

BIANCA LANA DE SOUSA

**SÍNTESE DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS CONTENDO PORÇÃO
AMINOACÍDICA E AVALIAÇÃO DE SUAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS**

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*.

Orientador: Marcelo Henrique dos Santos

Coorientadores: Eduardo V. Vieira Varejão
Hilário Cuquetto Mantovani

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2021**

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

T

Sousa, Bianca Lana de, 1990-
S725s Síntese de derivados triazólicos contendo porção
2021 aminoacídica e avaliação de suas propriedades biológicas /
Bianca Lana de Sousa. – Viçosa, MG, 2021.
202 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui apêndice.

Orientador: Marcelo Henrique dos Santos.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Aminoácidos. 2. Triazóis. 3. Agentes antiinfeciosos.
4. Acetilcolinesterase. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 572.633

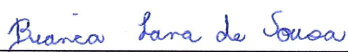
BIANCA LANA DE SOUSA

**SÍNTESE DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS CONTENDO PORÇÃO
AMINOACÍDICA E AVALIAÇÃO DE SUAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS**

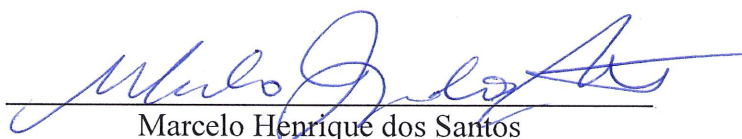
Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para a obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 18 de janeiro de 2021.

Assentimento:



Bianca Lana de Sousa
Autora



Marcelo Henrique dos Santos
Orientador

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas infinitas graças e bênçãos que emana sobre mim e por me tornar uma pessoa cada dia mais resiliente.

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade.

Ao Departamento de Química e à pós-graduação em Agroquímica, pelo acolhimento.

À minha mãe Cirlei, minha inspiração diária, exemplo de trabalho, persistência e amor, e que me fez superar o bloqueio de falar em público. Minha gratidão especial à ela, meu amor maior!

Ao meu pai Godofredo, meus irmãos Bráulio e Breno, e toda a minha família, por serem parte do meu crescimento e amadurecimento pessoal e profissional. Amo vocês!

À minha sobrinha Júlia, que colore e dá brilho aos meus dias e por ser um ser de luz!

Ao André, dono dos melhores conselhos, por ouvir minhas incansáveis insatisfações e por me tornar uma pessoa mais empática. Obrigada por ser meu melhor amigo acima de tudo!

Aos amigos do LASA, principalmente aos “irmãos de orientação”, Anninha, Ceci e Chefinha (Dayana), Gabi Furlani, Guizinho (Bousada), Gui (Ferraz), Jajá (Jaíne), Júnio, Liss, Thi e aos “irmãos de coorientação”, Cris, Gaby Moura, Ló, Vivis e Ueveton. Em especial, à Anninha, pelas infinitas horas de trabalho, inclusive horas de almoço, por ser muito mais do que uma estagiária, uma conselheira e amiga. Ao Júnio, pelas reações, estudos e disponibilidade: esse doutorado é nosso, meu amigo!

Às minhas irmãs Anni, Xará e Gaby, pela amizade, cumplicidade e sinceridade e por formarmos o “Quarteto/Quinteto” mais lindo do mundo! Obrigada pelos almoços, pelos cafés e pelas risadas... Vocês fazem sorrir meu coração, amizade para a vida inteira!

Ao meu afilhado João Gabriel, fonte inesgotável de alegria e paz em meio à pandemia, meu presente de Deus e meu mundo azul. Sinto cada vez mais forte o quanto está tocendo por mim na barriga da mamãe Gaby Moura, meu pequeninho de 37,5 cm e 1 kg (28 semanas, quando escrevo esse pequeno agradecimento).

Aos meus amigos do Laboratório de Anaeróbios: Ana Júlia, Deboritis, Elsita, Jujú, Kat, Let, Marlon, Raiane, Solfis e Yasmin, pelas conversas e todo auxílio.

Aos colegas de trabalho do Laboratório de Biodiversidade e do Laboratório de Proteômica e Bioinformática, principalmente à Ana Paula e à Pri, pela paciência, auxílio e contribuição neste trabalho.

Aos meus muitos amigos, em especial à Ana Flávia e à Josi, pela convivência, conversas e aprendizados.

Ao professor Marcelo Henrique dos Santos, pela orientação, direcionamento e conhecimentos compartilhados.

Aos professores, Eduardo Vinícius Vieira Varejão e Hilário Cuquetto Mantovani, pela coorientação, disponibilidade e ensinamentos, Amanda Latercia Tranches Dias, João Paulo Viana, Tiago Mendes, Eduardo Pilau e Ricardo José Alves, que contribuíram para realização deste trabalho.

Aos professores do LASA (Laboratório de Síntese e Análise de Agroquímicos) Antônio Demuner, Eduardo Varejão, Elson Alvarenga e Vânia Carneiro, e demais professores do Departamento de Química pelos ensinamentos.

Aos técnicos Evandro, Gabriel, José Luiz, Raquel e Márcio pela aquisição dos espectros.

À CAPES-001, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela concessão da bolsa de estudos e a FAPEMIG e ao CNPq pelo suporte financeiro.

Ao MePassaAí e à Sté, pela oportunidade e por terem me proporcionado crescimento intelectual e pessoal.

A todos que me ajudaram direta e indiretamente.

Agradeço!

RESUMO

SOUSA, Bianca Lana de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, janeiro de 2021. **Síntese de derivados triazólicos contendo porção aminoacídica e avaliação de suas propriedades biológicas.** Orientador: Marcelo Henrique dos Santos. Coorientadores: Eduardo Vinícius Vieira Varejão e Hilário Cuquetto Mantovani.

A associação entre os α -aminoácidos e outros compostos orgânicos pode modificar propriedades físico-químicas dos precursores, como a solubilidade, estabilidade e toxicidade. Nesse trabalho foi realizada a síntese de híbridos moleculares contendo núcleo 1,2,3-triazólico a partir de azidas derivadas de aminoácidos. Foram sintetizados cinco compostos propargílicos, utilizados para formar dez triazóis contendo porção semelhante à glicina. Os triazóis e seus precursores foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana. A 2,4-dihidróxibenzofenona inibiu totalmente todas as bactérias Gram-positivas à 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A mesma benzofenona e dois derivados propargílicos foram ativos contra todos os gêneros de *Candida* testados. A 4-hidróxibenzofenona foi mais eficaz contra *C. krusei* ATCC 6258 do que o fluconazol, controle positivo utilizado. Os aminoácidos tirosina, fenilalanina e triptofano foram utilizados em associação ao núcleo cumarínimo, na síntese de análogos do 7-({1-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metoxi)-4-metil-2*H*-chromen-2-ona (**T9**), reportado como inibidor de acetilcolinesterase (AChE) pelo nosso grupo de pesquisa. Seis triazóis análogos de **T9** foram sintetizados, com rendimentos variando de 54-98%, e foram avaliados quanto às suas atividades inibitórias contra AChE. Possível relação estrutural-atividade indicou que a hidroxila fenólica não é o fator preponderante para a inibição, que a presença de aminoácidos aromáticos forma melhores inibidores do que a glicina e que a presença do ácido carboxílico diminui a inibição. O triazol contendo glicina mostrou a maior diferença na inibição entre a forma esterificada e não esterificada, inibindo $46,97 \pm 1,75\%$ e $8,06 \pm 1,11\%$ a 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Esses achados indicam que a bioconjugação entre aminoácido, cumarina e triazol pode ser considerada um protótipo importante para estudos adicionais sobre a inibição da AChE. Assim, os derivados de aminoácidos contendo o grupo triazol merecem ser estudados na síntese dirigida de inibidores de acetilcolinesterase, bem como inibidores de microrganismos.

Palavras-chave: Aminoácidos. Triazóis. Antimicrobiano. Acetilcolinesterase.

ABSTRACT

SOUSA, Bianca Lana de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, January, 2021. **Synthesis of triazole derivatives tethered amino acid and evaluation of its biological properties.** Adviser: Marcelo Henrique dos Santos. Co-advisers: Eduardo Vinícius Vieira Varejão and Hilário Cuquetto Mantovani.

The association between the α -amino acids and other organic compounds can modify the physicochemical properties of the precursors, such as solubility, stability and toxicity. In this work, the synthesis of molecular hybrids containing 1,2,3-triazole nucleus was carried out from azides derived from amino acids. Five propargyl compounds were synthesized used to form ten triazoles containing glycine-like portion. The triazoles and their precursors were evaluated for antimicrobial activity. The 2,4-dihydroxybenzophenone totally inhibited all Gram-positive bacteria at 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$. The same benzophenone and two propargyl derivatives were active against all tested genre *Candida*. The 4-hydroxybenzophenone was more effective against *C. krusei* ATCC 6258 than fluconazole, the positive control used. The amino acids tyrosine, phenylalanine and tryptophan were used in association with the coumarin nucleus, in the synthesis of 7-({1-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}methoxy)-4-methyl-2*H*-chromen-2-one (**T9**) analogs, reported as an acetylcholinesterase (AChE) inhibitor by our research group. Six **T9** analog triazoles were synthesized, with yields ranging from 54-98%, and were evaluated for their inhibitory activities against AChE. Possible structure-activity relationship indicated that phenolic hydroxyl isn't the predominant factor for inhibition, that the presence of aromatic amino acids forms better inhibitors than glycine and that the presence of carboxylic acid decreases inhibition. The triazol containing glycine showed the greatest difference in inhibition between the esterified and non-esterified form, inhibiting $46.97 \pm 1.75\%$ and $8.06 \pm 1.11\%$ at 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectively. These findings indicate that the bioconjugation between amino acid, coumarin and triazole can be considered an important prototype for further studies on AChE inhibition. Thus, derivatives of amino acids containing the triazole group deserve to be studied in the directed synthesis of AChE inhibitors as well as inhibitors of microorganisms.

Keywords: Amino acids. Triazóis. Antimicrobial. Acetylcholinesterase.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1 – Estrutura geral dos α -aminoácidos, com exceção da prolina. R = grupamento variável entre os diferentes aminoácidos.....	25
Figura 2 – Estruturas do aminoácido glicina e seu derivado trimetilado, betaína.....	26
Figura 3 – Estrutura base das benzofenonas.	28
Figura 4 – Diversidade estrutural de benzofenonas naturais.....	29
Figura 5 – Exemplos de benzofenonas utilizadas em fármacos e cosméticos. DAINE = Droga anti-inflamatória não-esteróide.....	29
Figura 6 – Comparação entre estruturas de benzofenonas 12 e 13 com o glicosídeo acarbose.	30
Figura 7 – Estrutura base das cumarinas.	31

CAPÍTULO 2

Figura 8 – Formas isoméricas dos triazóis.	39
Figura 9 – Estrutura do antibiótico Tazobactam apresentando anel 1,2,3-triazólico.	39
Figura 10 – Derivados 1,2,3-triazol hibridizados com quinolinas.	44
Figura 11 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto 2c	75
Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) do composto 2c	77
Figura 13 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) do composto 2c	78
Figura 14 – Comparação entre estruturas químicas dos compostos triazólicos T6 , T7 e T8 com T9	80
Figura 15 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T6	81
Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto triazólico T6	83
Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto triazólico T6	84
Figura 18 – Espectro HSQC para o composto triazólico T6	85
Figura 19 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T3H	87
Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto triazólico T3H ...	89
Figura 21 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto triazólico T3H	90

CAPÍTULO 3

Figura 22 – Estrutura química do antifúngico anfotericina B.	96
Figura 23 – Estrutura química do antibiótico pirlimicina.	97
Figura 24 – Morfogênese celular, tratamento antifúngico e resistência em <i>Candida</i> . (a) Ação de antifúngicos na morfogênese. (b) relação entre vias de sinalização associadas à	

morfogênese e resistência à drogas. (c) expressão de genes envolvidos na morfogênese e na resistência a antifúngicos. (d) resistência associada à formação de biofilme.	99
Figura 25 – Estrutura de derivados de benzofenonas com atividade antibacteriana.	104
Figura 26 – Estrutura de benzofenona prenilada isolada de <i>Triadenum japonicum</i> com atividade antimicrobiana.	106

CAPÍTULO 4

Figura 27 – Hidrólise de Acetilcolina.	113
Figura 28 – Inibidores de Acetilcolinesterase utilizados como fármacos no tratamento da Doença de Alzheimer.	114
Figura 29 – Estrutura de um inibidor de colinesterases, derivado triazólico da cumarina.	114
Figura 30 – Estrutura de um derivado triazólico da cumarina que apresenta ação anti-acetilcolinesterase.	115
Figura 31 – Comparação entre estruturas químicas dos compostos T6 , T6H e T9 . As diferenças são destacadas em lilás.	116
Figura 32 – Sítio ativo da acetilcolinesterase da espécie <i>Torpedo californica</i> (1EVE).	121
Figura 33 – Mapa farmacóforo de interações ligante-receptor para T9 e aminoácidos ligados à cumarina via triazol (T5H a T8H).	122
Figura 34 – Relação entre a inibição da AChE (%) e os parâmetros físico-químicos dos aminoácidos ligados ao núcleo triazólico a 200 $\mu\text{mol mL}^{-1}$. A = MlogP (logP calculado pelo método Moriguchi, MedChem Designer [©]), B = volume de Van der Waals (Marvin Sketch [©]), C = massa molar (ChemDraw [©]) * $p < 0,05$ de acordo com a correlação não paramétrica (Spearman).	124
Figura 35 – Influência da acetilação de derivados triazólicos contra acetilcolinesterase (<i>Electrophorus electricus</i> , tipo VI). A = porcentagem de inibição da enzima a 50 $\mu\text{mol mL}^{-1}$; B = porcentagem de inibição da enzima a 100 $\mu\text{mol mL}^{-1}$. *** $p < 0,005$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, de acordo com o teste t.	126

APÊNDICE A

Figura 36 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto 2a	134
Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2a	135
Figura 38 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2a	136
Figura 39 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto 2b	137
Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2b	138
Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2b	139

Figura 42 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto 2b .	140
Figura 43 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto 2d .	141
Figura 44 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 2d .	142
Figura 45 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2d .	143
Figura 46 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto 2d .	144
Figura 47 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto 2e .	145
Figura 48 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 2e .	146
Figura 49 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2e .	147
Figura 50 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto 2e .	148
Figura 51 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T1 .	149
Figura 52 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T1 .	150
Figura 53 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T1 .	151
Figura 54 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T2 .	152
Figura 55 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T2 .	153
Figura 56 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T2 .	154
Figura 57 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto T3 .	155
Figura 58 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T3 .	156
Figura 59 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T3 .	157
Figura 60 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T4 .	158
Figura 61 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T4 .	159
Figura 62 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T4 .	160
Figura 63 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T5 .	161
Figura 64 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T5 .	162
Figura 65 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T5 .	163
Figura 66 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T5 .	164
Figura 67 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T6 .	165
Figura 68 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T7 .	166
Figura 69 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T7 .	167
Figura 70 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T7 .	168
Figura 71 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T7 .	169
Figura 72 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T8 .	170
Figura 73 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T8 .	171
Figura 74 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto triazólico T8 .	172

Figura 75 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T8	173
Figura 76 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T9	174
Figura 77 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, (CD ₃) ₂ CO)) do composto triazólico T9 ...	175
Figura 78 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, (CD ₃) ₂ CO)) do composto triazólico T9	176
Figura 79 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T9	177
Figura 80 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T1H	178
Figura 81 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T1H .	179
Figura 82 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T1H .	180
Figura 83 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T2H	181
Figura 84 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T2H .	182
Figura 85 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T2H .	183
Figura 86 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T4H	184
Figura 87 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T4H .	185
Figura 88 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T4H .	186
Figura 89 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T5H	187
Figura 90 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T5H .	188
Figura 91 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T5H .	189
Figura 92 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T5H	190
Figura 93 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T6H	191
Figura 94 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T6H .	192
Figura 95 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T6H .	193
Figura 96 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T6H	194
Figura 97 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T7H	195
Figura 98 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T7H .	196
Figura 99 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T7H .	197
Figura 100 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T7H	198
Figura 101 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto T8H	199
Figura 102 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T8H	200
Figura 103 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto triazólico T8H .	201
Figura 104 – Espectro de ESI-(+)-MS (50 – 800 <i>m/z</i>) do composto T8H	202

LISTA DE ESQUEMAS

CAPÍTULO 1

Esquema 1 – Formação do GABA pela α -descarboxilação do glutamato.26

CAPÍTULO 2

Esquema 2 – Estruturas de 1,3-dipolos.40

Esquema 3 – Cicloadição térmica entre uma azida e um alquino, levando à formação dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.41

Esquema 4 – Reação “*click*” ou CuAAC.41

Esquema 5 – Mecanismo proposto para a reação CuAAC.....42

Esquema 6 – Etapas para obtenção da 2-azidoacetato de etila.....71

Esquema 7 – Etapas para obtenção das azidas orgânicas provenientes dos aminoácidos tirosina, fenilalanina e triptofano.....72

Esquema 8 – Mecanismo proposto para a transferência de grupamento diazo catalisada por cobre.72

Esquema 9 – Etapas para obtenção dos compostos propargílicos derivados de benzofenonas hidroxiladas e da 4-metilumbeliferona.73

Esquema 10 – Obtenção dos compostos triazólicos provenientes de benzofenonas propargiladas.79

Esquema 11 – Obtenção dos compostos triazólicos via reação *click* entre azidas de aminoácidos e 4-metilumbeliferona propargilada.80

Esquema 12 – Etapas para obtenção dos derivados triazólicos hidrolisados.86

Esquema 13 – Troca de hidrogênio por deutério.....88

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1 – Modificações nas metodologias testadas para síntese do alquino terminal **2c**. 74

CAPÍTULO 3

Tabela 2 – Porcentagem de inibição contra *Staphylococcus aureus* cultivado a 37 °C em meio MH. Os compostos foram testados na concentração de 50 µg mL⁻¹ a 5% (m/v) de DMSO. . 105

Tabela 3 – Valores de IC₅₀ (concentração que inibe 50% do crescimento fúngico), em µg mL⁻¹, apresentados contra leveduras do gênero *Candida* spp. 107

CAPÍTULO 4

Tabela 4 – Inibição da 4-metilumbeliferona e derivados propargílico (**2e**) e triazólico (**T5**) contra acetilcolinesterase (*Electrophorus electricus*, tipo VI). 119

Tabela 5 – Afinidade de interação dos ligantes com acetilcolinesterase. 121

Tabela 6 – Influência de aminoácidos conectados ao núcleo cumarínico, via triazol, contra acetilcolinesterase (*Electrophorus electricus*, tipo VI). Porcentagem de inibição enzimática nas concentrações de 50, 100 e 200 µmol L⁻¹ de cada composto com seus respectivos desvios padrão. Letras diferentes foram usadas para comparar a significância entre compostos na mesma concentração ($p < 0,05$ de acordo com a ANOVA seguida pelo pós-teste de Tukey). 123

Tabela 7 – Valores de MlogP (logP calculado pelo método Moriguchi, MedChem Designer[®]), volume de van der Waals (Marvin Sketch[®]) e massa molar (ChemDraw[®]) em triazóis derivados de aminoácidos esterificados (**T5-T8**) não esterificados (**T5H-T8H**). 125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DTNB	5,5'-Dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)
A	Absorbância
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
Acetona- d_6	Acetona deuterada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GABA	Ácido γ -aminobutírico
α	Alfa
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
aa	Aminoácido
aa-Et	Aminoácidos esterificados
aa-N ₃	Aminoácidos esterificados contendo grupamento azida
Å	Angström
(CF ₃ SO ₂) ₂ O (Tf ₂ O)	Anidrido trifluorometanosulfônico
BSA	<i>Bovine Serum Albumin</i>
BChE	Butirilcolinesterase
CNA	<i>Candida não-albicans</i>
CuAAC	Cicloadição 1,3-dipolar entre alcino terminal e azida orgânica catalisada por cobre
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
SOCl ₂	Cloreto de tionila
λ	Comprimento de onda
c	Concentração final (g 100mL ⁻¹)
CIM	Concentração Inibitória Mínima
IC ₅₀	Concentração que inibe 50% da atividade
J	Constante de acoplamento escalar
©	<i>Copyright</i>
CCD	Cromatografia em camada delgada
DCM	Diclorometano
DMAC	Dimetilacetamida
DMSO	Dimetil sulfóxido

DMSO- d_6	Dimetil sulfóxido deuterado
DA	Doença de Alzheimer
DAINE	Droga anti-inflamatória não-esteróide
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
δ	Deslocamento químico
ESI-MS	<i>Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i>
Embrapa	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
Rf	Fator de retenção
Fenil-Et	Fenilalanina esterificada
Fenil-N ₃	Fenilalanina esterificada contendo grupamento azida
γ	Gama
Hz	Hertz
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IV	Infravermelho
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
MlogP	logP calculado pelo método de Moriguchi
m/v	Massa/volume
®	Marca registrada
MHz	Megahertz
MeOH	Metanol
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MTCC	<i>Microbial Type Culture Collection</i>
MH	<i>Mueller-Hinton</i>
m	Multiplero
nm	Nanômetros
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PDBQT	<i>Protein Data Bank, Partial Charge & Atom Type</i>
q	Quarteto
ATR	Reflectância Total Atenuada

RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio-1
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
tir-Et	Tirosina esterificada
Tir- N_3	Tirosina esterificada contendo grupamento azida
$\text{CF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (TfN ₃)	Trifluorometanosulfonil azida
t	Tripleto
Trip-Et	Triptofano esterificado
Trip- N_3	Triptofano esterificado contendo grupamento azida
U mL^{-1}	Unidades de enzima por mL
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UV	Ultravioleta
v/v	Volume/volume

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
CAPÍTULO 1	25
REVISÃO DE LITERATURA E JUSTIFICATIVA.....	25
1. AMINOÁCIDOS	25
2. BENZOFENONAS	28
3. CUMARINAS.....	31
4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	31
5. OBJETIVOS.....	33
5.1. Objetivos Geral	33
5.2. Objetivos Específicos.....	33
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
CAPÍTULO 2	39
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS TRIAZÓLICOS	39
1. TRIAZÓIS.....	39
2. MATERIAL E MÉTODOS	44
2.1. Síntese	44
2.1.1. Informações gerais.....	44
2.1.2. Síntese das azidas	46
2-azidoacetato de etila	46
Síntese das azidas derivadas de aminoácidos aromáticos	47
4-(2-azidoetil)fenol.....	48
2.1.3. Síntese dos alcinos terminais.....	49
Fenil(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanona (2a).....	49
(2-hidróxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)(fenil)metanona (2b)	50
(4-hidróxifenil)(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanona (2c)	51
bis(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanona (2d)	52
4-metil-7-(prop-2-in-1-iloxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (2e).....	53
2.1.4. Síntese dos compostos triazólicos	54
2-(4-((4-benzoilfenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)acetato de etila (T1).....	54
2-(4-((4-benzoil-3-hidróxifenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)acetato de etila (T2)	55

2-(4-((4-(4-hidróxibenzoil)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il))acetato de etila (T3).....	56
2,2'-(4,4'-(((carbonil <i>bis</i> (4,1-fenileno)) <i>bis</i> (oxi)) <i>bis</i> (metileno)) <i>bis</i> (1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,1-dil))diacetato de dietila (T4).....	57
2-(4-(((4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)oxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)acetato de etila (T5)..	58
3-(4-hidróxifenil)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)oxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propanoato de (<i>S</i>)-etila (T6).....	59
2-(4-(((4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)oxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropanoato de (<i>S</i>)-etila (T7).....	60
3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)oxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propanoato de (<i>S</i>)-etila (T8).....	61
7-((1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4-metil-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (T9)..	62
2.1.5. Hidrólise dos compostos triazólicos	63
2-(4-((4-benzoilfenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)ácido acético (T1H).....	63
2-(4-((4-benzoil-3-hidróxifenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)ácido acético (T2H)	64
2-(4-((4-(4-hidróxibenzoil)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)ácido acético (T3H).....	65
2,2'-(4,4'-(((carbonil <i>bis</i> (4,1-fenileno)) <i>bis</i> (oxi)) <i>bis</i> (metileno)) <i>bis</i> (1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,1-dil))diácido acético (T4H).....	66
2-(4-(((4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)oxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)ácido acético (T5H)	67
(<i>S</i>)-3-(4-hidróxifenil)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)oxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)ácido propiônico (T6H).....	68
(<i>S</i>)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)oxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-3-ácido fenilpropiônico (T7H)	69
(<i>S</i>)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)oxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)ácido propiônico (T8H).....	70
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	71
4. CONCLUSÕES.....	91
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
CAPÍTULO 3	96
AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DOS DERIVADOS TRIAZÓLICOS	96
1. INTRODUÇÃO	96
2. MATERIAL E MÉTODOS	100
2.1. Atividade antibacteriana	100

2.2. Atividade antifúngica	102
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	103
3.1. Atividade antibacteriana	103
3.2. Atividade antifúngica	105
4. CONCLUSÕES.....	108
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109
CAPÍTULO 4	113
<i>DOCKING</i> MOLECULAR E INIBIÇÃO DE ACETILCOLINESTERASE	113
1. INTRODUÇÃO	113
2. MATERIAL E MÉTODOS	116
2.1. Ensaio de inibição enzimática.....	116
2.2. <i>Docking</i> molecular	118
2.3. Análise estatística.....	118
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	119
3.1. Ensaio de inibição enzimática dos triazóis contendo parte semelhante ao aminoácido glicina	119
3.2. <i>Docking</i> Molecular.....	120
3.3. Ensaio de inibição enzimática dos derivados da 4-metilumbeliferona	123
4. CONCLUSÕES.....	128
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	128
CONCLUSÃO GERAL	131
APÊNDICE A - Espectros.....	133

INTRODUÇÃO GERAL

Os triazóis, heterociclos de cinco membros e de fórmula molecular $C_2H_3N_3$, tem ganhado destaque nas indústrias farmacêuticas (MELO *et al.*, 2006). Grupo funcional chave em muitas moléculas bioativas e fármacos (FREITAS *et al.*, 2011), apresenta atividades antimicrobiana (KODAMA *et al.*, 2017; TORRES *et al.*, 2019), antiprotozoária (BRAND *et al.*, 2017; MASOOD *et al.*, 2017), anticancerígena (DIAS *et al.*, 2020; OSORIO *et al.*, 2020; BANERJI *et al.*, 2018; YAMADA *et al.*, 2018; THIRUSANGU *et al.*, 2017b), dentre outras.

