

LARA COLA CARLETE

**SÍNTESE DE 2-ARILIDENO INDAN-1,3-DIONAS CONTENDO
PORÇÕES TRIAZÓLICAS E AVALIAÇÃO DE SUAS ATIVIDADES
CITOTÓXICA E FOTOPROTETORA**

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*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS-BRASIL
2017

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

T

C279s
2017

Carlete, Lara Cola, 1991-

Síntese de 2-arilideno idan-1, 3-dionas contendo porções triazólicas e avaliação de suas atividades citotóxica e fotoprotetora / Lara Cola Carlete. – Viçosa, MG, 2017.
xvi, 210f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Síntese orgânica. 2. Reações químicas.
3. Indan-1,3-diona. 4. Toxicologia. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.27

LARA COLA CARLETE

**SÍNTESE DE 2-ARILIDENO INDAN-1,3-DIONAS CONTENDO
PORÇÕES TRIAZÓLICAS E AVALIAÇÃO DE SUAS ATIVIDADES
CITOTÓXICA E FOTOPROTETORA**

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*.

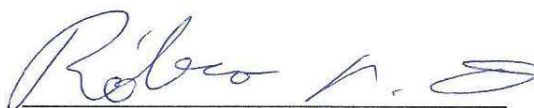
APROVADA: 27 de julho de 2017.



Antônio Jacinto Demuner



João Paulo Viana Leite



Róbson Ricardo Teixeira
(Orientador)

Dedico essa dissertação primeiramente a Deus.

Aos meus pais João Antônio e Lizandra Márjuri pelo amor incondicional e pelo exemplo de força e coragem.

E ao meu namorado Diego por todo amor, incentivo e cuidado.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus que me deu a vida, saúde e determinação para atingir meus objetivos.

À minha família, João Antônio Carlete, Lizandra Márjuri Pancoto Cola, Laisa Cola Carlete e João André Cola Carlete que são a base da minha sustentação. Agradeço pelo constante amor, carinho, compreensão, paciência e incentivo ao estudo, indispensáveis na trajetória deste trabalho e da minha vida.

Ao meu namorado, Diego Favero Dalcin, por ser tão importante na minha vida. Devido a seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor este trabalho pôde ser concretizado em razão das horas que estive ausente para a dedicação aos estudos.

A todos os familiares pelas orações e por terem contribuído, mesmo de forma indireta, para a realização desse trabalho.

Ao meu querido orientador, Professor Doutor Róbson Ricardo Teixeira, expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio incondicional que muito elevou os meus conhecimentos científicos e, sem dúvida, muito estimulou o meu desejo de querer, sempre, saber mais e a vontade constante de querer fazer melhor. Agradeço também a oportunidade que me foi dada de integrar seu Grupo de Pesquisa e reconhecimento, com gratidão, não só a confiança que em mim depositou, desde o início, mas também, o sentido de responsabilidade que me incumbiu em todas as fases do Projeto. Aos demais professores do Departamento de Química, agradeço os valiosos ensinamentos em sala de aula e as contribuições para minha formação profissional e pessoal. Aos funcionários, agradeço a forma atenciosa que sempre me trataram durante esse agradável período de estudo e convívio.

Aos meus colegas de mestrado, que se tornaram bons amigos ao longo dessa jornada, que fizeram parte desses momentos sempre me ajudando e incentivando. Em especial Poliana, Ana Paula, Ângela, Michelli, Marcos, Ian que participaram diretamente deste trabalho e me ajudaram em todos os momentos dando força e apoio. Sempre disponíveis e dispostos a ajudar. Aos demais colegas do grupo "*orgânica é bão demais*" e do Laboratório 428 pela companhia e por compartilharem experiências profissionais e pessoais.

Às minhas amigas Bruna e Jaíne pela amizade, apoio, carinho e por sempre estarem à disposição nos momentos em que eu precisei compartilhando alegrias, tristezas e confidências.

Aos Técnicos José Luiz Pereira, Cristiane Isaac e Márcio Alvarenga pelas análises que ajudaram na caracterização dos compostos sintetizados nesse trabalho.

À Universidade Federal de Viçosa (UFV) e ao Departamento de Química pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa. E a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo concedida.

Aos membros da banca examinadora que consentiram em participar da avaliação deste trabalho de pesquisa examinadora.

A todos vocês, o meu mais sincero agradecimento.

BIOGRAFIA

Lara Cola Carlete, filha de João Antônio Carlete e Lizandra Márjuri Pancoto Cola Carlete, nasceu em Castelo – Espírito Santo em 25 de outubro de 1991.

Em 2011 ingressou na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), onde concluiu o curso de Licenciatura em Química em agosto de 2015.

Neste mesmo ano ingressou no Programa de Pós-Graduação em Agroquímica da UFV (mestrado *stricto sensu*), tendo como área de concentração Síntese de Agroquímicos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
CAPÍTULO 1	1
APRESENTAÇÃO	1
1.1. ASPECTOS QUÍMICOS E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA INDAN-1,3-DIONA E SEUS DERIVADOS.....	1
1.2. A REAÇÃO DE KNOEVENAGEL E A SÍNTESE DE DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA	3
1.3. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TRABALHO.....	8
1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	9
CAPÍTULO 2	13
SÍNTESE DE DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO	13
2.1. INTRODUÇÃO	13
2.2. MATERIAL E MÉTODOS	20
2.2.1. Generalidades Metodológicas	20
2.3 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS	21
2.3.1. SÍNTESE DO 4-(PROP-2-IN-1-ILOXI) BENZALDEÍDO (2).....	21
2.3.2. SÍNTESE DA 2-(4-(PROP-2-IN-1-ILOXI)BENZILIDENO)-1 <i>H</i> -INDENO-1,3(2 <i>H</i>)-DIONA (3)	23
2.3.3. SÍNTESE DOS ÉSTERES SULFONATOS 4a-4i.....	24
2.3.4. SÍNTESE DAS AZIDAS ORGÂNICAS 5a-5q	31
2.3.5. SÍNTESE DOS COMPOSTOS TRIAZÓLICOS DERIVADOS DA INDAN 1,3-DIONA 6a-6q.....	41
2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	61
2.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
CAPÍTULO 3	89
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA CONTENDO NÚCLEOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS	89
3.1. INTRODUÇÃO	89
3.2. MATERIAL E MÉTODOS	92

3.2.1. Generalidades	92
3.2.2 Ensaio de Viabilidade Celular (MTT)	92
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	94
3.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
CAPÍTULO 4	101
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FOTOPROTETORA DOS DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA CONTENDO NÚCLEOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS	101
4.1. INTRODUÇÃO	101
4.2. MATERIAL E MÉTODOS	103
4.2.1. Avaliação da atividade fotoprotetora	103
4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	105
4.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
CONSIDERAÇÕES FINAIS	110
ANEXOS.....	112

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 1

Figura 1 - Estrutura geral de uma cetona e carbonos alfa e beta.....	1
Figura 2 - Estrutura geral de uma β -dicetona.....	1
Figura 4 - Derivados bioativos da indan-1,3-diona (1).....	3
Figura 5 - Derivados de cumarinas com propriedades biológicas.....	6
Figura 6 - Estrutura geral dos derivados da indan-1,3-diona contendo núcleos triazólicos.....	7

LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 2

Figura 1 - Exemplos de compostos bioativos heterocíclicos.....	14
Figura 2 - Estruturas dos sistemas triazólicos vicinais (1,2,3-triazol) e simétrico (1,2,4-triazol).....	15
Figura 3 - Estruturas de alguns compostos 1,2,3-triazólicos e suas bioatividades.....	17
Figura 4 - Produto natural resveratrol (a) e análogos modificados com anel triazólico (b).....	17
Figura 5 - Estruturas das substâncias sintetizadas a partir da indan-1,3-diona.....	19
Figura 6 - Estruturas e rendimentos dos ésteres sulfonatos sintetizados.....	25
Figura 7 - Estruturas e rendimentos das azidas sintetizadas.....	32
Figura 8 - Estruturas e rendimentos das azidas sintetizadas a partir de brometos e cloretos de benzila.....	32
Figura 9 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2	66
Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2	67
Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2	68
Figura 12 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 3	73
Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3	74
Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3	75
Figura 15 - Valores de deslocamento químico de átomos de carbono do anel benzênico contendo um substituinte NO_2 (FRESENIUS et al., 1989).....	78
Figura 16 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto 6f	79
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 6f	80
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 6f	81
Figura 19 - Proposta de ciclo catalítico para a reação CuAAC.....	84

LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 3

Figura 1 - Efeito citotóxico dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona contra a linhagem B16-F10.....	94
Figura 2 - Efeito citotóxico dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona sobre a linhagem HepG2.....	95
Figura 3 - Compostos derivados da indan-1,3-diona mais ativos contra a linhagem B16-F10 e HepG2 na concentração de 100 μM	96

Figura 4 - Estruturas das 2-arilideno indan-1,3-dionas sintetizadas por SOUZA (2016).....	97
---	----

LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 4

Figura 1 - Estruturas dos compostos que apresentaram melhor desempenho nos testes de avaliação de atividade fotoprotetora.	107
---	-----

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE ESQUEMAS DO CAPÍTULO 1

Esquema 1 - Síntese da indan-1,3-diona via condensação de Claisen cruzada.	2
Esquema 2 - Condensação do malonato de dietila com formaldeído.	4
Esquema 3 - Condensação do benzaldeído com acetoacetato de etila.	4
Esquema 4 - Síntese da lumefantrina.	5
Esquema 5 - Reações de Knoevenagel catalisadas por InCl_3	6
Esquema 6 - Reação da indan-1,3-diona com aldeídos aromáticos para a formação de derivados contendo grupos arilideno.	7

LISTA DE ESQUEMAS DO CAPÍTULO 2

Esquema 1 - Estruturas dos sistemas triazólicos vicinais (1,2,3-triazol) e simétrico (1,2,4-triazol).	15
Esquema 2 - Reação CuAAC.	16
Esquema 3 - Análise retrosintética para a preparação dos derivados da indan-1,3-diona 6a-6q	62
Esquema 4 - Rota sintética envolvida na preparação dos derivados 6a-6q	63
Esquema 5 - Proposta mecanística para a obtenção do composto 2	64
Esquema 6 - Proposta de mecanismo para a síntese do composto 3	70

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELA DO CAPÍTULO 3

Tabela 1 - Valores de IC ₅₀ ($\mu\text{mol L}^{-1}$) obtidos nos ensaios de avaliação de citotoxicidade para os derivados da indan-1,3-diona I-XVII	98
--	----

LISTA DE TABELAS DO CAPÍTULO 4

Tabela 1 - Relação efeito eritemogênico (EE) versus intensidade da radiação (I) conforme o comprimento de onda (λ)	105
Tabela 2 - Valores do FPS determinados para os compostos 6a–6q	105
Tabela 3 - Tipos de pele e fatores de proteção recomendados	107

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Angström
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dupleto
d _{ap}	Dupleto aparente
dd	Dupleto duplo
CDCl ₃	Diclorometano deuterado
δ	Deslocamento químico
R _f	Fator de retenção
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
MHz	Megahertz
m	Multiplete
$\bar{\nu}$	Número de onda
P.A.	Para análise
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
ATR	Reflectância Total Atenuada
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
s	Simpleto
sept	Septeto
sl	Simpleto largo
T _f	Temperatura de fusão
t	Triplete
t _{ap}	Triplete aparente
dt	Triplete duplo
v/v	Volume/volume

RESUMO

CARLETE, Lara Cola, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2017. **Síntese de 2-aryliden indan-1,3-dionas contendo porções triazólicas e avaliação de suas atividades citotóxica e fotoprotetora.** Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

A indan-1,3-diona é um importante material de partida que vem sendo utilizado em várias transformações orgânicas devido, em parte, a algumas de suas características tais como seu baixo custo, facilidade de manipulação, apresentar baixa toxicidade e fornecer produtos com elevados rendimentos. Além de sua importância como bloco construtor em síntese orgânica, a indan-1,3-diona e seus derivados possuem importantes propriedades biológicas associadas. Dentro deste contexto, o presente trabalho teve por objetivo sintetizar e avaliar as atividades citotóxica e fotoprotetora de uma série de dezessete compostos derivados da indan-1,3-diona contendo o núcleo 1,2,3-triazólico. A preparação da série de compostos envolveu, inicialmente, a reação de condensação de Knoevenagel, catalisada por cloreto de zirconila, entre o 4-(prop-2-in-1-iloxy)benzaldeído e a indan-1,3-diona, o que resultou na formação da 2-(4-(prop-2-in-1-iloxy)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona. Este derivado propargilado da indan-1,3-diona foi, subsequentemente, submetido a reação “click” ou CuAAC (reação de cicloadição (C) entre um alcino terminal (A) e uma azida (A), catalisada por Cobre(I) (Cu)) com diferentes azidas benzílicas, resultando na formação dos derivados triazólicos. A citotoxicidade dos compostos sintetizados foi avaliada contra as linhagens celulares B16F10 (melanoma murino) e HepG2 (carcinoma hepatocelular). Os derivados 2-(4-((1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**6b**) e 2-(4-((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**6c**) apresentaram as atividades mais pronunciadas frente à linhagem celular HepG2. Com respeito à atividade fotoprotetora dos compostos sintetizados, os maiores valores de fator de proteção solar (FPS) encontrados foram para os compostos 2-(4-((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**6c**), 2-(4-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**6h**), 2-(4-((1-(4-isopropilbenzil)-

1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**6j**) e 2-(4-((1-(3-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**6o**). No entanto, o composto mais promissor foi **6h**, o qual apresentou o maior valor de FPS (aproximadamente igual a 6) e conseqüentemente melhor atividade fotoprotetora. Os resultados dos ensaios biológicos apontam para o fato de que os derivados da indan-1,3-diona contendo porções triazólicas podem ser explorados em futuros trabalhos direcionados ao desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer bem como novos protetores solares.

ABSTRACT

CARLETE, Lara Cola, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2017. **Synthesis of 2-arylidene indan-1,3-diones bearing triazolic portions and evaluation of their cytotoxic and photo protection activities.** Advisor: Róbson Ricardo Teixeira

The indan-1,3-dione is an important starting material that has been utilized in several important organic transformations due to, in part, some interesting features related to this compound including its low cost, easy of handle, low toxicity, and the fact that it affords products with high yields. In addition to its importance as a building block in organic synthesis, the indan-1,3-dione and its derivatives present several relevant biological activities. The present investigation was aimed to synthesize a series of indan-1,3-dione derivatives possessing 1,2,3-triazole portions and evaluate their *in vitro* cytotoxic and photo protection activities. The synthesis of seventeen triazolic derivatives of indan-1,3-dione involved, initially, the zirconyl chloride Knoevenagel condensation of 4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldehyde and indan-1,3-dione, affording 2-(4-(prop-1-yn-1-yloxy)benzylidene)-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione. This propargilated derivative, in turn, was submitted to the click or CuAAC (copper(I)-catalyzed (Cu) azide (A)-alkyne (A) cycloaddition (C)) reaction with several benzylic azides, which afforded the triazolic derivatives. The cytotoxicity of the synthesized compounds was assessed against B16F10 (murine melanoma) and HepG2 (liver hepatocellular) cell lines. The compounds 2-(4-((1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzylidene)-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione (**6b**) and 2-(4-((1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzylidene)-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione (**6b**) were the most active ones displaying activity on HepG2 cell lines. Concerning the photo protection activity, the highest sun protection factor (SPF) values were related to 2-(4-((1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzylidene)-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione (**6c**), 2-(4-((1-(4-trifluoromethoxy)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzylidene)-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione (**6h**), 2-(4-((1-(4-isopropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzylidene)-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione (**6j**), and 2-(4-((1-(3-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzylidene)-1*H* indene1,3(2*H*)-dione (**6o**). However, the most promising compound was **6h**, which presented the highest

SPF (approximately equal to 6) and, therefore, the best photo protection activity. The results of the biological assays point to the fact that the indan-1,3-dione derivatives containing triazolic portions can be explored in future investigations aimed to the discovery of new agents to treat cancer as well as new sun light protectors.

CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO

1.1. ASPECTOS QUÍMICOS E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA INDAN-1,3-DIONA E SEUS DERIVADOS

A função orgânica cetona é caracterizada pela presença de um grupo carbonila (C=O) ligado a dois grupos alquila e/ou arila. Nestes compostos, são denominados carbonos α aqueles que estão diretamente ligados ao grupo carbonila; os átomos de carbono que se encontram ligados aos carbonos α são designados de carbonos β (Figura 1) e assim sucessivamente (COSTA *et al.*, 2003a; SOLOMONS *et al.*, 2010).

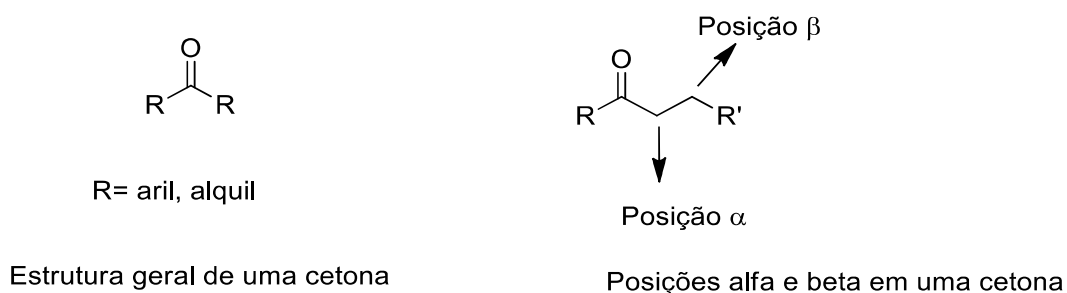


Figura 1 - Estrutura geral de uma cetona e carbonos alfa e beta.

As β -dicetonas ou 1,3-dicetonas (Figura 2) são compostos dicarbonílicos caracterizados por apresentarem duas carbonilas separadas por um grupo metileno substituído ou não (SILVA JÚNIOR, 2011).

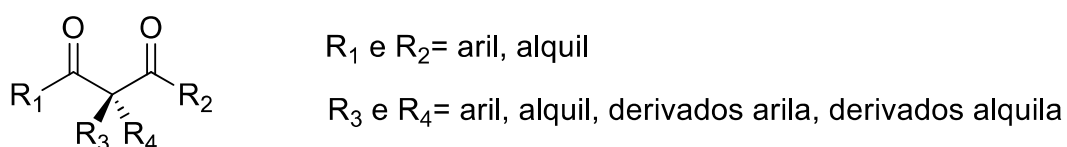


Figura 2 - Estrutura geral de uma β -dicetona.

Um exemplo de β -dicetona é a indan-1,3-diona (**1**) cuja estrutura está representada na Figura 3 (p.2). Trata-se de uma dicetona aromática, de

coloração amarela e é um ácido moderadamente forte, possuindo $pK_a = 7,2$ (JACOB *et al.*, 2000; SIGALOV *et al.*, 2014).

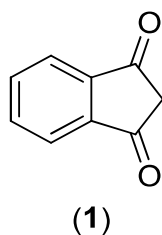
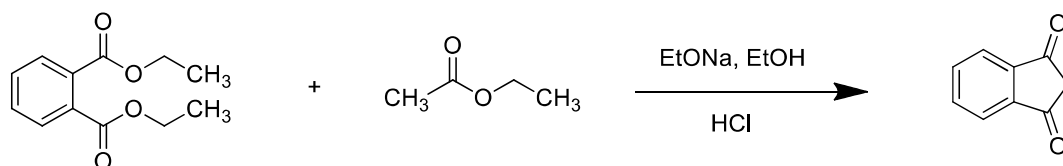


Figura 3 - Estrutura química da indan-1,3-diona (1).

A síntese desta substância ocorre via condensação de Claisen cruzada entre o ftalato de dietila e o acetato de etila (Esquema 1), tendo como base o etóxido de sódio e o etanol como solvente (COSTA *et al.*, 2003b).



Esquema 1 - Síntese da indan-1,3-diona via condensação de Claisen cruzada. A indan-1,3-diona (1) é um importante material de partida que vem sendo utilizado em várias transformações orgânicas devido a algumas de suas características tais como seu baixo custo, facilidade de manipulação, apresentar baixa toxicidade, além de fornecer produtos com elevados rendimentos (ASADIL e ZIARANIL, 2015; AITHA *et al.*, 2017). Fármacos, corantes, materiais semicondutores e foto-semicondutores são exemplos de produtos que podem ser preparados a partir da indan-1,3-diona (1) e seus derivados (SIGALOV *et al.*, 2008).

Derivados da indan-1,3-diona que possuem grupos arila ligados à posição 2 são de interesse tecnológico devido às suas propriedades antioxidantes, como reguladores de reações de polimerização e como estabilizadores de polímeros (SANTOS *et al.*, 2007).

Além de sua importância como bloco construtor em síntese orgânica, a indan-1,3-diona (**1**) e seus derivados possuem importantes propriedades biológicas associadas, como exemplificado na Figura 4 para os compostos (I) e (II) que apresentam, respectivamente, atividade antitubercular (KARTHIK *et al.*, 2008) e antitumoral (INAYAMA *et al.*, 1976).

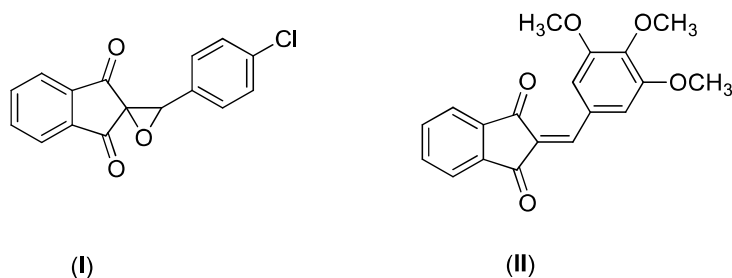
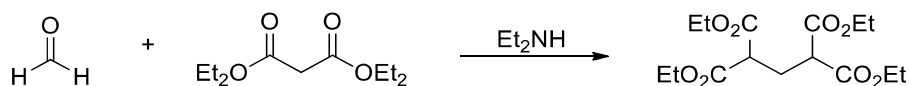


Figura 4 - Derivados bioativos da indan-1,3-diona (**1**).

As indan-1,3-dionas também estão envolvidas em outros processos biológicos tais como na inibição da biossíntese de prostaglandinas e da atividade da β -glucuronidase, fosforilação oxidativa de mitocôndrias, modificadores de amino ácidos e peptídeos (DOS SANTOS *et al.*, 2007). Outras importantes bioatividades apresentadas por derivados da indan-1,3-diona incluem atividades antimicrobiana, anticoagulante (JEYACHANDRAN e RAMES, 2011), inseticida (KILGORE *et al.*, 1942) e antifúngica (MEENA *et al.*, 2006).

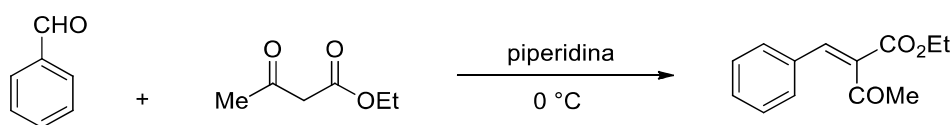
1.2. A REAÇÃO DE KNOEVENAGEL E A SÍNTESE DE DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA

Indan-1,3-dionas contendo grupos 2-arilideno podem ser obtidos via reação de condensação de Knoevenagel. Em 1894, Emil Knoevenagel, publicou um trabalho, no *Chemische Berichte*, sobre a condensação entre o formaldeído e o malonato de dietila, na presença de dietilamina, obtendo o produto *bis* aduto mostrado no Esquema 2 (p.4) (APPATURI *et al.*, 2017).



Esquema 2 - Condensação do malonato de dietila com formaldeído.

Posteriormente, Knoevenagel desenvolveu a condensação do benzaldeído com acetoacetato de etila, na presença da piperidina como catalisador, a 0 °C, o que resultou na obtenção do acetoacetato de etila benzilideno como único produto (Esquema 3) (KÜRTI e CZAKÓ, 2005).



Esquema 3 - Condensação do benzaldeído com acetoacetato de etila.

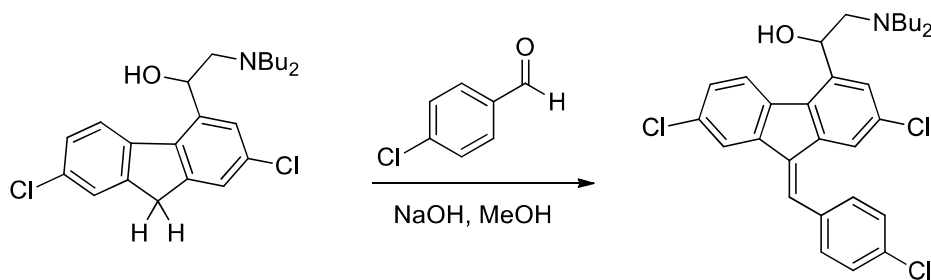
Dessa forma, a reação de condensação de Knoevenagel ficou conhecida como uma reação que forma ligações carbono-carbono, entre um aldeído/cetona e grupos metilênicos ativados, para produzir compostos dicarbonílicos α,β -insaturados e compostos relacionados (MARTÍNEZ *et al.*, 2017).

A reação de Knoevenagel pertence à classe geral das condensações do tipo aldólica, catalisadas por bases. Trata-se de um processo de adição nucleofílica de um carbânion a um grupo carbonila, seguida de desidratação originando compostos dicarbonílicos α,β -insaturados. A carbonila, geralmente, é aquela de um aldeído ou de uma cetona, enquanto que o carbânion pode assumir algumas variações, podendo ser secundário ou terciário, porém sempre proveniente de compostos contendo hidrogênios ácidos como por exemplo a malononitrila, o ácido de Meldrum e a indan-1,3-diona (DHAKSHINAMOORTHY, *et al.*, 2013).

Comumente, esta reação de condensação é realizada em condições homogêneas na presença de bases orgânicas como, por exemplo, piperidina, aminas, amônia e sais de amônio. Porém, nos últimos anos, a condensação de

Knoevenagel têm empregado catalisadores heterogêneos, como por exemplo ácidos de Lewis e líquidos iônicos, que podem ser separados e reciclados (TANGALE *et al.*, 2016).

Os produtos α , β -insaturados obtidos pela condensação de Knoevenagel têm sido amplamente utilizados como intermediários na síntese de produtos farmacêuticos, cosméticos, alimentos e agroquímicos (APPATURI *et al.*, 2017). Um exemplo, que pode ser observado no Esquema 4, é a síntese da lumefantrina, um dos componentes do medicamento antimalárico Coartem® (BEUTLER *et al.*, 2007).



Esquema 4 - Síntese da lumefantrina.

A reação de Knoevenagel também é bastante empregada na síntese de cumarinas e seus derivados, que são importantes matérias-primas para a produção de cosméticos, perfumes e compostos com aplicações farmacêuticas como antimicrobianos e quimioterápicos. O processo consiste na condensação de aldeídos salicílicos com ácidos ou ésteres malônicos na presença de uma base fraca (REVANKAR *et al.*, 2017). A Figura 5 (p.6) mostra derivados de cumarinas que apresentam propriedades anti-HIV (III) (ONG *et al.*, 2011) e anticâncer (IV) (KIM e PARK, 2004).

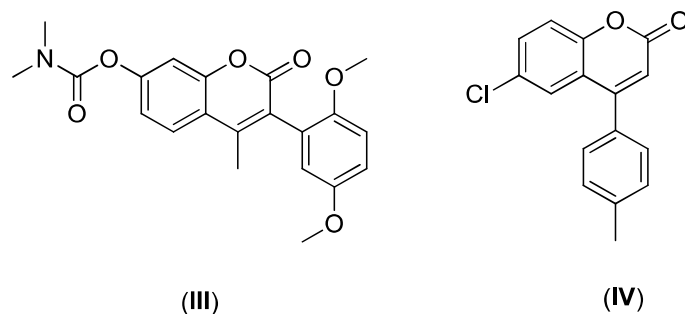
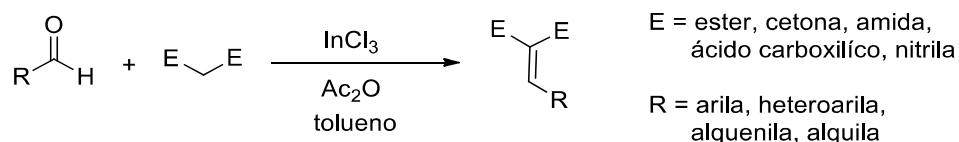


Figura 5 - Derivados de cumarinas com propriedades biológicas.

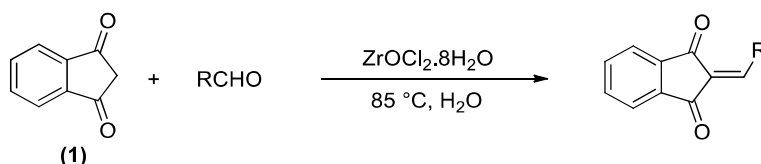
Processos de condensação de Knoevenagel catalisado por ácidos de Brönsted e ácidos de Lewis são conhecidos como, por exemplo, aquele descrito por Ogiwara e colaboradores (2015) utilizando como catalisador o ácido de Lewis cloreto de índio(III), em reações de Knoevenagel entre aldeídos e diversos compostos contendo grupos metilênicos ativados (Esquema 5). Os produtos de condensação foram obtidos com rendimentos de até 98% e as reações foram promovidas por anidrido acético.



Esquema 5 - Reações de Knoevenagel catalisadas por InCl_3 .

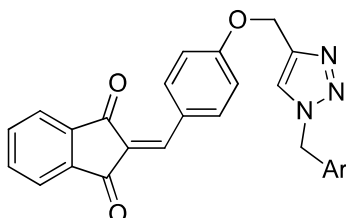
Considerando catalisadores ácidos de Lewis, o cloreto de zirconila octaidratado ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) tem atraído a atenção dos químicos orgânicos devido à sua baixa toxicidade, por ser reciclável e ser um catalisador versátil que vem sendo utilizado em importantes reações envolvendo compostos orgânicos (MOSADDEGH *et al.*, 2012; SANGSHETTI *et al.*, 2008; MOHAMMADPOOR-BALTORK *et al.*, 2007). Além disso, ele apresenta elevada estabilidade frente ao ar e à umidade, é de fácil manipulação e de baixo custo (KARAMI e KIANI, 2011).

Empregando o catalisador de zircônio previamente mencionado, Souza (2016) desenvolveu uma metodologia para a preparação de uma série de 2-arilideno indan-1,3-dionas empregando as condições descritas no Esquema 6.



Esquema 6 - Reação da indan-1,3-diona com aldeídos aromáticos para a formação de derivados contendo grupos arilideno.

A indan-1,3-diona (**1**) e seus derivados representam um importante *scaffold* a ser explorado devido às suas diversas atividades biológicas. Outro tipo de unidade estrutural que apresenta várias e importantes atividades biológicas são os 1,2,3-triazóis (DHEER *et al.*, 2017). Dentro deste contexto, o presente trabalho de investigação objetivou a síntese de uma série de derivados da indan-1,3-diona contendo núcleos 1,2,3-triazólicos (estrutura geral mostrada na Figura 6 e a avaliação das atividades citotóxica e fotoprotetora destes derivados.



Onde: Ar= Diferentes grupos aromáticos

Figura 6 - Estrutura geral dos derivados da indan-1,3-diona contendo núcleos triazólicos.

A obtenção da porção 2-arilideno indan-1,3-diona foi realizada via condensação de Knoevenagel catalisada por cloreto de zirconila octaidratado ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$). Já a instalação da porção triazólica foi realizada via reação “click”.

1.3. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TRABALHO

Como recurso terapêutico, diversos compostos já foram sintetizados, como potenciais agentes para o tratamento de várias patologias.

Dentro desta perspectiva e considerando a necessidade de obtenção de novos fármacos cada vez mais específicos, eficientes e que possuam menos efeitos colaterais, um dos propósitos deste trabalho foi avaliar a atividade citotóxica, contra linhagens de células cancerígenas, dos compostos de estrutura geral mostrada na Figura 6 objetivando a identificação de possíveis novos compostos que possam ser desenvolvidos como quimioterápicos para o tratamento do câncer. Essa doença atinge milhões de pessoas ao redor do mundo e as medicações atualmente disponíveis para o tratamento da mesma apresenta sérios problemas de toxicidade e administração aos pacientes.

Outro problema que abrange muitas pessoas é o câncer de pele, causado, principalmente, pela exposição excessiva à radiação solar. Uma medida preventiva importante com respeito ao câncer de pele é a utilização de protetores solares. Ao longo dos anos tem-se verificado um interesse na pesquisa por novos fotoprotetores, visando obter formulações capazes de oferecer uma ampla proteção da pele aos efeitos nocivos resultantes da exposição à radiação solar. Diante disso, o presente trabalho também objetivou avaliar a atividade fotoprotetora dos compostos de estrutura geral apresentada na Figura 6 (p.9) visando identificar neste *scaffold* compostos capazes de atuar como promissores protetores solares.

1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APPATURI, J. N.; SELVARAJ, M.; HAMID, S. B. A. Synthesis of 3-(2-furylmethylene)-2,4-pentanedione using DL-alanine functionalized MCM-41 catalyst via Knoevenagel condensation reaction. *In press, Microporous and Mesoporous Materials*, 2017, doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.03.031.
- AITHA, A.; YENNAM, S.; BEHERA, M.; ANIREDDY, J. S. Synthesis of spiroindene-1,3-dione isothiazolines via a cascade Michael/1,3-dipolar cycloaddition reaction of 1,3,4-oxathiazol-2-one and 2-arylidene-1,3-indandiones. *Tetrahedron Letters*, v. 58, p. 578-581, 2017.
- ASADIL, S.; ZIARANIL, G. M. The molecular diversity scope of 1,3-indandione in organic synthesis. *Molecular Diversity*, v. 20, p. 111-152, 2015.
- BEUTLER, U.; FUENFSCHILLING, P. C.; STEINKEMPER, A. An improved manufacturing process for the antimalaria drug coartem. Part II. *Organic Process Research & Development*, v. 11, p. 341-345, 2007.
- COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. Substâncias carboniladas e derivados. Capítulo 1, p. 17-211, Porto Alegre: Bookman, 2003a.
- COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. Substâncias carboniladas e derivados. Capítulo 2, p. 290, Porto Alegre: Bookman, 2003b.
- DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, v. 71, p. 30-54, 2017.
- DHAKSHINAMOORTHY, A.; OPANASENKO, M.; CEJKA, J.; GARCIA, H. Metal-organic frameworks as solid catalysts in condensation reactions of carbonyl groups. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 355, p. 247-268, 2013.
- INAYAMA, S.; MAMOTO, K.; SHIBATA, T.; HIROSE, T. Structure and antitumor activity relationship of 2-arylidene-4-cyclopentene-1,3-diones and 2-

arylideneindan-1,3-diones. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 19, p. 433-436, 1976.

JACOB, K; SIGALOV, M.; BECKER, J. Y.; ELLERN, A.; KHODORKOVSKY, V. Self-condensation of 1,3-indandione: a reinvestigation. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 2047-2055, 2000.

JEYACHANDRAN, M.; RAMESH. Synthesis, antimicrobial, and anticoagulant activity of 2-(arylsulfonyl)indane-1,3-diones. *Organic Chemistry International*, v. 2011, Article ID 360810, 5 pages, 2011.

KARAMI, B.; KIANI, M. $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$: An efficient and recyclable catalyst for the preparation of coumarin derivatives by Pechmann condensation reaction. *Catalysis Communications*, v. 14, p. 62-67, 2011.

KARTHIK, R.; JASMIN, S. R.; SASIKUMAR, S.; KALYAN, S. B.; CHRISTINA, A. J. M.; JAGAN, A.; SARAVANAN, K. S. Evaluation of anti-tubercular activity of some synthesized benzspiro-oxirane derivatives of indane-1,3-dione. *Pharmacologyonline*, v. 2, p. 176-191, 2008.

KILGORE, L. B.; FORD, J. H.; WOLFE, W. C. Insecticidal properties of 1,3 indandiones: effect of acyl groups. *Industrial Engineering Chemistry*, v. 34, p. 494-497, 1942.

KIM, K-M.; PARK, I. H. A convenient halogenation of α,β -unsaturated carbonyl compounds with OXONE[®] and hydrohalic acid (HBr, HCl). *Synthesis*, v. 16, p. 2641- 2644, 2004.

KÜRT, L.; CZAKÓ, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic *Synthesis*, Amsterdam: Elsevier, p. 242-243, 2005.

MARTÍNEZ, F.; ORCAJO, G.; BRIONES, D.; LEO, P.; CALLEJA, G. Catalytic advantages of NH₂-modified MIL-53 (Al) materials for Knoevenagel condensation reaction. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 246, p. 43-50, 2017.

MEENA. S.; SHANKAR, D.; RAMSESHU. K. V.; GILES. D.; PRAKASH. M. S.; VENKATARAMAN. S. Synthesis of 2-(arylmethylene)-(1*H*)-indane-1,3-(2*H*)-diones as potential fungicidal and bactericidal agents. *Indian Journal of Chemistry*, v. 45B, p.1572-1575, 2006.

MOSADDEGH, E.; ISLAMI, M. R.; HASSANKHANI, A. ZrOCl₂·8H₂O as an eficiente recyclable catalyst for the clean synthesis of xanthenodione derivatives under solven-free conditions. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 5, p. 77-80, 2012.

MOHAMMADPOOR-BALTORK, I.; KHOSROPOUR, A. R.; HOJATI, S. F. ZrOCl₂·8H₂O as an evironmentally friendly and recycable catalyst for the chemoselective of 2-aryloxazolines and bis-oxazolines under termal conditions and microwave irradiation. *Catalysis Communications*, v. 8, p. 200-204, 2007.

OGIWARA, Y.; TAKAHASHI, K.; KITAZAWA, T.; SAKAI, N. Indium(III)-catalyzed Knoevenagel condensation of aldehydes and activated methylenes using acetic anhydride as promoter. *Journal of Organic Chemistry*, v. 80, p. 3101-3110, 2015.

ONG, E. B.; WATANABE, N.; SAITO, A.; FUTAMURA, Y.; ABD EL GALIL, K. H.; KOITO, A.; NAJIMUDIN, N.; OSADA, H. Vipirinin, a comurain-based HIV-1 Vpr inhibitor interacts with a hydrophobic region of VPR. *Journal of Biological Chemistry*, v. 16, p. 14049-14056, 2011.

REVANKAR, H. M.; BUKHARI, S. N. A.; KUMAR, G. B.; e QIN, H. L. Coumarins scaffolds as COX inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, v. 71, p. 146-159, 2017.

SANGSHETTI, J. N.; KOKARE, N. D.; KOTHARKAR, S. A.; SHINDE, D. B. ZrOCl₂·8H₂O catalyzed one-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1*H*-imidazoles and

substituted 1,4-di(4,5-diphenylimidazol-yl)benzene. *Chinese Chemical Letters*, v. 19, p. 762-766, 2008.

SANTOS, F. R.; SILVA, M. T.; NETTO-FERREIRA, J. C.; DE LUCAS, N. C. A reatividade do estado excitado tripleto de 1,3-Indanodiona em benzeno. *Química Nova*, v. 4, p. 897, 2007.

SIGALOV, M.; KRIEF, P.; SHAPIRO, L.; KHODORKOVSKY, V. Inter and intramolecular C-H-O bonding in the anions of 1,3-indandione derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 673-683, 2014

SILVA JÚNIOR, F. A. Sínteses e propriedades fotoluminescentes e complexos bis-dicetonatos de íons lantanídeos trivalentes com ligantes fosfinóxidos. Dissertação, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (PB), 2011.

SOLOMONS, T. W. F.; FRYHLE, C. B. Química Orgânica. v. 2, 10^a ed. Capítulo 16, p. 147-193, Rio de Janeiro (RJ): LTC, 2010.

SOUZA, A. P. M. Síntese de 2-arilideno indan-1,3-dionas e avaliação das atividades antiviral, citotóxica e leishmanicida. Dissertação, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 169p, 2016.

TANGALE, N. P.; SONAR, S. K.; NIPHADKAR, P. S.; JOSHI, P. N. Zeólitas hierárquicas K/LTL: síntese por tratamento alcalino, caracterização e desempenho catalítico na reação de condensação de Knoevenagel. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, v. 40, p. 128-136, 2016.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO

2.1. INTRODUÇÃO

Um dos aspectos envolvidos na química medicinal relaciona-se à síntese de compostos com atividades biológicas relevantes. Busca-se a otimização das estruturas dos compostos de modo a potencializar suas bioatividades. Dentro deste contexto, a síntese orgânica vem sendo amplamente utilizada para a preparação de substâncias bioativas e, como uma consequência deste fato, novas metodologias sintéticas vêm sendo desenvolvidas para a obtenção destas (TRON *et al.*, 2008).

Dentro do grande universo de compostos bioativos, os heterocíclicos ocupam papel de destaque uma vez que a grande maioria destes compostos possui porções heterocíclicas em suas estruturas, tais como losartan, ribavirina, carbamato de fluorouracila, fluconazol, dipirona, metronidazol, tazobactama sódica, benzilpenicilina antimicrobiana (Figura 1, p.14) (MEKNI, 2016; MELO *et al.*, 2006; WHITING *et al.*, 2006).

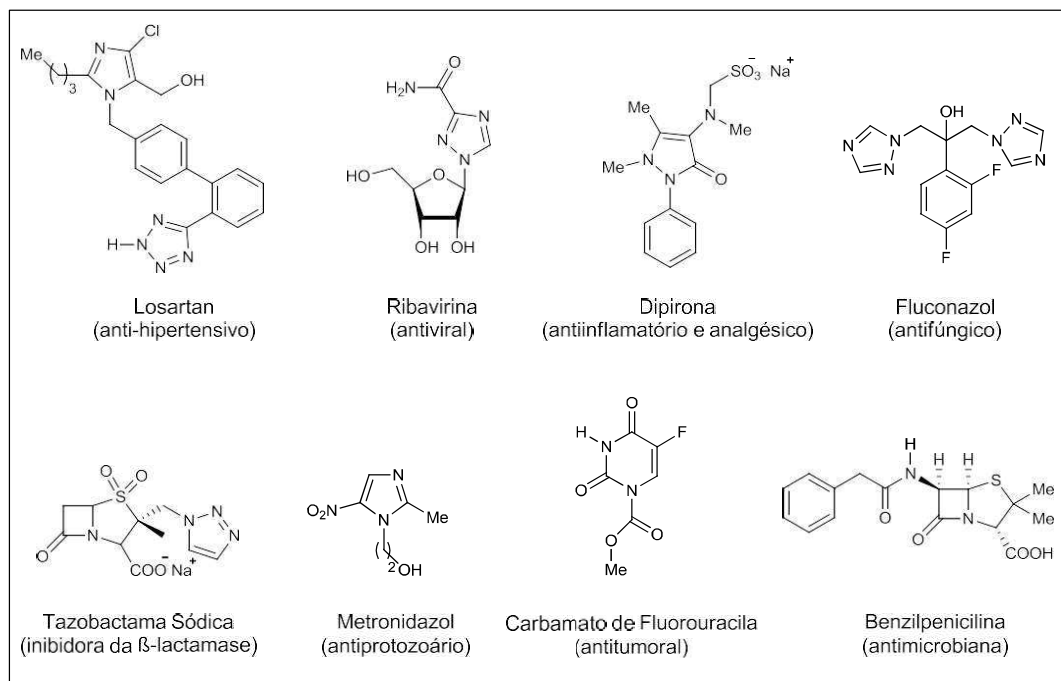


Figura 1 - Exemplos de compostos bioativos heterocíclicos.

Os heterocíclicos oxigenados e nitrogenados são os mais numerosos. No que tange aos nitrogenados, os compostos triazólicos têm despertado muito interesse de pesquisadores pelo fato de apresentarem diversas aplicações, que vão desde o uso como explosivos, até como agroquímicos e fármacos (MEKNI, 2016).

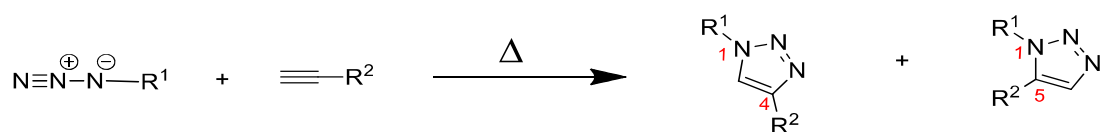
Os sistemas heterocíclicos triazólicos podem ser classificados em vicinais (1,2,3-triazóis) ou simétricos (1,2,4-triazóis), conforme mostrado na Figura 2 (p.15) (FREITAS *et al.*, 2011; LAYEK *et al.*, 2016).



Figura 2 - Estruturas dos sistemas triazólicos vicinais (1,2,3-triazol) e simétrico (1,2,4-triazol).

Dentre as classes de compostos triazólicos, os 1,2,3-triazóis vêm recebendo grande atenção dos pesquisadores nas últimas décadas. Isto está relacionado, em parte, ao desenvolvimento de uma metodologia simples e eficiente para preparação destes compostos conhecida como reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida orgânica e um alcino catalisada por cobre(I) (reação CuAAC) (ALI *et al.*, 2016).

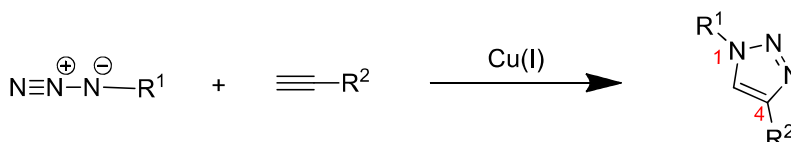
Do ponto de vista histórico, a cicloadição entre azidas orgânicas e alcinos foi primeiramente observada por Michael, em 1893, e desenvolvida por Huisgen, em 1967. Entretanto, o processo desenvolvido por Huisgen requer altas temperaturas e longos tempos de reação. Além disso, apresenta baixos rendimentos e há formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos, conforme apresentado no Esquema 1 (ALI *et al.*, 2016).



Esquema 1 - Estruturas dos sistemas triazólicos vicinais (1,2,3-triazol) e simétrico (1,2,4-triazol).

No ano de 2002, os grupos de pesquisa de Sharpless e Medal demonstraram que a adição de cobre(I) acelera grandemente as reações entre azidas orgânicas e alcinos terminais. Além de ocorrer em condições mais brandas, as reações de

cicloadição 1,3-dipolar entre um alquino e uma azida, catalisadas por cobre(I) (reação CuAAC), não levam à formação de mistura de regioisômeros (KONWAR *et al.*, 2016), um problema encontrado na metodologia descrita por Huisgen. Conforme observado no Esquema 2, somente o regioisômero 1,4-dissubstituído é obtido.



Esquema 2 - Reação CuAAC.

Cumpramos ressaltar que a reação CuAAC enquadra-se no conceito de química “click” proposto por Sharpless em 2001. De acordo com esta proposição, as reações que se enquadram no conceito “click” devem ser rápidas, levar à formação dos produtos desejados com elevados rendimentos, serem estereoespecíficas (não havendo a necessidade de serem enantiosseletivas), devem empregar reagentes simples e solventes que sejam atóxicos ou de baixa toxicidade. Além disso, os produtos obtidos devem ser de fácil purificação e os produtos secundários gerados devem ser inofensivos e facilmente removidos (preferencialmente sem o uso de processos cromatográficos). Os processos “click” ainda não devem requerer cuidados especiais (tais como uso de atmosfera inerte ou degaseificação de solventes) para sua realização (FREITAS *et al.*, 2011).

Um dos melhores exemplos de processo “click” é a reação CuAAC, comumente descrita na literatura como reação “click”. Além de ser um processo regioseletivo, as condições de reação utilizadas são toleradas por vários grupos funcionais, o que torna esta reação extremamente atrativa para ser empregada em diversas situações. De fato, várias são as aplicações descritas envolvendo a

reação “click”, em particular na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Salienta-se que os compostos 1,2,3-triazólicos apresentam diversas atividades biológicas tais como anticâncer, anti-inflamatória, antitubercular, leishmanicida, antimicrobiana, antitripanossomal, dentre outras (DHEER *et al.*, 2017). As estruturas de alguns destes compostos e suas bioatividades são apresentadas na Figura 3.

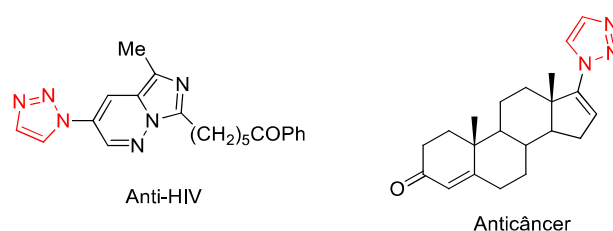


Figura 3 - Estruturas de alguns compostos 1,2,3-triazólicos e suas bioatividades.

A reação “click” tem sido também empregada na modificação de produtos naturais bioativos visando à melhora da atividade biológica destes (Figura 4). Alguns dos análogos, contendo um anel triazólico, apresentaram atividade citotóxica e antiproliferativa maior do que o próprio produto natural (VASILEVSKY, 2011).

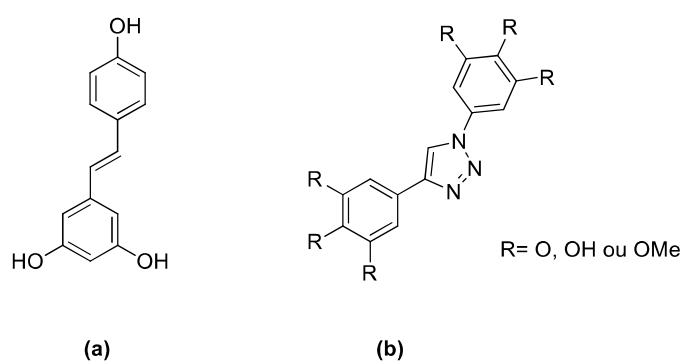


Figura 4 - Produto natural resveratrol (a) e análogos modificados com anel triazólico (b).

Conforme descrito no Capítulo 1, o presente trabalho teve por objetivo a síntese de derivados da indan-1,3-diona (**1**) contendo porções triazólicas e avaliação de bioatividades (citotóxica e fotoprotetora) destes compostos. Assim, descreve-se neste capítulo a preparação e caracterização estrutural de 17 derivados da indan-1,3-diona (**1**) contendo o núcleo 1,2,3-triazólico. As estruturas dos derivados sintetizados (compostos **6a–6q**) são mostradas na Figura 5 (p.19).

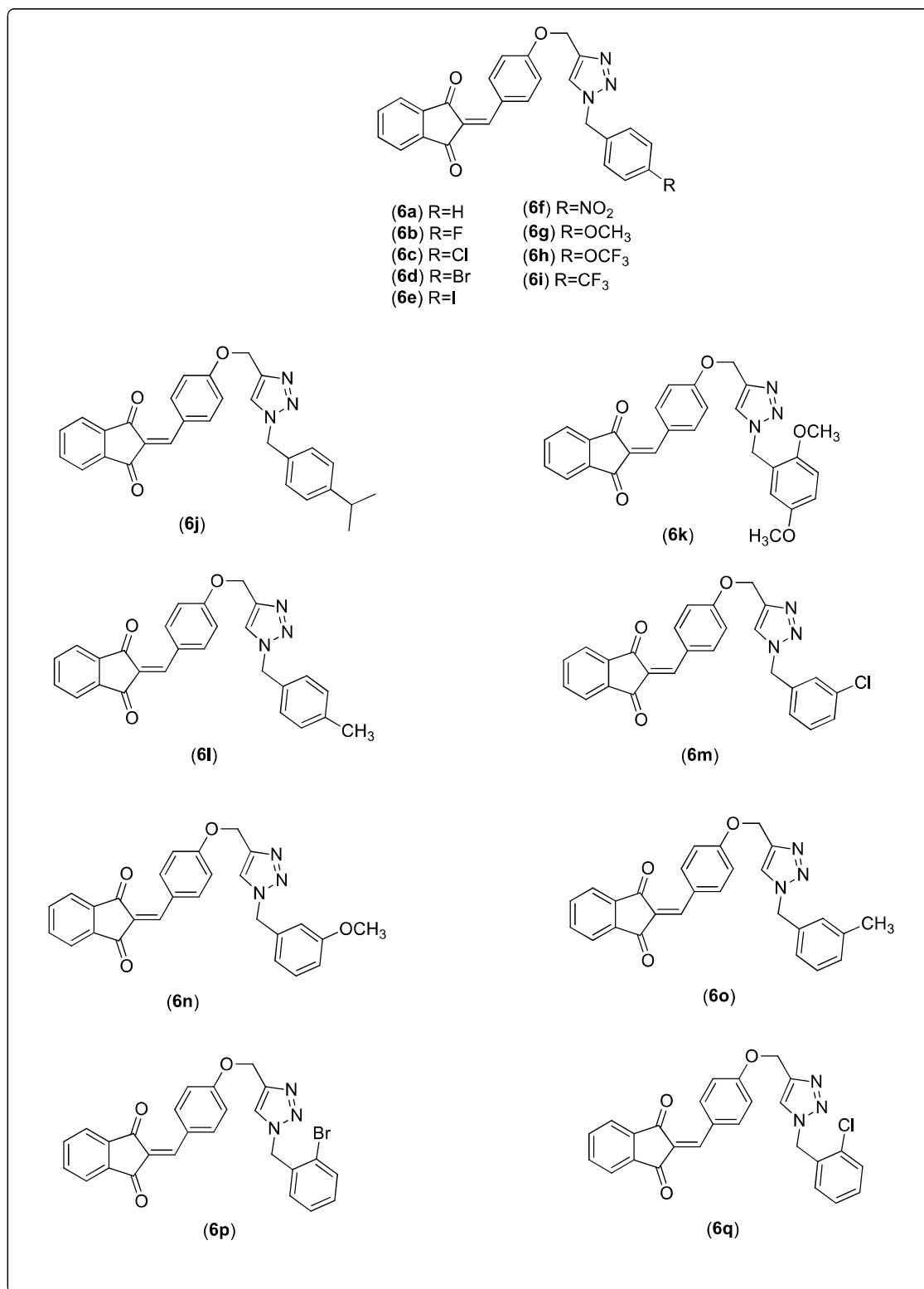


Figura 5 - Estruturas das substâncias sintetizadas a partir da indan-1,3-diona.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1. Generalidades Metodológicas

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

As substâncias indan-1,3-diona, álcool benzílico, álcool 4- fluorobenzílico, álcool 4-clorobenzílico, álcool 4-bromobenzílico, álcool 4- iodobenzílico, álcool 4-nitrobenzílico, álcool 4-metoxibenzílico, álcool 4- trifluorometoxibenzílico, álcool 4-trifluorobenzílico, álcool 4-isopropilbenzílico, álcool 2,5-dimetoxibenzílico, brometo de 4-metilbenzila, brometo de 3-metilbenzila, brometo de 2-bromobenzila, brometo de 2-clorobenzila, cloreto de 3-metoxibenzila, cloreto de 3-clorobenzila 4-hidroxibenzaldeído, cloreto de zirconila octaidratado ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$), sulfato de cobre pentaidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), ascorbato de sódio, brometo de propargila, cloreto de mesila e azida de sódio foram adquiridas comercialmente da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e utilizados sem prévia purificação. Metanol, etanol, éter dietílico, diclorometano, acetato de etila, hexano, dimetilformamida, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, sulfato de sódio, trietilamina, ácido clorídrico, acetona, e dimetilsulfóxido foram adquiridos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil).

A secagem do solvente diclorometano e da trietilamina foi realizada adicionando-se peneira molecular 4Å ao solvente. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Após este período, o solvente foi filtrado e armazenado em um frasco âmbar contendo peneira molecular 4Å e sob atmosfera de nitrogênio.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio. Após a eluição, as placas de CCD foram observadas sob luz

ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5% m/v, 300 mL de água).

Os solventes utilizados nas recristalizações foram usados sem prévia purificação.

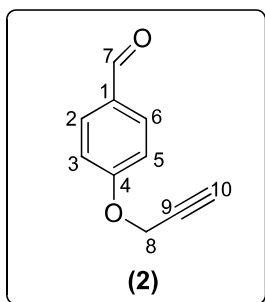
Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos empregando-se a técnica reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Varian 660 com acessório GladiATR .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em um espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química - UFV). Foram utilizados como solventes clorofórmio (CDCl_3). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

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

2.3 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS¹

2.3.1. SÍNTESE DO 4-(PROP-2-INO-1-ÍLOXI)BENZALDEÍDO (2)



¹ A numeração das estruturas dos compostos não corresponde àquela recomenda pela *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*.

A um balão de fundo redondo, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 10 mL de dimetilformamida (DMF) e 1,30 g (13,0 mmol) de Na_2CO_3 . Em seguida, foram adicionados lentamente 1,00 g (8,20 mmol) do 4-hidroxibenzaldeído dissolvidos em 2,00 mL de DMF. A mistura resultante foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionaram-se 1,50 mL de brometo de propargila (16,0 mmol) dissolvidos em 2,00 mL de DMF. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada e o consumo total do reagente limitante (4-hidróxibenzaldeído) se deu com 24 horas de reação. Posteriormente, foram adicionados 15,0 mL de éter dietílico à mistura de reação e as fases foram separadas. A fase etérea foi lavada com água destilada (20,0 mL) e solução saturada de NaCl (20,0 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto **2** não foi submetido a nenhum processo subsequente de purificação sendo obtido com 87% de rendimento.

Característica: sólido branco.

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

$T_f = 76,5\text{—}77,3\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3209, 3081, 3056, 2933, 2832, 2809, 2750, 2122, 1677, 1601, 1575, 1505, 1426, 1395, 1380, 1302, 1245, 1216, 1168, 1109, 1019, 861, 826, 763, 699, 653, 621, 510. O espectro é apresentado na Figura 9, p.66.

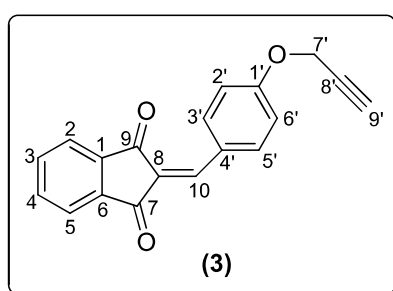
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,57 (sl, 1H, H-10)*; 4,77 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, H-8); 7,09 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3/H-5); 7,85 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2/H-6); 9,90 (s, 1H, H-7).

*Embora fosse esperado um tripleto para o sinal correspondente a H-10, devido ao acoplamento a longa distância deste hidrogênio com H-8, o sinal de H-10 foi

observado com um simpleto alargado, conforme pode ser observado no apresentado na Figura 10, p.67.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 (C-8); 76,3 (C-10); 77,5 (C-9); 115,1 (C-3/C-5); 130,5 (C-1); 131,8 (C-2/C-6); 162,3 (C-4); 190,7 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 11, p.68.

2.3.2. SÍNTESE DA 2-(4-(PROP-2-IN-1-ILOXI)BENZILIDENO)-1H-INDENO-1,3(2H)-DIONA (3)



A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 4-(prop-2-in-1-iloxy)benzaldeído (**2**) (1,20 g, 7,20 mmol), indan-1,3-diona (**1**) (1,00 g, 7,20 mmol), $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (0,100 g, 0,300 mmol) e 9,00 mL de água destilada. A mistura de reação foi aquecida a 85 °C e mantida sob agitação magnética durante 60 minutos. A reação foi monitorada por CCD. Após o término da reação, a mistura foi filtrada a vácuo e o resíduo foi lavado com acetona gelada. O composto **3** foi obtido com 86% de rendimento (1,76 g, 6,12 mmol) após recristalização com diclorometano-acetona (1:1 v/v).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,72$ (hexano-acetato de etila 2:1 v/v).

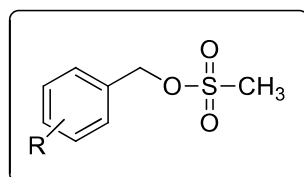
$T_f = 167,4\text{--}168,7\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3247, 3087, 2977, 2113, 1720, 1676, 1580, 1557, 1508, 1266, 1232, 1179, 1018, 1078, 834, 811, 729, 678, 525, 505. O espectro é apresentado na Figura 12, p.73.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,59 (sl, 1H, H-9'); 4,80 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, H-7'); 7,10 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-2'/H-6'); 7,78–7,81 (m, 2H, H-3/H-4); 7,85 (s, 1H, H-10); 7,98-8,01 (m, 2H, H-2/H-5); 8,55 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 13, p.74.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 (C-7'); 76,3 (C-9'); 77,6 (C-8'); 115,1 (C-2'/C-6'); 123,0 (C-2/C-5); 127,0 (C-4'); 127,1 (C-8); 135,0 (C-3); 135,1 (C-4); 137,0 (C-3'/C-5'); 140,0 (C-1); 142,3 (C-6); 146,5 (C-10); 161,7 (C-1'); 189,5 (C-9); 190,7 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 14, p.75.

2.3.3. SÍNTESE DOS ÉSTERES SULFONATOS 4a–4i



A um balão de fundo redondo (100 mL) foram adicionados 20,0 mL de diclorometano e o álcool benzílico comercial de interesse (1,00 equiv.). A mistura reacional foi resfriada a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se trietilamina (2,00 equiv.). Logo após, adicionou-se lentamente ao meio reacional cloreto de mesila (1,50 equiv.) dissolvido em 1,00 mL de diclorometano. A reação foi monitorada por CCD. Após o término da reação, adicionou-se 10,0 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada, lavada com solução aquosa de HCl $0,1\text{ mol L}^{-1}$ (3 x 15,0 mL) seguida de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 x 5,00 mL), seca com sulfato de sódio

anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para a obtenção do éster sulfonato de interesse. Os ésteres não foram submetidos a nenhum processo subsequente de purificação.

Os compostos **4a—4i** foram sintetizados empregando-se a metodologia descrita anteriormente. Na Figura 6, encontram-se representadas as estruturas e os rendimentos dos ésteres sulfonatos obtidos.

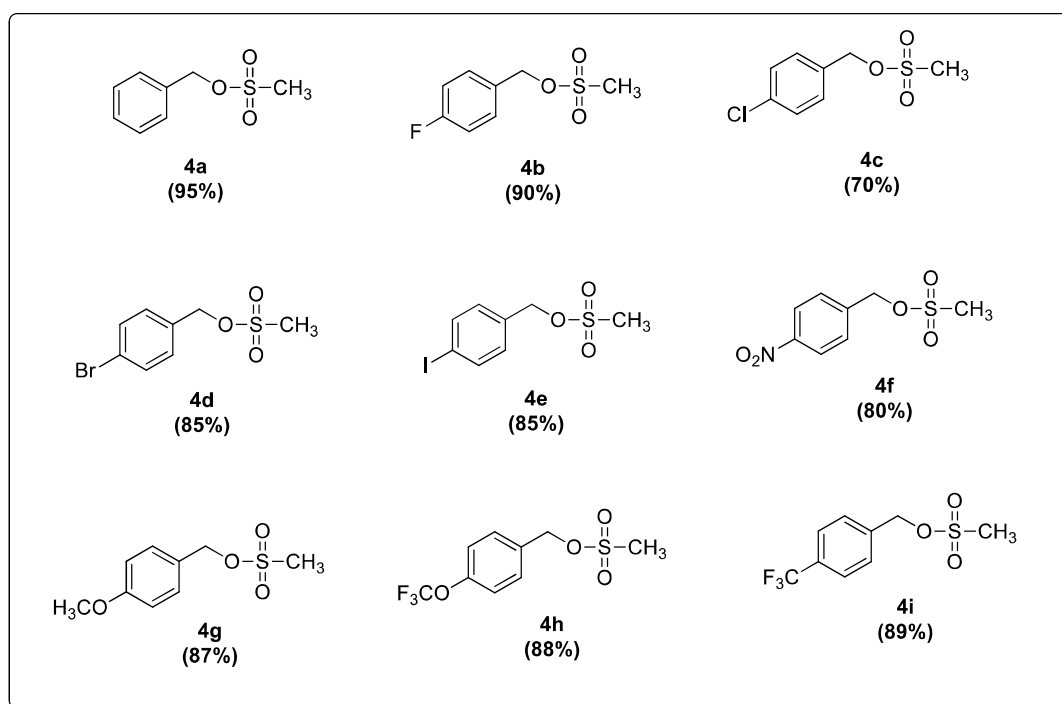
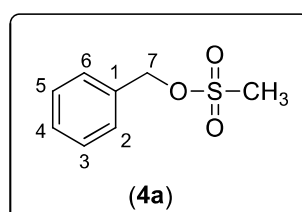


Figura 6 - Estruturas e rendimentos dos ésteres sulfonatos sintetizados.

As estruturas dos compostos **4a—4i** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

2.3.3.1. Benzilmetanosulfonato (**4a**)



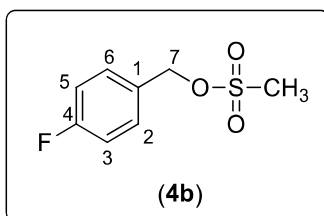
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,90 (s, 3H, CH_3); 5,24 (s, 2H, H-7); 7,41 (sl, 5H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 1 (p.113) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,1 (CH_3); 71,3 (C-7); 128,8 (C-3/C-5); 128,9 (C-2/C-6); 129,3 (C-4); 133,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 2 (p.114) no anexo.

2.3.3.2. 4-Fluorobenzilmetanosulfonato (4b)



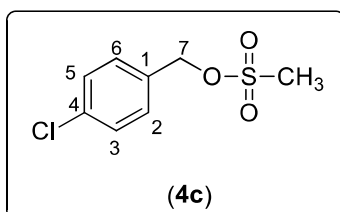
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,92 (s, 3H, CH_3); 5,20 (s, 2H, H-7); 7,09 (t_{ap} , 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,38-7,43 (m, 2H, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 3 (p.115) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,6 (C-7); 115,9 (d, $J = 21,8$ Hz, C-3/C-5); 129,3 (d, $J = 3,0$ Hz, C-1); 130,9 (d, $J = 9,0$ Hz, C-2/C-6); 163,2 (d, $J = 251,2$ Hz, C-4). O espectro é apresentado na Figura 4 (p.116) no anexo.

2.3.3.3. 4-Clorobenzilmetanosulfonato (4c)



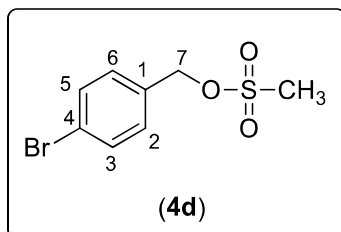
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,20 (s, 2H, H-7); 7,36-7,41 (m, 4H, H-2/H-3/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 5 (p.117) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,4 (C-7); 129,1 (C-3/C-5); 130,1 (C-2/C-6); 131,8 (C-1); 135,4 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 6 (p.118) no anexo.

2.3.3.4. 4-Bromobenzilmetanosulfonato (4d)



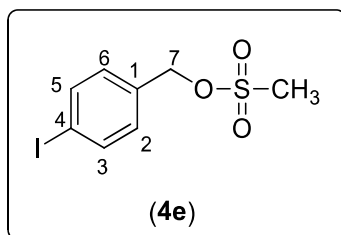
Característica: sólido branco.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,18 (s, 2H, H-7); 7,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,54 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 7 (p.119) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,3 (C-7); 123,5 (C-4); 130,3 (C-2/C-6); 132,0 (C-3/C-5); 132,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 8 (p.120) no anexo.

2.3.3.5. 4-Iodobenzilmetanosulfonato (4e)



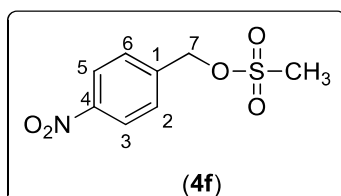
Característica: sólido branco.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,17 (s, 2H, H-7); 7,16 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,75 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 9 (p.121) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,4 (C-7); 95,4 (C-4); 130,4 (C-2/C-6); 133,0 (C-1); 138,0 (C-3/C-5). O espectro é apresentado na Figura 10 (p.122) no anexo.

2.3.3.6. 4-Nitrobenzilmetanosulfonato (4f)



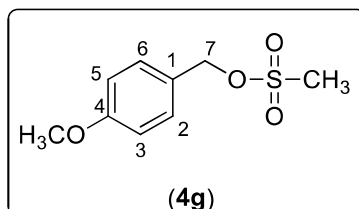
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,06 (s, 3H, CH_3); 5,32 (s, 2H, H-7); 7,59 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2/H-6); 8,26 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 11 (p.123) no anexo.

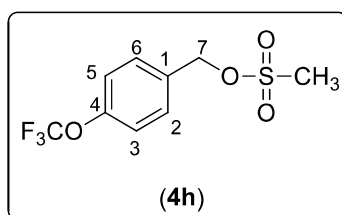
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 68,9 (C-7); 124,0 (C-3/C-5); 128,8 (C-2/C-6); 140,5 (C-1); 148,1 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 12 (p.124) no anexo.

2.3.3.7. 4-Metoxibenzilmetanosulfonato (4g)



Não foi possível obter o espectro de RMN do éster sulfonato **4g** devido à sua instabilidade à temperatura ambiente.

2.3.3.8. 4-Trifluorometoxibenzilmetanosulfonato (4h)



Característica: óleo incolor.

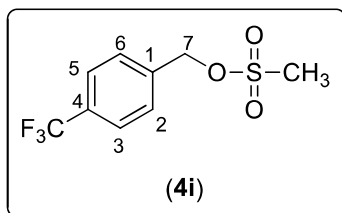
CCD: R_f = 0,63 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,97 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 5,23 (s, 2H, H-7); 7,25 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-3/H-5); 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 13 (p.125) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 69,7 (C-7); 120,3 (q, J = 256,4 Hz, OCF_3)*; 121,4 (C-3/C-5); 130,3 (C-2/C-6); 131,7 (C-1); 149,6 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 14 (p.126) no anexo.

*Não foi possível observar, no espectro, todos os picos do quarteto correspondente ao carbono do grupo $-\text{OCF}_3$. Estes sinais apresentaram baixa intensidade e ficaram misturados ao ruído do instrumento.

2.3.3.9. 4-Trifluorometilbenzilmetanosulfonato (4i)



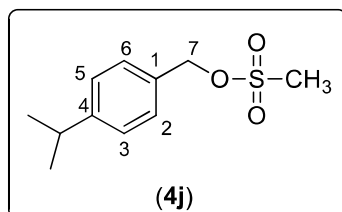
Característica: óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,00 (s, 3H, CH_3); 5,28 (s, 2H, H-7); 7,54 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,67 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 15 (p.127) no anexo.

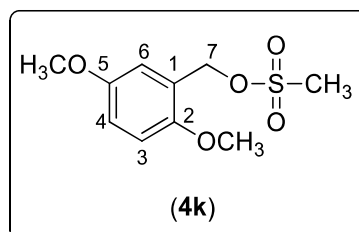
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,2 (CH_3); 69,9 (C-7); 125,8 (q, $J = 3,8$ Hz, C-3/C-5); 127,2 (q, $J = 277,3$ Hz, CF_3); 128,6 (C-2/C-6); 131,3 (q, $J = 32,5$ Hz, C-4); 137,7 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 16 (p.128) no anexo.

2.3.3.10. 4-Isopropilbenzilmetanosulfonato (4j)



Não foi possível obter o espectro de RMN do derivado sulfonato **4j** devido à sua instabilidade à temperatura ambiente.

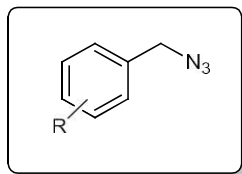
2.3.3.11. 2,5-Dimetoxibenzilmetanosulfonato (4k)



Não foi possível obter o espectro de RMN do derivado sulfonato **4k** devido à

sua instabilidade à temperatura ambiente.

SÍNTESE DAS AZIDAS ORGÂNICAS 5a–5q



A um balão de fundo redondo (100 mL) foi adicionado o éster sulfonato de interesse (1,00 equiv.) sintetizado, como descrito neste trabalho, contendo 10,0 mL de dimetilsulfóxido e azida de sódio (4,0 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionou-se 10,0 mL de água gelada. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para a obtenção da azida de interesse.

As azidas **5a–5k** foram sintetizadas empregando-se a metodologia descrita anteriormente. Na Figura 7 (p.32), encontram-se representadas as estruturas e os rendimentos dos compostos obtidos.

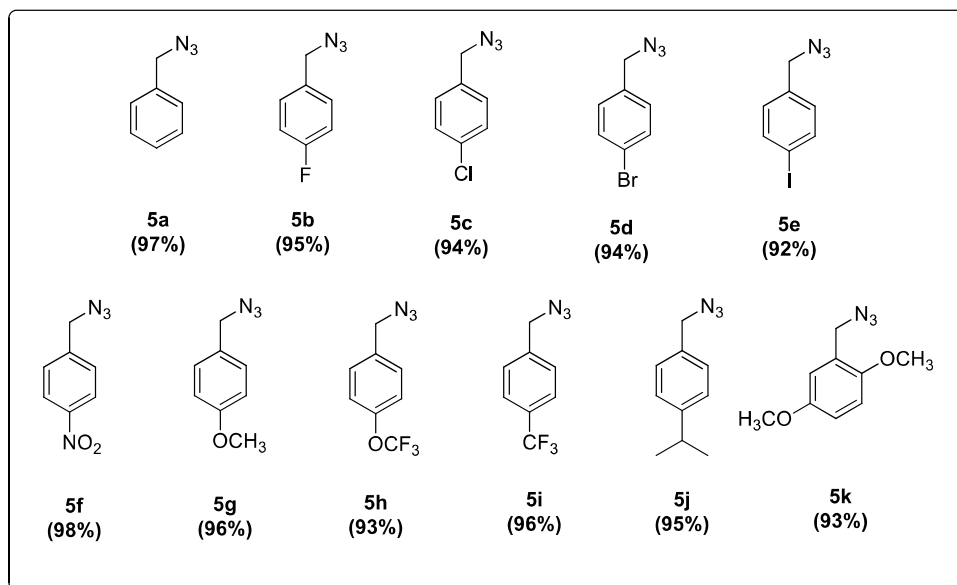


Figura 7 - Estruturas e rendimentos das azidas sintetizadas.

Devido à disponibilidade dos compostos brometo de 4-metilbenzila, brometo de 3-clorobenzila, cloreto de 3-metoxibenzila, cloreto de 3-metilbenzila, cloreto de 2-bromobenzila, cloreto de 2-clorobenzila e da possibilidade de substituição do metanosulfonato por estes reagentes na metodologia anterior, também foram sintetizadas as azidas **5l**, **5m**, **5n**, **5o**, **5p**, **5q**, conforme a Figura 8.

