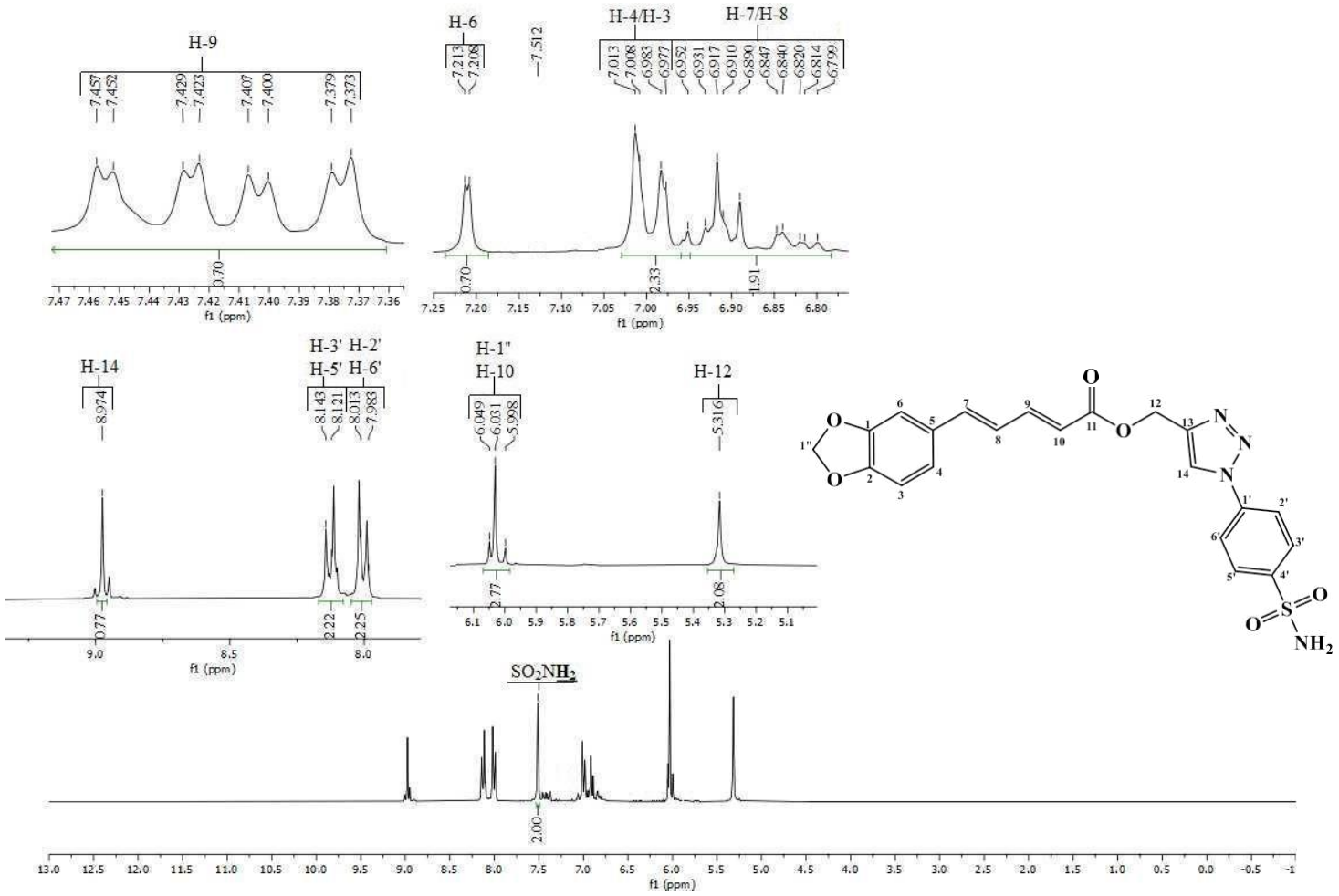
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 73 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4i.



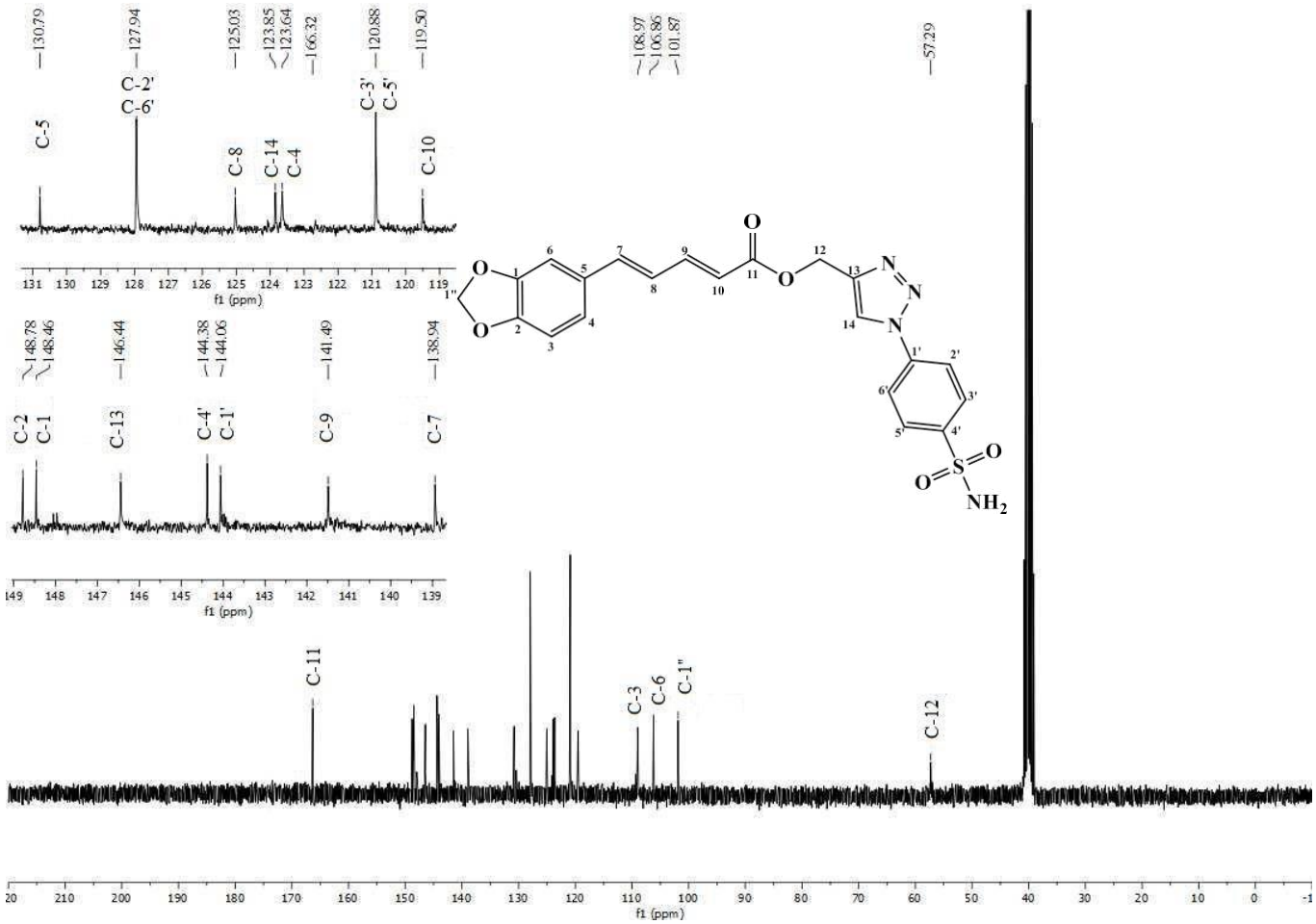
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 74 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, DMSO-d6) do composto 4i.



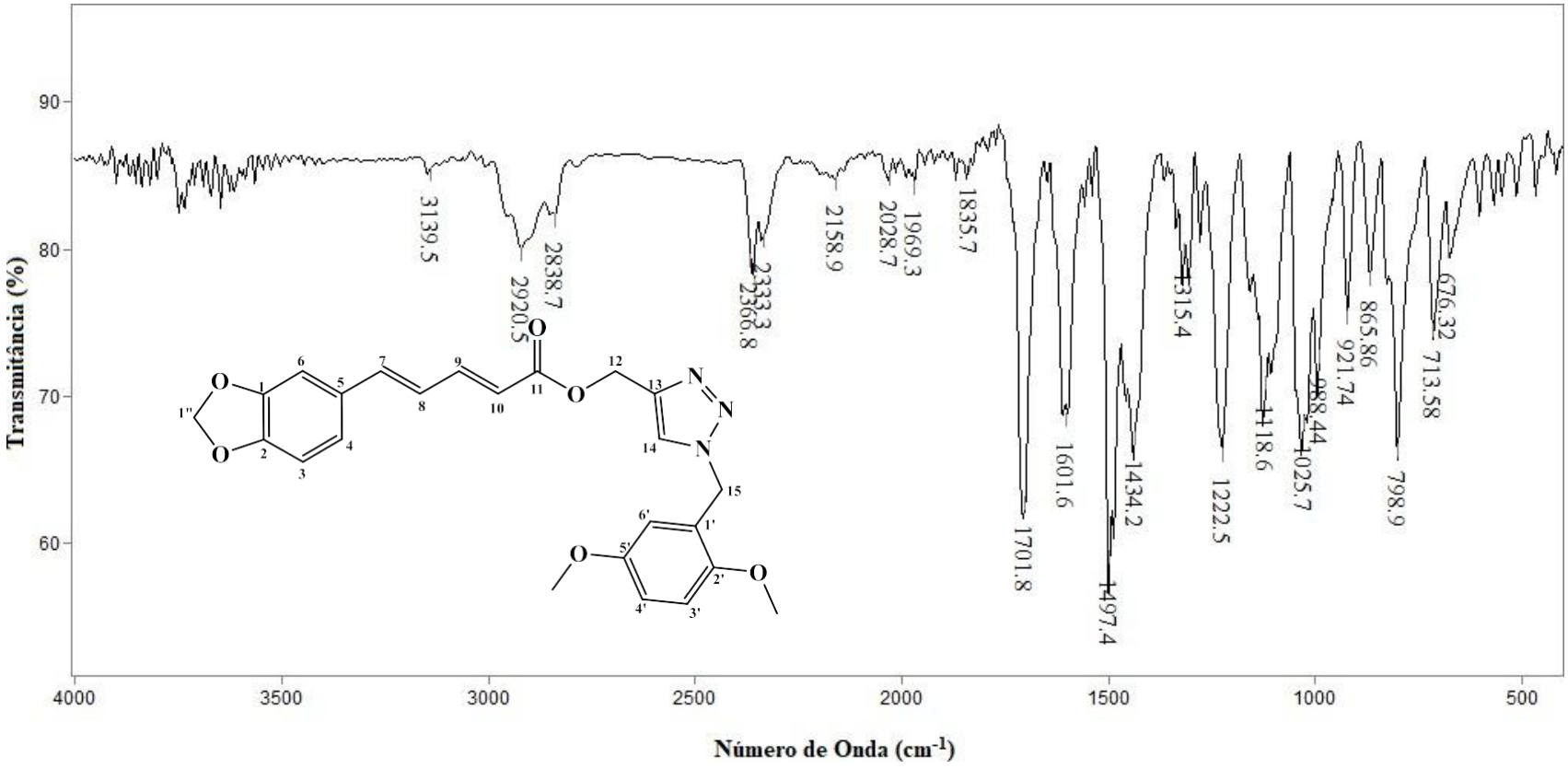
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) do composto 4i.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

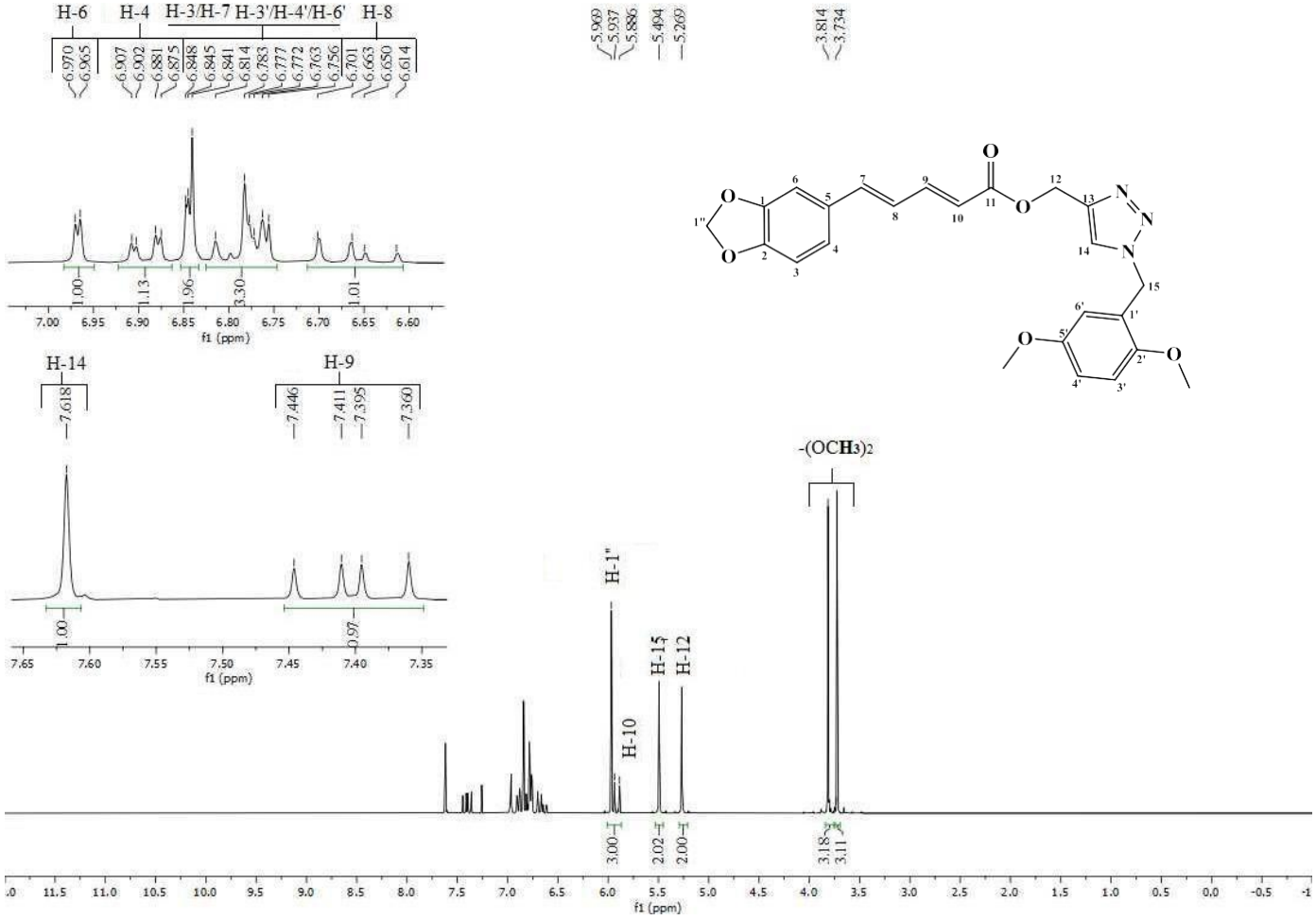
Figura 76 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4j



.

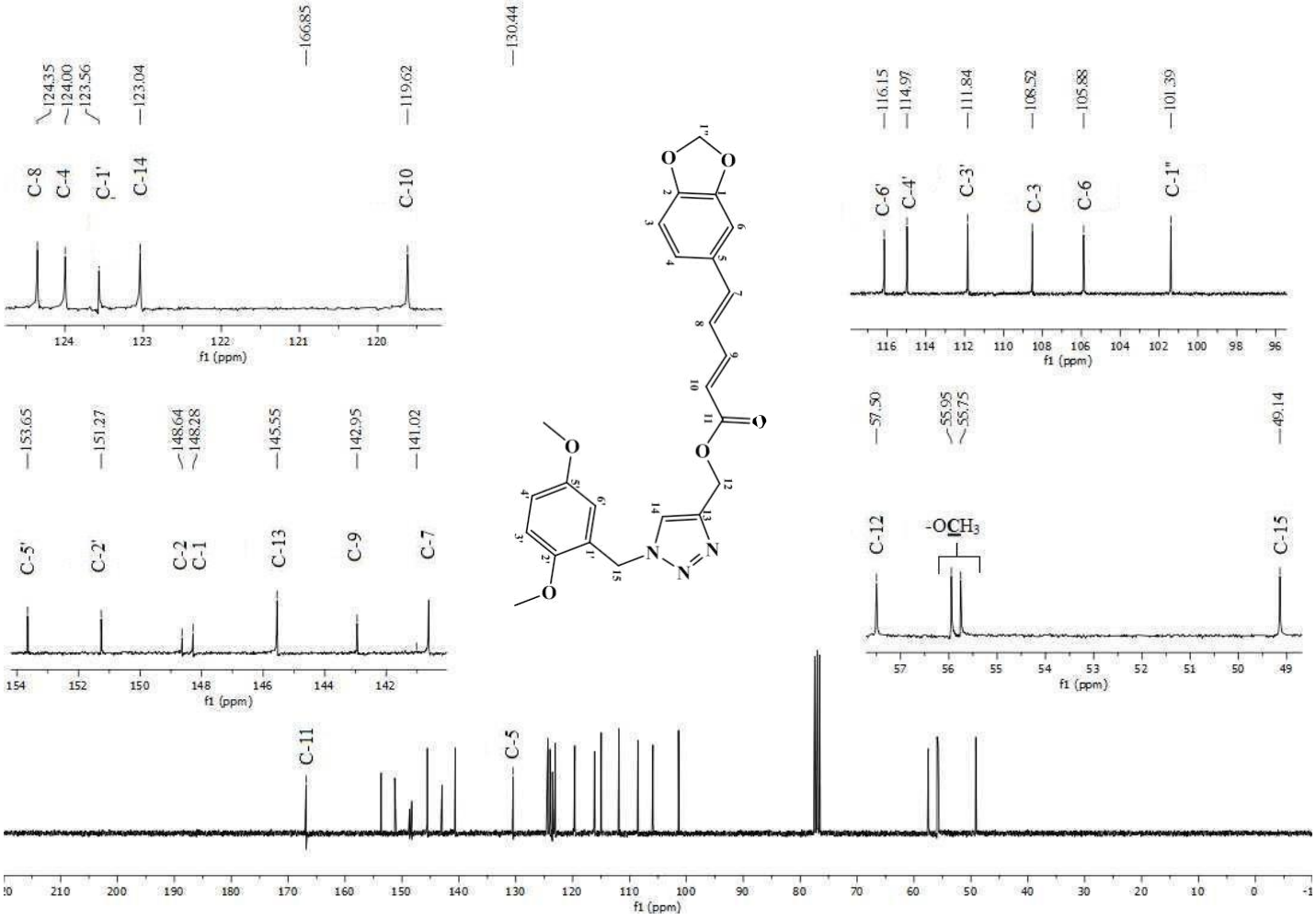
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 77 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4j.



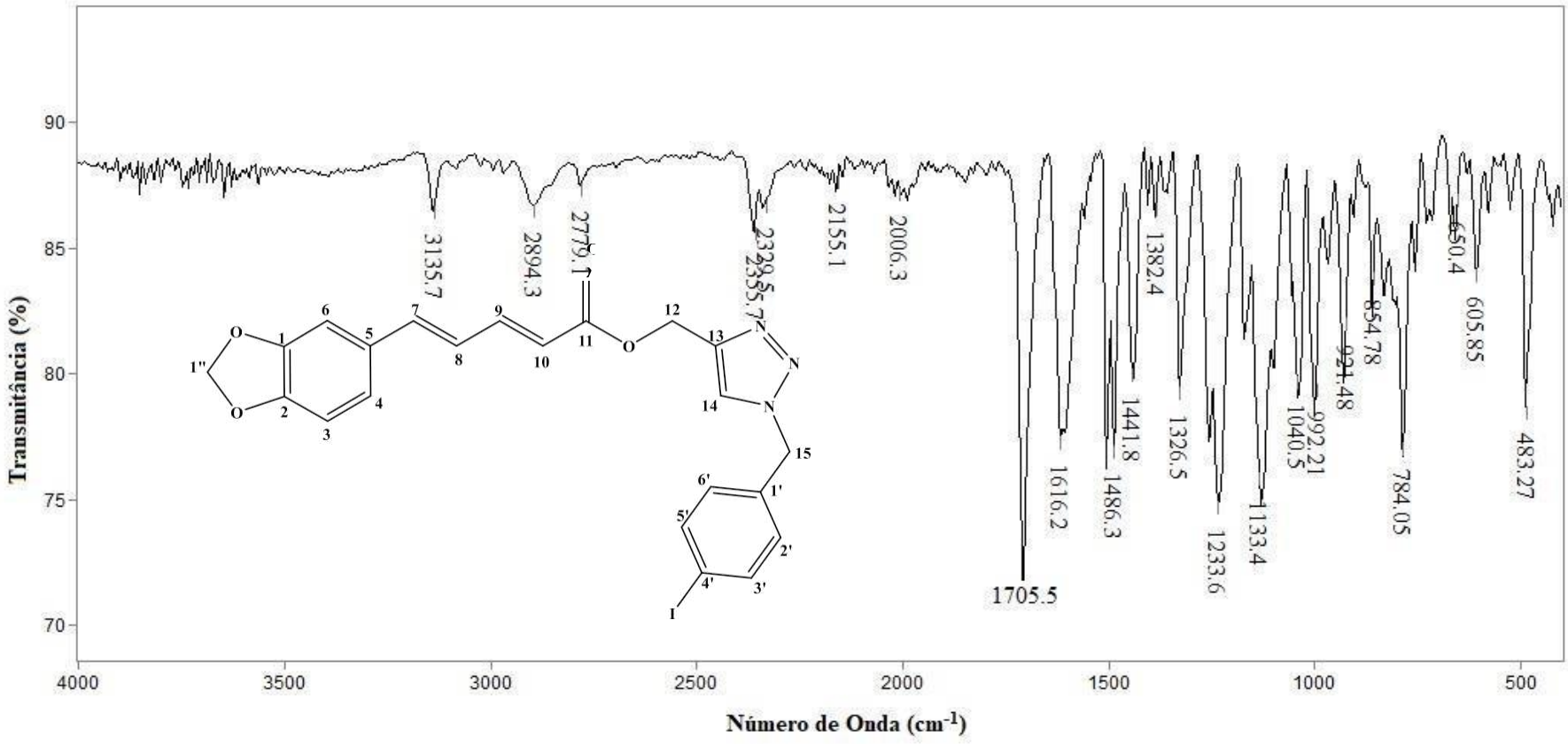
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 78 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4j.



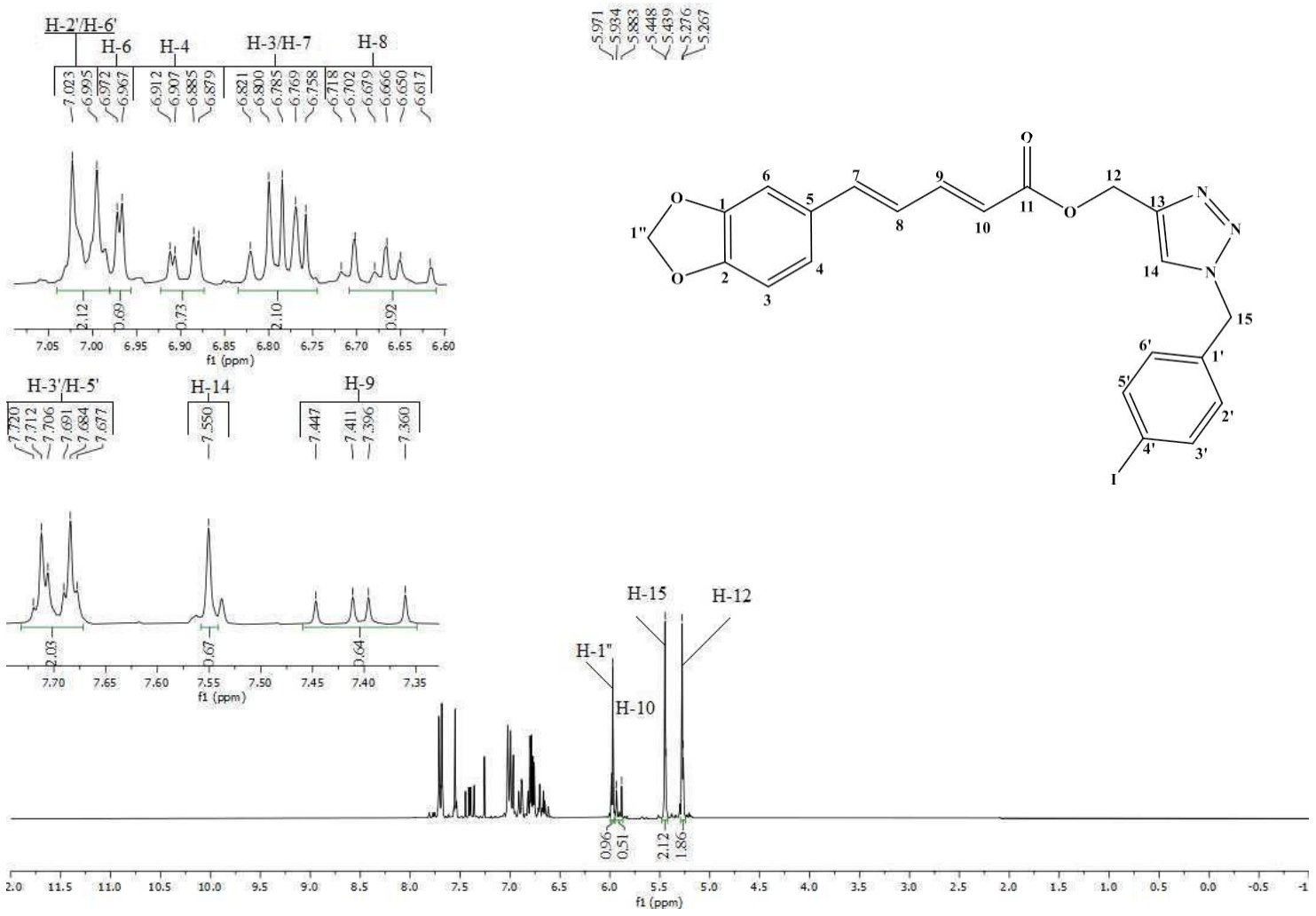
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 79 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4k.



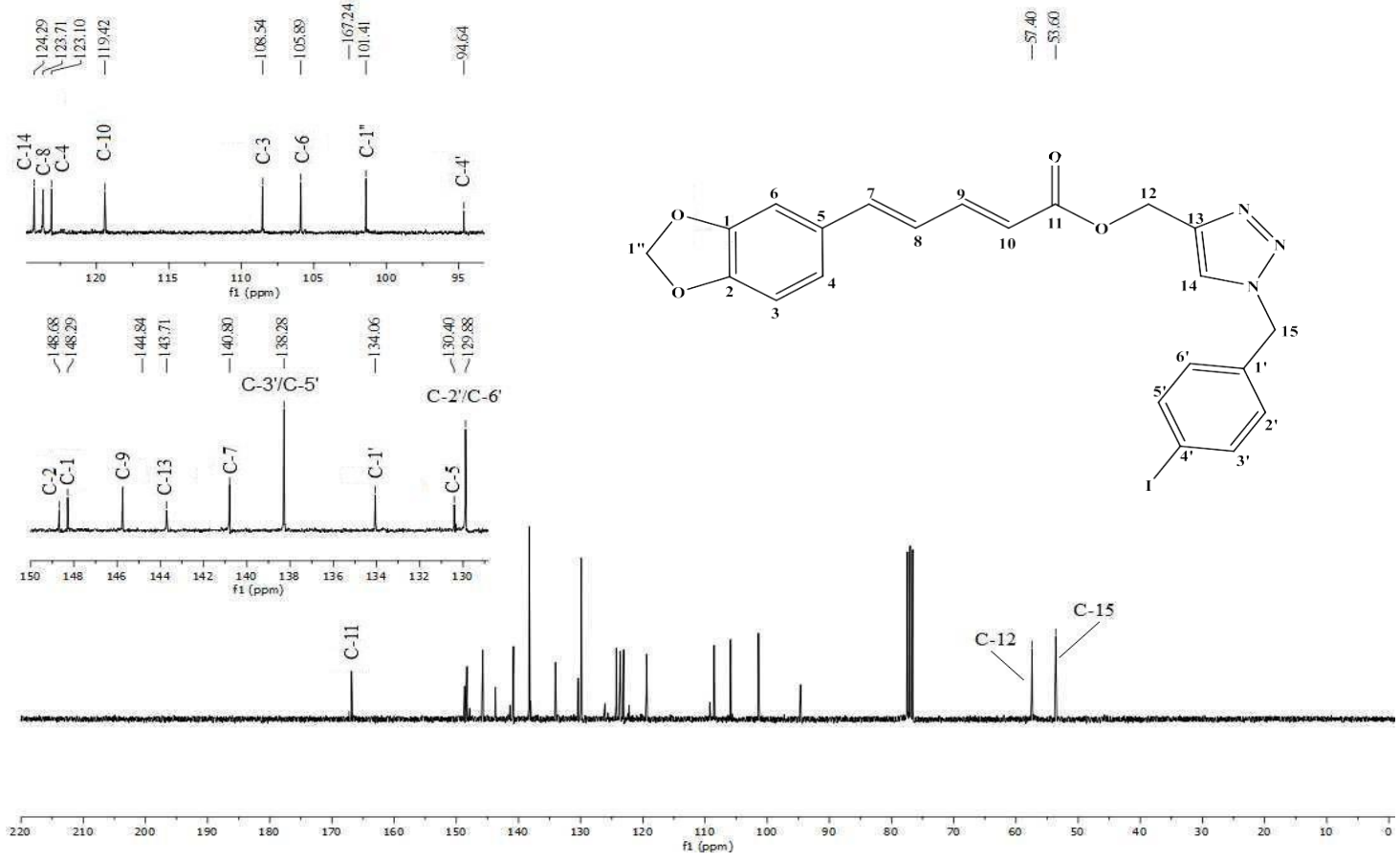
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 80 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4k.



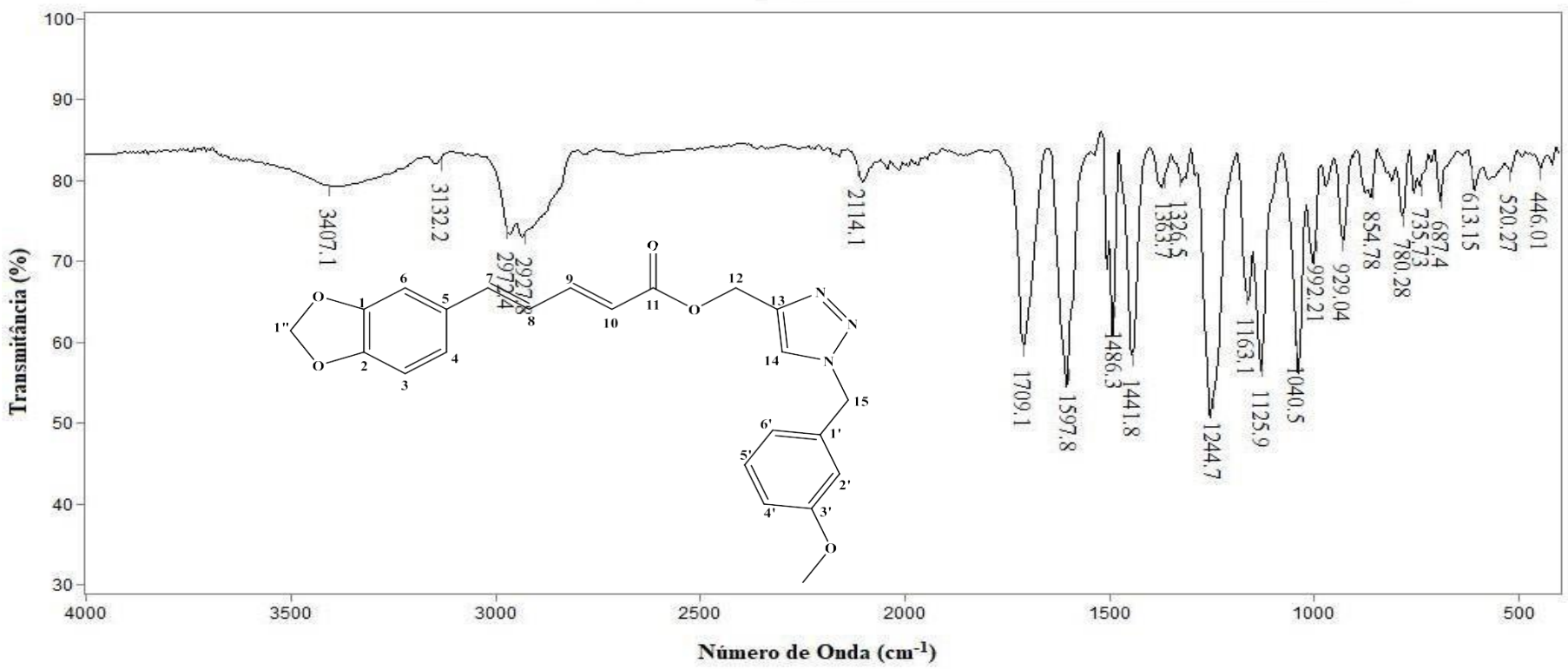
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4k.



