

ÂNGELA MARIA ALMEIDA LIMA

**SÍNTESE DE DERIVADOS DA BENZOFENONA CONTENDO O NÚCLEO
1,2,3-TRIAZÓLICO E AVALIAÇÃO DE SUAS ATIVIDADES CITOTÓXICA,
LEISHMANICIDA E FOTOPROTETORA**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS-BRASIL
2018

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

T

L732s
2018
Lima, Ângela Maria Almeida, 1989-
Síntese de derivados da benzofenona contendo o núcleo
1,2,3-triazólico e avaliação de suas atividades citotóxica,
leishmanicida e fotoprotetora / Ângela Maria Almeida Lima. –
Viçosa, MG, 2018.
xvi, 295 f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Robson Ricardo Teixeira.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Química orgânica. 2. Benzofenona. 3. Síntese orgânica.
4. Compostos orgânicos. 5. Triazólicos. I. Universidade Federal
de Viçosa. Departamento de Química. Programa de
Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547


ÂNGELA MARIA ALMEIDA LIMA

**SÍNTESE DE DERIVADOS DA BENZOFENONA CONTENDO O NÚCLEO
1,2,3-TRIAZÓLICO E AVALIAÇÃO DE SUAS ATIVIDADES CITOTÓXICA,
LEISHMANICIDA E FOTOPROTETORA**

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

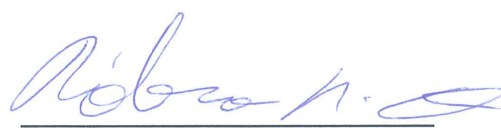
APROVADA: 20 de Março de 2018.


Patrícia Fontes Pinheiro


Marcelo Henrique dos Santos


Sérgio Oliveira de Paula


Raphael de Souza Vasconcellos


Róbson Ricardo Teixeira
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

Ao Bom Deus por todas as bênçãos recebidas.

À minha amada mãe pelo amor incondicional, carinho e compreensão durante toda a minha vida. Agradeço do fundo do coração por acreditar e me incentivar a perseguir os meus sonhos e além de tudo isso, por me dar o suporte necessário para que eu pudesse chegar até aqui. Sem os seus conselhos e apoio essa caminhada teria sido muito mais difícil.

Os meus sinceros agradecimentos ao meu orientador professor Róbson Ricardo Teixeira, pela orientação, apoio e confiança; elas foram fundamentais para que eu pudesse trilhar essa caminhada. Agradeço também pela oportunidade que você me deu de crescimento profissional e por compartilhar comigo seus conhecimentos.

Aos meus amados irmãos por sempre acreditarem nos meus sonhos e me apoiarem em todas as decisões.

Aos meus queridos amigos (as) e colegas do grupo de pesquisa, Marcus Vinícius, Michelle, Ana Paula, Poliana Gazolla, Wagner Pereira, Lucas Côgo e Bianca Ferreira por toda amizade, força, colaboração e convívio divertido nestes anos em que trabalhamos juntos. Vocês são os melhores.

À minha querida amiga Maria Cecília por toda amizade e companheirismo nesses quase seis anos de amizade.

Aos técnicos do Departamento de Química, Márcio e Cristiane Isaac pela colaboração e fornecimento dos espectros de IV e RMN de ^1H e ^{13}C apresentados neste trabalho.

Ao professor Gustavo Bressan e seus alunos Raoni Siqueira e Victor Hugo pela realização dos ensaios citotóxicos.

Ao professor Eduardo de Almeida Marques da Silva e sua aluna Adriana Carneiro da Silva pela realização dos ensaios leishmanicida.

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

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudo concedida.

Aos professores do Departamento de Química da UFV, pelos ensinamentos que foram valiosos para enriquecimento dos meus conhecimentos.

E a todos que colaboraram direta ou indiretamente, para o êxito deste trabalho o meu mais sincero agradecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	x
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv

CAPÍTULO 1

DERIVADOS DA BENZOFENONA ORIUNDOS DE FONTES NATURAIS E SINTÉTICAS	1
1.1 - INTRODUÇÃO	1
1.2 - OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	7
1.3 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	8

CAPÍTULO 2

SINTESE DOS DERIVADOS DA BENZOFENONA CONTENDO NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO	14
2.1 - INTRODUÇÃO	14
2.2 - MATERIAIS E MÉTODOS	20
2.2.1 Generalidades Metodológicas	20
2.3 - Procedimentos sintéticos	22
2.3.1 - Síntese do difenilmetanol (1).....	22
2.3.2 - Síntese do prop-2-in-1-ilóxi difenilmetano (2).....	23
2.3.2 - Síntese do pent-4-in-1-ilmetanosulfonato (3).....	24
2.3.4. - Síntese do pent-4-in-ilóxi difenilmetano (4).....	26
2.3.5 - Síntese dos ésteres metanossulfonatos A1–A7 e dos cloretos de benzila A8–A9	27
2.3.5.1 - 4-fluorobenzilmetanossulfonato (A1).....	28
2.3.5.2 - 4-clorobenzilmetanossulfonato (A2).....	29
2.3.5.3 - Síntese do 4-bromobenzilmetanossulfonato (A3)	29
2.3.5.4 - Síntese do 4-iodobenzilmetanossulfonato (A4).....	30
2.3.5.5 - 4-(trifluorometil)benzilmetanossulfonato (A5).....	30
2.3.5.6 - 4-(trifluorometoxi)benzilmetanossulfonato (A6).....	31
2.3.5.7 - 4-nitrobenzilmetanossulfonato (A7).....	31
2.3.5.8 - cloreto de 4-isopropilbenzila (A8).....	32
2.3.5.9 - cloreto de 4-metoxibenzila (A9)	33

2.3.6 - Síntese das azidas B1–B9	33
2.3.6.1 - 4-fluorobenzilazida (B1).....	35
2.3.6.2 - 4-clorobenzilazida (B2).....	36
2.3.6.3 - 4-bromobenzilazida (B3).....	36
2.3.6.4 - 4-iodobenzilazida (B4).....	37
2.3.6.5 - 4-(trifluoro)benzilazida (B5).....	37
2.3.6.6 - 4-(trifluorometoxi)benzilazida (B6).....	38
2.3.6.7 - 4-nitrobenzilazida (B7).....	38
2.3.6.8 - 4-metoxibenzilazida (B8).....	39
2.3.6.9 - 4-isopropilbenzilazida (B9).....	39
2.3.6.10 - benzilazida (B10).....	40
2.3.6.11 - 4-metilbenzilazida (B11).....	40
2.3.6.12 - 3-metilbenzilazida (B12).....	41
2.3.6.13 - 2-bromobenzilazida (B13).....	41
2.3.6.14 - 2-nitro-4-trifluorometilarilazida (B14).....	42
2.3.7 - Síntese dos derivados da benzofenona contendo núcleo 1,2,3-triazólico 5a-5n	43
2.3.7.1 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(benzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5a).....	44
2.3.7.2 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5b).....	45
2.3.7.3 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-fluorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5c).....	46
2.3.7.4 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5d).....	47
2.3.7.5 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5e).....	48
2.3.7.6 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(2-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5f).....	49
2.3.7.7 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-iodobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5g).....	50
2.3.7.8 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-isopropilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5h).....	51
2.3.7.9 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5i).....	52
2.3.7.10 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(3-metilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5j).....	53
2.3.7.11 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-nitrobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5k).....	54
2.3.7.12 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-metilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5l).....	55
2.3.7.13 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.....	56
2.3.7.14 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(2-nitro-4-(trifluorometilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5n).....	57
2.3.8 - Síntese dos derivados da benzofenona contendo núcleo 1,2,3-triazólico 6a-6m	58
2.3.8.1 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a).....	59
2.3.8.2 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6b).....	60
2.3.8.3 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-fluorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6c).....	61
2.3.8.4 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6d).....	62

2.3.8.5 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6e).....	63
2.3.8.6 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(2-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6f).....	64
2.3.8.7 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-iodobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6g).....	65
2.3.8.8 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-isopropilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6h).....	66
2.3.8.9 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6i).....	67
2.3.8.10 - 4-(3-(propilbenzidrilóxi)-1-(3-metilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6j).....	68
2.3.8.11 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-metilbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6k).....	69
2.3.8.12 - 4-(propilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6l).....	70
2.3.8.13 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6m).....	71
2.4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	72
2.4 - CONCLUSÕES	103
2.5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS DERIVADOS DA BENZOFENONA CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO	108
3.1 - INTRODUÇÃO	108
3.2 - MATERIAL E MÉTODOS.....	111
3.2.1 - Avaliação da atividade citotóxica	111
3.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	112
3.4 - CONCLUSÕES	117
3.5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA DOS DERIVADOS DA BENZOFENONA CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO.....	119
4.1 - INTRODUÇÃO.....	120
4.2 - MATERIAL E MÉTODOS.....	126
4.2.1 - Avaliação da citotoxicidade contra macrófagos RAW 264.7.....	126
4.2.2 - Avaliação da atividade leishmanicida contra forma promastigota de <i>Leishmania infantum chagasi</i>	127
4.2.3 - Avaliação da atividade leishmanicida contra formas amastigotas <i>Leishmania infantum chagasi</i>	127
4.2.3.1 - Método: contagem de lamínulas por microscopia óptica.....	128
4.2.3.2 - Método: Citometria de fluxo.....	129
4.3 - RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	130
4.3.1 - Descrição dos resultados da avaliação da citotoxicidade dos compostos triazólicos contra macrófagos RAW 264.7.....	130

4.3.2 - Descrição dos resultados dos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida após 48 horas de tratamento, contra formas promastigota de <i>L. infantum chagasi</i>	131
4.3.3 - Descrição dos resultados dos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida contra formas amastigotas <i>L. infantum chagasi</i>	132
4.3.4 - Avaliação da atividade leishmanicida da associação de compostos triazólicos derivados da benzofenona contra macrófagos RAW 264.7 infectados por <i>L. infantum chagasi</i>	134
4.4 - CONCLUSÕES.....	142
4.5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	142

CAPÍTULO 5

ARTIGO: SYNTHESIS AND EVALUATION OF THE PHOTOPROTECTIVE ACTIVITY OF BENZOPHENONE TRIAZOLIC DERIVATIVES	146
INTRODUÇÃO.....	148
PARTE EXPERIMENTAL.....	150
Material e Métodos.....	150
Generalidades.....	150
Síntese.....	151
Difenilmetanol (1).....	151
Prop-2-in-1-ilóxi difenilmetano (2).....	151
Pent-4-in-ilóxi difenilmetano (3).....	152
Procedimento geral para a obtenção dos derivados triazólicos da benzofenona (4a-4n).....	152
Procedimento geral para a obtenção dos derivados triazólicos da benzofenona (5a-5m).....	152
Avaliação da atividade fotoprotetora.....	152
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	154
Síntese dos derivados triazólicos da benzofenona.....	154
Descrição dos resultados dos ensaios de avaliação da atividade fotoprotetora.....	155
CONCLUSÃO.....	157
REFERÊNCIAS.....	158
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	160
ANEXO I.....	162
ANEXO II.....	289

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1 - Fármacos oriundos de fontes naturais.	2
Figura 2 - Estrutura química da benzofenona.	3
Figura 3 – Classificação das benzofenonas de origem natural.	3
Figura 4 - Exemplos de benzofenonas oriundas de fontes naturais e atividades biológicas relacionadas.	5
Figura 5 - Exemplos de benzofenonas sintéticas e suas atividades biológicas.	6

CAPÍTULO 2

Figura 1 - Exemplos de compostos heterocíclicos e suas atividades biológicas relacionadas.	14
Figura 2 - Estrutura do núcleo 1,2,3-triazólico.	15
Figura 3 - Compostos triazólicos e suas respectivas bioatividades.	15
Figura 4 - Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen levando a formação dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos.	16
Figura 5 - Estrutura dos compostos sintetizados neste trabalho.	19
Figura 6 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 1	75
Figura 7- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1	76
Figura 8- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1	77
Figura 9 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2	82
Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2	83
Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2	173
Figura 12 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4	87
Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4	88
Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4	89
Figura 15 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 5k	94
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5k	95
Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5k	96
Figura 18 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 6i	100
Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 6i	101
Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 6i	102

CAPÍTULO 3

Figura 1 - Principais fatores de risco do câncer.	109
Figura 2 - Benzofenonas avaliadas contra diferentes linhagens de células tumorais.	111

Figura 3 - Efeito citotóxico dos derivados da benzofenona 5a-5m contendo o núcleo 1,2,3-triazólico frente à linhagem B16F10.....	114
Figura 4 - Efeito citotóxico dos derivados da benzofenona 5a-5m contendo o núcleo 1,2,3-triazólico frente a linhagem HL60.....	115
Figura 5 - Estrutura do composto sintetizado 5g que apresentou melhor efeito sobre a viabilidade das células das linhagens B16F10 e HL60.....	115
Figura 6 - Efeito citotóxico dos derivados da benzofenona 6a-6m e 5n contendo o núcleo 1,2,3-triazólico frente a linhagem B16F10.....	116
Figura 7 - Estrutura do composto sintetizado 6h que apresentou melhor efeito sobre a viabilidade celular da linhagem B16F10.....	116

CAPÍTULO 4

Figura 1 - Ciclo biológico dos parasitos do gênero <i>Leishmania</i>	121
Figura 2 - Estruturas de fármacos usados na clínica para o tratamento da leishmaniose.....	122
Figura 3 - Derivados da benzofenonas com ação leishmanicida.....	123
Figura 4 - Estruturas da hederagenina e derivados triazólicos desta apresentando atividade leishmanicida.....	124
Figura 5 - Estruturas do eugenol e derivados triazólicos.....	125
Figura 6 - Avaliação da atividade leishmanicida contra as formas promastigota de <i>L. infantum chagasi</i>	132
Figura 7 - Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados triazólicos da benzofenona em macrófagos RAW 264.7 infectados, <i>via</i> microscopia óptica.....	133
Figura 8 - Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados triazólicos da benzofenona <i>via</i> citometria de fluxo.....	134
Figura 9 - Avaliação da atividade leishmanicida das associações dos compostos triazólicos derivados da benzofenona contra macrófagos infectados com <i>L. infantum chagasi</i>	137
Figura 10 - Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados da benzofenona (6a-6m e 5n) contra a forma promastigota de <i>L. infantum chagasi</i> empregando-se o método colorimétrico MTT.....	139
Figura 7 - Avaliação da atividade citotóxica dos derivados da benzofenona contra a forma amastigota de <i>L. infantum chagasi</i>	141

CAPÍTULO 5

Figura 1 - Substâncias químicas utilizadas como filtros orgânicos.....	149
Figura 2 - Derivados da benzofenona com promissora atividade fotoprotetora.....	149
Figura 3 - Estrutura do derivado da benzofenona 4k com ação fotoprotetora.....	157

LISTA DE ESQUEMAS

CAPÍTULO 2

Esquema 1 - Análise retróssintética para a preparação dos derivados da benzofenona 5 e 6	18
Esquema 2 - Estruturas dos ésteres sulfonatos A1-A7 e os rendimentos obtidos em suas preparações.....	28
Esquema 3 - Estruturas das azidas orgânicas B1-B9 e os rendimentos obtidos em suas preparações.....	34
Esquema 4 - Estruturas das azidas orgânicas obtidas a partir de brometos benzílicos e os respectivos rendimentos das reações envolvidas em suas preparações.....	35
Esquema 5 - Reação envolvida na preparação da azida B14	35
Esquema 6 - Reações envolvidas na preparação dos compostos 5 e 6	72
Esquema 7 - Proposta mecanística para a obtenção do difenilmetanol (1).....	73
Esquema 8 - Proposta mecanística envolvida no processo de transferência de fase segundo Starks.....	79
Esquema 9 - Proposta mecanística envolvida no processo de transferência de fase na presença de hidróxido de sódio segundo Makosza.....	79
Esquema 10 - Ciclo catalítico para a reação “click” conforme proposto por Worrell e colaboradores (2013).....	91
Esquema 11 - Preparação dos compostos 6a-6m	97

CAPÍTULO 5

Esquema 1. Preparação dos compostos triazólicos derivados da benzofenona 4a-4n e 5a-5m	154
--	-----

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 3

Tabela 1 - Viabilidade celular (%) da linhagem B16F10 quando exposta aos derivados triazólicos da benzofenona 5a-5m após 48 horas de tratamento (média±desvio padrão).....	113
Tabela 2 – Viabilidade celular (%) da linhagem HL60 quando exposta aos derivados triazólicos da benzofenona 5a-5m após 48 horas de tratamento (média±desvio padrão).....	114

CAPÍTULO 4

Tabela 1 - Combinações obtidas a partir dos derivados da benzofenona **5h**, **5i**, **5l** e **5m** utilizadas nos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida136

Tabela 2 – Valores de IC50 da atividade antipromastigota contra *L. infantum chagasi* dos compostos **6a**, **6c**, **6i**, **6j** e **6k**.....140

CAPÍTULO 5

Tabela 1. Relação entre o efeito eritematogênico (EE) e a intensidade da radiação (I) em diferentes comprimentos de onda (λ)153

Tabela 2. Fator de proteção solar (FPS) obtidos dos compostos triazólicos derivados da benzofenona.....156

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Angström
ATR	Reflectância Total Atenuada
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dupleto
sl	Simpleto largo
sept	Septeto
t.a.	Temperatura ambiente
t	Tripleto
s	Simpleto
dd	Dupleto duplo
m	Multiplete
δ	Deslocamento químico
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
R_f	Fator de retenção
T_f	Temperatura de fusão
MHz	Megahertz
v/v	Volume/volume
m/v	Massa/volume

RESUMO

LIMA, Ângela Maria Almeida, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2018. **Síntese de derivados da benzofenona contendo o núcleo 1,2,3-triazólico e avaliação de suas atividades citotóxica, leishmanicida e fotoprotetora.** Orientador: Róbson Ricardo Teixeira. Coorientador: Marcelo Henrique dos Santos.

Os derivados da benzofenona, assim como os compostos triazólicos, são classes de substâncias que apresentam um amplo espectro de bioatividades e que vêm atraindo a atenção de vários grupos de pesquisa. O presente trabalho teve por objetivo sintetizar uma série de derivados da benzofenona contendo o núcleo 1,2,3-triazólico visando a avaliação de suas atividades citotóxica, fotoprotetora e leishmanicida. Para a síntese de vinte e sete derivados da benzofenona, foram empregadas reações de redução, substituição nucleofílica bimolecular, substituição nucleofílica aromática e a reação de cicloadição (C) 1,3-dipolar entre um alcino terminal (A) e uma azida orgânica (A) catalisada por cobre (Cu(I)) (reação CuAAC ou reação “click”). A reação “click”, entre diferentes azidas orgânicas e os alquinos terminais prop-2-in-1-ilóxi difenilmetano e pent-4-in-1-ilóxi difenilmetano, correspondeu à etapa chave envolvida na preparação dos derivados da benzofenona. Os compostos sintetizados foram caracterizados via espectroscopia no IV e espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C . Posteriormente, os derivados foram avaliados em relação à sua ação fotoprotetora. Os resultados obtidos mostraram que o composto 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5k**) foi aquele que apresentou a melhor atividade fotoprotetora, com fator de proteção solar contra os raios ultravioleta B (FPS-UVB) de $6,9 \pm 0,53$. Considerando este resultado, acredita-se que essa substância possa ser explorada futuramente como estrutura-modelo na busca por novos filtros orgânicos para serem utilizados como protetores solares. Considerando-se exemplos descritos na literatura de derivados da benzofenona que apresentam efeitos citotóxicos contra diferentes linhagens de células cancerígenas, realizou-se também uma avaliação da atividade citotóxica desses mesmos compostos contra as linhagens celulares B16F10 (melanona murino) e HL60 (leucemia). Os derivados da benzofenona contendo porção triazólica apresentaram baixa eficiência em inibir a viabilidade das linhagens celulares. O composto mais ativo correspondeu ao derivado halogenado 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-iodobenzil)-1*H*-

1,2,3-triazol (**5g**) inibindo a viabilidade de ambas linhagens celulares avaliadas em cerca de 40% na concentração de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Com respeito aos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida contra *Leishmania infantum chagasi*, os compostos triazólicos demonstraram, de modo geral, baixa toxicidade contra a forma promastigota do parasito. Os mais ativos foram as benzofenonas 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6c**), 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6i**), 4-(3-(propilbenzidrilóxi)-1-(3-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6j**), e 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6k**) que apresentaram atividades superiores ao fármaco anfotericina B (controle positivo) quando avaliados contra formas promastigotas de *L. infantum chagasi*. Além disso, observou-se também que associações dos derivados triazólicos 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5i**), 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-isopropilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5h**), 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5m**), 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5l**) apresentaram importantes atividades leishmanicida, sendo aquelas constituídas constituídos pelos grupos (**5i + 5h**), (**5i + 5m + 5l**) e (**5i + 5m + 5h**) as que demonstraram percentuais de inibição mais pronunciados contra a forma amastigota do parasito.

ABSTRACT

LIMA, Ângela Maria Almeida, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March 2018. **Synthesis of benzophenone derivatives containing 1,2,3-triazolic portions and evaluation of their cytotoxic, leishmanicide and photoprotective activities.** Advisor: Róbson Ricardo Teixeira. Co-Advisor: Marcelo Henrique dos Santos.

Benzophenones and triazoles are groups of compounds that present a variety of biological activities and that have attracted the attention of several research groups. The present investigation aimed to synthesize a series of benzophenone derivatives bearing 1,2,3-triazolic functionalities and evaluate their cytotoxic, photoprotection, and leishmanicide activity. The synthesis of twenty seven derivatives was achieved using reduction, bimolecular nucleophilic substitution, aromatic nucleophilic substitution, and the copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC reaction also known as “click” reaction). The “click reaction” between several azides and the terminal alkynes ((prop-2-yn-1-yloxy)methylene)dibenzene and ((pent-4-yn-1-yloxy)methylene)dibenzene corresponded to the key step involved in the preparation of benzophenone derivatives. The prepared compounds were characterized via IR and NMR (^1H and ^{13}C) spectroscopic techniques. Subsequently, the photoprotection activity of the compounds was evaluated. It was found that the most active compound, namely 4-((benzhydryloxy)methyl)-1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**5k**), presented sunprotection factor against ultraviolet B radiation (UVB-SPF) equal to 6.9 ± 0.53 . Considering this result, it is considered that this compound may represent a model structure to be explored toward the development of new sun protecting agents. In view of several reports concerning the cytotoxicity of benzophenones, the cytotoxic activity of the derivatives was assessed against HL60 and B16F10 cell lines. In general, the benzophenone derivatives presented low efficiency in inhibiting cell viability. The compound 4-((benzhydryloxy)methyl)-1-(4-iodobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**5g**) was the most active inhibiting approximately 40% of cell viability of both cell lines at $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. Concerning the evaluation of the leishmanicide activity of the compounds against *Leishmania infantum chagasi*, it was found that, in general, the benzophenones derivatives presented low efficiency against the promastigote form of the parasite.

Exceptions to this generalization are the substances 4-(3-(benzhydryloxy)propyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**6c**), 4-(3-(benzhydryloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**6i**), 4-(3-(benzhydryloxy)-1-(3-methylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**6j**), and 4-(3-(benzhydryloxy)-1-(4-methylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**6k**) which presented superior activity than amphotericin B (positive control) when evaluated against the promastigote form. In addition, it was noticed that the association among the triazolic compounds 4((benzhydryloxy)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**5i**), 4((benzhydryloxy)methyl)-1-(4-isopropylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**5h**), 4((benzhydryloxy)methyl)-1-(4-trifluoromethoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**5m**), 4((benzhydryloxy)methyl)-1-(4-methylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**5l**) displayed significant leishmanicide activity against the amastigote form. The associations composed by (**5i** + **5h**), (**5i** + **5m** + **5l**) e (**5i** + **5m** + **5h**) were the ones that presented the most pronounced effects on the amastigote form of the parasite.

CAPÍTULO 1

DERIVADOS DA BENZOFENONA ORIUNDOS DE FONTES NATURAIS E SINTÉTICAS

1.1 - INTRODUÇÃO

Os produtos provenientes de plantas vêm sendo utilizados pelos seres humanos desde os primórdios da civilização visando o tratamento de diversas doenças. Assim, com os conhecimentos adquiridos sobre plantas medicinais, o homem vem repassando-os às gerações futuras (BAGATTOLI, 2013).

Com as recentes inovações realizadas nas pesquisas de fármacos e o desenvolvimento de novas técnicas de identificação e de avaliação farmacológica, tem-se permitido identificar nas classes de metabólitos secundários um número variado de agentes terapêuticos (FILHO e YUNES, 1998).

Considerando sua ampla diversidade estrutural e propriedades biológicas, os produtos naturais constituem fontes de moléculas com potencial uso medicinal (PINHATTI, 2010; HARVEY *et al.*, 2015; NEWMAN e CRAGG, 2016). Sendo assim, as substâncias isoladas de plantas podem ser de grande utilidade no tratamento de doenças. Por exemplo, a digoxina, presente em espécies do gênero *Digitalis*, é utilizada no tratamento de insuficiência cardíaca. A forskolina, obtida de *Coleus barbatatus*, é usada no tratamento da hipertensão, asma e tumores. A artemisinina, isolada da *Artemisia annua*, apresenta atividade antimalárica, e o taxol, presente em plantas do gênero *Taxus*, é utilizado no tratamento do câncer (Figura 1) (FILHO e YUNES, 1998 e SILVA, 2010).

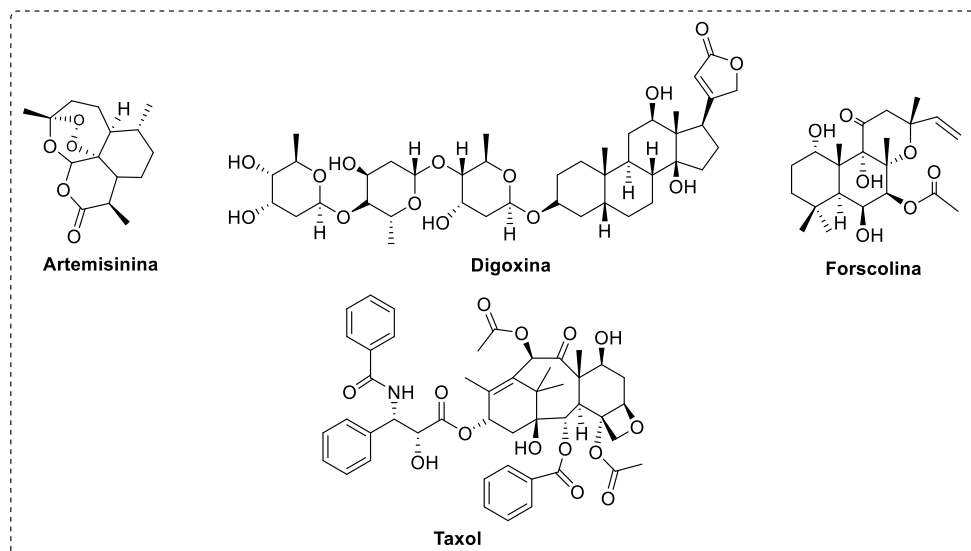


Figura 1 - Fármacos oriundos de fontes naturais.

Uma classe de metabólitos secundários de ampla ocorrência nas plantas são os compostos fenólicos (WU *et al.*, 2001; LIMA NETO *et al.*, 2015). Conforme descrito na literatura, eles apresentam inúmeras propriedades que podem ser benéficas para a saúde (MILES, 2005). Nos últimos anos foram realizadas investigações que suportam o papel desses compostos contra prevenção de inúmeras doenças como o câncer, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, entre outras (LI *et al.*, 2014). Dentre esses compostos fenólicos bioativos encontram-se as benzofenonas e seus derivados (ITO *et al.*, 2003; CRUZ *et al.*, 2006; PRABHAKAR *et al.*, 2006).

As benzofenonas são componentes naturais distribuídas entre os frutos, folhas, sementes, látex e outras partes de plantas das famílias *Hypericaceae*, *Fabaceae*, *Myrtaceae*, *Polygaceae*, *Rosaceae*, *Gentianaceae*, *Magnoliaceae*, *Olacaceae*, *Thymelaceae*, *Moraceae* e principalmente na família *Clusiaceae* (HENRY *et al.*, 1999; NAKAGAWA *et al.*, 2000; BERNARDI *et al.*, 2005) sendo descritas um número variado de propriedades biológicas para as mesmas. Essas substâncias são constituídas estruturalmente na sua forma mais básica por dois

anéis aromáticos ligados a um grupo carbonila (BAGGETT *et al.*, 2005; SILVA, 2010). A Figura 2 contém a estrutura da benzofenona, o membro mais simples pertencente à essa classe de compostos.

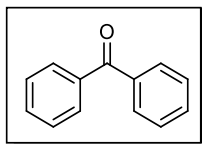


Figura 2 - Estrutura química da benzofenona.

De acordo com a sua estrutura química, as benzofenonas de origem natural podem ser classificadas como simples e polipreniladas (Figura 3). As polipreniladas são comumente caracterizadas pela presença de um biciclo [3.3.1] podendo ser divididas em quatro tipos: A, B, C e D, sendo este último, considerado o mais recente introduzido na literatura (CIOCHINA e GROSSMAN, 2006; Wu *et al.*, 2014).

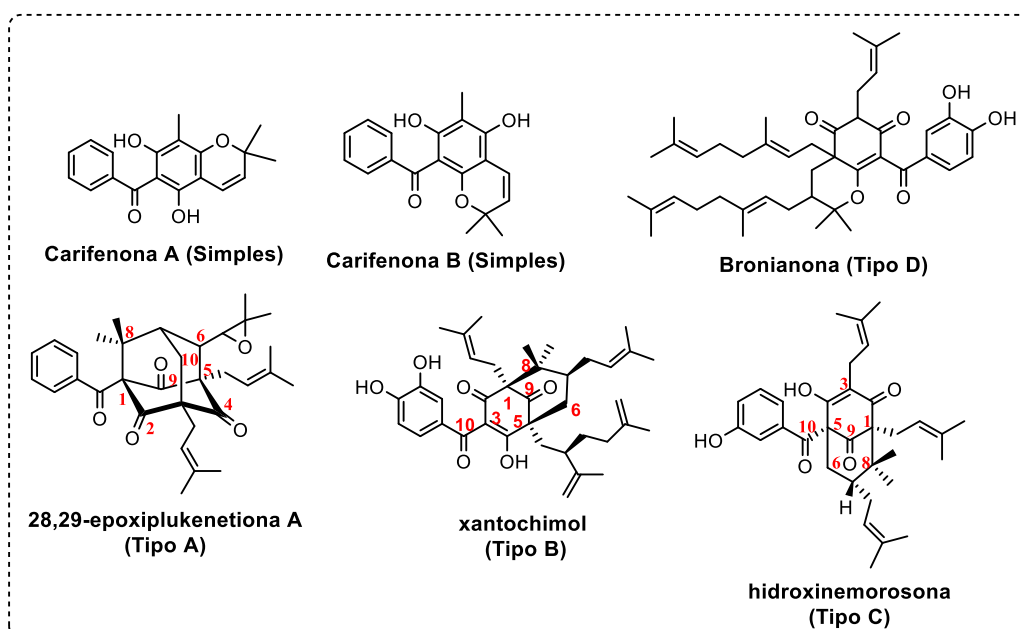


Figura 3 - Classificação das benzofenonas de origem natural.

As benzofenonas simples são caracterizadas estruturalmente por apresentarem um esqueleto básico, constituído por 13 átomos de carbono ligados a diferentes substituintes como hidroxila, metoxila, prenila e geranila. Já as benzofenonas polipreniladas são conhecidas por possuírem um esqueleto estrutural mais complexo, apresentando grupos prenila ou geranila ligados a sistemas cíclicos que podem ser bicíclicos em ponte, tricíclicos, tetracíclicos, sistemas do tipo adamantano, diidrofuranos, etc (BAGGETT *et al.*, 2005).

Como exemplificado na Figura 3 (pg. 3), as benzofenonas polipreniladas podem ser classificadas em A, B, C e D. As três primeiras são classificadas de acordo com a posição relativa do grupo benzoíla ligado ao anel bicíclico. Enquanto que a quarta e última classe, denominada de D, pode ser atribuída a qualquer derivado da benzofenona cuja estrutura não se enquadre dentre os demais tipos (Wu *et al.*, 2014). Além disso, os compostos pertencentes à classe D não possuem, normalmente, em suas estruturas o biciclo [3.3.1] tão comum nas demais classes.

Na literatura são descritas várias atividades biológicas para as benzofenonas de origem natural tais como antimicrobiana, antibacteriana, citotóxica, anti-inflamatória, efeito neuroprotetor, efeito hepatoprotetor, antioxidante, anti-HIV, antiplasmódica, leishmanicida, antifúngica, tripanossomicida, antiplasmódica, dentre outras (ALVES *et al.*, 1999; BERNARDI *et al.*, 2005; PICCINELLI *et al.*, 2005; KUMAR *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2008; MARTI *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2010; WABO *et al.*, 2010; SANTA-CECÍLIA *et al.*, 2011; GAO *et al.*, 2016; ZHOU *et al.*, 2016). Na Figura 4 (pg. 5) estão apresentadas diversas estruturas de benzofenonas naturais e suas respectivas atividades biológicas.

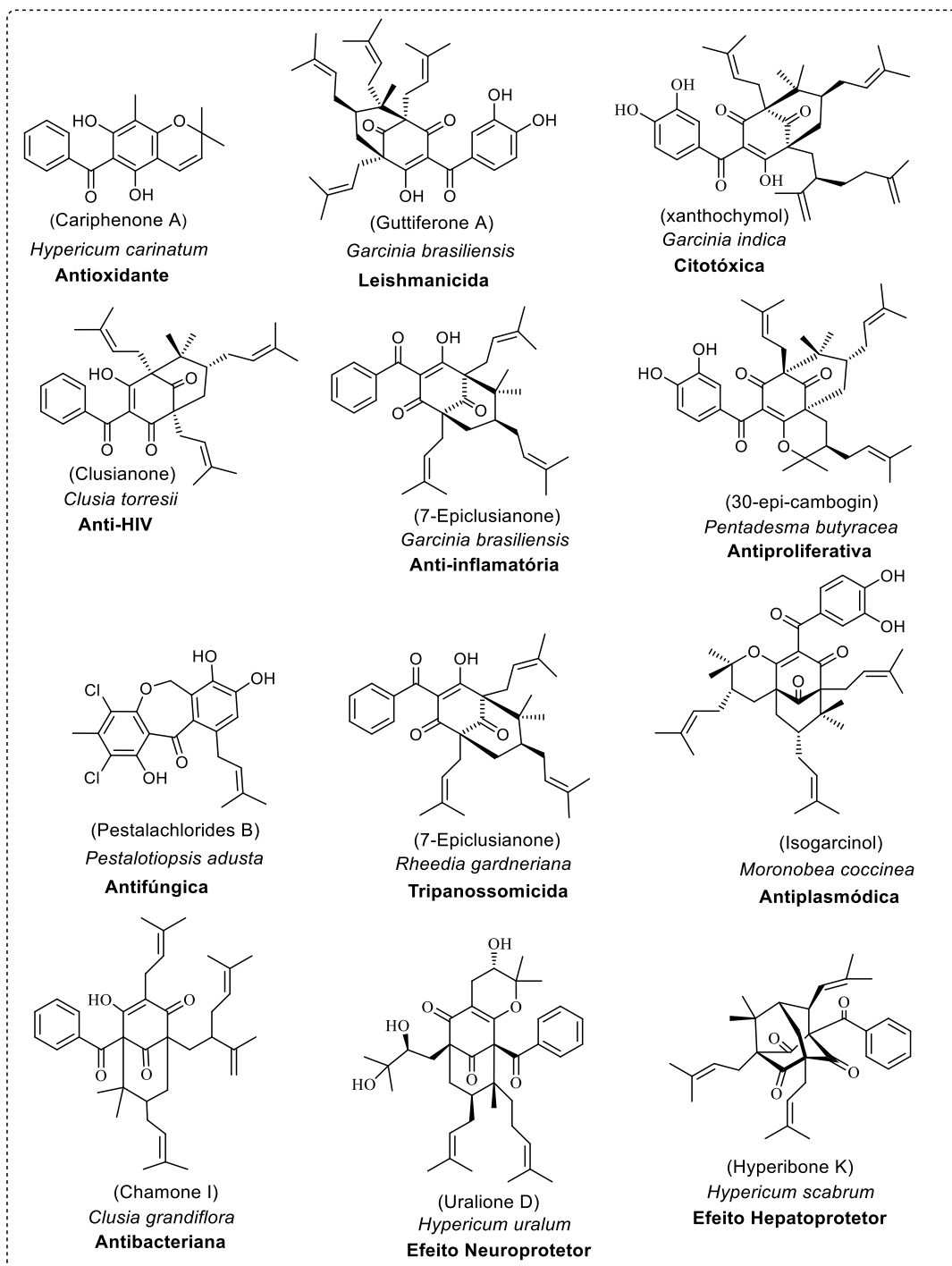


Figura 4 - Exemplos de benzofenonas oriundas de fontes naturais e atividades biológicas relacionadas.

Devido às múltiplas propriedades biológicas e diversidades estruturais apresentadas pelas benzofenonas naturais, as mesmas vêm sendo amplamente utilizadas por pesquisadores como fonte de inspiração para a produção de outras

de origem sintética. Neste sentido, visando obter compostos com atividades semelhantes ou superiores às aquelas descritas na literatura, diversas benzofenonas vêm sendo sintetizadas, apresentando resultados importantes contra várias enfermidades que acometem os seres humanos (PRABHAKAR *et al.*, 2006; DORIGUETTO, 2007; REZENDE, 2012; RANGANATHA, 2013). Dentre as importantes atividades biológicas apresentadas pelas benzofenonas sintéticas (Figura 5) estão a antifúngica, leishmanicida, anti-inflamatória, antiproliferativa e citotóxica.

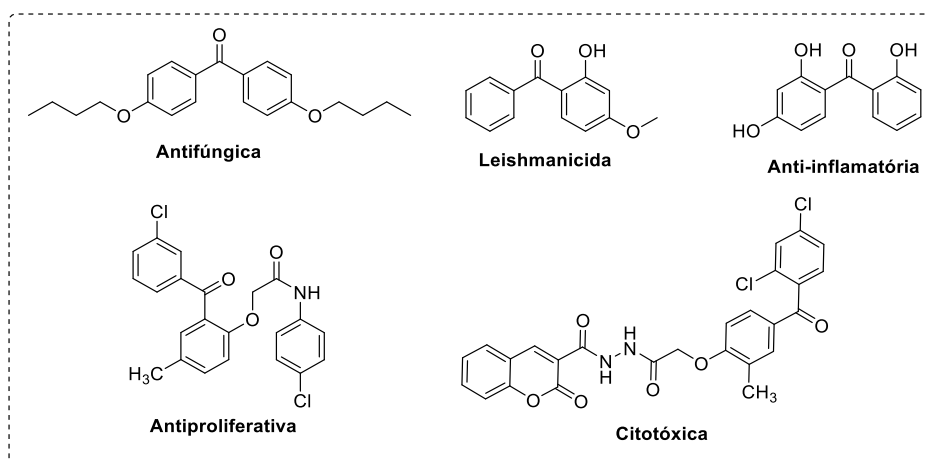


Figura 5 - Exemplos de benzofenonas sintéticas e suas atividades biológicas.

Devido às suas propriedades de absorver e dissipar a radiação ultravioleta (MOLINA-MOLINA *et al.*, 2008), as benzofenonas são também utilizadas em cosméticos (cremes, loções, batons, xampus, maquiagens) como fotoestabilizadores e como protetores solares, a fim de prevenir ou minimizar os efeitos danosos causados na pele pelas radiações solares (TAKEMOTO *et al.*, 2002; RHODES *et al.*, 2007; REZENDE, 2012). No capítulo 5 será discutido, com maiores detalhes, a aplicabilidade dessas substâncias em formulações fotoprotetoras.

Outra classe de compostos que tem despertado o interesse de diversos grupos de pesquisa são os compostos triazólicos, cujas estruturas cíclicas são caracterizadas pela presença de três átomos de nitrogênio no anel de cinco membros. Dentre os compostos triazólicos conhecidos estão os derivados contendo núcleos 1,2,3-triazóis. Estas substâncias são de origem exclusivamente sintética, não sendo, portanto, encontradas na natureza. Os compostos 1,2,3-triazólicos apresentam importantes atividades biológicas incluindo antibacteriana, citotóxica, leishmanicida, antifúngica, dentre outras (FREITAS *et al.*, 2011). Exemplos desta classe de compostos serão apresentados no Capítulo 2, onde será realizada uma discussão a respeito da sua importância, síntese e caracterização.

1.2 - JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

O câncer e a leishmaniose são doenças que acometem milhões de pessoas ao redor do mundo. O tratamento quimioterápico contra o câncer apresenta diversos efeitos colaterais tais como diarreia, vômito, fraqueza, queda de cabelo e outros pelos do corpo, tonteados, etc. No que tange à leishmaniose, as medicações atualmente disponíveis para seu tratamento são limitadas e apresentam sérios problemas de toxicidade e administração aos pacientes. Assim, os problemas relacionados ao uso de medicamentos para tratamento do câncer e leishmaniose estimulam a busca por novas moléculas potencialmente úteis no tratamento dessas patologias e que minimizem os problemas descritos anteriormente observados nesses tratamentos.

Dentro desse contexto e considerando a importância de compostos 1,2,3-triazólicos na pesquisa e desenvolvimento de fármacos, este trabalho relata a

síntese e caracterização de vinte e sete derivados inéditos da benzofenona contendo o núcleo 1,2,3-triazólico e os resultados dos ensaios de avaliação de suas atividades leishmanicida e citotóxica.

Considerando os relatos da literatura referentes à atividade fotoprotetora de benzofenonas, serão também descritos os resultados relativos à investigação da atividade fotoprotetora dos derivados triazólicos da benzofenona.

1.3 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, T. M. A.; ALVES, R. O.; ROMANHA, A. J.; DOS SANTOS, M. H.; NAGEM, T. J.; ZANI, C. L. Biological activities of 7-epiclusianone. *Journal of Natural Products*, v. 62, p. 369-371, 1999.
- BAGATTOLI, P. C. D. Perfil fitoquímico e avaliação da atividade antioxidante e citotóxica de alguns frutos e sementes encontrados na flora catarinense. Itajaí, 2013, p. 24. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí.
- BAGGET, S.; MAZZOLA, E. P.; KENNELLY, E. J. The benzophenones: isolation, structural elucidation and biological activities. *Studies in Natural Products Chemistry, Atta-ur-Rahman (Ed.)*, v.32, p. 721-731, 2005.
- BERNARDI, A. P. M.; FERRAZ, A. B. F.; ALBRING, D. V.; BORDIGNON, S. A. L.; SCHRIPEMA, J.; BRIDI, R.; DUTRA-FILHO, C. S.; HENRIQUES, A. T.; VON POSER, G. L. Benzophenones from *Hypericum carinatum*. *Journal of Natural Products*, v. 68, p. 784-786, 2005.
- CIOCHINA, R.; GROSSMAN, R. B. Polycyclic Poliyrenylated Acylphloroglucinols. *Chemical Reviews*, v. 106, p. 3963-3986, 2006.

- CRUZ, A. J.; LEMOS, V. S.; DOS SANTOS, M. H.; NAGEM, T. J.; CORTES, S. F. Vascular effects of 7-epiclusianone, a prenylated benzophenone from *Rheedia gardneriana*, on the rat aorta. *Phytomedicine*, v. 13, p. 442–445, 2006.
- DE ARAUJO, T. S.; DE SOUZA, S. O. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. *Scientia Plena*, v. 4, p. 114807, 2008.
- DORIGUETTO, A. C.; MARTINS, F. T.; ELLENA, J.; SALLOUM, R.; DOS SANTOS, M. H.; MOREIRA, M. E. C.; SCHNEEDORF, J. M.; NAGEM, T. J. 2',2',4-Trihydroxybenzophenone: Crystal structure, and anti-inflammatory and antioxidante activities. *Chemistry & Biodiversity*, v. 4, p. 488-499, 2007.
- FILHO, V. C.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. *Química Nova*, v. 21, p. 99-105, 1998.
- FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; DE FREITAS, R. P. A reação “Click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, v. 34, p. 1791-1804, 2011.
- GAO, W.; HOU, W.; ZHAO, J.; XU, F.; LI, L.; XU, F.; SUN, H.; XING, J.; PENG, Y.; WANG, X.; JI, T.; GU, Z. Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol congeners from *Hypericum scabrum*. *Journal of Natural Products*, v. 79, p. 1538-1547, 2016.
- GURUPADASWAMY, H. D.; GIRISH, V.; KAVITHA, C. V.; RAGHAVAN, S. C.; KHANUM, S. A. Synthesis and evaluation of 2,5-di(4-aryloxyloxy)methyl-1,3,4-oxadiazoles as anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 63, p. 536-543, 2013.

- HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug Discovery in the genomics era. *Nature Reviews*, v. 14, p. 111-129, 2015.
- HENRY, G. E.; JACOBS, H.; CARRINGTON, C. M. S.; MCLEAN, S.; REYNOLDS, W. F. Prenylated Benzophenone Derivatives from Caribbean *Clusia* species (Guttiferae). Plukenetiones B-G and Xerophenone A. *Tetrahedron*, v. 55, p. 1581-159, 1999.
- ITO, C.; ITOIGAWA, M.; MIYAMOTO, Y.; ONODA, S.; RAO, K. S.; MUKAINAKA, T.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; FURUKAWA, H. Polyprenylated benzophenones from *Garcinia assigu* and their potential cancer chemopreventive activities. *Journal of Natural Products*, v. 66, p. 206-209, 2003.
- KUMAR, S.; CHATTOPADHYAY, S. K.; DAROKAR, M. P.; GARG, A.; KHANUJA, S. P. S. Cytotoxic activities of xanthochymol and isoxanthochymol substantiated by LC-MS/MS. *Planta Medica*, v. 73, p. 1452-1456, 2007.
- LI, E.; JIANG, L.; GUO, L.; ZHANG, H.; CHE, Y. Pestalochlorides A-C, antifungal metabolites from the plant endophytic fungus *Pestalotiopsis adusta*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 7894-7899, 2008.
- LI, A.; LI, S.; ZHANG, Y.; XU, X.; CHEN, Y.; LI, H. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*, v. 6, p. 6020-6047, 2014.
- LIMA NETO, G. A.; KAFFASHI, S.; LUIZ, W. T.; FERREIRA, W. R.; DIAS DA SILVA, Y. S. A.; PAZIN, G. V.; VIOLANT, I. M. P. Quantificação de metabólitos secundários e avaliação da atividade antimicrobiana e

- antioxidante de algumas plantas selecionadas do Cerrado de Mato Grosso. *Revista Brasileira de Planta Medicinal*, v. 17, p. 1069-1077, 2015.
- MARTI, G.; EPARVIER, V.; MORETTI, C.; SUSPLUGAS, S.; PRADO, S.; GRELLIER, P.; RETAILLEAU, P.; GUÉRITTE, F.; LITAUDON, M. Antiplasmodial benzophenones from the trunk latex of *Moronobea coccinea* (Clusiaceae). *Phytochemistry*, v. 70, p. 75-85, 2009.
- MOLINA-MOLINA, J. M.; ESCANDE, A.; PILLON, A.; GOMEZ, E.; CAVAILLÉS, V.; OLEA, N.; AIT-AISSA, S.; BALAGUER, P. Profiling of benzophenone derivatives using fish and human estrogen receptor-specific in vitro bioassays. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 232, p. 384-395, 2008.
- NAKAGAWA, Y.; SUZUKI, T.; TAYAMA, S. Metabolism and toxicity of benzophenone in isolated rat hepatocytes and estrogenic activity of its metabolites in MCF-7 cells. *Toxicology*, v. 156, p. 27-36, 2000.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, v. 79, p. 629-661, 2016.
- PEREIRA, I. O.; MARQUES, M. J.; PAVAN, A. L. R.; CODONHO, B. S.; BARBIÉRI, C. L.; BEIJO, L. A.; DORIGUETTO, A. C.; D'MARTIN, E. C.; DOS SANTOS, M. H. Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. Fruits. *Phytomedicine*, v. 17, p. 339-345, 2010.
- PICCINELLI, A. L.; CUESTA-RUBIO, O.; CHICA, M. B.; MAHMOOD, N.; PAGANO, B.; PAVONE, M.; BARONE, V.; RASTRELLI, L. Structural revision of clusianone and 7-epi-clusianone and anti-HIV activity of polyisoprenylated benzophenones. *Tetrahedron*, v. 61, p. 8206-8211, 2005.
- PINHATTI, A. V. Avaliação *in vitro* da atividade antiproliferativa de benzofenonas isoladas de *Hypericum carinatum* Griseb. 2010, p. 40. Monografia

(Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

PRABHAKAR, B. T.; KHANUM, S. A.; JAYASHREE, K.; SALIMATH, B. P.; SHASHIKANTH, S. Anti-tumor and proapoptotic effect of novel synthetic benzophenone analogues in Ehrlich ascites tumor cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 14, p. 435-446, 2006.

RANGANATHA, V. L.; ZAMEER, F.; MEGHASHRI, S.; REKHA, N. D.; GIRISH, V.; GURUPADASWAMY, H. D.; KHANUM, S. A. Design, synthesis, and anticancer properties of novel benzophenone-conjugated coumarin analogs. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Science*, v. 346, p. 901-911, 2013.

REZENDE, C. M. M. Síntese de derivados benzofenônicos com potencial antifúngico e anti-leishmania. Alfenas, 2012, p. 124-125. Dissertação (Mestrado em Química - Química Orgânica) - Universidade Federal de Alfenas.

RHODES, M. C.; BUCHER, J. R.; PECKHAM, J. C.; KISSLING, G. E.; HEJTMANCIK, M. R.; CHHABRA, R. S. Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice. *Food and Chemical Toxicology*, v. 45, p. 843-851, 2007.

SANTA-CECÍLIA, F. V.; FREITAS, L. A. S.; VILELA, F. C.; VELOSO, C. C.; DA ROCHA, C. Q.; MOREIRA, M. E. C.; DIAS, D. F.; GIUSTI-PAIVA, A.; DOS SANTOS, M. H. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of 7-epiclusianone, a prenylated benzophenone from *Garcinia brasiliensis*. *European Journal of Pharmacology*, v. 670, p. 280-285, 2011.

SILVA, F. C. Benzofenonas em Guttiferae e perfil fitoquímico dos extratos lipofílicos de *Clusia criuva*, *Clusia fluminenses* e *Hypericum carinatum*. 2010,

p. 59. Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

TAKEMOTO, K.; YAMAZAKI, H.; NAKAJIMA, M.; YOKOI, T. Genotoxic activation of benzophenone and its two metabolites by human cytochrome P450s in SOS/umu assay. *Mutation Research*, v. 519, p. 199-204, 2002.

WABO, H. K.; KIKUCHI, H.; KATOU, Y.; TANE, P.; OSHIMA, Y. Xanthonones and a benzophenone from the roots of *Pentadesma butyracea* and their antiproliferative activity. *Phytochemistry Letters*, v. 3, p. 104-107, 2010.

WU, H.; HAIG, T.; PRATLEY, J.; LEMERLE, D.; AN, M. Allelochemicals in wheat (*Triticum aestivum* L.): Variation of phenolic acids in shoot tissues. *Journal of Chemical Ecology*, v. 27, p. 125-135, 2001.

WU, S.; LONG, C.; KENNELLY, E. J. Structural diversity and bioactivities of natural benzophenones. *Natural Product Reports*, v. 31, p. 1158, 2014.

ZHOU, Z.; LI, Z.; WANG, X.; LUO, J.; KONG, L. Polycyclic polyprenylated derivatives from *Hypericum uralum*: Neuroprotective effects and antidepressant-like activity of uralodin A. *Journal of Natural Products*, v. 79, p. 1231-1240, 2016.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DOS DERIVADOS DA BENZOFENONA CONTENDO NÚCLEO

1,2,3-TRIAZÓLICO

2.1 - INTRODUÇÃO

Os heterocíclicos constituem uma classe de compostos cíclicos, cujas estruturas possuem um elemento diferente do carbono e hidrogênio (CLAYDEN, 2001). Essas substâncias desempenham importante papel em diversas áreas da química, incluindo na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos (MELO, 2006; BISOL e SÁ, 2007). Além disso, os compostos heterocíclicos apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas. Na Figura 1 estão apresentados alguns exemplos de compostos heterocíclicos e suas respectivas atividades biológicas.

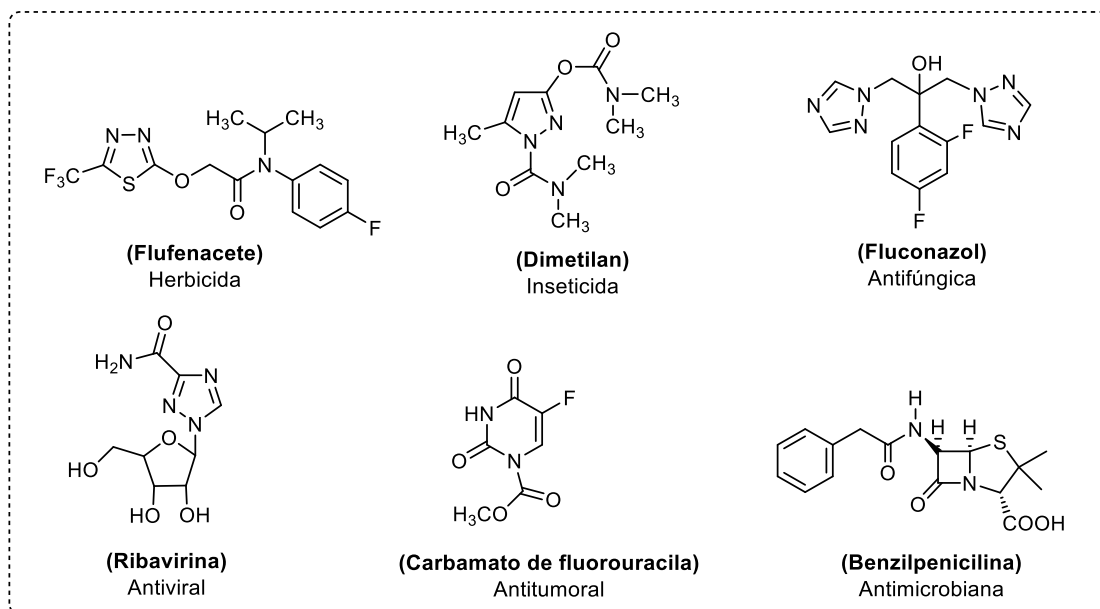


Figura 1 - Exemplos de compostos heterocíclicos e suas atividades biológicas relacionadas.

Dentre os diversos compostos heterocíclicos conhecidos estão aqueles contendo núcleos 1,2,3-triazólicos, cujas estruturas correspondem a anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio vicinais (CANDUZINI, 2012; PRAVEENA *et al.*, 2015).

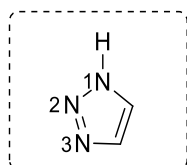


Figura 2 - Estrutura do núcleo 1,2,3-triazólico.

Essa classe de substâncias, de origem exclusivamente sintética, tem despertado grande interesse de vários pesquisadores pelo fato de possuírem inúmeras aplicações, tais como explosivos, agroquímicos e principalmente como fármacos (Figura 3) (TORNOE *et al.*, 2002; MELO *et al.*, 2006; BORGATI, 2013; THIRUMURUGAN *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014; MAO *et al.*, 2015).

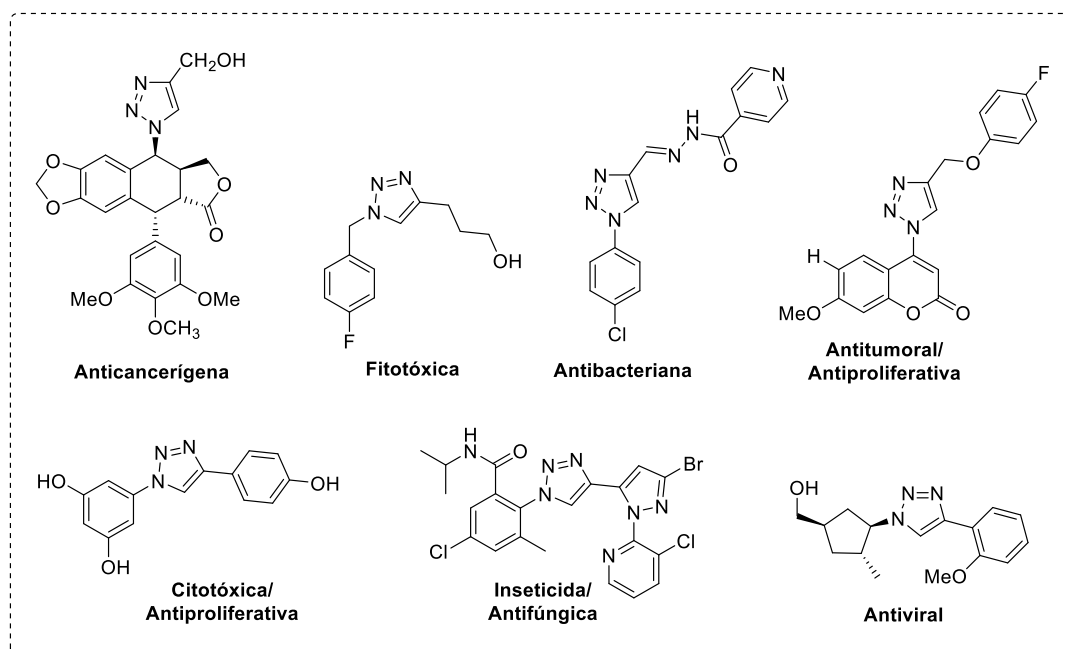


Figura 3 - Compostos triazólicos e suas respectivas bioatividades.

Outro fato importante relacionado ao núcleo 1,2,3-triazólico é que ele pode atuar como grupo farmacofórico, ou seja, a porção da substância responsável por sua atividade. Além disso, o mesmo funciona como um bioisótero do grupo amida devido às similaridades de suas propriedades físico-químicas. O grupo amida é um importante elemento estrutural presente na estrutura de vários fármacos (FREITAS *et al.*, 2011).

Diferentes metodologias são descritas na literatura para a síntese de núcleos triazólicos (MELO, 2006; BARBOSA, 2011). Dentre os métodos descritos, menciona-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen (1967) envolvendo azidas orgânicas e alquinos terminais (Figura 4) (MELO *et al.*, 2006; DHEER *et al.*, 2017). O processo descrito por Huisgen, embora resulte na formação de 1,2,3-triazóis, ocorre de maneira lenta, mesmo utilizando elevadas temperaturas. Além disso, por não ser regioseletiva, a cicloadição gera uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos com baixos rendimentos (DEOBALD, 2010; CANDUZINI, 2012).

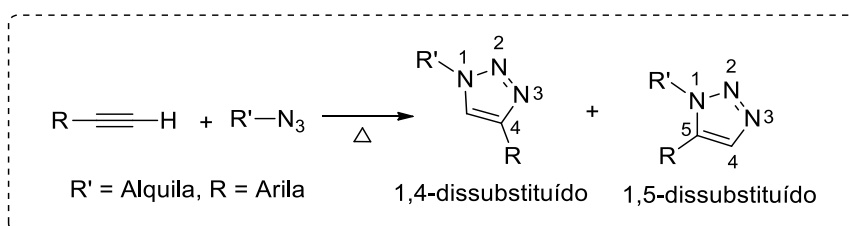


Figura 4 - Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen levando a formação dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.

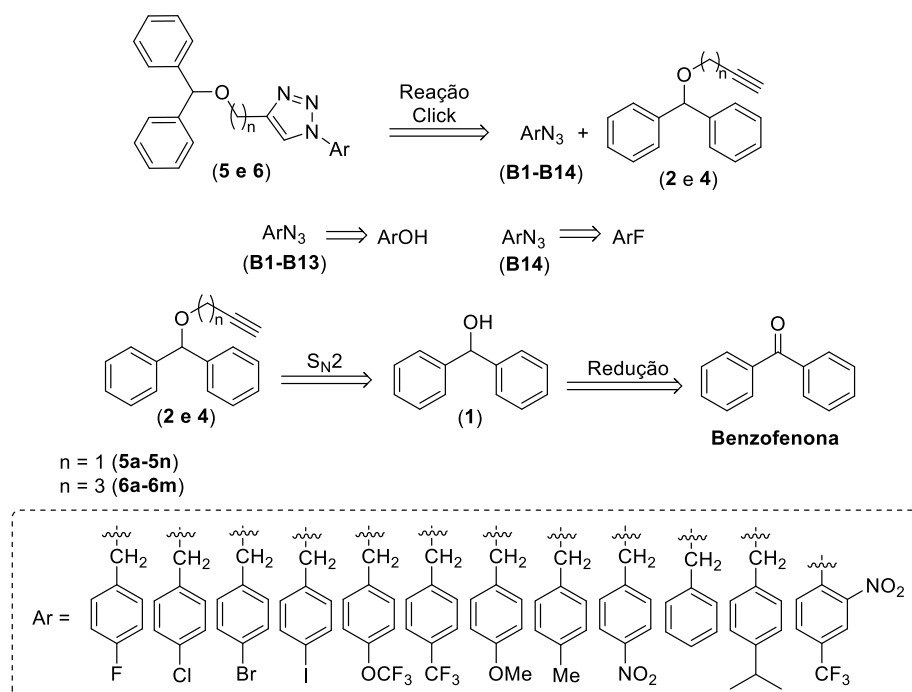
Estudos realizados pelos pesquisadores Sharpless e Meldal revelaram que a presença de cobre como catalisador acelera consideravelmente (10^7 vezes) a reação das azidas com alquinos terminais (GIL *et al.*, 2007). As condições reacionais descritas por Sharpless e Medal são brandas e resultam

na obtenção eficiente e regioseletiva do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído com bons rendimentos, em contraste com a mistura de regioisômeros obtidos na reação originalmente descrita por Huisgen. Assim, a metodologia descrita por Sharpless e Meldal corresponde a uma cicloadição (C) 1,3-dipolar entre um alquino terminal (A) e uma azida orgânica (A) catalisada por cobre (Cu(I)) ou reação CuAAC. Na literatura as reações CuAAC também são denominadas de reações “click” (PEREIRA *et al.*, 2010) e passaram a ser amplamente empregadas em diversas áreas da química para a síntese de um número variado de substâncias (MOSES e MOORHOUSE, 2007; FREITAS, 2011; CASTRO *et al.*, 2016).

O conceito de química “click” foi introduzido por Sharpless no ano de 2001. Segundo este pesquisador, para que uma reação seja considerada como “click” ela deve ser termodinamicamente favorável, capaz de unir duas moléculas de forma simples, apresentar bons rendimentos, ser estereoespecífica, os procedimentos envolvidos na etapa de elaboração das reações devem ser simples, além de serem empregadas condições brandas na execução das reações. Os solventes utilizados no meio reacional devem ser de baixa toxicidade ou inofensivos ao meio ambiente, como, por exemplo, a água (KOLB *et al.*, 2001; FREITAS, 2011). Um dos melhores exemplos descritos na literatura como reação “click” é a reação de cicloadição entre alquinos terminais e azidas orgânicas.

Dentro desse contexto, considerando-se o amplo espectro de bioatividades descritas na literatura tanto para os derivados da benzofenona quanto para os compostos contendo núcleos 1,2,3-triazólicos, descreve-se neste capítulo a síntese, tendo a reação “click” como etapa chave, e caracterização

estrutural dos derivados da benzofenona contendo núcleos 1,2,3-triazólicos. No Esquema 1 está representada a análise retróssintética para a obtenção dos compostos triazólicos de estruturas gerais **5** e **6** derivados da benzofenona.



Esquema 1 - Análise retróssintética para a preparação dos derivados da benzofenona **5** e **6**.

De acordo com a retróssíntese, os compostos triazólicos **5** e **6** seriam obtidos via reação CuAAC (reação “click”) entre os alquinos terminais **2** e **4** e diferentes azidas orgânicas. As azidas benzílicas **B1-B13** seriam preparadas a partir de álcoois benzílicos ou haletos de benzila, enquanto que a azida **B14** seria obtida a partir de um fluoreto de arila. As preparações dos alquinos seriam realizadas via reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) entre o difenilmetanol e os agentes alquilantes (brometo de propargila e pent-4-in-1-ilmetanosulfonato). O difenilmetanol seria obtido via redução da benzofenona disponível comercialmente com NaBH_4 .

Na Figura 5 encontram-se representada as estruturas dos vinte e sete derivados da benzofenona **5a-5n** e **6a-6m** sintetizados a partir da implementação do plano sintético apresentado no Esquema 1. Além disso, são apresentadas ainda as estruturas do difenilmetanol (**1**) e dos alquinos terminais **2** e **4** envolvidos na preparação dos mesmos.

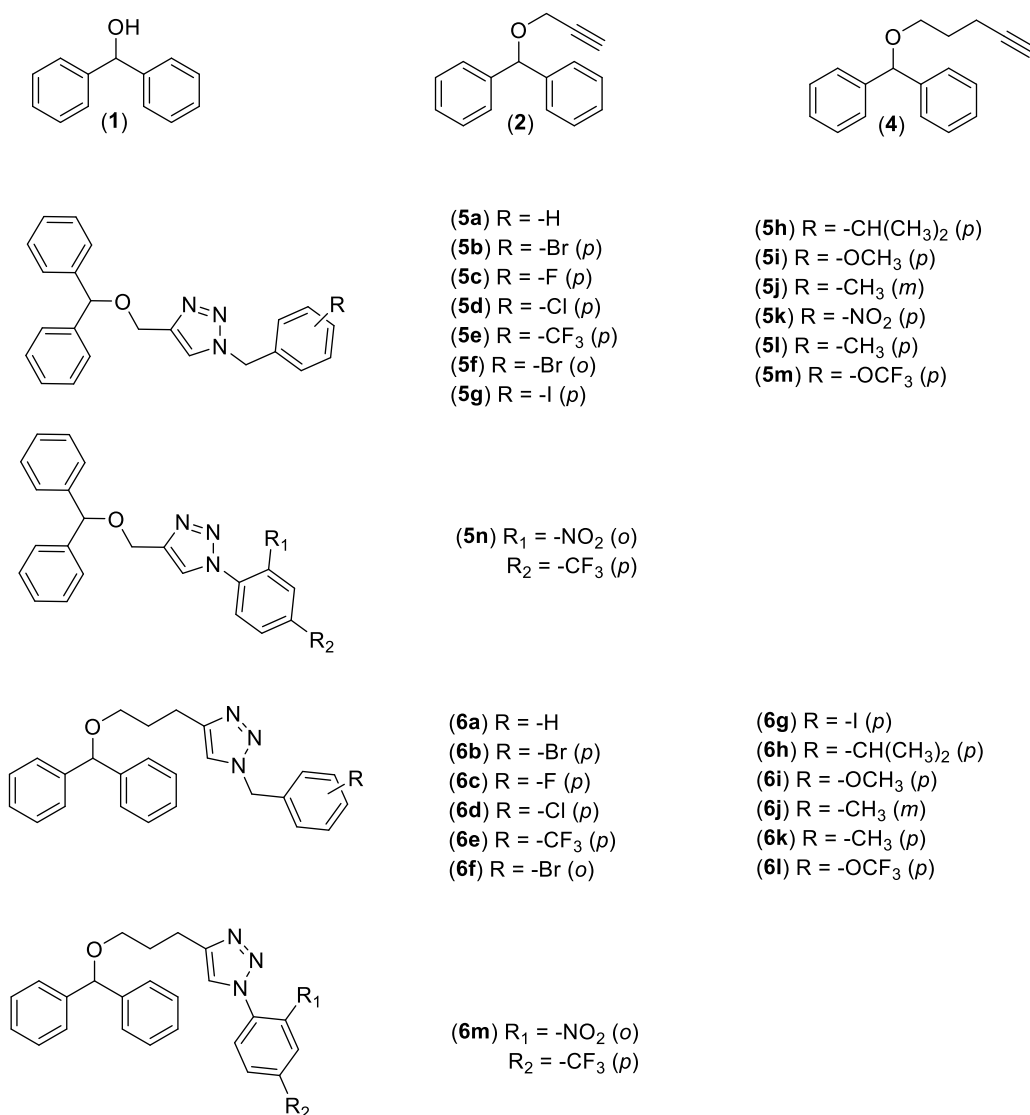


Figura 5 - Estruturas dos compostos sintetizados neste trabalho.

2.2 - MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1 Generalidades Metodológicas

Foram utilizados reagentes de grau P.A. para a síntese dos compostos. Benzofenona, boroidreto de sódio (NaBH_4), brometo de tetrabutilamônio ($(\text{Bu})_4\text{NBr}$), brometo de propargila (3-bromoprop-1-ino), brometo de benzila, brometo de 3-metilbenzila, brometo de 4-metilbenzila, brometo de 2-bromobenzila, álcool pent-4-in-1-ol, 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenzeno, 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, sulfato de cobre pentaidratado, ascorbato de sódio, cloreto de mesila, carbonato de potássio, cloreto de sódio e azida de sódio foram adquiridas comercialmente da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e utilizados sem prévia purificação. Clorofórmio, diclorometano, álcool etílico, acetato de etila, hexano, éter etílico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, trietilamina, tolueno, ácido clorídrico e dimetilsulfóxido foram adquiridos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil).

A secagem do diclorometano e trietilamina foram feitas 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).

As separações em coluna cromatográfica foram realizadas usando-se sílica-gel (70-230 mesh), como fase estacionária. Os solventes utilizados como eluentes 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. Foram utilizados como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl_3).

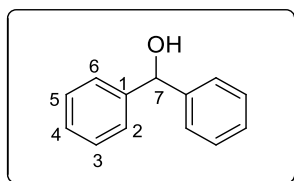
As leituras das absorvâncias na faixa de comprimento de onda 290-320 nm foram realizadas no espectrofotômetro (leitor de Elisa) Multiskan Go.

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

A numeração utilizada nas estruturas dos compostos e nas descrições dos dados referentes aos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C não condizem com aquelas recomendadas pela nomenclatura *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).

2.3 - PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

2.3.1 - Síntese do difenilmetanol (1)



A um balão de fundo redondo de 100 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados a benzofenona (3,00 g; 16,4 mmol) e 30,0 mL de etanol. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 30 minutos. Em seguida, foi adicionado a essa mistura, gota a gota, 15,0 mL de solução de NaBH₄ (0,685 g; 18,1 mmol) em etanol. Após a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação por mais 40 minutos à temperatura ambiente. Decorrido este período, a análise da mistura por CCD mostrou que a benzofenona havia sido completamente consumida. A mistura reagente foi, então, transferida para um béquer, mantido em banho de gelo, contendo 40,0 mL de água e 9,00 mL de HCl concentrado, resultando na formação de um precipitado branco. O precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada (3 x 20,0 mL). O sólido branco obtido, difenilmetanol (1), não foi submetido a nenhum processo subsequente de purificação. O composto 1 foi obtido em 92% de rendimento (2,78 g, 15,1 mmol).

Característica: sólido branco.

CCD: R_f = 0,36 (hexano-acetato de etila 8:1 v/v).

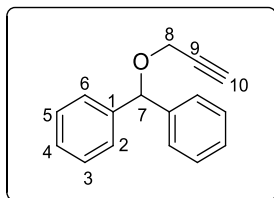
T_f: 62,8–63,4 °C (**T_{literatura}:** 62,0–63,0 °C; JIA *et al.*, 2016).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3323 (banda larga), 3059, 3025, 2886, 1959, 1894, 1805, 1666, 1596, 1453, 1445, 1393, 1346, 1266, 1180, 1171, 1032, 1017, 751, 733, 694, 651, 600, 540 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 6 (pg. 75).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,84 (s, 1H; H-7); 7,26–7,41 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6). O espectro é apresentado na Figura 7 (pg. 76).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 76,2 (C-7); 126,5 (C-2, C-6); 127,5 (C-4), 128,5 (C-3, C-5); 143,8 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 8 (pg. 77).

2.3.2 - Síntese do prop-2-in-1-ilóxi difenilmetano (**2**)



A um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados o difenilmetanol (**1**) (1,00 g; 5,43 mmol), o brometo de tetrabutilamônio (0,175 g; 0,542 mmol), 10,0 mL de solução aquosa de NaOH 35% m/v e 12,0 mL de tolueno. A mistura resultante foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação magnética por 1 hora. Em seguida, foi adicionado a essa mistura 1,50 mL (16,3 mmol) de brometo de propargila. Após a adição, a mistura de reação foi mantida sob agitação por mais 2 horas à temperatura ambiente. Decorrido este período, o volume da reação foi reduzido em evaporador rotativo. Posteriormente, adicionou-se solução saturada de cloreto de sódio à mistura que, então, foi transferida para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por

cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente hexano-acetato de etila (8:1 v/v). O composto **2** foi obtido como um óleo transparente em 78% de rendimento (0,941 g; 4,23 mmol).

Característica: Óleo incolor.

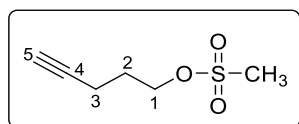
CCD: $R_f = 0,70$ (hexano-acetato de etila 8:1 v/v).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3279, 3062, 3024, 2954, 2915, 2875, 2113, 2038, 1978, 1886, 1822, 1760, 1662, 1596, 1491, 1452, 1363, 1348, 1265, 1184, 1092, 1065, 1021, 959, 911, 745, 696, 635, 578, 525 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 9 (pg. 82).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,49 (s, 1H; H-10); 4,18 (s, 2H; H-8); 5,71 (s, 1H; H-7); 7,29–7,41 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5). O espectro é apresentado na Figura 10 (pg. 83).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,8 (C-8); 74,6 (C-10); 79,7 (C-9); 81,6 (C-7), 127,3 (C-3, C-5); 127,7 (C-4); 128,4 (C-2, C-6), 141,1 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 11 (pg. 84).

2.3.3 - Síntese do pent-4-in-1-ilmetanosulfonato (**3**)



A um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,50 g (17,83 mmol) de pent-4-in-1-ol juntamente com 20 mL de diclorometano anidro. A mistura resultante sob atmosfera de nitrogênio, foi resfriada a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ e, então, a trietilamina (5,0 mL, 35,6 mmol) foi adicionada. Em seguida, adicionaram-se lentamente à mistura de reação 2,00 mL (26,7 mmol) de cloreto de mesila

dissolvido em 1,00 mL de diclorometano. A reação foi mantida sob agitação magnética por 3 horas. O término da reação foi determinado pelo consumo total do material de partida verificado por CCD. Após este período foram adicionados 20,0 mL de água destilada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi lavada com solução aquosa (0,100 mol L⁻¹) de HCl (3 x 20,0 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 x 15,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto **3** foi obtido como um óleo amarelo em 69% de rendimento (2,00 g; 12,33 mmol).

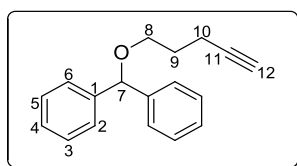
Característica: Óleo marrom.

CCD: R_f = 0,52 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,93 (q, 2H, J = 6,4 Hz; H-2); 1,99 (t, 1H, J = 2,7 Hz; H-5); 2,33 (td, 2H, J₁ = 6,9 Hz e J₂ = 2,7 Hz; H-3); 3,00 (s, 3H; -CH₃); 4,32 (t, 2H, J = 6,1 Hz; H-1). O espectro é apresentado na Figura 40 (pg. 202) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,5 (C-3); 27,6 (C-2); 37,1 (-CH₃); 68,2 (C-1); 69,7 (C-5); 82,0 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 41 (pg. 203) no anexo.

2.3.4 - Síntese do pent-4-in-1-ilóxi difenilmetano (**4**)



Para a síntese do alquino **4** foi empregado metodologia semelhante àquela descrita para a síntese do prop-2-in-1-ilóxi difenilmetano (**2**). Porém, utilizou-se o pent-4-in-1-ilmetanosulfonato (**3**) no lugar do brometo de propargila, e a temperatura adotada foi de 50 °C.

Característica: Óleo incolor, obtido em 65% de rendimento (0,616 g; 2,46 mmol) a partir do difenilmetanol (**1**) (0,700 g; 3,80 mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,122 g; 0,380 mmol) e pent-4-in-1-ilmetanosulfonato (**3**) (1,85 g; 11,4 mmol).

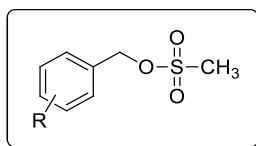
CCD: $R_f = 0,79$ (hexano-acetato de etila 8:1 v/v).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3294, 3087, 3064, 3028, 2954, 2929, 2861, 2156, 1598, 1493, 1452, 1303, 1094, 1073, 920, 831, 739, 696, 620 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 12 (pg. 87).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,83–1,89 (m, 2H; H-9); 1,92–1,94 (m, 1H; H-12); 2,37 (td, 2H, $J_1 = 7,1$ Hz e $J_2 = 2,3$ Hz; H-10); 3,56 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz; H-8); 5,36 (s, 1H; H-7); 7,27–7,37 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6). O espectro é apresentado na Figura 13 (pg. 88).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15,4 (C-10); 28,8 (C-9); 67,4 (C-8); 68,4 (C-12); 83,7 (C-11); 84,0 (C-7); 126,9 (C-2, C-6); 127,3 (C-4); 128,3 (C-3, C-5); 142,4 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 14 (pg. 89).

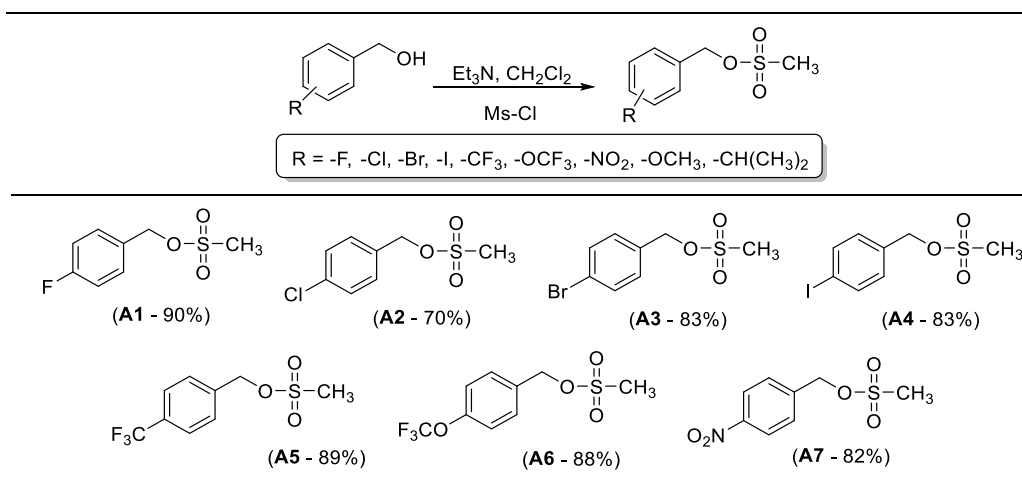
2.3.5 - Síntese dos ésteres metanossulfonatos **A1–A7** e dos cloretos de benzila **A8–A9**



A1-A7

A um balão de fundo redondo bitubulado de 50 mL, foram adicionados 20,0 mL de diclorometano e um álcool do tipo benzílico (1,00 equivalente). A mistura resultante, sob atmosfera de nitrogênio, foi resfriada a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, então, a trietilamina (2,0 equiv.) foi adicionada. Em seguida, adicionou-se lentamente à mistura de reação o cloreto de mesila (Ms-Cl, 1,50 equivalente) dissolvido em 1,00 mL de diclorometano. A reação foi mantida sob agitação magnética por 3 horas. Após o término da reação evidenciado via análise por CCD, foram adicionados 20,0 mL de água destilada. Subsequentemente, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL) e os extratos orgânicos foram combinados. A fase orgânica resultante foi lavada com solução aquosa $0,100\text{ mol L}^{-1}$ de HCl (3 x 20,0 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 x 15,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os ésteres sulfonatos não foram submetidos a nenhum processo subsequente de purificação.

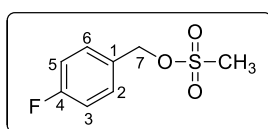
No Esquema 2 (pg. 28) encontram-se representadas as estruturas dos ésteres metanossulfonatos e os rendimentos das reações envolvidas em suas preparações.



Esquema 2 - Estruturas dos ésteres sulfonatos **A1–A7** e os rendimentos obtidos em suas preparações.

A tentativa de preparação dos ésteres metanossulfonatos a partir dos álcoois 4-metoxibenzílico e 4-isopropilbenzílico não resultaram na formação dos ésteres sulfonatos; em seu lugar foi obtido o cloreto de 4-isopropilbenzila (**A8**) em 65% de rendimento e o cloreto de 4-metoxibenzila (**A9**) em 87% de rendimento. As estruturas dos ésteres metanossulfonatos (**A1–A7**) e dos cloretos **A8–A9** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

2.3.5.1 - 4-fluorobenzilmetanossulfonato (**A1**)



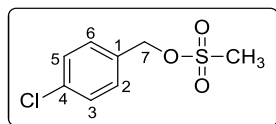
Característica: Óleo amarelo.

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; $-\text{CH}_3$); 5,19 (s, 2H; H-7); 7,08 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz; H-3, H-5); 7,38–7,42 (m, 2H; H-2, H-6). O espectro é apresentado na Figura 81 (pg. 243) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 ($-\text{CCH}_3$); 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, $J = 9$ Hz; C-2, C-6); 163,2 (d, $J = 247,5$ Hz; C-4). O espectro é apresentado na Figura 82 (pg. 244) no anexo.

2.3.5.2 - 4-clorobenzilmetanossulfonato (**A2**)



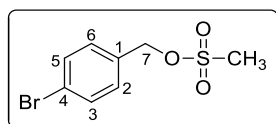
Característica: Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,38$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H; $-\text{CH}_3$); 5,20 (s, 2H; H-7); 7,29–7,41 (m, 4H; H-2, H-3, H-5, H-6). O espectro é apresentado na Figura 83 (pg. 245) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 ($-\text{CCH}_3$); 70,3 (C-7); 129,1 (C-3, C-5); 130,1 (C-2, C-6); 131,8 (C-1); 135,4 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 84 (pg. 246) no anexo.

2.3.5.3 - Síntese do 4-bromobenzilmetanossulfonato (**A3**)



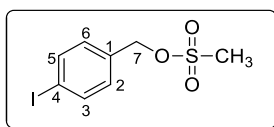
Característica: Sólido branco.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,94 (s, 3H; $-\text{CH}_3$); 5,18 (s, 2H; H-7); 7,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz; H-2, H-6); 7,54 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz; H-3, H-5). O espectro é apresentado na Figura 85 (pg. 247) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 ($-\text{CH}_3$); 70,3 (C-7); 123,5 (C-4); 130,3 (C-2, C-6); 132,0 (C-3, C-5), 132,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 86 (pg. 248) no anexo.

2.3.5.4 - Síntese do 4-iodobenzilmetanossulfonato (**A4**)



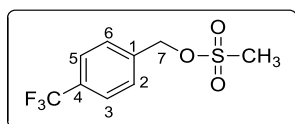
Característica: Sólido branco.

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; $-\text{CH}_3$); 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 87 (pg. 249) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 ($-\text{CH}_3$); 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 88 (pg. 250) no anexo.

2.3.5.5 - 4-(trifluorometil)benzilmetanossulfonato (**A5**)



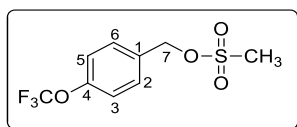
Caracterização: Óleo incolor.

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; $-\text{CH}_3$); 5,28 (s, 2H; H-7); 7,53 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz; H-2, H-6); 7,66 (d, 2H, $J = 8,1$; H-3, H-5). O espectro é apresentado na Figura 89 (pg. 251) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,2 ($-\text{C}\text{H}_3$); 69,8 (C-7); 125,8 (q, $^3J = 3,8$ Hz; C-3, C-5); 127,4 (q, $^1J = 277,5$ Hz; $-\text{C}\text{F}_3$); 128,6 (C-2, C-6); 131,3 (q, $^2J = 32,5$ Hz; C-4); 137,4 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 90 (pg. 252) no anexo.

2.3.5.6 - 4-(trifluorometoxi)benzilmetanossulfonato (**A6**)



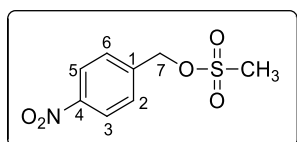
Característica: Óleo incolor.

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; $-\text{CH}_3$); 5,23 (s, 2H; H-7); 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz; H-3, H-5); 7,46 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz; H-2, H-6). O espectro é apresentado na Figura 91 (pg. 253) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,2 ($-\text{C}\text{H}_3$); 70,0 (C-7); 120,3 (q, $^1J = 255,5$ Hz; $-\text{O}\text{C}\text{F}_3$); 121, 2 (C-3, C-5); 130,3 (C-2, C-6), 132,1 (C-1); 149,8 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 92 (pg. 254) no anexo.

2.3.5.7 - 4-nitrobenzilmetanossulfonato (**A7**)



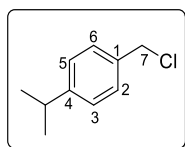
Característica: Óleo amarelo.

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; $-\text{CH}_3$); 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 93 (pg. 255) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,1 ($-\text{CH}_3$); 68,9 (C-7); 124,0 (C-3, C-5); 128,8 (C-2, C-6); 140,5 (C-1); 148,1 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 94 (pg. 256) no anexo.

2.3.5.8 - cloreto de 4-isopropilbenzila (**A8**)



Característica: Óleo amarelo.

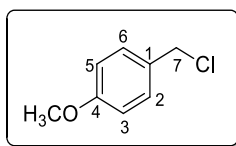
CCD: $R_f = 0,54$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,26 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,92 (sept, 1H, $J = 6,9$ Hz; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,64 (s, 2H; H-7); 7,23 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz; H-3, H-5); 7,29 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz; H-2, H-6). O espectro é apresentado na Figura 95 (pg. 257) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,9 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 33,8 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 65,2 (C-7); 126,6 (C-3, C-5); 127,1 (C-2, C-6); 138,3 (C-1); 148,4 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 96 (pg. 258) no anexo.

Obs.: Devido à instabilidade do 4-isopropilbenzilmetanosulfonato, à temperatura ambiente, não foi possível obtê-lo. No entanto, durante a reação foi observado a formação do cloreto de 4-isopropilbenzila (**A8**).

2.3.5.9 - cloreto de 4-metoxibenzila (**A9**)



Característica: Óleo amarelo.

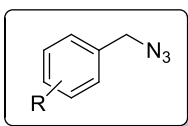
CCD: R_f: 0,38 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,81 (s, 3H; -OCH₃); 4,57 (s, 2H; H-7); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-3, H-5); 7,32 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-2, H-6). O espectro é apresentado na Figura 97 (pg. 259) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 46,3 (C-7); 55,2 (-OCH₃); 114,1 (C-3, C-5); 129,6 (C-1); 130,0 (C-2, C-6); 159,6 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 98 (pg. 260) no anexo.

Obs.: Devido à instabilidade do 4-metoxibenzilmetanossulfonato, não foi possível prepará-lo. No entanto, durante a reação foi observado a formação do cloreto de 4-metoxibenzila (**A9**). Segundo Bentley e colaboradores (1994), a decomposição dos derivados mesilatos pode levar a formação dos correspondentes cloretos.

2.3.6 - Síntese das azidas **B1–B9**

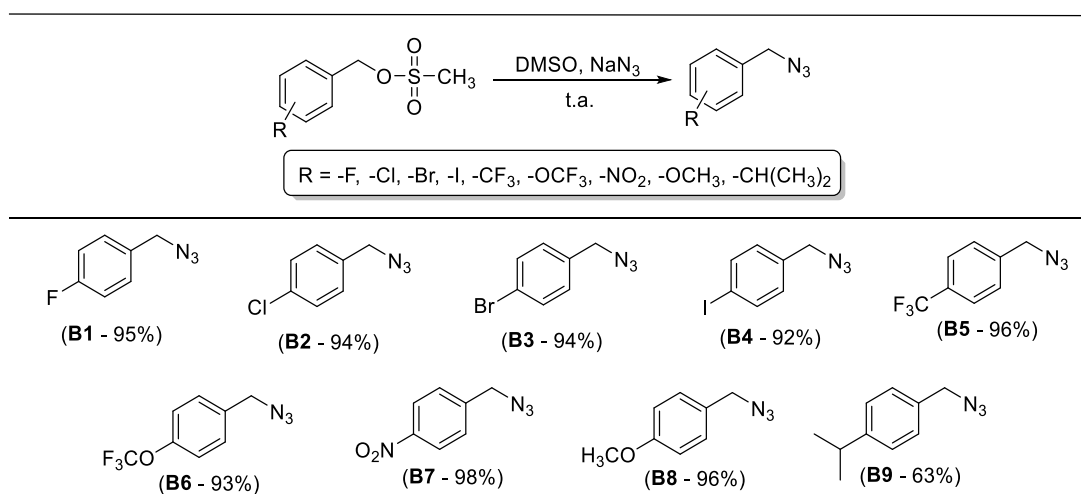


B1-B9

A um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados o éster sulfonato (1,0 equivalente), a azida de sódio (4,0 equivalentes), e 10,0 mL de dimetilsulfóxido (DMSO). A mistura resultante permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, por 2 horas. O

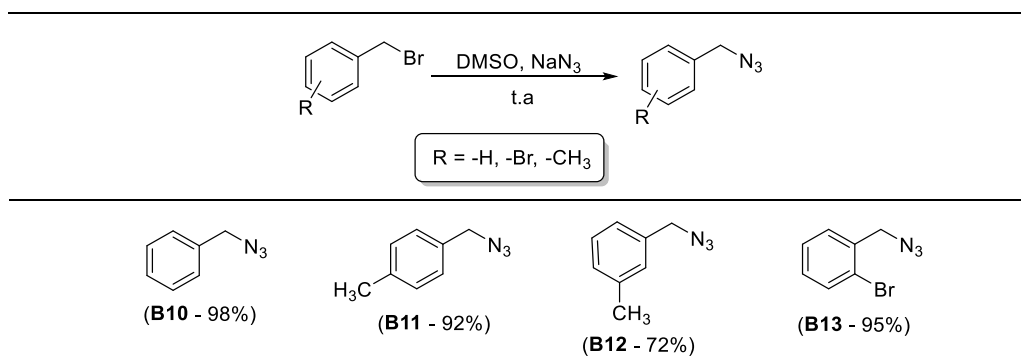
término da reação foi observado pelo consumo total do material de partida (éster sulfonato) verificado por CCD. Em seguida, adicionaram-se 20,0 mL de água destilada gelada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

No Esquema 3 estão representadas as estruturas das azidas orgânicas **B1–B9** e os respectivos rendimentos obtidos nas suas reações de preparação.



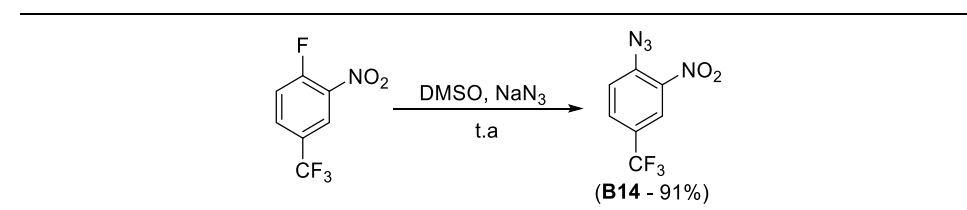
Esquema 3 - Estruturas das azidas orgânicas **B1–B9** e os rendimentos obtidos em suas preparações.

Assim como os álcoois benzílicos foram empregados para a obtenção das azidas orgânicas, quatro brometos benzílicos também foram utilizados para este propósito. Assim, devido à disponibilidade dos brometos de benzila, 3-metilbenzila, 4-metilbenzila e 2-bromobenzila, os mesmos foram usados como material de partida para a síntese das azidas **B10–B13** (Esquema 4, pg. 35) empregando-se a mesma metodologia descrita anteriormente.



Esquema 4 - Estruturas das azidas orgânicas obtidas a partir de brometos benzílicos e os respectivos rendimentos das reações envolvidas em suas preparações.

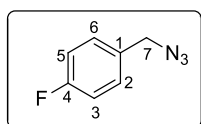
Conforme representado no Esquema 5, a azida **B-14** foi preparada a partir da reação de substituição nucleofílica aromática entre o do 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenzeno e azida de sódio.



Esquema 5 - Reação envolvida na preparação da azida **B14**.

As estruturas das azidas orgânicas **B1–B14** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

2.3.6.1 - 4-fluorobenzilazida (**B1**)



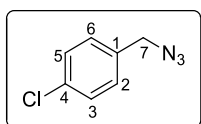
Caracterização: Sólido branco.

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); 7,06 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz; H-3, H-5); 7,25-7,31 (m, 2H; H-2, H-6). O espectro é apresentado na Figura 99 (pg. 261) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-7); 115,7 (d, $^2J = 21,0$ Hz; C-3, C-5); 129,9 (d, $^3J = 7,5$ Hz; C-2, C-6); 131,1 (d, $^4J = 3,0$ Hz; C-1); 162,6 (d, $^1J = 245,3$ Hz; C-4). O espectro é apresentado na Figura 100 (pg. 262) no anexo.

2.3.6.2 - 4-clorobenzilazida (**B2**)



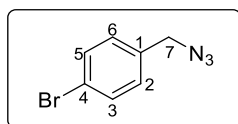
Característica: Óleo amarelo.

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 101 (pg. 263) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (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 102 (pg. 264) no anexo.

2.3.6.3 - 4-bromobenzilazida (**B3**)



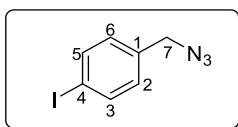
Característica: Óleo incolor.

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); 7,17 (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 103 (pg. 265) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-7); 122,2 (C-4); 129,7 (C-2, C-6); 131,9 (C-3, C-5); 134,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 104 (pg. 266) no anexo.

2.3.6.4 - 4-iodobenzilazida (**B4**)



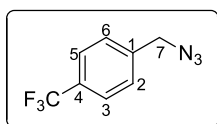
Característica: Sólido branco.

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); 7,71 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz; H-3, H-5). O espectro é apresentado na Figura 105 (pg. 267) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,1 (C-7); 93,9 (C-4); 129,9 (C-2, C-6); 135,0 (C-1); 137,9 (C-3, C-5). O espectro é apresentado na Figura 106 (pg. 268) no anexo.

2.3.6.5 - 4-(trifluoro)benzilazida (**B5**)



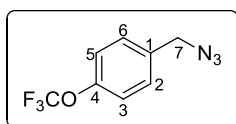
Característica: Óleo incolor.

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, $J = 7,95$ Hz; H-2, H-6); 7,65 (d, 2H, $J = 7,95$ Hz; H-3, H-5). O espectro é apresentado na Figura 107 (pg. 269) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,8 (C-7); 125,8 (q, $^3J = 3,8$ Hz; C-3, C-5); 128,2 (C-2, C-6); 128,6 (q, $^1J = 254,3$ Hz; $-\text{CF}_3$); 135,4 (q, $^2J = 28,5$ Hz; C-4); 139,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 108 (pg. 270) no anexo.

2.3.6.6 - 4-(trifluorometoxi)benzilazida (**B6**)



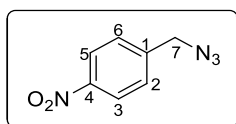
Característica: Óleo incolor.

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, $J = 8,4$ Hz; H-3, H-5); 7,35 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz; H-2, H-6). O espectro é apresentado na Figura 109 (pg. 271) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,9 (C-7); 120,3 (q, $^1J = 255,8$ Hz; $-\text{OCF}_3$); 121,2 (C-3, C-5); 129,5 (C-2, C-6); 134,1 (C-1); 149,0 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 110 (pg. 272) no anexo.

2.3.6.7 - 4-nitrobenzilazida (**B7**)



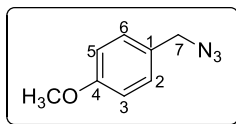
Característica: Óleo amarelo.

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 111 (pg. 273) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,6 (C-7); 123,9 (C-3, C-5); 128,5 (C-2, C-6); 142,6 (C-1); 147,6 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 112 (pg. 274) no anexo.

2.3.6.8 - 4-metoxibenzilazida (**B8**)



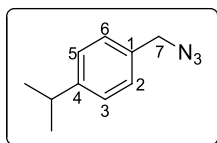
Característica: Óleo amarelo.

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; $-\text{OCH}_3$); 4,26 (s, 2H; H-7); 6,91 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz; H-3, H-5); 7,24 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz; H-2, H-6). O espectro é apresentado na Figura 113 (pg. 275) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,3 (C-7); 55,2 ($-\text{OCH}_3$); 114,1 (C-3, C-5); 128,6 (C-1); 129,7 (C-2, C-6); 159,6 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 114 (pg. 276) no anexo.

2.3.6.9 - 4-isopropilbenzilazida (**B9**)



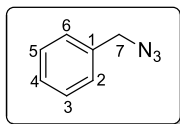
Característica: Óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz; $-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 2,93 (sept, 1H, $J = 6,9$ Hz; $-\underline{\text{C}}\text{H}$); 4,31 (s, 1H; H-7); 7,26 (s, 4H; H-2, H-3, H-5, H-6). O espectro é apresentado na Figura 115 (pg. 277) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,9 ($-\text{CH}(-\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 33,8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 54,6 (C-7); 126,8 (C-3, C-5); 128,2 (C-2, C-6); 132,7 (C-1); 149,0 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 116 (pg. 278) no anexo.

2.3.6.10 - benzilazida (**B10**)



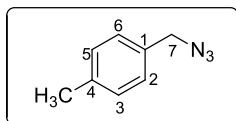
Característica: Óleo amarelo.

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); 7,31–7,43 (m, 5H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6). O espectro é apresentado na Figura 117 (pg. 279) 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 118 (pg. 280) no anexo.

2.3.6.11 - 4-metilbenzilazida (**B11**)



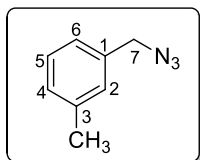
Característica: Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,85$ (hexano-acetato de etila 9:1 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,36 (s, 3H; $-\text{CH}_3$); 4,28 (s, 2H; H-7); 7,20 (sl, 4H; H-2, H-3, H-5, H-6). O espectro é apresentado na Figura 119 (pg. 281) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 ($-\text{CH}_3$); 54,6 (C-7); 128,2 (C-2, C-6); 129,4 (C-3, C-5); 132,2 (C-1); 138,1 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 120 (pg. 282) no anexo.

2.3.6.12 - 3-metilbenzilazida (**B12**)



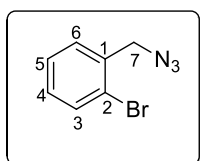
Característica: Óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (s, 3H; $-\text{CH}_3$); 4,32 (s, 2H; H-7); 7,12-7,19 (m, 3H; H-2, H-4, H-6); 7,30 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz; H-5). O espectro é apresentado na Figura 121 (pg. 283) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,3 ($-\text{CH}_3$); 54,8 (C-7); 125,2 (C-6); 128,7 (C-4); 128,9 (C-5); 129,0 (C-2); 135,2 (C-1); 138,5 (C-3). O espectro é apresentado na Figura 122 (pg. 284) no anexo.

2.3.6.13 - 2-bromobenzilazida (**B13**)



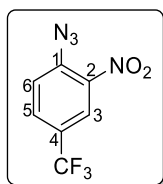
Característica: Óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,50 (s, 2H; H-7); 7,20 (td, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz e $J_2 = 1,8$ Hz; H-5); 7,31–7,41 (m, 2H; H-4, H-6); 7,60 (dd, 1H, $J_1 = 7,8$ Hz e $J_2 = 0,9$ Hz; H-3). O espectro é apresentado na Figura 123 (pg. 285) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,6 (C-7); 123,7 (C-2); 127,7 (C-4); 129,8 (C-5); 130,0 (C-6); 133,0 (C-3); 134,9 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 124 (pg. 286) no anexo.

2.3.6.14 - 2-nitro-4-trifluorometilarilazida (**B14**)



Característica: Sólido amarelo.

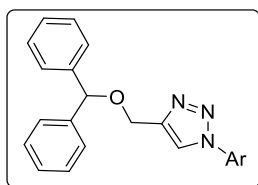
CCD: $R_f = 0,85$ (hexano-acetato de etila 8:1 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,46 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz; H-6); 7,85 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz; H-5); 8,20 (s, 1H; H-3). O espectro é apresentado na Figura 125 (pg. 287) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 121,5 (C-6); 122,5 (q, $^1J = 270,7$ Hz, $-\underline{\text{C}}\text{F}_3$); 123,7 (q, $^3J = 4,0$ Hz; C-3); 130,5 (q, $^3J = 4,5$ Hz; C-5); 127,2 (q, $^2J = 35,2$ Hz; C-4); 138,3 (C-2); 140,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 126 (pg. 288) no anexo.

2.3.7 - Síntese dos derivados da benzofenona contendo núcleo 1,2,3-triazólico

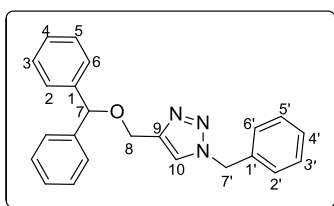
5a–5n



5a–5n

A um balão de fundo redondo de 25 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados a azida (1,10 equivalente), o alquino **2** (1,0 equivalente), ascorbato de sódio (0,400 equivalente), 2,0 mL de água destilada e 2,00 mL de diclorometano. Em seguida, foi adicionado o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,200 equivalente). A mistura de reação permaneceu sob agitação vigorosa por 2 horas à temperatura ambiente. Após o término da reação (determinado via análise por CCD) a mistura resultante foi lavada com solução saturada de Na_2CO_3 e a fase aquosa extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila-diclorometano (3:1:3 v/v). Os derivados da benzofenona (**5a–5n**) foram obtidos com rendimentos variando de 42%–88%. A seguir, estão descritas as informações relativas às reações envolvidas na preparação dos compostos **5a–5n** e os dados que suportam as estruturas destes derivados da benzofenona.

2.3.7.1 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(benzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5a**)



Característica: Sólido branco, obtido em 83% de rendimento (0,200 g, 0,563 mmol) a partir de 0,100 g (0,750 mmol) de benzilazida, 0,0540 g (0,272 mmol) de ascorbato de sódio, 0,151 g (0,680 mmol) do alquino **2** e 0,0340 g (0,136 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,61 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

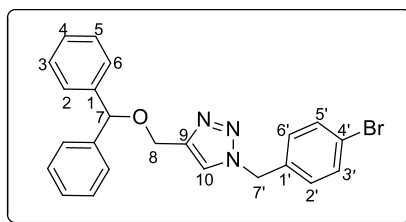
T_f: 68,9–70,6 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3139, 3083, 3058, 3031, 2960, 2925, 2894, 2865, 1949, 1887, 1803, 1725, 1602, 1560, 1493, 1453, 1103, 1073, 1053, 1053, 910, 819, 757, 735, 690 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 1 (pg. 163) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,66 (s, 2H; H-8); 5,49–5,51 (m, 3H; H-7, H-7'); 7,21-7,39 (m, 15H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 7,45 (s, 1H; H-10). O espectro é apresentado na Figura 2 (pg. 164) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 54,1 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,0 (C-7); 122,4 (C-10); 127,1 (C-3, C-5); 127,5 (C-4); 128,0 (C-4'); 128,4 (C-2', C-6'); 128,7 (C-2, C-6); 129,0 (C-3', C-5'); 134,6 (C-1'), 141,6 (C-1); 145,8 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 3 (pg. 165) no anexo.

2.3.7.2 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5b**)



Característica: Sólido branco, obtido em 78% de rendimento (0,179 g; 0,412 mmol) a partir de 0,123 g (0,579 mmol) de 4-bromobenzilazida, 0,0410 g (0,210 mmol) de ascorbato de sódio, 0,122 g (0,526 mmol) do alquino **2** e 0,0260 g (0,105 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,46 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

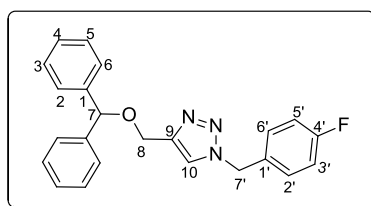
T_f: 98,7–99,1 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3126, 3087, 3027, 2919, 2869, 1895, 1808, 1592, 1562, 1489, 1454, 1217, 1179, 1128, 1090, 1069, 1008, 835, 815, 788, 743, 696, 603, 479 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 4 (pg. 166) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,65 (s, 2H; H-8); 5,44 (s, 2H; H-7'), 5,50 (s, 1H; H-7); 7,13 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-2', H-6'); 7,24–7,36 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,45 (s, 1H; H-10); 7,49 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 5 (pg. 167) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,4 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,1 (C-7); 122,4 (C-10); 122,8 (C-4'); 127,0 (C-3, C-5); 127,6 (C-4); 128,4 (C-2, C-6); 129,7 (C-2', C-6'); 132,2 (C-3', C-5'); 133,6 (C-1'); 141,6 (C-1); 146,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 6 (pg. 168) no anexo.

