

SAMIRA SOARES SANTIAGO

**DESENVOLVIMENTO DE UMA ROTA SINTÉTICA PARA A OBTENÇÃO DE
NOVOS DERIVADOS DA VANILINA COM FRAGMENTOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS E
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA**

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

Orientador: Róbson Ricardo Teixeira

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2022**

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

T

Santiago, Samira Soares, 1997-

S235d
2022

Desenvolvimento de uma rota sintética para a obtenção de novos derivados da vanilina com fragmentos 1,2,3-triazólicos e avaliação da atividade leishmanicida / Samira Soares Santiago. – Viçosa, MG, 2022.

1 dissertação eletrônica (155 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Robson Ricardo Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química, 2022.

Referências bibliográficas: f. 96-101.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.570>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Pesticidas. 2. Agentes antiinfeciosos. 3. Vanilina - Síntese. 4. Leishmania. I. Teixeira, Robson Ricardo, 1969-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 668.65

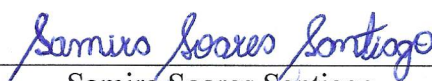
SAMIRA SOARES SANTIAGO

**DESENVOLVIMENTO DE UMA ROTA SINTÉTICA PARA A OBTENÇÃO DE
NOVOS DERIVADOS DA VANILINA COM FRAGMENTOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS E
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA**

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

APROVADA: 07 de julho de 2022.

Assentimento:



Samira Soares Santiago

Autora



Robson Ricardo Teixeira

Orientador

*Dedico este trabalho a minha mãe pelo apoio
incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me guiado em todo esse caminho, sempre me mantendo forte e persistente, além de ter me iluminado nos momentos em que mais precisei, sempre me direcionando para as escolhas certas.

Agradeço à minha mãe pelo apoio incondicional e por sempre acreditar em minha capacidade e sempre me incentivar mesmo nos momentos difíceis.

Agradeço também aos meus amigos, Gabriel, Ana Luiza, Michelle, Ana Paula, João, Sara e Ângela que sempre me apoiaram e muitas vezes me ajudaram no laboratório ou me ajudaram por meio de conselhos e boas conversas.

Gostaria de agradecer ao meu orientador Róbson por toda ajuda, incentivo, ensinamentos e por toda sua generosidade e carinho.

Agradeço também a Universidade Federal de Viçosa, o departamento de química e o grupo de pesquisa e síntese de compostos bioativos (GSPCB) por proporcionarem a realização deste trabalho e a CAPES pelo apoio financeiro.

“A persistência é o melhor caminho do êxito”.
(Charles Chaplin)

RESUMO

SANTIAGO, Samira Soares, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2022. **Desenvolvimento de uma rota sintética para a obtenção e avaliação da atividade leishmanicida de novos derivados da vanilina com fragmentos 1,2,3-triazólicos.** Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

A vanilina, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, é um composto cristalino, de origem natural e responsável pelo aroma de baunilha. Ela possui diversas aplicações industriais, além de apresentar importantes bioatividades tais como atividade antioxidante, antimicrobiana, antimutagênica, anticâncer e leishmanicida. O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma rota sintética para a preparação de novos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina e avaliação da atividade leishmanicida destes. A rota sintética desenvolvida resultou na preparação de um total de vinte derivados triazólicos da vanilina ainda não descritos na literatura. Para tal, a vanilina foi inicialmente tratada com epícloridrina em meio básico resultando na formação do composto 3-metoxi-4-(oxiran-2-ilmetoxi) benzaldeído (**1**). Este composto, por sua vez, foi submetido à reação com azida de sódio o que levou à formação da substância 4-(3-azido-2-hidroxipropoxi)-3-metoxi benzaldeído (**2**). A reação *click* entre a azida orgânica (**2**) e diferentes alcinos terminais resultou na obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina com rendimentos variando de 28-90% para esta etapa. As estruturas dos compostos sintetizados foram confirmadas via espectroscopia no infravermelho bem como espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Os derivados foram avaliados com relação ao seu efeito leishmanicida frente às espécies *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* e *Leishmania infantum*. Os compostos apresentaram diferentes graus de eficiência frente às formas promastigotas das espécies de leishmania. Os derivados mais promissores foram (\pm)-4-(2-hidroxi-3-(4-octil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (**3s**) e (\pm)-4-(3-(4-decil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzaldeído (**3t**), que inibiram a viabilidade celular das formas promastigota em mais de 50%, apresentaram baixa citotoxicidade frente a macrófagos e índices de seletividade ≥ 10 , correspondendo a substâncias promissoras com relação ao desenvolvimento de novos princípios ativos para o tratamento da leishmaniose.

Palavras-chave: Vanilina. compostos triazólicos. reação click. atividade leishmanicida.

ABSTRACT

SANTIAGO, Samira Soares, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2022. **Development of a synthetic route for the synthesis of new derivatives of vanillin with 1,2,3-triazole fragment and evaluation of their leishmanicidal activity.** Advisor: Róbson Ricardo Teixeira.

Vanillin, 4-hydroxy-3-methoxy benzaldehyde, is a natural crystalline compound responsible for the vanilla flavor. This hydroxylated aldehyde presents several industrial applications and has significant bioactivities associated with it, such as antioxidant, antimicrobial, antimutagenic, anticancer, and leishmanicidal. In the present investigation, a synthetic route was developed to prepare vanillin 1,2,3-triazole derivatives and evaluate their leishmanicidal activity. The synthetic route developed resulted in the preparation of twenty vanillin 1,2,3-triazole derivatives not yet described in the literature. To this end, vanillin was initially treated with epichlorohydrin in a basic medium resulting in the formation of the compound 3-methoxy-4-(oxirane-2-ylmethoxy) benzaldehyde (**1**). This compound (**1**), in turn, was subjected to reaction with sodium azide which led to the formation of the substance 4-(3-azido-2-hydroxypropoxy)-3-methoxy benzaldehyde (**2**). Finally, the click reaction between organic azide (**2**) and different terminal alkynes resulted in the preparation of 1,2,3-triazole derivatives of vanillin with 28-90% yield for this step. Their structures were confirmed based on infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopies. The leishmanicidal activity of the derivatives was assessed on *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis*, and *Leishmania infantum*. The compounds presented different degrees of efficiency against the leishmania species. The most active compounds, namely (\pm)-4-(2-hydroxy-3-(4-octyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)-3-methoxy benzaldehyde (**3s**) e 4-(3-(4-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2-hydroxypropoxy)-3-methoxy benzaldehyde (**3t**), were able to inhibit the promastigote cell viability in more than 50%, presented low toxicity to macrophages, and had selective index ≥ 10 . These derivatives are considered promising for the development of new active agents for the treatment of leishmaniasis.

Keywords: Vanillin. triazole compounds. click reaction. leishmanicidal activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estruturas químicas de importantes produtos naturais isolados e identificados nos séculos XIX e XX, e suas respectivas propriedades terapêuticas.....	17
Figura 2- Estruturas da vanilina e do eugenol.	19
Figura 3- Exemplos de compostos apresentando núcleo 1,2,3-triazólico e suas respectivas atividades farmacológicas.....	20
Figura 4- Derivados do eugenol que apresentaram as melhores atividades contra as linhagens celulares HL60, Nalm6 e B16F10, com seus respectivos valores de IC ₅₀ ($\mu\text{mol L}^{-1}$).....	21
Figura 5- Estrutura química do derivado VII do eugenol contendo núcleo 1,2,3-triazólico que apresentou atividade leishmanicida frente à <i>L. amazonensis</i>	22
Figura 6- Estrutura química do derivado VIII da vanilina contendo núcleo 1,2,3-triazólico que apresentou maior eficácia frente a <i>L. amazonensis</i>	22
Figura 7- Estrutura geral dos compostos triazólicos sintetizados neste trabalho.	23
Figura 8- Resultado da análise da mistura de reação, por CCD, entre a epiclorigrina e a vanilina. V = vanilina; CO = co-aplicação (vanilina + alíquota da reação); R = alíquota da reação.	50
Figura 9- Cromatograma obtido da análise da mistura de produtos obtida a partir da reação entre vanilina e epiclorigrina na presença de hidróxido de sódio e espectros de massas do composto 1 e subproduto clorado. O resultado corresponde à análise do material obtido após elaboração da reação e tentativa de separação dos compostos por cromatografia em coluna de sílica gel.....	51
Figura 10- Cromatograma do epóxido 1 obtido via reação da vanilina com epiclorigrina na presença de carbonato de potássio anidro na temperatura de 95 °C. O resultado corresponde à análise por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas do material obtido (um sólido branco) após elaboração da reação e purificação do composto 1 por recristalização....	52
Figura 11- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 1.	54
Figura 12- Espectro no infravermelho (ATR) da vanilina.	55
Figura 13- Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 1.	58
Figura 14- Espectro de RMN de ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 1.	59
Figura 15- Cromatograma correspondente à análise da mistura de reação obtida a partir do tratamento da mistura do composto 1 e do subproduto clorado com azida de sódio.	60
Figura 16- Resultado da análise por CCD da mistura de reação obtida a partir do tratamento de 1 e do subproduto clorado com azida de sódio. C1C2 = mistura do composto 1 e do subproduto clorado; R = alíquota da reação; CO = co-aplicação.	61
Figura 17- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2.	64
Figura 18- Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 2.	65
Figura 19- Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2.	66
Figura 20- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3b.	73
Figura 21- Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 3b.	74

Figura 22- Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 3b.	75
Figura 23- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3t.	78
Figura 24- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3t.	79
Figura 25- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3t.	80
Figura 26- Manifestações clínicas da leishmaniose.	83
Figura 27- Ciclo infeccioso da leishmaniose.	84
Figura 28- Estrutura química de antimoniais pentavalentes empregados no tratamento da leishmaniose.	86
Figura 29- Estrutura química de medicamentos utilizados no tratamento da leishmaniose.	86
Figura 30- Derivados glicoconjugados 1,2,3-triazólicos da quercetina.	88
Figura 31- Derivados 2-amino-alkil-1,2,3-triazol-1,4-naftoquinonas.	89
Figura 32- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3a.	102
Figura 33- Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 3a.	103
Figura 34- Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 3a.	104
Figura 35- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3c.	105
Figura 36- Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 3c.	106
Figura 37- Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 3c.	107
Figura 38- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3d.	108
Figura 39- Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 3d.	109
Figura 40- Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 3d.	110
Figura 41- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3e.	111
Figura 42- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3e.	112
Figura 43- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3e.	113
Figura 44- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3f.	114
Figura 45- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3f.	115
Figura 46- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3f.	116
Figura 47- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3g.	117
Figura 48- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3g.	118
Figura 49- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3g.	119
Figura 50- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3h.	120
Figura 51- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3h.	121
Figura 52- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3h.	122
Figura 53- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3i.	123
Figura 54- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3i.	124

Figura 55- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3i.....	125
Figura 56- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3j.	126
Figura 57- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j.....	127
Figura 58- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j.....	128
Figura 59- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3k.	129
Figura 60- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k.....	130
Figura 61- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k.....	131
Figura 62- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3l.	132
Figura 63- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3l.....	133
Figura 64- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3l.....	134
Figura 65- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3m.	135
Figura 66- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3m.....	136
Figura 67- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3m.....	137
Figura 68- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3n.	138
Figura 69- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3n.....	139
Figura 70- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3n.....	140
Figura 71- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3o.	141
Figura 72- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3o.....	142
Figura 73- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3o.....	143
Figura 74- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3p.	144
Figura 75- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3p.....	145
Figura 76- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3p.....	146
Figura 77- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3q.	147
Figura 78- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3q.....	148
Figura 79- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3q.....	149
Figura 80- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3r.	150
Figura 81- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3r.	151
Figura 82- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3r.	152
Figura 83- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3s.....	153
Figura 84- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3s.	154
Figura 85- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3s.	155

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1-** Derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina sintetizados por meio da reação CuAAC entre a azida 2 e diferentes alquinos terminais. 69
- Tabela 2-** Resultados dos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida dos compostos 3a-3t frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. braziliensis* e *Leishmania infantum*. 92
- Tabela 3-** Valores de CC₅₀, IC₅₀ e IS para os derivados 3c, 3k, 3l, 3q, 3r, 3s e 3t. 93

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Esquema geral da reação CuAAC.	24
Esquema 2- Análise retrossintética para a preparação dos compostos 1,2,3-triazólicos derivados da vanilina 3a-3t	47
Esquema 3- Rota sintética desenvolvida neste trabalho para a síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina.	48
Esquema 4- Proposta mecanística para a obtenção do composto 1 a partir da reação entre a vanilina e a epiclorigrina na presença de hidróxido de sódio em etanol a 70 °C. O subproduto clorado também foi obtido nesta reação.	49
Esquema 5- Proposta mecanística para a síntese do composto 1	52
Esquema 6- Proposta mecanística para a formação do composto 2	62
Esquema 7- Proposta mecanística para a síntese dos derivados triazólicos da vanilina.....	67

LISTA DE SÍMBOLOS

GSPCB - Grupo de Síntese e Pesquisa de Compostos Bioativos

HL60 - Linhagem de célula leucêmica mieloide

Nalm6 - Linhagem leucêmica linfoide

B16F10 - Linhagem de melanoma metastático murino

Å - Angström

CDCl₃ - Clorofórmio deuterado

J - Constante de acoplamento escalar

CCD - Cromatografia em camada delgada

d - Duplete

*t*_{aparente} - Tripleto aparente

dd - Duplete duplo

DMSO-*d*₆ - Dimetilsulfóxido deuterado

δ - Deslocamento químico

Hz - Hertz

IV - Infravermelho

MHz - Megahertz

M - Multiplete

ν - Número de onda

RMN de ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono-13

RMN de ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

R_f - Fator de retenção

S - Simpleto

T_f - Temperatura de fusão

v v⁻¹ - Volume/volume

S_N2 - Substituição nucleofílica bimolecular

Tambiente - Temperatura ambiente

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	17
1.1. OS PRODUTOS NATURAIS E SUA IMPORTÂNCIA NO CONTEXTO DO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS	17
1.1.1. Vanilina e eugenol	18
1.1.2. Compostos 1,2,3-triazólicos	20
1.2. JUSTIFICATIVAS DO TRABALHO	21
1.3. OBJETIVOS.....	23
1.3.1. Objetivos Gerais	23
1.3.2. Objetivos específicos	23
CAPÍTULO 2	24
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS DA VANILINA.....	24
2.1. INTRODUÇÃO	24
2.2. GENERALIDADES METODOLÓGICAS	25
2.3. SÍNTESE DO COMPOSTO 3-METOXI-4-(OXIRAN-2-ILMETOXI) BENZALDEÍDO	
(1) 25	
2.3.1. Caracterização do (±)-3-metoxi-4-(oxiran-2-il metoxi) benzaldeído (1)	
26	
2.4. SÍNTESE DO COMPOSTO 4-(3-AZIDO-2-HIDROXIPROPOXI) -3-METOXI	
BENZALDEÍDO (2).....	27
2.4.1. Caracterização do (±)-4-(3-azido-2-hidroxi-propoxi)-3-	
metoxibenzaldeído (2)	27
2.5. SÍNTESE DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DA VANILINA EXEMPLIFICADA PELA	
SÍNTESE DO 4-(3-(4-DECIL-1<i>H</i>-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-2-HIDROXIPROPOXI)-3-	
METOXIBENZALDEÍDO (3T)	28
2.5.1. Caracterização dos derivados triazólicos.....	28
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-propil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3a)	
28	
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(4-nitrofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-metoxi	
benzaldeído (3b).....	29

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(<i>m</i> -tolil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-metoxi	benzaldeído
(3c)	30
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-	
metoxibenzaldeído (3d)	31
(±)- <i>N</i> - (1-(3-(4-formil-2-metoxifenoxi)-2-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)	
cinamamida (3e)	32
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3f)	33
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-	
metoxibenzaldeído (3g)	34
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(1-hidroxiclohexil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-	
metoxibenzaldeído (3h)	35
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-	
metoxibenzaldeído (3i)	36
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(3-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-	
metoxibenzaldeído (3j)	36
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(<i>o</i> -tolil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído	
(3k)	37
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3l)	
	38
(±)-4- (2-hidroxi-3- (4- (2-hidroxiopropil) -1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi) -3-	
metoxibenzaldeído (3m)	39
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(1-hidroxietil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-metoxibenzaldeído	
(3n)	40
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4- (2-hidroxietil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído	
(3o)	41
(±)-4-(3-(4-(3-cloropropil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-	
metoxibenzaldeído (3p)	42
(±)-4-(3-(4-hexil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (3q)	43
(±)-4-(3- (4-heptil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (3r)	
	44
(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-octil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3s)	45
(±)-4-(3-(4-decil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (3t)	46

2.6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
2.6.1.	Rota sintética desenvolvida para a preparação de novos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina	47
2.6.2.	Preparação do composto 3-metoxi-4-(oxiran-2-ilmetoxi) benzaldeído (1)	48
2.6.3.	Síntese do composto 4-(3-azido-2-hidroxi-propoxi) -3 metoxi benzaldeído (2).....	60
2.6.4.	Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos	67
CAPÍTULO 3		82
3.1.	INTRODUÇÃO	82
3.2.	MATERIAL E MÉTODOS	90
3.2.1.	Avaliação leishmanicida dos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina contra a forma promastigota de diferentes espécies de <i>Leishmania spp</i>	90
3.2.2.	Determinação de valores de IC₅₀.....	90
3.2.3.	Avaliação de citotoxicidade e índice de seletividade	91
3.3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	91
3.4.	CONCLUSÕES GERAIS.....	95
3.5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
3.6.	APÊNDICE.....	102

CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO

1.1. Os produtos naturais e sua importância no contexto do desenvolvimento de fármacos

Ao longo dos séculos, substâncias obtidas de fontes naturais (produtos naturais) têm sido utilizadas pelo homem para diversos fins, inclusive na descoberta de fármacos. Há registros da utilização medicinal de substâncias naturais milhares de anos antes de Cristo (CALIXTO, 2019). Porém, o estudo dos produtos naturais em laboratório teve início há cerca de 200 anos atrás. Em 1806, Friedrich Serturner isolou o alcaloide morfina Figura 1 (pg. 17), um analgésico ainda amplamente utilizado nos dias atuais, a partir do ópio. Este importante estudo motivou novas investigações e o isolamento de outros compostos naturais de plantas. Em 1824 Pierre-Jean Robiquet isolou a codeína Figura 1 (pg. 17), um antitussígeno, também a partir do ópio. Geroger Merck Fraz, em 1848, isolou o anti-espasmódico papaverina Figura 1 (pg. 17). Desde então, um número variado de produtos naturais com propriedades terapêuticas importantes foram isolados e identificados, o que ajudou a impulsionar o surgimento da indústria farmacêutica (BERLINCK *et al.*, 2017; COSTA, 2009; MACIEL *et al.*, 2007; PINTO *et al.*, 2002; VIEGAS; DA SILVA BOLZANI; BARREIRO, 2006), alguns deles mostrados na Figura 1 (pg. 17).

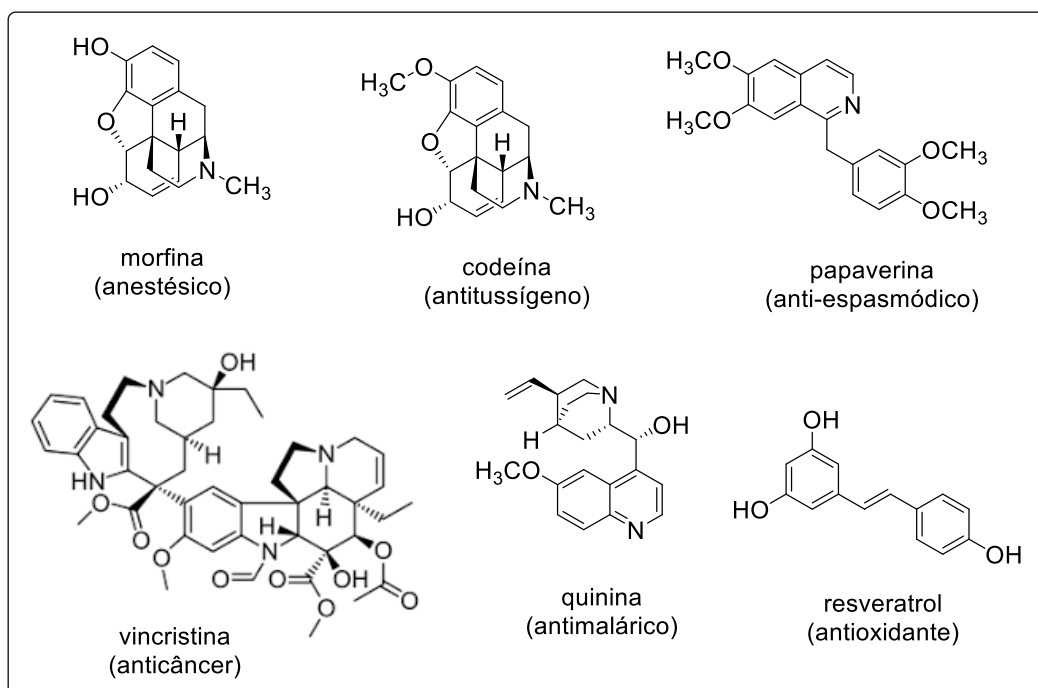


Figura 1-Estruturas químicas de importantes produtos naturais isolados e identificados nos séculos XIX e XX, e suas respectivas propriedades terapêuticas.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Modernamente, os produtos naturais são essenciais na produção de novos fármacos, pois um número variado de medicamentos disponíveis comercialmente são produtos naturais ou derivados dos mesmos (BERLINCK *et al.*, 2017). Além disso, muitos produtos naturais se notabilizaram como matérias-primas valiosas para a produção de inúmeros medicamentos contemporâneos, comprovando que a parceria entre químicos medicinais e químicos de produtos naturais é estratégica para a descoberta de fármacos inovadores (BARREIRO; BOLZANI, 2009).

Os produtos naturais também apresentam grande destaque na área de síntese orgânica, uma vez que eles podem ser utilizados como precursores ou substâncias modelo para o desenvolvimento de novos compostos bioativos. Atualmente existem diferentes estratégias e metodologias para realização de sínteses de possíveis novos fármacos, e a química de produtos naturais é uma importante aliada neste processo, devido à complexidade, diversidade química e as propriedades biológicas destes produtos. Muitos fármacos podem ser desenvolvidos através de modificações moleculares em estruturas de produtos naturais, como, por exemplo, introdução de diferentes grupos funcionais, remoção de centros estereogênicos, abertura de anéis, dentre outras (BARREIRO; BOLZANI, 2009; CALIXTO 2019). Dentre os produtos naturais que se destacam na área de síntese orgânica, pode-se citar a vanilina e o eugenol Figura 2 (pg. 19), duas substâncias com várias propriedades terapêuticas que veem sendo exploradas no contexto de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

1.1.1. Vanilina e eugenol

A vanilina, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, é um sólido cristalino de cor branca (GALLAGE; MØLLER, 2015), que pode ser isolado a partir das vagens secas da orquídea *Vanilla planifolia* (PACHECO; DAMASIO, 2010), sendo o responsável pelo aroma de baunilha, fato que proporciona a essa substância uma notável aplicação industrial (ESPARAN *et al.*, 2015). Dentre essas aplicações é possível citar seu uso na indústria alimentícia, como, por exemplo, em produtos de confeitaria, sorvetes, chocolates e também nas indústrias de bebidas e cosméticos (WALTON *et al.*, 2000). Além de uma vasta aplicação industrial, a vanilina também possui várias bioatividades (ARYA *et al.*, 2021), dentre elas, menciona-se atividade antioxidante (BERGER, 2007), antimicrobiana (ALI *et al.*, 2017), antimutagênica (TAI *et al.*, 2011), anticâncer (DURANT; KARRAN, 2003) e leishmanicida (LIMA *et al.*, 2017; PANDEY *et al.*, 2019).

O eugenol, 4-alil-2-metoxifenol, é um composto fenólico, constituinte principal do óleo essencial do cravo-da-índia. Este composto é utilizado na medicina asiática como agente anti-séptico, antibacteriano e analgésico, além de também ser utilizado como agente aromatizante em alimentos e cosméticos (PISANO *et al.*, 2007; MARCHESE *et al.*, 2017). Além destas aplicações, o eugenol também apresenta várias bioatividades, dentre elas antioxidante (MARCHESE *et al.*, 2017), antinefrotóxica (KELECOM *et al.*, 2010), antimicrobiana (BENENCIA; COURRGES, 2000), antimutagênica (BENENCIA; COURRGES, 2000) e anticancerígena (JAGANATHAN; SUPRIYANTO, 2012).

Uma das principais matérias primas para a produção biotecnológica da vanilina é o eugenol, o que pode ser explicado levando-se em conta a similaridade estrutural entre estes compostos (DAUGSCH; PASTORE, 2005). Ao analisar as estruturas do eugenol e da vanilina Figura 2 (pg. 19) é possível observar que ambos apresentam um grupo vaniloide, isto é, um grupo constituído por um anel aromático e dois substituintes, sendo eles um grupo fenólico e um grupo metoxila (MEDEIROS, 2014). Além disso, este grupo vaniloide apresenta notável importância para as diversas bioatividades apresentadas por estes compostos (MEDEIROS, 2018).

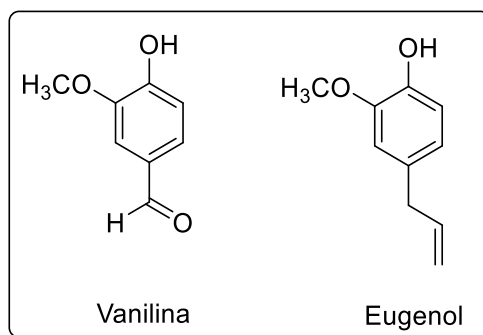


Figura 2 - Estruturas da vanilina e do eugenol.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Além de suas bioatividades, a vanilina e o eugenol podem ser utilizados como material de partida para a obtenção de um número variado de compostos como, por exemplo, substâncias contendo a funcionalidade 1,2,3-triazol (TEIXEIRA *et al.*, 2018; GAZOLLA, 2020).

1.1.2. Compostos 1,2,3-triazólicos

Os 1,2,3-triazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros formados por um núcleo cíclico constituído de três átomos de nitrogênio vicinais, sendo todos eles de origem exclusivamente sintética, além disso, apresentam uma estrutura aromática rica em elétrons (como podem ser observados destacados em azul na Figura 3 (pg. 20)), o que proporciona a interação destes compostos com diferentes enzimas e receptores no sistema biológico, como por exemplo, por meio de interações de van der Waals, íon-dipolo, ligação de hidrogênio, dentre outras. Esta importante característica estrutural faz com que estes compostos apresentem diversas atividades biológicas (ZHOU; WANG, 2012; ZÉLIA *et al.*, 2017).

Devido à gama de bioatividades apresentadas pelos compostos triazólicos, como, por exemplo, atividades antineuropática (ZHOU; WANG, 2012), anticonvulsivante (ZHOU; WANG, 2012), anti-inflamatória (ZHOU; WANG, 2012), antiviral (ZHOU; WANG, 2012), antibacteriana, (MELO *et al.*, 2006) citotóxica (GAZOLLA *et al.*, 2018) Figura 3 (pg. 20), dentre outras, atualmente estes compostos veem sendo explorados na área de química medicinal para o desenvolvimento de substâncias bioativas (CASANOVA *et al.*, 2011).

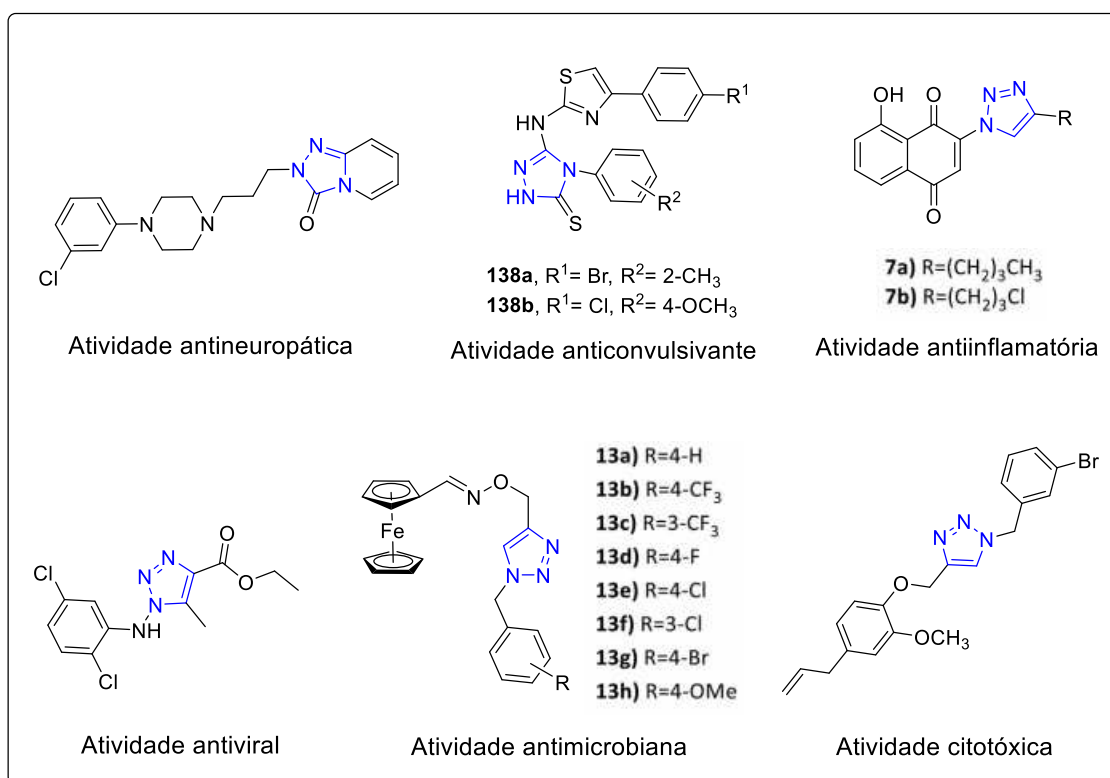


Figura 3-Exemplos de compostos apresentando núcleo 1,2,3-triazólico e suas respectivas atividades farmacológicas.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

1.2. Justificativas do trabalho

O Grupo de Síntese e Pesquisa de Compostos Bioativos (GSPCB) vem realizando a síntese de compostos obtidos a partir do eugenol, principalmente derivados 1,2,3-triazólicos. Como consequência deste fato, substâncias com importantes bioatividades vêm sendo preparadas, como aquelas sintetizadas no trabalho da doutora Poliana Aparecida Rodrigues Gazolla que conseguiu preparar derivados do eugenol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos e que apresentaram atividade citotóxica contra as linhagens de células leucêmicas promielocítica aguda (HL60), linfoblástica aguda ALL (Nalm6) e melanoma metastático murino B16F10 (GAZOLLA *et al.*, 2018).

Dentre os derivados sintetizados pela doutora Poliana Aparecida Rodrigues Gazolla, observou-se que cinco deles (compostos I-V, Figura 4 (pg. 21)) apresentaram maior destaque com relação à inibição da viabilidade celular das diferentes linhagens de células cancerígenas (GAZOLLA *et al.*, 2018).

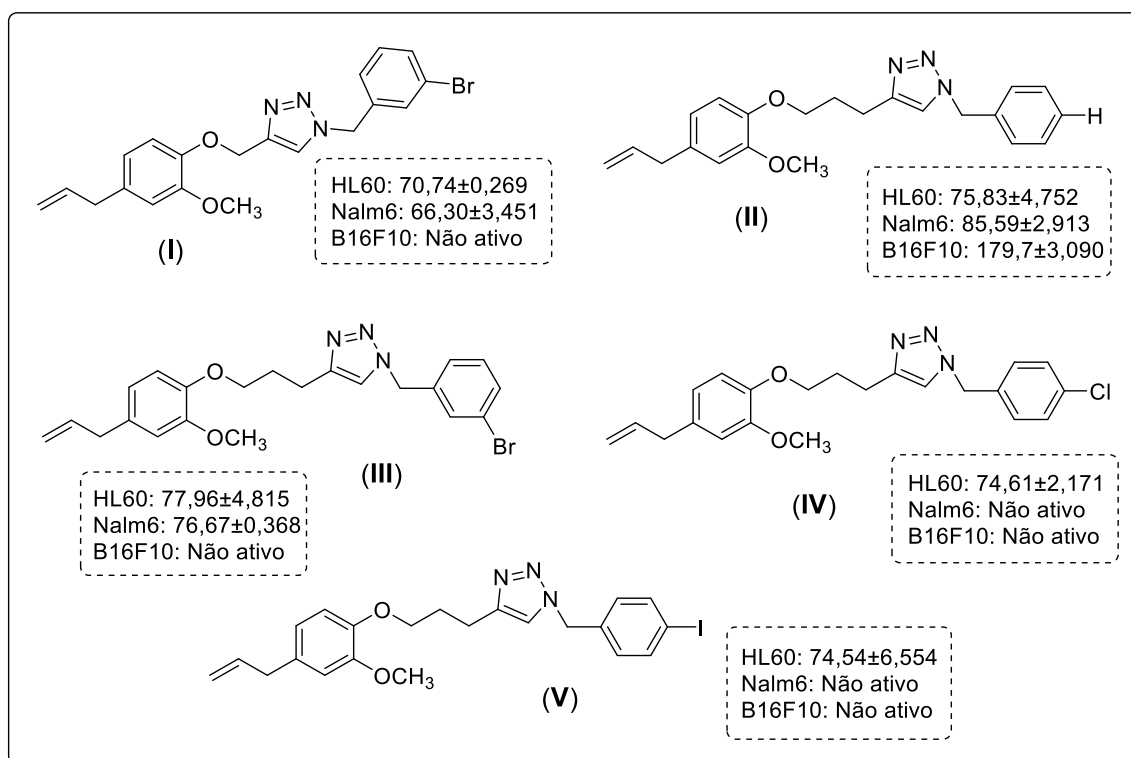


Figura 4 - Derivados do eugenol que apresentaram as melhores atividades contra as linhagens celulares HL60, Nalm6 e B16F10, com seus respectivos valores de IC₅₀ (μmol L⁻¹).

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Derivados 1,2,3-triazólicos do eugenol também foram avaliados contra *Leishmania amazonensis* e dentre os compostos avaliados, a substância VII Figura 5 (pg. 22) foi a mais ativas, apresentando IC₅₀ = 7,4 μmol L⁻¹ frente à forma promastigota, IC₅₀ = 1,6 μmol L⁻¹ contra

a forma amastigota e $IC_{50} = 211,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ contra macrófagos e índice de seletividade igual a 132,5 (TEIXEIRA *et al.*, 2018).

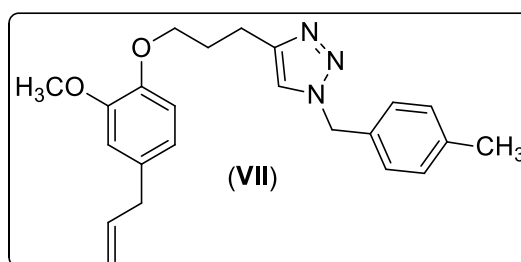


Figura 5-Estrutura química do derivado **VII** do eugenol contendo núcleo 1,2,3-triazólico que apresentou atividade leishmanicida frente à *L. amazonensis*.
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Conforme destacado anteriormente, o eugenol apresenta similaridade estrutural à vanilina. Considerando este aspecto, bem como as atividades leishmanicida já reportadas tanto para a vanilina quanto para derivados 1,2,3-triazólicos do eugenol, vislumbrou-se que a alteração da estrutura da vanilina para a obtenção de derivados 1,2,3-triazólicos poderia resultar em compostos com significativa atividade leishmanicida. De fato, Gazolla (2020) sintetizou uma série de derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina que foram avaliados contra *L. amazonensis* e encontrou que a substância **VIII**, mostrada na Figura 6 (pg. 22), que foi a mais efetiva contra o parasito ($IC_{50} = 1,1 \pm 0,2 \mu\text{mol L}^{-1}$ contra a forma promastigota; $IC_{50} = 4,2 \mu\text{mol L}^{-1} \pm 1,0$ contra a forma amastigota; $IC_{50} = 163,8 \pm 2,2 \mu\text{mol L}^{-1}$; índice de seletividade igual a 39).

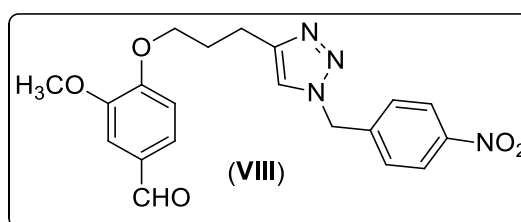


Figura 6-Estrutura química do derivado **VIII** da vanilina contendo núcleo 1,2,3-triazólico que apresentou maior eficácia frente a *L. amazonensis*.
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Dando continuidade aos estudos de utilização da estrutura da vanilina como modelo para o desenvolvimento de novos compostos que possam ser de utilidade no tratamento da leishmaniose, uma importante doença parasitária, o presente trabalho objetivou a síntese de novos derivados triazólicos da vanilina contendo a estrutura geral mostrada na Figura 7 (pg. 23).

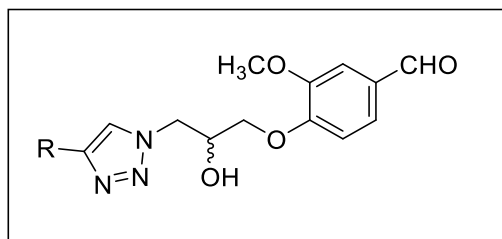


Figura 7 - Estrutura geral dos compostos triazólicos sintetizados neste trabalho.
Fonte: Elaborada pela própria autora.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivos Gerais

Sintetizar derivados da vanilina contendo núcleo 1,2,3-triazólico, e avaliar sua bioatividade contra diferentes espécies de *leishmania spp.*

1.3.2. Objetivos específicos

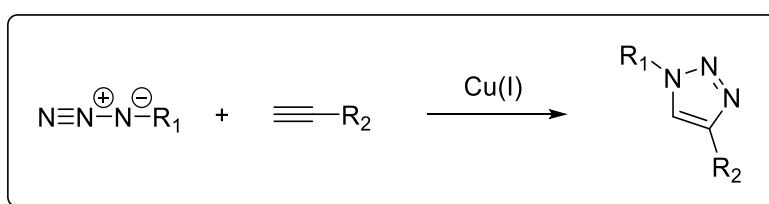
1. Desenvolver uma rota sintética para a síntese de novos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina apresentando a estrutura geral mostrada na Figura 7 (pg. 23).
2. Sintetizar e caracterizar vinte derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina, apresentando a estrutura geral mostrada na Figura 7, onde os grupos R são: propila; 3-metilfenila; 4-nitrofenila, 2-metoxifenila; cinamamida; fenil; 2-hidroxiisopropil; 1-hidroxicicloexil; hidroximetil; 3-hidroxiopropil; 1-metilfenil; 4-metilfenil; 2-hidroxiopropil; 1-hidroxietil; 2-hidroxietil; 3-cloropropil; hexila; heptila; octila e decila.
3. Avaliar o efeito dos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina contra diferentes espécies de *leishmania spp.*

CAPÍTULO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS DA VANILINA

2.1. Introdução

Dentre os vários métodos empregados na obtenção dos compostos 1,2,3- triazóis é possível destacar a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e alcinos terminais catalisadas por Cu(I) (reação CuAAC) com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, comumente conhecida como reação click (CASARRUBIOS; DE LA TORRE; SIERRA, 2013; DE OLIVEIRA FREITAS *et al.*, 2011; GAMA; BATALHA; OLIVEIRA, 2013) (Esquema 1, pg. 24).



Esquema 1 - Esquema geral da reação CuAAC.

O conceito de química *click* foi proposto por K. Barry Sharpless em 2001, visando representar um conjunto de reações termodinamicamente favoráveis que apresentam várias características em comum. Dentre estas características mencionam-se: o fato das reações serem rápidas, insensíveis à presença do oxigênio do ar e da água (sendo que a água também pode ser utilizada como solvente), apresentarem altos rendimentos, empregarem materiais de partida estáveis e de fácil acesso, utilizarem solventes inofensivos ou de baixa toxicidade (quando é necessária a utilização de solvente), além de serem reações estereoespecíficas, de simples execução e tendo a possibilidade de serem realizadas em grande escala (DE OLIVEIRA FREITAS *et al.*, 2011; GAMA; BATALHA; OLIVEIRA, 2013).

Sharpless (2001) introduziu o conceito de reação *click* com o propósito de mostrar ser possível a síntese de uma gama de compostos, dentre os quais vários compostos bioativos, utilizando um tipo de reação mais simples cujos produtos possam ser facilmente isolados, além de apresentarem elevados rendimentos. Dentre os possíveis compostos que podem ser sintetizados por meio de reações *click* estão, os 1,2,3-triazóis, os quais despertam grande interesse na área de química medicinal pelo fato de apresentarem diversas bioatividades. Conforme será visto adiante, a reação *click* para a formação de 1,2,3-triazóis correspondeu à reação chave utilizada no desenvolvimento deste trabalho (DE OLIVEIRA FREITAS *et al.*, 2011); (SHARPLESS, 2003).

Neste capítulo serão descritas as etapas envolvidas na obtenção dos derivados da vanilina contendo fragmentos 1,2,3-triazólicos. Além disso, serão apresentados a caracterização e os respectivos rendimentos dos derivados triazólicos da vanilina bem como de todos os compostos envolvidos na preparação destes.

2.2. Generalidades metodológicas

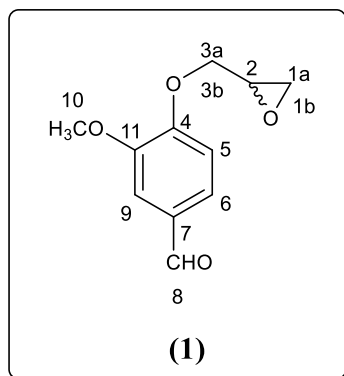
Os reagentes vanilina, azida de sódio, epiclorigina e os alquinos terminais foram adquiridos da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA) e utilizados sem prévia purificação. Os solventes foram de grau P.A. e adquiridos da F Maia (Charqueadas, São Paulo, Brasil). Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) foram adquiridos em instrumento 600 MHz AVANCE III HD System da Bruker. Já os espectros de RMN de ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) foram adquiridos em instrumento VARIAN MERCURY 300. Para a aquisição dos espectros de RMN foram utilizados clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) como solventes. Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos utilizando o equipamento Varian 660-IR com acessório GladiATR. As temperaturas de fusão foram determinadas utilizando o aparelho MQAPF-301 (Microquímica, Palhoça, Santa Catarina, Brasil) e não foram corrigidas. Nas análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas de alumínio impregnadas com sílica gel (espessura de 250 μm). Após serem eluídas, as placas foram observadas em câmara contendo luz ultravioleta e reveladas com solução de permanganato de potássio. Os cromatogramas e espectros de massa foram obtidos por cromatógrafo gasoso acoplado ao espectro de massas, modelo SHIMADZU GCMSQP2010C e utilizando o seguinte método: Coluna: SPB-5, 30 m, ID 0,25 mm; gás de arraste: hélio; temperatura do injetor: 290 °C; forno temperatura: 40 °C (2 min), aumentada em 20 °C min^{-1} até 300 °C (mantida por 30 min).

2.3. Síntese do composto 3-metoxi-4-(oxiran-2-ilmetoxi) benzaldeído (1)

A um balão de fundo redondo (100 mL) foram adicionados 0,500 g (3,30 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina) e 7,42 g (80,1 mmol) de epiclorigina. A mistura resultante foi aquecida a 95 °C por 2 horas. Decorrido este período, adicionou-se 1,00 g (7,20 mmol) de carbonato de potássio anidro e a mistura resultante foi mantida sob aquecimento a 95 °C e agitação magnética por mais 22 horas. Após o término da reação, evidenciado por CCD, a mistura reacional foi filtrada com a finalidade de remover o

carbonato de potássio residual, e o excesso de epícloridrina foi removido sob pressão reduzida para se obter um resíduo sólido (COUMAR *et al.*, 2008). O resíduo obtido foi purificado por recristalização, utilizando a mistura de diclorometano-hexano (1:1 v v⁻¹), obtendo-se o composto 3-metoxi-4-(oxiran-2-ilmetoxi) benzaldeído (**1**) com rendimento de 80%.

2.3.1. Caracterização do (±)-3-metoxi-4-(oxiran-2-il metoxi) benzaldeído (**1**)



Característica: sólido branco.

Tf: 93,8–94,5 °C.

CCD: Rf= 0,22 (hexano-acetato de etila 1:1 v v⁻¹).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 2,79 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 2,4$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 4,8$ Hz, H-1b); 2,94 (t_{aparente}, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,2$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 4,8$ Hz, H-1a) *; 3,41–3,45 (m, 1H, H-2); 3,94 (s, 3H, H-10 (-OCH₃)); 4,10 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 5,4$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 11,4$ Hz, H-3a); 4,39 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 3,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 11,4$ Hz, H-3b); 7,04 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-5); 7,42 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H-9); 7,44 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz e $J = 8,1$ Hz, H-6); 9,86 (s, 1H, H-8 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 13, pg. 58.

*Embora o sinal tenha aparência de um tripleto, foi possível determinar os valores das constantes de acoplamento geminal e vicinal para o hidrogênio diastereotópico.

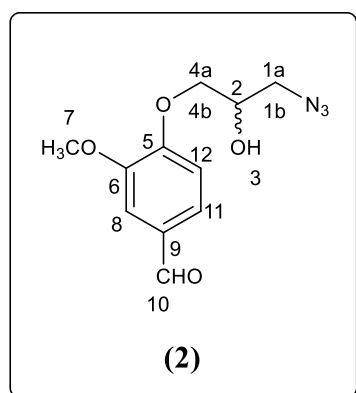
RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ: 44,8 (C-1); 49,9 (C-2); 56,0 (C-10); 69,9 (C-3); 109,5 (C-9); 112,2 (C-5); 126,5 (C-6); 130,7 (C-7); 150,0 (C-11); 153,4 (C-4); 190,9 (C-8). O espectro é apresentado na Figura 14, pg. 59.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3075, 3003, 2947, 2849, 2769, 2032, 1695, 1681, 1585, 1506, 1467, 1424, 1403, 1351, 1264, 1233, 1158, 1133, 1019, 960, 908, 878, 859, 800, 757, 730, 651, 590, 567, 479, 425 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 11, pg. 54.

2.4. Síntese do composto 4-(3-azido-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxi benzaldeído (2)

A um balão de fundo redondo (100 mL) foram adicionados 0,300 g (1,44 mmol) do composto (1), 0,655 g (10,1 mmol) de azida de sódio, 0,193 g (3,60 mmol) de cloreto de amônio, e 9,00 mL da solução de metanol-água (4:1 v v⁻¹). Após o término da adição dos reagentes, a reação foi aquecida a 65 °C por 1 hora e 15 minutos. Após o término da reação, evidenciado por CCD, foi realizada a remoção do metanol sob pressão reduzida e a fase aquosa resultante foi extraída com diclorometano (3 x 25 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 obtido foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano-acetato de etila-diclorometano (3:3:2 v v⁻¹) como eluente, fornecendo um óleo incolor (0,309 g; 1,23 mmol). A azida **2** foi obtida com rendimento de 86%.

2.4.1. Caracterização do (±)-4-(3-azido-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (2)



Característica: óleo incolor.

CCD: R_f = 0,15 (hexano-acetato de etila 2:1 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,47–3,60 (m, 2H, H-1a e H-1b); 3,90 (s, 3H, H-7 (-OCH₃)); 4,06–4,15 (m, 2H, H-4a e H-4b); 4,18–4,27 (m, 1H, H-2); 6,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-12); 7,39–7,42 (m, 1H, H-11); 7,44 (d, 1H, J = 1,9 Hz, H-8); 9,84 (s, 1H, H-10 (-CHO)).

O espectro é apresentado na Figura 18, pg. 65.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 53,1 (C-1); 55,9 (C-7); 69,0 (C-2); 70,6 (C-4); 109,5 (C-8); 112,5 (C-12); 126,6 (C-11); 130,8 (C-9); 149,9 (C-6); 153,2 (C-5); 190,9 (C-10). O espectro é apresentado na Figura 19, pg. 66.

IV(ATR) ν_{máx.}: 3409, 3082, 3013, 2937, 2836, 2097, 1676, 1585, 1508, 1461, 1454, 1424, 1397, 1339, 1262, 1235, 1195, 1160, 1133, 1021, 962, 936, 910, 865, 807, 781, 730, 700, 653, 588, 565 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 17, pg. 64.

2.5. Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina exemplificada pela síntese do 4-(3-(4-decil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (3t)

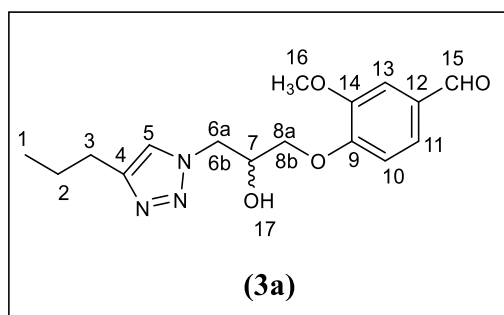
A um balão de fundo redondo (10 mL) foram adicionados 0,154 g (0,610 mmol) da azida **2**, 0,102 g (0,610 mmol) de dodec-1-ino, 0,0480 g (0,240 mmol) de ascorbato de sódio, 1 mL de diclorometano e 1 mL de água destilada. Em seguida foi adicionado 0,0310 g (0,120 mmol) de sulfato de cobre pentaidratado. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética vigorosa a temperatura ambiente durante 19 horas. Após o término da reação, evidenciado por CCD, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de carbonato de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto 4-(3-(4-decil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (**3t**) foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando éter etílico-acetato de etila-diclorometano (1:3,5:3 v v⁻¹), fornecendo um sólido branco prateado (0,166 g; 0,400 mmol).

Para a síntese dos derivados triazólicos **3e–3s** empregou-se a mesma metodologia descrita para a síntese do derivado **3t**.

Os derivados triazólicos **3a–3d** foram sintetizados durante o desenvolvimento de meu trabalho de conclusão de curso (TCC - bacharelado em química) e, neste caso, a abordagem utilizada foi um pouco diferente (vide seção resultados e discussão).

2.5.1. Caracterização dos derivados triazólicos

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-propil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (**3a**)



Característica: sólido amarelo pastoso.

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

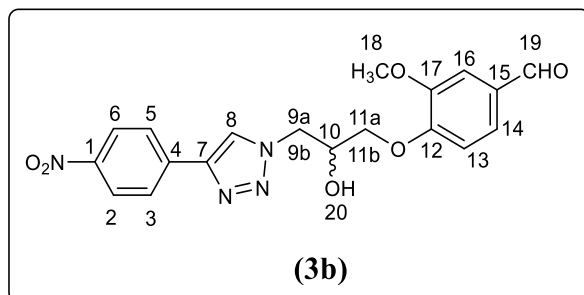
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, H-1); 1,67 (sexteto, 1H, *J* = 7,2 Hz, H-2); 2,68 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz, H-3); 3,91 (s, 1H, H-17); 3,93 (s, 3H, H-16); 4,02 (dd,

1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 10,2$ Hz, H-6a); 4,08 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,8$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 10,2$ Hz, H-6b); 4,26–4,32 (m, 1H, H-7); 4,56 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,6$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-8a); 4,66 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 3,6$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-8b); 6,97 (d, 1H, $J = 9$ Hz, H-10); 7,27 (s, 1H, H-5); 7,41–7,45 (m, 2H, H-13 e H-11); 9,86 (s, 1H, H-15 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 33 do Anexo, pg. 103.

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ : 13,7 (C-1); 22,6 (C-2); 27,5 (C-3); 52,4 (C-6); 56,0 (C-16); 68,7 (C-7); 70,3 (C-8); 109,5 (C-13); 112,7 (C-10); 122,5 (C-11); 126,7 (C-5); 131,0 (C-12); 148,3 (C-4); 149,9 (C-14); 153,0 (C-9); 190,9 (C-15). O espectro é apresentado na Figura 34 do Anexo, pg. 104.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3338, 3141, 2961, 2934 2873, 2366, 2168, 2027, 1679, 1587, 1509, 1457, 1424, 1340, 1265, 1226, 1132, 1024, 962, 866, 807, 777, 727, 654, 634, 586, 489 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 32 do Anexo, pg. 102.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-metoxi benzaldeído (3b)



Característica: sólido branco.

Tf: 67,3–67,5 °C.

CCD: $R_f = 0,27$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:2:2 v v⁻¹).

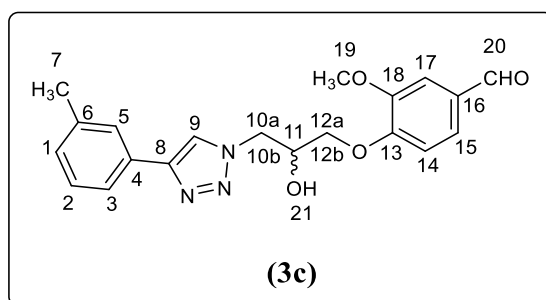
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 3,42 (s, 1H, H-17); 3,93 (s, 3H, H-18 (-OCH₃)); 4,03 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,3$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 9,9$ Hz, H-9a); 4,20 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,5$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 9,9$ Hz, H-9b); 4,54–4,60 (m, 1H, H-7); 4,67 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,6$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 14,1$ Hz, H-11a); 4,78 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 3,6$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 14,1$ Hz, H-11b); 6,99 (d, 1H, $J = 9$ Hz, H-10); 7,42–7,46 (m, 2H, H-14 e H-16); 8,00 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-3 e H-5); 8,12 (s, 1H, H-5); 8,29 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-2 e H-6); 9,87 (s, 1H, H-19 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 21, pg. 74.

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ : 52,7 (C-9); 56,0 (C-18); 68,7 (C-10); 70,5 (C-11); 109,6 (C-16); 113,1 (C-13); 122,9 (C-14); 124,4 (C-3 e C-5); 126,2 (C-2 e C-6); 126,6 (C-

4); 131,3 (C-15); 136,7 (C-8); 145,7 (C-7); 147,4 (C-1); 150,1 (C-17); 152,8 (C-12); 190,8 (C-19). O espectro é apresentado na Figura 22, pg. 75.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3522, 3310, 3132, 2954, 2858, 2835, 2792, 2744, 2364, 2218, 2159, 2043, 2027, 1685, 1650, 1588, 1516, 1457, 1426, 1379, 1335, 1269, 1237, 1171, 1122, 1105, 1041, 1020, 968, 907, 848, 807, 781, 750, 706, 685, 637, 578, 500, 476 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 20, pg. 73.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(*m*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-metoxi benzaldeído
(3c)



Característica: sólido amarelo claro.

Tf: 113,9–114,3 °C.

CCD: $R_f = 0,22$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:2:2 v v⁻¹).

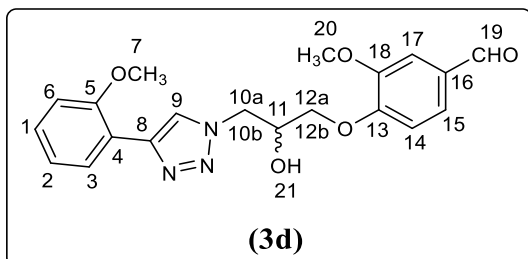
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ : 2,39 (s, 3H, H-7 (-CH₃)); 3,60 (s, 1H, H-21); 3,93 (s, 3H, H-19 (-OCH₃)); 4,04 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,3$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 9,6$ Hz, H-10a); 4,15 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,8$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 9,6$ Hz, H-10b); 4,54–4,69 (m, 1H, H-11); 4,64 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,3$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 14,4$ Hz, H-12b); 4,74 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 3,6$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 14,4$ Hz, H-12a); 6,98 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-14); 7,15 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-1); 7,30 (t_{aparente}, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-2); 7,41–7,45 (m, 2H, H-15 e H-17); 7,57 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-3); 7,64 (s, 1H, H-5); 7,91 (s, 1H, H-9); 9,86 (s, 1H, H-20 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 36 do Anexo, pg. 106.

RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ : 21,4 (C-7); 52,6 (C-10); 56,0 (C-19); 68,7 (C-11); 70,4 (C-12); 109,5 (C-17); 112,9 (C-14); 121,3 (C-3); 122,8 (C-15); 126,4 (C-1); 126,6 (C-9); 128,8 (C-5); 129,1 (C-2); 130,2 (C-4); 131,0 (C-16); 138,6 (C-6); 148,0 (C-8); 150,0 (C-18); 152,9 (C-13); 190,9 (C-20). O espectro é apresentado na Figura 37 do Anexo, pg. 107.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3301, 3130, 3080, 3014, 2947, 2920, 2859, 2825, 2747, 2611, 2163, 2050, 2022, 1977, 1675, 1585, 1519, 1466, 1388, 1333, 1274, 1236, 1194, 1169, 1125, 1086,

1027, 961, 941, 869, 826, 804, 781, 692, 642, 569, 475, 436 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 35 do Anexo, pg. 105.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3d)



Característica: sólido amarelo claro.

