

MICHELLE PEIXOTO RODRIGUES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE BIOATIVIDADES DE DERIVADOS DO
ÁCIDO CINÂMICO CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS-BRASIL
2015

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

T

R696s
2015

Rodrigues, Michelle Peixoto, 1990-
Síntese e avaliação de bioatividades de derivados do ácido
cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico / Michelle Peixoto
Rodrigues. – Viçosa, MG, 2015.
xviii, 259f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Robson Ricardo Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. 3. Compostos
heterociclos. 4. Ácido cinâmico. 5. Reações químicas.
6. Leishmaniose. 7. Câncer. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-graduação em
Agroquímica. II. Título.

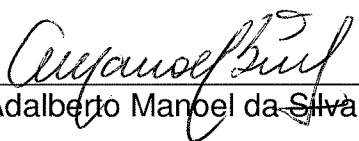
CDD 22. ed. 547.59

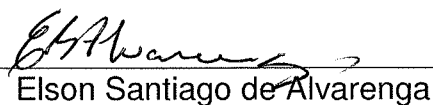
MICHELLE PEIXOTO RODRIGUES

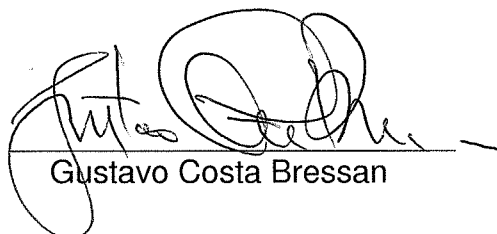
**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE BIOATIVIDADES DE DERIVADOS DO
ÁCIDO CINÂMICO CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO**

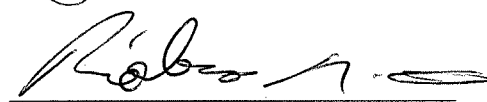
Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para a obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 28 de julho de 2015.


Adalberto Manoel da Silva


Elson Santiago de Alvarenga


Gustavo Costa Bressan


Róbson Ricardo Teixeira
(Orientador)

Dedico essa dissertação aos meus queridos pais, Carlos e Waldeth.

Ao meu irmão Marco Túlio.

A toda minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por toda a proteção e força.

À Virgem Maria, minha mãe e fiel intercessora, por todo amparo e consolo.

Ao meu querido e sensacional orientador Róbson Ricardo Teixeira, pela amizade, carinho, incentivo, entusiasmo, dedicação, pelos inúmeros ensinamentos, por toda a confiança e por me mostrar a beleza, eficácia e elegância da química orgânica sintética.

Ao Adalberto Manoel da Silva agradeço a generosidade, atenção, paciência e por todos os ensinamentos. Tenho certeza que o sucesso deste trabalho só foi possível por toda a contribuição deste excelente doutor.

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

Aos meus amados e preciosos pais, Carlos e Waldeth, e ao meu grande amigo e irmão Marco Túlio, por todo o incentivo, cuidado, amor, por todos os lanches e almoços entregues no DEQ e todas as caronas oferecidas quando já era muito tarde para voltar para casa.

Ao excelente e querido cardiologista Fabrício Costa Bandeira, por todos esses anos de enorme dedicação a minha saúde, por toda a atenção, cuidado e paciência.

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

Às amigas Maria Cecília, Deborah, Lívia, Poliana, Ângela, Dayana, Eugênia e Thaís por todo o incentivo, pelas risadas, por fazerem desses anos de mestrado momentos de grande felicidade e por me mostrarem o lado bom de tudo, mesmo diante de grandes problemas.

Aos meus avós Maria, Custódio e Nair por todo o amor, cuidado e carinho, vocês vivem para sempre em meu coração.

À família Peixoto, tias (os) e primas (os), por todo o carinho, preocupação e união.

Aos técnicos José Luiz e Cristiane, pela colaboração e fornecimento dos espectros adquiridos neste trabalho.

Ao gastroenterologista Flávio Augusto Barros Gilberti, por toda a atenção, amizade, carinho e dedicação ao meu caso.

Aos colegas e amigos do LAB 428 e do departamento de química, especialmente aos colegas do grupo do professor Róbson: Wagner, Marcus, Lucas, Ana Paula, Francielle e Clarice.

Ao professor Gustavo Costa Bressan e ao seu grupo de pesquisa pela realização dos ensaios de citotoxicidade.

Ao Pós-Doc Ramon de Freitas Santos pela realização do ensaio leishmanicida.

À Paróquia de São João Batista, aos padres e a toda a comunidade.

E por fim, agradeço as pessoas boas e puras de coração, que eu não conheço e muitas delas também não me conhecem apenas sabem da minha história, e mesmo assim me colocaram em suas orações ajudando a superar muitos momentos difíceis.

BIOGRAFIA

Michelle Peixoto Rodrigues, filha de Carlos Antonio Rodrigues e Waldeth Peixoto Rodrigues, nasceu em Viçosa, Minas Gerais, em 15 de janeiro de 1990.

Em 2008 ingressou na Universidade Federal de Viçosa (UFV), onde concluiu o curso de Bacharelado e Licenciatura em Química em julho de 2013.

Em agosto de 2013 ingressou no Departamento de Química (DEQ) da UFV para o curso de Pós-Graduação *stricto sensu* em Agroquímica, tendo como área de concentração Síntese de Agroquímicos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
ANEXO	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii

CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO	1
1.1 - PRODUTOS NATURAIS NA DESCOBERTA DE NOVOS FÁRMACOS	1
1.2 - ÁCIDO CINÂMICO E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS	4
1.3 - COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E 1,2,3-TRIAZÓIS	7
1.4 - OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	11
1.5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15

CAPÍTULO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO	22
2.1 - PRINCIPAIS ASPECTOS SOBRE A QUÍMICA “CLICK”	22
2.2 - MATERIAL E MÉTODOS	30
2.2.1 - Generalidades Metodológicas	30
2.2.2 - Procedimentos sintéticos	32
2.2.2.1 - Síntese do cinamato de prop-2-inila	32
2.2.2.2 - Síntese dos ésteres sulfonatos	36
2.2.2.3 - Síntese das Benzilazidas	47
2.2.2.4 - Síntese do Cinamato de (1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metila .	61
2.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	93
2.4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO	125
3.1 - INTRODUÇÃO	125
3.2 - MATERIAL E MÉTODOS	131
3.2.1 - Linhagens celulares e cultura celular	131
3.2.2 - Ensaio de citotoxicidade	132
3.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	133
3.4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	139

CAPÍTULO 4

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA DOS DERIVADOS DO
ÁCIDO CINÂMICO CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO 142**

4.1 - INTRODUÇÃO 142

4.2 - MATERIAL E MÉTODOS 147

4.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO 149

4.4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 154

CONSIDERAÇÕES FINAIS 157

PERSPECTIVAS 159

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1 - Estrutura do fármaco Pitavastatina e do produto natural Mevastatina	2
Figura 2 - Estrutura das substâncias Quinina, Mefloquina, Salicina e Ácido acetilsalicílico	3
Figura 3 - Estrutura da 10-desacetilbacatina-III e Paclitaxel	4
Figura 4 - Estrutura do ácido cinâmico	5
Figura 5 - Estrutura do ácido caféico e ácido ferúlico	6
Figura 6 - Estrutura dos derivados do ácido cinâmico Artepelin C, bacarina e drupanina	7
Figura 7 - Estrutura de alguns compostos heterocíclicos	8
Figura 8 - Exemplo de compostos heterocíclicos utilizados como fármacos	9
Figura 9 - Exemplo de alcalóides (nicotina e cafeína) e de constituintes do DNA (Guanina e Adenina)	10
Figura 10 - Primeiro [1,2,3]-triazol sintetizado por Pechmann (1988)	11
Figura 11 - Estrutura geral dos 1,2,3-triazóis sintetizados	13
Figura 12 - Estruturas dos compostos sintetizados	14

CAPÍTULO 2

Figura 1 - Exemplos mais comuns de 1,3-dípolos	23
Figura 2 - Exemplo de complexo do tipo [Cp*RuCl]	28
Figura 3 - Estrutura geral dos 1,2,3-triazóis sintetizados e avaliados contra <i>T. cruzi</i>	29
Figura 4 - Espectro de massas do composto 3a	99
Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3a	100
Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3a	101
Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3b	104
Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3b	105
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9k	114
Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9k	115
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 10	118
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 10	119

CAPÍTULO 3

Figura 1 - Estrutura de alguns medicamentos quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer	127
Figura 2 - Estrutura dos derivados do ácido cinâmico avaliados contra B16, HCT116 e A431	129
Figura 3 - Estruturas dos 1,2,3-triazóis avaliados por Da Cruz e colaboradores contra HL-60 e que exibiram as melhores atividades citotóxicas	130
Figura 4 - Estrutura do composto sintetizado 22 que apresentou a maior atividade e os valores de IC ₅₀ obtidos contra as linhagens de células avaliadas	131
Figura 5 - Figura 5 – Fotos representativas de cristais e/ou precipitados formados pelos compostos no meio de cultura RPMI. A: 10a; B: 9e; C: 9f; D: 9h; E: 10i; F: 9k; G: 9c; H: 10e. Barra: 100µm	136

CAPÍTULO 4

Figura 1 - Compostos utilizados no tratamento da leishmaniose	144
Figura 2 - Estrutura dos derivados do ácido caféico que apresentaram as melhores atividades contra <i>L. amazonenses</i>	145
Figura 3 - Estrutura do composto sintetizado que apresentou as melhores atividades contra <i>Leishmania</i>	146
Figura 4 - Estrutura geral dos 1,2,3-triazóis derivados do esterol avaliados contra <i>Leishmania donovani</i>	147
Figura 5 - Porcentagem de inibição do crescimento dos compostos avaliados contra <i>L. braziliensis</i> nas placas de 24h	150
Figura 6 - Porcentagem de inibição do crescimento dos compostos avaliados contra <i>L. braziliensis</i> nas placas de 48h	151
Figura 7 - Porcentagem de inibição do crescimento dos compostos avaliados contra <i>L. braziliensis</i> nas placas de 72h	152
Figura 8 - Gráfico comparativo dos melhores tempos de leitura de cada tratamento.....	153

LISTA DE ESQUEMAS

CAPÍTULO 2

Esquema 1 - Reação de cicloadição levando a formação dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos	24
Esquema 2 - Cicloadição de azida benzílica e fenilacetileno catalisada por $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	28
Esquema 3 - Reação geral para a síntese dos benzilmetanossulfonatos (5a-5l)	36
Esquema 4 - Reação geral da síntese das azidas aromáticas (6a-6l)....	47
Esquema 5 - Rota sintética empregada na síntese dos derivados do ácido cinâmico (3a e 3b)	93
Esquema 6 - Proposta mecanística para a formação dos compostos 3a e 3b	95
Esquema 7 - Conversão da <i>O</i> -acil-isouréia em <i>N</i> -acil-isouréia em reações lentas na ausência de DMAP	96
Esquema 8 - Proposta de fragmentações que procura explicar os picos em <i>m/z</i> 131 e <i>m/z</i> 103 no espectro de massas do composto 3a	97
Esquema 9 - Proposta de fragmentação para explicar o pico <i>m/z</i> 186	102
Esquema 10 - Rota sintética empregada na síntese dos sulfonatos (5a-5l) e das azidas benzílicas (6a-6l)	106
Esquema 11 - Síntese dos derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico (9a-9m, 10a-10k e 10m-10n).....	108
Esquema 12 - Proposta de ciclo catalítico para a reação “click”	110

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1 - Informações relativas às reações realizadas para a preparação dos compostos 3a e 3b	34
Tabela 2 - Ésteres sulfonatos sintetizados e os rendimentos obtidos	38
Tabela 3 - Benzilazidas sintetizadas e seus respectivos rendimentos ...	48
Tabela 4 - Informações relativas às reações realizadas para a preparação dos compostos 8m e 8n	58
Tabela 5 - Informações sobre as reações conduzidas para preparação dos compostos 9b-9m	63
Tabela 6 - Informações sobre as reações conduzidas para preparação dos compostos 10a-10k, 10m-10n	78

CAPÍTULO 3

Tabela 1 - Efeito inibitório (%) dos compostos derivados do ácido cinâmico contendo núcleo triazólico sobre a viabilidade de células leucêmicas humana da linhagem Nalm6, após 48 horas de exposição aos compostos (média±desvio padrão)	137
Tabela 2 - Efeito inibitório (%) dos compostos derivados do ácido cinâmico contendo núcleo triazólico sobre a viabilidade de células leucêmicas humana da linhagem HL60, após 48 horas de exposição aos compostos (média±desvio padrão)	138

ANEXO

ESPECTROS	161
-----------------	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio)
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
CCD	Cromatografia em camada delgada
DCC	<i>N,N</i> -dicicloexilcarbodiimida
DMAP	4- <i>N,N'</i> -dimetilaminopiridina
s	Simpleto
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
t	Tripleto
q	Quarteto
td	Tripleto duplo
<i>t</i> _{ap}	Tripleto aparente
<i>d</i> _{ap}	Dupleto aparente
quint	Quinteto
m	Multiplete
δ	Deslocamento químico
Hz	Hertz
t.a.	Temperatura ambiente
<i>T</i> _f	Temperatura de fusão
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<i>R</i> _f	Fator de retenção
MHz	Megahertz
P. A.	Para análise
v/v	Volume/volume
Å	Angström
DMSO	Dimetilsulfóxido
ppm	Partes por milhão
Ms-Cl	Cloreto de mesila

TEA	Trietilamina
DHU	Dicicloexiluréia
<i>t</i> -BuOH	Álcool <i>terc</i> -butílico
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
THF	Tetraidrofurano
DMF	Dimetilformamida
AcOEt	Acetato de etila
<i>m/z</i>	Razão massa/carga

RESUMO

RODRIGUES, Michelle Peixoto, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2015. **Síntese e avaliação de bioatividades de derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico**. Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

Compostos heterocíclicos, como os 1,2,3-triazóis, desempenham papel importante na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos, podendo ainda serem utilizados como corantes e até mesmo como explosivos. O ácido cinâmico e seus derivados também vêm sendo explorados na prospecção de novos fármacos. O presente trabalho teve como objetivos sintetizar uma série de derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico e avaliar suas atividades citotóxicas e leishmanicida. Vinte e seis derivados foram sintetizados empregando-se reações de esterificação, substituição nucleofílica e a reação “click”. A reação “click” entre cinamatos contendo ligações triplas terminais e diferentes azidas benzílicas correspondeu à etapa chave da rota sintética desenhada para obtenção dos derivados do ácido cinâmico contendo porções triazólicas. A reação “click” é uma alternativa que vem sendo muito utilizada como forma de conectar grupos farmacofóricos com elevados rendimentos, levando assim à formação de moléculas com importantes atividades biológicas. Os compostos sintetizados foram caracterizados via espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . As substâncias sintetizadas **9a-9m**, **10a-10k** e **10m-10n** foram avaliadas em relação aos seus efeitos citotóxicos contra as linhagens celulares leucêmicas HL-60 e Nalm6. Os resultados mostraram que os derivados, em diferentes porcentagens, são capazes de inibir a viabilidade celular das linhagens avaliadas. Dentre os vinte e seis derivados sintetizados, dezenove também foram avaliados com relação ao efeito de inibição do crescimento de formas promastigotas de *Leishmania braziliensis*. Para o tratamento de 24 horas, todos os compostos avaliados apresentaram significativos efeitos de inibição do crescimento de *L. braziliensis*. Entretanto, os melhores resultados foram observados para o tratamento de 72 horas no qual a substância **9e** (cinamato de (1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-

il)metila) foi capaz de inibir o crescimento de promastigotas de *L. braziliensis* em até 60% após 30 minutos de adição da resazurina. A porcentagem de inibição observada é muito próxima àquela obtida para o fármaco comercial anfotericina B (64%) usado como controle positivo. Os resultados obtidos com relação à avaliação biológica apontam para o fato de que os derivados sintetizados neste trabalho podem ser considerados atrativos como estruturas-modelo para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do câncer e da leishmaniose.

ABSTRACT

RODRIGUES, Michelle Peixoto, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2015. **Synthesis and biological evaluation of cinnamic acid derivatives containing 1,2,3-triazolic portions**. Advisor: Róbson Ricardo Teixeira.

Heterocyclic compounds, such as 1,2,3-triazols, play an important role in the search and development of new pharmaceuticals. Heterocyclic functionalities are also integral part of dyes, explosives, polymers, among others. The cinnamic acid and its derivatives have been explored towards the development of new active ingredients to treat different diseases. In the present investigation, a series of twenty six cinnamic acid derivatives containing 1,2,3-triazolic moieties were synthesized. The cytotoxic and the antileishmanial activities of them were evaluated. The compounds were prepared using esterification and nucleophilic substitution reactions as well as the “click” reaction. The “click” reaction between terminal alkynes derived from cinnamic acid and benzyl azides corresponded to the key step involved in the synthetic route. The “click” chemistry has been utilized with great success in the preparation of several bioactive compounds. The identity of the synthesized derivatives was confirmed upon ^1H and ^{13}C NMR analyses. The cytotoxic effects of compounds **9a-9m**, **10a-10k** and **10m-10n** were evaluated against HL-60 and Nalm6 leukemia cell lines. It was found that all derivatives were capable of inhibiting cell viability. Among the twenty six synthesized derivatives, nineteen were evaluated against promastigote forms of *Leishmania braziliensis*. After 24 hours of treatment, all derivatives were capable of inhibiting the growth of *L. braziliensis*. However, the best results were observed after 72 hours of treatment. In this case, compound **9e** ((1-(4-bromobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl cinnamate) did inhibit growth of *L. braziliensis* in 60% after 30 minutes of addition of resazurine. This inhibition effect was comparable to amphotericin B (64%) which was utilized as positive control in the biological assays. The results found in this investigation points to the fact the cinnamic acid derivatives containing 1,2,3-triazolic functionality can be

considered attractive as model compounds toward the development of new agents to cancer and leishmania treatments.

CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO

1.1 PRODUTOS NATURAIS NA DESCOBERTA DE NOVOS FÁRMACOS

Produtos naturais são substâncias desenvolvidas por microorganismos, plantas, organismos marinhos, anfíbios e animais para diversas finalidades, tais como: barreiras protetoras, coenzimas e cofatores, defesa do hospedeiro contra infecções bacterianas e predadores (animais), proteção de seu nicho ecológico, comunicação intra e inter espécies, pigmentos, sinalização celular, expressão gênica e homeostase dos organismos (JOHN, 2010).

Estas substâncias apresentam um papel importante no tratamento de diversas doenças que acometem o homem, sendo por este motivo utilizadas como fonte de inspiração no desenvolvimento de novos fármacos. No período compreendido entre 1981 e 2002, cerca de 60% das novas drogas desenvolvidas para combater o câncer e 75% das novas drogas que visavam o combate a doenças infecciosas foram desenvolvidas a partir de produtos naturais. No tratamento de outras desordens, como diabetes, dislipidemia, infecções fúngicas e bacterianas, dermatite atópica e doença de Alzheimer, foram lançados vinte e três novos fármacos derivados de produtos naturais entre os anos de 2001 e 2005 (LAM, 2007). Vários são os exemplos descritos na literatura de fármacos que foram desenvolvidos tendo como fonte de inspiração os produtos naturais. Alguns destes exemplos são descritos a seguir.

Na Figura 1 está representada a estrutura do fármaco Pitavastatina, uma substância pertencente ao grupo das vastatinas e usado para tratar a hipercolesterolemia e prevenir doenças cardiovasculares. Ele corresponde a um derivado do produto natural mevastatina (Figura 1), isolado de culturas de *Penicillium citrinium* (DAS CHAGAS, 2010; LAM, 2007).

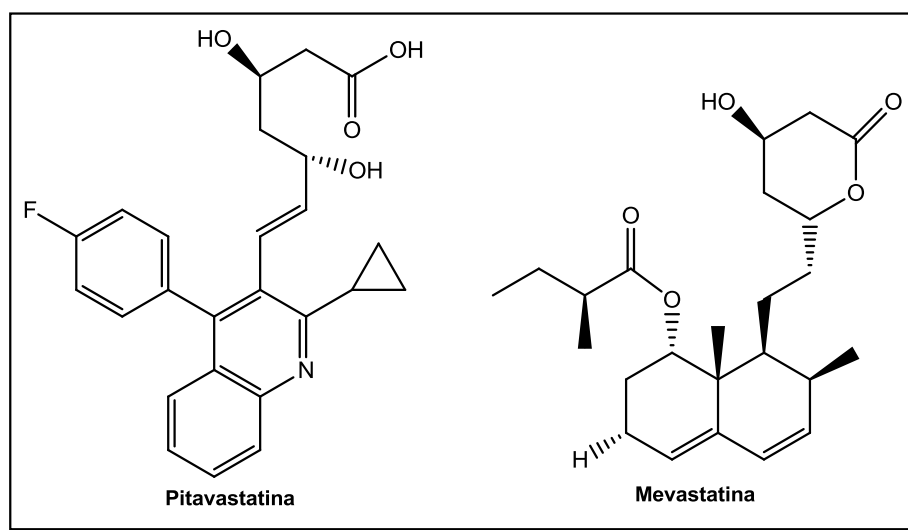


Figura 1 – Estrutura do fármaco Pitavastatina e do produto natural Mevastatina.

No século XVII, durante a colonização espanhola do Peru, cascas secas de espécies de *Cinchona* eram utilizadas pelos índios como antitérmico. Foi em 1820 que os pesquisadores Pelletier e Caventou isolaram o alcalóide Quinina (Figura 2, pg. 3) da espécie *Cinchona ledgeriana*. Esta substância possui atividade antimalárica, e a partir dela foram desenvolvidos novos fármacos como, por exemplo, a mefloquina (Figura 2, pg. 3) (VIEGAS Jr *et al.*, 2006; BARREIRO e BOLZANI, 2009).

O ácido acetilsalicílico (Figura 2, pg. 3), foi o primeiro fármaco derivado de um produto natural produzido em escala industrial. Ele foi

sintetizado por Felix Hoffmann na empresa Bayer no final do século XVIII, sendo inspirado na estrutura da salicina (Figura 2, pg. 3), isolado de cascas da espécie de salgueiro *Salix alba*. O ácido acetilsalicílico é o componente da Aspirina[®], o fármaco mais vendido no mundo, sendo utilizado como analgésico, anti-inflamatório, antitérmico e no tratamento da artrite reumatóide (RISHTON, 2008; VIEGAS Jr *et al.*, 2006)

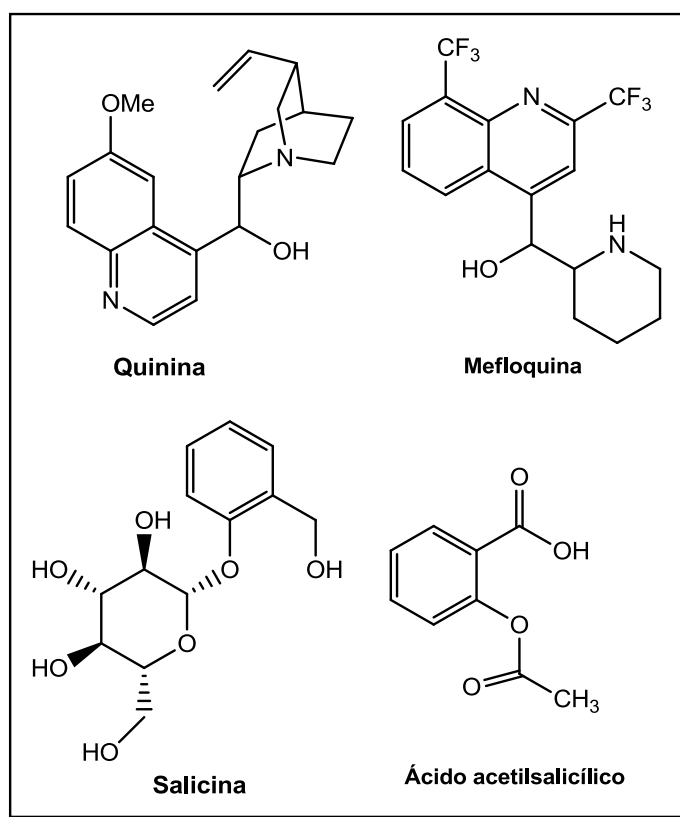


Figura 2 – Estrutura das substâncias Quinina, Mefloquina, Salicina e Ácido acetilsalicílico.

Como outro exemplo de fármaco de origem natural menciona-se o Paclitaxel (Taxol[®], Figura 3, pg. 4), uma droga que possui atividade contra o câncer de mama e leucemia. O Taxol pode ser extraído da casca do Teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*). Para se extrair 1 kg de Paclitaxel, são necessários 10 toneladas de cascas de *T. brevifolia*, o que representa

cerca de 3000 árvores. Essa quantidade de Paclitaxel é suficiente para tratar apenas 500 pacientes durante um ano. Levando-se em conta a elevada incidência do câncer, essa quantidade é obviamente insuficiente para atender a demanda terapêutica. Considerando que *T. brevifolia* possui crescimento bastante lento (a espécie leva de 100 a 200 anos para atingir a maturidade) e encontra-se em processo de extinção trata-se, portanto, de um método inviável para a obtenção do Paclitaxel para fins de comercialização. Diferentes rotas sintéticas foram desenvolvidas para a obtenção deste importante fármaco. Destacam-se processos de semi-síntese que empregam a molécula 10-desacetilbacatina-III como material de partida para a preparação do Paclitaxel. A 10-desacetilbacatina-III (Figura 3) é encontrada em folhas da árvore *Taxus baccata* (CRAGG e NEWMAN, 2013; DE SOUZA, 2004).

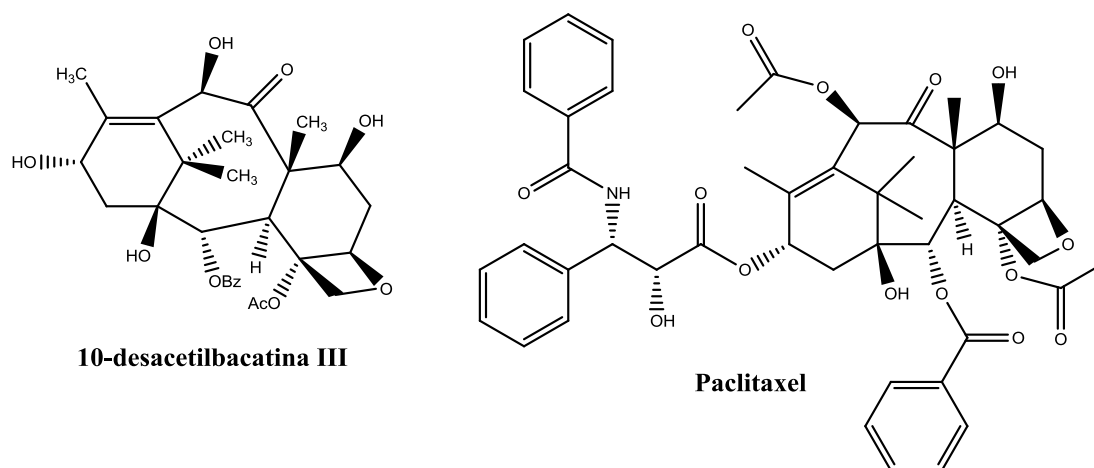


Figura 3 – Estrutura da 10-desacetilbacatina-III e Paclitaxel.

1.2 ACIDO CINÂMICO E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

O ácido cinâmico (Figura 4, pg. 5) consiste em um ácido aromático encontrado em diversas plantas superiores. Tipicamente, este ácido ocorre na natureza na forma *trans*. Ele pertence à classe das auxinas,

que são reconhecidos como hormônios vegetais de regulação do crescimento e diferenciação celular. A atividade citotóxica do ácido cinâmico e derivados é conhecida por mais de séculos. Estudos revelam que o ácido cinâmico é um importante agente antiproliferativo, inibindo a síntese de DNA de células em crescimento (DE *et al.*, 2011).

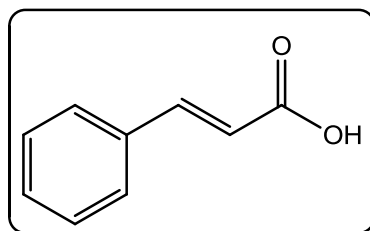


Figura 4 – Estrutura do ácido cinâmico.

Derivados do ácido cinâmico constituem uma classe de compostos que são facilmente encontradas em frutos, flores e vegetais e são comumente consumidos como compostos fenólicos. Essas substâncias desempenham papel importante como intermediários para a produção de diferentes fármacos (SHARMA, 2011). Atualmente, o ácido cinâmico e seus derivados tem despertado o interesse de diversos pesquisadores ao redor do mundo, devido as suas diversas atividades biológicas, dentre elas atividade antitumoral, antifúngica, antibacteriana (CHIRIAC *et al.*, 2005), além do efeito citotóxico contra várias linhagens de células tumorais (LEE *et al.*, 2003; DE *et al.*, 2011).

O ácido caféico (Figura 5, pg. 6) é um derivado do ácido cinâmico que apresenta atividades citotóxica, antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral. Ele está presente em muitos alimentos, incluindo o café. Outro derivado, o ácido ferúlico (Figura 5, pg. 6), possui atividades

antioxidante e antibacteriana (DE *et al.*, 2011; JIANG *et al.*, 2005; BORGES *et al.*, 2013; DE PAIVA *et al.*, 2013).

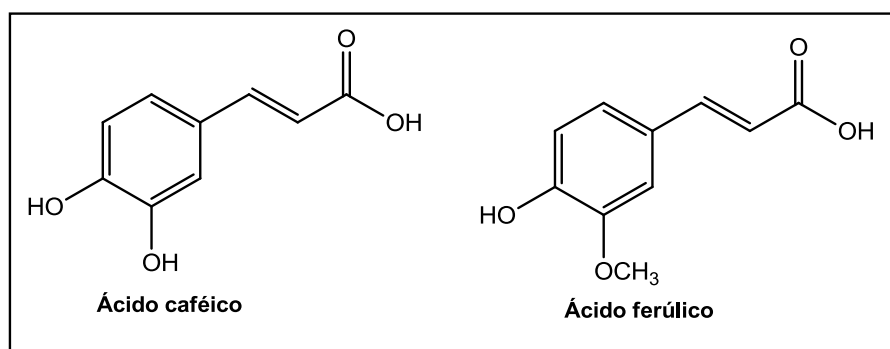


Figura 5 – Estrutura do ácido caféico e ácido ferúlico.

Estudos realizados desmostraram que os derivados do ácido cinâmico exibem atividade antitumoral contra tumores malignos humanos, como o melanoma, glioblastoma e adenocarcinoma de próstata e do pulmão (EKMEKCIOGLU, 1998).

Artepin C, baccarina e drupanina (Figura 6, pg. 7) são três derivados do ácido cinâmico obtidos no extrato etanólico da própolis brasileira. O artepin C é conhecido por apresentar atividade antitumoral pela indução de apoptose em linhagens celulares de câncer humano *in vitro* e *in vivo*. Todos estes três compostos exibiram atividade contra o câncer de cólon e linhagens celulares de leucemia na concentração de 15 μ M (DE *et al.*, 2011).

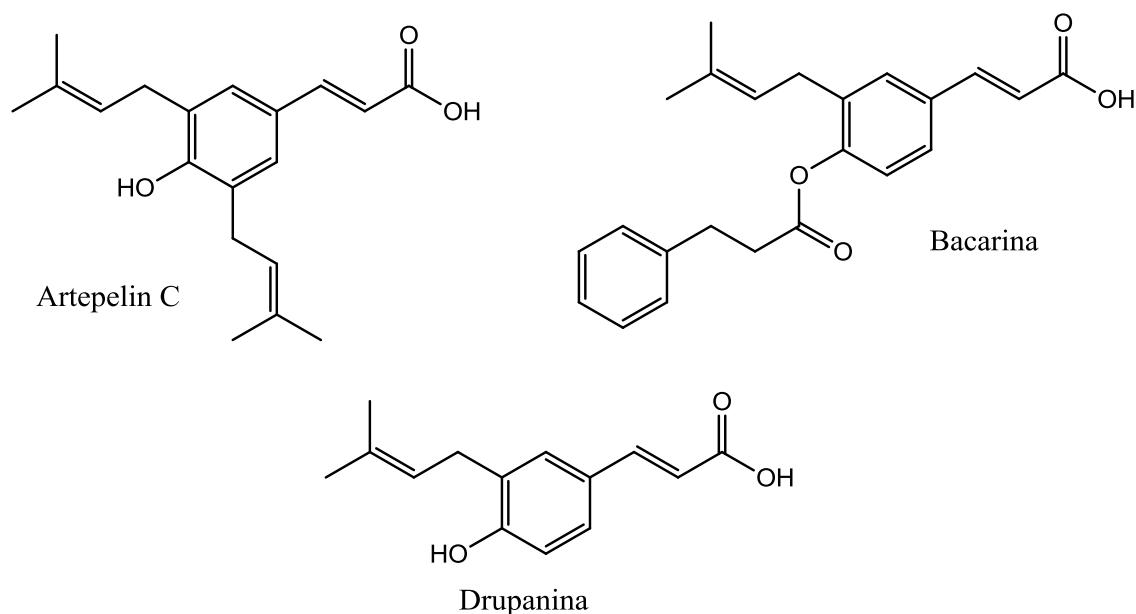


Figura 6 – Estrutura dos derivados do ácido cinâmico Artepelin C, bacarina e drupanina.

1.3 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E 1,2,3-TRIAZÓIS

Os compostos heterocíclicos são de grande importância tanto para a indústria farmacêutica quanto para a agroquímica. Com respeito aos produtos farmacêuticos, mais de 90% dos novos medicamentos contém pelo menos um anel heterocíclico em sua estrutura (DUA *et al.*, 2011).

Compostos heterocíclicos podem ser definidos como compostos cíclicos contendo no anel um ou mais átomos diferentes do carbono. Os heteroátomos mais comuns são o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre. Existem relatos sobre a utilidade de heterociclos no tratamento de doenças desde a antiguidade, como por exemplo, a quinina (Figura 2, pg. 3), utilizada no século XVI para prevenir e tratar a malária. Em 1887 surge a antipirina (Figura 7, pg. 8), um antitérmico. O primeiro antibiótico eficaz, a sulfapiridina (Figura 7, pg. 8), surgiu em 1938. Já em 1970 foi produzido o medicamento Tagamet (Figura 7, pg. 8) para o tratamento da

úlceras. Um fármaco heterocíclico mais recente é o Viagra (Figura 7), usado no tratamento da disfunção erétil (CLAYDEN *et al.*, 2001). Na Figura 7 as porções heterocíclicas das substâncias foram destacadas em azul.

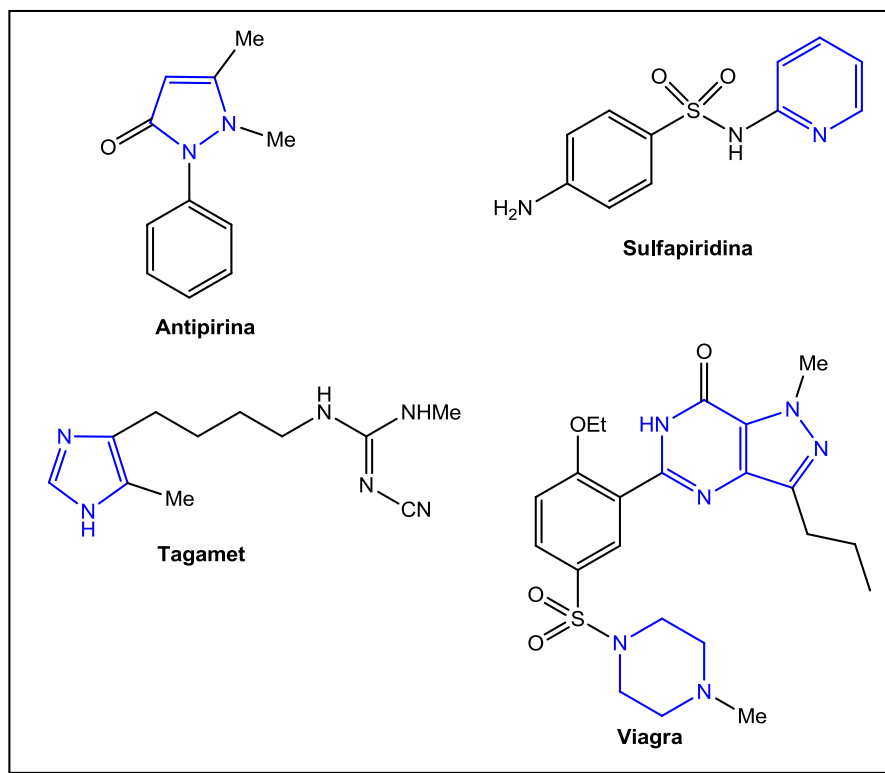


Figura 7 – Estrutura de alguns compostos heterocíclicos.

Muitos dos compostos heterocíclicos são fármacos amplamente utilizados, apresentando diversas atividades farmacológicas como, por exemplo, antifúngica (fluconazol, Figura 8, pg. 9), anti-hipertensiva (losartan, Figura 8, pg. 9), antimicrobiana (benzilpenicilina, Figura 8, pg. 9), antiviral (ribavirina, Figura 8, pg. 9), antitumoral (carbamato de fluorouracila, Figura 8, pg. 9) e anti-inflamatória e analgésica (dipirona, Figura 8, pg. 9) (MELO *et al.*, 2006).

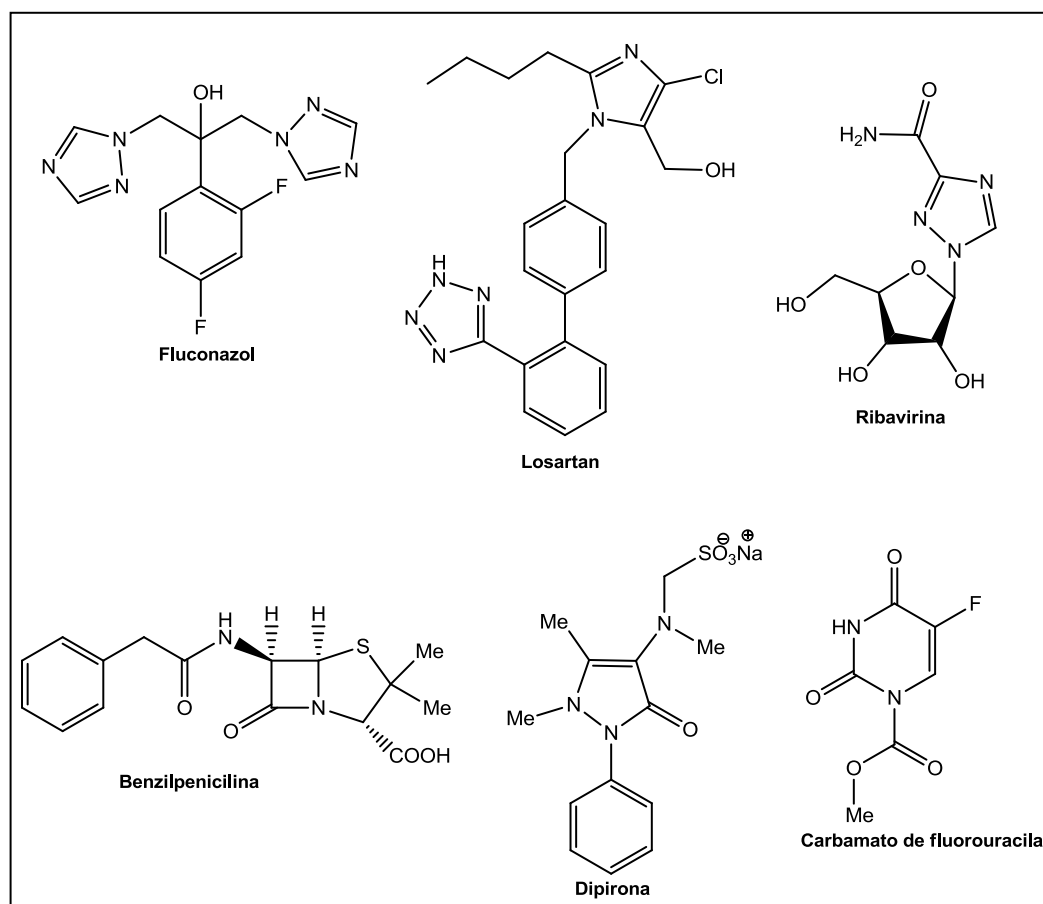


Figura 8- Exemplo de compostos heterocíclicos utilizados como fármacos.

Os compostos heterocíclicos apresentam outras aplicações, tais como herbicidas, agentes anticorrosivos, agrotóxicos, corantes, reveladores fotográficos, antioxidante de borracha e aromatização (DUA *et al.*, 2011). Podem estar presentes em produtos naturais, como por exemplo, os alcalóides (Figura 9, pg. 10). São ainda componentes essenciais do DNA, como a adenina e guanina (Figura 9, pg. 10) (HOTE e BHOYAR, 2014).

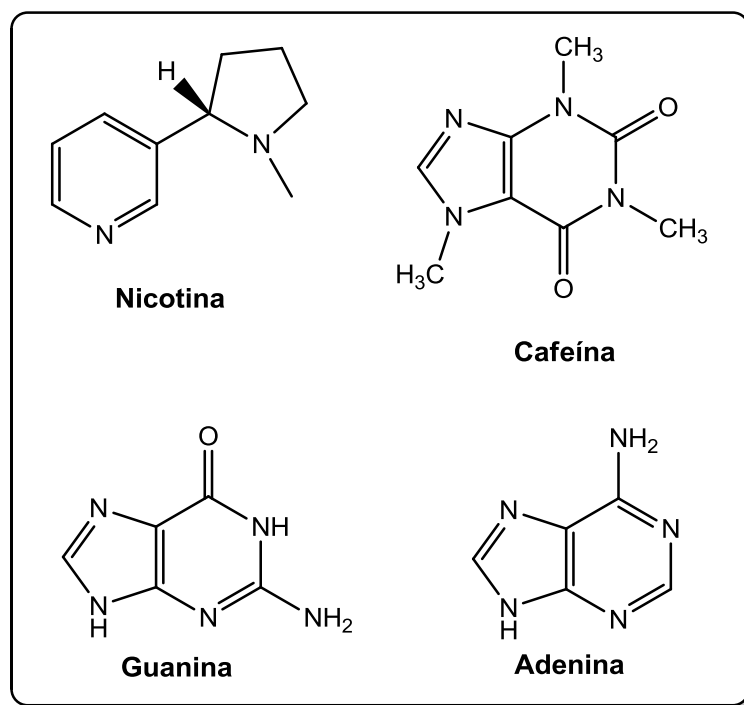


Figura 9 – Exemplo de alcalóides (nicotina e cafeína) e de constituintes do DNA (Guanina e Adenina).

Os azóis são heterociclos aromáticos de cinco membros que apresentam um ou mais átomos de nitrogênio em suas estruturas. Os compostos heterocíclicos azólicos contendo átomos de enxofre ou oxigênio são chamados, respectivamente, de tiazol e oxazol. Os membros dessa classe são: pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol e pentazol (MELO *et al.*, 2006; JOULE e MILLS, 2010).

Entre os membros dessa classe, um dos mais estudados são os 1,2,3-triazóis. Estes são substâncias aromáticas de cinco membros que apresentam seis elétrons π , podendo ou não apresentar substituintes no átomo de nitrogênio. Os compostos desta classe que não possuem substituição no átomo de nitrogênio podem apresentar um equilíbrio tautomérico. Os triazóis são classificados como vicinais (1,2,3-triazol) ou simétricos (1,2,4-triazol) (MELO *et al.*, 2006).

Foi em 1888 que Pechmann assistente de Bayer, sintetizou e caracterizou pela primeira vez o 1,2,3-triazol mostrado na Figura 10.

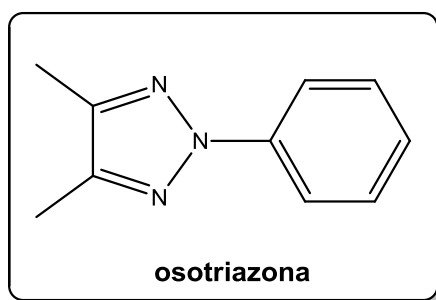


Figura 10 – Primeiro [1,2,3]-triazol sintetizado por Pechmann (1988).

Compostos 1,2,3-triazóis são substâncias de origem sintética e com uma ampla gama de aplicações (FREITAS *et al.*, 2011). Exibem uma grande variedade de atividades biológicas, incluindo atividades anti-HIV (DA SILVA *et al.*, 2009), antimicrobiana (GALLARDO *et al.*, 2007), antibacteriana (GENIN *et al.*, 2000), leishmanicida (FERREIRA *et al.*, 2007), antiplaquetária (CUNHA *et al.*, 2003), antiproliferativa (DEMCHUK *et al.*, 2014), tripanocida (DA SILVA Jr. *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2010), antitumoral (DA CRUZ *et al.*, 2014) dentre outras. São ainda empregados como corantes, inibidores de corrosão, explosivos, além de terem aplicações como agroquímicos.

1.4 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

A leishmaniose, uma doença tropical negligenciada, é causada por várias espécies de protozoários transmitidos pela picada do flebotomíneo fêmea. Esta doença é endêmica em 88 países, 72 dos quais são países em desenvolvimento. Trata-se de uma patologia que ameaça 350 milhões de pessoas no mundo inteiro (GUIMARÃES *et al.*, 2013 ; FERREIRA *et*

al., 2007). Os tratamentos atuais contra esta patologia apresentam muitas desvantagens, como efeitos secundários indesejáveis e desenvolvimento de cepas de parasita resistentes, o que resulta na necessidade urgente de novos medicamentos para o tratamento da leishmaniose (PORTA *et al.*, 2014).

O câncer é um dos problemas de saúde pública mais complexos que o sistema de saúde brasileiro enfrenta, dada a sua magnitude epidemiológica, social e econômica. Ele é responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo; mais de 8 milhões de pessoas morrem anualmente devido a esta doença. Segundo a International Union Against Cancer (UICC) em uma previsão feita em 2005, a incidência de câncer estimada em 2002 em 11 milhões de casos novos, alcançará mais de 15 milhões em 2020 (INCA).

A reação “click” é uma estratégia muito útil para o desenvolvimento de novos fármacos, permitindo a junção de grupos farmacofóricos de forma rápida e bastante eficiente. Esta reação que ocorre entre um alcino terminal e uma azida orgânica leva a formação de derivados 1,2,3-triazólicos com altos rendimentos e com uma exclusiva regioselectividade.

São descritos na literatura atividades leishmanicida (PORTA *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2007; GUIMARÃES *et al.*, 2013; OTERO *et al.*, 2014) e citotóxica (BATHULA e VADLA, 2011 ; KURUMURTHY *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2003; DE *et al.*, 2011) tanto para o ácido cinâmico (e derivados) bem como para derivados 1,2,3-triazólicos. Assim, considerando a importância da prospecção de novas moléculas que possam ser utilizadas como novos agentes quimioterápicos para o

tratamento da leishmaniose e do câncer, o presente trabalho objetivou sintetizar derivados de ácido cinâmico contendo núcleos 1,2,3-triazólicos (Figura 11).

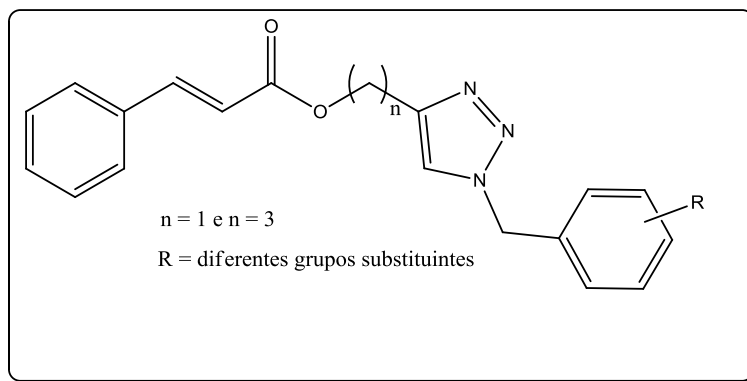


Figura 11 – Estrutura geral dos 1,2,3-triazóis sintetizados.

As estruturas dos compostos sintetizados bem como a numeração utilizada para identificá-los ao longo deste trabalho são apresentadas na Figura 12 (pg. 14 e 15).