O amplo espectro de alvos biológicos por compostos triazólicos pode ser atribuído a fatores como estabilidade à degradação metabólica e capacidade de realizar interações moleculares do tipo ligações de hidrogênio e dipolo-dipolo. Essas interações proporcionam o aumento da interação dos triazóis com alvos biomoleculares, tais como enzimas (DHEER; SINGH; SHANKAR, 2017; KHAZHIEVA *et al.*, 2015).

Tendo em vista o potencial biológico, várias metodologias foram desenvolvidas para a obtenção dos núcleos 1,2,3-triazólicos, como a cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (CuAAC) (WANG *et al.*, 2016). Essas reações, popularmente conhecidas como reações “click”, permitiram a obtenção de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (FREITAS *et al.*, 2011) e hibridização molecular. A associação entre moléculas biologicamente ativas tais como aminoácidos, benzofenonas e cumarinas em reações “click” é uma estratégia promissora para a obtenção de moléculas com ação terapêutica otimizada (DIAS *et al.*, 2018; LAL *et al.*, 2018; OSORIO *et al.*, 2020).

Aminoácidos são compostos naturalmente presente na alimentação ou são catabolisados no organismo, essenciais para a biossíntese de macromoléculas. Hibridização molecular envolvendo aminoácidos ou resíduos de aminoácidos é uma estratégia que merece destaque visando modular as propriedades físico-químicas de compostos orgânicos, como estabilidade, solubilidade e toxicidade (ANDANY; ADEVA; RODRÍGUEZ, 2018; KATIYAR *et al.*, 2019). Esses monômeros desempenham diferentes funções no organismo (GORON; MOINARD, 2018) e podem mediar o transporte de fármacos pelas membranas plasmáticas, aumentando a biodisponibilidade do mesmo (VALE *et al.*, 2018). Quando associados a triazóis, esses monômeros podem apresentar atividade leishmanicida (MASOOD *et al.*, 2017) e anti-fúngica (ANEJA *et al.*, 2016; PRASHER, 2016). Hibridização molecular entre aminoácidos e outros núcleos, como cumarinas e benzofenonas, tem gerado derivados

mais ativos do que seus precursores (FATY *et al.*, 2018; KÜÇÜKBAY *et al.*, 2016; MOROZOVA; SHERIN; YURKOVSKAYA, 2019).

As benzofenonas são moléculas naturais e sintéticas, cuja gama de propriedades físico-químicas e biológicas as tornam farmacologicamente ativas. Dentre as aplicações nas áreas industriais e medicinais, destacam-se as atividades anti-inflamatória (DE BARROS *et al.*, 2017; JANUARIO *et al.*, 2018), anticâncer (MOHAMMED; KHANUM, 2018; THIRUSANGU *et al.*, 2017a), anti-HIV (LEPORATI *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2016), antimicrobiana (COSTABILE *et al.*, 2018; DE BARROS *et al.*, 2017; KODAMA *et al.*, 2017) e leishmanicida (DE ALMEIDA *et al.*, 2015; FREITAS *et al.*, 2017). Quando associados a triazóis apresentam inibição enzimática contra elastase (DIAS *et al.*, 2018).

As cumarinas são uma grande classe de compostos naturais (HUSSEIN; AL-JUBOORY; RAZZAK MAHMOOD, 2017; THAKUR; SINGLA; JAITAK, 2015) que apresentam uma gama de atividades biológicas (LÓPEZ-ROJAS *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2019). Em associação com aminoácidos, podem apresentar atividade antitumoral (ABD EL-KARIM *et al.*, 2019); inibição enzimática (KÜÇÜKBAY *et al.*, 2016) e atividade antimicrobiana (FATY *et al.*, 2018). A associação entre o núcleo 2*H*-cromen-2-ona e o núcleo 1,2,3-triazólico tem demonstrado derivados farmacologicamente mais ativos do que as cumarinas (BOUSADA *et al.*, 2020; THAKUR; SINGLA; JAITAK, 2015).

Nosso grupo de pesquisa investigou derivados triazólicos como possíveis inibidores enzimáticos (BOUSADA *et al.*, 2020; DIAS *et al.*, 2018). DIAS e colaboradores (2018) relataram híbridos da 4,4'-di-hidróxibenzofenona com atividade contra elastase, indicando derivados de benzofenonas como promissores no desenvolvimento de drogas. Posteriormente, BOUSADA *et al.* (2020) sintetizaram híbridos entre 1,2,3-triazol e tirosol e o derivado contendo cumarina foi o mais ativo contra acetilcolinesterase (AChE). Esse resultado instiga novos estudos envolvendo derivados de cumarina para o desenvolvimento de inibidores em potencial da AChE, incluindo a possibilidade de substituição do tirosol por tirosina, precursor desse biofenol (CHUNG; KIM; AHN, 2017).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABD EL-KARIM, Somaia S.; SYAM, Yasmin M.; EL KERDAWY, Ahmed M.; ABDELGHANY, Tamer M. New thiazol-hydrazono-coumarin hybrids targeting human cervical cancer cells: Synthesis, CDK2 inhibition, QSAR and molecular docking studies. **Bioorganic Chemistry**, [S. l.], v. 86, p. 80–96, 2019. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.01.026.
- ANDANY, M. Adeva; ADEVA, G. Souto; RODRÍGUEZ, E. Ameneiros. Insulin resistance and glycine metabolism in humans. **Amino Acids**, [S. l.], v. 50, n. 1, p. 11–27, 2018. DOI: 10.1007/s00726-017-2508-0.
- ANEJA, Babita *et al.* Effect of novel triazole–amino acid hybrids on growth and virulence of *Candida* species: *in vitro* and *in vivo* studies. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [S. l.], v. 14, n. 45, p. 10599–10619, 2016. DOI: 10.1039/C6OB01718E.
- BANERJI, Biswadip *et al.* Synthesis of Triazole-Substituted Quinazoline Hybrids for Anticancer Activity and a Lead Compound as the EGFR Blocker and ROS Inducer Agent. **ACS Omega**, [S. l.], v. 3, n. 11, p. 16134–16142, 2018. DOI: 10.1021/acsomega.8b01960.
- BOUSADA, Guilherme M. *et al.* Tyrosol 1,2,3-triazole analogues as new acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. **Computational Biology and Chemistry** [S. l.], v. 88, p. 107359, 2020. DOI: 10.1016/j.combiolchem.2020.107359.
- BRAND, Stephen *et al.* Discovery and Optimization of 5-Amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide Series against *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 60, n. 17, p. 7284–7299, 2017. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00463.
- CHUNG, Daeun; KIM, So Yeon; AHN, Joong-hoon. Production of three phenylethanoids, tyrosol, hydroxytyrosol, and salidroside, using plant genes expressing in *Escherichia coli*. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 2578, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-02042-2.
- COSTABILE, Gabriella *et al.* Physicochemical and *In vitro* Evaluation of Drug Delivery of an Antibacterial Synthetic Benzophenone in Biodegradable PLGA Nanoparticles. **AAPS PharmSciTech**, [S. l.], v. 19, n. 8, 2018. DOI: 10.1208/s12249-018-1187-9.
- DE ALMEIDA, Leticia *et al.* Benzophenone derivatives as cysteine protease inhibitors and biological activity against *Leishmania(L.) amazonensis* amastigotes. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 75, p. 93–99, 2015. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.08.030.
- DE BARROS, Mariana *et al.* Antibacterial Activity of 7-Epiclusianone and Its Novel Copper Metal Complex on *Streptococcus* spp. Isolated from Bovine Mastitis and Their Cytotoxicity in MAC-T Cells. **Molecules**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 823, 2017. DOI: 10.3390/molecules22050823.
- DHEER, Divya; SINGH, Virender; SHANKAR, Ravi. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. **Bioorganic Chemistry**, [S. l.], v. 71, p. 30–54, 2017. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.01.010.

DIAS, Maria Cecília *et al.* Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives of 4,4'-Dihydroxybenzophenone and Evaluation of Their Elastase Inhibitory Activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 97–107, 2018. DOI: 10.21577/0103-5053.20180158.

DIAS, Maria Cecília *et al.* Synthesis of 1,2,3-Triazole Benzophenone Derivatives and Evaluation of *in vitro* Sun Protection, Antioxidant Properties, and Antiproliferative Activity on HT-144 Melanoma Cells. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], 2020, *in press*. DOI: 10.21577/0103-5053.20200211.

FATY, Rasha *et al.* Synthesis, antibacterial activity, and fluorescence properties of a novel series from [2,4-dioxochromen-3(4*H*)methyl]amino acid. **Research on Chemical Intermediates**, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 1551–1567, 2018. DOI: 10.1007/s11164-017-3184-0.

FREITAS, Luiza *et al.* A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, [S. l.], v. 34, n. 10, p. 1791–1804, 2011. DOI: 10.1590/S0100-40422011001000012.

FREITAS, Poliany *et al.* An *in silico* Study of Benzophenone Derivatives as Potential Non-Competitive Inhibitors of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania Amazonensis* Cysteine Proteinases. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 515–527, 2017. DOI: 10.21577/0103-5053.20170164.

GORON, Arthur; MOINARD, Christophe. Amino acids and sport : a true love story ? **Amino Acids**, [S. l.], v. 50, n. 8, p. 969–980, 2018. DOI: 10.1007/s00726-018-2591-x.
HUSSEIN, Dana M.; AL-JUBOORY, Sahar B.; RAZZAK MAHMOOD, Ammar A. Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation With Computational Study of New Schiff Bases Derived from 7-Hydroxy-4-Methyl Coumarin. **Oriental Journal of Chemistry**, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 768–782, 2017. DOI: 10.13005/ojc/330224.

JANUARIO, Jaqueline *et al.* Design and Synthesis of New Benzophenone Derivatives with *In vivo* Anti-Inflammatory Activity through Dual Inhibition of Edema and Neutrophil Recruitment. **Molecules**, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 1859, 2018. DOI: 10.3390/molecules23081859.

KATIYAR, Sameer *et al.* Design and Toxicity Evaluation of Novel Fatty Acid-Amino Acid-Based Biocompatible Surfactants. **AAPS PharmSciTech**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 1–10, 2019. DOI: 10.1208/s12249-019-1396-x.

KHAZHIEVA, Inna *et al.* Synthesis and Cytotoxic Activity of 1,2,3-Triazole Derivatives in Glioma Cell Cultures. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, [S. l.], v. 49, n. 5, p. 296–300, 2015. DOI: 10.1007/s11094-015-1273-1.

KODAMA, Takeshi *et al.* Syntheses of benzophenone-xanthone hybrid polyketides and their antibacterial activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [S. l.], v. 27, n. 11, p. 2397–2400, 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.04.017.

KÜÇÜKBAY, Zehra *et al.* Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of amino acid – coumarin/quinolinone conjugates incorporating glycine, alanine and phenylalanine moieties. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 31, n. 6, p. 1198–1202, 2016. DOI: 10.3109/14756366.2015.1113173.

LAL, Kashmiri *et al.* Design, synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and molecular modeling studies of some dehydroacetic acid-chalcone-1,2,3-triazole hybrids. **Bioorganic Chemistry**, [S. l.], v. 77, p. 236–244, 2018. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.01.016.

LEPORATI, Anita *et al.* Hydrophobic-core PEGylated graft copolymer-stabilized nanoparticles composed of insoluble non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors exhibit strong anti-HIV activity. **Nanomedicine**, [S. l.], v. 12, n. 8, p. 2405–2413, 2017. DOI: 10.1016/j.nano.2016.07.004.Hydrophobic-core.

LÓPEZ-ROJAS, Priscila *et al.* Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Substituted 1,2,3-Triazole-Coumarin Derivatives. **Molecules**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 199, 2018. DOI: 10.3390/molecules23010199.

MASOOD, Mir Mohammad *et al.* Anti-leishmanial and cytotoxic activities of amino acid-triazole hybrids: Synthesis, biological evaluation, molecular docking and *in silico* physico-chemical properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [S. l.], v. 27, n. 9, p. 1886–1891, 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.03.049.

MELO, Júlio *et al.* Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 569–579, 2006. DOI: 10.1590/S0100-40422006000300028.

MOHAMMED, Yasser Hussein Eissa; KHANUM, Shaukath Ara. The critical role of novel benzophenone analogs on tumor growth inhibition targeting angiogenesis and apoptosis. **MedChemComm**, [S. l.], p. 639–656, 2018. DOI: 2018/MD/C7MD00593H.

MOROZOVA, Olga; SHERIN, Peter; YURKOVSKAYA, Alexandra. Competition of singlet and triplet recombination of radical pairs in photoreactions of carboxy benzophenones and aromatic amino acids. **Physical Chemistry Chemical Physics**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 2017–2028, 2019. DOI: 10.1039/C8CP06760K.

OSORIO, Liseth S. *et al.* Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives of hydnocarpic acid isolated from *Carpotroche brasiliensis* seed oil and evaluation of antiproliferative activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], v. 31, p. 2500-2510, 2020. DOI:10.21577/0103-5053.20200125.

PRASHER, Parteek. Identification of Amino Acid Tethered Triazoles as Potential Antifungal Leads: Appraisal of their Mode of Action. **Chemical Sciences Journal**, [S. l.], v. 07, n. 04, 2016. DOI: 10.4172/2150-3494.1000139.

SOUZA, Gabriela *et al.* Discovery of novel dual-active 3-(4- as potent and selective acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 631–637, 2019. DOI: 10.1080/14756366.2019.1571270.

THAKUR, Anuradha; SINGLA, Ramit; JAITAK, Vikas. Coumarins as anticancer agents : A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 101, p. 476–495, 2015. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.010.

THIRUSANGU, Prabhu *et al.* BP-1T, an antiangiogenic benzophenone-thiazole

pharmacophore, counteracts HIF-1 signalling through p53/MDM2-mediated HIF-1 α proteasomal degradation. **Angiogenesis**, [*S. l.*], v. 20, n. 1, p. 55–71, 2017. a. DOI: 10.1007/s10456-016-9528-3.

THIRUSANGU, Prabhu *et al.* A tumoural angiogenic gateway blocker, Benzophenone-1B represses the HIF-1 α nuclear translocation and its target gene activation against neoplastic progression. **Biochemical Pharmacology**, [*S. l.*], v. 125, p. 26–40, 2017. b. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.11.009.

TORRES *et al.* Antimicrobial alumina nanobiostructures of disulfide- and triazole-linked peptides: Synthesis, characterization, membrane interactions and biological activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [*S. l.*], v. 177, p. 94–104, 2019. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.01.052.

VALE, Nuno *et al.* Amino Acids in the Development of Prodrugs. **Molecules**, [*S. l.*], v. 23, n. 9, p. 2318, 2018. DOI: 10.3390/molecules23092318.

WANG, Changlong *et al.* Mechanistic overview and recent trends. **Coordination Chemistry Reviews**, [*S. l.*], v. 316, p. 1–20, 2016. DOI: 10.1016/j.ccr.2016.02.010.

YAMADA, Mizuki *et al.* Synthesis, antitumor activity, and cytotoxicity of 4-substituted 1-benzyl-5-diphenylstibano-1*H*-1,2,3-triazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [*S. l.*], v. 28, n. 2, p. 152–154, 2018. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.11.038.

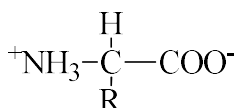
CAPÍTULO 1

REVISÃO DE LITERATURA E JUSTIFICATIVA

1. AMINOÁCIDOS

Os α -aminoácidos são compostos que apresentam um grupamento amina e um grupamento carboxílico, ligados a um mesmo átomo de carbono (**Figura 1**). Tais moléculas diferem entre si pelas cadeias laterais, que variam em tamanho, composição e cargas (NELSON, DAVID L.; COX, 2014).

Figura 1 – Estrutura geral dos α -aminoácidos, com exceção da prolina. R = grupamento variável entre os diferentes aminoácidos.



Fonte: autoria própria.

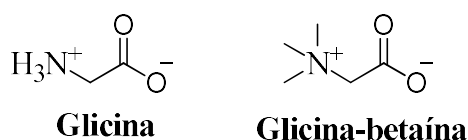
Além de apresentarem característica ácido-base, as modificações na cadeia lateral conferem outras propriedades aos aminoácidos. Com exceção da glicina (R = H), o carbono α (elemento central) de todos esses monômeros é quiral pois apresenta quatro substituintes distintos entre si. Dessa forma, os aminoácidos podem estar nas formas enantioméricas D ou L e são opticamente ativos (NELSON, DAVID L.; COX, 2014).

Existem duas classes de aminoácidos: os essenciais, presentes nos alimentos, e os não essenciais, anabolizados no organismo. A biossíntese e degradação de aminoácidos estão ligadas, direta ou indiretamente, a diferentes vias metabólicas. Em mamíferos, o catabolismo da maioria dos aminoácidos inicia-se pelo glutamato ou glutamina, pelo nitrogênio assimilado na forma de amônio. O nitrogênio entra nas vias anabólicas dos carboidratos através da glutamina ou glutamato e os intermediários dessas vias são os precursores dos outros aminoácidos. Dessa forma, o oxaloacetato, o α -cetoglutarato, o fosfoenolpiruvato, a eritrose-4-fosfato, o 3-fosfoglicerato, o piruvato, e a ribose-5-fosfato são os precursores para a síntese dos vinte aminoácidos não-essenciais (NELSON, DAVID L.; COX, 2014).

Uma vez sintetizados, adquiridos pela alimentação ou administrados, os aminoácidos desempenham diferentes funções no organismo (ANDANY; ADEVA; RODRÍGUEZ, 2018; NELSON, DAVID L.; COX, 2014). O glutamato participa do metabolismo celular vegetal,

promove aumento de tolerância ao calor em plantas de milho (LI; YE; QIU, 2019); melhora a morfologia intestinal e aumenta os níveis de ácidos graxos voláteis em leitões (TAN *et al.*, 2019); aumenta os níveis de Ca^{2+} em cascas de ovos e melhora as características ósseas e morfológicas em galinhas (PEREIRA *et al.*, 2019). A glicina participa do metabolismo de ácidos nucleicos, proteínas específicas (ANDANY; ADEVA; RODRÍGUEZ, 2018) e de glicina-betaína (**Figura 2**), glicina *N*-metilada que auxilia no equilíbrio osmótico e atua como doadora de grupos metila (MAO *et al.*, 2019; SAEED *et al.*, 2017).

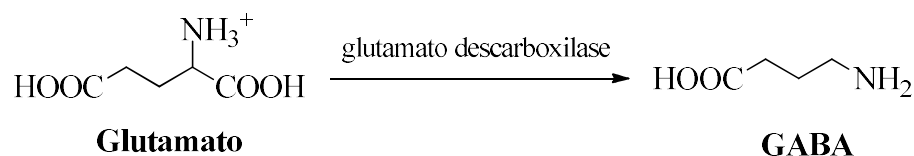
Figura 2 – Estruturas do aminoácido glicina e seu derivado trimetilado, betaína.



Fonte: autoria própria.

Os aminoácidos agem, ainda, nas terminações nervosas, propriamente como neurotransmissores ou como precursores dos mesmos. O glutamato é um neurotransmissor excitatório que, quando liberado na fenda sináptica, causa despolarização da membrana do axônio seguinte, desencadeando a propagação do impulso nervoso. Entretanto, esse mesmo aminoácido pode agir de forma antagônica, uma vez que é precursor de um neurotransmissor inibitório (NELSON, DAVID L.; COX, 2014). A α -descarboxilação do L-glutamato pela enzima glutamato descarboxilase produz o GABA (**Esquema 1**), neurotransmissor inibitório (UNO; COYLE, 2019). Quando ligados a receptores específicos nas fendas sinápticas, esses antagonistas do glutamato estabilizam as membranas dos neurônios contra a excitação elétrica (NELSON, DAVID L.; COX, 2014).

Esquema 1 – Formação do GABA pela α -descarboxilação do glutamato.



Fonte: ROBERTS E, 1950.

Os aminoácidos podem ainda constituir macromoléculas, tais como as proteínas, aumentando suas funções biológicas. Todos os resíduos de aminoácidos proteicos estão na

forma L. A estereoespecificidade é atribuída aos sítios ativos enzimáticos serem assimétricos, restringindo os substratos nas reações catalisadas por elas. Esses monômeros estabilizam os complexos por interações hidrofóbicas, iônicas, covalentes, forças de van der Waals e ligações de hidrogênio, intra e intercadeia. Duas ligações covalentes podem ocorrer entre os aminoácidos no anabolismo proteico: as peptídicas e as dissulfeto. As ligações peptídicas ocorrem entre a amina e o ácido carboxílico, formando uma amida por condensação. Já as ligações dissulfeto ocorrem entre resíduos de cisteína, por oxidação de grupamentos sulfidrílica (-SH). As diferentes combinações, tipos de aminoácidos e modificações pós-traducionais permitem uma gama de compostos proteicos com funções específicas (NELSON, DAVID L.; COX, 2014).

ANDANY *et al.*, (2018) estudaram o metabolismo de glicina e a associação dessa molécula com a resistência a insulina. Naquele trabalho, os autores forneceram uma análise detalhada dos derivados de glicina e suas funções no organismo. Como a glicose é precursora de glicina, baixos níveis desse aminoácido podem indicar acúmulo de açúcar no sangue em pacientes obesos e/ou diabéticos. Nas vias anabólicas, a glicina participa da síntese de purinas, creatina, grupo heme e colágeno, dentre outros. A glicina é essencial para a via da creatina que, fosfatada, é responsável pela função cerebral e resposta muscular esquelética durante o exercício. Além disso, a glicina tem papel fundamental na biossíntese de ácidos nucleicos e na hemoglobina por participar da produção das bases púricas, adenina e guanina, e do grupamento heme, respectivamente.

Os aminoácidos ou resíduos de aminoácidos também podem estar associados a outras macromoléculas. A glicosilação de anticorpos, correspondendo à bioconjugação entre os carboidratos e as proteínas, foi reportada em autoimunoglobulinas que causam artrite reumatóide, podendo servir como biomarcador e sugerir novos tratamentos da doença (COUTANT, 2019). BLUNDELL *et al.*, 2019 glicosilaram imunoglobulinas G em diferentes aminoácidos e aumentaram a eficiência de reconhecimento do vírus influenza, dificultando a aglutinação de hemácias mediada por esse vírus.

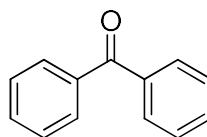
A modificação química de compostos orgânicos pela inserção de aminoácidos ou de resíduos de aminoácidos é utilizada visando melhorar as propriedades físico-químicas, como a estabilidade, a solubilidade e a toxicidade (KATIYAR *et al.*, 2019; ANDANY; ADEVA; RODRÍGUEZ, 2018). Além disso, esses monômeros desempenham diferentes funções no organismo (GORON; MOINARD, 2018) e podem aumentar a biodisponibilidade de fármacos ao mediar o transporte dos mesmos pelas membranas biológicas (VALE *et al.*, 2018). Os

híbridos entre aminoácidos e triazóis podem apresentar atividade leishmanicida (MASOOD *et al.*, 2017) e anti-fúngica (ANEJA *et al.*, 2016; PRASHER, 2016). Somado a isso, a hibridização molecular entre aminoácidos e outros núcleos, como cumarinas e benzofenonas, tem demonstrado derivados biologicamente mais ativos do que seus precursores (MOROZOVA; SHERIN; YURKOVSKAYA, 2019; FATY *et al.*, 2018; KÜÇÜKBAY *et al.*, 2016).

2. BENZOFENONAS

As benzofenonas são moléculas que apresentam carbonila cetônica α -aromática (**Figura 3**). Sintéticas ou naturais, as benzofenonas são encontradas principalmente em plantas da família Clusiaceae (AKORO *et al.*, 2018; YOUN *et al.*, 2017; OYA *et al.*, 2015), embora tenham sido relatadas em outras espécies de fungos (JAYANETTI *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2017) e outras famílias de plantas (DUAN *et al.*, 2018; YUAN *et al.*, 2017).

Figura 3 – Estrutura base das benzofenonas.



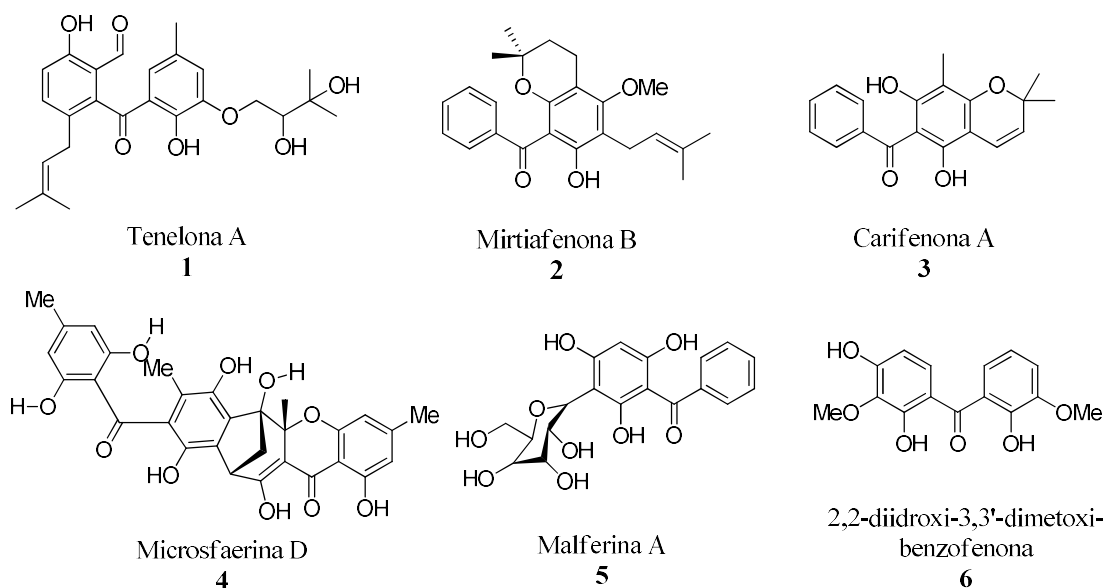
Fonte: autoria própria.

São inúmeras as estruturas químicas conhecidas de benzofenonas naturais, apresentando, em sua grande maioria, hidroxilas, éteres e grupamentos prenila (**Figura 4**). Essa diversidade estrutural é associada à diferentes modificações químicas nesses grupos, produzindo uma ampla variedade de estruturas, alterando suas características físico-químicas e atividades biológicas (SURANA *et al.*, 2018; WU; LONG; KENNELLY, 2014).

