

**WAGNER LUIZ PEREIRA**

**SÍNTESE DE ISOBENZOFURANONAS E INDAN-1,3-DIONAS:  
ASPECTOS ESTRUTURAIS E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES  
CITOTÓXICA, LEISHMANICIDA E INIBITÓRIA DA PROTEASE NS2B-NS3  
DO WEST NILE VIRUS (WNV)**

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

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS-BRASIL  
2016**

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

T

Pereira, Wagner Luiz, 1987-

P436s  
2016

Síntese de isobenzofuranonas e inda-1,3-dionas : aspectos estruturas e avaliação das atividades citotóxicas, leishmanicida e inibitória da protease NS2B-NS3 do West Nile Virus (WNV) / Wagner Luiz Pereira. – Viçosa, MG, 2016.

xix, 244f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Compostos químicos. 2. Síntese orgânica. 3. Reações químicas. 4. Isobenzofuranona. 5. Indandiona. 6. Protease. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.2

**WAGNER LUIZ PEREIRA**

**SÍNTESE DE ISOBENZOFURANONAS E INDAN-1,3-DIONAS:  
ASPECTOS ESTRUTURAIS E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES  
CITOTÓXICA, LEISHMANICIDA E INIBITÓRIA DA PROTEASE NS2B-NS3  
DO WEST NILE VIRUS (WNV)**

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

APROVADA: 03 de Outubro de 2016.

---

Antônio Jacinto Demuner

---

Marcelo Henrique dos Santos

---

Cleiton Moreira da Silva

---

Gustavo Costa Bressan

---

Róbson Ricardo Teixeira  
(Orientador)

***Todas as conquistas começam com a decisão de tentar (Gail Devers),  
mas as que de fato edificam o homem são inspiradas por Deus.***

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida e pelos ensinamentos verdadeiros, transmitidos a nós por Nosso Senhor Jesus Cristo, sem os quais a vida e tudo que nela conquistamos não teriam sentido.

A toda minha família, em especial meus pais José Luiz e Graça e meus irmãos Wander e Kélen por todo amor, incentivo e por sempre estarem ao meu lado.

Ao meu orientador e amigo professor Róbson Ricardo Teixeira pelo profissionalismo, incentivo e pela relevante contribuição em minha formação.

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

Ao grupo de pesquisa de Química Supramolecular e Biomimética (DEQ-UFV) ao qual me deu suporte para executar meu trabalho e mais do que isso, me deu a oportunidade de conhecer preciosos amigos.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner, Cleiton Moreira da Silva, Marcelo Henrique dos Santos e Gustavo Costa Bressan por prontamente aceitarem fazerem parte da banca examinadora e pelas relevantes sugestões que enriqueceram o presente trabalho.

A todos os funcionários, professores e estudantes do Departamento de Química (UFV), pelo convívio, momentos de aprendizado e também pelos bons momentos de descontração.

A todos os amigos que ao longo de minha caminhada foram apoio nos momentos difíceis, me repreenderam quando necessário, multiplicaram os

momentos de alegria, me ajudaram a crescer como pessoa voltando-me sempre para o que de fato edifica e me deram forças para que eu me dedicasse nesse trabalho.

Todos que fizeram e fazem parte de minha vida de alguma forma certamente contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Muito obrigado, e que Deus abençoe a todos!

# SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE ESQUEMAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiii
ANEXOS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMO.....	xviii
ABSTRACT.....	xix

	Página
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	1
1.1.APRESENTAÇÃO.....	1
1.2.JUSTIFICATIVA DO TRABALHO.....	11
1.3.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

## Parte I

### CAPÍTULO 2

#### Síntese de 1,2,3-triazóis derivados da indan-1,3-diona e da 6-metoxiisobenzofuran-1(3H)-ona

	Página
2.1. REAÇÕES CLICK.....	20
2.2. GENERALIDADES METODOLÓGICAS.....	26
2.2.1. SÍNTESES.....	28
2.2.1.1. Síntese da 6-metoxiisobenzofuran-1(3H)-ona ( <b>39</b> ).....	28
2.2.1.2. Síntese da 6-hidroxiisobenzofuran-1(3H)-ona ( <b>40</b> ).....	29
2.2.1.3. Síntese da 6-(prop-2-iniloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona ( <b>41</b> ).....	30
2.2.1.4. Síntese da 2,2-di(prop-2-inil)-1H-indano-1,3(2H)-diona ( <b>42</b> ).....	30
2.2.1.5. Síntese dos metanosulfonatos.....	31
2.2.1.6. Síntese das azidas orgânicas.....	33
2.2.1.7. Síntese dos triazóis com núcleo isobenzofuranona.....	35
2.2.1.8. Síntese dos triazóis com núcleo indandiona.....	36

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
2.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115

### **CAPÍTULO 3**

#### **Avaliação das atividades citotóxica e inibitória contra a protease NS2B- NB3 do West Nile Virus (WNV)**

	<b>Página</b>
3.1. INTRODUÇÃO.....	118
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	122
3.2.1 Avaliação da atividade citotóxica.....	122
3.2.2. Avaliação da atividade inibitória contra a protease NS2B-NS3 do West Nile Virus.....	123
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	124
3.3.1. Atividade Citotóxica.....	124
3.3.2. Atividade inibitória contra a protease NS2B-NS3 do WNV.....	129
3.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130

### **Parte II**

### **CAPÍTULO 4**

#### **Estudo do Equilíbrio Ceto-Enólico de Isobenzofuranonas C-3 Funcionalizadas**

	<b>Página</b>
4.1. INTRODUÇÃO.....	133
4.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	135
4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	136
4.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	155

### **CAPÍTULO 5**

#### **Avaliação da Atividade Leishmanicida de Isobenzofuranonas C-3 Funcionalizadas**

	<b>Página</b>
5.1. INTRODUÇÃO.....	156
5.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	158
5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	160
5.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	164

## LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 1

	Página
1.1 Exemplo de fármacos e agroquímicos contendo porções heterocíclicas em suas estruturas.....	1
1.2 Princípio ativo de medicamentos utilizados no tratamento da leishmaniose.....	3
1.3 Triazóis com atividade contra <i>Leishmania amazonenses</i> .....	4
1.4 Estruturas do nifurtimox ( <b>14</b> ) e benznidazol ( <b>15</b> ).....	5
1.5 Triazóis com atividade contra os protozoários <i>Trypanosoma cruzi</i> e <i>Leishmania donovani axenic</i> .....	6
1.6 Princípio ativo de alguns quimioterápicos.....	6
1.7 Isobenzofuranonas avaliadas contra a linhagem celular K562...	7
1.8 Glicosídeos triazólicos e acilonucleosídeos com atividade contra diferentes linhagens de células cancerígenas.....	8
1.9 Anastrozol, fármaco utilizado no tratamento do câncer de mama.....	8
1.10 Flavonóides, de origem natural ativos contra o vírus da dengue tipo 2 (DENV-2).....	9
1.11 Valores de IC <sub>50</sub> de tiadiazoloacrilamidas contra o vírus da dengue tipo 2.....	9
1.12 Compostos 1,2,3-triazólicos ativos contra o vírus da dengue tipo-2.....	10
1.13 Indandiona e compostos com núcleo indandiona.....	11
1.14 Estruturas dos compostos triazólicos derivados da 6-hidroxiisobenzofuran-1(3H)-ona descritos neste trabalho.....	13
1.15 Estruturas dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona descritos neste trabalho.....	14
1.16 Estruturas das isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas avaliadas com respeito à atividade leishmanicida.....	15

### LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 2

2.1 Estruturas dos ésteres metanosulfonatos e rendimentos alcançados nas suas preparações.....	32
2.2 Estruturas das azidas <b>A1-A10</b> e rendimentos alcançados nas suas preparações.....	34
2.3 Estruturas das azidas <b>A11-A14</b> e rendimentos alcançados nas suas preparações.....	35
2.4 Espectro no infravermelho (ATR) do composto <b>39</b> .....	40
2.5 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>39</b> .....	41
2.6 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>39</b> .....	42
2.7 Espectro no infravermelho (ATR) do composto <b>40</b> .....	45
2.8 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do composto <b>40</b> .....	46
2.9 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do composto <b>40</b> .....	47
2.10 Espectro no infravermelho (ATR) do composto <b>41</b> .....	50
2.11 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>41</b> .....	51

2.12	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>41</b> .....	52
2.13	Espectro no infravermelho (ATR) do composto <b>49</b> .....	84
2.14	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>49</b> .....	85
2.15	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>49</b> .....	86
2.16	Valores descritos de deslocamento químico para vizinhos aromáticos ao grupo metoxila.....	87
2.17	Espectro no infravermelho (ATR) do composto <b>42</b> .....	90
2.18	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>42</b> .....	91
2.19	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>42</b> .....	92
2.20	Espectro no infravermelho (ATR) do composto <b>67</b> .....	112
2.21	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>67</b> .....	113
2.22	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>67</b> .....	114
2.23	Valores descritos de constantes de acoplamento $^{19}\text{F}$ - $^{13}\text{C}$ .....	115

### LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 3

	<b>Página</b>	
3.1	Estrutura da fosfoetalamina.....	119
3.2	Triazóis com atividade contra o DENV e contra a protease NS2B-NS3 do WNV.....	121
3.3	Perfil de dose-resposta obtido a partir dos dados obtidos nos ensaios de avaliação da citotoxicidade dos compostos <b>43</b> , <b>44</b> , <b>47</b> e <b>48</b> frente às linhagens celulares HL60, Nalm6 e HepG2....	126
3.4	Perfil de dose-resposta obtido a partir dos dados obtidos nos ensaios de avaliação da citotoxicidade dos compostos <b>56</b> , <b>57</b> e <b>55</b> , frente às linhagens celulares HL60 e HepG2.....	128
3.5	Avaliação do efeito dos compostos <b>43-55</b> e <b>56-68</b> frente à protease NS2B-NS3 do WNV. Foi utilizado o teste estatístico de comparações múltiplas one-way ANOVA, com valor de $p < 0,05$ ...	129
3.6	Estruturas dos compostos que apresentaram atividade inibitória frente à protease NS2B-NS3 do WNV.....	130

### LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 4

	<b>Página</b>	
4.1	Estrutura dos compostos <b>38</b> , <b>71-80</b> .....	134
4.2	Representação do possível equilíbrio ceto-enólico entre as formas dicetônica e ceto-enólica respectivamente, para o composto <b>79</b> .....	135
4.3	Expansões da região aromática dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN em acetona do composto <b>79</b> a diferentes temperaturas, tomando-se como referência o hidrogênio H-3 próximo a 6,66 ppm.....	138
4.4	Expansões da região aromática dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN em DMSO do composto <b>79</b> a diferentes temperaturas, tomando-se como referência o hidrogênio H-3 próximo a 6,59 ppm.....	138
4.5	Expansões da região aromática dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN em metanol do composto <b>79</b> a diferentes temperaturas, tomando-se como referência o hidrogênio H-3 próximo a 6,70 ppm.....	138

4.6	Expansões da região alifática dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN em acetona do composto <b>79</b> a diferentes temperaturas. Os hidrogênios 3' e 5' encontram-se próximos a 2,35 ppm.....	139
4.7	Expansões da região alifática dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN em DMSO do composto <b>79</b> a diferentes temperaturas. Os hidrogênios 3' e 5' encontram-se próximos a 2,27 ppm.....	140
4.8	Expansões da região aromática dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN em metanol do composto <b>79</b> a diferentes temperaturas. Os hidrogênios 3' e 5' encontram-se próximos a 2,34 ppm.....	140
4.9	O aumento da temperatura favorece a rotação dos grupos ao redor ligação C3-C1' do composto <b>79</b> , indicada pela seta curva, levando a uma gradual equiparação do ambiente magnético dos hidrogênios 3' e 5'.....	141
4.10	Expansão do espectro $^1\text{H}$ -RMN do composto <b>79</b> em DMSO a 15 °C e a 25 °C, destacando-se o sinal alargado próximo a 11,5 ppm referente ao hidrogênio do grupo hidroxila.....	142
4.11	Expansão do espectro $^1\text{H}$ -RMN do composto <b>79</b> em acetona a 0, 5 °C, 15 °C, 25 °C, 35 °C e 45 °C, destacando-se o sinal alargado próximo a 10,4 ppm referente ao hidrogênio do grupo hidroxila.....	142
4.12	Expansão do espectro de APT do composto <b>79</b> em acetona a 15 °C, 25 °C e 45 °C. Destaque para C-1' próximo a 110,3 ppm.....	143
4.13	expansão do espectro de APT do composto <b>79</b> em DMSO a 15 °C, 25 °C e 75 °C. Destaque para C-1' próximo a 108,0 ppm....	143
4.14	expansão do espectro de APT do composto <b>79</b> em metanol a 15 °C, 25 °C e 55 °C. Destaque para C-1' próximo a 110,1 ppm.....	144
4.15	Expansão da região alifática do espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN do composto <b>79</b> em acetona a 15 °C, 25 °C e 45 °C. Destaque para o sinal referente a C-3' e C-5' próximo a 47,6 ppm.....	145
4.16	Expansão da região alifática do espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN do composto <b>79</b> em DMSO a 15 °C, 25 °C e 75 °C. Destaque para o sinal referente a C-3' e C-5' próximo a 46,5 ppm.....	145
4.17	Expansão da região alifática do espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN do composto <b>79</b> em metanol a 15 °C, 25 e 55 °C. Destaque para o sinal referente a C-3' e C-5' próximo a 47,9 ppm.....	146
4.18	Representação ORTEP-3 do composto <b>79</b> .....	147
4.19	Parte do empacotamento cristalino visto ao redor do eixo c. As linhas pontilhadas representam interações intermoleculares C-H...O e O-H...O presentes no composto <b>79</b> .....	148
4.20	Expansão da região não aromática do espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto <b>38</b> em acetona a diferentes temperaturas. Destaque para o sinal referente a H-3 próximo a 6,24 ppm e H-1' próximo a 4,24 ppm.....	151
4.21	Expansão da região não aromática do espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto <b>38</b> em DMSO a diferentes temperaturas. Destaque para o sinal referente a H-3 próximo a 6,25 ppm e H-1' próximo a 4,48 ppm.....	151

4.22	Expansão do espectro <sup>1</sup> H-RMN do composto <b>38</b> em DMSO a diferentes temperaturas, destacando-se o sinal alargado próximo a 13,3 ppm referente a H-7'.....	152
4.23	Espectros de APT do composto <b>38</b> em acetona, a diferentes temperaturas (15 °C, 25 °C e 45 °C). É observado o sinal do carbono 1' próximo a 55,8 ppm e do carbono 3 próximo a 78,0 ppm.....	153
4.24	Espectros de APT do composto <b>38</b> , em DMSO, a diferentes temperaturas (15 °C, 25 °C e 75 °C). É observado o sinal do carbono 1' próximo a 55,1 ppm e do carbono 3 próximo a 77,5 ppm.....	153
4.25	Espectros de <sup>13</sup> C-RMN do composto <b>38</b> em acetona, a diferentes temperaturas (15 °C, 25 °C e 45 °C). São observados os sinais referentes aos carbonos 2' e 7' próximos a 196,2 e 197,7 ppm, respectivamente.....	154
4.26	Espectros de <sup>13</sup> C-RMN do composto <b>38</b> em DMSO, a diferentes temperaturas (15 °C, 25 °C e 75 °C). É observado os sinais referentes aos carbonos 2' e 7' próximos a 195,7 e 197,1 ppm, respectivamente.....	154

#### LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 5

		Página
5.1	Parasito do gênero <i>Leishmania</i> . À esquerda, forma promastigota e à direita forma amastigota.....	157
5.2	Atividade leishmanicida da isobenzofuranones <b>38</b> , <b>71</b> a <b>74</b> e <b>77</b> a <b>80</b> contra a forma promastigota. Ensaio MTT foram utilizados para avaliar a viabilidade da forma promastigota de <i>L. infantum</i> após 24 h (A), 48 h (B) e 72 horas (C) de tratamento.....	161
5.3	Resultado da avaliação da citotoxicidade das isobenzofuranonas <b>77</b> e <b>78</b> frente a macrófagos RAW. A viabilidade celular foi avaliada após 24 h (A), 48 h (B) e 72 h (C) de tratamento.....	162
5.4	Avaliação da atividade leishmanicida dos compostos <b>77</b> e <b>78</b> contra macrófagos RAW infectados. As percentagens de macrófagos infectados (A) e os números de formas amastigotas intracelulares por 100 células (B) foram avaliadas.	163
5.5	Estruturas dos compostos <b>77</b> e <b>78</b> que apresentaram maior eficiência nos ensaios de avaliação de atividade leishmanicida.	164

## LISTA DE ESQUEMAS

### LISTA DE ESQUEMAS DO CAPÍTULO 2

	Página
2.1 Representação geral de uma típica reação click.....	21
2.2 Reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de Husgein levando à formação dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.....	22
2.3 Ciclo catalítico como proposto por Sharpless e colaboradores para a reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar catalisada por cobre(I).....	24
2.4 Ciclo catalítico proposto por Worrell e colaboradores para a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I).....	25
2.5 Análise retrossintética relacionada à síntese dos 1,2,3-triazóis <b>43-55</b> .....	37
2.6 Proposta mecanística para a obtenção da isobenzofuran-(3 <i>H</i> )-ona <b>39</b> .....	38
2.7 Proposta mecanística para a obtenção da 6-hidroxiisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona ( <b>40</b> ).....	43
2.8 Proposta mecanística para a obtenção da 6-(prop-2-iniloxi)isobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona ( <b>41</b> ).....	48
2.9 Reação “click” entre a isobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona <b>41</b> e diferentes azidas benzílicas para a preparação dos compostos <b>43-55</b> .....	54
2.10 Sequência de reações envolvidas na preparação das azidas <b>A1-A10</b> .....	68
2.11 Síntese das azidas <b>A11-A14</b> a partir dos brometos de 4-metilbenzila ( <b>A11</b> ), 2-bromobenzila ( <b>A12</b> ) e 3-bromobenzila ( <b>A14</b> ).....	68
2.12 Análise retrossintética dos 1,2,3-triazóis ( <b>56-68</b> ).....	87
2.13 Síntese do composto <b>42</b> e proposta mecanística de sua formação.....	88
2.14 Reação CuAAC utilizada para a obtenção dos compostos triazólicos <b>56-68</b> .....	94

## LISTA DE TABELAS

### LISTA DE TABELAS DO CAPÍTULO 3

	<b>Página</b>
3.1 Valores de IC <sub>50</sub> (µM) obtido quando diferentes linhagens celulares foram tratadas por 48 horas com compostos <b>43</b> a <b>55</b> .....	125
3.2 Valores de IC <sub>50</sub> (µM) obtido quando diferentes linhagens celulares foram tratadas por 48 horas com compostos <b>56</b> a <b>68</b> .....	127

### LISTA DE TABELAS DO CAPÍTULO 4

	<b>Página</b>
4.1 Atribuições dos átomos de hidrogênio e carbono do composto <b>79</b> em acetona, metanol e DMSO deuterados.....	137
4.2 interações intra e intermolecular presentes no composto <b>79</b> .....	148
4.3 Estimava das energias das ligações de hidrogênio assistidas por ressonância E <sub>HB</sub> – E <sub>NHB</sub> , em kJ.mol <sup>-1</sup> .....	149
4.4 Atribuições dos átomos de hidrogênio e carbono do composto <b>38</b> em acetona e DMSO deuterados.....	150

<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	166
<b>ANEXO I: Espectros</b> .....	168
<b>ANEXO II: Publicações</b> .....	241

## LISTA DE ABREVIATURAS

MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio)
MCF7	Câncer de mama
CuAAC	Cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica
$\text{CDCl}_3$	Clorofórmio deuterado
$J$	Constante de acoplamento escalar
CCD	Cromatografia em camada delgada
DMSO	Dimetil sulfóxido
d	Dupleto
$d_{\text{ap}}$	Dupleto aparente
dd	Dupleto duplo
$\delta$	Deslocamento químico
DMSO	Dimetil sulfóxido
$\text{DMSO-}d_6$	Dimetil sulfóxido deuterado
EM	Espectrometria de massas
$R_f$	Fator de retenção
NIH3T3	Fibroblasto normal murino
HepG2	Hepatocarcinoma humano
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
Jukat	Leucemia aguda de células T

HL60	Leucemia mieloide aguda
NALM6	Leucemia linfoide aguda
m/m	Massa/massa
m/v	Massa/volume
MHz	Megahertz
RPMI	Meio para crescimento celular Roswell Park Memorial Institute
B16-F10	Melanoma murino
CD <sub>3</sub> OD	Metanol deuterado
m	Multiplete
P.A.	Para análise
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
ATR	Reflectância Total Atenuada
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
SFB	Soro fetal bovino
t.a.	Temperatura ambiente
T <sub>f</sub>	Temperatura de fusão
t	Triplete

t <sub>ap</sub>	Tripleto aparente
v/v	Volume/volume
DENV	Vírus da Dengue
WNV	Vírus do Oeste do Nilo (West Nile Virus)

## RESUMO

PEREIRA, Wagner Luiz, D. Sc., Universidade Federal de Viçosa, Outubro de 2016. **Síntese de Isobenzofuranonas e Indan-1,3-dionas: Aspectos Estruturais e Avaliação das Atividades Citotóxica, Leishmanicida e Inibitória da protease NS2B-NS3 do West Nile Virus (WNV).** Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

O presente trabalho objetivou a síntese e a avaliação das atividades citotóxica e inibitória da protease NS2B-NS3 de um grupo de isobenzofuranonas e indan-1,3-dionas contendo porções triazólicas em suas estruturas. Na Parte I do trabalho, descreve-se a síntese de treze isobenzofuranonas e treze indan-1,3-dionas contendo porções triazólicas. Os compostos preparados ainda não foram descritos na literatura e a etapa chave envolvida em suas sínteses correspondeu à reação “click” ou reação CuAAC (reação de cicloadição (C) entre um Alcino (A) e uma azida (A) catalisada por cobre (Cu)). Os compostos foram obtidos em rendimentos sinteticamente úteis variando de 43% a 97%. Todos os triazóis foram caracterizados utilizando-se a espectroscopia no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Ensaio *in vitro* revelaram que alguns dos triazóis sintetizados demonstraram possuir atividade moderada contra linhagens de células cancerígenas. A substância 6-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi) isobenzofuran-1(3*H*)-ona, por exemplo, apresentou valores de  $\text{IC}_{50}$  de 51,19 e 16,26  $\mu\text{mol L}^{-1}$  frente às linhagens celulares HL60 (leucemia mieloide aguda) e Nalm6 (leucemia linfóide aguda), respectivamente. Os triazóis também foram avaliados quanto à capacidade de inibir a protease NS2B-NS3 do West Nile Virus (WNV) sendo que na concentração de 16,6  $\mu\text{M}$ , um total de seis dos compostos sintetizados apresentaram porcentagens de inibição variando de 4% a 22%.

Na parte II do presente trabalho foi realizada uma investigação do equilíbrio ceto-enólico de isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas. Estudos de RMN em diferentes condições revelaram que as isobenzofuranonas avaliadas encontram-se na forma enólica. Entretanto, observou-se que as formas cetônica e enólica da 2-(1,3-diidro-3-oxo-1-isobenzofuranil)1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona coexistem em equilíbrio quando esta substância encontra-se solubilizada em acetona e em DMSO. Nota-se que para esse composto em acetona a forma cetônica constitui 34% da mistura e em DMSO 51%. Também relacionado ao tautomerismo ceto-enólico, o estudo por difração de raio-X demonstrou a existência de ligações de hidrogênio assistidas por ressonância (RAHB) no empacotamento cristalino da 3-(2-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxocicloex-1-enil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona. Ainda na Parte II desse trabalho, um total de nove isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas tiveram sua atividade leishmanicida avaliada contra *Leishmania (L.) infantum chagasi*. Todos os compostos se mostraram tóxicos ao parasito, alguns com inibições de 100% da viabilidade da forma promastigota na concentração de 100  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . Além disso, os compostos 3-(2,6-diidroxi-4-isopropilfenil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona e 3-(2,6-diacetoxi-4-isopropilfenil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona apresentaram na concentração de 75  $\mu\text{mol L}^{-1}$  significativa atividade contra a forma amastigota do parasito.

## ABSTRACT

PEREIRA, Wagner Luiz, D. Sc., Universidade Federal de Viçosa, October, 2016. **Synthesis of Isobenzofuranones and Indan-1,3-diones: Structural Aspects and Evaluation of Cytotoxic, Leishmanicide, and NS2B-NS3 West Nile Virus Protease Inhibitory Activities.** Adviser: Róbson Ricardo Teixeira.

The present investigation aimed the synthesis of isobenzofuranones and indan-1,3-diones containing triazolic portions in their structures. The synthesized compounds had their cytotoxic and NS2B-NS3 West Nile Virus protease inhibitory activities evaluated. In Part I of this study, it is described the preparation of thirteen isobenzofuranones and thirteen indan-1,3-diones, both containing triazolic functionalities. The key step involved in the synthesis of these substances corresponded to the click reaction also known as CuAAC reaction (Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition reaction). The synthesized triazoles have not been described in the literature, and they were obtained in synthetically useful yields ranging from 43% to 97%. The prepared compounds were characterized using IR and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopies. *In vitro* biological assays carried out with the triazolic isobenzofuranones and indan-1,3-diones revealed that some of them display moderate activity against cancer cell lines. For instance, the compounds 6-((1-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)isobenzofuran-1(3*H*)-one showed  $\text{IC}_{50}$  values of 51.19 and 16.26  $\mu\text{mol L}^{-1}$  against HL60 (acute myeloid leukemia) and Nalm6 (acute lymphocytic leukemia), respectively. The triazoles were also evaluated for the ability to inhibit the NS2B-NS3 West Nile Virus (WNV) protease. At the concentration of 16.6  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , a total of six of the synthesized compound showed inhibitory effects ranging from 4% to 22%.

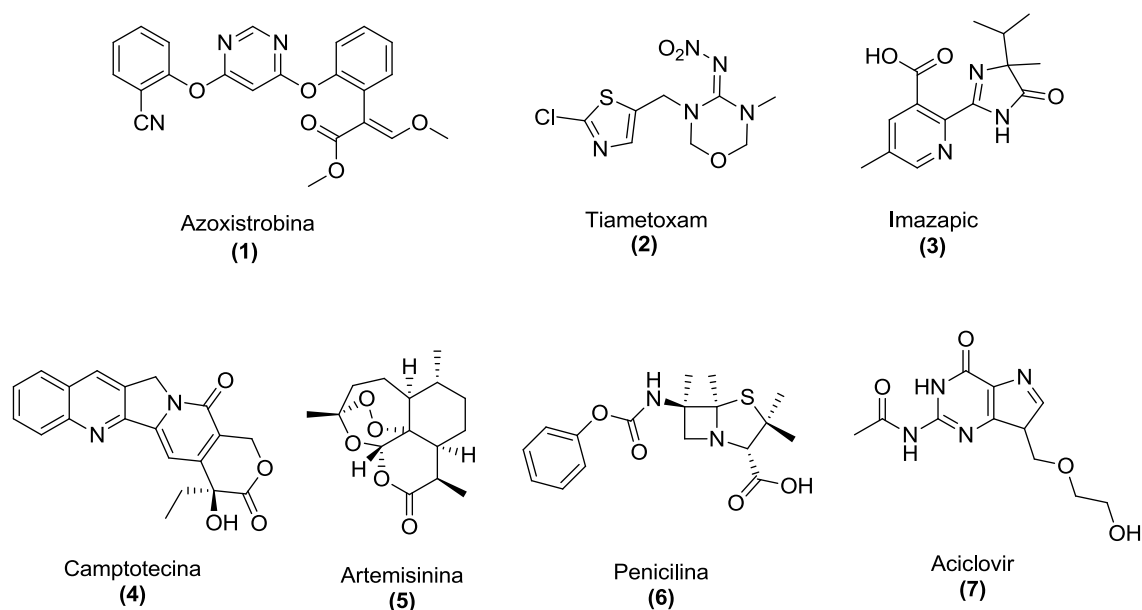
In Part II, it is described the results of the investigation of the keto-enol equilibrium of C-3 functionalized isobenzofuranones. NMR studies conducted at different conditions showed that enol forms is solely observed in the equilibrium. However, the keto and enol forms coexist in the equilibrium when the compound 2-(1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyl)1*H*-indane-1,3(2*H*)-dione is dissolved in acetone and in DMSO. When dissolved in acetone, 34% of keto form is present in the equilibrium whereas in DMSO it corresponds to 51%. Also related to the keto-enol tautomerism, the investigation of the structure of 3-(2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocicloex-1-enyl) isobenzofuran-1(3*H*)-one by X-ray diffraction showed the existence of hydrogen bonding assisted resonance (RAHB) in the crystal packing of this compound. It is also described in Part II the results concerning the evaluation of leishmanicide activity of nine C-3 functionalized isobenzofuranones against *Leishmania (L.) infantum chagasi*. All compounds were effective in reduction the viability of promastigote form of the parasite. Some of the compounds reduced completely parasite viability at 100  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . Compounds 3-(2,6-dihydroxy-4-isopropylphenyl)isobenzofuran-1(3*H*)-one and 5-isopropyl-2-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-1,3-phenylene diacetate also presented significant activity against amastigote form of the parasite at 75  $\mu\text{mol L}^{-1}$ .

# CAPÍTULO 1

## 1.1 APRESENTAÇÃO

Heterociclos são compostos que possuem como característica estrutural a presença de ciclos contendo um ou mais heteroátomos (átomos diferentes do carbono, como N, S, O, Se, P, Si, B e As).

As substâncias de natureza heterocíclica desempenham papel importante nas indústrias farmacêutica e agroquímica. Vários fármacos e agroquímicos, alguns deles mostrados na **Figura 1.1**, possuem porções heterocíclicas em suas estruturas.



**Figura 1.1** – Exemplo de fármacos e agroquímicos contendo porções heterocíclicas em suas estruturas.

A azoxistrobina (1), comercializada pela Syngenta, é um fungicida sistêmico pertencente ao grupo das estrobilurinas e que possui ação preventiva, curativa e antiesporulante para diversas culturas tais como alface,

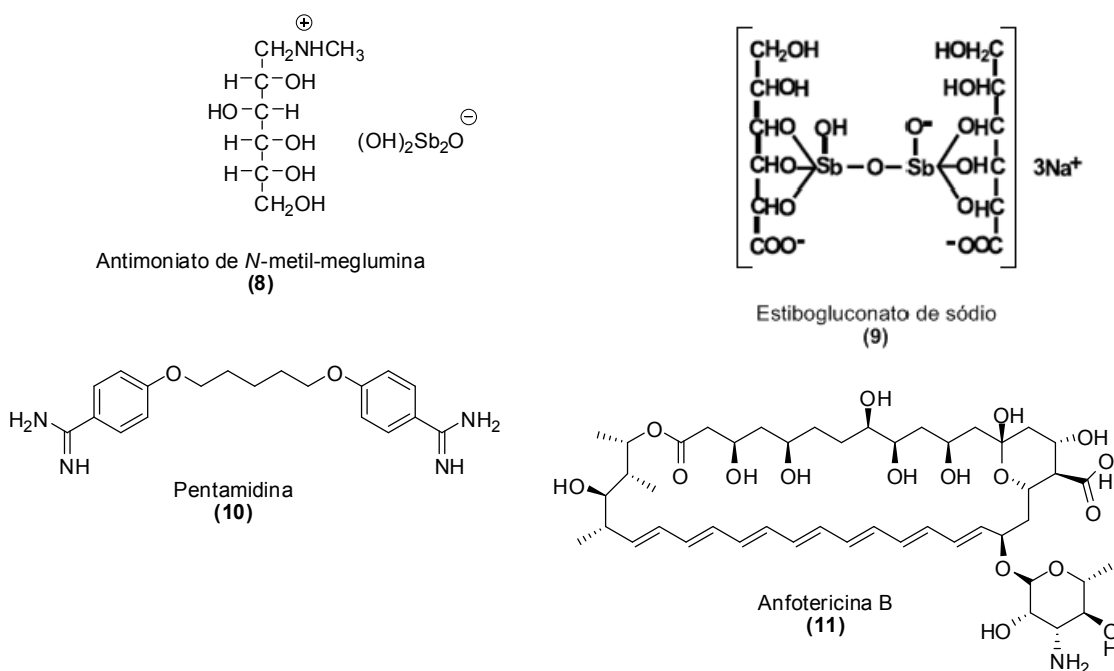
algodão, alho, aveia, banana, batata e café. Além disso, este agroquímico possui baixa toxicidade para mamíferos (BAGI, *et al.*, 2014). O tiametoxam (**2**) (**Figura 1.1**, pg. 1) é um inseticida de amplo espectro e pertencente à família dos neonicotinóides, sendo utilizado para o controle de insetos nas culturas de soja, e cana-de-açúcar, algodão, amendoim, arroz e batata (CASTRO, 2006). O imazapic (**3**), uma imidazolinona, é indicado para o controle de plantas infestantes nas culturas de amendoim e cana-de-açúcar (MARTINI, *et al.*, 2013). A camptotecina (**4**) (**Figura 1.1**, pg. 1) é um fármaco com propriedades antiproliferativas e empregado no tratamento de alguns tipos de câncer (PINTO, *et al.*, 2002). Isolado pela primeira vez por pesquisadores chineses em 1972, a artemisinina (**5**) (**Figura 1.1**, pg. 1) é uma lactona sesquiterpênica apresentando atividade antimalárica (DELFINO *et al.*, 2002). Descoberta ao acaso em 1928 por Fleming, a penicilina (**6**) (**Figura 1.1**, pg. 1), hoje um dos antibióticos mais populares, é prescrita para o tratamento de diversas doenças infecciosas (CALIXTO e CAVALHEIRO, 2012). Já o aciclovir (**7**) (**Figura 1.1**, pg. 1) é um antiviral utilizado, por exemplo, no tratamento da herpes tipo-1 (BRANDI *et al.*, 2009).

Os heterociclos apresentados na **Figura 1.1** (pg. 1) são oxigenados e nitrogenados. De fato, a grande maioria dos compostos de natureza heterocíclica contém átomos de oxigênio ou nitrogênio em suas estruturas.

Uma importante classe de compostos heterocíclicos nitrogenados são os azóis. Dentre esta classe, os triazóis (azóis que possuem três átomos de nitrogênio) têm despertado o interesse de diversos grupos de pesquisa devido às suas aplicações que vão desde a fabricação de explosivos até a síntese de

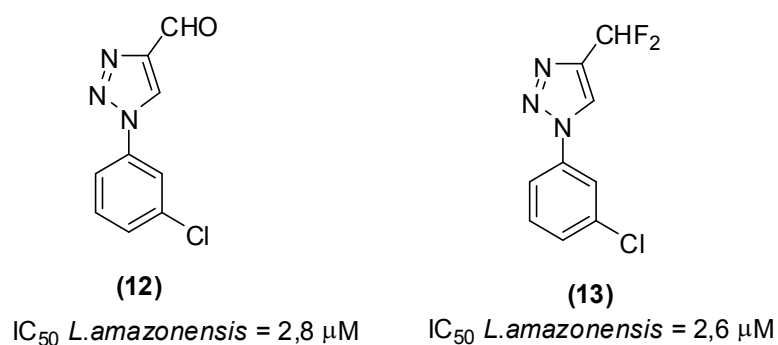
agroquímicos e fármacos. A seguir serão descritos exemplos que procuram ilustrar o potencial farmacológico de compostos triazólicos.

As doenças parasitárias representam um importante problema de saúde pública. Dentre estas doenças, mencionam-se a leishmaniose. Atualmente, não se dispõe de uma vacina contra leishmaniose humana e o tratamento desta patologia é baseado na quimioterapia (PAPADOPOULOU, *et al.*, 2012). Os medicamentos de primeira linha empregado no seu tratamento são os antimoniais pentavalentes, entre os quais os mais usados são o antimoniato de *N*-metil-meglumina e o estibogluconato de sódio (estruturas **8** e **9**, **Figura 1.2**). Quando os antimoniais não surtem efeito, medicamentos como a pentamidina e a anfotericina B (**10** e **11**, **Figura 1.2**) também são utilizados. Entretanto, todos estes medicamentos apresentam problemas relacionados aos seus usos tais como elevadas toxicidade e custo.



**Figura 1.2** – Princípio ativo de medicamentos utilizados no tratamento da leishmaniose.

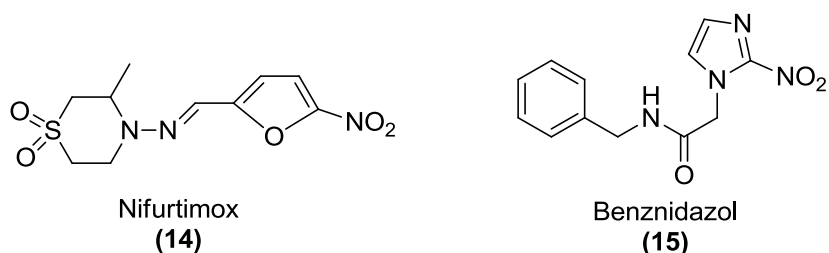
Dentro deste contexto, a busca por novos agentes quimioterápicos para o tratamento da leishmaniose tem recebido atenção de vários pesquisadores e a investigação conduzida por FERREIRA e colaboradores (2007), demonstrou que os 1,2,3-triazóis da **12** e **13** (**Figura 1.3**) possuem significativa atividade contra *Leishmania amazonensis*.



**Figura 1.3** – Triazóis com atividade contra *Leishmania amazonensis*.

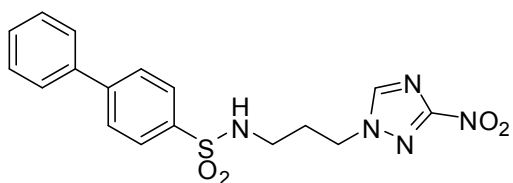
Outra importante doença parasitária é a Doença de Chagas cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi*. Na **Figura 1.4** (pg. 5) são apresentadas as estruturas dos compostos nifurtimox (**14**) e benznidazol (**15**). Na tentativa de uma quimioterapia mais eficiente podemos ressaltar duas drogas tripanocidas nitroheterocíclicas. O composto **14** já foi utilizado no tratamento da Doença de Chagas; entretanto, devido à sua baixa eficácia e inúmeros efeitos colaterais, ele foi retirado do mercado em 2001 (MUELAS, *et al.*, 2001). O segundo fármaco, o benznidazol (**15**), ainda é comercializado como quimioterápico, mas apresenta elevada toxicidade e espectro de ação limitado (DIAS, *et al.*, 2009).

Deste modo, estudos vem sendo desenvolvidos para encontrar quimioterápicos mais adequados ao tratamento da Doença de Chagas.



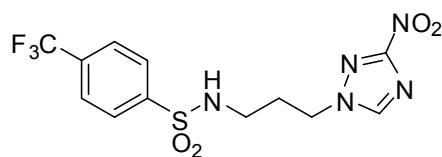
**Figura 1.4** – Estruturas do nifurtimox (14) e benznidazol (15).

Compostos triazólicos também apresentaram importantes atividades contra o *T. cruzi* conforme descrito por PAPADOUPOLOU e colaboradores (2012). Dentre uma série de compostos avaliados, os derivados triazólicos **16**, **17** e **18** (Figura 1.5, pg. 6) mostraram resultados significativos contra o protozoário causador da Doença de Chagas. Levando-se em consideração que os protozoários causadores da Doença de Chagas e da leishmaniose pertencem à mesma família, *Trypanosomatidae*, os compostos **16**, **17** e **18** (Figura 1.5, pg. 6) também foram avaliados contra *Leishmania donovani axenic*. Neste caso, a eficiência dos compostos foi inferior àquela observada contra *T. Cruzii*.



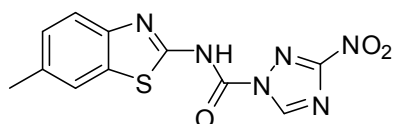
(16)

$IC_{50}$  *T. cruzi* = 1,799  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  *L. donovani axenic* = 5,91  $\mu$ M



(17)

$IC_{50}$  *T. cruzi* = 0,71  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  *L. donovani axenic* = 7,79  $\mu$ M

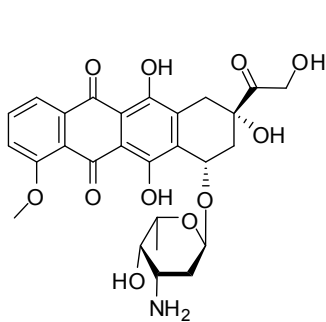


(18)

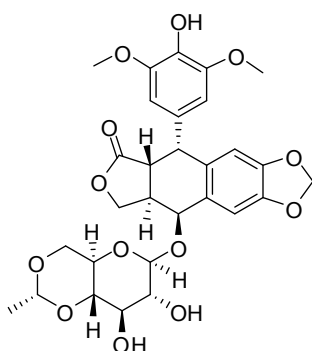
$IC_{50}$  *T. cruzi* = 0,028  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  *L. donovani axenic* = 7,54  $\mu$ M

**Figura 1.5** – Triazóis com atividade contra os protozoários *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania donovani axenic*.

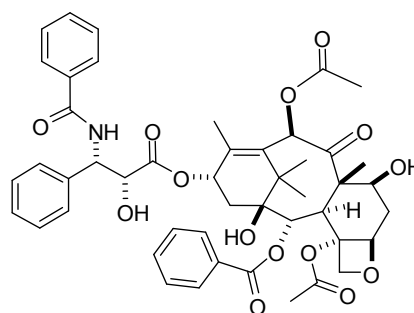
Compostos heterociclos também são alvo de estudos visando o tratamento do câncer. Alguns quimioterápicos clássicos apresentam compostos heterocíclicos como princípio ativo. É o caso, por exemplo, do etoposídeo (VP-16), da doxorrubicina e do taxol (estruturas **19**, **20** e **21**, respectivamente, **Figura 1.6**).



Doxorrubicina  
(19)



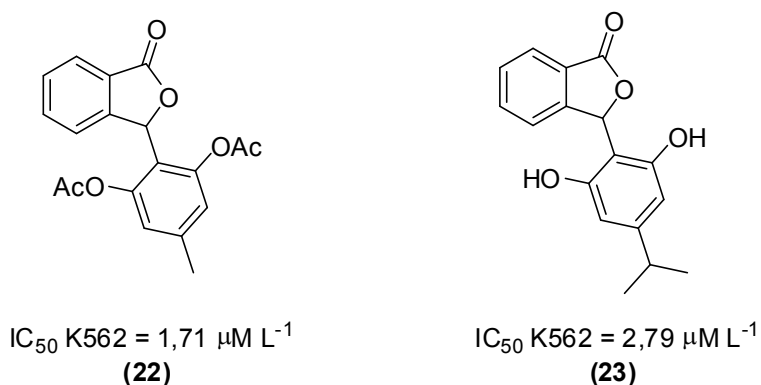
Etoposídeo (VP-16)  
(20)



Taxol  
(21)

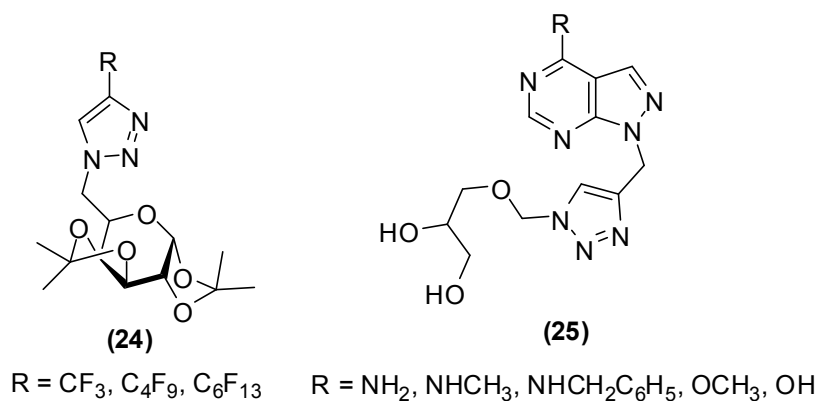
**Figura 1.6** – Princípio ativo de alguns quimioterápicos.

Estudos realizados por TEIXEIRA<sup>1</sup> e colaboradores (2013), demonstraram que alguns heterociclos, mais especificamente as isobenzofuranonas **22** e **23** (**Figura 1.7**), apresentaram maior habilidade de diminuir a atividade metabólica de células de leucemia mielóide (células K562) quando comparados ao já conhecido etoposídeo (VP-16) utilizado como controle positivo que para células K562 apresentou IC<sub>50</sub> de 7,12 μmol L<sup>-1</sup>.



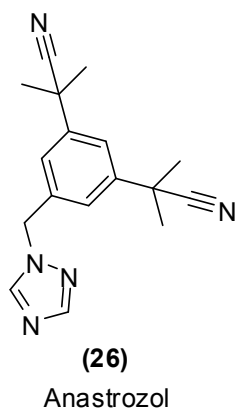
**Figura 1.7** – Isobenzofuranonas avaliadas contra a linhagem celular K562.

Dentre um número variado de heterociclos avaliados como possíveis quimioterápicos para o tratamento do câncer, pode-se mencionar exemplos de derivados triazólicos, como os compostos glicosilados (**24**) (HAGER, *et al.*, 2000) e aciclonucleosídeos (**25**) (SARAVANAN e YUSUFF, 1996), **Figura 1.8** (pg. 8). Estas substâncias em concentrações de até 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> apresentaram atividade contra linhagens de células cancerígenas de leucemia, melanoma, de câncer de útero, de ovário, de próstata, renal, de mama, de cérebro e de pulmão.



**Figura 1.8** - Glicosídeos triazólicos e acilonucleosídeos com atividade contra diferentes linhagens de células cancerígenas.

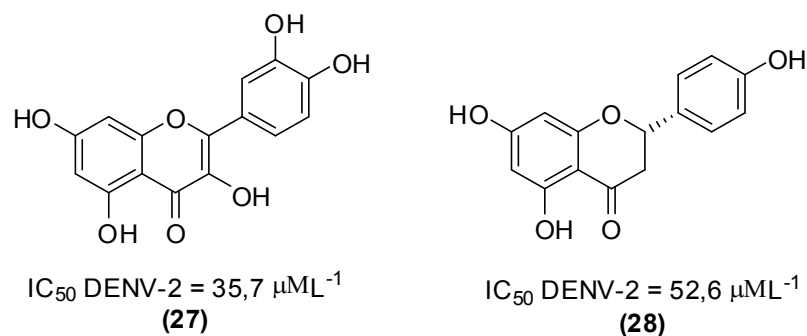
Ainda em relação ao tratamento do câncer, outro triazol que merece destaque é o anastrozol (**26**, **Figura 1.9**). Conhecido pelo nome comercial de Arimidex, o anastrozol é utilizado no tratamento e prevenção do câncer de mama.



**Figura 1.9** – Anastrozol, fármaco utilizado no tratamento do câncer de mama.

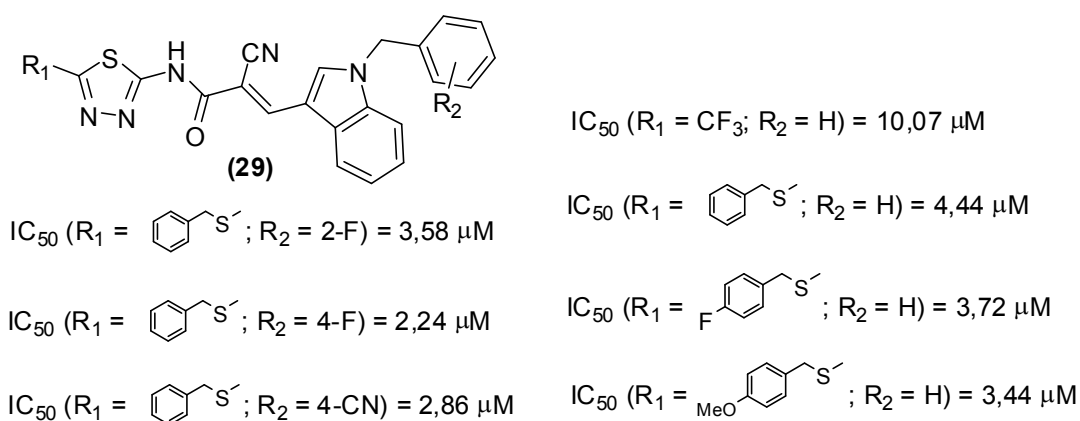
Heterociclos também se mostraram ativos contra o vírus da dengue. Na revisão publicada por TEIXEIRA<sup>2</sup> e colaboradores (2014), descreve-se que alguns heterociclos, como os flavonoides **27** e **28** de origem natural são

ilustrados na possuem relevante atividade contra o vírus da dengue (**Figura 1.10**).



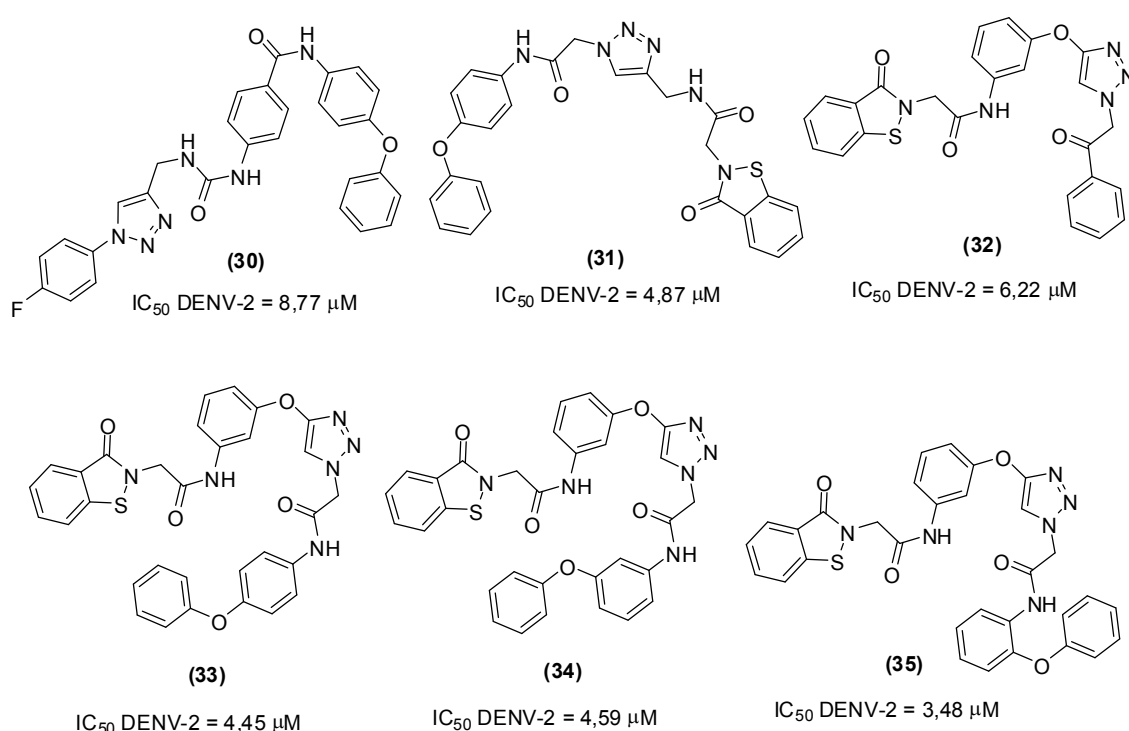
**Figura 1.10** – Flavonóides, de origem natural ativos contra o vírus da dengue tipo 2 (DENV-2).

Derivados heterocíclicos nitrogenados também têm sido descritos na literatura apresentando atividade contra o vírus da dengue. LIU e colaboradores (2014) sintetizaram uma série de tiadiazoloacrilamidas e algumas destas substâncias apresentaram relevante atividade contra o vírus da dengue tipo 2 (**29**, **Figura 1.11**).



**Figura 1.11** – Valores de  $IC_{50}$  de tiadiazoloacrilamidas contra o vírus da dengue tipo 2.

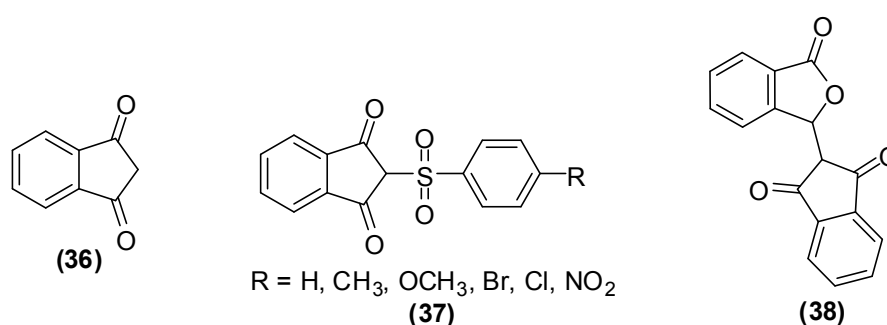
Na literatura são descritos exemplos de compostos 1,2,3-triazólicos que apresentam atividade contra vírus da dengue. Ensaio *in vitro* (ARAVAPALLI, *et al.*, 2012) indicaram que o composto **30** (**Figura 1.12**) apresenta atividade antiviral contra DENV-2. Os triazóis **31** a **35** (**Figura 1.12**), que foram sintetizados nos trabalhos de TIEW e colaboradores em 2012, também tiveram notável atividade contra o mesmo tipo de vírus.



**Figura 1.12** – Compostos 1,2,3-triazólicos ativos contra o vírus da dengue tipo-2.

Uma classe importante de substâncias são os derivados da indandiona (**36**, **Figura 1.13**, pg. 11). Apesar de não apresentar natureza heterocíclica, a indandiona, disponível comercialmente, é um composto versátil para ser utilizado em reações químicas por possuir dois hidrogênios acídicos localizados entre as duas carbonilas. Além disso, diversas atividades biológicas são

conhecidas para estes compostos. Por exemplo, no trabalho de JEYACHANDRAN e RAMESH (2011), a indandiona foi funcionalizada fornecendo compostos (**37**, **Figura 1.13**) que demonstraram possuir atividade antibacteriana em ensaios contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Além disso, a indandiona pode facilmente ser funcionalizada fornecendo compostos com substituintes heterocíclicos que podem apresentar atividades atrativas. A investigação conduzida por TEIXEIRA<sup>3</sup> e colaboradores (2013) demonstrou que derivado da indandiona (**38**, **Figura 1.13**) foi capaz de reduzir significativamente a taxa de transporte de elétrons em cloroplastos isolados de folhas de *Spinacia oleracea*. Em outro trabalho (TEIXEIRA<sup>1</sup>, *et al.*, 2013) este mesmo composto (**38**, **Figura 1.13**) demonstrou possuir atividade antiproliferativa contra as linhagens celulares K562 e U937.

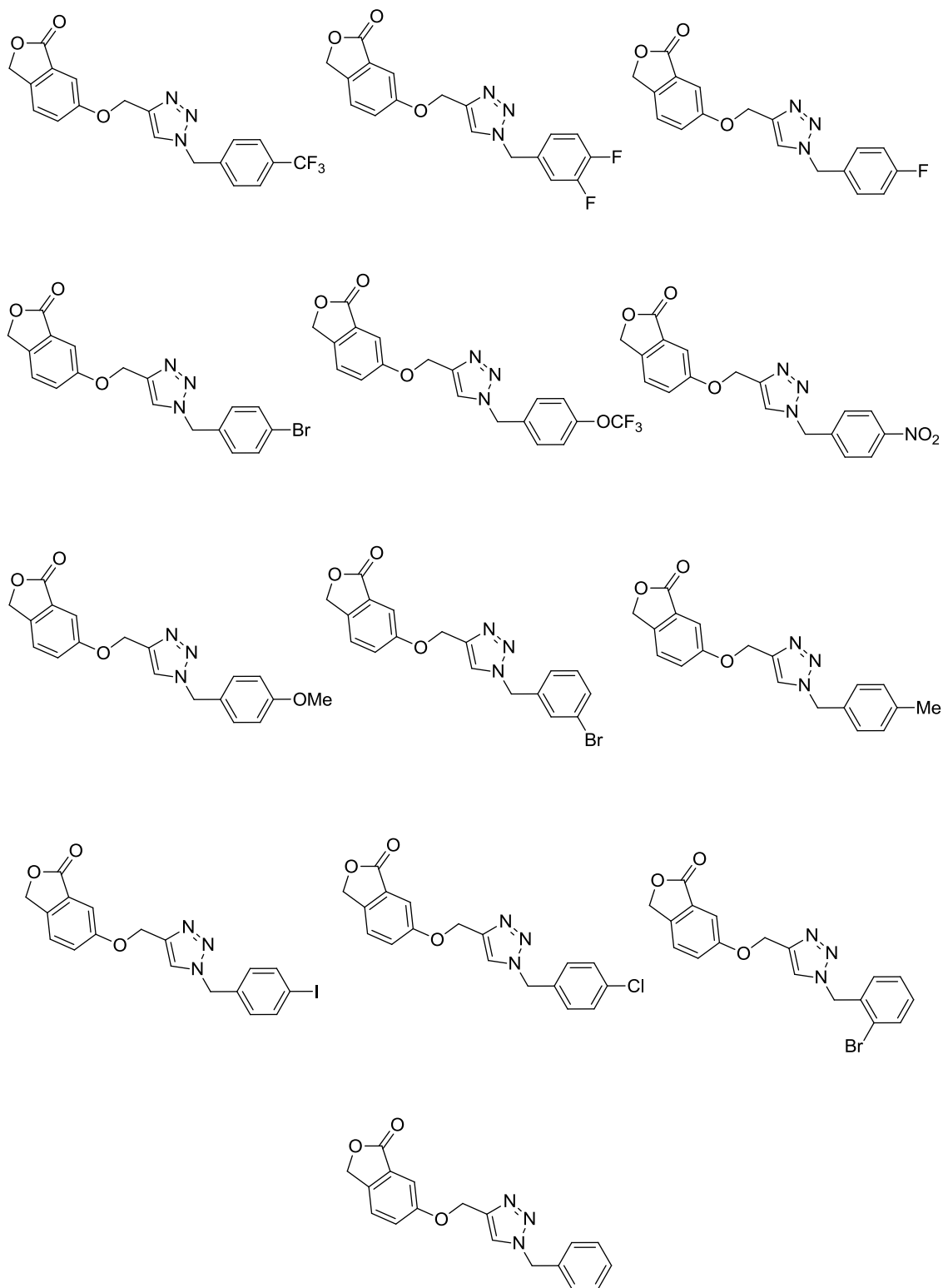


**Figura 1.13** – Indandiona e compostos com núcleo indandiona.

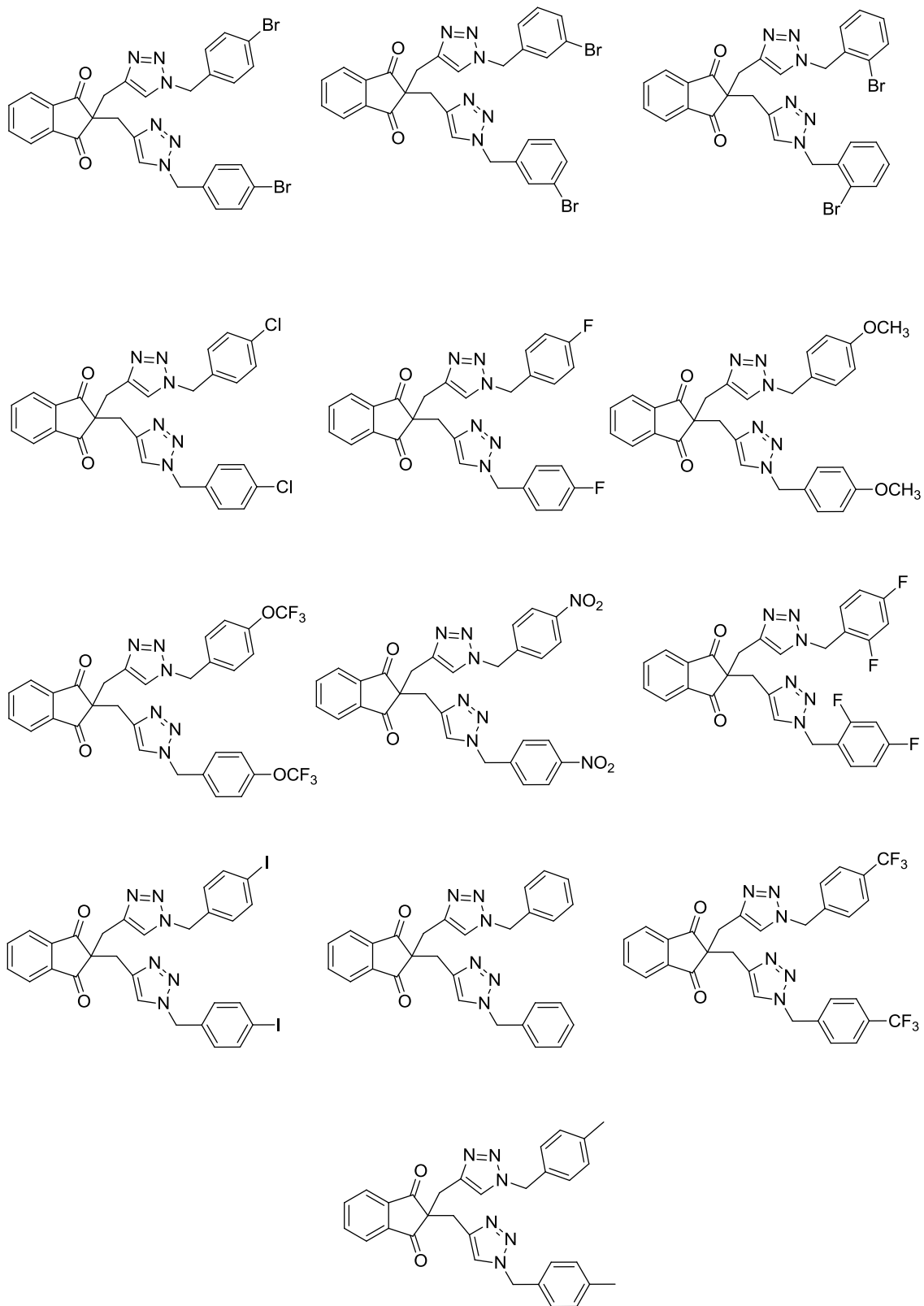
## 1.2. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Com base nos relatos da literatura, é evidente o potencial farmacológico de compostos triazólicos como possíveis novos agentes para o tratamento de doenças como a leishmaniose, o câncer e no combate ao vírus da dengue. Além disso, conforme descrito anteriormente, a indandiona e as

isobenzofuranonas são substâncias que apresentam importantes atividades biológicas. Assim, a **Parte I** do presente trabalho teve como objetivo, a síntese, lançando mão da reação “click” (reação CuAAC) como etapa chave, e caracterização estrutural de compostos triazólicos inéditos derivados da 6-hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona (**Figura 1.14**, pg. 13) e da indan-1,3-diona (**Figura 1.15**, pg. 14), além da avaliação de suas bioatividades (citotóxica e inibitória da protease do West Nile Virus).

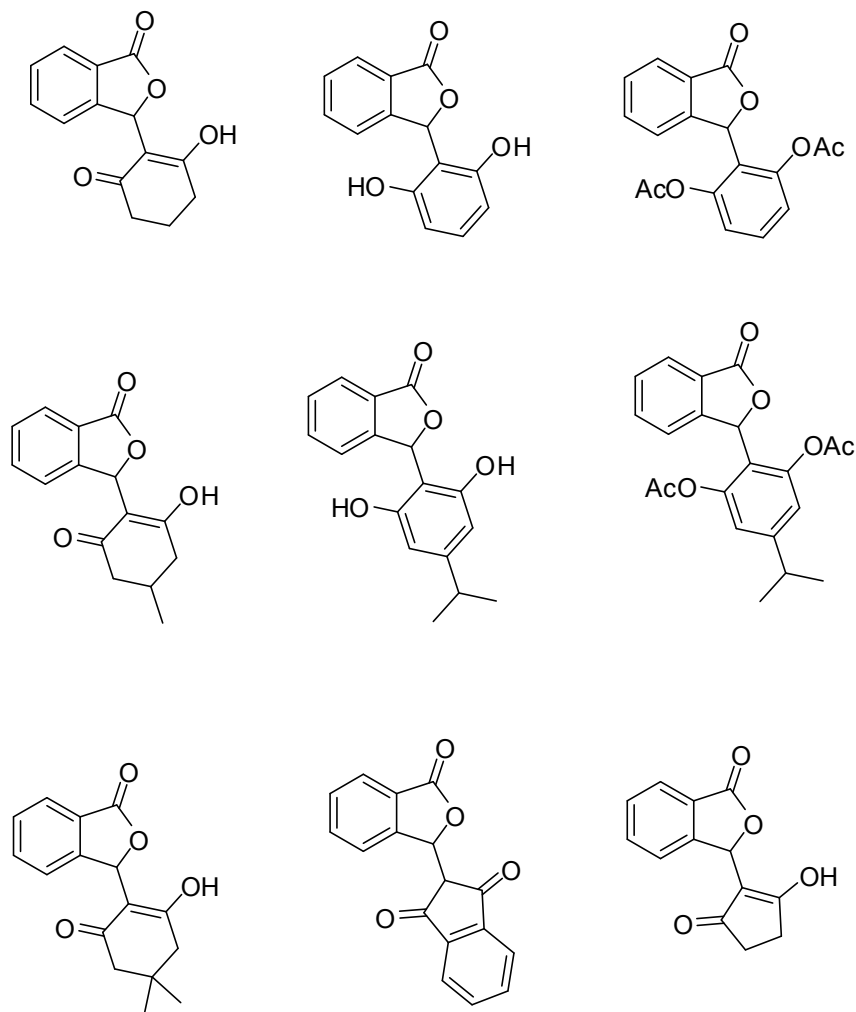


**Figura 1.14** – Estruturas dos compostos triazólicos derivados da 6-hidroxiisobenzofuran-1(3H)-ona descritos neste trabalho.



**Figura 1.15** – Estruturas dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona descritos neste trabalho.

A escassez de medicamentos mais adequados para tratamento da leishmaniose motivou, na **Parte II** do presente trabalho, a avaliação da atividade leishmanicida de isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas cujas estruturas são apresentadas na **Figura 1.16**.



**Figura 1.16** – Estruturas das isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas avaliadas com respeito à atividade leishmanicida.

Visto que importantes propriedades biológicas podem estar diretamente relacionadas ao tautomerismo ceto-enólico, ainda na **Parte II** deste trabalho

são descritos os resultados alcançados com respeito à investigação do equilíbrio ceto-enólico de isobenzofuranonas apresentando porções 1,3-dionas.

Com o intuito de ampliar os conhecimentos a respeito da estrutura de isobenzofuranonas, uma investigação por difração de raios-X da estrutura cristalina da substância 3-(2-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxocicloex-1-enil)isobenzofuran-1(3H)-ona foi realizada e descrita neste trabalho de doutoramento.

### 1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAVAPILLI, S.; LAI, H.; TERAMOTO, T.; ALLISTON, K. R.; LUSHINGTON, G.

H.; FERGUSON, E. L.; PADMANABHAN, R.; GROUTAS, W. C. Inhibitors of Dengue virus and West Nile virus proteases based on the aminobenzamide scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 20, p. 4140-4148, 2012.

BAGI, F. F.; BUDAKOV, D. B.; BURSIC, V. P.; STOJSIN, V. B.; LAZIC, S. D.;

VUKOVIC, S. M. Efficacy of azoxystrobin for the control of cucumber downy mildew (*Pseudoperonospora cubensis*) and fungicide residue analysis. *Crop Protection*, v. 61, p. 74-78, 2014.

BRANDI, G.; ROSSI, L.; SCHIAVANO, G. F.; MILLO, E.; MAGNANI, M. A new

homodimer of aciclovir as a prodrug with increased solubility and antiviral activity. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 34, p. 177-180, 2009.

- CALIXTO, C. M. F.; CAVALHEIRO, E. T. G. Penicilina: Efeito do Acaso e Momento Histórico no Desenvolvimento Científico. *Química Nova na Escola*, v. 34, n. 3, p. 118-123, 2012.
- CASTRO, P. R. C. Agroquímicos de controle hormonal na agricultura tropical. Piracicaba: ESALQ, Divisão de Biblioteca e Documentação, 46 p., (Série Produtor Rural, 32), 2006.
- DELFINO, R. T.; FILHO, O. A. S.; VILLAR, J. D. F. Type 2 Antifolates in the Chemotherapy of *falciparum* Malaria. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 13, n. 6, p. 727-741, 2002.
- DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química Nova*, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009.
- FERREIRA, S. B.; COSTA, M. S.; BOECHAT, N.; BEZERRA, R. J. S.; GENESTRA, M. S.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; KOVER, W. B.; FERREIRA, V. F. Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 42, p. 1388-1395, 2007.
- HAGER, C.; MIETHCHEN, R.; REINK H. Organofluorine compounds and fluorinating agents, Part 26: New reversed nucleosides — perfluoroalkyl substituted 1,2,3-triazoles linked to D-galactose and D-altrose. *Journal of Fluorine Chemistry*, v. 104, p. 135-142, 2000.

- LIU, H.; WU, R.; SUN, Y.; YE, Y.; CHEN, J.; LUO, X.; SHEN, X.; LIU, H. Identification of novel thiadiazoloacrylamide analogues as inhibitors of dengue-2 virus NS2B/NS3 protease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 6344-6352, 2014.
- MARTINI, L. F. D.; MEZZOMO, R. F.; AVILA, L. A.; MASSEY, J. H.; MARCHESAN, E.; ZANELLA, R.; PEIXOTO, S. C.; REFATTI, J. P.; CASSOL, G. V.; MARQUES, M. Imazethapyr and imazapic runoff under continuous and intermittent irrigation of paddy rice. *Agricultural Water Management*, v. 125 p. 26-34, 2013.
- MUELAS-SERRANO, S.; PEREZ-SERRANO, J.; GÓMEZ-BARRIO, A.; OCHOA, C.; MARTÍNEZ, J.; RODRÍGUEZ-CAABEIRO, F. In vitro effects of anti-*Trypanosoma cruzi* compounds on HSP60 levels. *Parasitology Research*, v. 87, p. 615-618, 2001.
- PAPADOPOULOU, M. V.; BLOOMER, W. D.; ROSENZWEIG, H. S.; CHATELAIN, E.; KAISER, M.; WILKINSON, S. R.; MCKENZIE, C.; IOSET, J. R. Novel 3-Nitro-1H-1,2,4-triazole-Based Amides and Sulfonamides as Potential Antitrypanosomal Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 55, p. 5554-5565, 2012.
- PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO R. A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. *Química Nova*, v. 25, p. 45-61, 2002.
- SARAVANAN, N.; YUSUFF, K. K. M. New complexes of iron(III), cobalt(II), nickel(II) and copper(II) with 2-phenyl-1,2,3-triazole-4-carboxalidene-2-aminophenol. *Transition Metal Chemistry*, v. 21, p. 464-468, 1996.

TEIXEIRA<sup>1</sup>, R. R.; BRESSAN, G. C.; PEREIRA, W. L.; FERREIRA, J. G.; OLIVEIRA, F. M.; THOMAZ, D. C. Synthesis and Antiproliferative Activity of C-3 Functionalized Isobenzofuran-1(3H)-ones. *Molecules*, v. 18, p. 1881-1896, 2013.

TEIXEIRA<sup>2</sup>, R. R.; PEREIRA, W. L.; OLIVEIRA, A. F. C. S.; SILVA, A. M.; OLIVEIRA, A. S.; SILVA, M. L.; SILVA, C. C.; PAULA, S. O. Natural Products as Source of Potential Dengue Antivirals. *Molecules*, v. 19, p. 8151-8176, 2014.

TEIXEIRA<sup>3</sup>, R.R.; PEREIRA, W.L.; THOMAZ, D.C.; DE OLIVEIRA, F.M.; GIBERTI, S.; FORLANI, G. Synthetic Analogues of the Natural Compound Cryphonectric Acid Interfere with Photosynthetic Machinery through Two Different Mechanisms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 61, p. 5540-5549, 2013

TIEW, K.; DOU, D.; TERAMOTO, T.; LAI, H.; ALLISTON, K. R.; LUSHINGTON, G. H.; PADMANABHAN, R.; GROUTAS, W. C. 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.

## Parte I

### CAPÍTULO 2

#### Síntese de 1,2,3-triazóis derivados da indan-1,3-diona e da 6-metoxiisobenzofuran-1(3H)-ona

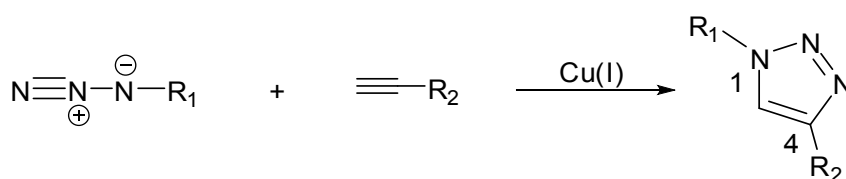
##### 2.1. REAÇÕES CLICK

Um aspecto importante na moderna síntese orgânica é o desenvolvimento de reações que envolvam simples processos de elaboração, número reduzido de reações secundárias, que forneçam conexões químicas precisas e proporcionem elevados rendimentos. Neste contexto se enquadram as chamadas reações “click”.

Segundo Sharpless, para ser caracterizada como reação “click”, ela deve ser rápida, ser regioespecífica e produzir produtos secundários inofensivos, que possam ser removidos preferencialmente sem uso de técnicas cromatográficas. Uma reação “click” também deve ser realizada sem solventes ou que estes apresentem baixa toxicidade, usar materiais de partida estáveis e de simples obtenção e não necessitar de cuidados especiais, ou seja, idealmente o processo não deve ser sensível ao oxigênio e à umidade (FREITAS *et al.*, 2011).

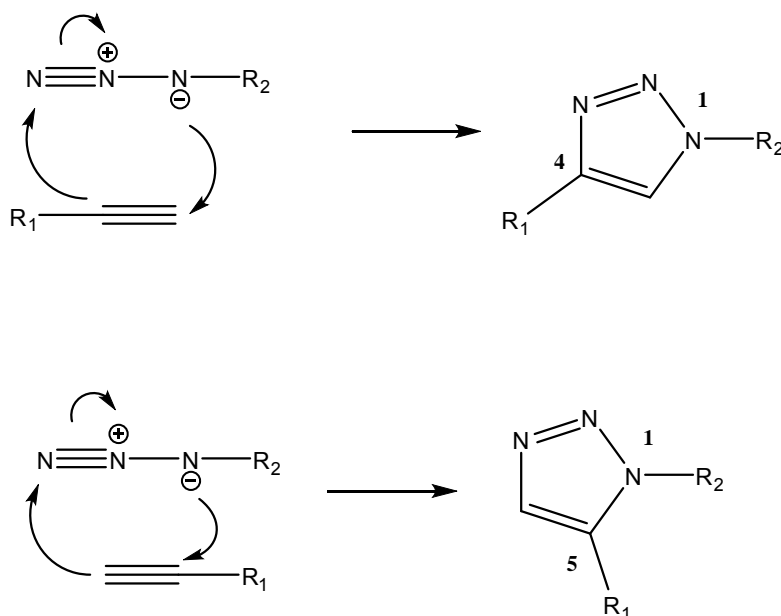
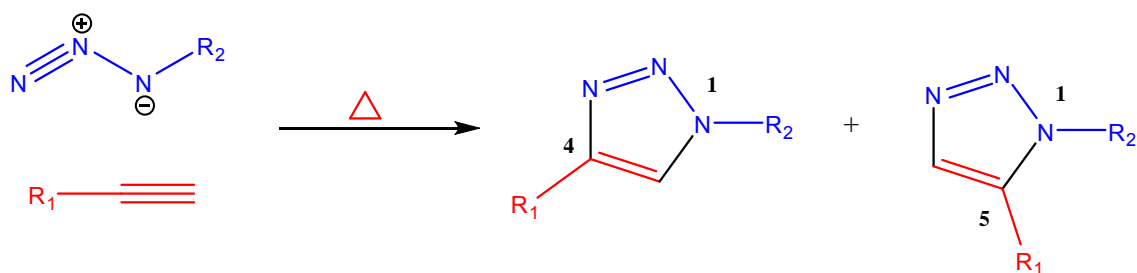
Diferentes processos enquadram-se no conceito de reação “click” como, por exemplo, os processos de abertura nucleofílica de epóxidos, as adições conjugadas para formar ligações carbono-carbono (como as adições de Michael que correspondem à adição de um carbânion ou enolato a um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado) e a reação de Diels-Alder que corresponde a uma cicloadição [4+2].

Dentre as reações que estão no escopo da ideologia “click” proposta por Sharpless, a reação CuAAC que consiste numa cicloadição (C) 1,3-dipolar entre um alcino terminal (A) e uma azida orgânica (A) catalisada por cobre (Cu(I)), com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (**Esquema 2.1**) é a que melhor engloba todos os pré-requisitos dessa metodologia sintética, tanto que hoje tipicamente a conhecemos como reação click (FREITAS *et al.*, 2011).



**Esquema 2.1** - Representação geral de uma típica reação click.

A cicloadição de azidas com alcinos para formar triazóis foi, inicialmente, realizada na ausência de catalisadores, conforme descrito por Husgein. No entanto, na ausência de um catalisador adequado, este tipo de reação normalmente é lenta, exige temperaturas elevadas, baixos rendimentos são alcançados, e geralmente resulta em uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos, conforme ilustrado no **Esquema 2.2** (pg. 22), numa proporção aproximada de 1:1 (CHATURVEDI *et al.*, 2011).

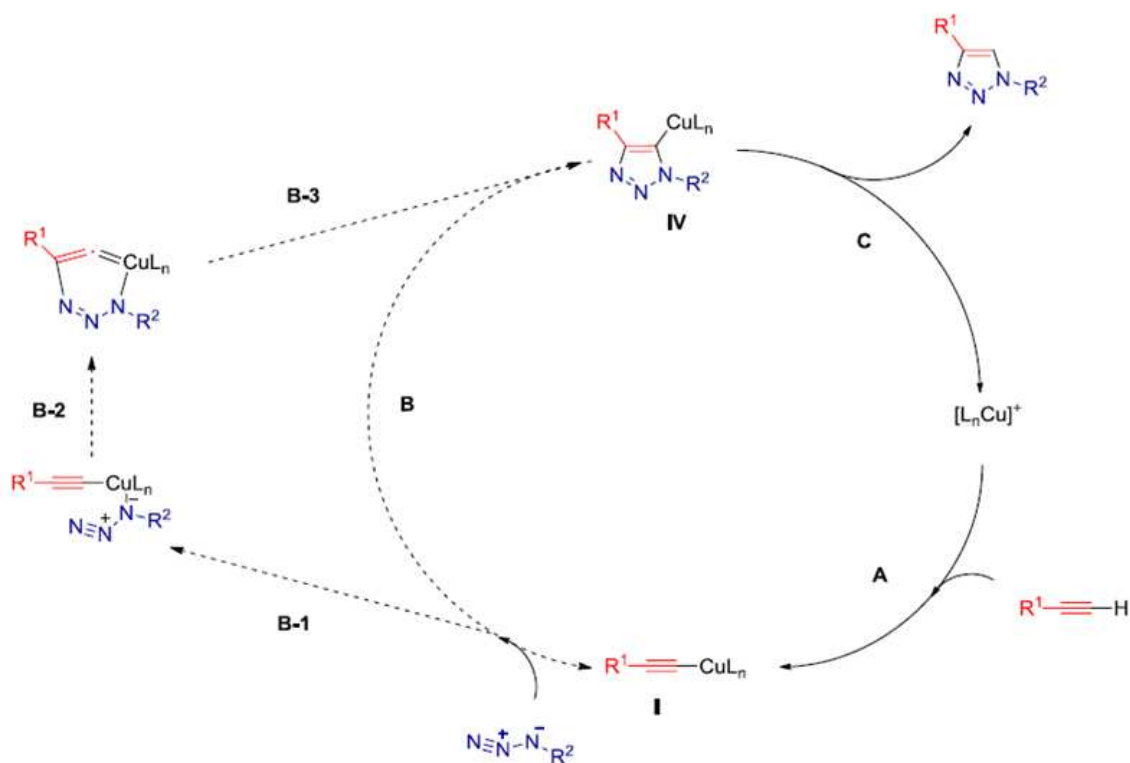


**Esquema 2.2** - Reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de Husgein levando à formação dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.

O processo corresponde a uma cicloadição [3+2] 1,3-dipolar. Assim, o dipolarófilo (alcino) reage de maneira concertada com um composto 1,3-dipolar, neste caso uma azida, produzindo um heterociclo de cinco membros. Daí o processo ser designado de [3+2] pois envolve dois átomos do dipolarófilo e três do composto 1,3-dipolar (TASDELEN e YAGCI, 2013). Em termos das azidas, menciona-se que Linus Pauling foi o pioneiro na descrição da estrutura destas substâncias, relatando em 1933 a estrutura da metil azida (BROCKWAY e PAULING, 1933).

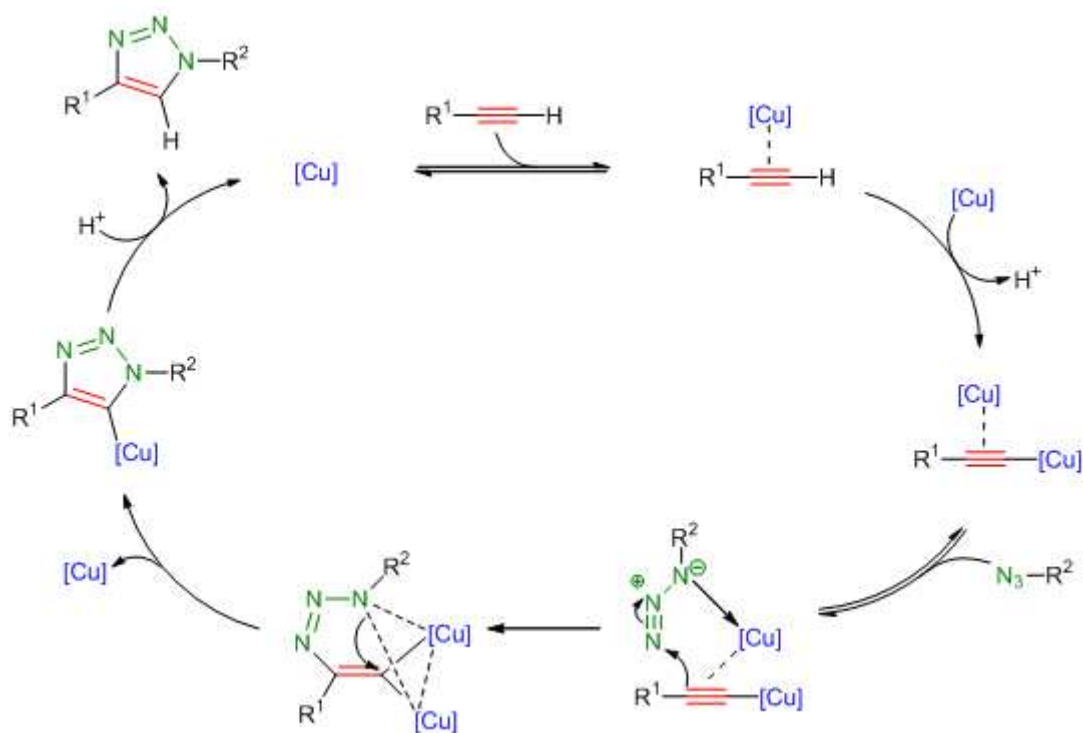
Os grupos de Sharpless e Medal (ROSTOVTSEV, *et al.*, 2002; TORNOE, *et al.*, 2002) descobriram que a utilização de cobre(I) como catalisador favorece a formação do regioisômero 1,4. Assim, este processo catalítico em cobre, que na verdade é uma reação de Huisgen, hoje é tipicamente descrito na literatura como reação CuAAC ou reação “click”.

O **Esquema 2.3** (pg. 24) traz a proposta de Sharpless (ROSTOVTSEV, *et al.*, 2002) e colaboradores para o ciclo catalítico da reação CuAAC. Na etapa **A** tem-se a adição do cobre ao alcino terminal que perde um próton para a formação do acetileto de cobre. Em seguida o acetileto de cobre se coordena à azida orgânica formando o complexo azida-acetileto na etapa **B1**. Na etapa **B2** tem-se a formação do complexo cíclico de cobre que, na etapa **B3**, sofre uma contração do anel dando origem ao complexo **IV**. Na última etapa, o complexo **IV** captura um próton do meio reacional liberando o cobre em seu estado reativo *in situ* dando origem ao triazol que é o produto final da reação click.



**Esquema 2.3** - Ciclo catalítico como proposto por Sharpless e colaboradores para a reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar catalisada por cobre(I). Adaptado de HIMO e colaboradores, 2005.

Mais recentemente, Worrell e colaboradores (2013) relataram uma nova proposta de ciclo catalítico para as reações CuAAC. Nessa proposta (**Esquema 2.4**, pg. 25) dois átomos de cobre se coordenam ao alquino, em contraste com a proposta de Sharpless (**Esquema 2.3**) em que apenas um átomo de cobre se coordena ao alquino ao longo do ciclo catalítico.



**Esquema 2.4** - Ciclo catalítico proposto por Worrell e colaboradores para a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I). Adaptado de WORRELL e colaboradores, 2013.

Na etapa inicial dessa nova proposta tem-se a coordenação do Cu(I) com o alcino terminal. Esta etapa do ciclo facilita a desprotonação do alcino em meio aquoso, pois o pKa do hidrogênio terminal passa de 25 no alcino livre para 9,8 no alcino coordenado ao cobre. Em seguida, mais um átomo do Cu(I) se coordena a ligação tripla, dando origem ao alquineto de cobre. Na etapa posterior ocorre uma coordenação com a azida orgânica para formação do complexo azida-alquineto; esta etapa é endotérmica e possui energia de ativação de  $15 \text{ KJ mol}^{-1}$  contra  $26 \text{ KJ mol}^{-1}$  da reação não catalisada. Isto explica o aumento de velocidade da reação CuAAC comparado à reação de Huisgen. Nesta etapa também é importante ressaltar que o cobre atua aumentando a nucleofilicidade do carbono  $\beta$ -alquilidênico e aumentando a

eletrofilicidade do nitrogênio terminal, favorecendo assim a formação do metalociclo na etapa seguinte. A contração do metalociclo com a saída de um átomo de Cu(I) da origem a triazoíla de cobre que, por protonólise, forma o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído concomitantemente à regeneração do catalisador (WORRELL *et al.*, 2013).

Descreve-se neste capítulo a síntese e a caracterização de uma série de 1,2,3-triazóis derivados da 6-metoxiisobenzofuran-1(3H)-ona (**Figura 1.14**, pg. 13) e da indan-1,3-diona (**Figura 1.15**, pg. 14). A etapa chave envolvida na preparação destas substâncias correspondeu à reação “click” (reação CuAAC) entre azidas benzílicas e derivados propargilados da 6-metoxiisobenzofuran-1(3H)-ona e da indandiona. No total, vinte e seis derivados triazólicos, ainda não descritos na literatura, foram sintetizados.