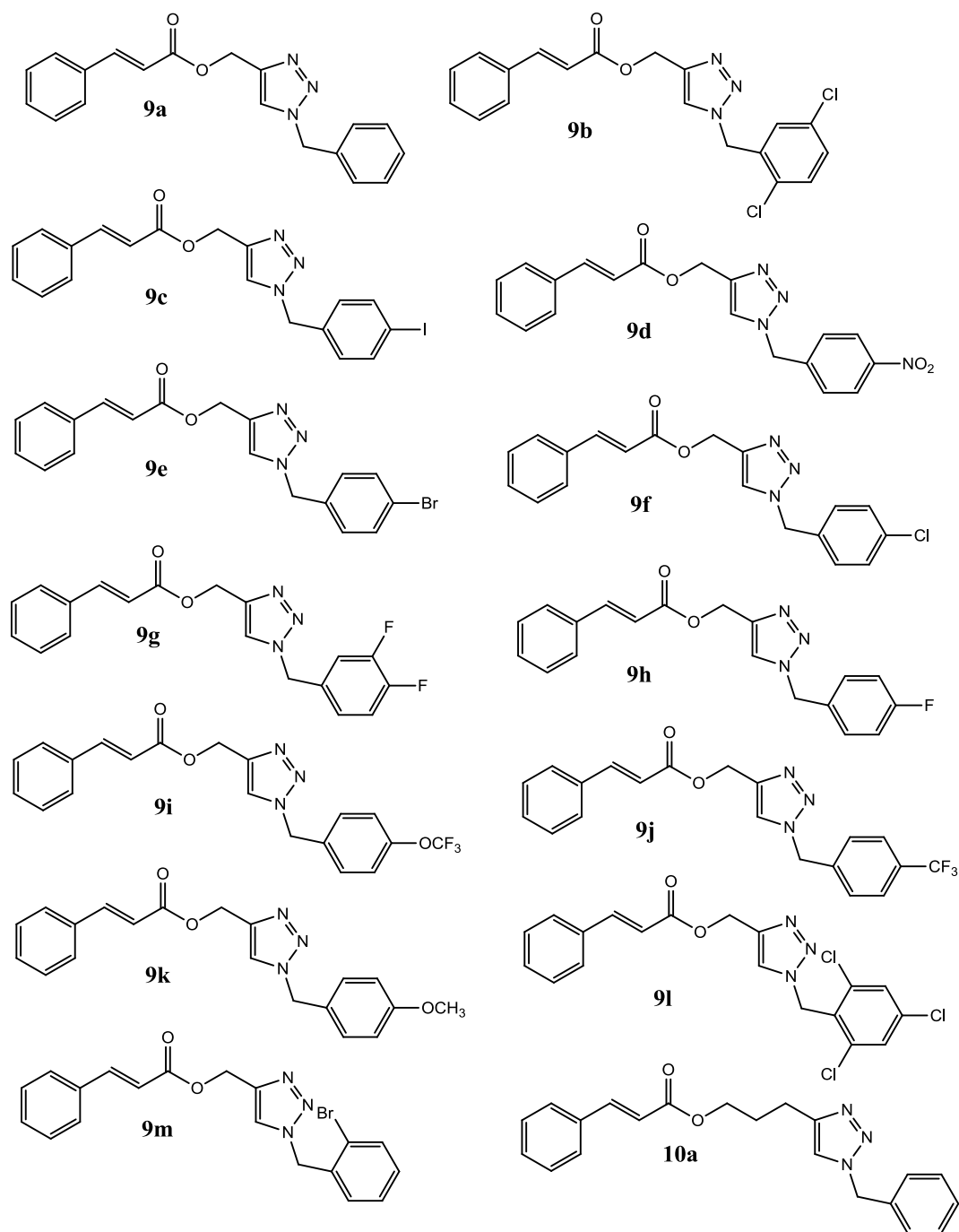


Figura 12 – Estruturas dos compostos sintetizados.

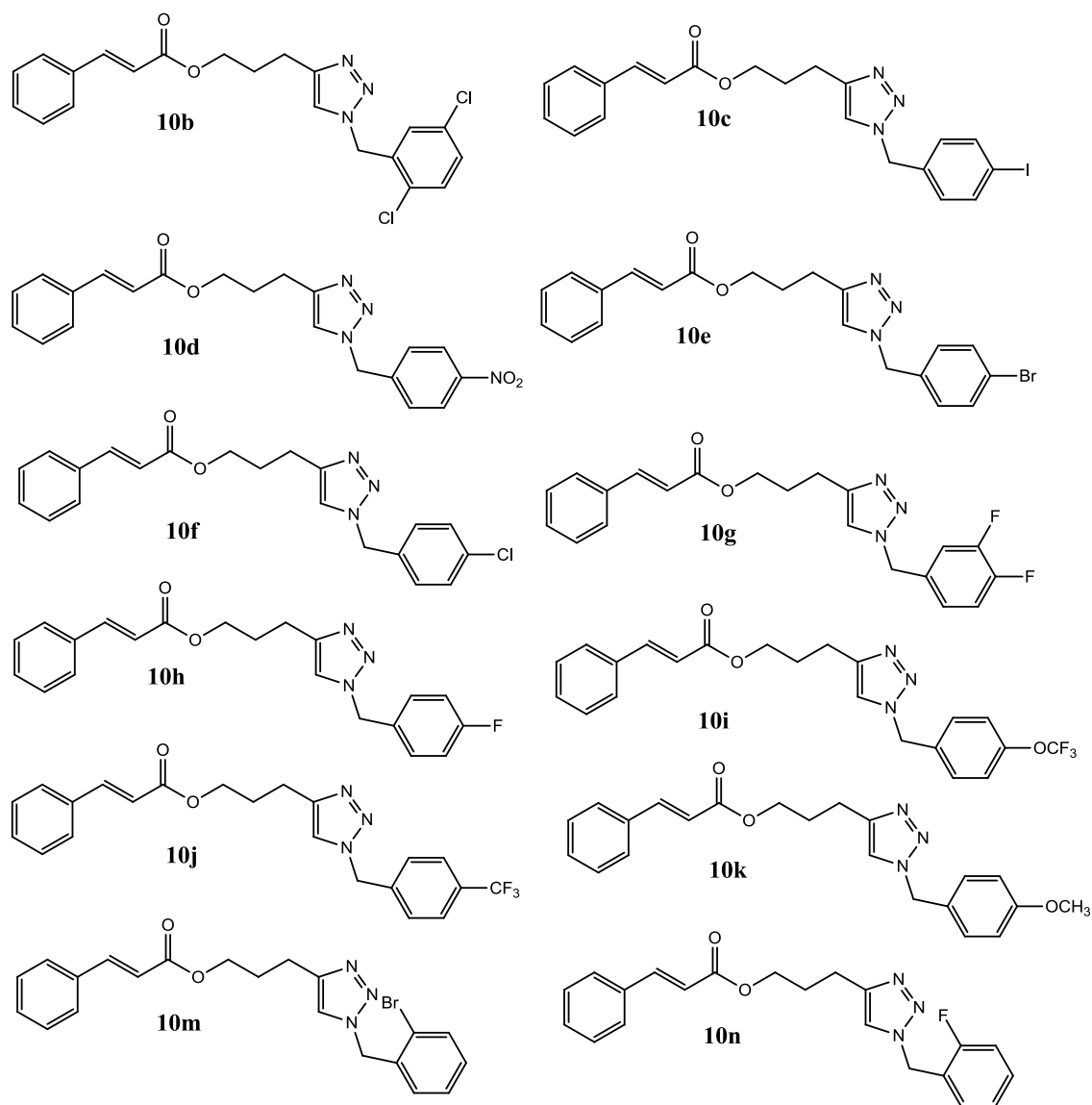


Figura 12 – Cont.

1.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Química Nova*, v. 32, p. 679-688, 2009.

BATHULA, S. N. P.; VADLA, R. Bioactivity of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles as cytotoxic agents against the various human cell lines. *Asian Journal of pharmaceutical and Clinical Research*, v. 4, p. 66-67, 2011.

- BORGES, A.; FERREIRA, C.; SAAVEDRA, M. J.; SIMÕES, M. Antibacterial Activity and Mode of Action of Ferulic and Gallic Acids Against Pathogenic *Bacteria*. *Microbial Drug Resistance*, v. 19, p. 256-265, 2013.
- CARVALHO, I.; ANDRADE, P.; CAMPO, V. L.; GUEDES, P. M. M.; SESTI-COSTA, R.; SILVA, J. S.; SCHENKMAN, S.; DEDOLA, S.; HILL, L.; REJZEK, M.; NEPOGODIEV, S. A.; FIELD, R. A. 'Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface trans-sialidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 2412-2427, 2010.
- CHIRIAC, C.I.; TANASA, F.; ONCIU, M. A Novel Approach in Cinnamic Acid synthesis: Direct Synthesis of Cinnamic Acids from Aromatic Aldehydes and Aliphatic Carboxylic Acids in the Presence of Boron Tribromide. *Molecules*, v. 10, p. 481-487, 2005.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. Organic Chemistry. Ed. Oxford University Press, Oxford, p. 1147, 2001.
- CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1830, p. 3670-3695, 2013.
- CUNHA, A. C.; FIGUEIREDO, J. M.; TRIBUTINO, J. L. M.; MIRANDA, A. L. P.; CASTRO, H. C.; ZINGALI, R. B.; FRAGA, C. A. M.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; BARREIRO, E. J. Antiplatelet properties of novel N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 11, p. 2051-2059, 2003.

DA CRUZ, E. H. G.; HUSSENE, C. M. B.; DIAS, G. G.; DIOGO, E. B. T.;
 DE MELO, I. M. M.; RODRIGUES, B. L.; DA SILVA, M. G.; VALENÇA,
 W. O.; CAMARA, C. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; DE PAIVA, Y. G.;
 GOULART, M. O. F.; CAVALCANTI, B. C.; PESSOA, C.; JÚNIOR, E. N.
 S. 1,2,3-triazole-aryl-amino- and thio-substituted 1,4-naphthoquinones:
 Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric
 replacement of C-ring-modified lapachones. *Bioorganic & Medicinal
 Chemistry*, v. 22, p. 1608-1619, 2014.

DA SILVA, F. C.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FRUGULHETI, I. I. P.;
 CASTRO, H. C.; SOUZA, S. L. O.; DE SOUZA, T. M. L.; RODRIGUES,
 D. Q.; SOUZA, A. M.T.; ABREU, F. P.; RODRIGUES, C. R.; FERREIRA,
 V. F. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-
 1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. *European Journal of
 Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 373-383, 2009.

DA SILVA Jr., E. N.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; PINTO, M. C. F. R.;
 SILVA, R. S. F.; TEIXEIRA, D. V.; DE SOUZA, M. C. B. V.; DE
 SIMONE, C. A.; DE CASTRO, S. L.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.
 Naphthoquinoidal 1,2,3-triazole, a new structural moiety active against
Trypanosoma cruzi. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, p.
 1774-1780, 2008.

DAS CHAGAS, F. O. Utilização de culturas mistas como estratégia para
 estimular a biossíntese de produtos naturais por fungos endofíticos.
 Dissertação, Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto,
 Universidade de São Paulo, 2010.

- DE, P.; BALTAS, M.; BELVAL, F.B. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents – A Review. *Current Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 1672-1703, 2011.
- DE PAIVA, L. B.; GOLDBECK, R.; DOS SANTOS, W. D.; SQUINA, F. M. Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in the pharmaceutical field. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 49, p. 395-411, 2013.
- DEMCHUK, D. V.; SAMET, A. V.; CHERNYSHEVA, N. B.; USHKAROV, V. I.; STASHINA, G. A.; KONYUSHKIN, L. D.; RAIHSTAT, M. M.; FIRGANG, S. I.; PHILCHENKOV, A. A.; ZAVELEVICH, M. P.; KUIAVA, L. M.; CHEKHUN, V. F.; BLOKHIN, D. Y.; KISELYOV, A. S.; SEMENOVA, M. N.; SEMENOV, V. V. Synthesis and antiproliferative activity of conformationally restricted 1,2,3-triazole analogues of combretastatins in the sea urchin embryo model and against human cancer cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 738-755, 2014.
- DE SOUZA, M. V. N. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer. *Química Nova*, v. 27, p. 308-312, 2004.
- DUA, R.; SHRIVASTAVA, S.; SONWANE, S. K.; SRIVASTAVA, S. K. Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: A Review. *Advances in Biological Research*, v. 5, p. 120-144, 2011.
- EKMEKCIOGLU, C.; FEYERTAG, J.; MARKTLY, W. Cinnamic acid inhibits proliferation and modulates brush membrane enzyme activities in Caco-2 cells. *Cancer letters*, v. 128, p.137-144, 1998.

- FERREIRA, S. B.; COSTA, M. S.; BOECHAT, N.; BEZERRA, R. J. S.; GENESTRA, M. S.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; KOVER, W. B.; FERREIRA, V. F. Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 42, p. 1388-1395, 2007.
- FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; DE FREITAS, R. P. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis : Aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, v. 34, p. 1791-1804, 2011.
- GALLARDO, H.; CONTE, G.; BRYK, F.; LOURENÇO, M. C. S.; COSTA, M. S.; FERREIRA, V. F. Synthesis and evaluation of 1-alkyl-4-phenyl-1,2,3-triazole derivatives as antimycobacterial agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 18, p. 1285-1291, 2007.
- GENIN, M. J.; ALLWINE, D. A.; ANDERSON, D. J.; BARBACHYN, M. R.; EMMERT, D. E.; GARMON, S. A.; GRABER, D. R.; GREGA, K. C.; HESTER, J. B.; HUTCHINSON, D. K.; MORRIS, J.; REISCHER, R. J.; FORD, C. W.; JURENKO, G. E.; HAMEL, J. C.; SCHAADT, R. D.; STAPERT, D.; YAGI, B. H. Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolyphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, p. 953-970, 2000.
- GUIMARÃES, T. T.; PINTO, M. C. F. R.; LANZA, J. S.; MELO, M. N.; MONTE-NETO, R. L.; DE MELO, I. M. M.; DIOGO, E. B. T.; FERREIRA, V. F.; CAMARA, C. A.; VALENÇA, W. O.; DE OLIVEIRA, R. N.; FRÉZARD, F.; JÚNIOR, E. N. F. Potent naphthroquinones against

- antimony-sensitive and –resistant Leishmania parasites: Synthesis of novel alfa- and nor-alfa-lapachone- based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 63, p. 523-530, 2013.
- HOTE, S. V.; BHOYAR, S. P. Heterocyclic compound - A Review. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, p. 43-46, 2014.
- INCA - Instituto Nacional de câncer. Disponível em <
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>
Acesso em: 21 de novembro de 2014.
- JIANG, R. W.; LAU, K. M.; HON, P. M.; MAK, T. C. W.; WOO, K. S.; FUNG, K. P. Chemistry and Biological Activities of Caffeic Acid Derivatives from *Salvia miltiorrhiza*. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, p. 237-246, 2005.
- JOHN, J. E. Natural products as lead-structures: a role for biotechnology. *Drug Discovery Today*, v. 15, p. 409-410, 2010.
- JOULE, J. A.; MILLS, K. Heterocyclic Chemistry. Ed. John Wiley & Sons, Fifth Edition, 2010.
- KURUMURTHY, C.; VEERASWAMY, B.; RAO, P. S.; KUMAR, G. S.; RAO, P. S.; REDDY, V. L.; RAO, J. V.; NARSAIAH, B. Synthesis of novel 1,2,3-triazole tagged pyrazolo [3,4-b]pyridine derivatives and their cytotoxic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p. 746-749, 2014.
- LAM, K. S. New aspects of natural products in drug discovery. *TRENDS in Microbiology*, v. 15, p. 280-289, 2007.

- LEE, Y.; KUO, H.; CHU, C.; WANG, C.; LIN, W.; TSENG, T. Involvement of tumor suppressor protein p53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis of C6 glioma cell. *Biochemical Pharmacology*, v. 66, p. 2281-2289, 2003.
- MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C.; Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológica. *Química Nova*, v. 29, p. 569-579, 2006.
- OTERO, E.; ROBLEDO, S. M.; DÍAZ, S.; CARDÁ, M.; MUÑOZ, D.; PAÑOS, J.; VÉLEZ, I. D.; CARDONA, W. Synthesis and leishmanicidal activity of cinnamic acid esters: structure–activity relationship. *Medicinal Chemistry Research*, v. 23, p. 1378-1386, 2014.
- PORTA, E. O. J.; CARVALHO, P. B.; AVERY, M. A.; TEKWANI, B. L.; LABADIE, G. R. Click chemistry decoration of amino sterols as promising strategy to developed new leishmanicidal drugs. *Steroids*, v. 79, p. 28-36, 2014.
- RISHTON, G. M. Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: past successes and present day issues. *The American Journal of Cardiology*, v. 101, p. 43D-49D, 2008.
- SHARMA, P.; Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, v. 3, p. 403-423, 2011.
- VIEGAS Jr, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Química Nova*, v. 29, p. 326-337, 2006.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO

2.1 PRINCIPAIS ASPECTOS SOBRE A QUÍMICA “CLICK”

Os compostos 1,2,3-triazólicos podem ser sintetizados a partir de diferentes metodologias, incluindo reações de ciclização intramolecular de *bis*-hidrazonas, ciclização [2N + 1N], adição de enolatos a azidas, ciclização de triazinas e reações de cicloadição 1,3-dipolar (TORNØE *et al.*, 2002; MELO *et al.*, 2006). Este último é o método mais usualmente empregado para a síntese de 1,2,3-triazóis, sendo também conhecido como reação de Huisgen. Neste caso, o composto 1,2,3-triazólico é obtido a partir da reação entre um alcino e uma azida.

A síntese de 1,2,3-triazóis por meio da cicloadição térmica 1,3-dipolar entre alcinos e azidas foi descoberta por Michael no final do século XIX. Na década de 1960, Huisgen fez importantes contribuições para o desenvolvimento deste tipo de transformação.

A cicloadição 1,3-dipolar é uma reação clássica da química orgânica, consistindo na reação entre um dipolarófilo (um sistema de múltiplas ligações) e um composto 1,3-dipolo, sendo uma importante ferramenta para a síntese de anéis heterocíclicos de cinco membros. A maioria dos dipolarófilos são alcenos e alcinos; já os 1,3-dipolos podem ser de dois tipos: (I) dipolo do tipo propargila/alenila, como íldio de nitrila, imino de nitrila, óxido de nitrila, diazoalcano, azida ou óxido nitroso (Figura 1, pg. 23) e (II) dipolo do tipo alila como azometino imina, íldio

azometino, nitrona, ílídio carbonil, carbonil iminas e ozônio (Figura 1) (PELLISSIER, 2007; GOTHELF e JØRGENSEN, 1998).

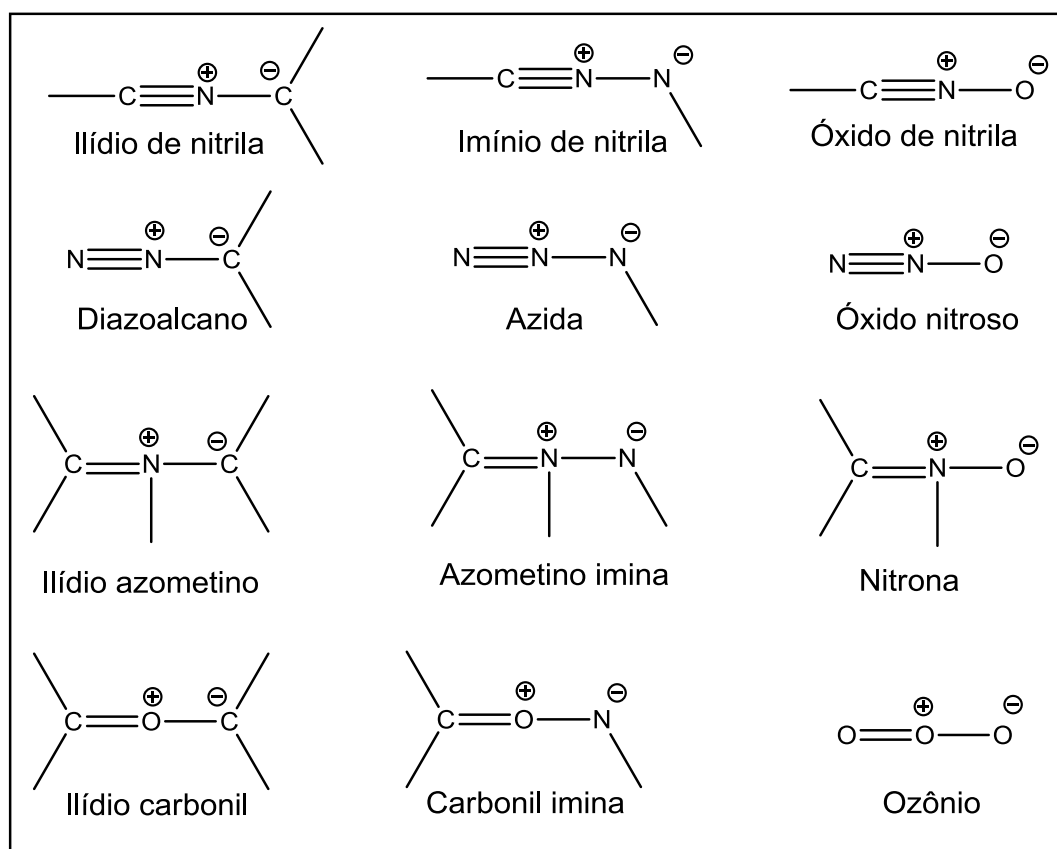
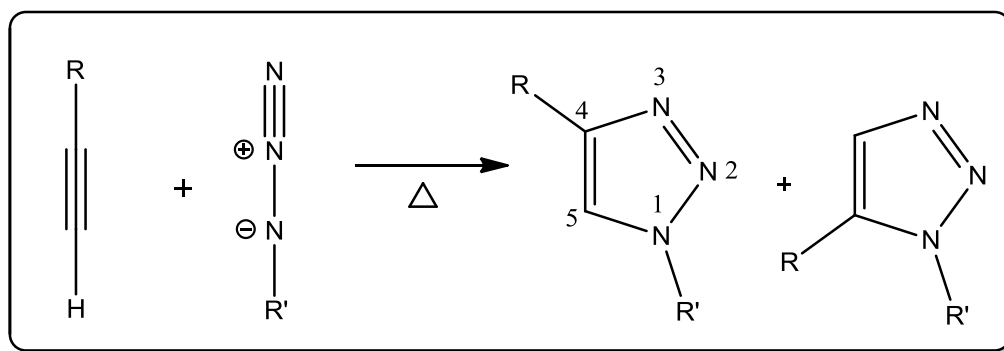


Figura 1 – Exemplos mais comuns de 1,3-dipolos.

A reação de cicloadição empregando alcenos e alcinos como dipolarófilos envolve dois elétrons π do alceno ou alcino e quatro elétrons π do 1,3-dipolo (PELLISSIER, 2007). Este processo é definido como cicloadição [3+2] 1,3-dipolar por envolver, na formação do anel heterocíclico, um 1,3-dipolo com três átomos e um dipolarófilo contendo dois átomos.

Apesar da cicloadição térmica 1,3-dipolar ser uma ferramenta útil para a síntese de triazóis, observam-se algumas desvantagens quando a reação envolve alcinos terminais e azidas orgânicas, tais como longos

tempos de reação, elevadas temperaturas, baixos rendimentos e a formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos na proporção de 1:1 (Esquema 1) (CHATURVEDI *et al.*, 2011).



Esquema 1 – Reação de cicloadição levando a formação dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.

Várias metodologias vêm sendo desenvolvidas para controlar a regiosseletividade e para melhorar as condições de reação para a formação de 1,2,3-triazóis a partir de alcinos e azidas. Foi em 2001 que Sharpless e Meldal observaram que a catálise com Cu(I) acelerava a reação de azidas com alcinos terminais sem a necessidade de aquecimento. Além disso, o grande atrativo desta metodologia em relação à reação de Huisgen refere-se à regiosseletividade, produzindo exclusivamente e de forma mais rápida e eficiente o regioisômero 1,4-dissubstituído-1,2,3-triazólico, utilizando condições de reação muito mais brandas e obtendo-se os triazóis com excelentes rendimentos. A metodologia utilizando Cu(I) como catalisador resulta em um aumento de aproximadamente 10^7 vezes na velocidade de reação. Desde a descoberta de Sharpless e Meldal, essa metodologia passou a ser

amplamente utilizada para a preparação de 1,2,3-triazóis e é denominada como química “click”, também conhecida como CuAAC (reação de cicloadição (C) entre um Alcino (A) e uma azida (A), catalisada por cobre (Cu)) (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; FREITAS *et al.*, 2011; MOSES e MOORHOUSE, 2007; KOLB *et al.* 2001).

Para uma reação ser denominada como “click”, Sharpless definiu que ela deve ser rápida; gerar produtos com elevados rendimentos; ser estereoespecífica; os subprodutos devem ser inofensivos e serem facilmente removidos, de preferência sem a necessidade de métodos cromatográficos; o procedimento da reação deve ser de fácil execução, insensível ao oxigênio e à umidade; os materiais de partida devem ser estáveis e facilmente disponíveis. Por fim, mas não menos importante, a reação deve ocorrer na ausência de solventes ou então solventes ambientalmente benignos devem ser usados (HOU *et al.*, 2012).

Salienta-se que os alcinos e azidas utilizadas na reação CuAAC, são compostos de fácil preparação em laboratório, possuem estabilidade cinética e toleram uma ampla variedade de grupos funcionais e condições de reação (MOSES e MOORHOUSE, 2007; FREITAS *et al.*, 2011).

Com respeito ao núcleo 1,2,3-triazólico, destaca-se que este é bastante estável e apresenta propriedades físico-químicas semelhantes ao grupo amida (KOLB e SHARPLESS, 2003). O grupamento amida é uma unidade estrutural encontrada em uma miríade de moléculas bioativas.

Nas reações CuAAC pode-se utilizar como fontes de cobre tanto sais de Cu(I) quanto sais de Cu(II). Quando sais de Cu(II) for a opção

escolhida, a reação deve acontecer na presença de um agente redutor fraco como, por exemplo, o ascorbato de sódio. Esse redutor irá gerar a espécie catalítica Cu(I) *in situ*, pela redução do sal de Cu(II) (XI *et al.*, 2014; POLA *et al.*, 2014).

Aparentemente, pode-se imaginar que a metodologia utilizando diretamente Cu(I) na reação seria mais vantajosa. Entretanto, na presença de oxigênio atmosférico o Cu(I) pode ser oxidado a Cu(II), o que torna necessário o uso de condições de reação anidras e atmosferas inertes ou a adição de agentes quelantes que atuam mantendo o cobre no seu estado de oxidação requerido. As reações realizadas pela adição de um sal de Cu(II), como por exemplo, (CuSO₄·5H₂O), juntamente com um agente redutor minimiza muito a possibilidade de interferência do oxigênio atmosférico, descartando a necessidade de ambiente inerte e anidro. Cabe destacar que na presença de CuSO₄·5H₂O a reação pode ser conduzida em água, o que em, muitos casos, acelera a reação (POLA *et al.*, 2014).

Nas pesquisas desenvolvidas por Sharpless e colaboradores foi observado que em água as reações ocorriam melhor do que em solventes orgânicos. Uma possível explicação é que a energia livre das moléculas orgânicas seriam maiores quando pobremente solvatadas em água, o que confere às moléculas maior reatividade. Como as reações “click” são exotérmicas, outro benefício da utilização da água está relacionado ao fato de este solvente absorver o calor produzido na transformação. É importante destacar que a água é o solvente ideal em termos de impacto ambiental, além de possuir baixo custo (KOLB *et al.*, 2001).

As condições mais comuns de reações CuAAC descritas pelo grupo de Sharpless empregam CuSO_4 , ascorbato de sódio e uma mistura de solventes água/álcool, sendo que o álcool pode ser *t*-BuOH, MeOH ou EtOH. Outros cossolventes como acetona, THF, DMSO, DMF e AcOEt também foram descritas por Sharpless e colaboradores. Já Meldal e colaboradores listaram o uso de solventes como tolueno, clorofórmio, diclorometano, THF, piridina, dioxano, solventes polares como acetona, acetonitrila, DMF, DMSO e diferentes álcoois ao se utilizar sais de cobre (I), além de misturas de água com álcool, acetona, THF, acetonitrila, DMSO e dioxano e várias outras misturas de dois e três solventes (LIANG e ASTRUC, 2011).

As preocupações com relação à toxicidade do cobre levaram à investigação de outros tipos de catalisadores para as reações. Diante disto, diferentes ligantes e outros metais de transição (Ru, Ni, Pd, Pt, e Fe) foram testados, sendo que a maioria destes metais foi ineficiente para catalisar reações entre azidas e alcinos.

Entretanto, pesquisas recentes revelaram que complexos de rutênio pentacoordenados, como o cloreto de pentametilciclopentadienil rutênio [Cp^*RuCl] (Figura 2, pg. 28) é capaz de catalisar a cicloadição de azidas com alcinos terminais de maneira regiosseletiva, levando a formação de 1,2,3-triazóis-1,5-disubstituídos. Além disso, na reação RuAAC (reação de cicloadição (C) entre um Alcino (A) e uma azida (A), catalisada por rutênio (Ru)) alcinos internos podem ser utilizados, o que contrasta com o processo CuAAC (BOREN *et al.*, 2008).

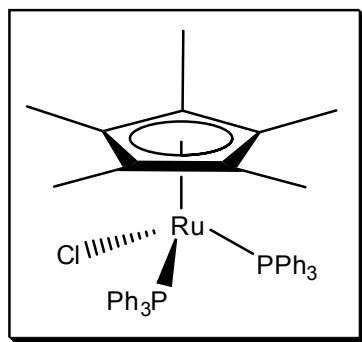
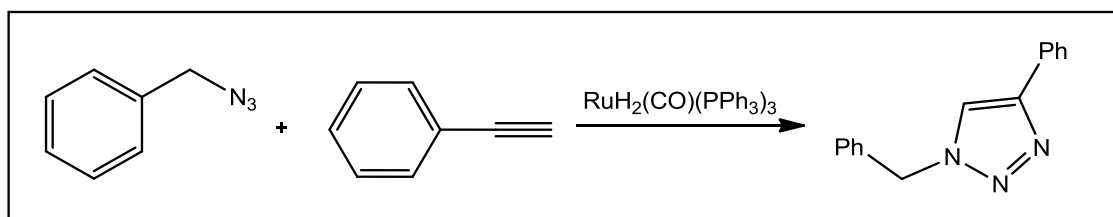


Figura 2 – Exemplo de complexo do tipo [Cp*RuCl].

Liu e colaboradores (2012) observaram que o complexo de rutênio $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ é capaz de seletivamente catalisar a formação de triazóis 1,4-dissubstituídos em reações de cicloadição de alcinos com azidas orgânicas (Esquema 2). Os triazóis foram obtidos com 100% de seletividade e com rendimentos variando de 59-87%.



Esquema 2 – Cicloadição de azida benzílica e fenilacetileno catalisada por $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$.

Uma desvantagem da utilização desses complexos de rutênio é o seu alto custo em relação ao sulfato de cobre. Ao se fazer uma busca no site da Sigma Aldrich foram observados preços variando de R\$ 915,00 - 954,00 (250 mg) para complexos penta coordenados de rutênio, enquanto que o CuSO_4 possui um custo de aproximadamente R\$ 126,00 (5 gramas).

A partir da otimização da síntese de 1,2,3-triazóis desenvolvida por Sharpless e colaboradores, ocorreu um grande avanço na química de

triazóis. Desde então, diversos grupos de pesquisa vem utilizando a reação “click” como principal ferramenta para a síntese dessa classe de compostos. Mais um atrativo com relação à química “click” é que ela possui aplicações em diversas áreas, como bioconjugação, ciência de materiais e na química medicinal (MOSES e MOORHOUSE, 2007).

Em uma busca na literatura, observa-se que a química “click” vem sendo utilizada no desenvolvimento de fármacos que atuam contra diversas doenças, como por exemplo, a AIDS, doença de chagas, leishmaniose, além de várias outras doenças e desordens. Uma pesquisa recente, por exemplo, destaca a utilização da química “click” no desenvolvimento de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos derivados da galactose (Figura 3). Estes compostos foram avaliados contra *Trypanosoma cruzi*, um protozoário causador da Doença de Chagas, com resultados bastante promissores para alguns dos compostos avaliados (CARVALHO *et al.*, 2010).

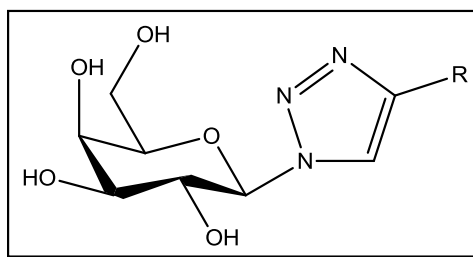


Figura 3 – Estrutura geral dos 1,2,3-triazóis sintetizados e avaliados contra *T. cruzi*.

A CuAAC vem sendo utilizada de maneira eficiente também na construção de novas estruturas poliméricas que contém múltiplas unidades triazólicas, formando uma nova classe de macromoléculas com importantes propriedades (LUTZ, 2007). Por exemplo, Pola e

colaboradores (2014) realizaram reações “click” entre peptídeos que apresentam a porção azida com polímeros que possuem uma ligação tripla, conjugando moléculas biologicamente ativas com polímeros que apresentam atividade como fármacos.

Descreve-se neste capítulo a síntese e a caracterização de vinte e seis derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, via reação “click”. Para a síntese desses compostos foram realizadas reações entre derivados do ácido cinâmico que possuem uma tripla ligação terminal com diferentes azidas benzílicas. Alguns dos compostos preparados foram escolhidos para a descrição de características estruturais.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1 Generalidades Metodológicas

Na síntese dos compostos foram utilizados reagentes de grau P. A.

Cloreto de mesila, álcool benzílico, álcool 4-nitrobenzílico, álcool 4-bromobenzílico, álcool 2,5-diclorobenzílico, álcool 2,4,6-triclorobenzílico, álcool 4-clorobenzílico, álcool 3,4-difluorobenzílico, álcool 4-fluorobenzílico, álcool 4-trifluorometoxibenzílico, álcool 4-trifluorometilbenzílico, álcool 4-metoxibenzílico, álcool 4-iodobenzílico, brometo de 2-bromobenzila, brometo de 2-fluorobenzila, ácido cinâmico, álcool propargílico, pent-4-in-1-ol, *N,N*-dicicloexilcarbodiimida (DCC), 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina (DMAP), ácido cítrico, sulfato de cobre pentaidratado, azida de sódio e ascorbato de sódio foram adquiridos da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos). Trietilamina, diclorometano, ácido clorídrico, dimetilsulfóxido, hexano, acetato de etila,

cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e carbonato de sódio foram adquiridos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil).

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas empregando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio. Após a eluição as placas de CCD foram observadas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5% m/v, 300 mL de água).

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

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

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

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

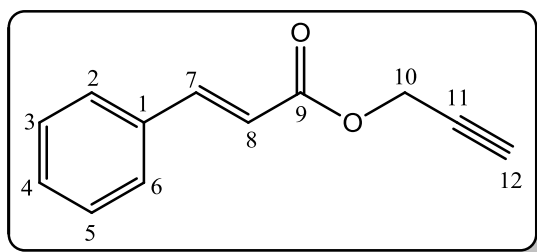
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em espectrômetros VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química - UFV). Para a aquisição dos espectros, foram utilizados como solventes

clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$) deuterados. As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

A numeração empregada nas estruturas e utilizada nas descrições das informações referentes aos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C não correspondem àquelas recomendadas pela nomenclatura IUPAC.

2.2.2 Procedimentos sintéticos

2.2.2.1 Síntese do cinamato de prop-2-inila



(3a)

O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por Sova e colaboradores (2006).

A um balão de fundo redondo (50,0 mL) foram adicionados 0,300 g (5,35 mmol) de álcool propargílico (**2a**), 25,0 mL de diclorometano, 0,720 g (4,86 mmol) de ácido cinâmico (**1**), 1,10 g (5,35 mmol) de dicitcloexilcarbodiimida (DCC) e 0,0594 g (0,486 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 25 minutos à temperatura ambiente. Após o término da reação que foi evidenciado por CCD, a mistura reacional foi filtrada e a solução resultante lavada com 10% de ácido cítrico (2 x 20,0 mL), água (15,0 mL) e solução saturada de NaCl (30,0 mL). Reservou-se

a fase orgânica resultante e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (4:1 v/v), obtendo-se a substância **3a**, em 68% de rendimento (0,613 g; 3,30 mmol).

Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,41$ (hexano-acetato de etila 4:1 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,51 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-12); 4,82 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz, H-10); 6,47 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,38-7,40 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,51-7,55 (m, 2H, H-2/H-6); 7,75 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 5, pg. 100.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 52,0 (C-10); 74,9 (C-12); 77,8 (C-11); 117,0 (C-8); 128,2 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 130,5 (C-4); 134,1 (C-1); 145,9 (C-7); 166,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 6, pg. 101.

CG-EM m/z : 186 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$, 14); 157 (8); 131 (100); 115 (16); 103 (82); 77 (75); 51 (66). O espectro é apresentado na Figura 4, pg. 99.

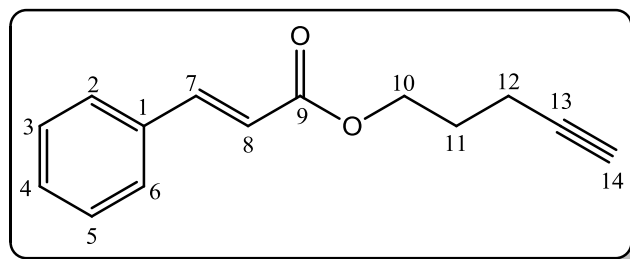
Para a síntese do outro derivado do ácido cinâmico **3b** empregou-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto **3a**. Na Tabela 1 (pg. 34) estão descritas as informações referentes a esta reação.

Tabela 1 – Informações relativas às reações realizadas para a preparação dos compostos **3a** e **3b**

Composto	Ácido cinâmico massa (g); mmol	Álcool massa (g); mmol	DCC massa (g); mmol	DMAP massa (g); mmol	Volume de CH ₂ Cl ₂ (mL)	Massa de produto obtida (g)	Tempo de reação Rendimento (min)	(%)
3a	(0,720; 4,86)	Álcool propargílico/ 0,300 g	(1,10; 5,35)	(0,0594; 0,486)	25,0	0,613	25	68
3b	(0,740; 5,00)	Pent-4-in-1-ol/ 0,463 g	(1,13; 5,50)	(0,0610; 0,500)	25,0	0,888	25	83

A estrutura do composto **3b** é suportada pelos dados apresentados a seguir.

Cinamato de pent-4-inila



(**3b**)

Característica: óleo amarelo.

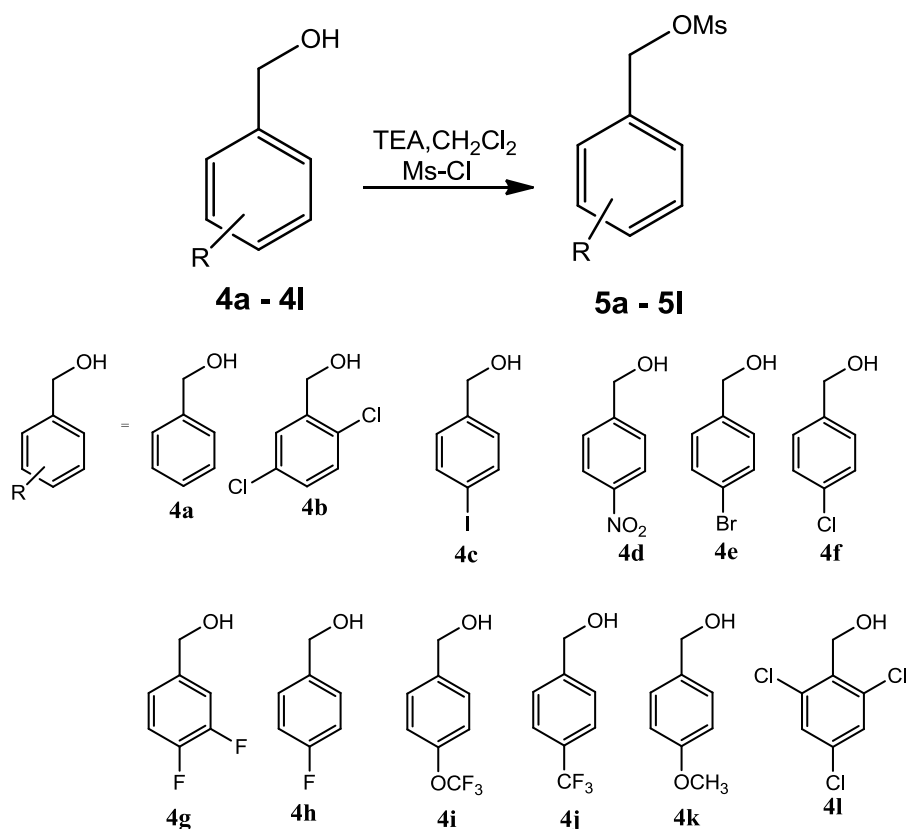
CCD: $R_f = 0,53$ (hexano-acetato de etila 6:1 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,90-2,00 (m, 3H, H-11/H-14); 2,35 (td, 2H, $J_1 = 7,0$ Hz e $J_2 = 2,6$ Hz, H-12); 4,32 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-10); 6,44 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,37-7,40 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,51-7,54 (m, 2H, H-2/H-6); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 7, pg. 104.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15,3 (C-12); 27,7 (C-11); 63,0 (C-10); 69,0 (C-14); 83,1 (C-13); 117,9 (C-8); 128,1 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 130,3 (C-4); 134,4 (C-1); 144,9 (C-7); 166,9 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 8, pg. 105.

CG-EM m/z (%): 186 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$, 80); 158 (9); 147 (45); 131 (100); 103 (76); 91 (6); 77 (80); 65 (20); 51 (55); 41 (35). O espectro é apresentado na Figura 1 do Anexo, pg. 162.

2.2.2.2 Síntese dos ésteres sulfonatos



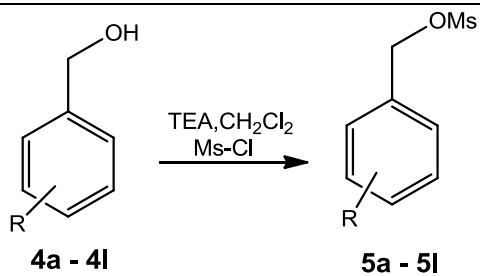
Esquema 3 – Reação geral para a síntese dos benzilmetanossulfonatos (5a-5l).

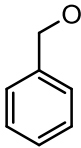
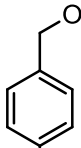
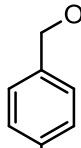
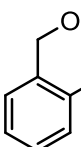
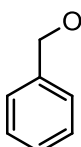
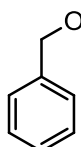
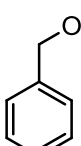
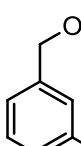
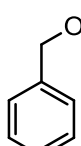
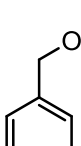
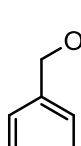
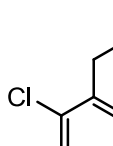
A um balão de fundo redondo de 50,0 mL foram adicionados o álcool benzílico apropriado (4a-4l) (1,0 equiv.) e diclorometano anidro (20,0 mL). A mistura resultante, sob atmosfera de nitrogênio, foi resfriada a -50 °C e, então, a trietilamina (TEA) (2,0 equiv.) foi adicionada. Posteriormente, adicionou-se lentamente à mistura reagente cloreto de mesila (Ms-Cl) (1,5 equiv.) dissolvido em 1,00 mL de diclorometano. A reação foi monitorada por CCD. Após o término da reação adicionou-se 20,0 mL de água destilada. A fase orgânica foi lavada com HCl 1% seguido de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (bicarbonato de sódio), seca com Na₂SO₄ (sulfato de sódio) anidro, filtrada e concentrada

sobre pressão reduzida. Os ésteres sulfonatos assim obtidos não foram submetidos a nenhum processo de purificação.

Na Tabela 2 (pg. 38) apresentam-se os ésteres sulfonatos sintetizados e seus respectivos rendimentos. O tempo de reação para a obtenção dos compostos **5a-5l** foi de aproximadamente 40 minutos para todos os casos

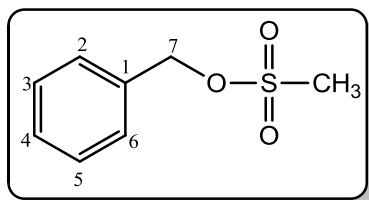
Tabela 2 – Ésteres sulfonatos sintetizados e os rendimentos obtidos



Composto	Rendimento	Composto	Rendimento	Composto	Rendimento
 (5a)	95%	 (5e)	83%	 (5i)	88%
 (5b)	93%	 (5f)	70%	 (5j)	89%
 (5c)	83%	 (5g)	85%	 (5k)	87%
 (5d)	82%	 (5h)	90%	 (5l)	75 %

As estruturas dos compostos **5a-5l** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

Benzilmetanossulfonato



(5a)

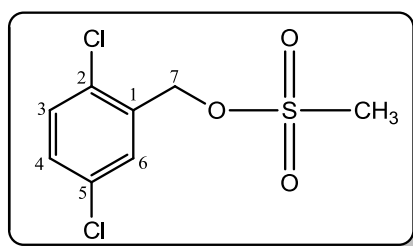
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,90 (s, 3H, CH_3); 5,24 (s, 2H, H-7); 7,41 (m, 5H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 2 do Anexo, pg. 163.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 71,5 (C-7); 128,8 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,4 (C-4); 133,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 3 do Anexo, pg. 164.

2,5-(dicloro)benzilmetanossulfonato



(5b)

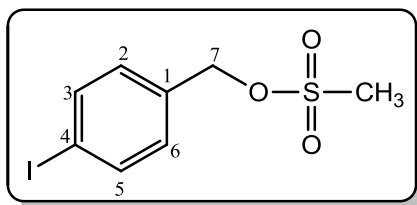
Característica: sólido amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,07 (s, 3H, CH_3); 5,29 (s, 2H, H-7); 7,30 (dd, 1H, $J_1 = 2,3$ Hz e $J_2 = 8,6$ Hz, H-4); 7,35 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-3); 7,49 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H-6). O espectro é apresentado na Figura 4 do Anexo, pg. 165.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,0 (CH_3); 67,4 (C-7); 130,0 (C-4); 130,5 (C-6); 130,9 (C-3); 131,7 (C-5); 133,0 (C-2); 133,2 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 5 do Anexo, pg. 166.

4-iodobenzilmetanossulfonato



(5c)

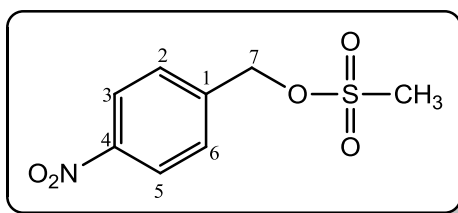
Característica: sólido branco.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,18 (s, 2H, H-7); 7,16 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,75 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 6 do Anexo, pg. 167.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 70,5 (C-7); 95,4 (C-4); 130,5 (C-2/C-6); 133,0 (C-1); 138,0 (C-3/C-5). O espectro é apresentado na Figura 7 do Anexo, pg. 168.

4-nitrobenzilmetanossulfonato



(5d)

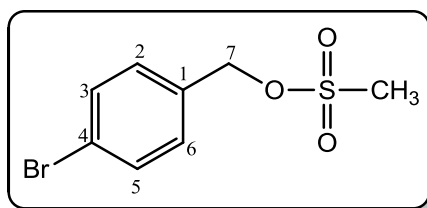
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,06 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 5,33 (s, 2H, H-7); 7,59 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-2/H-6); 8,26 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 8 do Anexo, pg. 169.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 68,9 (C-7); 124,0 (C-3/C-5); 128,8 (C-2/C-6); 140,5 (C-1); 148,2 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 9 do Anexo, pg. 170.

4-bromobenzilmetanossulfonato



(5e)

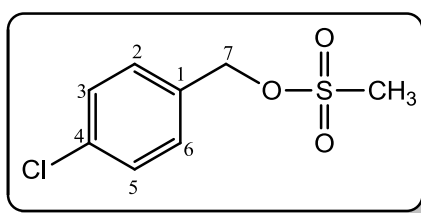
Característica: sólido branco.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,19 (s, 2H, H-7); 7,27-7,31 (d_{ap} , 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,52-7,56 (d_{ap} , 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 10 do Anexo, pg. 171.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,4 (C-7); 123,6 (C-4); 130,4 (C-2/C-6); 132,1 (C-3/C-5); 132,4 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 11 do Anexo, pg. 172.