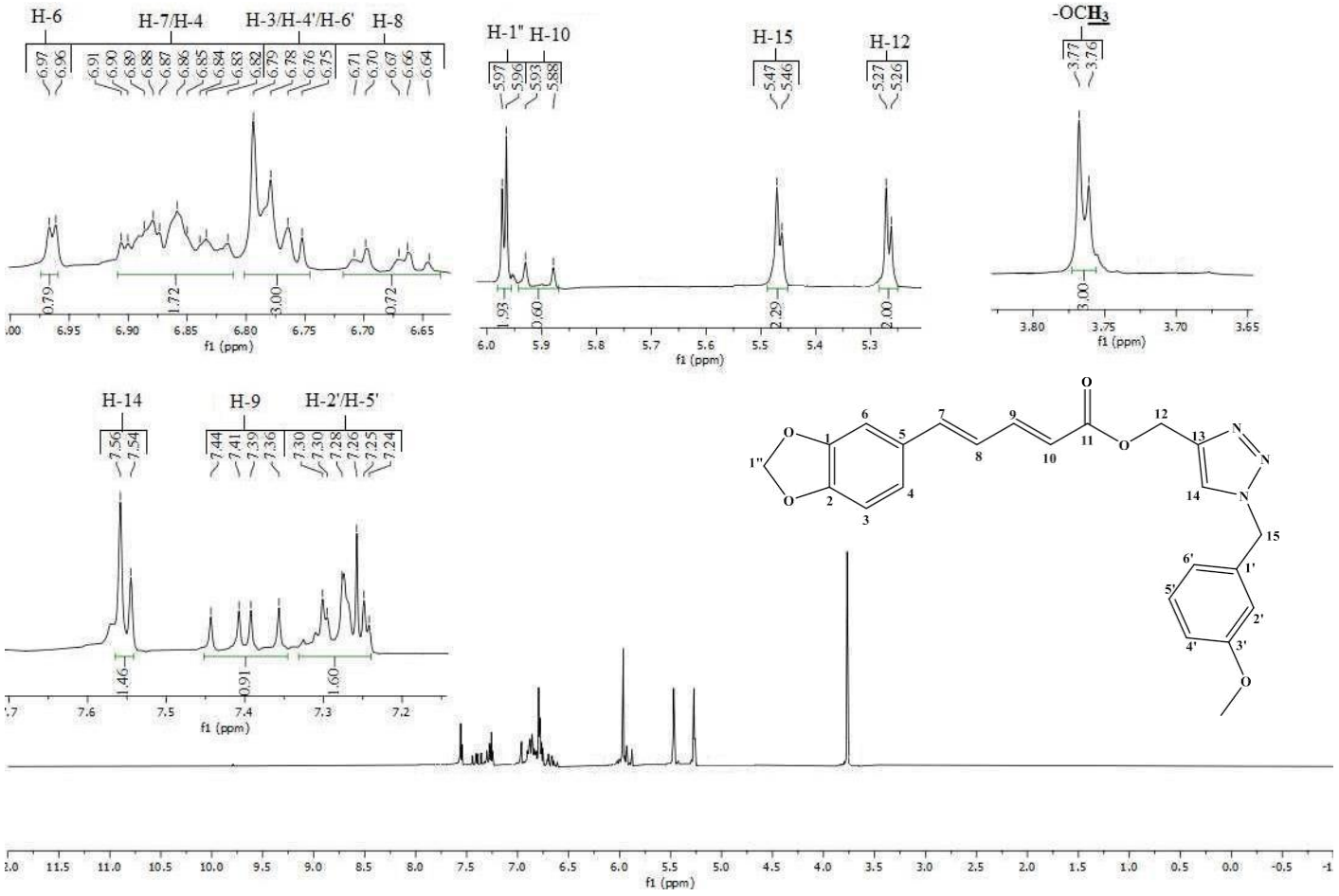
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 82 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 41



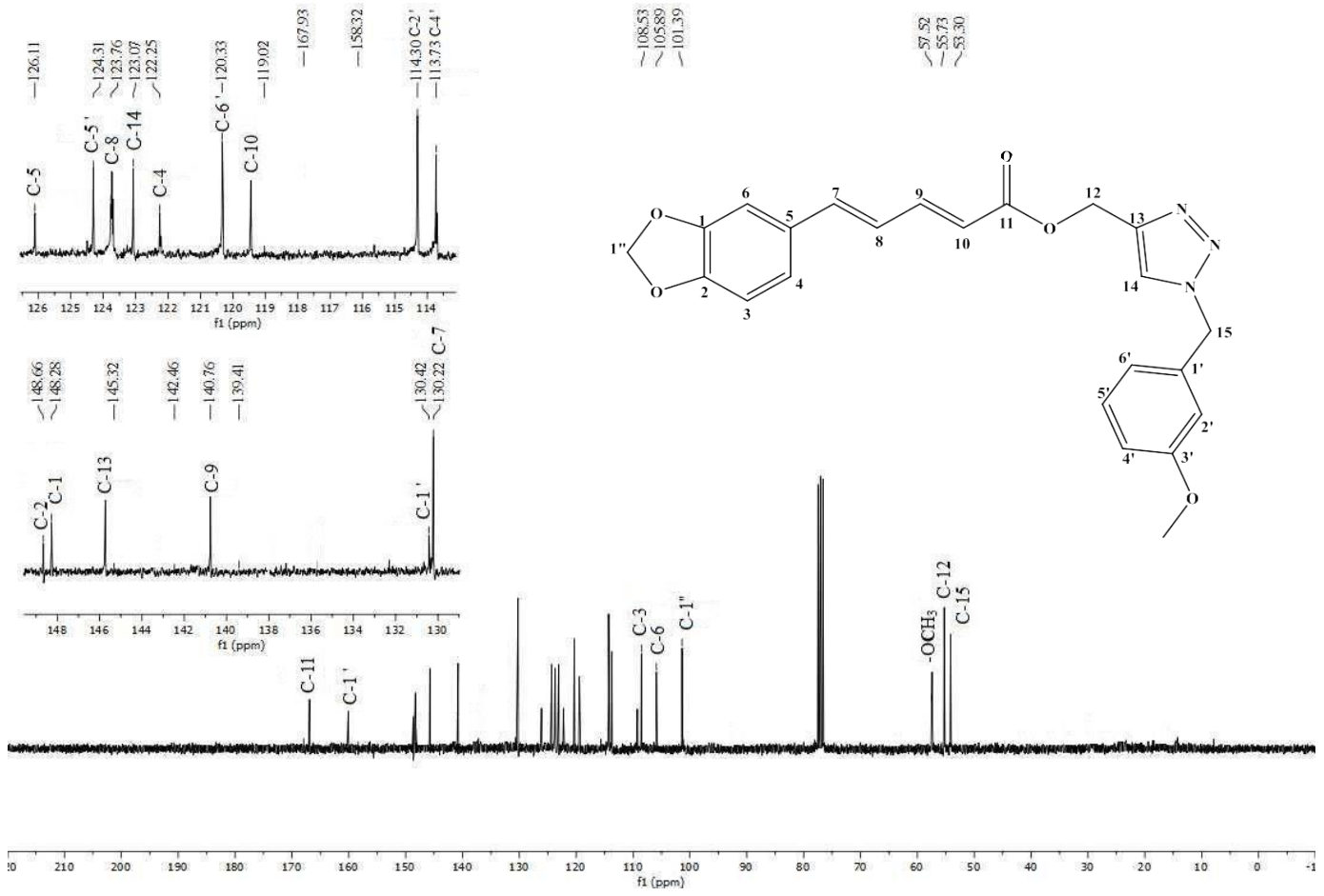
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 83 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 41



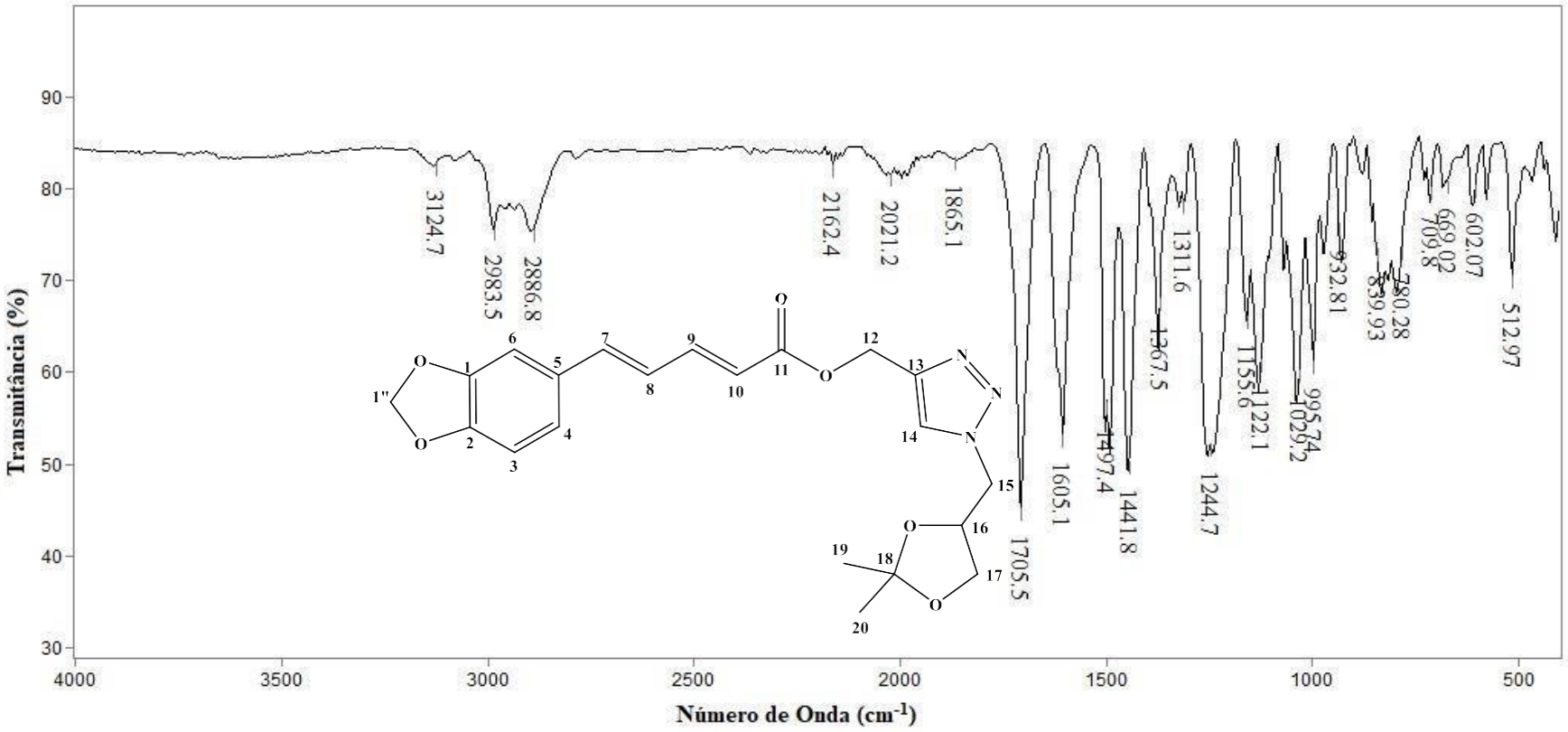
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4l.



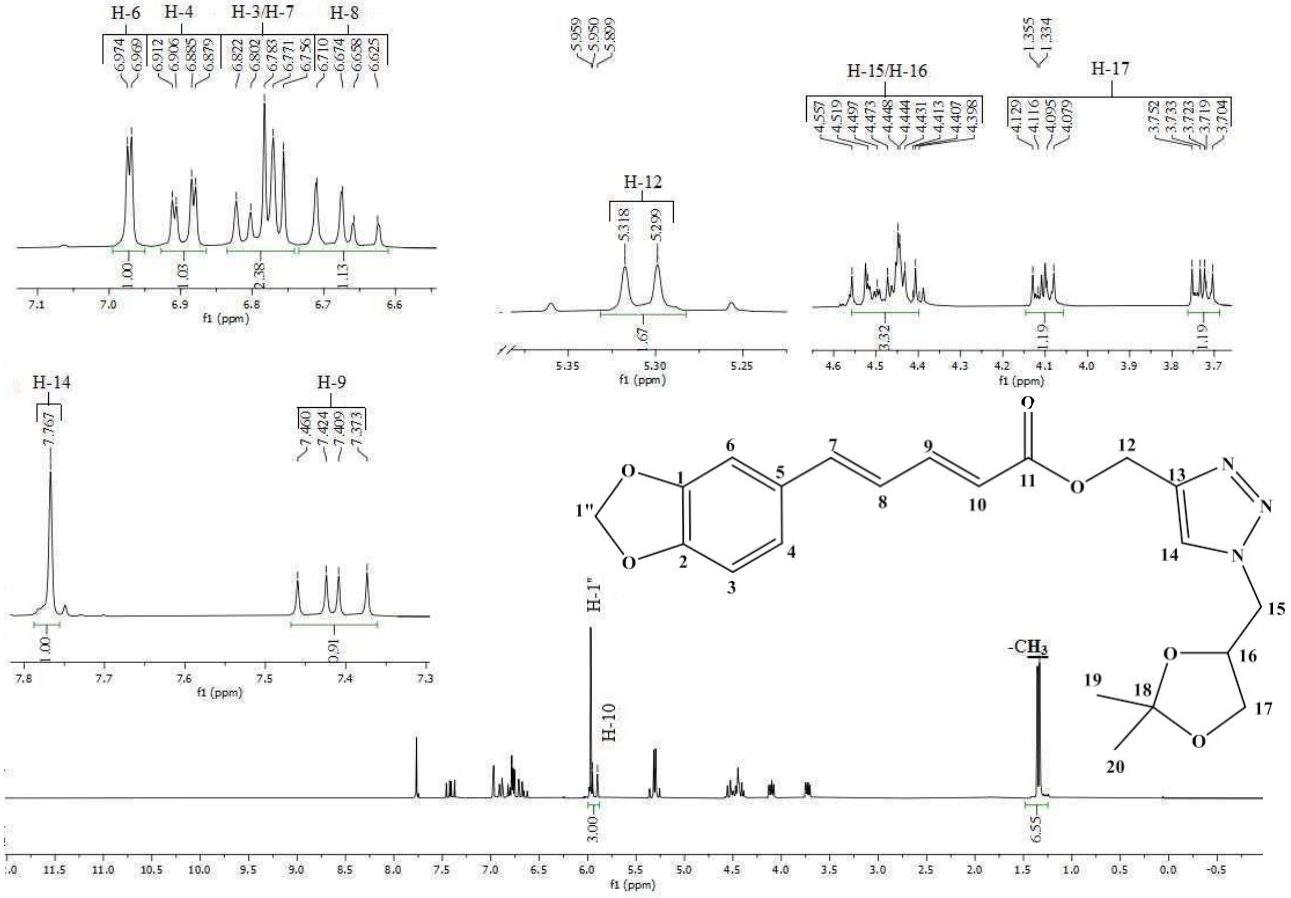
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 85 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4m.



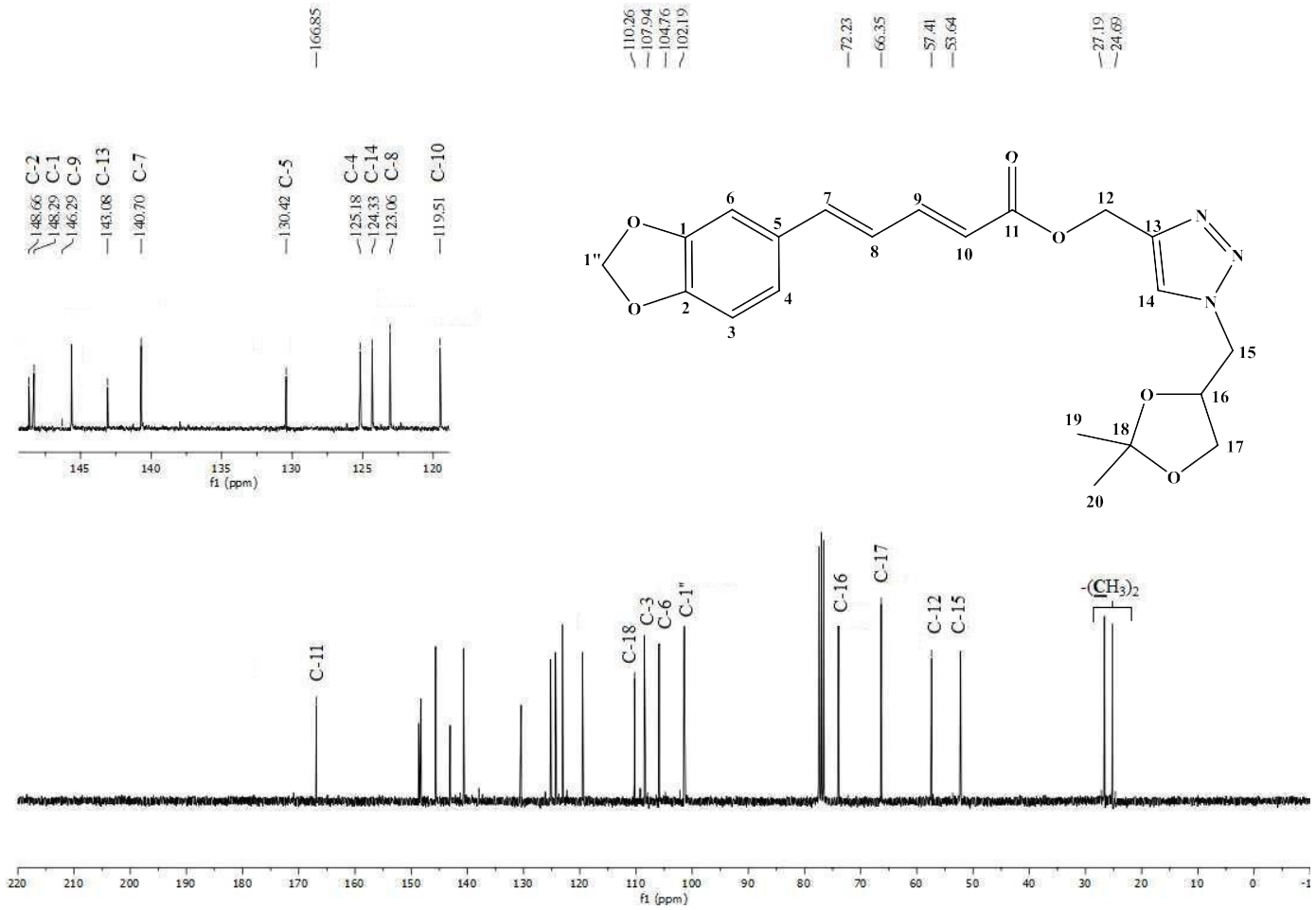
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 86 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 4m.



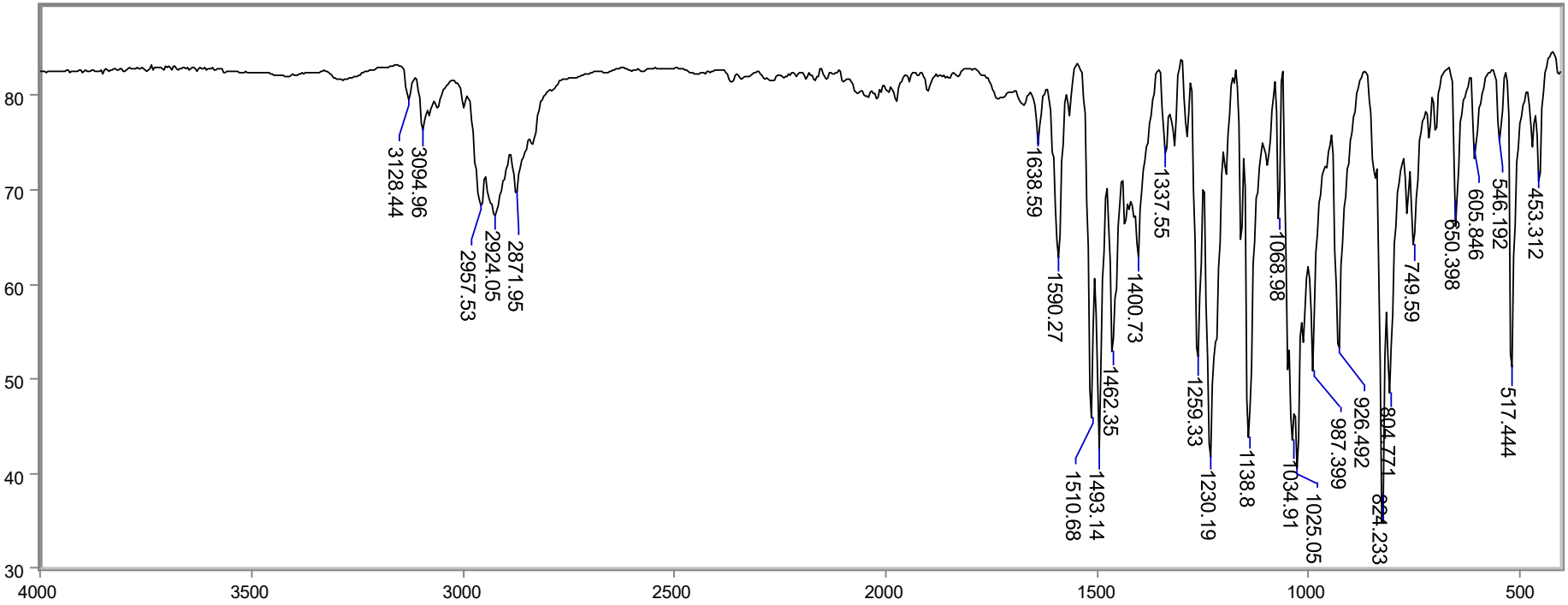
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl3) do composto 4m.



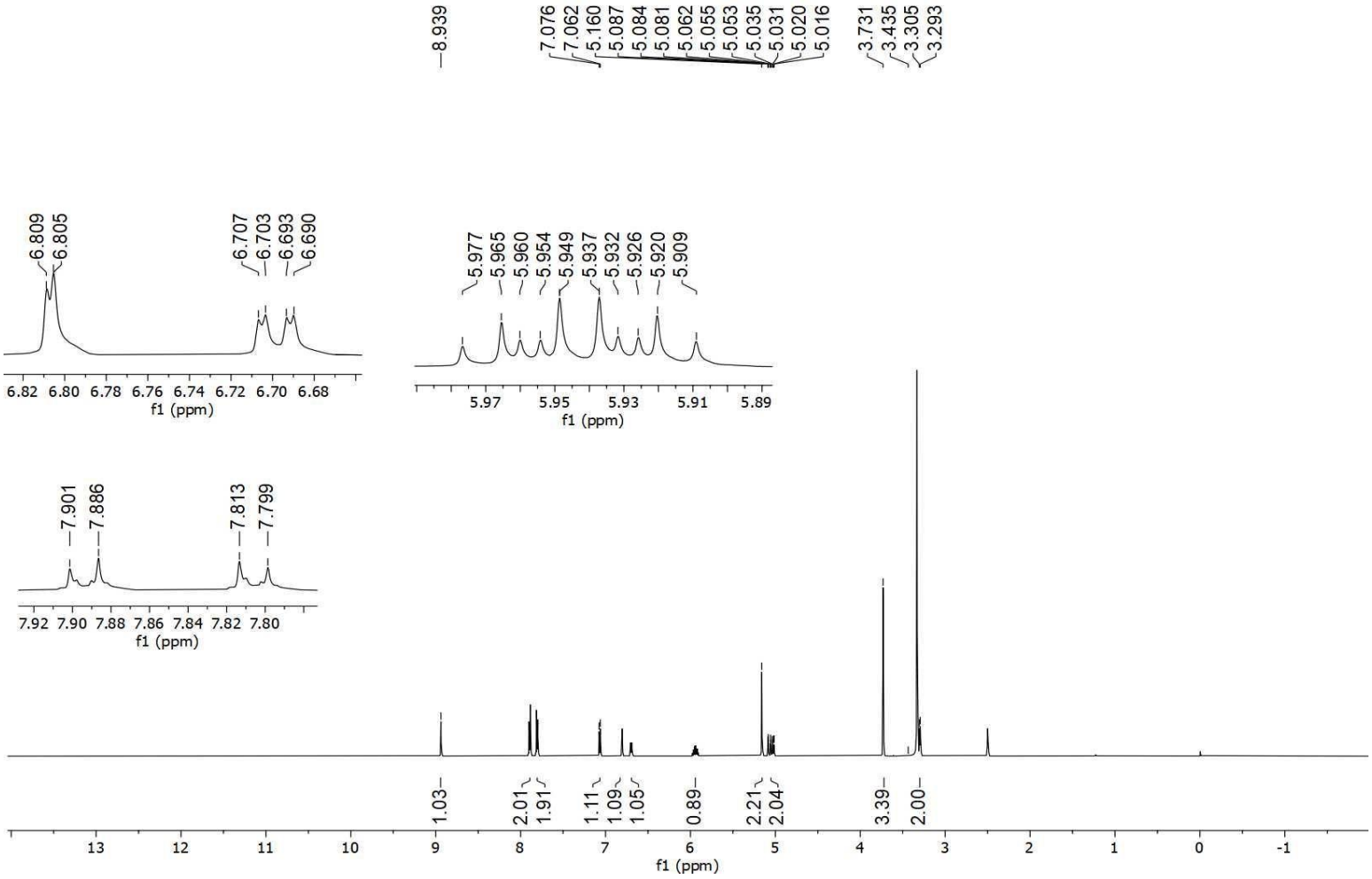
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Figura 88 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2a.



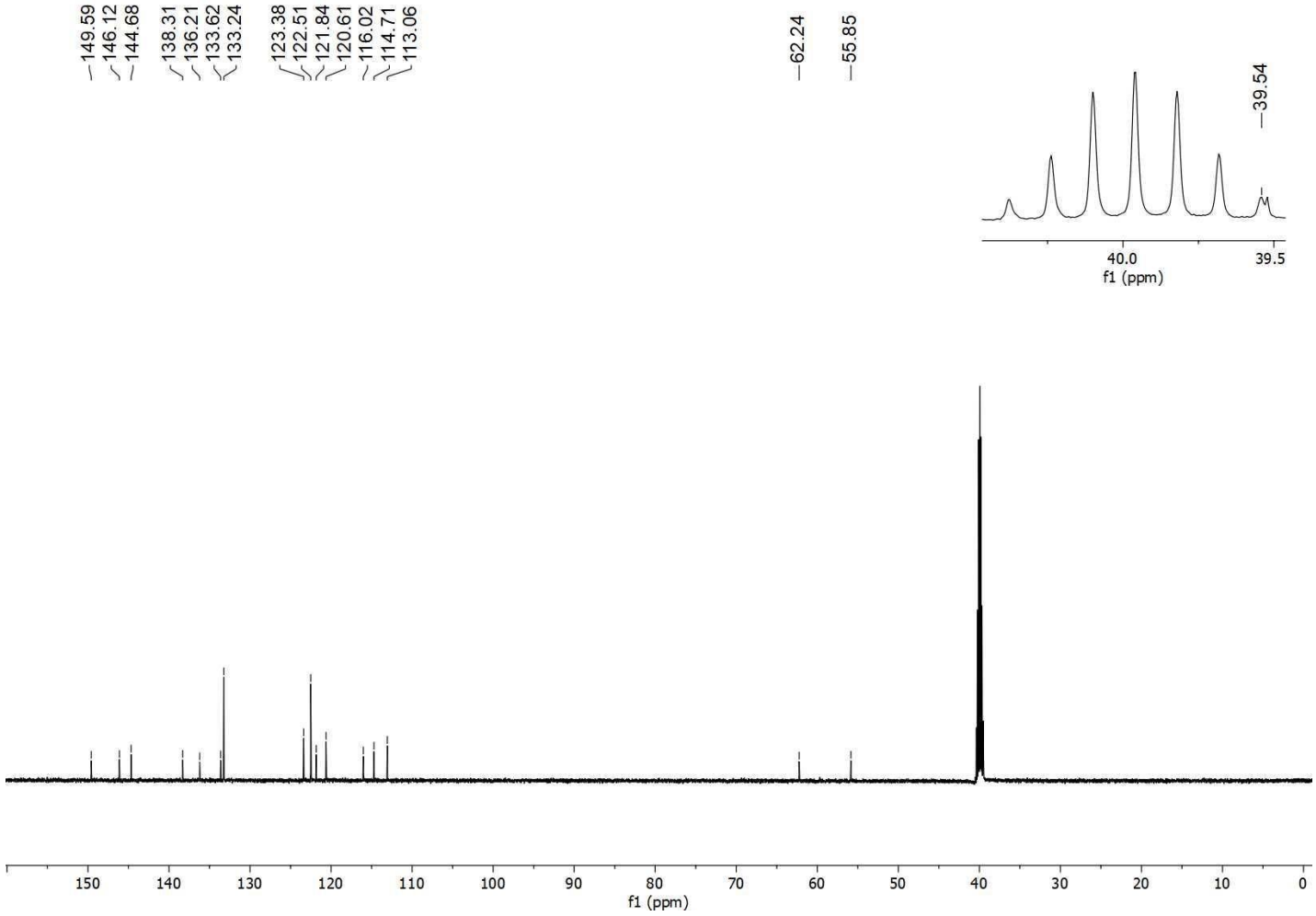
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 89 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, CDCl3) do composto 2a.



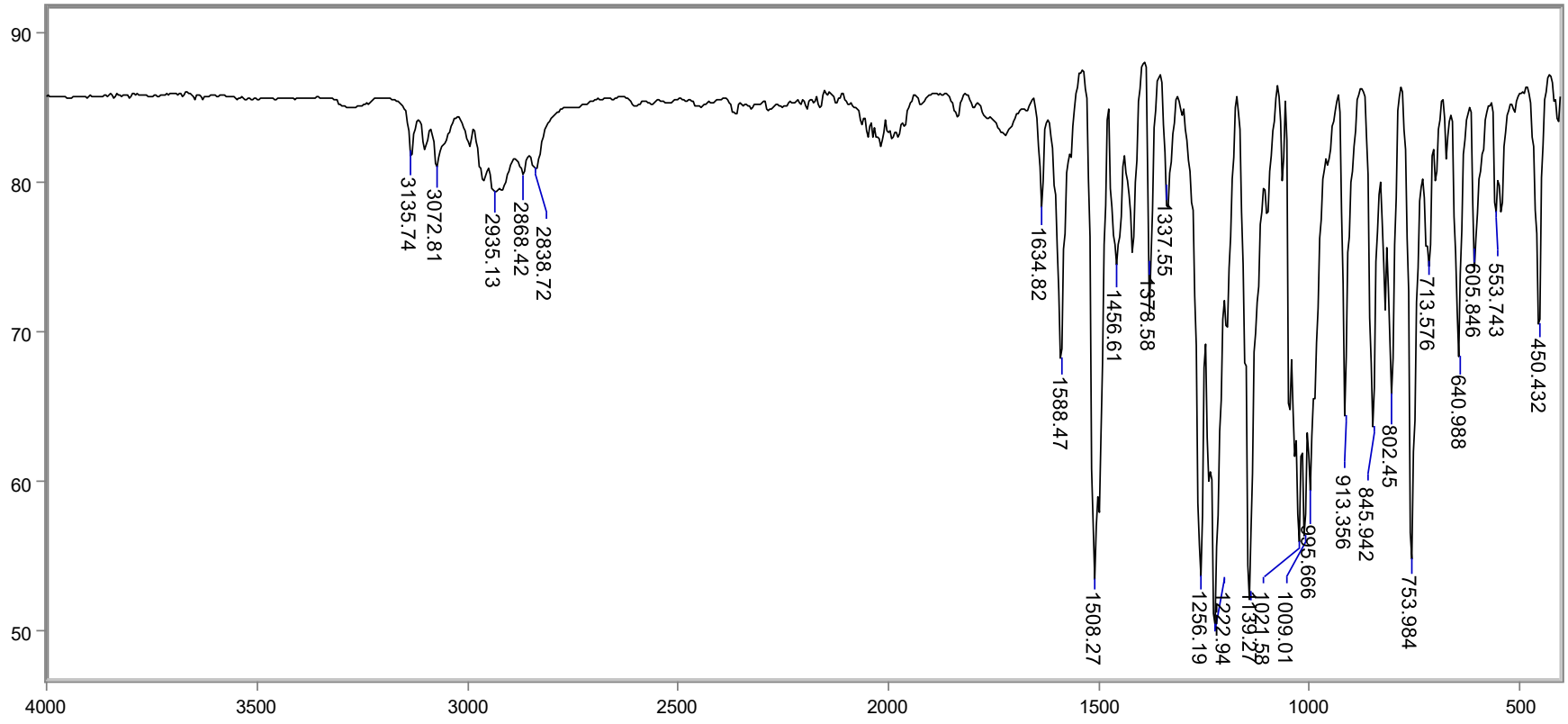
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl3) do composto 2a.