## 2.2. GENERALIDADES METODOLÓGICAS

Foram utilizados reagentes de grau P.A. para a síntese dos compostos.

As substâncias ácido 3-metoxibenzóico, indan-1,3-diona, álcool benzílico, álcool 4-fluorobenzílico, álcool 4-clorobenzílico, álcool 4-bromobenzílico, álcool 4-iodobenzílico, álcool 4-nitrobenzílico, álcool 4-metoxibenzílico, álcool 4-trifluorometoxibenzílico, álcool 4-trifluorobenzílico, álcool 2,3-difluorobenzílico, brometo de 2,4-difluorobenzila, brometo de 4-metilbenzila, brometo de 2-bromobenzila, brometo de 3-bromobenzila, sulfato de cobre pentaidratado, ascorbato de sódio, brometo de propargila (80% em tolueno), cloreto de mesila, e azida de sódio foram adquiridas comercialmente da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e utilizados sem prévia

purificação. Acetona, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, hexano, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, trietilamina, ácido acético, ácido clorídrico, ácido bromídrico (solução aquosa a 48% em massa), formaldeído (solução aquosa a 37% em massa), e dimetilsulfóxido foram adquiridos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil).

Os processos de secagem do diclorometano e da trietilamina foram realizados agitando-se a mistura destes compostos com peneira molecular 4Å por 24 horas e sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida foi realizada uma filtração e o filtrado foi armazenado sob atmosfera de nitrogênio em um frasco âmbar contendo peneira molecular 4Å.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio. Após a eluição, as placas de CCD foram observadas sob luz ultravioleta ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de  $\text{KMnO}_4$ , 20 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 5 mL de NaOH 5% m/v, 300 mL de água).

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

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz) foram obtidos em um espectrômetro VARIAN MERCURY 300. Foram utilizados como solventes clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ), dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-}d_6$ ) e metanol ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) deuterados. As constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz).

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

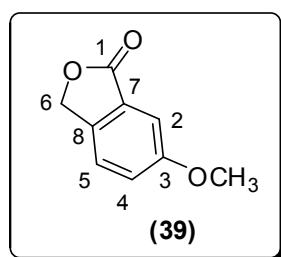
Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A.

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

A síntese do composto **40** foi conduzida em aparelho de microondas CEM Discover System.

## 2.2.1. SÍNTESES

### 2.2.1.1. Síntese da 6-metoxiisobenzofuran-1(3H)-ona\* (**39**)

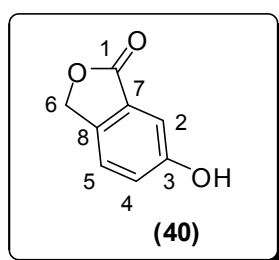


A um balão de fundo redondo de 200 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados o ácido 3-metoxibenzóico (5,00 g; 32,9 mmol) juntamente com 3,50 mL de solução aquosa de formaldeído, 5,50 mL de HCl concentrado e 12,0 mL de ácido acético. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética à temperatura de 90 °C por 16 horas. Decorrido este período, a análise da mistura por CCD mostrou que o ácido 3-metoxibenzóico havia sido completamente consumido. O volume da solução foi, então, reduzido em evaporador rotativo e em seguida foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de potássio até pH aproximadamente 6. A fase

\*A numeração da estrutura não corresponde àquela recomendada pela nomenclatura da IUPAC.

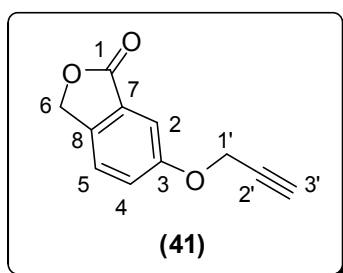
aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por recristalização utilizando como solvente acetona. O composto **39** foi obtido com 58% de rendimento (3,12 g; 19,0 mmol).

#### 2.2.1.2. Síntese da 6-hidroxiisobenzofuran-1(3H)-ona (**40**)



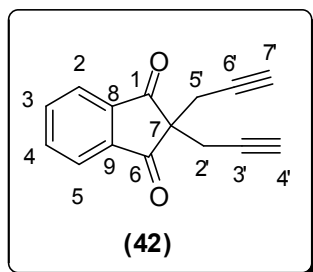
A um balão de fundo redondo de 200 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados a 6-metoxiisobenzofuran-1-(3H)-ona (**39**, 0,400 g; 2,43 mmol) juntamente com 6,00 mL de HBr. A solução foi colocada agitada magneticamente em aparelho de micro-ondas, programado para o modo refluxo, por 30 minutos. Decorrido este período, a análise da mistura por CCD mostrou que a 6-metoxiisobenzofuran-1-(3H)-ona (**39**) havia sido completamente consumida. O ácido bromídrico (HBr) foi neutralizado com bicarbonato de sódio. A mistura resultante foi transferida para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 30,0 mL). 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 **40** foi obtido com 55% de rendimento (0,201 g; 1,34 mmol).

### 2.2.1.3. Síntese da prop-2-iniloxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona (**41**)



A uma solução do composto **40** (0,500 g, 3,33 mmol) em acetona (40 mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,920 g, 6,66 mmol) e 3-bromoprop-1-ino (brometo de propargila, 0,364 mL, 4,00 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética e sob refluxo por 24 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, foi adicionado a mistura água gelada (50 mL). Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida para se remover a acetona e então a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 mL), lavada com solução saturada de NaCl (1x15 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto **41** não foi submetido a nenhum processo subsequente de purificação e foi obtido em 71% de rendimento (0,446 g, 2,37 mmol).

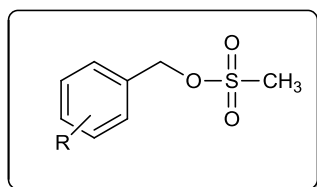
### 2.2.1.4. Síntese da 2,2-di(prop-2-inil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (**42**)



A uma solução da indan-1,3-diona (0,146 g, 1,00 mmol) em água (40 mL) foi adicionado hidróxido de potássio (0,140 g, 0,25 mmol) e 3-bromoprop-

1-ino (brometo de propargila, 0,364 mL, 4,00 mmol). A mistura foi mantida sob agitação a 40 °C por 24 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi neutralizada com solução de HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup>. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x20 mL), lavada com solução saturada de NaCl (1x15 ml), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O composto **42** não foi submetido a nenhum processo subsequente de purificação e foi obtido em 93% de rendimento (0,207 g, 0,93 mmol).

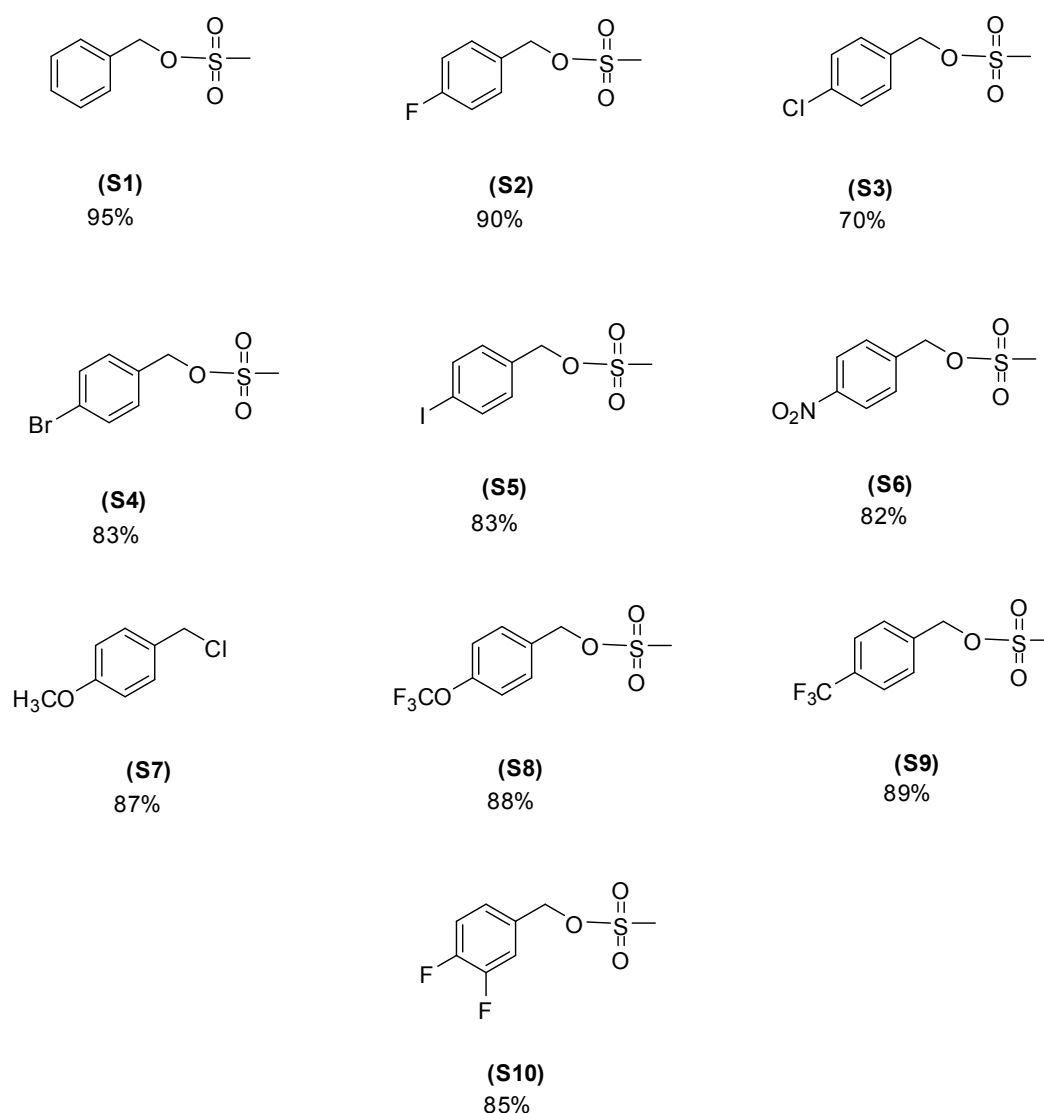
#### 2.2.1.5.SÍNTESE DOS ÉSTERES METANOSSULFONATOS



A um balão de fundo redondo (100 mL) foram adicionados 20,0 mL de diclorometano e o álcool benzílico comercial (1,0 equiv.). Fez-se, neste momento, atmosfera inerte utilizando-se nitrogênio gasoso. A mistura foi resfriada a -50 °C (por meio de banho de acetato de etila e nitrogênio líquido), e então, trietilamina (2,0 equiv.) foi adicionada. Em seguida, adicionou-se lentamente à mistura de reação cloreto de mesila (1,5 equiv.) dissolvido em 1,0 mL de diclorometano sob agitação. Após adição deixou-se a reação agitando por um período de 2 horas e o término da mesma foi evidenciado por análise de CCD, adicionaram-se 10,0 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x20 ml) e os extratos orgânicos foram combinados. A fase orgânica resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> (3 x 15,0 mL), seguida de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 x 5,0 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sobre pressão

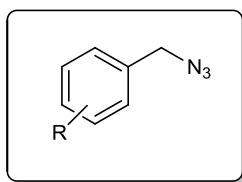
reduzida para a obtenção do éster metanosulfonato. Os ésteres sulfonatos não foram submetidos a nenhum processo de purificação subsequente.

Os compostos **S1-S10** foram sintetizados empregando-se a metodologia descrita anteriormente. Na **Figura 2.1**, encontram-se representadas as estruturas dos compostos e os rendimentos alcançados na preparação dos ésteres sulfonatos e do composto **S7** obtido em detrimento ao seu correspondente análogo sulfonado.



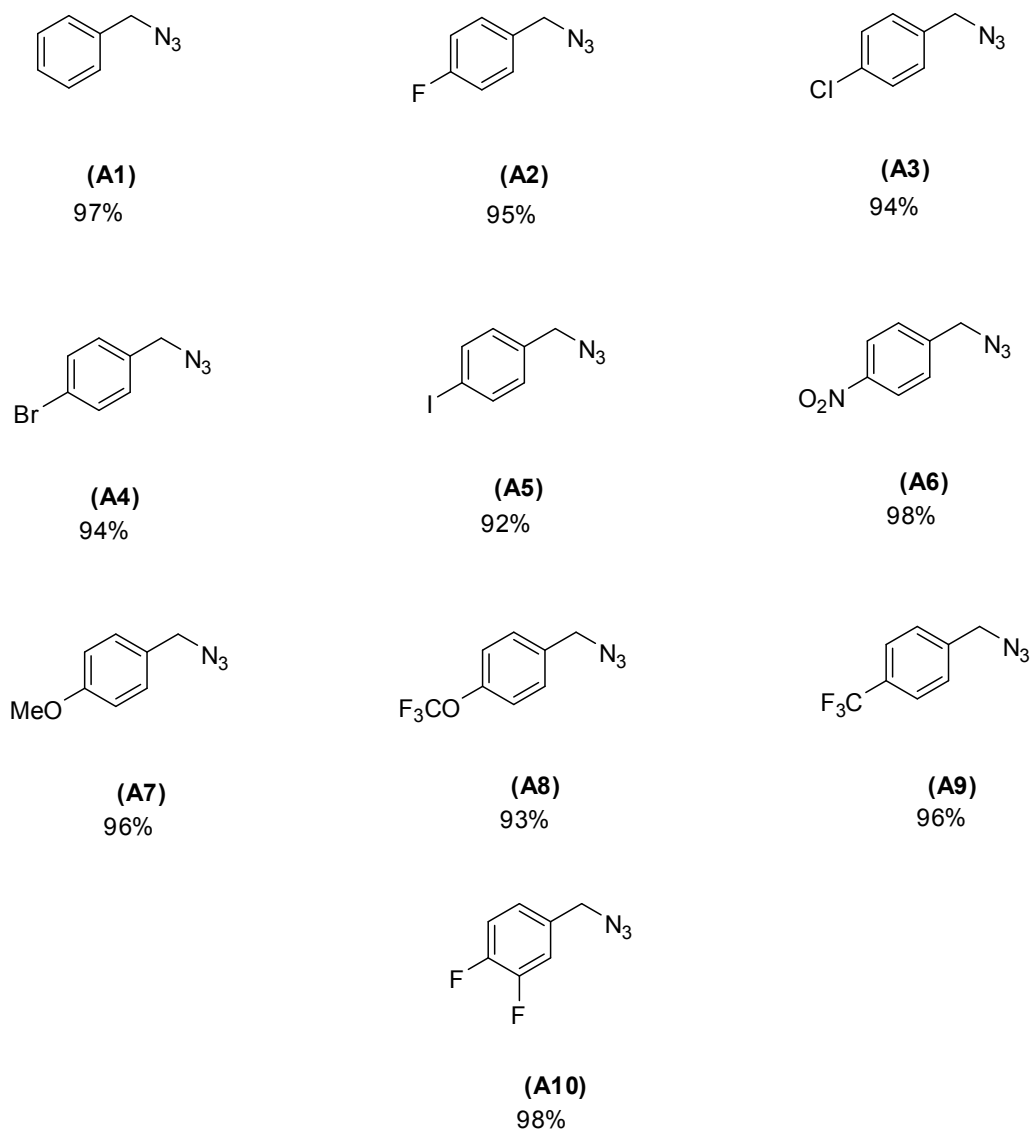
**Figura 2.1** – Estruturas dos ésteres metanosulfonatos e rendimentos alcançados nas suas preparações.

### 2.2.1.6.SÍNTESE DAS AZIDAS ORGÂNICAS



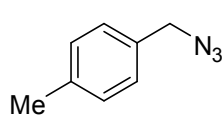
A um balão de fundo redondo (100 mL) contendo 10,0 mL de dimetilsulfóxido e azida de sódio (4,0 equiv.), foi adicionado o éster sulfonato (1,0 equiv.) sintetizado conforme descrito na **seção 2.2.1.5** (pg. 31). A mistura de reação foi mantida sob agitação por 45 minutos à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionou-se 10,0 mL de água gelada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi então lavada com solução saturada de NaCl (1x15 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. As azidas orgânicas não foram submetidas a nenhum processo de purificação subsequente.

As azidas **A1-A10** foram sintetizadas empregando-se a metodologia descrita anteriormente. Na **Figura 2.2** (pg. 34) encontra-se representada as estruturas das azidas benzílicas **A1-A10** e os rendimentos alcançados nas suas preparações.

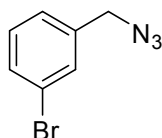


**Figura 2.2** – Estruturas das azidas **A1-A10** e rendimentos alcançados nas suas preparações.

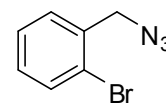
Devido à disponibilidade dos compostos brometo de 4-metilbenzila, brometo 2-bromobenzila, brometo de 3-bromobenzila, e da possibilidade de substituição do metanossulfonato por estes reagentes na metodologia anterior, também foram sintetizadas as azidas **A11-A14** (**Figura 2.3**, pg. 35).



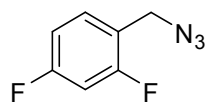
(A11)  
96%



(A12)  
92%



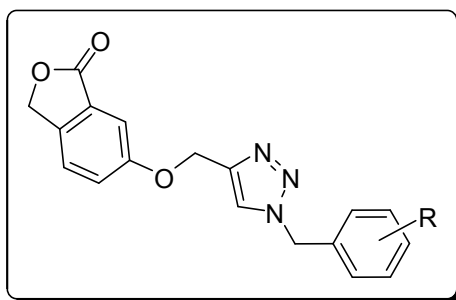
(A13)  
95%



(A14)  
91%

**Figura 2.3** - Estruturas das azidas **A11-A14** e rendimentos alcançados nas suas preparações.

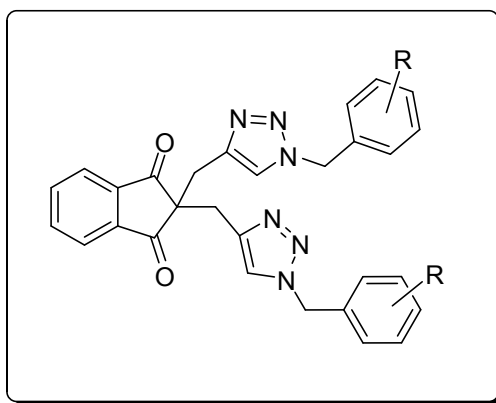
#### 2.2.1.7.SÍNTESE DOS TRIAZÓIS CONTENDO O NÚCLEO ISOBENZOFURANONA



Para a síntese dos triazóis contendo o núcleo isobenzofuranona **43-55** (**Figura 1.14**, pg. 13) foi empregado o seguinte procedimento: 0,67 mmol da azida orgânica foram adicionados a um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 1,5 mL de diclorometano, 1,5 mL de água destilada, 60,0 mg (0,30 mmol) de ascorbato de sódio e 126,0 mg (0,75 mmol) do composto **41**. A seguir, foram adicionados 38,0 mg (0,15 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . A mistura de reação foi agitada vigorosamente, à temperatura ambiente, por 30 minutos e monitorada por CCD. Terminado a reação, uma solução saturada (20 mL) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x15

mL) e acetato de etila (3x15 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

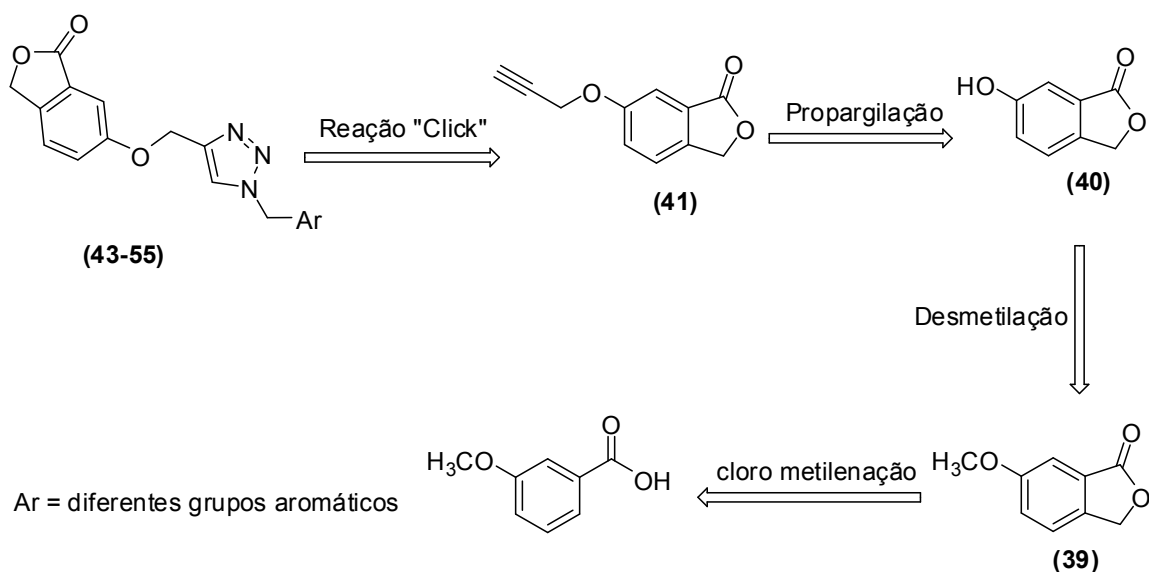
#### 2.2.1.8. SÍNTESE DOS TRIAZÓIS DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA



Para a síntese dos triazóis contendo o núcleo indan-1,3-diona **56-68** (**Figura 1.15**, pg. 14) foi adotado procedimento análogo àquele descrito para a síntese dos triazóis com o núcleo isobenzofuranona (**seção 2.2.1.7**). Porém, adicionaram-se 2 equivalentes da azida orgânica em relação ao composto **42** e o tempo de reação foi de duas horas.

### 2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos triazólicos contendo o núcleo isobenzofuranona foram sintetizados em conformidade com a retró síntese apresentada no **Esquema 2.5** (pg. 37).

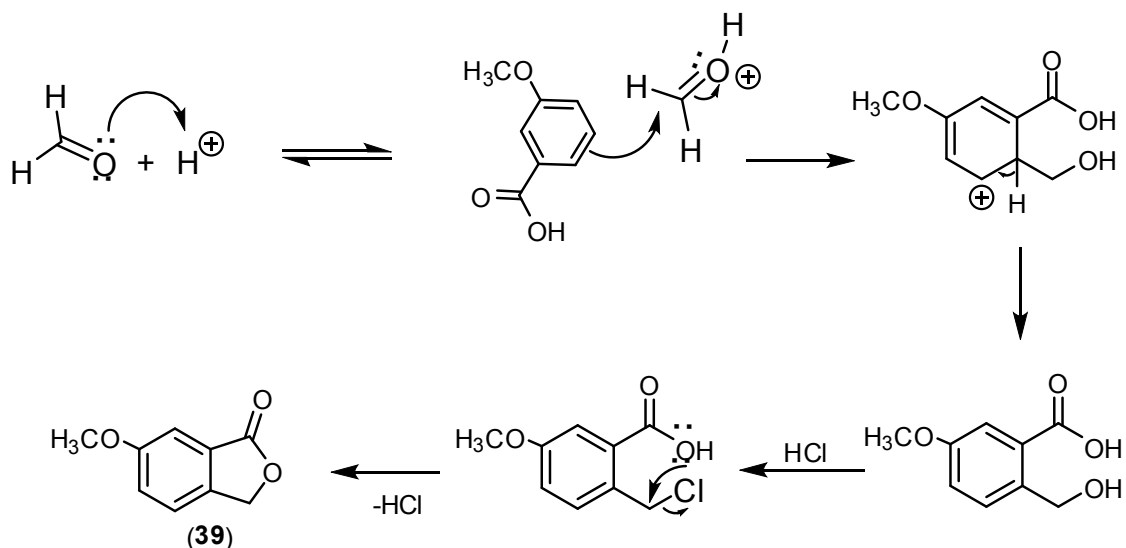


**Esquema 2.5** - Análise retrossintética relacionada à síntese dos 1,2,3-triazóis **43-55**.

De acordo com a retrossíntese, a etapa chave envolvida na preparação dos derivados triazólicos **43** a **55** corresponde à reação “click” entre a isobenzonfuranona propargilada **41** e diferentes azidas benzílicas. Para a preparação de **41**, idealizou-se uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) entre **40** e o brometo de propargila. A desmetilação do composto **39** foi pensada como a transformação responsável pela obtenção de **40**. A preparação de **39** foi vislumbrada via reação de *o*-metilação do ácido 3-metoxi benzoico e formaldeído

Considerando o plano sintético, a reação do ácido 3-metoxibenzóico com formaldeído 37% em massa e ácido clorídrico concentrado, em ácido acético, deu origem à 6-metoxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona (**39**) como um sólido branco em 58% de rendimento. Como observado no **Esquema 2.6**, a formação deste composto envolve um processo de *orto*-alquilação, seguido de uma substituição da hidroxila pelo átomo de cloro, em um processo denominado

clorometilação (CLAYDEN *et al.*, 2001). Por ser um bom grupo de saída, o átomo de cloro facilita a última etapa representada no **Esquema 2.6**, uma reação intramolecular entre o grupo carboxila e o grupo clorometila dando origem ao composto **39**.



**Esquema 2.6** - Proposta mecanística para a obtenção da isobenzofuran-(3H)-ona **39**.

Os dados referentes ao composto **39** são descritos a seguir.

**Aspecto:** sólido branco.

**CCD:**  $R_f$ : 0,60 (hexano-acetato de etila 2:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 118 - 119,5 °C ( $T_f$  literatura: 119 - 120 °C; NUMATA, 1968).

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{max}$ : 3481, 3086, 2954, 2849, 1754, 1620, 1277, 1247, 1055, 1019, 992, 726, 692, 546  $cm^{-1}$ .

**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 3,86 (s, 3H;  $OCH_3$ ); 5,26 (s, 2H; H-6); 7,21-7,26 (m, 1H, H-4); 7,32-7,39 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 69,5 (C-6); 107,4 (C-2); 122,9 (C-4); 123,1 (C-5); 126,9 (C-7); 138,8 (C-8); 160,5 (C-3); 171,2 (C-1).

A análise do espectro no IV (**Figura 2.4**, pg. 40) revela que as bandas observadas estão condizentes com a estrutura do composto **39**. A banda intensa em  $1754\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída ao estiramento do grupo carbonila e aquela em  $3481\text{ cm}^{-1}$  à sua harmônica. As bandas de estiramentos assimétrico e simétrico de ligação C-H para carbonos com hibridização  $sp^3$  são observadas em  $2954$  e  $2849\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. A banda intensa em  $1277\text{ cm}^{-1}$  é relativa ao estiramento da ligação C-O e as bandas observadas em  $1620$  e  $3086\text{ cm}^{-1}$  são, respectivamente, devidas aos estiramentos C=C e =CH do anel aromático.

Nos espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 2.5**, pg. 41) do composto **39**, o simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  3,86, integrando para três, pode ser atribuído aos hidrogênios do grupo metoxila ( $-\text{OCH}_3$ ). O sinal dos hidrogênios metilênicos (H-6) são observados como um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  5,26. O multiplete observado em  $\delta_{\text{H}}$  7,22-7,38 é referente aos três hidrogênios aromáticos (H-2/H-4/H-5).

No espectro de carbono RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 2.6**, pg. 42), o sinal em  $\delta_{\text{C}}$  55,7 refere-se ao carbono do grupo metoxila ( $-\text{OCH}_3$ ). O sinal em  $\delta_{\text{C}}$  69,5 é associado ao carbono metilênico (C-6). Os sinais dos carbonos aromáticos são observados em  $\delta_{\text{C}}$  107,4 (C-2), 122,8 (C-4), 123,0 (C-5), 126,9 (C-7) e 138,8 (C-8). O carbono aromático ligado diretamente ao grupo metoxila (C-3) é observado em  $\delta_{\text{C}}$  160,5. E o sinal do carbono do grupo carbonila (C-1) é notado em  $\delta_{\text{C}}$  171,2.

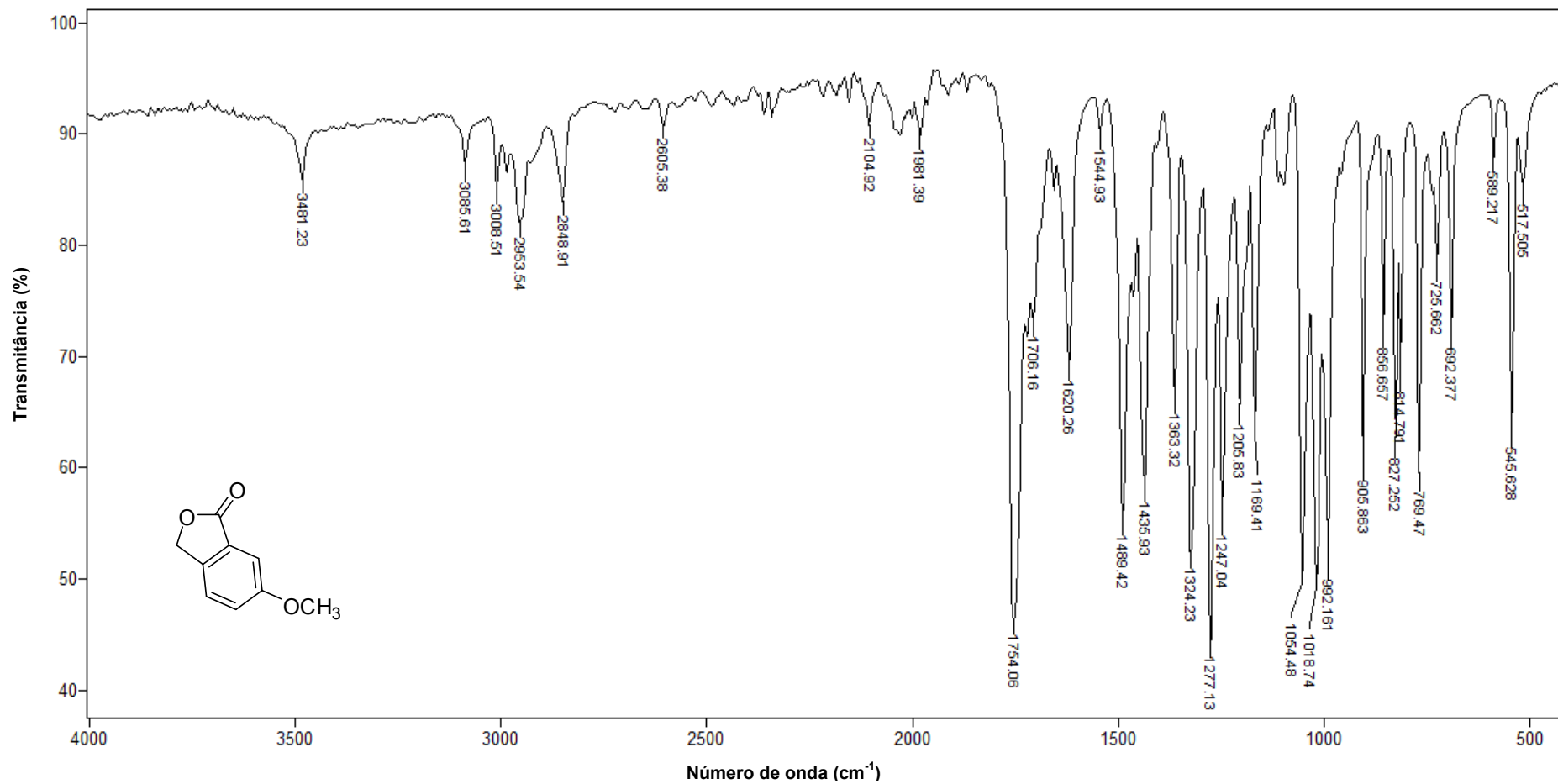
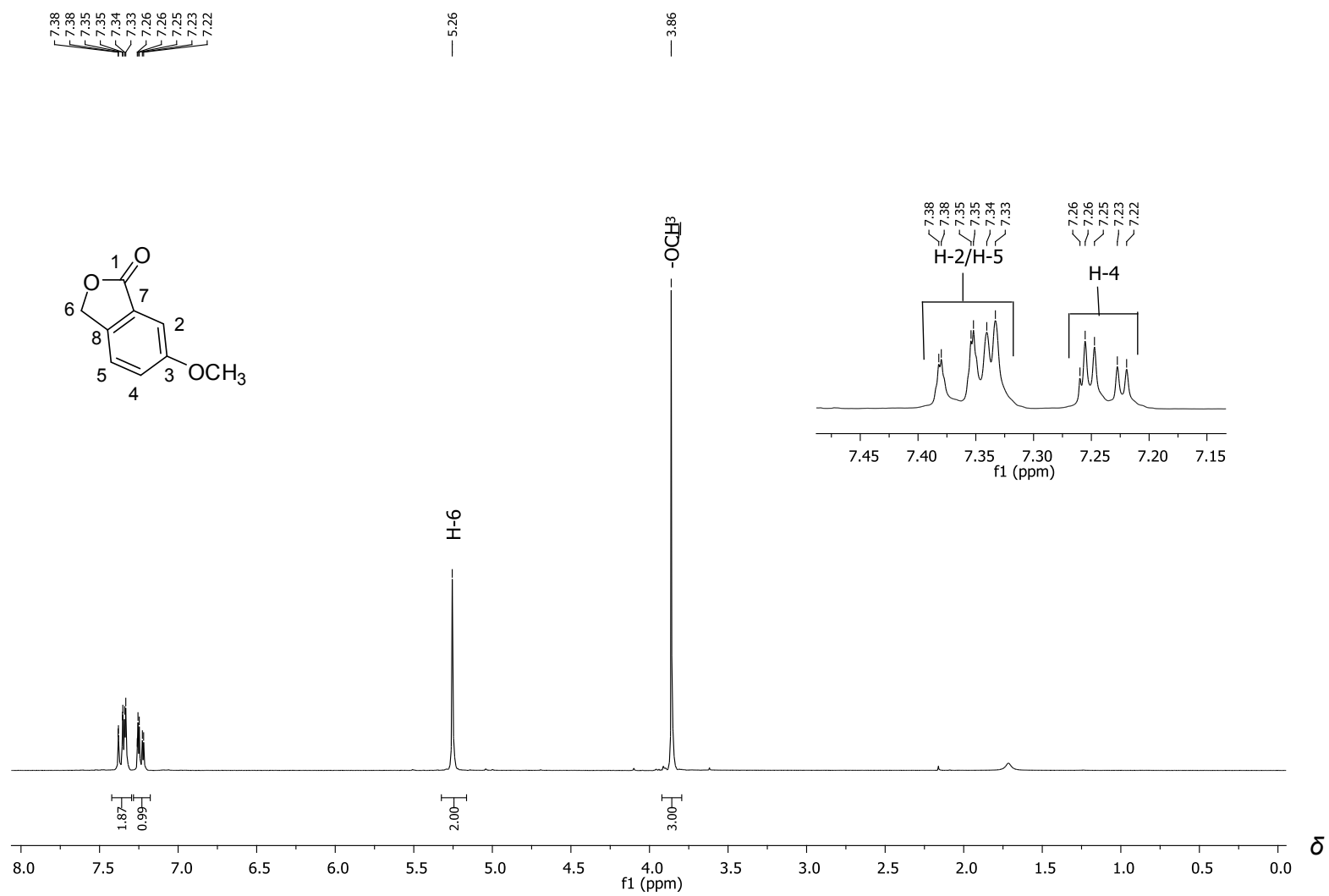
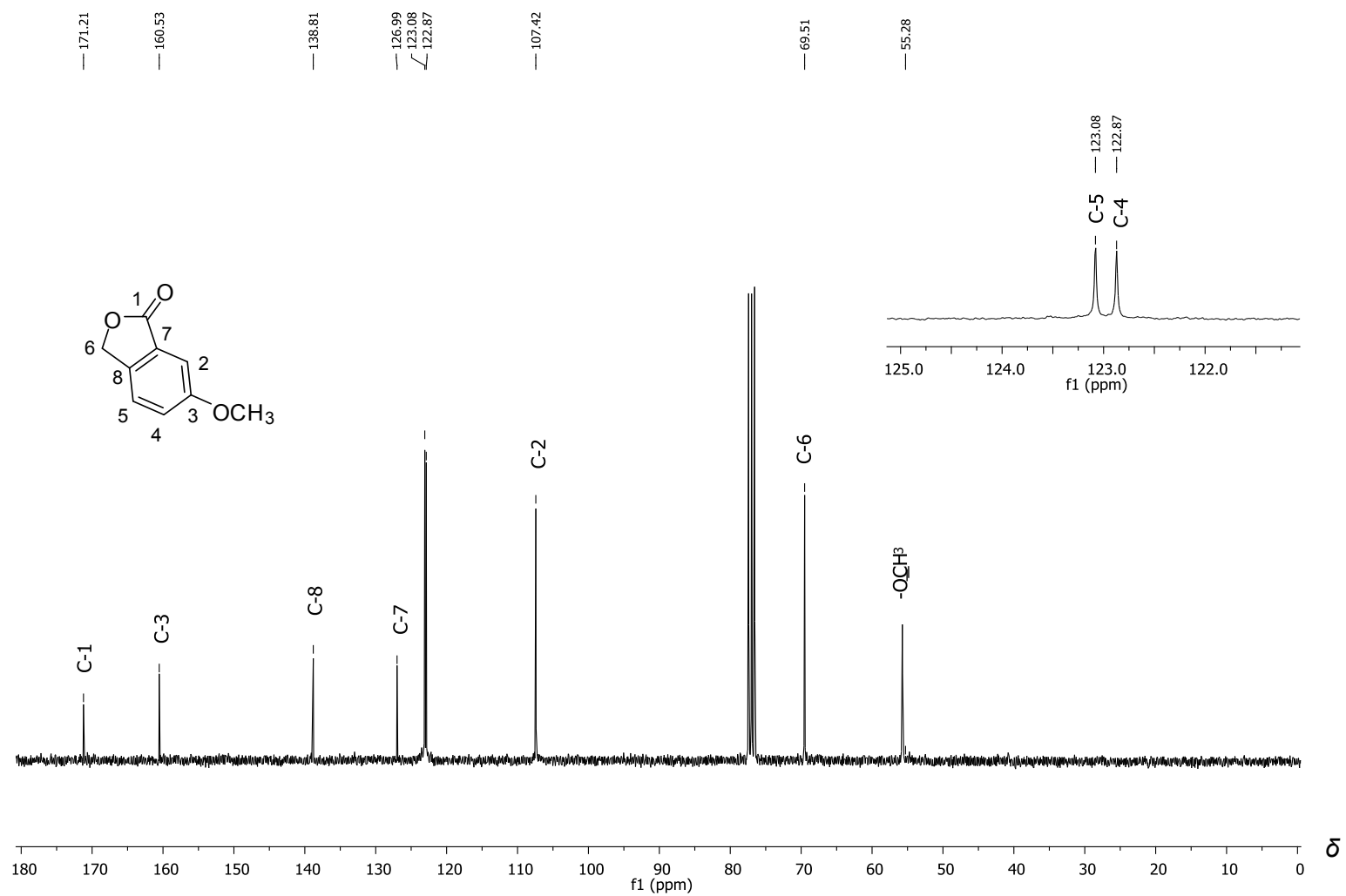


Figura 2.4 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 39.

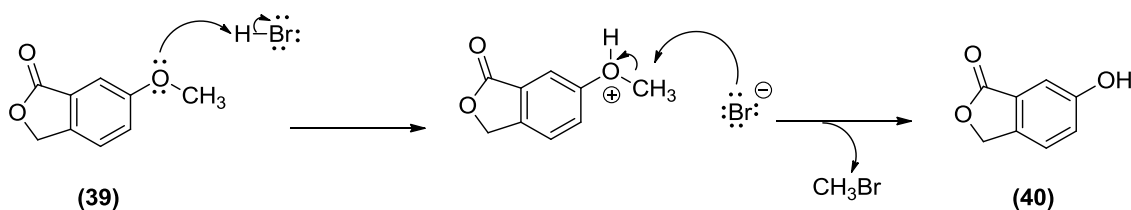


**Figura 2.5** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **39**.



**Figura 2.6** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **39**.

Uma vez sintetizada, a isobenzofuran-1(3*H*)-ona **39** foi tratada com HBr, em micro-ondas, por 30 minutos no modo refluxo. No **Esquema 2.6** é apresentado a proposta mecanística para a desmetilação de **39** dando origem à 6-hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona (**40**). Assim, o oxigênio do grupo metoxila é protonado tornando o grupo metila susceptível ao ataque nucleofílico do brometo na etapa seguinte, levando à formação do composto **40**.



**Esquema 2.7** - Proposta mecanística para a obtenção da 6-hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona (**40**).

Os dados relativos ao composto **40** são apresentados a seguir.

**Aspecto:** sólido branco.

**CCD:** R<sub>f</sub>: 0,26 (hexano-acetato de etila 2:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 197,1 - 198,7 °C (**T<sub>f</sub> literatura:** 198 - 200 °C, NUMATA, 1968).

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3215 (banda larga), 1722, 1599, 1505, 1449, 1227, 1193, 1055, 774, 539 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)**  $\delta$ : 5,26 (s, 2H, H-6); 7,16-7,18 (m, 2H, H-4/H-5); 7,40 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-2).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)**  $\delta$ : 70,1 (C-6); 109,6 (C-2); 122,7 (C-4); 123,2 (C-5); 126,5 (C-7); 138,3 (C-8); 158,6 (C-3); 172,5 (C-1).

Analisando o espectro no infravermelho do composto **40** (**Figura 2.7**, pg. 45), a banda alargada em  $3215\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento de hidroxila, aponta para o sucesso da conversão de **39** em **40**. A banda intensa em  $1722\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento da ligação C=O de éster, enquanto as bandas em  $1599$  e  $1505\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos da ligação C=C de anel aromático.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **40** (**Figura 2.8**, pg. 46) percebe-se que os sinais são similares aos do composto **39** para átomos análogos. Em  $\delta_{\text{H}} 5,26$  percebe-se um sinal integrando para dois hidrogênios referentes a H-6. O multiplete observado em  $\delta_{\text{H}} 7,16-7,18$ , integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H-4 e H-5. O duplete em  $\delta_{\text{H}} 7,40$ , integrando para um hidrogênio, foi atribuído ao átomo H-2.

Em relação ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **40** (**Figura 2.9**, pg. 47) o sinal em  $\delta_{\text{C}} 70,1$  corresponde ao carbono com hibridização  $sp^3$  (C-6). Os sinais relacionados aos carbonos aromáticos são observados em  $\delta_{\text{C}} 109,6$  (C-2),  $122,7$  (C-4),  $123,2$  (C-5),  $126,5$  (C-7),  $138,3$  (C-8). O sinal em  $\delta_{\text{C}} 158,6$  foi atribuído ao carbono aromático ligado diretamente ao grupo hidroxila (C-3). O sinal em  $\delta_{\text{C}} 172,5$  corresponde ao carbono carbonílico (C-1).

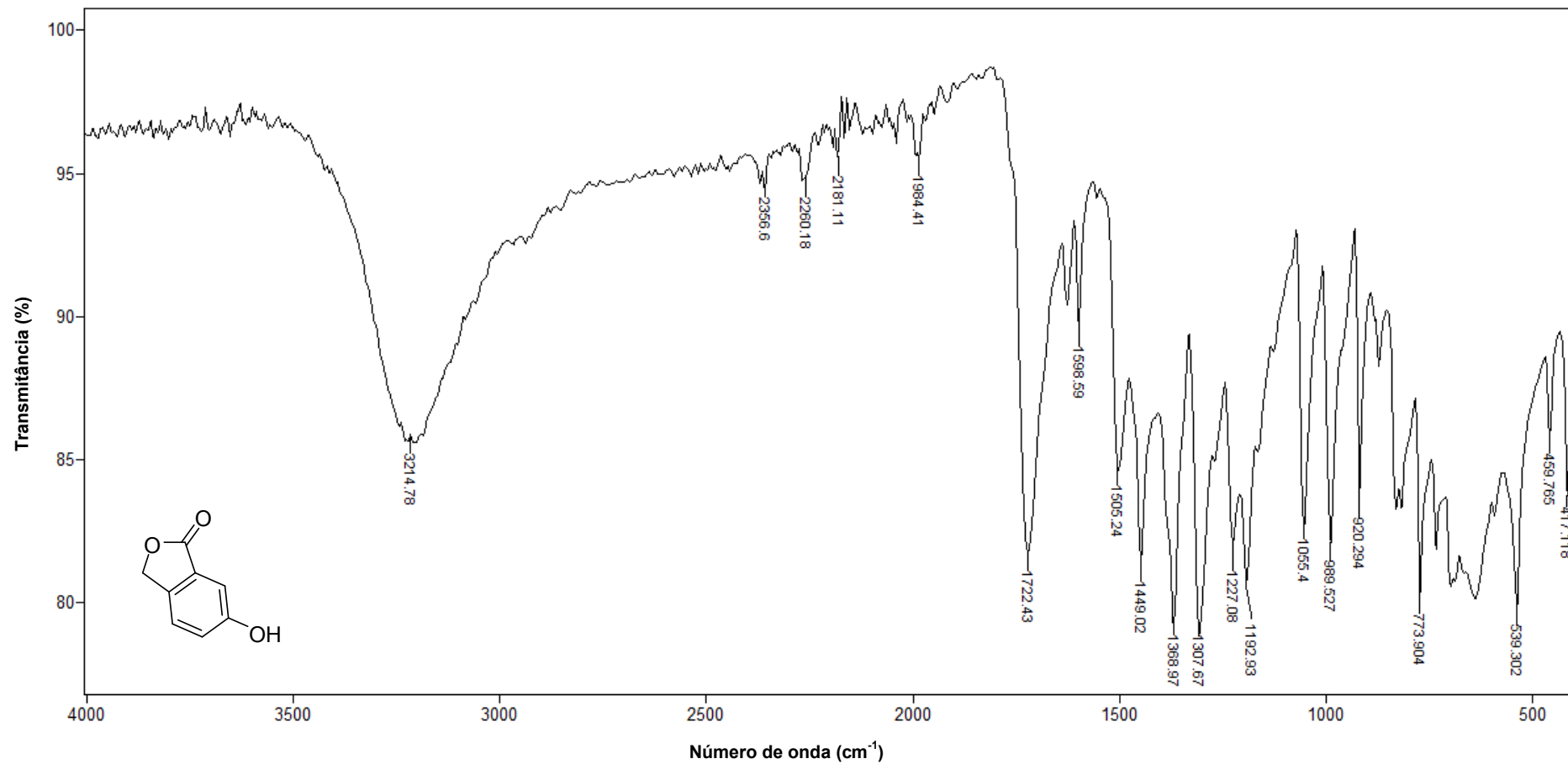
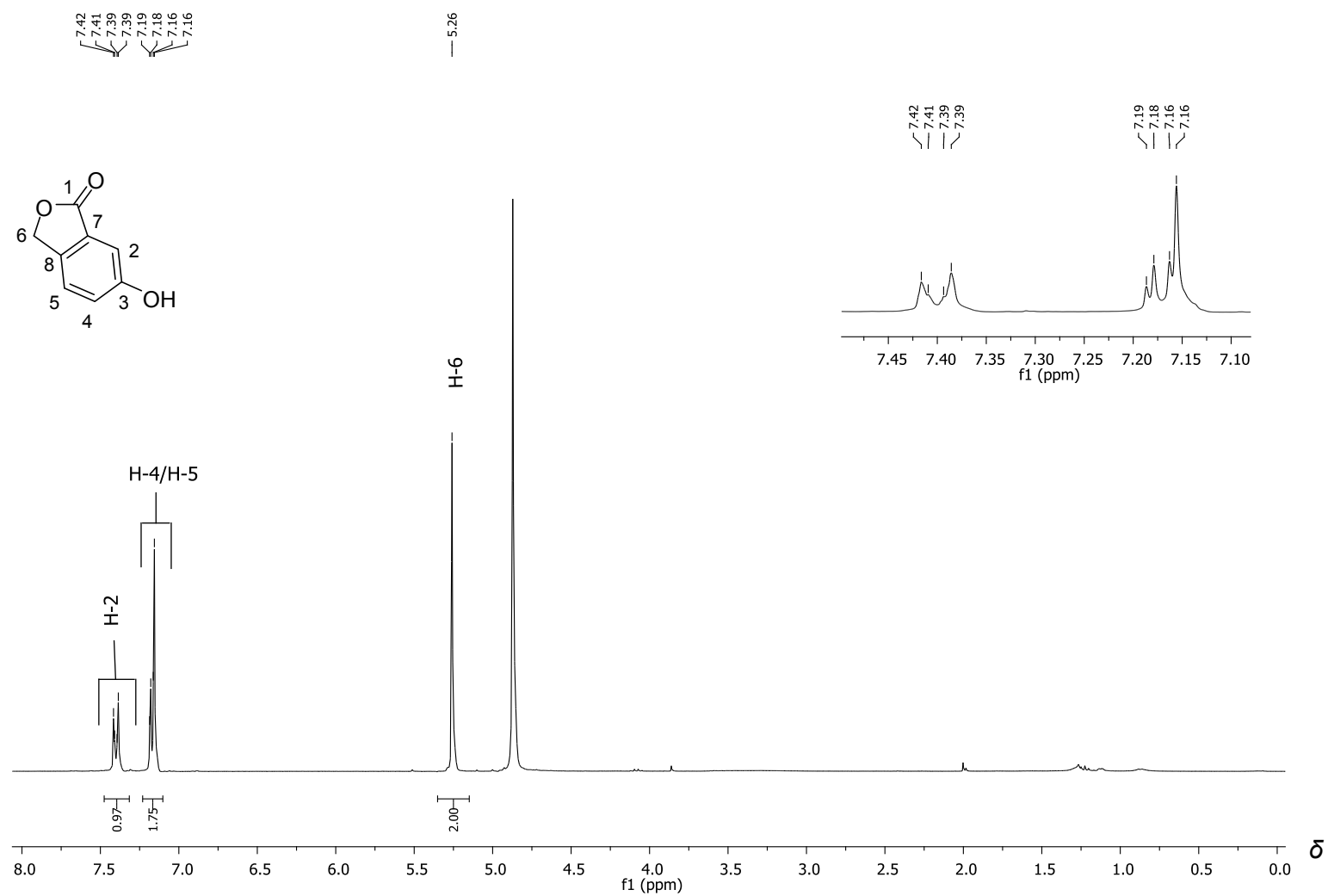
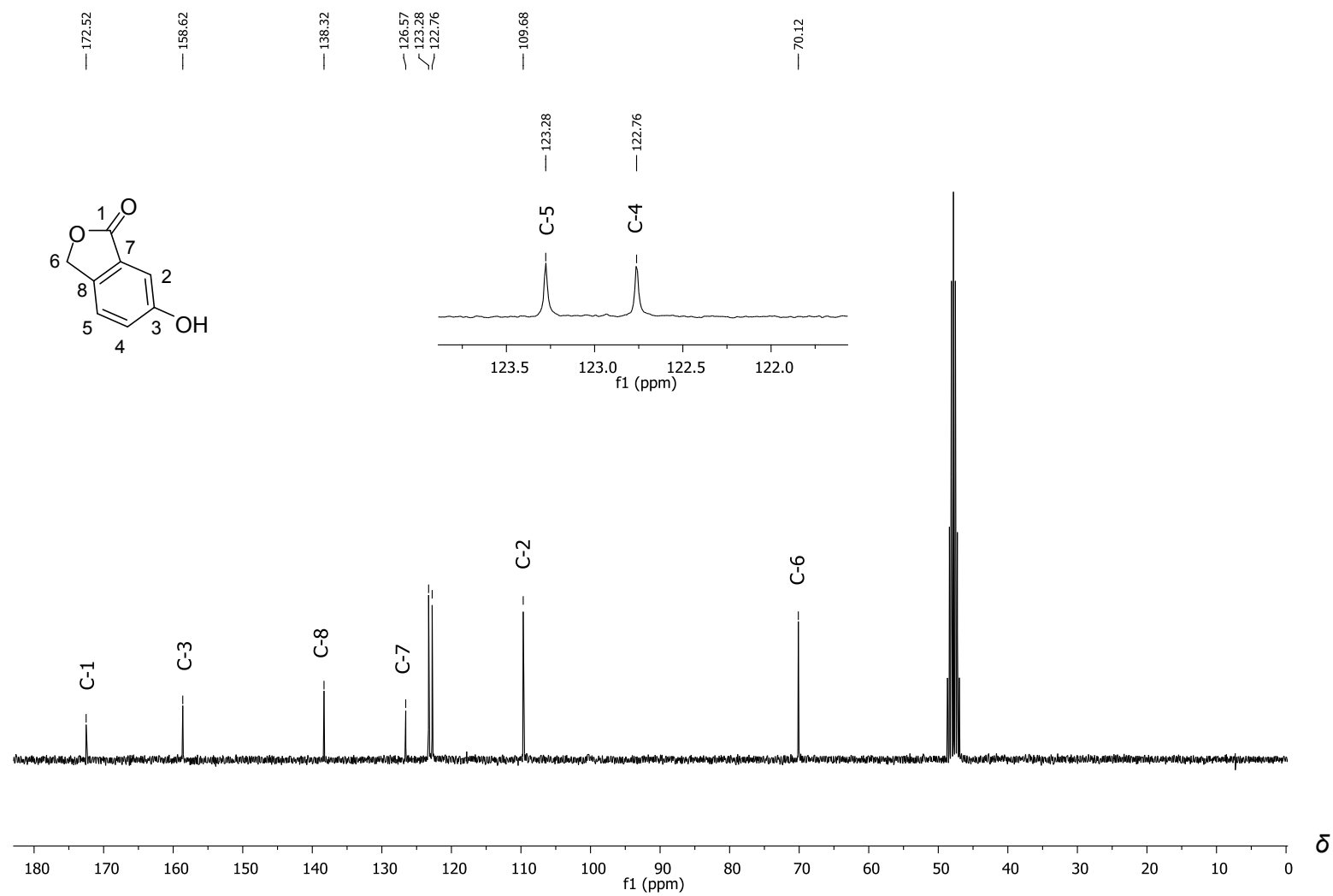


Figura 2.7 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 40.

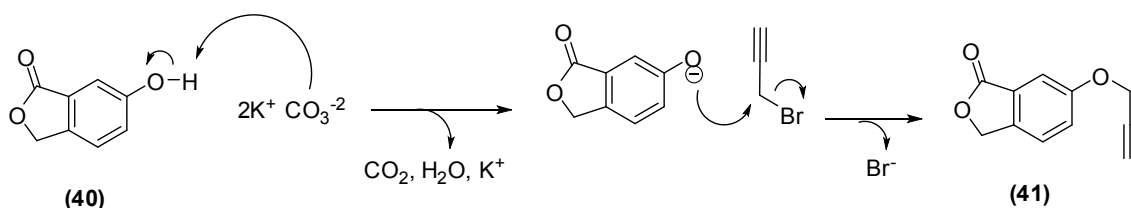


**Figura 2.8** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **40**.



**Figura 2.9** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **40**.

A reação de propargilação de **40** foi realizada empregando-se condições clássicas, a saber carbonato de sódio e acetona. Conforme mostrado no **Esquema 2.8**, o composto **40**, ao ser desprotonado pelo carbonato de potássio, reagiu com brometo de propargila sob refluxo por 24 horas culminando na obtenção do composto **41** em 71% de rendimento.



**Esquema 2.8** - Proposta mecanística para a obtenção da 6-(prop-2-iniloxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**41**).

Os dados relativos ao composto **41** são descritos a seguir.

**Aspecto:** sólido amarelo-palha.

**CCD:**  $R_f$ : 0,62 (hexano-acetato de etila 2:1 v/v).

**Faixa de fusão:** 115,5 - 117,4 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3227, 3103, 2927, 2871, 2127, 1744, 1624, 1490, 1456, 1361, 1322, 1280, 1247, 1055, 1011, 990, 920, 855, 766, 697, 539  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,55 (s, 1H, H-3'); 4,75 (s, 2H, H-1'); 5,77 (s, 2H, H-6); 7,27-7,33 (m, 1H, H-4); 7,38-7,45 (m, 2H, H-5/H-2).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 56,2 (C-1'); 69,5 (C-6); 76,4 (C-3'); 77,4 (C-2'); 109,1 (C-2); 123,1 (C-4); 123,6 (C-5); 127,1 (C7); 139,6 (C-8); 158,4 (C-3); 170,9 (C-1).

Na **Figura 2.10** (pg. 50) está apresentado o espectro no infravermelho do composto **41**. A presença da banda em  $3227 \text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento

C-H de alcinos, juntamente com a banda em  $2127\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento carbono-carbono de ligações triplas, confirma a presença de um fragmento de alcino terminal na estrutura de **41**. Outras bandas que se destacam são a de estiramento do grupo carbonila em  $1744\text{ cm}^{-1}$  e aquela correspondente ao estiramento C-O de éster em  $1279\text{ cm}^{-1}$ .

Como esperado, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **41** (**Figura 2.11**, pg. 51), pode-se verificar que o sinal mais blindado corresponde ao hidrogênio do alcino (H-3'), sendo este observado como um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  2,55 e integrado para um hidrogênio. O simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  4,75, integrado para dois hidrogênios, corresponde aos hidrogênios H-1'. Os hidrogênios metilênicos do anel lactônico (H-6) aparecem como um simpleto integrado para dois hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  5,27. Na porção aromática, o primeiro multipeto ( $\delta_{\text{H}}$  7,27-7,33), integrado para um átomo de hidrogênio, corresponde a H-4 e o segundo multipeto ( $\delta_{\text{H}}$  7,38-7,45), integrando para dois hidrogênios, relaciona-se aos átomos H-2 e H-5.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **41** (**Figura 2.12**, pg. 52), o sinal do carbono que possui hibridização  $sp^3$  da porção alifática (C-1') pode ser observado em  $\delta_{\text{C}}$  56,2 e aquele de hibridização  $sp^3$  da porção cíclica (C-6) em  $\delta_{\text{C}}$  69,5. Os carbonos de hibridização  $sp$  são observados, respectivamente, em  $\delta_{\text{C}}$  76,4 (C-3') e  $\delta_{\text{C}}$  77,5 (C-2'). Os carbonos do anel aromático aparecem em  $\delta_{\text{C}}$  109,1 (C-2), 123,1 (C-4), 123,6 (C-5), 127,1 (C7), 139,6 (C-8), 158,4 (C-3). E o carbono carbonílico em  $\delta_{\text{C}}$  170,9 (C-1).

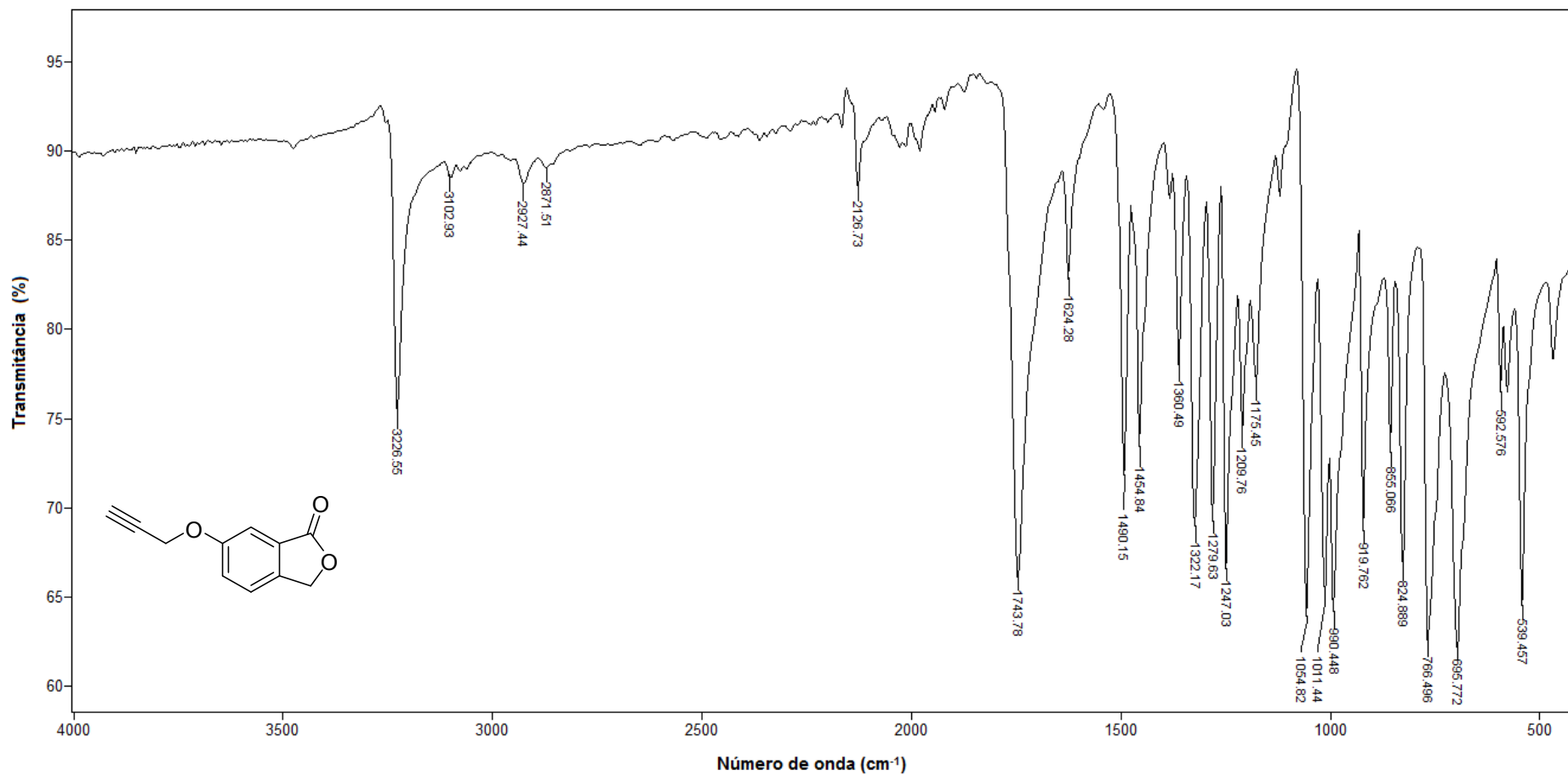


Figura 2.10 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 41.

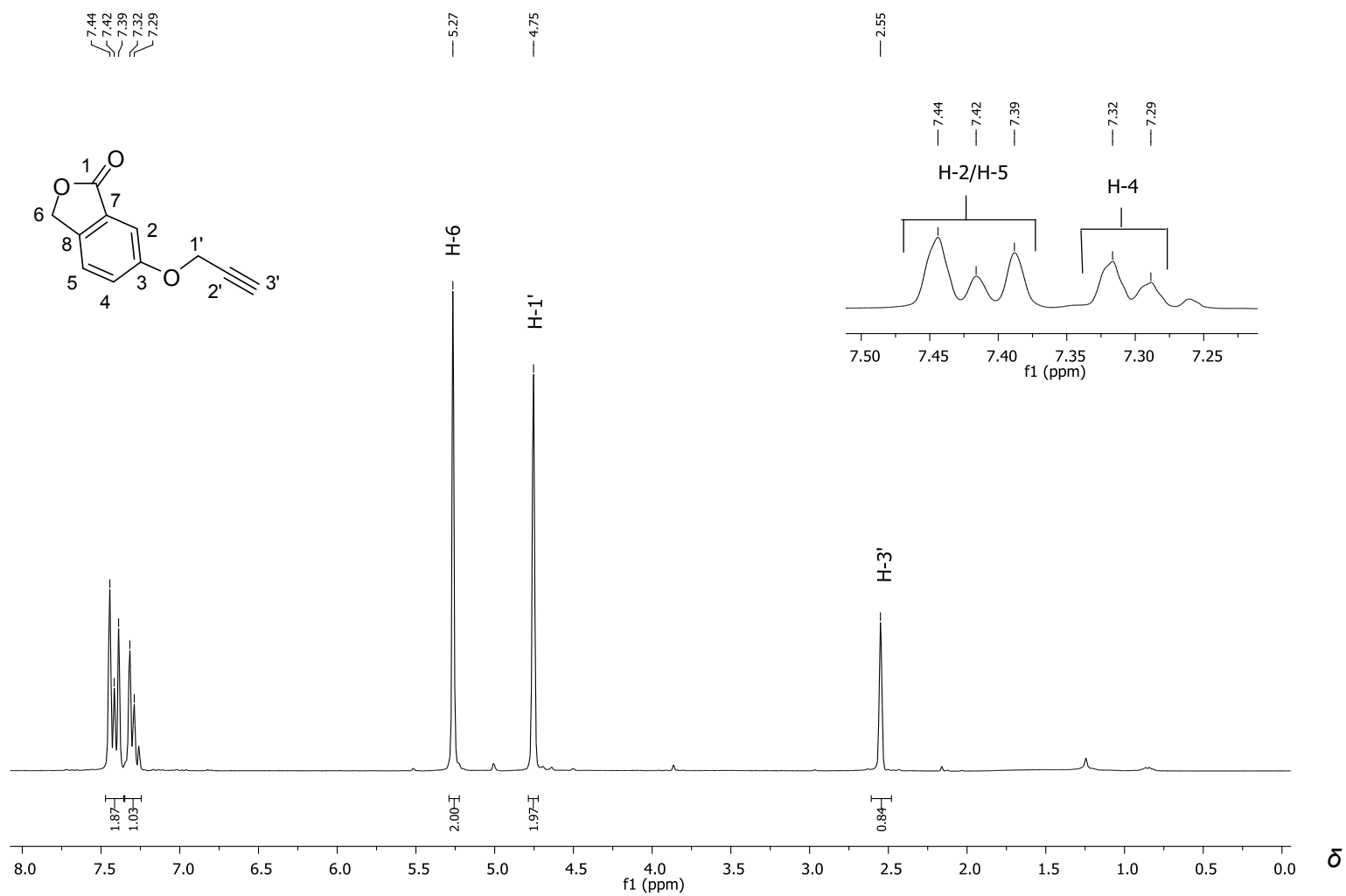


Figura 2.11 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 41.

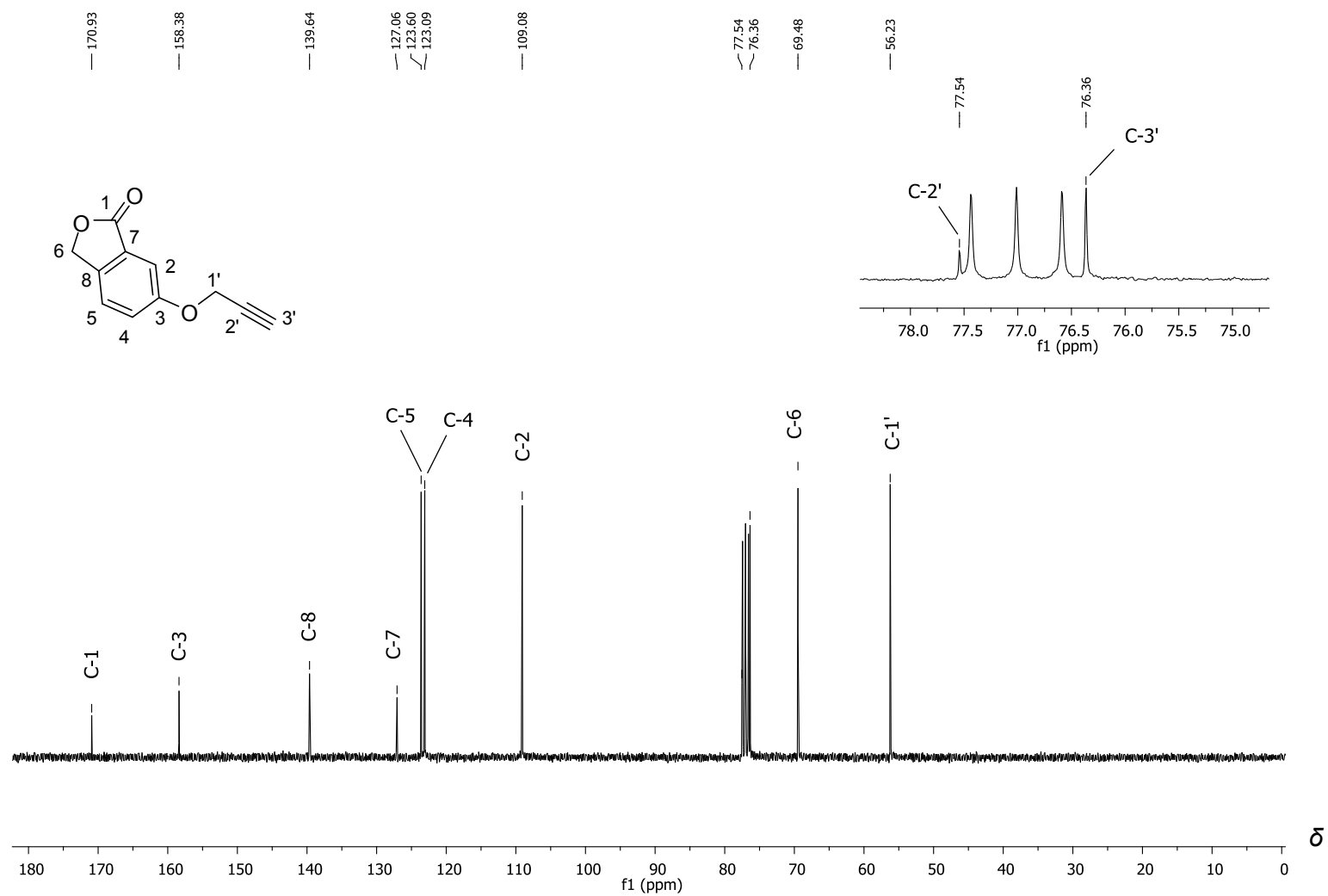
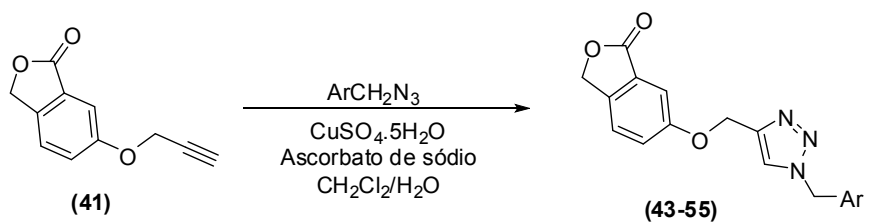
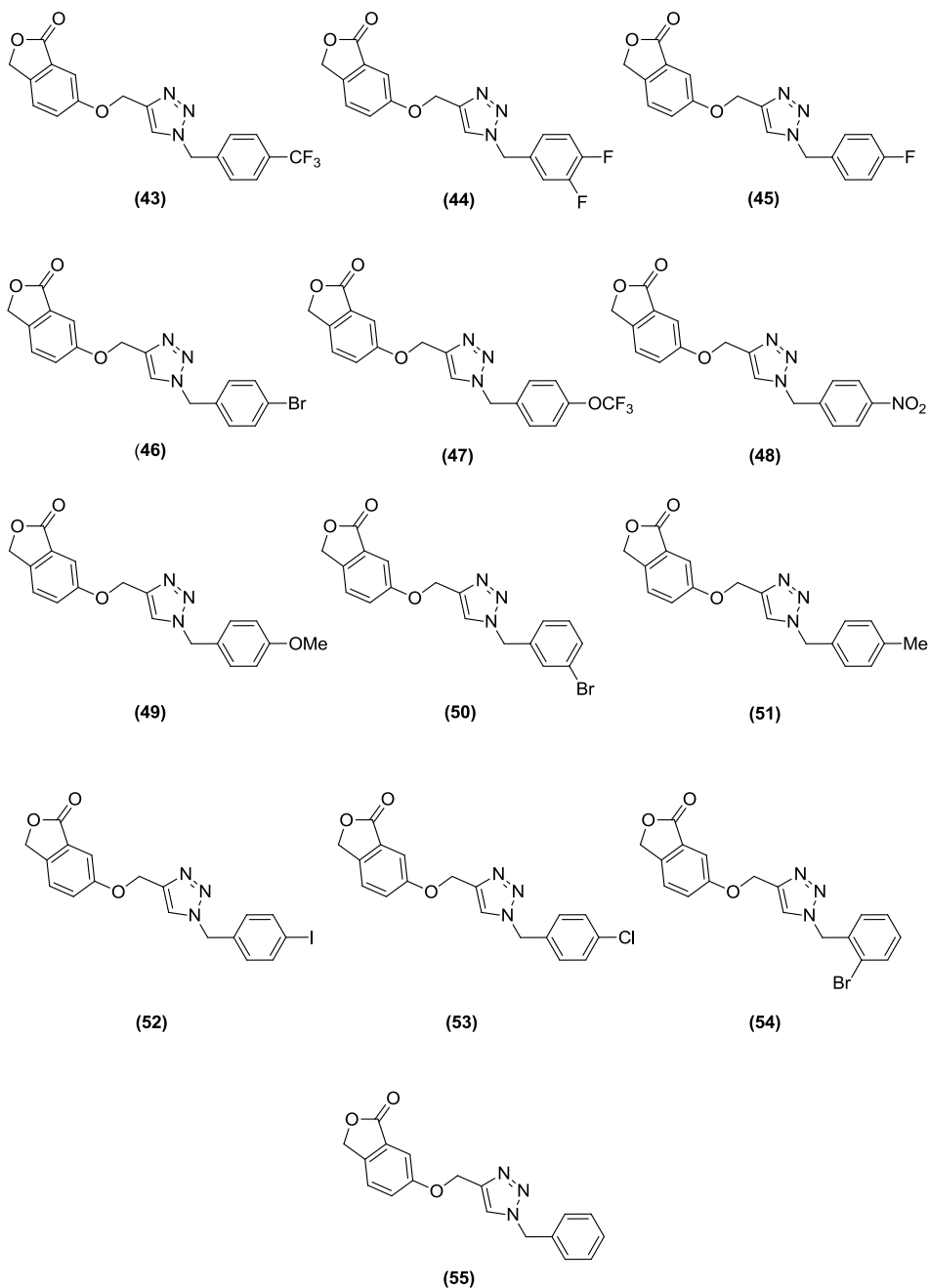


Figura 2.12 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 41.

Os compostos **43-55** foram sintetizados via reação “click” (reação CuAAC) do composto **41** com diferentes azidas benzílicas. No **Esquema 2.9** (pg. 54) encontra-se representada a reação que originou os triazóis contendo o núcleo isobenzofuranona.



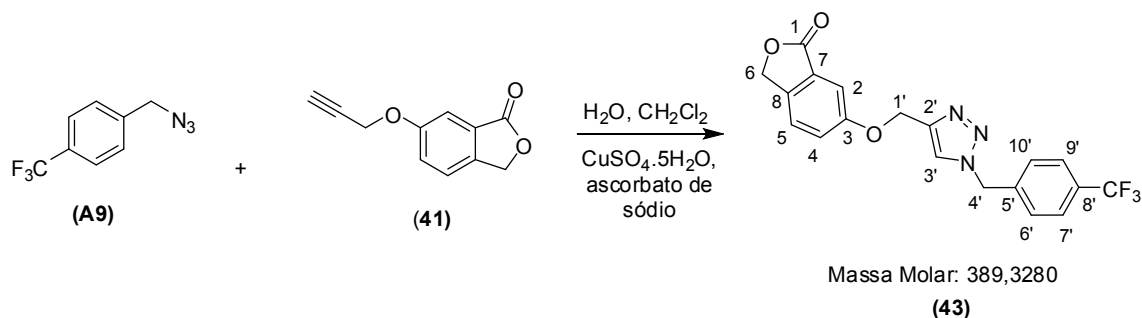
Ar = diferentes grupos aromáticos



**Esquema 2.9** - Reação “click” entre a isobenzofuran-1(3H)-ona **41** e diferentes azidas benzílicas para a preparação dos compostos **43-55**.

Os dados relativos aos compostos **43-55** bem como às reações envolvidas em suas preparações são apresentados a seguir.

*Síntese da 6-((1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (43)*



Substância	41	A9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	150,8 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	201,1 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,0	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 214,1 mg (0,55 mmol, 82% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,15 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**Faixa de fusão:** 127,5 – 128,9 °C.

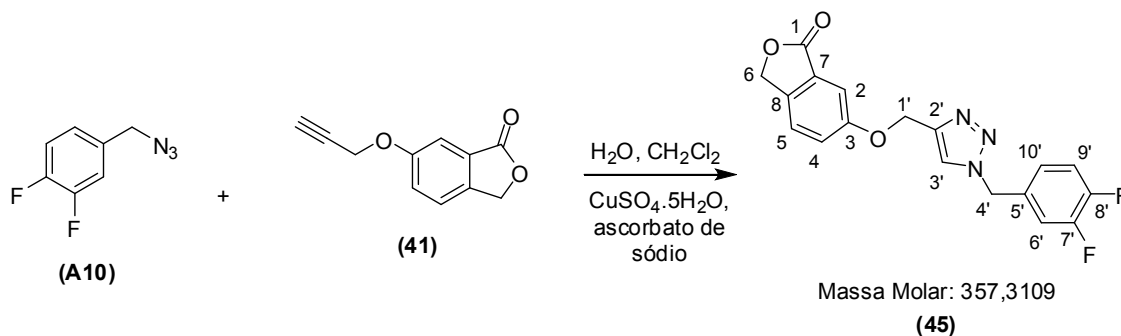
**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3136, 3103, 3062, 2013, 1748, 1621, 1492, 1455, 1318, 1278, 1249, 1160, 1124, 1048, 999, 922, 821, 773, 692, 625, 589, 547, 490 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5,21-5,25 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,62 (s, 2H, H-6); 7,26-7,31 (m, 1H, H-4); 7,36-7,42 (m, 4H, H-2/H-5/H-6'/H10'); 7,61-7,66 (m, 3H, H-3'/H-7'/H9').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 53,6 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 108,9 (C-2); 123,7 (q, J = 273,0 Hz, CF<sub>3</sub>); 126,1 (q, J = 3,8 Hz, C-7'/C-9'); 127,1 (C-7);

128,3 (C-6'/C10'); 131,1 (q,  $J = 32,3$  Hz, C-8'); 138,3 (C-8); 139,4 (C-5'); 143,9 (C-2'); 159,1 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(3,4-difluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**44**)



Substância	41	A10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	126,8 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	169,1 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 227,4 mg (0,64 mmol, 95% de rendimento).

**CCD:**  $R_f = 0,08$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**Faixa de fusão:** 122,7 – 124,2 °C.

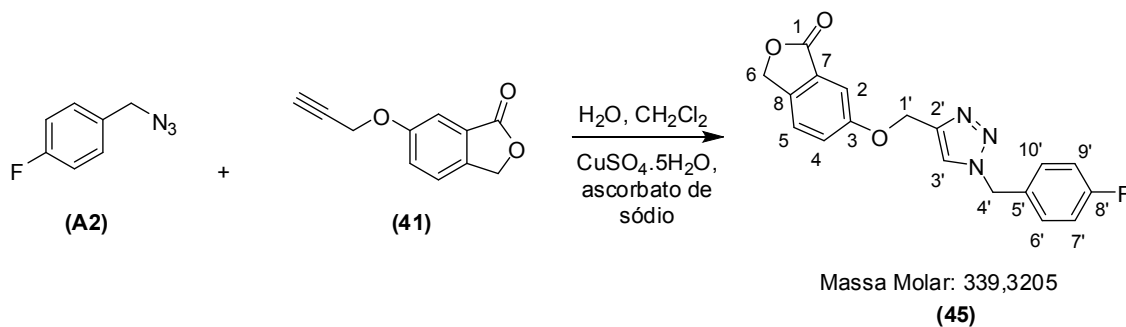
**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3138, 3082, 3057, 2922, 2885, 2856, 1759, 1623, 1520, 1491, 1439, 1318, 1275, 1247, 1208, 1114, 1045, 920, 625, 764, 576, 539 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 5,21-5,26 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,51 (s, 2H, H-6); 7,00-7,26 (m, 3H, H-6'/H9'/H10'); 7,25-7,32 (m, 1H, H-4); 7,35-7,42 (m, 2H, H-5/H-2); 7,62 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 53,1 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 109,0 (C-2); 117,7 (dd,  $J_1 = 44,3$  Hz,  $J_2 = 18,0$  Hz, C9'); 122,9 (C-3'); 123,2 (m, C-4/C-5); 124,3 (q,  $J = 3,8$  Hz, C-6'); 127,1 (C7); 131,3 (dd,  $J_1 = 3,8$  Hz,  $J_1 = 1,5$  Hz, C-

10'); 139,4 (C-8); 143,9 (C-2'); 148,9 (dd,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, C-8'); 152,2 (dd,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, C-7'); 159,1 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**45**)



Substância	41	A2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	113,3 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	151,1 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 166,3 mg (0,49 mmol, 71% de rendimento).

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

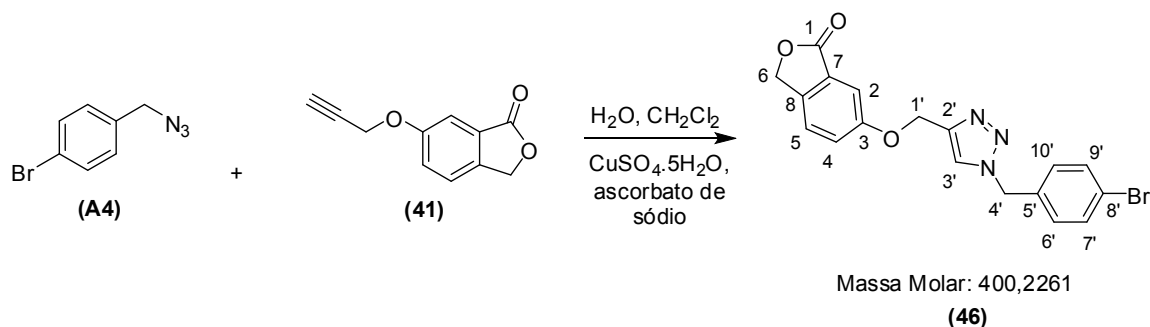
**Faixa de fusão:** 162,4 – 163,5 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3134, 3093, 2953, 2885, 1745, 1630, 1604, 1509, 1493, 1459, 1324, 1275, 1224, 1160, 1050, 993, 923, 835, 768, 697, 666, 533, 491 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5,21 (s, 2H, H-4'); 5,25 (s, 2H, H-1'); 5,52 (s, 2H, H-6); 7,06 (t<sub>ap</sub>, 2H,  $J = 9,0$  Hz, H-7'/H9'); 7,25-7,32 (m, 3H, H-4/H-6'/H10'); 7,35-7,42 (m, 2H, H-2/H-5), 7,57 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 53,5 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 109,0 (C-2); 116,2 (d,  $J = 21,8$  Hz, C-7'/C9'); 122,7 (C-3'); 123,2 (C-5/C-4); 127,2 (C-7); 130,0 (d,  $J = 8,25$  Hz, C-6'/C10'); 130,2 (d,  $J = 3,8$  Hz, C-5'); 139,4 (C-8); 143,6 (C-2'); 159,1 (C-3); 162,9 (d,  $J = 247,5$  Hz, C-8'); 170,9 (C-1).

Síntese da 6-((1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**46**)



Substância	41	A4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	159,0 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	212,0 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 140,1 mg (0,35 mmol, 52% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,08 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

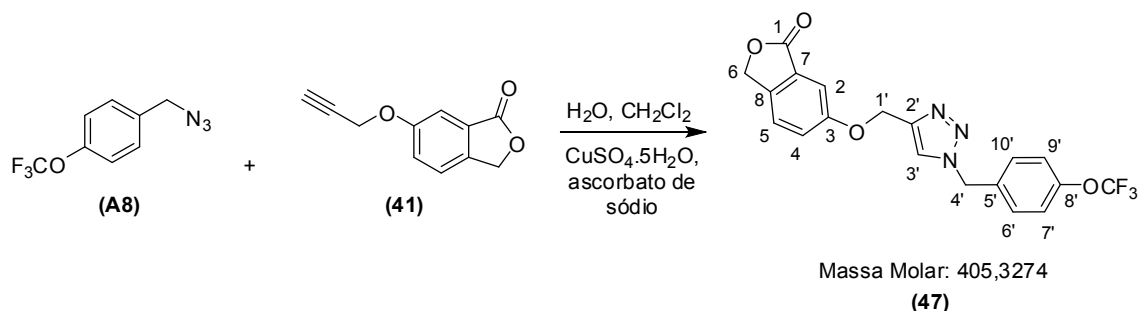
**Faixa de fusão:** 157,7 – 158,5 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3136, 3105, 3066, 2885, 1746, 1624, 1490, 1455, 1362, 1318, 1278, 1249, 1048, 1002, 923, 888, 837, 796, 773, 696, 683, 546, 505, 477 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5,21-5,26 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,50 (s, 2H, H-6); 7,13-7,18 (d<sub>ap</sub>, 2H, J = 9,0 Hz, H-6'/H10'); 7,26-7,32 (m, 1H, H-4); 7,35-7,42 (m, 2H, H-7'/H-9'); 7,48-7,52 (m, 2H, H-2/H-5); 7,58 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 53,6 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 109,0 (C-2); 122,8 (C-8'); 123,0 (C-3'); 123,1 (C-4); 123,3 (C-5); 127,1 (C-7); 129,7 (C-6'/C-10'); 132,3 (C-7'/C-9'); 133,4 (C-5'); 139,4 (C-8); 143,7 (C-2'); 159,1 (C-3); 170,9 (C-1).

Síntese da 6-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**47**)



Substância	41	A8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	162,8 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	217,1 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 198,6 mg (0,49 mmol, 73% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,16 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

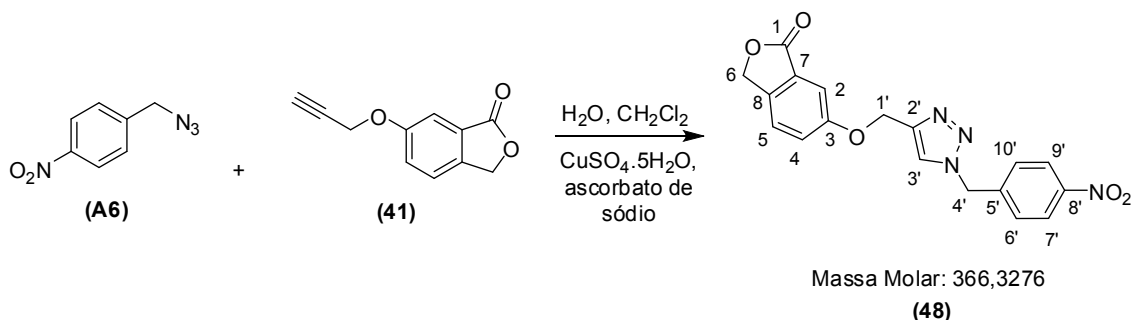
**Faixa de fusão:** 111,6 – 112,4 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3135, 3082, 2954, 2922, 2893, 2856, 1767, 1495, 1462, 1272, 1202, 1143, 1046, 1011, 988, 920, 840, 821, 765, 679, 657, 613, 540, 518 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5,21-5,25 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,56 (s, 2H, H-6); 7,19-7,43 (m, 7H, H-2/H-4/H-5/H-6'/H-7'/H-9'/H-10'); 7,61 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 53,4 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 108,9 (C-2); 120,3 (q, *J* = 256,5 Hz, OCF<sub>3</sub>); 121,6 (C-7'/C-9'); 122,9 (C-3'); 123,1 (C-4); 123,3 (C-5); 127,1 (C-7); 129,6 (C-6'/C-10'); 133,1 (C-5'); 139,4 (C-8); 143,8 (C-2'); 149,5 (C-8'); 159,1 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**48**)



Substância	41	A6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	133,6 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	178,1 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido amarelo.