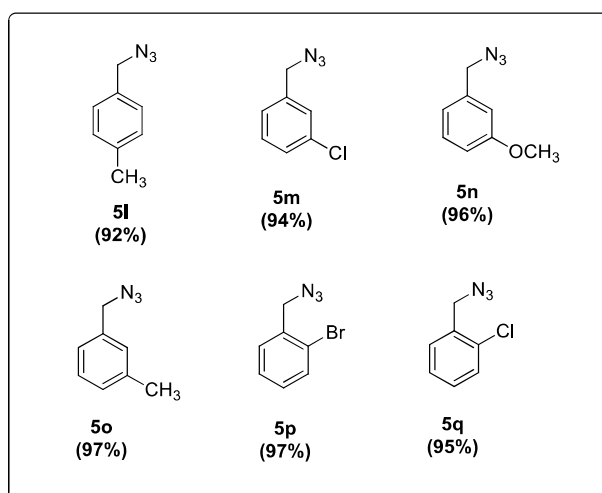
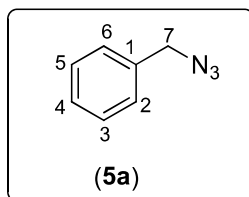


Figura 8 - Estruturas e rendimentos das azidas sintetizadas a partir de brometos e cloretos de benzila.

As estruturas dos compostos **5a–5q** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

2.3.4.1. Benzilmetanoazida (5a)



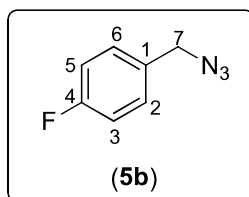
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,34 (s, 2H, H-7); 7,30—7,43 (m, 5H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 17 (p.129) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,7 (C-7); 128,2 (C-2/C-6); 128,3 (C-4); 128,8 (C-3/C-5); 135,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 18 (p.130) no anexo.

2.3.4.2. 4-Fluorobenzilmetanoazida (5b)



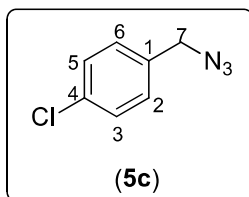
Característica: sólido branco.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,31 (s, 2H, H-7); 7,07 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,26—7,31 (m, 2H, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 19 (p.131) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-7); 115,8 (d, $J = 21,0$ Hz, C-3/C-5); 130,0 (d, $J = 7,5$ Hz, C-2/C-6); 131,1 (d, $J = 3,0$ Hz, C-1); 162,7 (d, $J = 245,3$ Hz, C-4). O espectro é apresentado na Figura 20 (p.132) no anexo.

2.3.4.3 4-Clorobenzilmetanoazida (5c)



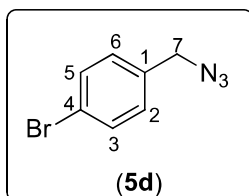
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,31 (s, 2H, H-7); 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,36 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 21 (p.133) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,9 (C-7); 129,0 (C-3/C-5); 129,4 (C-2/C-6); 133,8 (C-4); 134,2 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 22 (p.134) anexo.

2.3.4.4 4-Bromobenzilmetanoazida (5d)



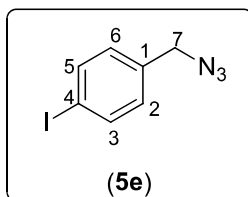
Característica: óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,28 (s, 2H, H-7); 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,49 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 23 (p.135) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,2 (C-7); 122,4 (C-4); 129,8 (C-2/C-6); 131,9 (C-3/C-5); 134,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 24 (p.136) no anexo.

2.3.4.5. 4-Iodobenzilmetanoazida (5e)



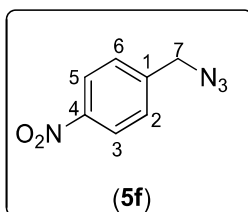
Característica: sólido branco.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,29 (s, 2H, H-7); 7,06 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-2/H-6); 7,72 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 25 (p.137) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,4 (C-7); 93,9 (C-4); 129,9 (C-2/C-6); 134,8 (C-1); 137,7 (C-3/C-5). O espectro é apresentado na Figura 26 (p.138) no anexo.

2.3.4.6. 4-Nitrobenzilmetanoazida (5f)



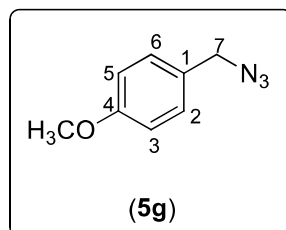
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,49 (s, 2H, H-7); 7,49 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2/H-6); 8,22 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 27 (p.139) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,7 (C-7); 124,0 (C-3/C-5); 128,5 (C-2/C-6); 142,6 (C-1); 147,7 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 28 (p.140) no anexo.

2.3.4.7. 4-Metoxibenzilmetanoazida (5g)



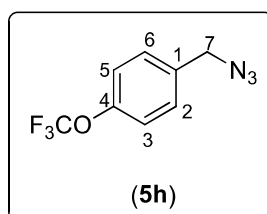
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,81 (s, 3H, OCH_3); 4,26 (s, 2H, H-7); 6,91 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 29 (p.141) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,6 (C-7); 55,1 (OCH_3); 114,2 (C-3/C-5); 128,3 (C-1); 130,0 (C-2/C-6); 159,4 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 30 (p.142) no anexo.

2.3.4.8. 4-Trifluorometoxibenzilmetanoazida (5h)



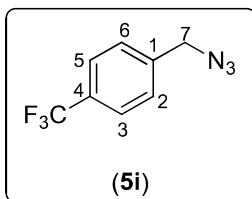
Característica: óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,36 (s, 2H, H-7); 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3/H-5); 7,35 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 31 (p.143) anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-7); 120,4 (q, $J = 255,8$ Hz, OCF_3); 121,4 (C-3/C-5); 129,6 (C-2/C-6); 134,1 (C-1); 149,2 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 32 (p.144) no anexo.

2.3.4.9. 4-Trifluorobenzilmetanoazida (5i)



Característica: óleo incolor.

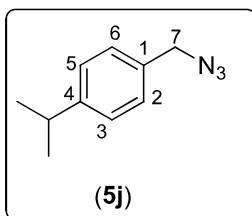
CCD: $R_f = 0,95$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,43 (s, 2H, H-7); 7,44 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,65 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 33 (p.145) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-7); 125,8 (q, $J = 3,8$ Hz, C-3/C-5); 128,1 (C-2/C-6); 128,5 (q, $J = 255,1$ Hz, CF_3); 135,4 (q, $J = 29,0$ Hz, C-4); 139,3 (C-1).

O espectro é apresentado na Figura 34 (p.146) no anexo.

2.3.4.10. 4-Isopropilbenzilmetanoazida (5j)



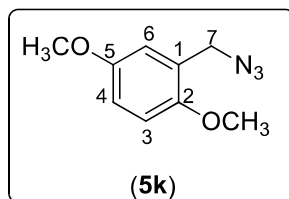
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 2,93 (sept, 1H, $J = 6,9$ Hz, CH); 4,31 (s, 2H, H-7); 7,26 (s, 4H, H-2/H-3/H-5/H-6); O espectro é apresentado na Figura 35 (p.147) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,9 (CH_3); 33,8 (CH); 54,6 (C-7); 126,8 (C-3/C-5); 128,5 (C-2/C-6); 132,7 (C-1); 149,1 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 36 (p.148) no anexo.

2.3.4.11. 2,5-Dimetoxibenzilmetanoazida (5k)



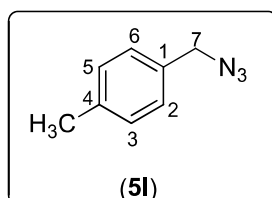
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3); 4,33 (s, 2H, H-7); 6,84 (s, 3H, H-3/H-4/H-6). O espectro é apresentado na Figura 37 (p.149) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 50,3 (C-7); 55,9 (OCH_3); 55,6 (OCH_3) 111,4 (C-3); 114,2 (C-4); 116,0 (C-6); 124,7 (C-1); 151,6 (C-2); 153,6 (C-5). O espectro é apresentado na Figura 38 (p.150) no anexo.

2.3.4.12. 4-Metilbenzilmetanoazida (5l)



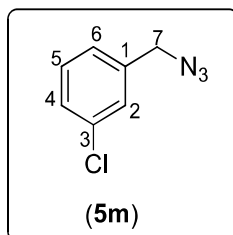
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,36 (s, 3H, CH_3); 4,29 (s, 2H, H-7); 7,17–7,25 (m, 4H, H-2/H-3/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 39 (p.151) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3); 54,6 (C-7); 128,0 (C-2/C-6); 129,7 (C-3/C-5); 132,3 (C-1); 138,0 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 40 (p.152) no anexo.

2.3.4.13. 3-Clorobenzilmetanoazida (5m)



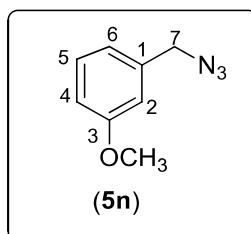
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 4,32 (s, 2H, H-7); 7,20—7,32 (m, 4H, H-2/H-4/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 41 (p.153) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 54,4 (C-7); 126,1 (C-6); 128,1 (C-4); 128,4 (C-2); 130,2 (C-5); 134,8 (C-3); 137,6 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 42 (p.154) no anexo.

2.3.4.14. 3-Metoxibenzilmetanoazida (5n)



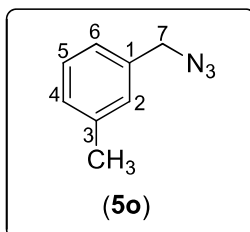
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,82 (s, 3H, OCH₃); 4,31 (s, 2H, H-7); 6,87—6,91 (m, 3H, H-2/H-4/H-6); 7,30 (t, 1H, J = 7,8 Hz, H-5). O espectro é apresentado na Figura 43 (p.155) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 54,7 (C-7); 55,2 (OCH₃); 113,6 (C-4); 113,8 (C-6); 120,4 (C-2); 130,0 (C-5); 137,0 (C-1); 159,9 (C-3). O espectro é apresentado na Figura 44 (p.156) no anexo.

2.3.4.15. 3-Metilbenzilmetanoazida (5o)



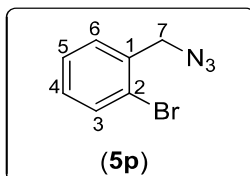
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (s, 3H, CH_3); 4,31 (s, 2H, H-7); 7,12—7,18 (m, 4H, H-2/H-4/H-6); 7,30 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-5). O espectro é apresentado na Figura 45 (p.157) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,3 (CH_3); 54,8 (C-7); 125,2 (C-6); 128,7 (C-4); 128,9 (C-2); 129,0 (C-5); 135,2 (C-1); 138,5 (C-3). O espectro é apresentado na Figura 46 (p.158) no anexo.

2.3.4.16. 2-Bromobenzilmetanoazida (5p)



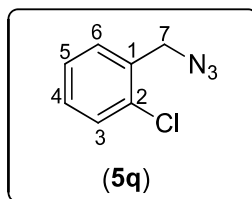
Característica: óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,49 (s, 2H, H-7); 7,20 (dt, 1H, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, H-5); 7,32—7,42 (m, 2H, H-4/H-6); 7,60 (dd, 1H, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, H-3). O espectro é apresentado na Figura 47 (p.159) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,6 (C-7); 123,8 (C-2); 127,8 (C-4); 129,8 (C-5); 130,0 (C-6); 133,1 (C-3); 135,0 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 48 (p.160) no anexo.

2.3.4.17. 2-Clorobenzilmetanoazida (5q)



Característica: óleo amarelo.

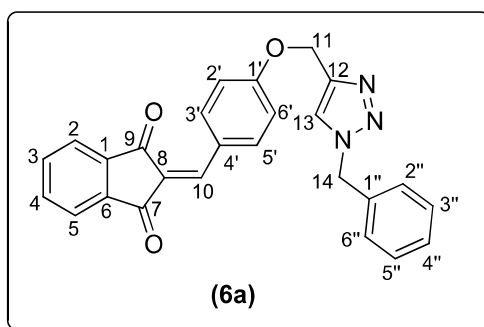
CCD: R_f = 0,90 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,49 (s, 2H, H-7); 7,27—7,30 (m, 2H, H-5/H-6); 7,38—7,43 (m, 2H, H-3/H-4). O espectro é apresentado na Figura 49 (p.161) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 52,2 (C-7); 127,2 (C-4); 129,6 (C-5); 129,7 (C-6); 130,0 (C-3); 133,2 (C-2); 133,7 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 50 (p.162) no anexo.

SÍNTESE DOS COMPOSTOS TRIAZÓLICOS DERIVADOS DA INDAN- 1,3-DIONA 6a—6q

Síntese da 2-(4-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6a)



A um balão de fundo redondo (25 mL) foram adicionados 2-(4-(prop-2-ino-1-iloxy)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,200 g; 0,700 mmol), benzilazida (**5a**) (0,0910 g; 0,700 mmol), ascorbato de sódio (0,0540 g; 0,300

mmol), 2,00 mL de diclorometano e 2,00 mL de água. Em seguida, adicionou-se $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,0340 g; 0,140 mmol). A mistura resultante foi mantida sob agitação vigorosa à temperatura ambiente por 15 minutos. Após o término da reação evidenciado por análise por cromatografia em camada delgada (CCD), a mistura de reação foi extraída com diclorometano (3 x 10,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de carbonato de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto **6a** foi obtido com 57% de rendimento (0,170 g, 0,401 mmol) após recristalização com diclorometano-acetona (1:1 v/v).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,43$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

$T_f = 177,8\text{—}178,0\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3139, 3077, 2954, 2923, 1720, 1680, 1583, 1314, 1182, 1083, 1048. O espectro é apresentado na Figura 51 (p.163) do anexo.

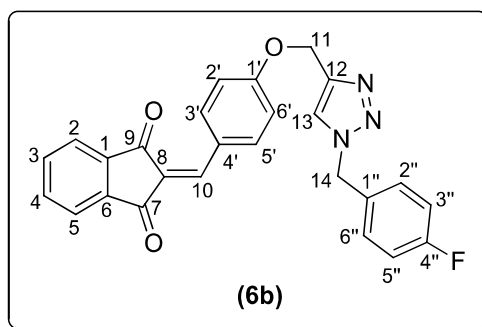
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,27 (s, 2H, H-14); 5,54 (s, 2H, H-11); 7,07 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2'/H-6'); 7,26—7,36 (m, 5H, H-2''/H-3''/H-4''/H-5''/H-6''); 7,62 (s, 1H, H-13); 7,76—7,81 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,91—8,02 (m, 2H, H-2/H-5); 8,51 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 52 (p.164) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,6 (C-14); 62,2 (C-11); 115,03 (C-2'/C-6'); 123,0 (C-2/C-5); 126,8 (C-8); 126,9 (C-4'); 128,1 (C-4''); 129,0 (C-2''/C-6''); 129,1 (C-3''/5''); 134,2 (C-13); 134,9 (C-1''); 135,1 (C-3/C-4); 137,0 (C-3'/C-5'); 139,9 (C-1); 142,3 (C-6); 146,7 (C-10/12); 162,6 (C-1'); 189,9 (C-9); 191,2 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 53 (p.165) no anexo.

Os compostos **6b—6q** foram sintetizados empregando-se a mesma

metodologia descrita para a preparação do composto **6a**. A seguir, estão descritas as informações relativas às reações bem como os dados obtidos para a caracterização de cada substância.

2.3.5.2. Síntese da 2-(4-((1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H* indeno-1,3(2*H*)-diona (**6b**)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,165 g; 0,380 mmol) com 83% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,132 g; 0,460 mmol), 4-fluorobenzilmetanoazida (**5b**) (0,070 g; 0,460 mmol), ascorbato de sódio (0,036 g; 0,190 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,023 g; 0,100 mmol).

Característica: sólido amarelo.

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

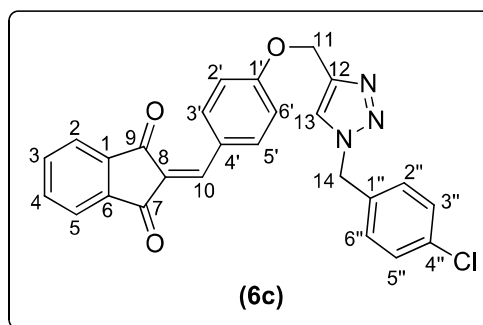
T_f = 159,1—159,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3153, 3118, 3074, 3047, 1716, 1672, 1586, 1555, 1314, 1267, 1183, 1160, 1083, 1045, 736. O espectro é apresentado na Figura 54 (p.166) do anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,28 (s, 2H, H-14); 5,51 (s, 2H, H-11); 7,03—7,09 (m, 4H, H-2''/H-3''/H-5''/H-6''); 7,26—7,30 (m, 2H, H-2'/H-6'); 7,57 (s, 1H, H-13); 7,77—7,81 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,91—8,02 (m, 2H, H-2/H-5); 8,51 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 55 (p.167) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,5 (C-14); 62,0 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 116,2 (d, $J = 21,8$ Hz, C-3''/C-5''); 122,7 (C-1''); 123,1 (C-13); 126,9 (C-2/C-5); 130,0 (d, $J = 8,3$ Hz, C-2''/C-6''); 130,1 (C-8); 134,9 (C-4); 135,1 (C-3); 137,1 (C-3'/C-5'); 140,0 (C-1); 142,2 (C-6); 146,5 (C-12); 146,6 (C-10); 162,4 (C-1'); 162,9 (d, $J = 247,5$ Hz, C-4''); 189,4 (C-9); 190,8 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 56 (p.168) no anexo.

Síntese da 2-(4-((1-(4-clorobenzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6c)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,219 g; 0,480 mmol) com 73% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-ino-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,189 g; 0,660 mmol), 4-clorobenzilmetanoazida (**5c**) (0,110 g; 0,660 mmol), ascorbato de sódio (0,052 g; 0,260 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,033 g; 0,140 mmol).

Característica: sólido amarelo.

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

T_f = 179,3—179,9 °C.

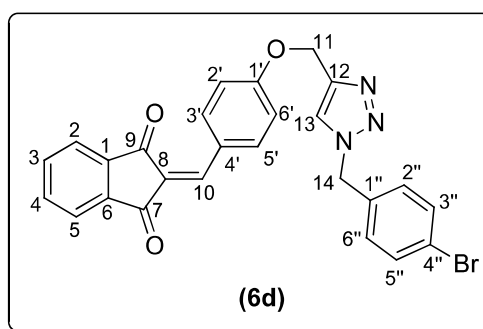
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3139, 3074, 2960, 2919, 1722, 1681, 1586, 1564, 1313, 1180, 1085, 999, 734. O espectro é apresentado na Figura 57 (p.169) do anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,28 (s, 2H, H-14); 5,50 (s, 2H, H-11); 7,06 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2'/H-6'); 7,21 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-2''/H-6''); 7,34 (d, 2H, $J =$

8,2 Hz, H-3''/H-5''); 7,60 (s, 1H, H-13); 7,76—7,80 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,91—8,01 (m, 2H, H-2/H-5); 8,50 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 58 (p.170) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,6 (C-14); 62,2 (C-11); 115,09 (C-2'/C-6'); 123,1 (C-13/C-4'/C-8); 127,0 (C-2/C-5); 129,3 (C-3''/C-5''); 129,4 (C-2''/C-6''); 132,7 (C-4''); 134,9 (C-1''); 135,1 (C-3/C-4); 137,1 (C-3'/C-5'); 140,0 (C-1); 142,3 (C-6); 146,5 (C-12); 146,6 (C-10); 162,2 (C-1'); 189,6 (C-9); 190,8 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 59 (p.171) no anexo.

Síntese da 2-(4-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1H-indeno-1,3(2H)-diona (6d)



Este composto foi obtido como um sólido marrom (0,252 g; 0,543 mmol) com 83% de rendimento a partir do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)benzilideno)-1H-indeno-1,3(2H)-diona (**3**) (0,172 g; 0,600 mmol), 4-bromobenzilmetanoazida (**5d**) (0,126 g; 0,600 mmol), ascorbato de sódio (0,0480 g; 0,240 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,0300 g; 0,120 mmol).

Característica: sólido marrom.

CCD: $R_f = 0,42$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

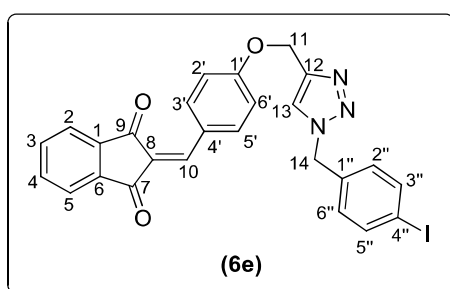
$T_f = 182,1\text{—}183,6$ °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3129, 3087, 2967, 2881, 1722, 1627, 1552, 1375, 1263, 1173, 520. O espectro é apresentado na Figura 60 (p.172) do anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,29 (s, 2H, H-14); 5,50 (s, 2H, H-11); 7,08 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz H-2'/H6'); 7,15 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz; H-2''/H-6''); 7,50 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz; H-3''/H-5''); 7,59 (s, 1H, H-13); 7,73—7,82 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,92—8,02 (m, 2H, H-2/H-5); 8,52 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 61 (p.173) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,6 (C-14); 62,2 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 123,4 (C-13/C-4'/C-8); 127,0 (C-2/C-5); 129,7 (C-3''/C-5''); 132,6 (C-2''/C-6''); 133,1 (C-4''); 134,9 (C-1''); 135,1 (C-3/C-4); 137,1 (C-3'/C-5'); 140,3 (C-1); 142,3 (C-6); 146,7 (C-10/C-12); 162,6 (C-1'); 189,6 (C-9); 191,2 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 62 (p.174) no anexo.

2.3.5.5. Síntese da 2-(4-((1-(4-iodobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6e)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,248 g; 0,453 mmol) com 83% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,160 g; 0,550 mmol), 4-iodobenzilmetanoazida (**5e**) (0,140 g; 0,550 mmol), ascorbato de sódio (0,044 g; 0,220 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,030 g; 0,110 mmol).

Característica: sólido amarelo.

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

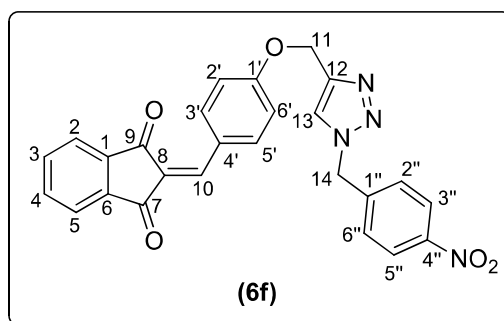
T_f = 177,8—178,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3122, 3091, 2954, 2881, 1718, 1672, 1551, 1307, 1205, 1175, 1085, 987, 521. O espectro é apresentado na Figura 63 (p.175) do anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,28 (s, 2H, H-14); 5,48 (s, 2H, H-11); 7,01 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-3''/H-5''); 7,07 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2'/H-6'); 7,58 (s, 1H, H-13); 7,70 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-2''/H-6''); 7,77–7,81 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,92–8,02 (m, 2H, H-2/H-5); 8,51 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 64 (p.176) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,7 (C-14); 62,2 (C-11); 94,7 (C-4''); 115,0 (C-2'/C-6'); 123,1 (C-13); 127,0 (C-8/C-4'); 129,9 (C-2/C-5); 133,9 (C-2''/C-6''); 134,9 (C-1''); 135,1 (C-3/C-4); 137,1 (C-3'/C-5'); 138,3 (C-3''/C-5''); 139,9 (C-1); 142,3 (C-6); 146,5 (C-12); 146,6 (C-10); 162,5 (C-1'); 189,7 (C-9); 190,6 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 65 (p.177) no anexo.

2.3.5.6. Síntese da 2-(4-((1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6f)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,140 g; 0,300 mmol) com 70% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,124 g; 0,430 mmol), 4-nitrobenzilmetanoazida (**5f**) (0,080 g; 0,430 mmol), ascorbato de sódio (0,034 g; 0,200 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,022 g; 0,090 mmol).

Característica: sólido amarelo.

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

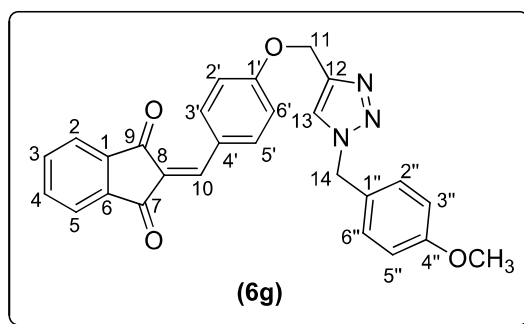
T_f = 181,5—182,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3122, 3077, 2923, 2854, 1721, 1673, 1572, 1305, 1179, 1152, 1078, 992, 830. O espectro é apresentado na Figura 16, p.79.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,32 (s, 2H, H-14); 5,67 (s, 2H, H-11); 7,08 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-2'/H-6'); 7,41 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-2''/H-6''); 7,66 (s, 1H, H-13); 7,78—7,82 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,93—8,02 (m, 2H, H-2/H-5); 8,23 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-3''/H-5''); 8,51 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 17, p.80.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,4 (C-14); 62,0 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 123,1 (C-3''/C-5''); 124,3 (C-2/C-5); 126,9 (C-4'); 127,0 (C-8); 128,6 (C-2''/C-6''); 135,0 (C-3); 135,1 (C-4); 137,0 (C-3'/C-5'); 139,9 (C-1); 141,3 (C-6); 142,3 (C-1''); 144,4 (C-13); 146,4 (C-12); 146,4 (C-10); 148,4 (C-4''); 162,1 (C-1'); 189,4 (C-9); 190,7 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 18, p.81.

2.3.5.7. Síntese da 2-(4-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6g)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,245 g; 0,542 mmol) com 82% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,192 g; 0,650 mmol), 4-metoxibenzilmetanoazida (**5g**) (0,110 g; 0,650 mmol), ascorbato de sódio (0,053 g; 0,270 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,034

g; 0,140 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,29$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

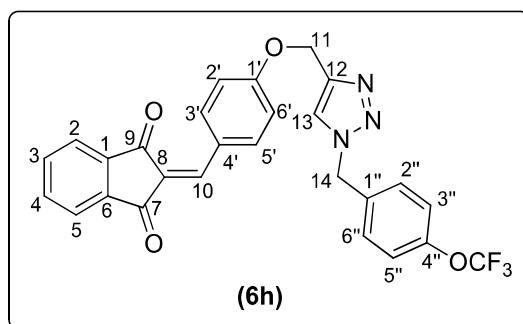
$T_f = 171,5\text{--}172,2\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3166, 3099, 2960, 2933, 1720, 1676, 1560, 1304, 1148, 1177, 1078, 993. O espectro é apresentado na Figura 66 (p.178) do anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,79 (s, OCH_3); 5,26 (s, 2H, H-14); 5,47 (s, 2H, H-11); 6,90 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$, H-2'/H-6'); 7,07 (d, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$, H-3''/H-5''); 7,23 (d, 2H, $J = 8,7\text{ Hz}$, H-2''/H-6''); 7,53 (s, 1H, H-13); 7,76-7,81 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,91-8,01 (m, 2H, H-2/H-5); 8,50 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$, H-3'/H-5'); O espectro é apresentado na Figura 67 (p.179) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-14); 55,5 (OCH_3); 62,2 (C-11); 114,5 (C-3''/C-5''); 115,1 (C-2'/C-6'); 123,0 (C-2/C-5); 126,2 (C-13); 126,8 (C-8/C-4'); 129,8 (C-2''/C-6''); 134,9 (C-1''); 135,1 (C-3/C-4); 137,1 (C-3'/C-5'); 139,2 (C-1); 142,3 (C-6); 146,6 (C-12); 146,6 (C-10); 160,0 (C-4''); 162,4 (C-1'); 189,3 (C-9); 190,9 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 68 (p.180) no anexo.

2.3.5.8. Síntese do 2-(4-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6h)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,182 g; 0,360 mmol) com 73% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-ino-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-

1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,145 g; 0,500 mmol), 4- (trifluorometoxi)benzilmetanoazida (**5h**) (0,108 g; 0,500 mmol), ascorbato de sódio (0,040 g; 0,200 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,025 g; 0,100 mmol).

Característica: sólido amarelo.

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

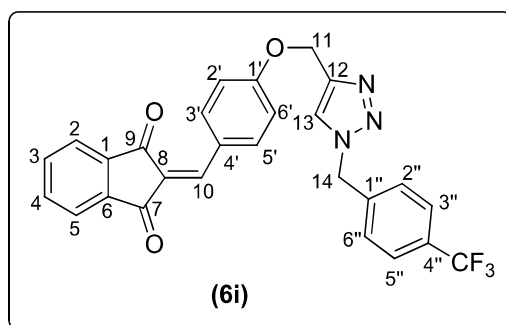
T_f = 185,2—186,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3135, 3081, 3016, 2967, 1719, 1673, 1584, 1559, 1371, 1251, 1152, 1050, 1022, 731, 523. O espectro é apresentado na Figura 69 (p.181) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,28 (s, 2H, H-14); 5,54 (s, 2H, H-11); 7,06 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-2'/H-6'); 7,20 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H-3''/H-5''); 7,31 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H-2''/H-6''); 7,60 (s, 1H, H-13); 7,74—7,79 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,92—7,99 (m, 2H, H-2/H-5); 8,49 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 70 (p. 182) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,3 (C-14); 62,1 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 120,0 (q, *J* = 240,25 Hz, OC(F)₃); 121,5 (C-2/C-5); 123,0 (C-3''/C-5''); 126,9 (C-8); 127,0 (C-4'); 129,5 (C-2''/C-6'') 133,1 (C-13); 134,9 (C-1''); 135,0 (C-3/C-4); 137,0 (C-3'/C-5'); 139,4 (C-1); 142,2 (C-6); 146,2 (C-10/C-12); 149,4 (m, C-4''); 162,3 (C-1'); 189,3 (C-9); 190,6 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 71 (p.183) no anexo.

2.3.5.9. Síntese da 2-(4-((1-(4-(trifluorometil)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6i)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,210 g; 0,408 mmol) com 53% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,180 g; 0,620 mmol), 4-(trifluoro)benzilmetanoazida (**5i**) (0,156 g; 0,620 mmol), ascorbato de sódio (0,049 g; 0,250 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,030 g; 0,120 mmol).

Característica: sólido amarelo.

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

T_f = 189,5—191,2 °C.

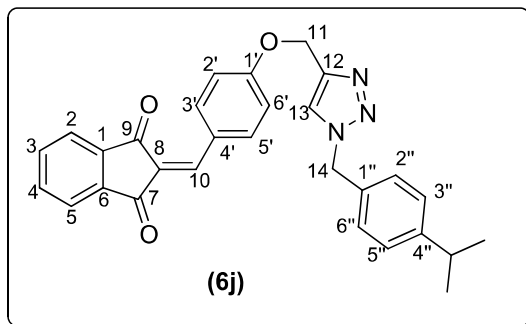
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3126, 3064, 2919, 2871, 1721, 1679, 1585, 1327, 1183, 1154, 1067, 1019. O espectro é apresentado na Figura 72 (p.184) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,30 (s, 2H, H-14); 5,62 (s, 2H, H-11); 7,08 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-2'/H-6'); 7,39 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, H-2''/H-6''); 7,62—7,63 (m, 2H, H-3''/H-5''); 7,65 (s, 1H, H-13); 7,78—7,82 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,93—8,03 (m, 2H, H-2/H-5); 8,52 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 73 (p.185) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,6 (C-14); 62,1 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 122,9 (C-8); 123,1 (C-2/C-5); 123,7 (q, *J* = 270,0 Hz, C-F₃); 125,5 (C-4'); 126,18 (q, *J* = 3,4 Hz, C-3''/C-5''); 127,0 (C-13); 128,2 (C-2''/C-6''); 130,7 (q, *J* = 31,0 Hz, C-4'');

135,0 (C-1''); 135,1 (C-3/C-4); 137,1 (C-3'/C-5'); 140,1 (C-1); 142,4 (C-6); 144,1 (C-12); 146,5 (C-10); 162,5 (C-1'); 189,6 (C-9); 190,7 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 74 (p.186) no anexo.

2.3.5.10. Síntese da 2-(4-((1-(4-isopropilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6j)



Este composto foi obtido como um sólido marrom (0,180 g; 0,400mmol) com 60% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,178 g; 0,620 mmol), 4-isopropilbenzilmetanoazida (**5j**) (0,110 g; 0,620 mmol), ascorbato de sódio (0,049 g 0,250 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,031 g; 0,125 mmol).

Característica: sólido marrom.

CCD: R_f = 0,32 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

T_f = 167,8—168,0 °C.

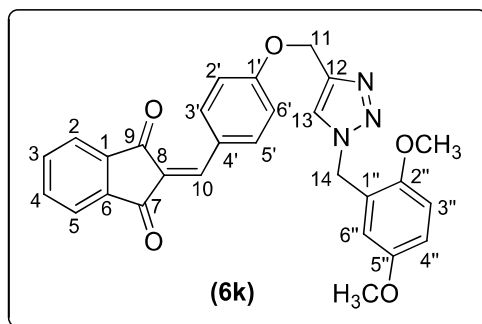
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3143, 3074, 2958, 2923, 2871, 1721, 1677, 1580, 1556, 1312, 1177, 1082, 1049, 1019. O espectro é apresentado na Figura 75 (p.187) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,21—1,24 (m, 6H, CH₃); 2,90 (sept, 1H, *J* = 6,7 Hz, CH); 5,27 (s, 2H, H-14); 5,50 (s, 2H, H-11); 7,08 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz H-2'/ H-6'); 7,22 (s, 4H, H-2''/H-3''/H-5''/H-6''); 7,58 (s, 1H, H-13); 7,77—7,82 (m, 3H, H-

10/H-3/H-4); 7,92—8,02 (m, 2H, H-2/ H-5); 8,51 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz H-3'/ H-5'). O espectro é apresentado na Figura 76 (p.188) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 24,0 (CH_3); 33,7 (CH); 54,2 (C-14); 62,2 (C-11); 115,1 (C-2'/C-6'); 123,1 (C-2/C-5); 126,8 (C-8); 126,9 (C-4'); 127,2 (C-2''/C-6''); 128,2 (C-3''/C-5''); 131,7 (C-13/C-4''); 134,9 (C-1''); 135,1 (C-3/C-4); 136,7 (C-3'/C-5'); 140,3 (C-1); 142,3 (C-6); 146,7 (C-12); 150,0 (C-10); 162,6 (C-1'); 189,6 (C-9); 190,0 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 77 (p.189) no anexo.

2.3.5.11. Síntese da 2-(4-((1-(2,5-dimetoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6k)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,200 g; 0,415 mmol) com 67% de rendimento a partir do 2-(4-(prop-2-in-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,180 g; 0,623 mmol), 2,5-dimetoxibenzilmetanoazida (**5k**) (0,120 g; 0,623 mmol), ascorbato de sódio (0,049 g; 0,250 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,031 g; 0,125 mmol).

Característica: sólido amarelo.

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

$T_f = 198,3\text{—}199,9$ °C.

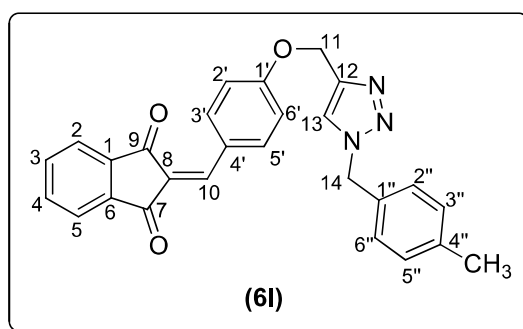
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3164, 3039, 2942, 2919, 1720, 1671, 1573, 1560, 1307, 1179, 1154, 1083, 1049. O espectro é apresentado na Figura 78 (p.190) no anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,27

(s, 2H, H-14); 5,51 (s, 2H, H-11); 6,78 (s, 1H, H-6''); 6,84 (s, 2H, H-3''/H-4''); 7,08 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz H-2'/H-6'); 7,64 (s, 1H, H-13); 7,78—7,81 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,91—8,02 (m, 2H, H-2/H-5); 8,51 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 79 (p.191) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 49,3 (C-14); 55,4 (OCH_3); 62,5 (C-11); 111,7 (C-3''); 115,0 (C-4''); 115,0 (C-2'/C-6'); 116,3 (C-6''); 122,7 (C-2/C-5); 123,2 (C-4'/C-5); 123,4 (C-1''); 126,7 (C-13); 134,9 (C-4); 135,1 (C-3); 137,1 (C-3'/C-5'); 140,1 (C-1); 142,2 (C-6); 143,0 (C-10); 146,9 (C-12); 151,4 (C-2''); 153,6 (C-5''); 162,4 (C-1'); 190,0 (C-9); 190,9 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 80 (p.192) no anexo.

2.3.5.12. Síntese da 2-(4-((1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6I)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,178 g; 0,408 mmol) com 60% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,200 g; 0,700 mmol), 4-metilbenzilmetanoazida (**5I**) (0,101 g; 0,700 mmol), ascorbato de sódio (0,054g; 0,280 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,034 g; 0,140 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,48$ (hexano-diclorometano-acetato de etila 3:1:3 v/v).

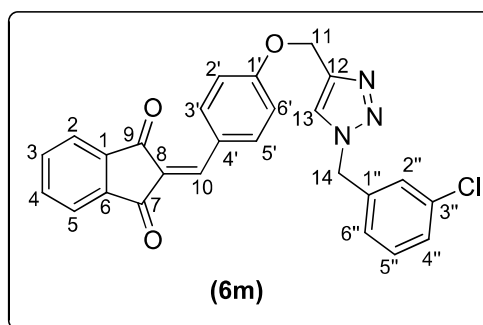
T_f = 191,0—193,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3156, 3074, 2923, 1718, 1675, 1585, 1315, 1183, 1084, 1046, 993. O espectro é apresentado na Figura 81 (p.193) no anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,34 (s, 3H, CH_3); 5,27 (s, 2H, H-14); 5,49 (s, 2H, H-11); 7,07 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2'/H-6'); 7,18 (s, 4H, H-2''/H-3''/H-5''/H-6''); 7,54 (s, 1H, H-13); 7,79-7,81 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,91-8,03 (m, 2H, H-2/H-5); 8,51 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 82 (p.194) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,4 (CH_3); 54,2 (C-14); 62,6 (C-11); 114,8 (C-2'/C-6'); 122,7 (C-4'); 123,1 (C-2/C-5); 126,8 (C-8); 128,2 (C-2''/C-6''); 129,8 (C-3''/C-5''); 131,2 (C-13); 134,9 (C-1''); 135,1 (C-3/C-4); 137,1 (C-3'/C-5'); 138,9 (C-4''); 139,9 (C-1); 142,3 (C-6); 143,6 (C-12); 147,0 (C-10); 162,6 (C-1'); 189,9 (C-9); 190,9 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 83 (p.195) no anexo.

2.3.5.13. Síntese da 2-(4-((1-(3-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1H-indeno-1,3(2H)-diona (6m)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,180 g; 0,404 mmol) com 60% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)benzilideno)-1H-indeno-1,3(2H)-diona (**3**) (0,190 g; 0,660 mmol), 3-clorobenzilmetanoazida (**5m**) (0,110 g; 0,660 mmol), ascorbato de sódio (0,05 g; 0,260 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,033 g; 0,140 mmol).

Característica: sólido amarelo

CCD: R_f = 0,32 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

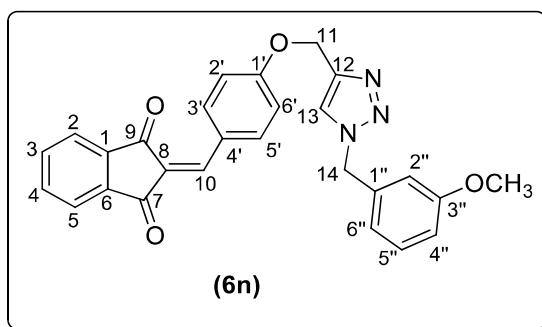
T_f = 180,3—181,7 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3160, 3064, 2933, 2885, 1719, 1670, 1557, 1306, 1179, 1115, 1083, 1052, 734. O espectro é apresentado na Figura 84 (p.196) do anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,29 (s, 2H, H-14); 5,52 (s, 2H, H-11); 7,08 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-2'/H-6'); 7,15 (d, 1H, *J* = 6,3 Hz, H-6''); 7,26 (s, 1H, H-2''); 7,30—7,32 (m, 2H, H-4''/H-5''); 7,61 (s, 1H, H-13); 7,77—7,81 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,91—8,01 (m, 2H, H-2/H-5); 8,51 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 85 (p.197) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,6 (C-14); 61,8 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 123,1 (C-2/C-5); 126,1 (C-4'); 126,9 (C-8); 128,1 (C-4''/C-6''); 129,1 (C-2''/C-5''); 130,5 (C-13); 134,9 (C-4); 135,0 (C-3''); 135,1 (C-3); 136,2 (C-1''); 137,1 (C-3'/C-5'); 139,9 (C-1); 142,2 (C-6); 146,5 (C-12); 146,6 (C-10); 162,3 (C-1'); 189,3 (C-9); 190,7 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 86 (p.198) no anexo.

2.3.5.14. Síntese do 2-(4-((1-(3-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6n)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,220 g; 0,500 mmol) com 74% de rendimento a partir do 2-(4-(prop-2-ino-1-iloxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,192 g; 0,650 mmol), 3-metoxibenzilmetanoazida (**5n**) (0,110 g; 0,650 mmol), ascorbato de sódio (0,053 g; 0,270 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,034

g; 0,140 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,32$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

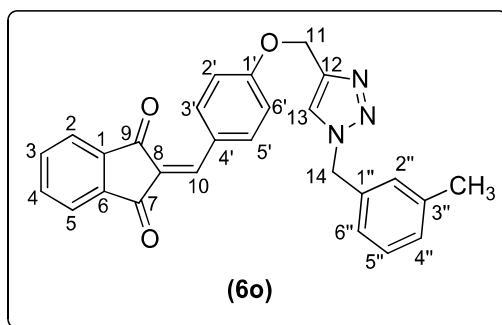
$T_f = 185,5\text{—}186,9\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3153, 3070, 3047, 2946, 2844, 1720, 1672, 1573, 1560, 1308, 1181, 1155, 1084, 1047. O espectro é apresentado na Figura 87 (p.199) no anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,77 (s, 3H, OCH_3); 5,29 (s, 2H, H-14); 5,51 (s, 2H, H-11); 6,79 (s, 1H, H-2''); 6,85—6,90 (m, 2H, H-4''/H-6''); 7,08 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2'/H-6'); 7,29 (t_{ap} , 1H, $J = 8,5$ Hz, H-5''); 7,58 (s, 1H, H-13); 7,77—7,82 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,93—8,02 (m, 2H, H-2/H-5); 8,52 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 88 (p.1200) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,2 (C-14); 55,2 (OCH_3); 62,0 (C-11); 113,7 (C-4''); 114,2 (C-2''); 115,1 (C-2'/C-6''); 120,3 (C-6''); 123,1 (C-13/C-2/C-5); 126,8 (C-4'); 126,9 (C-8); 130,6 (C-5''); 134,9 (C-4); 135,1 (C-3); 135,7 (C-1''); 137,1 (C-3'/C-5'); 139,9 (C-1); 142,2 (C-6); 146,6 (C-12); 146,6 (C-10); 160,0 (C-3''); 162,5 (C-1'); 189,4 (C-9); 190,8 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 89 (p. 201) no anexo.

2.3.5.15. Síntese da 2-(4-((1-(3-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1H-indeno-1,3(2H)-diona (6o)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,131 g; 0,300 mmol) com 87% de rendimento a partir do 2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,100 g; 0,350 mmol), 3-metilbenzilmetanoazida (**5o**) (0,050 g; 0,350 mmol), ascorbato de sódio (0,028 g; 0,140 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,018 g; 0,070 mmol).

Característica: sólido amarelo.

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

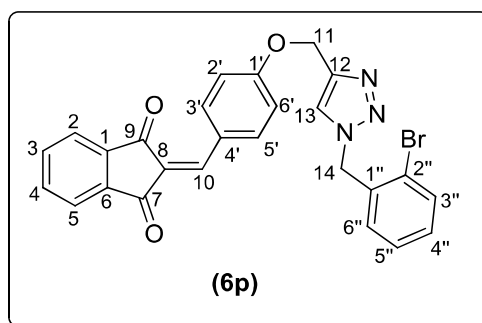
T_f = 192,0—192,6 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3156, 3074, 2923, 2875, 1717, 1671, 1583, 1432, 1309, 1178, 1082, 1042, 989. O espectro é apresentado na Figura 90 (p.202) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,31 (s, 3H, CH₃); 5,26 (s, 2H, H-14); 5,48 (s, 2H, H-11); 7,04-7,08 (m, 4H, H-2''/H-6''/H-2'/H-6'); 7,14 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, H-2''); 7,24 (t_{ap}, 3H, *J* = 7,5 Hz, H-5''); 7,56 (s, 1H, H-13); 7,74—7,79 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,90—7,98 (m, 2H, H-2/H-5); 8,49 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 91 (p.203) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 21,2 (CH₃); 54,2 (C-14); 62,2 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 122,8 (C-13); 123,0 (C-6''); 125,1 (C-2/C-5); 126,8 (C-8); 128,8 (C-4'); 129,0 (C-4''); 130,0 (C-5''); 134,2 (C-2''); 134,9 (C-3/C-4); 135,0 (C-1''); 137,0 (C-3'/C-5'); 139,0 (C-1); 139,9 (C-6); 142,3 (C-3''); 146,4 (C-12); 146,5 (C-10); 162,5 (C-1'); 189,3 (C-9); 190,6 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 92 (p.204) no anexo.

2.3.5.16. Síntese da 2-(4-((1-(2-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6p)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,150 g; 0,323mmol) com 75% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,115 g; 0,400 mmol), 2-bromobenzilmetanoazida (**5p**) (0,085 g; 0,400 mmol), ascorbato de sódio (0,0320 g; 0,160 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,0200 g; 0,080 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: R_f = 0,32 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

T_f = 183,1—183,6 °C.

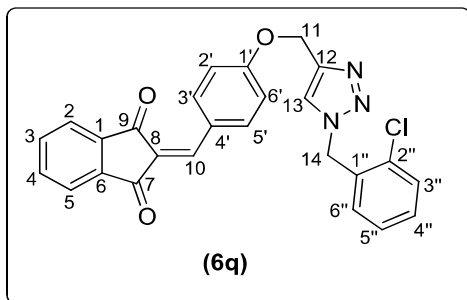
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3139, 3077, 2964, 2923, 1718, 1680, 1576, 1553, 1350, 1173, 1075, 1029, 990, 733. O espectro é apresentado na Figura 93 (p.205) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,29 (s, 2H, H-14); 5,67 (s, 2H, H-11); 7,08 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-2'/H-6'); 7,17—7,33 (m, 3H, H-4''/H-5''/H-6''); 7,60 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-3''); 7,68 (s, 1H, H-13); 7,76—7,81 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,91—8,01 (m, 2H, H-2/H-5); 8,51 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 94 (p.206) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 53,9 (C-14); 62,1 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 123,0 (C-2/C-5); 123,2 (C-2''); 123,5 (C-13); 126,9 (C-5''); 128,2 (C-4''); 130,4 (C-8); 130,4 (C-4'); 133,2 (C-6''); 133,7 (C-3''); 134,9 (C-1''); 137,0 (C-3/C-4); 139,2 (C-

3'/C-5'); 142,2 (C-1); 142,3 (C-6); 143,5 (C-12); 146,5 (C-10); 162,5 (C-1'); 189,4 (C-9); 190,8 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 95 (p. 207) no anexo.

2.3.5.17. Síntese da 2-(4-((1-(2-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (6q)



Este composto foi obtido como um sólido amarelo (0,119 g; 0,261mmol) com 79% de rendimento a partir da 2-(4-(prop-2-in-1-ilo)benzilideno)-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona (**3**) (0,095 g; 0,330 mmol), 2-clorobenzilmetanoazida (**5q**) (0,056 g; 0,330 mmol), ascorbato de sódio (0,0260 g; 0,140 mmol) e CuSO₄·5H₂O (0,0170 g; 0,066 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: R_f = 0,42 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

T_f = 182,3—183,7 °C.

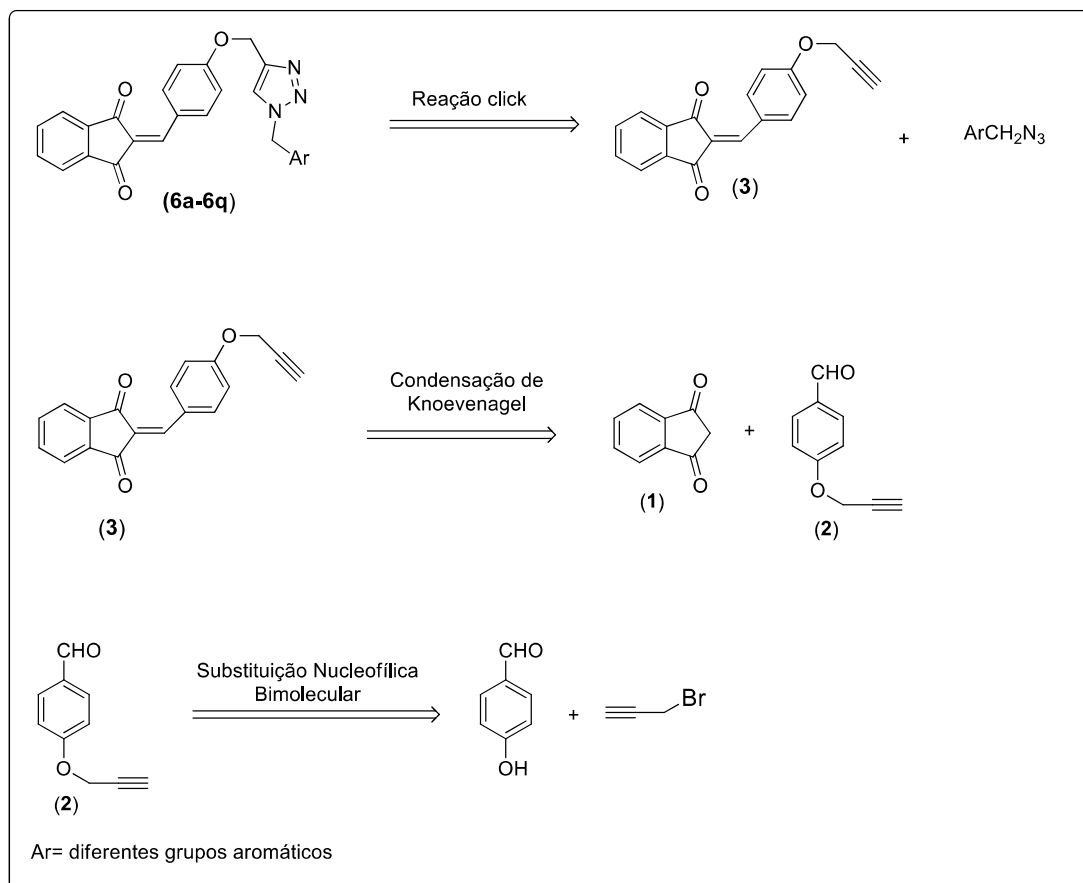
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3143, 3077, 2933, 2881, 1716, 1672, 1584, 1556, 1313, 1181, 1081, 1042, 992, 732, 522. O espectro é apresentado na Figura 96 (p.208) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,28 (s, 2H, H-14); 5,67 (s, 2H, H-11); 7,07 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-2'/H-6'); 7,19—7,32 (m, 3H, H-4''/H-5''/H-6''); 7,41 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-3''); 7,69 (s, 1H, H-13); 7,75—7,80 (m, 3H, H-10/H-3/H-4); 7,90—8,00 (m, 2H, H-2/H-5); 8,50 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 97 (p.209) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51,5 (C-14); 62,2 (C-11); 115,0 (C-2'/C-6'); 123,0 (C-2/C-5); 123,2 (C-2'''); 126,8 (C-8); 126,9 (C-4'); 127,6 (C-13); 130,0 (C-5''); 130,0 (C-4''); 130,3 (C-6''); 132,1 (C-3''); 133,5 (C-1''); 134,9 (C-4); 135,1 (C-3); 137,1 (C-3'/C-5'); 139,9 (C-1); 142,3 (C-6); 146,5 (C-12); 146,6 (C-10); 162,5 (C-1'); 189,4 (C-9); 190,6 (C-7). O espectro é apresentado na Figura 98 (p.210) no anexo.

2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

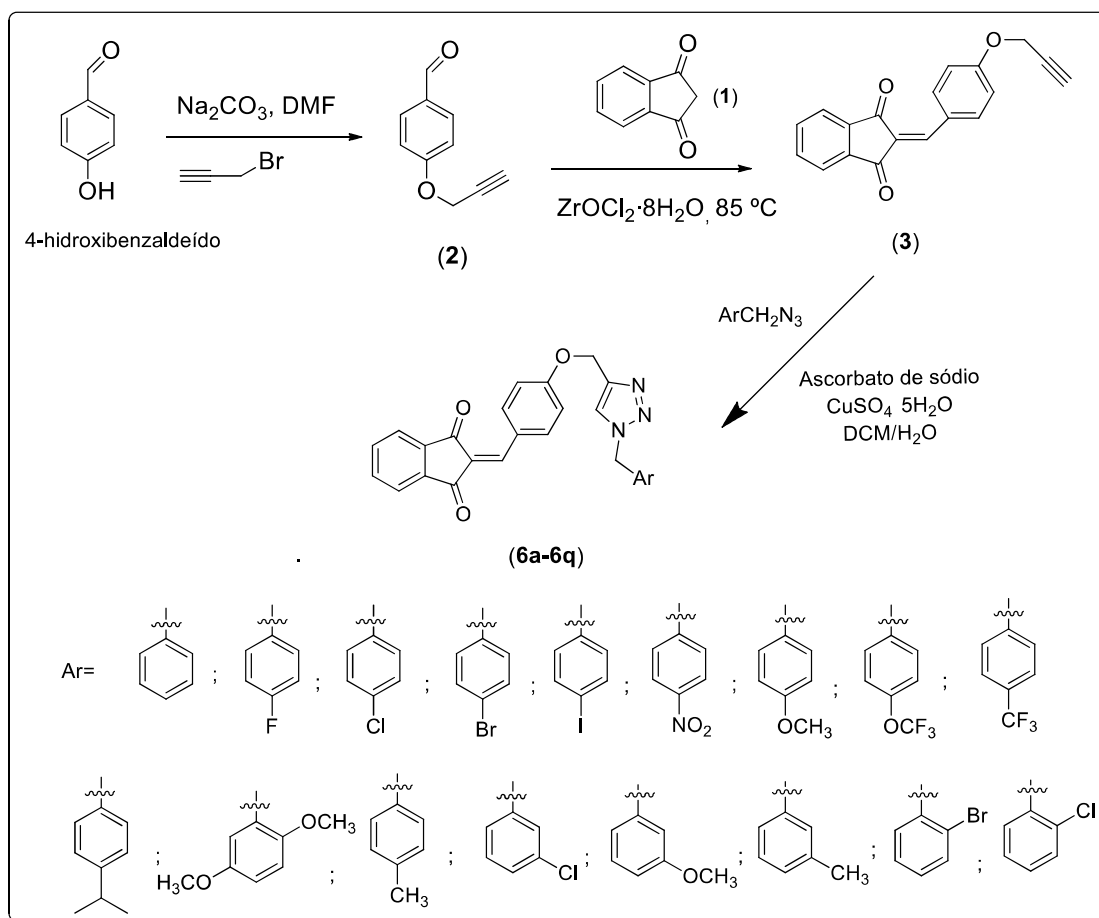
A análise retrossintética para a preparação dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona é apresentada no Esquema 3 (p.62).



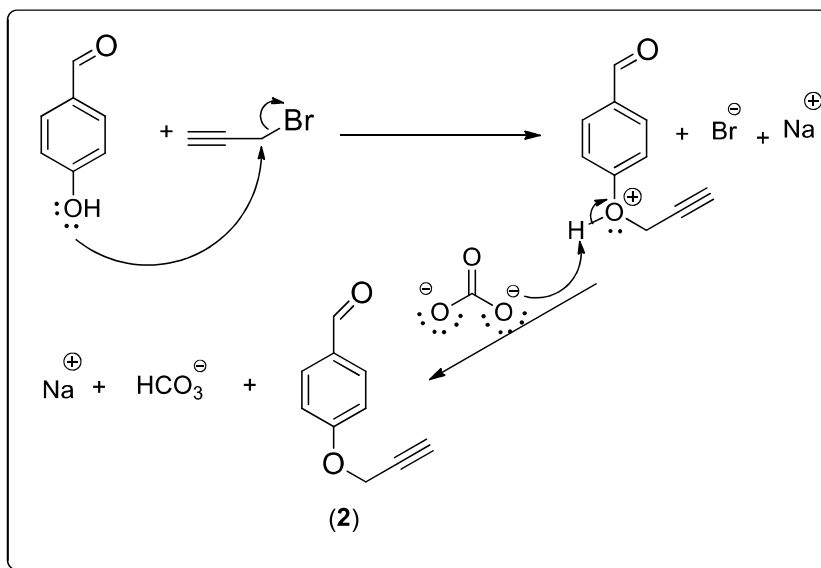
Esquema 3 - Análise retróssintética para a preparação dos derivados da indan-1,3-diona **6a–6q**.

Com base na análise retróssintética, os compostos **6a–6q** foram obtidos utilizando-se como etapa chave a reação “click” entre o alcino terminal **3** e diferentes azidas benzílicas. O alcino **3**, por sua vez, foi obtido via reação de Knoevenagel entre o aldeído (**2**) e a indan-1,3-diona (**1**). O aldeído propargilado **2** foi preparado por meio da reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) entre o 4-hidroxibenzaldeído e o brometo de propargila.

Com base na análise retróssintética, foram executadas as transformações mostradas no Esquema 4 (p.63) para a preparação dos compostos **6a-6q**.



Esquema 4 - Rota sintética envolvida na preparação dos derivados **6a–6q**. A etapa inicial envolvida na preparação dos derivados triazólicos da indan-1,3-diona (**1**) consistiu na reação $\text{S}_{\text{N}}2$ entre o 4-hidróxibenzaldeído e o brometo de propargila na presença de carbonato de sódio (CLAYDEN *et al.*, 2001). No Esquema 5 (p.64) encontra-se representada a proposta mecanística para a formação do alquino **2**.



Esquema 5 - Proposta mecanística para a obtenção do composto **2**.

Para a caracterização do alquino **2** foram utilizadas a espectroscopia no infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN). No espectro no infravermelho do composto **2** (Figura 9, p.66), pode-se observar uma banda aguda em 3209 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-H de alcinos terminais, bem como a banda em 2122 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação tripla carbono-carbono. Estas bandas confirmam a presença de um fragmento alcino terminal na estrutura de **2**. A presença das bandas em 2809 e 2750 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento da ligação C-H de aldeído, enquanto o estiramento do grupo carbonila observado como uma banda intensa em 1677 cm^{-1} . As bandas em 3081 e 3056 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento da ligação =CH de anel aromático (BARBOSA, 2008).

No espectro de RMN de ^1H do composto **2** (Figura 10, p.67) o sinal alargado observado em δ_{H} 2,57 e integrado para um átomo de hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio H-10. O duplete observado em δ_{H} 4,78 e integrado para dois átomos de hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-8 e apresentou constante de acoplamento $J = 1,8\text{ Hz}$. O duplete observado em δ_{H}

7,09 e integrado para dois átomos de hidrogênios apresentou constante de acoplamento $J = 8,5$ Hz e foi atribuído aos hidrogênios H-3 e H-5. O duplete observado em δ_H 7,85 e integrado para dois átomos de hidrogênios apresentou constante de acoplamento $J = 8,5$ Hz e foi atribuído aos hidrogênios H-2 e H-6. O valor da constante de acoplamento $J = 8,5$ Hz revela um acoplamento *orto* entre os pares de hidrogênio H-2/H-6 e H-3/H-5. Observa-se ainda no espectro do composto **2** um simpleto em δ_H 9,90 e integrado para um átomo de hidrogênio, sendo este atribuído ao átomo H-7 da função orgânica aldeído (PAVIA *et al.*, 2010).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** (Figura 11, p.68) observa-se que o número de sinais é compatível com a estrutura do composto. Os sinais em δ_C 55,9; δ_C 76,3 e δ_C 77,5 foram atribuídos aos carbonos C-8, C-10 e C-9, respectivamente. O sinal em δ_C 115,1 foi atribuído aos carbonos C-3 e C-5, ao passo que aquele observado em δ_C 130,6 refere-se aos carbonos C-2 e C-6. Os sinais dos carbonos C-1, C-4 e C-7 foram observados em δ_C 131,9; δ_C 162,3 e δ_C 190,8. Os deslocamentos químicos observados estão em acordo com aqueles descritos na literatura (PAVIA *et al.*, 2010).

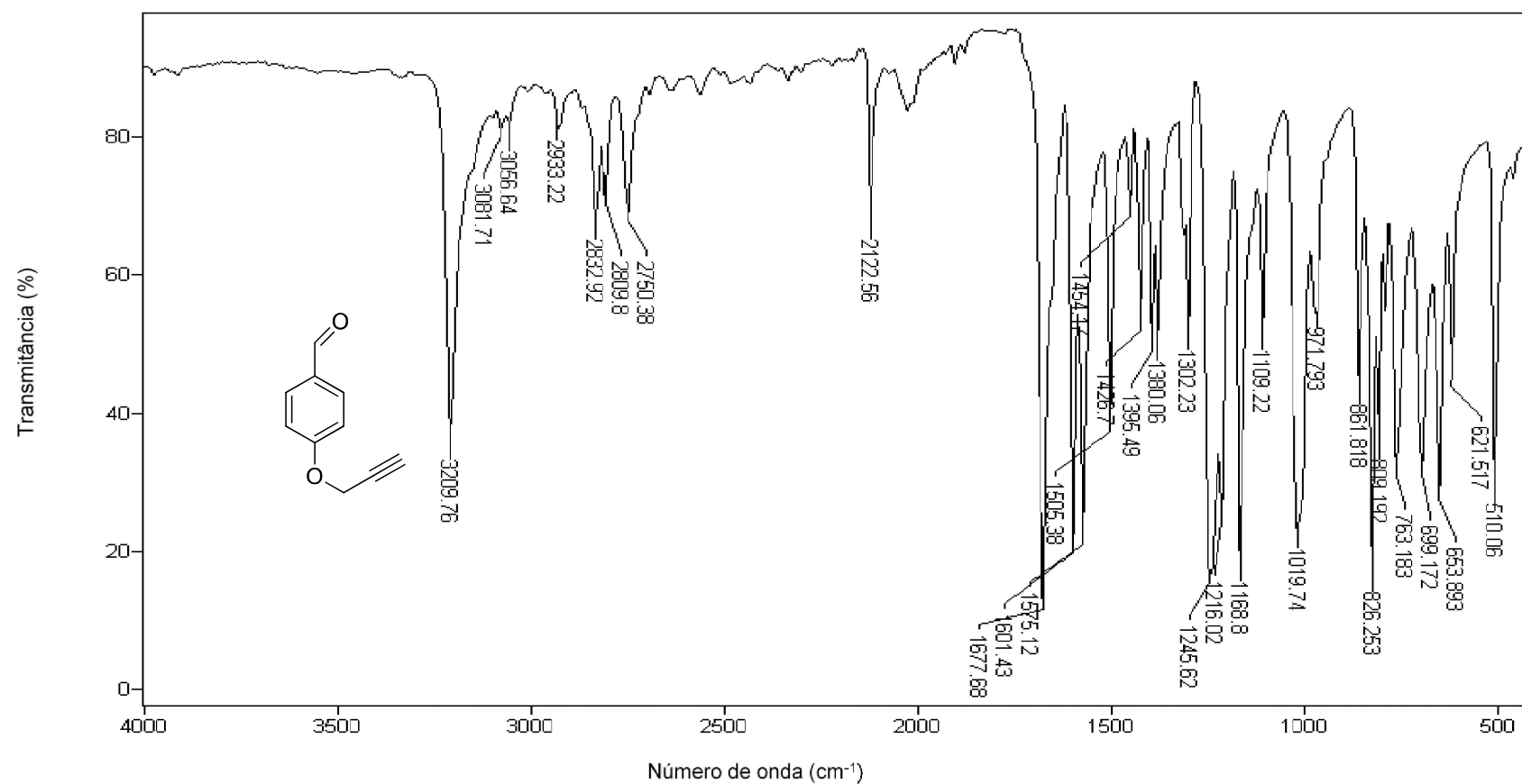


Figura 9 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2.

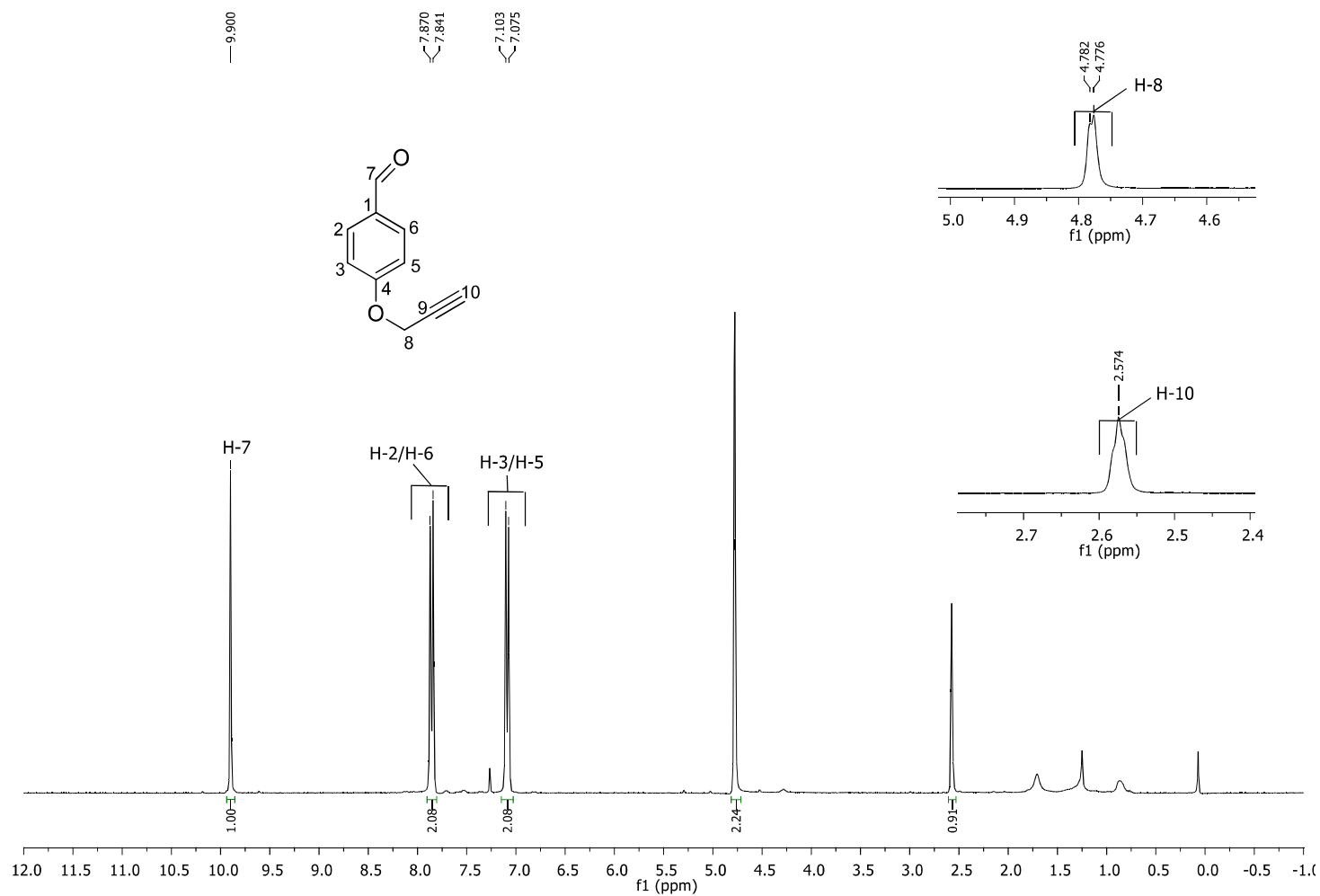


Figura 10 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **2**.

δ_C/ppm

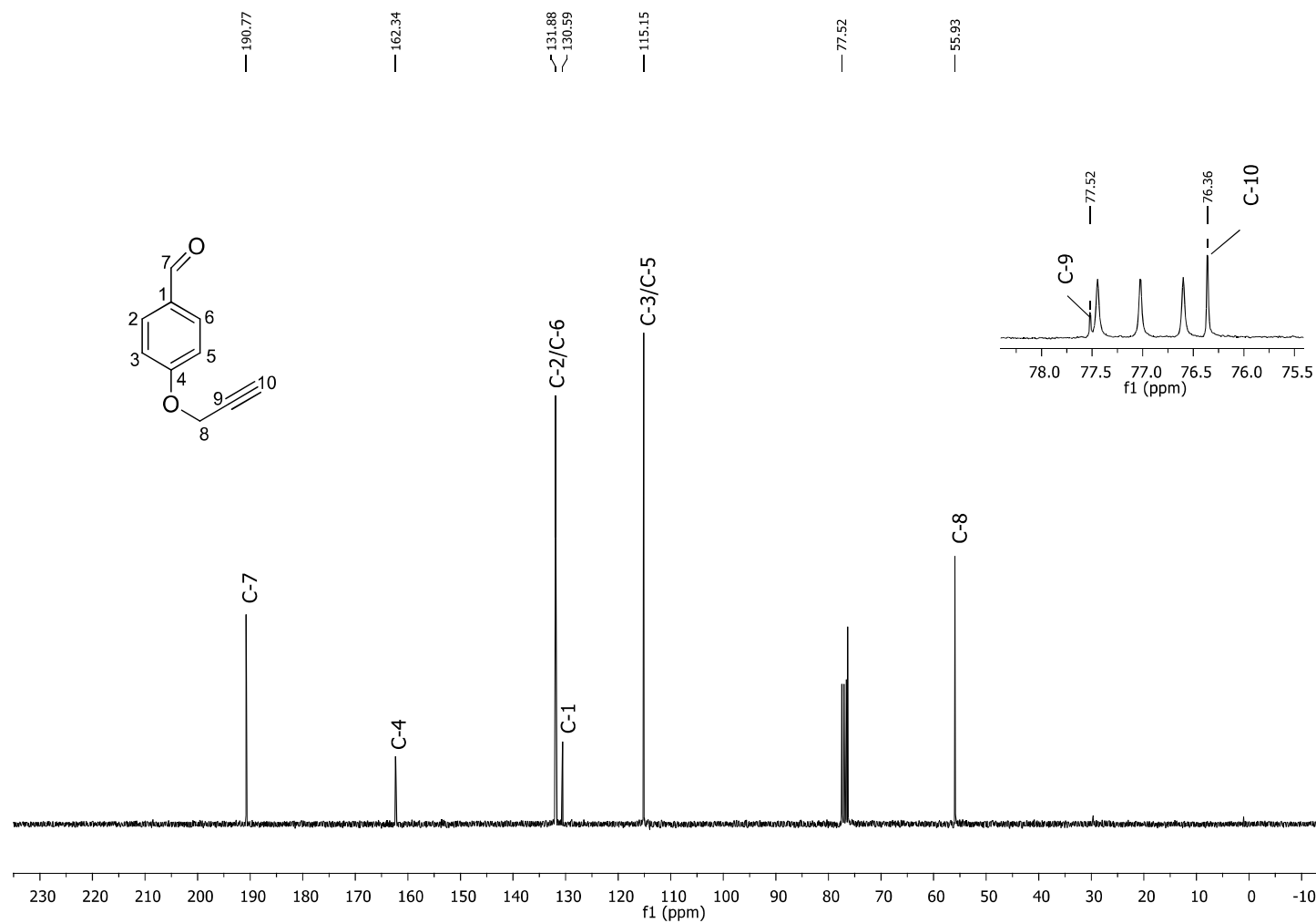
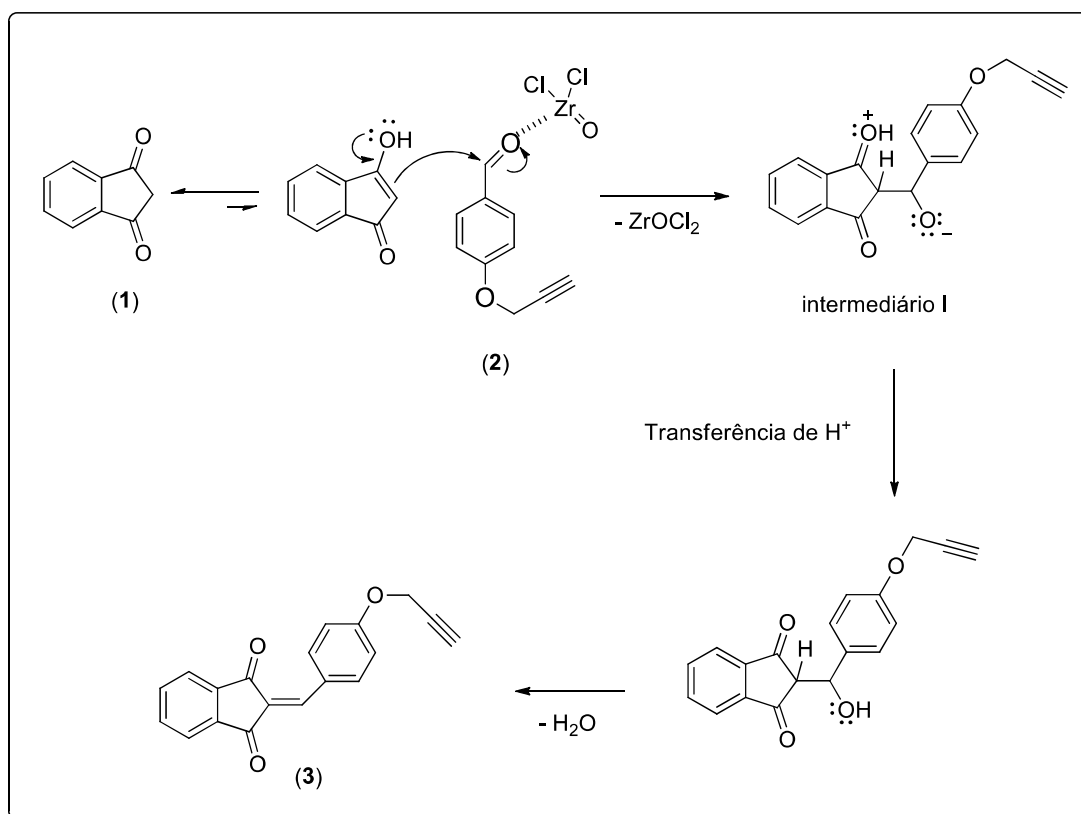


Figura 11 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2**.