4-clorobenzilmetanossulfonato



(5f)

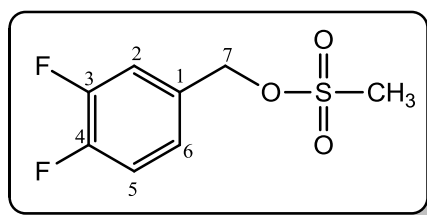
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (s, 3H, CH_3); 5,21 (s, 2H, H-7); 7,31-7,41 (m, 4H, H-2/H-3/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 12 do Anexo, pg. 173.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,4 (CH_3); 70,4 (C-7); 129,1 (C-3/C-5); 130,2 (C-2/C-6); 131,9 (C-1); 135,4 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 13 do Anexo, pg. 174.

3,4-(difluoro)benzilmetanossulfonato



(5g)

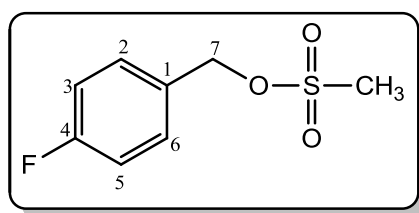
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,98 (s, 3H, CH_3); 5,17 (s, 2H, H-7); 7,16-7,29 (m, 3H, H-2/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 14 do Anexo, pg. 175.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 69,6 (C-7); 117,7-118,0 (m, C-2/C-5); 124,9-125,1 (m, C-6); 130,4-130,6 (m, C-1); 148,6-152,6 (m, C-3/C-4). O espectro é apresentado na Figura 15 do Anexo, pg. 176.

4-fluorobenzilmetanossulfonato



(5h)

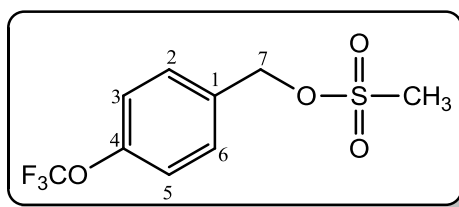
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,93 (s, 3H, CH_3); 5,20 (s, 2H, H-7); 7,09 (t_{ap} , 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,41 (dd, 2H, $J_1 = 5,3$ Hz e $J_2 = 8,7$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 16 do Anexo, pg. 177.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,7 (C-7); 115,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,8$ Hz, C-3/C-5); 129,3 (C-1); 131,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,6$ Hz, C-2/C-6); 163,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 247,7$ Hz, C-4). O espectro é apresentado na Figura 17 do Anexo, pg. 178.

4-(trifluorometoxi)benzilmetanossulfonato



(5i)

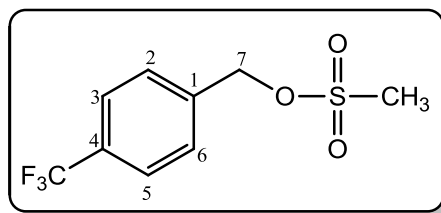
Característica: óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,97 (s, 3H, CH_3); 5,23 (s, 2H, H-7); 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5); 7,46 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 18 do Anexo, pg. 179.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 (CH_3); 70,0 (C-7); 120,3 (q, $J_{\text{C-F}} = 256,4$ Hz, OCF_3); 121,3 (C-3/C-5); 130,3 (C-2/C-6); 132,1 (C-1); 149,8 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 19 do Anexo, pg. 180.

4-(trifluorometil)benzilmetanossulfonato



(5j)

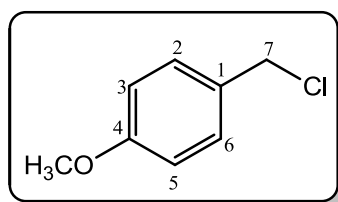
Característica: óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,00 (s, 3H, CH_3); 5,28 (s, 2H, H-7); 7,54 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,67 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 20 do Anexo, pg. 181.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 38,2 (CH_3); 69,8 (C-7); 123,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 271,0$ Hz, CF_3); 125,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz, C-3/C-5); 128,6 (C-2/C-6); 131,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz, C-4); 137,4 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 21 do Anexo, pg. 182.

4-metoxibenzilmetanoclorado



(5k)

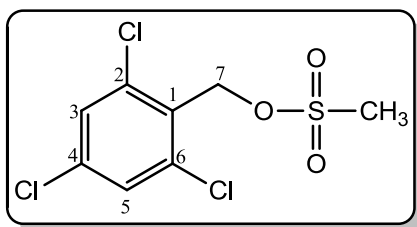
Característica: óleo amarelo.

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

CG-EM m/z : 158 ($[M + 2]^+$, 2); 156 ($[M]^+$, C_8H_9OCl , 7); 121 (100); 106 (4); 91 (18); 77 (54); 63 (28); 51 (75). O espectro é apresentado na Figura 22 do Anexo, pg. 183.

Durante a síntese do composto **5k** observou-se sua instabilidade à temperatura ambiente, logo prosseguiu-se imediatamente para a próxima reação. Deste modo, não foi possível obter seus espectros de RMN de 1H e ^{13}C . Entretanto, através da análise feita pelo CG-EM foi possível observar que a reação havia ocorrido e o produto desejado formado. Exclusivamente para esta reação, não houve a formação do éster sulfonato e sim do composto clorado, entretanto este fato não influenciou na próxima etapa empregada.

2,4,6-(triclóro)bezilmetanossulfonato



(5l)

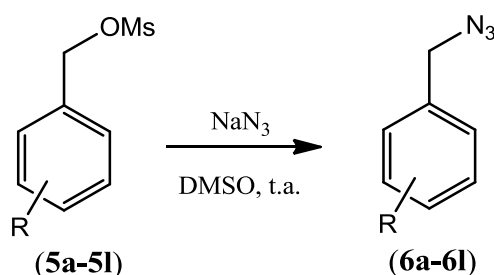
Característica: sólido amarelo.

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

CG-EM m/z : 292 ($[M + 4]^+$, 3); 290 ($[M + 2]^+$, 8); 288 ($[M]^+$, $C_8H_7O_3SCl_3$, 8); 209 (82); 193 (100); 123 (24); 109 (15); 79 (17). O espectro é apresentado na Figura 23 do Anexo, pg. 184.

Durante a síntese do composto **5l** observou-se sua instabilidade à temperatura ambiente, logo prosseguiu-se imediatamente para a próxima reação. Deste modo, não foi possível obter seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Entretanto, através da análise feita pelo CG-EM foi possível observar que a reação havia ocorrido e o produto desejado formado.

2.2.2.3 Síntese das Benzilazidas

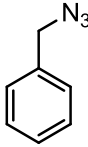
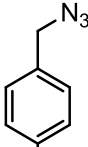
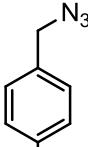
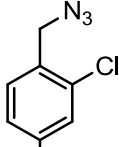
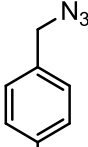
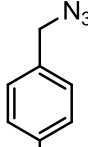
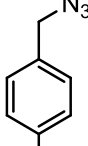
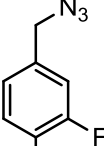
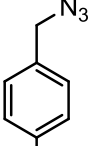
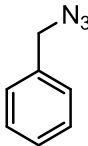
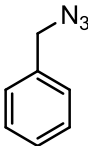
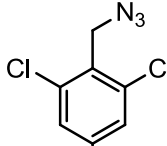


Esquema 4 – Reação geral da síntese das azidas aromáticas (**6a-6l**).

O benzilmetanossulfonato (**5a-5l**) escolhido (1,0 equiv.) foi adicionado a um balão de fundo redondo de 50,0 mL contendo 10,0 mL de DMSO (dimetilsulfóxido) e (4,0 equiv.) de azida de sódio. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Terminada a reação adicionou-se água gelada, extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório.

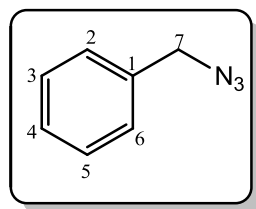
Na Tabela 3 (pg. 48) apresentam-se as benzilazidas sintetizadas e seus respectivos rendimentos. O tempo de reação para todos estes compostos foi de aproximadamente 30 minutos.

Tabela 3 – Benzilazidas sintetizadas e seus respectivos rendimentos

Composto	Rendimento	Composto	Rendimento	Composto	Rendimento
 (6a)	97 %	 (6e)	94 %	 (6i)	93 %
 (6b)	97 %	 (6f)	94 %	 (6j)	96 %
 (6c)	92 %	 (6g)	98 %	 (6k)	96 %
 (6d)	98 %	 (6h)	95 %	 (6l)	70 %

As estruturas dos compostos **6a-6l** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

Benzilazida



(6a)

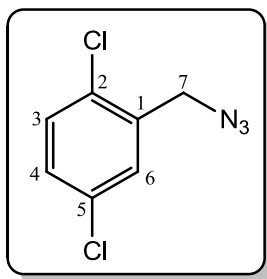
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,35 (s, 2H, H-7); 7,32-7,40 (m, 5H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 24 do Anexo, pg. 185.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,8 (C-7); 128,2 (C-2/C-6); 128,3 (C-4); 128,8 (C-3/C-5); 135,3 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 25 do Anexo, pg. 186.

2,5-(dicloro)benzilazida



(6b)

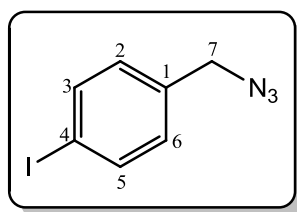
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,48 (s, 2H, H-7); 7,25 (dd, 1H, $J_1 = 2,4$ Hz e $J_2 = 8,5$ Hz, H-4); 7,34 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-3); 7,41 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H-6). O espectro é apresentado na Figura 26 do Anexo, pg. 187.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51,8 (C-7); 129,5 (C-4); 129,6 (C-6); 130,7 (C-3); 131,7 (C-2); 133,1 (C-5); 135,1 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 27 do Anexo, pg. 188.

4-iodobenzilazida



(6c)

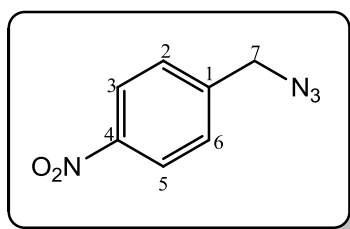
Característica: sólido branco.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,29 (s, 2H, H-7); 7,06 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-2/H-6); 7,72 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 28 do Anexo, pg. 189.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,2 (C-7); 93,9 (C-4); 130,0 (C-2/C-6); 135,0 (C-1); 137,9 (C-3/C-5). O espectro é apresentado na Figura 29 do Anexo, pg. 190.

4-nitrobenzilazida



(6d)

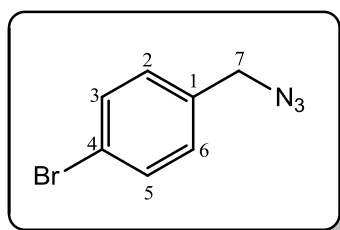
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,50 (s, 2H, H-7); 7,49 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2/H-6); 8,23 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 30 do Anexo, pg. 191.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,7 (C-7); 124,0 (C-3/C-5); 128,5 (C-2/C-6); 142,7 (C-1); 147,7 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 31 do Anexo, pg. 192.

4-bromobenzilazida



(6e)

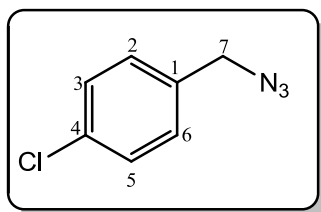
Característica: óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,29 (s, 2H, H-7); 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,49 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 32 do Anexo, pg. 193.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-7); 122,3 (C-4); 129,8 (C-2/C-6); 131,9 (C-3/C-5); 134,4 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 33 do Anexo, pg. 194.

4-clorobenzilazida



(6f)

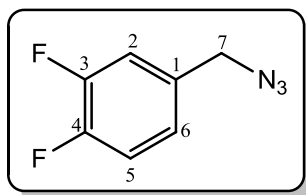
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,32 (s, 2H, H-7); 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,36 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 34 do Anexo, pg. 195.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-7); 129,0 (C-3/C-5); 129,5 (C-2/C-6); 133,8 (C-4); 134,2 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 35 do Anexo, pg. 196.

3,4-(difluoro)benzilazida



(6g)

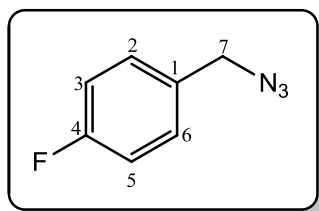
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,31 (s, 2H, H-7); 7,02-7,21 (m, 3H, H-2/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 36 do Anexo, pg. 197.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,6 (d, $J = 1,4$ Hz, C-7); 117,0-117,7 (m, C-2/ C-5); 124,1 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz e $J_2 = 6,5$ Hz, C-6); 132,4 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz e $J_2 = 5,4$ Hz, C-1); 148,5-152,1 (m, C-3/C-4). O espectro é apresentado na Figura 37 do Anexo, pg. 198.

4-fluorobenzilazida



(6h)

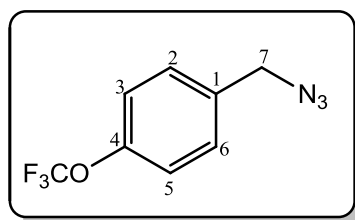
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,31 (s, 2H, H-7); 7,07 (t_{ap} , 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,27-7,32 (dd, 2H, $J_1 = 5,3$ Hz e $J_2 = 8,7$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 38 do Anexo, pg. 199.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,0 (C-7); 115,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,5$ Hz, C-3/C-5); 130,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,2$ Hz, C-2/C-6); 131,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,3$ Hz, C-1); 162,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,4$ Hz, C-4). O espectro é apresentado na Figura 39 do Anexo, pg. 200.

4-(trifluorometoxi)benzilazida



(6i)

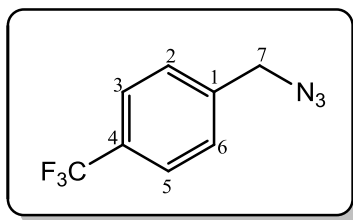
Característica: óleo incolor.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,36 (s, 2H, H-7); 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3/H-5); 7,35 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 40 do Anexo, pg. 201.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,9 (C-7); 120,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 256,4$ Hz, OCF_3); 121,3 (C-3/C-5); 129,5 (C-2/C-6); 134,1 (C-1); 149,1 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 41 do Anexo, pg. 202.

4-(trifluorometil)benzilazida



(6j)

Característica: óleo incolor.

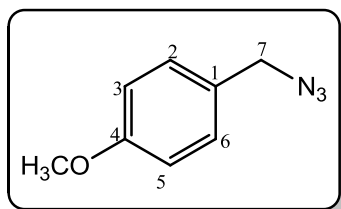
CCD: $R_f = 0,95$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,43 (s, 2H, H-7); 7,44 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,65 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3/H-5). O espectro é apresentado na Figura 42 do Anexo, pg. 203.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,1 (C-7); 125,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz, C-3/C-5); 128,2 (C-2/C-6); 130,3 (C-4); 139,4 (C-1) *. O espectro é apresentado na Figura 43 do Anexo, pg. 204.

*Neste espectro de RMN de ^{13}C optou-se por não atribuir de maneira equivocada o sinal referente ao carbono do grupo CF_3 .

4-metoxibenzilazida



(6k)

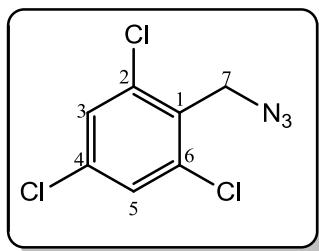
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,27 (s, 2H, H-7); 6,91 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2/H-6). O espectro é apresentado na Figura 44 do Anexo, pg. 205.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,4 (C-7); 55,3 (OCH_3); 114,2 (C-3/C-5); 127,4 (C-1); 129,7 (C-2/C-6); 159,6 (C-4). O espectro é apresentado na Figura 45 do Anexo, pg. 206.

2,4,6-(tricloro)benzilazida



(6I)

Característica: óleo amarelo.

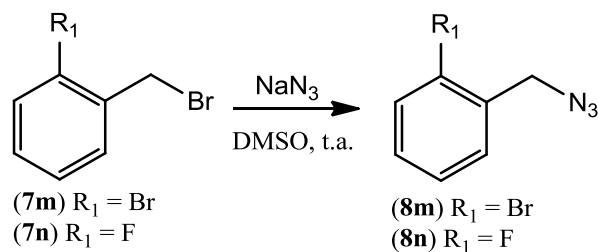
CCD: $R_f = 0,90$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

CG-EM m/z : 239 ($[\text{M} + 4]^+$, 6); 237 ($[\text{M} + 2]^+$, 18); 235 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_3\text{Cl}_3$, 19); 206 (60); 193 (100); 170 (22); 145 (15); 123 (14); 109 (24); 74 (22). O espectro é apresentado na Figura 46 do Anexo, pg. 207.

Pelos mesmos motivos citados na síntese do composto (5I), novamente não foi possível obter os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H para 6I. Entretanto, a análise feita no CG-EM permitiu observar que o produto desejado foi obtido.

Para a síntese dos compostos **8m** e **8n** utilizou-se a mesma metodologia empregada na síntese de **6a-6l**, entretanto não se utilizou sulfonatos como material de partida e sim brometos benzílicos (**7m-7n**), conforme apresentado na Tabela 4 (pg. 58).

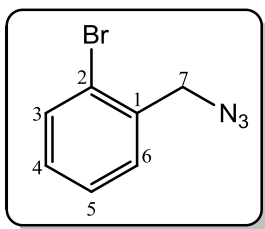
Tabela 4 – Informações relativas às reações realizadas para a preparação dos compostos **8m** e **8n**



Composto	Massa de brometo benzílico (7m e 7n) (g)	Massa de NaN_3 (g)	Volume de DMSO (mL)	Massa de produto obtida (g)	Tempo de reação (min)	Rendimento (%)
8m	0,824	0,858	5,0	0,679	30	97
8n	0,670	0,920	5,0	0,497	30	93

As estruturas dos compostos **8m-8n** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

2-bromobenzilazida



(8m)

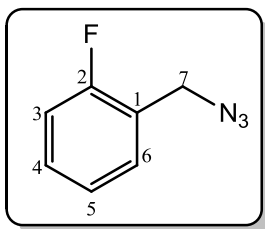
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,50 (s, 2H, H-7); 7,21 (td, 1H, $J_1 = 7,8$ Hz e $J_2 = 2,0$ Hz, H-5); 7,32-7,42 (m, 2H, H-4/H-6); 7,61 (dd, 1H, $J_1 = 7,8$ Hz e $J_2 = 0,9$ Hz, H-3). O espectro é apresentado na Figura 47 do Anexo, pg. 208.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,6 (C-7); 123,7 (C-2); 127,8 (C-4); 129,8 (C-5); 130,0 (C-6); 133,0 (C-3); 135,0 (C-1). O espectro é apresentado na Figura 48 do Anexo, pg. 209.

2-fluorbenzilazida



(8n)

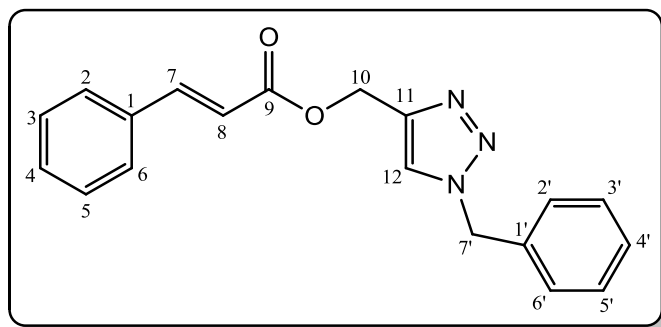
Característica: óleo amarelo.

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,41 (s, 2H, H-7); 7,07-7,37 (m, 4H, H-3/H-4/H-5/H-6). O espectro é apresentado na Figura 49 do Anexo, pg. 210.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 48,5 (d, $J = 3,4$ Hz, C-7); 115,6 (d, $J = 21,2$ Hz, C-3); 122,6 (d, $J = 15$ Hz, C-1); 124,4 (d, $J = 3,6$ Hz, C-5); 130,3 (d, $J = 8,0$ Hz, C-4); 130,4 (d, $J = 4,0$ Hz, C-6); 160,9 (d, $J = 246,1$ Hz, C-2). O espectro é apresentado na Figura 50 do Anexo, pg. 211.

2.2.2.4 Síntese do Cinamato de (1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9a)

A um balão de fundo redondo de 10,0 mL contendo 0,100 g (0,750 mmol) de benzilazida (**6a**) foi adicionado 1,00 mL de água, 1,00 mL de diclorometano, 0,0593 g (0,300 mmol) de ascorbato de sódio e 0,140 g (0,750 mmol) de cinamato de prop-2-inila (**3a**). A seguir foi adicionado 0,0375 g (0,150 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. A mistura reacional foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD. Terminado a reação, uma solução saturada de Na_2CO_3 (10,0 mL) foi adicionada e a solução resultante foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (2:1 v/v), obtendo-se a substância **9a** em 98% de rendimento (0,235 g; 0,737 mmol).

Característica: sólido branco.

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

$T_f = 123,6-124,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,33 (s, 2H, H-7'); 5,52 (s, 2H, H-10); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-8); 7,29-7,48 (m, 10H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-2'/H-3'/H-4'/H-5'/H-6'); 7,57 (s, 1H, H-12); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-7). O espectro é apresentado na Figura 51 do Anexo, pg. 212.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 54,2 (C-7'); 57,6 (C-10); 117,4 (C-8); 123,7 (C-12); 128,1 (C-2/C-6); 128,1 (C-2'/C-6'); 128,8 (C-4'); 128,9 (C-3/C-5); 129,1 (C-3'/C-5'); 130,4 (C-4); 134,2 (C-1); 134,4 (C-1'); 143,4 (C-11); 145,5 (C-7); 166,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 52 do Anexo, pg. 213.

Os compostos **9b-9m** foram sintetizados empregando-se a mesma metodologia descrita para a preparação do composto **9a**. Na Tabela 5 (pg. 63-64) estão descritas as informações relativas às reações que foram realizadas para a preparação dos 1,2,3-triazóis **9b-9m**.

Tabela 5 - Informações sobre as reações conduzidas para preparação dos compostos **9b-9m**

Composto	Massa de (3a) (mg)	Benzilazida apropriada (mg)	Massa de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (mg)	Massa de ascorbato de sódio (mg)	Tempo de reação (min)	Massa de produto (mg)	Rendimento (%)
9b	100,0	109,0	26,97	42,66	30	181,0	87
9c	140,0	195,0	38,00	60,00	10	272,0	81
9d	120,0	115,0	32,20	51,00	10	200,0	85
9e	94,12	107,3	25,27	39,90	30	188,0	94
9f	110,0	98,50	29,46	46,60	25	164,0	78
9g	154,0	140,0	41,45	65,37	20	225,0	77
9h	160,0	130,0	43,00	68,00	30	255,0	88
9i	146,0	170,0	39,20	61,82	15	282,0	89
9j	148,0	160,0	39,70	62,81	5	268,0	87

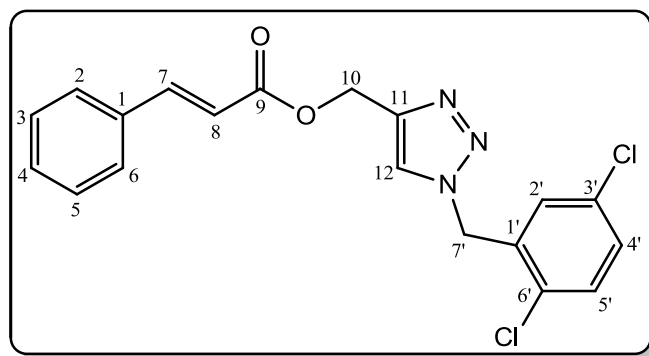
Tabela 5 – Cont.

Composto	Massa de (3a) (mg)	Benzilazida apropriada (mg)	Massa de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (mg)	Massa de ascorbato de sódio (mg)	Tempo de reação (min)	Massa de produto (mg)	Rendimento (%)
9k	150,0	131,0	40,00	64,00	30	221,0	79
9l	46,50	60,00	12,49	19,75	40	105,0	99
9m	170,0	194,0	46,00	72,00	10	314,0	86

* Todas as reações foram realizadas em 2,0 mL de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ na proporção de 1:1.

As estruturas dos compostos **9b-9m** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

Cinamato de (1-(2,5-diclorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9b)

Característica: sólido branco.

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

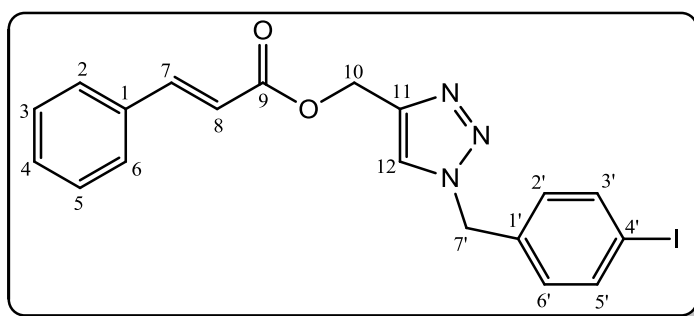
$T_f = 97,9-98,4\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,36 (s, 2H, H-7'); 5,62 (s, 2H, H-10); 6,43 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,17-7,51 (m, 8H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-2'/H-4'/H-5'); 7,67-7,73 (m, 2H, H-7/H-12 *). O espectro é apresentado na Figura 53 do Anexo, pg. 214.

*O simpleto referente ao hidrogênio H-12 possui deslocamento químico próximo a região do duplete (H-7) e por este motivo não foi possível integrá-los separadamente. Apesar disto, a constante de acoplamento para o duplete pode ser calculada, sendo seu valor $J_{trans} = 16,0$ Hz, confirmando assim o acoplamento de H-7 com H-8.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51,0 (C-7'); 57,6 (C-10); 117,4 (C-8); 124,1(C-12); 128,1 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 130,2 (C-4'); 130,4 (C-2'); 130,5 (C-4); 131,0 (C-5'); 131,6 (C-1); 133,5 (C-1'); 133,8 (C-6'); 134,2 (C-3'); 143,5 (C-11); 145,6 (C-7); 166,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 54 do Anexo, pg. 215.

Cinamato de (1-(4-iodobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9c)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,33$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

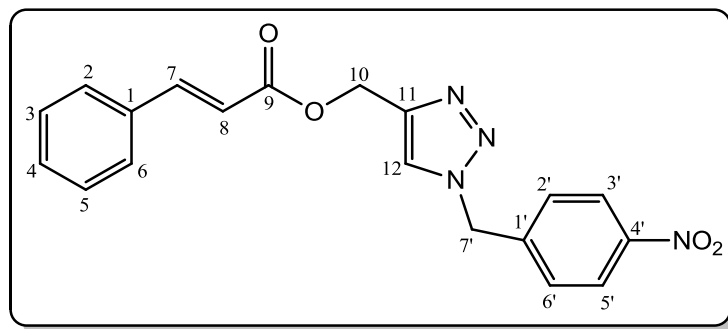
$T_f = 200,8\text{-}201,7\text{ }^\circ\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5,25 (s, 2H, H-7'); 5,55 (s, 2H, H-10); 6,59 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,12 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-2'/H-6'); 7,39-7,41 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,62-7,69 (m, 3H, H-2/H-6/H-7); 7,73 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-3'/H-5'); 8,19 (s, 1H, H-12). O espectro é apresentado na Figura 55 do Anexo, pg. 216.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 52,8 (C-7'); 57,7 (C-10); 94,7 (C-4'); 118,2 (C-8); 125,3 (C-12); 128,8 (C-2/C-6); 129,3 (C-3/C-5); 130,7 (C-2'/C-6'); 130,9 (C-4); 134,4 (C-1'); 136,1 (C-1); 138,0 (C-3'/C-5'); 142,8 (C-11);

145,4 (C-7); 166,3 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 56 do Anexo, pg. 217.

Cinamato de (1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9d)

Característica: sólido branco.

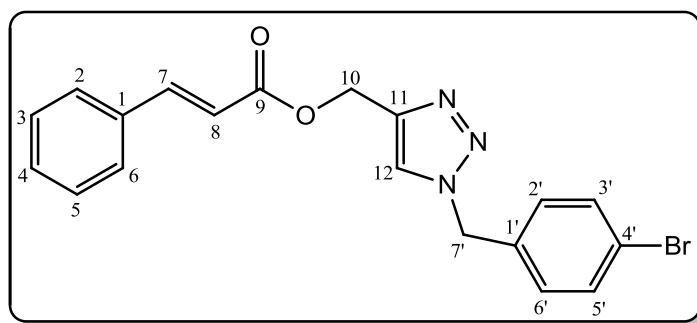
CCD: $R_f = 0,18$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 194,1-195,0$ °C.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,28 (s, 2H, H-7'); 5,78 (s, 2H, H-10); 6,59 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,39-7,41 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,55 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2'/H-6'); 7,63-7,68 (m, 3H, H-2/H-6/H-7); 8,21 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3'/H-5'); 8,28 (s, 1H, H-12). O espectro é apresentado na Figura 57 do Anexo, pg. 218.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 52,5 (C-7'); 57,7 (C-10); 118,2 (C-8); 124,3 (C-12); 125,6 (C-3'/C-5'); 128,8 (C-2/C-6); 129,3 (C-3/C-5); 129,6 (C-2'/C-6'); 130,9 (C-4); 134,4 (C-1); 142,9 (C-1'); 143,6 (C-11); 145,4 (C-7); 147,9 (C-4'); 166,3 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 58 do Anexo, pg. 219.

Cinamato de (1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9e)

Característica: sólido branco.

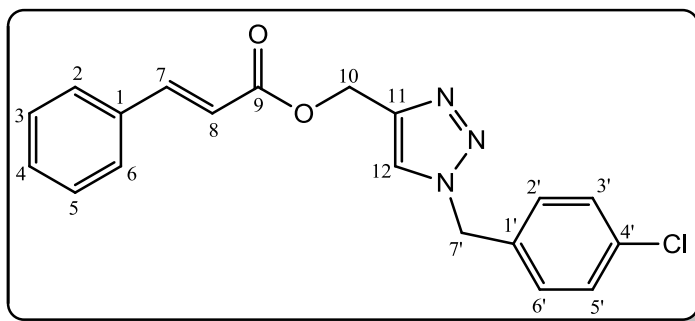
CCD: $R_f = 0,30$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 182,0-183,2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,24 (s, 2H, H-7'); 5,58 (s, 2H, H-10); 6,63 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2'/H-6'); 7,39-7,41 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,57 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'); 7,63-7,71 (m, 3H, H-2/H-6/H-7); 8,25 (s, 1H, H-12). O espectro é apresentado na Figura 59 do Anexo, pg. 220.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 52,5 (C-7'); 57,7 (C-10); 118,0 (C-8); 121,9 (C-4'); 125,5 (C-12); 128,9 (C-2/C-6); 129,4 (C-3/C-5); 130,7 (C-2'/C-6'); 131,0 (C-4); 132,2 (C-3'/C-5'); 134,3 (C-1'); 135,8 (C-1); 142,7 (C-11); 145,5 (C-7); 166,3 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 60 do Anexo, pg. 221.

Cinamato de (1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9f)

Característica: sólido branco.

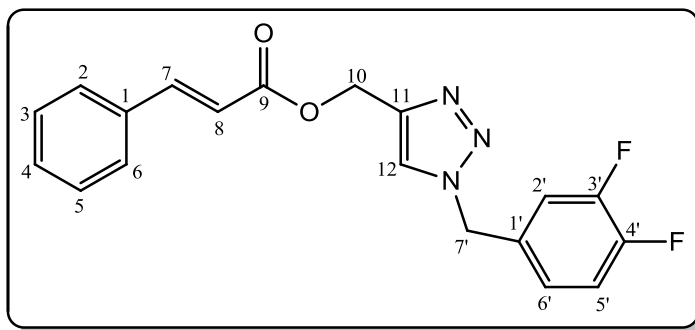
CCD: $R_f = 0,37$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 171,2-172,6\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,24 (s, 2H, H-7'); 5,60 (s, 2H, H-10); 6,63 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,33-7,71 (m, 10H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-7/H-2'/H-3'/H-5'/H-6'); 8,25 (s, 1H, H-12). O espectro é apresentado na Figura 61 do Anexo, pg. 222.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 52,5 (C-7'); 57,7 (C-10); 118,0 (C-8); 125,5 (C-12); 128,9 (C-2/C-6); 129,2 (C-3/C-5); 129,4 (C-3'/C-5'); 130,4 (C-2'/C-6'); 131,0 (C-4); 133,4 (C-4'); 134,3 (C-1'); 135,4 (C-1); 142,7 (C-11); 145,5 (C-7); 166,3 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 62 do Anexo, pg. 223.

Cinamato de (1-(3,4-difluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9g)

Característica: sólido branco.

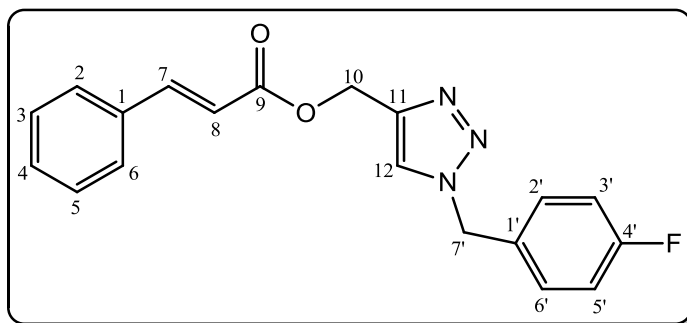
CCD: $R_f = 0,28$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 149,7\text{-}150,8\text{ }^\circ\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,34 (s, 2H, H-7'); 5,48 (s, 2H, H-10); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,00-7,21 (m, 3H, H-2'/H-5'/H-6'); 7,36-7,40 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,48-7,51 (m, 2H, H-2/H-6); 7,61 (s, 1H, H-12); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 63 do Anexo, pg. 224.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,1 (d, $J_{C-F} = 1,3$ Hz, C-7'); 57,6 (C-10); 117,2-118,2 (m, C-2'/C-5'); 117,3 (C-8); 123,7 (C-12); 124,3 (dd, $J_{C-F} = 3,7$ Hz e $J_{C-F} = 6,5$ Hz, C-6'); 128,1 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 130,5 (C-4); 131,3 (dd, $J_{C-F} = 4,0$ Hz e $J_{C-F} = 5,6$ Hz, C-1'); 134,1 (C-1); 143,7 (C-11); 145,6 (C-7); 148,8-152,3 (m, C-3'/C-4'); 166,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 64 do Anexo, pg. 225.

Cinamato de (1-(4-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9h)

Característica: sólido branco.

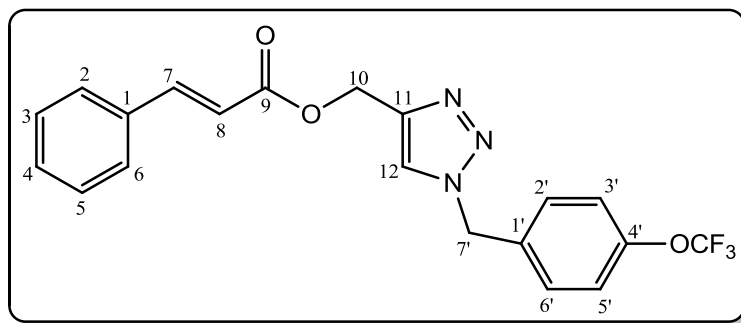
CCD: $R_f = 0,25$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

T_f = 132,3-133,2 °C.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,33 (s, 2H, H-7'); 5,49 (s, 2H, H-10); 6,41 (d, 1H, $J_{trans} = 16,1$ Hz, H-8); 7,06 (t_{ap} , 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3'/H-5'); 7,25-7,51 (m, 7H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-2'/H-6'); 7,57 (s, 1H, H-12); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 16,1$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 65 do Anexo, pg. 226.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,5 (C-7'); 57,6 (C-10); 116,2 (d, $J_{C-F} = 21,7$ Hz, C-3'/C-5'); 117,4 (C-8); 123,6 (C-12); 128,1 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 130,0 (d, $J_{C-F} = 8,5$ Hz, C-2'/C-6'); 130,2 (d, $J_{C-F} = 3,1$ Hz, C-1'); 130,5 (C-4); 134,2 (C-1); 143,5 (C-11); 145,6 (C-7); 162,9 (d, $J_{C-F} = 247,0$ Hz, C-4'); 166,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 66 do Anexo, pg. 227.

Cinamato de (1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9i)

Característica: sólido branco.

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

$T_f = 159,6-160,3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

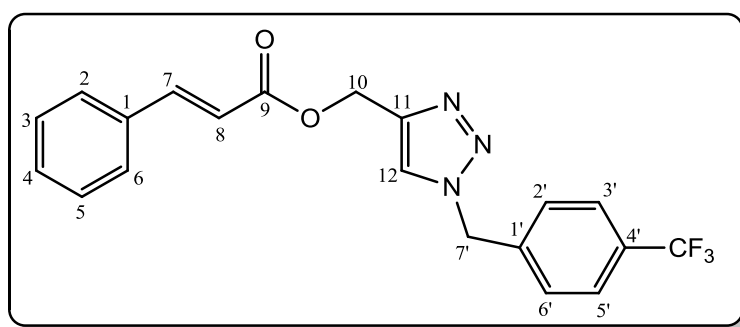
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,34 (s, 2H, H-7'); 5,53 (s, 2H, H-10); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,22 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3'/H-5'); 7,32 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2'/H-6'); 7,36-7,38 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,48-7,51 (m, 2H, H-2/H-6); 7,61 (s, 1H, H-12); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 67 do Anexo, pg. 228.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,3 (C-7'); 57,6 (C-10); 117,4 (C-8); 120,3 (q, $J = 256,2$ Hz, OCF_3); 121,6 (C-2'/C-6'); 123,7 (C-12); 128,1 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,6 (C-3'/C-5'); 130,5 (C-4); 133,1 (C-1'); 134,1 (C-1); 143,6 (C-11); 145,6 (C-7); 149,5 (C-4'); 166,7 (C-9) *. O espectro é apresentado na Figura 68 do Anexo, pg. 229.

* No espectro de RMN de ^{13}C o quarteto esperado referente ao acoplamento do carbono do grupo trifluorometoxi com os três átomos de

flúor desse mesmo grupo apareceram apenas duas raia. Mesmo assim foi possível calcular a constante de acoplamento. As outras raia, provavelmente caíram na região de ruído não sendo possível determinar o seu deslocamento químico.

Cinamato de (1-(4-(trifluorometil)-benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9j)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

T_f = 174,0-174,8 °C.

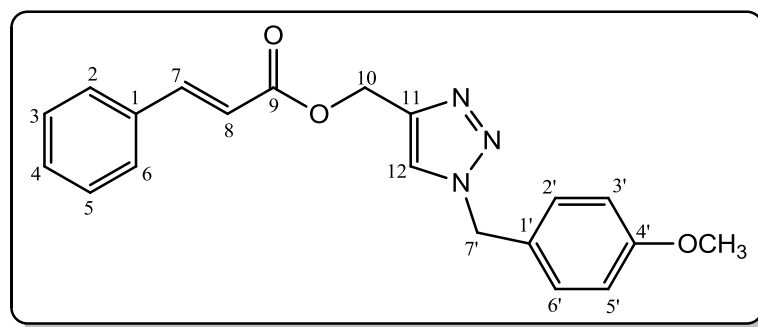
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,26 (s, 2H, H-7'); 5,73 (s, 2H, H-10); 6,64 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,39-7,41 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,51 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2'/H-6'); 7,63-7,71 (m, 3H, H-2/H-6/H-7); 7,74 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3'/H-5'); 8,31 (s, 1H, H-12). O espectro é apresentado na Figura 69 do Anexo, pg. 230.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 52,6 (C-7'); 57,7 (C-10); 118,0 (C-8); 124,5 (q, $J = 270,6$ Hz, CF_3); 125,7 (C-12); 126,2 (q, $J = 3,8$ Hz, C-3'/C-5'); 128,9 (C-2/C-6); 128,9 (C-4); 129,2 (C-3/C-5); 129,4 (C-2'/C-6'); 131,0 (C-

4'); 134,3 (C-1); 141,0 (C-1'); 142,8 (C-11); 145,5 (C-7); 166,4 (C-9) *. O espectro é apresentado na Figura 70 do Anexo, pg. 231.

*Novamente não se observaram todos os sinais do quarteto referente ao acoplamento do carbono do grupo CF₃ com os três átomos de flúor, mas foi possível calcular o valor da constante de acoplamento. Os valores de constante de acoplamento encontrados nesta caracterização estão de acordo com a literatura (PRETSCH, 1989).

Cinamato de (1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9k)

Característica: sólido branco.

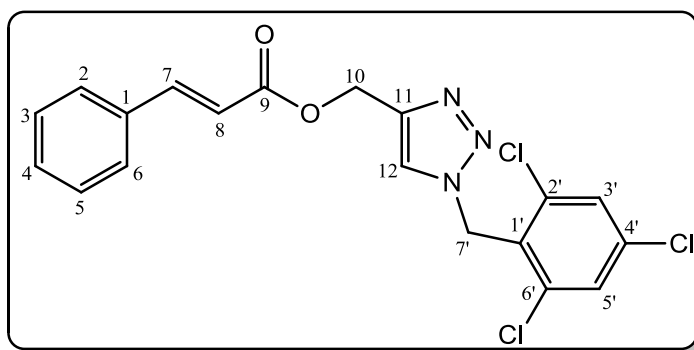
CCD: R_f = 0,41 (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

T_f = 94,2-95,6 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,79 (s, 3H, OCH₃); 5,31 (s, 2H, H-7'); 5,45 (s, 2H, H-10); 6,41 (d, 1H, *J*_{trans} = 16,0 Hz, H-8); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-3'/H-5'); 7,24 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-2'/H-6'); 7,36-7,50 (m, 5H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6); 7,53 (s, 1H, H-12); 7,68 (d, 1H, *J*_{trans} = 16,0 Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 9, pg. 114.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,8 (OCH_3); 55,3 (C-7'); 57,7 (C-10); 114,5 (C-3'/C-5'); 117,5 (C-8); 123,4 (C-12); 126,3 (C-1'); 128,1 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,7 (C-2'/C-6'); 130,4 (C-4); 134,2 (C-1); 143,2 (C-11); 145,5 (C-7); 160,0 (C-4'); 166,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 10, pg. 115.

Cinamato de (1-(2,4,6-triclorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9I)

Característica: sólido branco.

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

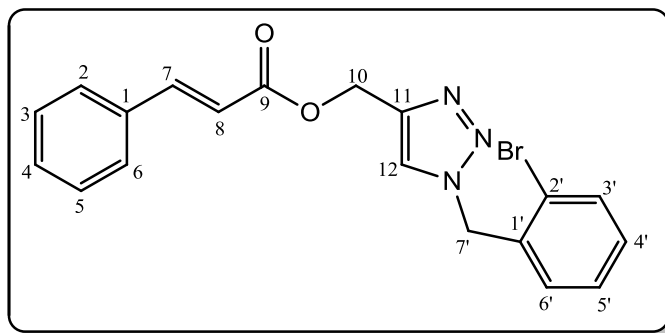
T_f = 122,8-124,1 $^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,32 (s, 2H, H-7'); 5,80 (s, 2H, H-10); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,38-7,49 (m, 7H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-3'/H-5'); 7,63 (s, 1H, H-12); 7,69 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 71 do Anexo, pg. 232.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 48,5 (C-7'); 57,5 (C-10); 117,4 (C-8); 123,6 (C-12); 128,1 (C-2/C-6); 128,6 (C-4); 128,8 (C-3/C-5); 128,9 (C-3'/C-5'); 130,4 (C-1'); 134,2 (C-4'); 136,4 (C-1); 137,3 (C-2'/C-6'); 143,0 (C-11);

145,5 (C-7); 166,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 72 do Anexo, pg. 233.

Cinamato de (1-(2-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



(9m)

Característica: sólido branco.

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

$T_f = 76,7-78,2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,35 (s, 2H, H-7'); 5,67 (s, 2H, H-10); 6,43 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-8); 7,17-7,63 (m, 9H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-3'/H-4'/H-5'/H-6'); 7,67-7,72 (m, 2H, H-7/H-12) *. O espectro é apresentado na Figura 73 do Anexo, pg. 234.

*O simpleto referente ao hidrogênio H-12 possui deslocamento químico próximo a região do duplete (H-7) e por este motivo não foi possível integrá-los separadamente. Apesar disto, a constante de acoplamento para o duplete pode ser calculada, sendo seu valor $J_{trans} = 16\text{ Hz}$, confirmando assim o acoplamento de H-7 com H-8.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,8 (C-7'); 57,6 (C-10); 117,4 (C-8); 123,5 (C-2'); 124,0 (C-12); 128,1 (C-2/C-6); 128,2 (C-5'); 128,9 (C-3/C-5);

130,4 (C-4); 130,5 (C-4'); 133,2 (C-3'/C-6'); 133,9 (C-1'); 134,2 (C-1); 143,3 (C-11); 145,5 (C-7); 166,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 74 do Anexo, pg. 235.

Para a síntese dos compostos **10a-10k** e **10m-10n** utilizou-se a mesma metodologia adotada na síntese dos compostos **9a-9m**. Entretanto, o alquino terminal utilizado foi o cinamato de pent-4-inoil (**3b**), conforme apresentado na Tabela 6 (pg. 78-79).

Tabela 6 - Informações sobre as reações conduzidas para preparação dos compostos **10a-10k**, **10m-10n**

Composto	Massa de (3b) (mg)	Massa da benzilazida apropriada (mg)	Massa de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (mg)	Massa de ascorbato de sódio (mg)	Tempo de reação (min)	Massa de produto (mg)	Rendimento (%)
10a	100,0	62,00	23,32	36,89	30	118,0	73
10b	90,00	85,04	21,02	33,26	30	105,0	80
10c	120,0	145,3	28,02	44,32	40	205,0	77
10d	150,0	125,0	35,00	55,30	30	202,0	73
10e	110,0	108,9	25,67	40,61	25	162,0	74
10f	130,0	151,6	30,31	47,95	35	176,0	76
10g	165,0	130,0	38,45	60,83	15	235,0	80
10h	170,0	120,0	39,70	62,80	30	238,0	82
10i	168,0	170,0	39,20	61,82	15	284,0	84

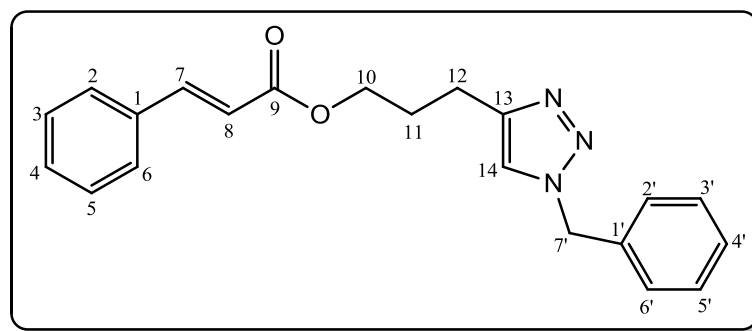
Tabela 6 – Cont.

Composto	Massa de (3b) (mg)	Massa da benzilazida apropriada (mg)	Massa de CuSO₄·5H₂O (mg)	Massa de ascorbato de sódio (mg)	Tempo de reação (min)	Massa de produto (mg)	Rendimento (%)
10j	170,0	160,0	39,70	62,81	05	260,0	79
10k	180,0	137,0	42,00	66,00	25	247,0	78
10m	170,0	168,0	40,00	63,00	15	282,0	84
10n	190,0	134,0	45,00	70,00	15	244,0	75

* Todas as reações foram realizadas em 2,0 mL de H₂O/CH₂Cl₂ na proporção de 1:1.

As estruturas dos compostos **10a-10k** e **10m-10n** são suportadas pelos dados apresentados a seguir.

Cinamato de 3-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10a)

Característica: sólido branco.