Tf: 155,5–155,9 °C.

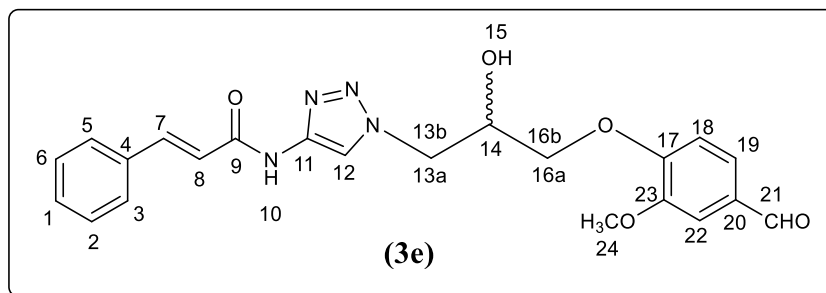
CCD: $R_f = 0,28$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:2:2 v v⁻¹).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ : 3,89 (s, 3H, H-7 (-OCH₃)); 3,95 (s, 3H, H-20 (-OCH₃)); 4,11 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 9,9$ Hz, H-10a); 4,16 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,8$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 9,9$ Hz, H-10b); 4,59–4,64 (m, 1H, H-11); 4,67 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-12a); 4,77 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,2$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-12b); 6,96 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-6); 7,01 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-14); 7,07–7,11 (m, 1H, H-1); 7,30–7,35 (m, 1H, H-2); 7,44–7,47 (m, 2H, H-15 e H-17); 8,17 (s, 1H, H-9); 8,31 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz, H-3); 9,88 (s, 1H, H-19). O espectro é apresentado na Figura 39 do Anexo, pg. 109.

RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ : 52,5 (C-10); 55,3 (C-7); 56,0 (C-20); 68,8 (C-11); 70,3 (C-12); 109,4 (C-17); 110,8 (C-1); 112,9 (C-14); 119,1 (C-9); 121,0 (C-15); 124,7 (C-3); 126,7 (C-5); 127,6 (C-2); 129,0 (C-4); 131,0 (C-16); 143,2 (C-8); 150,1 (C-18); 153,0 (C-13); 155,6 (C-6); 190,9 (C-19). O espectro é apresentado na Figura 40 do Anexo, pg. 110.

IV(ATR): $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3305, 3130, 3080, 3016, 2920, 2856, 2836, 2736, 2364, 2159, 2054, 2027, 1930, 1853, 1676, 1583, 1512, 1466, 1422, 1392, 1335, 1270, 1235, 1171, 1159, 1126, 1085, 1024, 961, 867, 827, 804, 783, 728, 693, 640, 583, 569, 530, 499, 475 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 38 do Anexo, pg. 108.

(±)-*N*- (1-(3-(4-formil-2-metoxifenoxi)-2-hidroxiopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) cinamamida (3e)



Característica: sólido branco.

Tf: 102,3–104,2 °C.

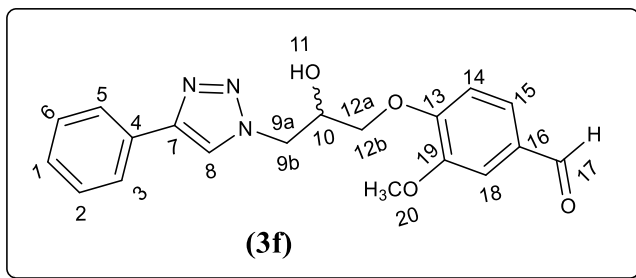
CCD: R_f = 0,30 (acetato de etila).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,84 (s, 3H, H-24 (-OCH₃)); 3,98–4,03 (m, 2H, H-13a e H-13b); 4,20–4,29 (m, 1H, H-14); 4,38–4,45 (m, 1H, H-16a); 4,56 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 3,9 Hz e *J*_{geminal} = 13,9 Hz, H-16b); 6,65 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz, H-8); 7,16 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H-18); 7,34–7,42 (m, 5H, H-2, H-3, H-5, H-6 e H-7); 7,50–7,55 (m, 3H, H-1, H-19, H-22); 7,94 (s, 1H, H-12); 8,59 (t, 1H, H-10); 9,82 (s, 1H, H-21 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 42 do Anexo, pg. 112.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 52,9 (C-13); 56,1 (C-24); 68,1 (C-14); 70,8 (C-16); 110,3 (C-22); 113,0 (C-18); 122,3 (C-12); 124,4 (C-8); 126,3 (C-19); 127,9 (C-2 e C-6); 129,4 (C-3 e C-5); 129,9 (C-1); 130,4 (C-4); 135,3 (C-23); 139,4 (C-20); 144,9 (C-7); 149,8 (C-11) 153,7 (C-17); 165,3 (C-9) 191,8 (C-21). O espectro é apresentado na Figura 43 do Anexo, pg. 113.

IV(ATR) $\bar{\nu}$ máx.: 3243, 3071, 2943, 2837, 2721, 2365, 2323, 2233, 2201, 2162, 2053, 2031, 1979, 1944, 1735, 1695, 1679, 1657, 1613, 1583, 1509, 1453, 1423, 1397, 1362, 1338, 1270, 1235, 1160, 1137, 1058, 1027, 974, 865, 806, 784, 760, 732, 669, 589, 534, 487 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 41 do Anexo, pg. 111.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3f)



Característica: sólido branco.

Tf: 138,0–139,7 °C.

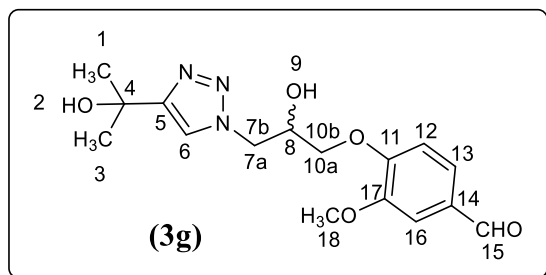
CCD: R_f = 0,27 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:3:2 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,84 (s, 3H, H-20 (-OCH₃)); 4,09 (d, 2H, *J*_{vicinal} = 5,28 Hz, H-9a e H-9b); 4,37–4,27 (m, 1H, H-10); 4,47 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 7,5 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-12a); 4,63 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 3,9 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-12b); 7,19 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H-14); 7,27–7,33 (m, 1H, H-1); 7,39–7,43 (m, 2H, H-2 e H-6); 7,45 (taparente, 1H, *J* = 1,7 Hz, H-18); 7,53 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,3 Hz, H-15); 7,81–7,85 (m, 2H, H-3 e H-5); 8,54 (s, 1H, H-8); 9,84 (s, 1H, H-17 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 45 do Anexo, pg. 115.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 53,2 (C-9); 56,1 (C-20); 68,1 (C-10); 70,9 (C-12); 110,3 (C-18); 113,0 (C-14); 122,9 (C-15); 125,5 (C-2 e C-6); 126,3 (C-1); 128,2 (C-8); 129,3 (C-3 e C-5); 130,4 (C-4); 131,3 (C-16); 146,5 (C-7); 149,8 (C-19); 153,7 (C-13); 191,9 (C-17). O espectro é apresentado na Figura 46 do Anexo, pg. 116.

IV(ATR) $\bar{\nu}$ máx.: 3418, 3122, 3094, 3071, 3010, 2946, 2927, 2879, 2846, 2197, 2172, 2153, 2056, 2014, 1992, 1976, 1831, 1677, 1585, 1507, 1467, 1428, 1398, 1382, 1266, 1230, 1202, 1163, 1136, 1087, 1057, 1027, 980, 955, 922, 869, 830, 809, 768, 724, 691, 665, 590, 565, 512, 486 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 44 do Anexo, pg. 114.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3g)



Característica: óleo amarelo escuro.

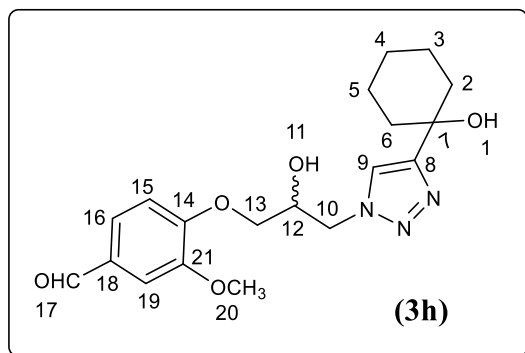
CCD: $R_f = 0,35$ (acetato de etila).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,43 (s, 6H, H-1 e H-3); 3,84 (s, 3H, H-18 (-OCH₃)); 4,03 (d, 2H, $J_{\text{vicinal}} = 5,4$ Hz, H-7a e H-7b); 4,20–4,28 (m, 1H, H-8); 4,38 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 7,4$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,9$ Hz, H-10a); 4,53 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-10b); 7,16 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-12); 7,40 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H-16); 7,52 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,3$ Hz, H-13); 7,83 (s, 1H, H-6); 9,83 (s, 1H, H-15 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 48 do Anexo, pg. 118.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 31,2 (C-1 e C-3); 52,8 (C-7); 56,1 (C-18); 67,5 (C-8); 68,1 (C-10); 70,9 (C-4); 110,4 (C-16); 113,0 (C-12); 121,9 (C-6); 126,3 (C-13); 130,4 (C-14); 149,8 (C-17); 153,7 (C-11); 156,0 (C-5); 191,9 (C-15). O espectro é apresentado na Figura 49 do Anexo, pg. 119.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3547, 3145, 3081, 2976, 2936, 2840, 2737, 2201, 2179, 2162, 2050, 2034, 1999, 1976, 1957, 1675, 1586, 1509, 1463, 1424, 1401, 1385, 1340, 1265, 1234, 1160, 1133, 1056, 1020, 955, 857, 809, 781, 729, 672, 653, 589, 470 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 47 do Anexo, pg. 117.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(1-hidroxiciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3h)



Característica: óleo amarelo.

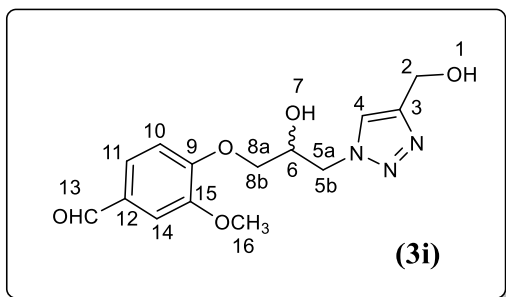
CCD: Rf = 0,50 (acetato de etila).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15 (t, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 7,14$, H-4a); 1,22–1,31 (m, 1H, H-4b); 1,58–1,69 (m, 4H, H-3a, H-5a, H-3b e H-5b); 1,79–1,96 (m, 4H, H-2a, H-6a, H-2b e H-6b); 3,84 (s, 3H, H-20 (-OCH₃)); 3,99–4,04 (m, 2H, 10a e 10b); 4,20–4,29 (m, 1H, H-12); 4,39 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 7,3$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-13a); 4,53 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,1$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,9$ Hz, H-13b); 4,81 (s, 1H, (-OH)); 5,59 (d, 1H, (-OH)); 7,15 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-15); 7,41 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H-19); 7,52 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,3$ Hz, H-16); 7,82 (s, 1H, H-9); 9,83 (s, 1H, H-17 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 51 do Anexo, pg. 121.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 22,1 (C-3 e C-5); 25,7 (C-4); 38,3 (C-2 e C-6); 52,8 (C-10); 56,1 (C-20); 68,1 (C-12); 68,4 (C-7); 70,9 (C-13); 110,4 (C-19); 113 (C-15); 122,3 (C-9); 126,3 (C-16); 130,4 (C-18); 149,8 (C-8); 153,7 (C-21); 155,9 (C-14); 191,8 (C-17). O espectro é apresentado na Figura 52 do Anexo, pg 122.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3361, 3145, 3084, 2932, 2855, 2169, 2146, 2040, 2011, 1967, 1944, 1732, 1677, 1586, 1509, 1453, 1424, 1397, 1340, 1264, 1241, 1159, 1133, 1023, 962, 905, 868, 849, 808, 781, 730, 654, 592, 573, 467 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 50 do Anexo, pg. 120.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3i)



Característica: sólido amarelo pastoso.

CCD: R_f = 0,34 (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3,83 (s, 3H, H-16 (-OCH₃)); 3,96–4,06 (m, 2H, H-5a e H-5b); 4,18–4,26 (m, 1H, H-6); 4,41 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 7,3$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,9$ Hz, H-8a); 4,48 (s, 1H, H-2); 4,55 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,9$ Hz, H-8b); 7,16 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-10); 7,40 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H-14); 7,52 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,2$ Hz, H-11); 7,93 (s, 1H, H-4), 9,83 (s, 1H, H-13 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 54 do Anexo, pg. 124.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 52,8 (C-5); 55,4 (C-2); 56,1 (C-16); 68,1 (C-6); 70,7 (C-8); 110,2 (C-14); 112,9 (C-10); 124,2 (C-4); 126,4 (C-11); 130,3 (C-12); 148,2 (C-3); 149,7 (C-15); 153,6 (C-9); 191,9 (C-13). O espectro é apresentado na Figura 55 do Anexo, pg. 125.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3331, 3139, 2936, 2860, 2837, 2233, 2179, 2163, 2140, 2053, 2044, 2012, 1983, 1691, 1671, 1585, 1509, 1463, 1425, 1395, 1341, 1266, 1239, 1195, 1164, 1131, 1049, 1023, 956, 926, 865, 799, 778, 730, 641, 588, 570, 528, 468 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 53 do Anexo, pg. 123.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3j)



Característica: sólido amarelo pastoso.

CCD: Rf = 0,23 (acetato de etila-metanol 5:0,2 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,66–1,76 (m, 1H, H-3) a*; 2,62 (t, 1H, *J*_{vicinal} = 7,9 Hz, H-4); 3,40 (t, 1H, H-2) b*; 3,84 (s, 3H, H-18 (-OCH₃)); 4,01 (d, 2H, *J*_{vicinal} = 5,3 Hz, H-7a e H-7b); 4,19–4,26 (m, 1H, H-8); 4,37 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 7,4 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-10a); 4,52 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 4,0 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-10b); 7,16 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H-12); 7,40 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz, H-16); 7,52 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,3 Hz, H-13); 7,80 (s, 1H, H-6); 9,83 (s, 1H, H-15 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 57 do Anexo, pg. 127.

a* - pico sobreposto com o sinal do solvente acetona.

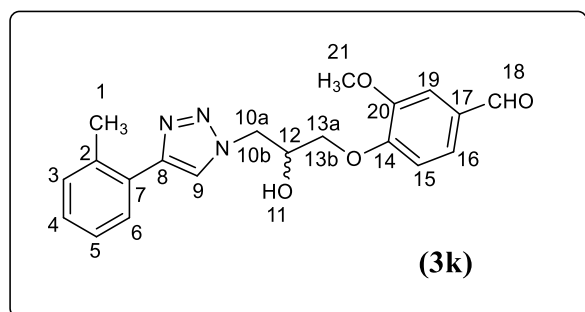
b* - tripleto sobreposto ao sinal da água (contida no solvente deuterado DMSO-*d*₆).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 22,1 (C-4); 32,7 (C-3); 52,8 (C-7); 56,1 (C-18); 60,5 (C-2); 68,1 (C-8); 70,8 (C-10); 110,3 (C-16); 112,9 (C-12); 123,3 (C-13); 126,4 (C-6); 130,4 (C-14); 146,9 (C-5); 149,8 (C-17); 153,7 (C-11); 191,9 (C-15). O espectro é apresentado na Figura 58 do Anexo, pg. 128.

IV(ATR) $\bar{\nu}$ _{máx.}: 3353, 2938, 2879, 2857, 2741, 2201, 2162, 2056, 2042, 2016, 2002, 1951, 1880, 1677, 1586, 1556, 1509, 1455, 1424, 1401, 1341, 1266, 1236, 1196, 1160, 1135, 1054, 1023, 962, 923, 865, 809, 782, 730, 701, 655, 590, 569, 492 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 56 do Anexo, pg. 126.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(*o*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído

(3k)



Característica: sólido amarelo.

Tf: 99,5–100,4 °C.

CCD: Rf = 0,47 (acetato de etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,40 (s, 3H, H-1 (-CH₃)); 3,84 (s, 3H, H-21 (-OCH₃)); 4,09 (d, 2H, *J*_{vicinal} = 5,2 Hz, H-10a e H-10b); 4,31 – 4,38 (m, 1H, H-12); 4,51 (dd,

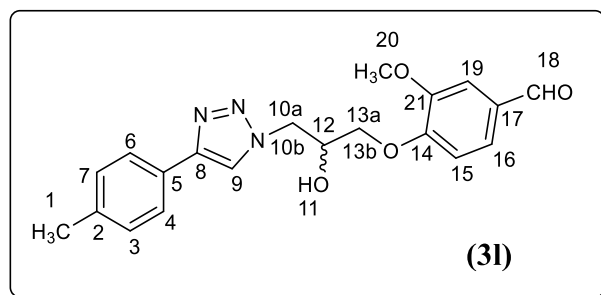
1H, $J_{\text{vicinal}} = 7,5$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-13a); 4,65 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-13b); 7,19 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-15); 7,22–7,29 (m, 3H, H-3, H-4 e H-5); 7,41 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H-19); 7,53 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,3$ Hz, H-16); 7,71 – 7,74 (m, 1H, H-6); 8,35 (s, 1H, H-9); 9,83 (s, 1H, H-18 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 60 do Anexo, pg. 130.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 21,6 (C-1); 53,1 (C-10); 56,1 (C-21); 68,1 (C-12); 70,9 (C-13); 110,2 (C-19); 112,9 (C-15); 124,7 (C-4); 126,4 (C-16); 126,5 (C-5); 128,1 (C-9); 128,5 (C-6); 130,4 (C-3); 130,5 (C-7); 131,3 (C-17); 135,3 (C-2); 145,7 (C-8); 149,7 (C-20); 153,7 (C-14); 191,9 (C-18). O espectro é apresentado na Figura 61 do Anexo, pg. 131.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3334, 3154, 3080, 3009, 2964, 2926, 2845, 2762, 2617, 2318, 2277, 2168, 2078, 2052, 2039, 2026, 2017, 2001, 1978, 1952, 1920, 1675, 1587, 1511, 1466, 1453, 1421, 1395, 1347, 1312, 1270, 1240, 1223, 1198, 1156, 1137, 1106, 1087, 1058, 974, 961, 926, 870, 806, 754, 733, 717, 669, 650, 595, 543, 492, 469, 450 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 59 do Anexo, pg. 129.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído

(31)



Característica: sólido amarelo.

Tf: 125,6–127,1 °C.

CCD: Rf = 0,38 (acetato de etila).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,30 (s, 3H, H-1 (-CH₃)); 3,84 (s, 3H, H-20 (-OCH₃)); 4,08 (d, 2H, $J_{\text{vicinal}} = 5,2$ Hz, H-10a e H-10b); 4,27–4,36 (m, 1H, H-12); 4,46 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 7,6$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-13a); 4,62 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 3,8$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-13b); 5,66 (d, 1H, (-OH)); 7,19 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-15); 7,23 (d, 2H, $J_{\text{vicinal}} = 7,9$ Hz, H-3 e H-7); 7,41 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H-19); 7,53 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,3$ Hz, H-

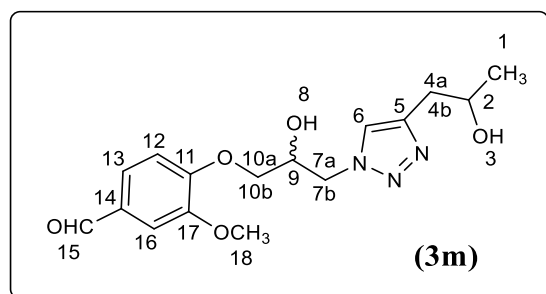
16); 7,72 (d, 2H, $J_{\text{vicinal}} = 8,1$ Hz H-4 e H-6); 8,47 (s, 1H, H-9); 9,84 (s, 1H, H-18 (-CHO)).

O espectro é apresentado na Figura 63 do Anexo, pg. 133.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 21,3 (C-1); 53,2 (C-10); 56,1 (C-20); 68,1 (C-12); 70,9 (C-13); 110,3 (C-19); 113,0 (C-15); 122,5 (C-9); 125,5 (C-4 e C-6); 126,3 (C-16); 128,5 (C-5); 129,9 (C-3 e C-7); 130,4 (C-17); 137,5 (C-2); 146,6 (C-8); 149,8 (C-21); 153,7 (C-14); 191,8 (C-18). O espectro é apresentado na Figura 64 do Anexo, pg. 134.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3424, 3130, 3094, 3050, 3008, 2969, 2935, 2879, 2850, 2812, 2783, 2709, 2205, 2186, 2163, 2048, 2035, 1996, 1980, 1967, 1922, 1720, 1685, 1584, 1506, 1461, 1420, 1382, 1337, 1264, 1229, 1199, 1168, 1119, 1089, 1054, 1021, 979, 955, 915, 877, 860, 815, 782, 766, 723, 668, 649, 590, 563, 523, 488, 473 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 62 do Anexo, pg. 132.

(\pm)-4- (2-hidroxi-3- (4- (2-hidroxipropil) -1H-1,2,3-triazol-1-il) propoxi) -3-metoxibenzaldeído (3m)



Característica: óleo amarelo.

CCD: Rf = 0,31 (acetato de etila-metanol 5:0,3 v v⁻¹).

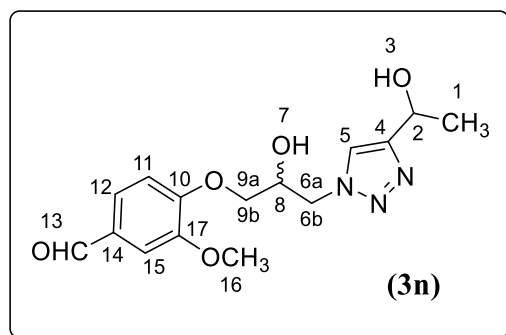
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,03 (d, 3H, $J = 6,1$ Hz, H-1); 2,61 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,2$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 14,4$ Hz, H-4a); 2,69 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 6,4$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 14,4$ Hz, H-4b); 3,76–3,82 (m, 1H, H-2); 3,84 (s, 3H, H-18 (-OCH₃)); 4,01 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz, H-7a e H-7b); 4,19 – 4,26 (m, 1H, H-9); 4,37 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 7,4$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-10a); 4,52 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-10b); 7,15 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-12); 7,40 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H-16); 7,52 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,3$ Hz, H-13); 7,80 (s, 1H, H-6); 9,83 (s, 1H, H-15 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 66 do Anexo, pg. 136.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 23,5 (C-1); 35,7 (C-4); 56,1 (C-7); 63,2 (C-18); 66,3 (C-2); 68,1 (C-9); 70,8 (C-10); 110,2 (C-16); 112,9 (C-12); 124,2 (C-13); 126,4 (C-6); 130,3 (C-14); 144,5 (C-5); 149,7 (C-17); 153,7 (C-11); 191,9 (C-15). O espectro é apresentado na Figura 67 do Anexo, pg. 137.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3356, 2968, 2933, 2876, 2178, 2159, 2053, 2040, 2022, 1982, 1675, 1586, 1554, 1509, 1459, 1425, 1399, 1341, 1266, 1235, 1198, 1162, 1135, 1085, 1023, 940, 880, 865, 809, 782, 730, 654, 589, 569, 516, 467 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 65 do Anexo, pg. 135.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(1-hidroxi-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-metoxibenzaldeído

(3n)



Característica: sólido branco pastoso.

CCD: Rf = 0,28 (acetato de etila-metanol 5:0,2 v v⁻¹).

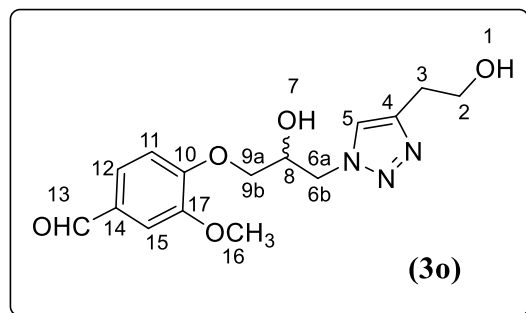
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,38 (dd, 3H, $J_{\text{vicinal}} = 1,2$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 6,5$ Hz, H-1); 1,87 (d, 1H, (-OH)); 3,85 (s, 3H, H-16 (-OCH₃)); 4,03 (t_{aparente}, 2H, $J_{\text{vicinal}} = 3,9$ Hz, H-6a e H-6b); 4,23–4,26 (m, 1H, H-8); 4,40 (ddd, 1H, $J = 2,9$ Hz, $J = 6,4$ Hz e $J = 9,3$ Hz, H-9a); 4,54 (ddd, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 4,0$ Hz, $J = 5,4$ Hz, H-9b); 4,80 (q, 1H, $J = 6,5$ Hz e $J = 13,0$ Hz, H-2); 7,17 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-11); 7,41 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H-15); 7,53 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,3$ Hz, H-12); 7,87 (s, 1H, H-5), 9,83 (s, 1H, H-13 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 69 do Anexo, pg. 139.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 24,2 (C-1); 52,8 (C-6); 56,1 (C-16); 62,1 (C-2); 68,1 (C-8); 70,8 (C-9); 110,3 (C-15); 112,9 (C-11); 122,7 (C-5); 126,4 (C-12); 130,4 (C-14); 149,8 (C-17); 152,8 (C-4); 153,7 (C-10); 191,9 (C-13). O espectro é apresentado na Figura 70 do Anexo, pg. 140.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3335, 3151, 3084, 3058, 2974, 2935, 2875, 2837, 2735, 2275, 2246, 2210, 2185, 2161, 2050, 2011, 1992, 1969, 1678, 1586, 1509, 1463, 1425, 1398, 1340, 1264, 1235, 1196, 1158, 1135, 1081, 1057, 1023, 961, 927, 890, 867, 809, 781, 730, 701, 654, 589, 569, 499, 462 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 68 do Anexo, pg. 138.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-(2-hidroxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído

(3o)



Característica: sólido amarelo pastoso.

CCD: $R_f = 0,23$ (acetato:metanol 5:0,2 v v⁻¹).

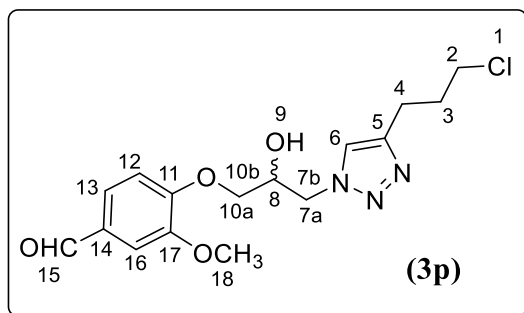
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,67 (s, 1H, (-OH)); 2,74 (t, 2H, $J_{\text{vicinal}} = 7,0$ Hz, H-3); 3,60 (t, 2H, $J_{\text{vicinal}} = 7,0$ Hz, H-2) a*; 3,84 (s, 3H, H-16 (-OCH₃)); 4,01 (d, 2H, $J_{\text{vicinal}} = 3,4$ Hz, H-6a e H-6b); 4,18–4,26 (m, 1H, H-8); 4,37 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 7,3$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-9a); 4,52 (dd, 1H, $J_{\text{vicinal}} = 4,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 13,8$ Hz, H-9b); 7,15 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-15); 7,40 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H-11); 7,52 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,3$ Hz, H-12); 7,83 (s, 1H, H-5); 9,83 (s, 1H, H-13 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 72 do Anexo, pg. 142.

a* - tripleto sobreposto ao sinal da água (contida no solvente deuterado DMSO-*d*₆).

RMN de ¹³C (75 MHz) δ : 29,6 (C-3); 52,8 (C-6); 56,1 (C-16); 60,8 (C-2); 68,1 (C-8); 70,8 (C-9); 110,4 (C-15); 112,9 (C-11); 123,9 (C-5); 126,4 (C-12); 130,4 (C-14); 144,6 (C-17); 149,8 (C-4); 153,7 (C-10); 191,9 (C-13). O espectro é apresentado na Figura 73 do Anexo, pg. 143.

IV(ATR) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3749, 3375, 3145, 2938, 2880, 2847, 2753, 2413, 2362, 2333, 2158, 2066, 2044, 2019, 2001, 1976, 1958, 1675, 1586, 1509, 1462, 1424, 1401, 1340, 1266, 1235, 1196, 1161, 1134, 1053, 1020, 960, 925, 864, 809, 781, 730, 654, 589, 568, 482 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 71 do Anexo, pg. 141.

(±)-4-(3-(4-(3-cloropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (3p)



Característica: óleo amarelo.

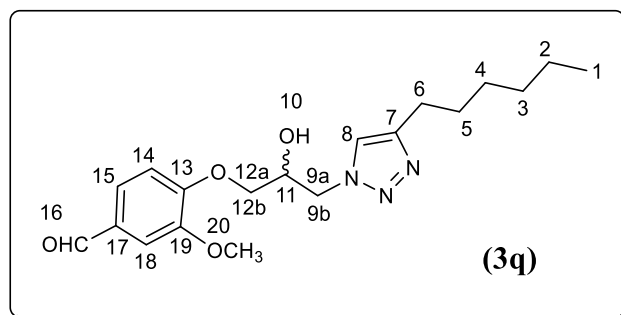
CCD: Rf = 0,30 (acetato etila-hexano 2:1 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,96–2,07 (m, 1H, H-3); 2,73 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz, H-4); 3,65 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, H-2); 3,84 (s, 3H, H-18 (-OCH₃)); 4,02 (d, 2H, *J*_{vicinal} = 5,3 Hz, H-7a e H-7b); 4,19–4,28 (m, 1H, H-8); 4,38 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 7,5 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-10a); 4,53 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 4,0 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-10b); 5,59 (s, 1H, (-OH)); 7,16 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H-12); 7,40 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz, H-16); 7,52 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,3 Hz, H-13); 7,85 (s, 1H, H-6); 9,83 (s, 1H, H-15 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 75 do Anexo, pg. 145.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 22,7 (C-4); 32,2 (C-3); 45,1 (C-2); 52,9 (C-7); 56,1 (C-18); 68,1 (C-8); 70,8 (C-10); 110,3 (C-16); 112,9 (C-12); 123,6 (C-13); 126,3 (C-6); 130,4 (C-14); 145,6 (C-5); 149,8 (C-17); 153,7 (C-11); 191,8 (C-15). O espectro é apresentado na Figura 76 do Anexo, pg. 146.

IV(ATR) $\bar{\nu}$ máx.: 3532, 3345, 3144, 3081, 3007, 2960, 2939, 2853, 2835, 2732, 2620, 2318, 2250, 2209, 2161, 2135, 2037, 2011, 1991, 1967, 1774, 1678, 1586, 1554, 1509, 1461, 1424, 1397, 1340, 1264, 1235, 1159, 1133, 1050, 1022, 961, 923, 865, 807, 781, 729, 651, 589, 567, 490, 464 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 74 do Anexo, pg. 144.

(±)-4-(3-(4-hexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (3q)



Característica: sólido branco.

Tf: 82,4–84,1 °C.

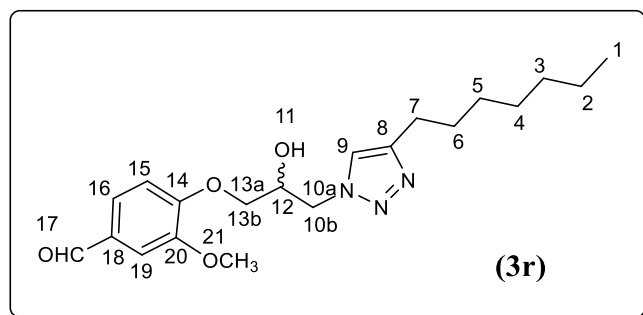
CCD: Rf = 0,57 (diclorometano-acetato-éter etílico 2,5:2,5:2,5 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,82 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, H-1); 1,18–1,31 (m, 6H, H-2, H-3 e H-4); 1,49–1,59 (m, 2H, H-5); 2,57 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, H-6); 3,84 (s, 3H, H-20 (-OCH₃)); 4,00 (d, 2H, *J*_{vicinal} = 5,3 Hz, H-9a e H-9b); 4,19–4,31 (m, 1H, H-11); 4,37 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 7,3 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-12a); 4,51 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 4,1 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-12b); 5,58 (d, 1H, (-OH)); 7,14 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H-14); 7,40 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-18); 7,52 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,3 Hz, H-15); 7,8 (s, 1H, H-8); 9,83 (s, 1H, H-16 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 78 do Anexo, pg. 148.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,4 (C-1); 22,5 (C-2); 25,4 (C-5); 28,7 (C-6); 29,4 (C-4); 31,5 (C-3); 52,8 (C-9); 56,1 (C-20); 68,1 (C-11); 70,8 (C-12); 110,4 (C-18); 112,9 (C-14); 123,2 (C-15); 126,3 (C-8); 130,4 (C-17); 147,1 (C-7); 149,8 (C-19); 153,7 (C-13); 191,8 (C-16). O espectro é apresentado na Figura 79 do Anexo, pg. 149.

IV(ATR) $\bar{\nu}$ máx.: 3309, 3133, 3077, 3054, 3008, 2944, 2927, 2856, 2794, 2745, 2614, 2257, 2164, 2052, 2032, 1978, 1965, 1910, 1859, 1677, 1585, 1551, 1519, 1469, 1431, 1386, 1336, 1314, 1276, 1239, 1214, 1194, 1170, 1141, 1124, 1089, 1056, 1039, 1027, 960, 941, 876, 867, 826, 804, 782, 724, 703, 656, 636, 583, 571, 495, 454, 411 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 77 do Anexo, pg. 147.

(±)-4-(3-(4-heptil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (3r)



Característica: sólido branco.

Tf: 93,0–94,5 °C.

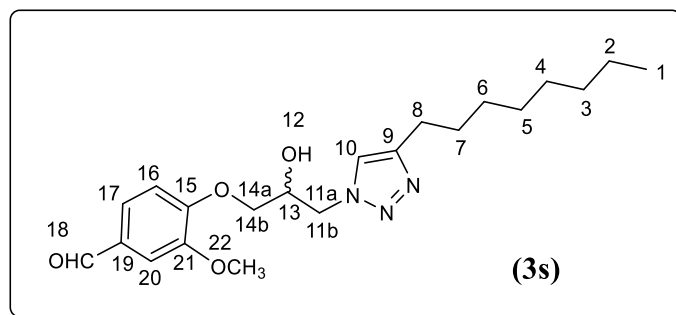
CCD: Rf = 0,46 (acetato-éter etílico-diclorometano 2:1:5 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,82 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H-1); 1,21–1,28 (m, 8H, H-2, H-3, H-4 e H-5); 1,49–1,59 (m, 2H, H-6); 2,57 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, H-7); 3,84 (s, 3H, H-21 (-OCH₃)); 4,00 (d, 2H, *J*_{vicinal} = 5,2 Hz, H-10a e H-10-b); 4,18–4,28 (m, 1H, H-12); 4,37 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 7,3 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-13a); 4,51 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 4,1 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-13b); 5,59 (s, 1H, (-OH)); 7,14 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H-15); 7,40 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-19); 7,52 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,3 Hz, H-16); 7,8 (s, 1H, H-9); 9,83 (s, 1H, H-17 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 81 do Anexo, pg. 151.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,4 (C-1); 22,5 (C-2); 25,4 (C-6); 28,9 (C-7); 29,0 (C-5); 29,4 (C-4); 52,8 (C-10); 56,1 (C-21); 68,1 (C-12); 70,8 (C-13); 110,4 (C-19); 112,9 (C-15); 123,2 (C-16); 126,3 (C-9); 130,4 (C-18); 147,1 (C-8); 149,8 (C-20); 153,7 (C-14); 191,8 (C-17). O espectro é apresentado na Figura 82 do Anexo, pg. 152.

IV(ATR) $\bar{\nu}$ _{máx.}: 3338, 3257, 3141, 3077, 3008, 2953, 2921, 2847, 2768, 2733, 2623, 2423, 2318, 2283, 2246, 2164, 2137, 2063, 2034, 1989, 1967, 1928, 1675, 1596, 1587, 1552, 1511, 1468, 1422, 1397, 1346, 1314, 1276, 1239, 1219, 1194, 1157, 1137, 1123, 1067, 1029, 962, 929, 869, 836, 807, 788, 735, 662, 650, 590, 567, 519, 504, 489, 463 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 80 do Anexo, pg. 150.

(±)-4-(2-hidroxi-3-(4-octil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) propoxi)-3-metoxibenzaldeído (3s)



Característica: sólido amarelo.

Tf: 89,7–91,2 °C.

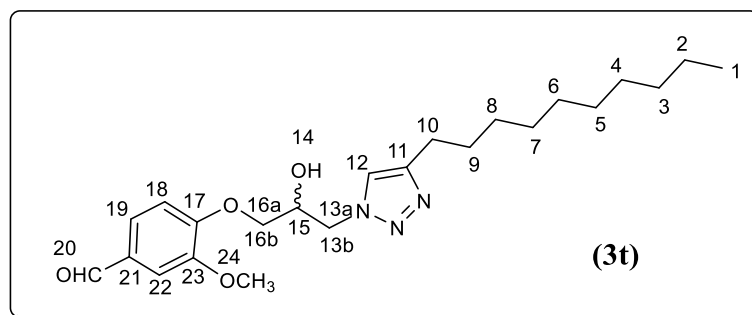
CCD: Rf = 0,56 (éter etílico-acetato de etila-diclorometano 1:2,5:3 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,82 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, H-1); 1,21–1,27 (m, 10H, H-2, H-3, H-4, H-5 e H-6); 1,49–1,56 (m, 2H, H-7); 2,57 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, H-8); 3,84 (s, 3H, H-22 (-OCH₃)); 4,00 (d, 2H, *J*_{vicinal} = 5,3 Hz, H-11a e H-11-b); 4,18–4,26 (m, 1H, H-13); 4,37 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 7,3 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-14a); 4,51 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 4,1 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-14b); 5,58 (d, 1H, (-OH)); 7,14 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H-16); 7,40 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz, H-20); 7,52 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,3 Hz, H-17); 7,77 (s, 1H, H-10); 9,83 (s, 1H, H-18 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 84 do Anexo, pg. 154.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,4 (C-1); 22,5 (C-2); 25,4 (C-7); 29,0 (C-8); 29,1 (C-6); 29,2 (C-5); 29,4 (C-4); 31,7 (C-3); 52,8 (C-11); 56,1 (C-22); 68,1 (C-13); 70,8 (C-14); 110,4 (C-20); 112,9 (C-16); 123,2 (C-17); 126,3 (C-10); 130,4 (C-19); 147,1 (C-9); 149,8 (C-22); 153,7 (C-15); 191,8 (C-18). O espectro é apresentado na Figura 85 do Anexo, pg. 155.

IV(ATR) $\bar{\nu}$ máx.: 3319, 3254, 3141, 3077, 3008, 2956, 2917, 2848, 2763, 2670, 2619, 2420, 2365, 2317, 2192, 2167, 2144, 2021, 1999, 1980, 1676, 1596, 1586, 1552, 1512, 1468, 1422, 1396, 1373, 1347, 1318, 1276, 1240, 1218, 1194, 1157, 1136, 1123, 1068, 1029, 961, 930, 868, 835, 806, 787, 735, 702, 662, 650, 589, 568, 520, 504, 463, 416 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 83 do Anexo, pg. 153.

(±)-4-(3-(4-decil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzaldeído (3t)



Característica: sólido branco prateado.

Tf: 92,8–94,4 °C.

CCD: Rf = 0,54 (éter etílico-acetato-diclorometano 1:3,5:3 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,82 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H-1); 1,20–1,24 (m, 14H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7 e H-8); 1,49–1,56 (m, 2H, H-9); 2,56 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, H-10); 3,84 (s, 3H, H-24 (-OCH₃)); 4,00 (d, 2H, *J*_{vicinal} = 5,3 Hz, H-13a e H-13-b); 4,18 – 4,28 (m, 1H, H-15); 4,37 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 7,3 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-16a); 4,51 (dd, 1H, *J*_{vicinal} = 4,1 Hz e *J*_{geminal} = 13,8 Hz, H-16b); 5,58 (d, 1H, (-OH)); 7,14 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H-18); 7,40 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-22); 7,52 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,3 Hz, H-19); 7,78 (s, 1H, H-12); 9,83 (s, 1H, H-20 (-CHO)). O espectro é apresentado na Figura 24, pg. 79.

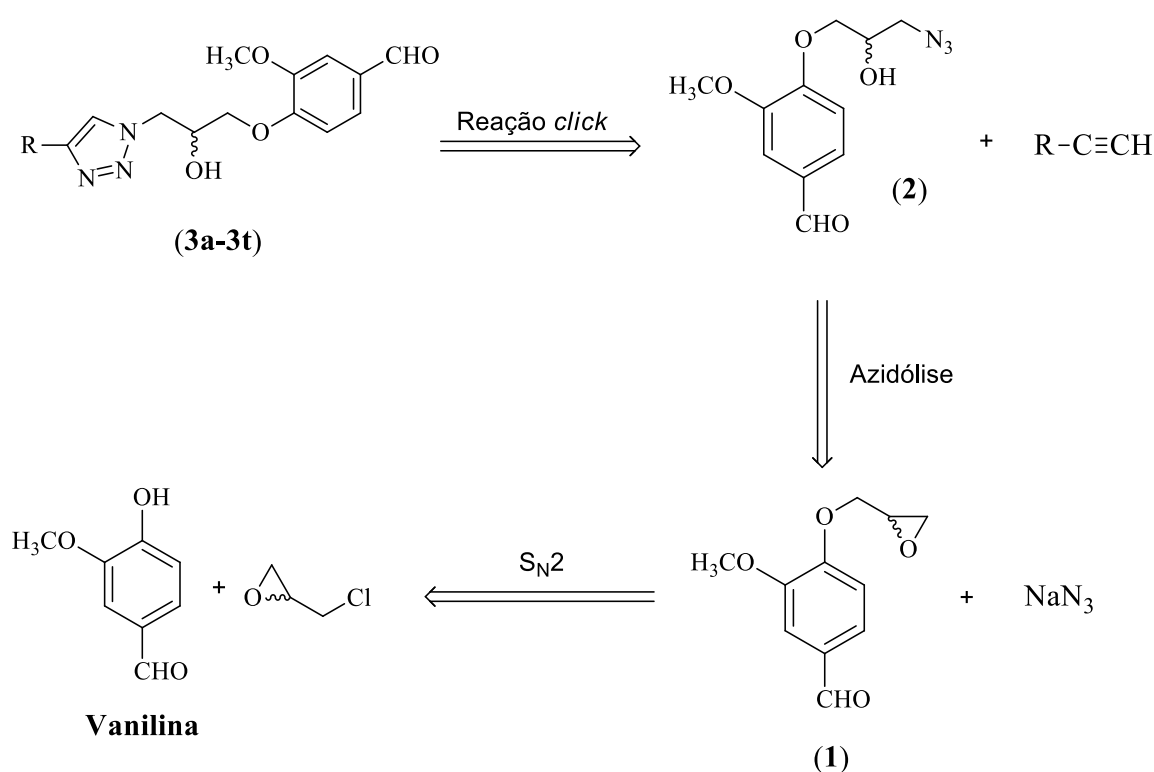
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,4 (C-1); 22,5 (C-2); 25,4 (C-9); 29,0 (C-10); 29,1 (C-5); 29,2 (C-6); 29,4 (C-4, C-7 e C-8); 52,8 (C-13); 56,1 (C-24); 68,1 (C-15); 70,8 (C-16); 110,4 (C-22); 112,9 (C-18); 123,2 (C-19); 126,3 (C-12); 130,4 (C-21); 147,1 (C-11); 149,8 (C-23); 153,7 (C-17); 191,8 (C-20). O espectro é apresentado na Figura 25, pg. 80.

IV(ATR) $\bar{\nu}$ _{máx.}: 3323, 3135, 3077, 3010, 2926, 2852, 2792, 2746, 2605, 2172, 2146, 2114, 2059, 2043, 2030, 2014, 1969, 1725, 1677, 1585, 1552, 1519, 1462, 1430, 1386, 1336, 1276, 1239, 1214, 1193, 1169, 1142, 1124, 1056, 1039, 1027, 960, 940, 876, 867, 825, 804, 782, 724, 657, 636, 583, 569, 487, 473, 410 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 23, pg. 78.

2.6. Resultados e discussão

2.6.1. Rota sintética desenvolvida para a preparação de novos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina

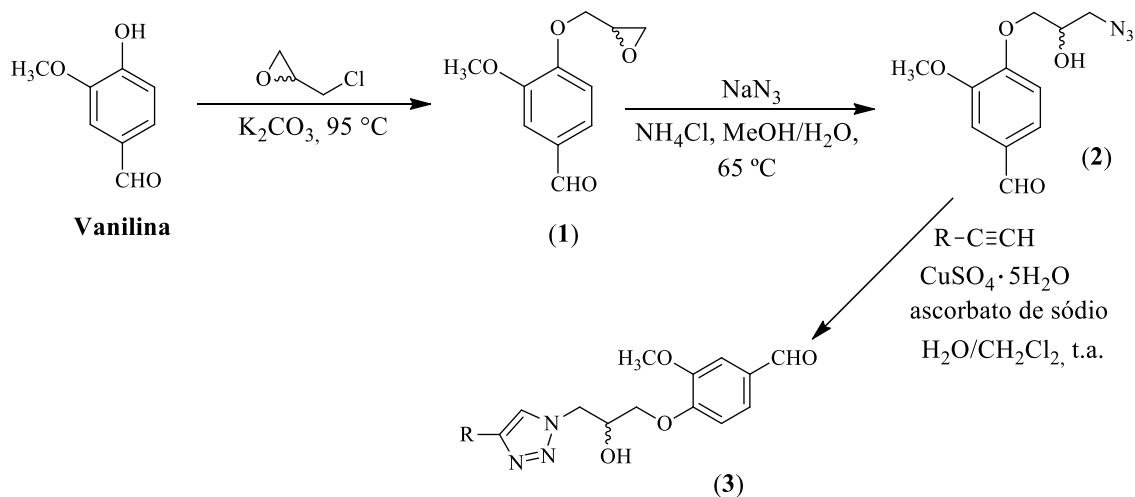
Um dos objetivos do presente trabalho correspondeu ao desenvolvimento de uma rota sintética para realizar a preparação de novos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina. De acordo com a análise retrossintética mostrada no Esquema 2 (pg. 47), planejou-se a obtenção destes derivados em três etapas. Assim, pensou-se na obtenção dos derivados **3a–3t** via reação *click* entre a azida **2** e diferentes alcinos terminais. A azidólise do epóxido **1** foi a etapa proposta para a preparação da azida **2**. Ainda de acordo com a estratégia sintética, para a obtenção do epóxido **1** planejou-se a utilização da reação entre a vanilina e a epicloridrina.



Esquema 2 - Análise retrossintética para a preparação dos compostos 1,2,3-triazólicos derivados da vanilina **3a–3t**.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

A implementação do plano sintético descrito anteriormente resultou no desenvolvimento da rota sintética mostrada no Esquema 3 (pg. 48). Na primeira etapa, a vanilina foi tratada com epicloridrina e carbonato de potássio anidro resultando na formação do composto **1**. A reação entre o derivado **1** e azida de sódio resultou na obtenção do composto **2**. Na terceira e última etapa, a azida **2** foi utilizada na reação *click* com diversos alcinos terminais, obtendo-se os derivados triazólicos da vanilina **3a–3t**.



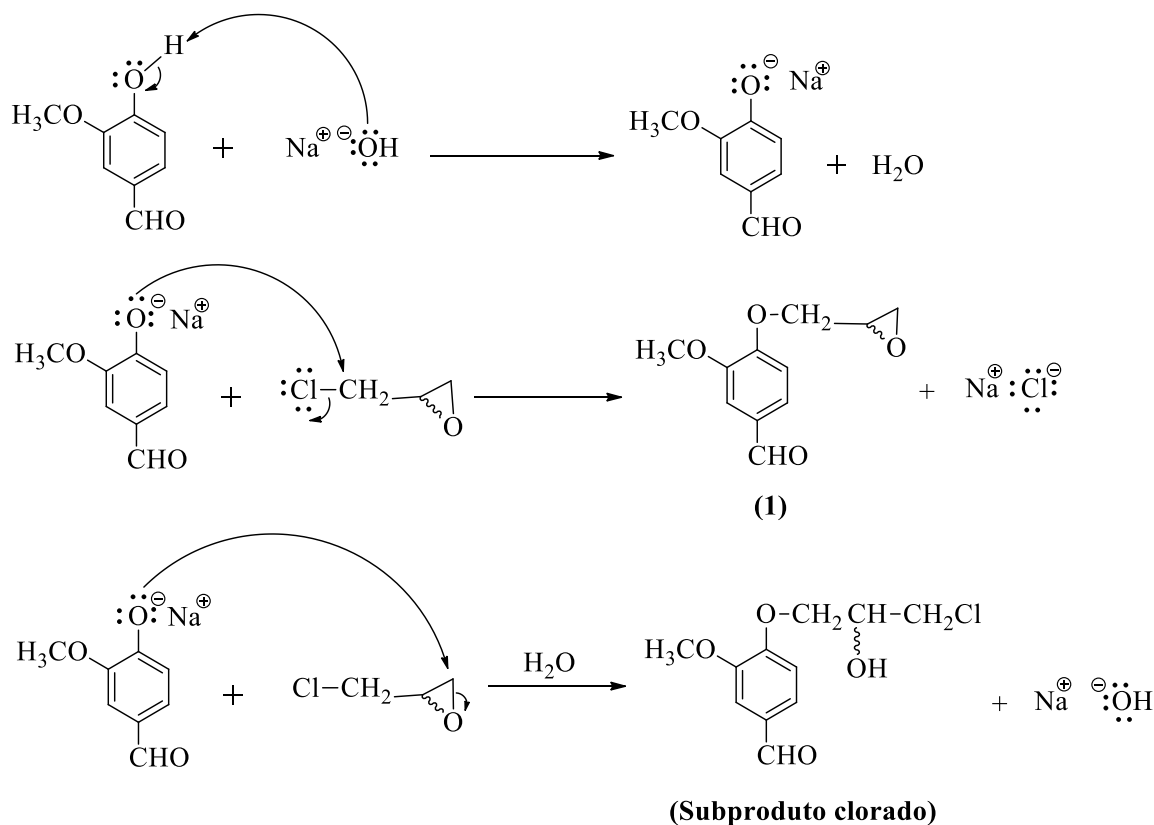
Esquema 3 - Rota sint\u00e9tica desenvolvida neste trabalho para a s\u00edntese dos derivados 1,2,3-triaz\u00f3licos da vanilina.

Fonte: Elaborada pela pr\u00f3pria autora.

Todos os compostos obtidos foram submetidos a processos de purifica\u00e7\u00e3o, como a t\u00e9cnica de cromatografia l\u00edquida em coluna e a recristaliza\u00e7\u00e3o e foram posteriormente caracterizados por t\u00e9cnicas espectrosc\u00f3picas, sendo elas a espectroscopia no infravermelho e a espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C . A espectrometria de massas tamb\u00e9m foi utilizada.

2.6.2. Prepar\u00e7\u00e3o do composto 3-metoxi-4-(oxiran-2-ilmetoxi) benzalde\u00eddo (1)

A primeira tentativa de s\u00edntese do composto **1** foi realizada por meio de uma metodologia diferente daquela apresentada no Esquema 3 (pg. 48). A vanilina foi utilizada como material de partida e tratada com epicloridrina na presen\u00e7a de hidr\u00f3xido de s\u00f3dio e etanol, na temperatura de $70\text{ }^\circ\text{C}$, visando \u00e0 obten\u00e7\u00e3o do composto **1** (ARYA, Anu *et al.*, 2014) de acordo com as etapas descritas no Esquema 4 (pg. 49).



Esquema 4 - Proposta mecanística para a obtenção do composto **1** a partir da reação entre a vanilina e a epicloridrina na presença de hidróxido de sódio em etanol a 70 °C. O **subproduto clorado** também foi obtido nesta reação.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Porém, ao executar a reação foi observada também a formação do **subproduto clorado**. Isso pode ser explicado pela análise estrutural da molécula de epicloridrina. Observa-se que a mesma possui dois centros reativos para a ocorrência de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) com o ânion fenóxido derivado da vanilina após reação com hidróxido de sódio. Estes centros reativos são o átomo de carbono ligado ao cloro e o átomo de carbono com menor impedimento estérico do anel de epóxido. A abertura deste anel é favorecida devido à diminuição da tensão angular, o que explica o fato do anel de epóxido ser susceptível à reação S_N2 . Com relação ao carbono ligado ao cloro, sabe-se que por ser uma base fraca, o ânion cloreto é um bom grupo abandonador. Este fato torna o átomo de carbono ligado ao átomo de cloro um centro reativo para ocorrência de uma reação S_N2 .

A formação de cada composto ocorre por meio de duas reações. Inicialmente ocorre a reação ácido-base entre o hidróxido de sódio e a vanilina, resultando no correspondente ânion fenóxido. A segunda reação corresponde ao processo de substituição nucleofílica bimolecular entre o ânion fenóxido derivado da vanilina e a epicloridrina. Neste caso,

ocorre o ataque nucleofílico do oxigênio do fenóxido ao carbono eletrofílico de hibridização sp^3 ligado ao cloro. Desta forma, um dos compostos formados na reação é a substância **1**. O **subproduto clorado** é formado quando o oxigênio do ânion fenóxido ataca o carbono do anel de epóxido com menor impedimento estérico, proporcionando assim a abertura do anel e concomitante obtenção deste subproduto Esquema 4 (pg. 49).

A formação destes produtos foi evidenciada por meio da análise da mistura de reação por cromatografia em camada delgada (CCD, Figura 8 (pg. 50)). A tentativa de separação do composto **1** e do **subproduto clorado** por meio de cromatografia em coluna de sílica gel, empregando como eluente uma mistura de diclorometano-acetato de etila-hexano (2:1:1 v v⁻¹) levou à obtenção de algumas frações contendo os referidos compostos separadamente. No entanto, a maior parte das frações apresentava a mistura dos dois, o que também foi confirmado pela análise destas frações por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. A inspeção dos espectros de massas confirma a presença dos compostos, pois ao observar a Figura 9 (pg. 51), nota-se a presença de dois picos referentes aos picos dos íons moleculares dos compostos, os quais apresentam $m/z = 208$ e $m/z = 244$, que correspondem respectivamente as massas molares do composto **1** e do **subproduto clorado**. Duas outras tentativas de separação dos referidos compostos por cromatografia em coluna de sílica gel foram realizadas, porém não se obteve sucesso. Esta dificuldade de separação dos compostos se deve à proximidade dos seus fatores de retenção, conforme pôde ser notado tanto pela análise por CCD Figura 8 (pg. 50), bem como pelos seus tempos de retenção conforme evidenciado pela análise da mistura dos compostos por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas Figura 9 (pg. 51).