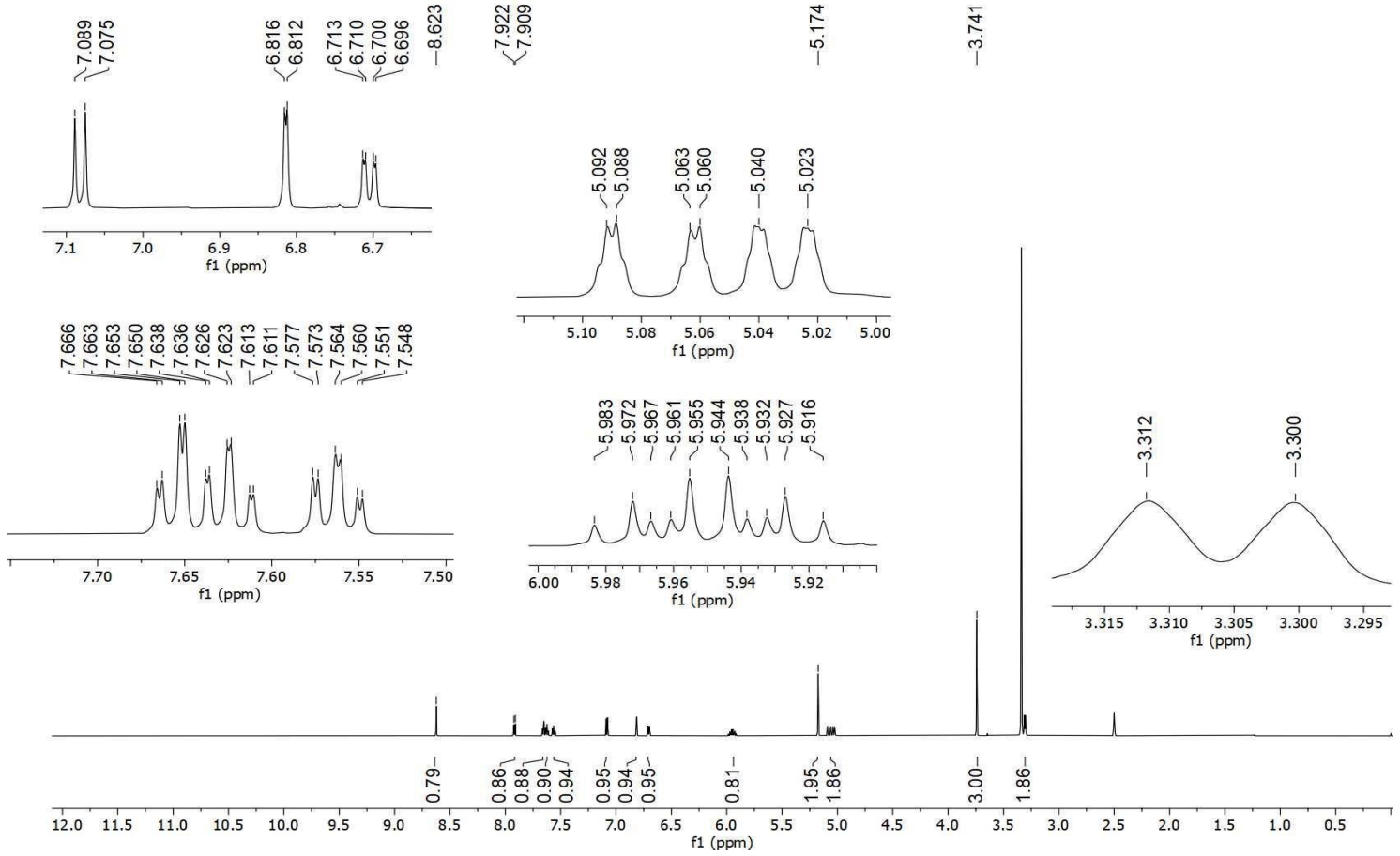
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 91 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2b.



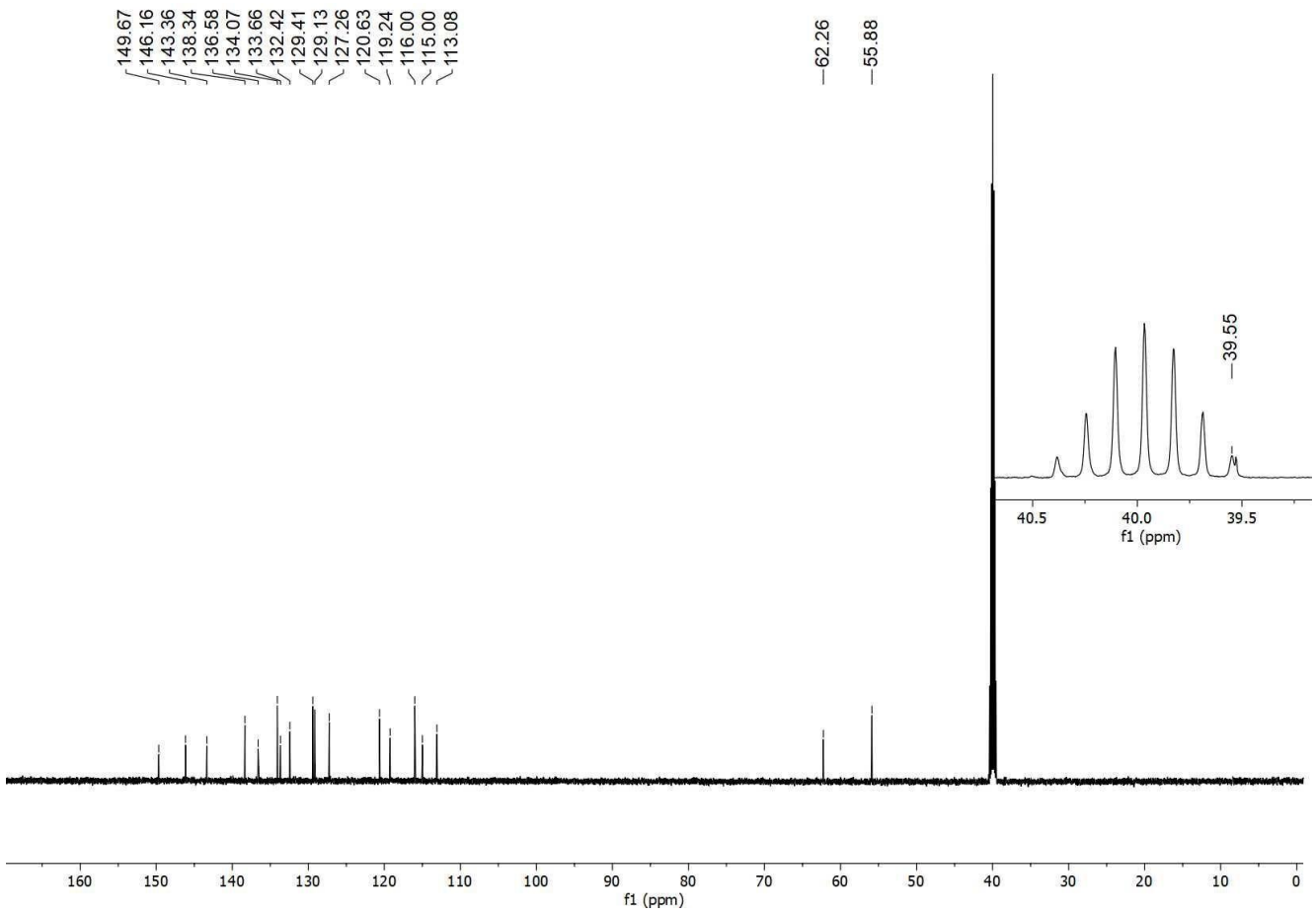
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 92 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 2b.



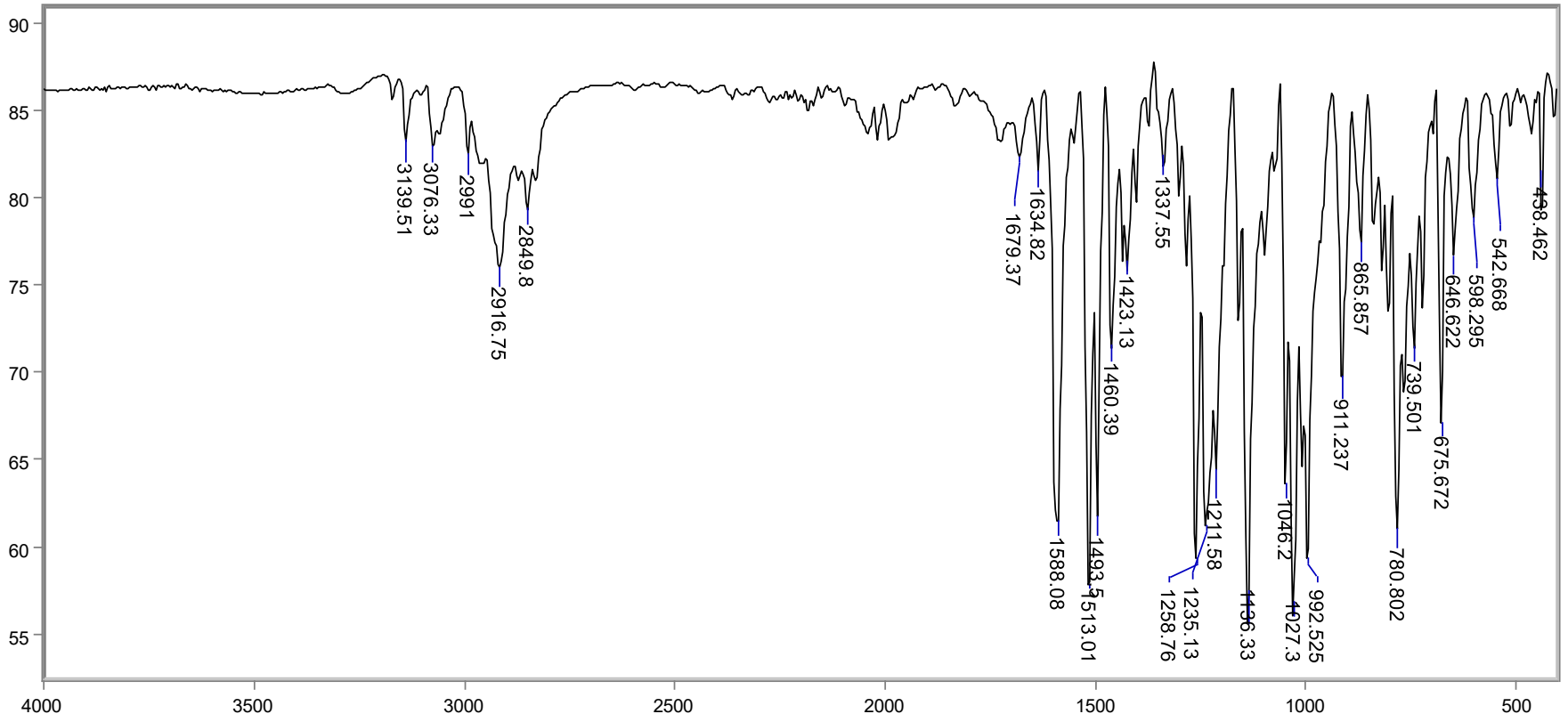
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do composto 2b.



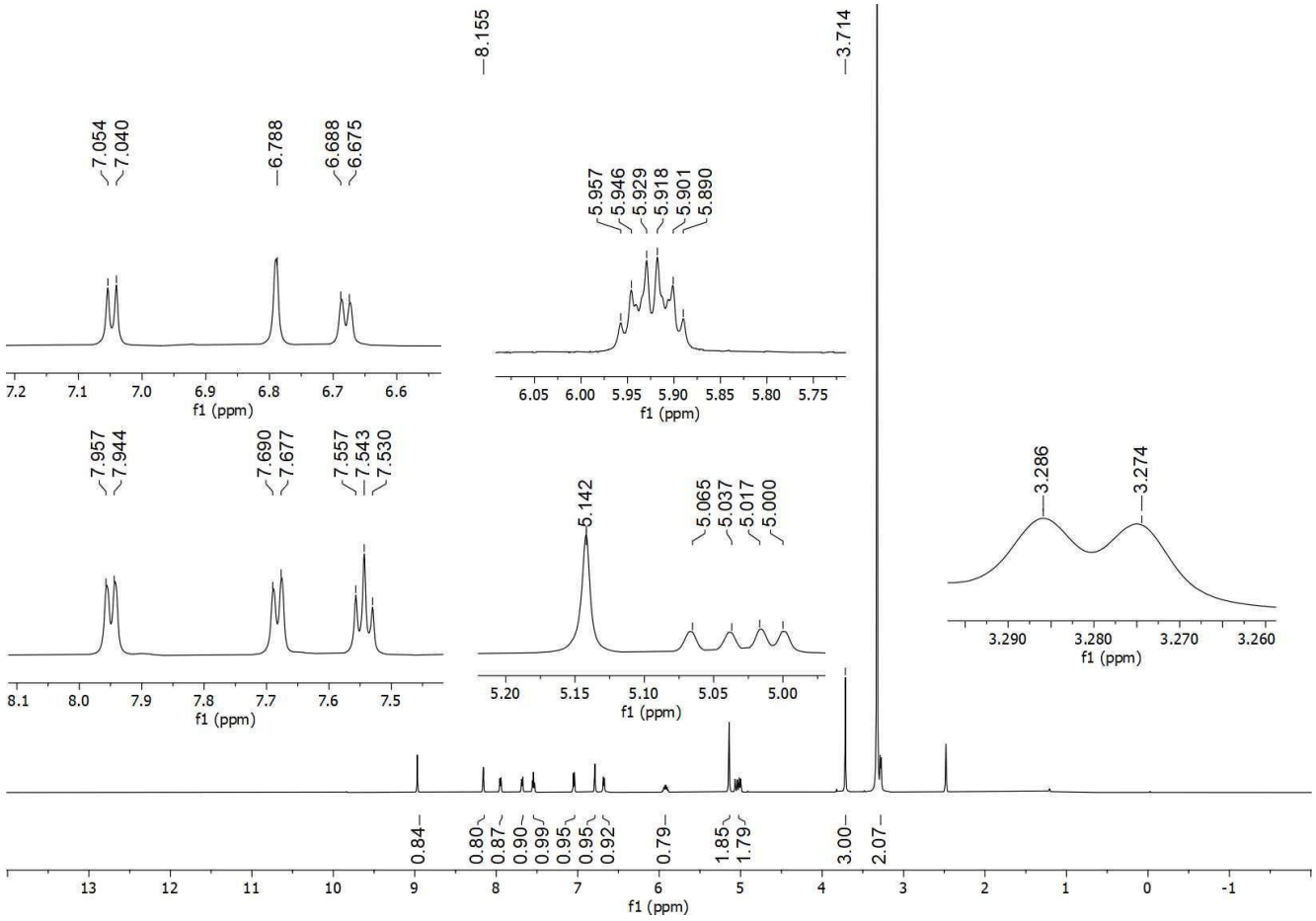
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 94 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2c.



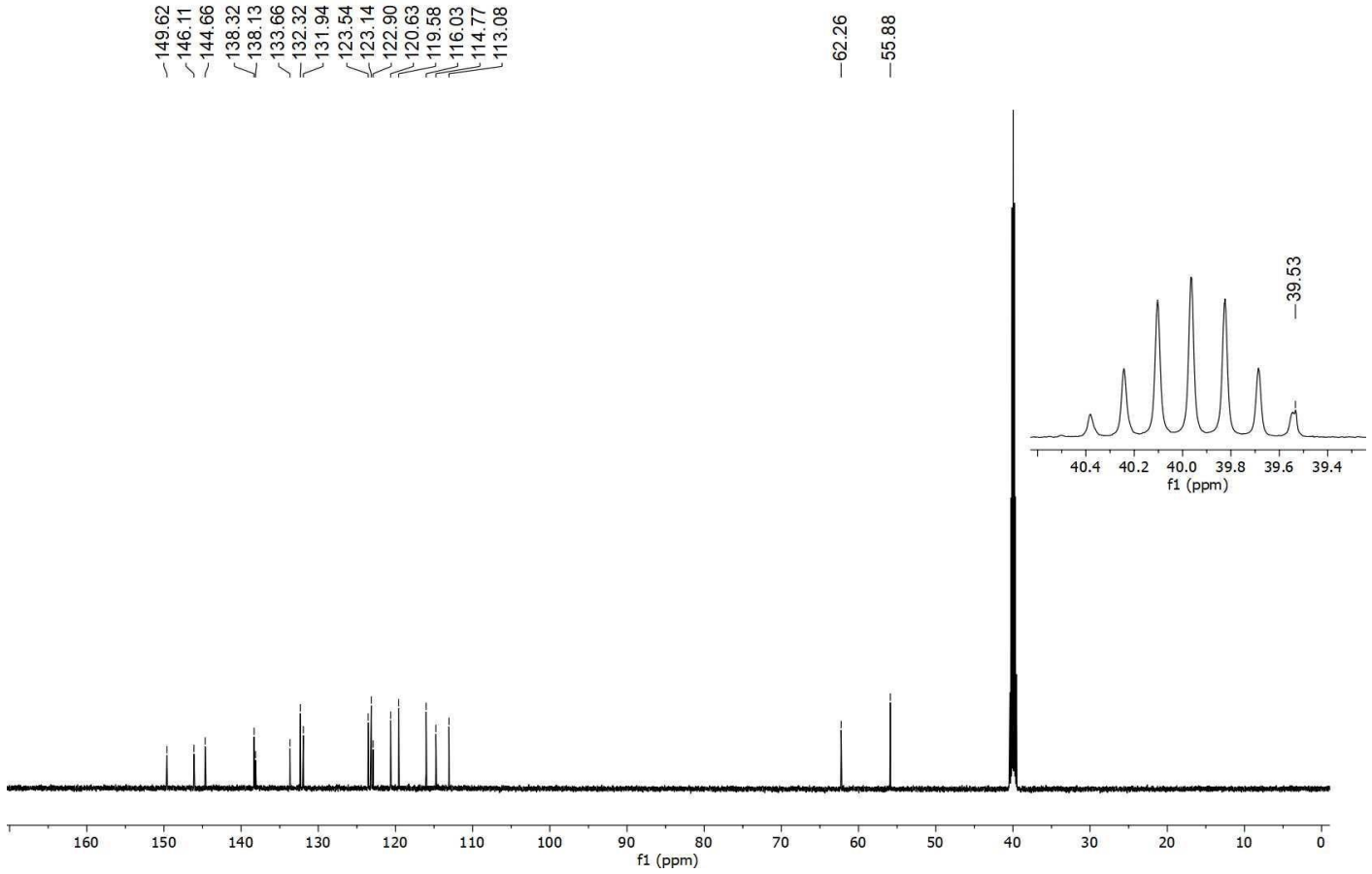
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 95 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, CDCl3) do composto 2c.



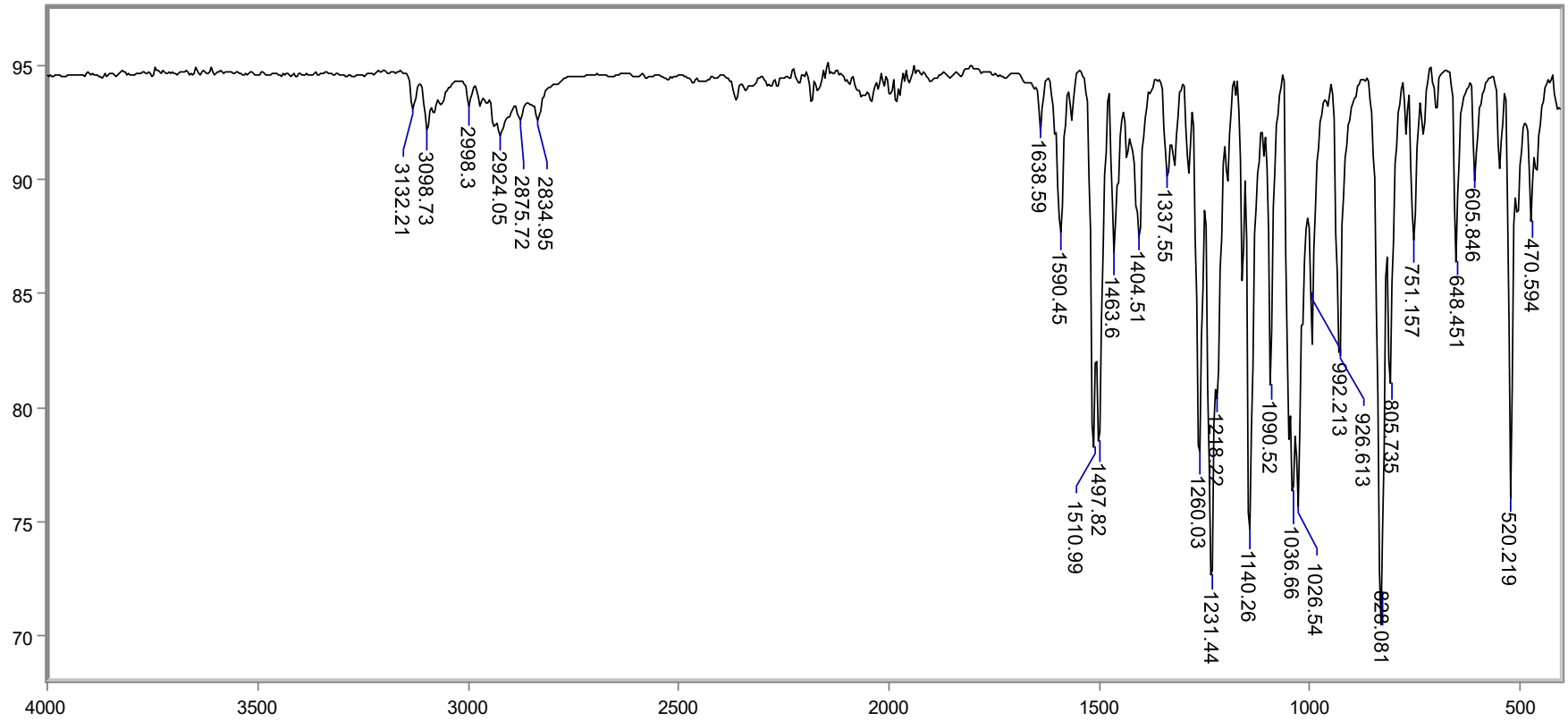
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, CDCl3) do composto 2c.



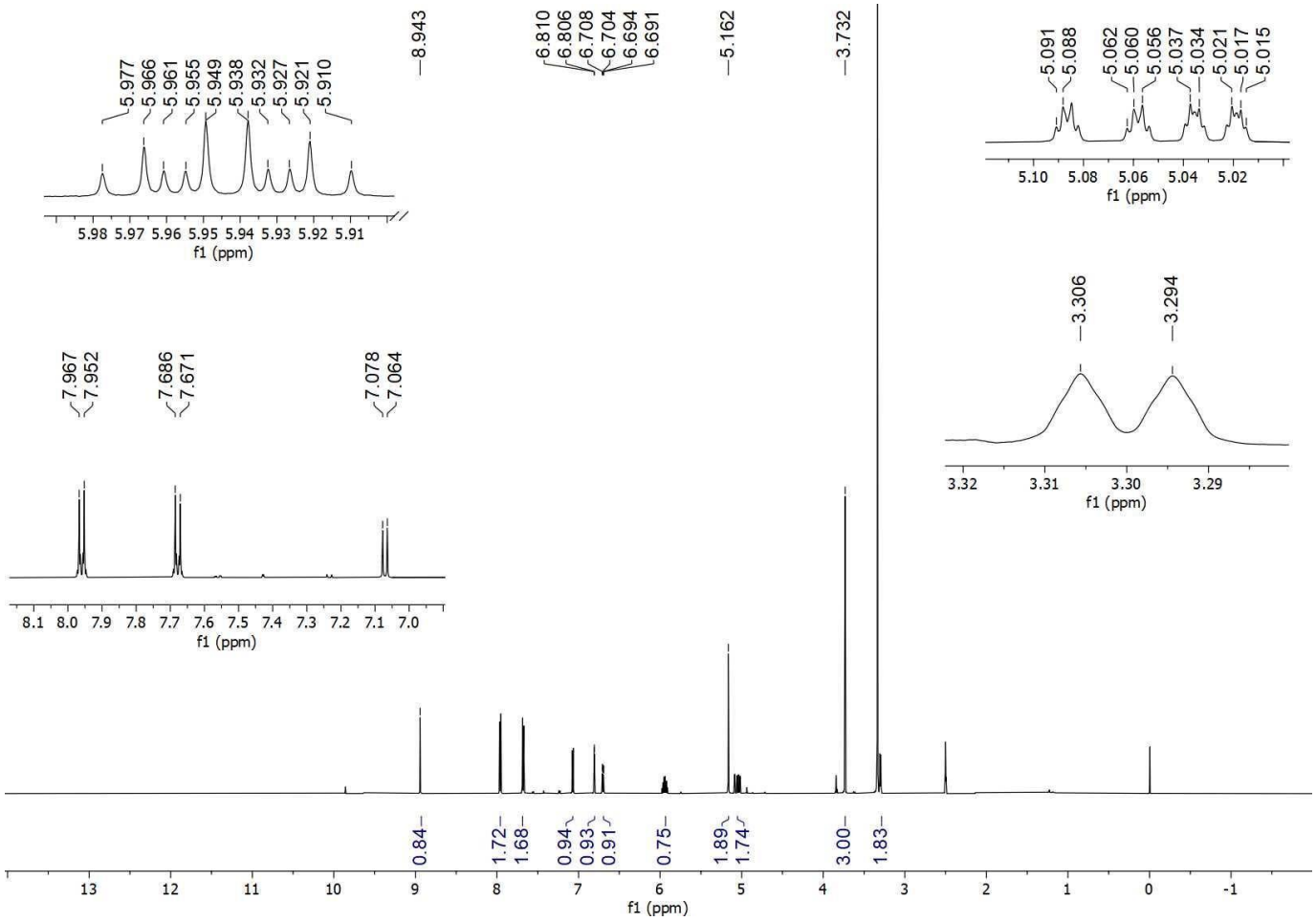
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 97 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2d.



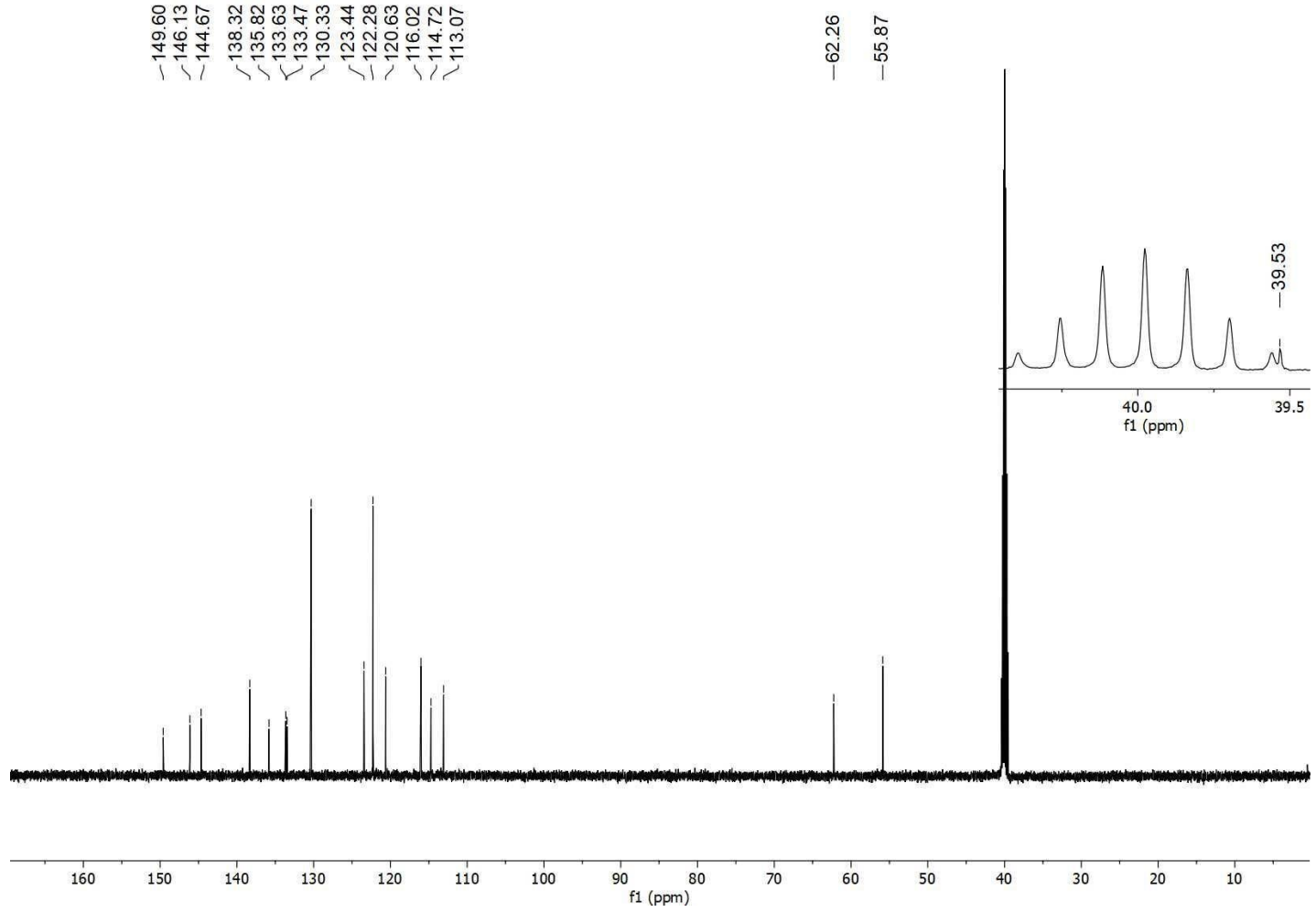
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 98 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, CDCl3) do composto 2d.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

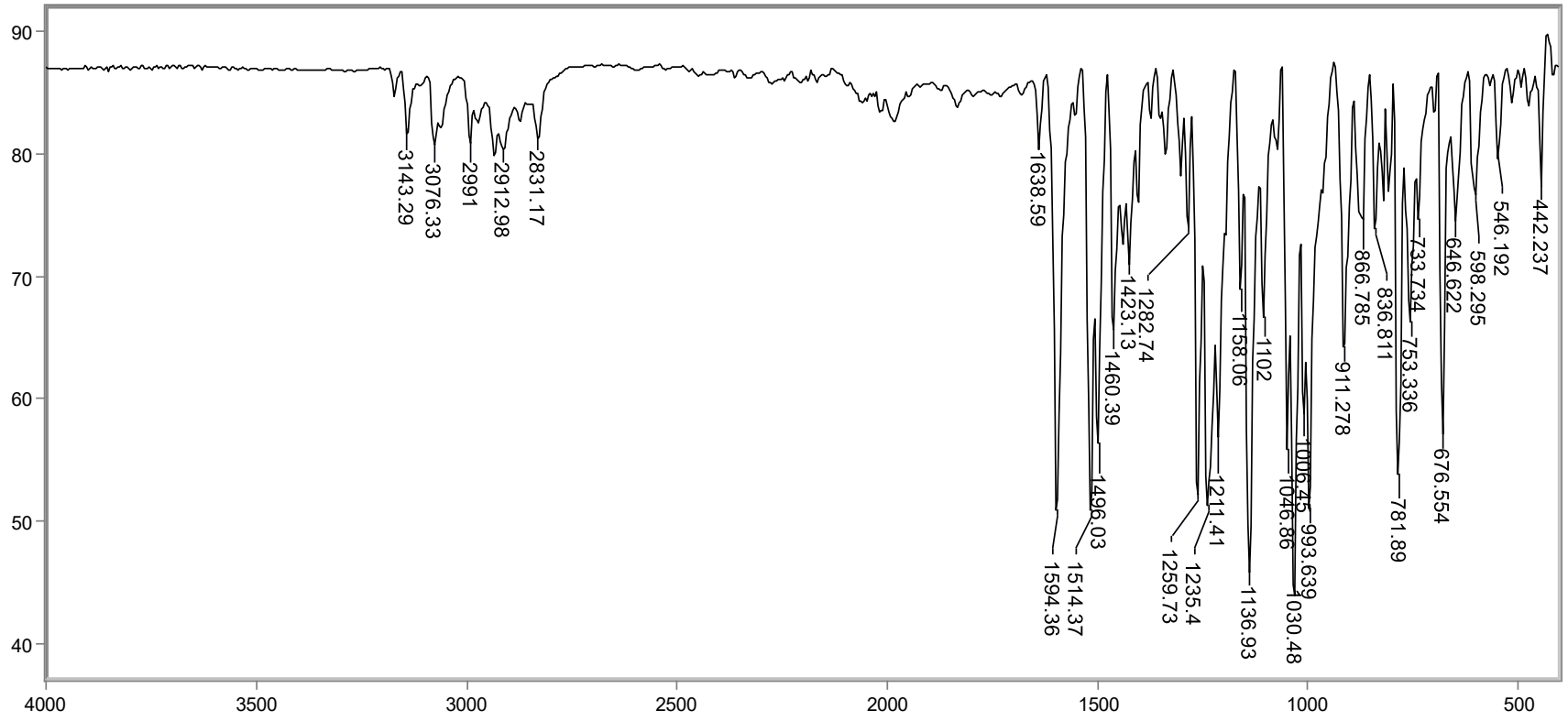
Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, CDCl3) do composto 2d



.