**Massa obtida:** 172,2 mg (0,47 mmol, 70% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,05 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

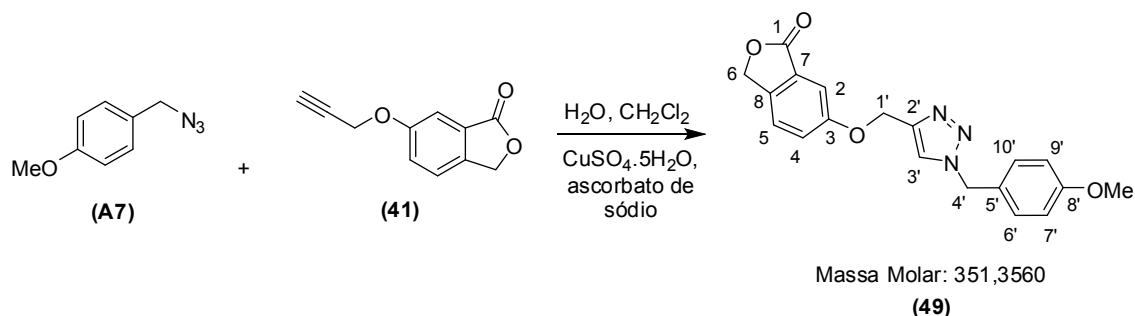
**Faixa de fusão:** 168,5 – 169,2 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3136, 3120, 3080, 3057, 2941, 2887, 2854, 2101, 1981, 1749, 1626, 1606, 15014, 1495, 1456, 1440, 1390, 1343, 1317, 1256, 1230, 1109, 1049, 1002, 987, 922, 818, 767, 733, 542, 502, 423 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 5,25-5,33 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,79 (s, 2H, H-6); 7,23-7,41 (m, 1H, H-4); 7,45-7,59 (m, 4H, H-2/H-5/H-6'/H-10'); 8,21-8,24 (m, 2H, H-7'/H-9'); 8,37 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 52,3 (C-4'); 62,1 (C-1'); 70,1 (C-6); 108,8 (C-2); 123,7 (C-3'); 124,4 (C-4); 124,5 (C-5); 125,7 (C-7'/C-9'); 126,7 (C-6'/C-10'); 140,4 (C-8); 143,2 (C-5'); 143,8 (C-2'); 147,7 (C-8'); 159,1 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**49**)



Substância	41	A7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	122,4 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	163,2 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 214,3 mg (0,61 mmol, 91% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,20 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

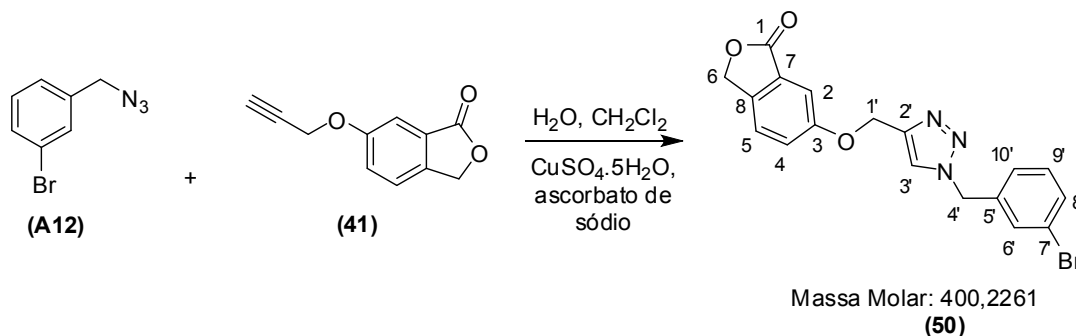
**Faixa de fusão:** 150,9 – 151,8 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3142, 3072,3030, 2960, 2922, 2839, 1981, 1742, 1609, 1539, 1514, 1489, 1462, 1317, 1280, 1250, 1236, 1210, 1174, 1122, 1049, 1029, 899, 834, 786, 769, 691, 670, 654, 544, 511 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,19 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-4'); 5,25 (d, 2H, *J* = 9 Hz, H-1'); 5,57 (s, 2H, H-6); 6,90 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-7'/H-9'); 7,21-7,41 (m, 5H, H-2/H-4/H-5/H-6'/H-10'); 7,53 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 53,8 (C-4'); 55,3 (OCH<sub>3</sub>); 62,4 (C-1'); 69,5 (C-6); 109,0 (C-2); 114,5 (C-7'/C-9'); 122,6 (C-3'); 123,1 (C-4); 123,3 (C-5); 126,3 (C-5'); 127,1 (C-7); 129,7 (C-6'/C-10'); 139,3 (C-8); 143,4 (C-2'); 159,2 (C-3); 160,0 (C-8'); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(3-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**50**)



Substância	41	A12	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	159,0 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	212,0 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 244,1 mg (0,61 mmol, 91% de rendimento).

**CCD:**  $R_f = 0,14$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

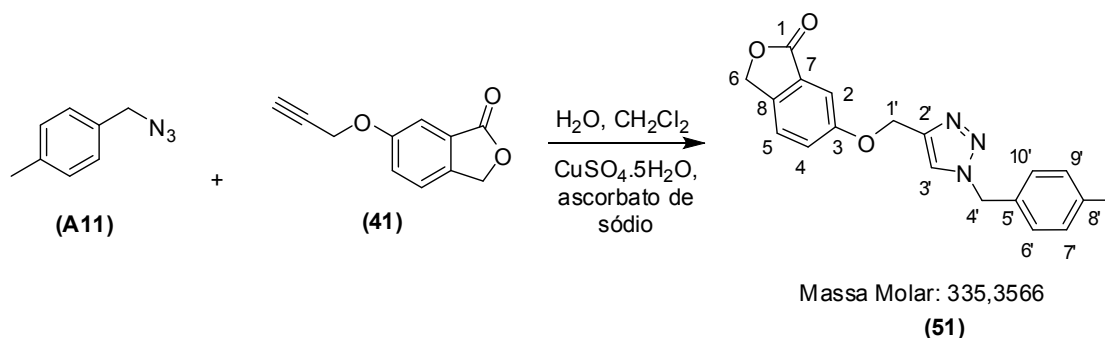
**Faixa de fusão:** 137,6 – 138,8 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3145, 3081, 2941, 2875, 2116, 2011, 1748, 1625, 1568, 1491, 1450, 1432, 1320, 1247, 1234, 1207, 1171, 1116, 1057, 1003, 924, 848, 825, 793, 770, 755, 681, 600, 544, 433 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5,22-5,25 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,51 (s, 2H, H-6); 7,18-7,31 (m, 3H, H-4/H-9'/H-10'); 7,35-7,51 (m, 4H, H-2/H-5/H-6'/H-8'); 7,61 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 53,5 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 109,0 (C-2); 122,9 (C-7'); 123,1 (C-3'); 123,1 (C-4); 123,3 (C-5); 126,6 (C10'); 127,1 (C-7); 130,7 (C-9'); 131,0 (C-6'); 132,0 (C-8'); 136,5 (C-5'); 139,4 (C-8); 143,8 (C-2'); 159,1 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**51**)



Substância	41	A11	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	110,4 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	147,2 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 218,0 mg (0,65 mmol, 97% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,18 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

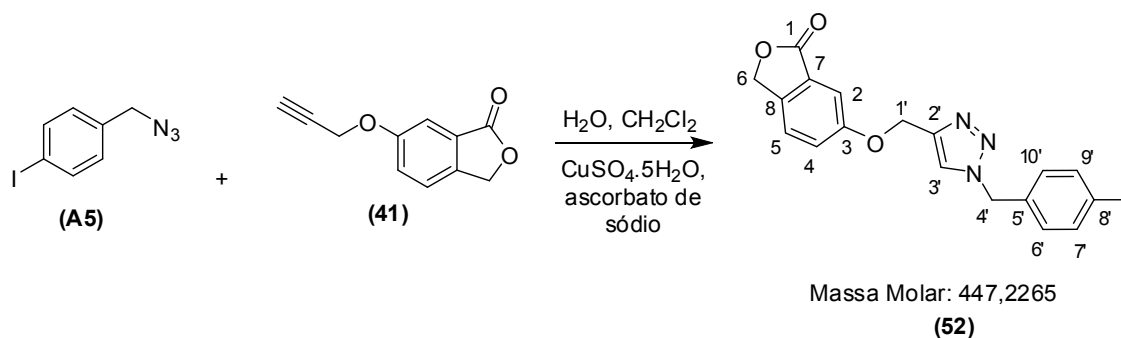
**Faixa de fusão:** 154,3 – 155,2 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3128, 3091, 2956, 2935, 2875, 2102, 2011, 1740, 1629, 1494, 1357, 1234, 1210, 1164, 1128, 1051, 1000, 922, 837, 754, 687, 535, 469 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 2,34, (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5,18-5,25 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,49 (s, 2H, H-6); 7,18 (s, 4H, H-6'/H-7'/H-9'/H-10'); 7,25-7,32 (m, 1H, H-4); 7,34-7,42 (m, 2H, H-2/H-5); 7,54 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 21,1 (CH<sub>3</sub>); 54,1 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 109,0 (C-2); 122,7 (C-3'); 123,1 (C-4); 123,3 (C-5); 127,1 (C-7); 128,2 (C-7'/C-9'); 129,8 (C-6'/C-10'); 131,3 (C-5'); 138,8 (C-8'); 139,3 (C-8); 143,4 (C-2'); 159,2 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(4-iodobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**52**)



Substância	41	A5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	194,3 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	259,0 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 161,0 mg (0,36 mmol, 54% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,25 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

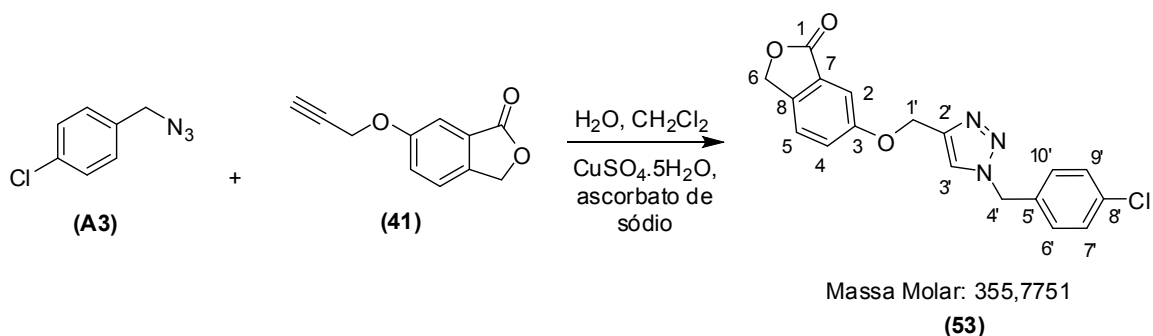
**Faixa de fusão:** 184,5 – 185,1 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3136, 3105, 3062, 2927, 1988, 1746, 1623, 1490, 1453, 1361, 1317, 1277, 1245, 1047, 998, 921, 836, 791, 772, 755, 696, 546, 470 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 5,23 (s, 2H, H-4'); 5,32 (s, 2H, H-1'); 5,57 (s, 2H, H-6); 7,11 (d<sub>ap</sub>, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-6'/H10'); 7,37 (dd<sub>ap</sub>, 1H, *J*<sub>1</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3,0 Hz, H-4); 7,46 (d<sub>ap</sub>, *J* = 3,0 Hz, 1H, H-2); 7,56 (d<sub>ap</sub>, *J* = 6,0 Hz, 1H, H-5); 7,71-7,74 (d<sub>ap</sub>, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-7'/H-9'); 8,78 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 52,7 (C-4'); 62,0 (C-1'); 70,1 (C-6); 95,0 (C-8'); 108,8 (C-2); 123,7 (C-3'); 124,4 (C-4); 125,4 (C-5); 126,7 (C-7); 130,7 (C-6'/C-10'); 136,2 (C-5'); 138,0 (C-7'/C-9'); 140,4 (C-8); 143,0 (C-2'); 159,1 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**53**)



Substância	41	A3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	125,7 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	167,6 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 217,0 mg (0,61 mmol, 91% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,20 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

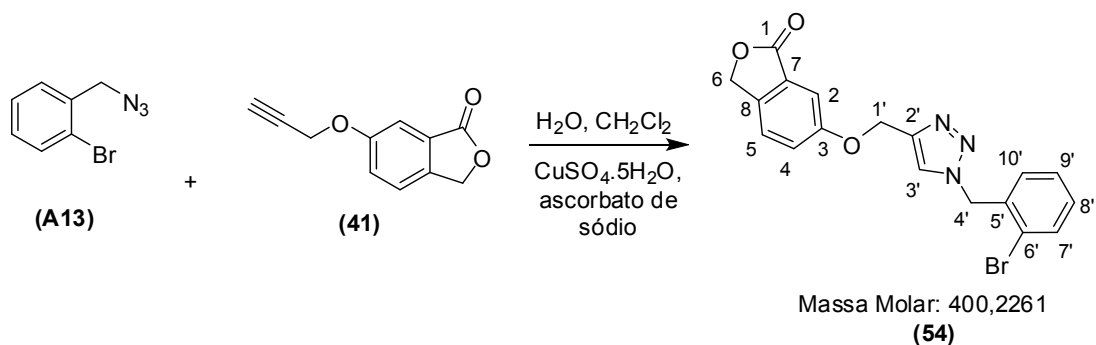
**Faixa de fusão:** 140,8 – 142,0 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3133, 3100, 3065, 2989, 2925, 2850, 2002, 1746, 1625, 1491, 1320, 1278, 1249, 1099, 1048, 999, 921, 888, 836, 772, 696, 545, 483 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5,21-5,25 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,51 (s, 2H, H-6); 7,19-7,42 (m, 7H, H-2/H-5/H-6/H-6'/H-7'/H-9'/H10'); 7,58 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 53,5 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 109,0 (C-2); 122,8 (C-3'); 123,1 (C-4); 123,3 (C-5); 127,1 (C-7); 129,4 (C-7'/C-9'); 129,5 (C-6'/C-10'); 132,8 (C-8'); 134,9 (C-5'); 139,4 (C-8); 143,7 (C-2'); 159,1 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-(2-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**54**)



Substância	41	A13	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	159,0 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	212,0 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 176,1 mg (0,44 mmol, 66% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,35 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

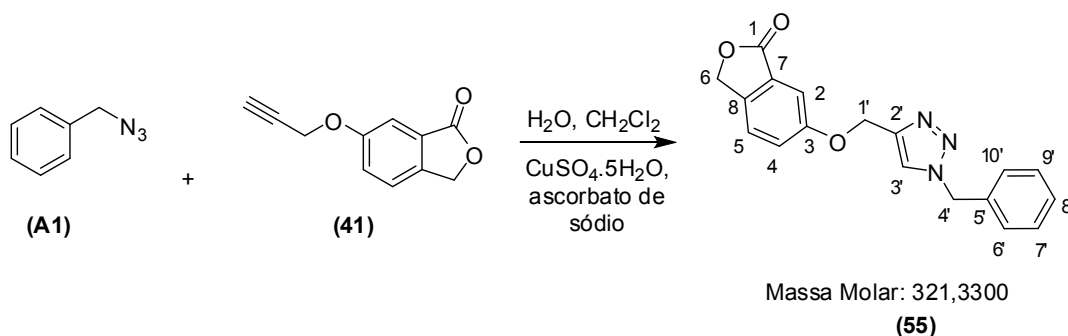
**Faixa de fusão:** 119,5 – 120,7 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3124, 3086, 2935, 2875, 2102, 1981, 1746, 1625, 1493, 1324, 1278, 1233, 1207, 1170, 1107, 1048, 1000, 921, 842, 825, 751, 660, 547 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5,22-5,26 (m, 4H, H-4'/H-1'); 5,68 (s, 2H, H-6); 7,17-7,44 (m, 6H, H-2/ H-4/H-7'/H-8'/H-9'/H-10'); 7,62 (d<sub>ap</sub>, J = 6,0 Hz, 1H, H-5); 7,69 (s, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 53,9 (C-4'); 62,3 (C-1'); 69,5 (C-6); 109,0 (C-2); 123,1 (C-3'); 123,2 (C-4); 123,3 (C-5); 123,6 (C-6'); 127,1 (C-7); 128,3 (C10'); 130,5 (C-9'); 130,6 (C-8'); 133,3 (C-5'); 133,9 (C-7'); 139,3 (C-8); 143,4 (C-2'); 159,1 (C-3); 171,0 (C-1).

Síntese da 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)isobenzofuran-1(3*H*)-one  
(55)



Substância	41	A1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	126,0 mg	99,9 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	188,2 g/mol	133,2 g/mol	84,9 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
mmols	0,67 mmol	0,75 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	1,1	-	-	0,2	0,4
Densidade	-	-	1,33 g/m <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 138,2 mg (0,43 mmol, 64% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,35 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

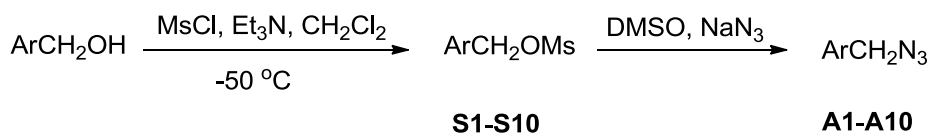
**Faixa de fusão:** 177,4 – 178,9 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3125, 3090, 3032, 2935, 2875, 2104, 2017, 1743, 1493, 1453, 1357, 1277, 1249, 1209, 1165, 1127, 1049, 998, 922, 838, 767,708, 641, 584, 545, 498 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 5,23 (s, 2H, H-4'); 5,32 (s, 2H, H-1'); 5,60 (s, 2H, H-6); 7,27-7,40 (m, 6H, H-4/H-6'/H-7'/H-8'/H-9'/H10'); 7,47 (d<sub>ap</sub>, J = 3,0 Hz, 1H, H-2); 7,56 (d<sub>ap</sub>, 1H, J = 9,0 Hz, H-5); 8,29 (s, 1H, H-3').

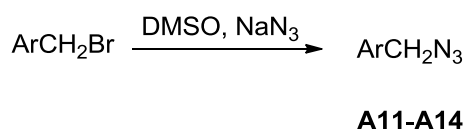
**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 52,8 (C-4'); 61,6 (C-1'); 69,6 (C-6); 108,3 (C-2); 123,2 (C-4); 124,0 (C-5); 124,8 (C-3'); 126,2 (C-8'); 127,9 (C-6'/C-10'); 128,1 (C-7); 128,7 (C-7'/C-9'); 135,9 (C-5'); 139,9 (C-8); 142,5 (C-2'); 158,7 (C-3); 170,5 (C-1).

As azidas benzílicas **A1-A10** foram preparadas convertendo-se os álcoois benzílicos disponíveis comercialmente nos seus respectivos ésteres sulfonatos. Estes últimos, por sua vez, foram tratados com azida de sódio para dar origem às azidas **A1-A10** (**Esquema 2.10**).



**Esquema 2.10** - Sequência de reações envolvidas na preparação das azidas **A1-A10**.

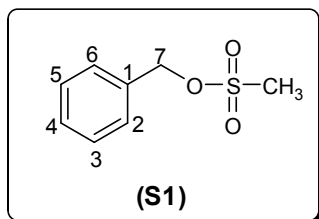
Conforme comentado na **seção 2.2.1.6** (pg. 33), devido à disponibilidade dos compostos brometo de 4-metilbenzila, brometo 2-bromobenzila e brometo de 3-bromobenzila, também foram sintetizadas as azidas **A11-A14** conforme mostrado no **Esquema 2.11**.



**Esquema 2.11** - Síntese das azidas **A11-A14** a partir dos brometos de 4-metilbenzila (**A11**), 2-bromobenzila (**A12**) e 3-bromobenzila (**A14**).

Os dados referentes aos ésteres sulfonatos **S1-S10** bem como às azidas **A1-A14** são descritos a seguir.

### Síntese do benzilmetanosulfonato (S1)



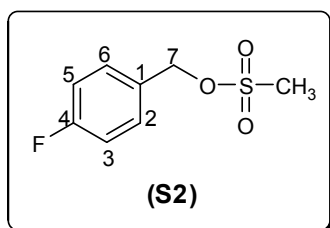
**Aspecto:** óleo amarelo.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,24 (s, 2H, H-7); 7,41 (sl, 5H, H-2/ H-3/ H-4/ H-5/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,3 ( $\text{CH}_3$ ); 71,5 (C-7); 128,8 (C-3/C-5); 128,9 (C-2/C-6); 129,3 (C-4); 133,2 (C-1).

### Síntese do 4-fluorobenzilmetanosulfonato (S2)



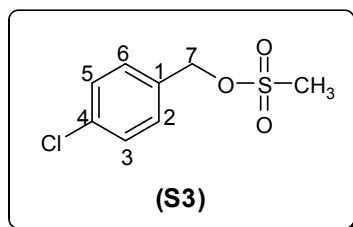
**Aspecto:** sólido branco.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,20 (s, 2H, H-7); 7,09 ( $t_{\text{ap}}$ , 2H,  $J = 8,6$  Hz, H-3/H-5); 7,38-7,43 (m, 2H, H-2/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,3 ( $\text{CH}_3$ ); 70,6 (C-7); 115,9 (d,  $J = 21,8$  Hz, C-3/C-5); 129,3 (d,  $J = 3,0$  Hz, C-1); 130,9 (d,  $J = 9,0$  Hz, C-2/C-6); 163,2 (d,  $J = 247,5$  Hz, C-4).

### Síntese do 4-clorobenzilmetanosulfonato (**S3**)



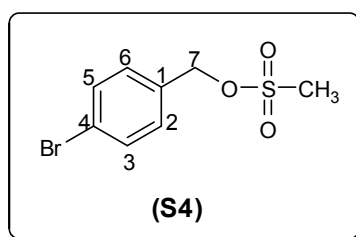
**Aspecto:** óleo amarelo.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,21 (s, 2H, H-7); 7,38-7,43 (m, 4H, H-2/H-3/H-5/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,3 ( $\text{CH}_3$ ); 70,3 (C-7); 129,1 (C-3/C-5); 130,1 (C-2/C-6); 131,8 (C-1); 135,4 (C-4).

### Síntese do 4-bromobenzilmetanosulfonato (**S4**)



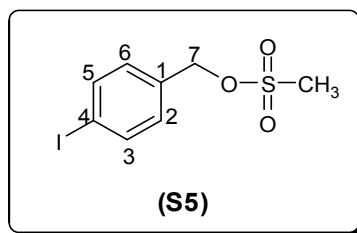
**Aspecto:** sólido branco.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,18 (s, 2H, H-7); 7,29 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-2/H-6); 7,54 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,3 ( $\text{CH}_3$ ); 70,3 (C-7); 123,5 (C-4); 130,3 (C-2/C-6); 132,0 (C-3/C-5); 132,3 (C-1).

### Síntese do 4-iodobenzilmetanosulfonato (**S5**)



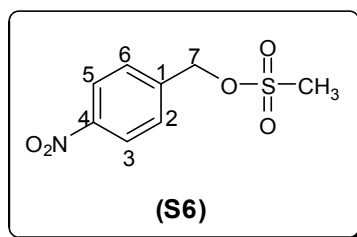
**Aspecto:** sólido branco.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,18 (s, 2H, H-7); 7,16 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz, H-2/H-6); 7,75 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,3 ( $\text{C-CH}_3$ ); 70,4 (C-7); 95,4 (C-4); 130,4 (C-2/C-6); 133,0 (C-1); 138,0 (C-3/C-5).

### Síntese do 4-nitrobenzilmetanosulfonato (**S6**)



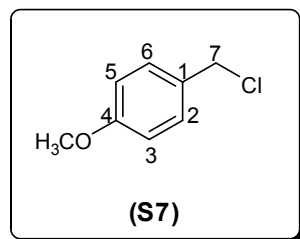
**Aspecto:** óleo amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,62$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3,06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,33 (s, 2H, H-7); 7,59 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, H-2/H-6); 8,26 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,1 ( $\text{C-CH}_3$ ); 68,9 (C-7); 124,0 (C-3/C-5); 128,8 (C-2/C-6); 140,5 (C-1); 148,1 (C-4).

### Síntese do 4-metoxibenzilmetanoclorado (**S7**)



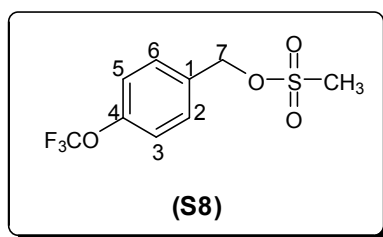
O derivado sulfonado do álcool 4-metoxibenzóico não foi observado. Em seu lugar a reação de sulfonação deu origem ao composto **S7** que foi caracterizado pela espectrometria de massas.

**Aspecto:** óleo amarelo.

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

**EM, m/z (%):** 158 ( $[M + 2]^+$ , 2); 156 ( $[M]^+$ ,  $C_8H_9OCl$ , 7); 121(100); 106(4); 91(18); 77(54); 63(28); 51(75).

### Síntese do 4-(trifluorometoxi)benzilmetanosulfonato (**S8**)



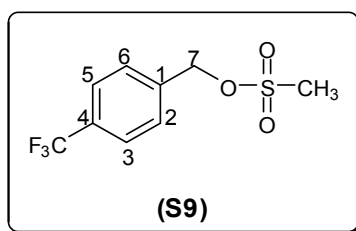
**Aspecto:** óleo incolor.

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

**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 2,97 (s, 3H,  $CH_3$ ); 5,23 (s, 2H, H-7); 7,25 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-3/H-5); 7,46 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-2/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 70,0 (C-7); 120,3 (q,  $J = 255,5$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ); 121,2 (C-3/C-5); 130,3 (C-2/C-6); 132,1 (C-1); 149,8 (C-4).

Síntese do 4-(trifluorometil)benzilmetanosulfonato (**S9**)



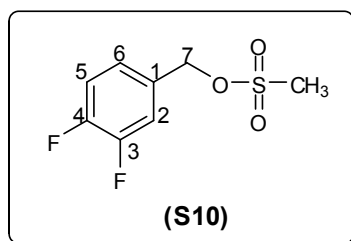
**Aspecto:** óleo incolor.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3,00 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 5,28 (s, 2H, H-7); 7,54 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz, H-2/H-6); 7,67 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 69,8 (C-7); 125,8 (q,  $J = 3,8$  Hz, C-3/ C-5); 127,2 (q,  $J = 278,5$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{F}_3$ ); 128,7 (C-2/C-6); 131,3 (q,  $J = 32,5$  Hz, C-4); 137,3 (C-1).

Síntese do 3,4-difluorobenzilmetanosulfonato (**S10**)



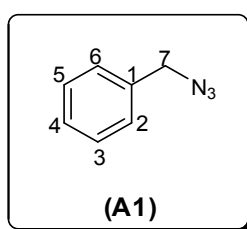
**Aspecto:** óleo amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,62$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,17 (s, 2H, H-7); 7,14-7,29 (m, 3H, H-2/ H-5/ H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 38,3 ( $\text{CH}_3$ ); 69,6 (C-7); 68,0 (C-10); 117,7-118,01 (m, C-2/C-5); 125,0 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz e  $J_2 = 4,5$  Hz, C-6); 130,4-130,6 (m, C-1); 148,6-152,6 (m, C-3/C-4).

Síntese da benzilmetanoazida (**A1**)



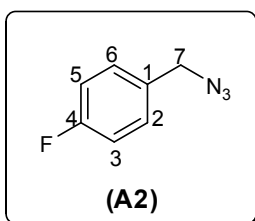
**Aspecto:** óleo amarelo.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,35 (s, 2H, H-7); 7,32-7,43 (m, 5H, H-2/ H-3/ H-4/H-5/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 54,8 (C-7); 128,2 (C-2/C-6); 128,3 (C-4); 128,8 (C-3/C-5); 135,3 (C-1).

Síntese da 4-fluorobenzilmetanoazida (**A2**)



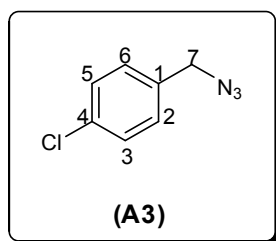
**Aspecto:** sólido branco.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,31 (s, 2H, H-7); 7,07 ( $t_{ap}$ , 2H,  $J = 8,7$  Hz, H-3/H-5); 7,26-7,32 (m, 2H, H-2/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 54,0 (C-7); 115,8 (d,  $J = 21,0$  Hz, C-3/C-5); 130,0 (d,  $J = 7,5$  Hz, C-2/C-6); 131,2 (d,  $J = 3,0$  Hz, C-1); 162,6 (d,  $J = 245,3$  Hz, C-4).

Síntese da 4-clorobenzilmetanoazida (**A3**)



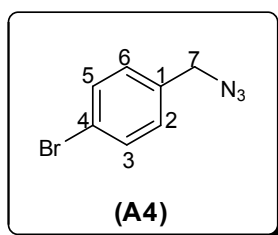
**Aspecto:** óleo amarelo.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,32 (s, 2H, H-7); 7,25 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-2/H-6); 7,36 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 53,9 (C-7); 129,0 (C-3/C-5); 129,4 (C-2/C-6); 133,8 (C-4); 134,2 (C-1).

Síntese da 4-bromobenzilmetanoazida (**A4**)



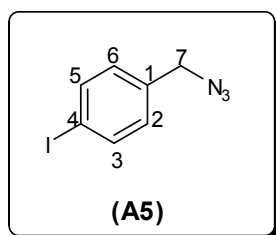
**Aspecto:** óleo incolor.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,29 (s, 2H, H-7); 7,18 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-2/H-6); 7,49 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 54,0 (C-7); 122,2 (C-4); 129,7 (C-2/C-6); 131,9 (C-3/C-5); 134,3 (C-1).

Síntese da 4-iodobenzilmetanoazida (**A5**)



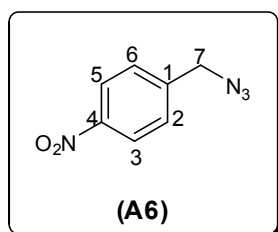
**Aspecto:** sólido branco.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,29 (s, 2H, H-7); 7,06 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz, H-2/H-6); 7,72 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 54,1 (C-7); 93,9 (C-4); 129,9 (C-2/C-6); 135,0 (C-1); 137,9 (C-3/C-5).

Síntese da 4-nitrobenzilmetanoazida (**A6**)



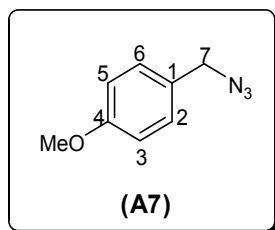
**Aspecto:** óleo amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,80$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,50 (s, 2H, H-7); 7,49 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz, H-2/H-6); 8,23 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 53,6 (C-7); 123,9 (C-3/C-5); 128,5 (C-2/C-6); 142,6 (C-1); 147,6 (C-4).

Síntese da 4-metoxibenzilmetanoazida (**A7**)



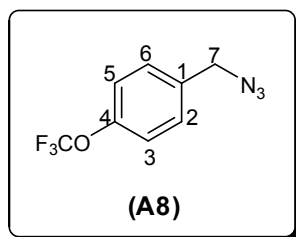
**Aspecto:** óleo amarelo.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3,82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,27 (s, 2H, H-7); 6,91 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz, H-3/H-5); 7,25 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz, H-2/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 54,3 (C-7); 55,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 114,1 (C-3/C-5); 128,6 (C-1); 129,7 (C-2/C-6); 159,6 (C-4).

Síntese da 4-(trifluorometoxi)benzilmetanoazida (**A8**)



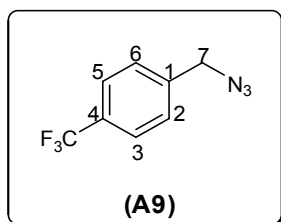
**Aspecto:** óleo incolor.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,36 (s, 2H, H-7); 7,23 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H-3/H-5); 7,35 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H-2/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 53,9 (C-7); 120,4 (q,  $J = 255,8$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ); 121,2 (C-3/ C-5); 129,5 (C-2/C-6); 134,1 (C-1); 149,1 (C-4).

Síntese da 4-(trifluoro)benzilmetanoazida (**A9**)



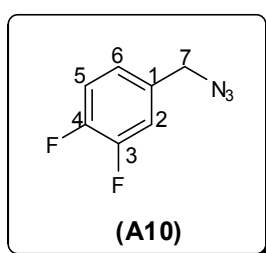
**Aspecto:** óleo incolor.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,43 (s, 2H, H-7); 7,44 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz, H-2/H-6); 7,65 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz, H-3/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 54,1 (C-7); 125,8 (q,  $J = 3,8$  Hz, C-3/C-5); 128,2 (C-2/C-6); 128,6 (q,  $J = 254,3$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 135,4 (q,  $J = 28,0$  Hz, C-4); 139,3 (C-1).

Síntese da 3,4-difluorobenzilmetanoazida (**A10**)



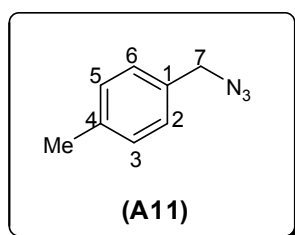
**Aspecto:** óleo amarelo.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,31 (s, 2H, H-7); 7,02-7,21 (m, 3H, H-2/H-5/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 53,6 (C-7); 117,1 (dl,  $J = 17,3$  Hz, C-5); 117,6 (dl,  $J = 17,3$  Hz, C-2); 124,1 (dd,  $J_1 = 6,8$  Hz e  $J_2 = 3,8$  Hz, C-6); 132,4-132,5 (m, C-1); 148,4-152,1 (m, C-3/C-4).

Síntese da 4-metilbenzilmetanoazida (**A11**)



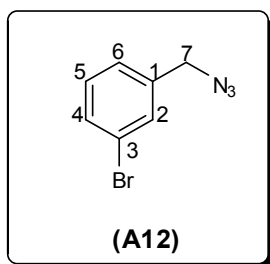
**Aspecto:** óleo incolor.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,28 (s, 2H, H-7); 7,17-7,23 (m, 4H, H-2/H-3/ H-5/H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 21,1 ( $\text{CH}_3$ ); 54,6 (C-7); 128,2 (C-2/C-6); 129,4 (C-3/C-5); 132,2 (C-1); 138,1 (C-4).

Síntese da 3-bromobenzilmetanoazida (**A12**)



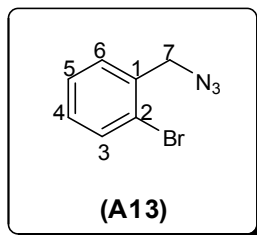
**Aspecto:** óleo incolor.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,33 (s, 2H, H-7); 7,24-7,26 (m, 2H, H-5/H-6); 7,46-7,48 (m, 2H, H-2/H-4).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 54,0 (C-7); 122,8 (C-3); 126,5 (C-6); 130,3 (C-4); 131,0 (C-2); 131,3 (C-5); 137,6 (C-1).

### Síntese da 2-bromobenzilmetanoazida (**A13**)



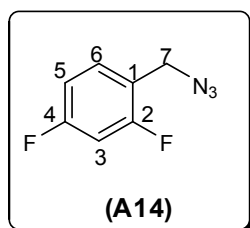
**Aspecto:** óleo amarelo.

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

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,50 (s, 2H, H-7); 7,20 (td,  $J_1 = 7,6$  Hz e  $J_2 = 1,8$  Hz, 1H, H-5); 7,32-7,42 (m, 2H, H-4/H-6); 7,61 (dd,  $J_1 = 7,9$  Hz e  $J_2 = 0,8$  Hz, 1H, H-3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 54,6 (C-7); 123,6 (C-2); 127,7 (C-4); 129,8 (C-5); 130,0 (C-6); 133,0 (C-3); 134,9 (C-1).

### Síntese da 2,4-difluorobenzilmetanoazida (**A14**)



**Aspecto:** óleo incolor.

**CCD:**  $R_f = 0,98$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,37 (s, 2H, H-7); 6,82-6,95 (m, 2H, H-3/H-5); 7,25-7,37 (m, 1H, H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 47,9 (d,  $J = 2,3$  Hz, C-7); 104,2 (t,  $J = 25,5$  Hz, C-3); 111,7 (t,  $J = 4,5$  Hz, C-5); 118,7 (dd,  $J_1 = 12,0$  Hz,  $J_2 = 3,8$  Hz, C-1); 131,3

(q,  $J = 5,3$  Hz, C-6); 161,0 (dd,  $J_1 = 237,0$  Hz,  $J_2 = 12,0$  Hz, C-2); 163,0 (dd,  $J_1 = 236,3$  Hz,  $J_2 = 12,0$  Hz, C-4).

Devido à similaridade estrutural dos compostos **43-55**, não será feita uma discussão pormenorizada da caracterização de cada um destes compostos. A seguir será descrita a caracterização do composto **49**.

No espectro na região do infravermelho do composto **49** (Figura 2.13, pg. 84) foram observadas as principais bandas esperadas para a estrutura do triazol **49**. Em 3141, 3072 e 3030  $\text{cm}^{-1}$  nota-se a presença das bandas referentes ao estiramento da ligação C-H aromático. As bandas de estiramento C-H alifático aparecem em 2960, 2922 e 2839  $\text{cm}^{-1}$ . A banda intensa em 1742  $\text{cm}^{-1}$  é referente ao estiramento C=O de éster. Em 1609  $\text{cm}^{-1}$  observa-se a banda de estiramento da ligação N=N do anel triazólico. As bandas em 1513, 1489, 1462 e 1447  $\text{cm}^{-1}$  são referentes ao estiramento de ligações C=C aromáticas. As bandas em 1049, 1029, e 998  $\text{cm}^{-1}$  são devidas as deformações angulares no plano de ligações C-H aromáticas. E em 786 e 769  $\text{cm}^{-1}$  pode-se constatar as bandas de deformação angular fora do plano de ligações C-C aromáticas.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **49** (Figura 2.14, pg. 85) o sinal correspondente aos hidrogênios mais blindados, observado em  $\delta_{\text{H}}$  3,80 e integrado para três hidrogênios, corresponde ao simpleto referente ao grupo metoxila ( $-\text{OCH}_3$ ). Em  $\delta_{\text{H}}$  5,19 e  $\delta_{\text{H}}$  5,25 tem-se a presença de dois simpletos, cada um integrando pra dois hidrogênios referentes aos hidrogênios H-4' e H-1' respectivamente. O simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  5,47 integrando para dois hidrogênios

corresponde aos hidrogênios metilênicos do anel lactônico. Pela maior proximidade com o grupo metoxila, os hidrogênios aromáticos mais blindados são os H-7'/H-9' que aparecem como um duplete em  $\delta_{\text{H}}$  6,90 integrando para dois hidrogênios com  $J = 9$  Hz. Os demais hidrogênios aromáticos aparecem como um multiplete integrando para cinco hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  7,21-7,41 (H-2/H-4/H-5/H-6'/H-10'). O sinal de maior frequência no espectro, observado em  $\delta_{\text{H}}$  7,53 relaciona-se ao átomo de hidrogênio do anel triazólico (H-3').

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **49** (Figura 2.15, pg. 86) o sinal observado em  $\delta_{\text{C}}$  53,8 foi atribuído ao carbono metilênico C-4'. Importante ressaltar que os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  55,3 (atribuído ao carbono do grupo metoxila,  $-\text{OCH}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$  160,0 (atribuído ao carbono C-8'),  $\delta_{\text{C}}$  114,5 (atribuído aos carbonos C-7'/C-9') e  $\delta_{\text{C}}$  129,7 (atribuído aos carbonos C-6'/C-10') estão em acordo com valores de deslocamento químico descritos na literatura e apresentados na Figura 2.16 (pg. 87) (FRESENIUS *et al.*, 1989).

Os carbonos metilênicos C-1' e C-6 são observados em  $\delta_{\text{C}}$  62,4 e 69,5, respectivamente. O carbono C-2 pode ser observado em  $\delta_{\text{C}}$  109,0. O átomo C-3 possui deslocamento químico em  $\delta_{\text{C}}$  122,6. Os demais carbonos aromáticos C-4, C-5, C-5', C-7, C-8, C-3 e C-8' foram atribuídos, respectivamente, aos seguintes deslocamentos químicos:  $\delta_{\text{C}}$  123,1, 123,3, 126,3, 127,1, 139,3, 159,2 e 160,0. O átomo de carbono mais desblindado da estrutura de **43** é aquele do grupo carbonila C-1 em  $\delta_{\text{C}}$  171,0.

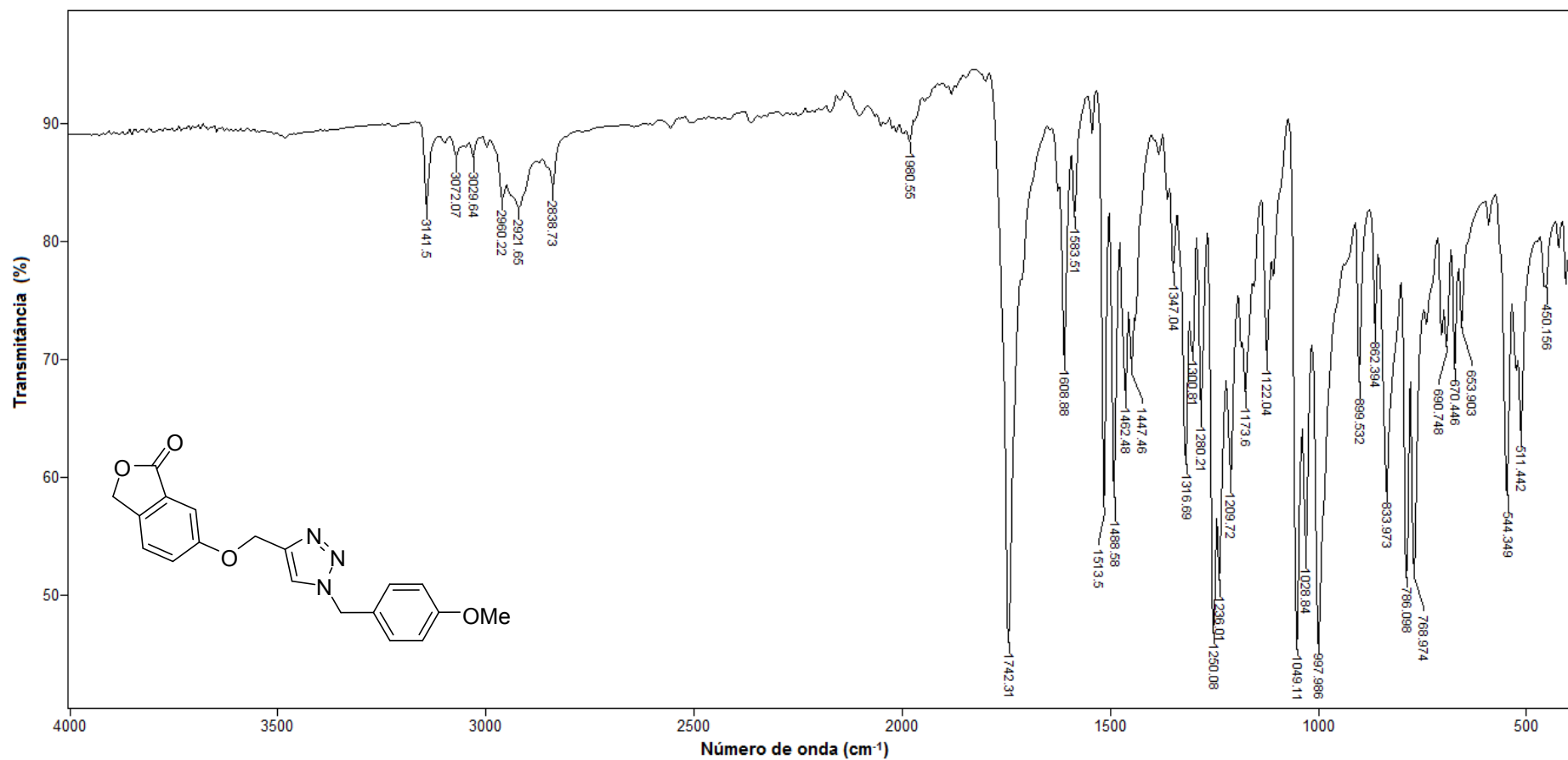


Figura 2.13 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 49.

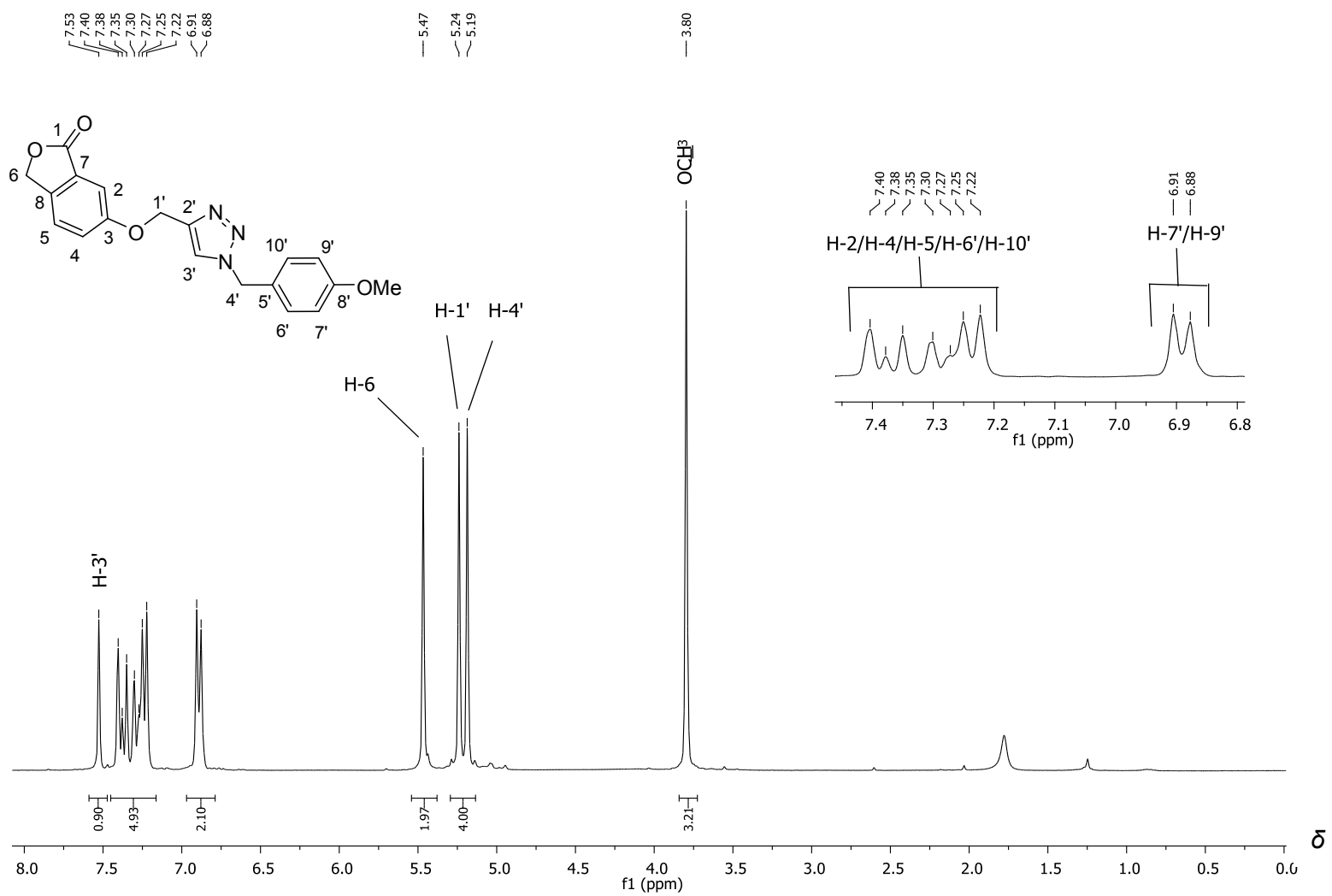


Figura 2.14 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 49.

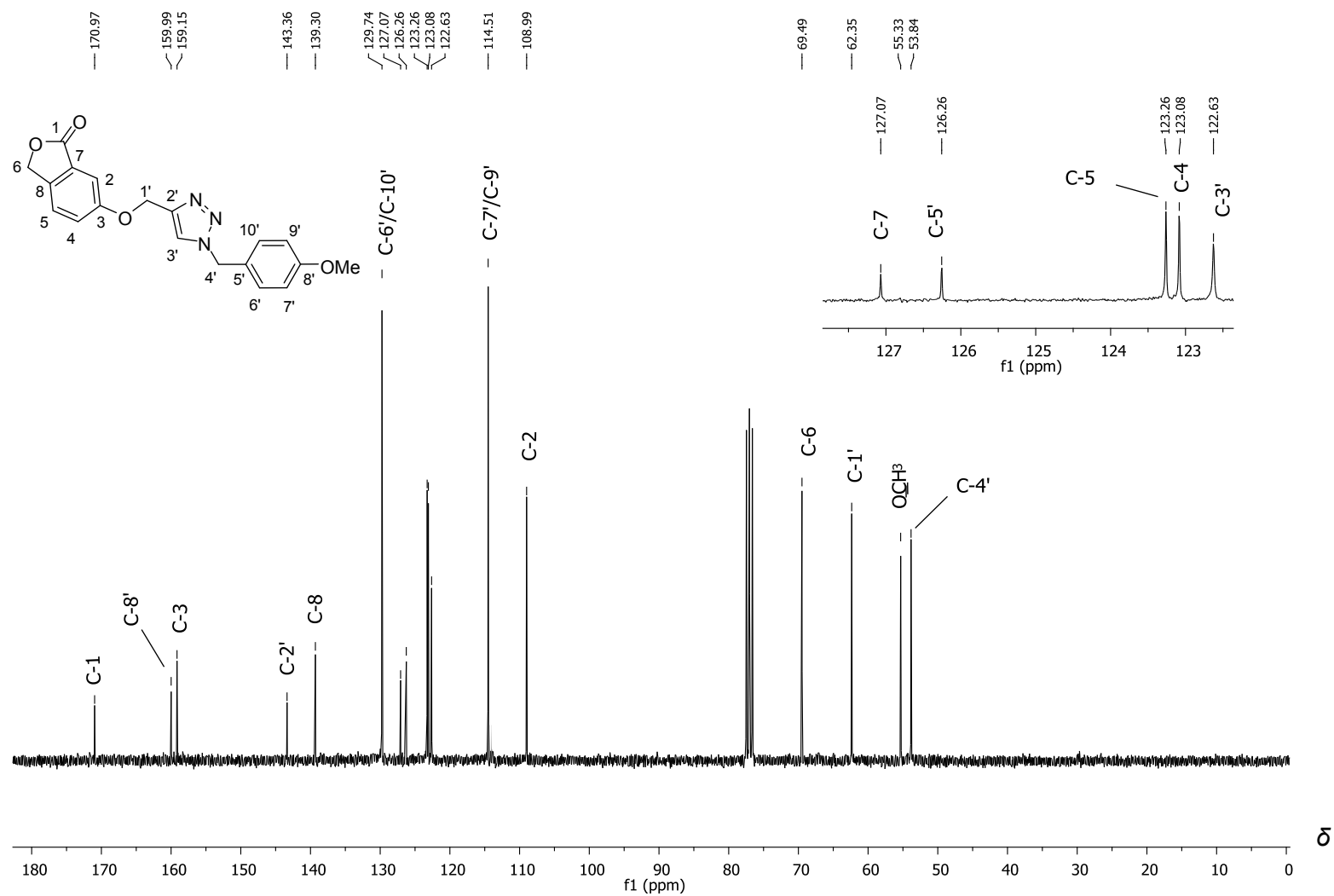
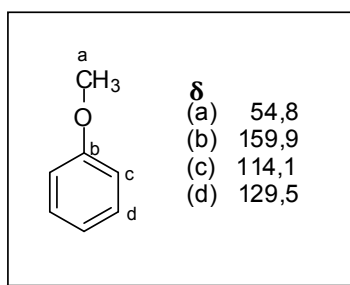
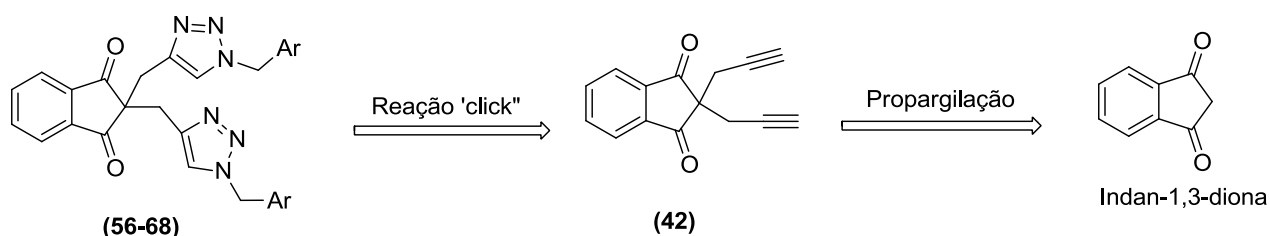


Figura 2.15 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 49.



**Figura 2.16** - Valores descritos de deslocamento químico para vizinhos aromáticos ao grupo metoxila (FRESENIUS *et al.*, 1989).

No **Esquema 2.12** está representado a análise retrossintética para a preparação dos compostos triazólicos contendo o núcleo indan-1,3-diona.

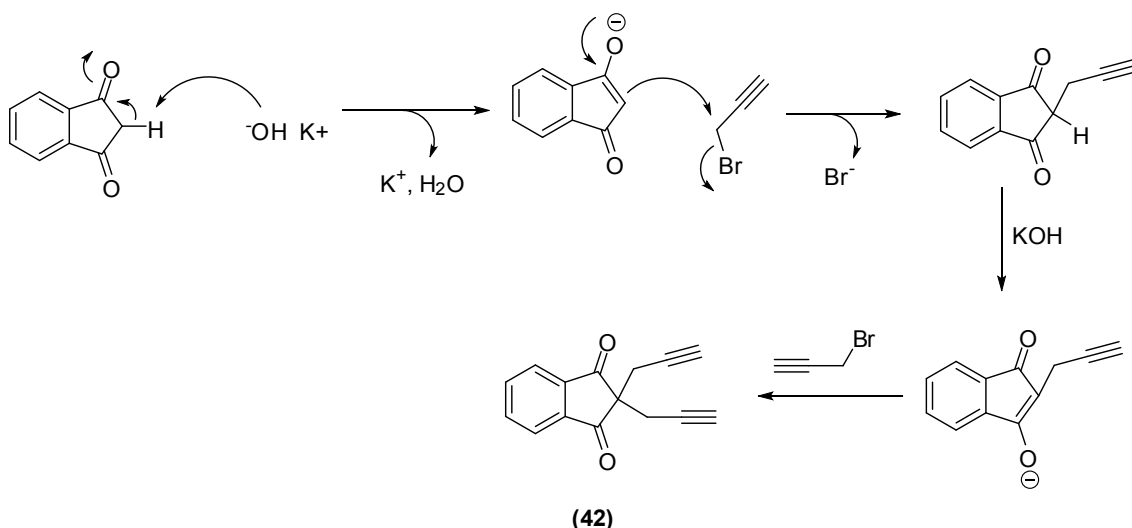


Ar = diferentes grupos aromáticos

**Esquema 2.12** - Análise retrossintética dos 1,2,3-triazóis (**56-68**).

Baseado na análise retrossintética, a preparação dos compostos triazólicos **56-68** foi planejada a partir de reações “click” entre o composto **42** e diferentes azidas benzílicas. A síntese de **42**, por sua vez, foi realizada a partir da propargilação da indan-1,3-diona que é disponível comercialmente.

Para a síntese do composto **42**, a indan-1,3-diona, que possui um grupo metileno ativado, foi desprotonada com hidróxido de potássio e subsequentemente tratada com o 3-bromoprop-1-ino (brometo de propargila), como mostrado no **Esquema 2.13** (pg. 88).



**Esquema 2.13** - Síntese do composto **42** e proposta mecanística de sua formação.

Os dados do composto **42** são apresentado a seguir.

**Aspecto:** sólido amarelo.

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

**Faixa de fusão:** 87,2 – 87,8 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3435, 3296, 3271, 3061, 2950, 2918, 1742, 1704, 1590, 1422, 1346, 1249, 934, 808, 750, 660, 629, 550, 499  $\text{cm}^{-1}$ .

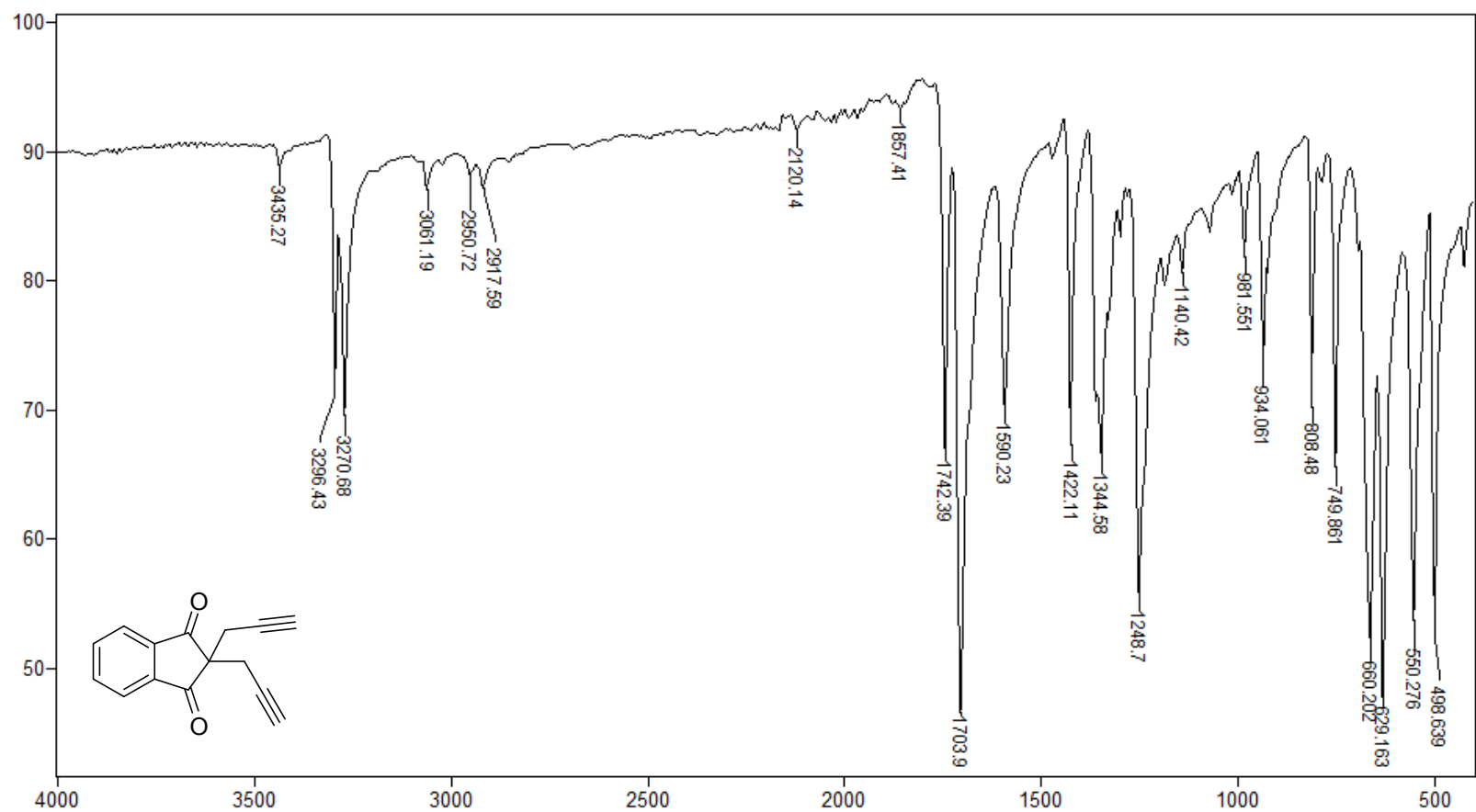
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,78 (t, 2H,  $J = 3$  Hz, H-4'/H-7'); 2,68 (d, 4H,  $J = 3$  Hz, H-2'/H-5'); 7,86-7,91 (m, 2H, H-3/H4); 8,00-8,06 (m, 2H, H-2/H5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 22,8 (C-2'/C-5'); 55,1 (C-7); 71,9 (C-3'/C-6'); 77,6 (C-4'/C-7'); 123,3 (C-2/C-5); 136,0 (C-3/C-4); 142,3 (C-8/C-9); 200,5 (C-1/C-6).

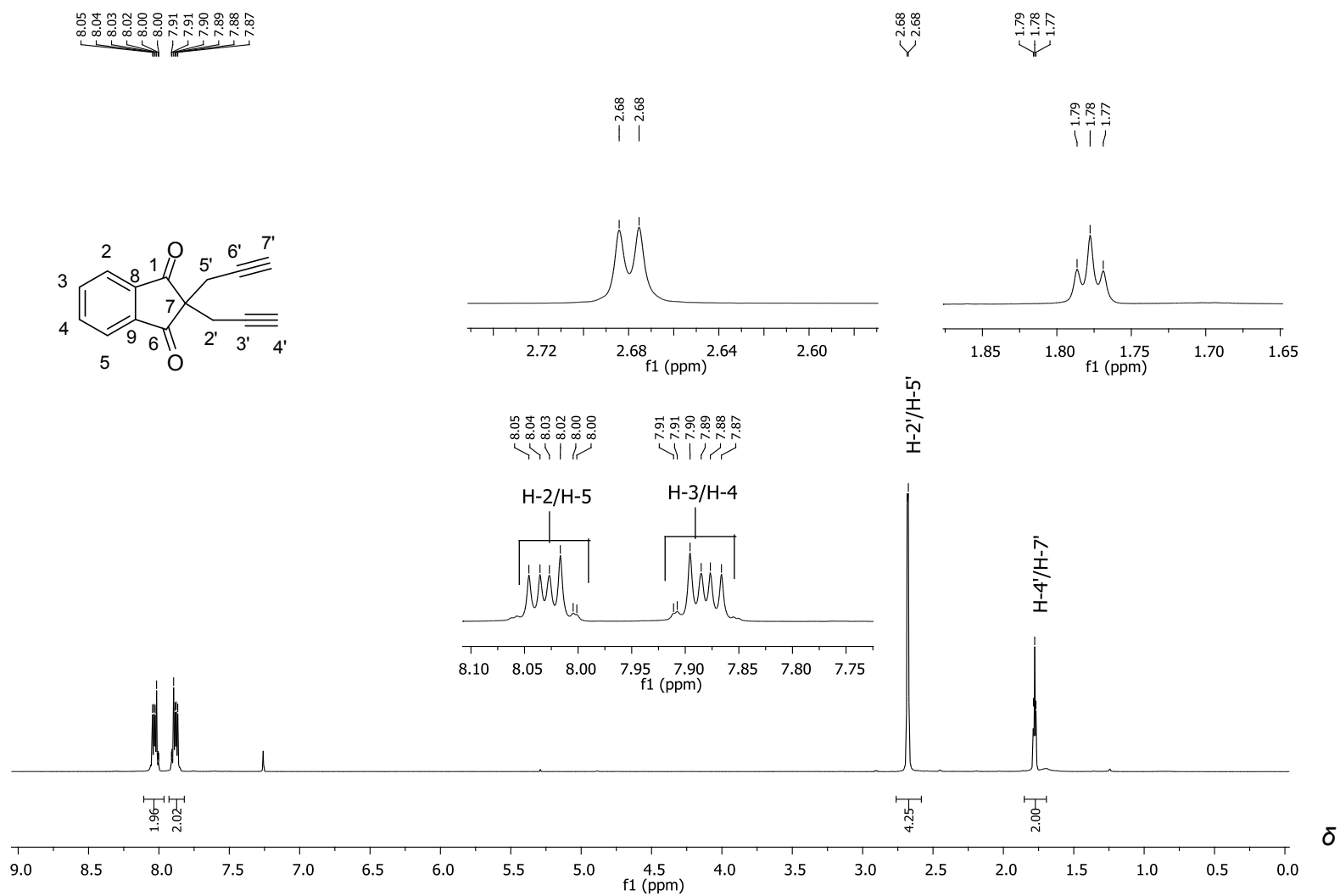
No espectro no infravermelho (**Figura 2.17**, pg. 90) do composto **42**, percebe-se duas bandas, uma em 3296 e outra em 3271  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento da ligação C-H da ligação tripla. Destaca-se também as bandas em 1742 e 1704  $\text{cm}^{-1}$ , que caracterizam os estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente, das ligações C=O do composto **42**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **42** (**Figura 2.18**, pg. 91), o sinal para os átomos de hidrogênio H-4' e H-7' mais blindados pode ser notado como um tripleto em  $\delta_{\text{H}}$  1,78 ( $J = 3$  Hz). O sinal em  $\delta_{\text{H}}$  2,68 corresponde aos hidrogênios metilênicos H-2' e H-5'. Os dois multipletos, um em  $\delta_{\text{H}}$  7,87-7,91 e outro em  $\delta_{\text{H}}$  8,00-8,05, presentes na região aromática são referentes aos hidrogênios H-3/H-4 e H-2/H-5 respectivamente.

O número de sinais observados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **42** (**Figura 2.19**, pg. 92) está em total acordo com sua estrutura. Os carbonos mais blindados C-2'/C-5' são observados em  $\delta_{\text{C}}$  22,8. O sinal em  $\delta_{\text{C}}$  55,1 é atribuído ao átomo C-7. Os carbonos C-3'/C-6' da ligação tripla ocorrem em  $\delta_{\text{C}}$  71,9, enquanto que os terminais em  $\delta_{\text{C}}$  77,6. Os carbonos aromáticos C-2/C-5, C-3/C-4 e C-8/C-9 podem ser observados em  $\delta_{\text{C}}$  123,3, 136,0 e 142,3 respectivamente. Por fim, em  $\delta_{\text{C}}$  200,5 tem-se os carbonos carbonílicos C-1/C-6.



**Figura 2.17** - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **42**.



**Figura 2.18** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **42**.

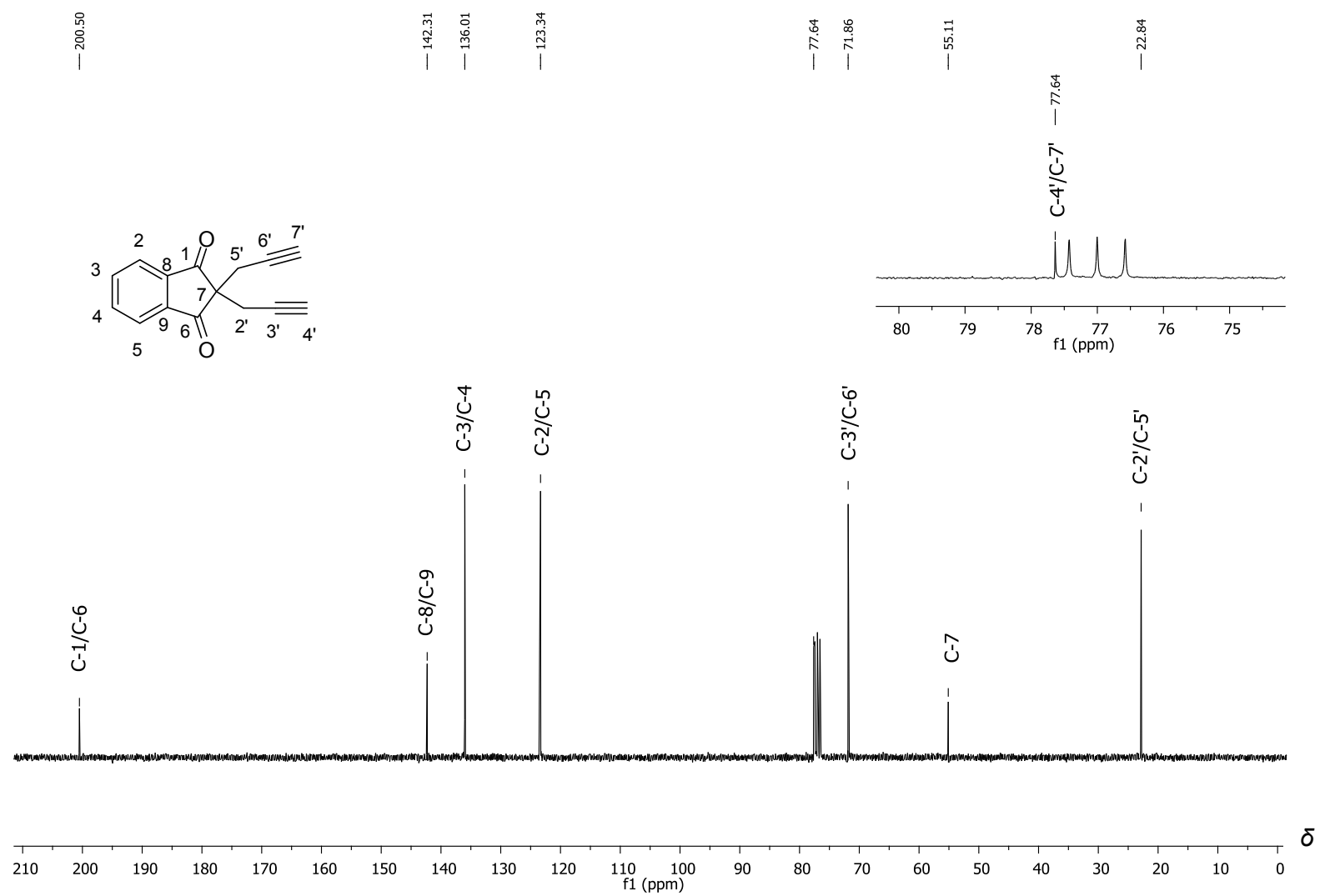
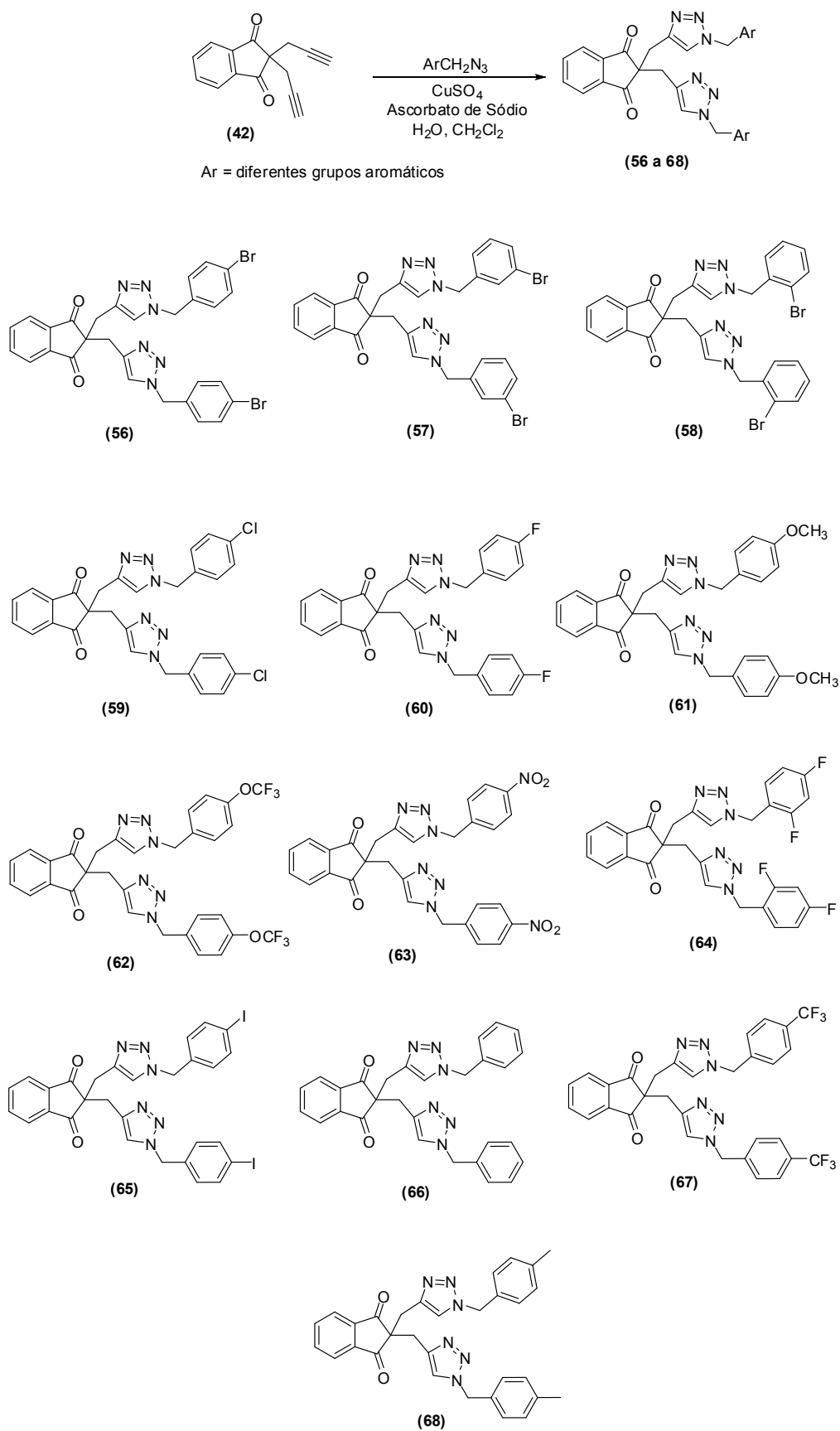


Figura 2.19 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **42**.

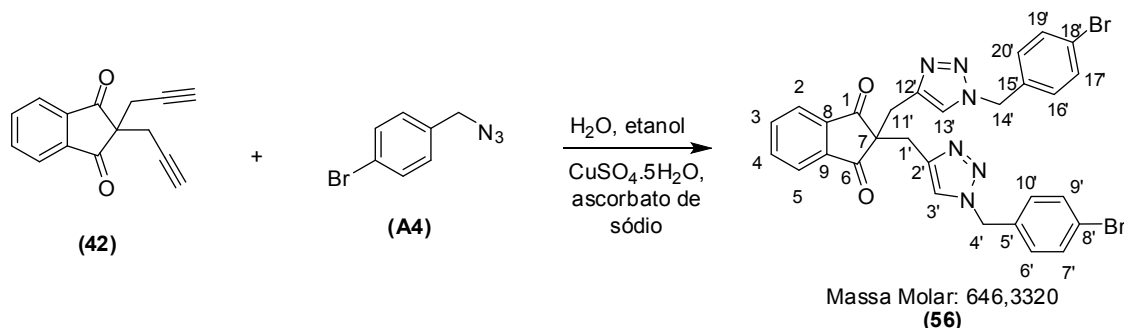
Os compostos **56-68** (**Figura 1.15**, pg. 14), analogamente aos compostos **43-55** (**Figura 1.14**, pg. 13), foram sintetizados via reações “click” (**Esquema 2.14**, pg. 94) do composto **42** com as azidas **A1-A10** e **A11-A14** (**Figuras 2.2** e **2.3**, pg. 34 e 35 respectivamente).



**Esquema 2.14** - Reação CuAAC utilizada para a obtenção dos compostos triazólicos **56-68**.

Os dados dos compostos **56-68** são apresentados a seguir.

**Síntese da 2,2-bis((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indano-1,3(2H)-diona (56)**



Substância	42	A4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	168,8 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	211,0 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 143,1 mg (0,22 mmol, 55% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,00 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**Faixa de fusão:** 207,1 – 208,3 °C.

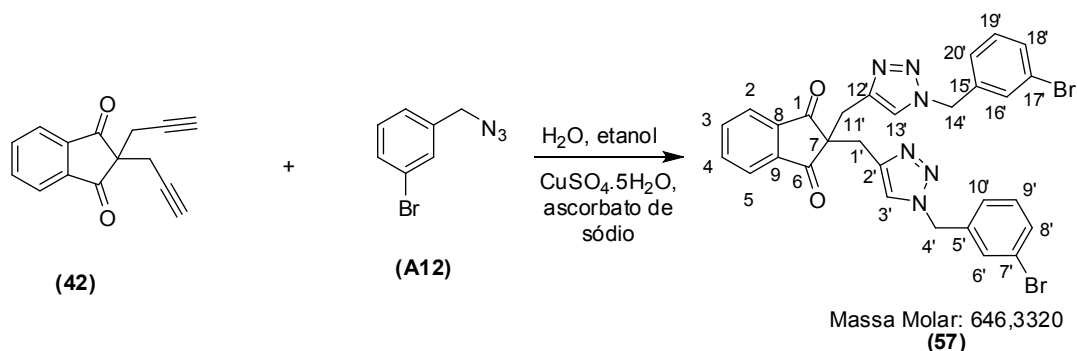
**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3139, 3079, 2965, 2925, 2022, 1743, 1704, 1593, 1552, 1488, 1434, 1334, 1247, 1131, 1069, 1012, 936, 773, 710, 653, 621, 552, 475 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 3,27 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,27 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,85 (d<sub>ap</sub>, 4H, J = 6 Hz, H-6'/H-10'/H-16'/H-20'); 7,14 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,38 (d<sub>ap</sub>, 4H, J = 9 Hz, H-7'/H-9'/H-17'/H-20'); 7,64-7,73 (m, 4H, H-2/H-3/H-4/H-5).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 30,4 (C-1'/C11'); 53,1 (C-4'/C14'); 57,6 (C-7); 122,2 (C-8'/C-18'); 122,6 (C-3'/C13'); 122,9 (C-2/C-5); 129,2 (C-6'/C10'/C-

16'/C-20'); 132,1 (C-7'/C-9'/C-17'/C-19'); 133,7 (C-5'/C-15'); 135,3 (C-3/C-4); 142,1 (C-8/C-9); 142,3 (C-2'/C12'); 202,1 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(3-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (57)



Substância	42	A12	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	168,8 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	211,0 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 159,5 mg (0,25 mmol, 55% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,08 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

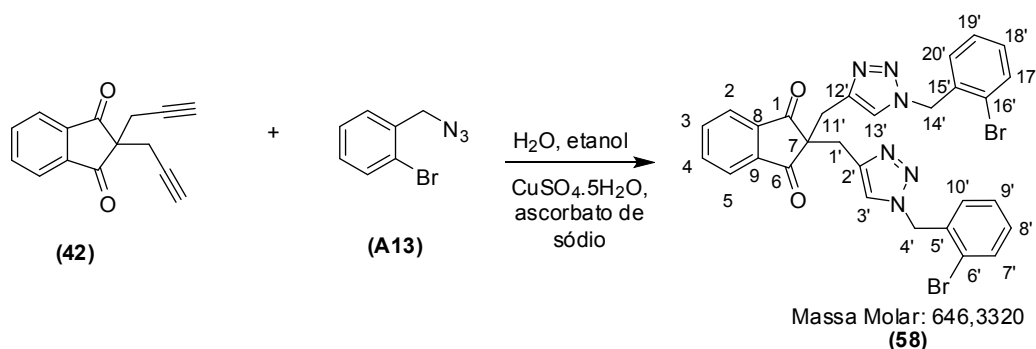
**Faixa de fusão:** 185,6 – 187,2 °C.

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3132, 3075, 2923, 2364, 1739, 1702, 1597, 1571, 1471, 1430, 1345, 1245, 1131, 1054, 938, 845, 763, 709, 665, 643, 590, 551, 490 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 3,28 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,27 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,89-6,94 (m, 2H, H-9'/H-19'); 7,11-7,21 (m, 6H, H-6'/H8'/H-10'/H-16'/H-18'/H-20'); 7,40-7,45 (m, 2H, H-3'/H13'); 7,62-7,69 (m, 2H, H-3/H-4); 7,70-7,76 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 30,3 (C-1'/C-11'); 53,0 (C-4'/C-14'); 57,5 (C-7); 122,3 (C-3'/C-13'); 122,9 (C-2/C-5); 122,9 (C-7'/C-17'); 126,2 (C-10'/C-20'); 130,5 (C-8'/C-18'); 130,7 (C-9'/C-19'); 131,7 (C6'/C-16'); 135,4 (C-3/C-4); 136,8 (C-5'/C15'); 142,0 (C-8/C9); 142,3 (C-2'/C12'); 202,1 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(2-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (**58**)



Substância	42	A13	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	168,8 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	211,0 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido amarelo palha.

**Massa obtida:** 182,3 mg (0,28 mmol, 70% de rendimento).

**CCD:**  $R_f = 0,11$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**Faixa de fusão:** 178,4 – 179,7 °C

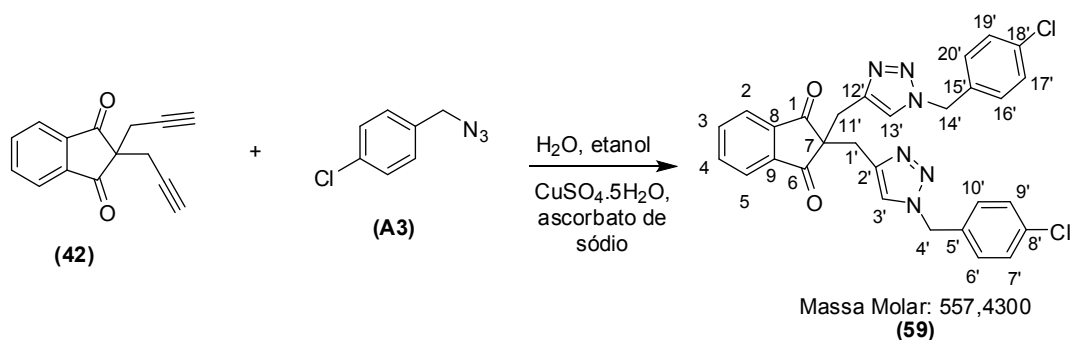
**IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3142, 3062, 2917, 1737, 1700, 1592, 1570, 1469, 1432, 1349, 1245, 1132, 1044, 1027, 937, 803, 755, 736, 708, 662, 645, 555, 483  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3,31 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,42 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,72-6,76 (m, 2H, H-8'/H-18'); 7,50-7,56 (m, 4H, H-9'/H-10'/H-19'/H-20');

7,24 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,50-7,56 (m, 2H, H-7'/H17'); 7,63-7,67 (m, 2H, H-3/H-4); 7,73-7,77 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 30,4 (C-1'/C-11'); 53,5 (C-4'/C-14'); 57,6 (C-7); 122,7 (C-3'/C-13'); 123,0 (C-2/C-5); 123,1 (C-6'/C-16'); 129,7 (C-9'/C-19'); 130,1 (C-8'/C-18'); 133,0 (C-5'/C-15'); 134,1 (C7'/C-17'); 135,3 (C-3/C-4); 142,0 (C-8/C9); 142,2 (C-2'/C12'); 202,1 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (**59**)



Substância	42	A3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	133,6 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	167,0 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 95,1 mg (0,17 mmol, 43% de rendimento).

**CCD:**  $R_f = 0,02$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

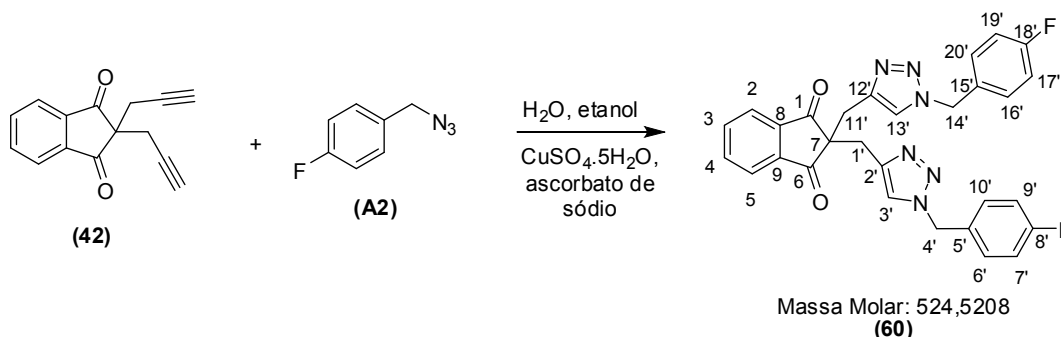
**Faixa de fusão:** 222,3 – 223,9 °C

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3143, 3074, 2987, 2925, 2361, 2184, 2163, 2036, 1743, 1704, 1596, 1547, 1493, 1435, 1337, 1248, 1130, 1092, 1050, 1017, 937, 803, 777, 712, 645, 556, 481  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3,27 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,27 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,92 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 9,0$  Hz; H-6'/H-10'/H-16'/H-20'); 7,14 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,22 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 6,0$  Hz; H-7'/H-9'/H-17'/H-20'); 7,64-7,73 (m, 4H, H-2/H-3/H-4/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 30,4 (C-1'/C11'); 53,0 (C-4'/C14'); 57,6 (C-7); 122,2 (C-3'/C13'); 122,9 (C-2/C-5); 128,9 (C-7'/C9'/C-17'/C-19'); 129,1 (C-6'/C-10'/C-16'/C-20'); 133,2 (C-8'/C-18'); 134,5 (C-5'/C-15'); 135,3 (C-3/C-4); 142,1 (C-8/C-9); 142,3 (C-2'/C12'); 202,1 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (**60**)



Substância	42	A2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	120,9 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	151,1 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 $\text{g/cm}^3$	1,0 $\text{g/m}^3$	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 98,0 mg (0,19 mmol, 48% de rendimento).