A variedade de suas propriedades físico-químicas e biológicas permite que as benzofenonas tenham diversas aplicações nas áreas industriais e medicinais (SURANA *et al.*, 2018; PRASHANTH *et al.*, 2014). Dentre as atividades destacam-se anti-inflamatória (JANUARIO *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2017; PAN *et al.*, 2016), anticâncer (DIAS *et al.*, 2020; MOHAMMED; KHANUM, 2018; THIRUSANGU *et al.*, 2017a), anti-HIV (LEPORATI *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2016), antimicrobiana (COSTABILE *et al.*, 2018; DE BARROS *et al.*, 2017; KODAMA *et al.*, 2017) e leishmanicida (FREITAS *et al.*, 2017; DE ALMEIDA *et al.*, 2015). Somado a isso, as benzofenonas são capazes de absorver a luz

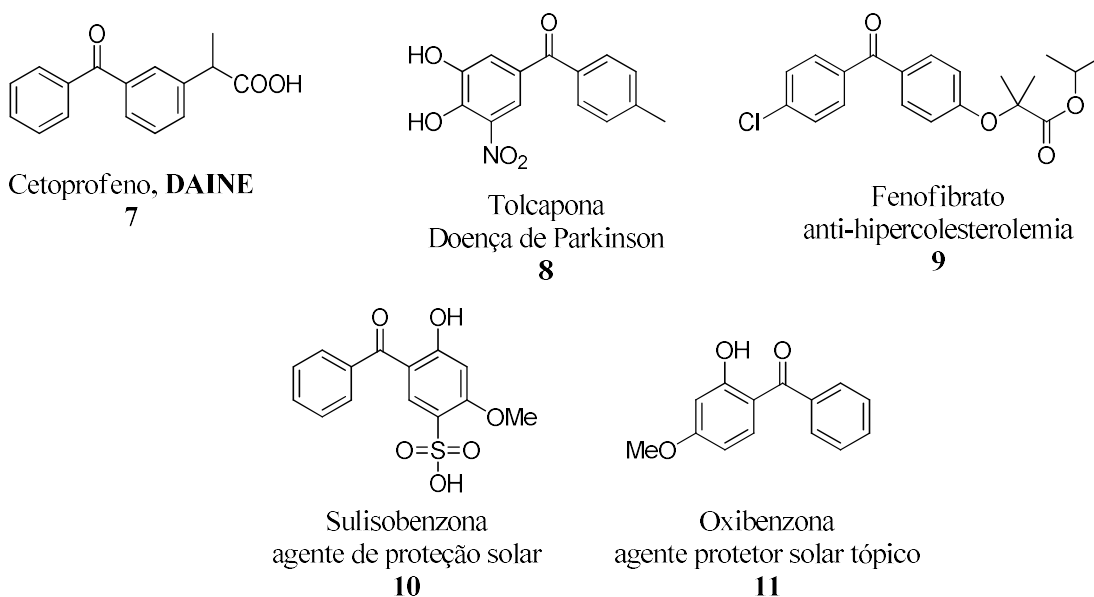
ultravioleta e agir como protetores solares (DIAS *et al.*, 2020; LINDO-ATICHATI *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2018). A **Figura 5** apresenta algumas benzofenonas utilizadas comercialmente (SURANA *et al.*, 2018).

Figura 4 – Diversidade estrutural de benzofenonas naturais.



Fonte: SURANA *et al.*, 2018, modificado.

Figura 5 – Exemplos de benzofenonas utilizadas em fármacos e cosméticos. **DAINE** = Droga anti-inflamatória não-esteróide.

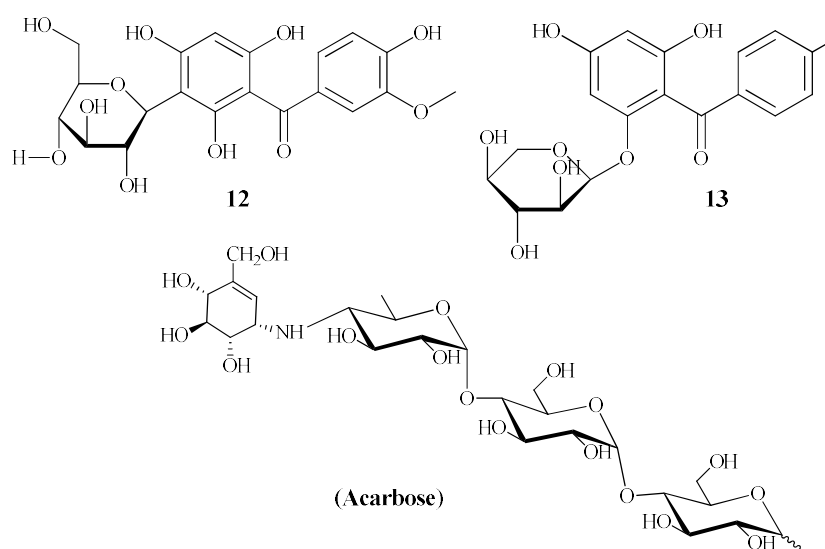


Fonte: SURANA *et al.*, 2018, modificado.

Mediante a possibilidade de expansão dos alvos biológicos das benzofenonas, são crescentes os estudos voltados para a modificação química e/ou bioconjugação dessas

macromoléculas (DAM; BODE; DE KONING, 2018; AL-GHORBANI *et al.*, 2017; DIAS *et al.*, 2012). PAN e colaboradores (2016) isolaram de *Magifera indica L.* três novos glicosídeos de benzofenona, denominados 2,4,4',6-tetrahidroxi-3'-methoxibenzofenona-3-C- β -D-glicopiranosídeo (**12**), 4,4',6-triidroxibenzofenona-2-O- α -L-arabinofuranosídeo (**13**) e 4',6-dihidroxi-4-metoxibenzofenona-2-O-(2''),3-C-(1'')-1''-desoxi- α -L-frutofuranosídeo (**14**), sendo dois deles ativos contra α -glicosidase. Os inibidores dessa enzima são estratégicos para o controle do diabetes, uma vez que as α -glicosidases promovem a hidrólise de carboidratos a monômeros, alterando os níveis de glicose sanguínea. Naquele estudo, os valores de IC₅₀ de inibição foram de $284,93 \pm 20,29$; $520,94 \pm 36,79$ e $185,25 \pm 6,00 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente para os compostos **12**, **13** e acarbose (controle positivo). Em relação às estruturas-atividades (**Figura 6**) foi pressuposto que a variedade e a posição do monossacarídeo, além do tipo de ligação (*O*-glicosídica ou *C*-glicosídica) afetam a atividade inibitória. Os resultados demonstraram que benzofenonas são potenciais agentes antidiabetes.

Figura 6 – Comparação entre estruturas de benzofenonas **12** e **13** com o glicosídeo acarbose.

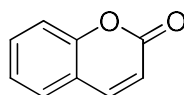


Fonte: PAN *et al.*, 2016, modificado.

3. CUMARINAS

As cumarinas, compostos que apresentam anéis benzeno fundidos a anéis pirano (**Figura 7**), são naturalmente encontrados em vegetais, bactérias e fungos (HUSSEIN; AL-JUBOORY; RAZZAK MAHMOOD, 2017; THAKUR; SINGLA; JAITAK, 2015) e apresentam uma gama de atividades biológicas (SOUZA *et al.*, 2019; LÓPEZ-ROJAS *et al.*, 2018; CERQUEIRA; NEVES, 2017). Quando conjugadas a aminoácidos, as cumarinas podem apresentar atividade antitumoral (ABD EL-KARIM *et al.*, 2019), inibição enzimática (KÜÇÜKBAY *et al.*, 2016) e atividade antimicrobiana contra bactéria Gram-positivas, *Bacillus subtilis* e *Streptococcus*, e Gram-negativas, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* (FATY *et al.*, 2018).

Figura 7 – Estrutura base das cumarinas.



Fonte: autoria própria.

Além de cumarinas, os aminoácidos bioconjugados a benzofenonas podem apresentar potencial biológico. A capacidade de benzofenonas se hibridizarem com macromoléculas já foi reportada, mostrando utilidade em estudos de interação DNA-proteína e ligante-proteínas (WU *et al.*, 2016; LEE; DIMLA; SCHULTZ, 2009).

4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

As moléculas orgânicas apresentam uma diversidade de aplicações na medicina, na agricultura e na indústria, destacando-se na formulação de medicamentos, agroquímicos e cosméticos. Após a obtenção destes compostos, de forma natural, sintética ou semi-sintética, uma das maiores dificuldades para a utilização dos mesmos é modular sua solubilidade em meios biológicos, facilitando o acesso ao alvo. Uma alternativa para contornar este problema é a bioconjugação destes compostos com as biomoléculas, que englobam os aminoácidos, as proteínas, os monossacarídeos e os lipídeos, dentre outros. Além de modular as propriedades físico-químicas dos compostos orgânicos, a conjugação com biomoléculas pode auxiliar no

transporte dessas substâncias e dificultar a eliminação das mesmas no organismo, favorecendo as bioatividades.

A bioconjugação compreende a interface entre a orgânica e a biologia molecular, unindo duas ou mais moléculas através de ligações covalentes, resultando em uma gama de novos compostos. A variação de compostos produzida é o resultado das inúmeras reações que podem ocorrer nos grupos funcionais presentes nestas estruturas. Nesse contexto, a utilização das reações “*click*” são boas estratégias, como a cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre Cu(I), com formação de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.

Além da polaridade, o bioconjugado pode apresentar propriedades adicionais, como seletividade, toxicidade seletiva e funções especializadas adquiridas pelas biomoléculas. Uma vez que a hibridização molecular pode produzir derivados biologicamente mais ativos do que seus precursores e adicionar bioatividades previamente não descritas para tais precursores, é grande a possibilidade de criar fármacos e agroquímicos em potencial.

Nesse trabalho foi proposta a técnica de hibridização molecular entre a azida orgânica 2-azidoacetato de etila e derivados propargílicos de benzofenonas e da 4-metilumbeliferona, para produzir 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. Além disso, foram produzidos derivados triazólicos análogos do composto 7-({1-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metoxi)-4-metil-2*H*-chromen-2-ona (**T9**). Tais análogos foram sintetizados por conjugação entre as azidas orgânicas derivadas dos aminoácidos tirosina, fenilalanina e triptofano, esterificados, e a 4-metilumbeliferona. Os núcleos triazólicos foram caracterizados e avaliados quanto às suas atividades inibitórias.

O Capítulo 2 descreverá a síntese, identificação e caracterização dos derivados triazólicos. Nos Capítulos 3 e 4 serão descritos os testes antimicrobianos e inibição da enzima acetilcolinesterase, respectivamente.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivos Geral

O presente trabalho objetivou a síntese, a caracterização estrutural e a avaliação biológica de novos derivados triazólicos, contendo porção aminoacídica, e avaliação de suas bioatividades.

5.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar núcleos 1,2,3-triazólicos derivados de benzofenonas hidroxiladas e da 4-metilumbeliferona;
- Caracterizar os novos compostos sintetizados utilizando técnicas espectrométricas e espectroscópicas;
- Avaliar os compostos sintetizados quanto à atividade antimicrobiana e à capacidade de inibir a acetilcolinesterase em experimentos *in vitro*;
- Avaliar por estudos de *docking* molecular a interação entre os derivados e a enzima acetilcolinesterase.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL-KARIM, Somaia *et al.* New thiazol-hydrazono-coumarin hybrids targeting human cervical cancer cells: Synthesis, CDK2 inhibition, QSAR and molecular docking studies. **Bioorganic Chemistry**, [S. l.], v. 86, p. 80–96, 2019. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.01.026.

AKORO, Seide *et al.* Gakolanone: a new benzophenone derivative from *Garcinia kola* Heckel stem-bark. **Natural Product Research**, [S. l.], v. 0, n. 0, p. 1–9, 2018. DOI: 10.1080/14786419.2018.1528583.

AL-GHORBANI, Mohammed *et al.* Synthesis of novel morpholine conjugated benzophenone analogues and evaluation of antagonistic role against neoplastic development. **Bioorganic Chemistry**, [S. l.], v. 71, p. 55–66, 2017. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.01.011.

ANDANY, M. Adeva; ADEVA, G. Souto; RODRÍGUEZ, E. Ameneiros. Insulin resistance and glycine metabolism in humans. **Amino Acids**, [S. l.], v. 50, n. 1, p. 11–27, 2018. DOI: 10.1007/s00726-017-2508-0.

ANEJA, Babita *et al.* Effect of novel triazole–amino acid hybrids on growth and virulence of *Candida* species: *in vitro* and *in vivo* studies. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [S. l.], v. 14, n. 45, p. 10599–10619, 2016. DOI: 10.1039/C6OB01718E.

BLUNDELL, Patricia *et al.* Insertion of N-Terminal Hinge Glycosylation Enhances Interactions of the Fc Region of Human IgG1 Monomers with Glycan-Dependent Receptors and Blocks Hemagglutination by the *Influenza* Virus. **The Journal of Immunology**, [S. l.], p. j11801337, 2019. DOI: 10.4049/jimmunol.1801337.

CERQUEIRA, Ana; NEVES, Maria. Coumarin–Tetrapyrrolic Macrocyclic Conjugates: Synthesis and Applications. **Molecules**, [S. l.], v. 22, n. 6, p. 994, 2017. DOI: 10.3390/molecules22060994.

COSTABILE, Gabriella *et al.* Physicochemical and *In vitro* Evaluation of Drug Delivery of an Antibacterial Synthetic Benzophenone in Biodegradable PLGA Nanoparticles. **AAPS PharmSciTech**, [S. l.], v. 19, n. 8, 2018. DOI: 10.1208/s12249-018-1187-9.

COUTANT, Frédéric. Pathogenic Effects of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies in Rheumatoid Arthritis – Role for Glycosylation. **Joint Bone Spine**, [S. l.], 2019. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.01.005.

DAM, Jean; BODE, Moira; DE KONING, Charles. Ceric ammonium sulfate (CAS) mediated oxidations of benzophenones possessing a phenolic substituent for the synthesis of xanthenes and related products. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 84, p. acs.joc.8b02503, 2018. DOI: 10.1021/acs.joc.8b02503.

DE ALMEIDA, Leticia *et al.* Benzophenone derivatives as cysteine protease inhibitors and biological activity against *Leishmania(L.) amazonensis* amastigotes. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 75, p. 93–99, 2015. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.08.030.

DE BARROS, Mariana *et al.* Antibacterial Activity of 7-Epiclusianone and Its Novel Copper

Metal Complex on *Streptococcus* spp. Isolated from Bovine Mastitis and Their Cytotoxicity in MAC-T Cells. **Molecules**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 823, 2017. DOI: 10.3390/molecules22050823.

DIAS, Kris *et al.* Semisynthesis and antimicrobial activity of novel guttiferone-A derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 20, n. 8, p. 2713–2720, 2012. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.02.023.

DIAS, Maria Cecília *et al.* Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives of 4,4'-Dihydroxybenzophenone and Evaluation of Their Elastase Inhibitory Activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 97–107, 2018. DOI: 10.21577/0103-5053.20180158.

DIAS, Maria Cecília *et al.* Synthesis of 1,2,3-Triazole Benzophenone Derivatives and Evaluation of *in vitro* Sun Protection, Antioxidant Properties, and Antiproliferative Activity on HT-144 Melanoma Cells. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], 2020, *in press*. DOI: 10.21577/0103-5053.20200211.

DUAN, Xu-hong *et al.* Two new benzophenones from endohydric moss *Polytrichum Commune*. **Natural Product Research**, [S. l.], v. 0, n. 0, p. 1–5, 2018. DOI: 10.1080/14786419.2018.1499638.

FATY, Rasha *et al.* Synthesis, antibacterial activity, and fluorescence properties of a novel series from [2,4-dioxochromen-3(4*H*)methyl]amino acid. **Research on Chemical Intermediates**, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 1551–1567, 2018. DOI: 10.1007/s11164-017-3184-0.

FREITAS, Luiza *et al.* A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, [S. l.], v. 34, n. 10, p. 1791–1804, 2011. DOI: 10.1590/S0100-40422011001000012.

FREITAS, Poliany *et al.* An *in silico* Study of Benzophenone Derivatives as Potential Non-Competitive Inhibitors of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania Amazonensis* Cysteine Proteinases. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 515–527, 2017. DOI: 10.21577/0103-5053.20170164.

GORON, Arthur; MOINARD, Christophe. Amino acids and sport : a true love story ? **Amino Acids**, [S. l.], v. 50, n. 8, p. 969–980, 2018. DOI: 10.1007/s00726-018-2591-x.

HUSSEIN, Dana M.; AL-JUBOORY, Sahar B.; RAZZAK MAHMOOD, Ammar A. Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation With Computational Study of New Schiff Bases Derived from 7-Hydroxy-4-Methyl Coumarin. **Oriental Journal of Chemistry**, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 768–782, 2017. DOI: 10.13005/ojc/330224.

JANUARIO, Jaqueline *et al.* Design and Synthesis of New Benzophenone Derivatives with *In vivo* Anti-Inflammatory Activity through Dual Inhibition of Edema and Neutrophil Recruitment. **Molecules**, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 1859, 2018. DOI: 10.3390/molecules23081859.

JAYANETTI, Dinith *et al.* Benzophenone and Fimetarone Derivatives from the *Coprophilous* Fungus *Delitschia confertaspora*. **Journal of Natural Products**, [S. l.], v. 80, n. 3, p. 707–712, 2017. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b01091.

KATIYAR, Sameer *et al.* Design and Toxicity Evaluation of Novel Fatty Acid-Amino Acid-Based Biocompatible Surfactants. **AAPS PharmSciTech**, [*S. l.*], v. 20, n. 5, p. 1–10, 2019. DOI: 10.1208/s12249-019-1396-x.

KODAMA, Takeshi *et al.* Syntheses of benzophenone-xanthone hybrid polyketides and their antibacterial activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [*S. l.*], v. 27, n. 11, p. 2397–2400, 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.04.017.

KÜÇÜKBAY, Zehra *et al.* Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of amino acid – coumarin/quinolinone conjugates incorporating glycine, alanine and phenylalanine moieties. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [*S. l.*], v. 31, n. 6, p. 1198–1202, 2016. DOI: 10.3109/14756366.2015.1113173.

LEE, Hyun Soo; DIMLA, Romerson; SCHULTZ, Peter. Protein–DNA photo-crosslinking with a genetically encoded benzophenone-containing amino acid. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [*S. l.*], v. 19, n. 17, p. 5222–5224, 2009. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.07.011.

LEPORATI, Anita *et al.* Hydrophobic-core PEGylated graft copolymer-stabilized nanoparticles composed of insoluble non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors exhibit strong anti-HIV activity. **Nanomedicine**, [*S. l.*], v. 12, n. 8, p. 2405–2413, 2017. DOI: 10.1016/j.nano.2016.07.004.Hydrophobic-core.

LI, Zhong-guang; YE, Xin-Yu; QIU, Xue-Mei. Glutamate signaling enhances the heat tolerance of maize seedlings by plant glutamate receptor-like channels-mediated calcium signaling. **Protoplasma**, [*S. l.*], 2019. DOI: 10.1007/s00709-019-01351-9.

LINDO-ATICHATI, David *et al.* Modeling Dispersal of UV Filters in Estuaries. **Environmental Science & Technology**, [*S. l.*], p. acs.est.8b03725, 2019. DOI: 10.1021/acs.est.8b03725.

LIU, Hong-Xin *et al.* Three new highly-oxygenated metabolites from the endophytic fungus *Cytospora rhizophorae* A761. **Fitoterapia**, [*S. l.*], v. 117, p. 1–5, 2017. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.12.005.

LÓPEZ-ROJAS, Priscila *et al.* Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Substituted 1,2,3-Triazole-Coumarin Derivatives. **Molecules**, [*S. l.*], v. 23, n. 1, p. 199, 2018. DOI: 10.3390/molecules23010199.

MAO, Yunxiang *et al.* Functional Characterization and Evolutionary Analysis of Glycine-Betaine Biosynthesis Pathway in Red Seaweed *Pyropia yezoensis*. **Marine Drugs**, [*S. l.*], v. 17, n. 1, p. 70, 2019. DOI: 10.3390/md17010070.

MASOOD, Mir Mohammad *et al.* Anti-leishmanial and cytotoxic activities of amino acid-triazole hybrids: Synthesis, biological evaluation, molecular docking and *in silico* physico-chemical properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [*S. l.*], v. 27, n. 9, p. 1886–1891, 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.03.049.

MOHAMMED, Yasser Hussein Eissa; KHANUM, Shaukath Ara. The critical role of novel benzophenone analogs on tumor growth inhibition targeting angiogenesis and apoptosis.

MedChemComm, [S. l.], p. 639–656, 2018. DOI: 2018/MD/C7MD00593H.

MOROZOVA, Olga; SHERIN, Peter; YURKOVSKAYA, Alexandra. Competition of singlet and triplet recombination of radical pairs in photoreactions of carboxy benzophenones and aromatic amino acids. **Physical Chemistry Chemical Physics**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 2017–2028, 2019. DOI: 10.1039/C8CP06760K.

NELSON, DAVID L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1298 p.

OLIVEIRA, Adam *et al.* Anti-inflammatory activity of *Vismia guianensis* (Aubl.) Pers. extracts and antifungal activity against *Sporothrix schenckii*. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 195, p. 266–274, 2017. DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.030.

OSORIO, Liseth S. *et al.* Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives of hydnocarpic acid isolated from *Carpotroche brasiliensis* seed oil and evaluation of antiproliferative activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [S. l.], v. 31, p. 2500–2510, 2020. DOI:10.21577/0103-5053.20200125.

OYA, Atsushi *et al.* Prenylated Benzophenones from *Triadenum japonicum*. **Journal of Natural Products**, [S. l.], v. 78, n. 2, p. 258–264, 2015. DOI: 10.1021/np500827h.

PAN, Jing *et al.* Benzophenones from Mango Leaves Exhibit α -Glucosidase and NO Inhibitory Activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], v. 64, n. 40, p. 7475–7480, 2016. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b02404.

PEREIRA, *et al.* Productive performance, bone characteristics, and intestinal morphology of laying hens fed diets formulated with L-glutamic acid. **Poultry Science**, [S. l.], v. 98, n. 6, p. 2500–2508, 2019. DOI: 10.3382/ps/pey595.

PRASHANTH, Tony *et al.* Synthesis and evaluation of novel benzophenone-thiazole derivatives as potent VEGF-A inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 87, p. 274–283, 2014. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.09.069.

PRASHER, Parteek. Identification of Amino Acid Tethered Triazoles as Potential Antifungal Leads: Appraisal of their Mode of Action. **Chemical Sciences Journal**, [S. l.], v. 07, n. 04, 2016. DOI: 10.4172/2150-3494.1000139.

SAEED, Muhammad *et al.* Reconsidering betaine as a natural anti-heat stress agent in poultry industry: a review. **Tropical Animal Health and Production**, [S. l.], v. 49, n. 7, p. 1329–1338, 2017. DOI: 10.1007/s11250-017-1355-z.

SOUZA, Gabriela *et al.* Discovery of novel dual-active 3-(4- as potent and selective acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 631–637, 2019. DOI: 10.1080/14756366.2019.1571270.
SURANA, Khemchand; CHAUDHARY, Bharatkumar; DIWAKER, Monika; SHARMA, Satyasheel. Benzophenone: a ubiquitous scaffold in medicinal chemistry. **MedChemComm**, [S. l.], v. 9, n. 11, p. 1803–1817, 2018. DOI: 10.1039/C8MD00300A.

TAN, Xian *et al.* Glutamate effects on sucking piglet intestinal morphology and luminal

metabolites. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, [S. l.], n. June 2018, p. 1–6, 2019. DOI: 10.1111/jpn.13057.

THAKUR, Anuradha; SINGLA, Ramit; JAITAK, Vikas. Coumarins as anticancer agents : A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 101, p. 476–495, 2015. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.010.

THIRUSANGU, Prabhu *et al.* BP-1T, an antiangiogenic benzophenone-thiazole pharmacophore, counteracts HIF-1 signalling through p53/MDM2-mediated HIF-1 α proteasomal degradation. **Angiogenesis**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 55–71, 2017. a. DOI: 10.1007/s10456-016-9528-3.

THIRUSANGU, Prabhu *et al.* A tumoural angiogenic gateway blocker, Benzophenone-1B represses the HIF-1 α nuclear translocation and its target gene activation against neoplastic progression. **Biochemical Pharmacology**, [S. l.], v. 125, p. 26–40, 2017. b. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.11.009.

TORRES, *et al.* Antimicrobial alumina nanobiostructures of disulfide- and triazole-linked peptides: Synthesis, characterization, membrane interactions and biological activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [S. l.], v. 177, p. 94–104, 2019. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.01.052.

UNO, Yota; COYLE, Joseph T. Glutamate Hypothesis in Schizophrenia. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, [S. l.], 2019. DOI: 10.1111/pcn.12823.

VALE, Nuno *et al.* Amino Acids in the Development of Prodrugs. **Molecules**, [S. l.], v. 23, n. 9, p. 2318, 2018. DOI: 10.3390/molecules23092318.

WU, Shi-biao; LONG, Chunlin; KENNELLY, Edward J. Structural diversity and bioactivities of natural benzophenones. **Nat. Prod. Rep.**, [S. l.], v. 31, n. 9, p. 1158–1174, 2014. DOI: 10.1039/C4NP00027G.

WU, Yuteng *et al.* Development of a Multifunctional Benzophenone Linker for Peptide Stapling and Photoaffinity Labelling. **ChemBioChem**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 689–692, 2016. DOI: 10.1002/cbic.201500648.

YANG, Peizeng *et al.* Chlorination and chloramination of benzophenone-3 and benzophenone-4 UV filters. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 163, p. 528–535, 2018. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.07.111.

YOUN, Ui Joung *et al.* Bioactive polyprenylated benzophenone derivatives from the fruits extracts of *Garcinia xanthochymus*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [S. l.], v. 27, n. 16, p. 3760–3765, 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.06.073.

YUAN, Hanwen *et al.* Benzophenone glycosides from the flower buds of *Aquilaria sinensis*. **Fitoterapia**, [S. l.], v. 121, p. 170–174, 2017. DOI: 10.1016/j.fitote.2017.07.013.