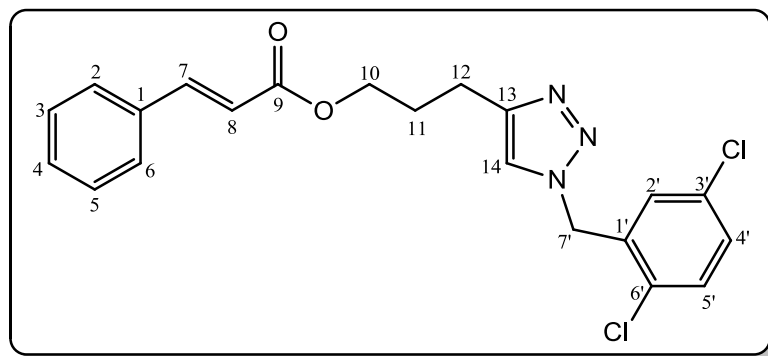
CCD: $R_f = 0,26$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 68,1-69,5$ °C.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,09 (quint, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11); 2,83 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-12); 4,24 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, H-10); 5,48 (s, 2H, H-7'); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,24-7,53 (m, 11H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-14/H-2'/H-3'/H-4'/H-5'/H-6'); 7,66 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 75 do Anexo, pg. 236.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,3 (C-12); 28,4 (C-11); 54,0 (C-7'); 63,6 (C-10); 118,0 (C-8); 120,8 (C-14); 128,0 (C-2/C-6); 128,1 (C-2'/C-6'); 128,6 (C-4'); 128,9 (C-3/C-5); 129,1 (C-3'/C-5'); 130,3 (C-4); 134,3 (C-1); 134,8 (C-1'); 144,8 (C-7); 147,4 (C-13); 167,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 76 do Anexo, pg. 237.

Cinamato de 3-(1-(2,5-diclorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10b)

Característica: sólido branco.

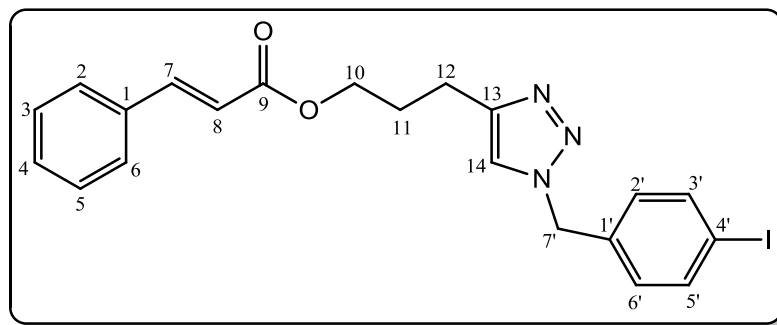
CCD: $R_f = 0,48$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 94,3-95,3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,12 (quint, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11); 2,87 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-12); 4,26 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, H-10); 5,58 (s, 2H, H-7'); 6,43 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,11-7,54 (m, 9H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-14/H-2'/H-4'/H-5'); 7,67 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 77 do Anexo, pg. 238.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,3 (C-12); 28,4 (C-11); 50,8 (C-7'); 63,6 (C-10); 118,0 (C-8); 121,3 (C-14); 128,1 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,9 (C-4'); 130,2 (C-2'); 130,3 (C-4); 130,9 (C-5'); 131,4 (C-6'); 133,5 (C-3'); 134,3 (C-1'); 134,3 (C-1); 144,8 (C-7); 147,6 (C-13); 167,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 78 do Anexo, pg. 239.

Cinamato de 3-(1-(4-iodobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10c)

Característica: sólido branco.

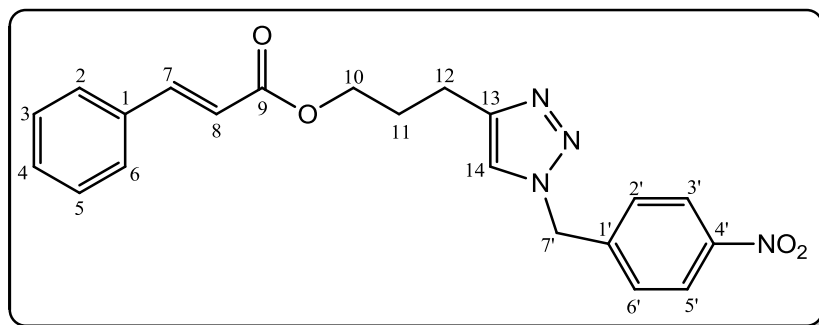
CCD: $R_f = 0,37$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 97,5-98,3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,09 (quint, 2H, $J = 6,9\text{ Hz}$, H-11); 2,83 (t, 2H, $J = 7,5\text{ Hz}$, H-12); 4,24 (t, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, H-10); 5,42 (s, 2H, H-7'); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-8); 6,99 (d, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$, H-2'/H-6'); 7,25 (s, 1H, H-14); 7,38-7,70 (m, 8H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-3'/H-5'/H-7). O espectro é apresentado na Figura 11, pg. 118.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 53,4 (C-7'); 63,6 (C-10); 94,4 (C-4'); 117,9 (C-8); 120,8 (C-14); 128,0 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,7 (C-2'/C-6'); 130,3 (C-4); 134,3 (C-1'); 134,5 (C-1); 138,2 (C-3'/C-5'); 144,8 (C-7); 147,6 (C-13); 166,9 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 12, pg. 119.

Cinamato de 3-(1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10d)

Característica: sólido amarelo.

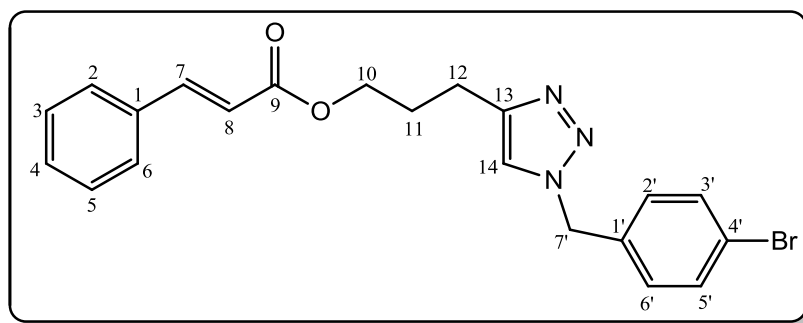
CCD: $R_f = 0,14$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 63,8-65,2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,11 (quint, 2H, $J = 6,9\text{ Hz}$, H-11); 2,86 (t, 2H, $J = 7,5\text{ Hz}$, H-12); 4,25 (t, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, H-10); 5,60 (s, 2H, H-7'); 6,41 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-8); 7,35-7,50 (m, 8H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-2'/H-6'/H-14); 7,65 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-7); 8,20 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$, H-3'/H-5'). O espectro é apresentado na Figura 79 do Anexo, pg. 240.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 53,0 (C-7'); 63,5 (C-10); 117,9 (C-8); 121,2 (C-14); 124,3 (C-3'/C-5'); 128,0 (C-2/C-6); 128,5 (C-2'/C-6'); 128,9 (C-3/C-5); 130,4 (C-4); 134,3 (C-1); 141,9 (C-1'); 144,9 (C-7); 147,9 (C-12); 148,0 (C-4'); 166,9 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 80 do Anexo, pg. 241.

Cinamato de 3-(1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10e)

Característica: sólido amarelo.

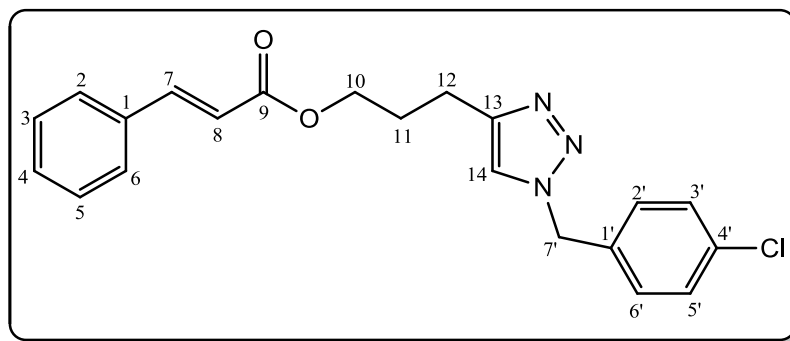
CCD: $R_f = 0,58$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 101,7\text{-}102,9\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,09 (quint, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11); 2,83 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-12); 4,24 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-10); 5,43 (s, 2H, H-7'); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,12 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-2'/H-6'); 7,25 (s, 1H, H-14); 7,38-7,50 (m, 7H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-3'/H-5'); 7,66 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 81 do Anexo, pg. 242.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 53,3 (C-7'); 63,6 (C-10); 117,9 (C-8); 120,8 (C-4'); 122,8 (C-14); 128,0 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,6 (C-2'/C-6'); 130,3 (C-4); 132,2 (C-3'/C-5'); 133,8 (C-1'); 134,3 (C-1); 144,8 (C-7); 147,6 (C-13); 166,9 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 82 do Anexo, pg. 243.

Cinamato de 3-(1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10f)

Característica: sólido amarelo.

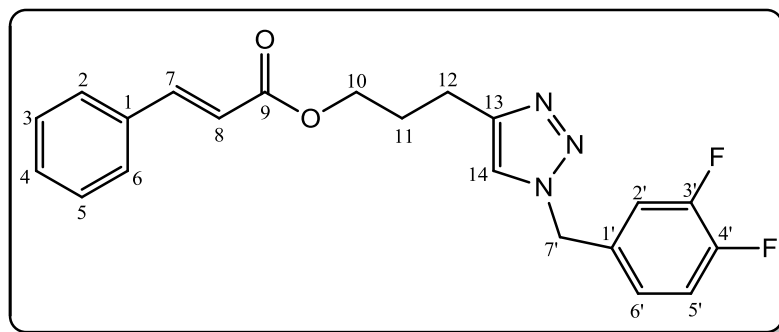
CCD: $R_f = 0,34$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 58,2-59,4\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,08 (quint, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11); 2,83 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-12); 4,23 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, H-10); 5,45 (s, 2H, H-7'); 6,41 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2'/H-6'); 7,25 (s, 1H, H-14); 7,32 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'); 7,36-7,51 (m, 5H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6); 7,66 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 83 do Anexo, pg. 244.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 53,2 (C-7'); 63,6 (C-10); 117,9 (C-8); 120,8 (C-14); 128,0 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,3 (C-3'/C-5'); 130,3 (C-2'/C-6'); 133,3 (C-4); 134,3 (C-4'); 134,7 (C-1'/C-1); 144,8 (C-7); 147,6 (C-13); 166,9 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 84 do Anexo, pg. 245.

Cinamato de 3-(1-(3,4-difluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10g)

Característica: sólido branco.

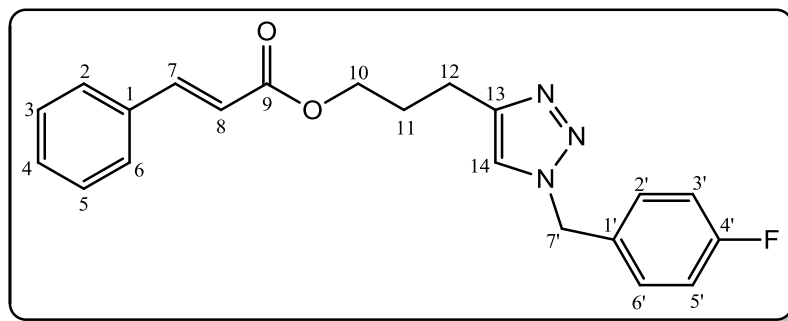
CCD: $R_f = 0,18$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 69,5-70,3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,10 (quint, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11); 2,84 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-12); 4,25 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, H-10); 5,44 (s, 2H, H-7'); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 6,97-7,19 (m, 3H, H-2'/H-5'/H-6'); 7,28 (s, 1H, H-14); 7,37-7,39 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,50-7,52 (m, 2H, H-2/H-6); 7,66 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 85 do Anexo, pg. 246.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 52,9 (d, $J_{C-F} = 1,3$ Hz, C-7'); 63,5 (C-10); 117,0-118,1 (m, C-2'/C-5'); 117,9 (C-8); 120,8 (C-14); 124,0 (dd, $J_{C-F} = 3,8$ Hz e $J_{C-F} = 6,6$ Hz, C-6'); 128,0 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 130,3 (C-4); 131,8 (dd, $J_{C-F} = 4,0$ Hz e $J_{C-F} = 5,6$ Hz, C-1'); 134,3 (C-1); 144,9 (C-7); 147,7 (C-13); 148,7-152,2 (m, C-3'/C-4'); 166,9 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 86 do Anexo, pg. 247.

Cinamato de 3-(1-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10h)

Característica: sólido branco.

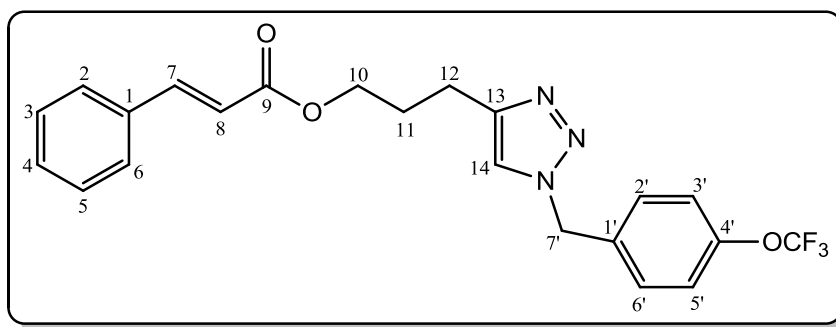
CCD: $R_f = 0,18$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 75,9-76,8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,09 (quint, 2H, $J = 7,0\text{ Hz}$, H-11); 2,83 (t, 2H, $J = 7,5\text{ Hz}$, H-12); 4,24 (t, 2H, $J = 6,4\text{ Hz}$, H-10); 5,45 (s, 2H, H-7'); 6,41 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-8); 7,04 (t_{ap} , 2H, $J = 8,6\text{ Hz}$, H-3'/H-5'); 7,22-7,53 (m, 8H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-2'/H-6'/H-14); 7,66 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-7). O espectro é apresentado na Figura 87 do Anexo, pg. 248.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 53,3 (C-7'); 63,6 (C-10); 116,1 (d, $J_{C-F} = 21,6\text{ Hz}$, C-3'/C-5'); 117,9 (C-8); 120,7 (C-14); 128,0 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,8 (d, $J_{C-F} = 8,4\text{ Hz}$, C-2'/C-6'); 130,3 (C-4); 130,7 (d, $J_{C-F} = 3,3\text{ Hz}$, C-1'); 134,3 (C-1); 144,8 (C-7); 147,5 (C-13); 162,8 (d, $J_{C-F} = 246,5\text{ Hz}$, C-4'); 166,9 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 88 do Anexo, pg. 249.

Cinamato de 3-(1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10i)

Característica: sólido branco.

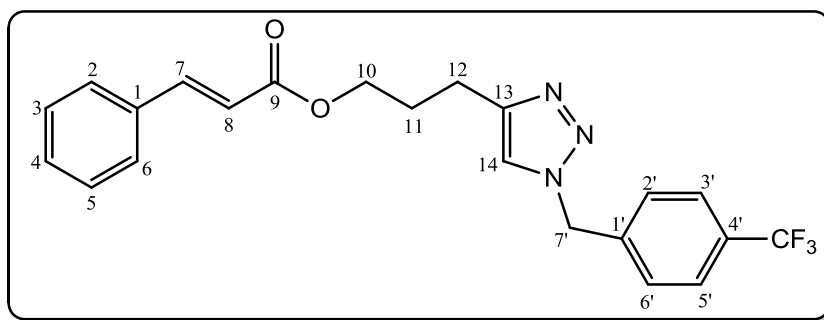
CCD: $R_f = 0,37$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

$T_f = 73,8-75,0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,10 (quint, 2H, $J = 6,9\text{ Hz}$, H-11); 2,84 (t, 2H, $J = 7,5\text{ Hz}$, H-12); 4,25 (t, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, H-10); 5,49 (s, 2H, H-7'); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-8); 7,20 (d, 2H, $J = 8,3\text{ Hz}$, H-3'/H-5'); 7,27-7,51 (m, 8H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-2'/H-6'/H-14); 7,67 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0\text{ Hz}$, H-7). O espectro é apresentado na Figura 89 do Anexo, pg. 250.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 53,1 (C-7'); 63,6 (C-10); 117,9 (C-8); 120,3 (q, $J = 256,1\text{ Hz}$, OCF_3); 120,8 (C-14); 121,5 (C-3'/C-5'); 128,0 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 129,4 (C-2'/C-6'); 130,3 (C-4); 133,5 (C-1'); 134,3 (C-1); 144,9 (C-7); 147,8 (C-13); 149,3 (C-4'); 167,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 90 do Anexo, pg. 251.

Cinamato de 3-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10j)

Característica: sólido branco.

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

$T_f = 97,3-98,2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

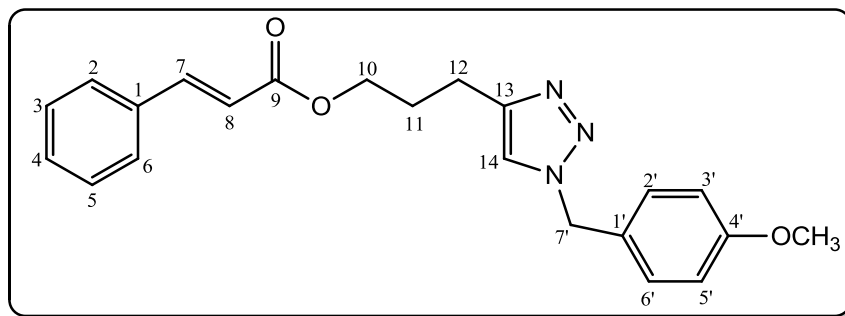
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,10 (quint, 2H, $J = 7,0\text{ Hz}$, H-11); 2,85 (t, 2H, $J = 7,5\text{ Hz}$, H-12); 4,25 (t, 2H, $J = 6,4\text{ Hz}$, H-10); 5,56 (s, 2H, H-7'); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,1\text{ Hz}$, H-8); 7,29-7,69 (m, 11H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-7/H-2'/H-3'/H-5'/H-6'/H-14) *. O espectro é apresentado na Figura 91 do Anexo, pg. 252.

* Apesar da sobreposição dos sinais, foi possível calcular a constante de acoplamento referente ao duplete (H-7), o valor obtido foi de $J_{trans} = 16,1\text{ Hz}$.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 53,3 (C-7'); 63,5 (C-10); 117,9 (C-8); 121,0 (C-14); 123,8 (q, $J = 270,6\text{ Hz}$, CF_3); 126,1 (q, $J = 3,7\text{ Hz}$, C-3'/C-5'); 128,0 (C-2/C-6); 128,1 (C-3/C-5); 128,9 (C-2'/C-6'); 130,3 (C-4); 130,9 (q, $J = 32,6\text{ Hz}$, C-4'); 134,3 (C-1); 138,8 (C-1'); 144,9

(C-7); 147,8 (C-13); 167,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 92 do Anexo, pg. 253.

Cinamato de 3-(1-(4-(metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10k)

Característica: sólido amarelo.

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

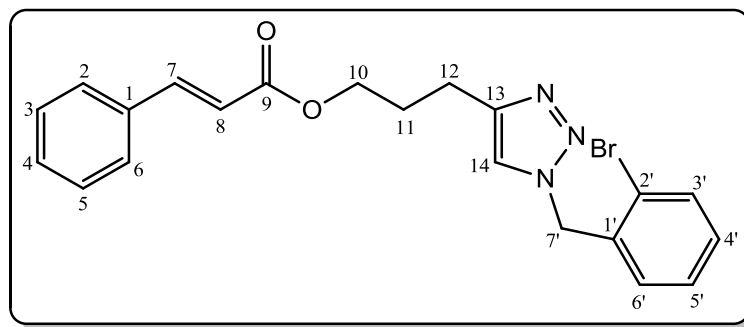
$T_f = 87,3-88,6\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,95 (quint, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11); 2,70 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-12); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 4,15 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz, H-10); 5,43 (s, 2H, H-7'); 6,61 (d, 1H, $J_{trans} = 16,1$ Hz, H-8); 6,89 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3'/H-5'); 7,24 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2'/H-6'); 7,39-7,41 (m, 3H, H-3/H-4/H-5); 7,60-7,71 (m, 3H, H-2/H-6/H-7); 7,87 (s, 1H, H-14). O espectro é apresentado na Figura 93 do Anexo, pg. 254.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 22,0 (C-12); 28,5 (C-11); 52,7 (C-7'); 55,5 (OCH_3); 63,9 (C-10); 114,5 (C-3'/C-5'); 118,5 (C-8); 122,3 (C-14); 128,6 (C-1'); 128,8 (C-2/C-6); 129,3 (C-2'/C-6'); 129,9 (C-3/C-5); 130,9 (C-

4); 134,4 (C-1); 144,9 (C-13); 146,7 (C-7); 159,5 (C-4'); 166,7 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 94 do Anexo, pg. 255.

Cinamato de 3-(1-(2-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10m)

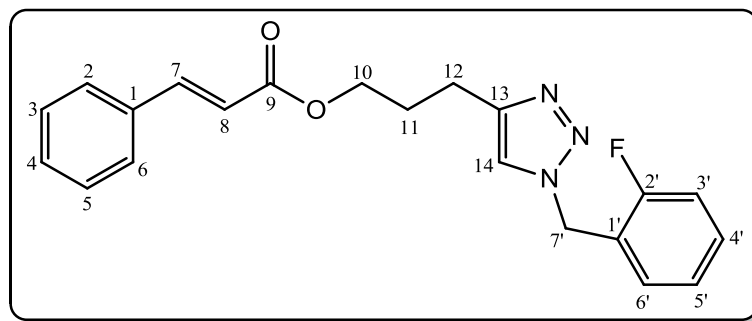
Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,33$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,10 (quint, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11); 2,85 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-12); 4,25 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, H-10); 5,62 (s, 2H, H-7'); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,10-7,62 (m, 10H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-3'/H-4'/H-5'/H-6'/H-14); 7,67 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 95 do Anexo, pg. 256.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,3 (C-12); 28,4 (C-11); 53,7 (C-7'); 63,6 (C-10); 118,0 (C-8); 121,2 (C-14); 123,3 (C-2'); 128,1 (C-2/C-6); 128,2 (C-5'); 128,9 (C-3/C-5); 130,2 (C-4'); 130,3 (C-4); 130,3 (C-6'); 133,1 (C-3'); 134,3 (C-1'); 134,4 (C-1); 144,8 (C-7); 147,4 (C-13); 166,9 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 96 do Anexo, pg. 257.

Cinamato de 3-(1-(2-fluorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propila



(10n)

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,35$ (hexano-acetato de etila-diclorometano 3:1:3 v/v/v).

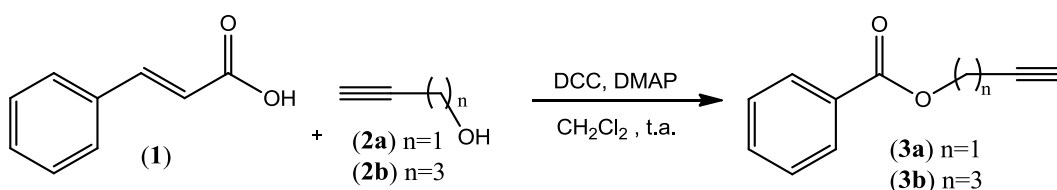
$T_f = 45,5-46,3$ °C.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,09 (quint, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11); 2,83 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-12); 4,24 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, H-10); 5,54 (s, 2H, H-7'); 6,42 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-8); 7,07-7,53 (m, 10H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-14/H-3'/H-4'/H-5'/H-6'); 7,66 (d, 1H, $J_{trans} = 16,0$ Hz, H-7). O espectro é apresentado na Figura 97 do Anexo, pg. 258.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,3 (C-12); 28,4 (C-11); 47,5 (d, $J_{C-F} = 4,4$ Hz, C-7'); 63,7 (C-10); 115,8 (d, $J_{C-F} = 21,1$ Hz, C-3'); 118,0 (C-8); 120,9 (d, $J_{C-F} = 1,5$ Hz, C-14); 122,1 (d, $J_{C-F} = 14,7$ Hz, C-1'); 124,8 (d, $J_{C-F} = 3,7$ Hz, C-6'); 128,1 (C-2/C-6); 128,9 (C-3/C-5); 130,3 (C-4); 130,5 (d, $J_{C-F} = 3,3$ Hz, C-5'); 130,8 (d, $J_{C-F} = 8,2$ Hz, C-4'); 134,4 (C-1); 144,8 (C-7); 147,5 (C-13); 160,5 (d, $J_{C-F} = 246,3$ Hz, C-2'); 167,0 (C-9). O espectro é apresentado na Figura 98 do Anexo, pg. 259.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento do presente trabalho teve início com a preparação dos ésteres **3a** e **3b** conforme apresentado no Esquema 5. As substâncias foram obtidas a partir da reação de esterificação de Steglich, entre o ácido cinâmico (**1**) e os álcoois **2a** e **2b**. Conforme será apresentado mais adiante, estes ésteres foram posteriormente reagidos com diferentes azidas benzílicas.



Esquema 5 – Rota sintética empregada na síntese dos derivados do ácido cinâmico (**3a** e **3b**).

Uma vez sintetizadas, estas substâncias foram caracterizadas via espectroscopia de RMN e espectrometria de massas. Os dados experimentais que caracterizam os compostos **3a** e **3b** estão descritos na seção 2.2.2.1 (pg. 33 e 35).

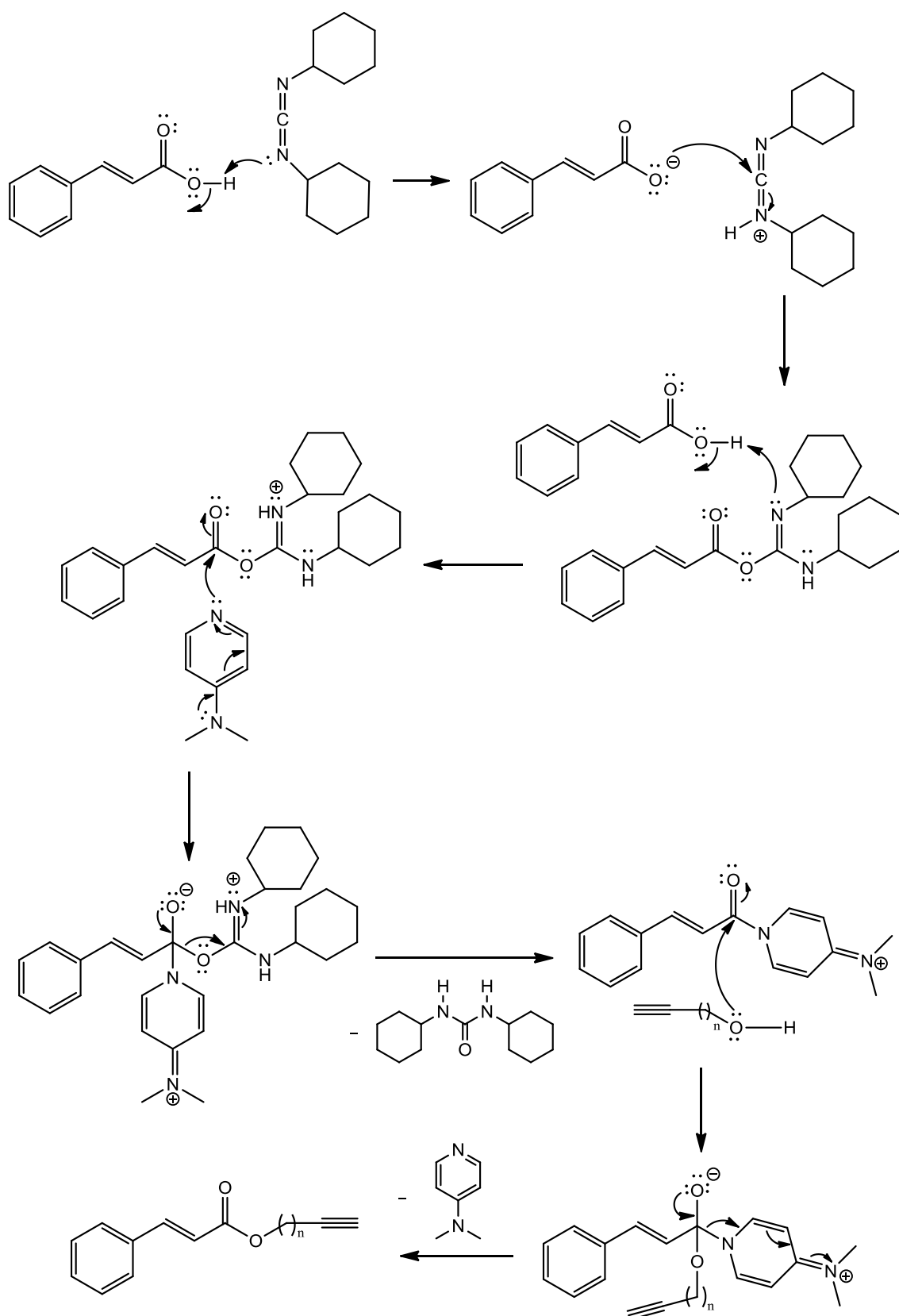
Dentre vários métodos descritos na literatura para promover a reação entre um ácido carboxílico e um álcool, optou-se por utilizar a esterificação de Steglich, uma vez que esta metodologia já vem sendo empregada, com grande sucesso, em diferentes trabalhos desenvolvidos no Laboratório de Química Supramolecular e Biomimética do Departamento de Química da UFV.

Este processo de esterificação foi descrita por Wolfgang Steglich em 1978, sendo uma adaptação do método de obtenção de

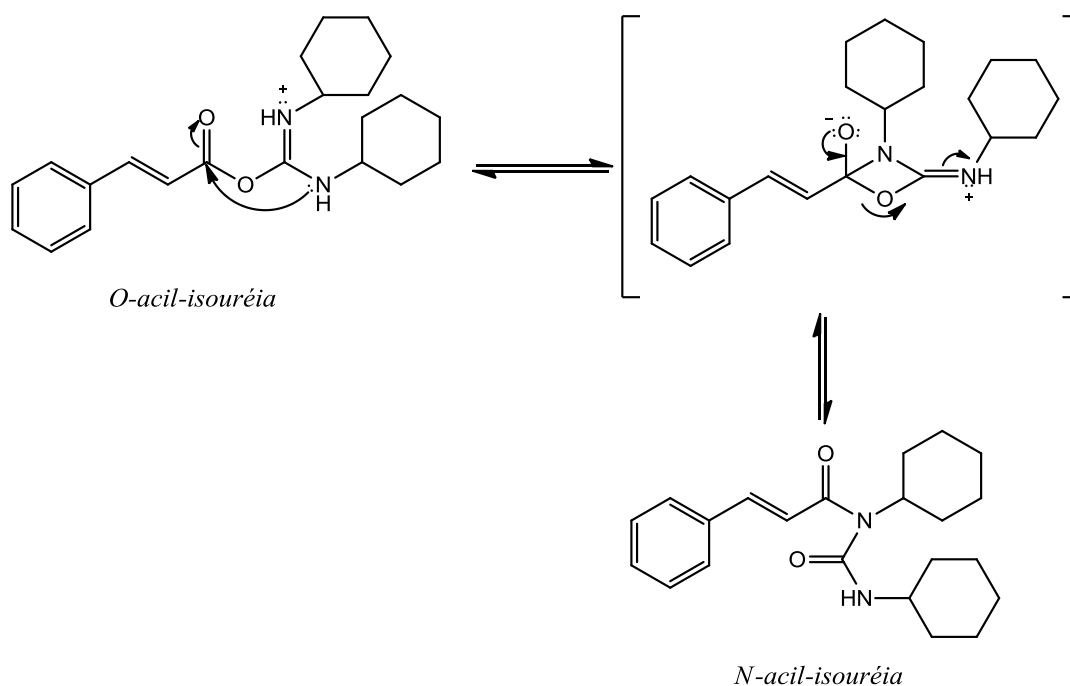
amidas utilizando dicicloexilcarbodiimida (DCC). A reação consiste, basicamente, no uso de um reagente de acoplamento, como o DCC e da 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador da reação. Outro reagente de acoplamento que também é comumente empregado na esterificação de Steglich é a diisopropilcarbodiimida (DIC).

O Esquema 6 (pg. 95) contém o mecanismo de reação que explica a obtenção de **3a** e **3b** via esterificação de Steglich. Como pode ser observado, o agente de acoplamento torna o grupo hidroxila da função ácido carboxílico um bom grupo abandonador, permitindo sua substituição.

A primeira etapa desta reação consiste na protonação de um dos nitrogênios do DCC pelo ácido carboxílico. O DCC, agora contendo um carbono extremamente eletrofílico, é atacado pelo ânion carboxilato dando origem à *O*-acil-isouréia. Após uma nova protonação, este intermediário sofre, então, um novo ataque nucleofílico do DMAP, uma vez que este é um nucleófilo mais forte do que o álcool, resultando na formação da amida reativa e eliminação da dicicloexiluréia (DHU). Quando a esterificação é lenta, uma reação paralela pode ocorrer na forma de um rearranjo 1,3 do intermediário *O*-acil-isouréia, resultando na obtenção da *N*-acil-isouréia que não reage com o álcool (Esquema 7, pg. 96). Porém, a adição da DMAP impede esta reação paralela, pois esta base substitui o grupo *O*-acil-isouréia como grupo abandonador, formando a nova espécie acilante. Esta nova espécie, que não sofre rearranjo, será posteriormente atacada pelo álcool levando a formação do éster (DE ALMEIDA, 2014).



Esquema 6 – Mecanismo para a formação dos compostos **3a** e **3b**.

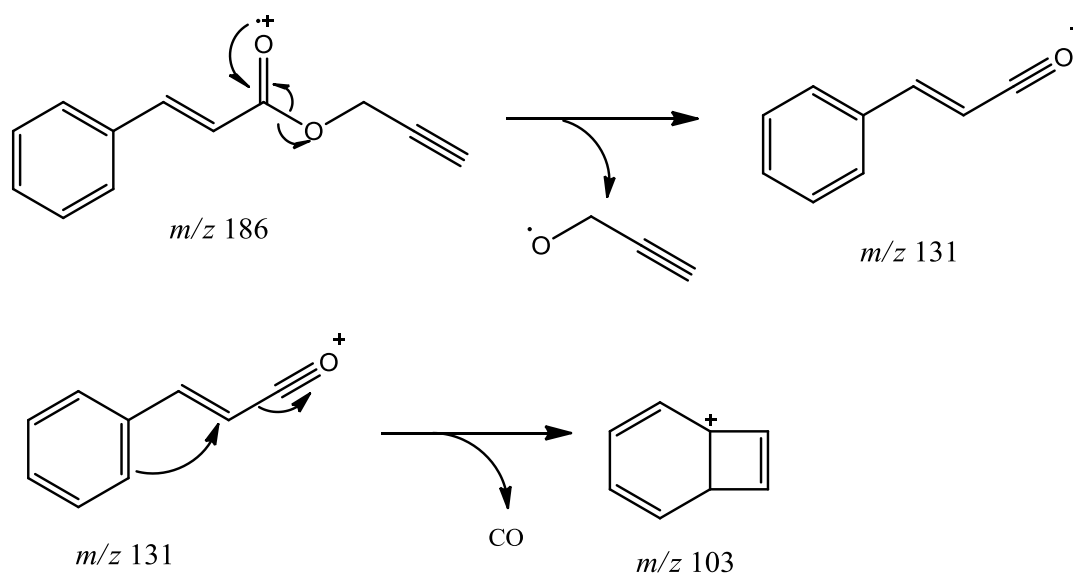


Esquema 7 – Conversão da *O*-acil-isouréia em *N*-acil-isouréia em reações lentas na ausência de DMAP.

É importante ressaltar que um dos maiores problemas desta reação é a eliminação da DHU (dicicloexiluréia) formada na reação, durante a purificação do produto desejado.

A aplicação da esterificação de Steglich permitiu a síntese dos ésteres **3a** e **3b** em condições brandas, com bons rendimentos e com tempos de reação relativamente curtos. As substâncias **3a** e **3b** foram obtidas como óleos amarelados em, respectivamente, 68% e 83% de rendimento após purificação em coluna de sílica gel.

No espectro de massas do composto **3a** (Figura 4, pg. 99) o pico em m/z 186 é compatível com a sua fórmula molecular ($C_{12}H_{10}O_2$). No Esquema 8 (pg. 97) é apresentada uma proposta para explicar as fragmentações em m/z 131 e m/z 103.



Esquema 8 – Proposta de fragmentações que procura explicar os picos em $m/z\ 131$ e $m/z\ 103$ no espectro de massas do composto **3a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (Figura 5, pg. 100) observou-se um sinal em $\delta_{\text{H}}\ 2,51$ na forma de um tripleto, integrado para um hidrogênio, correspondente ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono sp (H-12) com constante de acoplamento $J = 2,5\ \text{Hz}$. Este tripleto é resultado do acoplamento a longa distância típico de alcinos terminais. Em $\delta_{\text{H}}\ 4,82$ tem-se um duplete integrado para dois hidrogênios referente aos hidrogênios metilênicos (H-10), com constante de acoplamento $J = 2,5\ \text{Hz}$, evidenciando assim o acoplamento de H-10 com H-12. O duplete em $\delta_{\text{H}}\ 6,47$, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio (H-8) e possui constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16\ \text{Hz}$. Esse é o valor típico de constante de acoplamento para átomos de hidrogênio *trans* em uma ligação dupla (PAVIA, 2010). Observa-se ainda no espectro de **3a** outro duplete em $\delta_{\text{H}}\ 7,75$, também integrado para um hidrogênio e com constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16\ \text{Hz}$, correspondente ao hidrogênio H-7, confirmando assim a estereoquímica da ligação dupla e o acoplamento

de H-7 com o átomo vizinho H-8. O hidrogênio H-7 é observado com deslocamento químico maior do que H-8 devido à deslocalização de elétrons da ligação dupla acíclica com o grupo carbonila, diminuindo assim a densidade eletrônica nessa região e desblindando mais o hidrogênio H-7 em relação a H-8. Os hidrogênios aromáticos foram atribuídos como se segue: δ_{H} 7,38-7,40 (m, 3H, H-3/H-4/H-5) e δ_{H} 7,51-7,55 (m, 2H, H-2/H-6).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 6, pg. 101) o sinal observado em δ_{C} 52,0 foi atribuído ao carbono metilênico (C-10). Os sinais em δ_{C} 74,9 e δ_{C} 77,8 correspondem aos carbonos *sp* C-12 e C-11, respectivamente. O carbono C-8 foi observado em δ_{C} 117,0, mais blindado em relação ao C-7 (δ_{C} 145,9). Este fato se deve novamente a diminuição da densidade eletrônica no C-7 pelos mesmos motivos citados anteriormente. O carbono da carbonila C-9 foi atribuído em δ_{C} 166,0. Os demais sinais correspondem aos carbonos do anel aromático.

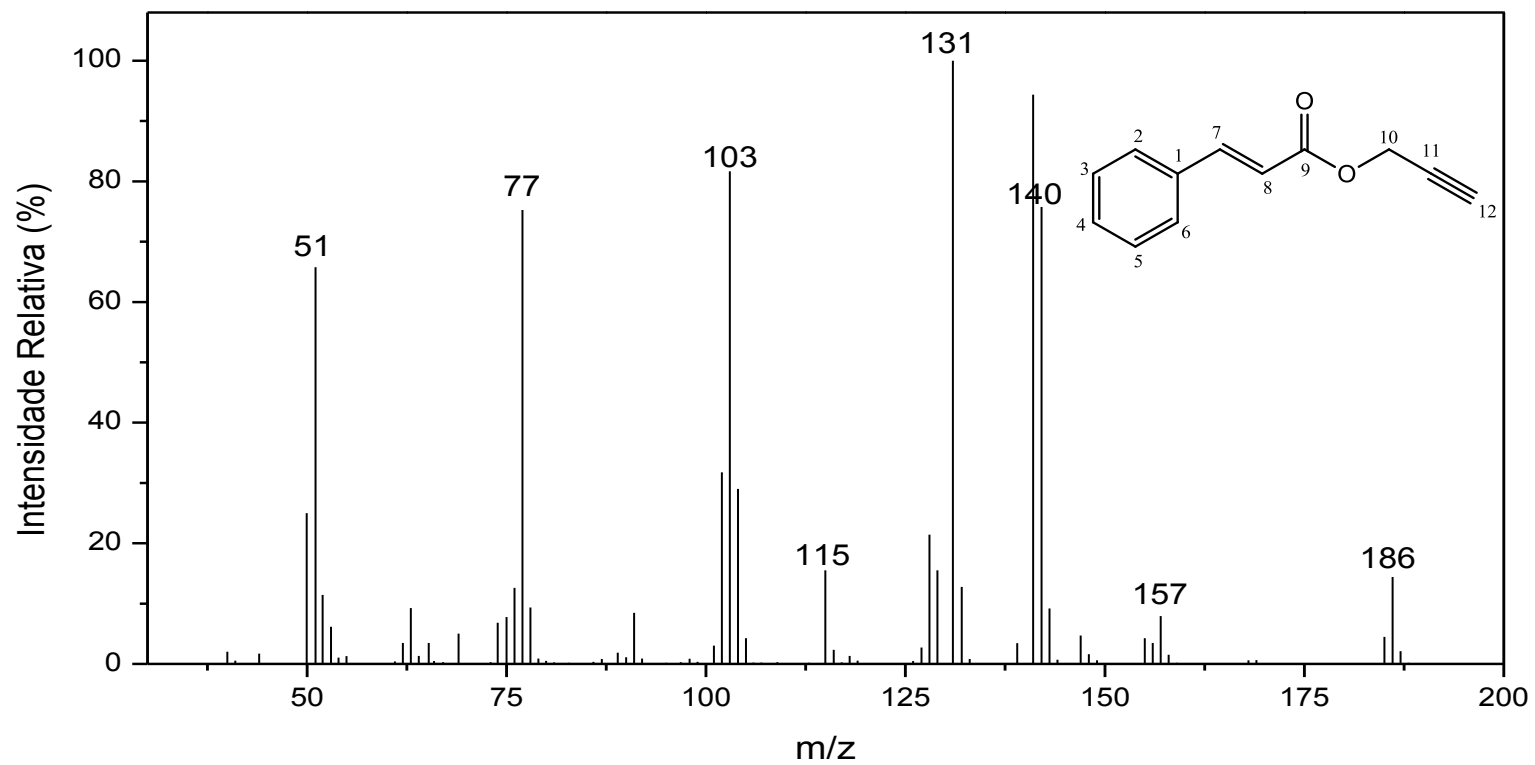


Figura 4 – Espectro de massas do composto **3a**.

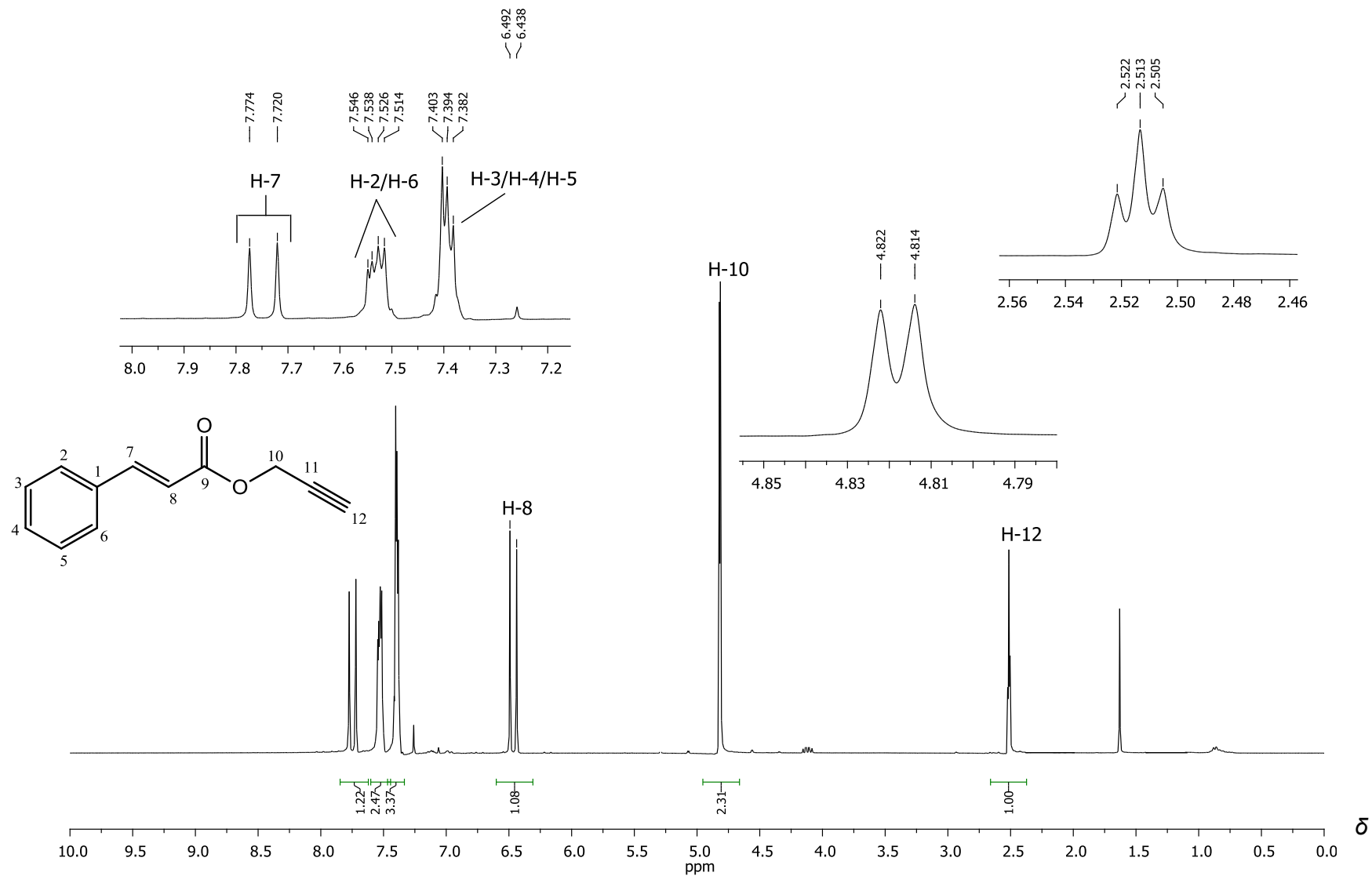


Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

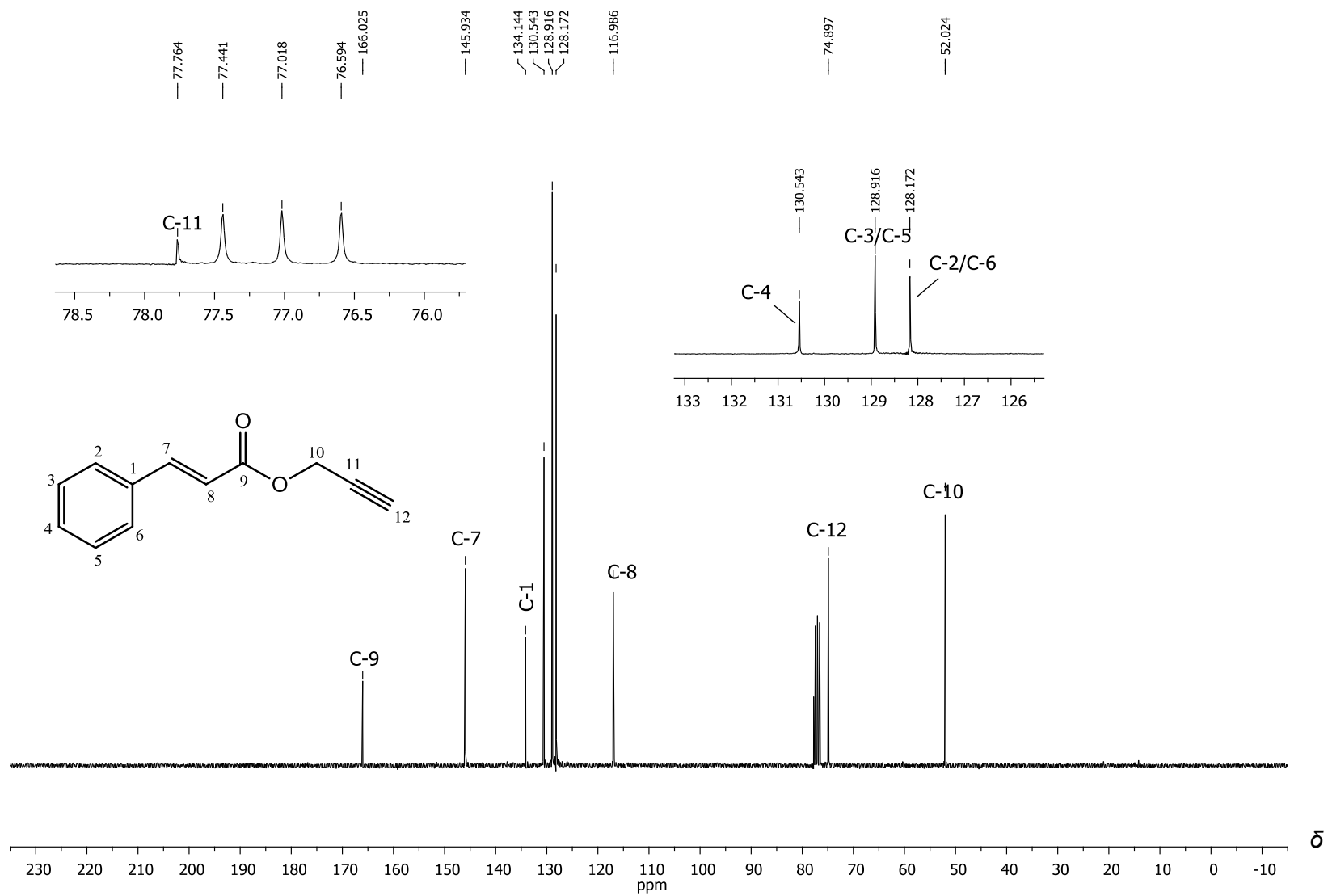
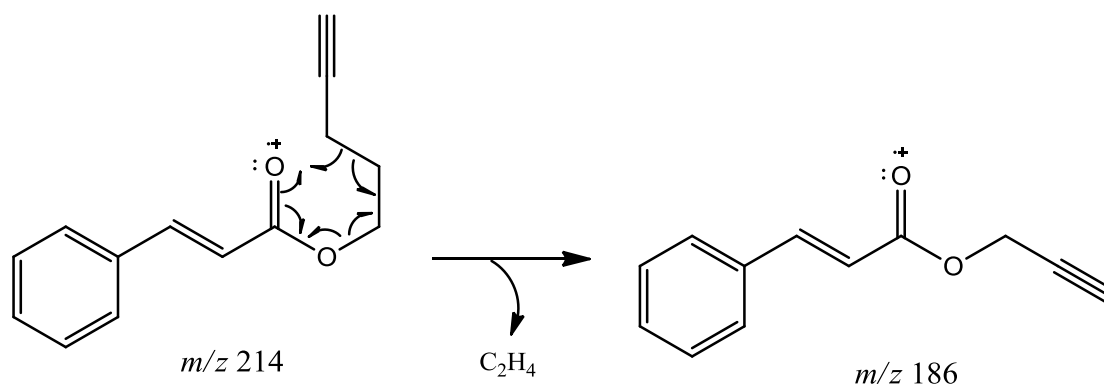


Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

No espectro de massas do composto **3b** (Figura 1 do anexo, pg. 162) não foi possível observar o pico do íon molecular. No Esquema 9 apresenta-se uma proposta de fragmentação para explicar o pico em m/z 186. Os demais picos podem ser explicados pelas mesmas propostas de fragmentação já apresentadas para o composto **3a**.