δ_C/ppm

Em uma etapa subsequente, o composto **3** foi sintetizado a partir da reação de Knoevenagel, catalisada por cloreto de zirconila octaidratado ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$), entre a indan-1,3-diona (**1**) e o alquino (**2**) (Esquema 4, p.63). Merece destaque o fato da reação ser conduzida na ausência de solvente tóxico (utilizou-se água como solvente), não necessitar de cuidados especiais para sua realização (como por exemplo, uso de atmosfera inerte e solventes anidros) e utilizar um catalisador de baixo custo e de fácil manipulação. Além disso, o composto **3** foi purificado por recristalização, não sendo necessário o uso de cromatografia em coluna de sílica gel, que é um método útil de purificação de compostos orgânicos mas é tedioso e consome grande quantidade de solvente. O composto **3** foi obtido com pureza satisfatório e bom rendimento (86%).

Apesar de não ter sido conduzido nenhuma investigação com respeito ao mecanismo da conversão dos composto **1** e **2** no derivado **3**, apresenta-se no Esquema 6 (p.70), uma proposta mecanística para a reação (ILANGO VAN *et al.*, 2011).



Esquema 6 - Proposta de mecanismo para a síntese do composto **3**.

De acordo com esta proposta, há, inicialmente, uma adição da indan-1,3-diona (**1**), na sua forma enólica, ao aldeído propargilado originando o intermediário I. Em seguida, ocorre transferência de próton e subsequente eliminação de água levando à formação do produto (**3**).

Considerando os dados espectroscópicos relativos ao composto **3**, observa-se em seu espectro no infravermelho (Figura 12, p.73) a banda aguda em 3247 cm^{-1} referente ao estiramento de ligação C-H de alcino terminal e a banda em 2113 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação tripla carbono-carbono, confirmando a presença de um fragmento alcino terminal na estrutura do composto **3**. A banda em 3087 cm^{-1} relaciona-se ao estiramento da ligação =CH de anel aromático. As bandas em 1720 e 1676 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos simétrico e

assimétricos dos grupos carbonila. Já as bandas em 1580 e 1557 cm^{-1} foram associadas ao estiramento da ligação C=C de anel aromático (BARBOSA, 2008). No espectro de RMN de ^1H do composto **3** (Figura 13, p.74) há um simpleto alargado em δ_{H} 2,59 e integrado para um átomo de hidrogênio que foi atribuído ao hidrogênio H-9'. Não foi observado o desdobramento do sinal de H-9' devido ao acoplamento a longa distância com os hidrogênios H-7'. Em δ_{H} 4,80 tem-se um duplete integrado para dois átomos de hidrogênios referente ao hidrogênio H-7' e apresentando constante de acoplamento $J = 1,8$ Hz. Na região de deslocamento químico característico de hidrogênios aromáticos, podem ser observados os seguintes sinais: um duplete em δ_{H} 7,10 e integrado para dois átomos de hidrogênios atribuído aos hidrogênios H-2' e H-6' ($J = 8,8$ Hz); um multiplete em δ_{H} 7,78-7,81 e integrado para dois átomos de hidrogênios atribuído aos hidrogênios H-3 e H-4; um simpleto observado em δ_{H} 7,85 e integrado para um átomo de hidrogênio atribuído ao hidrogênio H-10; um multiplete em δ_{H} 7,97-8,01 e integrado para dois átomos de hidrogênios atribuído aos hidrogênios H-2 e H-5; um duplete em δ_{H} 8,55 atribuído aos hidrogênios H-3' e H-5' apresentou constantes de acoplamento $J = 8,8$ Hz. O valor de constante de acoplamento $J = 8,8$ Hz confirma o acoplamento *orto* entre os pares de hidrogênios H-3'/H-5' e H-2'/H-6' (PAVIA *et al.*, 2010).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** (Figura 14, p.75) observou-se que o número de sinais presentes no espectro é compatível com a estrutura desta substância. Os sinais observados em δ_{C} 55,9; δ_{C} 76,3 e δ_{C} 77,6 foram atribuídos ao carbonos C-7', C-9' e C-8' respectivamente. Observam-se ainda os sinais em: δ_{C} 115,1 atribuído aos carbonos C-2' e C-6'; δ_{C} 123,0 atribuído aos carbonos C-2 e C-5; δ_{C} 127,0 atribuído ao carbono C-4', δ_{C} 127,1 atribuído ao carbono C-8;

δ_C 135,0 e δ_C 135,1 correspondem aos carbonos C-3 e C-4, respectivamente; δ_C 137,0 atribuído aos carbonos C-3' e C-5'. Os sinais em δ_C 140,0; δ_C 142,3; δ_C 146,6 e δ_C 161,7 foram atribuídos aos carbonos C-1, C-6, C-10 e C-1', respectivamente. E por fim, os sinais em δ_C 189,5 e δ_C 190,7 foram atribuídos, respectivamente, aos átomos de carbono C-9 e C-7. Estes valores de deslocamento químico estão incluídos na faixa de valores característico para átomos de carbono de grupos carbonila (155 a 220 ppm), demonstrando a presença de dois grupos carbonila na molécula. Estes valores de deslocamento químico estão totalmente em acordo com valores relatados na literatura (PAVIA *et al.*, 2010).

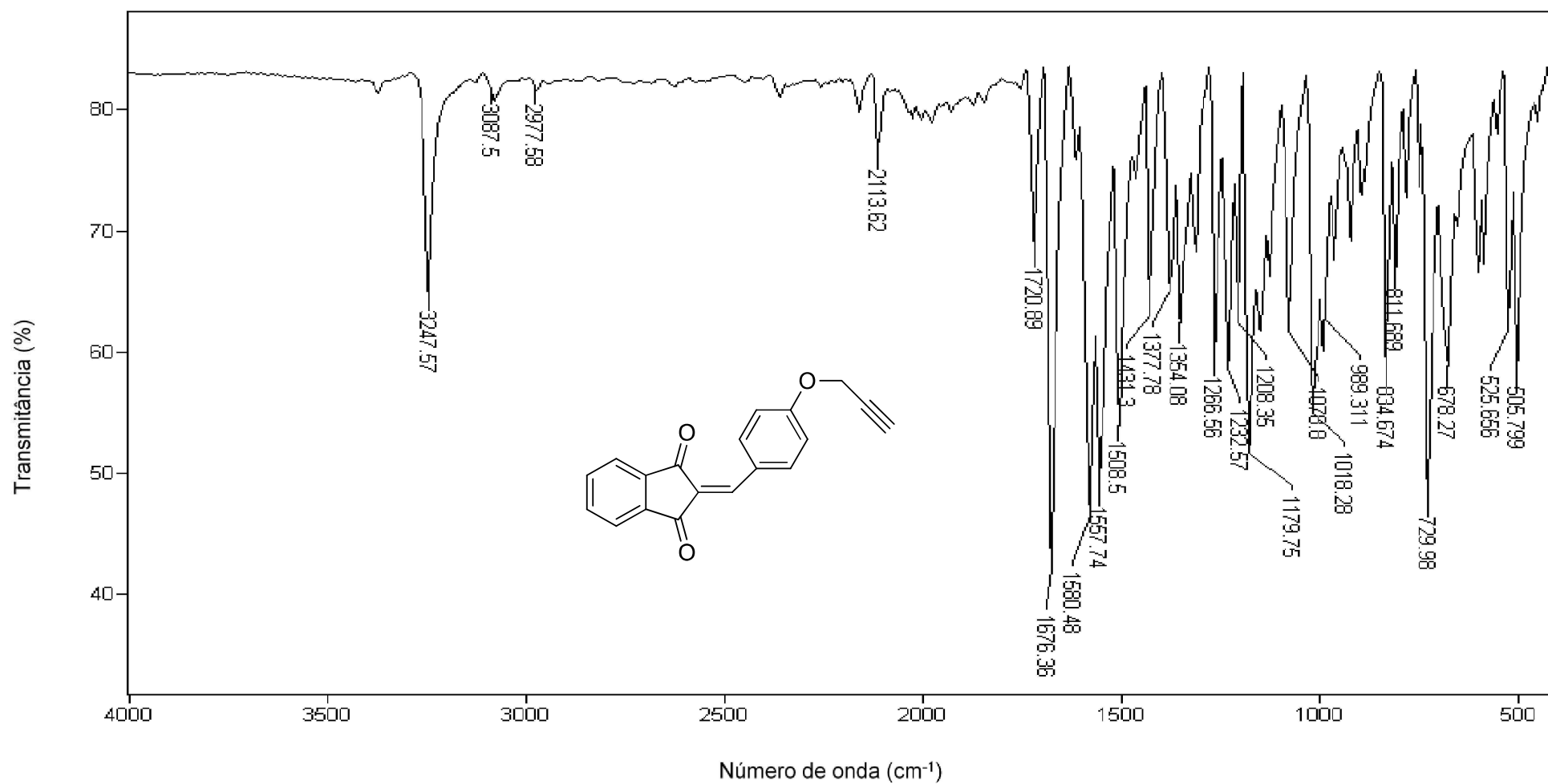


Figura 12 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3**.

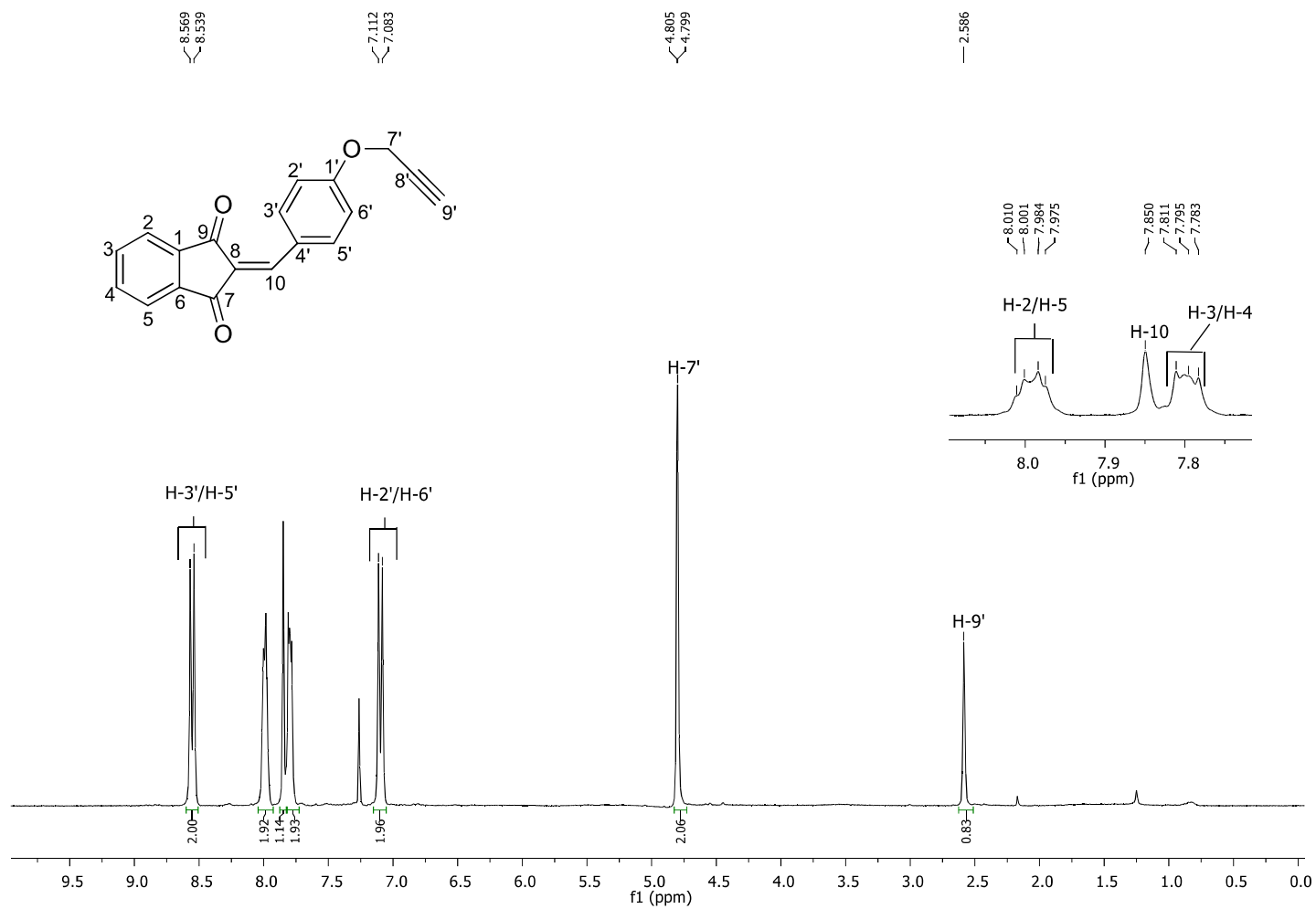


Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$

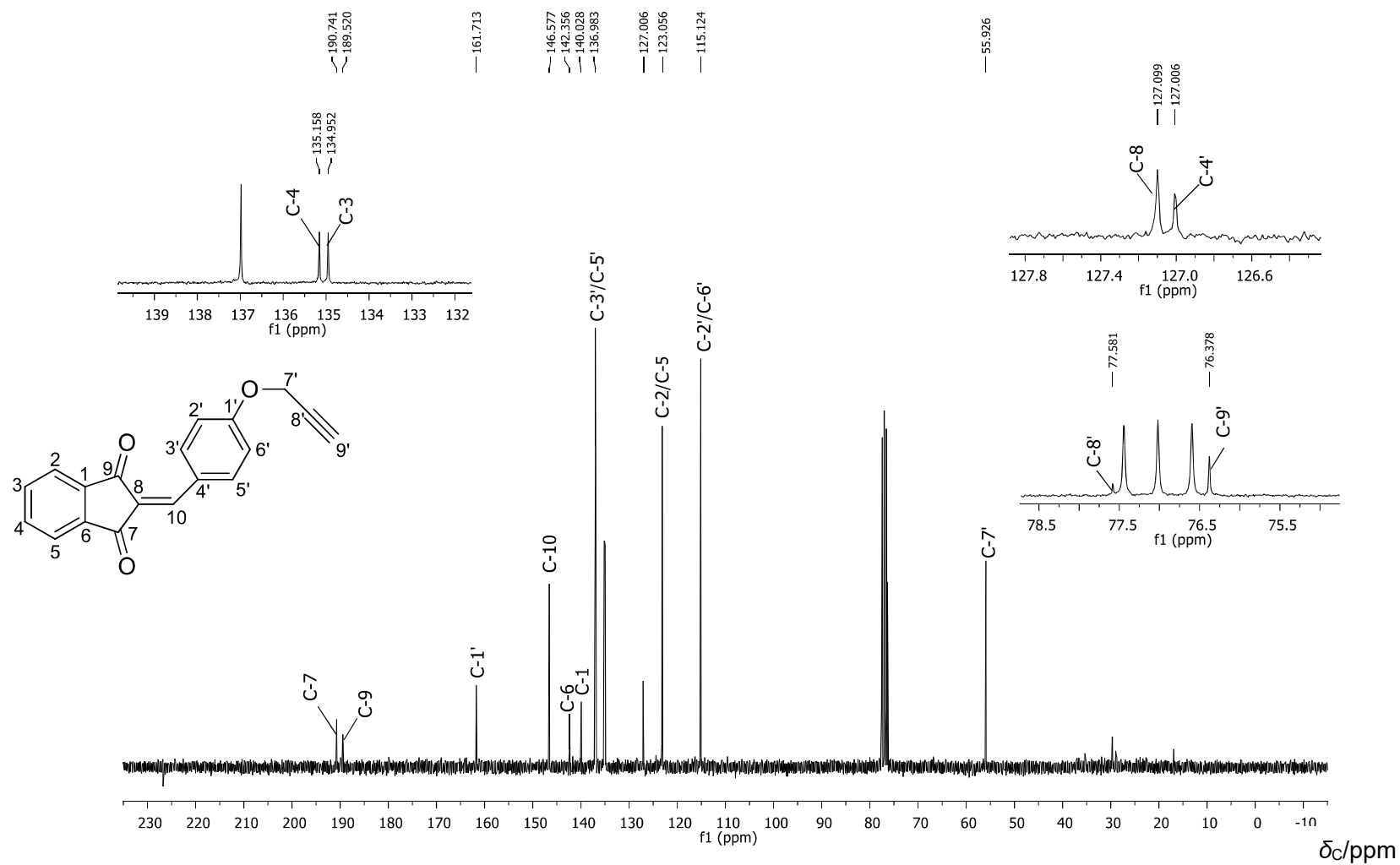


Figura 14 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3**.

Conforme mostrado no Esquema 4 (p.63), os derivados **6a–6q** foram preparados via reação click entre o composto **3** e diferentes azidas benzílicas.

As azidas **5a–5k** (seção 2.3.4, Figura 7, p.32) foram sintetizadas em duas etapas a partir de álcoois benzílicos comerciais (BORGATI 2012). Neste caso, foram preparados, a partir dos álcoois benzílicos, os ésteres sulfonatos **4a–4k** (seção 2.3.3, Figura 6, p.25). Os ésteres, por sua vez, foram tratados com azida de sódio resultando na obtenção das azidas **5a–5k**. Com relação às azidas **5l–5q** (seção 2.3.4, Figura 8, p.32) estas foram preparadas via tratamento dos correspondentes haletos de benzila com azida de sódio.

Os ésteres sulfonatos e as azidas sintetizadas foram caracterizados por meio da espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . A descrição dos dados espectroscópicos destas substâncias encontra-se nas seções 2.3.3 (ésteres sulfonatos) e 2.3.4 (azidas orgânicas) e seus espectros são apresentados no anexo (Figuras 1 a 50, p.113–162).

Os derivados triazólicos **6a–6q** foram obtidos por meio da reação click entre o composto propargilado **3** e diferentes azidas benzílicas (Esquema 4, p.63) e tiveram suas estruturas confirmadas por meio das espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C). A caracterização dos compostos não será discutida para todas as substâncias triazólicas sintetizadas. Entretanto, os dados que confirmam as estruturas das substâncias **6a–6q** podem ser encontradas na seção 2.3.5. Os espectros dos compostos estão disponíveis no anexo (Figuras 51 a 98, p.163–210).

Considerando o composto **6f**, são observadas em seu espectro no infravermelho (Figura 16, p.79) duas bandas em 3122 e 3077 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação $=\text{CH}$ de anel aromático. As bandas em 2923 e 2854 cm^{-1} foram

atribuídas ao estiramento C-H alifático. As bandas 1721 e 1673 cm^{-1} podem ser associadas aos estiramentos simétrico e assimétrico dos grupos carbonila. E as bandas em 1572 e 1344 cm^{-1} são relativas aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo NO_2 (BARBOSA, 2008).

No espectro de RMN de ^1H do composto **6f** (Figura 17, p.80) os simpletos observados em δ_{H} 5,32 e δ_{H} 5,67, cada um deles integrado para dois átomos de hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios H-14 e H-11, respectivamente. O duplete observado em δ_{H} 7,08 com constante de acoplamento $J = 8,5$ Hz foi atribuído aos átomos H-2' e H-6'. Já o duplete em δ_{H} 7,41 apresentou constante de acoplamento $J = 8,4$ Hz e foi atribuído aos hidrogênios H-2'' e H-6''. O simpleto em δ_{H} 7,66 integrado para um átomo de hidrogênio corresponde ao hidrogênio H-13. O multiplete em δ_{H} 7,78-7,82 refere-se aos hidrogênios H-10, H-3 e H-4 e o multiplete em δ_{H} 7,93-8,02 corresponde aos hidrogênios H-2 e H-5. O duplete observado em δ_{H} 8,23 com constante de acoplamento $J = 8,4$ Hz foi atribuído aos prótons H-3'' e H-5''. O maior valor de deslocamento químico observado para o duplete referente aos hidrogênios H-3'' e H-5'' é justificado pela presença do grupo nitro, o qual promove a diminuição da densidade eletrônica ao redor das posições *orto* devido ao efeito retirador de elétrons deste grupo. Por fim, o duplete em δ_{H} 8,51 e integrado para dois átomos de hidrogênios com $J = 8,5$ Hz foi atribuído ao H-3' e H-5' (PAVIA *et al.*, 2010).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C da substância **6f** (Figura 18, p.81), os sinais observados no espectro em δ_{C} 53,4 e δ_{C} 62,0 correspondem aos carbonos C-14 e C-11, respectivamente. Os grupos carbonila da porção indan-1,3-diona são observados em 189,4 e 190,6. Os carbonos presentes nos anéis aromáticos apresentaram os seguintes deslocamentos químicos: δ_{C} 115,0 (C-2'/C-6'); δ_{C}

123,1 (C-3"/C-5"); δ_c 124,3 (C-2/C-5); δ_c 126,9 (C-4'); δ_c 127,0 (C-8); δ_c 128,6 (C-2"/C-6"); δ_c 135,0 e 135,1 (C-3, C-4); δ_c 137,0 (C-3'/C-5'); δ_c 139,9 (C-1); δ_c 141,3 (C-6); δ_c 142,3 (C-1''); 144,4 (C-13) 146,4 (C-12); 146,4 (C-10); 148,4 (C-4''); δ_c 162,1 (C-1'). Os sinais para os carbonos aromáticos do anel contendo o grupo nitro estão em acordo com aqueles descritos na literatura (Figura 15) (FRESENIUS *et al.*, 1989).

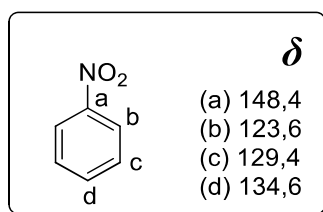


Figura 15 - Valores de deslocamento químico de átomos de carbono do anel benzênico contendo um substituinte NO₂ (FRESENIUS *et al.*, 1989).

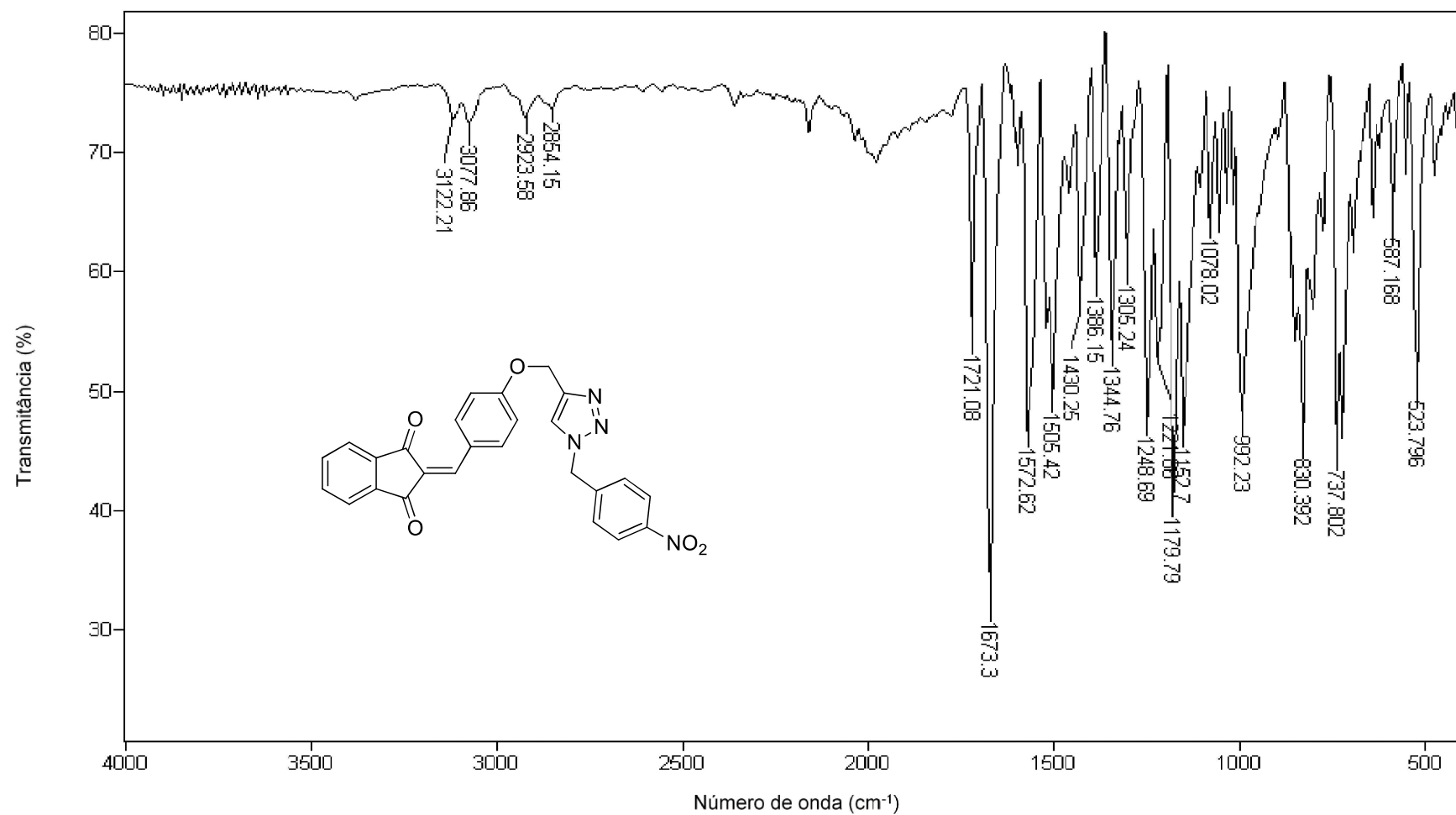


Figura 16 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6f**.

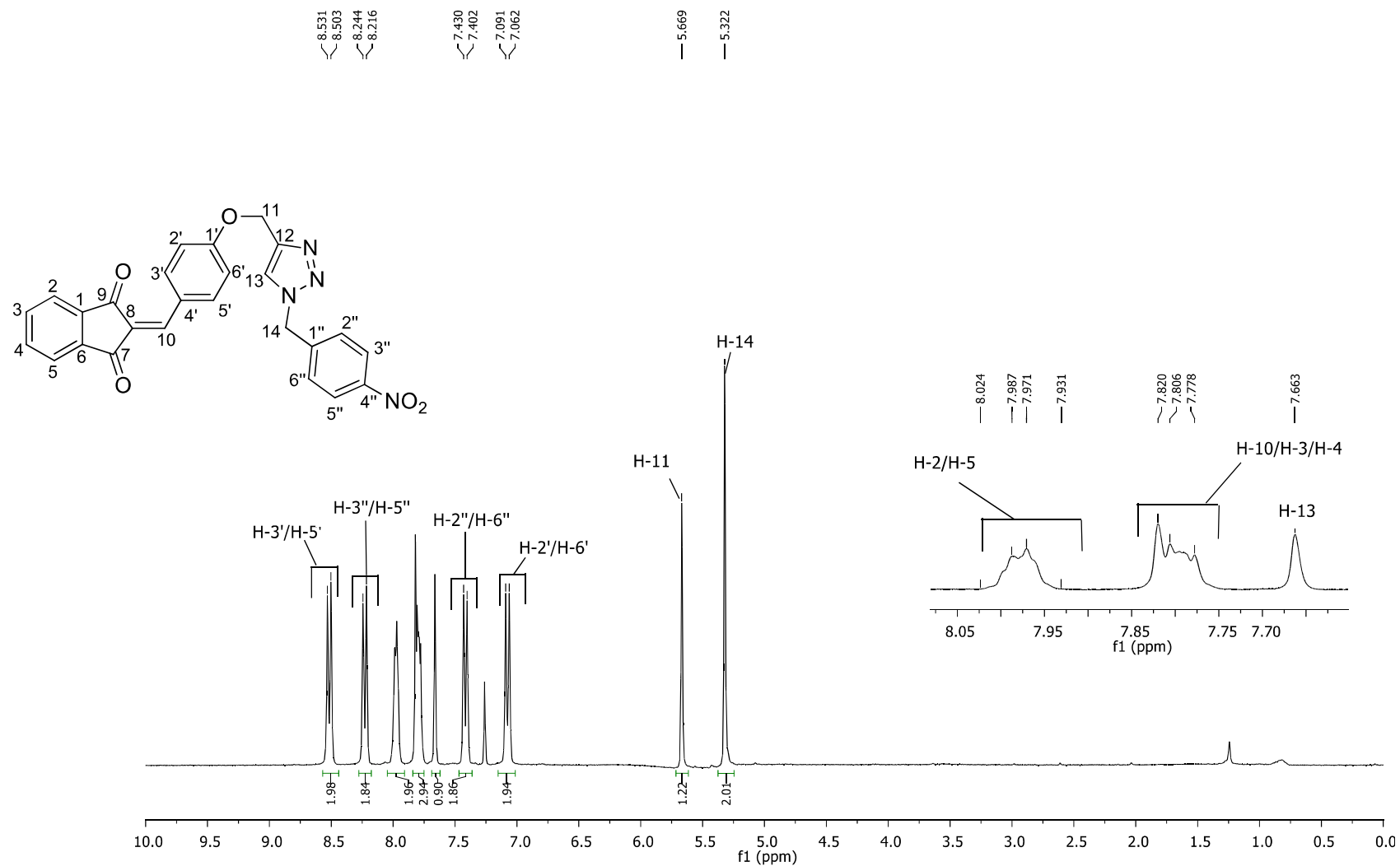


Figura 17 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6f**.

δ_H /ppm

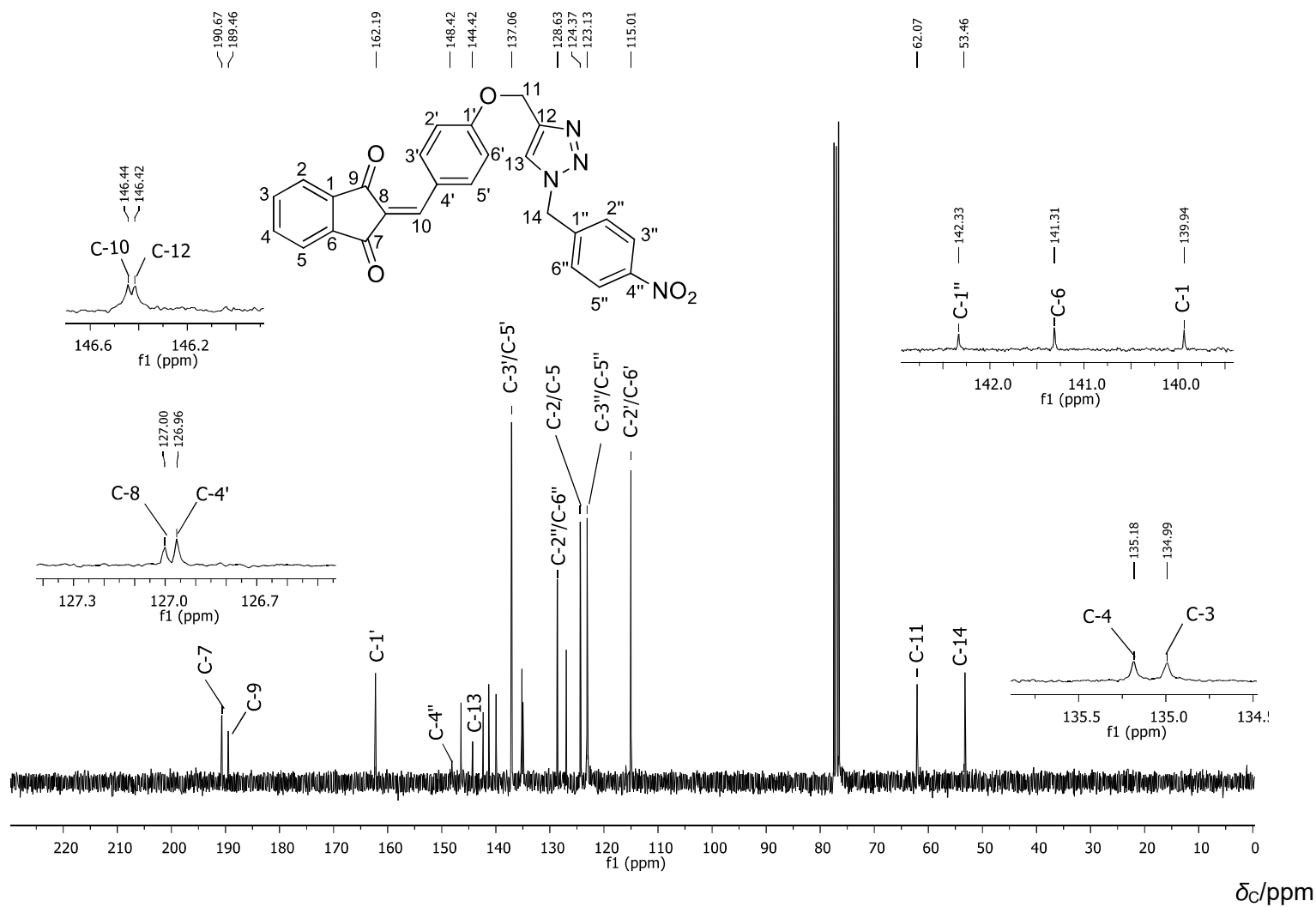


Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

As reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos terminais, como já apontado na introdução, foi aperfeiçoada por alguns grupos de pesquisa (SHARPLESS *et al.*, 2001; MELDAL *et al.*, 2002) tendo como a contribuição fundamental para sua melhoria a utilização de cobre como catalisador levando a formação de triazóis 1,4-disubstituídos de forma regioseletiva (WANG *et al.*, 2011). Desde então, esta transformação foi denominada reação CuAAC, sigla do inglês para *copper(I) (Cu) catalyzed azide (A)-alkyne(A) cycloaddition(C)* (WU e FOKIN, 2007).

Além da regioseletividade, resultando no principal isômero triazol 1,4-disubstituído, outras vantagens desta reação catalisada são a robustez em relação aos grupos presentes nos reagentes, uma vez que a reação “click” não é influenciada por efeitos eletrônicos ou estéricos, e o aumento da velocidade da reação para 10^7 sem o uso de aquecimento (WU e FOKIN, 2007). Outra vantagem importante da reação “click”, é que a mesma, não sofre interferência do oxigênio atmosférico (qualquer oxigênio dissolvido é rapidamente reduzido), podendo até mesmo ser executado em frasco aberto, além de não precisar utilizar ligantes ou aditivos (OLIVEIRA, 2011). Todavia, sob condições aeróbias, a utilização do cobre (Cu(I)) como catalisador é instável, pois pode ocorrer a oxidação do cobre para Cu(II). Dessa forma, opera-se sob condições anaeróbias ou utilizam-se ligantes estabilizantes como o *tris*-benziltriazolilmetilamina, TBTA para precaver a oxidação desta espécie (CHAN *et al.*, 2004).

No tocante à utilização de catalisador, podem ser utilizados Cu(0), Cu(I) e Cu(II), sendo este último o mais usado como sulfato pentaidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), já que ele é facilmente reduzido *in situ* na presença de agentes redutores. O agente redutor mais empregado é o ascorbato de sódio. A presença do mesmo é

primordial, pois tem a capacidade de preservar o acetileno de Cu(I) em seu estado reativo (HEIN e FOKIN, 2010). O uso da água, segundo os autores, também apresenta grande benefício pelo fato de se tratar de um solvente benigno, universal, uma vez que o sulfato de cobre e o agente redutor são hidrossolúveis. (HEIN e FOKIN, 2010). Independentemente das reações serem feitas em água, muitos relatos utilizam uma diversidade de solventes ou misturas de solventes (OLIVEIRA, 2011), sendo escolhido para este trabalho uma mistura de diclorometano e água.

No entanto, os pesquisadores ainda não concluíram a respeito do mecanismo da reação "*click*". Porém, o mecanismo na atualidade mais aceito foi proposto por WORRELL e colaboradores (2013). Entretanto, muitos estudos teóricos e experimentais corroboraram para uma proposta mecanística e como resultado disso, foi a necessidade de utilizar dois átomos de cobre equivalentes dentro do complexo ativo da cicloadição para intervirem na formação regioseletiva de 1,2,3-triazol-1,4-disubstituído. Na Figura 19 p.84, está representado o ciclo catalítico da proposta mecanística atualmente aceita (GAZOLLA, 2015).

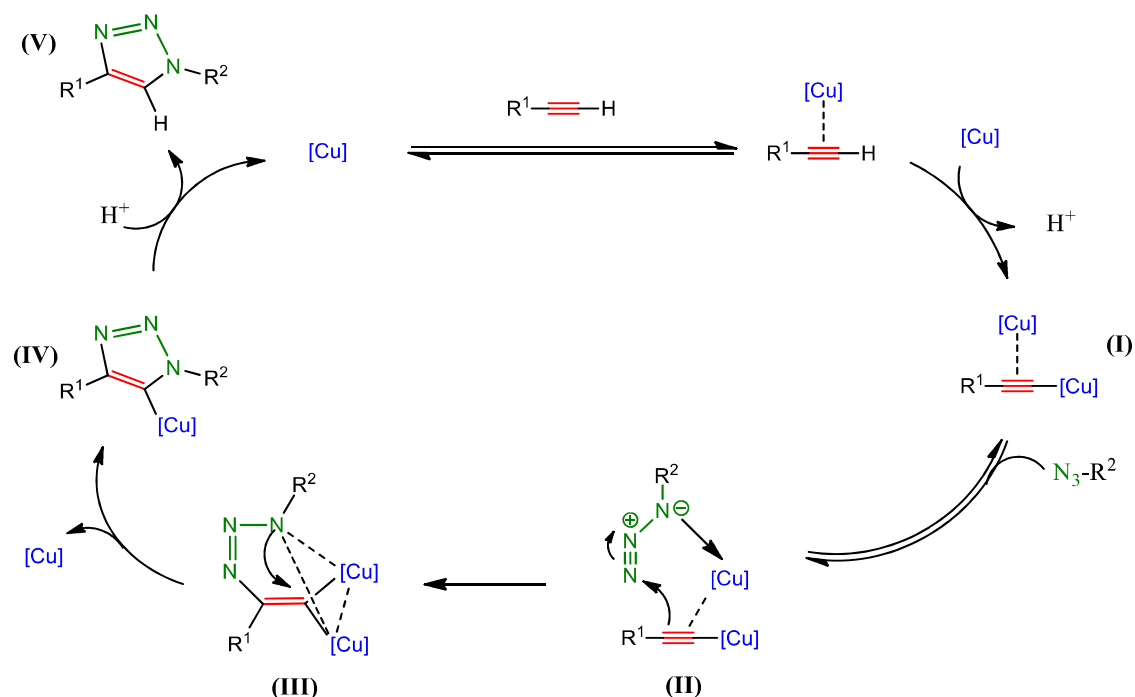


Figura 19 - Proposta de ciclo catalítico para a reação CuAAC.

O primeiro passo no ciclo catalítico é a formação do complexo acetileto Cu(I) **(I)**. Para isso, ocorre a complexação do alcino com o centro metálico de Cu(I). Com a formação deste complexo ocorre redução do pKa para 9,8 em meio aquoso possibilitando a desprotonação e a sua complexação com a segunda espécie de Cu(I). Após a formação do complexo de acetileto de Cu(I), a segunda etapa é a coordenação com a azida orgânica formando a espécie chamada de azida-acetileto **(II)**. (FREITAS *et al.*, 2011). Posteriormente, ciclizam para formar o metalacíclico de cobre **(III)**. Isso acontece devido ao efeito sinérgico do cobre tornando o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono β -vinilidênico do alcino mais nucleofílico. Esta etapa é endotérmica e determina a regiosseletividade da reação, pois possui energia de ativação (15 kJ mol^{-1}) menor que a energia de ativação para uma reação não catalisada (26 kJ mol^{-1}). O elevado aumento de velocidade em relação à reação não catalisada pode ser

explicada pela diferença entre as energias de ativação (Meldal e Tornøe, 2008). Em seguida ocorre uma contração do anel, devido a uma ligação estabelecida entre o nitrogênio terminal da azida e o acetileto levando a formação do triazolídio (**IV**). Por fim, sucede a protonação e subsequente dissociação do complexo cobre triazol produzindo o composto desejado 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído como o único regioisômero, bem como a regeneração do catalisador Cu(I) para reiniciar o ciclo (WORRELL *et al.*, 2013).

Portanto, dispondo de 17 compostos triazólicos obtidos de derivados da indan-1,3 diona (**1**) procedeu-se à avaliação de suas atividades citotóxica e fotoprotetora (Capítulos 3 e 4).

2.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, A. A.; KONWAR, M.; CHETIA, M.; SARMA, D. [Bmim] OH mediated Cu-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction: A potential green route to 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Letters*, v. 57, n. 50, p. 5661-5665, 2016.

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

BORGATI, T. F. Síntese e avaliação da atividade herbicida de triazóis. Tese, Departamento de Química do Instituto Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.

CHAN, T. R.; HILGRAF, R.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis. *Organic Letters*, v. 6, p. 2853- 2855, 2004.

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

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

DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, v. 71, p. 30-54, 2017.

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

GAZOLLA, P. A. R. Síntese e avaliação das atividades citotóxica e leishmanicida de derivados do eugenol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos. Dissertação, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2015.

ILANGO VAN, A.; MALAYAPPASAMY, S.; MURALIDHARAN, S.; MARUTHAMUTHU, S. A highly efficient green of 1,8-dioxooctahydroxanthenes. *Chemistry Central Journal*, v. 5, p. 81, 2011.

KONWAR, M.; ALI, A. A.; CHETIA, M.; SAIKIA, P. J.; SARMA, D. FEHLING. solution/DIPEA/hydrazine: an alternative catalytic medium for regioselective synthesis of 1,4-disubstituted-1H-1,2,3-triazoles using azide–alkyne cycloaddition reaction. *Tetrahedron Letters*, v. 57, n. 40, p. 4473-4476, 2016.

LAYEK, S.; KUMARI, S.; AGRAHARI, B.; GANGULY, R.; PATHAK, D. D. Synthesis, characterization and crystal structure of a diketone based Cu(II) complex and its catalytic activity for the synthesis of 1,2,3-triazoles. *Inorganica Chimica Acta*, v. 453, p. 735-741, 2016.

MEKNI, NH; Um intramolecular simples e eficiente 1,3-dipolar azidoalkyne cicloadição: Síntese de 6-exo-perfluorroalquilados fundido bicíclico 1,2,3-triazolo-1,4-oxazinas. *Journal of Fluorine Chemistry*, v. 186, p. 97-100, 2016.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry*, v. 67, p. 3057-3064, 2002.

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

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

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

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

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

TRON, G.C.; PIRALI, T.; BILLINGTON, R.; CANONICO, P.; SORBA, G.; GENAZZANI, A. A. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Medicinal Research Reviews*, v. 28, p. 278-308, 2008.

VASILEVSKY, S. F.; GOVDI, A. I.; SOROKINA, I. V.; TOLSTIKOVA, T. G.; BAEV, D. S.; TOLSTIKOV, G. A.; MAMATUYK, V. I.; ALABUGIN, I. V. Rapid

access to new bioconjugates of betulonic acid via click chemistry. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 21, p. 62, 2011.

WHITING, M.; TRIPP, J. C.; LIN, Y. C.; LINDSTROM, W.; OLSON, A. J.; ELDER, J. H.; SHARPLESS, K. N.; FOKIN, V. V. Click SAR Profiling of New Inhibitors of HIV 1 Protease Enabled by the Cu(I)-Cat Syn 1,2,3-Triazole. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, p. 7697-7710, 2006.

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

WU, P.; FOKIN, V. V. Catalytic Azide-Alkyne Cycloaddition: Reactivity and Applications. *Aldrichimica Acta*, v. 40, p. 7-17, 2007.

WANG, K.; BI, X.; XING, S.; FANG, Z.; MING, X.; ZHANG, Q.; LIU, Q.; JI, Y. Cu₂O acting as a robust catalyst in CuAAC reactions: water is the required medium. *Green Chemistry*, v. 13, p. 562-565, 2011.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA CONTENDO NÚCLEOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS

3.1. INTRODUÇÃO

A palavra câncer é de origem grega *karkínos*, que quer dizer caranguejo. Ela foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C. Ele concebeu a imagem de um tumor como sendo parecido a um caranguejo enterrado sob a pele (ABC DO CÂNCER, 2011).

O câncer, também denominado de neoplasia maligna e tumor maligno, é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças caracterizado pelo crescimento desordenado de células, que infestam tecidos e órgãos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). Estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, pois se dividem rapidamente levando ao desenvolvimento de tumores malignos, que podem se espalhar para outras áreas do corpo (metástase). Trata-se de uma importante patologia que causa a morte de milhões de pessoas ao redor do mundo (BALANCHANDRAN e GOVINDARAJA, 2005).

Dentre os cem tipos de cânceres que existem, podem ser citados os de pele, pulmão, mama, fígado, estômago, rim, ovário, cérebro, próstata, pâncreas e ossos (INCA, 2016).

A etiologia do câncer é diversificada, podendo ser externa ou interna ao organismo. As causas externas estão relacionadas ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade como, por exemplo, o tabagismo, hábitos alimentares, medicamentos, radiação solar ou por hábitos sexuais. Por sua vez, as causas internas são, na maioria das vezes,

geneticamente pré-determinadas sendo relacionados com mutações e alterações do DNA. Deve ser mencionado que 80 a 90% dos cânceres conhecidos estão relacionados aos fatores ambientais (INCA, 2016).

As células cancerosas são resultantes de alterações genéticas produzidas por diversos mecanismos como a inativação de genes supressores de tumor, ativação de oncogenes e inativação de genes responsáveis pela apoptose (KUMMAR *et al.*, 2004).

De acordo com a Organização Mundial do Câncer (OMS) a ocorrência, a distribuição geográfica e o comportamento de tipos próprios de cânceres estão associados a diversos fatores, incluindo sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição a carcinógenos. Em 2008, estima-se que 7,6 milhões de pessoas do mundo morreram de câncer. Deste número, mais de 70% corresponderam a habitantes de países menos desenvolvidos e com baixa renda.

O câncer, nas últimas décadas, tornou-se um evidente problema de saúde pública mundial. No Brasil, as estimativas do ano de 2016, válidas também para o ano de 2017, apontam a ocorrência de aproximadamente 600 mil novos casos de câncer. Em homens, os tipos mais frequentes são próstata, pulmão, intestino, estômago e cavidade oral. E nas mulheres são os cânceres de mama, intestino, colo do útero, pulmão e estômago (INCA, 2016).

Atualmente, as formas de tratamento do câncer podem ser assim resumidas: (i) intervenção cirúrgica que tem como objetivo a eliminação da massa tumoral; (ii) quimioterapia que utiliza medicamentos para destruir as células que formam o tumor (atua interferindo na mitose celular, impedindo dessa forma, que a célula se prolifere com rapidez) e, conseqüentemente, levam as células à morte; (iii)

radioterapia que utiliza radiações (raios gama, radioisótopos como cobalto-60, raios X e até prótons e mésons pi negativo) para destruir o tumor ou impedir que as células se propaguem (INCA, 2016).

A quimioterapia é o tratamento mais empregado para enfrentar o câncer. Diferentes substâncias, tais como o paclitaxel (Taxol®), empregado no tratamento de câncer de mama e ovário. Os alcalóides vinblastina e vincristina, camptotecina, etc, vêm sendo empregado no tratamento de alguns tipos de câncer (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2010). Porém, estes medicamentos possuem sérios efeitos colaterais, como diarreia, vômito, fraqueza, tontura, queda de cabelo, dentre outros (HUANG *et al.*, 2003). Além disso, tem sido observado o aparecimento de resistência por parte das células cancerígenas aos quimioterápicos empregados na clínica. Diante destes fatos, há a necessidade da pesquisa e desenvolvimento de novos quimioterápicos que sejam mais específicos e eficazes e que apresentem pouco ou nenhum efeito colateral para os pacientes com câncer.

Dentro deste contexto, avaliou-se o efeito citotóxico dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona **6a–6q** (Figura 5, p.19) contra as linhagens celulares HepG2 (carcinoma hepatocelular) e B16-F10 (melanoma murino).

3.2. MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1. Generalidades

O ensaio de avaliação da citotoxicidade dos derivados **6a–6q** (Figura 5, p.19) da indan-1,3-diona foi realizado em colaboração com o grupo de pesquisa do Dr. Gustavo Costa Bressan do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFV.

As linhagens utilizadas nos testes foram a B16-F10 (melanoma murino) e HepG2 (hepatocarcinoma humano), disponíveis no banco de células do Laboratório de Bioquímica Celular e Bioprodutos (LBCB) da Universidade Federal de Viçosa, onde também ocorreu o cultivo das linhagens. Os procedimentos experimentais foram conduzidos em condições assépticas, em capela de fluxo laminar com lâmpada ultravioleta e utilizando material estéril. As culturas celulares foram contadas em câmaras de *neubauer* mantidas em meio RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute), pH 7,2, suplementadas com 10% de soro fetal bovino (SFB 10%), 100 µg mL⁻¹ de penicilina e 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina a 37 °C sob tensão de 5% de CO₂.

3.2.2 Ensaio de Viabilidade Celular (MTT)

A atividade citotóxica dos compostos **6a–6q** foram avaliadas segundo o método MTT. O ensaio baseia-se na medida da atividade de desidrogenases mitocondriais, isto é, analisa o nível de funcionalidade da célula e não de sua estrutura. A viabilidade mitocondrial, e consequentemente, a viabilidade celular, é avaliada pela redução do brometo de 3-(4,5-dimetiliazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), um sal de coloração amarela e solúvel em água levando ao composto formazan que é um sal de coloração azul e insolúvel em água pela atividade enzimática succinildesidrogenase presente na mitocôndria no

citoplasma de células viáveis. Dessa forma, a redução do MTT à formazan, será diretamente proporcional à atividade mitocondrial e a viabilidade celular (BOCHNIE et.al, 2016).

As linhagens celulares B16-F10 (1×10^4 células) e HepG2 (3×10^4 células) foram semeadas em placas de 96 poços de fundo chato, 100 μL /poço em meio RPMI 1640 (10% SFB) por 24 horas na densidade de 10.000 células/poço a 37 °C e 5% de CO_2 para adaptação das células. Os compostos foram avaliados na concentração de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ por 48 horas de incubação a 37 °C e sob tensão de 5% de CO_2 .

Após o período de incubação, 10 μL de MTT (*Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide*, Sigma) na concentração 5 mg mL^{-1} foram adicionados a cada poço, sendo as células incubadas novamente a 37 °C por 4 horas. Posteriormente, o sobrenadante foi removido e o formazan foi ressuspenso em 100 μL de dimetilsulfóxido (DMSO). A leitura da absorbância foi realizada em comprimento de onda de 540 nm utilizando espectrofotômetro com leitura automática de microplacas (Biotek Sinergy HT).

Como veículo e controle negativo foi utilizado o solvente orgânico DMSO na concentração 0,4% v/v, sendo considerado como 100% de viabilidade celular. Como controle positivo foi utilizado o composto SRVIC30 [$100 \mu\text{mol L}^{-1}$], o qual mostrou-se citotóxico sobre células tumorais em trabalhos prévios (PMID: 28407594).

Para os cálculos da viabilidade celular utilizou-se o programa Microsoft Excel e para construção dos gráficos utilizou-se o programa *Prism5*.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos **6a–6q** foram avaliados, na concentração de $100\ \mu\text{mol L}^{-1}$, contra as linhagens celulares B16-F10 (melanoma murino) e HepG2 (carcinoma hepatocelular) por meio do teste MTT. Os resultados são apresentados na Figura 1 para as células B16-F10 e na Figura 2 (p.95) para as células HepG2.

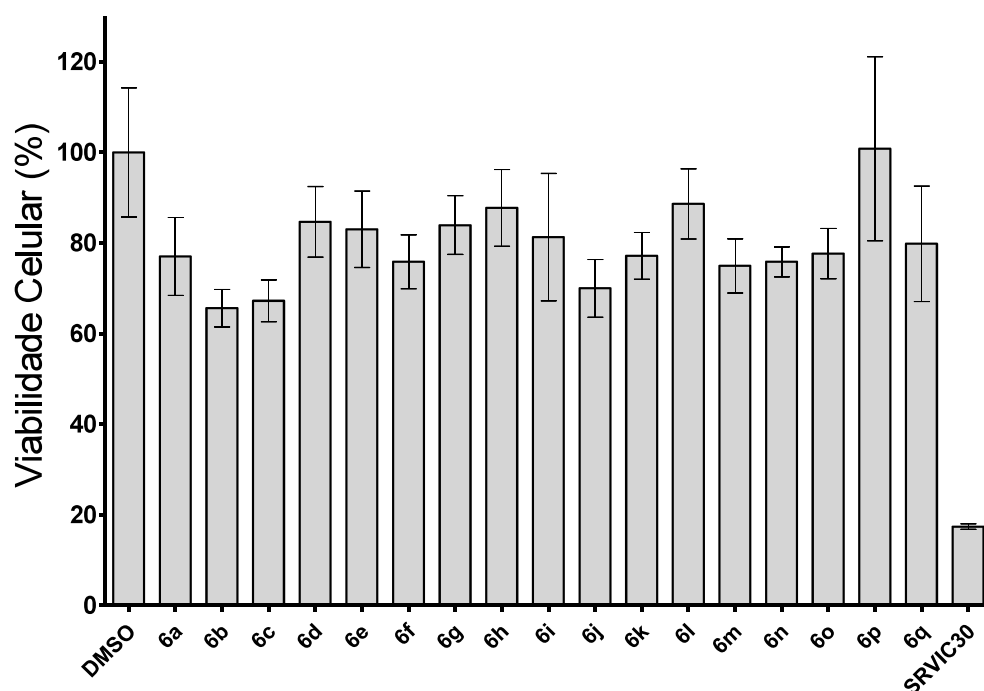


Figura 1 - Efeito citotóxico dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona contra a linhagem B16-F10.

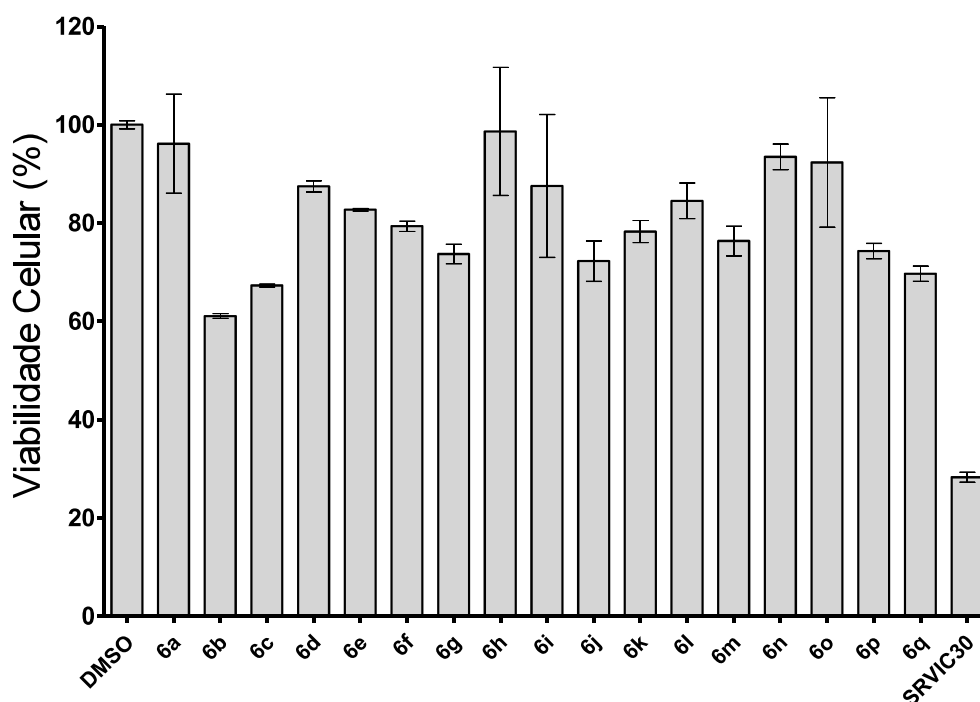


Figura 2 - Efeito citotóxico dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona sobre a linhagem HepG2.

De acordo com os dados apresentados nas figuras acima, os compostos **6a–6q** testados apresentaram baixa eficiência na inibição da viabilidade celular das linhagens B16-F10 (melanoma murino) e HepG2 (carcinoma hepatocelular), o que pode ser atestado comparando-se a atividade dos mesmos com o controle positivo (SRVIC30). Porém, de maneira geral, a linhagem HepG2 foi mais sensível aos compostos **6a–6q**.

Com relação à linhagem B16-F10, observa-se na Figura 1 (p.94) que o composto **6p** não apresentou efeito citotóxico sobre a linhagem celular. O mesmo pode ser dito para os compostos **6a** e **6h** com relação à linhagem HepG2 (Figura 2). No que tange a célula B16-F10, os compostos mais ativos foram **6b**, **6c** e **6j** apresentados na Figura 3 (p.96).

Conforme já comentado anteriormente e que pode ser observado comparando-se a Figura 2 (p.95) com a Figura 1 (p.94), os compostos testados frente à linhagem HepG2 apresentam atividade mais pronunciada, sendo as substâncias **6b** e **6c** (Figura 3) os que apresentaram os melhores efeitos.

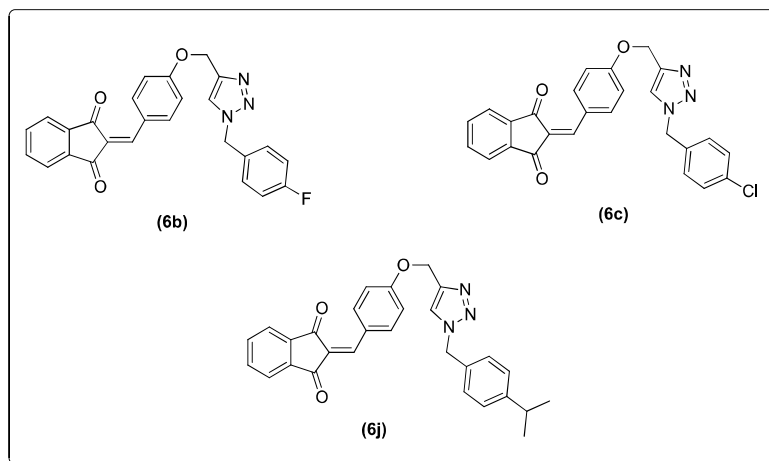


Figura 3 - Compostos derivados da indan-1,3-diona mais ativos contra a linhagem B16-F10 e HepG2 na concentração de 100 μ M.

Os compostos **6b** e **6c** estão entre os mais ativos nos ensaios realizados contra as duas linhagens celulares. Como característica comum, estes compostos possuem em suas estruturas átomos dos halogênios cloro e flúor, sugerindo que a presença destes é um fator importante para potencializar a atividade citotóxica dos compostos avaliados.

Uma vez que as atividades citotóxicas foram baixas na concentração testada, optou-se pela não realização de experimentos adicionais para determinação de valores de IC_{50} .

SOUZA (2016) sintetizou uma série de derivados 2-arilideno da indan-1,3-diona, como mostrado na Figura 4 (p.97). Estes compostos tiveram suas atividades citotóxicas também avaliadas contra as linhagens celulares HepG2 (carcinoma

hepatocelular) e B16-F10 (melanoma murino) e o resultado é apresentado na Tabela 1 (p.98).

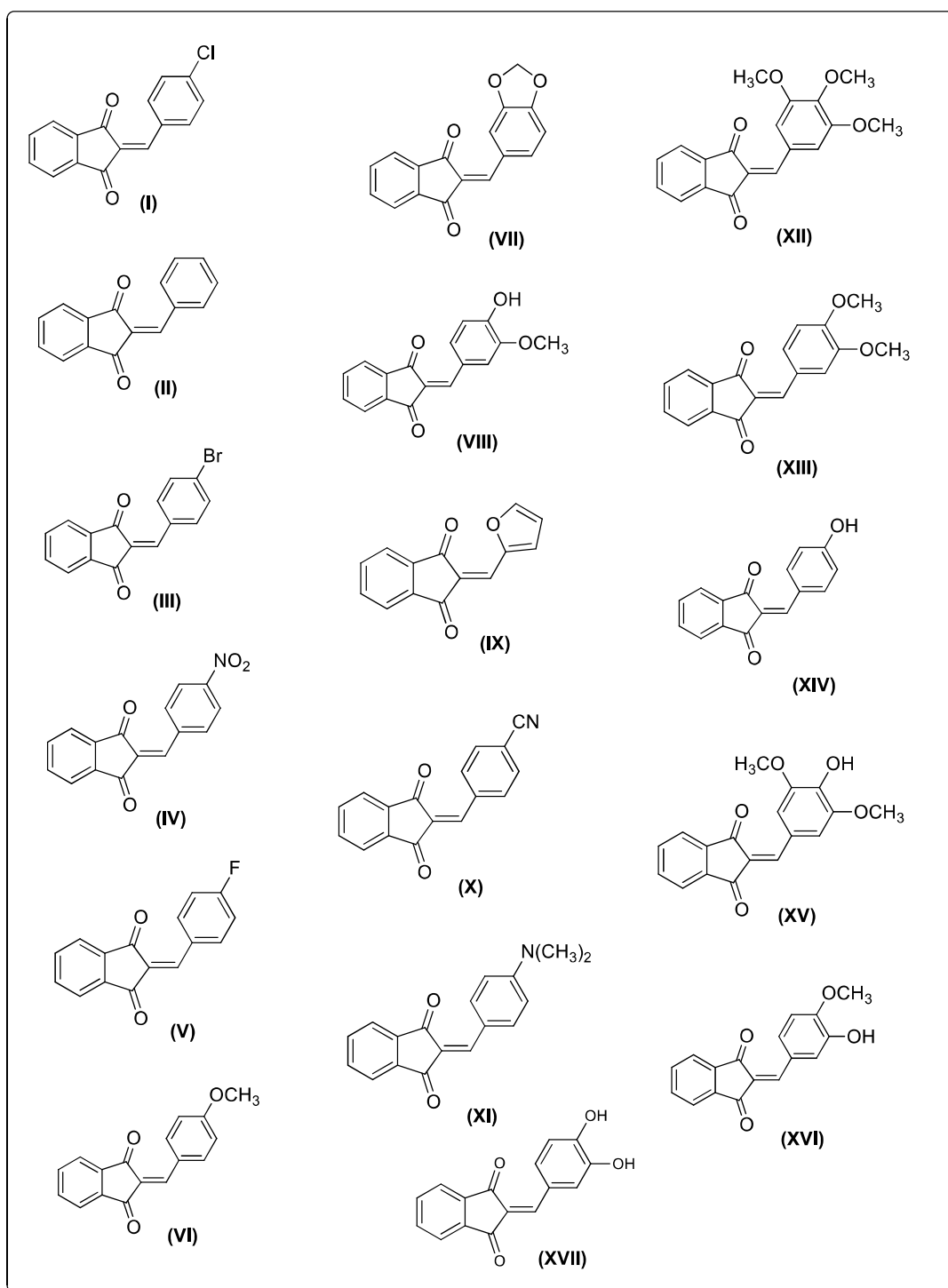


Figura 4 - Estruturas das 2-arlideno indan-1,3-dionas sintetizadas por SOUZA (2016).

Tabela 1 - Valores de IC₅₀ (μmol L⁻¹) obtidos nos ensaios de avaliação de citotoxicidade para os derivados da indan-1,3-diona I-XVII

Composto	HepG2	B16-F10
I	>200	144,60
II	>200	>200
III	184,60	118,70
IV	>200	>200
V	>200	>200
VI	>200	NA
VII	>200	>200
VIII	NA	NA
IX	>200	>200
X	135,40	NA
XI	>200	>200
XII	>200	>200
XIII	>200	NA
XIV	>200	NA
XV	>200	NA
XVI	NA	>200
XVII	NA	>200

Dados normalizados frente a células tratadas com DMSO 0,4%. Não Ativo (NA): efeito inibitório <10% a 200 μmol L⁻¹.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 1, os compostos **I–XVII** apresentaram valores de IC₅₀ ≥ 100 μmol L⁻¹, ou seja, baixa eficiência na inibição da viabilidade celular das linhagens HepG2 (carcinoma hepatocelular) e B16-F10 (melanoma murino). Assim, para efeitos práticos, os compostos sintetizados por SOUZA (2016) não são ativos contra as linhagens celulares testadas. Além disso, a introdução de uma porção triazólica em derivados 2-arilideno da indan-1,3-diona, conforme realizado neste trabalho, também se mostrou infrutífera no sentido de produzir compostos com melhoria da citotoxicidade contra linhagens de células cancerígenas.

3.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABC DO CÂNCER. Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. Ministério da Saúde - INCA. Rio de Janeiro, 2011.

BALANCHANDRAN, P.; GOVINDARAJA, R. Cancer-na ayurvedic perspective. *Pharmacological Research*, v. 51, p. 9-30, 2005.

BOCHNIE, K. A.; GREGÓRIO, P. C.; MACIEL, RAYANA A. P. Análise da viabilidade celular por MTT em células tratadas com toxinas urêmicas—revisão. *Saúde*, v. 1, n. 15, p. 42-51, 2016.

CORTNER, J.; WOUDE, G.F.V. Essentials of Molecular Biology. In: Devita, V.T., Hellman, S., Rosenbreg, S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: *Lippincott-Raven Publishers*, 5 ed. p. 3-33, 1997.

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

FLECK, J. Câncer - Integração clínico biológico. Ed. Médica e Científica Ltda, Rio de Janeiro, 1992.

HOLOHAN, C.; VAN SCHAEYBROECK, S.; LONGLEY, D.B.; JOHNSTON, P.G. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*. v. 10, p. 714-26, 2013.

HUANG, Z.; TONG, Y.; WANG, J.; HANG, Y. MNR Studies of the Relationship Between the Changes of Membrane Lipids and the Cisplatin-Resistance of A549/DDP Cells. *Cancer Cell International*, v. 3, p. 1-8, 2003.

INCA. Estimativa 2017 – Incidência de câncer no Brasil. Ministério da saúde. Rio de Janeiro, 2016.

KUMMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N.; ROBBINS C. Pathology Basis of Disease, China: *WB Saunders*, v. 7, p. 1552, 2004.

SOUZA, A. P. M. Síntese de 2-arilideno indan-1,3-dionas e avaliação das atividades antiviral, citotóxica e leishmanicida. Dissertação, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 169p, 2016.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FOTOPROTETORA DOS DERIVADOS DA INDAN-1,3-DIONA CONTENDO NÚCLEOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS

4.1. INTRODUÇÃO

O sol emite, naturalmente, radiações em diferentes comprimentos de onda sendo uma delas a radiação ultravioleta (UV) que é bastante nociva ao ser humano. Ao atingir a pele humana, os raios ultravioleta desencadeiam reações químicas que ocasionam danos celulares, degeneram fibras de colágeno e elastina, induzem o espessamento epidérmico resultando, consequentemente, no foto-envelhecimento e no aparecimento de lesões benignas, pré-malignas ou malignas de pele (ALGHAMDI *et al.*, 2016).

Na região do espectro eletromagnético correspondente à radiação UV, os comprimentos de onda (λ) variam de 100 a 400 nm e pode ser classificada de acordo com os efeitos que causa à saúde humana: i) radiação UVA (320-400 nm) causa o bronzeamento direto, porém pode induzir ao envelhecimento precoce e ao câncer de pele; ii) a radiação UVB (280-320 nm) provoca queimadura solar, inflamação cutânea e pode também resultar no desenvolvimento de câncer; iii) a radiação UVC (200-280 nm) é a mais prejudicial, porém a camada de ozônio possui a capacidade de impedir que essa radiação alcance a Terra (SOUZA e CAMPOS, 2017).

A incidência de câncer de pele tem crescido no decorrer dos últimos anos. Este pode ser definido como o crescimento anormal de células, convertendo-se em um tumor, o qual pode apresentar-se em forma de caroço, vermelhidão, feridas

e manchas. É importante destacar que o maior fator de risco para a existência do câncer de pele é a elevada exposição aos raios UV, sejam estes raios proveniente da fonte natural (o sol), seja oriundo de fontes artificiais. A elevada incidência sobre a pele de raios UV entre 280—320 nm resulta, ao longo dos anos, em aumento do risco de desenvolvimento de câncer de pele (PAULA, 2010).

Para precaver e/ou minimizar os danos causados pela exposição dos raios UV (foto-envelhecimento, câncer de pele e queimadura, por exemplo) deve-se fazer uso, entre outros métodos de precaução, de filtros solares. Os filtros solares são substâncias químicas com propriedades de absorver, refletir e dispersar a radiação que incide sobre a pele (OLIVEIRA *et al.*, 2015). Estes podem ser classificados em protetores físicos ou inorgânicos que atuam refletindo ou dissipando a radiação UV e protetores químicos que possuem a capacidade de absorver a radiação UV e convertê-la em radiações com menores energias e inofensivas ao ser humano (ALVES, 2015).

A medida da eficiência de um protetor solar em termos de proteção contra radiação UV (conhecida como fator de proteção solar, FPS) é determinada por meio do grau de proteção, o qual indica quantas vezes o tempo de exposição ao sol, sem o risco de eritema, pode ser aumentado com o uso do protetor (SOHN *et al.*, 2016).

O FPS é um sistema de classificação numérico que indica o grau de proteção oferecido pelos produtos de proteção solar (SOHN *et al.*, 2016). É definido pela razão que compara o tempo necessário para a radiação ultravioleta provocar uma dose mínima eritematosa (DME), numa pele protegida com filtro solar, em relação à DME na mesma pele não protegida pelo filtro, de acordo com a seguir:

$$\text{FPS} = \frac{\text{DME na pele protegida por filtro solar}}{\text{DME na pele desprotegida}} \quad (\text{Equação 1})$$

onde: DME = Dose eritematosa mínima.

Esforços têm sido direcionados para o desenvolvimento de novos protetores solares mais eficazes, com fatores de proteção mais elevados, apresentando reduzida capacidade de irritação da pele e de custos mais acessíveis aos consumidores. Dentro desta perspectiva, descrevem-se neste capítulo os resultados da avaliação *in vitro* da atividade fotoprotetora dos compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona **6a–6q** (Figura 5, p.19).

4.2. MATERIAL E MÉTODOS

4.2.1. Avaliação da atividade fotoprotetora

O ensaio de avaliação da atividade fotoprotetora dos compostos **6a–6q** (Figura 5, p.19) foi realizado segundo metodologia descrita por Mansur e colaboradores (1986), utilizando-se espectroscopia no ultravioleta. Determinou-se ainda a atividade fotoprotetora do padrão comercial Homosolato. A eficiência dos compostos foi determinada em função de seu fator de proteção solar (FPS). A determinação do FPS foi realizada considerando-se a altura, largura e localização da curva de absorção dentro do espectro na faixa de comprimento do UVB (290-320 nm). Para realização das análises na região do ultravioleta, foram preparadas soluções aquosas dos compostos **6a–6q** na concentração de $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Para isso, 0,001 g de cada substância foi pesada em eppendorf e, em seguida, adicionou-se 1,0 mL de etanol 95% v/v. Os eppendorfs foram agitados e para a dissolução completa das amostras foi necessário adicionar uma gota de dimetilsulfóxido. Em seguida, transferiram-se 100 μL da solução estoque para um segundo eppendorf e o volume de solução foi completado com

etanol 95% v/v de modo que a concentração final fosse igual a $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Após o preparo das soluções, foram transferidos 100 μL de cada solução para os poços de uma microplaca e procedeu-se à realização da leitura em espectrofotômetro. As soluções tiveram suas absorbâncias determinadas na faixa de 290–320 nm, com intervalos de 5 nm, sendo usado a solução de etanol 95%/dimetilsulfóxido como branco. O experimento foi realizado em triplicata. Por fim, foi calculado o fator de proteção solar de cada composto. Para realização desses cálculos foi necessário medir as absorbâncias das soluções preparadas em diferentes comprimentos de onda (290, 295, 300, 305, 310, 315, e 320) e posteriormente o fator de proteção solar (FPS) foi calculado utilizando-se a equação mostrada a seguir (ARAUJO e SOUZA, 2008):

$$FPS = FC. \sum_{290}^{320} EE(\lambda) I(\lambda). abs(\lambda)$$

onde:

FC = Fator de correção (igual a 10);

EE (λ) = Efeito eritemogênico da radiação de comprimento de onda (λ);

I (λ) = Intensidade da luz solar no comprimento de onda;

Abs (λ) = Absorvância da solução do filtro solar no comprimento de onda.

Os valores de EE(λ) e I(λ), descritos na Tabela 1 (p.105), foram calculados por Sayre e colaboradores (1979).

Tabela 1 - Relação efeito eritemogênico (EE) versus intensidade da radiação (I) conforme o comprimento de onda (λ)

Comprimento de Onda (nm)	EE x I
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0839

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método descrito por Mansur e colaboradores (1986), utilizado para a determinação do FPS *in vitro* por meio da leitura espectrofotométrica de soluções diluídas, apresenta diversas vantagens tais como rapidez de execução, reprodutibilidade e baixo custo. Os resultados da avaliação da atividade fotoprotetora dos derivados **6a–6q** são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores do FPS determinados para os compostos **6a–6q**

Composto	FPS
6a	3,145 ± 0,121
6b	2,582 ± 0,175
6c	5,107 ± 0,396
6d	1,218 ± 0,056
6e	0,929 ± 0,142
6f	4,520 ± 0,230
6g	4,281 ± 0,386
6h	5,966 ± 0,287
6i	2,870 ± 0,058

Tabela 2 – continuação...