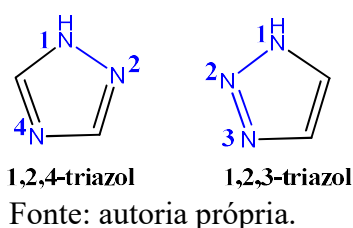
CAPÍTULO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS TRIAZÓLICOS

1. TRIAZÓIS

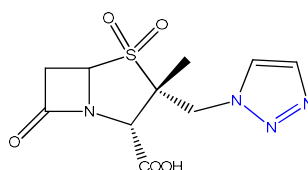
Os triazóis são heterociclos de fórmula molecular $C_2H_3N_3$ que apresentam anel de cinco membros contendo dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio (MELO *et al.*, 2006). Essas substâncias apresentam-se como duas formas isoméricas, 1,2,3-1*H*-triazol e 1,2,4-1*H*-triazol (**Figura 8**), que podem ser obtidas por diferentes metodologias (RUPESH *et al.*, 2011).

Figura 8 – Formas isoméricas dos triazóis.



Os triazóis tem ganhado destaque nas indústrias farmacêuticas devido à descoberta de diversas atividades biológicas, tais como antimicrobiana (TORRES *et al.*, 2019; BOLLU *et al.*, 2017; KODAMA *et al.*, 2017; PRASHER, 2016), antiprotozoária (BRAND *et al.*, 2017; MASOOD *et al.*, 2017), anticancerígena (DIAS *et al.*, 2020; OSORIO *et al.*, 2020; BANERJI *et al.*, 2018; YAMADA *et al.*, 2018; THIRUSANGU *et al.*, 2017). O núcleo 1,2,3-triazol é de grande interesse no campo da Química Medicinal devido à capacidade de atuar como grupo farmacofórico. Sua estrutura destaca-se em fármacos comerciais, como o antibiótico Tazobactam, utilizado no tratamento de infecções bacteriana (**Figura 9**).

Figura 9 – Estrutura do antibiótico Tazobactam apresentando anel 1,2,3-triazólico.



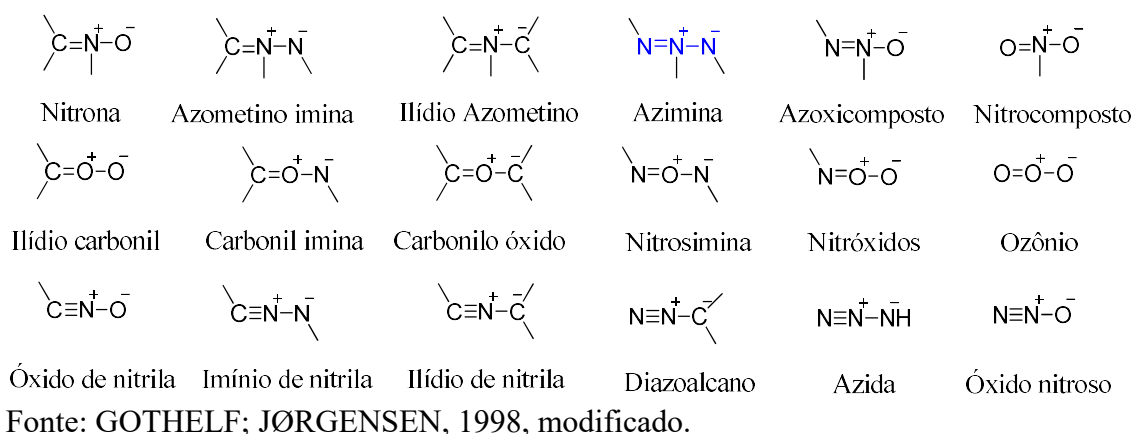
Fonte: DHEER; SINGH; SHANKAR (2017), modificado.

As inúmeras propriedades químicas dos anéis 1,2,3-triazólicos possibilitam a ampliação dos alvos biológicos. A estabilidade à degradação metabólica e a capacidade de realizar interações como ligações de hidrogênio e dipolo-dipolo são fatores que aumentam a afinidade dos triazóis com alvos biomoleculares, tais como as enzimas (ANAND *et al.*, 2015; KHAZHIEVA *et al.*, 2015). Somado a isso, os alvos biológicos aumentam proporcionalmente às modificações químicas passíveis de ocorrerem nesses anéis (FREITAS *et al.*, 2011).

Tendo em vista o potencial biológico dos núcleos 1,2,3-triazólicos, vários métodos foram desenvolvidos para a obtenção dos mesmos, sendo o mais clássico a cicloadição [3+2] 1,3-dipolar, também conhecida como reação de Huisgen (FREITAS *et al.*, 2011). A cicloadição é dita [3+2] pois envolve uma azida, com três átomos, e um alcino, contendo dois átomos, gerando os derivados triazólicos (NÁJERA; SANSANO, 2014).

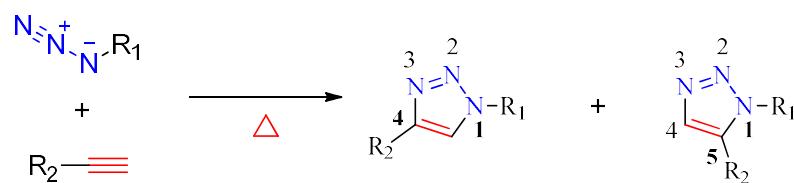
A cicloadição 1,3-dipolar consiste na reação entre um dipolarófilo e um composto 1,3-dipolo. Os dipolarófilos apresentam múltiplas ligações e a grande maioria são alcenos e/ou alcinos. Os 1,3-dipolos (**Esquema 2**) apresentam heteroátomos e podem modificar a posição de suas carga de acordo com as estruturas de deslocalização de elétrons (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998).

Esquema 2 – Estruturas de 1,3-dipolos.



A cicloadição térmica 1,3-dipolar foi descoberta por Michael e desenvolvida em 1967 por Huisgen, mostrando ser uma importante ferramenta para a síntese de anéis heterocíclicos de cinco membros como os 1,2,3-triazóis. Entretanto, na ausência de um catalisador adequado, são necessários elevados tempos reacionais e temperaturas e baixos rendimentos são obtidos, bem como uma mistura dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (**Esquema 3**) (FREITAS *et al.*, 2011).

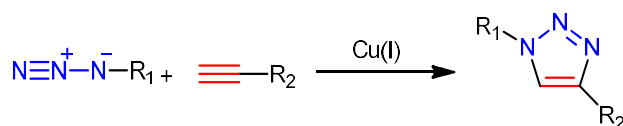
Esquema 3 – Cicloadição térmica entre uma azida e um alquino, levando à formação dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.



Fonte: FREITAS *et al.*, 2011, modificado.

Sharpless e colaboradores (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001) propuseram que a cicloadição 1,3-dipolar poderia ocorrer na presença de Cu(I) como catalisador, envolvendo azidas orgânicas e alcinos, para obter regioespecificamente anéis triazólicos 1,4-dissubstituídos (**Esquema 4**). Essa reação é genericamente conhecida como química “click” ou CuAAC (FREITAS *et al.*, 2011). Enquadram-se nas reações “click” aquelas que são termodinamicamente favoráveis, capazes de conectar moléculas de forma simples e com altos rendimentos. As reações “click” são quimiosseletivas, altamente eficientes, utilizam métodos de purificação simples e, como supracitado, são regioespecíficas (SCHULZE; SCHUBERT, 2014).

Esquema 4 – Reação “click” ou CuAAC.

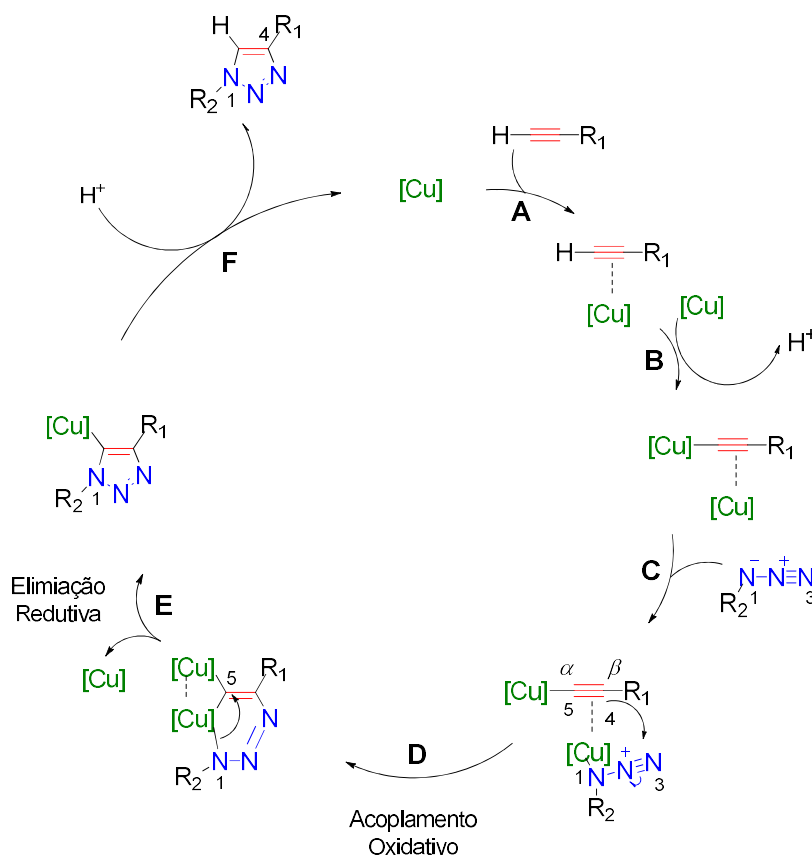


Fonte: SCHULZE E SCHUBERT, 2014, modificado.

As reações CuAAC podem utilizar tanto os sais de Cu(I) quanto os sais de Cu(II) como fontes de cobre, sendo necessária a presença de um agente redutor no segundo caso. O redutor, tal como o ascorbato de sódio, promoverá a redução de Cu(II), formando o catalisador Cu(I) *in situ* (TASDELEN; KISKAN; YAGCI, 2016; POLA *et al.*, 2014). Dentre as condições de reações CuAAC descritas por Sharpless, a mais comuns emprega o CuSO₄, o ascorbato de sódio e uma mistura de solventes, incluindo a água (TASDELEN; KISKAN; YAGCI, 2016; WANG *et al.*, 2016; KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

A CuAAC para a produção de núcleos 1,2,3-triazóis utiliza alcinos e azidas de estabilidade cinética e facilmente preparados em laboratórios (FREITAS *et al.*, 2011) para obter o 1,4-regioisômero (SCHULZE; SCHUBERT, 2014). Aspectos mecanísticos são propostos para explicar a regioespecificidade (**Esquema 5**).

Esquema 5 – Mecanismo proposto para a reação CuAAC.



Fonte: SCHULZE; SCHUBERT, 2014, modificado.

A proposta mecanística inicia-se pela coordenação de uma espécie de Cu(I) à ligação π do alcino (**A**). A acidez do alcino aumenta (pKa do hidrogênio diminui, permitindo que seja removido em meio aquoso sem o auxílio de uma base) e, conseqüentemente, ocorre a remoção do hidrogênio terminal do alcino (**B**), formando a segunda espécie de acetileto de cobre. A azida se coordenará ao acetileto contendo duas espécies de cobre (**C**), gerando o complexo azida-acetileto. A coordenação da azida pode ocorrer tanto pelo nitrogênio 1 quanto pelo nitrogênio 3. Entretanto, nesse mecanismo catalítico, é proposto que o nitrogênio 1, por ser substituído, aumenta a densidade eletrônica no centro de coordenação π do Cu(I), favorecendo o acoplamento oxidativo (**D**).

A especificidade para o 1,4-regioisômero em relação ao 1,5-regioisômero pode ser explicada pela coordenação da primeira espécie de Cu(I) no carbono **5**, que torna o carbono β -vinilidênico (**4**) do alcino mais nucleofílico. Juntamente com a segunda espécie de Cu(I), que torna o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico, esses fatores culminam na formação do metalociclo de seis membros. Esta é a etapa limitante do processo, na qual possui energia de

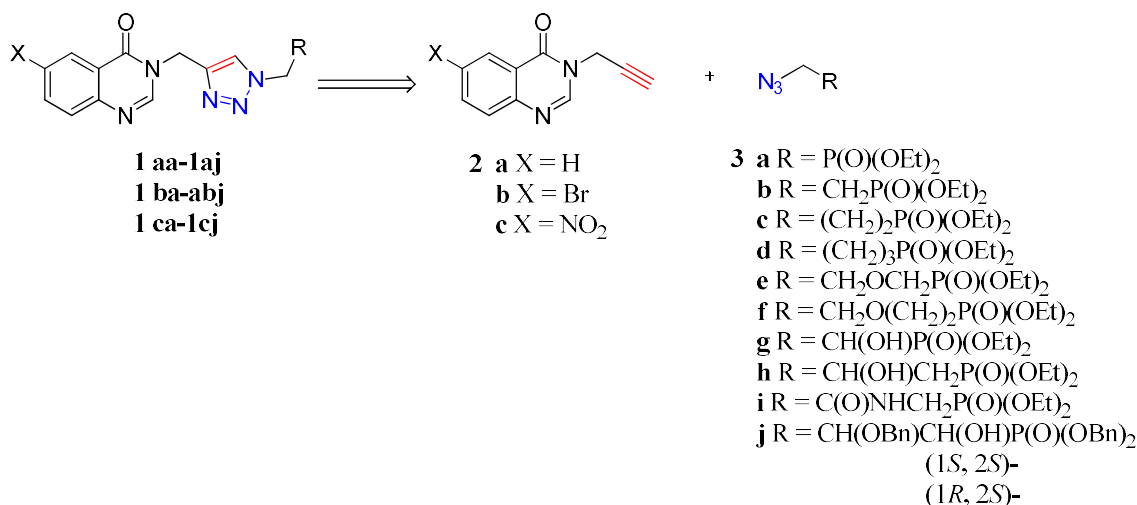
ativação diminuída pelo cobre, servindo como catalisador da reação e diminuindo a velocidade de reação. A tensão no anel impulsiona uma contração devido à interação orbitalar entre N-1 e C-5, expulsando um Cu(I). Forma-se, então, a triazoíla de cobre através da eliminação redutiva (E) num processo altamente exotérmico. Regenerando-se o catalisador, a triazoíla de Cu(I) sofre protonólise (F) em meio aquoso, obtendo-se o produto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.

As reações “click” permitiram a obtenção de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com aplicabilidade em diversas áreas de pesquisa, incluindo a medicina e a química. As adições de radicais com características físico-químicas variadas são facilitadas nestes compostos, uma vez que o anel triazólico apresenta maior estabilidade por não sofrer hidrólise, oxidação ou redução se comparados às amidas. Além de possibilitar o desenvolvimento de novos fármacos, pode-se modificar os já existentes, visando a sua maior eficácia através de modificações das propriedades farmacológicas e farmacocinéticas. A reação “click” tem sido também empregada na modificação de produtos naturais bioativos visando a melhora da atividade biológica (FINK; SEIBEL, 2018; LI *et al.*, 2017; ALY; SAAD; MOHAMED, 2015; FREITAS *et al.*, 2011).

Nesse âmbito, a hibridização molecular, combinação de moléculas biologicamente ativas, tem se mostrado uma estratégia promissora afim de aumentar os alvos biológicos ou potencializar as atividades (OSORIO *et al.*, 2020; DIAS *et al.*, 2018; LAL *et al.*, 2018). Por exemplo, a associação entre triazóis e aminoácidos têm demonstrado atividades leishmanicida (MASOOD *et al.*, 2017) e anti-fúngica (ANEJA *et al.*, 2016; PRASHER, 2016), dentre outros.

GŁOWACKA e colaboradores (2019) sintetizaram uma série de novos compostos contendo o núcleo 1,2,3-triazol e avaliaram sua atividade antimicrobiana. Através de hibridização molecular entre quinolinas e 1,2,3-triazóis (**Figura 10**) foram obtidos derivados biologicamente mais ativos do que cada heterociclo individualmente. As atividades antibacterianas e antifúngicas foram avaliadas por determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos derivados. Apenas as quinolinas com X=H apresentaram-se significativamente ativas contra bactérias, sendo **1ac** (X=H e R=CH₂CH₂P(O)(OEt)₂) o mais ativo contra *Staphylococcus aureus* ATCC 6535 (CIM = 0,625 mg mL⁻¹). Os compostos **1ab-ai** e **1ac-aj** demonstraram atividade promissora contra *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (CIM = 0,625 mg mL⁻¹) e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (CIM = 0,625 mg mL⁻¹), respectivamente.

Figura 10 – Derivados 1,2,3-triazol hibridizados com quinolinas.



Fonte: GŁOWACKA *et al.*, 2019, modificado.

Diante da gama de atividades farmacológicas atribuídas à benzofenonas, aos aminoácidos e aos 1,2,3-triazóis, e dos escassos estudos de hibridização molecular entre esses grupos de compostos, há a possibilidade de obtenção de novos derivados mais solúveis e com atividades biológicas superiores aos precursores.

O objetivo desse capítulo é sintetizar núcleos 1,2,3-triazólicos derivados de benzofenonas hidroxiladas e 4-metilumbeliferona e caracterizar os novos compostos sintetizados utilizando técnicas espectrométricas e espectroscópicas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Síntese

2.1.1. Informações gerais

Todos os reagentes e os solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e Vetec (Rio de Janeiro, Brasil) e foram utilizados sem purificação adicional.

Todas as reações foram monitorizadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de sílica pré-revestidas com suporte de alumínio (Macherey-Nagel DC-Fertigfolien ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV254). As placas de CCD foram observadas sob luz UV ($\lambda = 254$ nm). A maioria das colunas cromatográficas foi realizada utilizando-se sílica-gel (70-230 mesh) como fase estacionária. Entretanto, para as propargilas derivadas de

benzofenonas que apresentam hidroxila em mais de uma posição, utilizou-se sílica-gel (230-400 mesh).

Os espectros RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER 300 MHz (Departamento de Química – Universidade Federal de Alfenas) em 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, utilizando como solventes o CDCl_3 , a acetona- d_6 e o DMSO- d_6 . Os dados do RMN de ^1H foram apresentados como deslocamento químico (δ), em ppm, seguido de multiplicidade, valores de J em Hertz (Hz), número de H e H correspondentes. As multiplicidades são designadas como s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), q (quarteto), m (multiplete).

As faixas de fusão foram registradas em aparelho MQAPF-302 Microchemistry (Microquímica Equipamentos, Santa Catarina, Brazil).

Os espectros no IV foram obtidos utilizando um espectrofotômetro VARIAN 660-IR (Varian, Palo Alto, CA, USA) equipado com GladiATR *scanning* de 4000 para 500 cm^{-1} .

A análise de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) foi realizada na Universidade Estadual de Maringá. O espectrômetro de massa Q-TOF (quadrupole-time of flight) de alta resolução Impact II geometry (Bruker Daltonics Corporation, Germany) equipado com fonte de ionização por electrospray (ESI) foi utilizado para as análises. As amostras foram injetadas diretamente na fonte ESI usando uma bomba de seringa (KDS Legato 100, KD Scientific, Holliston, Massachusetts, EUA) a uma taxa de fluxo de $10\ \mu\text{L min}^{-1}$. A tensão capilar foi operada no modo de íon positivo, ajustado em 4000 V com um potencial de compensação da placa final de -500 V. Os parâmetros do gás seco foram ajustados em $8\ \mu\text{L min}^{-1}$ a $180\text{ }^\circ\text{C}$ com uma pressão de gás de nebulização de 0,4 bar. Os dados foram coletados na faixa de 50 a 800 m/z no modo de aquisição contínua. Os espectros de massas foram obtidos no programa DataAnalysis 4.3 (Bruker Daltonics Corporation, Alemanha).

Os valores dos ângulo de rotação (α) foram medidos no polarímetro Bellingham+Stanley Ltd. (ADP220, número de série PF05050) do Departamento de Química – Universidade Federal de Minas Gerais. O sódio foi utilizado como fonte de luz monocromática ($\lambda = 598,3\text{ nm}$), meio dm de caminho óptico a temperatura de $25\text{ }^\circ\text{C}$. A concentração final (c) das soluções foi calculada em $\text{g } 100\text{ mL}^{-1}$.

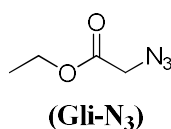
O *software* MarvinSketch[©] 17.28.0 (ChemAxon, Budapest, Hungary) foi utilizado para estipular o valor de pH no qual mais de 90% do grupamento ácido carboxílico, presente nos derivados triazólicos **T1H** a **T8H**, estava protonado.

Os valores de MlogP (logP calculado pelo método de Moriguchi) foram calculados pelo *software* MedChem Designer[®] 3.1.0.30 (Simulations Plus, Inc, Lancaster, United States).

A numeração das estruturas foi realizada de forma que regiões idênticas de moléculas diferentes tenham numerações similares e não segue o sistema da IUPAC, que foi a utilizada para a nomenclatura. O *software* ChemDraw Ultra 12.0[®] (Chemical Structure Drawing Standard, PerkinElmer) foi utilizado para a obtenção dos nomes dos compostos orgânicos.

2.1.2. Síntese das azidas

2-azidoacetato de etila



A azida **Gli-N₃** foi obtida a partir do 2-cloroacetato de etila, originado pela esterificação do ácido cloroacético.

A um balão resfriado em banho de gelo foi adicionado o ácido (500 mg, 5,32 mmol) e DCM anidro (10 mL). Com o sistema em agitação, cloreto de tionila (SOCl₂, 460 µL, 6,38 mmol) foi adicionado lentamente. Após cinco minutos, etanol (1,5 mL) foi adicionado e a reação ocorreu por 30 minutos. A elaboração foi realizada em água destilada (5 mL) e eter etílico (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas e, em seguida, foram secas (MgSO₄ anidro), filtradas e concentradas sobre pressão reduzida. O intermediário foi obtido com 83% de rendimento sem necessidade de purificação adicional.

A uma solução de 2-cloroacetato de etila (250 mg, 2,04 mmol) em 2 mL de DMSO foi adicionado azida de sódio (NaN₃, 266 mg, 4,08 mmol). A suspensão resultante foi mantida a temperatura ambiente por 12 h. Um volume de 5 mL de solução saturada de NaHCO₃ foi adicionado e a solução resultante foi extraída com éter etílico (3 x 3 mL). As fases orgânicas foram reunidas e, em seguida, foram secas (MgSO₄ anidro), filtradas e concentradas sobre pressão reduzida. A azida orgânica foi obtida com rendimento de 74% sem necessidade de purificação adicional.

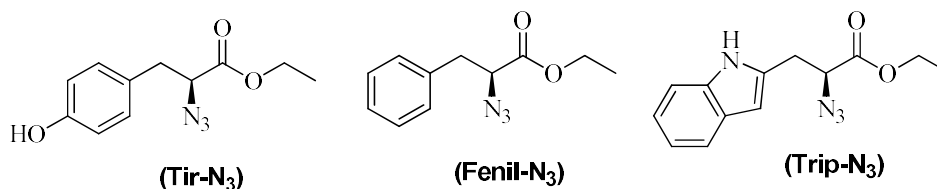
Característica: óleo transparente (MOUSTAFA *et al.*, 2017).

Massa molar (g/mol): 129,12 (ChemDraw Ultra 12.0[®])

MlogP: -0,735 (MedChem Designer[®])

As azidas descritas a seguir foram sintetizadas a partir de aminoácidos aromáticos esterificados (1 eq.) e $\text{CF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (trifluorometanosulfonil azida, TfN_3), de acordo com metodologia descrita por ROBILLARD, MARC STEFAN; CRUELL (2007).

Síntese das azidas derivadas de aminoácidos aromáticos



A esterificação dos aminoácidos foi realizada de acordo com metodologia proposta por LAULLOO, 2005, com modificações. Ácido sulfúrico (200 μL) foi adicionado gota a gota a uma solução do aminoácido (50 mg) em etanol (1,8 mL). A reação foi conduzida a 60 °C por 24 horas, neutralizada com solução saturada de Na_2CO_3 e extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas (MgSO_4 anidro), filtradas e concentradas sobre pressão reduzida. A tirosina e a fenilalanina esterificadas (**Tir-Et** e **Fenil-Et**) foram obtidas como sólidos brancos com 98% de rendimento. Já o triptofano acetilado (**Trip-Et**) foi sintetizado como um óleo amarelo com 96% de rendimento.

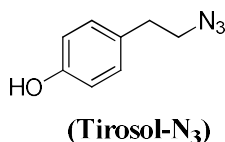
O transferidor de azida foi obtido pela adição gota-a-gota de Tf_2O (215 μL , 0,48 mmol), dissolvido em DCM (2 mL), em solução de NaN_3 (156 mg, 2,4 mmol) em água destilada (1 mL). Após 2 h de reação, foi realizada a extração com DCM (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram lavadas duas vezes com 5 mL de solução de NaHCO_3 5% (m/v) e concentradas até um volume de 3 mL para obter a solução de TfN_3 .

A solução de TfN_3 foi utilizada, imediatamente após sua obtenção, na transferência do grupamento diazo para os aminoácidos esterificados. Para isso, em um balão de fundo redondo, a solução de TfN_3 (DCM, 3 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução do correspondente aminoácido após esterificação (0,24 mmol), NaHCO_3 (201 mg, 2,4 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,6 mg, 0,024 mmol) em 2 mL de água destilada e metanol 1:1 (v/v). A reação foi mantida por 24 h à temperatura ambiente. A solução foi extraída com acetato de etila ou DCM (3 x 5 mL), seca (MgSO_4 anidro), filtrada e concentrada até 2 mL para utilização subsequente nas reações de obtenção dos triazóis **T6** a **T8**.

As soluções de 2-azida-3-(4-hidroxifenil)propanoato de (*S*)-etila (**Tir-N₃**) e 2-azido-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de (*S*)-etila (**Trip-N₃**) foram obtidas em acetato de etila a partir da **Tir-Et** (50 mg, 0,24 mmol) e **Trip-Et** (56 mg, 0,24 mmol), respectivamente. Já a 2-azida-3-

(4-hidroxifenil)propanoato de (*S*)-etila (**Fenil-N₃**) foi sintetizada a partir da **Fenil-Et** (46 mg, 0,24 mmol) em DCM.

4-(2-azidoetil)fenol

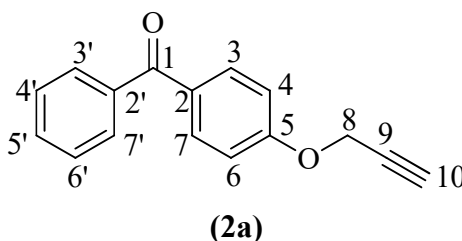


A azida Tirosol-N₃ foi obtida a partir de 4-(2-bromoetil)fenol, que foi previamente preparado por bromação de tirosol, de acordo com a metodologia descrita por BOUSADA *et al.* (2020). Resumidamente, para produzir 4-(2-bromoetil)fenol, 2,49 mmol de tirosol e 25 mL de HBr 48% (m/m) foram adicionados a um balão de reação e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 17 h a 70-80 °C. A mistura de reação foi extraída com DCM (4 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas usando MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador rotativo. O resíduo sólido foi submetido à coluna cromatográfica em sílica-gel e eluída com hexano/acetato de etila (5: 1 v/v), proporcionando o 4-(2-bromoetil)fenol como um sólido branco com 68% de rendimento.