Esquema 9 – Proposta de fragmentação para explicar o pico m/z 186.

No espectro de RMN de ^1H do composto **3b** (Figura 7, pg. 104) o multipeto em δ_{H} 1,90-2,00 integrado para três hidrogênios refere-se aos hidrogênios H-11 e H-14. É possível observar que este multipeto consiste de um tripleto e um quinteto. Entretanto não foi possível integrá-los separadamente uma vez que uma das raias do quinteto ficou sobreposta ao tripleto. Mesmo assim foi possível calcular as constantes de acoplamento, sendo para o tripleto (H-14) $J = 2,6$ Hz e para o quinteto (H-11) $J = 6,7$ Hz. Em δ_{H} 2,35 há um tripleto duplo integrado para dois hidrogênios correspondente aos átomos de hidrogênio H-12. As constantes de acoplamento encontradas $J_1 = 7,0$ Hz e $J_2 = 2,6$ Hz estão de acordo com a literatura (PAVIA *et al.*, 2010). Estes valores de constantes de acoplamento são muito próximos dos valores encontrados para o tripleto (H-14) e para o quinteto (H-11). Assim, confirma-se o acoplamento

dos hidrogênios (H-12) com H-11 e H-14. O tripleto observado em δ_{H} 4,32, integrado para dois hidrogênios, corresponde à H-10 e possui constante de acoplamento $J = 6,3$ Hz. O duplete em δ_{H} 6,44, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio (H-8) e possui constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16$ Hz. Outro duplete foi observado em δ_{H} 7,69, também integrado para um hidrogênio e com constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16$ Hz, correspondente ao hidrogênio H-7, confirmando assim a estereoquímica da ligação dupla. Os hidrogênios aromáticos foram atribuídos como se segue: δ_{H} 7,37-7,40 (m, 3H, H-3/H-4/H-5) e δ_{H} 7,51-7,54 (m, 2H, H-2/H-6).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8, pg. 105) os carbonos metilênicos foram atribuídos como se segue: δ_{C} 15,3 (C-12), 27,7 (C-11), e 63,0 (C-10). Os sinais em δ_{C} 69,0 e δ_{C} 83,1 correspondem aos carbonos *sp* C-14 e C-13 respectivamente. O carbono C-8 foi observado em δ_{C} 117,9 mais blindado em relação ao C-7 (δ_{C} 144,9). Essa maior blindagem de C-8 em relação ao átomo C-7 se deve aos mesmos motivos já citados na caracterização de **3a**. O carbono da carbonila C-9 foi atribuído em δ_{C} 166,9. Os demais sinais correspondem aos carbonos do anel aromático.

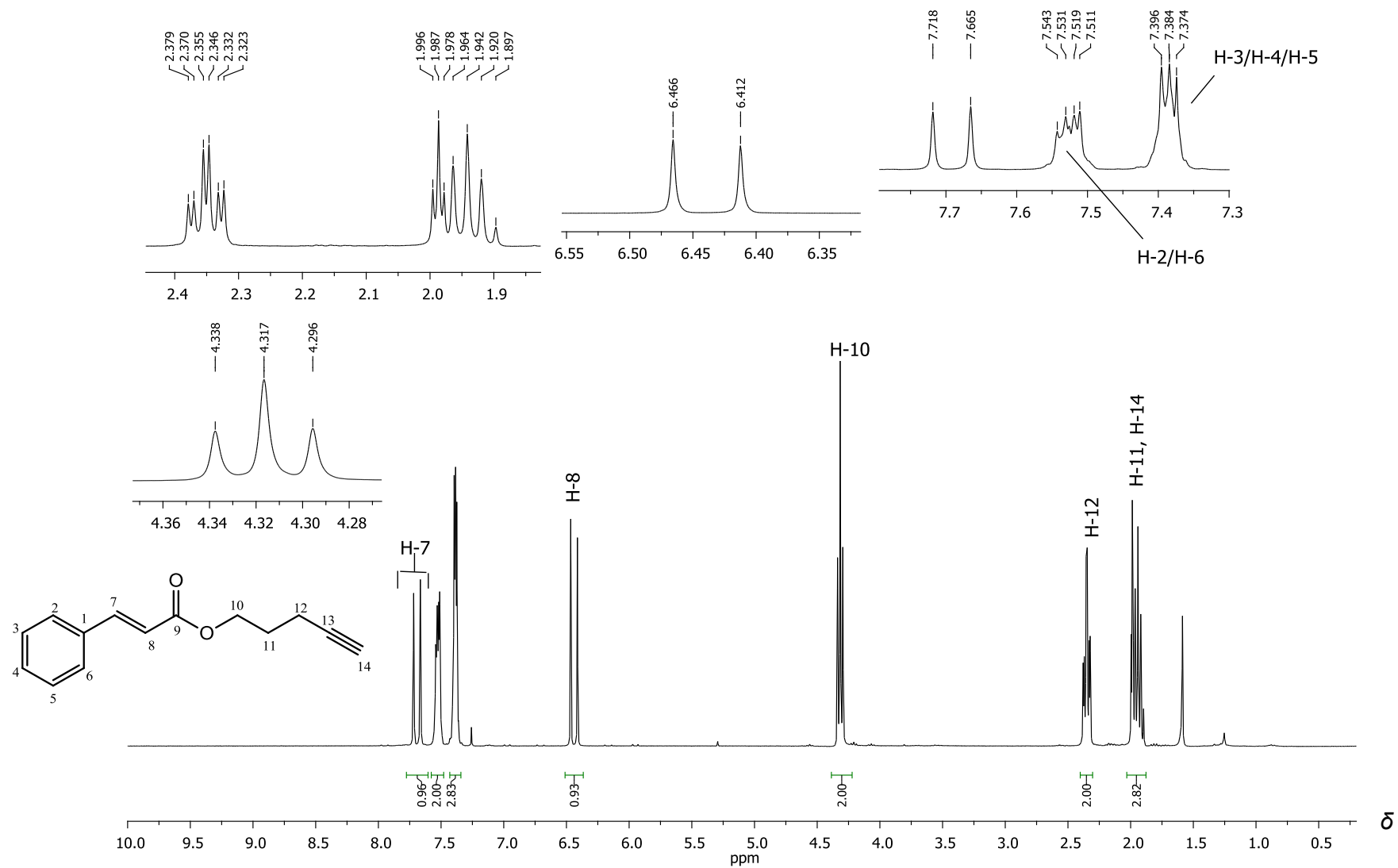


Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

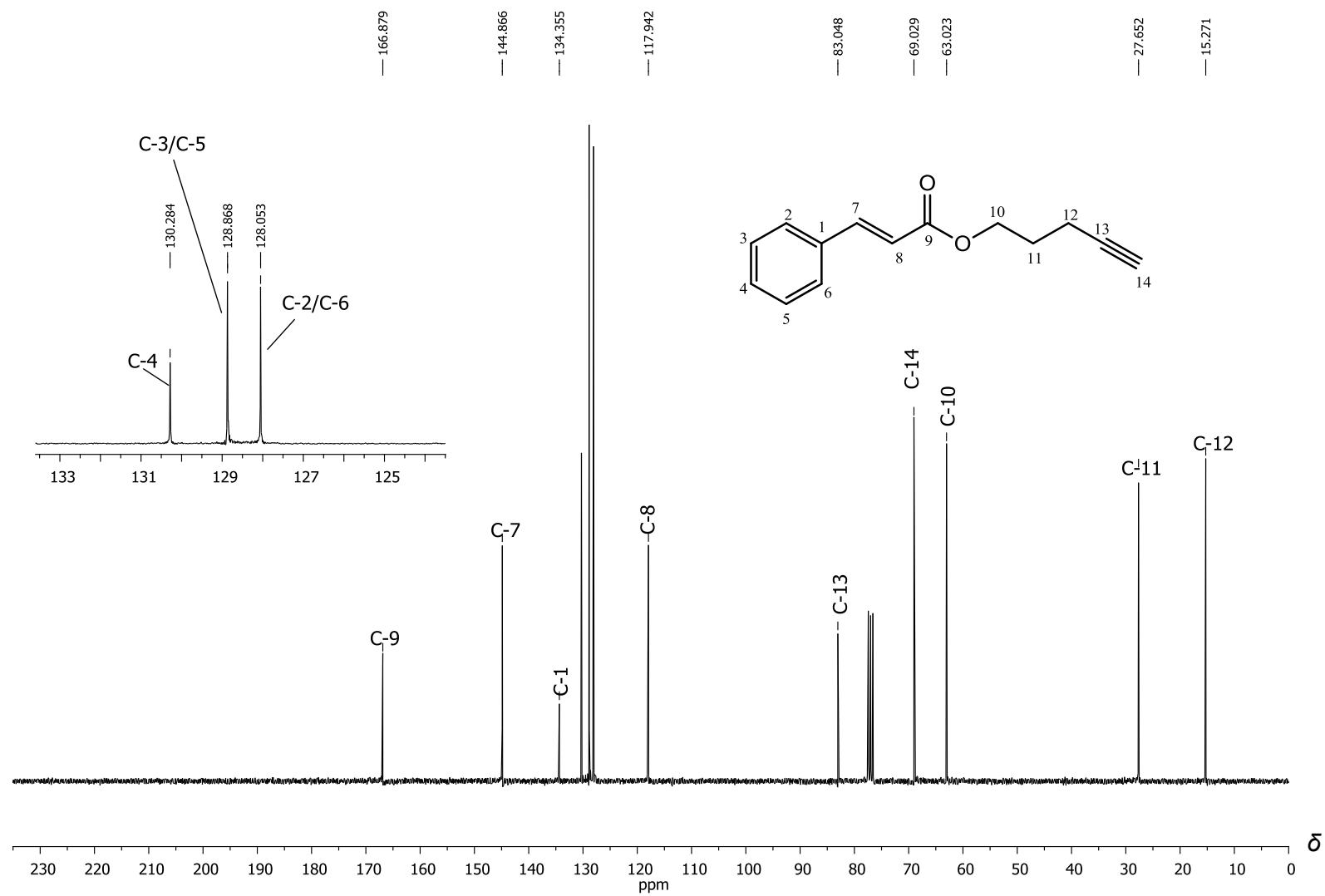
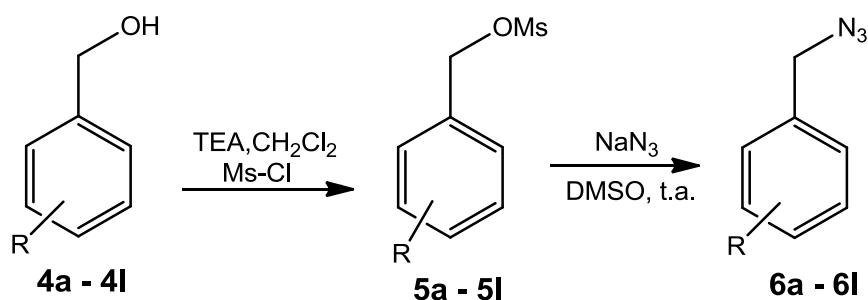


Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

Para a síntese dos derivados do ácido cinâmico **9a-9m**, **10a-10k** e **10m-10n** (Figura 12, pg. 14 e 15), foram preparadas azidas benzílicas **6a-6l**, a partir de álcoois benzílicos disponíveis comercialmente, de acordo com as etapas mostradas no Esquema 10.



Esquema 10 – Rota sintética empregada na síntese dos sulfonatos (**5a-5l**) e das azidas benzílicas (**6a-6l**).

Conforme apresentado no Esquema 10, os álcoois benzílicos **4a-4l** foram inicialmente convertidos nos correspondentes ésteres sulfonatos por um mecanismo E1cb . O tratamento dos ésteres sulfonatos com azida de sódio promoveu a conversão, via reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), dos compostos **5a-5l** nas correspondentes azidas benzílicas **6a-6l**.

A síntese dos ésteres foi realizada com o propósito de ativar o grupo hidroxila dos álcoois benzílicos. Sabe-se que a hidroxila não é um bom grupo abandonador, de forma que os álcoois não são passíveis de sofrer um ataque nucleofílico em uma reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Portanto, a reação de mesilação dos álcoois benzílicos foi realizada, e agora os sulfonatos formados possuem um bom grupo abandonador (grupo mesila). O grupo mesila foi, então, posteriormente substituído na próxima etapa pelo nucleófilo N_3^- , resultando na formação das azidas benzílicas.

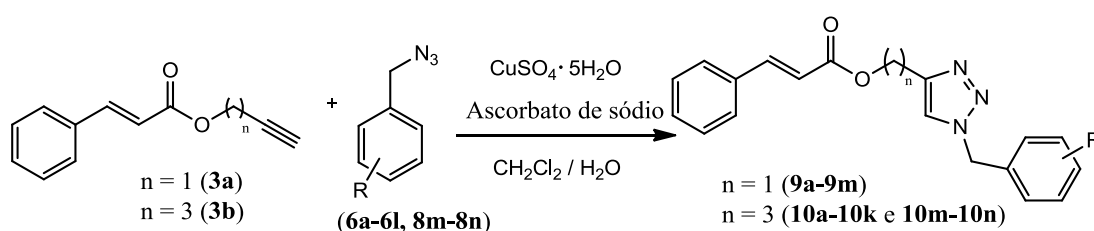
Esta metodologia adotada foi baseada na tese de doutorado de Borgati (2013) como também no artigo deste mesmo autor (BORGATI *et al.*, 2013). Nesta reação utilizou-se banho de acetato de etila e nitrogênio líquido a fim de se atingir uma temperatura em torno de -50°C, facilitando a obtenção dos sulfonatos (**5a-5l**) e diminuindo a possibilidade de formação de produtos indesejáveis que poderiam diminuir o rendimento e sucesso desta etapa. Os sulfonatos (**5a-5l**) foram obtidos com tempos de reação relativamente curtos e com rendimentos que variaram de 70% a 95%. Os sulfonatos obtidos não foram submetidos a nenhum processo de purificação uma vez que após elaboração os compostos apresentaram pureza satisfatória.

As azidas benzílicas **6a-6l** foram obtidas em bons rendimentos (70%-98%) e também não foram submetidas a processos de purificação.

Uma vez sintetizadas, essas substâncias (**5a-5l** e **6a-6l**) foram caracterizadas via espectroscopia de RMN. Os dados experimentais que caracterizam esses compostos estão descritos nas seções 2.2.2.2 (pg. 39 a 46) e 2.2.2.3 (pg. 49 a 56). Como estas substâncias sintetizadas não são inéditas e possuem caracterização bem documentada na literatura (BORGATI 2013; BORGATI *et al.*, 2013), optou-se por não descrever detalhadamente suas caracterizações.

Para a síntese dos compostos **8m** e **8n** (Tabela 4, pg. 58), foram empregados os brometos benzílicos **7m** e **7n**, sendo estes disponíveis comercialmente. A metodologia aplicada na síntese de **8m** e **8n** foi idêntica àquela utilizada na preparação de (**6a-6l**).

A etapa chave envolvida na preparação dos derivados do ácido cinâmico **9a-9m**, **10a-10k** e **10m-10n** (Figura 12, pg. 14 e 15) consistiu na reação “click” entre os ésteres **3a** e **3b** e diferentes azidas benzílicas (**6a-6l** e **8m-8n**) (Esquema 11). Nesta etapa utilizou-se a metodologia desenvolvida por Sharpless, onde o sulfato de cobre pentaidratado foi utilizado como fonte de cobre(II) e o ascorbato de sódio exerceu o papel de gerar *in situ* a espécie catalítica (Cu(I)). Utilizou-se também um sistema bifásico água/ DCM, onde a água possui papel fundamental uma vez que solubiliza sais inorgânicos e o ascorbato de sódio, além de ter a capacidade de preservar o acetileto de Cu(I) em seu estado reativo (HEIN E FOKIN, 2010).



Esquema 11 – Síntese dos derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico (**9a-9m**, **10a-10k** e **10m-10n**).

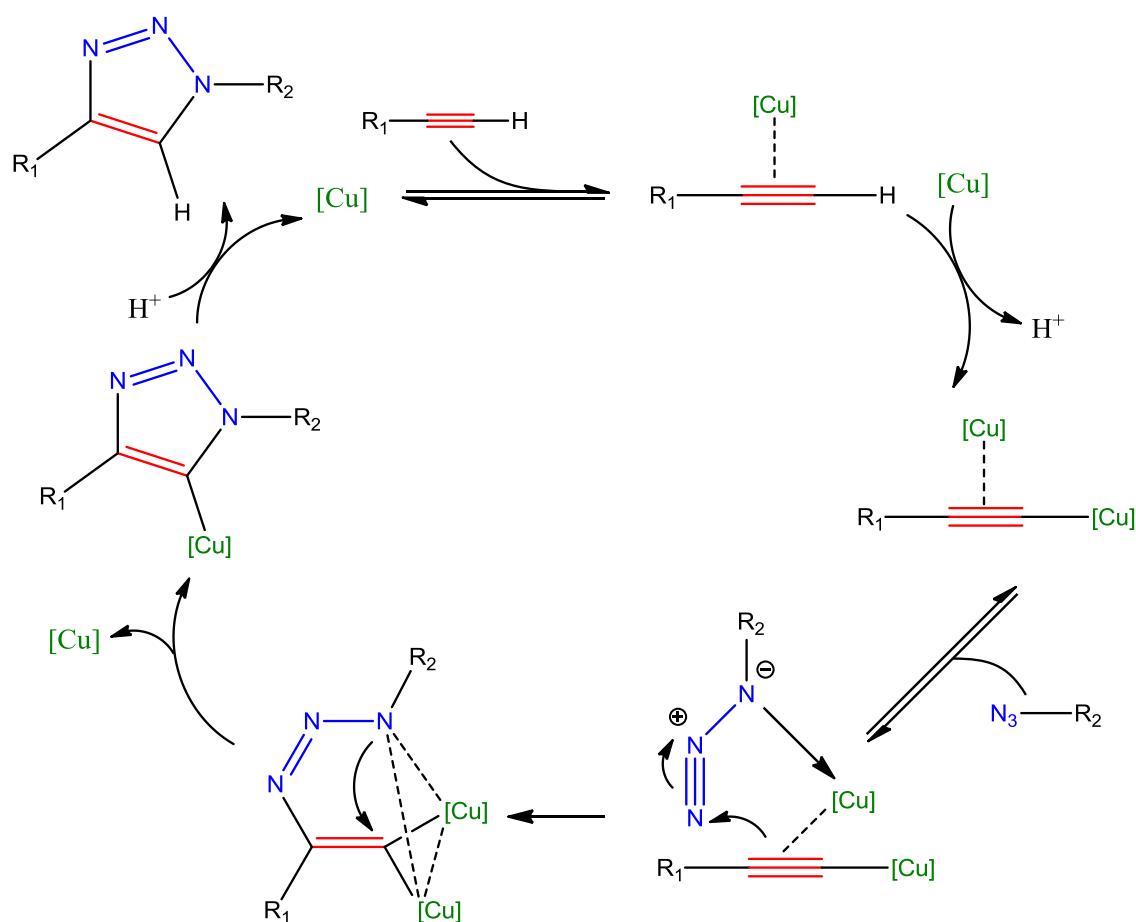
Uma vez sintetizadas, estas substâncias foram caracterizadas via espectroscopia de RMN. Os dados experimentais que caracterizam os compostos **9a-9m**, **10a-10k** e **10m-10n** estão descritos na seção 2.2.2.4 (pg. 61 a 92).

As reações “click” foram realizadas com dois alcinos terminais (**3a** e **3b**) para que fosse possível mensurar o impacto do tamanho da cadeia alifática, nas atividades biológicas avaliadas.

Na literatura são várias as metodologias descritas para a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos. No entanto, optou-se pela reação CuAAC devido à sua facilidade de execução, rapidez, simplicidade, além de levar a formação exclusiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos como já foi discutido na introdução deste capítulo.

Diversos estudos foram realizados para compreensão do papel do cobre na reação “click”. Inicialmente acreditava-se que apenas um átomo de Cu(I) estivesse envolvido no ciclo catalítico do processo “click”. Foi somente em 2013 que Fokin e colaboradores observaram que dois átomos de Cu(I) estariam envolvidos na formação dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, conforme apresentado no Esquema 12 (pg. 110). De acordo com esta proposta, a primeira etapa do ciclo catalítico consiste na formação do alquineto de cobre, a partir da complexação do Cu(I) com o alcino terminal. Essa complexação resulta na diminuição do pKa do hidrogênio terminal do alcino de 25 para 9,8. Esse novo valor de pKa possibilita a desprotonação do complexo alquino/Cu em meio aquoso. Na próxima etapa ocorre uma nova complexação com um segundo átomo de Cu(I), resultando na formação do alquineto de cobre. Em seguida, tem-se a coordenação do átomo de Cu(I) com a azida orgânica. Neste intermediário, o cobre possui um efeito sinérgico, pois torna o carbono β -vinilidênico do alcino mais nucleofílico e o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico, o que favorece a formação do metalociclo na etapa seguinte. Esta etapa é endotérmica e é responsável por definir a regioespecificidade da reação. Ela possui uma energia de ativação menor do que a energia de ativação para a reação não catalisada, sendo seu

valor de aproximadamente 15 kJ.mol^{-1} contra 26 kJ.mol^{-1} da reação de Huisgen, o que resulta no grande aumento da velocidade da reação. Posteriormente, a contração do metalociclo provoca a saída de um átomo de Cu(I), seguida pela formação do triazolila de cobre que, ao sofrer protonólise, leva a formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído e a regeneração do catalisador (FREITAS *et al.*, 2011).



Esquema 12 – Proposta de ciclo catalítico para a reação “click”.

A utilização da reação “click” permitiu a síntese dos derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico **9a-9m**, **10a-10k** e **10m-10n** em condições brandas, com bons rendimentos, tempos de reação curtos, sendo os produtos de fácil isolamento. Estes compostos

sintetizados foram obtidos com rendimentos que variaram de 73% a 99% após purificação em coluna de sílica gel.

A seguir, será discutida a caracterização de dois dos compostos 1,2,3-triazóis sintetizados. Os demais triazóis possuem caracterização semelhante e seus espectros são apresentados no Anexo.

No espectro de RMN de ^1H do composto **9k** (Figura 9, pg. 114) o singlete observado em δ_{H} 3,79, integrado para três hidrogênios, corresponde aos hidrogênios do grupo metoxila (OCH_3). Os outros singletos em δ_{H} 5,31 e δ_{H} 5,45, ambos integrados para dois hidrogênios, referem-se aos hidrogênios metilênicos H-7' e H-10 respectivamente. O duplete em δ_{H} 6,41, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio (H-8) e possui constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16$ Hz. Observa-se ainda no espectro de **9k** outro duplete em δ_{H} 7,68, também integrado para um hidrogênio e com constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16$ Hz, correspondente ao hidrogênio H-7, confirmando assim o acoplamento de H-7 com o hidrogênio vizinho H-8 e a estereoquímica da ligação dupla. Em δ_{H} 6,89, tem-se um duplete com constante de acoplamento $J = 8,6$ Hz, integrado para dois hidrogênios e que foi atribuído aos átomos H-3' e H-5'. Este valor de constante de acoplamento é típico para acoplamento de hidrogênios em posição *orto* e está de acordo com a literatura (PAVIA, 2010). Outro duplete em δ_{H} 7,24, também integrado para dois hidrogênios, corresponde aos hidrogênios H-2' e H-6' e possui valor de constante de acoplamento idêntico ao duplete anterior ($J = 8,6$ Hz). Este fato confirma o acoplamento dos prótons em posição *orto* H-2' com H-3' e H-5' com H-6'. Uma vez que os átomos H-3' e H-5' estão mais próximos do grupo

metoxila do que H-2' e H-6' ocorre uma blindagem maior dos primeiros resultando em um menor deslocamento químico. O grupo metoxila consiste em um doador de elétrons que por meio da deslocalização de elétrons irá provocar aumento da densidade eletrônica nas posições *orto* em relação a este grupo. Um sigleto observado em δ_H 7,53, integrado para um hidrogênio refere-se ao hidrogênio H-12. Esse maior deslocamento químico observado, pode ser explicado pelo fato do hidrogênio em questão ser desblindado pelos efeitos de anisotropia do anel e pela eletronegatividade do átomo de nitrogênio próximo a ele que retira elétrons por efeito indutivo. Os hidrogênios ligados ao grupo fenila foram observados como um multiplete em δ_H 7,36-7,50.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **9k** (Figura 10, pg. 115) o sinal observado em δ_C 53,8 foi atribuído ao carbono do grupo metoxila (OCH_3). Os sinais em δ_C 55,3 e δ_C 57,7 correspondem aos carbonos metilênicos C-7' e C-10 respectivamente. O carbono C-8 foi observado em δ_C 117,5 mais blindado em relação ao C-7 (δ_C 145,5); isto se deve novamente a diminuição da densidade eletrônica no C-7 pelos motivos já citados. O carbono C-4' foi observado em δ_C 160,0, ou seja, mais desblindado em relação aos demais carbonos aromáticos. Este fato ocorre uma vez que o átomo de oxigênio do grupo metoxila diretamente ligado à C-4' retira elétrons por efeito indutivo, diminuindo a densidade eletrônica ao redor deste carbono, o que resulta em um maior deslocamento químico. Os carbonos do anel triazólico foram observados em δ_C 123,4 (C-12) e δ_C 143,2 (C-11). O maior deslocamento químico observado para C-11 ocorre uma vez que este carbono é desblindado

pelos efeitos de anisotropia de anel e pelo efeito retirador de elétrons, por efeito indutivo, do grupo éster próximo a ele. Já C-12 é desblindado apenas pela anisotropia de anel. O carbono carbonílico C-9 foi observado em δ_C 166,7. Os demais sinais correspondem aos carbonos restantes dos anéis aromáticos dos grupos fenila e 4-metoxifenila.

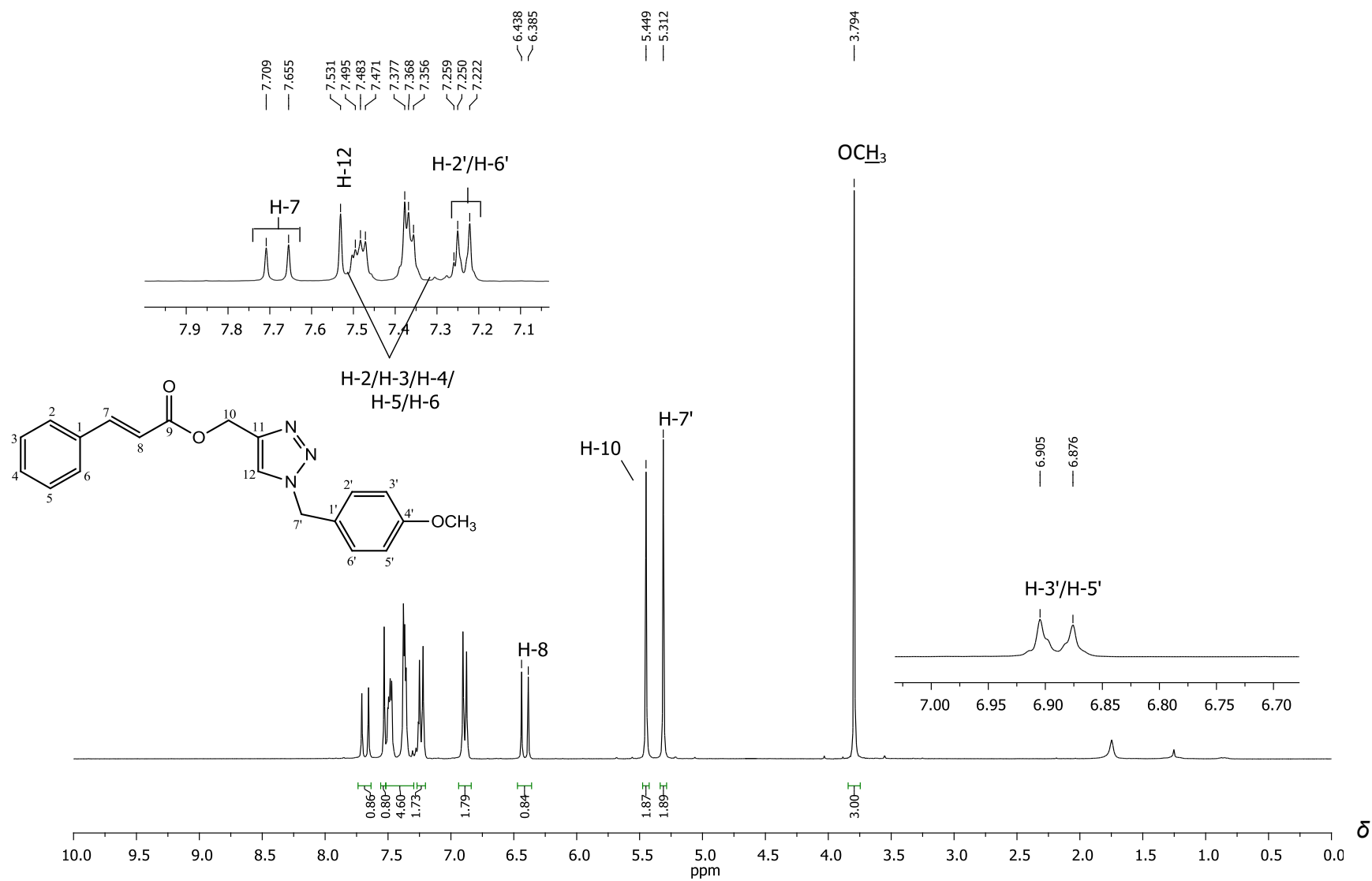


Figura 9 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9k**.

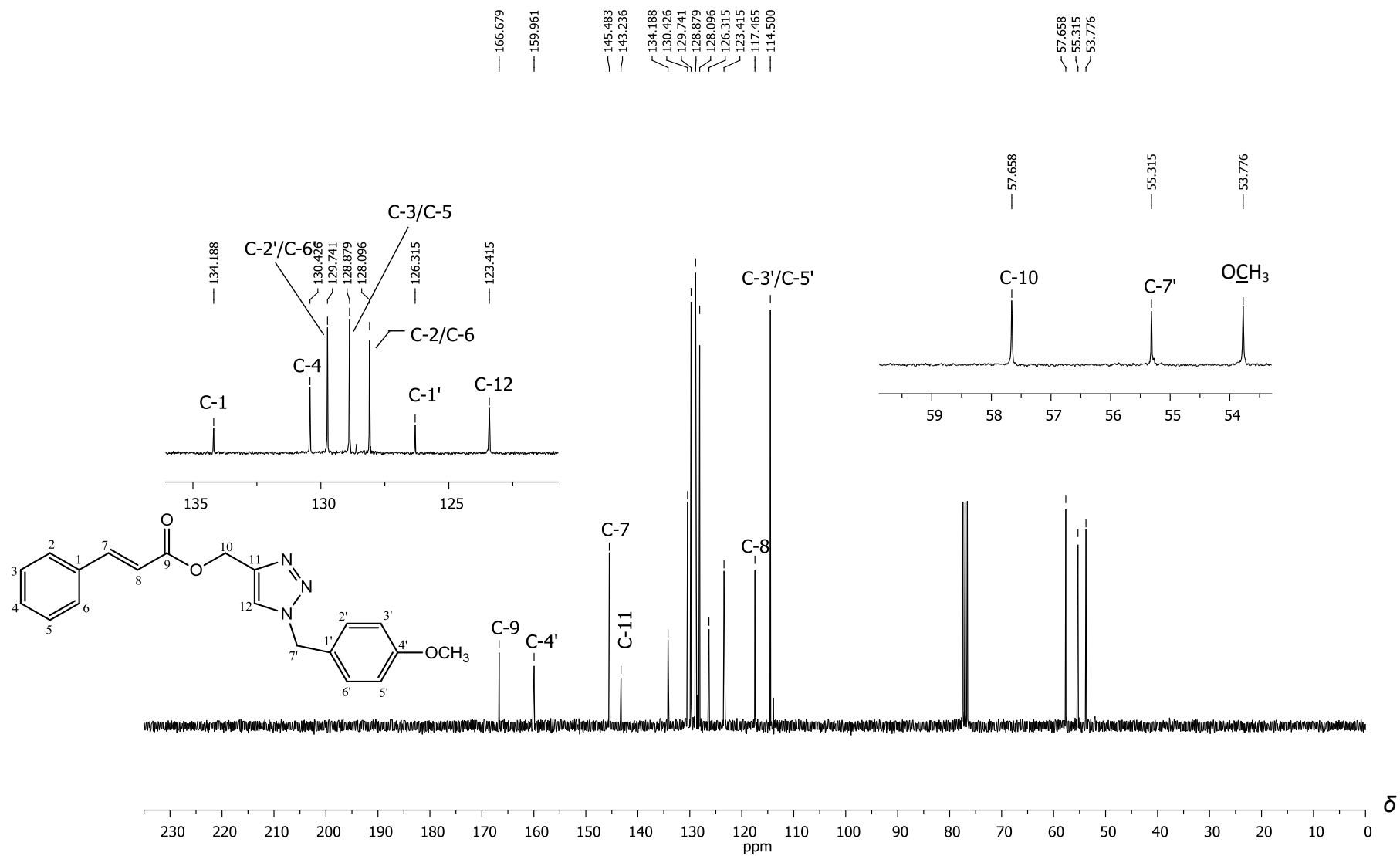


Figura 10 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **9k**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **10c** (Figura 11, p. 118) os hidrogênios metilênicos foram observados como se segue: δ_{H} 2,09 (quint, 2H, $J = 6,9$ Hz, H-11); 2,83 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-12); 4,24 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-10) e 5,42 (s, 2H, H-7'). O duplete em δ_{H} 6,42, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio (H-8) e possui constante de acoplamento $J_{\text{trans}} = 16$ Hz. O sinal referente ao H-7 possui deslocamento químico muito próximo aos hidrogênios aromáticos não sendo possível determinar seu deslocamento químico com precisão e nem mesmo a sua multiplicidade. Em δ_{H} 6,99 tem-se um duplete, integrado para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios H-2' e H-6' com constante de acoplamento $J = 8,1$ Hz, indicando que estes prótons estão acoplados com os hidrogênios vizinhos em *orto* H-3' e H-5'. O hidrogênio do anel triazólico (H-14) foi observado em δ_{H} 7,25 e os sinais para os demais hidrogênios aromáticos (8H, H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-3'/H-5'/H-7) foram atribuídos como um multiplete em δ_{H} 7,38-7,70.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **10c** (Figura 12, pg. 119) os sinais referentes aos carbonos metilênicos foram observados em: δ_{C} 22,2 (C-12); 28,3 (C-11); 53,4 (C-7') e 63,6 (C-10). O carbono C-8 foi observado em δ_{C} 117,9 mais blindado em relação ao C-7 (δ_{C} 144,8). Os sinais para os carbonos do anel triazólico foram observados em δ_{C} 120,8 (C-14) e δ_{C} 147,6 (C-13). O sinal referente ao carbono C-4' (δ_{C} 94,4) possui o menor deslocamento químico em relação aos outros carbonos do mesmo anel aromático. Essa maior blindagem é resultado do efeito do átomo pesado, neste caso o iodo (WEHRLI e WIRTHLIN, 1978). O

carbono da carbonila C-9 foi atribuído em δ_C 166,9. Os demais sinais correspondem aos carbonos dos anéis aromáticos.

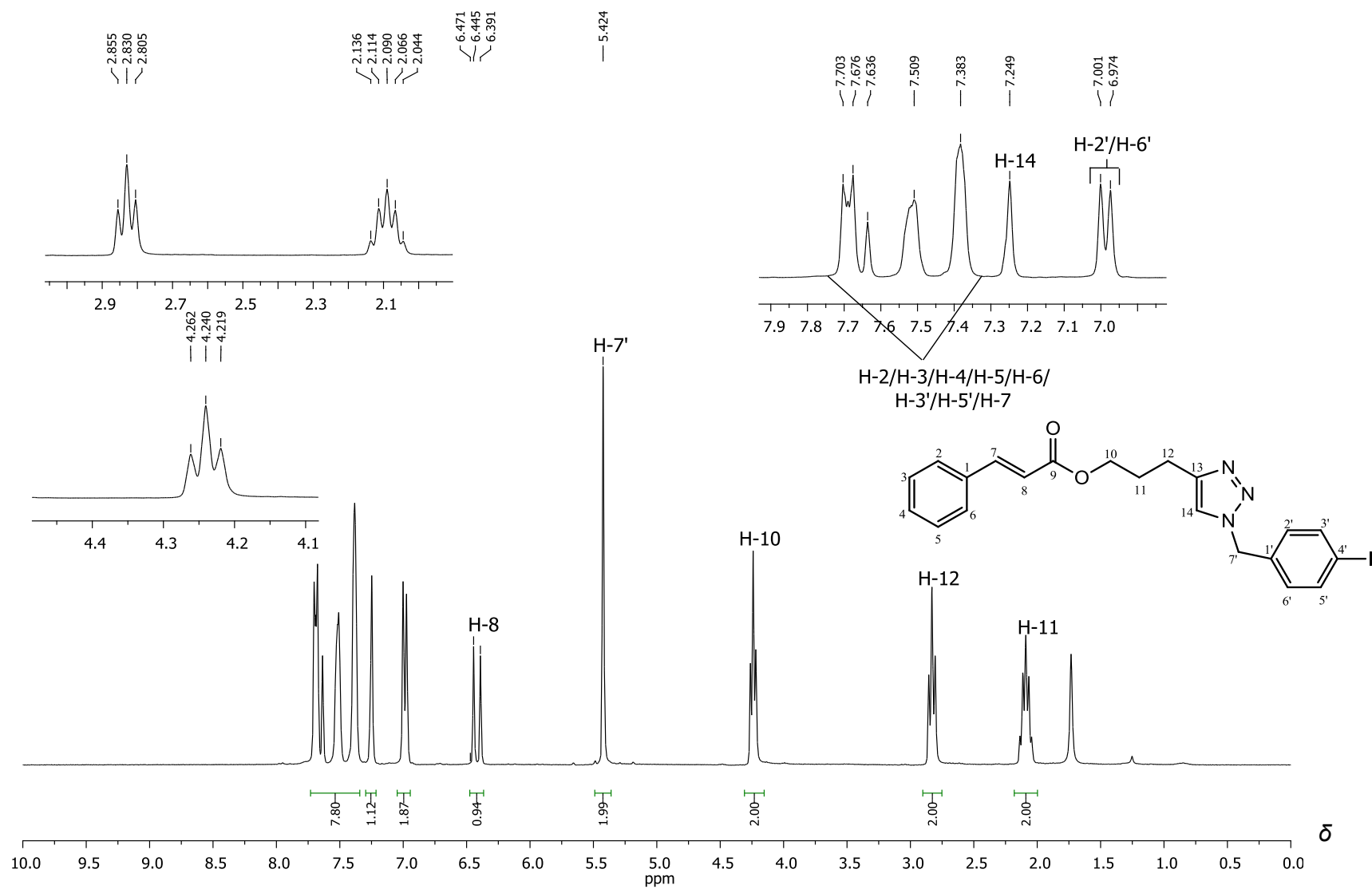


Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

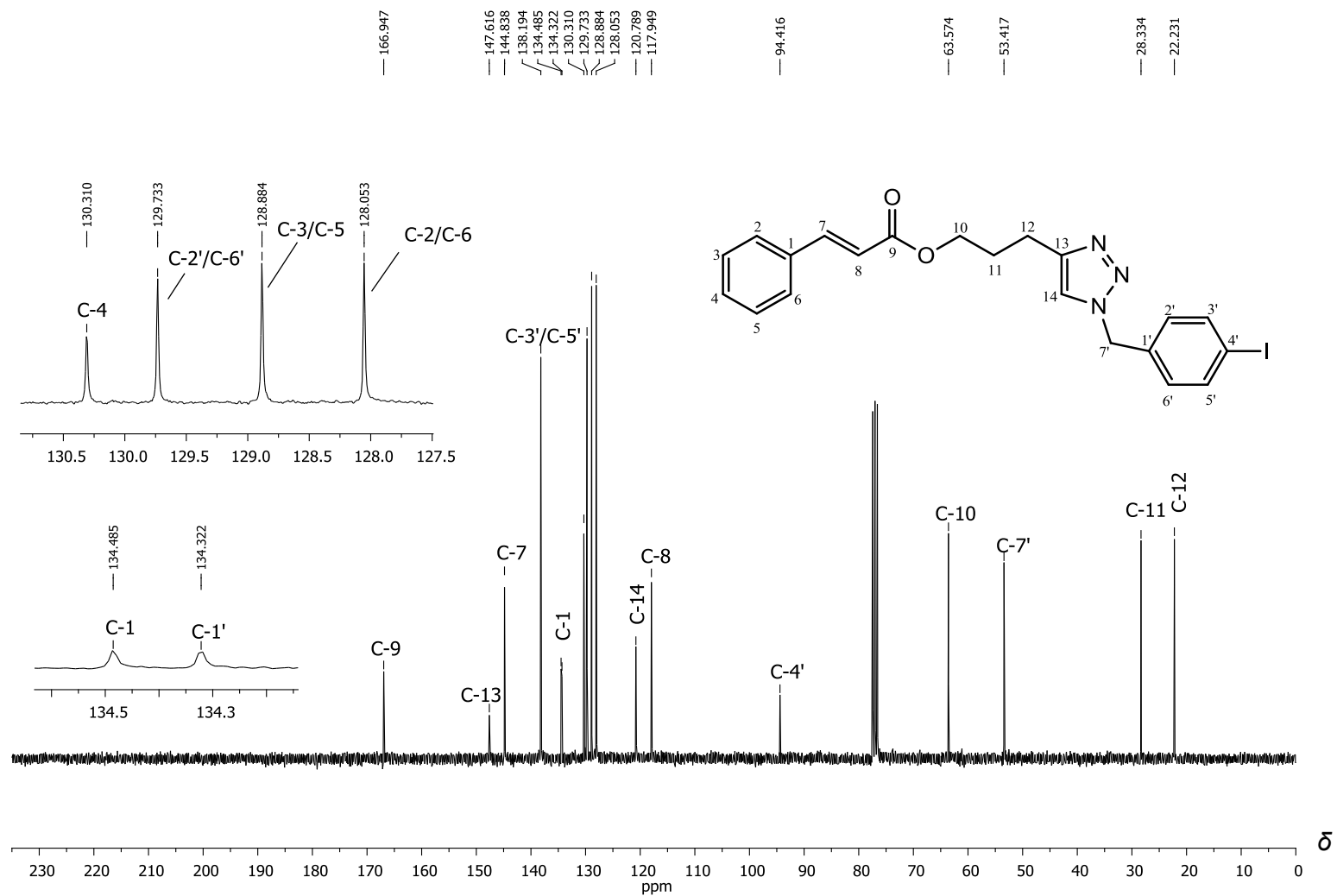


Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

Nos capítulos seguintes serão descritos os resultados encontrados no que tange à avaliação de duas bioatividades dos compostos sintetizados.

2.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOREN, B. C.; NARAYAN, S.; RASMUSSEN, L. K.; ZHANG, L.; ZHAO, H.; LIN, Z.; JIA, G.; FOKIN, V. V. Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: Scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, v. 130, p. 8923-8930, 2008.
- BORGATI, T. F. Síntese e avaliação da atividade herbicida de triazóis. Tese de doutorado, Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.
- BORGATI, T. F.; ALVES, R. B.; TEIXEIRA, R. R.; DE FREITAS, R. P.; PERGIGÃO, T. G.; DA SILVA, S. F.; DOS SANTOS, A. A.; BASTIDAS, A. J. O. Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 24, p. 953-961, 2013.
- CARVALHO, I.; ANDRADE, P.; CAMPO, V. L.; GUEDES, P. M. M.; SESTI-COSTA, R.; SILVA, J. S.; SCHENKMAN, S.; DEDOLA, S.; HILL, L.; REJZEK, M.; NEPOGODIEV, S. A.; FIELD, R. A. 'Click Chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface *trans*-sialidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 2412-2427, 2010.
- CHATURVEDI, P.; CHATURVEDI, N.; GUPTA, S.; MISHRA, A.; SINGH, M.; SIDDHARTHA, T. Click Chemistry: A new approach for drug

- discovery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v. 10, p. 111-117, 2011.
- DE ALMEIDA, T. B. Sínteses de novos híbridos moleculares a partir de um derivado da piperina e anéis tetraidropiranos com potencial atividade antinociceptiva. Dissertação de mestrado, Universidade Federal da Paraíba, p. 61, 2014.
- FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; DE FREITAS, R. P.; DOS SANTOS, L. J. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, v. 34, p. 1791-1804, 2011.
- GOTHELF, K. V.; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chemical Reviews*, v. 98, p. 863-909, 1998.
- HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: New reactivity of copper(I) acetylides. *Chemical Society Reviews*, v. 39, p. 1302-1315, 2010.
- HOU, J.; LIU, X.; SHEN, J.; ZHAO, G.; WANG, P. G. The impact of click chemistry in medicinal chemistry. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v. 7, p. 489-501, 2012.
- KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B.; FINN, M. G. Click Chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, p. 2004-2021, 2001.
- KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today*, v. 8, p. 1128-1137, 2003.

- LIANG, L.; ASTRUC, D. The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 255, p. 2933-2945, 2011.
- LIU, P. N.; SIYANG, H. X.; ZHANG, L.; TSE, S. K. S.; JIA, G. RuH₂(CO)(PPh₃)₃ Catalyzed selective formation of 1,4-disubstituted triazoles from cycloaddition of alkynes and organic azides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 77, p. 5844-5849, 2012.
- LUTZ, J-F. 1,3-Dipolar cycloadditions of azides and alkynes: A Universal ligation tool in polymer and materials science. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, p. 1018-1025, 2007.
- MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, v. 29, p. 569-579, 2006.
- MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D. The growing applications of click chemistry. *Chemical Society Reviews*, v. 36, p. 1249-1262, 2007.
- PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. Cengage Learning, p. 134, 139 e 141, 2010.
- PELLISSIER, H. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron*, v. 63, p. 3235-3285, 2007.
- POLA, R.; BRAUNOVÁ, A.; LAGA, R.; PECHAR, M.; ULBRICH, K. Click Chemistry as a powerful and chemoselective tool for the attachment of targeting ligands to polymer drug carriers. *Polymer Chemistry*, v. 5, p. 1340-1350, 2014.