2.3.7.3 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5c**)



Característica: Sólido branco, obtido com 82% de rendimento (0,138 g; 0,370 mmol) a partir de 0,075 g (0,495 mmol) de 4-fluorobenzilazida, 0,035 g (0,180 mmol) de ascorbato de sódio, 0,100 g (0,450 mmol) do alquino **2** e 0,022 g (0,090 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,64 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

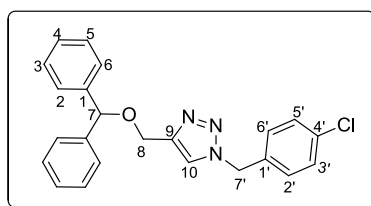
T_f: 74,7–75,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3129, 3087, 3027, 2867, 1974, 1895, 1808, 1603, 1510, 1493, 1453, 1229, 1156, 1125, 1105, 1051, 927, 842, 743, 787, 696, 531. O espectro é apresentado na Figura 7 (pg. 169) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,65 (s, 2H; H-8); 5,46 (s, 2H; H-7'); 5,50 (s, 1H; H-7); 7,05 (t, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-3', H-5'); 7,23–7,36 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-6'); 7,45 (H-10). O espectro é apresentado na Figura 8 (pg. 170) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,3 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,1 (C-7); 116,0 (d, ²*J* = 21,8 Hz; C-3', C-5'); 122,3 (C-10); 127,1 (C-3, C-5); 127,6 (C-4); 128,4 (C-2, C-6); 130,0 (d, ³*J* = 8,3 Hz; C-2', C-6'); 130,5 (d, ⁴*J* = 3,0 Hz; C-1'); 162,8 (d, ¹*J* = 246,6 Hz; C-4'). O espectro é apresentado na Figura 9 (pg. 171) no anexo.

2.3.7.4 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5d**)



Característica: Sólido branco, obtido em 79% de rendimento (0,139 g; 0,356 mmol) a partir de 0,0830 g (0,495 mmol) de 4-clorobenzilazida, 0,0350 g (0,180 mmol) de ascorbato de sódio, 0,100 g (0,450 mmol) do alquino (**2**) e 0,0220 g (0,0900 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

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

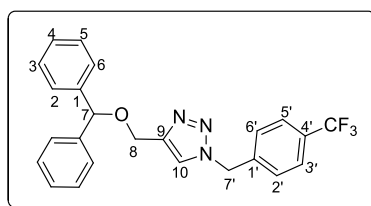
T_f: 94,4–95,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3129, 3089, 3062, 3031, 2915, 2870, 1596, 1560, 1491, 1454, 1410, 1334, 1322, 1217, 1181, 1128, 1089, 1053, 1024, 1013, 928, 837, 819, 790, 744, 697 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 10 (pg. 172) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,65 (s, 2H; H-8); 5,46 (s, 2H; H-7'); 5,50 (s, 1H; H-7); 7,19 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz; H-2', H-6'); 7,29 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-3', H-5'); 7,45 (s, 1H; H-10). O espectro é apresentado na Figura 11 (pg. 173) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,3 (C-7'), 62,5 (C-8); 83,1 (C-7); 122,4 (C-10), 127,1 (C-3, C-5); 127,6 (C-4); 128,4 (C-2, C-6); 129,2 (C-3', C-5'); 129,4 (C-2', C-6'); 133,1 (C-1'); 134,7 (C-4'); 141,6 (C-1); 146,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 12 (pg. 174) no anexo.

2.3.7.5 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5e**)



Característica: Sólido branco, obtido em 68% de rendimento (0,150 g; 0,354 mmol) a partir de 0,115 g (0,574 mmol) de 4-trifluorobenzilazida, 0,0410 g (0,209 mmol) de ascorbato de sódio, 0,116 g (0,522 mmol) do alquino **2** e 0,0260 g (0,104 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,46 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

T_f: 117,0–117,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3131, 3091, 3031, 2915, 2871, 1974, 1901, 1822, 1620, 1560, 1493, 1454, 1421, 1321, 1161, 1123, 1008, 1073, 912, 829, 793, 751, 697, 603 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 13 (pg. 175) no anexo.

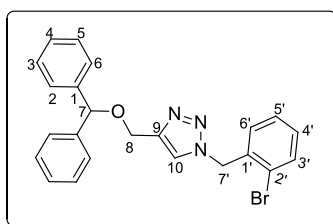
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,67 (s, 2H; H-8); 5,51 (s, 1H; H-7); 5,56 (s, 2H; H-7'); 7,24–7,37 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-6'); 7,49 (s, 1H; H-10); 7,63 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 14 (pg. 176) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,4 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,2 (C-7); 122,5 (C-10), 123,7 (q, ¹*J* = 269,3 Hz; -CF₃); 126,0 (q, ³*J* = 3,8 Hz; C-3', C-5'); 127,0 (C-3, C-5); 127,6 (C-2, C-6); 128,2 (C-4); 128,4 (C-2', C-6'), 130,9 (q, ²*J* = 33,0 Hz; C-4'); 138,5 (C-1'), 141,6 (C-1); 146,2 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 15 (pg. 177) no anexo.

Obs.: No espectro de RMN de ¹³C não foi possível observar todas as quatro frequências de ressonância referentes ao átomo de carbono do grupo -CF₃. A ausência dos demais sinais pode ser justificada por se encontrarem

provavelmente na região do ruído do equipamento. Entretanto, apesar de serem visualizados apenas dois sinais, foi possível calcular a constante de acoplamento (1J), cujo valor, está de acordo com aquele descrito na literatura (PRETSCH *et al.*, 1989).

2.3.7.6 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(2-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5f**)



Característica: Sólido branco, obtido em 65% de rendimento (0,162 g; 0,373 mmol) a partir de 0,133 g (0,628 mmol) de 2-bromobenzilazida, 0,0450 g (0,228 mmol) de ascorbato de sódio, 0,127 g (0,571 mmol) do alquino **2** e 0,028 g (0,114 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,61$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

T_f: 88,1–89,0 °C.

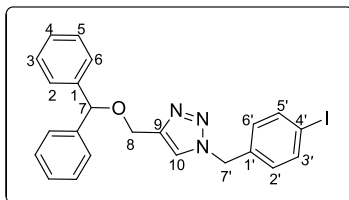
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3137, 3052, 3027, 2919, 2865, 1974, 1812, 1710, 1652, 1598, 1492, 1452, 1436, 1319, 1268, 1060, 1021, 947, 826, 743, 648, 606, 697, 544 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 16 (pg. 178) no anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,67 (s, 2H; H-8); 5,51 (s, 1H; H-7); 5,64 (s, 2H; H-7'); 7,14 (dd, 1H, $J_1 = 7,3$ Hz e $J_2 = 1,3$ Hz; H-6'); 7,22–7,36 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-4', H-5'); 7,56 (s, 1H; H-10); 7,62 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz; H-3'). O espectro é apresentado na Figura 17 (pg. 179) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,7 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,0 (C-7); 122,8 (C-10); 123,4 (C-2'); 127,1 (C-3, C-5); 127,5 (C-4); 128,2 (C-5'); 128,4 (C-2, C-6); 130,3

(C-4'); 130,4 (C-6'); 133,1 (C-3'); 134,1 (C-1'); 141,6 (C-1); 145,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 18 (pg. 180) no anexo.

2.3.7.7 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-iodobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5g**)



Característica: Sólido branco, obtido em 66% de rendimento (0,228 g; 0,473 mmol) a partir de 0,205 g (0,792 mmol) de 4-iodobenzilazida, 0,0570 g (0,288 mmol) de ascorbato de sódio, 0,160 g (0,720 mmol) do alquino **2** e 0,0360 g (0,144 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,67 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

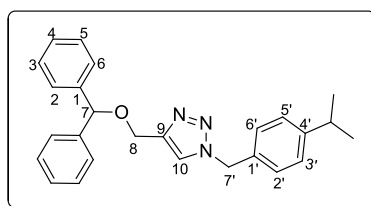
T_f: 111,2–112,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3129, 3089, 3058, 3027, 2921, 2868, 1968, 1901, 1812, 1589, 1560, 1485, 1454, 1428, 1403, 1334, 1320, 1217, 1128, 1092, 1053, 1004, 928, 835, 610, 786, 742, 696, 602, 473 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 19 (pg. 181) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,65 (s, 2H; H-8); 5,43 (s, 2H; H-7'); 5,49 (s, 1H; H-7); 7,00 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz; H-2', H-6'); 7,24-7,35 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,44 (s, 1H; H-10); 7,70 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz; H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 20 (pg. 182) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,5 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,1 (C-7); 94,5 (C-4'); 122,4 (C-10); 127,0 (C-3, C-5); 127,6 (C-4); 128,4 (C-2, C-6); 129,8 (C-2', C-6'); 134,2 (C-1'); 138,2 (C-3', C-5'); 141,6 (C-1); 146,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 21 (pg. 183) no anexo.

2.3.7.8 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-isopropilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5h**)



Característica: Sólido branco, obtido em 79% de rendimento (0,212 g; 0,533 mmol) a partir de 0,130 g (0,742 mmol) de 4-isopropilbenzilazida, 0,0530 g (0,270 mmol) de ascorbato de sódio, 0,150 g (0,675 mmol) do alquino **2** e 0,0340 g (0,136 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,73 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

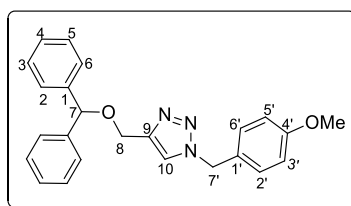
T_f: 88,1–89,4 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3087, 3056, 3031, 2955, 2921, 2885, 2865, 1974, 1897, 1814, 1697, 1597, 1560, 1512, 1493, 1453, 1391, 1055, 1006, 911, 840, 789, 740, 722, 702, 648, 605 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 22 (pg. 184) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,25 (d, 6H, $J_1 = 6,9$ Hz, -CH(CH₃)₂); 2,91 (sept, 1H, $J = 6,9$ Hz; -CH); 4,65 (s, 2H; H-8); 5,47 (s, 2H; H-7'); 5,50 (s, 1H; H-7); 7,19-7,35 (m, 14H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-3', H-5', H-6'); 7,44 (s, 1H; H-10). O espectro é apresentado na Figura 23 (pg. 185) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,9 (-CH(CH₃)₂); 33,8 (-CH(CH₃)₂); 53,9 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,0 (C-7); 122,4 (C-10); 127,1 (C-3', C-5'); 127,1 (C-4); 127,5 (C-3, C-5); 128,2 (C-2, C-6); 128,4 (C-2', C-6'); 131,9 (C-1'); 141,6 (C-1); 145,7 (C-4'); 149,5 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 24 (pg. 186) no anexo.

2.3.7.9 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5i**)



Característica: Sólido branco, obtido em 74% de rendimento (0,193 g; 0,500 mmol) a partir de 0,121 g (0,741 mmol) de 4-metoxibenzilazida, 0,0530 g (0,270 mmol) de ascorbato de sódio, 0,150 g (0,675 mmol) do alquino **2** e 0,0340 g (0,136 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,69 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

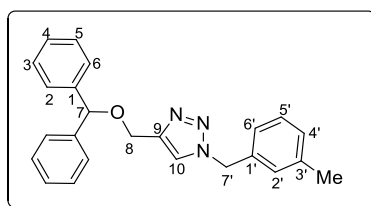
T_f: 84,7–85,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3126, 3079, 3027, 2954, 2931, 2900, 2871, 2836, 1978, 1961, 1905, 1822, 1770, 1731, 1700, 1611, 1558, 1514, 1493, 1452, 1357, 1302, 1250, 1097, 1026, 921, 838, 823, 784, 758, 698 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 25 (pg. 187) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,80 (s, 3H; -OCH₃); 4,63 (s, 2H; H-8); 5,43 (s, 2H; H-7'); 5,49 (s, 1H; H-7); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz; H-3', H-5'); 7,22 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz; H-2', H-6'); 7,25-7,36 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,41 (s, 1H; H-10). O espectro é apresentado na Figura 26 (pg. 188) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,6 (-OCH₃); 55,3 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,0 (C-7); 114,4 (C-3', C-5'); 122,2 (C-10); 126,5 (C-1'); 127,1 (C-3, C-5); 127,5 (C-4); 128,4 (C-2, C-6); 129,7 (C-2', C-6'); 141,6 (C-1); 145,7 (C-9); 159,8 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 27 (pg. 189) no anexo.

2.3.7.10 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(3-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5j**)



Característica: Sólido branco, obtido em 42% de rendimento 0,106 g (0,287 mmol) a partir de 0,110 g (0,750 mmol) de 3-metilbenzilazida, 0,0530 g (0,270 mmol) de ascorbato de sódio, 0,150 g (0,675 mmol) do alquino **2** e 0,0340 g (0,136 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,51 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

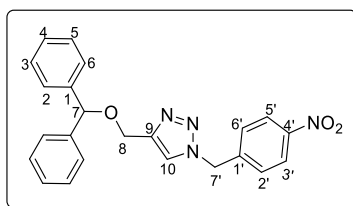
T_f: 106,3–106,6 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3087, 3062, 3031, 2954, 2921, 2867, 1965, 1905, 1828, 1695, 1598, 1554, 1493, 1454, 1388, 1340, 1307, 1054, 1024, 910, 845, 771, 744, 736, 702, 694 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 28 (pg. 190) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,28 (s, 3H; -CH₃); 4,64 (s, 2H; H-8); 5,50–5,51 (m, 3H; H-7', H-7); 7,15 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz; H-4'); 7,23-7,32 (m, 14H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-10, H-2', H-5', H-6'). O espectro é apresentado na Figura 29 (pg. 191) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 19,0 (-CH₃); 52,3 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,0 (C-7); 122,3 (C-10); 126,6 (C-6'); 127,1 (C-3, C-5); 127,5 (C-4); 128,4 (C-2, C-6); 129,1 (C-4'); 129,4 (C-2'); 131,0 (C-5'); 132,4 (C-1'); 136,9 (C-3'); 141,6 (C-1); 145,5 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 30 (pg. 192) no anexo.

2.3.7.11 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5k**)



Característica: Sólido amarelo, obtido com 84% de rendimento (0,226 g; 0,564 mmol) a partir de 0,132 g (0,741 mmol) de 4-nitrobenzilazida, 0,0530 g (0,270 mmol) de ascorbato de sódio, 0,150 g (0,675 mmol) do alquino **2** e 0,0340 g (0,136 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,38 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

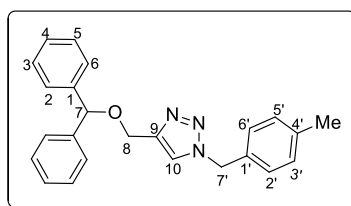
T_f: 104,5–106,3 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3131, 3081, 3027, 2921, 2865, 1965, 1895, 1814, 1770, 1601, 1518, 1453, 1425, 1343, 1059, 1020, 919, 851, 733, 699 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 15 (pg. 94).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,67 (s, 2H; H-8); 5,51 (s, 1H; H-7); 5,60 (s, 2H; H-7'); 7,21–7,39 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-6'); 7,53 (s, 1H; H-10); 8,20 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz; H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 16 (pg. 95).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,0 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,3 (C-7); 122,6 (C-10); 124,2 (C-3', C-5'); 127,0 (C-3, C-5); 127,6 (C-4); 128,4 (C-2, C-6); 128,6 (C-2', C-6'); 141,5 (C-1); 141,6 (C-1'); 146,4 (C-9); 148,0 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 17 (pg. 96).

2.3.7.12 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5I**)



Característica: Sólido branco, obtido em 88% de rendimento (0,196 g; 0,530 mmol) a partir de 0,940 g (0,710 mmol) de 4-metilbenzilazida, 0,0500 g (0,250 mmol) de ascorbato de sódio, 0,140 g (0,630 mmol) do alquino **2** e 0,0320 g (0,130 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

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

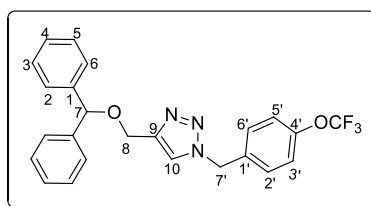
T_f: 76,0–77,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3091, 3062, 3027, 2948, 2921, 2860, 1970, 1897, 1812, 1656, 1596, 1560, 1516, 1491, 1453, 1388, 1105, 1055, 921, 839, 743, 696 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 31 (pg. 193) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,35 (s, 3H; -CH₃); 4,63 (s, 2H; H-8); 5,45 (s, 2H; H-7'); 5,49 (s, 1H; H-7); 7,17 (sl, 4H; H-2', H-3', H-5', H-6'); 7,23–7,35 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,43 (s, 1H; H-10). O espectro é apresentado na Figura 32 (pg. 194) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 21,1 (-CH₃); 53,9 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,0 (C-7); 122,3 (C-10); 127,1 (C-3, C-5); 127,5 (C-4); 128,1 (C-2', C-6'); 128,3 (C-2, C6); 129,7 (C-3', C-5'); 131,5 (C-1'); 138,6 (C-4'); 141,6 (C-1); 146,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 33 (pg. 195) no anexo.

2.3.7.13 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5m**)



Característica: Sólido branco, obtido em 72% de rendimento (0,071 g; 0,161 mmol) a partir de 0,054 g (0,248 mmol) de 4-trifluorometoxibenzilazida, 0,0180 g (0,0910 mmol) de ascorbato de sódio, 0,0500 g (0,225 mmol) do alquino **2** e 0,0120 g (0,0480 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

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

T_f: 90–90,6 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3131, 3091, 3031, 2939, 2865, 1978, 1959, 1897, 1608, 1597, 1510, 1493, 1453, 1254, 1221, 1164, 1055, 1024, 925, 841, 793, 747, 697 cm⁻¹.

O espectro é apresentado na Figura 34 (pg. 196) no anexo.

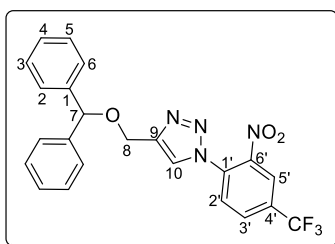
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,66 (s, 2H; H-8); 5,50 (s, 3H; H-7, H-7'); 7,22 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz; H-3', H-5'); 7,26–7,36 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-6'); 7,47 (s, 1H; H-10). O espectro é apresentado na Figura 35 (pg. 197) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,2 (C-7'); 62,5 (C-8); 83,1 (C-7); 121,5 (C-3', C-5'); 120,3 (q, ¹*J* = 255,8 Hz; -OCF₃); 122,4 (C-10); 127,0 (C-3, C-5); 127,6 (C-4); 128,4 (C-2, C-6); 129,5 (C-2', C-6'); 133,3 (C-1'); 141,6 (C-1); 146,1 (C-9); 149,3 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 36 (pg. 198) no anexo.

Obs.: No espectro de RMN de ¹³C não foi possível observar todas as quatro frequências de ressonância referentes ao átomo de carbono do grupo -OCF₃. A ausência dos demais sinais pode ser justificada por se encontrarem provavelmente na região do ruído do equipamento. Entretanto, apesar de serem

visualizados apenas dois sinais, foi possível calcular a constante de acoplamento (1J), cujo valor, está de acordo com aquele descrito na literatura (PRETSCH *et al.*, 1989).

2.3.7.14 - 4-(metilbenzidrilóxi)-1-(2-nitro-4-(trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol (5n)



Característica: Sólido amarelo, obtido com 54% de rendimento (0,144 g; 0,316 mmol) a partir de 0,150 g (0,642 mmol) de 2-nitro-4-trifluorometilfenilazida, 0,046 g (0,233 mmol) de ascorbato de sódio, 0,130 g (0,584 mmol) do alquino **2** e 0,029 g (0,116 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CCD: $R_f = 0,66$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

T_f: 149,2–150,6 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3145, 3091, 3027, 2935, 2890, 2848, 2788, 1625, 1589, 1546, 1493, 1432, 1350, 1321, 1245, 1177, 1128, 1098, 1076, 1035, 1010, 937, 898, 842, 739, 642, 607, 739, 709, 698, 654, 608, 569, 499 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 37 (pg. 199) no anexo.

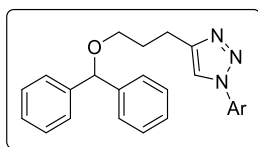
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,78 (s, 2H; H-8); 5,57 (s, 1H; H-7); 7,40–7,24 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,79 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz; H-2'); 7,88 (s, 1H; H-10), 8,04 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz; H-3'), 8,32 (s, 1H; H-5'). O espectro é apresentado na Figura 38 (pg. 200) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 62,2 (C-8); 83,4 (C-7); 123,1 (q, $^3J = 3,7$ Hz; C-5'); 123,7 (C-10); 125,6 (q, $^1J = 245,2$ Hz, $-\text{CF}_3$); 127,1 (C-3, C-5); 127,7 (C-4); 128,4 (C-2'); 128,5 (C-2, C-6); 130,5 (q, $^3J = 3,2$ Hz; C-3'); 132,9 (q, $^2J = 28,5$ Hz, C-4'); 141,4 (C-1); 144,0 (C-6'); 146,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 39 (pg. 201) no anexo.

Obs.: Não foi possível identificar o sinal do carbono quaternário C-1' no espectro de RMN de ^{13}C , pois certamente o mesmo se encontra na região de ruído do equipamento sendo, portanto, impossível determinar o seu deslocamento químico. Apesar da ausência deste sinal, todos os demais sinais, incluindo os sinais de hidrogênios, estão condizentes com a estrutura do composto.

2.3.8 - Síntese dos derivados da benzofenona contendo núcleo 1,2,3-triazólico

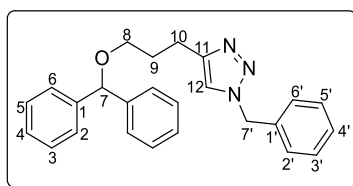
6a–6m



6a–6m

Os compostos triazólicos **6a–6m** foram sintetizados utilizando procedimento similar ao descrito para a preparação dos compostos **5a–5n**. Porém, o tempo de reação foi de 4 horas quando comparado aos derivados **5a–5n**. Para a preparação dos compostos **6a–6m** foi utilizado o alquino pent-4-in-1-ilóxi difenilmetano (**4**).

2.3.8.1 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol (**6a**)



Característica: Sólido branco, obtido com 70% de rendimento (0,100 g; 0,260 mmol) a partir de 0,0770 g (0,580 mmol) de benzilazida, 0,0420 g (0,212 mmol) de ascorbato de sódio, 0,132 g (0,527 mmol) do alquino **4** e 0,0260 g (0,108 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,52 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

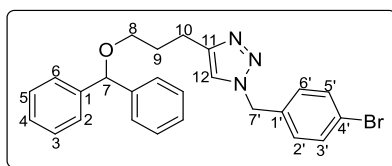
T_f: 83,4–84,1 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3112, 3061, 3027, 2940, 2912, 2894, 2858, 1599, 1543, 1493, 1448, 1396, 1347, 1305, 1277, 1210, 1185, 1129, 1103, 1089, 1069, 1026, 916, 847, 755, 737, 694, 650, 614, 574, 500, 457, 429 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 42 (pg. 204) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,00 (quint, 2H, *J* = 6,8 Hz; H-9); 2,84 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz; H-10); 3,48 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz; H-8); 5,30 (s, 1H; H-7); 5,44 (s, 2H; H-7'); 7,08 (s, 1H; H-12); 7,37–7,21 (m, 15H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'). O espectro é apresentado na Figura 43 (pg. 205) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,5 (C-10); 29,4 (C-9); 53,9 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,5 (C-7); 120,8 (C-12); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 127,9 (C-4'); 128,3 (C-2, C-6); 128,5 (C-2', C-6'); 129,0 (C-3', C-5'); 134,9 (C-1'); 142,4 (C-1); 148,1 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 44 (pg. 206) no anexo.

2.3.8.2 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-bromobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol (**6b**)



Característica: Sólido branco, obtido com 42% de rendimento (0,116 g; 0,250 mmol) a partir de 0,139 g (0,659 mmol) de 4-bromobenzilazida, 0,0470 g (0,239 mmol) de ascorbato de sódio, 0,150 g (0,599 mmol) do alquino **4** e 0,0300 g (0,119 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,58 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

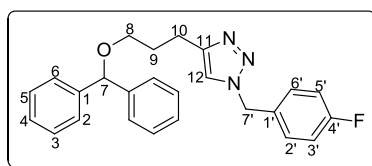
T_f: 94,6–95,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3106, 3077, 3056, 3023, 2944, 2921, 2867, 2852, 1596, 1544, 1489, 1456, 1404, 1322, 1280, 1213, 1187, 1103, 1067, 1020, 916, 808, 779, 757, 741, 698, 652, 615, 563, 502, 485, 461 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 45 (pg. 207) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,99 (quint, 2H, *J* = 6,8 Hz; H-9); 2,84 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz; H-10); 3,47 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz; H-8); 5,29 (s, 1H; H-7); 5,38 (s, 2H; H-7'); 7,06–7,09 (m, 3H; H-2', H-6', H-12); 7,22–7,33 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,48 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz; H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 46 (pg. 208) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,4 (C-10); 29,3 (C-9); 53,2 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,5 (C-7); 120,7 (C-10); 122,7 (C-4'); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,3 (C-2, C-6); 129,5 (C-2', C-6'); 132,2 (C-3', C-5'), 133,9 (C-1'); 142,3 (C-1); 148,3 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 47 (pg. 209) no anexo.

2.3.8.3 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6c**)



Característica: Sólido branco, obtido com 49% de rendimento (0,103 g; 0,256 mmol) a partir de 0,0860 g (0,571 mmol) de 4-fluorobenzilazida, 0,0410 g (0,208 mmol) de ascorbato de sódio, 0,130 g (0,519 mmol) do alquino **4** e 0,0260 g (0,104 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,51 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

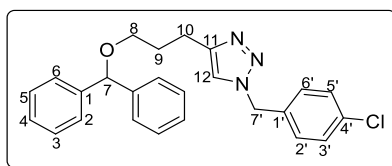
T_f: 69,4–70,1 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3120, 3068, 3027, 2954, 2929, 2890, 2856, 1600, 1547, 1508, 1494, 1445, 1398, 1330, 1299, 1218, 1158, 1125, 1102, 1053, 1023, 917, 831, 789, 772, 757, 739, 694, 648, 613, 540, 500, 486 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 48 (pg. 210) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,99 (quint, 2H, *J* = 6,8 Hz; H-9); 2,84 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz; H-10); 3,48 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz; H-8); 5,30 (s, 1H; H-7); 5,40 (s, 2H; H-7'); 7,01–7,07 (m, 3H; H-3', H-5', H-12); 7,18–7,33 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-6'). O espectro é apresentado na Figura 49 (pg. 211) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,4 (C-10); 29,4 (C-9); 53,1 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,6 (C-7); 116,0 (d, ²*J* = 21,7 Hz; C-3', C-5'); 120,7 (C-12); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,3 (C-2, C-6); 129,7 (d, ³*J* = 8,2 Hz; C-2', C-6'); 130,7 (d, ⁴*J* = 3,7 Hz, C-1'); 162,7 (d, ¹*J* = 246,7 Hz; C-4'). O espectro é apresentado na Figura 50 (pg. 212) no anexo.

2.3.8.4 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6d**)



Característica: Sólido branco, obtido com 70% de rendimento (0,165 g; 0,423 mmol) a partir de 0,111 g (0,667 mmol) de 4-clorobenzilazida, 0,0480 g (0,243 mmol) de ascorbato de sódio, 0,152 g (0,607 mmol) do alquino **4** e 0,0300 g (0,121 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

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

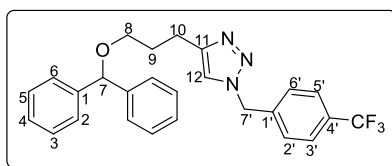
T_f: 92,6–93,3 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3106, 3077, 3056, 3023, 3002, 2945, 2925, 2869, 2777, 1596, 1544, 1492, 1446, 1402, 1322, 1280, 1213, 1188, 1103, 1064, 1023, 916, 853, 810, 781, 758, 741, 699, 652, 615, 563, 491, 461 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 51 (pg. 213) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,00 (quint, 2H, *J* = 6,8 Hz; H-9); 2,84 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz; H-10); 3,48 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz; H-8); 5,29 (s, 1H; H-7); 5,39 (s, 2H; H-7'); 7,07 (s, 1H; H-12); 7,13 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-2', H-6'); 7,22–7,35 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 52 (pg. 214) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,4 (C-10); 29,3 (C-9); 53,1 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,5 (C-7); 120,7 (C-12); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,3 (C-2, C-6); 129,2 (C-2', C-3', C-5', C-6'); 133,4 (C-1'); 134,6 (C-4'); 142,4 (C-1); 148,3 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 53 (pg. 215) no anexo.

2.3.8.5 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6e**)



Característica: Sólido branco, obtido com 37% de rendimento (0,0870 g; 0,192 mmol) a partir de 0,114 g (0,570 mmol) de 4-trifluorobenzilazida, 0,0410 g (0,208 mmol) de ascorbato de sódio, 0,130 g (0,519 mmol) do alquino **4** e 0,026 g (0,104 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

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

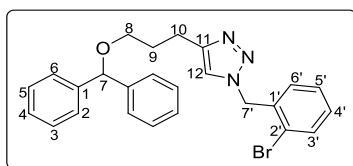
T_f: 64,6–65,2 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3120, 3065, 3031, 2938, 2856, 1616, 1598, 1555, 1494, 1447, 1421, 1324, 1268, 1160, 1118, 1104, 1067, 1053, 1018, 918, 859, 820, 796, 753, 737, 696, 652, 616, 590, 494, 461 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 54 (pg. 216) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,01 (quint, 2H, *J* = 6,7 Hz; H-9); 2,86 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz; H-10); 3,48 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz; H-8); 5,30 (s, 1H; H-7); 5,49 (s, 2H; H-7'); 7,10 (s, 1H; H-12); 7,20–7,33 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-6'); 7,61 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz; H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 55 (pg. 217) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,4 (C-10); 29,3 (C-9); 53,2 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,5 (C-7); 120,9 (C-12); 125,9 (q, ³*J* = 3,7 Hz; C-3', C-5'); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-2', C-6'); 128,0 (C-4); 128,3 (C-2, C-6); 123,7 (q, ¹*J* = 272,2 Hz; -CF₃); 130,8 (q, ²*J* = 32,2 Hz; C-4'). O espectro é apresentado na Figura 56 (pg. 218) no anexo.

2.3.8.6 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(2-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6f**)



Característica: Óleo incolor, obtido com 56% de rendimento (0,128 g; 0,276 mmol) a partir de 0,116 g (0,549 mmol) de 2-bromobenzilazida, 0,0400 g (0,200 mmol) de ascorbato de sódio, 0,125 g (0,499 mmol) do alquino **4** e 0,0250 g (0,100 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

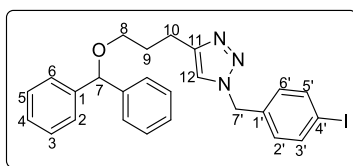
CCD: $R_f = 0,52$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3139, 3062, 3027, 2926, 2856, 1598, 1548, 1493, 1444, 1356, 1275, 1219, 1184, 1098, 1069, 922, 788, 743, 698, 653, 610, 529 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 57 (pg. 219) no anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,00 (quint, 2H, $J = 6,9$ Hz; H-9); 2,85 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz; H-10); 3,48 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz; H-8); 5,29 (s, 1H, H-7); 5,57 (s, 2H, H-7'); 7,05 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz; H-6'); 7,18–7,33 (m, 13H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-12, H-4', H-5'); 7,60 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz; H-3'). O espectro é apresentado na Figura 58 (pg. 220) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,4 (C-10); 29,4 (C-9); 53,5 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,6 (C-7); 121,1 (C-12); 123,1 (C-2'); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,1 (C-5'); 128,2 (C-2, C-6); 130,0 (C-4'); 130,1 (C-6'); 133,0 (C-3'); 134,4 (C-1'); 142,3 (C-1); 148,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 59 (pg. 221) no anexo.

2.3.8.7 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-iodobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6g**)



Característica: Sólido branco, obtido com 56% de rendimento (0,0900 g; 0,176 mmol) a partir de 0,0890 g (0,347 mmol) de 4-iodobenzilazida, 0,0210 g (0,126 mmol) de ascorbato de sódio, 0,0790 g (0,315 mmol) do alquino **4** e 0,0157 g (0,0630 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

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

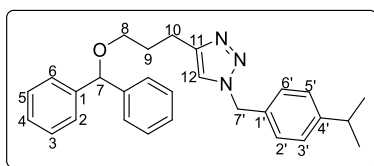
T_f: 101,2–101,6 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3129, 3106, 3081, 3026, 2944, 2921, 2877, 2856, 2777, 1592, 1544, 1485, 1455, 1402, 1351, 1322, 1284, 1214, 1186, 1102, 1052, 1024, 1007, 916, 848, 813, 776, 756, 740, 695, 651, 614, 563, 502, 481, 461 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 60 (pg. 222) no anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,00 (quint, 2H, $J = 6,8$ Hz; H-9); 2,84 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz; H-10); 3,47 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz; H-8); 5,30 (s, 1H; H-7); 5,38 (s, 2H; H-7'); 6,95 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz; H-2', H-6'); 7,07 (s, 1H; H-12); 7,23–7,33 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,69 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz; H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 61 (pg. 223) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,4 (C-10); 29,3 (C-9); 53,3 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,5 (C-7); 94,3 (C-4'); 120,7 (C-12); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,3 (C-2, C-6); 129,6 (C-2', C-6'); 134,6 (C-1'); 138,1 (C-3', C-5'); 142,4 (C-1); 148,3 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 62 (pg. 224) no anexo.

2.3.8.8 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-isopropilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6h**)



Característica: Sólido branco, obtido com 61% de rendimento (0,120 g; 0,282 mmol) a partir de 0,0890 g (0,510 mmol) de 4-isopropilbenzilazida, 0,0365 g (0,185 mmol) de ascorbato de sódio, 0,116 g (0,463 mmol) do alquino **4** e 0,0230 g (0,0930 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,54 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

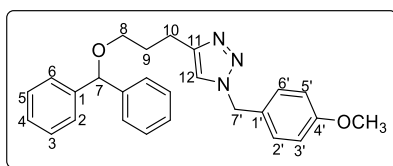
T_f: 77,7–77,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3129, 3087, 3056, 3031, 2953, 2868, 2769, 1598, 1555, 1510, 1493, 1448, 1382, 1348, 1301, 1261, 1215, 1186, 1102, 1072, 1049, 992, 925, 848, 824, 783, 753, 739, 696, 654, 616, 567, 521, 495, 461 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 63 (pg. 225) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,24 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz; -CH(CH₃)₂); 1,99 (quint, 2H, *J* = 6,6 Hz; H-9); 2,83 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz; H-10); 2,89–2,96 (m, 1H; -CH); 3,48 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz; H-8); 5,30 (s, 1H; H-7); 5,40 (s, 2H; H-7'); 7,07 (s, 1H; H-12); 7,15 (d, 2H, *J* = 8,1; H-2', H-6'); 7,21–7,33 (m, 12H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-3', H-5'). O espectro é apresentado na Figura 64 (pg. 226) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,5 (C-10); 23,9 (-CH(CH₃)₂); 29,4 (C-9); 33,8 (-CH(CH₃)₂); 53,7 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,5 (C-7); 120,7 (C-12); 126,9 (C-3, C-5); 127,0 (C-4); 127,3 (C-3', C-5'); 128,0 (C-2', C-6'); 128,3 (C-2, C-6); 148,0 (C-4'); 149,4 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 65 (pg. 227) no anexo.

2.3.8.9 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6i**)



Característica: Sólido branco, obtido com 57% de rendimento (0,142 g; 0,343 mmol) a partir de 0,107 g (0,658 mmol) de 4-metoxibenzilazida, 0,047 g (0,239 mmol) de ascorbato de sódio, 0,150 g (0,599 mmol) do alquino **4** e 0,029 g (0,119 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,41 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

T_f: 83,6–84,3 °C.

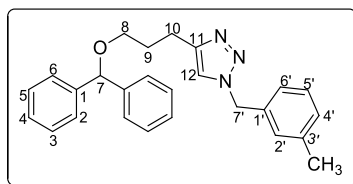
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3112, 3081, 3021, 3004, 2947, 2871, 2848, 1610, 1583, 1544, 1514, 1493, 1454, 1396, 1350, 1300, 1249, 1209, 1180, 1103, 1064, 1028, 916, 833, 783, 754, 741, 697, 651, 615, 546, 460 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 66 (pg. 228).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,98 (quint, 2H, *J* = 6,7 Hz; H-9); 2,82 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz; H-10); 3,47 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz; H-8); 3,80 (s, 3H; -OCH₃); 5,29 (s, 1H; H-7); 5,37 (s, 2H; H-7'); 6,88 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-3', H-5'); 7,05 (s, 1H, H-12); 7,18 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz; H-2', H-6'); 7,22–7,31 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6). O espectro é apresentado na Figura 67 (pg. 229).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,5 (C-10); 29,4 (C-9); 53,4 (-OCH₃); 55,3 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,5 (C-7); 114,3 (C-3', C-5'); 120,5 (C-12); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,3 (C-2, C-6); 129,5 (C-2', C-6'); 142,4 (C-1); 148,0 (C-11), 159,7 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 68 (pg. 230).

Obs.: Novamente não foi observado o sinal do carbono aromático C-1' no espectro de RMN de ¹³C.

2.3.8.10 - 4-(3-(propilbenzidrilóxi)-1-(3-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (6j)



Característica: Sólido branco, obtido com 52% de rendimento (0,100 g; 0,251 mmol) a partir de 0,0900 g (0,616 mmol) de 3-metilbenzilazida, 0,0440 g (0,224 mmol) de ascorbato de sódio, 0,120 g (0,480 mmol) do alquino **4** e 0,0280 g (0,112 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

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

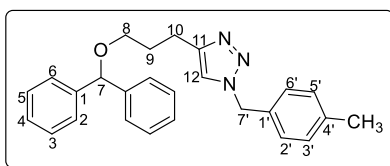
T_f: 57,9–58,8 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3131, 3081, 3066, 3021, 2950, 2929, 2890, 2861, 2769, 1598, 1547, 1493, 1454, 1396, 1347, 1303, 1277 1206, 1184, 1140, 1106, 1067, 1020, 941, 916, 836, 780, 755, 740, 696, 649, 614, 561, 537, 502, 444, 422 cm^{-1} . O espectro é apresentado na Figura 69 (pg. 231) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,98 (quint, 2H, $J = 6,9$ Hz; H-9); 2,25 (s, 3H; -CH₃); 2,82 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz; H-10); 3,47 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz; H-8); 5,29 (s, 1H; H-7); 5,45 (s, 2H; H-7'); 6,98 (s, 1H; H-12); 7,08 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz; H-4'); 7,19–7,33 (m, 13H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-5', H-6'). O espectro é apresentado na Figura 70 (pg. 232) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 18,9 (-CH₃); 22,5 (C-10); 29,4 (C-9); 52,1 (C-7'); 68,0 (C-8); 83,5 (C-7); 120,5 (C-12); 126,5 (C-6'); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,2 (C-2, C-6); 128,9 (C-4'); 129,2 (C-5'); 130,9 (C-2'); 132,8 (C-1'); 136,8 (C-3'); 142,4 (C-1); 147,9 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 71 (pg. 233) no anexo.

2.3.8.11 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6k**)



Característica: sólido branco, obtido em 77% de rendimento (0,135 g; 0,339 mmol) a partir de 0,0710 g (0,487 mmol) de 3-metilbenzilazida, 0,0350 g (0,177 mmol) de ascorbato de sódio, 0,111 g (0,443 mmol) do alquino **4** e 0,0220 g (0,0880 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,51 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

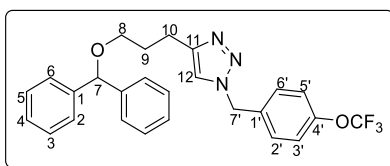
T_f: 102,2–103,0 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3126, 3081, 3023, 2948, 2921, 2871, 2852, 1598, 1545, 1516, 1493, 1446, 1392, 1350, 1270, 1201, 1186, 1105, 1071, 1052, 1026, 991, 917, 832, 781, 756, 741, 698, 651, 614, 567, 530, 498, 431 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 72 (pg. 234) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,99 (quint, 2H, *J* = 6,8 Hz; H-9); 2,36 (s, 3H; -CH₃); 2,83 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz; H-10); 3,48 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz; H-8); 5,30 (s, 1H; H-7); 5,40 (s, 2H; H-7'); 7,06 (s, 1H; H-12); 7,11–7,34 (m, 14H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-3', H-5', H-6'). O espectro é apresentado na Figura 73 (pg. 235) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,5 (-CH₃); 29,4 (C-10); 53,7 (C-9); 67,9 (C-7'); 83,5 (C-8); 83,5 (C-7); 120,6 (C-12); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,0 (C-2', C-6'); 128,3 (C-2, C-6); 129,6 (C-3', C-5'); 131,9 (C-1'); 138,4 (C-4'); 142,4 (C-1); 148,0 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 74 (pg. 236) no anexo.

2.3.8.12 - 4-(propilbenzidrilóxi)-1-(4-trifluorometoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6I**)



Característica: Sólido branco, obtido com 59% de rendimento (0,132 g; 0,282 mmol) a partir de 0,114 g (0,527 mmol) de 4-trifluorometoxibenzilazida, 0,037 g (0,191 mmol) de ascorbato de sódio, 0,120 g (0,479 mmol) do alquino **4** e 0,024 g (0,096 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

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

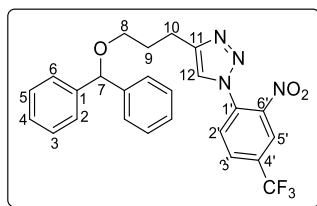
T_f: 76,3–77,5 °C.

IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3131, 3066, 3031, 2929, 2848, 1596, 1548, 1509, 1493, 1453, 1351, 1258, 1217, 1157, 1101, 1071, 1020, 928, 848, 826, 799, 740, 696, 651, 610, 568, 496, 466 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 75 (pg. 237) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,00 (quint, 2H, *J* = 6,7 Hz; H-9); 2,85 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz; H-10); 3,48 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz; H-8); 5,30 (s, 1H; H-7); 5,44 (s, 2H; H-7'); 7,09 (s, 1H; H-12); 7,18–7,34 (m, 14H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-3', H-5', H-6'). O espectro é apresentado na Figura 76 (pg. 238) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,4 (C-10); 29,3 (C-9); 53,0 (C-7'); 67,9 (C-8); 83,5 (C-7); 118,6 (q, ¹*J* = 256,1 Hz; -OCF₃); 120,8 (C-3', C-5'); 121,4 (C-12); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,3 (C-2, C-6); 129,3 (C-2', C-6'); 133,6 (C-1'); 142,3 (C-1); 148,3 (C-11); 149,3 (C-4'). O espectro é apresentado na Figura 77 (pg. 239) no anexo.

2.3.8.13 - 4-(3-propilbenzidrilóxi)-1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol
(6m)



Característica: Sólido amarelo, obtido com 70% de rendimento (0,135 g; 0,279 mmol) a partir de 0,101 g (0,439 mmol) de 2-nitro-4-trifluorometilfenilazida, 0,0310 g (0,160 mmol) de ascorbato de sódio, 0,100 g (0,399 mmol) do alquino **4** e 0,0200 g (0,0800 mmol) de CuSO₄·5H₂O.

CCD: R_f = 0,52 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v).

T_f: 96,0–97,0 °C.

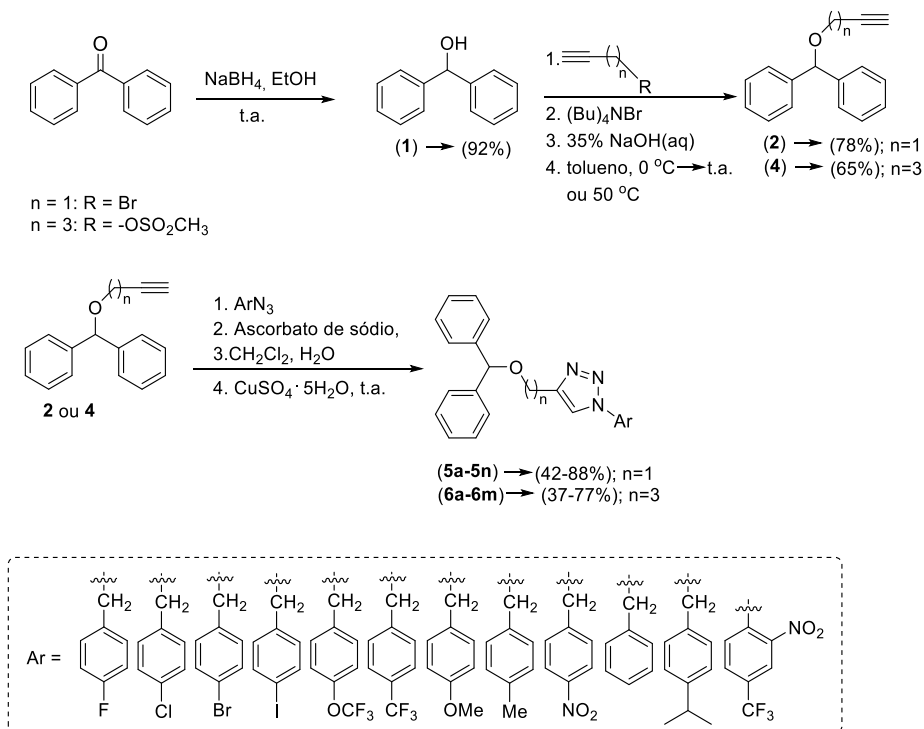
IV (ATR) $\bar{\nu}_{\max}$: 3166, 3081, 3062, 3031, 2964, 2915, 2861, 1628, 1592, 1544, 1523, 1493, 1452, 1396, 1362, 1326, 1274, 1239, 1179, 1156, 1133, 1101, 1041, 990, 916, 897, 848, 816, 790, 752, 735, 693, 649, 615, 563, 508, 456 cm⁻¹. O espectro é apresentado na Figura 78 (pg. 240) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,09 (quint, 2H, *J* = 6,7 Hz; H-9); 2,98 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz; H-10); 3,55 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz; H-8); 5,35 (s, 1H; H-7); 7,19–7,37 (m, 10H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,46 (s, 1H, H-12); 7,69 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz; H-2'); 7,99 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz; H-3'); 8,28 (s, 1H; H-5'). O espectro é apresentado na Figura 79 (pg. 241) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 22,3 (C-10); 29,1 (C-9); 67,7 (C-8); 83,6 (C-7); 120,4 (q, ¹*J* = 271,5 Hz; -OCF₃); 122,0 (C-12); 122,9 (q, ³*J* = 3,7 Hz; C-3'); 126,9 (C-3, C-5); 127,3 (C-4); 128,1 (C-6'); 128,3 (C-2, C-6); 130,3 (q, ³*J* = 3,7 Hz, C-5'), 132,5 (q, ²*J* = 35,2 Hz; C-4'), 132,9 (C-1'); 142,3 (C-1); 143,9 (C-2'); 148,8 (C-11). O espectro é apresentado na Figura 80 (pg. 242) no anexo.

2.4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

As substâncias **5a–5n** e **6a–6m** foram sintetizadas de acordo com a rota sintética apresentada no Esquema 6.

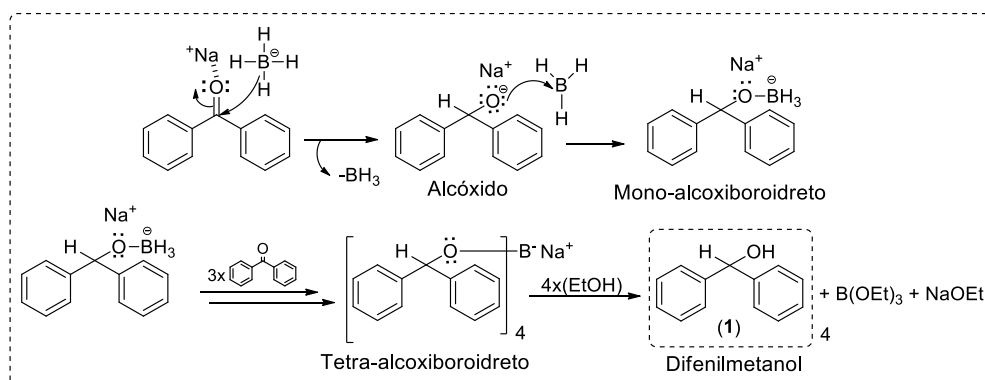


Esquema 6 - Reações envolvidas na preparação dos compostos **5** e **6**.

Assim, a reação de redução da benzofenona com boridreto de sódio (NaBH_4) deu origem ao difenilmetanol (**1**). O tratamento do composto **1** com 3-bromoprop-1-ino (brometo de propargila) ou pent-4-in-1-ilmetanosulfonato na presença do catalisador de transferência de fase brometo de tetrabutilamônio ($(\text{Bu})_4\text{NBr}$) e de solução de NaOH (35% m/v), levou a formação dos alquinos terminais **2** e **4**. A obtenção dos compostos **5a–5n** e **6a–6m** foi possível via reações “click” entre os alquinos **2** e **4** e diferentes azidas substituídas, na presença de ascorbato de sódio e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Uma vez sintetizados, todos esses compostos foram caracterizados via espectroscopia de RMN e no IV e determinação de suas temperaturas de fusão. Os dados experimentais que

caracterizam os compostos (1-2, 4-6) estão descritos na seção 2.3 (pg. 22-23, 26, 44-71).

Segundo a rota sintética representada anteriormente no Esquema 6 (pg. 72), a primeira etapa envolveu a reação de redução da benzofenona com o boroidreto de sódio (NaBH_4) em etanol, resultando na obtenção do difenilmetanol (1) como um sólido branco em 92% de rendimento. No Esquema 7 encontra-se representada uma proposta mecanística que explica a etapa de redução para a obtenção do difenilmetanol (1). De acordo com Alves e Victor (2010), a participação do cátion sódio Na^+ como um complexante é considerada importante na redução com boroidreto de sódio. Conforme pode ser observado, inicialmente ocorre uma complexação entre o átomo de oxigênio e o Na^+ , tornando a carbonila mais eletrofílica. Essa eletrofilicidade aumentada, por sua vez, facilita a transferência do hidreto (derivado do ânion boroidreto) para a carbonila. O alcóxido obtido transforma-se no agente redutor monoalcoxiboroidreto e reduz novamente as substâncias carboniladas nas etapas posteriores com eventual transferência de hidretos. Subseqüentemente, o tetraalcoxiboroidreto é protonado pelo etanol, resultando dessa forma, no difenilmetanol (1).



Esquema 7 - Proposta mecanística para a obtenção do difenilmetanol (1).

Analisando o espectro no IV do composto **1** (Figura 6, pg. 75) observa-se a presença de uma banda larga em 3323 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo OH. A presença dessa banda, característica em compostos contendo o grupo OH em sua estrutura, confirma que a reação de redução foi bem-sucedida e que o composto **1** foi obtido como esperado. A banda atribuída ao estiramento da ligação $C_{sp^3}\text{-H}$ foi observada em 2886 cm^{-1} . As bandas em 1596 , 1453 e 1445 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos da ligação $\text{C}=\text{C}$ de anel aromático. Já as bandas em 3059 e 3025 cm^{-1} foram relacionadas aos estiramentos da ligação $=\text{CH}$ de anel aromático.

No espectro de RMN de ^1H do composto **1** (Figura 7, pg. 76) o simpleto observado em $\delta_{\text{H}} 5,84$ (integrado para um hidrogênio) foi atribuído ao hidrogênio H-7. O multiplete observado em $\delta_{\text{H}} 7,26\text{--}7,41$, integrado para dez hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios aromáticos (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6).

De acordo com o espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** (Figura 8, pg. 77), observa-se o sinal do carbono sp^3 em $\delta_{\text{C}} 76,2$ (C-7). Os demais sinais observados no espectro estão relacionados aos carbonos aromáticos em $\delta_{\text{C}} 126,5$ (C-2, C-6), $127,5$ (C-4), $128,5$ (C-3, C-5), $143,8$ (C-1). Vale ressaltar que os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos neste trabalho para o composto **1** estão de acordo com os dados descritos na literatura por Jia e colaboradores (2009).

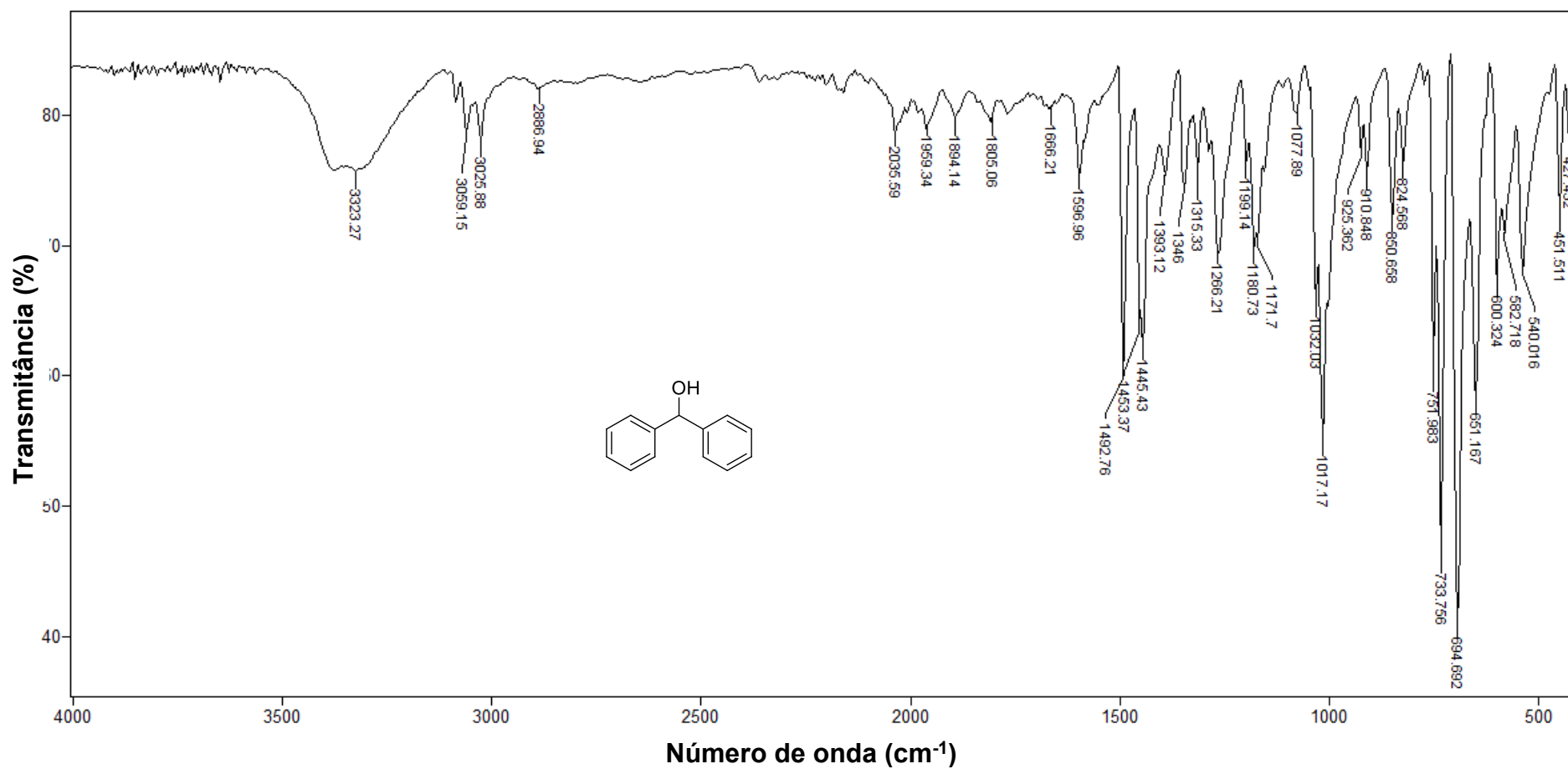


Figura 6 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 1.

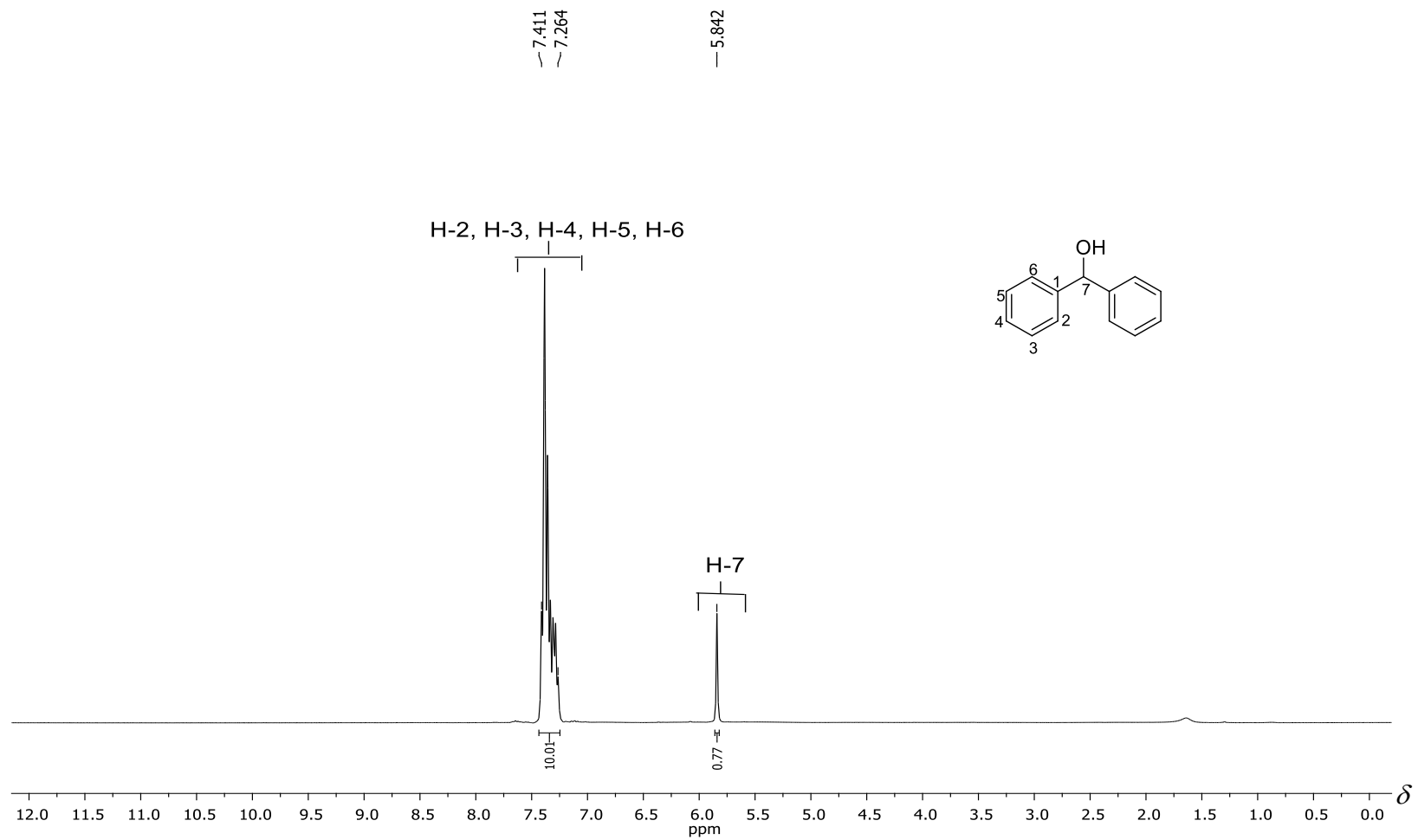


Figura 7- Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **1**.

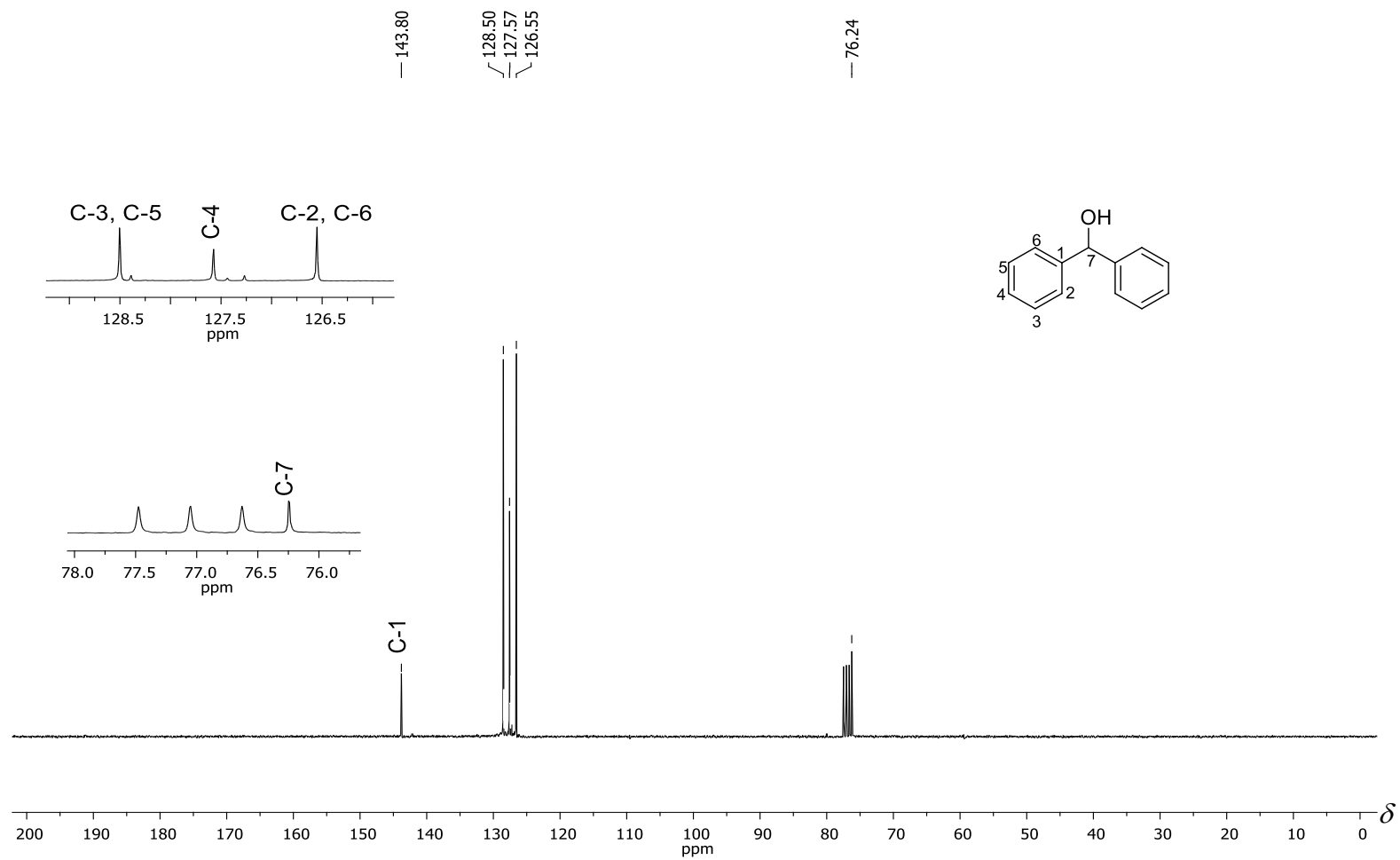


Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1.

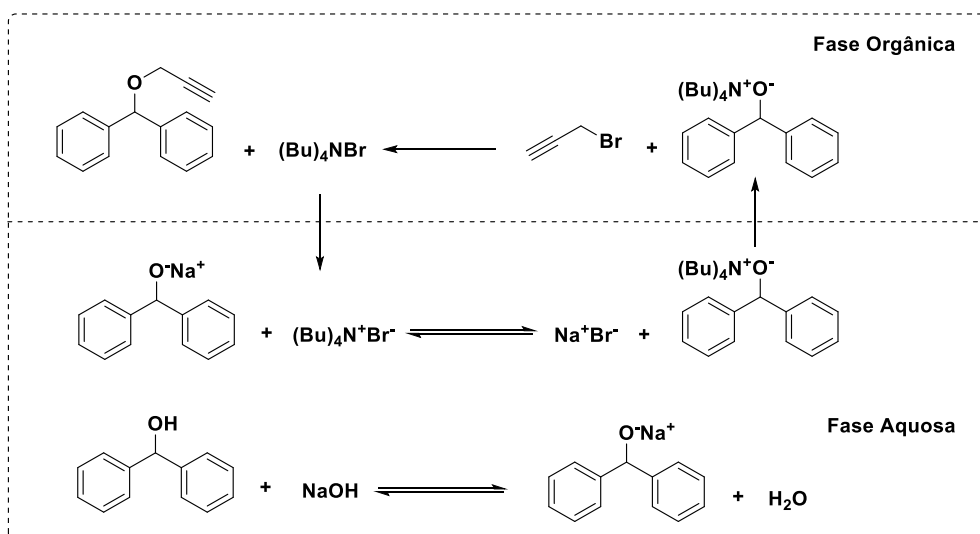
Uma vez sintetizado, o difenilmetanol (**1**) foi tratado com brometo de propargila e solução aquosa de NaOH 35% (m/v), na presença do catalisador de transferência de fase (brometo de tetrabutilamônio, $((\text{Bu})_4\text{NBr})$, em tolueno, resultando na formação do alquino terminal **2** como um óleo incolor após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

A condução da reação de propargilação do álcool **1** na ausência de brometo de tetrabutilamônio não resultou na formação do produto alquilado **2** mesmo após uma semana de agitação à temperatura ambiente. Entretanto, a adição do sal de amônio à mistura de reação, resultou na obtenção de **2** em 78% de rendimento, via reação $\text{S}_{\text{N}}2$, após três horas de reação.

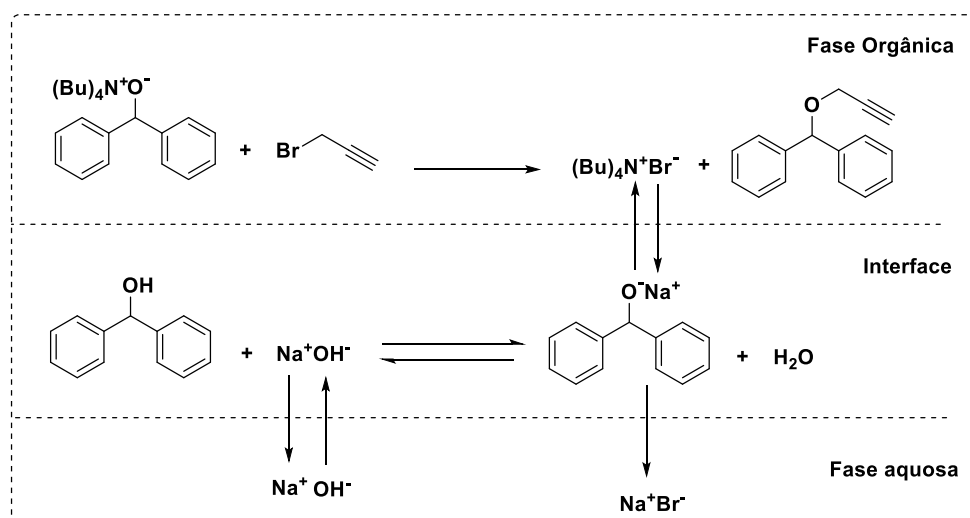
O sal de amônio acelera a reação entre substâncias que se encontram dissolvidas em fases diferentes, processo este denominado de catálise de transferência de fase (MENEGHELI *et al.*, 1994). Desde sua descoberta, essa técnica vem atraindo a atenção de vários pesquisadores do ponto de vista mecanístico e também por ser amplamente utilizada em um grande número de reações (LUCCHESI e MARZORATI, 2000).

A primeira proposta mecanística para o processo de catálise de transferência de fase foi descrita em 1971 por Starks e colaboradores. Segundo ele, o processo catalítico envolvido nesta transformação compreende as seguintes etapas: ocorre inicialmente a desprotonação do álcool pela base (NaOH) na fase aquosa, resultando na formação do alcóxido metálico; em seguida, ocorre uma troca iônica entre o alcóxido e o catalisador de transferência de fase, gerando o alcóxido de amônio quaternário. Este por sua vez, é então transferido para a fase orgânica onde reage com o brometo de propargila via $\text{S}_{\text{N}}2$

para formar o correspondente alcino terminal com concomitante regeneração do catalisador (Esquema 8) (ALPER, 1981).



Esquema 8 - Proposta mecanística envolvida no processo de transferência de fase segundo Starks.



Esquema 9 - Proposta mecanística envolvida no processo de transferência de fase na presença de hidróxido de sódio segundo Makosza.

Posteriormente, Makosza e colaboradores elaboraram outra proposta mecanística contrária à apresentada por Starks (Esquema 9). De acordo com esta nova proposta, o alcóxido de amônio quaternário é obtido na interface (entre

as duas fases) e não na fase aquosa. Posteriormente, este alcóxido transfere-se para a fase orgânica, onde reage com o brometo de propargila resultando na obtenção do alquino de interesse e regeneração do catalisador (DA SILVA, 2009).

De acordo o artigo de revisão de Lucchese e Marzorati (2000), os catalisadores de transferência de fase apresentam algumas vantagens do ponto de vista experimental, tais como:

1. Utilização de solventes sem a necessidade prévia de tratamentos;
2. Aceleração da velocidade da reação;
3. Substituição de hidretos por outros reagentes mais simples como os hidróxidos e carbonatos;
4. Simplicidade operacional;
5. Baixo custo;
6. Condições de reação brandas.

No espectro de IV do composto **2** (Figura 9, pg. 82) não mais se observa a banda intensa devido ao estiramento OH (observada no espectro no IV do difenilmetanol (**1**)), indicando que o processo de propargilação foi executado com sucesso. Neste espectro observa-se ainda uma banda em 3279 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação $C_{sp}-H$ de alquino terminal e outra banda em 2113 cm^{-1} relativo ao estiramento de ligação tripla carbono-carbono. As bandas em 2954 e 2875 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações C-H de carbono com hibridização sp^3 . E por fim, as bandas em 1596 , 1491 , 1452 cm^{-1} foram relacionadas às vibrações de estiramentos das ligações C=C de anel aromático, enquanto que aquelas

observadas em 3062, 3024 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos da ligação =CH de anel aromático.

No espectro de RMN de ^1H do composto **2** (Figura 10, pg. 83), o simpleto observado em δ_{H} 2,49 e integrado para um hidrogênio foi atribuído ao átomo de hidrogênio acetilênico (H-10). A sua maior blindagem se deve ao efeito anisotrópico provocado pelos elétrons π da ligação tripla. O simpleto em δ_{H} 4,18 corresponde aos dois hidrogênios metilênicos (H-8). Outro simpleto observado em δ_{H} 5,71, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao átomo H-7. Já o multiplete observado em δ_{H} 7,29–7,41 e integrado para dez hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios aromáticos (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11, pg. 84) observa-se o sinal do carbono metilênico em δ_{C} 55,8 (C-8). Os sinais em δ_{C} 74,6 (C-10) e 79,7 (C-9) foram atribuídos aos carbonos *sp* e o sinal em δ_{C} 81,6 foi associado a C-7. Os demais sinais observados no espectro correspondem aos carbonos aromáticos em δ_{C} 127,3 (C-3, C-5), 127,7 (C-4), 128,4 (C-2, C-6), 141,1 (C-1).

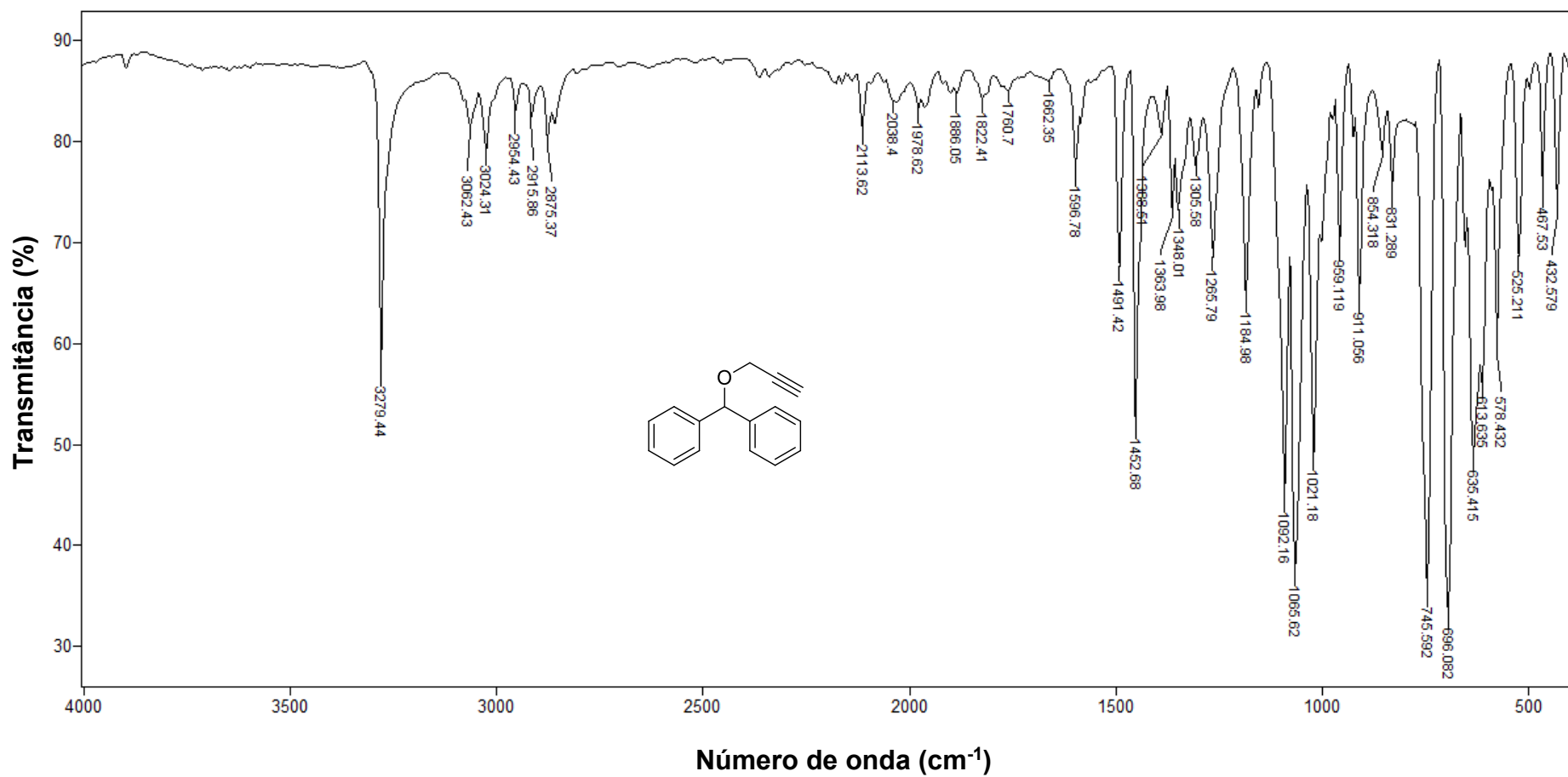


Figura 9 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2.

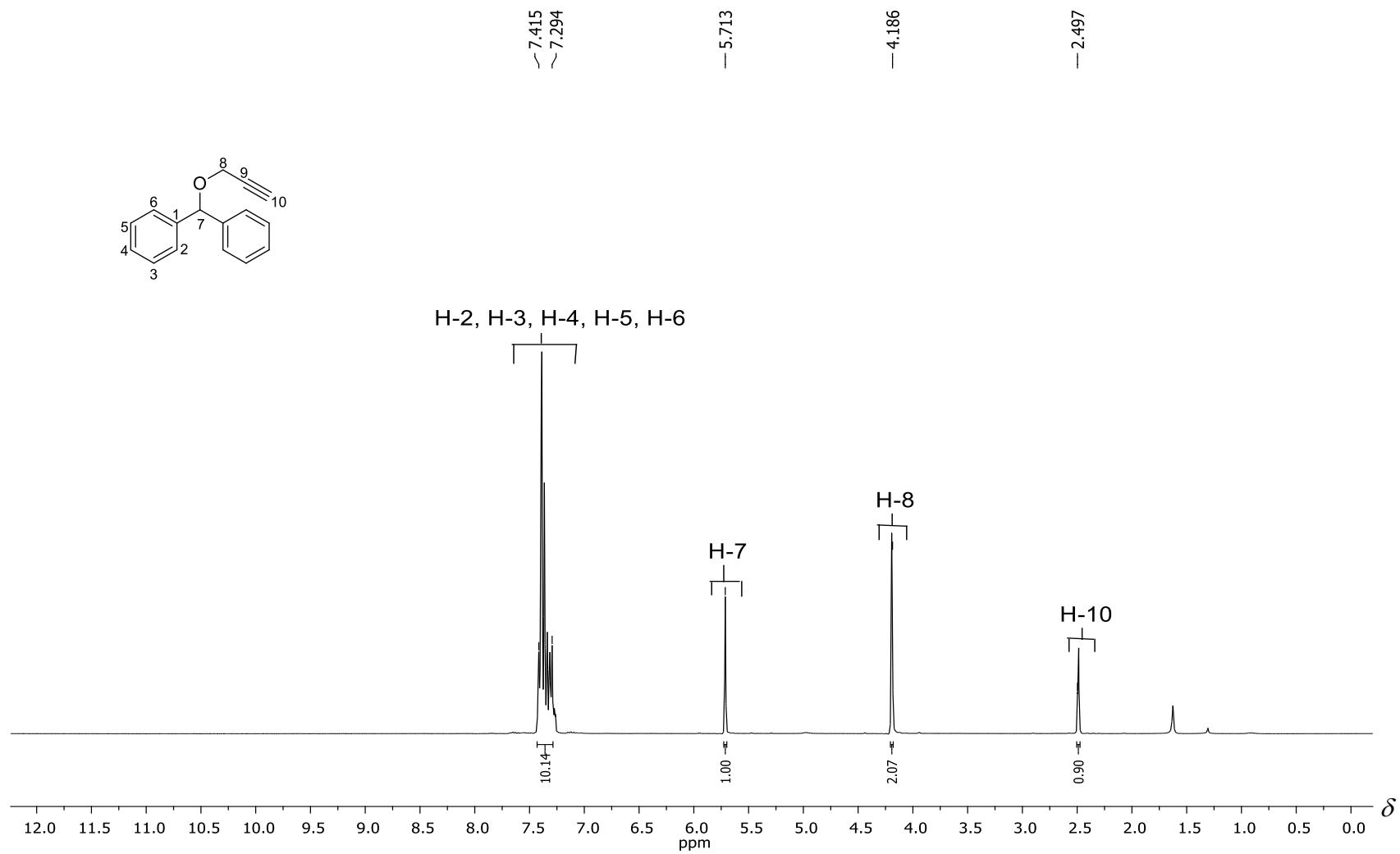


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **2**.

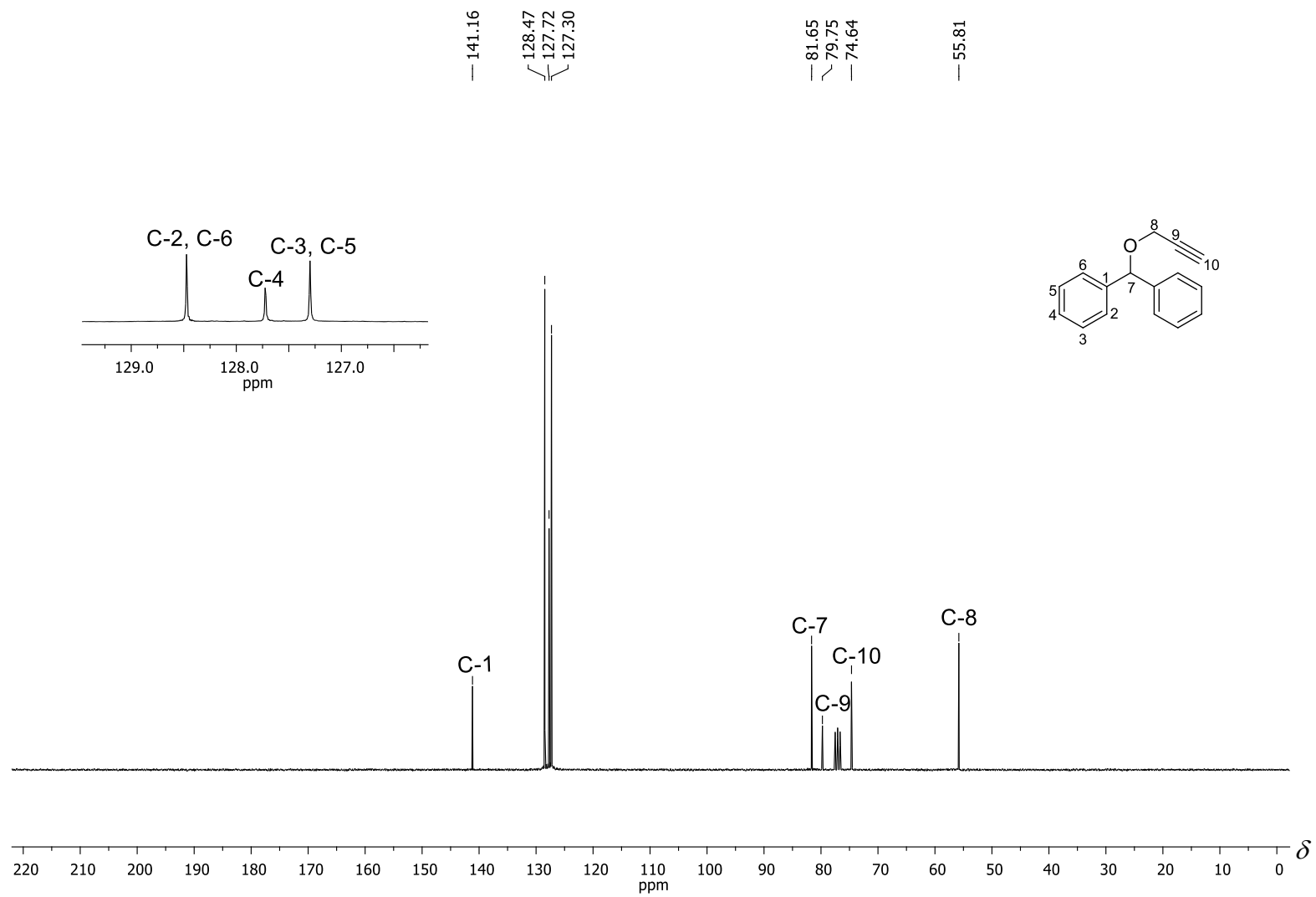


Figura 11 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2**.

De forma análoga à preparação do composto **2**, a síntese do alquino **4** ocorreu via substituição nucleofílica bimolecular entre o difenilmetanol (**1**) e o éster sulfonato **3**. No entanto, diferente do alquino **2**, a reação de alquilação do álcool **1** não resultou na formação do produto desejado **4** após 48 horas de intensa agitação à temperatura ambiente. Sendo assim, a reação foi mantida sob agitação magnética por mais 72 horas. Decorrido este período, observou-se que o produto não tinha sido completamente consumido e o rendimento da reação foi de apenas 30%. Logo, de forma a otimizar o tempo reacional e o próprio rendimento do produto alquilado, a mistura reagente foi aquecida à 50 °C, resultando na obtenção de **4** como um óleo incolor, em 65% de rendimento, após 24 horas de reação e purificação em coluna de sílica gel.

Analisando-se se o espectro no IV do composto **4** (Figura 12, pg. 87) observam-se as bandas em 3294 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação C_{sp}-H de alquino terminal e em 2156 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação tripla carbono-carbono. Verifica-se ainda outra banda típica, intensa e larga em 620 cm⁻¹ relacionada à deformação angular fora do plano da ligação C_{sp}-H. Em 1073 e 1026 cm⁻¹ foram observadas as bandas relativas ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo éter (C-O-C). As bandas em 2954, 2929 e 2861 cm⁻¹ foram atribuídas as vibrações de estiramento das ligações C-H com hibridização *sp*³. E por último, as bandas observadas em 3087, 3064, 3028 cm⁻¹ foram relacionadas aos estiramentos da ligação C_{sp2}-H de anel aromático enquanto que as bandas em 1493, 1452, 1598 cm⁻¹ foram associadas aos estiramentos da ligação C=C também de anel aromático.

No espectro de RMN de ¹H do composto **4** (Figura 13, pg. 88) foram observados dois multipletos em δ_H 1,83-1,89 e δ_H 1,92–1,94 correspondentes aos

hidrogênios metilênico (H-9) e acetilênico (H-12), integrados para dois e um hidrogênio, respectivamente. O tripleto de dupletos em δ_{H} 2,37 (integrado para dois hidrogênios) foi atribuído ao átomo H-10. O sinal para este hidrogênio apresentou constante de acoplamento $^3J = 7,1$ Hz e $^4J = 2,3$ Hz, sendo este último valor de 4J característico para acoplamento de longo alcance em alquinos (Pavia *et al.*, 2015). Foi observado também um tripleto em δ_{H} 3,56 (dois hidrogênios) correspondente ao átomo H-8 cuja constante de acoplamento apresentou valor igual a 6,0 Hz. A maior desblindagem desse hidrogênio pode ser explicada em razão da eletronegatividade do átomo de oxigênio. Um simpleto em δ_{H} 5,36, integrado para um hidrogênio, foi associado ao hidrogênio H-7. Já o multiplete observado em δ_{H} 7,27-7,37 e integrado para dez hidrogênios corresponde aos hidrogênios aromáticos.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14, pg. 89) observam-se os sinais em δ_{C} 15,4 (C-10), 28,8 (C-9) e 67,4 (C-8) correspondentes aos carbonos metilênicos. Os sinais dos carbonos ligados diretamente a ligação tripla foram observados em δ_{C} 68,4 (C-12) e 83,7 (C-11) enquanto que o sinal em δ_{C} 84,0 foi atribuído ao carbono metino (C-7). A justificativa para o menor deslocamento químico de C-12 em relação a C-11 se deve ao efeito de anisotropia provocado pelos elétrons π da ligação tripla. Os demais sinais relevantes observados no espectro de ^{13}C estão relacionados aos carbonos aromáticos em δ_{C} 126,9 (C-3, C-5), δ_{C} 127,3 (C-4), δ_{C} 128,3 (C-2, C-6) e δ_{C} 142,7 (C-1).

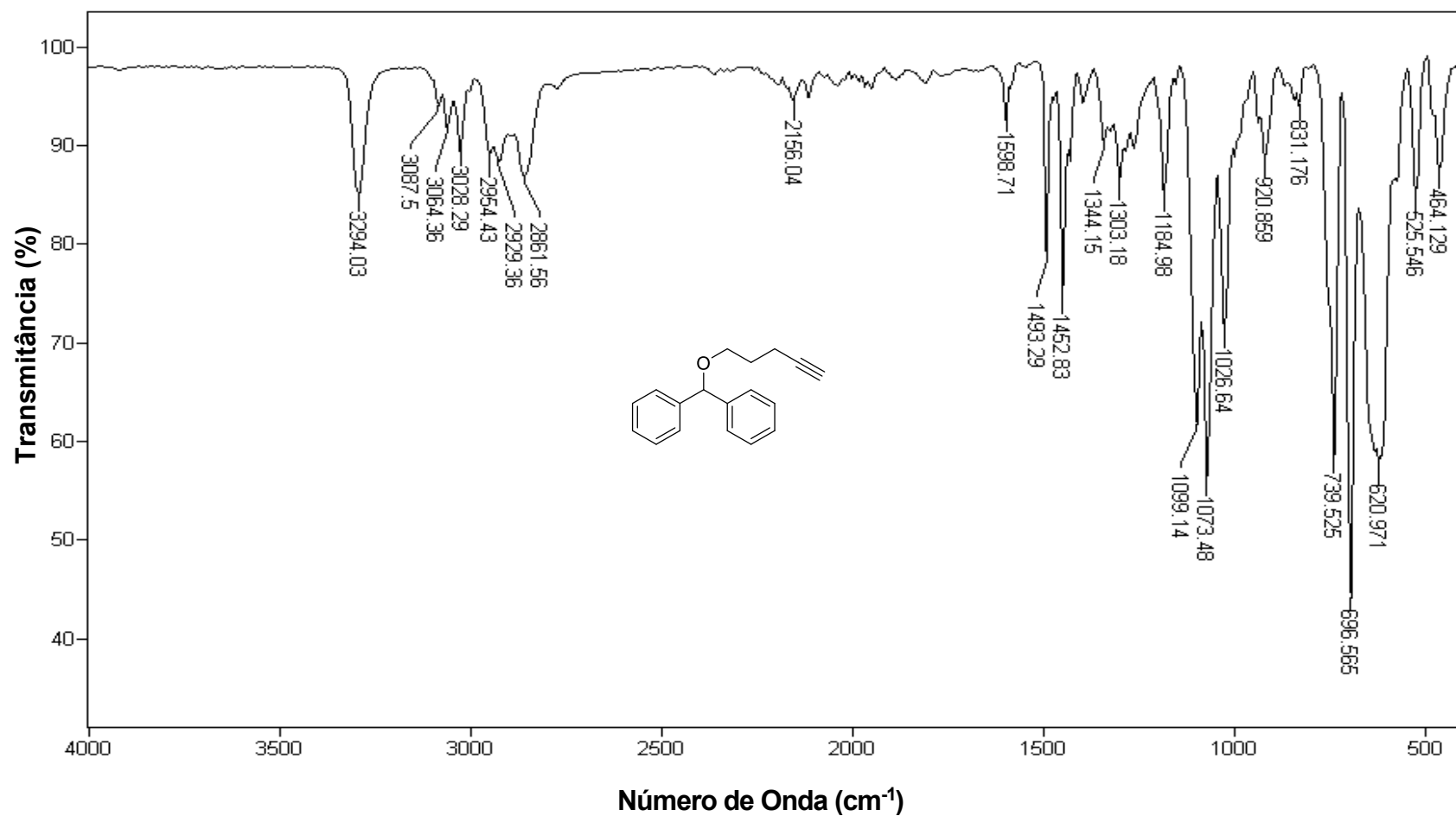


Figura 12 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 4.

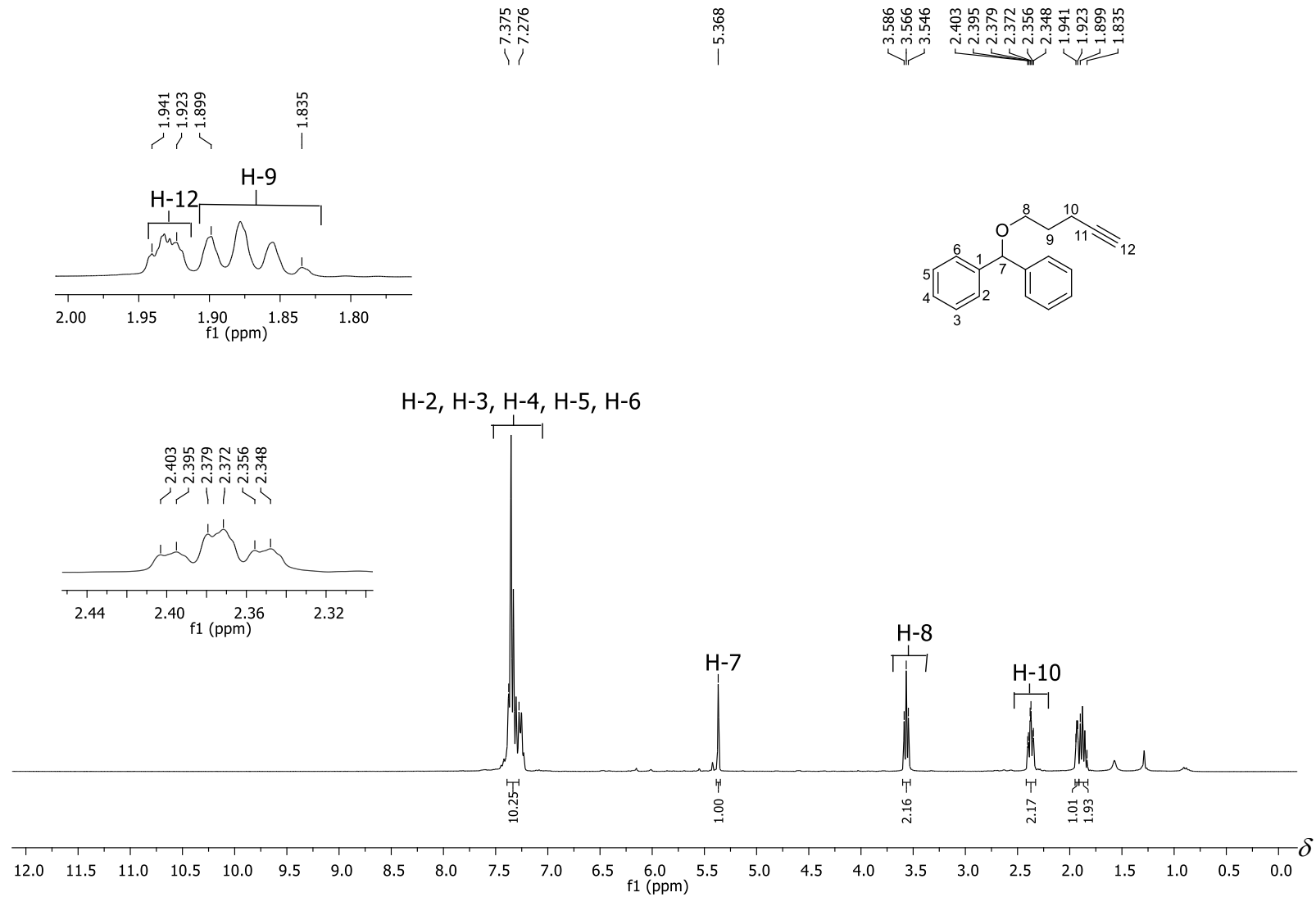


Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4.

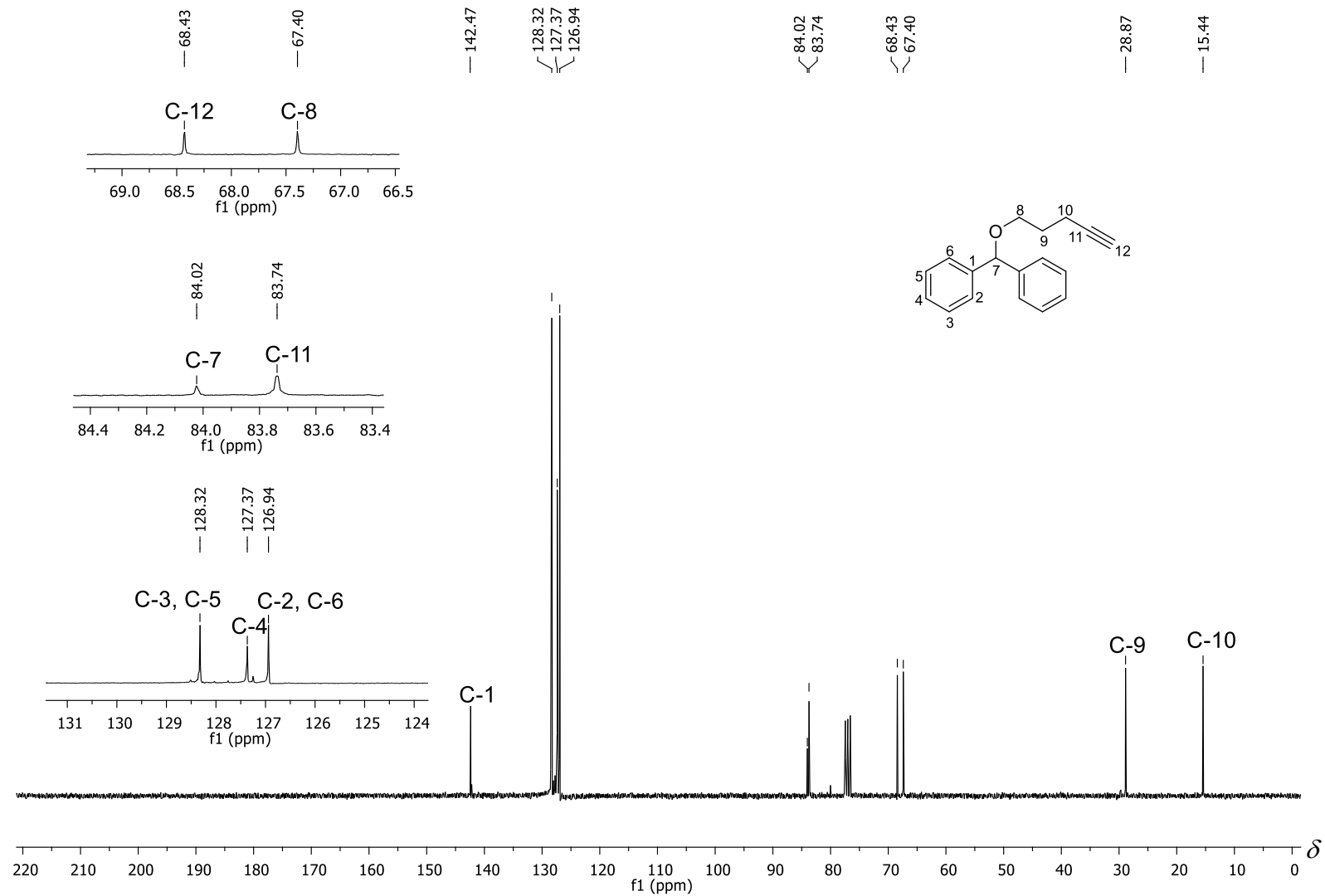
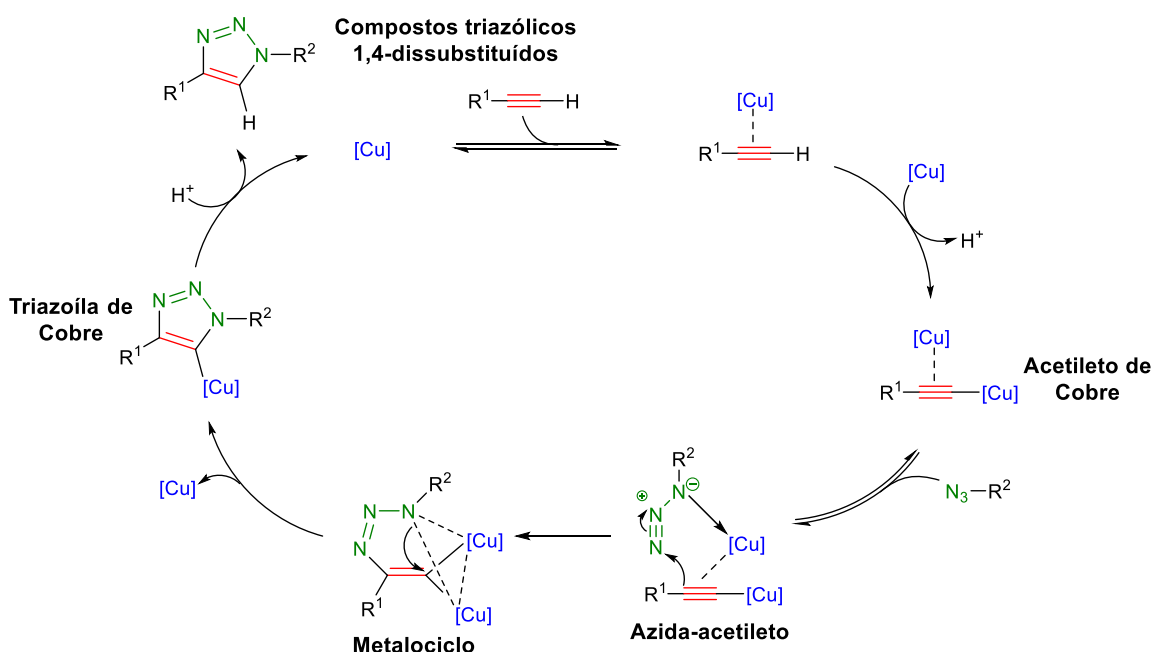


Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4.

Conforme apresentado no Esquema 6 (pg. 72), os derivados da benzofenona contendo núcleos triazólicos **5a–5n** foram obtidos empregando-se condições de reação brandas e com rendimentos variando de 42%–88%, via reações “click” (ou CuAAC) entre o alquino terminal **2** e diferentes azidas orgânicas (**B1–B14**). Para a realização dessas reações, empregou-se a metodologia desenvolvida inicialmente por Sharpless e colaboradores em 2001, na qual o sulfato de cobre pentaidratado foi utilizado como fonte de cobre(II) e o ascorbato de sódio como agente redutor gerando *in situ* a espécie catalítica cobre (I) (DÍEZ-GONZALES, 2011). Esta reação ocorre normalmente em temperatura ambiente e pode ser conduzida utilizando-se um sistema bifásico constituído por água e diclorometano, onde a água possui papel fundamental na solubilização de sais inorgânicos e o ascorbato de sódio, além de preservar o acetileto de Cu(I) em seu estado reativo quando o mesmo é formado (BORGATI *et al.*, 2013).

Em 2013, estudos mecanísticos realizados por Worrell e colaboradores resultaram na proposta do ciclo catalítico para a reação click, conforme representado no Esquema 10 (pg. 91). Esta proposta é considerada a mais plausível até o presente momento, e explica como derivados triazólicos são obtidos via reações “click”. Conforme pode ser observado, na primeira etapa do ciclo catalítico ocorre a complexação do Cu(I) com o alquino terminal. Devido a formação deste complexo, o pKa do hidrogênio terminal reduz de 25 para 9,8 o que possibilita a desprotonação do alquino em meio aquoso e a sua complexação com uma segunda espécie de Cu(I), resultando na formação do acetileto de cobre. Posteriormente, o acetileto de cobre coordena-se com a azida orgânica, formando o complexo azida-acetileto. Neste intermediário, o ataque

nucleofílico do carbono β -vinilidênico do acetileto de cobre ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida forma a primeira ligação C-N, produzindo o metalociclo. Esta etapa é endotérmica e responsável por definir a regioseletividade da reação, pois possui um valor de energia de ativação inferior de 15 kJ mol⁻¹ contra 26 kJ mol⁻¹ da reação não catalisada (reação de Huisgen). Esta diferença entre as energias de ativação explica o aumento significativo da velocidade da reação catalisada quando comparada à reação não catalisada. Em seguida, ocorre a contração do anel e saída de um átomo de Cu(I), gerando dessa forma o triazóla de cobre. Na última etapa do ciclo catalítico, o intermediário triazóla de cobre é protonado, levando a formação dos compostos triazólicos 1,4-dissubstituídos e regeneração do catalisador.



Esquema 10 - Ciclo catalítico para a reação "click" conforme proposto por Worrell e colaboradores (2013).

A utilização das condições de reação conforme propostas por Sharpless permitiu-se a obtenção da substância **5k** como um sólido branco em 84% de

rendimento após purificação em coluna de sílica-gel. O composto foi resultante da reação entre o alquino **2** e a *para*-nitrobenzilazida **B7** na presença de ascorbato de sódio, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 e H_2O .

Com relação ao composto **5k**, as bandas características observadas em 1518 e 1343 cm^{-1} no espectro no IV (Figura 15, pg. 94) foram atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo nitro presente em sua estrutura. Bandas observadas em 1453, 1425 e 1492 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento da ligação C=C de anel aromático. A banda de absorção em 3081 cm^{-1} foi atribuída à vibração de estiramento da ligação $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ de anel aromático. O estiramento da ligação de N=N do anel triazólico foi observado em 1601 cm^{-1} . As bandas em 2921 e 2865 cm^{-1} correspondem aos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação de carbono com hibridização sp^3 . Os estiramentos assimétricos e simétricos do grupo éter (C-O-C) foram observados em 1059 e 919 cm^{-1} . E por fim, as bandas em 733 e 851 cm^{-1} foram relacionadas à deformação angular fora do plano do anel da ligação C-H.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5k** (Figura 16, pg. 95) observaram-se dois simpletos em δ_{H} 4,67 e 5,60 correspondentes aos átomos de hidrogênios (H-8 e H-7') ligados ao carbono sp^3 , ambos os sinais integrados para dois hidrogênios. Observa-se ainda outro simpleto em δ_{H} 5,51 correspondente ao hidrogênio H-7 e integrado para um hidrogênio. O multipletto observado em δ_{H} 7,21–7,39, integrado para doze hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios aromáticos (H-2', H-6', H-2, H-3, H-4, H-5, H-6). O simpleto em δ_{H} 7,53 (um hidrogênio) foi atribuído ao átomo H-10. Este hidrogênio encontra-se mais desblindado que os demais sinais devido ao efeito de anisotropia do anel triazólico e pela eletronegatividade do átomo de nitrogênio que retira elétrons por

efeito indutivo. Foi observado também um duplete em δ_H 8,20, integrado para dois hidrogênios, referente aos átomos H-3' e H-5' cuja constante de acoplamento apresentou valor igual a 8,7 Hz. Este valor de constante de acoplamento é característico para átomos de hidrogênios em relação *orto* no anel aromático e está de acordo com a literatura (PAVIA, 2015). A maior desblindagem dos hidrogênios H-3' e H-5' podem ser justificadas pela proximidade destes átomos ao grupo retirador de elétrons NO₂. O grupo nitro consiste em um retirador de elétrons que por meio da deslocalização de elétrons provoca uma diminuição da densidade eletrônica dos átomos nas posições *orto* em relação a este grupo.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 17, pg. 96) são observados os sinais correspondentes aos carbonos metilênicos em δ_C 53,0 (C-7') e 62,5 (C-8). O sinal em δ_C 83,3 foi atribuído ao carbono C-7. Os carbonos do anel triazólico foram observados em δ_C 122,6 (C-10) e 146,4 (C-9). A maior desblindagem do C-9 em relação ao C-10 é justificada pelo efeito de anisotropia do anel triazólico e pelo efeito retirador de elétrons do grupo éter próximo a ele. O sinal observado em δ_C 148,0 foi atribuído a C-4', que por sua vez, apresentou um maior deslocamento químico dentre os demais carbonos aromáticos devido a sua proximidade com o grupo retirador de elétrons NO₂. Este grupo como citado anteriormente, provoca a diminuição da densidade eletrônica dos carbonos próximos a ele, tornando-os mais desblindados (PAVIA, 2015). Os demais sinais correspondem aos carbonos aromáticos restantes 124,6 (C-3', C-5'), 127,0 (C-3, C-5), 127,6 (C-4), 128,4 (C-2, C-6), 128,6 (C-2', C-6'), 141,5 (C-1), 141,6 (C-1').