Uma vez sintetizado, em seguida o 4-(2-bromoetil)fenol (0,55 mmol), azida de sódio (0,55 mmol) e 1 mL de dimetilacetamida (DMAC) foram mantidos em um balão de fundo redondo sob agitação por 5 h em temperatura ambiente. A reação foi elaborada usando DCM (3 x 5 mL), seca (MgSO₄ anidro), filtrada e concentrada até 2 mL para utilização subsequente na síntese do triazol **T9**.

2.1.3. Síntese dos alcinos terminais

Fenil(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanona (**2a**)



O derivado propargílico **2a** foi sintetizado de acordo com metodologia descrita por DIAS *et al.*, 2018, com modificações. A uma solução da 4-hidróxibenzofenona (106 mg; 0,527 mmol) em acetona (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (117 mg; 0,848 mmol) e brometo de propargila (56 μ L). A mistura foi mantida a 60 °C por 24 h em tubo selado. Após resfriamento a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e foi adicionada solução saturada de $NaHCO_3$ (5 mL). Extração líquido-líquido com acetato de etila (3x de 5 mL) foi realizada, a fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica usando-se hexano:acetato 2:1 (v/v), obtendo-se o composto **2a** em 88% de rendimento (112 mg; 0,47 mmol).

Característica: sólido branco

CCD: R_f : 0,30 (hexano/acetato de etila 5:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 236,27 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 3,666 (MedChem Designer[©])

Faixa de fusão: 154,8 – 155,3 °C (KUMARI *et al.*, 2015)

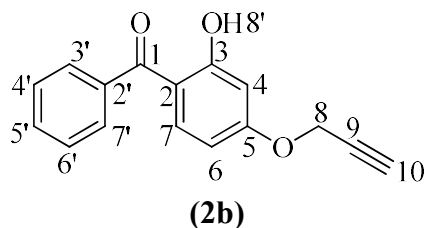
IV (ART) $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3231, 2932, 2112, 1634, 1600, 1506, 1286, 1016 (**Figura 36**, Pág. 134).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,58 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-10); 4,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H, H-8); 7,06–7,03 (m, 2H, H-4, H-6); 7,50–7,45 (m, 2H, H-4', H-6'); 7,60–7,55 (m, 1H, H-5'); 7,78–7,75 (m, 2H, H-3, H-7); 7,86–7,82 (m, 2H, H-3', H-7') (**Figura 37**, Pág. 135).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 55,9 (C-8); 76,2 (C-10); 77,8 (C-09); 114,4 (C-4, C-6); 128,2 (C-4', C-6'); 129,8 (C-3', C-7'); 130,9 (C-2); 132,1 (C-3, C-7); 132,5 (C-5'); 138,1 (C-2'); 161,0 (C-5); 195,6 (C-1) (**Figura 38**, Pág. 136).

Os alcinos terminais **2b** a **2d** foram obtidos por procedimento semelhante ao descrito para **2a**. As reações de obtenção desses derivados propargílicos variaram na hidróxibenzofenona utilizada e na equivalência dos reagentes utilizados, como descrito a seguir.

(2-hidróxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)(fenil)metanona (**2b**)



A reação foi realizada como descrito para **2a**, utilizando a 2,4-di-hidróxibenzofenona (500 mg; 2,33 mmol) em acetona (5 mL), carbonato de potássio (860 mg; 6,23 mmol) e brometo de propargila (0,33 mL) (DIAS *et al.*, 2020). O composto **2b** foi obtido em 61% de rendimento (480 mg; 1,90 mmol) após coluna cromatográfica utilizando-se hexano:acetato 2:1 (v/v).

Característica: sólido amarelo claro

CCD: $R_f = 0,79$ (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 256,26 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 3,609 (MedChem Designer[©])

Faixa de fusão: 70,8-71,9 °C

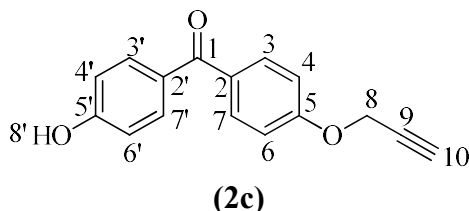
IV (ART) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3269, 2920, 2129, 1624, 1594, 1575, 1342, 1254, 1112 (**Figura 39**, Pág. 137).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,58 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz, H-10); 4,74 (d, 2H, $J = 2,4$ Hz, H-8); 6,48 (dd, 1H, $J_1 = 2,6$ Hz e $J_2 = 8,9$ Hz, H-6); 6,61 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-4); 7,47 (dd, 2H, $J_1 = 1,4$ Hz e $J_2 = 8,4$ Hz, H-4', H-6'); 7,51 (s, 1H, H-5'); 7,55 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, H-7); 7,63 (dd, 2H, $J_1 = 1,3$ Hz e $J_2 = 8,4$ Hz, H-3', H-7'); 12,63 (s, 1H, H-8') (**Figura 40**, Pág. 138).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 (C-8); 76,4 (C-10); 102,3 (C-9); 107,6 (C-4); 113,7 (C-6); 128,3 (C-4', C-6'); 128,9 (C-3', C-7'); 131,6 (C-7); 135,3 (C-5'); 138,1 (C-2'); 163,9 (C-3); 166,0 (C-5); 200,1 (C-1) (**Figura 41**, Pág. 139).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z $[M+H]^+$: Calculado para $C_{16}H_{13}O_3$: 253,0859; encontrado: 253,0855 (**Figura 42**, Pág. 140).

(4-hidróxifenil)(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanona (**2c**)



A uma solução da 4,4'-di-hidróxibenzofenona (100 mg; 0,466 mmol) em acetona (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (84 mg; 0,606 mmol) e brometo de propargila (51 μ L). O derivado **2c** foi obtido em 47% de rendimento (56 mg; 0,221 mmol) após coluna cromatográfica utilizando-se hexano:acetato 2:1 (v/v).

Característica: sólido branco

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

Massa molar (g/mol): 256,26 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 3,038 (MedChem Designer[©])

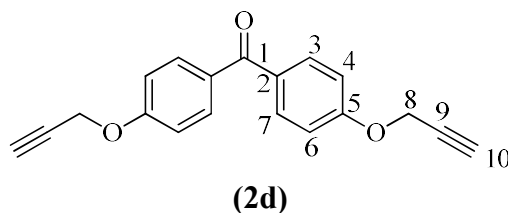
Faixa de fusão: 67,5-67,8 $^{\circ}C$

IV (ART) $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3407, 3296, 2924, 2122, 1586, 1562, 1504, 1436, 1320, 1222, 1151, 1011 (**Figura 11**, Pág. 72).

RMN de 1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ : 3,16 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz, H-10); 4,91 (d, 2H, $J = 2,4$ Hz, H-8); 6,97 (m, 2H, H-4', H-6'); 7,12 (m, 2H, H-4, H-6); 7,68-7,71 (m, 2H, H-3', H-7'); 7,75-7,78 (m, 2H, H-3, H-7); 9,25 (s, 1H, H-8') (**Figura 12**, Pág. 77).

RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ : 55,6 (C-8); 76,6 (C-10); 78,4 (C-9); 114,3 (C-4', C-6'); 115,1 (C-4, C-6); 129,6 (C-2, C-2'); 131,7 (C-3', C-7'); 132,2 (C-3, C-7); 160,7 (C-5); 161,3 (C-5') (**Figura 13**, Pág. 78).

bis(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanona (**2d**)



A uma solução da 4,4'-di-hidróxibenzofenona (500 mg; 2,33 mmol) em acetona (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,29 g; 9,33 mmol) e brometo de propargila (0,50 mL). O composto **2d** em 83% de rendimento (1,68 g; 5,79 mmol) foi obtido após coluna cromatográfica utilizando-se hexano:acetato 2:1 (v/v).

Característica: sólido amarelo claro

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

Massa molar (g/mol): 290,31 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 3,736 (MedChem Designer[©])

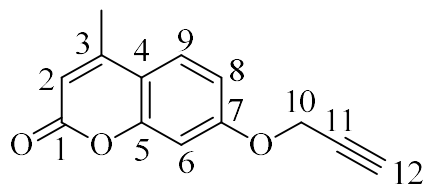
Faixa de fusão: 91,3-92,2 °C; 90-91 °C (TIAN *et al.*, 2010)

IV (ART) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3293, 2928, 2131, 1637, 1600, 1506, 1245, 1016 (**Figura 43**, Pág. 141).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,57-2,58 (m, 2H, H-10); 4,78 (d, 4H, $J=2,2$ Hz, H-8); 7,04 (d, 4H, $J=8,3$ Hz, H-4, H-6); 7,80 (d, 4H, $J=8,2$ Hz, H-3, H-7) (**Figura 44**, Pág. 142).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,9 (C-8); 76,2 (C-10); 76,6 (C-09); 114,4 (C-4, C-6); 131,4 (C-2); 132,2 (C-3, C-7); 160,7 (C-5); 194,3 (C-1) (**Figura 45**, Pág. 143).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z [M+H]⁺: Calculado para C₁₉H₁₅O₃: 291,1016; encontrado: 291,1016 (**Figura 46**, Pág. 144).

4-metil-7-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-ona (**2e**)**(2e)**

O alquino **2e** foi sintetizado de acordo com metodologia descrita por BOUSADA *et al.* (2020). Resumidamente, a uma solução da 7-hidróxi-4-metilcumarina (175 mg; 1 mmol) em acetonitrila anidra (2 mL), foram adicionados carbonato de potássio (139 mg; 2 mmol) e brometo de propargila (165 μ L). A mistura foi mantida a 50 °C por 24 h em atmosfera inerte. Após resfriamento à temperatura ambiente, a acetonitrila foi evaporada, e o sólido obtido foi lavado com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida obtendo-se o composto **2e** em 89% de rendimento (189 mg; 0,88 mmol).

Característica: sólido bege claro

CCD: R_f : 0,70 (hexano/acetato de etila 1:1)

Massa molar (g/mol): 214,22 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 1,884 (MedChem Designer[©])

Faixa de fusão: 131,0-133,5 °C; 130-134 °C (KOSIOVA; KOVACKOVA; KOIS, 2007)

IV (ART) $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3302, 2140, 1717, 1605, 1261, 1011 (**Figura 47**, Pág. 145).

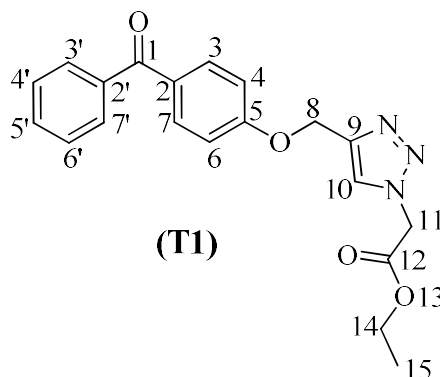
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,39 (d, 3H, $J=1,2$ Hz, CH_3); 2,57 (t, 1H, $J=2,4$ Hz, H-12); 4,75 (d, 2H, $J=2,4$ Hz, H-10); 6,14 (d, 1H, $J=1,1$ Hz, H-2); 6,90-6,94 (m, 2H, H-6, H-8); 7,51 (d, 1H, $J=9,5$ Hz, H-9) (**Figura 48**, Pág. 146).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 18,7 (CH_3); 56,2 (C-10); 76,5 (C-12); 77,4 (C-11); 102,1 (C-6); 112,4 (C-8); 112,7 (C-4); 114,3 (C-2); 125,7 (C-9); 152,6 (C-3); 155,0 (C-5); 160,3 (C-7); 161,2 (C-1) (**Figura 49**, Pág. 147).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z $[M+H]^+$: Calculado para $C_{13}H_{10}O_3$: 215,0703; encontrado: 215,0712 (**Figura 50**, Pág. 148).

2.1.4. Síntese dos compostos triazólicos

2-(4-((4-benzoilfenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etila (**T1**)



A um balão de fundo redondo (10 mL) foram adicionados a propargila **2a** (77 mg; 0,33 mmol), ascorbato de sódio (20 mg; 0,13 mmol) e CuSO₄.5H₂O (16 mg; 0,065 mmol). Em seguida, adicionou-se a azida **Gli-N₃** (59 mg; 0,46 mmol), 0,50 mL de água destilada e éter etílico (2 mL). A mistura reacional foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 14 horas e monitorada por CCD. Terminada a reação, adicionou-se acetato de etila (5 mL) e fez-se secagem (MgSO₄ anidro), filtração e concentração sobre pressão reduzida. O composto **T1** foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (2:1 v/v) e concentrado sob pressão reduzida, fornecendo um sólido branco em 70% de rendimento.

Característica: sólido branco

CCD: R_f: 0,5 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 365,38 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 2,132 (MedChem Designer[©])

Faixa de Fusão: 63,2 – 64,3 °C

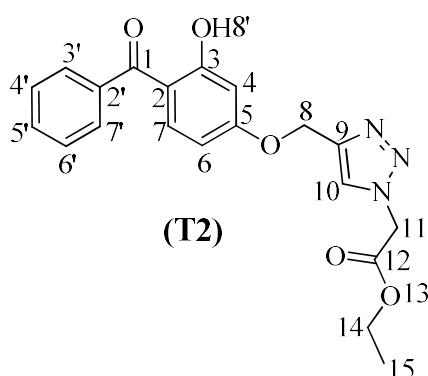
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3143, 2036, 1749, 1650, 1598, 1506, 1376, 1251, 1052, 1022, 923, 845, 702 (**Figura 51**, Pág. 149).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-15); 4,28 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-14); 5,19 (s, 1H, H-11); 5,32 (s, 1H, H-8); 7,07 (dd, 2H, $J_1 = 2,0$ Hz e $J_2 = 6,6$ Hz, H-4, H-6); 7,45-7,50 (m, 2H, H-3, H-7); 7,55-7,60 (m, 1H, H-5'); 7,74-7,78 (m, 4H, H-4', H-6'); 7,81-7,82 (m, 2H, H-3', H-7'); 7,85 (s, 1H, H-10) (**Figura 52**, Pág. 150).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 14,1 (C-15); 51,0 (C-14); 62,0 (C-11); 62,6 (C-8); 114,4 (C-4, C-6); 124,3 (C-10); 128,2 (C-4', C-6'); 129,8 (C-3', C-7'); 130,7 (C-2); 132,0 (C-3, C-7); 132,6 (C-5'); 138,1 (C-2'); 144,0 (C-9); 161,7 (C-5); 166,2 (C-12); 195,6 (C-1) (**Figura 53**, Pág. 151).

Os compostos **T2**, **T3**, **T4** e **T5** foram sintetizados empregando-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto acima. A seguir, estão descritas as informações relativas às reações e os dados obtidos para a sua completa identificação.

2-(4-((4-benzoil-3-hidróxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etila (**T2**)



O composto **T2** (135 mg; 0,35 mmol) foi obtido como um sólido branco com 90% de rendimento a partir do derivado propargílico **2b** (99 mg; 0,39 mmol), azida **Gli-N₃** (72 mg; 0,55 mmol), ascorbato de sódio (24 mg; 0,16 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mg; 0,079 mmol). A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (2:1 v/v) e concentrado sob pressão reduzida.

Característica: sólido amarelo claro

CCD: R_f: 0,4 (hexano/ acetato de etila 2:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 381,38 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 2,163 (MedChem Designer[©])

Faixa de fusão: 100,6-101,2 °C

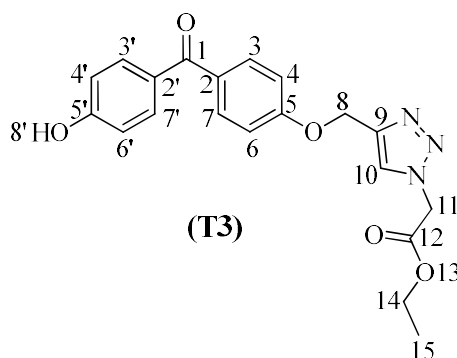
IV (ART) $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3147, 2976, 1750, 1594, 1573, 1503, 1252, 1166, 1056 (**Figura 54**, Pág. 152).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-15); 4,27 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-14); 5,19 (s, 2H, H-11); 5,23 (s, 2H, H-8); 6,59 (dd, 1H, $J_1 = 2,5$ Hz e $J_2 = 9,0$ Hz, H-6); 6,62 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-4); 7,49-7,51 (m, 2H, H-4', H-6'); 7,54-7,55 (m, 1H, H-5'); 7,57

(s, 1H, H-7); 7,81-7,84 (m, 2H, H-3', H-7'); 7,81 (s, 1H, H-10); 12,65 (s, 1H, H-8') (**Figura 55**, Pág. 153).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 14,1 (C-15); 50,96 (C-14); 62,1 (C-11) ; 62,6 (C-8); 102,2 (C-4); 107,6 (C-6); 113,6 (C-2); 124,4 (C-10); 128,4 (C-4', C-6'); 128,9 (C-3', C-7'); 131,6 (C-7); 135,5 (C-5'); 138,1 (C-2'); 143,6 (C-9); 164,6 (C-3, C-5); 166,1 (C-12); 200,1 (C-1) (**Figura 56**, Pág. 154).

2-(4-((4-(4-hidróxibenzoil)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etila (**T3**)



O composto **T3** (73 mg; 0,191 mmol) foi obtido a partir da propargila **2c** (50 mg; 0,17 mmol), a azida **Gli-N₃** (31 mg; 0,24 mmol), ascorbato de sódio (10 mg; 0,068 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (6,2 mg; 0,024 mmol). O éter etílico e a água do meio reacional foram retirados sob pressão reduzida. O precipitado foi lavado três vezes (3 mL cada) com acetato de etila e o **T3** foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v/v) e concentrado sob pressão reduzida, fornecendo um sólido branco em 97% de rendimento.

Característica: sólido branco

CCD: R_f : 0,2 (hexano/ acetato de etila 2:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 381,38 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 1,625 (MedChem Designer[©])

Faixa de fusão: 137,8-138,2 °C

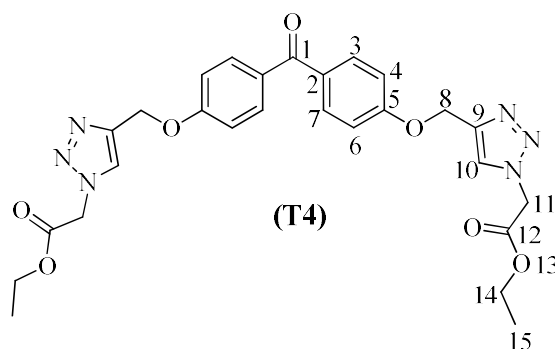
IV (ART) $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3136, 1741, 1632, 1599, 1218, 1162, 1063 (**Figura 57**, Pág. 155).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H-15); 4,27 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-14); 5,18 (s, 2H, H-11); 5,30 (s, 2H, H-8); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4', H-6'); 7,05 (d,

2H, $J = 7,1$ Hz, H-4, H-6); 7,72 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-3', H-7'); 7,76 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-3, H-7); 7,82 (s, 1H, H-10) (**Figura 58**, Pág. 156).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 14,1 (C-15); 51,0 (C-14); 61,9 (C-11); 62,6 (C-8); 114,3 (C-4', C-6'); 115,2 (C-4, C-6); 124,4 (C-10); 130,4 (C-2'); 131,3 (C-2); 132,3 (C-3', C-7'); 132,6 (C-3, C-7); 144,0 (C-9); 159,9 (C-5', C-5) (**Figura 59**, Pág. 157).

2,2'-(4,4'-(((carbonilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))bis(metileno))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-dil))diacetato de dietila (**T4**)



O composto **T4** (134 mg; 0,24 mmol) foi obtido como um sólido branco com 89% de rendimento a partir do derivado propargílico **2d** (80 mg; 0,28 mmol), a azida **Gli-N₃** (100 mg; 0,77 mmol), ascorbato de sódio (34 mg; 0,22 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (28 mg; 0,11 mmol). A elaboração foi procedida conforme descrito para **T3**.

Característica: sólido branco

CCD: R_f : 0,2 (hexano/ acetato de etila 1:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 548,55 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 1,259 (MedChem Designer[©])

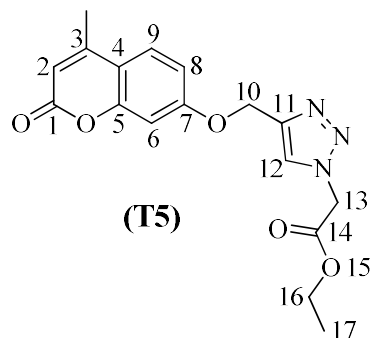
Faixa de fusão: 150,3-150,4 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3162, 2972, 1748, 1642, 1598, 1223, 1055 (**Figura 60**, Pág. 158).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 1,29 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-15); 4,26 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-14); 5,18 (s, 2H, H-11); 5,30 (s, 2H, H-8); 7,05 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-4, H-6); 7,77 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3', H-7'); 7,80 (s, 1H, H-10) (**Figura 61**, Pág. 159).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 14,1 (C-15); 51,0 (C-14); 62,0 (C-11); 62,6 (C-8); 114,4 (C-4, C-6); 131,1 (C-2); 132,3 (C-3, C-7); 144,1 (C-9); 161,4 (C-5); 166,2 (C-12); 194,4 (C-1) (**Figura 62**, Pág. 160).

2-(4-(((4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etila (**T5**)



O composto **T5** (214 mg; 0,6 mmol) foi obtido como um sólido branco com 86% de rendimento a partir de **2e** (156 mg; 0,73 mmol), a azida **Gli-N₃** (131 mg; 1,02 mmol), ascorbato de sódio (44 mg; 0,29 mmol) e CuSO₄.5H₂O (36 mg; 0,115 mmol). A elaboração foi procedida conforme descrito para **T3**.

Característica: sólido branco

CCD: R_f: 0,4 (hexano/ acetato de etila 2:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 343,33 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 0,825 (MedChem Designer[©])

Faixa de fusão: 130,2-130,9 °C; 129–132 °C (KUMARI *et al.*, 2015)

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3154, 2925, 1747, 1717, 1608, 1260, 1069 (**Figura 63**, Pág. 161).

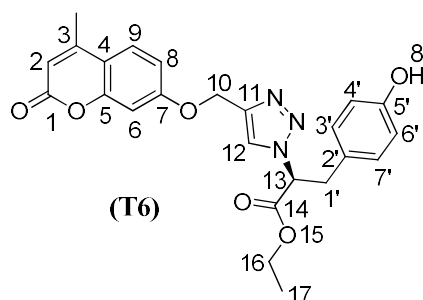
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 1,29 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-17); 2,38 (s, 3H, CH₃); 4,26 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz; H-14); 5,18 (s, 2H, H-13); 5,26 (s, 2H, H-10); 6,13 (s, 1H, H-2); 6,90 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-6); 6,93 (dd, 1H, $J_1 = 8,6$ Hz e $J_2 = 2,5$ Hz, H-8); 7,50 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-9); 7,82 (s, 1H, H-12) (**Figura 64**, Pág. 162).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 14,1 (C-17); 18,7 (CH₃); 50,9 (C-16); 62,2 (C-13); 62,6 (C-10); 102,1 (C-6); 112,2 (C-8); 112,4 (C-4); 114,1 (C-2); 124,5 (C-12); 125,7 (C-9); 143,5 (C-11); 152,5 (C-3); 155,1 (C-5); 161,2 (C-1, C-7); 166,2 (C-14) (**Figura 65**, Pág. 163).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z [M+H]⁺: Calculado para C₁₇H₁₇N₃O₅: 344,1241; encontrado: 344,1229 (**Figura 66**, Pág. 164).

Os compostos **T6**, **T7**, **T8** e **T9** foram sintetizados empregando-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto **T5**. Conforme **T5**, os derivados foram sintetizados a partir do composto **2e** e purificados por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v/v). A seguir, estão descritas as informações relativas às reações e os dados obtidos para a sua completa identificação.

3-(4-hidróxifenil)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-il)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de (*S*)-etila (**T6**)



O composto **T6** (55 mg; 0,12 mmol) foi obtido como um sólido resinoso com 70% de rendimento a partir de **2e** (26 mg; 0,12 mmol), 3 mL de solução da azida **Tir-N₃** (acetato), ascorbato de sódio (14 mg; 0,09 mmol) e CuSO₄.5H₂O (11 mg; 0,045 mmol).

Característica: resinoso

CCD: R_f: 0,2 (hexano/ acetato de etila 1:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 449,46 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 1,705 (MedChem Designer[©])

$[\alpha]_D^{25.5}$ -36,4 (*c* 1,1; CH₃OH);

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3500-3000, 3175, 2928, 1714, 1613, 1232, 1146, 1059 (**Figura 15**, Pág. 81).

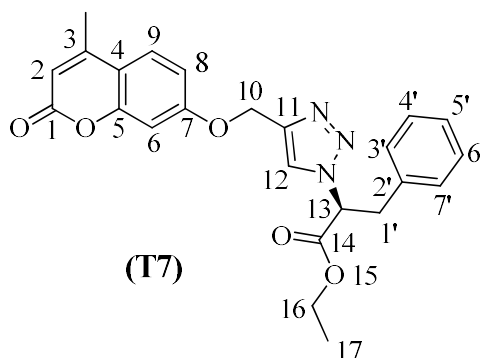
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 1,18 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H-17); 2,35 (s, 3H, CH₃); 3,33 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-1'); 4,19 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz; H-16); 5,18 (d, 2H, *J* = 2,6 Hz, H-10); 5,49 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz, H-13); 6,11 (s, 1H, H-2); 6,60 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, H-6); 6,63 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-4'/H6'); 6,72 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-3'/H7'); 6,88 (dd, 1H, *J*₁ = 8,8 Hz e *J*₂ = 2,5 Hz, H-8); 7,45 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H-9); 7,52 (s, 1H, H-12) (**Figura 16**, Pág. 83).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 14,1 (C-17); 18,8 (CH₃); 29,7 (C-1'); 62,5 (C-16); 62,6 (C-10); 64,3 (C-13); 101,7 (C-6); 111,9 (C-2); 113,7 (C-8); 114,0 (C-4); 116,0 (C-4'/C-6');

123,3 (C-12); 125,8 (C-9); 130,0 (C-2'/C-3'/C-7'); 142,7 (C-11); 153,5 (C-3); 154,8 (C-5); 155,8 (C-5'); 161,3 (C-7); 162,1 (C-1); 168,2 (C-14) (**Figura 17**, Pág. 84).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z $[M+H]^+$: Calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_6$: 450,1660; encontrado: 450,1642 (**Figura 67**, Pág. 165).