PRETSCH, E.; CLERC, T.; SEIBL, J.; SIMON, W. Tables of spectral data for structure determination of organic compounds. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, p. C245, 1989.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-Catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 41, p. 2596-2599, 2002.

SIGMA ALDRICH, <
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Copper+sulfate+pentahydrate&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=pt®ion=BR&focus=product>>. Acesso em: 20 de abril de 2015.

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Pentamethylcyclopentadienylbis%28triphenylphosphine%29ruthenium%28II%29+chloride&interface=Product%20Name&N=0+&mode=mode%20matchpartialmax&lang=pt®ion=BR&focus=productN=0%20220003048%20219853286%20219853075>>. Acesso em: 20 de abril de 2015.

SOVA, M.; PERDIH, A.; KOTNIK, M.; KRISTAN, K.; RIZNER, T. L.; SOLMAJER, T.; GOBEC, S. Flavonoids and cinnamic acid esters as inhibitors of fungal 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase: A synthesis, QSAR and modelling study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 14, p. 7404-7418, 2006.

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

WEHRLI, F. W.; WIRTHLIN, T. Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra.
Heyden & Son Ltd., London, p. 34, 1978.

XI, W.; SCOTT, T. F.; KLOXIN, C. J.; BOWMAN, C. N. Click Chemistry in
materials science. *Advanced Functional Materials*, v. 24, p. 2572-2590,
2014.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO

3.1 INTRODUÇÃO

A definição de câncer segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer) refere-se a um conjunto de mais de 100 doenças que são caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo ainda disseminar para outras áreas do corpo, em um processo conhecido como metástase.

O câncer é responsável pela morte de aproximadamente 8 milhões de pessoas no mundo a cada ano. Segundo previsão divulgada pelo INCA, estima-se que no Brasil surgirão cerca de 580 mil novos casos desta doença no ano de 2015. Dentre esses novos casos, os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele, mama, colo uterino, colo retal e de pulmão para o sexo feminino e na população masculina próstata, pulmão, estômago, cólon e reto (INCA, 2013). Acredita-se ainda que haverá 26 milhões de novos casos e 17 milhões de mortes, ao redor do mundo, até 2030 (INCA, 2015).

A leucemia é o quinto tipo de câncer mais frequente em homens na região Norte do Brasil consistindo em uma neoplasia maligna que afeta o sangue e a medula óssea e é caracterizada por uma proliferação anormal das células sanguíneas, especialmente as células brancas (os leucócitos). Para o Brasil, no ano de 2014, estimaram-se 5.050 casos novos de leucemia em homens e 4.320 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,30 novos casos para cada 100 mil homens e

4,24 para cada 100 mil mulheres. Entre as leucemias, a leucemia mielóide aguda (LMA) representa cerca de 80% das leucemias agudas do adulto, e se caracteriza pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide, ocasionando produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais (GOCEK E MARCINKOWSKA, 2011; INCA, 2014).

O tratamento do câncer pode ser realizado através de métodos como a radioterapia, quimioterapia e a cirurgia, ou ainda pela combinação desses tratamentos. De todos esses meios, a quimioterapia parece ser a mais temida pelo paciente, principalmente pelos seus grandes efeitos colaterais como, náuseas, perda de cabelo, diarreia, tonteados e a maior susceptibilidade a infecções (ROSAS *et al.*, 2013).

Atualmente são vários os medicamentos quimioterápicos que são empregados no tratamento do câncer, dentre estes estão os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida (Cytosan[®]) e as nitrosuréias carmustina (BCNU) e lomustina; os antimetabólitos como capecitabina (Xeloda[®]) e gemcitabina (Gemzar[®]); os antibióticos como actinomicina D e os inibidores mitóticos como docetaxel (Taxotere[®]) e vinorelbina (Velban[®]) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). Na Figura 1 (pg. 127) são apresentadas as estruturas de todos estes fármacos citados.

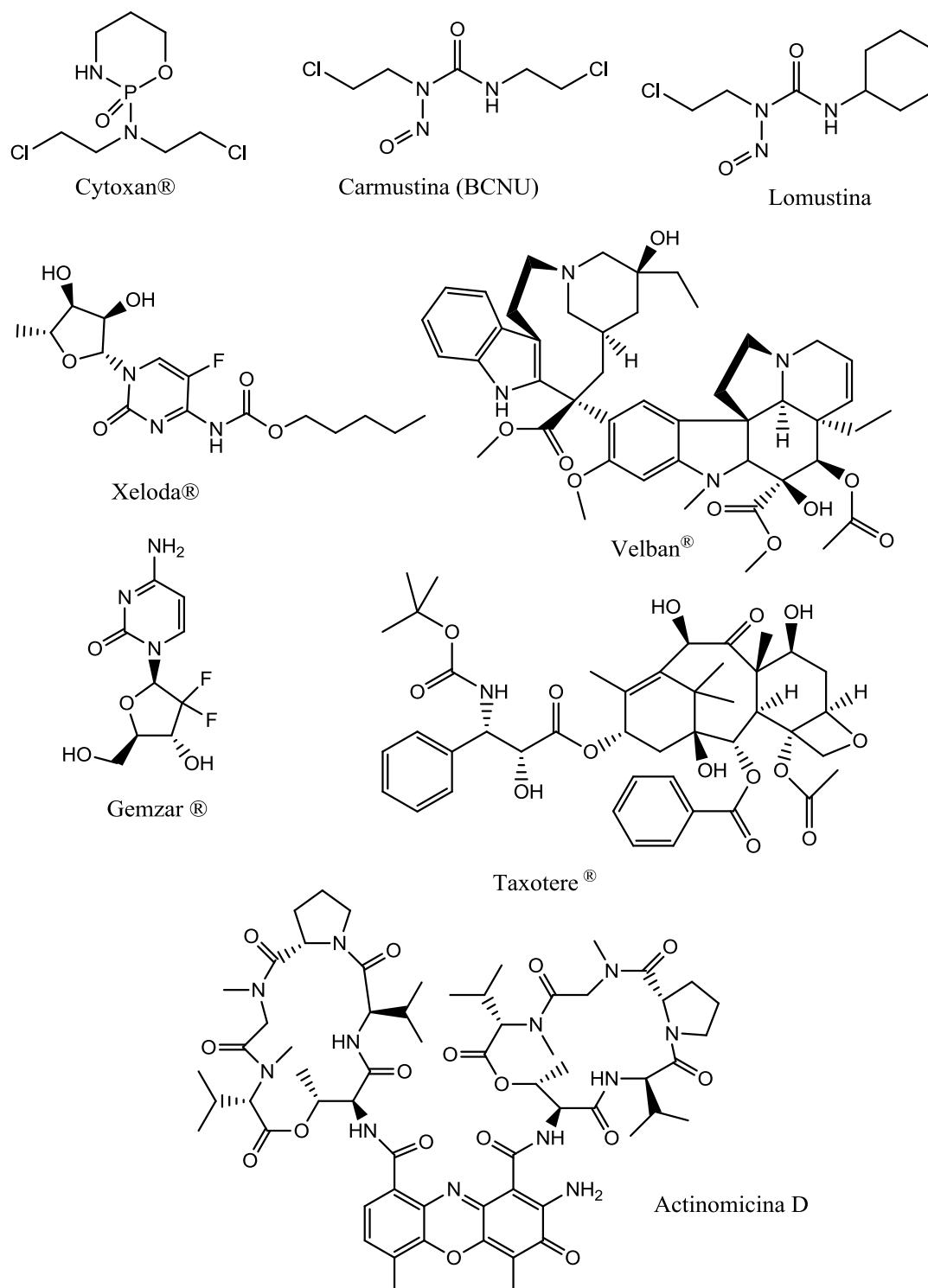


Figura 1 – Estrutura de alguns medicamentos quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer.

O objetivo da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Mas muitos agentes quimioterápicos atuam de forma não específica, podendo afetar tanto as células normais como as

malignas (DE ALMEIDA *et al.*, 2005). Além disso, com relação a alguns tipos de câncer observa-se a ineficiência de alguns fármacos utilizados e até mesmo no aparecimento de linhagens resistentes a estes medicamentos. Células tumorais resistentes a uma variedade de compostos citotóxicos, fenômeno conhecido como resistência a múltiplas drogas (MDR), são os maiores obstáculos para o sucesso da quimioterapia (WAGNER-SOUZA *et al.*, 2003). Diante disso, torna-se necessário a continuidade das pesquisas que busquem o desenvolvimento de novas moléculas para o tratamento do câncer que sejam mais eficientes, com menores efeitos colaterais e mais específicos.

Entre muitas substâncias naturais potencialmente úteis que vem sendo investigadas como quimioterápicos alternativos no tratamento do câncer, pode-se citar o ácido cinâmico e seus derivados. Nam e colaboradores (2001) isolaram o cafeato de metila (**4a**, Figura 2, pg. 129) a partir da planta *Notopterygium incisum*. Este composto mostrou citotoxicidade significativa contra várias linhagens de células cancerígenas sendo elas o melanoma murino (B16), câncer de cólon (HCT116) e o carcinoma epidermóide (A431). Diante deste resultado, diversos análogos ao cafeato de metila foram sintetizados e suas atividades citotóxicas avaliadas. Dentre os análogos avaliados, as substâncias **4d** e **4f** (Figura 2, pg. 129) foram os cinamatos que exibiram os melhores resultados, com valores de IC₅₀ menores que 0,3 µg/ mL para todas as três linhagens celulares testadas.

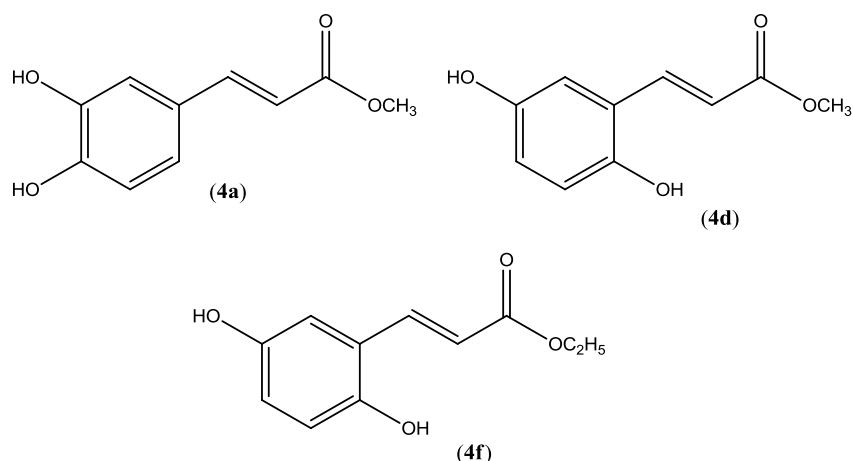


Figura 2 – Estrutura dos derivados do ácido cinâmico avaliados contra B16, HCT116 e A431.

Outra classe de compostos que tem sido bastante estudada com relação a sua atividade citotóxica são os 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos. Da cruz e colaboradores (2014) sintetizaram diversos 1,2,3-triazóis e avaliaram sua atividade contra várias linhagens de células cancerígenas e observaram que a atividade mais significativa foi observada para os compostos **1**, **4**, **21** e **22** (Figura 3, pg. 130) contra HL-60 (leucemia promielocítica humana). Estes apresentaram valores de IC_{50} de 1,37, 1,90, 1,19 e 0,80 μ M, respectivamente.

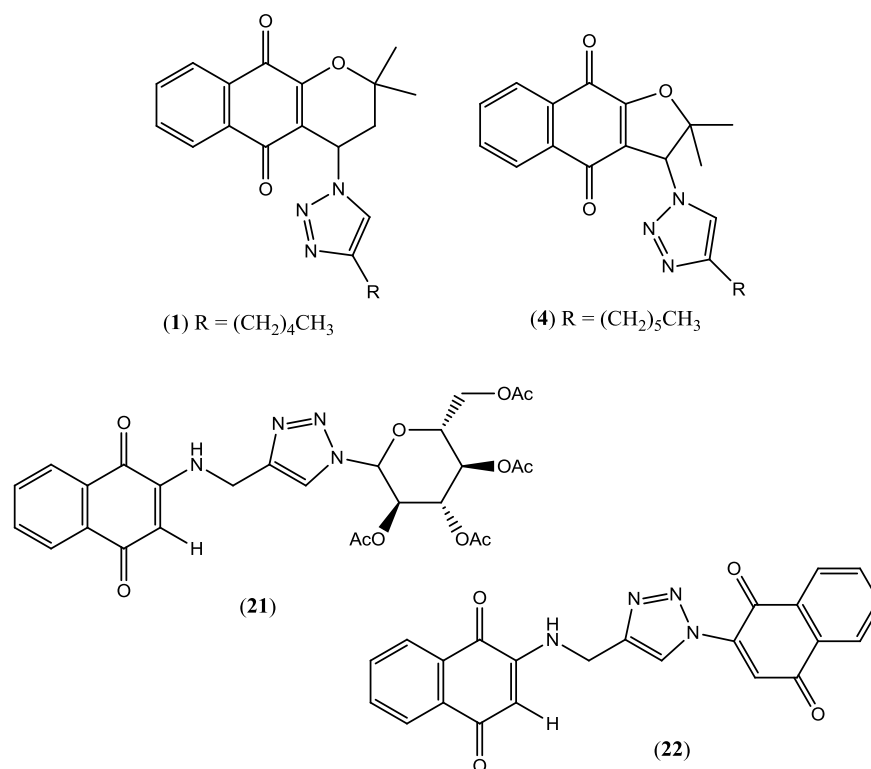


Figura 3 – Estruturas dos 1,2,3-triazóis avaliados por Da Cruz e colaboradores contra HL-60 e que exibiram as melhores atividades citotóxicas.

Liu e colaboradores (2013) sintetizaram derivados de carbamato de 4 β - (1,2,3-triazol-1-il) podofilotoxina e avaliaram suas citotoxicidades contra linhagens celulares de câncer humano HL-60, A-549, HeLa, e HCT- 8. Entre os compostos sintetizados, a substância **22** (Figura 4, pg. 131) foi o que mostrou a maior eficiência nos ensaios de avaliação de citotoxicidade.

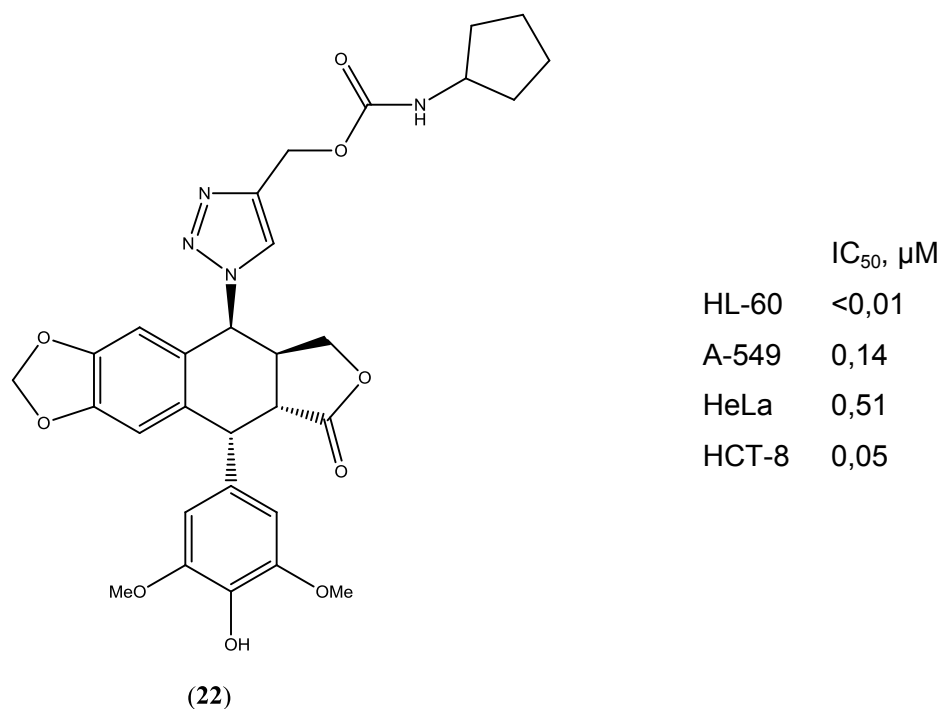


Figura 4 – Estrutura do composto sintetizado **22** que apresentou a maior atividade e os valores de IC₅₀ obtidos contra as linhagens de células avaliadas.

Dessa forma, considerando as atividades citotóxicas dos derivados do ácido cinâmico, bem como de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos já descritos na literatura, descrevem-se neste capítulo a avaliação do efeito citotóxico dos compostos **9a-9m, 10a-10k** e **10m-10n**.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 Linhagens celulares e cultura celular

Células de leucemia das linhagens humana Nalm6 e HL60, foram cultivadas no Laboratório de Bioquímica Celular e Bioprodutos do Departamento de Bioquímica da UFV. Todo o procedimento de cultivo foi realizado em condições assépticas, em capela de fluxo laminar com lâmpada ultravioleta e utilizando material estéril e descartável. As culturas

celulares foram mantidas em meio RPMI 1640, pH 7,4 (Gibco, Invitrogen, CA, USA) suplementadas com 10% de soro fetal bovino (SFB 10%; LGC, Campinas, Brasil), penicilina 100 U mL⁻¹ e estreptomicina 100 µg/mL a 37 °C sob tensão de 5% de CO₂.

3.2.2 Ensaio de citotoxicidade

Os compostos derivados do ácido cinâmico, assim como o ácido cinâmico comercial foram submetidos a ensaios biológicos para avaliar suas atividades citotóxicas contra as linhagens de leucemia humana Nalm6 e HL60. As atividades citotóxicas dos compostos foram avaliadas segundo o método MTT. O ensaio consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal amarelo brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazóila (MTT) para o produto de cor azul formazan, pela atividade da enzima succinildesidrogenase presente na mitocôndria e no citoplasma de células viáveis, permitindo dessa maneira quantificar a porcentagem de células metabolicamente ativas (MOSMANN, 1983).

As células foram semeadas em placas de 96 poços, na concentração de 5 x 10⁴ células/100 mL/poço, em meio RPMI 1640 (10% SFB) por 24 horas. Em seguida, os compostos (**9a-9m**, **10a-10k** e **10m-10n**) foram adicionados em diferentes concentrações (100; 50 e 25 µM) e as células incubadas a 37 °C sob tensão de 5% de CO₂ por 48 horas. Após o período de incubação foi adicionado 10 µL de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazóila 5 mg mL⁻¹) em cada poço, e as células foram incubadas a 37°C por mais 3 horas. Posteriormente as placas foram centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos e o meio foi removido. Em seguida foram adicionados 100 µL de dimetil sulfoxido P.A

(DMSO) em cada poço e a placa foi incubada por 20 minutos a 37 °C. A absorbância foi detectada em comprimento de onda de 540 nm em espectrofotômetro. Os resultados foram normalizados considerando as culturas sem adição dos compostos que foram avaliados (0,4 % DMSO). Os testes foram realizados em duplicata e os resultados obtidos estão apresentados nas Tabelas 1 e 2 (pg. 137-138).

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os compostos foram solubilizados em DMSO a uma concentração de 50 mM para se obter uma solução estoque de cada composto. Todos os compostos foram solúveis nesta concentração, com exceção do composto **9c** que não apresentou solubilidade total quando colocado em contato com o mesmo solvente. No que se refere à formação de cristais e/ou precipitados (Figura 5, pg. 136), dos 26 compostos testados, 17 compostos (Tabelas 1 e 2, pg. 137-138) apresentaram formação de cristais e/ou precipitação no momento em que foram aplicados nos poços das placas de cultivo já contendo o meio RPMI e as células contra as quais os compostos estavam sendo avaliados. Além disso, os cristais e/ou precipitados formados, foram decrescendo proporcionalmente à medida que as concentrações testadas foram diminuindo seus valores (100 µM, 50 µM e 25 µM).

A característica dos compostos de formarem cristais e/ou precipitados em meio aquoso, provavelmente alterou a disponibilidade dos mesmos no meio de cultura RPMI e dessa forma interferiu na ação dos compostos sobre as células das linhagens utilizadas. Esta

característica pode explicar as variações observadas na atividade citotóxica dos compostos nas diferentes concentrações.

O ácido cinâmico e o composto **9j** não apresentaram efeitos sobre a viabilidade das células das linhagens Nalm6 e HL60. No entanto, a conversão do ácido cinâmico em derivados contendo núcleo triazólico resultou em derivados que apresentaram efeitos citotóxicos, em diferentes porcentagens, frente às linhagens testadas.

Os compostos **9m**, **10a**, **10h**, **10k** e **10n** apresentaram atividade citotóxica mais efetiva contra a linhagem Nalm6. Dois destes compostos apresentam como característica comum à presença de um átomo de flúor ligado à porção aromática do grupo benzila e reduziram a viabilidade celular em cerca de 50% na maior concentração avaliada. Cabe destacar que nos compostos **10h** e **10n** os grupos flúoro ocupam posições diferentes no anel aromático, o que não foi impactante na atividade biológica.

Com respeito à linhagem HL60, os compostos **9a**, **9h**, **9k**, **9m**, **10a**, **10h**, **10i**, **10k** e **10n** foram os mais efetivos, decrescendo a viabilidade celular em até 75% para a maior concentração avaliada. Dentre estes compostos **9a** e **10a** não possuem nenhum substituinte ligado ao anel aromático da porção benzílica, os compostos **9h** e **10h** apresentam os anéis benzílicos fluorados com o referido substituinte ligado à posição *para*. Cabe salientar que para os compostos mais ativos e na maior concentração avaliada o tamanho da cadeia carbônica da porção alifática não possui efeito significativo sobre a atividade citotóxica.

De maneira geral, os compostos **9m**, **10a**, **10h**, **10k** e **10n** foram os mais efetivos em reduzir a viabilidade celular nas duas linhagens leucêmicas avaliadas. Estes resultados demonstram que os substituintes fluoro, metoxila e bromo no anel benzílico são importantes em relação à atividade citotóxica dos compostos avaliados, qualificando-os para estudos posteriores.

Conforme os exemplos citados na introdução deste capítulo, os derivados do ácido cinâmico que foram avaliados contra diferentes linhagens leucêmicas e exibiram resultados bastante significativos, correspondem aqueles que possuem em sua estrutura a hidroxila como substituinte no anel aromático. Desta forma, modificações estruturais podem ser realizadas nos derivados sintetizados neste trabalho de forma a adicionar substituintes no anel aromático da porção derivada do ácido cinâmico, possibilitando aumentar a atividade citotóxica destes compostos frente às duas linhagens leucêmicas avaliadas.

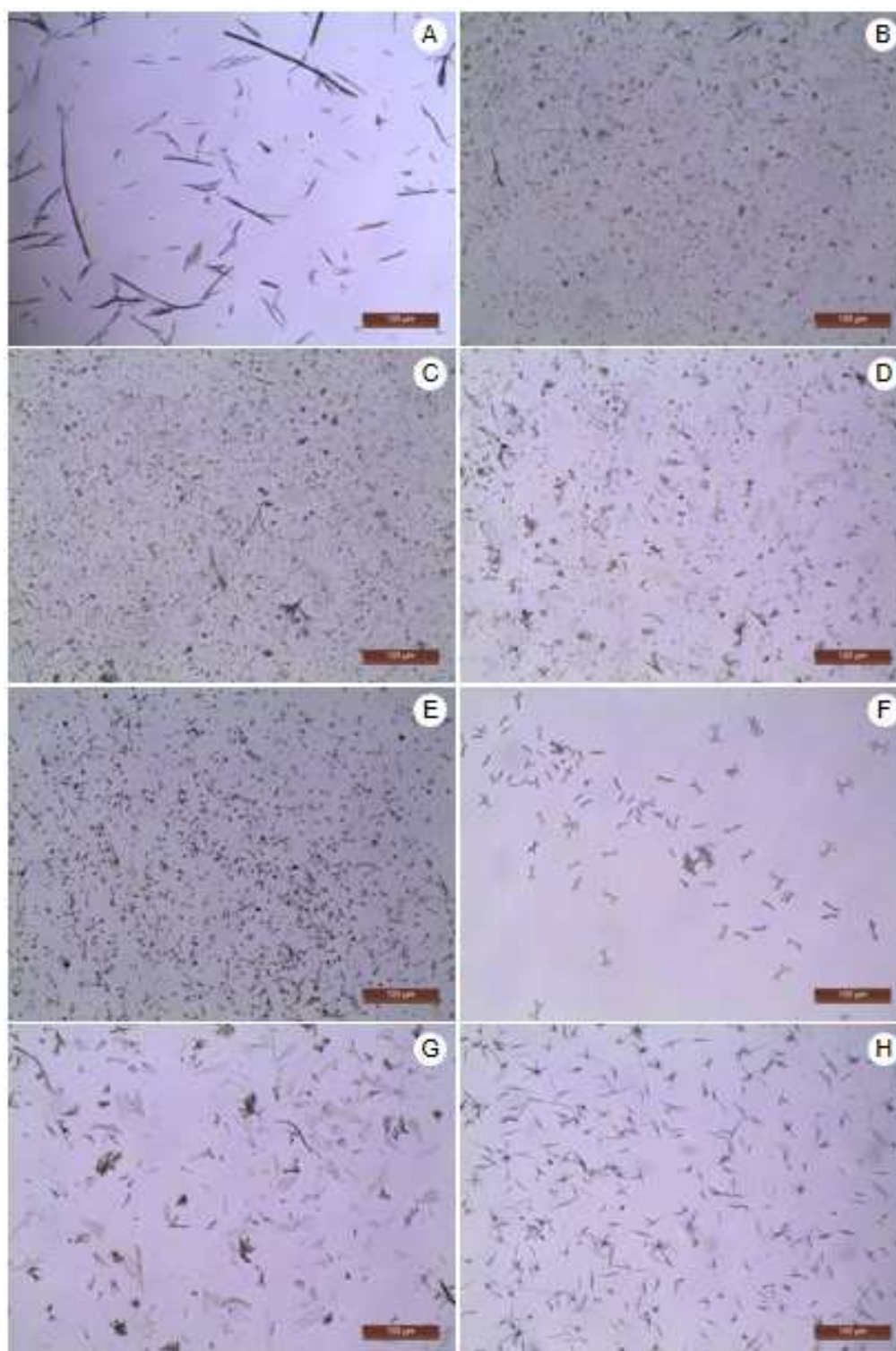


Figura 5 – Fotos representativas de cristais e/ou precipitados formados pelos compostos no meio de cultura RPMI. A: 10a; B: 9e; C: 9f; D: 9h; E: 10i; F: 9k; G: 9c; H: 10e. Barra: 100µm.

Tabela 1- Efeito inibitório (%) dos compostos derivados do ácido cinâmico contendo núcleo triazólico sobre a viabilidade de células leucêmicas humana da linhagem Nalm6, após 48 horas de exposição aos compostos (média±desvio padrão).

Composto	Concentrações dos compostos		
	25 µM	50 µM	100 µM
9a [#]	11,54±7,84	27,87±2,66	28,29±4,64
9b	14,70±7,70	11,88±6,38	12,55±7,60
9c ^{*#}	14,92±9,91	15,24±1,08	9,90±0,13
9d [#]	15,90±7,59	11,15±8,12	9,21±3,98
9e [#]	11,81±6,11	13,96±3,36	13,51±4,62
9f [#]	17,17±5,34	15,43±3,26	9,35±3,01
9g [#]	20,38±6,25	13,86±4,04	11,17±5,19
9h [#]	38,95±2,04	40,66±0,92	37,51±1,41
9i	7,40±1,93	11,11±2,73	7,47±2,61
9j [#]	-	-	-
9k [#]	-	17,84±6,04	23,70±5,20
9l	14,00±6,41	14,82±8,49	15,12±7,67
9m	30,07±12,34	44,47±9,33	43,96±7,52
10a [#]	22,68±1,30	37,19±7,08	46,51±6,40
10b [#]	18,85±2,93	27,40±1,47	30,05±2,06
10c [#]	21,88±13,55	18,56±4,36	21,88±13,55
10d	32,39±2,80	41,24±1,79	35,45±1,38
10e [#]	18,08±11,22	17,57±7,07	9,16±11,78
10f [#]	16,11±6,15	18,78±3,49	26,86±4,11
10g	28,28±5,95	25,91±8,28	38,55±4,47
10h	23,58±4,68	32,14±3,14	47,17±1,75
10i [#]	24,02±7,08	26,00±4,56	15,08±8,47
10j [#]	12,22±5,96	20,25±4,55	19,55±5,97
10k [#]	21,39±6,76	22,75±11,50	42,22±2,05
10m	20,52±14,25	25,48±4,64	37,33±3,75
10n	10,64±2,72	32,55±7,90	47,38±8,32
AC	-	-	-

(-) Composto não teve efeito inibitório contra a linhagem testada. Dados normalizados frente células tratadas com DMSO 0,4%. *Composto não solúvel.

[#]Formação de cristais e/ou precipitado. AC: Ácido Cinâmico; n=3.

Tabela 2- Efeito inibitório (%) dos compostos derivados do ácido cinâmico contendo núcleo triazólico sobre a viabilidade de células leucêmicas humana da linhagem HL60, após 48 horas de exposição aos compostos (média±desvio padrão).

Composto	Concentrações dos compostos		
	25 µM	50 µM	100 µM
9a [#]	47,14±7,96	73,96±1,96	77,09±0,49
9b	52,13±13,58	43,25±10,40	49,56±8,57
9c ^{*#}	7,95±10,54	31,06±16,10	22,86±32,33
9d [#]	39,16±1,16	38,06±6,82	27,55±4,85
9e [#]	40,50±21,61	35,81±6,68	21,20±8,84
9f [#]	37,67±19,81	31,99±23,55	7,43±9,96
9g [#]	28,86±2,40	45,49±13,90	21,94±31,02
9h [#]	59,09±10,78	74,73±1,58	75,65±5,67
9i	15,66±22,15	18,94±26,78	29,30±26,52
9j [#]	-	-	-
9k [#]	18,93±24,89	36,97±12,69	64,41±2,87
9l	44,69±3,63	47,91±5,96	32,56±13,34
9m	7,73±9,16	31,20±12,14	67,55±0,67
10a [#]	13,96±4,46	25,14±6,79	76,74±3,55
10b [#]	-	7,96±11,26	20,40±14,48
10c [#]	12,01±16,98	12,01±16,98	32,97±12,88
10d	20,15±28,50	35,28±21,02	40,16±32,13
10e [#]	36,20±4,50	30,50±18,49	28,79±24,68
10f [#]	-	-	13,76±18,77
10g	22,98±7,22	62,23±2,31	19,19±22,30
10h	24,08±21,90	30,19±26,21	71,71±4,68
10i [#]	39,43±4,15	50,83±4,89	55,81±5,86
10j [#]	32,73±7,45	50,56±4,08	28,60±14,04
10k [#]	31,11±10,55	47,57±14,26	66,83±6,68
10m	-	28,12±1,14	30,95±22,82
10n	5,19±6,46	21,97±9,46	58,20±2,22
AC	-	-	-

(-) Composto não teve efeito inibitório contra a linhagem testada. Dados normalizados frente células tratadas com DMSO 0,4%. *Composto não solúvel.

[#]Formação de cristais e/ou precipitado. AC: Ácido Cinâmico; n=2.

3.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY (2015) - Chemotherapy drugs: How they work. Disponível em <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002995-pdf.pdf>>. Acesso em: 08 de Julho de 2015.

DA CRUZ, E. H. G.; HUSSENE, C. M. B.; DIAS, G. G.; DIOGO, E. B. T.; DE MELO, I. M. M.; RODRIGUES, B. L.; DA SILVA, M. G.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; DE PAIVA, Y. G.; GOULART, M. O. F.; CAVALCANTI, B. C.; PESSOA, C.; JÚNIOR, E. N. S. 1,2,3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1,4-naphthoquinones: Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 1608-1619, 2014.

DE ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. D. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, v. 28, p. 118-129, 2005.

GOCEK, E.; MARCINKOWSKA, E. Differentiation therapy of acute myeloid leukemia. *Cancers*, v. 3, p. 2402-2420, 2011.

INCA. Câncer - O que é. Disponível em <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>>. Acesso em: 20 de maio de 2015.

INCA (2013). Estimativas 2014. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014>. Acesso em: 07 de Julho de 2015.

INCA (2014). Estimativas 2014. Disponível em <
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 18 de Junho de 2015.

INCA (2015). Números. Disponível em <
<http://www.inca.gov.br/wcm/dmdc/2015/numeros.asp>> Acesso em: 07 de Julho de 2015.

LIU, J-F.; SANG, C-Y.; XU, X-H.; ZHANG, L-L.; YANG, X.; HUI, L.; ZHANG, J-B.; CHEN, S-W. Synthesis and cytotoxic activity on human cancer cells of carbamate derivatives of 4 β -(1,2,3-triazol-1-yl)podophyllotoxin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 64, p. 621-628, 2013.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for the cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, v. 65, p. 55-63, 1983.

NAM, N-H.; YOU, Y-J.; KIM, Y.; HONG, D-H.; KIM, H-M.; AHN, B. Z. Syntheses of certain 3-Aryl-2-propenoates and evaluation of their cytotoxicity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 11, p. 1173-1176, 2001.

ROSAS, M. S. L.; SILVA, B. N. M.; PINTO, R. G. M. P.; SILVA, B. V.; SILVA, R. A.; GUERRA, L. R.; SOARES, G. C. M. T.; CASTRO, H. C.; LIONE, V. O. F. Incidência do câncer no Brasil e o potencial uso dos derivados de isatinas na cancerologia experimental. *Revista Virtual de Química*, v. 5, p. 243-265, 2013.

WAGNER-SOUZA, K.; ECHEVARRIA-LIMA, J.; RODRIGUES, L. A. P.; REIS, M.; RUMJANEK, V. M. Resistance to thapsigargin-induced

intracellular calcium mobilization in a multidrug resistant tumour cell line.

Molecular and Cellular Biochemistry, v. 252, p. 109-116, 2003.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA DOS DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO CONTENDO O NÚCLEO 1,2,3-TRIAZÓLICO

4.1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as leishmanioses podem ser definidas como doenças causadas por protozoários parasitas de mais de 20 espécies de *Leishmania* que são transmitidas aos seres humanos através da picada de uma fêmea infectada de flebotomíneos. Essas enfermidades se dividem em três formas principais: a leishmaniose visceral (ou calazar) que ataca os órgãos internos, a leishmaniose cutânea que ataca a pele e a leishmaniose mucocutânea que ataca as mucosas e a pele.

A leishmaniose atinge 88 países, sendo responsável por 12 milhões de pessoas infectadas no mundo com aproximadamente 60 mil mortes por ano, e pelo menos 350 milhões de pessoas são expostas ao risco de contrair esta doença (MANSUETO *et al.*, 2014). A taxa anual de novos casos é de aproximadamente 2 milhões, dos quais 1,5 milhões referem-se a leishmaniose cutânea e 500 mil à leishmaniose visceral (ROYO *et al.*, 2003).

Leishmania braziliensis é o vetor responsável pela maioria dos casos de leishmaniose mucocutânea no mundo. Na leishmaniose mucocutânea, os pacientes sofrem com ulcerações desfigurantes progressivas acometendo nariz, nasofaringe e laringe. Estas ulcerações podem ocorrer meses ou anos após o primeiro episódio de leishmaniose cutânea (CHAPPUIS *et al.*, 2007).

A forma mais perigosa da doença é a leishmaniose visceral, capaz de afetar órgãos como fígado, baço, linfonodos e intestinos. Consiste em uma doença crônica e sistêmica e que quando não tratada, pode evoluir para o óbito em mais de 90% dos casos. Ela é comum no Brasil, na Índia, no Nepal e em partes da África Central, sendo conhecida por devastar populações de cidades inteiras (PELLISARI *et al.*, 2011; WHO).

Cerca de 90% dos casos de leishmaniose na América Latina ocorrem no Brasil, onde o número médio anual de casos é cerca de 3500. A leishmaniose tem representado uma preocupação sanitária principalmente pela sua expansão geográfica. No Brasil a doença avança, sendo sua maior incidência no Nordeste, que representa aproximadamente 45% de todos os casos, seguido pelas regiões Sudeste, Norte e Centro-Oeste (PONTE *et al.*, 2011; DE SOUZA, 2010).

As manifestações clínicas diversas de *Leishmania* são resultado da interação entre o tipo de espécie infectante e da resposta imune do hospedeiro. Algumas espécies como *Leishmania major* causam apenas doença cutânea; já a *Leishmania donovani* resulta em visceralização; *Leishmania infantum* pode causar doença cutânea ou acometer os órgãos. Este fato observado pode ser resultado das diferenças genômicas adquiridas durante a evolução de *Leishmania*, tornando algumas espécies mais adaptadas para atingir a pele e outras para invadir órgãos viscerais (PACE, 2014).

Das 1000 espécies de flebotomíneos existentes em todo o mundo, menos de 50 delas são vetores de leishmaniose. Elas abrigam o parasita

em seu tubo digestivo, transmitindo-o enquanto se alimentam do sangue da vítima (MANSUETO *et al.*, 2014).

O tratamento da leishmaniose se faz por meio de antimoniais pentavalentes: antimoniato de *N*-metil glucamina-Glucantime® (Figura 1) e estibogluconato de sódio-Pentostan®, que são os medicamentos de primeira linha no Brasil. Outras drogas que também são utilizadas como segunda alternativa correspondem a anfotericina B e a pentamidina (Figura 1). Entretanto, todas estas drogas apresentam toxicidade renal e cardíaca, possuem graves efeitos colaterais e nem sempre são eficazes (GONTIJO e MELO, 2004).

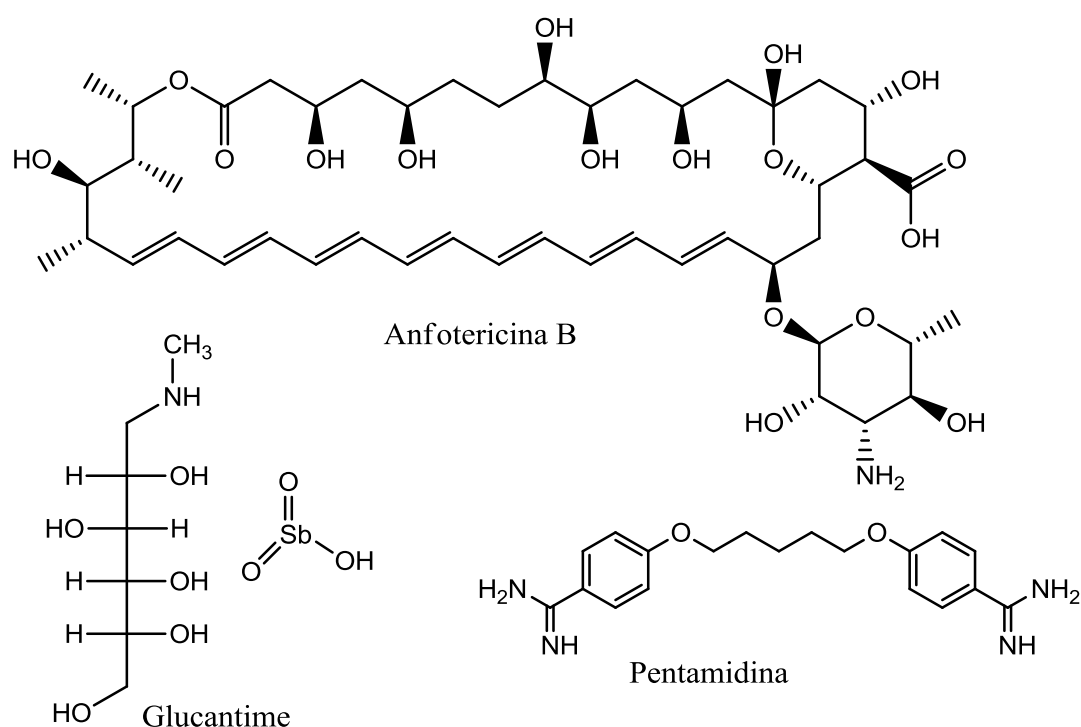


Figura 1 – Compostos utilizados no tratamento da leishmaniose.

Diante disto, é de relevância a busca por novos fármacos a fim de superar estes problemas. Os produtos naturais são responsáveis pela maior parte dos componentes ativos em medicamentos terapêuticamente

eficazes. Uma possível explicação para este sucesso é que na maioria das vezes, os produtos naturais são mais facilmente absorvidos do que as drogas sintéticas. Antes do surgimento do *high-throughput screening* cerca de 80% dos fármacos eram produtos naturais ou inspirados em um composto de origem natural (CALDERON *et al.*, 2009).

O ácido cinâmico e seus derivados representam uma classe de compostos que tem sido estudada com relação a sua atividade leishmanicida. Por exemplo, Cabanillas e colaboradores (2010) isolaram derivados do ácido caféico a partir de folhas de *Piper sanguineispicum*, sendo que os compostos **1** e **3** (Figura 2) exibiram as melhores atividades contra *L. amazonensis* (IC₅₀ 2,0 e 1,8 µM, respectivamente) com citotoxicidade moderada em macrófagos de rato.

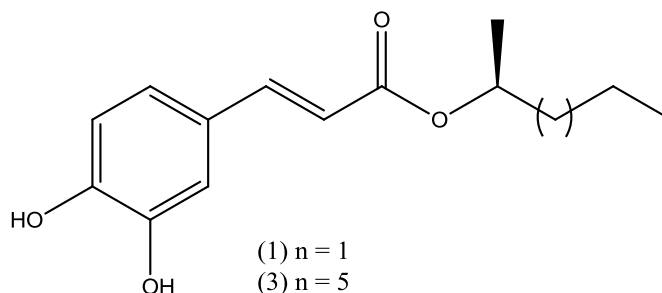


Figura 2 – Estrutura dos derivados do ácido caféico que apresentaram as melhores atividades contra *L. amazonenses*.

Inspirados nestes resultados Otero e colaboradores (2014) sintetizaram ésteres derivados do ácido cinâmico e observaram que o composto **23** (Figura 3, pg. 146), estruturalmente semelhante a um dos isolados por Cabanillas e colaboradores (2010), foi também ativo contra Leishmania, especificamente *Leishmania (V) panamensis* (EC₅₀ = 2.3 µg/ml) e embora tóxico para células de mamíferos, ainda é um potencial

candidato para o desenvolvimento de drogas leishmanicida. Outros compostos sintetizados também apresentaram resultados interessantes.

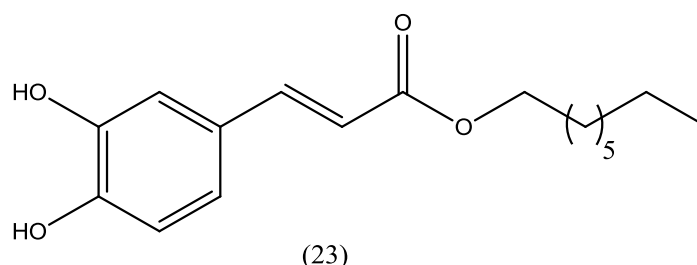


Figura 3 – Estrutura do composto sintetizado que apresentou as melhores atividades contra *Leishmania*.

Outra classe de compostos que também tem apresentado resultados promissores como possíveis fármacos com atividade leishmanicida são os 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. Como exemplo, pode-se citar o trabalho desenvolvido por Porta e colaboradores (2014) onde foram sintetizados derivados do esterol contendo o núcleo 1,2,3-triazólico. Todos os 10 derivados preparados (Figura 4, pg. 147) foram examinados *in vitro* contra *Leishmania donovani* e todos os compostos apresentaram valores de IC_{50} bastante promissores. O composto que apresentou melhor resultado é cerca de cinco vezes mais ativo do que um dos medicamentos de controle, IC_{50} do composto 2D-R igual a 1,14 μM contra 6,17 μM do fármaco pentamidina.

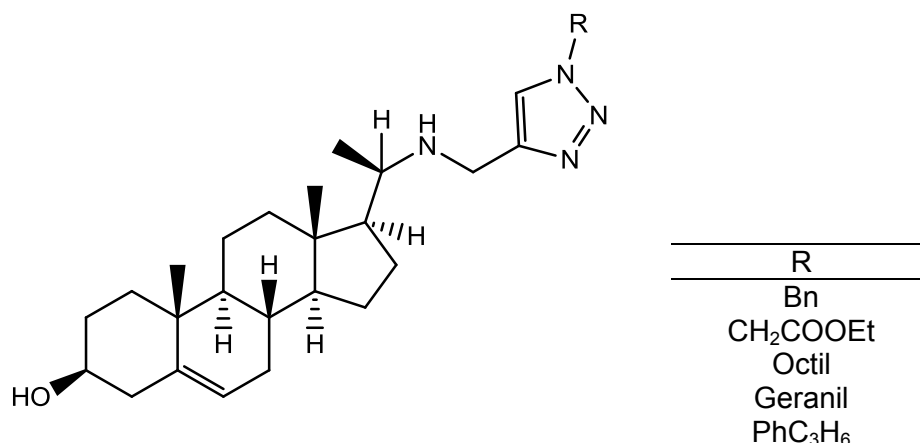


Figura 4 – Estrutura geral dos 1,2,3-triazóis derivados do esterol avaliados contra *Leishmania donovani*.

São descritos neste capítulo os resultados obtidos com respeito à avaliação da atividade Leishmanicida dos derivados triazólicos derivados do ácido cinâmico.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Promastigotas de *L. braziliensis* foram cultivadas no Laboratório de Infectologia Molecular Animal da UFV e congelados em nitrogênio líquido. Para os ensaios foram descongelados e inoculados em meio Graces contendo 10% de soro fetal bovino (FBS) a 28 °C.

A metodologia apresentada a seguir foi baseada no trabalho de Moura (2014).

A resazurina é um indicador colorimétrico de viabilidade celular amplamente utilizado para monitorar a atividade proliferativa de células. A resazurina, de cor azul (forma oxidada) é reduzida a resorufina, de cor rosa, e esta mudança de cor pode ser acompanhada via leitura colorimétrica ou fluorimétrica (OSAKA e HEFTY, 2013).

Inicialmente foi realizada a padronização das condições experimentais para a utilização da resazurina. Para este propósito, formas promastigotas foram contadas em câmara de Neubauer e a concentração ajustada para 1×10^8 parasitos/mL. 100 μ L dessa suspensão juntamente com 100 μ L de meio Graces foram pipetados em placas de 96 poços, em triplicata. Foram realizadas sete diluições seriadas na proporção de 1:2 (sendo 200 μ L o volume final em cada poço). A placa foi, então, incubada por 24h, 48h e 72 horas em estufa BOD, a 28 °C. Após esse período, foram adicionados 20 μ L de resazurina (1 mM) a cada poço. Após a adição, leituras de absorbância foram realizadas a cada hora, até que o corante fosse completamente reduzido. Uma vez que as duas formas do corante (oxidada e reduzida) absorvem luz em comprimentos de onda diferentes, as leituras de absorbância foram feitas a 570 e 600 nm em leitor de microplacas. A porcentagem de redução do corante, em cada tempo, foi calculada de acordo com a equação mostrada a seguir:

$$\text{Redução da resazurina} = [A_{570} - (A_{600} \times R_0)]$$

onde A_{570} corresponde à absorbância a 570 nm; A_{600} corresponde à absorbância a 600 nm e R_0 é o fator de correção, calculado a partir dos valores de absorbância do controle negativo (C-) que continha meio de cultura e resazurina na ausência de células [$R_0 = (A_{570}C- / A_{600}C-)$].

Para quantificar a atividade de cada composto sobre a forma promastigota do parasito, utilizou-se a reação colorimétrica da resazurina previamente padronizada. Após contagem em câmara de Neubauer, ajustou-se o número de parasitos para a concentração de 4×10^6 parasitos/mL. 100 μ L microlitros dessa suspensão foram adicionados a

cada poço da placa de 96 poços, em quadruplicata. Em seguida, 10 µM dos compostos dissolvidos em dimetil sulfóxido (DMSO) foram adicionados aos poços contendo as formas promastigotas. As placas foram incubadas em estufa BOD, a 28 °C, por 24 horas, 48 horas e 72 horas. Foram adicionados, a cada placa, controles negativos (meio), controles positivos (meio + parasitos), controles para avaliar o potencial do DMSO (meio + DMSO a 1%) em reduzir o corante ou em afetar os parasitos (meio + DMSO + parasitos) e controle para avaliar o potencial da droga comercial anfotericina B (anfotericina B + meio + parasito). Após esse período, foram adicionados 20 µL de resazurina (1mM/poço) e de 30 em 30 minutos, até completar 3 horas após a adição da resazurina, foram realizadas leitura de absorbância a 570 nm e 600 nm, utilizando um leitor de microplacas. A porcentagem de inibição da proliferação foi calculada a partir da seguinte expressão:

$$\% \text{ inibição} = 100 - \frac{[A570 - (A600 \times R0) \text{ Tratado}]}{A570 - (A600 \times R0) \text{ Controle+}} \times 100$$

onde A570 corresponde à absorbância a 570 nm, A600 corresponde à absorbância a 600 nm e R0 é o fator de correção, calculado a partir dos valores de absorbância do controle negativo, ou seja, apenas meio de cultura e resazurina na ausência de parasitos [$R0 = (A570 / A600)$].