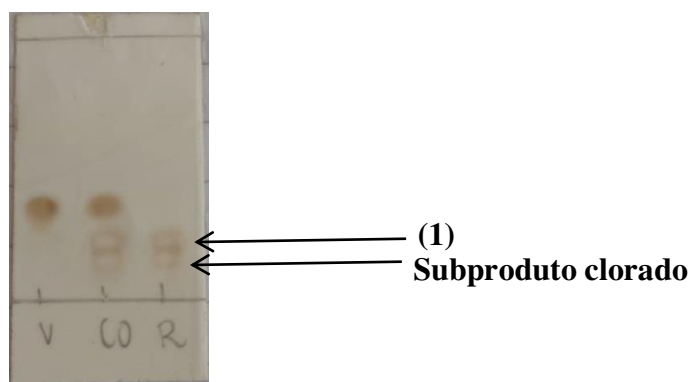


Figura 8 - Resultado da análise da mistura de reação, por CCD, entre a epiclorigrina e a vanilina. V = vanilina; CO = co-aplicação (vanilina + alíquota da reação); R = alíquota da reação.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

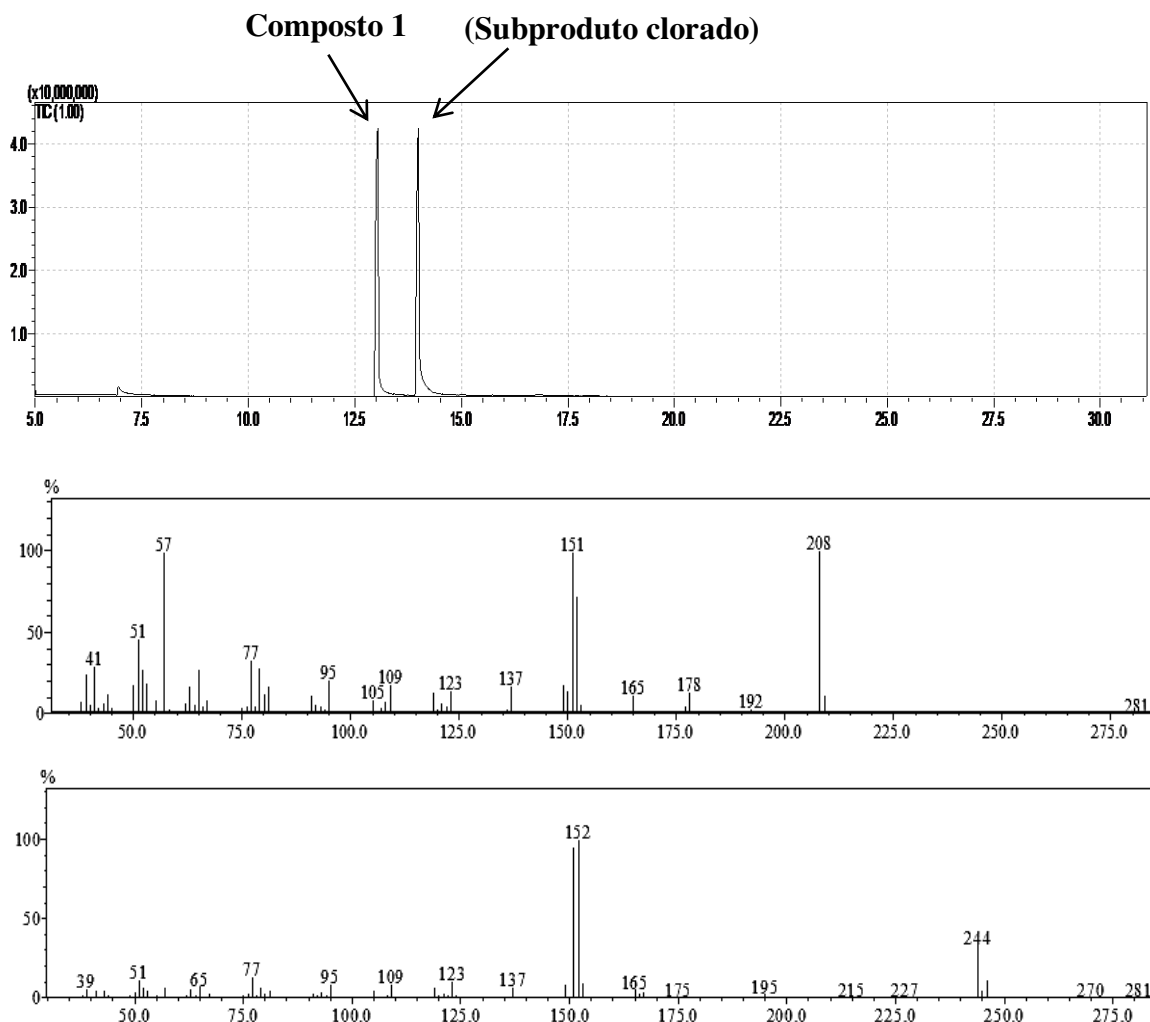


Figura 9 - Cromatograma obtido da análise da mistura de produtos obtida a partir da reação entre vanilina e epícloridrina na presença de hidróxido de sódio e espectros de massas do composto **1** e **subproduto clorado**. O resultado corresponde à análise do material obtido após elaboração da reação e tentativa de separação dos compostos por cromatografia em coluna de sílica gel.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Tendo em vista os problemas apresentados pela primeira tentativa de síntese do composto **1** foram realizadas outras tentativas de síntese deste composto, por meio de diferentes metodologias, de modo a encontrar um processo que não tivesse como subproduto o composto clorado, por este ser de difícil separação. Neste contexto, encontrou-se que o tratamento da vanilina com epícloridrina na presença de carbonato de potássio anidro na temperatura de 95 °C (COUMAR *et al.*, 2008) resultou na formação do composto **1** agora sem a presença do **subproduto clorado**, conforme pode ser percebido pelo cromatograma apresentado na Figura 10 (pg. 52).

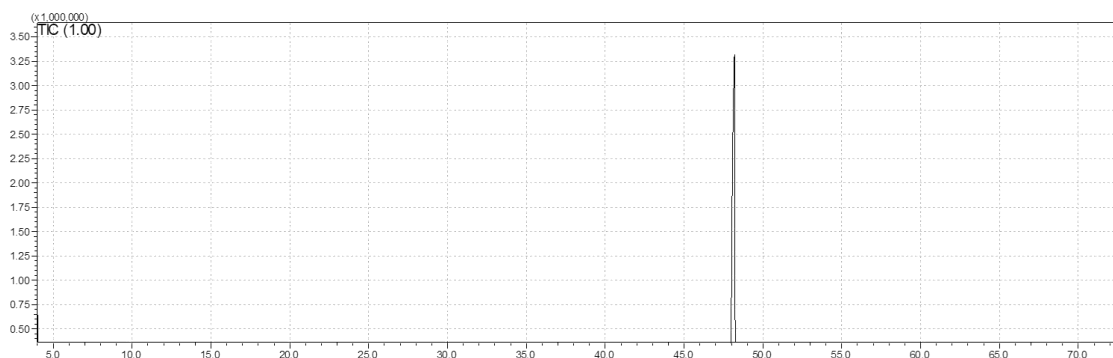
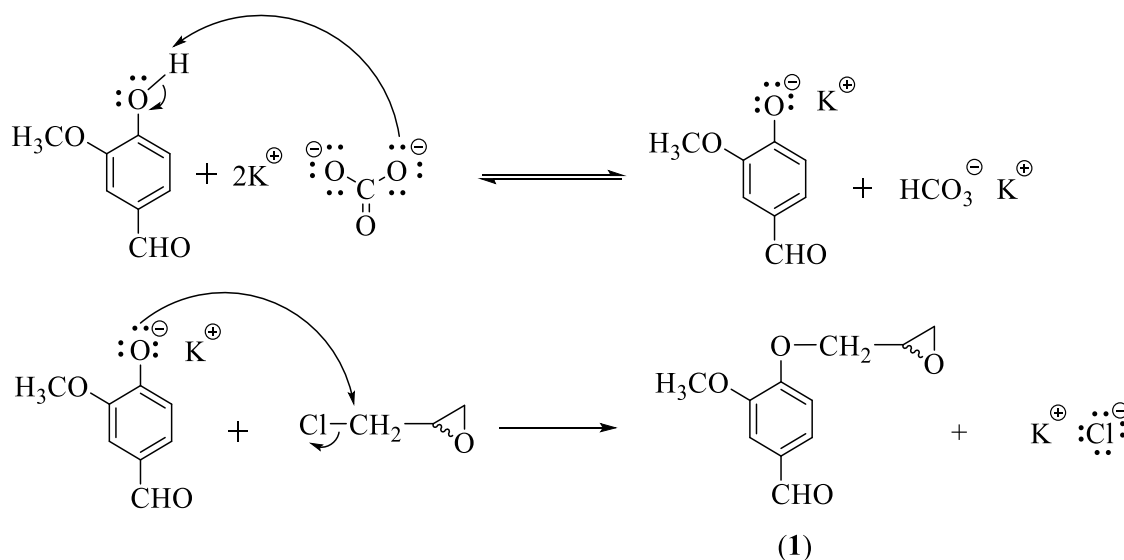


Figura 10 - Cromatograma do epóxido **1** obtido via reação da vanilina com epicloridrina na presença de carbonato de potássio anidro na temperatura de 95 °C. O resultado corresponde à análise por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas do material obtido (um sólido branco) após elaboração da reação e purificação do composto **1** por recristalização.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

A proposta mecanística para obtenção do composto **1** está representada no Esquema 5 (pg. 52).



Esquema 5 - Proposta mecanística para a síntese do composto **1**.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Conforme a proposta mecanística apresentada no Esquema 5, a formação do composto **1** ocorre através de duas reações, sendo a primeira uma reação ácido-base entre o carbonato de potássio e a vanilina, resultando no correspondente ânion fenóxido. A segunda reação corresponde ao processo de substituição nucleofílica bimolecular (reação S_N2) entre o ânion fenóxido derivado da vanilina e a epicloridrina. Nesta reação, ocorre o ataque nucleofílico do oxigênio do fenóxido ao carbono eletrofílico de hibridização sp^3 ligado ao cloro, formando assim o composto **1**.

2.6.2.1. Caracterização do composto **1**

Analisando o espectro no infravermelho do composto **1** Figura 11 (pg. 54) é possível perceber as bandas em 3075 cm^{-1} e 3003 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação =C-H de compostos aromáticos. As bandas em 2947 cm^{-1} e 2849 cm^{-1} são relativas respectivamente ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação C-H. A banda em 1681 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C=O de aldeídos aromáticos. As bandas em 1585 cm^{-1} , 1506 cm^{-1} , 1467 cm^{-1} e 1424 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C do anel aromático. As bandas em 1264 cm^{-1} e 1019 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento da ligação C-O de éter aromático.

No espectro no infravermelho da vanilina Figura 12 (pg. 55), observa-se a banda em 3160 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O-H do grupo hidroxila. Esta banda está ausente no espectro no infravermelho da Figura 11 (pg. 54) observação esta que é uma evidência da formação do composto **1**.

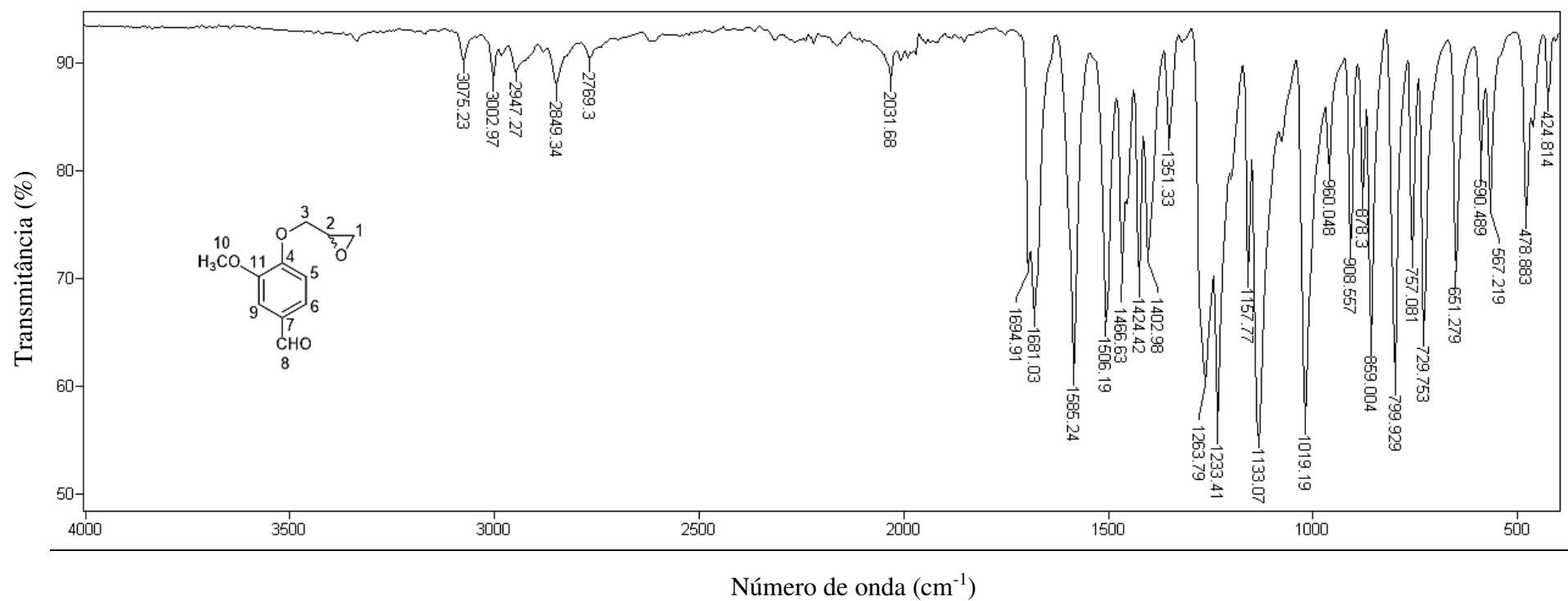


Figura 11 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **1**.
 Fonte: Elaborada pela própria autor.

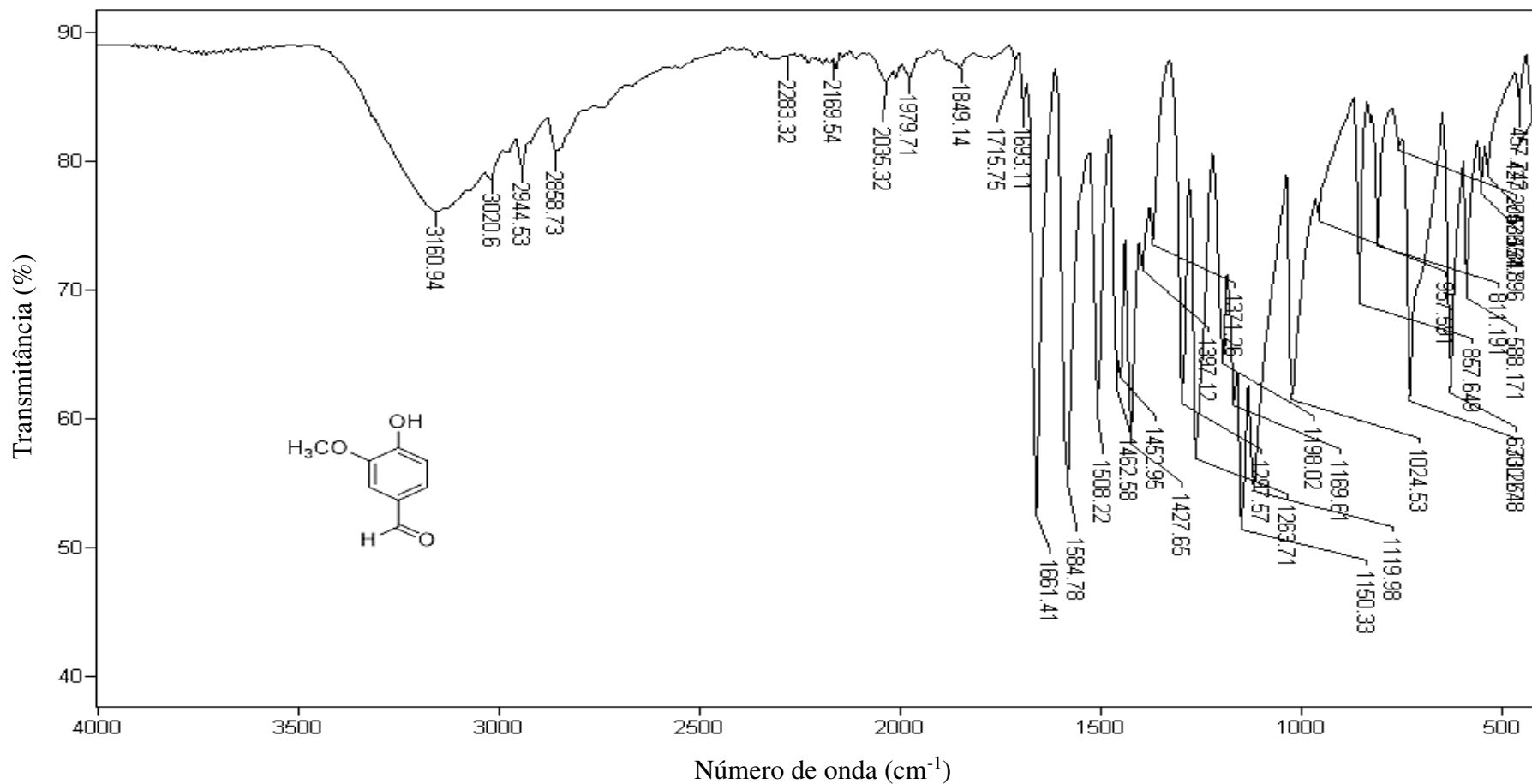


Figura 12 - Espectro no infravermelho (ATR) da vanilina.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

Conforme observado no espectro de RMN de ^1H do composto **1** Figura 13 (pg. 58), o duplo duplete observado em $\delta_{\text{H}} 2,79$ e integrado para um hidrogênio, corresponde ao átomo de hidrogênio diastereotópico H-1b com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 2,4$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 4,8$ Hz. O tripleto aparente observado em $\delta_{\text{H}} 2,94$ e integrado para um hidrogênio corresponde ao outro átomo de hidrogênio diastereotópico do anel do epóxido H-1a. Embora este sinal seja um tripleto aparente, foi possível determinar as constantes de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 4,2$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 4,8$ Hz. Em $\delta_{\text{H}} 3,41-3,45$ tem-se um multipletto integrado para um hidrogênio, atribuído ao átomo H-2. Em $\delta_{\text{H}} 3,94$ tem-se um simpleto integrado para três átomos de hidrogênio, atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo metoxila (H-10). Observa-se em $\delta_{\text{H}} 4,10$ um duplo duplete integrado para um hidrogênio, correspondente ao átomo de hidrogênio diastereotópico ligado ao carbono sp^3 do éter aromático (H-3a) com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 5,4$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 11,4$ Hz. O duplo duplete observado em $\delta_{\text{H}} 4,39$ e integrado para um hidrogênio corresponde ao outro átomo de hidrogênio diastereotópico H-3b, com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 3,0$ Hz e $J_{\text{geminal}} = 11,4$ Hz. Em $\delta_{\text{H}} 7,04$ tem-se um duplete integrado para um átomo de hidrogênio, atribuído ao átomo de hidrogênio aromático (H-5) com constante de acoplamento $J = 8,1$ Hz. Esse valor está compreendido na faixa de valores das constantes de acoplamento para hidrogênios em *orto* e que corresponde a $J_{\text{orto}} \sim 7-10$ Hz (PAVIA, 2010), comprovando assim o acoplamento em *orto* dos hidrogênios aromáticos (H-5 e H-6). Em $\delta_{\text{H}} 7,42$ tem-se um duplete integrado para um átomo de hidrogênio, relacionado ao átomo de hidrogênio aromático (H-9) com constante de acoplamento $J = 1,8$ Hz. Esse valor está próximo à faixa dos valores das constantes de acoplamento para hidrogênios em uma relação *meta* que é de $J_{\text{meta}} \sim 2-3$ Hz, comprovando assim o acoplamento em *meta* dos hidrogênios aromáticos (H-6 e H-9). Como outra comprovação dos acoplamentos em *orto* e *meta* citados anteriormente, tem-se o duplo duplete em $\delta_{\text{H}} 7,44$ integrado para um átomo de hidrogênio e relacionado a H-6 (constantes de acoplamento $J = 1,8$ Hz e $J = 8,1$ Hz). Em $\delta_{\text{H}} 9,86$ tem-se um simpleto integrado para um hidrogênio, correspondente ao átomo de hidrogênio do grupo carbonila de aldeído (H-8). Este valor de deslocamento apresentado está em acordo com os dados da literatura, pois a faixa de deslocamento para hidrogênios ligados ao grupo carbonila de aldeídos é de $\delta_{\text{H}} 9,0-10,0$ (PAVIA, 2010).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** Figura 14 (pg. 59), os sinais em $\delta_{\text{C}} 44,8$ e $\delta_{\text{C}} 49,9$ foram atribuídos aos carbonos sp^3 do anel de epóxido C-1 e C-2, respectivamente.

Ambos os valores estão de acordo com o deslocamento observado para um átomo de anel de epóxido (PRETSCH; BUHLMANN; BADERTSCHER, 2009). O sinal em δ_c 56,0 corresponde ao carbono do grupo metoxila (C-10) e o sinal em δ_c 69,9 está relacionado com o carbono (C-3). Os sinais observados em δ_c 109,5; δ_c 112,2; δ_c 126,5; δ_c 130,7; δ_c 150,0; δ_c 153,4 correspondem aos carbonos aromáticos (C-9), (C-5), (C-6), (C-7), (C-11), (C-4), respectivamente. Os valores dos deslocamentos químicos destes carbonos aromáticos estão de acordo com a faixa de valores de deslocamentos químicos para carbonos aromáticos descrita na literatura (δ_c 110 a 175) (PAVIA, 2010). O sinal observado em δ_c 190,9 está relacionado ao átomo de carbono do grupo aldeído (C-8). Este sinal também se encontra na faixa esperada para um carbono de um grupo carbonila de aldeído que é de δ_c 185 a 220 (PAVIA, 2010).

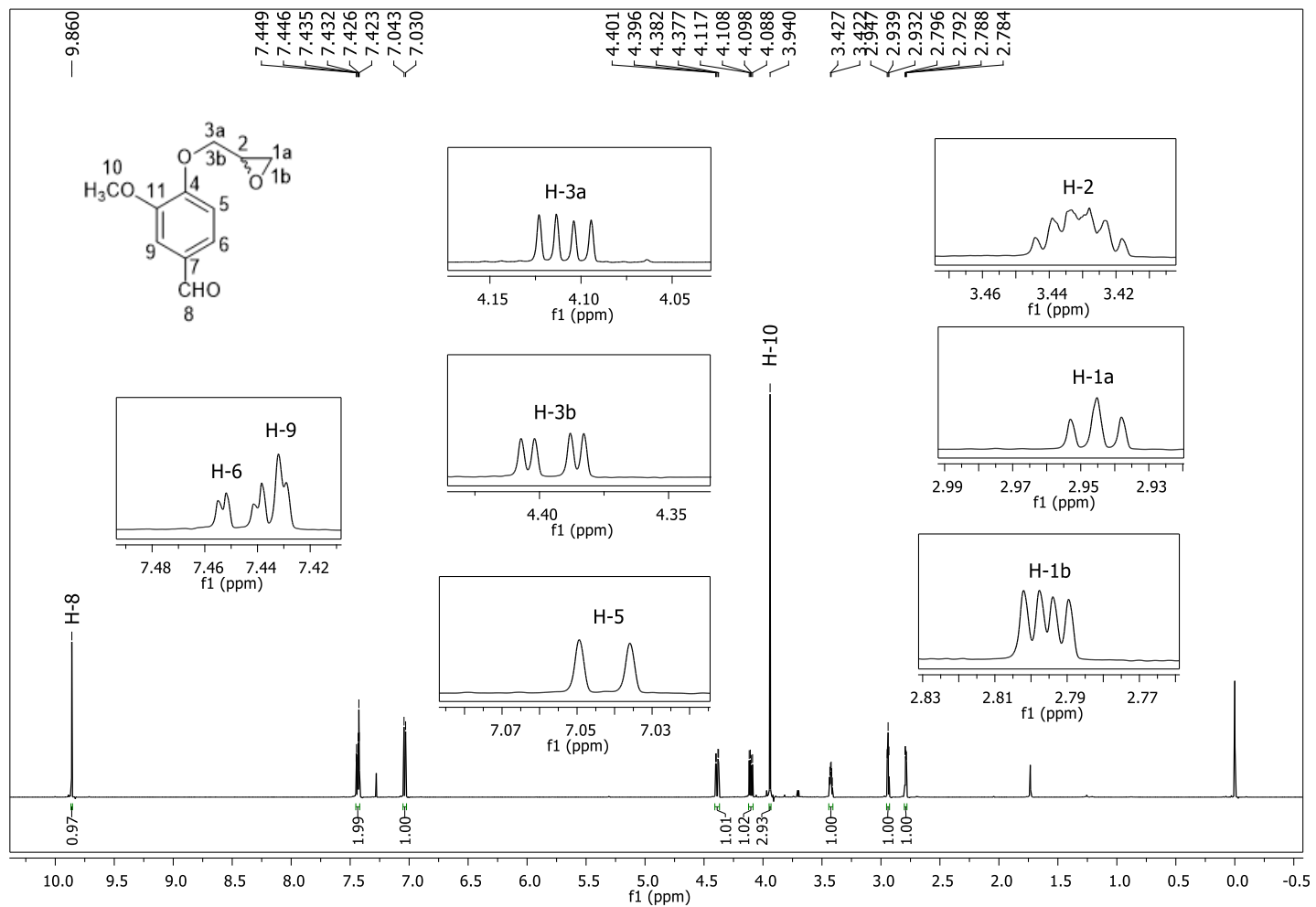


Figura 13 - Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **1**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

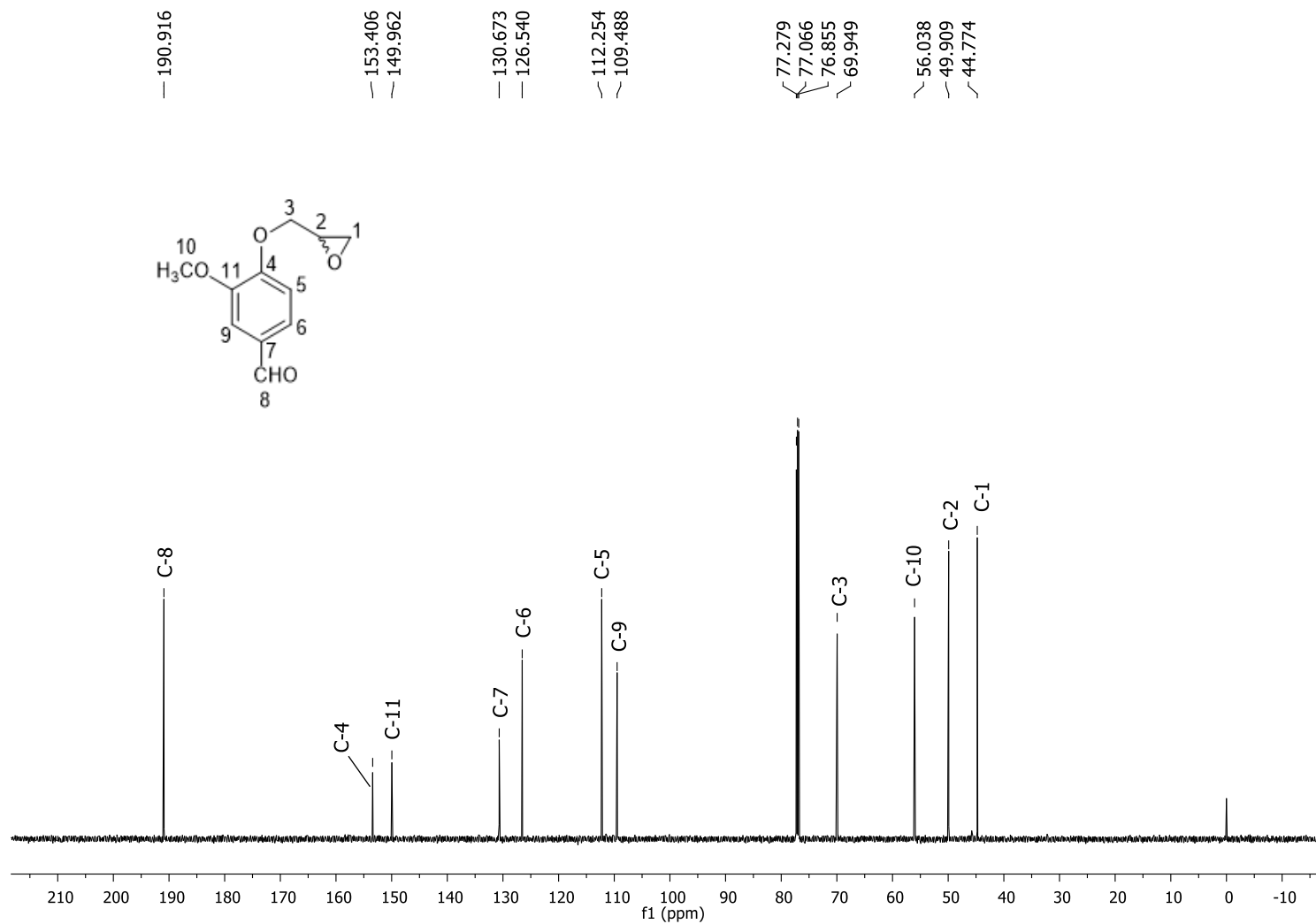


Figura 14 - Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **1**.
 Fonte: Elaborada pela própria autor.

2.6.3. Síntese do composto 4-(3-azido-2-hidroxiopoxi) -3 metoxi benzaldeído (2)

A primeira tentativa de síntese do composto **2** foi realizada utilizando a mistura do composto **1** e do **subproduto clorado** como material de partida, pois esperava-se que o tratamento da mistura com azida de sódio convertesse ambos os compostos no derivado **2** via processos de substituição nucleofílica bimolecular. Assim, o tratamento da mistura com azida de sódio e cloreto de amônio em metanol a 65 °C resultou na formação da azida **2**. A evidência da formação de **2** foi obtida por meio da análise da mistura de reação via espectroscopia no infravermelho, sendo observada uma banda intensa em 2096 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$. Porém, a análise da mistura de reação por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas revelou que o **subproduto clorado** ainda estava presente na mistura Figura 15 (pg. 60); não foi observada a presença do derivado **1**, indicando que este composto foi convertido na azida **2**. Cumpre ressaltar que a presença da azida **2** não foi observada nesta análise provavelmente devido à decomposição deste composto sob as condições de análise (vide página 25, seção 2.2).

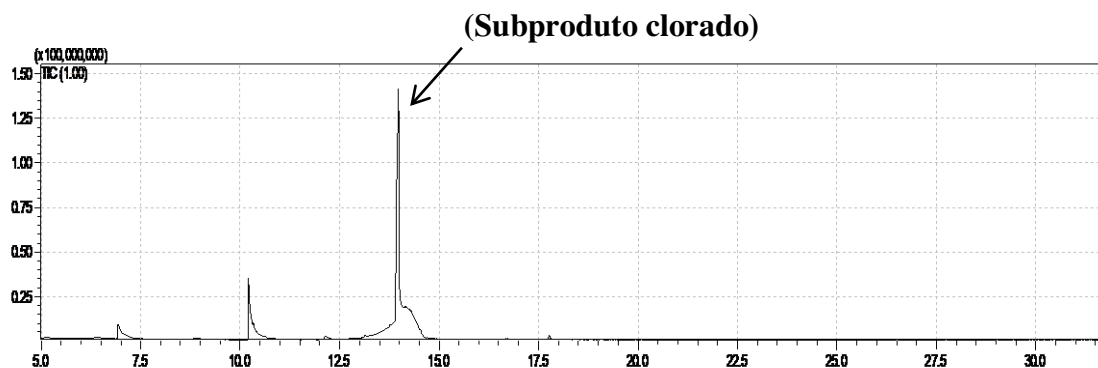


Figura 15 - Cromatograma correspondente à análise da mistura de reação obtida a partir do tratamento da mistura do composto **1** e do **subproduto clorado** com azida de sódio.

A análise da mistura de reação por CCD Figura 16 (pg. 61) também relevou a formação da azida **2**. A separação da azida do **subproduto clorado** não foi possível visto que estes possuem o mesmo fator de retenção.

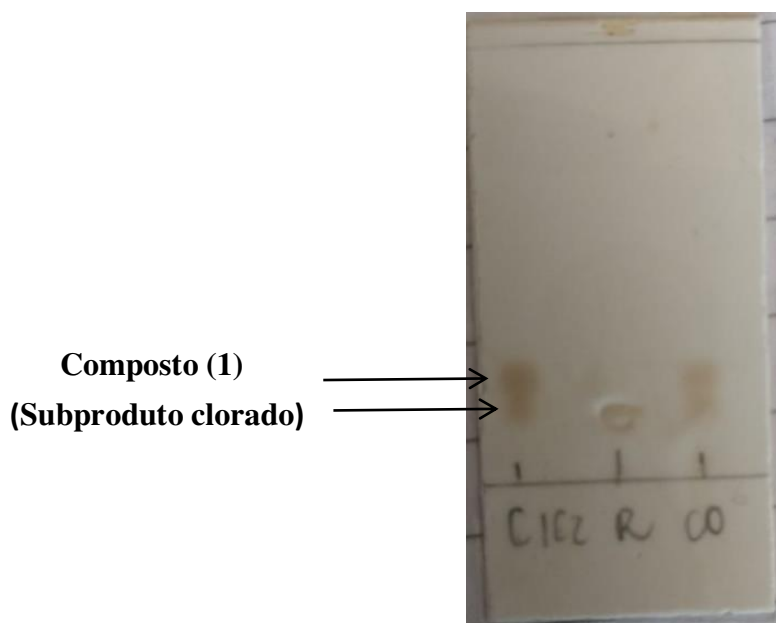
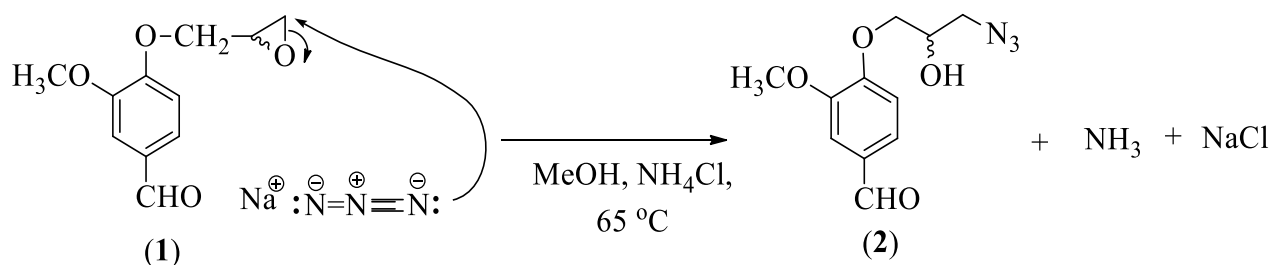


Figura 16 - Resultado da análise por CCD da mistura de reação obtida a partir do tratamento de **1** e do **subproduto clorado** com azida de sódio. C1C2 = mistura do composto **1** e do **subproduto clorado**; R = alíquota da reação; CO = co-aplicação.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

As etapas do desenvolvimento deste projeto envolvendo os problemas relacionados com a presença do **subproduto clorado** foram desenvolvidas durante meu TCC (bacharelado em química). Uma vez que, naquele momento, desejava-se alcançar a síntese de derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina e o tempo para conclusão do TCC era exíguo, sendo assim, optou-se por utilizar a mistura de reação entre a azida **2** e o **subproduto clorado**. Embora não se tivesse conhecimento do teor de azida presente na mistura, conseguiu-se realizar a síntese de quatro derivados (compostos **3a-3d**, Tabela 1). Para estes derivados, não foi possível o cálculo dos rendimentos das reações envolvidas em suas preparações.

Conforme descrito anteriormente, encontrou-se uma metodologia pela qual foi possível a obtenção do composto **1** sem a presença do **subproduto clorado**. Deste modo, empregando o composto **1** purificado como material de partida e tratando-o com azida de sódio na presença de cloreto de amônio em temperatura de 65 °C, obteve-se o composto **2** com 86% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel. A proposta mecanística para a formação da azida (**2**) está apresentada no Esquema 6 (pg. 62).



Esquema 6 - Proposta mecanística para a formação do composto **2**.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

2.6.3.1. Caracterização do composto **2**

Analisando o espectro no infravermelho do composto **2** Figura 17 (pg. 64), nota-se uma banda larga em 3409 cm^{-1} característica de estiramento da ligação O-H do grupo hidroxila. As bandas em 3082 cm^{-1} e 3013 cm^{-1} são referentes ao estiramento da ligação $=\text{C}-\text{H}$ de compostos aromáticos, enquanto as bandas em 2937 cm^{-1} e 2836 cm^{-1} são relativas, respectivamente, ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação C-H. A banda intensa em 2097 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo azida. As bandas relativas aos estiramentos dos grupos hidroxila e azida não são observadas no espectro da Figura 11 (pg. 54), o que fornece evidência para a formação de **2** a partir de **1**. A banda em 1676 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ de aldeídos aromáticos. As bandas em 1585 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1454 cm^{-1} e 1424 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático. As bandas em 1262 cm^{-1} e 1021 cm^{-1} estão relacionadas ao estiramento da ligação C-O de éter aromático.

Conforme observado no espectro de RMN de ^1H do composto **2** Figura 18 (pg. 65), o multipletto observado em $\delta_{\text{H}} 3,47\text{--}3,60$ e integrado para dois hidrogênios, corresponde aos átomos de hidrogênio diastereotópicos (H-1a e H-1b). Em $\delta_{\text{H}} 3,90$ tem-se um simpleto integrado para três átomos de hidrogênio, atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo metoxila (H-7). O sinal para os hidrogênios diastereotópicos H-4a e H-4b corresponde ao multipletto em $\delta_{\text{H}} 4,06\text{--}4,15$. Observa-se em $\delta_{\text{H}} 4,18\text{--}4,27$ um multipletto correspondente a H-2. Em $\delta_{\text{H}} 6,98$ tem-se um dupletto integrado para um átomo de hidrogênio, atribuído ao átomo de hidrogênio aromático H-12 com constante de acoplamento $J = 8,1 \text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 7,39\text{--}7,42$ nota-se um multipletto atribuído a H-11. Em $\delta_{\text{H}} 7,44$ tem-se um dupletto integrado para um átomo de hidrogênio, relacionado ao átomo de hidrogênio aromático (H-8) com constante de acoplamento $J = 1,9 \text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 9,84$ tem-se um simpleto integrado

para um hidrogênio, correspondente ao átomo de hidrogênio do grupo aldeído (H-10).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** Figura 19 (pg. 66), o sinal observado em $\delta_c 53,1$ foi atribuído ao carbono C-1. O valor apresentado está no intervalo de deslocamento químico esperado para átomos de carbono ligado a átomos eletronegativos como o nitrogênio que é de $\delta_c 30$ a 65 (PAVIA, 2010). O sinal em $\delta_c 55,9$ corresponde ao carbono do grupo metoxila (C-7) e o sinal em $\delta_c 69,0$ está relacionado com o carbono C-2. O sinal em $\delta_c 70,6$ corresponde ao carbono C-4. Os sinais observados em $\delta_c 109,5$; $\delta_c 112,5$; $\delta_c 126,6$; $\delta_c 130,8$; $\delta_c 149,9$; $\delta_c 153,2$ são correspondentes, respectivamente, aos carbonos aromáticos C-8, C-12, C-11, C-9, C-6 e C-5. Em $\delta_c 190,9$ observa-se o sinal do carbono do grupo aldeído (C-10).

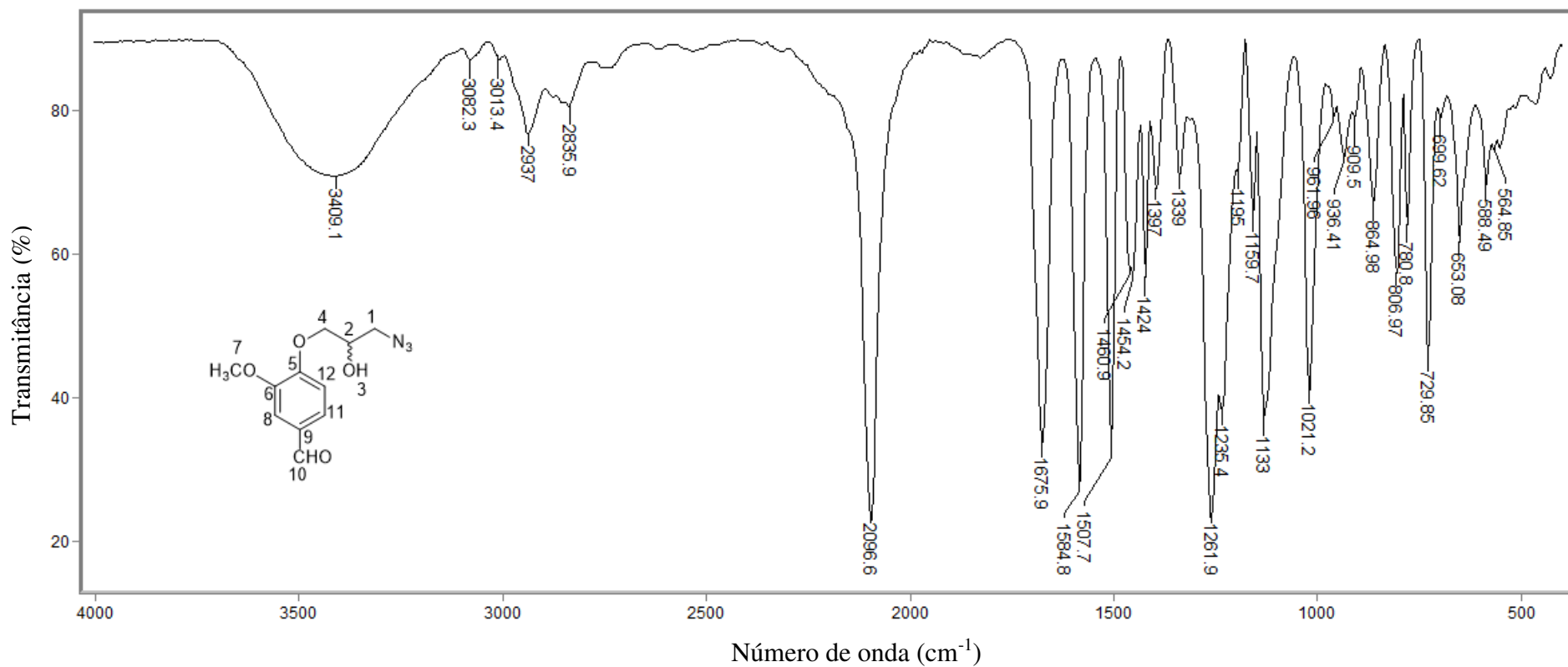


Figura 17 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **2**.
Fonte: Elaborada pela própria autora.

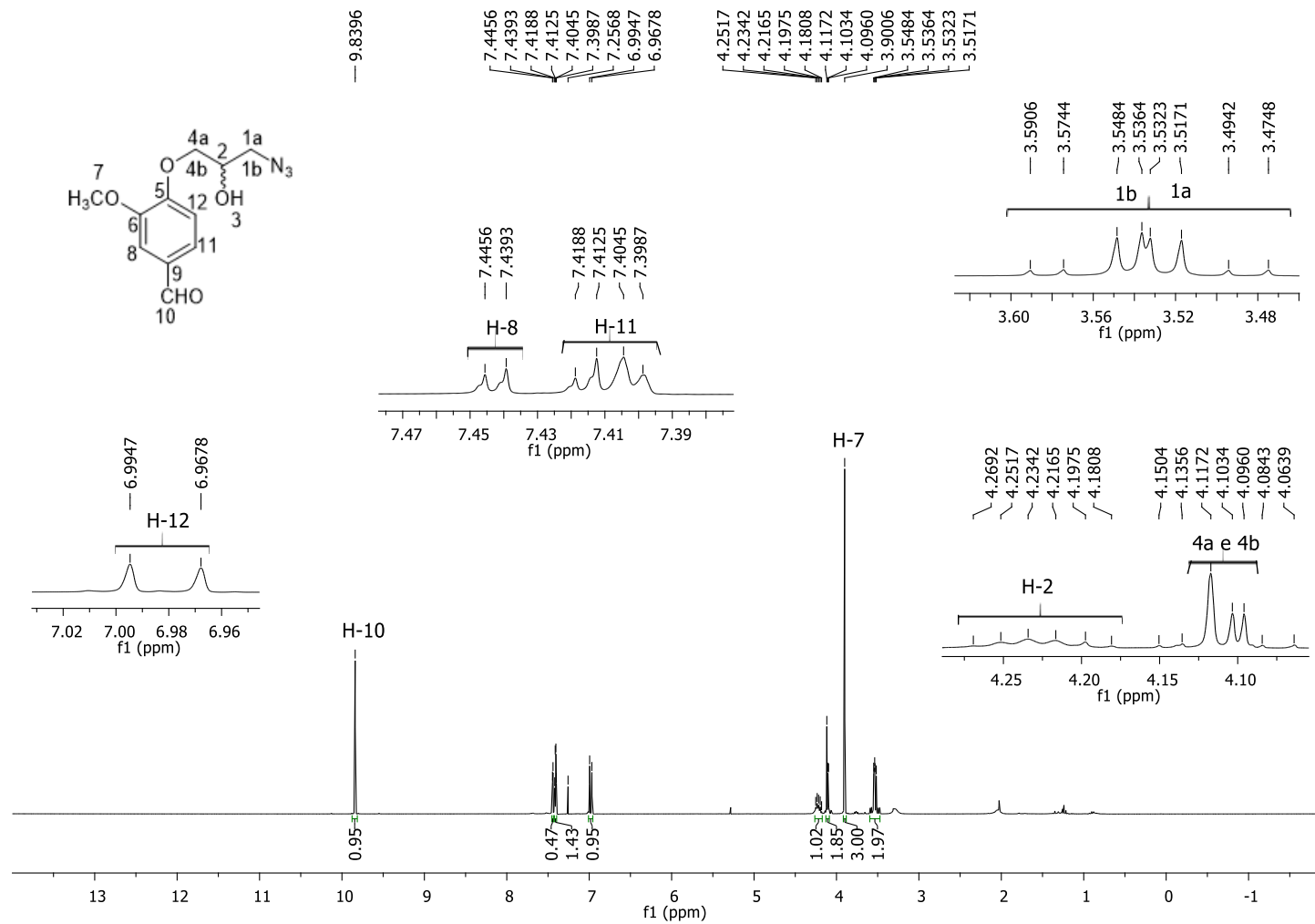


Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **2**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

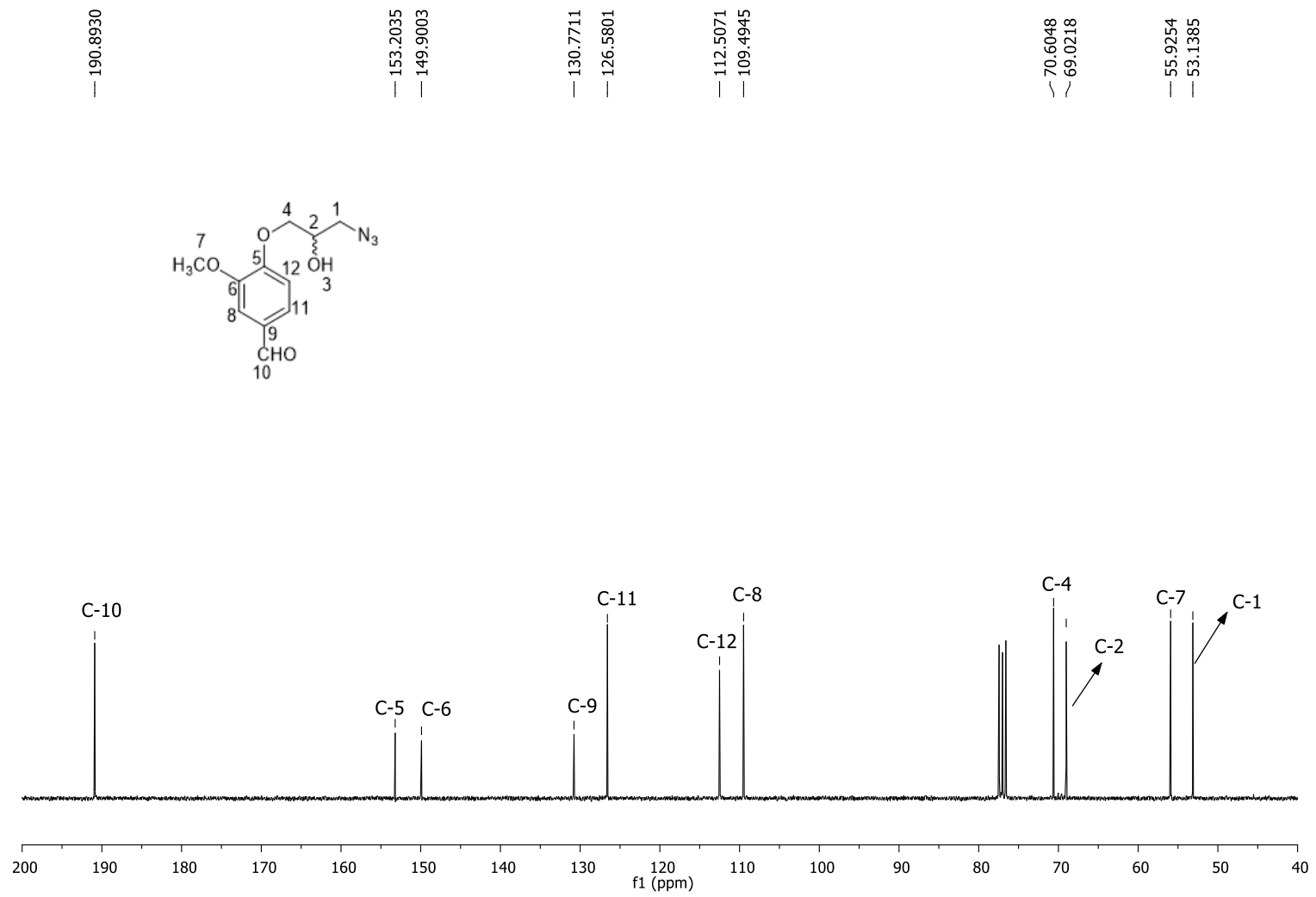
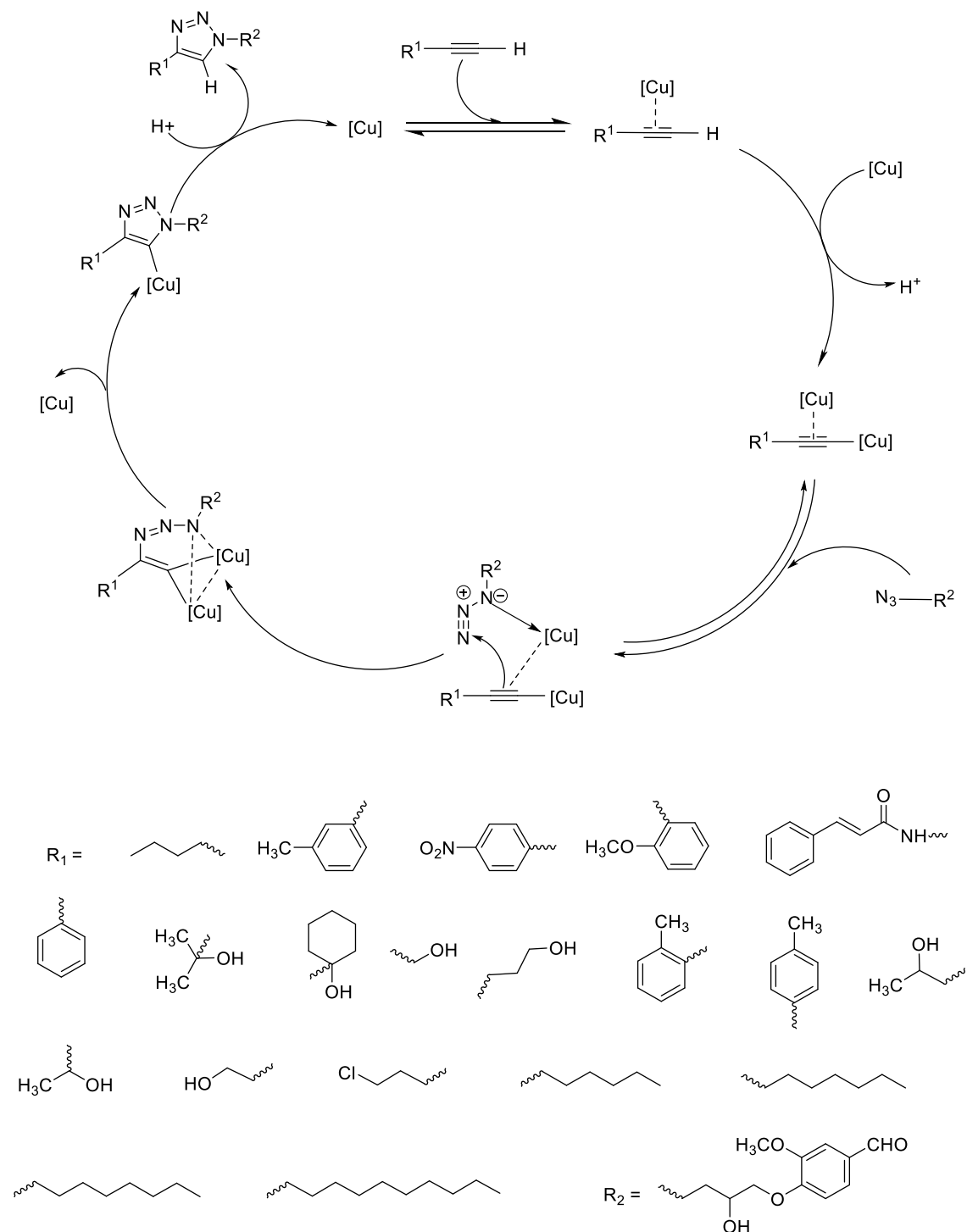


Figura 19 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

2.6.4. Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos

Os derivados triazólicos da vanilina **3a-3t** foram preparados via reações CuAAC entre diferentes alcinos terminais e a azida **2**. As reações foram realizadas à temperatura ambiente e a proposta mecanística que explica a formação dos derivados triazólicos é mostrada no Esquema 7 (pg. 67).



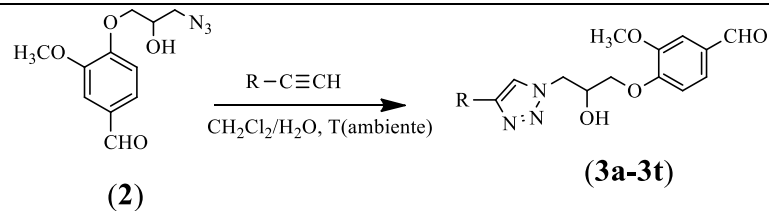
Esquema 7 - Proposta mecanística para a síntese dos derivados triazólicos da vanilina. Fonte: Elaborada pela própria autora.

As reações de cicloadição catalisadas por cobre são bastante empregadas atualmente. Porém, o mecanismo deste tipo de reação ainda não foi completamente elucidado e isso se deve a vários fatores, dentre eles, é possível citar o fato de ocorrerem vários equilíbrios entre os intermediários reativos. Dessa forma, a proposta mecanística apresentada no Esquema 7 é a mais aceita, modernamente, para a reação *click* (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).

Conforme a proposta mecanística apresentada Esquema 7 (pg. 67), na primeira etapa ocorre a complexação do Cu(I) com o alcino terminal, com conseqüente formação do alquino de cobre. A formação deste composto favorece a desprotonação do alcino em meio aquoso, visto que devido a essa complexação o pKa do hidrogênio terminal deste alcino sofre uma notável redução de 25 para 9,8, possibilitando assim uma nova complexação com outro átomo de Cu(I), a partir da qual é formado o acetileno de cobre. Posteriormente o átomo de Cu(I) coordena-se reversivelmente a azida orgânica, proporcionando assim a formação do complexo azida-acetileno. Neste complexo formado, o cobre possui um efeito sinérgico, pois torna o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e carbono β -vinilidênico do alcino mais nucleofílico, favorecendo assim a formação do metalociclo na etapa subsequente. A formação deste metalociclo é caracterizada como uma reação endotérmica, além de ser responsável por definir a regioespecificidade da reação. Na etapa posterior à formação do metalociclo, ocorre a contração deste, proporcionando a saída de um átomo de Cu(I) e em seguida a formação do triazolila de cobre que, após sofrer protonólise, leva a formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído e a regeneração do catalisador (DE OLIVEIRA FREITAS *et al.*, 2011; CASARRUBIOS; DE LA TORRE; SIERRA, 2013).

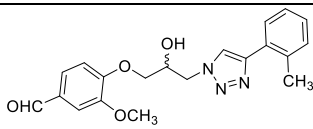
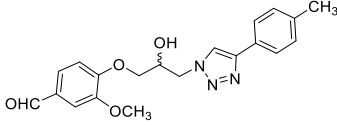
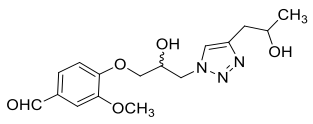
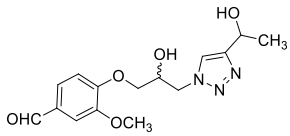
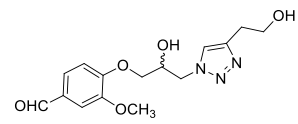
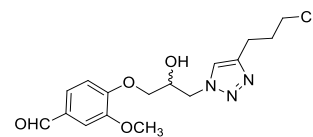
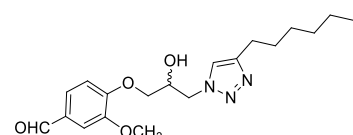
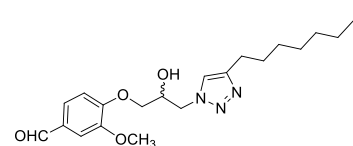
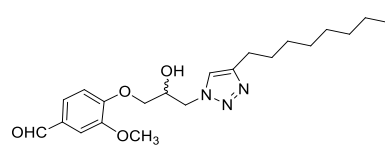
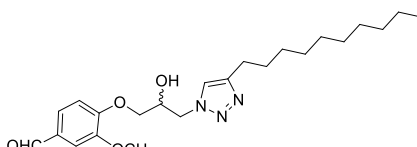
A utilização da reação *click* tornou possível a síntese de vinte derivados triazólicos da vanilina (**3a-3t**), em condições brandas. Na Tabela 1 (pg. 69 - 70) estão representadas as estruturas dos derivados triazólicos sintetizados, os tempos de reação e os rendimentos.

Tabela 1 - Derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina sintetizados por meio da reação CuAAC entre a azida **2** e diferentes alquinos terminais.