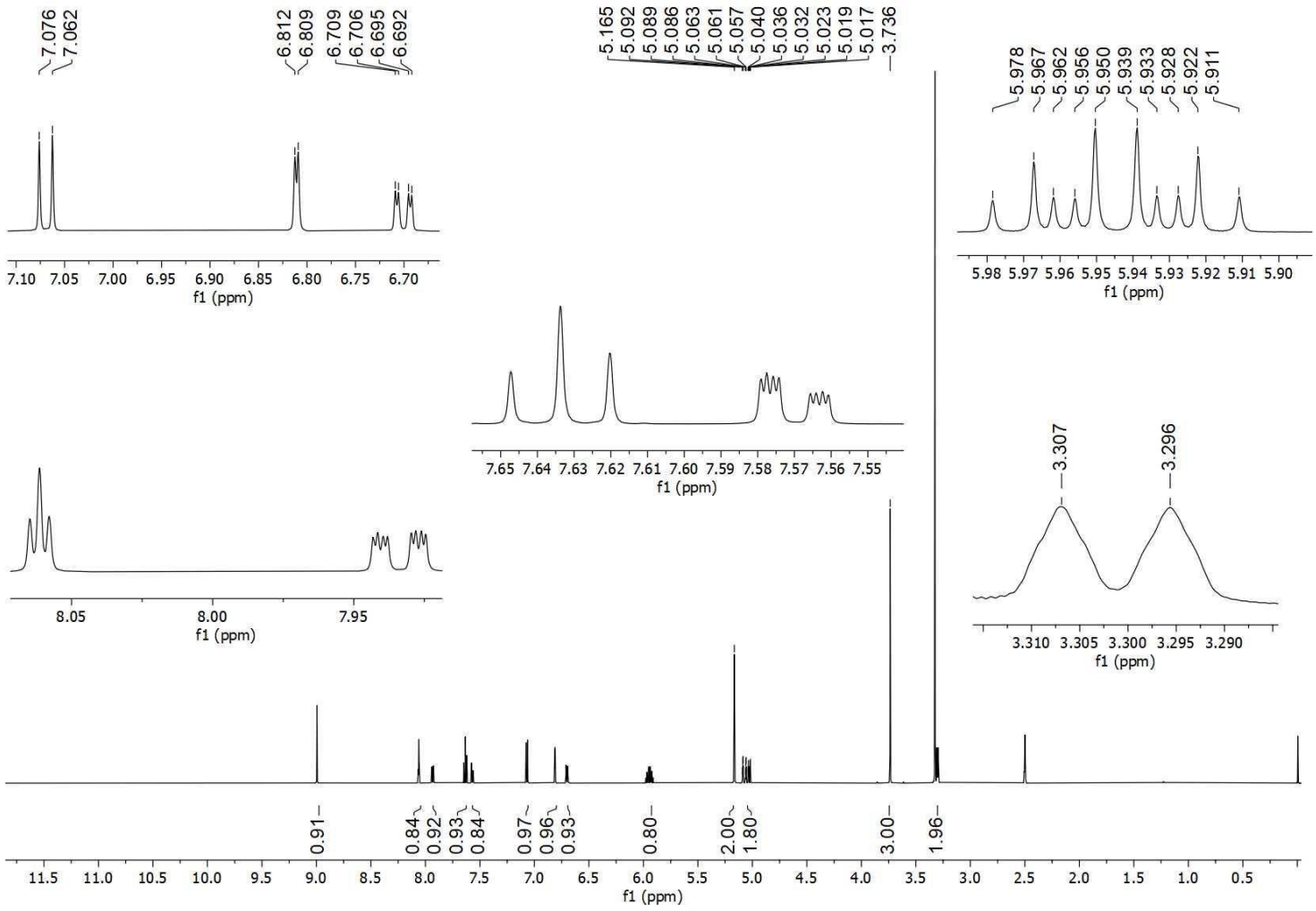
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 100 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2e.



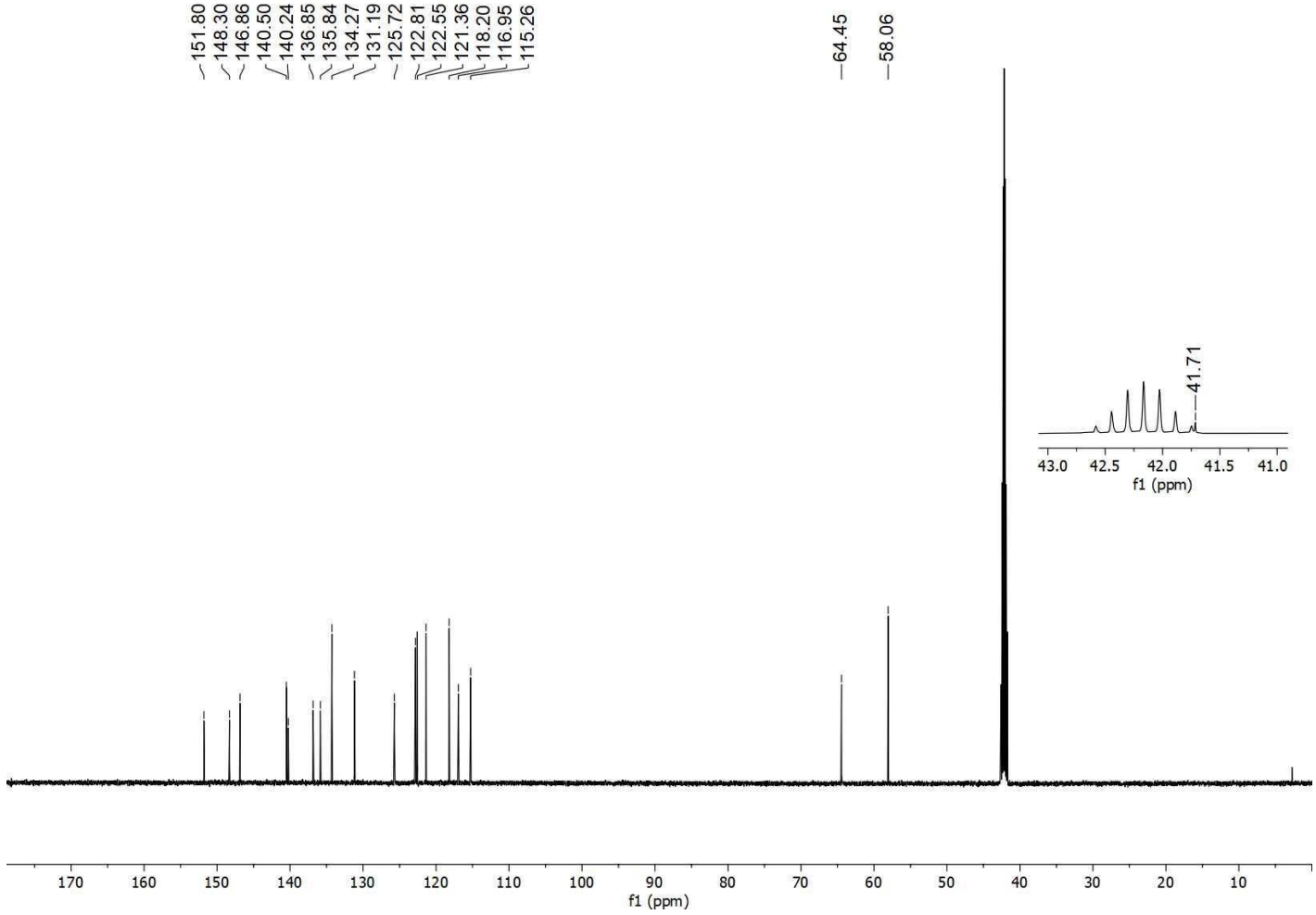
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 101 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, CDCl3) do composto 2e.



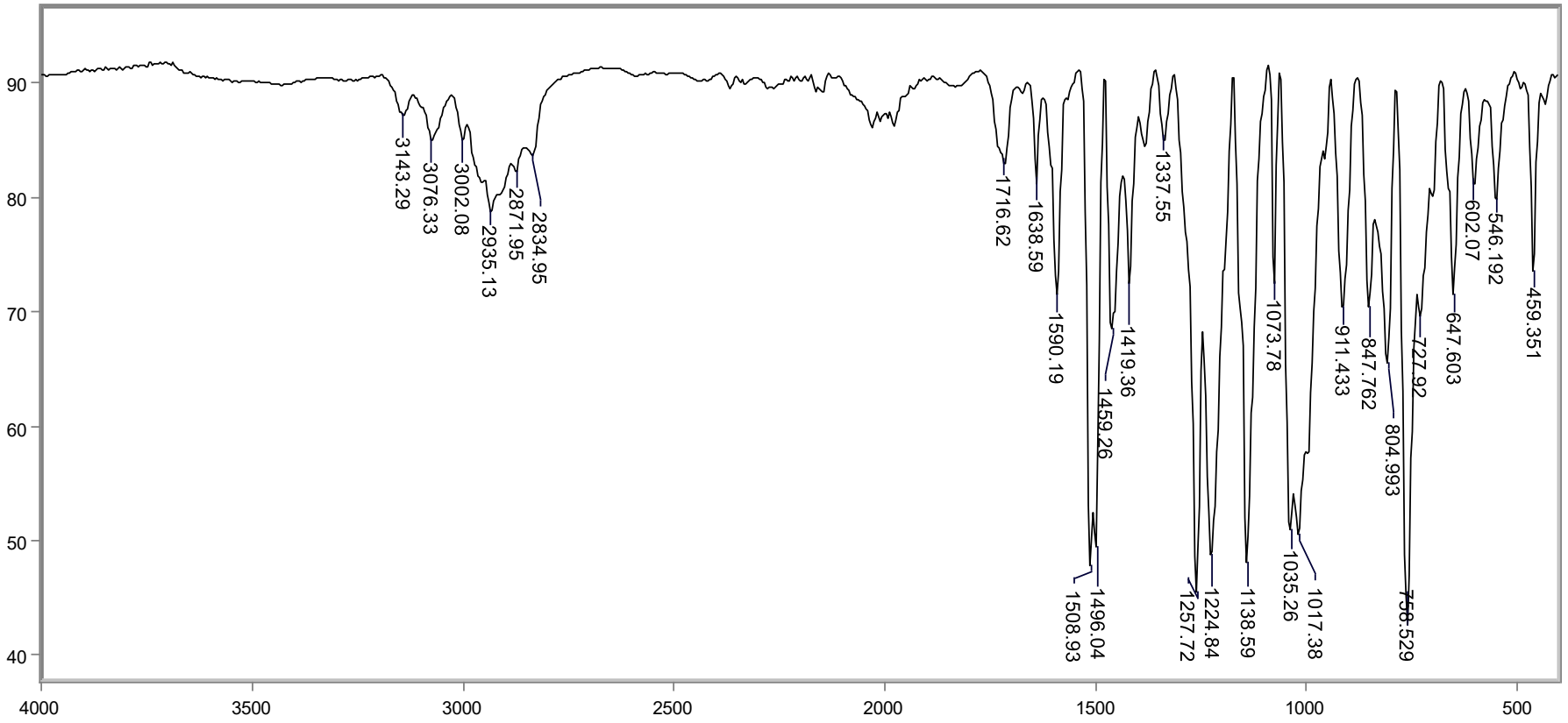
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, CDCl3) do composto 2e.



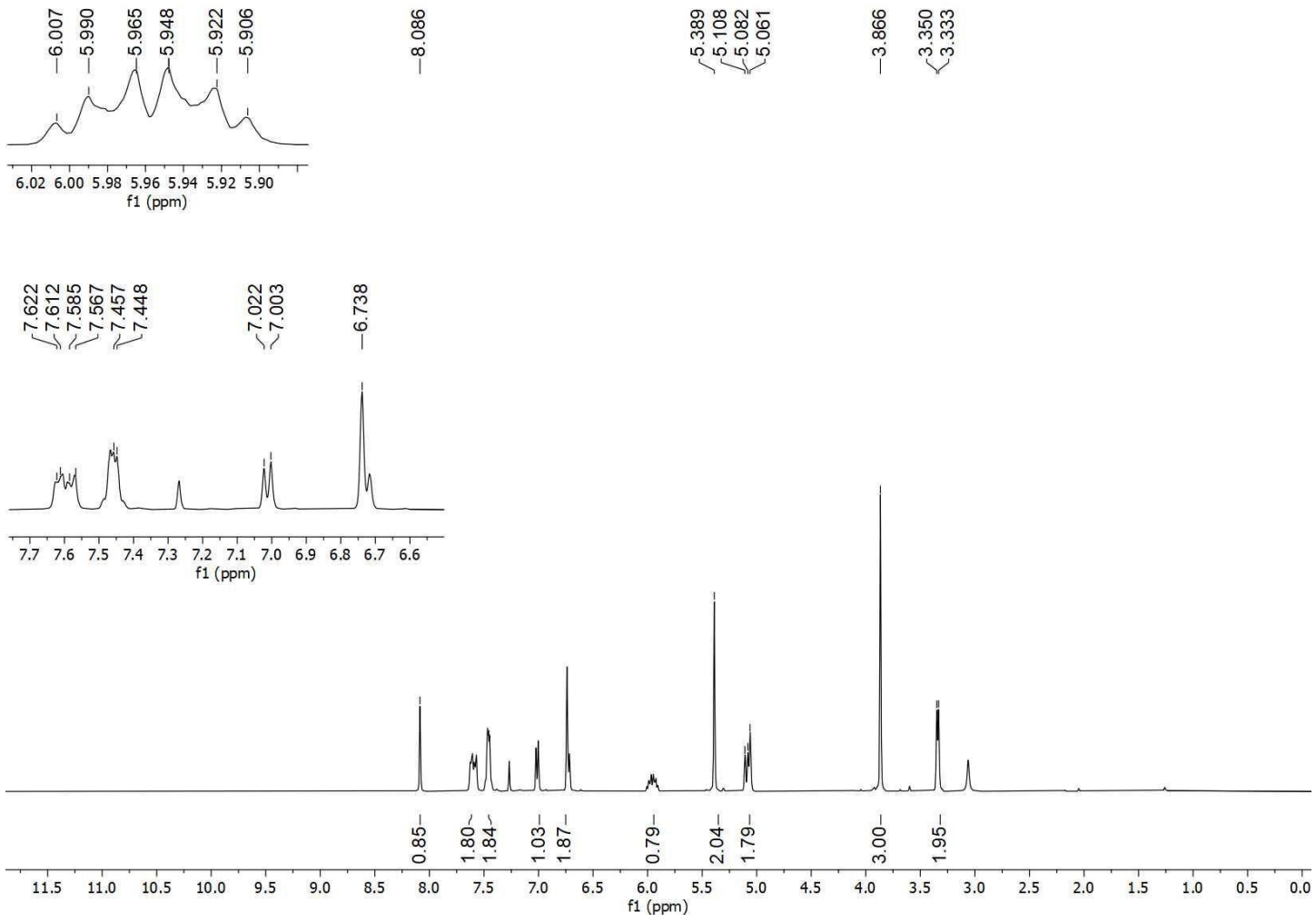
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 103 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2f.



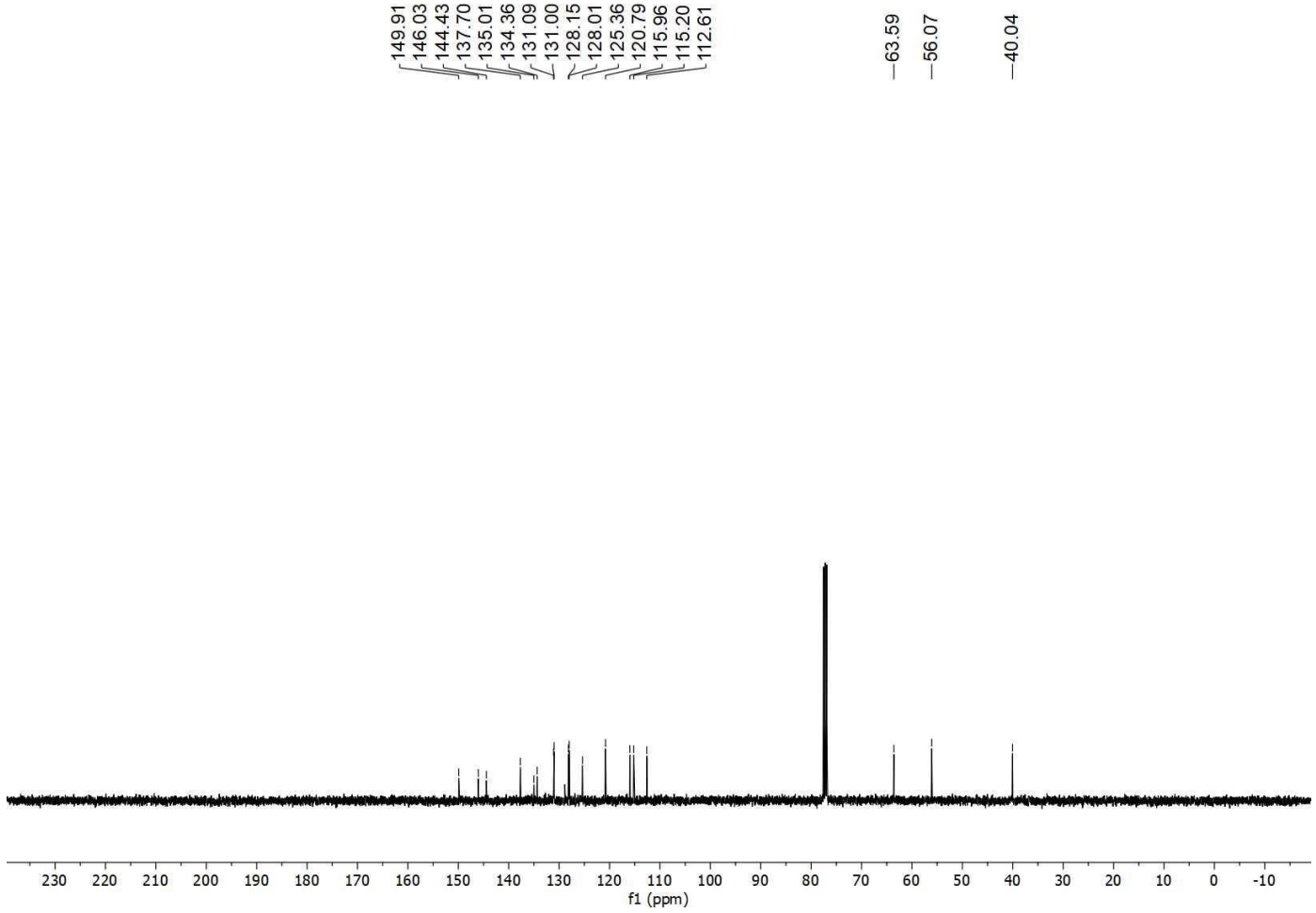
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 104 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, CDCl3) do composto 2f.



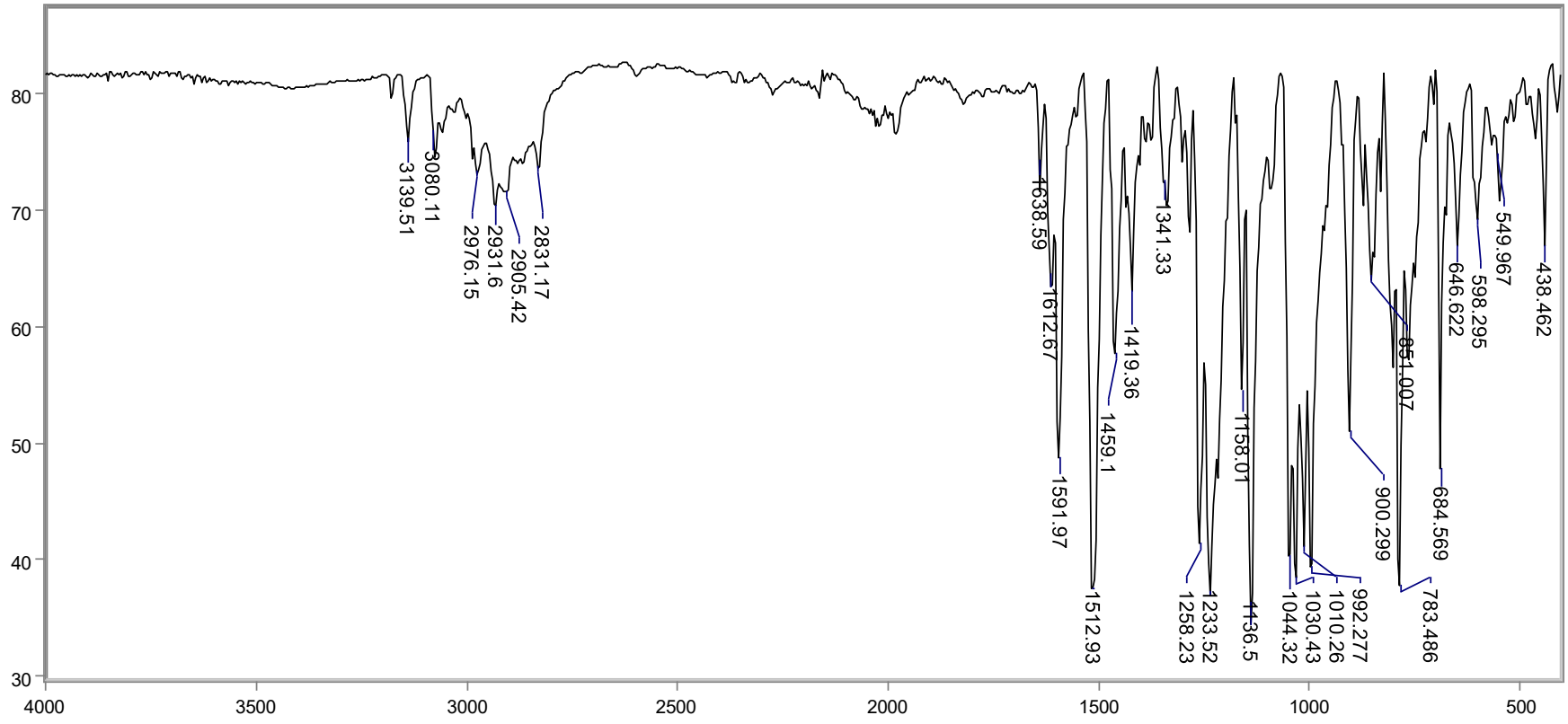
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHZ, CDCl3) do composto 2f.



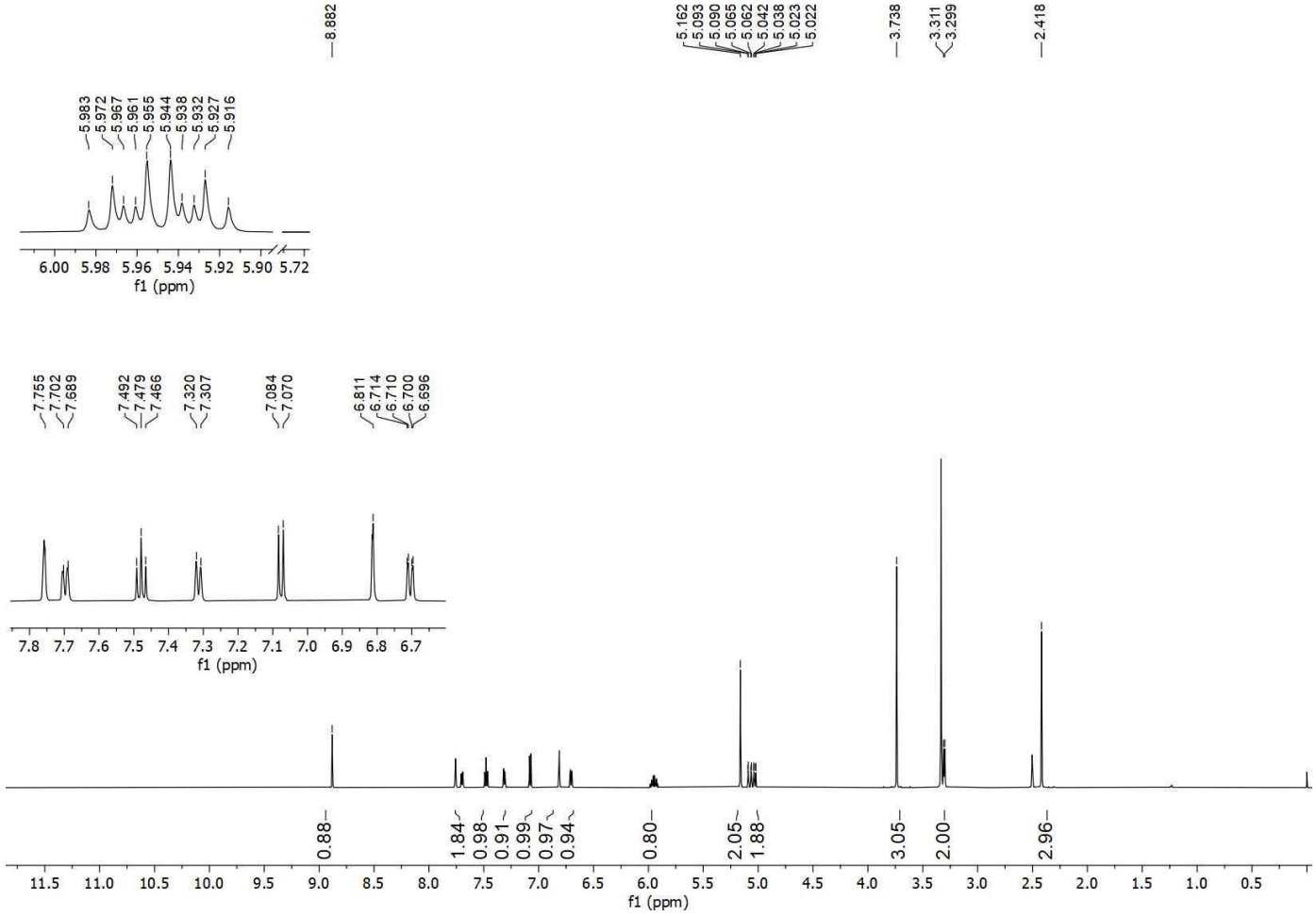
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 106 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2g.



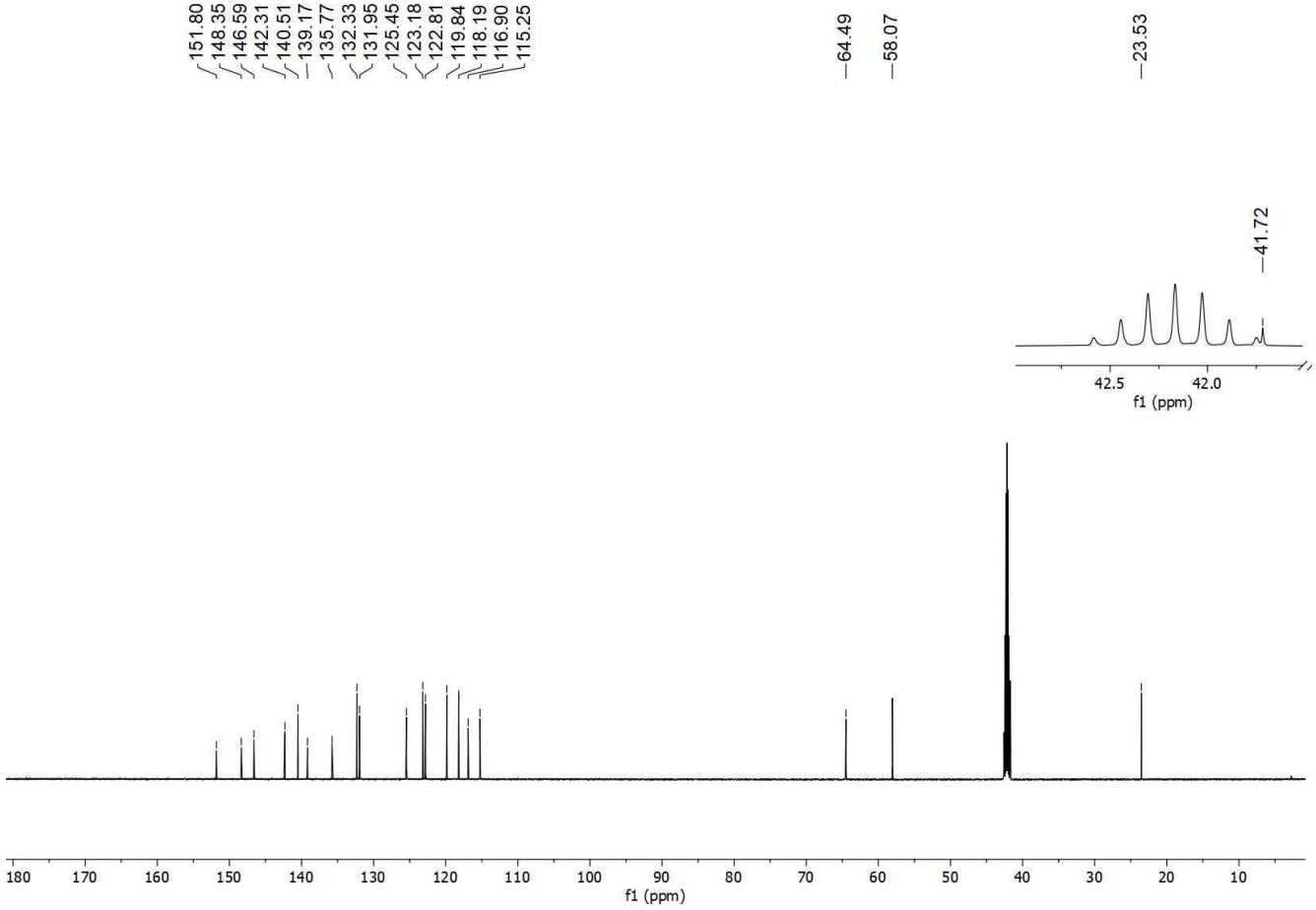
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 107 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2g.