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ação dos compostos foi avaliada pela inibição do crescimento da forma promastigota após 24h, 48h e 72h de tratamento. Para cada período, foram realizadas leituras de absorbância de 30 em 30 minutos até completar 3 horas após a adição da resazurina.

Após 24 horas de tratamento, observou-se que todos os compostos apresentaram efeito de inibição sobre o crescimento de *L. braziliensis*. Entretanto, nenhum dos compostos apresentou inibição superior à droga comercial anfotericina B (Figura 5).

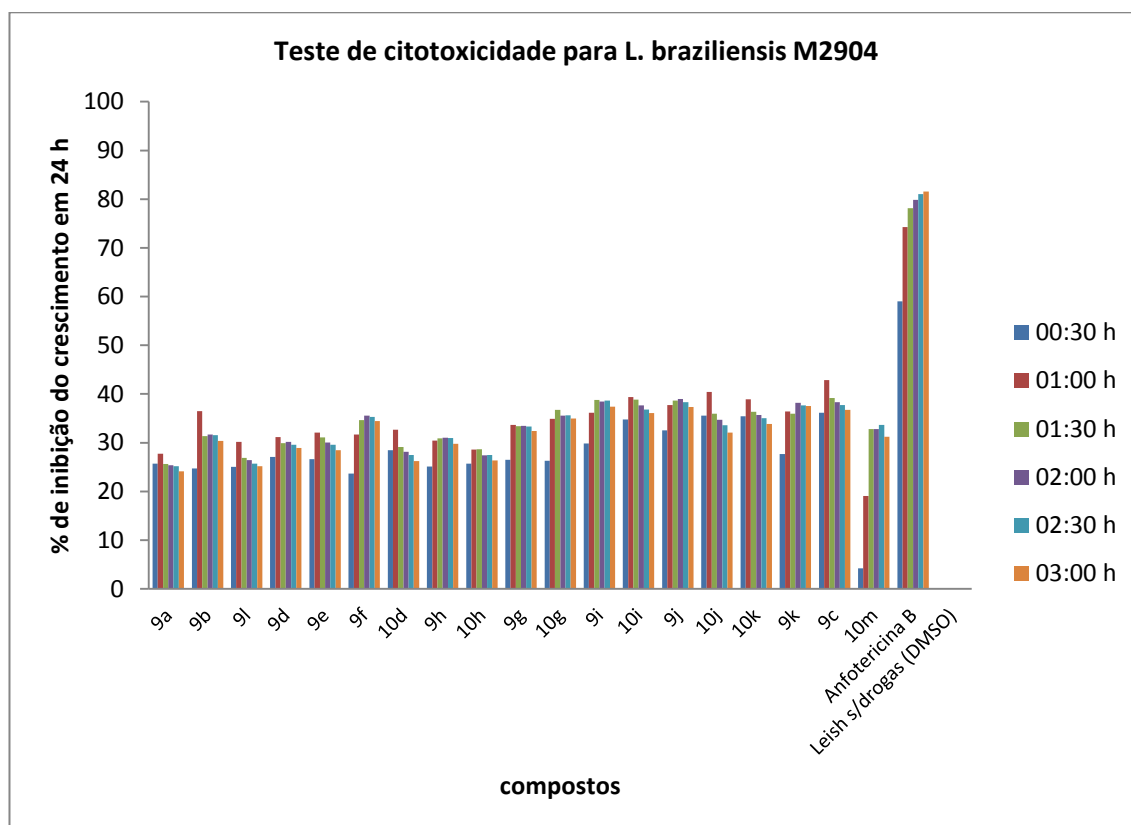


Figura 5 – Porcentagem de inibição do crescimento dos compostos avaliados contra *L. braziliensis* nas placas de 24h.

Com respeito ao tratamento de 48 horas e comparado com o fármaco comercial, Figura 6 (pg. 151), os compostos mostraram pouco ou nenhum efeito inibitório sobre a forma promastigota. No momento que este trabalho está sendo redigido, ainda não se dispõe de uma explicação satisfatória para este fato experimental.

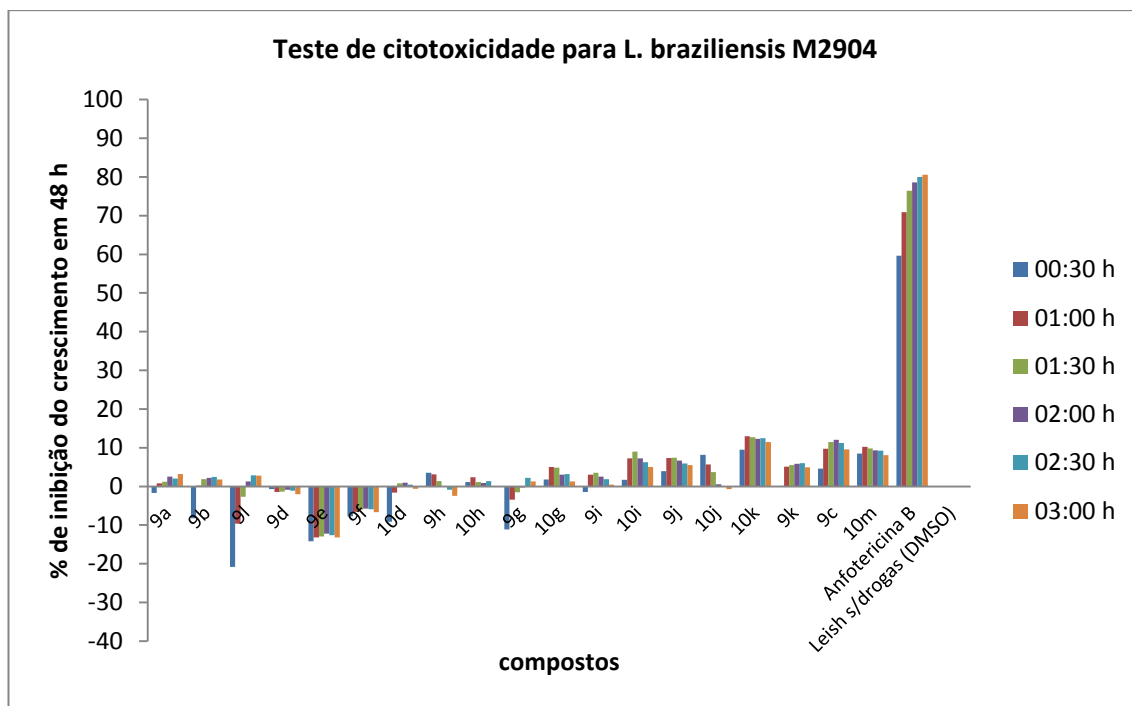


Figura 6 – Porcentagem de inibição do crescimento dos compostos avaliados contra *L. braziliensis* nas placas de 48h.

Já após 72 horas de tratamento, observou-se o resultado mais promissor, o composto **9e** exibiu a melhor porcentagem de inibição (60%), sendo este valor muito próximo ao obtido para a anfotericina B (64%) após 30 minutos de adição da resazurina (Figura 7, pg. 152).

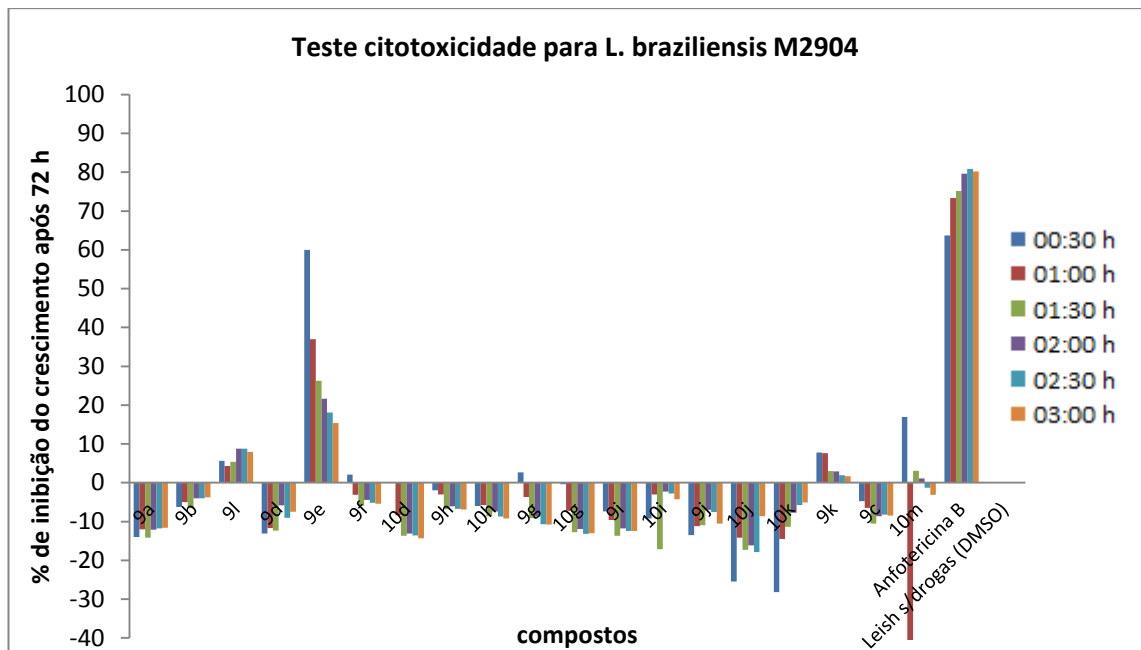


Figura 7 – Porcentagem de inibição do crescimento dos compostos avaliados contra *L. braziliensis* nas placas de 72h.

Um gráfico comparativo (Figura 8, pg. 153) foi feito levando em consideração os melhores tempos de leitura obtidos para cada tratamento. Para os tratamentos de 24 horas e 48 horas, o melhor tempo de leitura foi após 1 hora de adição da resazurina. Já para o tratamento de 72 horas, o melhor tempo foi de 30 minutos após a adição da resazurina. Nesta figura fica evidente a maior eficiência do composto **9e** em inibir o crescimento de promastigotas de *L. braziliensis*.

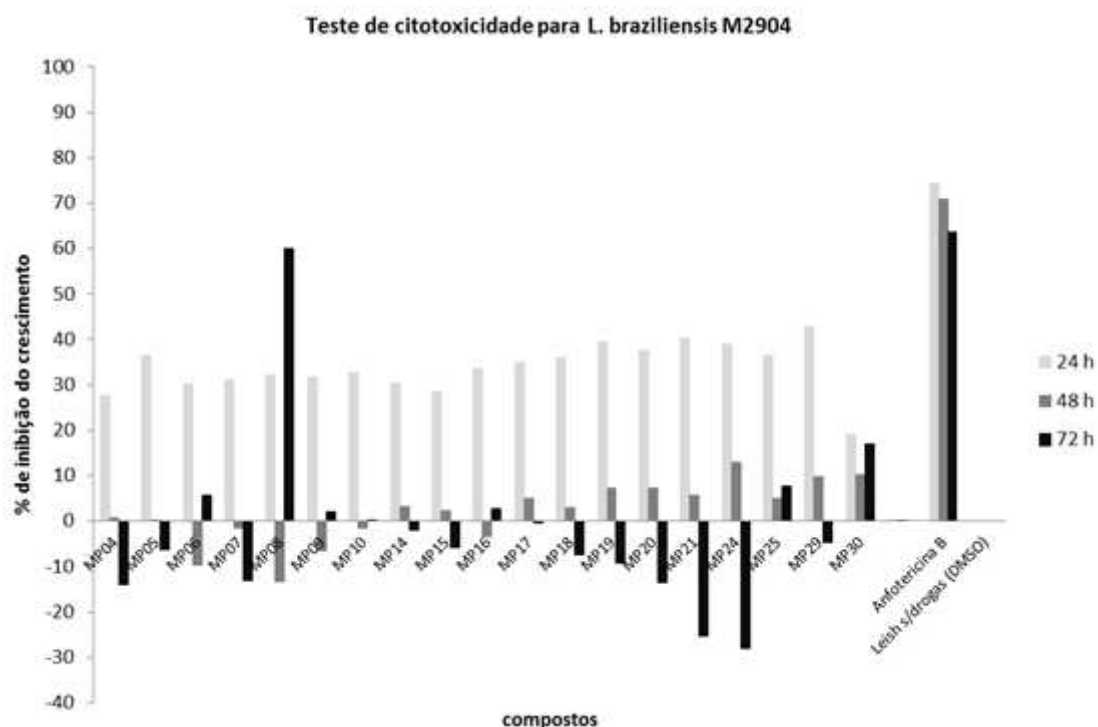


Figura 8 – Gráfico comparativo dos melhores tempos de leitura de cada tratamento.

*Na Figura 8 MP04 = 9a; MP05 = 9b; MP06 = 9l; MP07 = 9d; MP08 = 9e; MP09 = 9f; MP10 = 10d; MP14 = 9h; MP15 = 10h; MP16 = 9g; MP17 = 10g; MP18 = 9i; MP19 = 10i; MP20 = 9j; MP21 = 10j; MP24 = 10k; MP25 = 9k; MP29 = 9c; MP30 = 10m.

Conforme visto na introdução deste capítulo, os dados da literatura demonstram que os derivados do ácido cinâmico que possuem o grupo hidroxila como substituinte no anel aromático apresentaram valores de IC_{50} e EC_{50} muito promissores contra duas espécies diferentes causadoras de leishmaniose. Diante destas observações, a adição de substituintes nesta porção dos compostos sintetizados neste trabalho pode resultar no aumento das suas atividades biológicas.

4.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CABANILLAS, B. J.; LE LAMER, A-C.; CASTILLO, D.; AREVALO, J.; ROJAS, R.; ODONNE, G.; BOURDY, G.; MOUKARZEL, B.; SAUVAIN, M.; FABRE, N. Caffeic acid esters and lignans from *Piper sanguineispicum*. *Journal of Natural Products*, v. 73, p. 1884-1890, 2010.
- CALDERON, L. A.; SILVA-JARDIM, I.; ZULIANI, J. P.; DE ALMEIDA E SILVA, A.; CIANCAGLINI, P.; DA SILVA, H. P.; STÁBELI, R. G. Amazonian biodiversity: A view of drug development for leishmaniasis and malaria. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 20, p. 1011-1023, 2009.
- CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology*, v. 5, p. 873-882, 2007.
- DE SOUZA, W. Doenças negligenciadas. *Academia brasileira de ciências*, Rio de Janeiro, 2010.
- GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil: Quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 7, p. 338-349, 2004.
- MANSUETO, P.; SEIDITA, A.; VITALE, G.; CASCIO, A. Leishmaniasis in travelers: A literature review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 12, p. 563-581, 2014.
- MOURA, C. M. Estudo biológico e bioquímico das ntpdases de *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania infantum chagasi* e busca por novos

- compostos para o tratamento da doença de chagas. Tese de doutorado. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, Universidade Federal de Viçosa.
- OSAKA, I.; HEFTY, P. S. Simple resazurin-based microplate assay for measuring chlamydia infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 57, p. 2838-2840, 2013.
- OTERO, E.; ROBLEDO, S. M.; DÍAZ, S.; CARDA, M.; MUÑOZ, D.; PAÑOS, J.; VÉLEZ, I. D.; CARDONA, W. Synthesis and leishmanicidal activity of cinnamic acid esters: Structure–activity relationship. *Medicinal Chemistry Research*, v. 23, p. 1378–1386, 2014.
- PACE, D. Leishmaniasis. *Journal of Infection*, v. 69, p. S10-S18, 2014.
- PELISSARI, D. M.; CECHINEL, M. P.; DE SOUZA-GOMES, M. L.; JÚNIOR, F. E. F. L. Treatment of visceral leishmaniasis and american cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 20, p. 107-110, 2011.
- PONTE, C. B.; SOUZA, N. C.; CAVALCANTE, M. N.; BARRAL, A. M. P.; DE AQUINO, D. M. C.; CALDAS, A. J. M. Risk factors for Leishmania chagasi infection in an endemic area in Raposa, State of Maranhão, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 44, p. 717-721, 2011.
- PORTA, E. O. J.; CARVALHO, P. B.; AVERY, M. A.; TEKWANI, B. L.; LABADIE, G. R. Click chemistry decoration of amino sterols as promising strategy to developed new leishmanicidal drugs. *Steroids*, v. 79, p. 28-36, 2014.

ROYO, V. A.; SANTOS, F. F.; SOUZA, V. A.; PEREIRA, A. C.; DA SILVA, R., VINHÓLIS, A. H. C.; DONATE, P. M.; SILVA, M. L. A.; ALBUQUERQUE, S.; BASTOS, J. K. Biological activity evaluation of dibenzilbutirolactones lignans derivatives against *Leishmania braziliensis*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 13, p. 18-21, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, < www.who.int/en/ >. Acesso em: 20 de Junho de 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram descritas as etapas envolvidas na síntese de vinte e seis 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do ácido cinâmico. Foram sintetizadas cinquenta e quatro substâncias no total, empregando-se reações de esterificação, substituição nucleofílica e a reação “click”. Vinte e seis dessas substâncias, os derivados do ácido cinâmico contendo porções triazólicas, são inéditas e tiveram suas estruturas confirmadas por meio da espectroscopia de RMN. Todas as etapas envolvidas foram de fácil execução, os compostos foram obtidos com tempos de reação relativamente curtos e com rendimentos satisfatórios. Todos os ésteres sulfonatos e azidas benzílicas foram obtidos com pureza satisfatória e não foram submetidas a nenhum processo de purificação. Os vinte e seis 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos derivados do ácido cinâmico, que foram preparados utilizando-se a reação “click” como etapa chave, foram obtidos com excelentes rendimentos e com exclusiva regioseletividade, utilizando condições brandas de reação, além de consistir em uma metodologia extremamente simples, que pode ser realizada em água e utilizando pequena quantidade de solvente orgânico, o que demonstra que toda a rota sintética empregada no desenvolvimento deste trabalho é bastante viável.

Os ensaios de avaliação da citotoxicidade dos vinte e seis derivados do ácido cinâmico contra HL-60 e Nalm6 demonstraram que a maioria apresentou valores promissores de inibição da viabilidade celular, qualificando estes compostos para desenvolvimento de estudos posteriores. Diante dos resultados, é possível realizar modificações

estruturais com o intuito de melhorar as atividades citotóxicas. Além disso, o problema da baixa solubilidade dos compostos pode ser contornado via desenvolvimento de formulações. Dentro deste contexto, pode-se vislumbrar o preparo de formulações lipossomais, além da utilização de substâncias como a β -ciclodextrina e os calixarenos que, reconhecidamente na literatura, aumentam a biodisponibilidade de compostos que apresentam baixa solubilidade em sistemas biológicos.

Os ensaios de avaliação da atividade leishmanicida de dezenove derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico demonstraram que no tratamento de 24 horas, todos esses compostos foram ativos para inibir o crescimento de formas promastigotas de *L. braziliensis*. Para este tratamento, o melhor resultado foi obtido para o composto **9c**, que apresentou aproximadamente 43% de inibição contra 74% de inibição da droga comercial anfotericina B, após uma hora de adição da resazurina. O tratamento de 48 horas mostrou que todos os compostos avaliados apresentaram valores de inibição pouco significativos, sendo que o melhor resultado foi obtido para o composto **10k** com valor de porcentagem de inibição igual a 13%. No tratamento de 72 horas obteve-se o resultado mais interessante e promissor; o composto **9e** exibiu valor de porcentagem de inibição para *L. braziliensis* muito próximo do fármaco anfotericina B após 30 minutos de adição da resazurina.

Diante dos resultados obtidos no ensaio leishmanicida, não é possível fazer uma generalização a respeito de semelhanças estruturais que poderiam estar relacionadas com a atividade dos compostos.

Entretanto, os derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo triazólico apresentaram, de maneira geral, resultados promissores nos testes de avaliação contra formas promastigotas de *L. braziliensis* em uma concentração relativamente baixa (10 µM). Os compostos serão avaliados em concentrações mais elevadas e espera-se que os resultados de inibição do crescimento de *L. braziliensis* sejam ainda mais significativos.

PERSPECTIVAS

Como perspectivas futuras, todos os derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico que foram sintetizados neste trabalho serão submetidos a avaliação da atividade tripanocida, como também já estão sendo avaliados com respeito ao efeito antiviral contra a dengue. Com relação à atividade citotóxica desses compostos, os seus valores de IC₅₀ serão determinados. Posteriormente, todos os derivados do ácido cinâmico sintetizados neste trabalho serão avaliados para estimar a toxicidade para células VERO (células derivadas de carcinoma de rim de embrião de macaco verde africano (*Chlorocebus aethiops*)), como também os valores de IC₅₀ para esta atividade leishmanicida também serão determinados.

Planeja-se ainda a avaliação das atividades leishmanicida anti-amastigota dos derivados triazólicos que apresentarem os resultados mais promissores nos ensaios de avaliação das atividades anti-promastigota. Salienta-se que sete compostos ainda aguardam avaliação de suas atividades leishmanicidas.

A partir dos resultados obtidos nos ensaios biológicos, pode-se planejar a síntese de novos derivados, promovendo-se modificações nos substituintes de ambos os anéis aromáticos, como também na dupla ligação acíclica. Além disso, pode-se ainda avaliar o efeito destes compostos contra outras linhagens celulares e vetores causadores da leishmaniose.

ANEXO

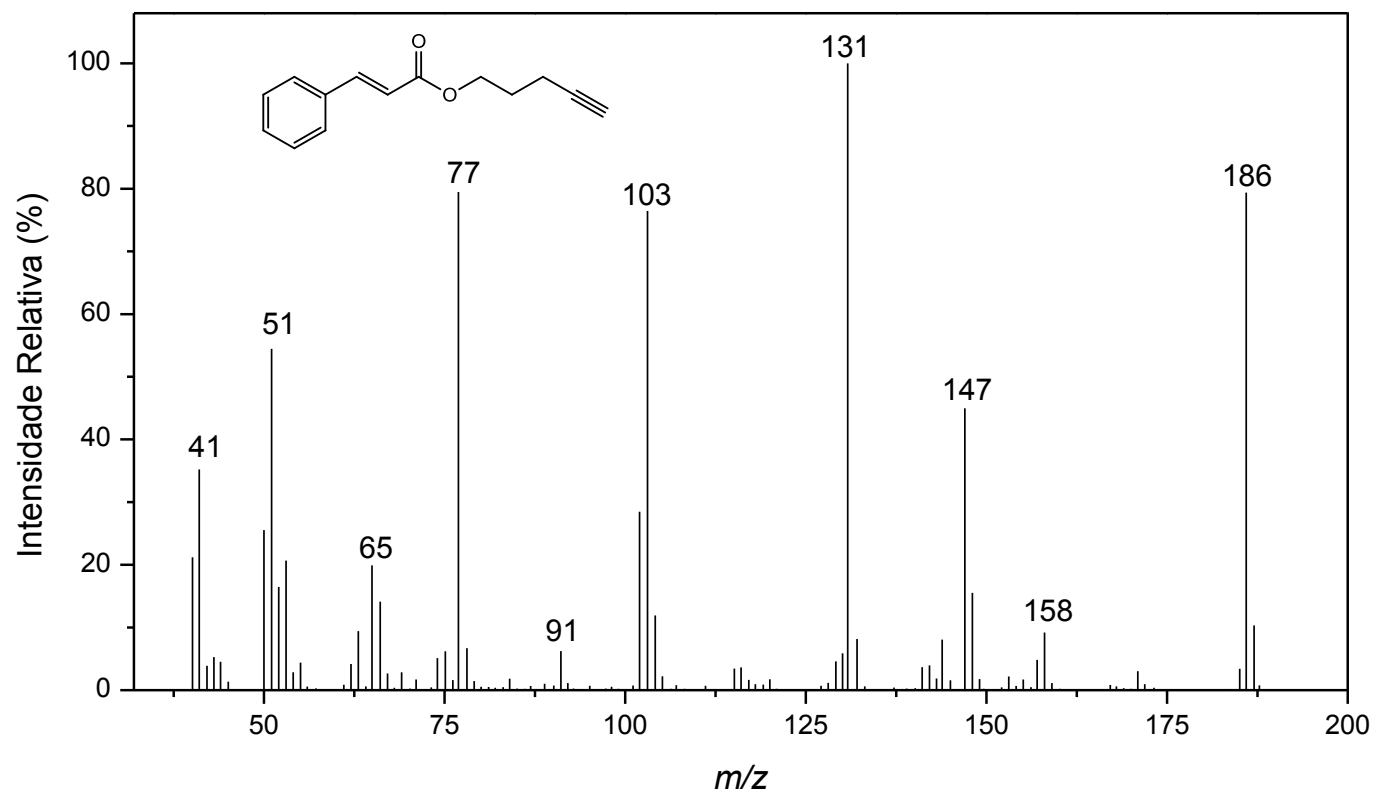


Figura 1 - Espectro de massas do composto **3b**.

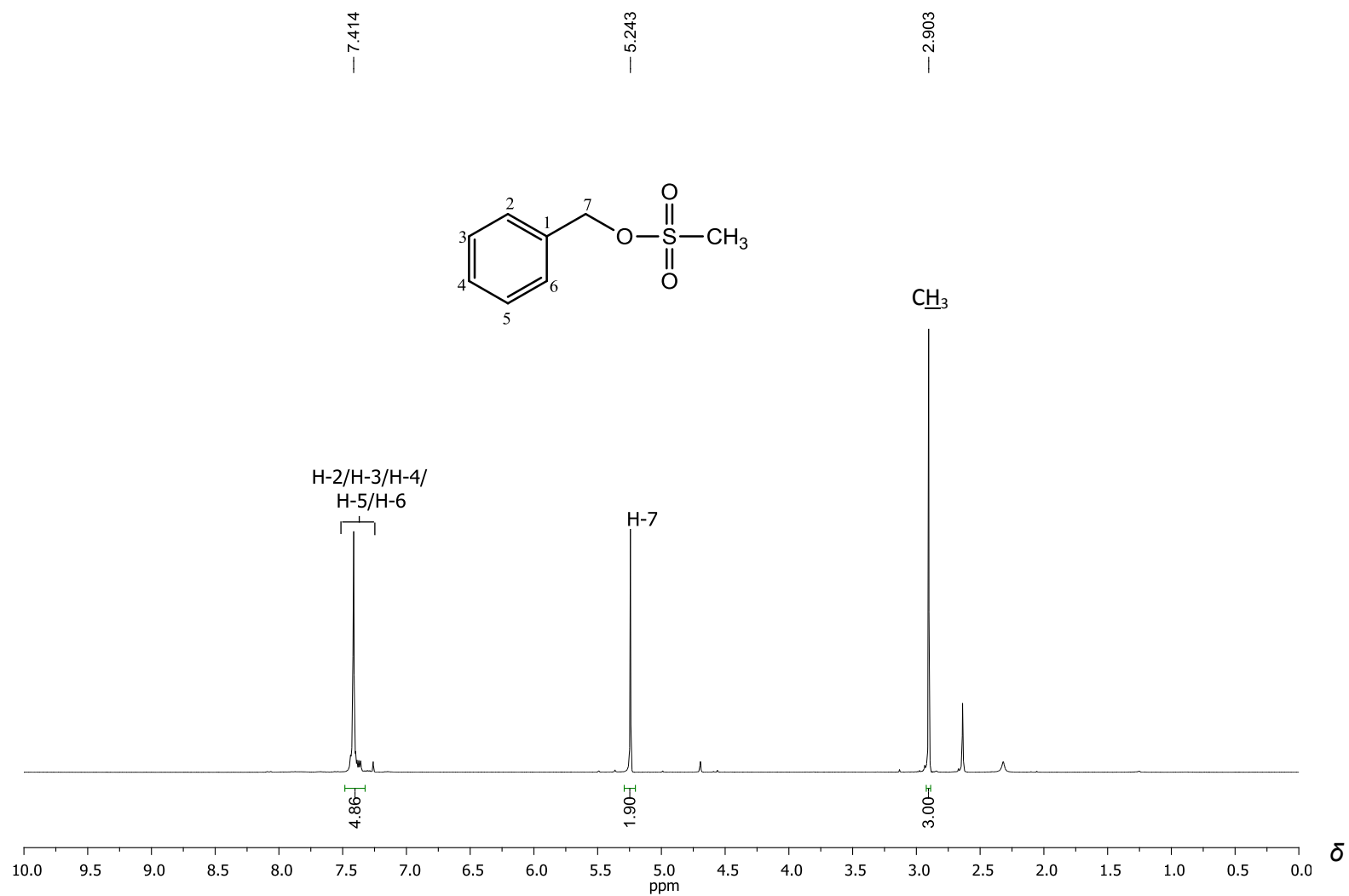


Figura 2 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

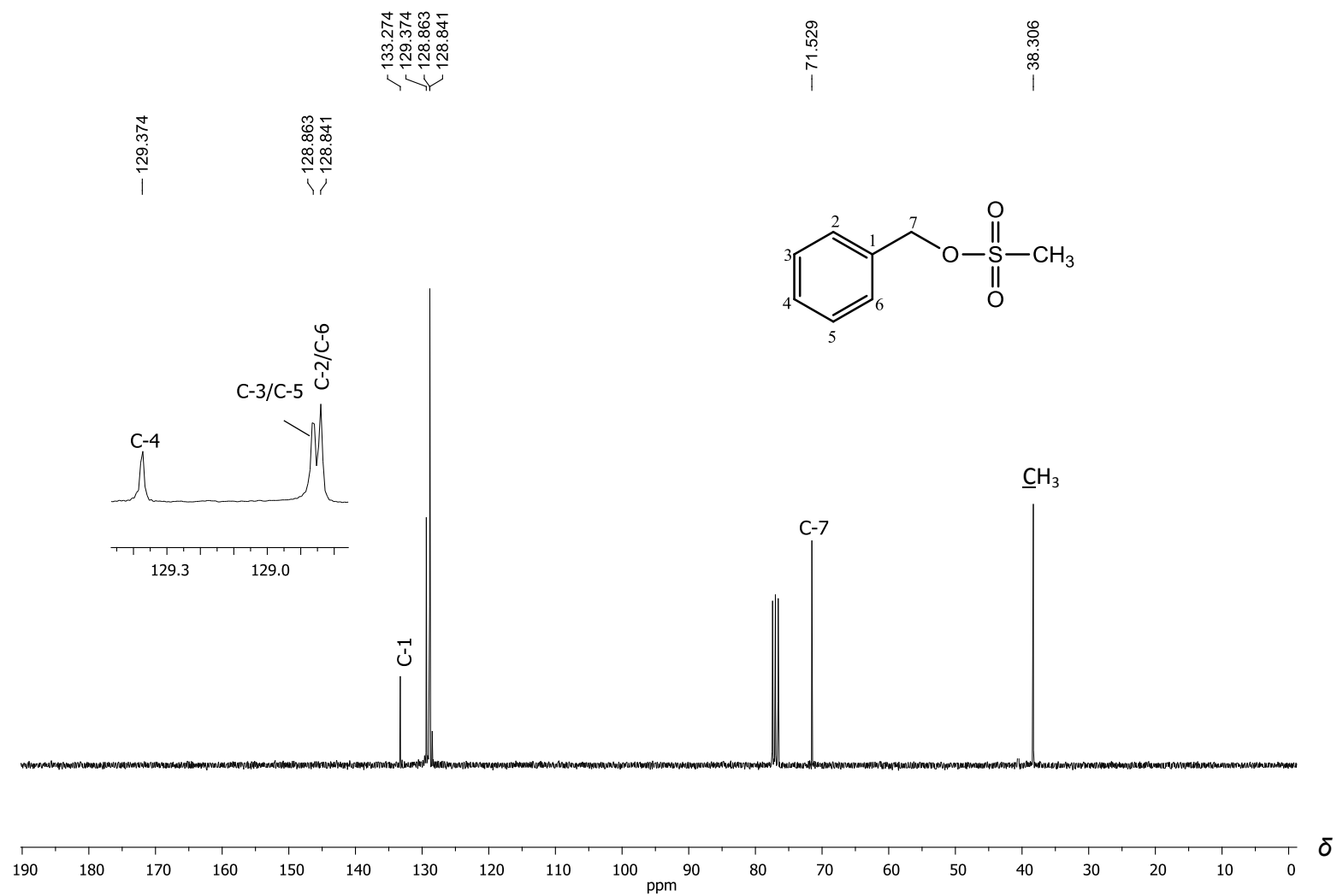


Figura 3 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.

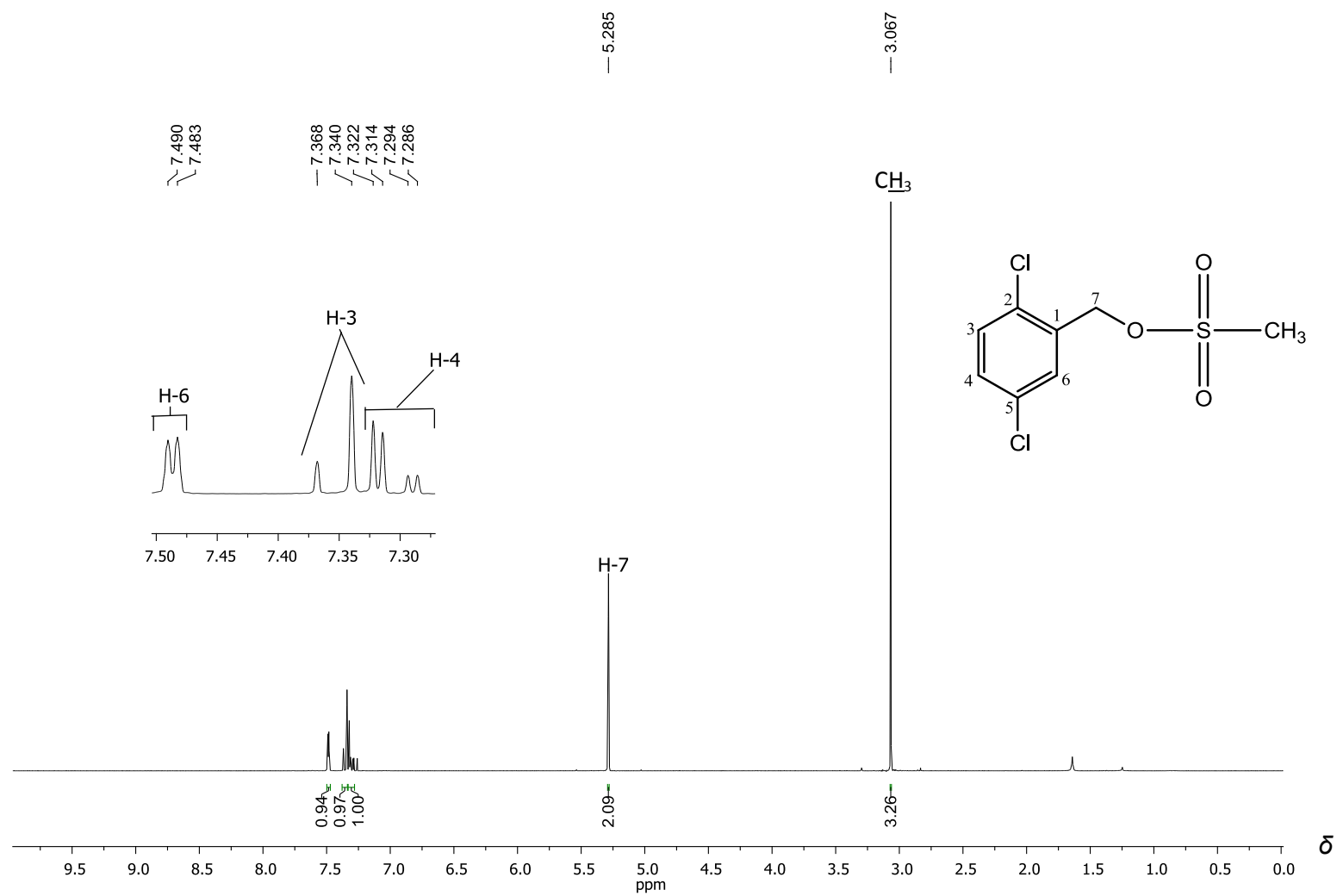


Figura 4 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

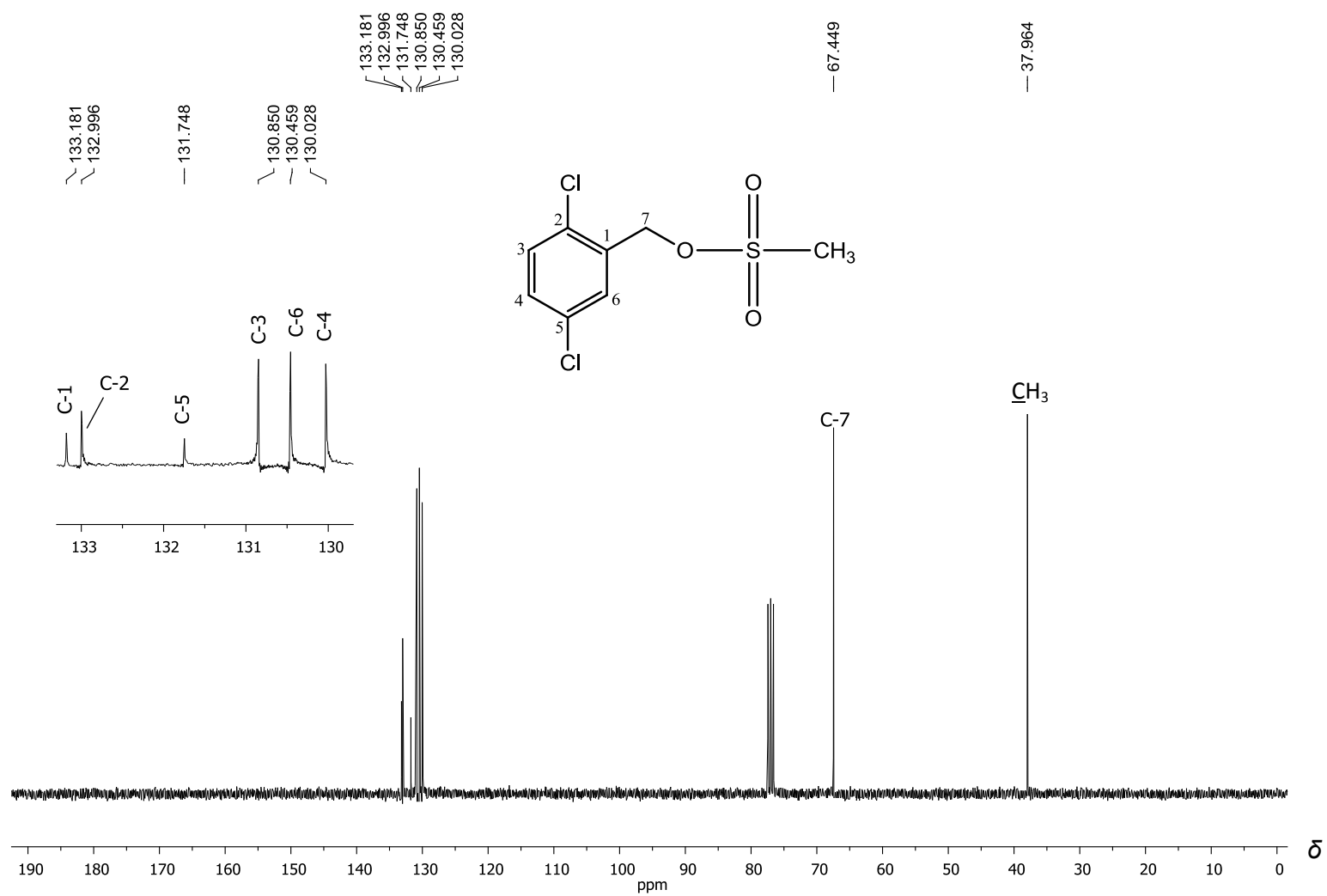


Figura 5 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

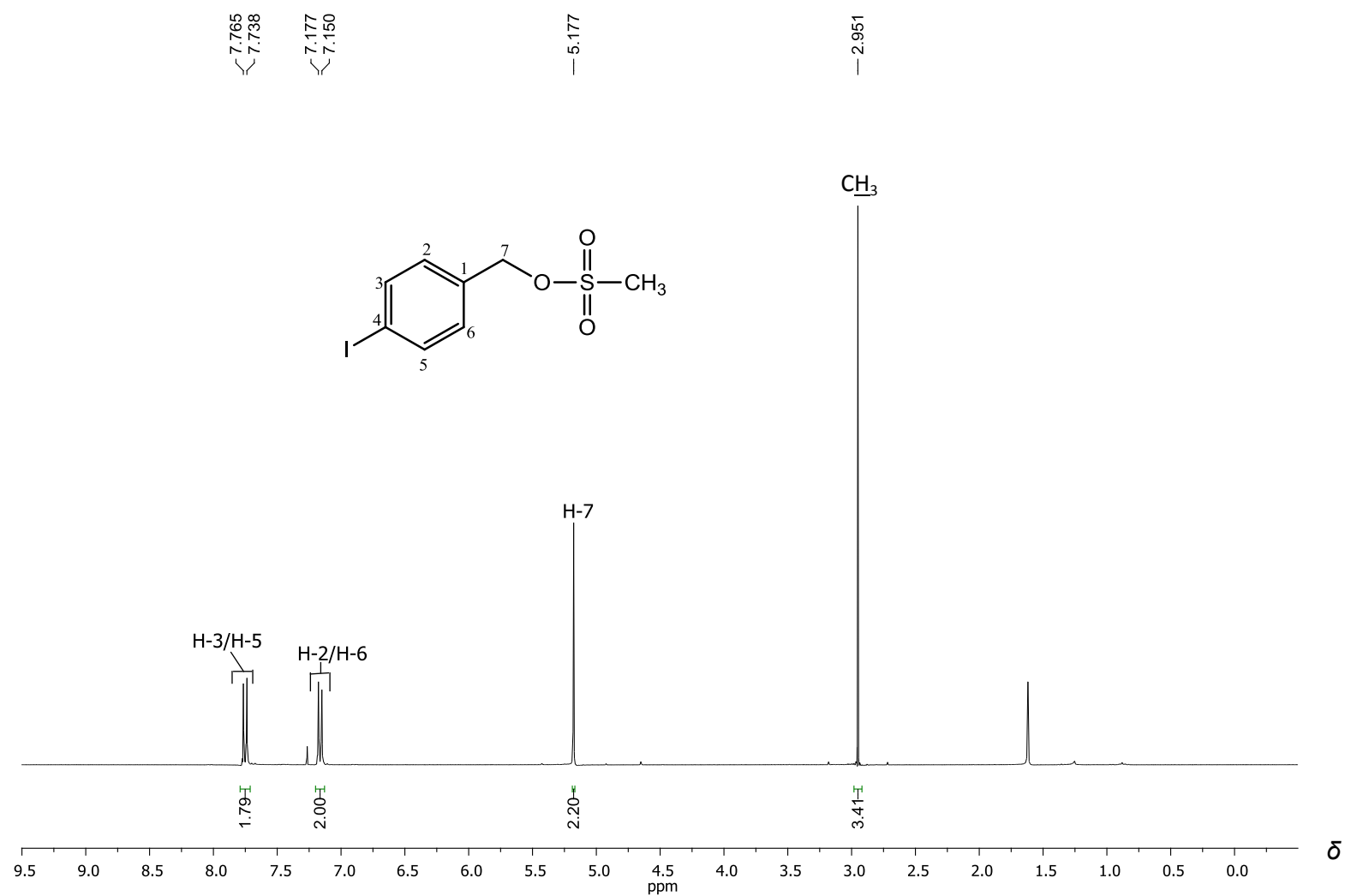


Figura 6 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

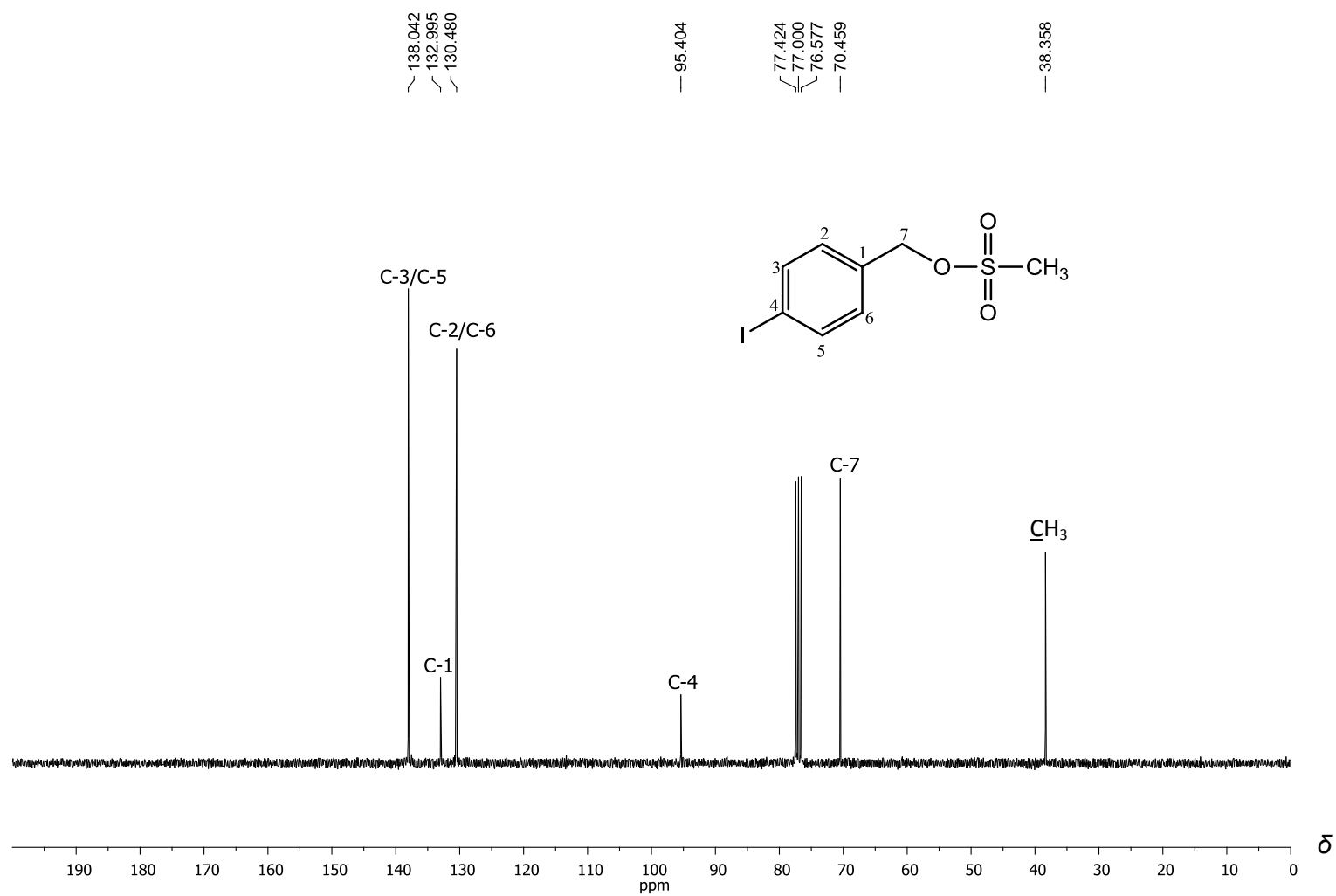


Figura 7 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.