CCD:  $R_f = 0,01$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

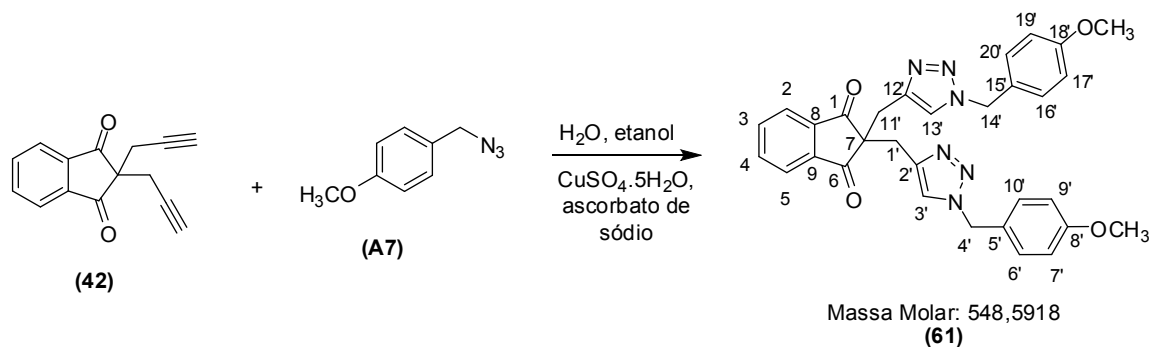
Faixa de fusão: 223,0 – 224,5 °C

IV (ATR)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3139, 3074, 2924, 2361, 2033, 1740, 1702, 1601, 1509, 1433, 1345, 1220, 1157, 1132, 1056, 936, 834, 775, 711, 682, 645, 534, 483  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,27 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,27 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,90-7,02 (m, 8H, H-6'/H-7'/H-9'/H-10'/H-16'/H-17'/H-19'/H-20'); 7,14 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,63-7,69 (m, 2H, H-3/H-4); 7,70-7,75 (m, 2H, H-2/H-5).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30,3 (C-1'/C11'); 53,0 (C-4'/C14'); 57,5 (C-7); 115,9 (d,  $J = 21,8$  Hz, C-7'/C9'/C17'/C19'); 122,2 (C-3'/C13'); 122,9 (C-2/C-5); 129,5 (d,  $J = 8,3$  Hz, C-5'/C15'); 130,5 (d,  $J = 3,8$  Hz, C-6'/C-10'/C-16'/C-20'); 135,3 (C-3/C-4); 142,1 (C-8/C-9); 142,2 (C-2'/C12'); 162,6 (d,  $J = 246,8$  Hz, C-8'/C-18'); 202,1 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (61)



Substância	42	A7	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	130,5 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	163,1 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 $\text{g/cm}^3$	1,0 $\text{g/m}^3$	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 158,2 mg (0,29 mmol, 73% de rendimento).

**CCD:**  $R_f = 0,01$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

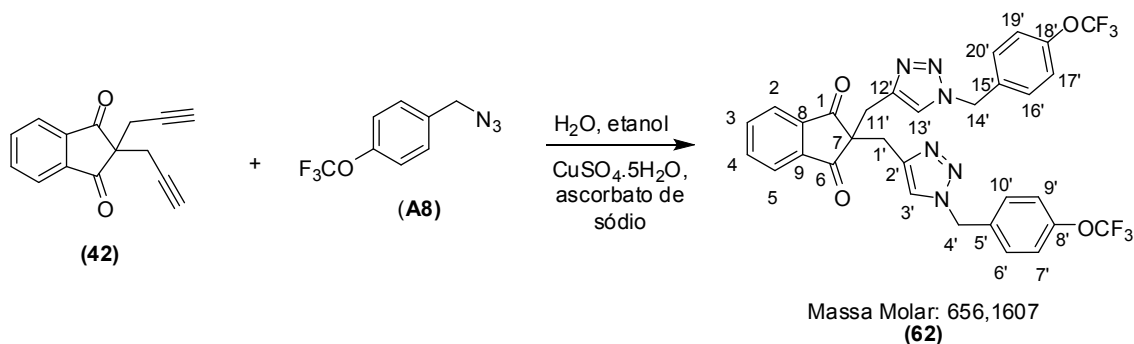
**Faixa de fusão:** 118,5 – 119,8 °C

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3127, 3073, 3001, 2925, 2836, 2028, 1744, 1703, 1612, 1512, 1460, 1435, 1332, 1301, 1245, 1175, 1129, 1027, 938, 774, 711, 683, 651, 551, 482  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3,25 (s, 4H, H-1'/H-11'); 3,79 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,23 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,77-6,80 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 9,0$  Hz, H-7'/H-9'/H-17'/H-19'); 6,94-6,97 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 9,0$  Hz, H-6'/H-10'/H-16'/H-20'); 7,09 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,62-7,67 (m, 2H, H-3/H-4); 7,70-7,76 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 30,4 (C-1'/C11'); 53,4 (C-4'/C14'); 55,3 ( $-\text{OCH}_3$ ); 57,6 (C-7); 114,3 (C-7'/C9'/C17'/C19'); 122,0 (C-3'/C13'); 122,9 (C-2/C-5); 126,6 (C-5'/C15'); 129,2 (C-6'/C-10'/C-16'/C-20'); 135,2 (C-3/C-4); 142,0 (C-8/C-9); 142,1 (C-2'/C12'); 159,7 (C-8'/C-18'); 202,2 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(4-trifluorometoxi)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (62)



Substância	42	A8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
<b>Massa</b>	<b>88,8 mg</b>	<b>173,6 mg</b>	-	-	<b>38 mg</b>	<b>60 mg</b>
<b>Massa molar</b>	222,1 g/mol	217,0 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
<b>Mmols</b>	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
<b>Equivalentes</b>	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
<b>Densidade</b>	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
<b>Volume</b>	-	-	<b>1,5 mL</b>	<b>1,5 mL</b>	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 189,4 mg (0,29 mmol, 73% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,02 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

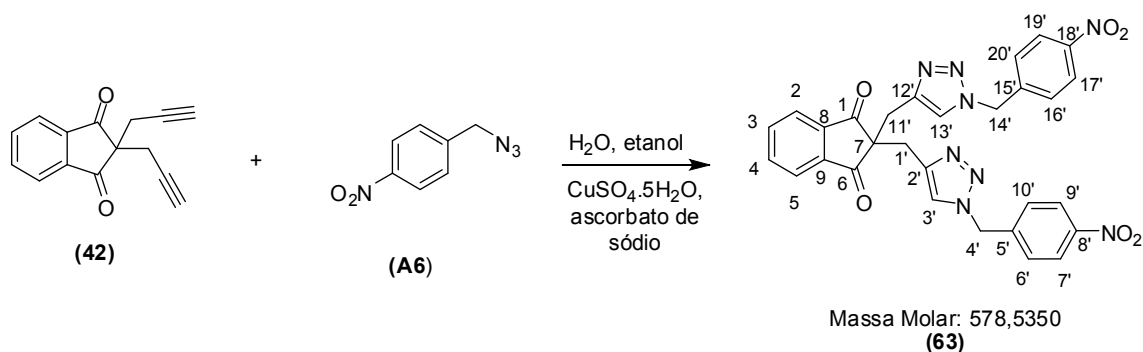
**Faixa de fusão:** 253,7 – 254,5 °C

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3139, 3083, 2925, 2163, 2035, 1742, 1703, 1598, 1509, 1434, 1289, 1213, 1150, 1056, 1019, 937, 818, 773, 692, 645, 609, 552, 479 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 3,29 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,32 (s, 4H, H-4'/H-14'); 7,01 (d<sub>ap</sub>, 4H, J = 6,0 Hz; H-7'/H-9'/H-17'/H-20'); 7,11 (d<sub>ap</sub>, 4H, J = 9,0 Hz; H-6'/H-10'/H-16'/H-20'); 7,18 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,64-7,68 (m, 2H, H-3/H-4); 7,70-7,75 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 30,3 (C-1'/C11'); 52,9 (C-4'/C14'); 57,6 (C-7); 120,0 (q, J = 255,8 Hz, OCF<sub>3</sub>); 121,4 (C-6'/C-10'/C-16'/C-20'); 122,3 (C-3'/C13'); 122,9 (C-2/C-5); 129,0 (C-7'/C9'/C-17'/C-19'); 133,4 (C-5'/C-15'); 135,3 (C-3/C-4); 142,1 (C-8/C-9); 142,3 (C-2'/C12'); 149,2 (C-8'/C-18'); 202,0 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (63)



Substância	42	A6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	142,5 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	178,1 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido amarelo palha.

**Massa obtida:** 186,8 mg (0,32 mmol, 80% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,01 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**Faixa de fusão:** 271,2 – 272,4 °C

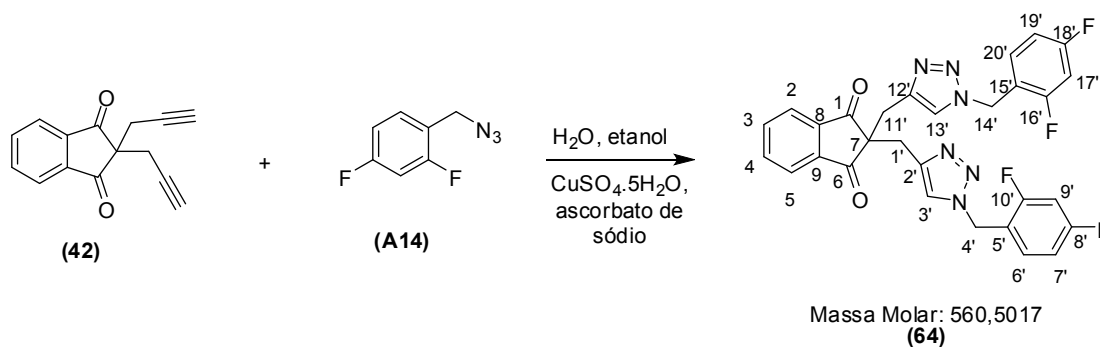
**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3145, 3081, 2928, 2855, 2162, 1738, 1701, 1599, 1516, 1433, 1347, 1247, 1133, 1109, 1054, 1016, 937, 857, 800, 757, 732, 701, 625, 551, 478 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 3,23 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,44 (s, 4H, H-4'/H-14'); 7,15 (d<sub>ap</sub>, 4H, *J* = 9,0 Hz; H-6'/H-10'/H-16'/H-20'); 7,70-7,79 (m, 6H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-3'/H-13'); 8,11 (d<sub>ap</sub>, 4H, *J* = 9,0 Hz; H-7'/H-9'/H-17'/H-19').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 30,7 (C-1'/C-11'); 51,9 (C-4'/C-14'); 57,8 (C-7); 123,0 (C-3'/C-13'); 124,2 (C-2/C-5); 128,8 (C-7'/C-9'/C-17'/C-19'); 136,1

(C-3/C-4); 141,8 (C-6'/C-10'/C-16'/C-20'); 142,3 (C-8/C-9); 143,9 (C-5'/C-15'); 147,5 (C-8'/C-18'); 202,1 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(2,4-difluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (**64**)



Substância	42	A14	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	135,2 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	169,0 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 133,2 mg (0,24 mmol, 60% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,06 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**Faixa de fusão:** 178,3 – 179,5 °C

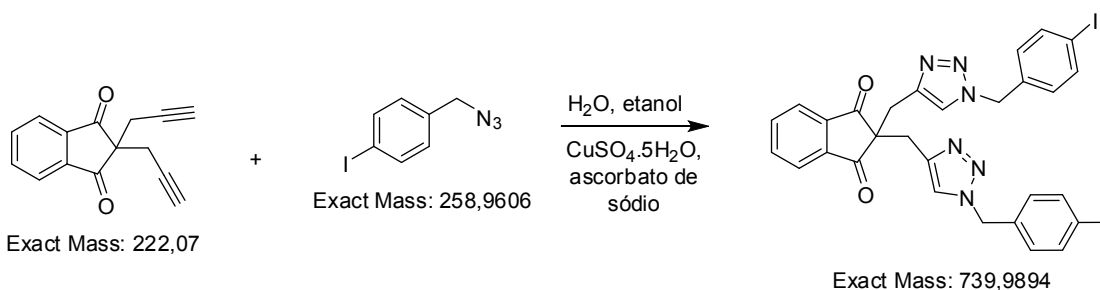
**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3131, 3080, 3008, 2959, 2925, 2180, 2048, 1985, 1945, 1742, 1704, 1602, 1505, 1460, 1429, 1346, 1270, 1223, 1132, 1090, 1063, 970, 936, 847, 780, 754, 712, 644, 606, 516, 485, 452 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 3,27 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,32 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,73-6,83 (m, 4H, H-7'/H-9'/H-17'/H-19'); 6,91-6,98 (m, 2H, H-6'/H-16');

7,22 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,63-7,67 (m, 2H, H-3/H-4); 7,71-7,75 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 30,3 (C-1'/C11'); 46,8 (C-4'/C14'); 57,4 (C-7); 104,2 (t,  $J = 24,8$  Hz, C-9'/C-19'); 112,0 (dd,  $J_1 = 17,3$  Hz,  $J_2 = 3,8$  Hz, C-7'/C-17'); 118,0 (dd,  $J_1 = 10,5$  Hz,  $J_2 = 3,8$  Hz, C-5'/C-15'); 122,3 (C-3'/C13'); 122,9 (C-2/C-5); 131,1 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 3,8$  Hz, C-6'/C-16); 135,2 (C-3/C-4); 142,1 (C-8/C-9); 142,2 (C-2'/C-12'); 160,4 (dd,  $J_1 = 237,0$  Hz,  $J_2 = 12,0$  Hz, C-10'/C-20'); 163,1 (dd,  $J_1 = 238,5$  Hz,  $J_2 = 11,3$  Hz, C-8'/C-18'); 202,0 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(4-iodobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (65)



Substância	42	A5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	207,2 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	259,0 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmoles	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 135,0 mg (0,18 mmol, 45% de rendimento).

**CCD:**  $R_f = 0,06$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

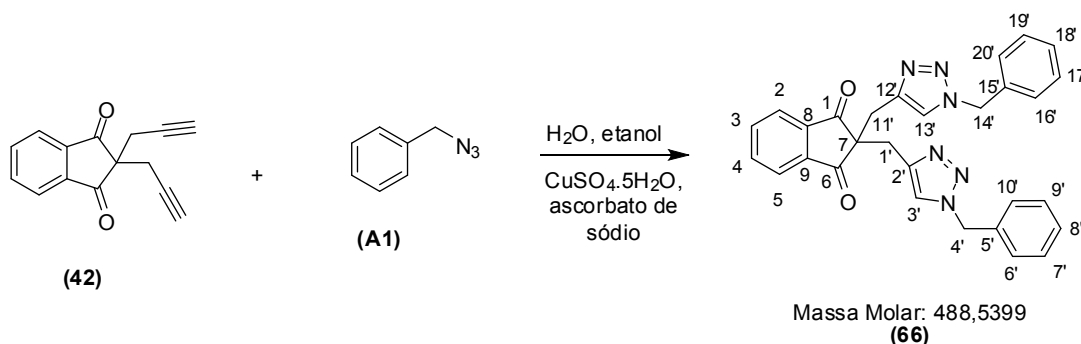
**Faixa de fusão:** 211,3 – 212,2 °C

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3141, 3082, 2980, 2915, 2008, 1750, 1707, 1592, 1550, 1484, 1462, 1428, 1405, 1348, 1247, 1220, 1135, 1061, 1004, 937, 845, 802, 777, 707, 655, 560, 489, 469  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 3,19 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,32 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,72 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 9,0$  Hz; H-6'/H-10'/H-16'/H-20'); 7,62 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 9,0$  Hz; H-7'/H-9'/H-17'/H-19'); 7,67-7,69 (m, 4H, H-2/H-3/H-3'/H-13'); 7,76-7,79 (m, 2H, H-4/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 30,7 (C-1'/C-11'); 52,2 (C-4'/C-14'); 57,8 (C-7); 122,9 (C-3'/C-13'); 123,8 (C-2/C-5); 130,0 (C-6'/C-10'/C-16'/C-20'); 136,1 (C-3/C-4); 136,3 (C-5'/C-15'); 137,8 (C-7'/C-9'/C-17'/C-19'); 141,6 (C-8/C-9); 142,3 (C-8'/C-18'); 202,1 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (66)



Substância	42	A1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	133,1 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	259,0 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 135,7 mg (0,28 mmol, 70% de rendimento).

**CCD:**  $R_f = 0,05$  (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

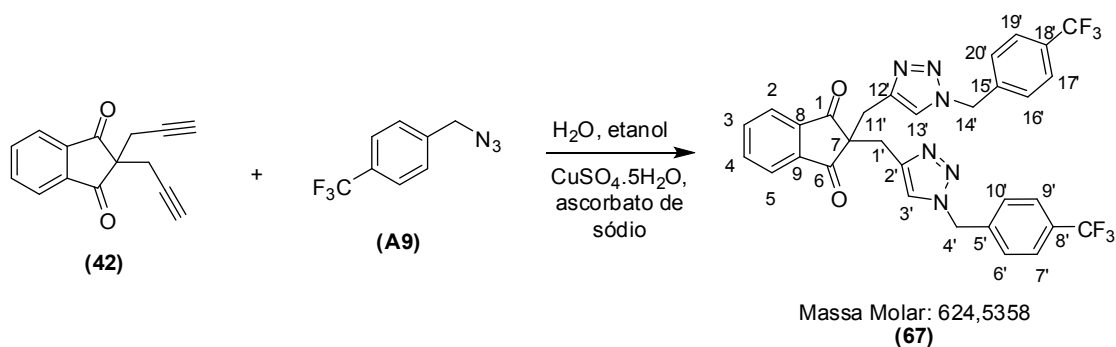
**Faixa de fusão:** 161,5 – 162,8 °C

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3133, 3065, 3033, 2048, 1978, 1742, 1703, 1598, 1553, 1495, 1455, 1432, 1343, 1245, 1133, 1055, 1027, 937, 802, 752, 729, 697, 645, 581, 551, 489, 460  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3,27 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,30 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,98 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 9,0$  Hz; H-6'/H-10'/H-16'/H-20'); 7,14 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,25-7,29 (6H, H-7'/H-8'/H-9'/H-17'/H-18'/H-20'); 7,63-7,67 (m, 2H, H-3/H-4); 7,70-7,75 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 30,4 (C-1'/C11'); 53,8 (C-4'/C14'); 57,6 (C-7); 122,3 (C-3'/C13'); 122,9 (C-2/C-5); 127,6 (C-8'/C-18'); 128,5 (C-7'/C9'/C-17'/C-19'); 128,9 (C-6'/C-10'/C-16'/C-20'); 134,6 (C-5'/C-15'); 135,3 (C-3/C-4); 142,1 (C-8/C-9); 142,2 (C-2'/C12'); 202,2 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(4-trifluorometil)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (**67**)



Substância	42	A9	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	160,8 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	201,1 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 $\text{g/cm}^3$	1,0 $\text{g/m}^3$	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 128,1 mg (0,21 mmol, 53% de rendimento).

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

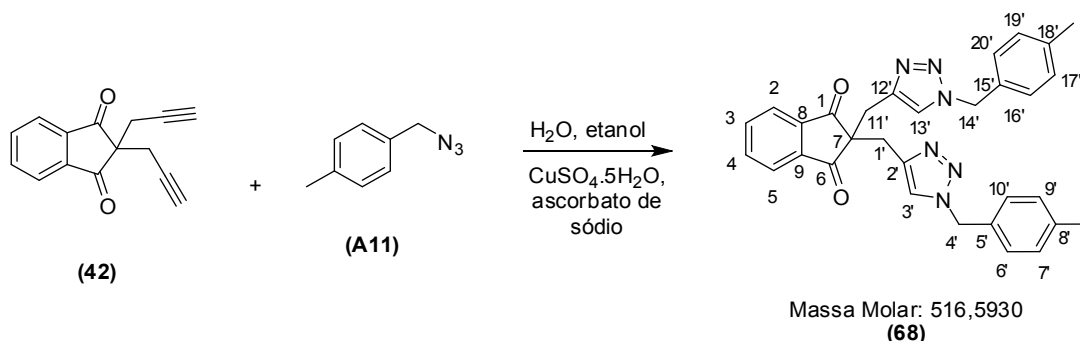
**Faixa de fusão:** 243,7 – 244,6 °C

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3140, 3086, 2982, 2935, 2141, 2040, 1744, 1704, 1621, 1599, 1555, 1463, 1422, 1327, 1248, 1109, 1067, 1018, 937, 822, 781, 753, 709, 690, 624, 590, 488  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 3,30 (s, 4H, H-1'/H-4'); 5,38 (s, 4H, H-4'/H-14'); 7,08 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 9,0$  Hz; H-6'/H-10'/H-16'/H-20'); 7,20 (s, 2H, H-3'/H-13'); 7,51 ( $d_{\text{ap}}$ , 4H,  $J = 9,0$  Hz; H-7'/H-9'/H-17'/H-19'); 7,62-7,67 (m, 2H, H-3/H-4); 7,69-7,73 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 30,3 (C-1'/C-11'); 53,1 (C-4'/C-14'); 57,5 (C-7); 122,4 (C-3'/C-13'); 122,9 (C-2/C-5); 123,7 (q,  $J = 270,8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 125,9 (q,  $J = 3,8$  Hz, C-7'/C-9'/C-17'/C-19'); 127,7 (C-6'/C-10'/C-16'/C-20'); 130,7 (q,  $J = 32,3$  Hz, C-8'/C-18'); 135,4 (C-3/C-4); 138,6 (C-5'/C-15'); 142,1 (C-8/C-9); 142,4 (C-2'/C-12'); 202,0 (C-1/C-6).

Síntese da 2,2-bis((1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona (**68**)



Substância	42	A11	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	Ascorbato de sódio
Massa	88,8 mg	117,7 mg	-	-	38 mg	60 mg
Massa molar	222,1 g/mol	201,1 g/mol	84,93 g/mol	18 g/mol	249,7 g/mol	197,5 g/mol
Mmols	0,4 mmol	0,80 mmol	-	-	0,15 mmol	0,30 mmol
Equivalentes	1,0	2,0	-	-	0,38	0,75
Densidade	-	-	0,87 g/cm <sup>3</sup>	1,0 g/m <sup>3</sup>	-	-
Volume	-	-	1,5 mL	1,5 mL	-	-

**Aspecto:** sólido branco.

**Massa obtida:** 197,9 mg (0,38 mmol, 95% de rendimento).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,08 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

**Faixa de fusão:** 170,8 – 171,4 °C

**IV (ATR)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3146, 3011, 2918, 2859, 2159, 2044, 1741, 1699, 1594, 1514, 1433, 1339, 1243, 1129, 1048, 936, 793, 754, 711, 658, 557, 469 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 2,32 (s, CH<sub>3</sub>); 3,26 (s, 4H, H-1'/H-11'); 5,25 (s, 4H, H-4'/H-14'); 6,89 (d<sub>ap</sub>, 4H, J = 6,0 Hz; H-7'/H-9'/H-17'/H-19'); 7,06-7,11 (m, 6H, H-3'/H-6'/H-10'/H-13'/H-16'/H-20'); 7,63-7,67 (m, 2H, H-3/H-4); 7,71-7,75 (m, 2H, H-2/H-5).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 21,1 (CH<sub>3</sub>); 30,4 (C-1'/C11'); 53,6 (C-4'/C14'); 57,6 (C-7); 122,1 (C-3'/C13'); 122,9 (C-2/C-5); 127,7 (C-7'/C-9'/C-17'/C-19'); 129,6 (C-6'/C10'/C-16'/C-20'); 131,6 (C-5'/C-15'); 135,2 (C-3/C-4); 138,3 (C-8'/C-18'); 142,0 (C-8/C-9); 142,1 (C-2'/C12'); 202,2 (C-1/C-6).

Devido à similaridade estrutural entre os compostos **56-68**, não será feita uma discussão pormenorizada da caracterização de todos eles. A seguir descreve-se, como exemplo, a caracterização da substância **67**.

No espectro no infravermelho do composto **67** (Figura 2.20, pg. 112) nota-se a presença de bandas de estiramento C-H em 3140 e 3066 cm<sup>-1</sup>. As

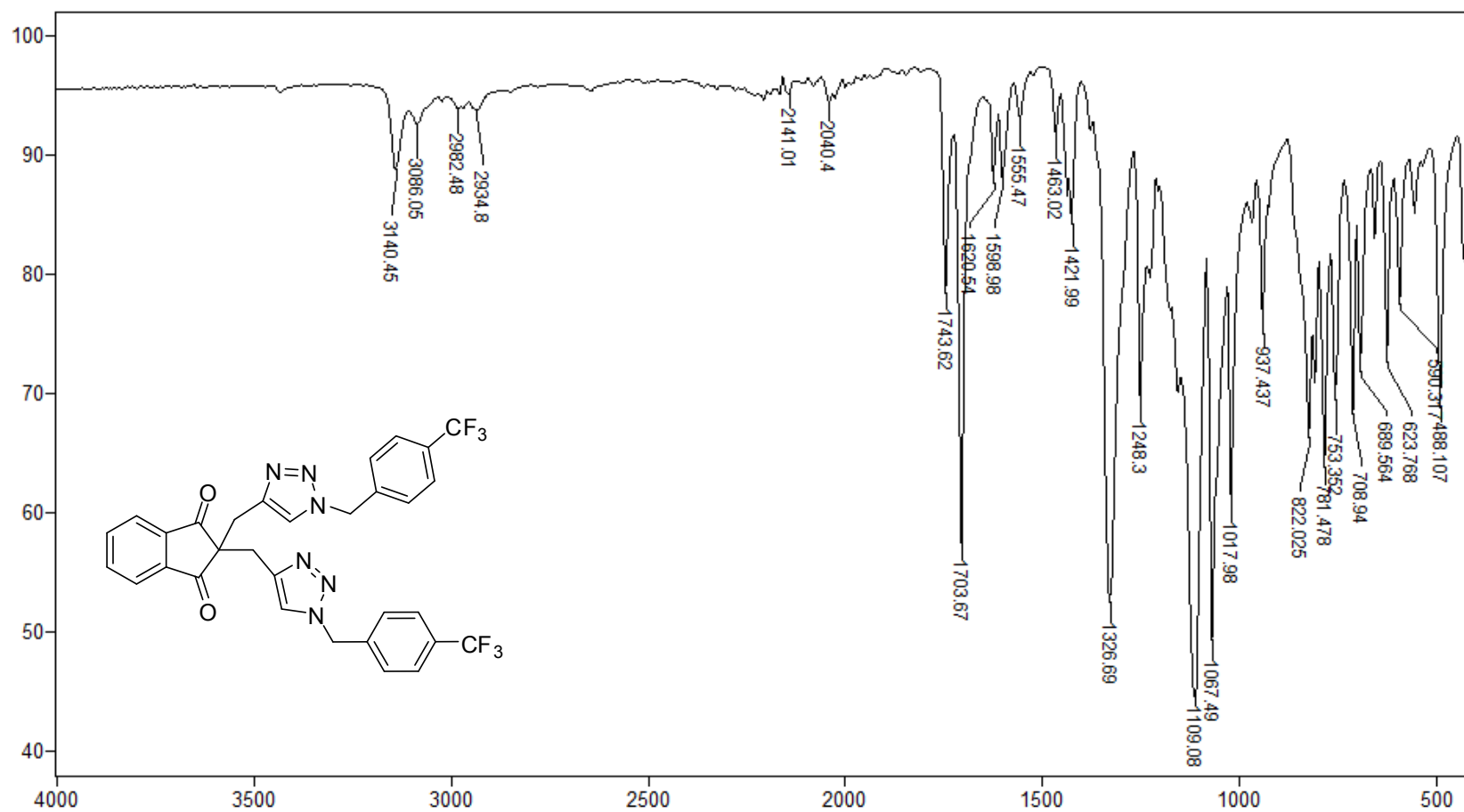
bandas em 2982 e 2935  $\text{cm}^{-1}$  são referentes à estiramentos C-H alifáticos. Em 1744 e 1704  $\text{cm}^{-1}$  temos as bandas de estiramento simétrico e assimétrico, respectivamente, das ligações C=O presentes no composto **67**. Em 1621 têm-se a banda de estiramento N=N do anel triazólico. As bandas de estiramento C=C aromático estão presentes em 1462 e 1422  $\text{cm}^{-1}$ . A banda em 1327  $\text{cm}^{-1}$  é referente ao estiramento C-N aromático. Outras bandas de destaque são as em 1109, 1067 e 1018  $\text{cm}^{-1}$  referentes a deformação angular no plano de ligações C-H aromáticas.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **67** (**Figura 2.21**, pg. 113), o sinal correspondente aos átomos de hidrogênio mais blindados H-1'/H-11' é observado como um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  3,30. Devido à proximidade em relação ao átomo de nitrogênio, os hidrogênios H-4'/H-14' estão mais desblindados quando comparados aos átomos H-1'/H-11'. O sinal para H-4'/H-14' pode ser observado como um simpleto  $\delta_{\text{H}}$  5,38 e integrado para quatro átomos de hidrogênio. Em  $\delta_{\text{H}}$  7,08, observa-se um duplete ( $J = 9$  Hz), integrado para quatro hidrogênios, referente aos átomos H-6'/H-10'/H-16'/H-20'. O simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  7,20, integrado para dois hidrogênios, relaciona-se aos hidrogênios H-3'/H-13' do anel triazólico. O duplete em  $\delta_{\text{H}}$  7,51 e integrado para quatro hidrogênios, com constante de acoplamento de 9 Hz, está associado aos átomos H-7'/H-9'/H-17'/H-19'. Por fim, em  $\delta_{\text{H}}$  7,62-7,67 e em 7,69-7,63 são observados, respectivamente, os sinais para os átomos H-3/H-4 e H-2/H-5 como dois multipletos cada um integrando para dois hidrogênios.

Em relação ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **67** (**Figura 2.22**, pg. 114), destaca-se que os valores calculados para as constantes de

acoplamento dos quartetos, que são observados no espectro devidos aos acoplamentos flúor-carbono, estão em total acordo com os valores descritos na literatura e apresentados na **Figura 2.23** (pg. 115) (FRESENIUS *et al.*, 1989).

Como esperado, o sinal referente ao carbono do grupo  $\text{CF}_3$  aparece como um quarteto centrado em  $\delta_c$  123,7 ( $J = 270,8$  Hz). O sinal para os átomos C-7'/C-9'/C-17'/C-19' também são observados como um quarteto em  $\delta_c$  125,9 ( $J = 3,8$  Hz). Outro quarteto observado em  $\delta_c$  130,7 ( $J = 32,3$  Hz) relaciona-se aos carbonos C-8'/C-18'. Os sinais relativos aos carbonos C-6'/C-10'/C-16'/C-20' em  $\delta_c$  127,7 e dos carbonos C-5'/C-15' em  $\delta_c$  138,6 foram observados como simpletos. O sinal dos demais carbonos aromáticos podem ser observados em  $\delta_c$  122,4 (C-3'/C-13'), 122,9 (C-2/C-5) e 135,4 (C-3/C-4). Com respeito à porção alifática da substância **67**, os sinais observados em  $\delta_c$  30,3, 53,1 e 57,5 foram atribuídos aos carbonos (C-1'/C-11'), (C-4'/C-14') e 57,5, respectivamente. Já o sinal dos carbonos do grupo carbonila foi observado em  $\delta_c$  202,0 (C-1/C-6).



**Figura 2.20** - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **67**.

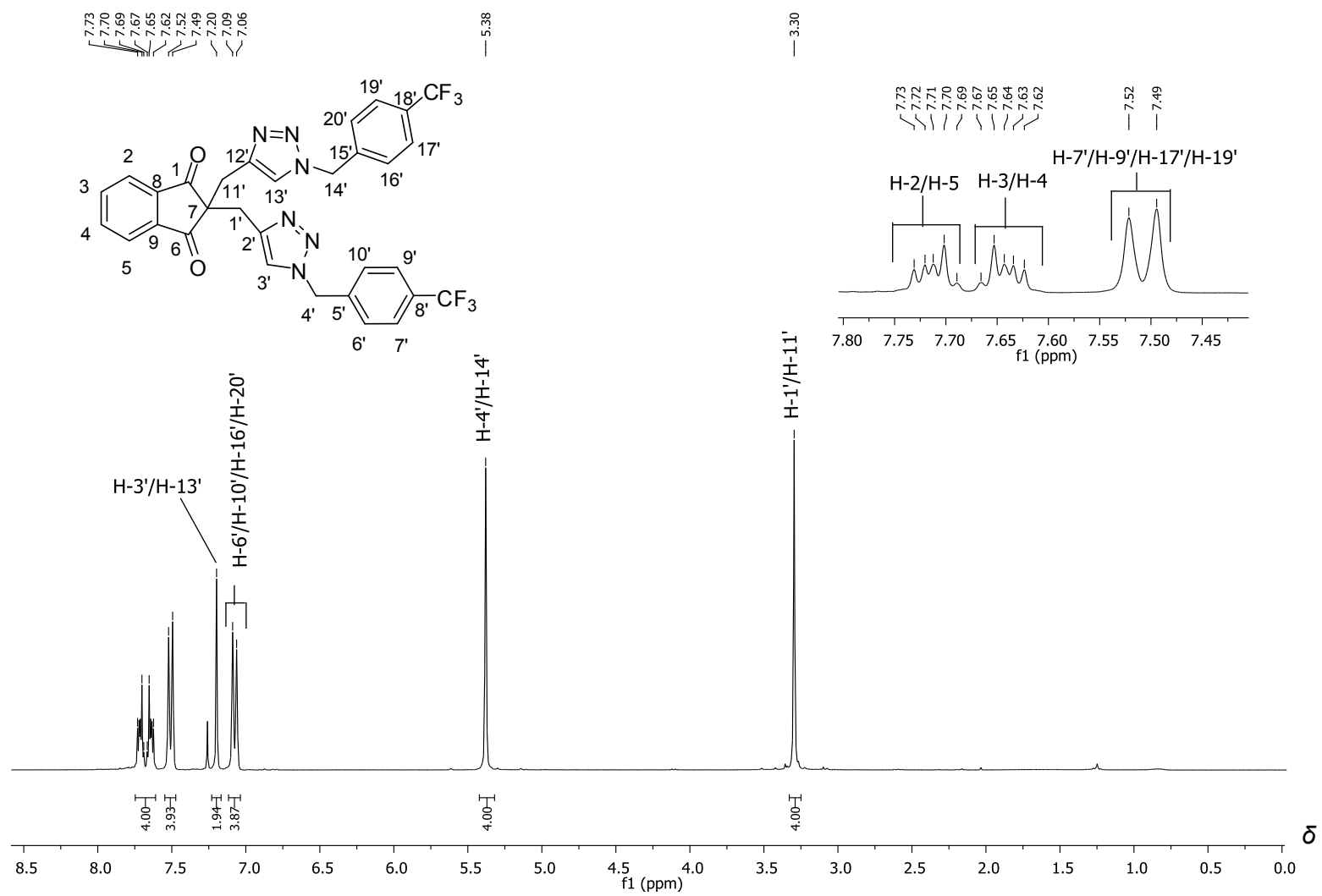


Figura 2.21 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**.

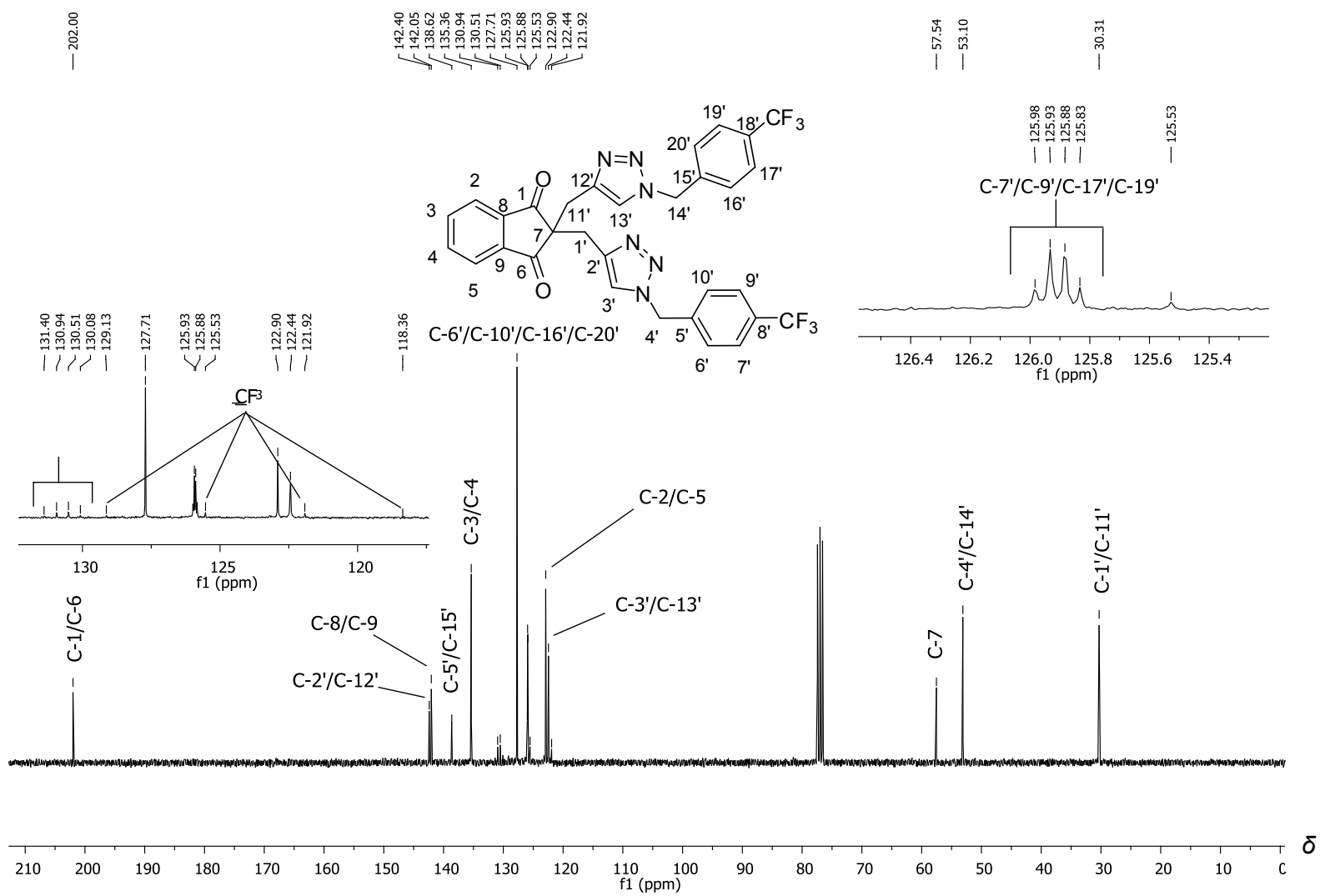


Figura 2.22 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **67**.

	$J_{C-F}$
a	(a) 271,1 Hz
b	(b) 32,3 Hz
c	(c) 3,9 Hz
d	(d) 1,3 Hz
e	(e) ~ 0 Hz

**Figura 2.23** - Valores descritos de constantes de acoplamento  $^{19}\text{F}$ - $^{13}\text{C}$  (FRESENIUS *et al.*, 1989).

Uma vez sintetizados e caracterizados, os compostos **43-68** (**Figuras 1.14 e 1.15**, pg. 13 e 14, respectivamente) tiveram suas atividades biológicas citotóxica contra células cancerígenas e inibitória sobre uma protease do West Nile Virus avaliadas, conforme será descrito no Capítulo 3.

#### 2.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BROCKWAY, L. O.; PAULING, L. The electron-diffraction investigation of the structure of molecules of methyl azide and carbon suboxide. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 19, p. 860-867, 1933.

CHATURVEDI, P.; CHATURVEDI, N.; GUPTA, S.; MISHRA, A.; SINGH, M.; SIDDHARTHA, T. Click Chemistry: A new approach for drug discovery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v. 10, p. 111-117, 2011.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*. Oxford University Press: United Kingdom, 2001.

- FREITAS, R. P.; FREITAS, L. B. O; RUELA, F.A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, v. 34 (10), p. 1791-1804, 2011.
- FRESENIUS, W., HUBER, J. F. K.; PUNGOR, E.; RECHNITZ, G. A.; SIMON, W.; WEST, TH. S.; Eds. Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds -  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^1\text{H}$ -NMR, IR, MS, UV/VIS, Springer-Verlag, 1989.
- HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *American Chemical Society*, v. 127, p. 210-216, 2005.
- NUMATA, A.; ONO, K.; IRIE, H.; UEO, S. Synthesis of pyrolysis products of bisdehydrodihydroenmein. I. Synthesis of 6-hydroxy-7-methylphthalide and 2-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-5-oxo-1-cyclohexenecarboxylic acid lactone. *Yakugaku Zasshi*, v. 88, p. 1151-1162, 1968.
- ROSTOVTSEV, V.V.; GREEN, L.G.; FOKIN, V.V.; SHARPLESS, K.B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.* v. 41, p. 2596-2599, 2002.
- TASDELEN, M. A.; YAGCI, Y. Light-Induced Click Reactions. *Angew. Chem. Int.* v. 52, p. 5930-5938, 2013.
- TORNOE, C.W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M.J. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar

Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *Org. Chem.* v. 67, p. 3057–3064, 2002.

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

## CAPÍTULO 3

### **Avaliação das atividades citotóxica e inibitória contra a protease NS2B-NB3 do West Nile Virus (WNV)**

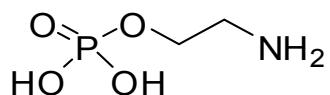
#### **3.1. INTRODUÇÃO**

Segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer), estima-se que no ano de 2016 o Brasil deverá registrar 596 mil casos de câncer (INCA, 2015). Caracterizado pelo descontrole da divisão celular e pela capacidade de invadir tecidos vizinhos, o câncer é o nome dado ao conjunto de mais de 100 doenças ocasionadas por células neoplásicas e com metástase frequente (INCA, 2011).

Os principais tratamentos à disposição de pessoas acometidas com o câncer são a cirurgia (quando uma avaliação clínica julgar pertinente), radioterapia e quimioterapia (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2010). Esses tratamentos normalmente imputam ao paciente um grande sofrimento devido aos efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia e muitas vezes uma recuperação dolorosa no caso de cirurgias. Além disso, os tratamentos atualmente disponíveis podem não ser efetivos para a cura do câncer (HUANG *et al.*, 2003).

Uma esperança de um tratamento efetivo contra o câncer surgiu com a fosfoetanolamina (**Figura 3.1**). A versão sintética do composto foi estudada no Brasil pelo grupo de pesquisa do professor Gilberto Orivaldo Chierice. Esse composto atuaria sinalizando as células cancerígenas, ou seja, deixando-as mais evidentes para que o sistema imunológico fosse capaz de discriminá-las e, conseqüentemente, eliminá-las. Estudos preliminares demonstraram que a fosfoetanolamina tem grande potencial para induzir a morte celular em várias linhagens de células tumorais sem dano para as células normais. Entretanto,

ainda não existe uma análise formal da efetividade desse composto e sobre possíveis efeitos colaterais associados a este. Assim, a mesma encontra-se ainda sobre investigação (LUNA *et al.*, 2016).



**Figura 3.1** - Estrutura da fosfoetanolamina.

Como, *a priori*, a fosfoetanolamina não seria efetiva contra todos os tipos de células cancerígenas e a mesma ainda se encontra em fase de estudos e considerando-se também os problemas relacionados aos tratamentos hoje disponíveis contra o câncer, a busca por novas moléculas ativas contra essa patologia é de singular, pois o câncer é uma das principais causa de óbitos tanto de países subdesenvolvidos como desenvolvidos (WHO, 2014).

Como descrito na **Parte I, Capítulo 1** do presente trabalho, compostos triazólicos, assim como os pertencentes à classe das isobezofuranonas e derivados da indan-1,3-diona já demonstraram serem potencialmente ativos contra linhagens de células cancerígenas. Logo, é factível que os compostos triazólicos com núcleo isobenzofuranona e indan-1,3-diona sintetizados nesse trabalho (**Parte I, Capítulo 2**) tenham também atividade contra células cancerígenas, o que motivou uma investigação acerca da citotoxicidade desses compostos contra algumas linhagens celulares envolvidas com o câncer.

Descreve-se ainda neste capítulo os resultados da avaliação da atividade inibitória das isobenzofuranonas e indan-1,3-dionas contendo núcleos triazólicos contra a protease NS2B-NB3 do West Nile Vires (WNV).

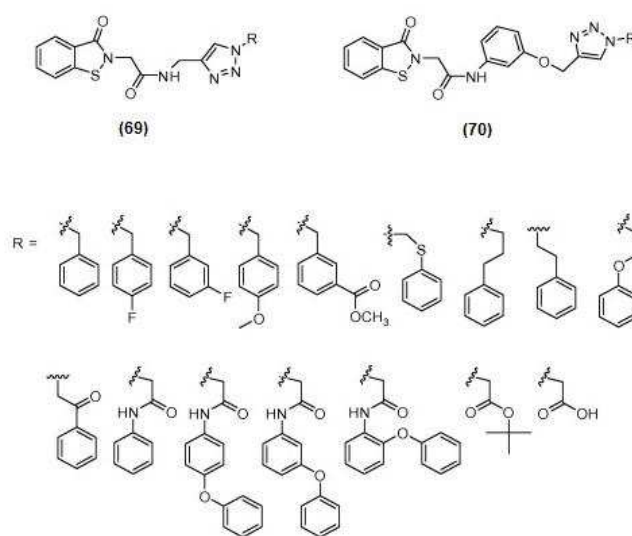
Assim como o vírus da Dengue (DENV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da febre amarela (YFV) e vírus da encefalite japonesa (JEV), o West Nile Virus

(WNV) é um patógeno viral pertencente a família *Flaviridae* (SCHULLER *et al.*, 2011).

O genoma do WNV e do DENV são similares, sendo ambos compostos por uma molécula de RNA que codifica três proteínas estruturais (C, prM e E) e sete não-estruturais (NS1, NS2a, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) pela ação concertada de proteases da célula hospedeira e da viral. O complexo ativo serino-protease NS2B-NS3 é essencial para a replicação dos vírus em pauta, sendo este complexo ativado pela NS3 que é uma proteína multifuncional que, além de promover o processamento da poliproteína, tem a atividade helicásica (dissociação da fita dupla de RNA), NTPásica (hidrólise do ATP como fonte de energia) e RTPásica (capeamento do RNA viral). Consequentemente, o complexo NS2B-NS3 emergiu como um atrativo alvo para a descoberta e desenvolvimento de agentes terapêuticos para infecções causadas pelo WNV e DENV (MURRAY *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2014; KANG *et al.*, 2013).

A transmissão do WNV e DENV se dá prioritariamente pela picada dos principais mosquitos vetores, os do gênero *Culex* e *Aedes* respectivamente. No mundo são registrados 50 a 100 milhões de casos de infecções pelo DENV sendo que cerca de 500 mil progridem para febre hemorrágica/síndrome de choque da dengue, resultando em 25 mil mortes ao ano (TIEW *et al.*, 2011). Em relação ao WNV, cerca de 70% dos casos de infecção causados por este vírus são assintomáticas, mas a forma mais severa da infecção causa meningite e encefalite (CORREA e VARELLA, 2008; SCHULLER *et al.*, 2011; BEHNAM *et al.*, 2015). Assim, o desenvolvimento de antivirais para o DENV e para o WNV é muito importante a fim de se alcançar um tratamento mais específico para as infecções relacionadas a esses vírus.

A similaridade no genoma entre o DENV e o WNV sugere que compostos ativos para um tipo de vírus também possam exibir atividade para o outro. De fato, há relatos na literatura que corroboram essa hipótese. Como discutido no **Capítulo 1** do presente trabalho, compostos triazólicos podem ser considerados atrativos no que tange ao desenvolvimento de antivirais para o tratamento, por exemplo, da dengue. Levando-se em conta tudo que já foi aqui discutido, é factível que compostos triazólicos também apresentem atividade contra o WNV. No trabalho de TIEW e colaboradores (2011), uma série de 32 triazóis (**Figura 3.2**) na concentração de 25  $\mu$ M foram testados contra o DENV e contra a protease NS2B-NS3 do WNV com atividades inibitórias variando de 60%-80%.



**Figura 3.2** - Triazóis com atividade contra o DENV e contra a protease NS2B-NS3 do WNV.

Assim, no presente trabalho, avaliou-se o potencial inibitório dos triazóis contendo o núcleo isobenzofuranona (**43 a 55, Figura 1.14**, pg. 13) e contendo o núcleo indan-1,3-diona (**56 a 68, Figura 1.15**, pg. 14) contra a protease NS2B-NS3 do WNV.

## **3.2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.2.1. Avaliação da atividade citotóxica**

Os ensaios de avaliação da atividade citotóxica dos compostos triazólicos **43-55** (**Figura 1.14**, pg. 13) e **56-68** (**Figura 1.15**, pg. 14) foram realizados pela estudante de doutorado Graziela Domingues em colaboração com o grupo de pesquisa do professor Gustavo Costa Bressan do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular.

#### **Linhagens celulares e cultura celular**

Células de diferentes linhagens, HL60 (leucemia mieloide aguda), Nalm6 (leucemia linfóide aguda), Jukat (leucemia aguda de células T), MCF7 (mama), HepG2 (hepatocarcinoma humano), B16-F10 (melanoma murino) e NIH3T3 (fibroblasto normal murino), foram cultivadas no Laboratório de Bioquímica Celular e Bioprodutos (UFV). Todo o procedimento de cultivo foi realizado em condições assépticas, em capela de fluxo laminar com lâmpada ultravioleta e utilizando material estéril e descartável. As culturas celulares foram mantidas em meio RPMI 1640, pH 7,4 (Gibco, Invitrogen, CA, USA) suplementadas com 10% de soro fetal bovino (SFB 10%; LGC, Campinas, Brasil), penicilina 100 U mL<sup>-1</sup> e estreptomicina 100 µg mL<sup>-1</sup> a 37 °C sob tensão de 5% de CO<sub>2</sub>.

#### **Ensaio MTT e determinação de valores de IC<sub>50</sub>**

As linhagens celulares HL60 (6 x 10<sup>4</sup>), Nalm6 (6 x 10<sup>4</sup>), Jukat (6 x 10<sup>4</sup>), MCF7 (1 x 10<sup>5</sup>), HepG2 (1 x 10<sup>5</sup>), B16-F10 (1 x 10<sup>4</sup>) e NIH3T3 (3 x 10<sup>4</sup>) foram semeadas em placas de 96 poços, 100 µL/poço em meio RPMI 1640 (10% SFB) por 24 horas. Em seguida, os compostos foram adicionados em diferentes concentrações (200; 150; 100; 50; 25; 12,5 e 6,25 µM) e as células

foram incubadas a 37 °C sob tensão de 5% de CO<sub>2</sub> por 48 horas. Após o período de incubação, 10 µL de brometo de 3-(4,5-diimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) foi adicionado a cada poço, sendo as células incubadas por mais 3 horas a 37 °C. Posteriormente, o meio foi removido e foi adicionado 100 µL de DMSO em cada poço, sendo a placa novamente incubada a 37 °C por 20 minutos. A absorbância foi determinada em comprimento de onda de 540 nm em espectrofotômetro. Cada análise foi realizada em triplicata e os resultados foram normalizados considerando as culturas tratadas apenas com 0,4% de DMSO. Os valores de IC<sub>50</sub> foram obtidos usando o software GraphPad Prism versão 6.1.

### **3.2.2. Avaliação da atividade inibitória contra a protease NS2B-NS3 do West Nile Virus**

Os ensaios de avaliação da atividade inibitória dos compostos triazólicos **43-55** e **56-68** contra a protease NS2B-NS3 foram realizados em colaboração com o grupo de pesquisa do Sérgio Oliveira de Paula do Departamento de Biologia Geral da UFV

Nos ensaios enzimáticos, foi utilizada a protease NS2B-NS3 do WNV, purificada e ativada, fornecida pela R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA), Recombinant Viral WNV NS3 Protease (número de catálogo 2907-SE). Como substrato fluorescente foi utilizado o pERTKR-AMC (R & D Systems, Minneapolis, MN, EUA, número de catálogo ES013). Um total de 50 µL da protease NS2B-NS3 purificada (concentração final de 1 ng/µL) diluída em solução tampão (50 mM Tris, 30% v/v glicerol, pH 9,5) foi incubada com 50 µL de solução de cada composto (concentração final de 16,6 µM, em DMSO 1% v/v ) em uma placa preta de 96 poços durante 30 min a 21-22 °C, antes do início da reação por

adição de 50  $\mu\text{L}$  do substrato na concentração de 40  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . Um controle positivo (sem a presença do composto sendo avaliado) foi utilizado na mesma placa, com 50  $\mu\text{L}$  de tampão, além de um controle negativo com 1% v/v de DMSO. O controle negativo continha 50  $\mu\text{L}$  de tampão e 100  $\mu\text{L}$  do substrato. A intensidade de fluorescência foi registrada continuamente em um comprimento de onda de excitação de 360 nm e um comprimento de onda de emissão de 460 nm usando leitor SpectraMax® M5 (Molecular Devices) de fluorescência. A análise dos resultados foi conduzida empregando-se o programa Graphpad Prism 6 utilizando o teste de comparações múltiplas one-way ANOVA.

### **3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.3.1. Atividade Citotóxica**

Na **Tabela 3.1** estão apresentados os valores de  $\text{IC}_{50}$  obtidos a partir dos resultados dos ensaios de avaliação da citotoxicidade dos triazóis contendo o núcleo isobenzofuranona (**43** a **55**, **Figura 1.14**, pg. 13) contra as linhagens celulares HL60, Nalm6, Jukat, MCF7, HepG2, B16-F10 e NIH3T3.

**Tabela 3.1** - Valores de IC<sub>50</sub> (µM) obtidos quando diferentes linhagens celulares foram tratadas por 48 horas com compostos **43** a **55**.

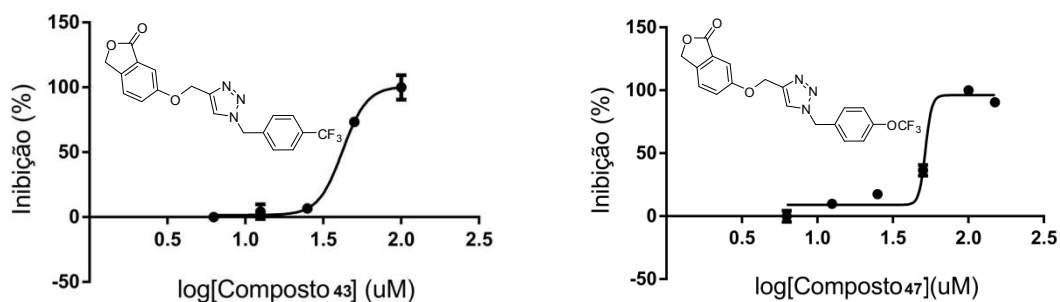
Compostos	Linhagens testadas						
	HL60	Nalm6	Jukta	MCF7	HepG2	B16-F10	NIH3T3
<b>43</b>	42,08	24,01	>200	NA	>200	>200	>200
<b>44</b>	>200	44,45	>200	NA	NA	>200	>200
<b>45</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>46</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>47</b>	51,19	16,27	>200	>200	99,37	>200	>200
<b>48</b>	>200	13,54	>200	>200	>200	>200	>200
<b>49</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>50</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>51</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>52</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>53</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>54</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<b>55</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

Dados normalizados frente a células tratadas com DMSO 0,4%. HL60: leucemia mieloide aguda; Nalm6: leucemia linfóide aguda; Jukat: leucemia aguda de células T; MCF7: mama; HepG2: hepatocarcinoma humano; B16-F10: melanoma murino; NIH3T3: fibroblasto normal murino. IC<sub>50</sub> > 200: pelo menos 10% de inibição. NA: Não Ativo.

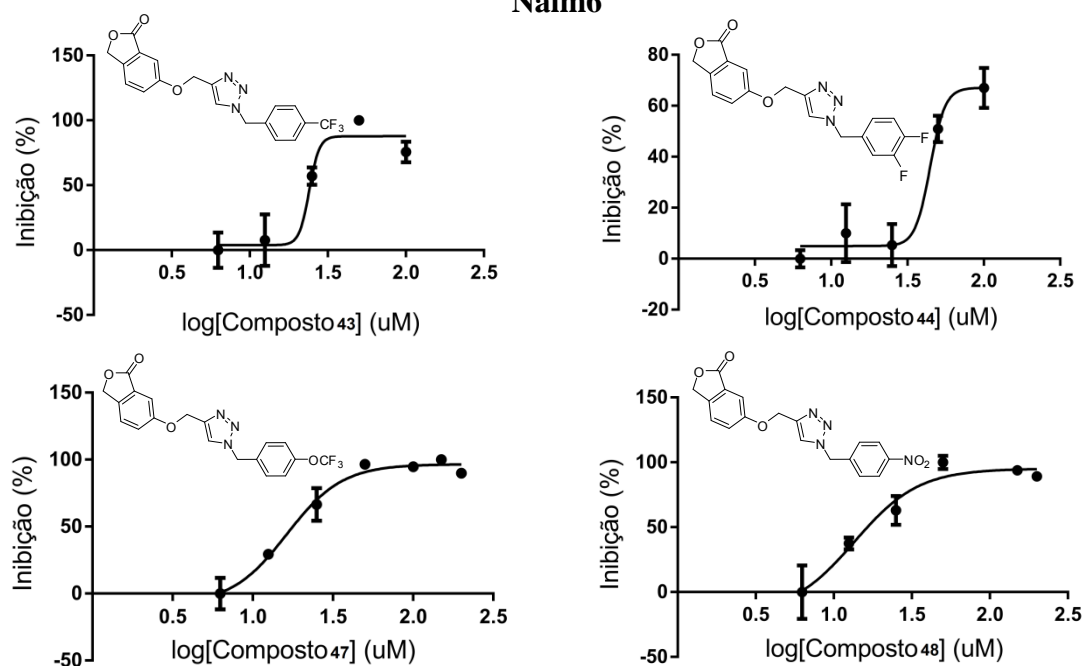
Percebe-se pelos dados da **Tabela 3.1** que a maioria dos compostos não apresentam atividade contra as linhagens de células cancerígenas investigadas (IC<sub>50</sub> > 200 µmol L<sup>-1</sup>). A presença do elemento flúor na porção benzílica do anel triazólico parece potencializar a atividade citotóxica dos derivados. Dos quatro compostos mais ativos, três (**43**, **44** e **47**) são compostos fluorados.

A representação gráfica do perfil de dose-resposta dos triazóis mais ativos, **43**, **44**, **47** e **48**, é mostrada na **Figura 3.3**.

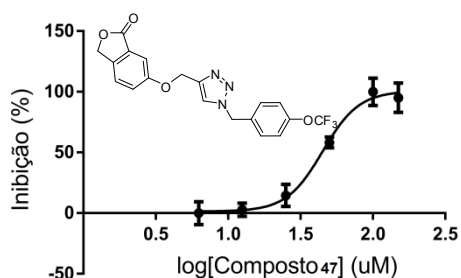
### HL60



### Nalm6



### HepG2



**Figura 3.3** - Perfil de dose-resposta obtido a partir dos dados obtidos nos ensaios de avaliação da citotoxicidade dos compostos **43**, **44**, **47** e **48** frente às linhagens celulares HL60, Nalm6 e HepG2.

A inspeção dos dados da **Tabela 3.1** (pg. 125) mostra que os compostos avaliados não foram tóxicos para células normais (NIH3T3). Assim, apesar dos

valores relativamente altos de IC<sub>50</sub> para os compostos mais ativos, a seletividade para células cancerígenas é um aspecto importante a ser destacado. Os índices de seletividade (IS), que podem ser calculados pela seguinte equação

$$IS = \frac{IC_{50}NIH3T3}{IC_{50}linhagem\ cancerígena}$$

são superiores a 4. Considerando o composto **48** e a linhagem Nalm6, o valor do índice de seletividade é aproximadamente igual a 15.

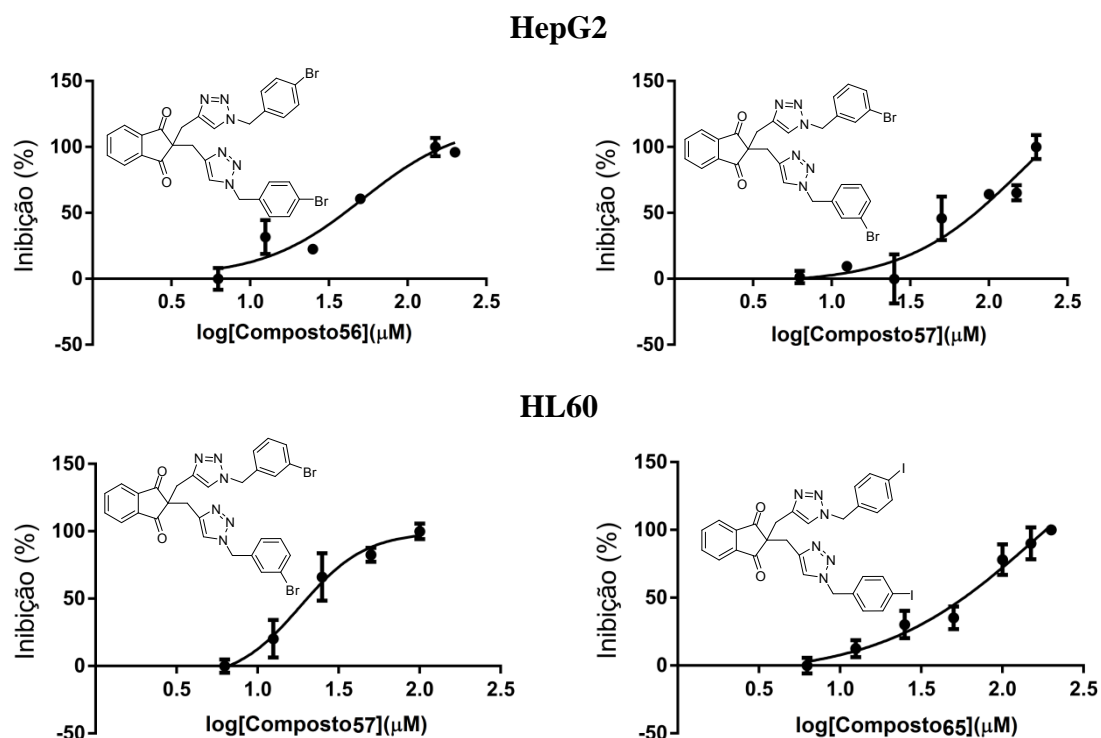
Os triazóis contendo o núcleo indan-1,3-diona (**56 a 68**, **Figura 1.15**, pg. 14) tiveram suas atividades citotóxicas contras as células HL60, HepG2 e B16-F10 avaliadas e os resultados são apresentados na **Tabela 3.2** (estudos com as células Nalm6 e NIH3T3 estão em andamento e os resultados serão publicados posteriormente).

**Tabela 3.2** - Valores de IC<sub>50</sub> (µM) obtido quando diferentes linhagens celulares foram tratadas por 48 horas com compostos **56 a 68**.

Compostos	Linhagens testadas		
	HL60	HepG2	B16-F10
<b>56</b>	>200	179,80	>200
<b>57</b>	18,34	158,80	>200
<b>58</b>	>200	NA	NA
<b>59</b>	>200	>200	>200
<b>60</b>	>200	>200	>200
<b>61</b>	NA	>200	NA
<b>62</b>	>200	>200	>200
<b>63</b>	NA	>200	NA
<b>64</b>	>200	>200	>200
<b>65</b>	159,40	>200	>200
<b>66</b>	>200	>200	>200
<b>67</b>	>200	>200	>200
<b>68</b>	>200	NA	NA

Dados normalizados frente a células tratadas com DMSO 0,4%. HL60: leucemia mieloide aguda; HepG2: hepatocarcinoma humano; B16-F10: melanoma murino. IC<sub>50</sub> > 200: pelo menos 10% de inibição. NA: Não Ativo.

Na **Figura 3.4** são apresentadas as curva do perfil dose-resposta dos triazóis contendo o núcleo indan-1,3-diona e que apresentaram melhores resultados no que tange ao seus efeitos citotóxicos.



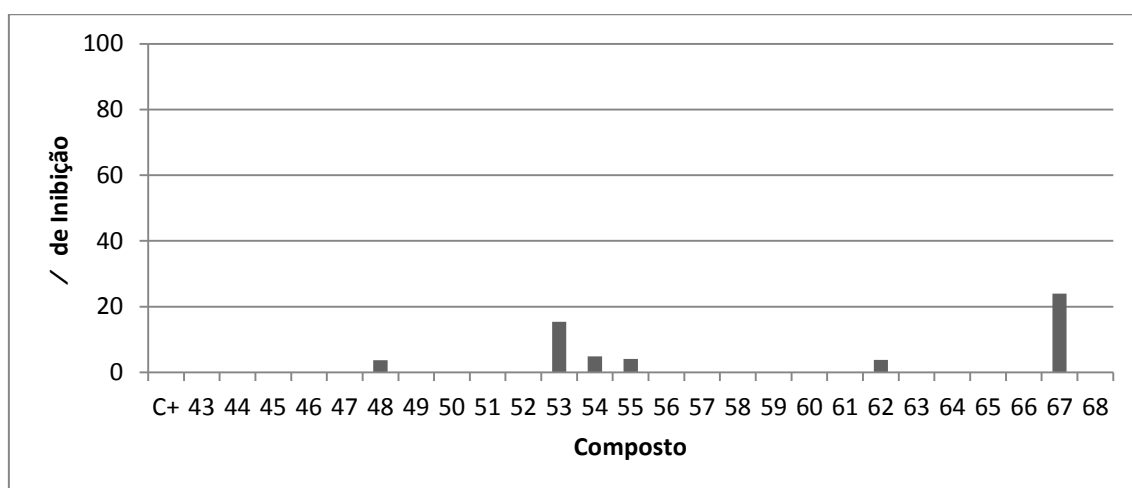
**Figura 3.4** - Perfil de dose-resposta obtido a partir dos dados obtidos nos ensaios de avaliação da citotoxicidade dos compostos **56**, **57** e **55**, frente às linhagens celulares HL60 e HepG2.

A observação de que os compostos **56**, **57** e **65** foram os mais ativos, evidencia que a presença de halogênios na estrutura dos compostos da série triazólica de derivados da indan-1,3-diona potencializa a atividade citotóxica. Constatação que também foi observada para os compostos da série triazólica com núcleo isobenzofuranona, a qual teve como compostos mais ativos aqueles que possuem o elemento flúor na sua estrutura.

### 3.3.2. Atividade inibitória contra a protease NS2B-NS3 do WNV

Para a determinação da atividade frente à protease NS2B-NS3 do WNV, a enzima foi incubada com os compostos **43-55** e **56-68** por 30 minutos. Posteriormente, a reação foi iniciada com a adição do substrato fluorescente pERTKR-AMC e foi realizada a leitura em Unidades Relativas de Fluorescência (RFU) em leitor de microplacas.

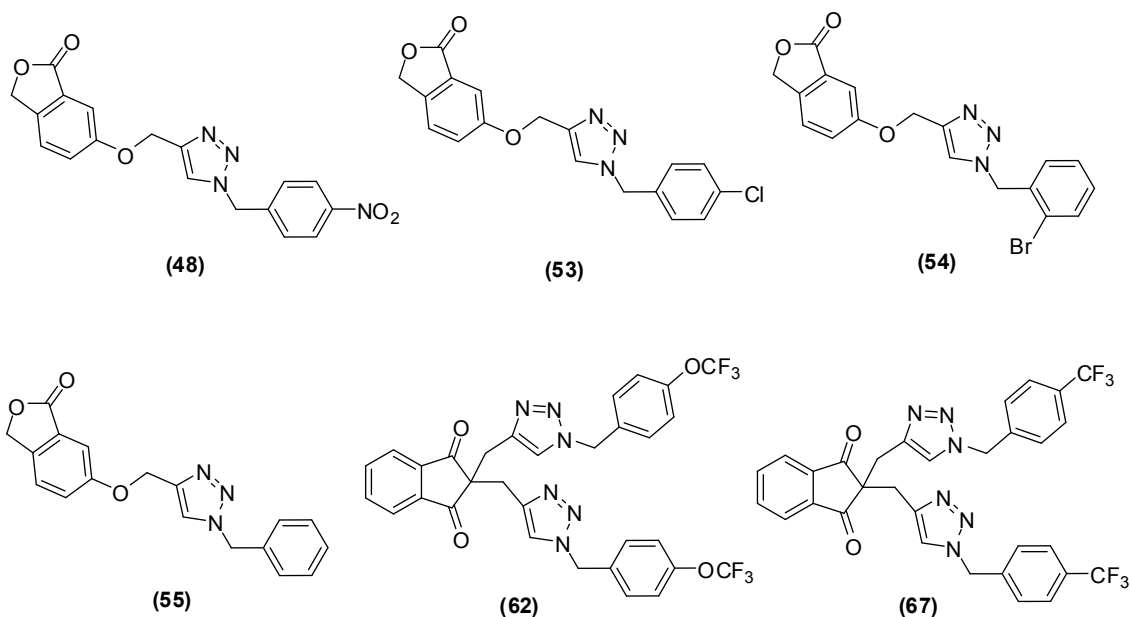
Os compostos **48**, **53**, **54**, **55**, **62** e **67** apresentaram comportamento inibitório da atividade enzimática, com redução de cerca de 4, 15, 5, 4, 4 e 22%, respectivamente, para concentração de  $16,6 \mu\text{mol L}^{-1}$  do composto (Figura 3.5).



**Figura 3.5** - Avaliação do efeito dos compostos **43-55** e **56-68** frente à protease NS2B-NS3 do WNV. Foi utilizado o teste estatístico de comparações múltiplas one-way ANOVA, com valor de  $p < 0,05$ .

Dos triazóis que exibiram atividade (Figura 3.6, pg. 130) o derivado da indan-1,3-diona contendo o grupo  $-\text{CF}_3$ , composto **67**, foi o que apresentou melhor atividade inibitória contra a protease NS2B-NS3 do WNV. Interessante notar que outro derivado da indan-1,3-diona que apresentou efeito inibitório foi o composto **62**, que possui como substituinte o grupo  $-\text{OCF}_3$ . Assim, a presença do grupo  $\text{CF}_3$  parece ser um elemento estrutural importante para que compostos

análogos aos avaliados apresentem atividade contra a protease NS2B-NS3 do WNV.



**Figura 3.6** - Estruturas dos compostos que apresentaram atividade inibitória frente à protease NS2B-NS3 do WNV.

### 3.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEHNAM, M. A. M.; GRAF, D.; BARTENSCHLAGER, R.; ZLOTOS, D. P.;

KLEIN, C. D. Discovery of nanomolar dengue and west nile virus protease inhibitors containing a 4-benzyloxyphenylglycine residue. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 58, p. 9354-9370, 2015.

CORREA, A. P.; VARELLA, R. B. Aspectos epidemiológicos da febre do oeste do nilo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 11, p. 463-472, 2008.

COSTA-LOTUFO, L. V.; MONTENEGRO, R. C.; ALVES, A. P. N.N., MADEIRA, S. V.F.; PESSOA, C.; MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. A Contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: estudos no laboratório nacional de oncologia experimental da universidade federal do Ceará. *Revista Virtual de Química*, v. 2, p. 47-58, 2010.

- HUANG, Z.; TONG, Y.; WANG, J.; HANG, Y. MNR Studies of the Relationship Between the Changes of Membrane Lipids and the Cisplatin-Resistance of A549/DDP Cells. *Cancer Cell International*, v. 3, p.1-8, 2003.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro, *Inca*, 128 p.; 2011.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Dia Nacional de Combate ao Câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>>. Acesso em: 29, Janeiro, 2016.
- KANG, C.; GAYEN, S.; WANG, W.; SEVERIN, R. CHEN, A. S.; LIM, H. A.; CHIA, C. S. B.; SCHULLER, A.; DOAN, D. N. P.; POULSEN, A.; HILL, J.; VASUDEVAN, S. G.; KELLER, T. H. Exploring the binding of peptidic west Nile virus NS2B-NS3 protease inhibitors by NMR. *Antiviral Research*, v. 97, p. 137-144, 2013.
- LUNA, A.C.L.; SARAIVA, G.K.V.; FILHO, O.M.R.; CHIERICE, G.O.; NETO, S.C.; CUCCOVIA, I.M.; MARIA, D.A. Potential antitumor activity of novel DODAC/PHO-Sliposomes. *International Journal of Nanomedicine*, v.11, p. 1577-1591, 2016.
- MURRAY, C. L.; JONES, C. T.; RICE, C. M. Architects of assembly: roles of Flaviviridae non-structural proteins in virion morphogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 6, p. 699-708, 2008.
- OLIVEIRA, A. S.; SILVA, M. L.; OLIVEIRA, A. F. C. S.; SILVA, C. C.; TEIXEIRA, R. R.; DE PAULA, S. O. NS3 and NS5 proteins: important targets for anti-dengue drug design. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 25, p. 1759-1769, 2014.

SCHULLER, A.; YIN, Z.; CHIA, C. S. B.; DOAN, D. N. P.; KIM, H. K.; SHANG, L.; LOH, T. P.; HILL, J.; VASUDEVAN, S. G. Tripeptide inhibitors of dengue and west nile virus NS2B-NS3 protease. *Antiviral Reseach*, v. 92, p. 96-101, 2011.

TIEW, K.C.; DOU, D.; TERAMOTO, T.; LAI, H.; ALLISTON, K.R.; Gerald H. LUSHINGTON, G.H.; PADMANABHAN, R.; GROUTAS, W.C. 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.

WHO (World Health Organization), 2014. World Cancer Report 2014. Edited by Stewart BW, Wild CP. ISBN 978-92-832-0443-5.

## Parte II

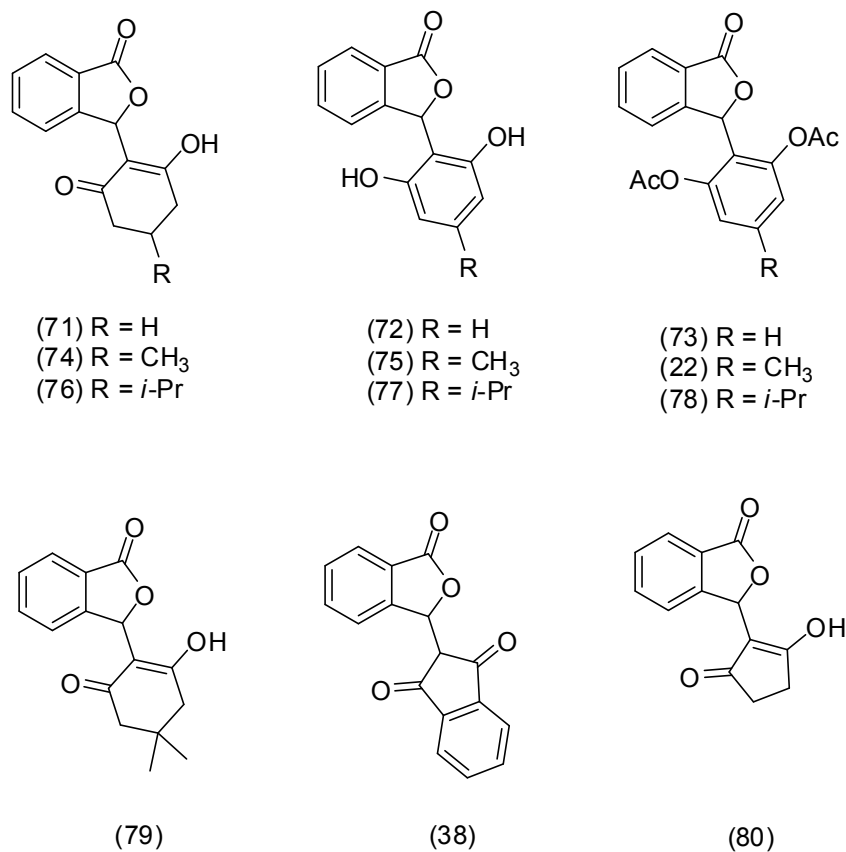
### Capítulo 4

#### Estudo do Equilíbrio Ceto-Enólico de Isobenzofuranonas C-3 Funcionalizadas

##### 4.1. INTRODUÇÃO

A **Figura 4.1** (pg. 134) contém as estruturas de uma série de isobenzofuranonas apresentando funcionalização na posição C-3 dos seus núcleos. Estes compostos tiveram suas atividades antiproliferativas avaliadas. Além disso, o efeito destes compostos sobre o transporte de elétrons fotossintético também foi realizado.

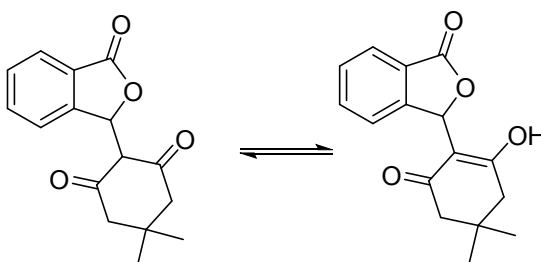
No que diz respeito à habilidade de interferirem no transporte de elétrons fotossintético, dirigidos pela luz, da água para o oxidante não biológico ferricianeto de potássio, quatro compostos (**38**, **72**, **78** e **79**) foram capazes de reduzir a taxa de transporte de elétrons na concentração de  $200 \mu\text{mol L}^{-1}$  e outros quatro (**22**, **74**, **73** e **77**) aumentaram essa mesma taxa (TEIXEIRA<sup>1</sup>, *et al.*, 2013). Quanto à atividade antiproliferativa, contra a linhagem de célula cancerígena K562 (leucemia mielóide), dois compostos (**22** e **77**) apresentaram valores de  $\text{IC}_{50}$  menores que o do fármaco comercial etoposídeo que é empregado no tratamento de casos de leucemia (TEIXEIRA<sup>2</sup>, *et al.*, 2013).



**Figura 4.1** – Estrutura dos compostos **22**, **38**, **71-80**.

Os compostos apresentados na **Figura 4.1** foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e espectrométricas. Porém, quanto à elucidação estrutural, um ponto ainda não havia sido completamente esclarecido. Dos compostos sintetizados, seis poderiam se apresentar na forma dicetônica e/ou na forma enólica. Dentro deste contexto, foi realizado um estudo para investigar o equilíbrio ceto-enólico associado aos compostos **38**, **71**, **74**, **79** e **80** via espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A influência da temperatura e do solvente com respeito ao equilíbrio ceto-enólico foram avaliados. Na **Figura 4.2** (pg. 135) estão representadas, como exemplo, as

formas cetônicas e enólicas envolvidas no equilíbrio ceto-enólico do composto **79**.



**Figura 4.2** – Representação do possível equilíbrio ceto-enólico entre as formas dicetônica e ceto-enólica respectivamente, para o composto **79**.

A importância dessa investigação incide sobre o fato de que propriedades físico-químicas e atividades biológicas podem estar diretamente ligadas ao tautomerismo ceto-enólico.

#### 4.2. MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos de RMN foram realizados em um espectrômetro de 600 MHz para a frequência do hidrogênio (Premium Compact, Varian), com uma sonda de 5 mm. Os cinco compostos (**38**, **71**, **74**, **79** e **80**, **Figura 4.1**, pg. 134) foram analisados em diferentes solventes e diferentes temperaturas para os experimentos de  $^1\text{H}$ -RMN: acetona- $\text{d}_6$  (de 15 a 45 °C, em incrementos de 10 graus), metanol- $\text{d}_4$  (de 15 a 55 °C, em incrementos de 10 graus) e DMSO- $\text{d}_6$  (de 15 a 75 °C, em incrementos de 10 graus). Adquiriu-se também espectros de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **71** em acetona a 0 e 5 °C. Foram adquiridos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN e APT nos mesmos três solventes e em diferentes temperaturas: acetona- $\text{d}_6$  (15, 25 e 45 °C), metanol- $\text{d}_4$  (15, 25 e 55 °C) e

DMSO-d<sub>6</sub> (15, 25 e 75 °C). Utilizou-se o sinal do solvente para referenciar os espectros.

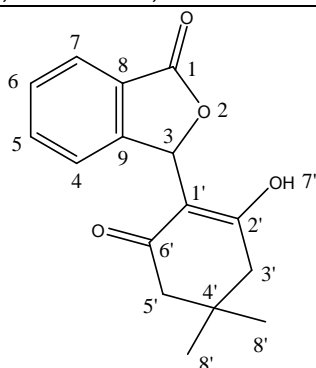
### 4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O equilíbrio ceto-enólico para as substâncias em questão pode ser facilmente avaliado por RMN observando-se a multiplicidade do sinal do hidrogênio H-3 (simpleto para a forma enólica e duplete para a cetônica) e a ausência (forma enólica) ou existência (forma cetônica) do sinal referente ao hidrogênio H-1'.

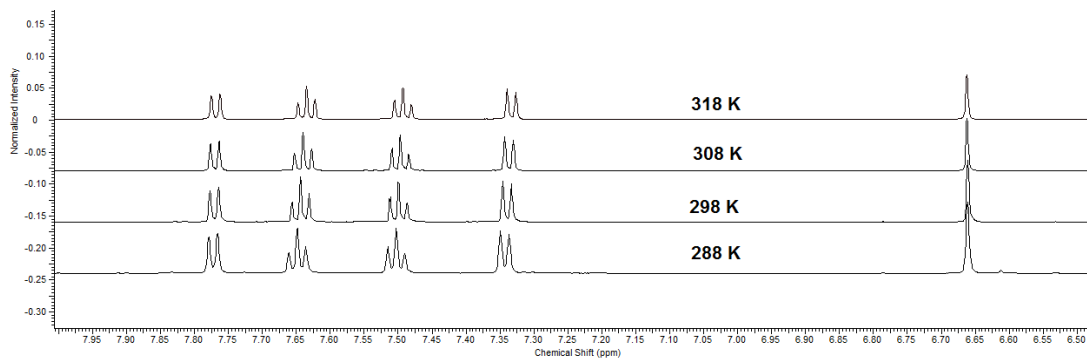
Na **Tabela 4.1** (pg. 137) estão descritas as atribuições dos sinais referentes aos átomos de hidrogênio e carbono do composto **79** em diferentes solventes deuterados (acetona, DMSO e metanol) a 25 °C.

**Tabela 4.1** - Atribuições dos átomos de hidrogênio e carbono do composto **79** em acetona, metanol e DMSO deuterados

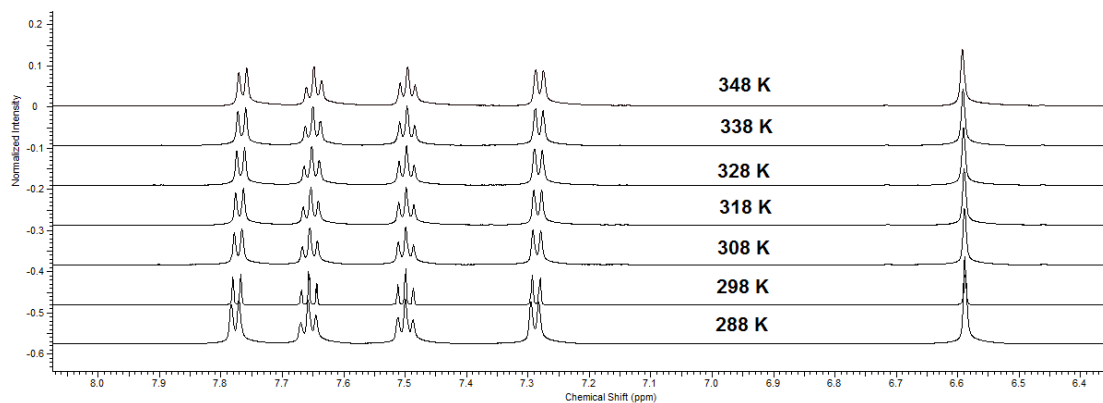
Átomo	Acetona		Metanol		DMSO	
	H	C	H	C	H	C
1	-	171,6	-	174,2	-	170,8
3	6,66	75,0	6,70	76,5	6,59	74,3
4	7,34	122,3	7,31	122,7	7,29	121,4
5	7,50	129,0	7,50	129,7	7,50	128,2
6	7,64	134,4	7,65	135,3	7,66	133,8
7	7,77	125,2	7,81	125,8	7,77	124,3
8	-	128,3	-	128,3	-	126,5
9	-	151,9	-	152,4	-	150,8
1'	-	110,3	-	110,1	-	108,0
2'	-	-	-	-	-	-
3'	2,35	47,6	2,34	47,9	2,27	46,5
4'	-	32,6	-	33,0	-	31,7
5'	2,35	47,6	2,34	47,9	2,27	46,5
6'	-	-	-	-	-	-
(OH)	10,4	-	-	-	11,5	-
8'	1,07	28,4	1,09	28,5	1,00	27,8



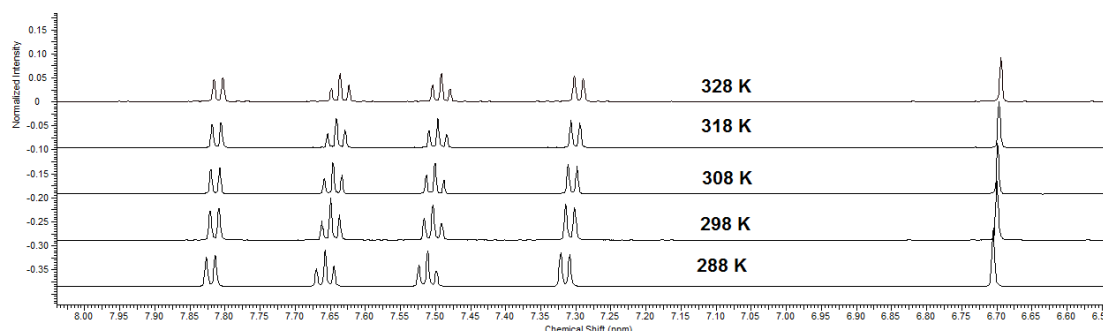
Considerando-se uma faixa de segurança para não se atingir a temperatura de ebulição do metanol e acetona, o estudo da influência da temperatura no equilíbrio foi realizado nos seguintes intervalos de temperatura: de 15 °C a 45 °C para acetona, de 15 °C a 75 °C para DMSO e 15 °C a 55 °C para metanol. Nas **Figuras 4.3, 4.4 e 4.5** (pg. 138) podem ser visualizadas as expansões da região aromática nos respectivos solventes para o composto **79**.



**Figura 4.3** – Expansões da região aromática dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN em acetona do composto **79** a diferentes temperaturas, tomando-se como referência o hidrogênio H-3 próximo a 6,66 ppm.



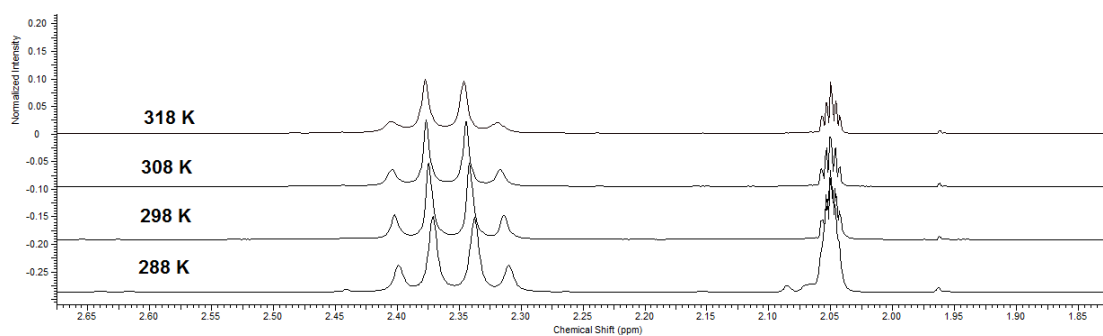
**Figura 4.4** – Expansões da região aromática dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN em DMSO do composto **79** a diferentes temperaturas, tomando-se como referência o hidrogênio H-3 próximo a 6,59 ppm.