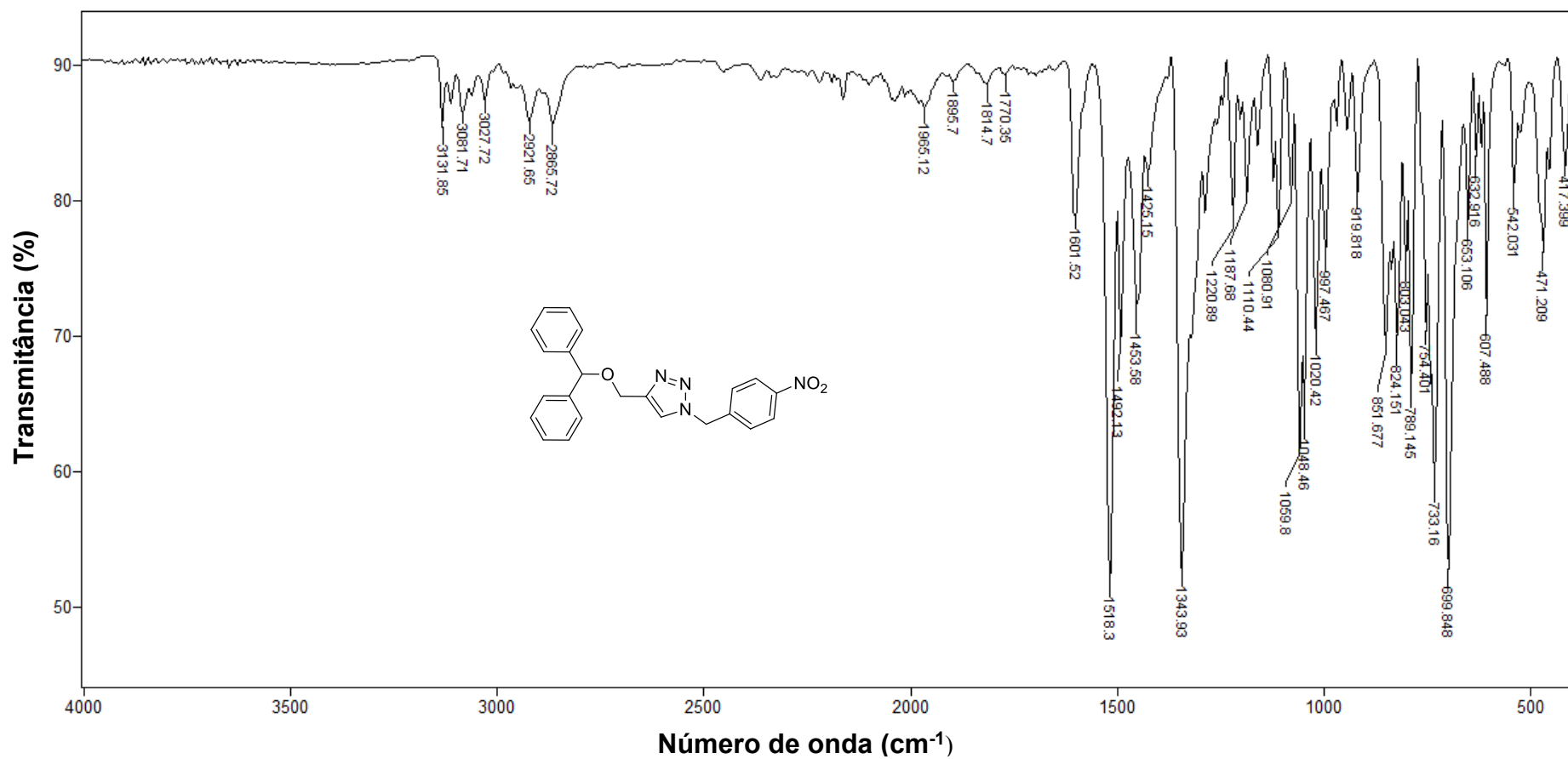


Figura 15 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5k**.

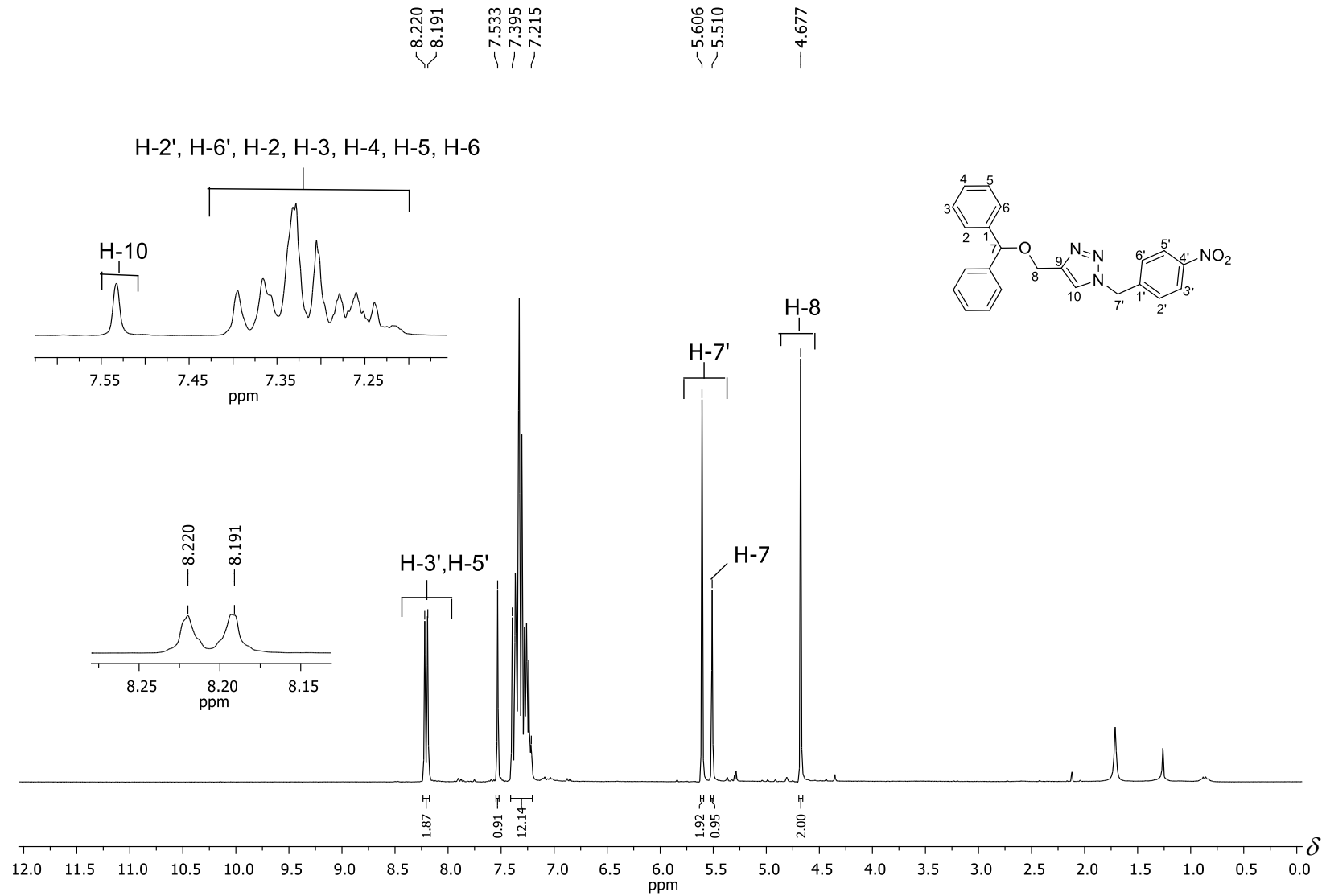


Figura 16 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5k**.

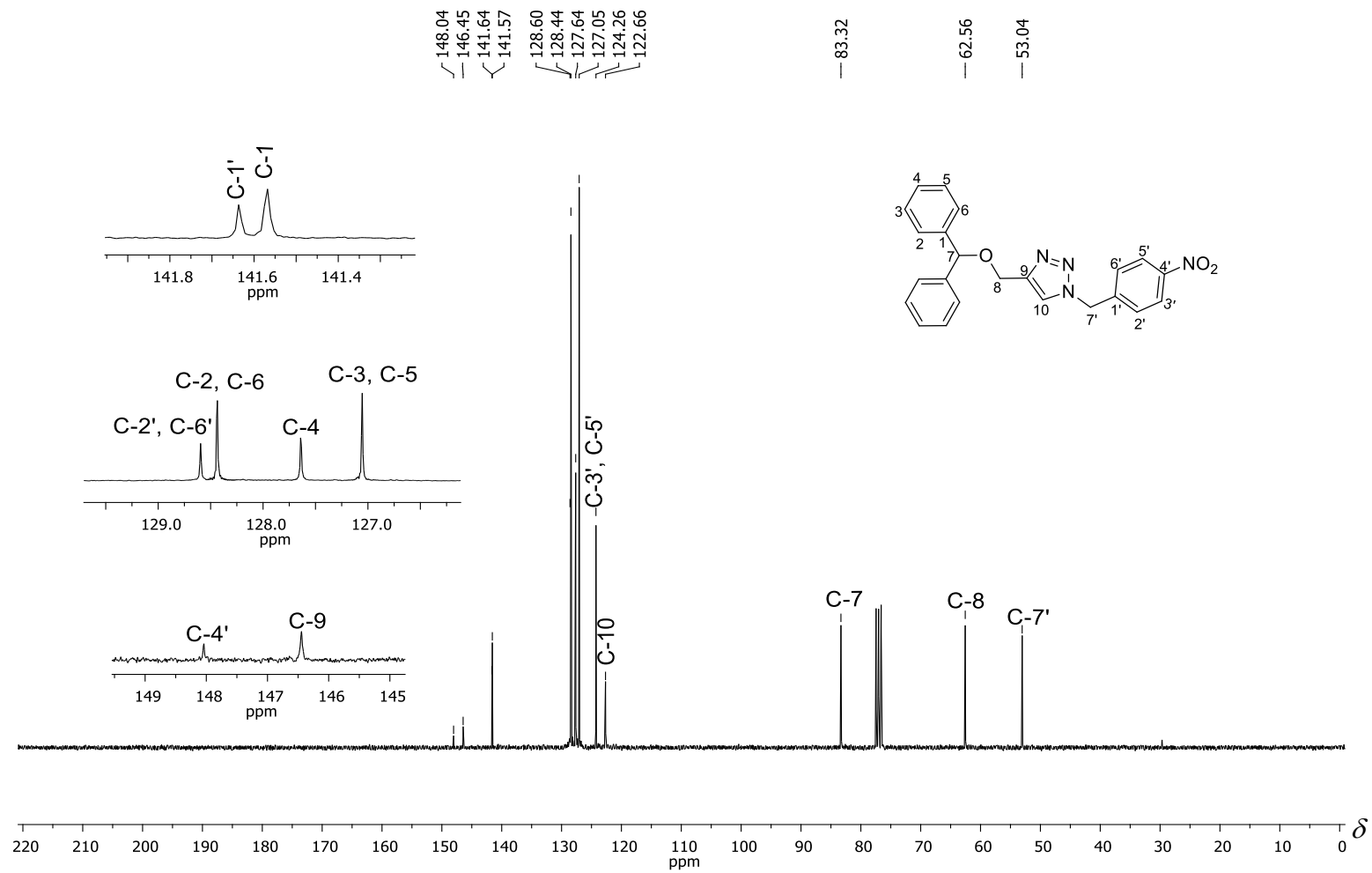
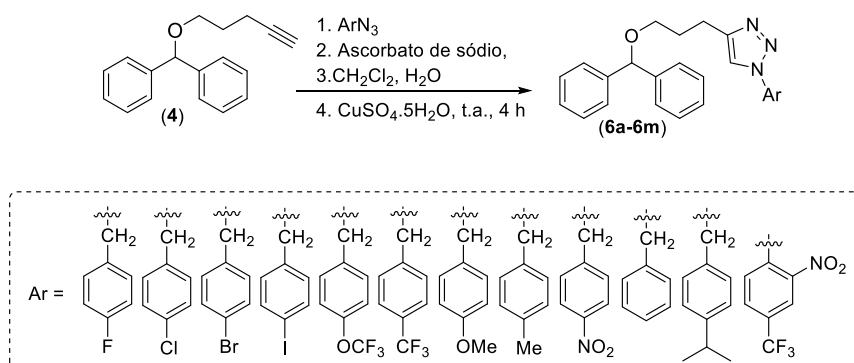


Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

Posteriormente, tendo por objetivo avaliar a influência do aumento da cadeia carbônica na atividade biológica dos derivados triazólicos, foi realizada a síntese dos compostos **6a–6m** (Esquema 11) empregando-se procedimentos similares àquelas descritas para os compostos **5a–5n**. Estes derivados foram sintetizados com rendimentos variando de 37%–77%, após purificação em coluna de sílica-gel. A descrição dos dados espectroscópicos dos mesmos se encontra na seção 2.3.8 (pg. 58-71) e os espectros referentes são apresentados nas Figuras 42-80 no anexo.



Esquema 11 - Preparação dos compostos **6a–6m**.

A reação entre o pent-4-in-1-ilóxi difenilmetano (**4**) e o *para*-metoxibenzilazida (**B8**) na presença de ascorbato de sódio, CuSO₄·5H₂O e uma mistura bifásica (CH₂Cl₂/H₂O) deu origem ao derivado triazólico **6i** com 57% de rendimento. Sendo assim, analisando-se o seu espectro no IV (Figura 18, pg. 100) podemos observar bandas em 2947, 2871 e 2848 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos de ligação de carbono-hidrogênio com hibridização *sp*³. A banda em 1610 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento da ligação N=N do anel triazólico. As absorções relacionadas aos estiramentos da ligação C_{*sp*}-H de anel aromático foram observadas em 3112, 3081, 3021 e 3004 cm⁻¹. Já as bandas em 1583, 1544, 1514, 1493, 1454 cm⁻¹ foram atribuídas aos estiramentos da

ligação C=C de anel aromático enquanto que as bandas em 741 e 697 cm^{-1} correspondem a deformação angular fora do plano da ligação C=C de anel aromático.

No espectro de RMN de ^1H desse mesmo composto (Figura 19, pg. 101) foram observados sinais para os átomos de hidrogênios aromáticos em δ_{H} 7,22-7,31 (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6) como um multipletto. Os tripletos em δ_{H} 2,82 ($J = 7,5$ Hz) e 3,47 ($J = 6,0$ Hz), ambos integrados para dois hidrogênios, foram atribuídos aos átomos H-10 e H-8, sendo este último hidrogênio desblindado pelo oxigênio. Observa-se ainda um quinteto em δ_{H} 1,98 ($J = 6,7$ Hz), correspondente ao hidrogênio metilênico H-9, também integrado para dois hidrogênios. O sinal correspondente aos hidrogênios do grupo metoxi ($-\text{OCH}_3$) foi observado como um simpleto em δ_{H} 3,80 e integrado para três hidrogênios. Outros três simpletos também foram observados em δ_{H} 5,29, 5,37 e 7,05 correspondentes aos hidrogênios H-7 (integrado para um hidrogênio), H-7' (integrado para dois hidrogênios) e H-12 (integrado para um hidrogênio). Os demais sinais em δ_{H} 6,88 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz; H-3', H-5') e 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz; H-2', H-6'), correspondem a um padrão característico de hidrogênios aromáticos em uma relação *orto* entre os hidrogênios.

Os hidrogênios H-3' e H-5' encontram-se mais blindados do que os átomos H-2' e H-6' devido a presença do grupo doador de elétrons metoxila ligado ao carbono vizinho a esses hidrogênios. Esse grupo provoca um aumento da densidade eletrônica nos átomos C-3' e C-5', devido a deslocalização de elétrons, blindando mais os hidrogênios ligados a esses carbonos.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **6i** (Figura 20, pg. 102) os sinais correspondentes aos carbonos metilênicos são observados em δ_{C} 22,5 (C-10) e

29,4 (C-9), e o sinal do carbono referente ao grupo metoxila ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$) em δ_c 53,4. O sinal do carbono quaternário C-1' não foi observado, uma vez que, considerando a baixa intensidade do sinal, acredita-se que o mesmo possivelmente se encontra na região de ruído do equipamento. Por fim, tendo em vista a similaridade entre os espectros dos compostos triazólicos em geral, os demais sinais de carbonos apresentados neste espectro foram atribuídos de maneira análoga aos sinais apresentados no espectro de ^{13}C do composto **5k**. Sendo assim, não foi realizada uma discussão detalhada dos sinais de carbono empregados para caracterizar o composto **6i**.

Uma vez sintetizados e caracterizados, os derivados triazólicos **5a–5n** e **6a–6m** foram submetidos a testes *in vitro* para avaliação das atividades citotóxica, leishmanicida e protetora contra raios ultra-violetas (atividade fotoprotetora). Os resultados dessas avaliações serão descritos nos capítulos 3, 4 e 5.

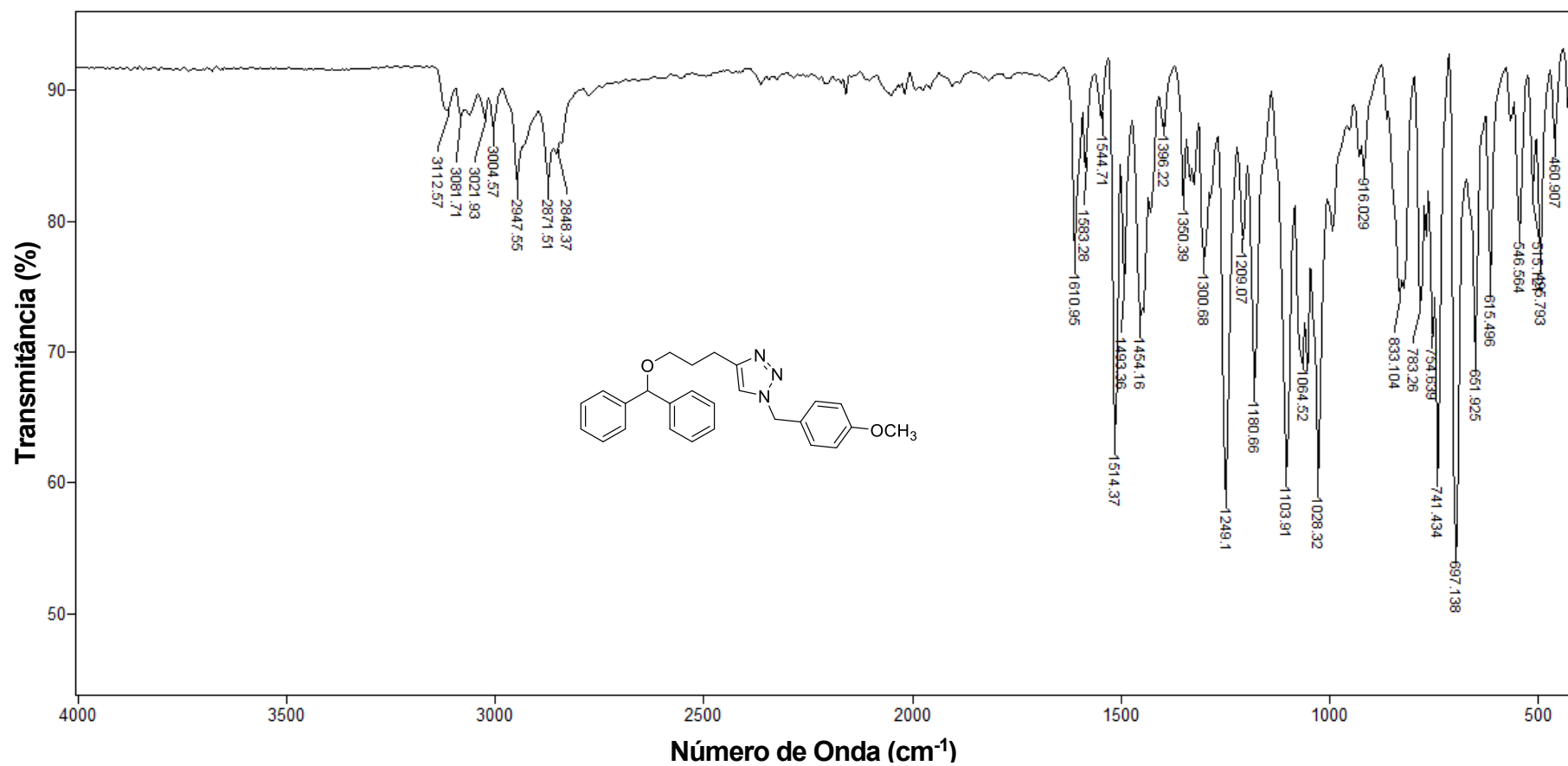


Figura 18 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6i**.

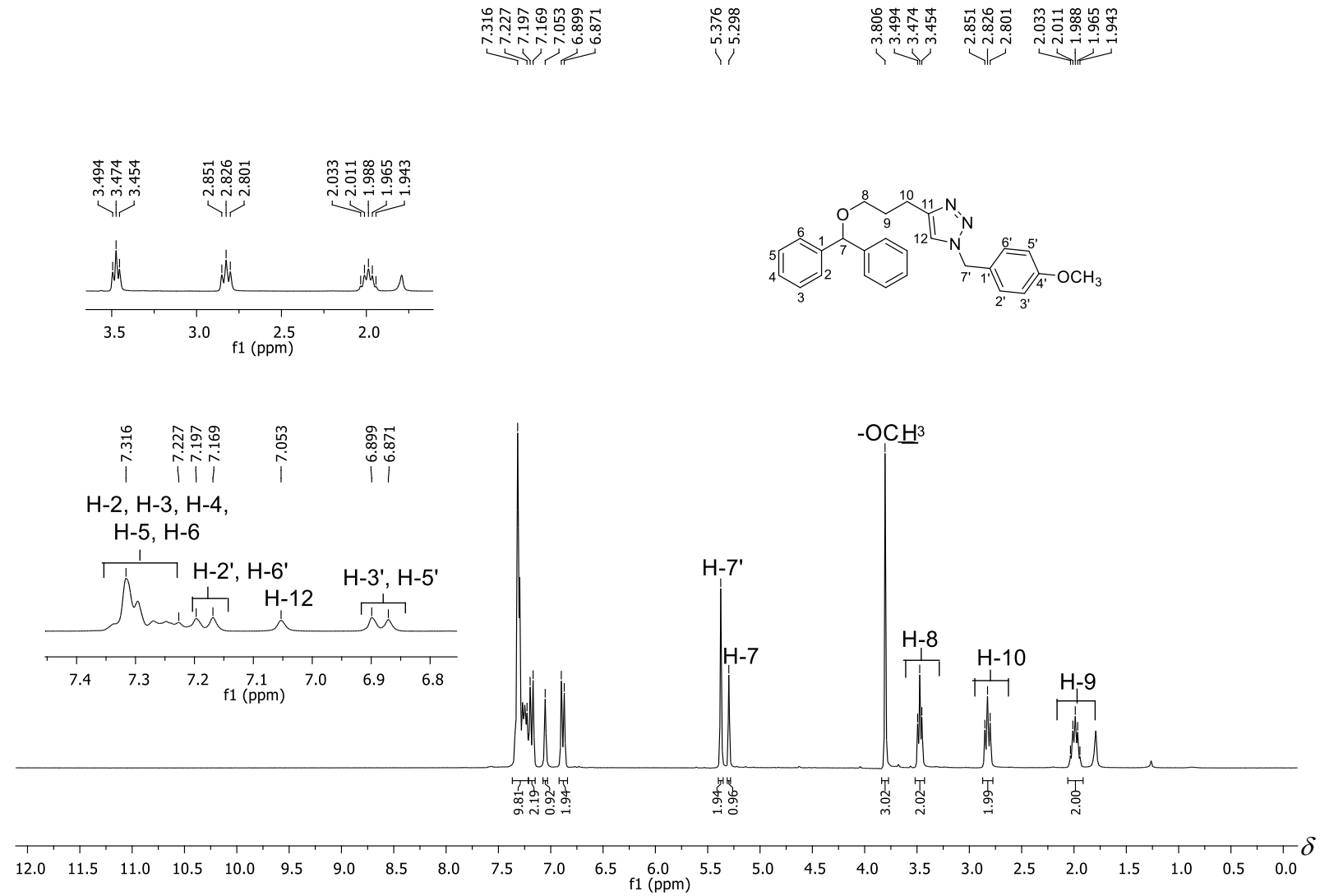


Figura 19 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6i**.

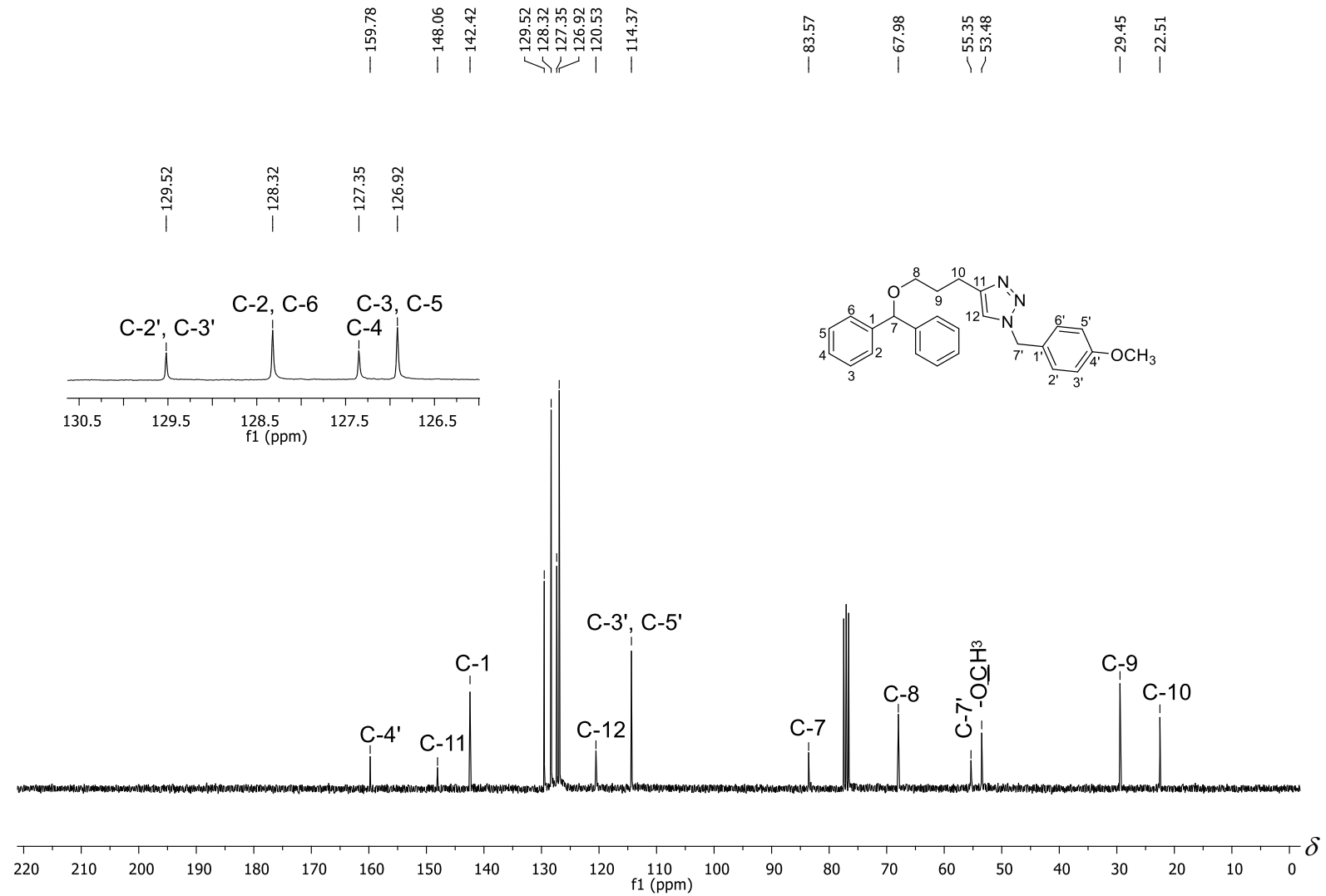


Figura 20 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **6i**.

2.4 - CONCLUSÕES

Descreveram-se neste capítulo as etapas envolvidas no processo de obtenção de diversos derivados da benzofenona contendo núcleos triazólicos. Foram sintetizados vinte e sete derivados triazólicos inéditos, que tiveram suas estruturas confirmadas utilizando as técnicas de espectroscopia no infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C . Para a síntese dessas substâncias, foram empregadas reações como redução, reação de substituição nucleofílica bimolecular, substituição nucleofílica aromática e reação CuAAC (reação “Click”), sendo esta última, considerada a etapa chave da rota sintética. Esses compostos foram obtidos com rendimentos variando entre 37% a 88%.

2.5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALPER, H. Phase-transfer catalysis in organometallic chemistry. *Advances in Organometallic Chemistry*, v. 19, p.183-211, 1981.
- ALVES, P. B.; VICTOR, M. M. Reação da cânfora com boroidreto de sódio: uma estratégia para o estudo da estereoquímica da reação de redução. *Química Nova*, v. 33, p. 2274-2278, 2010.
- BARBOSA, F. C. G.; DE OLIVEIRA, R. N. Synthesis of a new class of triazole-linked benzoheterocycles via 1,3-dipolar cycloaddition. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 22, p. 592-597, 2011.
- BENTLEY, T. W.; CHRISTL, M.; KEMMER, R.; LIEWELLYN, G.; OAKLEY, J. E. Kinetic and spectroscopic characterisation of highly reactive methanesulfonates. Leaving group effects for solvolyses and comments on geminal electronic effects influencing $\text{S}_{\text{N}}1$ reactivity. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions*, pg. 2531-2538, 1994.

- BISOL, T. B.; SÁ, M. M. Recentes avanços na preparação de aziridinas. Aplicações sintéticas e implicações mecanísticas. *Química Nova*, v. 30, p. 106-115, 2007.
- CANDUZINI, H. A. Síntese e funcionalização de 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição [3+2] de azidas e acetilenos terminais. São Paulo, 2012, p. 26. Dissertação (Mestrado - Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo.
- CASTRO, V.; RODRÍGUEZ, H.; ALBERÍCIO, F. CuAAC: an efficient click chemistry reaction on solid phase. *ACS combinatorial Science*, v. 18, p. 1-14, 2016.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*. Oxford University Press: United Kingdom, 2001a, Chapter 7, p. 177.
- DA SILVA, M. R. Resolução cinética enzimática de precursores da fenilalanina obtidos via catálise de transferência de fase (CTF). Fortaleza, 2009, p. 104. Dissertação (Mestrado - Química Orgânica) - Universidade Federal do Ceará.
- DEOBALD, A. M. Síntese de arilazidas e 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos contendo calcogênios. Santa Maria, 2010, p. 3. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria.
- DÍEZ-GONZÁLES, S. Well-defined copper(I) complexes for click azide-alkyne cycloaddition reactions: one click beyond. *Catalysis Science & Technology*, v. 1, p. 166-178, 2011.
- DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, v. 71, p. 30-54, 2017.

- GIL, M.; ARÉVALO, M.; LÓPEZ, O. Click chemistry – what's in a name? Triazole synthesis and beyond. *Synthesis*, p. 1589-1620, 2007.
- JIA, X.; FANG, L.; LIN, A.; PAN, Y.; ZHU, C. Highly efficient and facile aryl transfer to aldehydes using $\text{ArB(OH)}_2\text{-GaMe}_3$. *Synlett*, p. 0495-0499, 2009.
- KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, p.2004-2021, 2001.
- LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. Catálise de transferência de fase. *Química Nova*, v. 23, p. 641-652, 2000.
- MAKOSZA, M.; WAWRZYNIWICZ, M. Reactions of organic anions. Catalytic method preparation of dichlorocyclopropane derivatives in aqueous medium. *Tetrahedron Letters*, v. 53, p. 4659-4662, 1969.
- MAO, M.; LI, Y.; LIU, Q.; XIONG, L.; ZHANG, X.; LI, Z. Synthesis and biological evaluation of novel N-pyridylpyrazole derivatives containing 1,2,3-triazole moieties. *Journal of Pesticide Science*, v. 40, p. 138-142, 2015.
- MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE 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.
- MENEGHELI, P.; PELIZZON, J. C.; PIZANO, E. C. Síntese de derivados acíclicos sob condições de catálise por transferência de fase. *Semina: Ciências Exatas/ Tecnologia*, v. 14/15, p. 374-377, 1994.
- MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D. The growing applications of click chemistry. *Chemical Society Reviews*, v. 36, p.1249-1262, 2007.

- PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. Cengage Learning, p. 249 e 397, 2015.
- PEREIRA, G. R.; SANTOS, L. J.; LUDUVICO, I.; ALVES, R. B. DE FREITAS, R. P. "Click" chemistry as a tool for the facile synthesis of fullerene glycoconjugate derivatives. *Tetrahedron Letters*, v. 51, p. 1022-1025, 2010.
- PRAVEENA, K. S. S.; MURTHY, N. Y. S.; PAL, S. Synthesis and biological activities of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. *Journal of chemical and pharmaceutical research*, v. 7, p. 506-522, 2015.
- PRETSCH, E.; CLERC, T.; SEIBL, J.; SIMON, W. Tables of spectral data for structure determination of organic compounds, ¹³C-NMR, ¹H-NMR, IR, MS, UV/VIS. 2^a ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1989.
- RAMOS, D. C. Estudo de metodologias de síntese de triazóis e triazolinas derivadas da reação de Baylis-Hillman. Florianópolis, 2006, p. 31. Monografia (Bacharel em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina.
- STARKS, C. M. Phase-Transfer Catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts. *Journal of the American Chemical Society*, v.19, p. 195-199, 1971.
- TORNOE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioespecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 67, p. 3057-3064, 2002.
- THIRUMURUGAN, P.; MATOSIUK, D.; JOZWIAK, K. Click chemistry for drug development and diverse chemical biology applications. *Chemical Reviews*, v. 113, p.4905-4979, 2013.

- ZHANG, W. LI, Z.; ZHOU, M.; WU, F.; HOU, X.; LUO, H.; LIU, H.; HAN, X.; YAN, G.; DIN, Z.; LI, R. Synthesis and biological evaluation of 4-(1,2,3-triazol-1-yl)coumarin derivatives as potential antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p.799-807, 2014.
- 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, 2013.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS DERIVADOS DA BENZOFENONA CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO

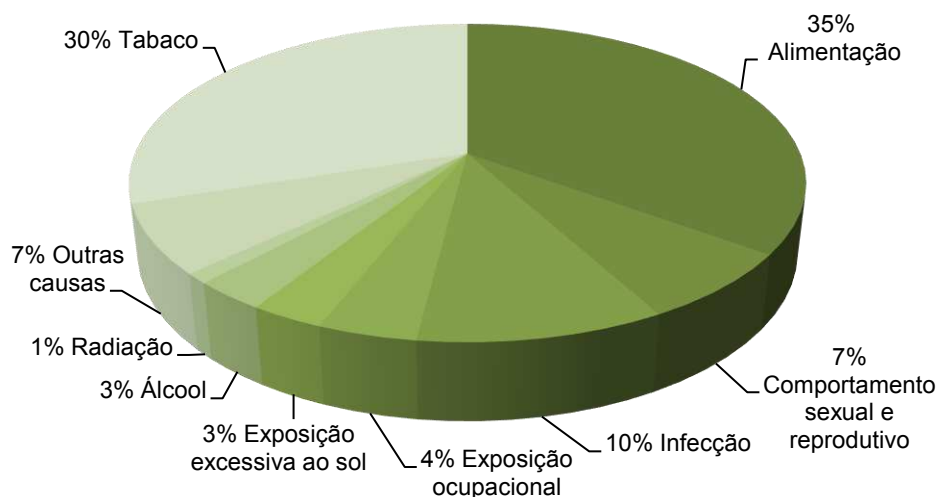
3.1 - INTRODUÇÃO

A palavra câncer, derivada do grego *Karkínos*, cujo significado é caranguejo, foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates (“pai da medicina”), por volta de 400 a.C. O câncer consiste em um conjunto de diversas doenças, comumente caracterizados pelo crescimento desordenado das células, sendo capaz de atingir os tecidos, órgãos e demais regiões do corpo (INCA, 2012). Atualmente, o câncer é considerado um problema de saúde pública mundial, representando a primeira causa de mortalidades em vários países (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2016) os tipos de câncer de maior incidência que acometem os seres humanos, em escala mundial, são o de pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens os mais frequentes são pulmão (16,7%), próstata (15%), intestino (10%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). No caso das mulheres, os casos mais recorrentes são de mama (25,5%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%).

Ainda de acordo com o INCA, foram estimados para 2016-2017 aproximadamente 600 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo distribuídos entre o câncer não melanona (180 mil casos) e demais tipos de câncer (420 mil

casos) (INCA, 2016). No diagrama abaixo estão representados os principais fatores responsáveis por induzirem a formação do câncer.



Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 2016. Incidência do câncer no Brasil.

Figura 1 - Principais fatores de risco do câncer.

Os métodos comumente utilizados para o tratamento do câncer são os cirúrgicos, a radioterapia e a quimioterapia (FILHO *et al.*, 2013). Do ponto de vista quimioterápico, por ser um tratamento bastante agressivo, alguns pacientes apresentam sintomas indesejáveis como náuseas, vômitos, imunossupressão, carcinogênese, dentre outros, resultante da elevada toxicidade dos medicamentos empregados. Além disso, os pacientes também podem adquirir, com o tempo, certa resistência à quimioterapia, não reagindo ao tratamento (CHABNER e ROBERT JR, 2005; DE CARVALHO, 2013). Em virtude desses importantes problemas, diversos pesquisadores vêm concentrando os seus esforços no desenvolvimento de agentes quimioterápicos mais eficazes, menos tóxicos e que possam ser utilizados para inibir o crescimento desordenado das células.

Os produtos naturais vêm sendo considerados uma fonte importante de substâncias potencialmente úteis na busca por novos fármacos que sejam eficientes no tratamento do câncer. Segundo as pesquisas, 70% das substâncias anticancerígenas citadas na literatura são provenientes de fontes naturais ou derivadas destas (DE CARVALHO, 2013). Dentre as substâncias naturais que vêm sendo pesquisadas para o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos encontram-se as benzofenonas e seus derivados. Por exemplo, estudos realizados por Ee e colaboradores (2012) demonstraram que a benzofenona congestiflora (I) (Figura 2, pg. 111), isolada das raízes da planta *Mesua congestiflora*, apresentou atividade citotóxica contra a linhagem celular *Rajilymphoma* ($IC_{50} = 10,85 \mu\text{mol L}^{-1}$).

A atividade citotóxica da Guttiferona Q (II) (Figura 2, pg. 111) foi avaliada por Nguyen e colaboradores (2011) contra as células cancerígenas MCF-7, Hela e NCI-H460. Esta substância, isolada da *Garcinia cochinchinensis*, apresentou relevante atividade sobre estas linhagens obtendo valores de IC_{50} iguais a 2,74, 3,03 e 4,04 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente.

Ainda sobre as benzofenonas, ensaios *in vitro* mostraram que o composto III (Figura 2, pg. 111) apresentou promissora atividade antiproliferativa contra linhagens de células neoplásicas de camundongos DLA ($IC_{50} = 7,5 \mu\text{mol L}^{-1}$), EAC ($IC_{50} = 9,5 \mu\text{mol L}^{-1}$) e humanas MCF-7 ($IC_{50} = 7,1 \mu\text{mol L}^{-1}$) e A549 ($IC_{50} = 10,1 \mu\text{mol L}^{-1}$) (AL-GHORBANI, 2017).

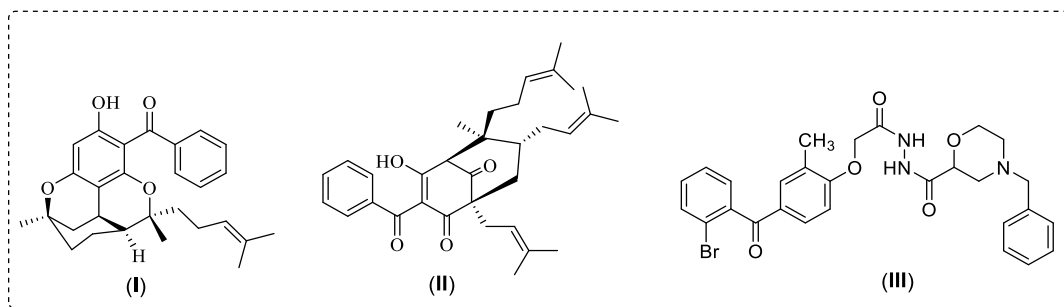


Figura 2 - Benzofenonas avaliadas contra diferentes linhagens de células tumorais.

Dentro desse contexto e considerando as atividades citotóxicas dos derivados da benzofenona já descritos na literatura, descrevem-se neste capítulo a avaliação da citotoxicidade dos compostos **5a–5m** frente às linhagens tumorais B16F10 (melanoma metastático) e HL60 (leucemia mieloide) e **6a–6m** e **5n** frente à linhagem tumoral B16F10 (melanoma metastático).

3.2 - MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 - Avaliação da atividade citotóxica

As linhagens de melanoma metastático murino (B16F10) e leucemia mieloide aguda (HL60) foram mantidas em meio RPMI 1640 (Sigma) suplementada com 10% de soro fetal bovino (SFB) (LCG Biotecnologia), penicilina 100 U mL⁻¹ e estreptomicina 100 µg mL⁻¹, pH 7,2. As células foram mantidas a 37 °C sob tensão de 5% de CO₂. O subcultivo foi realizado em condições assépticas, em capela de fluxo laminar com lâmpada ultravioleta e utilizando material estéril.

Para os ensaios de viabilidade celular, inicialmente as células B16F10 e HL60 foram cultivadas em meio RPMI 1640 completo em placa de 96 poços em diferentes densidades: B16F10 (10.000 células por poço) e HL60 (50.000 células

por poço). Cada poço continha 100 μL de meio de cultura e 100 μL de diferentes concentrações de cada composto (25, 50 e 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$) diluídos também em meio RPMI 1640 completo. Em seguida, foram incubados a 37 °C sob tensão de 5% de CO_2 por um período de 48 horas. Ao final do período de incubação foi adicionado 10 μL de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) (5 mg mL^{-1} , Sigma) em cada poço, e as células foram incubadas por 3 horas a 37 °C. Subsequentemente, as placas foram centrifugadas à temperatura ambiente durante 30 min a 500 g e, então, o meio foi removido e procedeu-se à adição de 100 μL de dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma Aldrich, St. Louis, USA) para a solubilização do formazan. Finalmente, a absorbância foi determinada em comprimento de onda de 540 nm no leitor de microplacas (Sinergia HT, Biotek). Cada análise foi realizada em triplicata e os dados foram normalizados considerando as culturas tratadas sem adição dos compostos (0,4% de DMSO), para o qual se considera 100% de viabilidade celular. Foram determinadas as médias das repetições bem como os desvios-padrões.

3.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios de avaliação da atividade citotóxica dos compostos **5a–5m** (Figura 5, Capítulo 2, pg. 19) foram realizados contra as linhagens de melanoma metastático (B16F10) e leucemia mieloide aguda (HL60). Para os ensaios de citotoxicidade das substâncias **6a–6m** e **5n** (Figura 5, Capítulo 2, pg. 19) foram utilizadas a linhagem B16F10. Como controles foram usados o DMSO (controle negativo) e os compostos SRPIN340 e o SRVIC30 (controles positivos). Os compostos mencionados foram previamente sintetizados e submetidos a testes de avaliação de seus efeitos citotóxicos (SIQUEIRA *et al.*, 2017). O método

empregado nos ensaios foi o MTT. Tal ensaio consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal amarelo brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) para o produto de cor azul formazan, pela atividade da enzima succinildesidrogenase presente na mitocôndria e no citoplasma da célula viável, permitindo dessa maneira quantificar a porcentagem de células metabólicas ativas (MOSMANN, 1988). Os resultados obtidos nos ensaios de avaliação de citotoxicidade dos compostos **5a–5m** frente às células B16F10 estão apresentados na Tabela 1 e na Figura 3 (pg. 114) e para as células HL60 na Tabela 2 (pg. 114) e na Figura 4 (pg. 115).

Tabela 1 – Viabilidade celular (%) da linhagem B16F10 quando exposta aos derivados triazólicos da benzofenona **5a–5m** após 48 horas de tratamento (média±desvio padrão)

Compostos	Concentrações		
	25 $\mu\text{mol L}^{-1}$	50 $\mu\text{mol L}^{-1}$	100 $\mu\text{mol L}^{-1}$
5a	104,78 ± 4,38	102,79 ± 1,89	122,88 ± 3,49
5b	99,53 ± 5,43	88,19 ± 8,12	97,13 ± 13,69
5c	95,59 ± 3,49	93,20 ± 7,55	100,74 ± 14,38
5d	90,91 ± 4,18	91,33 ± 6,15	89,64 ± 10,88
5e	91,25 ± 4,15	92,59 ± 8,30	89,83 ± 9,87
5f	95,06 ± 3,06	129,70 ± 8,82	143,82 ± 19,9
5g	102,52 ± 5,03	57,65 ± 4,24	56,87 ± 8,28
5h	101,29 ± 2,64	114,50 ± 4,71	129,10 ± 5,32
5i	92,43 ± 7,46	91,67 ± 2,66	100,41 ± 2,50
5j	102,90 ± 6,37	99,40 ± 1,61	103,53 ± 1,69
5k	95,53 ± 4,32	93,07 ± 4,36	105,01 ± 4,09
5l	98,33 ± 8,53	88,89 ± 4,17	83,11 ± 2,59
5m	90,01 ± 5,88	93,46 ± 3,12	104,06 ± 2,97

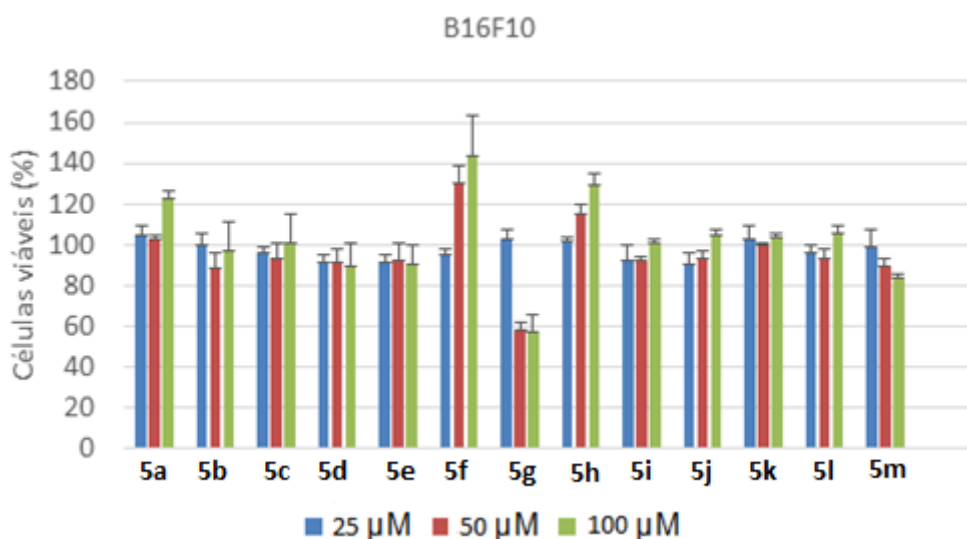


Figura 3 - Efeito citotóxico dos derivados da benzofenona **5a–5m** contendo o núcleo 1,2,3-triazólico frente à linhagem B16F10.

Tabela 2 – Viabilidade celular (%) da linhagem HL60 quando exposta aos derivados triazólicos da benzofenona **5a–5m** após 48 horas de tratamento (média±desvio padrão)

Compostos	Concentrações		
	25 μmol L ⁻¹	50 μmol L ⁻¹	100 μmol L ⁻¹
5a	92,68 ± 5,26	77,41 ± 10,74	76,72 ± 6,45
5b	88,30 ± 6,05	78,30 ± 5,77	83,95 ± 7,15
5c	81,41 ± 8,79	73,51 ± 6,00	67,69 ± 7,89
5d	81,01 ± 3,35	81,24 ± 3,62	82,31 ± 6,84
5e	88,44 ± 8,52	88,97 ± 3,58	85,36 ± 3,63
5f	92,46 ± 5,60	97,20 ± 11,46	93,37 ± 22,68
5g	89,12 ± 4,15	72,42 ± 5,41	65,09 ± 4,85
5h	90,07 ± 1,96	75,12 ± 11,02	89,12 ± 10,09
5i	92,76 ± 22,25	89,25 ± 12,36	90,93 ± 10,10
5j	90,63 ± 14,42	95,08 ± 16,48	90,50 ± 7,85
5k	92,50 ± 17,93	90,00 ± 5,76	90,38 ± 6,88
5l	80,84 ± 9,32	87,44 ± 14,87	79,12 ± 4,40
5m	95,02 ± 24,99	72,11 ± 6,96	77,77 ± 5,39

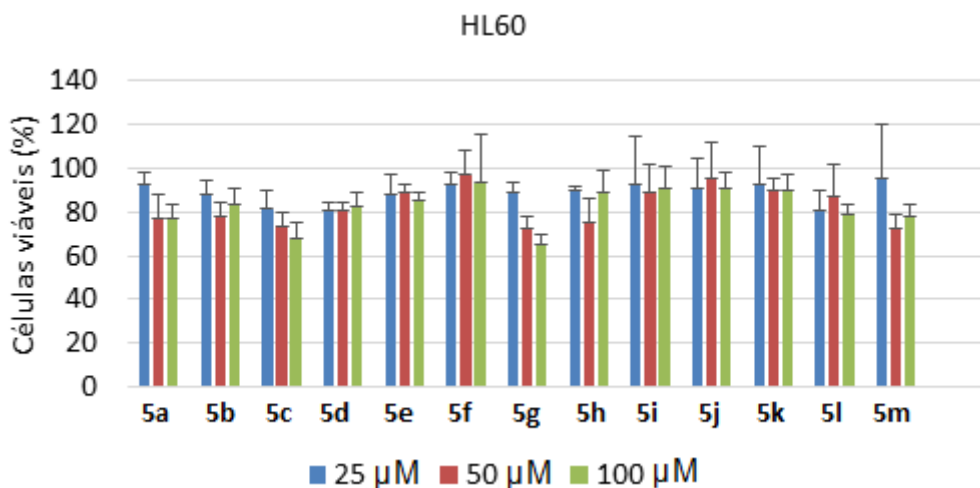


Figura 4 - Efeito citotóxico dos derivados da benzofenona **5a–5m** contendo o núcleo 1,2,3-triazólico frente a linhagem HL60.

Os resultados mostram que os compostos **5a–5m**, de modo geral, não apresentaram eficácia para inibir a viabilidade da linhagem celular B16F10. Exceção à esta generalização é a substância **5g** (Figura 5) que nas concentrações de 50 e 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ reduziu a viabilidade celular em cerca de 40%.

No que tange à linhagem HL60, na maior concentração os derivados triazólicos inibiram a viabilidade celular na faixa de aproximadamente 10%-40%. Novamente, o composto que apresentou melhor atividade citotóxica correspondeu à substância **5g**.

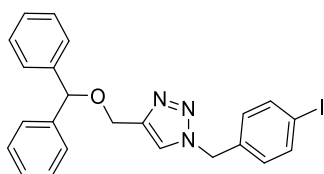


Figura 5 - Estrutura do composto sintetizado **5g** que apresentou melhor efeito sobre a viabilidade das células das linhagens B16F10 e HL60.

Os compostos triazólicos derivados da benzofenona **6a–6m** e **5n** tiveram suas atividades citotóxicas avaliadas também contra as células B16F10 e os resultados são apresentados na Figura 5.

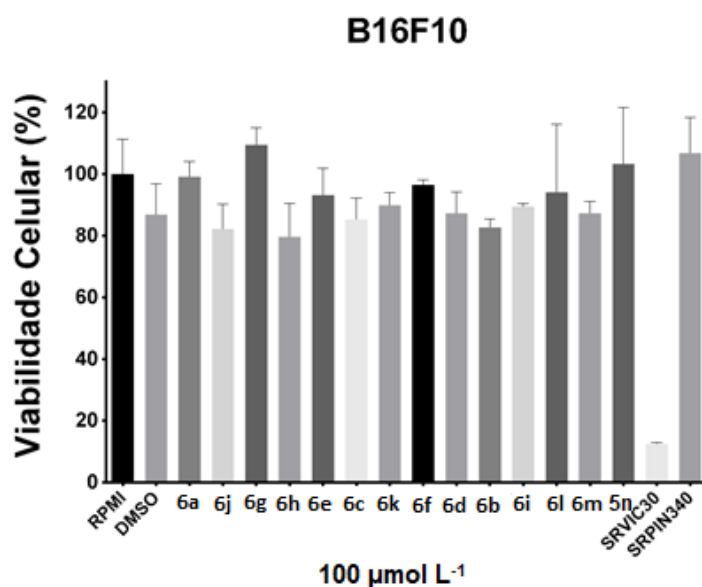


Figura 6 - Efeito citotóxico dos derivados da benzofenona **6a–6m** e **5n** contendo o núcleo 1,2,3-triazólico frente a linhagem B16F10.

Conforme observado na Figura 6, todos os compostos apresentaram baixa toxicidade contra as células cancerígenas B16F10, sendo seus percentuais de inibições muito inferiores aos controles. Dentre os compostos avaliados e considerando a concentração de 100 µmol L⁻¹, a benzofenona **6h** (Figura 7), contendo um grupo isopropila em sua estrutura, apresentou melhor atividade, com percentual de inibição da viabilidade celular de aproximadamente 20%.

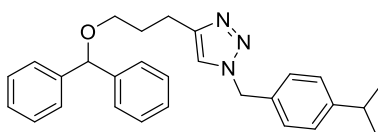


Figura 7 - Estrutura do composto sintetizado **6h** que apresentou melhor efeito sobre a viabilidade celular da linhagem B16F10.

3.4 - CONCLUSÕES

A conversão da benzofenona em derivados triazólicos resultou em compostos que apresentaram baixa eficiência em inibir a viabilidade das linhagens celulares B16F10 e HL60. As substâncias **5g** e **6h**, que apresentam um grupo 4-iodobenzila e 4-isopropilbenzila ligado à porção triazólica, foram aquelas que mostraram maior eficácia nos testes *in vitro* inibindo, na concentração de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$, cerca de 40% e 20%, respectivamente, da viabilidade das células B16F10. Devido aos baixos efeitos citotóxicos apresentados pelos compostos, não se procedeu à determinação de valores de IC_{50} .

3.5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-GHORBANI, M.; THIRUSANGU, P.; GURUPADASWAMY, H. D.; VINESHWARAM, V.; ISSA, Y.; PRABHAKAR, B. T.; KHANUM, S. A. Synthesis of novel morpholine conjugated benzophenone analogues and evaluation of antagonistic role against neoplastic development. *Bio-Organic Chemistry*, p. 55-66, 2017.
- CHABNER, B. A.; ROBERTS JR., T. G. Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews*, p. 65-72, 2005.
- DE CARVALHO, N. C. Avaliação da atividade antineoplásica do extrato etanólico da própolis G6 Baiana. Salvador, 2013, p. 20. Dissertação (Mestrado-Biotecnologia) - Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz.
- EE, G. C. L.; TEH, S. S.; KWONG, H. C.; MAH, S. H.; LIM, Y. M.; RAHMANI, M. A new benzophenone from *Mesua congestiflora*, an inhibitor against

- human B lymphocyte cancer cell line. *Phytochemistry*, v. 5, p. 545-548, 2012.
- FILHO, A. B. L.; DA SILVA, J. M.; DE SANTANA, M. A.; DE MELO, E. M.; SILVA, D. L. Atividade anticarcinogênica de espécies arbóreas cultivadas ao longo do canal Derby-Tacaruna, Recife, Pernambuco. *XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão - JEPEX*, 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Abordagens básicas para o controle do câncer (ABC do câncer). Rio de Janeiro, *INCA*, p. 129, 2012.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>. Acesso em: 20, abril, 2017.
- MOSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunology Methods*, p. 55-63, 1983.
- NGUYEN, H. D.; TRINH, B. T. D.; NGUYEN, L. D. Guttiferone Q-S, cytotoxic polyisoprenylated benzophenones from the pericarp of *Garcinia cochinchinensis*. *Phytochemistry Letters*, v. 4, p. 129-133, 2011.
- OLIVEIRA, L. P.; PINHEIRO, R. C.; VIEIRA, M. S.; PAULA, J. R.; BARA, M. T. F.; VALADARES, M. C. Atividade citotóxica e antiangiogênica de *Punica granatum L.*, *Punicaceae*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, p. 201-207, 2010.
- SIQUEIRA, R. P.; BARROS, M. V. A.; BARBOSA, E. A. A.; ONOFRE, T. S.; GONÇALVES, V. H. S.; PEREIRA, H. S.; SILVA JÚNIOR, A.; DE OLIVEIRA L. L.; ALMEIDA M. R.; FIETTO J. L. R.; TEIXEIRA R. R., BRESSAN G. C. Trifluoromethyl arylamides with antileukemia effect and

intracellular inhibitory activity over serine/arginine-rich protein kinases (SRPKs). *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.134, p. 97-109, 2017.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA DOS DERIVADOS DA BENZOFENONA CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3 - TRIAZÓLICO

4.1 - INTRODUÇÃO

A leishmaniose corresponde a um grupo de doenças parasitárias infecciosas causadas por protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania*, transmitidas pela picada do vetor flebotomíneo (BEZERRA *et al.*, 2006). Ela ocorre, principalmente, em regiões tropicais e subtropicais, estando relacionada à pobreza, desnutrição, condições precárias de habitação e baixa imunidade (KOBETS *et al.*, 2012). A leishmaniose está entre as principais doenças parasitárias negligenciadas pela indústria farmacêutica no que tange a produção de fármacos, afetando anualmente milhões de pessoas (SILVA-JARDIM *et al.*, 2014). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a leishmaniose é um problema de saúde pública, atingindo 98 países, com cerca de 12 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo. Ainda de acordo com a OMS, estima-se que ocorram, anualmente, 1,3 milhão de óbitos decorrente desta enfermidade (Sítio da Organização Mundial de Saúde).

Em termos de ocorrência, a leishmaniose é prevalente na África, América Latina, Ásia, Bacia Mediterrânea, Oriente Médio e Austrália. Considerando o Brasil, essa enfermidade é encontrada em 19 dos 27 estados da Federação. As maiores taxas de ocorrência são, entretanto, no Norte e Nordeste do país (BASTOS *et al.*, 2016).

Durante seu ciclo biológico (Figura 1), os parasitos do gênero *Leishmania* apresentam duas formas morfológicas, sendo elas a forma amastigota (intracelular; sem flagelos; presentes no hospedeiro vertebrado) e a promastigota (flageladas; encontradas no intestino do inseto vetor) (CHAN-BACAB e PEÑA-RODRÍGUEZ, 2001).

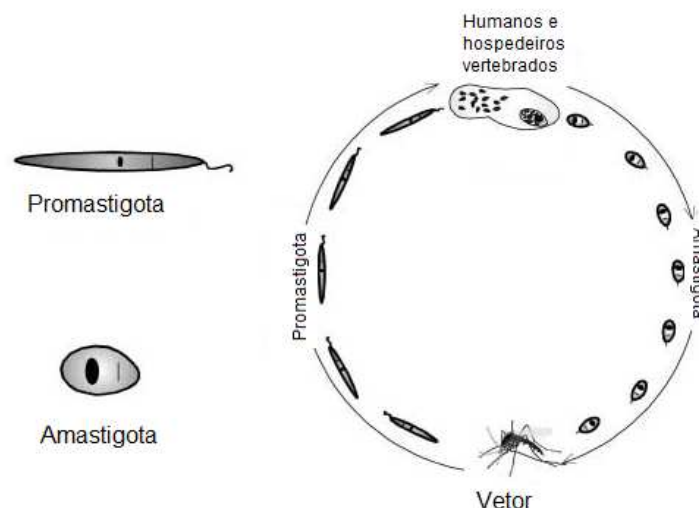


Figura 1 – Ciclo biológico dos parasitos do gênero *Leishmania*

FONTE: CHAN-BACAB e PEÑA-RODRÍGUEZ, 2001.

Quatro manifestações clínicas da leishmaniose são conhecidas, a saber: leishmaniose cutânea, leishmaniose mucocutânea, leishmaniose cutânea difusa, e leishmaniose visceral. A leishmaniose visceral é a forma mais grave da doença e sem tratamento, pode ser fatal (DOS SANTOS *et al.*, 2011).

Recentemente, foi desenvolvida uma vacina contra a leishmaniose (CaniLeish®) para ser utilizada em cães e que oferece proteção parcial. Entretanto, não existe este tipo de proteção para uso humano (BASTOS *et al.*, 2016). A quimioterapia é o principal método para tratamento da doença em seres humanos (CROFT e COOMBS, 2003; OUELLETTE *et al.*, 2004; CROFT *et al.*, 2005; MONZOTE, 2009; SINGH *et al.*, 2012; BASTOS *et al.*, 2016).

Atualmente os principais quimioterápicos empregados no tratamento da leishmaniose são os antimoniais pentavalentes (como o antimoniato de *N*-metil glucamina), anfotericina B, pentamidina, miltefosina e paromomicina (Figura 2).

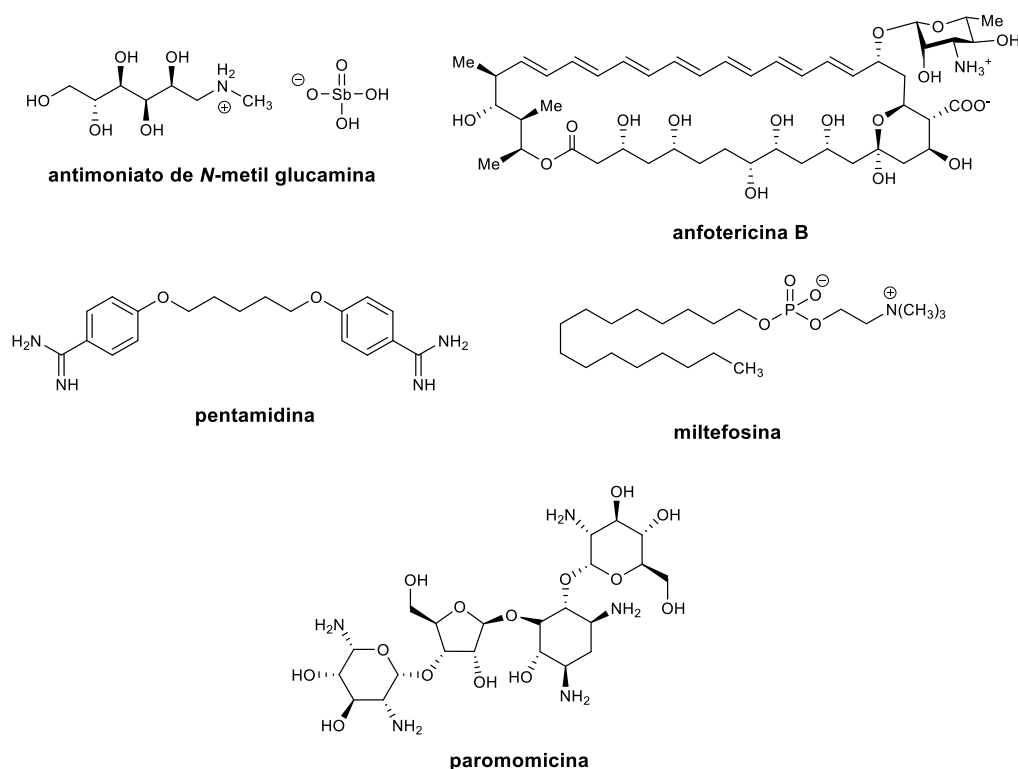


Figura 2 - Estruturas de fármacos usados na clínica para o tratamento da leishmaniose.

Esses fármacos apesar de serem utilizados no tratamento dessa doença apresentam importantes problemas relacionados ao seu uso como, por exemplo, efeitos colaterais e indução de resistência do parasito, que por consequência, restringem a utilização e eficiência dos medicamentos (DA SILVA-LÓPEZ, 2010). Além disso, esses medicamentos são de custos elevados e o período de tratamento com os mesmos é de longa duração (TELES *et al.*, 2011). Diante desses problemas, torna-se clara a necessidade pela busca de novas substâncias que sejam potencialmente ativas e mais eficientes para o tratamento da leishmaniose (CALDERON *et al.*, 2009).

Buscando eliminar ou atenuar os problemas relacionados com o empregado dos fármacos supra-citados para o tratamento da leishmaniose, diversos grupos de pesquisas vêm concentrando esforços em avaliar a atividade leishmanicida de diferentes grupos de compostos, incluindo derivados da benzofenona. A Figura 3 contém exemplos de benzofenonas naturais que demonstraram apresentar significativa atividade leishmanicida (PEREIRA *et al.*, 2010).

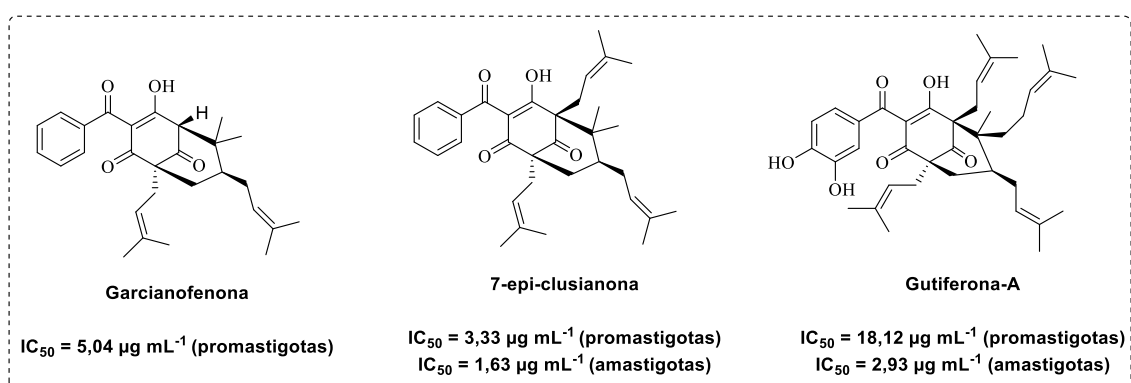


Figura 3 - Derivados da benzofenonas com ação leishmanicida.

Com respeito à busca por novos quimioterápicos para o tratamento da leishmaniose, merece ser comentado que moléculas funcionalizadas com o núcleo 1,2,3-triazólico têm sido descritas na literatura apresentando atividade leishmanicida. Por exemplo, Rodríguez-Hernández e colaboradores (2016) reportaram que derivados 1,2,3-triazólicos da hederaginina, um triterpeno pentaciclo de origem natural, possuem significativa atividade leishmanicida contra a forma intracelular amastigota de *Leishmania infantum* (BH46). As estruturas da hederaginina, dos derivados triazólicos mais ativos, juntamente com os valores de IC_{50} para a atividade leishmanicida e os índices de seletividade determinados, são apresentados na Figura 4.

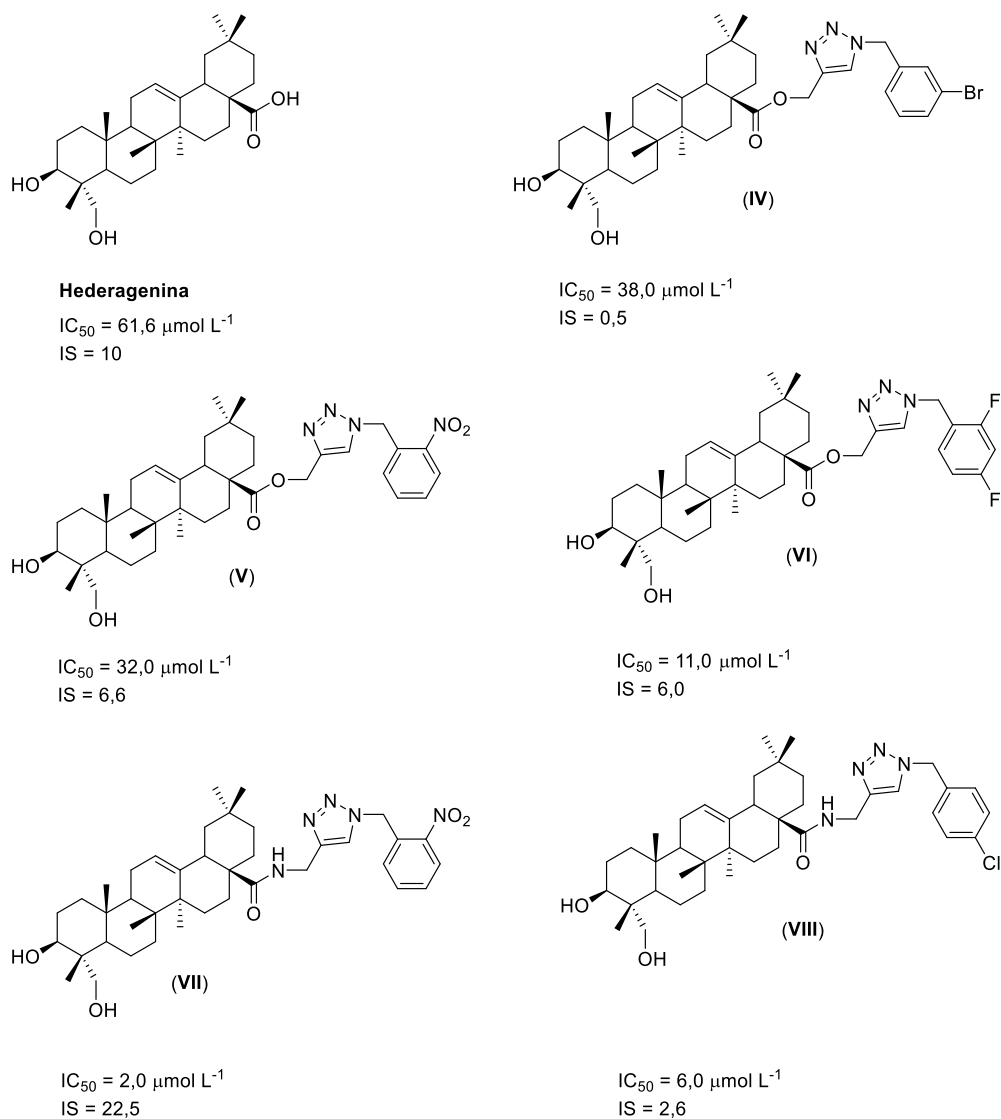


Figura 4 - Estruturas da hederagenina e derivados triazólicos desta apresentando atividade leishmanicida.

Recentemente, Teixeira e co-autores (2018) descreveram a síntese de vinte e seis derivados do eugenol, apresentando a estrutura geral **IX** (Figura 5, pg. 125). Os compostos preparados tiveram a atividade leishmanicida avaliada contra *Leishmania amazonenses* (WHOM/BR/75/Josefa). O derivado mais ativo, estrutura **X** (Figura 5, pg. 125), apresentou contra a forma promastigota $IC_{50} = 7.4 \mu\text{mol L}^{-1}$. Além disso, este composto foi avaliado contra a forma intracelular amastigota e apresentou $IC_{50} = 1.6 \mu\text{mol L}^{-1}$. A citotoxicidade do composto **X**

contra células de macrófagos, que são utilizadas nos ensaios da avaliação da atividade contra a forma amastigota, foi também avaliada e o derivado apresentou $IC_{50} = 211,9 \mu\text{mol L}^{-1}$. Assim, a substância **X** apresentou índice de seletividade igual a 132,5.

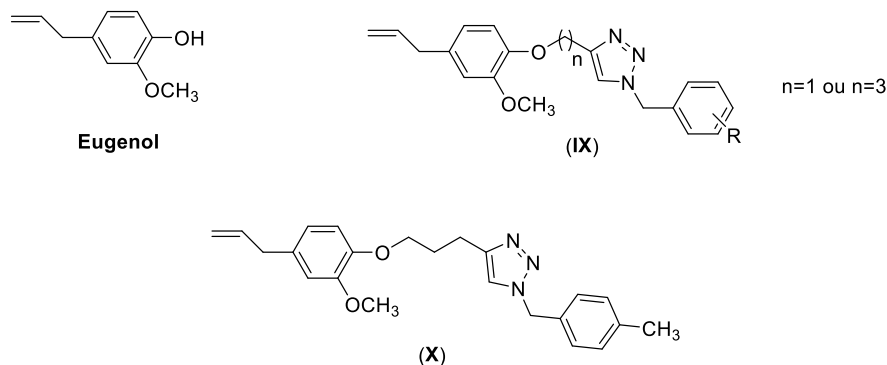


Figura 5 - Estruturas do eugenol e derivados triazólicos.

Dentro desse contexto, objetivando obter novas moléculas que possam ser utilizadas possivelmente como modelos para o desenvolvimento de novos fármacos, que sejam mais eficientes e menos tóxicos aos pacientes infectados com parasitos do gênero *Leishmania*, e considerando a atividade leishmanicida apresentada por benzofenonas bem como derivados 1,2,3-triazólicos, no presente capítulo são descritos os resultados da avaliação da atividade leishmanicida dos derivados triazólicos da benzofenona **5a–5n** e **6a–6m** contra as formas promastigota e amastigota de *Leishmania infantum chagasi*.

4.2 - MATERIAL E MÉTODOS

4.2.1 - Avaliação da citotoxicidade contra macrófagos RAW 264.7

Os macrófagos RAW 264.7 foram cultivados em meio Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos), suplementado com 10% v/v de soro fetal bovino (SBF) e 1% de penicilina G 100 U/mL (USB Corporation), em frascos de 75 cm² e mantidos a 37 °C sob atmosfera de 95% de O₂ e 5% de CO₂. Em seguida, os macrófagos, na concentração de 5x10⁴, foram transferidos para placas de 96 poços. Os compostos **5a–5n** e **6a–6m** (Figura 5, pg. 19, Cap. 2) foram então adicionados a esse meio de cultura nas concentrações (50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,6; 0,8; 0,4; 0,2; 0,1; 0,05; 0,025 μg mL⁻¹), sendo mantidos por 48 horas em estufa contendo 5% de CO₂ e 95% de O₂. Como controles foram utilizados os macrófagos (sem tratamento) e macrófagos (com DMSO) nas mesmas condições. Em seguida, uma solução de 50 μL de MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) foi inserida em cada poço, e as culturas foram levadas novamente a estufa por 2 horas. Decorrido esse período, foram adicionados a esses poços 100 μL de solução 10% m/v de SDS (dodecil sulfato de sódio) em HCl (0,01 mol L⁻¹) para a solubilização dos cristais de formazan. Logo, as placas foram incubadas por mais 16 horas. Por fim, a absorbância foi determinada em comprimento de onda de 570 nm no espectrofotômetro. Cada análise foi realizada em duplicata.

4.2.2 - Avaliação da atividade leishmanicida contra forma promastigota de *Leishmania infantum chagasi*

Os parasitos de *L. infantum chagasi* foram colocados em placas de 96 poços (4×10^6 promastigotas/poço), contendo um volume de 100 μL de meio de cultura DMEM suplementado com 10% de SFB (LGC Biotecnologia, Cotia, São Paulo, Brasil), 1% de penicilina G 100 U/mL (USB Corporation, Cleveland, OH, Estados Unidos), 1% de adenina (Sigma-Aldrich), 10% de urina humana e 0,25% de hemina (Sigma-Aldrich) em 50% a 0,25% de trietanolamina, pH 6,8. Em seguida foram adicionados a esse meio 100 μL das soluções dos compostos na concentração de 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Como controles, foram utilizados DMSO (0,5%) e o fármaco Anfotericina B (63,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$). As placas foram vedadas com para filme e incubadas em estufas a 26 °C por 48 horas. Após esse período, as placas foram retiradas da estufa para a adição de 50 μL de MTT e em seguida as placas foram novamente incubadas por 2 horas a 26 °C. Posteriormente, os cristais de formazan, resultantes da redução do MTT, foram dissolvidos em meio contendo 10% de SDS em HCl (0,01 mol L⁻¹). Subsequentemente, após novo período de incubação, foi realizada a leitura das placas, em espectrofotômetro em comprimento de onda de 570 nm.

4.2.3 - Avaliação da atividade leishmanicida contra formas amastigotas *Leishmania infantum chagasi*

Para a determinação da atividade leishmanicida dos compostos **5a–5d** e **5f–5n** contra formas amastigotas de *L. infantum chagasi* foram empregados dois métodos: contagem de lamínulas via microscopia óptica e citometria de fluxo. Já

para os compostos **6a–6m** foi utilizado o método de contagem de lamínulas via microscopia óptica.

4.2.3.1 - Método: contagem de lamínulas por microscopia óptica

Uma suspensão de macrófagos foi distribuída em lamínulas de vidro de 13 mm de diâmetro, dispostas no interior de placas de 24 poços, na concentração de 5×10^5 macrófagos por poço. As placas foram mantidas em meio de cultura DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino, 1% de penicilina G 100 U/mL, pH 7,2 em estufa contendo 5% de CO₂ e 95% de O₂ *overnight*, a 37 °C. A seguir, as células foram lavadas duas vezes com DMEM para remoção das células não aderidas. Posteriormente, os macrófagos foram infectados com uma suspensão composta por 1×10^7 da forma promastigota em meio DMEM com 10% de soro fetal bovino, 1% de penicilina G 100 U/mL, pH 7,2 e incubadas novamente em estufa contendo 5% de CO₂ e 95% de O₂ por 24 horas. Decorrido o período de 24 horas de infecção, os poços foram lavados três vezes com DMEM para retirada dos parasitos que não infectaram os macrófagos. Em seguida, foram adicionados ao meio de cultura os compostos diluídos em diferentes concentrações e as placas foram incubados durante 48 horas sob as mesmas condições descritas anteriormente. Como controles, foram utilizados DMSO (0,5%) e Anfotericina B ($2,5 \mu\text{g mL}^{-1}$). Após a incubação, os poços foram lavados com DMEM, as lamínulas foram retiradas e coradas com kit corante rápido (Panótico) (Laborclin), montadas em lâminas histológicas, aderidas com Entellan (Merck), e posteriormente identificadas. Por fim, foi realizada a contagem dos macrófagos e as formas amastigotas nas lamínulas contendo as

células tratadas e não tratadas (controle) empregando-se a microscopia óptica trinocular, com aumento de 60 vezes. O ensaio foi realizado em duplicata.

4.2.3.2 - Método: Citometria de fluxo

Na citometria de fluxo, as etapas envolvidas para a preparação dos macrófagos e forma promastigota de *L. infantum chagasi*, até o momento de proceder à infecção e diferenciação das suas formas em amastigota, foram similares as descritas na metodologia do item 4.2.3.1, com exceção que não foi necessário realizar as etapas de fixação, coloração e montagem das lamínulas. Neste caso, as suspensões contendo 5×10^5 macrófagos foram distribuídas diretamente na placa de 24 poços. Posteriormente, decorrido o período de incubação de 48 horas, os poços foram lavados com DMEM para a remoção do meio contendo os compostos avaliados. As células foram desprendidas da placa pela adição de tripsina 0,5% (Sigma-Aldrich). Subsequentemente, estas células foram transferidas para um micro tubo, centrifugadas a 4°C durante 5 minutos a 550 g e o sobrenadante resultante descartado. Em seguida, o precipitado foi ressuscitado em 500 μL de solução de formalina 4% v/v para fixação e as células foram então marcadas com 50 μL de iodeto de propídio ($5 \mu\text{g mL}^{-1}$), incubadas durante 24 horas à temperatura ambiente e analisadas posteriormente por Citômetro de fluxo (BD FACSVVERSE™). Este ensaio foi realizado em duplicata e os controles empregados foram DMSO e o fármaco anfotericina B ($2,5 \mu\text{g mL}^{-1}$).

4.3 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.3.1 - Descrição dos resultados da avaliação da citotoxicidade dos compostos triazólicos contra macrófagos RAW 264.7

Os compostos triazólicos (**5a–5m**, exceto **5e**, pois o mesmo mostrou-se insolúvel nas condições de realização dos testes biológicos) foram submetidos a ensaios *in vitro* para avaliação da atividade leishmanicida destes derivados da benzofenona contra macrófagos. Neste sentido, avaliou-se, inicialmente, a citotoxicidade dos compostos supra-citados, em diferentes concentrações (0,024414; 0,048828; 0,097656; 0,195313; 0,390625; 0,78125; 1,5625; 3,125; 6,25; 12,5; 50,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$), contra macrófagos RAW 264.7 empregando-se o método colorimétrico MTT. Com base nos resultados apresentados nas Figuras 126-127 para 48 horas de tratamento (Anexo, pg. 290-291), conclui-se que os compostos triazólicos, de modo geral, apresentaram elevada toxicidade para os macrófagos RAW 264.7 para concentrações acima de 12,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$, principalmente os compostos **5b** e **5d**, cuja redução da viabilidade celular foi de 100%. Entretanto, para concentrações menores, tais como como 3,125 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (**5a** e **5j–5k**); 1,5625 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (**5h–5i** e **5l–5m**), 0,390625 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (**5c** e **5f, 5g**) e 0,024414 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (**5d**) a viabilidade dos macrófagos foi significativamente maior, apresentado valores de viabilidade celular superiores a 90%.

Assim, tendo em vista a baixa citotoxicidade dos compostos (**5a, 5c, 5d, 5f–5m**) contra macrófagos, nas concentrações de 0,024414 a 3,125 $\mu\text{g mL}^{-1}$, os mesmos foram selecionados para serem avaliados contra as formas amastigotas de *L. infantum chagasi*.

4.3.2 - Descrição dos resultados dos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida após 48 horas de tratamento, contra formas promastigota de *L. infantum chagasi*

Na Figura 6 (pg.132) está representado o resultado do ensaio de avaliação da atividade leishmanicida dos compostos (**5a**, **5c**, **5d**, **5f–5m**) contra as formas promastigota de *L. infantum chagasi*. Conforme pode ser observado na Figura 6 (pg. 132), os compostos avaliados apresentaram baixa eficiência sobre a forma promastigota dos parasitos, quando comparados com o controle positivo (Anfotericina B, mortalidade dos parasitos superior a 50% na concentração de 44,43 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

Embora os resultados obtidos neste ensaio não tenham sido encorajadores com respeito à redução da viabilidade do parasito (forma promastigota), decidiu-se pela continuidade da realização de novos ensaios biológicos, optando-se por avaliar a atividade leishmanicida dos derivados triazólicos contra a forma intracelular amastigota. De acordo com a literatura, existe uma diferença na expressão gênica entre as formas promastigotas metacíclicas e amastigota intracelulares (HOLZER *et al.*, 2006). Devido a essas diferenças, vislumbrou-se que talvez os compostos avaliados poderiam provocar algum efeito sobre as formas amastigota, mesmo que a atividade apresentada pelos compostos avaliados contra a forma promastigota de *L. infantum chagasi* não tenha sido atrativa.

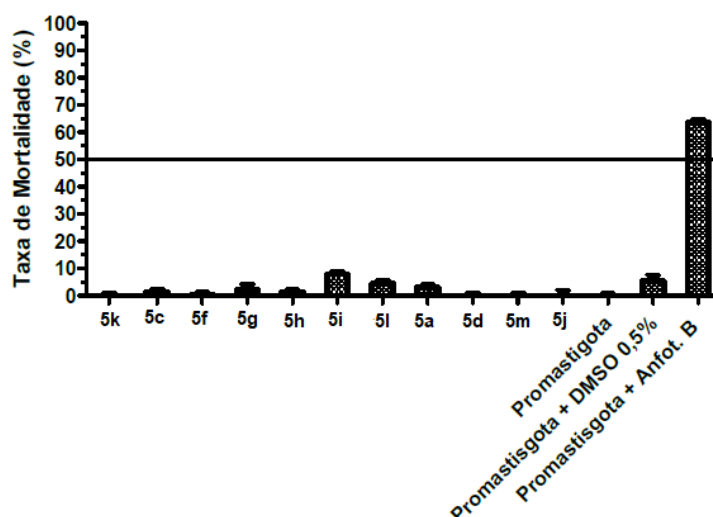


Figura 6 - Avaliação da atividade leishmanicida contra as formas promastigota de *L. infantum chagasi*. Os ensaios MTT foram empregados para avaliar a viabilidade da forma promastigota do parasita após 48 horas de tratamento. Os compostos foram avaliados na concentração de $50 \mu\text{g mL}^{-1}$. Os resultados são apresentados como as médias e desvios padrões de três experimentos independentes, realizados em duplicata. A linha horizontal delimita a concentração inibitória de 50% em relação ao fármaco Anfotericina B ($44,43 \mu\text{g mL}^{-1}$).

4.3.3 - Descrição dos resultados dos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida contra formas amastigotas *L. infantum chagasi*

Para a avaliação da atividade leishmanicida dos compostos triazólicos (5a, 5c, 5d, 5f–5m) contra formas amastigotas do parasito, duas metodologias distintas foram empregadas, a saber a contagem de lamínulas contendo amastigotas internalizadas em macrófagos por microscopia óptica (método tradicional) e a citometria de fluxo (método experimental). Para a segunda metodologia, calculou-se a porcentagem de infecção das células pela diferença entre a quantidade de DNA marcado por iodeto de propídeo dos macrófagos infectados e não infectados. Estas duas técnicas foram empregadas com o

objetivo de comparar e garantir a confiabilidade dos resultados obtidos nos ensaios biológicos.

Inicialmente, os macrófagos foram infectados com *L. infantum chagasi* e em seguida tratados por 48 horas com os derivados triazólicos da benzofenona, nas concentrações selecionadas a partir do ensaio de citotoxicidade em macrófagos RAW 264.7 (Figura 126-127, anexo 290-291). Como pode ser observado na Figura 7B, foi constatado a partir da técnica de microscopia óptica, que os compostos **5g**, **5h**, **5i** e **5j** reduziram o número de células infectadas entre aproximadamente 15% a 25% quando comparado com a Anfotericina B (inibição de aproximadamente 80%). Os demais compostos apresentaram valores de % de inibição ainda menores. Além disso, não houve redução relevante no número de parasitas no interior dos macrófagos (Figura 7A).

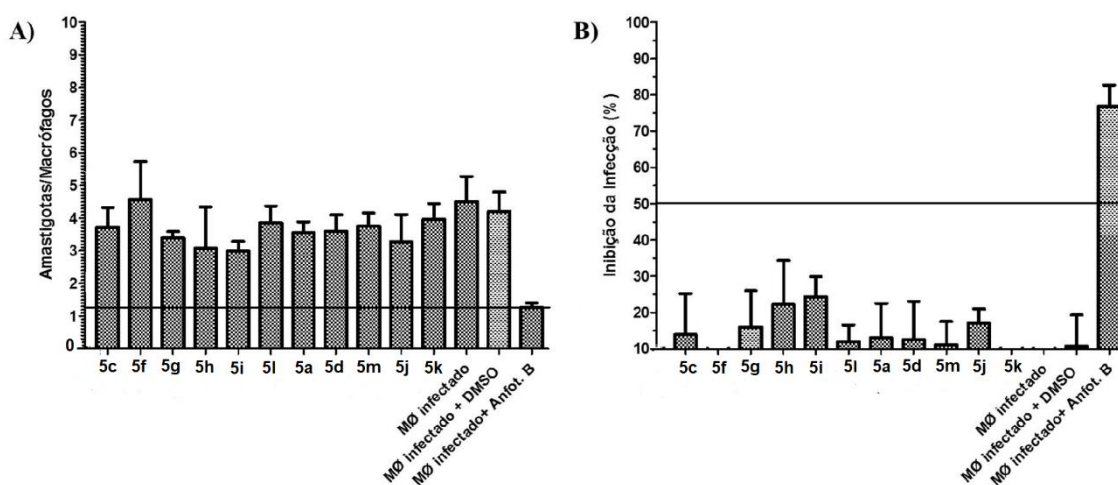


Figura 7 - Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados triazólicos da benzofenona em macrófagos RAW 264.7 infectados, *via* microscopia óptica. O número de formas amastigota intracelulares por células (A) e as porcentagens de inibição da infecção (B) foram avaliadas após 48 horas. Como controles foram utilizados macrófagos infectados (sem DMSO), macrófagos (com DMSO a 0,5%) e macrófagos infectados tratados com o fármaco Anfotericina B ($5 \mu\text{g mL}^{-1}$). Os resultados são apresentados como as médias e desvios padrões de três experimentos independentes, que foram realizados em duplicata.

Devido a atividade, ainda que pequena, observada para as substâncias **5a**, **5c**, **5d**, **5g–5j**, **5l** e **5m**, no ensaio de citotoxicidade em amastigotas por microscopia óptica, as mesmas foram selecionadas para avaliação da atividade contra a forma amastigota intracelulares por citometria de fluxo. A partir da análise dos resultados apresentados na Figura 8, verificou-se que os compostos identificados como **5h**, **5i**, **5l** e **5m** apresentaram melhores efeitos de inibição quando comparados com os demais compostos.

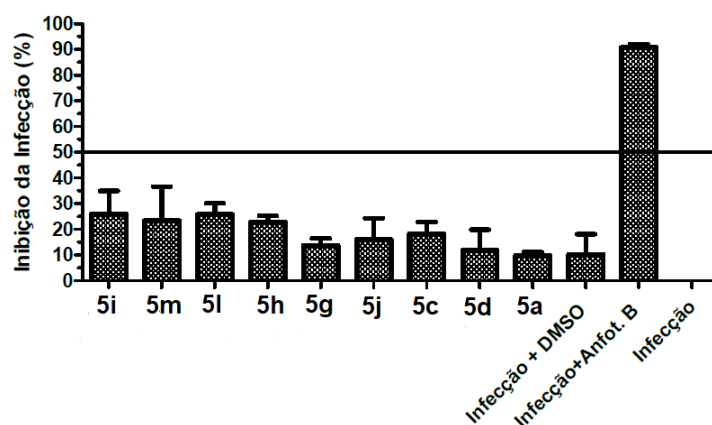


Figura 8 - Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados triazólicos da benzofenona *via* citometria de fluxo. As células infectadas foram tratadas com os compostos por 48 horas. Como controles foram utilizados macrófagos infectados (sem DMSO), macrófagos (com DMSO a 0,5%) e macrófagos infectados tratados com o fármaco Anfotericina B ($5 \mu\text{g mL}^{-1}$). Os resultados são apresentados como as médias e desvios padrões de três experimentos independentes, que foram realizados em duplicata.

4.3.4 - Avaliação da atividade leishmanicida da associação de compostos triazólicos derivados da benzofenona contra macrófagos RAW 264.7 infectados por *L. infantum chagasi*

Como descrito no item 4.3.3, os derivados triazólicos da benzofenona **5h**, **5i**, **5l** e **5m** foram aqueles que apresentaram, de modo geral, melhores

resultados nos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida *via* citometria de fluxo. Nesse sentido, visando avaliar o efeito sinérgico desses compostos bem como potencializar a ação dos mesmos no tocante a redução das células infectadas com o parasito, foram realizados ensaios para determinação *in vitro* da atividade leishmanicida de associações de compostos triazólicos. Na Tabela 1 (pg. 136) encontram-se representadas as onze combinações testadas, entre as substâncias **5h**, **5i**, **5l** e **5m**, e suas respectivas concentrações.

Os resultados da avaliação da atividade leishmanicida das diversas combinações dos compostos triazólicos se encontram apresentadas na Figura 9 (pg. 137). As células infectadas com a forma amastigota de *L. infantum chagasi* foram tratadas com diferentes concentrações das associações de compostos, tal como apresentado na Tabela 1 (pg. 136), por 48 horas. Este ensaio foi realizado empregando-se técnicas de microscopia óptica e citometria de fluxo, e metodologia similar ao descrito no item 4.2.3 para os compostos (**5a–5d**, **5f–5m**) avaliados de forma isolada. Decorrido o período de tratamento com as combinações, foi observado na análise *via* microscopia óptica que os grupos **3** (59,2%), **7** (63,1%), **8** (62,8%) e **10** (59,3%) apresentaram melhores efeitos de inibição da infecção das células pelo parasito e estatisticamente não demonstraram diferenças ($p < 0,05$) significativas quando comparados com o fármaco Anfotericina B (74,9%). Além disso, no tocante ao número de amastigotas internalizadas por macrófagos, somente o composto **7** apresentou redução relevante quando comparado também com o controle positivo (Anfotericina B). Já na análise por citometria de fluxo, os grupos **2** (64,3%), **3** (79,6%), **6** (75,0%), **7** (75,9%), **8** (70,3%) e **9** (61,1%) foram aqueles que mais se destacaram entre os demais, pois apresentaram percentuais significativos de

inibição da infecção das células, só não sendo superior ao controle Anfotericina B, cujo percentual de inibição foi de 92,06%.

Tabela 1 - Combinações obtidas a partir dos derivados da benzofenona **5h**, **5i**, **5l** e **5m** utilizadas nos ensaios de avaliação da atividade leishmanicida

Grupos	Combinações	*Concentrações ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
1	(5i + 5m)	(0,7812+0,7812)
2	(5i + 5l)	(0,7812+0,7812)
3	(5i + 5h)	(0,7812+0,3906)
4	(5m + 5l)	(0,7812+0,7812)
5	(5m + 5h)	(0,7812+0,63906)
6	(5h + 5l)	(0,3906+0,7812)
7	(5i + 5m + 5l)	(0,521+0,521+0,521)
8	(5i + 5m + 5h)	(0,521+0,521+0,2604)
9	(5i + 5h + 5l)	(0,521+0,2604+0,521)
10	(5m + 5h + 5l)	(0,521+0,2604+0,521)
11	(5i + 5m + 5h + 5l)	(0,521+0,521+0,2604+0,521)

*As concentrações apresentadas na Tabela 1 foram estabelecidas com base nos ensaios de citotoxicidade das associações dos compostos contra macrófagos RAW 264-7, apresentados no Anexo (Figura 131, pg. 295). Nessas concentrações, o percentual de inibição da viabilidade celular contra macrófagos foi inferior a 10%.

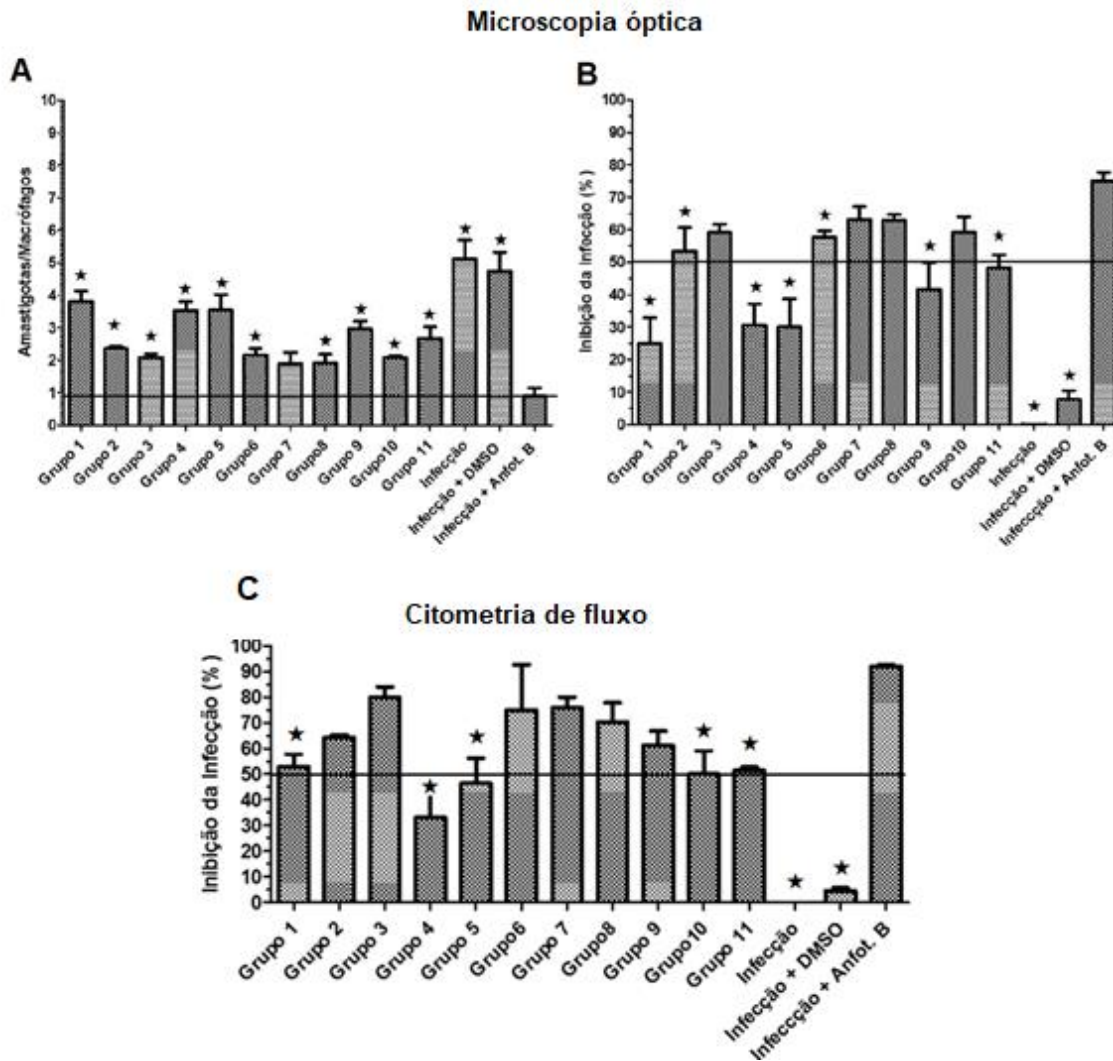


Figura 9 - Avaliação da atividade leishmanicida das associações dos compostos triazólicos derivados da benzofenona contra macrófagos infectados com *L. infantum chagasi*. Análise por microscopia óptica: Números de formas amastigotas internalizadas por macrófagos (A) e porcentagens de inibição das mesmas células foram avaliadas após 48 horas de tratamento (B). Análise por citometria de fluxo: percentual de inibição da viabilidade celular em macrófagos (C). Em ambos os ensaios foram utilizados como controles macrófagos infectados (sem tratamento), com DMSO (0,5%) e com tratamento por Anfotericina B ($5 \mu\text{g mL}^{-1}$). Cada barra representa a média e os desvios padrões de três experimentos independentes. O símbolo (*) representa as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) em relação ao controle positivo Anfotericina B. Teste estatístico de variância ANOVA.

Vale ressaltar que apesar das associações dos compostos não resultarem em efeitos leishmanicida superiores a Anfotericina B, foi comprovado neste ensaio que os compostos triazólicos quando combinados apresentam melhores resultados que os compostos avaliados de forma isolada. Além disso, merece destaque também o fato de que a associação entre substâncias apresentando atividade leishmanicida é uma estratégia que vem sendo empregada na busca por novos agentes para o tratamento desta enfermidade (SANTOS *et al.*, 2016).

É importante observar também que os grupos de compostos (**3**, **7** e **8**) que apresentaram melhores resultados *in vitro* em ambas as análises (microscopia e citometria) possuem em comum a presença da benzofenona **5i**, cuja estrutura é constituída por um grupo *p*-metoxibenzila ligada a porção triazólica. Diante dos resultados descritos neste capítulo, acredita-se que, possivelmente, esta substância seja a maior responsável pela atividade relevante desses três grupos, pois foi aquela que mais se destacou em termos de ação leishmanicida em todos os ensaios.

Após a avaliação da atividade dos compostos **5a–5m**, foi realizado então o ensaio para a determinação da citotoxicidade dos compostos **6a–6m** e **5n**. Inicialmente, foi avaliada a citotoxicidade das substâncias contra a forma promastigota de *L. infantum chagasi* (Figura 10, pg. 139). Neste ensaio, constatou-se que somente os compostos **6a**, **6c**, **6i**, **6j** e **6k** não apresentaram diferenças significativas do ponto de vista estatístico quando comparados com o fármaco Anfotericina B. Sendo assim, estes compostos foram aqueles que demonstraram melhores efeitos de inibição contra o parasito. É importante destacar que os compostos **6a–6m** possuem fragmentos alifáticos de maior comprimento que os compostos **5a–5n**. Comparando-se os efeitos dos

compostos sobre a forma promastigota, é possível perceber que os efeitos dos compostos **6a-6m** são mais significativos, o que aponta para o fato de que o tamanho da cadeia alifática ligado a porção triazólica e a porção derivada da benzofenona apresenta impacto sobre a atividade biológica desta classe de substâncias.

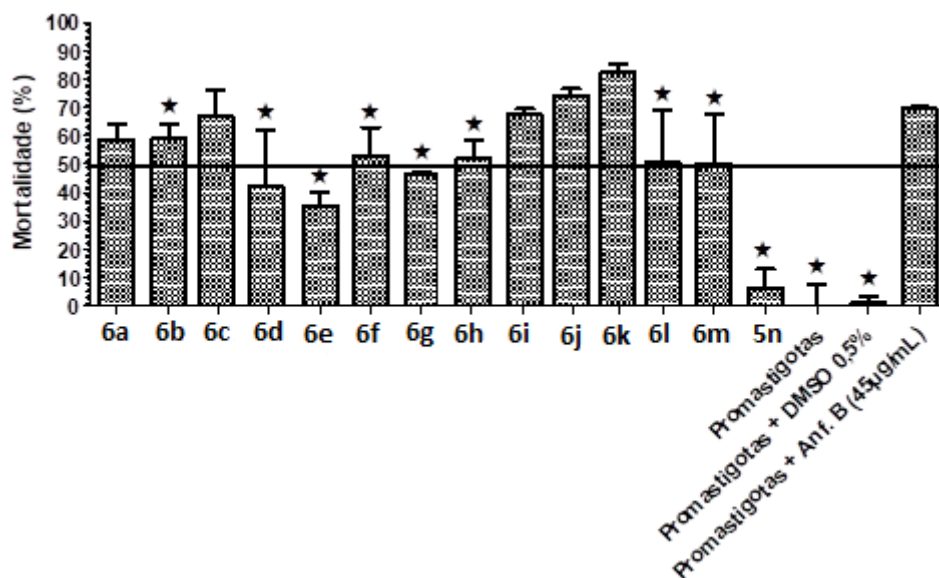


Figura 10 - Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados da benzofenona (**6a-6m** e **5n**) contra a forma promastigota de *L. infantum chagasi* empregando-se o método colorimétrico MTT. Foram utilizadas concentrações de 0,5% de DMSO, $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ para os compostos e $45 \mu\text{g mL}^{-1}$ para a Anfotericina B. Os ensaios foram realizados em duplicata, período de tratamento de 48 horas a 25 °C. A análise estatística foi realizada no Graph Prism 5.0 e as diferenças significativas estatisticamente ($p < 0,05$) em relação ao controle tratado com Anfotericina B são indicados pelo símbolo (*). Teste estatístico de variância ANOVA.

Devido à maior atividade observada para essas substâncias, foram calculados os valores de IC_{50} da atividade antipromastigota dos compostos **6a**, **6c**, **6i**, **6j** e **6k** e os mesmos são apresentados na Tabela 2 (pg. 140).

Tabela 2 – Valores de IC₅₀ da atividade antipromastigota contra *L. infantum chagasi* dos compostos **6a**, **6c**, **6i**, **6j** e **6k**

Compostos	IC ₅₀ µg mL ⁻¹
6a	50,12
6j	19,15
6c	21,82
6k	32,61
6i	28,45
Anfotericina B	44,43

A partir da análise dos resultados apresentados na Tabela 2 verificou-se que os compostos de modo geral, com exceção de **6a**, apresentaram valores de IC₅₀ inferiores ao do próprio fármaco (Anfotericina B). Com destaque para a substância **6j**, cujo valor de IC₅₀ é igual a 19,15 µg mL⁻¹, sendo, portanto, considerada a molécula com melhor atividade leishmanicida entre as benzofenonas avaliadas.

Após a finalização deste ensaio, foi avaliada a atividade leishmanicida dos compostos frente à forma amastigota nas concentrações de 0,8 µg mL⁻¹ (**6a–6m**) e 0,4 µg mL⁻¹ (**5n**) por 48 horas. De acordo com os resultados observados na Figura 11 nenhum dos compostos nas respectivas concentrações testadas apresentaram eficácia estatística comparada ao controle tratado com Anfotericina B. Todos os compostos apresentaram diferenças significativas (p < 0,05) em relação ao fármaco.