2-(4-(((4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-il)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropanoato de (*S*)-etila (**T7**)



O composto **T7** (58 mg; 0,13 mmol) foi obtido como um óleo alaranjado com 93% de rendimento a partir de **2e** (26 mg; 0,12 mmol) e 3 mL de solução da azida **Fenil-N₃** (DCM).

Característica: óleo alaranjado

CCD: R_f : 0,5 (hexano/ acetato de etila 1:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 433,46 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 2,176 (MedChem Designer[©])

$[\alpha]_D^{25.5}$ -32,3 (c 1,3; $CHCl_3$)

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3150, 2982, 1716, 1610, 1070 (**Figura 68**, Pág. 166).

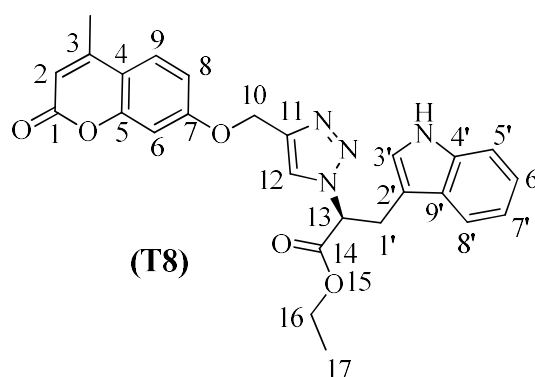
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-17); 2,39 (d, 3H, $J = 1,3$ Hz, CH₃); 3,47-3,49 (m, 2H, H-1'); 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz; H-16); 5,29 (s, 2H, H-10); 5,57-5,60 (m, 1H, H-13); 6,14 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, H-2); 6,88 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-6); 6,92 (dd, 1H, $J_1 = 8,9$ e $J_2 = 2,5$ Hz e Hz, H-8); 6,99-7,02 (m, 2H, H-3'/H-7'); 7,18-7,21 (m, 3H, H-4'/H-5'/H-6'); 7,50 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, H-9); 7,75 (s, 1H, H-12) (**Figura 69**, Pág. 167).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 14,0 (C-17); 18,7 (CH₃); 39,0 (C-1'); 53,5 (C-16); 62,6 (C-10); 64,2 (C-13); 102,1 (C-6); 112,2 (C-2); 112,5 (C-8); 114,0 (C-4); 123,2 (C-12); 125,7

(C-5'/C-9); 127,6 (C-3'/C-7'); 128,9 (C-4'/C-6'); 134,5 (C-2'); 142,9 (C-11); 152,6 (C-3); 155,1 (C-5); 161,1 (C-7); 161,3 (C-1); 168,1 (C-14) (**Figura 70**, Pág. 168).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z $[M+H]^+$: Calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_5$: 434,1710; encontrado: 434,1713 (**Figura 71**, Pág. 169).

3-(1*H*-indol-3-il)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-il)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de (*S*)-etila (**T8**)



O composto **T8** (31 mg; 0,07 mmol) foi obtido como um óleo alaranjado com 54% de rendimento a partir de **2e** (26 mg; 0,12 mmol) e 3 mL de solução da azida **Trip-N₃** (acetato).

Característica: óleo alaranjado

CCD: R_f : 0,4 (hexano/ acetato de etila 1:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 472,49 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 2,721 (MedChem Designer[©])

$[\alpha]_D^{25.5}$ -29,2 (c 1,3; $CHCl_3$)

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3289, 2926, 1705, 1608, 1188 (**Figura 72**, Pág. 170).

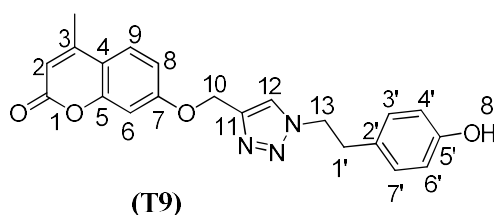
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-17); 2,32 (d, 3H, $J = 1,1$ Hz, CH₃); 3,59-3,69 (m, 2H, H-1'); 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz; H-16); 5,14 (s, 2H, H-10); 5,61-5,64 (m, 1H, H-13); 6,09 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, H-2); 6,70-6,71 (m, 1H, H-6); 6,85 (dd, 1H, $J_1 = 8,8$ e $J_2 = 2,5$ Hz e Hz, H-8); 7,02-7,13 (m, 3H, H-3'/H-5'/H-7'); 7,29 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6'); 7,40 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz, H-8'); 7,42-7,43 (m, 1H, H-9); 7,70 (s, 1H, H-12) (**Figura 73**, Pág. 171).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 14,0 (C-17); 18,8 (CH₃); 29,1 (C-1'); 31,7 (C-16); 62,2 (C-10); 63,5 (C-13); 101,9 (C-6); 108,5 (C-2'); 111,6 (C-8); 112,1 (C-5'); 113,0 (C-2); 113,3

(C-4); 117,9 (C-7'/C-8'); 119,7 (C-6'); 122,4 (C-3'); 123,4 (C-12); 125,8 (C-9); 126,7 (C-9'); 136,1 (C-4'); 142,8 (C-11); 153,4 (C-3); 154,9 (C-5); 161,1 (C-7); 161,7 (C-1); 168,5 (C-14) (**Figura 74**, Pág. 172).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z $[M+H]^+$: Calculado para $C_{26}H_{24}N_4O_5$: 473,1819; encontrado: 473,1819 (**Figura 75**, Pág. 173).

7-((1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4-metil-2*H*-cromen-2-ona (**T9**)



O composto **T9** (12 mg; 0,03 mmol) foi obtido como um sólido bege com 27% de rendimento a partir de **2e** (26 mg; 0,12 mmol) e 3 mL de solução da azida **Tirosol-N₃** (DCM).

Característica: sólido bege

CCD: R_f : 0,17 (hexano/ acetato de etila 1:1 v/v)

Massa molar (g/mol): 377,40 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 2,212 (MedChem Designer[©])

Faixa de Fusão: 181,0-182,6 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3272, 1689, 1611, 1556, 1516, 1444, 1291, 1149, 1072, 1019, 871, 840, 541, 495 (**Figura 76**, Pág. 174).

RMN de ¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ : 2,43 (d, 3H, $J = 1,2$ Hz, CH₃); 3,12 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-1'); 4,61 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-13); 5,28 (s, 2H, H-10); 6,13 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-2); 6,70-6,73 (m, 2H, H-4', H-6'); 6,97-7,04 (m, 4H, H-3', H-5', H-6, H-8); 7,66-7,70 (m, 1H, H-9); 7,96 (s, 1H, H-12) (**Figura 77**, Pág. 175).

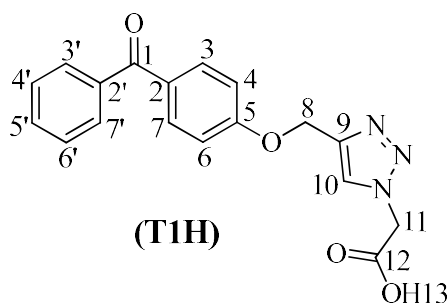
RMN de ¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ : 18,6 (CH₃); 36,4 (C-1'); 52,3 (C-13); 62,9 (C-10); 102,6 (C-2); 112,6 (C-6); 113,4 (C-8); 116,3 (C-4', C-6', C-4); 125,1 (C-12); 127,1 (C-9); 129,2 (C-2'); 130,7 (C-3', C-7'); 143,2 (C-11); 153,8 (C-5); 156,2 (C-3); 157,1 (C-5'); 161,6 (C-7); 162,1 (C-1) (**Figura 78**, Pág. 176).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z $[M+H]^+$: Calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_4$: 378,1448; encontrado: 378,1441 (**Figura 79**, Pág. 177).

2.1.5. Hidrólise dos compostos triazólicos

A hidrólise dos derivados foi realizada de acordo com a metodologia descrita para a síntese da 2-(4-(((4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ácido acético (**T5H**) por KUMARI *et al.*, 2015.

2-(4-((4-benzoilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ácido acético (**T1H**)



A uma solução de **T1** (120 mg; 0,33 mmol) em etanol resfriado a 0 °C foi adicionada uma solução de NaOH 20% m/v (5 mL) gota a gota. A reação foi agitada vigorosamente por 3 horas à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Terminada a reação, o etanol foi completamente removido sob pressão reduzida para obter o correspondente sal do ácido. O pH foi ajustado para 1,0 usando HCl concentrado (MarvinSketch[®]) para obter o ácido carboxílico correspondente. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL) e a fase orgânica foi seca (MgSO₄ anidro), filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. O **T1H** foi obtido como um sólido bege claro com 73% de rendimento.

Característica: sólido bege claro

CCD: R_f: 0 (metanol)

Massa molar (g/mol): 337,33 (ChemDraw Ultra 12.0[®])

MlogP: 1,673 (MedChem Designer[®])

Faixa de fusão: 191,1 – 191,5 °C

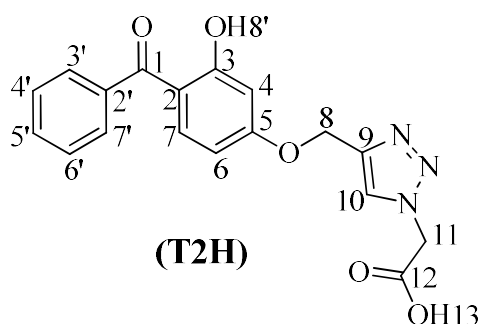
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3400-2800, 1738, 1648, 1598, 1507, 1250 (**Figura 80**, Pág. 178).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 5,28 (s, 2H, H-11); 5,30 (s, 2H, H-8); 7,23 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H-4, H-6); 7,57 (d, 2H, J = 7,1 Hz, H-3, H-7), 7,65 (d, 1H, J = 6,4 Hz, H-5'); 7,71 (d, 2H, J = 7,9 Hz, H-4', H-6'); 7,76 (d, 2H, J = 8,6 Hz, H-3', H-7'); 8,27 (s, 1H, H-10) (**Figura 81**, Pág. 179).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 51,3 (C-11); 61,8 (C-8); 115,1 (C-4, C-6); 126,7 (C-10); 126,7 (C-4', C-6'); 128,9 (C-3', C-7'); 129,9 (C-3, C-7); 130,1 (C-2); 132,6 (C-5'); 138,2 (C-2'); 142,4 (C-9); 162,2 (C-5); 169,1 (C-12); 194,9 (C-1) (**Figura 82**, Pág. 180).

Os compostos **T2H** a **T8H** foram sintetizados empregando-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto acima. A seguir, seguem as informações relativas às reações e aos dados obtidos para a sua completa identificação.

2-(4-((4-benzoil-3-hidróxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il))ácido acético (**T2H**)



O composto **T2H** foi obtido com 84% de rendimento como um sólido a partir de **T2** (108 mg; 0,28 mmol).

Característica: sólido bege claro

CCD: R_f : 0 (metanol)

Massa molar (g/mol): 353,33 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 1,703 (MedChem Designer[©])

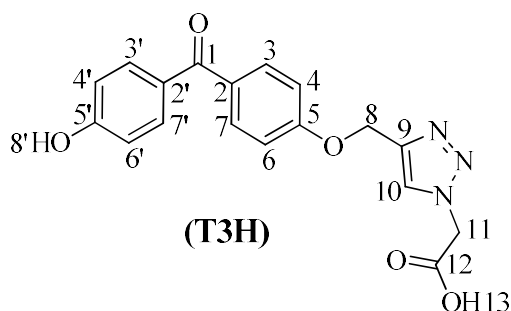
Faixa de fusão: 198,3 – 198,5 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3300-2300, 1735, 1631, 1573, 1498, 1162 (**Figura 83**, Pág. 181).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 5,28 (s, 2H, H-11); 5,33 (s, 2H, H-8); 6,66 (dd, 1H, J_1 = 2,5 Hz e J_2 = 8,9 Hz, H-6); 6,76 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H-4); 7,45 (d, 1H, J = 8,9 Hz, H-7); 7,53-7,68 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7'); 8,28 (s, 1H, H-10); 12,01 (s, 1H, H-8') (**Figura 84**, Pág. 182).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 51,0 (C-11); 61,9 (C-8); 102,5 (C-4); 108,0 (C-6); 114,8 (C-2); 126,8 (C-10); 128,9 (C-4', C-6'); 129,3 (C-3', C-7'); 132,4 (C-7); 134,9 (C-5'); 138,3 (C-2'); 142,3 (C-9); 164,0 (C-5); 164,5 (C-3); 169,1 (C-12); 199,1 (C-1) (**Figura 85**, Pág. 183).

2-(4-((4-(4-hidróxibenzoil)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ácido acético (**T3H**)



O composto **T3H** foi obtido com 92% de rendimento como um sólido a partir de **T3** (115,3 mg; 0,21 mmol).

Característica: sólido branco

CCD: R_f : 0 (metanol)

Massa molar (g/mol): 353,33 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 1,192 (MedChem Designer[©])

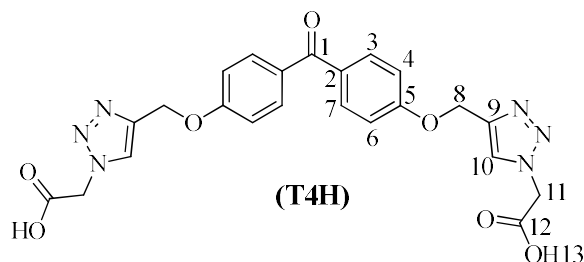
Faixa de fusão: 98,3 – 99,5 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3500-2300, 1742, 1585, 1537, 1446, 1328, 1255, 1164, 1063, 1004, 930, 851, 770 (**Figura 19**, Pág. 87).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 5,29 (s, 2H, H-11); 5,33 (s, 2H, H-8); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4', H-6'); 7,20 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-4, H-6); 7,71 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3', H-7'); 7,71 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3, H-7); 7,76 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4', H-6'); 8,28 (s, 1H, H-10); 10,4 (s, 1H, H-8') (**Figura 20**, Pág. 89).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 51,0 (C-11); 61,7 (C-8); 114,8 (C-4', C-6'); 115,6 (C-4, C-6); 126,7 (C-10); 128,8 (C-2'); 131,0 (C-2); 132,1 (C-3', C-7'); 132,7 (C-3, C-7); 142,6 (C-9); 161,6 (C-5); 162,1 (C-5'); 169,1 (C-12); 193,6 (C-1) (**Figura 21**, Pág. 90).

2,2'-(4,4'-(((carbonilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))bis(metileno))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-dil))diácido acético (**T4H**)



O composto **T4H** foi obtido com 70% de rendimento como um sólido a partir de **T4** (86 mg; 0,16 mmol).

Característica: sólido branco

CCD: R_f: 0 (metanol)

Massa molar (g/mol): 492,44 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 0,435 (MedChem Designer[©])

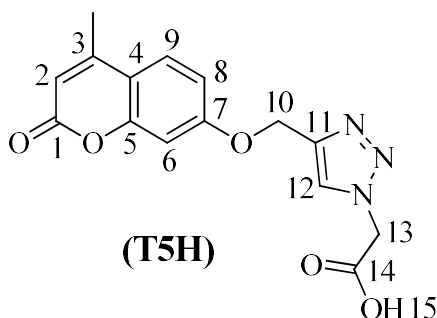
Faixa de fusão: 194,8 – 195,1 °C

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3500-2300, 1718, 1639, 1598, 1247, 1167 (**Figura 86**, Pág. 184).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 5,28 (s, 4H, H-11); 5,29 (s, 4H, H-8); 7,19 (d, 4H, J = 8,4 Hz, H-4, H-6); 7,71 (d, 4H, J = 8,4 Hz, H-3, H-7); 8,26 (s, 2H, H-10) (**Figura 87**, Pág. 185).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 51,0 (C-11); 61,8 (C-8); 115,0 (C-4, C-6); 126,7 (C-10); 130,7 (C-2); 132,3 (C-3, C-7); 142,6 (C-9); 161,2 (C-5); 169,0 (C-12); 193,6 (C-1) (**Figura 88**, Pág. 186).

2-(4-(((4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ácido acético (**T5H**)



O composto **T5H** foi obtido com 57% de rendimento como um sólido a partir de **T5** (117 mg; 0,34 mmol).

Característica: sólido bege claro

CCD: R_f: 0 (metanol)

Massa molar (g/mol): 315,28 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 0,332 (MedChem Designer[©])

Faixa de fusão: 110,5-111,2 °C; 110–112 °C (KUMARI *et al.*, 2015)

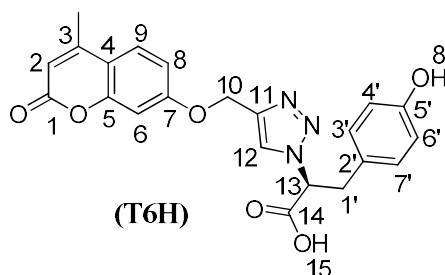
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3500-2800, 1688, 1617, 1608, 1241, 1150 (**Figura 89**, Pág. 187).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2,40 (d, 3H, $J = 1,2$ Hz, CH₃); 5,30 (s, 2H, H-13); 5,31 (s, 2H, H-10); 6,23 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-2); 7,05 (dd, 1H, $J_1 = 8,9$ Hz e $J_2 = 2,6$ Hz, H-8); 7,17 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, H-6); 7,70 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, H-9); 8,29 (s, 1H, H-12) (**Figura 90**, Pág. 188).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18,7 (CH₃); 51,2 (C-13); 62,0 (C-10); 102,0 (C-6); 111,7 (C-8); 113,1 (C-4); 113,9 (C-2); 126,9 (C-12); 127,0 (C-9); 129,3 (C-11); 153,9 (C-3); 155,1 (C-5); 161,5 (C-7); 162,2 (C-1); 169,1 (C-14) (**Figura 91**, Pág. 189).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO m/z [M+H]⁺: Calculado para C₁₅H₁₃N₃O₅: 316,0928; encontrado: 316,0907 (**Figura 92**, Pág. 190).

(*S*)-3-(4-hidróxifenil)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-il)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) ácido propiônico (**T6H**)



O composto **T6H** foi obtido com 98% de rendimento a partir de **T6** (74 mg; 0,16 mmol).

Característica: óleo marrom

CCD: R_f: 0,7 (metanol)

Massa molar (g/mol): 421,40 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 1,279 (MedChem Designer[©])

[α]_D^{25.5} -8,9 (*c* 0,9; CH₃OH)

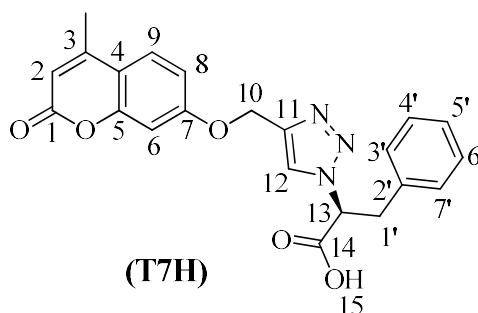
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3600-2800, 2954, 2923, 2853, 1717, 1612, 1148 (**Figura 93**, Pág. 191).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2,38 (d, 3H, *J* = 1,1 Hz, CH₃); 3,33-3,41 (m, 2H, H-1'); 5,21 (s, 2H, H-10); 5,60-5,65 (m, 1H, H-13); 6,49 (s, 1H, H-2); 6,51 (dd, 2H, *J*₁ = 8,8 Hz e *J*₂ = 2,4 Hz, H-4'/H-6'); 6,86 (dd, 2H, *J*₁ = 8,8 Hz e *J*₂ = 2,4 Hz, H-3'/H-7'); 7,00 (dd, 1H, *J*₁ = 8,9 Hz e *J*₂ = 2,5 Hz, H-8); 7,11 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, H-6); 7,65 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-9); 8,34 (sl, 1H, H-12); 9,25 (s, 1H, OH) (**Figura 94**, Pág. 192).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18,6 (CH₃); 36,4 (C-1'); 62,0 (C-10); 64,3 (C-13); 102,0 (C-6); 111,8 (C-2); 113,1 (C-8); 113,8 (C-4); 115,5 (C-4'/C-6'); 125,6 (C-12); 126,9 (C-9); 130,2 (C-2'/C-3'/C-7'); 142,0 (C-11); 153,9 (C-3); 155,1 (C-5); 156,5 (C-5'); 160,7 (C-7); 161,4 (C-1); 170,3 (C-14) (**Figura 95**, Pág. 193).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+H]⁺: Calculado para C₂₂H₁₉N₃O₆: 422,1347; encontrado: 422,1323 (**Figura 96**, Pág. 194).

(*S*)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-il)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-3-ácido
fenilpropiónico (**T7H**)



O composto **T7H** foi obtido com 98% de rendimento a partir de **T7** (101 mg; 0,23 mmol).

Característica: óleo marrom

CCD: R_f: 0,5 (metanol)

Massa molar (g/mol): 405,40 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 1,75 (MedChem Designer[©])

$[\alpha]_D^{25.5}$ -4,0 (*c* 1,0; CHCl₃)

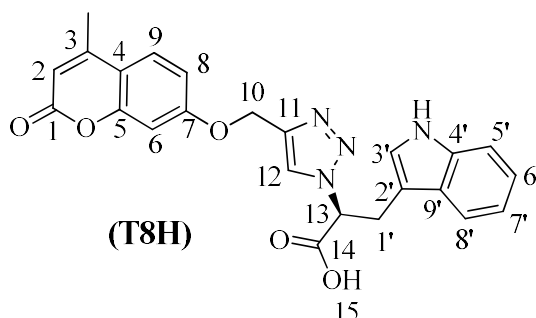
IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3300-2700, 3150, 2928, 1717, 1610, 1265, 1143, 1071 (**Figura 97**, Pág. 195).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2,37 (d, 3H, *J* = 1,0 Hz, CH₃); 3,42-3,55 (m, 2H, H-1'); 5,20 (d, 2H, *J* = 2,6 Hz, H-10); 5,73-5,78 (m, 1H, H-13); 6,21 (s, 1H, H-2); 6,97-7,01 (m, 1H, H-8); 7,07 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-6); 7,09-7,12 (m, 5H, H-3'/H-4'/H-5'/H-6'/H-7'); 7,65 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H-9); 8,35 (sl, 1H, H-12) (**Figura 98**, Pág. 196).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18,6 (CH₃); 37,0 (C-1'); 62,0 (C-10); 63,8 (C-13); 102,0 (C-6); 111,7 (C-8); 113,2 (C-2); 113,8 (C-4); 125,7 (C-12); 126,9 (C-5'); 127,1 (C-9); 128,7 (C-3'/C-7'); 129,2 (C-4'/C-6'); 136,6 (C-2'); 142,1 (C-11); 153,9 (C-3); 155,1 (C-5); 160,7 (C-7); 161,4 (C-1); 170,2 (C-14) (**Figura 99**, Pág. 197).

ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+H]⁺: Calculado para C₂₂H₁₉N₃O₅: 406,1397; encontrado: 406,1394 (**Figura 100**, Pág. 198).

(*S*)-3-(1*H*-indol-3-il)-2-(4-(((4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-il)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) ácido propiônico (**T8H**)



O composto **T8H** foi obtido com 87% de rendimento a partir de **T8** (85 mg; 0,18 mmol).

Característica: óleo marrom

CCD: R_f: 0,8 (metanol)

Massa molar (g/mol): 444,44 (ChemDraw Ultra 12.0[©])

MlogP: 2,315 (MedChem Designer[©])

$[\alpha]_D^{25.5}$ -11,4 (*c* 0,7; CH₃OH)

IV (ATR) $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3500-2700, 2924, 1716, 1696, 1606, 1266, 1141, 1070 (**Figura 101**, Pág. 199).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2,37 (d, 3H, *J* = 1,1 Hz, CH₃); 3,64-3,66 (m, 2H, H-1'); 5,19 (s, 2H, H-10); 5,69-5,72 (m, 1H, H-13); 6,21 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, H-2); 6,91 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, H-6); 6,94-6,96 (m, 1H, H-8); 7,01-7,03 (m, 2H, H-5'/ H-7'); 7,11 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, H-3'); 7,26-7,29 (m, 1H, H-6); 7,48 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-8'); 7,65 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-9); 8,40 (s, 1H, H-12); 10,81 (s, 1H, NH) (**Figura 102**, Pág. 200).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 19,7 (CH₃); 28,8 (C-1'); 63,0 (C-10); 64,5 (C-13); 102,7 (C-6); 109,6 (C-2'); 112,4 (C-8); 112,5 (C-5'); 113,7 (C-2); 114,5 (C-4); 119,0 (C-8'); 119,6 (C-7'); 122,1 (C-6'); 124,7 (C-3'); 126,1 (C-12); 127,5 (C-9); 127,7 (C-9'); 136,9 (C-4'); 142,5 (C-11); 154,3 (C-3); 155,5 (C-5); 161,0 (C-7); 161,8 (C-1); 170,8 (C-14) (**Figura 103**, Pág. 201).

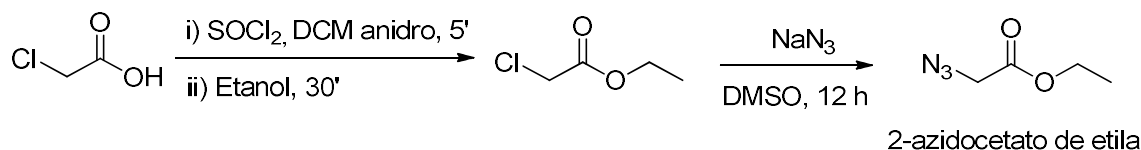
ESI-MS DE ALTA RESOLUÇÃO *m/z* [M+H]⁺: Calculado para C₂₄H₂₀N₄O₅: 445,1506; encontrado: 445,1504 (**Figura 104**, Pág. 202).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A azida orgânica 2-azidoacetato de etila (**Gli-N₃**) foi escolhida para a hibridização molecular com as benzofenonas e a 4-metilumbeliferona visando aumentar a solubilidade desses compostos, favorecendo os testes biológicos. O valor de MlogP, estipulado com base nos grupamentos presentes na azida, é baixo (-0,735), indicando a solubilidade em solventes polares.