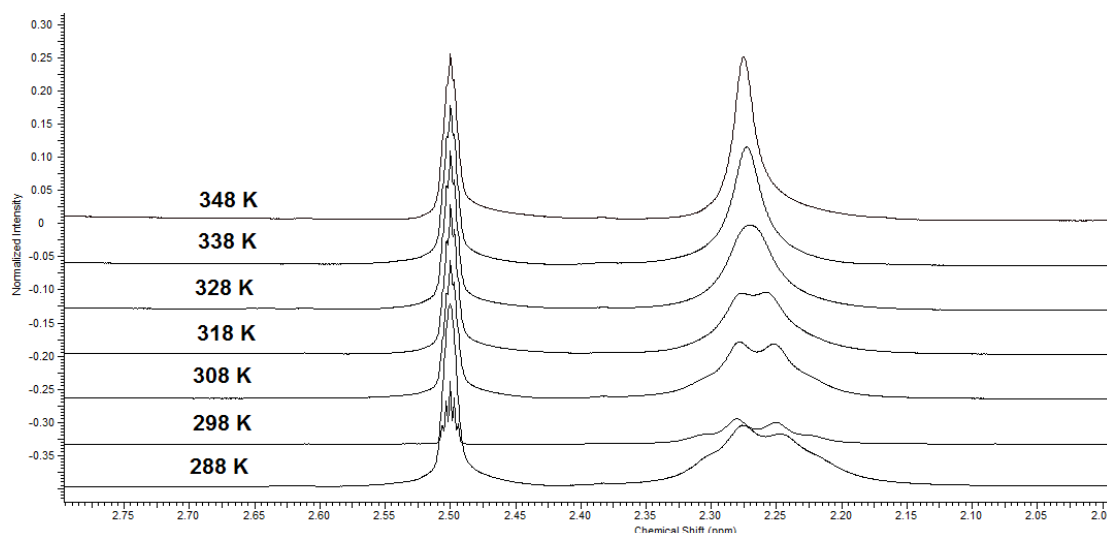
**Figura 4.5** – Expansões da região aromática dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN em metanol do composto **79** a diferentes temperaturas, tomando-se como referência o hidrogênio H-3 próximo a 6,70 ppm.

A constatação nas **Figuras 4.3 a 4.5** (pg. 138) de que o hidrogênio 3 (**Tabela 4.1**, pg. 137) apresenta-se como um simpleto, integrado para um único hidrogênio, evidencia que mesmo em diferentes temperaturas o composto **79** apresenta-se na forma enólica nos três solventes avaliados.

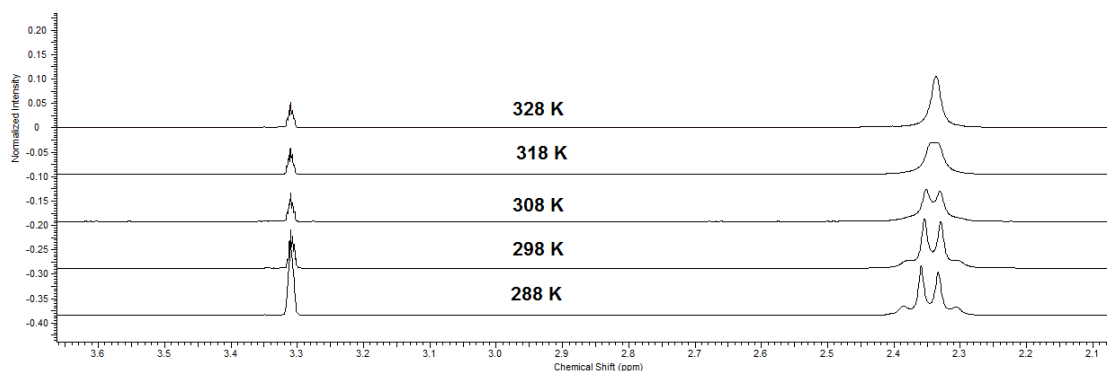
Na expansão da região alifática, **Figuras 4.6 a 4.8** (pg. 140) não foi constatada a presença do hidrogênio 1' (**Tabela 4.1**, pg. 137) o que reforça o fato de que mesmo em diferentes temperaturas o composto **79** apresenta-se na forma enólica.



**Figura 4.6** – Expansões da região alifática dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN em acetona do composto **79** a diferentes temperaturas. Os hidrogênios 3' e 5' encontram-se próximos a 2,35 ppm.



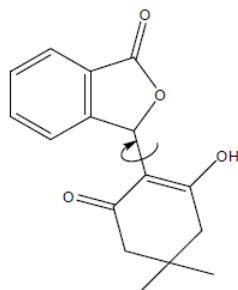
**Figura 4.7** – Expansões da região alifática dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN em DMSO do composto **79** a diferentes temperaturas. Os hidrogênios 3' e 5' encontram-se próximos a 2,27 ppm.



**Figura 4.8** – Expansões da região aromática dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN em metanol do composto **79** a diferentes temperaturas. Os hidrogênios 3' e 5' encontram-se próximos a 2,34 ppm.

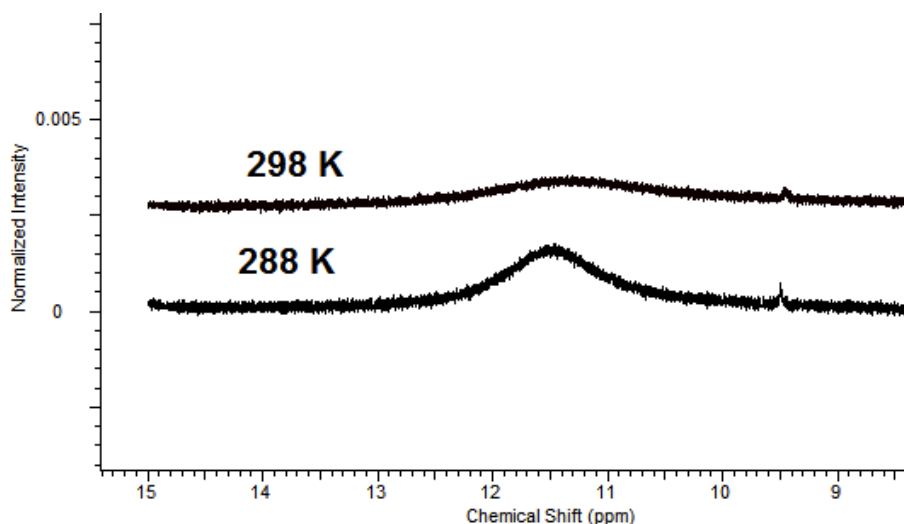
O aumento da temperatura influenciou na multiplicidade dos hidrogênios 3' e 5' (**Tabela 4.1**, pg. 137). A presença do centro quiral no carbono 3 torna os hidrogênios 3' diastereotópicos, acoplando-se entre si em temperaturas mais baixas. Análise análoga pode ser feita para os hidrogênios 5'. Assim, os sinais resultantes são dois dupletos. O aumento da temperatura favorece a rotação dos grupos ao redor da ligação C3-C1' (**Figura 4.9**, pg. 141), fazendo com que

os hidrogênios 3' e 5' compartilhem cada vez mais do mesmo ambiente magnético, justificando assim o simpleto observado nas temperaturas mais elevadas. Essa tendência foi observada nos três solventes estudados.

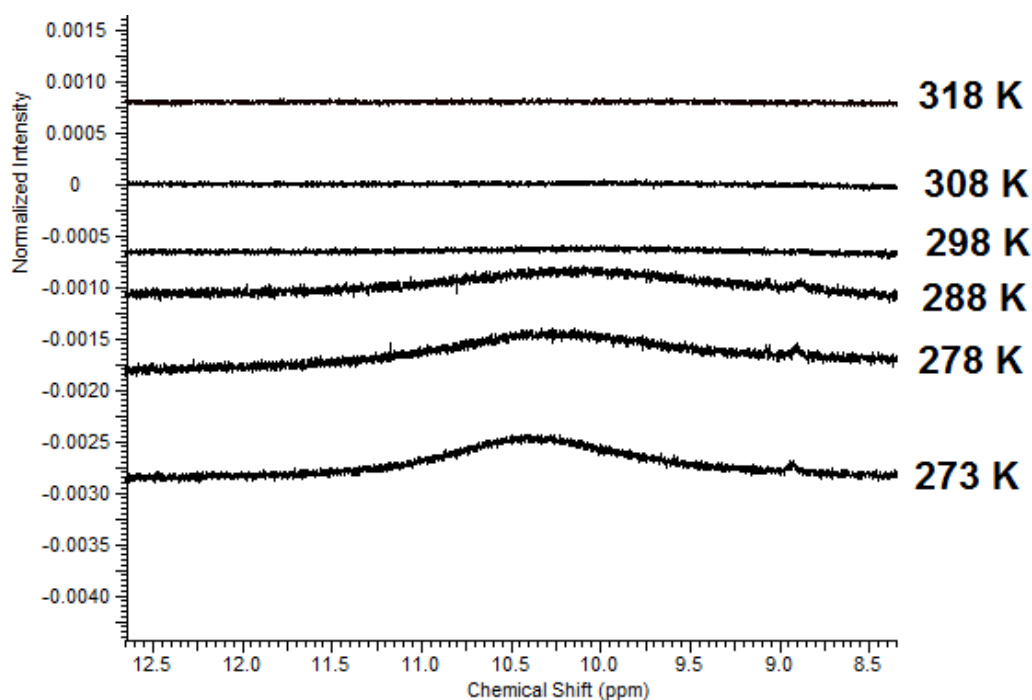


**Figura 4.9** – O aumento da temperatura favorece a rotação dos grupos ao redor ligação C3-C1' do composto **79**, indicada pela seta curva, levando a uma gradual equiparação do ambiente magnético dos hidrogênios 3' e 5'.

Outro fato que evidencia a preferência pela forma enólica é a presença de um sinal alargado próximo a 11,5 ppm em DMSO (a 15 °C e a 25 °C) e próximo a 10,4 ppm em acetona (a 0, 5 °C e a 15 °C) referente ao hidrogênio do grupo hidroxila envolvido em interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio, conforme observado nos espectros apresentados nas **Figuras 4.10** e **4.11** respectivamente, para o composto **79**.



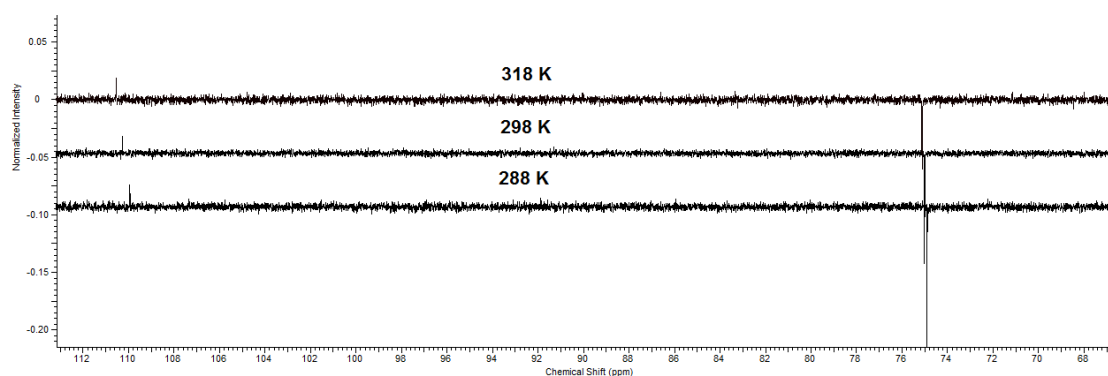
**Figura 4.10** – Expansão do espectro  $^1\text{H}$ -RMN do composto **79** em DMSO a 15 °C e a 25 °C, destacando-se o sinal alargado próximo a 11,5 ppm referente ao hidrogênio do grupo hidroxila.



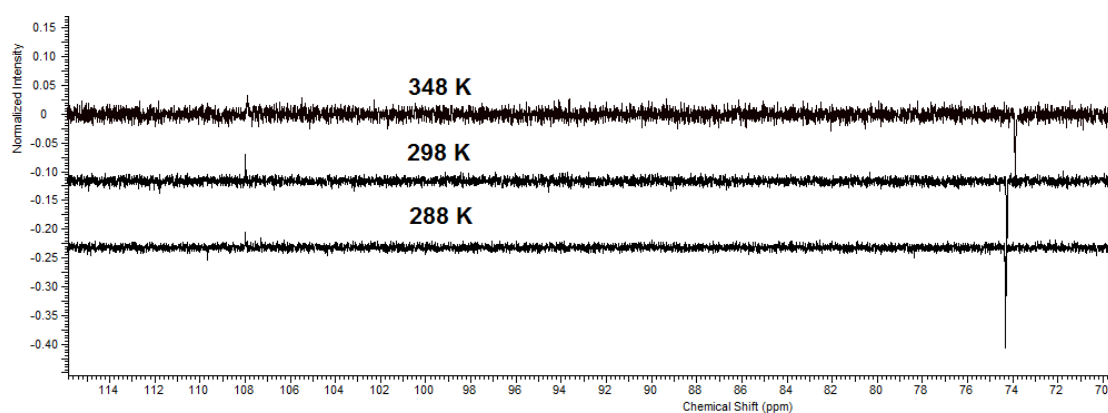
**Figura 4.11** – Expansão do espectro  $^1\text{H}$ -RMN do composto **79** em acetona a 0, 5 °C, 15 °C, 25 °C, 35 °C e 45 °C, destacando-se o sinal alargado próximo a 10,4 ppm referente ao hidrogênio do grupo hidroxila.

Espectros de APT (Attached Proton Test) também foram úteis na investigação dos equilíbrios ceto-enólicos aqui descritos. Assim, caso o sinal observado no espectro APT para o átomo C-1' (Tabela 4.1, pg. 137) fosse negativo, isto corresponderia à presença de um grupo CH, o que estaria relacionada à forma cetônica. Do contrário, se o sinal observado para C-1' no espectro APT fosse positivo, a forma enólica estaria presente no equilíbrio.

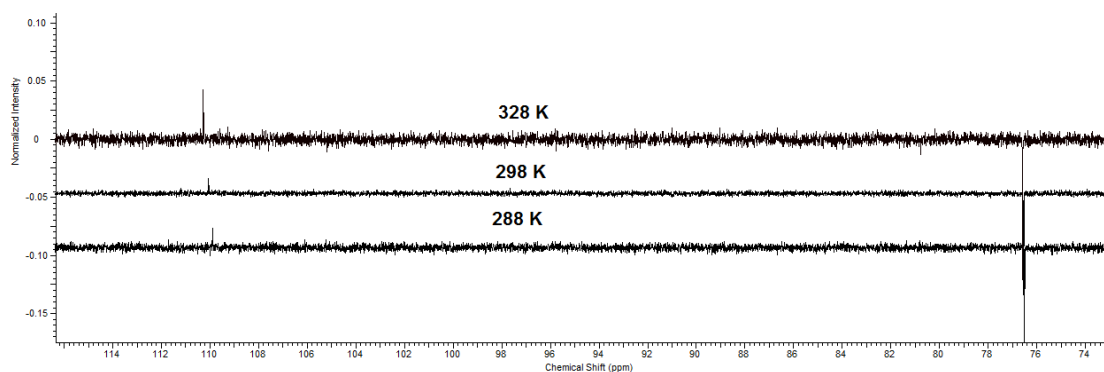
Nas Figuras 4.12 a 4.14 (pg. 144) estão apresentados expansões dos espectros APT do composto **79**, a diferentes temperaturas, em acetona, DMSO e metanol respectivamente.



**Figura 4.12** – Expansão do espectro de APT do composto **79** em acetona a 15 °C, 25 °C e 45 °C. Destaque para C-1' próximo a 110,3 ppm.



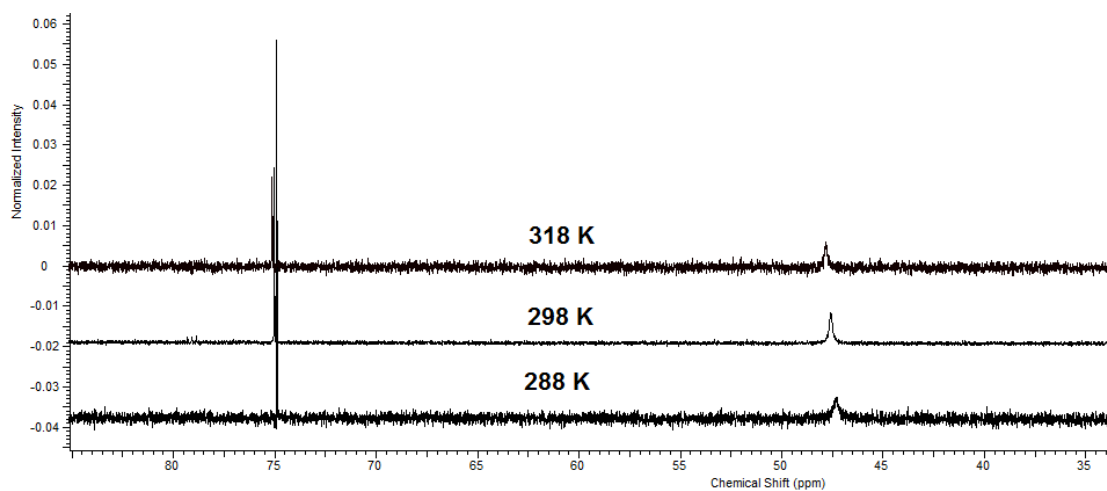
**Figura 4.13** – expansão do espectro de APT do composto **79** em DMSO a 15 °C, 25 °C e 75 °C. Destaque para C-1' próximo a 108,0 ppm.



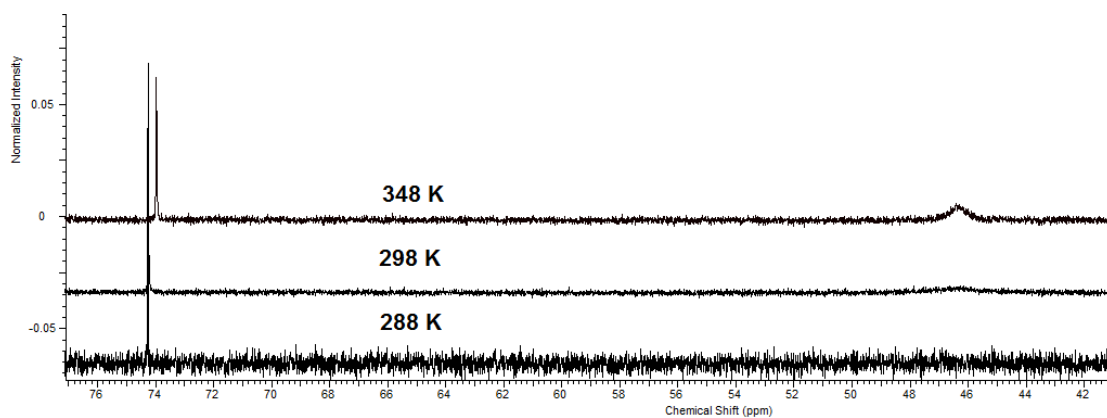
**Figura 4.14** – expansão do espectro de APT do composto **79** em metanol a 15 °C, 25 °C e 55 °C. Destaque para C-1' próximo a 110,1 ppm.

Independente das condições e solventes avaliados, percebe-se um sinal positivo para C-1' indicando assim, a predominância da forma enólica.

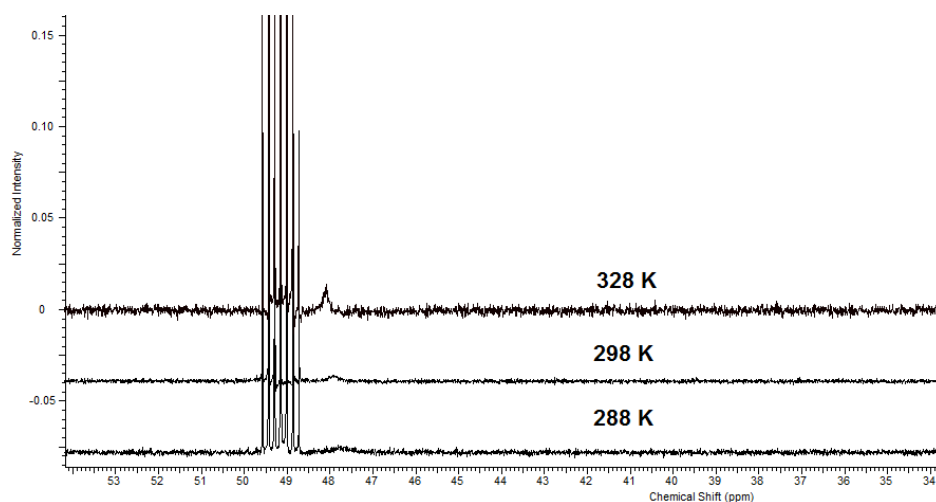
No espectro de carbono não foi possível distinguir, nas temperaturas estudadas, os sinais dos carbonos 3' e 5' (**Tabela 4.1**, pg. 137). Entretanto, percebe-se nitidamente um sinal mais alargado atribuído a esses dois átomos comparado aos demais sinais de carbono. Essa observação indica que o sinal dos carbonos 3' e 5' estão próximos ao ponto de coalescência, conforme pode ser observado nas expansões dos espectros de carbono do composto **79** nas **Figuras 4.15 a 4.17** (pg. 145 e 146), a diferentes temperaturas em acetona, DMSO e metanol respectivamente.



**Figura 4.15** – Expansão da região alifática do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **79** em acetona a 15 °C, 25 °C e 45 °C. Destaque para o sinal referente a C-3' e C-5' próximo a 47,6 ppm.

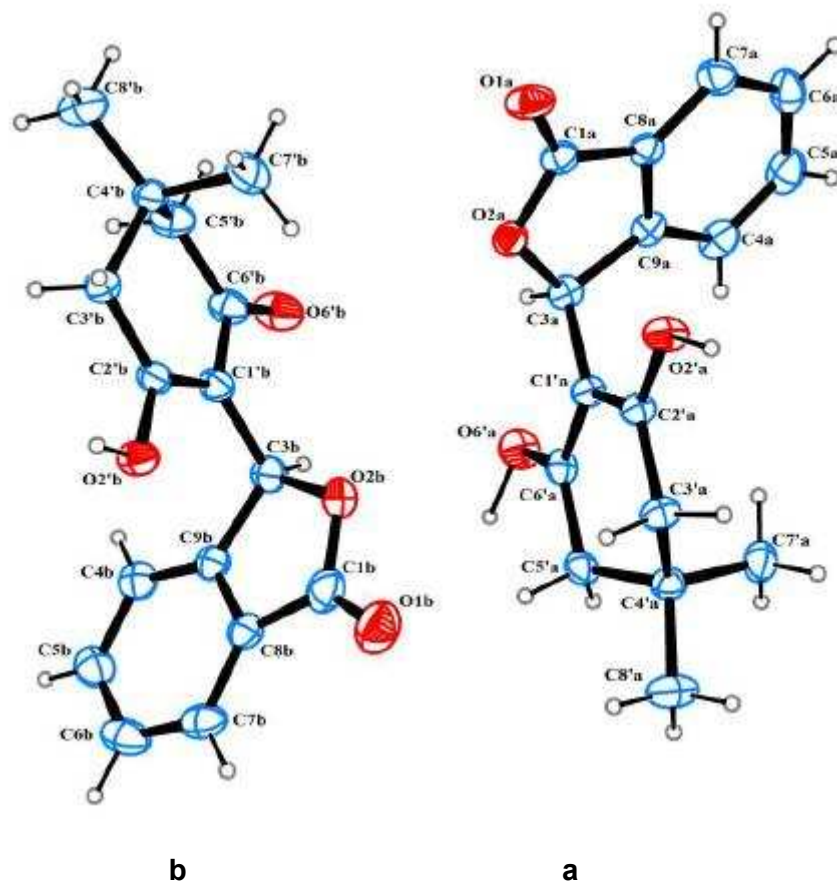


**Figura 4.16** – Expansão da região alifática do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **79** em DMSO a 15 °C, 25 °C e 75 °C. Destaque para o sinal referente a C-3' e C-5' próximo a 46,5 ppm.



**Figura 4.17** – Expansão da região alifática do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **79** em metanol a 15 °C, 25 e 55 °C. Destaque para o sinal referente a C-3' e C-5' próximo a 47,9 ppm.

A estrutura do composto **79** foi também investigada por difração de raios-x de seu monocristal, descobrindo-se que o mesmo se cristaliza no sistema triclinico, grupo espacial  $P\bar{1}$  com duas moléculas por unidade assimétrica (**Figura 4.18**, pg. 147).



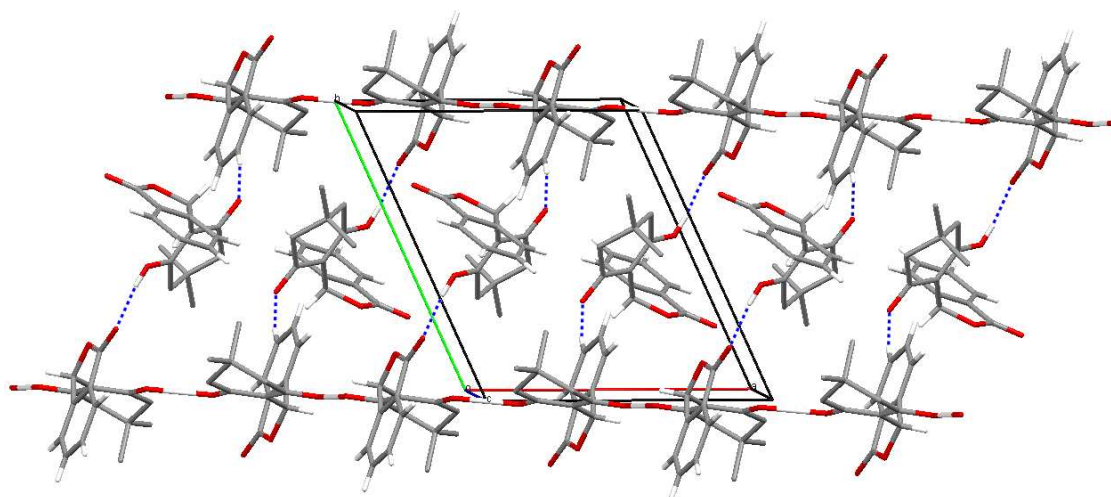
**Figura 4.18** - Representação ORTEP-3 do composto **79**.

No cristal, há duas moléculas independentes por unidade assimétrica (quatro por cela unitária). As moléculas **a** e **b** correspondem à forma enólica da substância **79**. Os carbonos quirais C3a e C3b exibem configuração *S*. Os hidrogênios H2'a e H6'a na molécula **a** estão sob um centro de inversão e cada um deles esta ligado a dois átomos de oxigênio de duas moléculas diferentes. Nesta molécula, cadeias infinitas do fragmento  $\beta$ -dicetona-enol estão interligadas por fortes interações do tipo ligação de hidrogênio assistida por ressonância (RAHB). Na molécula **b**, não foi constatada a presença de RAHB no fragmento HO-C=C-C=O. No empacotamento cristalino, uma molécula **b**

efetua interações, CH...O e O-H...O, com duas moléculas diferentes **a** (Tabela 4.2 e Figura 4.19).

**Tabela 4.2** - Interações intra e intermolecular presentes no composto **79**

D-H...A interações	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	<(DHA) (°)
C3b-H3b...O6'b	0,98	2,38	2,832(5)	107,7
C3a-H3a...O6'a	0,98	2,30	2,766(4)	107,8
O2'a-H2'a...O2'a	1,25	1,25	2,505(4)	180,0
O6'a-H6'a...O6'a	1,26	1,26	2,520(5)	180,0
C6a-H6a...O6'b	0,93	2,52	3,446(5)	173,0
O2'b-H2'b...O1a	0,82	1,85	2,625(3)	158,0



**Figura 4.19** - Parte do empacotamento cristalino visto ao redor do eixo c. As linhas pontilhadas representam interações intermoleculares C-H...O e O-H...O presentes no composto **79**.

A **Tabela 4.3** mostra a energia de estabilização das RAHB a partir de cálculos teóricos, para os sistemas estudados, obtidas a partir da diferença entre estruturas com ligação de hidrogênio (EHB) e sem ligação de hidrogênio (ENHB).

**Tabela 4.3** - Estimava das energias das ligações de hidrogênio assistidas por ressonância  $E_{HB} - E_{NHB}$ , em  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Sistema	Energia	Contribuição energética de cada RAHB
Dímero	-21.34	-21.34
Supramolecular	-96.41	-32.14
Cela Unitária	-172.94	-28.82

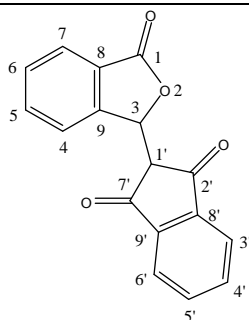
Os resultados da **Tabela 4.3** indicam uma significativa estabilização de cada RAHB com o aumento do sistema. No artigo intitulado “Centrosymmetric resonance-assisted intermolecular hydrogenbonding chains in the enol form of  $\beta$ -diketone: Crystal structure and theoretical study” publicado no “Journal of Molecular Graphics and Modelling” (FRANCA, *et al.*, 2016) podem ser encontrados maiores detalhes a respeito da estrutura cristalina de **79**.

No que tange ao estudo do equilíbrio ceto-enólico por RMN, os compostos **71**, **74** e **80** (**Figura 4.1**, pg. 134) tiveram comportamento análogo a **79**, ou seja, apresentaram-se na forma ceto-enólica. Um comportamento diferente dos demais foi observado para o composto **38**, para o qual a forma cetônica foi observada.

Na **Tabela 4.4** (pg. 150) temos a atribuição dos sinais relativos aos átomos de hidrogênio e carbono do composto **38** em acetona e DMSO a 25 °C.

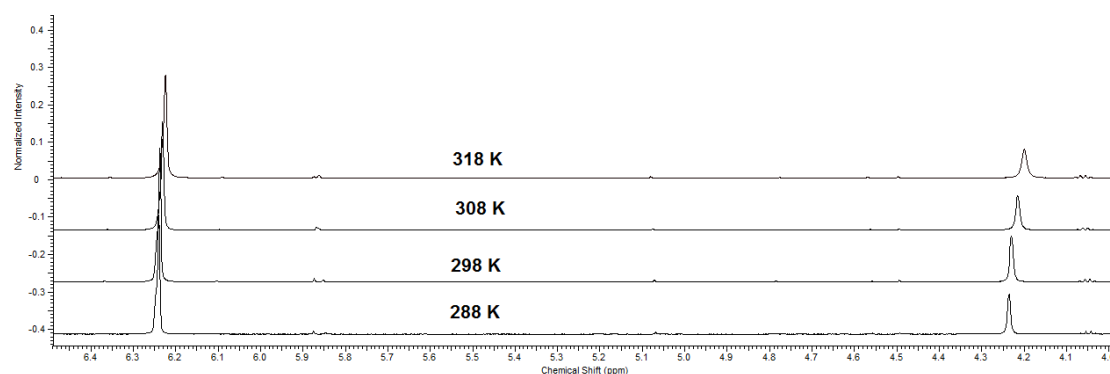
**Tabela 4.4** – Atribuições dos átomos de hidrogênio e carbono do composto **38** em acetona e DMSO deuterados

Átomo	Acetona		Metanol		DMSO	
	H	C	H	C	H	C
<b>1</b>	-	170,0	-	-	-	169,3
<b>3</b>	6,24	78,0	-	-	6,25	77,5
<b>4</b>	7,82	123,6	-	-	7,80	122,9
<b>5</b>	7,86	126,0	-	-	7,85	124,9
<b>6</b>	7,66	130,4	-	-	7,64	129,5
<b>7</b>	8,00	137,2	-	-	8,01	136,5
<b>8</b>	-	127,2	-	-	-	125,3
<b>9</b>	-	149,0	-	-	-	148,0
<b>1'</b>	4,23	55,8	-	-	4,48	55,1
<b>2'</b>	-	196,2	-	-	-	195,7
<b>3'</b>	7,90	123,9	-	-	7,89	123,0
<b>4'</b>	7,99	137,2	-	-	8,00	136,6
<b>5'</b>	7,82	135,2	-	-	7,81	134,5
<b>6'</b>	8,03	124,0	-	-	8,05	123,2
<b>7'</b>	-	197,7	-	-	-	197,1
<b>8'</b>	-	143,4	-	-	-	141,8
<b>9'</b>	-	143,8	-	-	-	142,2

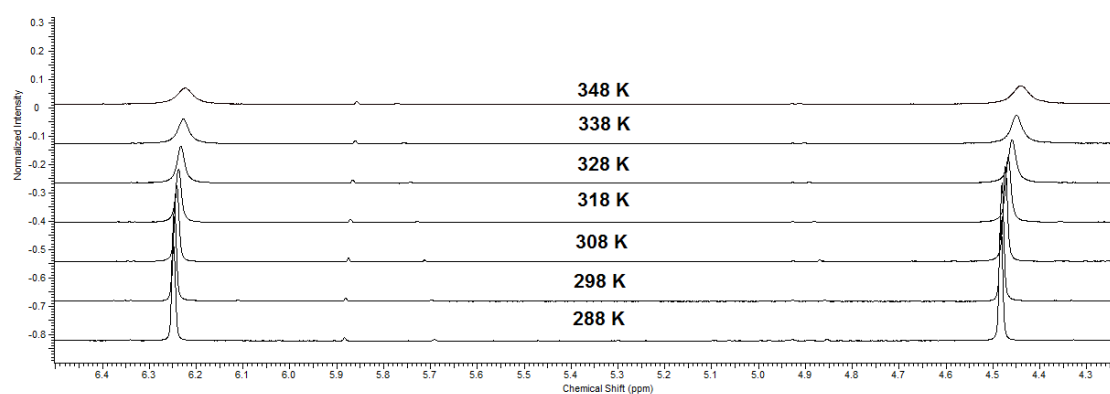


Devido à baixa solubilidade do composto **38** em metanol, o mesmo não pôde ser estudado nesse solvente.

Nas **Figuras 4.20** e **4.21** (pg. 151) estão mostradas as expansões da região não aromática dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **38**, a diferentes temperaturas em acetona e DMSO, respectivamente.



**Figura 4.20** – Expansão da região não aromática do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **38** em acetona a diferentes temperaturas. Destaque para o sinal referente a H-3 próximo a 6,24 ppm e H-1' próximo a 4,24 ppm.

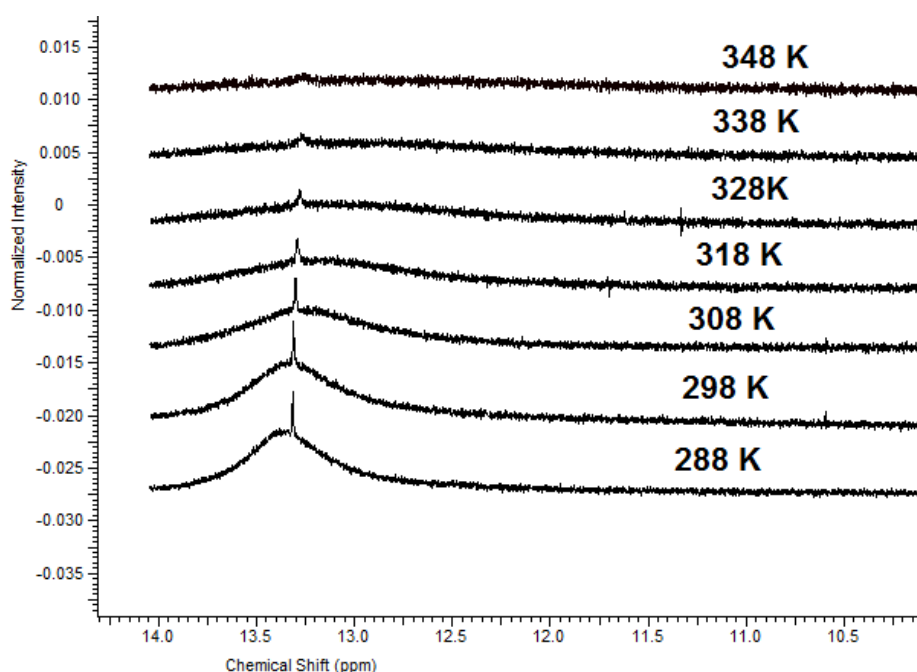


**Figura 4.21** – Expansão da região não aromática do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **38** em DMSO a diferentes temperaturas. Destaque para o sinal referente a H-3 próximo a 6,25 ppm e H-1' próximo a 4,48 ppm.

Diferente dos demais compostos cujo equilíbrio ceto-enólico foi investigado, foi possível distinguir no espectros do composto **38** (**Figuras 4.20** e **4.21**) o sinal referente a H-1', sugerindo que a forma cetônica estaria presente nos solventes avaliados. Além disso, pode-se constatar a presença de H-3 como um simpleto, caracterizando também a presença da forma enólica. Pela integração dos sinais, tendo como referência os hidrogênios aromáticos,

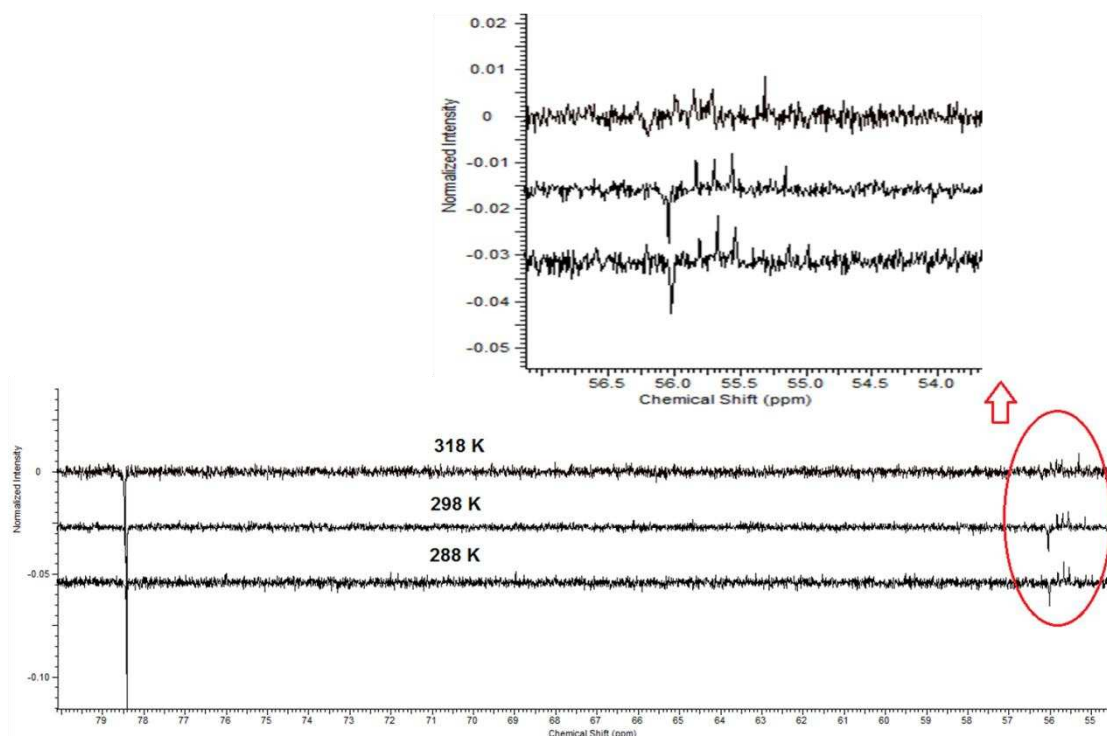
nota-se que em acetona a forma cetônica constitui 34% da mistura e em DMSO 51%, sendo que as temperaturas estudadas não interferiram nesse equilíbrio.

No solvente DMSO, é possível verificar um sinal alargado, próximo a 13,3 ppm (**Figura 4.22**), referente ao sinal do hidrogênio do grupo hidroxila do composto **38**, evidenciando a presença da forma enólica. Nas condições estudadas, esse sinal não foi observado quando utilizou-se a acetona como solvente.

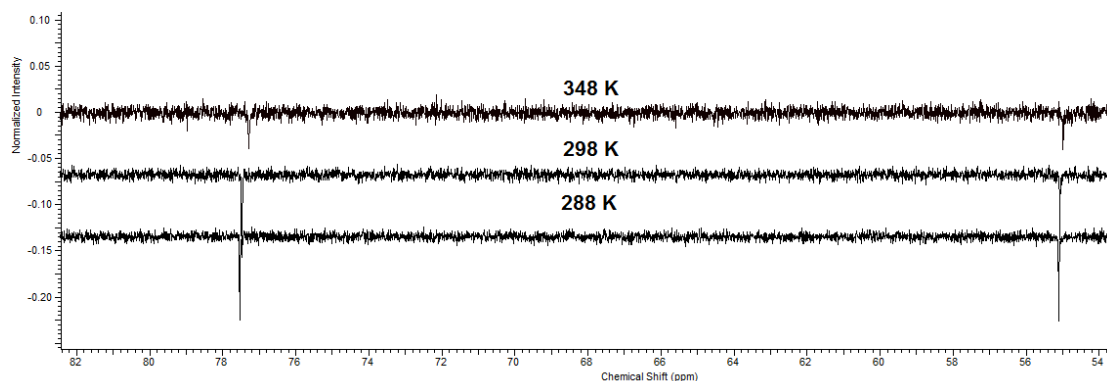


**Figura 4.22** – Expansão do espectro  $^1\text{H}$ -RMN do composto **38** em DMSO a diferentes temperaturas, destacando-se o sinal alargado próximo a 13,3 ppm referente a H-7'.

Os espectros APT do composto **38** em acetona e DMSO (**Figuras 4.23 e 4.24**, pg. 153) também evidenciam a forma cetônica por exibirem um sinal negativo para C-1', indicando um grupo CH. Em acetona, próximo a C-1' são observados sinais positivos que podem indicar a presença da forma enólica.

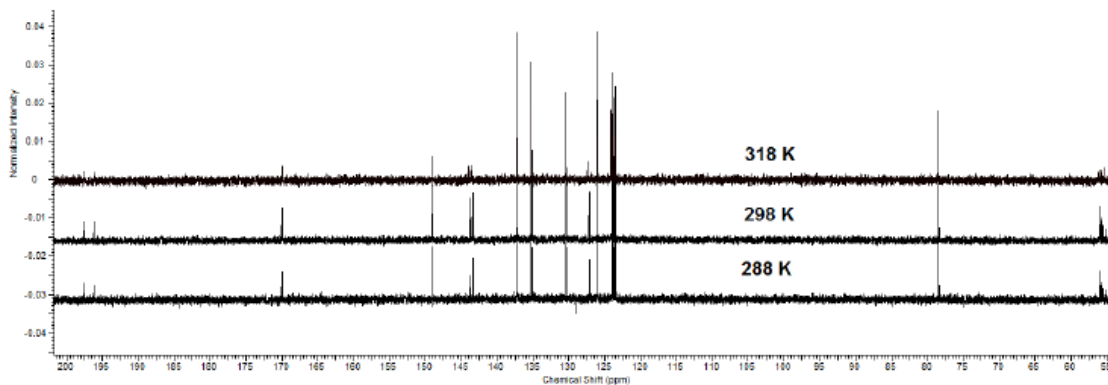


**Figura 4.23** - Espectros de APT do composto **38** em acetona, a diferentes temperaturas (15 °C, 25 °C e 45 °C). É observado o sinal do carbono 1' próximo a 55,8 ppm e do carbono 3 próximo a 78,0 ppm.

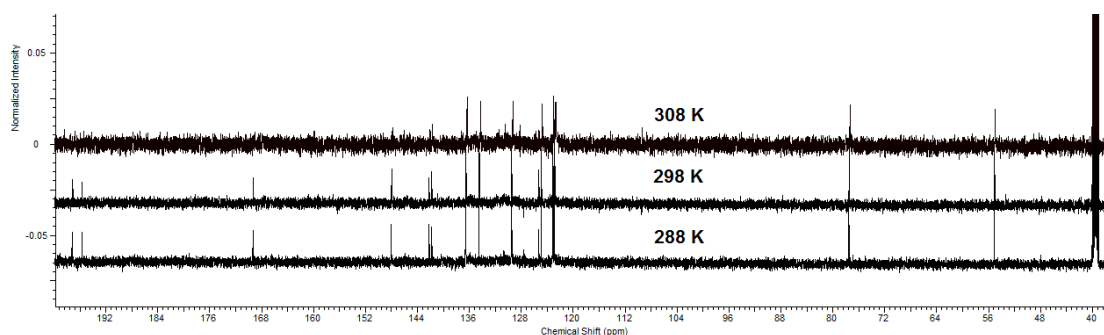


**Figura 4.24** - Espectros de APT do composto **38**, em DMSO, a diferentes temperaturas (15 °C, 25 °C e 75 °C). É observado o sinal do carbono 1' próximo a 55,1 ppm e do carbono 3 próximo a 77,5 ppm.

Nos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **38** em acetona e DMSO (Figuras 4.25 e 4.26) nota-se dois sinais na região característica do grupo funcional carbonila indicando assim a presença da forma cetônica.



**Figura 4.25** - Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **38** em acetona, a diferentes temperaturas (15 °C, 25 °C e 45 °C). São observados os sinais referentes aos carbonos 2' e 7' próximos a 196,2 e 197,7 ppm, respectivamente.



**Figura 4.26** - Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **38** em DMSO, a diferentes temperaturas (15 °C, 25 °C e 75 °C). É observado os sinais referentes aos carbonos 2' e 7' próximos a 195,7 e 197,1 ppm, respectivamente.

No artigo intitulado “Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Infrared (IR) and Mass Spectrometry (MS) study of keto-enol tautomerism of isobenzofuran-1(3H)-one derivatives” publicado no “Journal of Molecular Structure” (PIRES, *et al.*, 2016) podem ser encontradas maiores informações à respeito do equilíbrio ceto-enólico das isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas investigadas.

#### 4.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FRANCA, E.F.; GUILARDI, S.; PAIXÃO, D.A.; TEIXEIRA, R.R.; PEREIRA, W.L.; ELLENA, J.A. Centrosymmetric resonance-assisted intermolecular hydrogenbonding chains in the enol form of  $\beta$ -diketone: Crystal structure and theoretical study". *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, v. 68, p. 106-113, 2016.

PIRES, D.A.T.; PEREIRA, W.L.; TEIXEIRA, R.R.; VILLAR, J.D.F.; NASCIMENTO, C.J. Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Infrared (IR) and Mass Spectrometry (MS) study of keto-enol tautomerism of isobenzofuran-1(3H)-one derivatives. *Journal of Molecular Structure*, v. 1113, p. 146-152, 2016.

TEIXEIRA<sup>1</sup>, R.R.; PEREIRA, W.L.; THOMAZ, D.C.; DE OLIVEIRA, F.M.; GIBERTI, S.; FORLANI, G. Synthetic Analogues of the Natural Compound Cryptonectric Acid Interfere with Photosynthetic Machinery through Two Different Mechanisms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 61, p. 5540-5549, 2013.

TEIXEIRA<sup>2</sup>, R.R.; BRESSAN, G.C.; PEREIRA, W.L.; FERREIRA, J.G.; OLIVEIRA, F.M.; THOMAZ, D.C. Synthesis and Antiproliferative Activity of C-3 Functionalized Isobenzofuran-1(3H)-ones. *Molecules*, v. 18, p. 1881-1896, 2013.

## Capítulo 5

### Avaliação da Atividade Leishmanicida de Isobenzofuranonas C-3 Funcionalizadas

#### 5.1. INTRODUÇÃO

Leishmaniose é a designação dada ao conjunto de doenças causadas por parasitos do gênero *Leishmania*. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 350 milhões de pessoas estão susceptíveis a contrair a doença por se encontrarem em área de risco, estimativa que culmina com o surgimento aproximado de 1,3 milhões de novos casos ao ano das diferentes formas clínicas da doença e com uma média de 25 mil óbitos ao ano em decorrência da mesma (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015).

Essa doença apresenta a forma visceral e tegumentar (ou cutânea) como suas duas principais manifestações clínicas no homem. Na Leishmaniose visceral há um comprometimento de órgãos internos, principalmente o fígado, o baço e a medula óssea. Já a Leishmaniose tegumentar caracteriza-se por feridas na pele podendo progredir para metástase em alguns casos (MCGWIRE e SATOSKAR, 2013).

Mosquitos da espécie dos flebotomíneos são os responsáveis pela transmissão da doença. No tubo digestivo do vetor encontra-se a forma flagelada do protozoário causador da leishmania, conhecida como promastigota (**Figura 5.1**). Após a picada de mosquitos infectados, os vertebrados são contaminados com o protozoário, que então se desenvolve para a forma aflagelada, denominada amastigota (**Figura 5.1**, pg. 157). Um

mosquito, livre do protozoário, ao picar um vertebrado contaminado adquire o parasito dando continuidade ao ciclo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).



**Figura 5.1** – Parasito do gênero *Leishmania*. À esquerda, forma promastigota e à direita forma amastigota (adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Devido aos problemas relacionados aos medicamentos utilizados para o tratamento da Leishmaniose (vide Capítulo 1, pg. 3), a descoberta de novos compostos ativos contra o protozoário causador desta patologia é importante e uma área de interesse de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo. Dentro deste contexto, as isobenzofuranonas C-3- funcionalizadas (**38**, **71 a 74** e **77 a 80**, **Figura 4.1**, Capítulo 4, pg. 134) tiveram sua atividade leishmanicida avaliada contra a *Leishmania (L.) infantum chagasi*.

A motivação para a avaliação da atividade leishmanicida das isobenzofuranonas C-3- funcionalizadas corresponde à observação de que a anfotericina B (**Capítulo 1**, **Figura 1.2**, pg. 3), utilizada no tratamento da leishmaniose, possui propriedades antifúngicas. E, visto que compostos pertencentes a classe das isobenzofuranonas (STROBEL *et al.*, 2002) já demonstraram possuir atividade fungicida, pareceu plausível que compostos dessa mesma classe também possam apresentar atividade leishmanicida.

## 5.2. MATERIAL E MÉTODOS

O ensaio de avaliação da atividade leishmanicida das isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas **38**, **71 a 74** e **77 a 80** (**Figura 4.1**, Capítulo 4, pg. 134) foi realizado em colaboração com a professora Juliana Lopes Rangel Fietto do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFV.

### **Obtenção dos parasitos promastigotas e avaliação da atividade leishmanicida:**

Estirpe de *L. (L.) infantum chagasi* M2682 foi cultivada em meio inseto de Grace suplementado com 10% de soro fetal de vitelo inativado pelo calor, 2  $\mu\text{mol L}^{-1}$  de L-glutamina e 100 U/mL de penicilina G de potássio em pH 6,5 e 26 °C. No terceiro dia (fase exponencial), os parasitos promastigotas foram lavados com meio de cultura, colocados em placas a  $1 \times 10^6$  de Leishmania/ml, sem (controle) ou com 100  $\mu\text{mol L}^{-1}$  das isobenzofurano-1(3*H*)-onas **38**, **71 a 74** e **77 a 80** (**Figura 4.1**, Capítulo 4, pg. 134), e incubados a 26 °C durante 24 h, 48 h e 72 h. Após a incubação, 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$  de ácido 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) foi adicionado e seguido de novo período de incubação (2 h) a 26 °C. Subsequentemente, os parasitos foram centrifugados a 1400 x g, o sobrenadante foi descartado, e 100  $\mu\text{L}$  de dimetilsulfóxido (DMSO) foi adicionado ao sedimento e a mistura resultante foi subsequentemente agitada durante 15 minutos e a leitura da absorbância foi realizada em espectrofotômetro a 595 nm. Os cálculos dos parasitos viáveis foram realizadas utilizando a seguinte equação:

[(absorvância do teste - absorbância da placa) / (absorvância do controle - absorvância da placa)] X 100.

### **Cultivo de macrófagos e avaliação da citotoxicidade**

Os macrófagos RAW foram cultivados em RPMI suplementado com 10% (v/v) de soro fetal de vitelo inativado pelo calor (LGC Bio<sup>®</sup>), 100 U/mL de penicilina (Sigma<sup>®</sup>), e 100 µg/mL de estreptomicina (Sigma<sup>®</sup>) em frascos de 75 cm<sup>2</sup> ou 150 cm<sup>2</sup> ou 300 cm<sup>2</sup>, que foram mantidas a 37 °C, em atmosfera com 95% de umidade e 5% de CO<sub>2</sub>. Em seguida, os macrófagos foram transferidos para placas de 96 poços a uma concentração de 1x10<sup>6</sup> macrófagos/mL. Os compostos a serem avaliados foram adicionados ao meio de cultura em diferentes concentrações e incubado a 37 °C (5% CO<sub>2</sub>) durante 24 h, 48 h e 72 h. Após a incubação, 1 mmol L<sup>-1</sup> de MTT foi adicionado em cada poço, e as culturas foram devolvidas ao incubador durante 2h. Em seguida, o meio de cultura foi descartado, e 100 µL de DMSO foi adicionado, e os poços foram agitados durante 15 minutos e depois a leitura da absorbância foi realizada a 595 nm. Os cálculos das percentagens de células viáveis foram realizados como descrito na seção anterior.

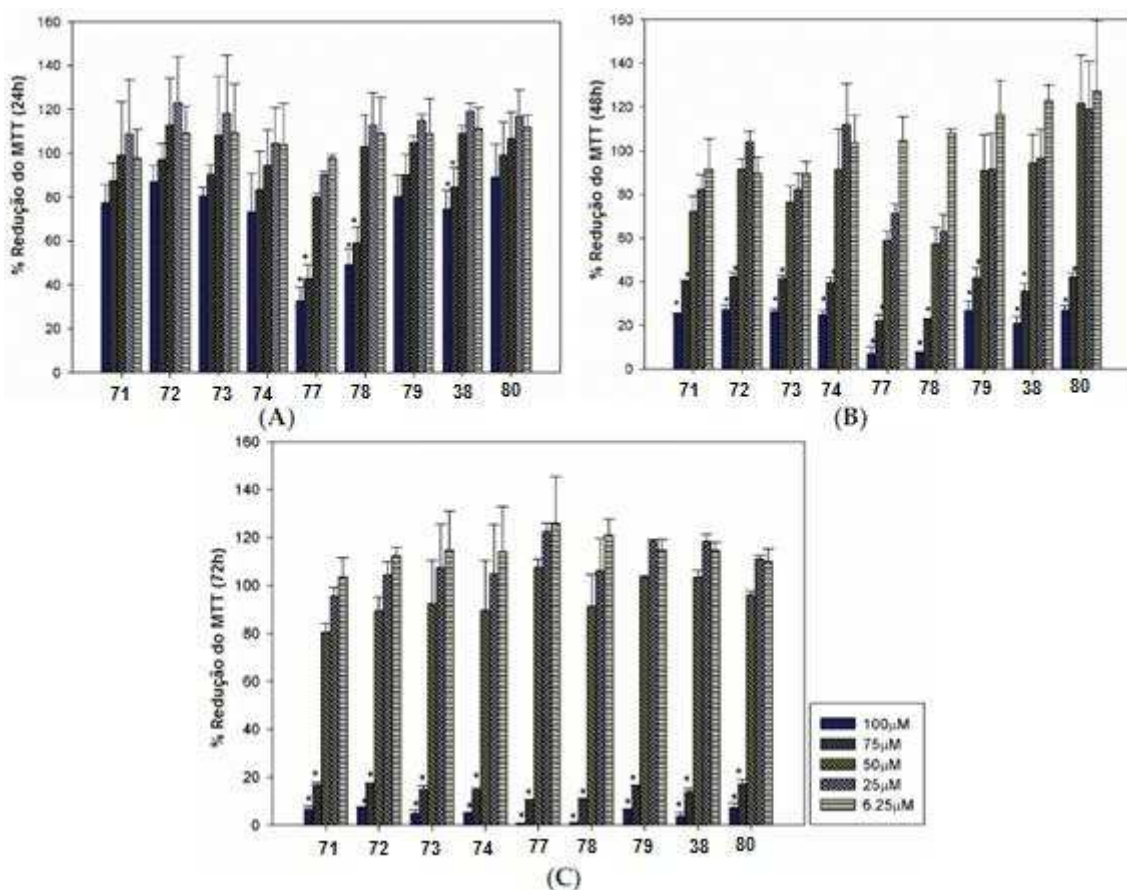
### **Ensaio de infecção**

Macrófagos foram aderidos à placa de 24 poços (que incluiu uma lamela esterilizada para cada poço) durante 90-120 minutos a uma concentração de 1x10<sup>6</sup>/mL. As células foram lavadas duas vezes com PBS para remover as células não aderidas. Para a infecção, 3-5x10<sup>6</sup> parasitos/mL, em suspensão em meio RPMI com 10% de soro fetal de vitelo, foram adicionados a células de macrófagos, as quais foram, então, infectadas durante 3 h (cinco Leishmania

por macrófagos). Em seguida, os poços foram lavados duas vezes com PBS para remover os parasitos que não infectaram os macrófagos. Em seguida, foi adicionado RPMI, contendo 10% de soro fetal de vitelo, e os compostos nas diferentes concentrações especificadas nas **Figuras 5.2 e 5.3** (pg. 161 e 162 respectivamente). Todas as amostras, incluindo os controles, continham 1% de DMSO (concentração final de DMSO). As culturas foram incubadas durante 24 h ou 48 h nas mesmas condições descritas acima. Após a incubação, as células foram fixadas em lamelas com metanol e coradas com o kit RÁPIDO Panoptic Rápida (Panreac Applichem, Darmstadt, Alemanha) de acordo com as recomendações do fabricante. Todos os ensaios foram realizados em triplicata, e as lamelas coradas foram analisadas por microscopia ótica. Foram avaliados os números de macrófagos infectados e os números de formas amastigotas por 100 macrófagos.

### **5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na avaliação dos compostos contra a forma promastigota, pode-se verificar que todos os compostos foram tóxicos para o parasito (**Figura 5.2**, pg. 161). Destaca-se os compostos **77 e 78** que após 72 horas de tratamento reduziram em 100% a viabilidade do parasito.

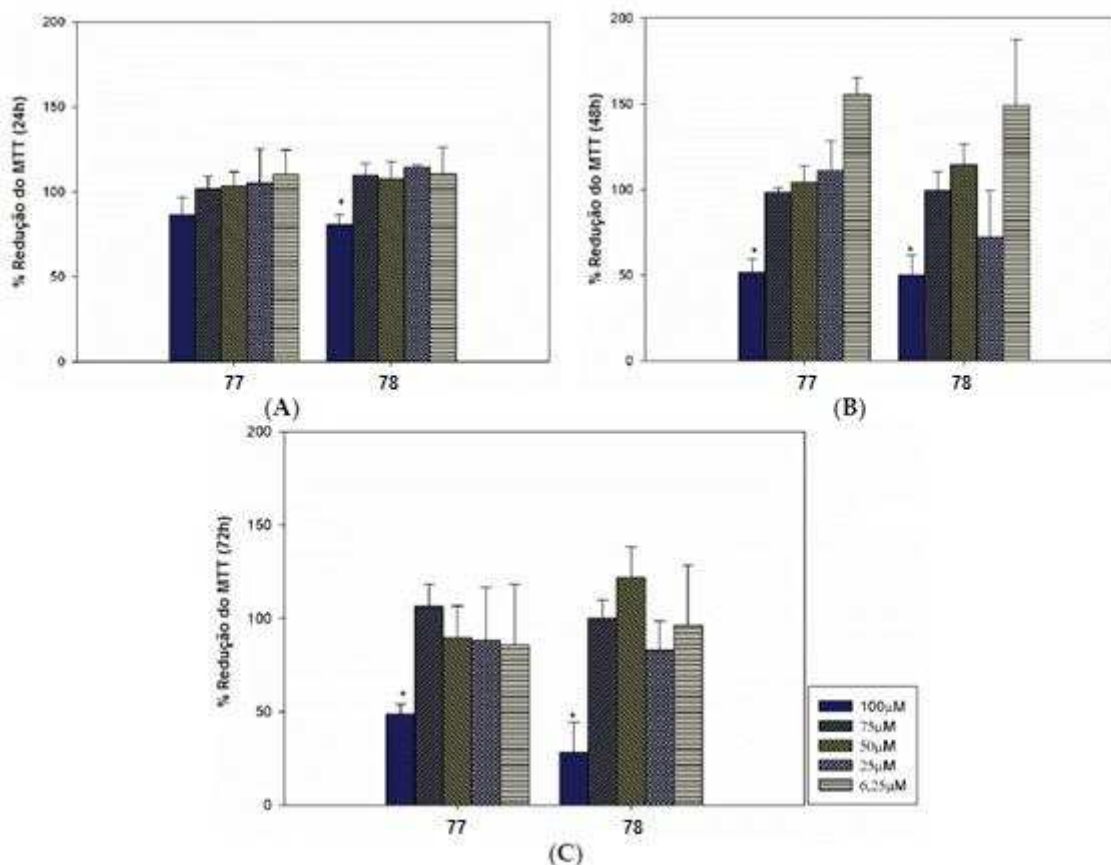


**Figura 5.2** - Atividade leishmanicida da isobenzofuranones **38**, **71** a **74** e **77** a **80** contra a forma promastigota. Ensaio MTT foram utilizados para avaliar a viabilidade da forma promastigota de *L. infantum* após 24 h (A), 48 h (B) e 72 horas (C) de tratamento. Os resultados são apresentados como as médias e desvios padrão de três experimentos independentes, que foram realizados em triplicatas. (\*) indica diferenças significativas em comparação ao controle com  $p < 0,05$ .

Os compostos **77** e **78** foram os que mais se destacaram na inibição da forma promastigota do parasito e apresentaram valores de  $LC_{50}$  iguais a  $60,48 \mu\text{mol L}^{-1}$  e  $65,93 \mu\text{mol L}^{-1}$ , respectivamente, após 24 horas de tratamento. Assim, esses dois compostos foram escolhidos para avaliações subsequentes.

A citotoxicidade das isobenzofuranonas **77** e **78** contra macrófagos, que são as principais células do corpo que são infectadas pelo parasito causador da Leishmania, foi avaliada.

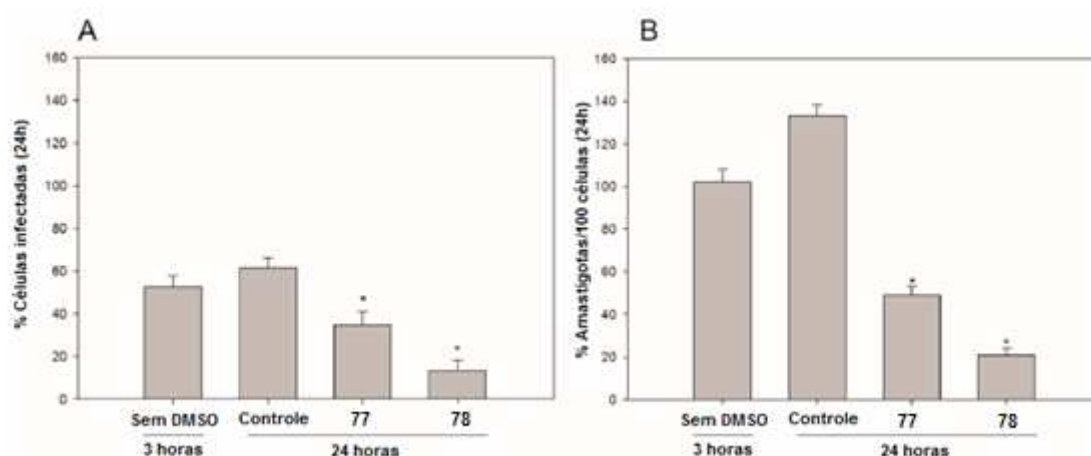
Para avaliar se os compostos testados afetavam a viabilidade celular, macrófagos foram mantidos durante 24 h, 48 h e 72 h horas na presença dos compostos **77** e **78** em concentrações variando de 6,25 a 100  $\mu\text{M}$ . Como pode ser observado na **Figura 5.3**, concentrações abaixo de 75  $\mu\text{mol L}^{-1}$  não afetaram os macrófagos.



**Figura 5.3** – Resultado da avaliação da citotoxicidade das isobenzofuranonas **77** e **78** frente a macrófagos RAW. A viabilidade celular foi avaliada após 24 h (A), 48 h (B) e 72 h (C) de tratamento. Os resultados são apresentados como as médias e desvios padrão de três experimentos independentes, que foram realizadas em triplicada. O \* indica diferenças significativas em comparação ao controle com  $p < 0,05$ .

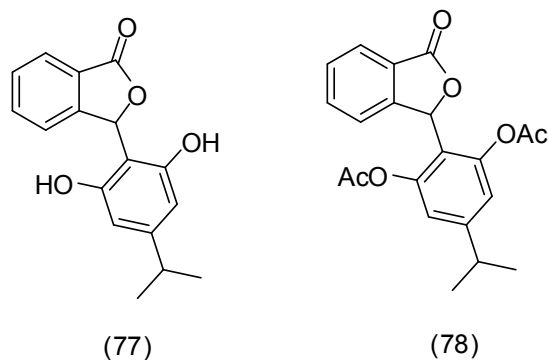
Assim, a concentração de 75  $\mu\text{mol L}^{-1}$  foi escolhida para realização dos ensaios de infecção. Para tal, macrófagos foram infectados com *L. (L.)*

*infantum chagasi* e na sequência tratados com as isobenzofuranonas **77** e **78** na concentração de  $75 \mu\text{mol L}^{-1}$  por um período de 24 h. Como pode ser observado na **Figura 5.4A**, os compostos **77** e **78** reduziram o número de células infectadas em 65% e 76%, respectivamente. Além disso, houve uma redução significativa no número de parasitos no interior dos macrófagos **Figura 5.4B**.



**Figura 5.4** – Avaliação da atividade leishmanicida dos compostos **77** e **78** contra macrófagos RAW infectados. As percentagens de macrófagos infectados (A) e os números de formas amastigotas intracelulares por 100 células (B) foram avaliadas. Os dados são apresentados como as médias e desvios padrão de três experimentos independentes, que foram realizados em triplicata. (\*) indica diferenças significativas em comparação ao controle com  $p < 0,05$ .

Cabe salientar que os compostos **77** e **78** partilham semelhanças estruturais que podem estar contribuindo para os resultados obtidos. Ambos compostos possuem um anel aromático ligado à posição C-3 do núcleo isobenzofuranona, possuem átomos de oxigênio ligados às posições C-2'/C-6' e um grupo isopropila ligado à posição C-4' (Figura **5.5**, pg. 164).



**Figura 5.5** – Estruturas dos compostos **77** e **78** que apresentaram maior eficiência nos ensaios de avaliação de atividade leishmanicida.

Os resultados obtidos da avaliação da atividade leishmanicida das isobenzofuranonas foram publicados na forma de artigo científico (PEREIRA *et al.*, 2015) onde podem ser encontrados maiores detalhes a respeito dessa investigação.

#### 5.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MCGWIRE, B.S.; SATOSKAR, A.R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *The Quarterly Journal of Medicine, Oxford*, v. 107, p. 7-14, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Leishmaniasis. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acesso em: 21, Janeiro, 2016.

PEREIRA, W.L.; VASCONCELLOS, R.S.; MOURA, C.M.; GOMES, R.S.;  
FIRMINO, R.C.; SILVA, A.M.; JÚNIOR, A.S.; BRESSAN, G.C.; ALMEIDA,  
M.R.; AFONSO, L.C.C.; TEIXEIRA, R.R.; FIETTO, J.L.R. The  
Antileishmanial Potential of C-3 Functionalized Isobenzofuranones against  
*Leishmania (Leishmania) Infantum Chagasi*. *Molecules*, v. 20, p. 22435-  
22444, 2015.

STROBEL, G.; FORD, E.; WORAPONG, J.; HARPER, J.K.; ARIF, A.M.;  
GRANT, D.M.; FUNG, P.C.W.; CHAU, R.M.W. Isopestacin, an  
isobenzofuranone from *Pestalotiopsis microspora* possessing antifungal and  
antioxidant activities. *Phytochemistry*, v. 60, p. 170-183, 2002.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Descreveram-se neste trabalho as etapas envolvidas na obtenção de compostos triazólicos contendo os núcleos isobenzofuranona e indan-1,3-diona. Um total de vinte e seis novos compostos (uma série de treze isobenzofuranonas e outra série de treze indan-1,3-dionas) foram preparadas em rendimentos variando de 43% a 97%. A etapa chave envolvida nas sínteses dos compostos triazólicos corresponde à reação “click” (também conhecida como CuAAC). As identidades dos compostos preparados foram confirmadas por técnicas espectroscópicas (RMN e IV).

A avaliação da citotoxicidade das isobenzofuranonas e indan-1,3-dionas triazólicas revelou que alguns derivados possuem efeito moderado contra as linhagens celulares avaliadas. Foi possível observar que a presença de átomos de halogênios nas estruturas das substâncias tende a potencializar os efeitos citotóxicos. Deve ser salientado ainda que interessantes índices de seletividade foram observados para alguns dos compostos avaliados. Diante do exposto, é viável considerar as isobenzofuranonas e as indan-1,3-dionas triazólicas como estruturas promissoras que após otimizadas podem ser úteis no desenvolvimento de novos quimioterápicos para o tratamento do câncer.

A combinação dos fragmentos moleculares isobenzofuranona (ou indan-1,3-diona) e triazol não foi frutífera em produzir compostos que

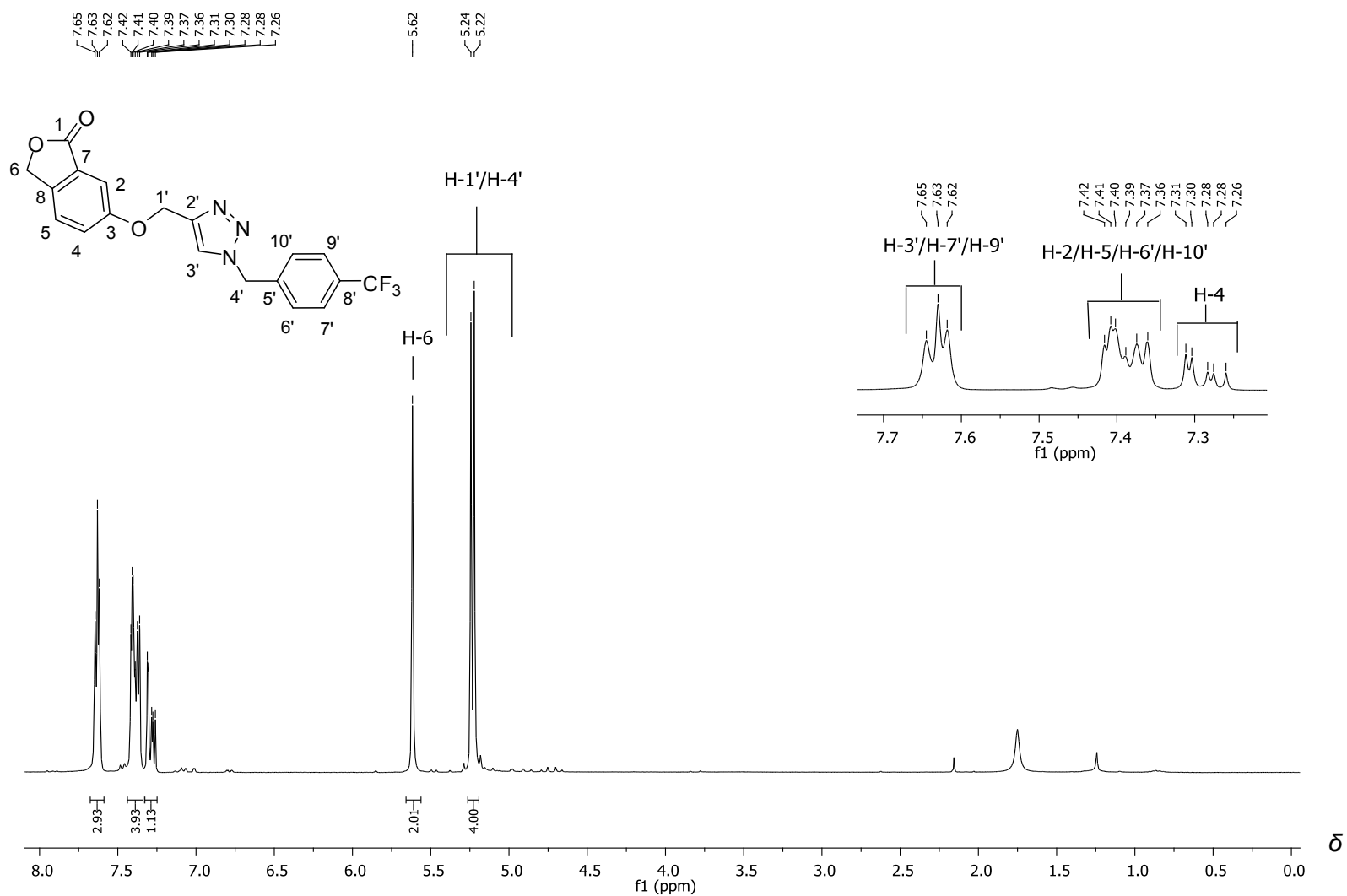
apresentassem eficácia em inibir a protease NS2B-NB3 do West Nile Virus. A maior atividade inibitória observada correspondeu a 22%. Interessantemente, este maior percentual de inibição da protease está relacionado a um derivado da indan-1,3-diona halogenado contendo o grupo trifluorometila em sua estrutura.

O desenvolvimento do trabalho contribuiu para aprimorar os conhecimentos a respeito de aspectos estruturais das isobenzofuranonas. A investigação do equilíbrio ceto-enólico de isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas, em diferentes condições, revelou que a forma ceto é a única presente no equilíbrio. Exceção à esta generalização é a substância 2-(1,3-diidro-3-oxo-1-isobenzofuranil)1*H*-indano-1,3(2*H*)-diona para a qual a coexistência das formas ceto e enólica foi observada nos solventes acetona e dimetil sulfóxido. A investigação da estrutura do composto 3-(2-hidroxi-4,4-dimetil-6-oxocicloex-1-enil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona por difração de raios-X, também relacionada ao tautomerismo ceto-enólico, revelou a presença de ligações de hidrogênio assistidas por ressonância (RASHB) na rede cristalina desta isobenzofuranona.

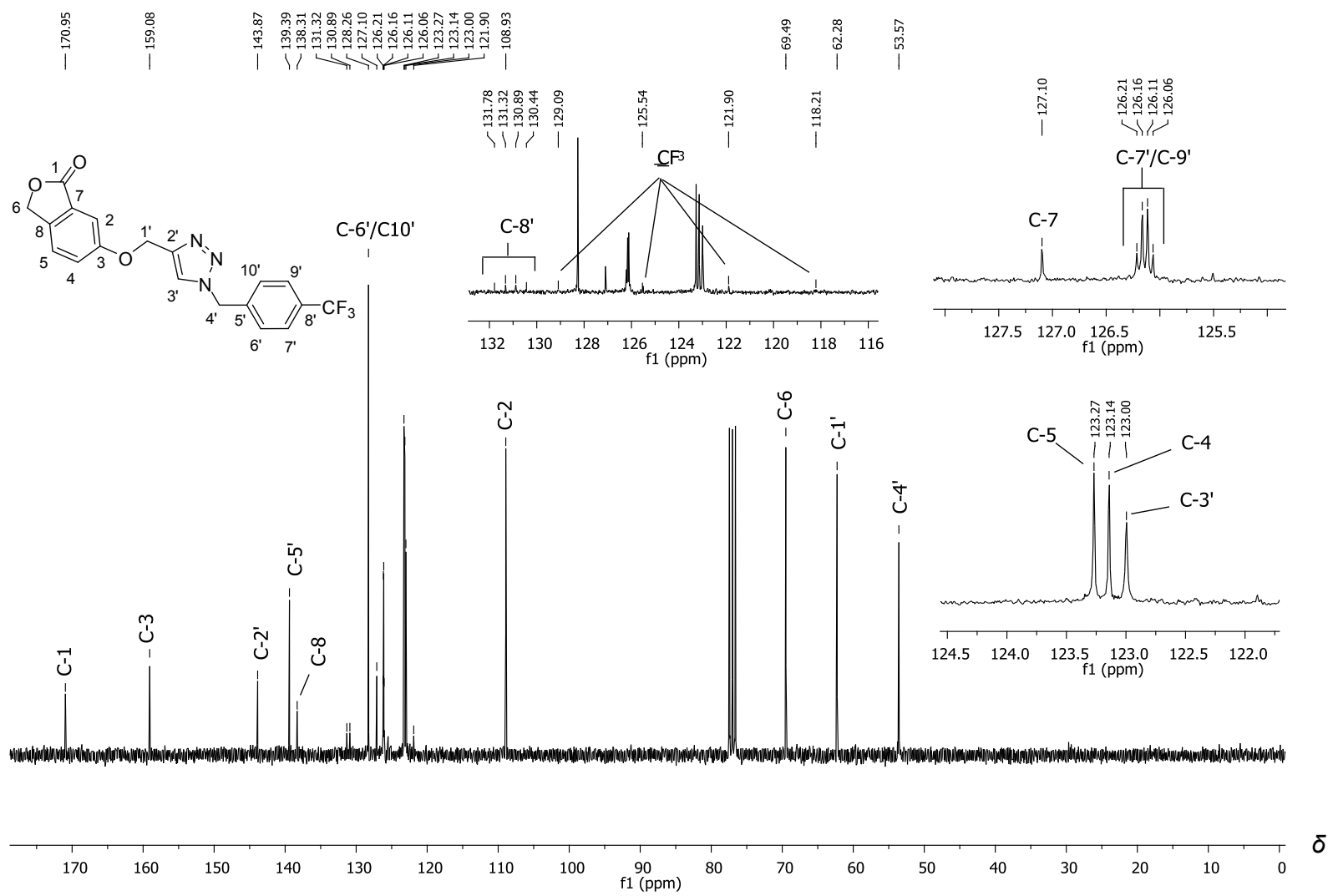
Por fim, demonstrou-se que isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas podem ser consideradas como um *scaffold* que, em princípio, poderia ser explorado para o desenvolvimento de novos quimioterápicos para o tratamento da leishmaniose.

## **ANEXO I**

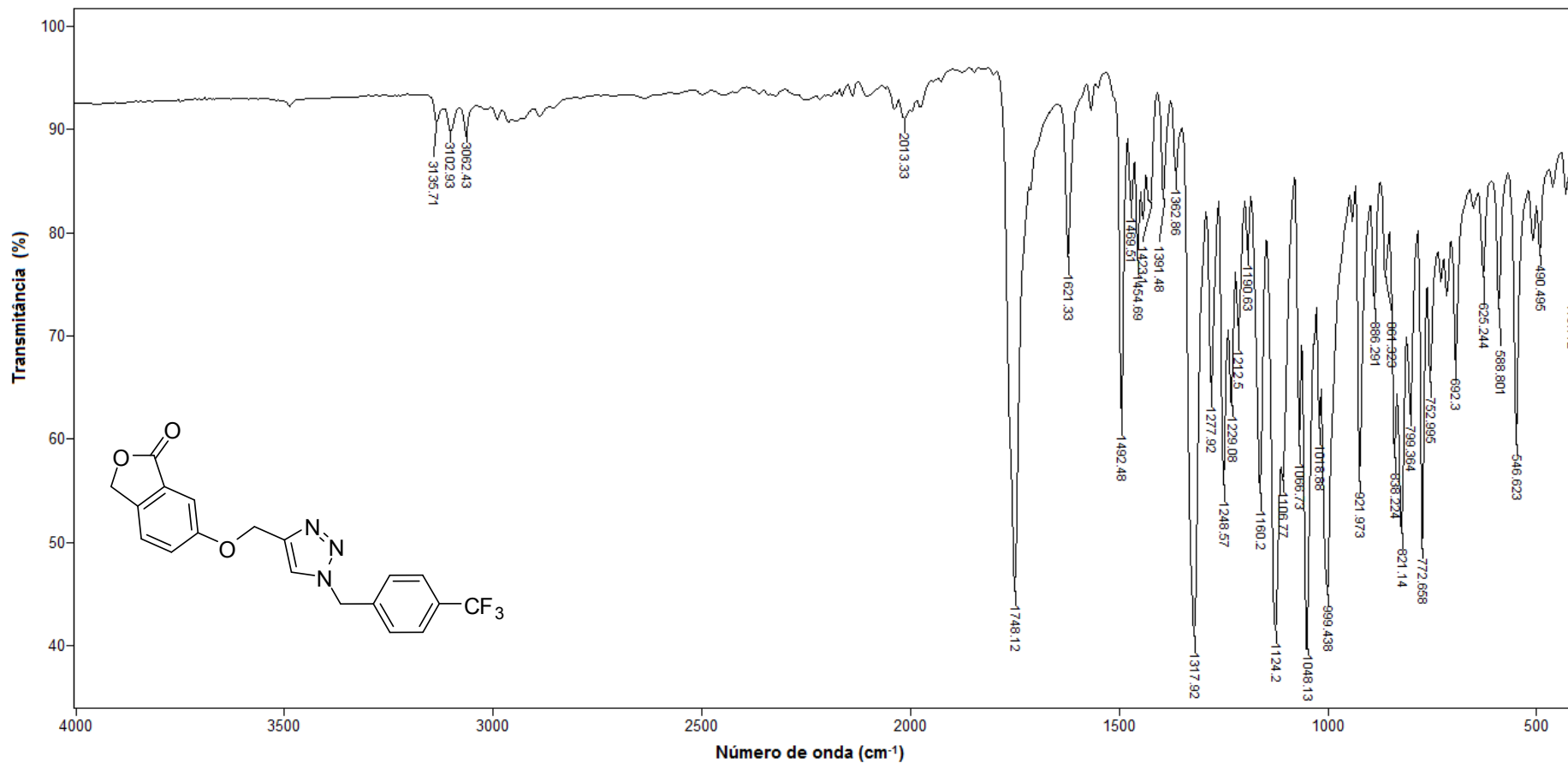
### **Espectros**



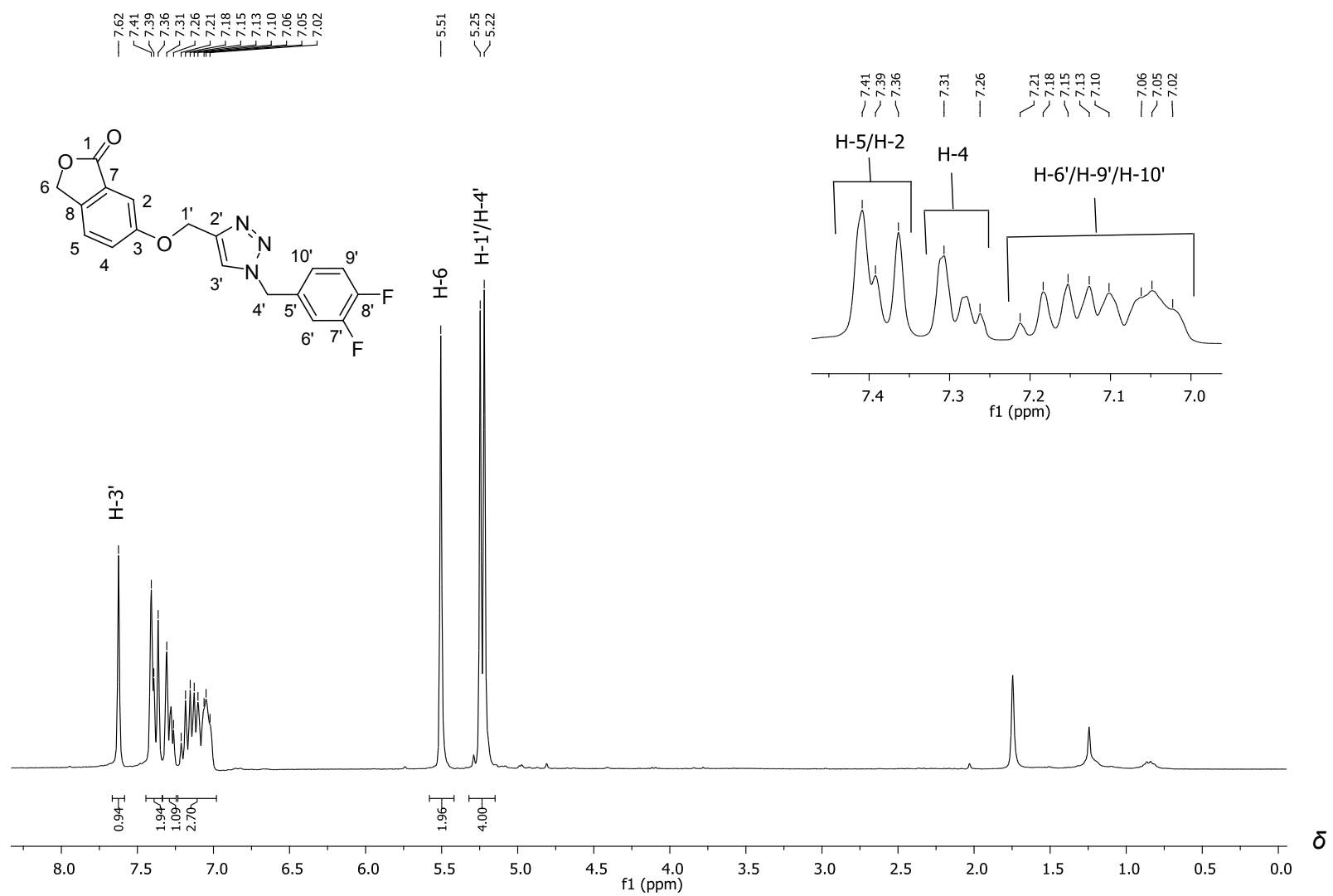
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **43**.