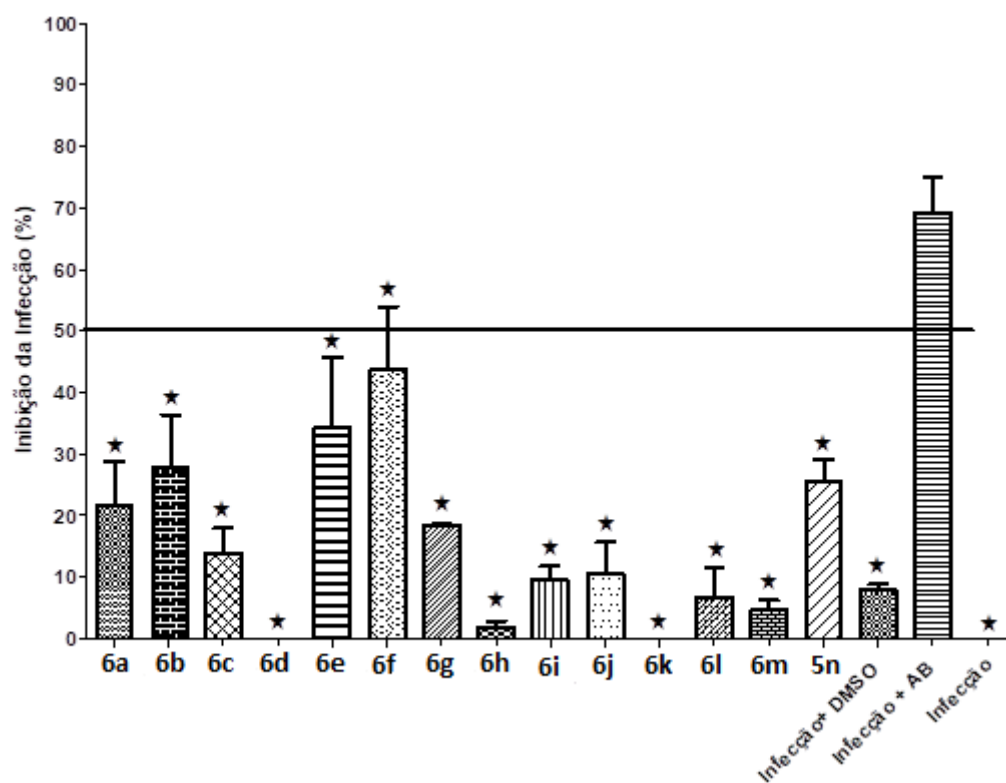


Figura 11 - Avaliação da atividade citotóxica dos derivados da benzofenona contra a forma amastigota de *L. infantum chagasi*. Os compostos foram avaliados na concentração de $0,8 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $0,4 \mu\text{g mL}^{-1}$ por 48 horas. Foi utilizado como método a contagem em lamínulas. A análise estatística foi realizada no Graph Prism 5.0 e as diferenças significativas estatisticamente ($p < 0,05$) em relação ao controle tratado com Anfotericina B são indicados pelo símbolo (*). Teste estatístico de variância ANOVA.

Entretanto, embora apresentando menor eficiência do que o fármaco Anfotericina B, observa-se que os compostos **6e** e **6f** foram os mais ativos dentre os compostos avaliados, apresentando percentuais de inibição de aproximadamente 35% e 45% contra a forma amastigota de *L. infantum chagasi*.

4.4 - CONCLUSÕES

Os ensaios de avaliação da atividade leishmanicida dos derivados triazólicos da benzofenona **5a–5n** contra a forma promastigota de *L. infantum chagasi* mostraram que estes compostos possuem baixa eficiência contra a forma promastigota do parasito. No entanto, observou-se que combinações destes derivados triazólicos, a saber grupos **3 (5i + 5h)**, **7 (5i + 5m + 5l)** e **8 (5i + 5m + 5h)** demonstraram significativos percentuais de inibição contra a forma amastigota. Já os derivados **6a–6m** foram mais eficientes com respeito à atividade leishmanicida contra a forma promastigota, sendo que compostos **6c**, **6i**, **6j** e **6k** apresentaram atividade superior ao fármaco Anfotericina B. Com relação aos ensaios contra a forma intracelular amastigota do parasito, os compostos **6a–6m** apresentaram menor eficiência do que a Anfotericina B, sendo os compostos **6e** e **6f** aquelas que mais se destacaram a este respeito. Assim, considerando-se os resultados *in vitro* apresentados neste capítulo, conclui-se que derivados triazólicos da benzofenona podem servir de inspiração na busca de novos fármacos para o tratamento da leishmaniose.

4.5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASTOS, M. M.; BOECHAT, N.; HOELZ, L. V. B.; de OLIVEIRA, A. P. Quimioterapia antileishmania: uma revisão da literatura. *Revista Virtual de Química*, v. 8, p. 2072-2104, 2016.
- BEZERRA, J. L.; COSTA, G. C.; LOPES, T. C.; CARVALHO, I. C. D. S.; PATRÍCIO, F. J.; SOUZA, S. M.; AMARAL, F. M. M.; REBELO, J. M. M.; GUERRA, R. N. M.; RIBEIRO, M. N. S.; NASCIMENTO, F. R. F. Avaliação

- da atividade leishmanicida *in vitro* de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 16, p. 631-637, 2006.
- CALDERON, L. A.; SILVA-JARDIM, I.; ZULIANI, J. P.; SILVA, A. A.; CIANCAGLINI, P.; DA SILVA, L. H. P.; STÁBELI, R. G. Amazonian biodiversity: a view of drug development for leishmaniasis and malaria. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 20, p. 1011-1023, 2009.
- CHAN-BACAB, M. J.; PEÑA-RODRÍGUEZ, M. Plant natural products with leishmanicidal activity. *Natural Products Report*, v. 18, p. 674-688, 2001.
- CROFT, S. L.; COOMBS, G. H. Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *TRENDS in Parasitology*, v. 19, p. 502-508, 2003.
- CROFT, S. L.; BARRETT, M. P.; URGINA, J. A. Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. *TRENDS in Parasitology*, v. 21, p. 508-512, 2005.
- DA SILVA-LÓPEZ, R. E. Proteases de *leishmania*: novos alvos para o desenvolvimento racional de fármacos. *Química Nova*, v. 33, p. 1541-1548, 2010.
- DOS SANTOS, M. S.; GOMES, A. O.; BERNADINO, A. M. R.; DE SOUZA, M. C.; KHAN, M. A.; DE BRITO, M. A.; CASTRO, H. C.; ABREU, P. A.; RODRIGUES, C. R.; DE LÉO, R. M. M.; LEON, L. L.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M. Synthesis and antileishmanial activity of new 1-aryl-1H-pyrazole-4-carboximidamides derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 22, p. 352-358, 2011.
- HOLZER, T. R.; MCMASTER, W. R.; FORNEY, J. D. Expression profiling by whole-genome interspecies microarray hybridization reveals differential

gene expression in procyclic promastigotes, lesion-derived amastigotes, and axenic amastigotes in *Leishmania mexicana*. *Molecular & Biochemical Parasitology*, v. 146, p. 198-218, 2006.

KOBETS, T.; GREKOV, I.; LIPOLDOVA, M. Leishmaniasis: Prevention, parasite detection and treatment. *Current Medicinal Chemistry*, v. 19, p. 1443-1474, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (WHO). Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>. Acesso em: 01 de Fevereiro de 2018.

OUELLETTE, M.; DRUMMELSMITH, J.; PAPADOPOULOU, B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. *Drug Resistance Updates*, v. 7, p. 257-266, 2004.

MONZOTE, L. Current treatment of leishmaniasis: a review. *The Open Antimicrobial Agents Journal*, v. 1, p. 9-19, 2009.

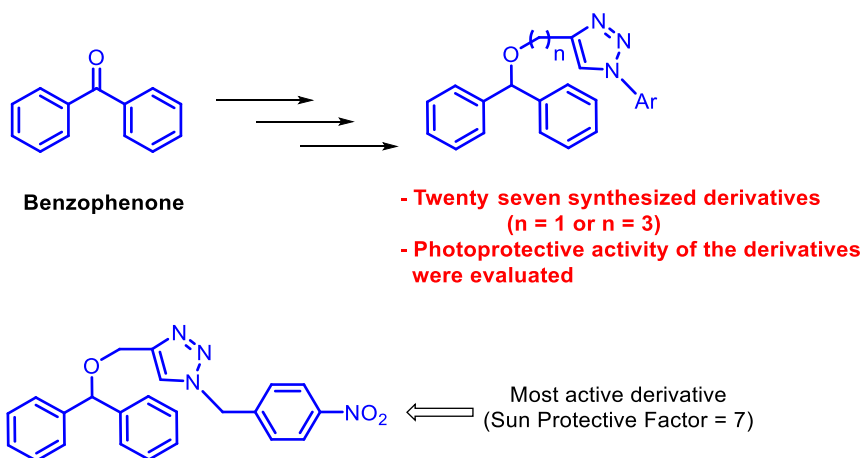
PEREIRA, I. O.; MARQUES, M. J.; PAVAN, A. L. R.; CODONHO, B. S.; BARBIÉRI, C. L.; BEIJO, L. A.; DORIGUETTO, A. C.; D'MARTIN, E. C.; DOS SANTOS, M. H. Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. Fruits. *Phytomedicine*, v. 17, p. 339-345, 2010.

RODRÍGUEZ-HERNANDEZ, D.; BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; DE ALMEIDA, R. M.; FUJIWARA, R. T.; FERREIRA, S. R. Highly potente anti-leishmanial derivatives of hederagenina, a triterpenoid from *Sapindus saponaria* L. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 124, p. 153-159, 2016.

- SILVA-JARDIM, I.; THIEMANN, O. T.; ANIBAL, F. F. Leishmanicida and Chagas disease chemotherapy: a critical review. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 25, p. 1810-1823, 2014.
- SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R. K. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, p. 485-497, 2012.
- TEIXEIRA, R. R.; GAZOLLA, P. A. R.; DA SILVA, A. M.; BORSODI, M. P. G.; BERGMANN, B. R.; FERREIRA, R. S.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; LIMA, W. P. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 146, p. 274-286, 2018.
- TELES, C. B. G.; MOREIRA, L. S.; SILVA, A. A. E.; FACUNDO, V. A.; ZULIANI, J. P.; STÁBELI, R. G.; SILVA-JARDIM, I. Activity of the Lupane isolated from *Combretum leprosum* against *Leishmania amazonenses* promastigotes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 22, p. 936-942, 2011.

CAPÍTULO 5

Graphical Abstract



Triazolic derivatives of benzophenone were prepared and had their photoprotective activity evaluated

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FOTOPROTETORA DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS DA BENZOFENONA

Ângela M. A. Lima^a, Róbson R. Teixeira^{a,*}, Bianca F. da Silva^a, Maria C. F. Dias^a e Marcelo H. dos Santos^a

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Av. P. H. Rolfs, s/n, 36570-900 Viçosa - MG, Brasil

-----*marque uma alternativa, não apague o texto em azul*-----

(x) Manuscrito com material suplementar

() Manuscrito sem material suplementar

*e-mail: robsonr.teixeira@ufv.br

SYNTHESIS AND EVALUATION OF THE PHOTOPROTECTIVE ACTIVITY OF BENZOPHENONE TRIAZOLIC DERIVATIVES

The benzophenones are a class of synthetic and natural compounds presenting a variety of activities, including photoprotection. It is herein described the preparation of a series of twenty seven benzophenone derivatives bearing 1,2,3-triazole portions and the evaluation of their photoprotective effect. The key step involved in the preparation of the derivatives corresponded to the CuAAC reaction between the terminal alkynes (prop-2-yn-1-yloxy)methylene)dibenzene and ((pent-4-yn-1-yloxy)methylenedibenzene, and different organic azides. The synthesized compounds were obtained within 37%-88% yield. The *in vitro* evaluation of the photoprotective activity revealed that the most active derivative, namely 4-((benzhydryloxy)methyl)-1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**4k**), displayed UVB sun protection factor equal to $6,9 \pm 0,53$, which make this compound a possible candidate to be used in formulations for photoprotective applications.

Keywords: benzophenone; click reaction; photoprotective activity; CuAAC reaction; 1,2,3-triazole;

INTRODUÇÃO

A exposição aos raios solares por tempo prolongado e sem proteção adequada resulta em diversos efeitos nocivos à saúde, como sensibilidade à luz, manchas, envelhecimento cutâneo, eritema (vermelhidão na pele), despigmentação cutânea e câncer de pele, sendo este último o tipo mais comum de câncer.^{1,2}

O Brasil é considerado um dos países de maior incidência de casos envolvendo câncer de pele. Segundo estimativas apontadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), este tipo de câncer é a terceira doença que mais atinge a população brasileira, representando 26% dos tumores malignos identificados até o momento e levando a óbito aproximadamente 10% dos pacientes.^{3,4}

O câncer de pele não melanoma é considerado dentro dessa classe de tumor o de maior ocorrência no Brasil. Estima-se que esse tumor poderá resultar em 85.170 casos novos de câncer de pele não melanoma entre homens e 80.410 nas mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 para cada 100 mil mulheres. Trata-se do câncer mais incidente em ambos os sexos. O câncer de pele melanoma embora apresente letalidade elevada, porém sua incidência é baixa (2.920 casos novos em homens e 3.340 casos novos em mulheres).^{5,6} Neste sentido, para prevenir ou diminuir os riscos de câncer cutâneo e demais doenças associadas à exposição excessiva aos raios solares, a utilização de protetores solares é de fundamental importância.⁷

Os filtros orgânicos presentes nos protetores solares são constituídos por substâncias químicas, cujas estruturas são compostas essencialmente por anéis aromáticos conectados a um grupo carbonila. Geralmente, essa classe de compostos apresenta um grupo doador ou retirador de elétrons na posição *orto* ou *para* do anel aromático.^{8,9} Essas substâncias fotoprotetoras têm por objetivo diminuir os efeitos deletérios causados pelos raios ultravioletas A e B (raios UVA e UVB), responsáveis pelo aparecimento do câncer de pele, através da absorção dos raios incidentes, ou seja, radiação com energias maiores, e transformando-as posteriormente em radiações com energias menores e não prejudiciais aos seres humanos.^{10,11}

A eficiência desses filtros é medida em função da sua capacidade em absorver a energia radiante. A combinação de diferentes filtros UVA e UVB, de amplo espectro de absorção em formulações é uma alternativa encontrada para melhorar a sua eficiência e garantir uma maior proteção à pele.¹² É importante ressaltar que um fotoprotetor ideal deve se manter estável na pele e fotoestável sob luz solar para permitir uma proteção de longa duração. Além disso, devem proteger a superfície da pele sem penetrá-la, ser resistente à água, ser atóxico, não causar irritação, sensibilização, fototoxicidade, entre outros.¹³

Com a disseminação do conhecimento acerca dos danos provocados pela radiação ultravioleta, a produção e utilização de filtros solares aumentaram exponencialmente ao longo dos anos, representando uma medida eficaz de prevenção ou diminuição dos efeitos prejudiciais causados pelos raios UV. Em virtude disso, diversos filtros orgânicos foram desenvolvidos e comercializados nos últimos tempos. Na Figura 1, encontram-se alguns exemplos de filtros orgânicos utilizados em protetores solares.^{5,14}

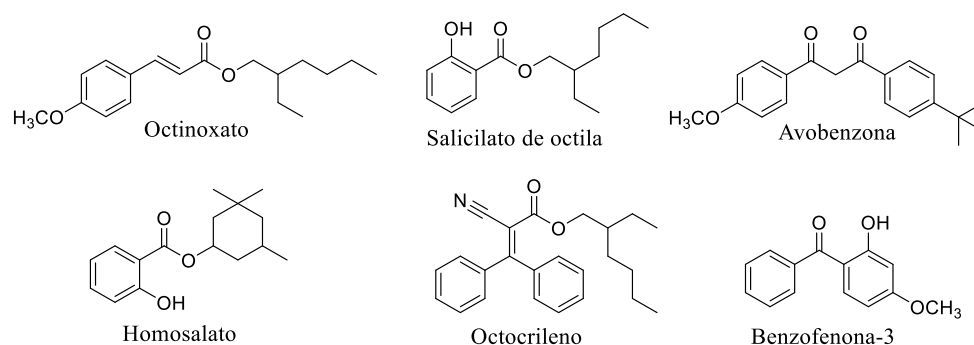


Figura 1. Substâncias químicas utilizadas como filtros orgânicos

As benzofenonas e seus derivados são uma classe de substâncias oriundas de fontes naturais e sintéticas que vem se destacando atualmente devido às suas diversas aplicações e propriedades farmacológicas.¹⁵ Dentre suas propriedades conhecidas destaca-se a fotoprotetora. Entretanto, alguns derivados pertencentes a essa classe de compostos vêm apresentando efeitos nocivos à saúde o que aponta para a necessidade de buscar novas medidas para contornar esse problema.

A benzofenona-3, por exemplo, embora forneça boa ação fotoprotetora contra os raios UVA-UVB, tem seu uso restringido no mercado devido aos efeitos colaterais (irritação na pele e olhos) induzidos após o uso da mesma. No entanto, de forma a melhorar a sua atividade e eliminar ou reduzir os efeitos adversos, novos derivados (Figura 2) foram sintetizados e avaliados quanto a sua propriedade fotoprotetora. Como resultados, essas substâncias além de apresentarem ação fotoprotetora, não apresentaram os efeitos adversos citados anteriormente.²

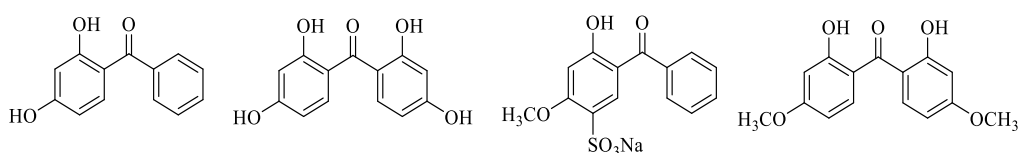


Figura 2. Derivados da benzofenona com promissora atividade fotoprotetora

Dentro desse contexto, considerando-se a atividade fotoprotetora descrita na literatura para os derivados da benzofenona e visando obter novas substâncias que possam ser utilizadas como possíveis filtros orgânicos em protetores solares, que sejam mais estáveis e eficientes ao proteger a pele exposta contra os raios UV, descreve-se neste artigo a síntese dos derivados da benzofenona contendo o núcleo 1,2,3-triazólico e os resultados obtidos da avaliação *in vitro* da atividade fotoprotetora dos mesmos.

PARTE EXPERIMENTAL

Material e Métodos

Generalidades

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

Benzofenona, boroidreto de sódio (NaBH₄), brometo de tetrabutilamônio (Bu)₄NBr, brometo de propargila (3-bromoprop-1-ino), pent-4-in-1-ol, brometo de benzila, brometo de 3-metilbenzila, brometo de 4-metilbenzila, brometo de 2-bromobenzila, 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, sulfato de cobre pentaidratado e ascorbato de sódio, foram adquiridas comercialmente da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e utilizados sem prévia purificação. Diclorometano, álcool etílico, acetato de etila, hexano, éter etílico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, tolueno e ácido clorídrico foram adquiridos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil).

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio. Após a eluição, as placas de CCD foram observadas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO₄, 20 g de K₂CO₃, 5 mL de NaOH 5% m/v, 300 mL de água). As separações em coluna cromatográfica foram realizadas usando-se sílica-gel (70-230 mesh), como fase estacionária. Os solventes utilizados como eluentes foram usados sem prévia purificação. Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos empregando-se a técnica reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Agilent 660-IR (Santa Clara, California) com acessório GladiATR. Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H, 300 MHz) e de carbono (RMN de ¹³C, 75 MHz) foram obtidos em um espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (Varian, Palo Alto, California,

US). Foram utilizados como solvente o clorofórmio (CDCl_3) deuterado. As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 e não foram corrigidas. E as leituras das absorvâncias na faixa de comprimento de onda 290-320 foram realizadas em um espectrofotômetro (leitor de Elisa) Multiskan Go.

Obs.: A numeração dos compostos triazólicos 4a-4n e 5a-5m utilizadas no artigo correspondem respectivamente aos compostos 5a-5n e 6a-6m apresentados na Figura 5 (pg. 19).

Síntese

Difenilmetanol (1)

A um balão de fundo redondo de 100 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados a benzofenona (3,00 g; 16,4 mmol) e 30,0 mL de etanol. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 30 minutos. Em seguida, foi adicionado a essa mistura, gota a gota, 15,0 mL de solução de NaBH_4 (0,685 g; 18,1 mmol) em etanol. Após a adição, a mistura de reação foi mantida sob agitação por mais 40 minutos à temperatura ambiente. Decorrido este período, a análise da mistura por CCD mostrou que a benzofenona havia sido completamente consumida. A mistura reagente foi, então, transferida para um béquer, mantido em banho de gelo, contendo 40,0 mL de água e 9,00 mL de HCl concentrado, resultando na formação de um precipitado branco. O precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada (3 x 20,0 mL). O sólido branco obtido, difenilmetanol (**1**), não foi submetido a nenhum processo subsequente de purificação. O composto **1** foi obtido em 92% de rendimento (2,78 g; 15,1 mmol).

Prop-2-in-1-ilóxi difenilmetano (2)

A um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados o difenilmetanol (1,00 g; 5,43 mmol), o brometo de tetrabutilamônio (0,175 g; 0,542 mmol), 10,0 mL de solução aquosa de NaOH 35% m/v e 12,0 mL de tolueno. A mistura resultante foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação magnética por 1 hora. Em seguida, foram adicionados a essa mistura 1,50 mL (16,3 mmol) de brometo de propargila. Após a adição, a mistura de reação foi mantida sob agitação por mais 2 horas à temperatura ambiente. Decorrido este período, o volume da reação foi reduzido em evaporador rotativo. Posteriormente, adicionou-se solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) à mistura que, então, foi transferida para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se

como eluente hexano-acetato de etila (8:1 v/v). O composto **2** foi obtido como um óleo incolor em 78% de rendimento (0,941 g; 4,23 mmol).

Pent-4-in-ilóxi difenilmetano (3)

O alquino **3** foi sintetizado a partir do pent-4-in-1-ilmetanosulfonato,¹⁶ utilizando um procedimento semelhante ao descrito para o composto **2**. Porém, a mistura de reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura de 50 °C por um período de 24 horas. O composto **3** foi obtido como um óleo incolor em 65% de rendimento (0,616 g; 2,46 mmol).

Procedimento geral para a obtenção dos derivados triazólicos da benzofenona (4a-4n)

A um balão de fundo redondo de 25 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados a azida (1,10 equivalente), o alquino **2** (1,00 equivalente), ascorbato de sódio (0,400 equivalente), 2,00 mL de água destilada e 2,00 mL de diclorometano. Em seguida, foi adicionado o CuSO₄·5H₂O (0,200 equivalente). A mistura de reação resultante permaneceu sob agitação vigorosa por 2 horas à temperatura ambiente. Após o término da reação, determinado via análise por CCD, a mistura resultante foi lavada com solução saturada de Na₂CO₃ e a fase aquosa extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila-diclorometano (3:1:3 v/v). Os derivados da benzofenona (**4a-4n**) foram obtidos com rendimentos variando de 42%-88%.

Procedimento geral para a obtenção dos derivados triazólicos da benzofenona (5a-5m)

Para a síntese dos compostos triazólicos **5a-5m**, cujos rendimentos variaram de 37%-77%, foi empregado procedimento similar ao descrito para os derivados **4a-4n**. Entretanto, foi utilizado como alquino terminal o pent-4-in-ilóxi difenilmetano (**3**) e o tempo de reação foi de 4 horas. As informações pertinentes às reações envolvidas na preparação dos compostos triazólicos **4a-4n** e **5a-5m** (Figura 3) e os dados espectroscópicos que suportam as estruturas dos mesmos encontram-se descritas no material suplementar.

Avaliação da atividade fotoprotetora

A atividade fotoprotetora dos compostos **4a-4n** e **5a-5m** foi avaliada segundo metodologia descrita por Mansur e colaboradores,¹⁷ utilizando a espectroscopia no ultravioleta. Determinou-se ainda a atividade fotoprotetora do padrão comercial Benzofenona-3. A eficiência dos compostos foi determinada em função de seu fator de proteção solar (FPS). Inicialmente foram preparadas soluções

dos compostos em etanol cuja concentração foi de $3,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Cada análise foi realizada em triplicata e as médias das repetições (absorbâncias) foram determinadas na faixa de interesse no espectrofotômetro (290-320 nm), com intervalos de 5 nm. Foi utilizado o álcool etílico 96% como branco. 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.¹²

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

Onde:

FC = Fator de correção (igual a 10)

EE (λ) = Efeito eritematogênico da radiação de comprimento de onda (λ)

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

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

Os valores de EE (λ) x I (λ), apresentados na Tabela 1, foram previamente calculados por Sayre e colaboradores.¹⁸

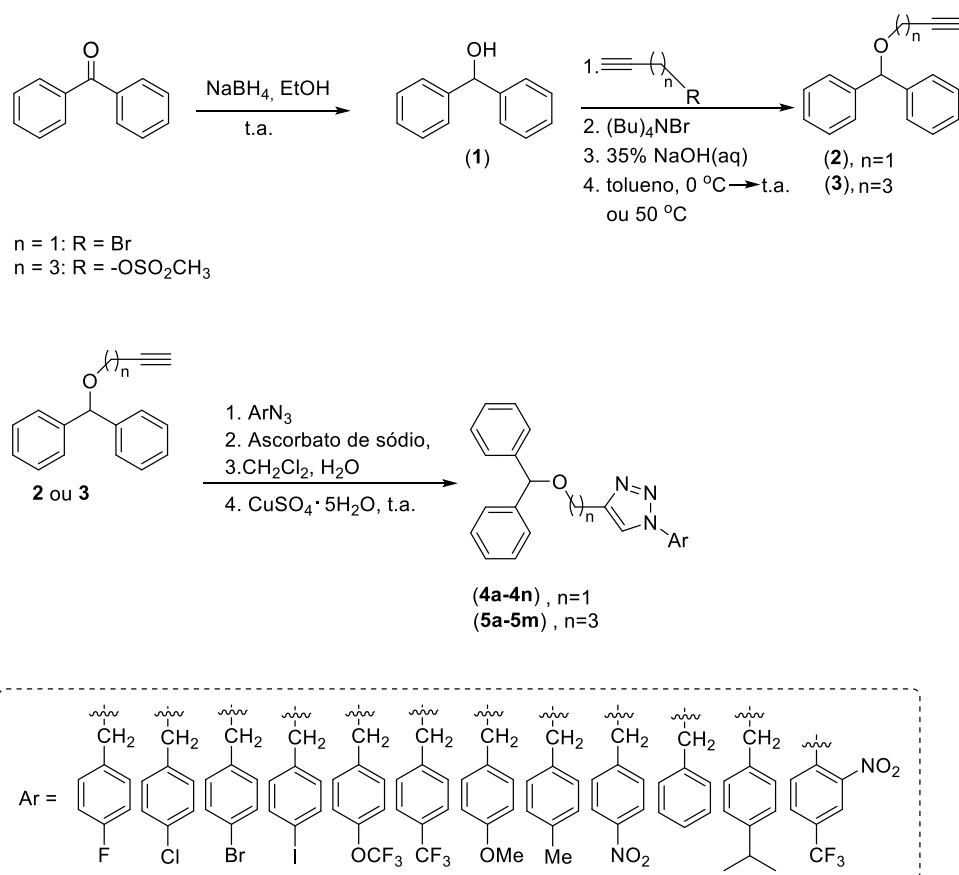
Tabela 1. Relação entre o efeito eritematogênico (EE) e a intensidade da radiação (I) em diferentes comprimentos de onda (λ)

λ (nm)	290	295	300	305	310	315	320
EE (λ) x I(λ)	0,0150	0,0817	0,2874	0,3278	0,1864	0,0839	0,0180

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síntese dos derivados triazólicos da benzofenona

Os compostos triazólicos derivados da benzofenona foram preparados de acordo com as etapas apresentadas no Esquema 1.



Esquema 1. Preparação dos compostos triazólicos derivados da benzofenona 4a-4n e 5a-5m

Inicialmente, a benzofenona foi reduzida boroidreto de sódio (NaBH_4) em etanol, resultando na obtenção do difenilmetanol (1). Uma vez obtido, o composto (1) foi tratado com brometo de propargila e solução aquosa de NaOH , na presença do catalisador de transferência de fase brometo de tetrabutilamônio, resultando na formação do alquino terminal 2 com 78% de rendimento. De forma análoga ao composto 2, o alquino 3 foi preparado em 65% de rendimento, via reação de substituição nucleofílica bimolecular entre o difenilmetanol e o pent-4-in-1-iltanosulfonato. Este último por sua vez, foi sintetizado a partir do álcool pent-4-in-1-ol.¹⁶ Na última etapa, os derivados da benzofenona contendo núcleos triazólicos 4a-4n foram obtidos via reação CuAAC (Cu(I) azide-alkyne cycloaddition reaction), entre o alquino 2 e diferentes azidas orgânicas, com rendimentos

variando de 42%-88%. Neste caso, o sulfato de cobre pentaidratado foi utilizado como fonte de cobre (II) e o ascorbato de sódio como agente redutor gerando *in situ* a espécie catalítica cobre (I).¹⁹ As reações foram conduzidas à temperatura ambiente e empregando um sistema bifásico constituído por água e diclorometano. As diferentes azidas orgânicas empregadas na síntese destes compostos triazólicos foram produzidas empregando-se metodologia previamente descrita na literatura.²⁰ A reação CuAAC é aquela mais amplamente conhecida entre as reações “click”.²¹

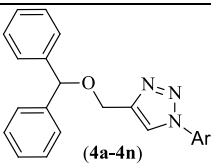
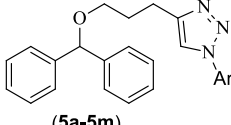
Com o intuito de avaliar a influência do tamanho da cadeia carbônica na atividade fotoprotetora dos compostos, outra série de derivados da benzofenona contendo núcleo 1,2,3-triazólico **5a-5m** foi obtida de forma semelhante à síntese dos compostos triazólicos discutidos anteriormente, com rendimentos variando entre 37%-77%.

Descrição dos resultados dos ensaios de avaliação da atividade fotoprotetora

Os compostos **4a-4n** e **5a-5m** assim como o controle positivo Benzofenona-3 foram submetidos a testes para a avaliação de suas atividades fotoprotetoras. Aplicando-se a metodologia descrita por Mansur e colaboradores,¹⁷ pode-se calcular o seu fator de proteção em poucos minutos. Esse método além de ser considerado simples, preciso e ágil na obtenção de resultados, é muito empregado a fim de facilitar as determinações dos fatores de proteção solar (FPS) *in vitro* e eliminar os riscos para a saúde dos seres humanos.^{17,22}

Na Tabela 2, estão descritos os valores de FPS obtidos para os derivados da benzofenona **4a-4n** e **5a-5m** na faixa do UVB (290-320 nm).

Tabela 2. Fator de proteção solar (FPS) obtidos dos compostos triazólicos derivados da benzofenona

		 (4a-4n)		 (5a-5m)	
Ar	Composto	FPS <i>in vitro</i>	Composto	FPS <i>in vitro</i>	
Benzila	4a	0,24 ± 0,01	5^a	-0,07 ± 0,008	
4-bromobenzila	4b	0,72 ± 0,03	5b	-0,09 ± 0,01	
4-fluorobenzila	4c	0,12 ± 0,004	5c	0,05 ± 0,01	
4-clorobenzila	4d	0,88 ± 0,04	5d	0,22 ± 0,03	
4-trifluorometilbenzila	4e	0,52 ± 0,05	5e	0,01 ± 0,01	
2-bromobenzila	4f	0,13 ± 0,003	5f	3,52 ± 0,35	
4-iodobenzila	4g	-0,02 ± 0,01	5g	-0,06 ± 0,01	
4-isopropilbenzila	4h	0,35 ± 0,02	5h	-0,03 ± 0,02	
4-metoxibenzila	4i	1,39 ± 0,10	5i	0,03 ± 0,007	
3-metilbenzila	4j	0,24 ± 0,003	5j	-0,06 ± 0,01	
4-nitrobenzila	4k	6,9 ± 0,53	-	-	
4-metilbenzila	4l	0,16 ± 0,01	5k	0,013 ± 0,01	
4-trifluorometoxifenila	4m	0,16 ± 0,003	5l	-0,07 ± 0,008	
2-nitro-4-fluorometilfenila	4n	2,34 ± 0,08	5m	3,45 ± 0,09	
	BENZ-3	29,2 ± 0,16			

(-): Devido à instabilidade do composto triazólico contendo a porção 4-nitro em sua estrutura, à temperatura ambiente, não foi possível obtê-lo.

BENZ-3 (controle positivo): Benzofenona-3.

Conforme apresentado na Tabela 2, dentre os derivados da benzofenona sintetizados neste trabalho o composto **4k** (Figura 3), que apresenta um grupo 4-nitrobenzila ligado a porção triazólica, apresentou atividade fotoprotetora relevante, com FPS-UVB de $6,9 \pm 0,53$ na concentração de $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. Esse valor é inferior ao do padrão Benzofenona-3, utilizado como controle positivo, cujo FPS foi igual a $29,2 \pm 0,16$. Os demais compostos triazólicos apresentaram um FPS inferior ou igual a 3,45, mostrando assim serem inativos nessa mesma concentração.

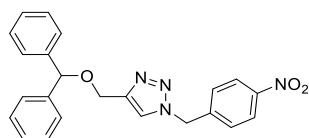


Figura 3. Estrutura do derivado da benzofenona **4k** com ação fotoprotetora

De acordo com a resolução - RDC N° 30 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovada em 1° de junho de 2012,²³ 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. Determinação adequada do FPS para cada tipo de pele

Fototipos cutâneos	Grau de proteção	FPS
Pouco sensível à queimadura solar	Baixa proteção	6,0-15
Moderadamente sensível à queimadura solar	Média proteção	15,0-30,0
Muito sensível à queimadura solar	Alta proteção	30,0-50,0
Extremamente sensível à queimadura solar	Proteção muito alta	> 50,0 e < 100

Conforme descrito anteriormente, o valor do FPS *in vitro* determinado para a substância **4k** foi de 6,9 ± 0,53. Considerando-se esta informação, pode-se dizer que esta substância atende ao que é preconizado pela ANVISA com respeito aos protetores solares, podendo ser considerado um composto para assegurar a proteção dos indivíduos com fototipos cutâneos menos sensíveis às queimaduras solares.

CONCLUSÃO

Os ensaios de avaliação da atividade fotoprotetora dos compostos **4a-4n** e **5a-5m** demonstraram que a substância **4k** apresentou ação fotoprotetora *in vitro*, resultando em FPS de aproximadamente 7, enquanto que os demais compostos apresentaram um FPS inferior ou igual a 3,45, sendo estes últimos, por tanto, considerados inativos. O derivado da benzofenona **4k** apresentou um fator de proteção solar superior ao desejável e estabelecido como mínimo aceito pela legislação brasileira. Acredita-se que o composto **4k** possa ser empregado em combinação com outros filtros orgânicos, como um possível candidato em formulações fotoprotetoras para aumentar a proteção contra os raios UVB. Além disso, a otimização de sua estrutura poderá resultar no desenvolvimento de uma substância eficaz para aplicações como filtro solar.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Todos os dados espectroscópicos utilizados neste trabalho estão disponíveis em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro (CEX-APQ-02432-14). À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de uma bolsa de estudos (AMAL).

REFERÊNCIAS

1. De Paula, L. R.; Parussulo, A. L. A.; Araki, K.; Toma, H. E. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101*, 726.
2. Nascimento, L. F.; Santos, E. P.; Aguiar, A. P. *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 190.
3. Santos, E. P.; Freitas, Z. M.; Souza, K. R.; Garcia, S. *Int. J. Cosmet. Sci.* **1999**, *21*, 1.
4. Araújo, C. R. M.; Santos, V. L. A.; Guimarães, D. G.; Oliveira-Junior, R. G.; Almeida, J. R. G. S.; Gonsalves, A. A. *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 1702.
5. Lopes, F. M.; Da Cruz, R. O.; Batista, K. A. *Ensaio e Cienc., Cienc. Biol., Agrar. Saúde* **2012**, *16*, 183.
6. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, **2017**, 128p.
7. Borghetti, G. S.; Knorst, M. T. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **2006**, *42*, 531.
8. Balogh, T. S.; Pedriali, C. A.; Baby, A. R.; Velasco, M. V. R.; Kaneko, T. M. *An. Bras. Dermatol.* **2011**, *86*, 732-742.
9. Cabral, L. D. S.; Pereira, S. O.; Partata, A. K. *Rev. Cient. ITPAC.* **2011**, *4*.
10. Flor, J.; Davolos, M. R.; Correa, M. A. *Quim. Nova.* **2007**, *30*, 153.
11. Figueiredo, S. A. *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 2013.
12. Ribeiro, R. P.; Do Santos, V. M.; De Medeiros, B. C.; Silva, V. A.; Volpato, N. M.; Garcia, S. *Infarma*, **2004**, *16*, 85.
13. De Araujo, T. S.; De Souza, S. O. *Sci. Plena.* **2008**, 114807.
14. Dutra, E. A. *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, 2000.
15. Lima, A. M. A., Teixeira, R. R. Natural benzophenones from Clusiaceae family: structural diversity and biological activities, ed. Atta-ur-Rahman: Bentham e Books, **2017**, cap. 7.
16. Teixeira, R. R.; Gazolla, P. A. R.; Da Silva, A. M.; Borsodi, M. P. G.; Bergmann, B. R.; Ferreira, R. S.; Vaz, B. G.; Vasconcelos, G. A.; Lima, W. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 274.

17. Mansur, J. S.; Breder, M. N. R.; Mansur, M. C. D.; Azulay, R. D. *An. Bras. Dermatol.* 1986, 61, 167.
18. Sayre, R. M.; Agin, P. P.; Levee, G. J.; Marlowe, E. *Photochem. Photobiol.* 1979, 29, 559.
19. Díez-González, S. *Catal. Sci. Technol.* 2011, 1, 166.
20. Borgati, T. F.; Alves, R. B.; Teixeira, R. R.; De Freitas, R. P.; Perdigão, T. G.; Da Silva, S. F.; dos Santos, A. A.; Bastidas, J. O. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 953.
21. Mose, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249-1262.
22. Alves, L. M.; Aegerter, M. A.; Hata, K. *An. Bras. Dermatol.* 1991, 66, 313.
23. <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs>, acessada em 25 de junho de 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram sintetizados neste trabalho cinquenta e quatro compostos no total, sendo oito ésteres metanossulfonatos, dois cloretos de benzila, quatorze azidas, um álcool, dois alquinos e vinte e sete derivados da benzofenona contendo núcleo 1,2,3-triazólico. Estas vinte e sete substâncias ainda não foram descritas na literatura e tiveram suas estruturas confirmadas por meio da espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e espectroscopia no IV. Os compostos foram preparados empregando-se reações de substituição nucleofílica bimolecular, redução, substituição nucleofílica bimolecular, substituição nucleofílica aromática e reação “click” entre alquinos terminais e diferentes azidas benzílicas que, de modo geral, resultaram na obtenção de substâncias com rendimentos sinteticamente úteis. Os testes para a avaliação da atividade fotoprotetora realizados com os compostos triazólicos mostraram que o composto **5k** apresentou ação fotoprotetora quando comparado com os demais compostos. No entanto, sua atividade foi inferior ao padrão comercial Benzofenona-3 usado como controle positivo. Este composto, apesar de ter apresentado um FPS baixo comparado ao produto comercial, não deixa de ser interessante do ponto de vista científico, uma vez que pode ser alvo de estudos que visam realizar modificações estruturais a fim de melhorar sua atividade. Além disso, acredita-se também que ele pode ser utilizado em conjunto com outros filtros orgânicos, como um possível candidato em formulações fotoprotetoras a fim de melhorar a proteção contra os raios ultravioletas. No que tange aos testes de avaliação de citotoxicidade, a conversão da benzofenona em derivados triazólicos resultou em compostos que apresentaram baixa eficiência em inibir a viabilidade das linhagens celulares B16F10 e HL60. Dentre os compostos avaliados a

substância **5g** foi a que apresentou melhor resultado nos testes *in vitro* reduzindo, na concentração 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$, aproximadamente 40% da viabilidade celular de ambas as linhagens celulares. Já nos ensaios para a determinação da atividade leishmanicida, os derivados triazólicos da benzofenona **5a–5n** avaliados contra a forma promastigota de *L. infantum chagasi* mostraram baixa eficiência contra a forma promastigota do parasito. No entanto, observou-se que combinações destes derivados triazólicos, constituídos pelos grupos **3 (5i + 5h)**, **7 (5i + 5m + 5l)** e **8 (5i + 5m + 5h)** demonstraram significativos percentuais de inibição contra a forma amastigota. Além disso, no que tange aos derivados triazólicos **6a–6m** avaliados contra a forma promastigota, os compostos mais ativos foram **6c**, **6i**, **6j** e **6k**, cujos IC_{50} foram superiores ao fármaco Anfotericina B. Entretanto, quando avaliados contra a forma intracelular amastigota do parasito, os compostos **6a–6m** apresentaram menor eficiência do que a Anfotericina B, sendo os compostos **6e** e **6f** aquelas que mais se destacaram em termos de atividade. Assim, considerando-se estes resultados *in vitro* apresentados, conclui-se que derivados triazólicos da benzofenona podem servir de inspiração na busca de novos fármacos para o tratamento da leishmaniose.

**ANEXO I
ESPECTROS**

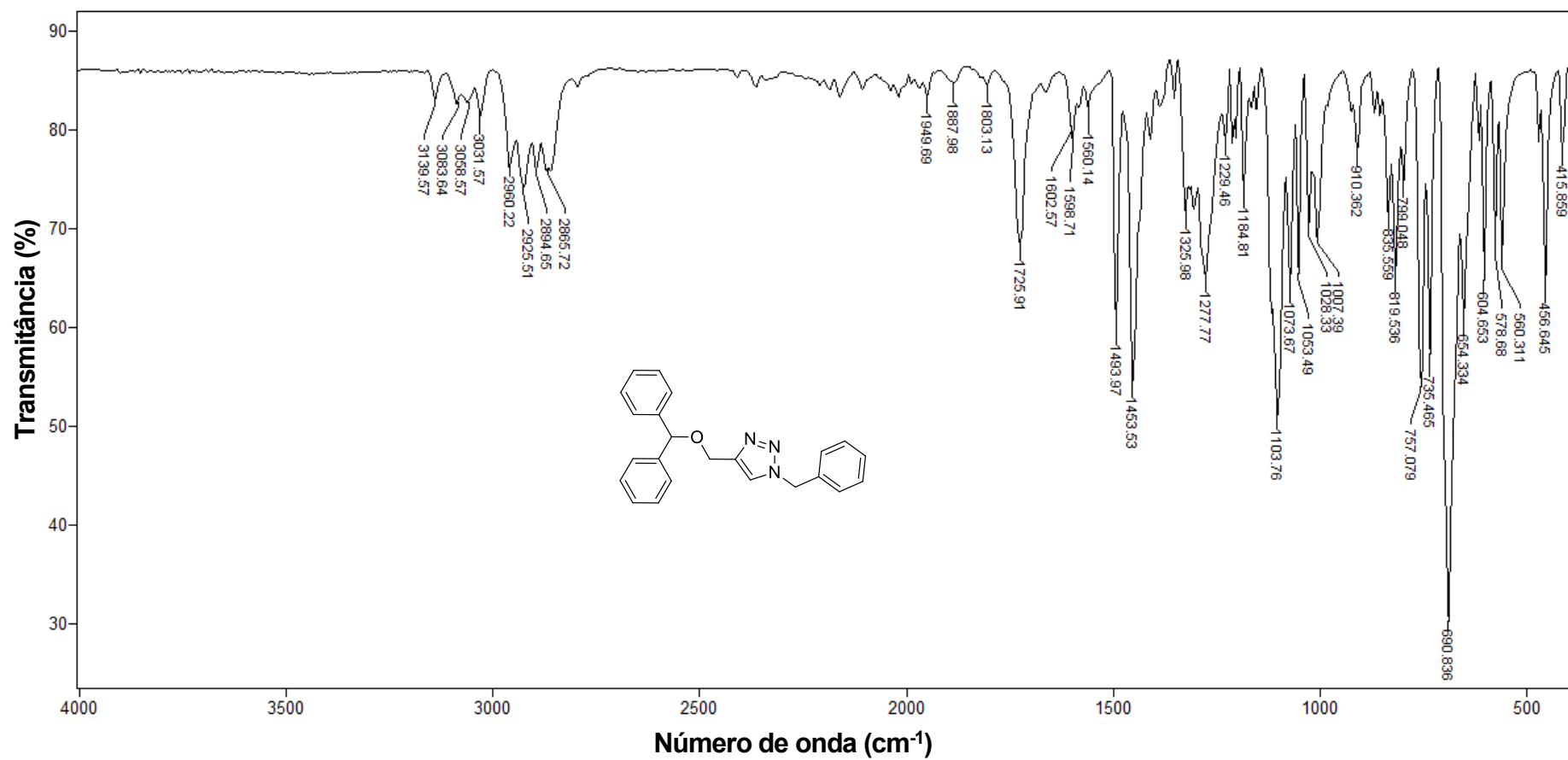


Figura 1 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 5a.

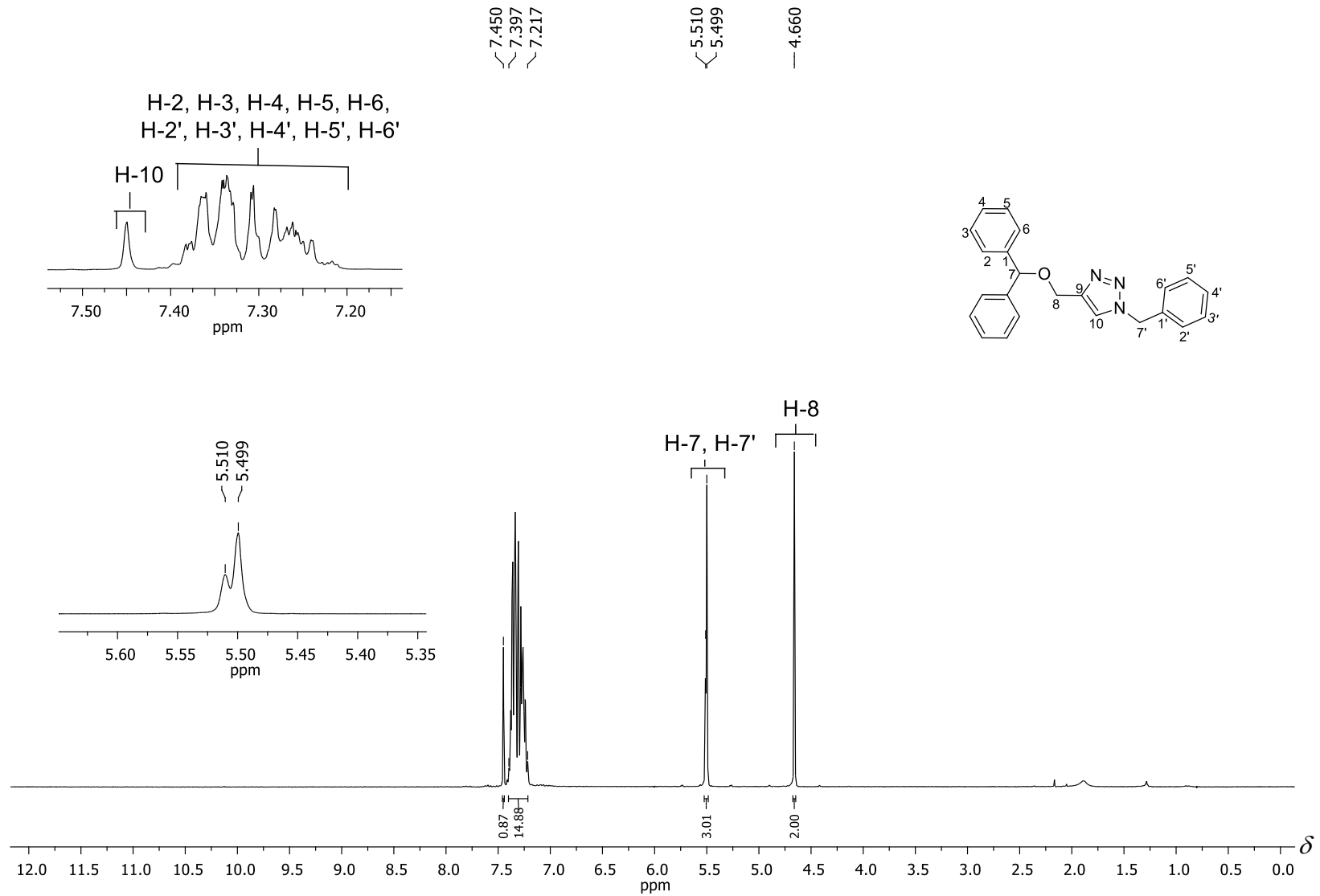


Figura 2 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

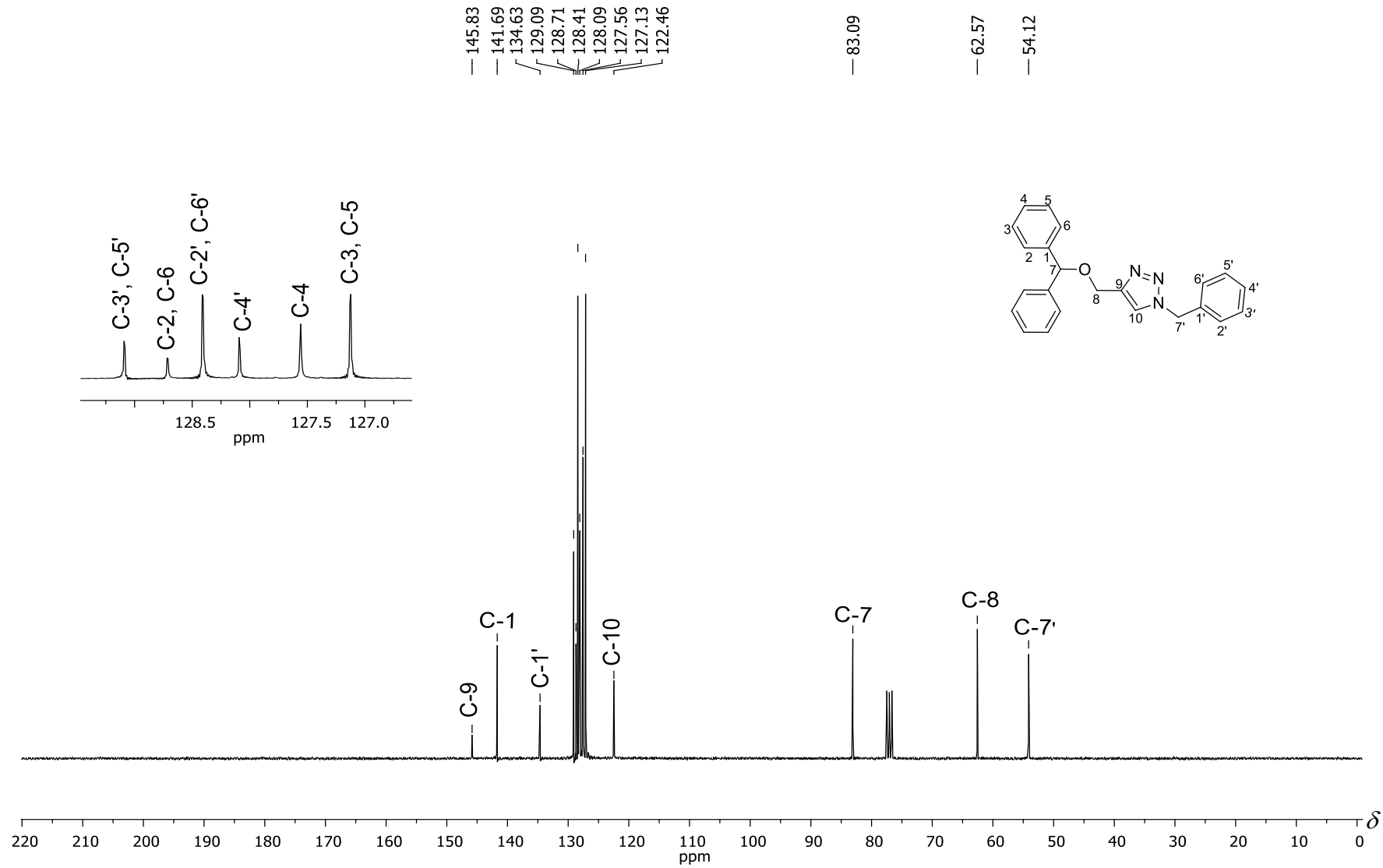


Figura 3 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

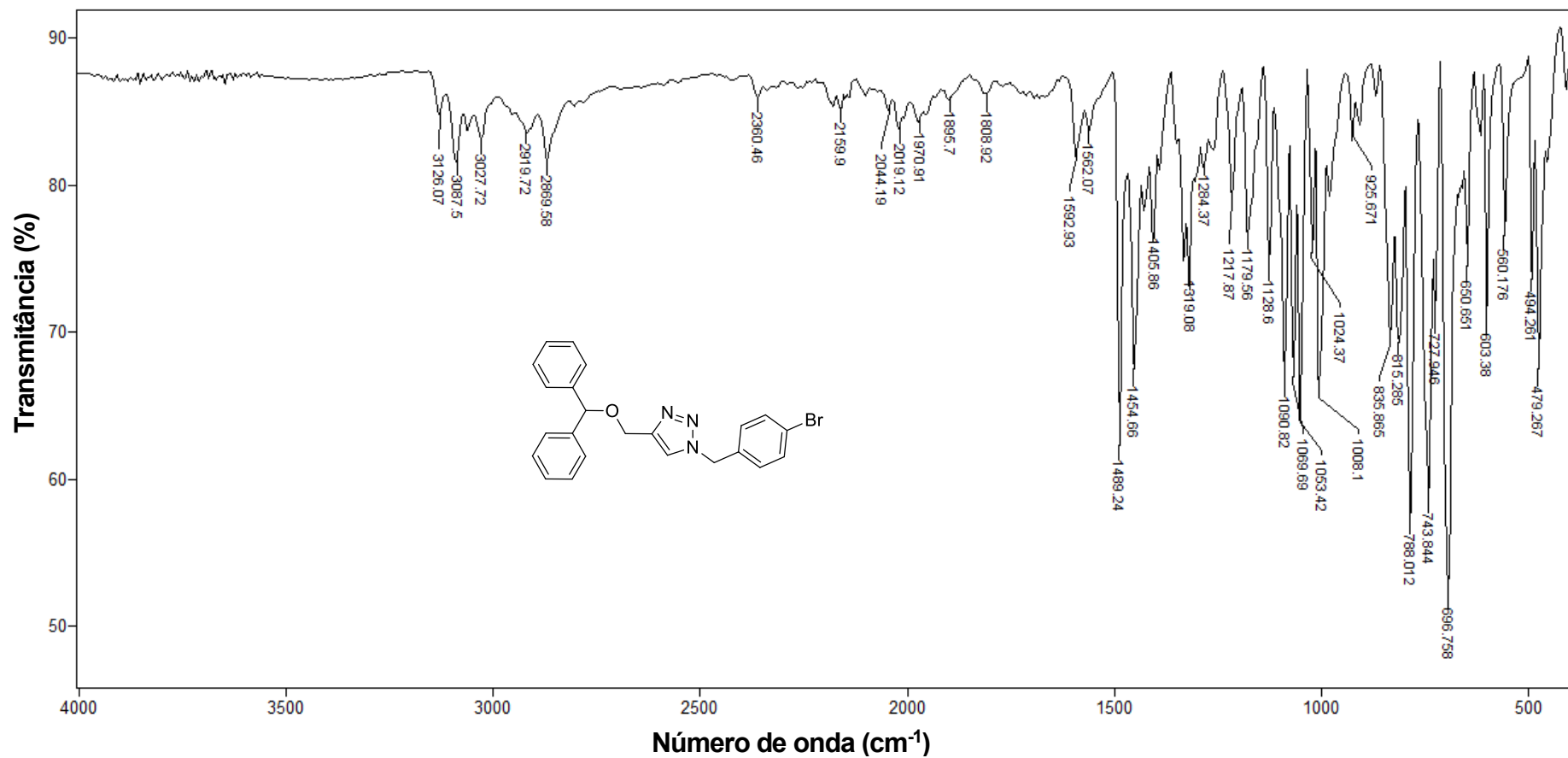


Figura 4 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5b**.

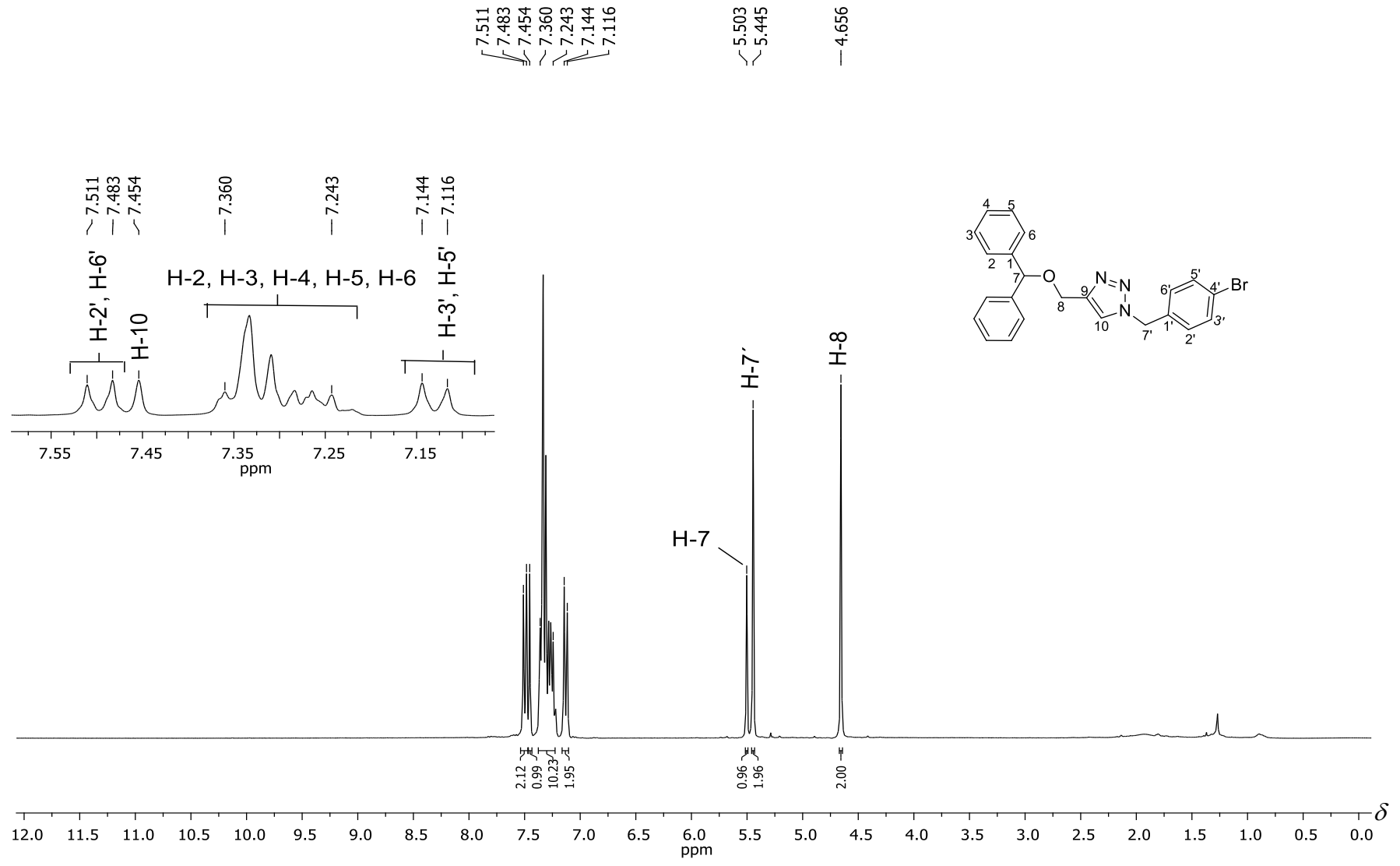


Figura 5 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

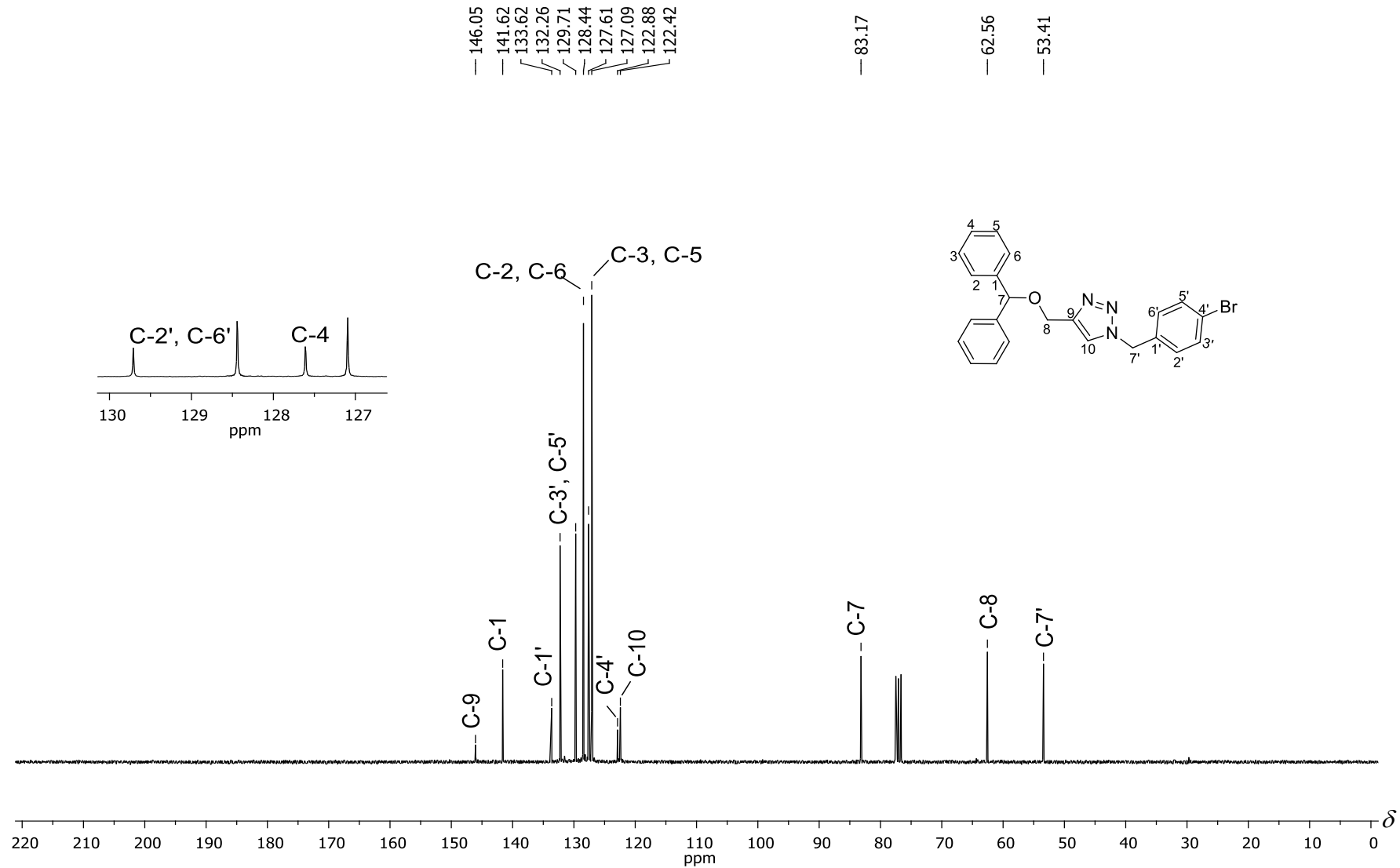


Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

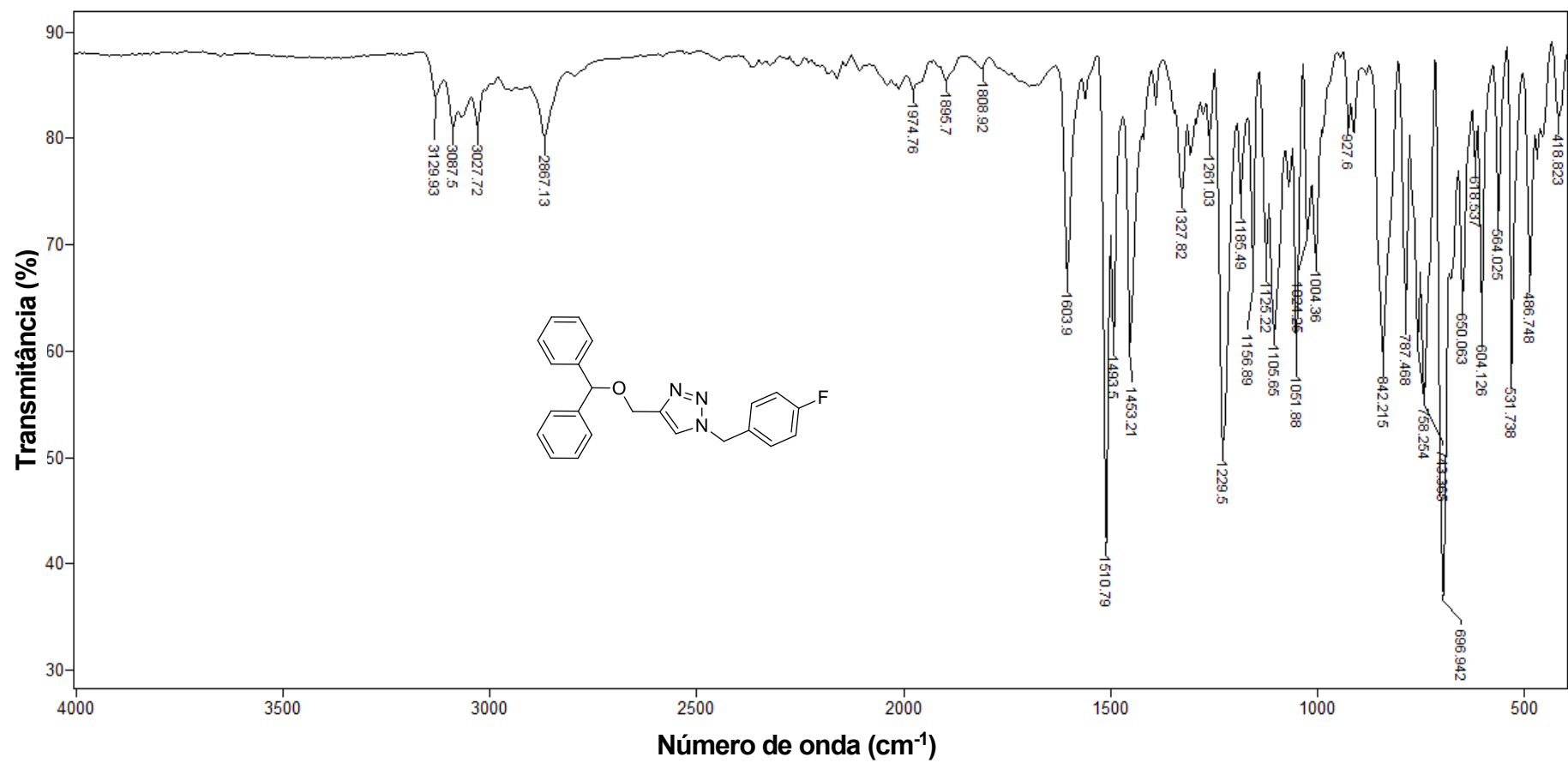


Figura 7 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 5c.

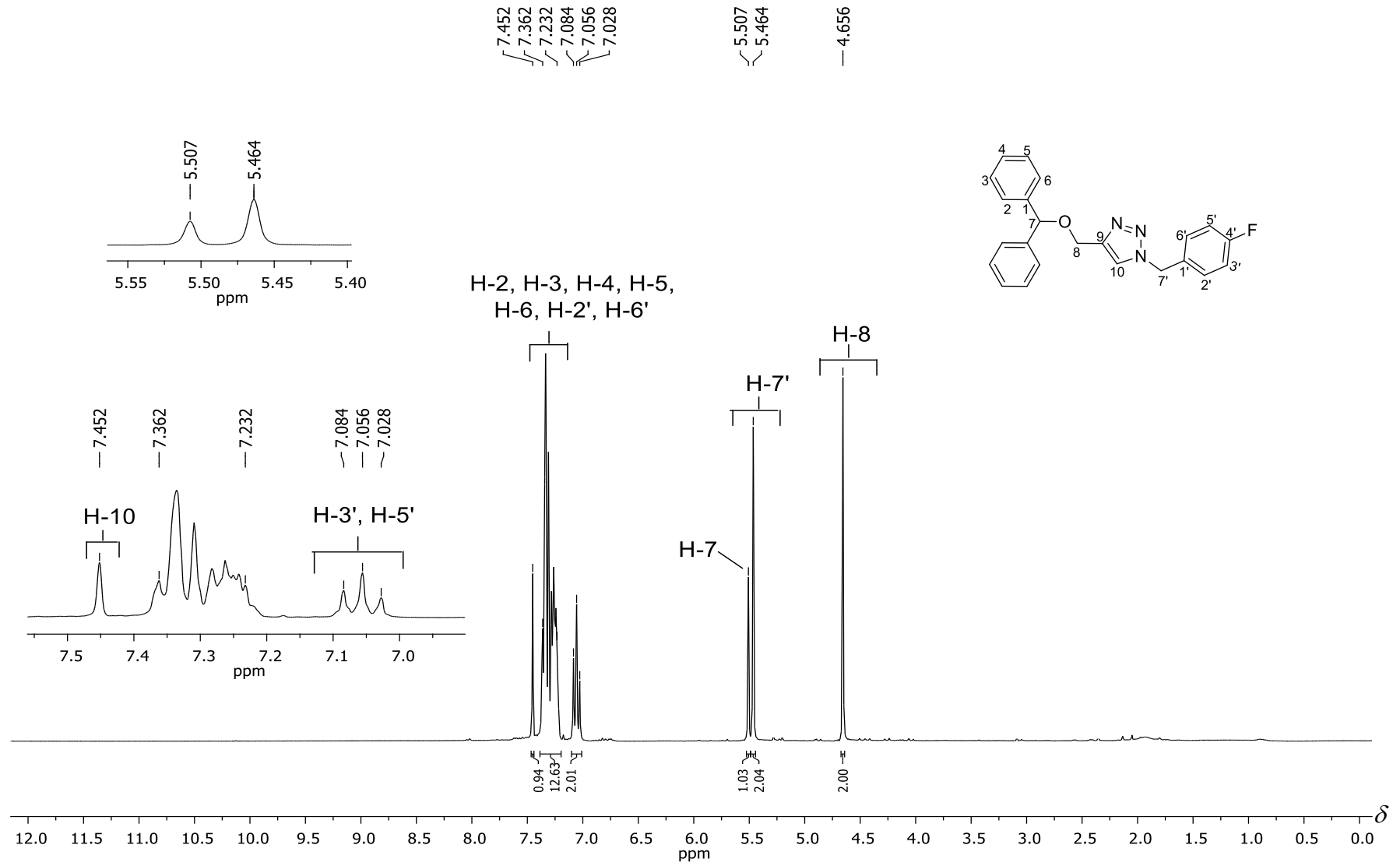


Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

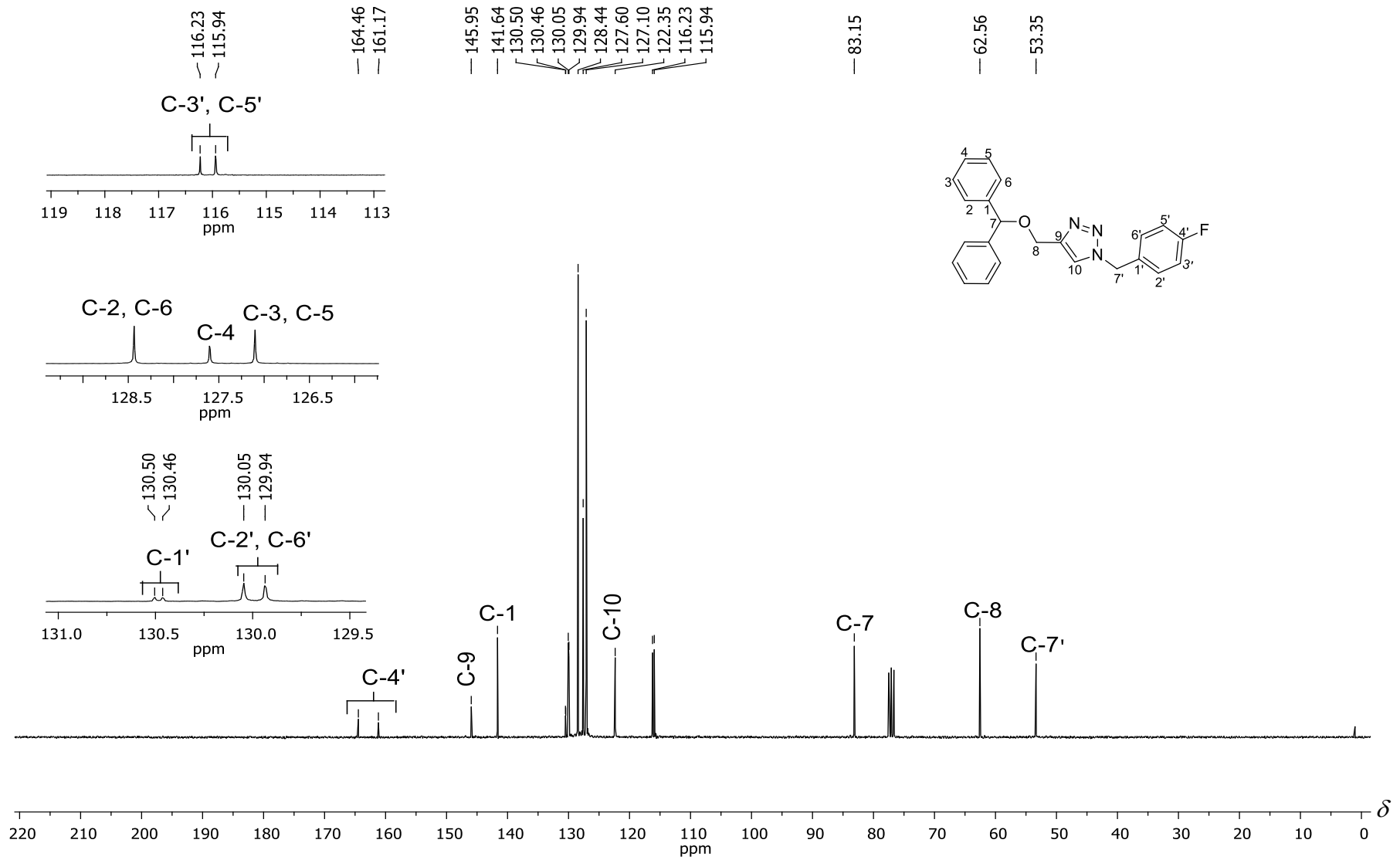


Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

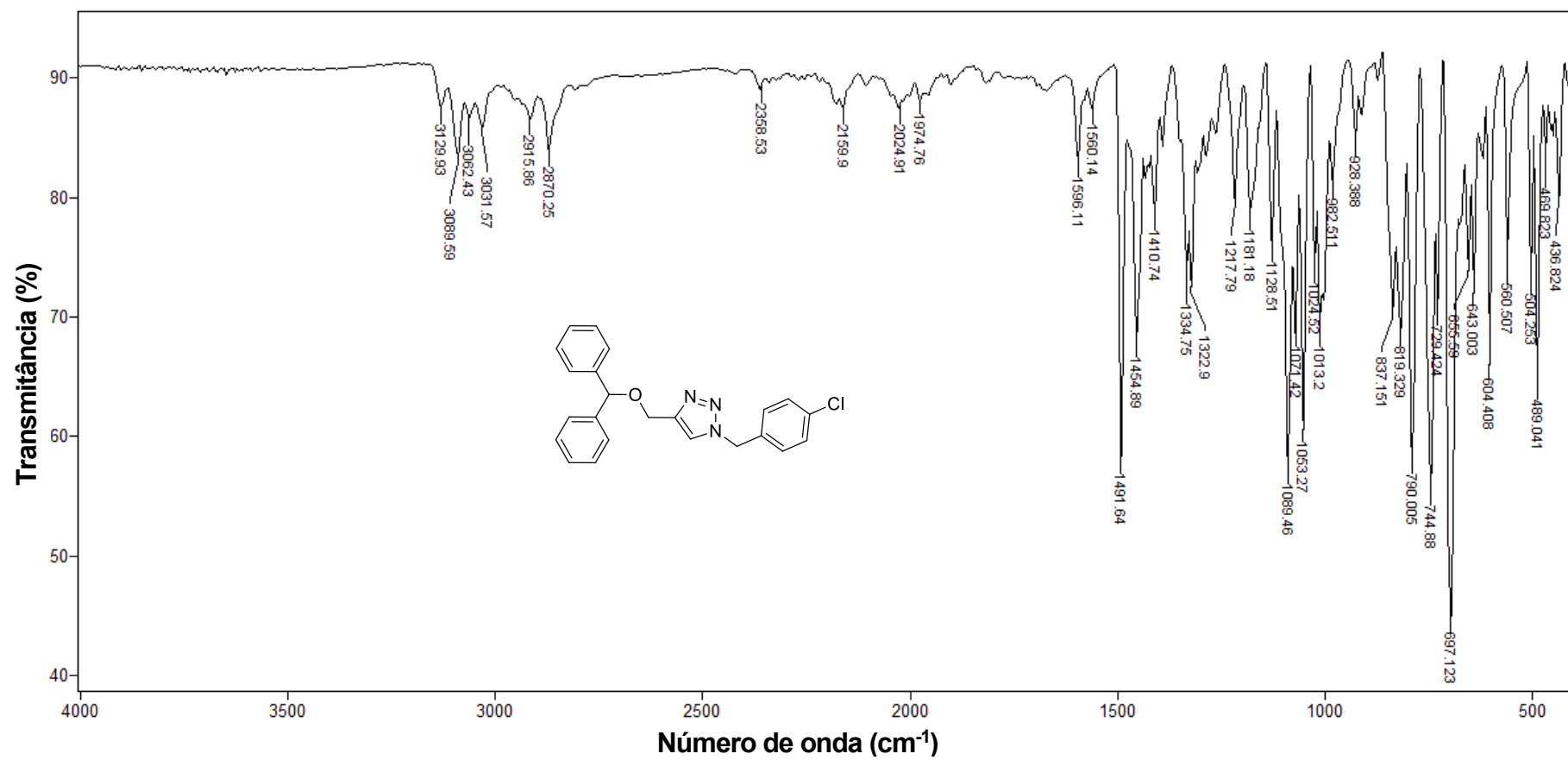


Figura 10 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5d**.

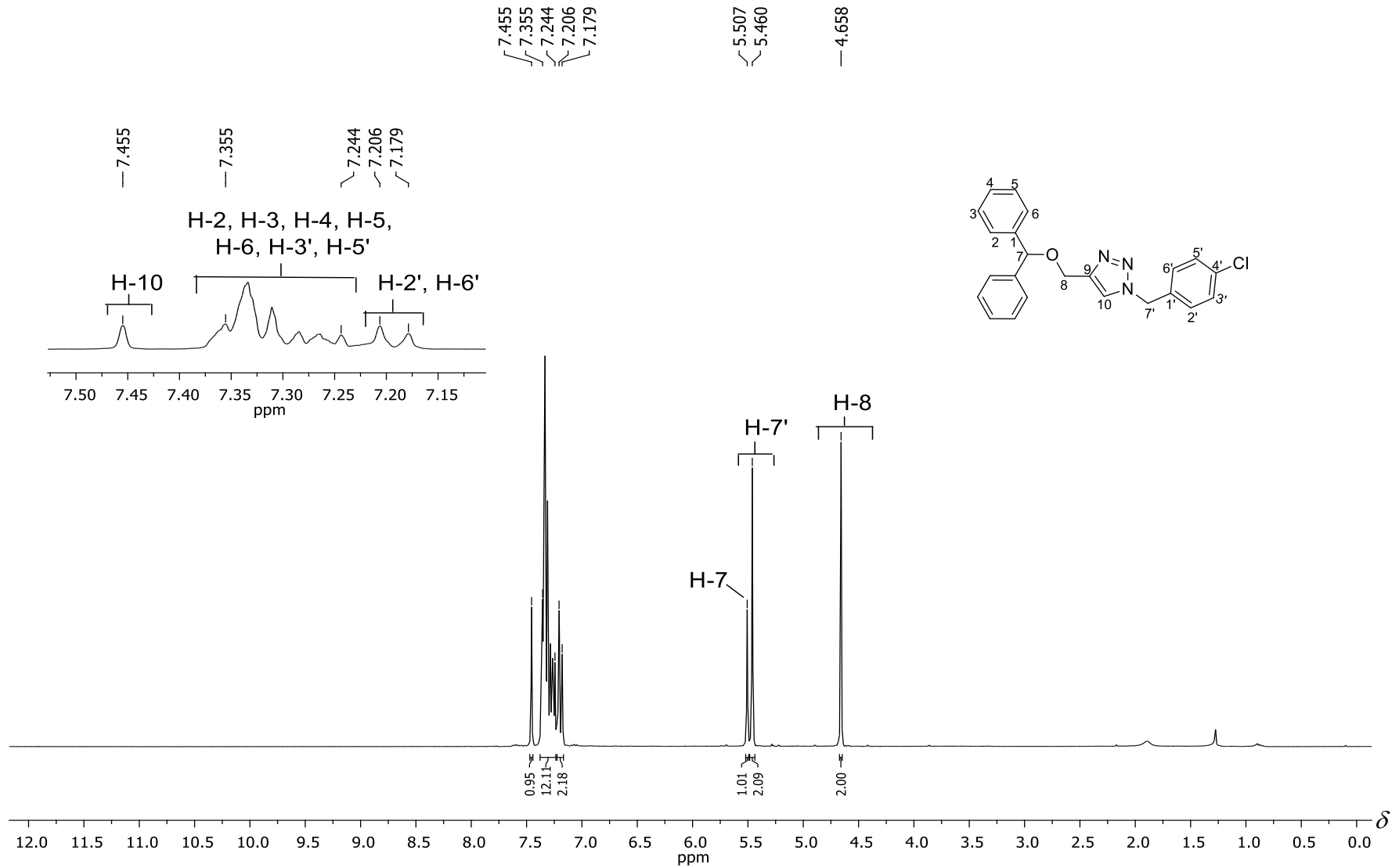


Figura 11 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5d**.

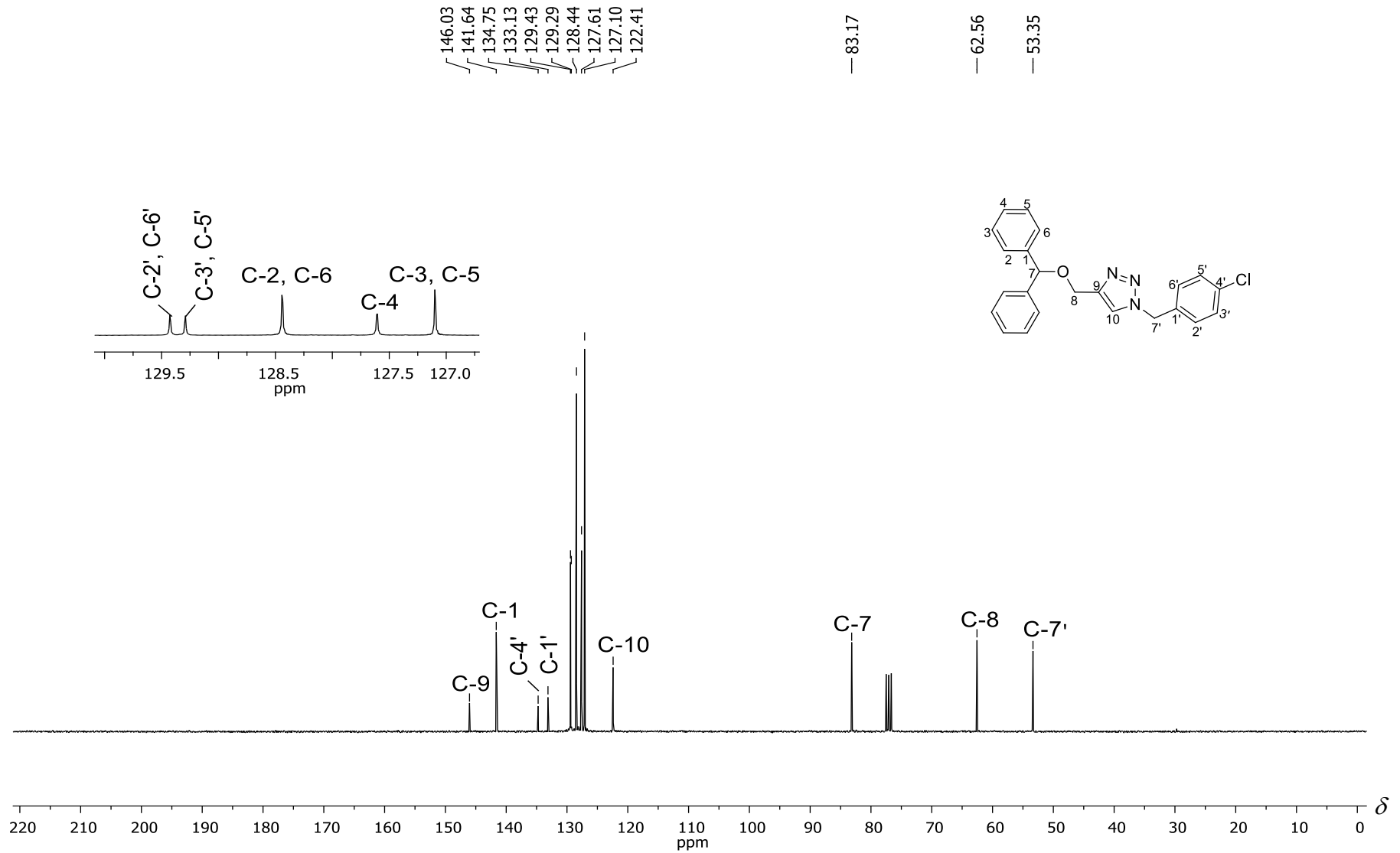


Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

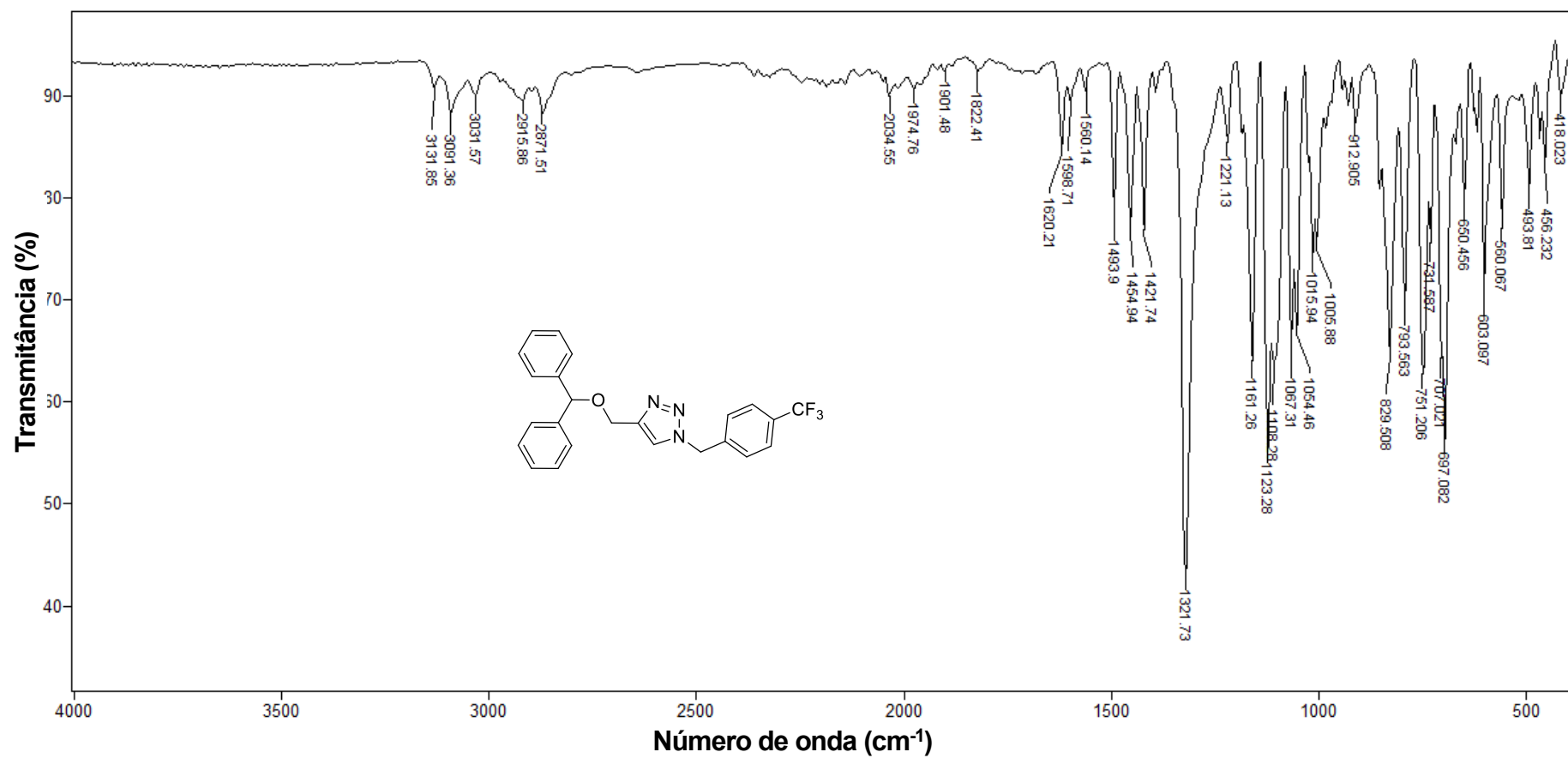


Figura 13 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5e**.

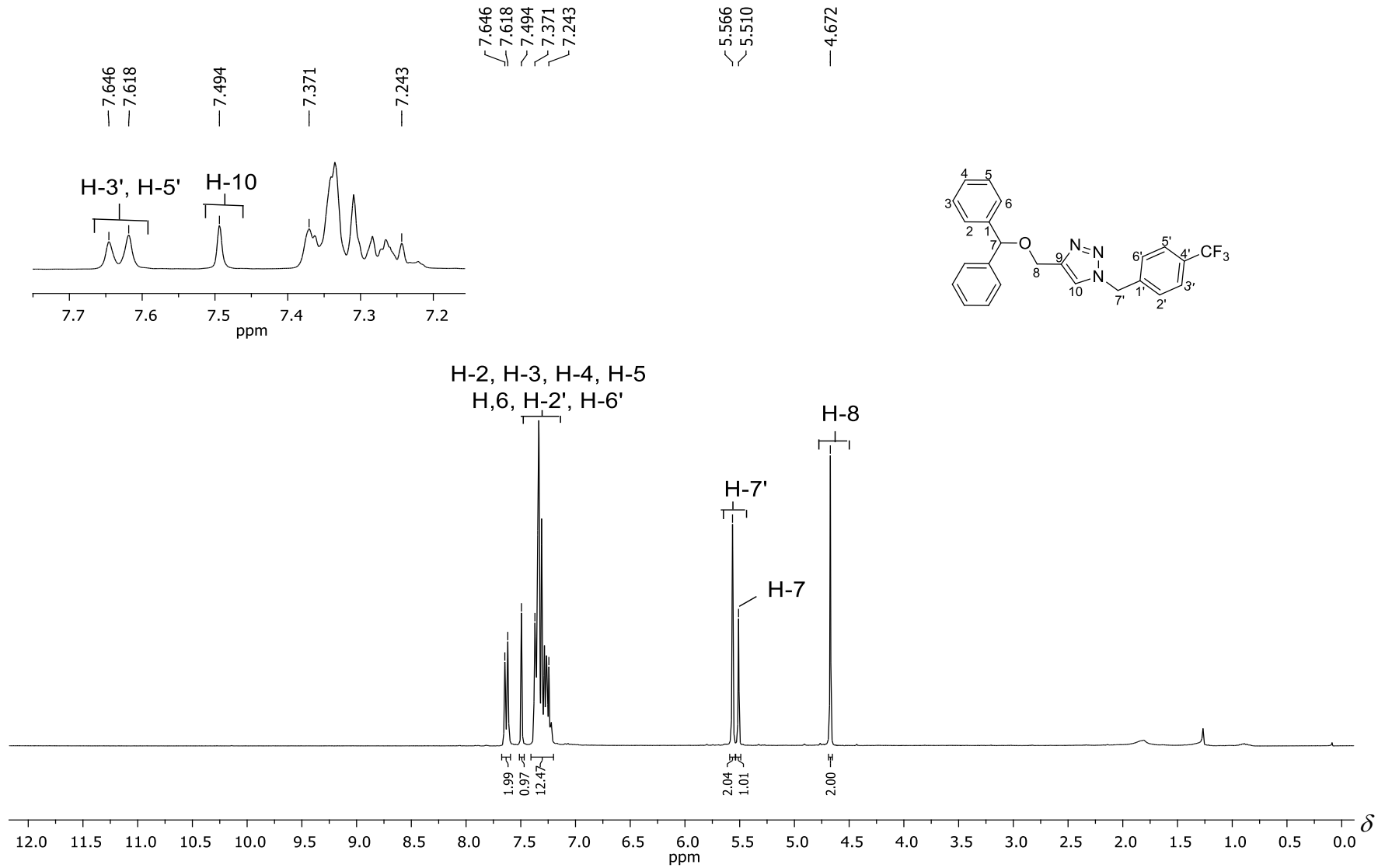


Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

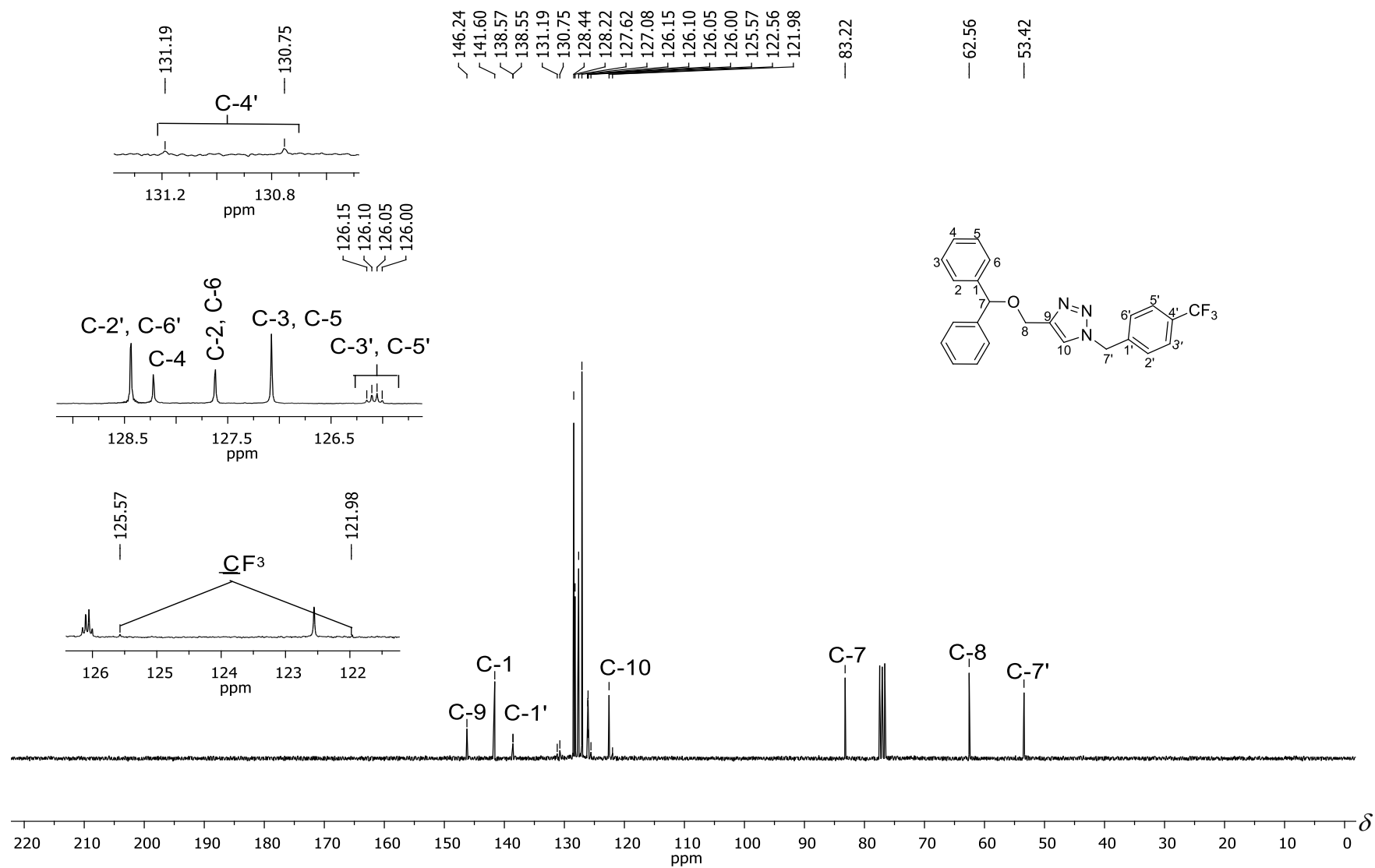


Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

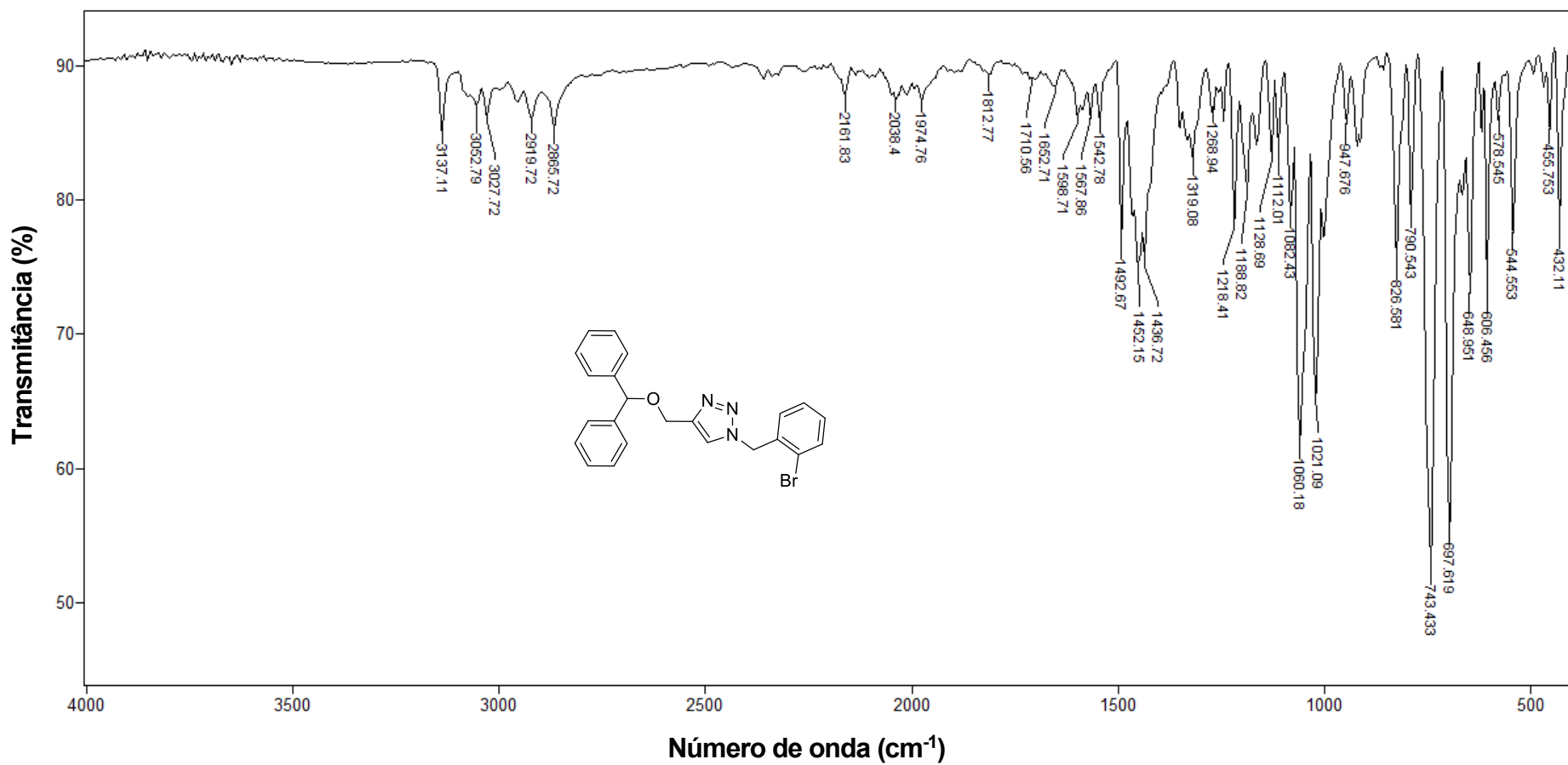


Figura 16 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 5f.

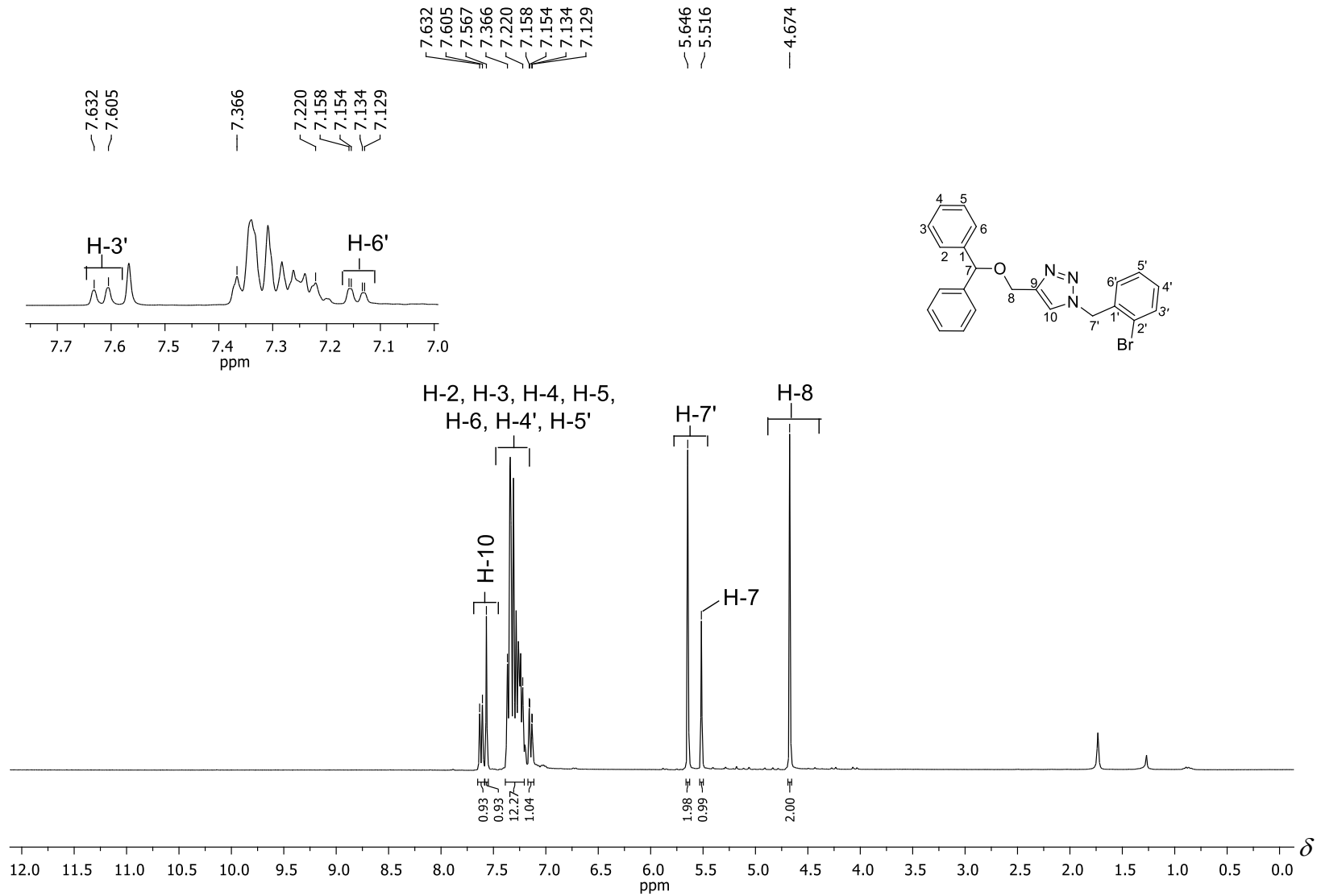


Figura 17 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5f**.

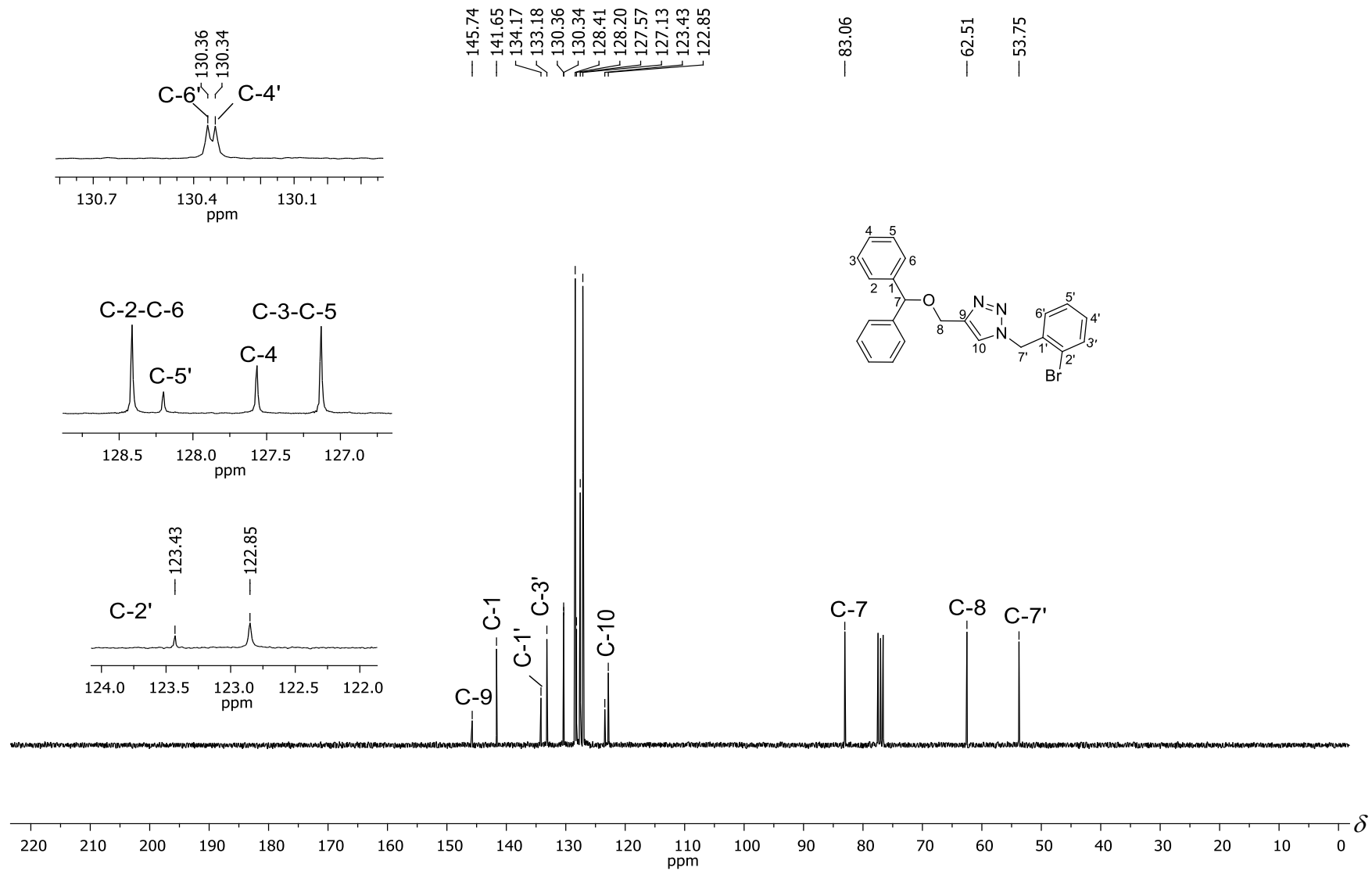


Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5f**.