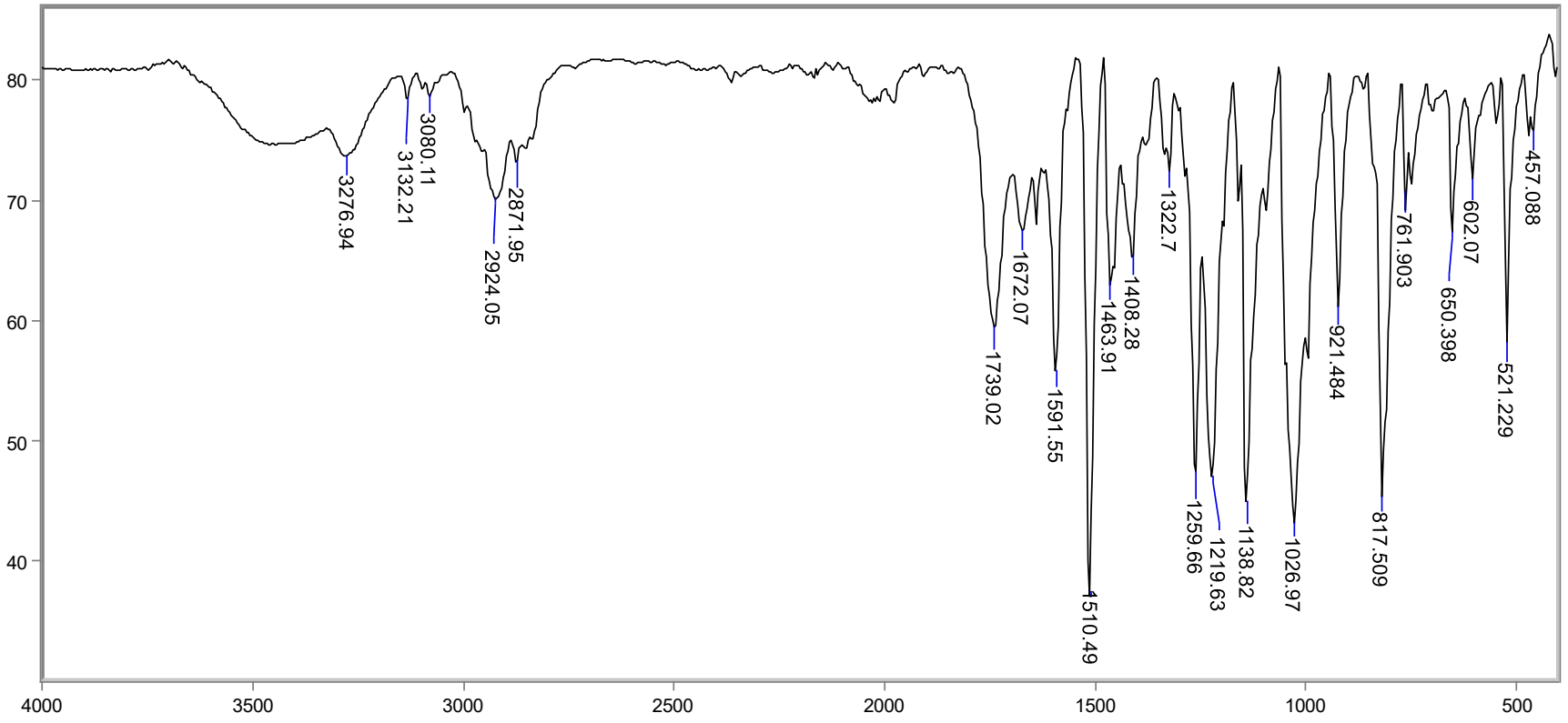
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2g.



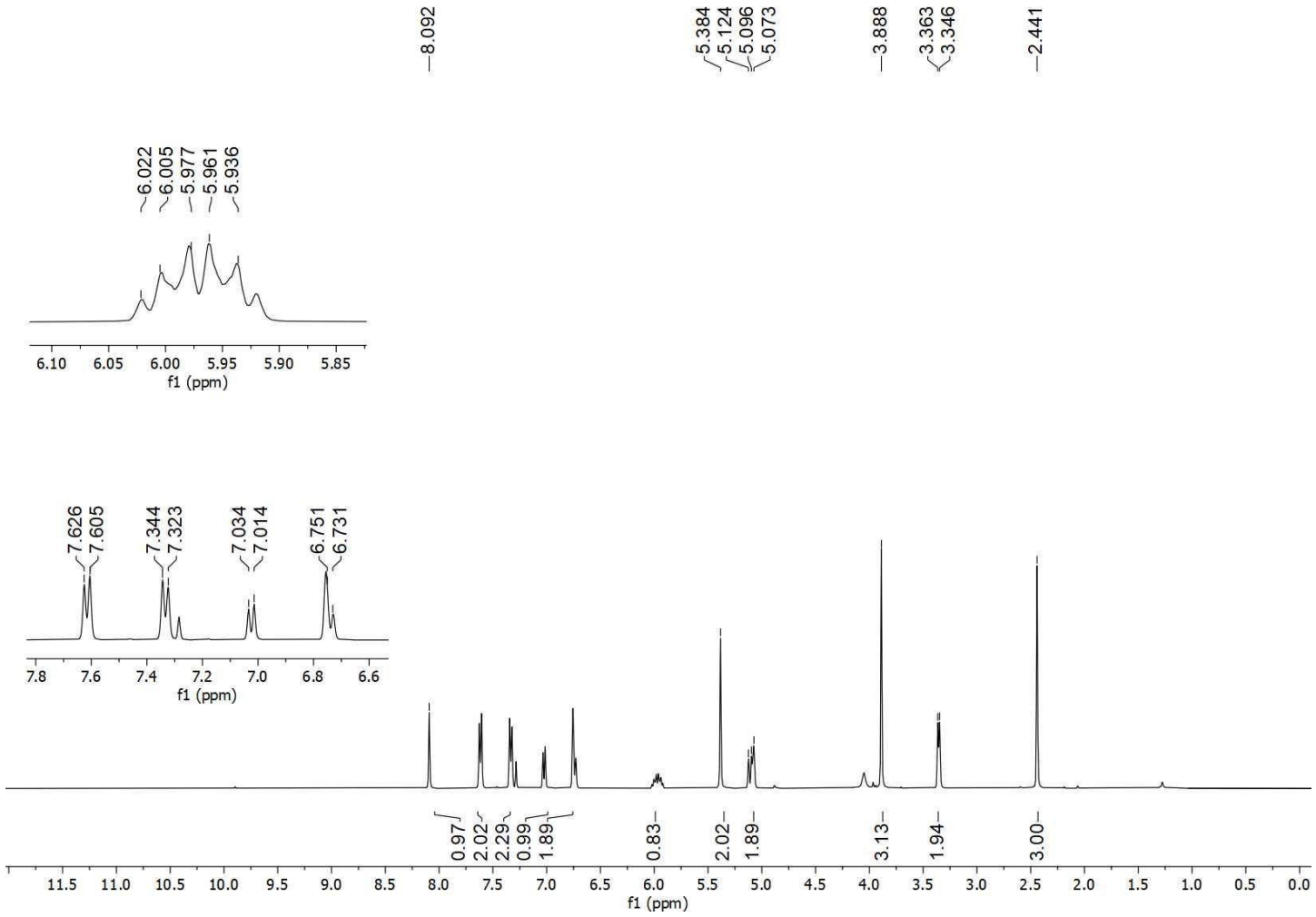
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 109 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2h.



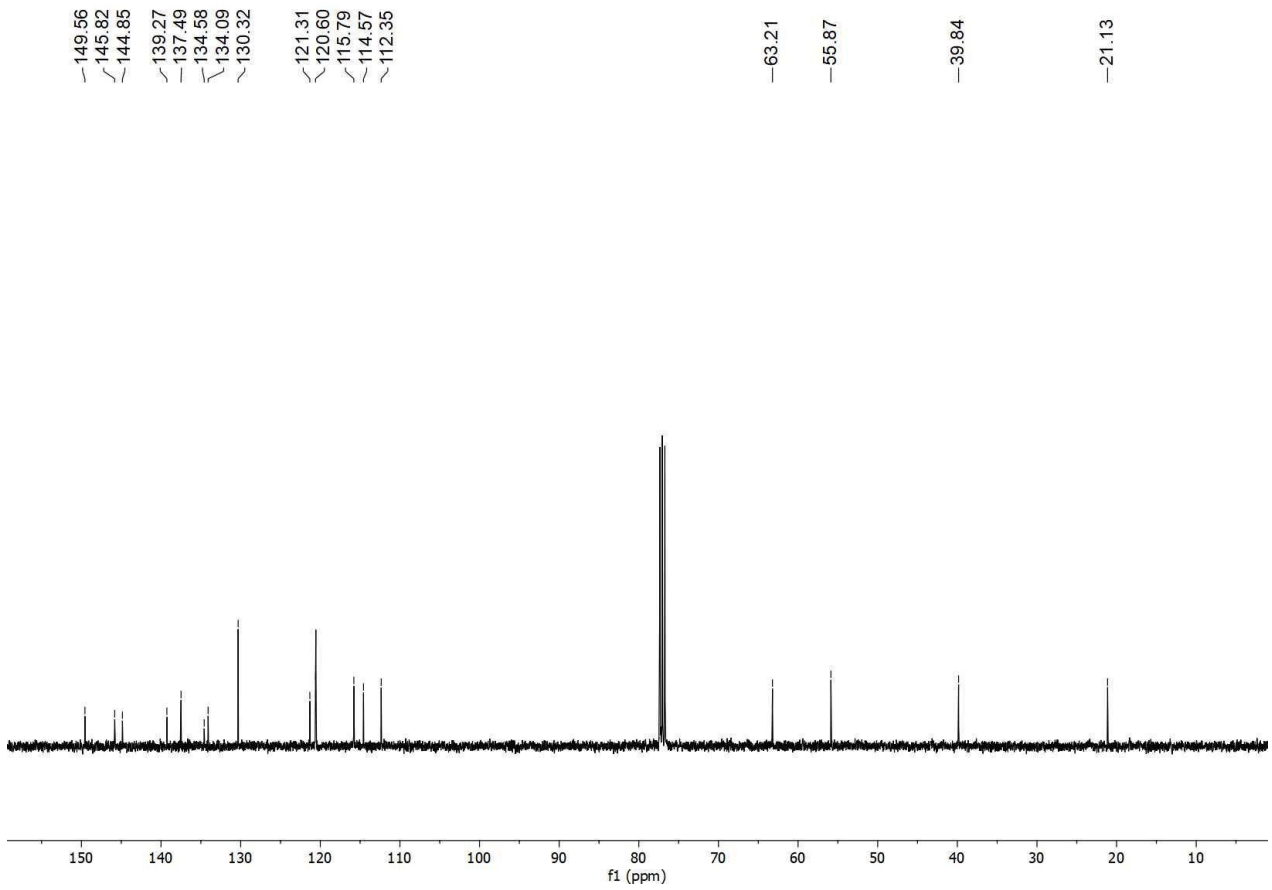
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 110 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, CDCl3) do composto 2h



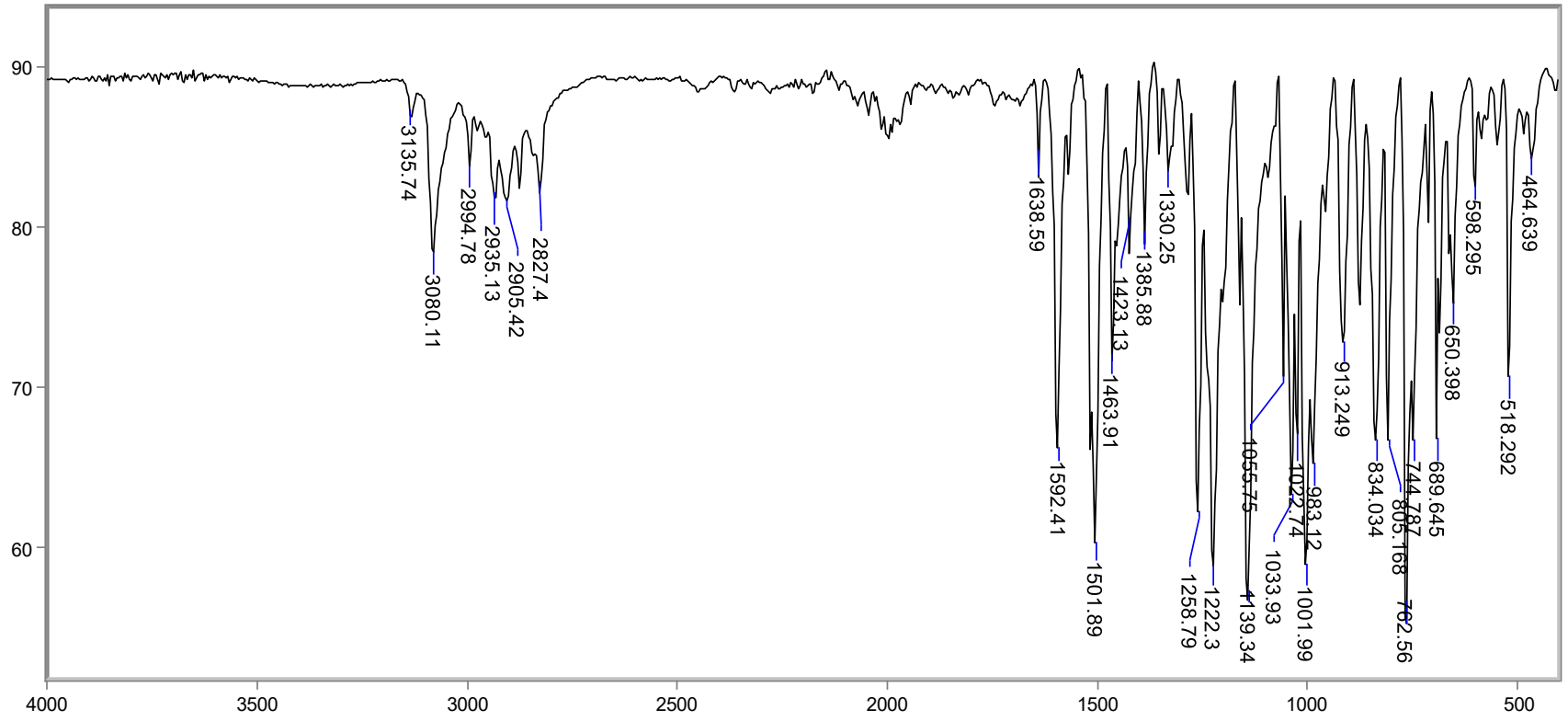
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHZ, CDCl3) do composto 2h.



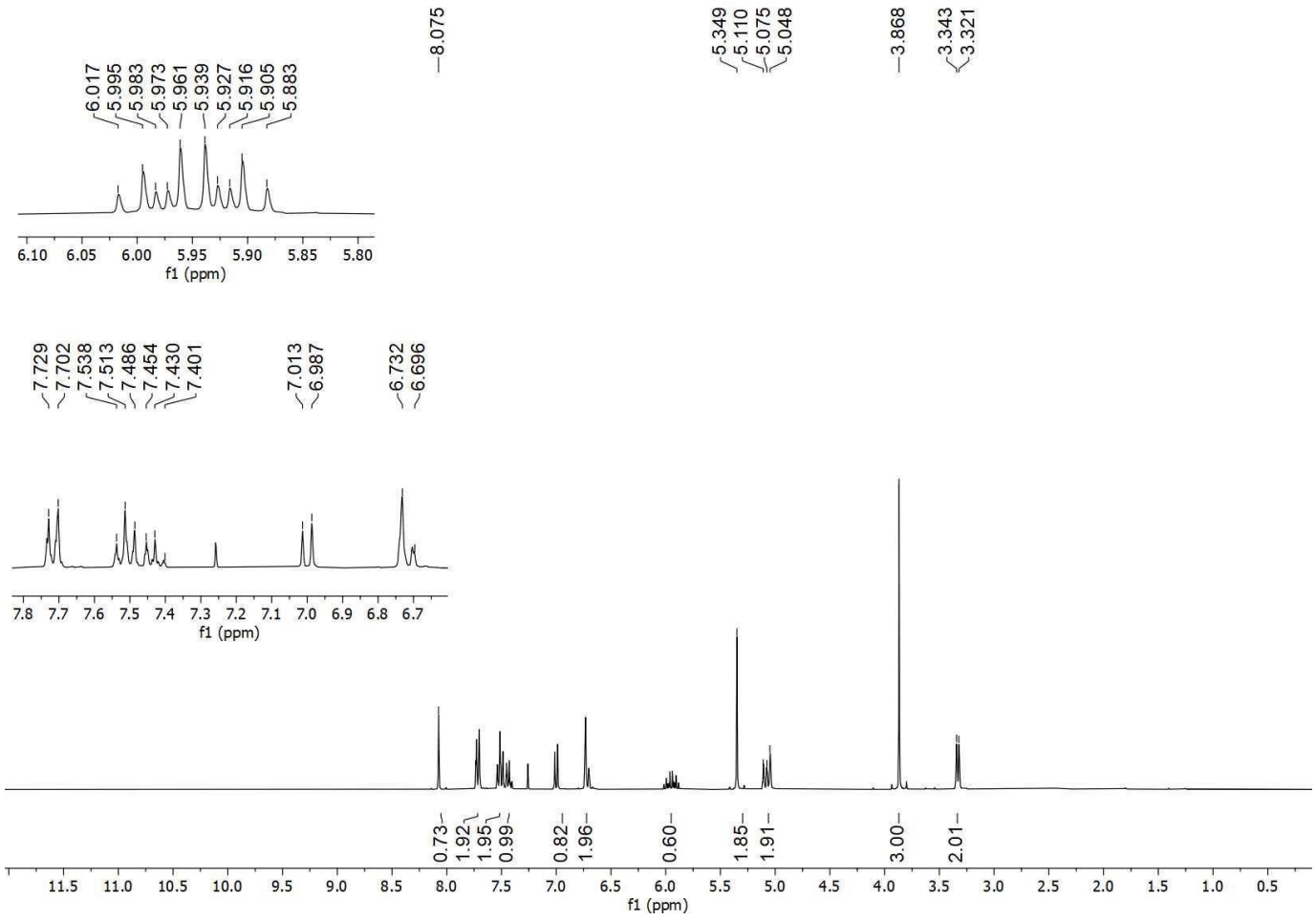
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 112 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2i.



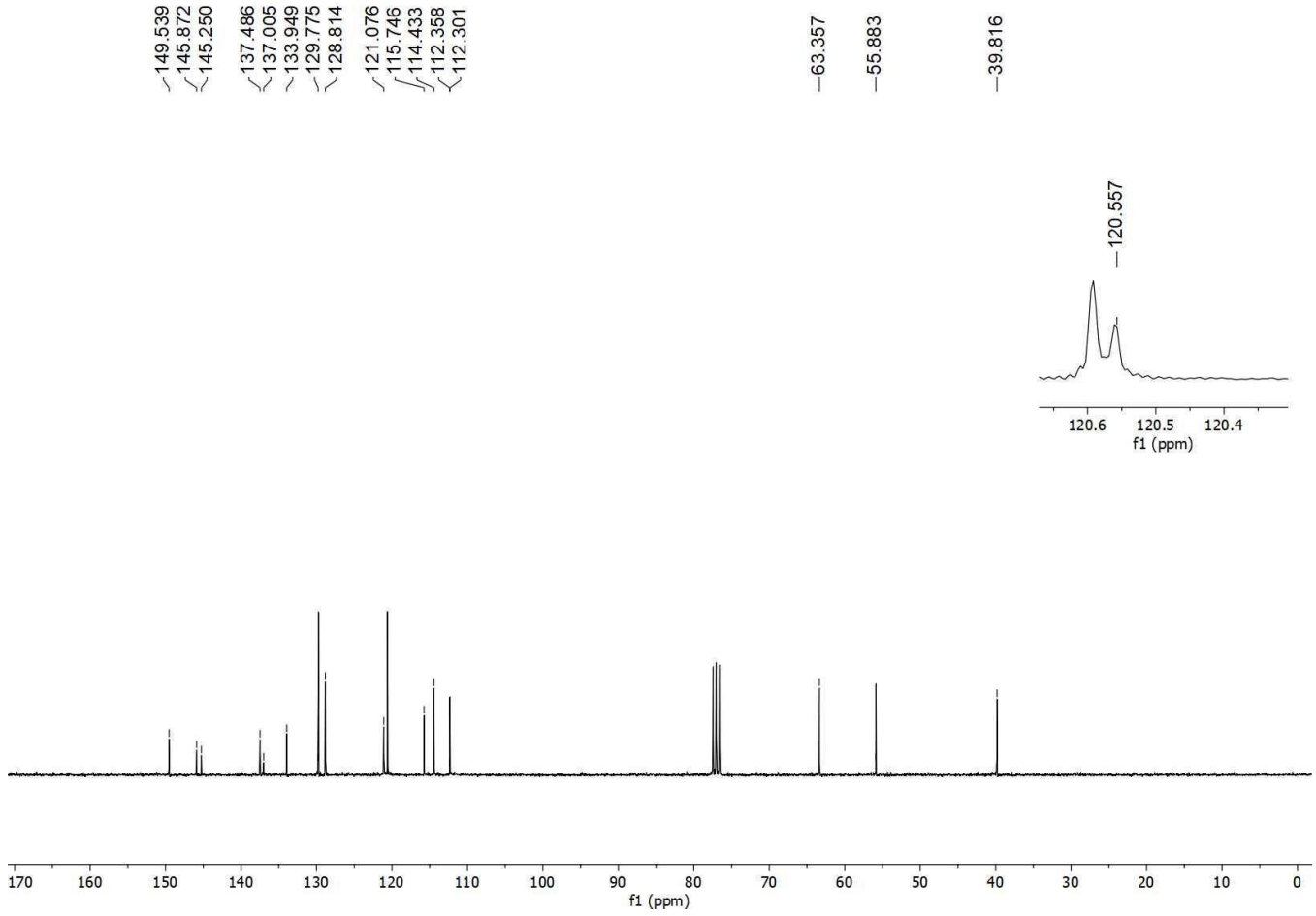
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 113 - Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHZ, CDCl3) do composto 2i.



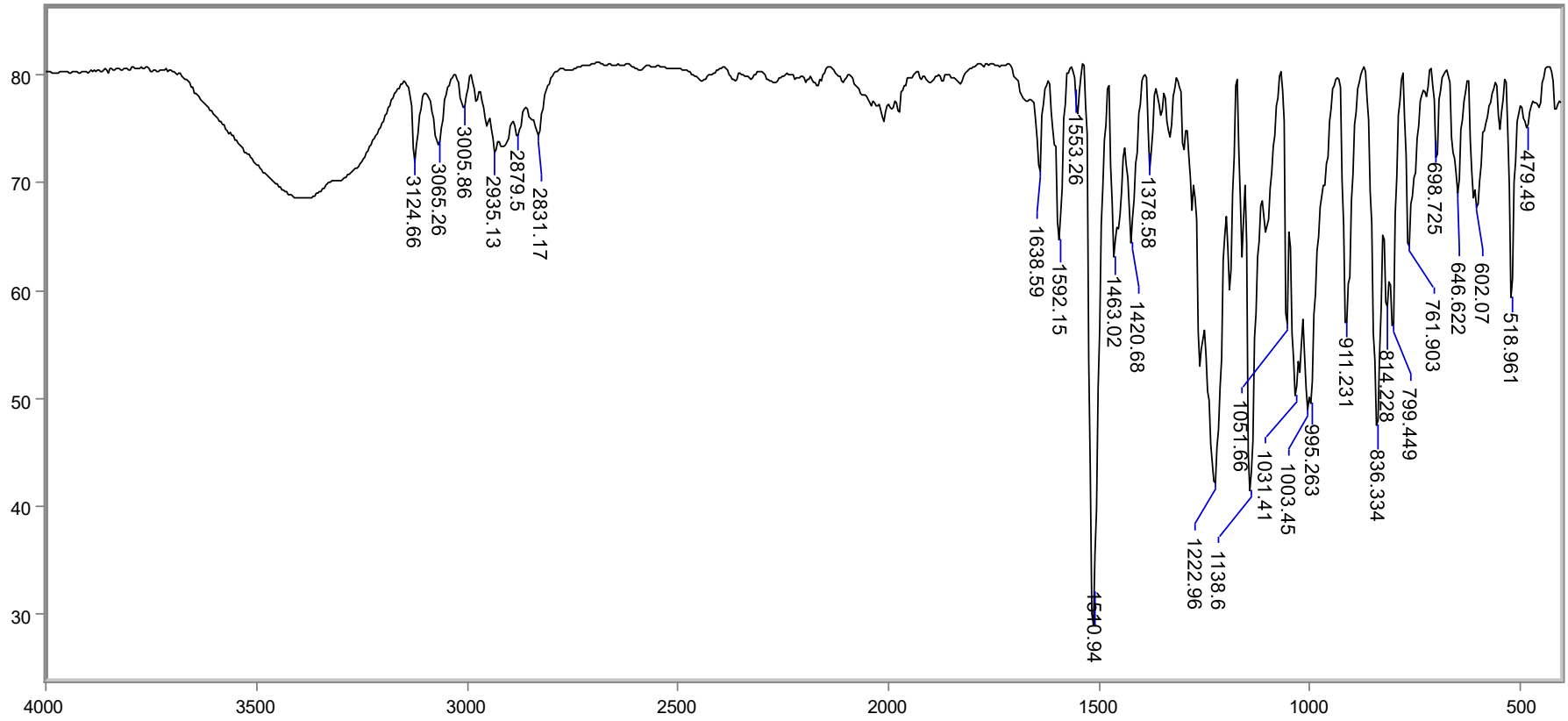
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 114 -Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHZ, CDCl3) do composto 2i.



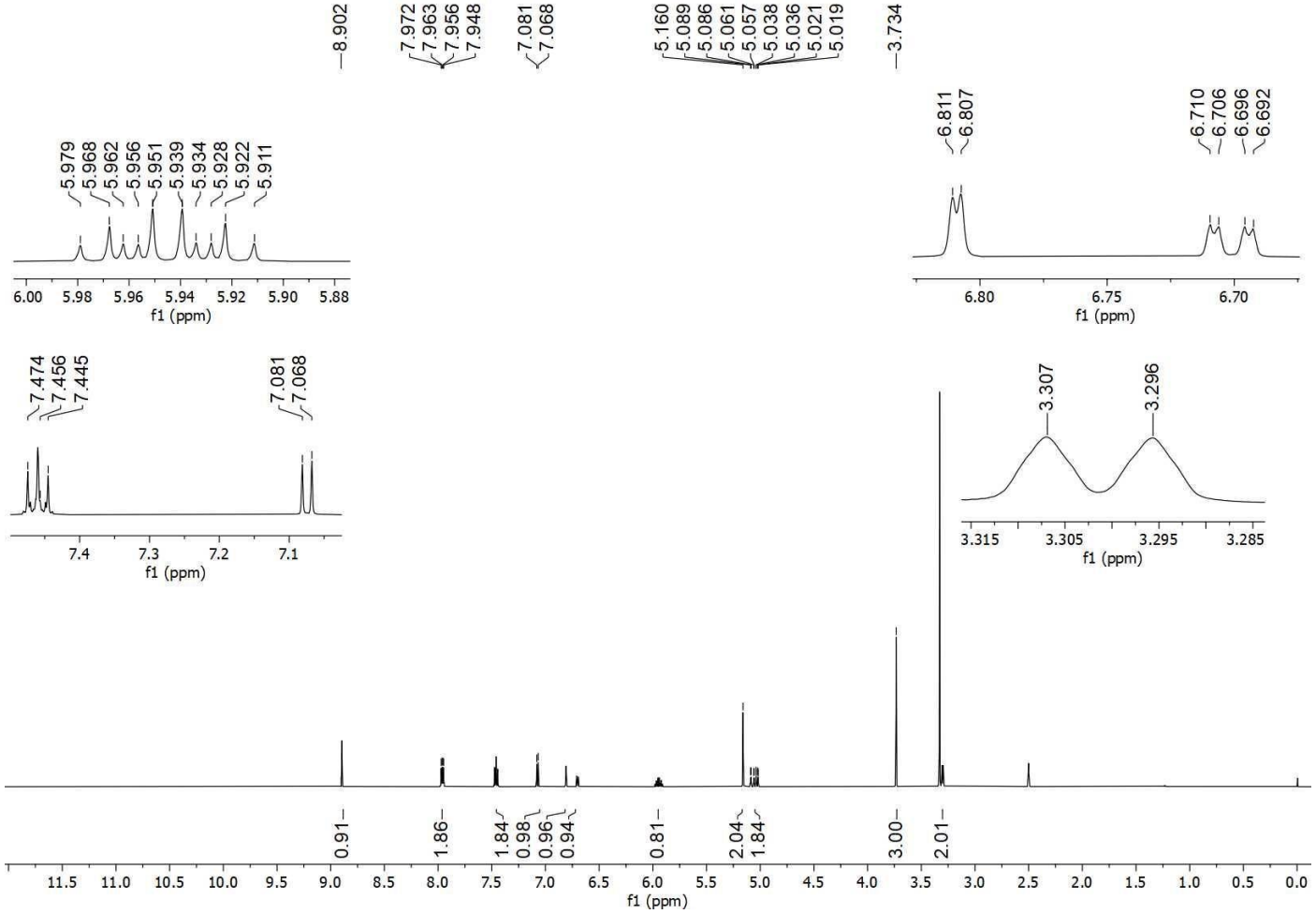
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 115 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2j.



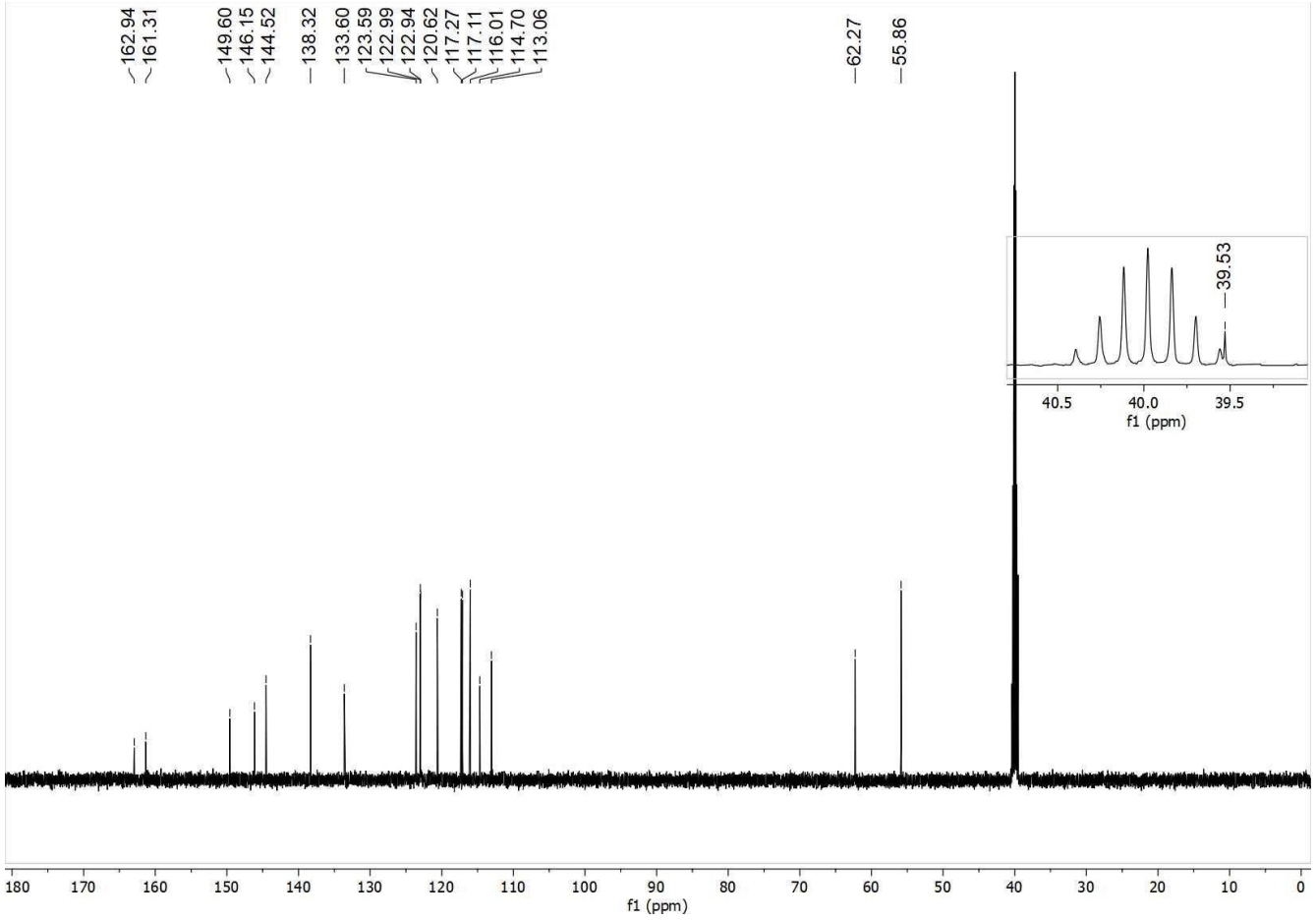
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 116 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2j.