A síntese da 2-azidoacetato de etila foi realizada usando 2-cloroacetato de etila, obtido por esterificação do ácido cloroacético (**Esquema 6**). A azida foi sintetizada por substituição nucleofílica bimolecular de segunda ordem (S_N2) entre a azida de sódio e o 2-cloroacetato de etila, usando DMSO como solvente polar aprótico (**Esquema 6**). A azida foi obtida com rendimento de 74%, correspondente aos encontrados na literatura (CHING *et al.*, 2015; WEIDNER *et al.*, 2015).

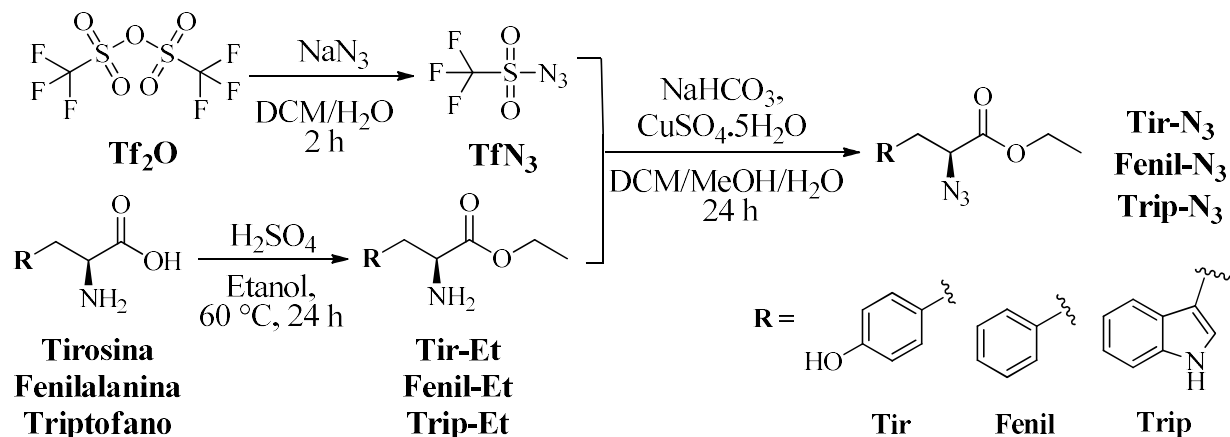
Esquema 6 – Etapas para obtenção da 2-azidoacetato de etila.



Fonte: autoria própria.

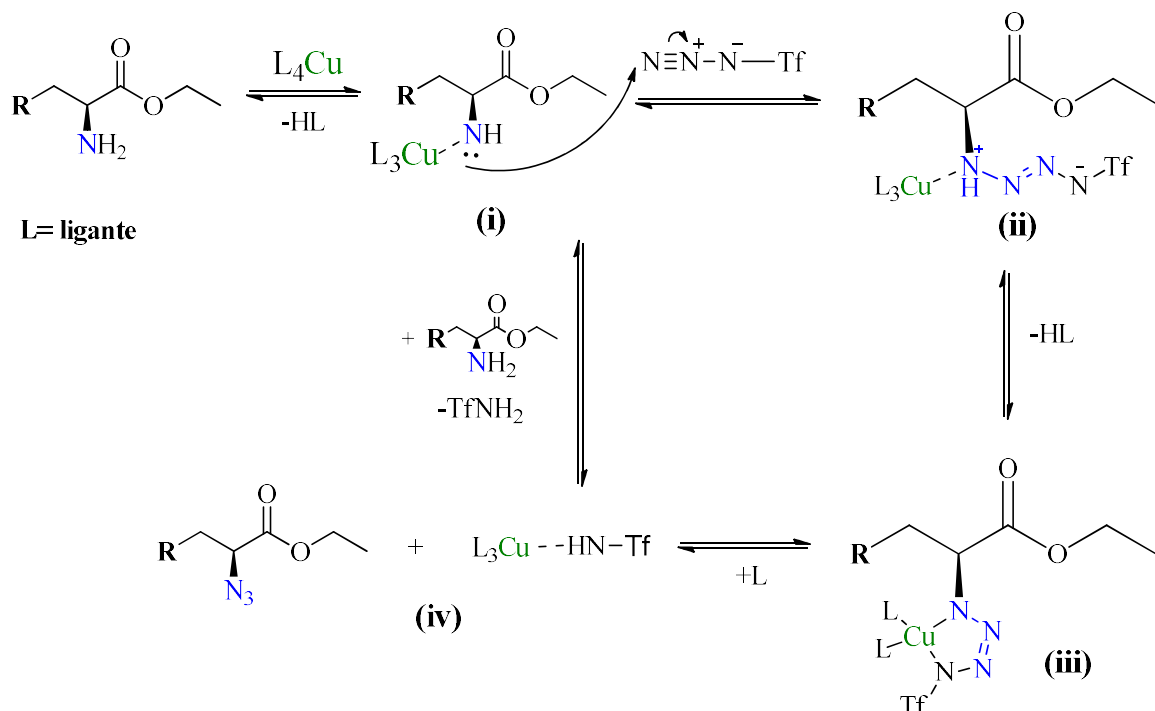
Três azidas adicionais, derivadas dos aminoácidos aromáticos tirosina, fenilalanina e triptofano foram sintetizadas (**Esquema 7**). Os aminoácidos foram, inicialmente, acetilados e após esterificação, os grupamentos amino foram convertidos em grupos azidas. Para isso, produziu-se *in situ* a trifluorometanosulfonil azida a partir do anidrido de trifluorometanossulfonil. A TfN₃ foi usada apenas em solução (VASELLA *et al.*, 1991) e atuou como grupo transferidor de diazo para obter as azidas **Tir-N₃**, **Fenil-N₃** e **Trip-N₃** (ROBILLARD, MARC STEFAN; CRUELL, 2007). O mecanismo para esta etapa (**Esquema 8**) prossegue com a retenção da configuração no carbono contendo o grupo amina do aminoácido pela interconversão amino-azida (PANDIAKUMAR; SARMA; SAMUELSON, 2014). Em meio básico, o grupamento amina dos aminoácidos esterificados complexa-se ao catalisador de cobre, formando o composto **(i)**. Posteriormente, há o ataque nucleofílico da amina à TfN₃, altamente eletrofílica, seguida de desprotonação para formar o intermediário tetrazeno estabilizado por cobre **(iii)**. A decomposição desse intermediário origina os aminoácidos contendo grupamentos azida.

Esquema 7 – Etapas para obtenção das azidas orgânicas provenientes dos aminoácidos tirosina, fenilalanina e triptofano.



Fonte: autoria própria.

Esquema 8 – Mecanismo proposto para a transferência de grupamento diazo catalisada por cobre.



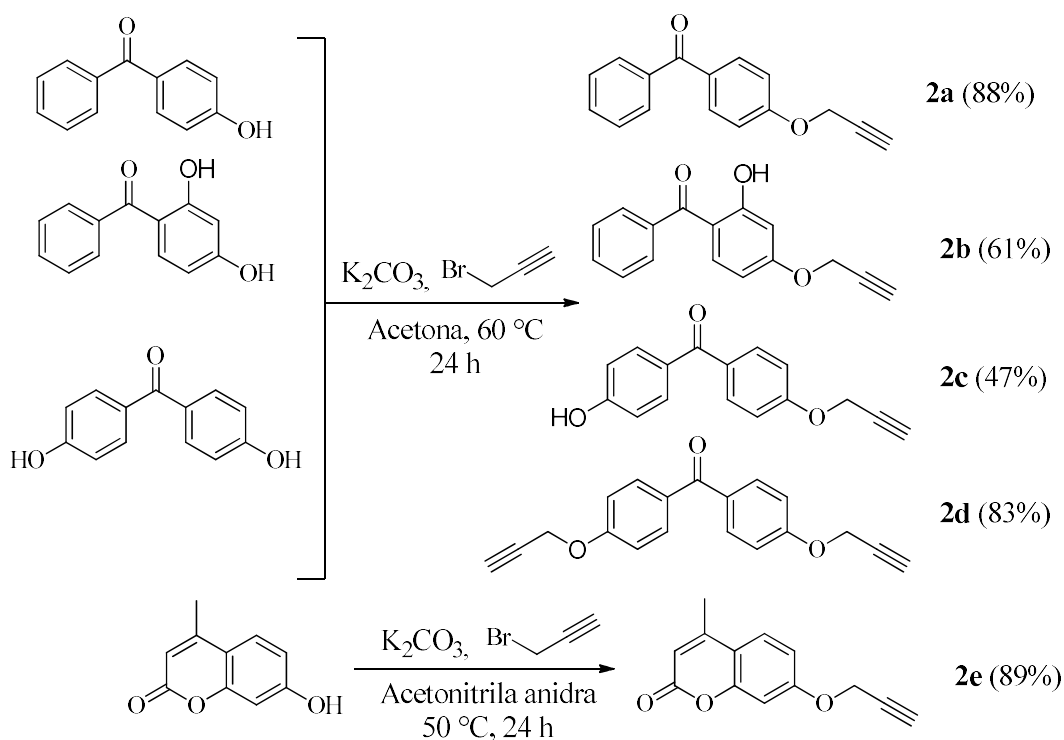
Fonte: PANDIAKUMAR; SARMA; SAMUELSON, 2014, modificado.

As azidas **Tir-N₃**, **Fenil-N₃** e **Trip-N₃** foram escolhidas para a hibridização molecular com 4-metilumbeliferona, visando aumentar a atividade do núcleo cumarínico frente a alvos

biológicos, principalmente a acetilcolinesterase. Portanto, essas azidas não foram utilizadas para hibridização com os demais derivados propargílicos.

Os compostos propargílicos foram obtidos de benzofenonas (**2a** a **2d**) e da 4-metilumbeliferona (**2e**) para a formação dos triazóis (**Esquema 9**). Os derivados propargílicos **2b** e **2c** foram submetidos à coluna cromatográfica em sílica-gel (230-400 mesh) para facilitar a purificação. Essa malha foi escolhida por diminuir o fluxo de passagem de solvente pela coluna e expandir a superfície de contato, aumentando o número de interações entre os compostos e a fase estacionária, permitindo melhor separação. Tanto **2c** quanto **2d** foram produzidos a partir da 4,4'-di-hidróxibenzofenona, modificando apenas a equivalência de K_2CO_3 em relação à benzofenona. Em menor quantidade da base houve uma menor probabilidade de formação do íon fenolato nas duas posições, resultando no derivado **2c**. O derivado **2e** foi sintetizado usando tanto acetona quanto acetonitrila anidra, mas maiores rendimentos foram obtidos quando o último solvente foi utilizado. Todos derivados foram caracterizados por técnicas de IV e RMN de 1H e de ^{13}C .

Esquema 9 – Etapas para obtenção dos compostos propargílicos derivados de benzofenonas hidroxiladas e da 4-metilumbeliferona.



Fonte: autoria própria.

O composto **2c** foi escolhido como modelo para identificação dos derivados propargílicos. Como a 4,4'-di-hidróxibenzofenona apresenta duas hidroxilas que podem reagir na mesma proporção, a obtenção do produto propargilado em apenas uma posição (**2c**) é dificultado. Com a finalidade de sintetizar **2c** foram testadas três metodologias, cujas condições reacionais e rendimentos obtidos são apresentados na **Tabela 1**. Todas as condições avaliadas tiveram em comum a temperatura utilizada (50 °C) e acetona como solvente. A 4,4'-di-hidróxibenzofenona não foi totalmente consumida em nenhum dos métodos. Na primeira metodologia (**Método 1**), a reação foi conduzida por 14 h usando K₂CO₃ como base (SCHERPENZEEL *et al.*, 2010). Nesse caso, baixo rendimento foi obtido. O **Método 2** foi realizado conforme o método anterior com a modificação do tempo reacional para 24 h. O produto contendo as duas propargilas foi obtido com 28% de rendimento e **2c** com 47% de rendimento. Apesar do produto de interesse ter sido produzido majoritariamente, outra metodologia foi testada almejando-se aumentar a porcentagem de formação. No **método 3** o tempo reacional foi mantido igual ao método 2, porém foi utilizado acetato de sódio. A utilização de uma base mais fraca do que o carbonato de potássio, na mesma proporção, diminuiria a probabilidade de formação do íon fenolato nas duas posições, favorecendo a formação do produto de interesse. Contudo, embora a formação do produto indesejado não tenha sido observada, a benzofenona quase não reagiu, obtendo-se apenas 3,7% de rendimento.

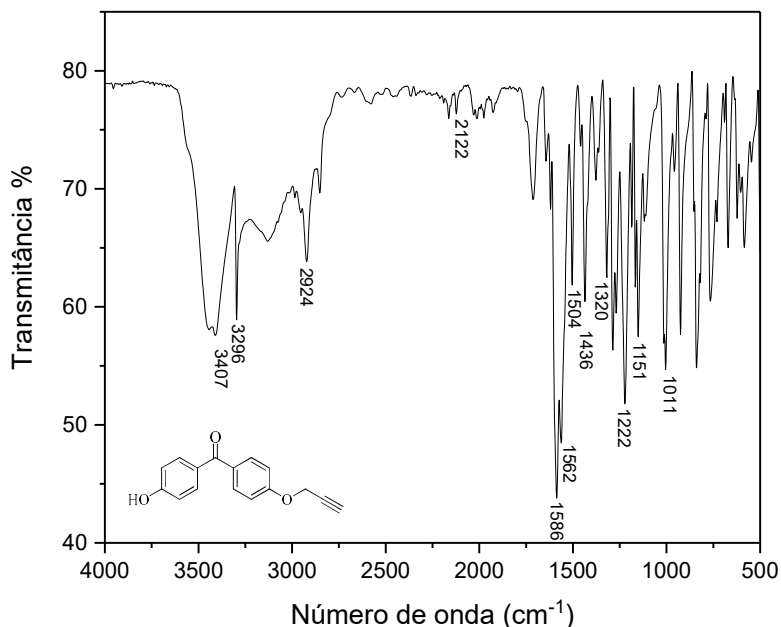
Tabela 1 – Modificações nas metodologias testadas para síntese do alquino terminal **2c**.

Método	Base	Tempo reacional (h)	Rendimento (%)
1	K ₂ CO ₃	14	9,4
2	K ₂ CO ₃	24	47
3	CH ₃ COONa	24	3,7

O espectro no Infravermelho do composto **2c** (**Figura 11**) apresenta banda larga em 3408 cm⁻¹ correspondendo ao estiramento da ligação O-H de fenol fazendo ligação de hidrogênio intermolecular. As bandas em 3296 e 2122 cm⁻¹ são referentes aos estiramentos da ligação C-H e C≡C de alquinos terminais, respectivamente, confirmando a propargilação na molécula. A banda em 1586 cm⁻¹ é referente ao estiramento da ligação C=O de cetonas. O efeito de deslocalização de elétrons provenientes dos dois anéis aromáticos vizinhos à cetona diminuem a frequência do estiramento da ligação C=O (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2015). Os estiramentos das ligações C-C de aromáticos aparecem nos números de

ondas 1562, 1504, 1436 e 1320 cm^{-1} . As bandas em 1222 e 1151 cm^{-1} referem-se ao estiramento vC-O-C de éteres e fenóis, respectivamente.

Figura 11 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **2c**.



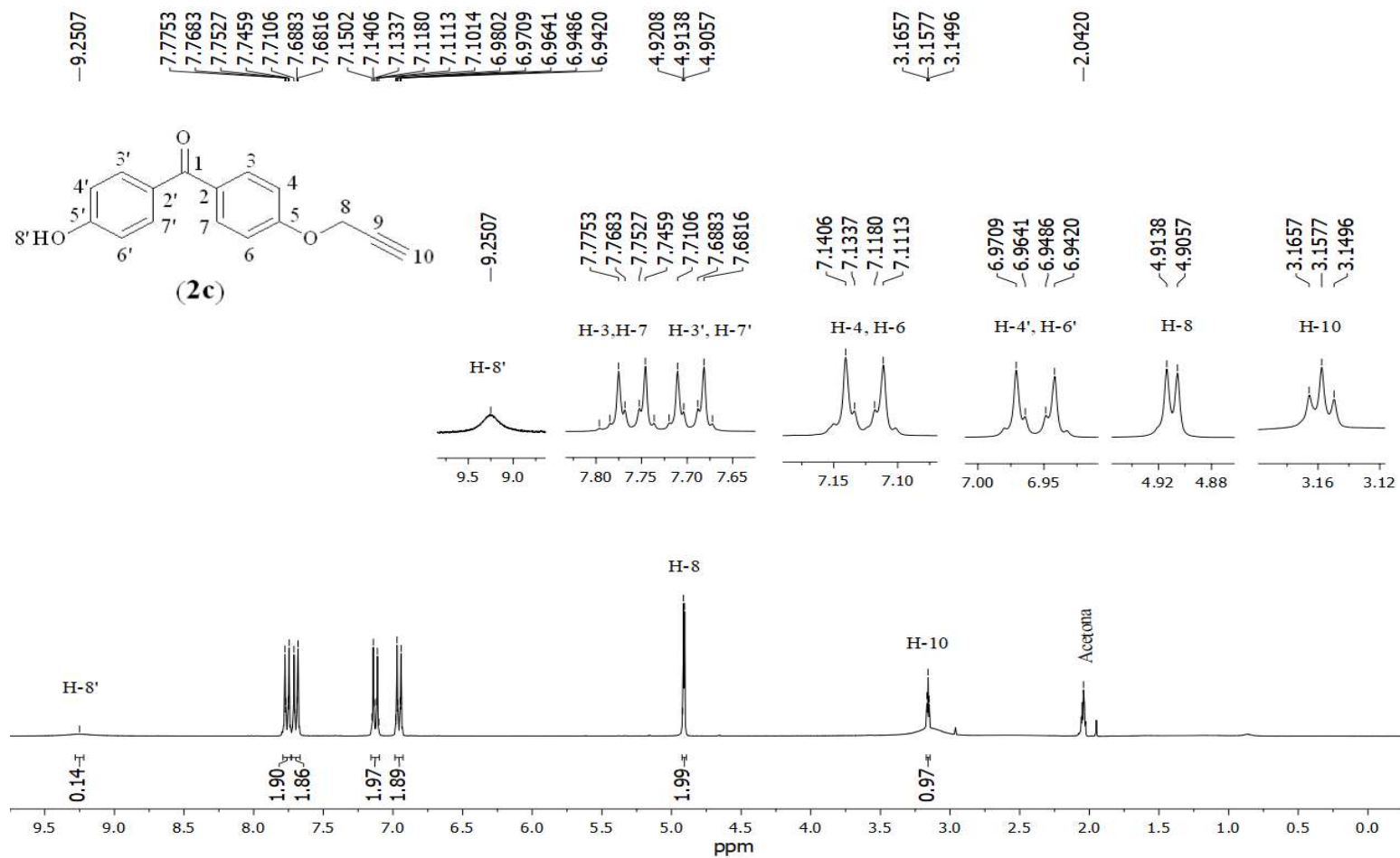
Fonte: autoria própria.

No espectro de RMN de ^1H do composto **2c** (**Figura 12**), o sinal do hidrogênio mais blindado, H-10, aparece como um tripleto de deslocamento químico igual a 3,16 ppm e integrado para um hidrogênio, com $J = 2,4$ Hz. Os valores de deslocamento químico e constante de acoplamento correspondem aos encontrados na literatura para alcinos terminais, 2 a 3 ppm (PAVIA *et al.*, 2010) e $J = 2,4$ Hz (PRETSCH; BUHLMANN; BADERTSCHER, 2009), respectivamente. Em 4,91 ppm, tem-se um duplete ($J = 2,4$ Hz) integrado para dois hidrogênios, correspondendo a H-8. O valor idêntico para as constantes de acoplamento supracitadas confirmam o acoplamento entre H-8 e H-10, acoplamento 4J cujo valor deve estar entre 2 e 3 Hz. Os hidrogênios aromáticos aparecem em deslocamentos químicos entre 7 e 8 ppm devido ao efeito combinado de hibridização e anisotropia inerentes aos anéis aromáticos. Os hidrogênios H-4'/ H-6' e H-4/H-6 são os mais blindados, uma vez que estão em *orto* em relação à hidroxila e ao éter, respectivamente. Tais hidrogênios correspondem aos multipletos, integrados para dois hidrogênios cada, e deslocamentos químicos respectivamente iguais a 6,97 e 7,12 ppm. Os hidrogênios H-3, H-7, H-3' e H-7', α -carbonílicos, sofrem um efeito combinado entre a eletronegatividade advinda do éter e a capacidade retiradora de elétrons da carbonila e, por isso, são mais desblindados. O

hidrogênio fenólico H-8' corresponde à pequena banda alargada, mais desblindada do espectro, com deslocamento químico igual a 9,25 ppm.

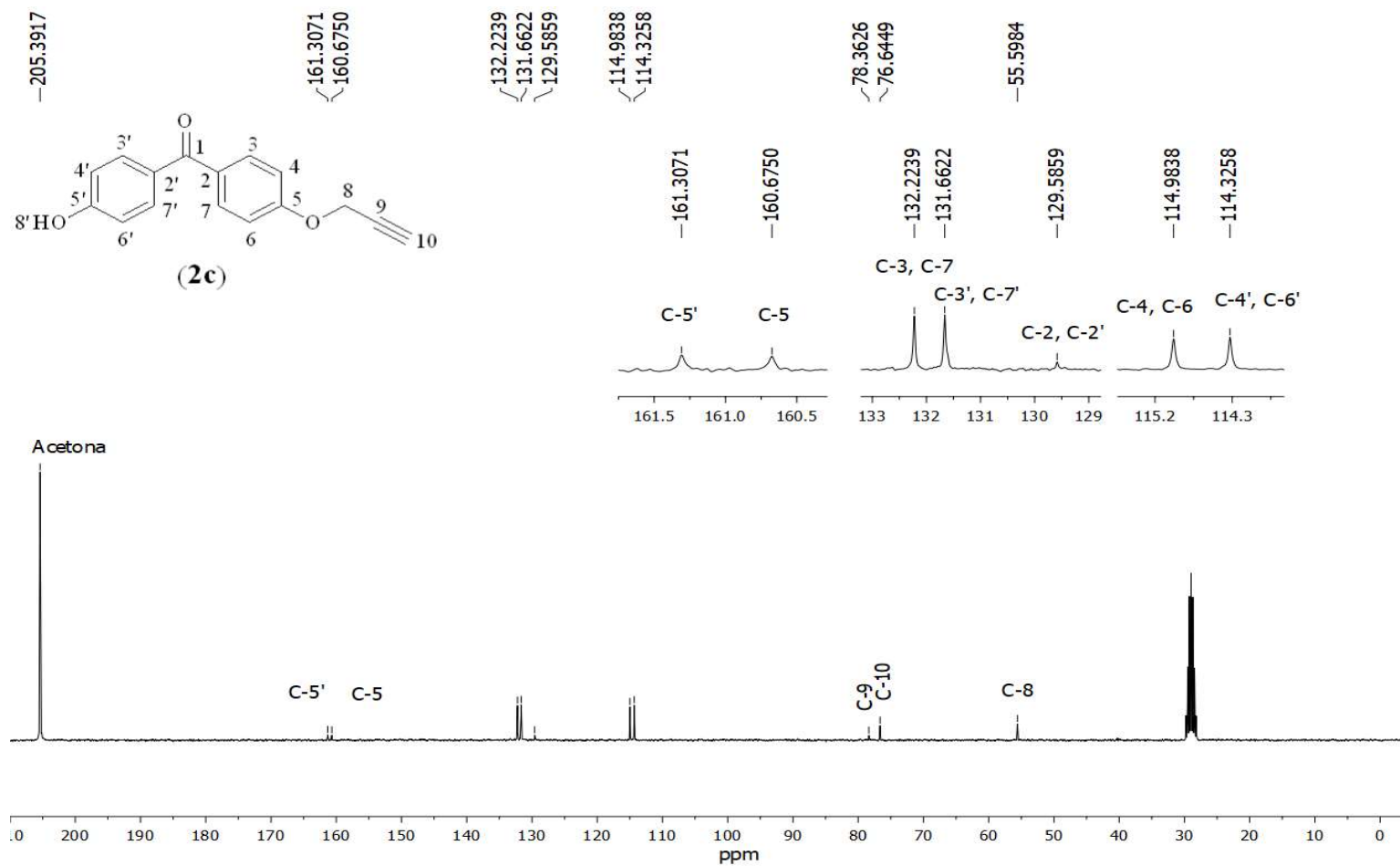
No espectro de RMN de ^{13}C do derivado **2c** (**Figura 13**), o carbono mais desblindado, em 205,5 ppm, é referente ao carbono carbonílico. Os carbonos metilênico (C-8) e acetilênico (C-10) são atribuídos aos sinais em 55,6 e 76,6 ppm. Entre os carbonos aromáticos, C-5 e C-5' estão diretamente ligados ao éter e a hidroxila, respectivamente, apresentando deslocamentos iguais a 160,7 e 161,3 ppm, respectivamente.

Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) do composto **2c**.



Fonte: autoria própria.

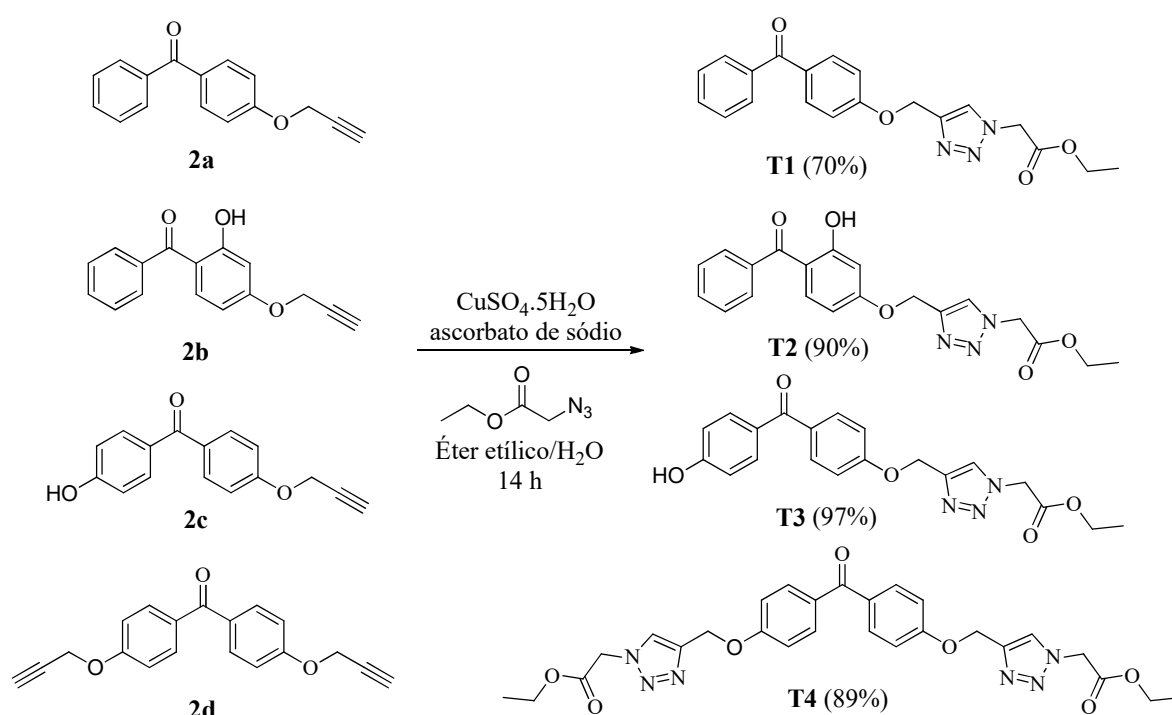
Figura 13 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) do composto **2c**.