Composto	Estrutura	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
3a		24	-
3b		2	-
3c		1	-
3d		1	-
3e		30	30
3f		6	84
3g		22	70
3h		27	89
3i		32	28
3j		30	55

Tabela 1- Continuação

3k		23	87
3l		48	96
3m		48	52
3n		24	48
3o		26	60
3p		5	56
3q		23	46
3r		4	43
3s		3	64
3t		19	65

(-): Não foi possível o cálculo dos rendimentos dos quatro primeiros derivados, pois estes compostos foram sintetizados utilizando como material de partida a mistura entre o subproduto clorado e a azida (2), não sendo possível determinar a massa exata de azida utilizada nas reações.

Para ilustrar como os compostos apresentados na Tabela 1 foram caracterizados, a seguir será descrita a caracterização dos compostos **3b** e **3t**.

2.6.4.1. Caracterização do derivado triazólico **3b**

Analisando o espectro no infravermelho do composto **3b** Figura 20 (pg. 73) observa-se a banda em 3522 cm^{-1} característica de estiramento do grupo hidroxila. A banda em 3132 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação =C-H de compostos aromáticos. As bandas em 2954 cm^{-1} , 2858 cm^{-1} e 2835 cm^{-1} são relativas ao estiramento de ligação C-H de carbono sp^3 . A banda em 1685 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C=O de aldeídos aromáticos. As bandas em 1516 cm^{-1} e 1335 cm^{-1} são relativas, respectivamente, aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo nitro. As bandas em 1588 cm^{-1} , 1457 cm^{-1} e 1426 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C do anel aromático. As bandas em 1269 cm^{-1} e 1020 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento da ligação C-O de éter aromático. Ao analisar o espectro da Figura 17 (pg. 65), observa-se a banda em 2096 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo azida, esta banda está ausente no espectro da Figura 20 (pg. 74), fato este que evidencia a formação do composto **3b**.

Conforme observado no espectro de RMN de ^1H do composto **3b** Figura 21 (pg. 74), o simpleto em $\delta_{\text{H}} 3,42$ e integrado para um hidrogênio, corresponde ao átomo de hidrogênio do grupo hidroxila (H-20). O simpleto observado em $\delta_{\text{H}} 3,93$ e integrado para três hidrogênios corresponde aos átomos de hidrogênio do grupo metoxila (H-18). O duplo duplete observado em $\delta_{\text{H}} 4,03$ e integrado para um hidrogênio, corresponde ao átomo de hidrogênio diastereotópico H-9a com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 4,5\text{ Hz}$ e $J_{\text{geminal}} = 9,9\text{ Hz}$. O outro duplo duplete observado em $\delta_{\text{H}} 4,20$ e integrado para um hidrogênio corresponde ao outro átomo de hidrogênio diastereotópico H-9b com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 6,3\text{ Hz}$ e $J_{\text{geminal}} = 9,9\text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 4,54 - 4,59$ tem-se um multipletto integrado para um hidrogênio, atribuído ao átomo de hidrogênio (H-10). Em $\delta_{\text{H}} 4,67$ observa-se um duplo duplete integrado para um hidrogênio, correspondente ao átomo de hidrogênio diastereotópico H-11b com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 6,6\text{ Hz}$ e $J_{\text{geminal}} = 14,1\text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 4,78$ observa-se o outro duplo duplete integrado para um hidrogênio que corresponde ao outro átomo de hidrogênio diastereotópico H-11a com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 3,6\text{ Hz}$ e $J_{\text{geminal}} = 14,1\text{ Hz}$. Observa-se em $\delta_{\text{H}} 6,99$ um duplete integrado para um átomo de hidrogênio, atribuído ao átomo de hidrogênio aromático (H-13) com constante de acoplamento $J = 9,0\text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 7,42 - 7,46$ tem-se um multipletto integrado para dois hidrogênios, relacionado aos átomos de hidrogênio (H-14 e H-16). Em $\delta_{\text{H}} 8,00$ tem-se um duplete integrado para dois átomos de hidrogênio, correspondente aos átomos de hidrogênio aromáticos (H-3 e H-5) com constante de acoplamento $J = 9,0\text{ Hz}$.

Observa-se em δ_H 8,12 um simpleto integrado para um hidrogênio, correspondente ao átomo de hidrogênio (H-8). Em δ_H 8,29 tem-se um duplete integrado para dois átomos de hidrogênio, correspondente aos átomos de hidrogênio aromáticos (H-2 e H-6) com $J = 9,0$ Hz. Em δ_H 9,87 tem-se um simpleto integrado para um hidrogênio, correspondente ao átomo de hidrogênio do grupo aldeído (H-19).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** Figura 22 (pg. 75), o sinal observado em δ_c 52,7 foi atribuído a C-9. O sinal em δ_c 56,0 corresponde ao carbono do grupo metoxila (C-18) e o sinal em δ_c 68,7 está relacionado com o carbono C-10. O sinal em δ_c 70,5 corresponde ao carbono C-11. Os sinais observados em δ_c 109,6; δ_c 113,1; δ_c 122,9; δ_c 124,4; δ_c 126,2; δ_c 126,6; δ_c 131,3; δ_c 136,7; δ_c 145,7; δ_c 147,4; δ_c 150,1; δ_c 152,8, são correspondentes, respectivamente, aos carbonos aromáticos (C-16, C-13, C-7, C-3 e C-5, C-2 e C-6, C-4, C-14, C-8, C-15, C-17, C-12, C-1). O sinal observado em δ_c 190,9 está relacionado ao átomo de carbono do grupo aldeído (C-19).

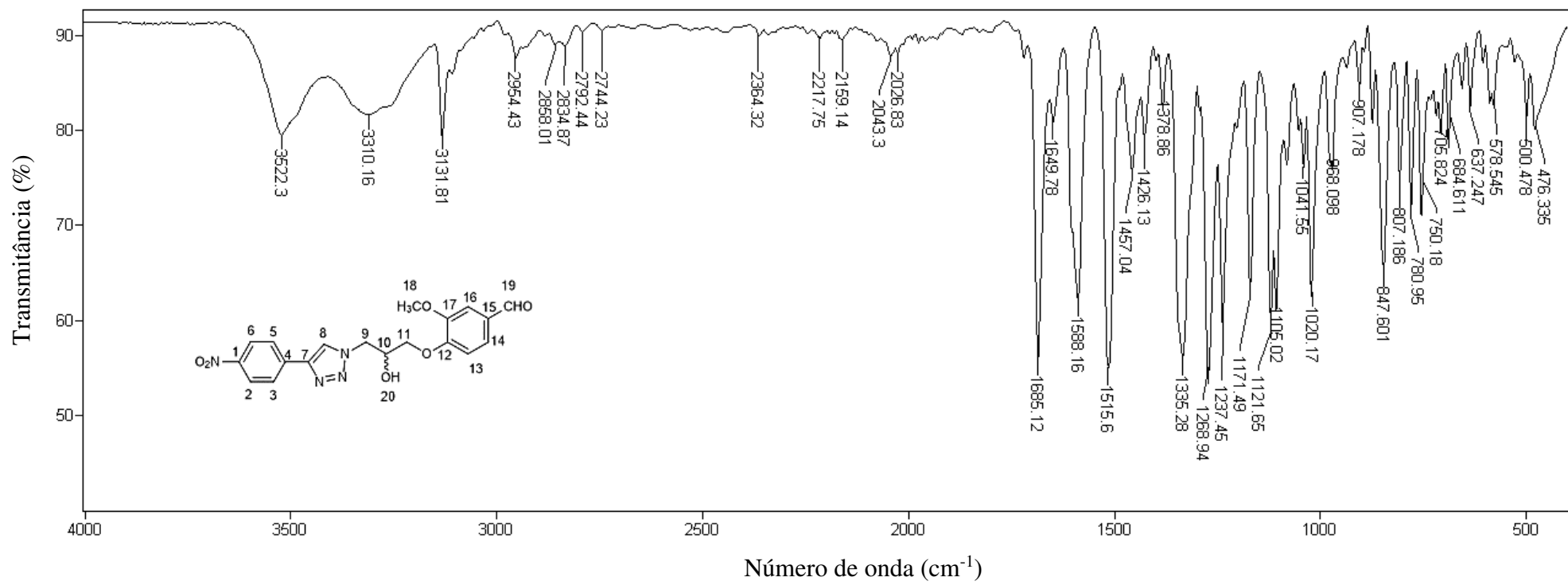


Figura 20 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3b**.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

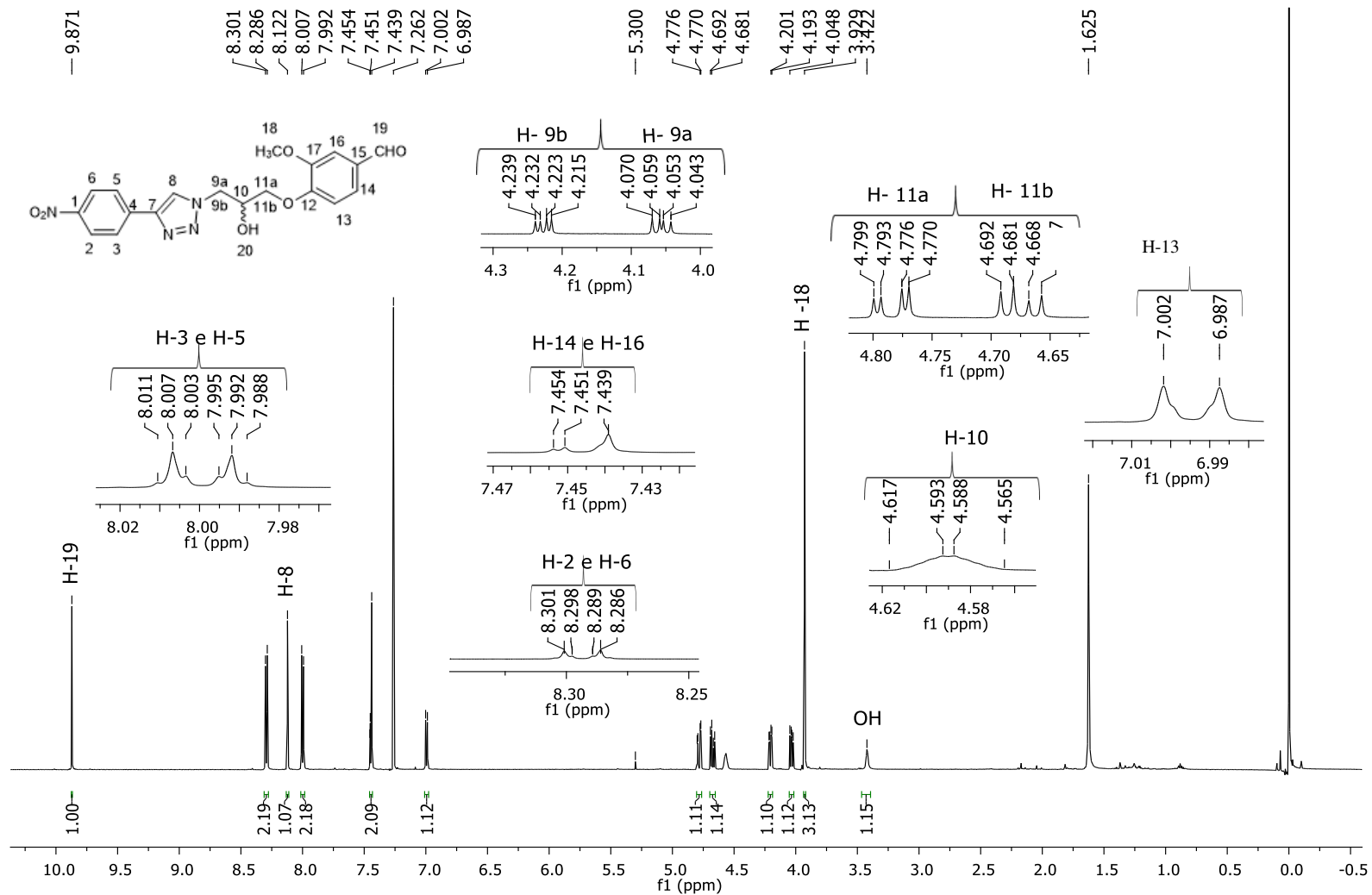


Figura 21 - Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

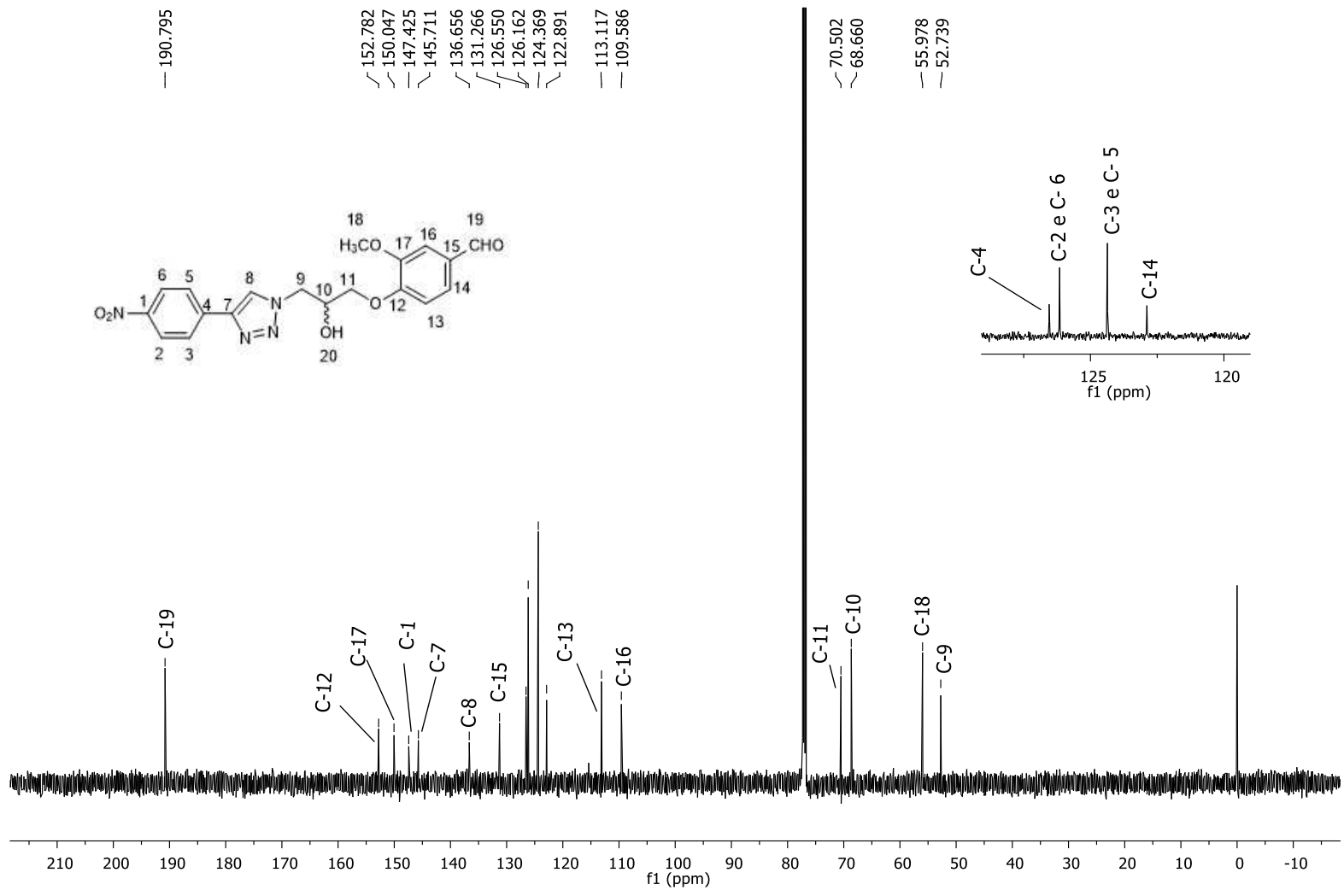


Figura 22 - Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

2.6.4.2. Caracterização do derivado triazólico 3t

Analisando o espectro no infravermelho do composto **3t** Figura 23 (pg. 78) observa-se a banda em 3323 cm^{-1} característica de estiramento do grupo hidroxila. A banda em 3077 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação =C-H de compostos aromáticos. As bandas em 2926 cm^{-1} e 2852 cm^{-1} são relativas ao estiramento de ligação C-H de carbono sp^3 . A banda em 1677 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C=O de aldeídos aromáticos. As bandas em 1585 cm^{-1} , 1462 cm^{-1} e 1430 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C do anel aromático. As bandas em 1276 cm^{-1} e 1027 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento da ligação C-O de éter aromático.

Conforme observado no espectro de RMN de ^1H do composto **3t** Figura 24 (pg. 79), o tripleto em $\delta_{\text{H}} 0,82$ e integrado para três hidrogênios corresponde aos hidrogênios (H-1) com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 7,0\text{ Hz}$. Observa-se em $\delta_{\text{H}} 1,20\text{--}1,24$ um multipletto integrado para quatorze hidrogênios, atribuído aos átomos de hidrogênio da cadeia alifática (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7 e H-8). Em $\delta_{\text{H}} 1,49\text{--}1,56$ tem-se outro multipletto integrado para dois átomos de hidrogênio, corresponde aos hidrogênios (H-9). Em $\delta_{\text{H}} 2,56$ observa-se um tripleto integrado para dois átomos de hidrogênio, corresponde aos hidrogênios H-10 com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 7,6\text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 3,84$ tem-se um simpleto integrado para três hidrogênios, correspondente aos átomos de hidrogênio do grupo metoxila (H-24). O dupletto observado em $\delta_{\text{H}} 4,00$ e integrado para dois hidrogênios, corresponde aos átomos de hidrogênio diastereotópicos (H-13a e H-13b) com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 5,3\text{ Hz}$. Observa-se em $\delta_{\text{H}} 4,18\text{--}4,28$ um multipletto integrado para um hidrogênio, atribuído ao átomo de hidrogênio H-15. O duplo dupletto observado em $\delta_{\text{H}} 4,37$ e integrado para um hidrogênio corresponde ao átomo de hidrogênio diastereotópico H-16a com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 7,3\text{ Hz}$ e $J_{\text{geminal}} = 13,8\text{ Hz}$. O outro duplo dupletto observado em $\delta_{\text{H}} 4,51$ e integrado para um hidrogênio corresponde ao átomo de hidrogênio diastereotópico H-16b com constante de acoplamento $J_{\text{vicinal}} = 4,1\text{ Hz}$ e $J_{\text{geminal}} = 13,8\text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 7,14$ tem-se um dupletto integrado para um átomo de hidrogênio, atribuído ao H-18, com constante de acoplamento $J = 8,3\text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 7,40$ tem-se um dupletto integrado para um átomo de hidrogênio, atribuído ao H-22 com constante de acoplamento $J = 1,8\text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 7,52$ tem-se um duplo dupletto integrado para um átomo de hidrogênio, correspondente ao H-19 com constantes de acoplamento $J = 1,9\text{ Hz}$, $J = 8,3\text{ Hz}$. Em $\delta_{\text{H}} 7,78$ tem-se um simpleto integrado para um hidrogênio, correspondente ao

átomo de hidrogênio do anel triazólico (H-12). Em δ_H 9,83 tem-se um simpleto integrado para um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio do grupo aldeído (H-20).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **3t** Figura 25 (pg. 80), os sinais observados em δ_c 14,4; δ_c 22,5; δ_c 25,4; δ_c 29,0; δ_c 29,1; δ_c 29,2 e δ_c 29,4 são referentes aos carbonos da cadeia alifática ligada ao anel triazol. O sinal observado em δ_c 52,8 foi atribuído a C-13. O sinal em δ_c 56,1 corresponde ao carbono do grupo metoxila (C-24) e o sinal em δ_c 68,1 está relacionado com o carbono C-15. O sinal em δ_c 70,8 corresponde ao carbono C-16. Os sinais observados em δ_c 110,4; δ_c 112,9; δ_c 123,2; δ_c 126,3; δ_c 130,4; δ_c 147,1; δ_c 149,8 e δ_c 153,7 são correspondentes, respectivamente, aos carbonos aromáticos (C-22, C-18, C-19, C-12, C-21, C-11, C-23 e C-17). O sinal observado em δ_c 191,8 está relacionado ao átomo de carbono do grupo aldeído (C-20).

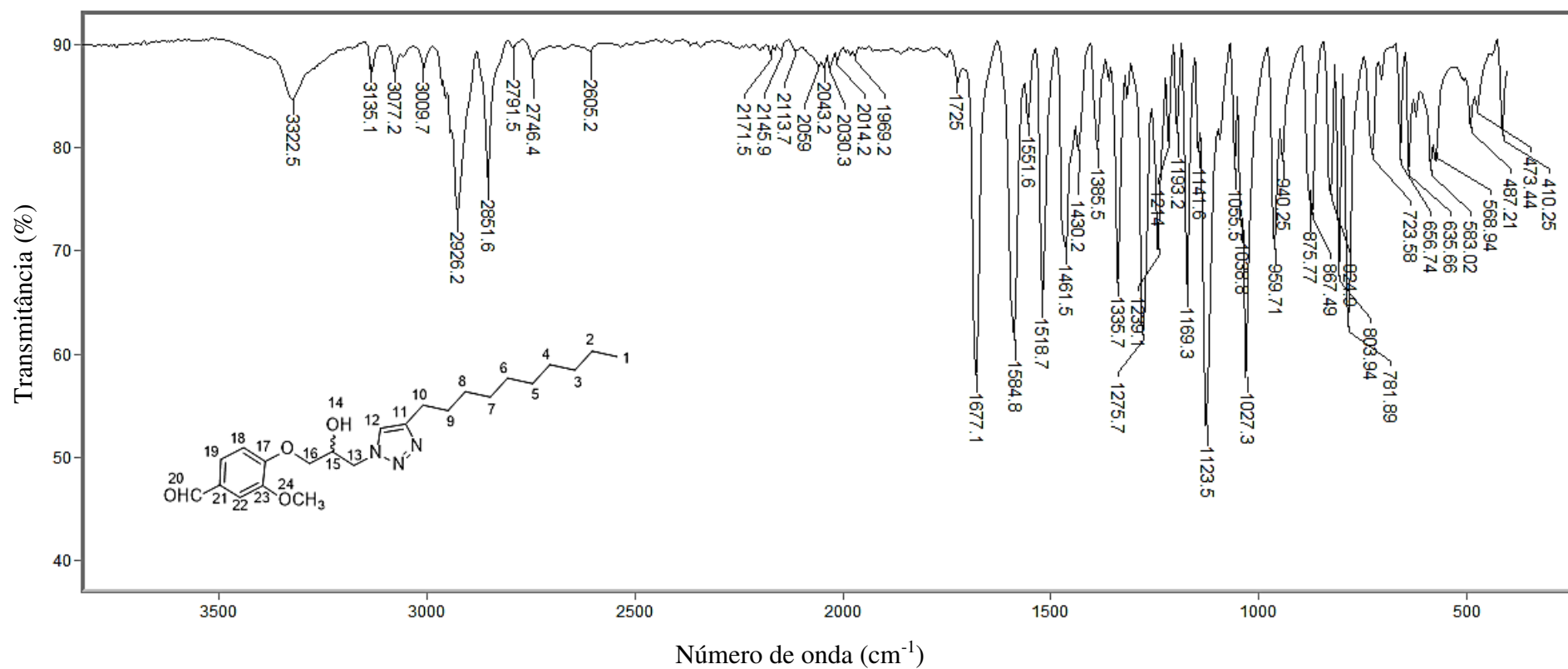


Figura 23 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3t**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

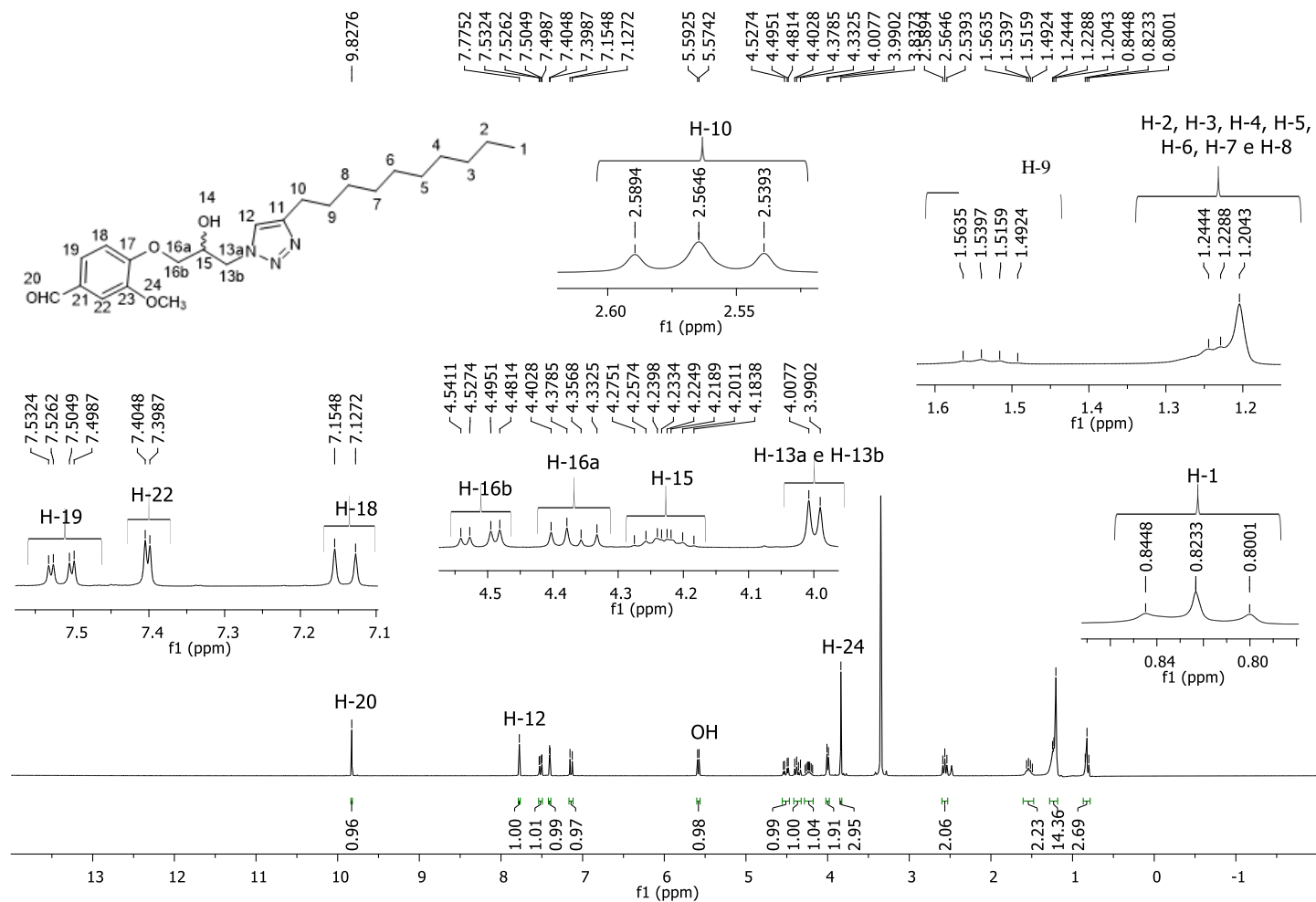


Figura 24 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3t**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

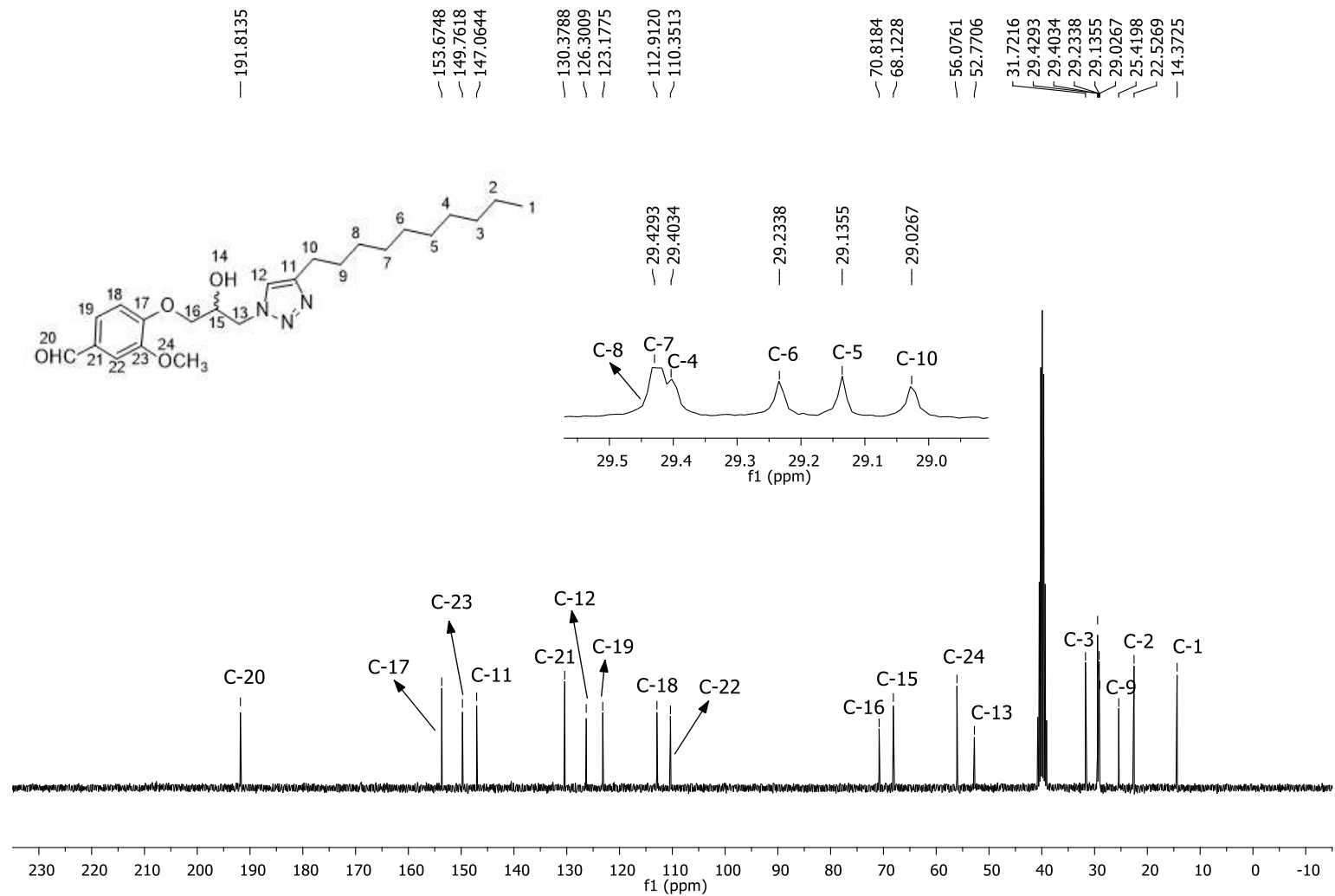


Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3t**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

Uma vez sintetizados, buscou-se avaliar a atividade leishmanicida dos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina e os aspectos relacionados a esta investigação serão apresentados no Capítulo 3.

CAPÍTULO 3

3.1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Além disso, é uma doença negligenciada que acomete humanos e animais, ocorrendo principalmente em países em desenvolvimento e regiões tropicais, mais comum em áreas socialmente vulneráveis. A leishmaniose pode ser dividida em leishmaniose tegumentar, que inclui a forma clínica cutânea da doença, e leishmaniose visceral, que apresenta as manifestações clínicas mais graves da doença, sendo considerada, segundo a organização mundial da saúde, uma das prioridades dentre as doenças tropicais negligenciadas, devido a sua vasta expansão em grandes centros urbanos (BATES, 2007; REGO; JUNIOR, 2021; SOUZA; GRALA; VILLELA, 2021; BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017).

Segundo o boletim epidemiológico da organização mundial da saúde sobre as doenças tropicais negligenciadas de 2021, foram confirmados 2.529 novos casos de leishmaniose visceral no Brasil em 2019, com uma taxa de letalidade de 9%, a mais elevada dos últimos 10 anos. Também foram confirmados 15.484 casos novos de leishmaniose tegumentar, com o registro de 19 óbitos (SAÚDE *et al.*, 2021).

A leishmaniose se apresenta em quatro diferentes formas clínicas, sendo a leishmaniose cutânea caracterizada pela manifestação da doença na forma de lesões cutâneas, que podem evoluir para uma lesão ulcerosa comumente indolor. Outra forma clínica é a leishmaniose mucocutânea, que além das lesões da laringe, faringe e cavidade oral, geralmente se manifesta como lesões da mucosa nasal, como excesso de secreções e congestão nasal. A leishmaniose cutânea também se apresenta na forma difusa, cujas graves lesões papulares se distribuem por várias partes do corpo do indivíduo infectado (VASCONCELOS *et al.*, 2018; BENÂTRE *et al.*, 2014; MOTA; MIRANDA, 2011). Por fim, a leishmaniose visceral, que representa um caso clínico mais avançado da doença, dentre os sintomas causados por essa fase clínica é possível citar: febre irregular, anemia e emagrecimento, com possibilidade de evolução para hepatoesplenomegalia, podendo assim, causar a morte do indivíduo infectado (LEMOS; SOUSA; SILVA, 2019). Na Figura 26 (pg. 83) estão representadas as manifestações clínicas que a leishmaniose pode apresentar.



Figura 26-Manifestações clínicas da leishmaniose.

Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007) (D.COSTA; COSTA, 2014).

A transmissão da leishmaniose ocorre pela picada de algumas espécies dos insetos flebotômíneos fêmeas. O ciclo da doença representado na Figura 27 (pg. 84) se inicia quando o vetor flebotômíneo fêmea pica um hospedeiro mamífero contaminado, ingerindo assim o protozoário leishmania em sua forma amastigota intracelular, a qual possui resistência com relação ao processo digestivo do inseto. Desta forma, as amastigotas chegam ao estômago do flebotômíneo fêmea, onde são convertidas nas formas promastigotas móveis que, posteriormente, sofrem várias divisões binárias. Com o rompimento da membrana proteica presente no intestino médio do inseto, as formas promastigotas aderem às paredes do sistema digestivo do inseto e começam a se multiplicar

de forma intensa, diferenciando-se em formas infectivas para o hospedeiro, as quais migram para a faringe do inseto vetor. Quando o hospedeiro saudável é picado pelo flebotomíneo fêmea contaminado, o parasita é transferido das glândulas salivares do inseto para a pele do hospedeiro. Desse modo, as formas promastigotas do parasita são transferidas para a corrente sanguínea, onde, no interior de uma célula saudável do hospedeiro ocorre o processo de fagocitose, pelo qual há a transformação dos parasitas em suas formas amastigotas e posterior multiplicação por divisão binária. Após algum tempo, ocorre o rompimento da célula, provocando assim, a infecção de outras células saudáveis pela forma amastigota do parasita, finalizando um ciclo. Outro ciclo se inicia quando o flebotomíneo fêmea pica este hospedeiro contaminado, adquirindo os protozoários em suas formas amastigotas, as quais se transformam em promastigotas no interior do inseto, podendo assim, infectar outro hospedeiro saudável. Dependendo da espécie do inseto flebotomíneo fêmea e do hospedeiro, a infecção pode ser sintomática ou assintomática. Esses fatores também determinam se a leishmaniose irá se manifestar na sua forma cutânea ou visceral (PINTO; GRISARD; ISHIDA, 2011; NEVES, 1992; BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017; CONCEIÇÃO-SILVA; ALVES, 2014; HARHAY *et al.*, 2011).

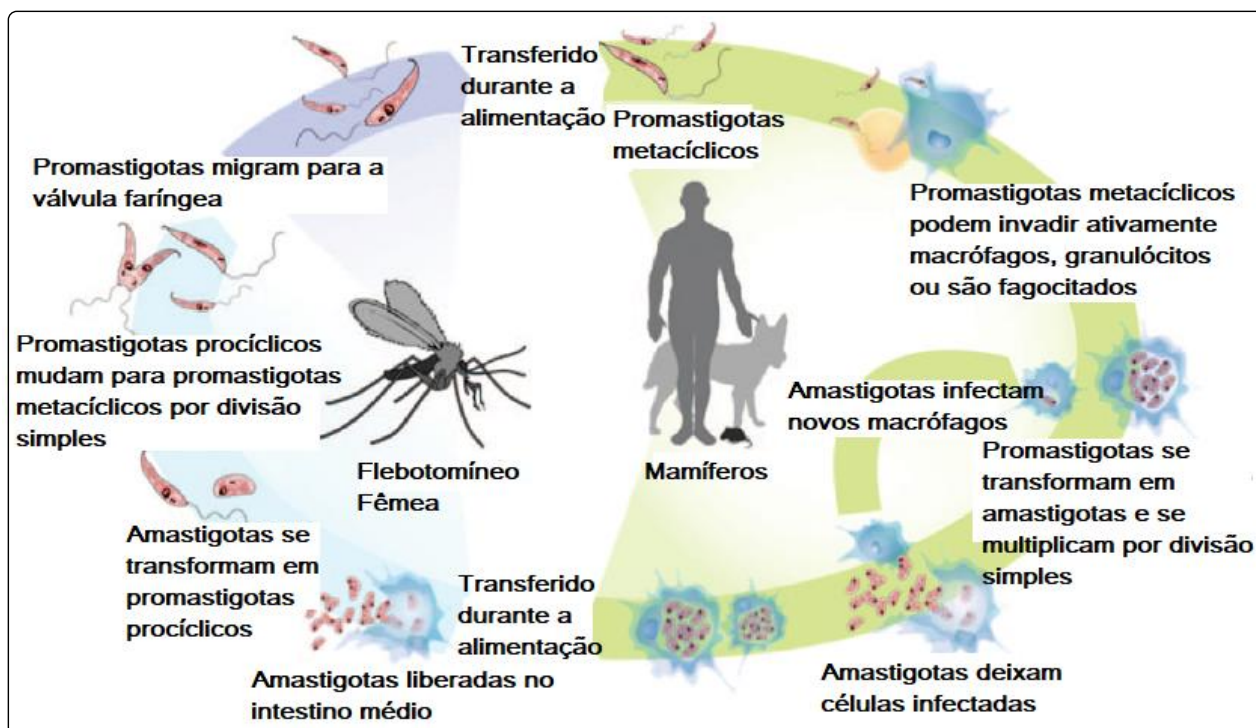


Figura 27 - Ciclo infeccioso da leishmaniose.

Fonte: (HARHAY *et al.*, 2011).

Conforme comentado anteriormente, a leishmaniose pertence ao grupo das doenças negligenciadas. Isto se deve a vários fatores, dentre eles, o fato desta doença ter maior incidência em locais propícios ao desenvolvimento do inseto vetor, sendo principalmente as regiões tropicais, as regiões com intensa urbanização e locais que apresentam baixo nível socioeconômico e infraestrutura precária. Esse fato acarretou por muito tempo a negligência com relação ao tratamento da doença, pois afetava em sua grande maioria os países em desenvolvimento. Dessa forma, o desenvolvimento de fármacos para o combate a leishmaniose se iniciou de forma mais efetiva apenas quando a doença começou a atingir consideravelmente os países desenvolvidos. Desse modo, devido ao tempo negligenciado para o desenvolvimento de fármacos, estes atualmente apresentam várias limitações e desvantagens, como, a toxicidade, resistência do parasita, diversos efeitos colaterais, dificuldades com relação à administração e a duração do tratamento e preços elevados de alguns dos medicamentos disponíveis (LAKE *et al.*, 1996; LEMOS; SOUSA; SILVA, 2019; PELISSARI *et al.*, 2011; COMANDOLLI-WYREPKOWSKI *et al.*, 2020).

O tratamento da leishmaniose é realizado pela utilização de vários fármacos, como os antimoniais pentavalentes Figura 28 (pg. 86), a anfotericina B Figura 29 (pg. 86), a miltefosina Figura 29 (pg. 86), a paromomicina Figura 29 (pg. 86) e a pentamidina Figura 29 (pg. 86). Os antimoniais pentavalentes Figura 28 (pg. 86) apresentam elevada toxicidade e nem sempre são eficazes. Estes fármacos devem ser usados com cautela, pois podem causar efeitos colaterais graves, como intolerância gastrointestinal e efeitos cardiotoxicos e nefrotóxicos. A anfotericina B Figura 29 (pg. 86) é um dos medicamentos mais usados porque é muito eficaz, mas também é tóxico e pode causar uma variedade de efeitos colaterais, como febre e disfunção renal. A miltefosina Figura 29 (pg. 86) consiste em um complexo lipídico derivado da anfotericina B, apresenta notável eficácia terapêutica, porém, também causa efeitos colaterais adversos, como náuseas, dor abdominal e diarreia. A paromomicina Figura 29 (pg. 86) é um medicamento eficaz e de baixo custo, mas também pode causar alguns efeitos colaterais, como dor abdominal e toxicidade hepática. A pentamidina Figura 29 (pg. 86) é um fármaco utilizado como segunda opção de tratamento, no caso de insucesso na utilização do fármaco empregado no tratamento inicial. A pentamidina Figura 29 (pg. 86) possui baixo custo e causa efeitos colaterais menos severos (BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017; SANTIAGO; PITA; GUIMARÃES, 2021; NEVES, 1992; PINTO; GRISARD; ISHIDA, 2011; SAÚDE, 2018).

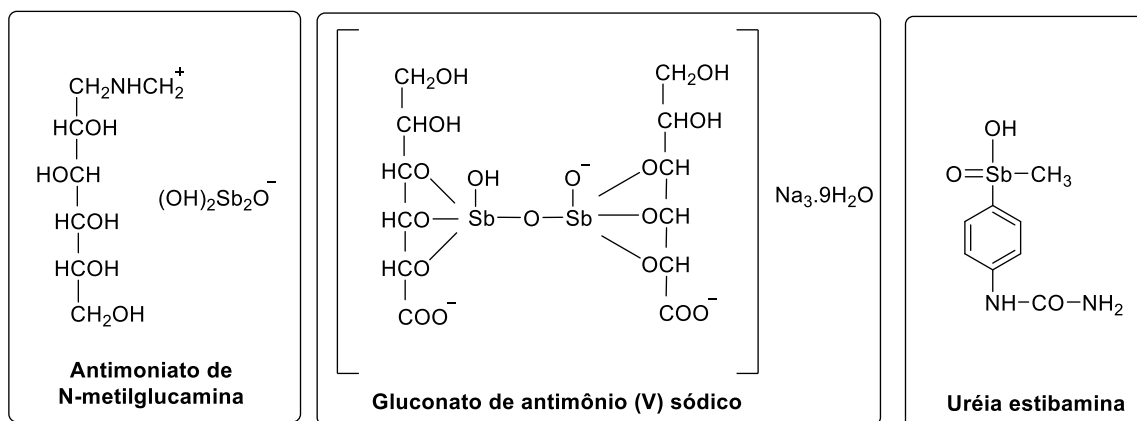


Figura 28 - Estrutura química de antimoniais pentavalentes empregados no tratamento da leishmaniose.

Fonte: (RATH *et al.*, 2003).

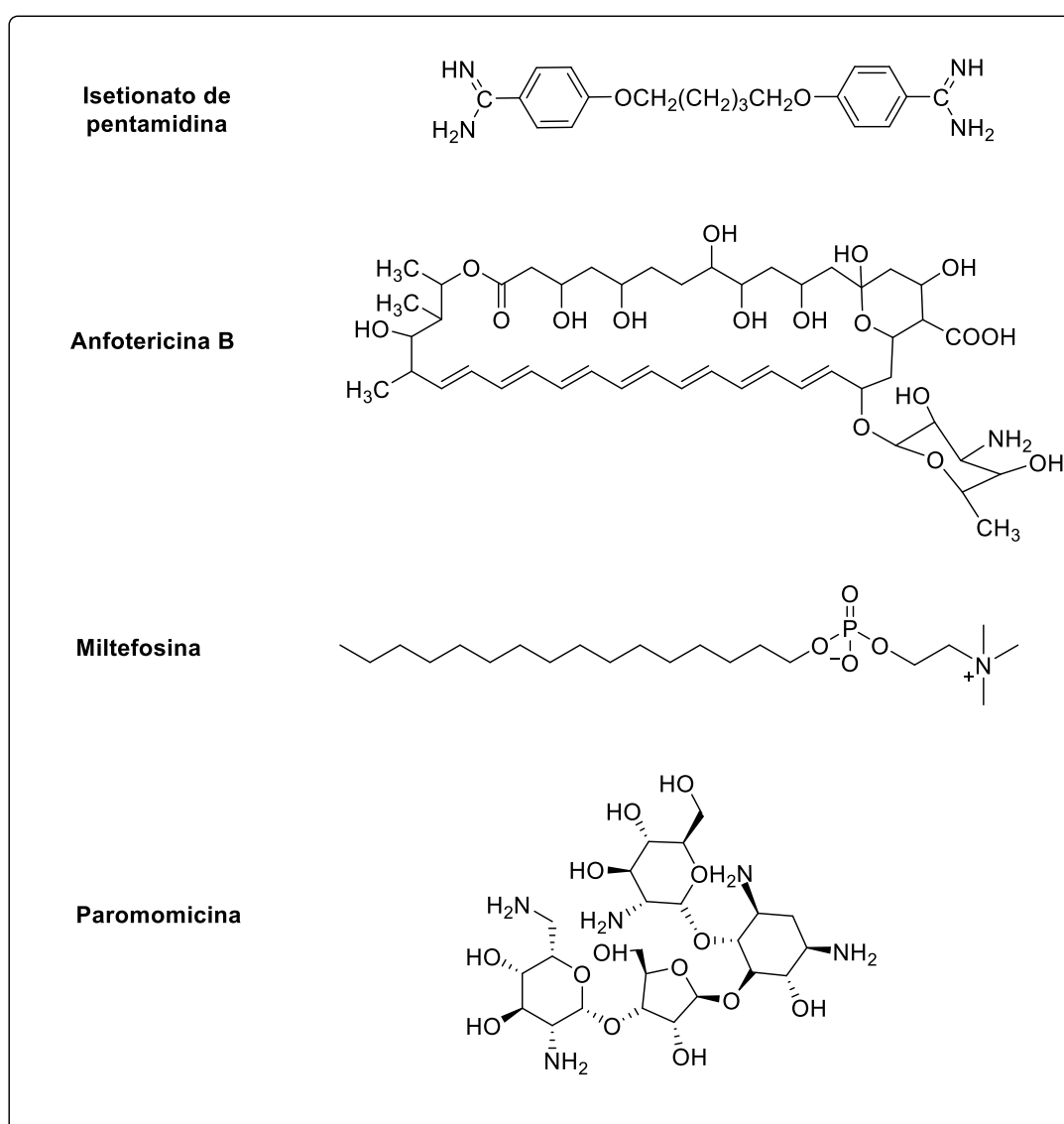


Figura 29- Estrutura química de medicamentos referência no tratamento da leishmaniose.

Fonte: (RATH *et al.*, 2003).

Tendo em vista as limitações e as desvantagens dos fármacos utilizados atualmente no tratamento da leishmaniose, como, a toxicidade, resistência do parasita, diversos efeitos colaterais e dificuldades com relação à administração, é de relevância a pesquisa voltada para o desenvolvimento de novos medicamentos.

Existem vários trabalhos no campo da síntese orgânica visando a obtenção e avaliação de atividade leishmanicida de uma miríade de compostos (KAPIL; SINGH; SILAKARI, 2018), dentre os quais estão os 1,2,3-triazóis (BOZOROV; ZHAO; AISA, 2019). Dentre estes trabalhos, é possível citar os estudos desenvolvidos no Grupo de Síntese e Pesquisa de Compostos Bioativos (GSPCB) com relação ao desenvolvimento de derivados 1,2,3-triazólicos do eugenol e da vanilina, como por exemplo, os trabalhos de (GAZOLLA, 2018), (TEIXEIRA *et al.*, 2018) e (GAZOLLA, 2020), previamente descritos no Capítulo 1 desta dissertação.

Outro exemplo de trabalho relacionado à síntese de 1,2,3-triazóis e posterior avaliação da atividade leishmanicida dos mesmos é o estudo desenvolvido por Dwivedi e colaboradores em 2015. Os autores descrevem a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos glicocjugados derivados da quercetina Figura 30 (pg. 88), que posteriormente tiveram a atividade leishmanicida avaliada contra as formas promastigotas (extracelular) e amastigota (intracelular) de *Leishmania donovani*. Os compostos **IXa-IXg** e **XIb-XId** apresentaram valores de IC_{50} inferiores a $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra a forma promastigota e valores de IC_{50} menores que $40 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra a forma amastigota, enquanto os compostos **Xb**, **Xe**, **Xf**, e **XIf** foram inativos contra ambas as formas do parasita. Dentre estes compostos, o **IXd** apresentou a maior atividade com valores de IC_{50} iguais a 7,76 e $6,08 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra as formas promastigota e amastigota, respectivamente. Este composto apresentou atividade leishmanicida um pouco inferior à atividade do fármaco miltefosina, cujo o IC_{50} foi de $5.95 \mu\text{g mL}^{-1}$ para as formas promastigotas e IC_{50} de $4.16 \mu\text{g mL}^{-1}$ para as formas amastigotas. Porém, a citotoxicidade do composto **IXd** (CC_{50} de $53,95 \mu\text{g mL}^{-1}$) frente aos macrófagos foi inferior à miltefosina (CC_{50} de $23.80 \mu\text{g mL}^{-1}$) e o índice de seletividade (IS) correspondente a **IXd** foi de 8,87, enquanto que para a miltefosina o IS foi de 5,71; DWIVEDI *et al.*, 2015).

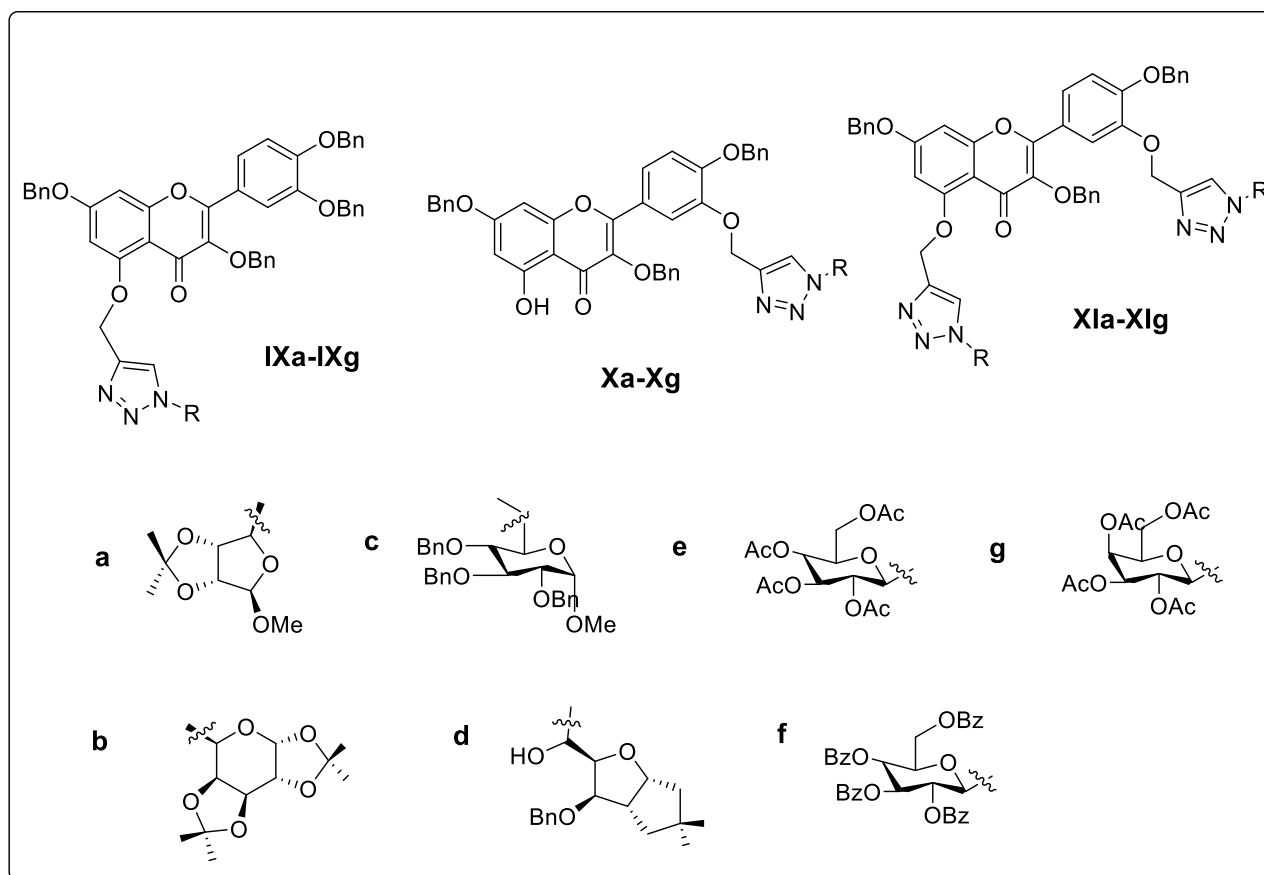


Figura 30-Derivados glicoconjugados 1,2,3-triazólicos da quercetina.
 Fonte: (TRIVILIN *et al.*, 2018)

Mais um exemplo de trabalho relacionado à síntese de 1,2,3-triazóis e posterior avaliação da atividade leishmanicida dos mesmos é o estudo desenvolvido por Gessyca Gouveia de Oliveira em seu trabalho de mestrado em 2019. A autora descreve a síntese de derivados 2-amino-alkil-1,2,3-triazol-1,4-naftoquinonas Figura 31 (pg. 89), que posteriormente tiveram a atividade leishmanicida avaliada contra as formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. chagasi* em ensaio *in vitro*. Os derivados **LSCB 84**, **LSCB 85**, **LSCB 87**, **LSCB 88**, **LSCB 93**, **LSCB 99**, **LSCB 107**, **LSCB 109** apresentaram boas atividades contra a espécie *L. chagasi*, com eficácias que variam de $99,1 \pm 1,5\%$ à $80,9 \pm 9,2\%$ e IC_{50} de $0,3 \pm 0,1 \mu M$ à $8,4 \pm 0,8 \mu M$. Com relação as atividades contra a espécie *L. amazonensis*, os derivados **LSCB84**, **LSCB 85** e **LSCB 93** apresentaram as melhores atividades, com valores de IC_{50} variando de $32,04 \pm 18,25 \mu M$ à $93,97 \pm 6,06\%$. Dentre os compostos avaliados, os derivados **LSCB 84** e **LSCB 85** foram os mais promissores, ou seja, apresentaram os melhores resultados frente as espécies *L. amazonensis* e *L. chagas*, cujos os valores de efeito leishmanicida foram de $97,4 \pm 4,4 \%$, com IC_{50} de $8,4 \pm 0,8 \mu M$

frente *L. chagasi* e $83,13 \pm 6,22 \%$, com IC_{50} de $32,09 \pm 18,25 \mu\text{M}$ frente a *L. amazonensis* para o derivado **LSCB 84**, e para o derivado **LSCB 85**, o efeito leishmanicida foi de $87,2 \pm 2,2 \%$, com IC_{50} de $0,6 \pm 0,1 \mu\text{M}$ frente a *L. chagasi* e $77,10 \pm 8,23 \%$, com IC_{50} de $62,4 \pm 11,95 \mu\text{M}$ frente a *L. amazonensis*, além disso, ambos os derivados não apresentaram citotoxicidade aos macrófagos (OLIVEIRA, 2019).