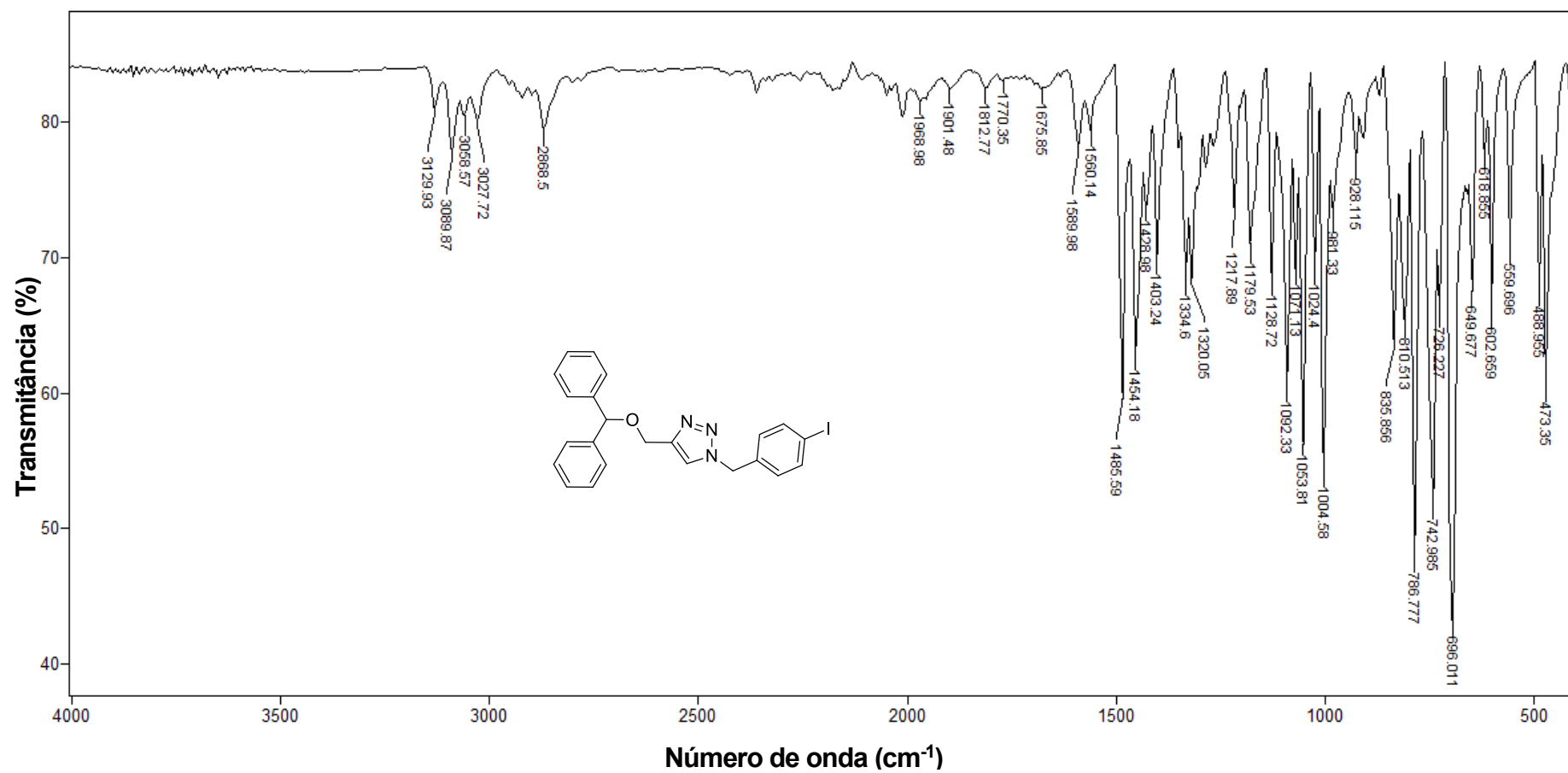


Figura 19 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5g**.

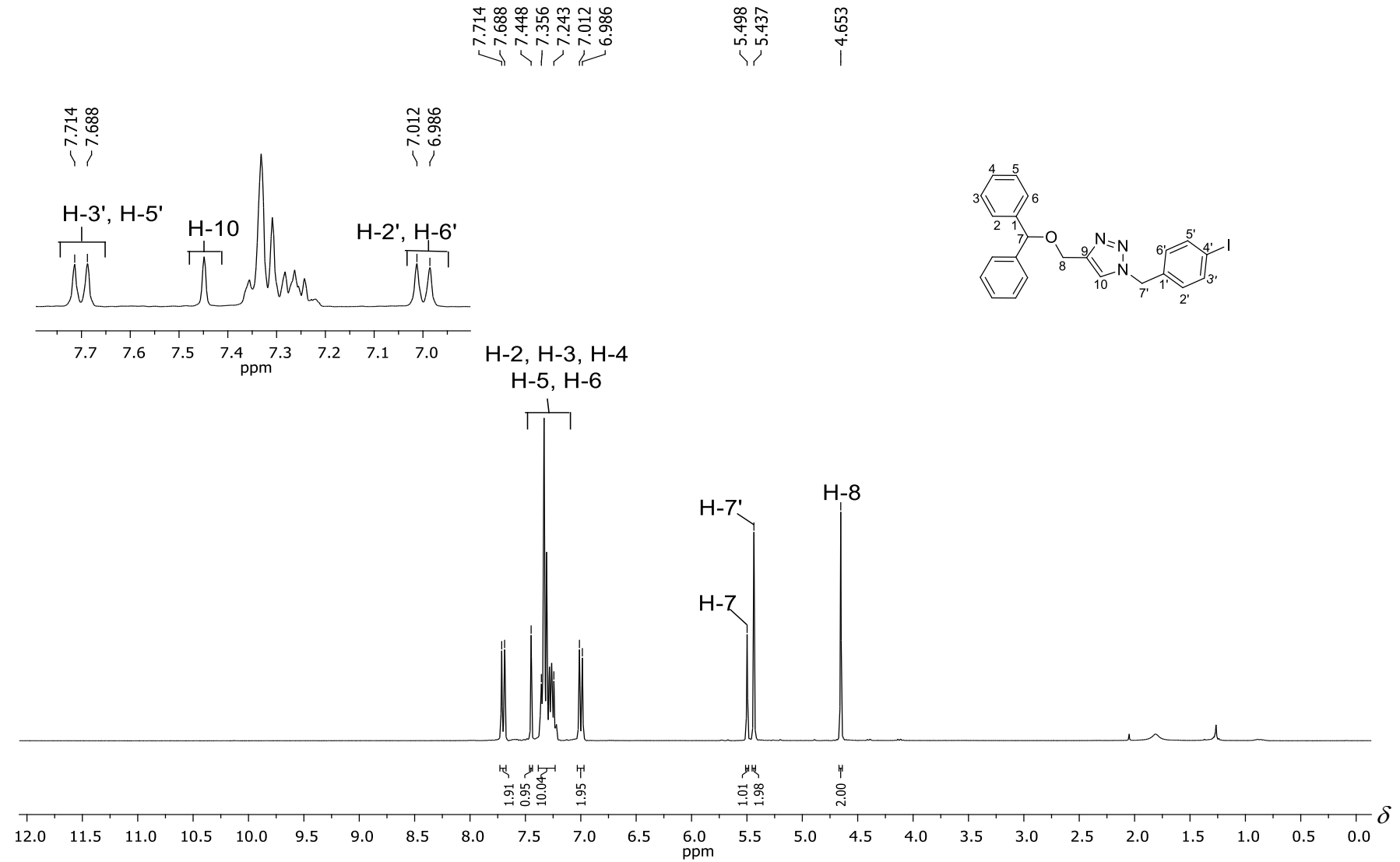


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

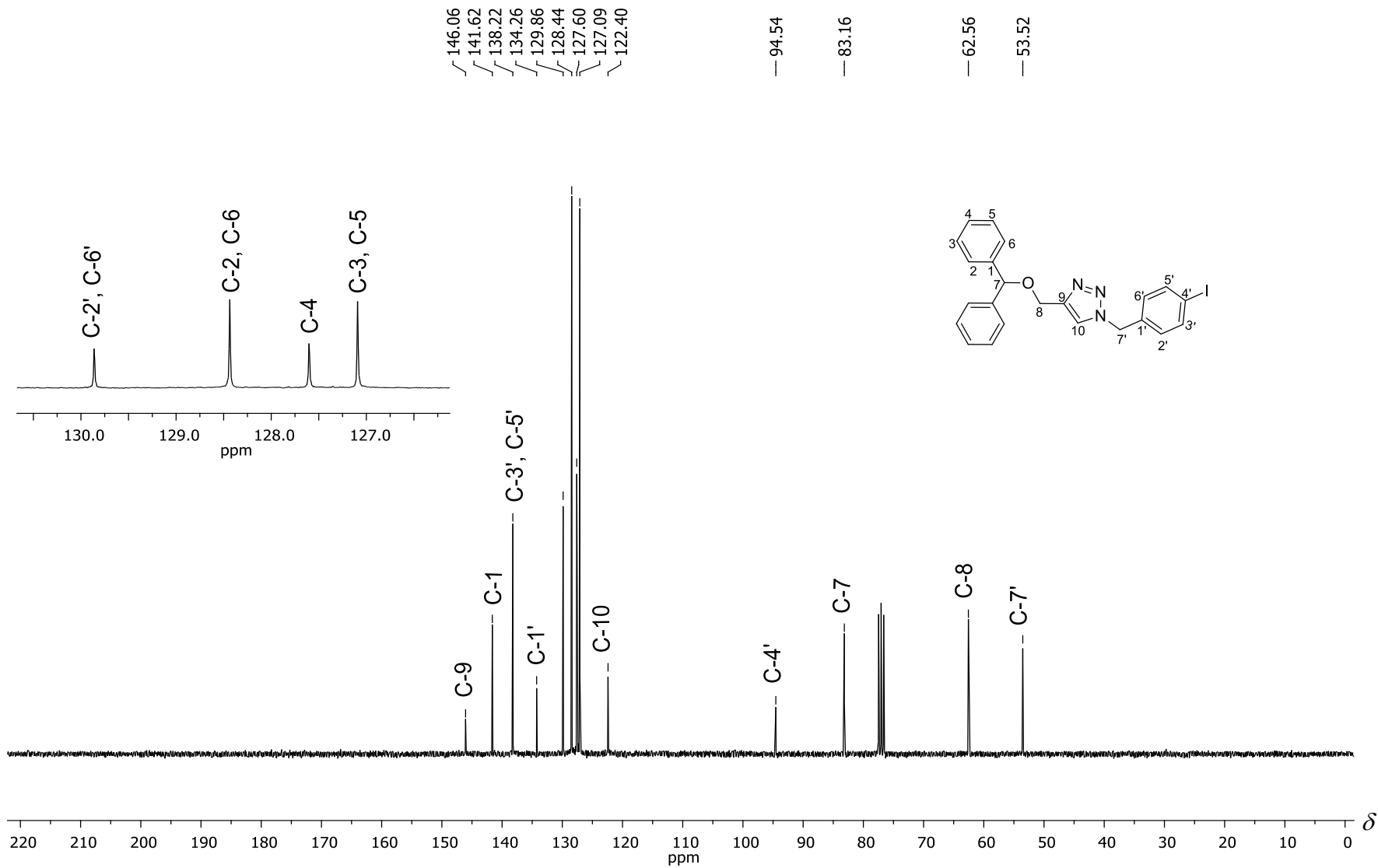


Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

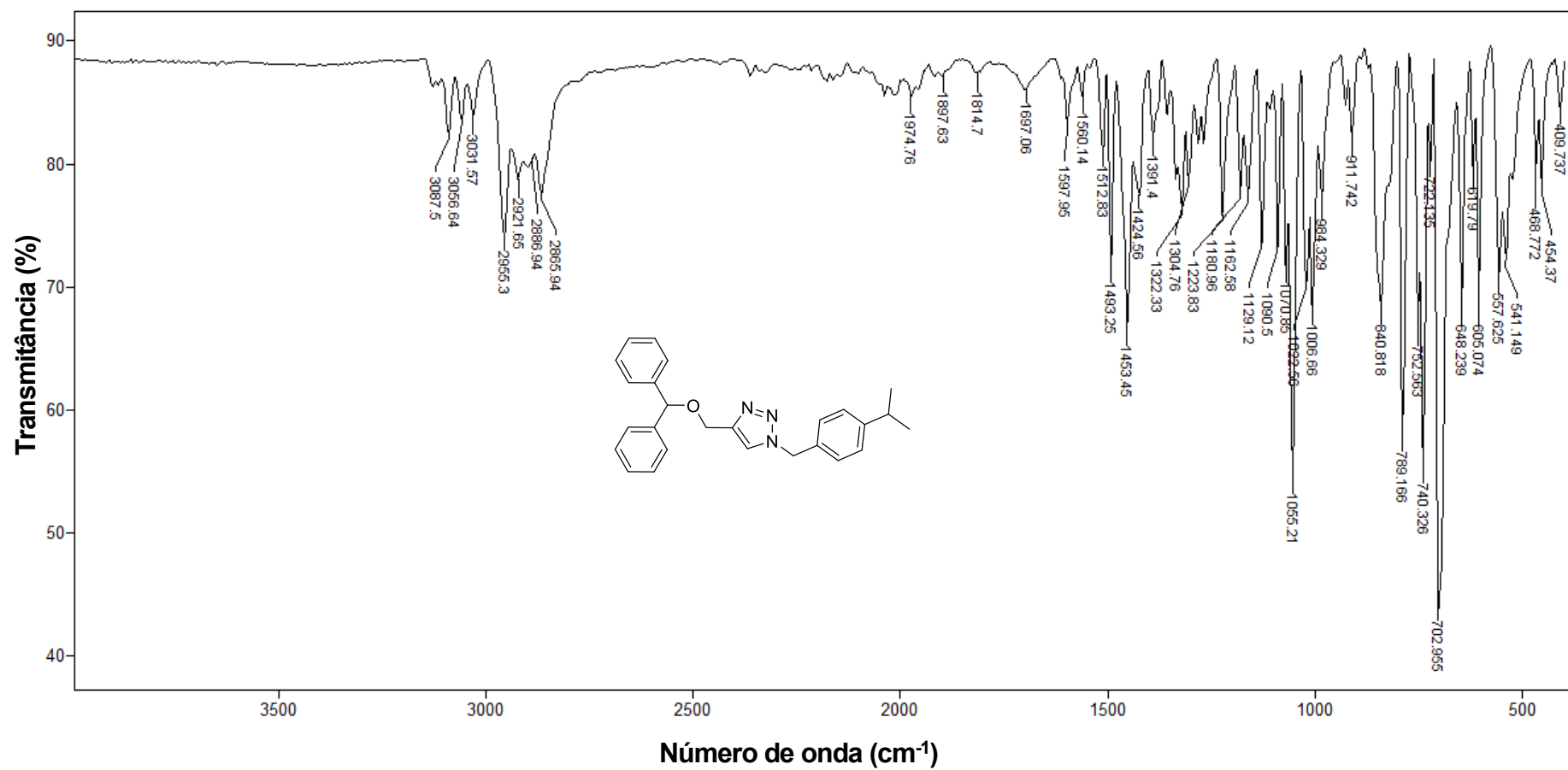


Figura 22 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5h**.

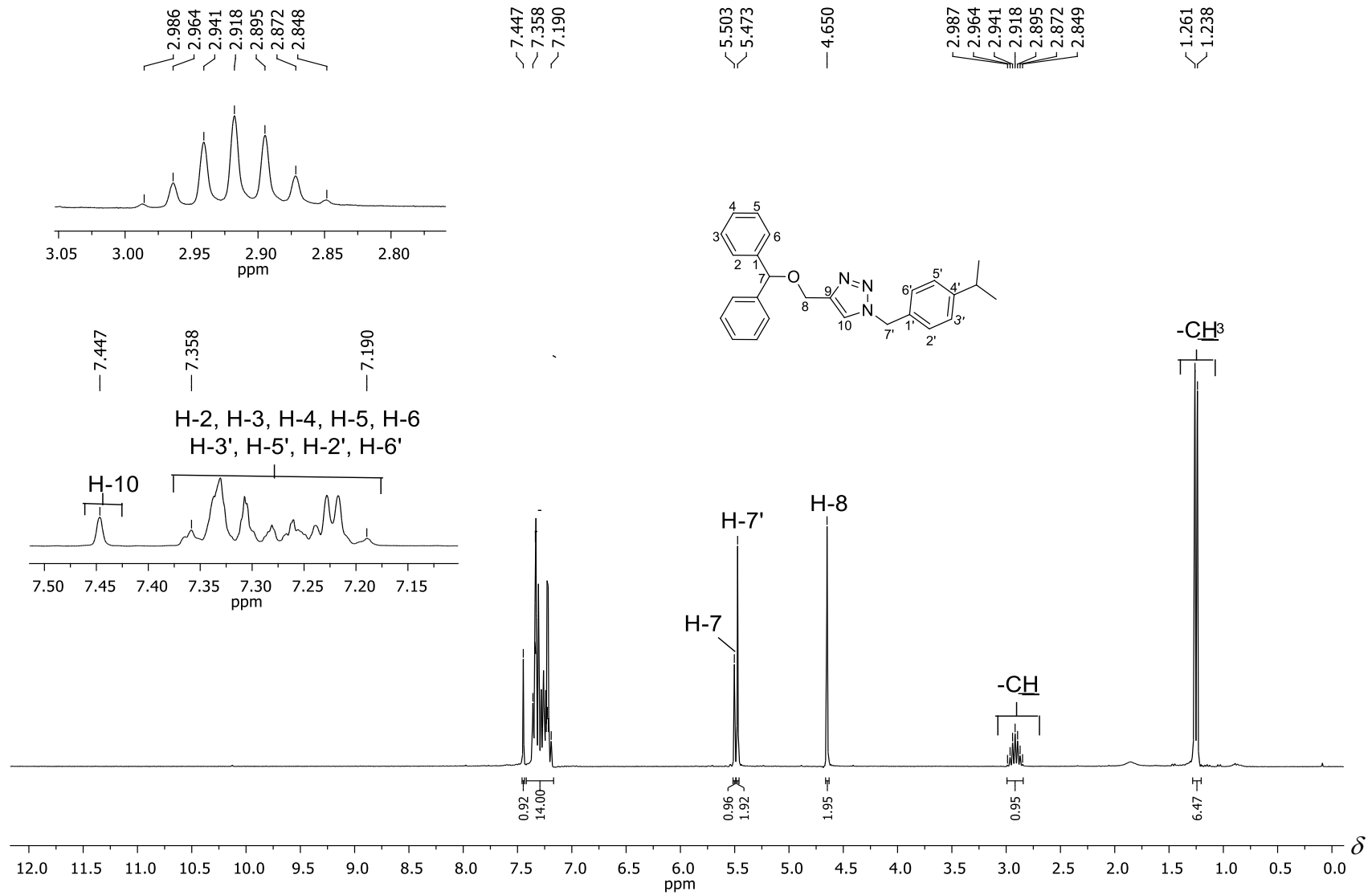


Figura 23 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5h**.

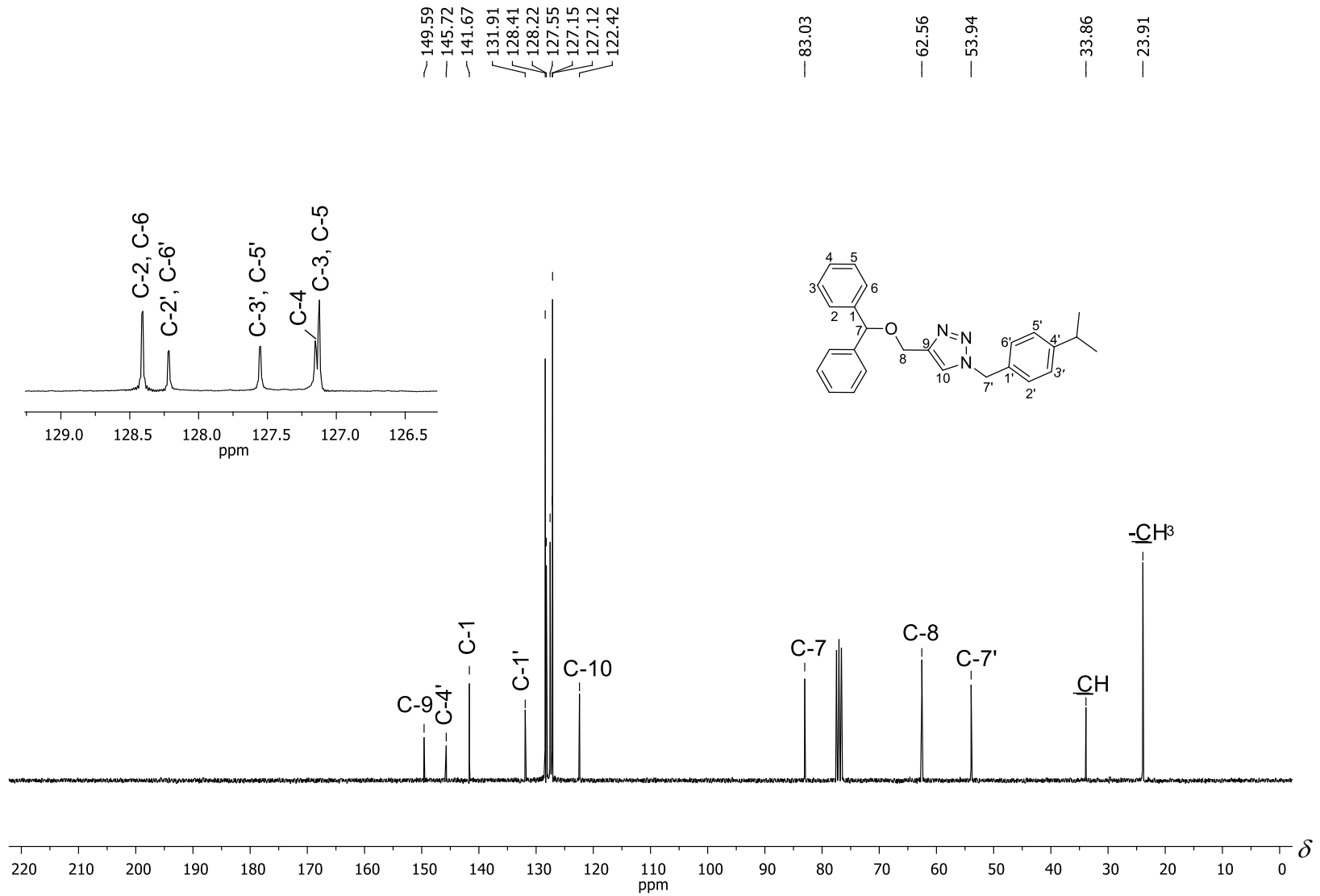


Figura 24 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5h**.

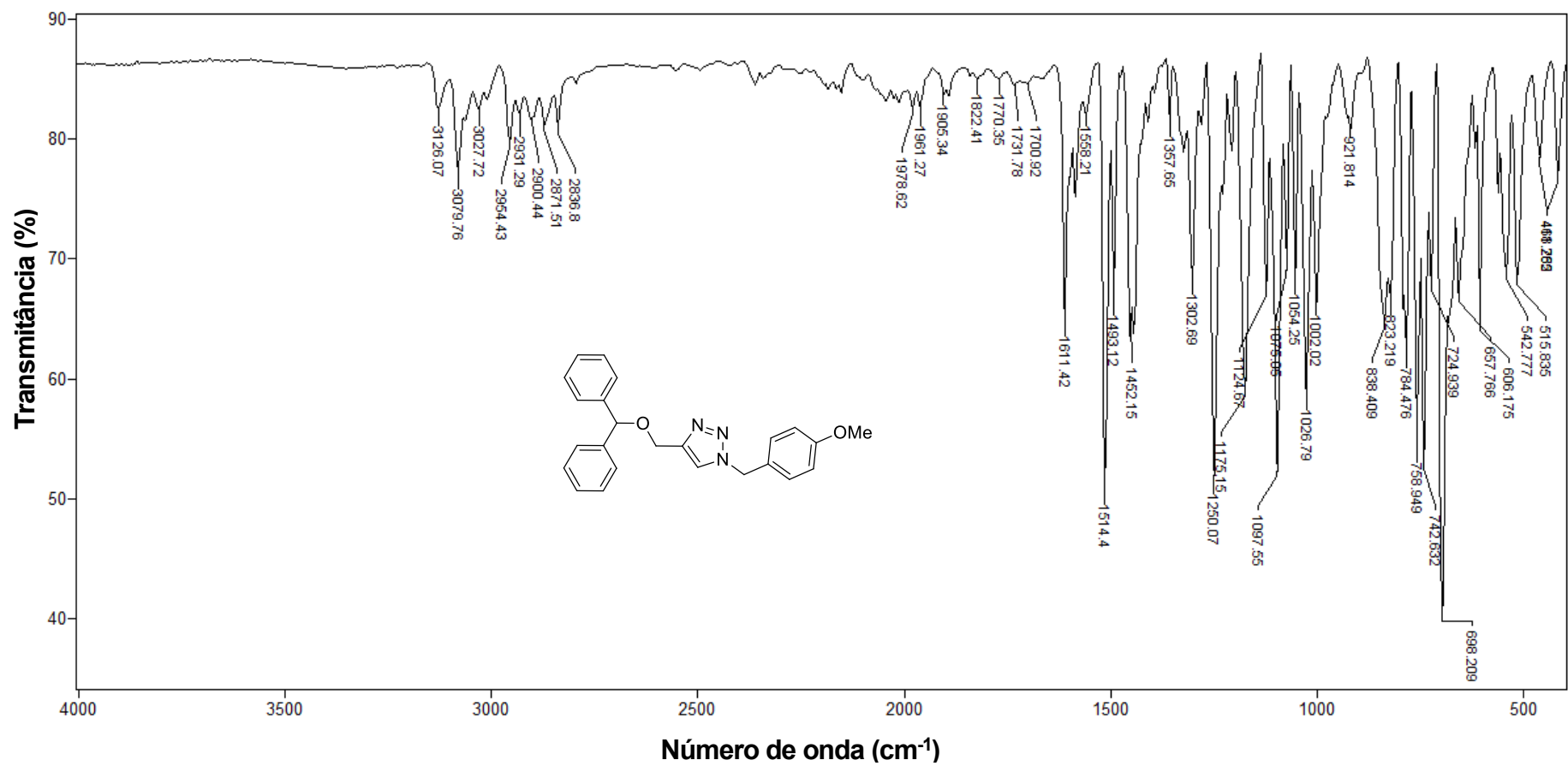


Figura 25 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5i**.

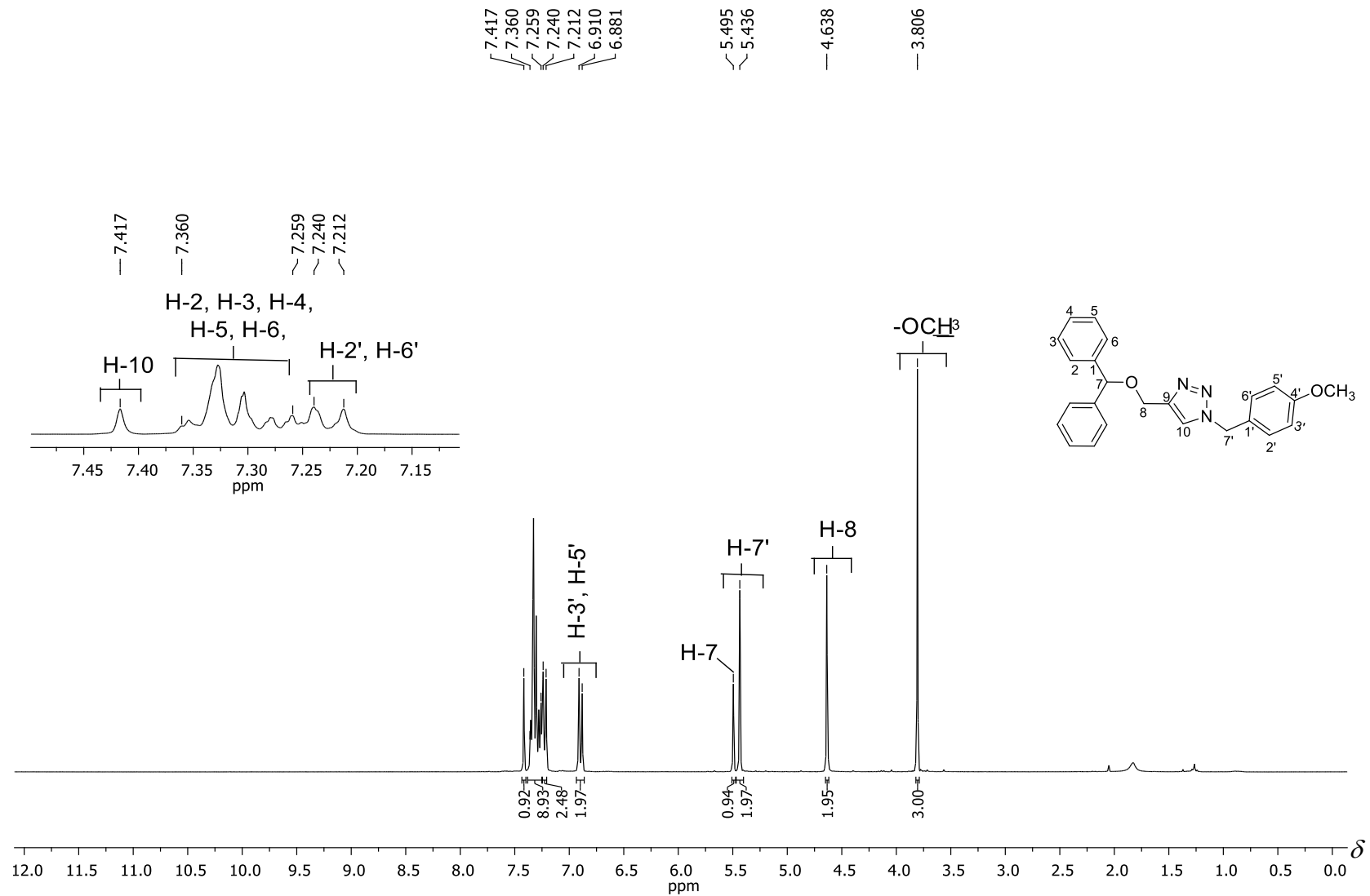


Figura 26 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5i**.

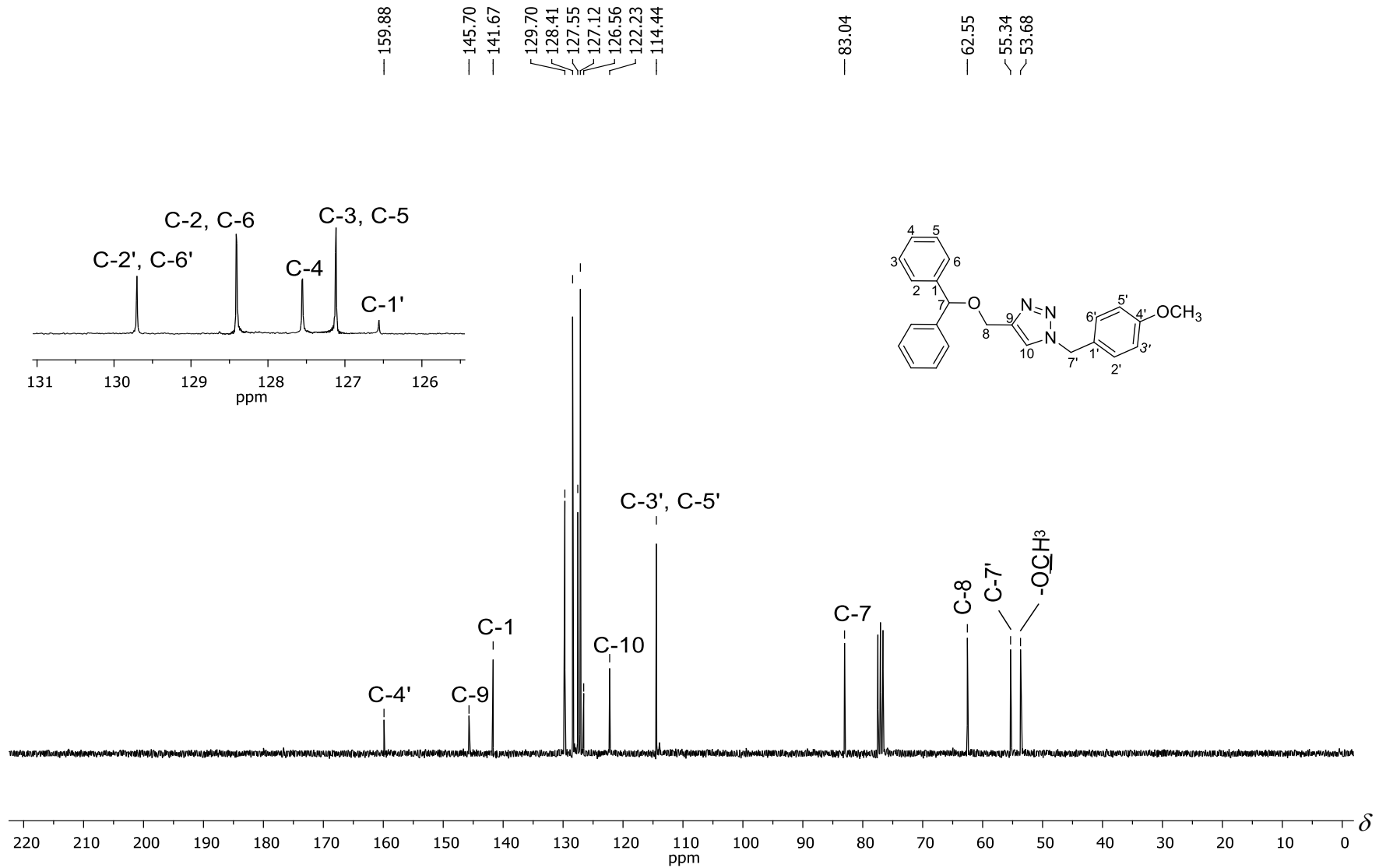


Figura 27 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5i**.

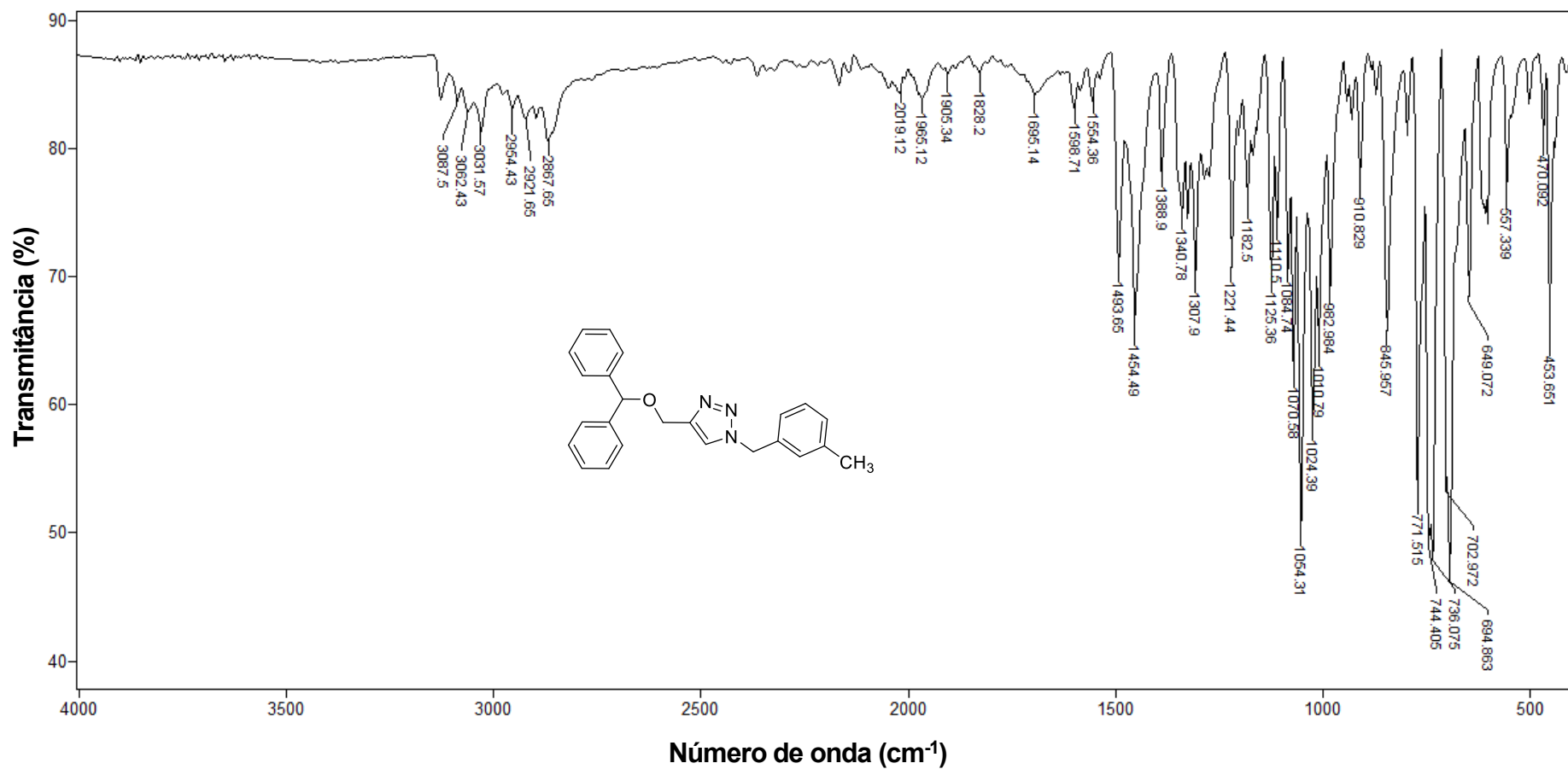


Figura 28 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 5j.

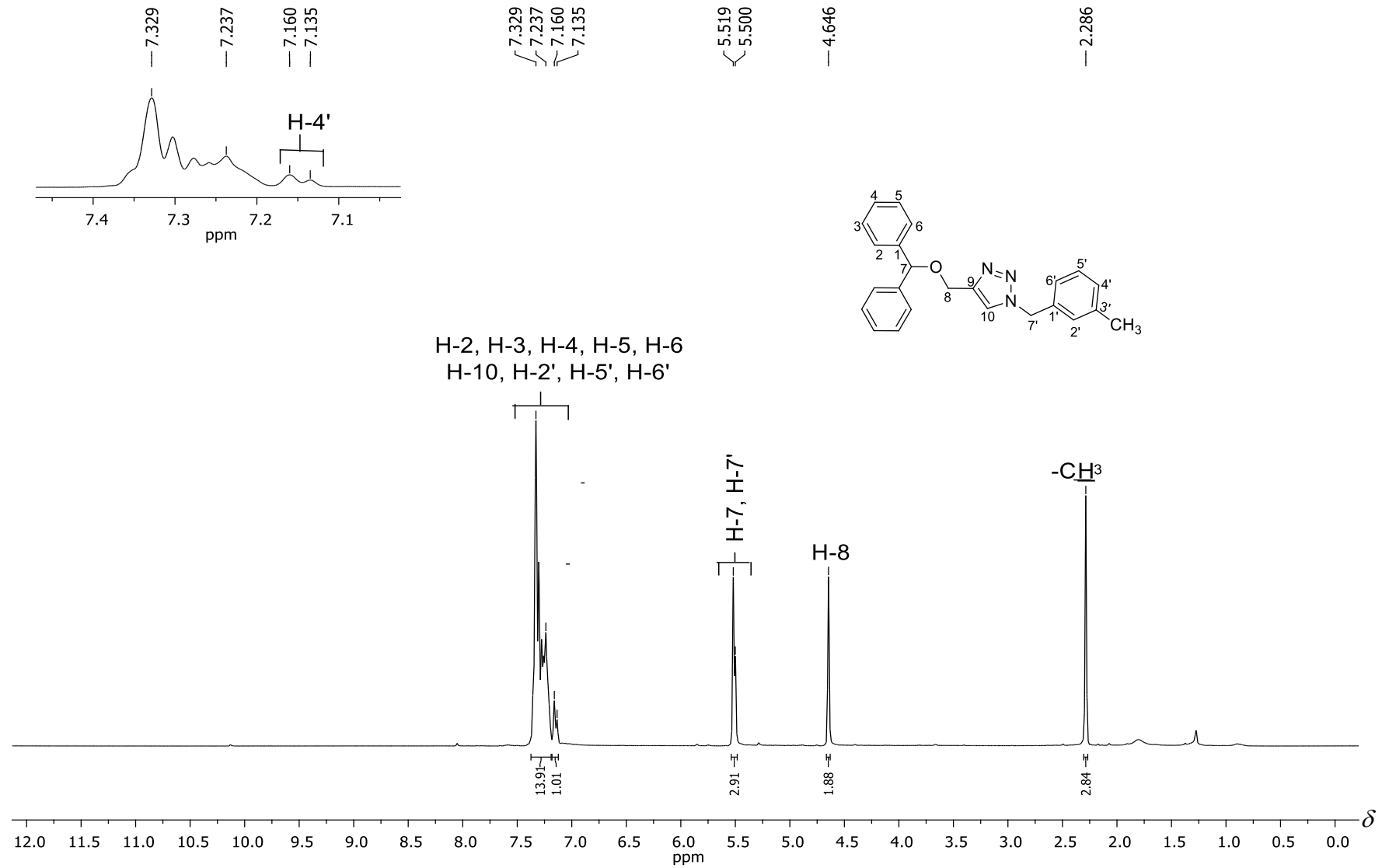


Figura 29 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5j**.

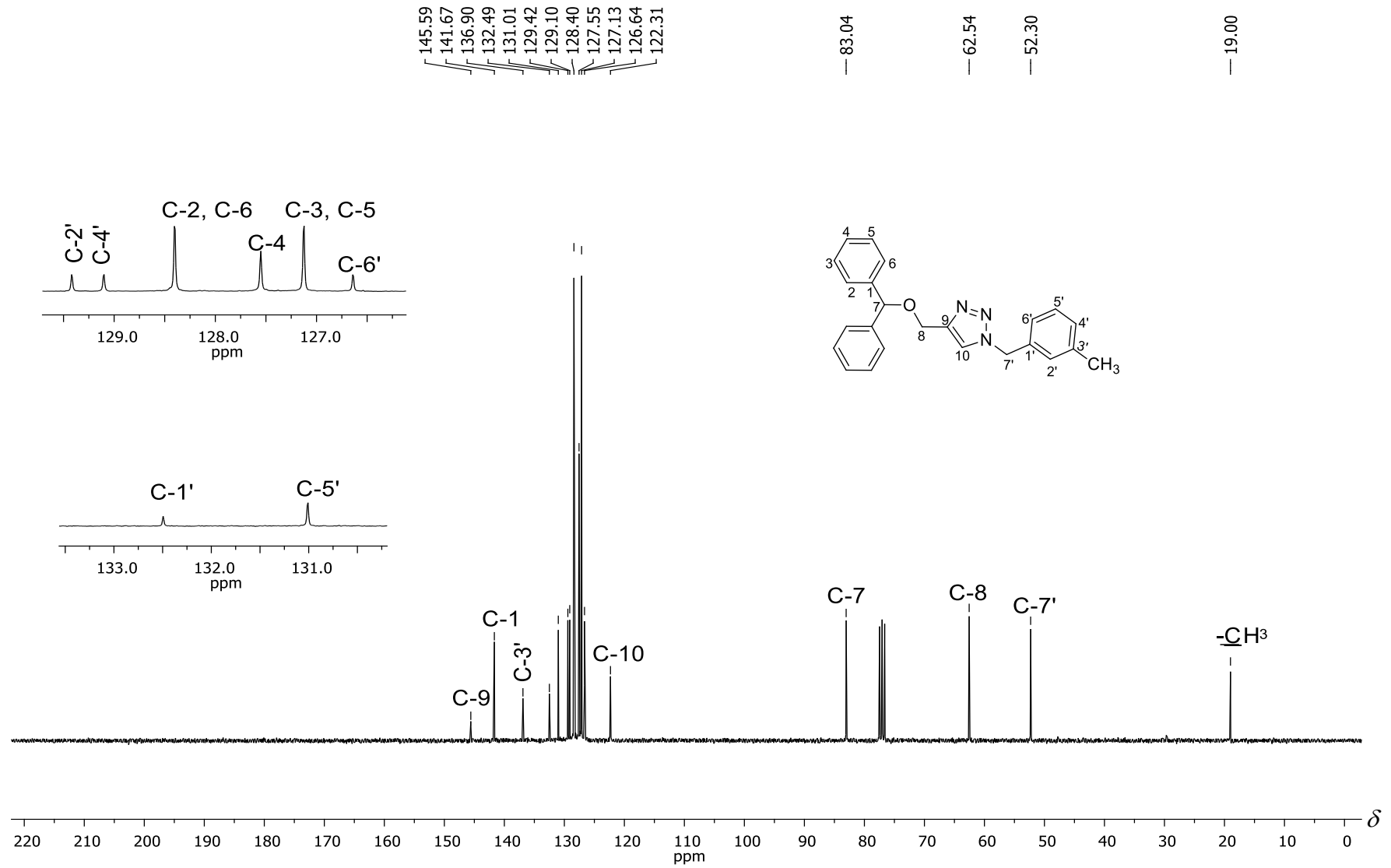


Figura 30 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5j**.

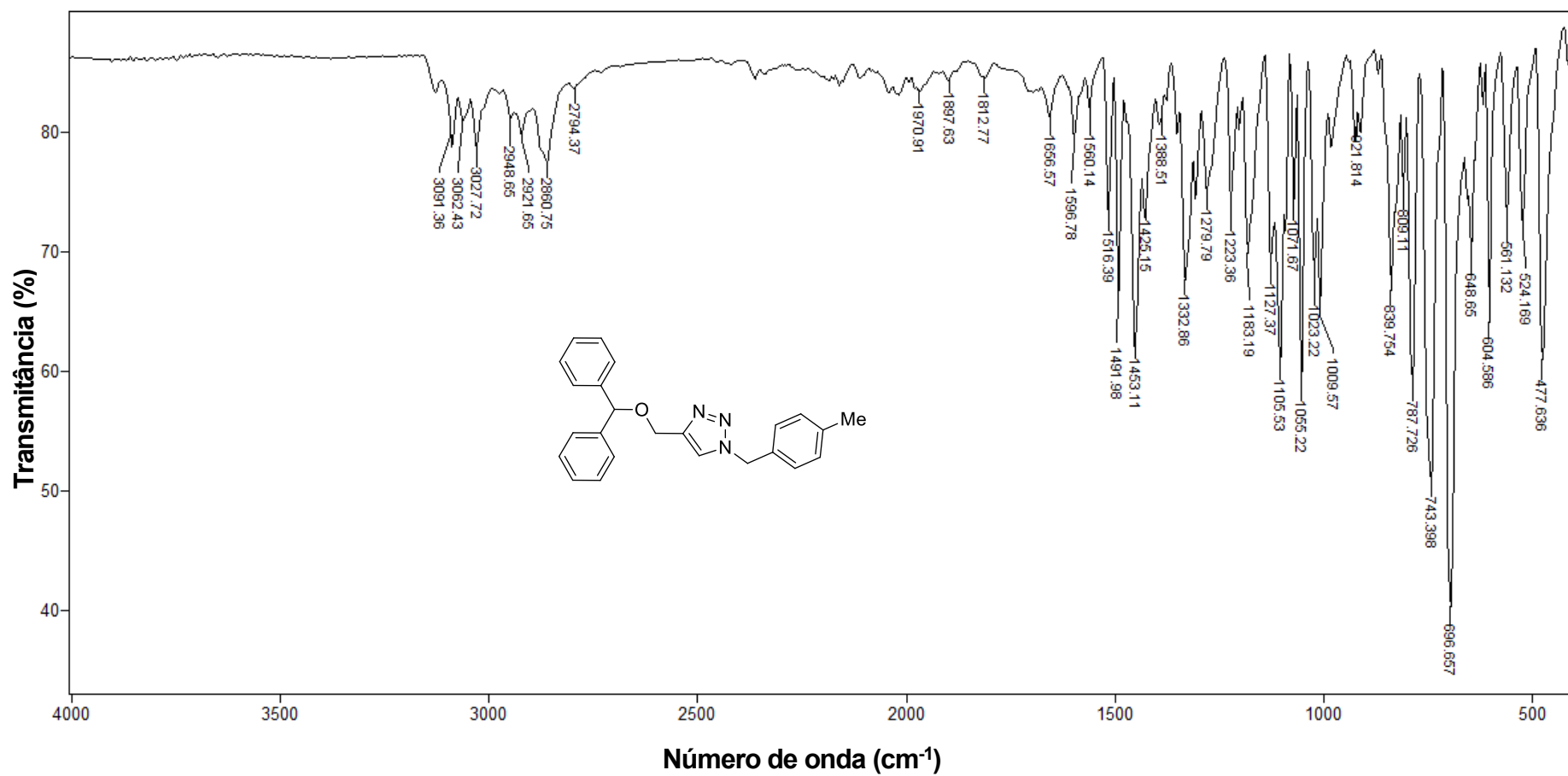


Figura 31- Espectro no infravermelho (ATR) do composto 5I.

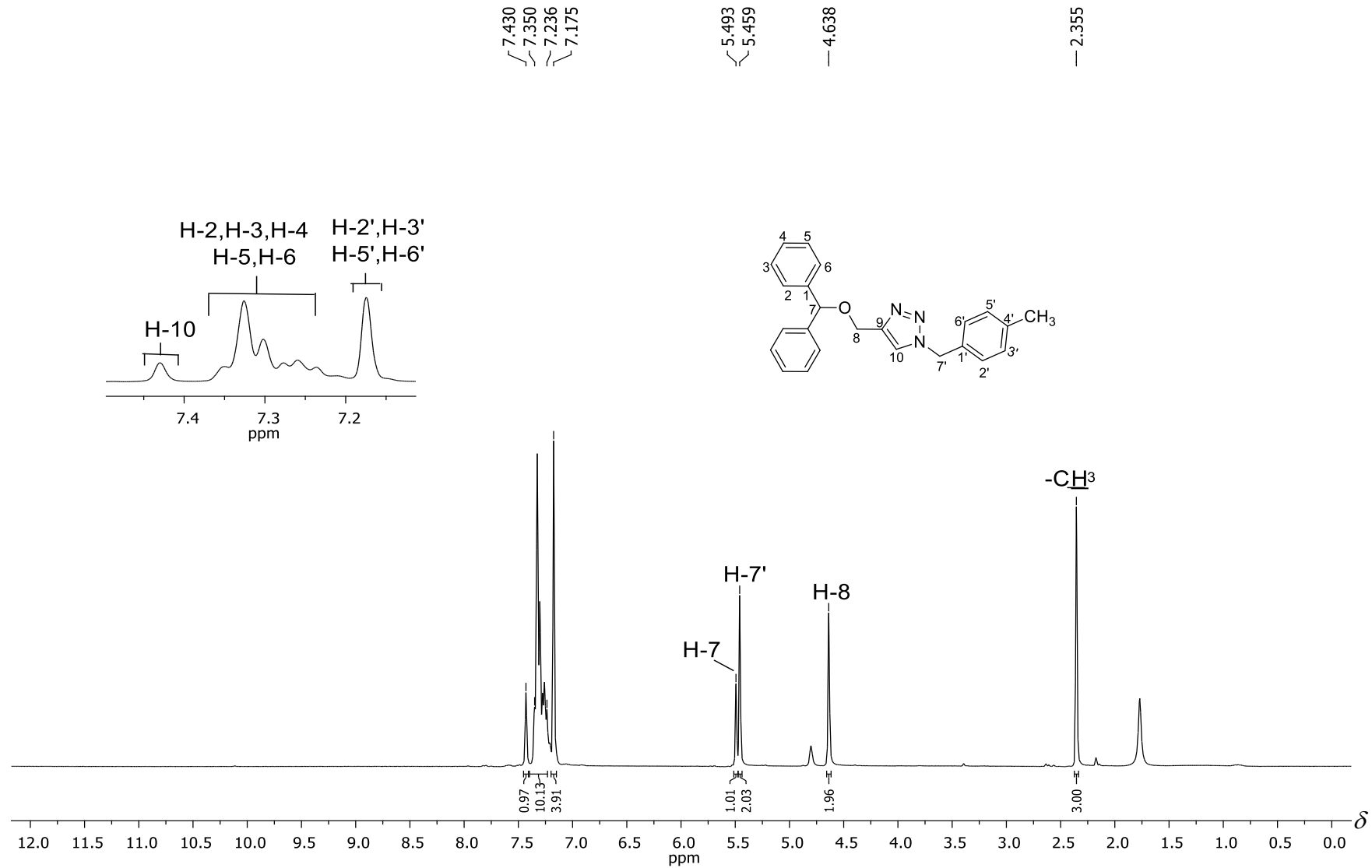


Figura 32 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **51**.

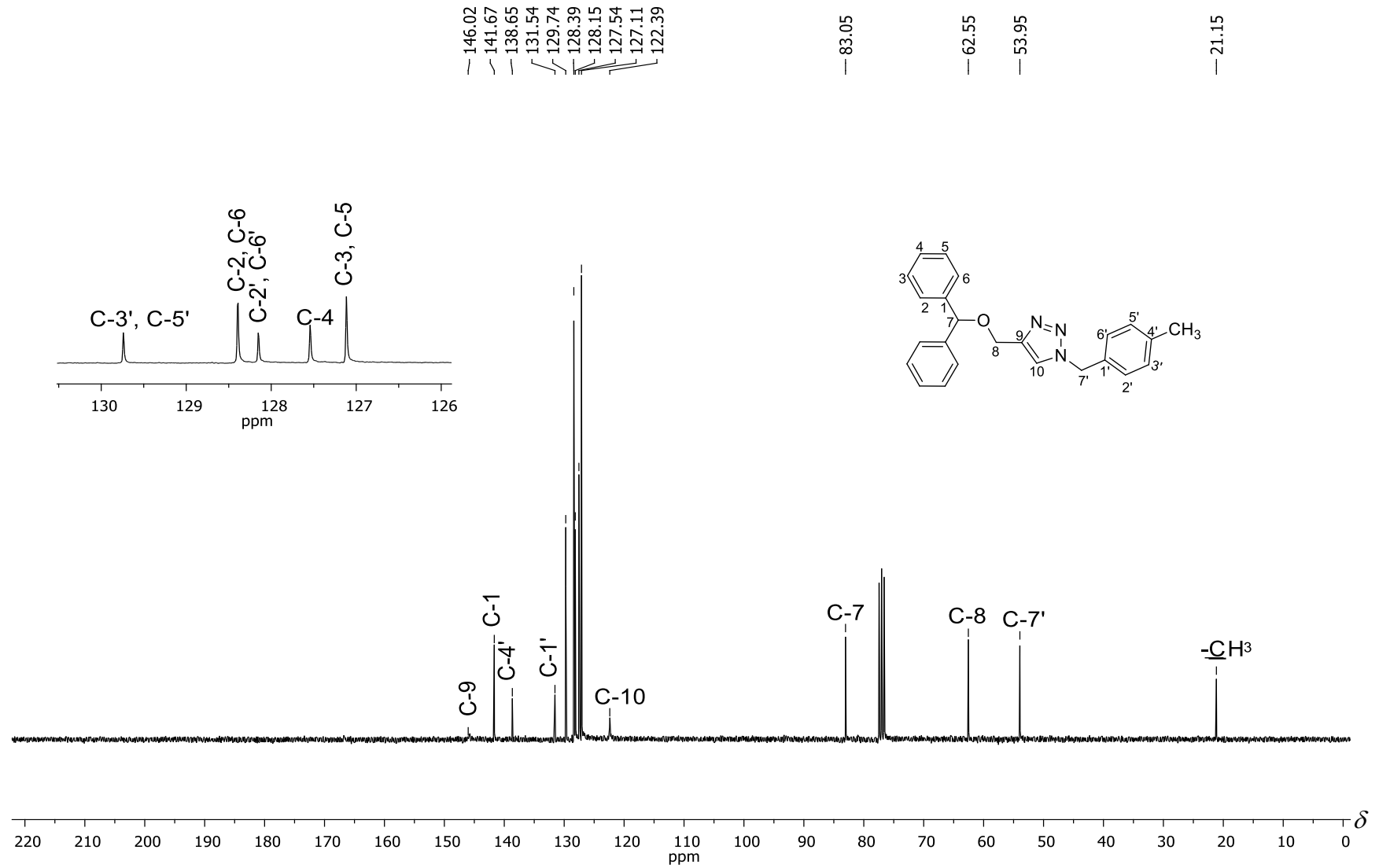


Figura 33 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5I**.

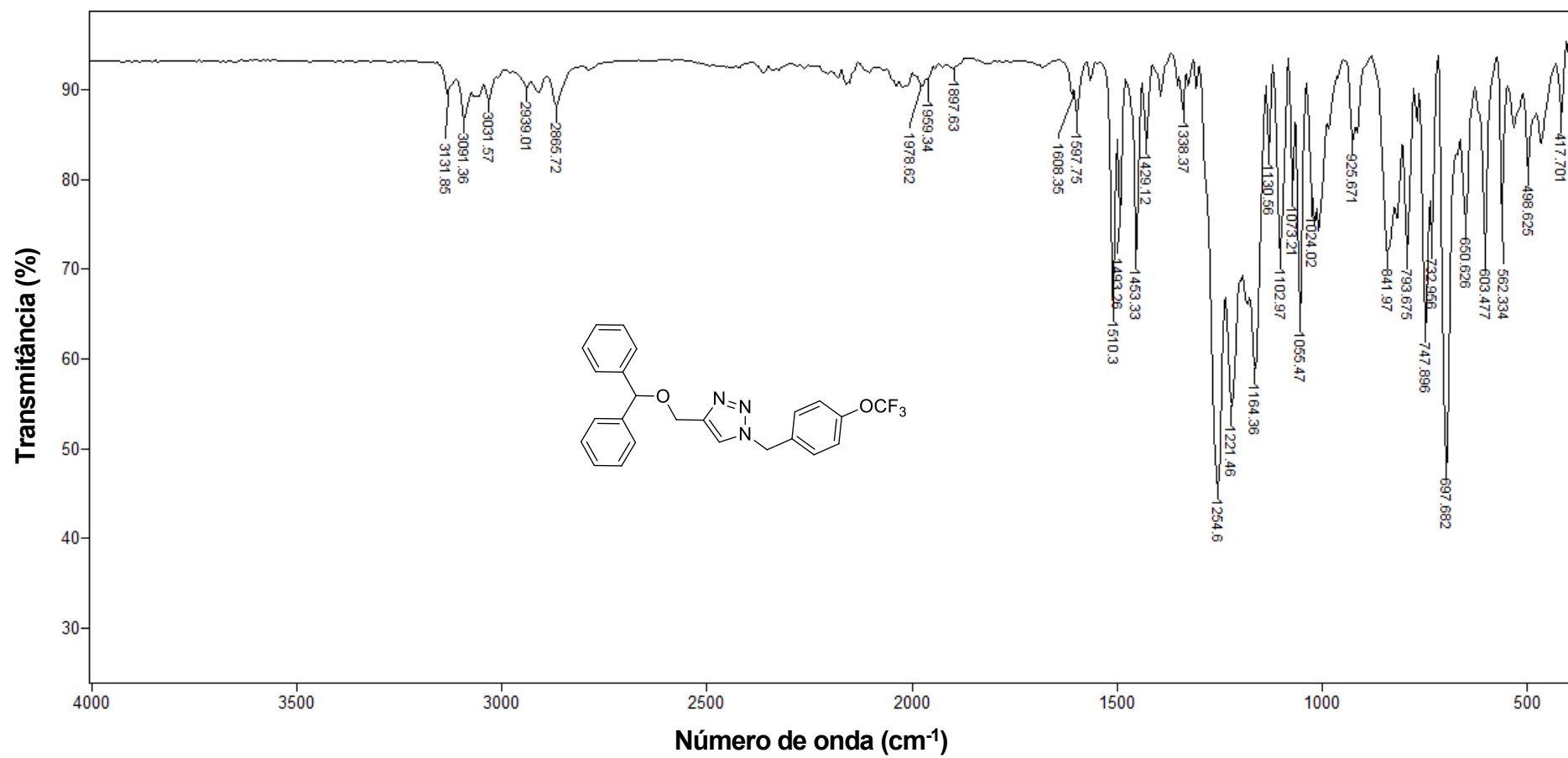


Figura 34 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5m**.

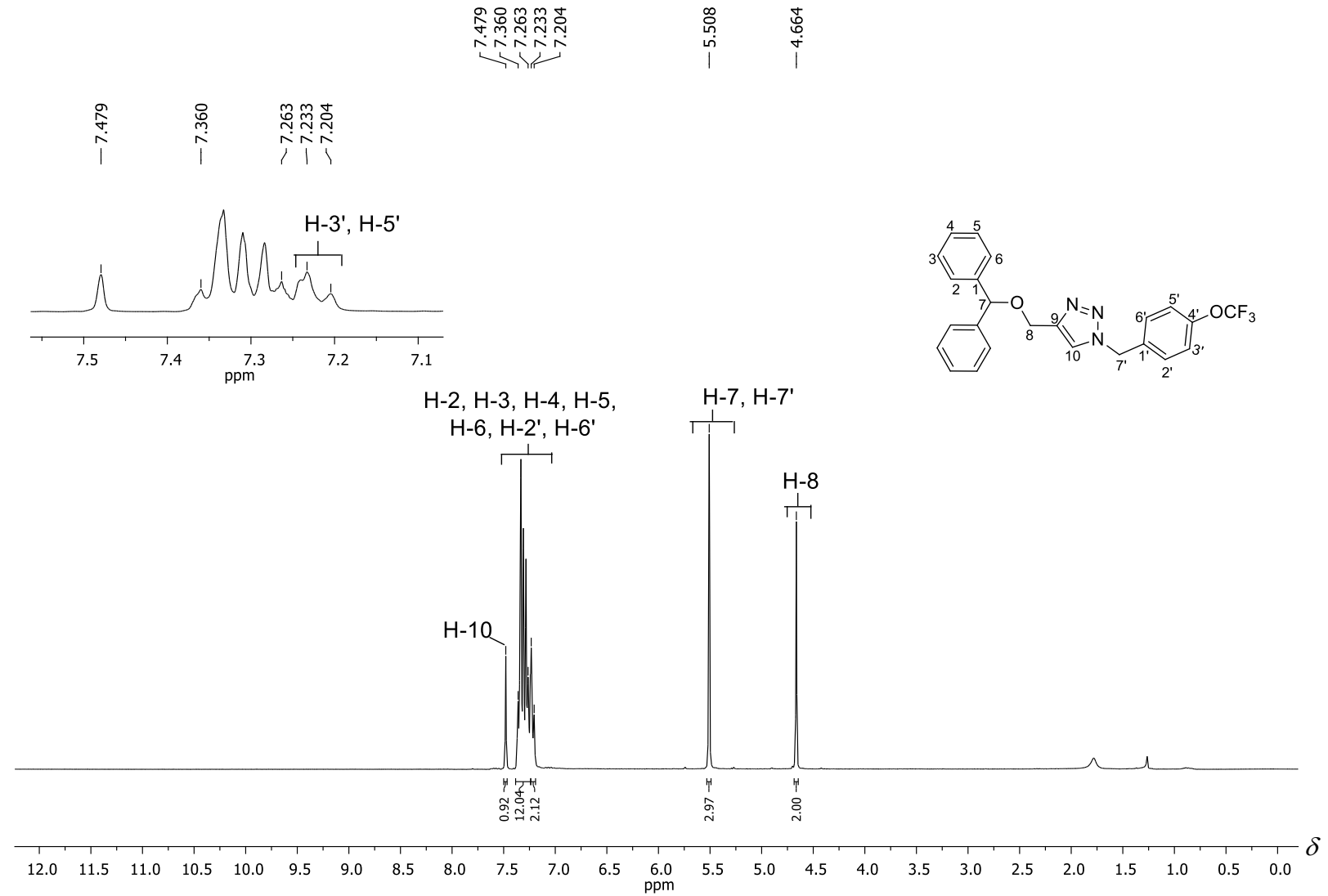


Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5m**.

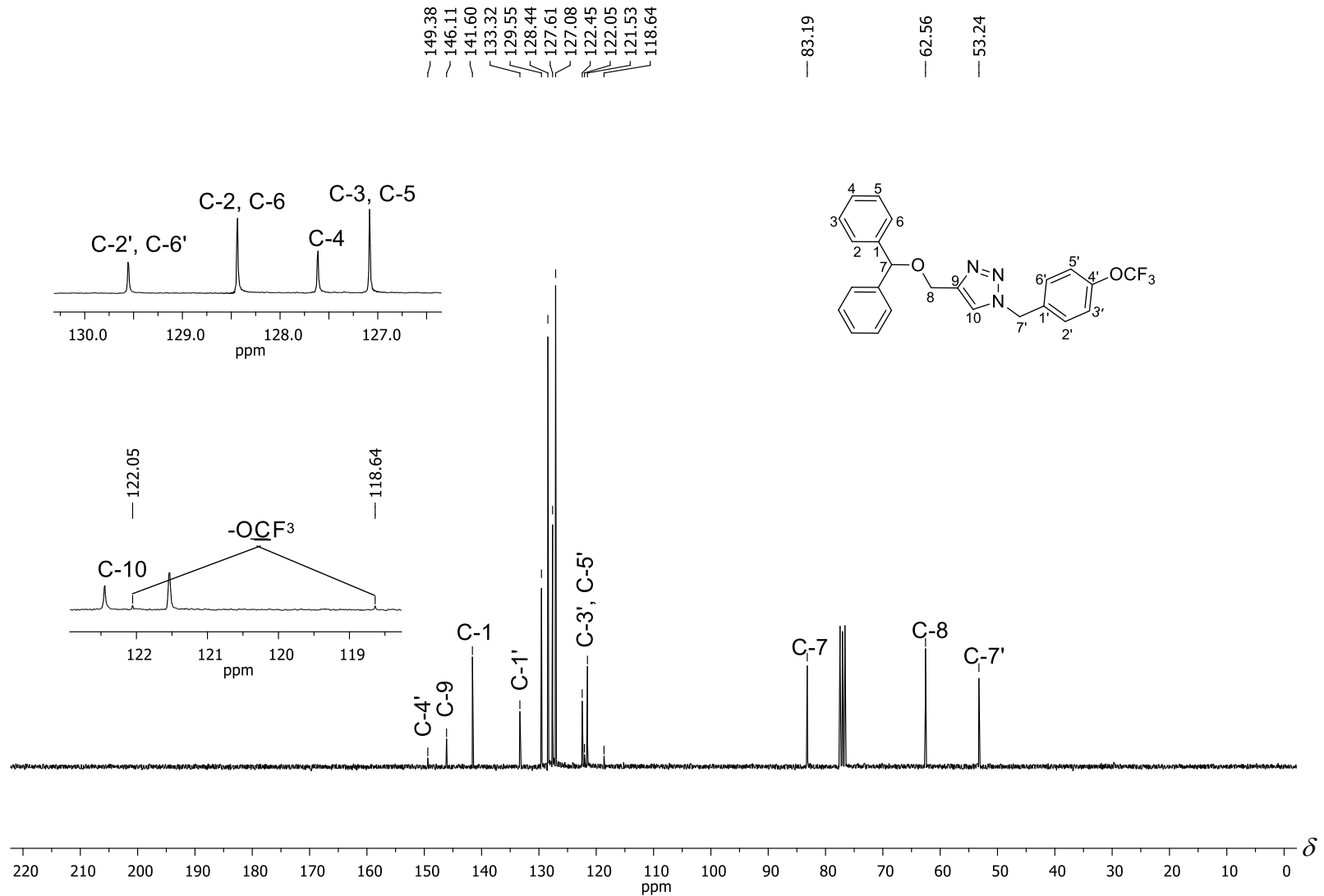


Figura 36 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5m**.

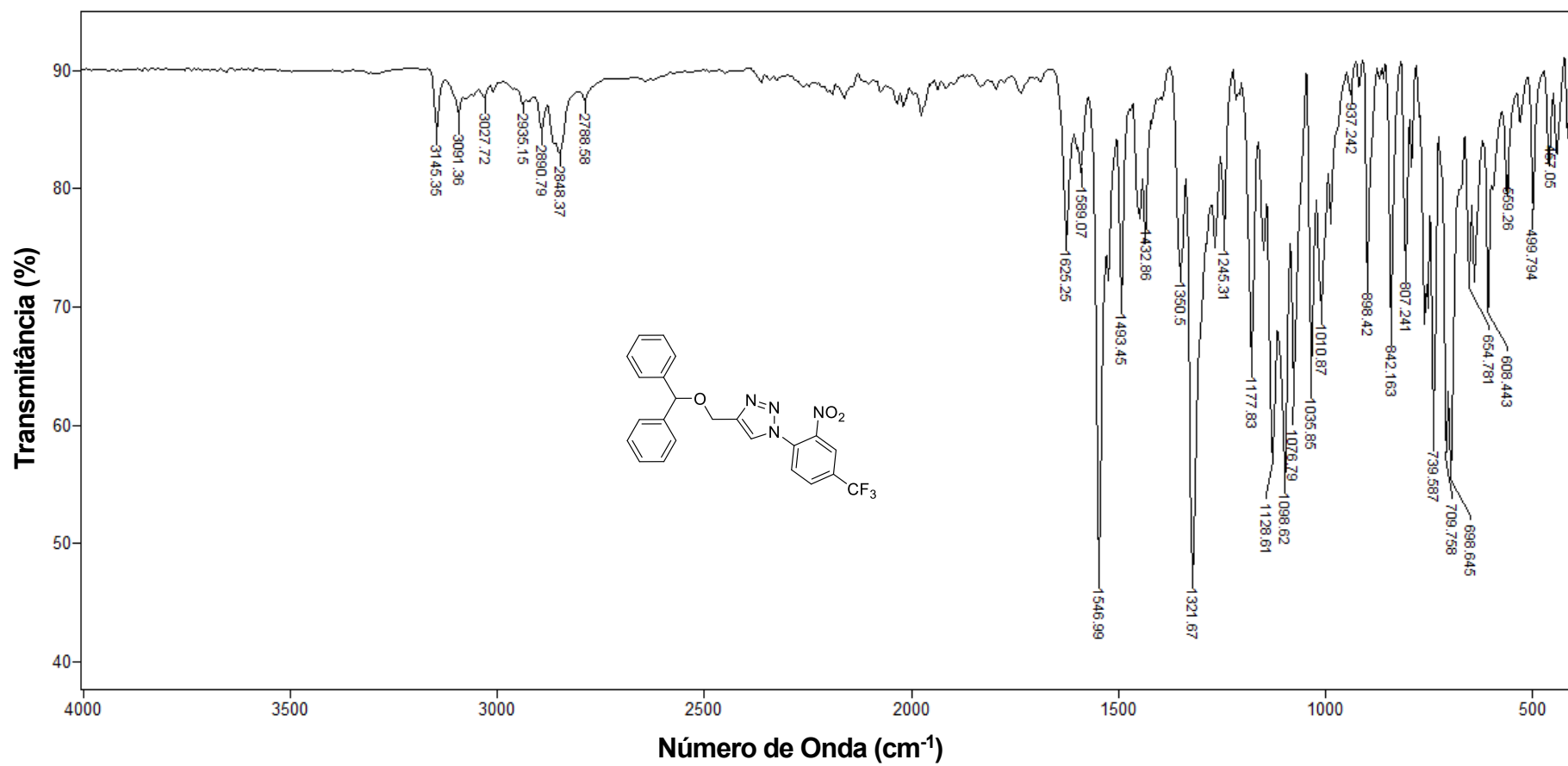


Figura 37 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5n**.

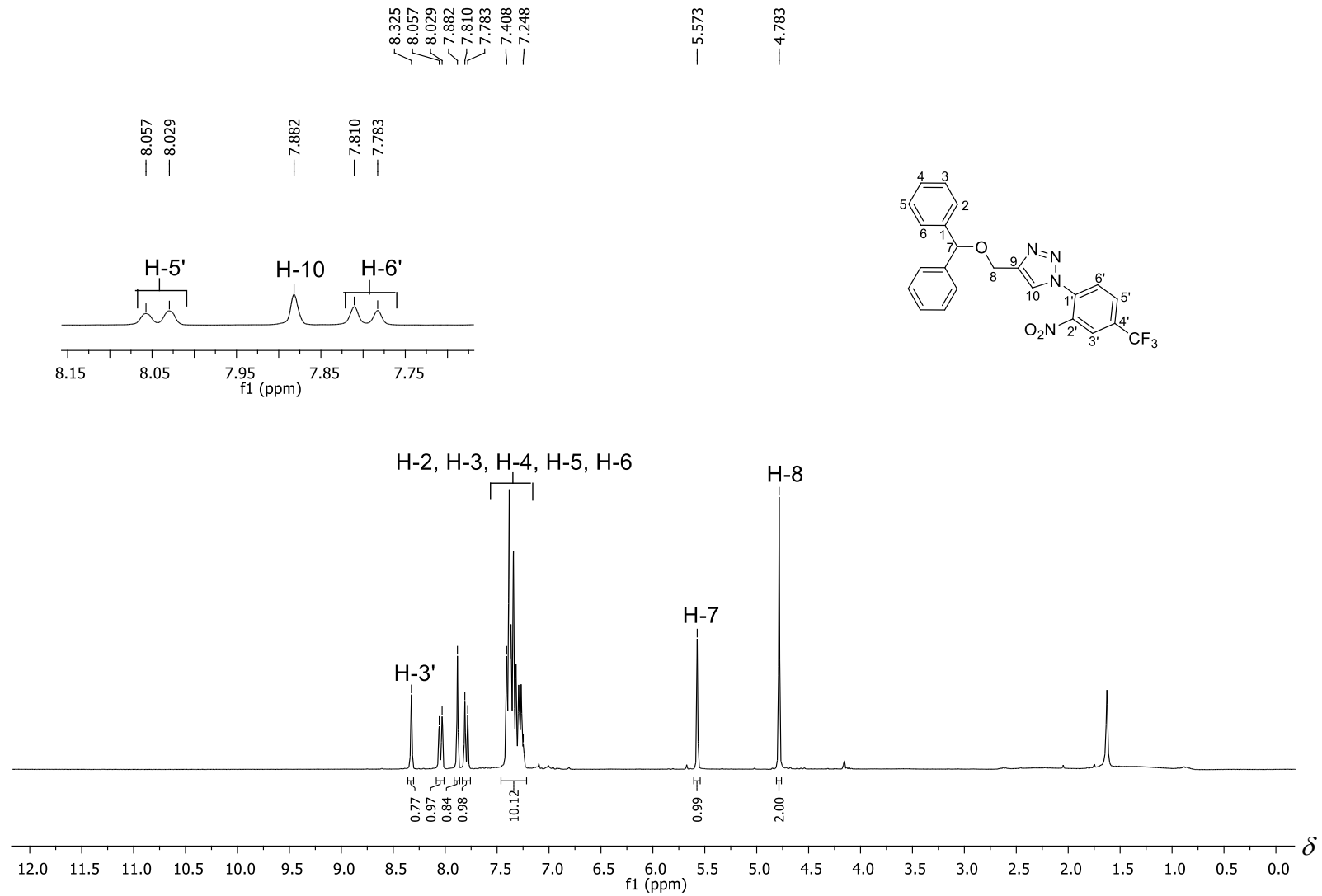


Figura 38 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5n**.

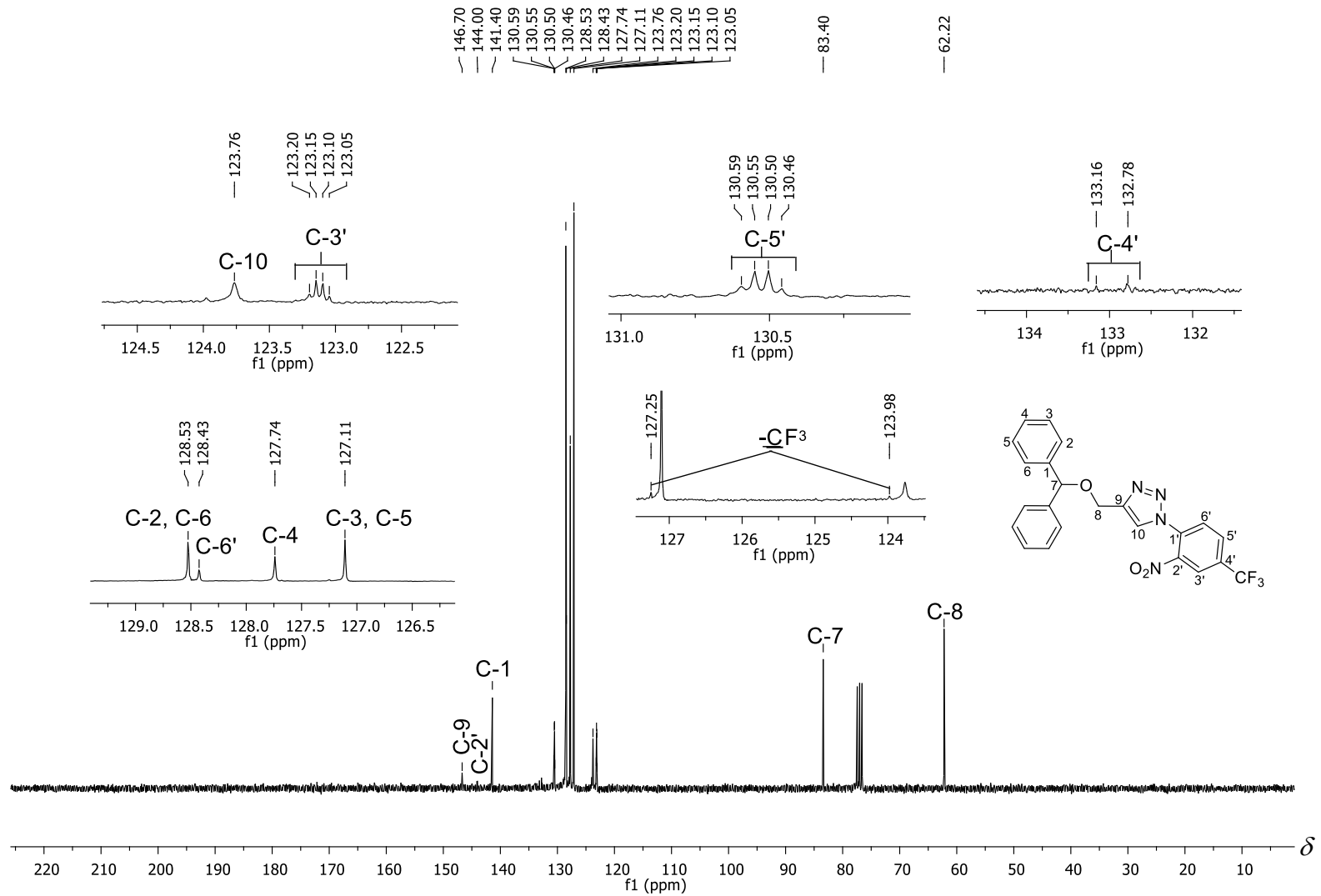


Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5n**.

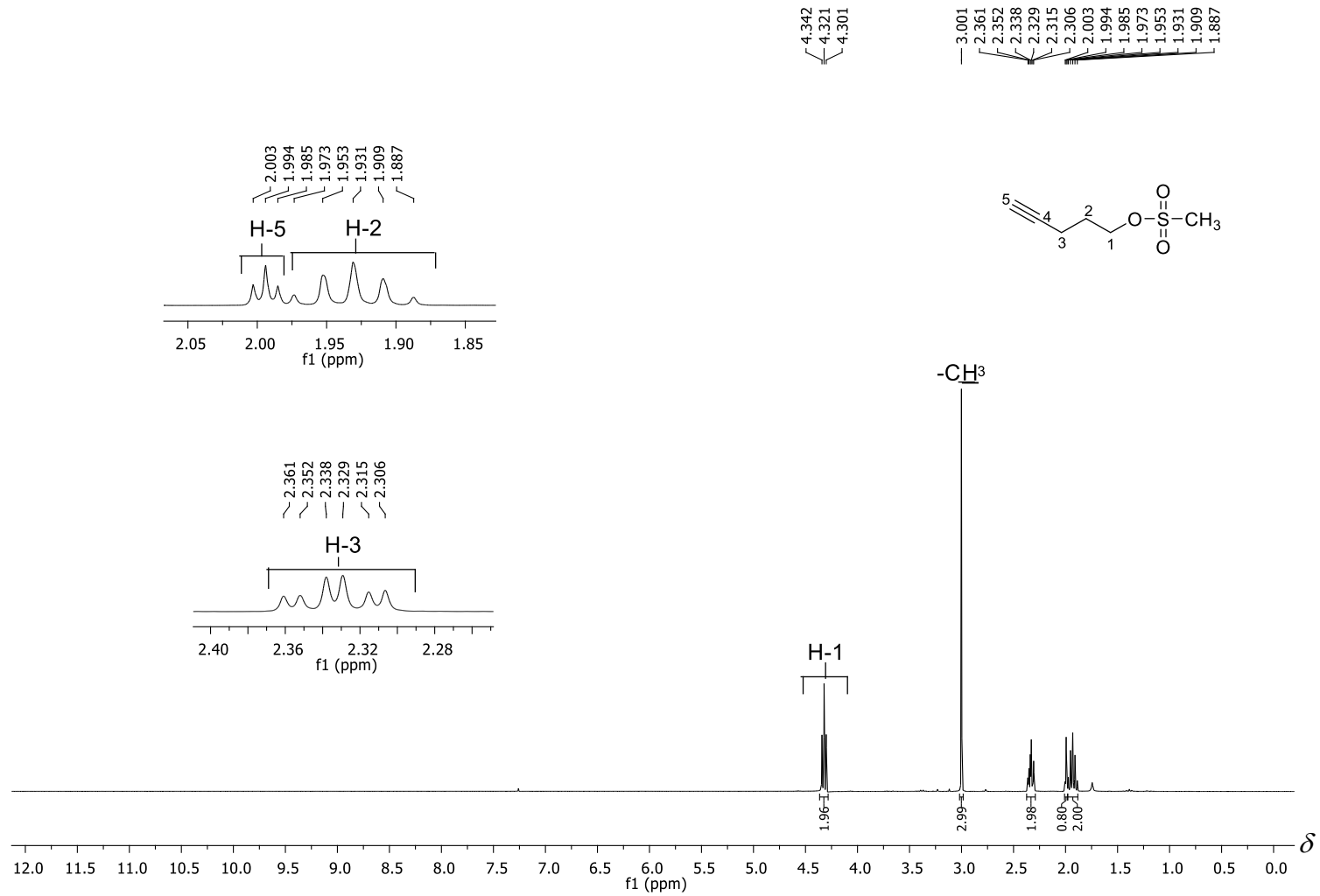


Figura 40 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3**.

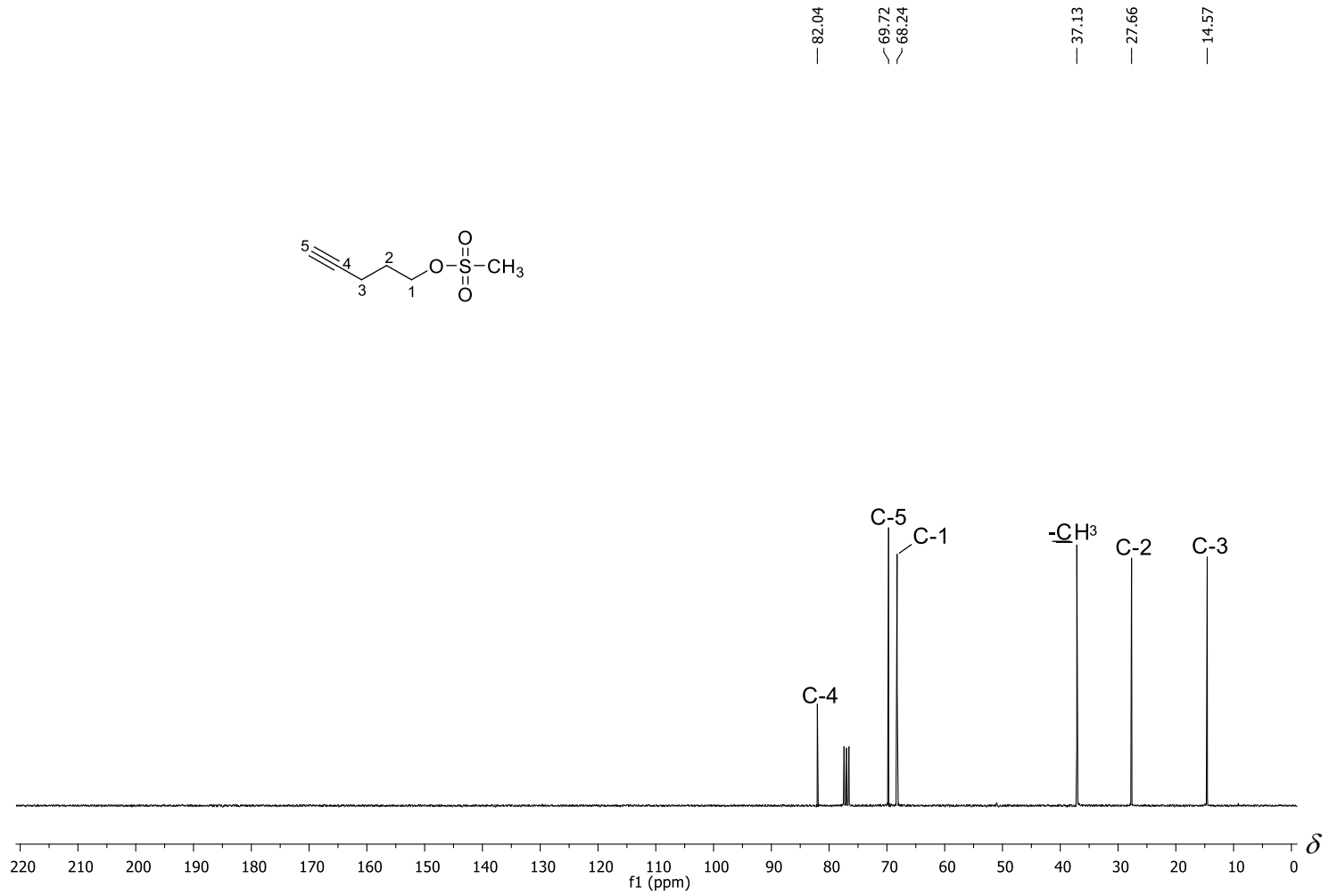


Figura 41 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 3.

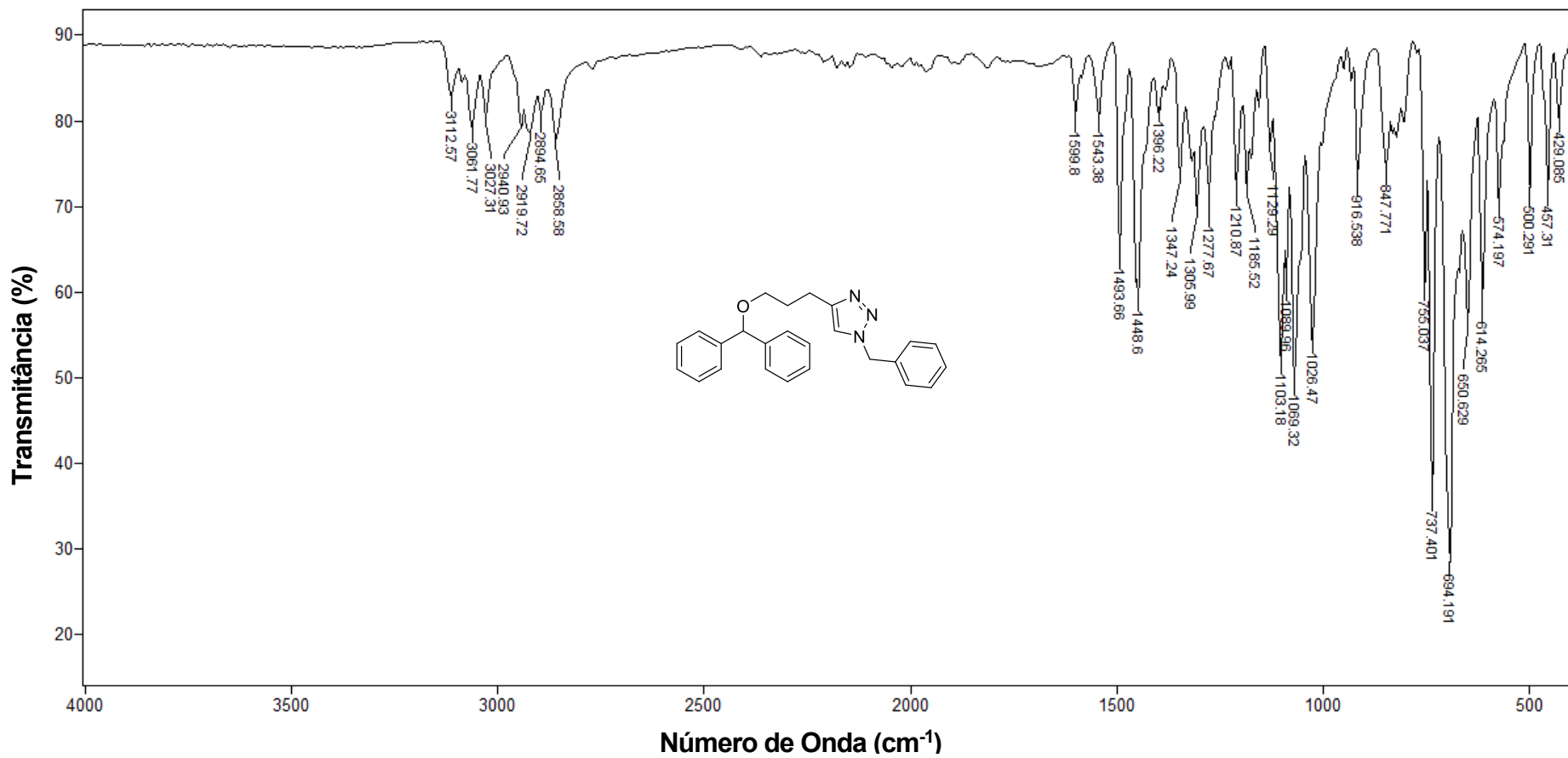


Figura 42 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 6a.

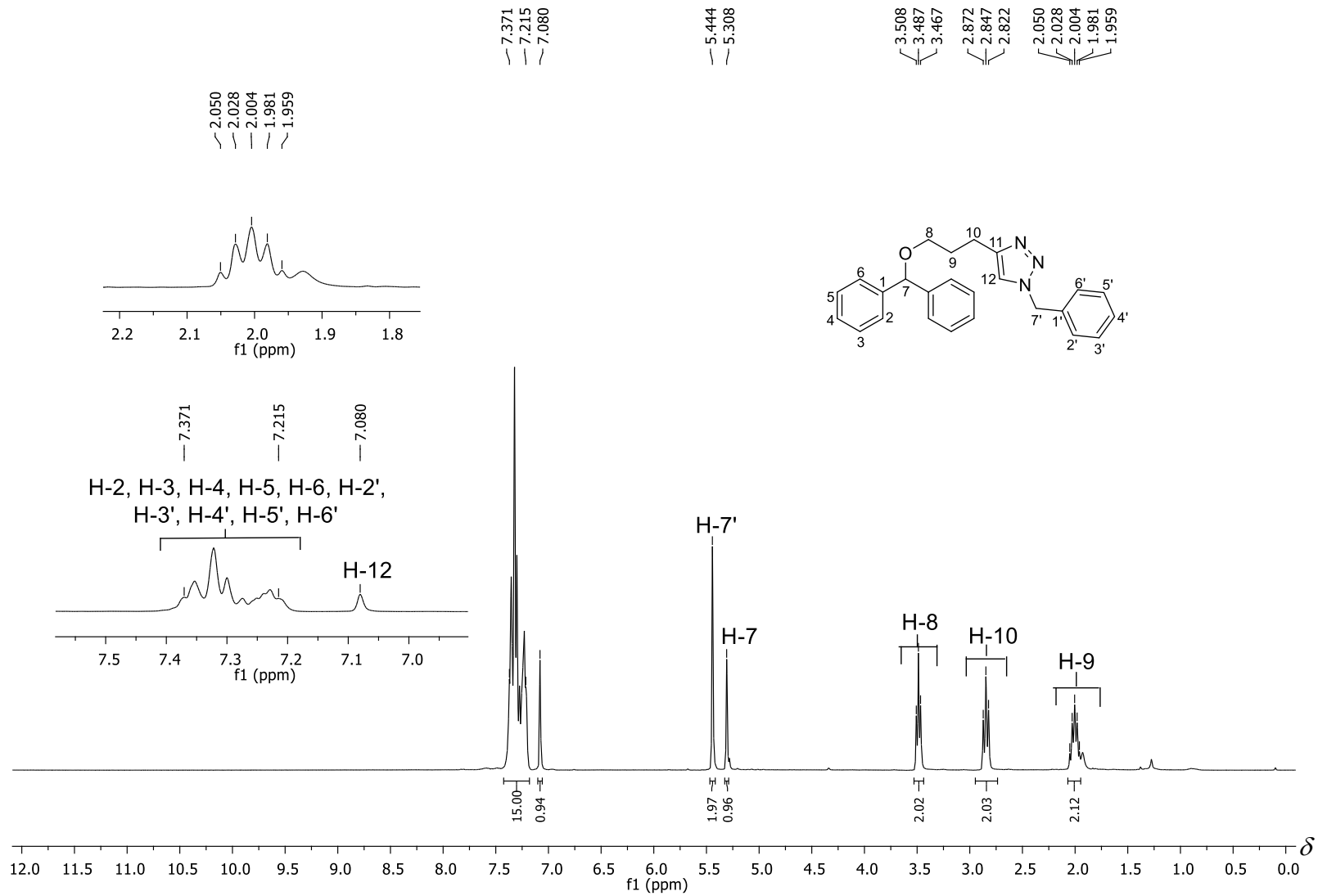


Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.

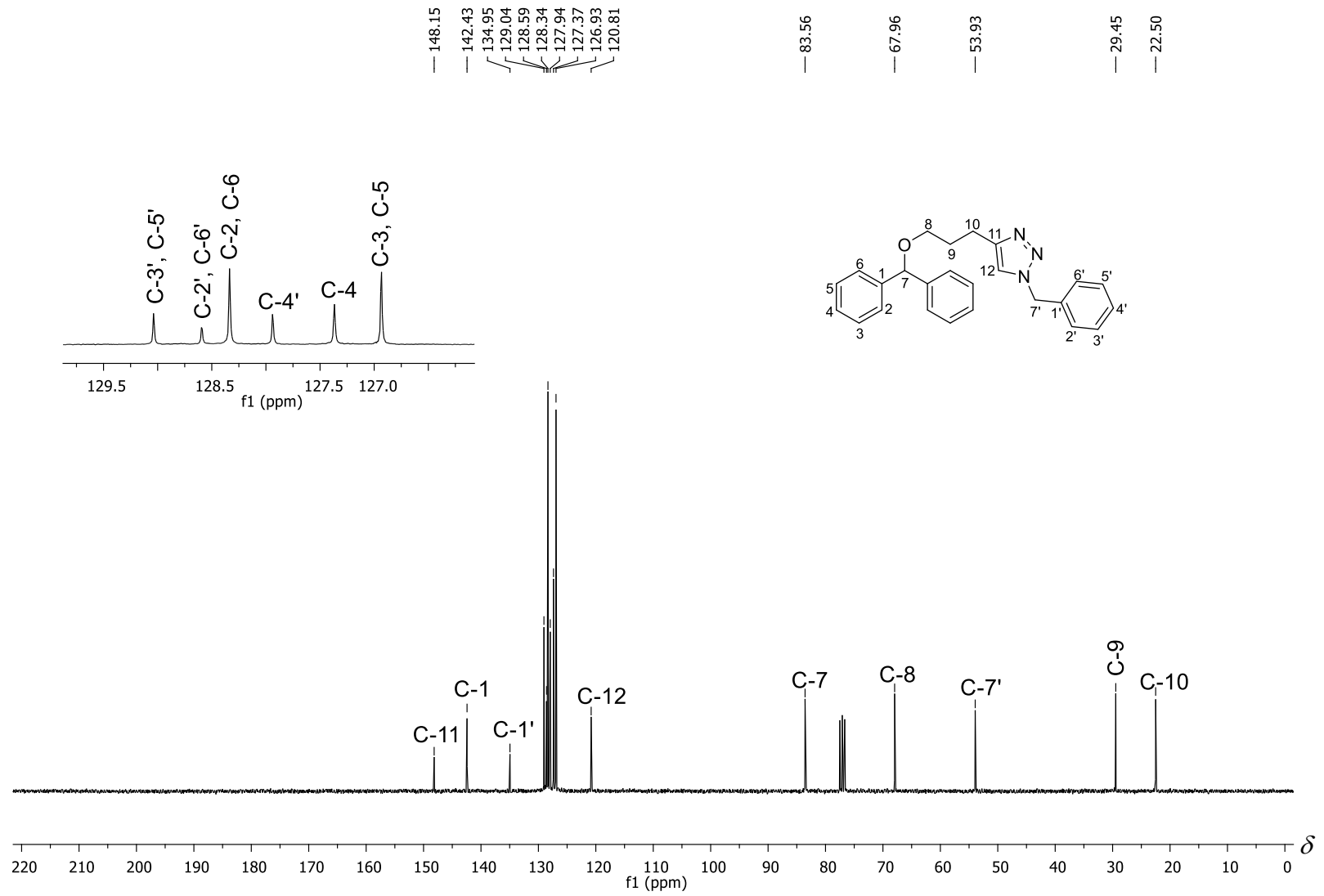


Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.

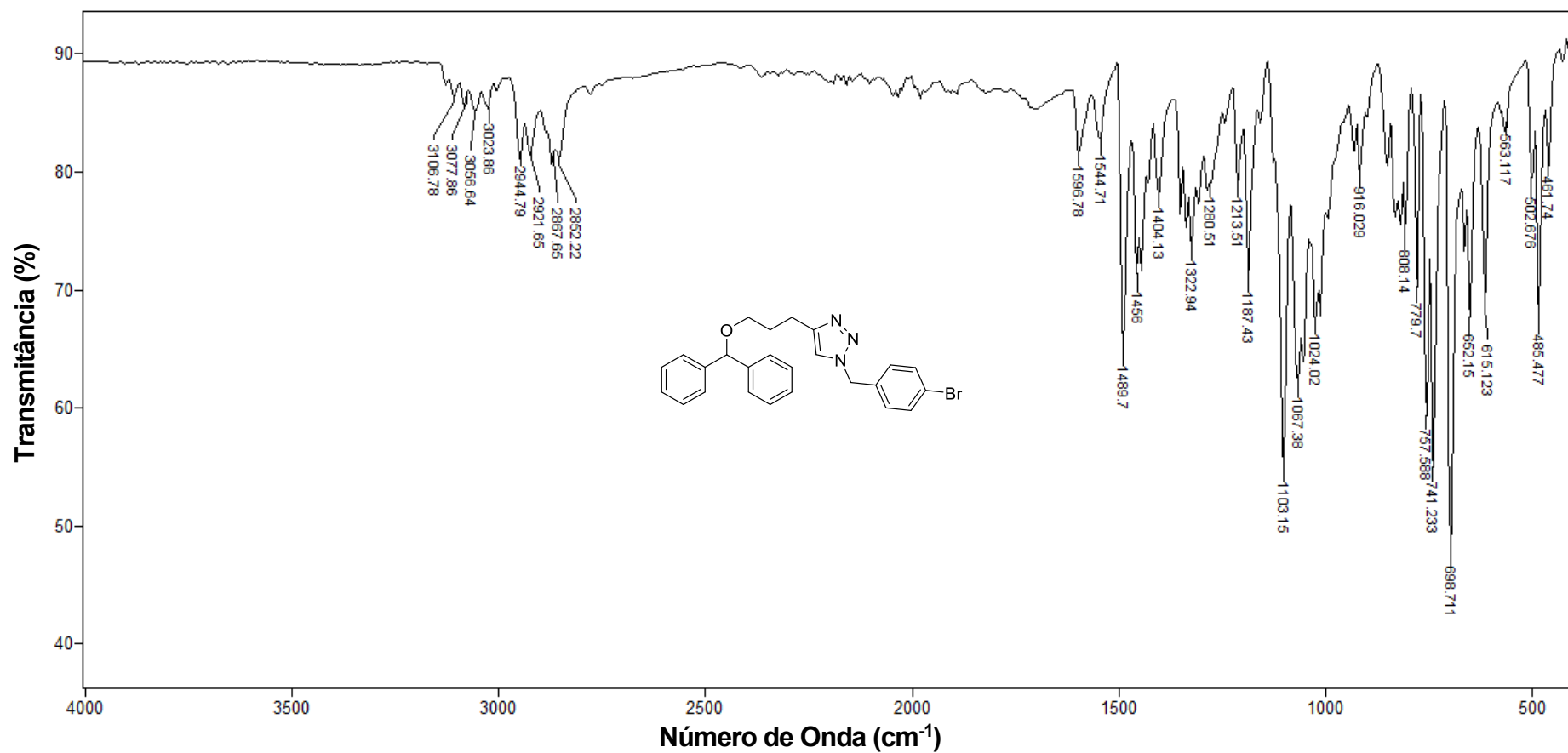


Figura 45 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6b**.