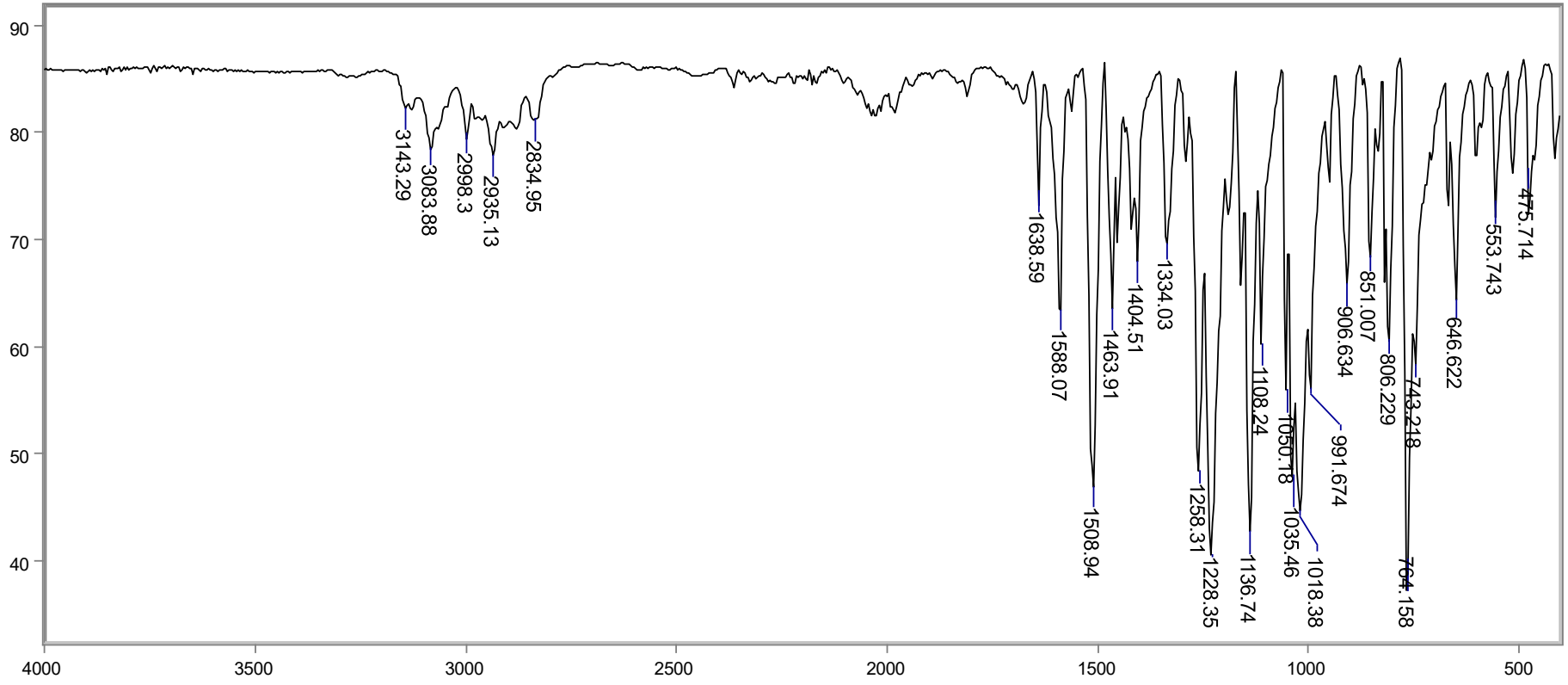
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2j.



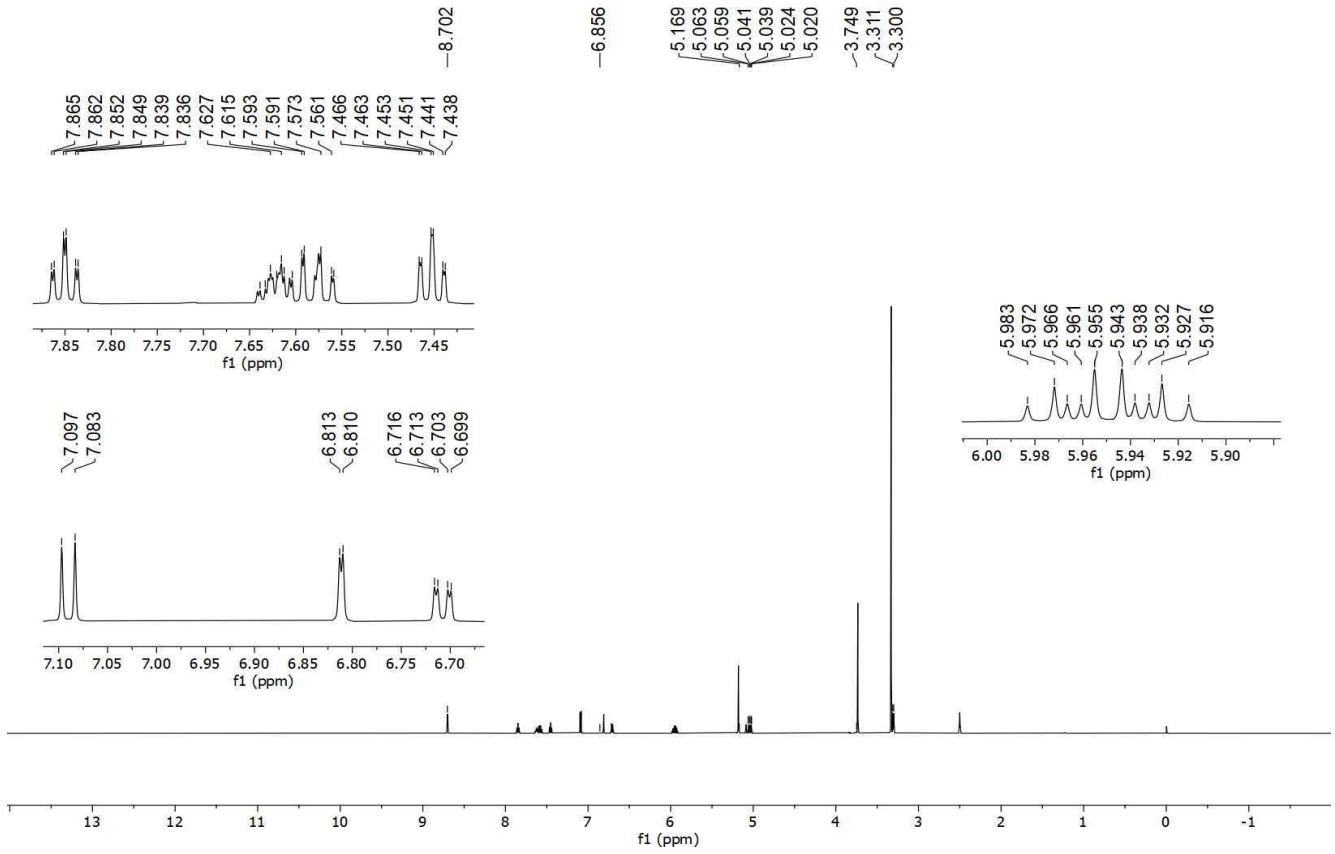
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 118 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2k.



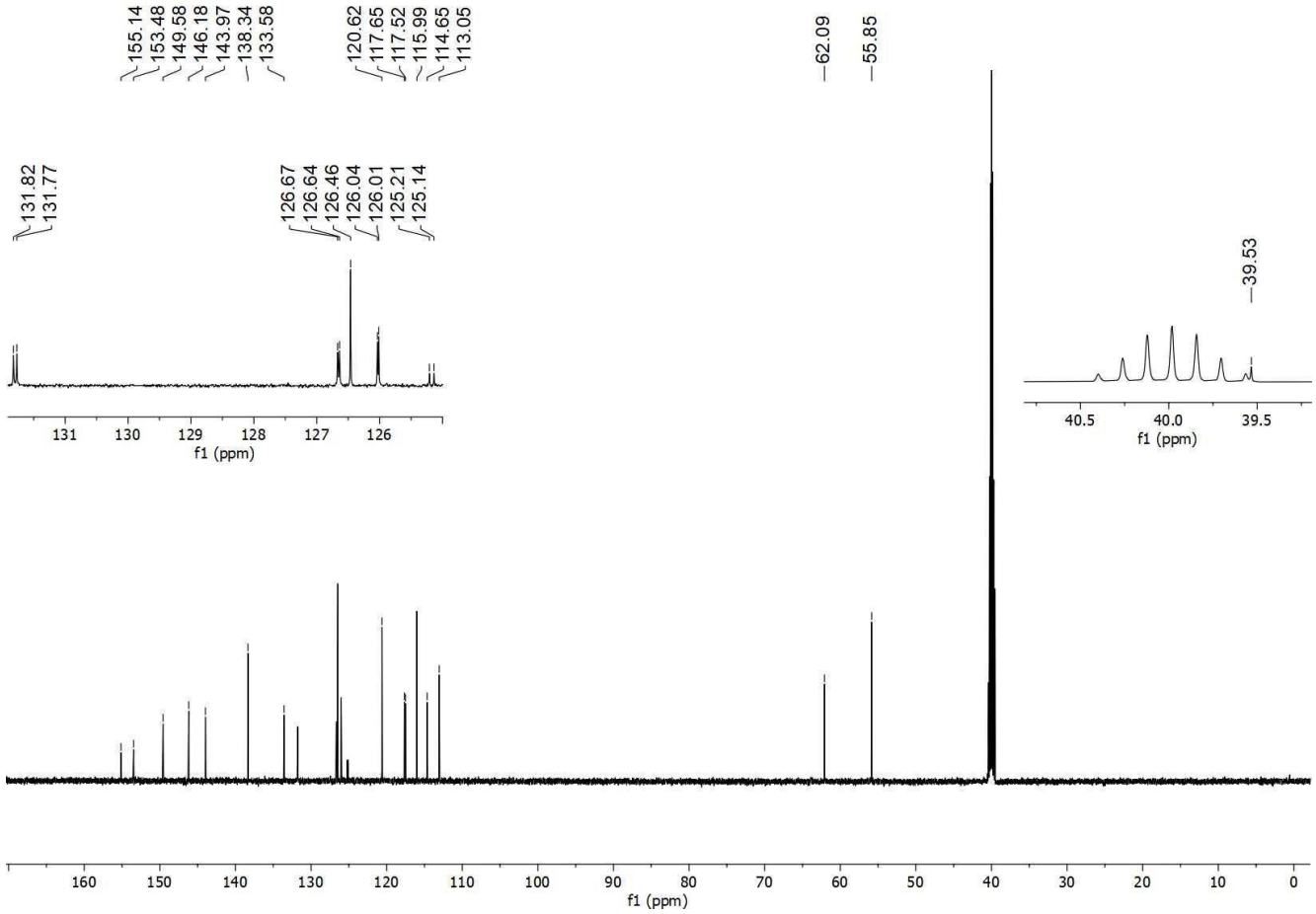
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 119 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2k.



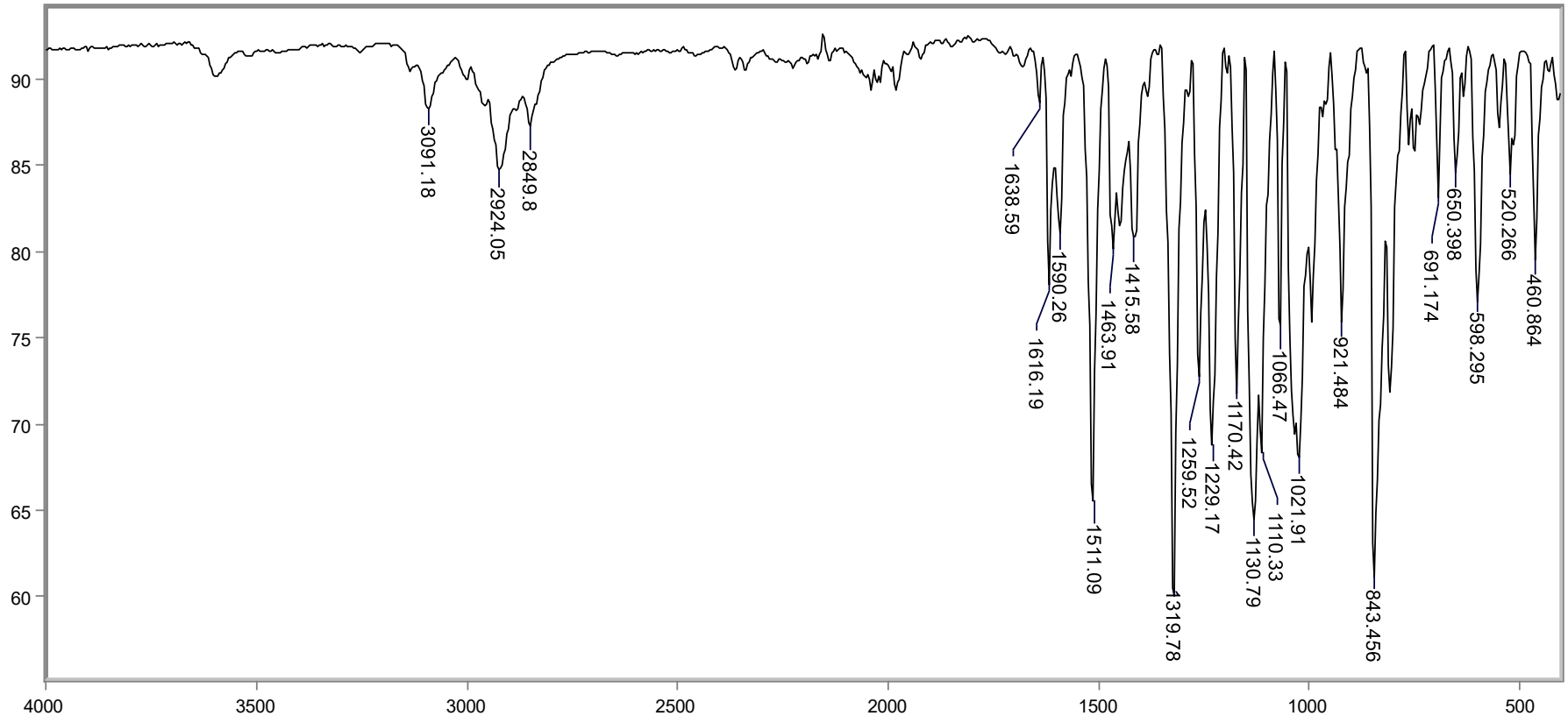
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 120 - Espectro de RMN de ^{1}H (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2k.



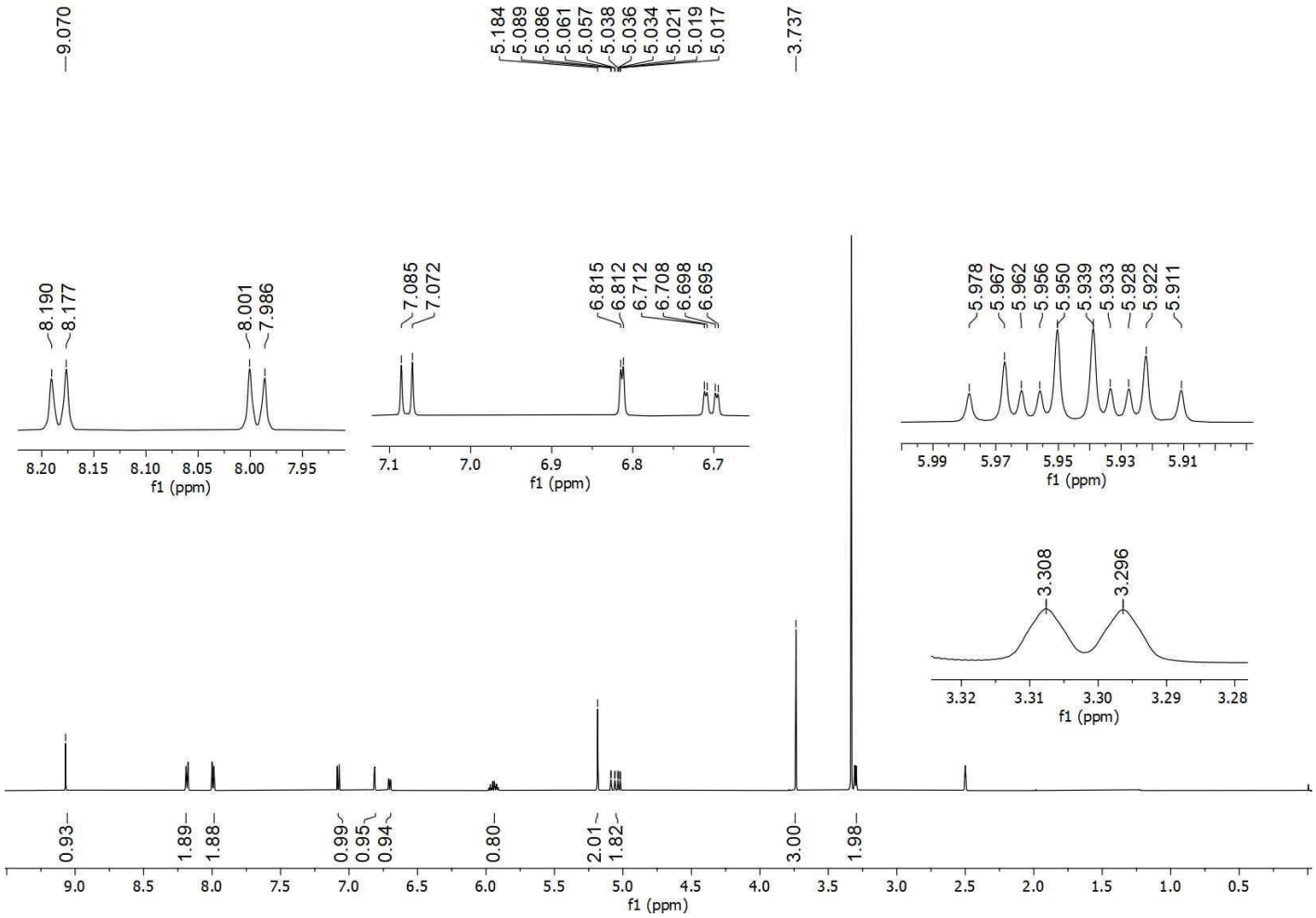
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 121 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2l.



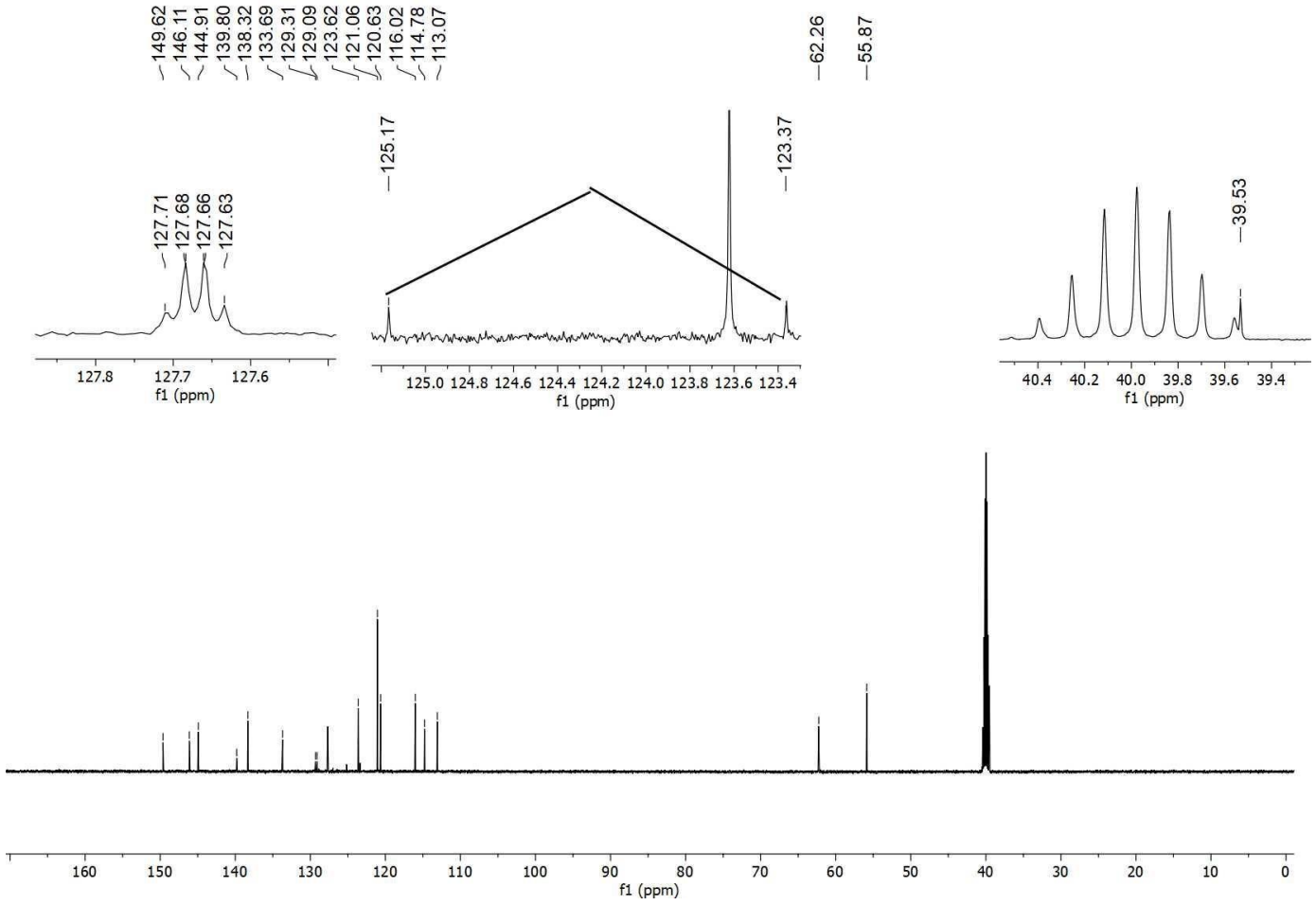
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 122 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2l.



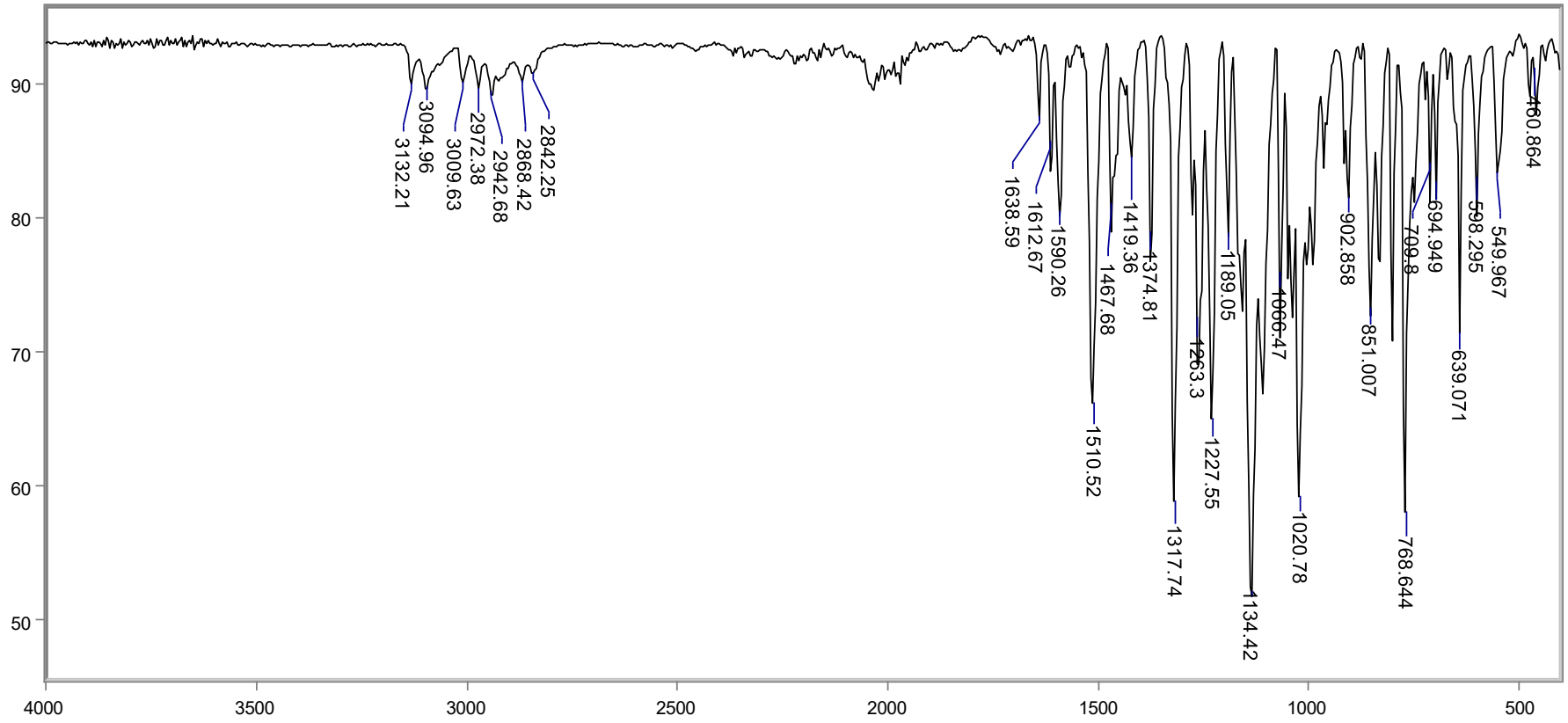
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2l.



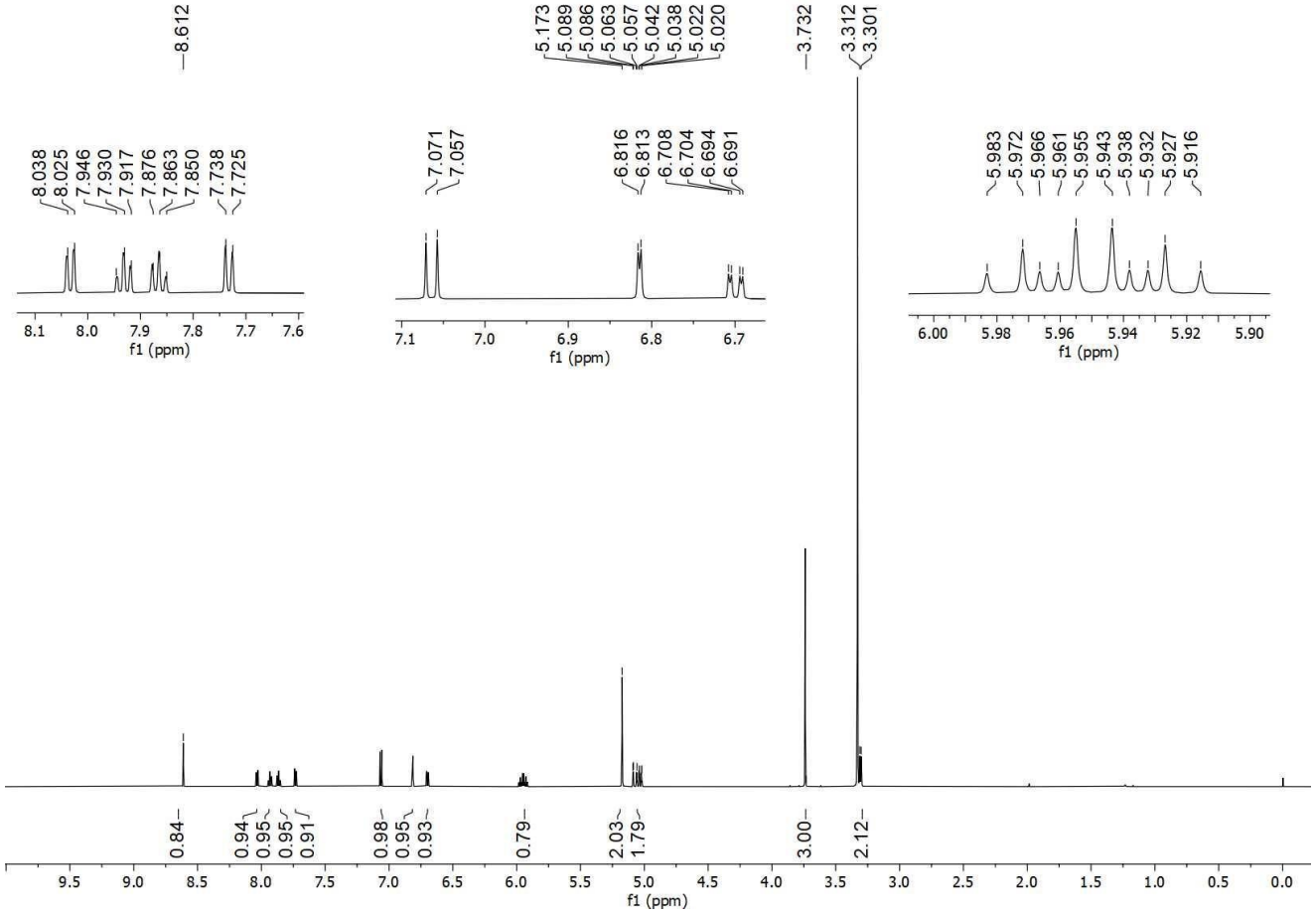
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 124 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2m.



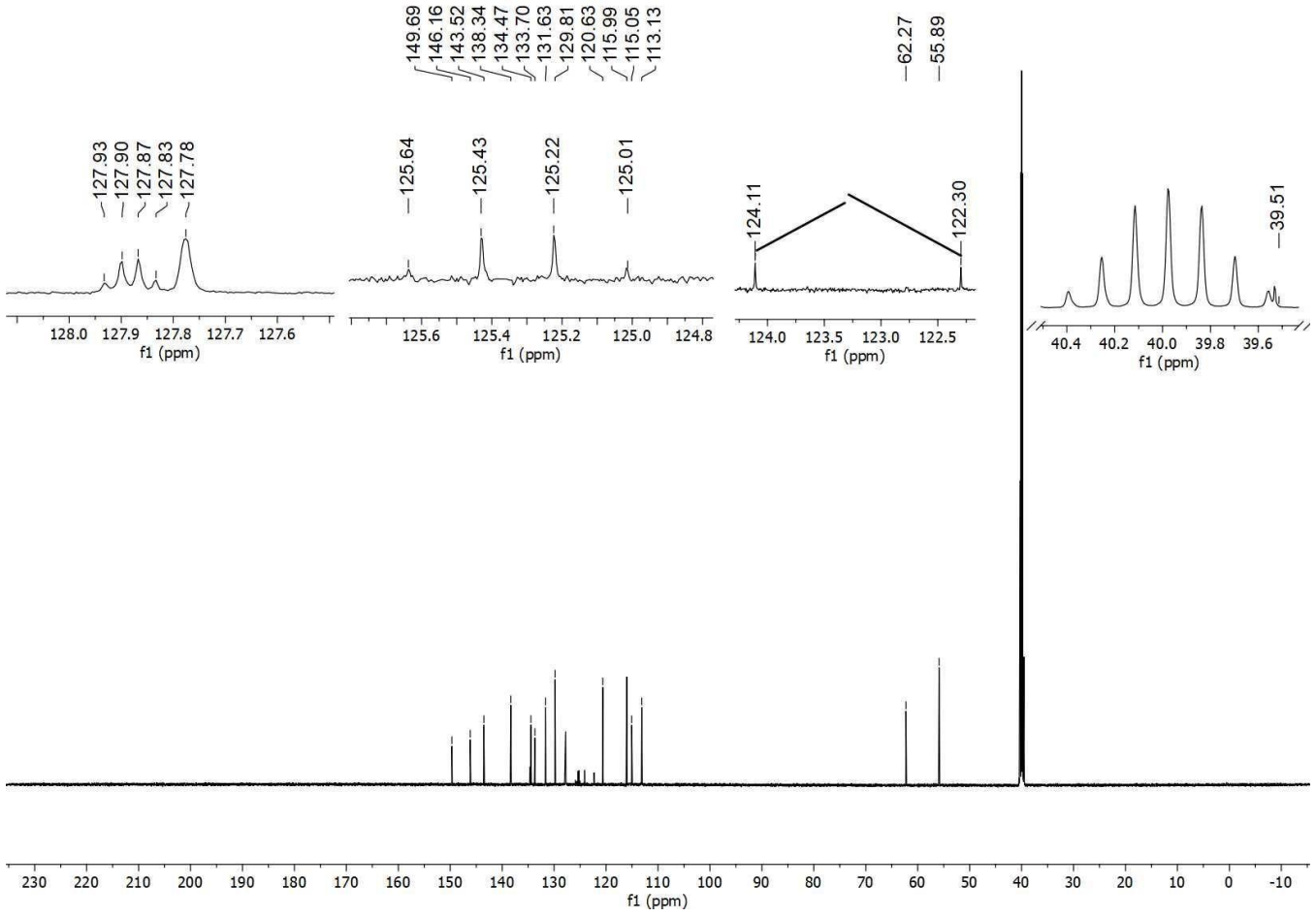
Fonte:Elaborado pelo próprio autor.

Figura 125 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2m.