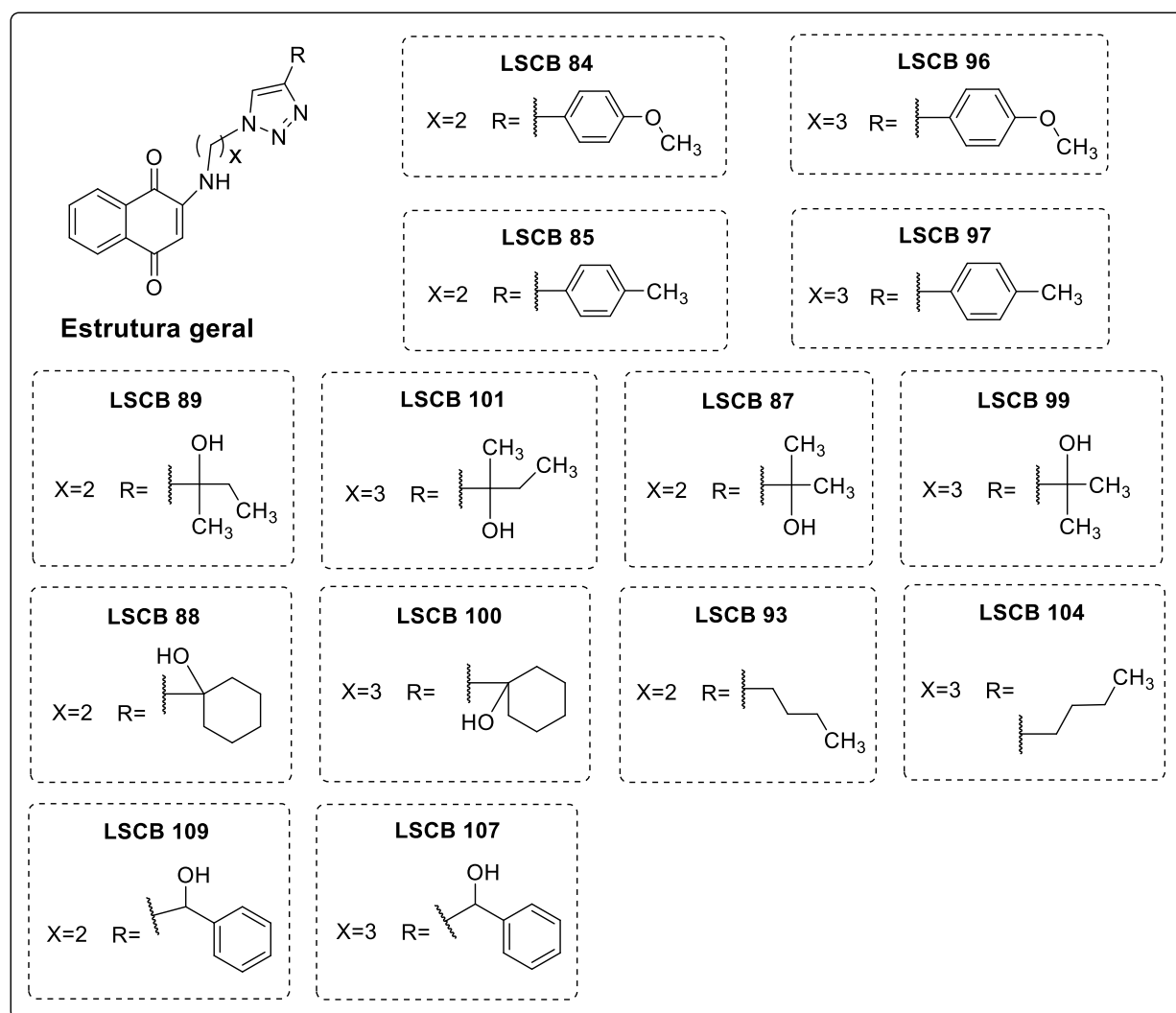


Figura 31-Derivados 2-amino-alkil-1,2,3-triazol-1,4-naftoquinonas.
Fonte: (OLIVEIRA, 2019)

3.2. MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1. Avaliação leishmanicida dos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina contra a forma promastigota de diferentes espécies de *Leishmania spp*

Em uma placa de cultura celular de 96 poços (Nunc, Nunclon[®]), 1×10^6 formas promastigotas estacionárias de *Leishmania* foram incubadas com $200 \mu\text{g mL}^{-1}$ de cada derivado 1,2,3-triazólico da vanilina em duplicata por 48 h a 24°C . Anfotericina B ($100 \mu\text{g mL}^{-1}$) foi usada como referência e DMSO (0,1% v v⁻¹) foi usado como controle negativo. As amostras foram diluídas em meio RPMI-PR em volume final de $100 \mu\text{L}$. Em seguida, $10 \mu\text{L}$ do reagente MTT ((3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio brometo; Sigma-Aldrich, EUA, $5 \mu\text{g mL}^{-1}$) foram adicionados e incubados por 4 h a 24°C . As células foram analisadas em microscópio ótico para a verificação da formação de cristais de formazan. Posteriormente, $60 \mu\text{L}$ de dodecil sulfato de sódio diluído em 10% de HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ foram adicionadas para a solubilização dos cristais de formazan, e a placa foi incubada por 18 h. As leituras das absorbâncias foram realizadas em comprimento de onda de 570 nm, para averiguar se as substâncias apresentaram alguma ação leishmanicida.

Todos os dados numéricos foram obtidos a partir de dois experimentos independentes, e são representados como média \pm erro padrão da média (S.E.M.). As análises foram realizadas utilizando Microsoft Excel e Genes. As análises estatísticas foram realizadas por ANOVA de uma via seguida por teste de Dunnett (* $p \leq 0,05$ foi considerado significativo).

3.2.2. Determinação de valores de IC₅₀

A concentração que inibiu 50% (IC₅₀) da viabilidade de *L. amazonensis*, *L. brasiliensis* e *L. infantum* foi avaliada pela incubação de formas promastigotas dos parasitos (1×10^6 células) com os compostos **3c**, **3k**, **3l**, **3q**, **3r**, **3s** e **3t** em diferentes concentrações (0 a $200 \mu\text{g mL}^{-1}$) em placas de 96 poços (Nunc, Nunclon, Roskilde, Dinamarca) por 48 h e a 24°C . A viabilidade celular foi avaliada pelo método do MTT, conforme previamente descrito. Os valores de densidade ótica foram medidos em um espectrofotômetro (Molecular Devices, Spectra Max Plus, San Jose, CA, EUA) a 570 nm. Os valores de IC₅₀ foram calculados pelo software Microsoft Excel (versão 10.0) por regressão sigmoideal usando curvas dose resposta. O experimento foi repetido por três vezes e os resultados obtidos foram similares entre eles.

3.2.3. Avaliação de citotoxicidade e índice de seletividade

A citotoxicidade foi avaliada *ex vivo* em macrófagos murinos, para os quais foram determinadas as concentrações que inibem 50% de viabilidade celular (CC₅₀). O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEUA) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com número de protocolo 085/2017. Camundongos BALB/c fêmeas (oito semanas de idade) foram adquiridos do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG e mantidos sob condições livres de patógenos. Os macrófagos foram obtidos após lavagem peritoneal com 5 mL de PBS 1x pH 7,4 resfriado. As células de exsudato peritoneal foram centrifugadas a 1000 x g por 10 min e resuspendidas em meio RPMI 1640. Macrófagos (5×10^5 células) foram incubados na presença dos compostos (0 a 200,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$) em meio RPMI 1640 por 48 h a 37 °C em 5% de CO₂. A viabilidade dos macrófagos foi avaliada pelo método de MTT. A ausência (branco) foi determinada substituindo os compostos por um volume igual de PBS 1x pH 7,4. Os valores de CC₅₀ foram calculados no software Microsoft Excel (versão 10.0) por regressão sigmoideal usando curvas dose resposta. O experimento foi repetido por três vezes e os resultados obtidos foram similares entre eles. O índice de seletividade foi calculado pela razão entre os valores de CC₅₀ e IC₅₀.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos **3a–3h** e **3j–3t** foram inicialmente avaliados frente às formas promastigota das espécies *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* e *Leishmania infantum*. As duas primeiras são agentes etiológicos da leishmaniose tegumentar, enquanto a última espécie é causadora da leishmaniose visceral, a forma mais grave da doença. Os resultados desta primeira avaliação são apresentados na Tabela 2 (pg. 92).

Tabela 2-Resultados dos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida dos compostos 3a-3t frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. braziliensis* e *L. infantum*.

Substância	Porcentagem de redução de citotoxicidade de formas promastigota		
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. infantum</i>
3a	36,37	19,52	0,60
3b	52,71	66,45	19,89
3c	69,68	69,52	85,00
3d	0,00	36,24	61,11
3e	38,12	32,60	15,98
3f	15,78	57,60	57,66
3g	38,57	22,54	30,41
3h	33,71	25,00	22,61
3j	22,91	0,00	7,15
3k	66,04	71,68	82,23
3l	74,60	75,10	88,51
3m	21,78	0,00	37,66
3n	27,94	3,57	10,35
3o	23,81	0,00	4,89
3p	52,77	65,14	26,13
3q	71,10	71,58	86,20
3r	59,22	70,12	13,23
3s	77,15	78,12	89,89
3t	60,62	74,50	86,79
Anfotericina B	65,09	64,86	71,07

* O composto **3i** não foi submetido à avaliação devido à limitada quantidade obtida após sua síntese.

* Compostos em negrito: foram eficientes em reduzir a viabilidade celular das três espécies de leishmania.

Os dados apresentados na Tabela 2 mostram que os compostos apresentaram diferentes graus de eficiência frente às diferentes espécies de leishmania. Alguns dos compostos são inativos ou possuem baixa eficiência (inferior a 40%) em inibir a viabilidade celular das três espécies investigadas. Esse é o caso dos compostos **3a**, **3e**, **3g**, **3h**, **3j**, **3m** e **3n**. Os derivados **3b**, **3d**, **3f** e **3p** foram eficazes em inibir a viabilidade celular de duas espécies (valores de inibição superiores a 50%) mas apresentaram baixa eficácia contra uma das espécies. Já as substâncias **3c**, **3k**, **3l**, **3q**, **3r**, **3s** e **3t** foram eficientes em reduzir a viabilidade celular das três espécies de leishmania. Esta característica é muito interessante uma vez que se tem um maior espectro de ação contra diferentes espécies de parasitos que causam diferentes manifestações clínicas das leishmioses.

Um aspecto de grande relevância na pesquisa de compostos ativos com potencial terapêutico contra leishmanioses é determinar a ausência de efeitos tóxicos nas células do

hospedeiro. Assim, buscou-se avaliar efeitos tóxicos dos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina. Segundo (SILVA *et al.*, 2021) “os estudos toxicológicos não-clínicos funcionam com um alicerce no processo de desenvolvimento de novos fármacos, visto que antecipam riscos e, portanto, reduzem a probabilidade de um novo fármaco interferir no metabolismo celular prejudicando a saúde do indivíduo além de não cumprir sua função farmacológica no organismo”. No contexto das leishmanioses, os macrófagos são células de defesa dos hospedeiros que atuam contra os parasitos durante o processo de infecção (SILVA *et al.*, 2021). Os macrófagos fagocitam a forma promastigota dos parasitos e, no seu interior, a forma promastigota é convertida em formas amastigota. Tendo em vista esta informação, os macrófagos são amplamente utilizados em testes de avaliação de toxicidade de substâncias que estão sendo avaliadas como possíveis alternativas para o tratamento das leishmanioses. Os compostos **3c**, **3k**, **3l**, **3q**, **3r**, **3s** e **3t**, que apresentaram eficácia contra *L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. infantum*, foram avaliados contra macrófagos e os resultados estão mostrados na Tabela 3 (pg. 93). Nesta tabela estão apresentados também os valores de concentração em $\mu\text{g mL}^{-1}$ necessária para inibir 50% da viabilidade de promastigotas (IC_{50}) e os índices de seletividade (IS).

Tabela 3-Valores de CC_{50} , IC_{50} e IS para os derivados **3c**, **3k**, **3l**, **3q**, **3r**, **3s** e **3t**.

Substância	<i>L. amazonensis</i>		<i>L. braziliensis</i>		<i>L. infantum</i>		
	CC_{50}	IC_{50}	IS	IC_{50}	IS	IC_{50}	IS
3c	114,30	-	-	181,80	0,63	305,90	0,37
3k	230,10	120,20	1,91	194,50	1,18	240,60	0,96
3l	106,00	291,40	0,48	66,04	1,61	31,37	3,38
3q	110,50	394,10	0,28	40,63	2,72	169,30	0,65
3r	316,90	64,62	4,90	19,47	16,28	47,98	6,60
3s	339,20	13,47	25,18	27,92	12,15	13,47	25,18
3t	520,00	55,02	9,45	31,12	16,71	11,50	45,22
Anfotericina B	0,82	0,10	8,20	0,12	6,80	0,09	9,10

CC_{50} : concentração em $\mu\text{g mL}^{-1}$ necessária para inibir 50% da viabilidade celular de macrófagos.

IC_{50} : concentração em $\mu\text{g mL}^{-1}$ necessária para inibir 50% da viabilidade de promastigotas.

IS: índice de seletividade; determinado pelo quociente $\text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$.

(-): não determinado.

* Compostos em negrito: Compostos mais promissores, que apresentaram índices de seletividade próximos ou superiores a dez para todas as espécies de leishmania investigadas.

Considerando os dados de citotoxicidade, nota-se que os compostos **3c**, **3l** e **3q** foram os derivados que apresentaram os menores valores de CC_{50} e, portanto, sendo os mais citotóxicos frente aos macrófagos. Os derivados **3s** e **3t** foram os de menor citotoxicidade. Com relação aos valores de IC_{50} , não foi possível a obtenção de uma curva dose-resposta satisfatória para determinação deste parâmetro para o composto **3c** e para a espécie *L. amazonensis*. De posse dos valores de IC_{50} e CC_{50} , foram determinados os índices de seletividade (IS) para os compostos que foram avaliados. Este parâmetro é utilizado para estimar a segurança das substâncias que venham a ser futuramente utilizadas como medicamentos, tanto para a administração em humanos, quanto para animais e, quanto maior o valor deste (valores acima de 1), maior a diferença entre a dose que diminui em 50% a viabilidade dos parasitos (IC_{50}) e a dose que reduz 50% da viabilidade celular de macrófagos (CC_{50}). Logo, maior a segurança dos compostos para uso terapêutico. Deste modo, os compostos **3c** (frente a *L. braziliensis*), composto **3k** (frente a *L. infantum*), composto **3l** (frente a *L. amazonensis*), composto **3q** (frente a *L. amazonensis* e *L. infantum*), que apresentam $IS < 1$, não são promissores em termos de sequência de investigações voltadas para o desenvolvimento de novos quimioterápicos para tratar as leishmanioses.

De acordo com (ORME, 2001) e colaboradores, um composto pode ser considerado promissor para o desenvolvimento de novos fármacos direcionados ao tratamento de doenças negligenciadas se seu índice de seletividade for igual ou superior a 10. Este índice foi apresentado, por exemplo, pelo composto **3r** frente a *L. braziliensis*. Porém, os compostos **3s** e **3t** são aqueles que são considerados os mais promissores para serem utilizados em estudos subsequentes visando o desenvolvimento de novos compostos para o tratamento das leishmanioses, uma vez que eles apresentam índices de seletividade próximos ou superiores a dez para todas as espécies de leishmania investigadas.

Dentre todos os compostos avaliados, os compostos **3c**, **3k**, **3l**, **3q**, **3r**, **3s** e **3t** apresentaram a maior eficácia na redução da viabilidade das espécies de leishmania, sendo os mais promissores os compostos **3s** e **3t**. Tendo em vista esta informação e analisando as estruturas destes compostos, é possível observar que os derivados **3c**, **3k** e **3l** se diferem apenas na posição do grupo CH_3 no substituinte toluila. Dessa forma é provável que o grupo toluila seja importante para o efeito leishmanicida destes compostos.

Com relação aos derivados **3q**, **3r**, **3s** e **3t**, eles apresentam como característica comum uma cadeia alifática saturada longa ligada ao anel 1,2,3-triazólico. Sendo os compostos **3s** e **3t** com as cadeias alifáticas saturadas mais extensas. Embora no momento

em que este trabalho está sendo redigido não se tenha dados para suportar esta afirmativa, é bastante provável que esta cadeia longa possa facilitar o transporte destes compostos para o interior dos parasitos. Isso porque os parasitos possuem membranas celulares que apresentam composição lipo-protéica. Assim, é provável que as estruturas dos compostos **3s** e **3t** que foram os mais promissores, possuam polaridade adequada para permear estas membranas com maior facilidade e atingir alvos terapêuticos, exercendo deste modo seu efeito leishmanicida.

3.4. CONCLUSÕES GERAIS

Uma série de vinte novos derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina, com rendimentos variando de 28% a 96%, foi preparada por meio de uma rota sintética de três etapas. Foram utilizadas reações de alquilação e de azidólise, e como etapa chave reações catalisadas por cobre(I) entre uma azida orgânica e diferentes alquinos terminais (reações *click*). Os derivados 1,2,3-triazólicos da vanilina foram avaliados contra três espécies de parasitos, duas espécies que causam a leishmaniose tegumentar (*L. amazonensis* e *L. braziliensis*) e uma espécie que causa a leishmaniose visceral (*L. infantum*). Os resultados dos ensaios de avaliação de atividade leishmanicida resultaram na descoberta de dois compostos (**3s** e **3t**) que foram eficazes em reduzir a viabilidade das formas promastigotas dos parasitos, além de apresentarem baixa citotoxicidade frente a macrófagos. Estes dois derivados apresentaram índices de seletividade (IS) superiores a 10, uma característica desejável com relação a substâncias bioativas que estão sendo desenvolvidas para o tratamento das leishmanioses. Como perspectivas, a rota sintética desenvolvida neste trabalho é flexível e permite que posteriores modificações possam ser feitas na estrutura da vanilina, o que resultaria na obtenção de novos derivados com potencialidade para serem explorados como leishmanicidas. Além disso, é necessária uma subsequente investigação dos efeitos dos compostos **3s** e **3t** contra as formas amastigotas das espécies de leishmania. Esta avaliação é importante uma vez que são as amastigotas as formas presentes em processos de infecção de humanos e animais por parasitos do gênero *Leishmania*. Vislumbra-se também o fato de que formulações dos compostos promissores descritos neste trabalho, qual seja **3s** e **3t**, podem ser preparadas e avaliadas com relação aos efeitos leishmanicidas destas formulações. Deste modo, o presente trabalho mostra novas alternativas em termos de desenvolvimento de novos princípios ativos para o tratamento das leishmanioses.

3.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, Hoshyar Saadi; ABDULLAH, Abdullah A.; PINAR, Pınar Talay; YARDIM, Yavuz. Simultaneous voltammetric determination of vanillin and caffeine in food products using an anodically pretreated boron-doped diamond electrode: Its comparison with HPLC-DAD. **Talanta**, vol. 170, p. 384–391, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.04.037>.
- ARYA, Anu; KUMAR, Vinod; MATHUR, Divya; SINGH, Sukhdev; BRAHMA, Raju; SINGH, Rajpal; SINGH, Seema; SHARMA, G. L.; PARMAR, Virinder S.; PRASAD, Ashok K. Synthesis of Potential Bioactive Novel 7-[2-Hydroxy-3-(1,2,3-triazol-1-yl)propyloxy]-3-alkyl-4-methylcoumarins. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, vol. 52, p. 1–14, 2014. <https://doi.org/10.1002/jhet>.
- ARYA, Sagar S.; ROOKES, James E.; CAHILL, David M.; LENKA, Sangram K. Vanillin: a review on the therapeutic prospects of a popular flavouring molecule. **Advances in Traditional Medicine**, vol. 21, no. 3, p. 415–431, 2021. DOI 10.1007/s13596-020-00531-w. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00531-w>.
- BARREIRO, Eliezer J.; BOLZANI, Vanderlan Da Silva. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, vol. 32, no. 3, p. 679–688, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300012>.
- BATES, Paul A. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **International Journal for Parasitology**, vol. 37, p. 1097–1106, 2007. DOI 10.1016/j.ijpara.2007.04.003. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.04.003>.
- BENENCIA, F.; COURRGES, M. C. In vitro and in vivo Activity of Eugenol on Human Herpesvirus. **Phytotherapy Research**, vol. 14, no. 7, p. 495–500, 2000. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200011\)14:7<495:AID-PTR650>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200011)14:7<495:AID-PTR650>3.0.CO;2-8).
- BERGER, Ralf Gunter. **Flavours and Fragrances Chemistry, Bioprocessing and Sustainability**. 1st ed. Hannover: Springer, 2007.
- BERLINCK, Roberto G.S.; DE BORGES, Warley S.; SCOTTI, Marcus T.; VIEIRA, Paulo C. A Química de Produtos Naturais do Brasil do Século XXI. **Química Nova**, vol. 40, no. 6, p. 706–710, 2017. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170070>.
- BLANCO, V. R.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. Leishmaniose: Aspectos Gerais Relacionados com a Doença, o Ciclo do Parasita, Fármacos Disponíveis, Novos Protótipos e Vacinas. **Revista Virtual de Química**, vol. 9, no. 3, p. 861–876, 2017. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170055>.
- BOZOROV, Khurshed; ZHAO, Jiangyu; AISA, Haji A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 27, p. 3511–3531, 2019.
- CALIXTO, João B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, vol. 91, p. 1–7, 2019. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190105>.
- CASANOVA, Caroline; MEZZALIRA, Vanessa; MUNIK, Ricardo; OLIVEIRA, Andréa Marins de; PERGHE, Sibebe Berenice Castellã; EMMERICH, Daniel Jacintho. Síntese de 1,2,3-triazóis utilizando zeólitas como catalisador. **Perspectiva**, vol. 35, no. 131, p. 27–33, 2011.
- CASARRUBIOS, Luis; DE LA TORRE, María C.; SIERRA, Miguel A. The “click” reaction involving metal azides, metal alkynes, or both: An exploration into multimetal

- structures. **Chemistry - A European Journal**, vol. 19, no. 11, p. 3534–3541, 2013. <https://doi.org/10.1002/chem.201204596>.
- COMANDOLLI-WYREPKOWSKI, Claudia Dantas; PAZ, Andréia da Costa; JENSEN, Bruno Bezerra; FRANCO, Antonia Maria Ramos. Pharmacological aspects of drug therapy used for cutaneous leishmaniasis: a literature review. **Electronic Journal Collection Health**, vol. 12, no. 8, p. 1–10, 2020.
- CONCEIÇÃO-SILVA, Fátima; ALVES, Carlos Roberto. **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. DOI 10.7476/9788575415689. Available at: <http://books.scielo.org/id/dgkx2>.
- COSTA, Paulo R. R. Produtos Naturais como Ponto de Partida para a Descoberta de Novas Substâncias Bioativas: Candidatos a Fármacos com Ação Antiofídica, Anticâncer e Antiparasitária. **Revista Virtual de Química**, vol. 1, no. 1, p. 58–66, 2009. DOI 10.5935/1984-6835.20090008. Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1984-6835.20090008>.
- COUMAR, Mohane S.; JINDAL, Dharam P.; BRUNI, Giancarlo; MASSARELLI, Paola; SINGH, Randhir; SHARMA, Amit K.; NANDAKUMAR, K.; BODHANKAR, Subhash L. Synthesis, β -adrenergic receptor binding and antihypertensive potential of vanillin-derived phenoxypropanolamines. **Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry**, vol. 47, no. 6, p. 903–909, 2008.
- DAUGSCH, Andreas; PASTORE, Gláucia. Obtenção de vanilina: Oportunidade biotecnológica. **Química Nova**, vol. 28, no. 4, p. 642–645, 2005. <https://doi.org/Doi10.1590/S0100-40422005000400017>.
- FREITAS, Luiza Baptista de Oliveira; RUELA, Fernando Armini; PEREIRA, Guilherme Rocha; ALVES, Rosemeire Brondi; FREITAS, Rossimiriam Pereira de; SANTOS, Leandro José Dos. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, vol. 34, no. 10, p. 1791–1804, 2011.
- DURANT, Stephen; KARRAN, Peter. Vanillins - a novel family of DNA-PK inhibitors. **Nucleic Acids Research**, vol. 31, no. 19, p. 5501–5512, 2003. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg753>.
- DWIVEDI, Pratibha; MISHRA, Kunj B.; MISHRA, Bhuwan B.; SINGH, Nisha; SINGH, Rakesh K.; TIWARI, Vinod K. Click inspired synthesis of antileishmanial triazolyl O-benzylquercetin glycoconjugates. **Glycoconjugate Journal**, vol. 32, no. 3–4, p. 127–140, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10719-015-9582-x>.
- ESPARAN, Vida; KRINGS, Ulrich; STRUCH, Marlene; BERGER, Ralf G. A Three-Enzyme-System to Degrade Curcumin to Natural Vanillin. **Molecules**, vol. 20, no. 4, p. 6640–6653, 2015. <https://doi.org/10.3390/molecules20046640>.
- GALLAGE, Nethaji J.; MØLLER, Birger Lindberg. Vanillin-bioconversion and bioengineering of the most popular plant flavor and its de novo biosynthesis in the vanilla orchid. **Molecular Plant**, vol. 8, no. 1, p. 40–57, 2015. DOI 10.1016/j.molp.2014.11.008. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molp.2014.11.008>.
- GAMA, Ivson Lelis; BATALHA, Pedro Netto; OLIVEIRA, Rafael Bosco De. Reações orgânicas catalisadas por iodeto de cobre (I): Uma breve perspectiva entre os anos de 2009 e 2013. **FACIDER**, no. I, p. 2–16, 2013.
- GAZOLLA, Poliana Aparecida Rodrigues. **Síntese e avaliação das atividades leishmanicida, citotóxica, fungicida e inseticida de derivados da vanilina contendo o núcleo 1,2,3-triazólico e obtenção de novos derivados 1,2,3-triazólicos do eugenol**. 2020. Tese (Doutorado) - Pós-Graduação em Agroquímica. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2020.
- GAZOLLA, Poliana Aparecida Rodrigues; TEIXEIRA, Róbson Ricardo; SILVA, Adalberto Manoel da; VAZ; Boniek Gontijo; VASCONCELOS, Géssica Adriana;

- SIQUEIRA, Raoni Pais; GONÇALVES, Victor Hugo Sousa; PEREIRA, Higor Sette e BRESSAND, Gustavo Costa. Síntese e avaliação da atividade citotóxica de derivados do eugenol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos. **Química Nova**, vol. 41, no. 5, p. 497–506, 2018. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170206>.
- HARHAY, Michael O.; OLLIARO, Piero L.; COSTA, Dorcas Lamounier; COSTA, Carlos Henrique Nery. Urban parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, vol. 27, no. 9, p. 403–409, 2011. DOI 10.1016/j.pt.2011.04.001. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2011.04.001>.
- JAGANATHAN, Saravana Kumar; SUPRIYANTO, Eko. Antiproliferative and Molecular Mechanism of Eugenol-Induced Apoptosis in Cancer Cells. **Molecules**, vol. 17, no. 6, p. 6290–6304, 2012. <https://doi.org/10.3390/molecules17066290>.
- KAPIL, Swati; SINGH, Pankaj Kumar; SILAKARI, Om. An update on small molecule strategies targeting leishmaniasis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 157, p. 339–367, 2018. DOI 10.1016/j.ejmech.2018.08.012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.012>.
- KELECOM, A.; ROCHA, M. A.; MAJDALANI, E. C.; GONZALEZ, M. S.; MELLO, C. B. Novas atividades biológicas em antigos metabólitos: ácido oleanólico e eugenol de *Eugenia caryophyllata*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 12, p. 70–71, 2010. <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2002000300034>.
- KOLB, Hartmuth C and SHARPLESS, K. Barry. The growing impact of click chemistry on drug discovery. **Drug Discovery Today**, vol. 8, no. 24, p. 1128–1137, 2003. [https://doi.org/10.1016/s1936-7961\(08\)00219-4](https://doi.org/10.1016/s1936-7961(08)00219-4).
- LEMONS, Maria Deuzina Alves; SOUSA, Odaíris Holanda; SILVA, Zilene do Socorro Santana Brígida. Visual Profile of Leishmaniasis in Brazil: A Bibliographical Review. **J Business Techn**, vol. 9, no. 1, p. 93–114, 2019.
- LIMA, Tamires Cardoso; SOUZA, Rafaela De Jesus; DE MORAES, Milene Hoehr; STEINDEL, Mário; BIAVATTI, Maique Weber. A new furanoheliangolide sesquiterpene lactone from *Calea pinnatifida* (R. Br.) Less. (Asteraceae) and evaluation of its trypanocidal and leishmanicidal activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, vol. 28, no. 2, p. 367–375, 2017. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160186>.
- MACIEL, M. A. M.; GOMES, F.; E. S.; PINTO, A. C.; CÓLUS, I. M. S.; Magalhães; N. S. S.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A. Aspectos sobre Produtos Naturais na Descoberta de Novos Agentes Antitumorais e Antimutagênicos. **Revista Fitos**, vol. 3, no. 1, p. 38–59, 2007.
- MARCHESE, Anna; BARBIERI, Ramona; COPPO, Erika; ORHAN, Ilkay Erdogan; DAGLIA, Maria; NABAVI, Seyed Fazel; IZADI, Morteza; ABDOLLAHI, Mohammad; NABAVI, Seyed Mohammad; AJAMI, Marjan. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. **Critical Reviews in Microbiology**, vol. 43, no. 6, p. 668–689, 2017. DOI 10.1080/1040841X.2017.1295225. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2017.1295225>.
- MEDEIROS, Wendy Marina Toscano Queiroz de. **Complexos de vanilina e derivados: Síntese, caracterização e estudo biológico**. 2018. Tese (Doutorado) - Pós-Graduação em Química. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.
- MEDEIROS, Wendy Marina Toscano Queiroz de. **Síntese e caracterização de complexo tetranuclear de cobre com o ligante resorcinareno**. 2014. Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Química. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014.
- MELO, Júlio O.F.; DONNICI, Claudio Luis; AUGUSTI, Rodinei; FERREIRA, Vitor F.; DE SOUZA, Maria Cecília B.V.; FERREIRA, Maria Lourdes G.; CUNHA, Anna C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades

- farmacológicas. **Química Nova**, vol. 29, no. 3, p. 569–579, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000300028>.
- MOTA, Luiz Alberto Alves; MIRANDA, Roberta Ribeiro. Dermatologic and otorhinolaryngologic manifestations in leishmaniasis. **International Archives of Otorhinolaryngology**, vol. 15, no. 3, p. 376–381, 2011. <https://doi.org/10.1590/s1809-48722011000300017>.
- NEVES, D.P. **Parasitologia humana**. 11th ed. Editora Atheneu, 1992. <https://doi.org/10.1590/s0036-46651992000400018>.
- OLIVEIRA, Gessyca Gouveia de. **Avaliação da citotoxicidade e potencial leishmanicida in vitro de derivados 2-amino- alquil-1,2,3-triazol-1,4-naftoquinonas**. 2019. Dissertação (Mestrado) – Pós- graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas, Maceió, 2019.
- ORME, I. Search for new drugs for treatment of tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 45, no. 7, p. 1943–1946, 2001. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.7.1943-1946.2001>.
- PACHECO, Sabrina; DAMASIO, Felipe. Vanilina: Origem, Propriedades e Produção. **Química e Sociedade**, vol. 32, no. 4, p. 215–219, 2010. .
- PANDEY, Satish Chandra; JHA, Anubhuti; KUMAR, Awanish; SAMANT, Mukesh. Evaluation of antileishmanial potential of computationally screened compounds targeting DEAD-box RNA helicase of *Leishmania donovani*. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 121, p. 480–487, 2019. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.053. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.053>.
- PAVIA, Donald L. **Introdução a Espectroscopia**. 4. ed. Washington: Cengage Learning 2010.
- PELLISSARI, Daniele Maria; CECHINEL, Michella Paula; SOUSA-GOMES, Marcia Leite de; LIMA JÚNIOR, Francisco Edilson Ferreira de. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol. 20, no. 1, p. 107–110, 2011. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742011000100012>.
- PINTO, Angelo C.; SILVA, Dulce Helena Siqueira; BOLZANI, Vanderlan Da Silva; LOPES, Norberto Peporine; EPIFANIO, Rosângela De Almeida. Produtos naturais: Atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, vol. 25, no. SUPPL. 1, p. 45–61, 2002.
- PINTO, Carlos; GRISARD, Edmundo; ISHIDA, Maria. **Parasitologia**. Florianópolis, 2011.
- PISANO, Marina; PAGNAN, Gabriella; LOI, Monica; MURA, Maria Elena; TILOCCA, Maria Giovanna; PALMIERI, Giuseppe; FABBRI, Davide; DETTORI, Maria Antonietta; DELOGU, Giovanna; PONZONI, Mirco; ROZZO, Carla. Antiproliferative and pro-apoptotic activity of eugenol-related biphenyls on malignant melanoma cells. **Molecular Cancer**, vol. 6, p. 1–12, 2007. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-6-8>.
- PRETSCH, Ernö; BÜHLMANN, Philippe; BADERTSCHER, Martin. **Structure Determination of Organic Compounds**. 4. ed. Springer, 2009. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/0471648736.ch11%0Ahttp://link.springer.com/10.1007/978-3-540-93810-1>.
- REGO, Maria Eduarda Oliveira; JUNIOR, Arlindo Gomes de Macêdo. Scientific and technological profile of diagnosis, treatment and vaccine protection for visceral leishmaniasis. **Brazilian Journal of Development**, vol. 7, no. 4, p. 40376–40391, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n4-479>.
- REY, Luís. **Parasitologie**. 4th ed. Rio de Janeiro, 2008. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(14\)72581-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(14)72581-X).

SANTIAGO, Alexandre Silva; PITA, Samuel Silva da Rocha; GUIMARÃES, Elisalva Teixeira. Leishmaniasis treatment, current therapy limitations and new alternative requirements: A narrative review. **Research, Society and Development**, vol. 10, no. 7, p. e29510716543, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16543>.

SAÚDE, Ministério da. **Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar**. 2018. Available at:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Miltefosina_LeishmanioseTegumentar.pdf.

SAÚDE, Secretaria de Vigilância. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2nd ed. Brasília - DF: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

SAÚDE, Secretaria de Vigilância. **Doenças Tropicais e Negligenciadas**. Brasília - DF: Editora do Ministério da Saúde, 2021. <https://doi.org/10.29327/538479>.

SILVA, Maísa Gomes da; FURTADO, Mariely Mendes; OSÓRIO, Altamiro Teixeira; MORAIS, Ilmara Cecília Pinheiro da Silva; AMARAL, Maurício Pires Moura do; COELHO, Angélica Gomes; ARCANJO, Daniel Dias Rufino. The importance of toxicity tests for development and phytotherapy registration. **Research, Society and Development**, vol. 10, no. 12, p. e538101220137, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20137>.

SOUZA, Cassiane Borges de; GRALA, Ana Paula; VILLELA, Marcos Marreiro. Deaths due to neglected parasitic diseases in Brazil: Chagas disease, schistosomiasis, leishmaniasis and dengue. **Brazilian Journal of Development**, vol. 7, no. 1, p. 7718–7733, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-524>.

TAI, Akihiro; SAWANO, Takeshi; YAZAMA, Futoshi; ITO, Hideyuki. Evaluation of antioxidant activity of vanillin by using multiple antioxidant assays. **Biochimica et Biophysica Acta**, vol. 1810, no. 2, p. 170–177, 2011. DOI

10.1016/j.bbagen.2010.11.004. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.11.004>.

TEIXEIRA, Róbson Ricardo; GAZOLLA, Poliana Aparecida Rodrigues; DA SILVA, Adalberto Manoel; BORSODI, Maria Paula Gonçalves; BERGMANN, Bartira Rossi; FERREIRA, Rafaela Salgado; VAZ, Boniek Gontijo; VASCONCELOS, Géssica Adriana; LIMA, Wallace Pacienza. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 146, p. 274–286, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.046>.

TRIVILIN, Leonardo Oliveira; CARDOSO, Leonardo Demier; SILVA, Maria Aparecida da; MENDONÇA, Pedro Pierro. **TÓPICOS ESPECIAIS EM CIÊNCIA ANIMAL VII**. 1. ed. Alegre-ES: Caufes, 2018.

VASCONCELOS, Jairla Maria; GOMES, Camila Goes; SOUSA, Allany; TEIXEIRA, Andréa Bessa; LIMA, Jocivania Mesquita. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, vol. 50, no. 3, p. 221–227, 2018. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800722>.

VIEGAS, Cláudio; DA SILVA BOLZANI, Vanderlan; BARREIRO, Eliezer J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, vol. 29, no. 2, p. 326–337, 2006.

WALTON, Nicholas J; NARBAD, Arjan; FAULDS, Craig B; WILLIAMSON, Gary. Novel approaches to the biosynthesis of vanillin. **Food biotechnology**, vol. 11, p. 490–496, 2000.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science**, vol. 340, no. 6131, p. 457–460, 2013. <https://doi.org/10.1126/science.1229506>.

ZÉLIA, Brenda; RAMOS, Rodrigues; PAULA, Heberth De; DALTOÉ, Renata Dalmaschio; ALVES, Pedro; MORAIS, Bezerra. Síntese de derivados triazólicos do ácido cafeíco. **Revista Univap**, vol. 22, no. 40, p. 233, 2017. .

ZHOU, C.-H.; WANG, Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. **Current Medicinal Chemistry**, vol. 19, no. 2, p. 239–280, 2012.
<https://doi.org/10.2174/092986712803414213>.

3.6. APÊNDICE

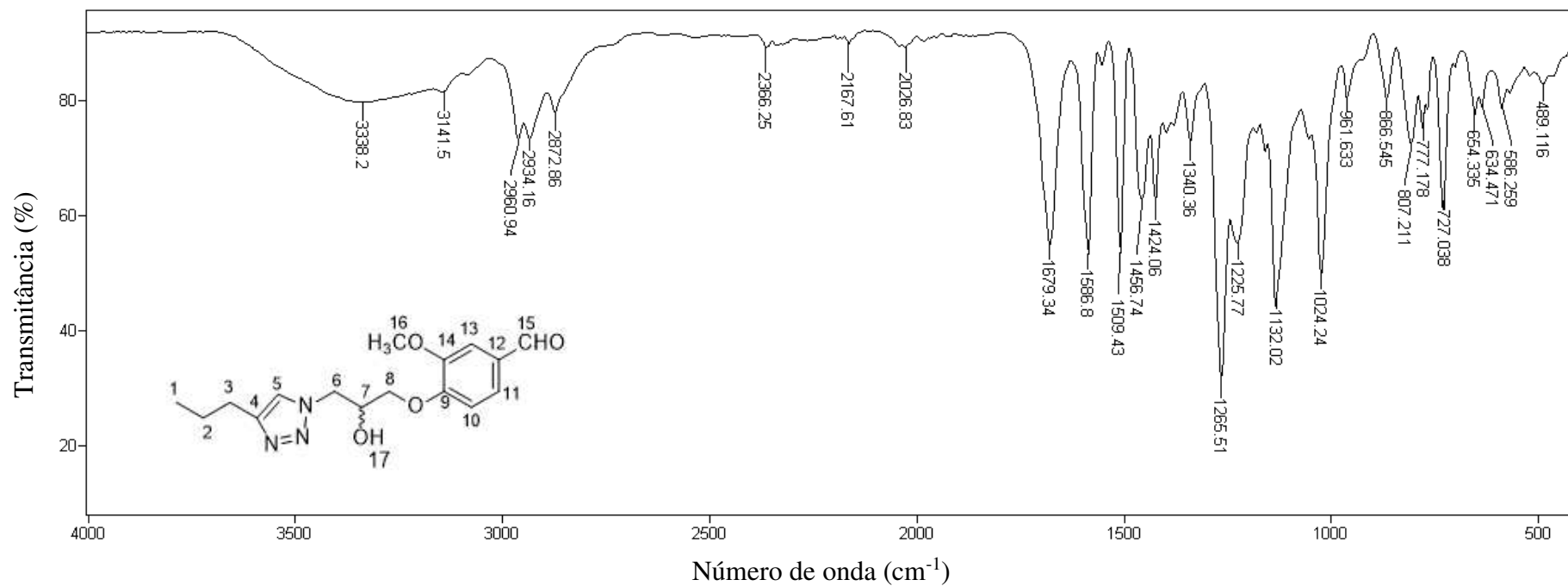


Figura 32 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3a**.
Fonte: Elaborada pela própria autora.

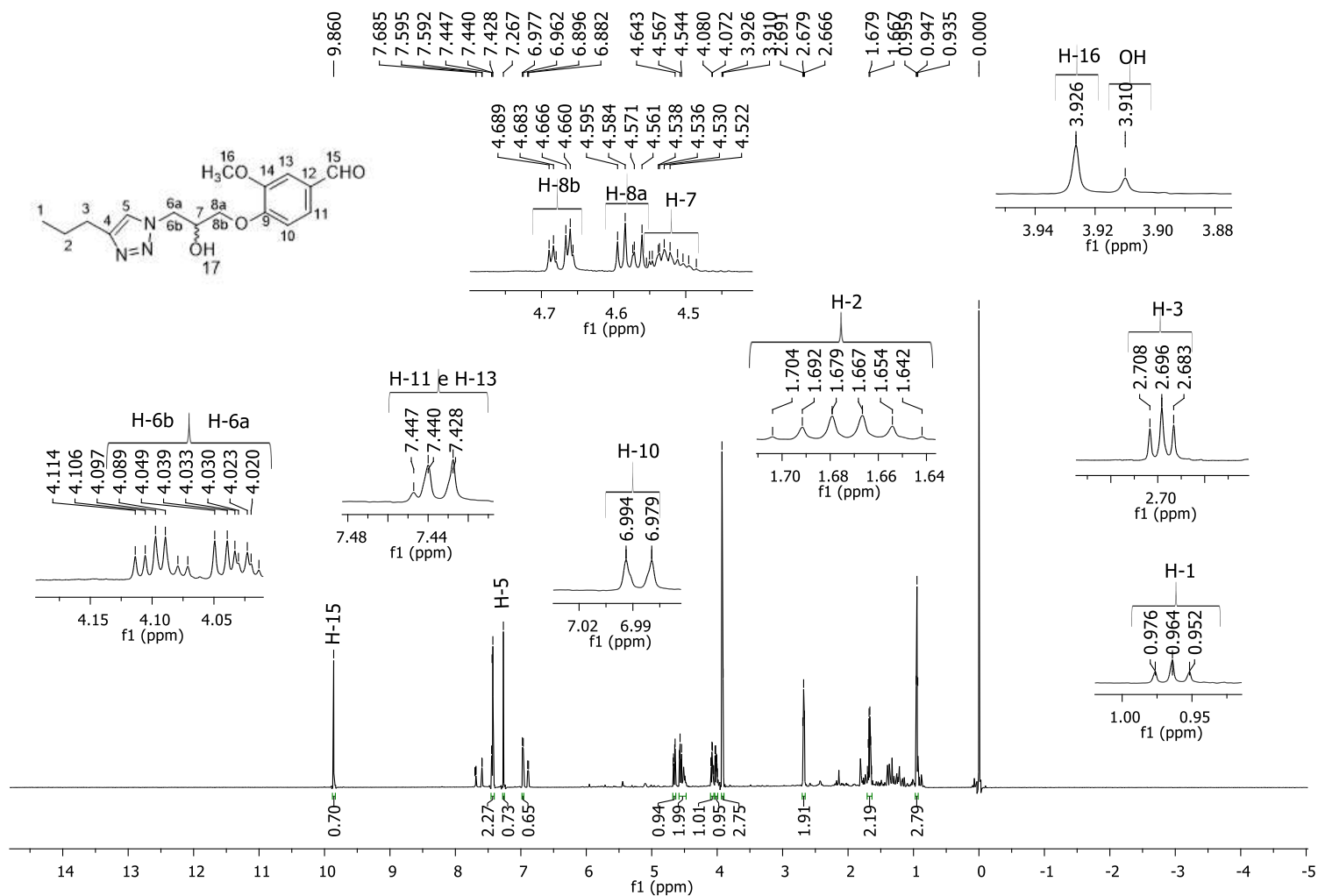


Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

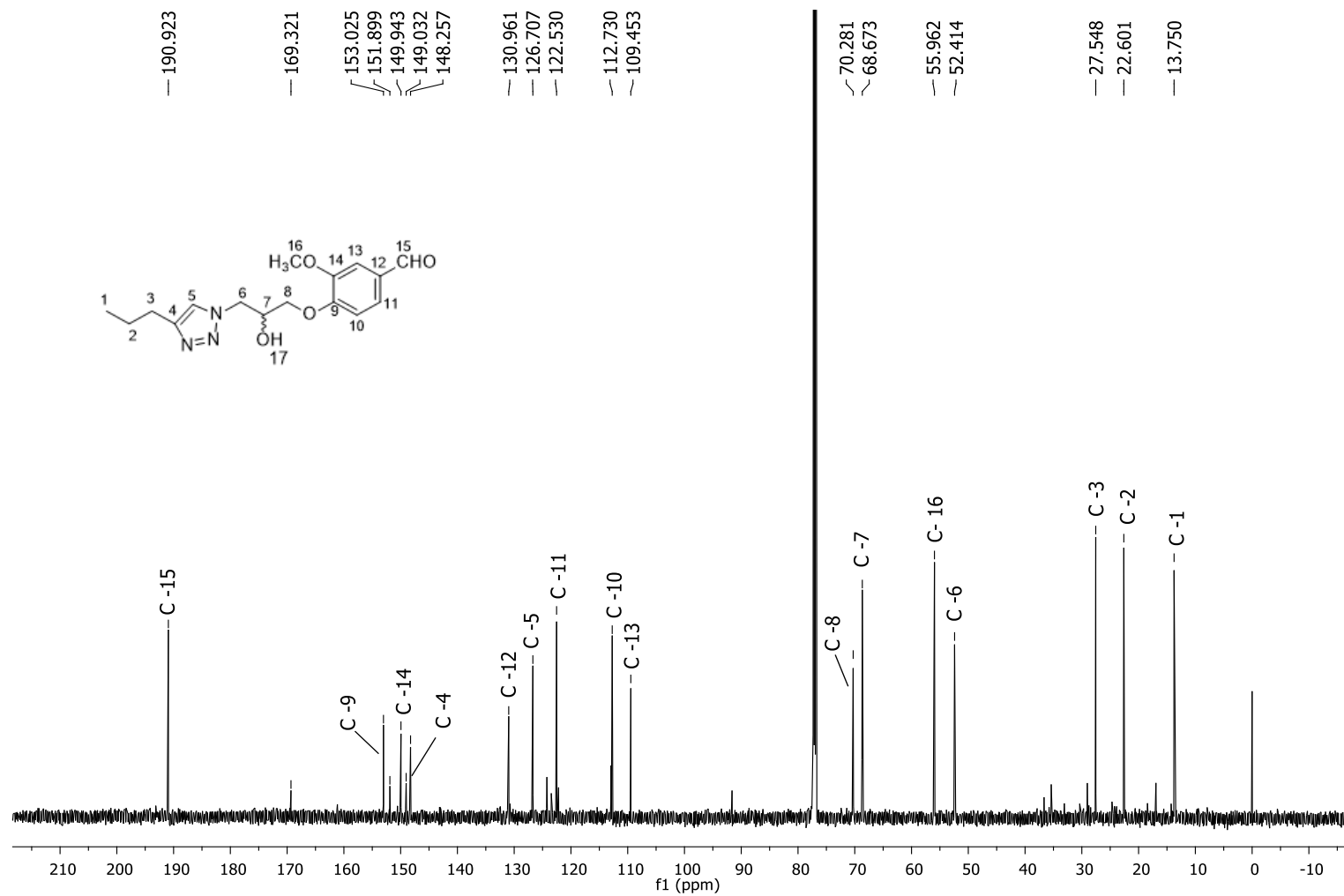


Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

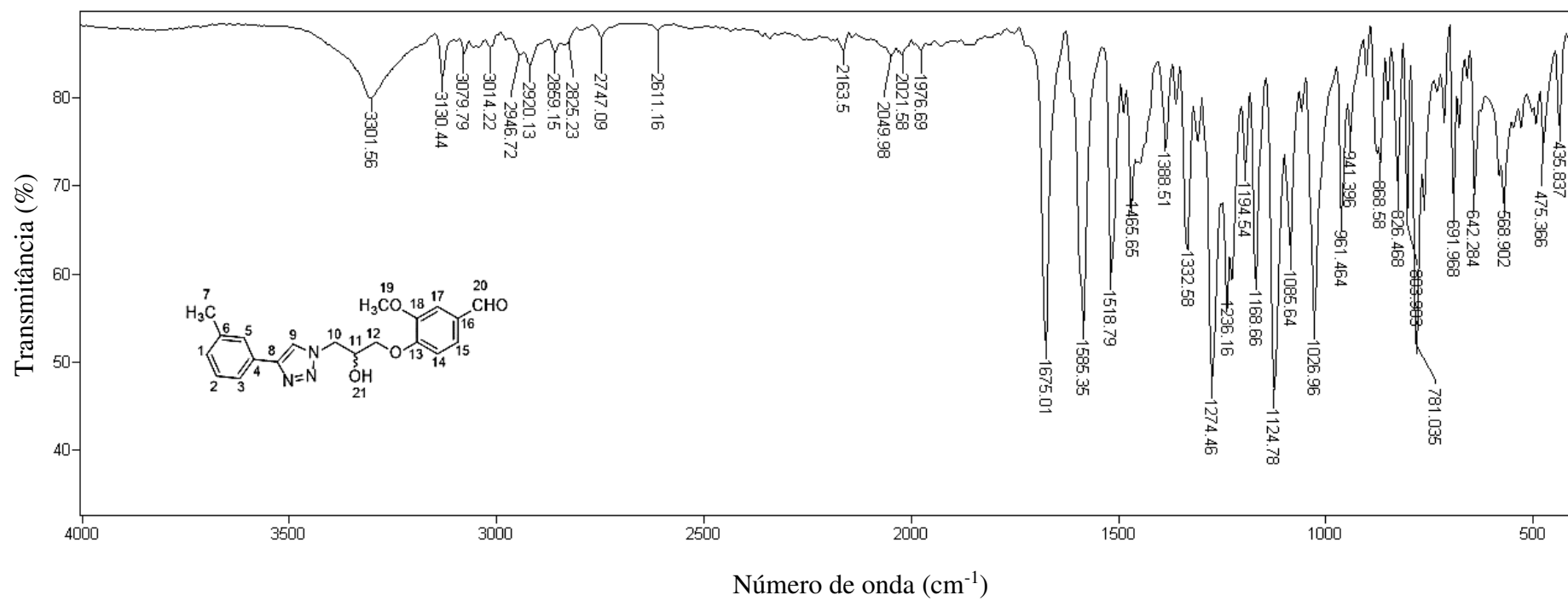


Figura 35 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3c**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

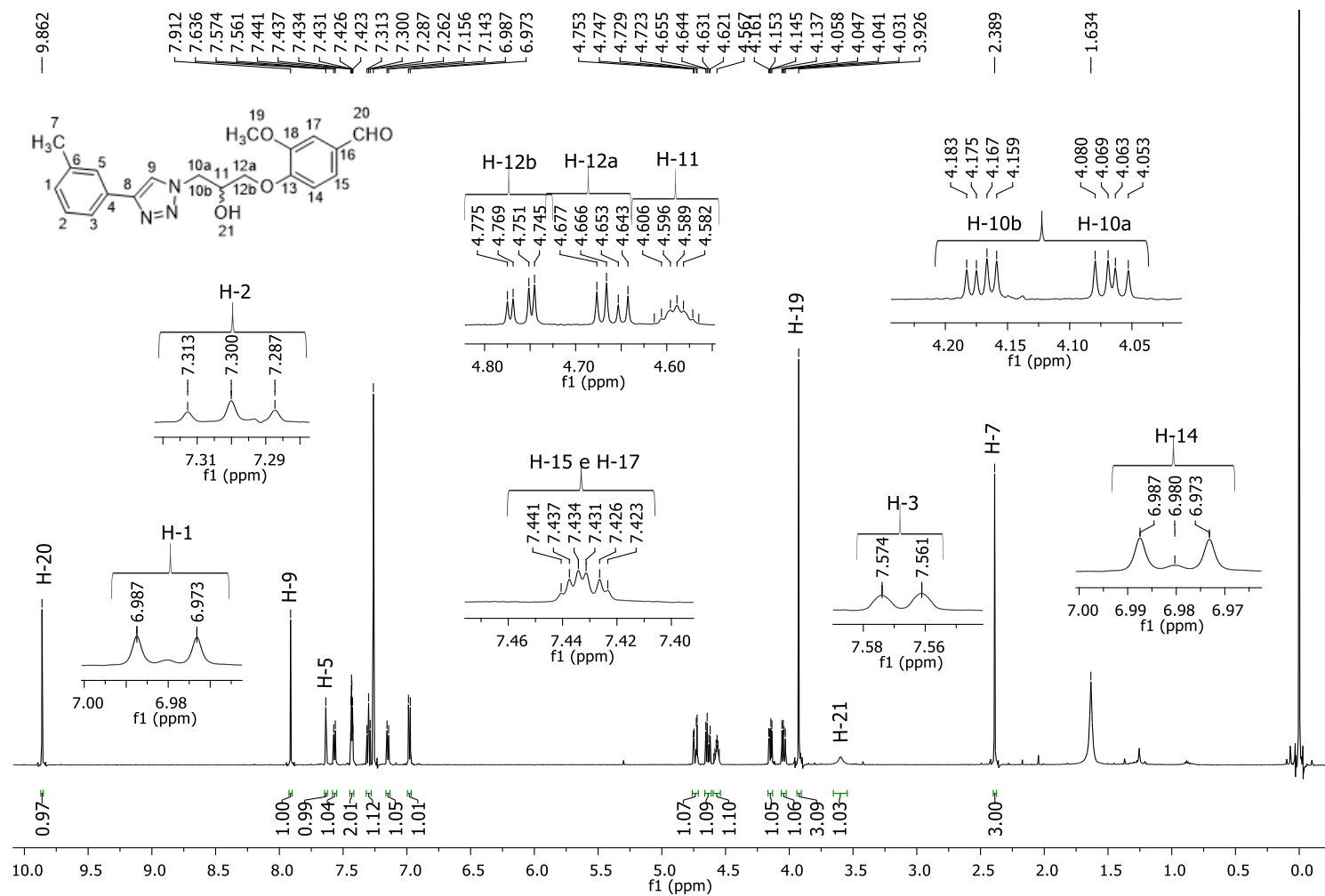


Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.
Fonte: Elaborada pela própria autora.