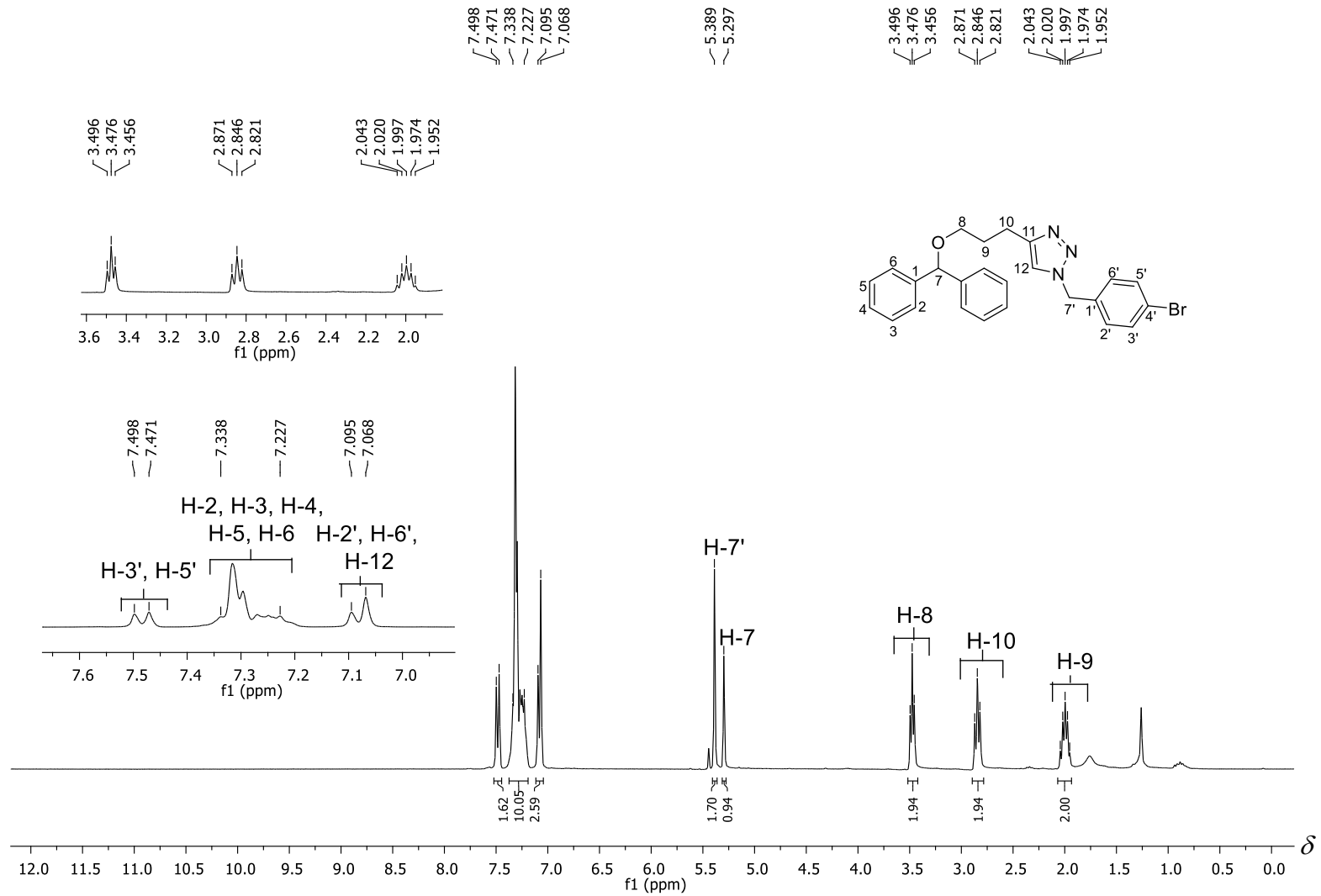


Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

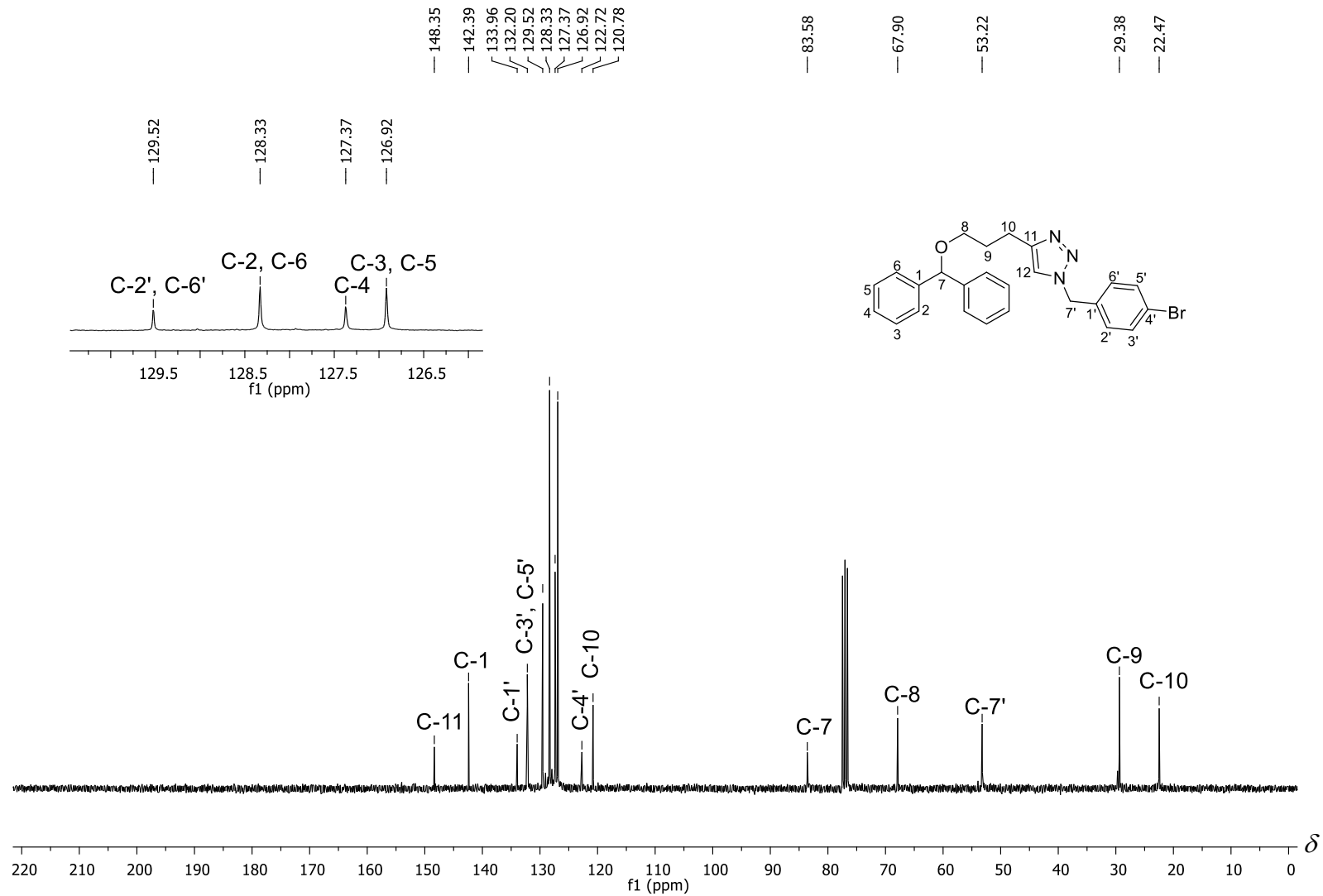


Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

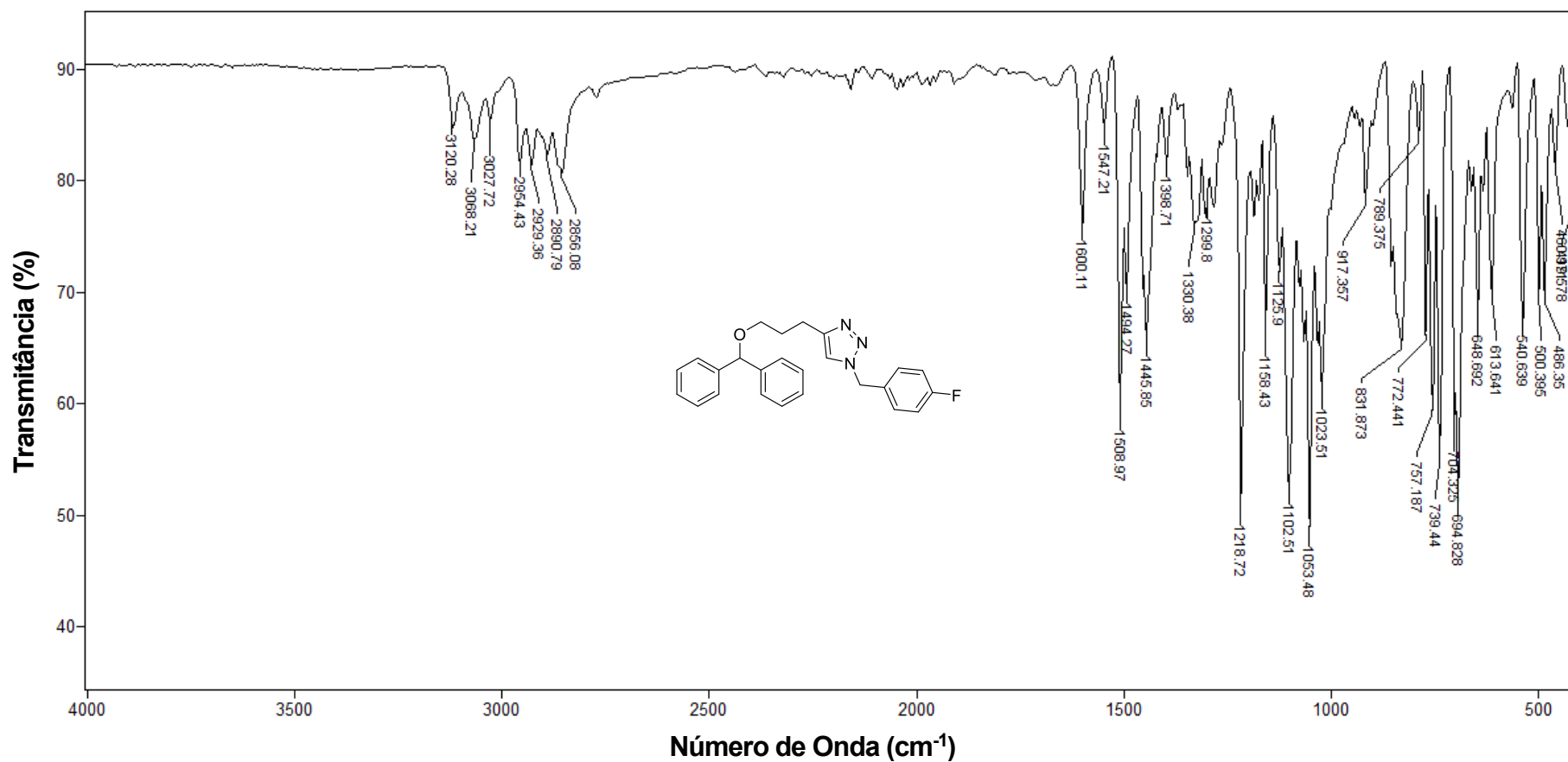


Figura 48 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6c**.

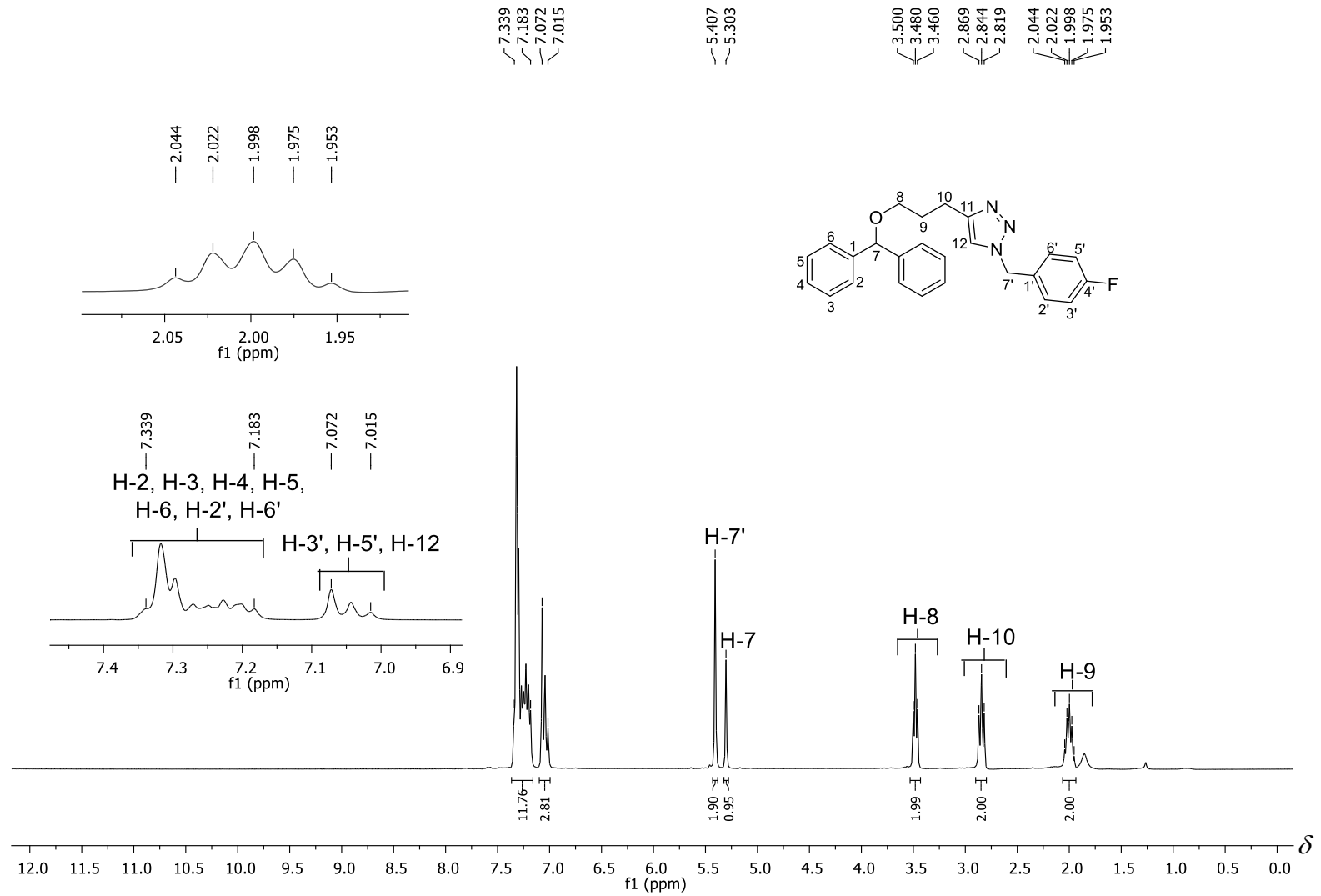


Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

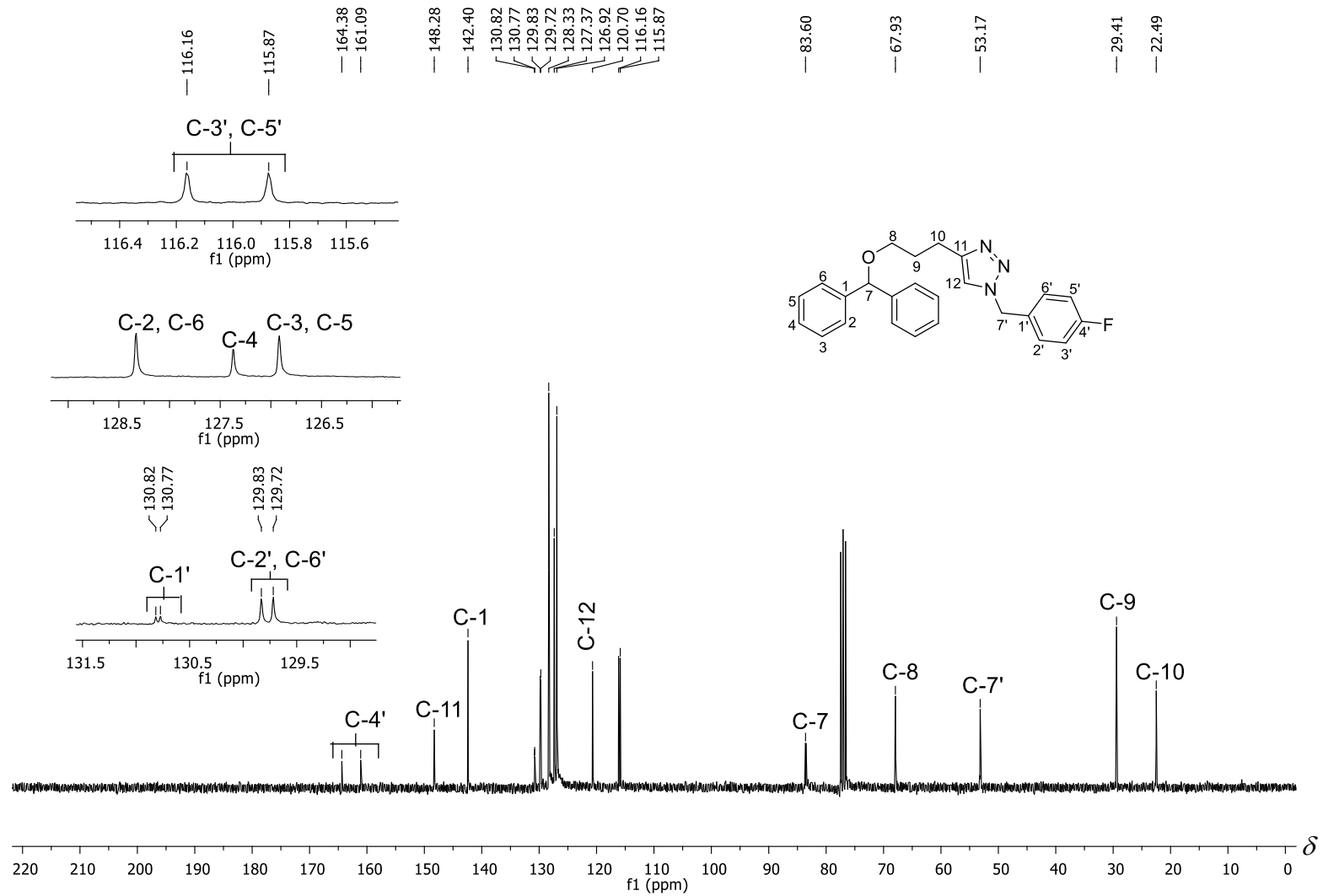


Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

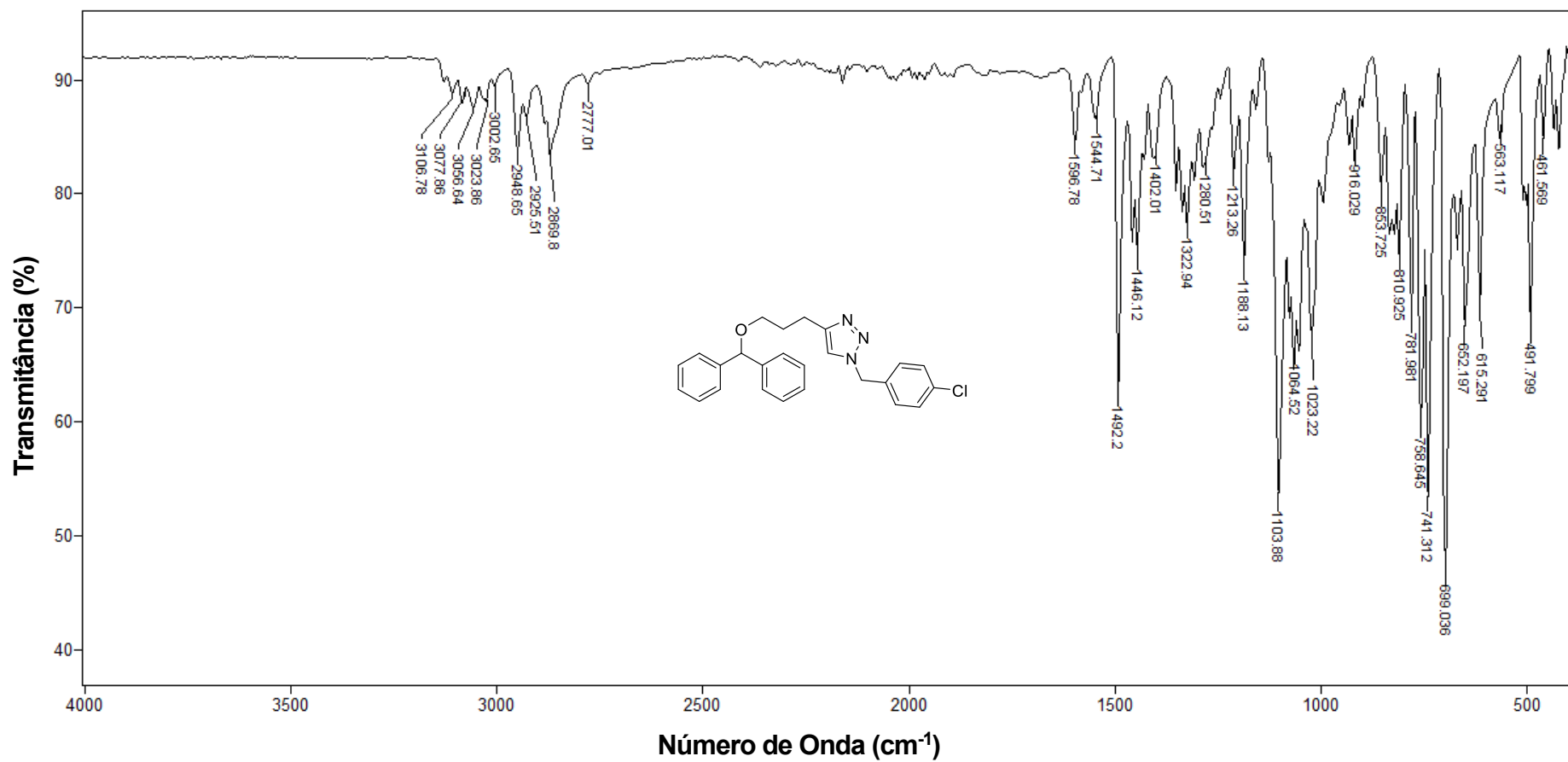


Figura 51 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6d**.

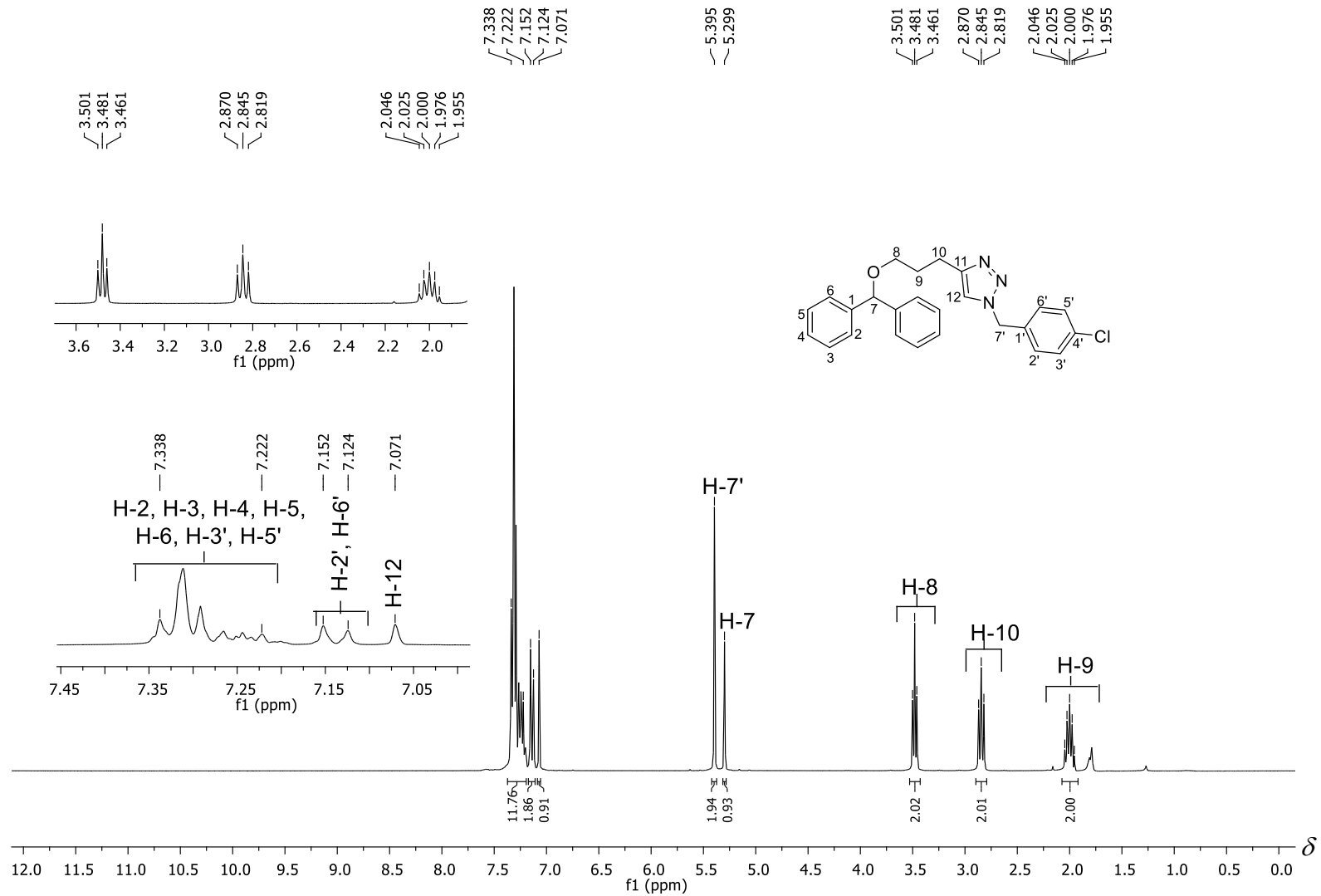


Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6d**.

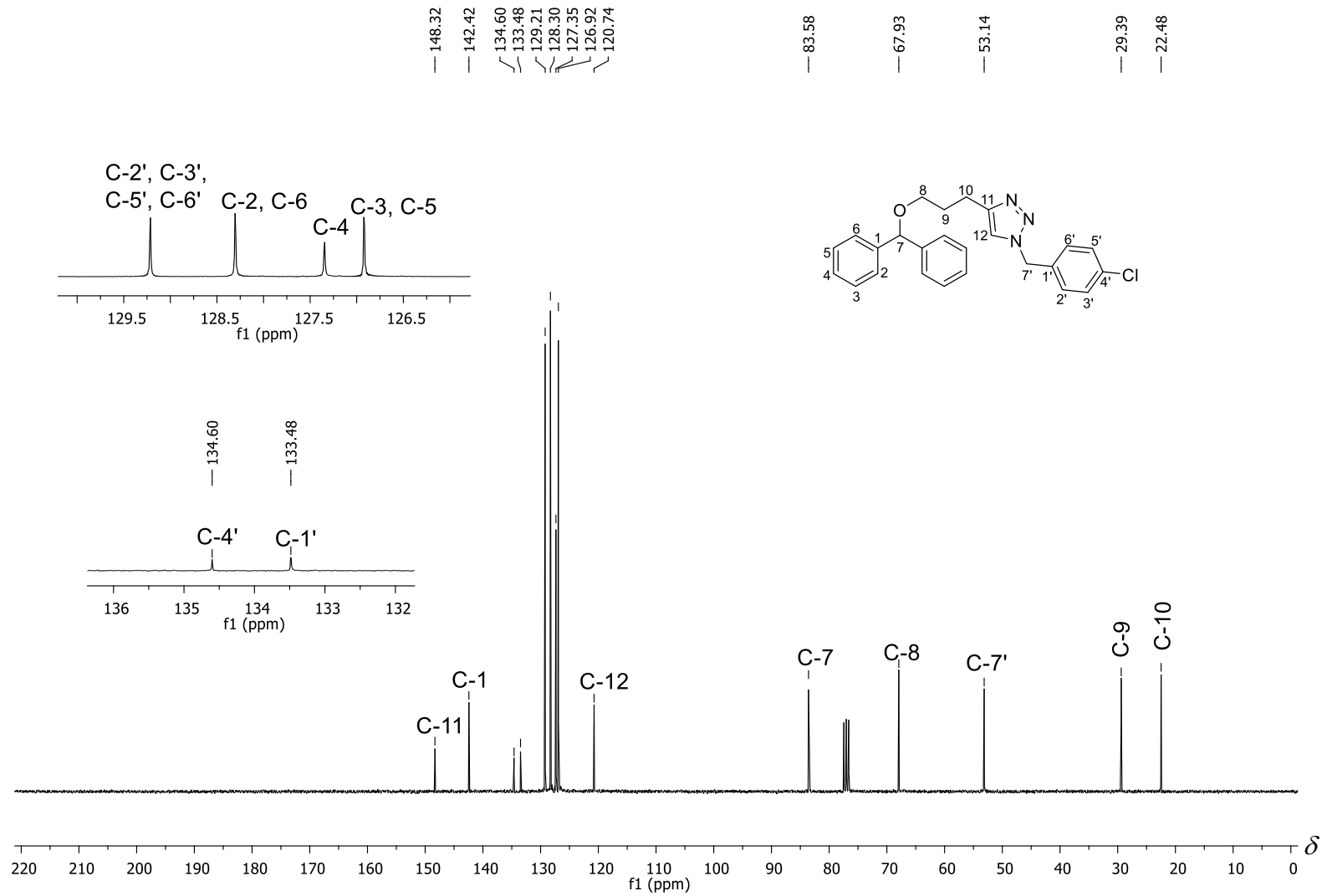


Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6d**.

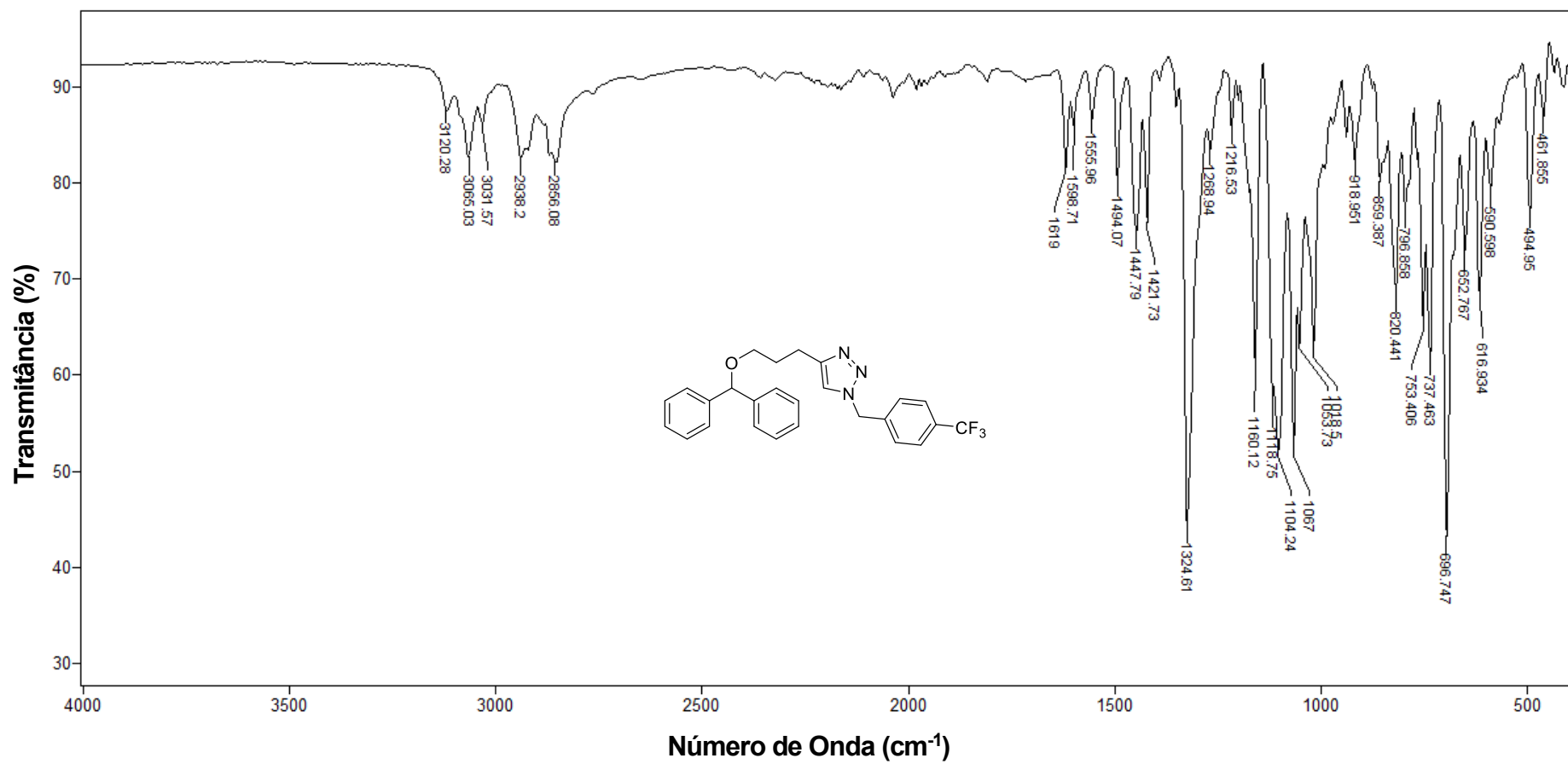


Figura 54 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6e**.

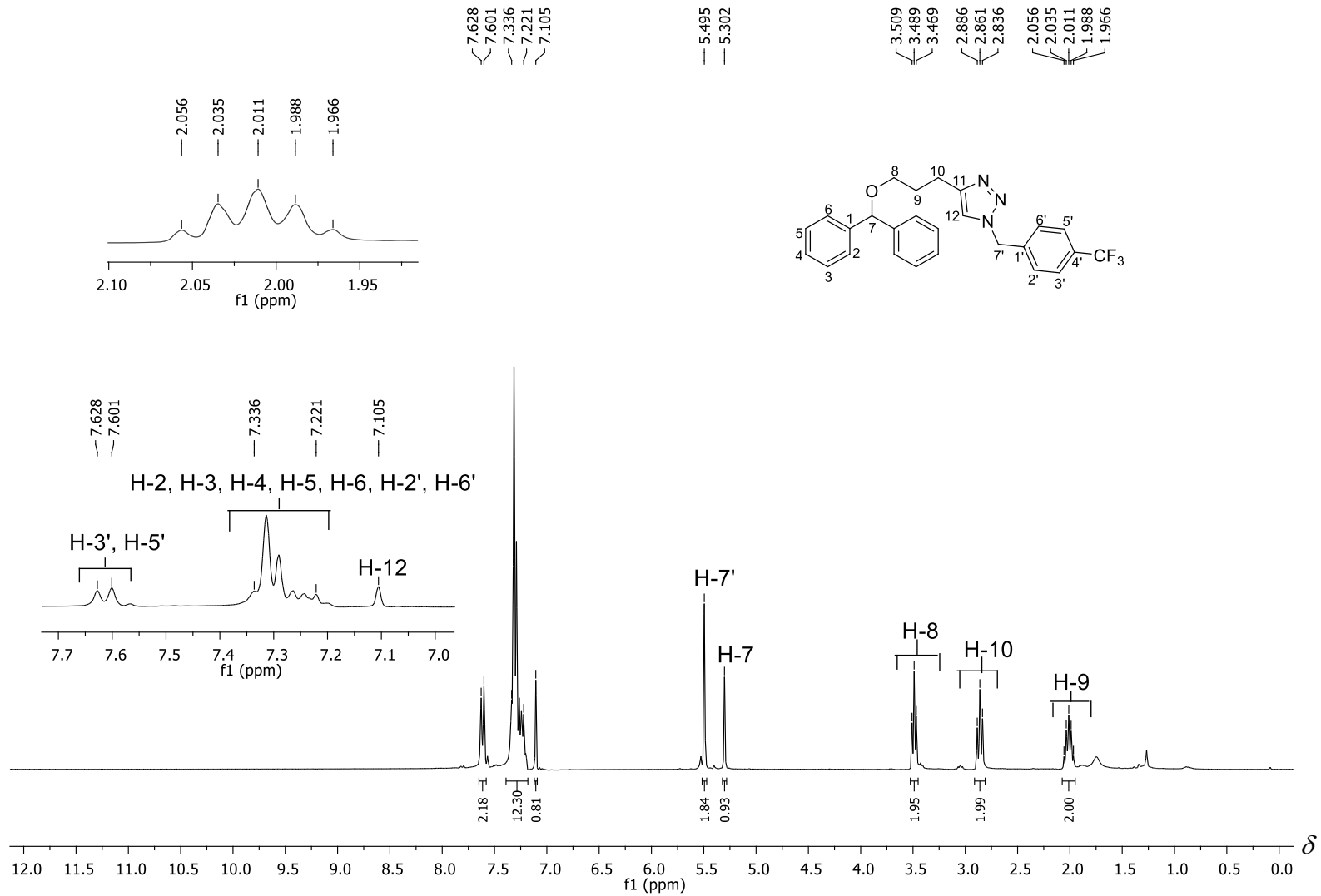


Figura 55 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6e**.

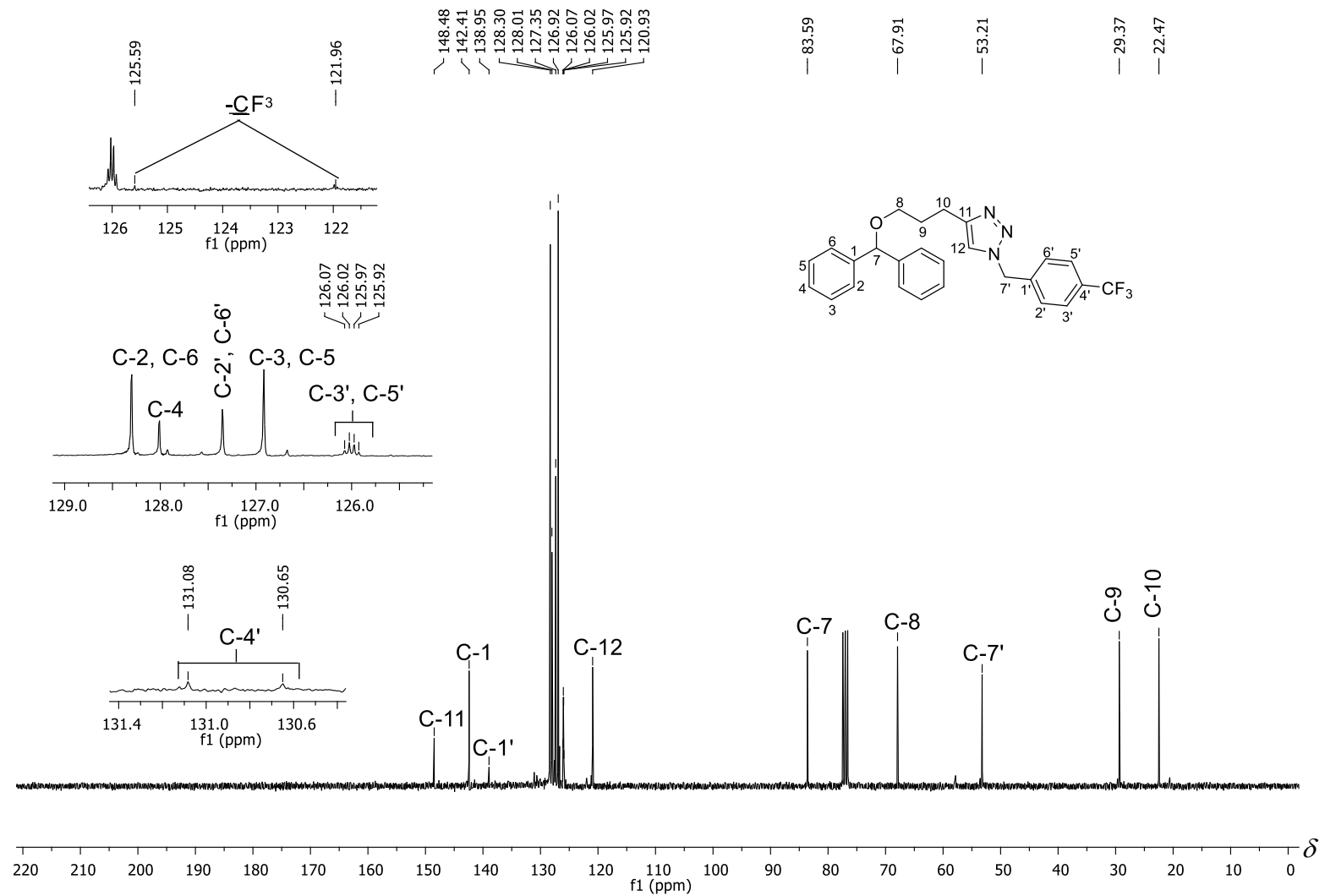


Figura 56 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **6e**.

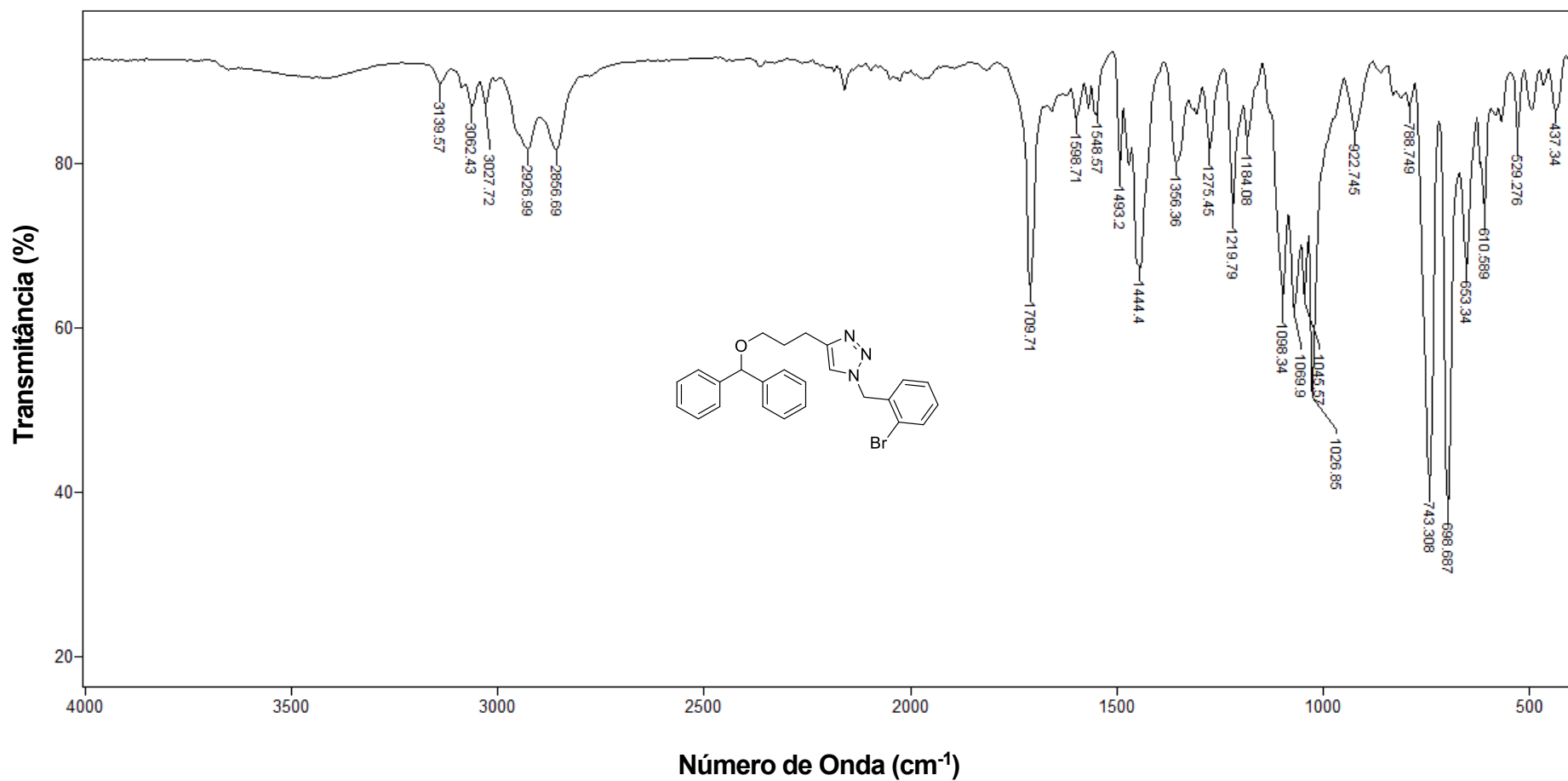


Figura 57 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6f**.

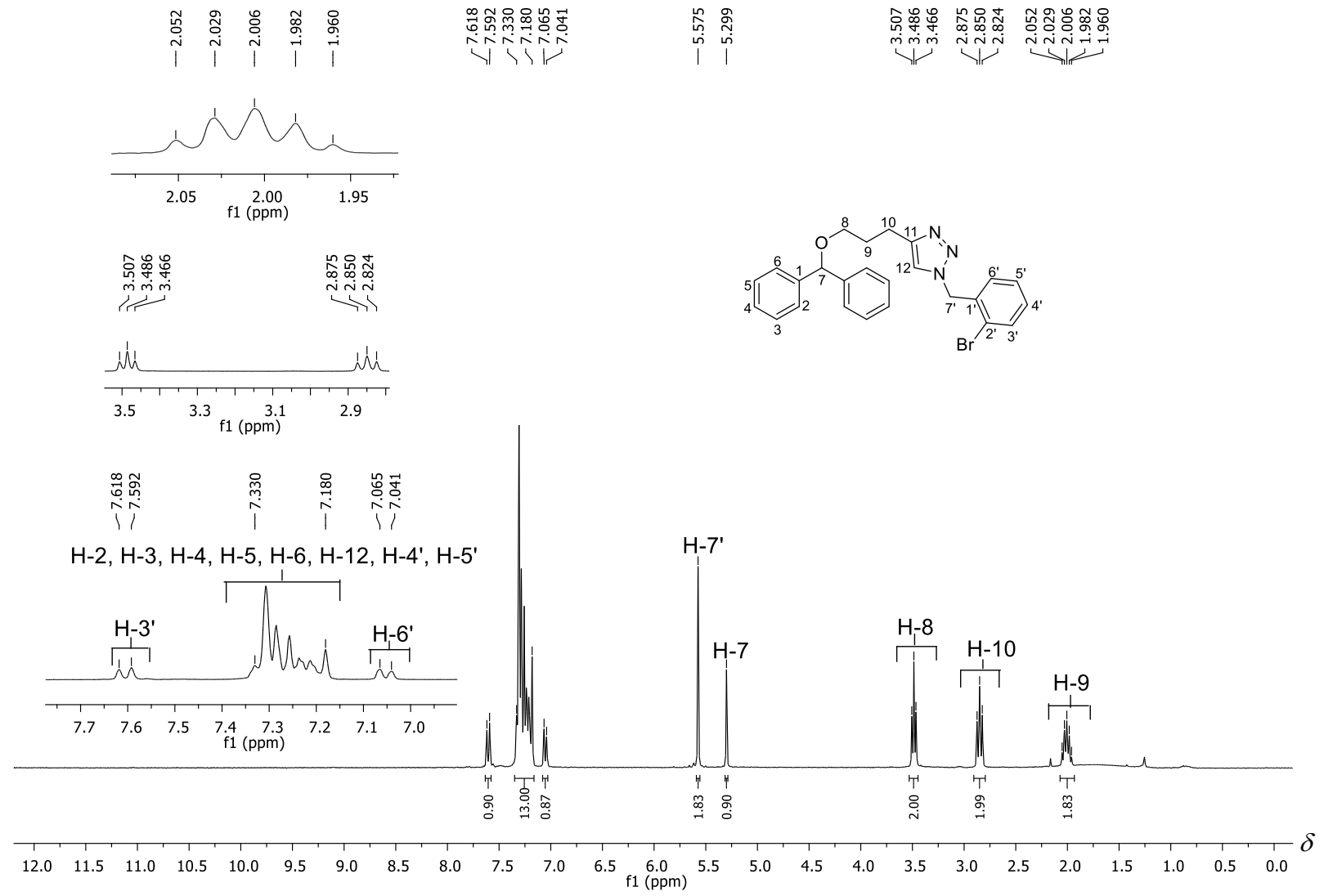


Figura 58 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6f**.

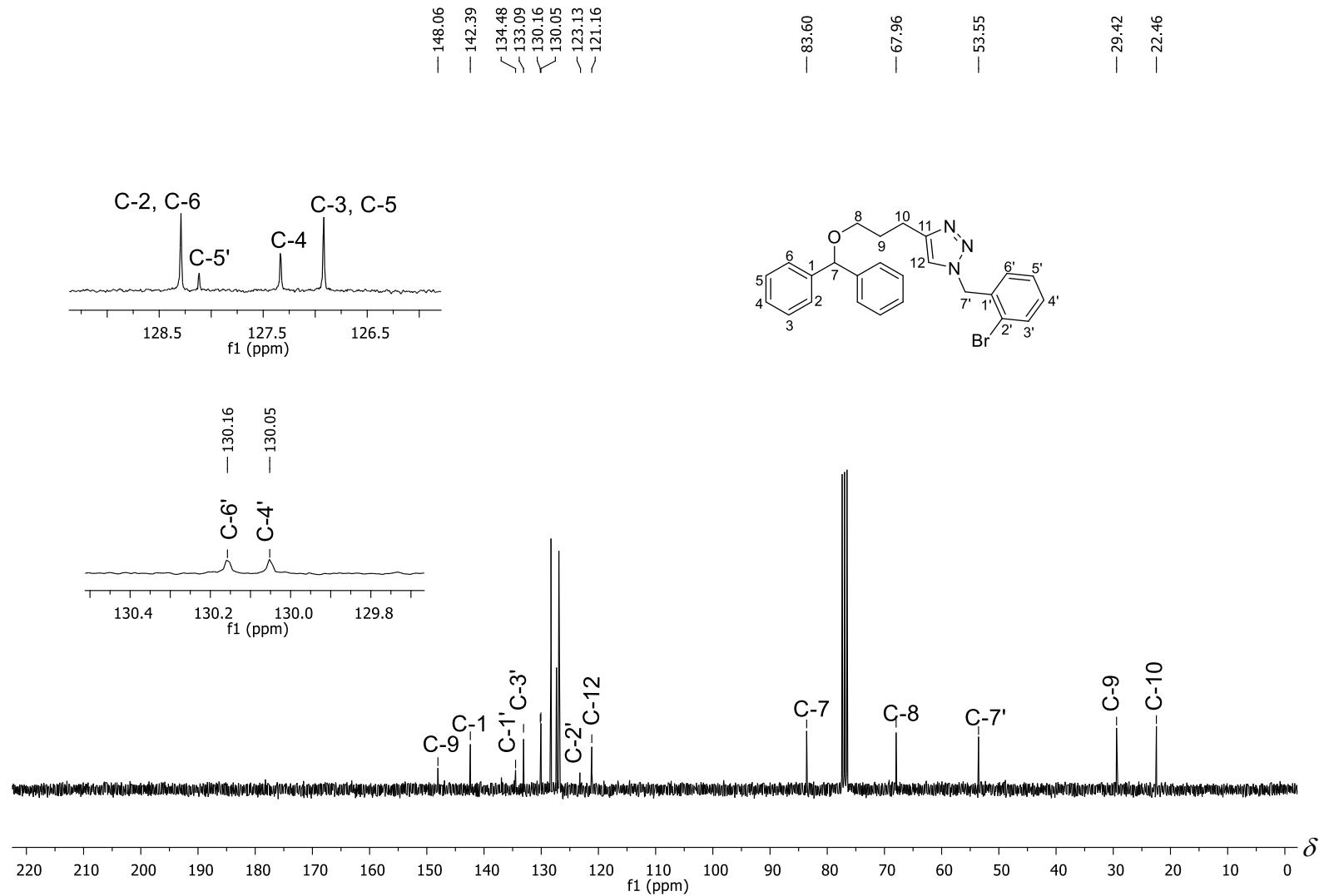


Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

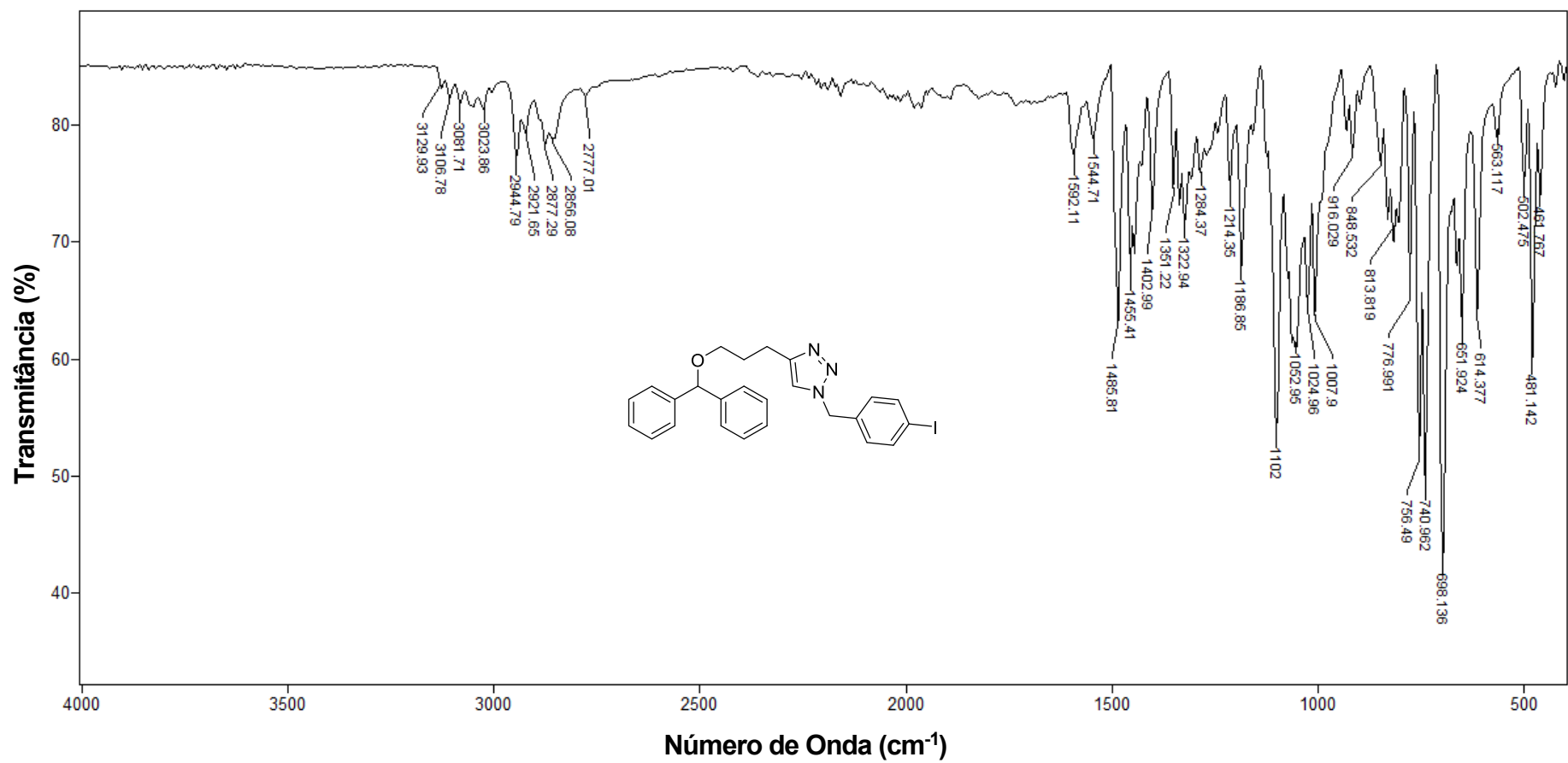


Figura 60 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6g**.

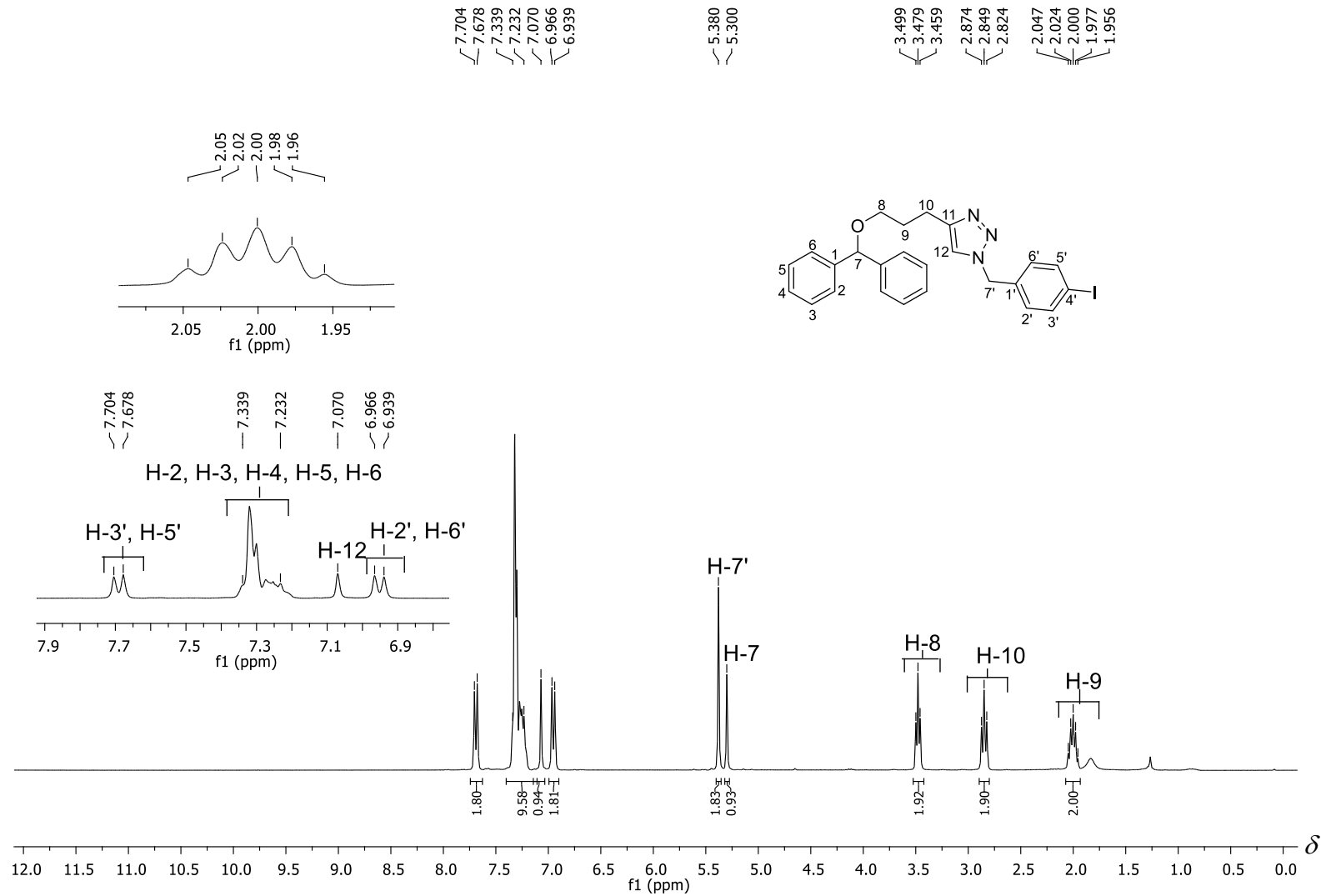


Figura 61 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6g**.

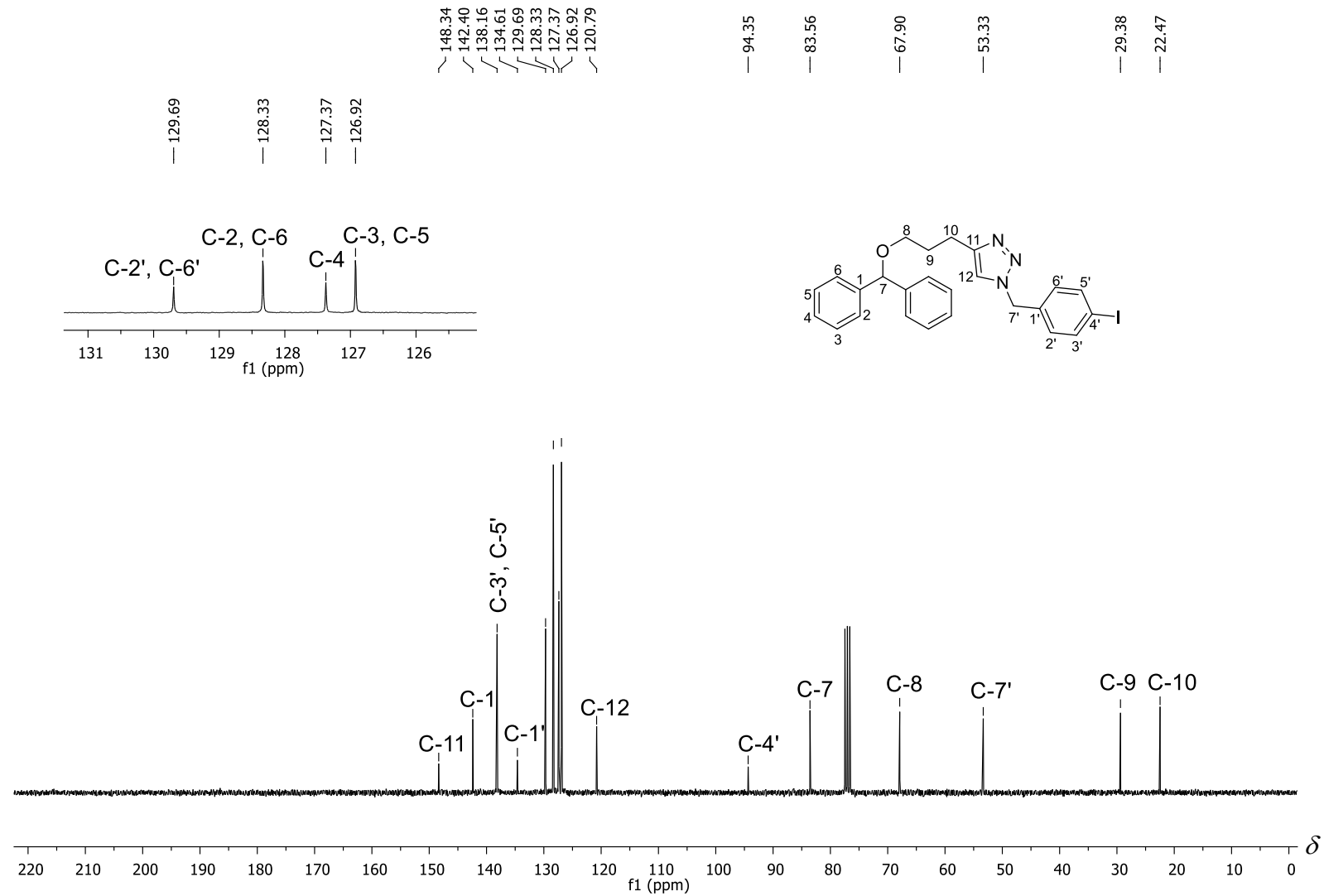


Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6g**.

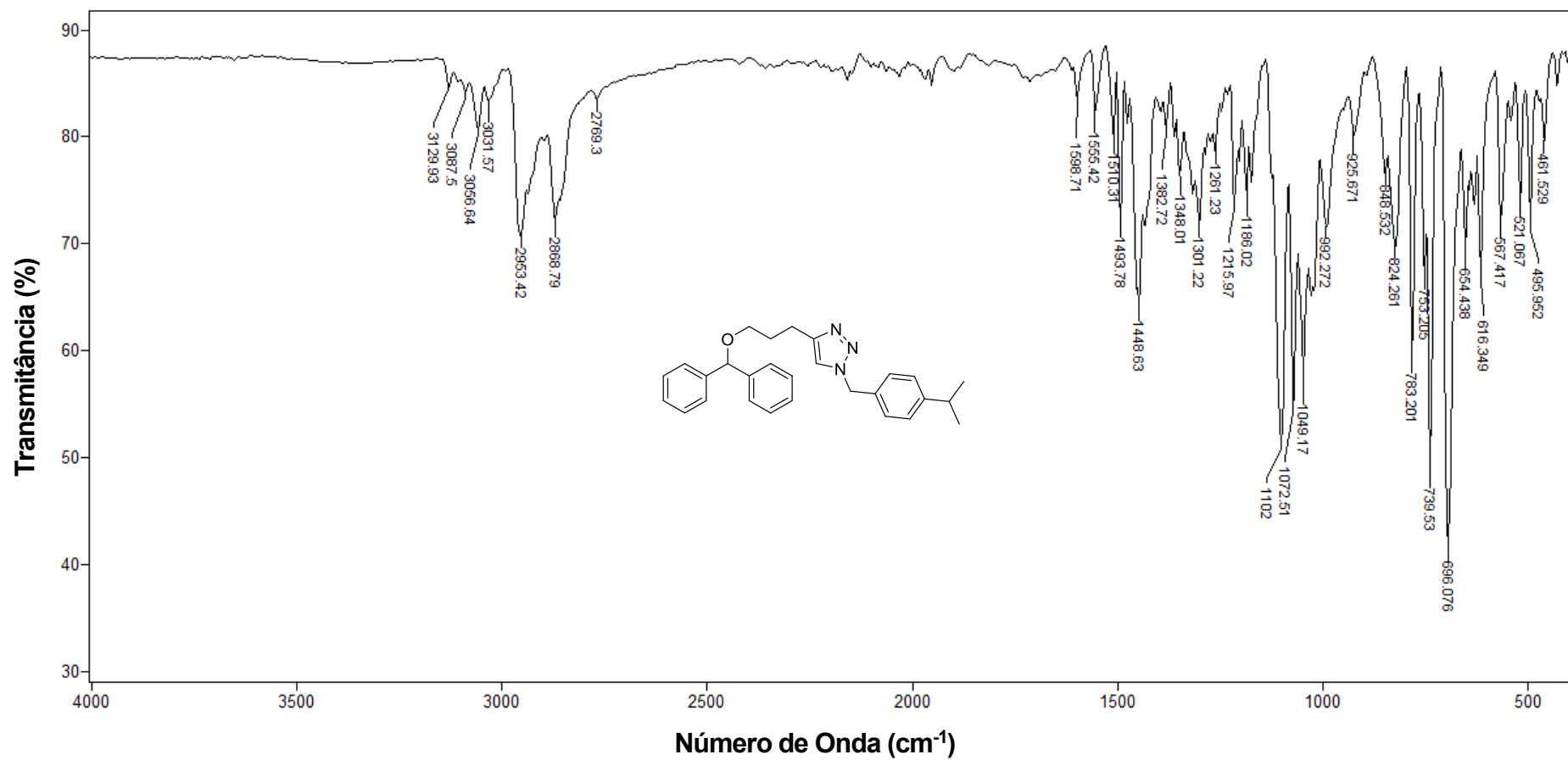


Figura 63 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6h**.

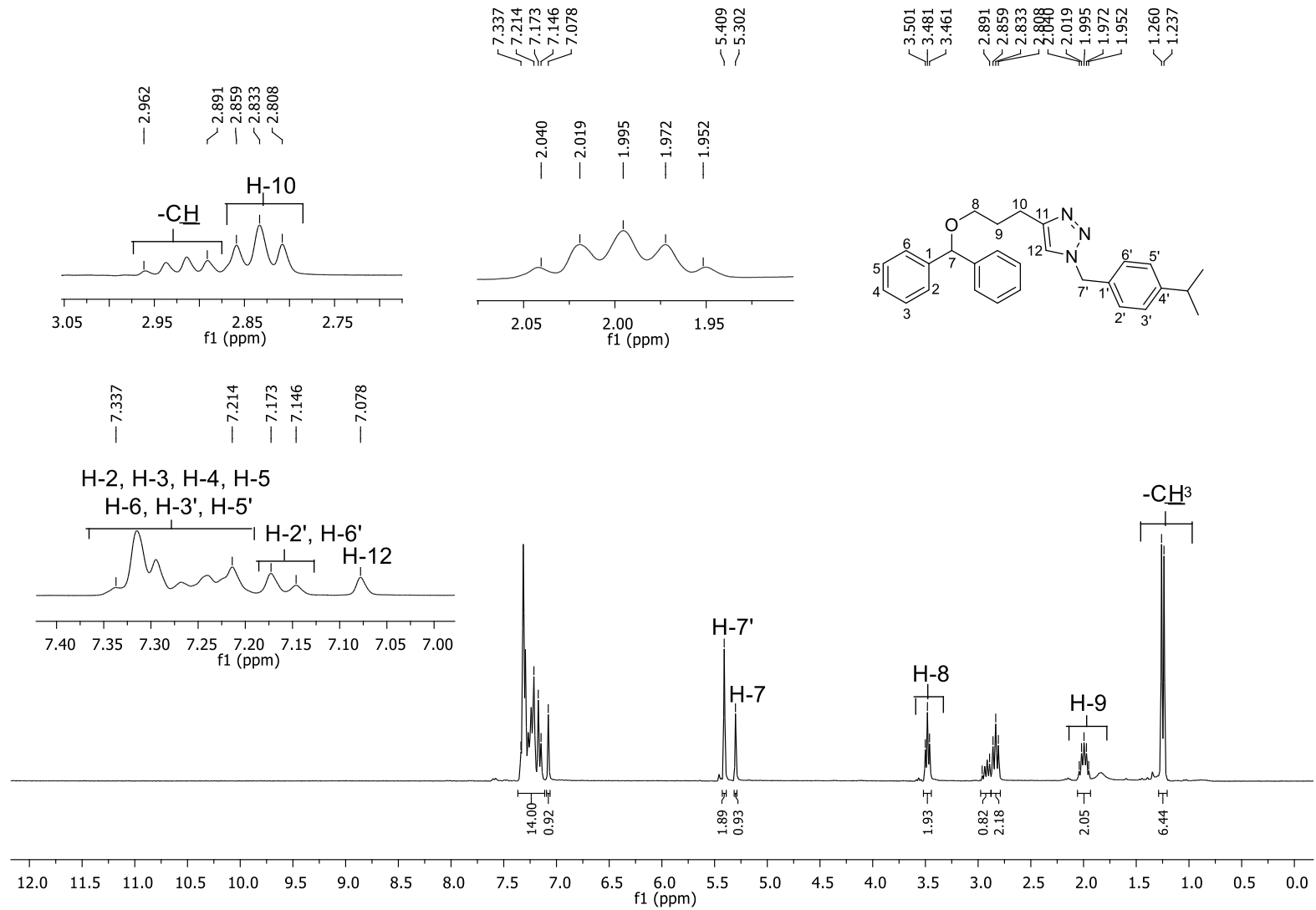


Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6h**.

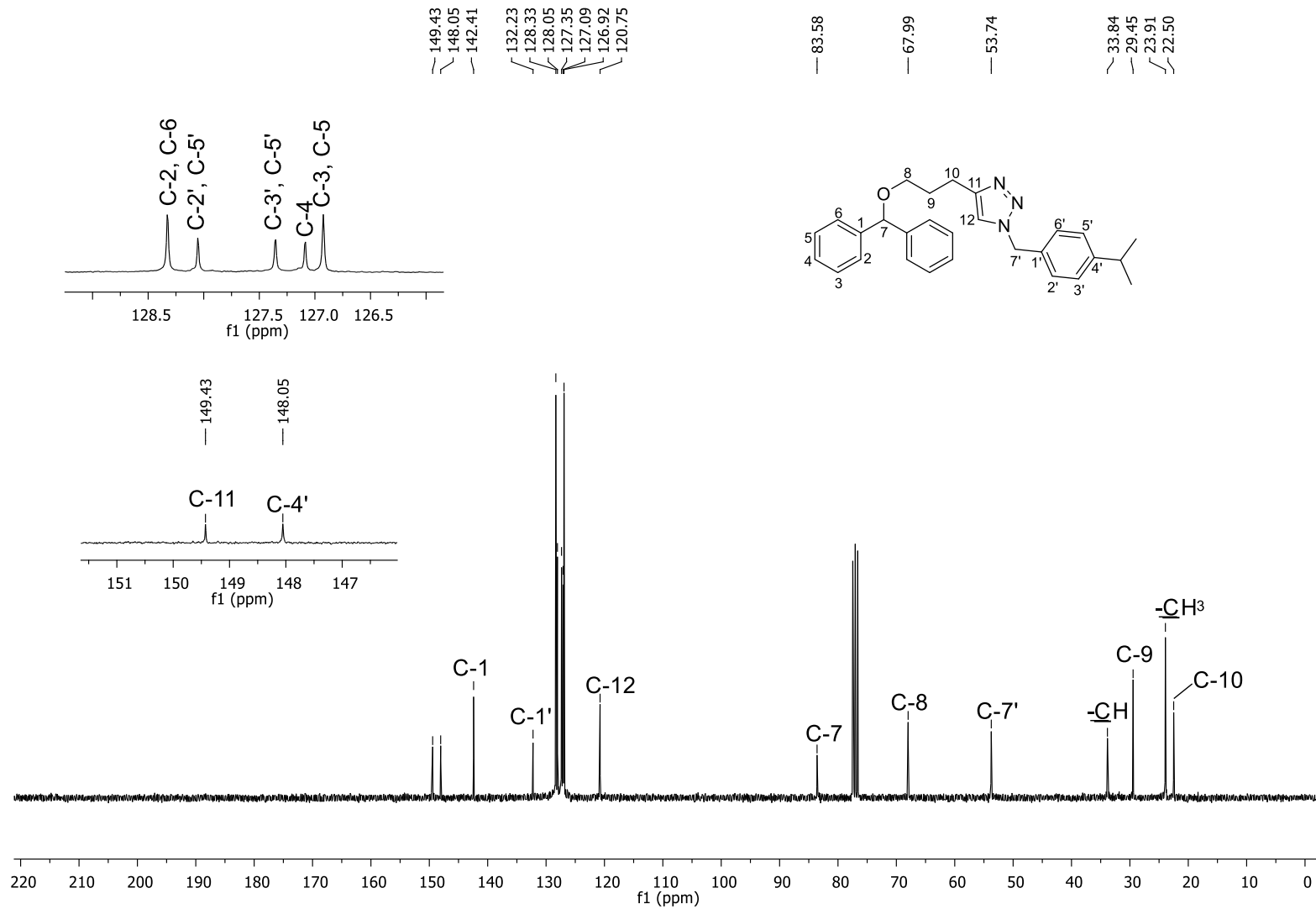


Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6h**.

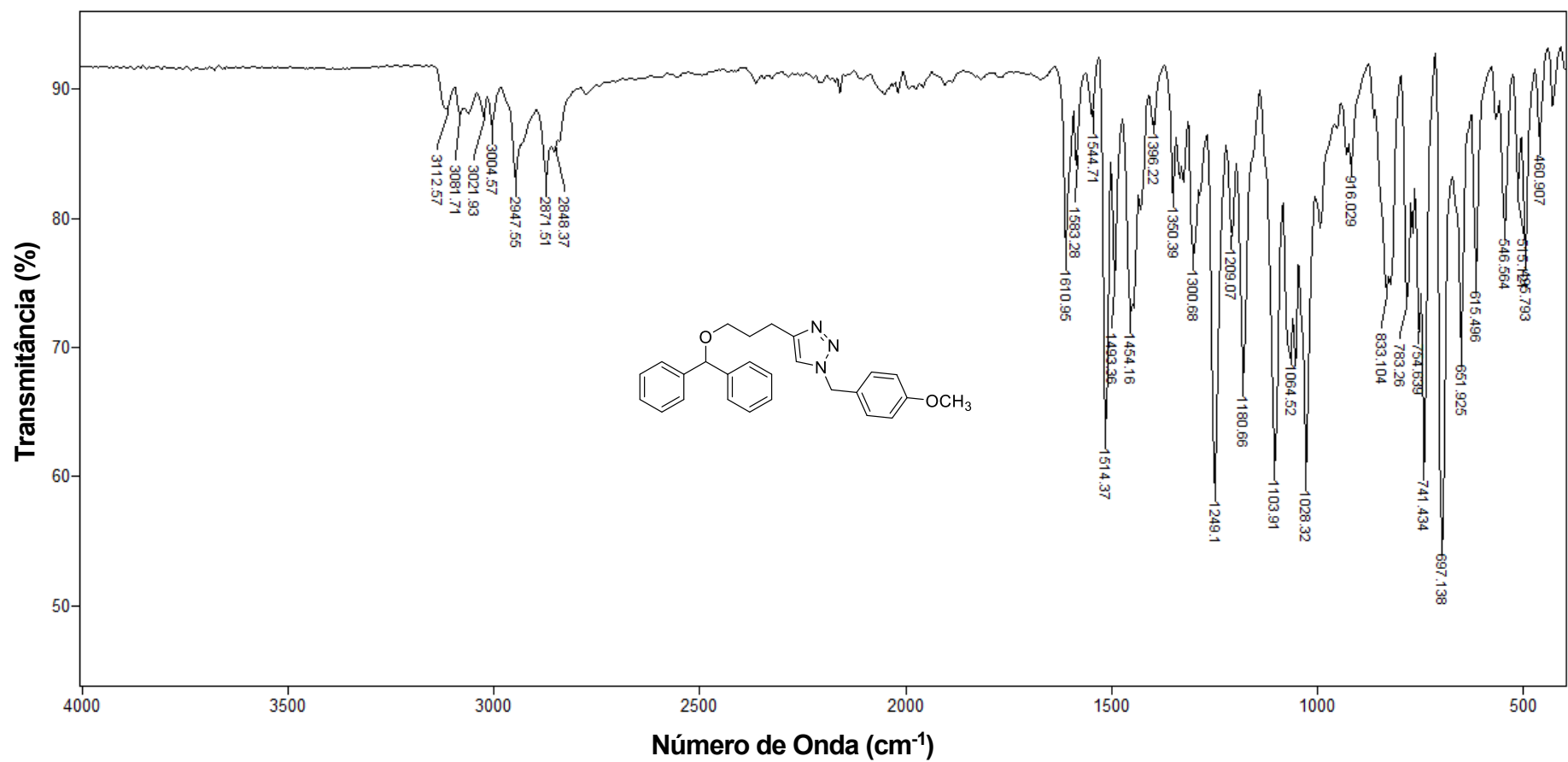


Figura 66 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6i**.

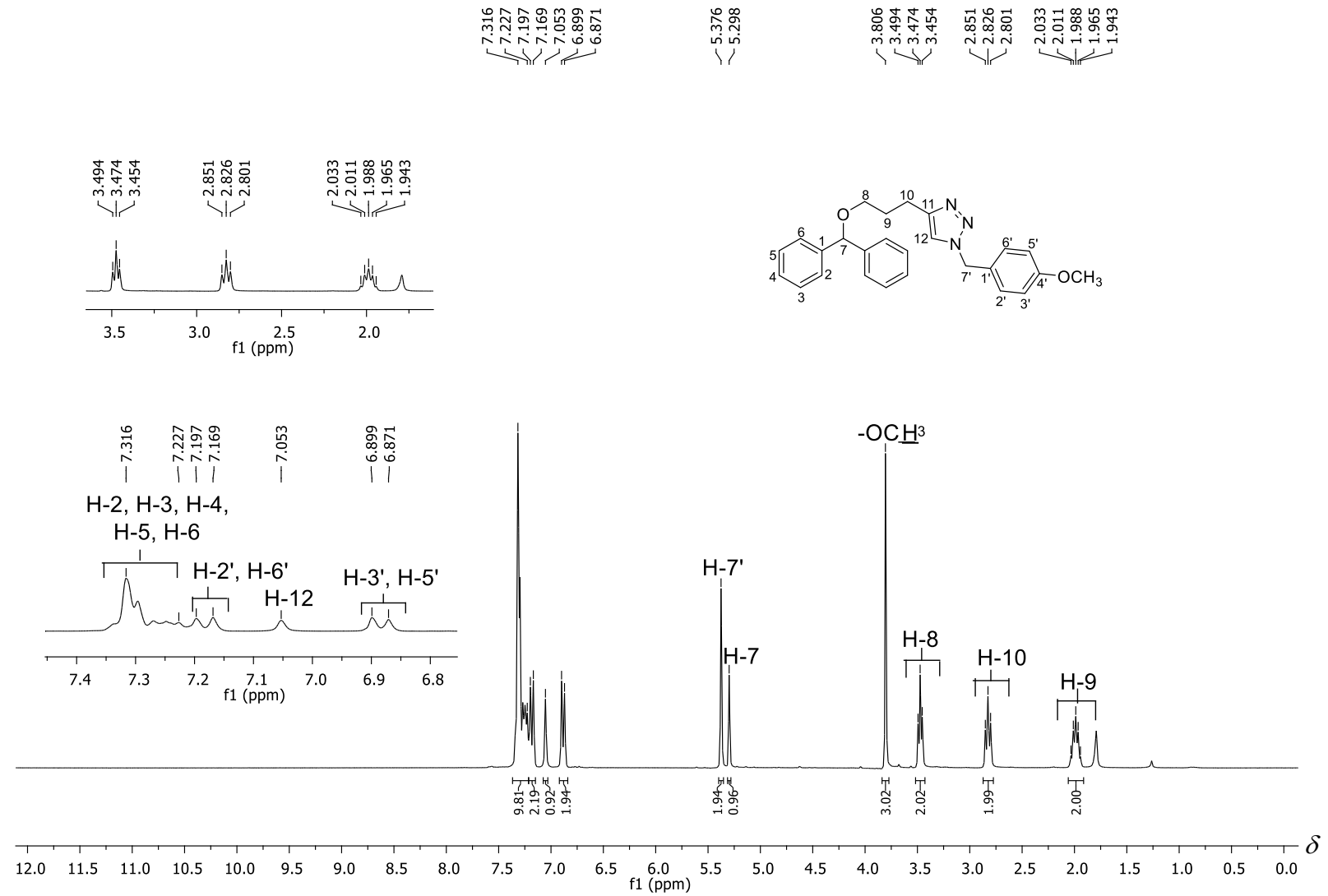


Figura 67 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6i**.

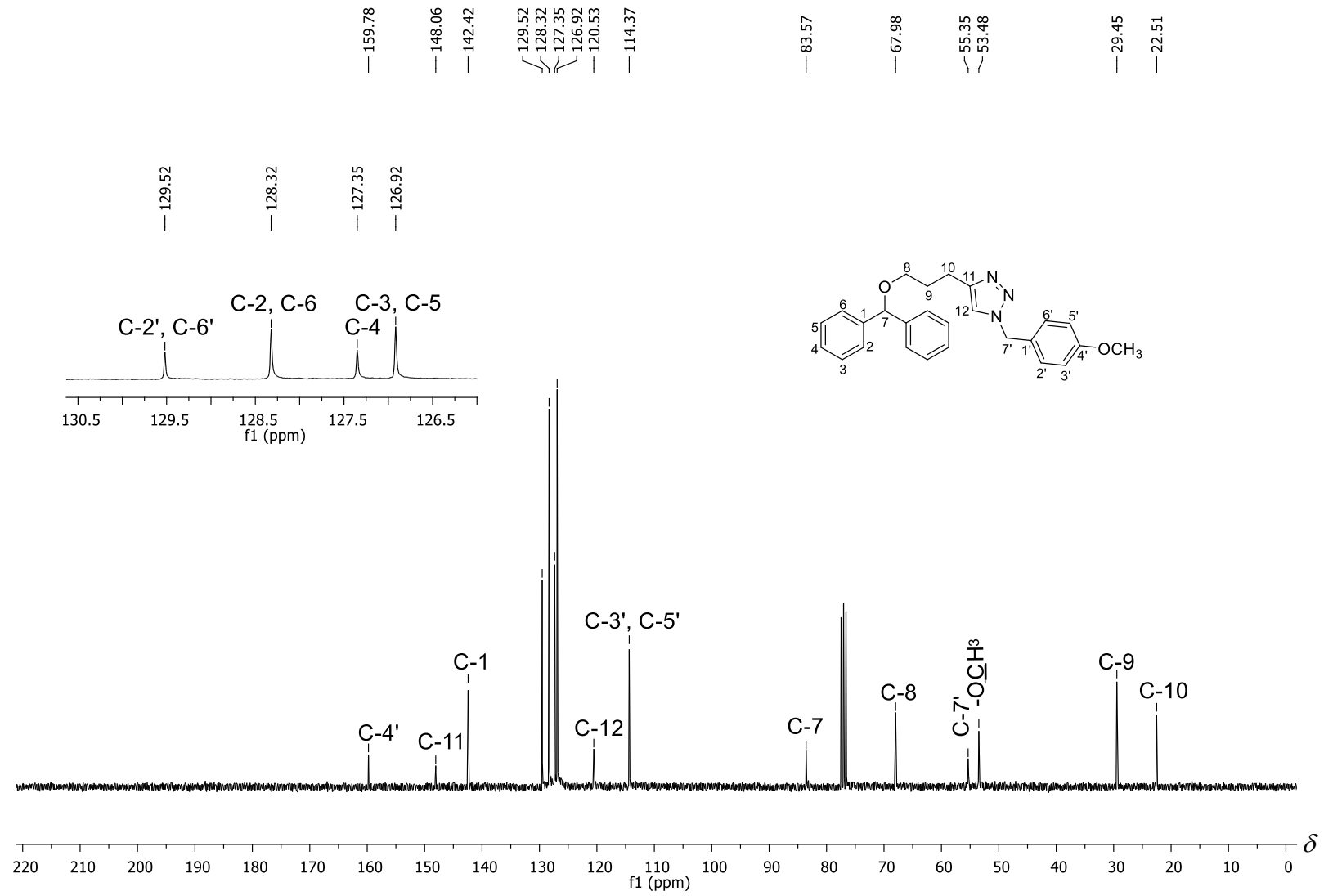


Figura 68 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6i**.

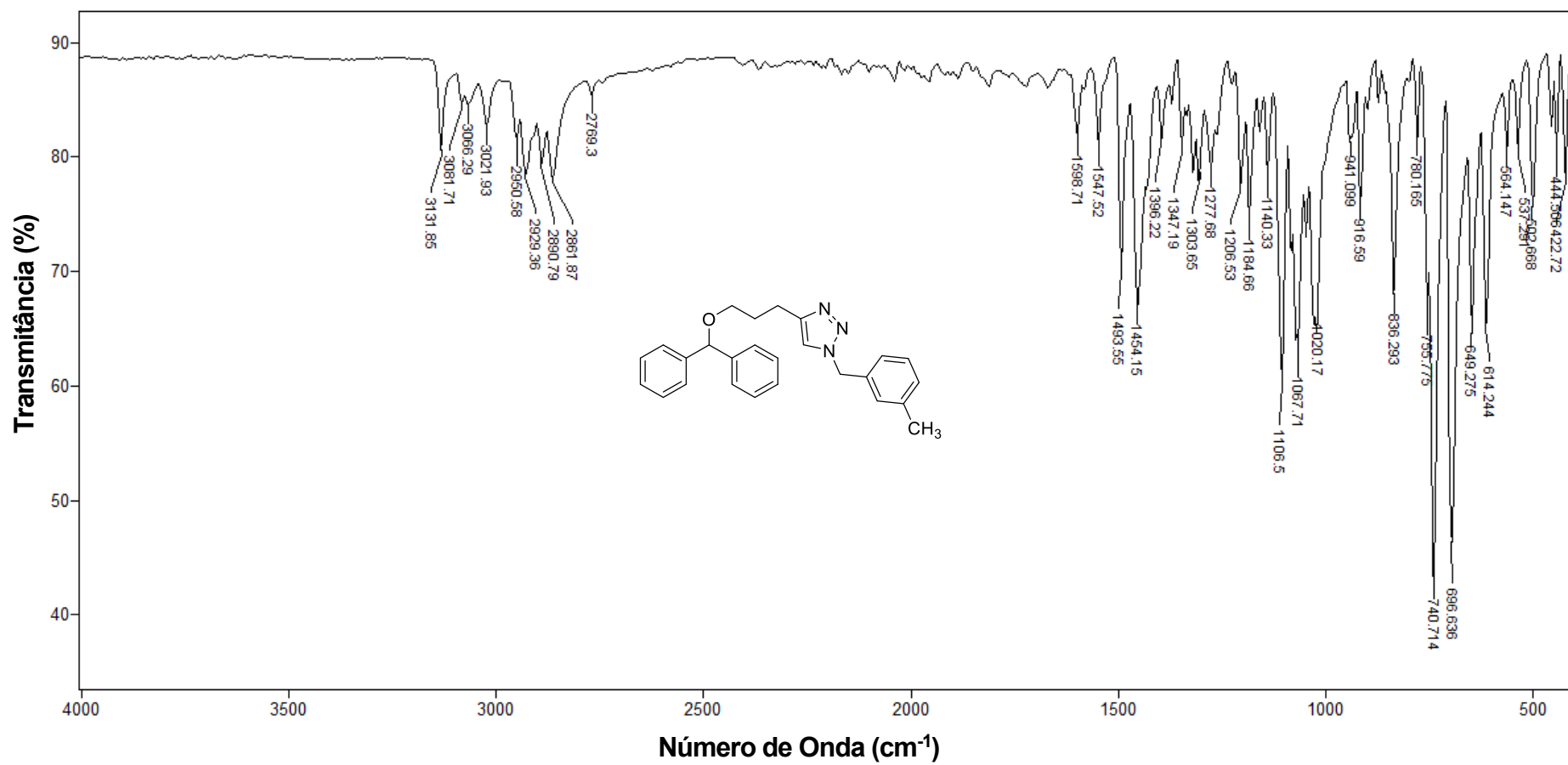


Figura 69 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6j**.

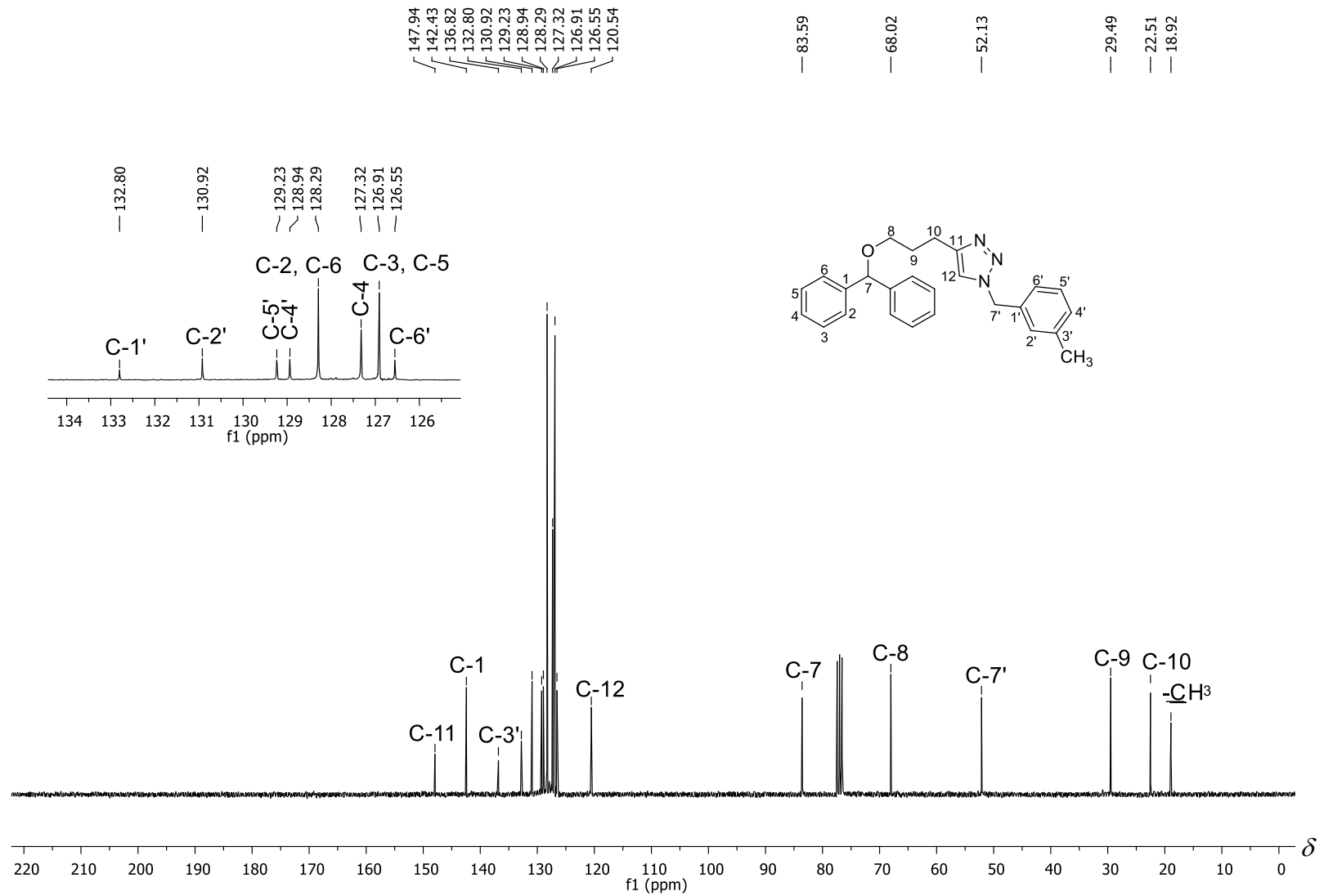


Figura 71 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **6j**.

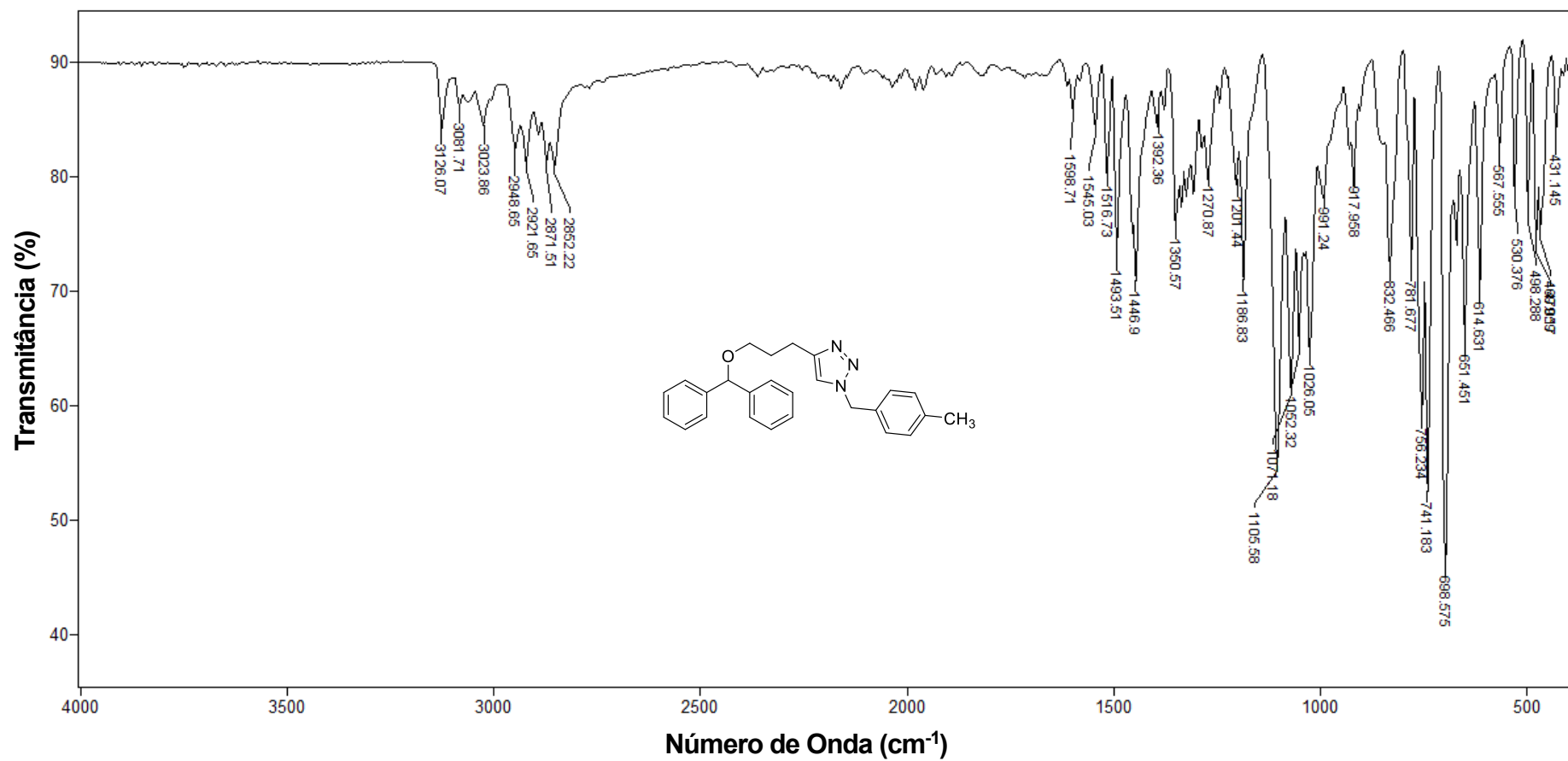


Figura 72 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6k**.

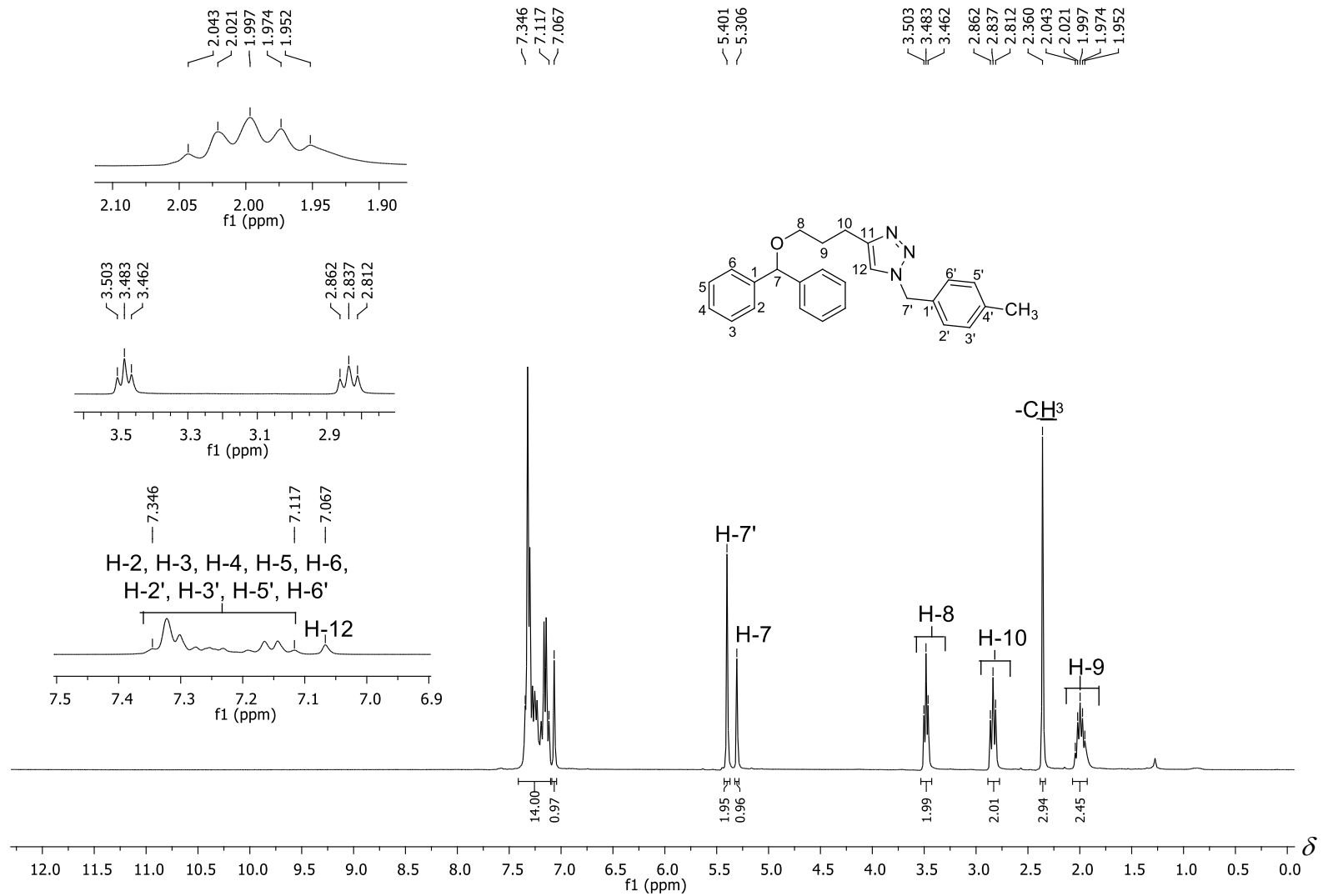


Figura 73 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6k**.

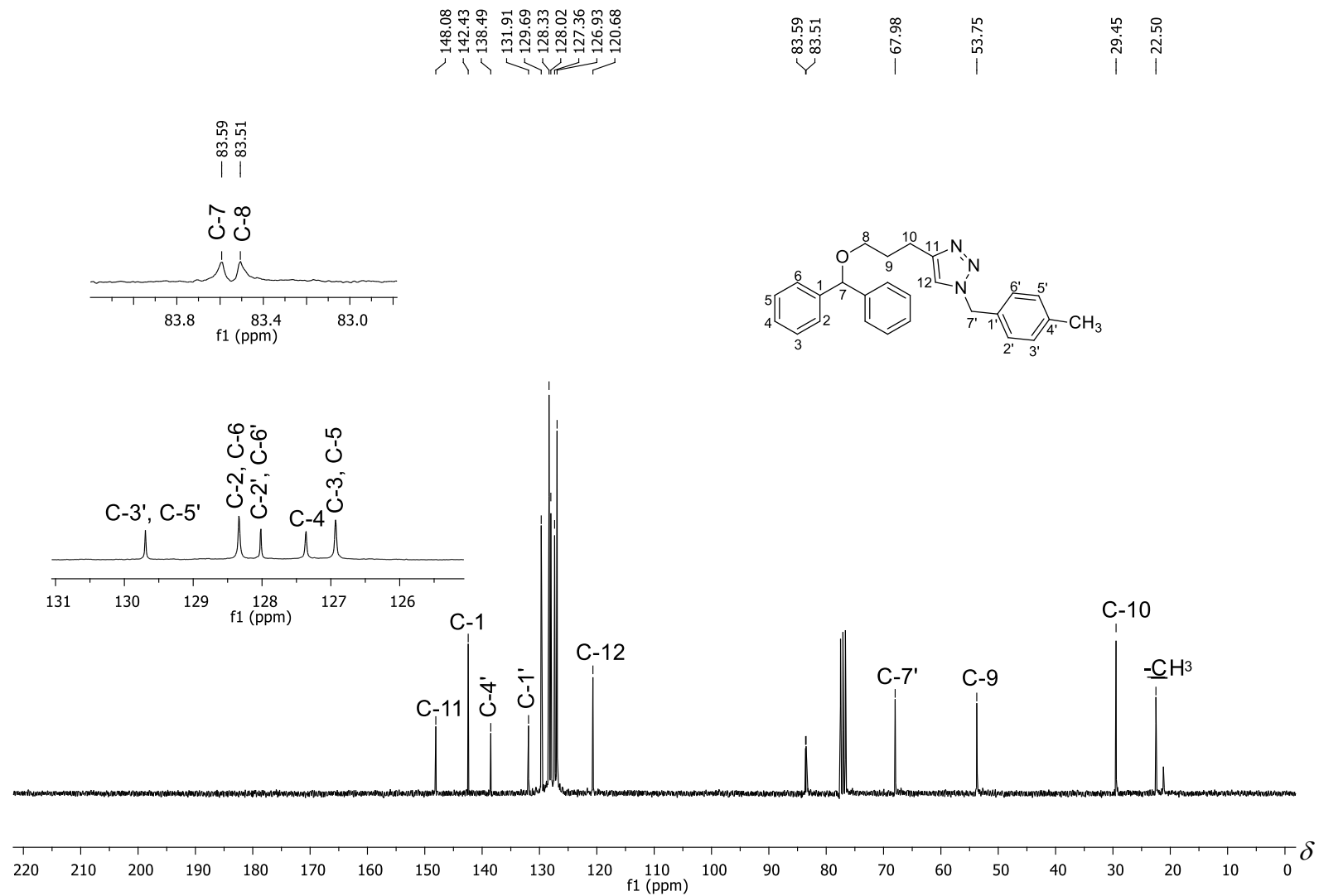


Figura 74 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **6k**.

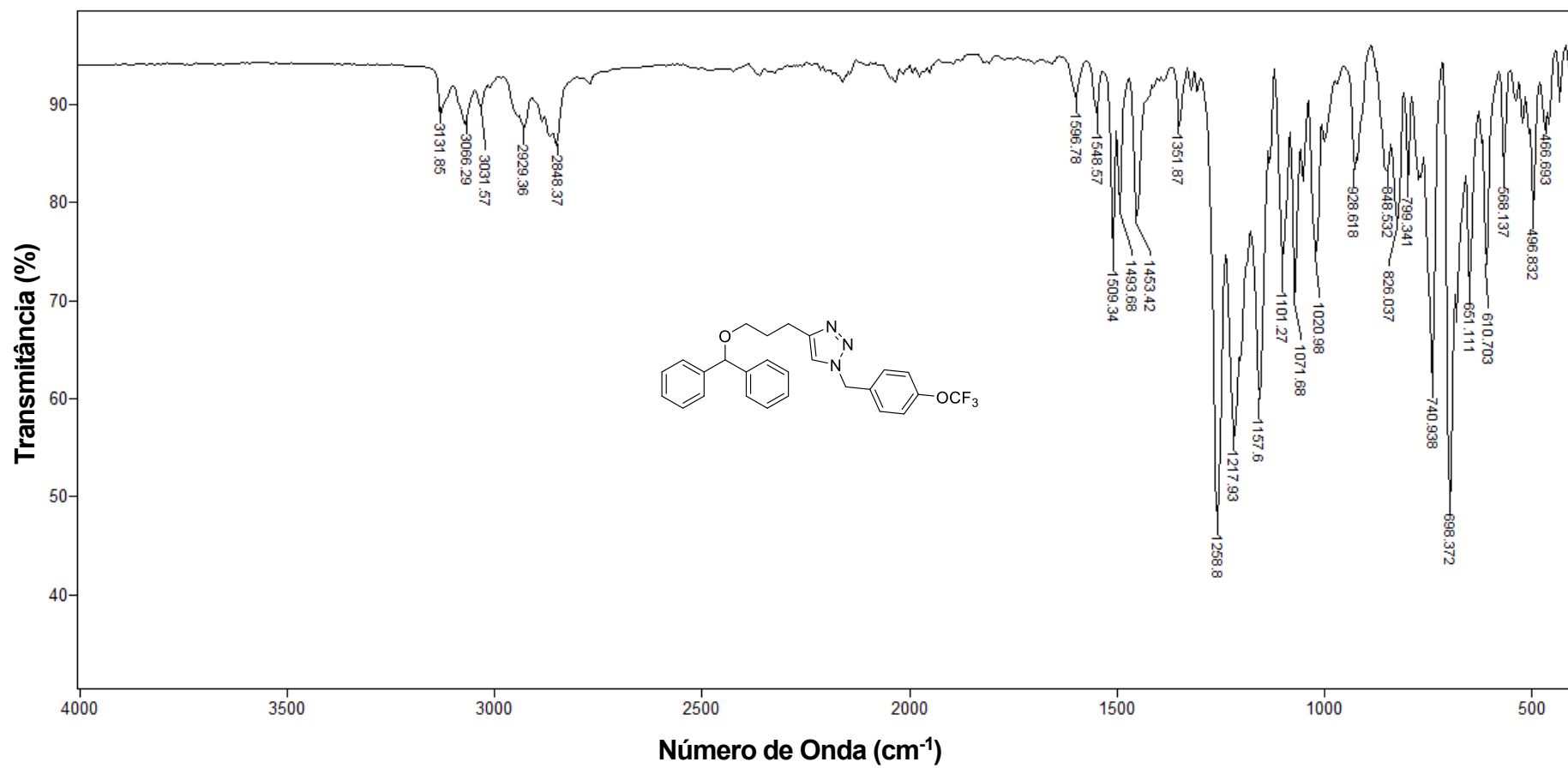


Figura 75 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 6I.