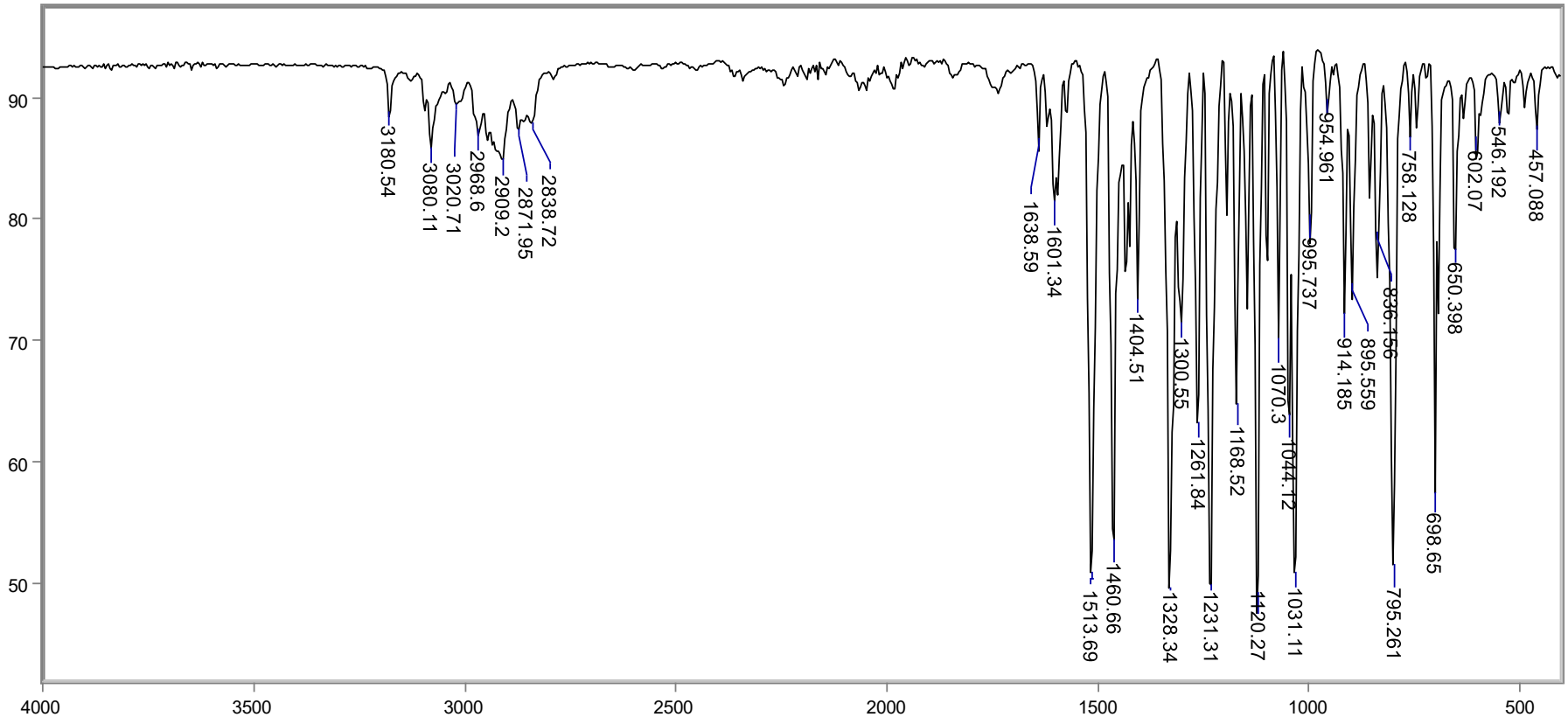
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 126 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2m.



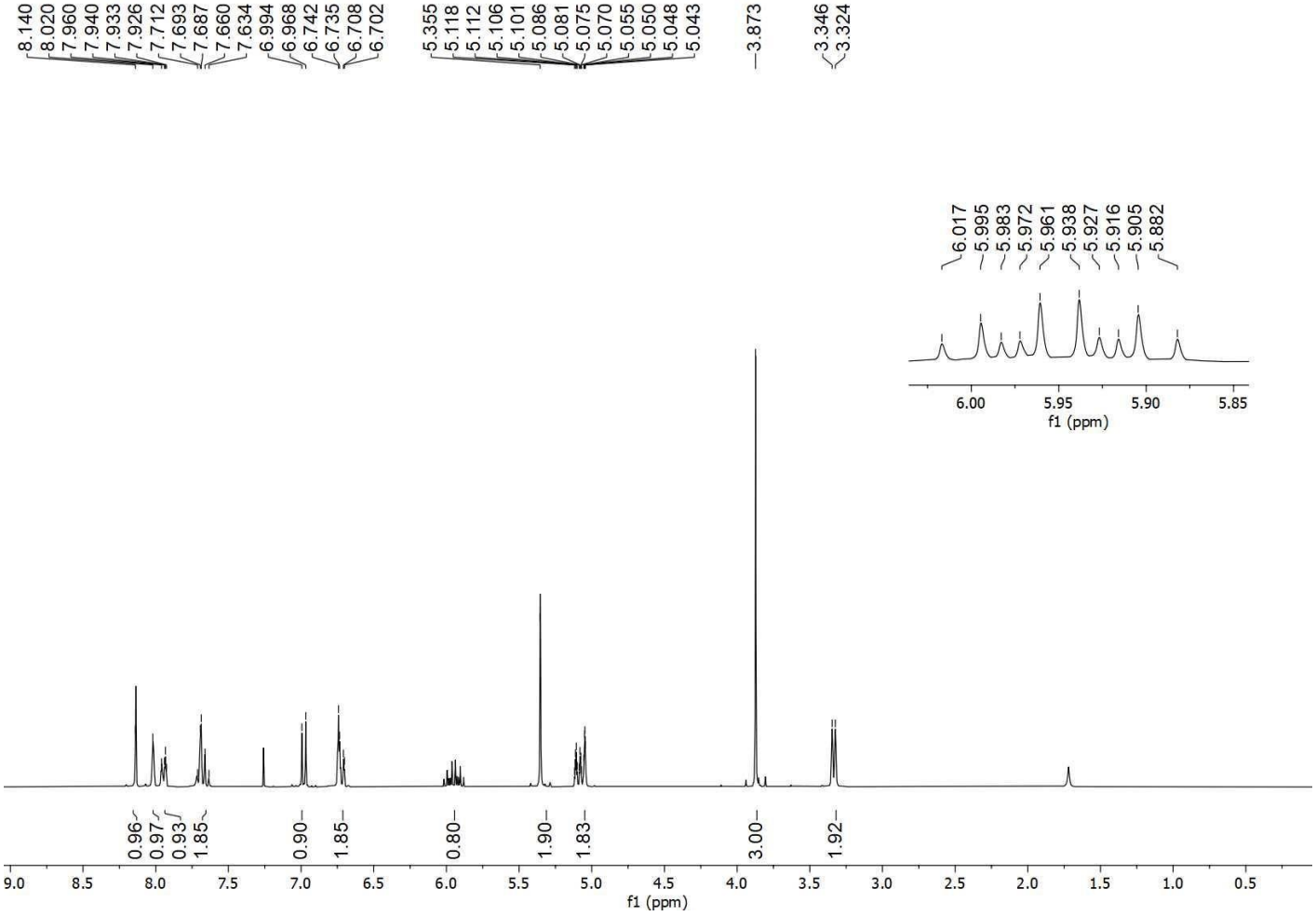
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 127 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2n.



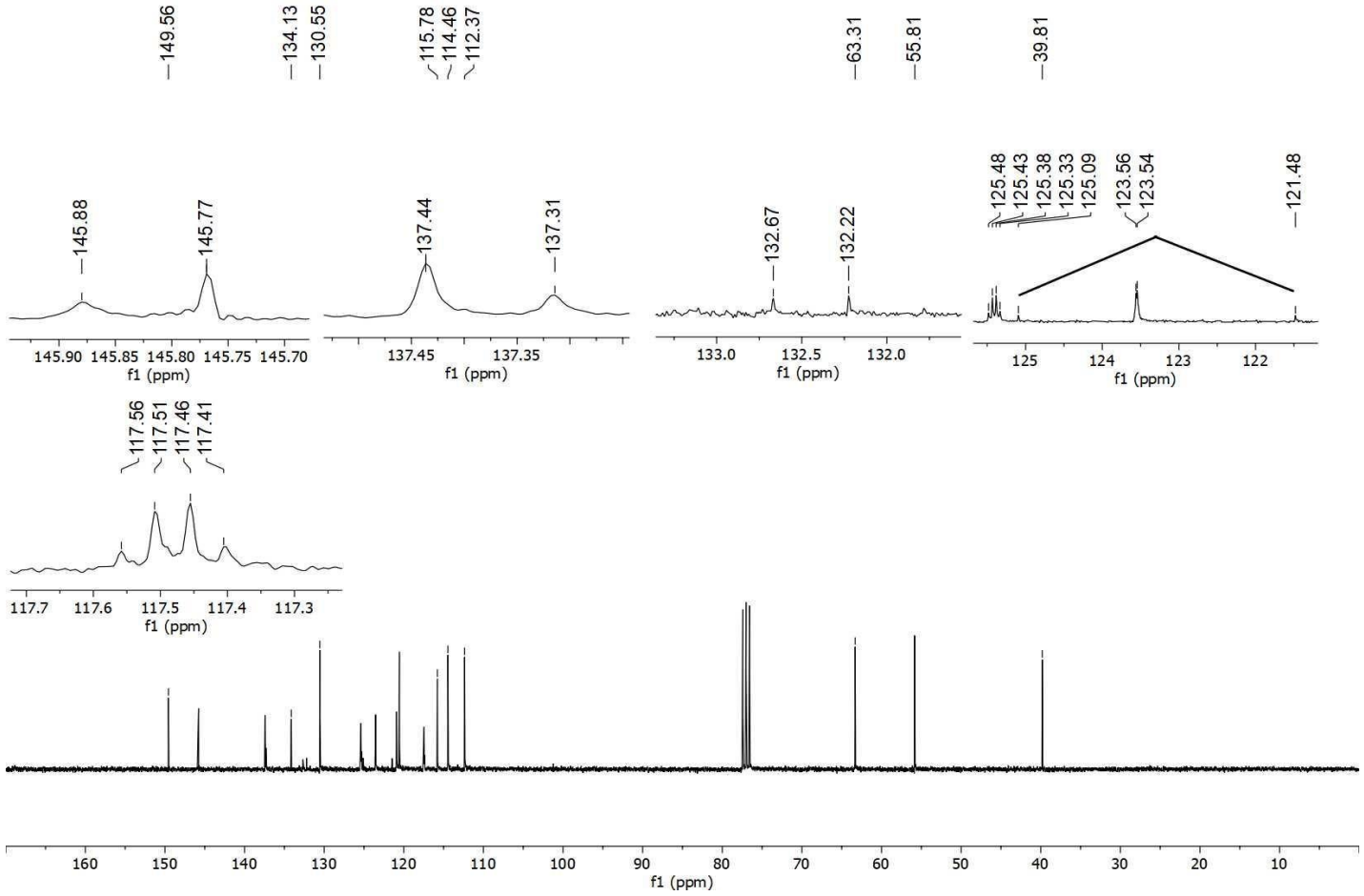
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 128 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2n.



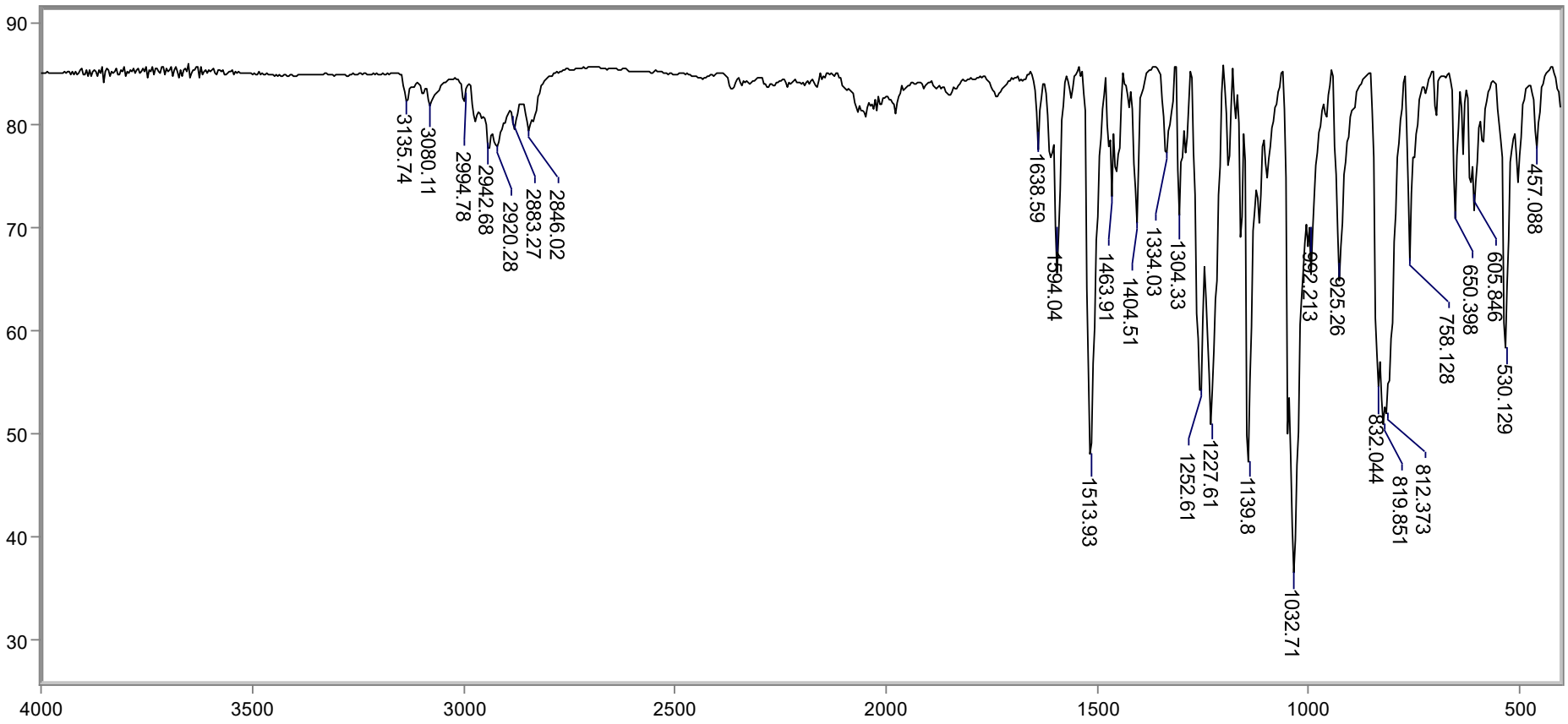
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 129 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2n.



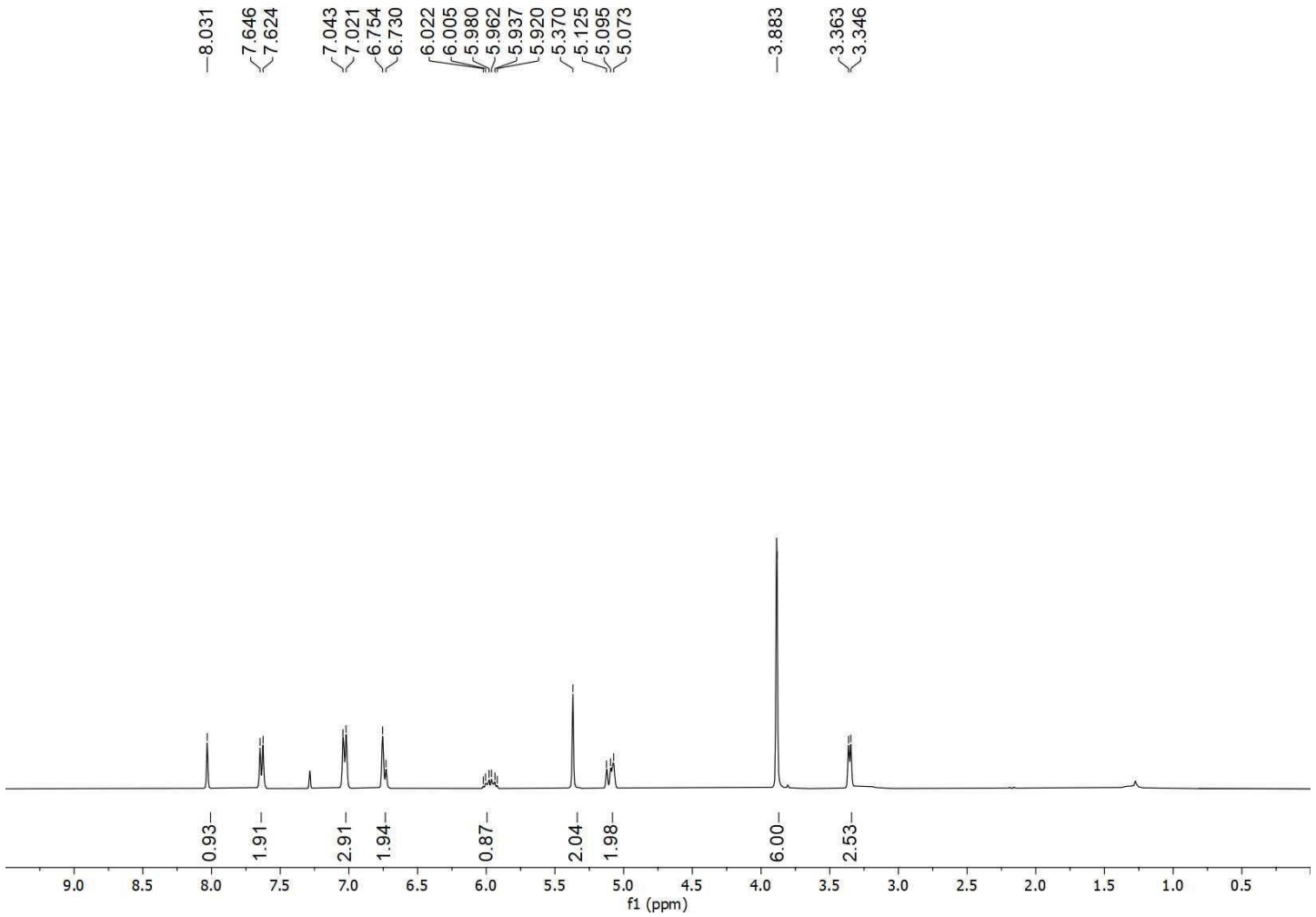
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 130 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2o.



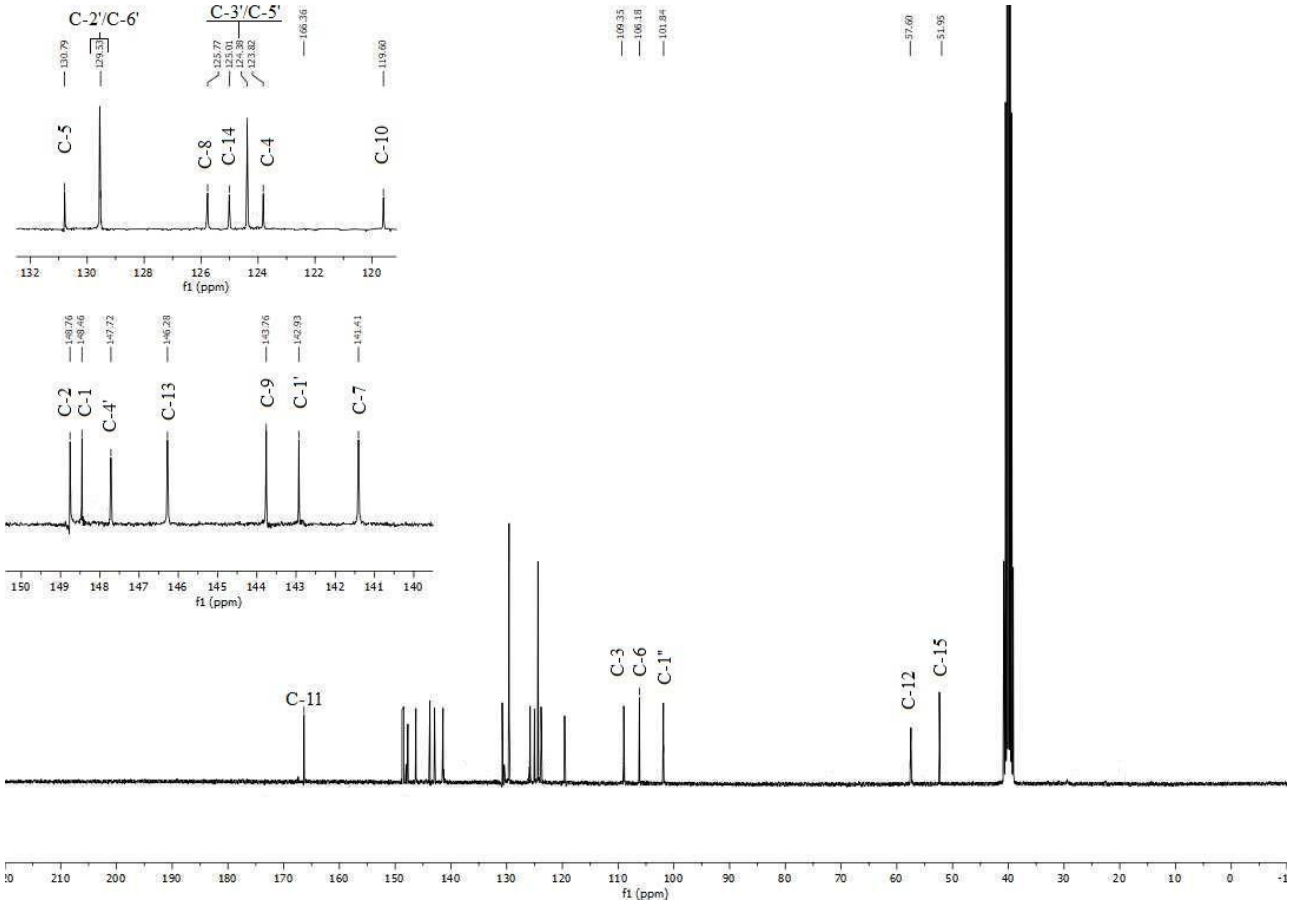
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 131 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, CDCl3) do composto 2o.



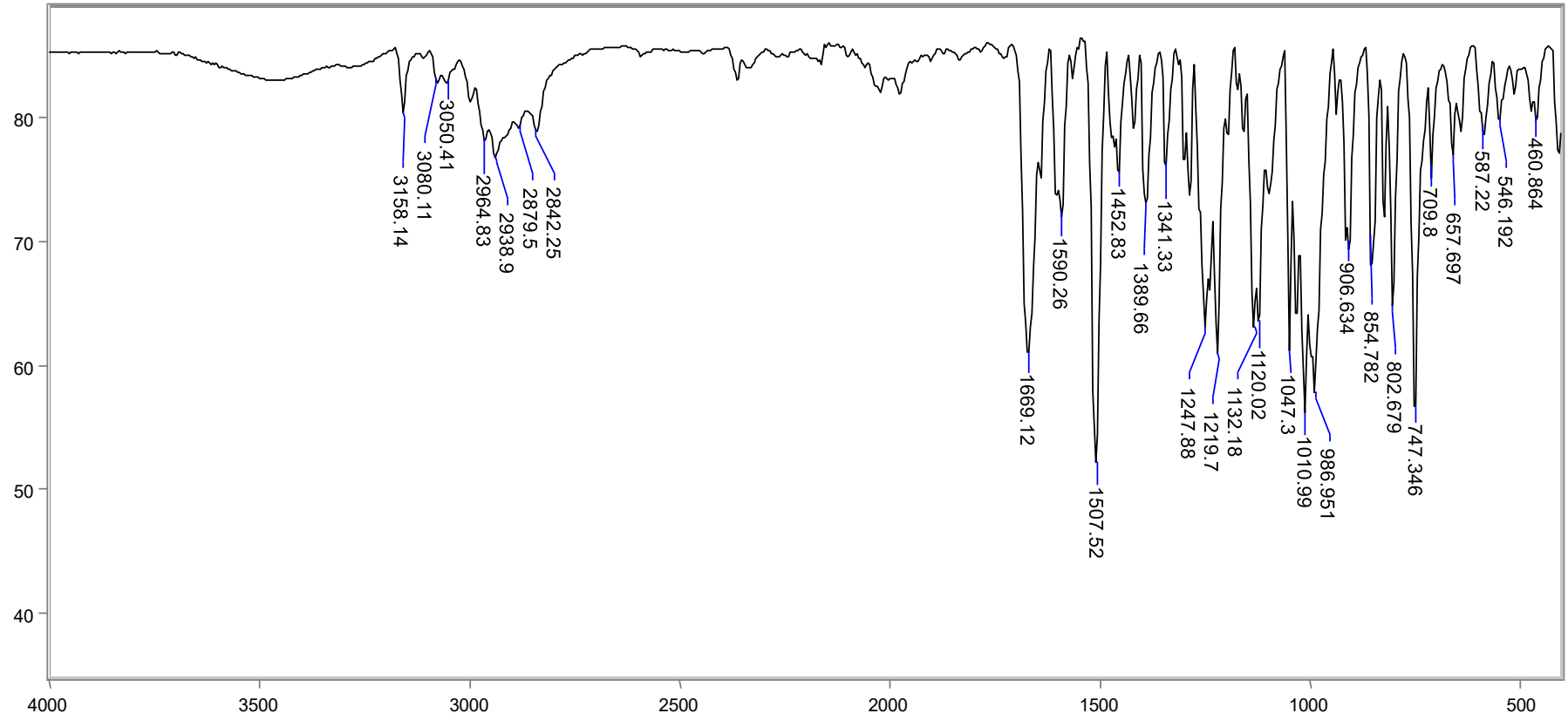
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 132 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHZ, CDCl3) do composto 2o.



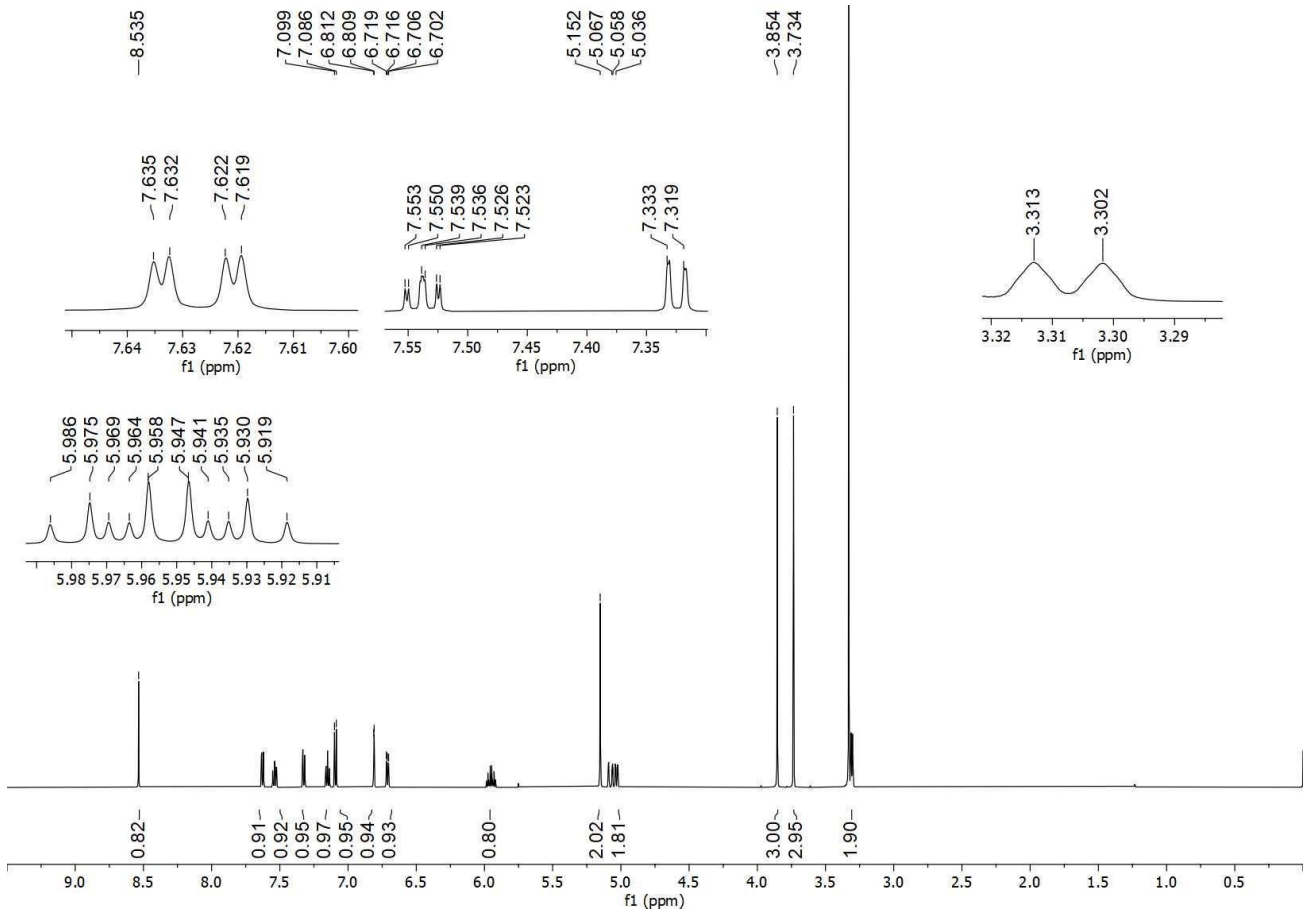
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 133 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2p.



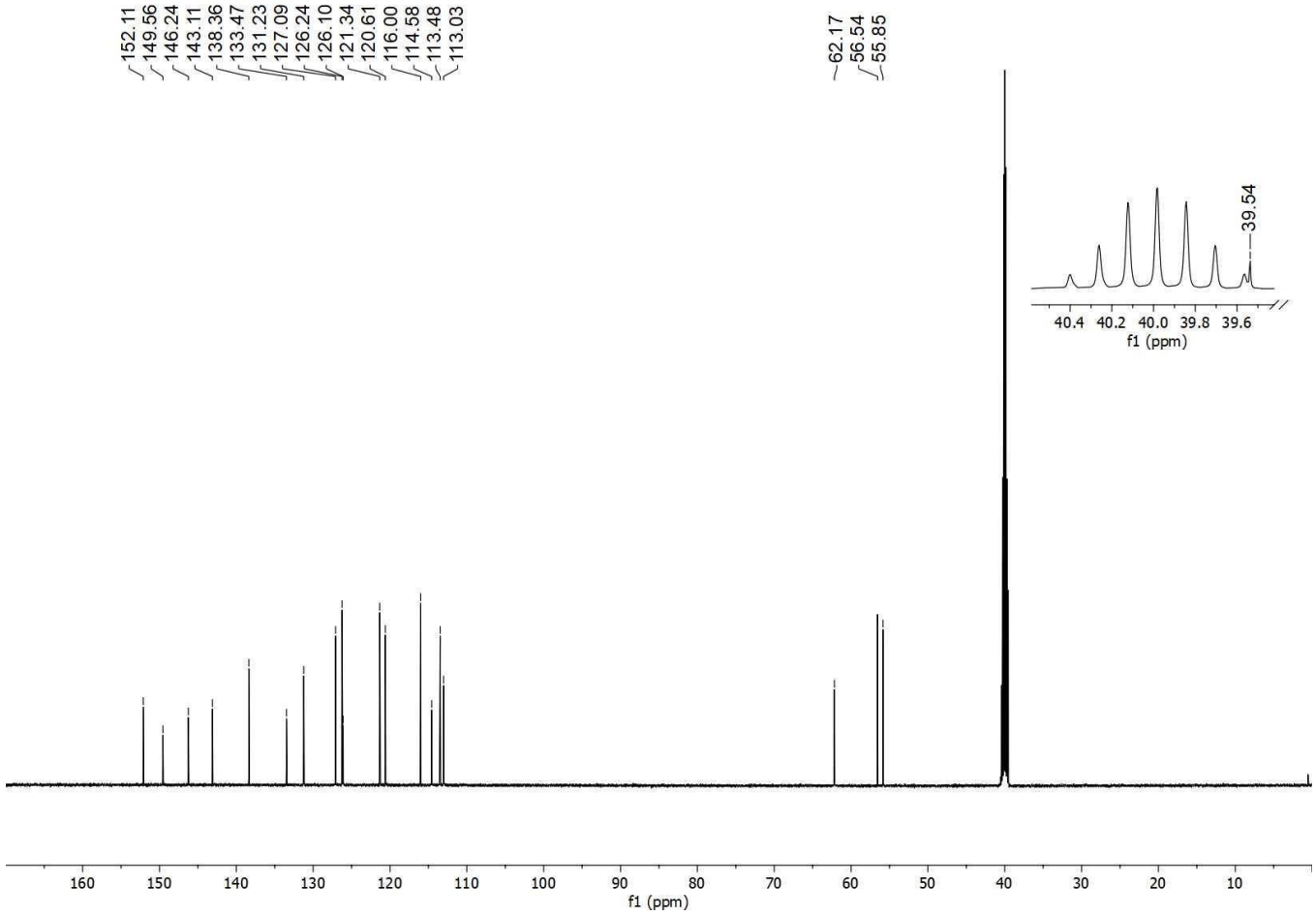
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 134 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2p.