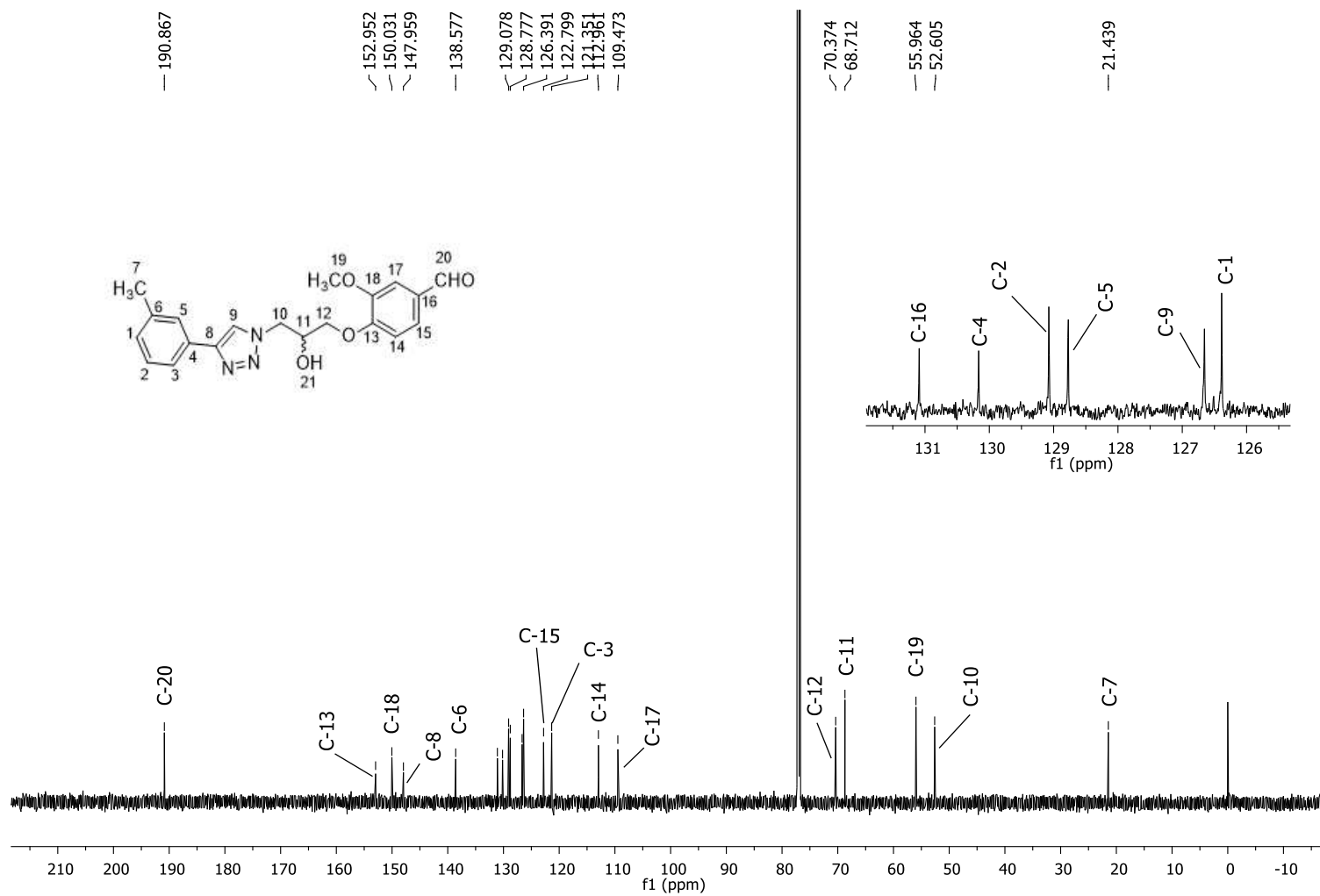


Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

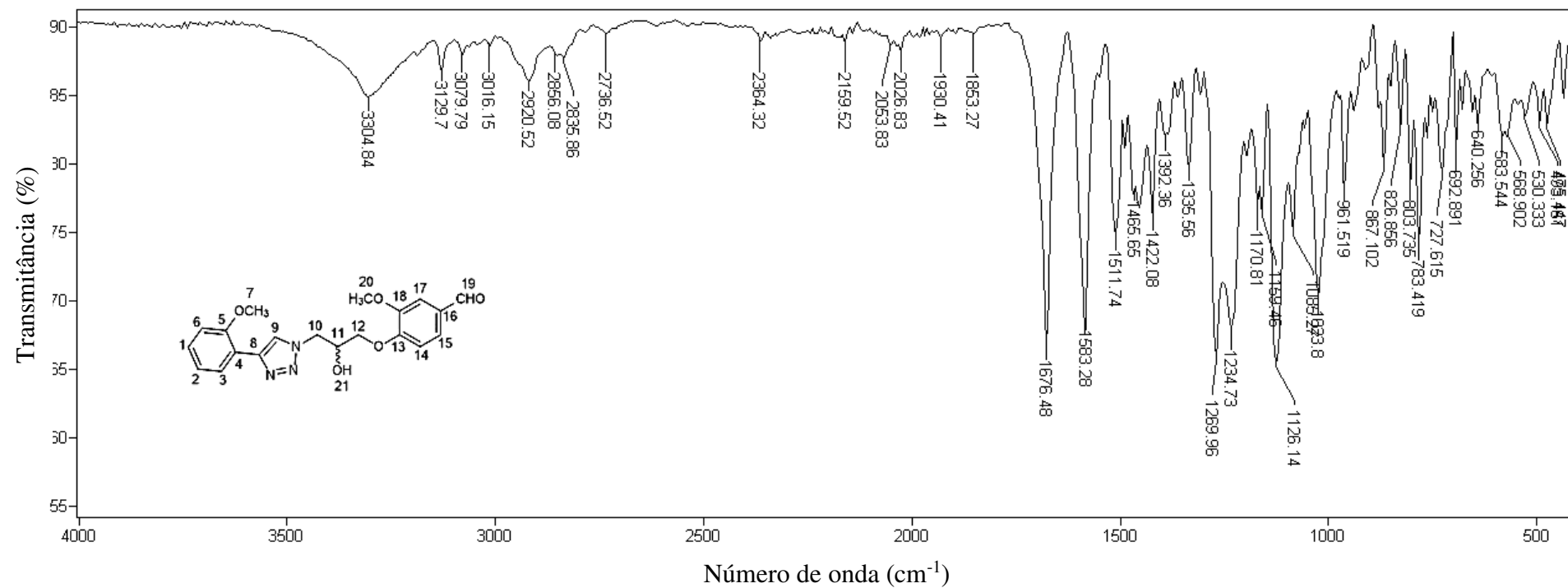


Figura 38 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3d**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

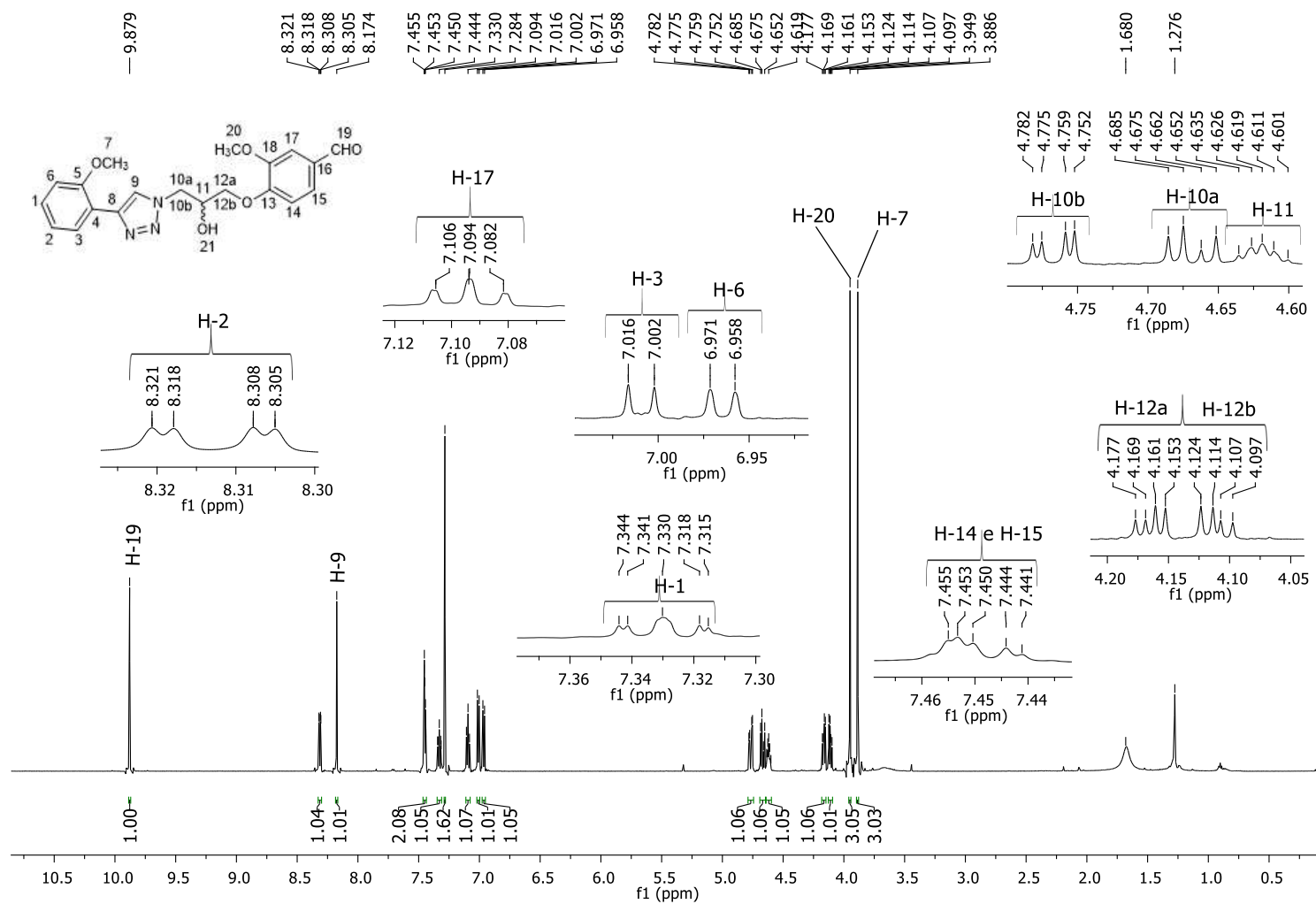


Figura 39 - Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

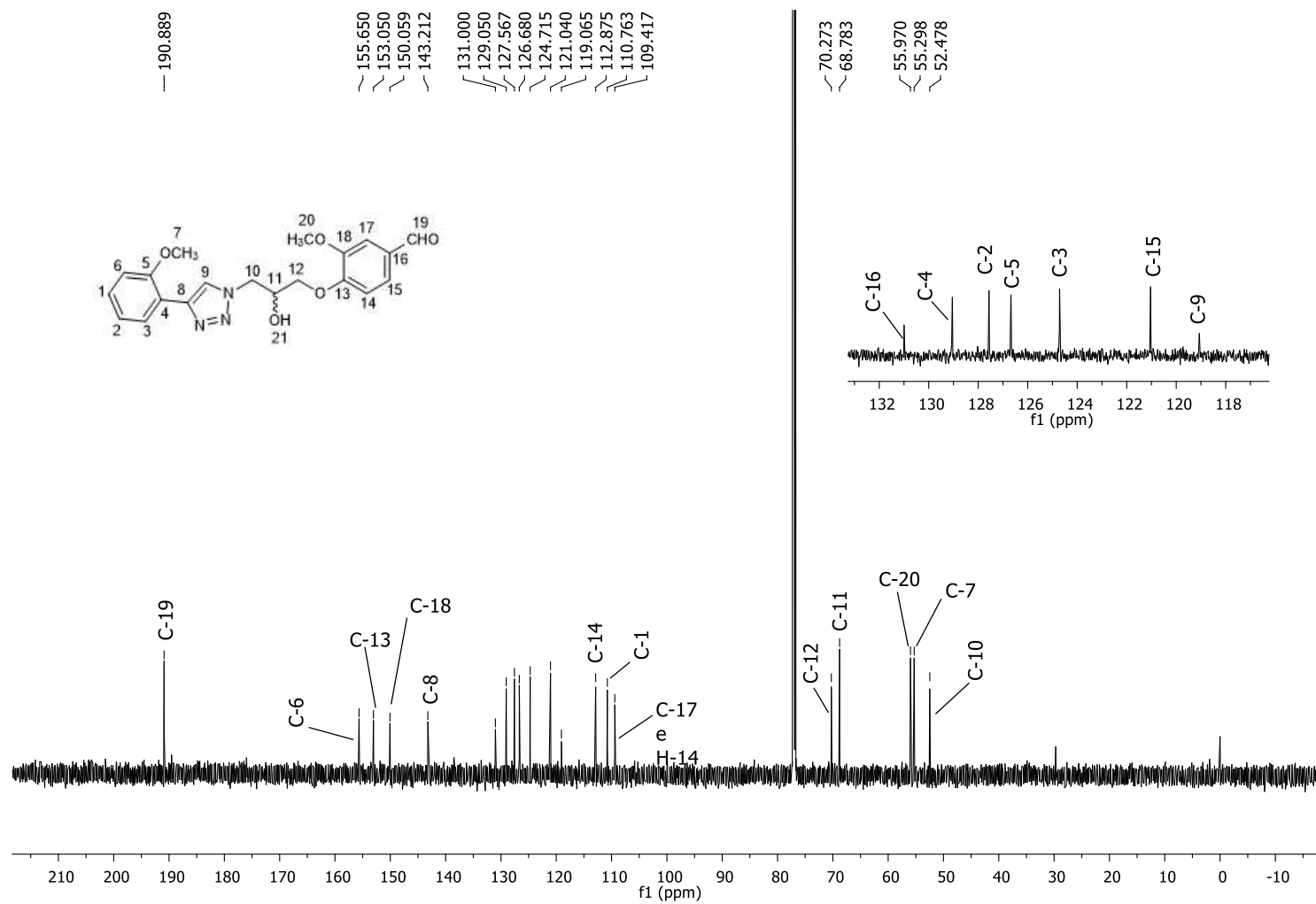


Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

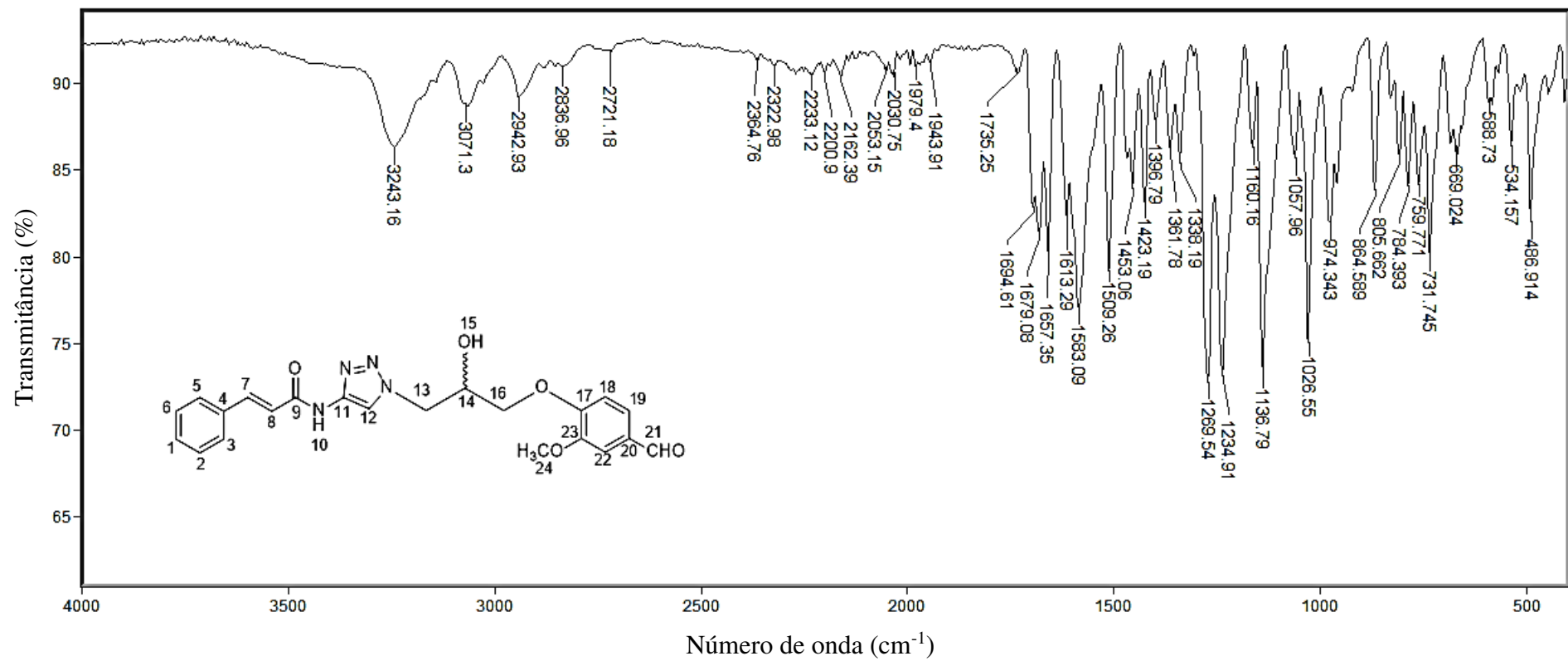


Figura 41 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3e**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

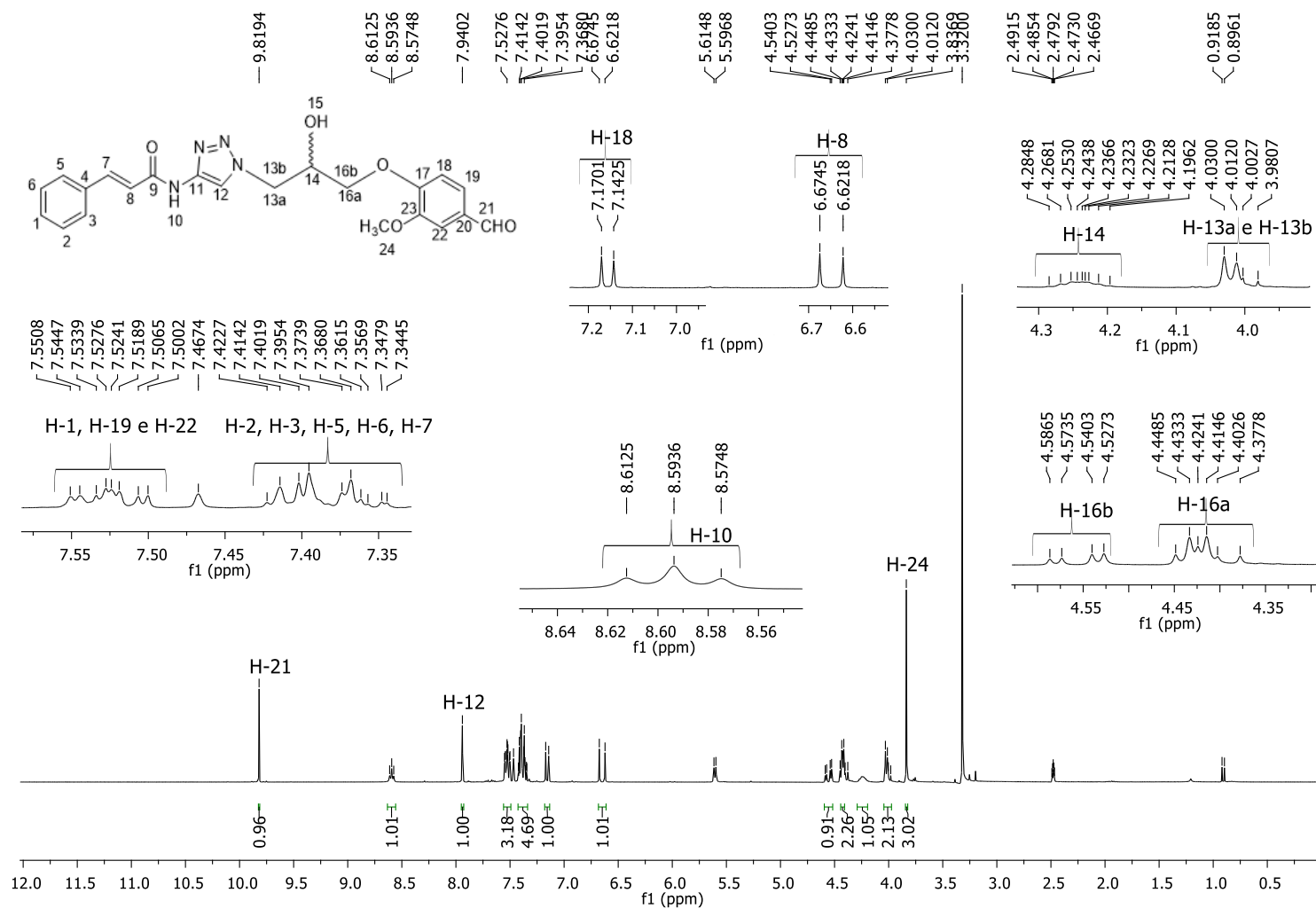


Figura 42 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3e**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

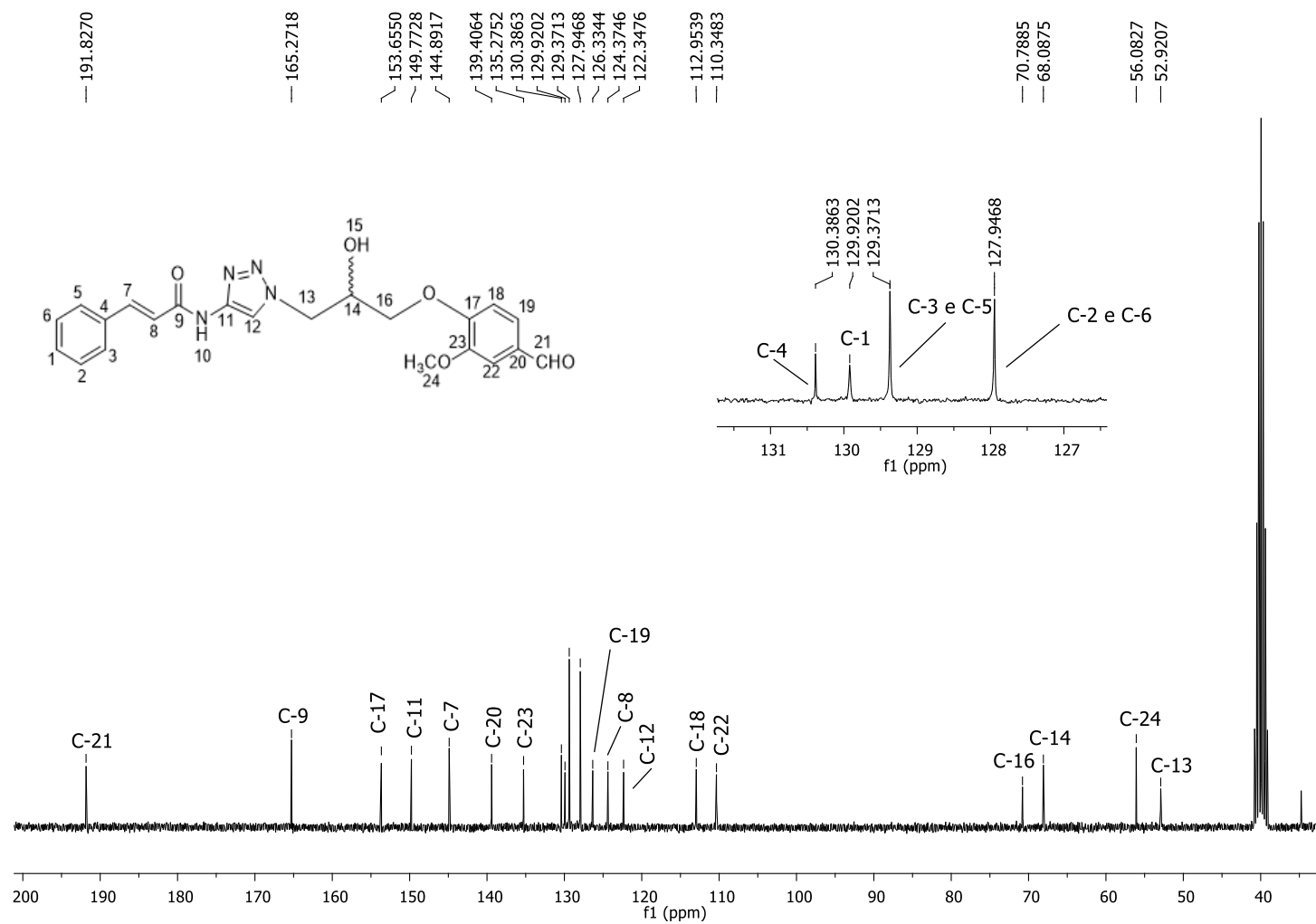


Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3e**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

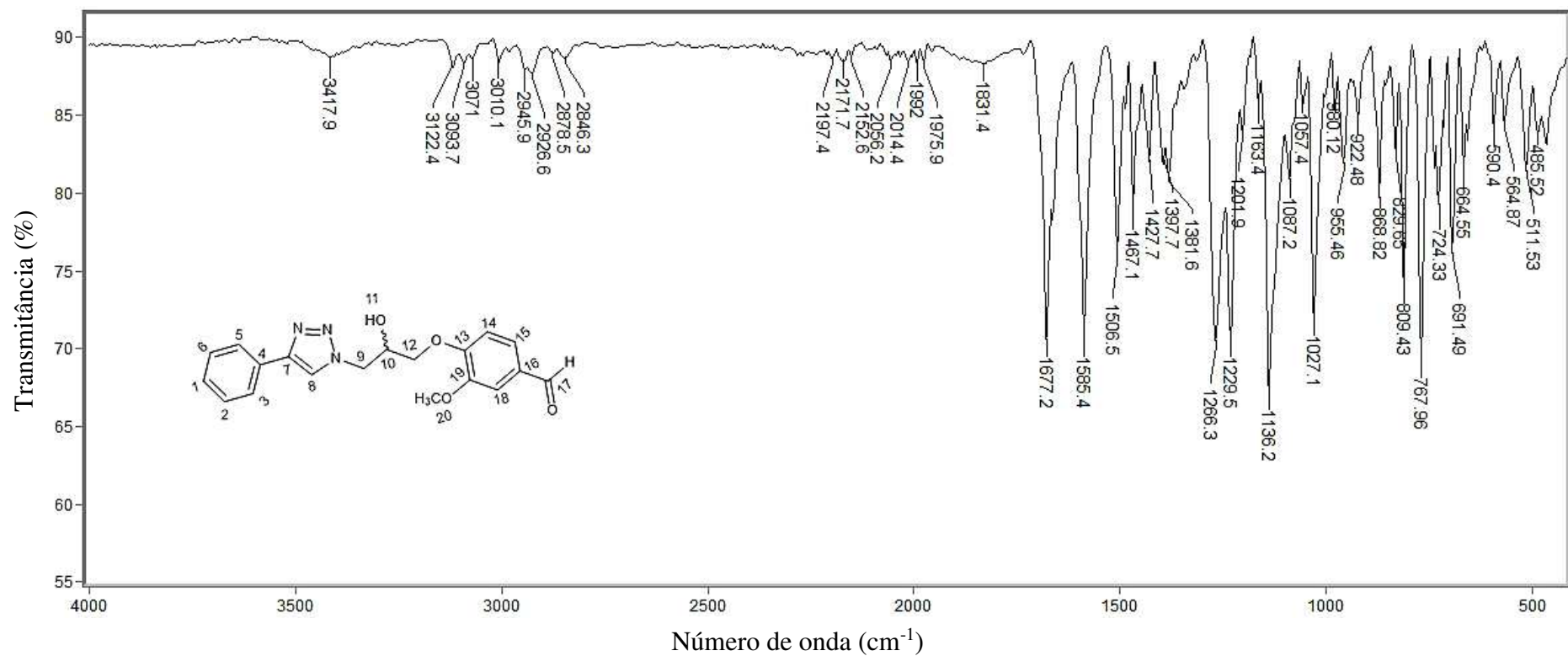


Figura 44 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3f**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

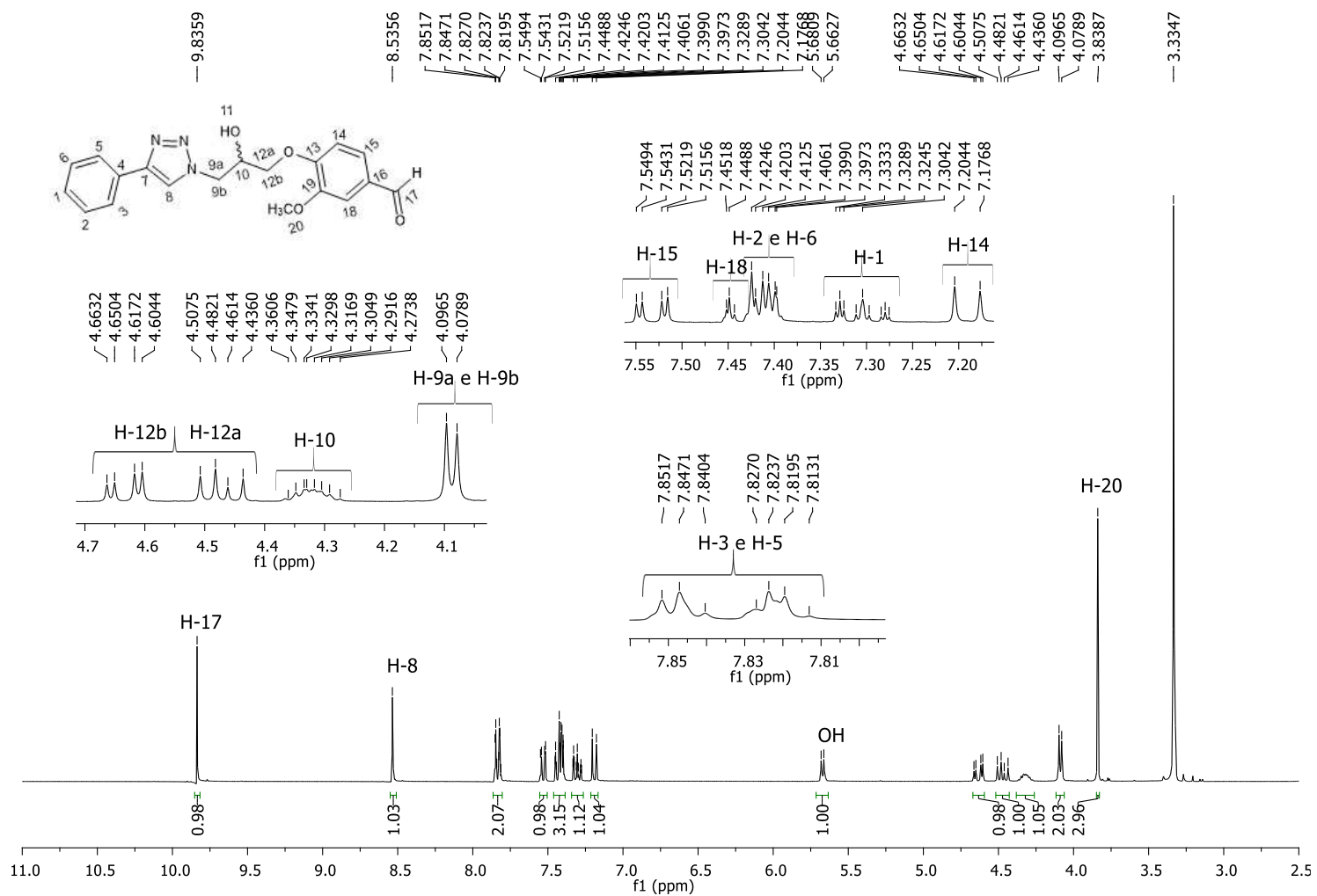


Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3f**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

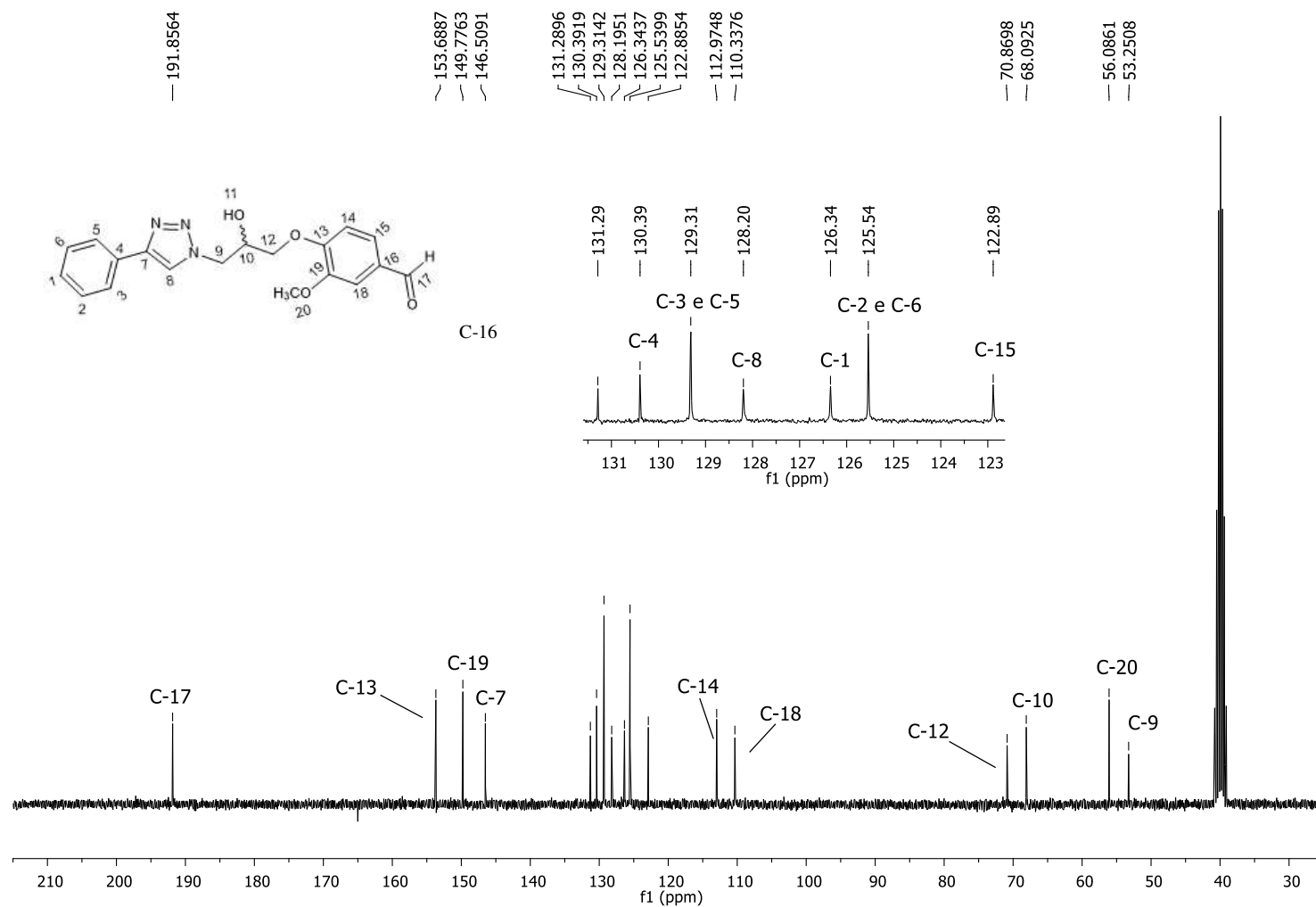


Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3f**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

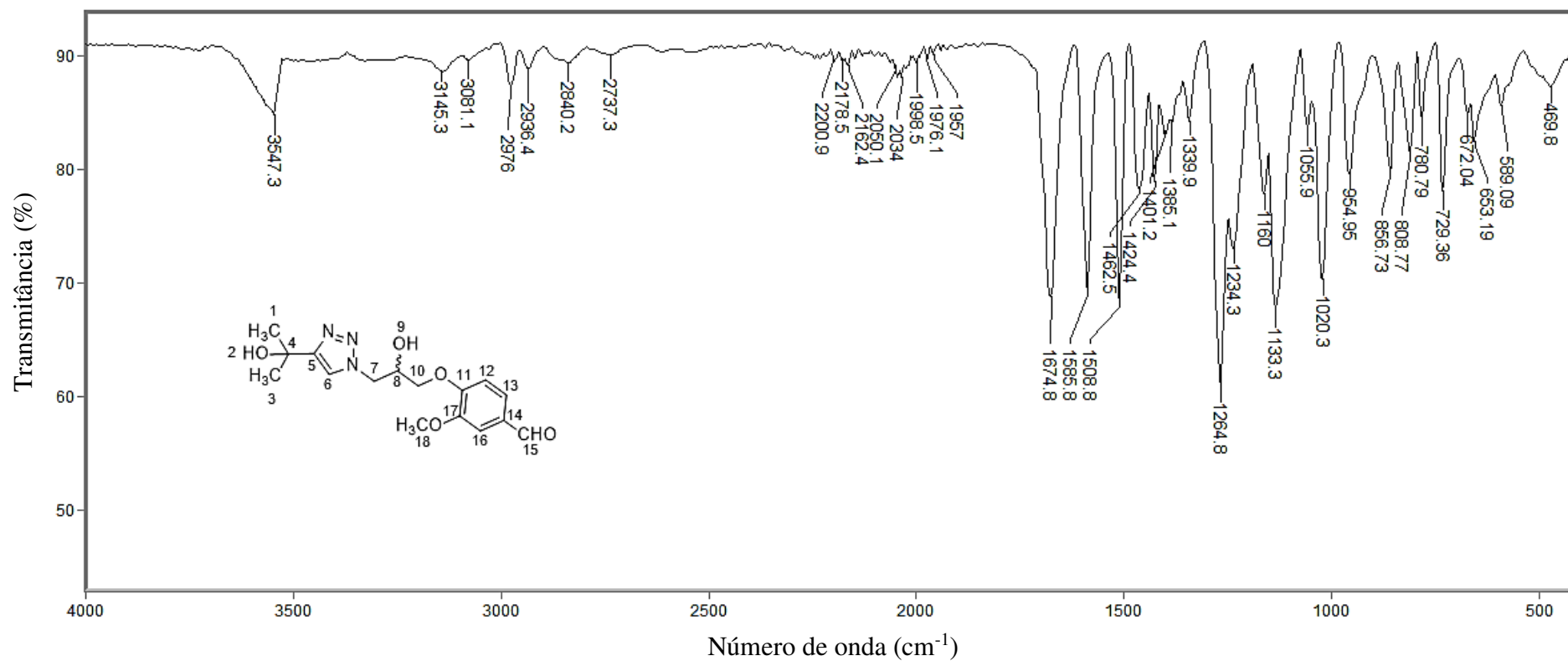


Figura 47 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3g**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

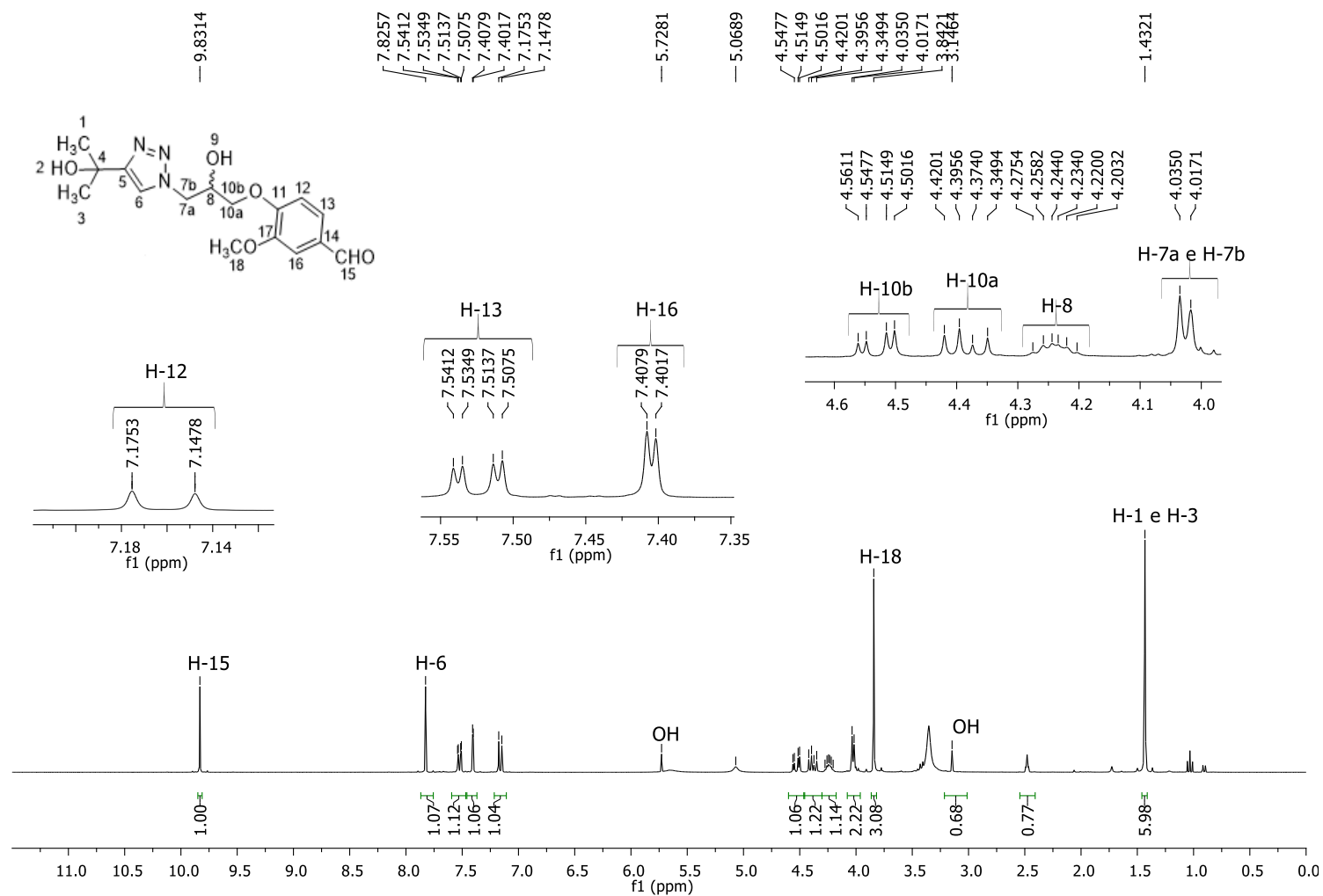


Figura 48 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3g**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

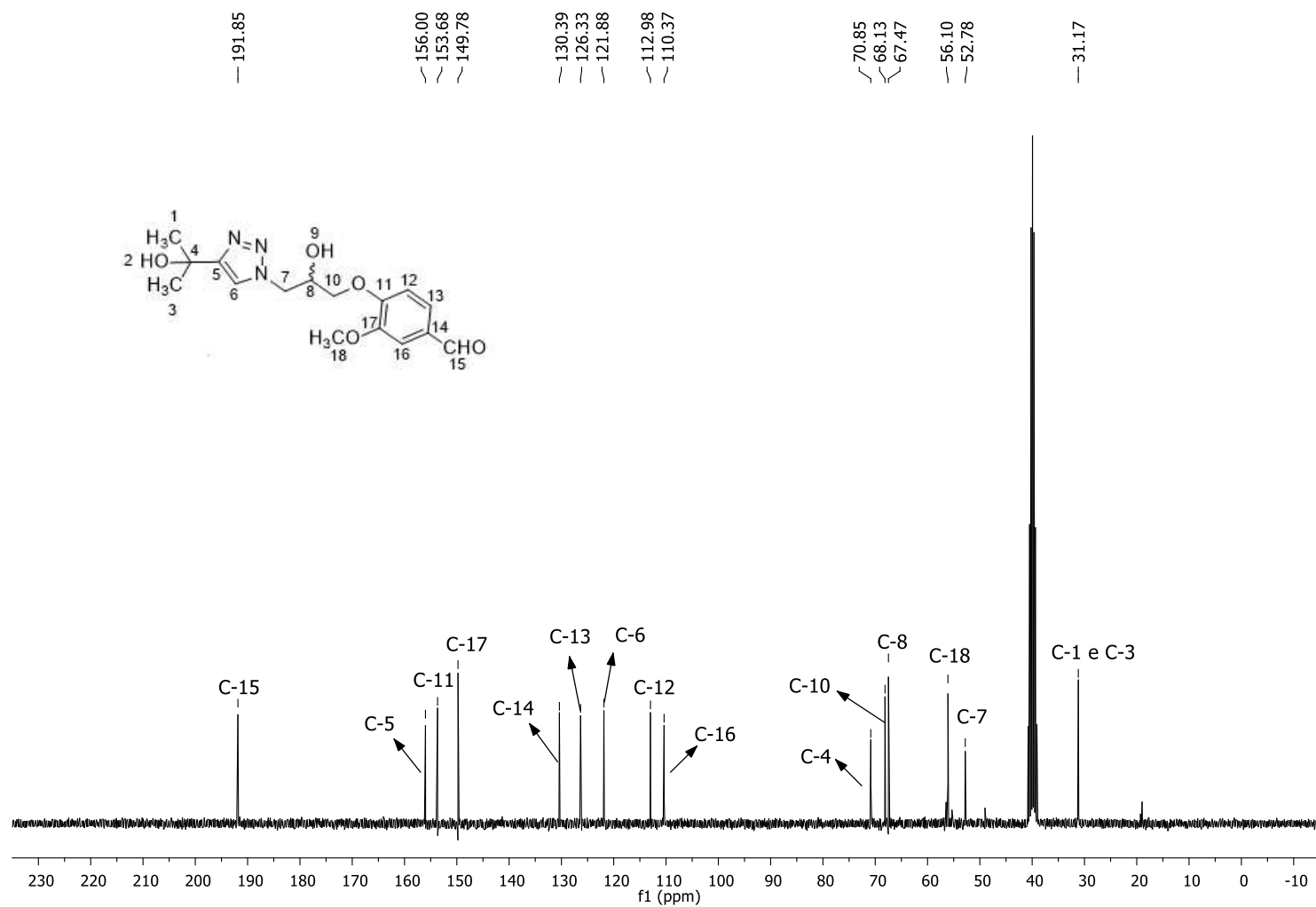


Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3g**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

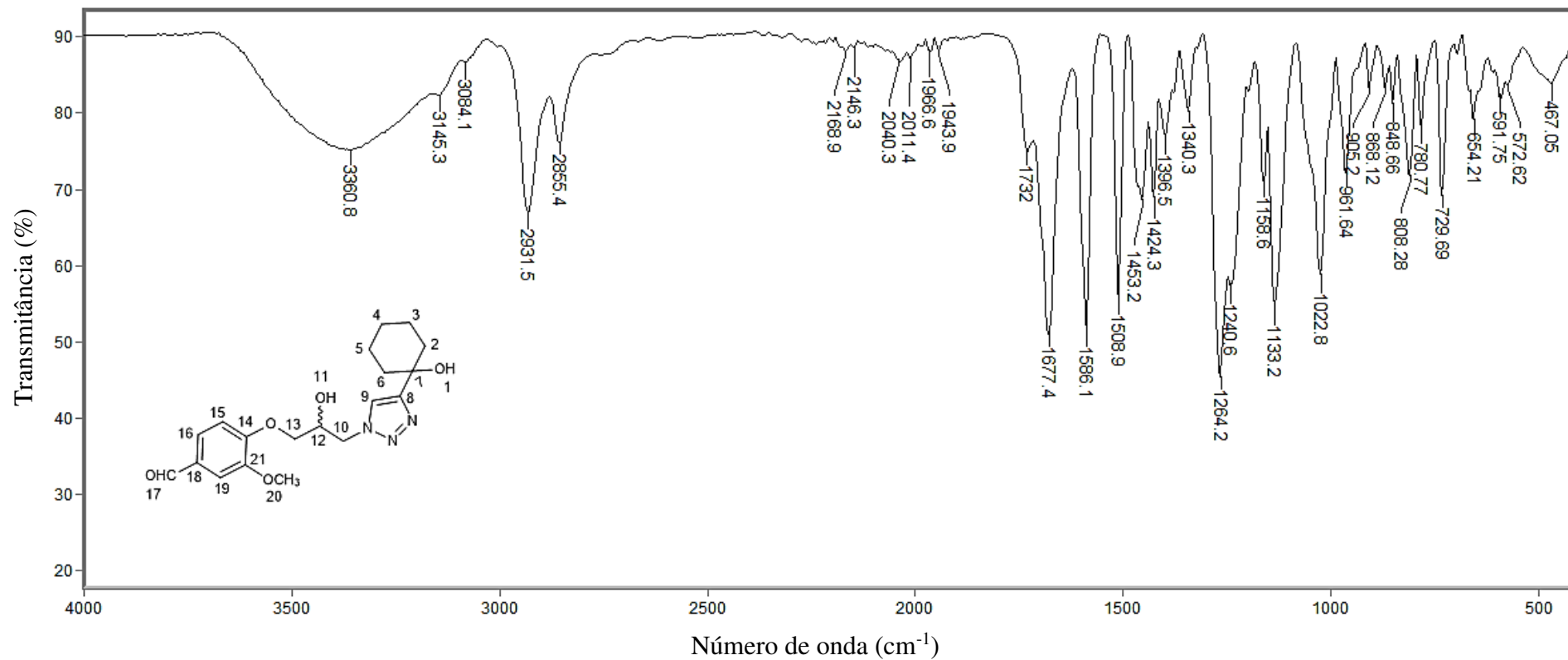


Figura 50 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3h**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

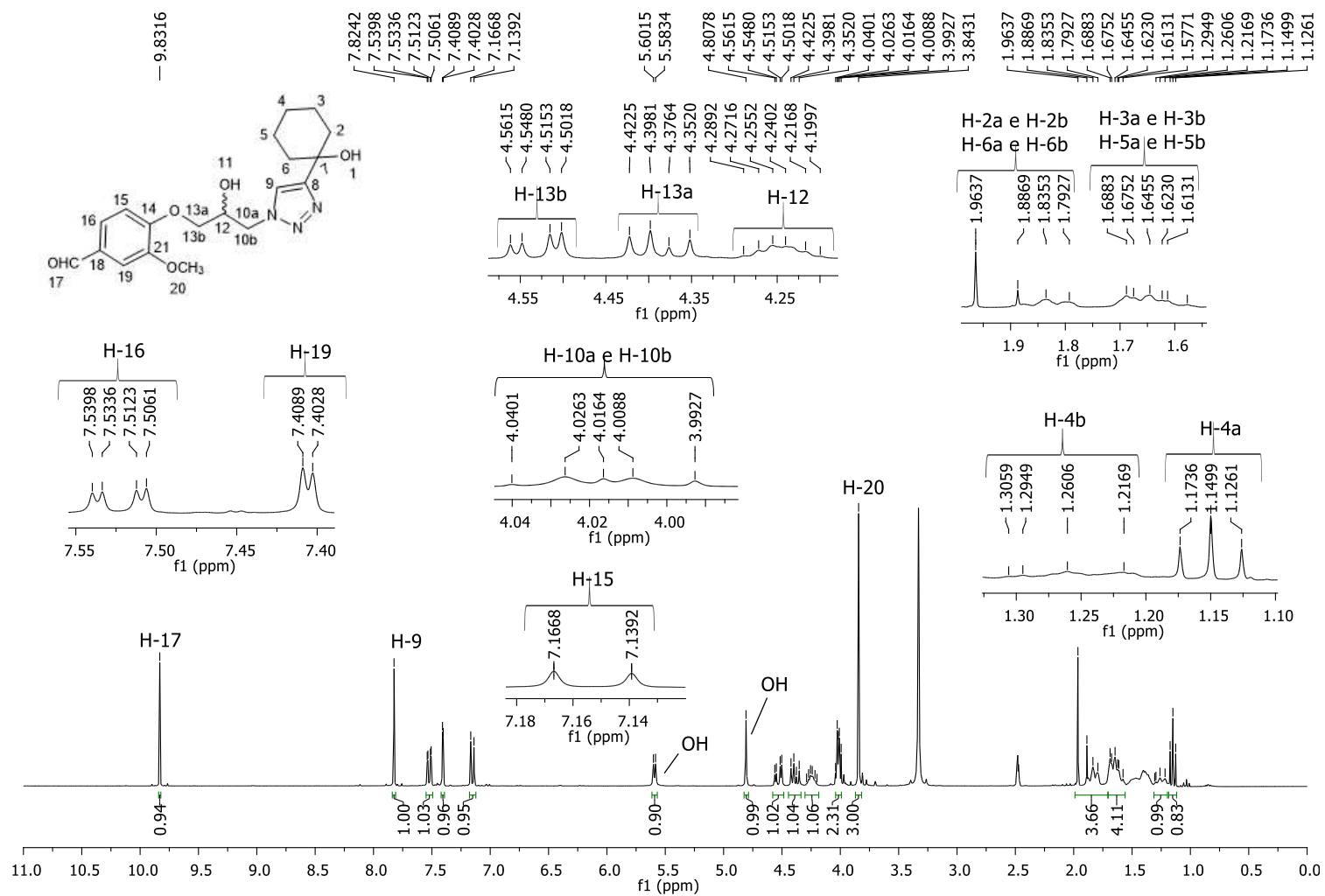


Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3h**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

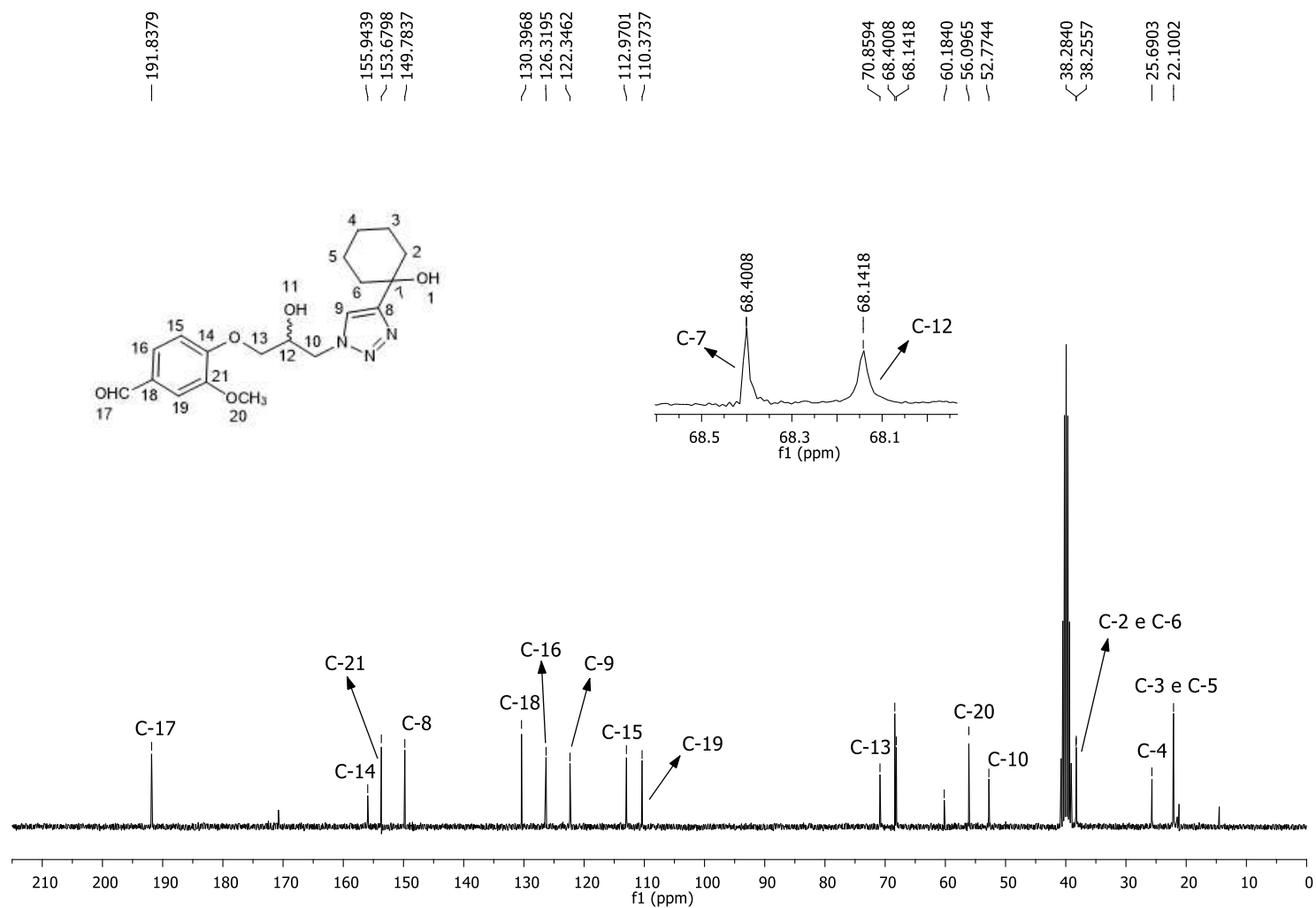


Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **3h**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

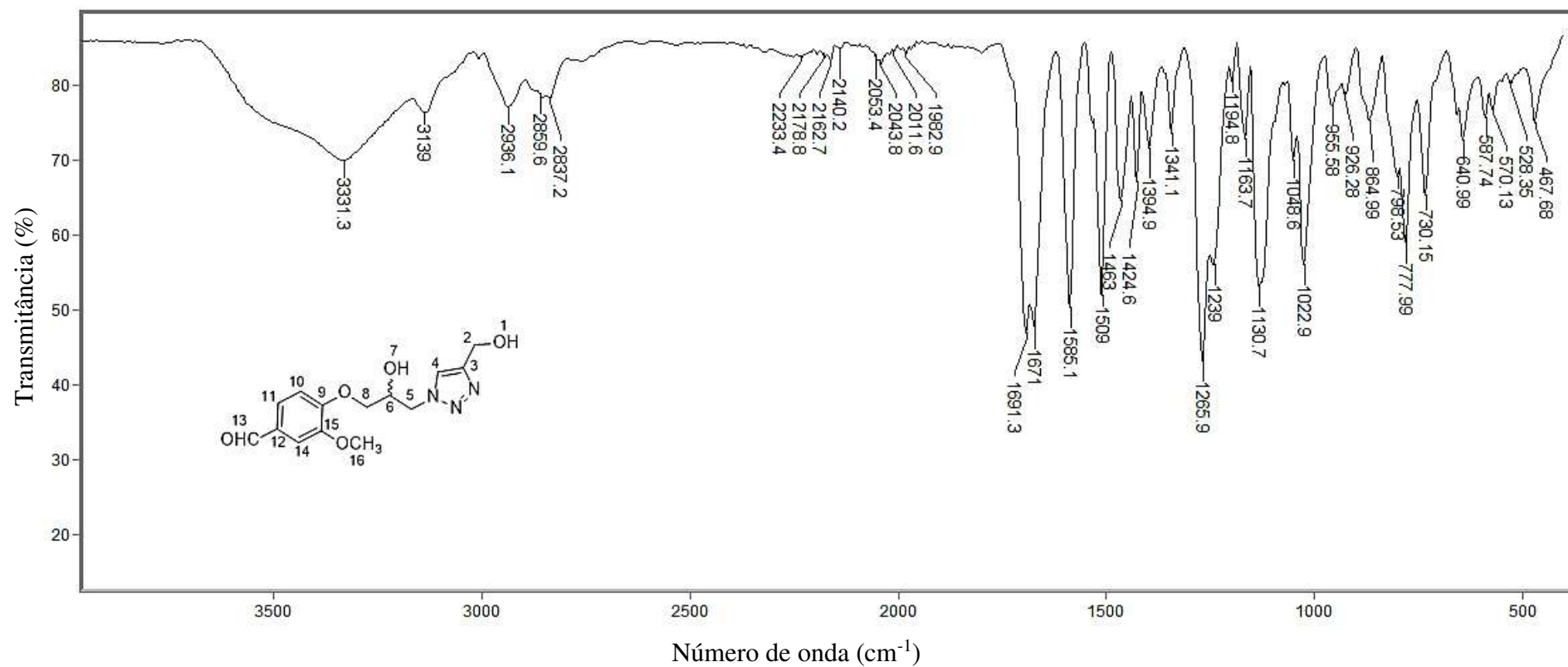


Figura 53 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3i**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