Composto	FPS		
6j	4,614	±	0,564
6k	2,747	±	0,535
6l	2,113	±	0,108
6m	1,750	±	0,139
6n	1,242	±	0,191
6o	4,737	±	0,209
6p	3,907	±	0,652
6q	1,884	±	0,052
Homosalato	24,5	±	0,16

De acordo com os dados da Tabela 2, o FPS dos compostos variou de 0,93 a aproximadamente 6,00. Os maiores valores de FPS encontrados foram para os compostos **6c**, **6h**, **6j** e **6o** (Figura 1, p.107). No entanto, o composto mais promissor foi o **6h**, o qual apresentou o maior valor de FPS (aproximadamente igual a 6) e conseqüentemente a melhor atividade fotoprotetora. Além disso, nota-se que a substância mais ativa (composto 6h) apresentou FPS cerca de quarto vezes menor que o homosalato, utilizado como controle positivo.

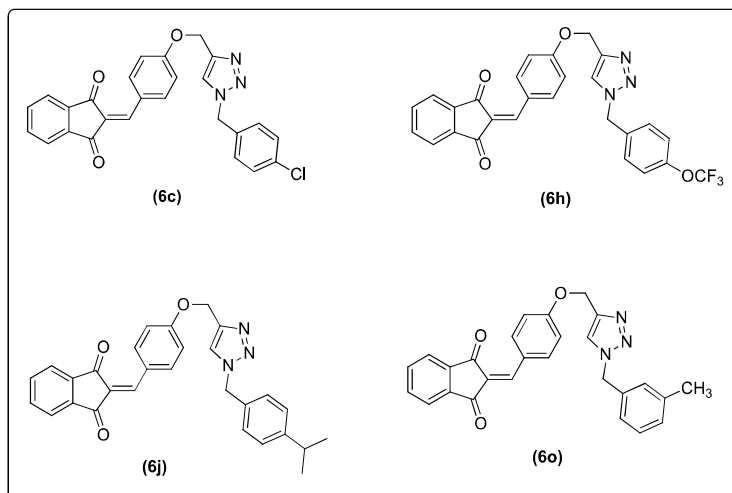


Figura 1 - Estruturas dos compostos que apresentaram melhor desempenho nos testes de avaliação de atividade fotoprotetora.

De acordo com a resolução - RDC Nº 30, aprovada em 1º de junho de 2012 (ANVISA, 2012), um produto para ser considerado adequado para uso e comercializado como protetor solar deve apresentar um fator de proteção igual ou superior a 6 (Tabela 3).

Tabela 3 - Tipos de pele e fatores de proteção recomendados

Baixa (FPS: 2<6)	Pele pouco sensível	Oferece baixa proteção contra queimaduras solares
Moderada (FPS: 6<12)	Pele sensível	Oferece moderada proteção contra queimaduras solares
Alta (FPS: 12<20)	Pele muito sensível	Oferece alta proteção contra queimaduras solares
Muito Alta (FPS: 20)	Pele extremamente sensível	Oferece muito alta proteção contra queimaduras solares

Fonte: Adaptado de OLIVEIRA *et al.*, 2004.

Deste modo, levando-se em conta apenas o FPS determinado para a substância **6h** e a legislação brasileira, é possível dizer que este composto pode ser considerado adequado para uso e comercialização uma vez que seu valor de FPS foi aproximadamente igual a 6.

4.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALGHAMDI, K. M.; ALAKLABI, A. S.; ALQAHTANI, A. Z. K. Attitudes and practices of the general public toward sun exposure and protection: A national survey in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 24, n. 6, p. 652-657, 2016.

ALVES, A. V. F. Efeito do extrato de própolis vermelha como medida fotoprotetora contra os danos causados pela radiação UV. Dissertação, Universidade Tiradentes, Aracajú, 2015.

ARAÚJO, T. S.; SOUZA, S. O. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. *Scientia plena*, v.4, p.11, 2008.

BRASIL. Resolução RDC nº 30 de 1 de julho de 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030_01_06_2012.pdf> Acessado em: 22 de Junho de 2017.

MANSUR, J.S.; BRENDER, M.N.R.; MANSUR, M.C.A.; AZULAY, R.D. Correlação entre a determinação do fator de proteção solar em seres humanos por espectrofotometria. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 61, p. 167-172, 1986.

OLIVEIRA, D. A. G. C.; DUTRA, E. A.; SANTORO, M. I. R. M.; KEDORHACKMANN, E. Protetores solares, radiações e pele. *Cosmetics & Toiletries*, São Paulo, v. 16, p. 68-72, 2004.

OLIVEIRA, D. N.; DELAFIORI, J.; FERREIRA, M. S.; CATHARINO, R. R. In vitro evaluation of Sun Protection Factor and stability of commercial sunscreens using mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, v. 988, p. 13-19, 2015.

PAULA, L. R. D. Determinação in vitro do fator de proteção solar de preparações cosméticas usando dispositivos fotoquímicos nanoestruturados. Tese, Universidade de São Paulo, 2010.

SOHN, M.; HERZOG, B.; OSTERWALDER, U.; IMANIDIS, G. Calculation of the sun protection factor of sunscreens with different vehicles using measured film thickness distribution—Comparison with the SPF in vitro. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 159, p. 74-81, 2016.

SOUZA, C.; CAMPOS, P. M. M. Development and photoprotective effect of a sunscreen containing the antioxidants Spirulina and dimethylmethoxy chromanol on sun-induced skin damage. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 104, p. 52-64, 2017.

SAYRE, R. M; AGIN, P. P; LEEVEE, G. J; MARLOWE, E. Performance of Six Sunscreen Formulations on Human Skin: A Comparison. *Photochem Photobiol*, v. 115, p. 46-49, 1979.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Descreveram-se neste trabalho as etapas envolvidas na obtenção de uma série de compostos triazólicos derivados da indan-1,3-diona. Foram sintetizadas no total dezenove compostos, sendo dois deles intermediários de síntese (compostos **2** e **3**) e dezessete compostos triazólicos (**6a–6q**) com rendimentos variando de 53% a 87%.

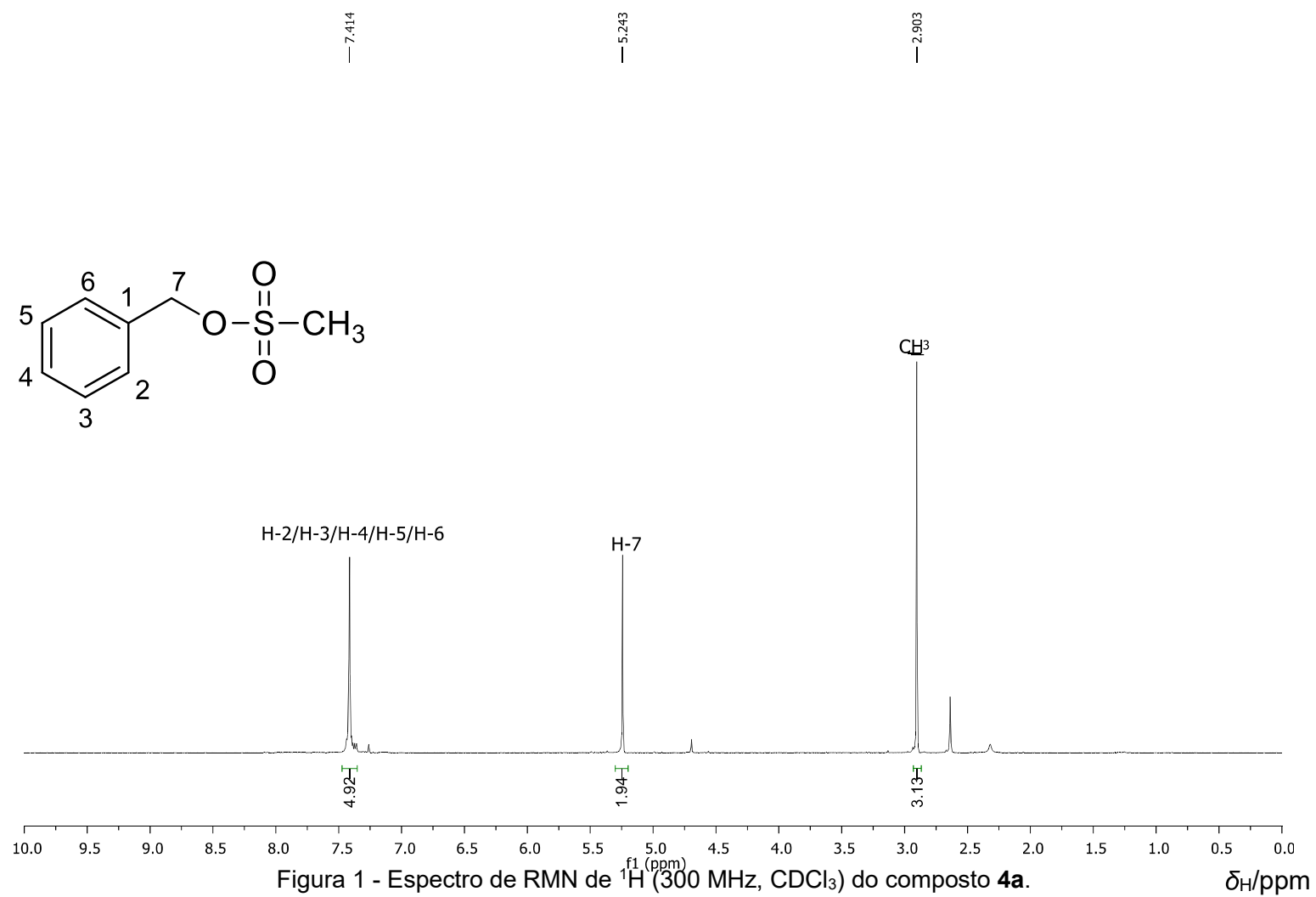
As reações-chave envolvidas na síntese dos compostos foram a condensação de Knoevenagel e a reação “click” (também conhecida como reação CuAAC). Estas reações foram realizadas em condições brandas, não necessitaram de cuidados especiais na sua condução, forneceram produtos com rendimentos sinteticamente úteis, além de utilizarem reagentes de baixo custo.

A avaliação da citotoxicidade dos compostos sintetizados mostraram que algumas substâncias (**6b**, **6c** e **6j**) tiveram efeitos moderados sobre a linhagem B16-F10. No entanto, os compostos **6b** e **6c** apresentaram citotoxicidade mais pronunciada frente às células HepG2.

Em relação à atividade fotoprotetora dos derivados triazólicos da indan-1,3-diona, os maiores valores de FPS encontrados foram para os compostos identificados como **6c**, **6h**, **6j** e **6o**. Apesar de não apresentarem valores de FPS pronunciados, o composto mais promissor foi o **6h**, o qual apresentou o maior valor de FPS e consequentemente melhor atividade fotoprotetora (FPS aproximadamente igual a 6). Por fim, destaca-se que diante dos resultados alcançados tem-se como perspectiva a obtenção de novos derivados (modificações químicas) que possam apresentar melhorias das atividades avaliadas neste trabalho, o que pode resultar

em novos agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer bem como novas substâncias com atrativas atividades fotoprotetoras.

ANEXOS



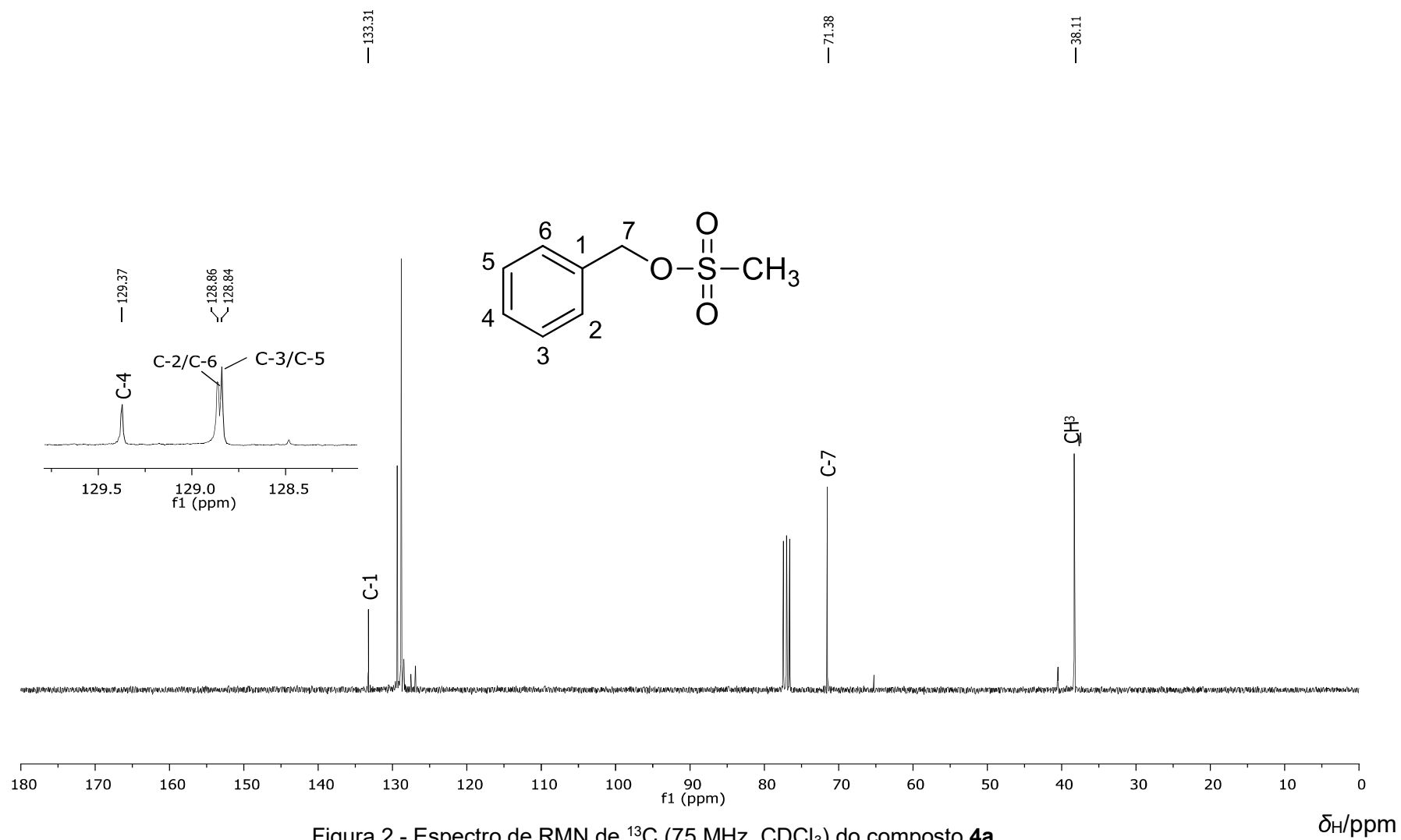
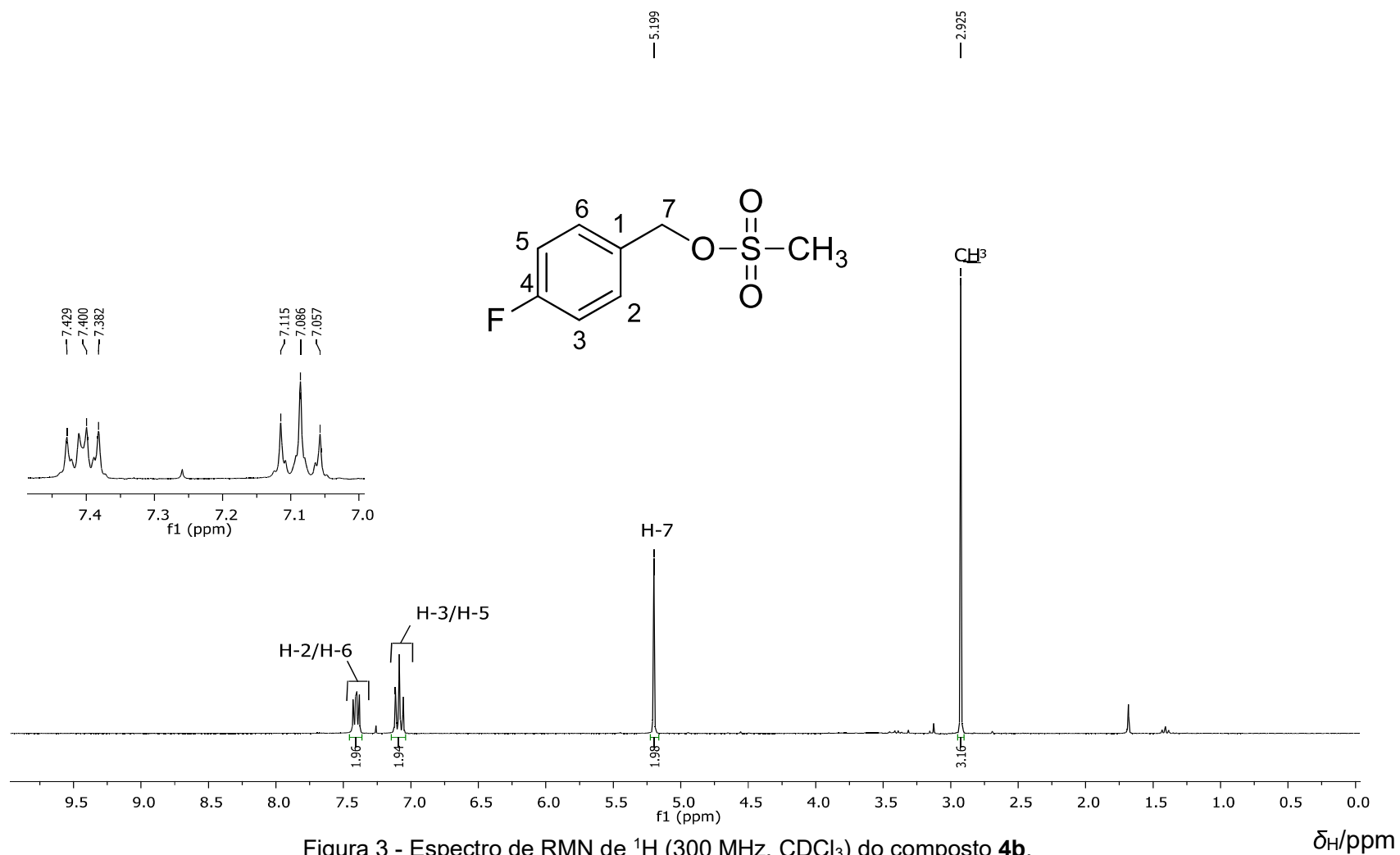


Figura 2 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.



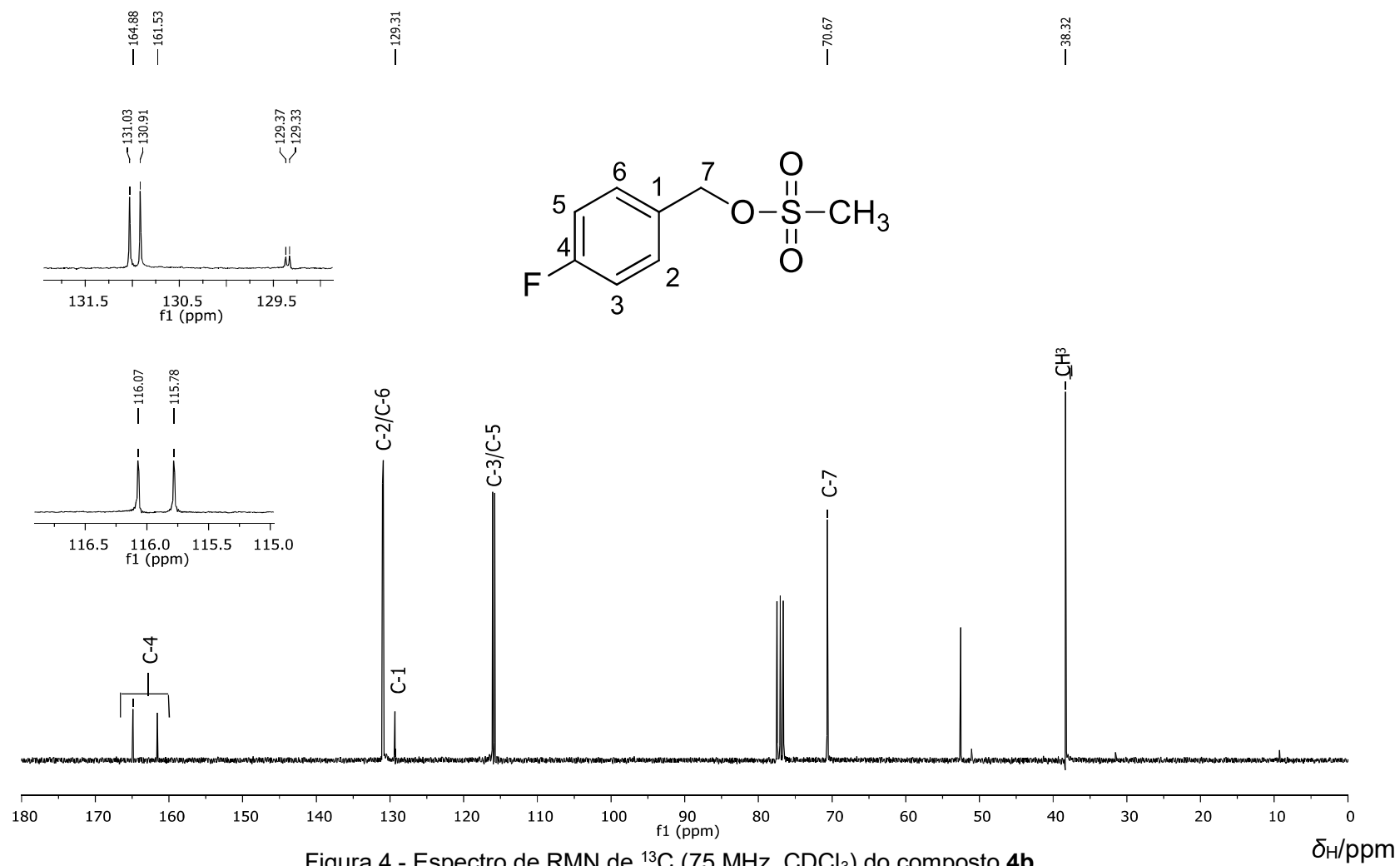
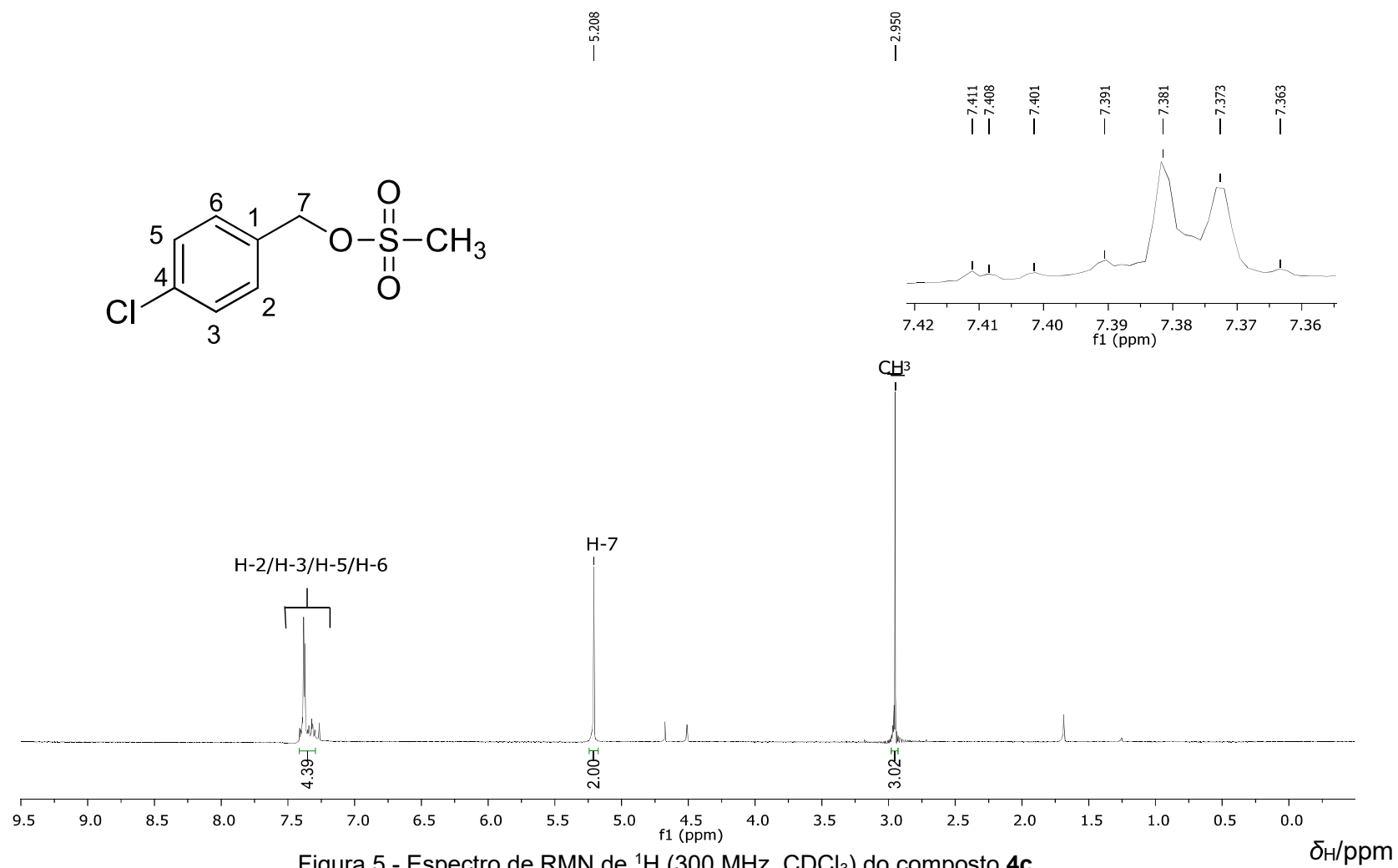


Figura 4 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.



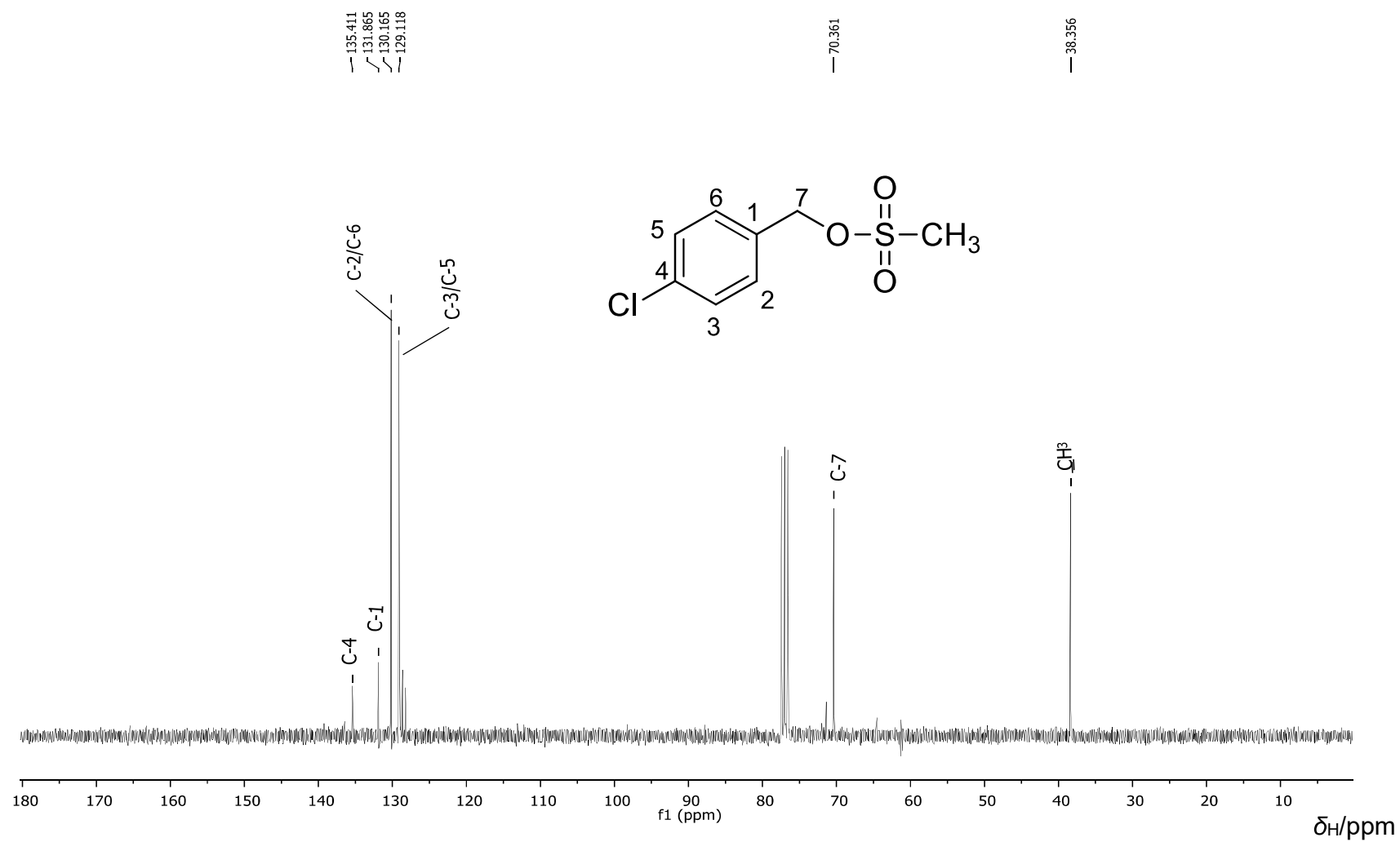


Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4c**.

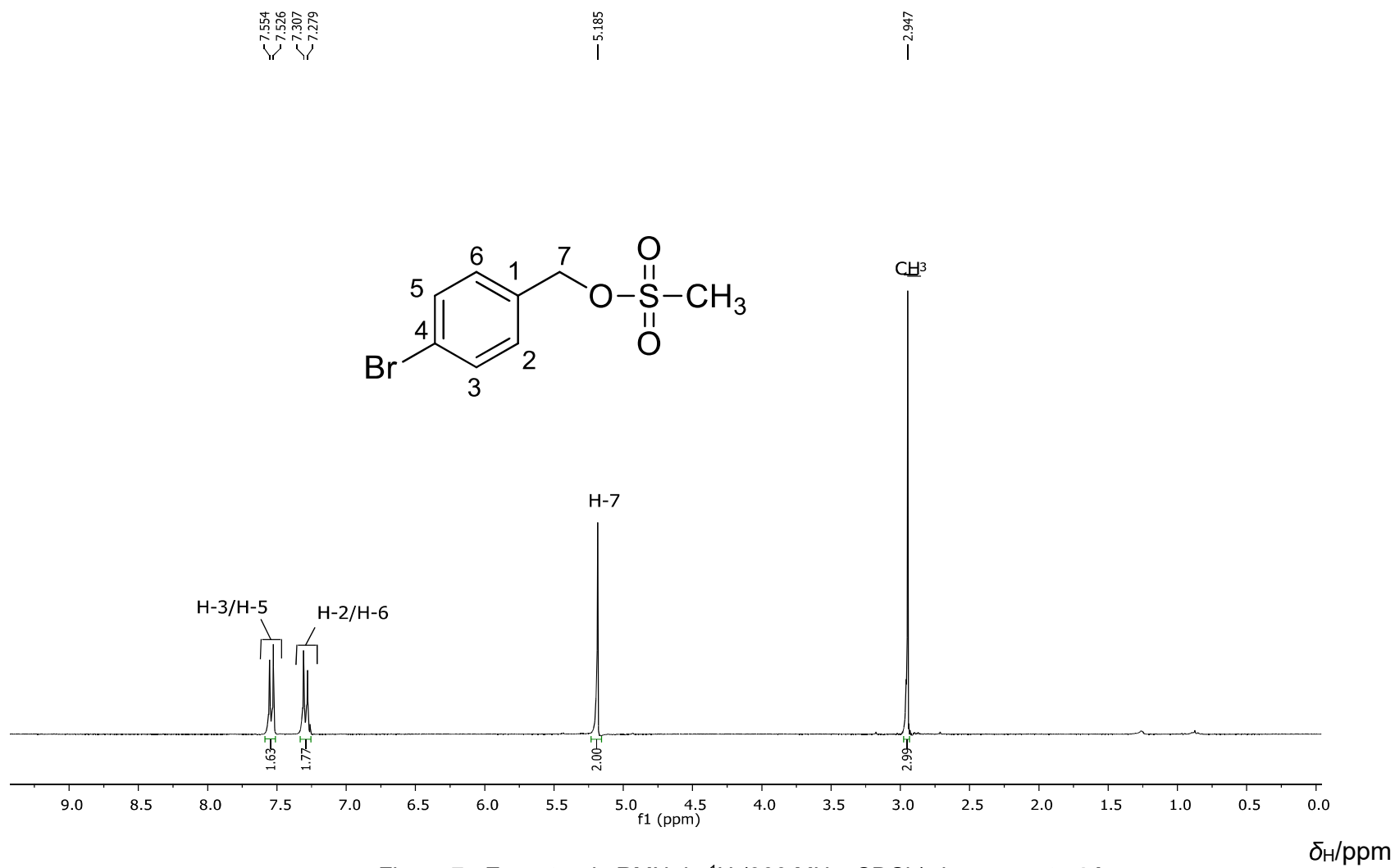


Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4d**.

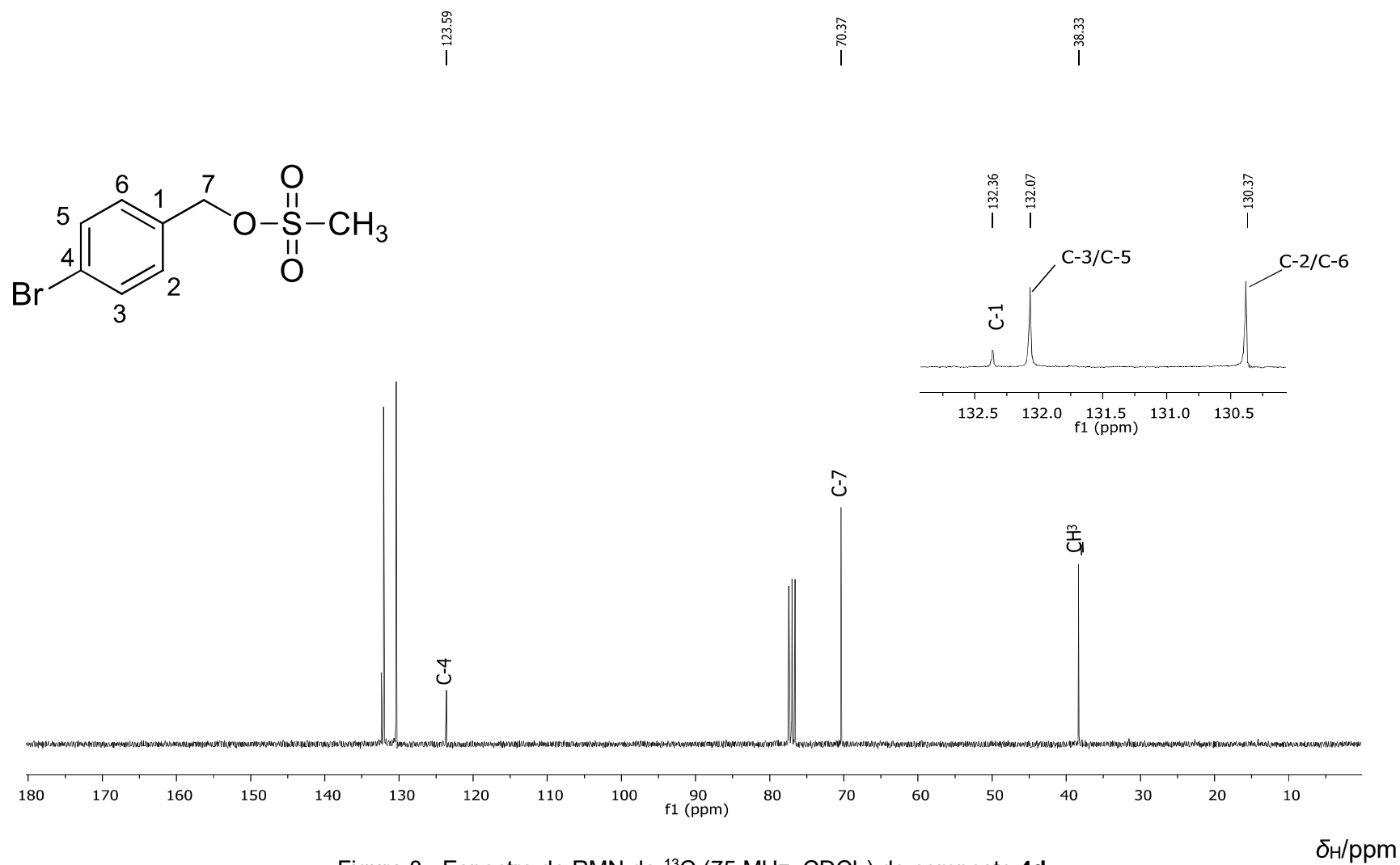


Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4d**.

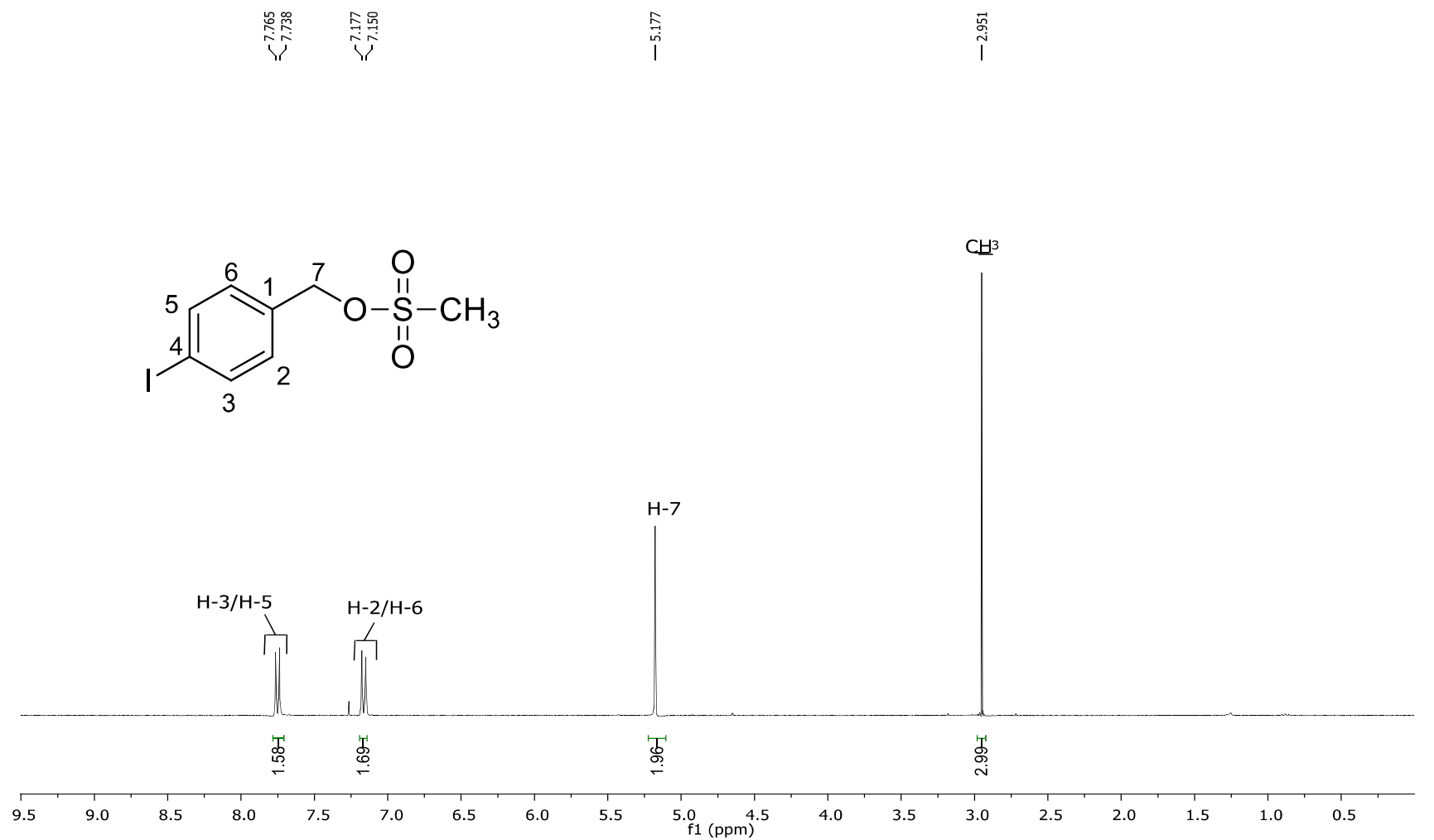
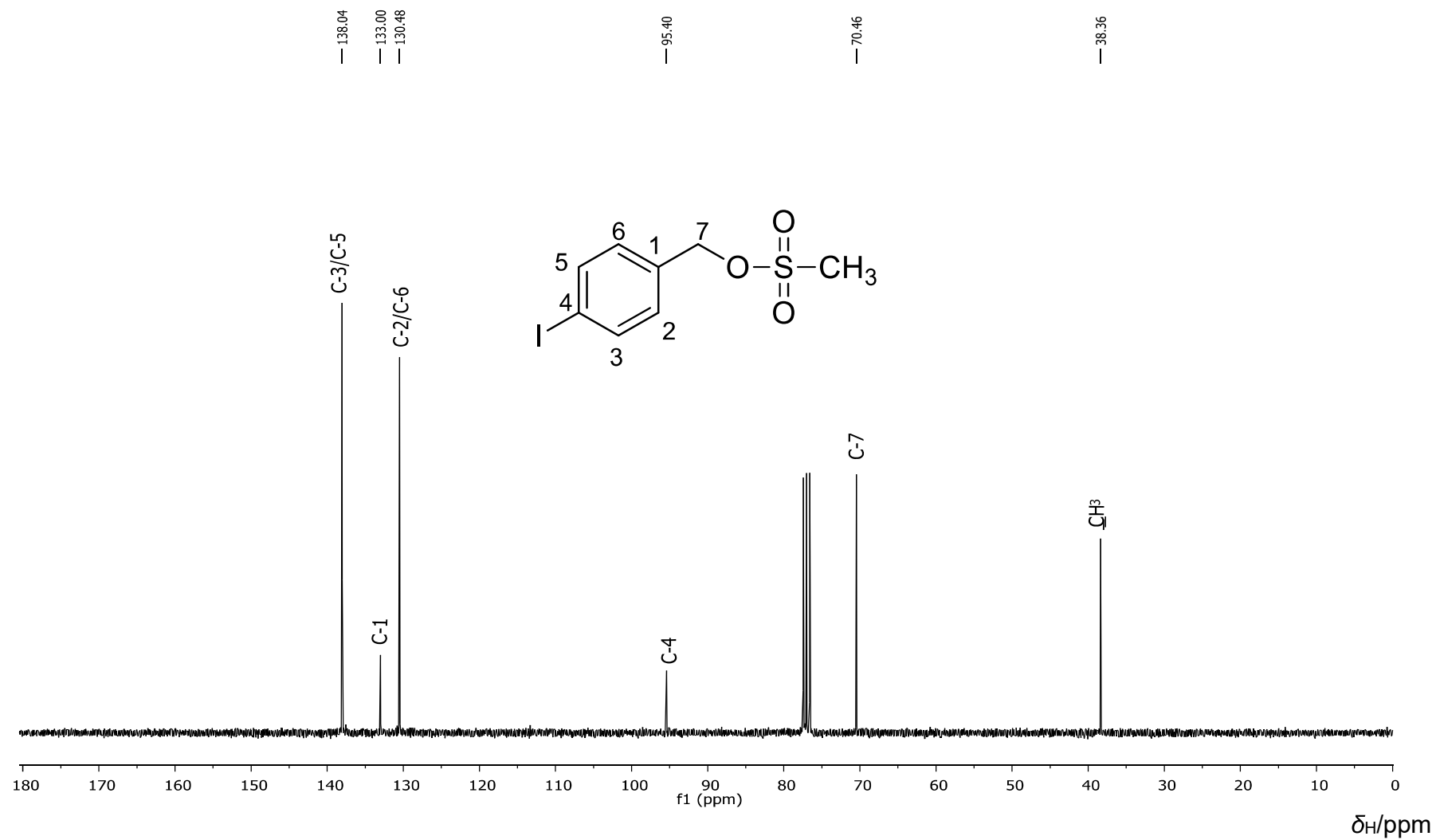


Figura 9 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **4e**.

δ_H/ppm



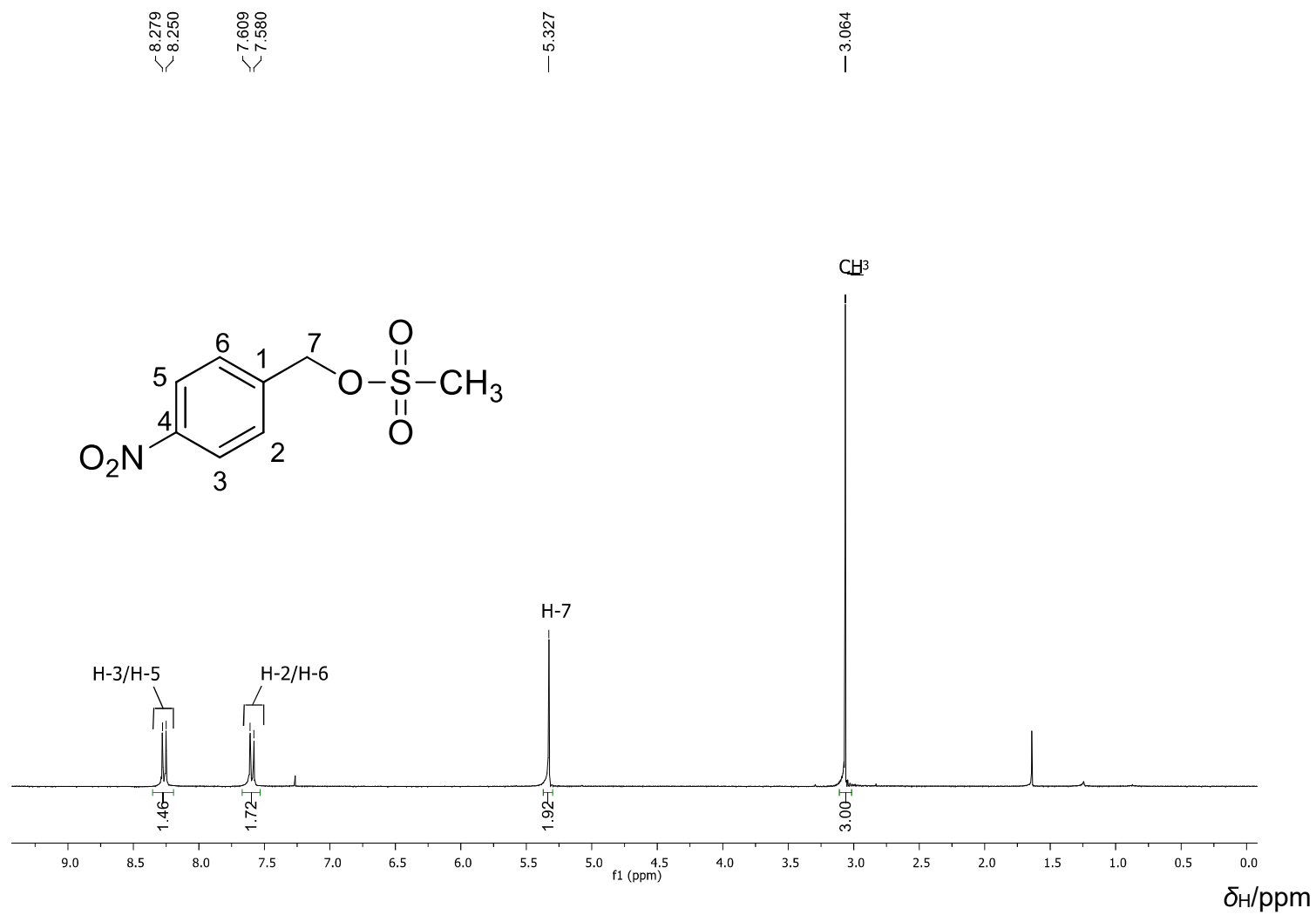


Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4f**.

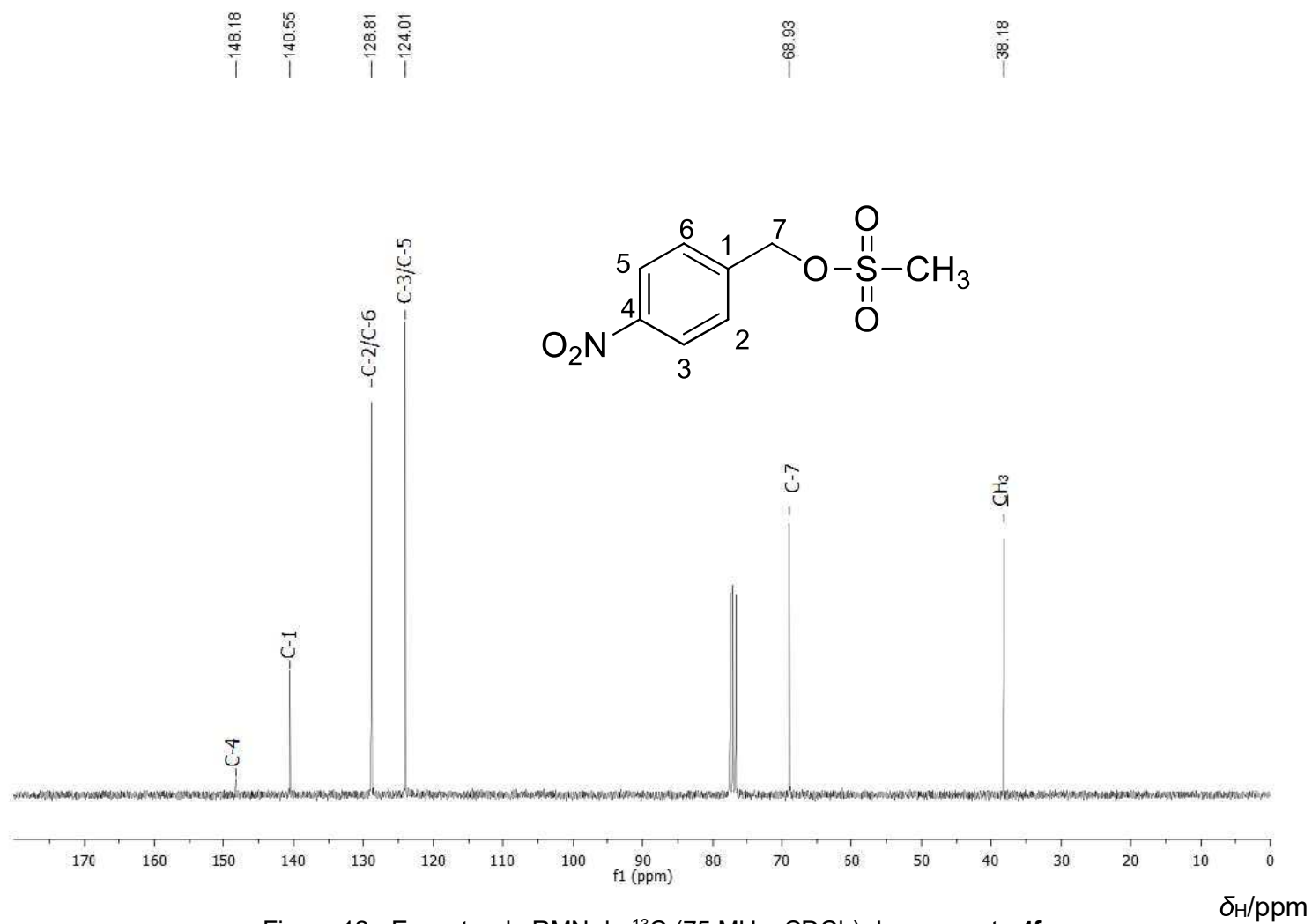


Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4f**.

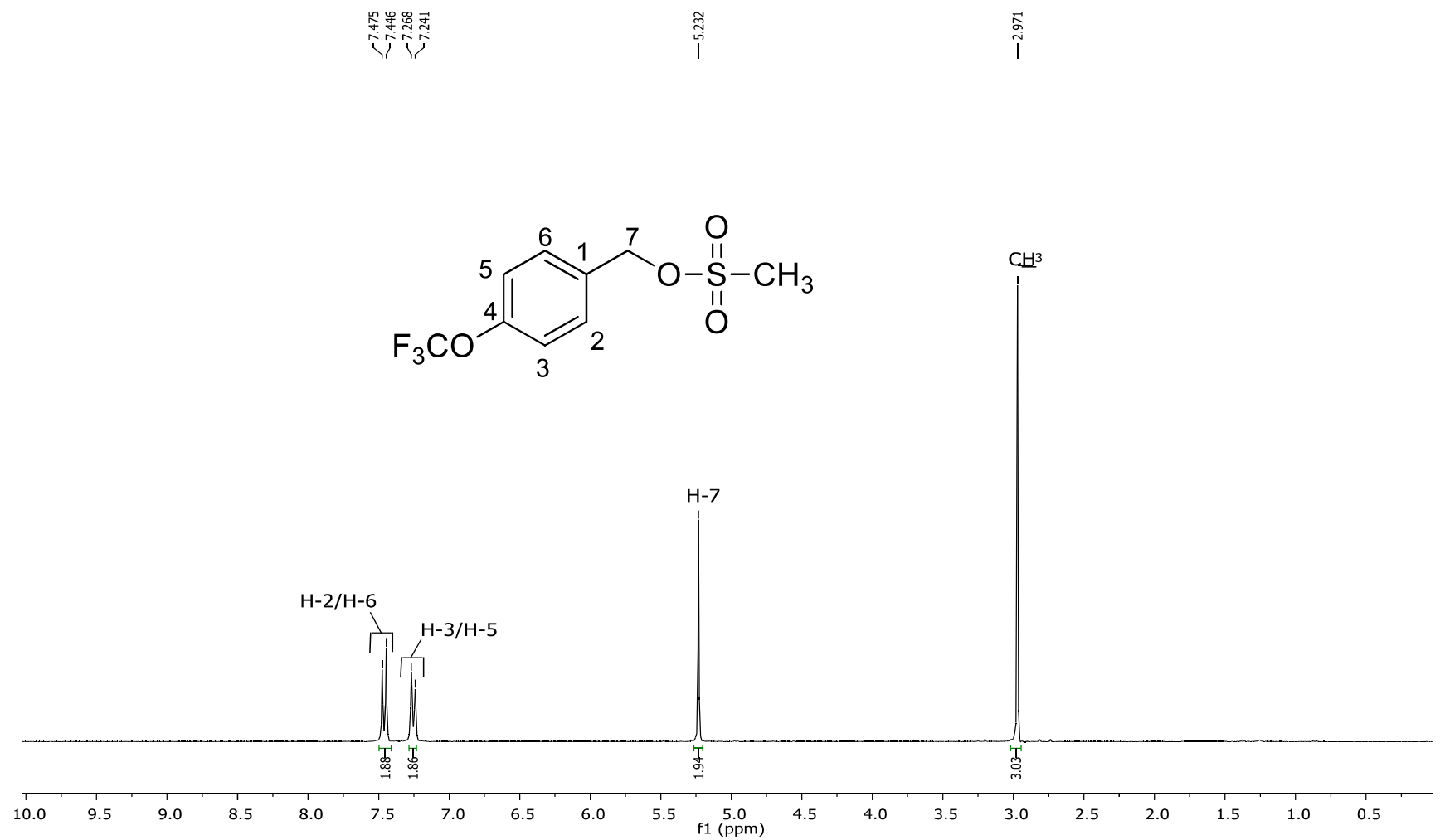


Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$

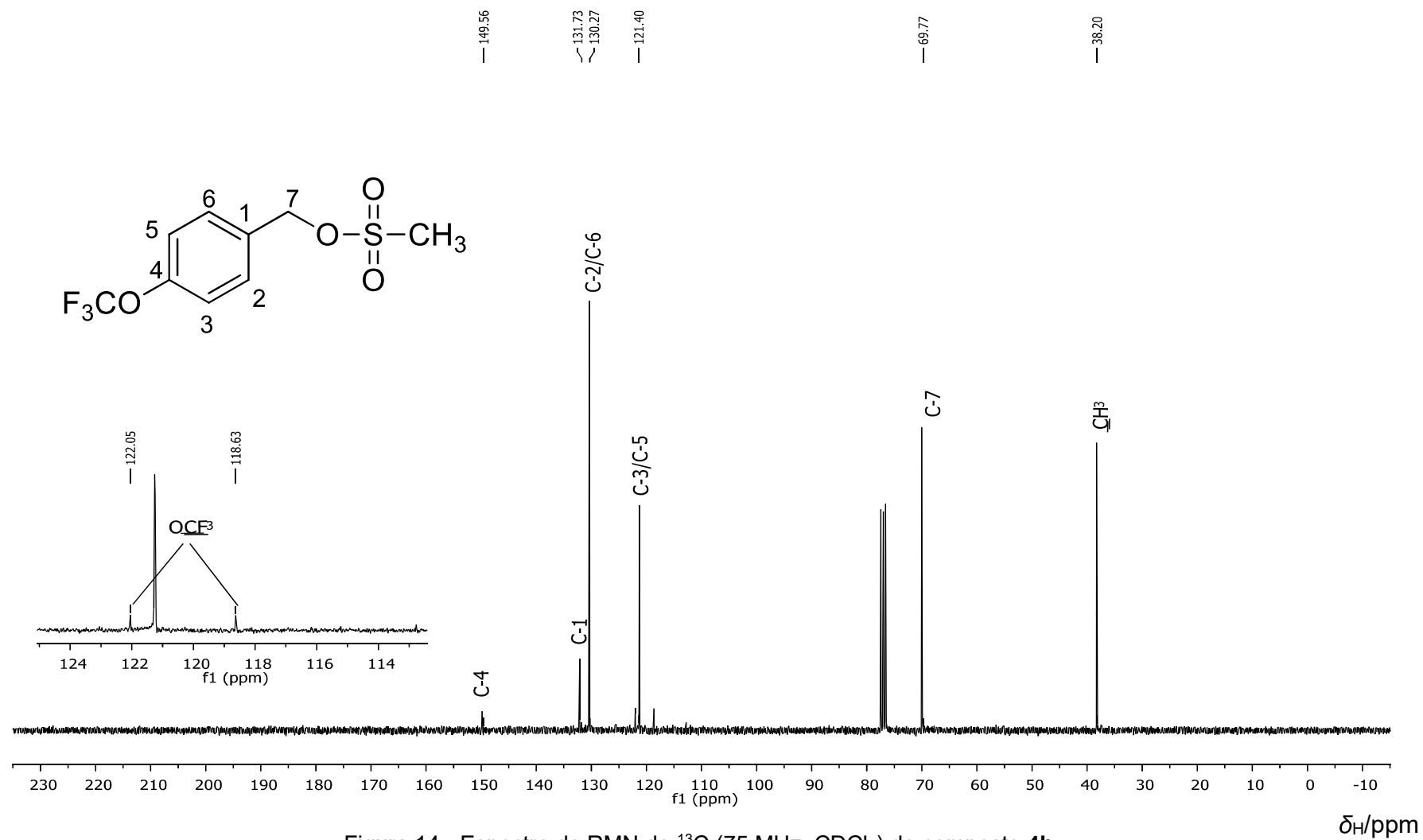


Figura 14 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **4h**.

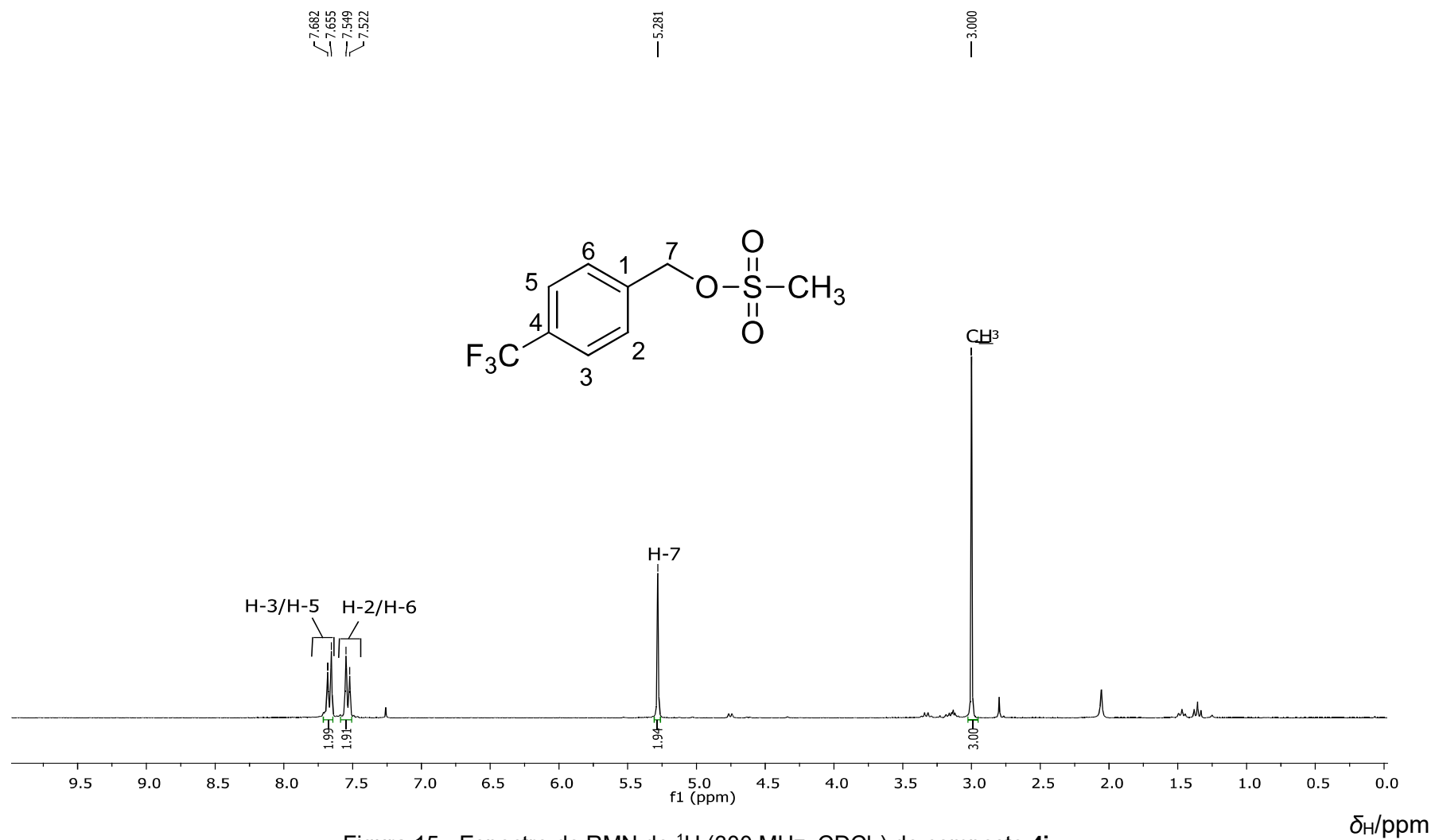
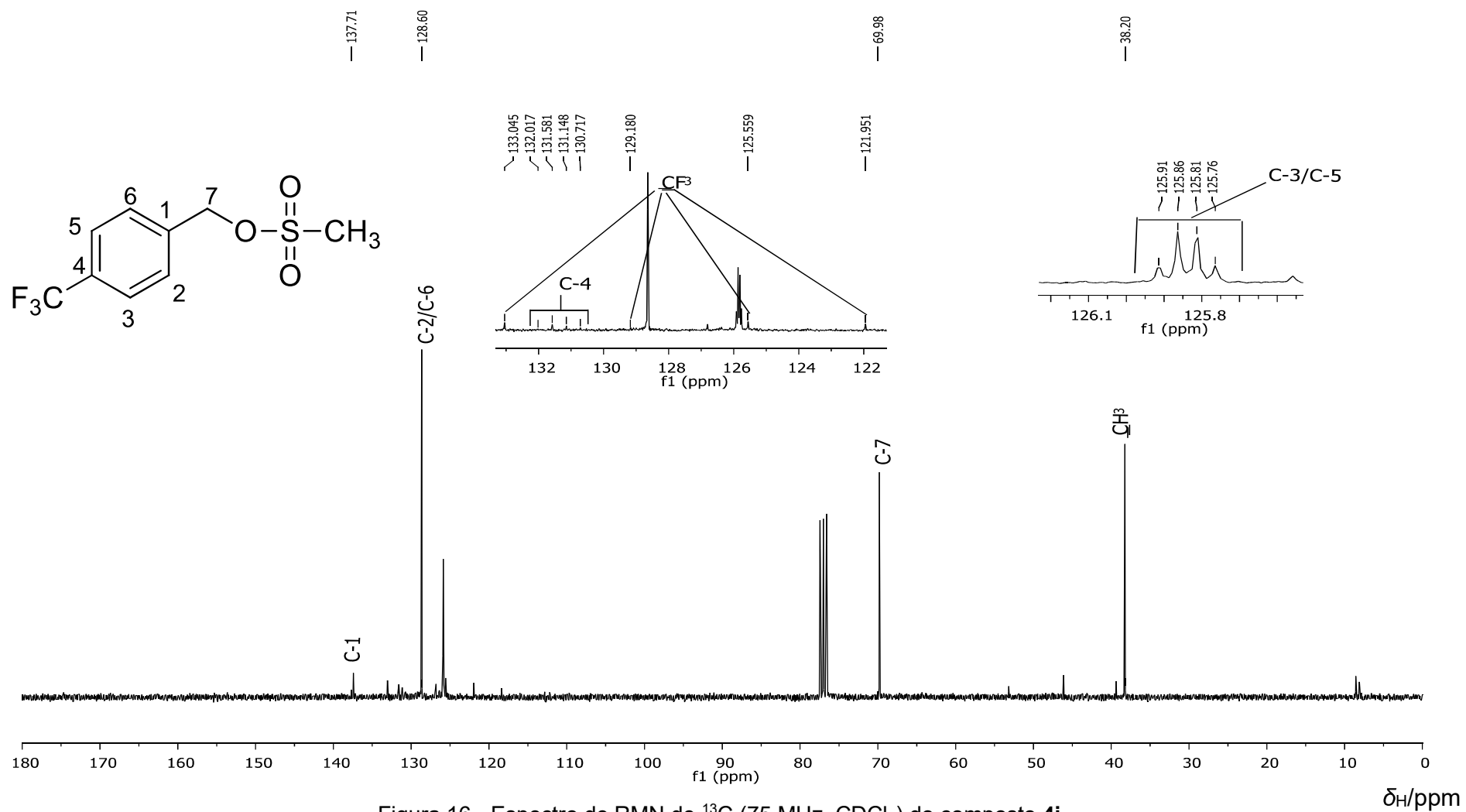
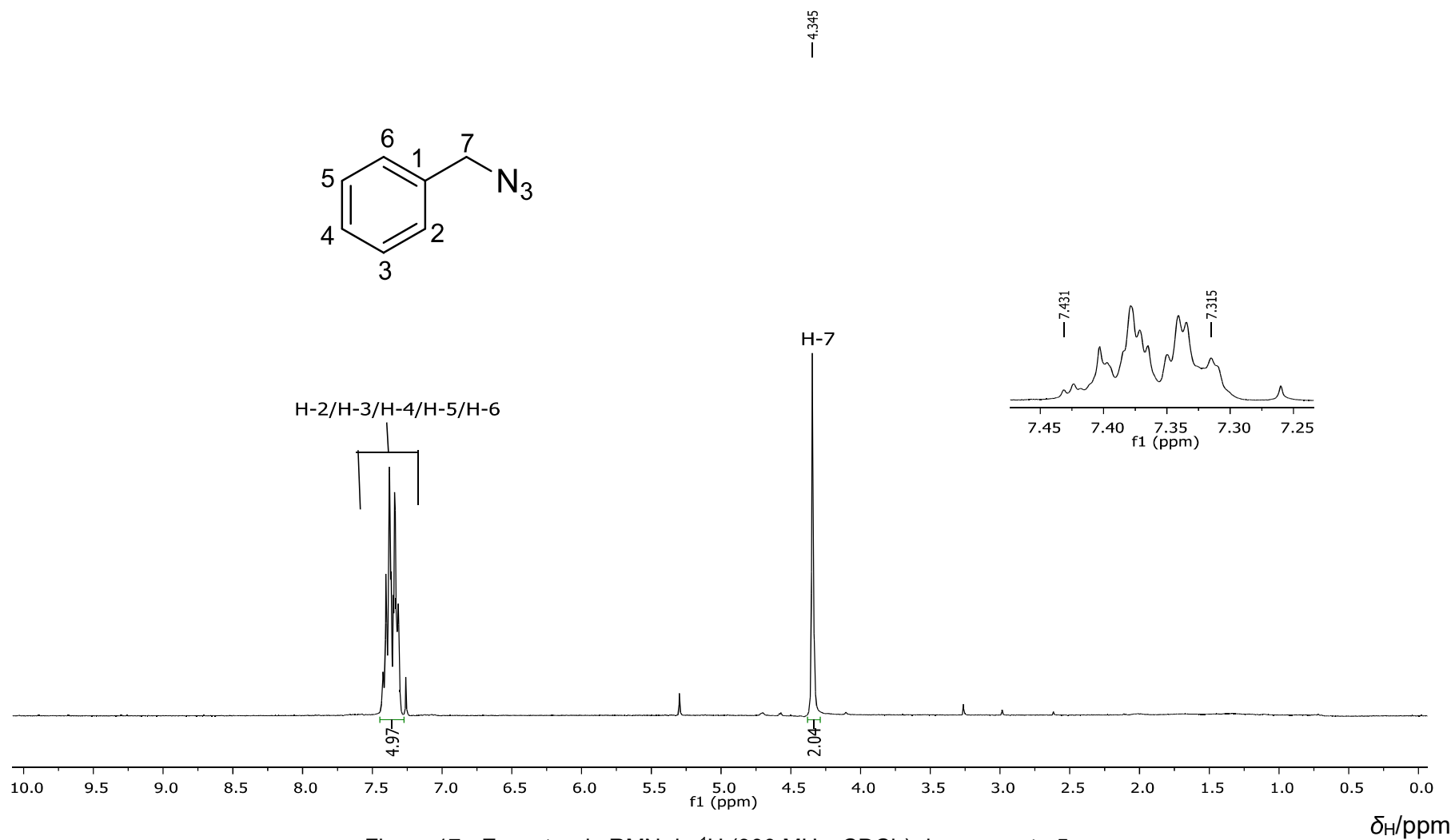


Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4i**.