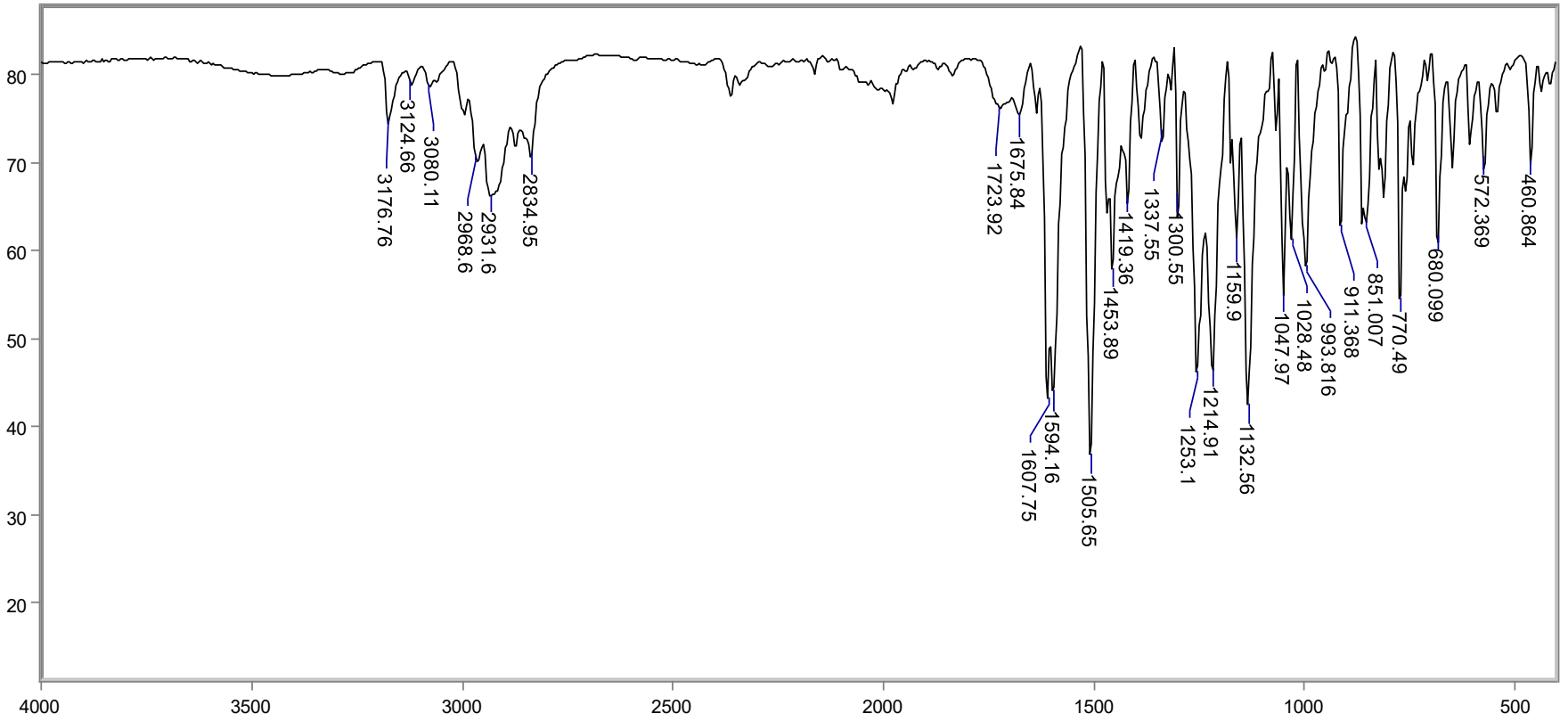
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 135 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2p.



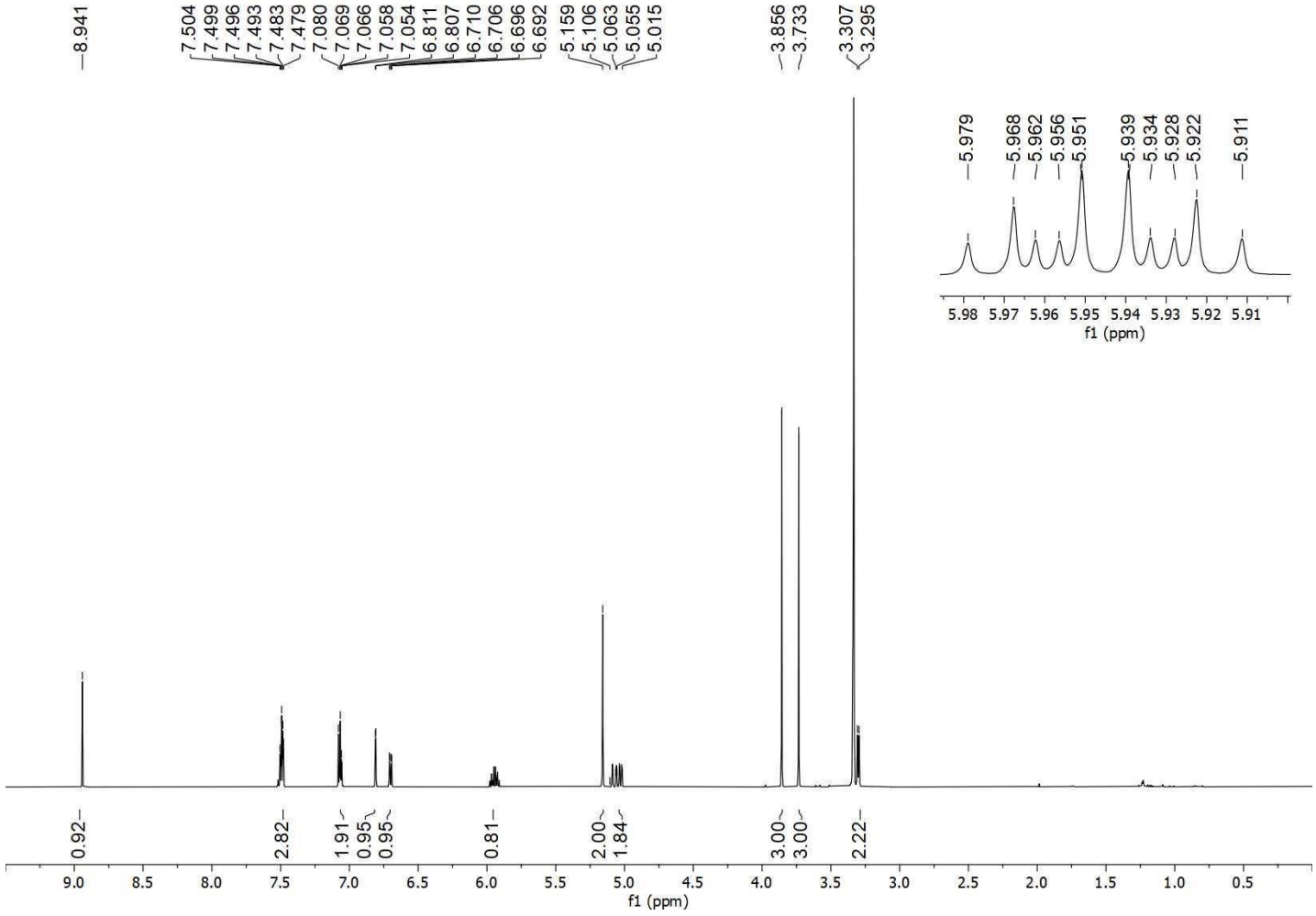
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 136 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2q



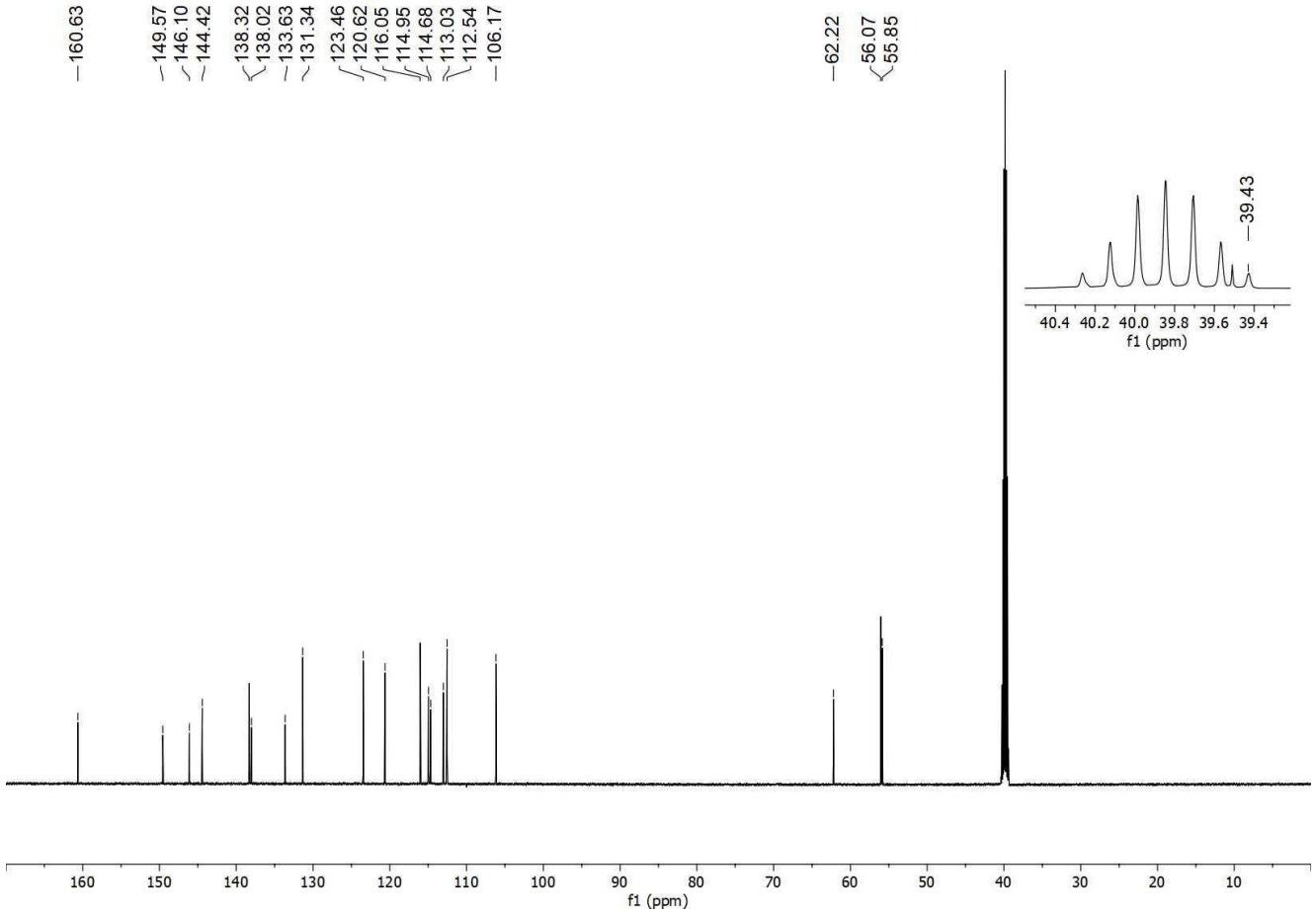
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 137 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2q.



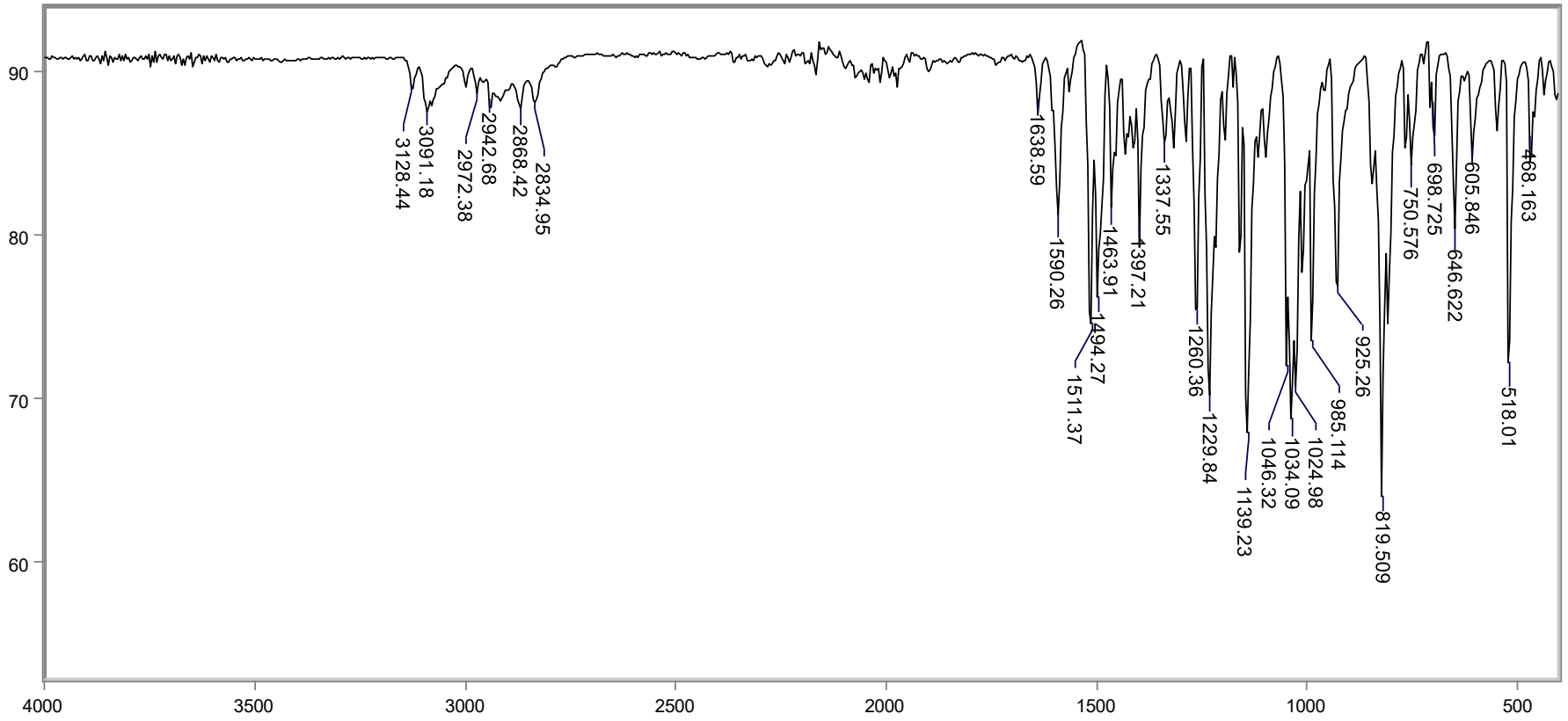
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 138 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2q.



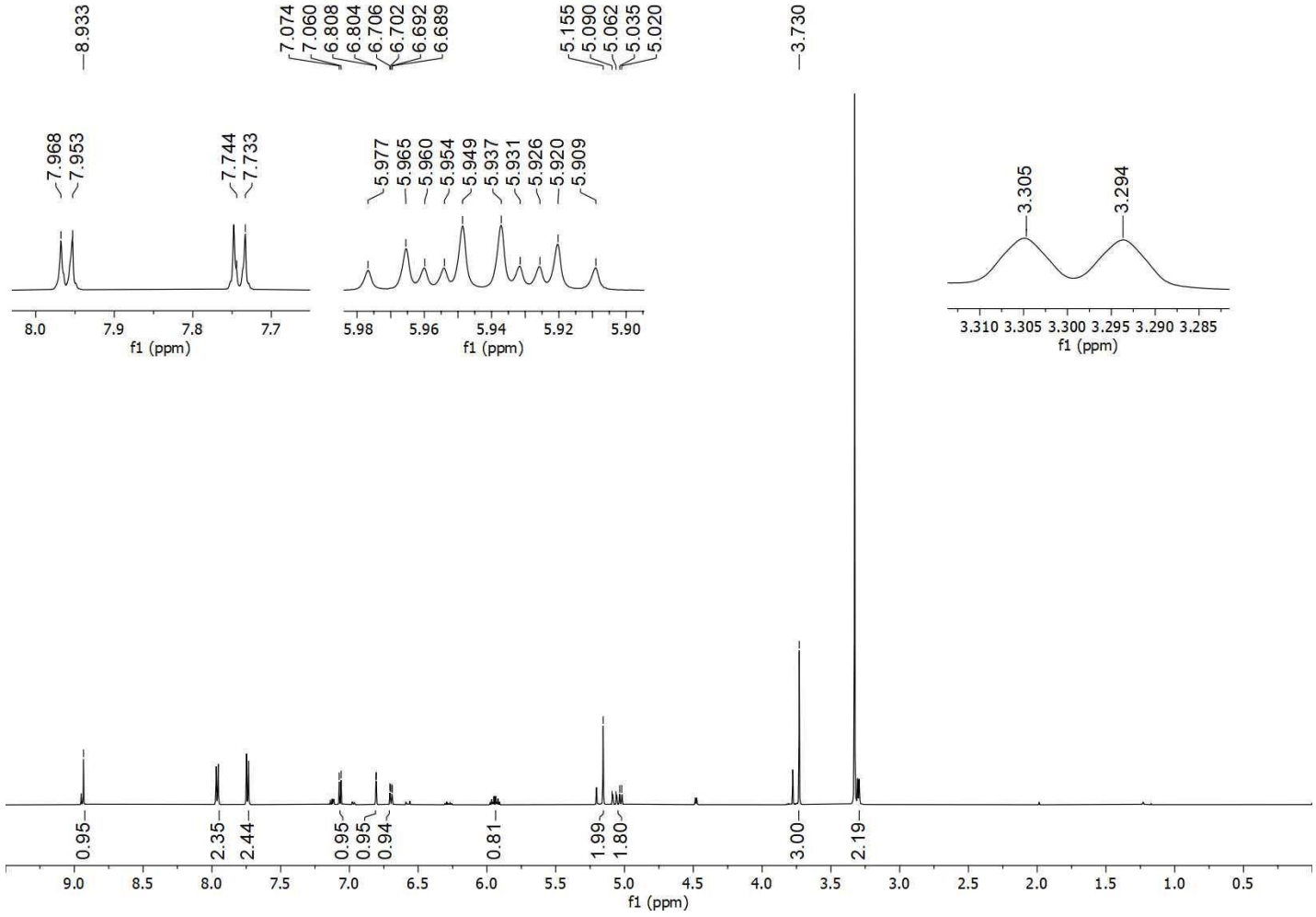
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 139 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2r.



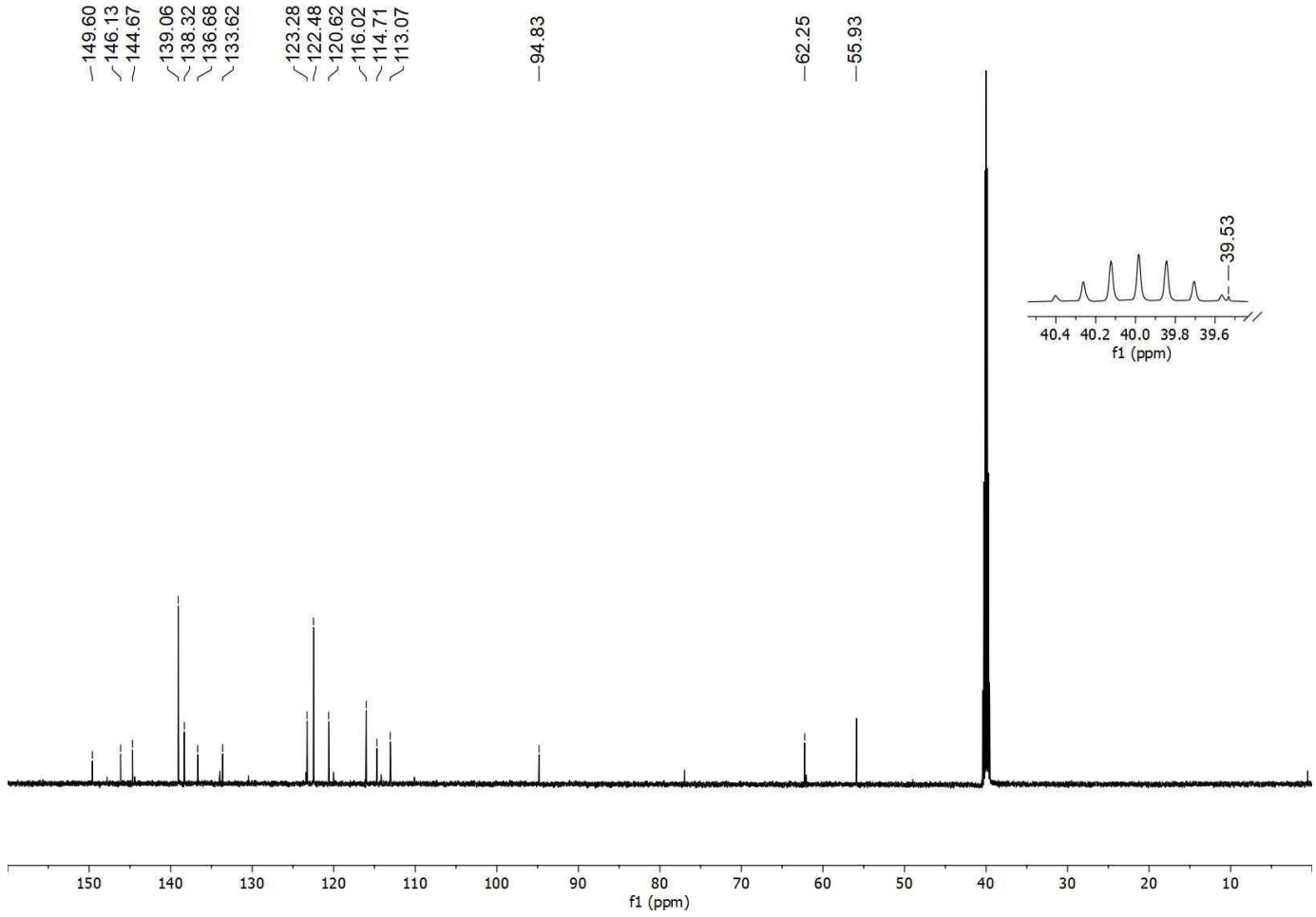
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 140 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2r.



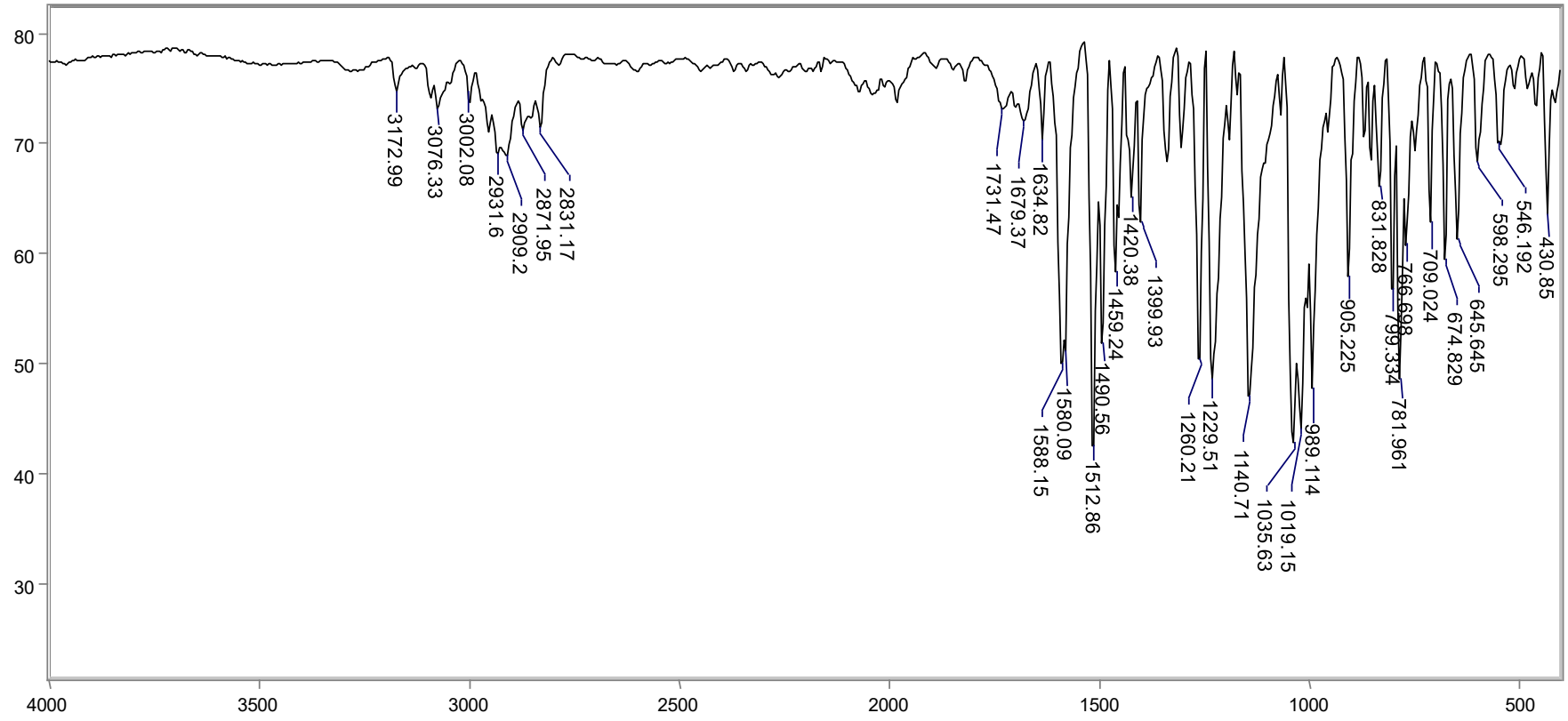
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 141 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2r.



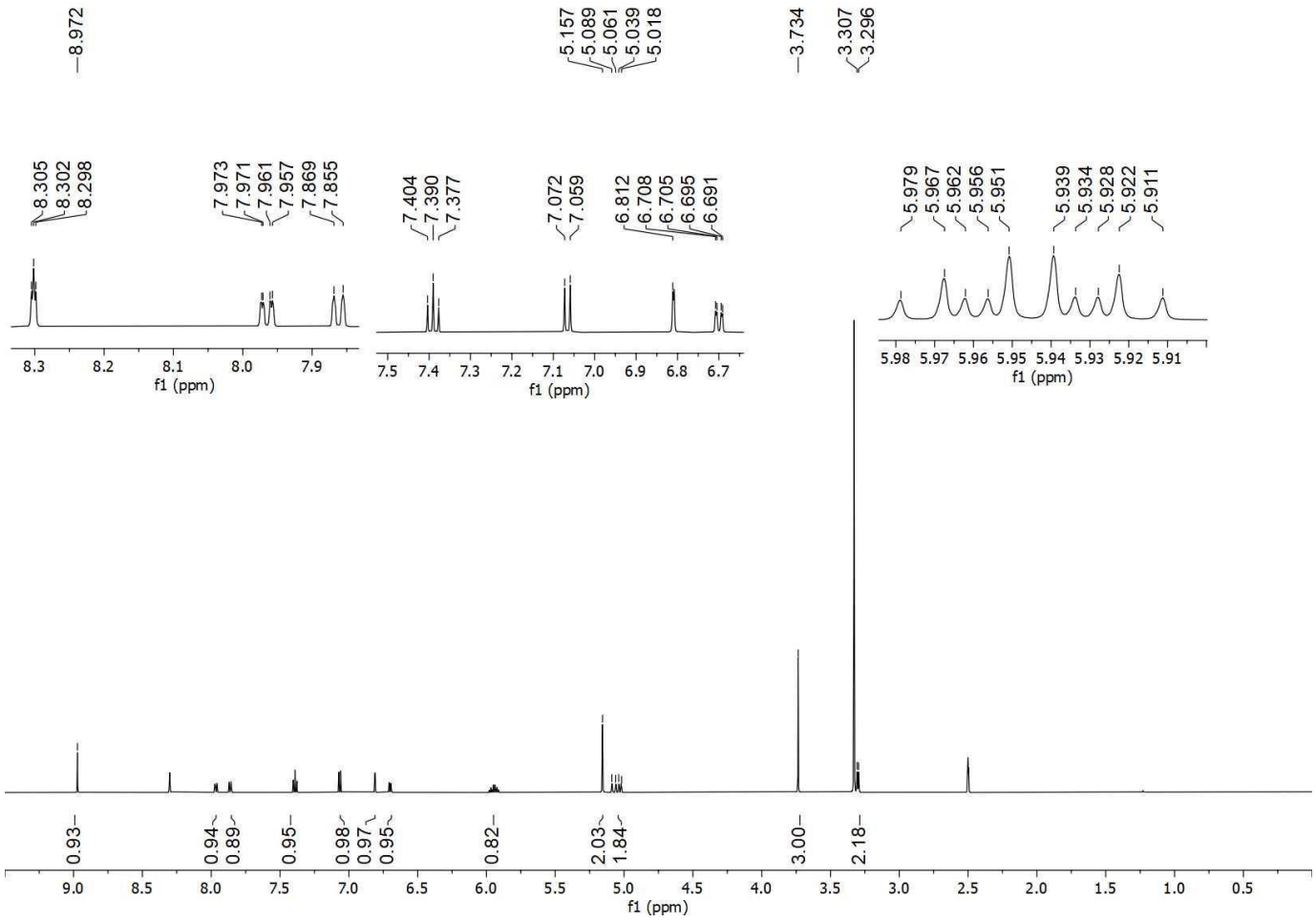
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 142 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2s.



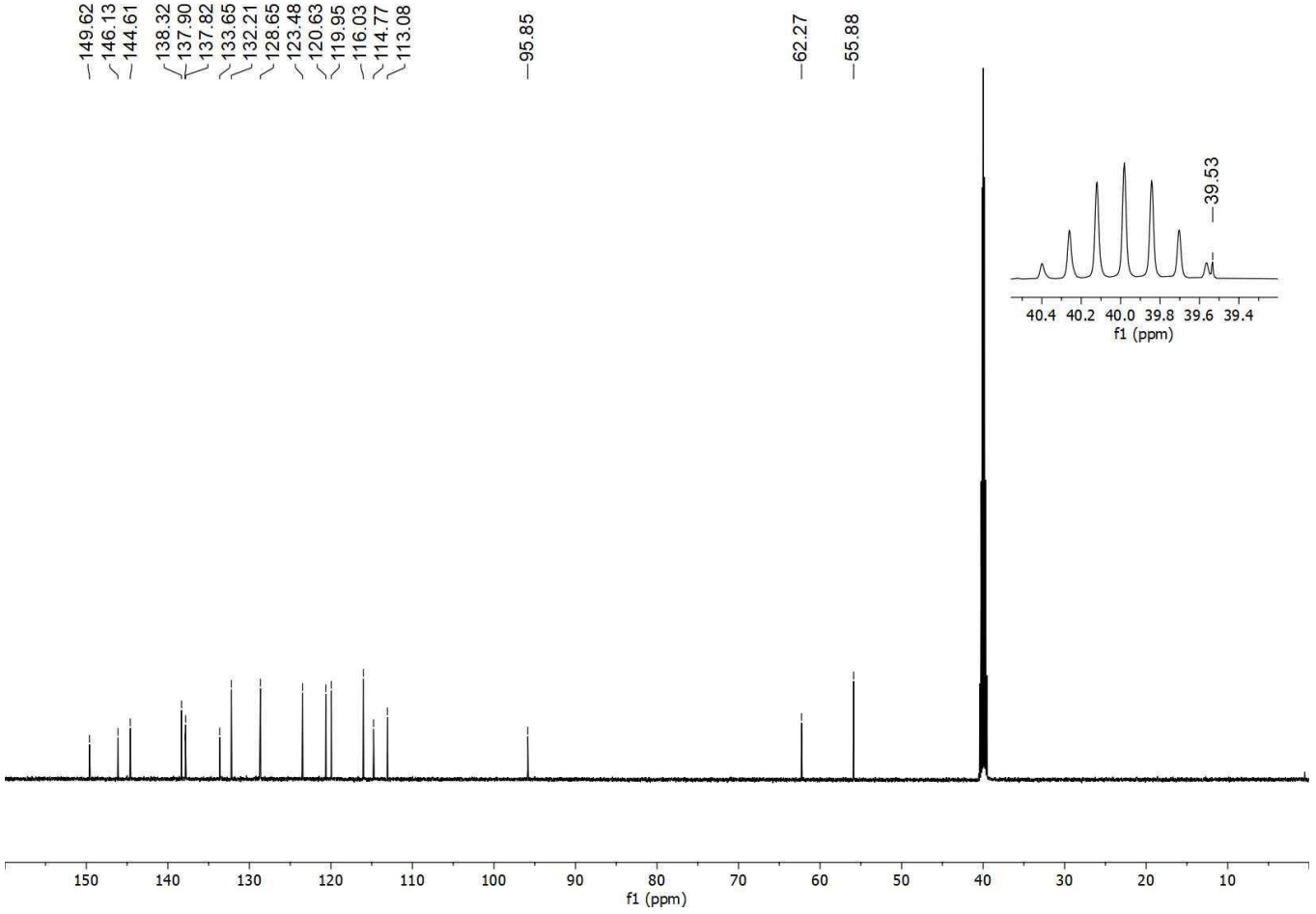
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 143 - Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHZ, DMSO-d6) do composto 2s.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 144 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHZ, DMSO-d6) do composto 2s.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.