Fonte: autoria própria.

Inicialmente, foram sintetizados os compostos triazólicos, apresentando ésteres em suas estruturas, entre a azida orgânica 2-azidoacetato de etila e as propargilas **2a** a **2e** via reação *click* catalisada por cobre (**Esquema 10** e **Esquema 11**). Foram sintetizados cinco derivados triazólicos (**T1** a **T5**) com rendimentos variando entre 70 e 97%. Os valores de MlogP variaram entre 2,16 e 0,825 e foram inferiores aos precursores (dados não mostrados), indicando aumento de solubilidade.

Esquema 10 – Obtenção dos compostos triazólicos provenientes de benzofenonas propargiladas.



Fonte: autoria própria.

O derivado propargílico **2e** foi utilizado para produzir mais três triazóis esterificados via reação com azidas provenientes dos aminoácidos aromáticos tirosina, fenilalanina e triptofano (**Esquema 11**).

Os aminoácidos aromáticos foram escolhidos para ancorar ao núcleo cumarínico via triazol devido à similaridade estrutural com o composto 7-({1-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metoxi)-4-metil-2*H*-cro-men-2-ona (**T9**, **Figura 14**), reportado anteriormente por nosso grupo de pesquisa como inibidor de AChE (BOUSADA *et al.*, 2020). O composto **T9** é derivado da hibridação molecular entre o alquino proveniente da 4-metilumbeliferona e a azida do tirosol, biofenol que apresenta amplo espectro de bioatividades (BOUSADA *et al.*, 2020).

Esquema 11 – Obtenção dos compostos triazólicos via reação *click* entre azidas de aminoácidos e 4-metilumbeliferona propargilada.

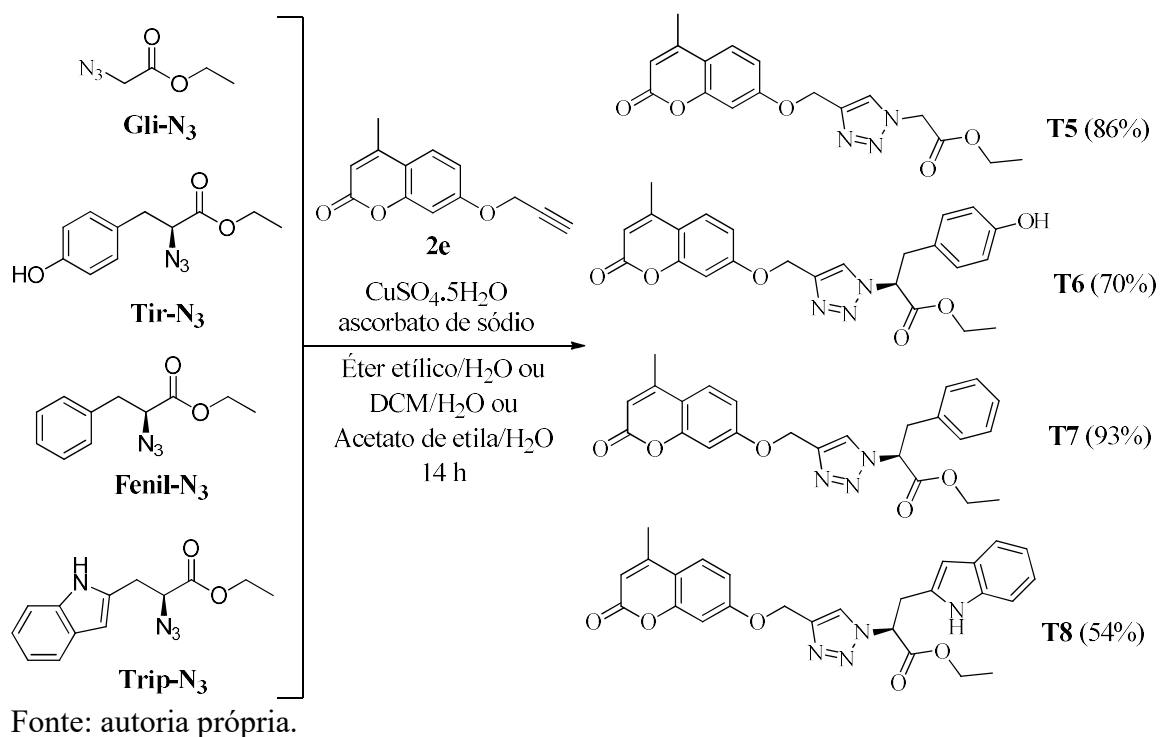
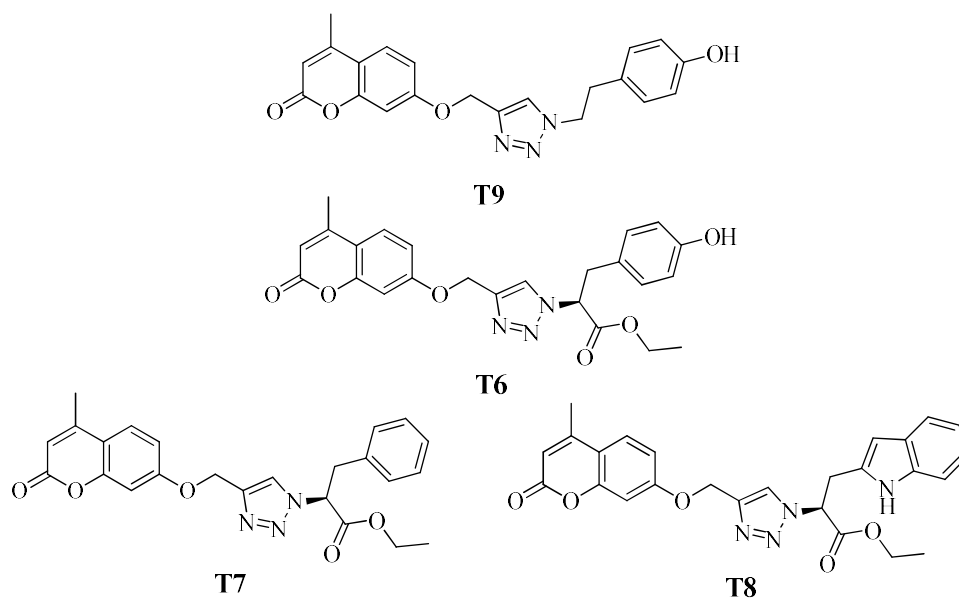


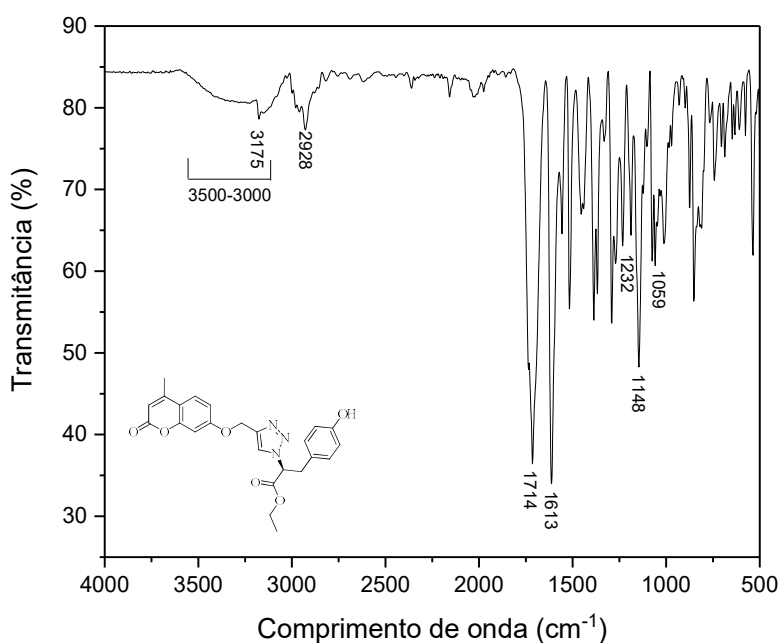
Figura 14 – Comparação entre estruturas químicas dos compostos triazólicos T6, T7 e T8 com T9.



Os triazóis foram caracterizados principalmente pelas técnicas de RMN de ^1H e de ^{13}C . O composto T6 foi escolhido como modelo para identificação dos derivados triazólicos.

A **Figura 15** apresenta o espectro no Infravermelho para o composto **T6**, derivado triazólico a partir da propargila **2e**. A banda larga entre 3500 e 3000 cm^{-1} é relativa ao estiramento da ligação O-H de fenol fazendo ligação de hidrogênio. No comprimento de ligação igual a 3175 cm^{-1} encontra-se a banda de estiramento da ligação C-H de aromáticos. A banda em 1714 é referente aos estiramentos das ligações C=O dos ésteres. No número de onda igual a 1613 cm^{-1} observa-se a banda de estiramento da ligação N=N do anel triazólico. Em 1232 cm^{-1} observa-se as bandas referentes ao estiramento C-O de ésteres e éteres. A banda de estiramento em 1059 cm^{-1} corresponde ao estiramento O-C-C de ésteres. A ausência das bandas em 3302 e 2140 cm^{-1} , existentes no espectro de IV de **2e** (**Figura 47**, Pág. 142), indicam a substituição do alquino terminal, comprovando a ocorrência da reação.

Figura 15 – Espectro no Infravermelho (ATR) do composto **T6**.



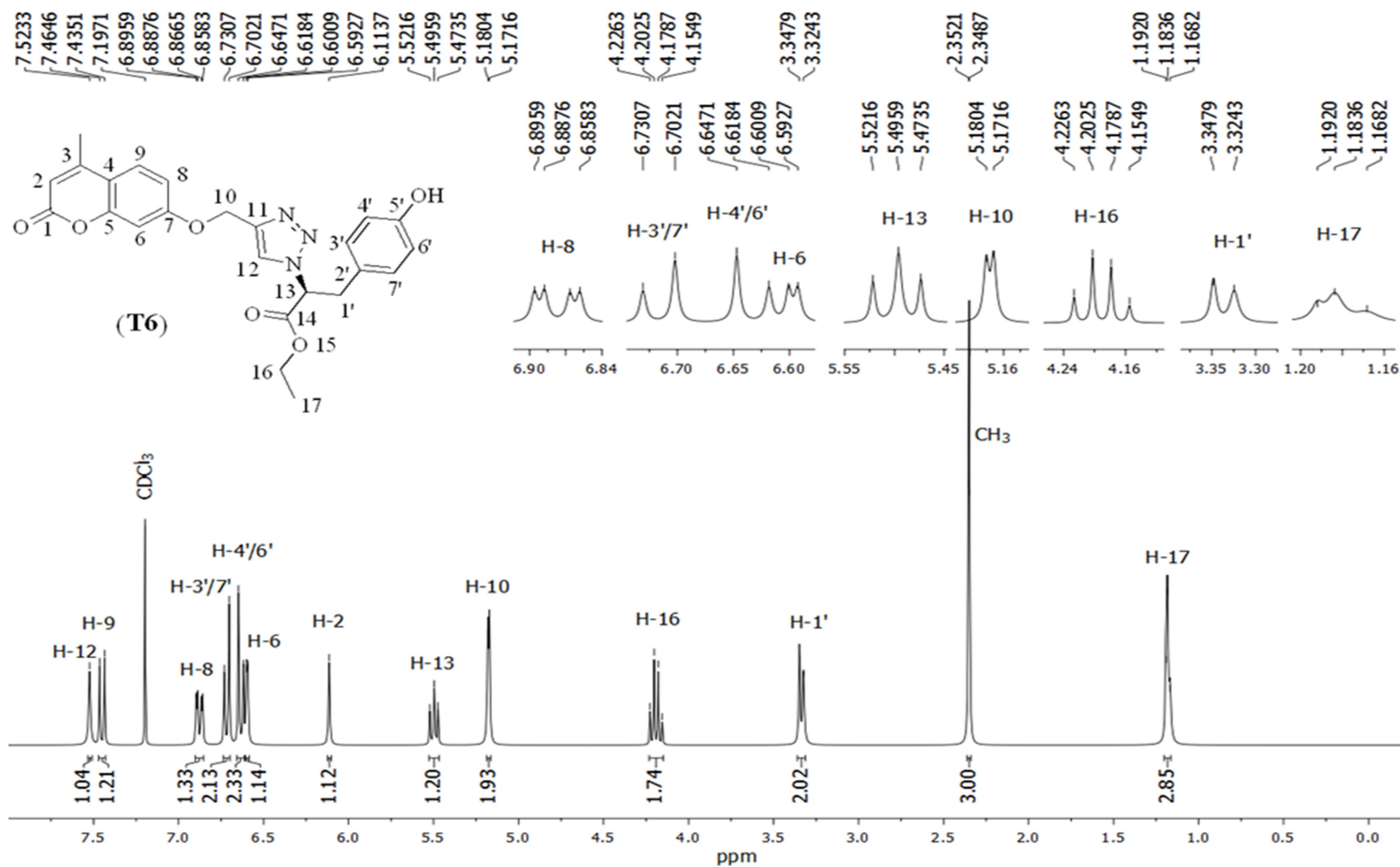
No espectro de RMN de ^1H do composto **T6** (**Figura 16**), o tripleto com deslocamento químico igual a 1,18 ppm, integrado para três hidrogênios, corresponde aos hidrogênios H-17. Nos deslocamentos químicos iguais a 2,35 e 3,33 ppm aparecem um simpleto integrado para três hidrogênios e um duplete integrado para dois hidrogênios, respectivamente, correspondendo ao CH_3 e H-1' ($J = 7,2$ Hz). Já o quarteto ($J = 7,0$ Hz) em 4,19 ppm e integrado para dois hidrogênios corresponde a H-16. O duplete com deslocamento químico igual a 5,18 ($J = 2,6$ Hz), integrado para dois hidrogênios, corresponde aos hidrogênios

alílicos H-10. O H-13 aparece como um tripleto em 5,49 ppm e com J igual a 7,2 Hz, comprovando o acoplamento com os hidrogênios H-1'. O H-10 e o H-13 são desblindados tanto pelos heteroátomos quanto pelos carbonos com hibridização sp^2 vizinhos a cada um deles. O hidrogênio vinílico H-2 é referente ao simpleto em 6,11 ppm, integrado para um hidrogênio. Na porção aromática, tem-se H-6 e H-4'/H-6' com menores deslocamentos devido ao efeito de blindagem pela deslocalização de elétrons do éter e da hidroxila, respectivamente. Os sinais destes hidrogênios aparecem como dupletos integrados para um e dois hidrogênios, respectivamente, com deslocamentos químicos de 6,60 ppm ($J = 2,5$ Hz) e 6,63 ppm ($J = 8,6$ Hz). Os demais hidrogênios aromáticos provenientes da tirosina, H-3'/H7', correspondem ao duplete em 6,72 ppm e com constante de acoplamento igual ao calculado para H-4'/H-6'. O H-8 também sofre o efeito de blindagem pela posição orto ao éter e aparece como um duplo duplete em 6,88 ppm com $J_1 = 8,8$ Hz e $J_2 = 2,5$ Hz. O hidrogênio aromático H-9 é referente ao duplete com $J_1 = 8,8$ Hz em 7,45 ppm. As constantes de acoplamento calculadas para H-8 comprovam seu acoplamento com H-9 e H-6. O simpleto com deslocamento químico igual a 7,52 ppm e integrado para um hidrogênio é referente ao hidrogênio ligado ao carbono do anel triazólico H-12. Usualmente, os hidrogênios vinílicos apresentam δ entre 4,5 e 6,5 ppm, uma vez que são desblindados pela anisotropia da dupla (PAVIA *et al.*, 2010). Entretanto, o H-12 aparece ainda mais desblindado devido à diminuição de densidade eletrônica pela deslocalização eletrônica no anel triazólico.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **T6** (Figura 17), os carbonos metilênicos CH_3 , C-17, C-1' e C-16 aparecem em 14,1, 18,8, 29,7 e 62,5 ppm, respectivamente. O C-16 e o C-1' são mais desblindados devido ao efeito de deslocalização de elétrons do éster e do anel aromático, respectivamente. O C-10 e o C-13 aparecem em 62,6 e 64,3 ppm. Dentre os carbonos aromáticos, C-5 e C-5' e C-7 são os mais desblindado, pois estes carbonos estão ligados diretamente ao oxigênio e sofrem efeito pronunciado da deslocalização eletrônica. Os sinais com deslocamento químicos iguais a 162,1 e 168,2 ppm são referentes aos carbonos carbonílicos do éster cíclico e do éster alifático, respectivamente.

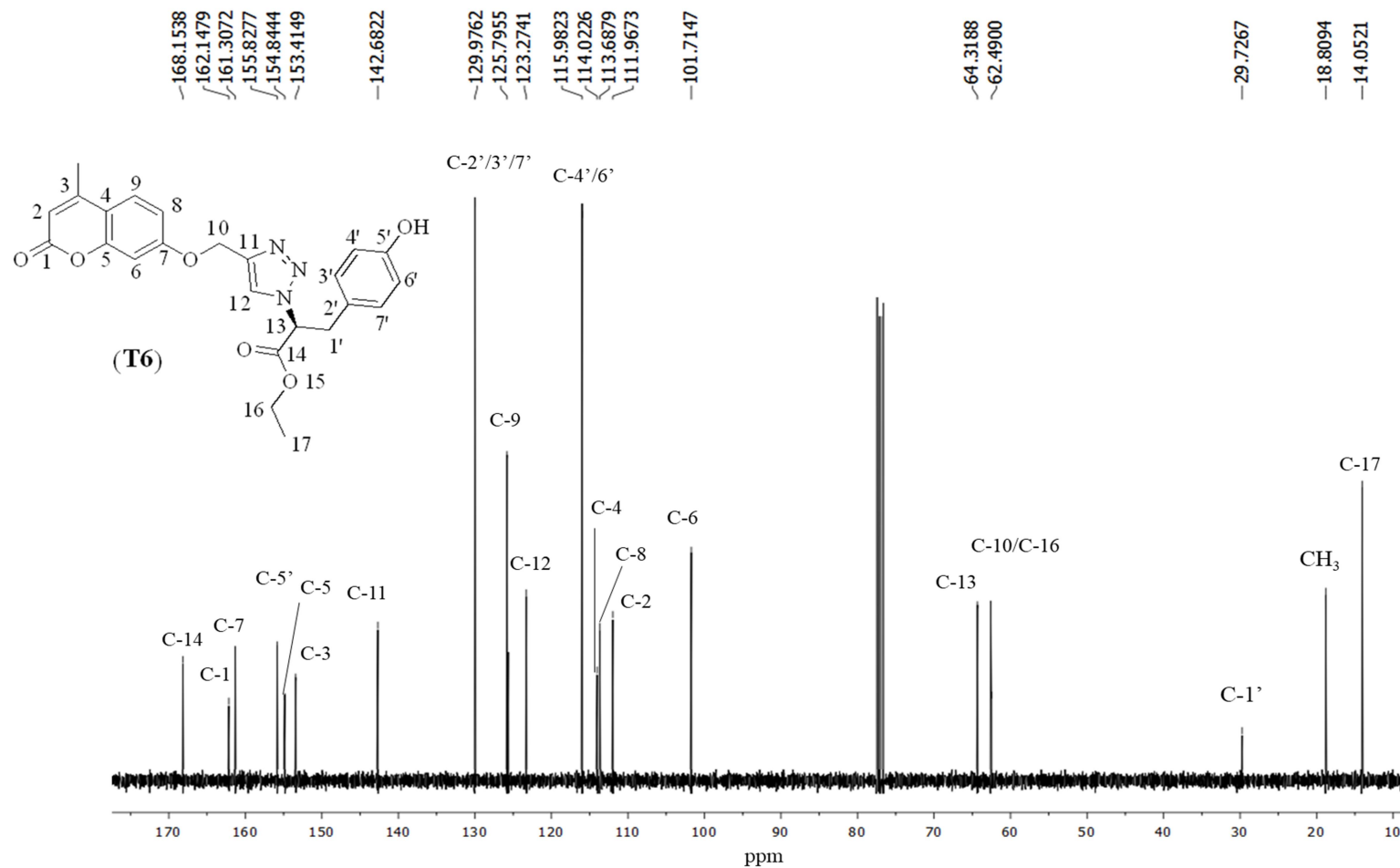
Além do RMN de ^1H e de ^{13}C , o experimento *Heteronuclear Single Quantum Correlation* (HSQC) foi realizado para o derivado **T6** (Figura 18). Esse espectro correlaciona núcleos de ^{13}C - ^1H ligados e permite reforçar as atribuições conferidas.

Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto triazólico T6.



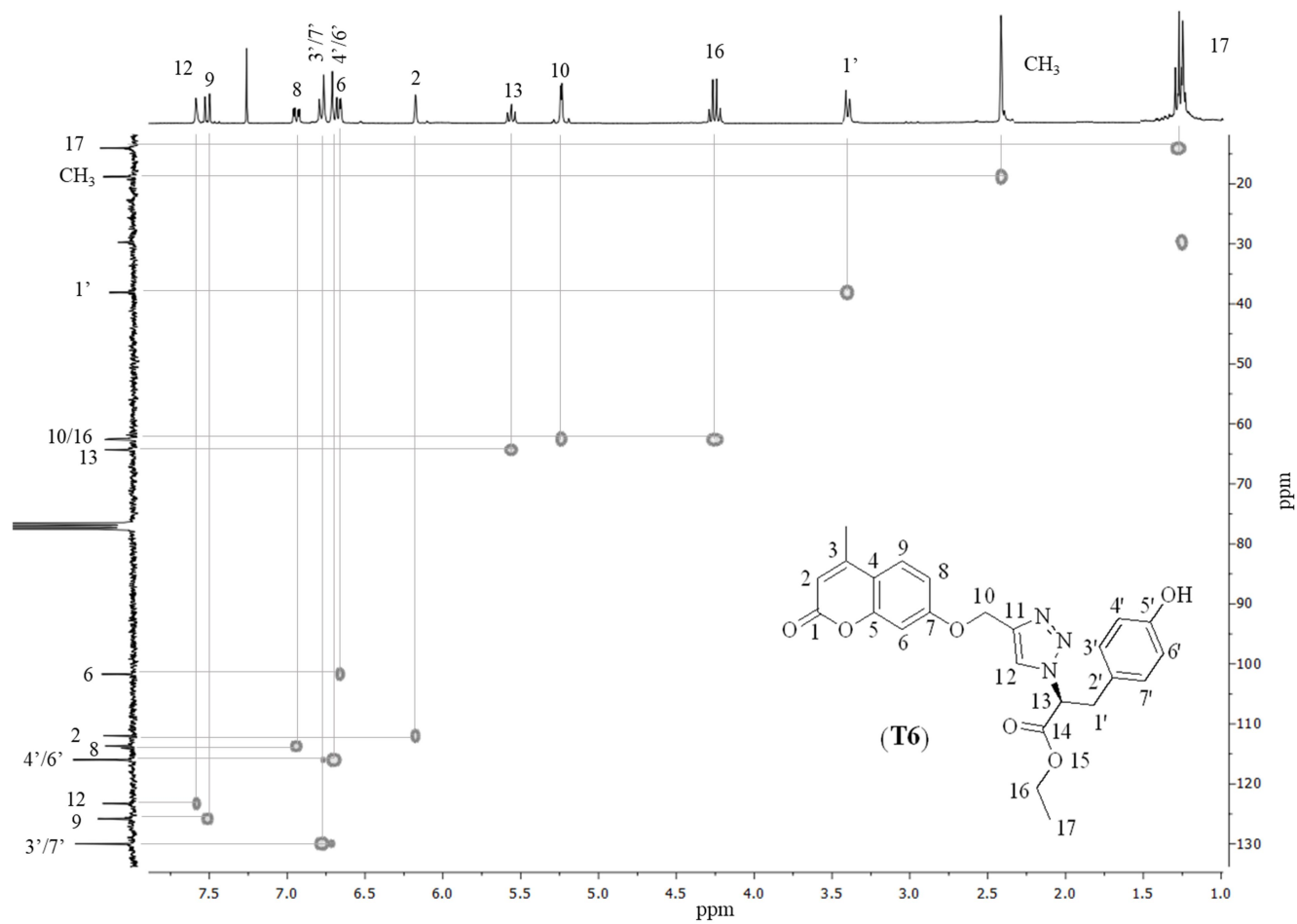
Fonte: autoria própria.

Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto triazólico T6.



Fonte: autoria própria.

Figura 18 – Espectro HSQC para o composto triazólico T6.



Fonte: autoria própria.

Após a obtenção dos compostos **T1** a **T8**, todos os triazóis foram submetidos a hidrólises básicas afim de se obter os derivados **T1H** a **T8H**, contendo ácidos carboxílicos (**Esquema 12**). Esses derivados triazólicos são interessantes pois além de apresentarem menores valores de MlogP se comparado aos compostos esterificados, possuem parte semelhante aos aminoácido glicina (**T1H** a **T5H**), tirosina (**T6H**), fenilalanina (**T7H**) e triptofano (**T8H**), moléculas biologicamente ativas. Almeja-se menores valores de MlogP para aumentar a solubilidades dos compostos, uma vez que a maioria dos ensaios biológicos são realizados em solventes polares como a água, o metanol e o etanol. Os derivados contendo grupamento ácido carboxílico apresentaram MlogP estimados entre 2,315 e 0,332, menores do que os triazóis esterificados.

Esquema 12 – Etapas para obtenção dos derivados triazólicos hidrolisados.