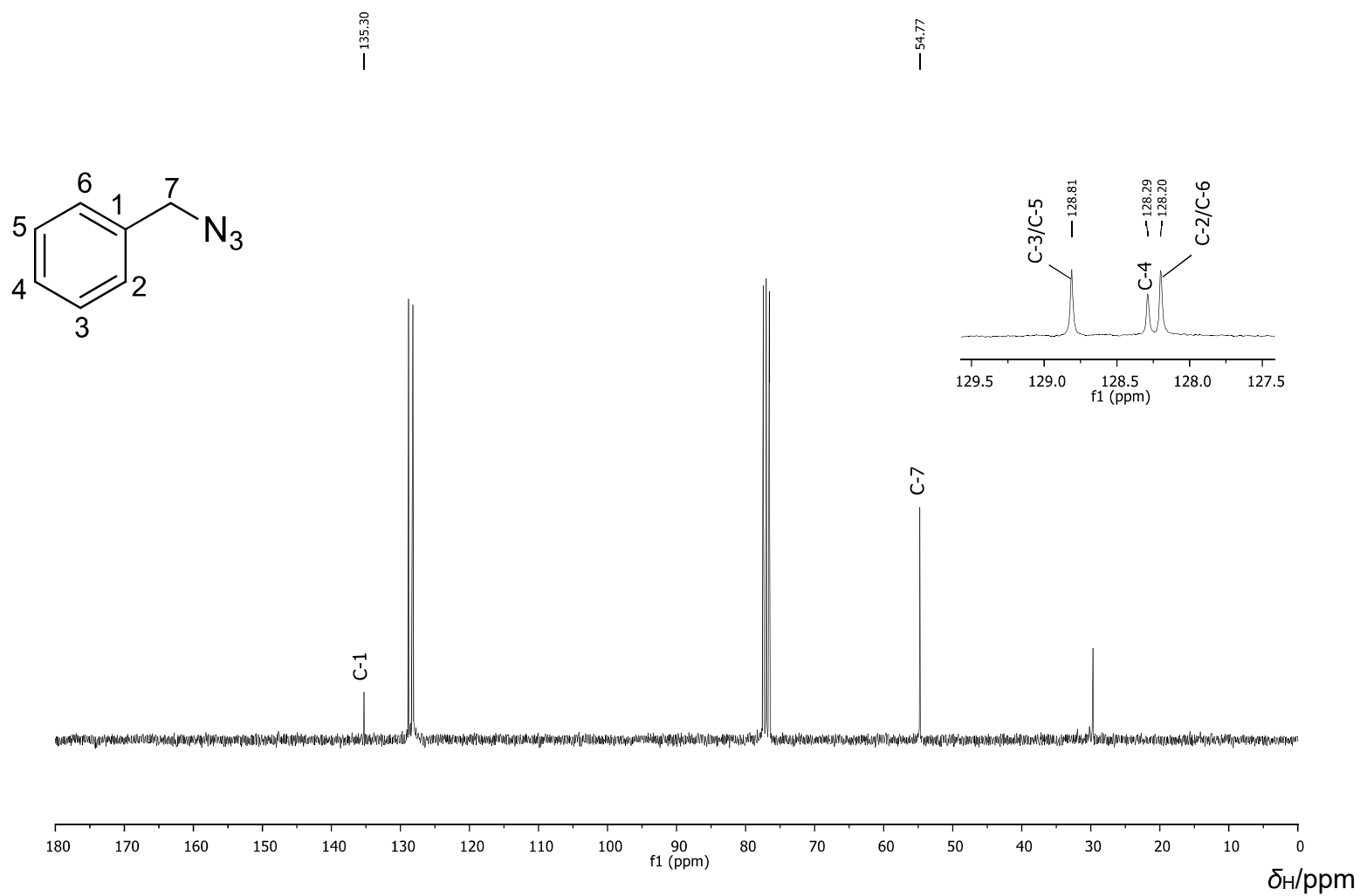


Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

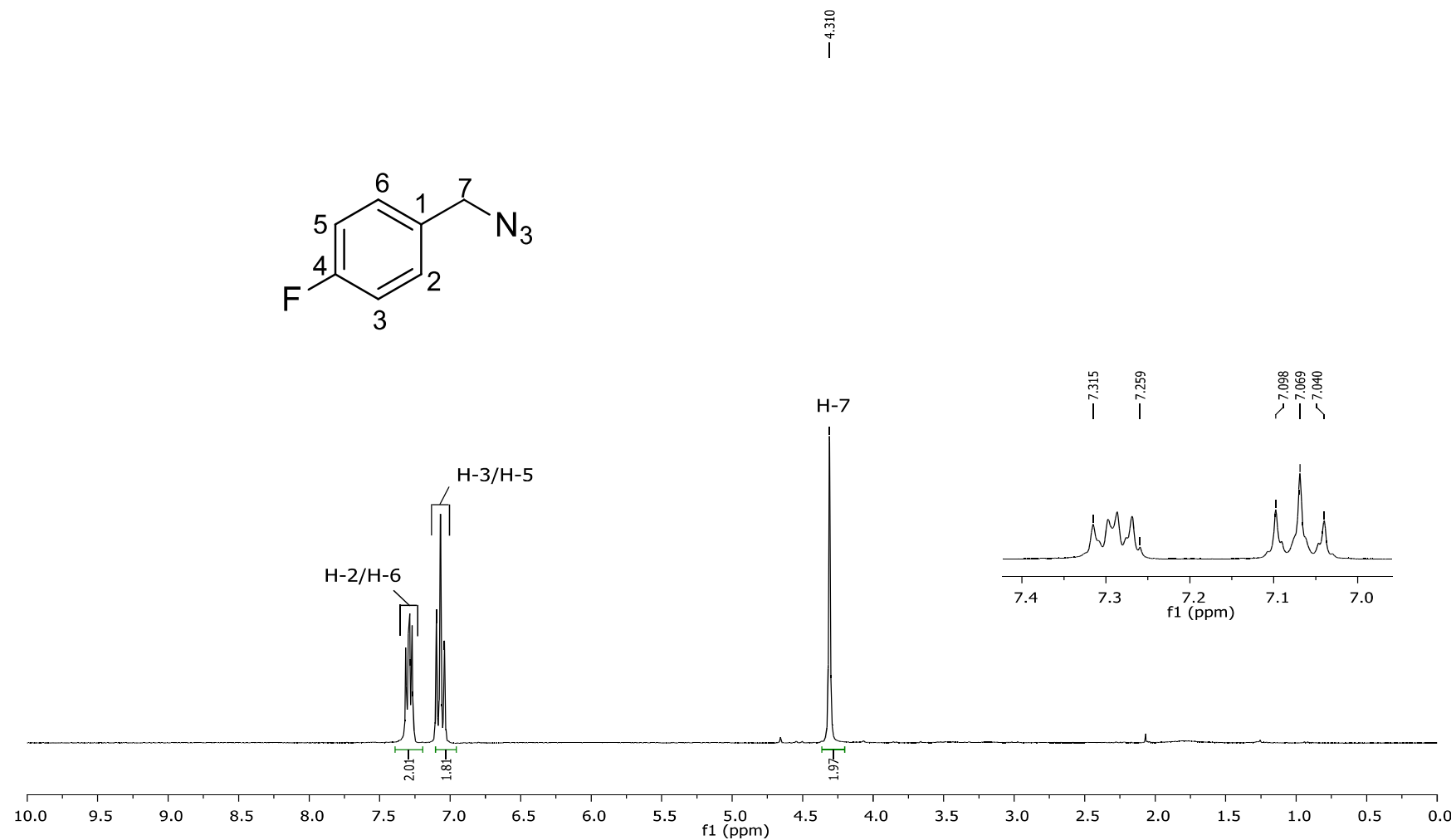


Figura 19 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

δ _H/ppm

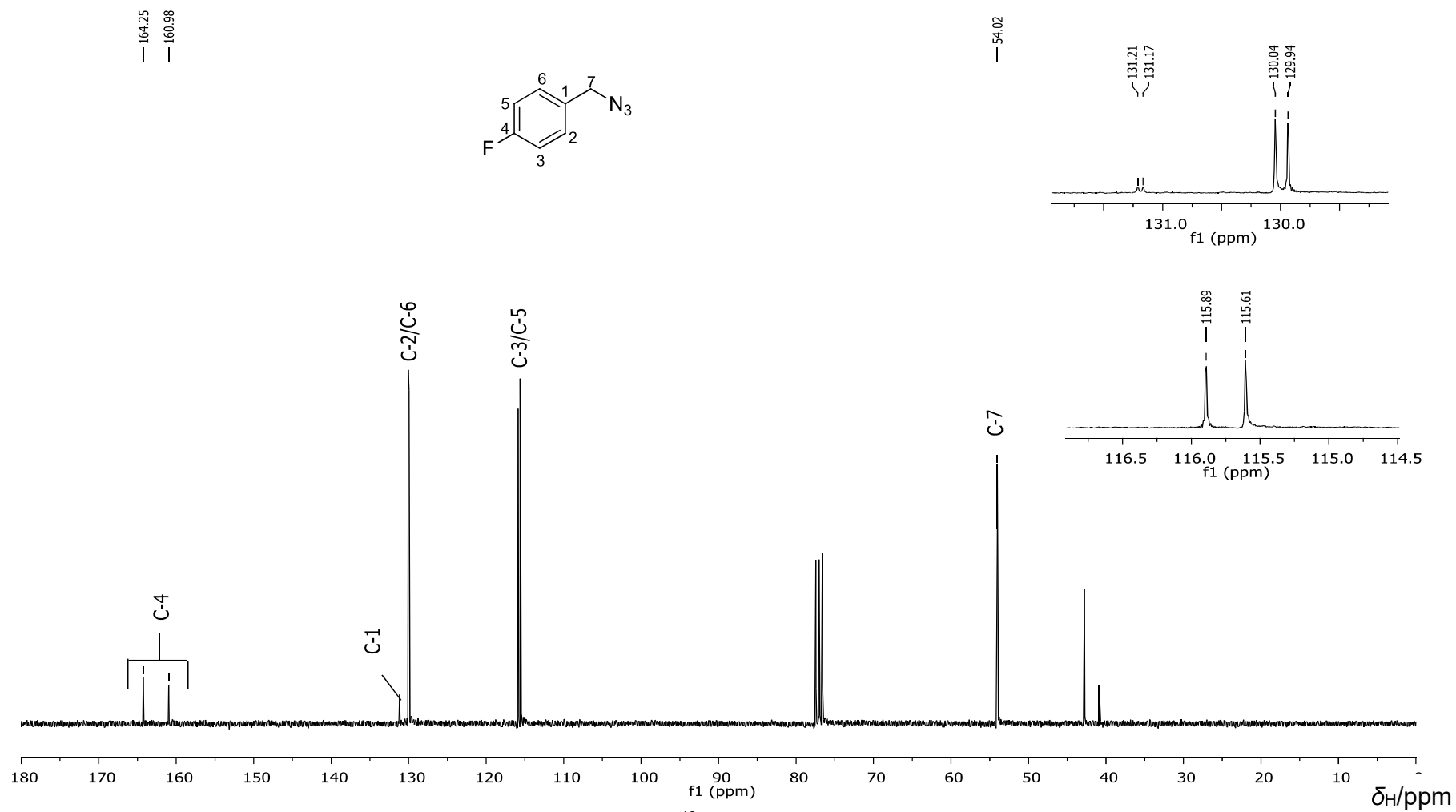


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5b**

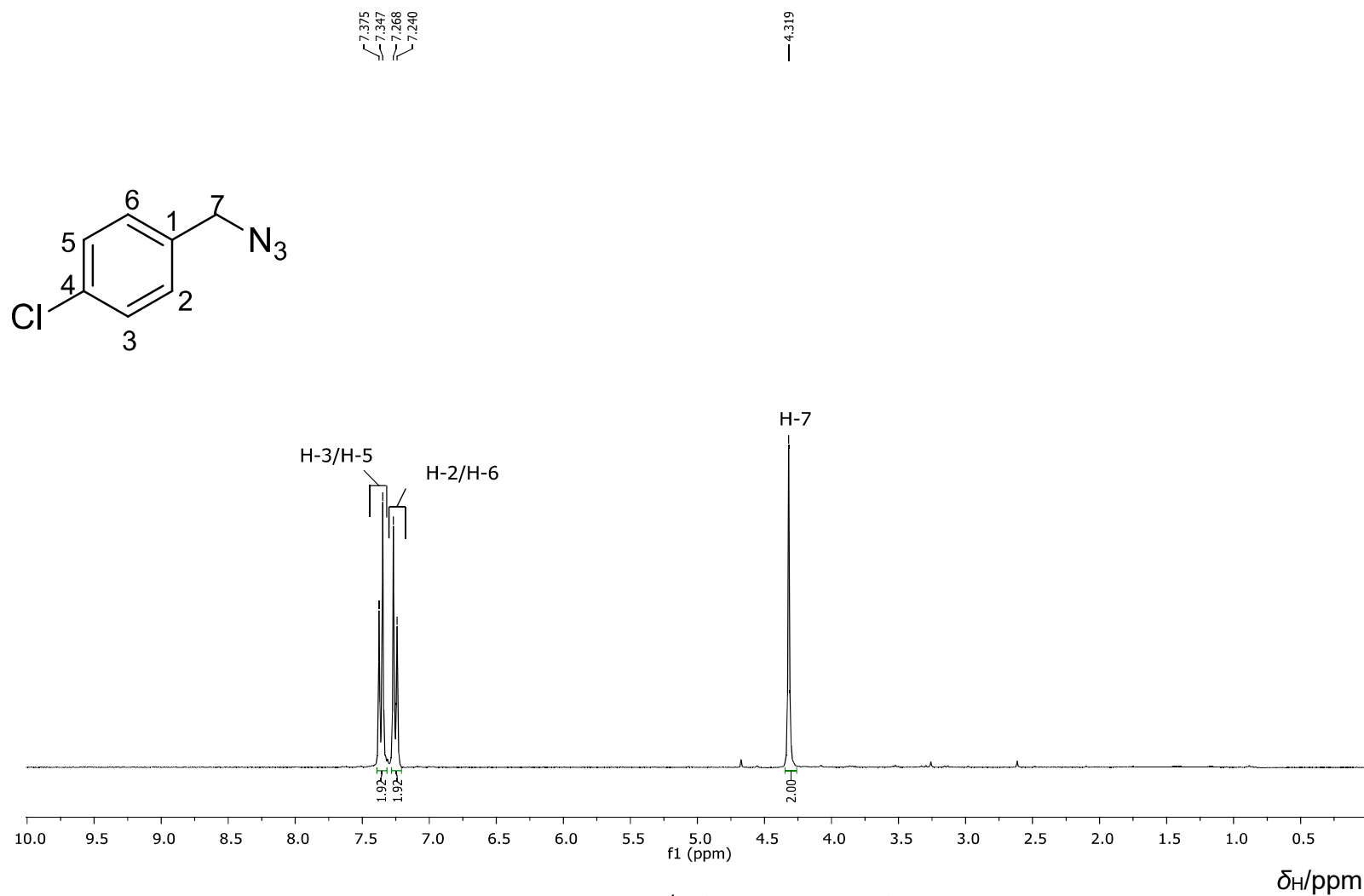


Figura 21 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.

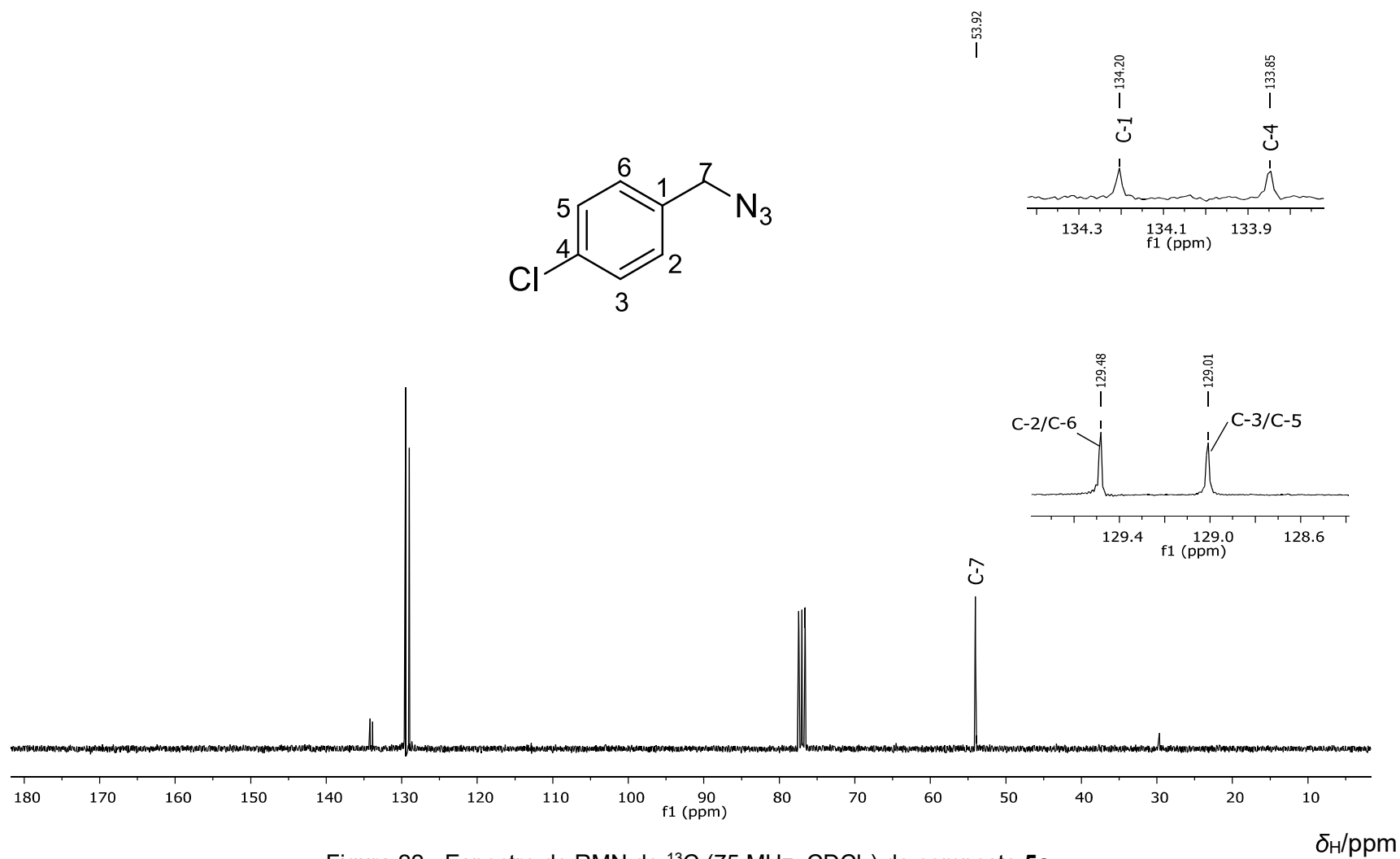


Figura 22 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

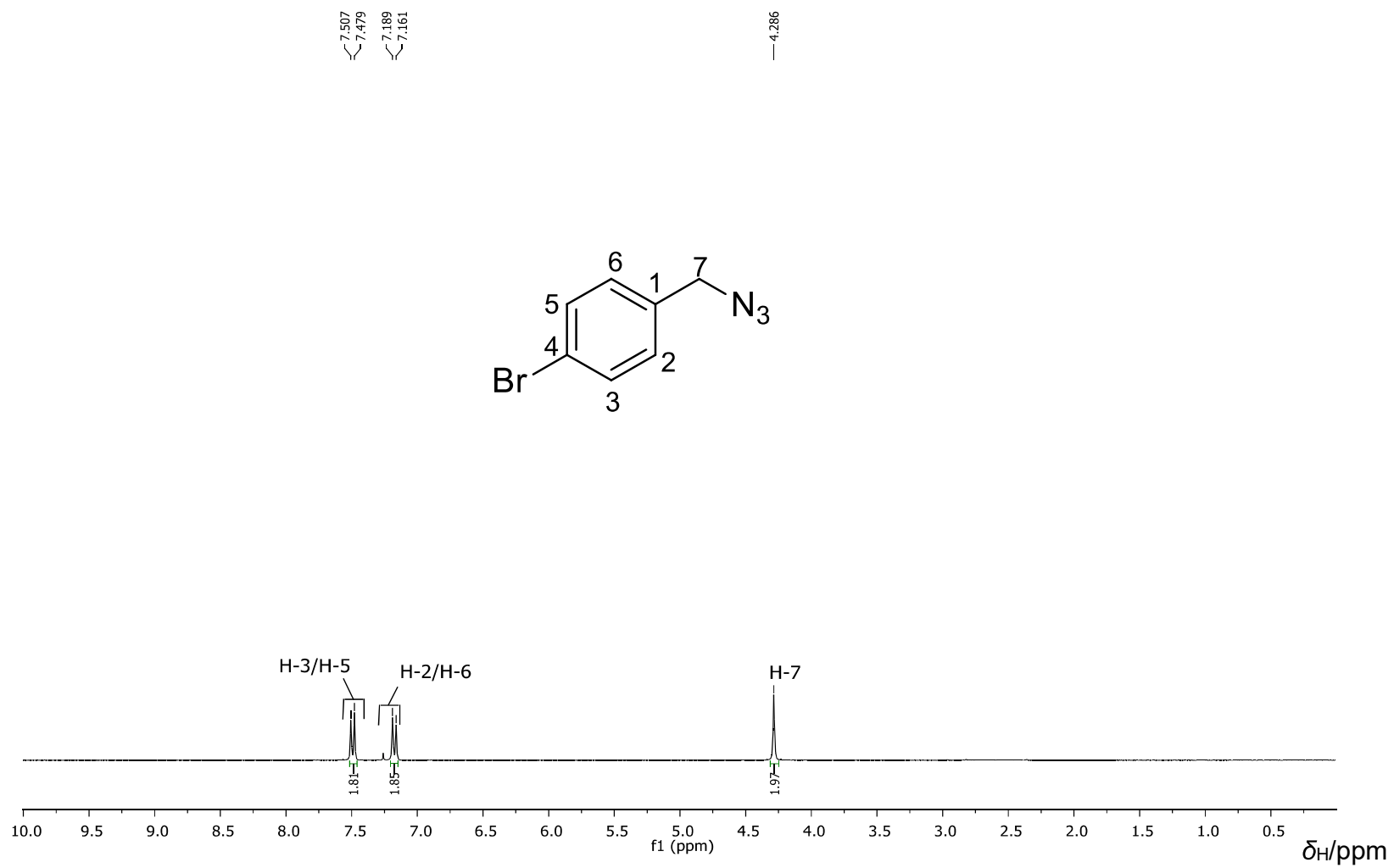
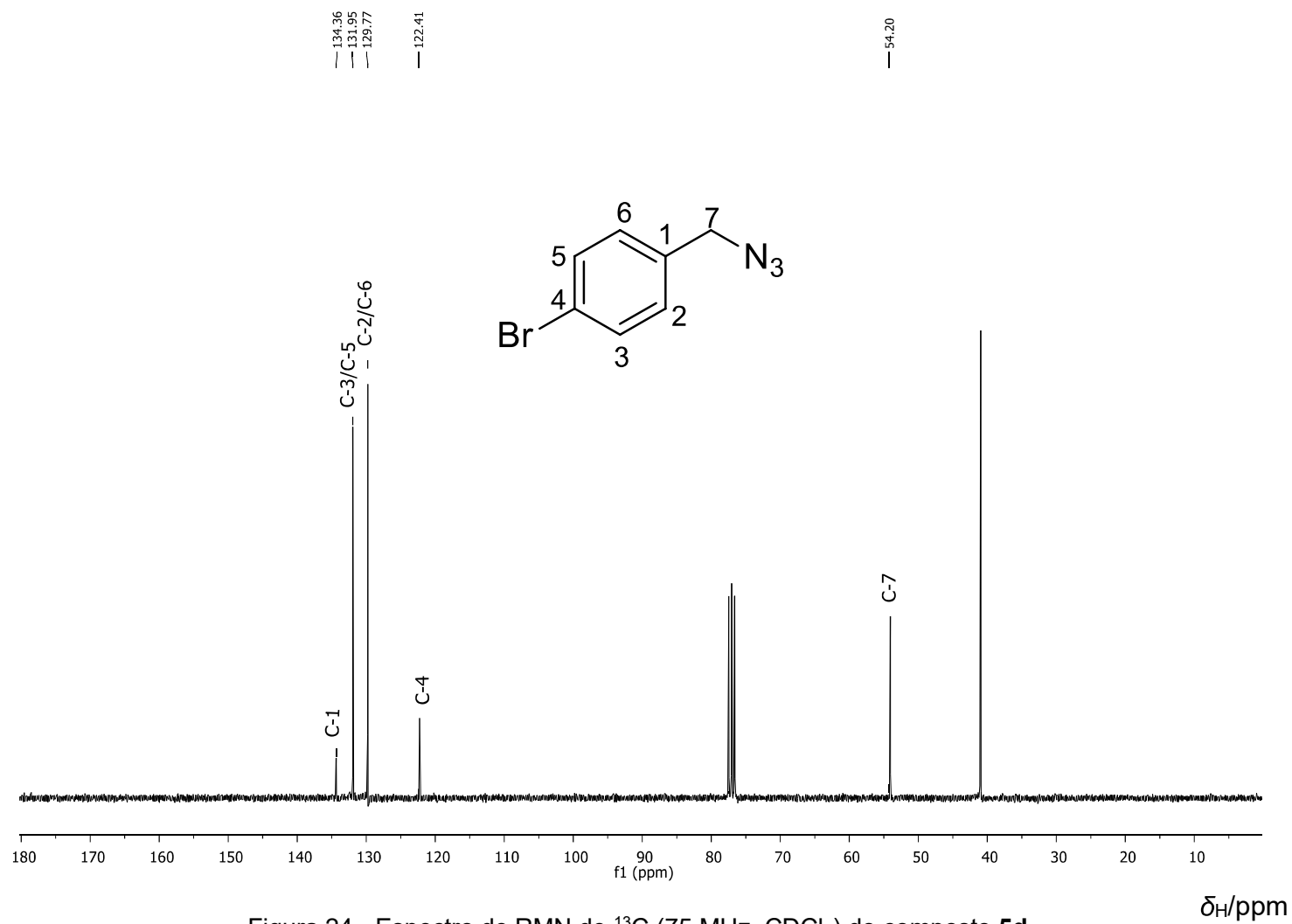


Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.



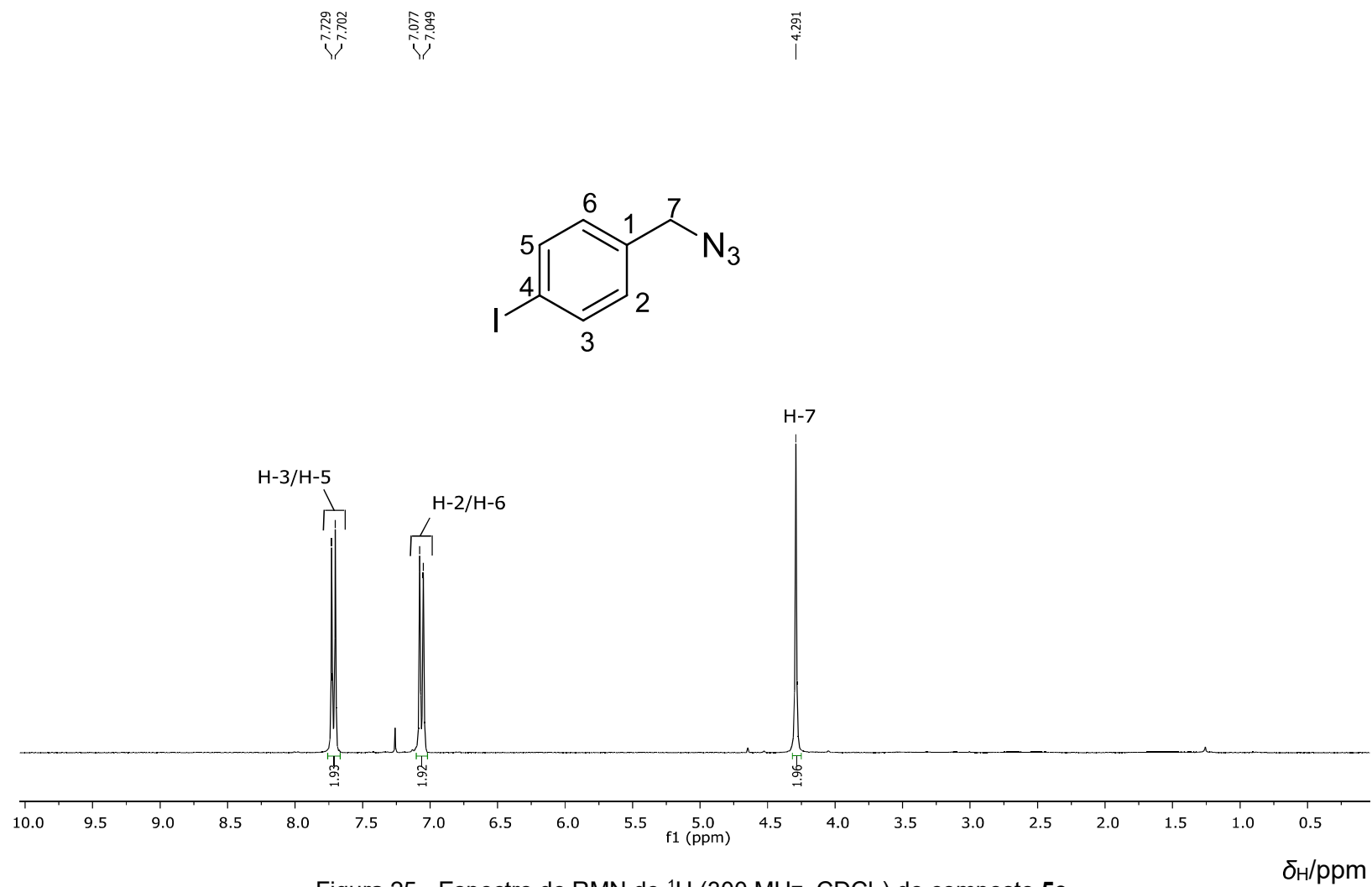


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

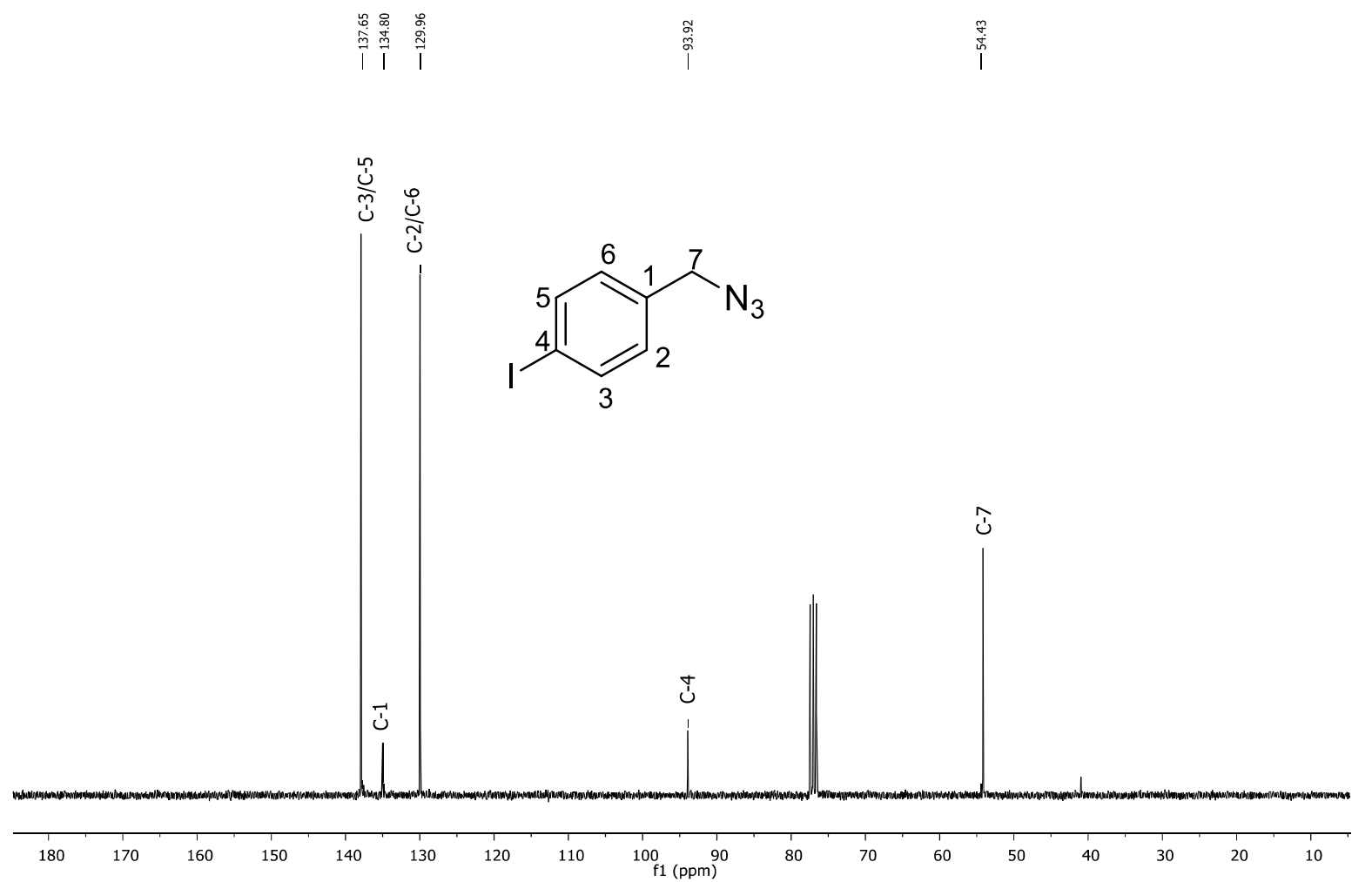


Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$

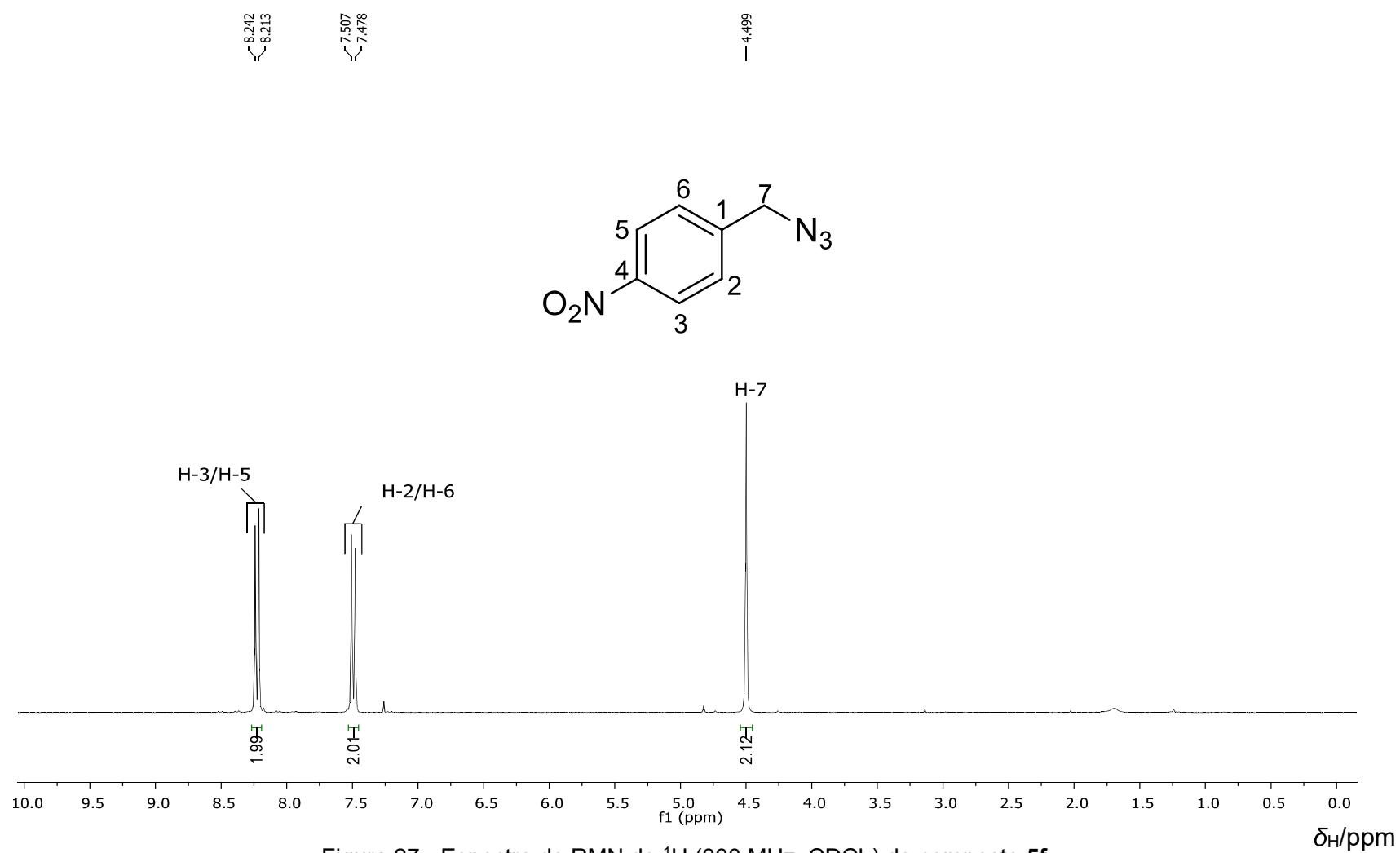


Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5f**.

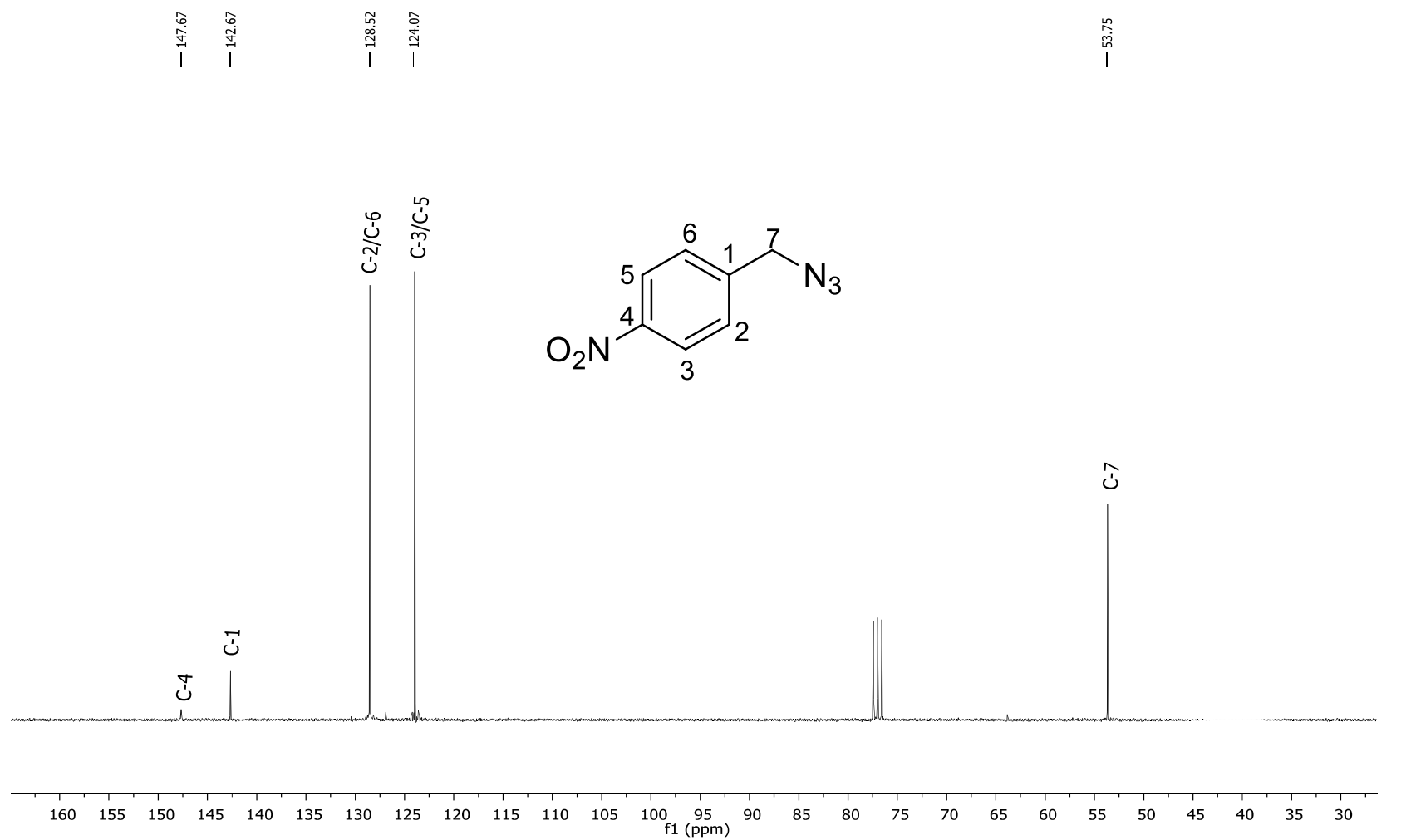


Figura 28 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5f**.

δ_H/ppm

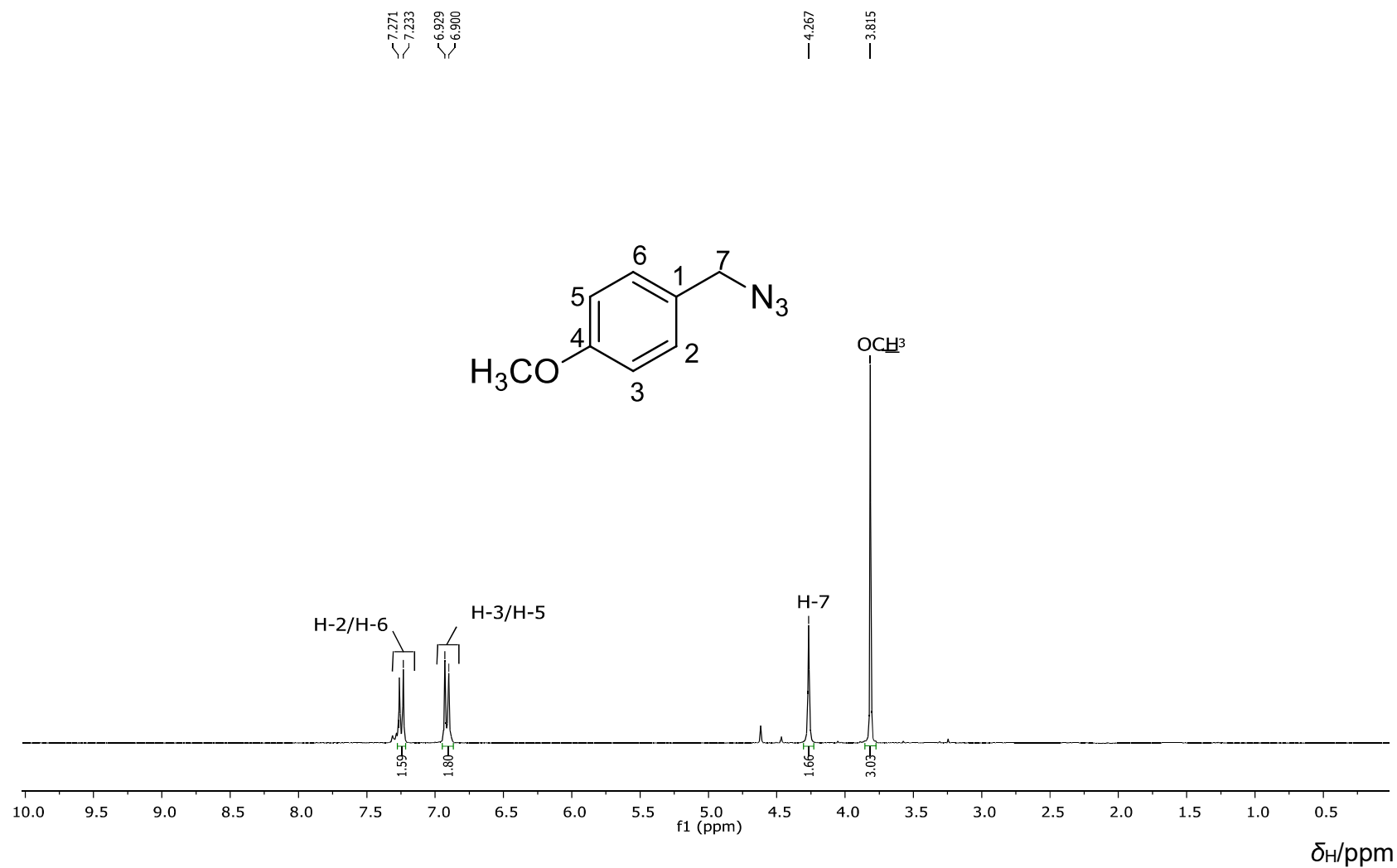


Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

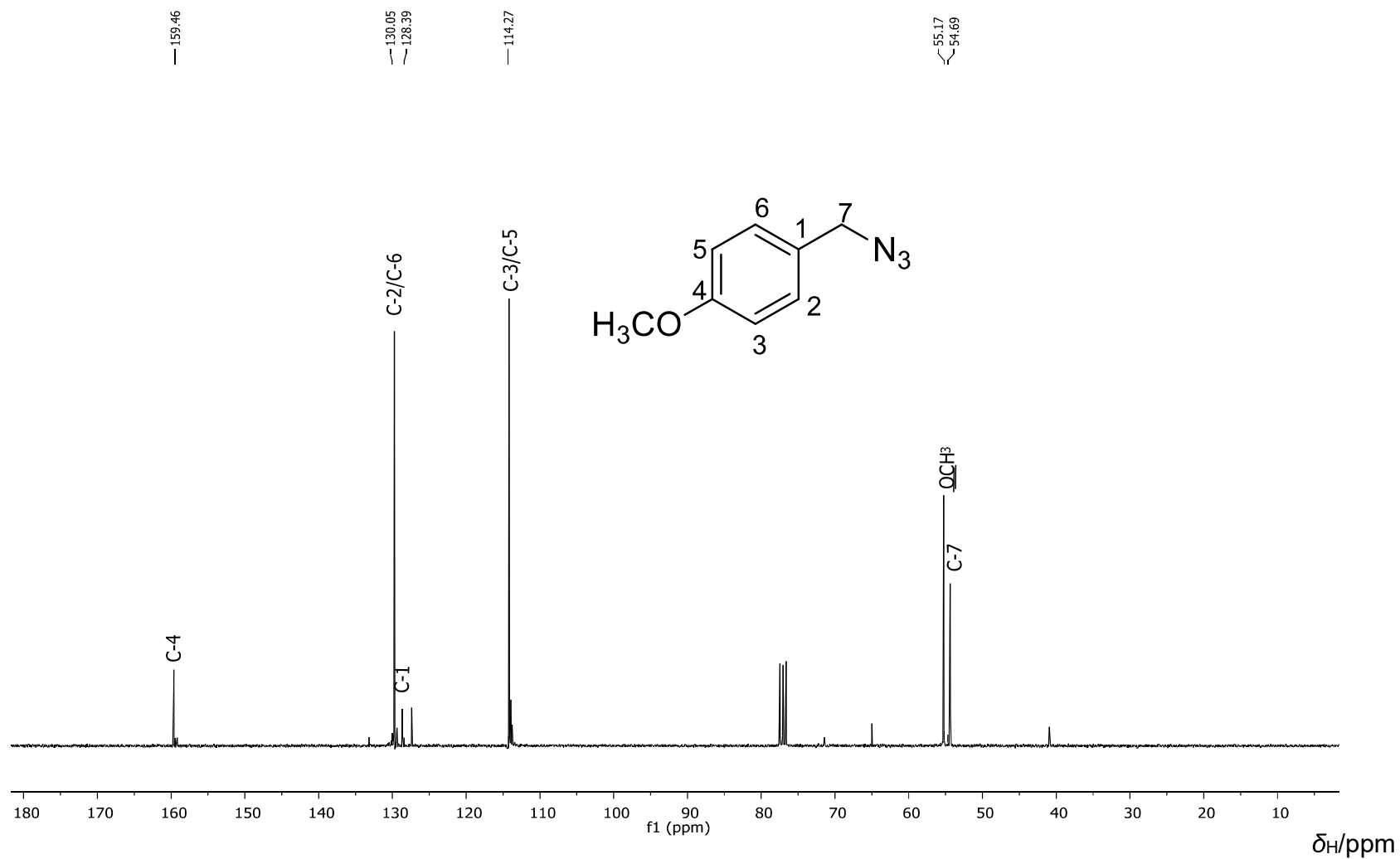


Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

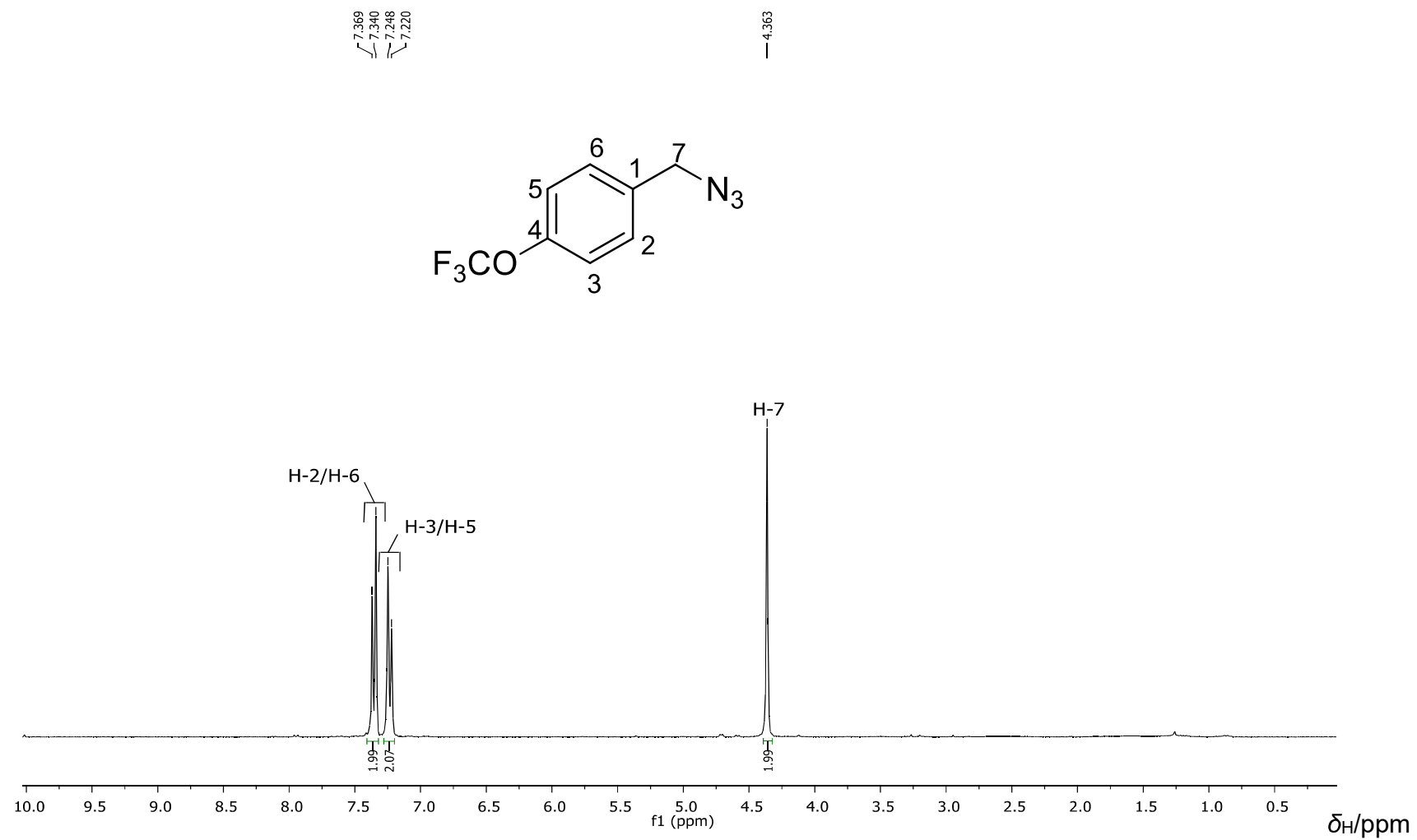
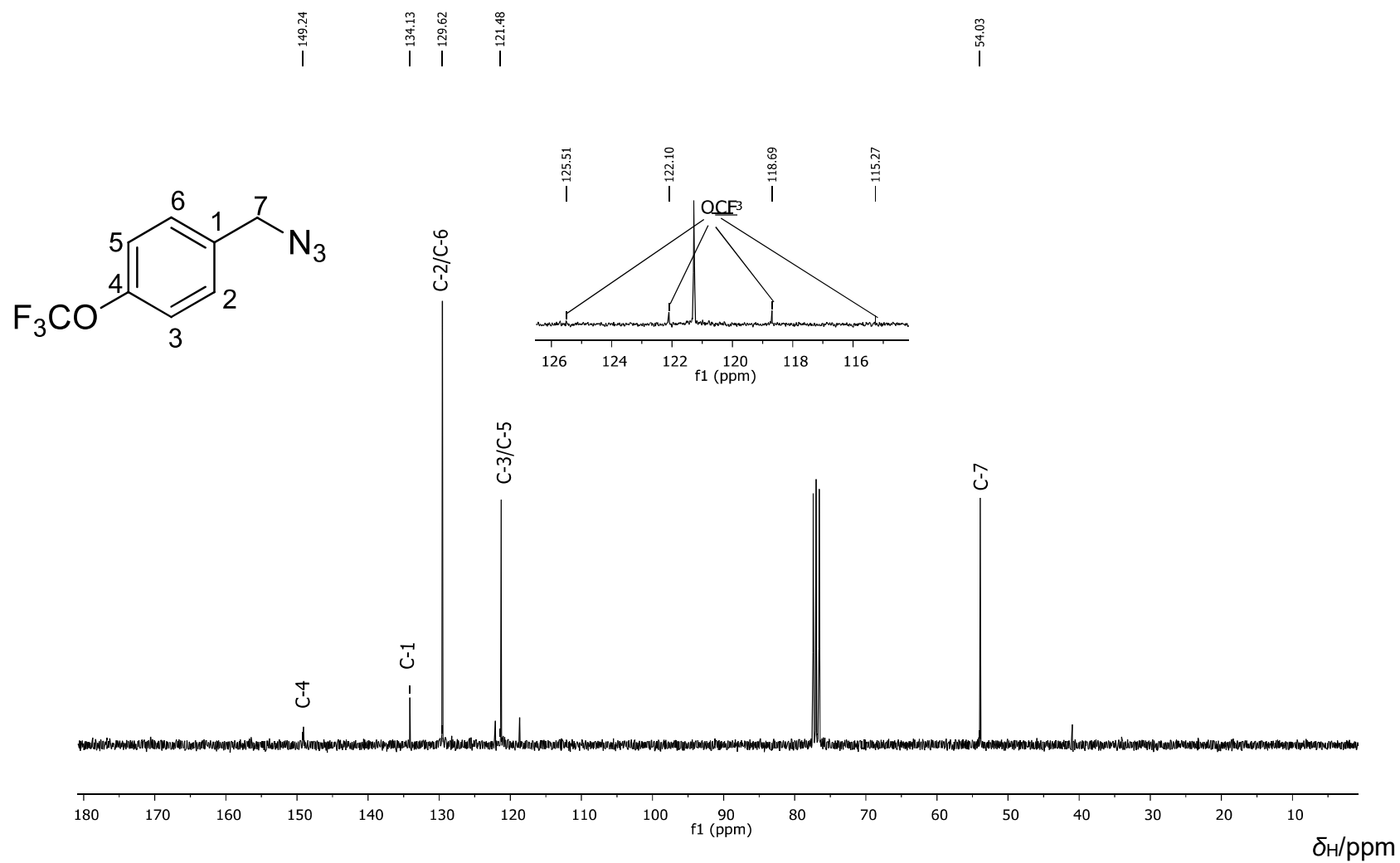


Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5h**.



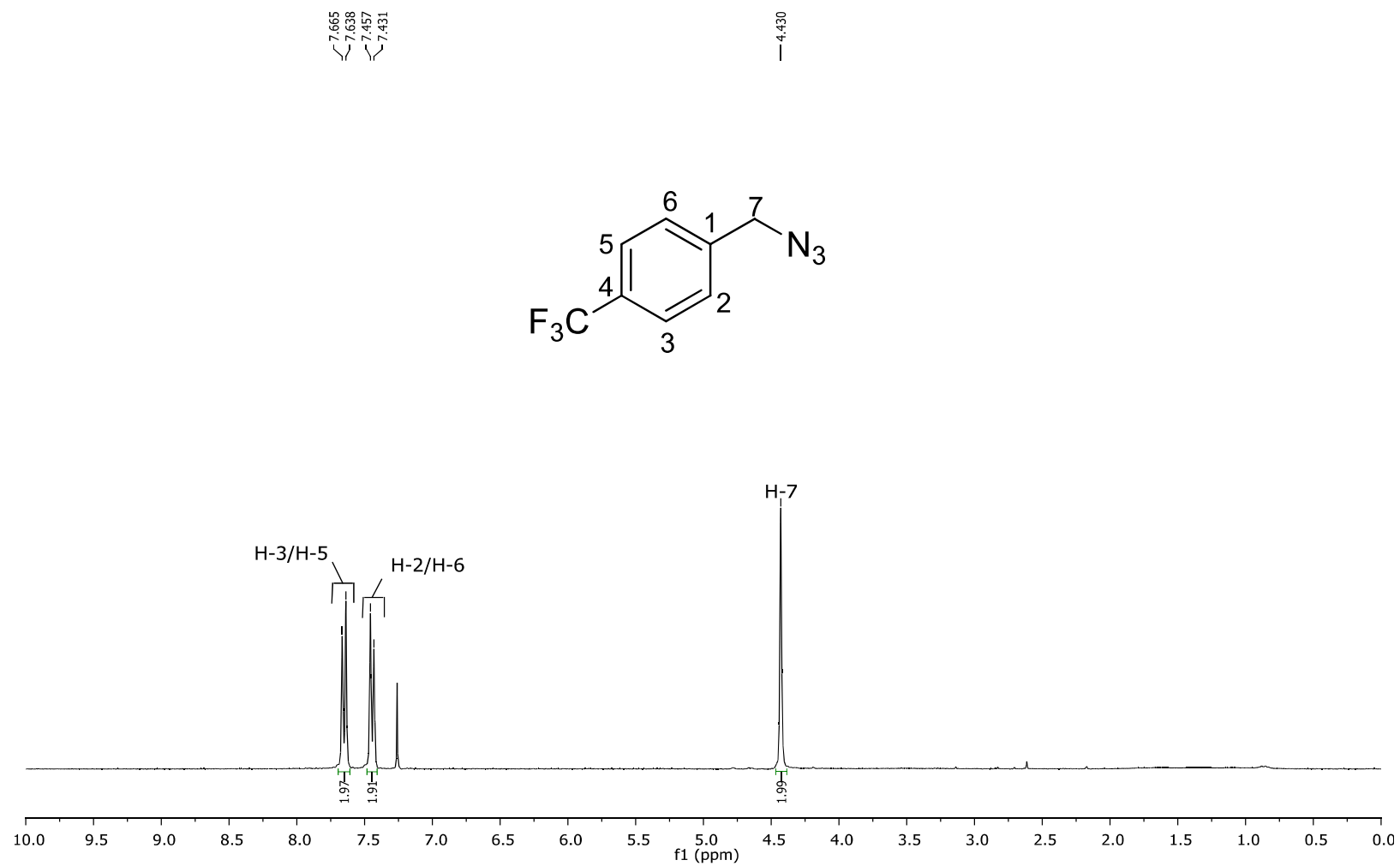


Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$

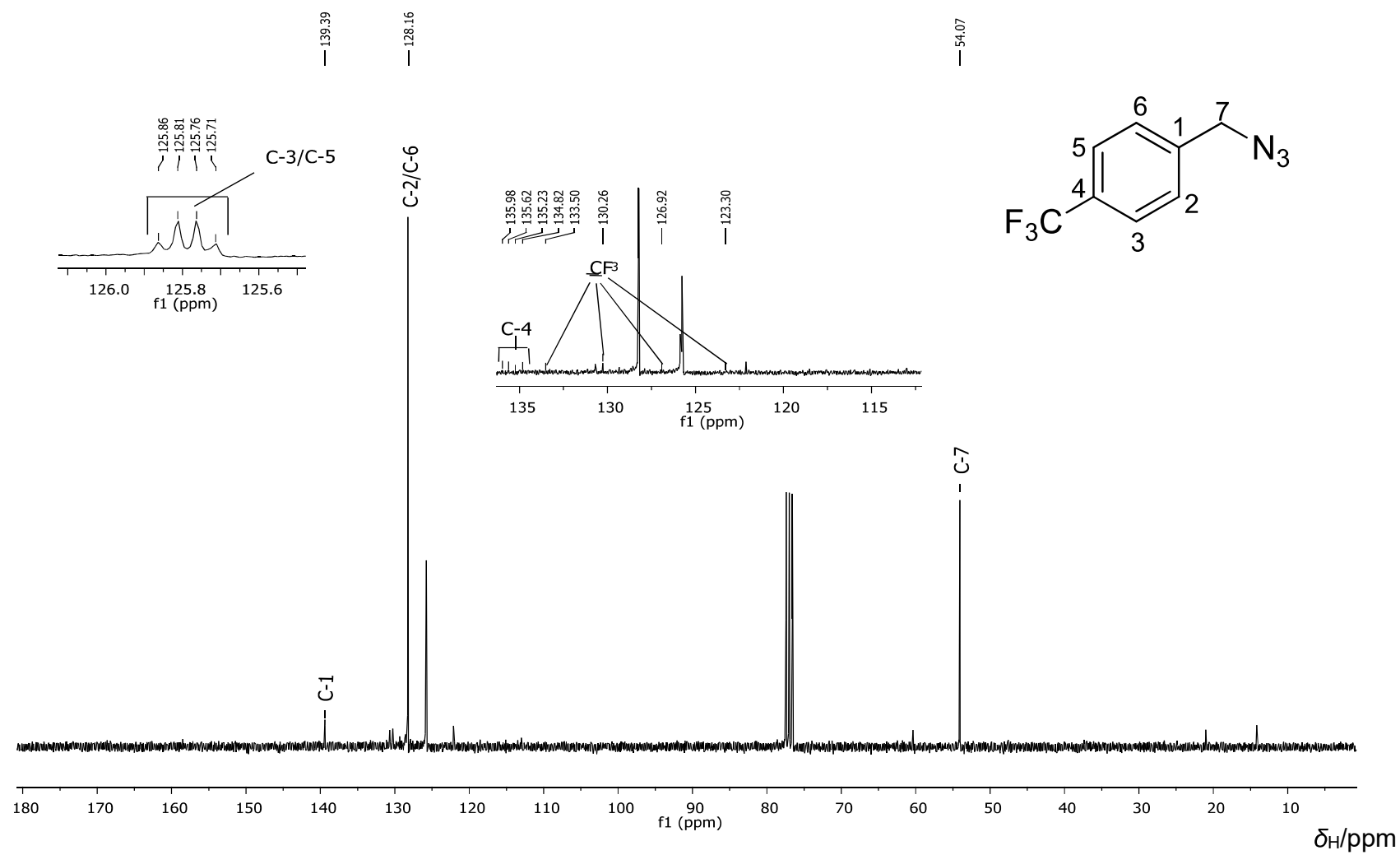


Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

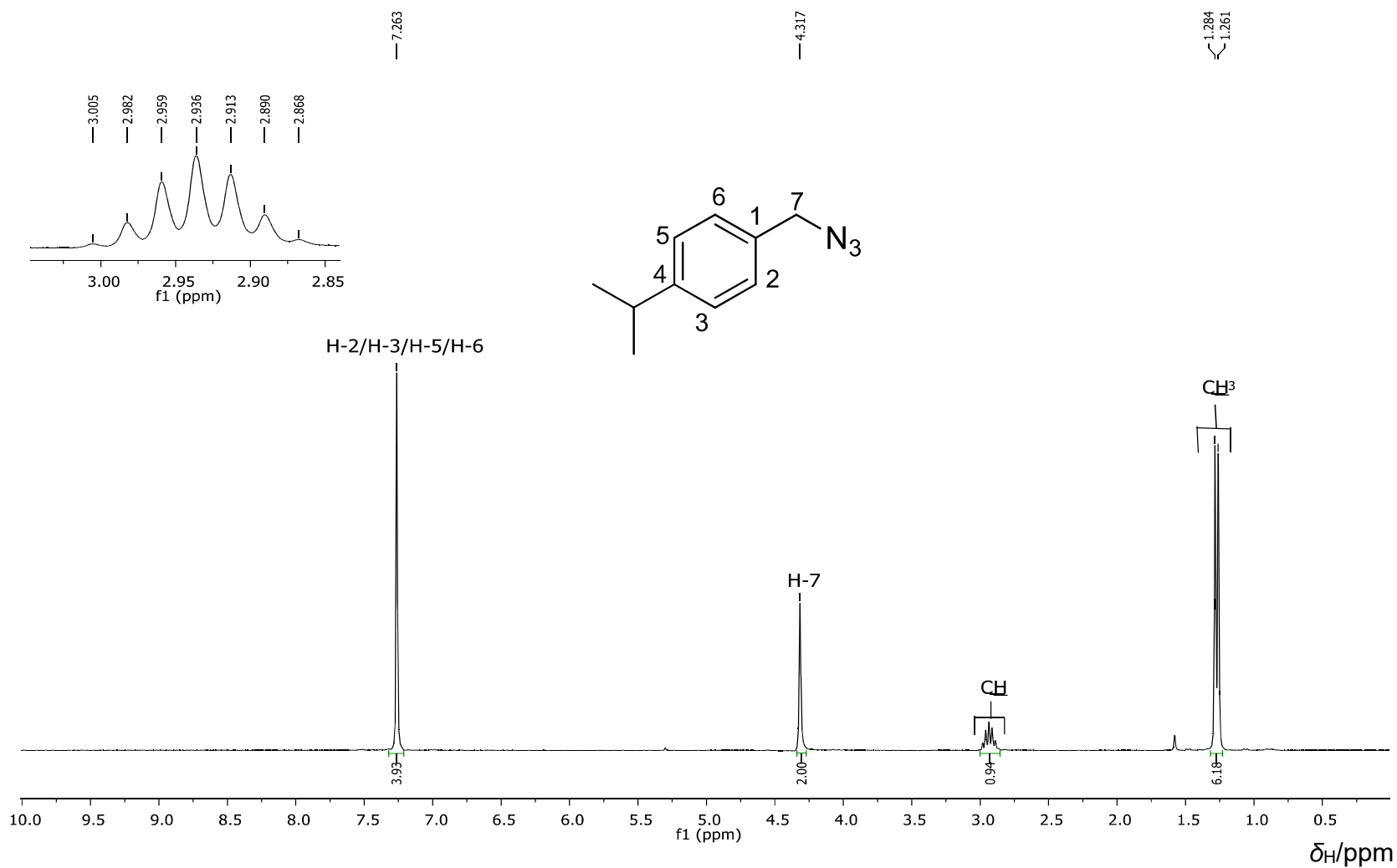


Figura 35 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5j**.

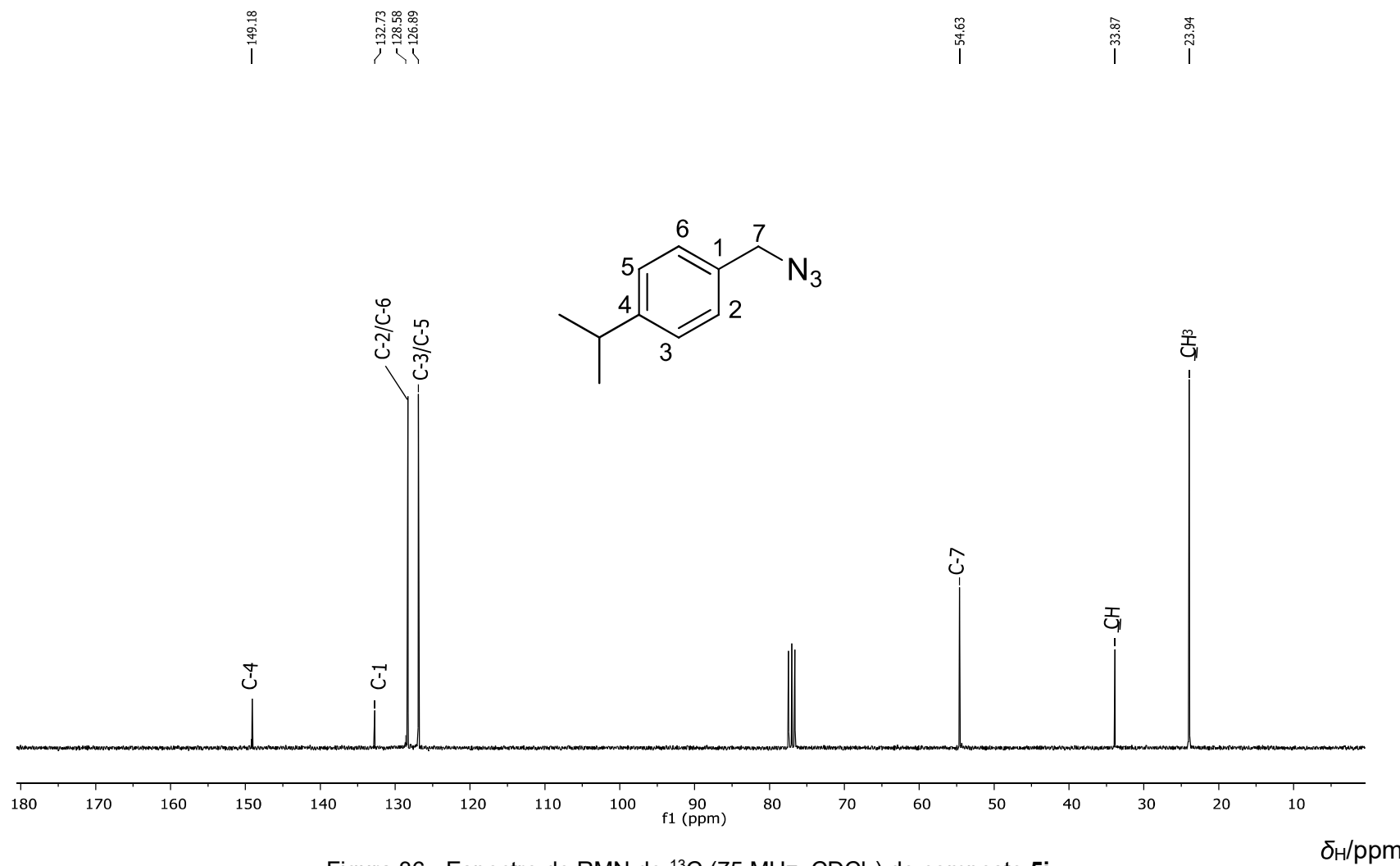


Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

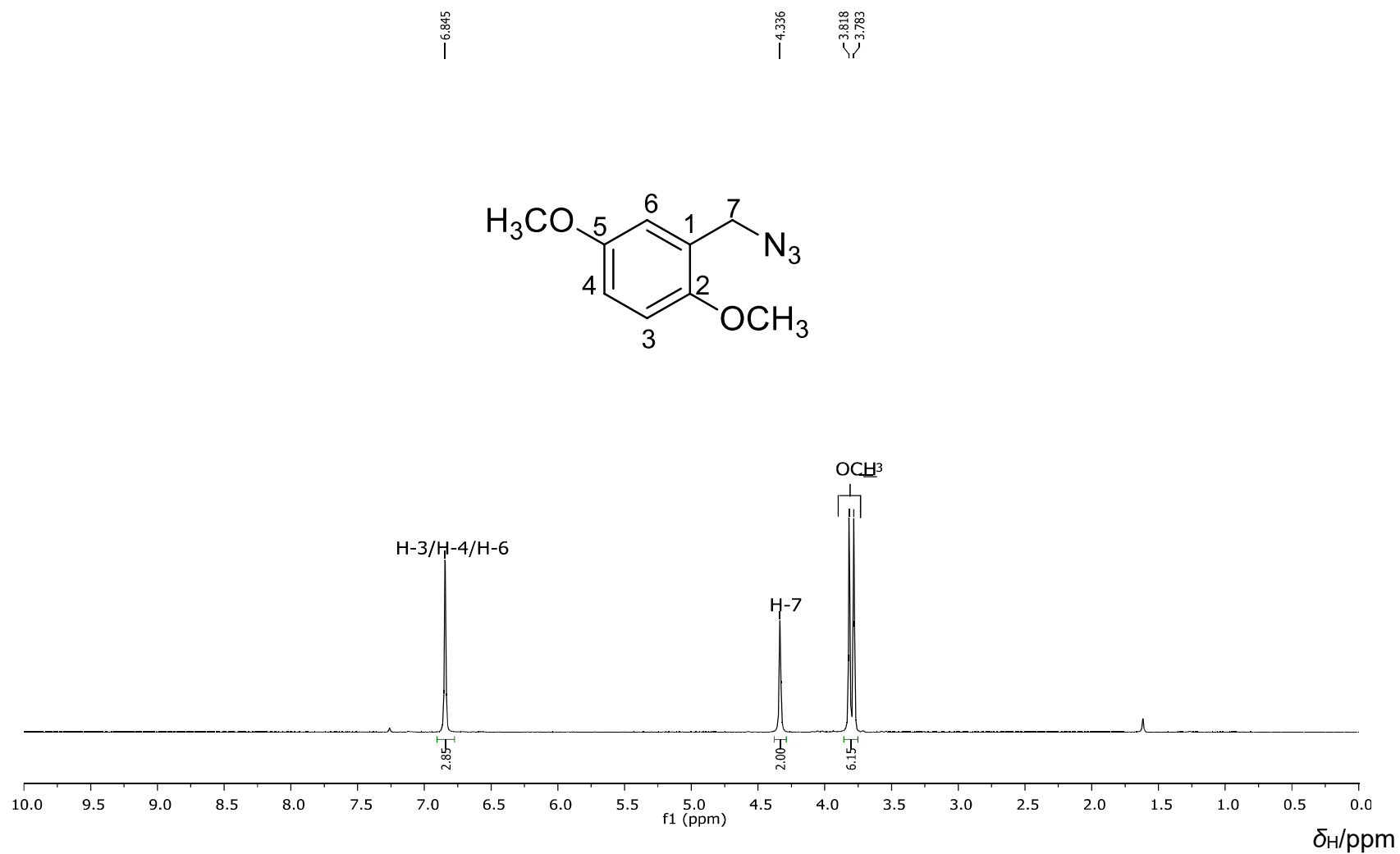


Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

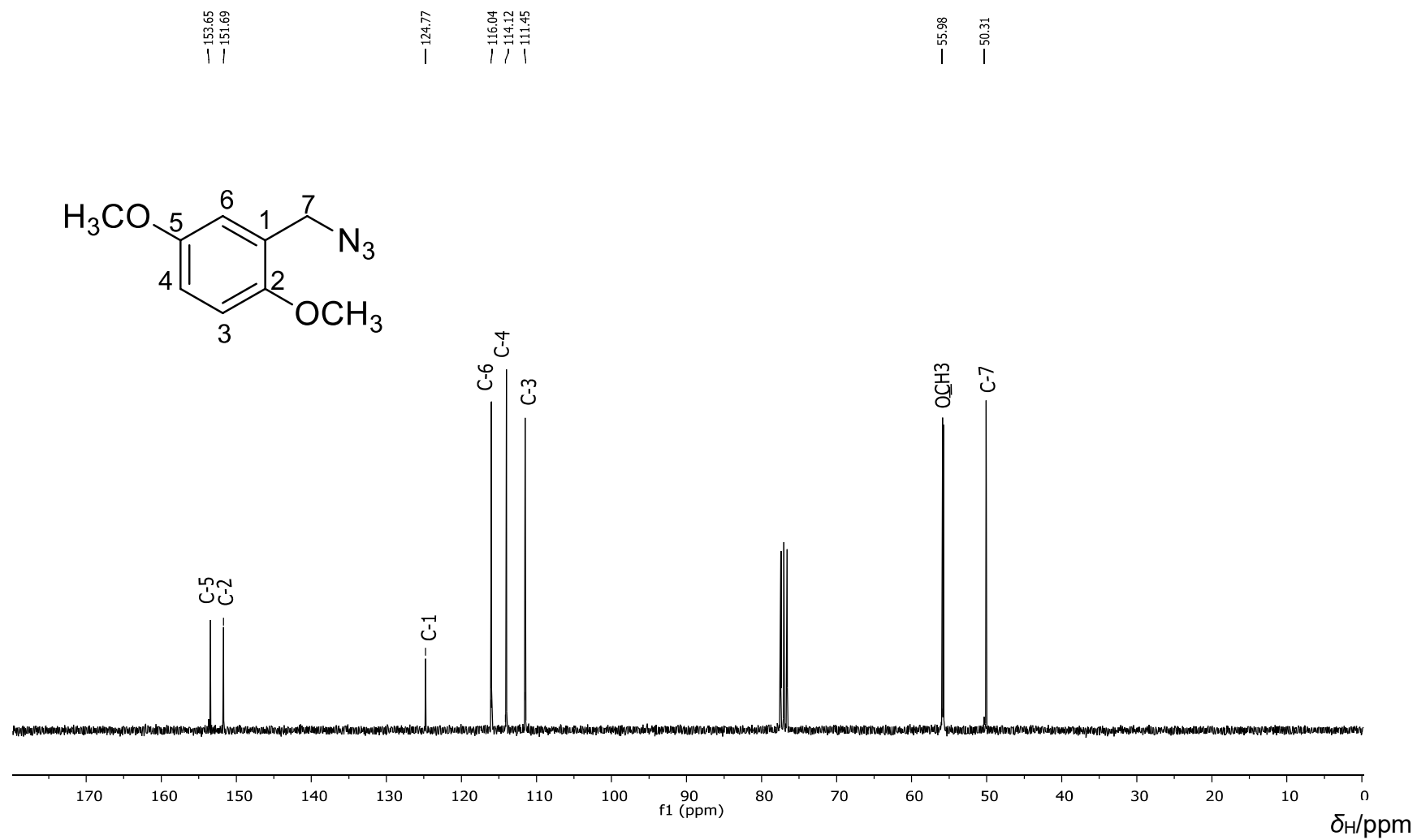


Figura 38 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5k**.