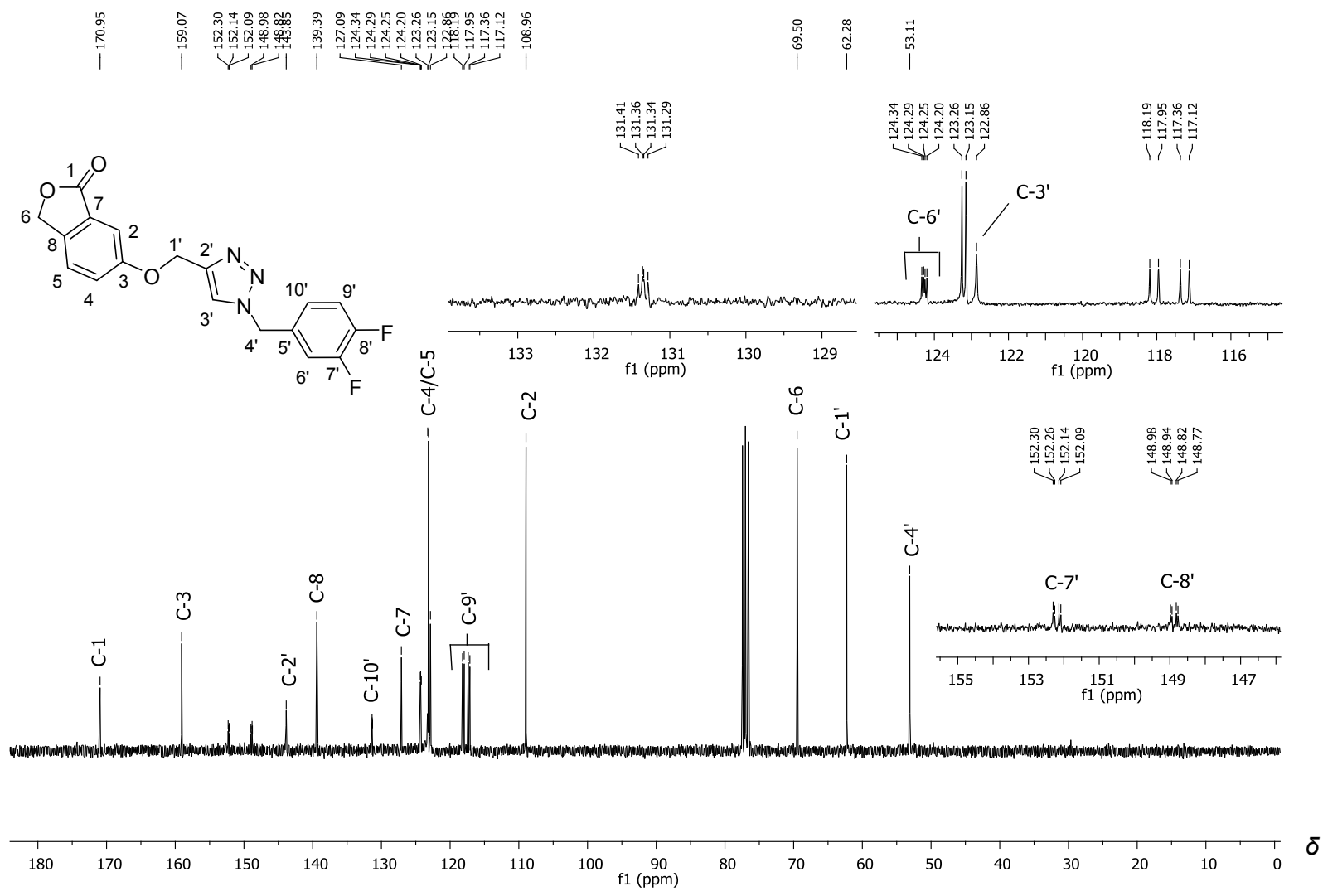
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 43.



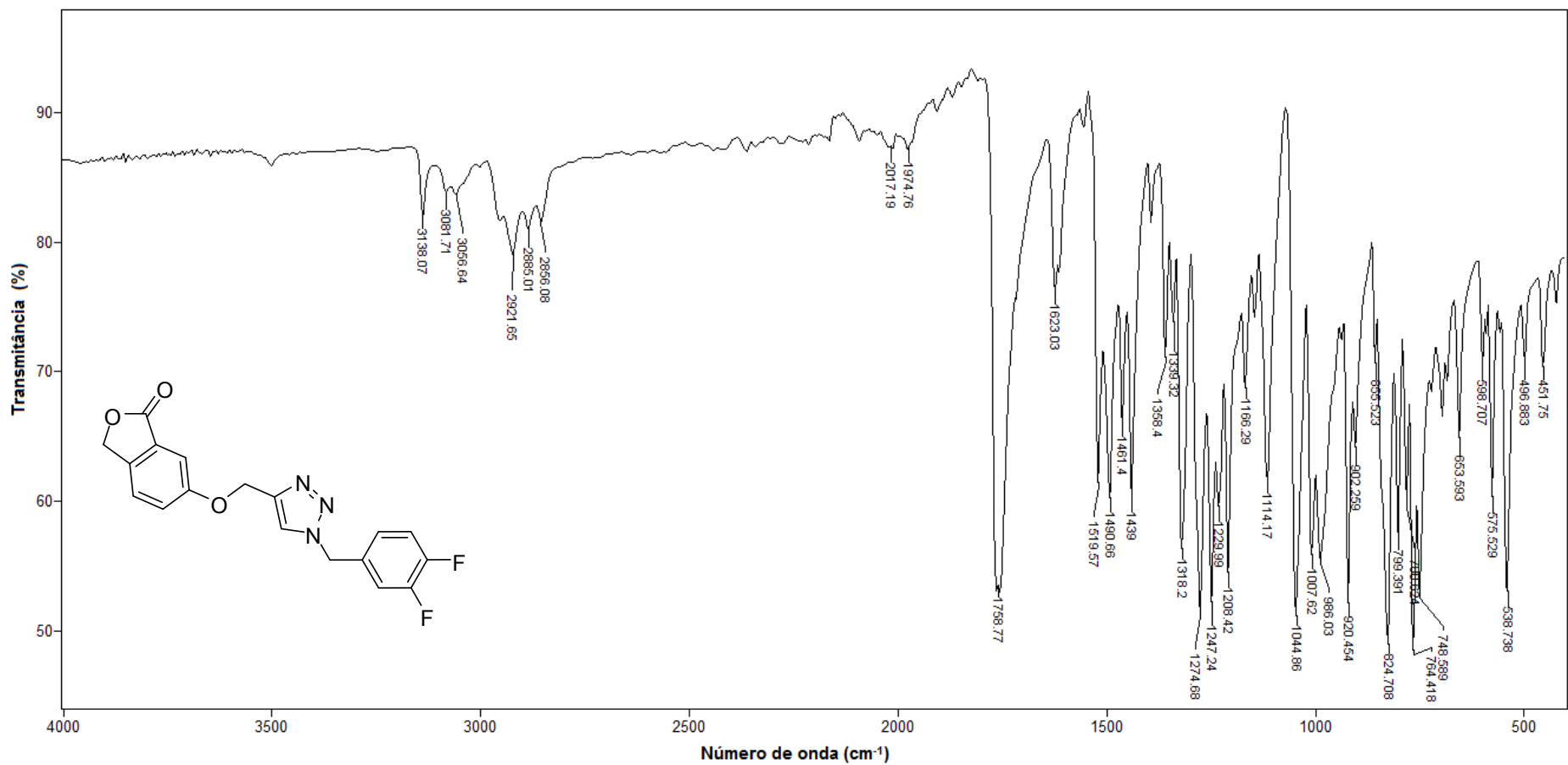
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **43**.



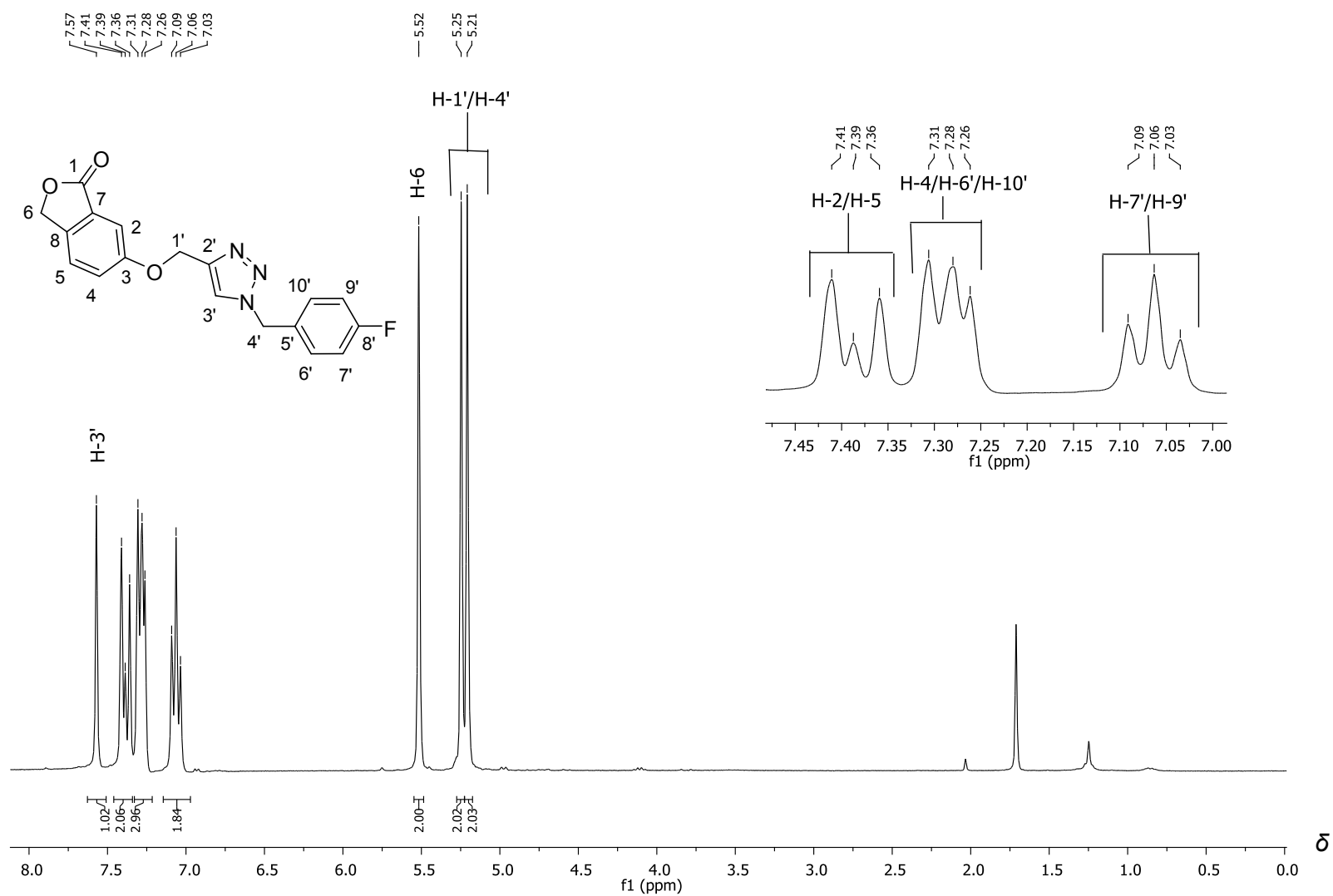
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **44**.



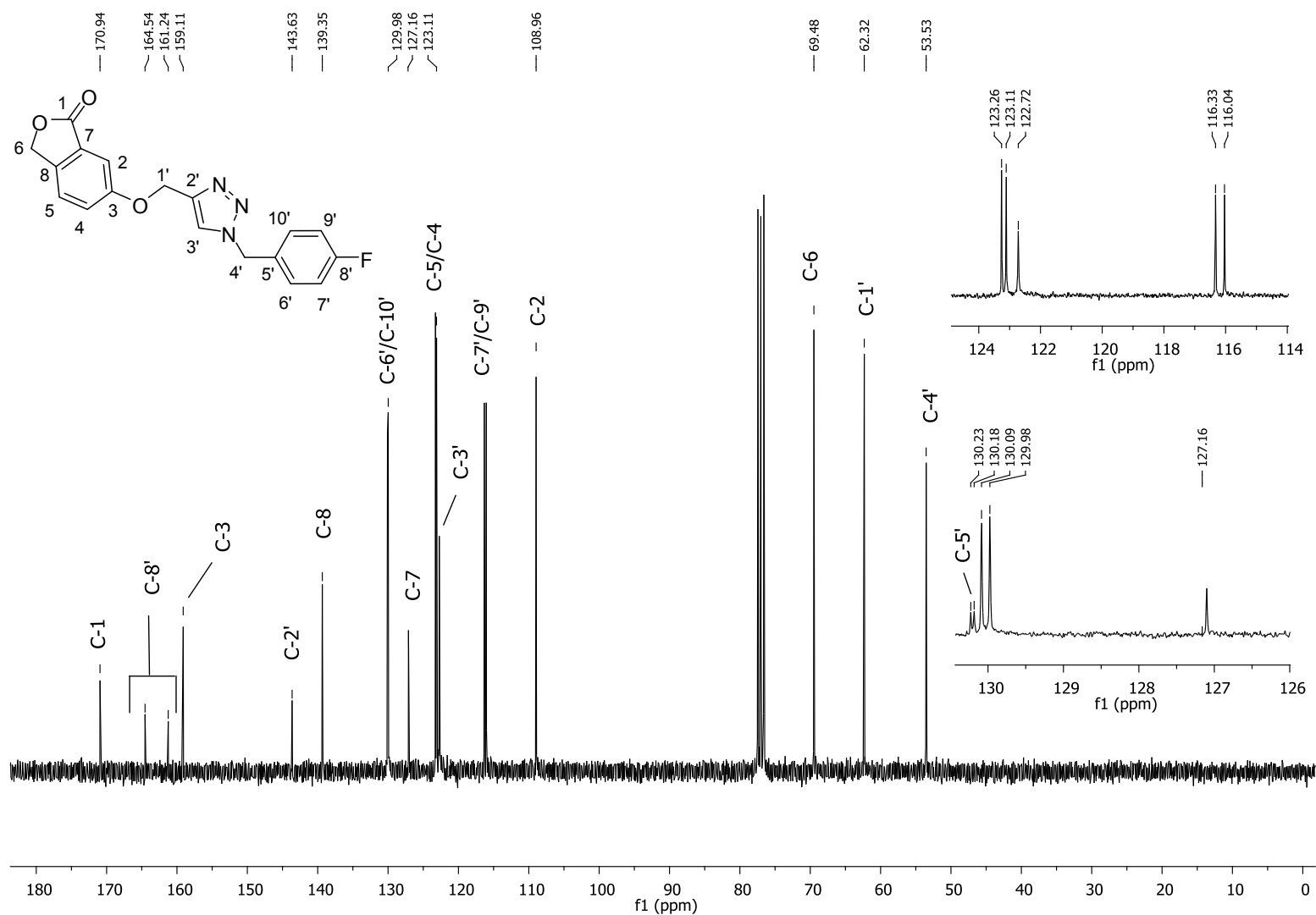
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **44**.



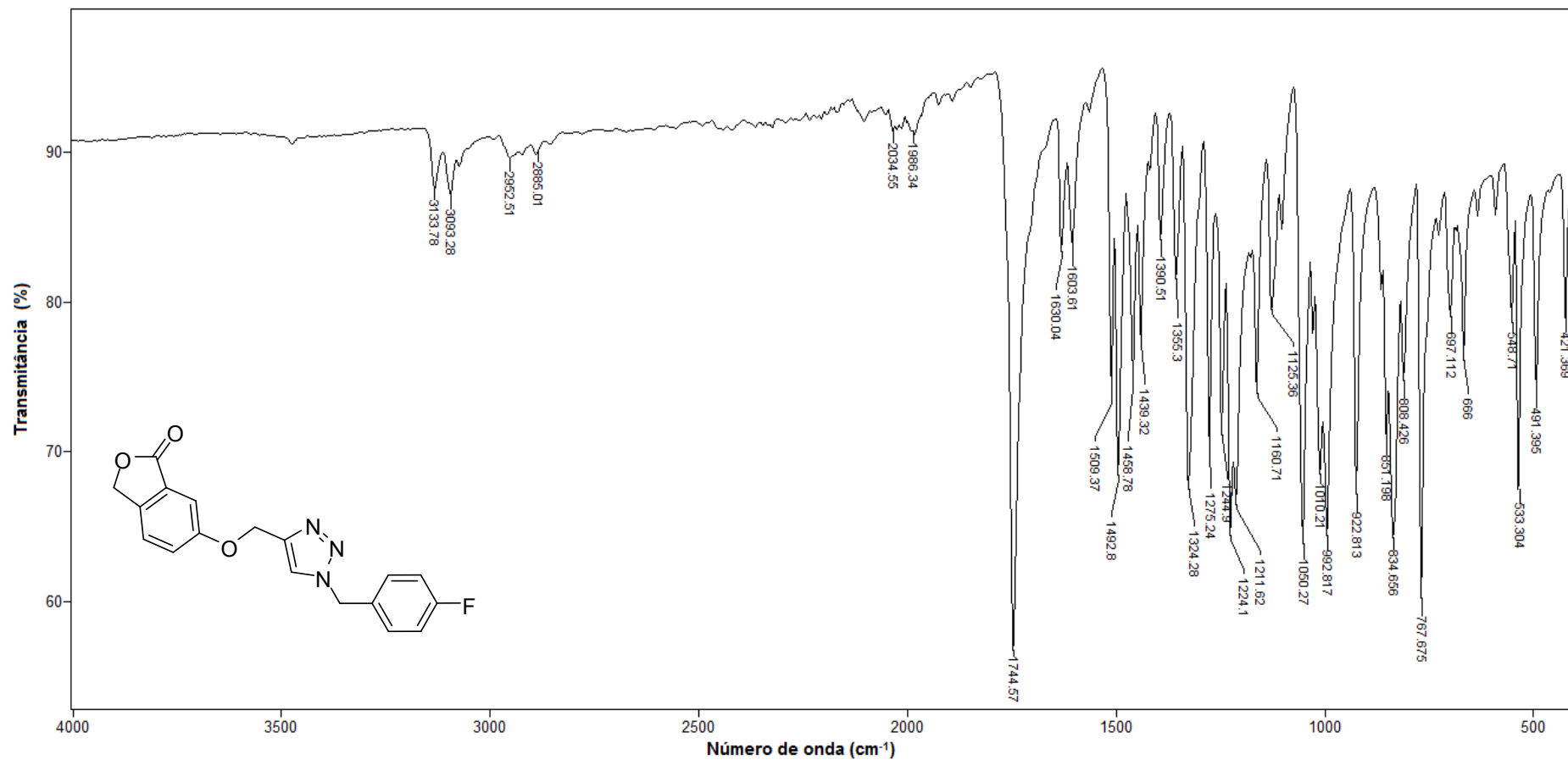
Espectro no infravermelho (ATR) do composto 44.



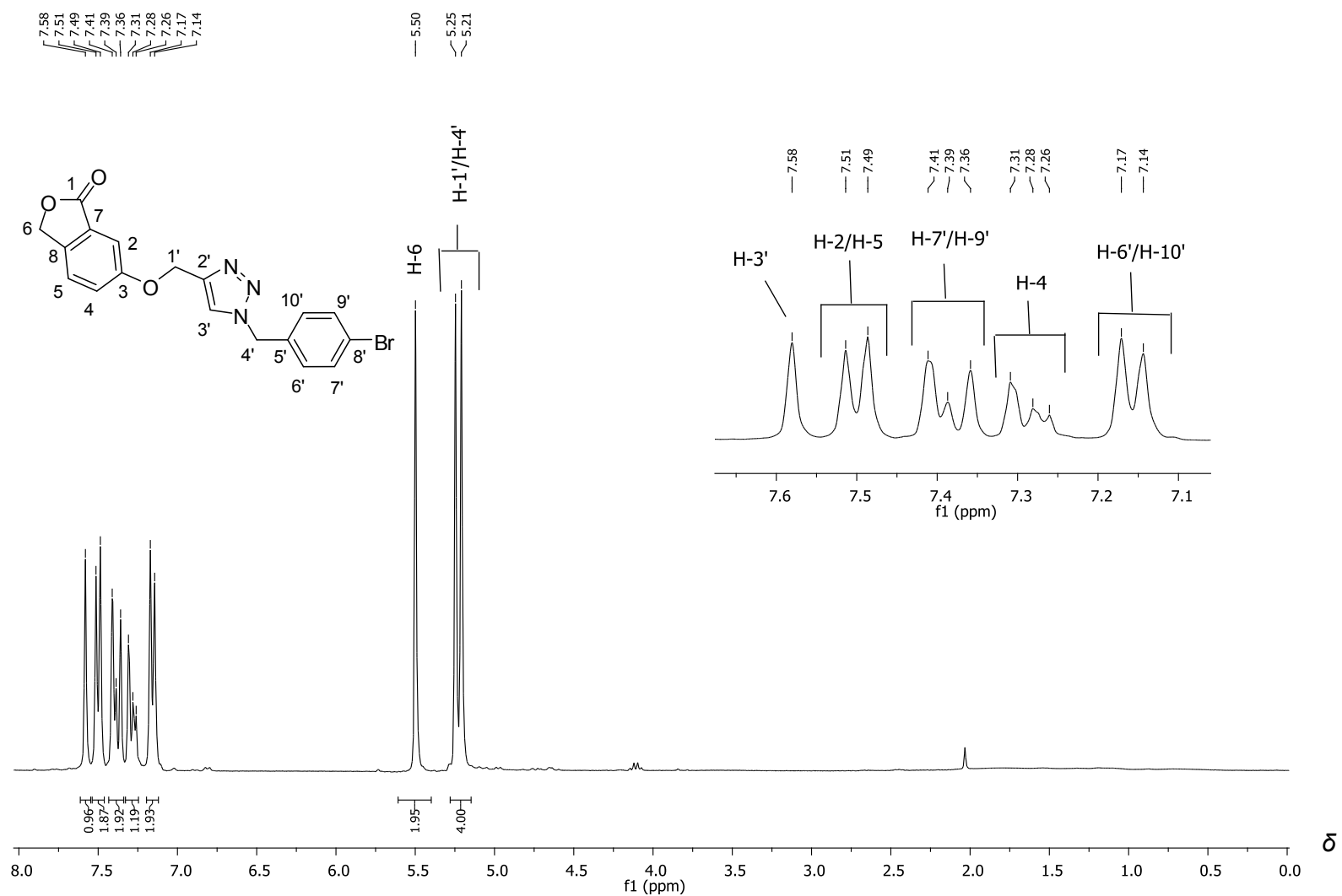
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **45**.



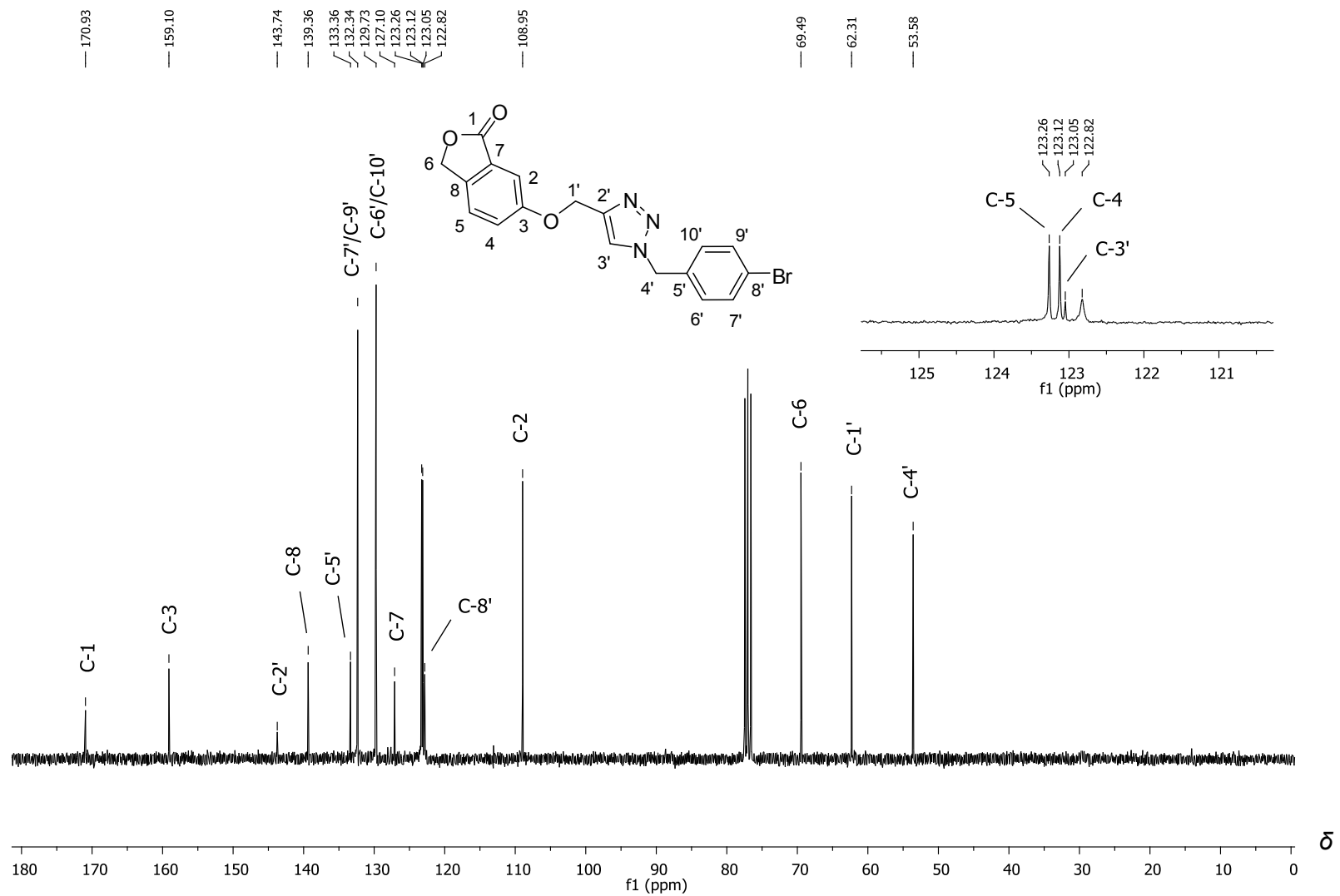
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **45**.



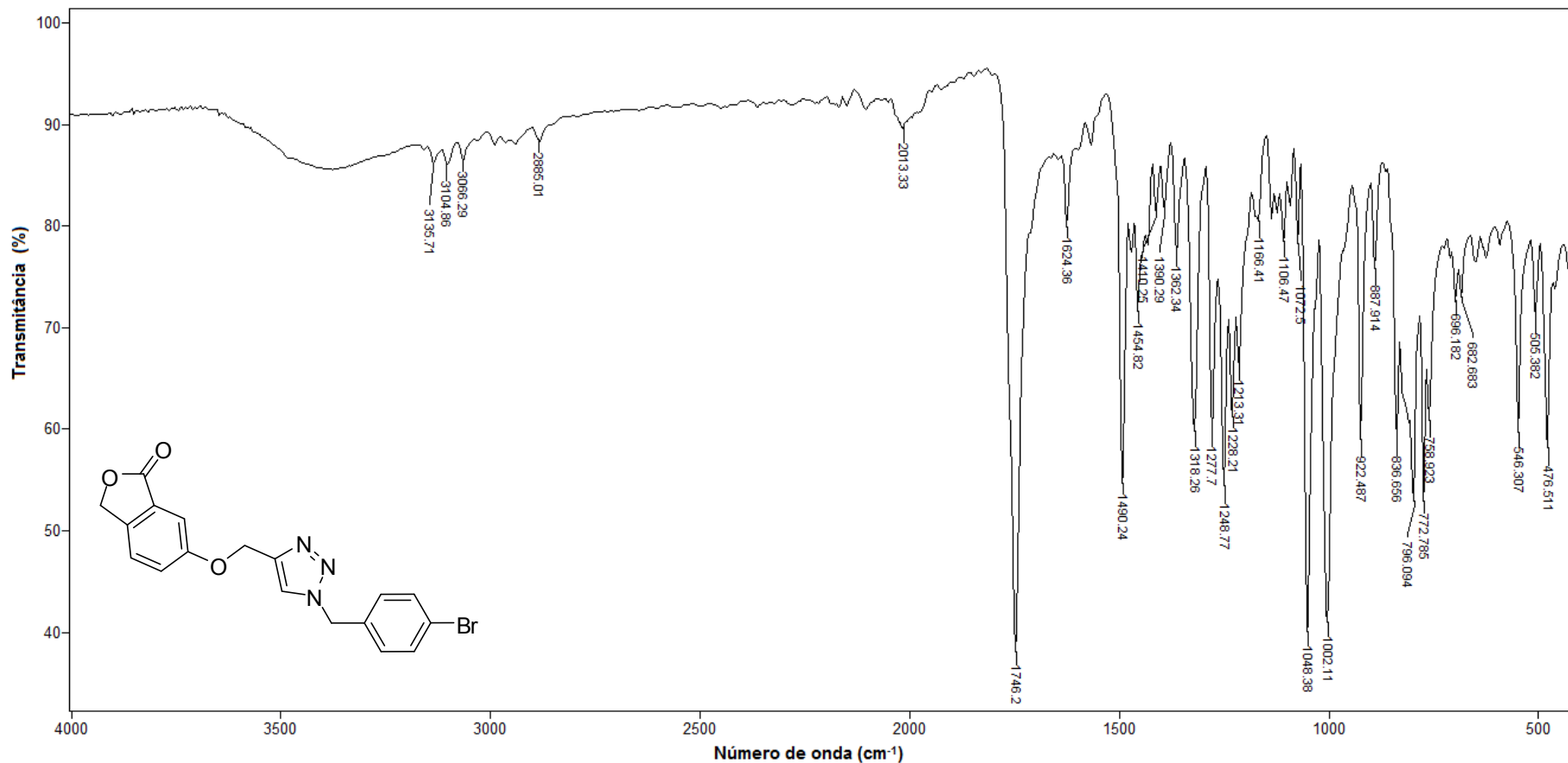
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **45**.



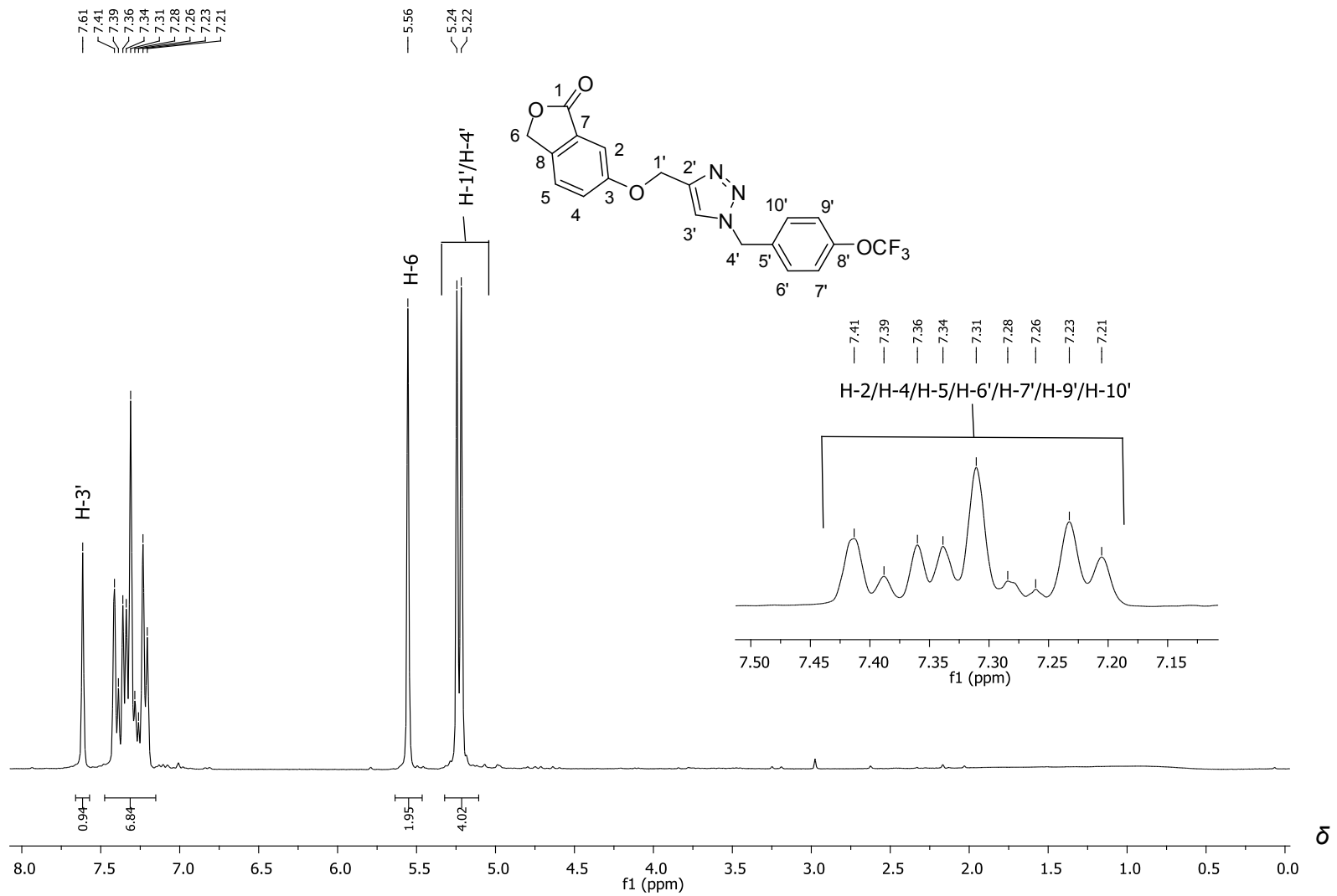
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **46**.



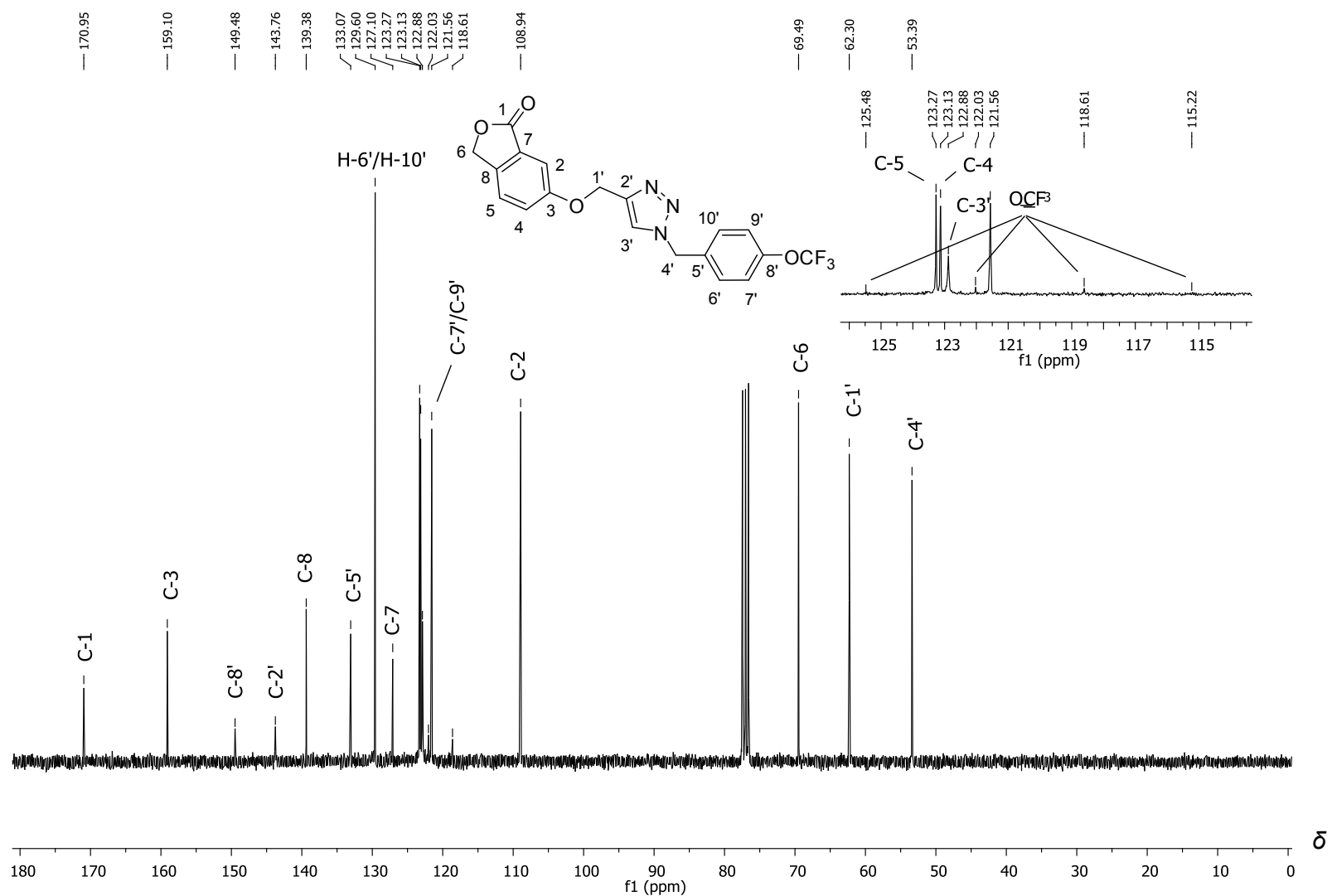
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **46**.



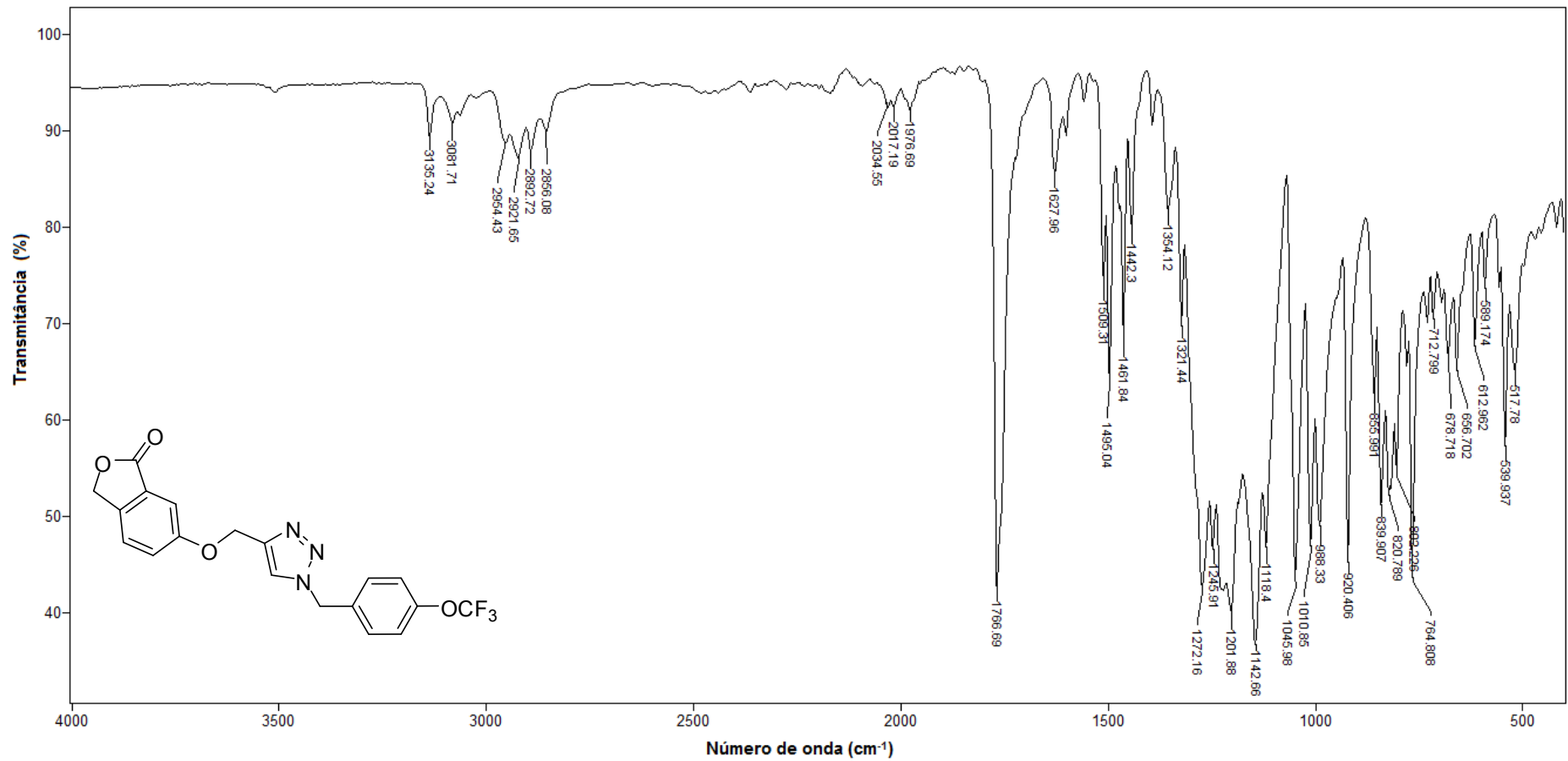
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **46**.



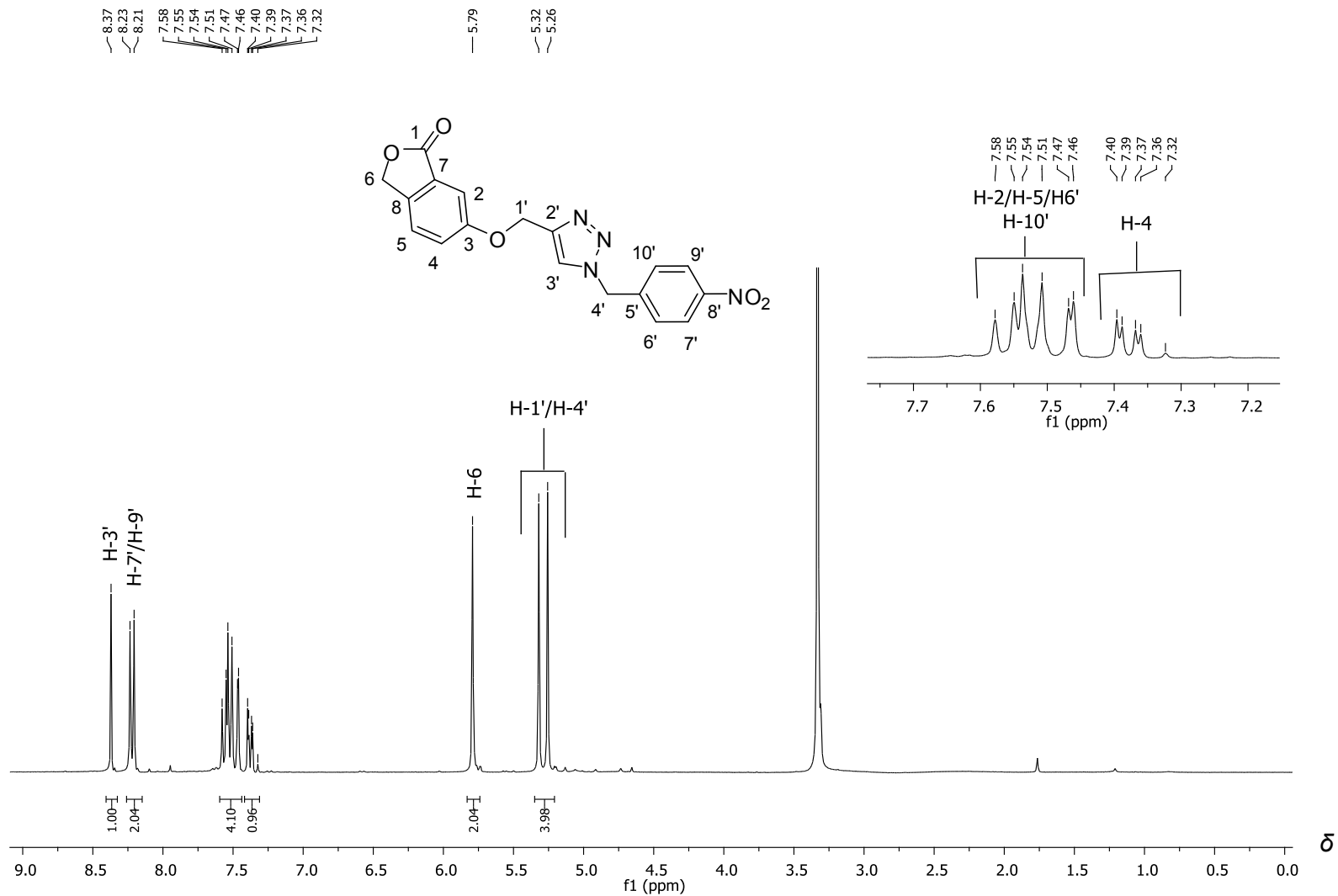
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **47**.



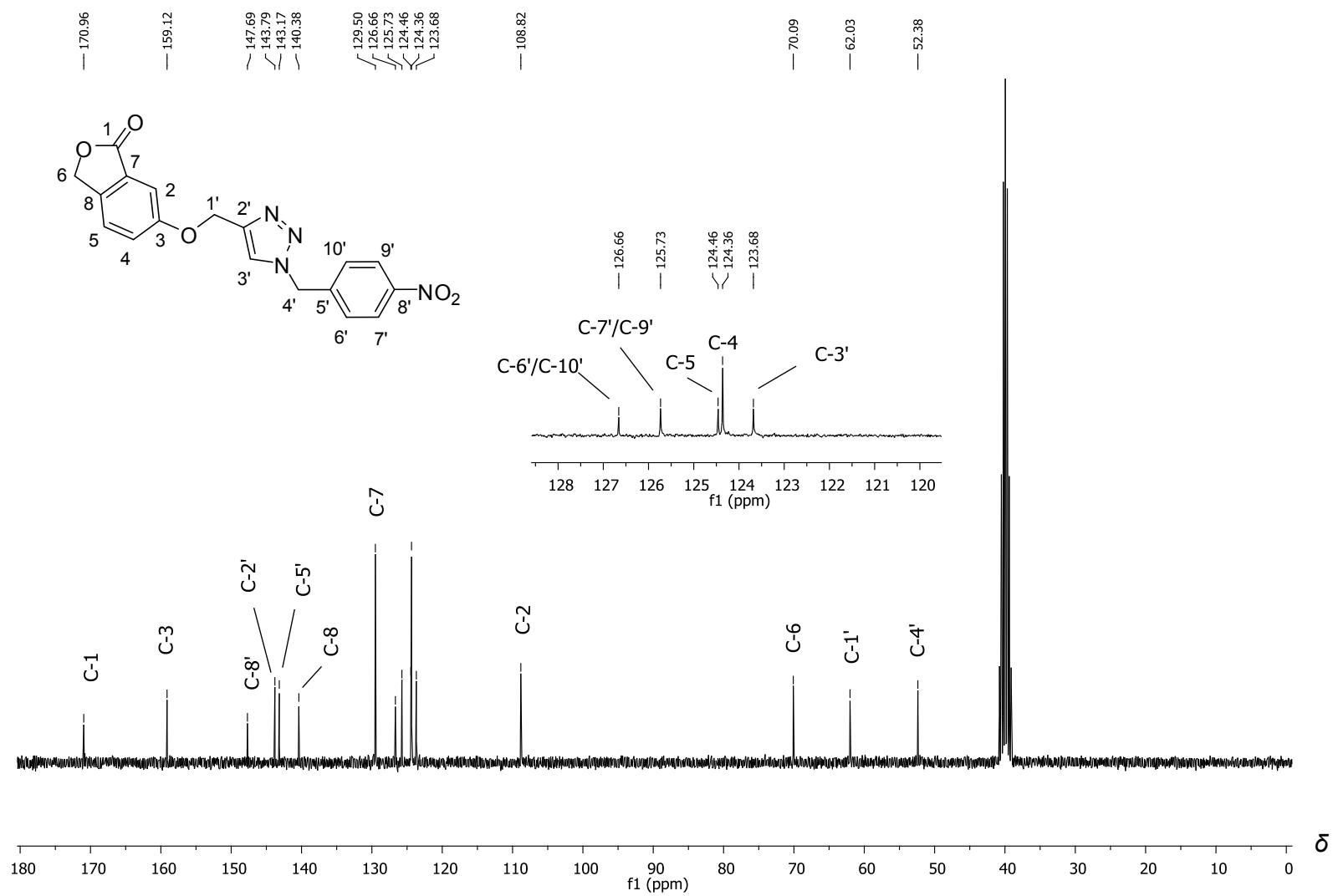
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 47.



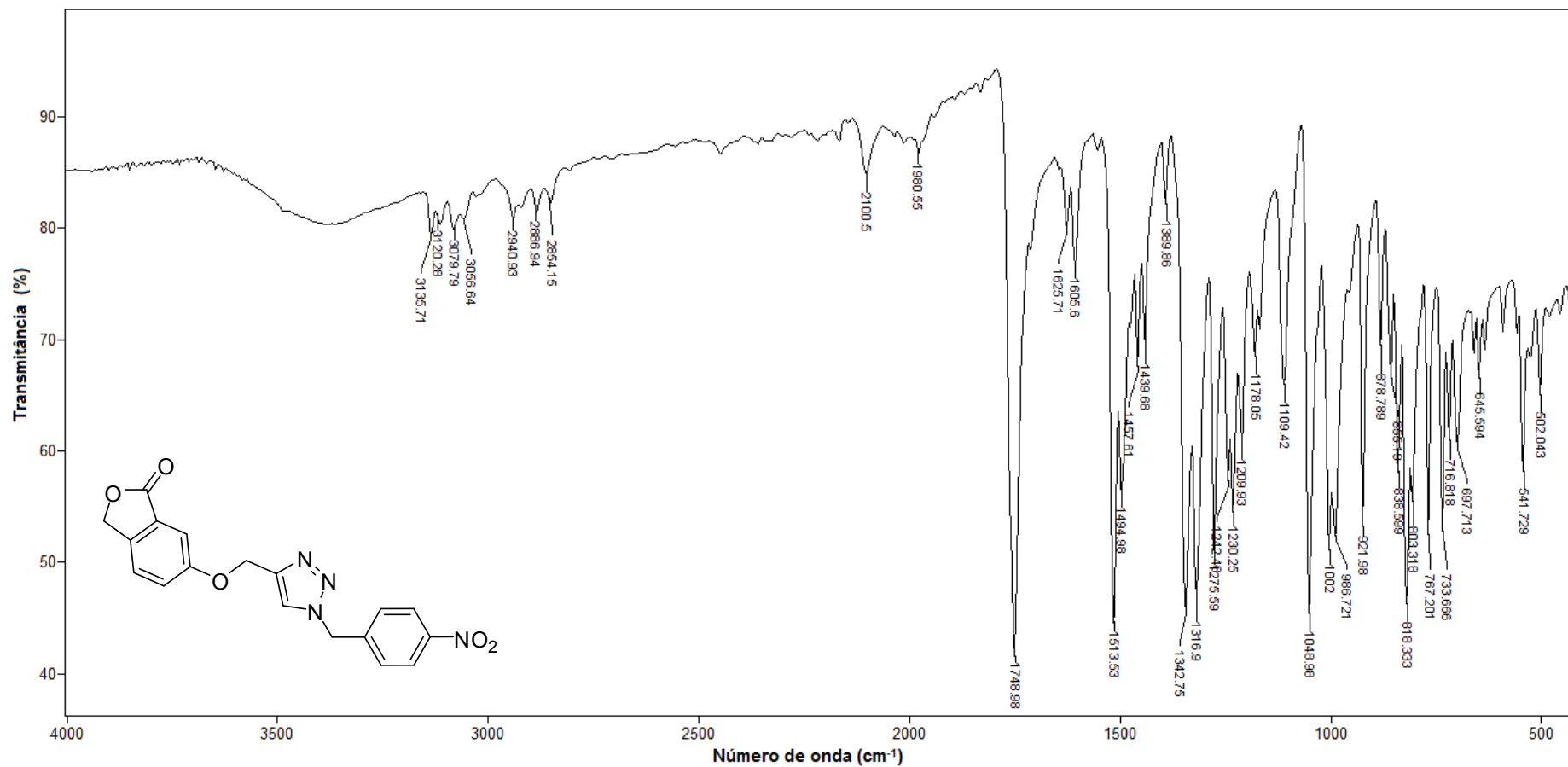
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **47**.



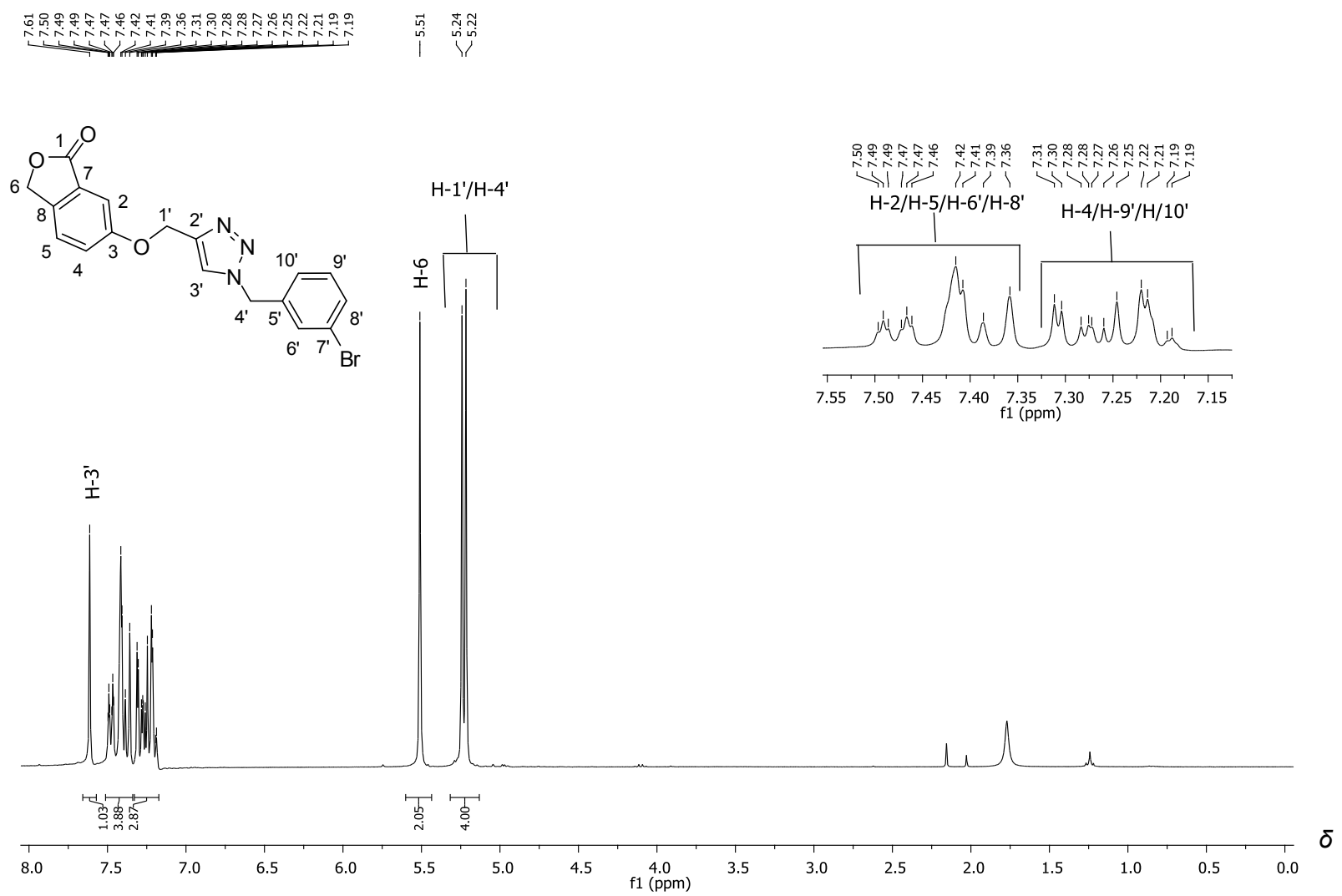
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **48**.



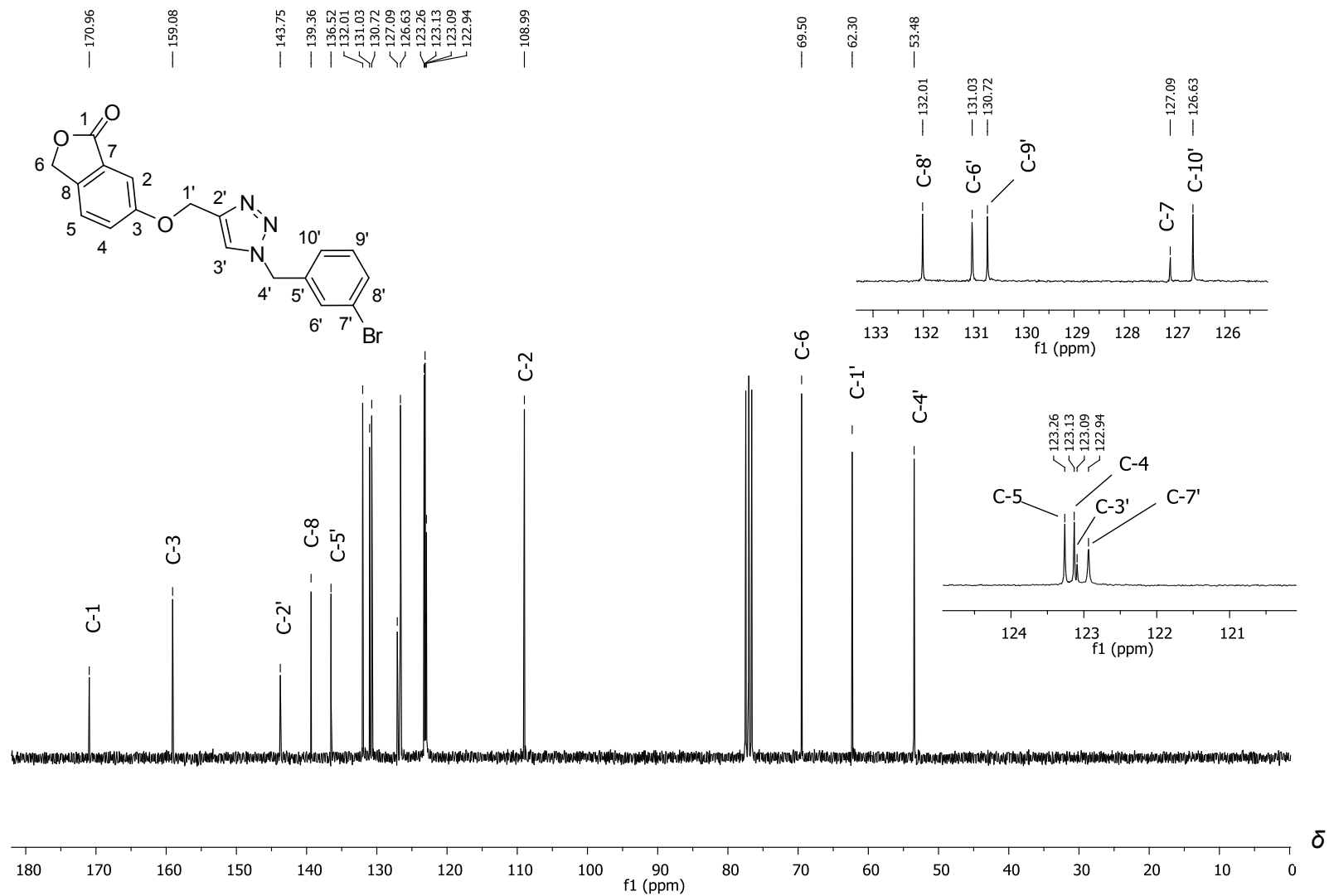
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **48**.



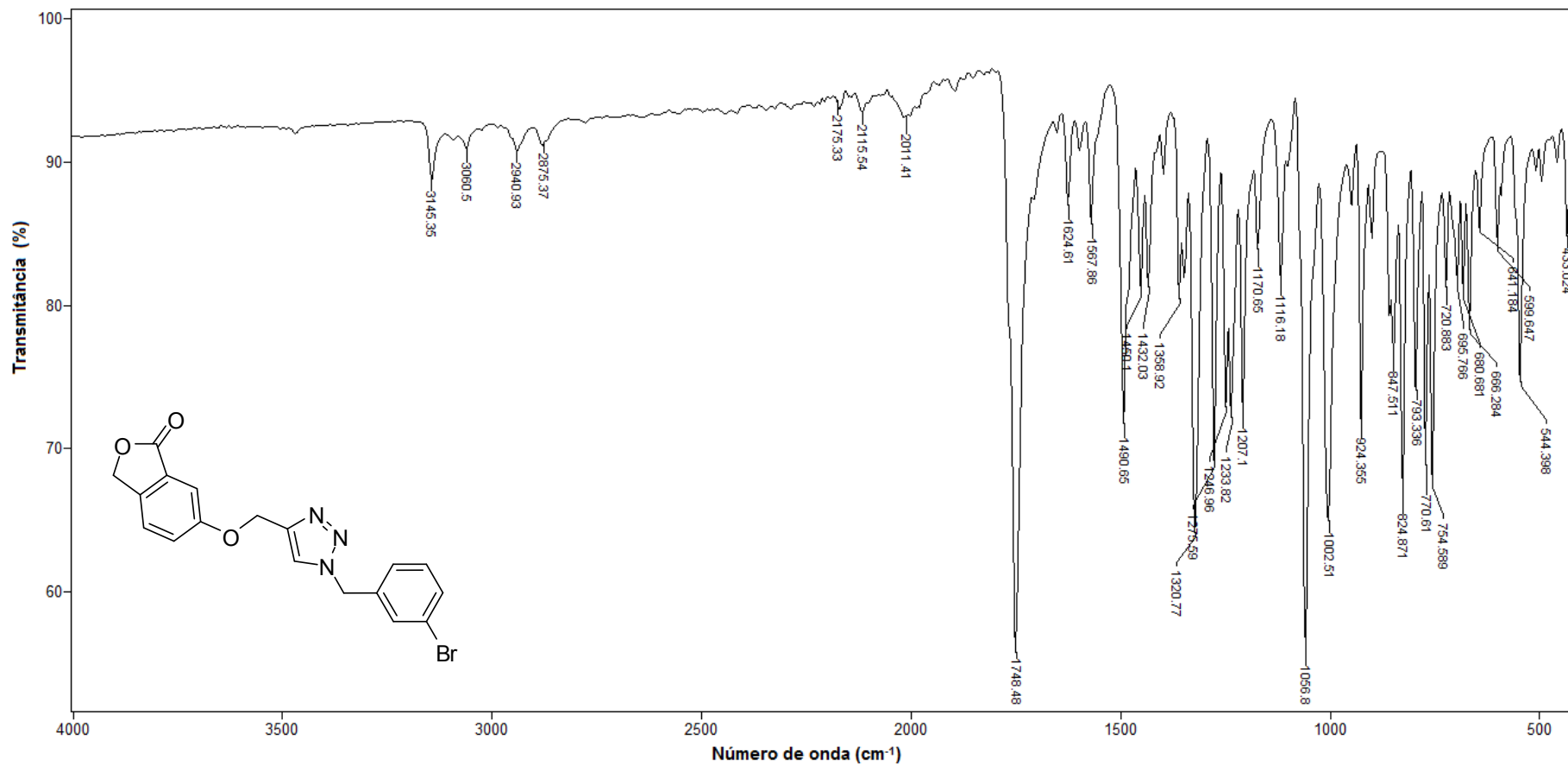
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **48**.



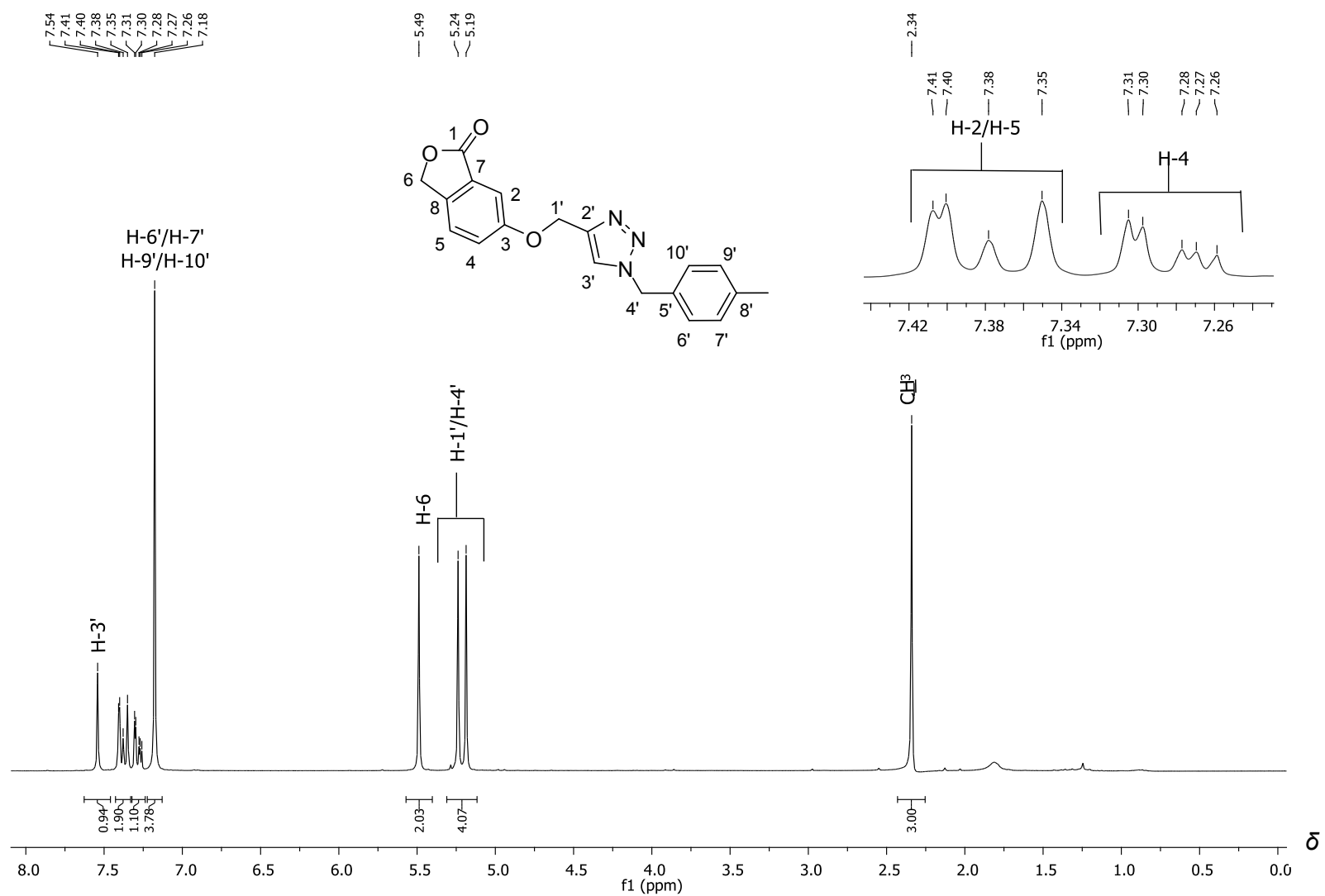
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **50**.



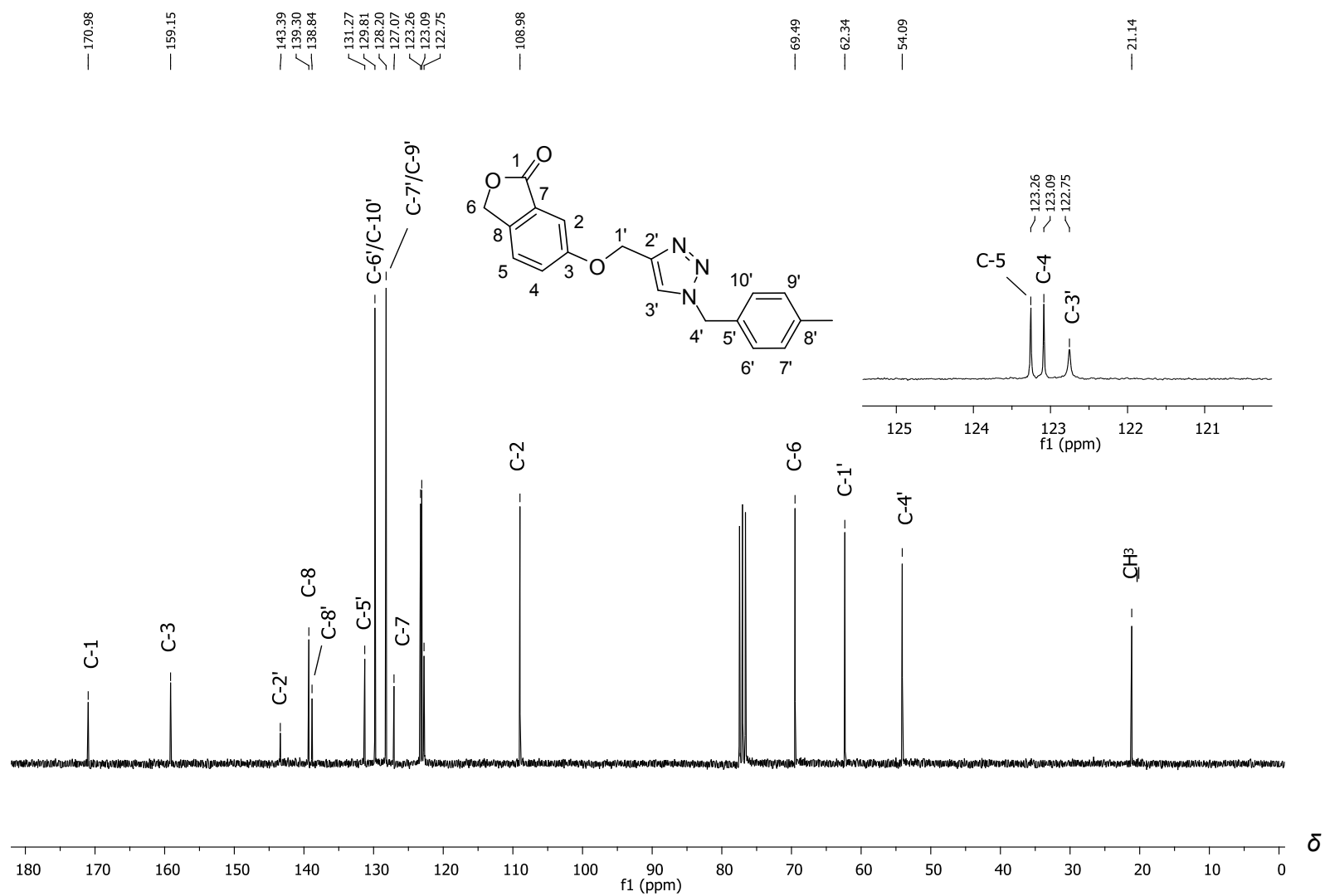
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **50**.



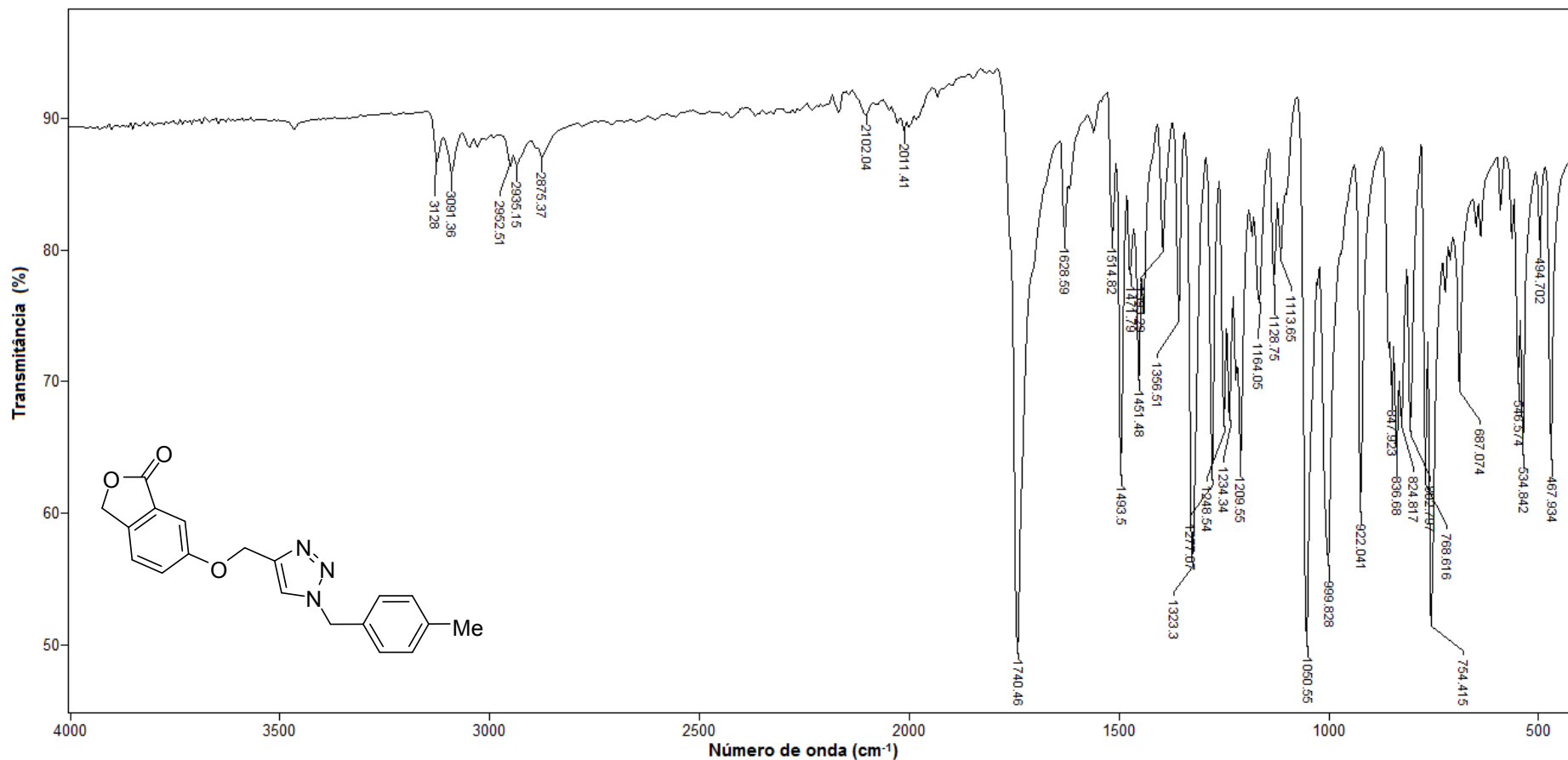
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **50**.



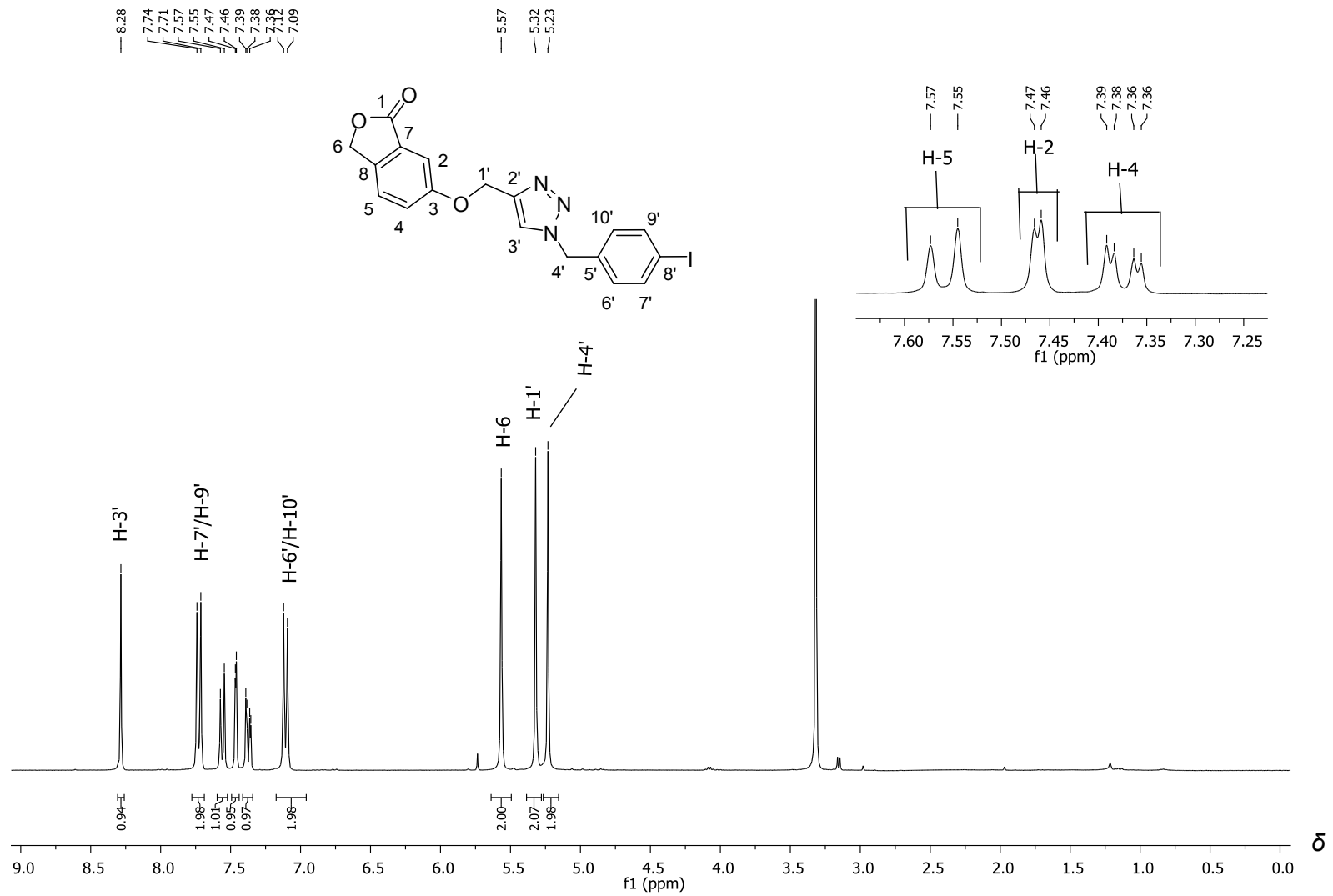
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **51**.



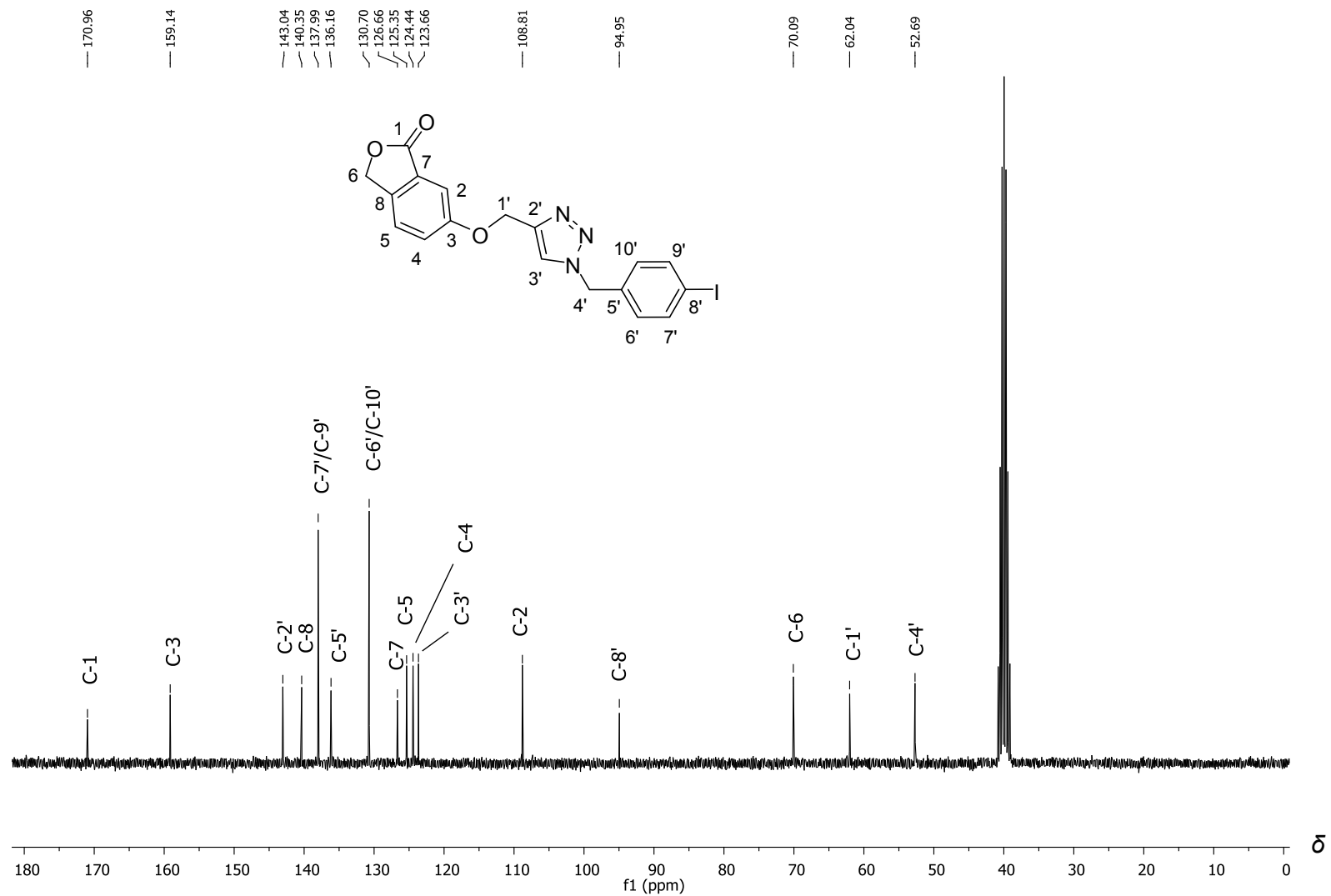
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **51**.



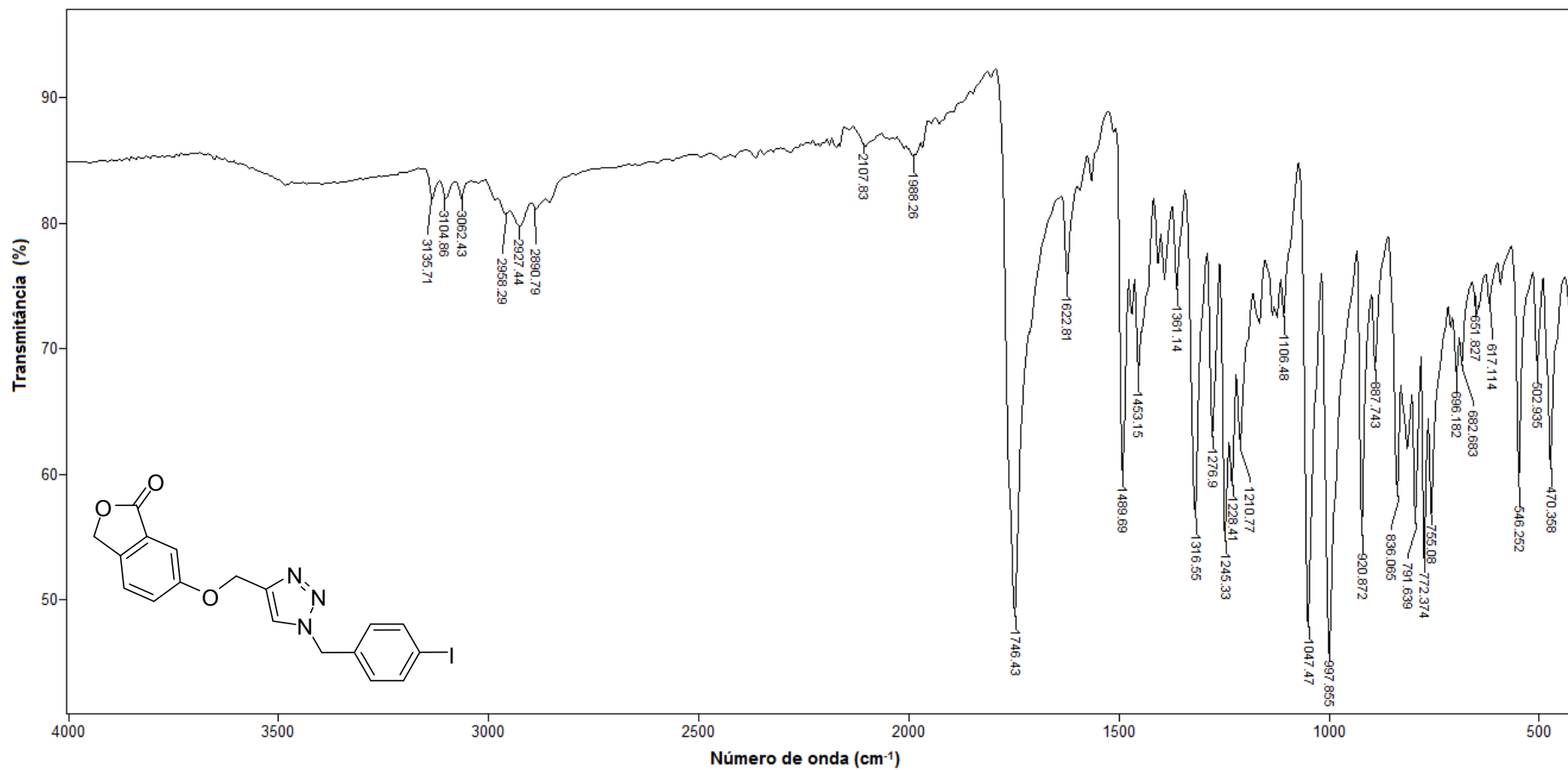
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **51**.