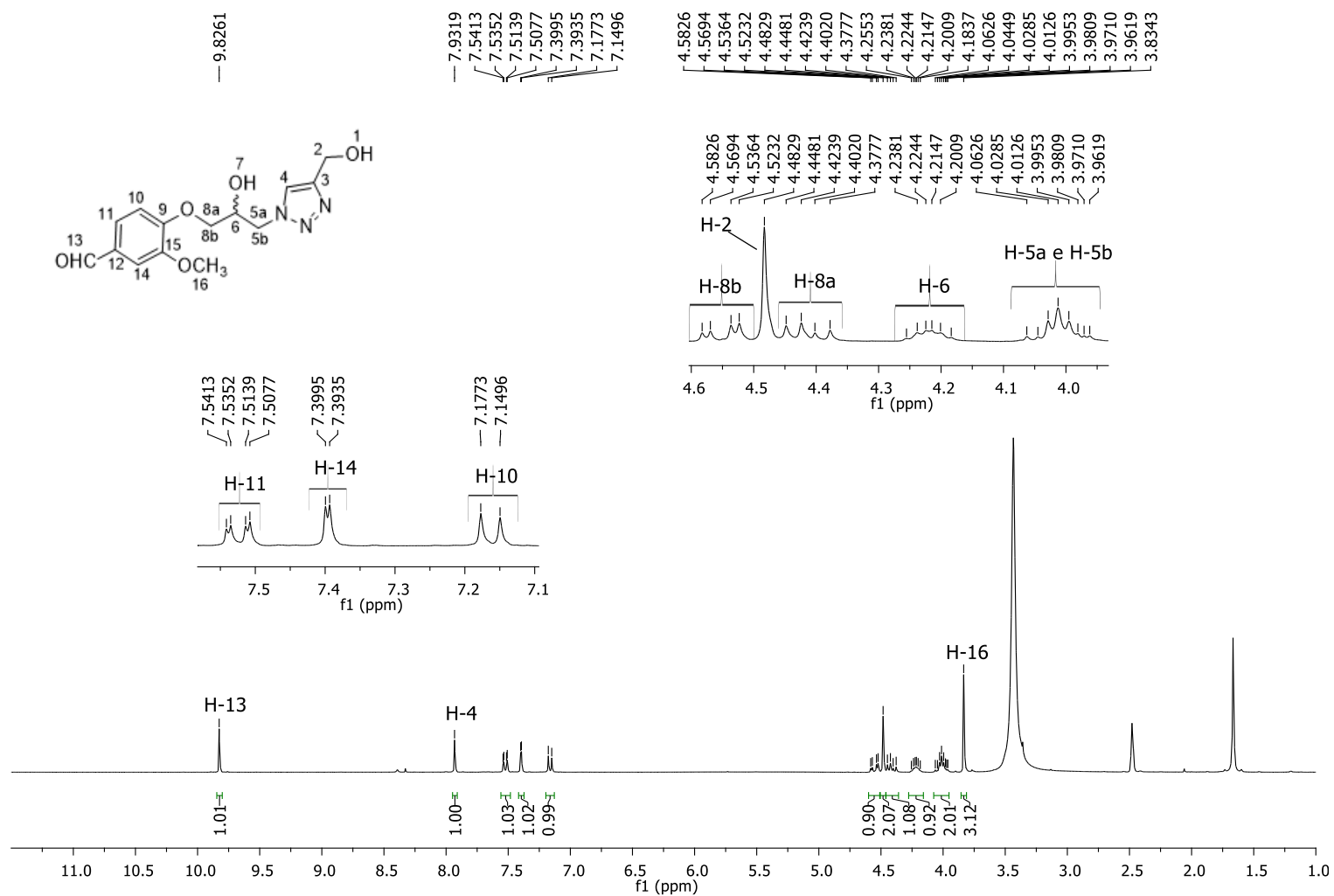


Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3i**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

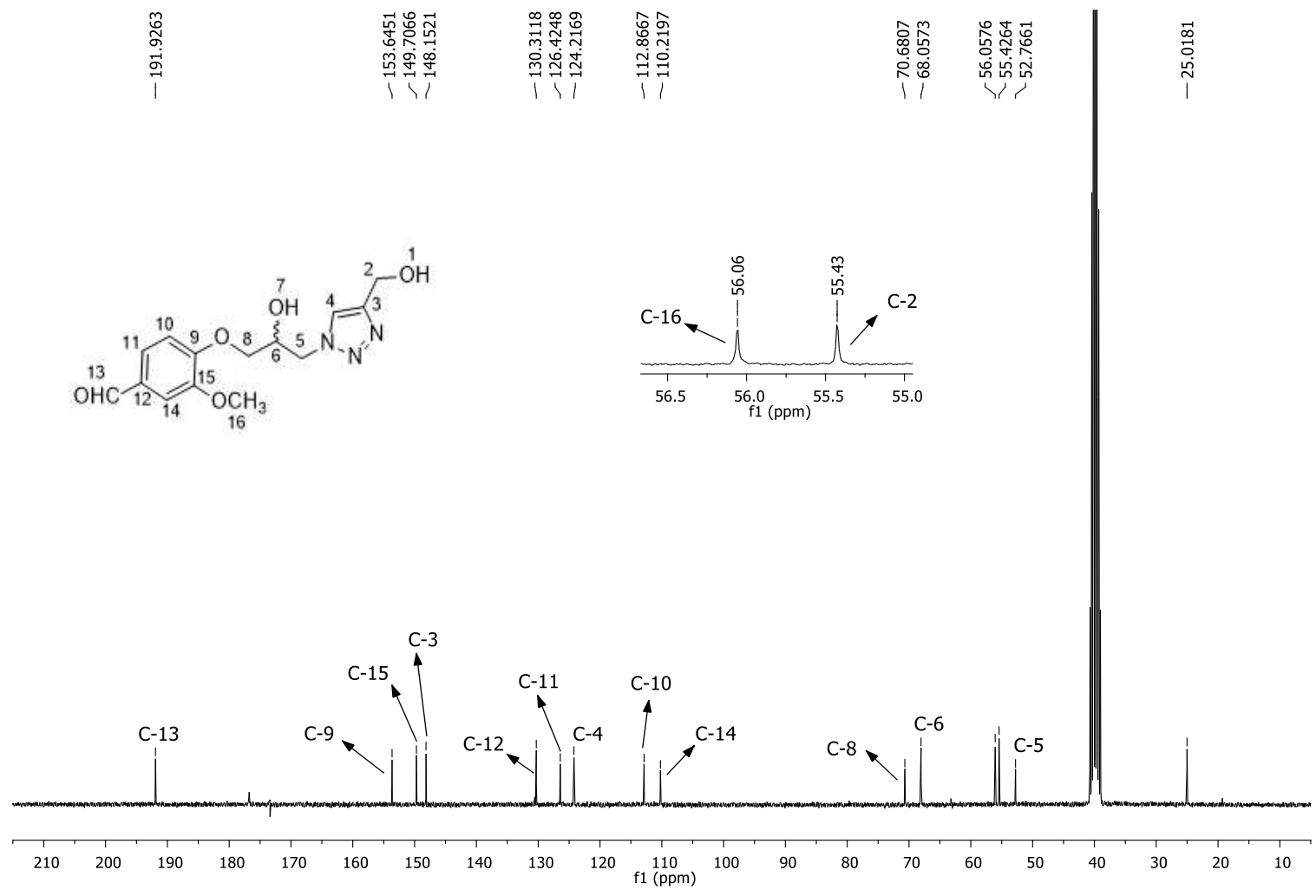


Figura 55 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3i**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

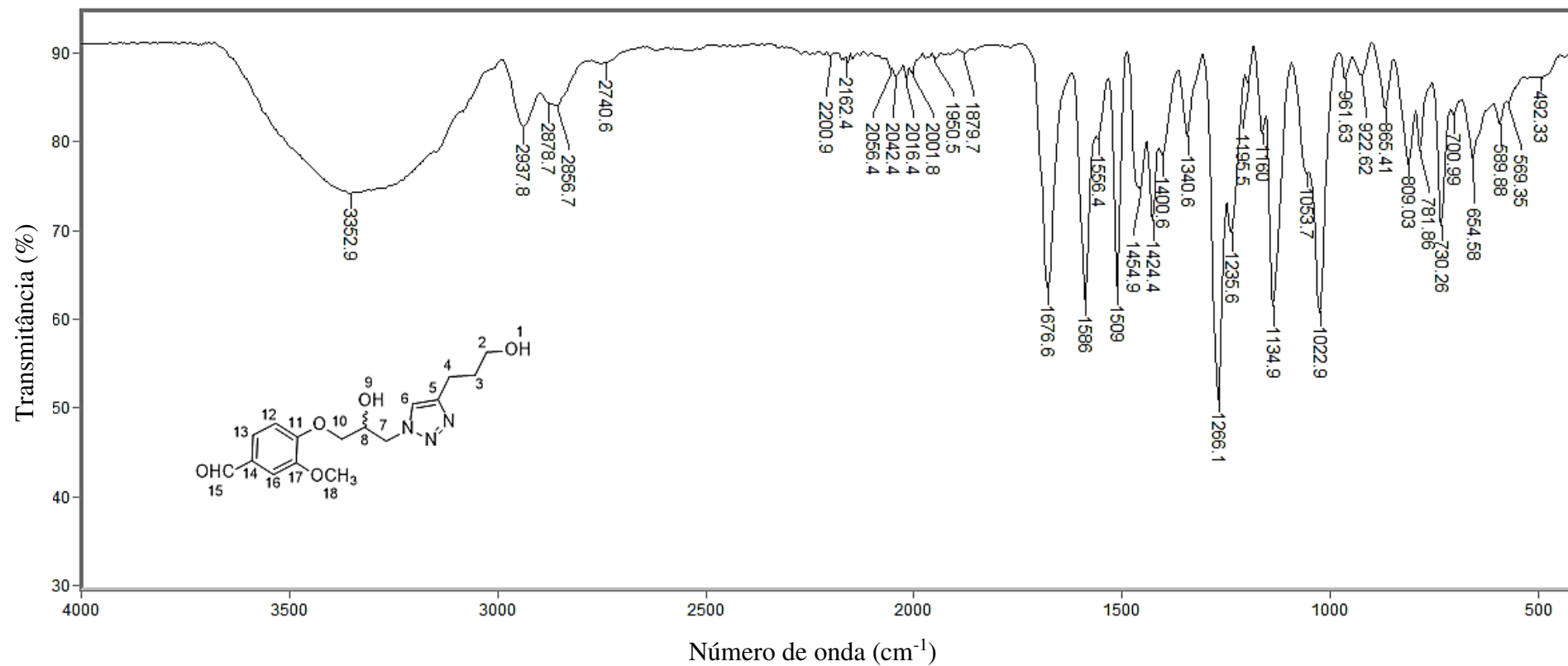


Figura 56 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3j**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

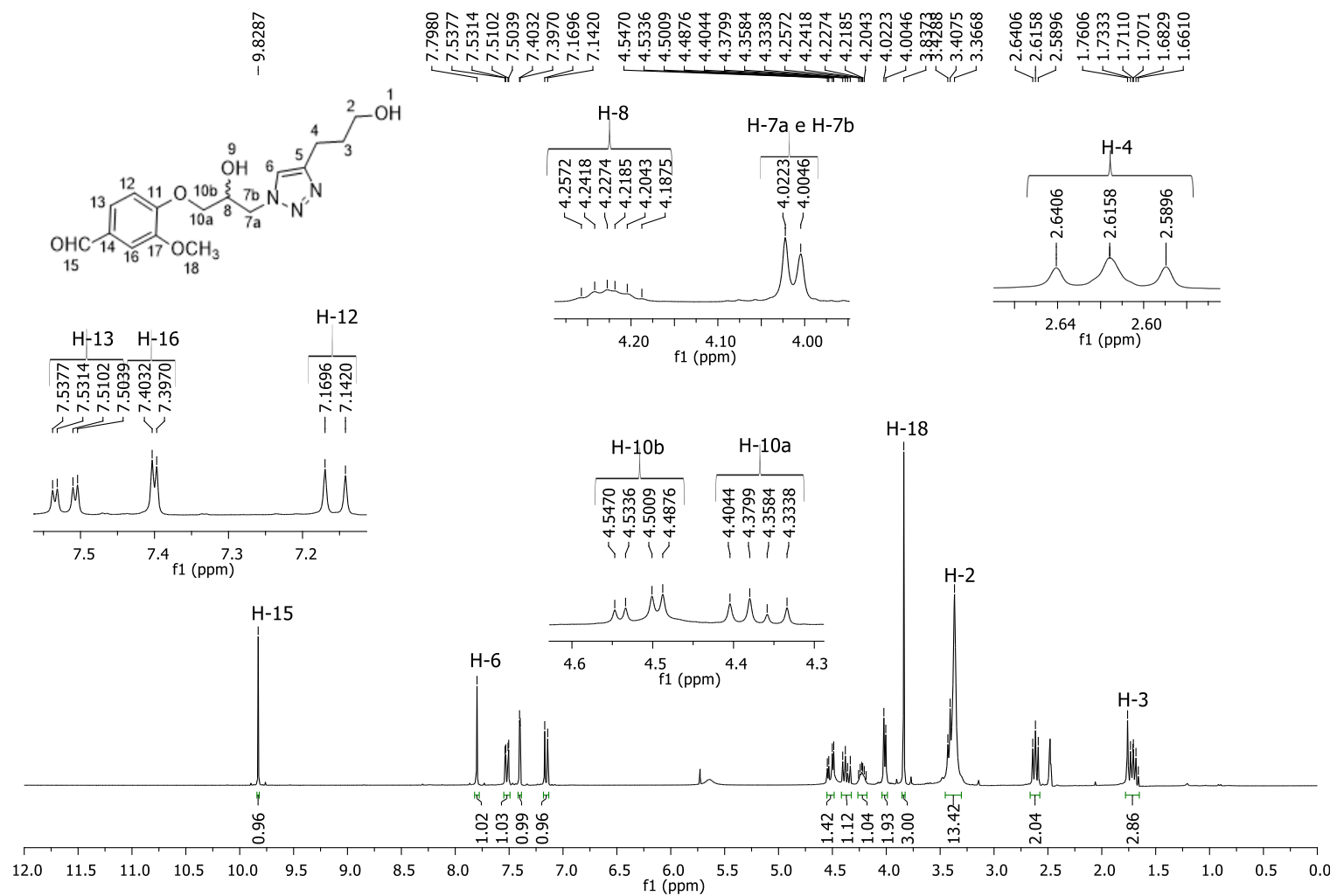


Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3j**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

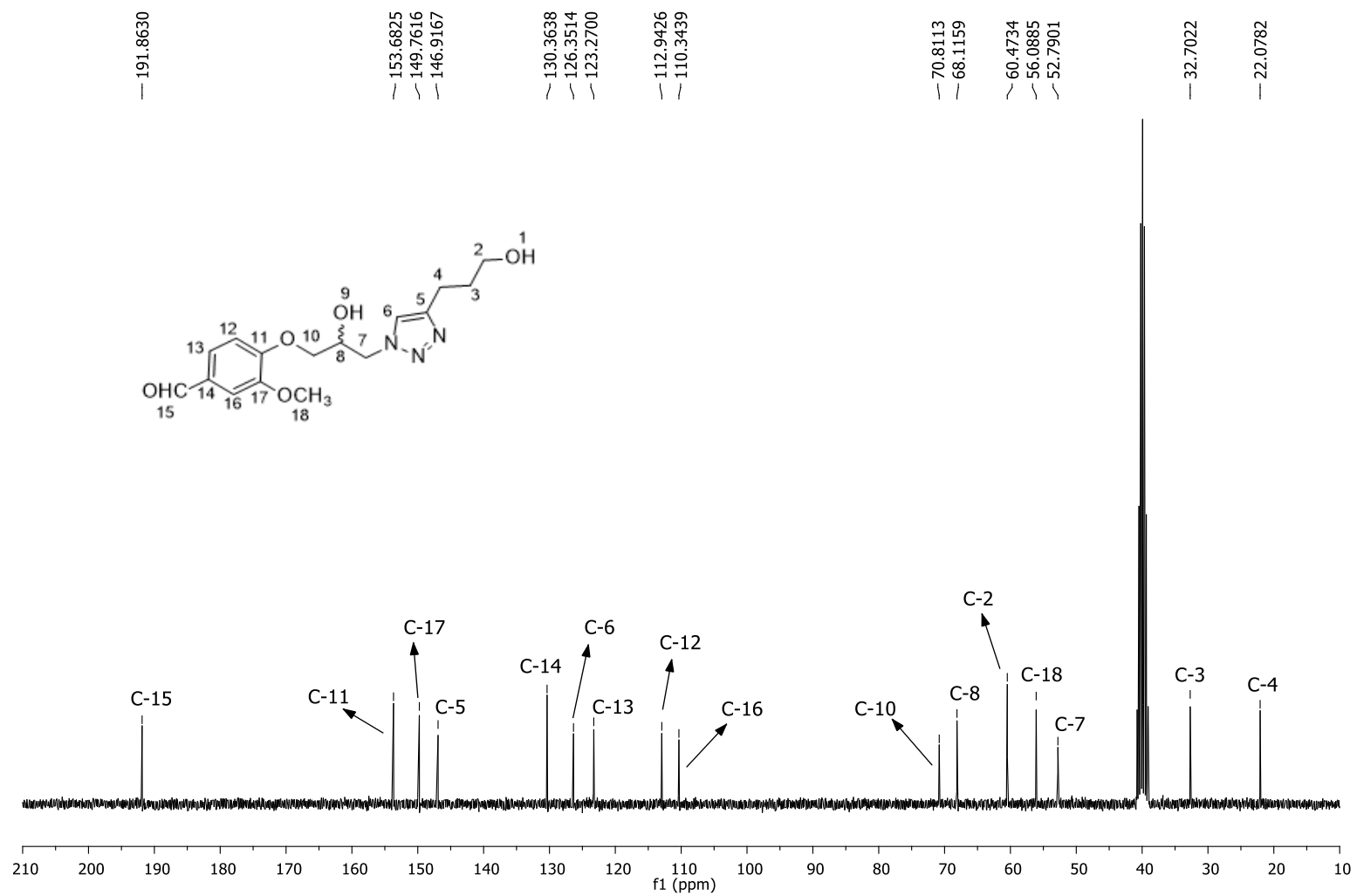


Figura 58 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3j**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

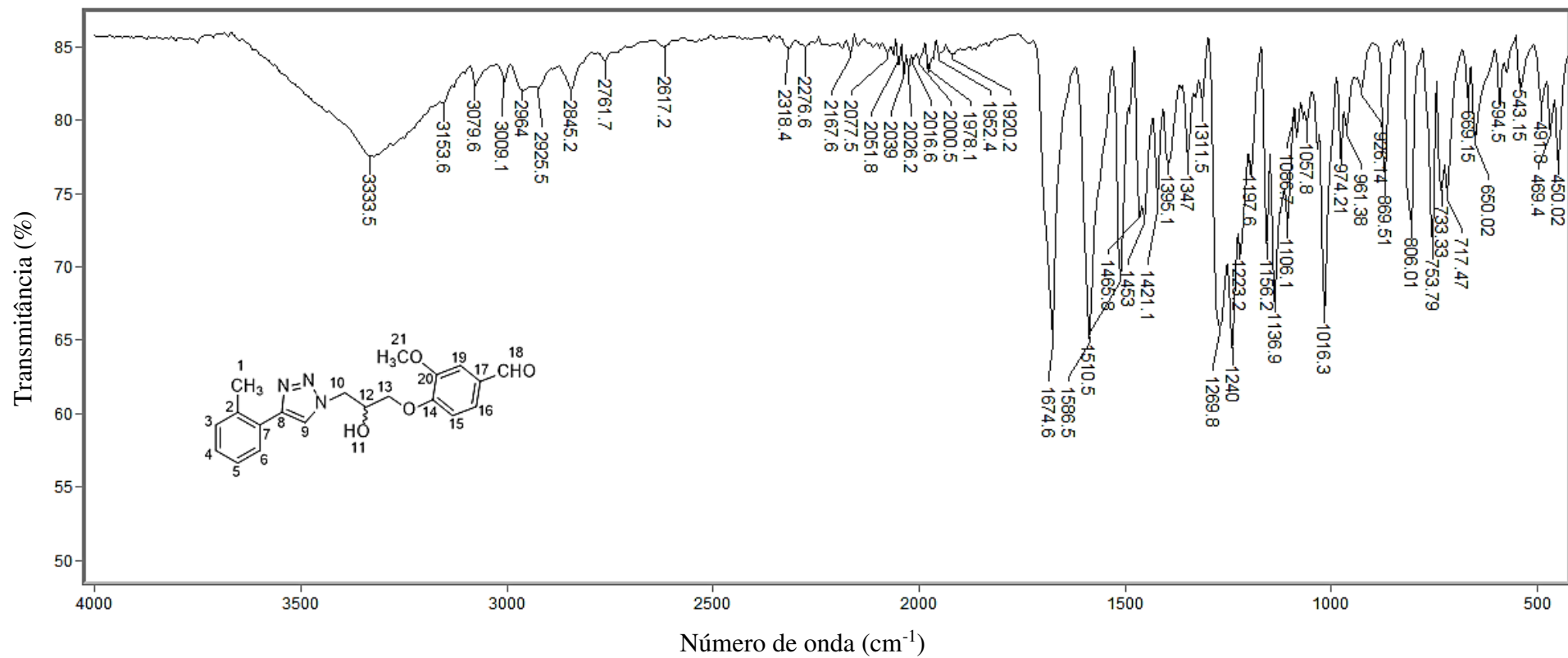


Figura 59 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3k**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

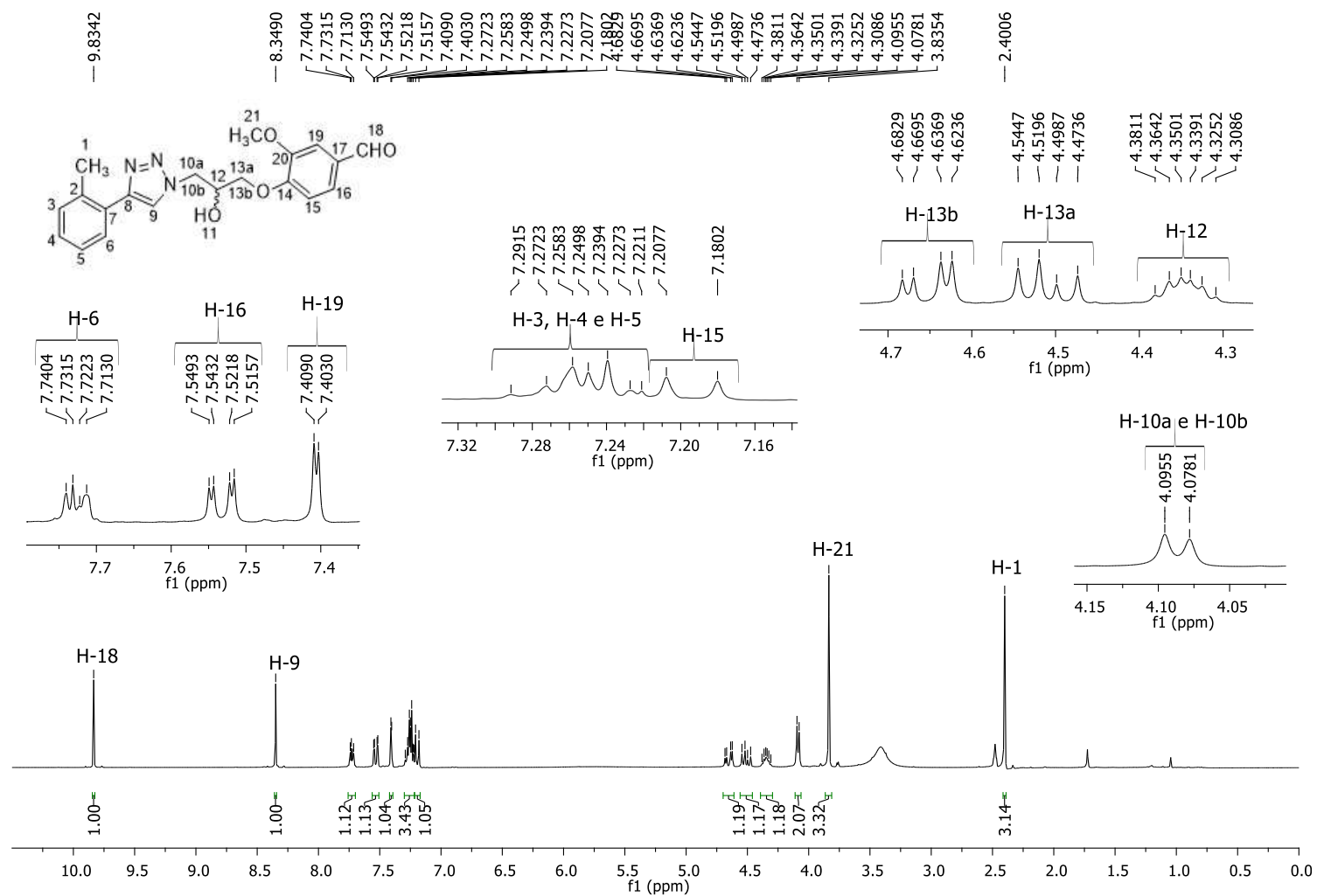


Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3k**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

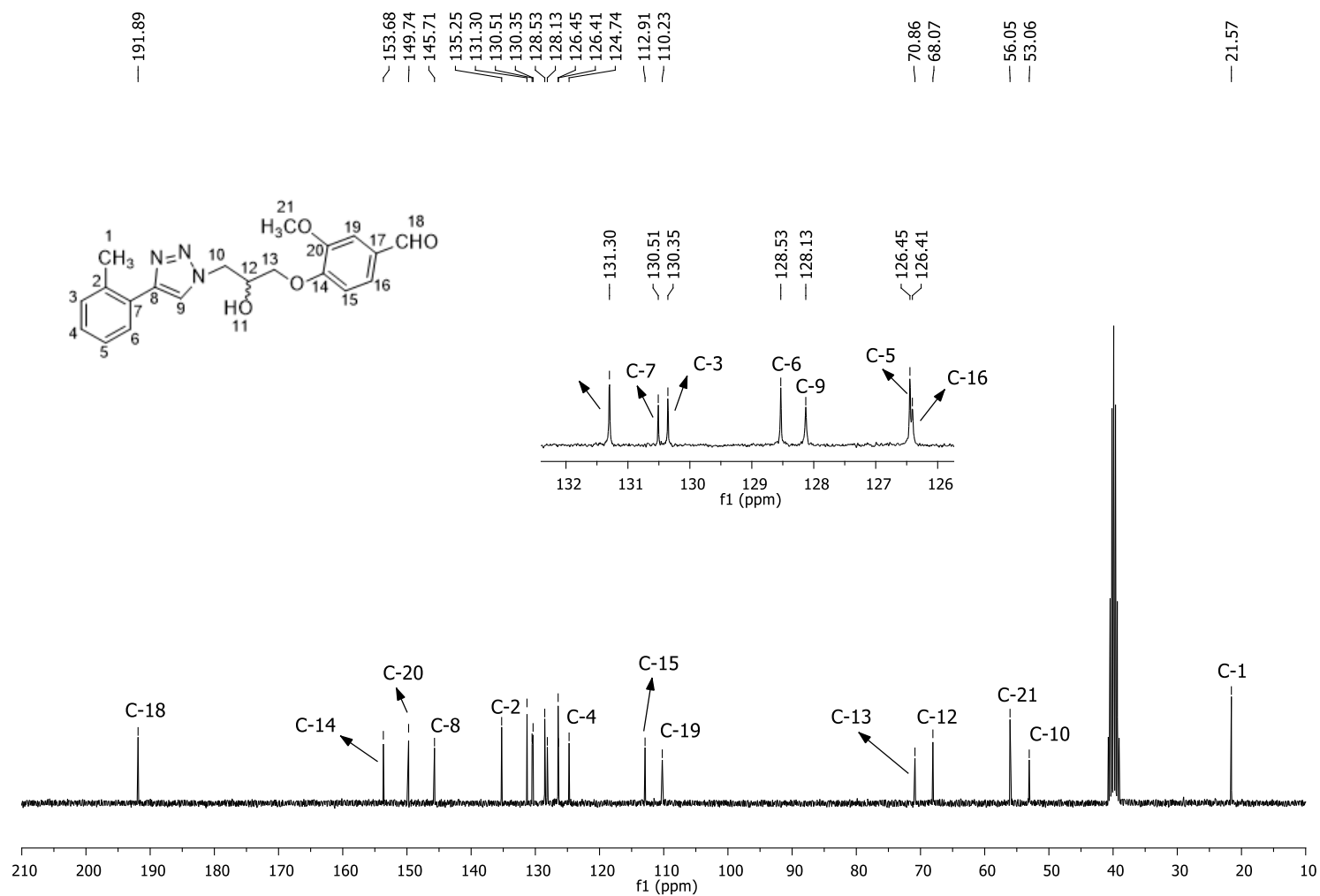


Figura 61 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3k**.

Fonte: Elaborada pela própria autora.

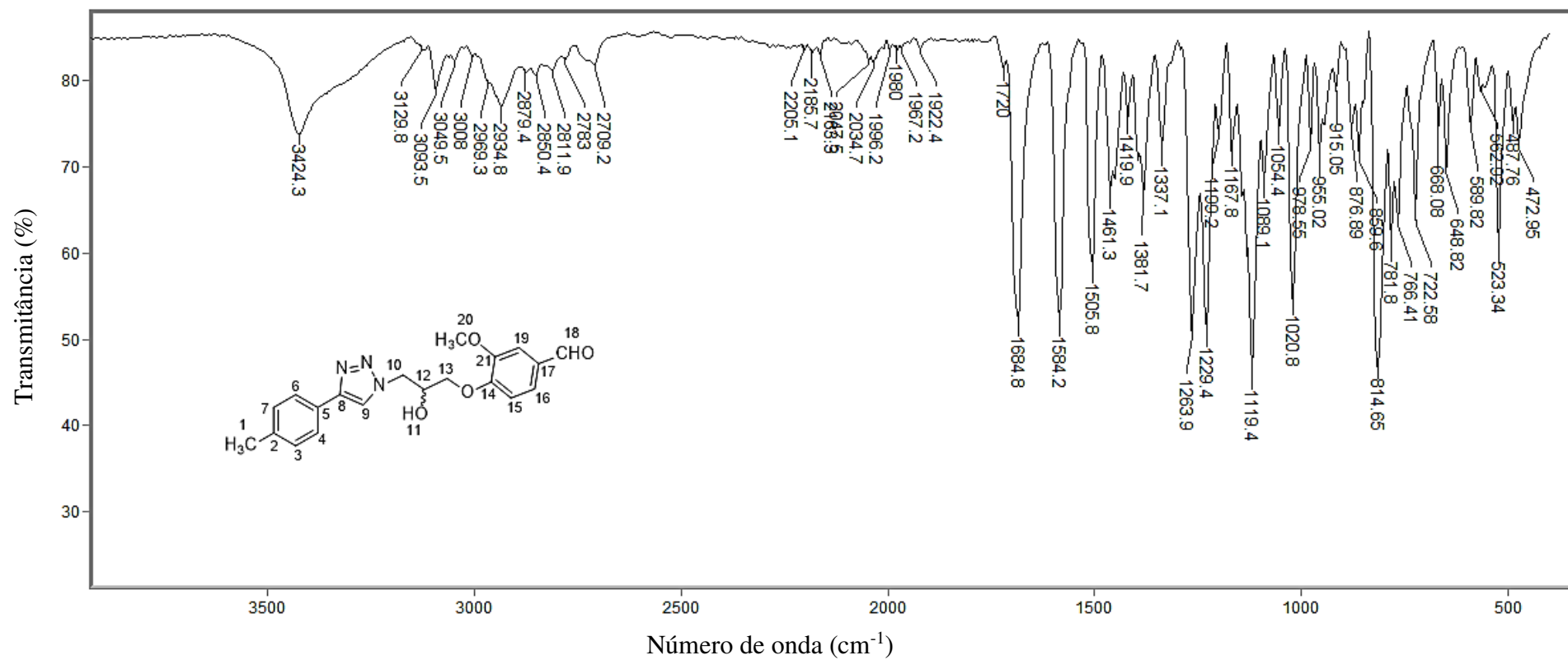


Figura 62 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **31**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

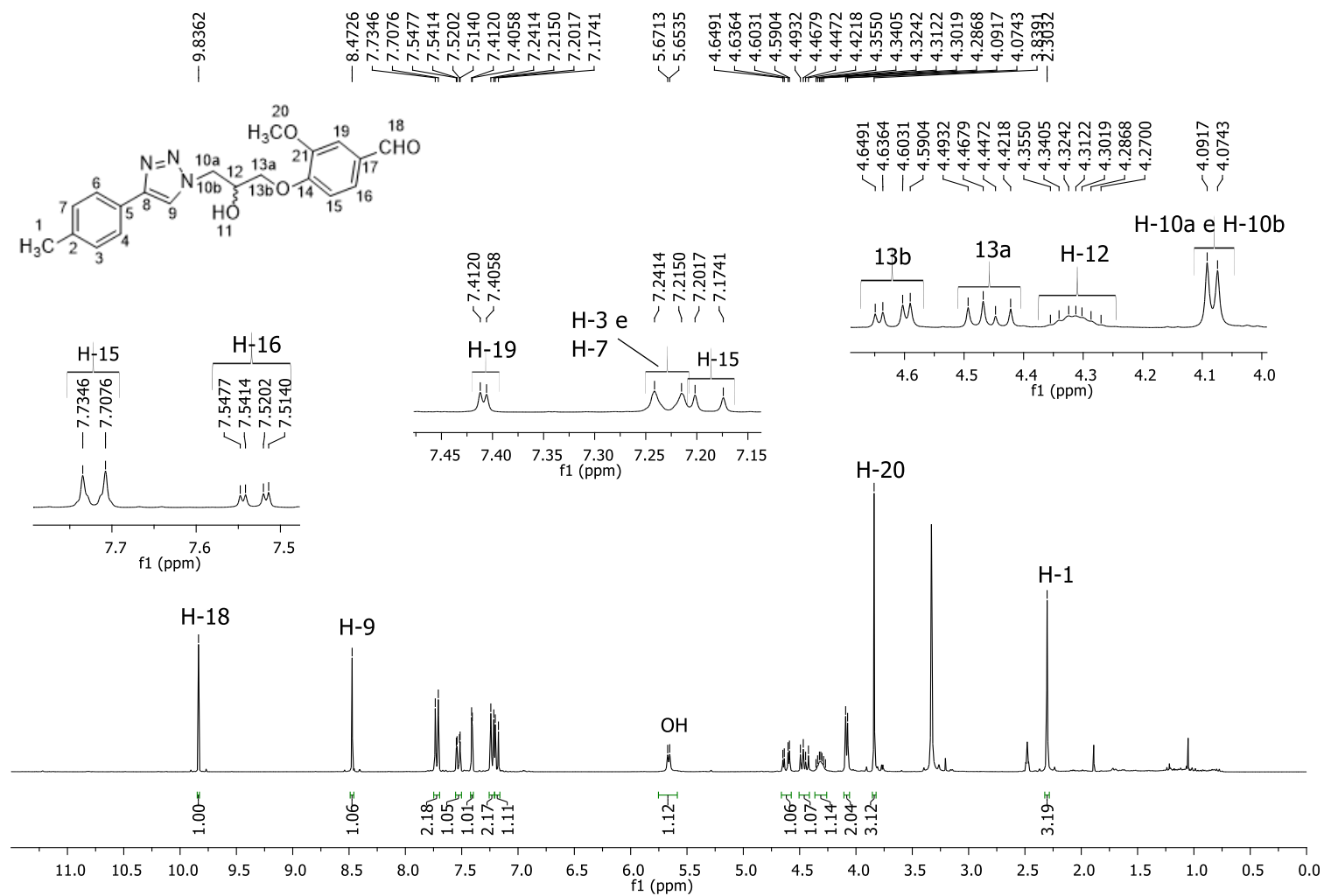


Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **31**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

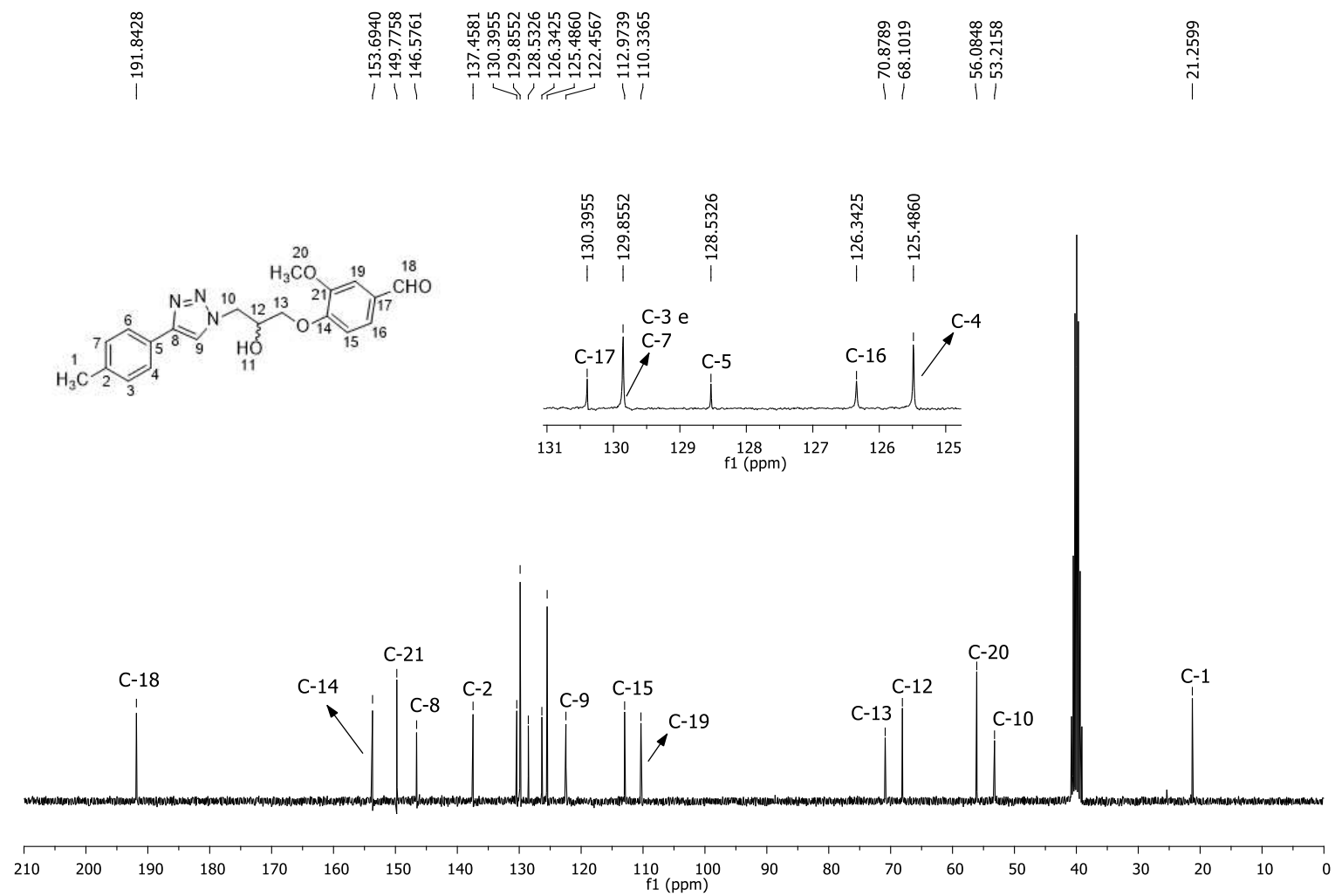


Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **31**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

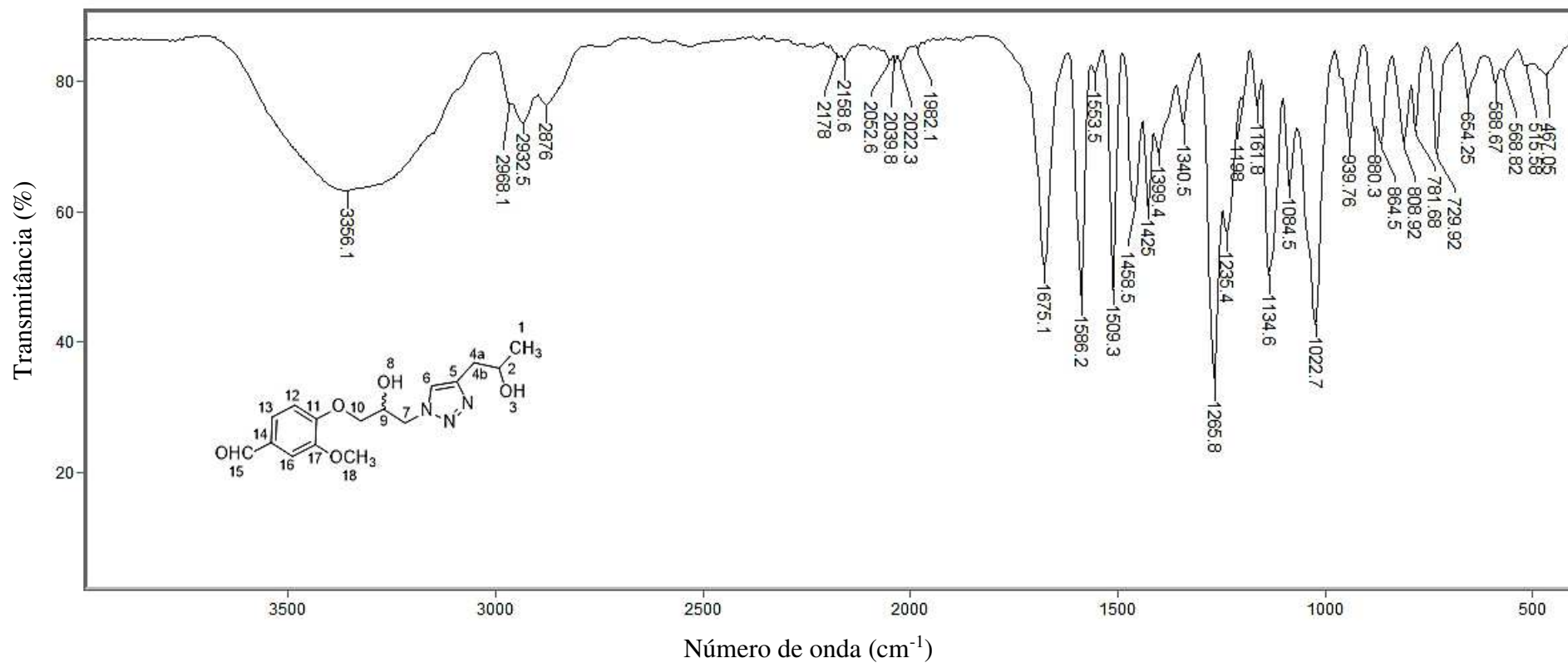


Figura 65 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3m**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

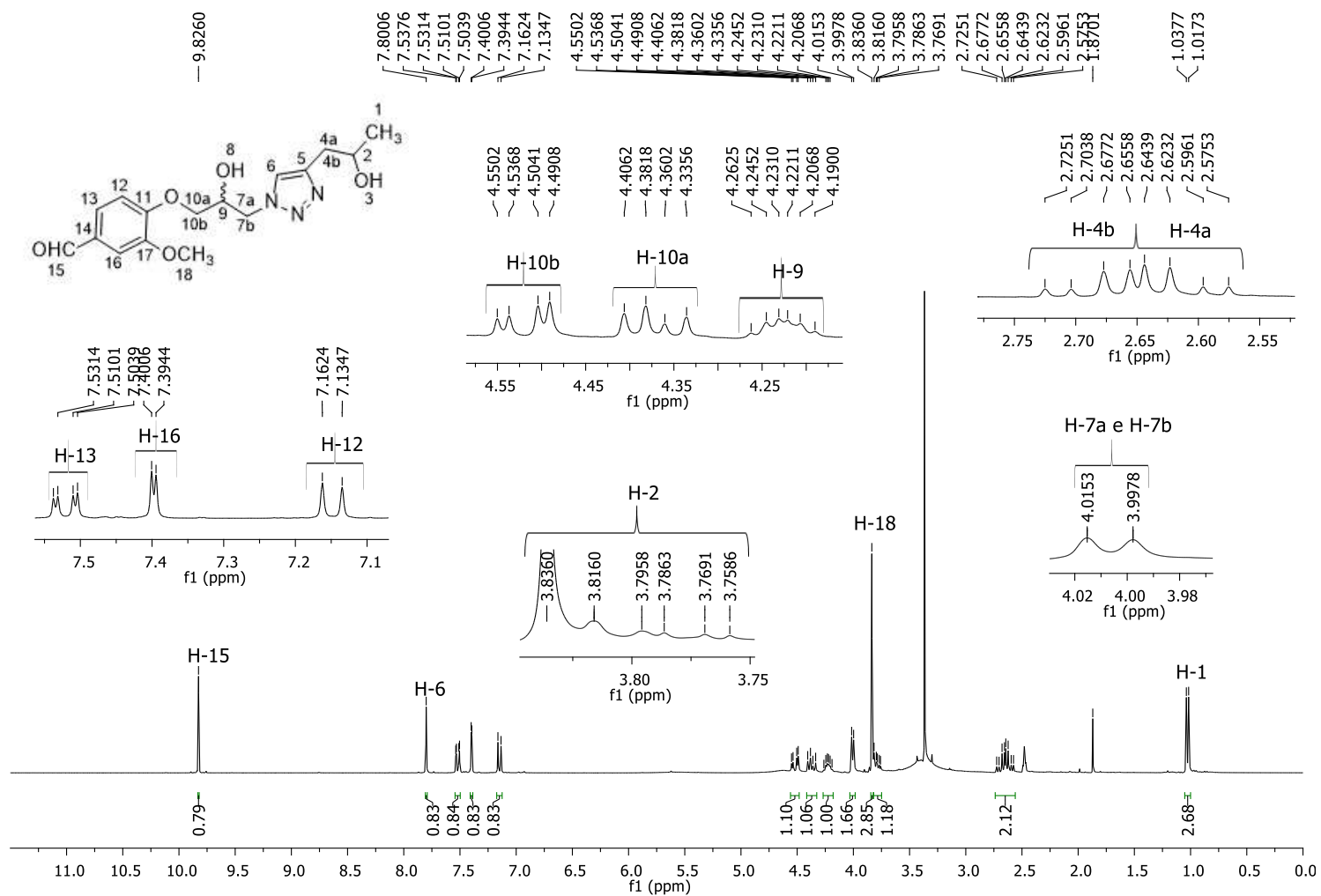


Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3m**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

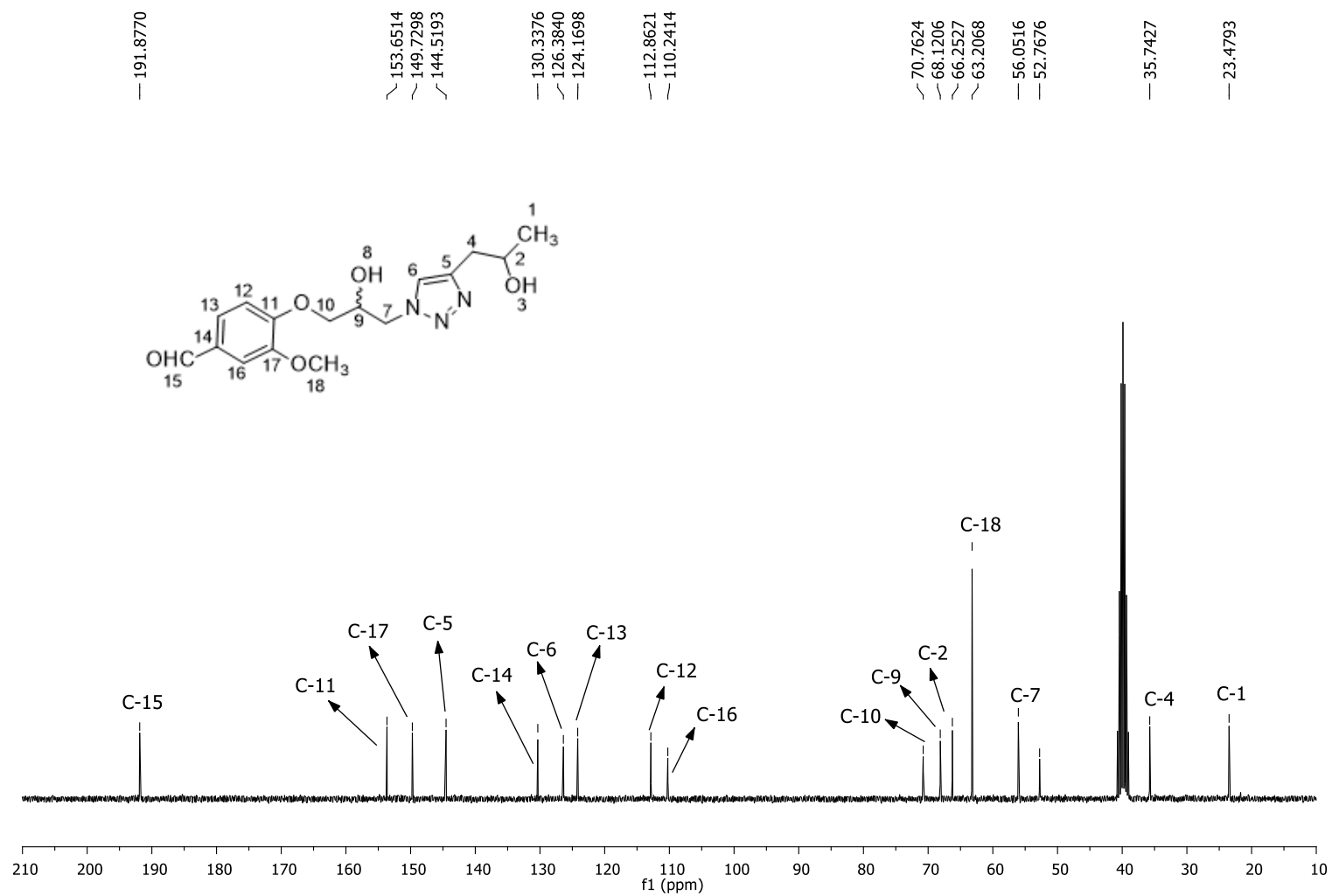


Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3m**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

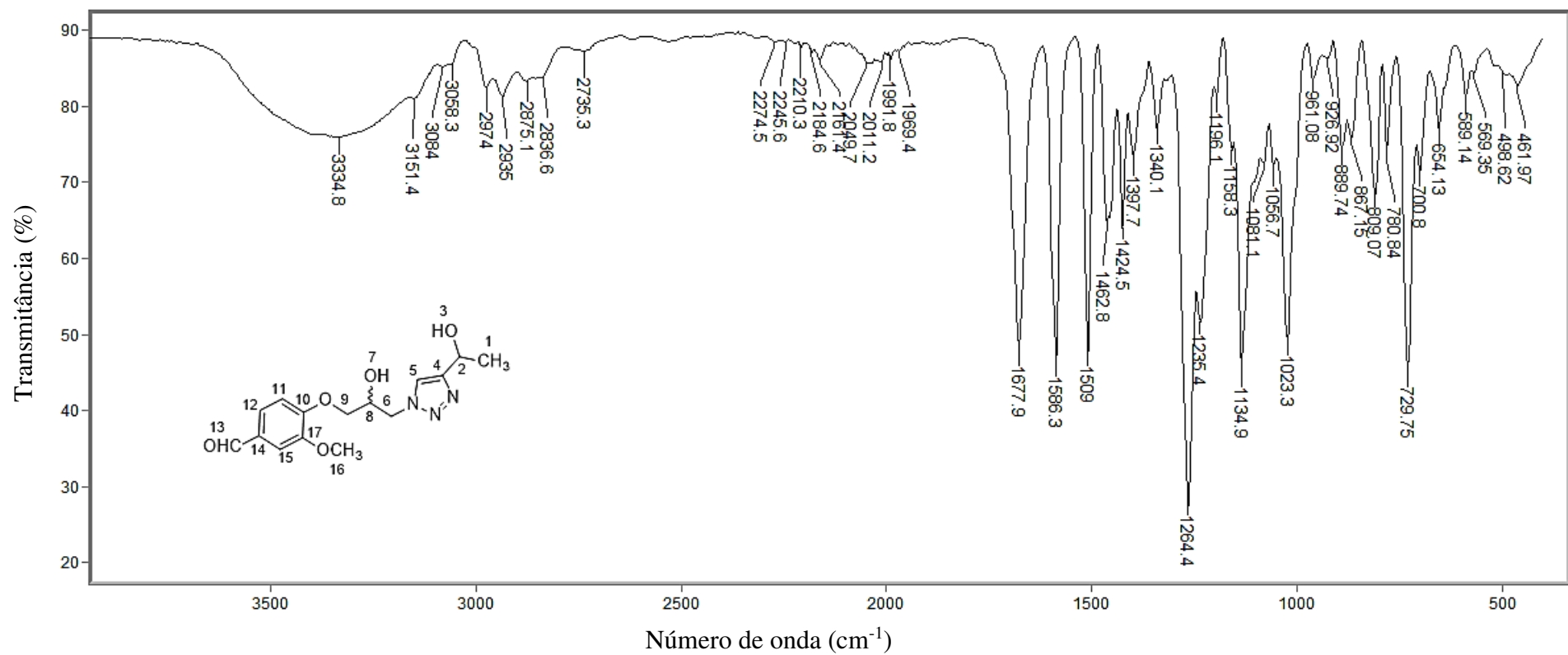


Figura 68 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3n**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

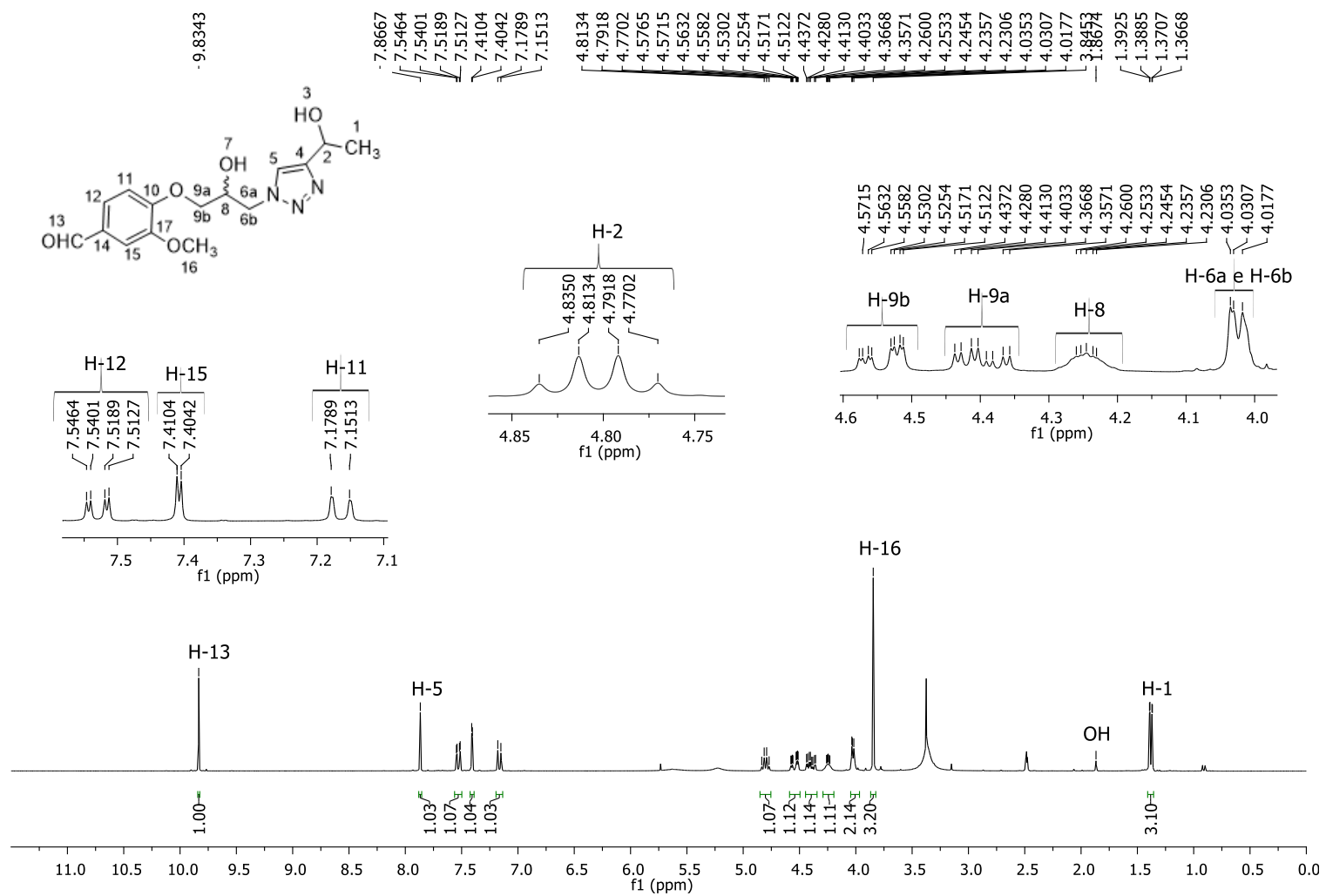


Figura 69 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3n**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