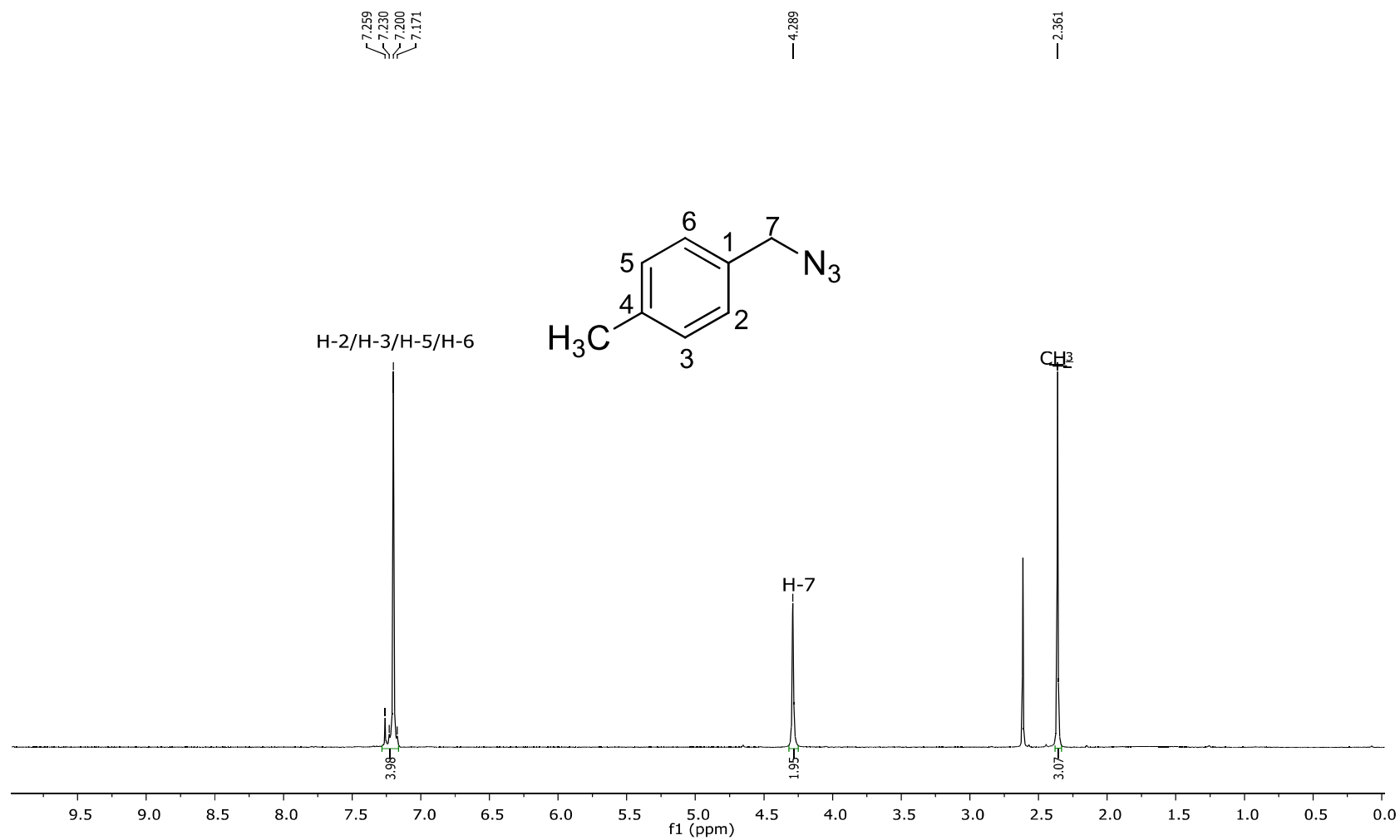


Figura 39 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5I**.

δ_H/ppm

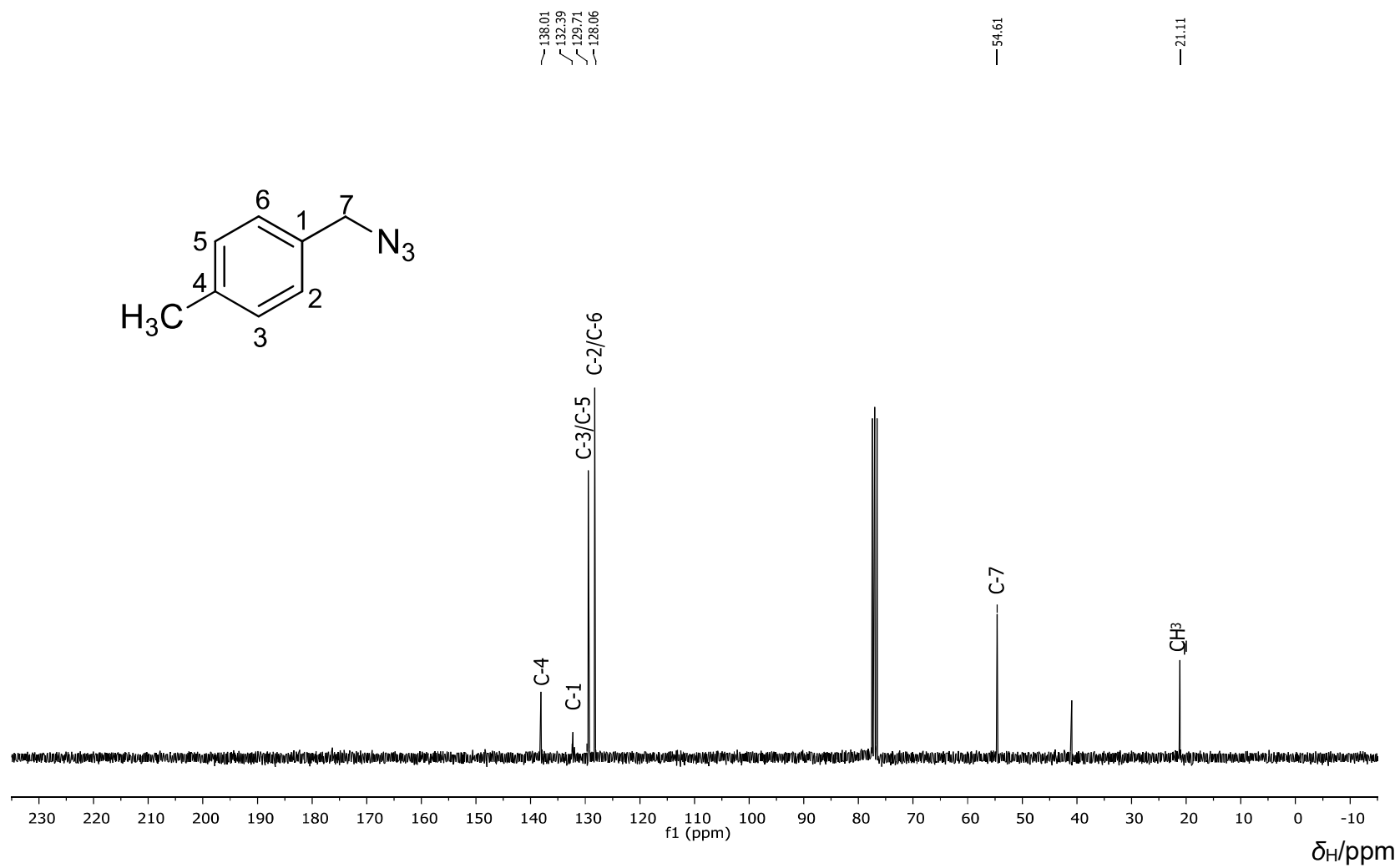


Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **51**.

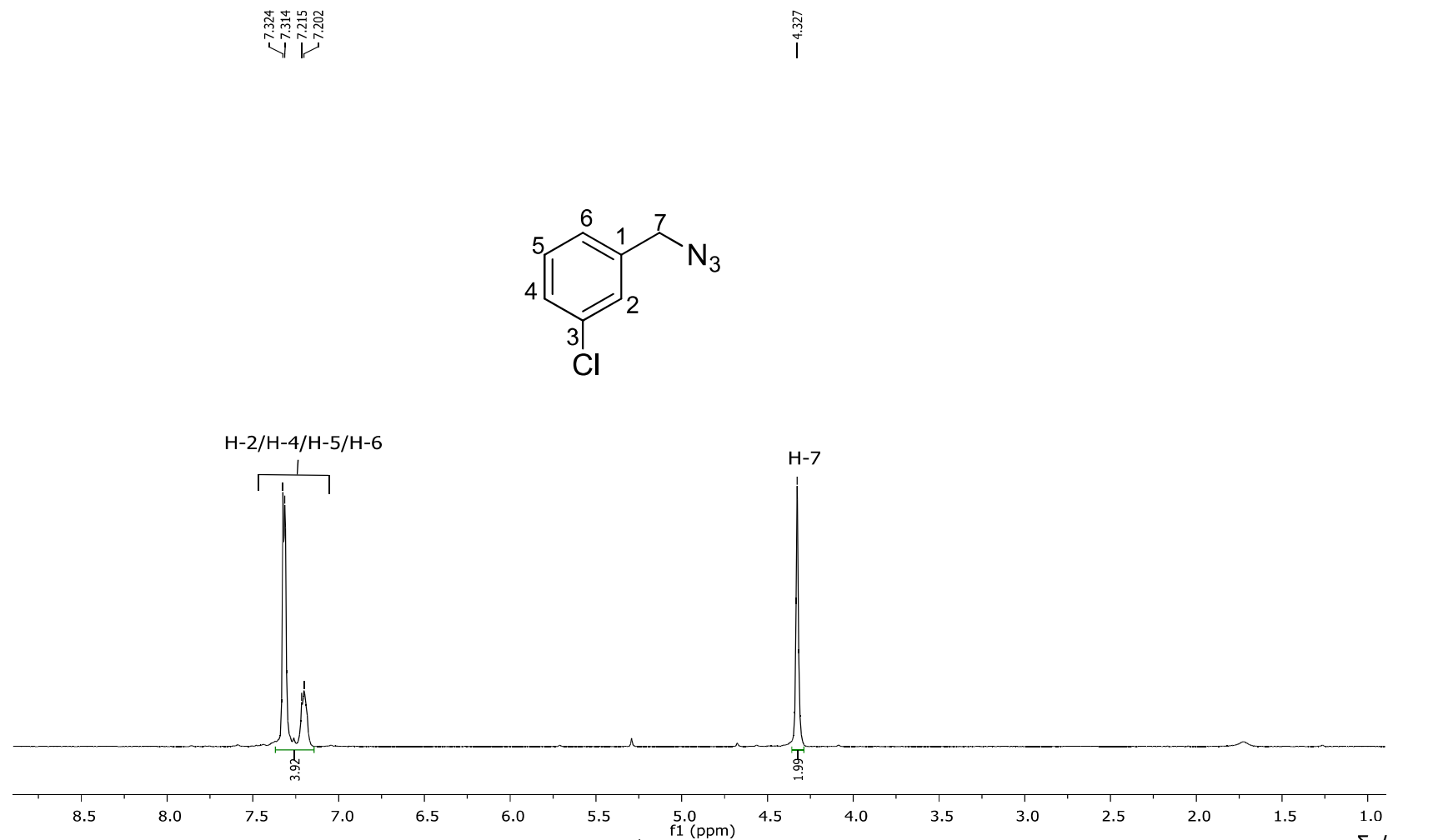
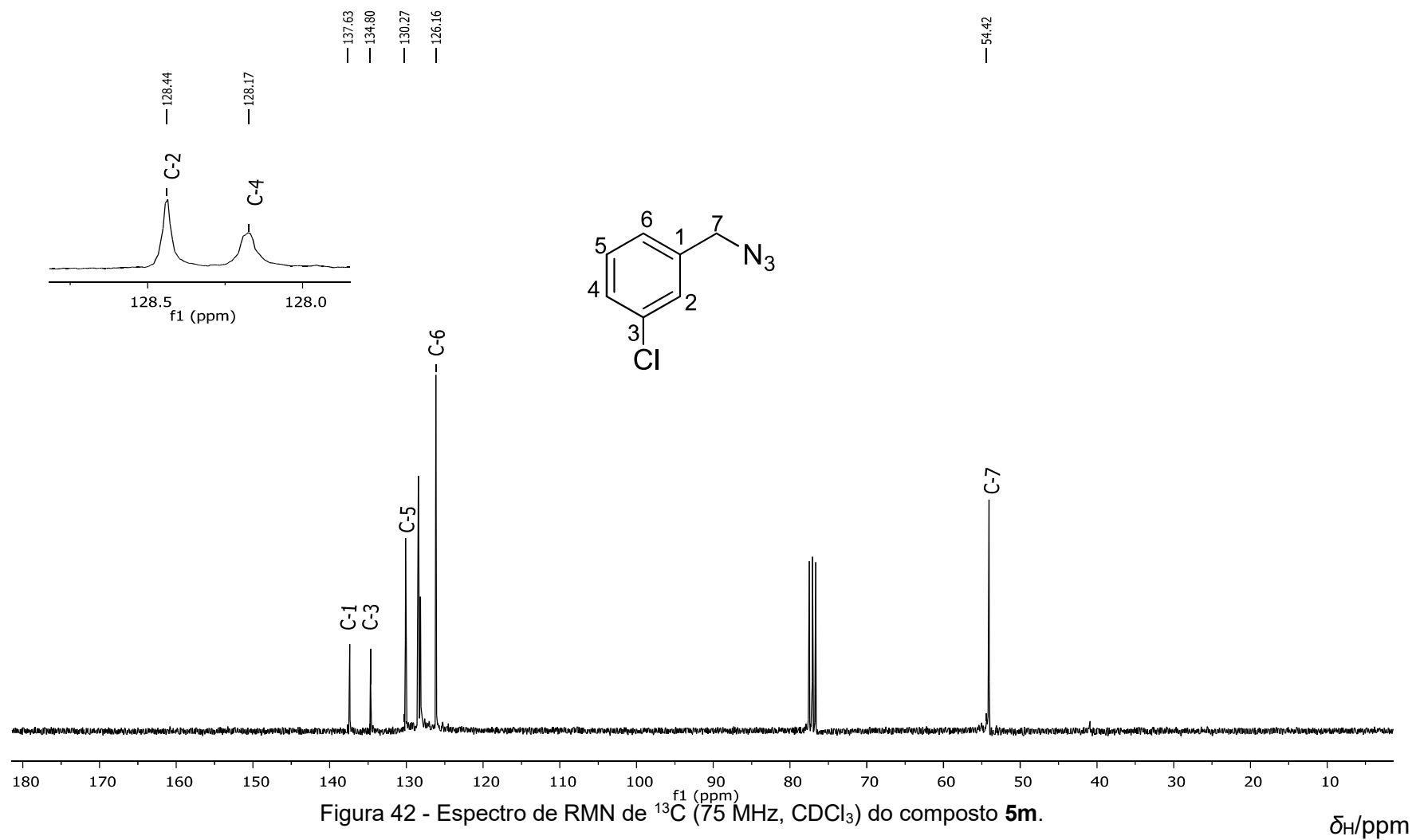


Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5m**.

δ_{H} /ppm



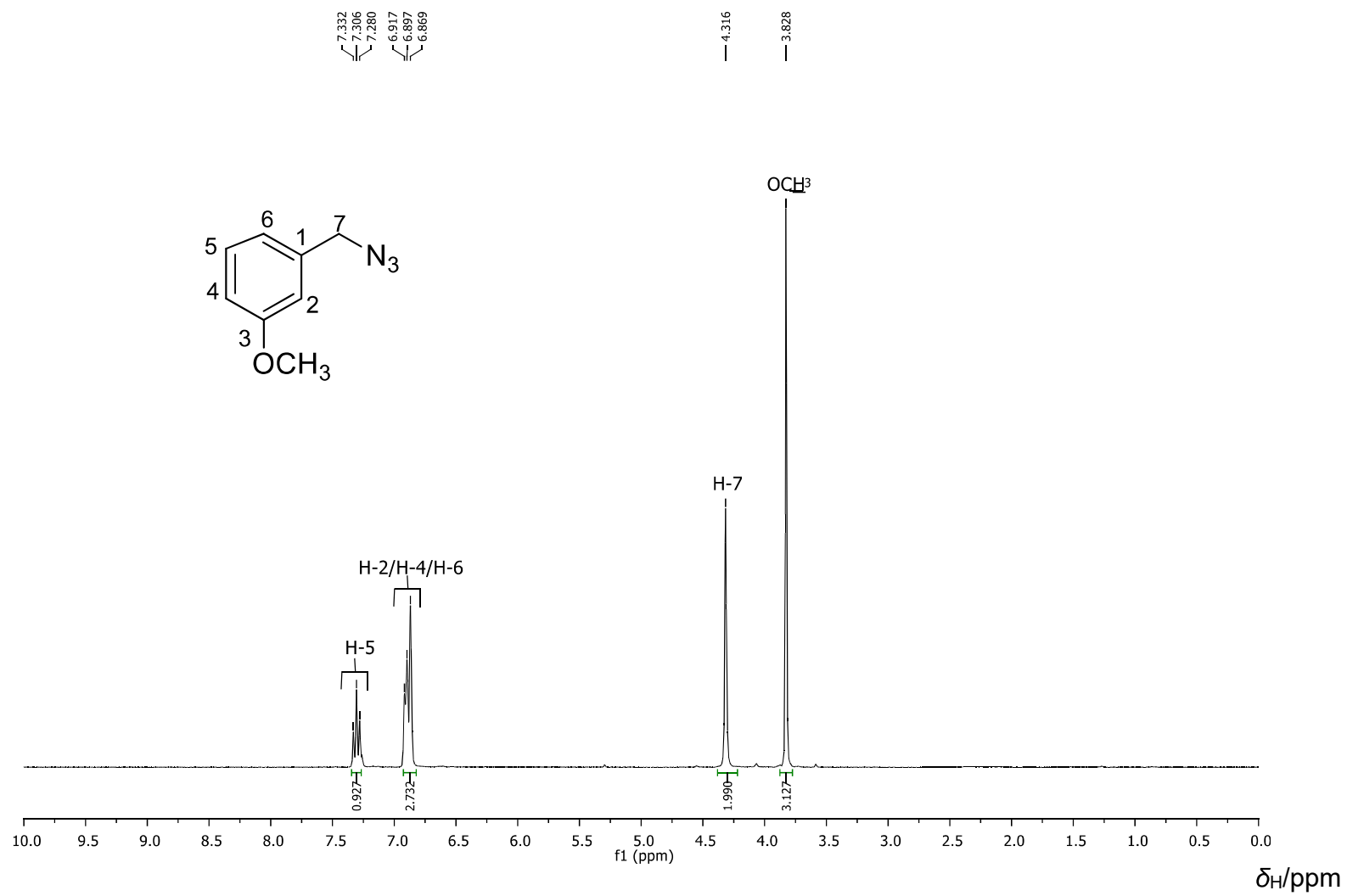


Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5n**.

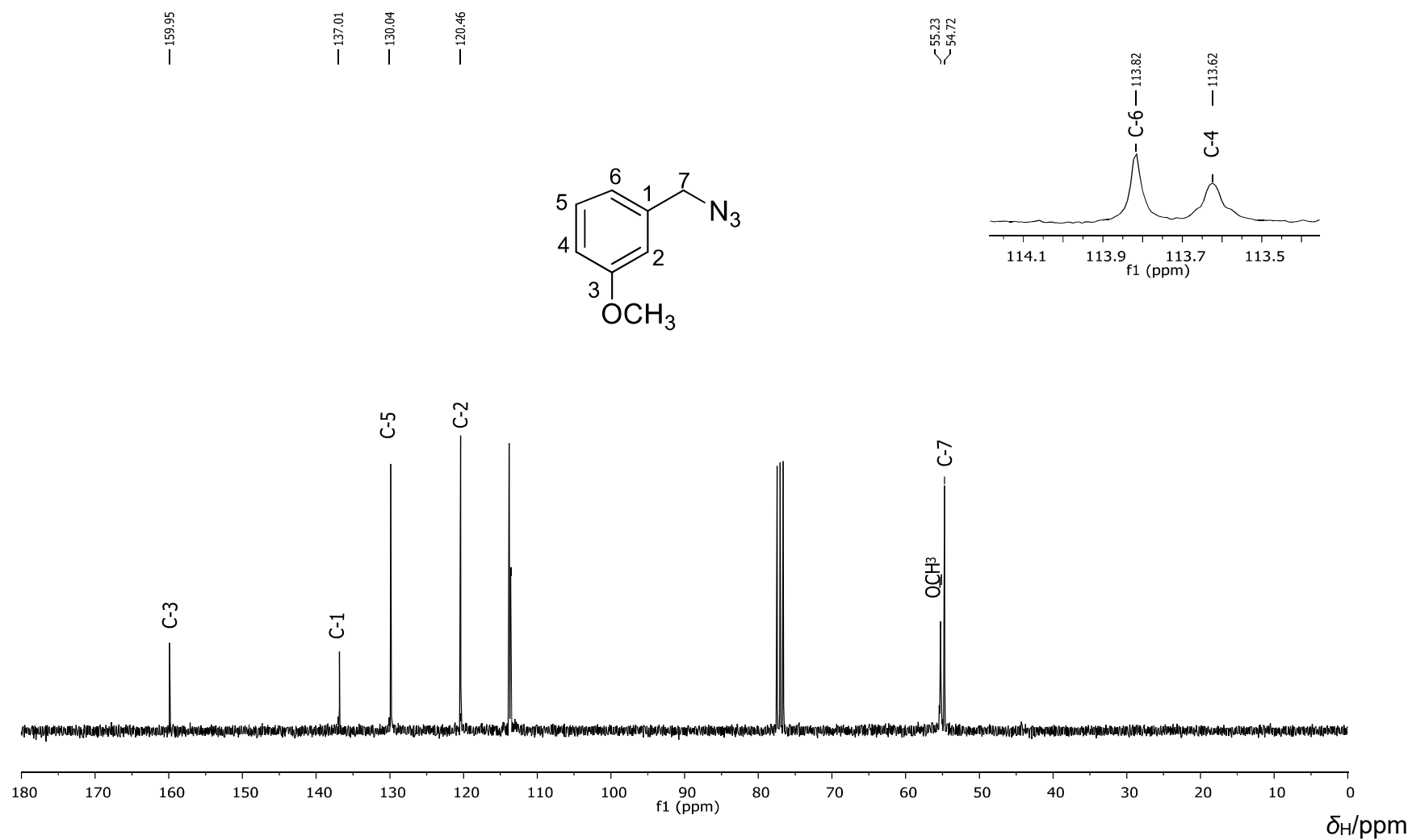


Figura 44 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5n**.

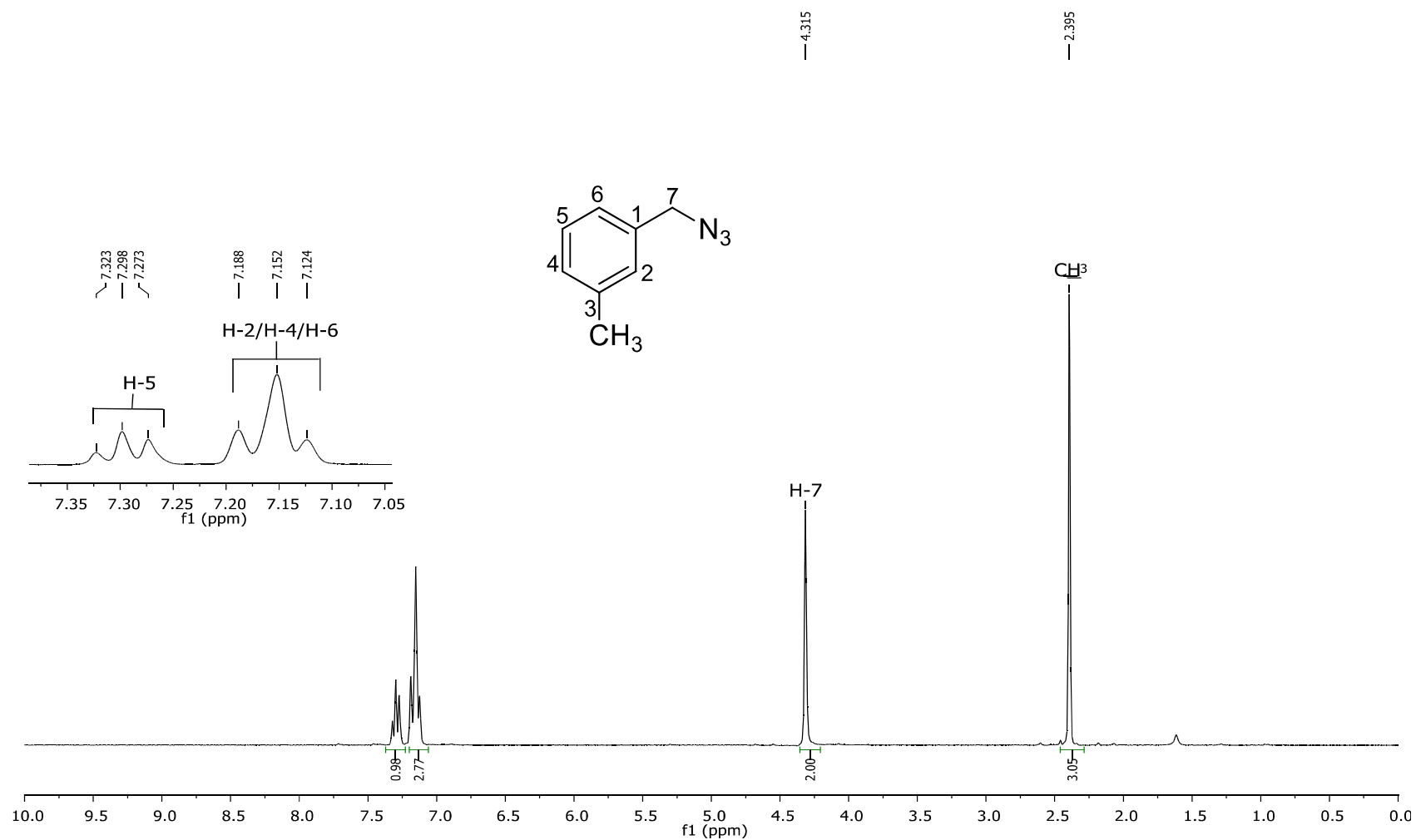


Figura 45 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5o**.

δ_H/ppm

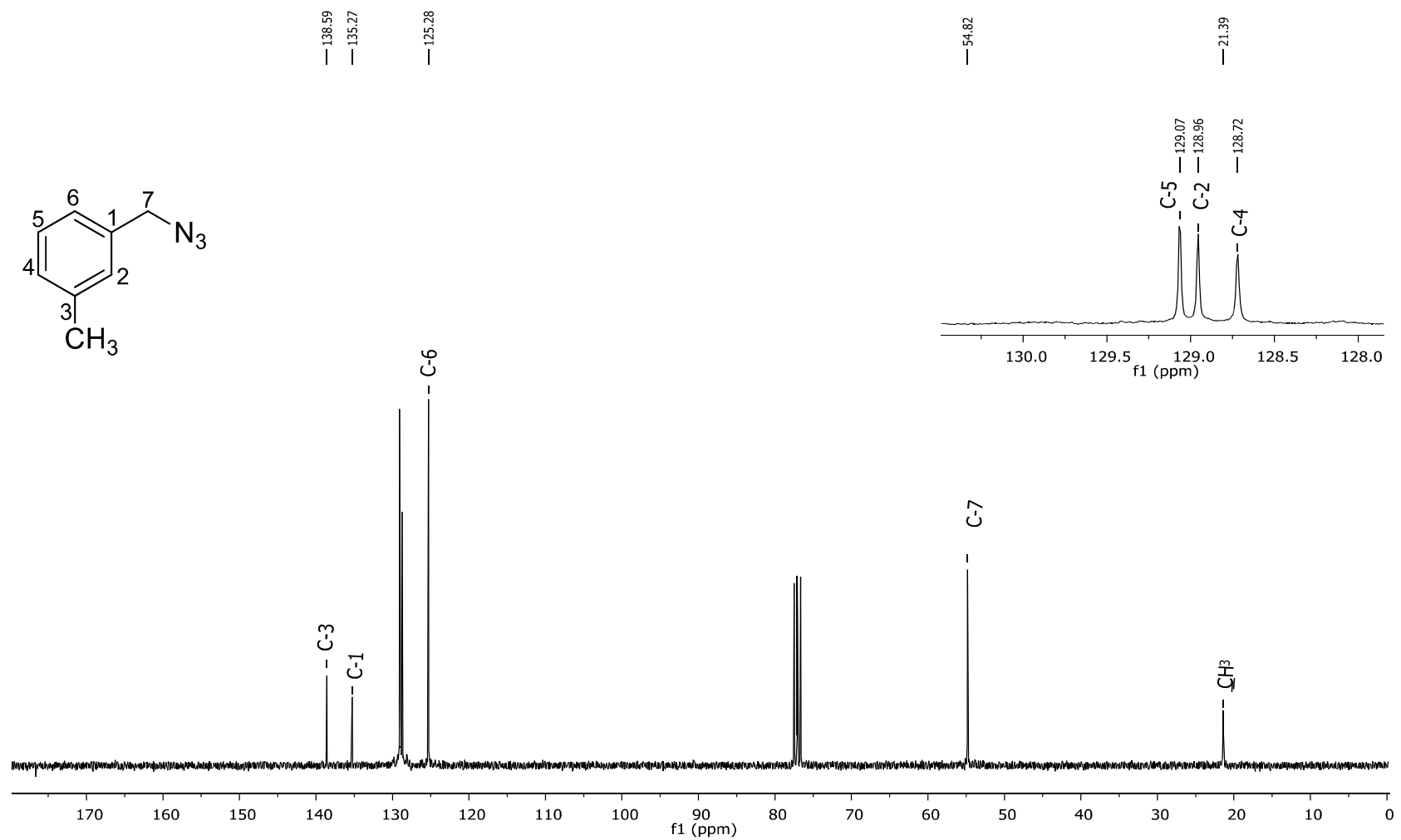


Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5o**.

$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$

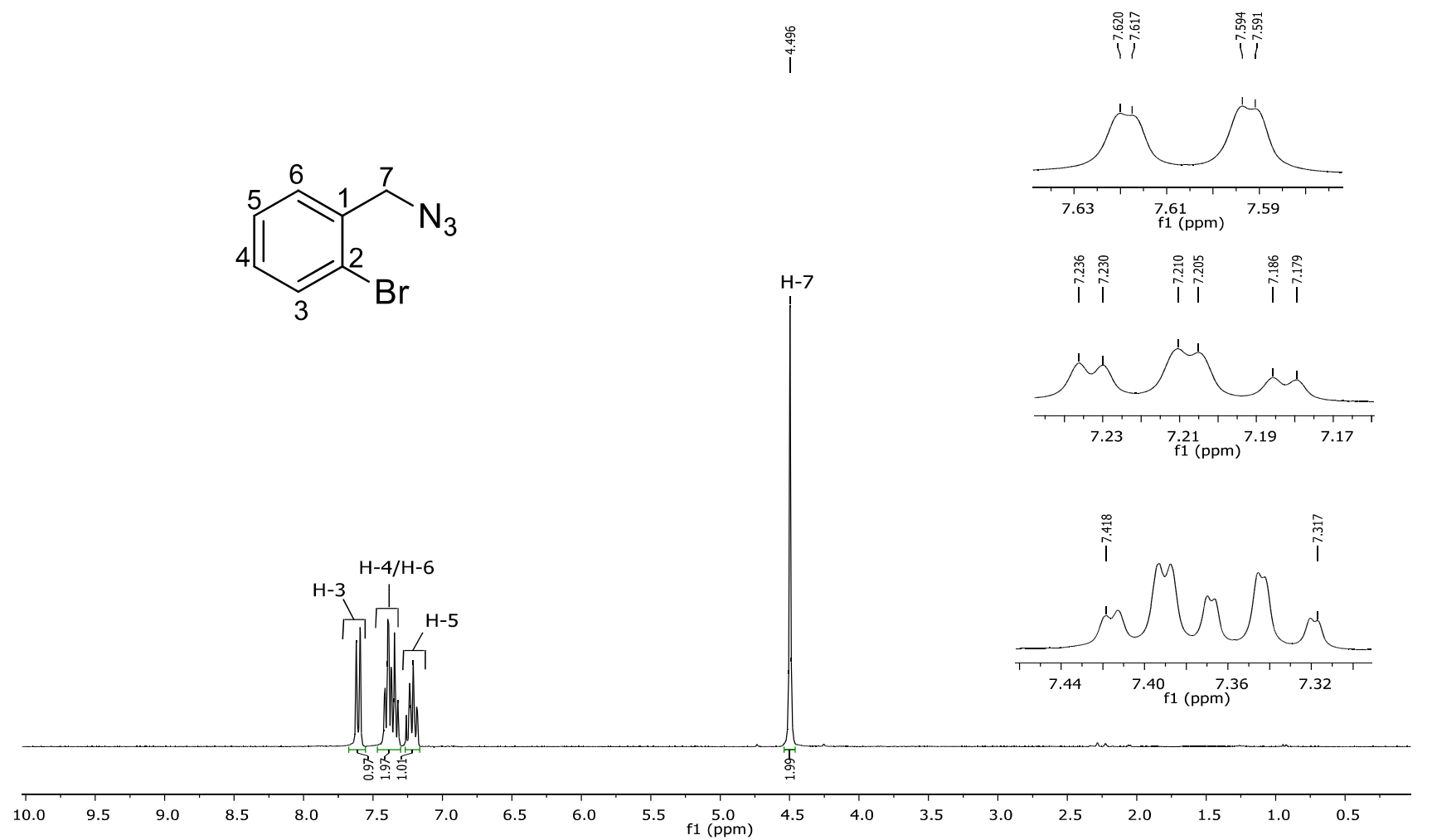
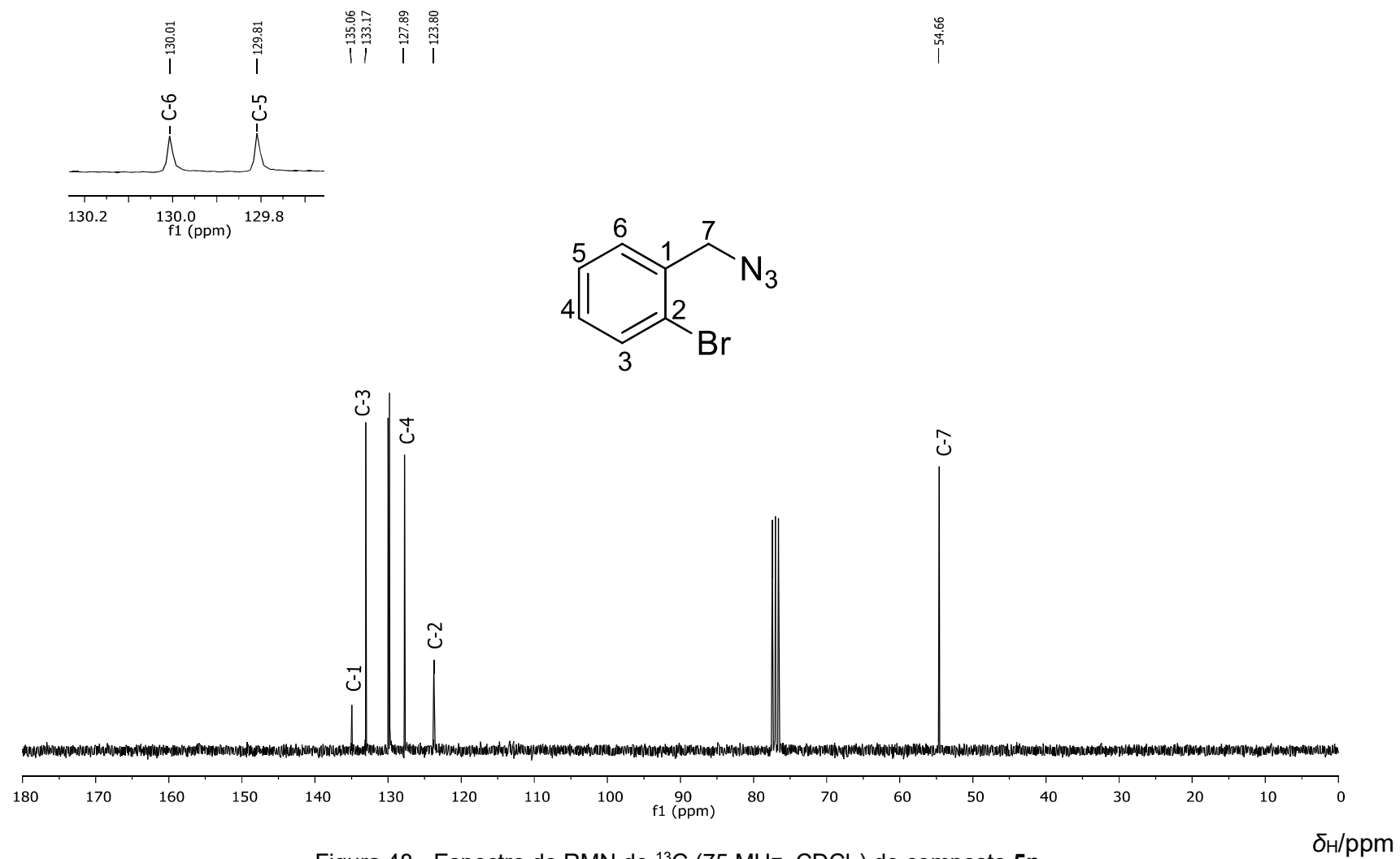
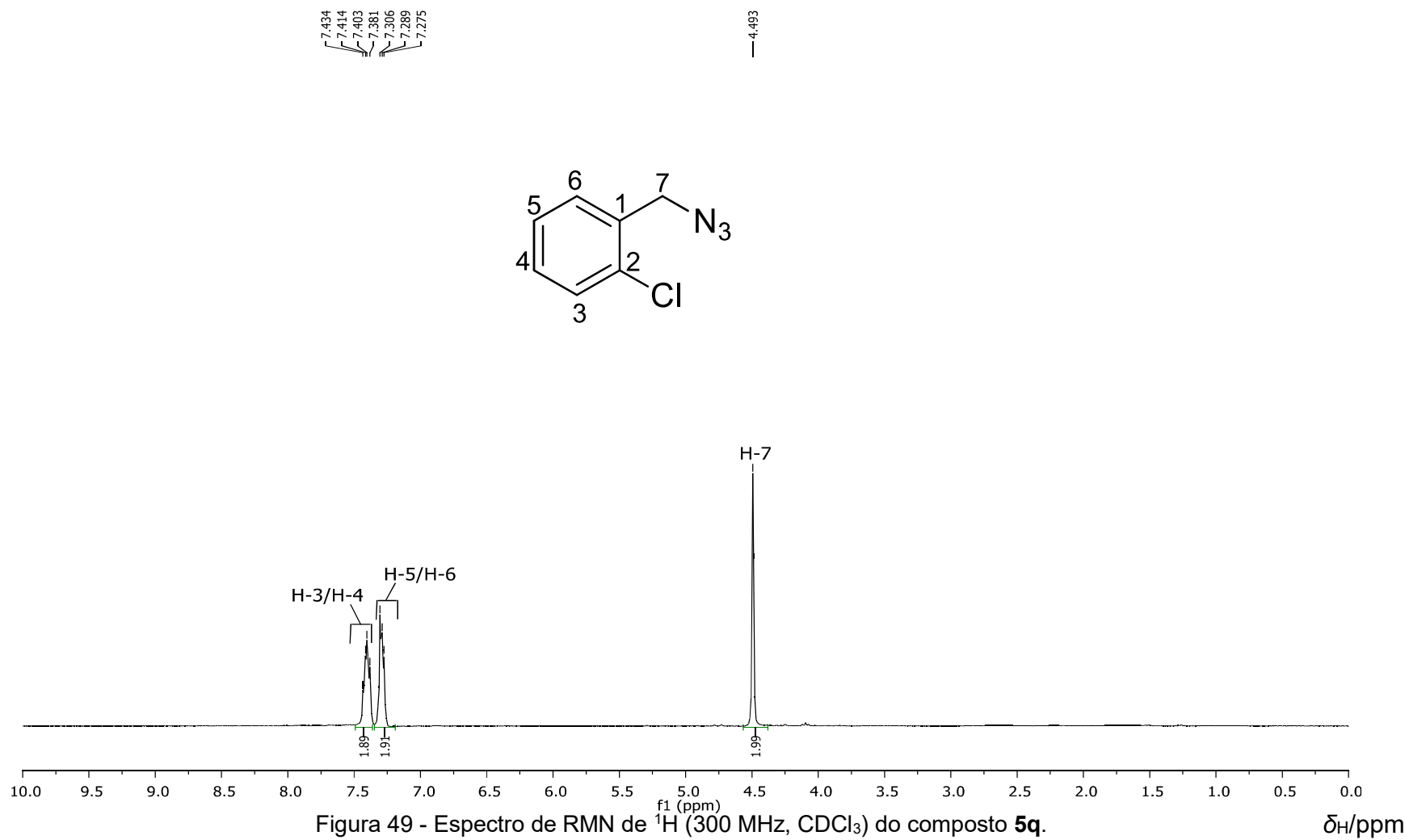


Figura 47 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5p**.

δ_H/ppm





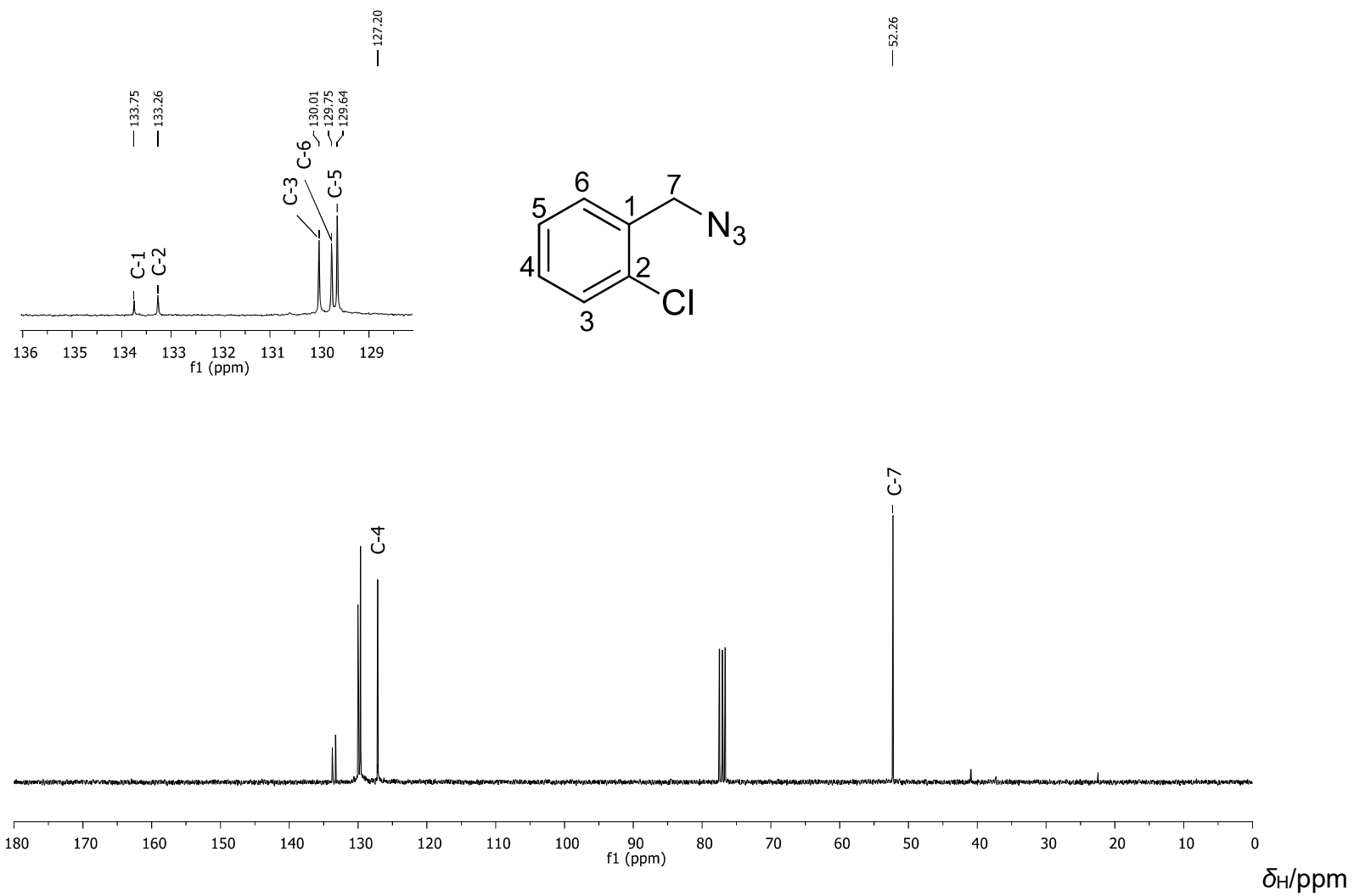


Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5q**.

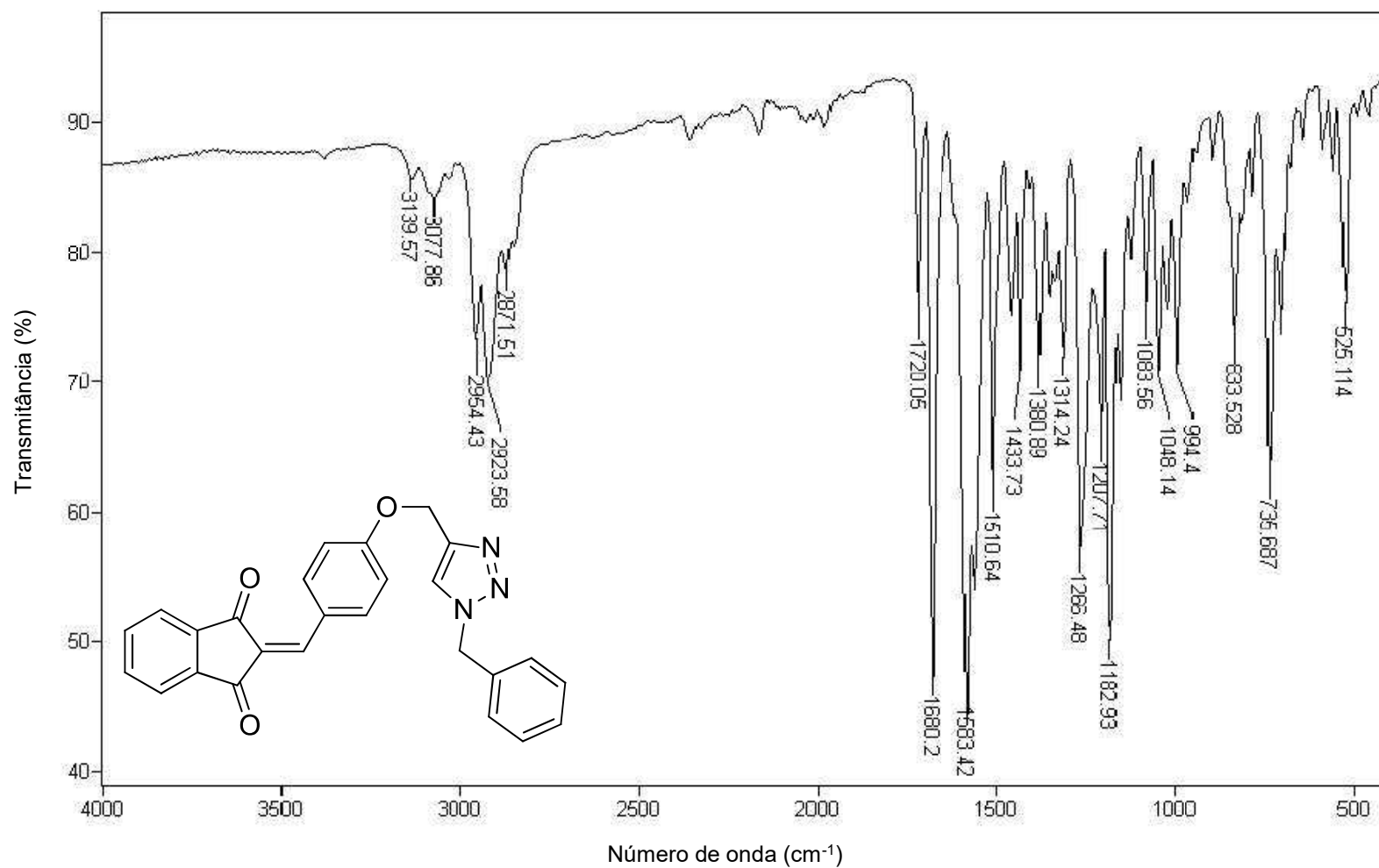


Figura 51 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6a**.

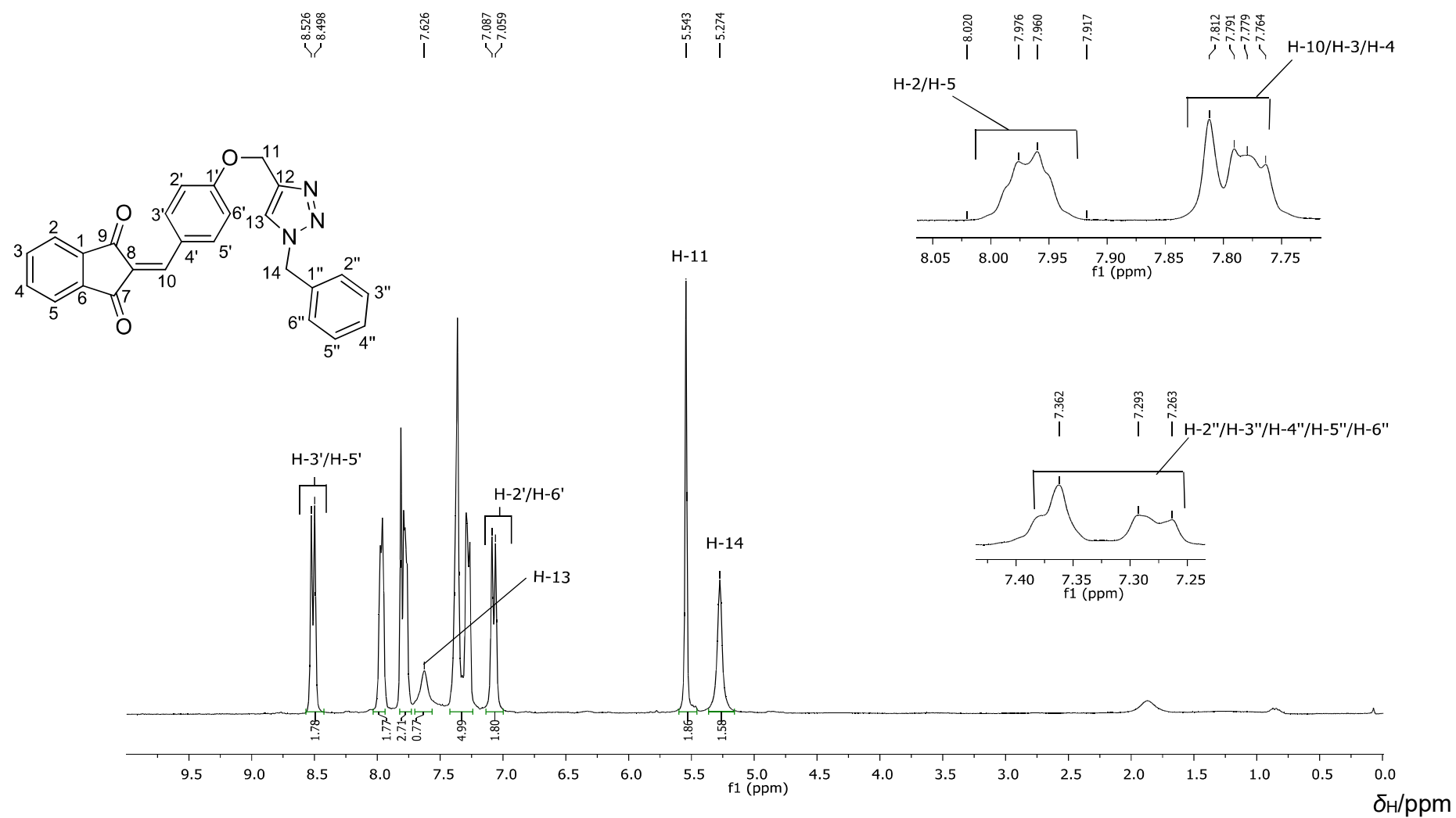


Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.

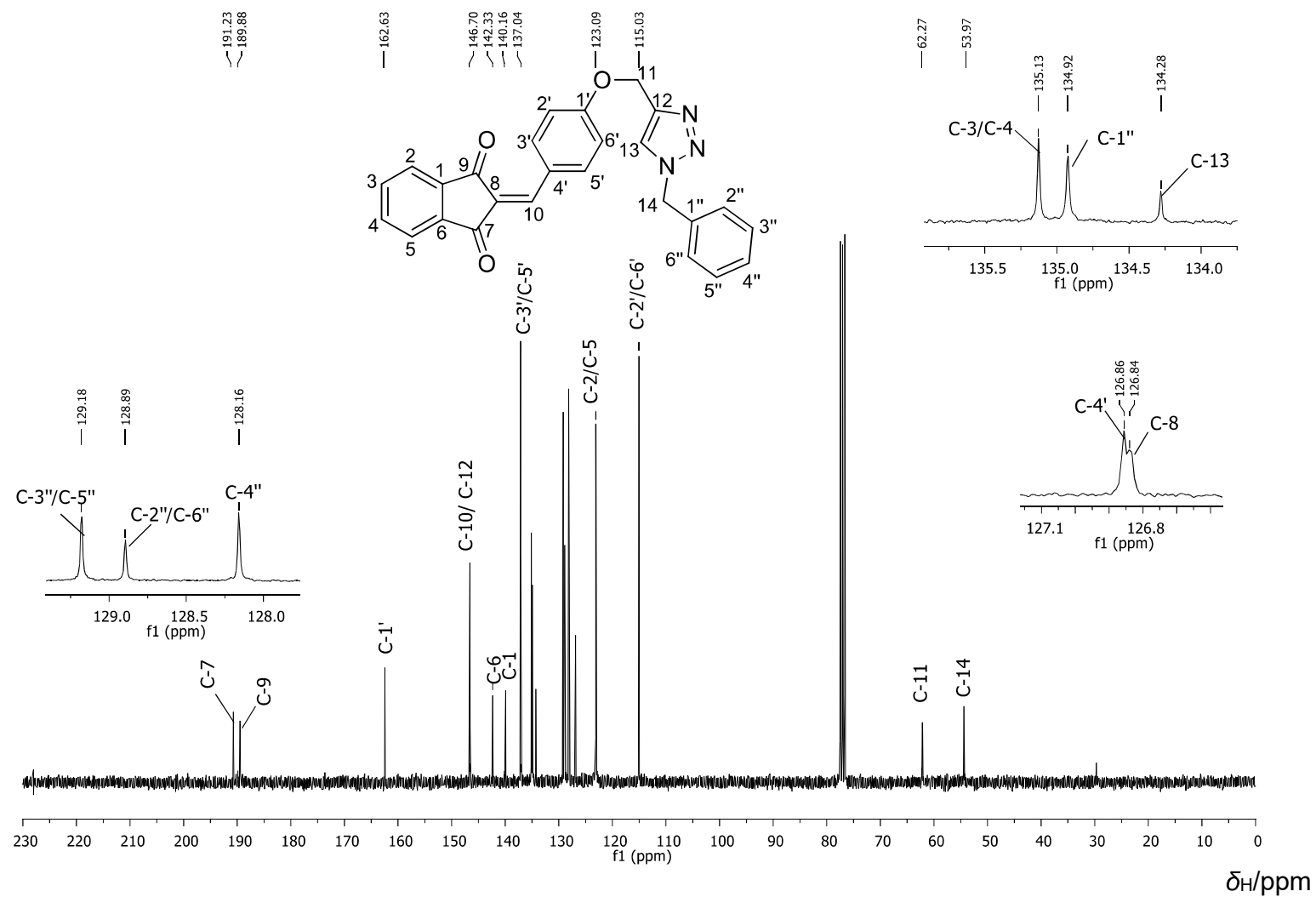


Figura 53 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **6a**.

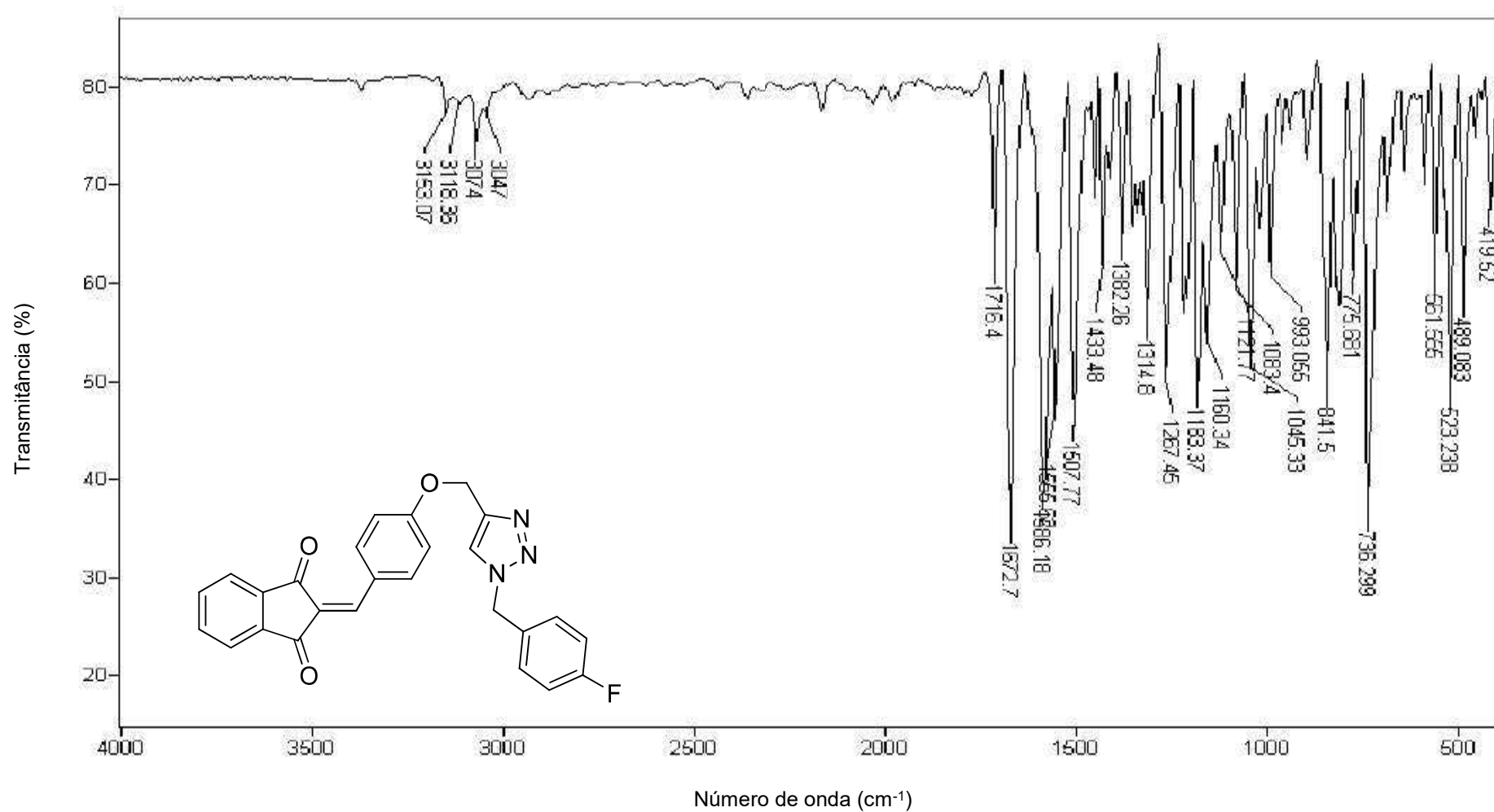


Figura 54 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6b**.

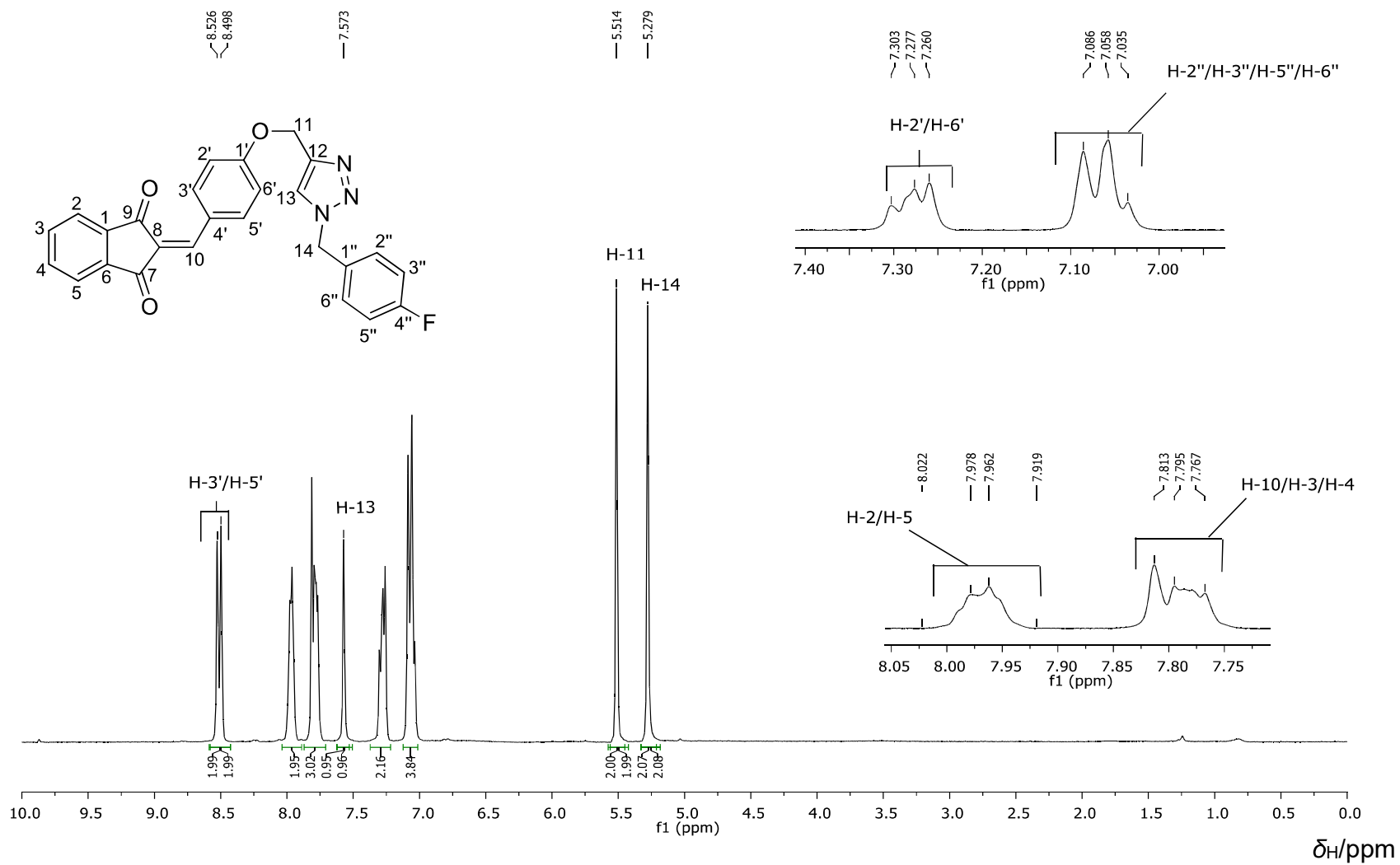
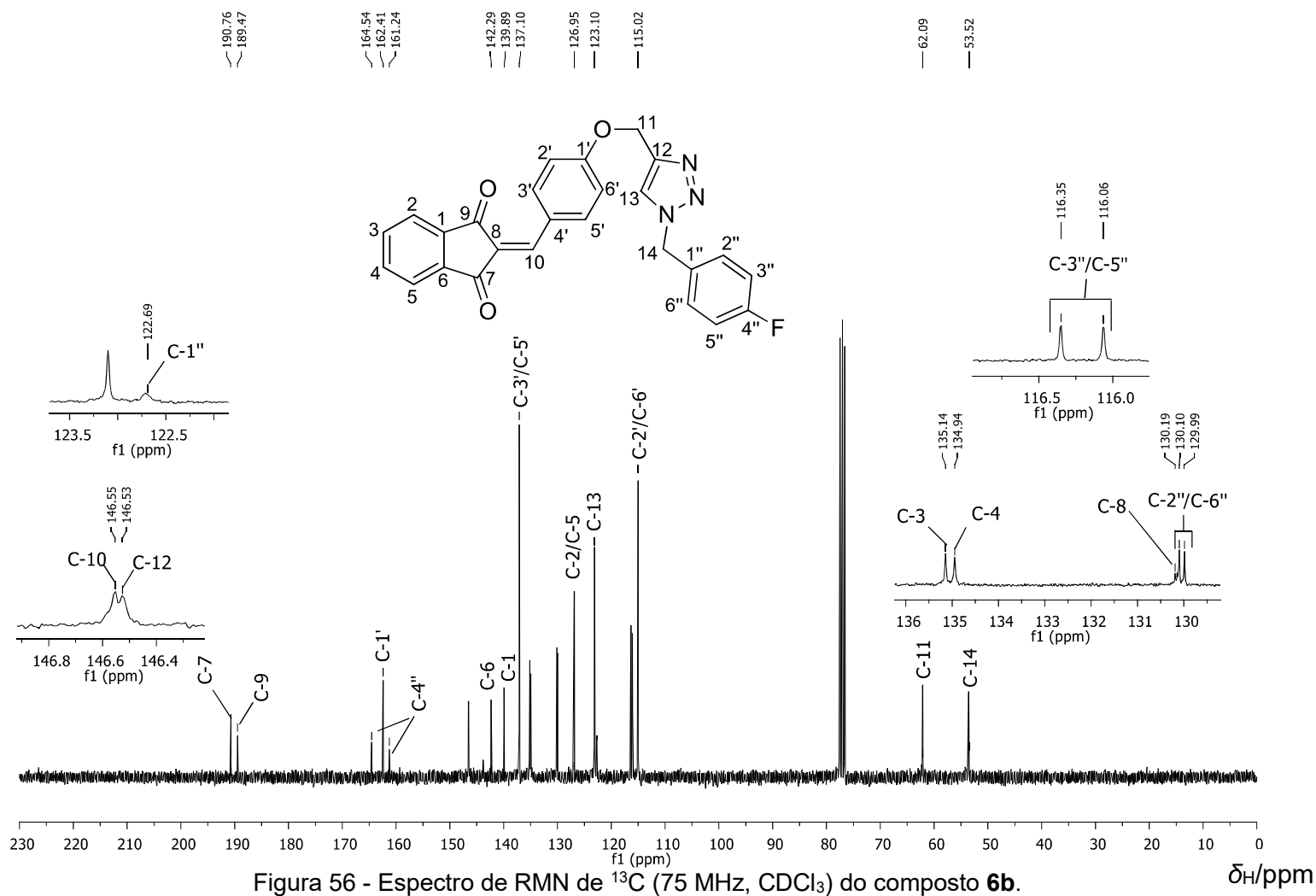


Figura 55 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6b**.



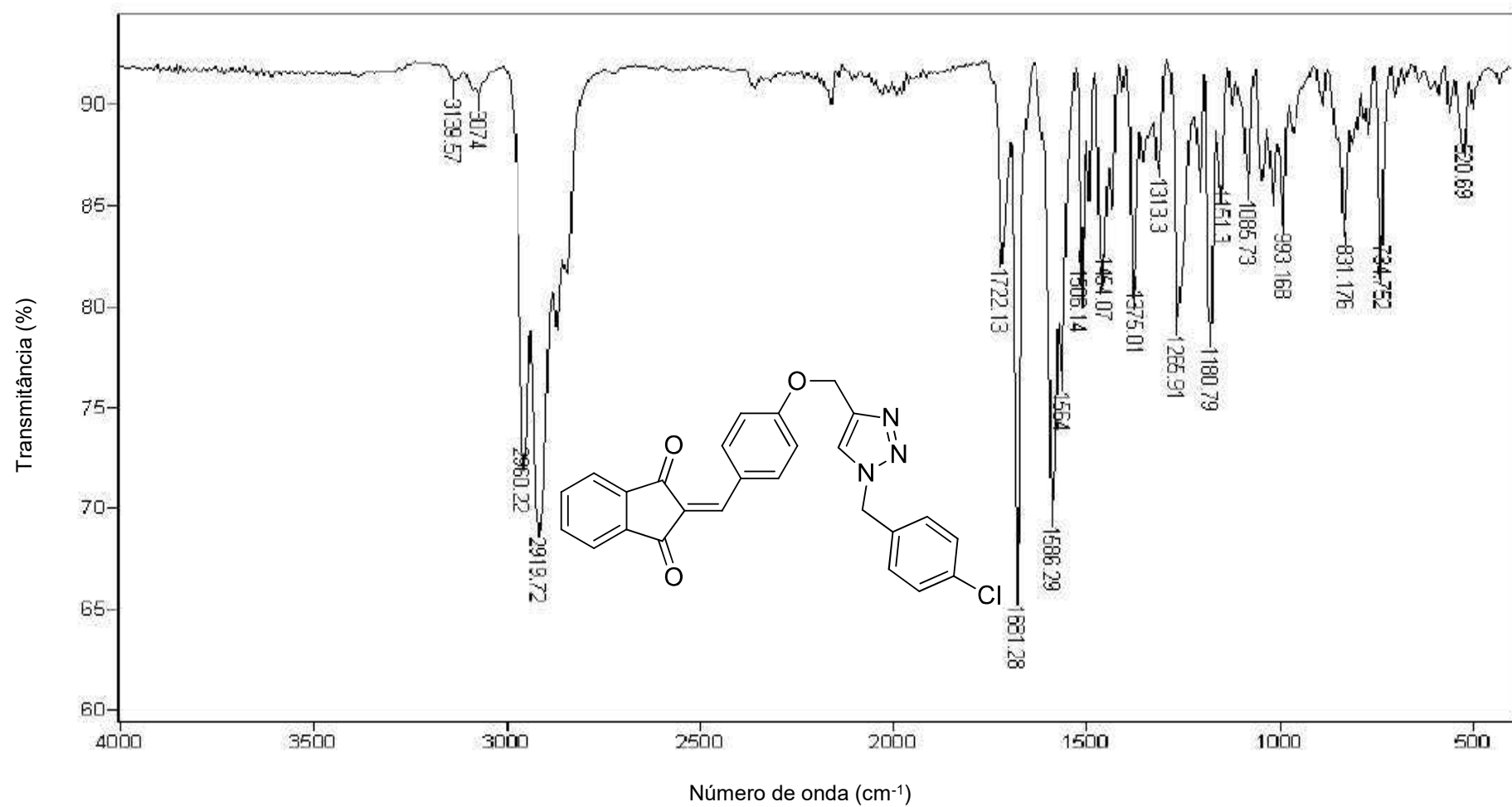
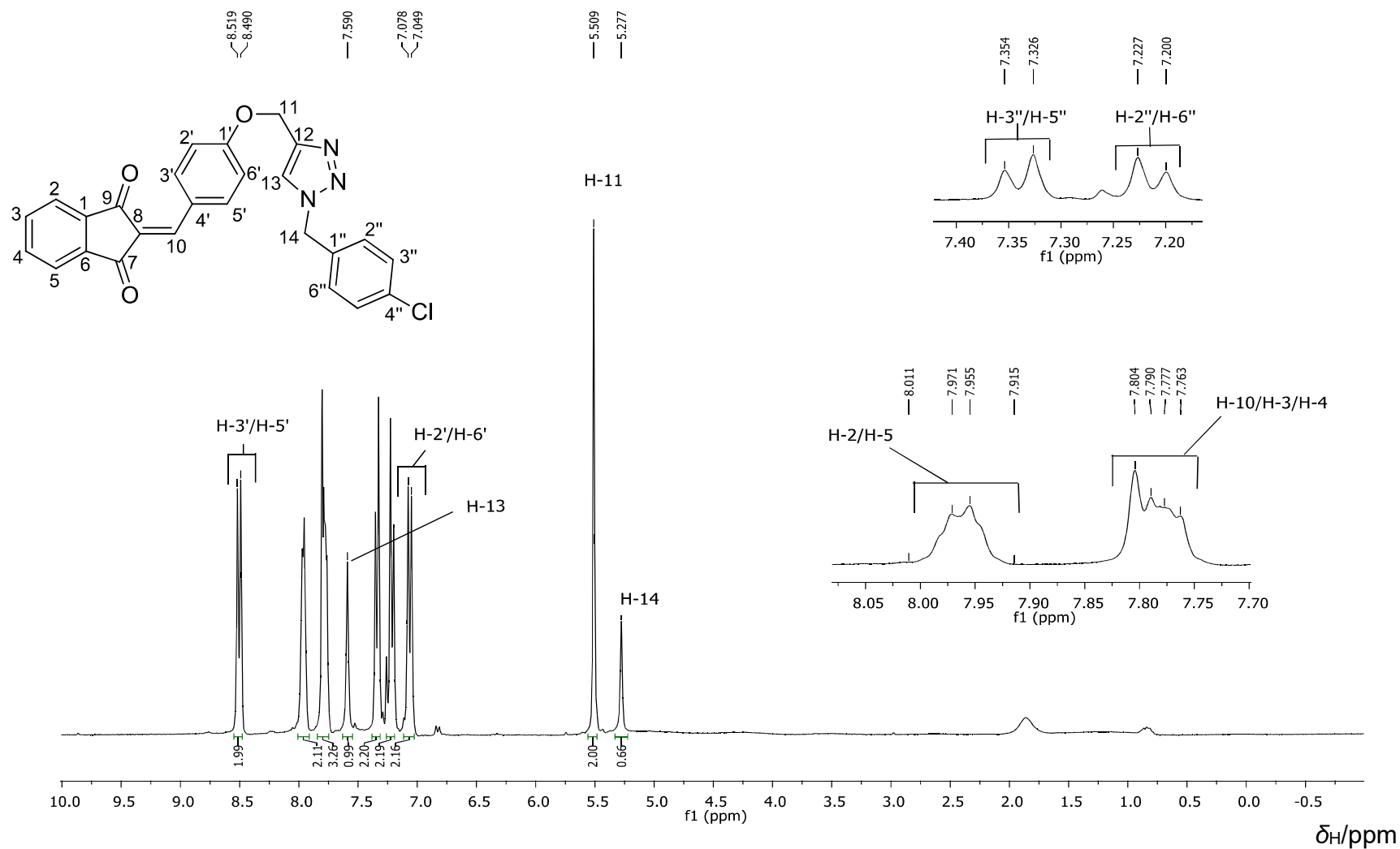


Figura 57 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6c**.