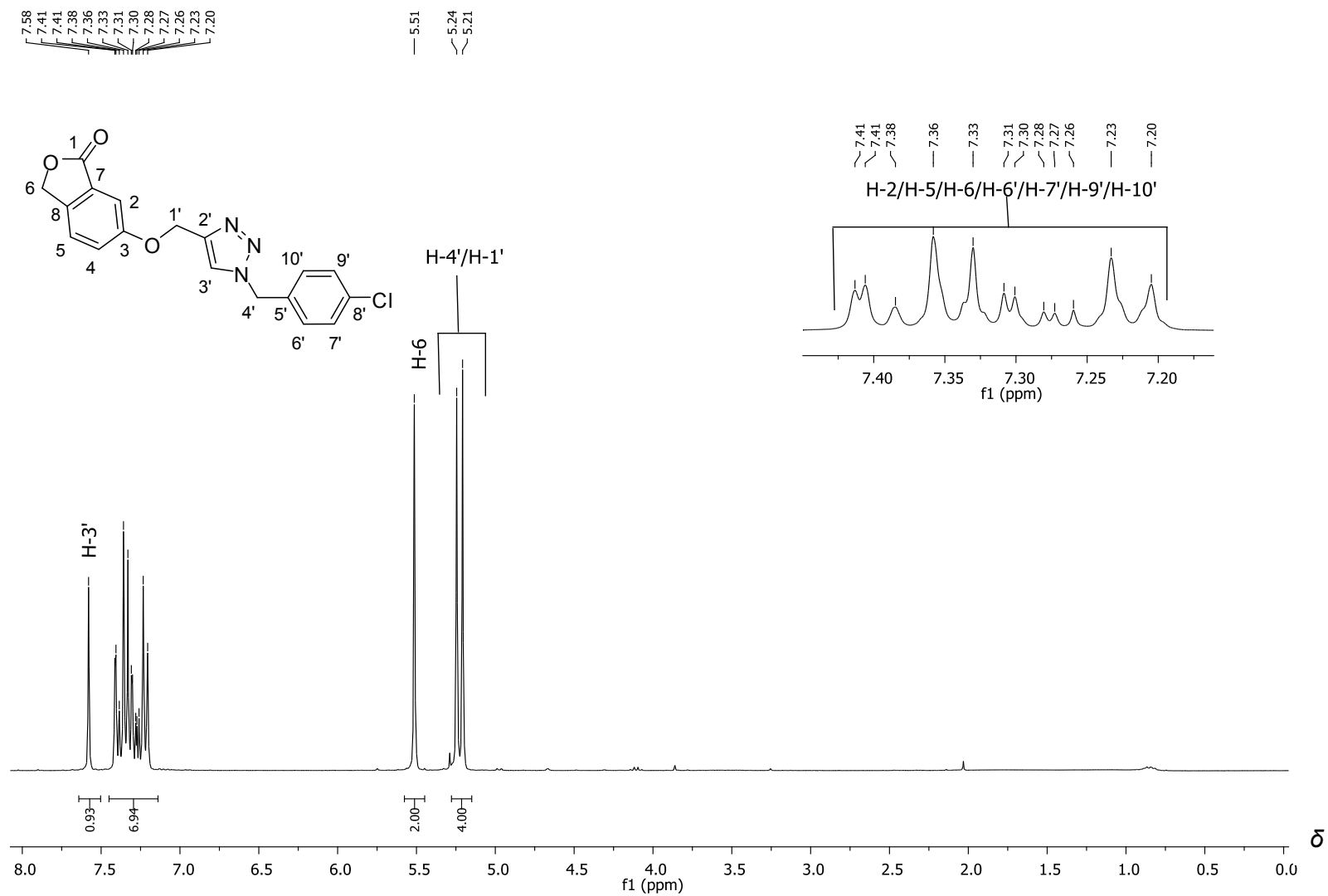
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **52**.



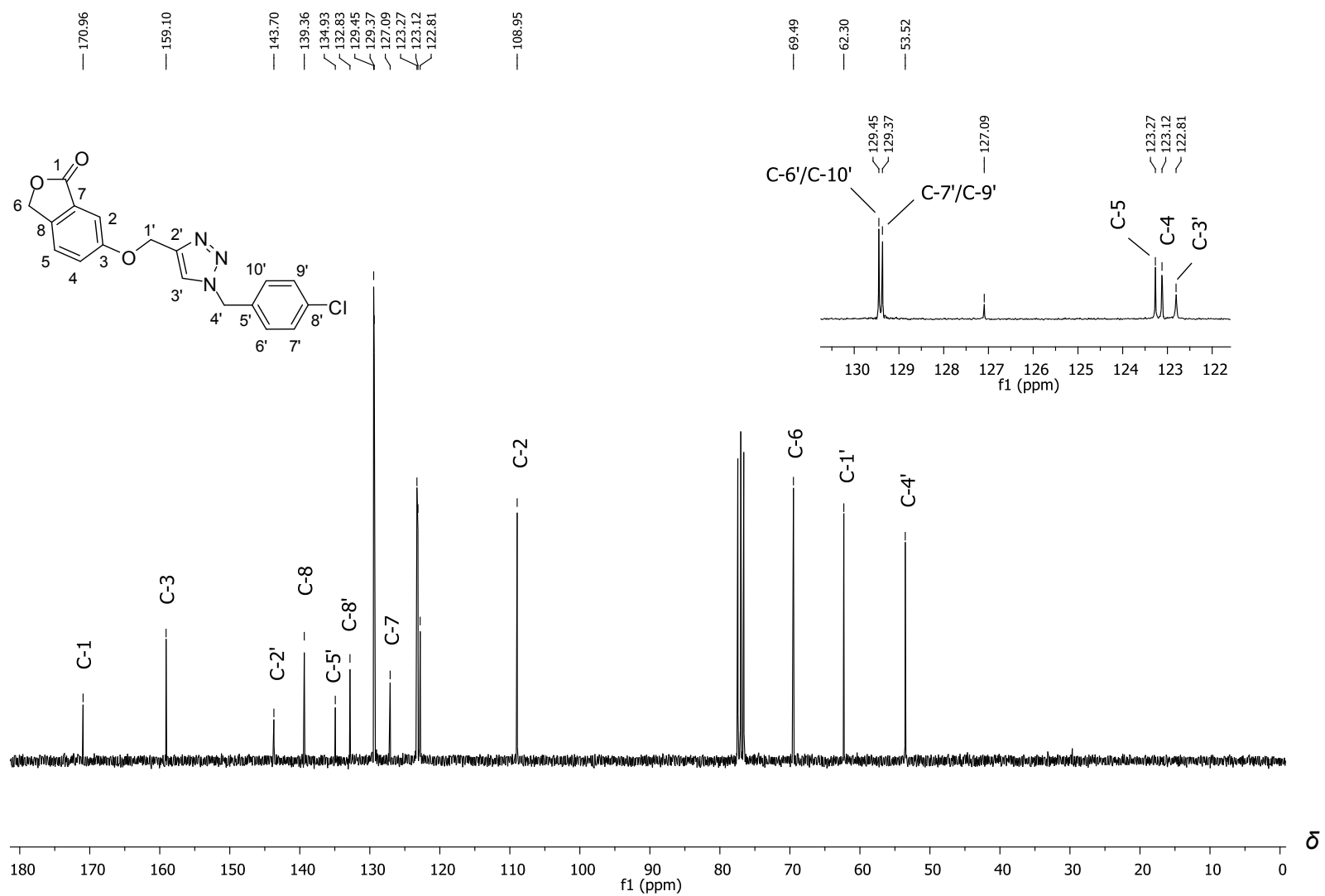
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **52**.



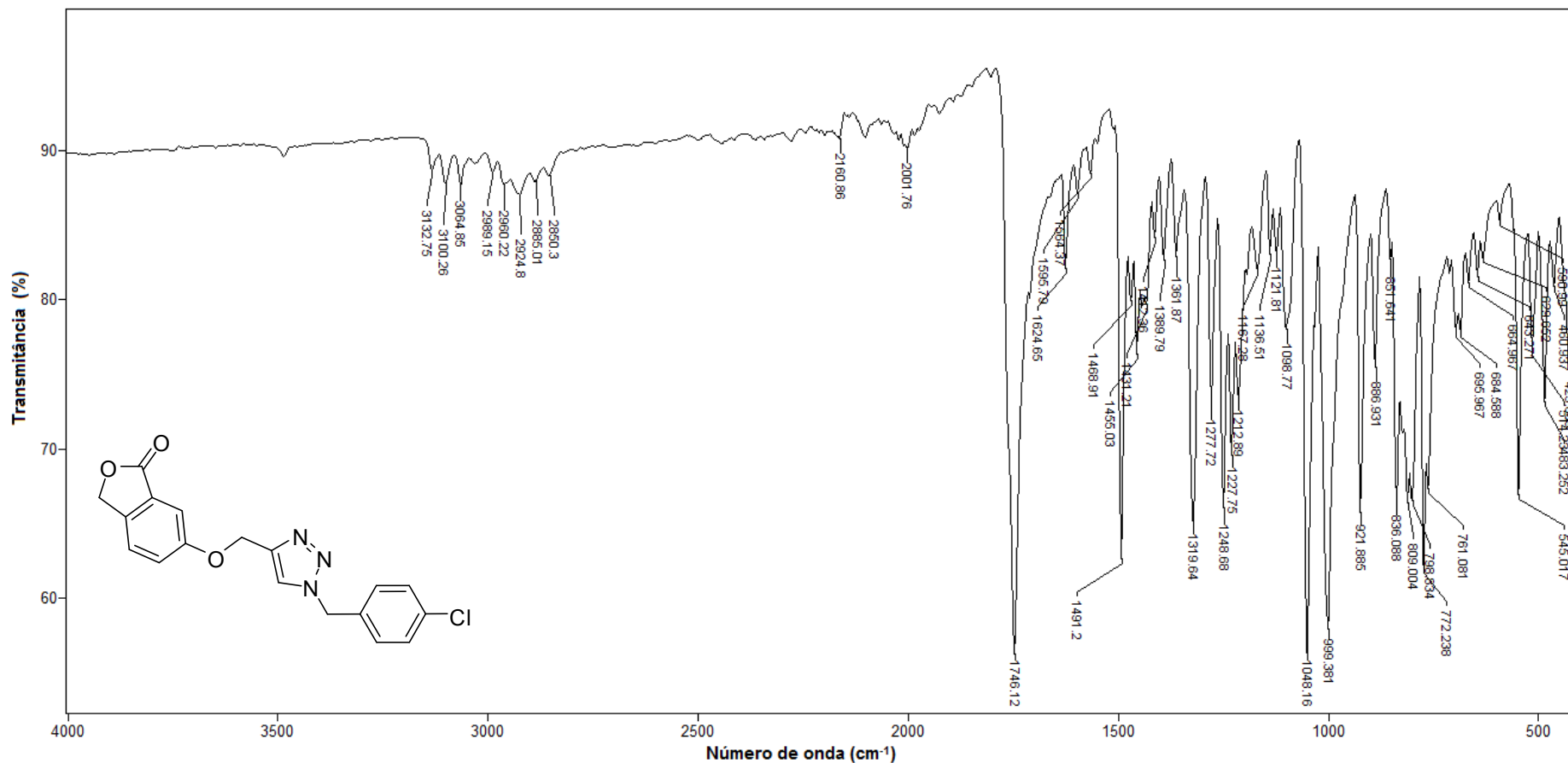
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **52**.



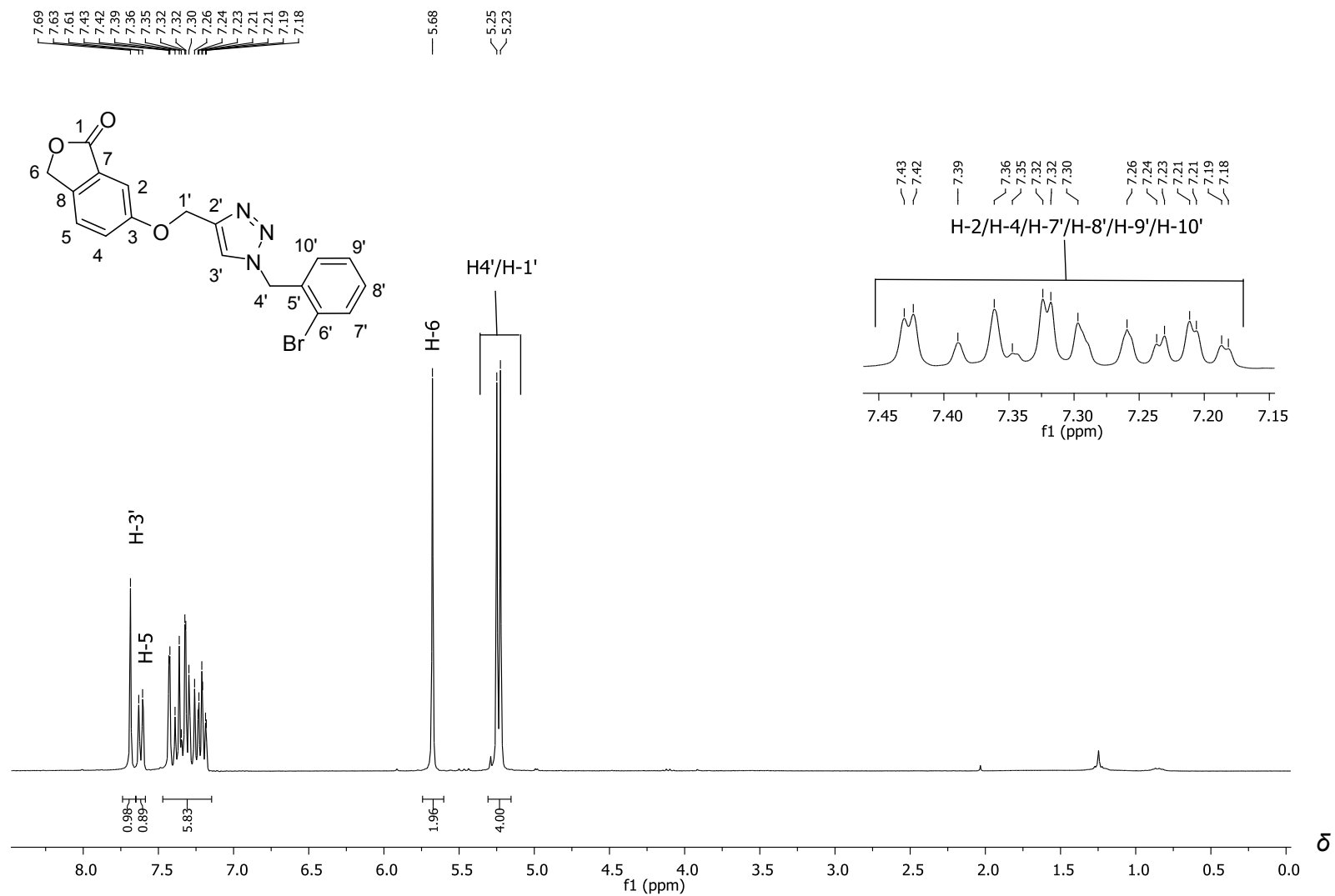
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **53**.



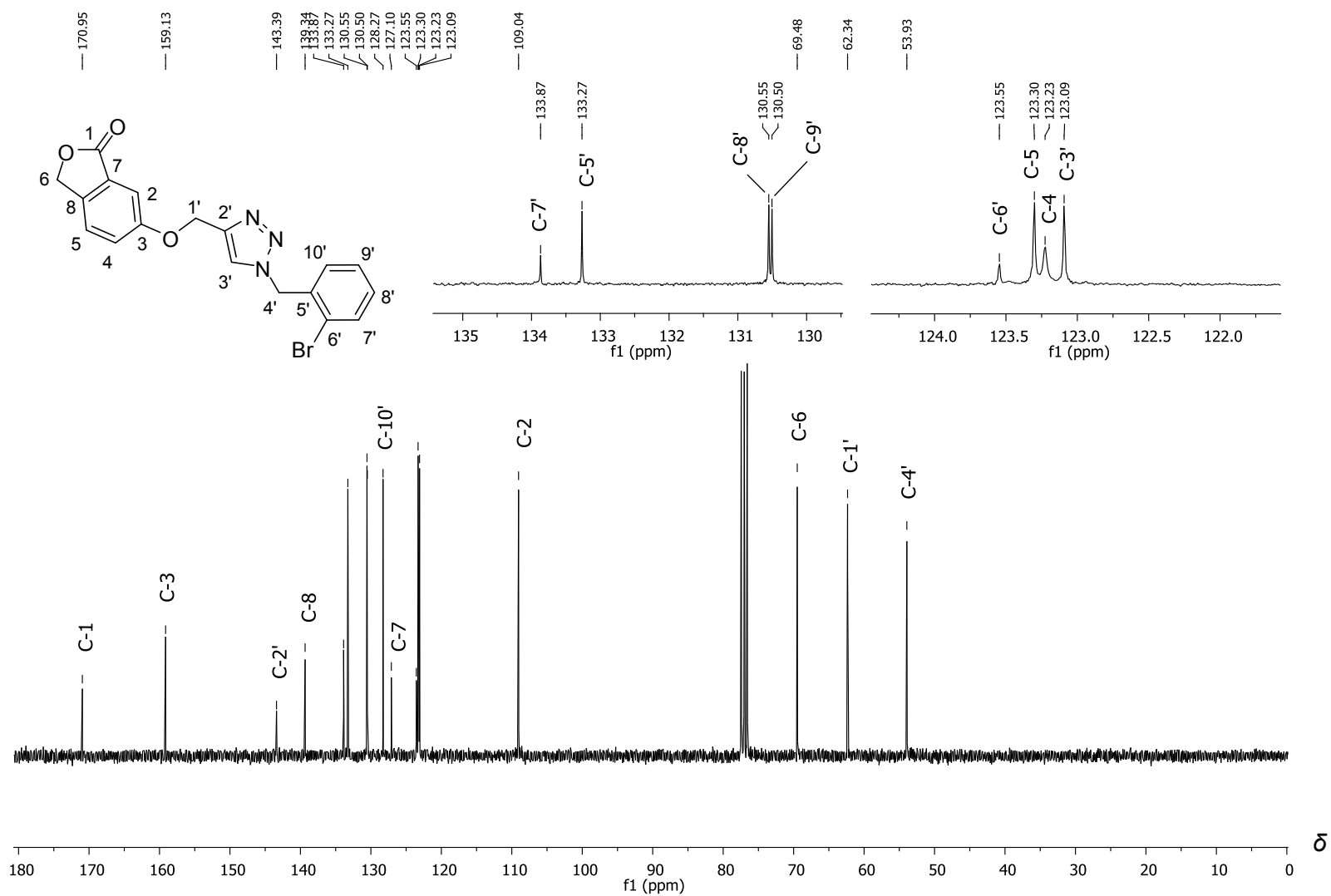
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **53**.



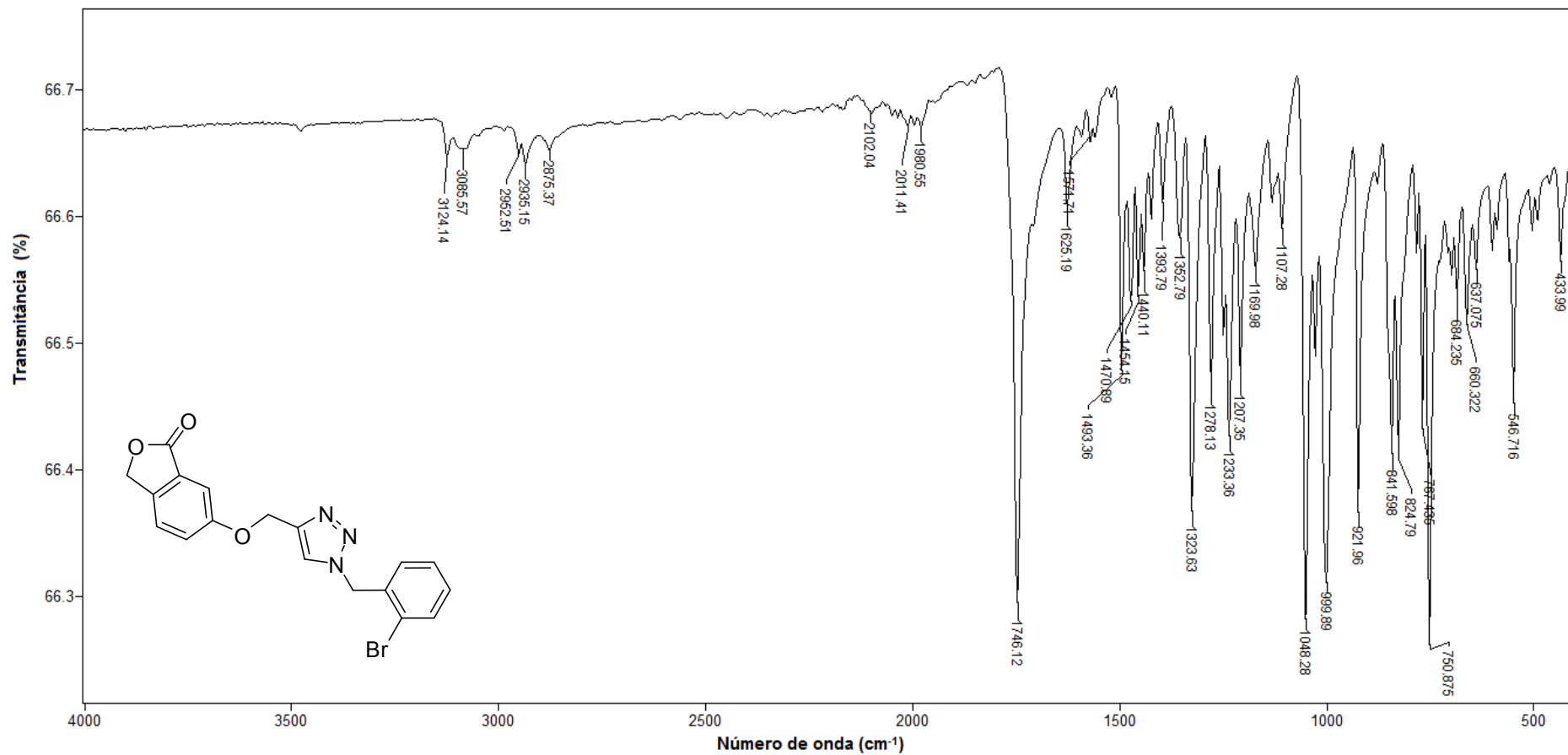
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **53**.



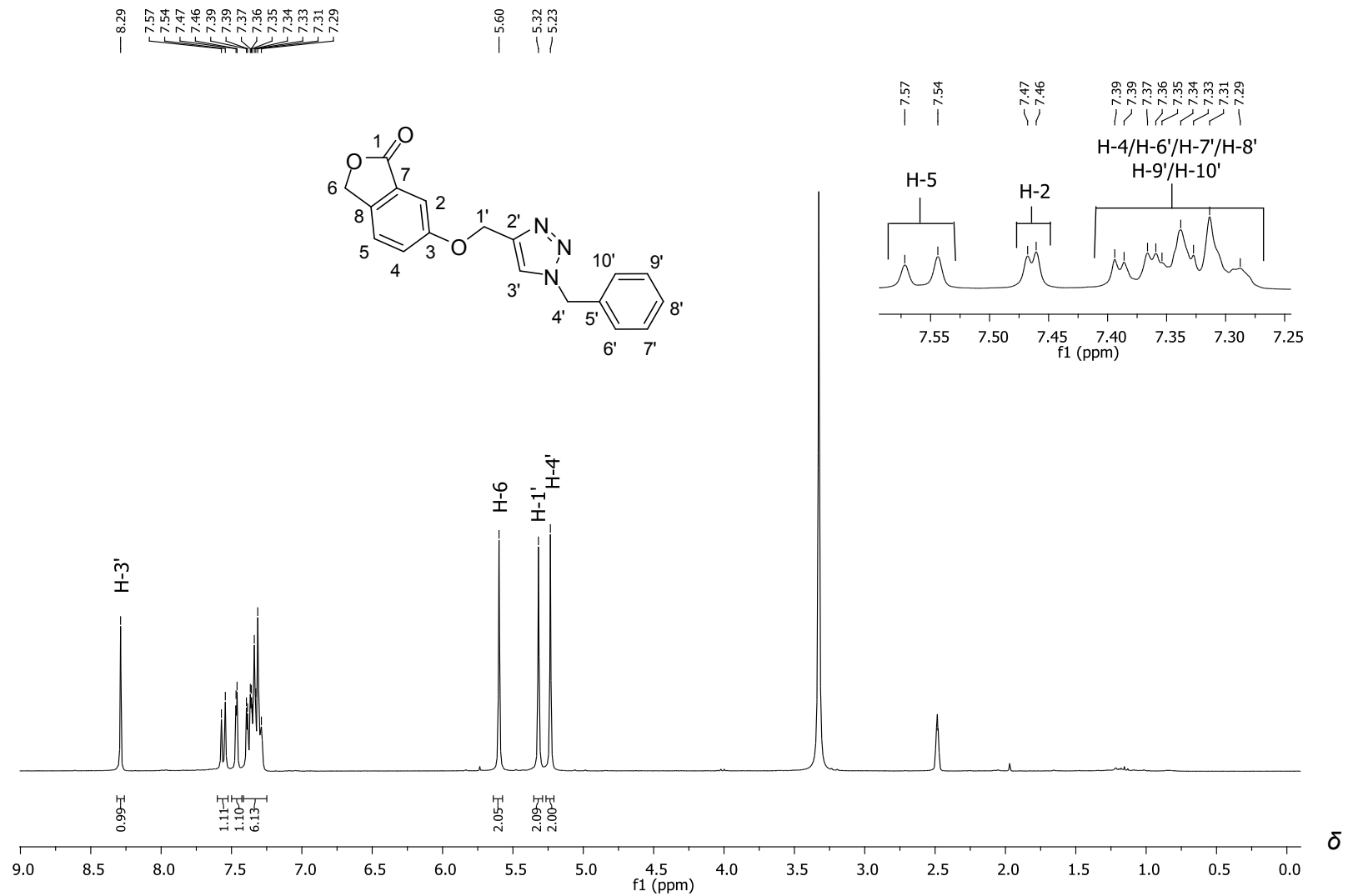
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **54**.



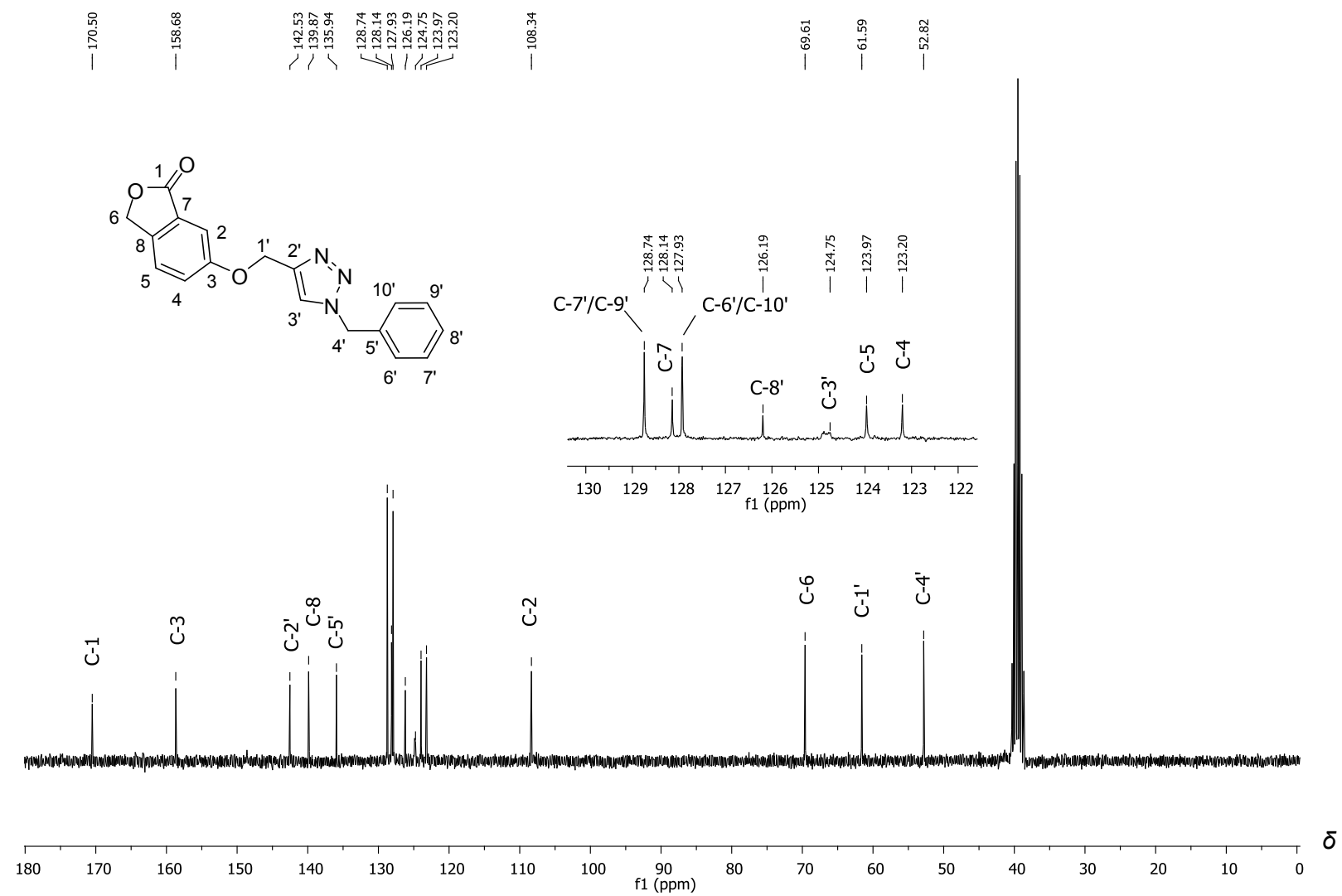
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **54**.



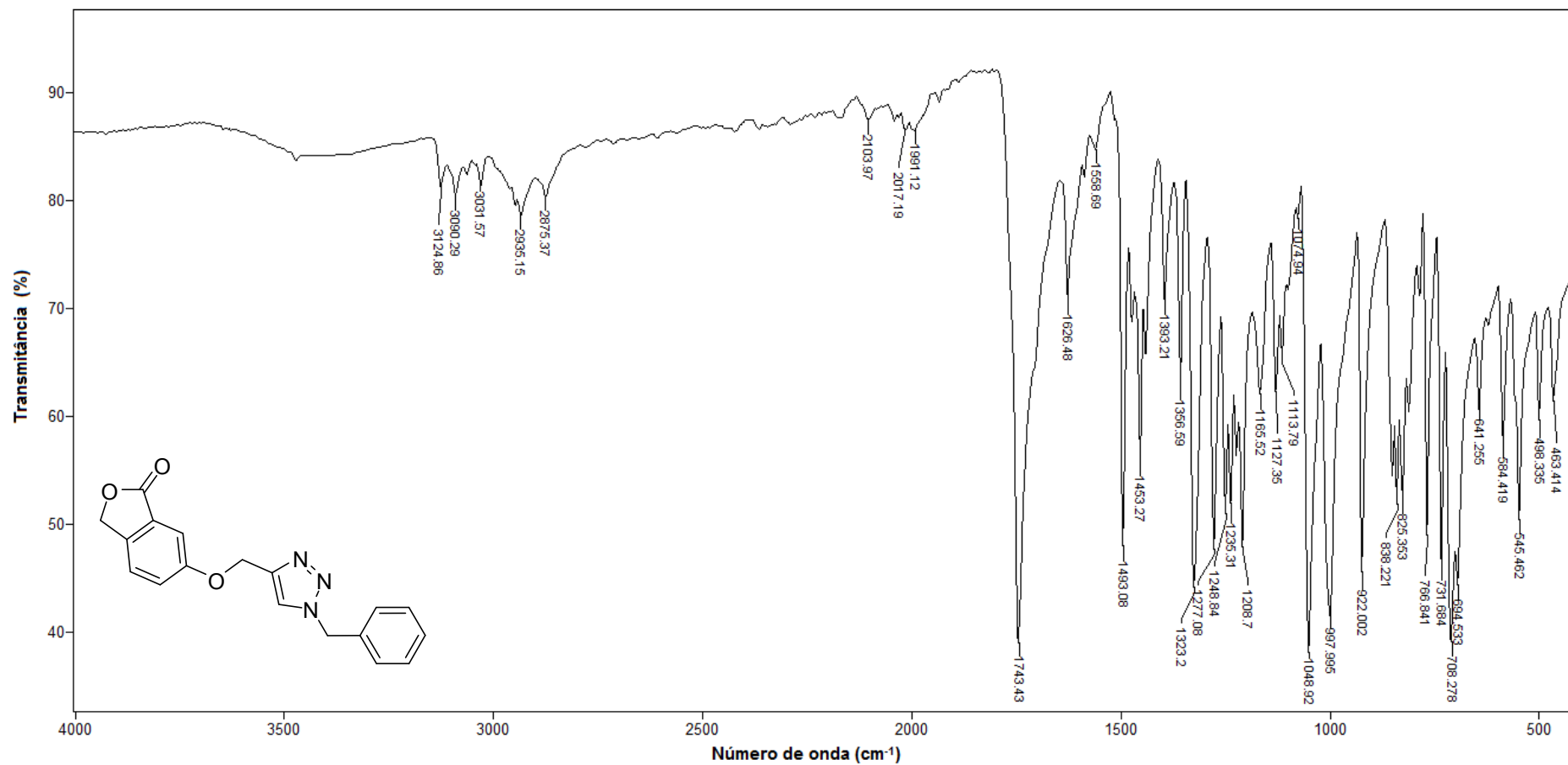
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **54**.



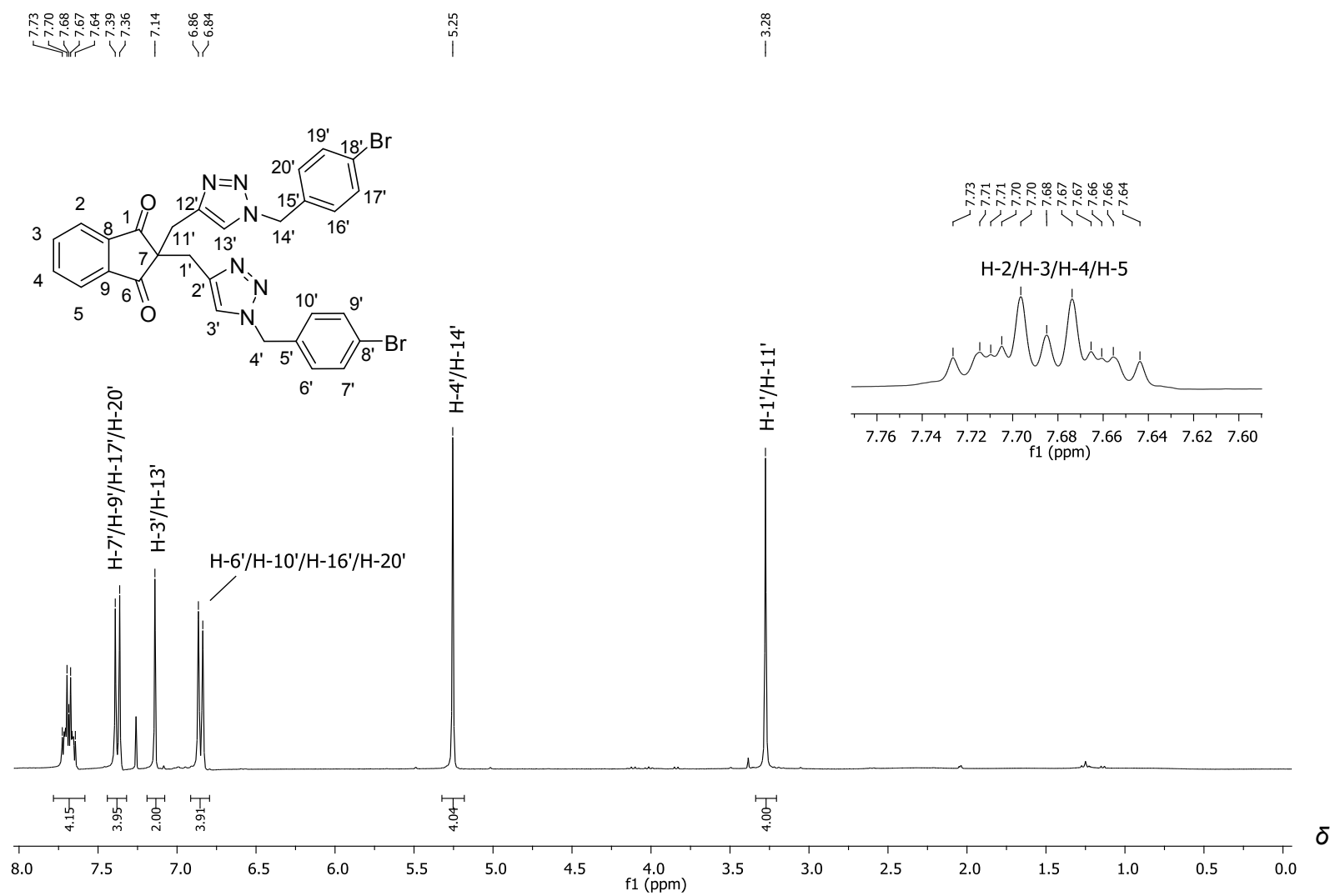
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **55**.



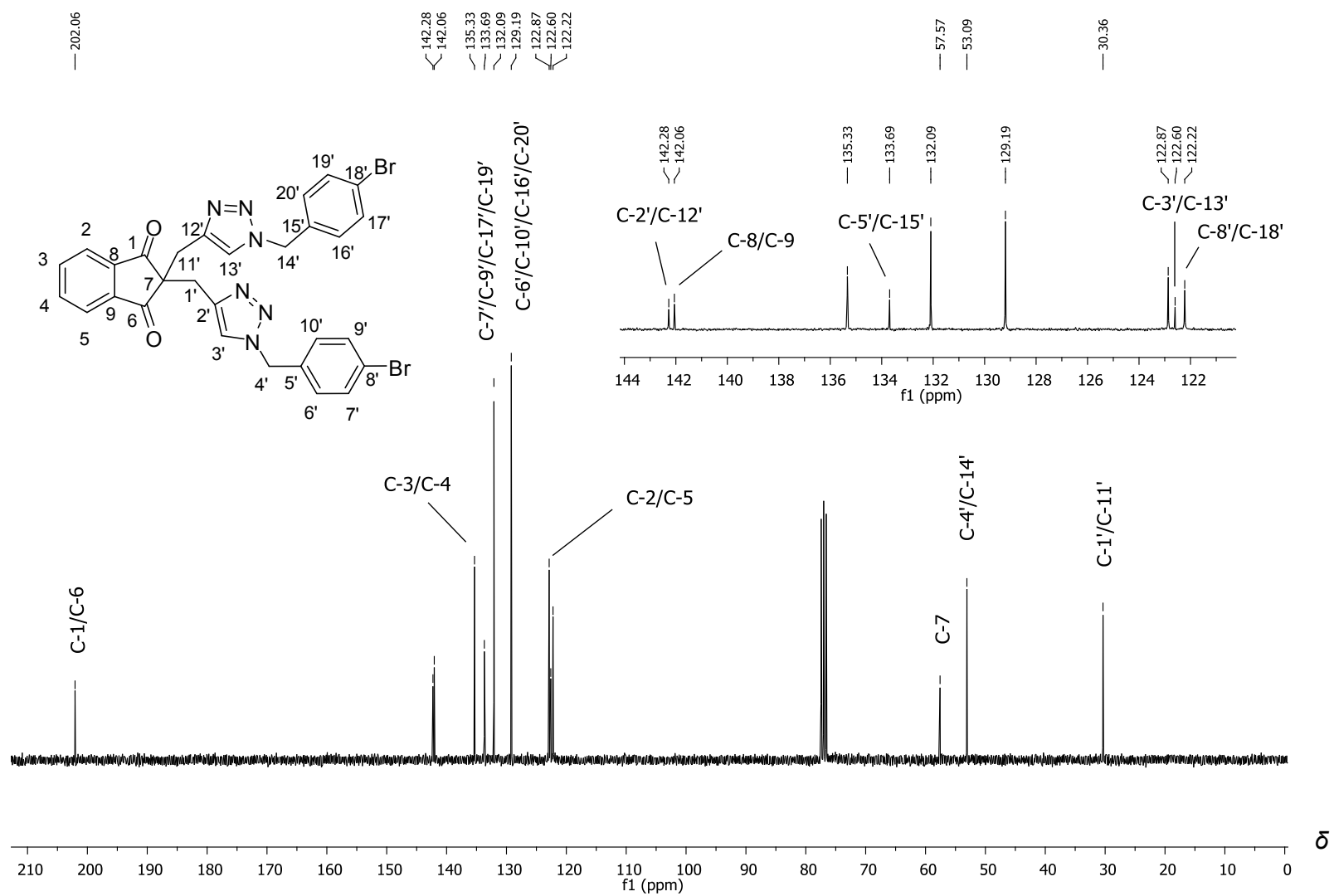
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **55**.



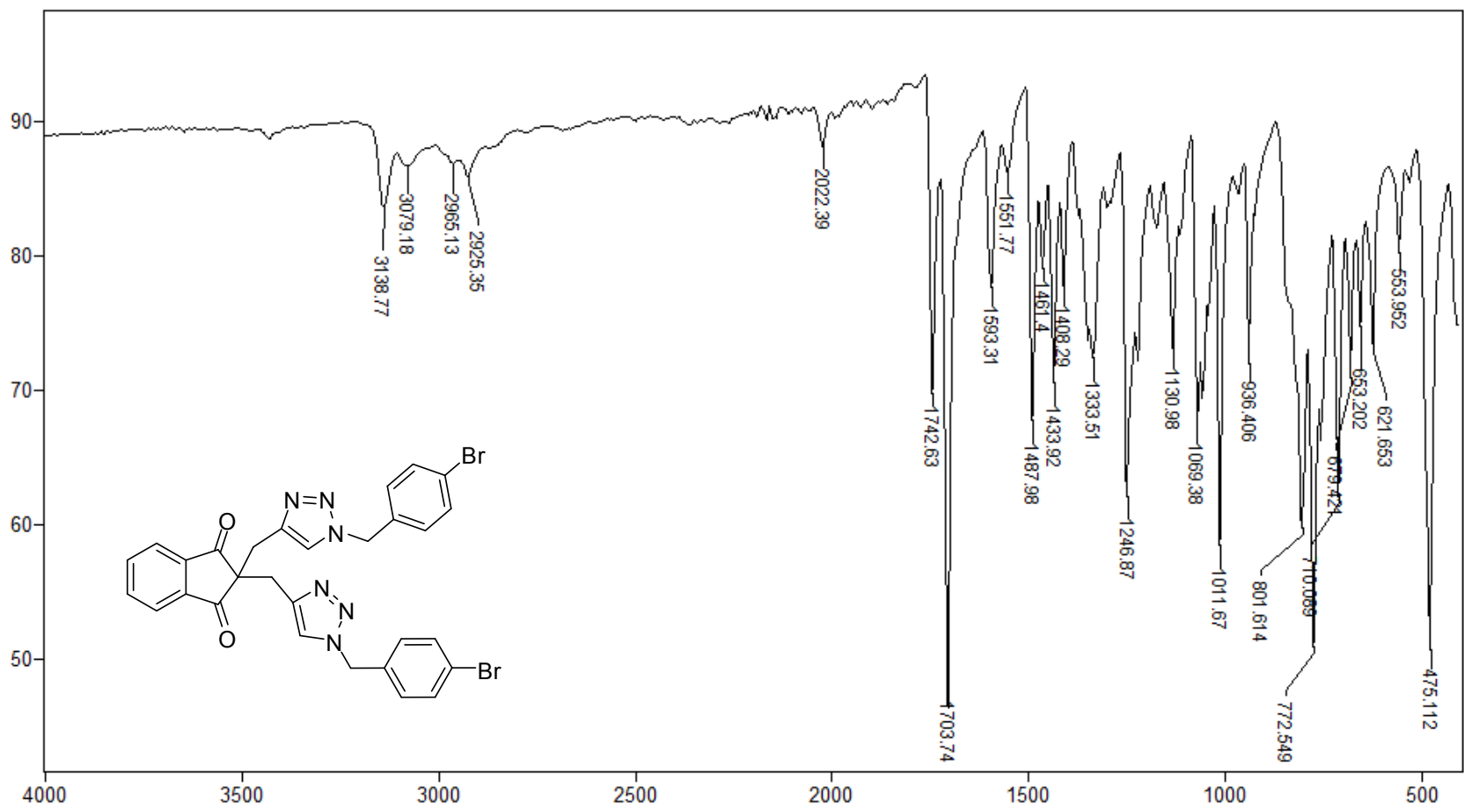
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **55**.



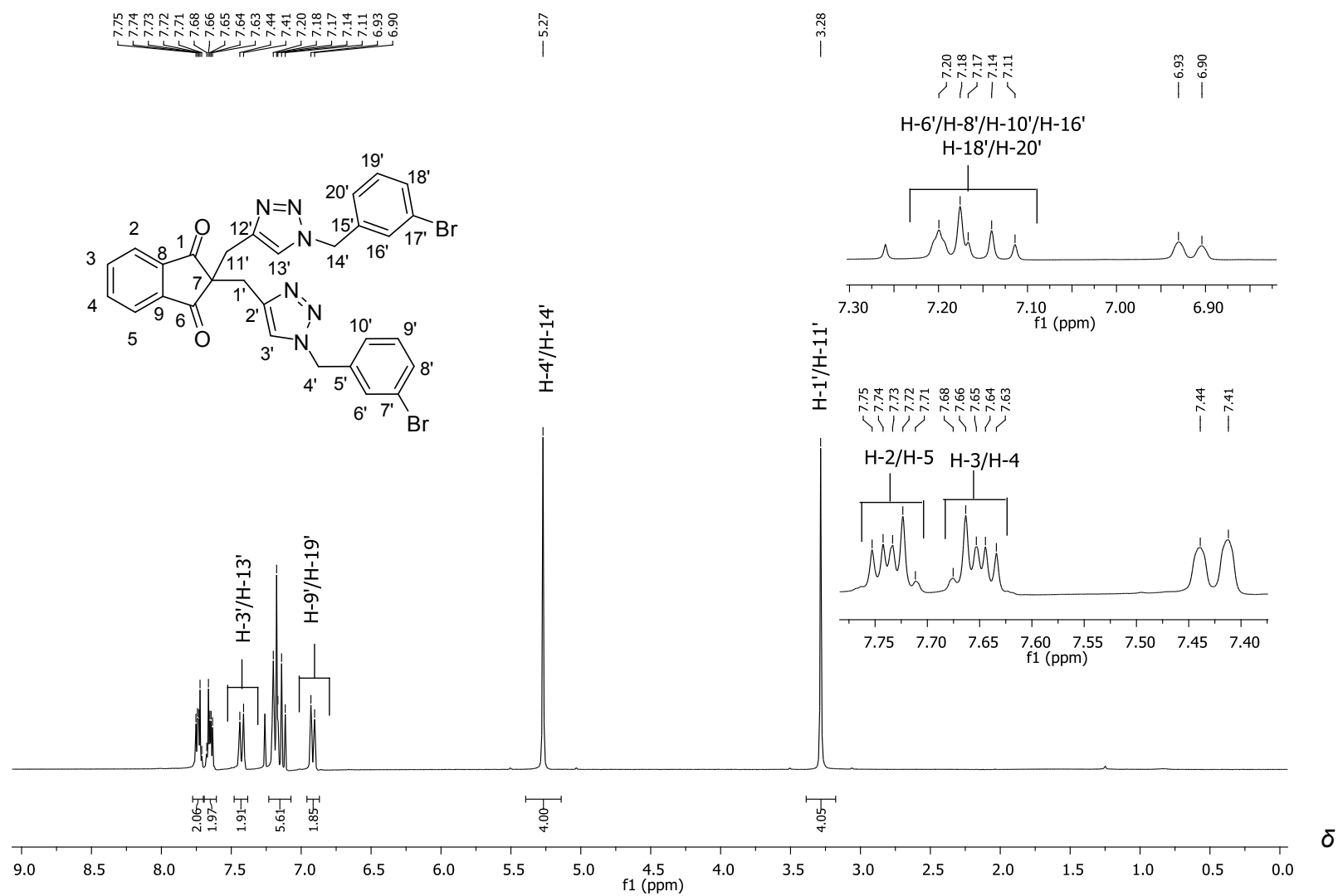
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **56**.



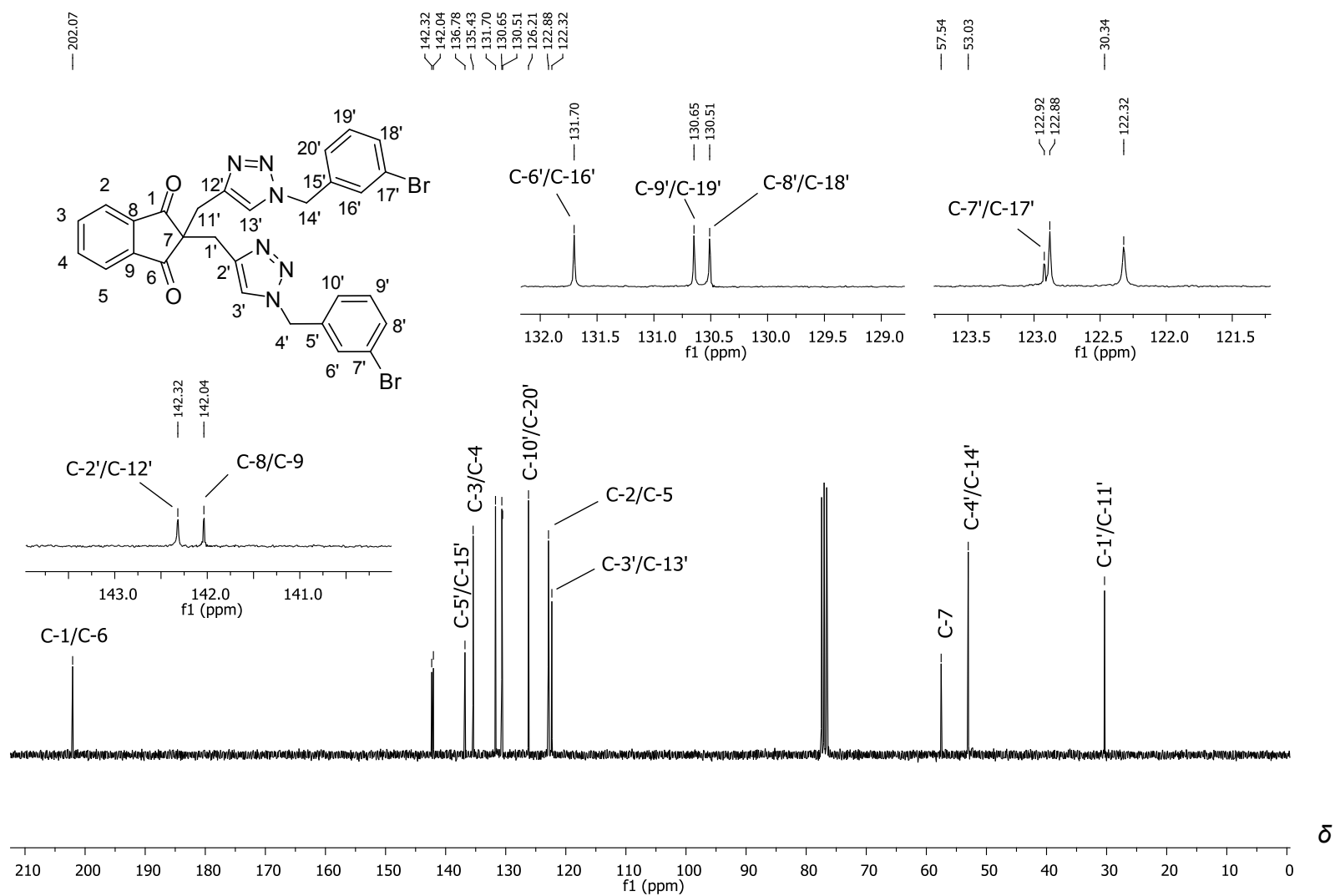
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **56**.



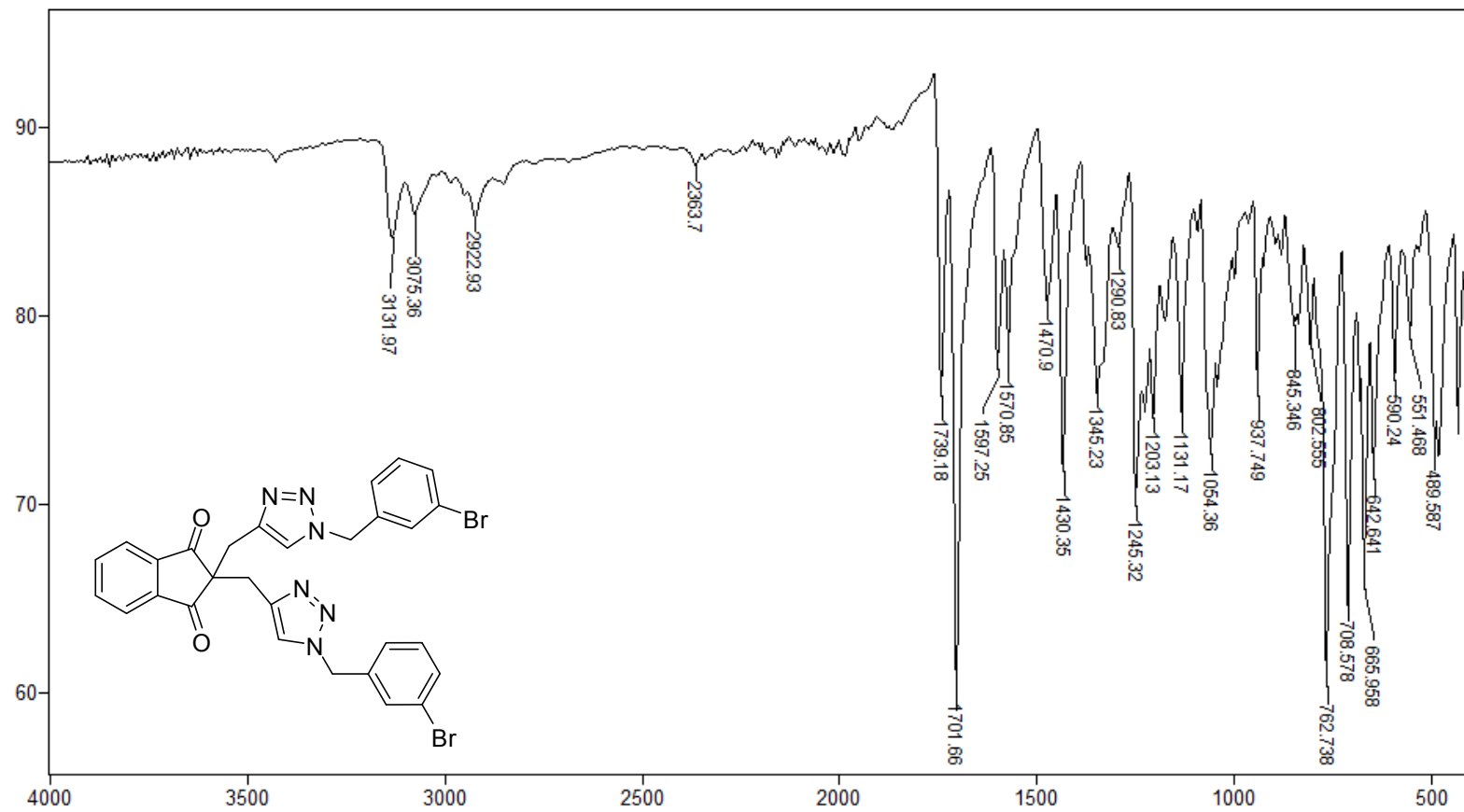
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **56**.



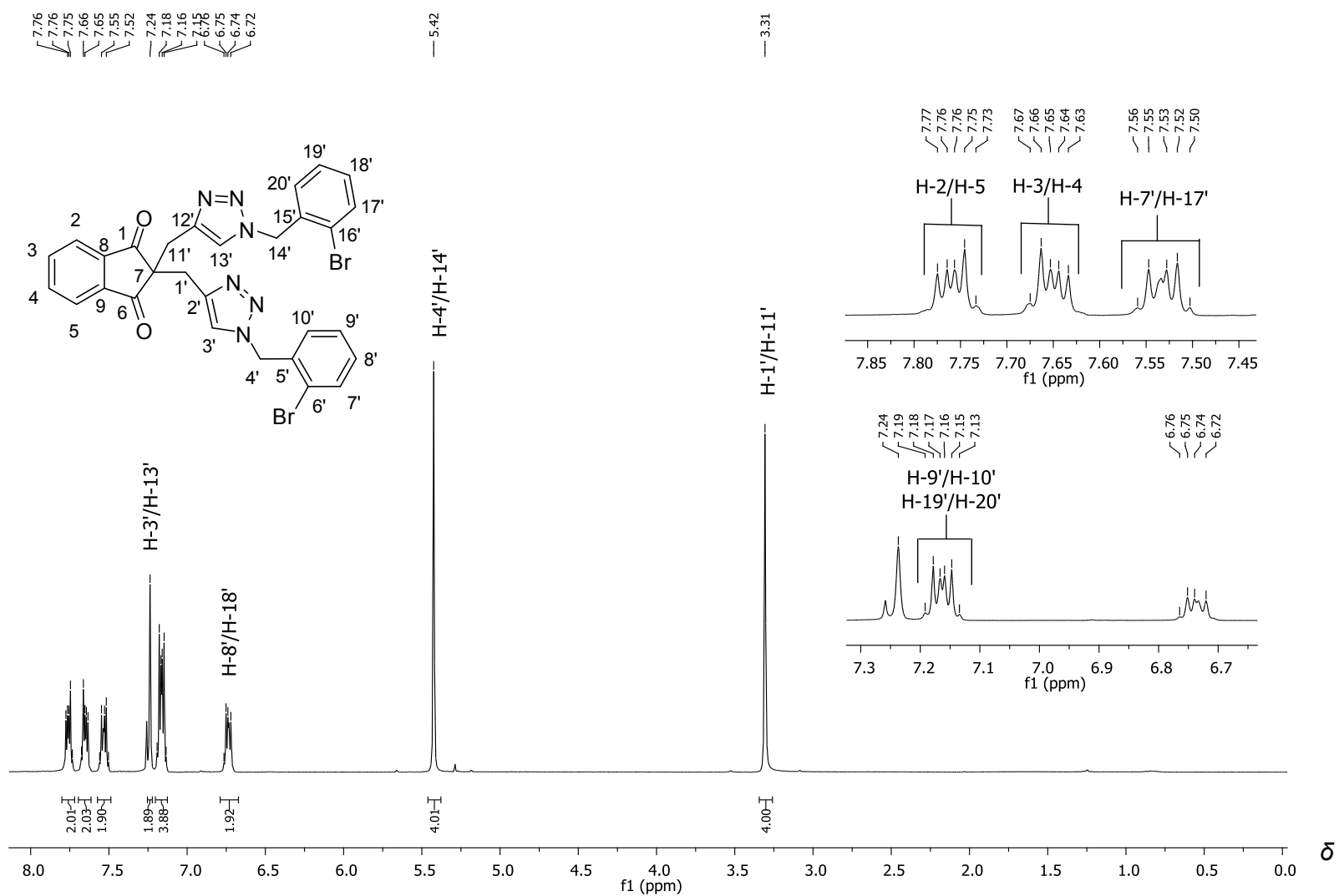
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **57**.



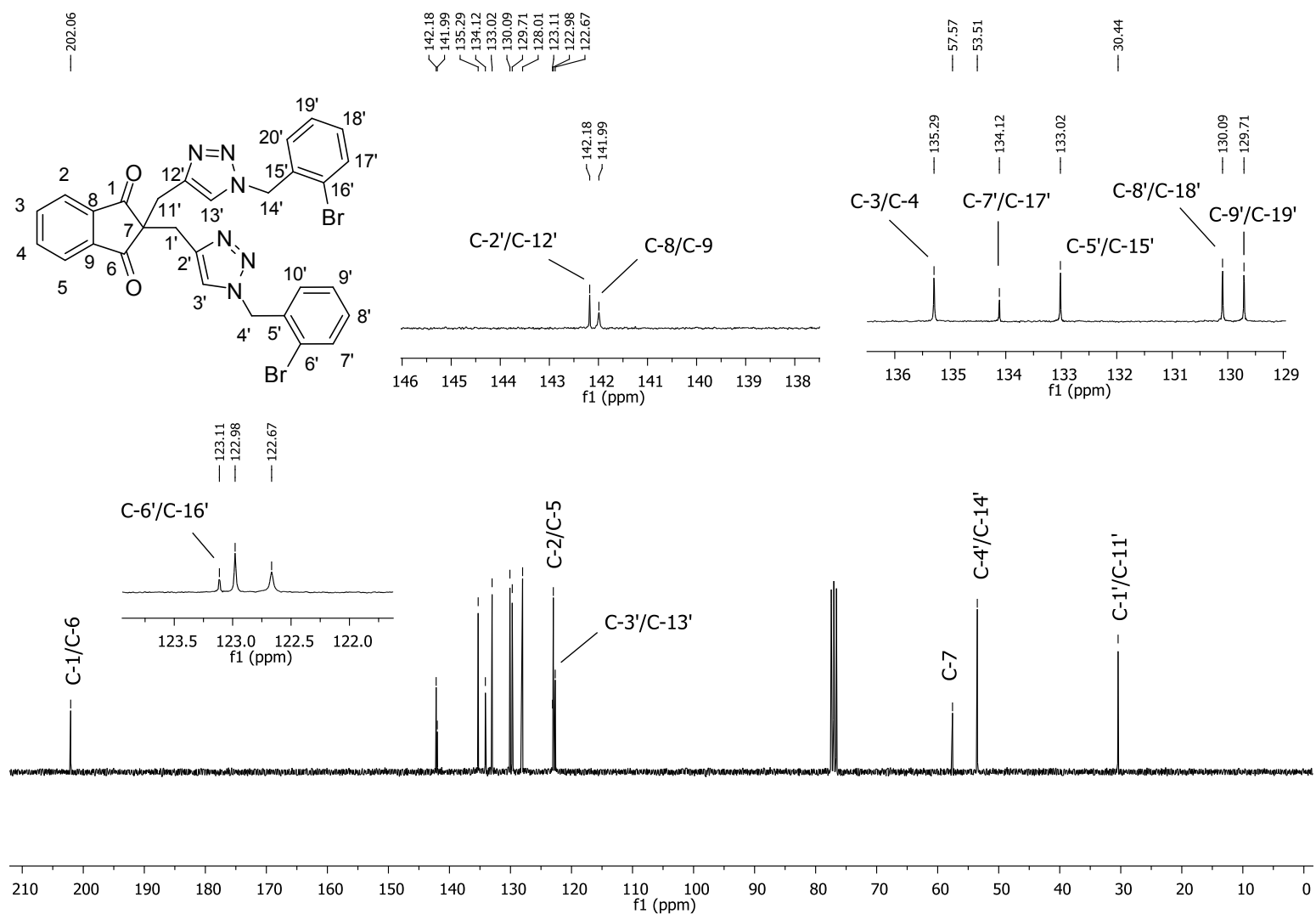
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **57**.



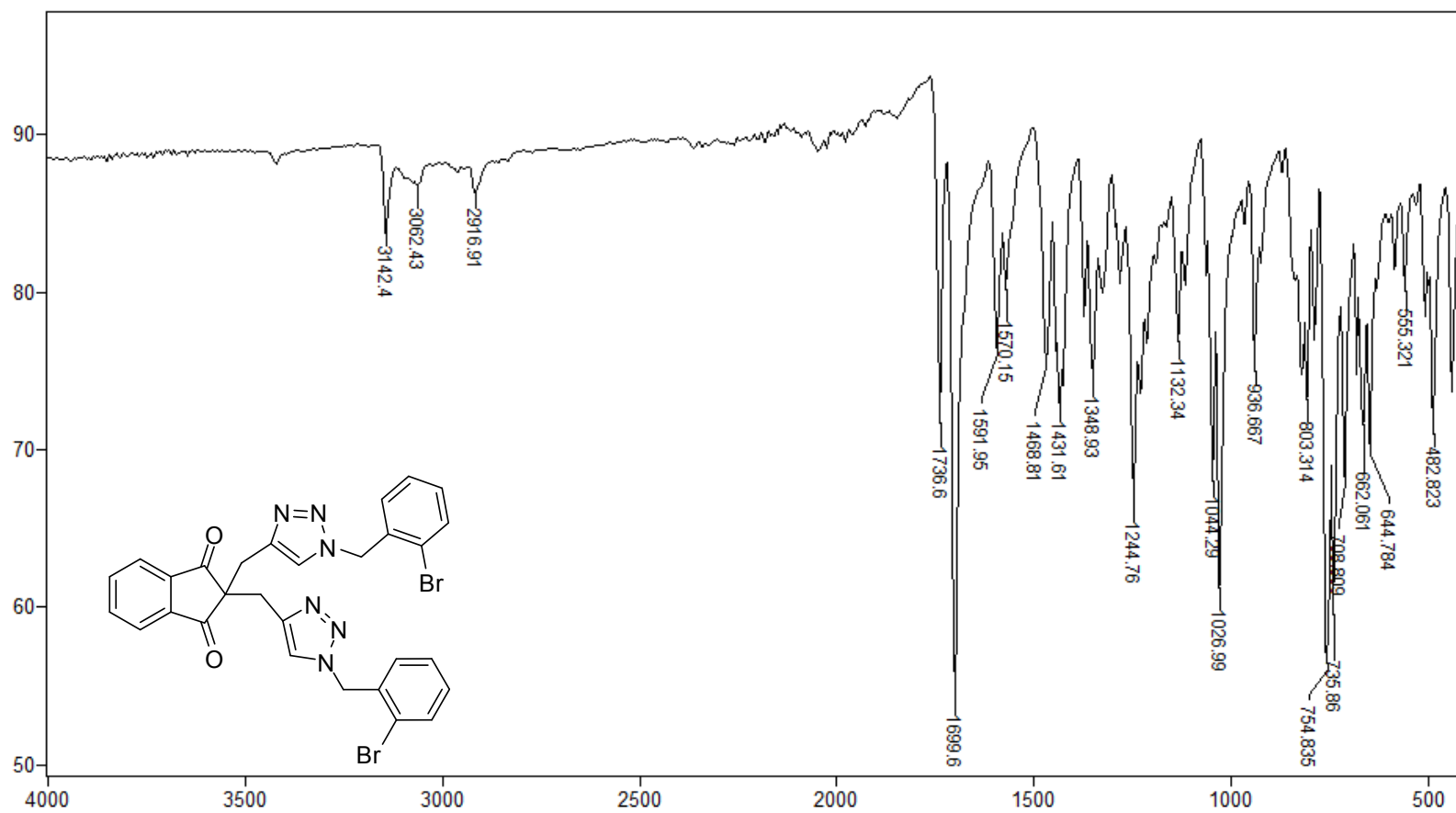
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **57**.



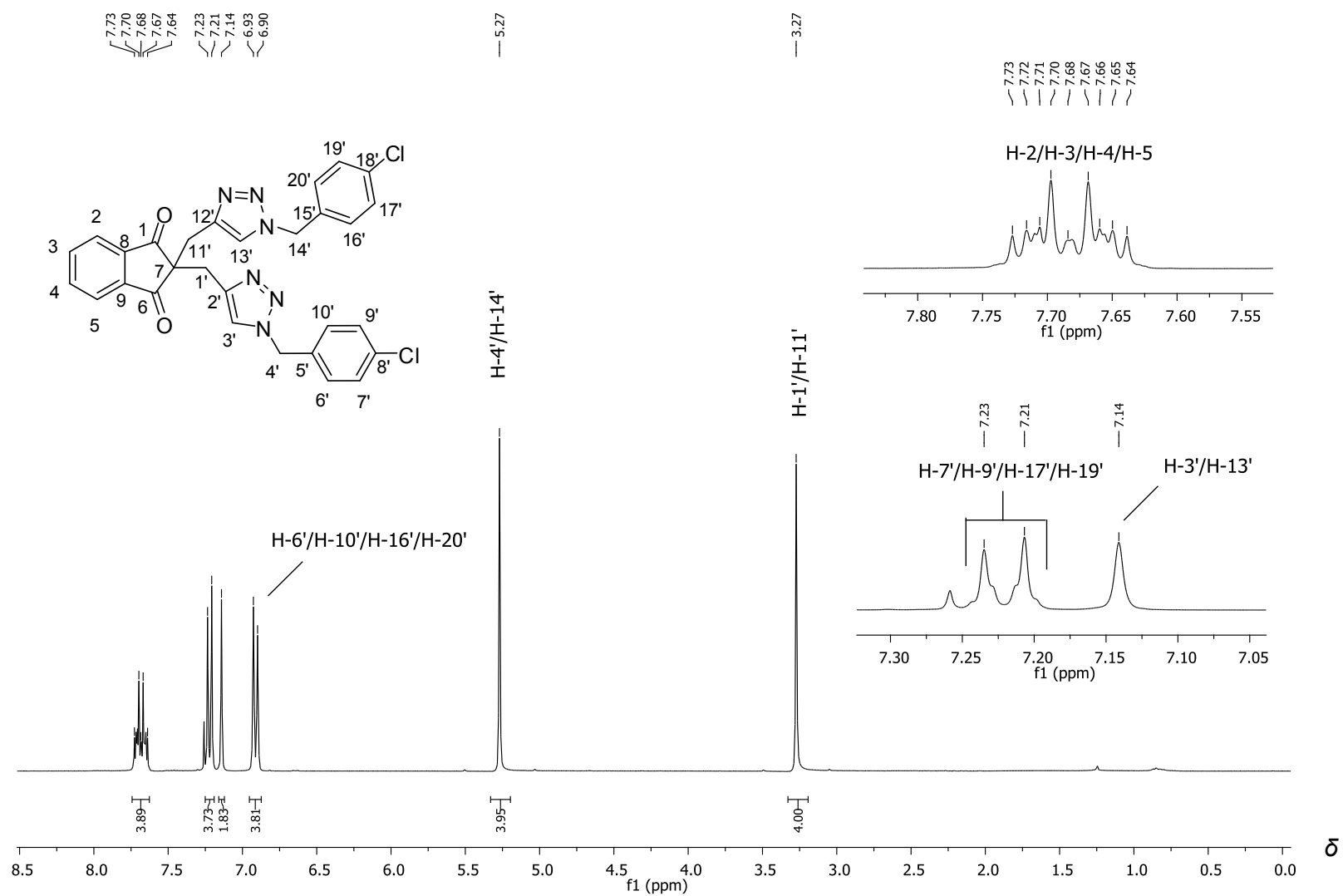
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **58**.



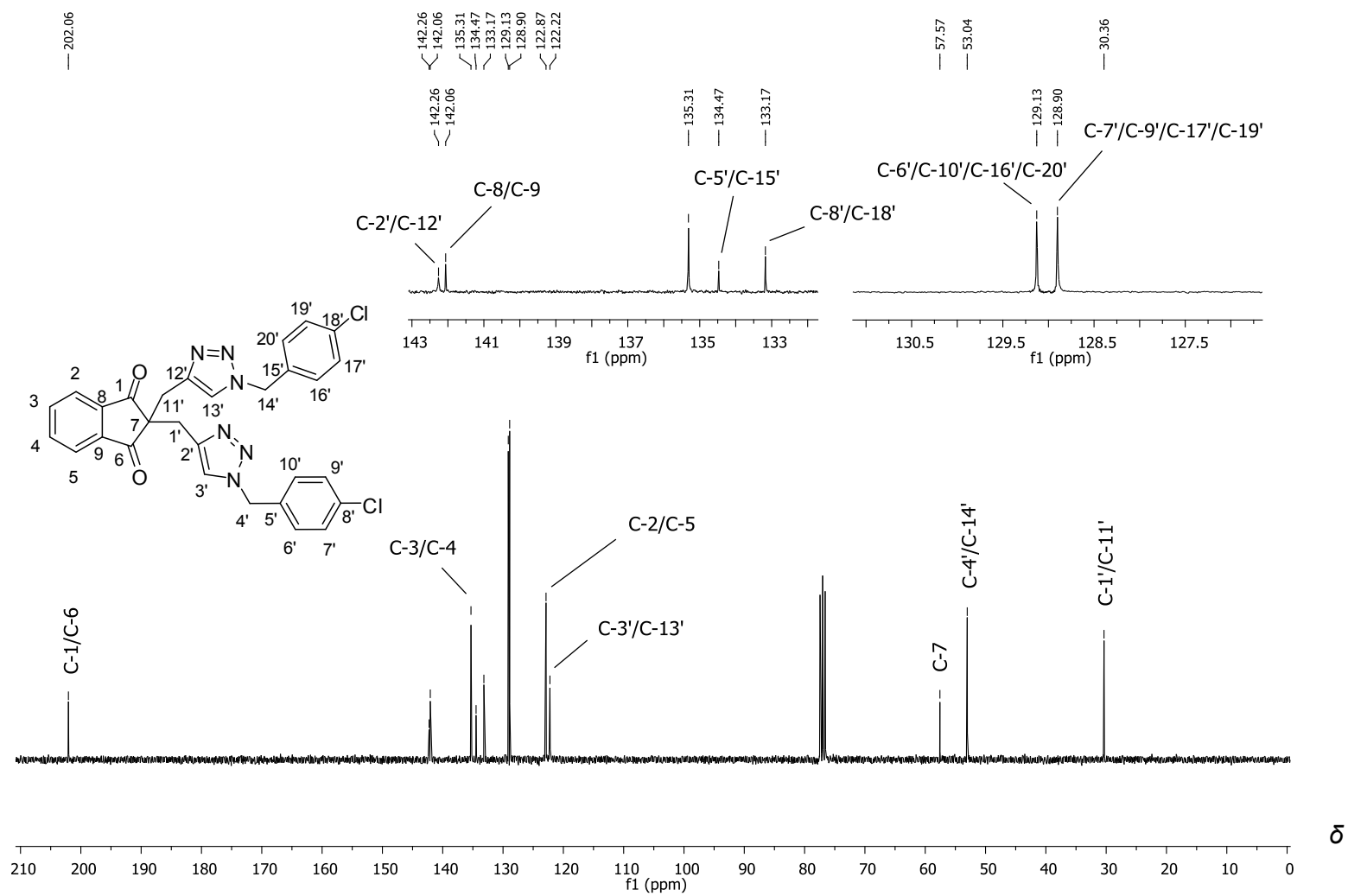
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58**.



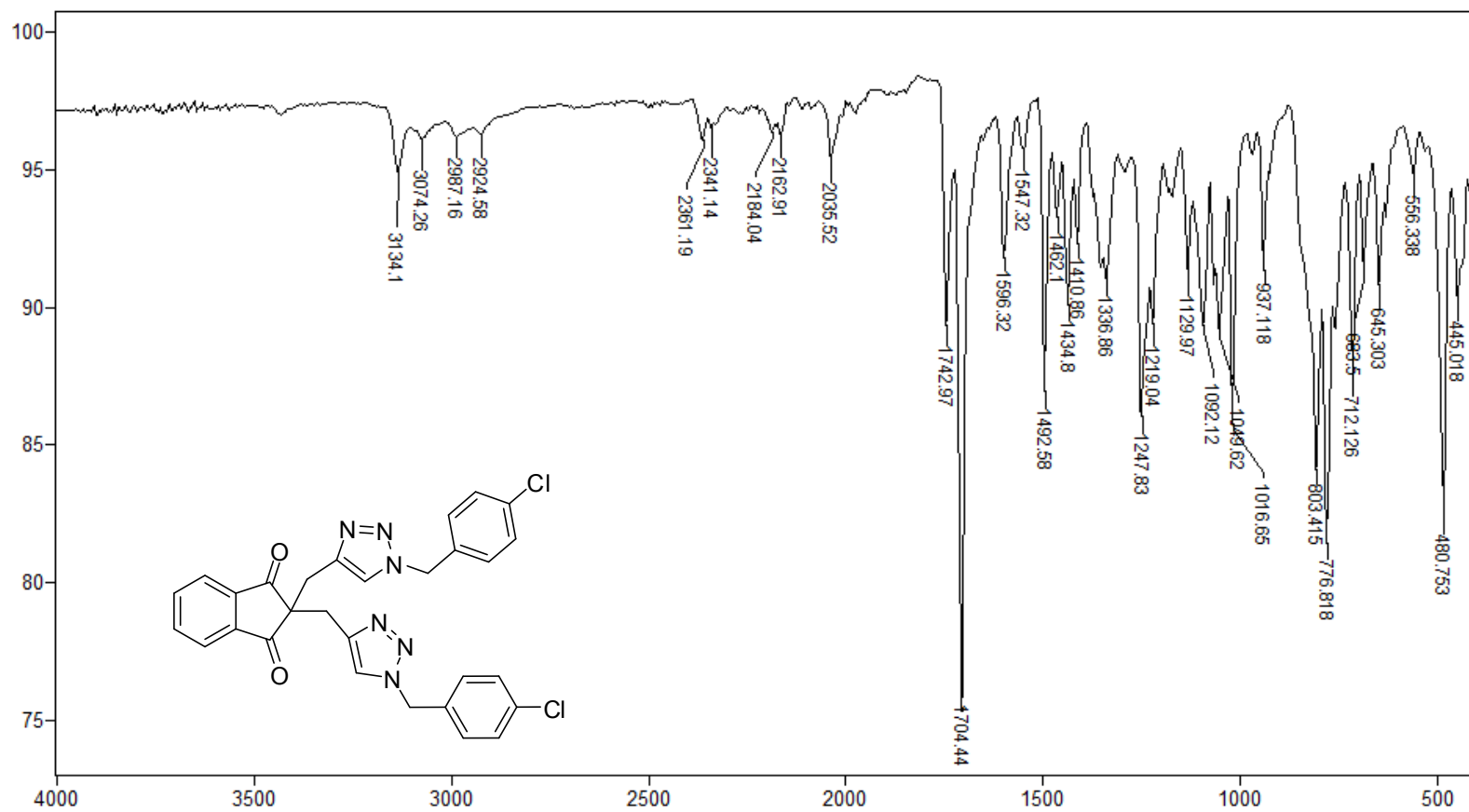
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **58**.



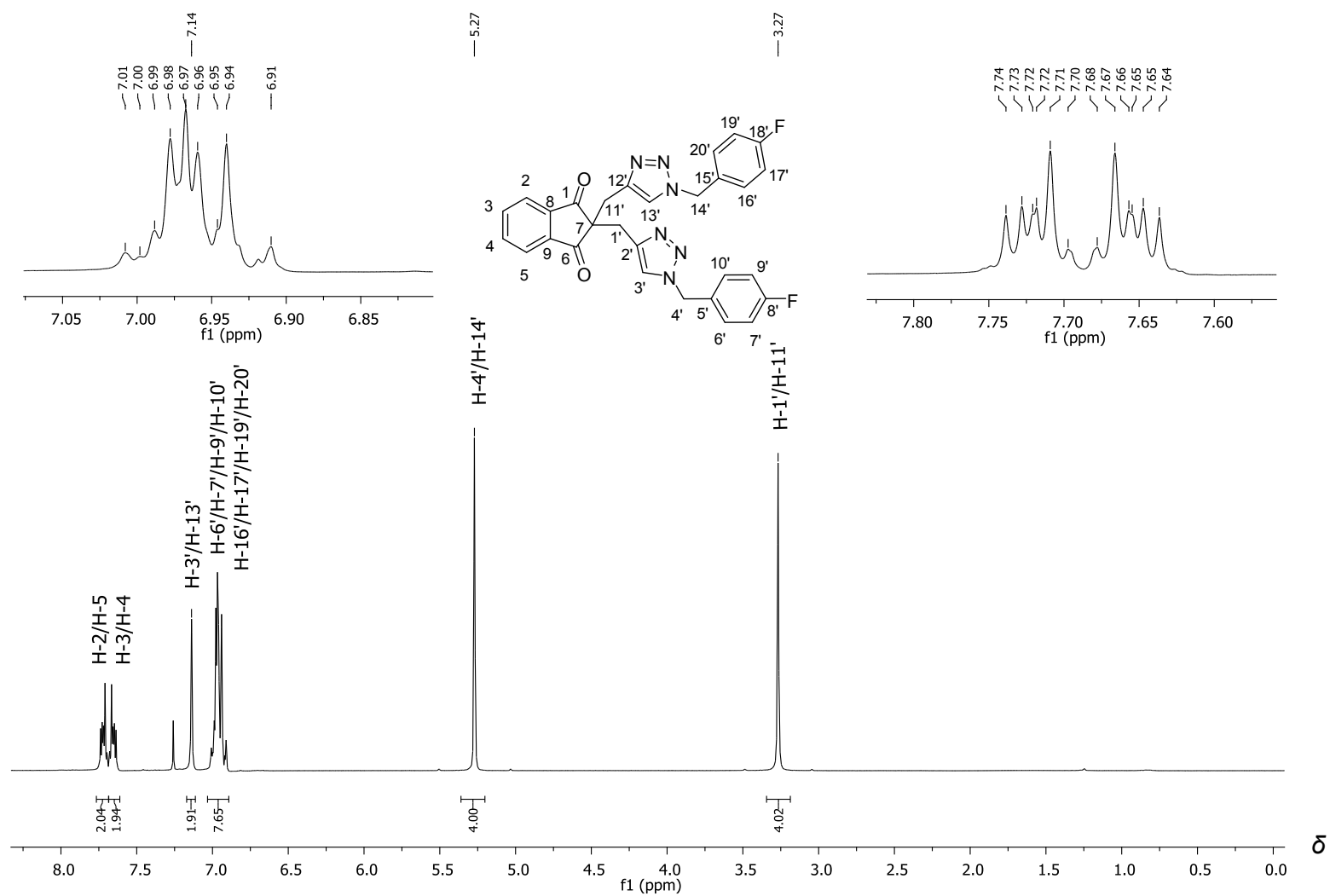
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **59**.



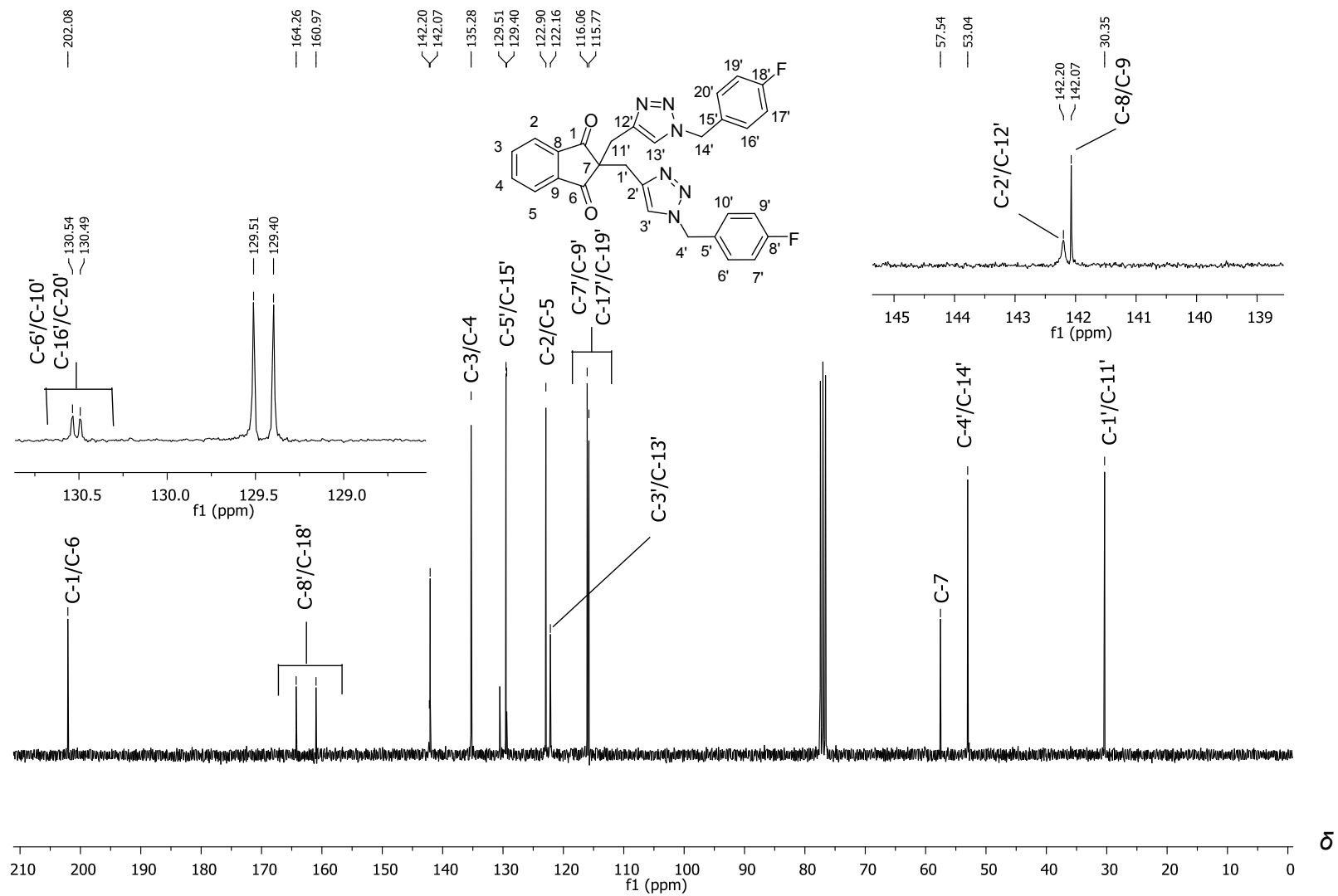
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **59**.



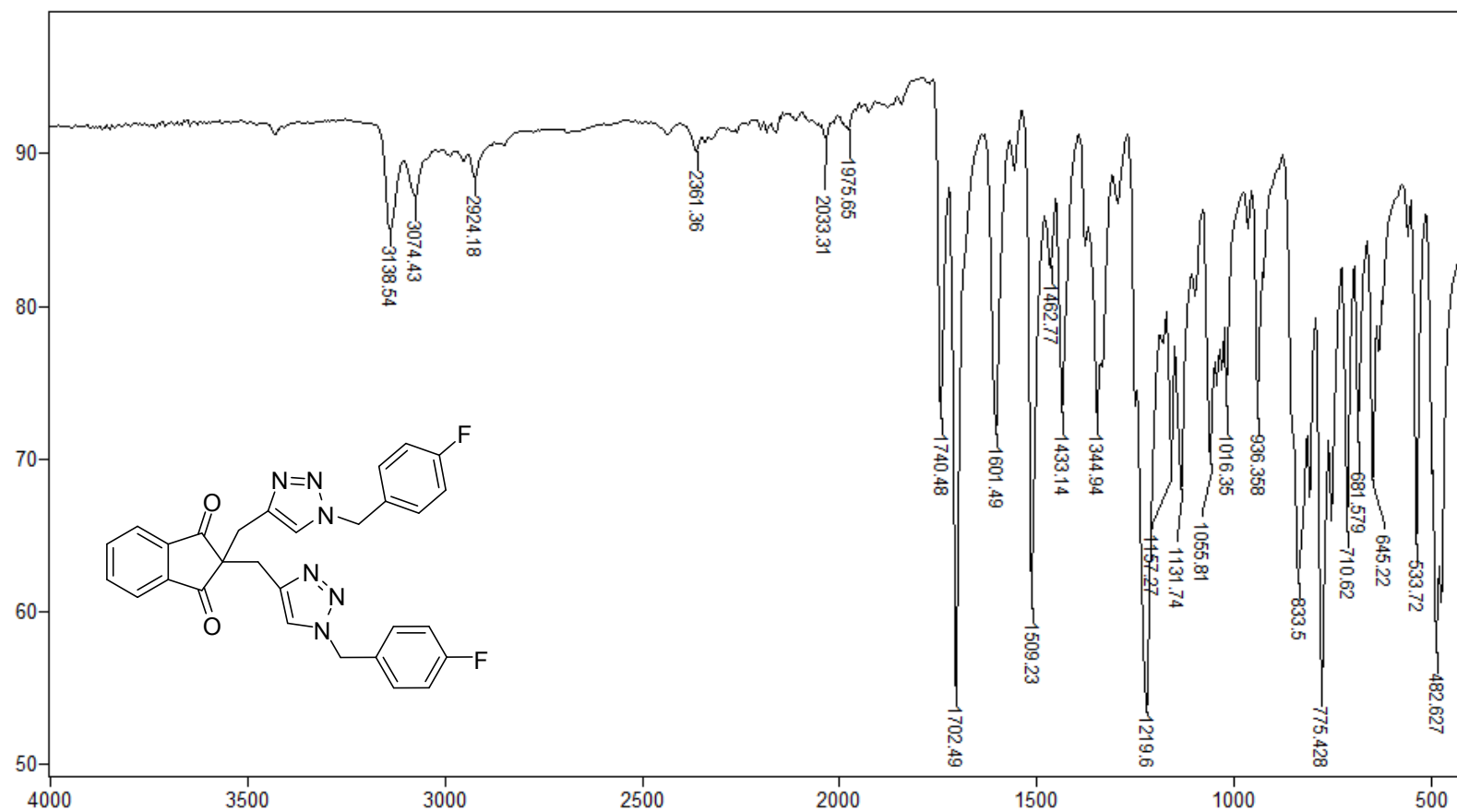
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **59**.