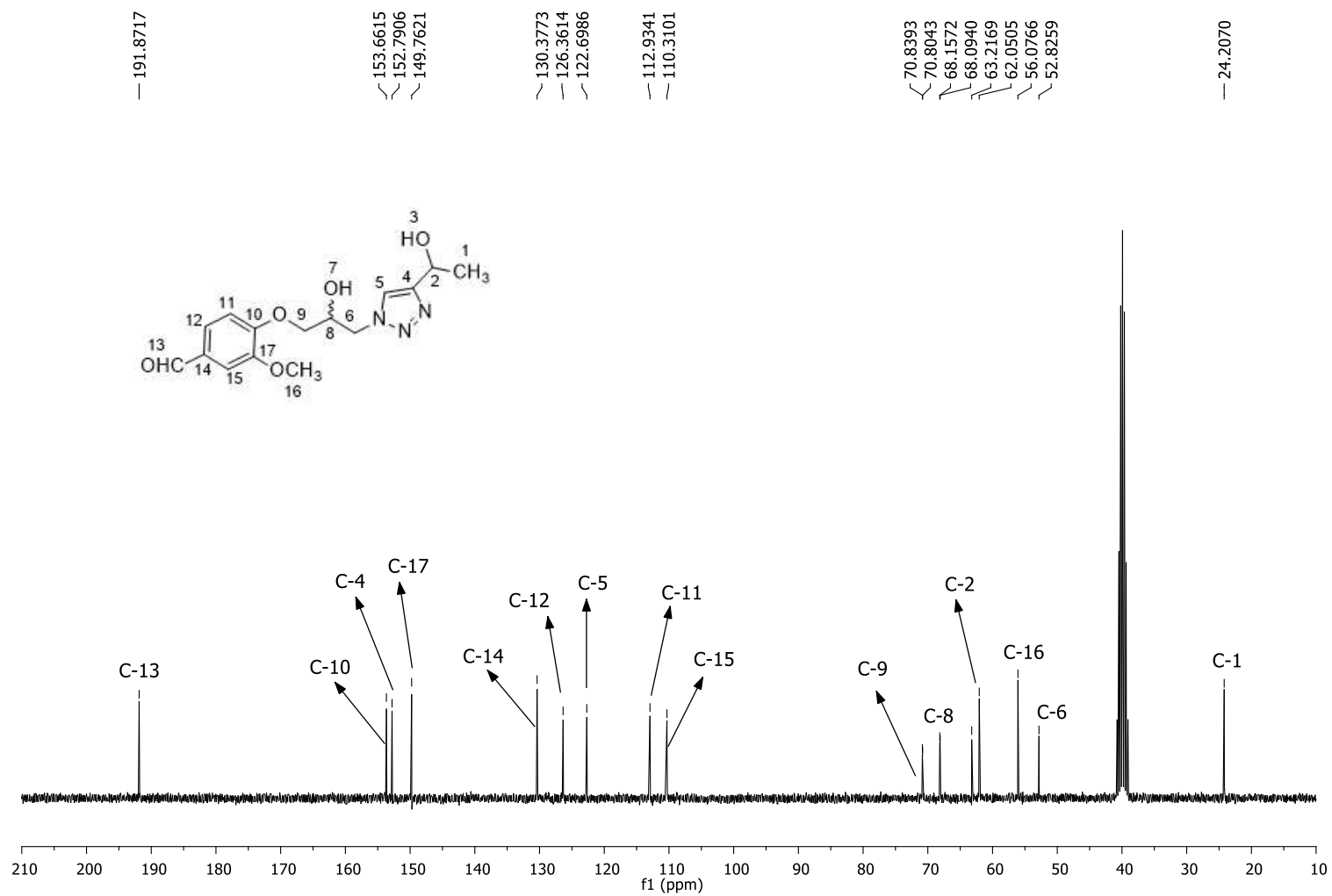


Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3n**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

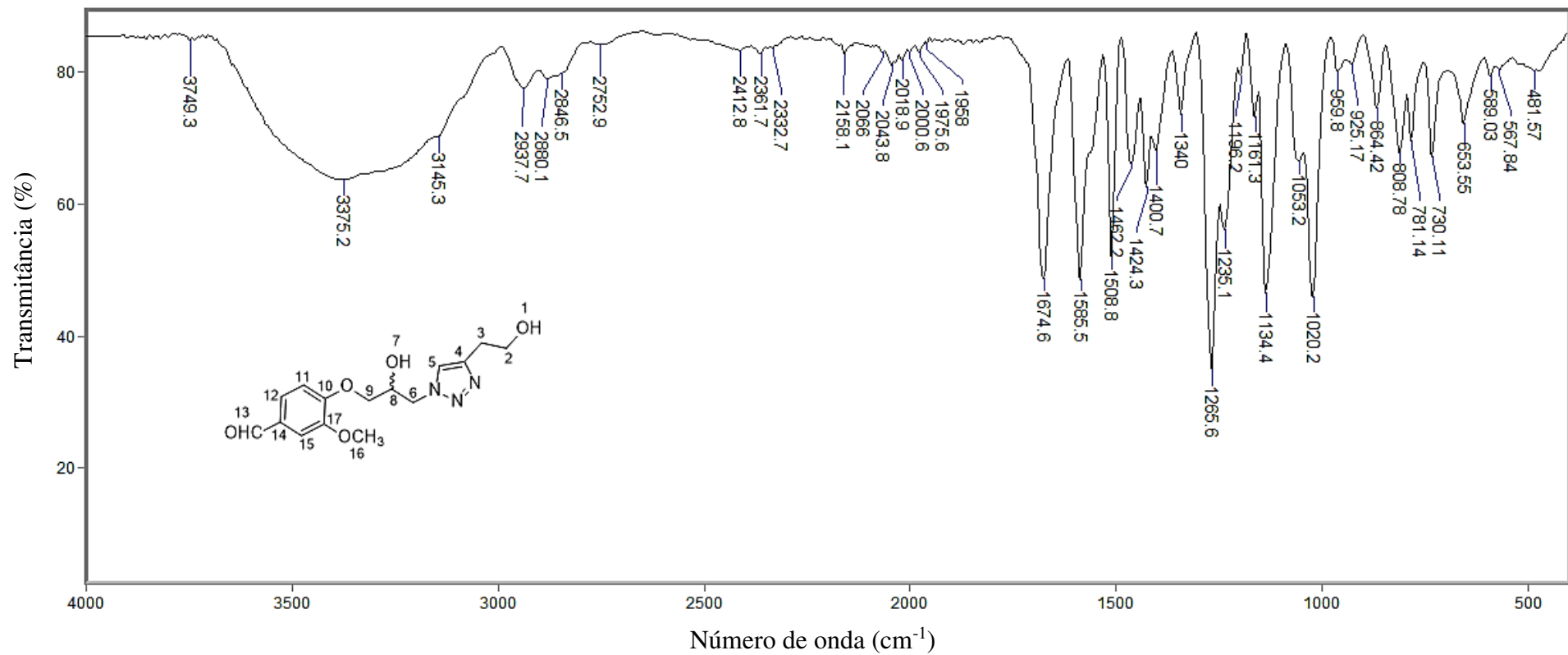


Figura 71 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **30**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

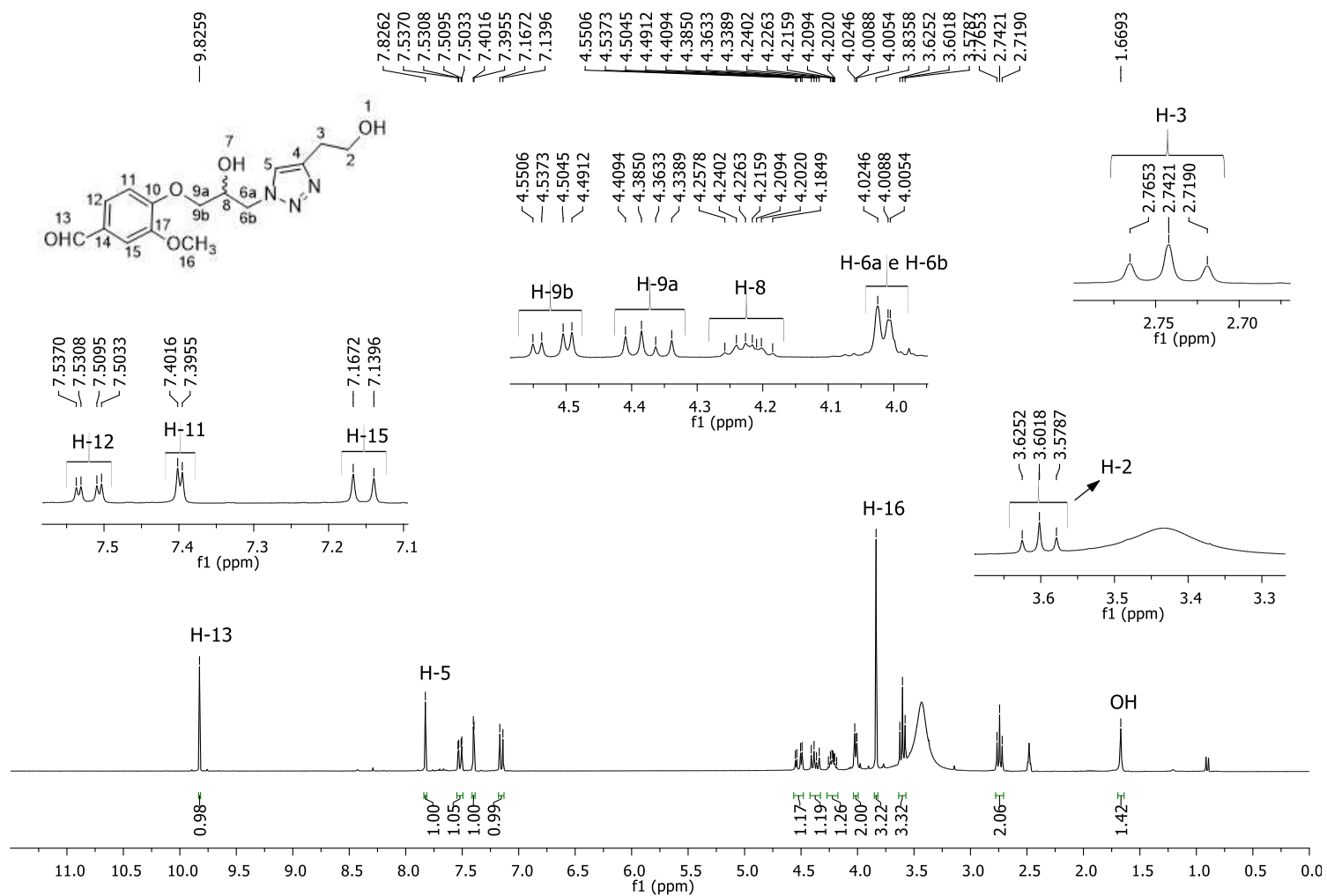


Figura 72 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3o**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

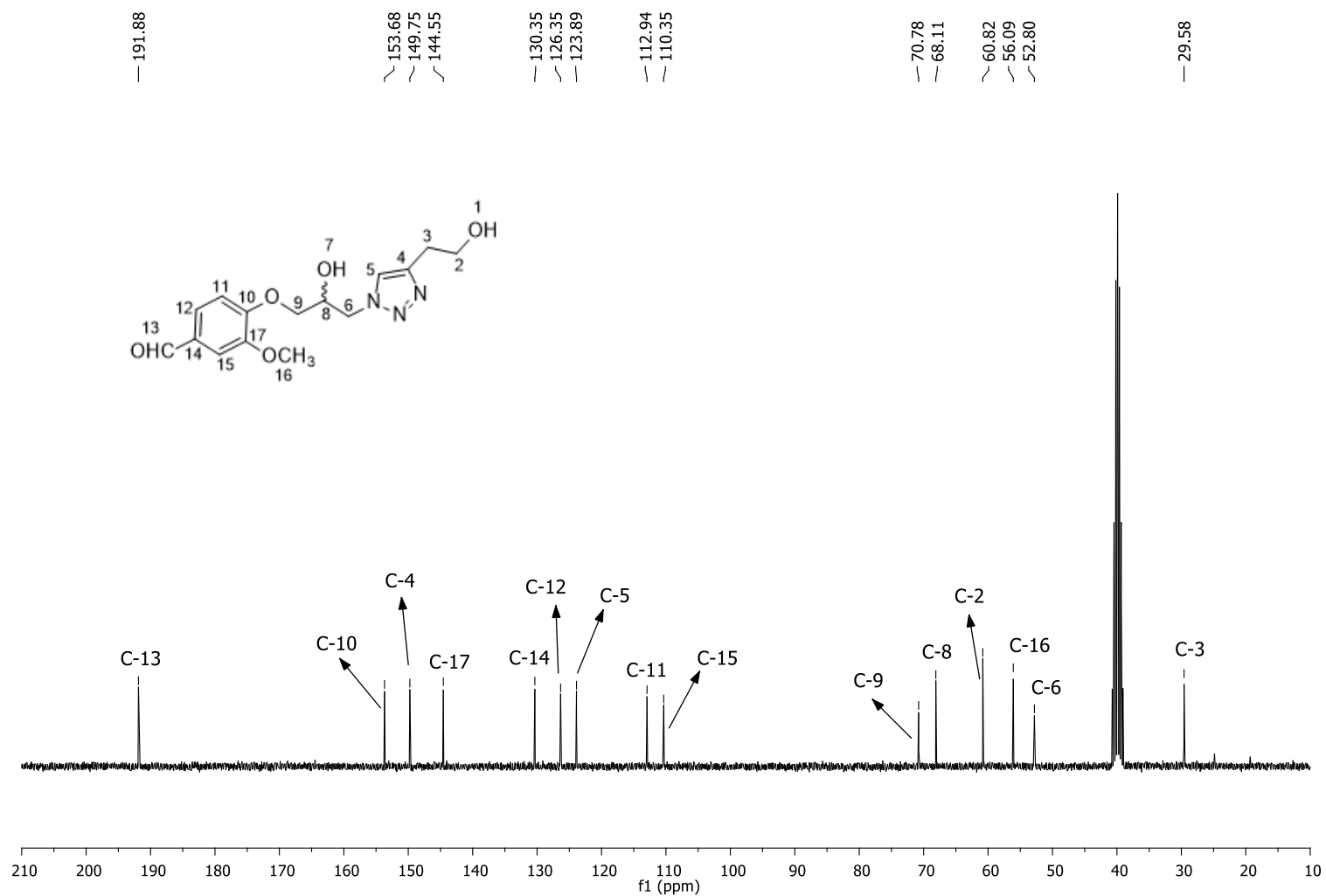


Figura 73 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **30**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

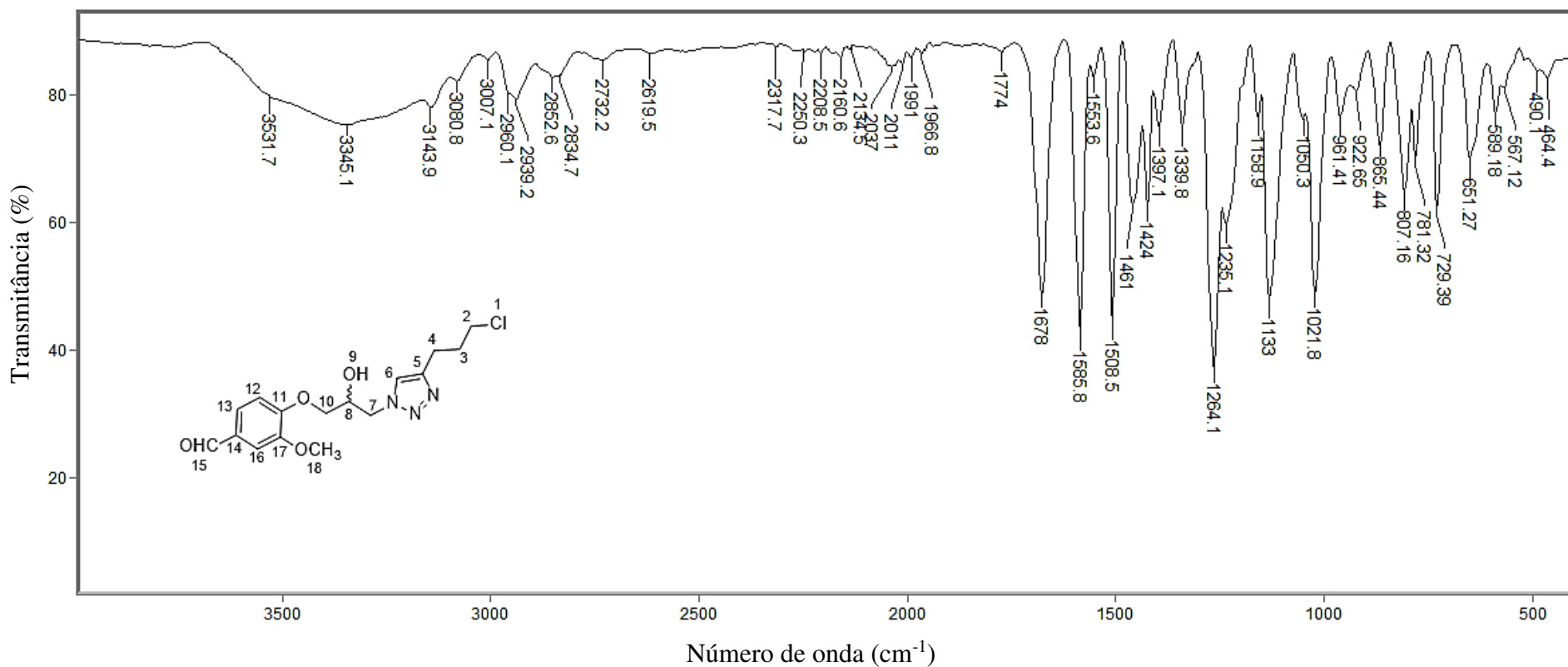


Figura 74 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3p**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

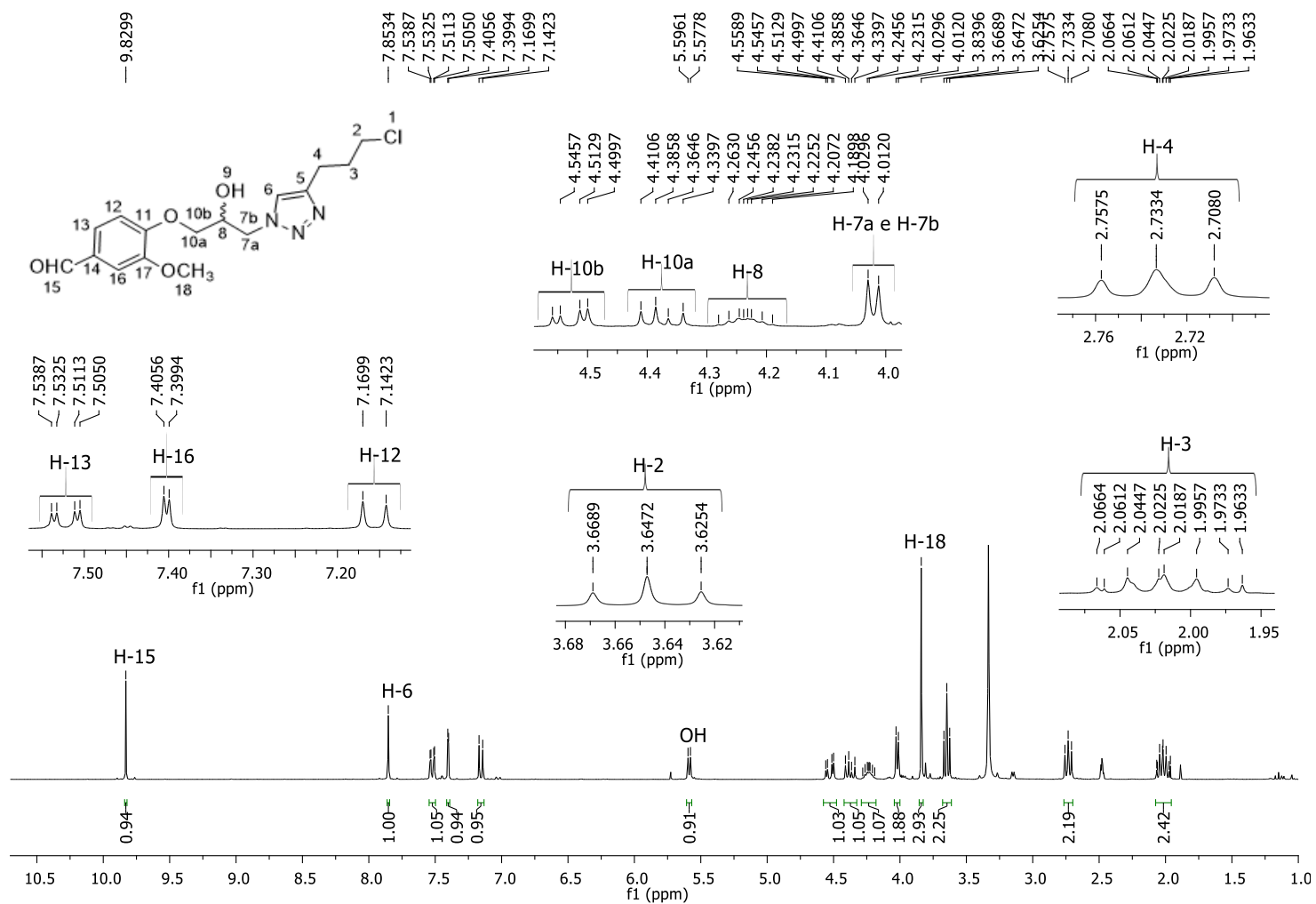


Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3p**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

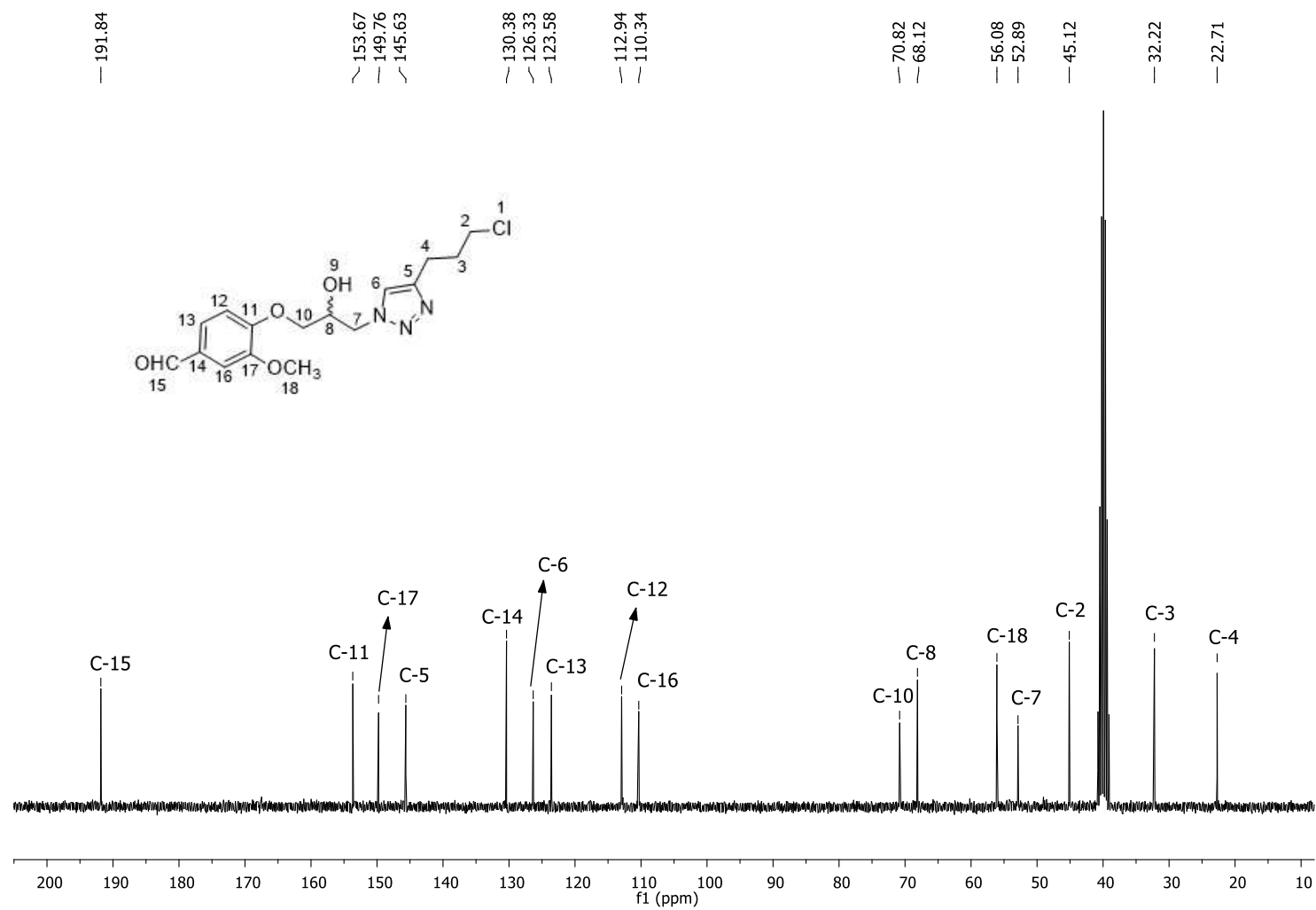


Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3p**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

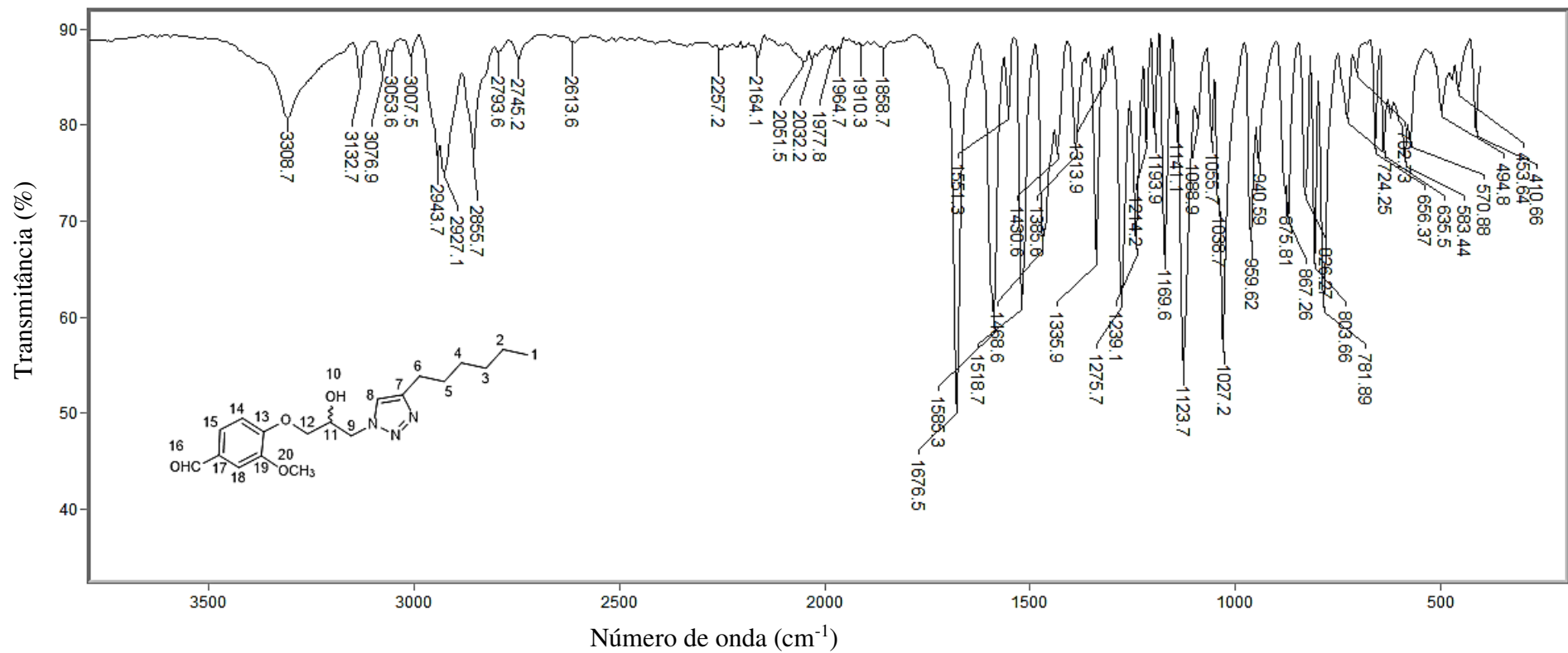


Figura 77 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3q**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

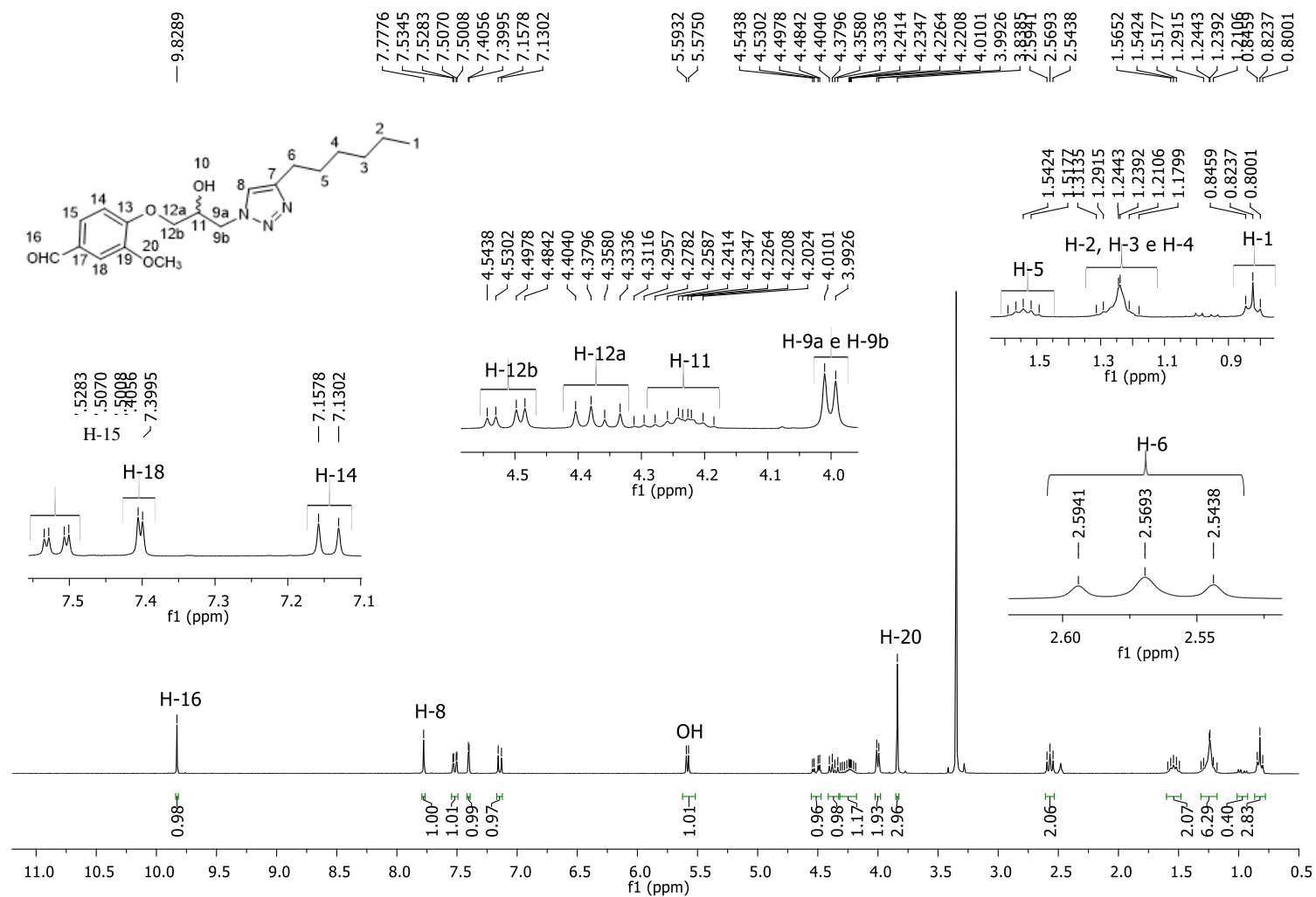


Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3q**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

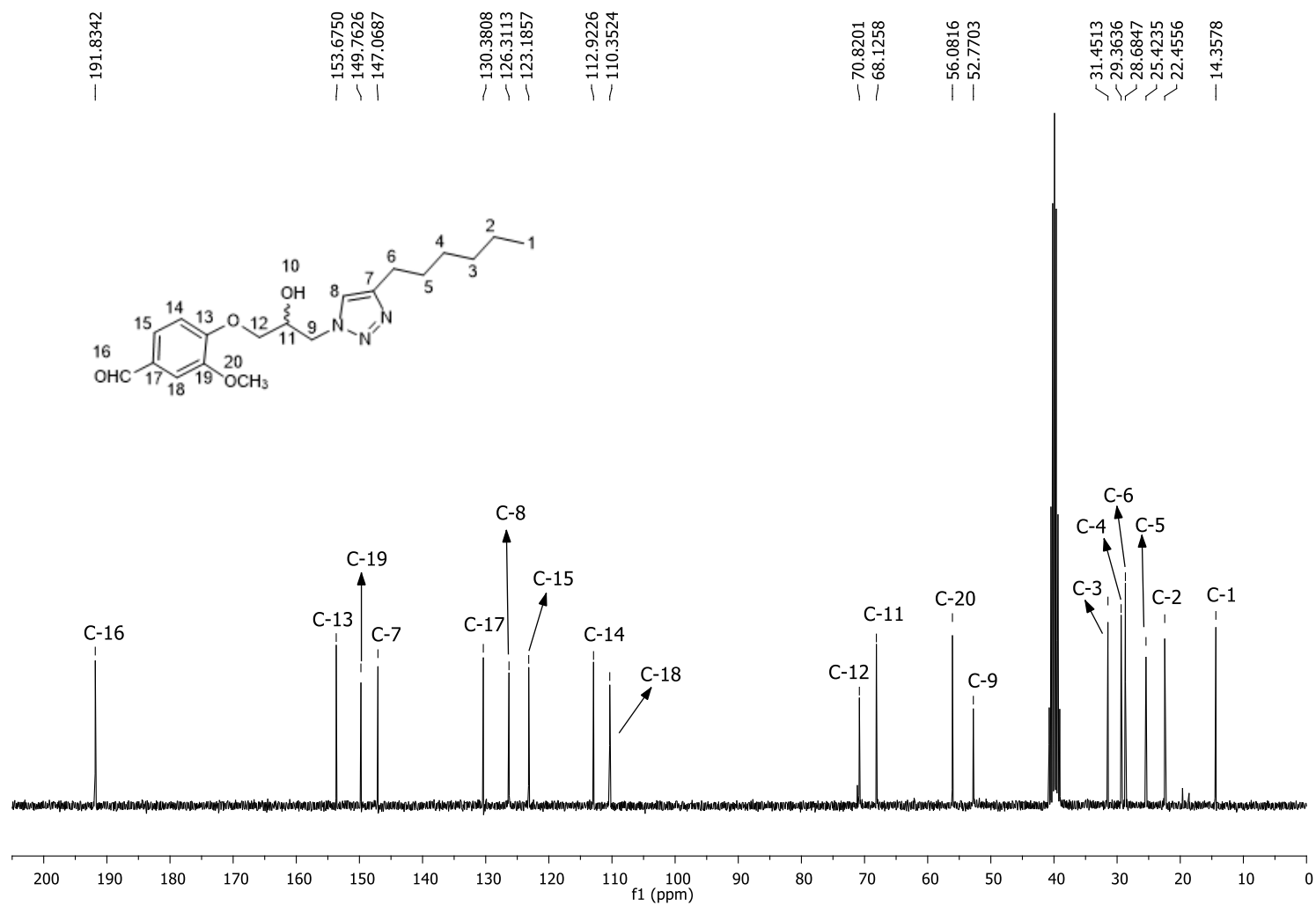


Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **3q**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

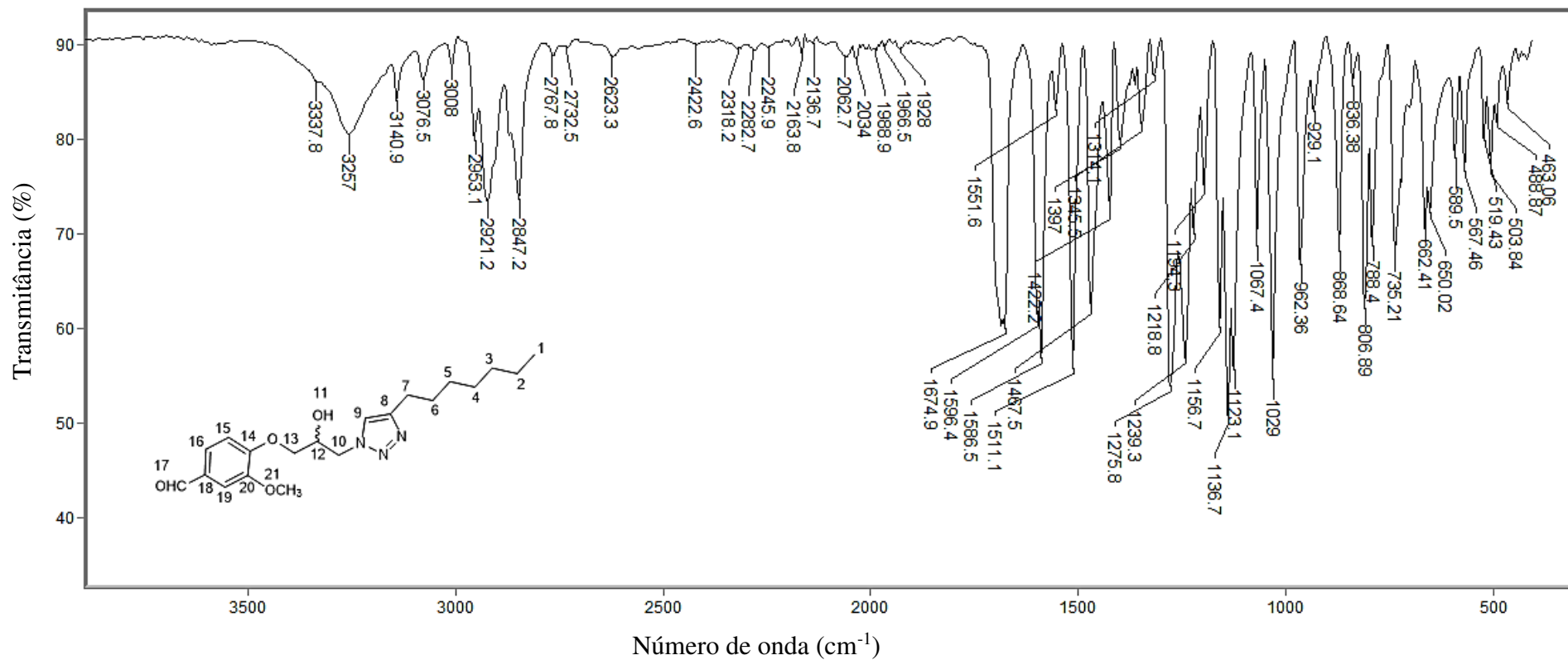


Figura 80 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3r**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

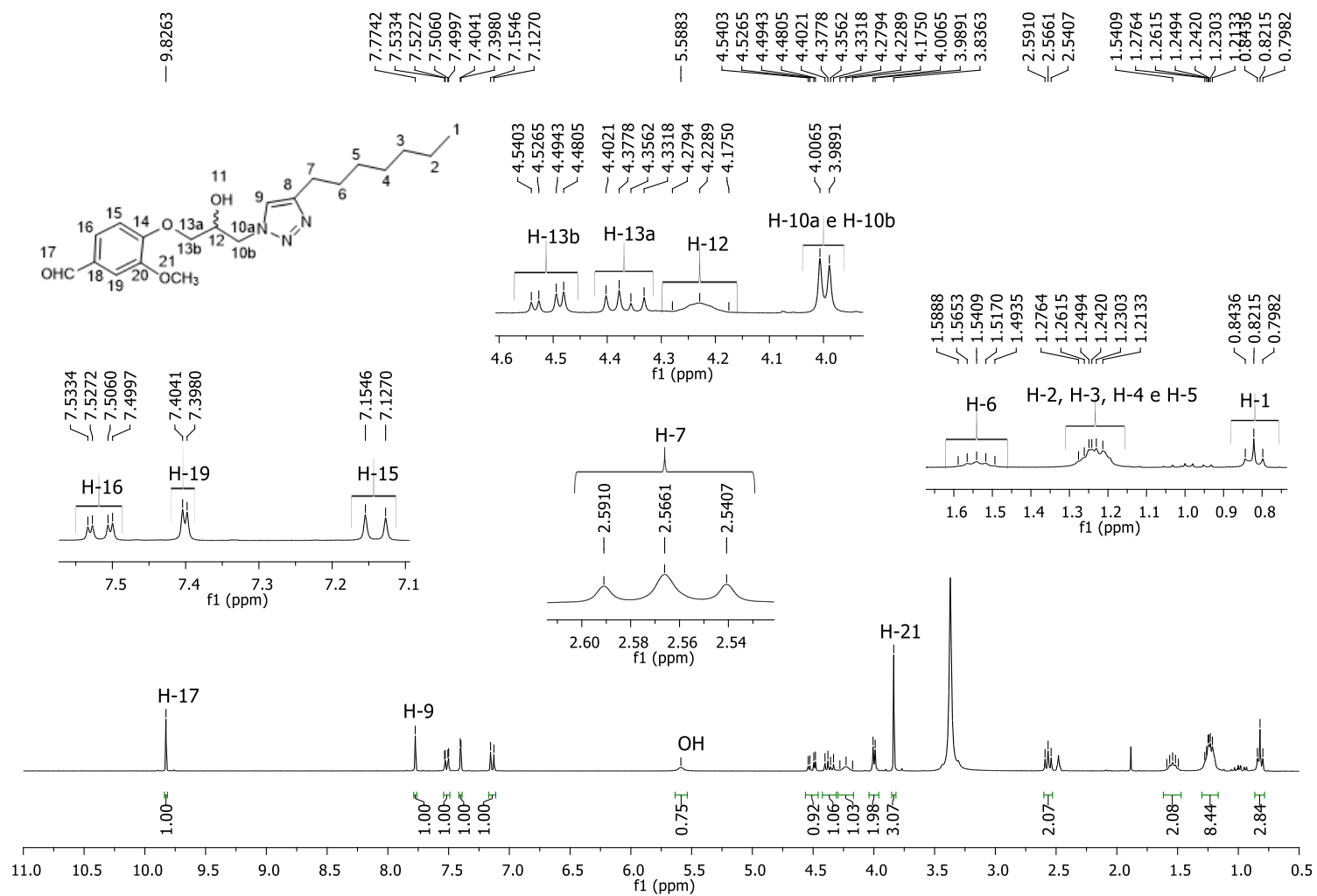


Figura 81 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3r**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

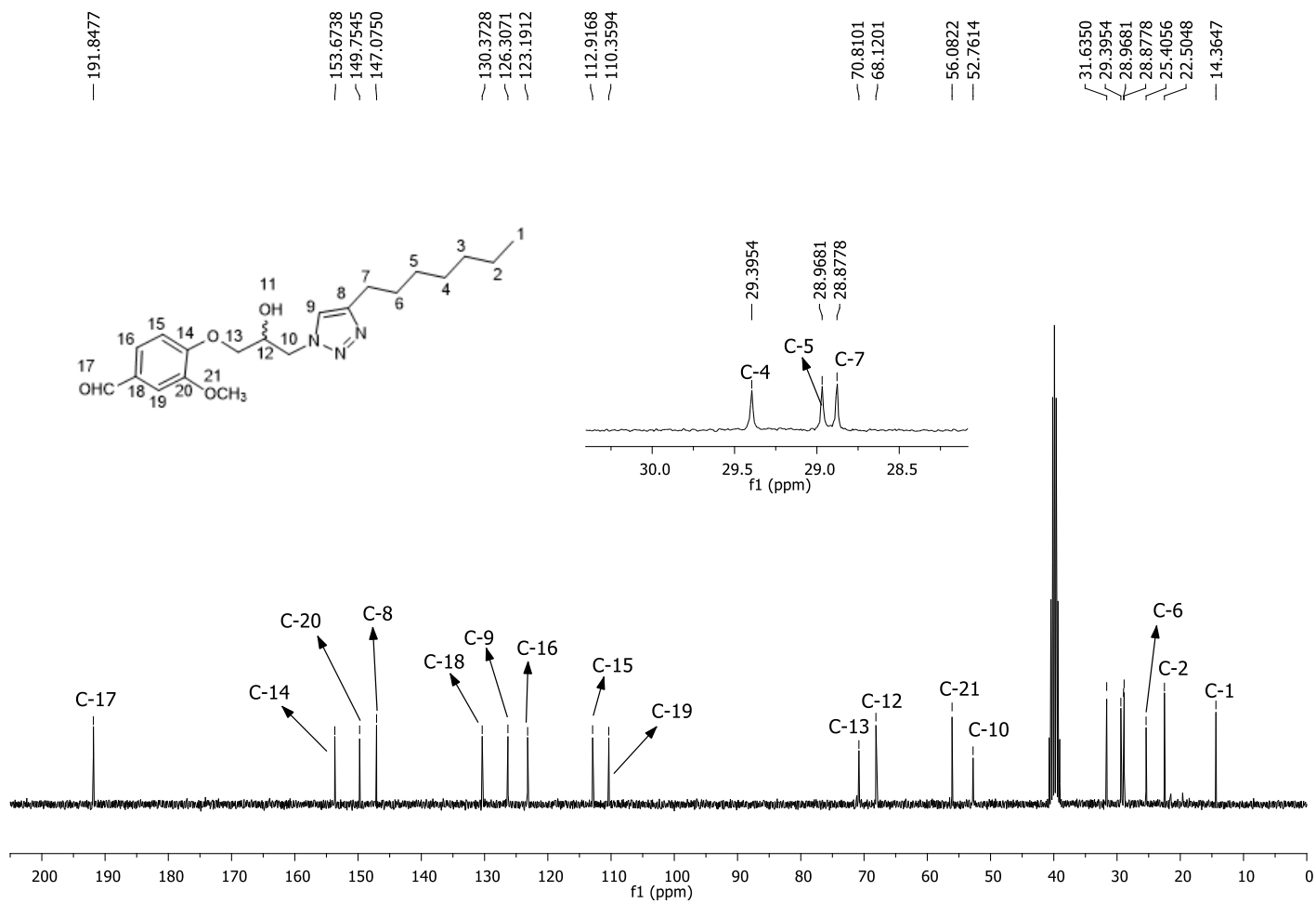


Figura 82 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3r**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

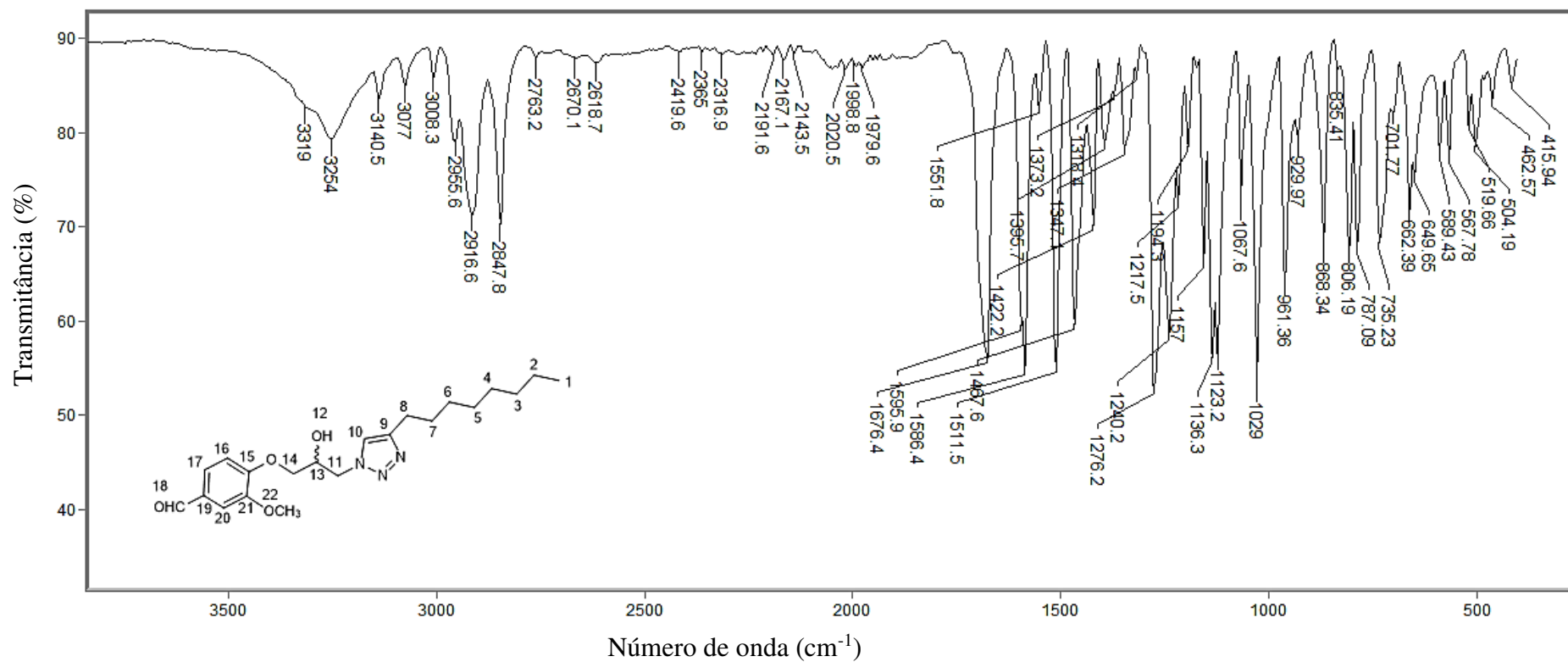


Figura 83 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3s**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

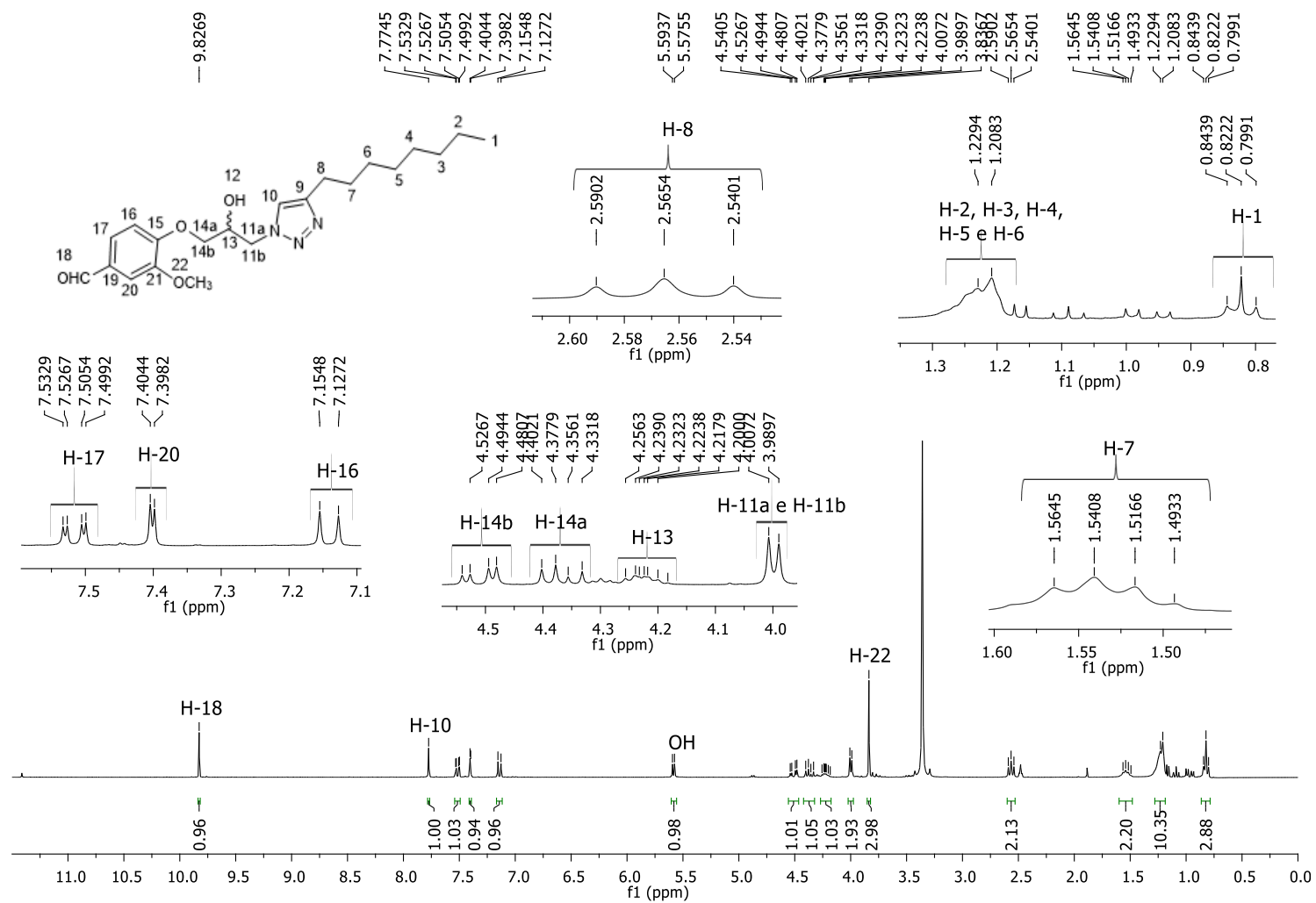


Figura 84 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3s**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.

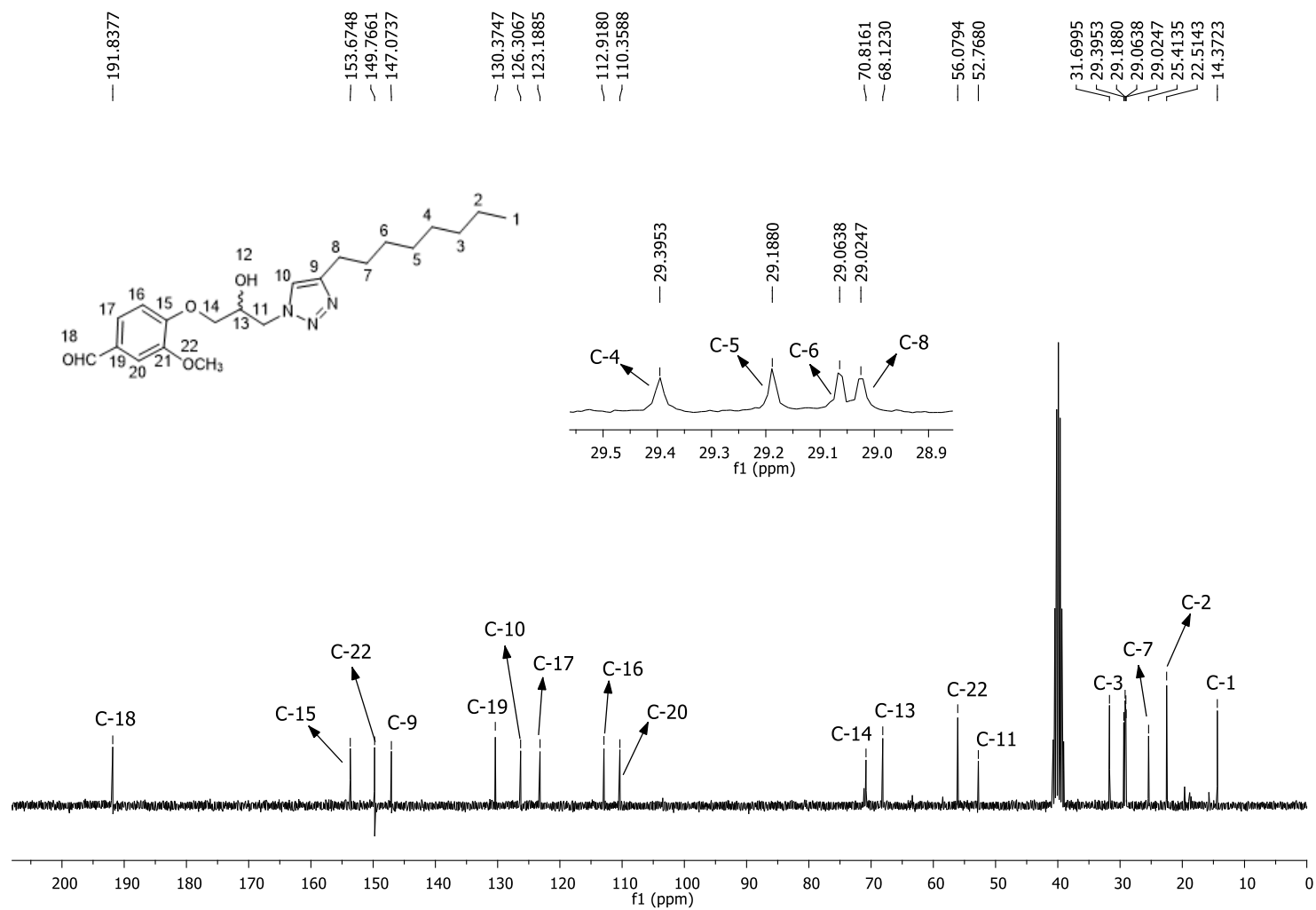


Figura 85 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3s**.
 Fonte: Elaborada pela própria autora.