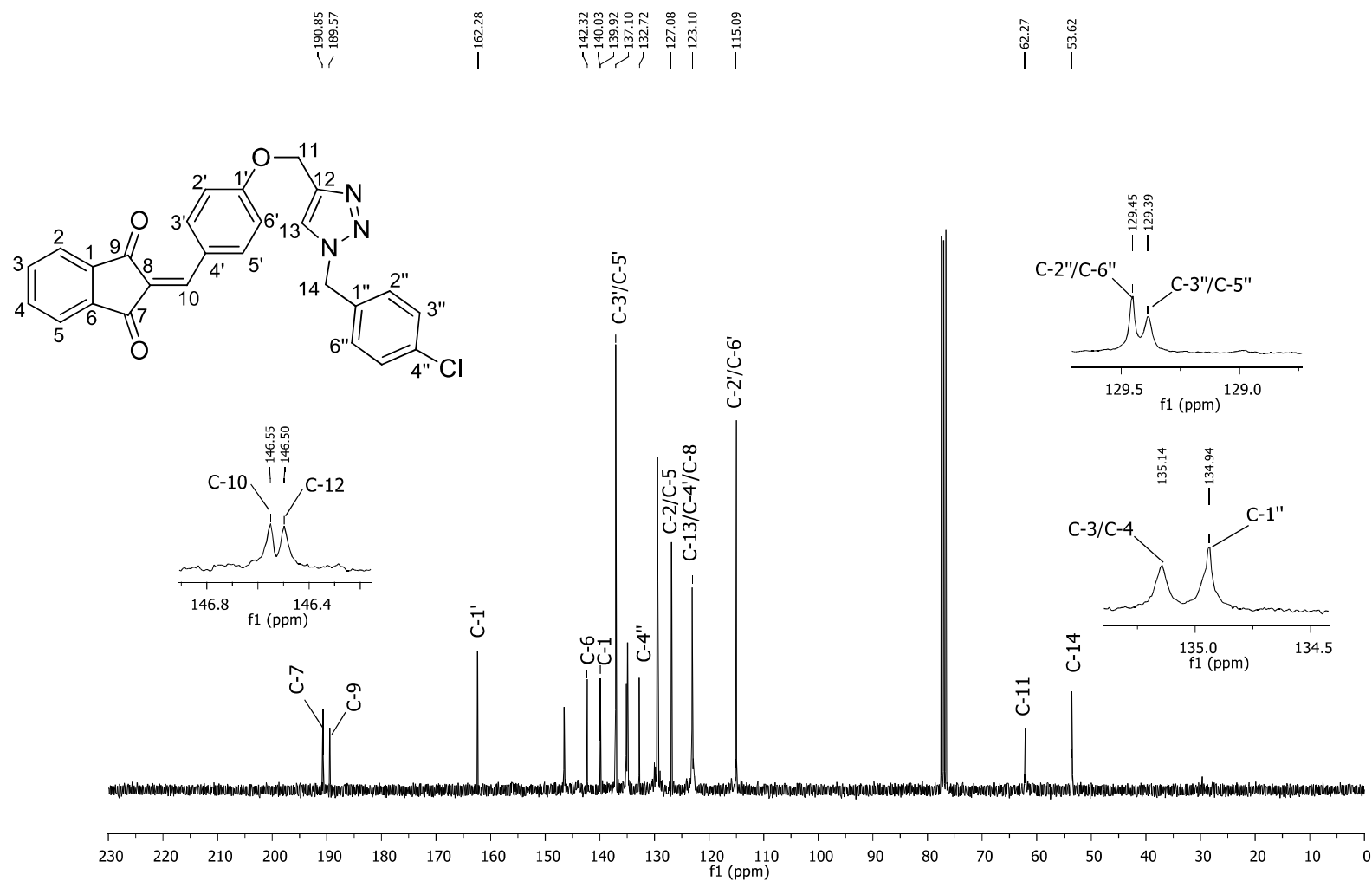
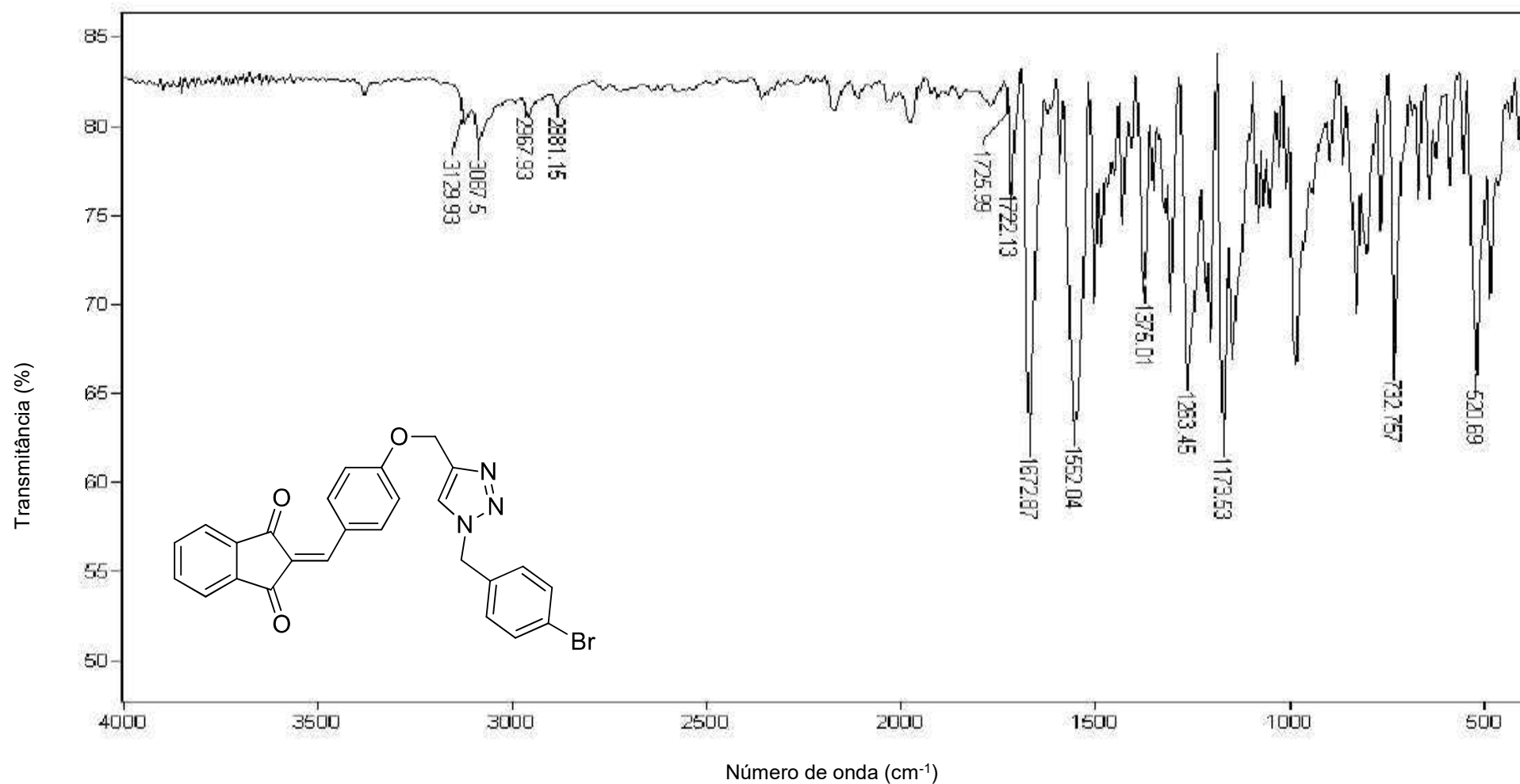


Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$



Número de onda (cm^{-1})
Figura 60 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6d**.

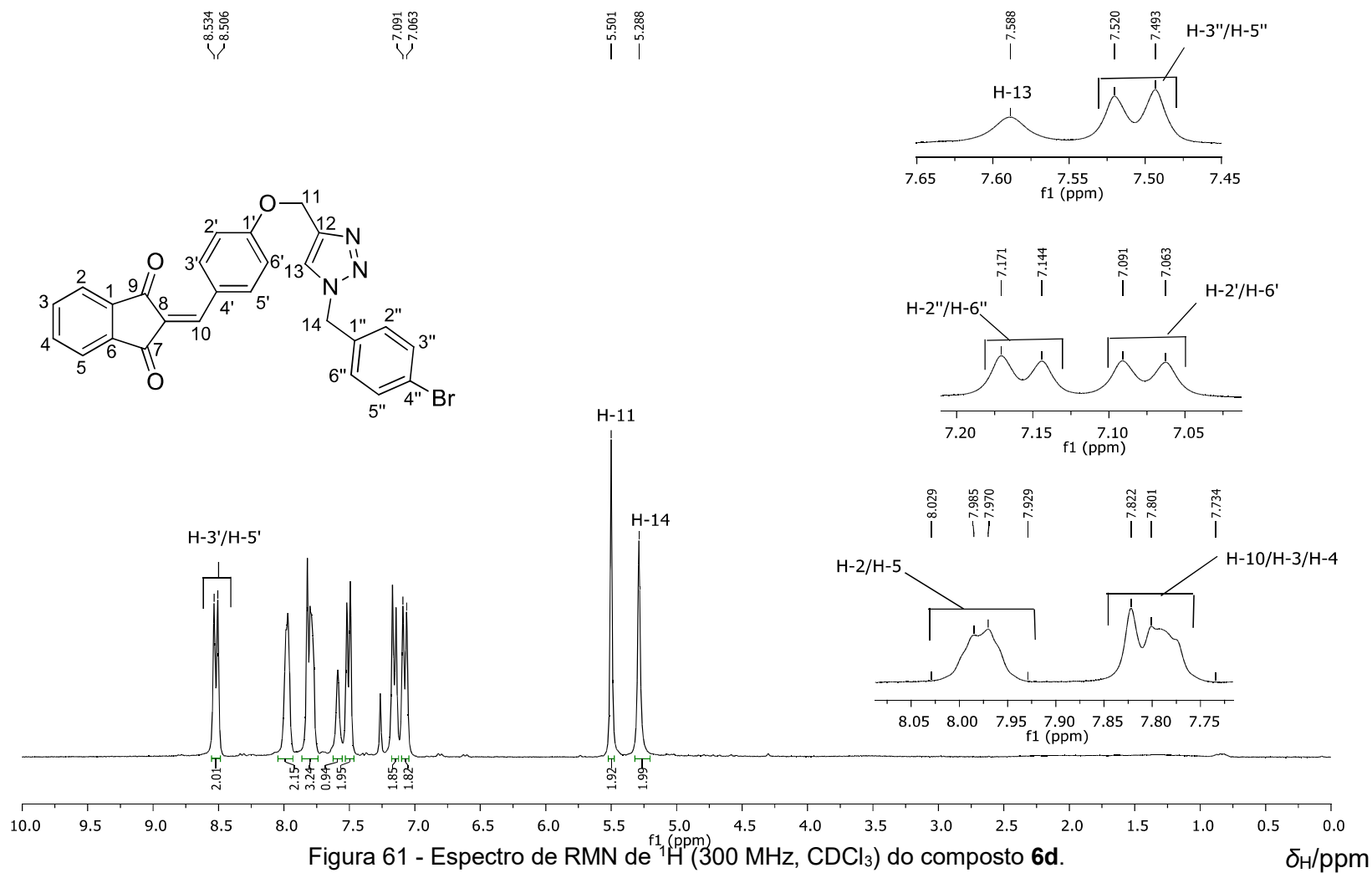


Figura 61 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6d**.

δ_H/ppm

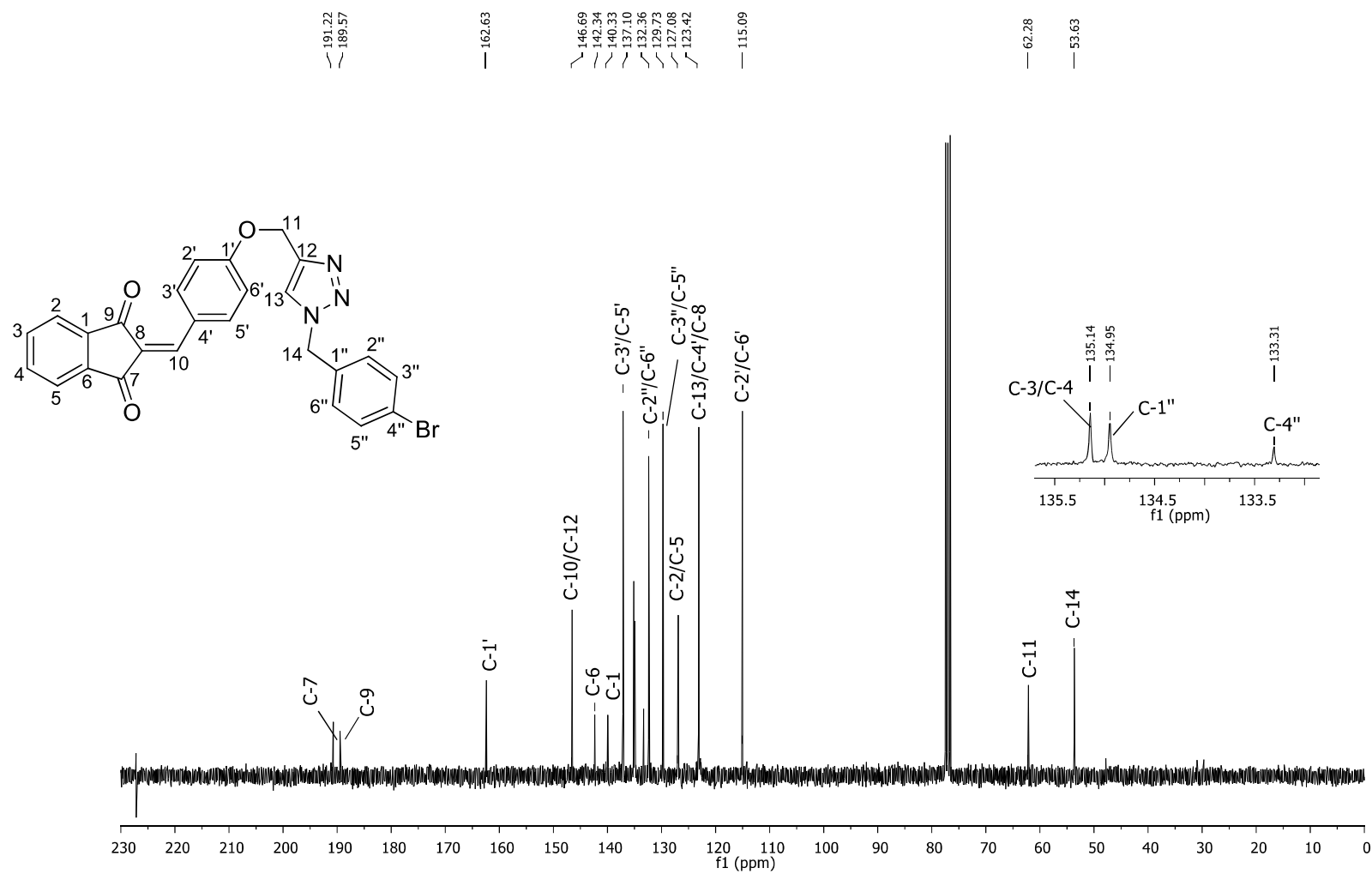


Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6d**.

$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$

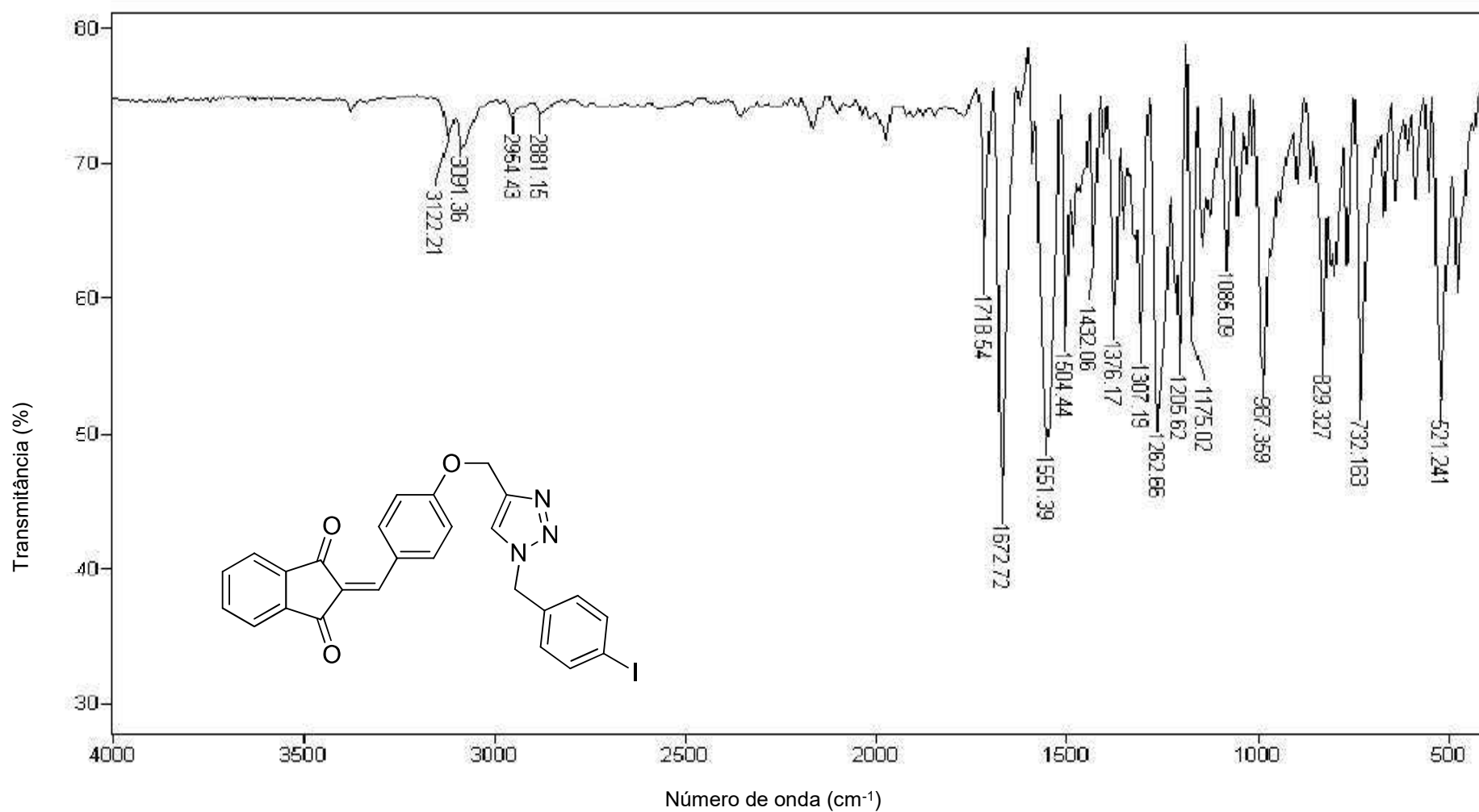


Figura 63 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6e**.

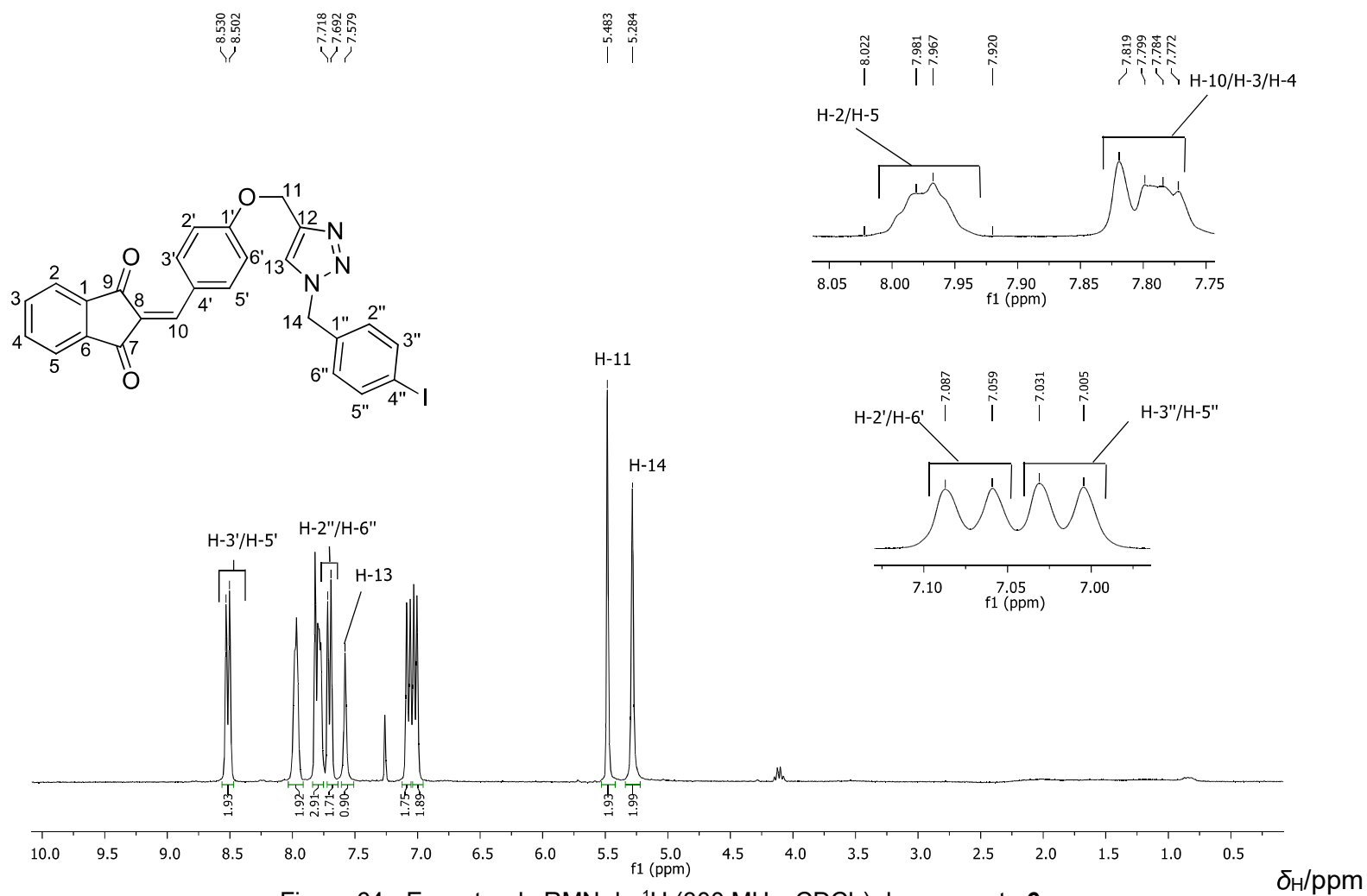
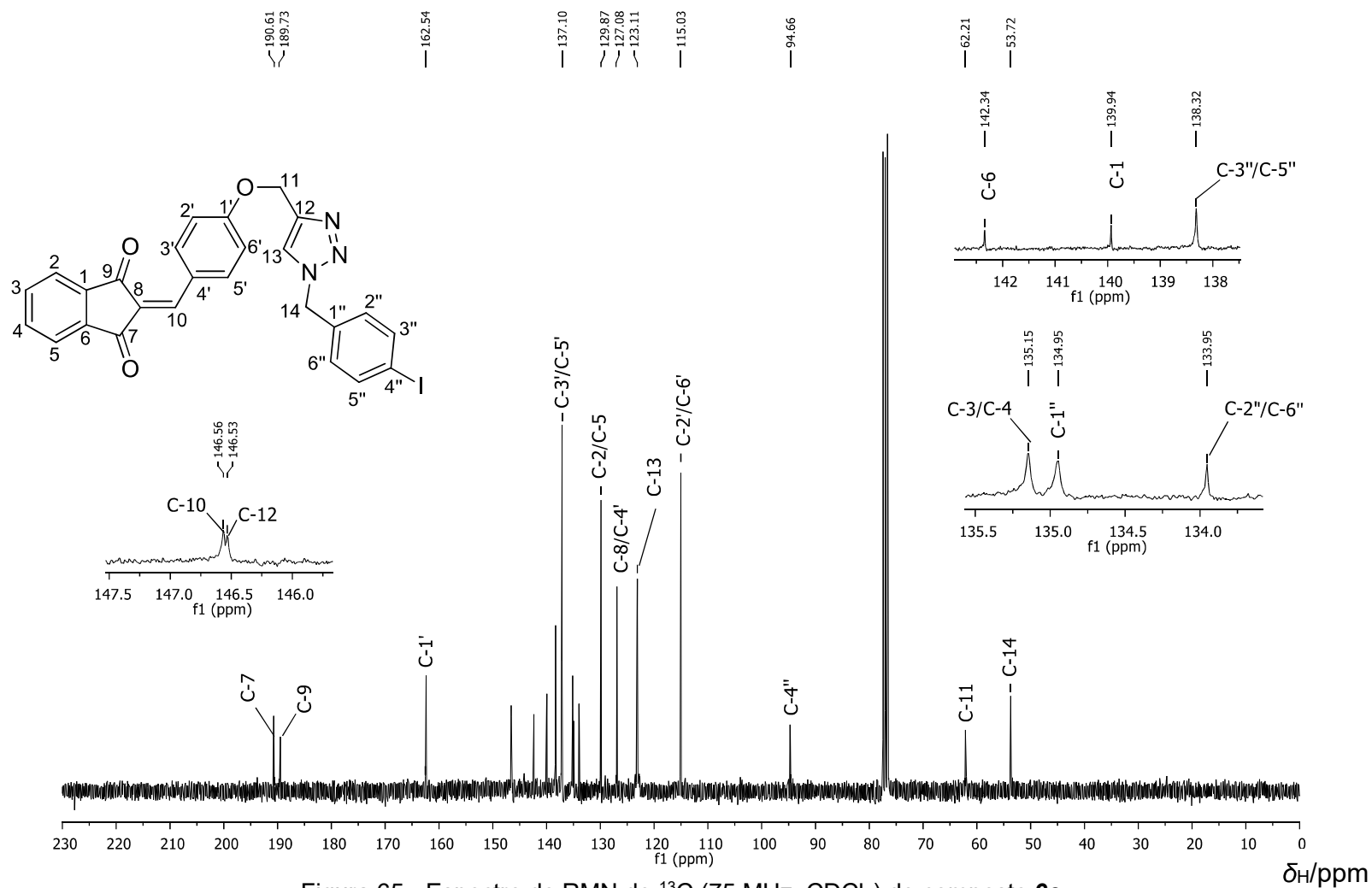


Figura 64 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6e**.

δ_H/ppm



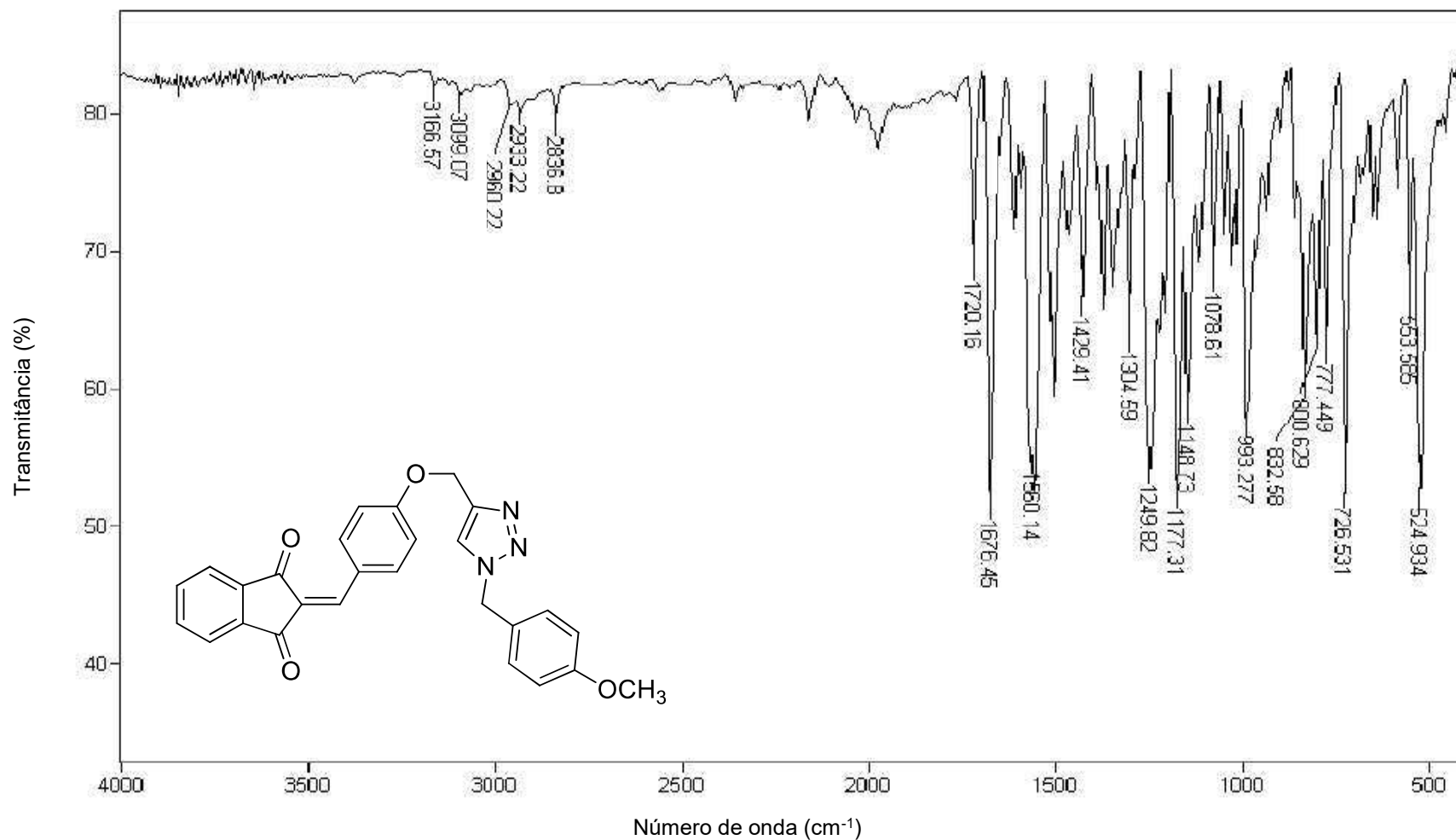


Figura 66 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6g**.

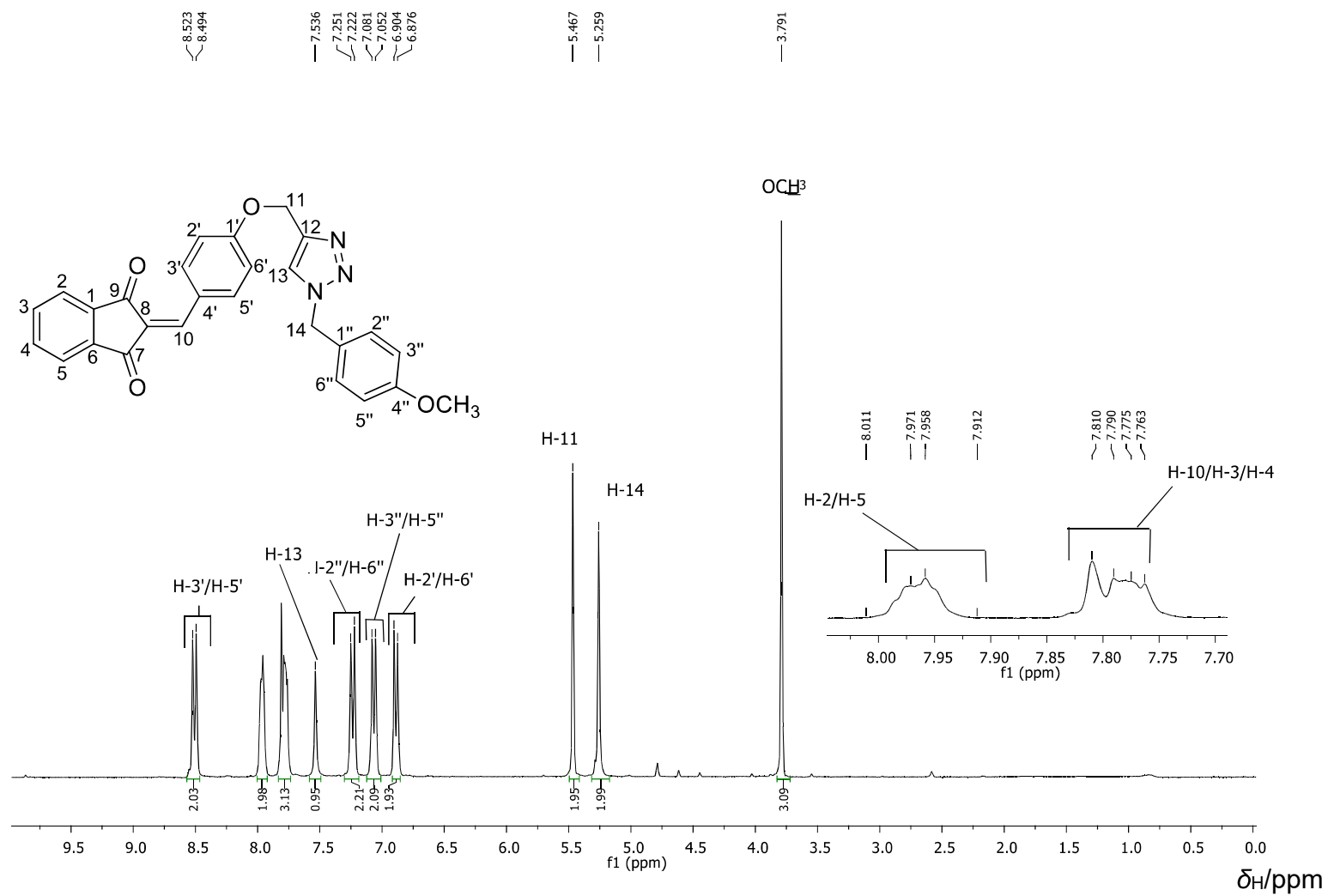


Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6g**.

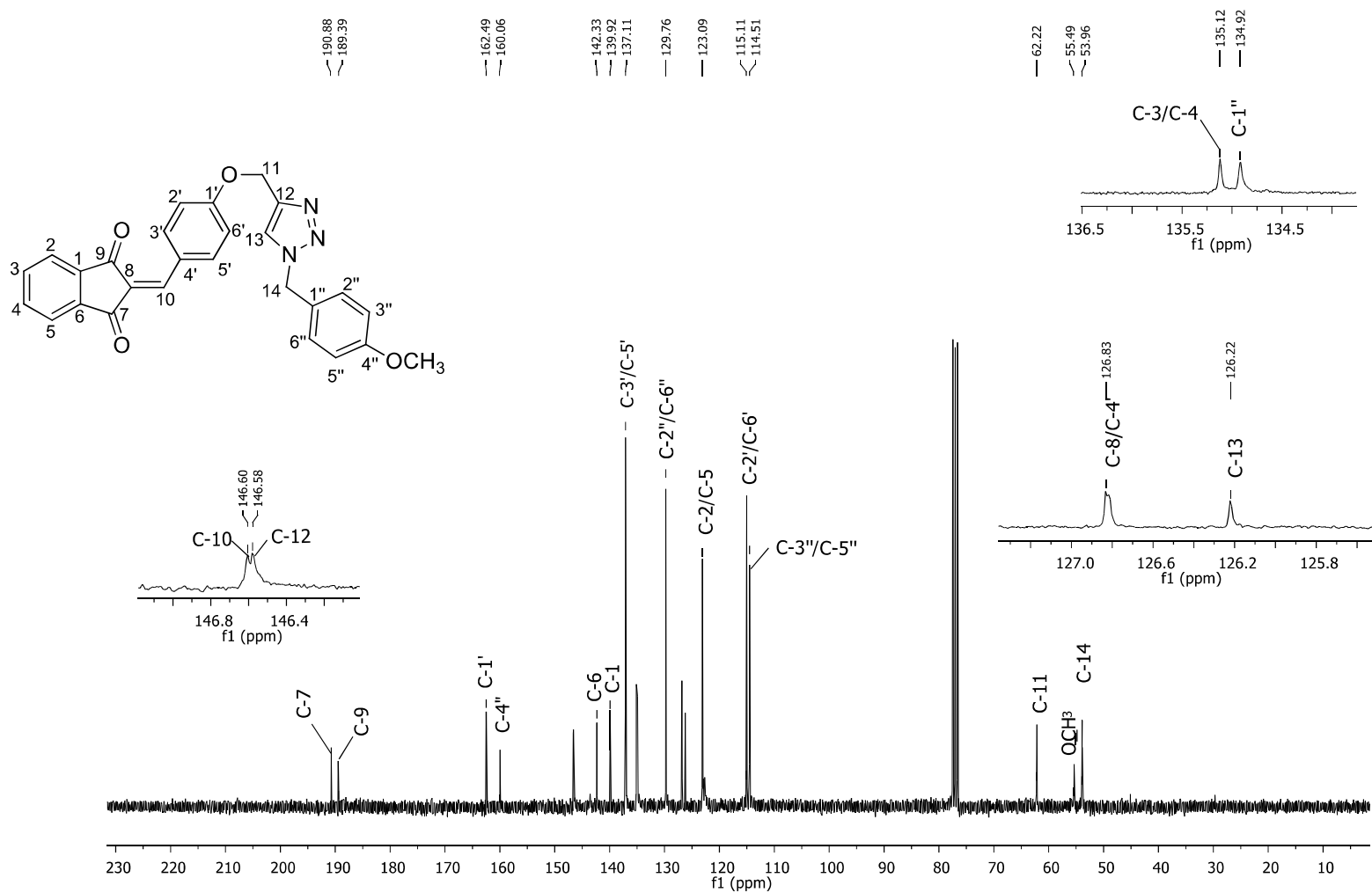


Figura 68 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6g**.

$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$

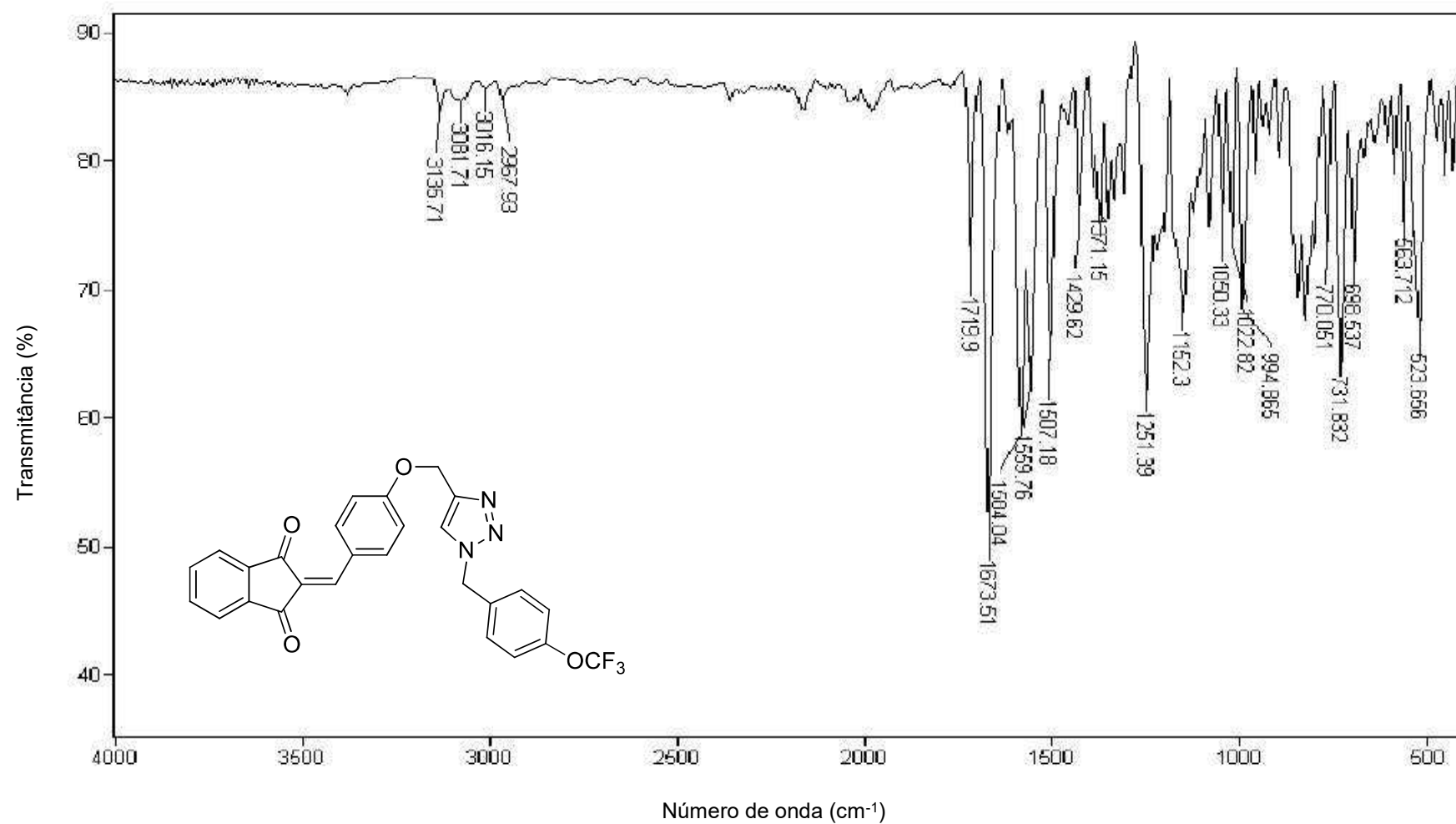
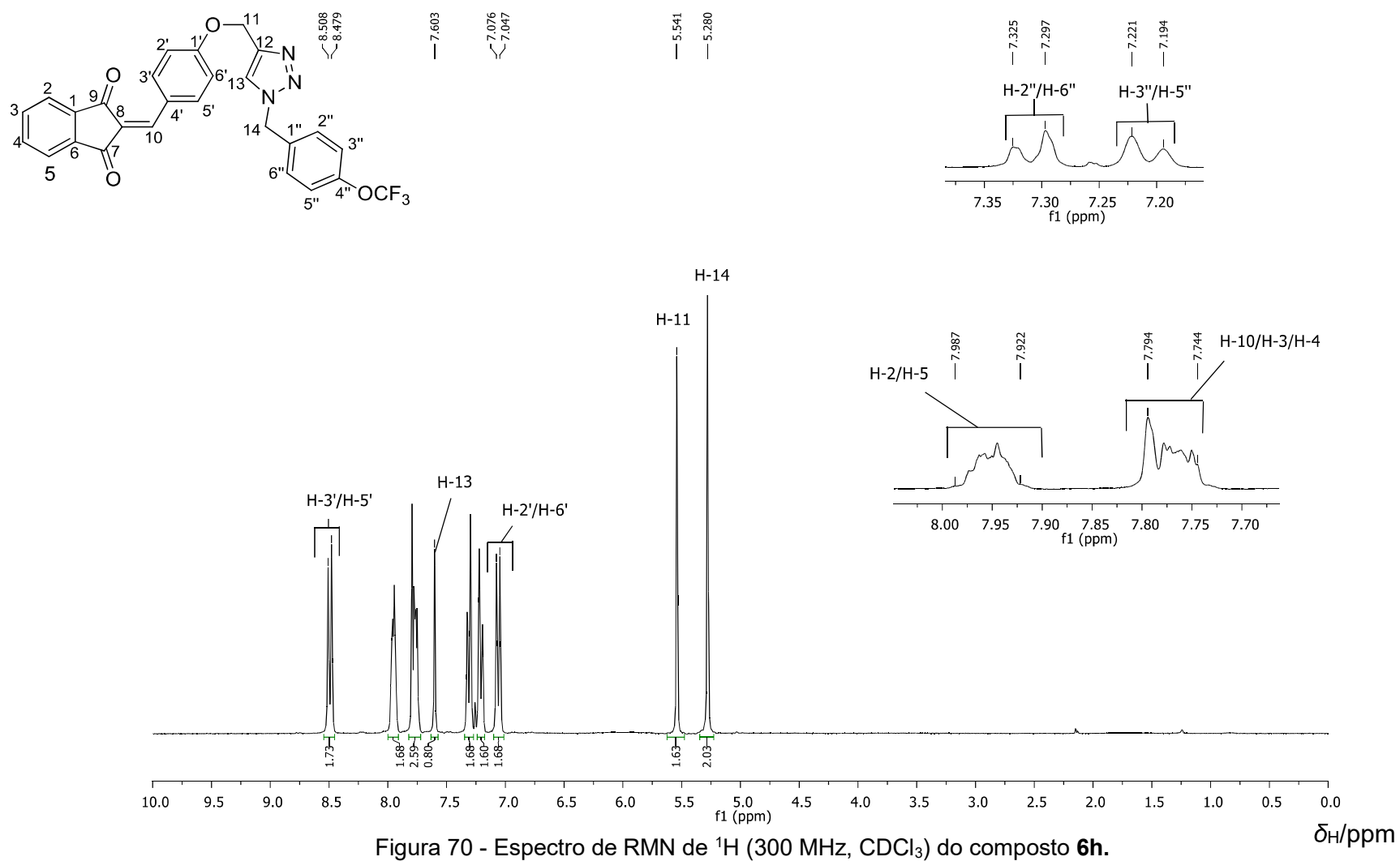


Figura 69 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6h**.



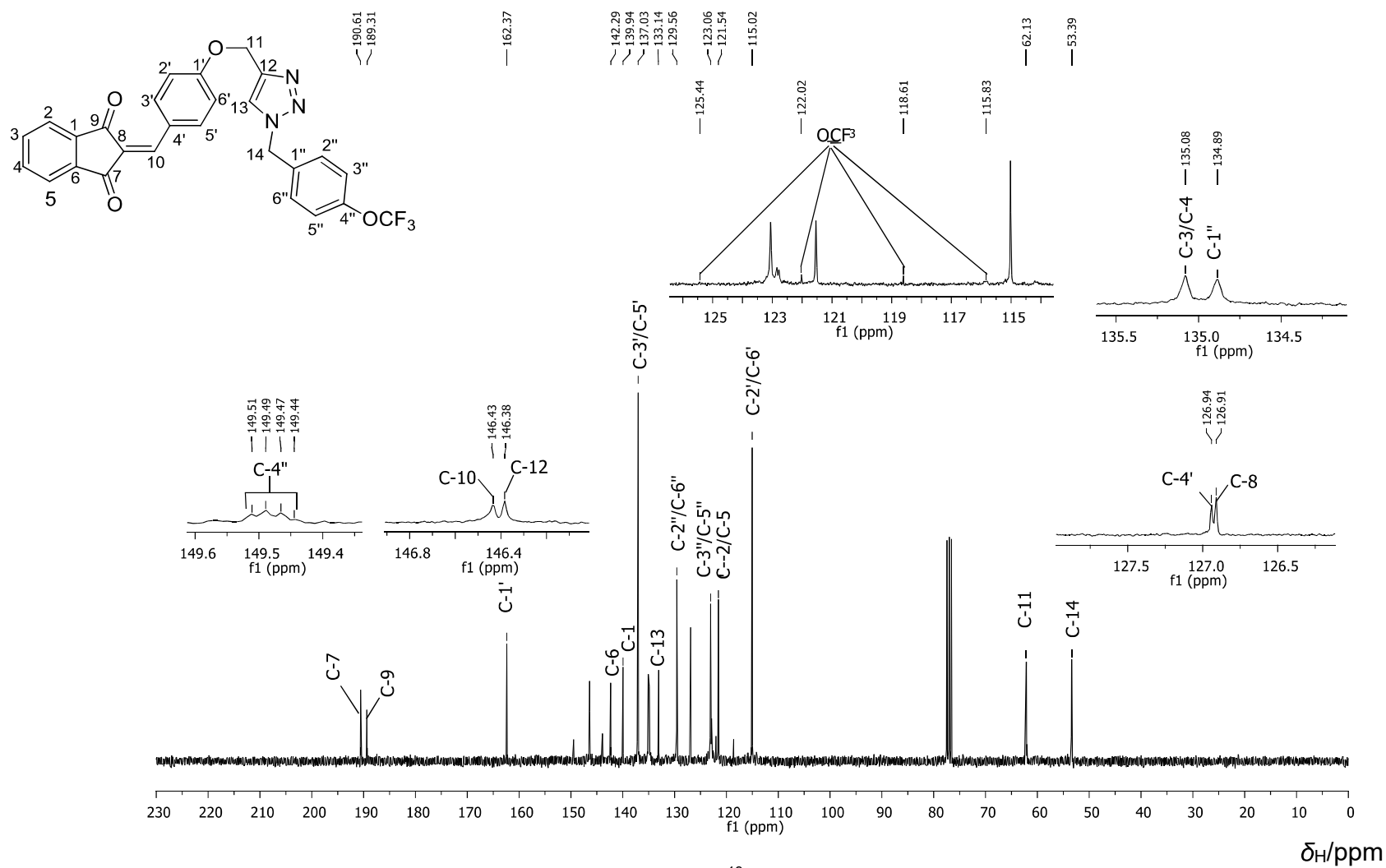


Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6h**.

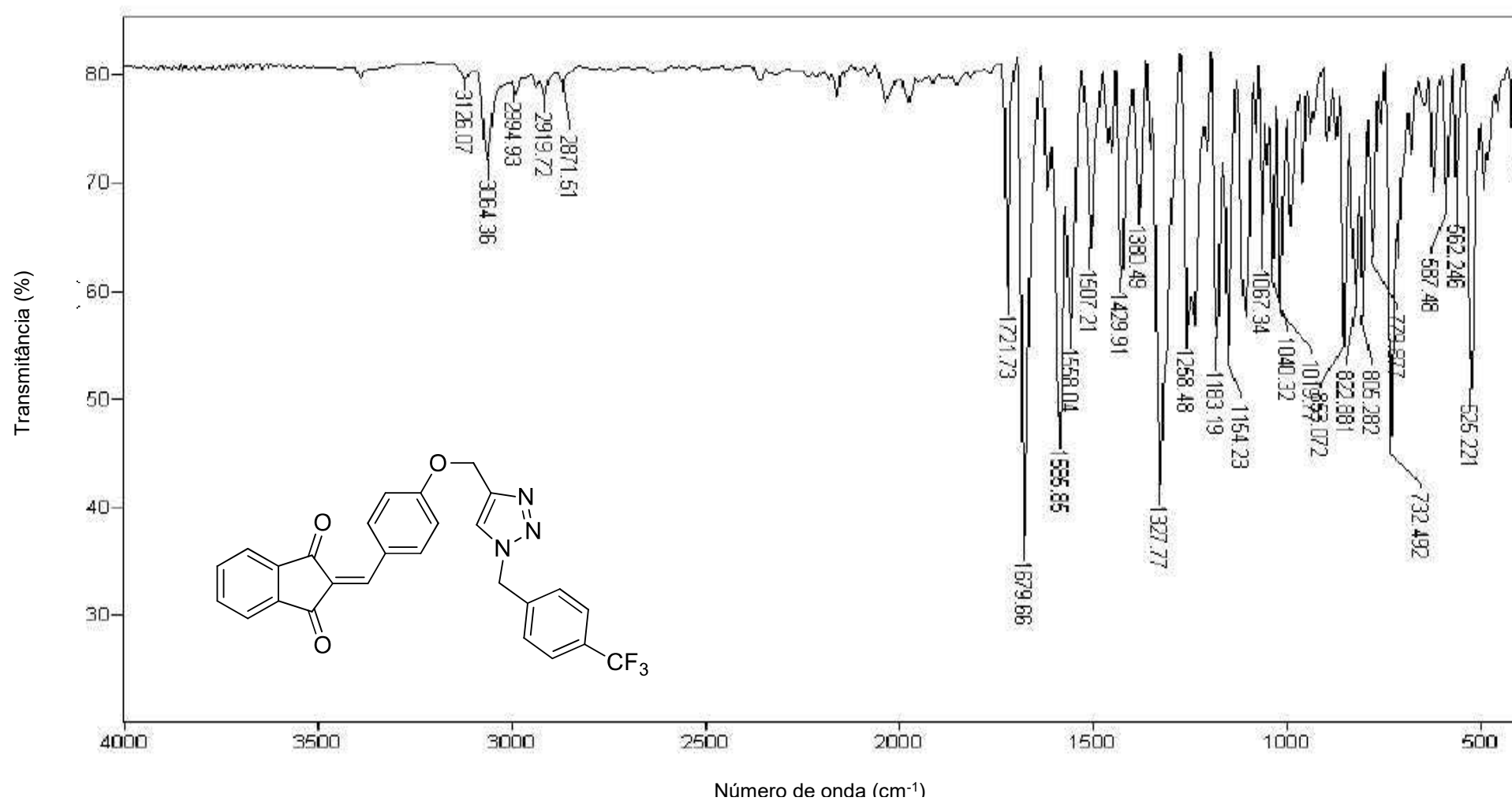
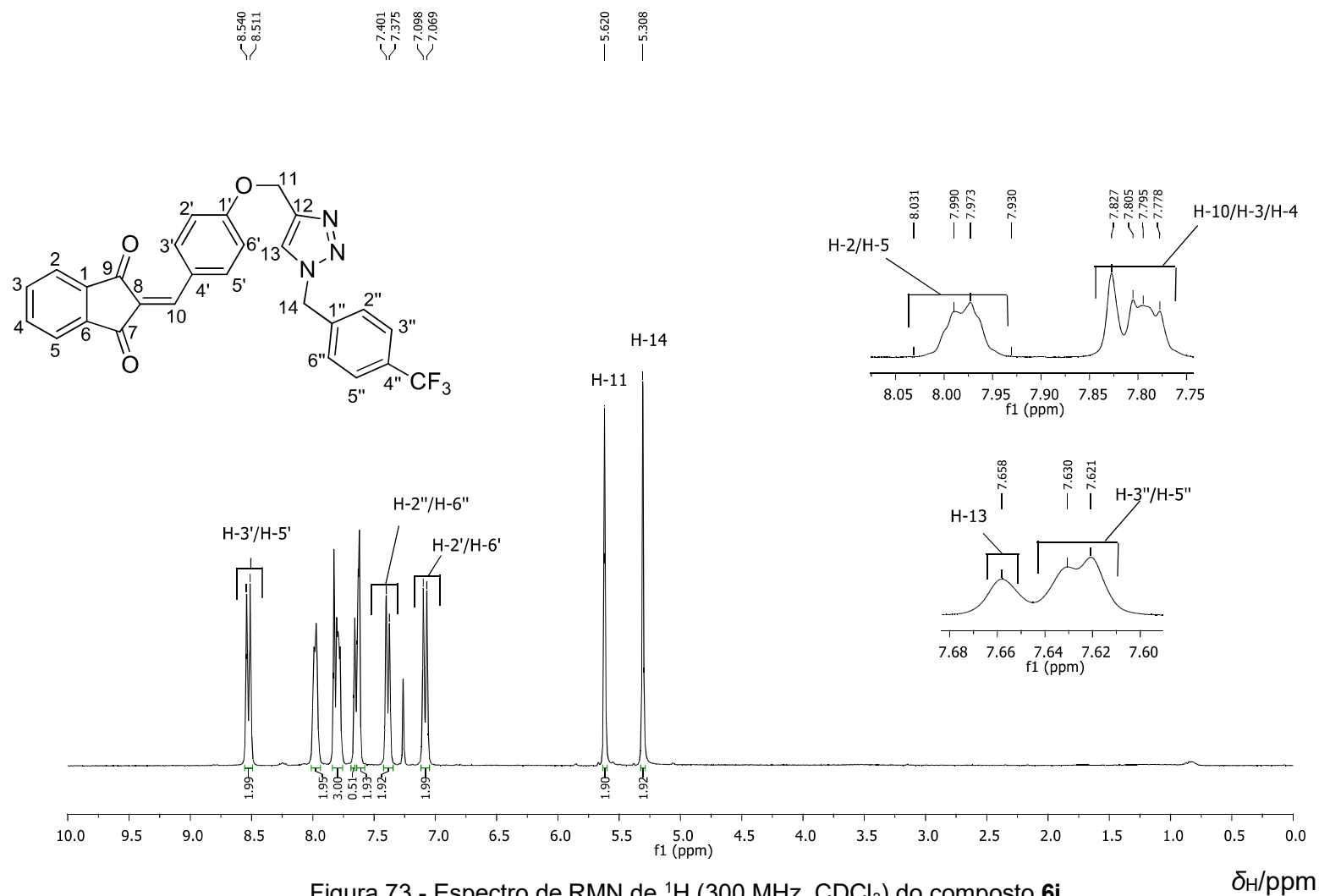
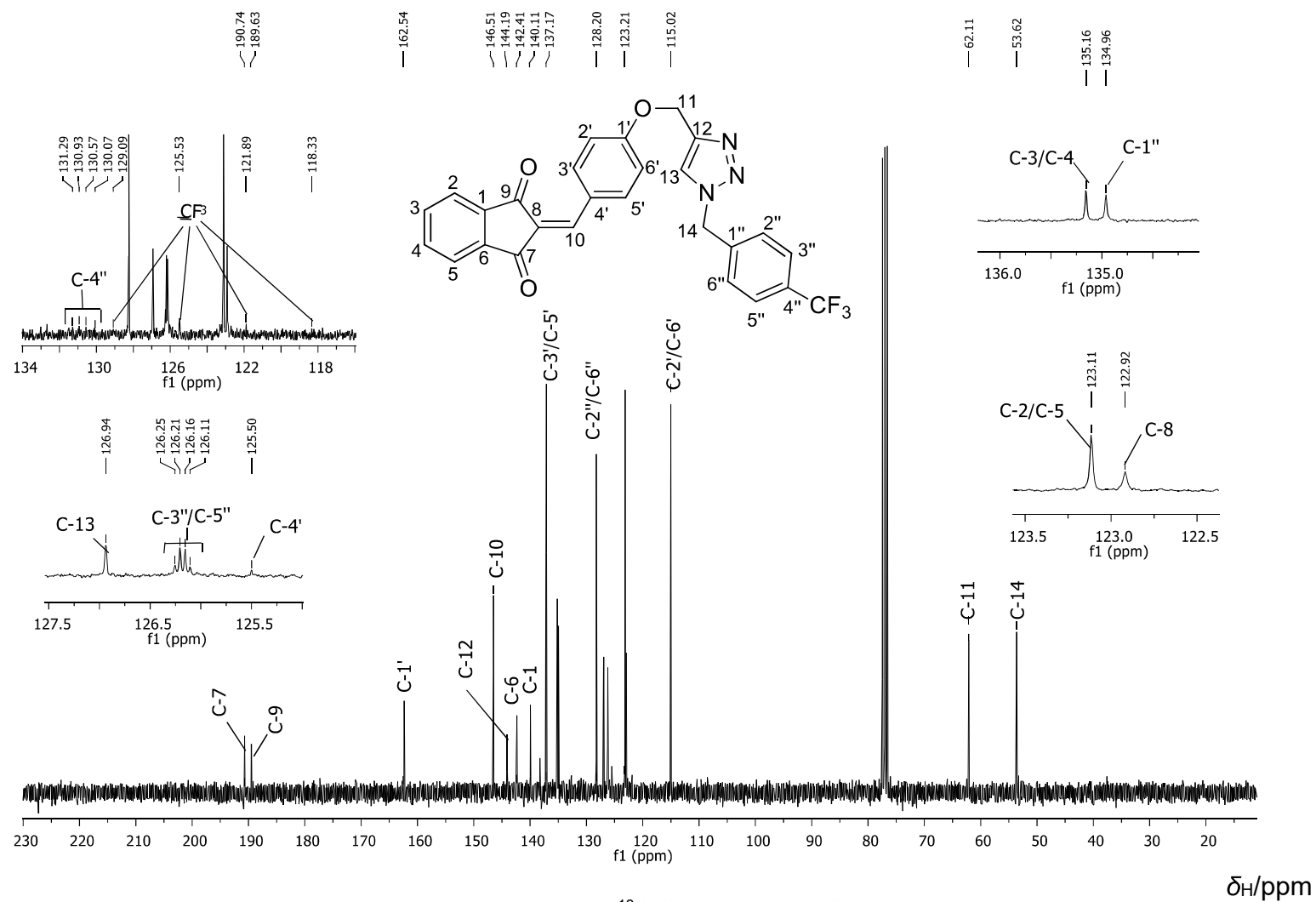


Figura 72 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6i**.





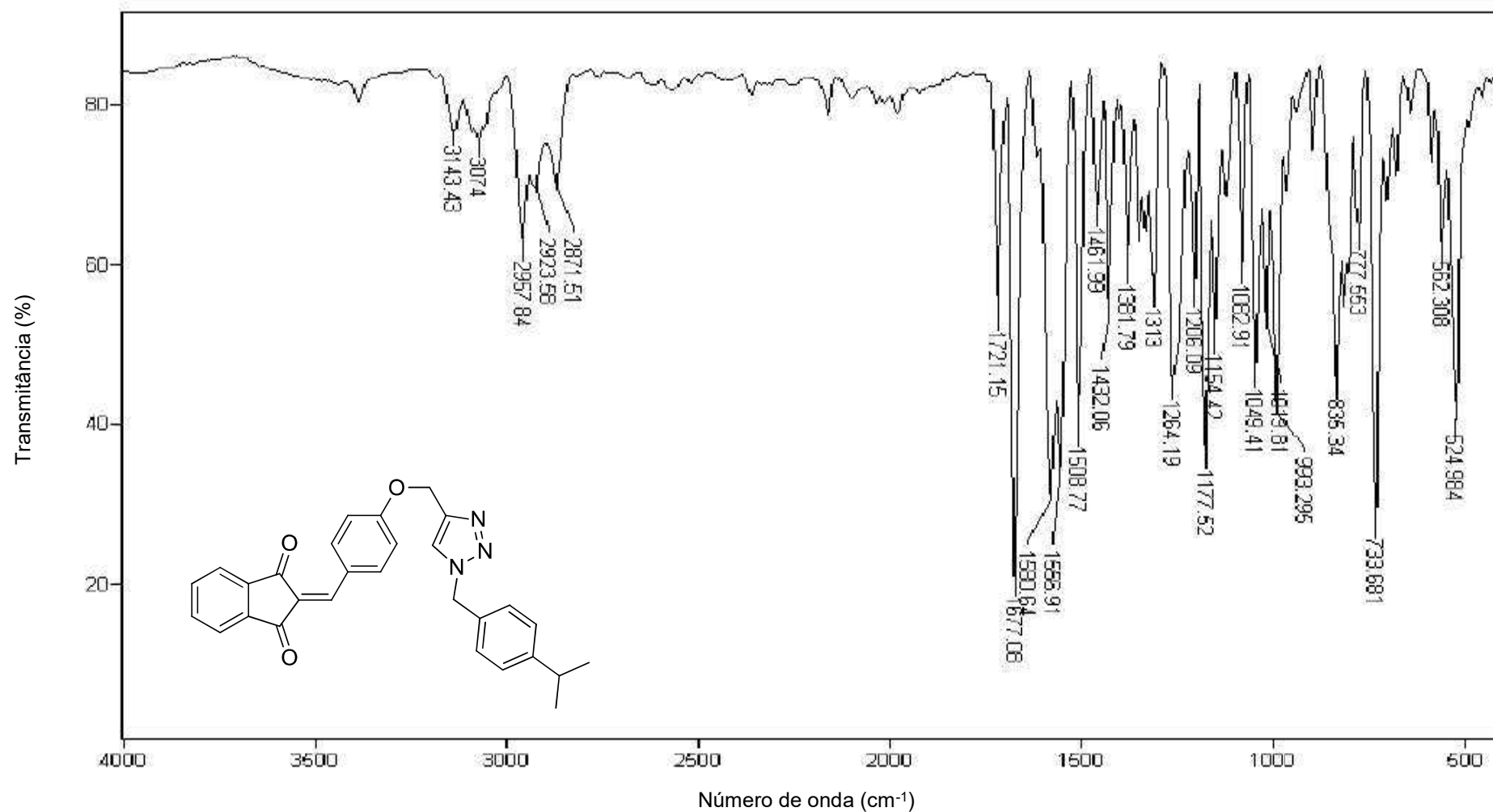


Figura 75 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6j**.

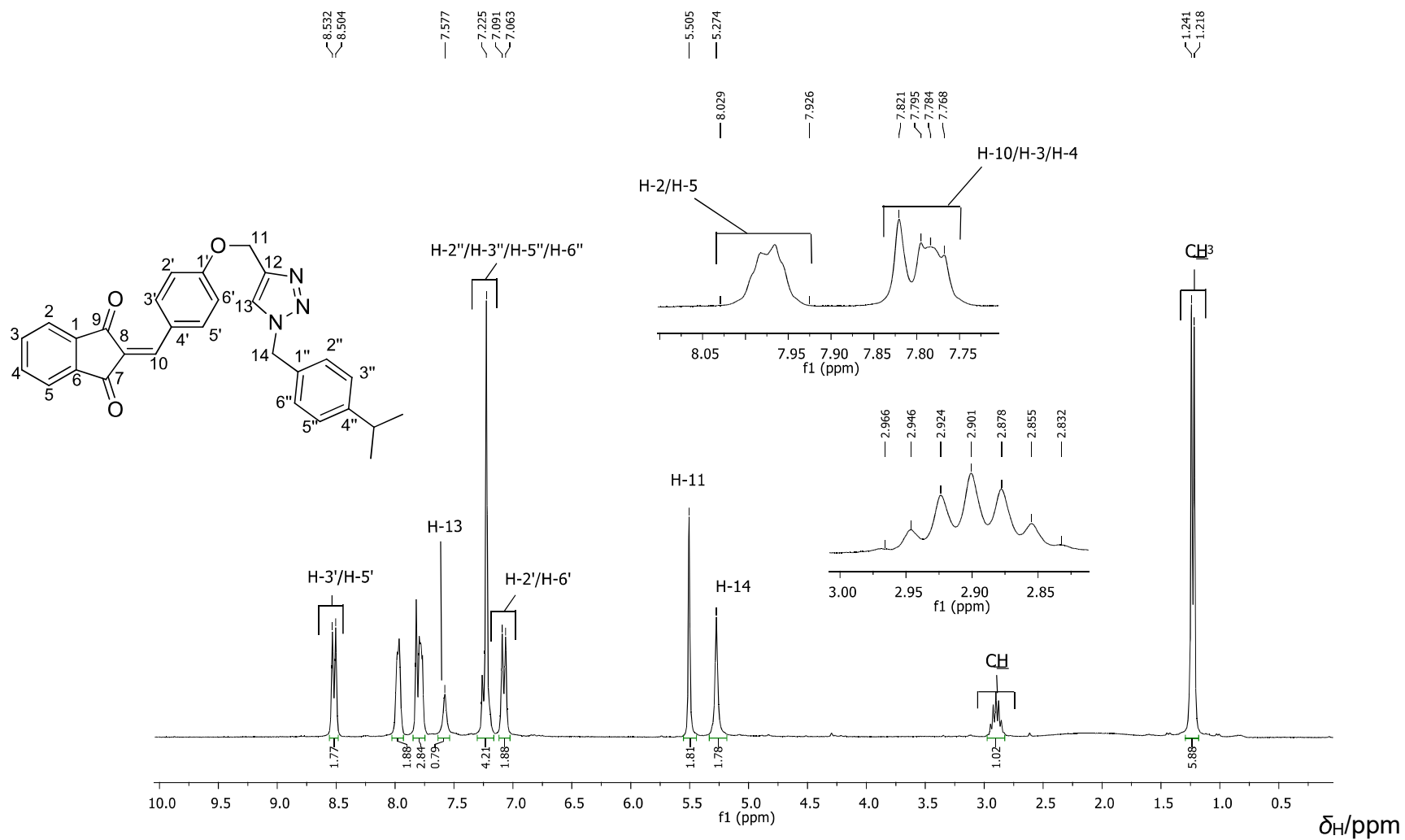


Figura 76 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6j**.

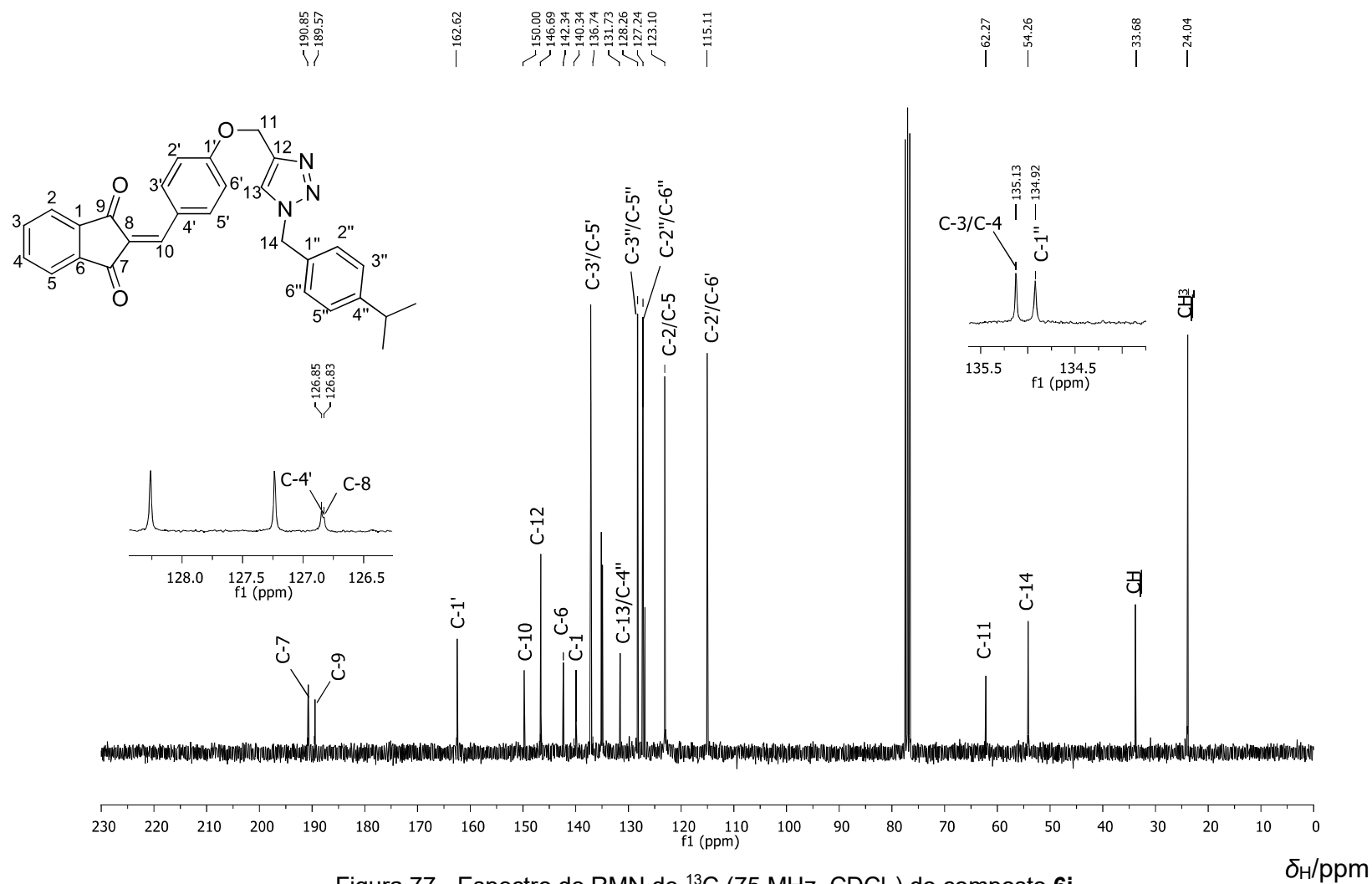


Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6j**.