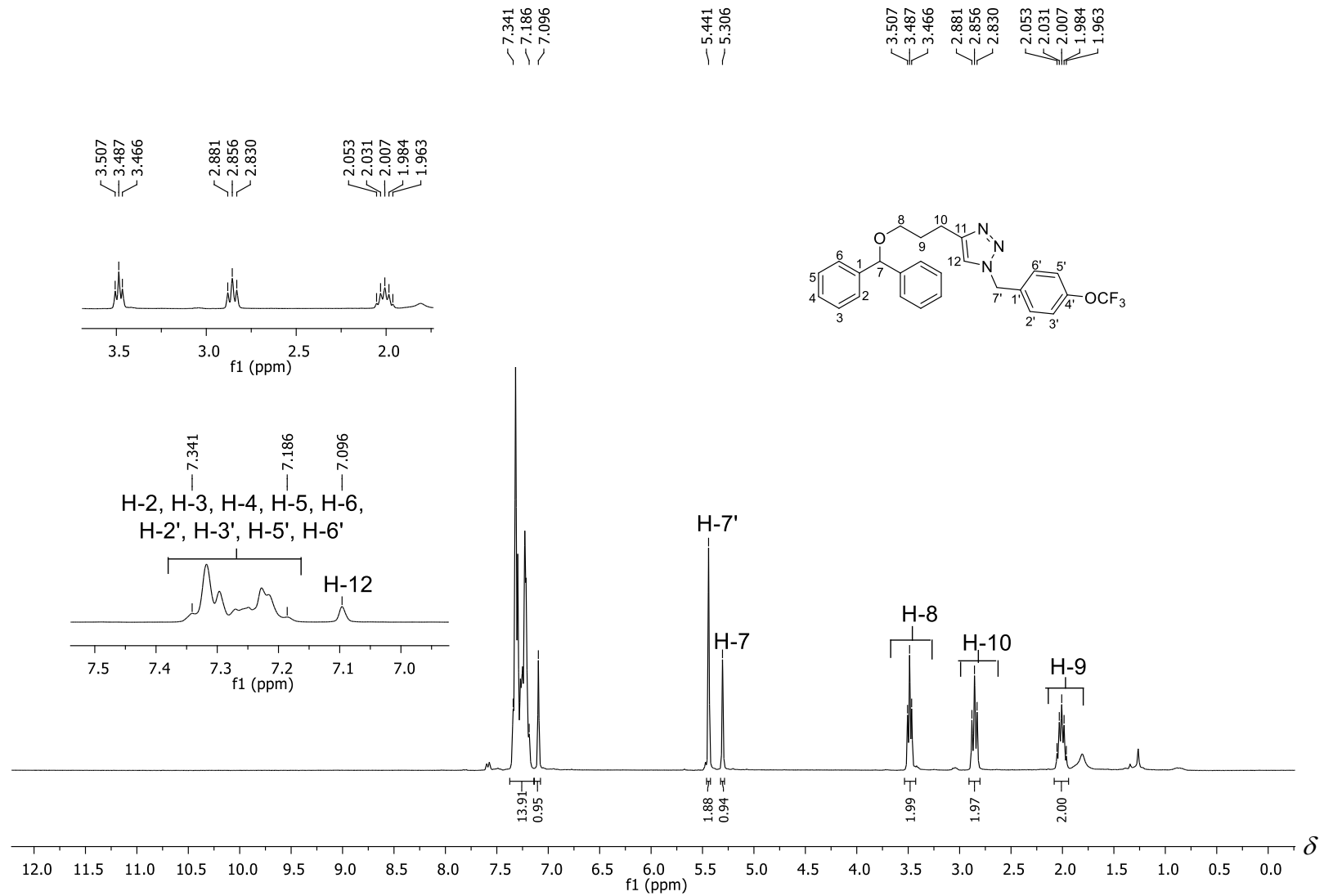


Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6l**.

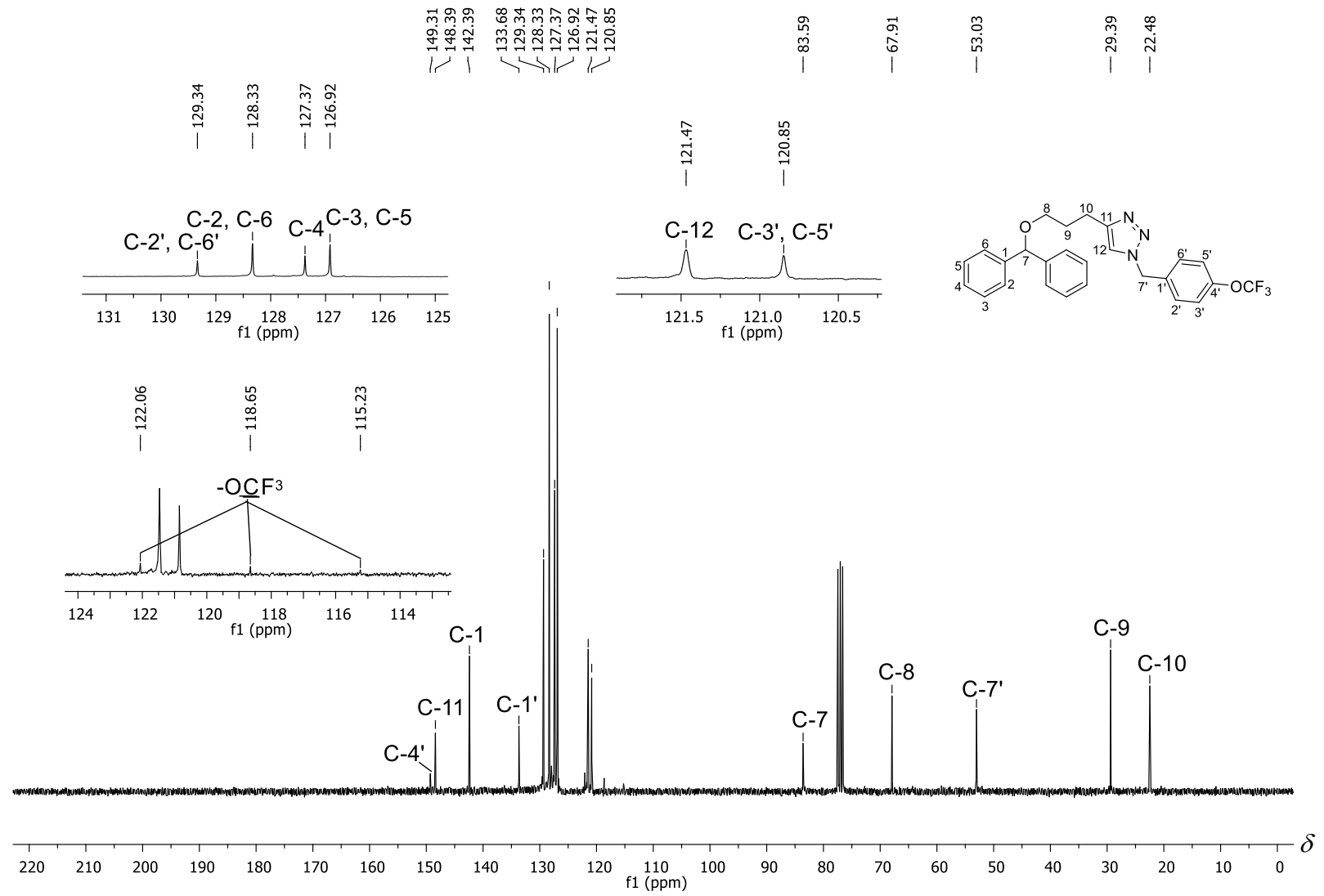


Figura 77 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **6I**.

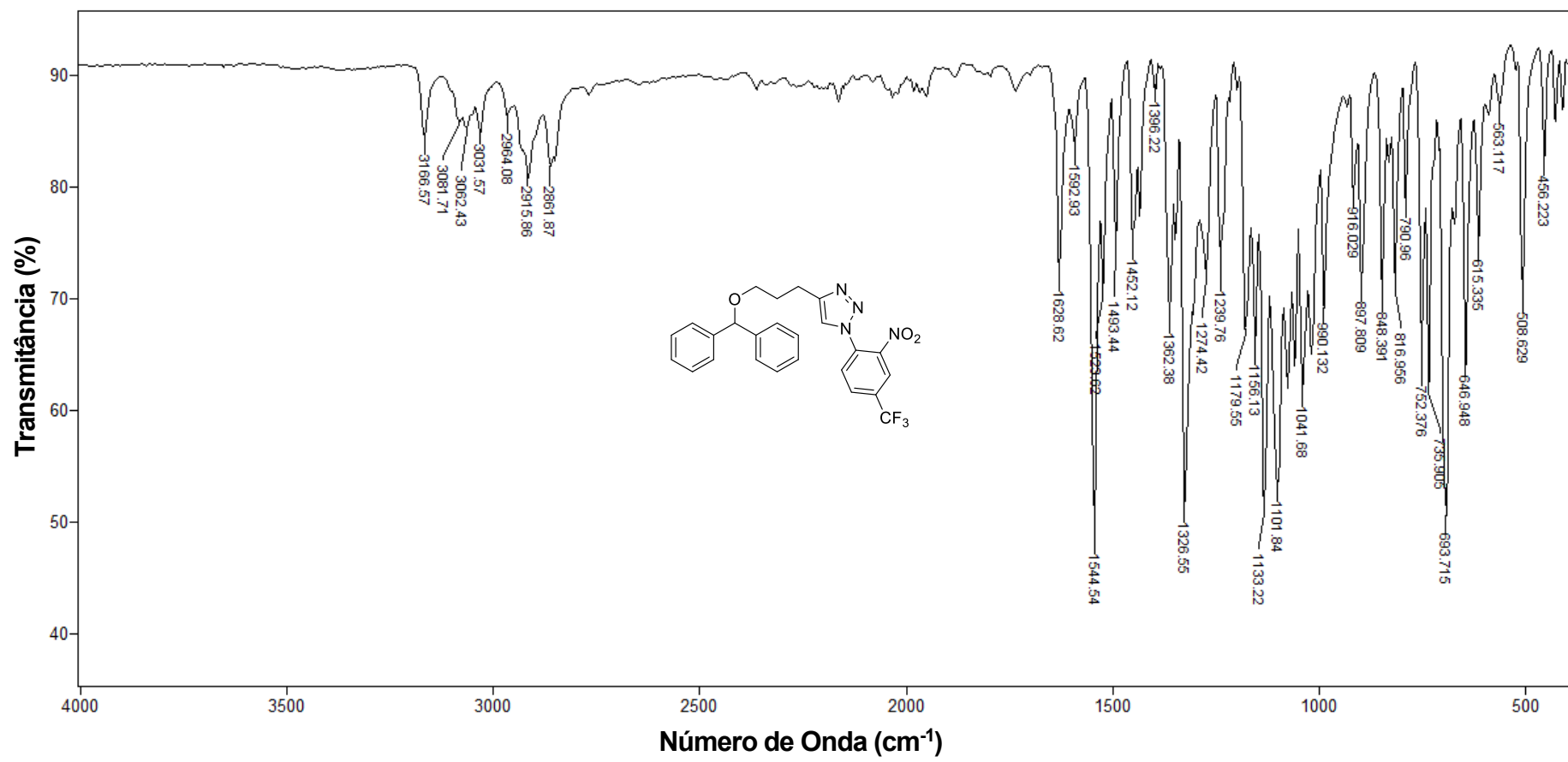


Figura 78 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6m**.

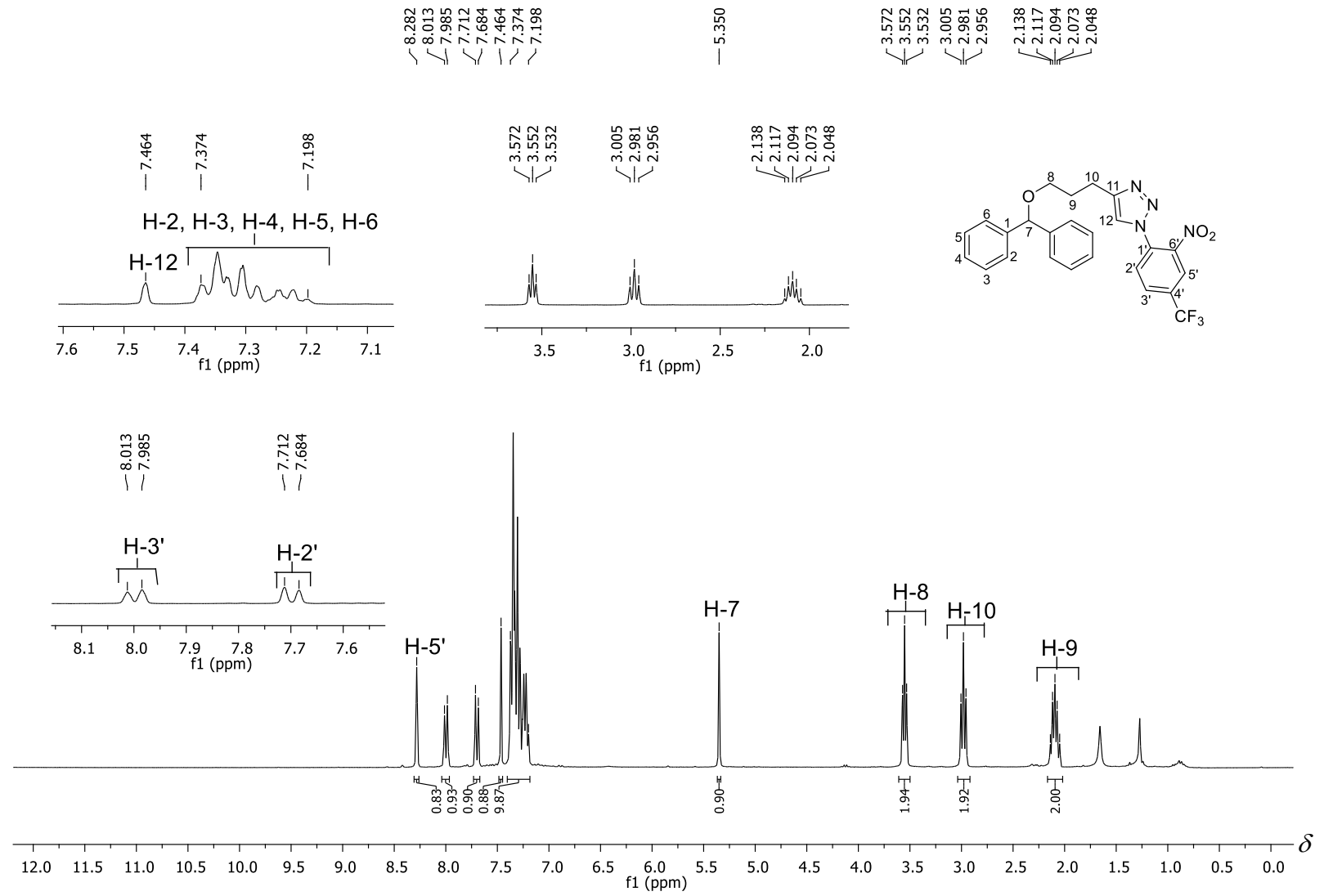


Figura 79 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6m**.

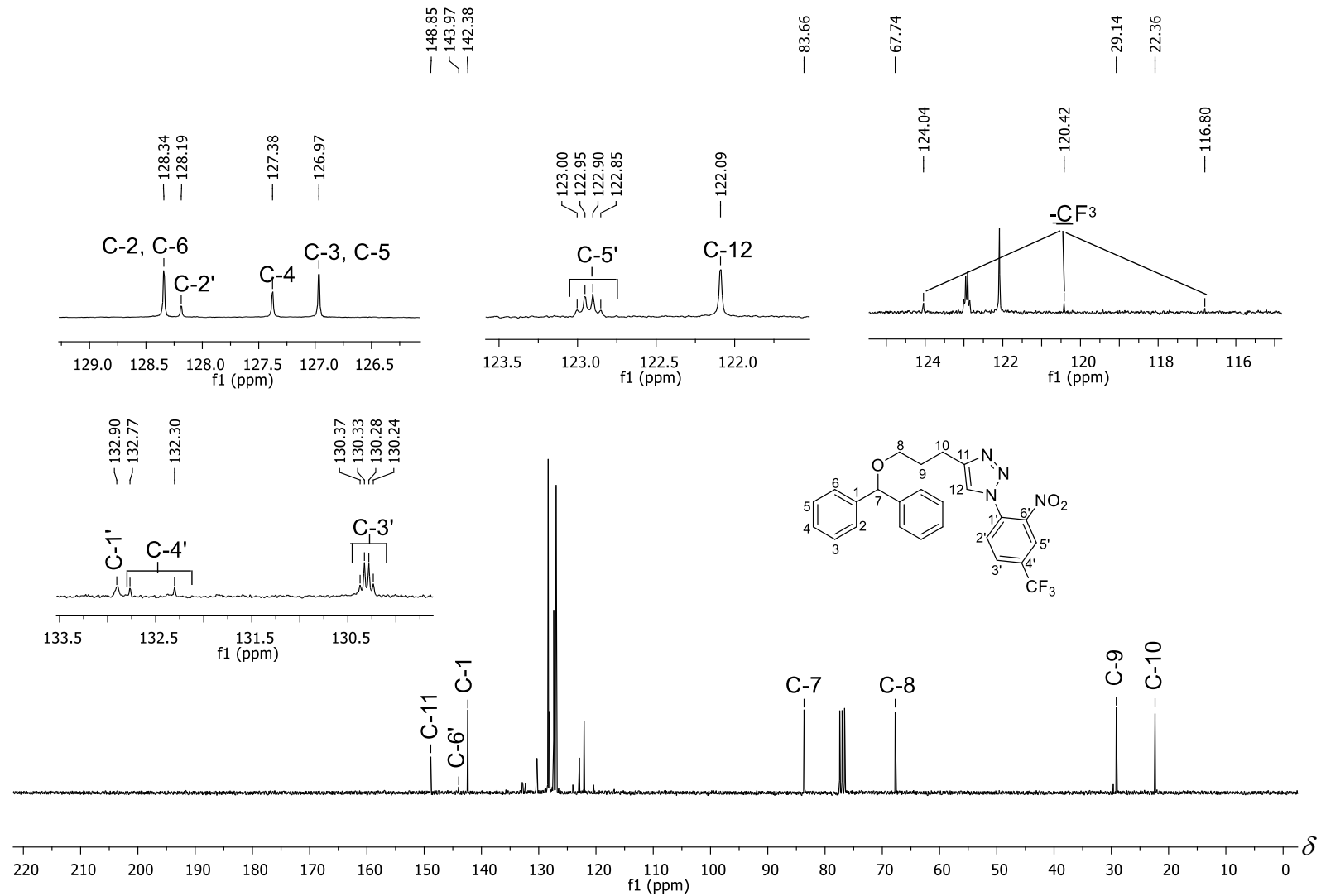


Figura 80 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **6m**.

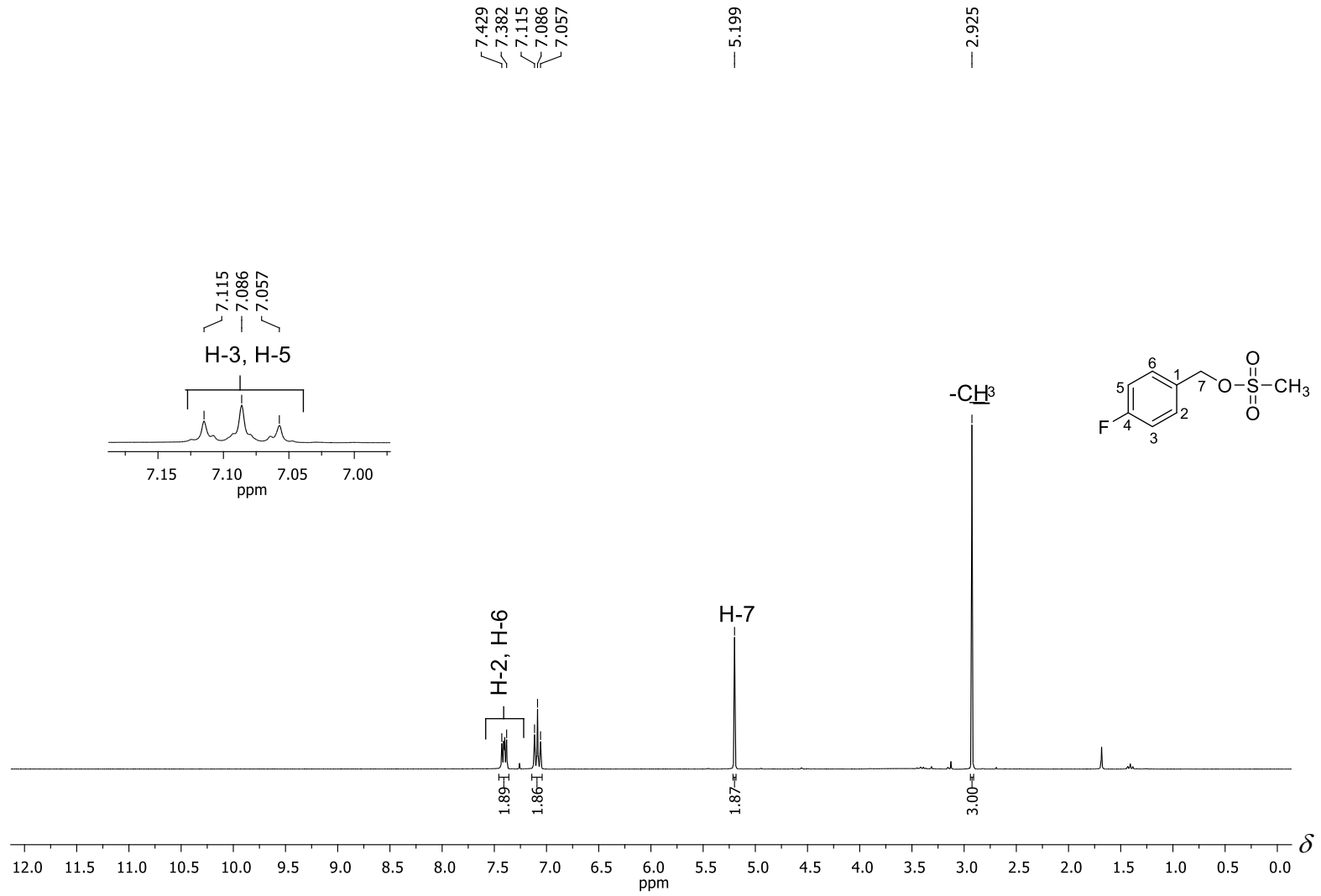


Figura 81 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **A1**.

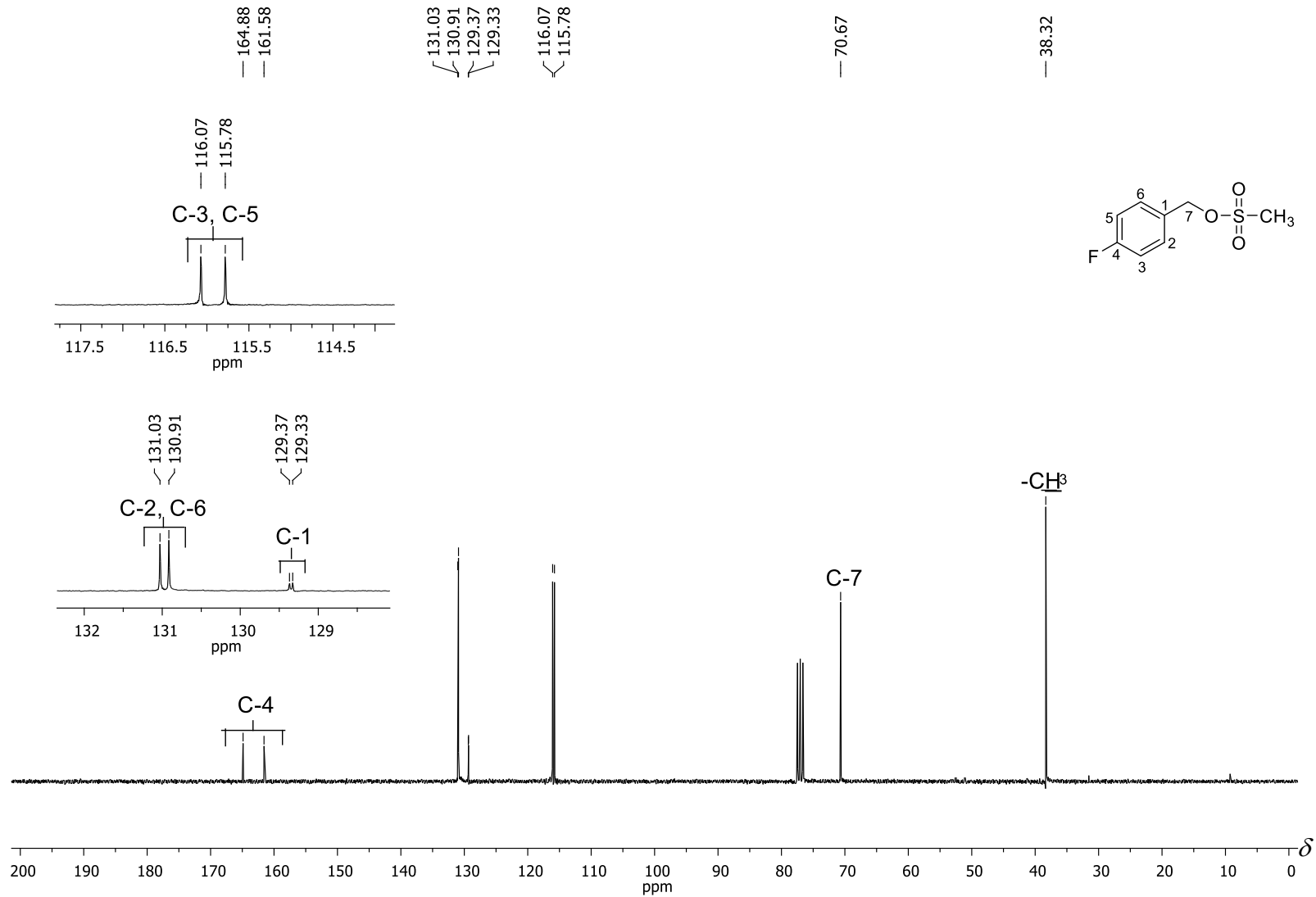


Figura 82 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **A1**.

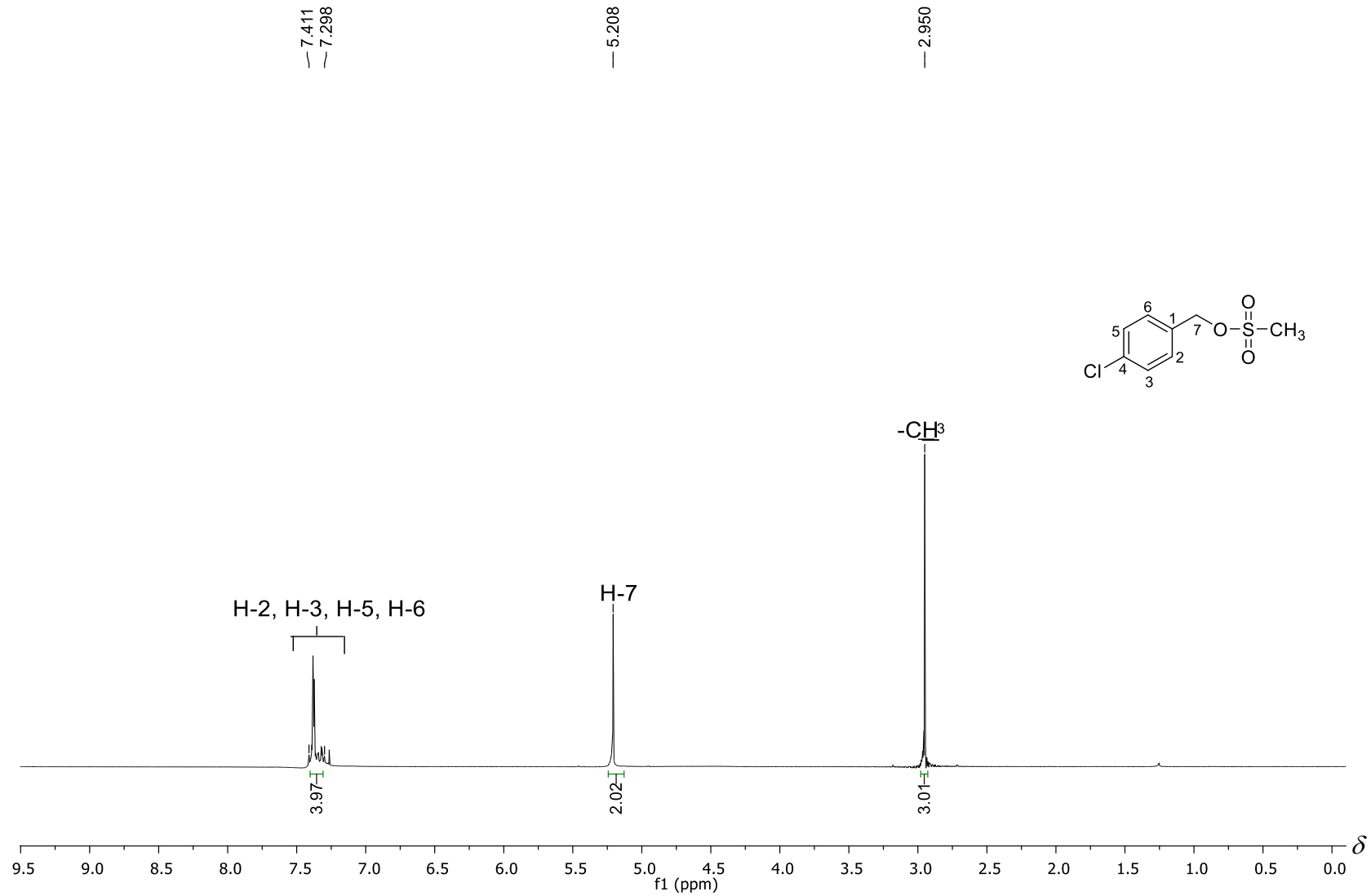


Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **A2**.

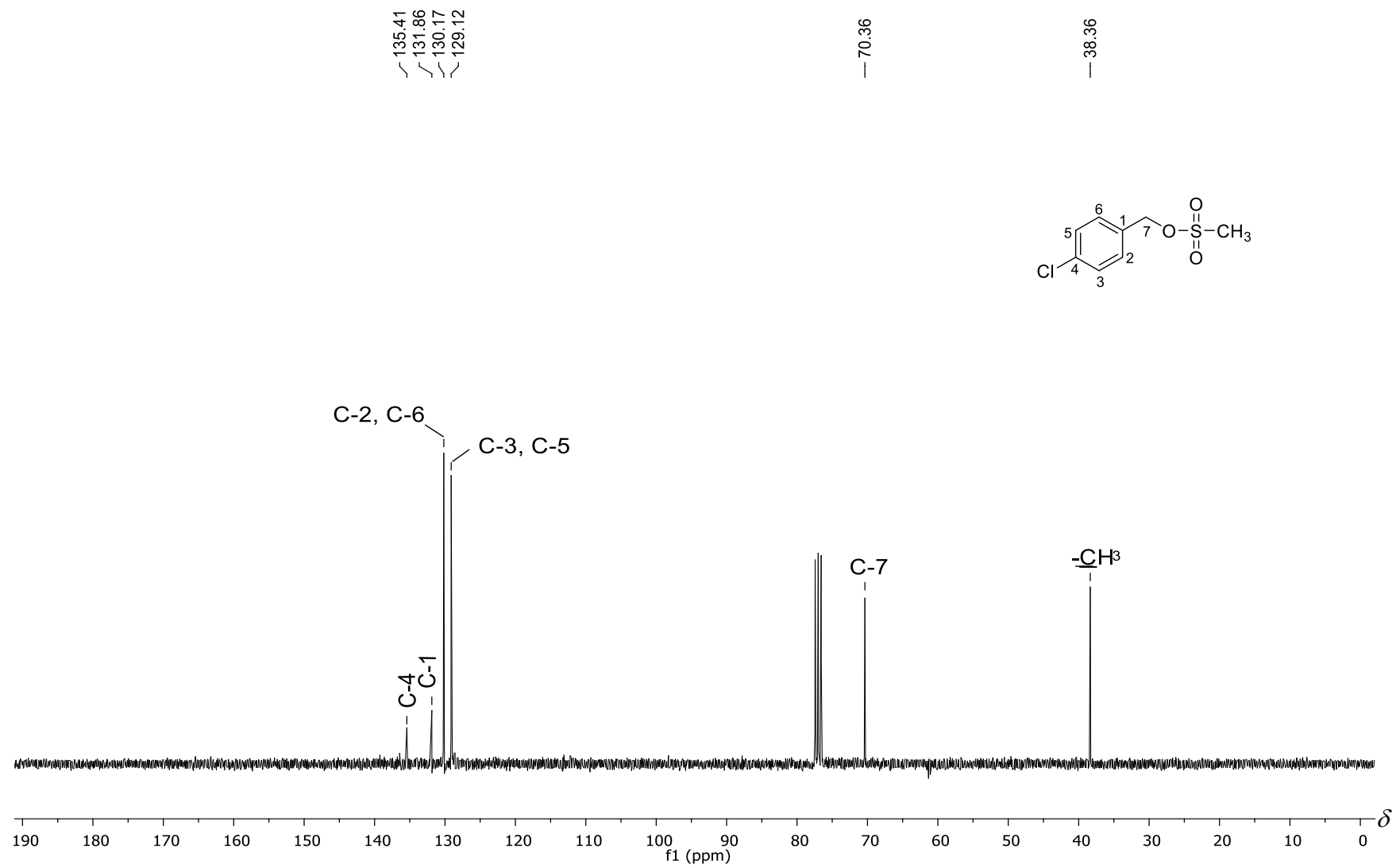


Figura 84 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **A2**.

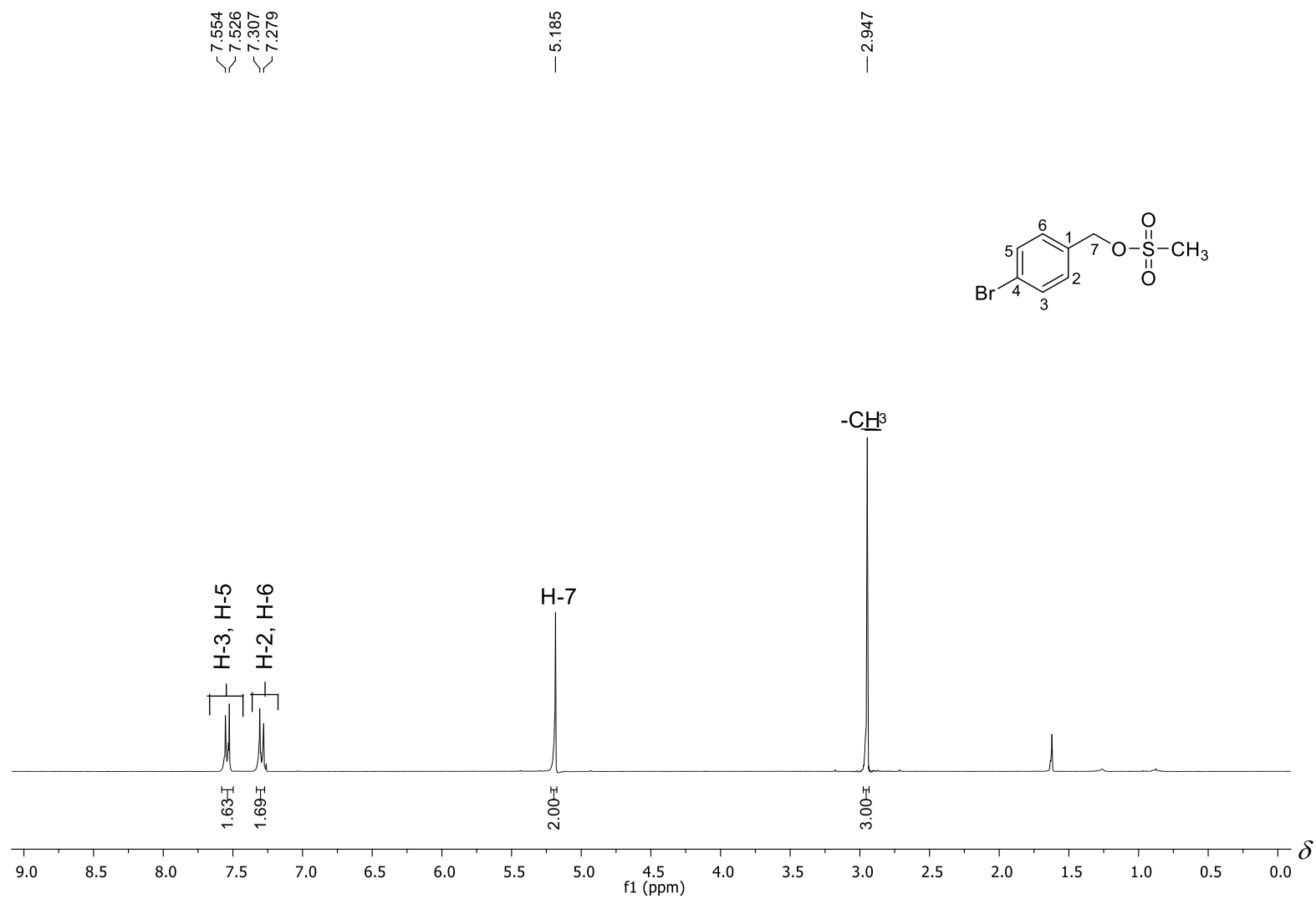


Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **A3**.

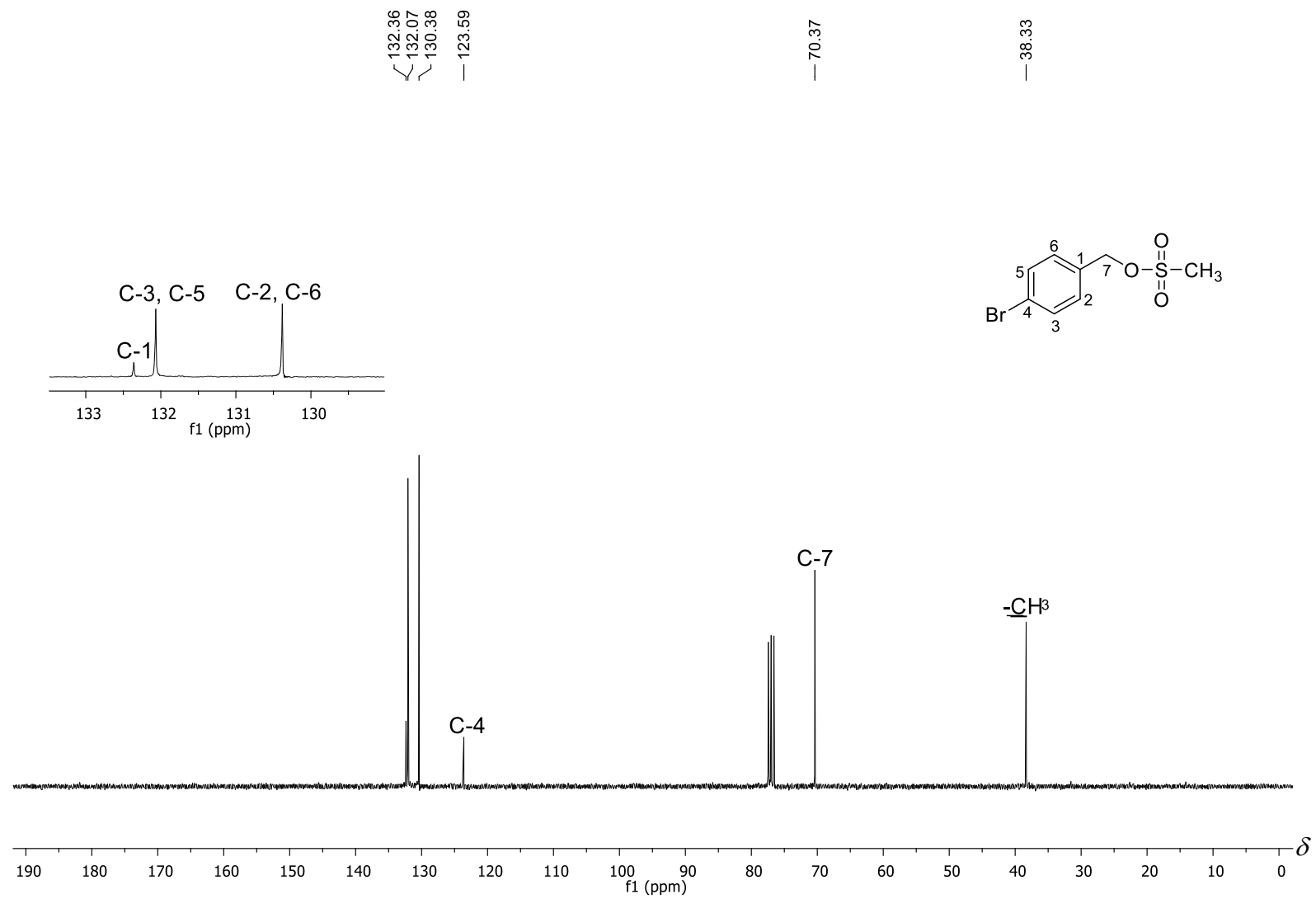


Figura 86 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **A3**.

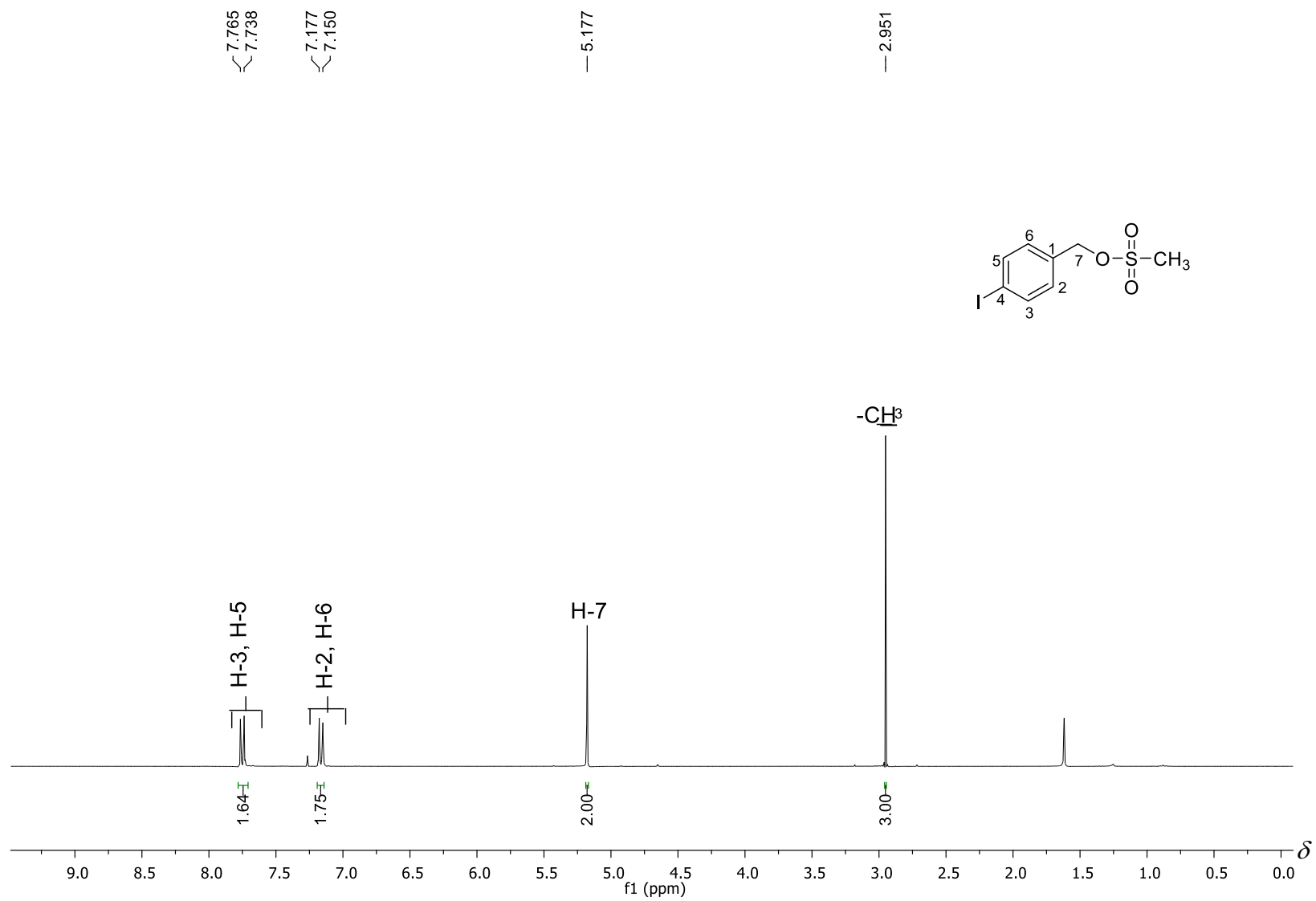


Figura 87 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **A4**.

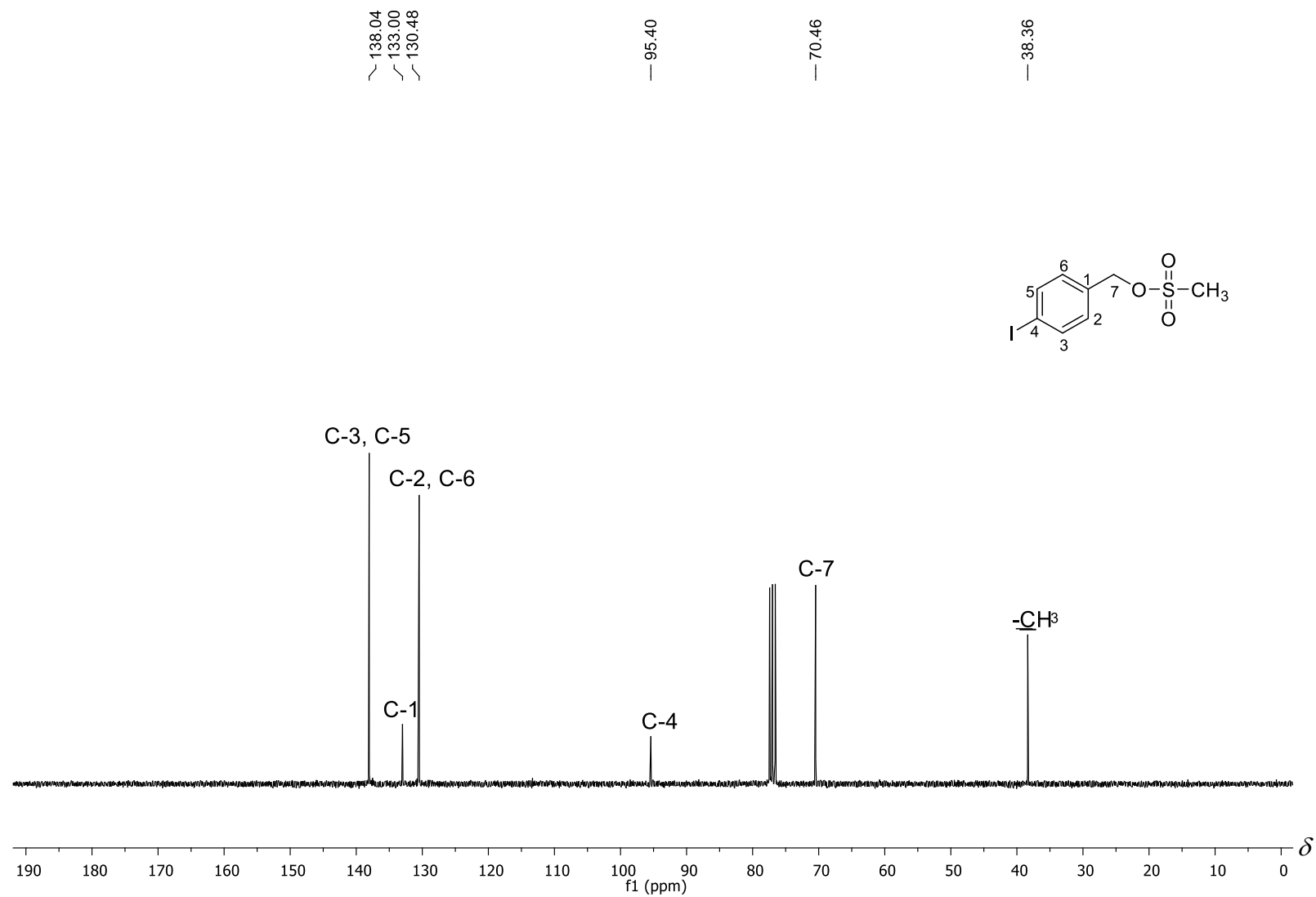


Figura 88 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **A4**.

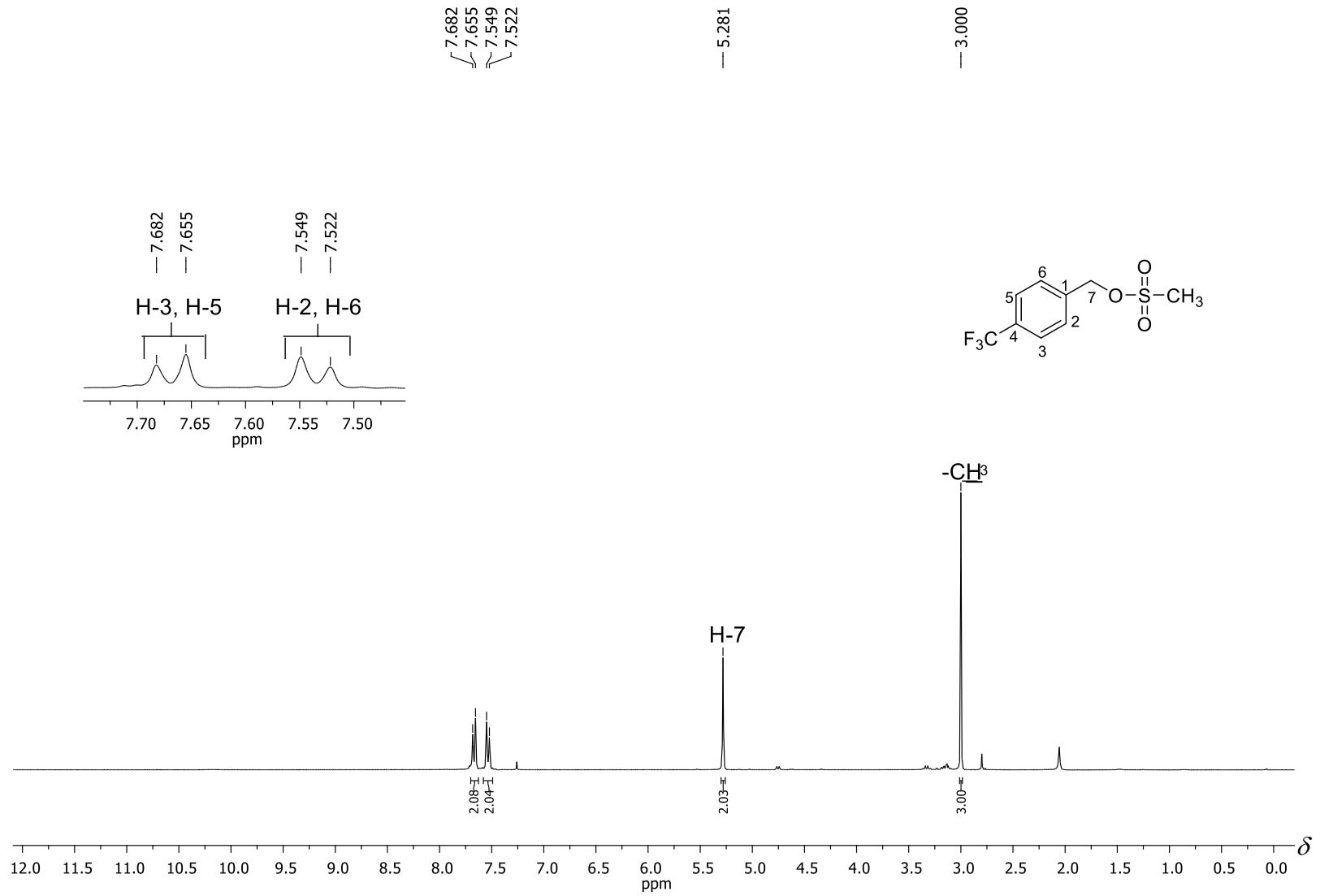


Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **A5**.

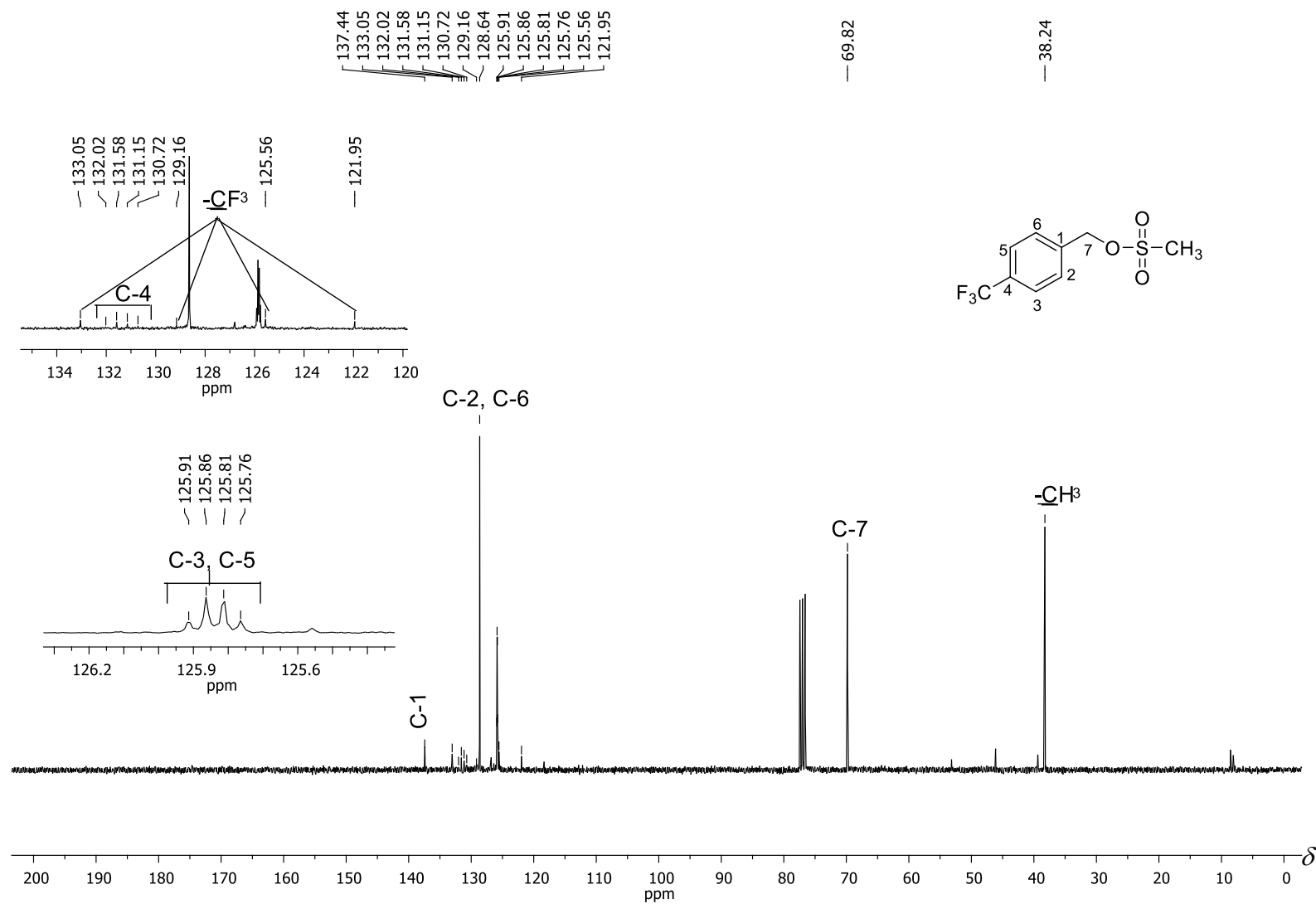


Figura 90 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **A5**.

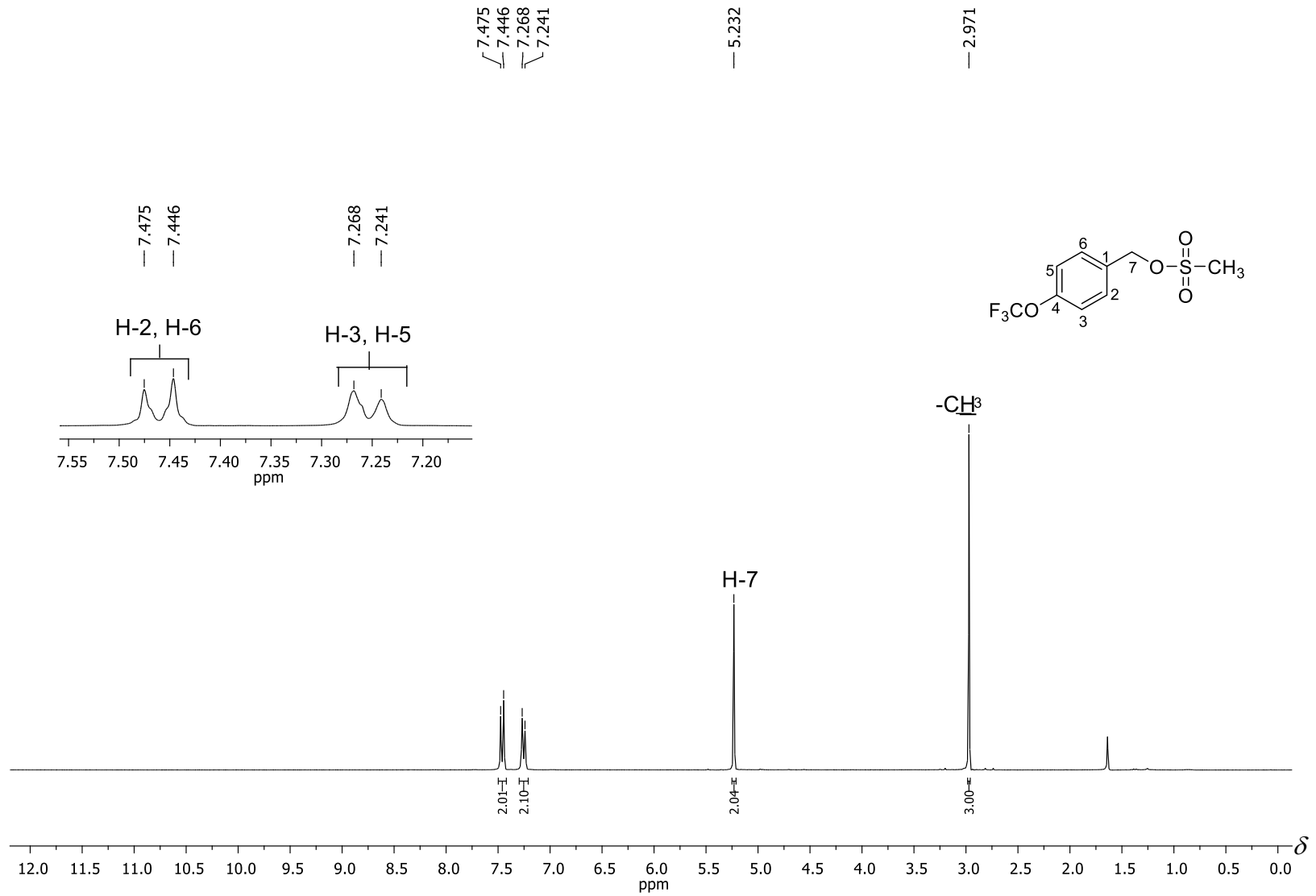


Figura 91 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **A6**.

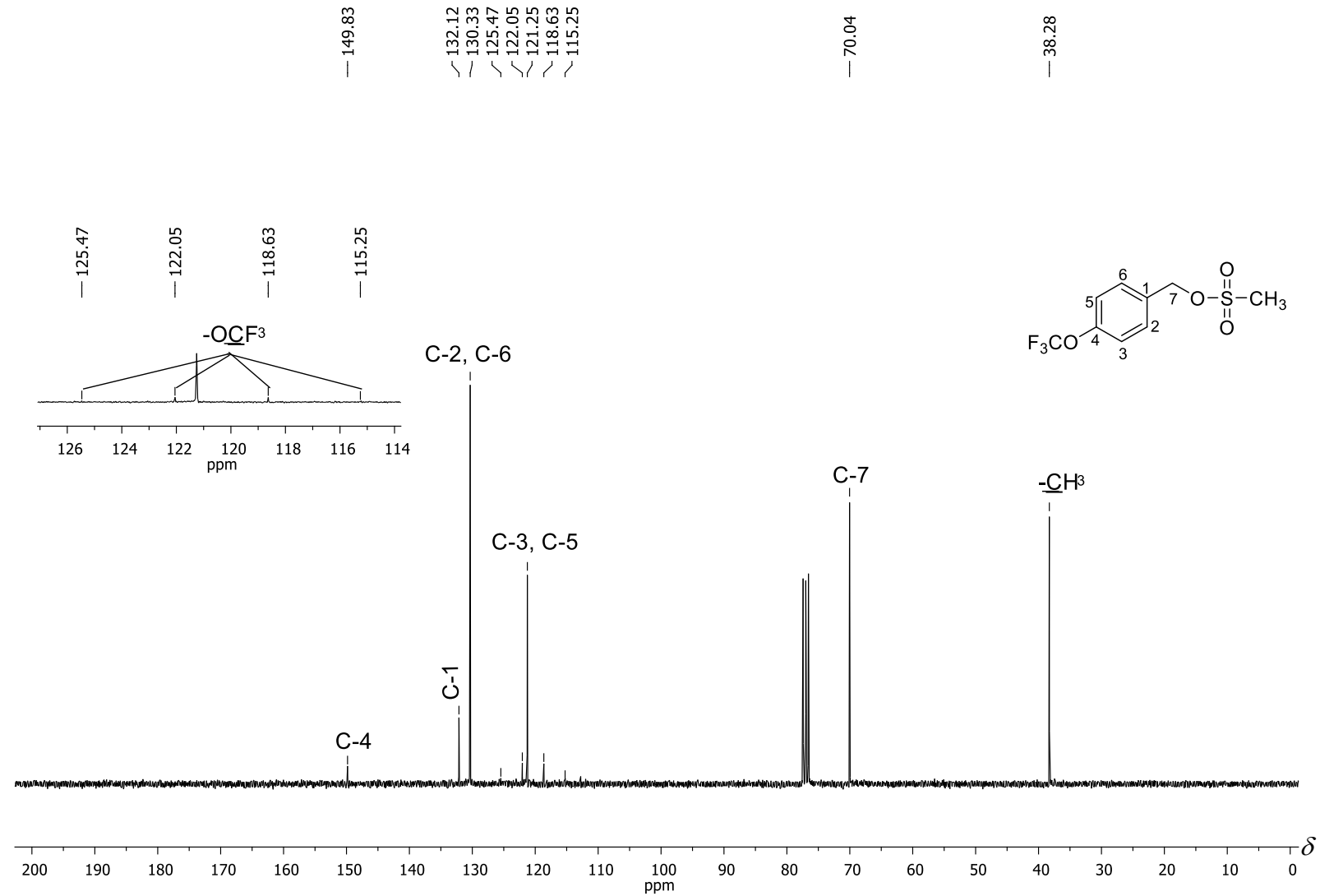


Figura 92 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **A6**.

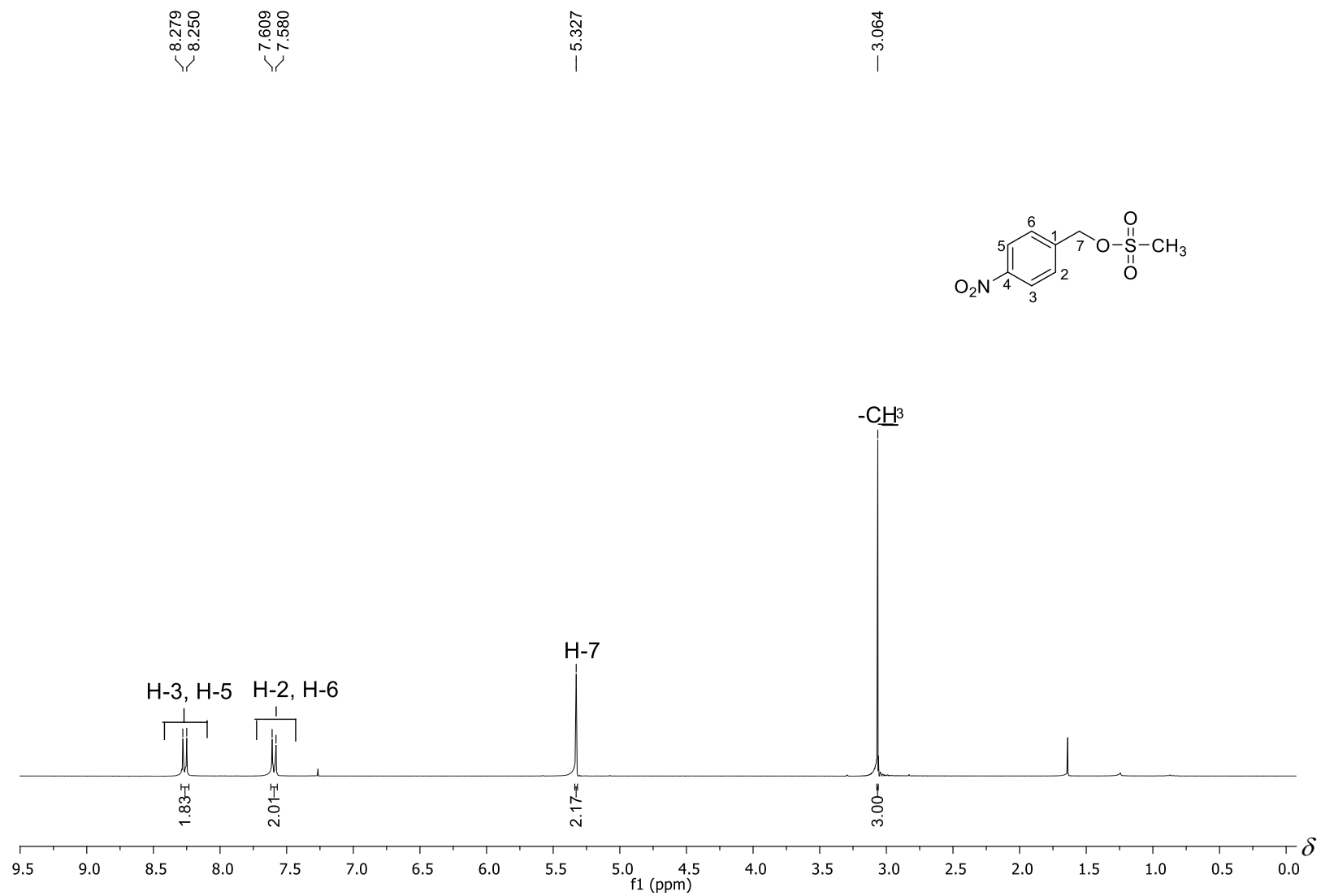


Figura 93 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **A7**.

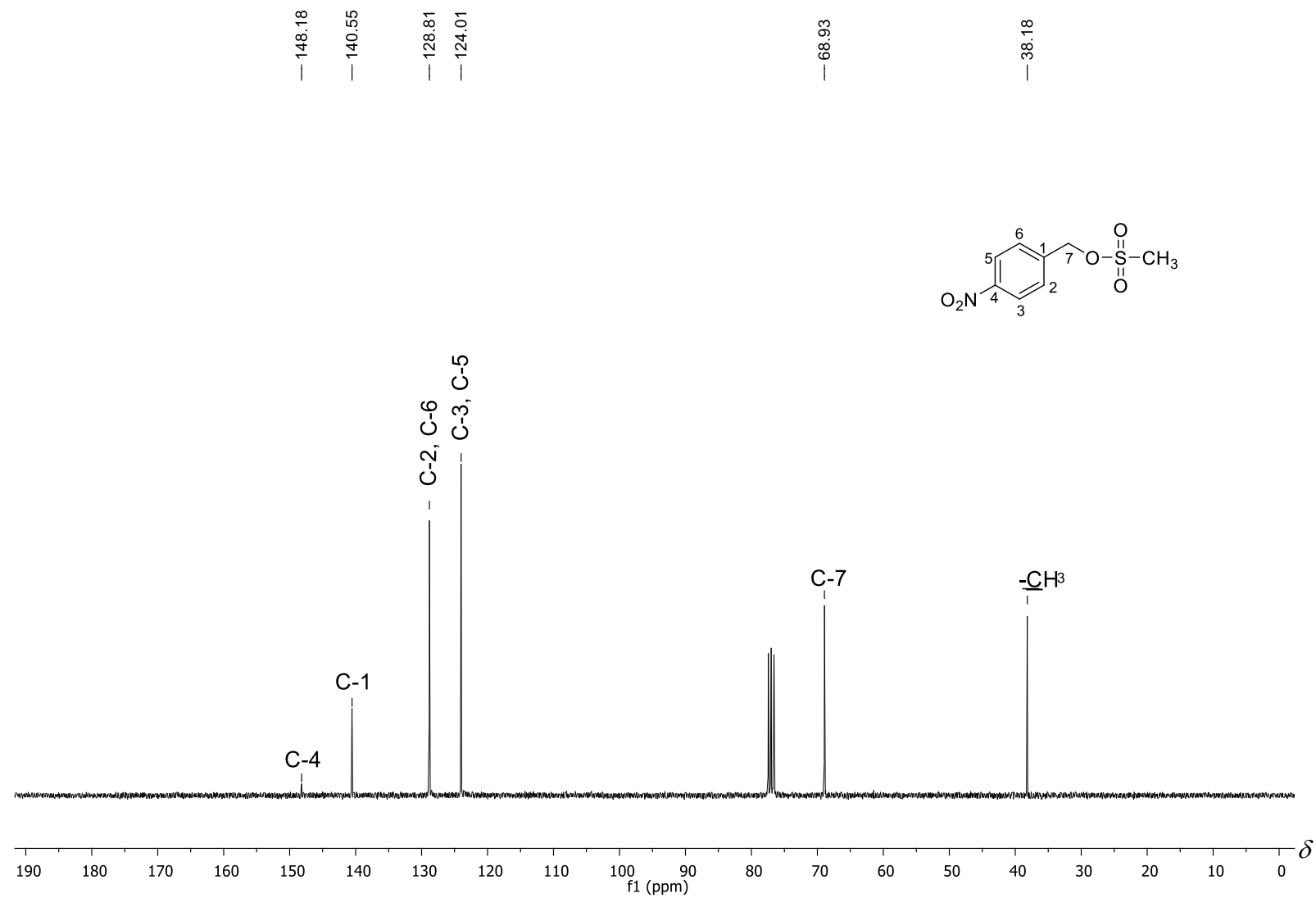


Figura 94 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **A7**.

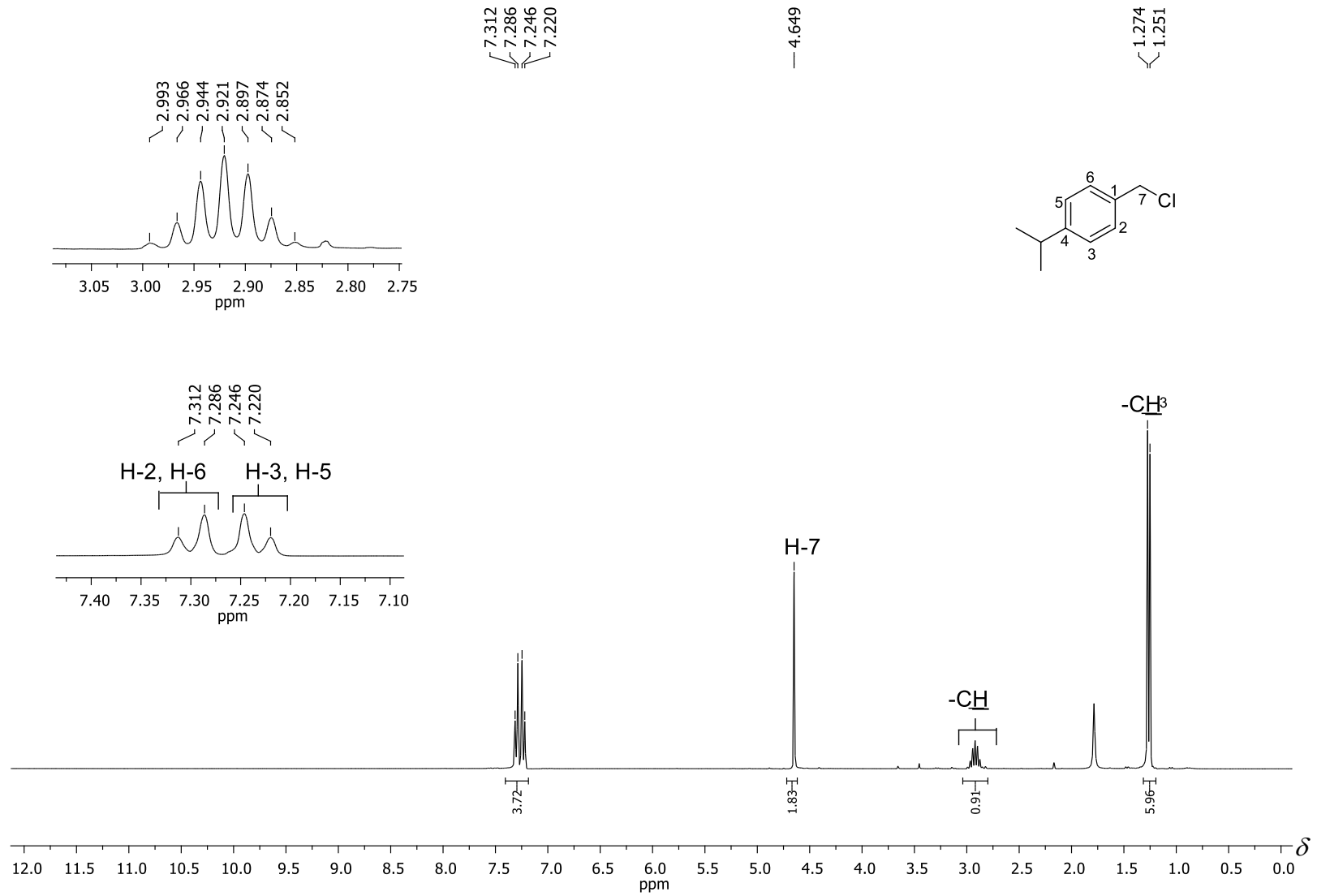


Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **A8**.

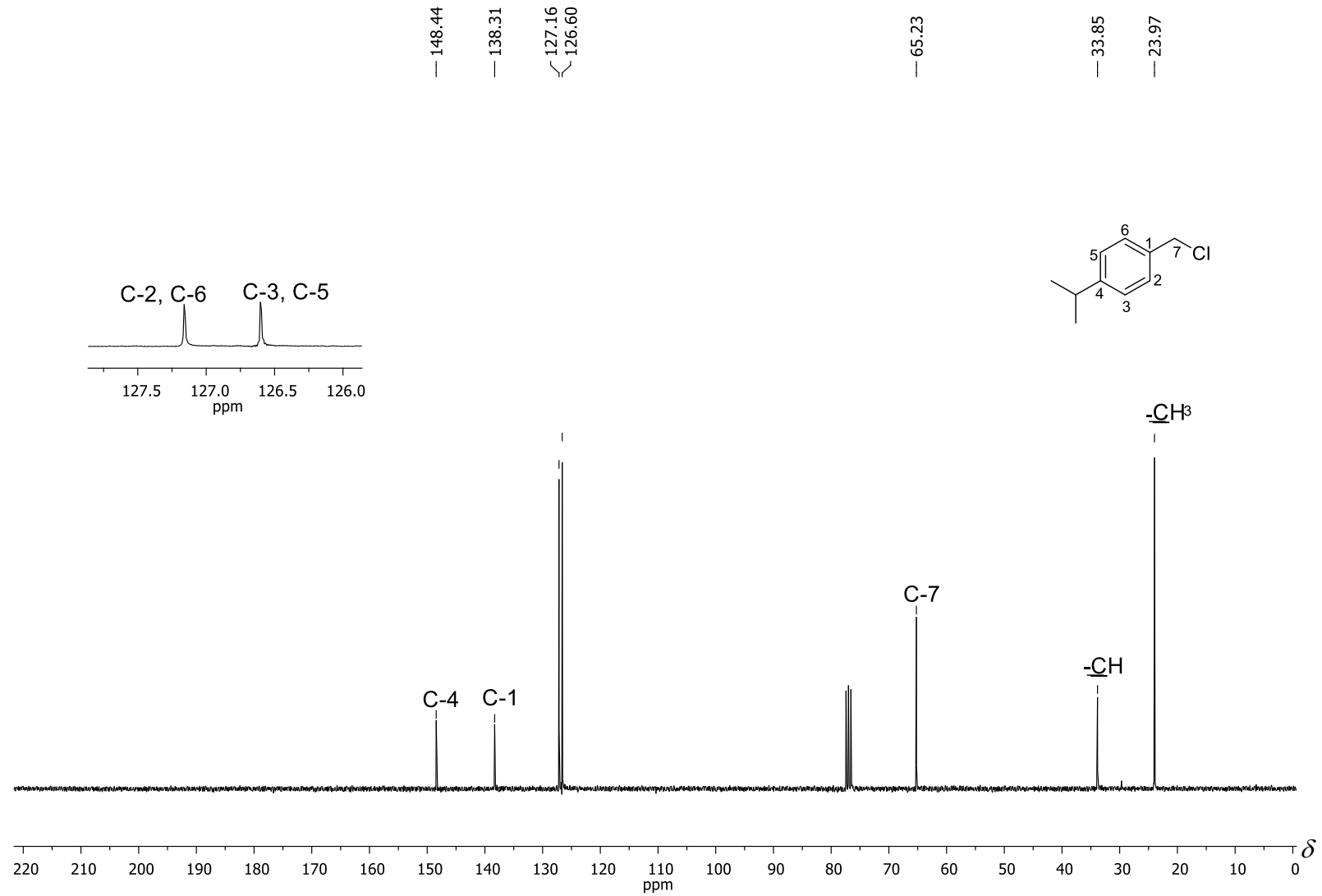


Figura 96 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **A8**.

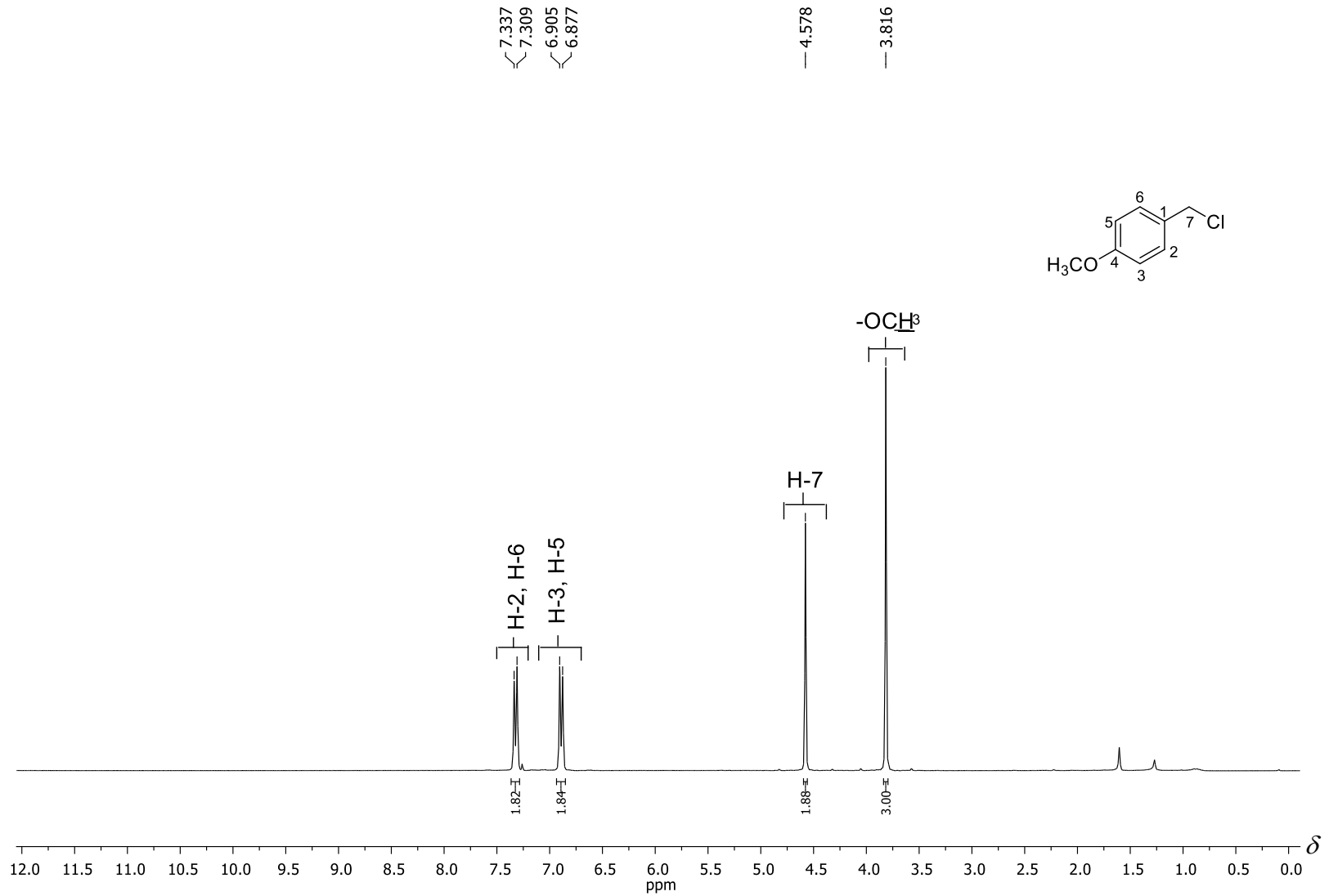


Figura 97 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **A9**.

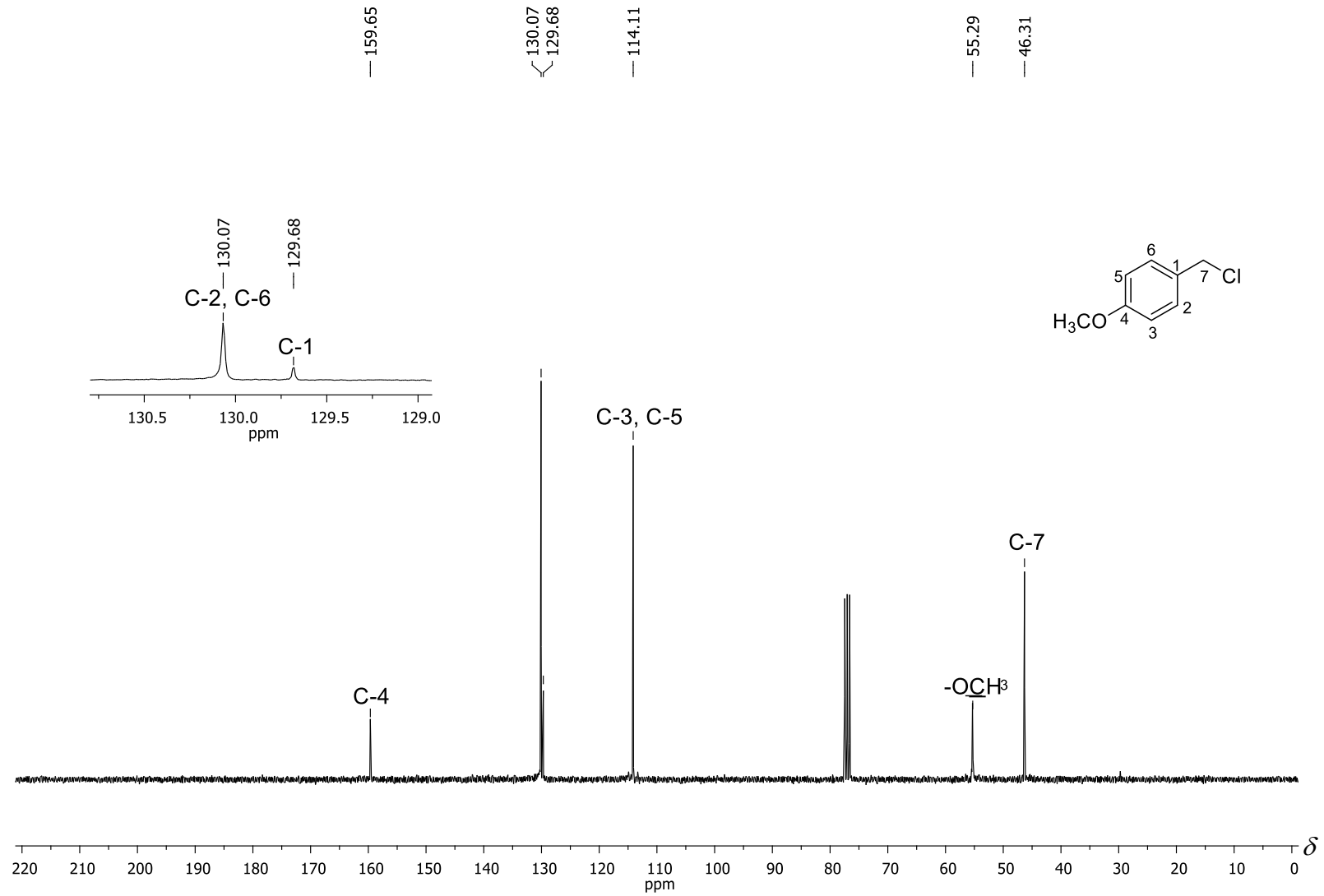


Figura 98 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **A9**.

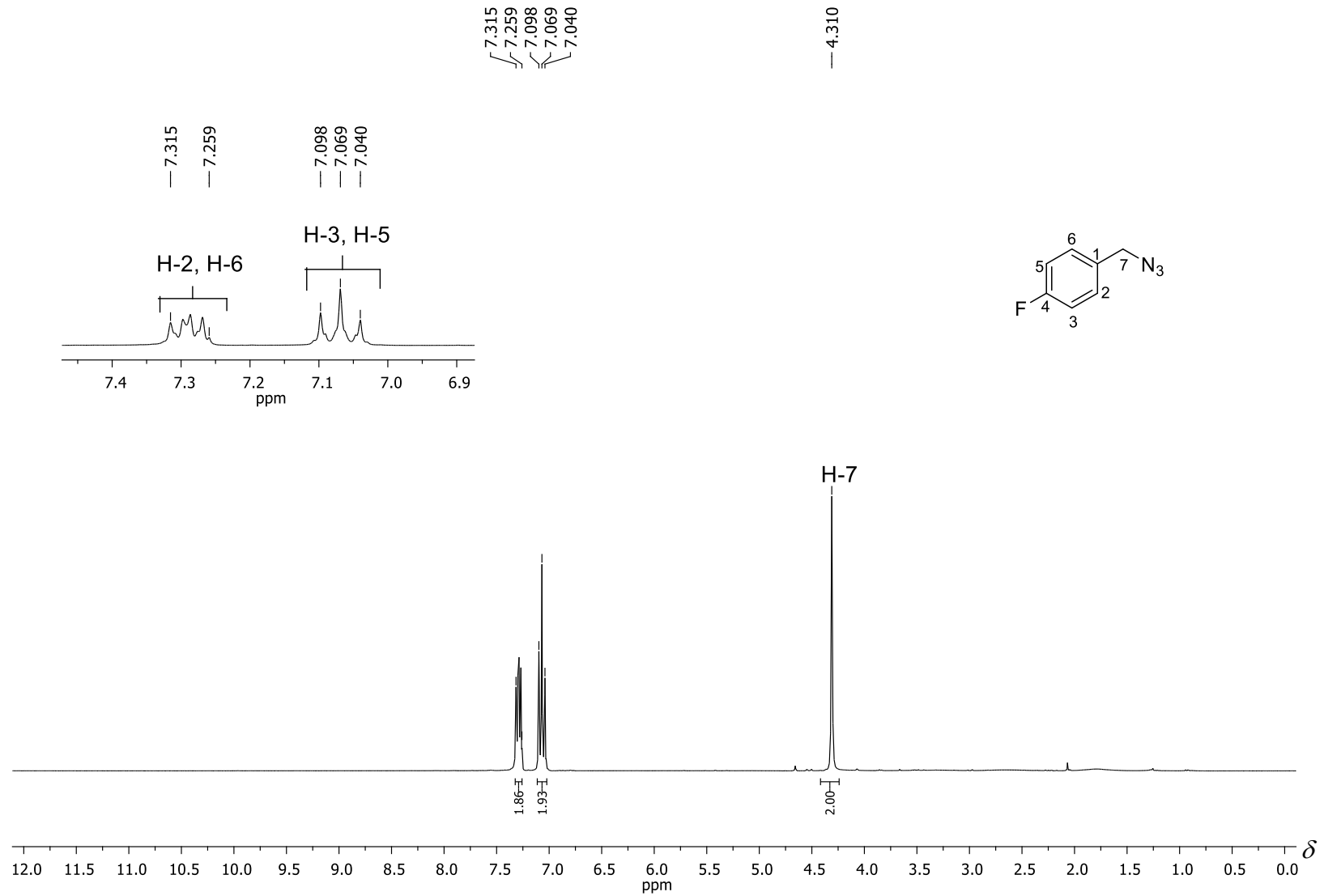


Figura 99 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **B1**.

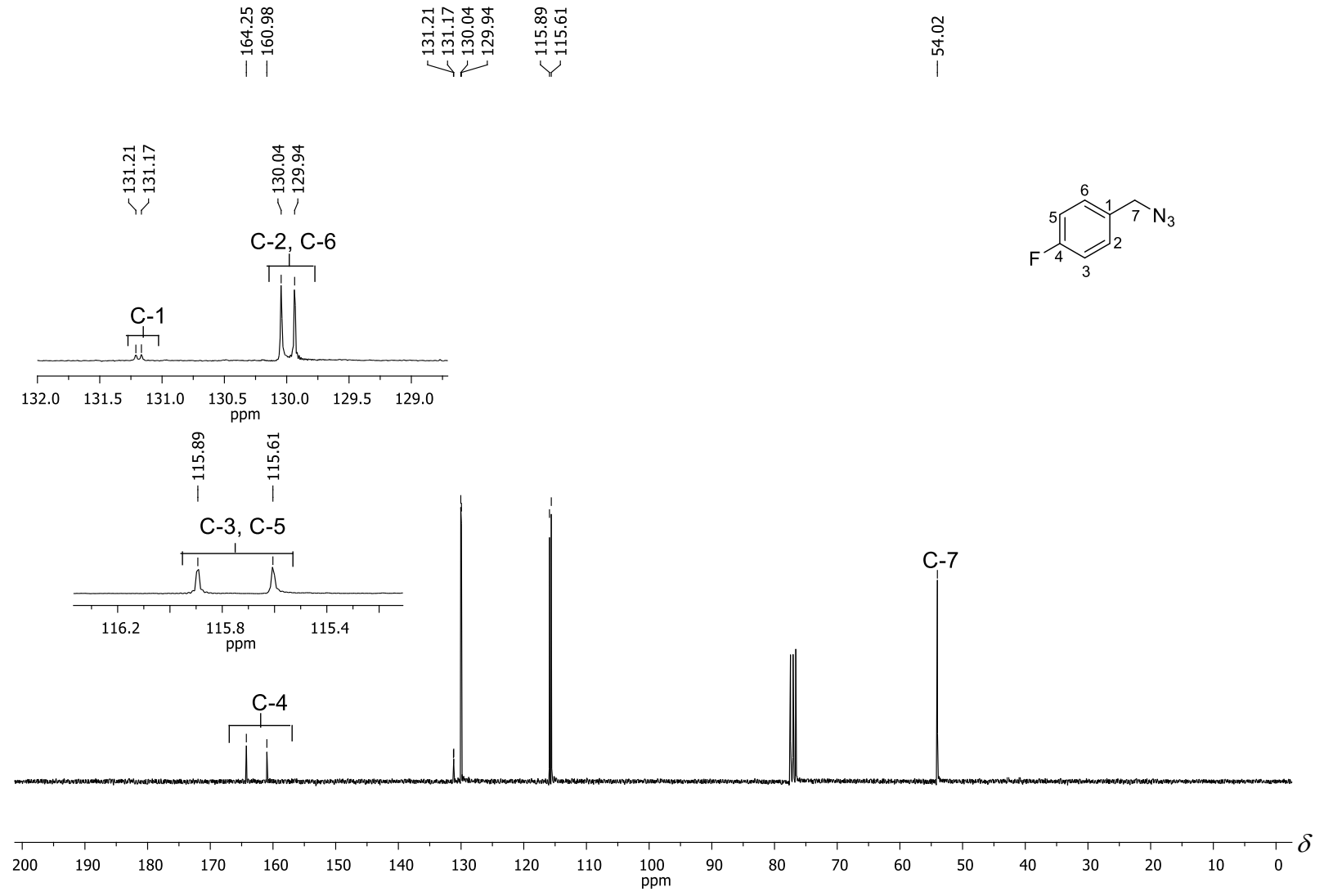


Figura 100 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **B1**.

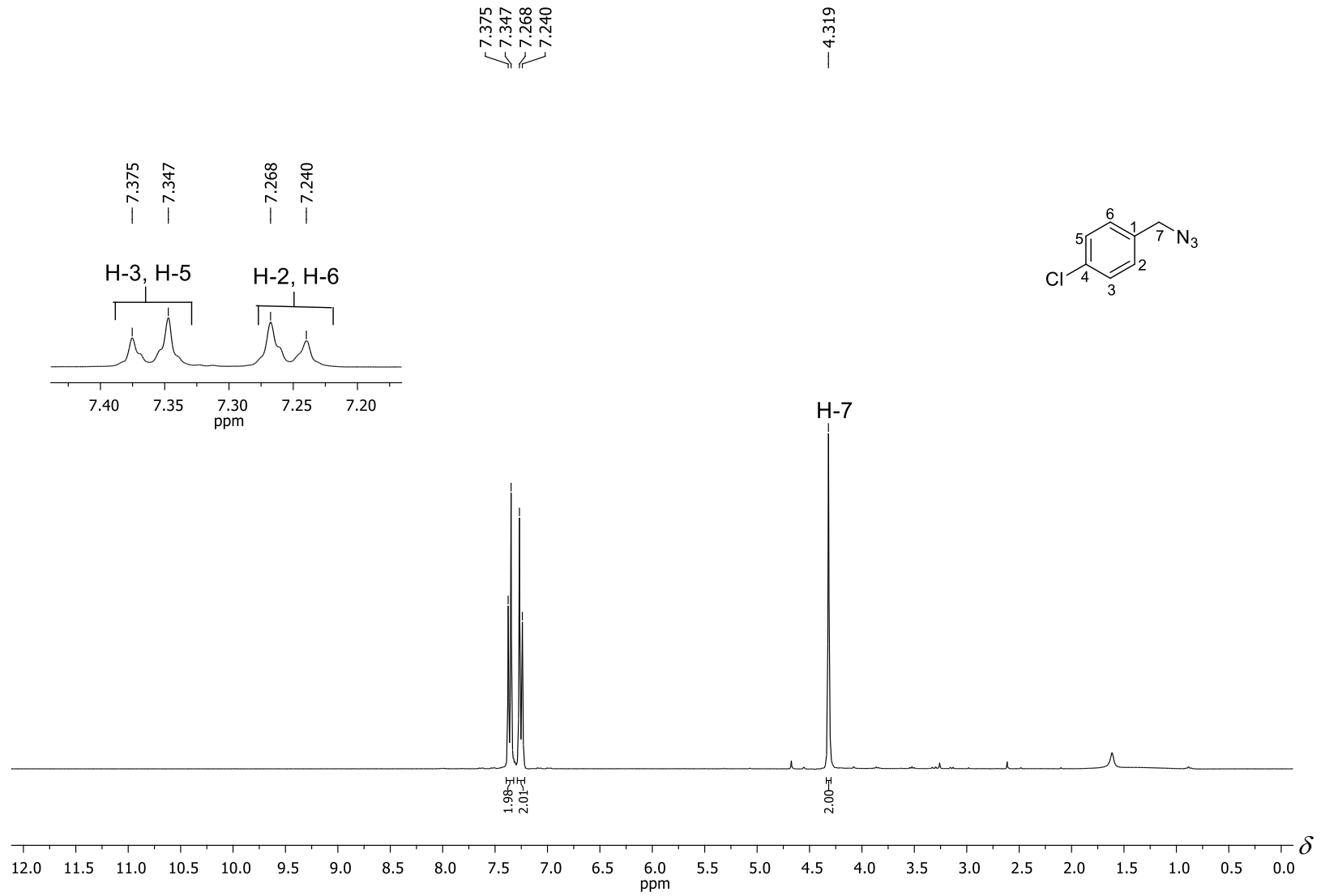


Figura 101 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **B2**.

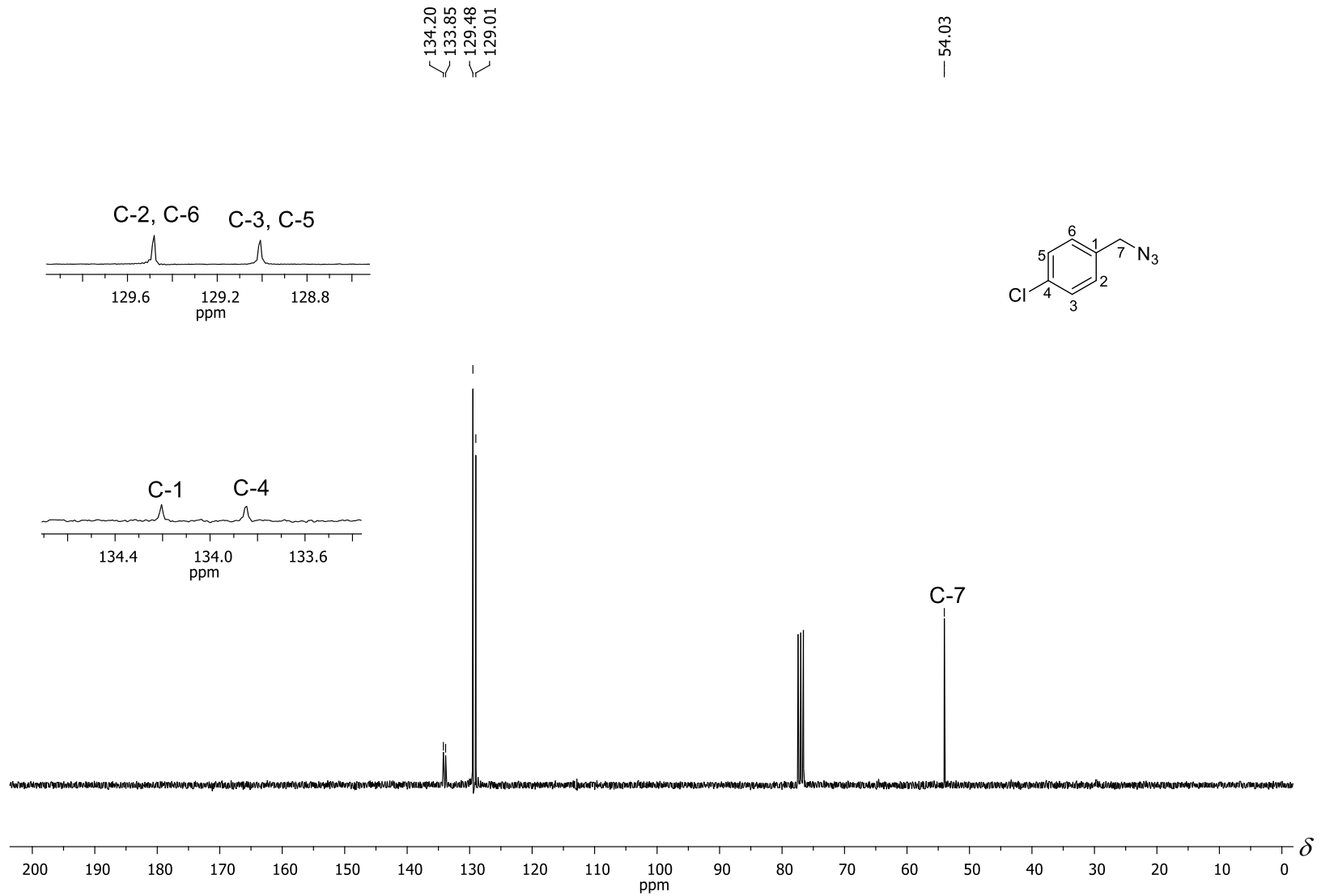


Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **B2**.

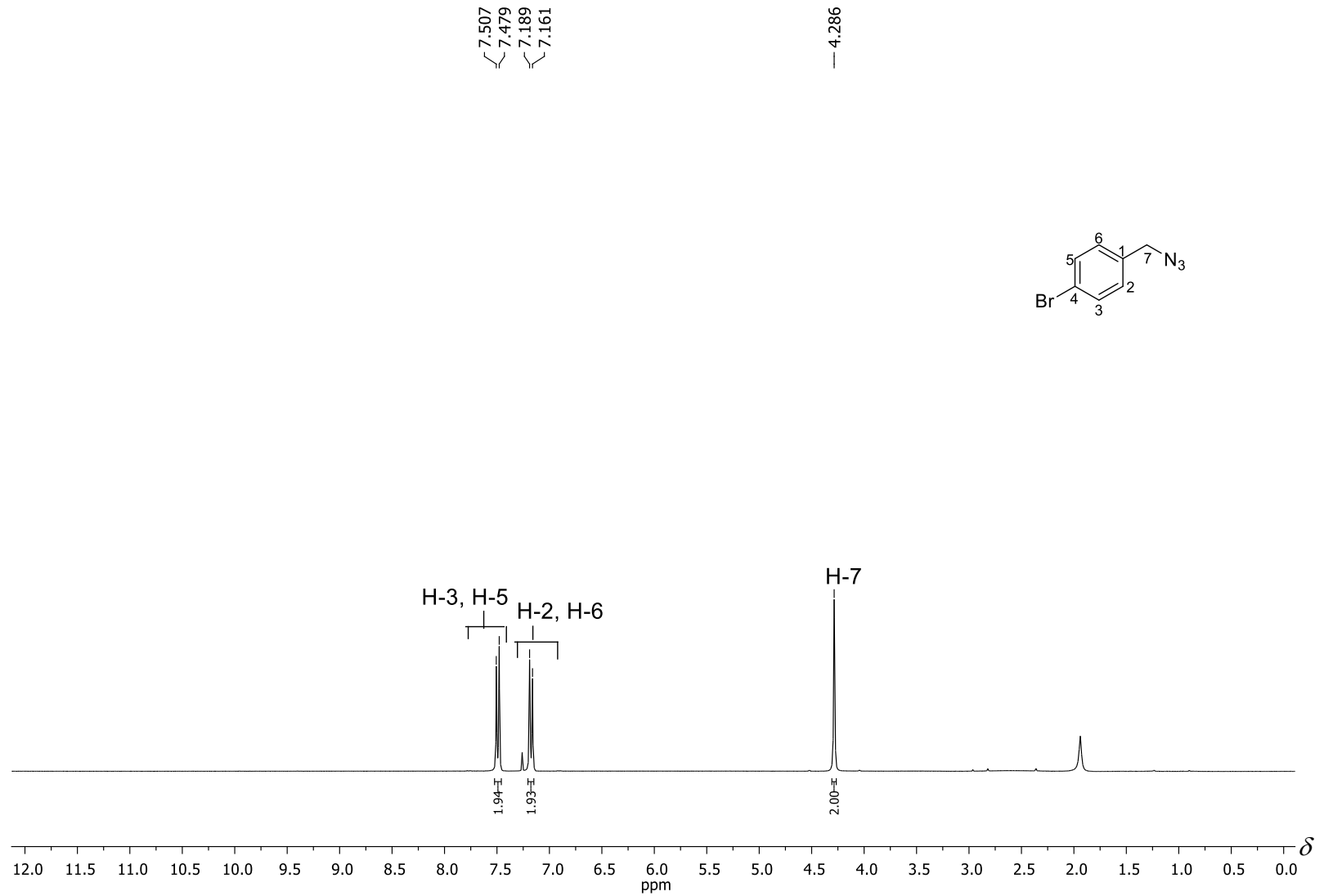


Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **B3**.