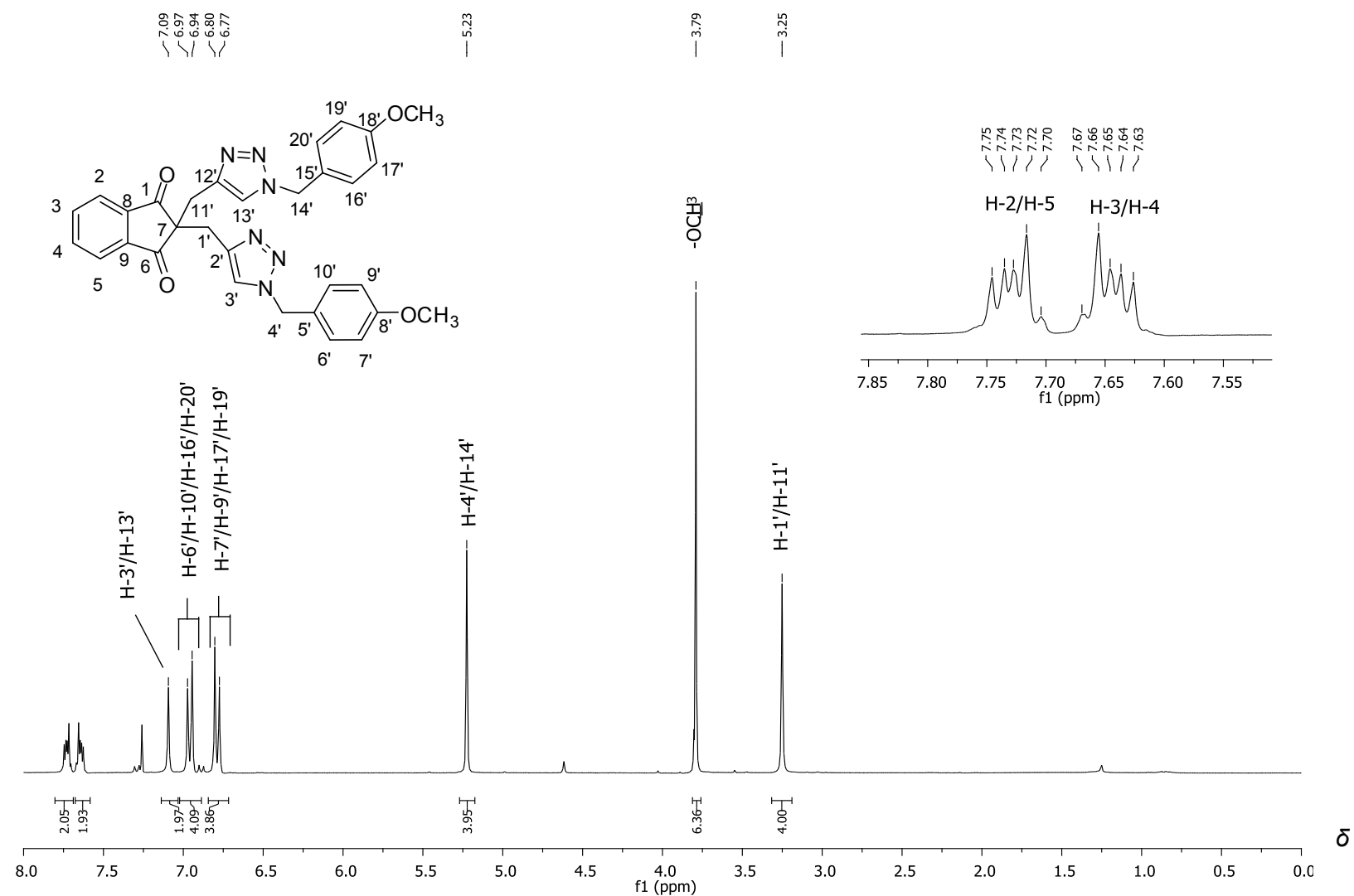
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **60**.



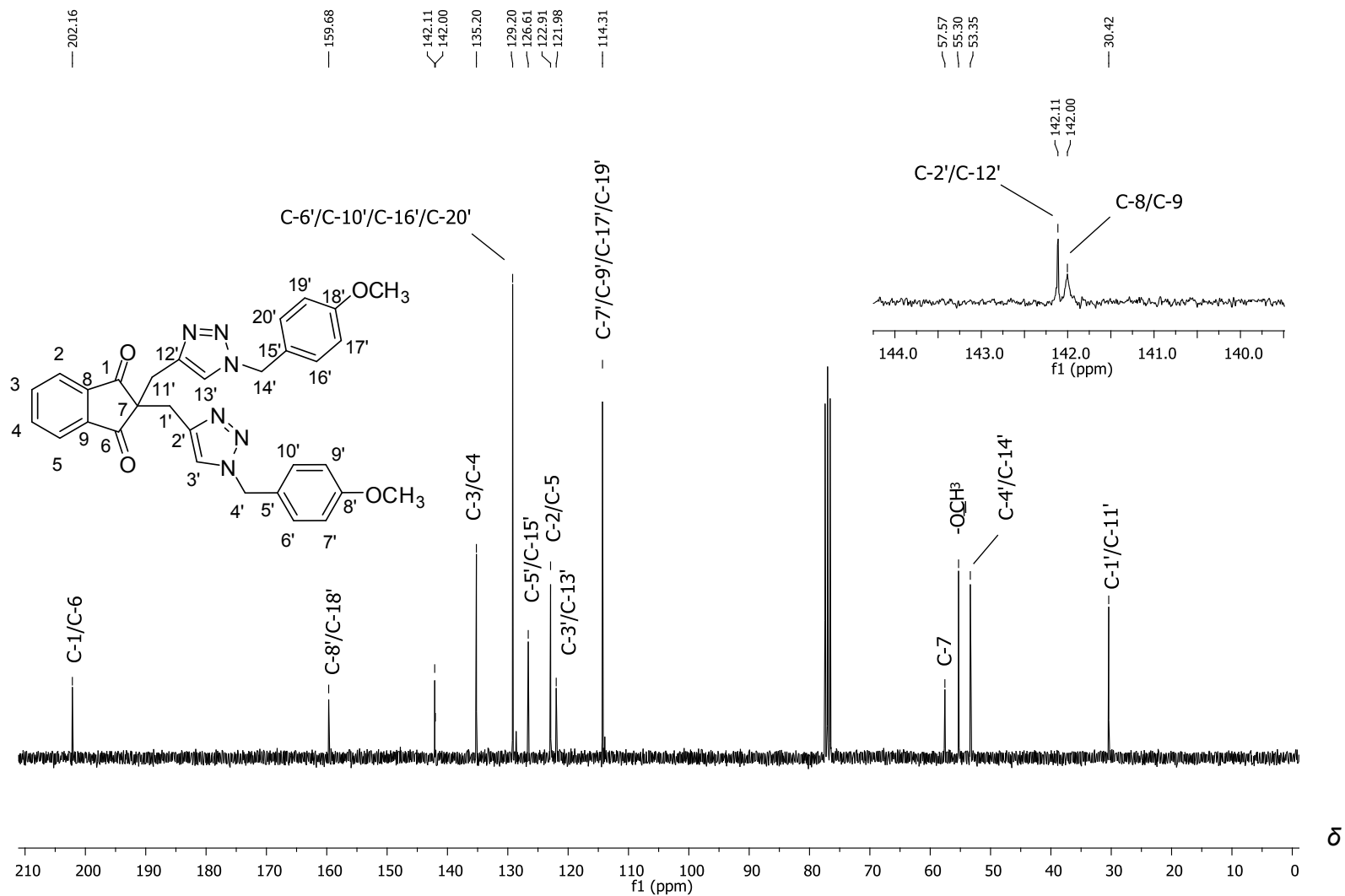
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **60**.



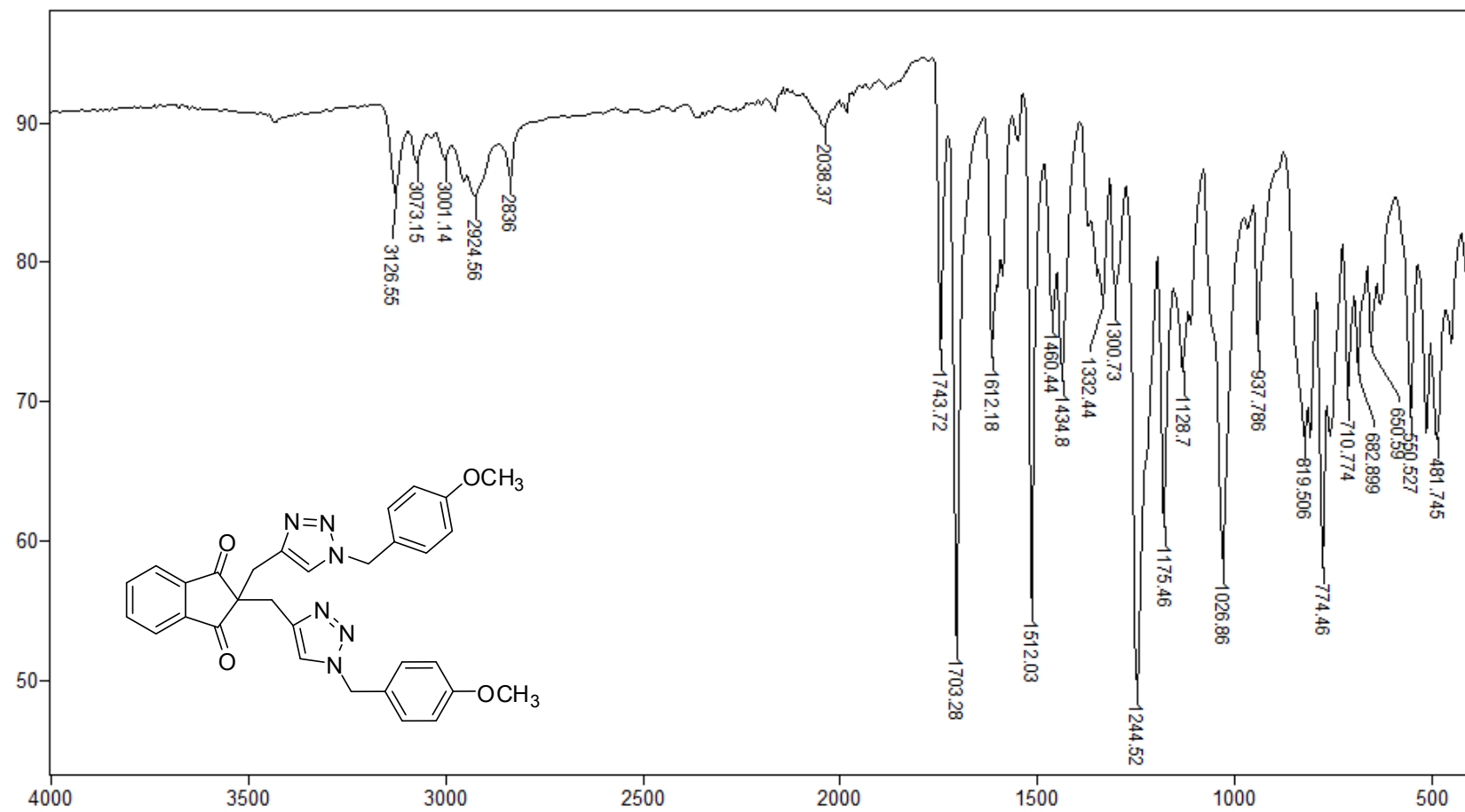
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **60**.



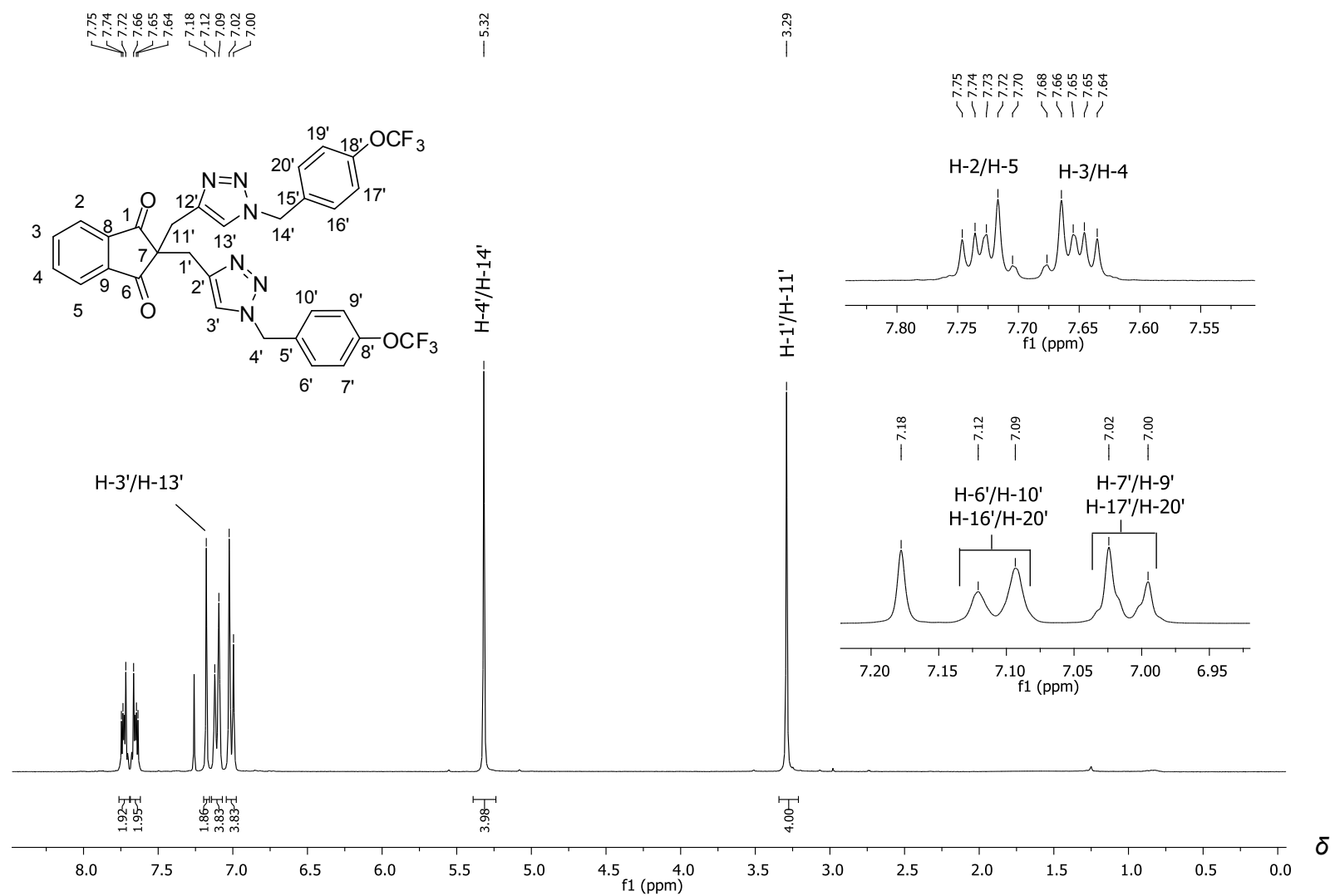
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **61**.



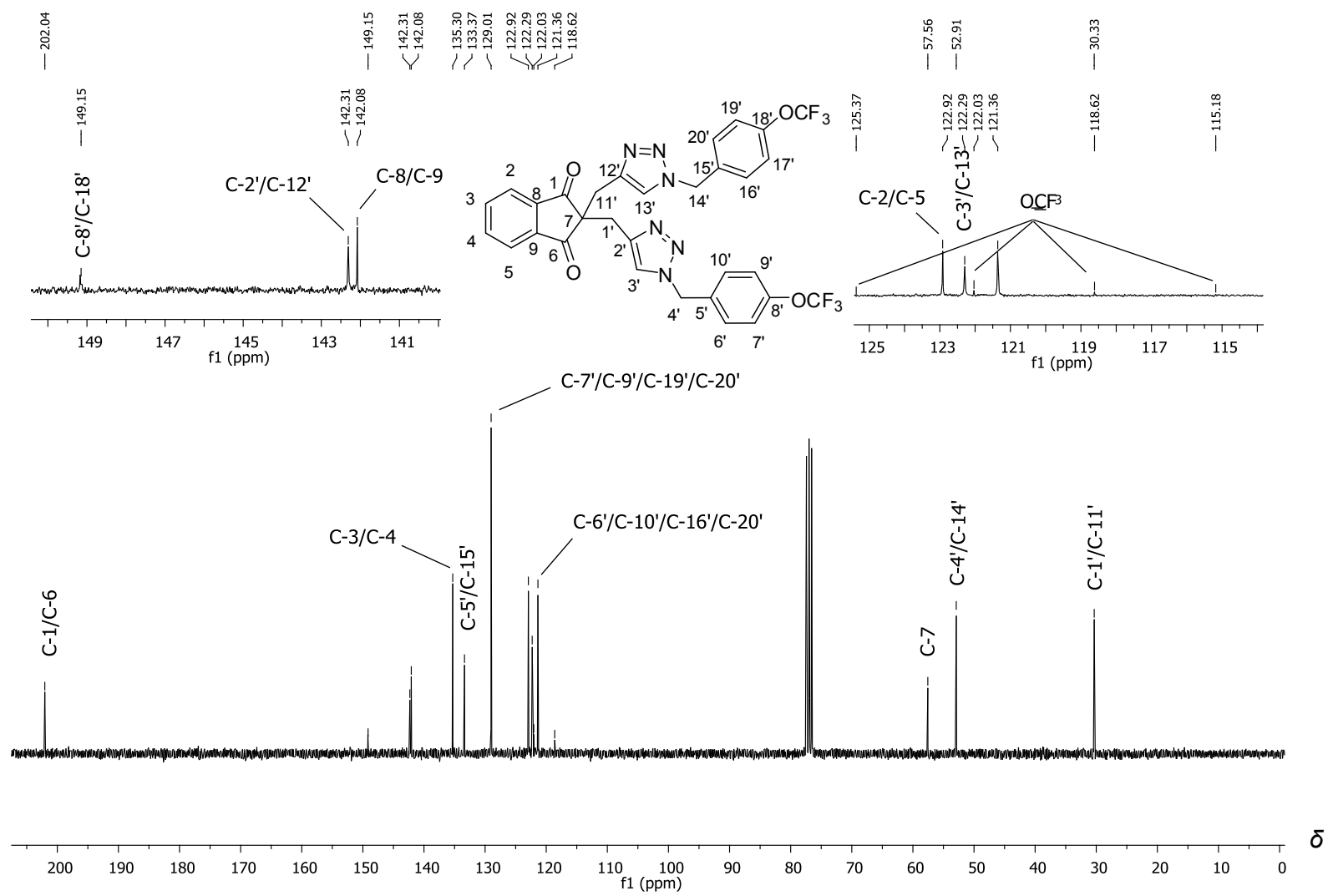
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **61**.



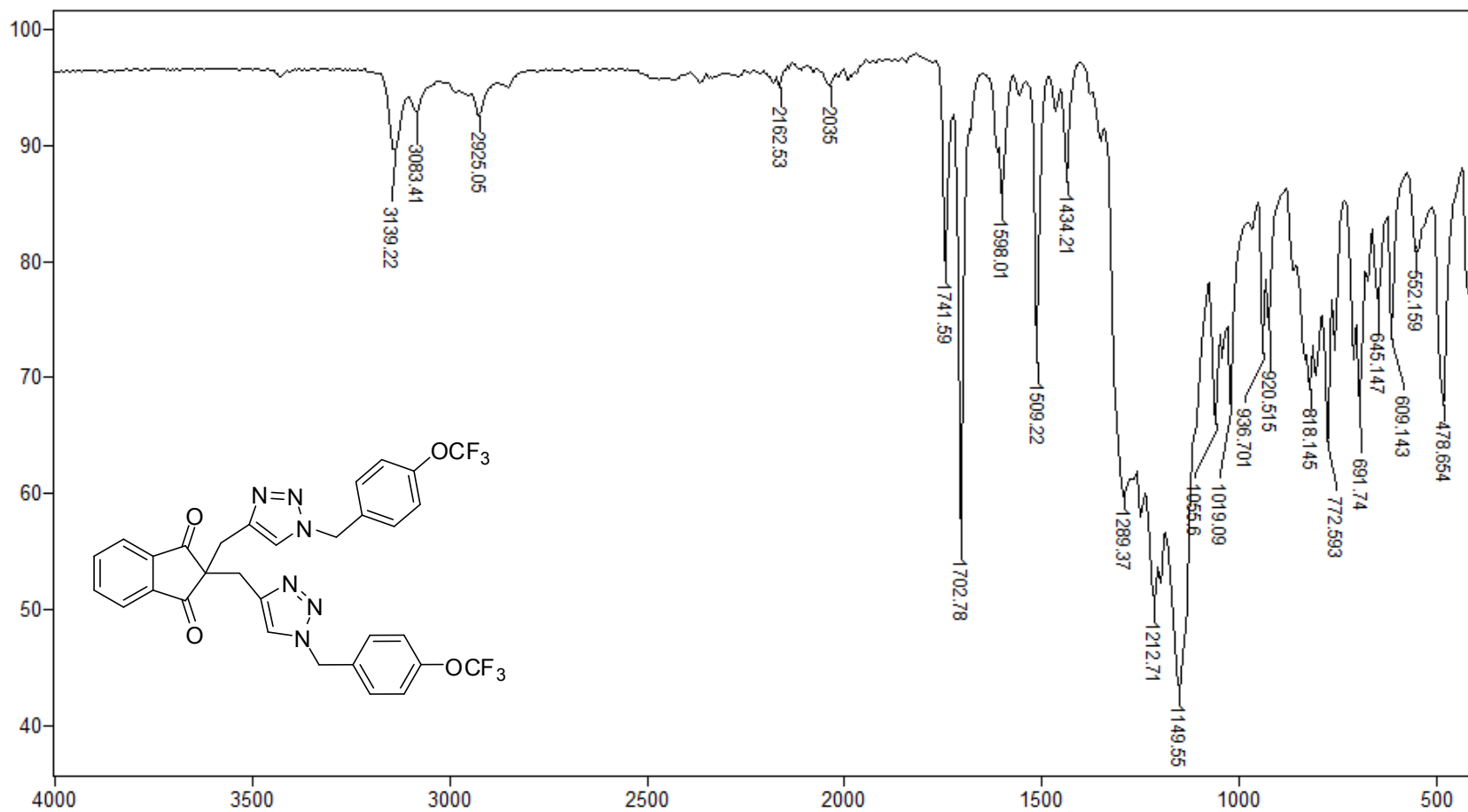
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **61**.



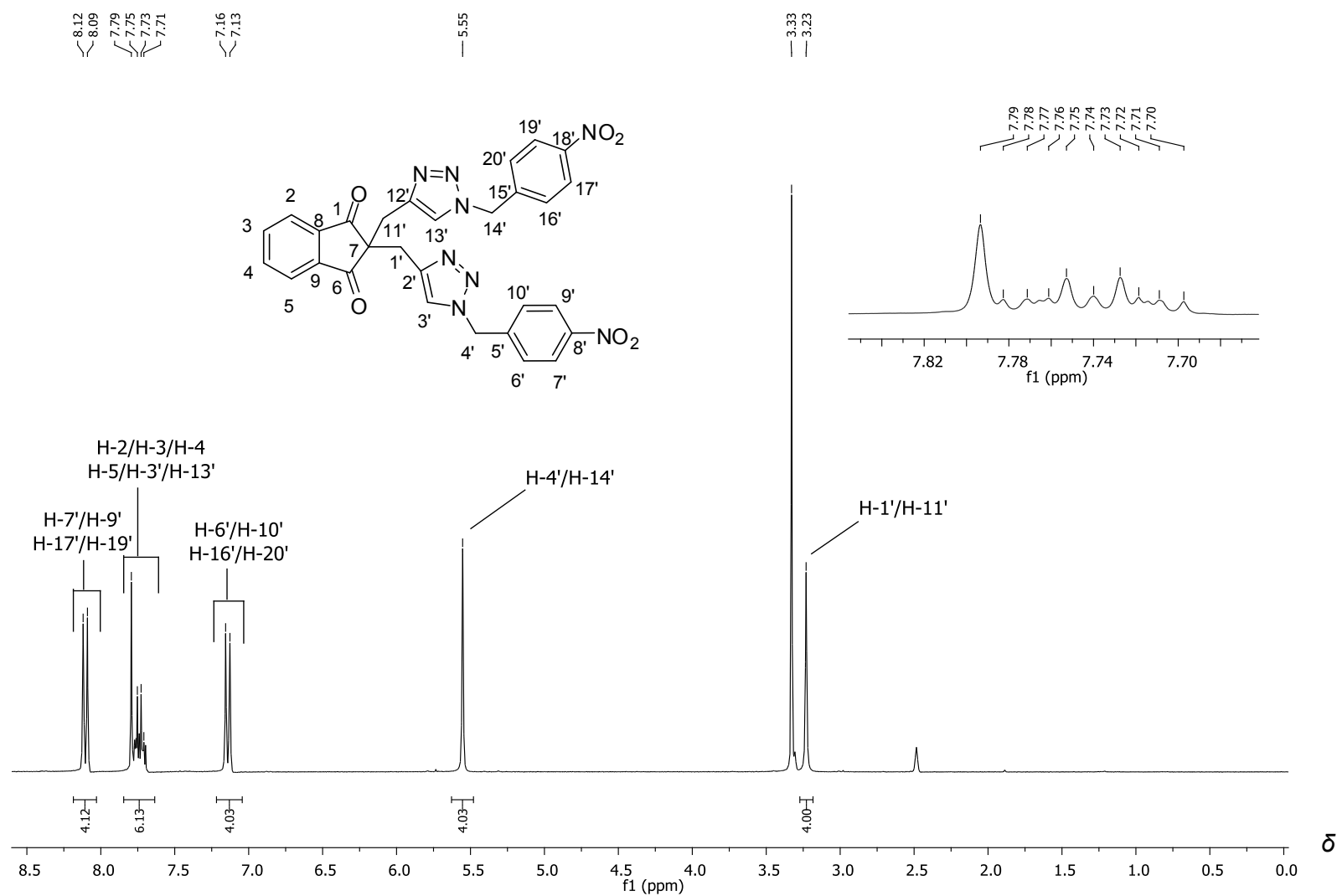
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **62**.



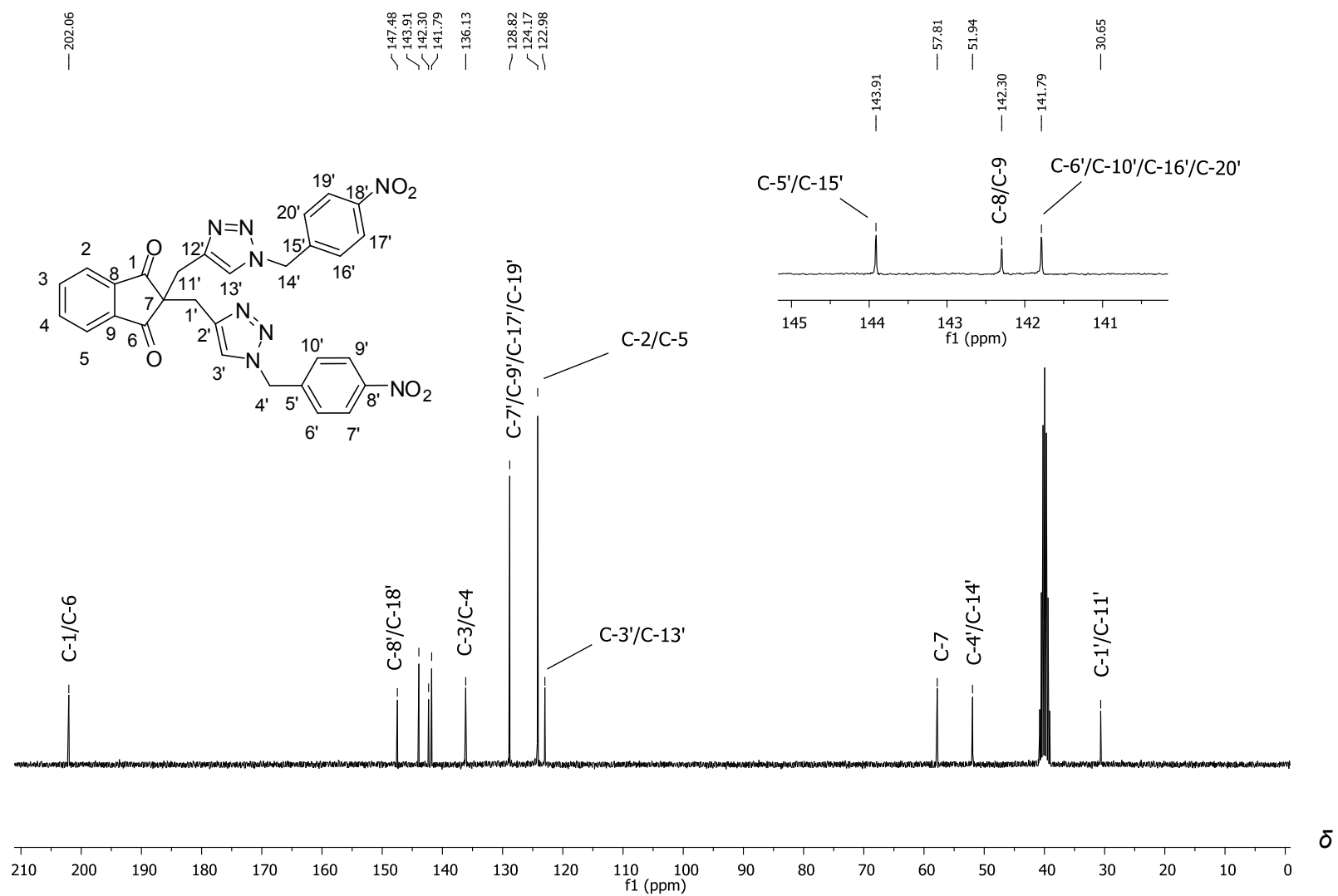
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **62**.



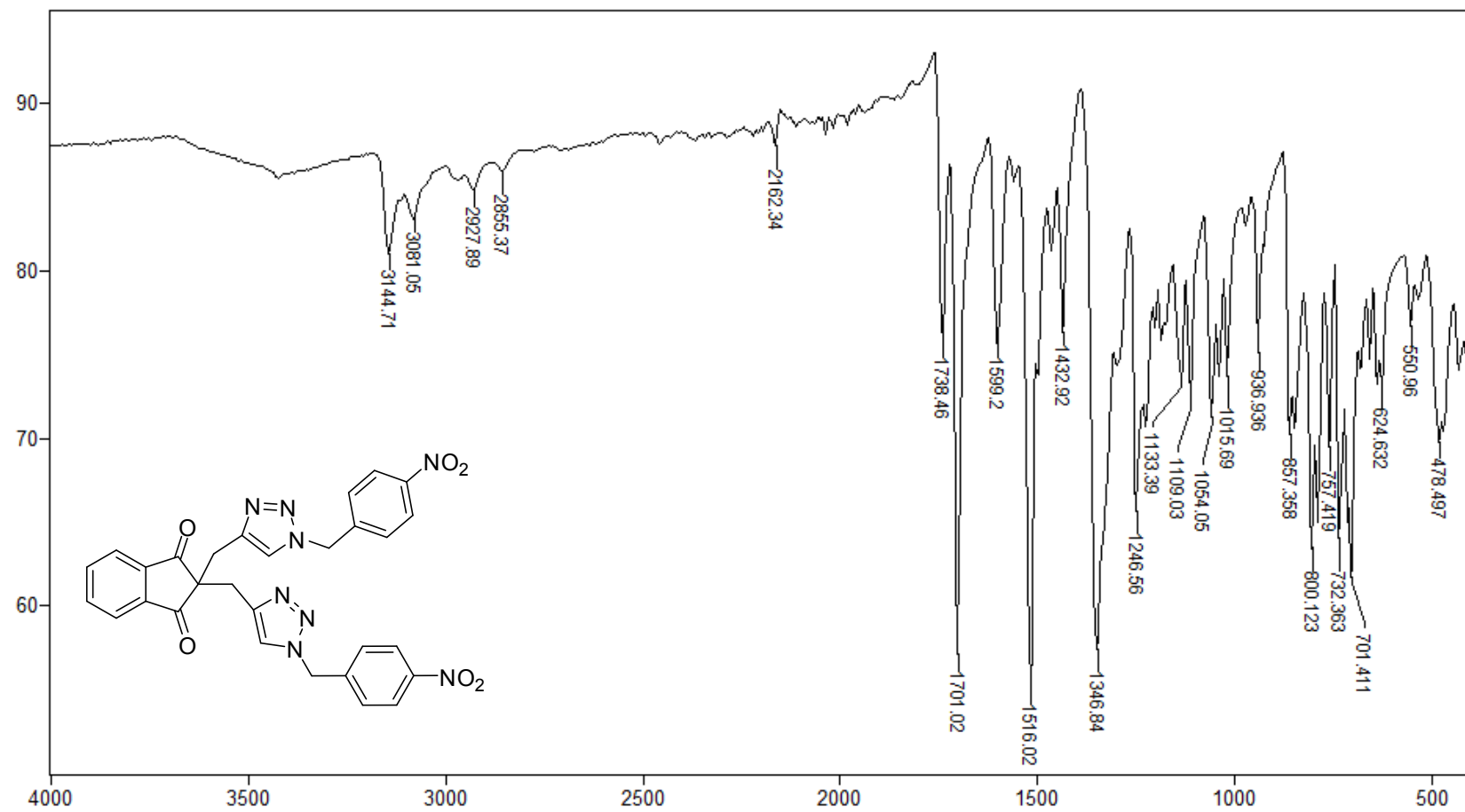
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **62**.



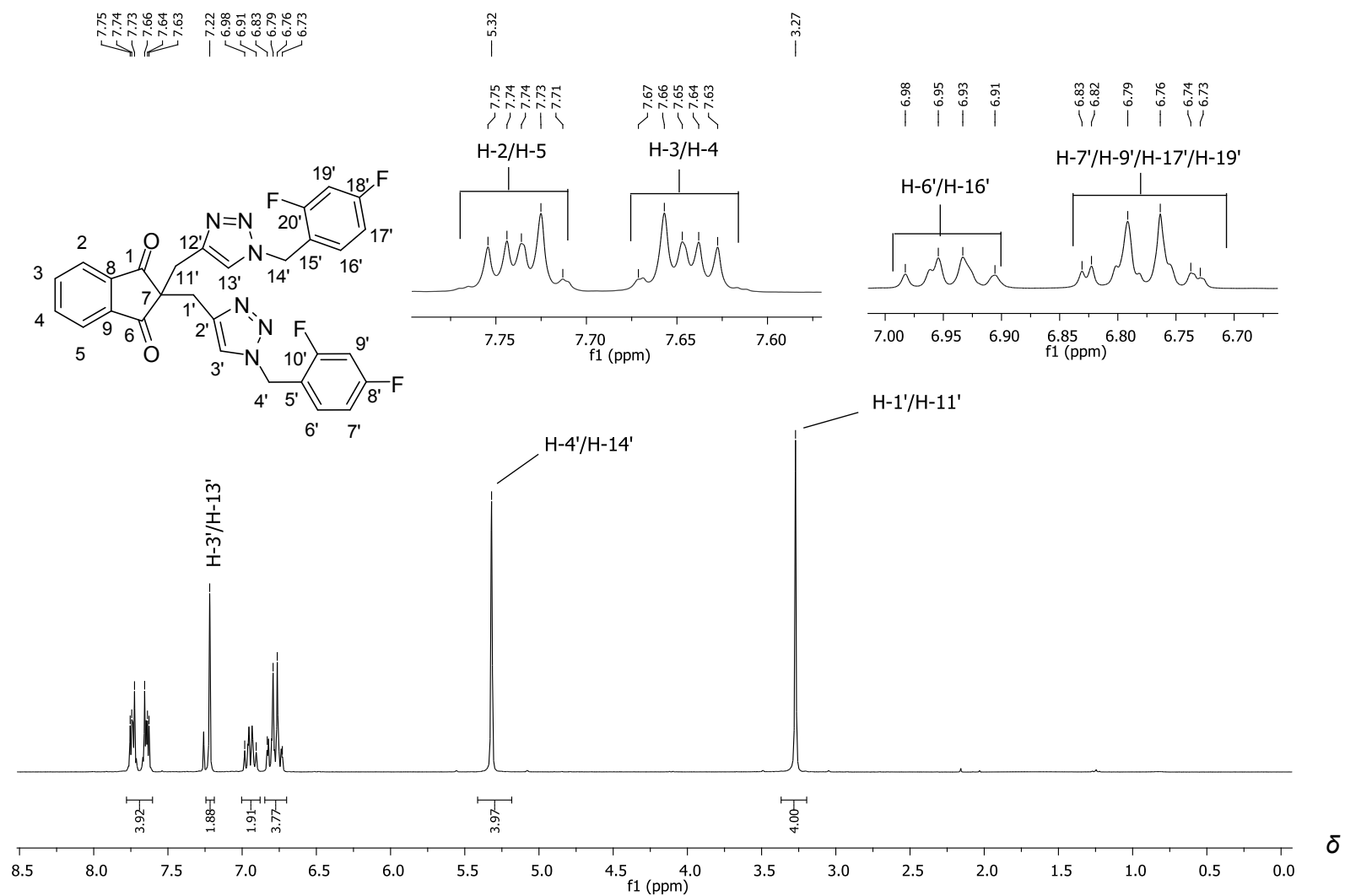
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **63**.



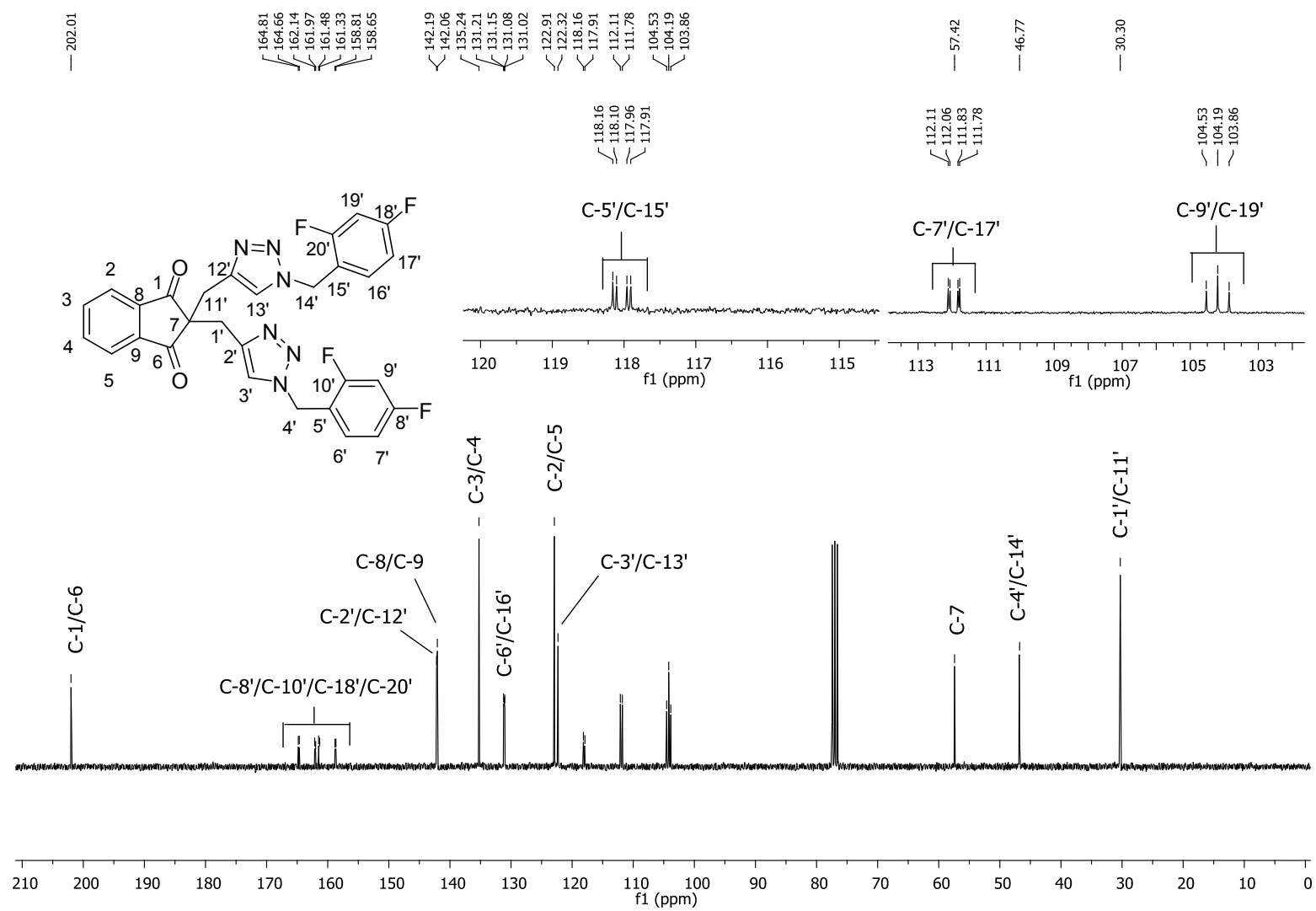
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **63**.



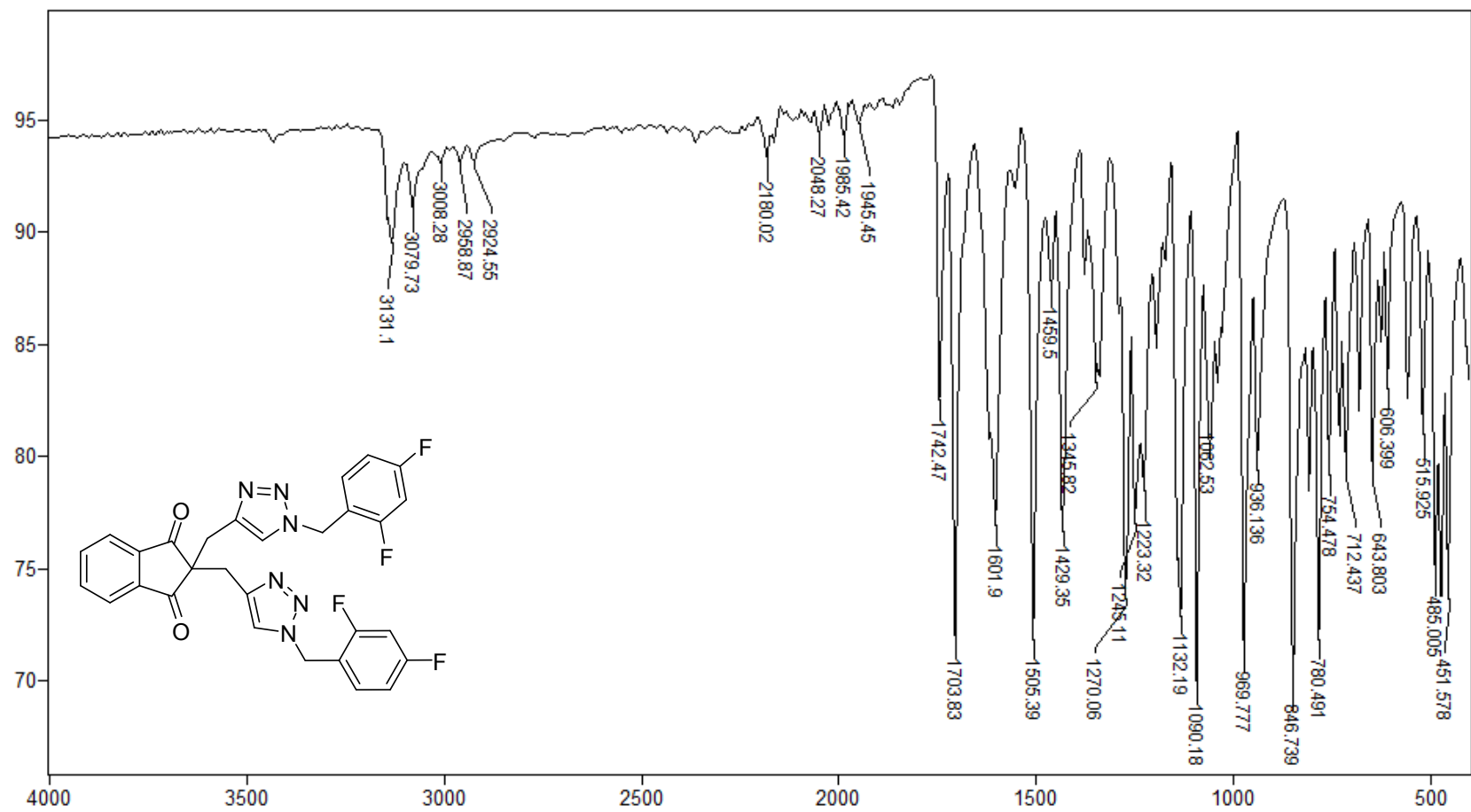
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **63**.



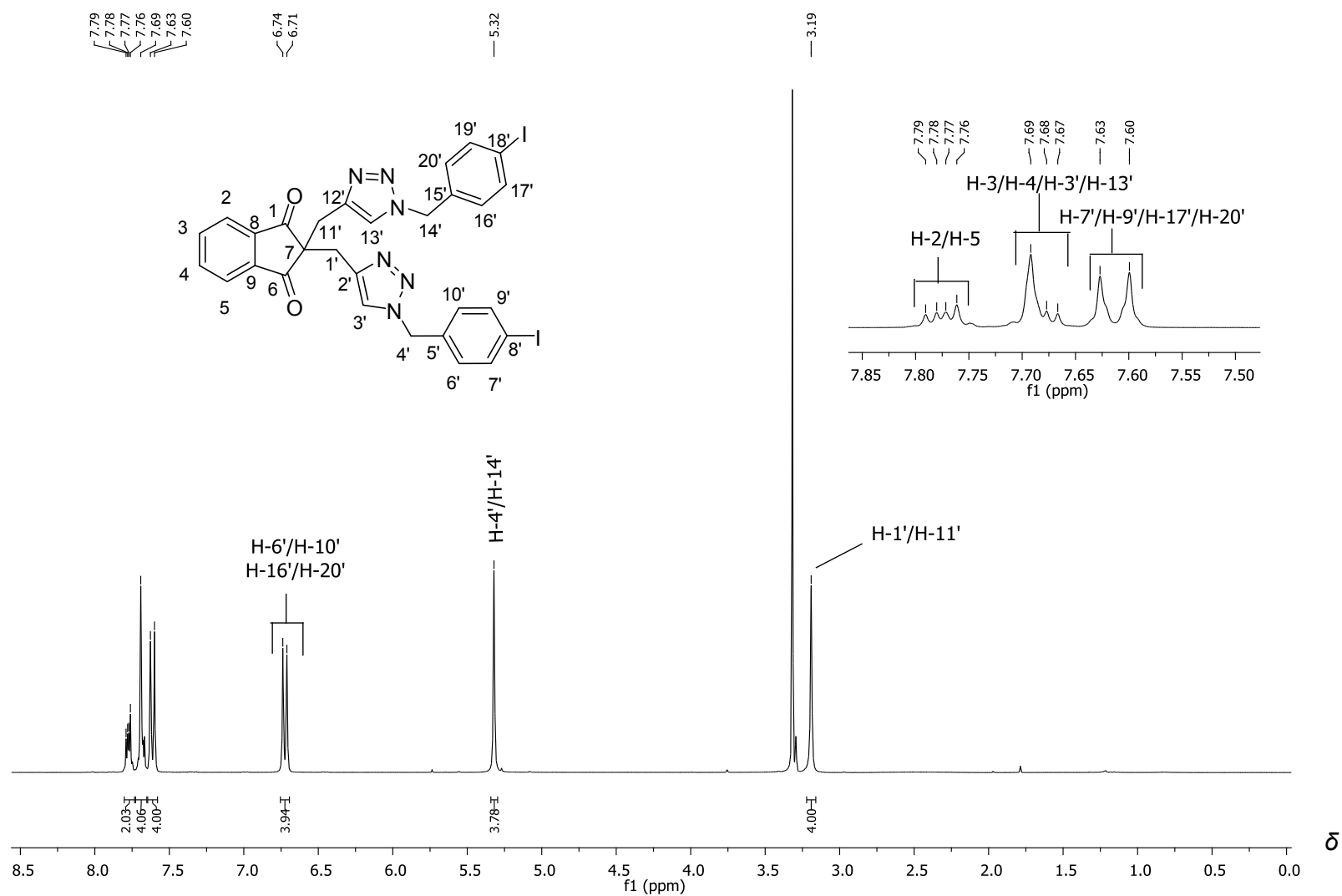
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **64**.



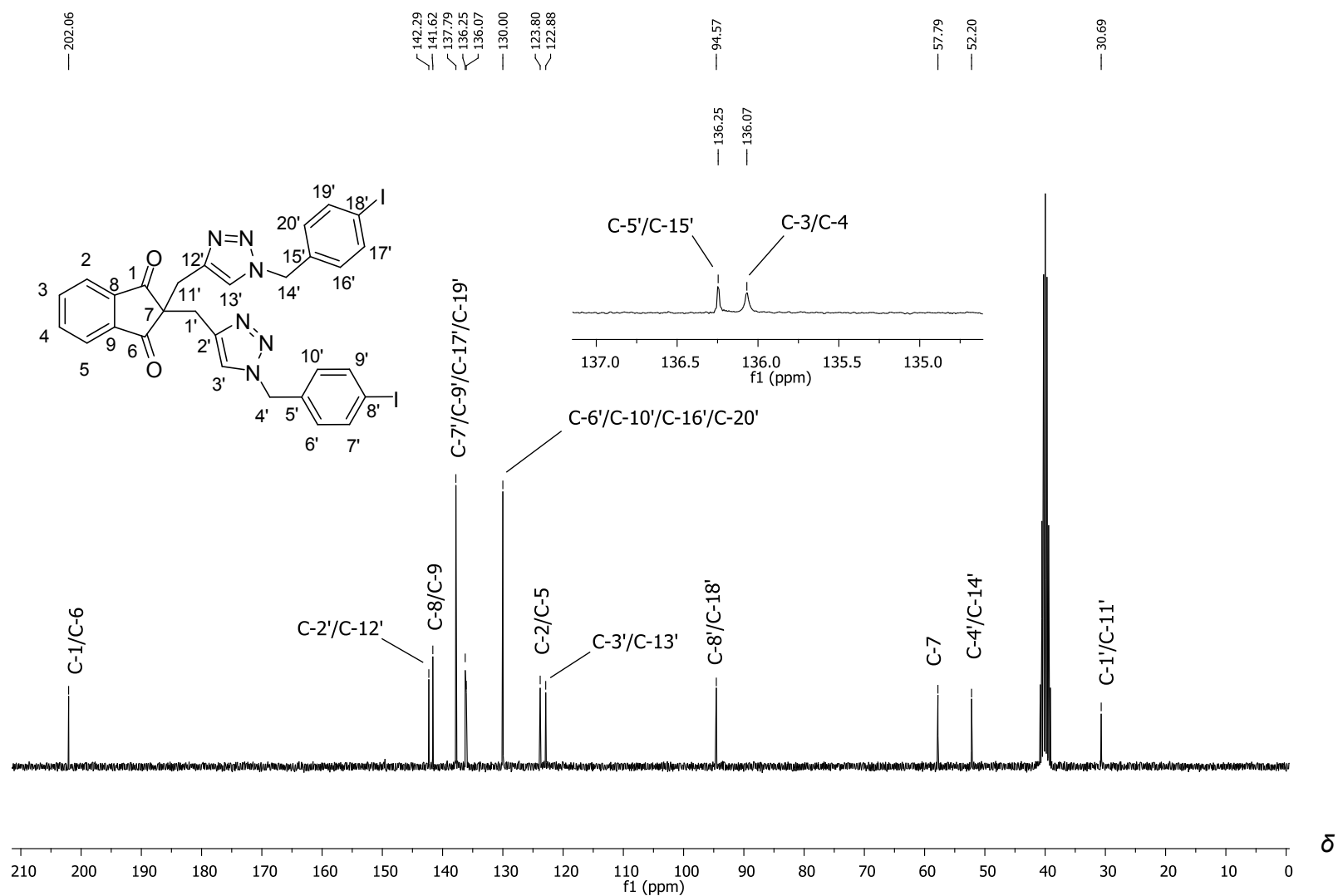
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **64**.



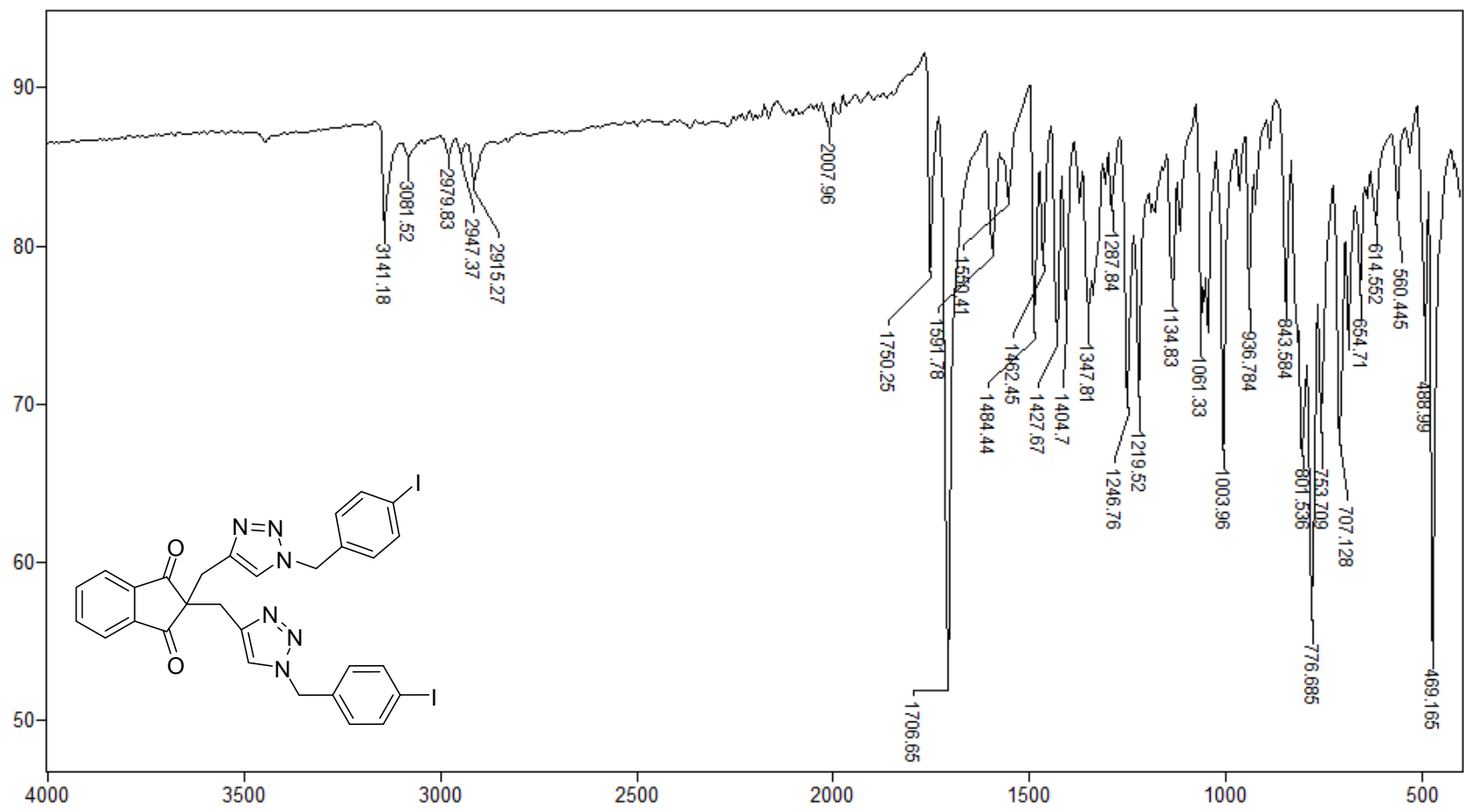
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **64**.



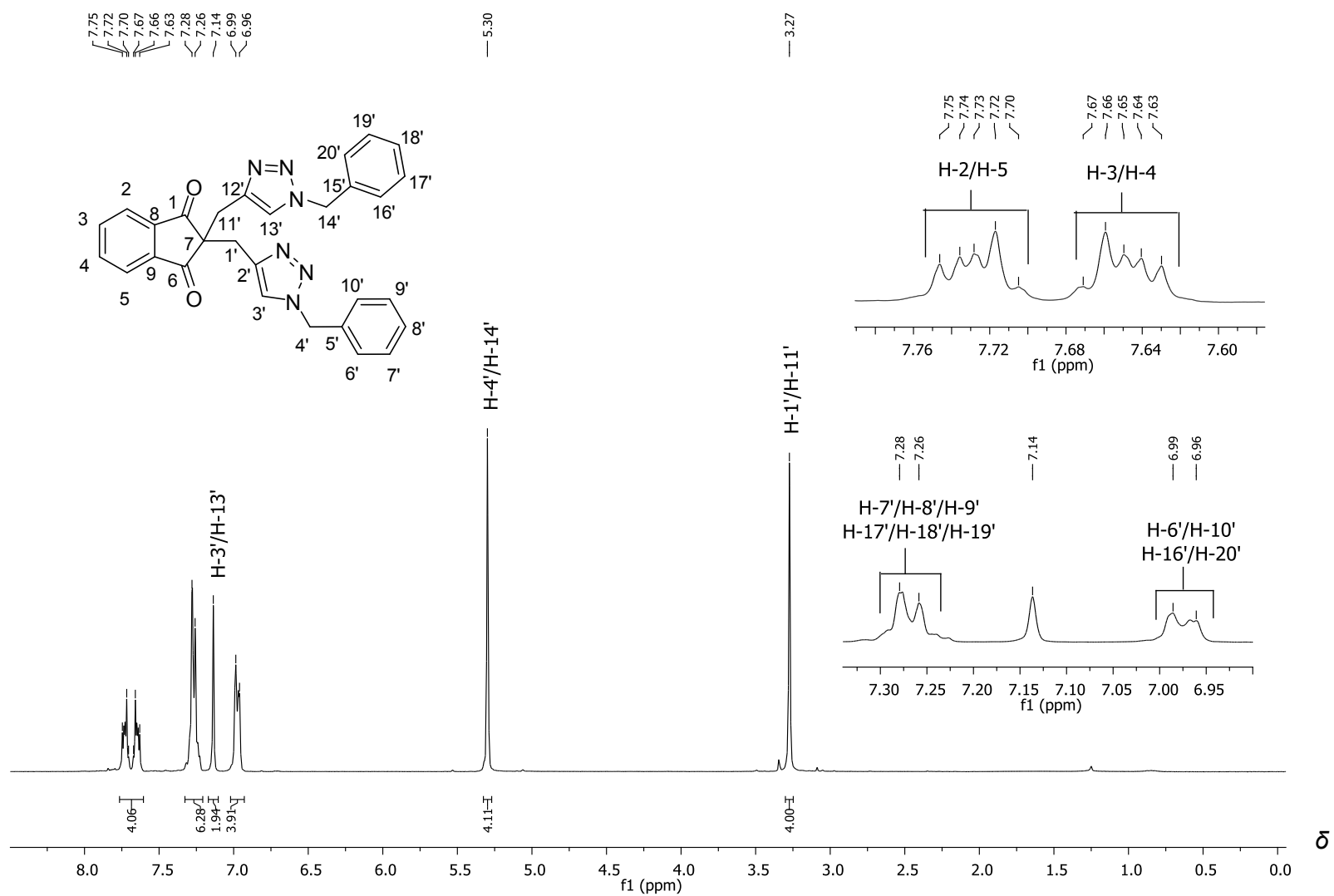
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **65**.



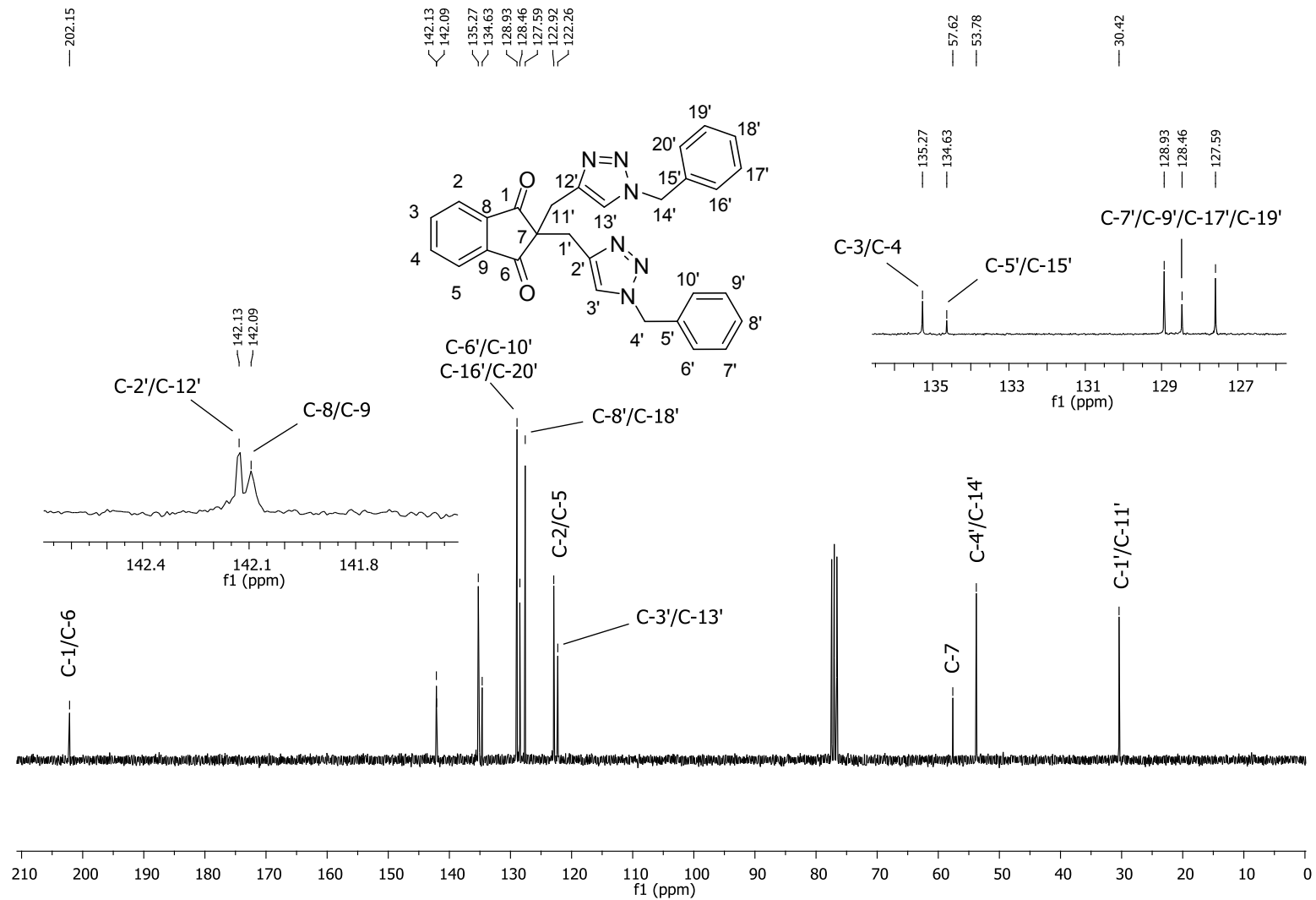
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **65**.



Espectro no infravermelho (ATR) do composto **65**.

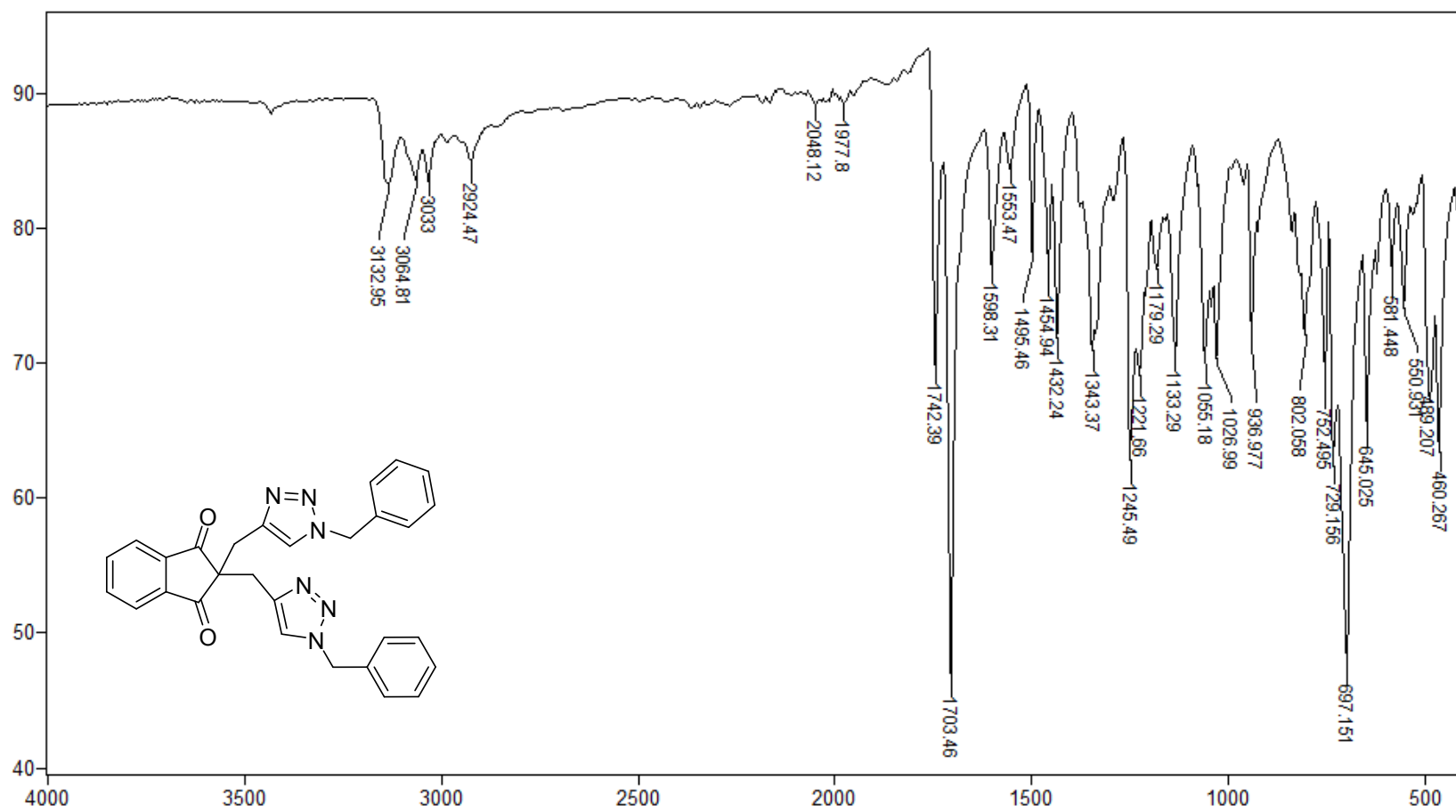


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **66**.

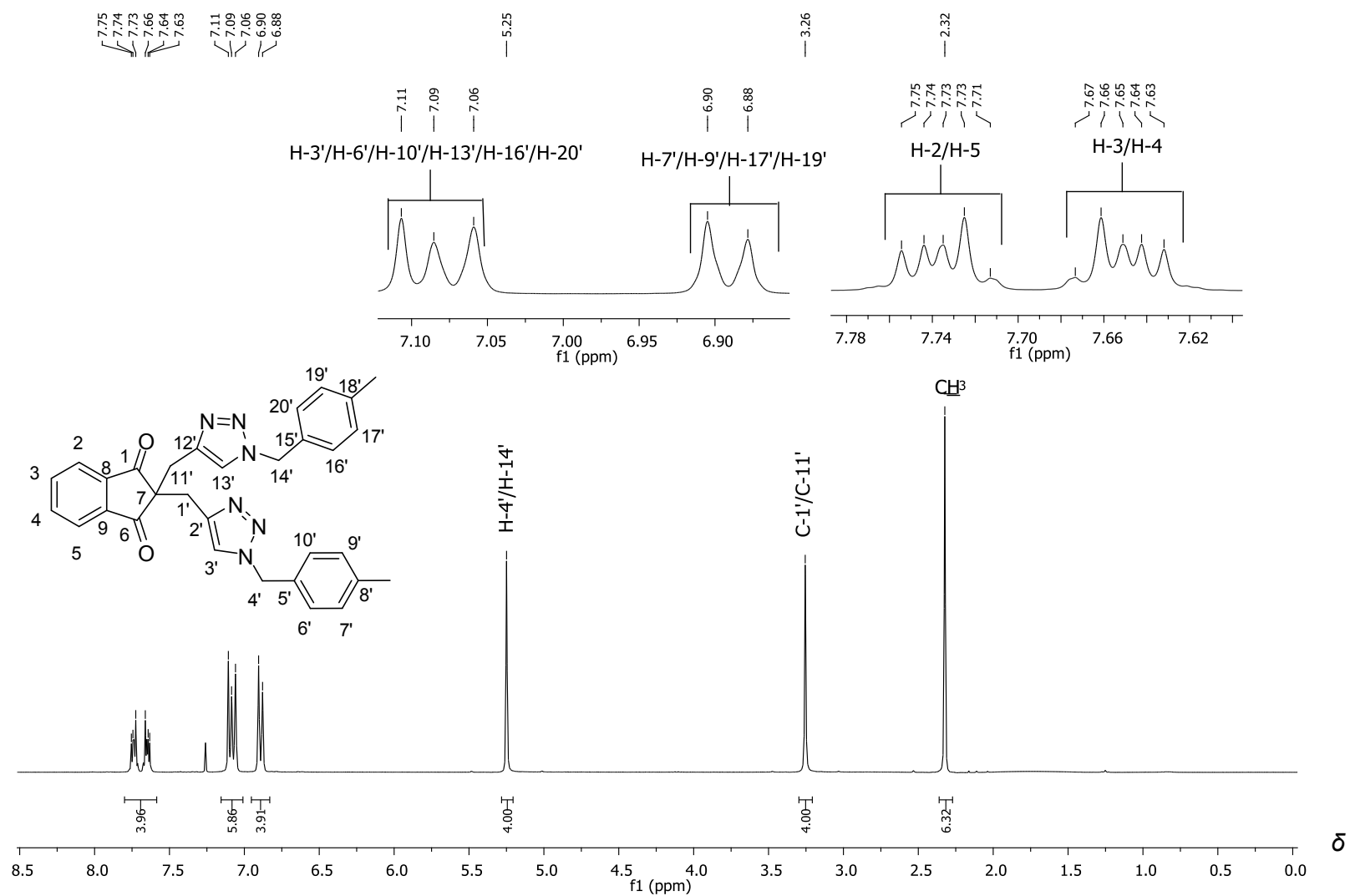


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **66**.

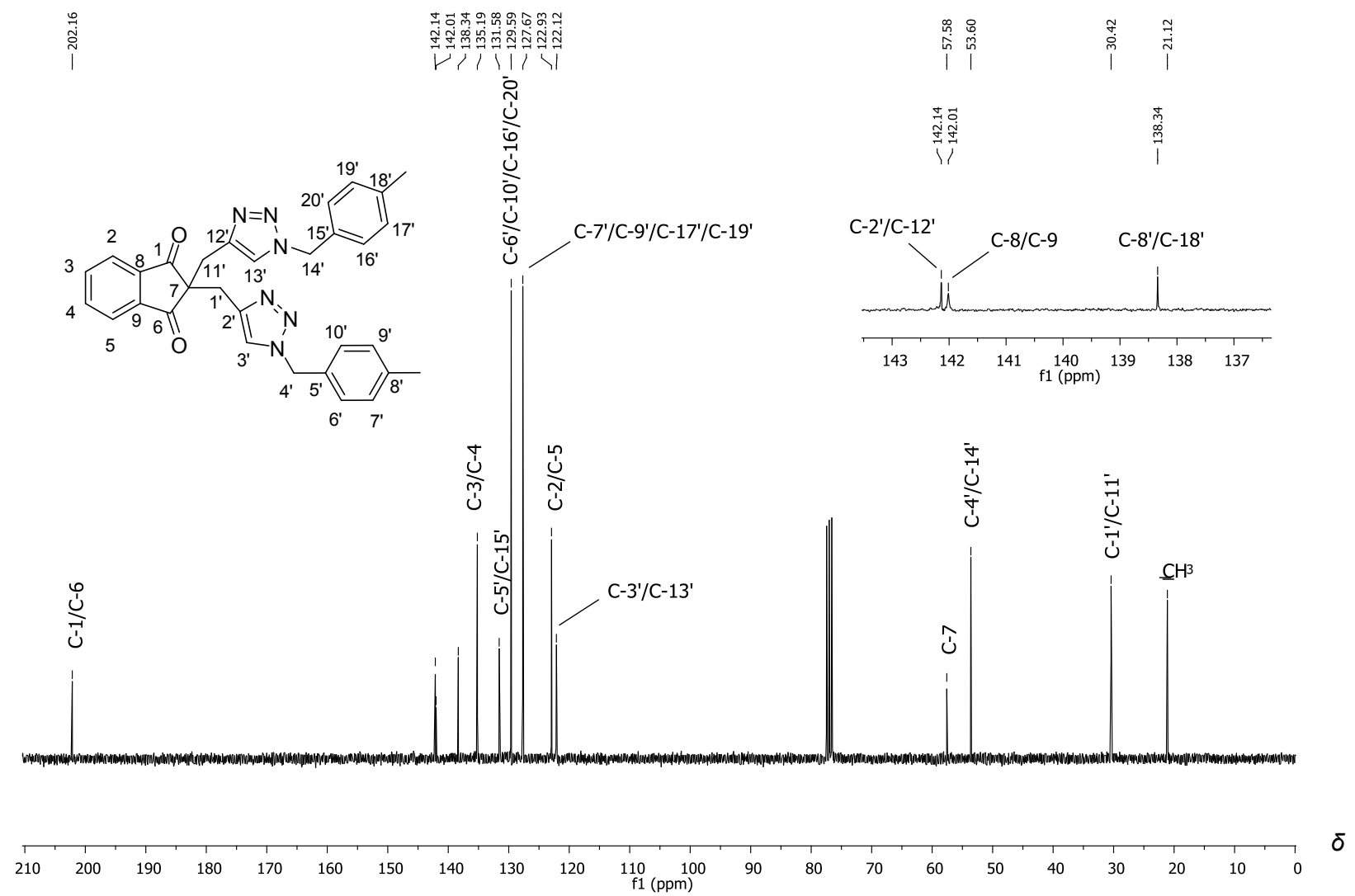
$\delta$



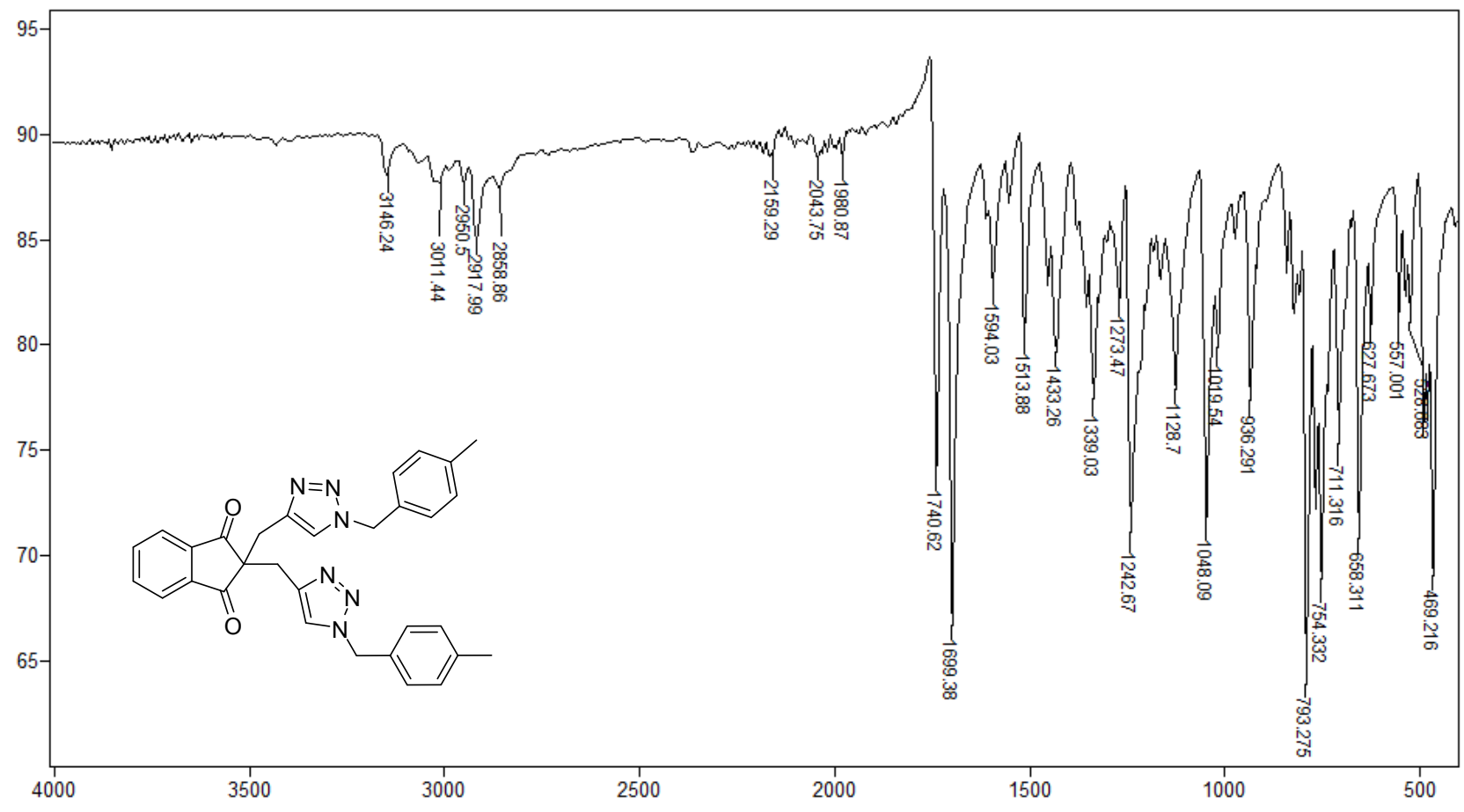
Espectro no infravermelho (ATR) do composto **66**.



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **68**.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **68**.



Espectro no infravermelho (ATR) do composto **68**.

## **ANEXO II**

### **Publicações**

Article

# The Antileishmanial Potential of C-3 Functionalized Isobenzofuranones against *Leishmania (Leishmania) Infantum Chagasi*

Wagner Luiz Pereira <sup>1,†</sup>, Raphael de Souza Vasconcellos <sup>2,3,†</sup>, Christiane Mariotini-Moura <sup>2,3</sup>, Rodrigo Saar Gomes <sup>4</sup>, Rafaela de Cássia Firmino <sup>2,3</sup>, Adalberto Manoel da Silva <sup>1</sup>, Abelardo Silva Júnior <sup>5</sup>, Gustavo Costa Bressan <sup>6</sup>, Márcia Rogéria Almeida <sup>6</sup>, Luís Carlos Crocco Afonso <sup>4</sup>, Róbson Ricardo Teixeira <sup>1,\*,†</sup> and Juliana Lopes Rangel Fietto <sup>3,6,\*,†</sup>

Received: 5 November 2015; Accepted: 8 December 2015; Published: 14 December 2015

Academic Editor: Derek J. McPhee

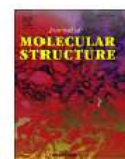
Journal of Molecular Structure 1113 (2016) 146–152



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/molstruc>



Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Infrared (IR) and Mass Spectrometry (MS) study of keto-enol tautomerism of isobenzofuran-1(3H)-one derivatives



Diego Arantes Teixeira Pires <sup>a,b</sup>, Wagner Luiz Pereira <sup>c</sup>, Róbson Ricardo Teixeira <sup>c,\*</sup>, José Daniel Figueroa-Villar <sup>d</sup>, Claudia Jorge do Nascimento <sup>b,e,\*\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Federal Institute of Education, Science and Technology of Goiás, Luziânia, Brazil

<sup>b</sup> Institute of Chemistry, University of Brasília, Brasília, Brazil

<sup>c</sup> Department of Chemistry, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brazil

<sup>d</sup> Department of Chemistry, Military Institute of Engineering, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>e</sup> Institute of Biosciences, Federal University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil



## Centrosymmetric resonance-assisted intermolecular hydrogen bonding chains in the enol form of $\beta$ -diketone: Crystal structure and theoretical study



Eduardo F. Franca<sup>a,\*</sup>, Silvana Guilardi<sup>a</sup>, Drielly A. Paixão<sup>a</sup>, Róbson R. Teixeira<sup>b,\*\*</sup>, Wagner L. Pereira<sup>b</sup>, Javier A. Ellena<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, 38.400-902, Uberlândia, MG, Brazil

<sup>b</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, 36.570-900, Viçosa, MG, Brazil

<sup>c</sup>Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 13560-970 São Carlos, SP, Brazil

*Molecules* 2014, 19, 8151–8176; doi:10.3390/molecules19068151

OPEN ACCESS

*molecules*

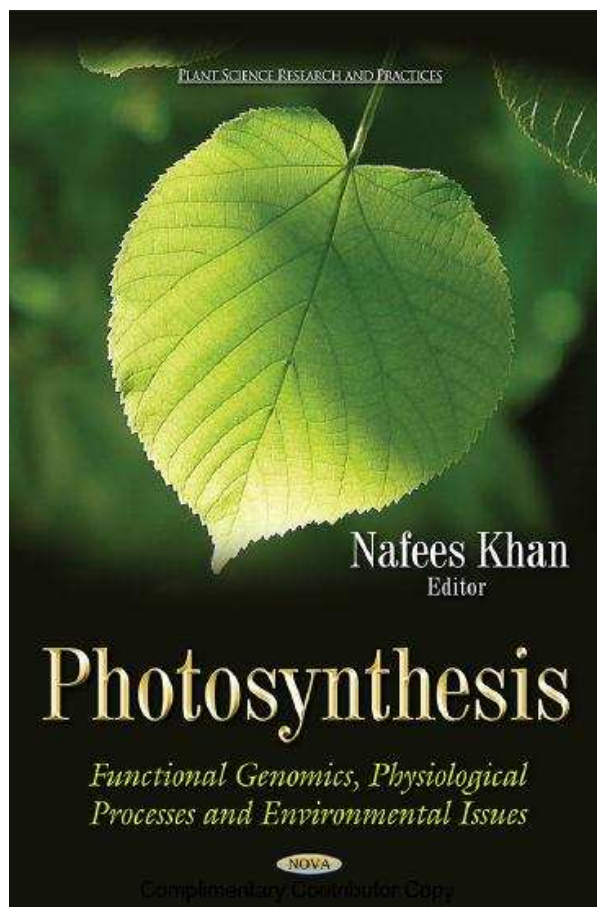
ISSN 1420-3049

[www.mdpi.com/journal/molecules](http://www.mdpi.com/journal/molecules)

Review

## Natural Products as Source of Potential Dengue Antivirals

Róbson Ricardo Teixeira<sup>1,\*</sup>, Wagner Luiz Pereira<sup>1</sup>, Ana Flávia Costa da Silveira Oliveira<sup>2,4</sup>, Adalberto Manoel da Silva<sup>1</sup>, André Silva de Oliveira<sup>2,4</sup>, Milene Lopes da Silva<sup>1</sup>, Cynthia Câneo da Silva<sup>3</sup> and Sérgio Oliveira de Paula<sup>4,\*</sup>



<b>Chapter 9</b>	Oxidative Stress Management Through Sugar Signaling and Antioxidant Network in Plants <i>Resham Sharma, Renu Bhardwaj, Dhriti Kapoor, Sonia, Amandeep Rattan, Vinod Kumar, Anket Sharma, A. K. Thukral, Satwinderjeet Kaur and Nitika Arora</i>	<b>185</b>
<b>Chapter 10</b>	The Effect of Silicon on Plant Photosynthesis during Pathogens Infection <i>Fabrcio de Ávila Rodrigues, Wilka Messner da Silva Bispo and Carlos Eduardo Aucique-Pérez</i>	<b>211</b>
<b>Chapter 11</b>	Natural Products and Their Synthetic Analogues As New Active Principles Targeting the Photosynthetic Machinery <i>Róbson Ricardo Teixeira, Angélica Faleiros da Silva Maia, Wagner Luiz Pereira, Ángela Maria Almeida Lima and Giuseppe Forlani</i>	<b>231</b>
<b>Chapter 12</b>	Photosynthesis in Humans <i>Arturo Solis Herrera, Maria del Carmen Arias Esparza and Martha Patricia Solis Arias</i>	<b>257</b>
	<b>About the Editor</b>	<b>281</b>
	<b>Index</b>	<b>283</b>

#### Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Photosynthesis : functional genomics, physiological processes and environmental issues / editor: Nafees Khan (Department of Botany, Aligarh Muslim University, India).  
pages cm. -- (Plant science research and practices)

ISBN: 978-1-63463-345-1 (eBook)

1. Photosynthesis. 2. Photosynthesis--Genetic aspects. 3. Photosynthesis--Environmental aspects. I. Khan, Nafees A., editor. II. Series: Plant science research and practices.

QK882.P383 2014

572'.46--dc23

2014039711