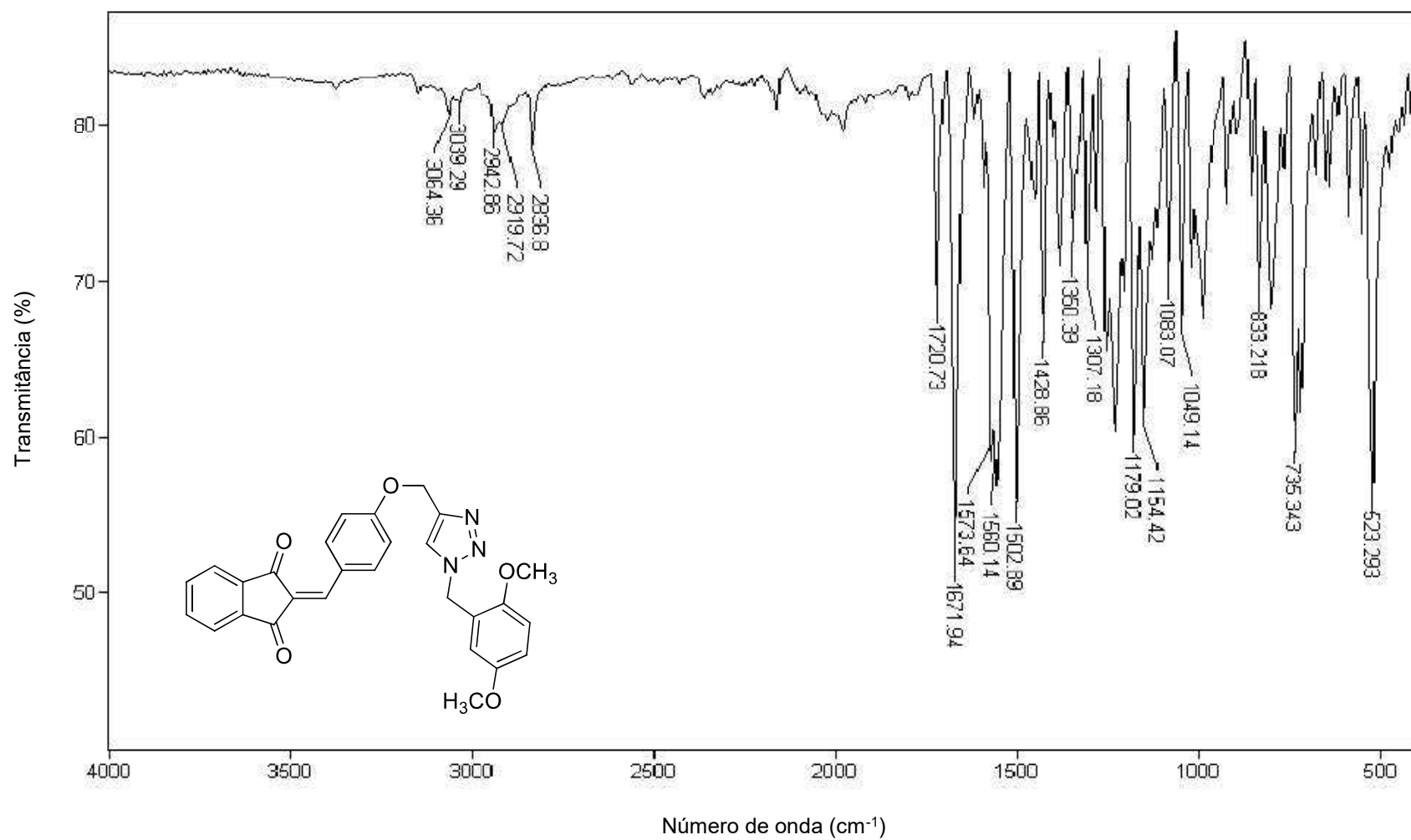


Figura 78 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6k**.

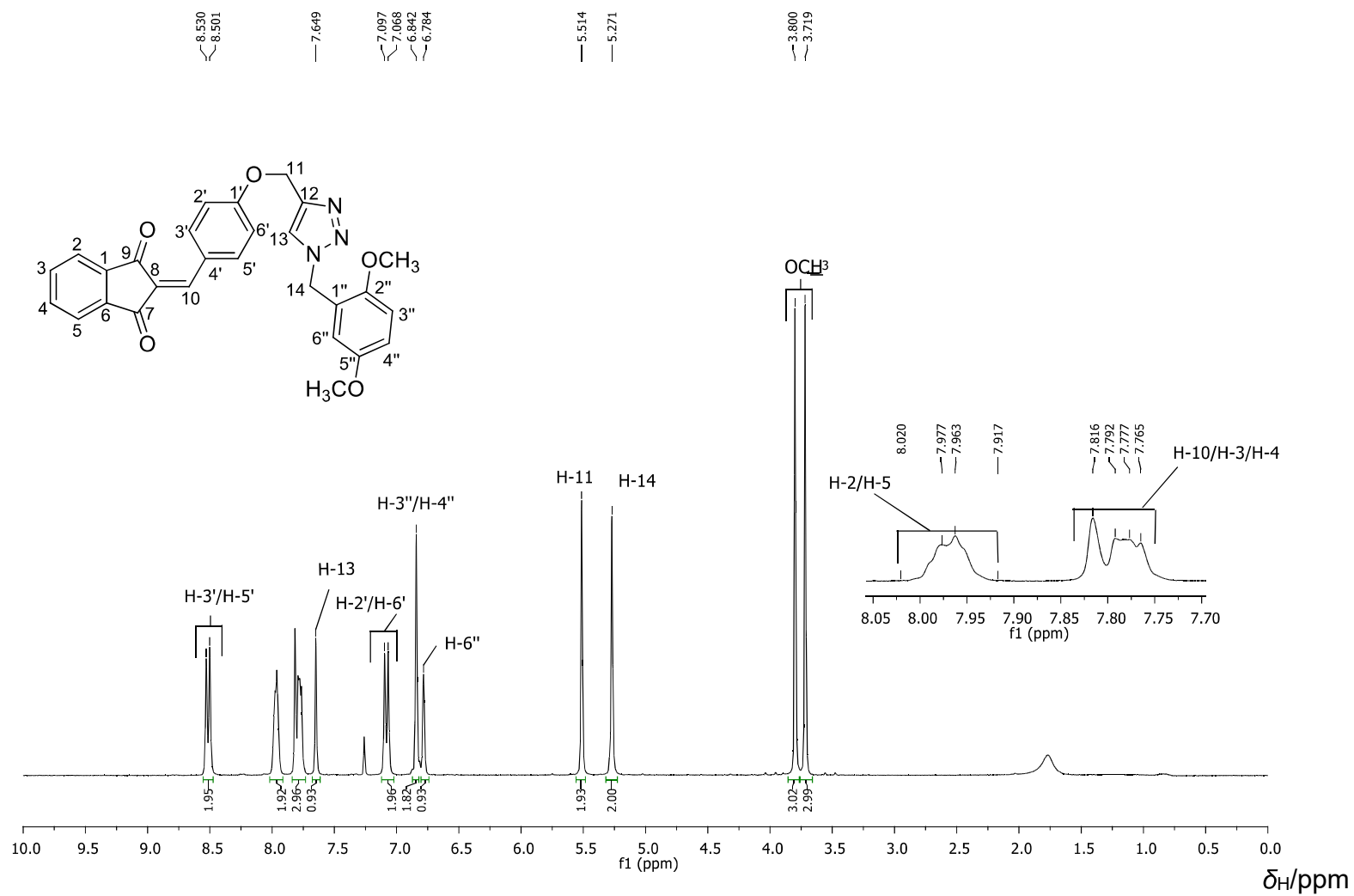
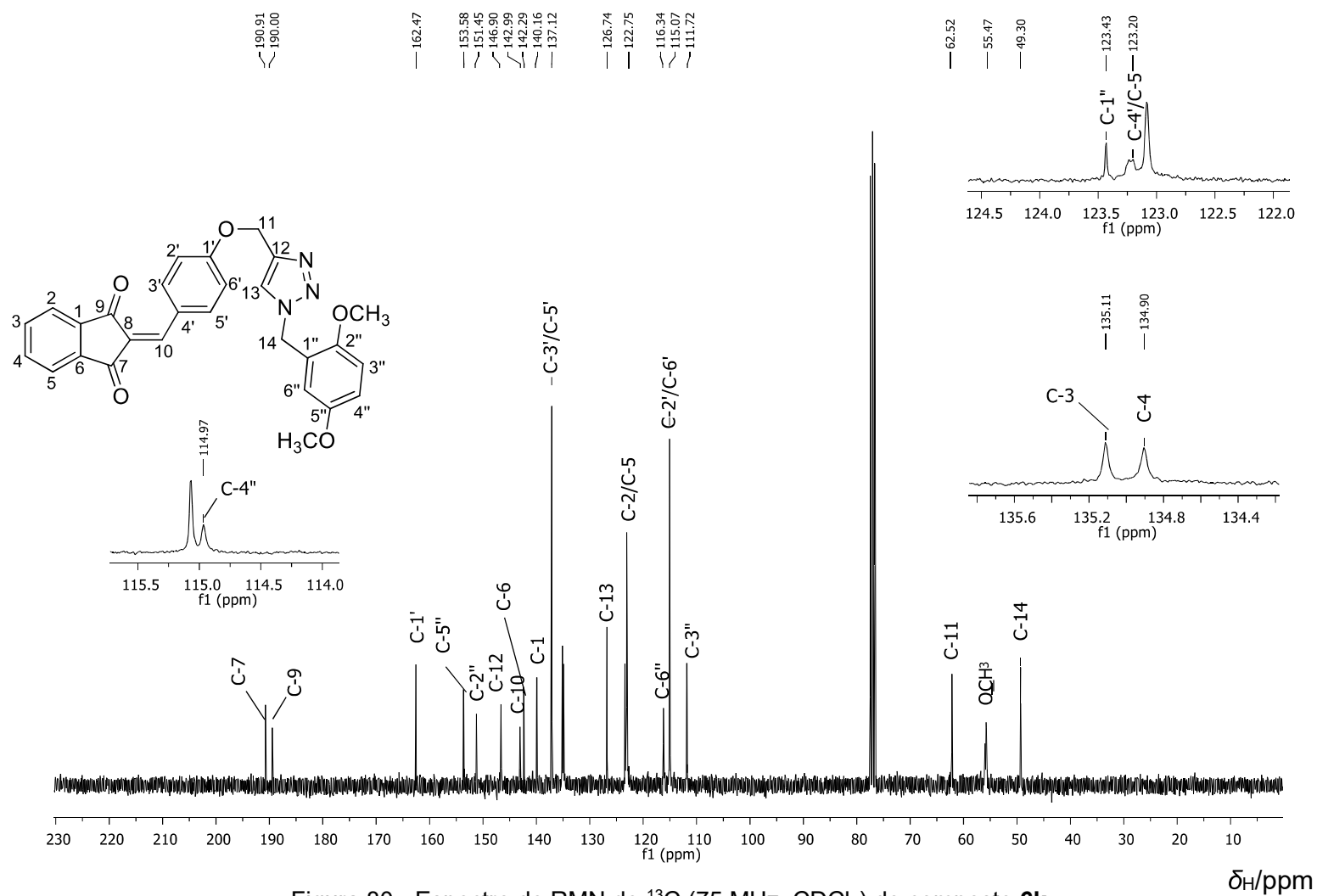


Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6k**.



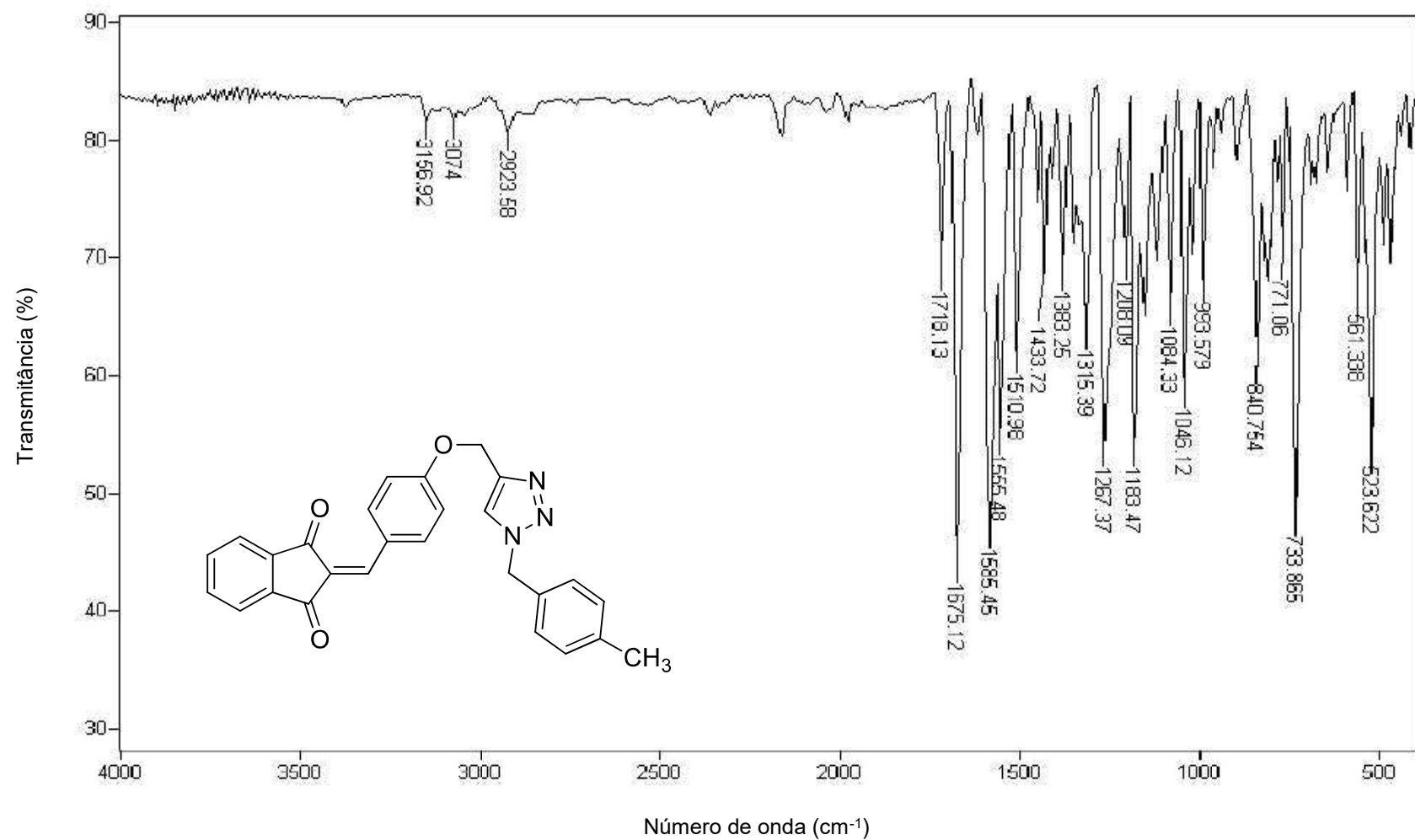


Figura 81 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6I**.

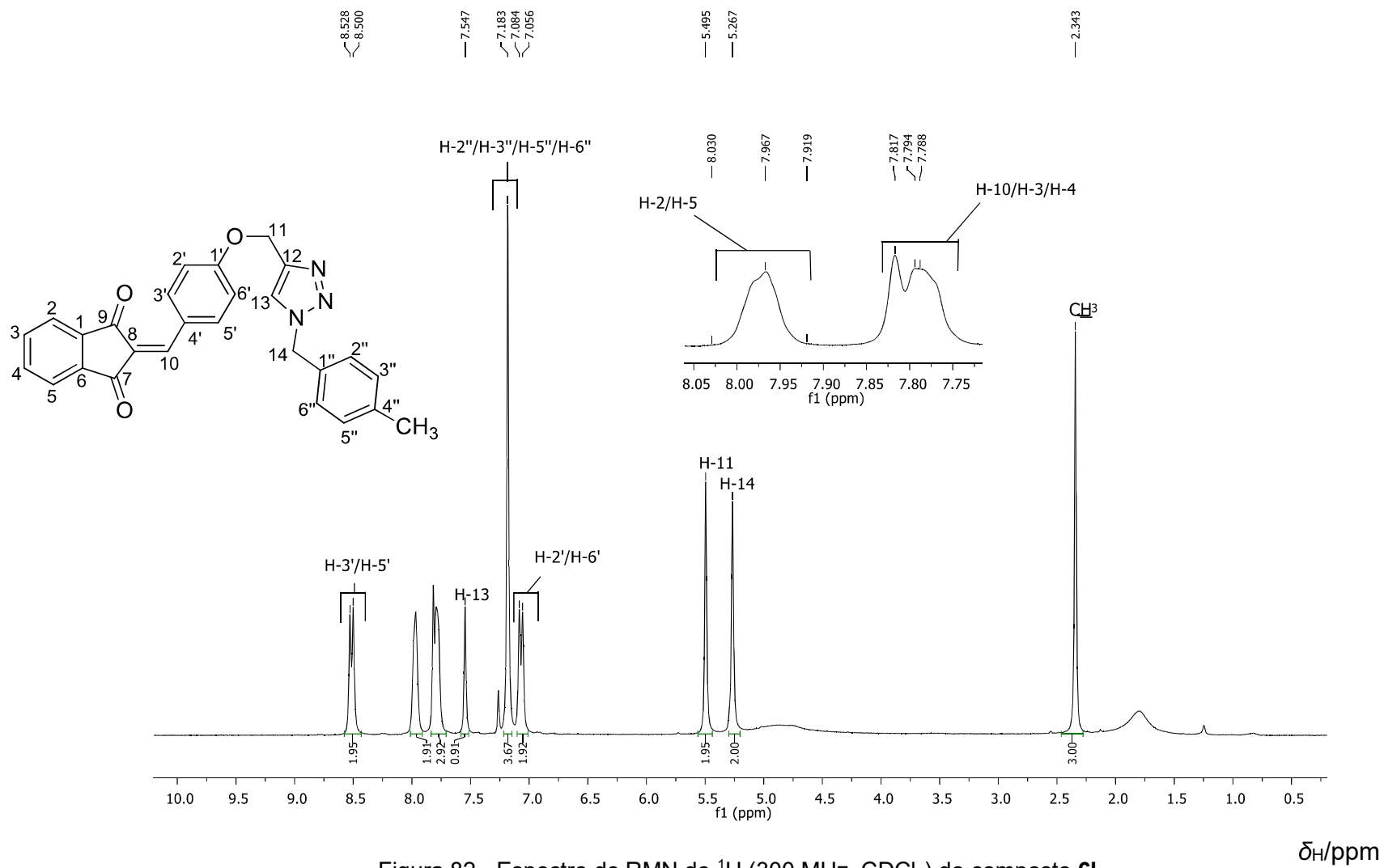
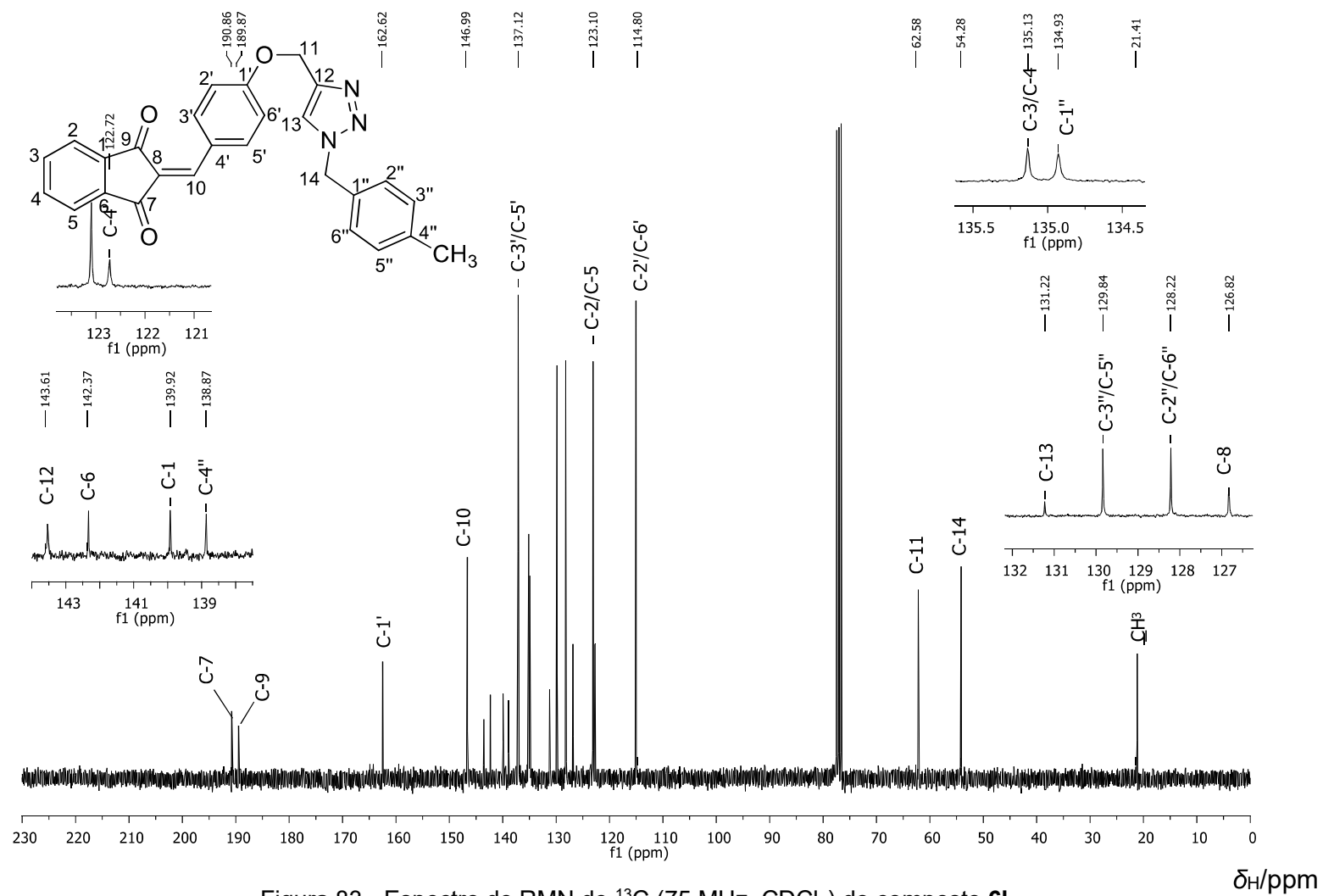


Figura 82 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6I**.



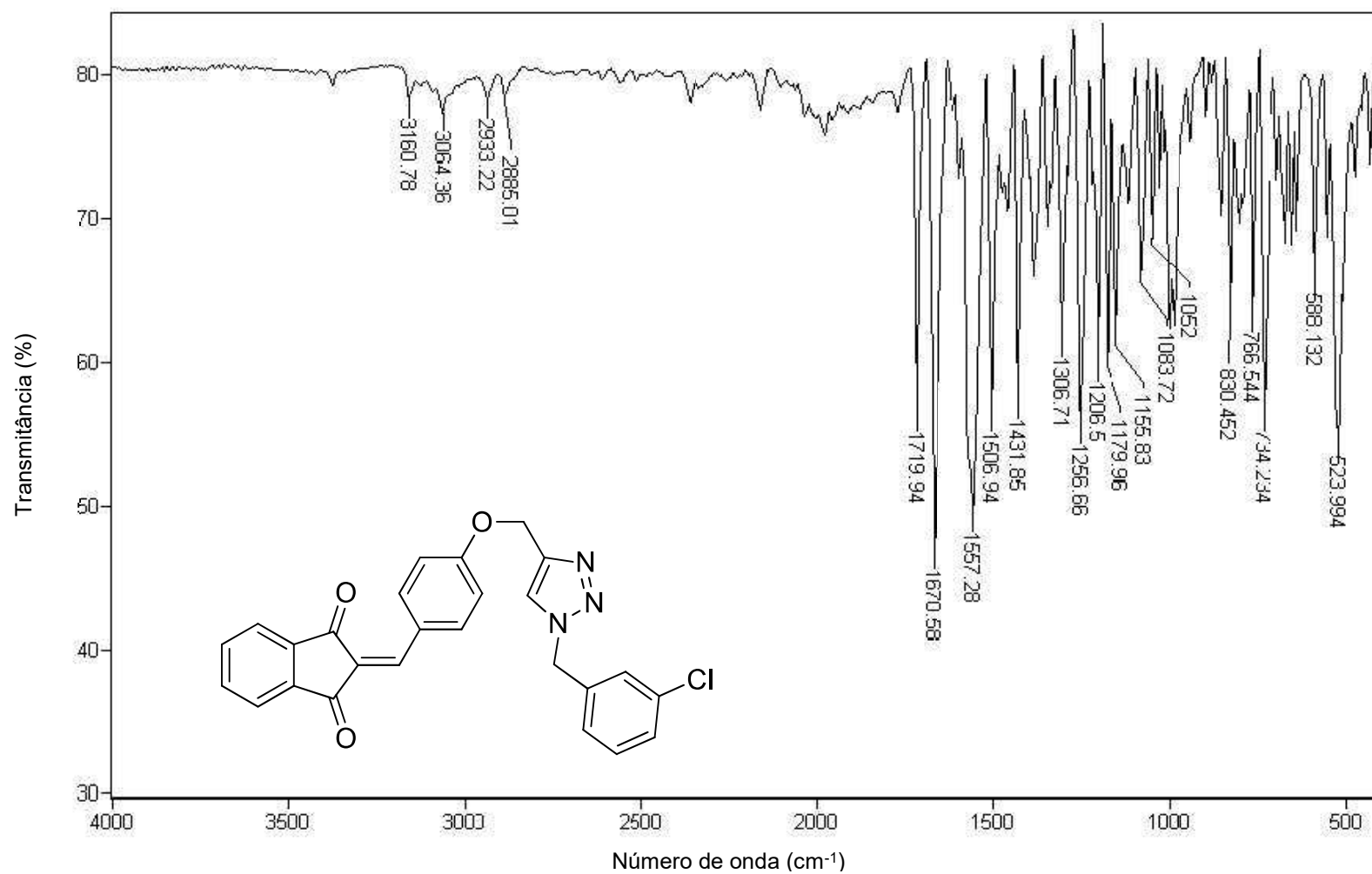


Figura 84 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6m**.

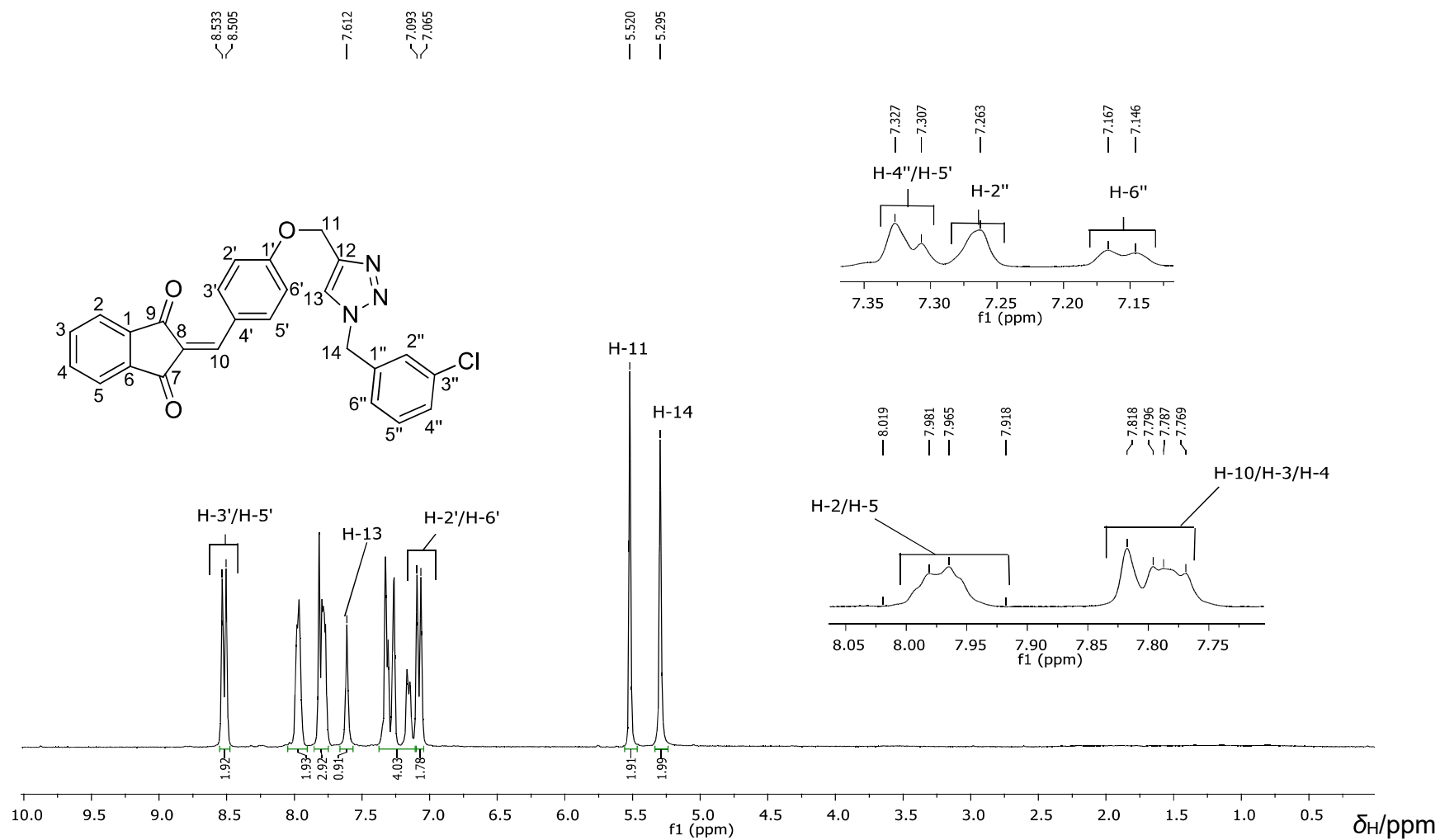
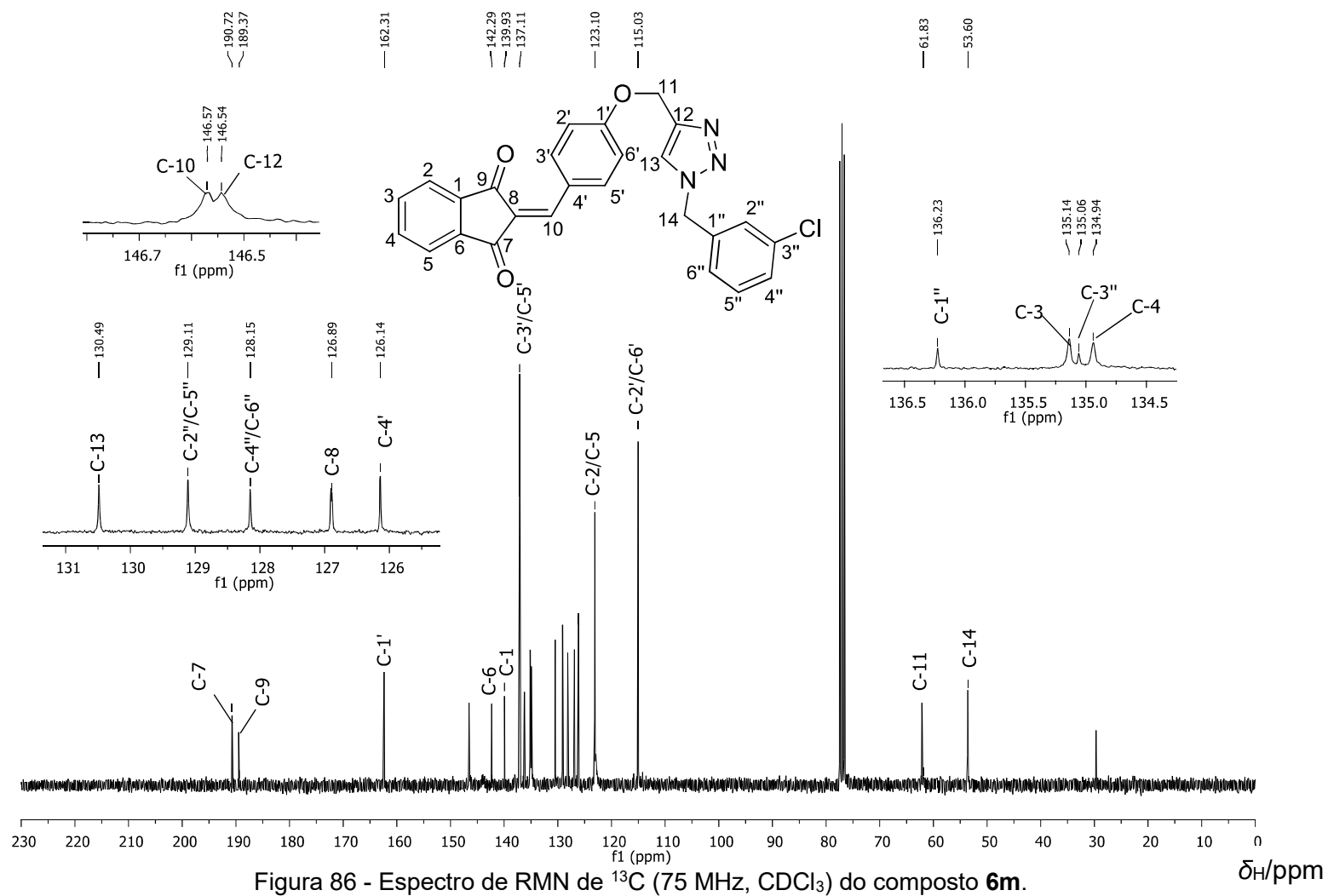


Figura 85 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6m**.



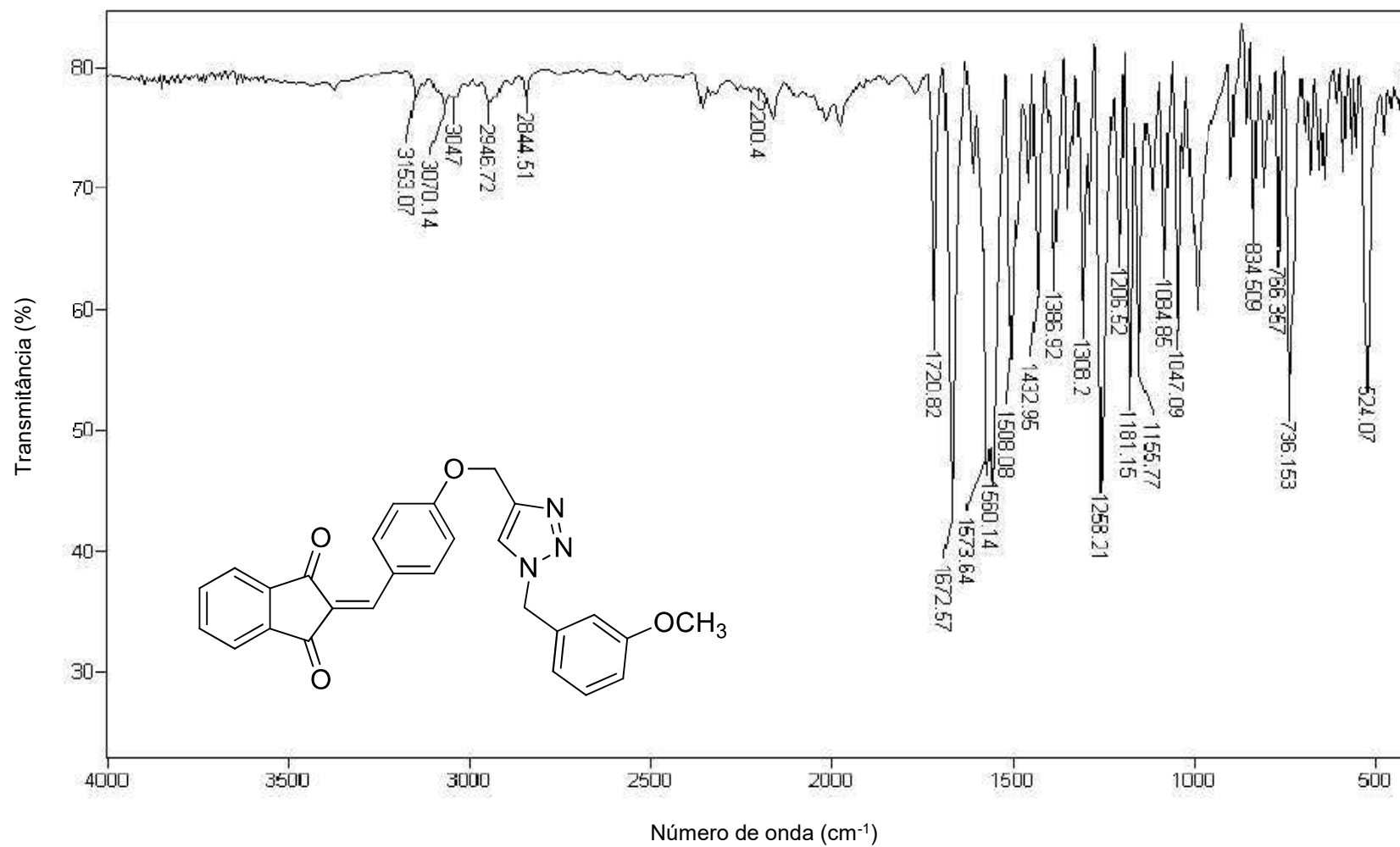


Figura 87 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6n**.

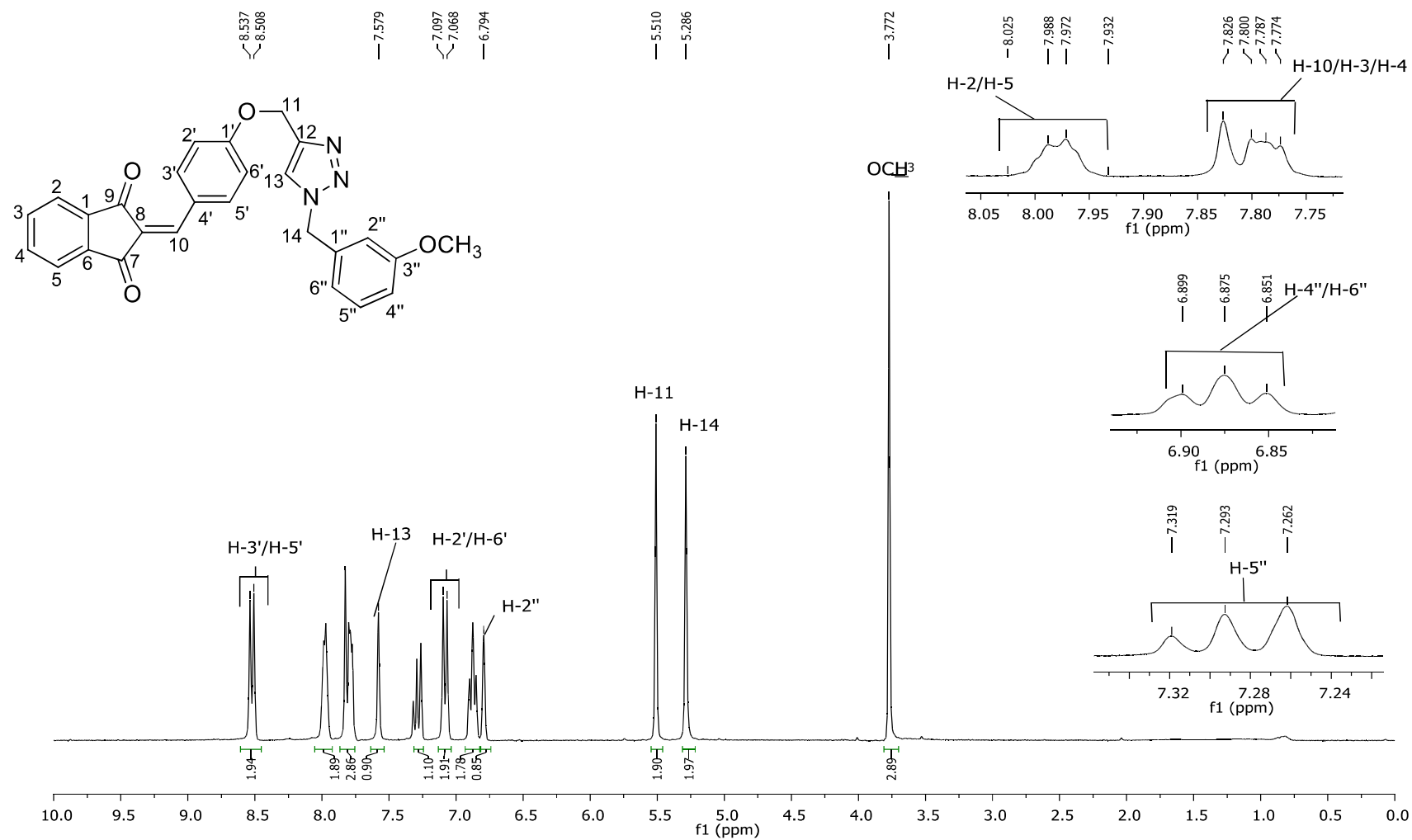


Figura 88 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6n**.

δ_{H} /ppm

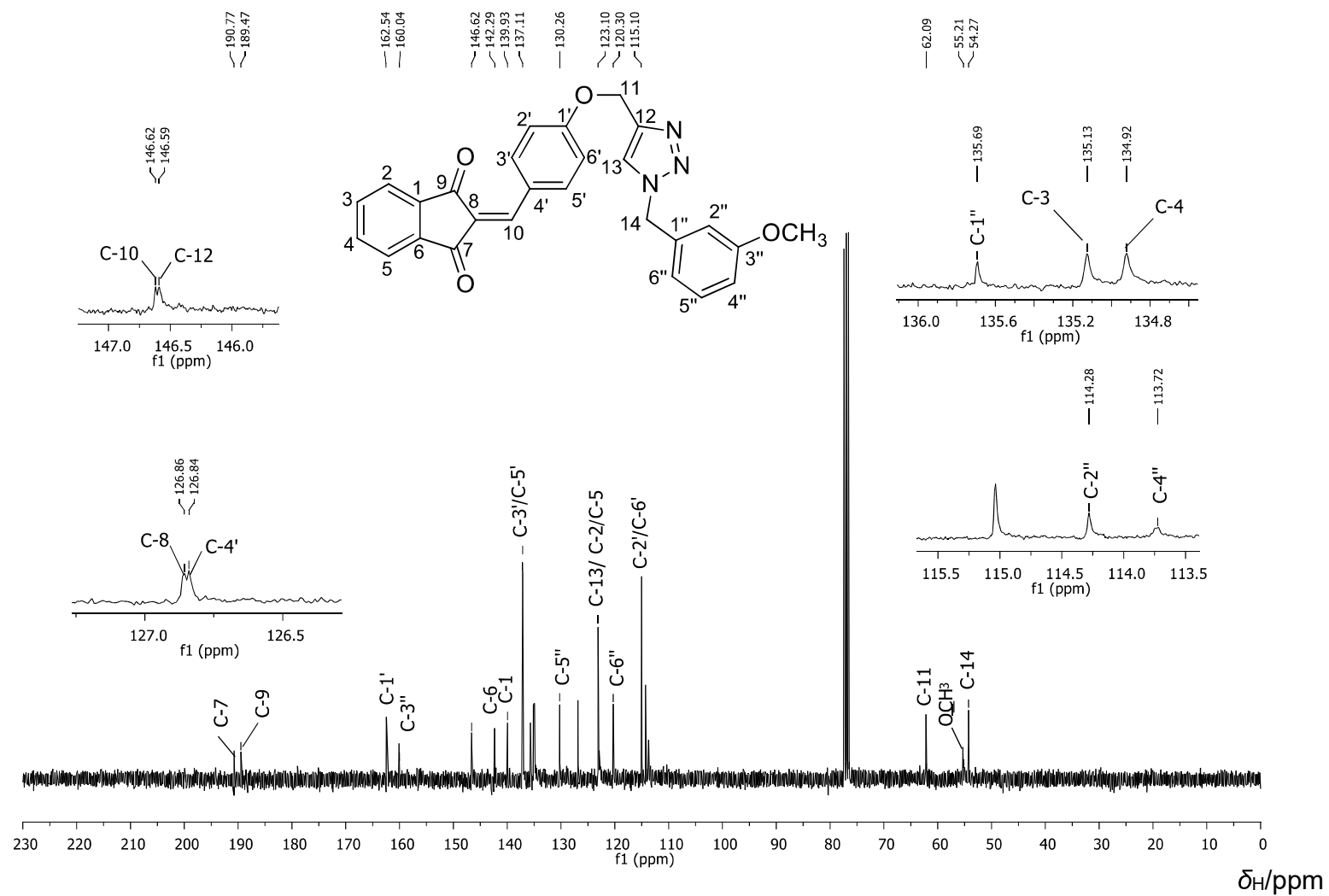


Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6n**.

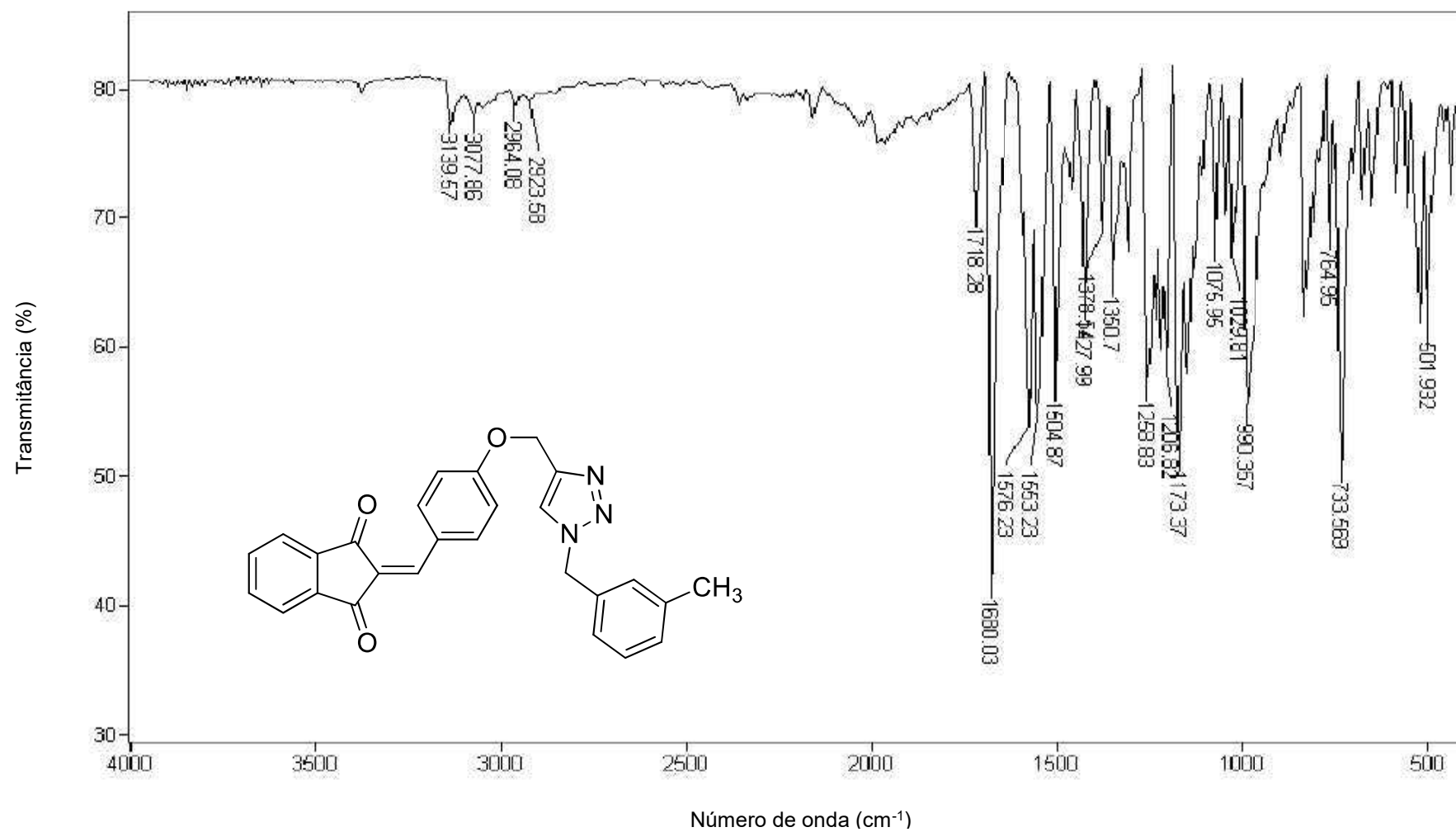


Figura 90 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6o**.

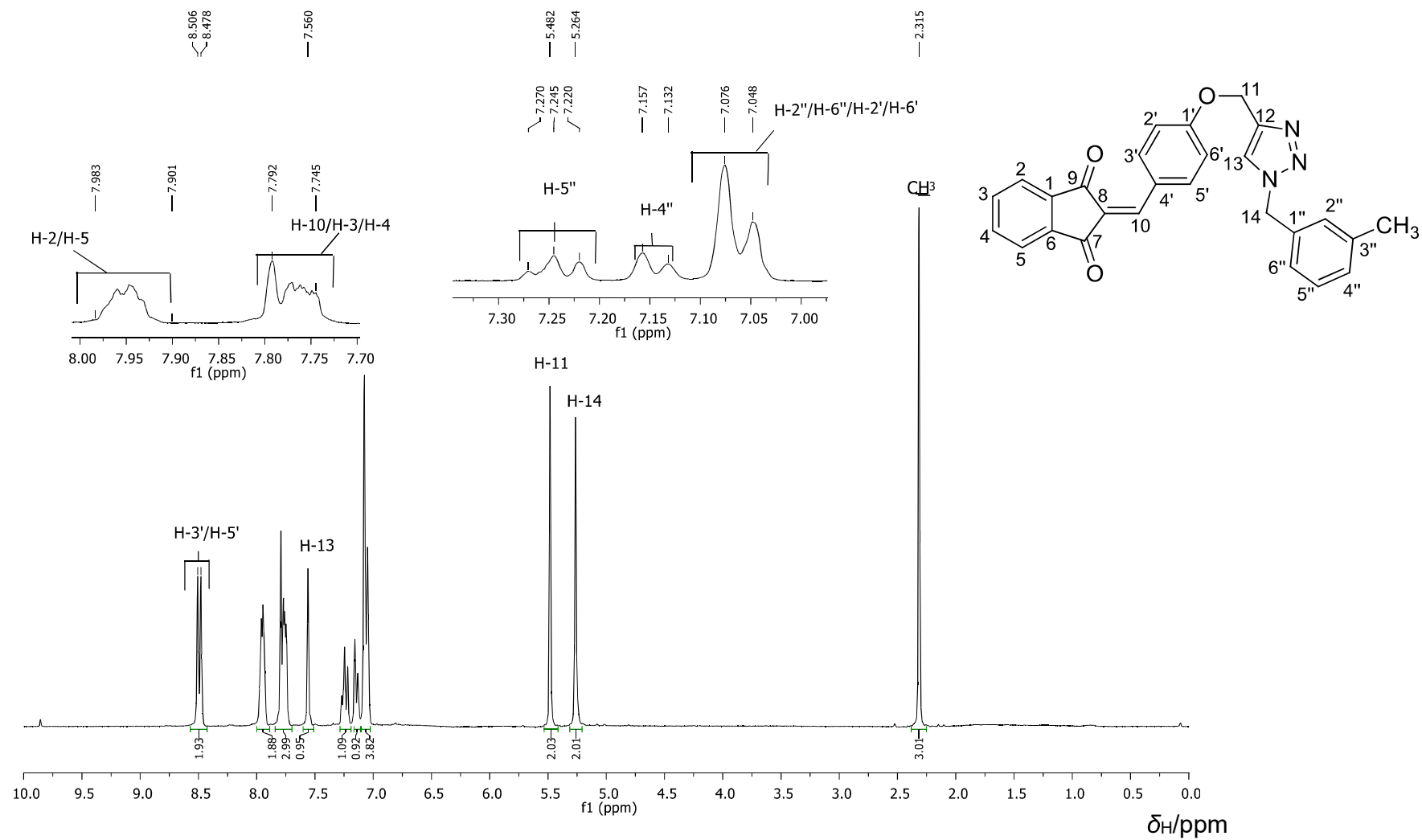


Figura 91 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6o**.

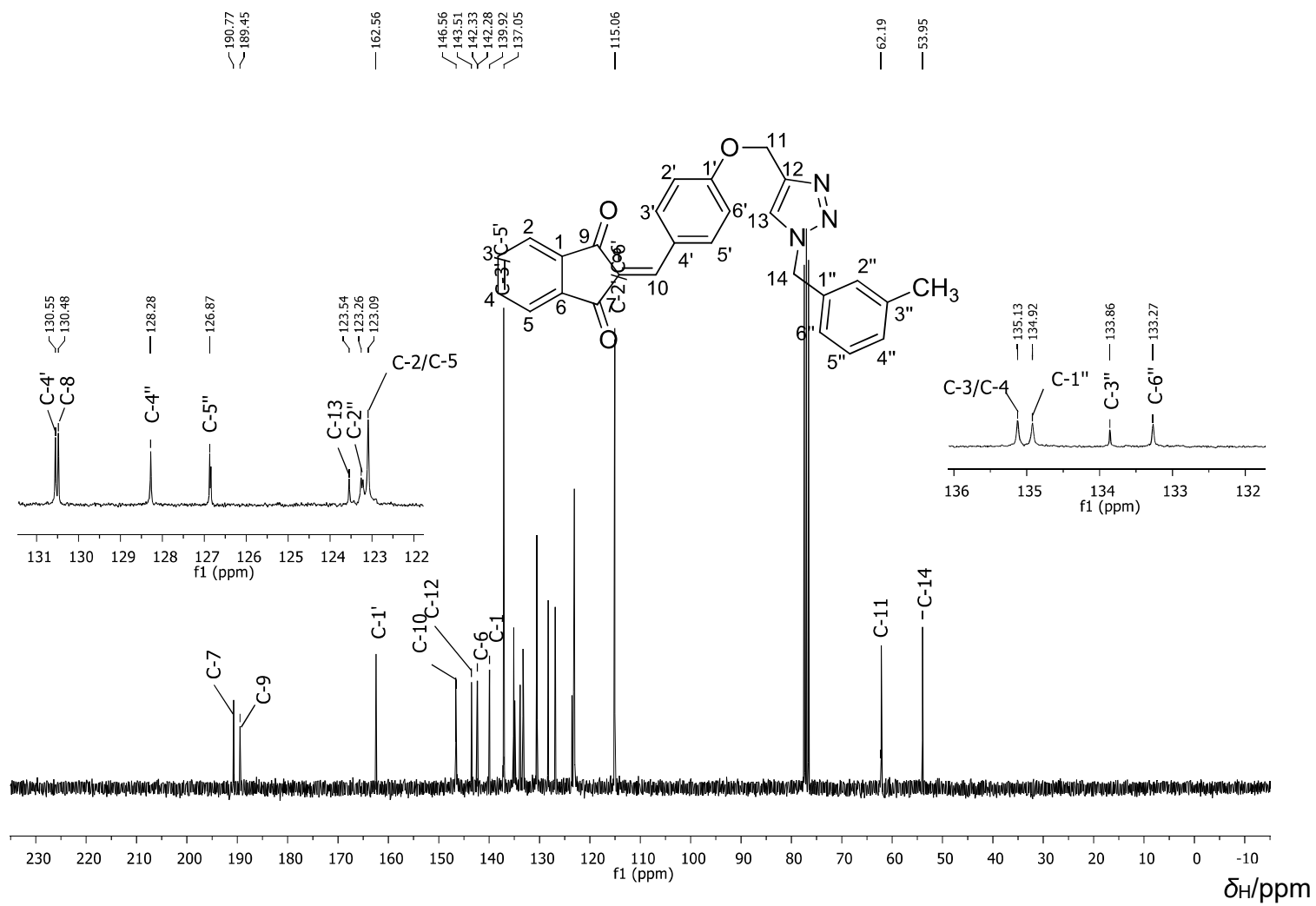


Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6o**.

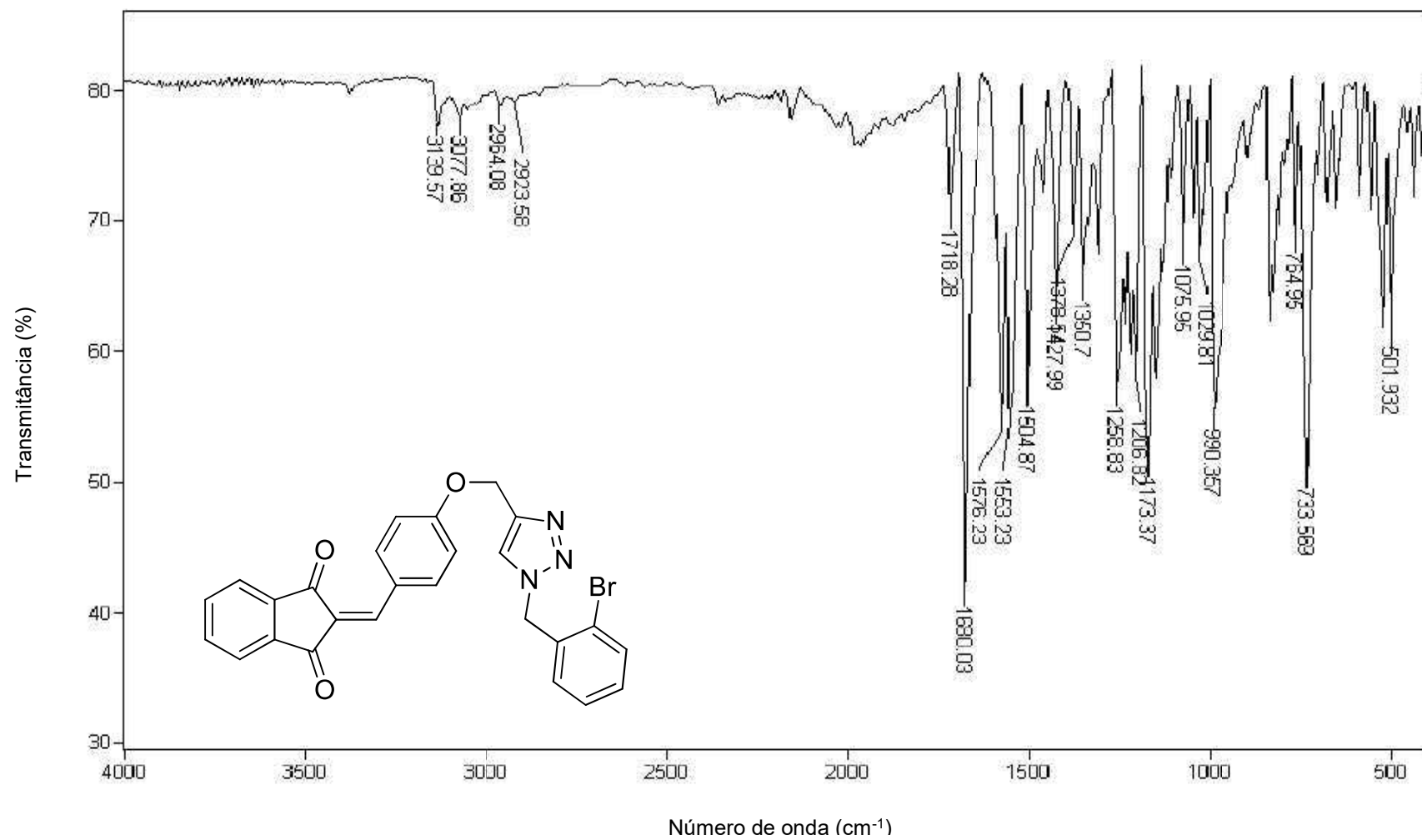
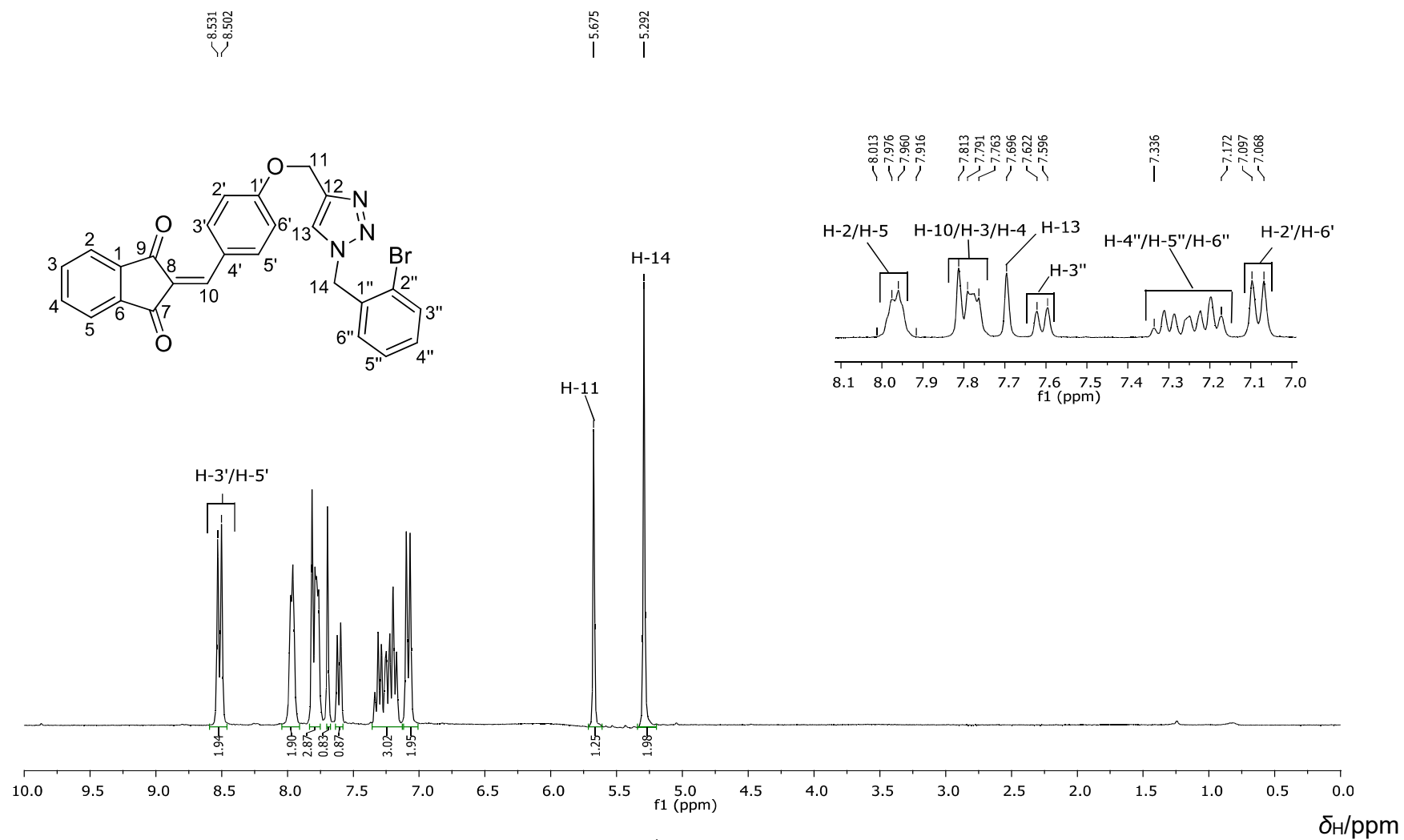


Figura 93 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6p**.



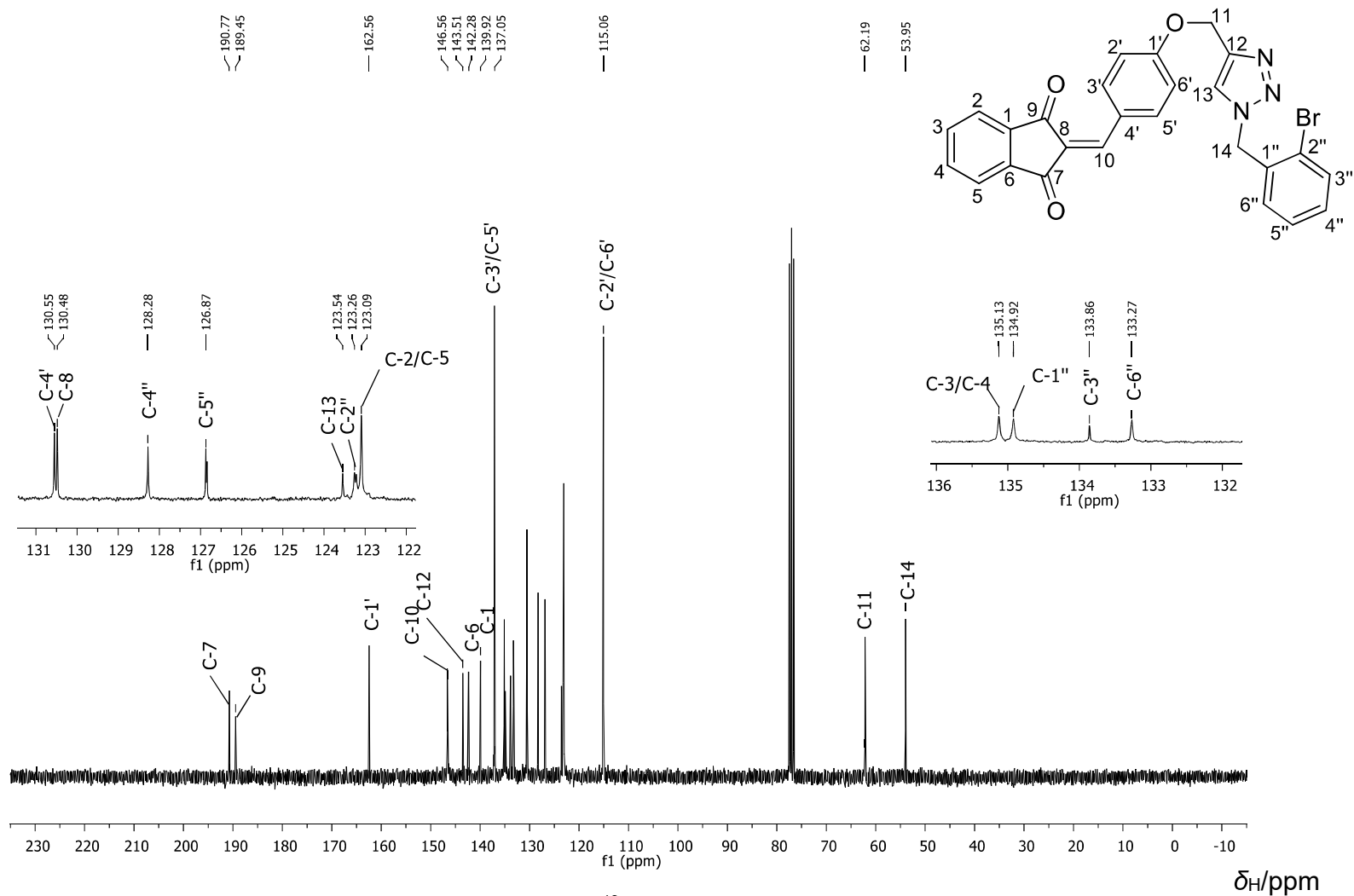


Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6p**.

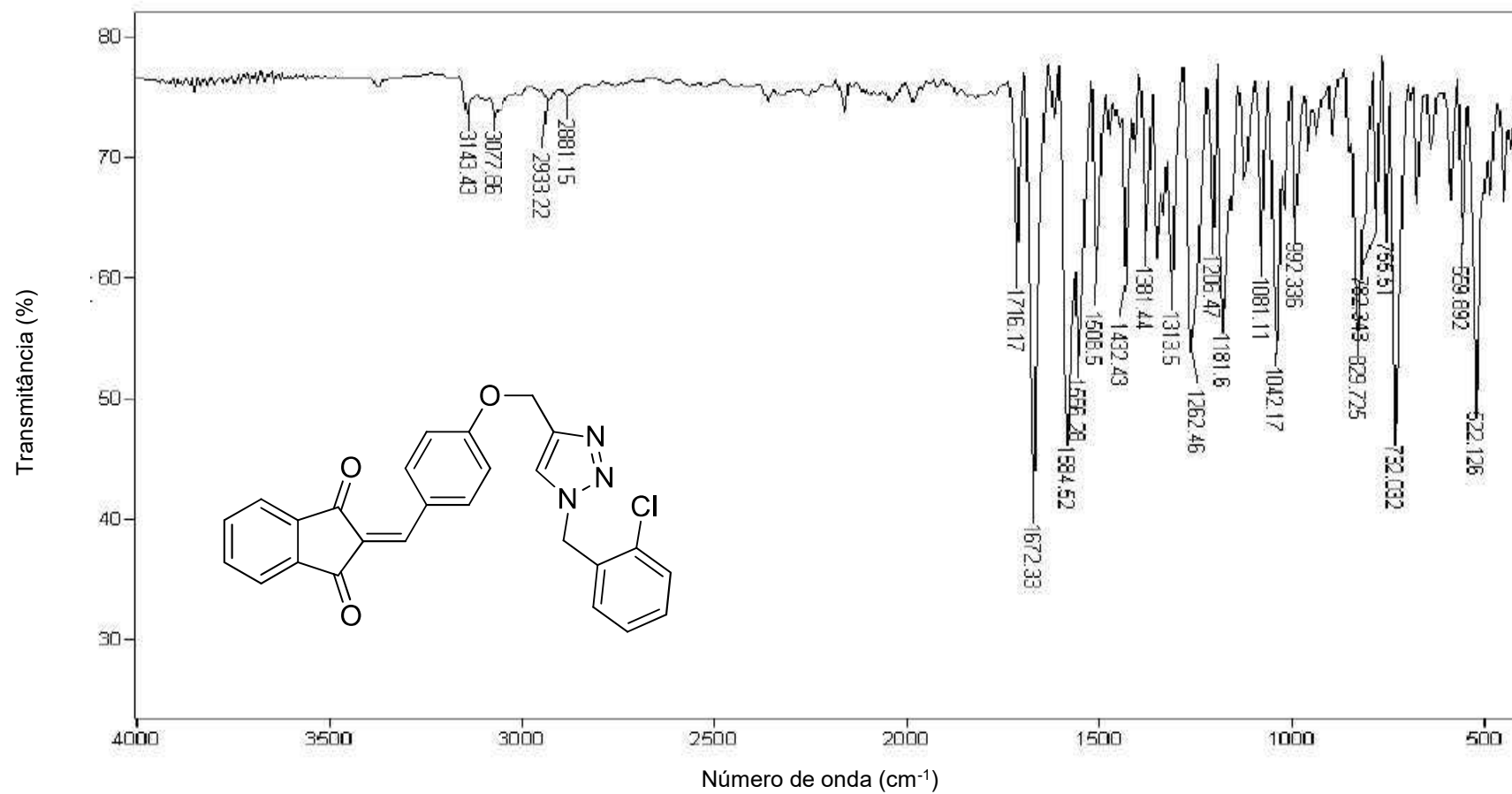


Figura 96 - Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **6q**.

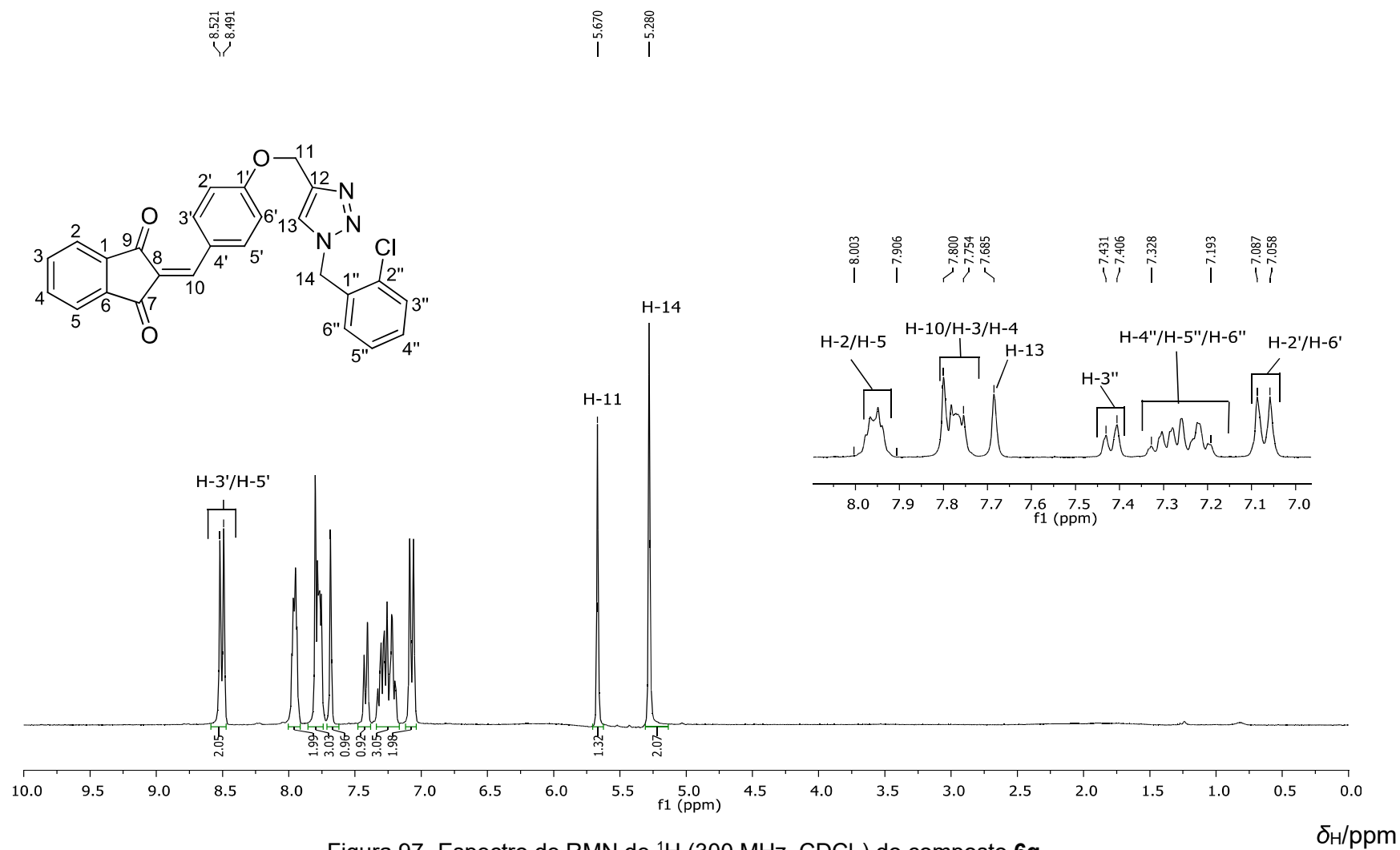


Figura 97- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6q**.



210