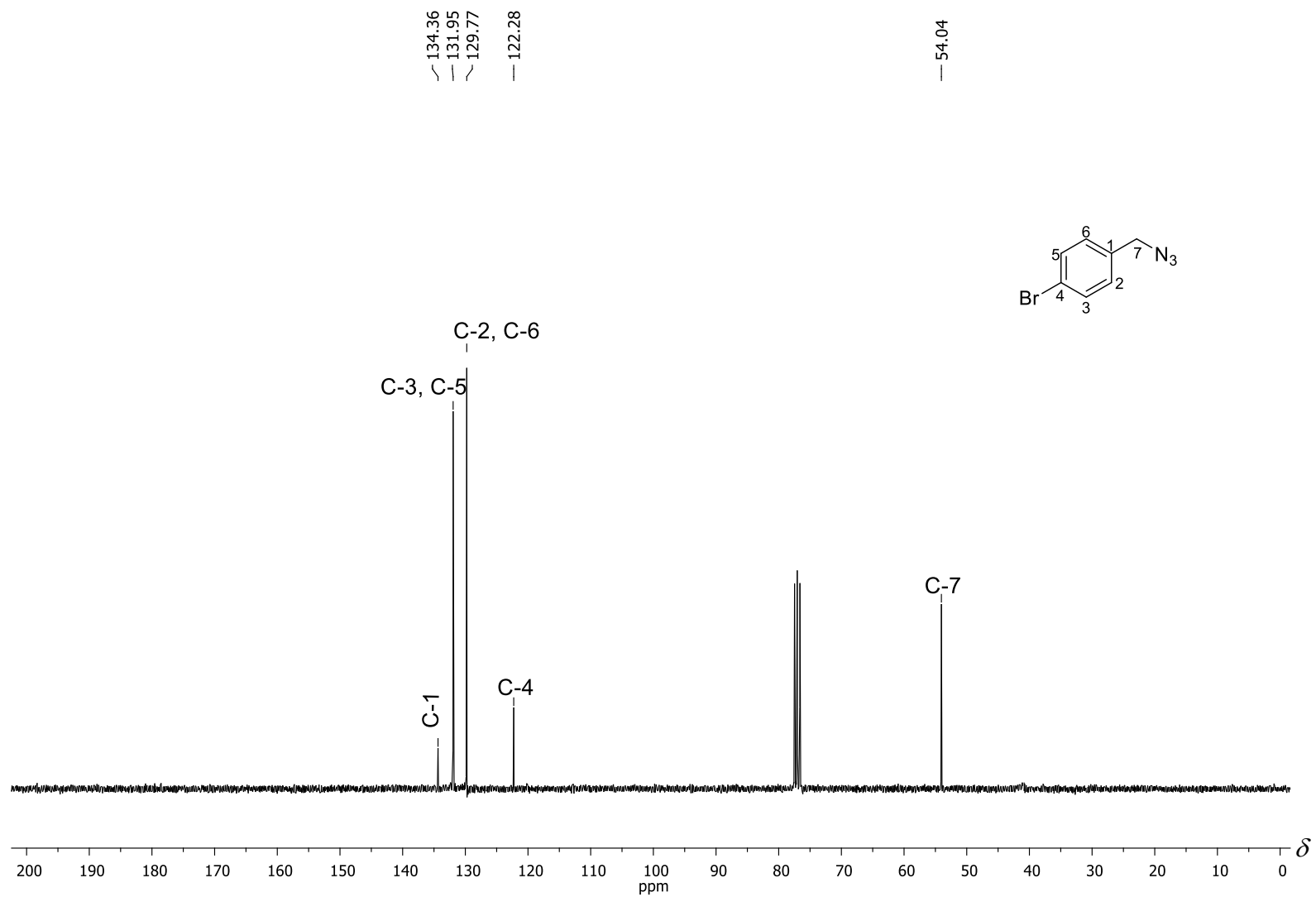


Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **B3**.

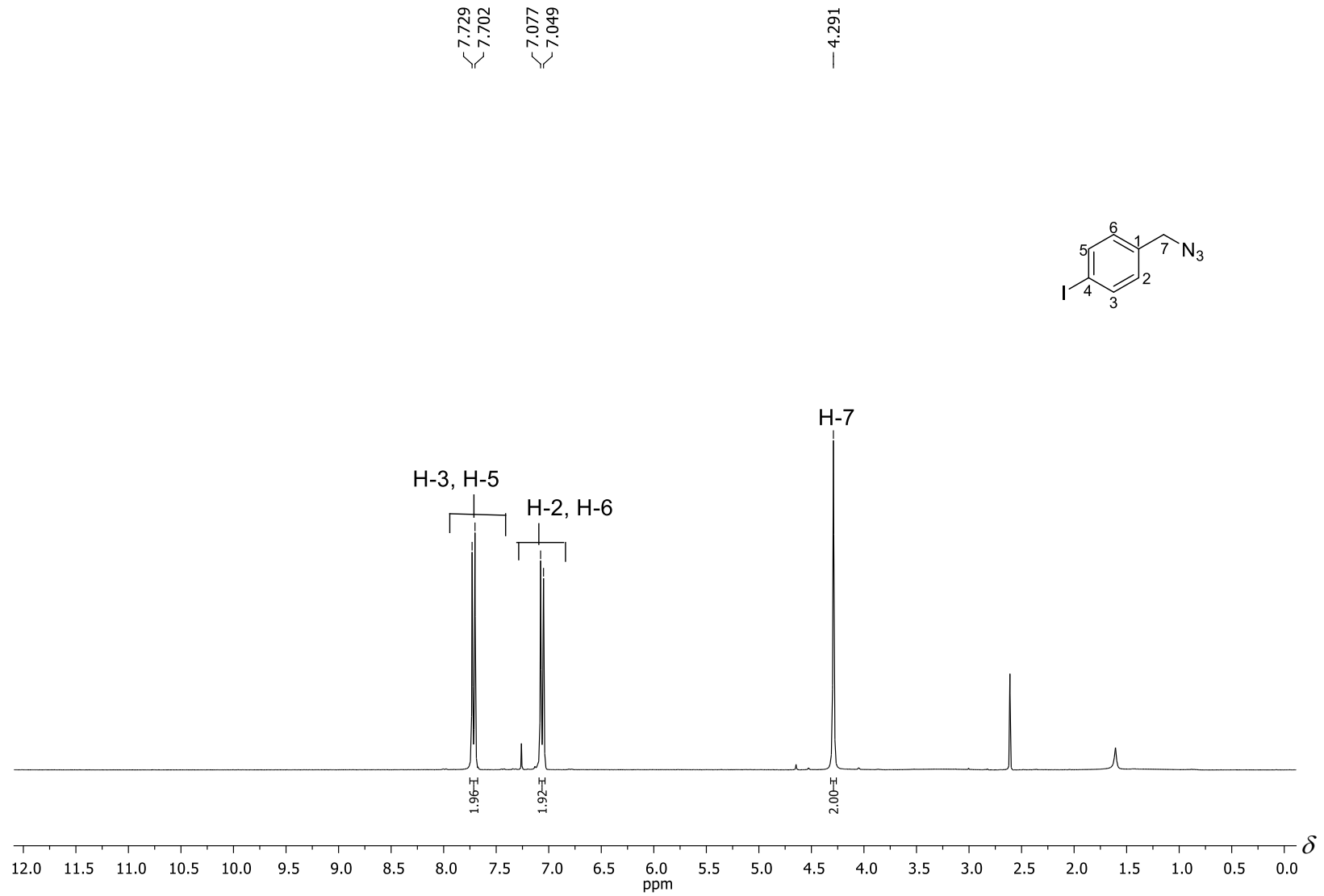


Figura 105 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **B4**.

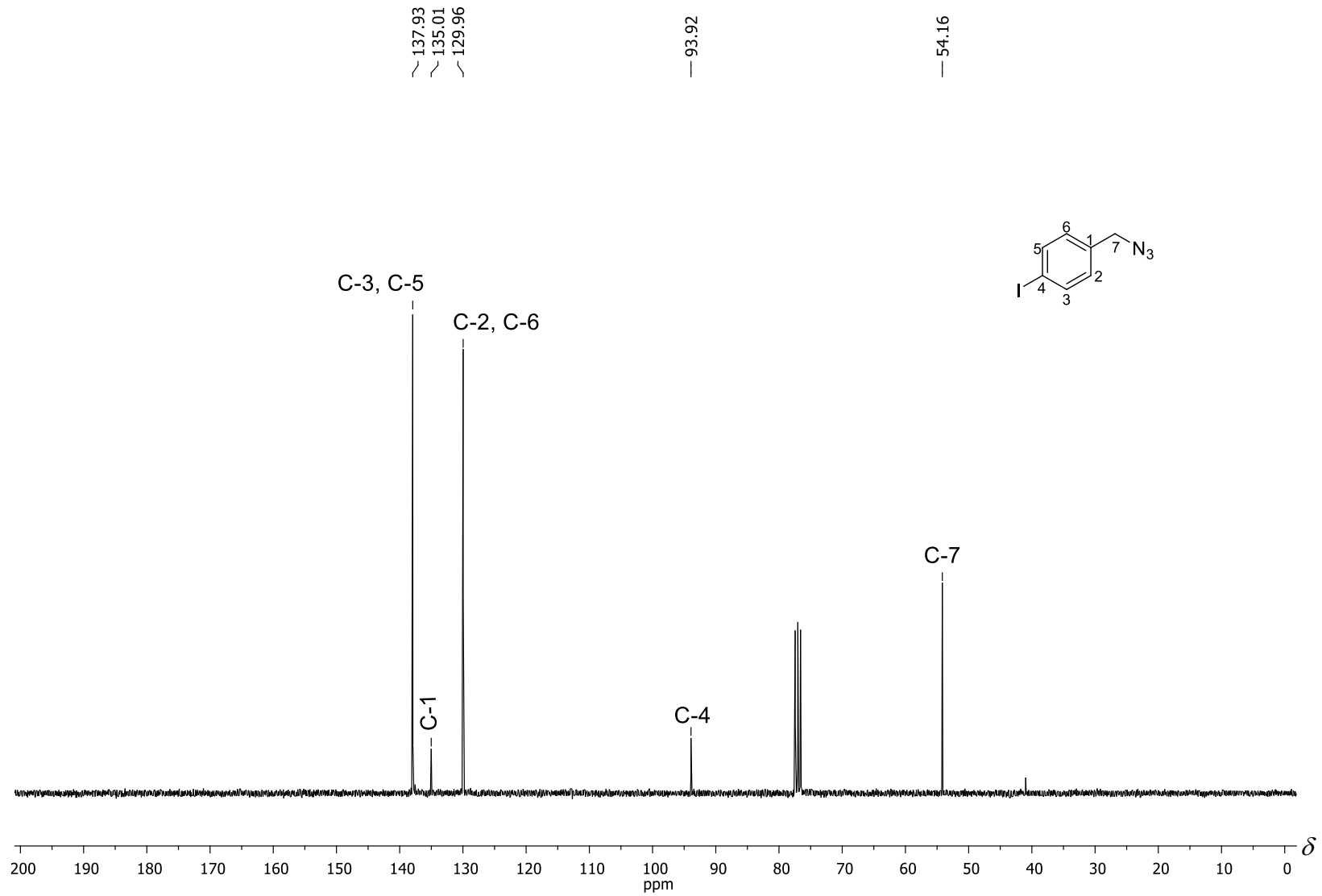


Figura 106- Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **B4**.

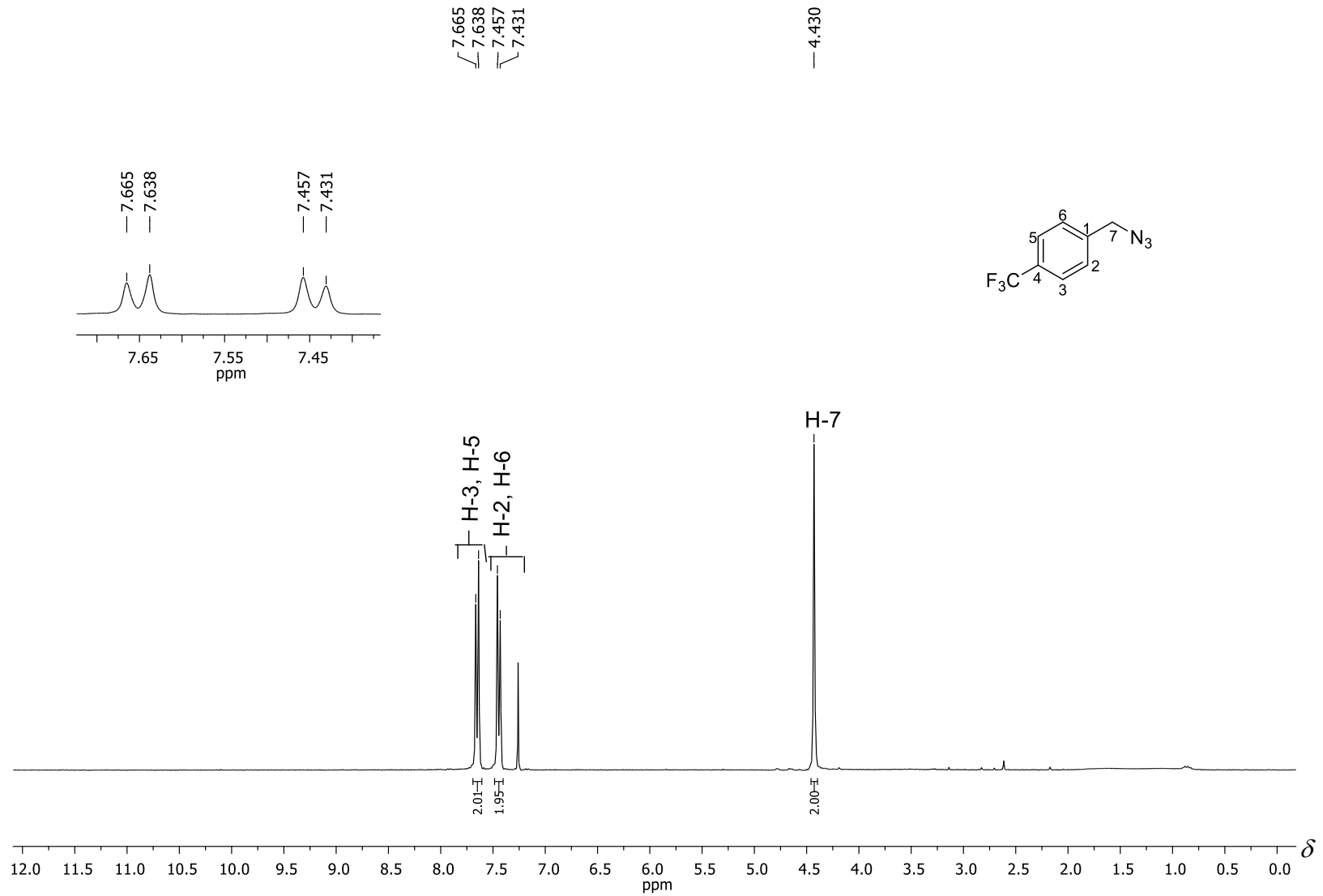


Figura 107 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **B5**.

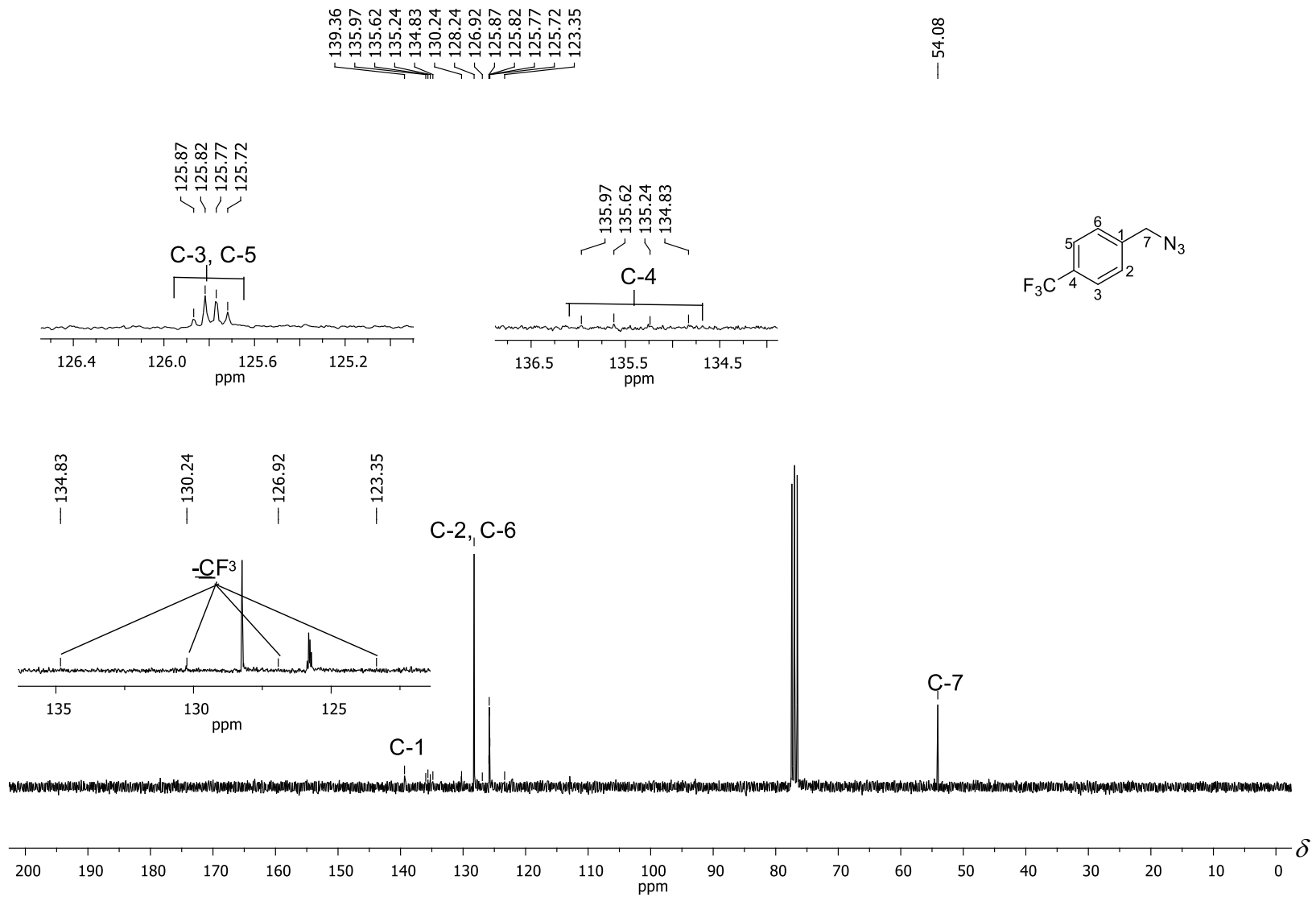


Figura 108 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **B5**.

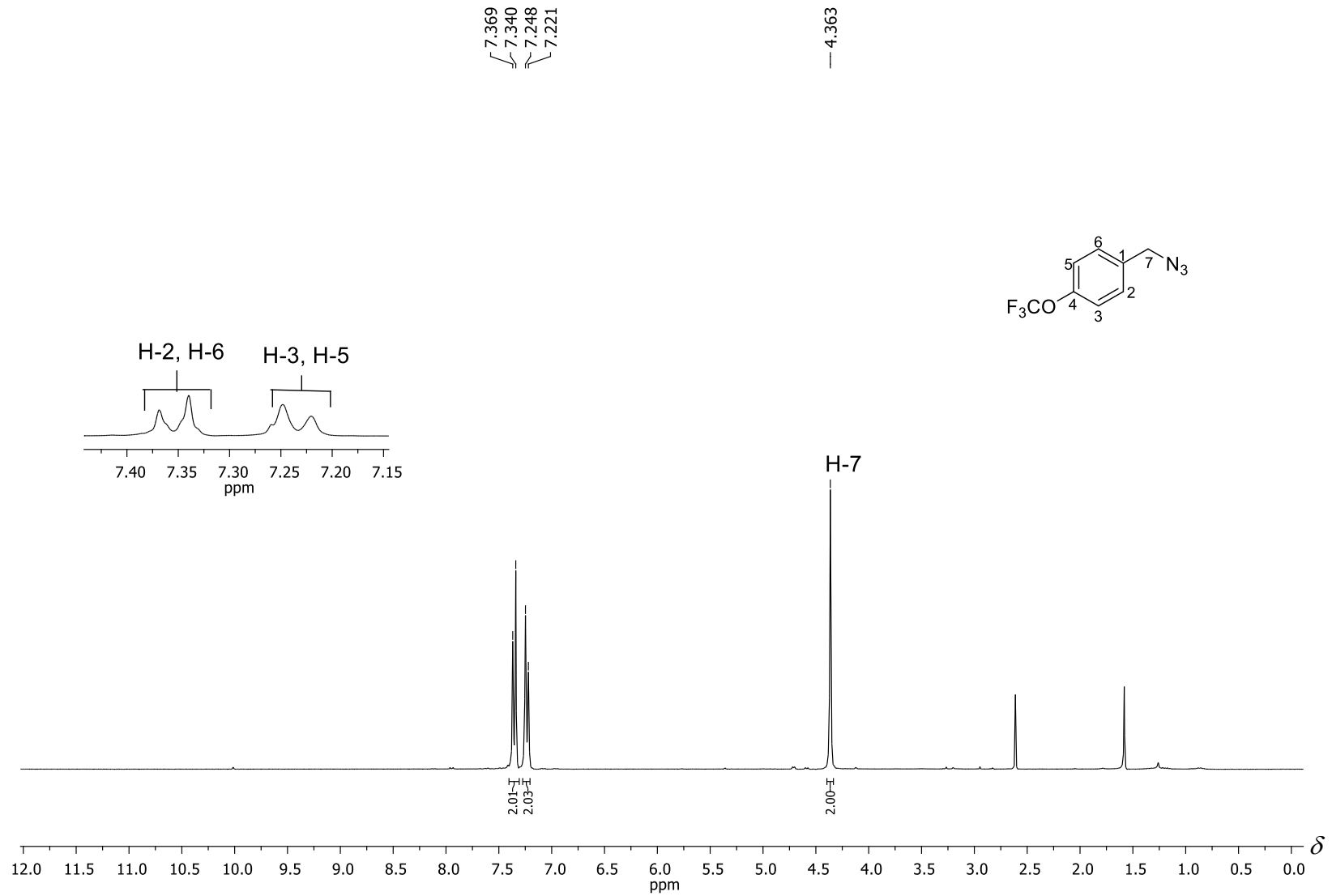


Figura 109 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **B6**.

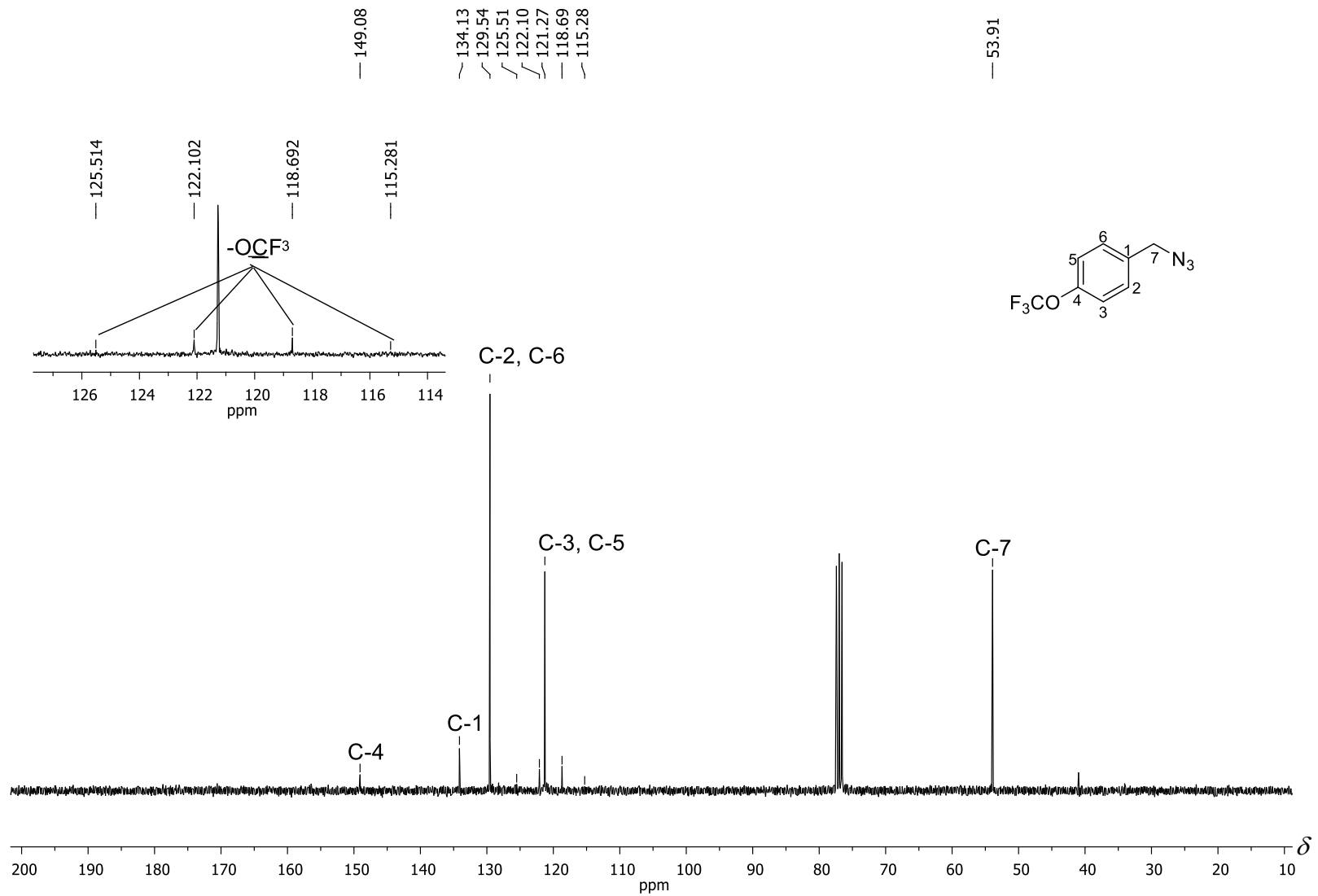


Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **B6**.

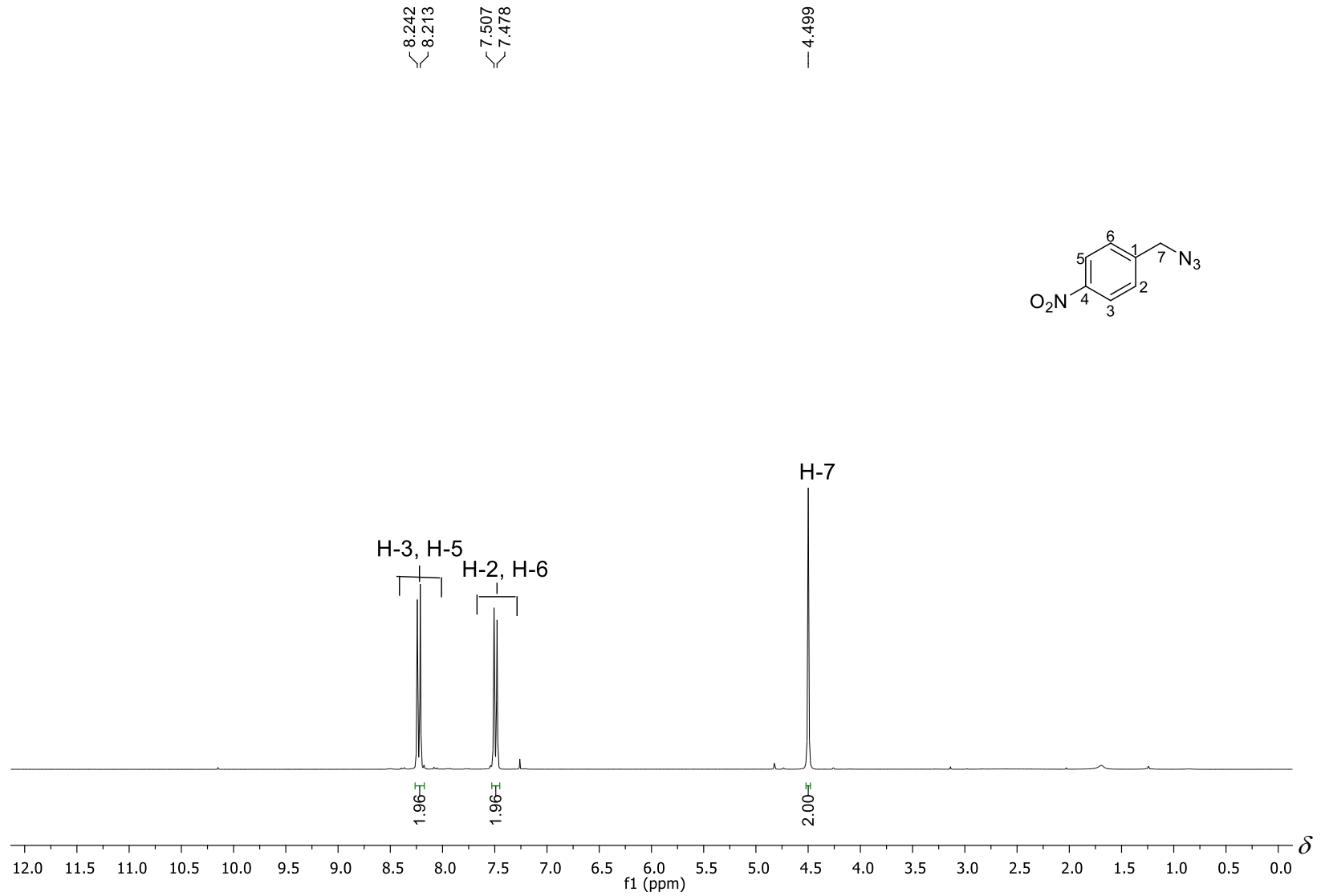


Figura 111 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **B7**.

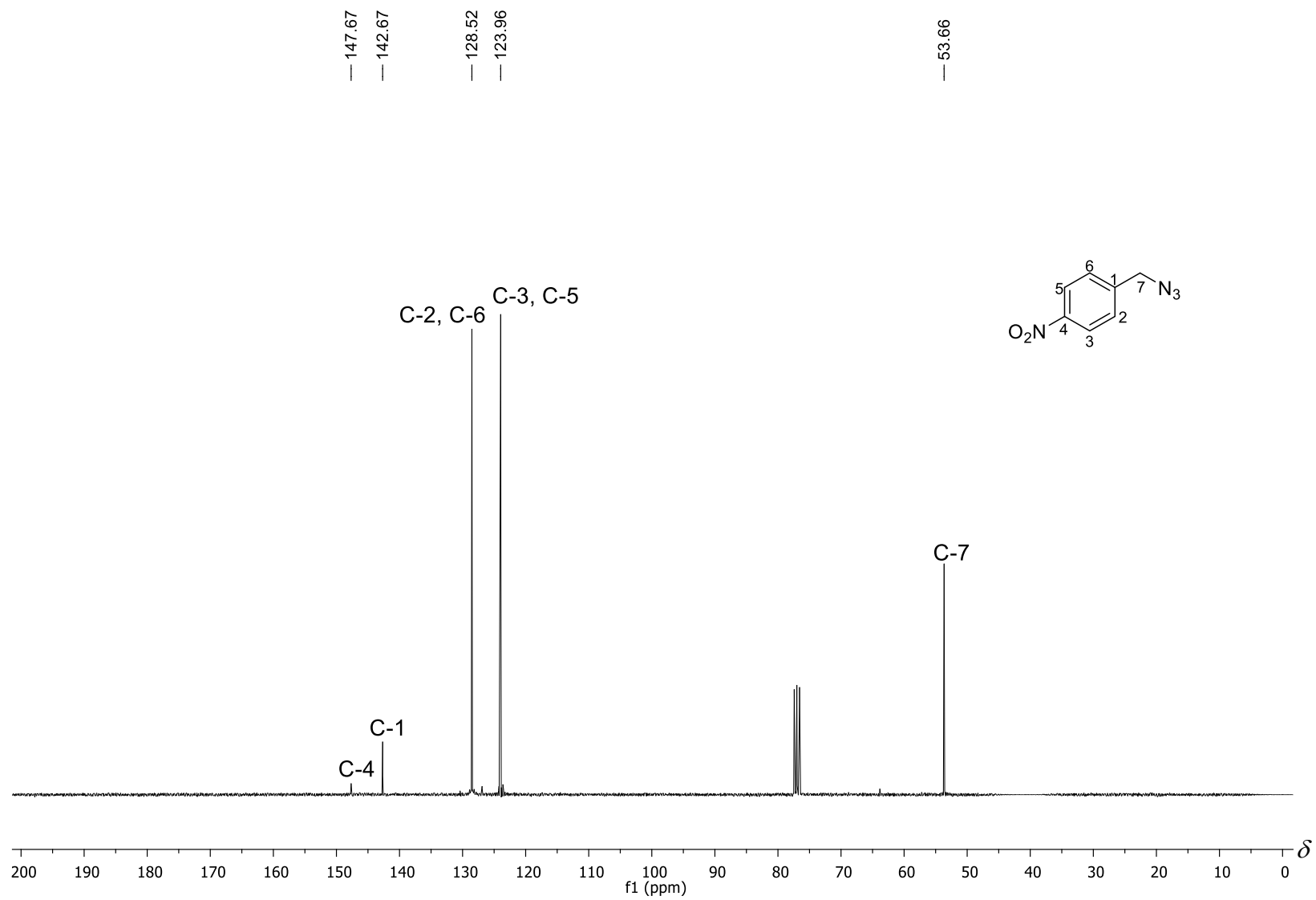


Figura 112 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **B7**.

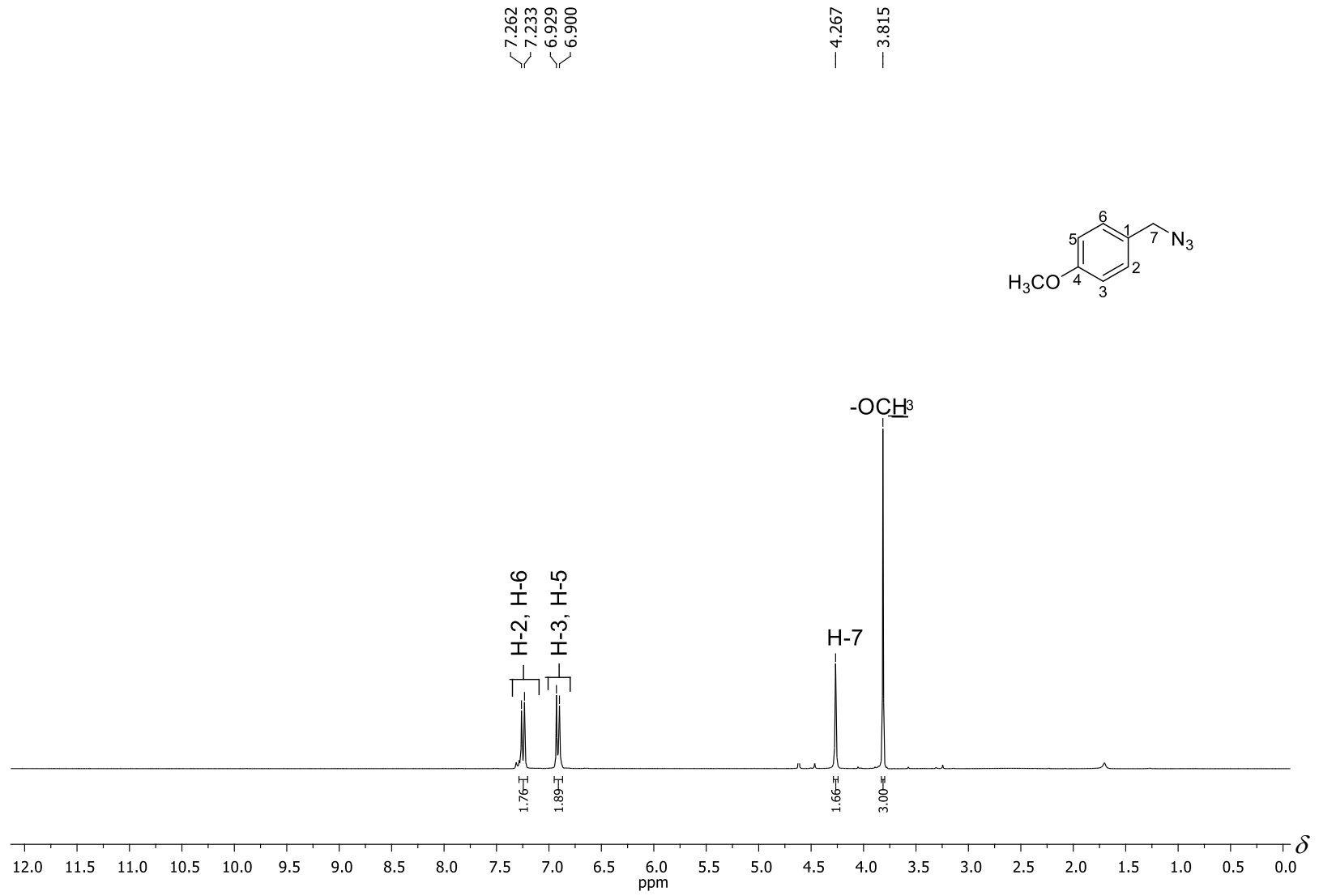


Figura 113 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **B8**.

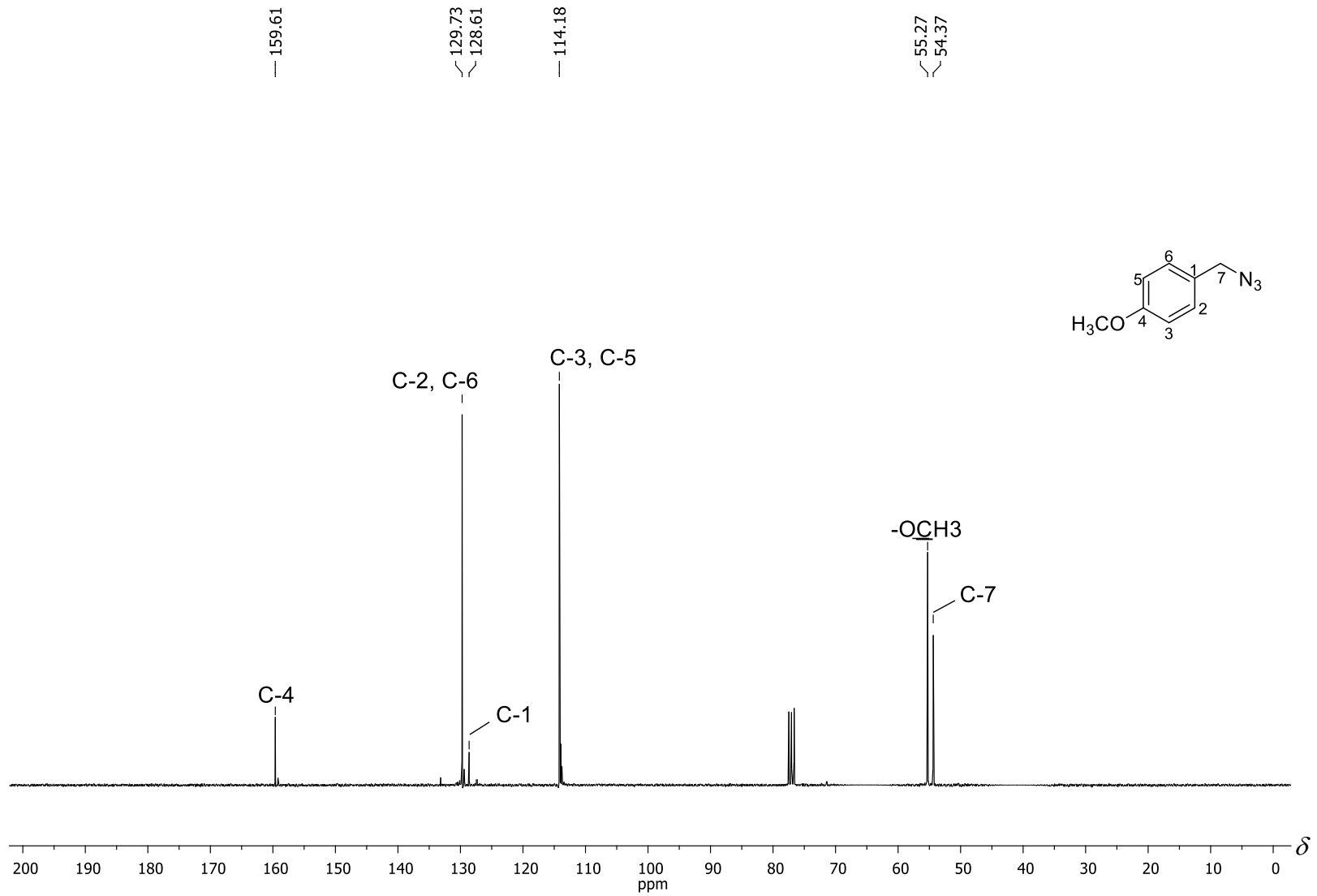


Figura 114 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **B8**.

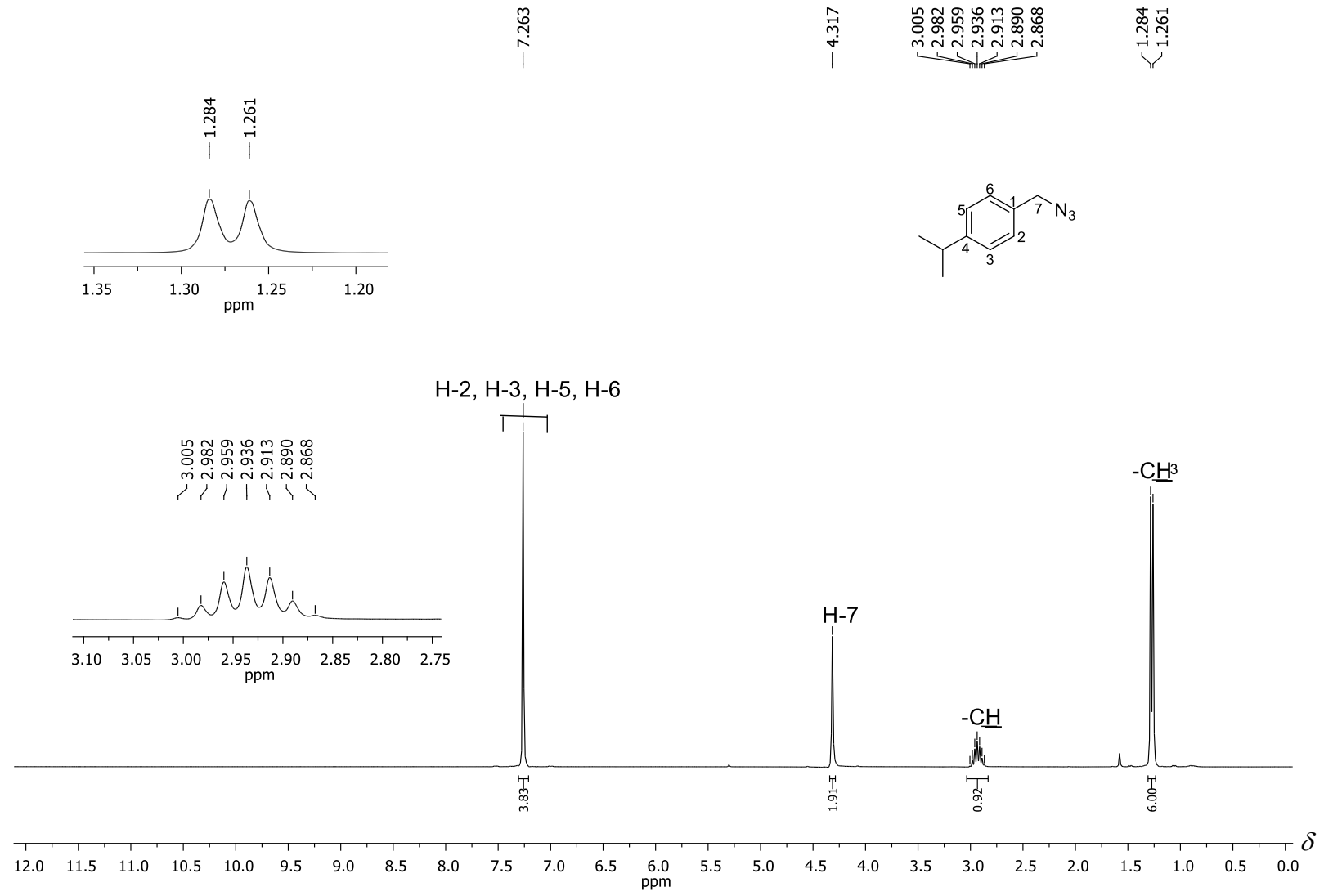


Figura 115 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **B9**.

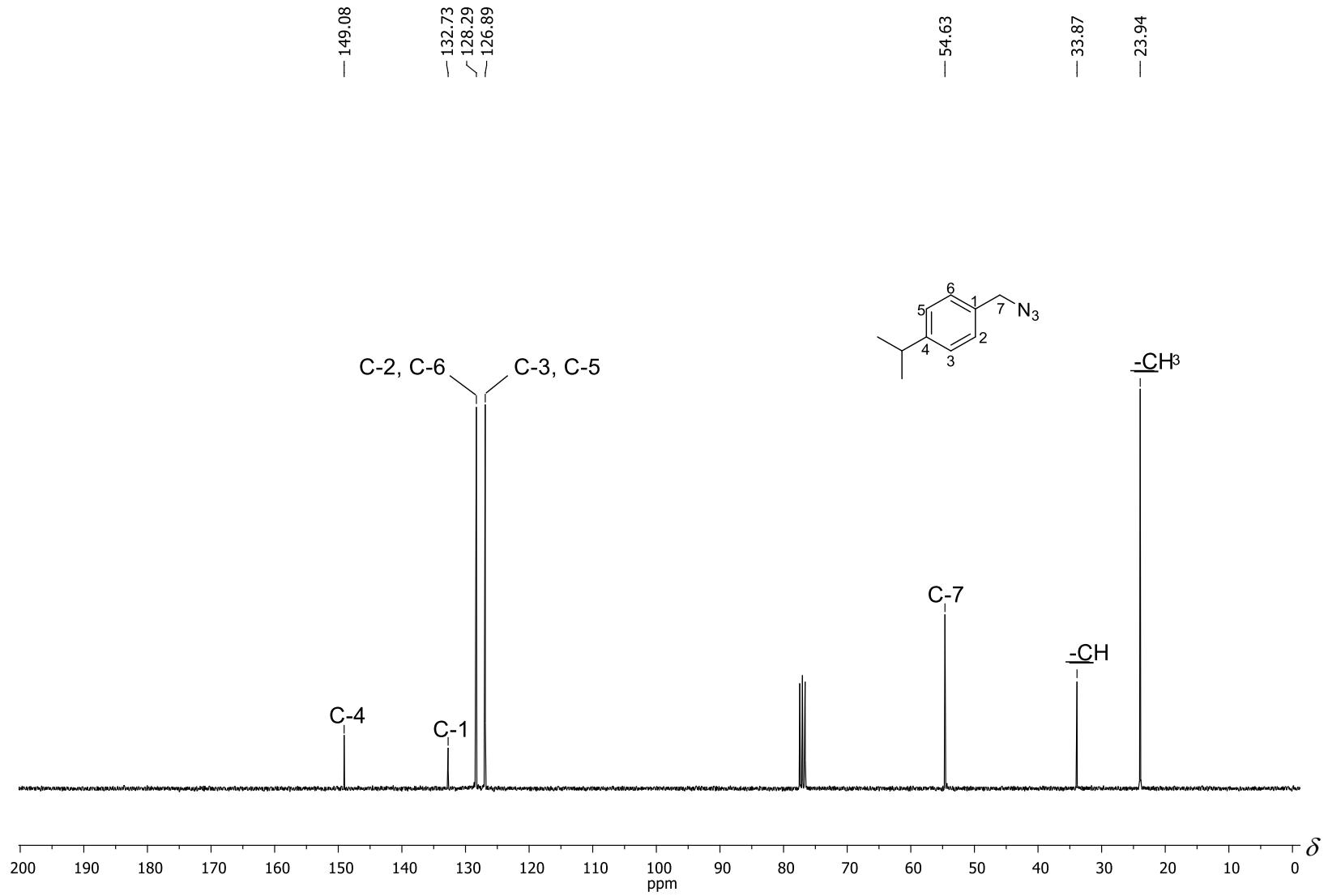


Figura 116 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **B9**.

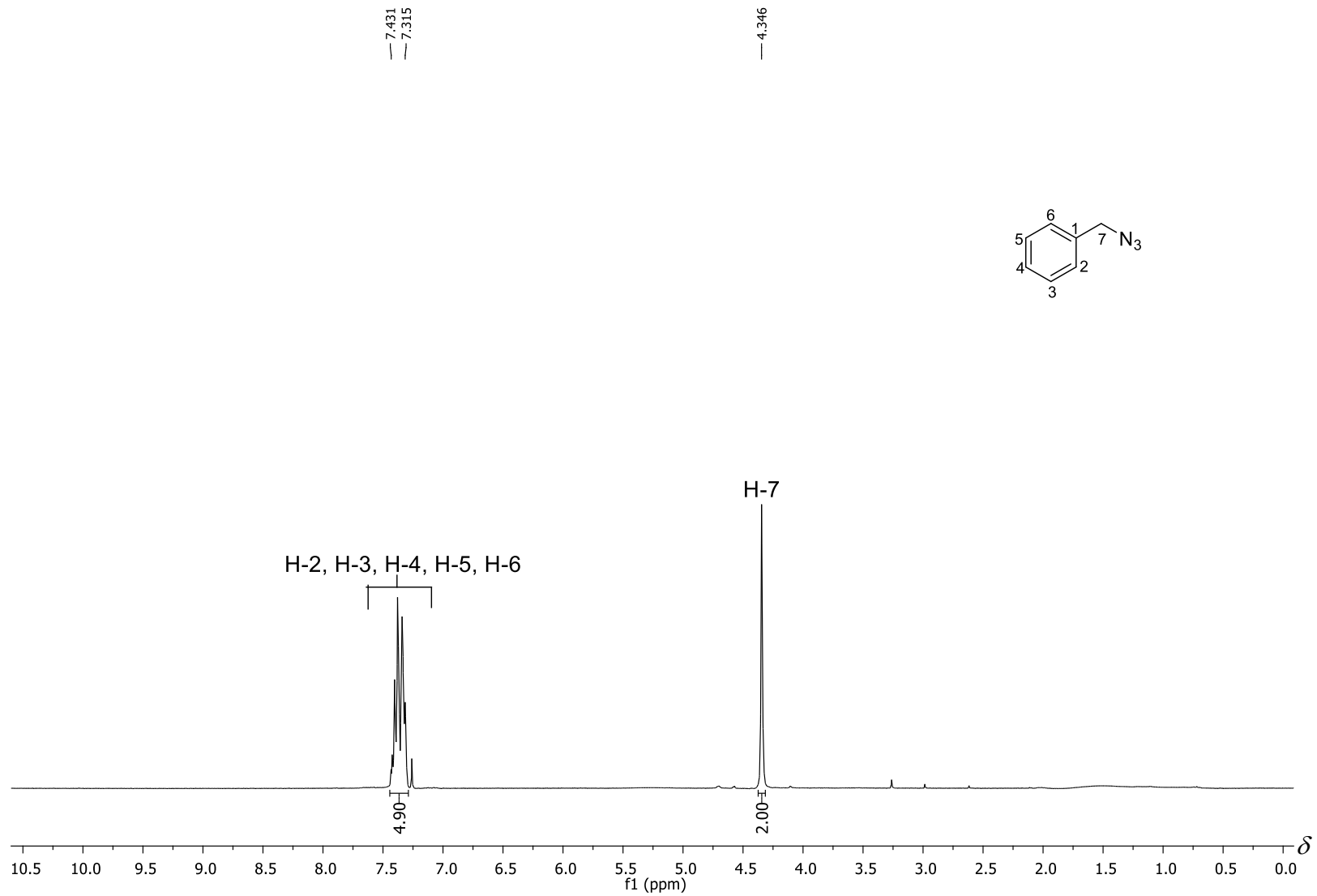


Figura 117 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **B10**.

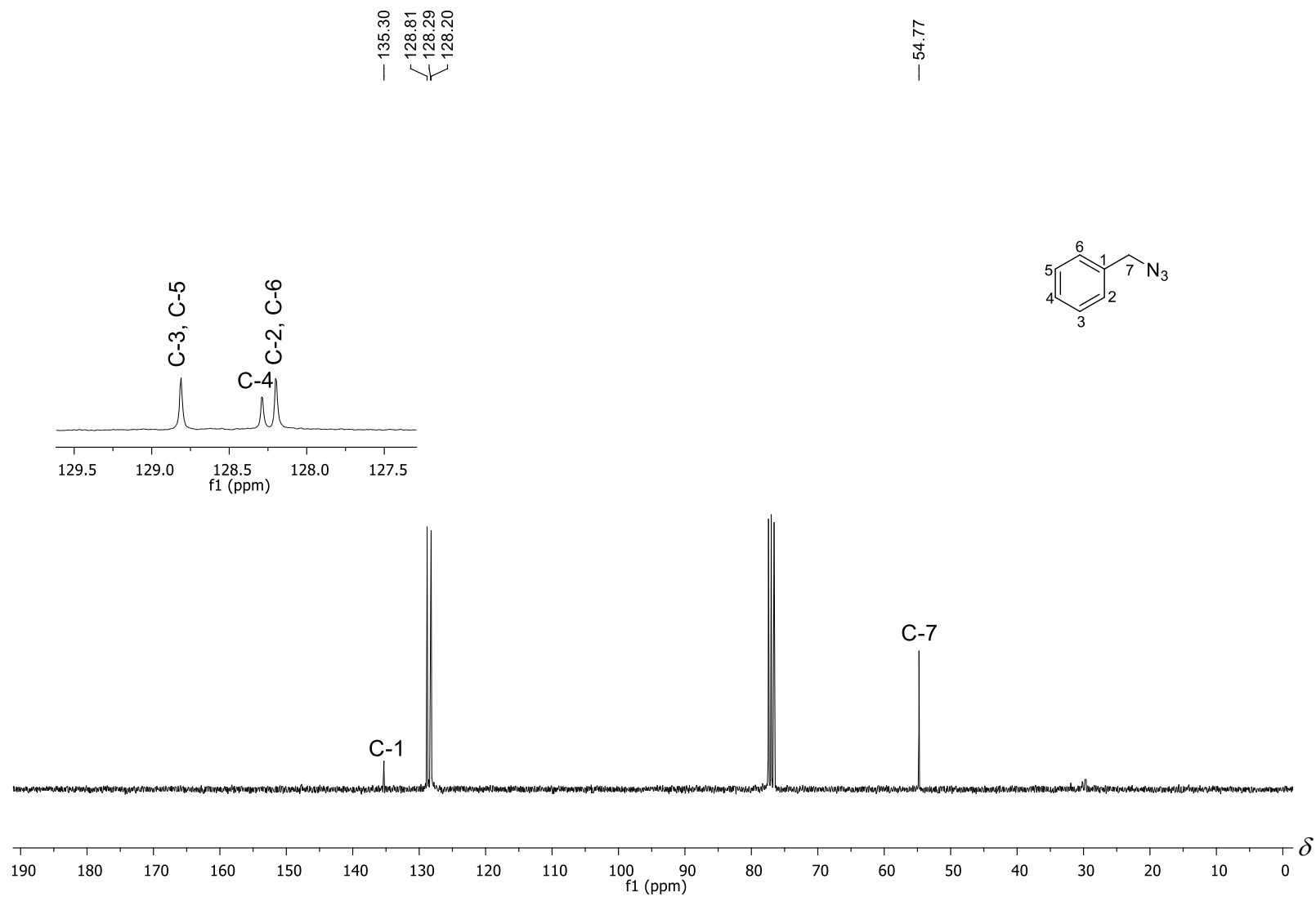


Figura 118 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **B10**.

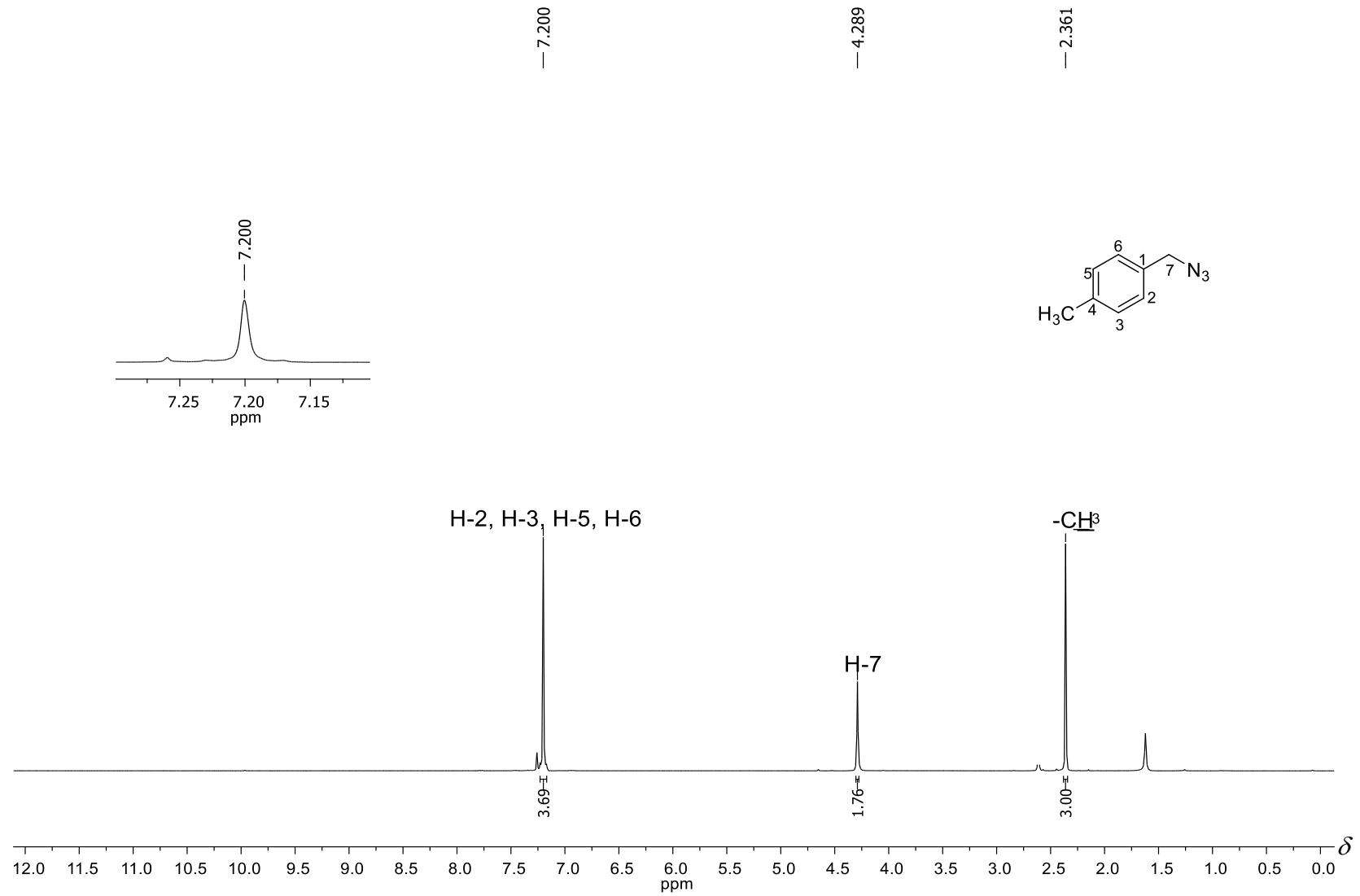


Figura 119 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **B11**.

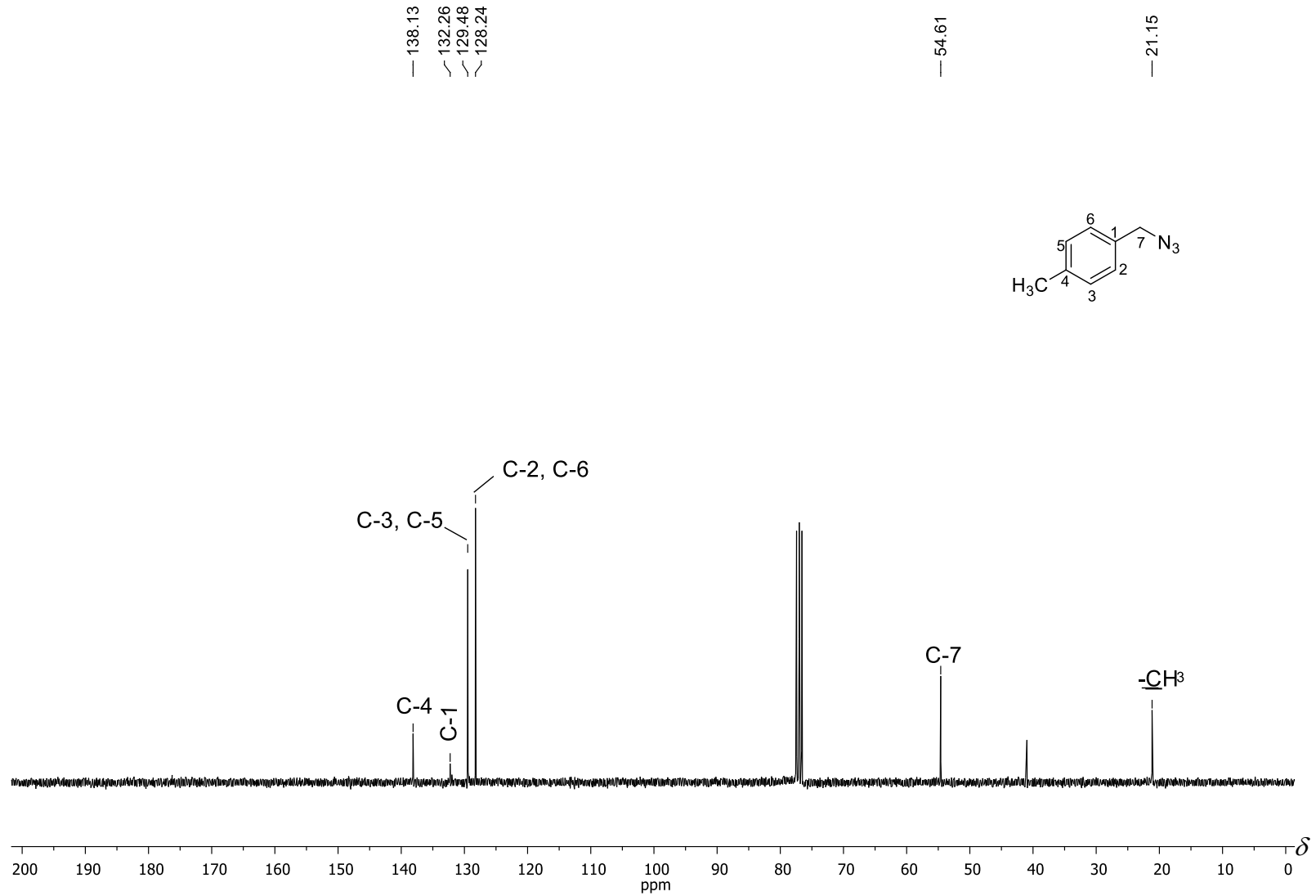


Figura 120 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **B11**.

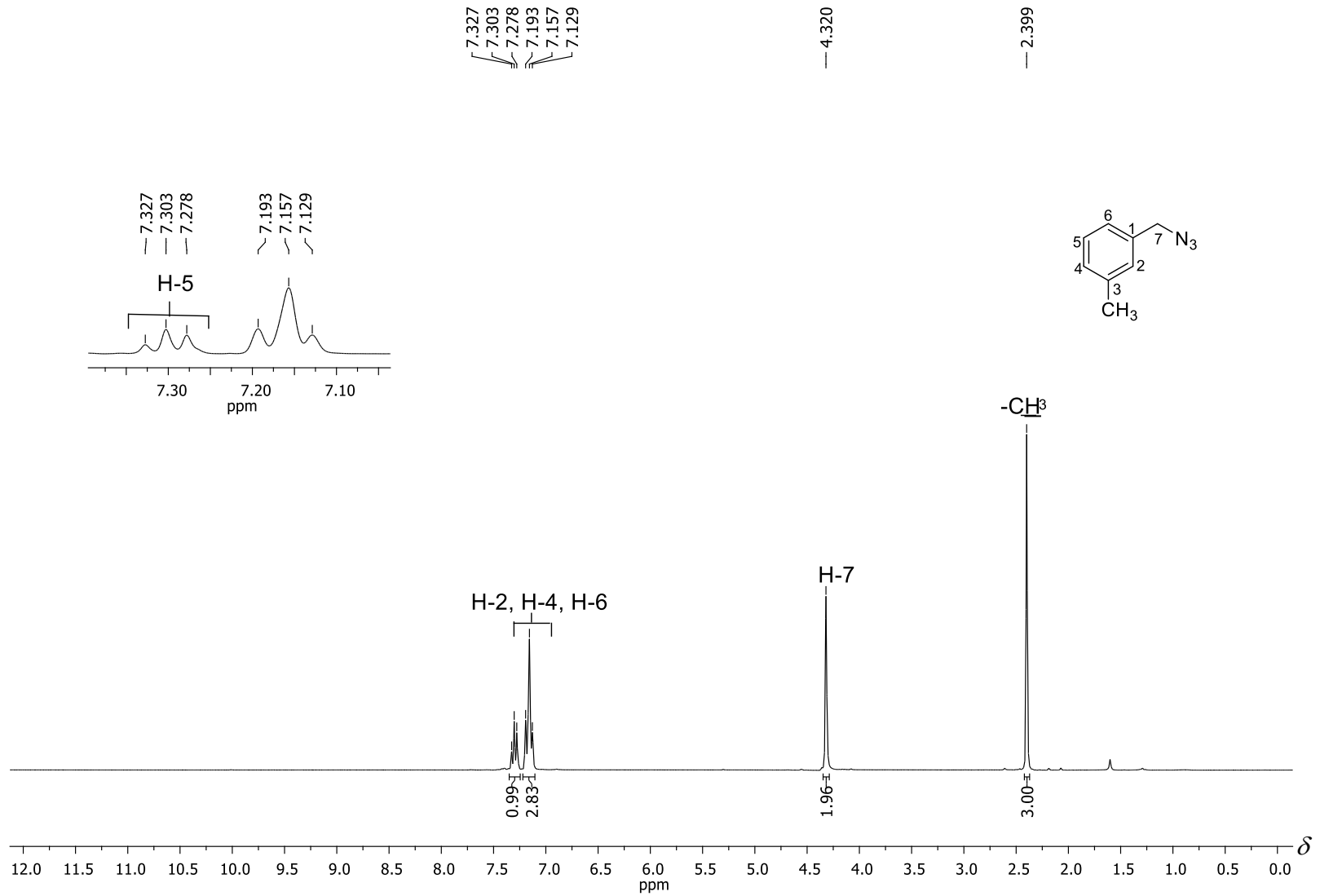


Figura 121 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **B12**.

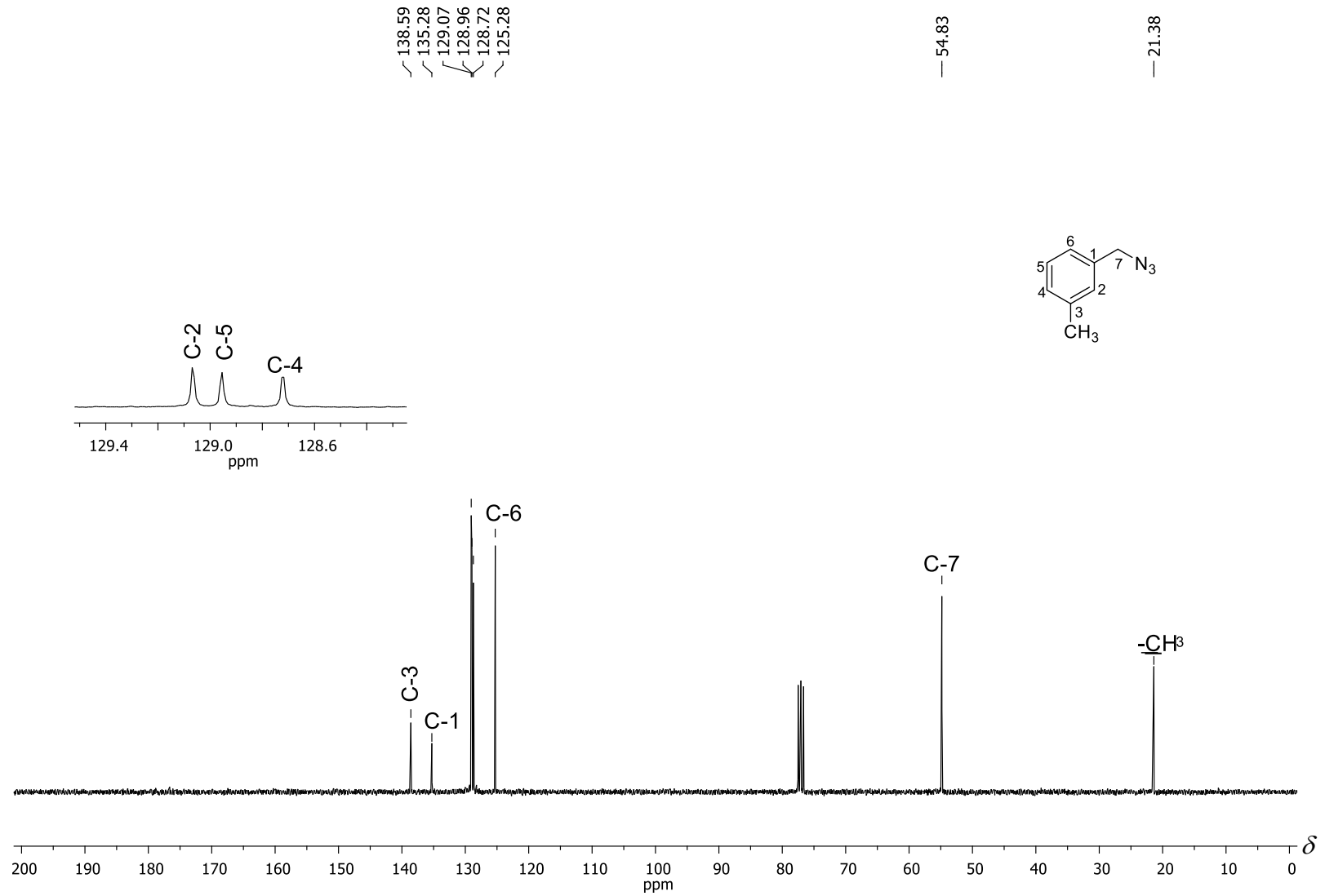


Figura 122 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **B12**.

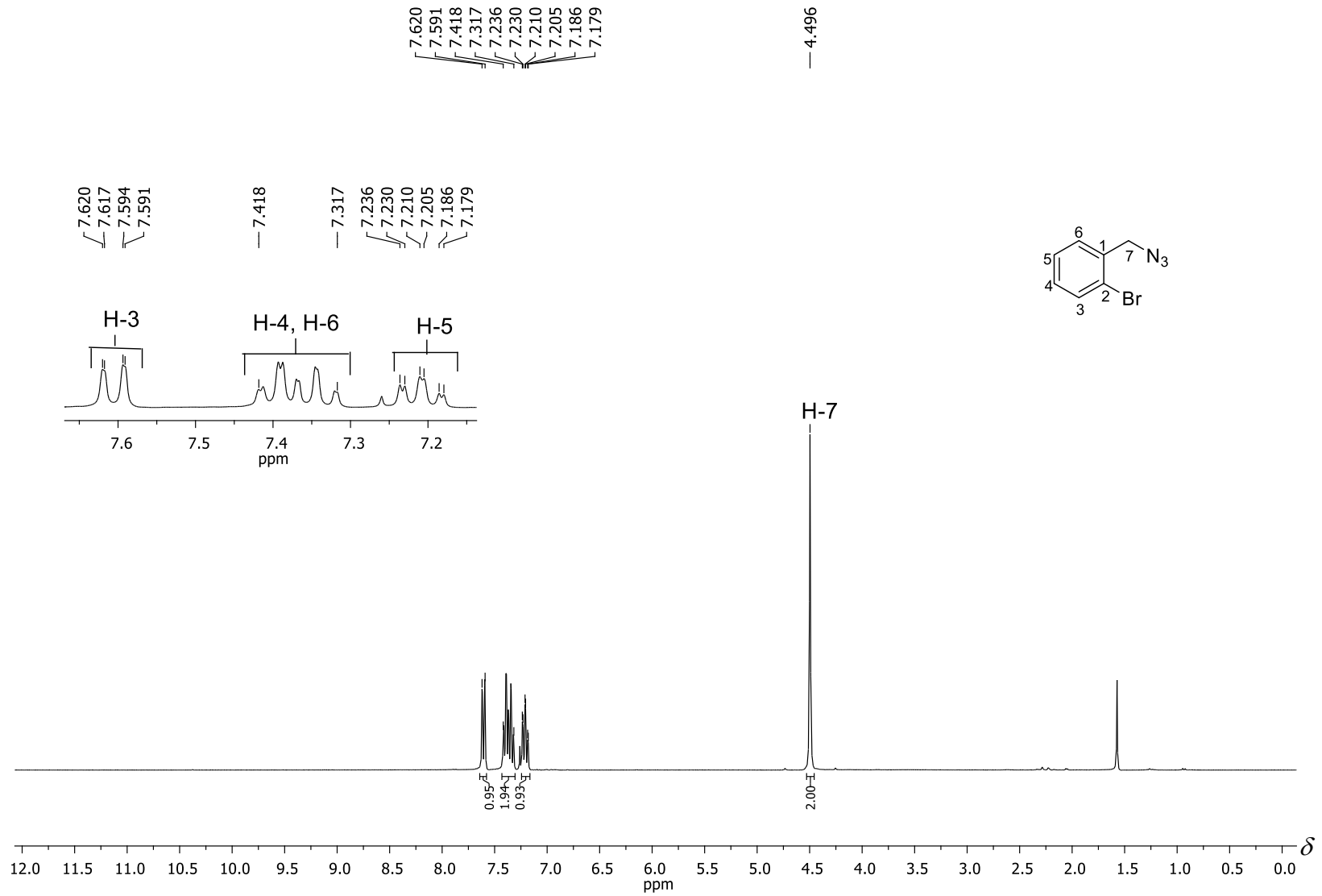


Figura 123 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **B13**.

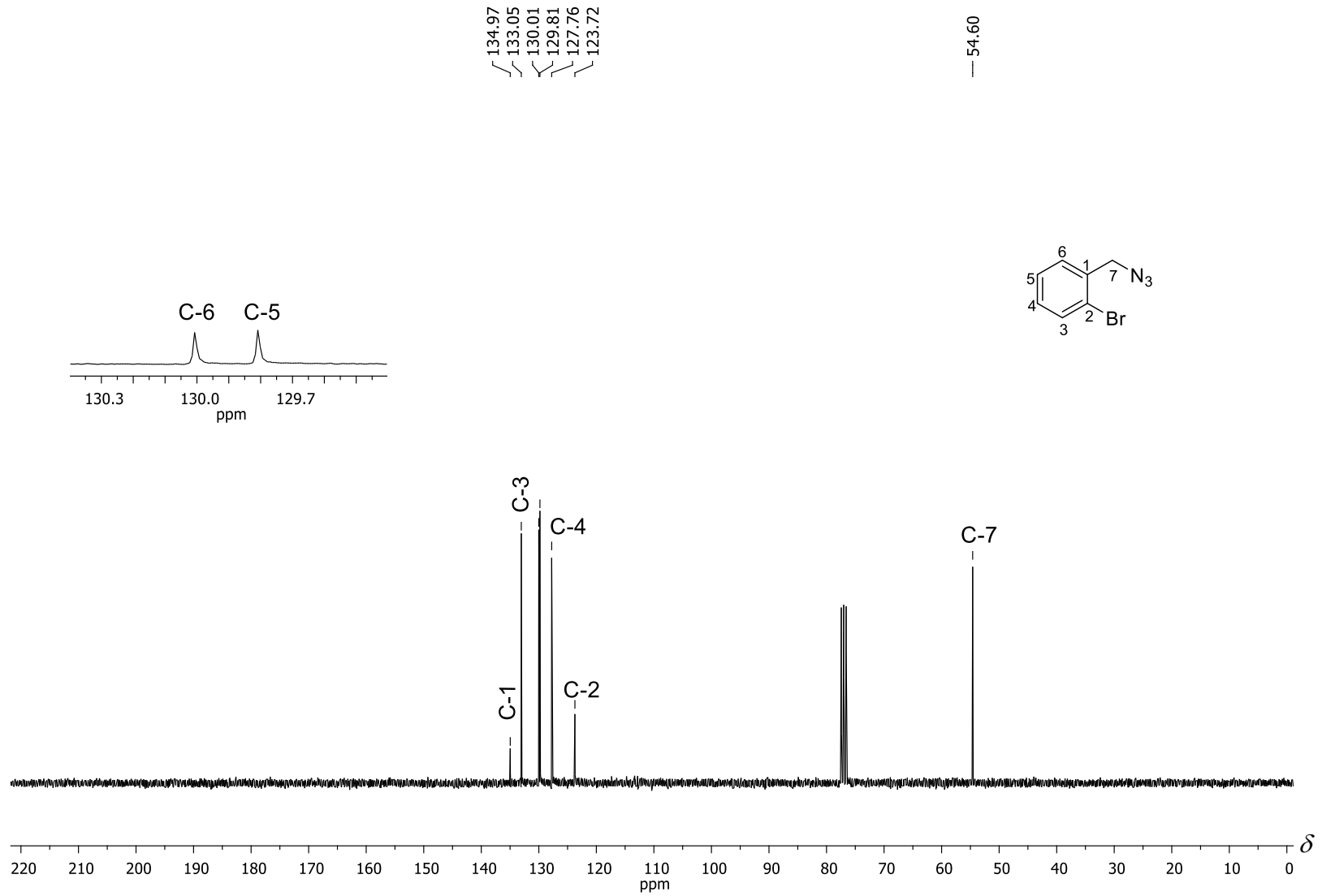


Figura 124 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **B12**.

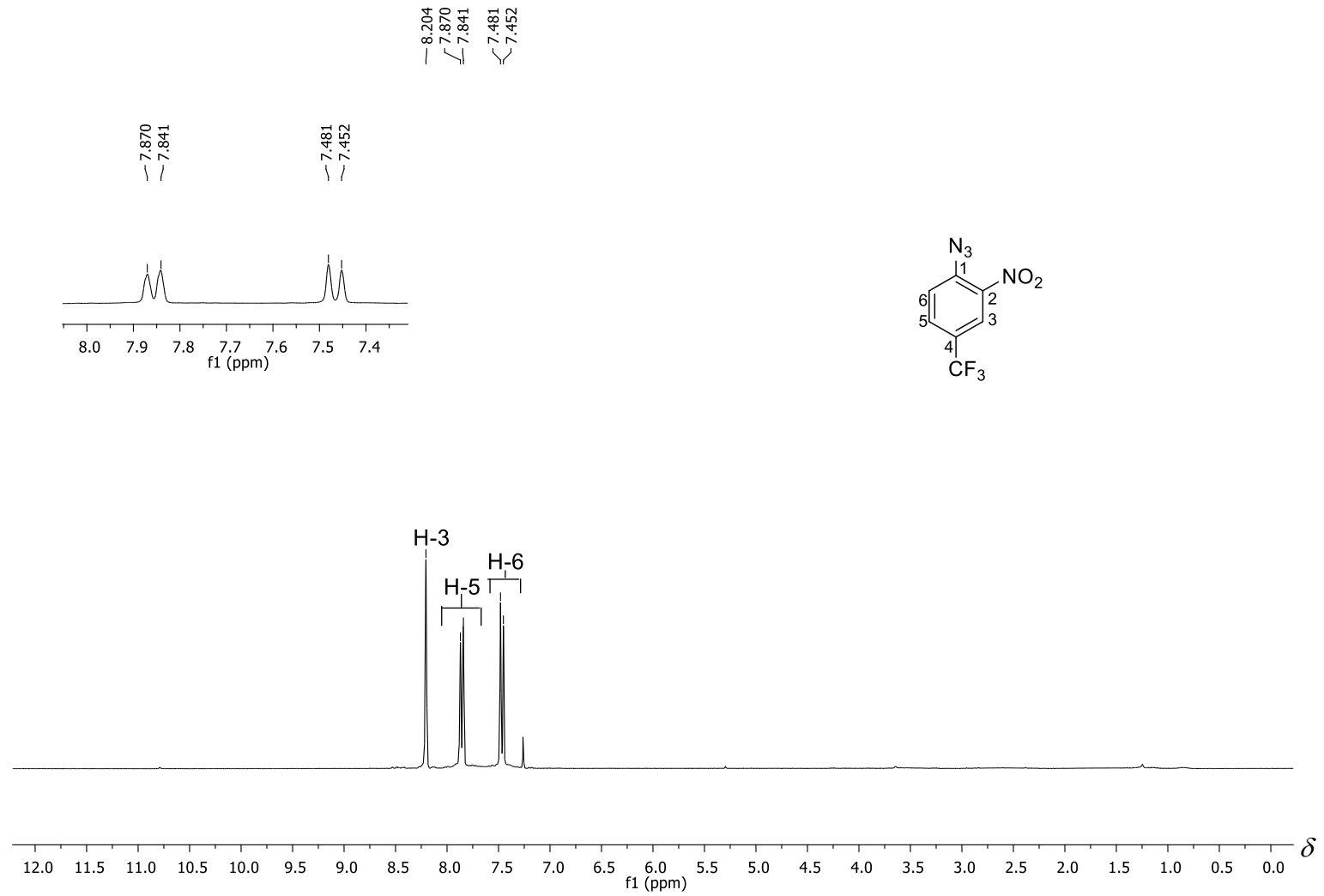


Figura 125 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **B14**.

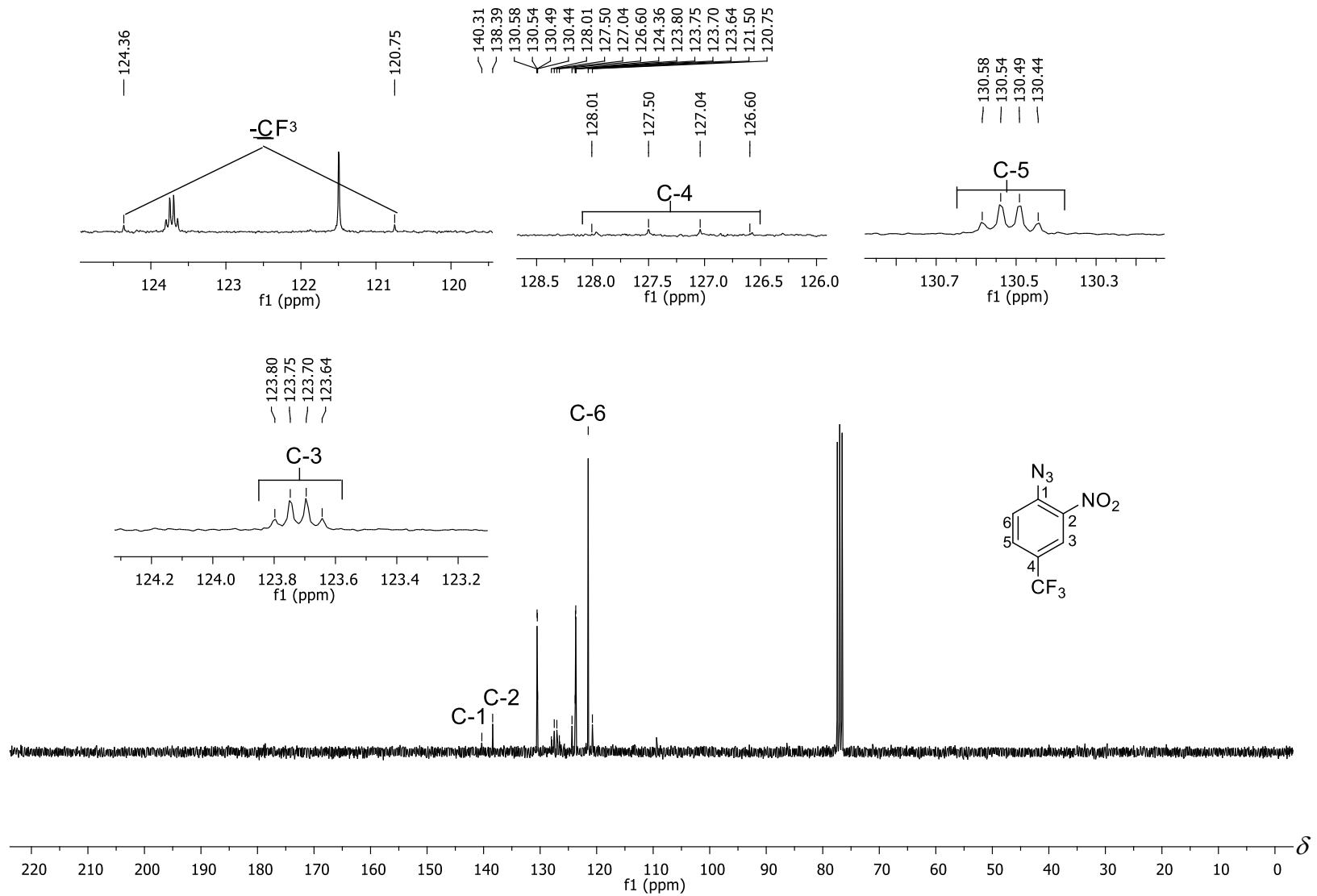


Figura 126 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **B14**.

ANEXO II

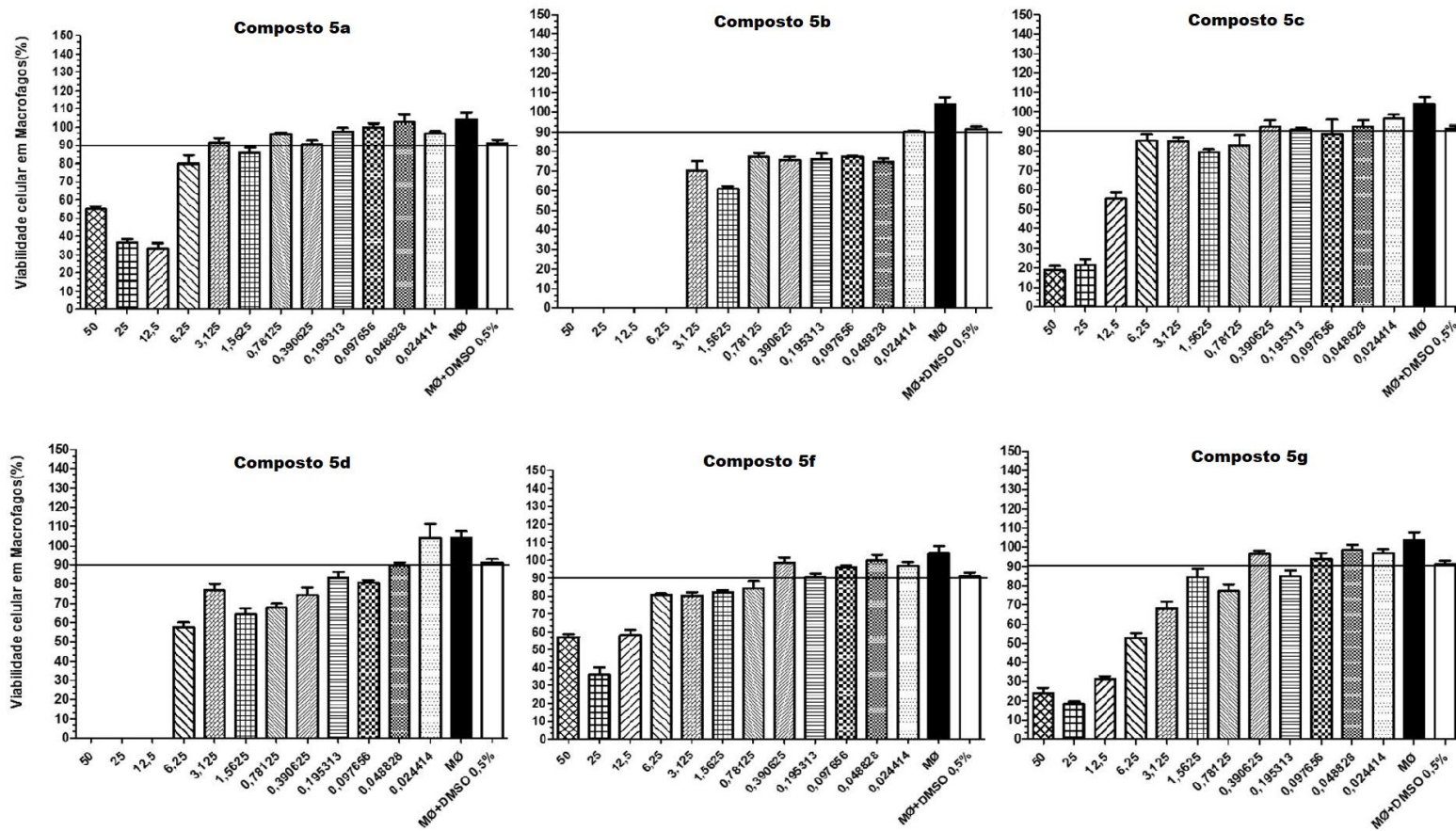


Figura 126 - Atividade citotóxica dos derivados da benzofenona contendo núcleo triazólico (**5a-5d**, **5f-5j** e **5l-5m**) frente a macrófagos RAW 264-7. Os ensaios MTT de viabilidade foram realizados em diferentes concentrações após 48 horas de tratamento. Os resultados são expressos como as médias e desvios padrões de três experimentos independentes. Linha horizontal delimita a faixa de 90% para MØs (macrófagos) viáveis.

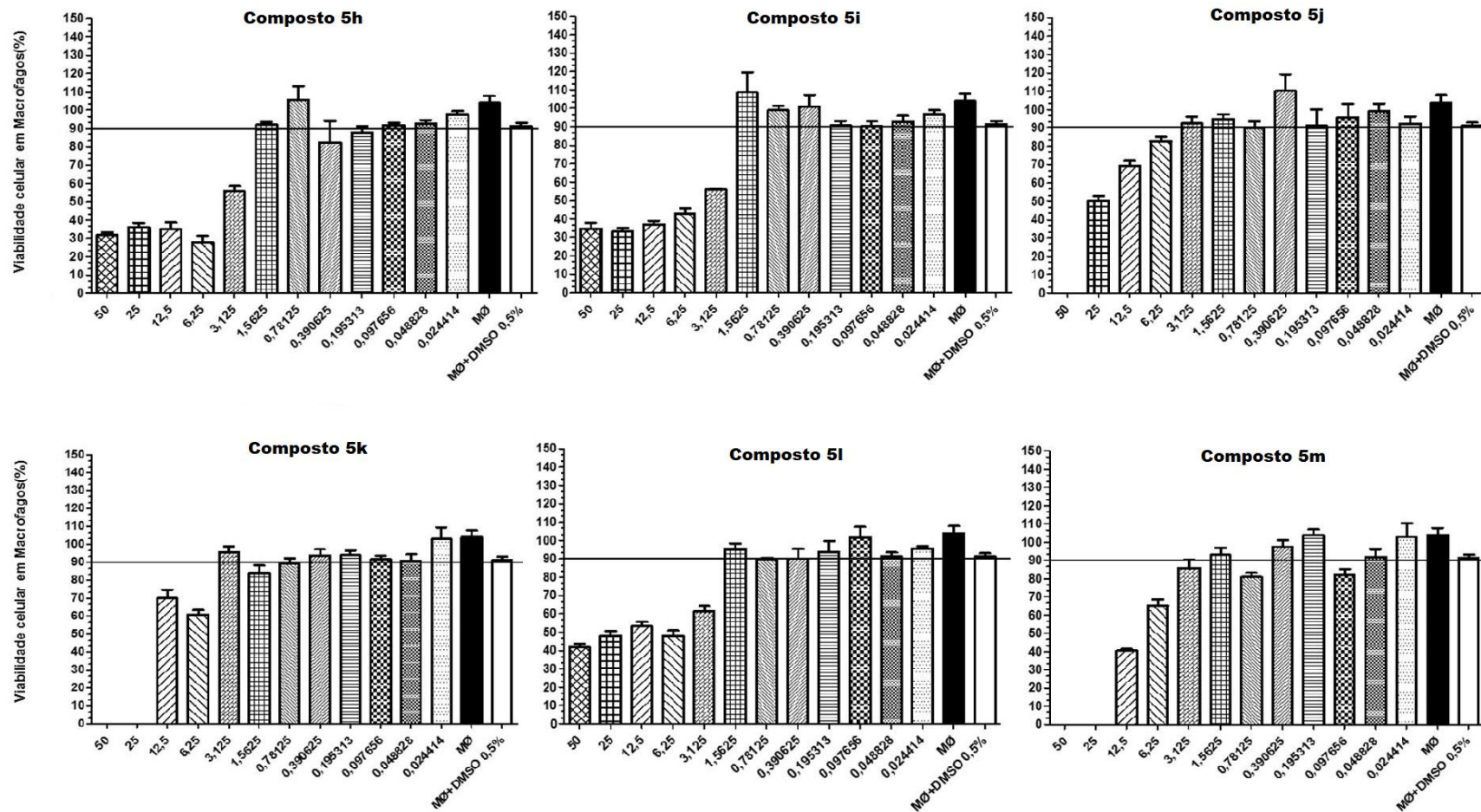


Figura 127 - Atividade citotóxica dos derivados da benzofenona contendo núcleo triazólico (**5a-5d**, **5f-5j** e **5l-5m**) frente a macrófagos RAW 264-7. Os ensaios MTT de viabilidade foram realizados em diferentes concentrações após 48 horas de tratamento. Os resultados são expressos como as médias e desvios padrões de três experimentos independentes. Linha horizontal delimita a faixa de 90% para MØs (macrófagos) viáveis.

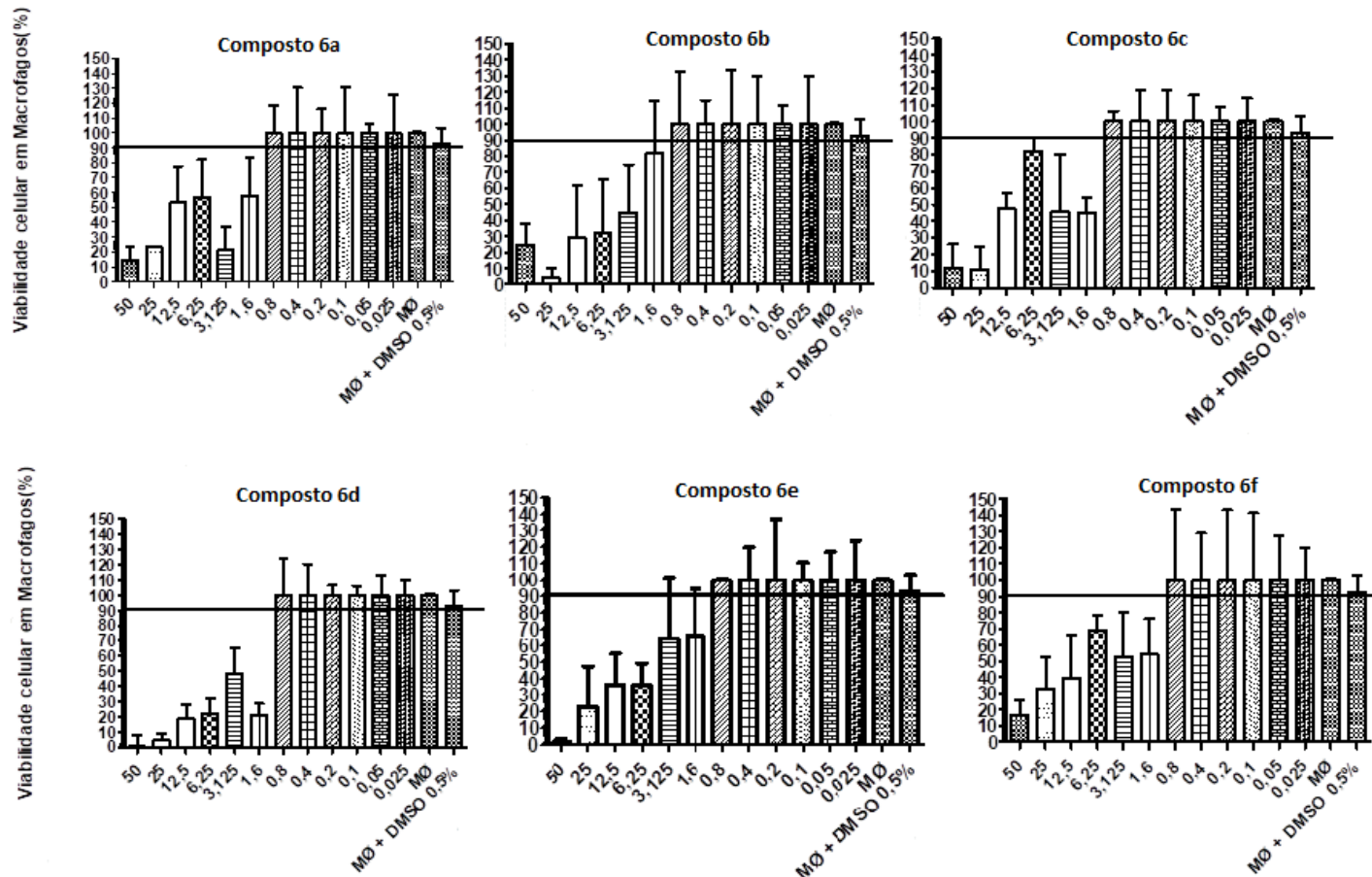


Figura 128 - Atividade citotóxica dos derivados da benzofenona contendo núcleo triazólico (**6a-6f**) frente a macrófagos RAW 264-7. Os ensaios MTT de viabilidade foram realizados em diferentes concentrações após 48 horas de tratamento, estufa 37 °C com 5% de CO₂. Os resultados são expressos como as médias e desvios padrões de três experimentos independentes. Linha horizontal delimita a faixa de 90% para MØs (macrófagos) viáveis.

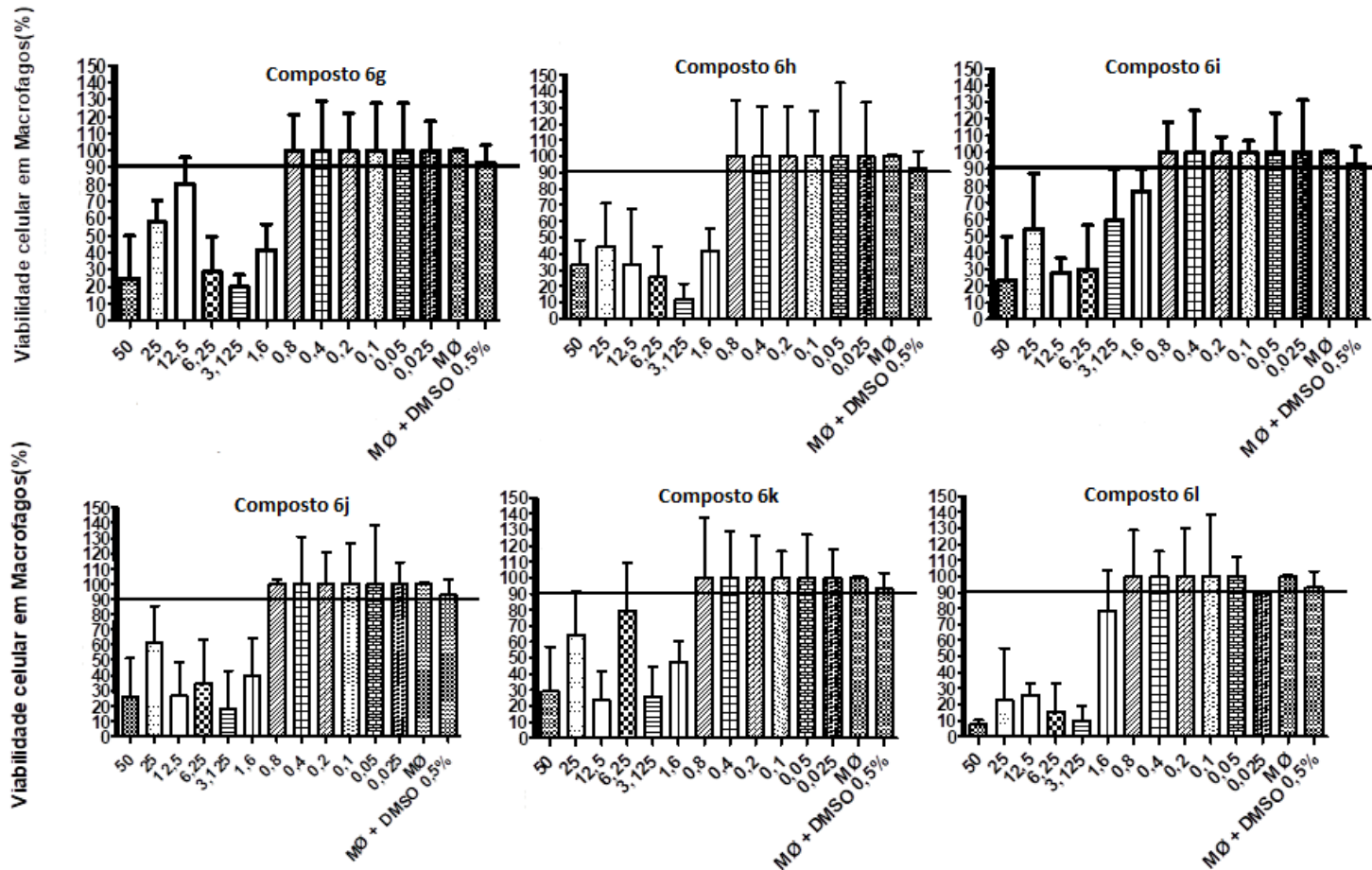


Figura 129 - Atividade citotóxica dos derivados da benzofenona contendo núcleo triazólico (**6g-6l**) frente a macrófagos RAW 264-7. Os ensaios MTT de viabilidade foram realizados em diferentes concentrações após 48 horas de tratamento, estufa 37 °C com 5% de CO₂. Os resultados são expressos como as médias e desvios padrões de três experimentos independentes. Linha horizontal delimita a faixa de 90% para MØs (macrófagos) viáveis.

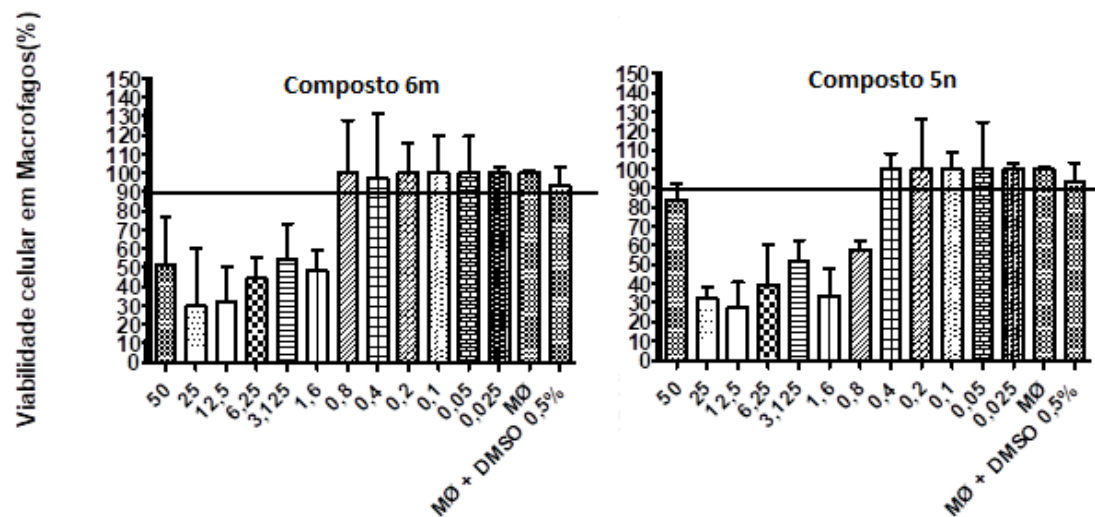


Figura 130 - Atividade citotóxica dos derivados da benzofenona contendo núcleo triazólico (**6m e 5n**) frente a macrófagos RAW 264-7. Os ensaios MTT de viabilidade foram realizados em diferentes concentrações após 48 horas de tratamento, estufa 37 °C com 5% de CO₂. Os resultados são expressos como as médias e desvios padrões de três experimentos independentes. Linha horizontal delimita a faixa de 90% para MØs (macrófagos) viáveis.

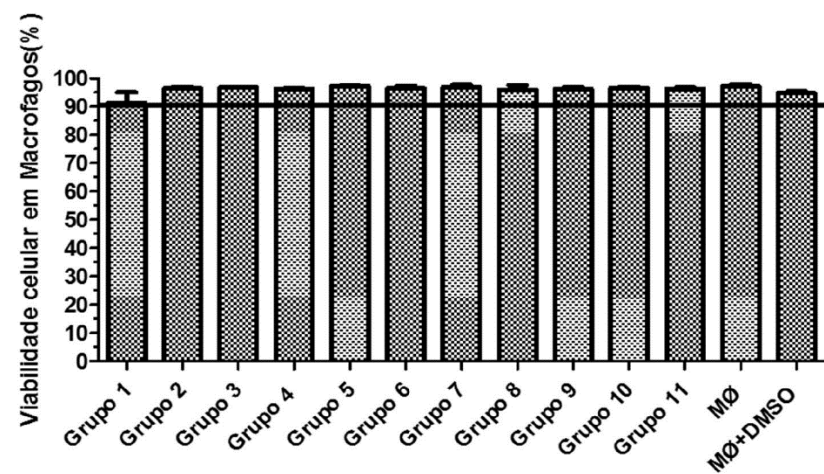


Figura 131 - Avaliação da atividade citotóxica das associações dos compostos triazólicos em macrófagos RAW 264.7 por citometria de fluxo. Porcentagem de inibição da viabilidade celular em macrófagos após 48 horas de tratamento.