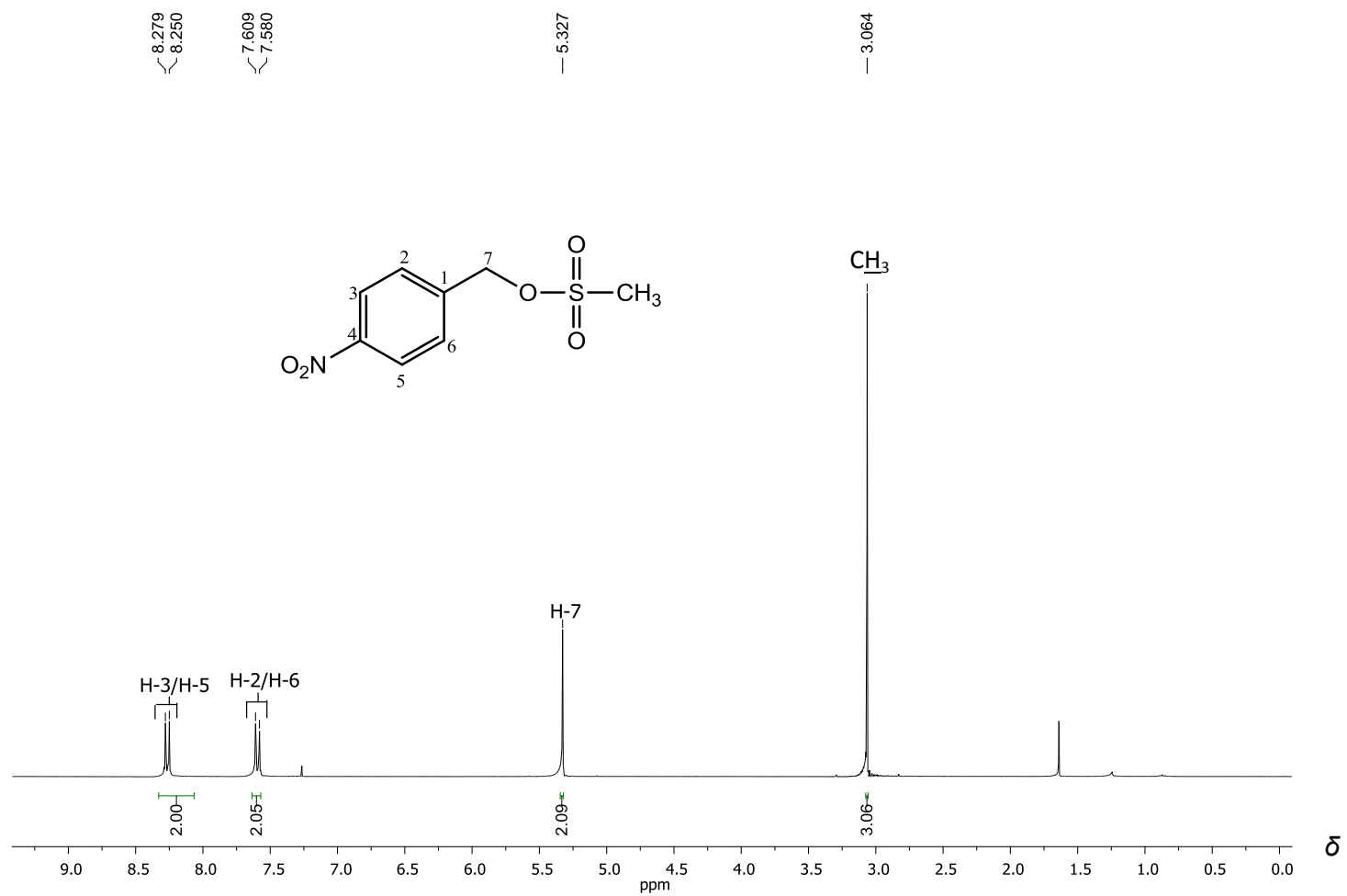


Figura 8 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5d**.

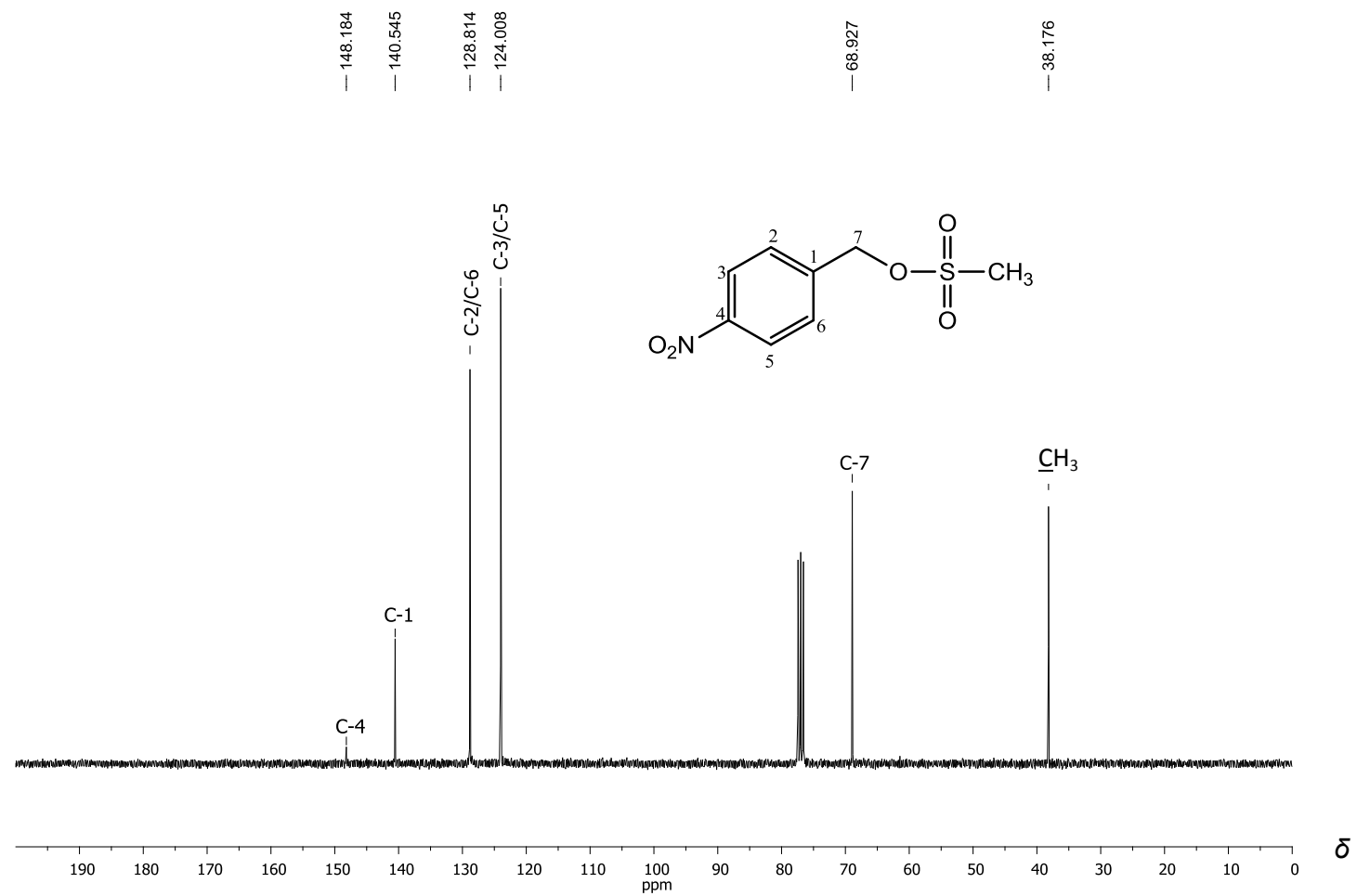


Figura 9 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

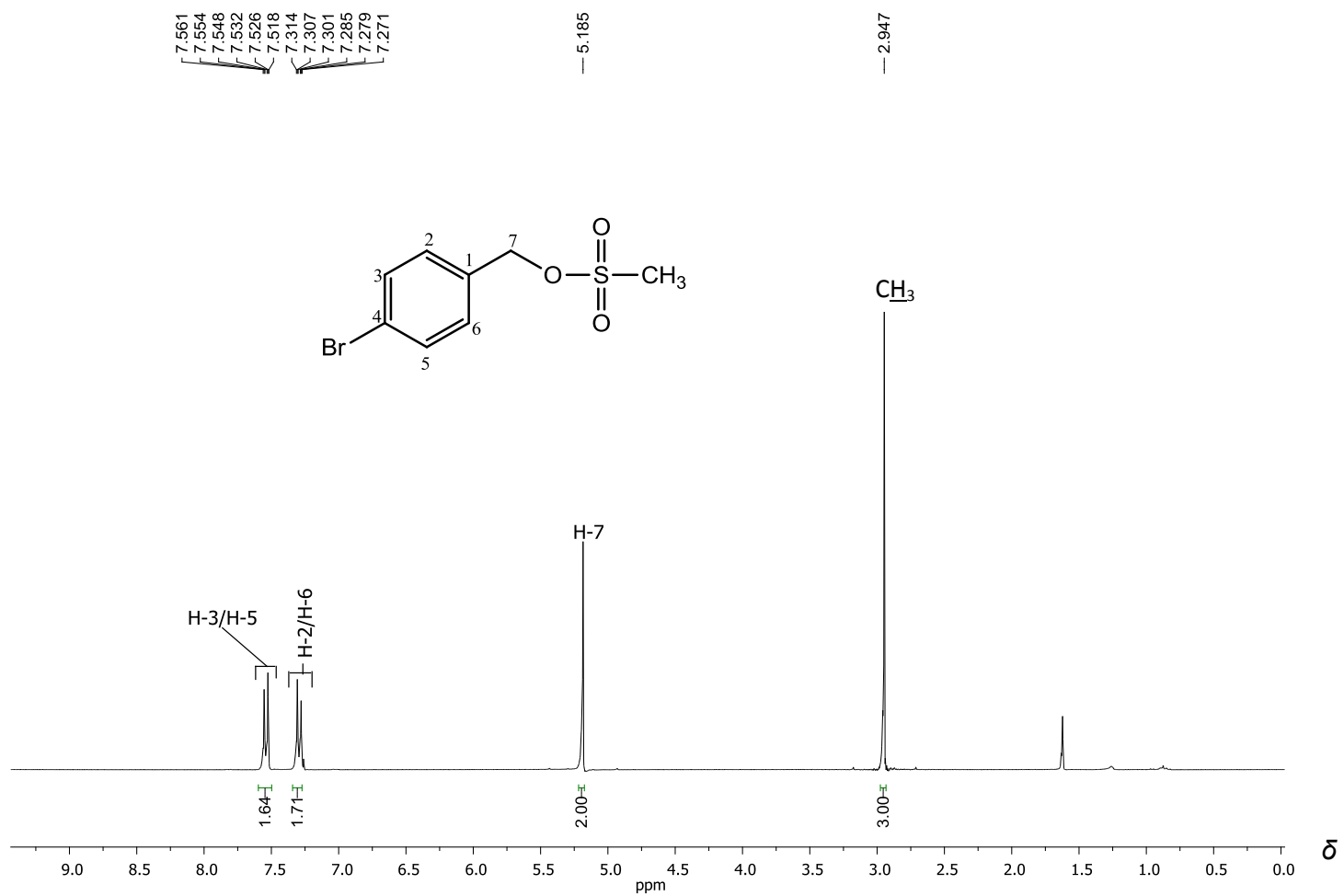


Figura 10 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5e**.

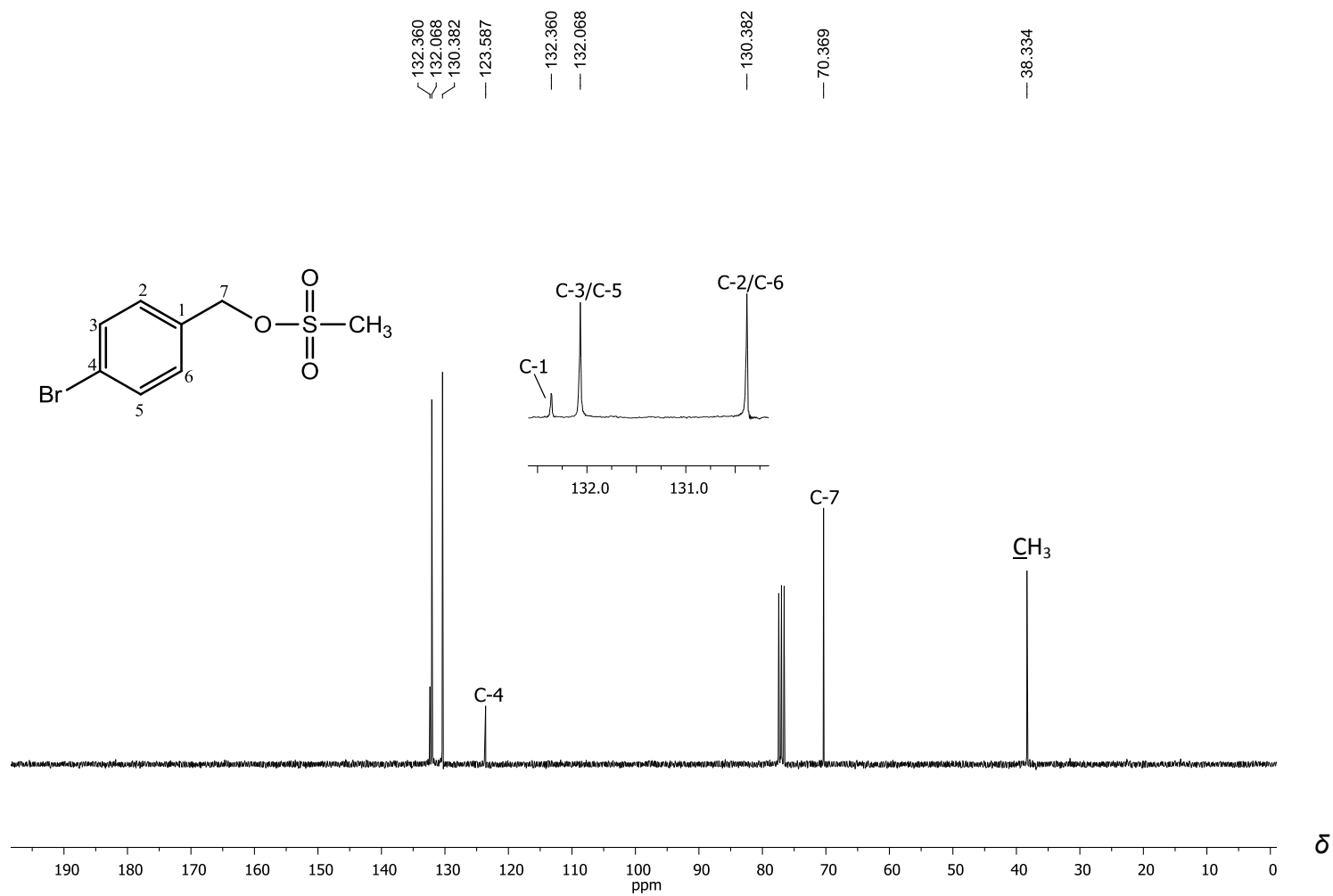


Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

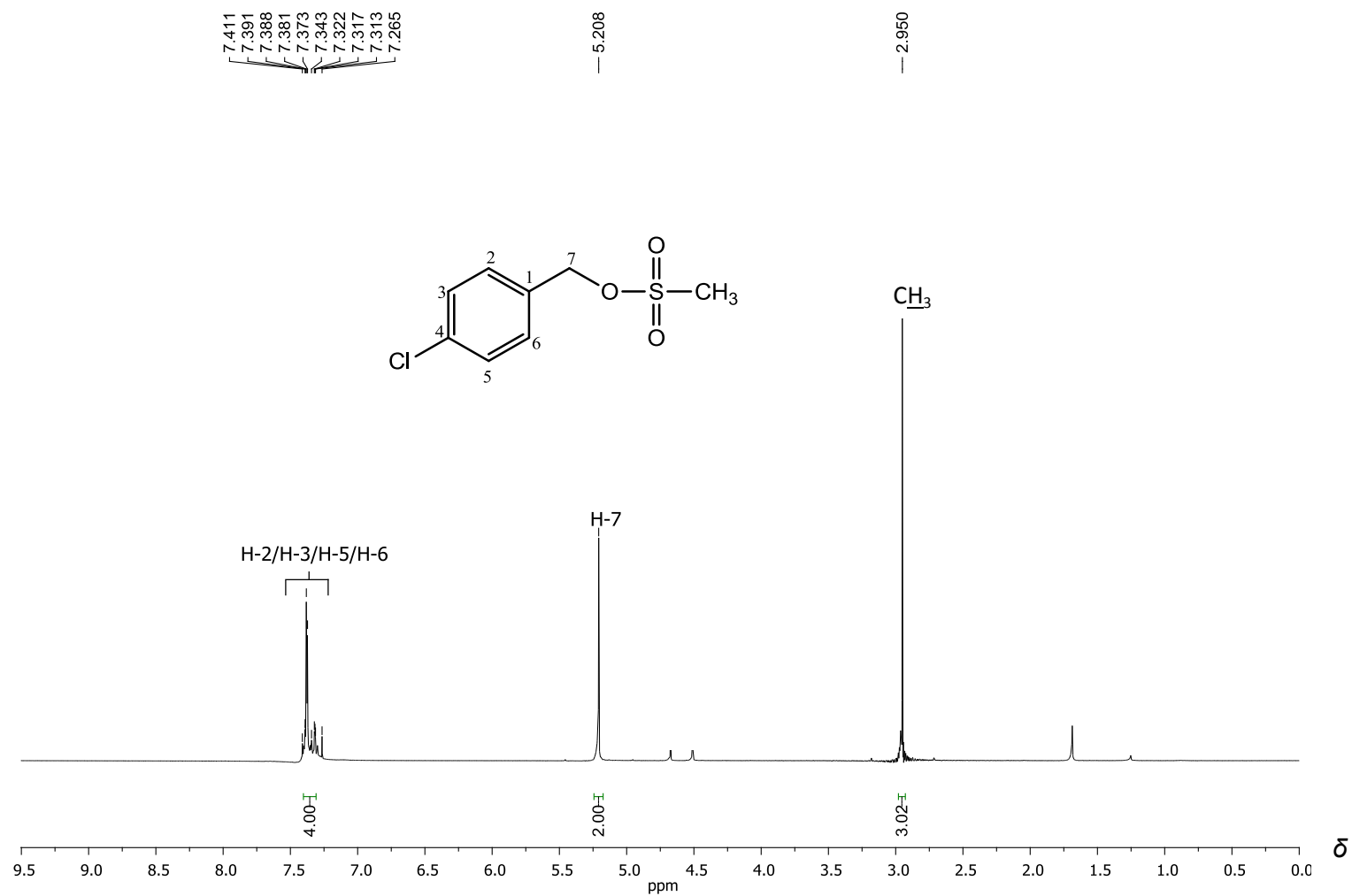


Figura 12 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5f**.

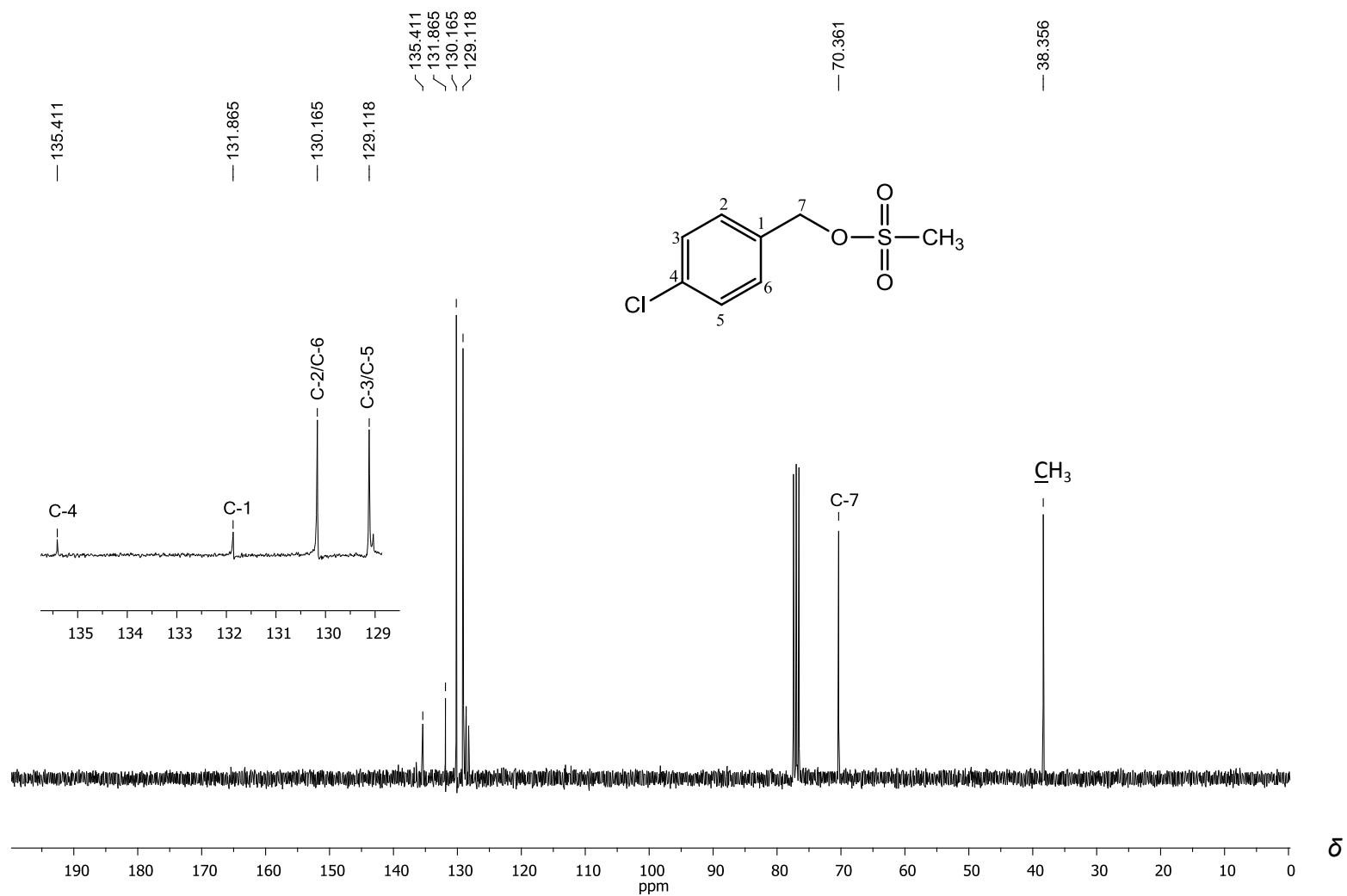


Figura 13 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5f**.

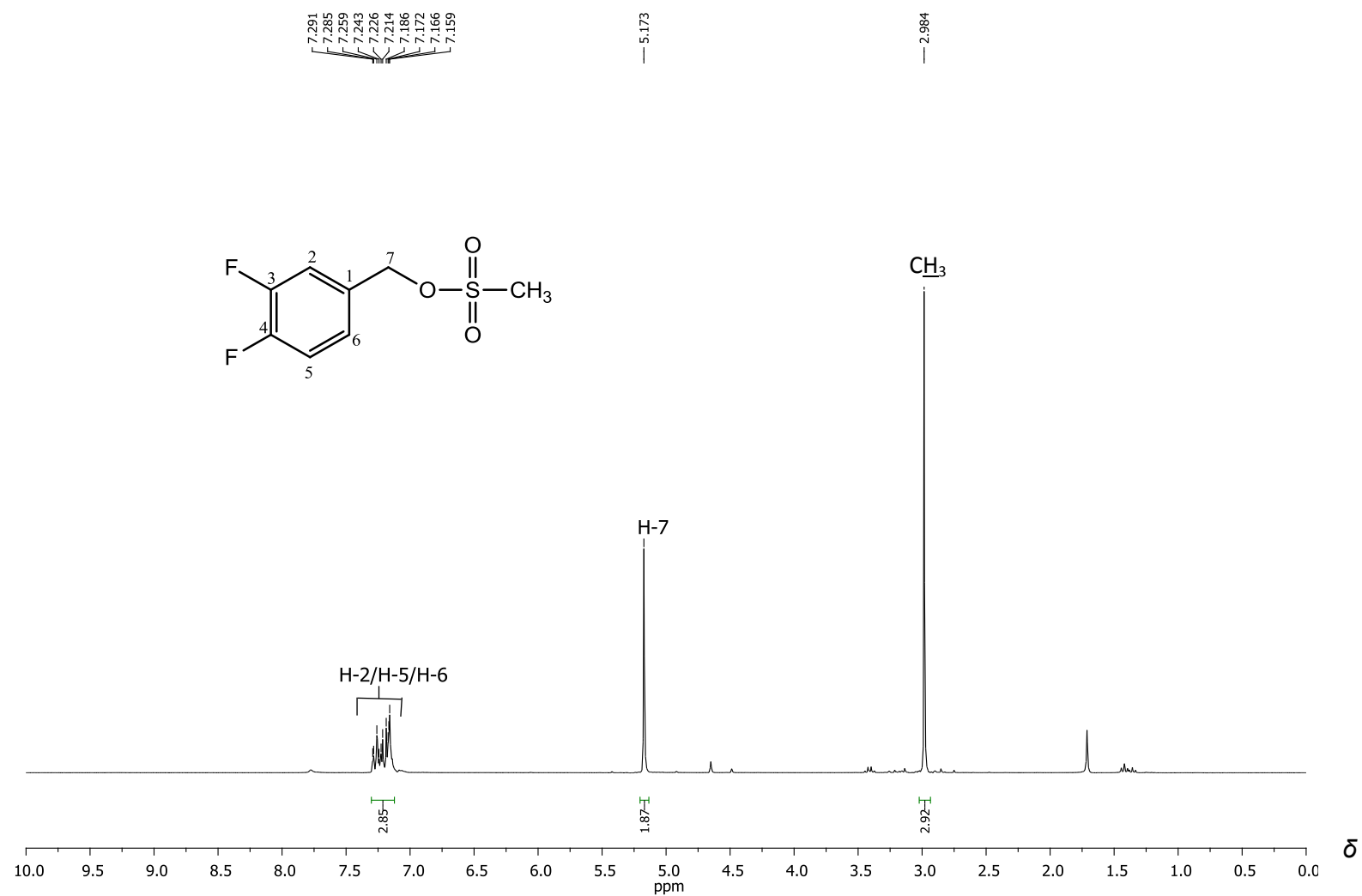


Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

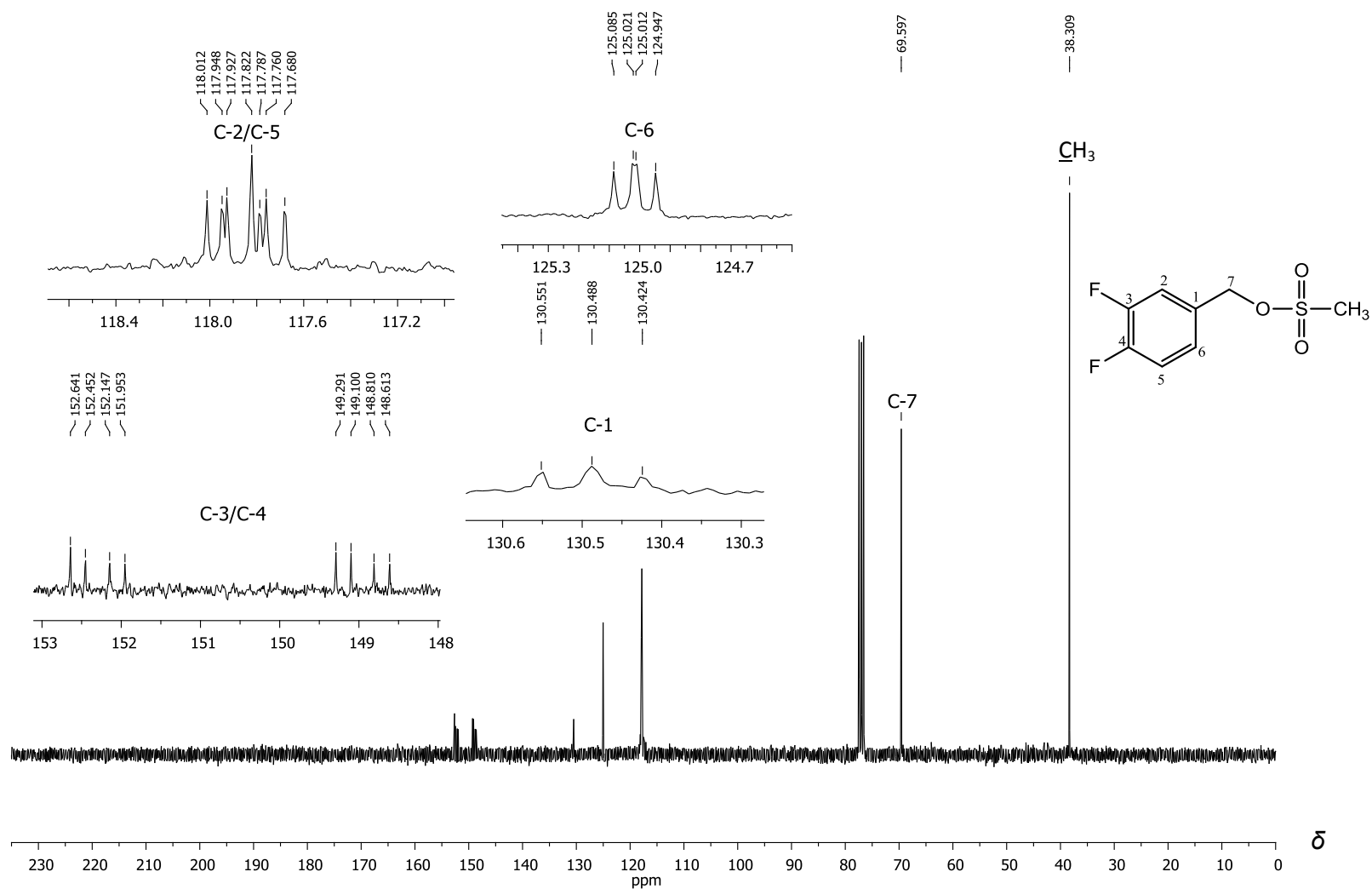


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

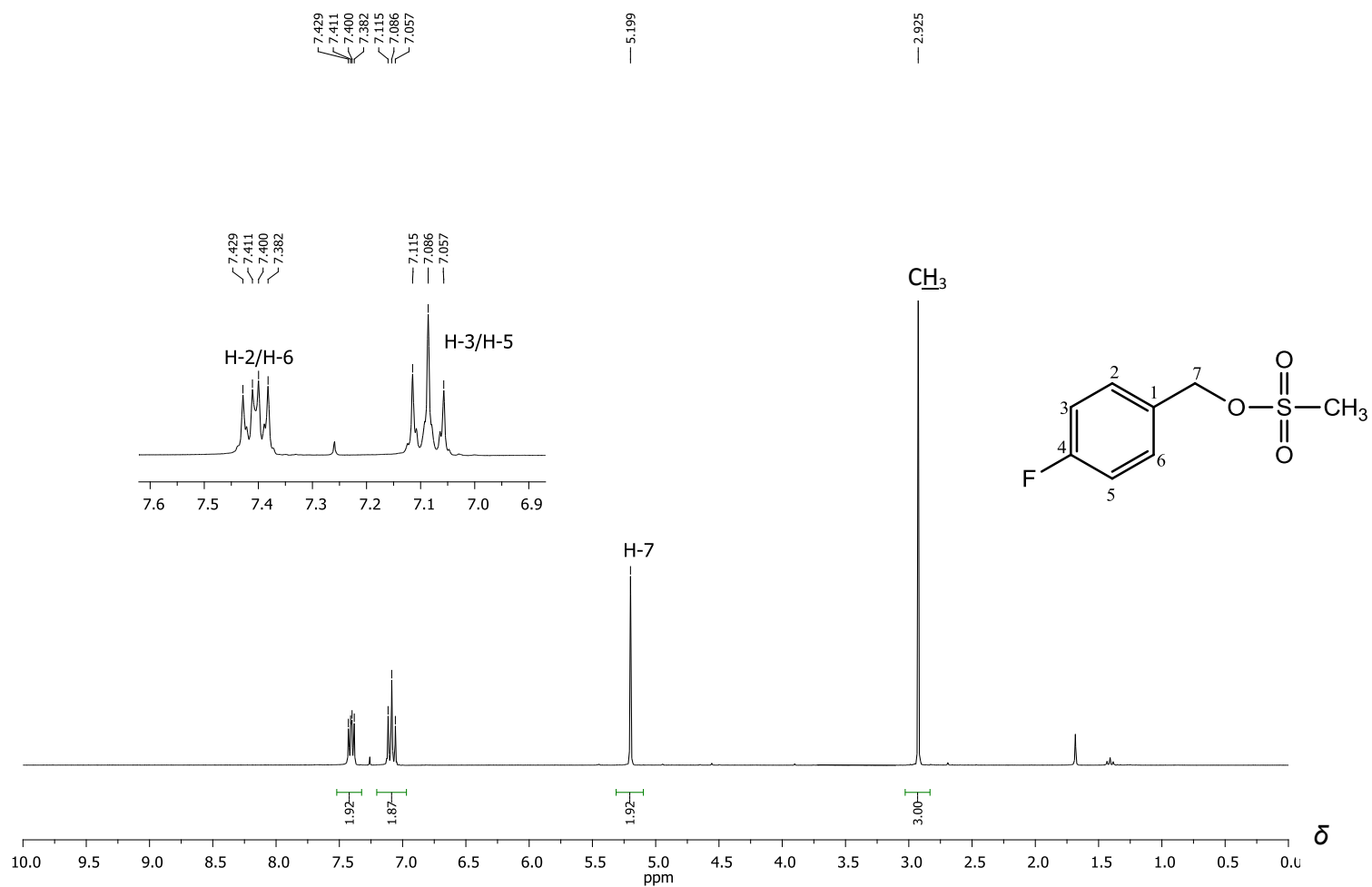


Figura 16 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5h**.

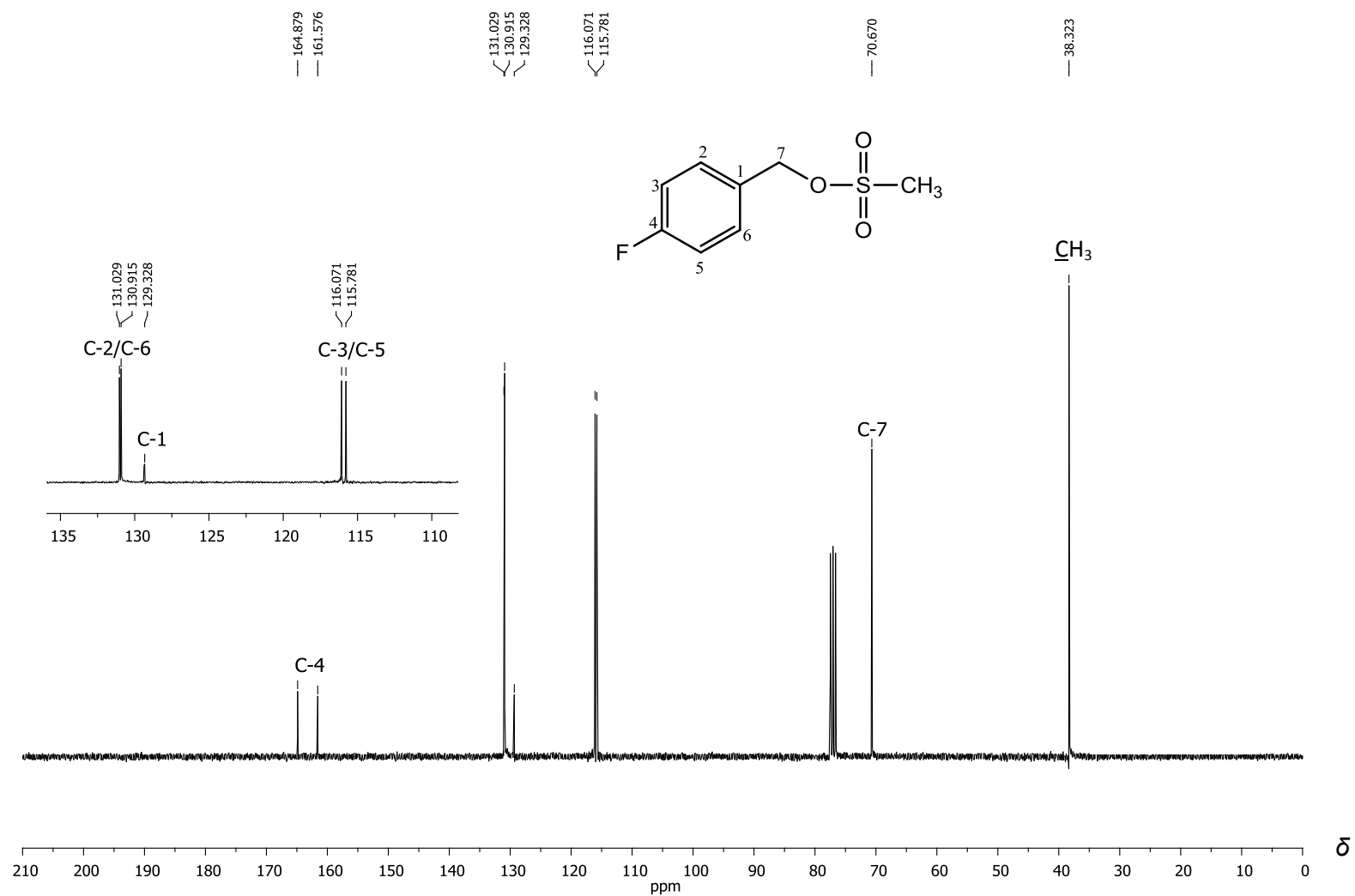


Figura 17 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5h**.

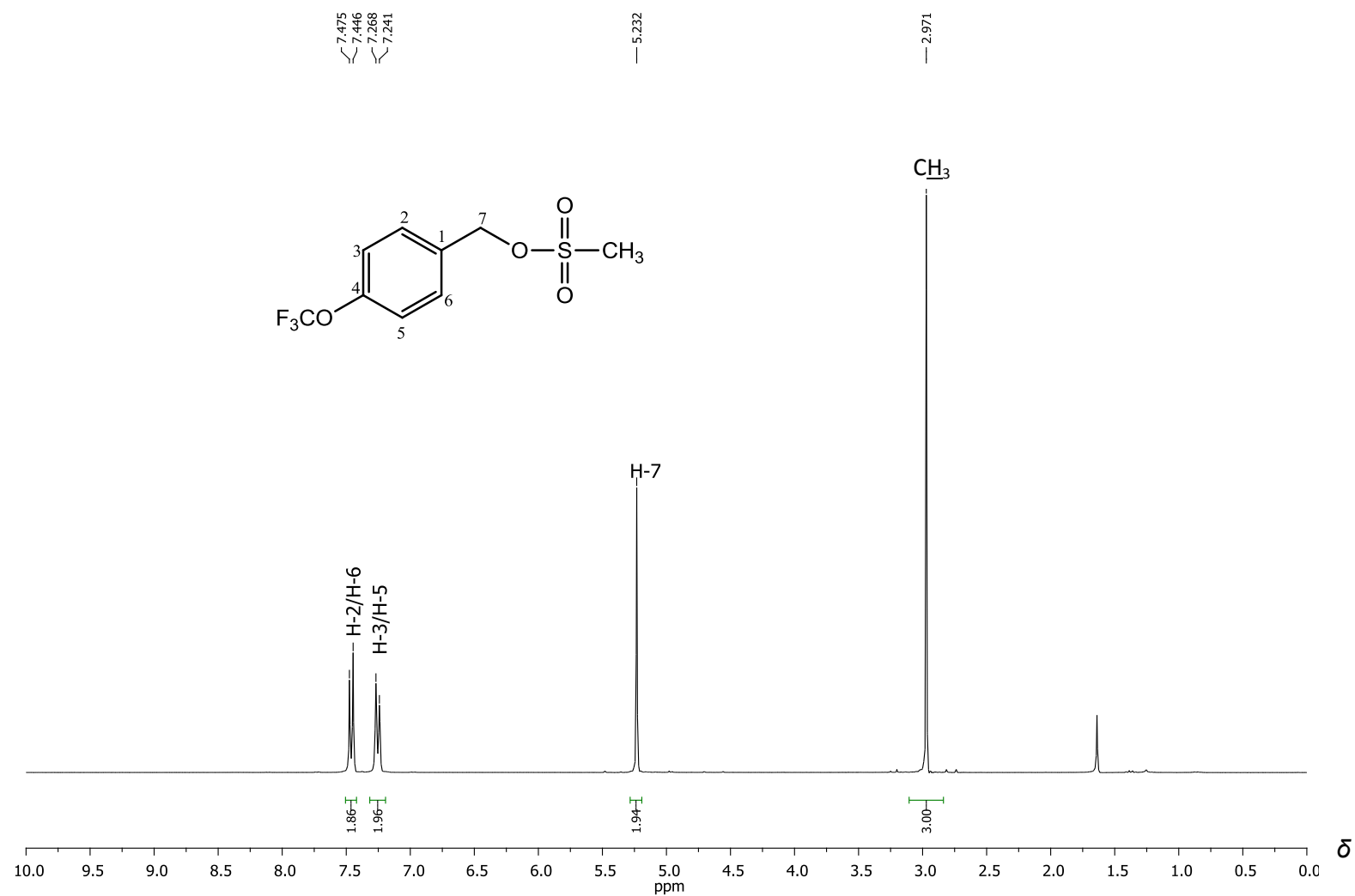


Figura 18 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5i**.

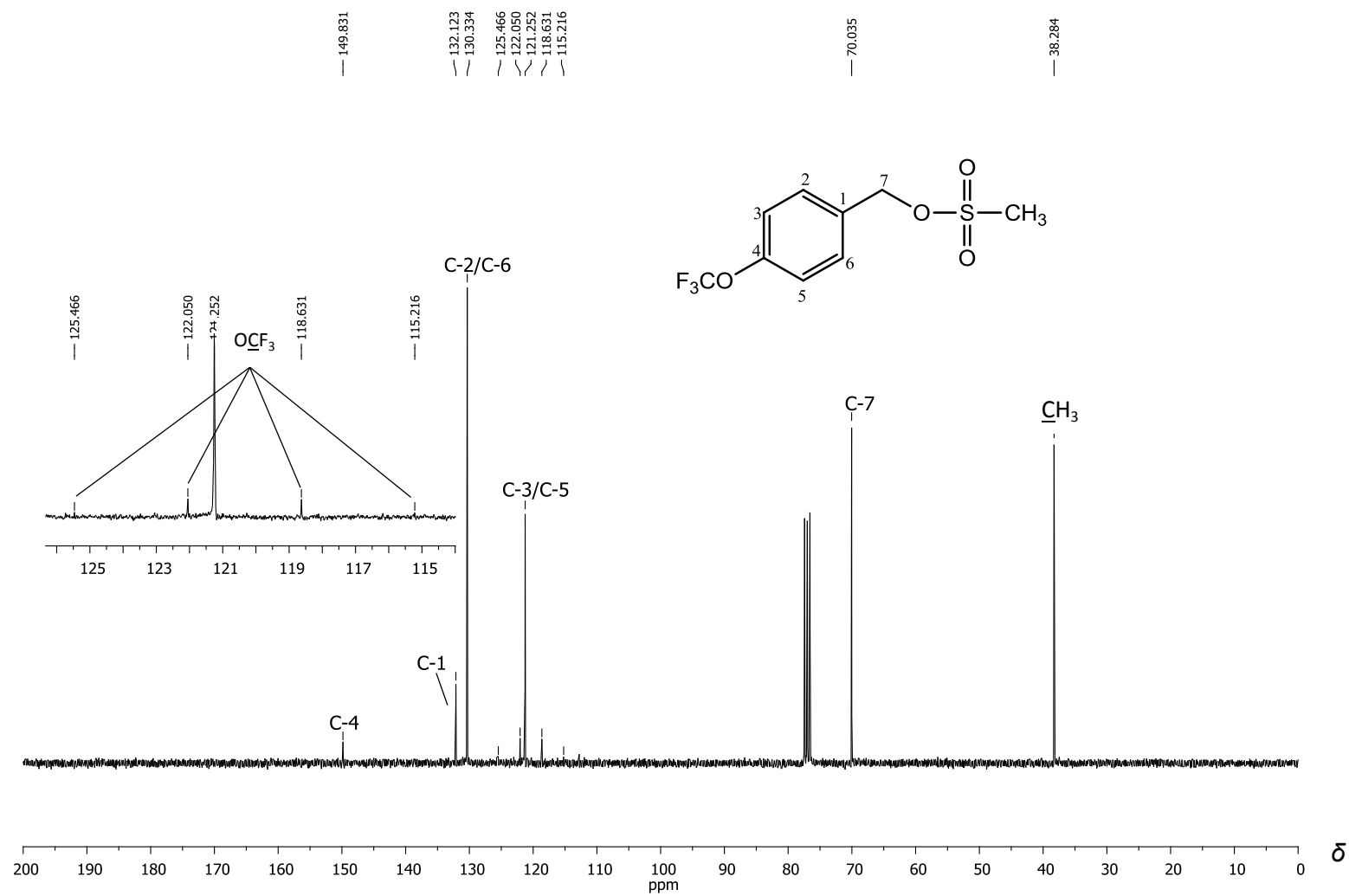


Figura 19 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **5i**.

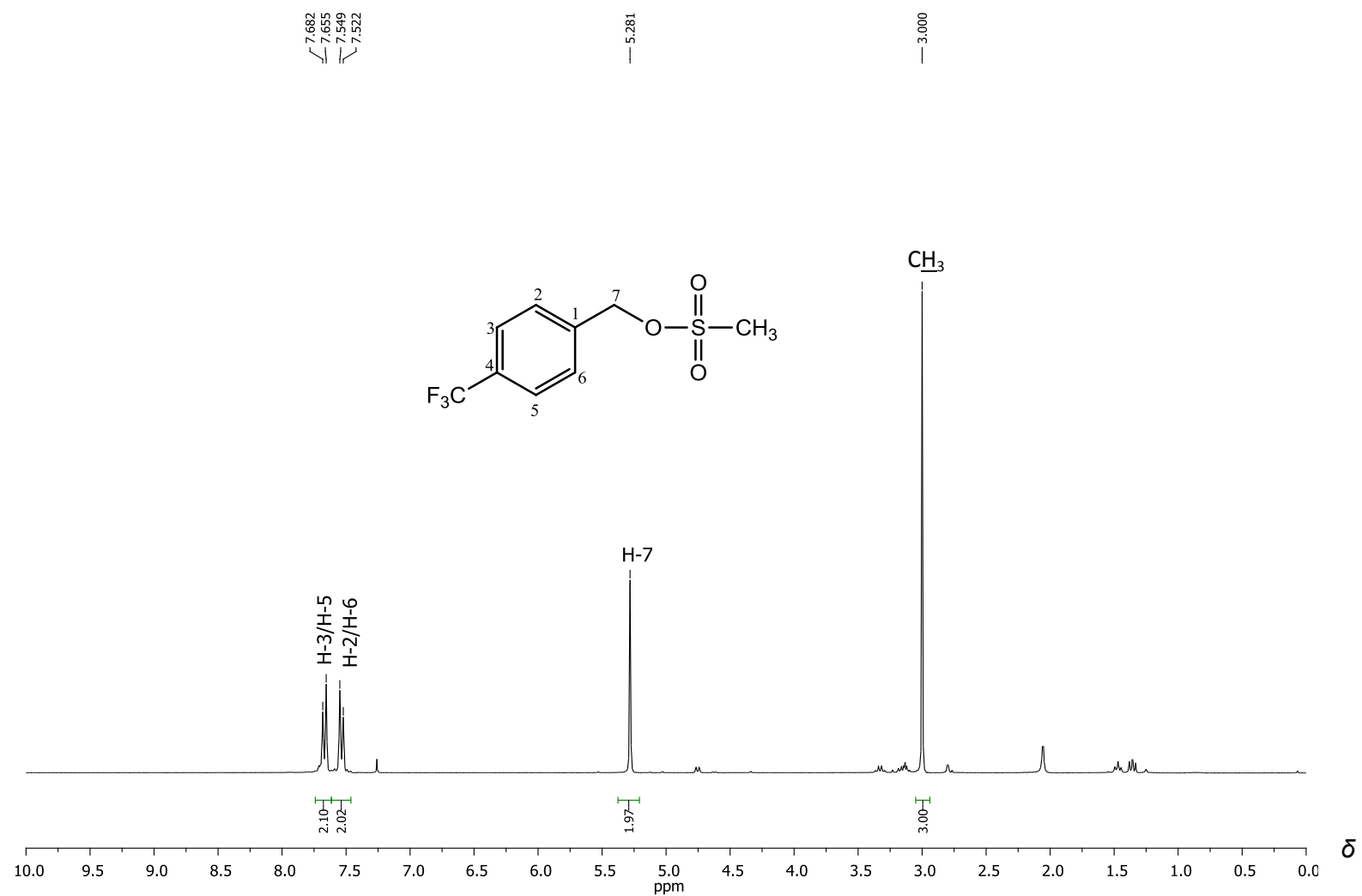


Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

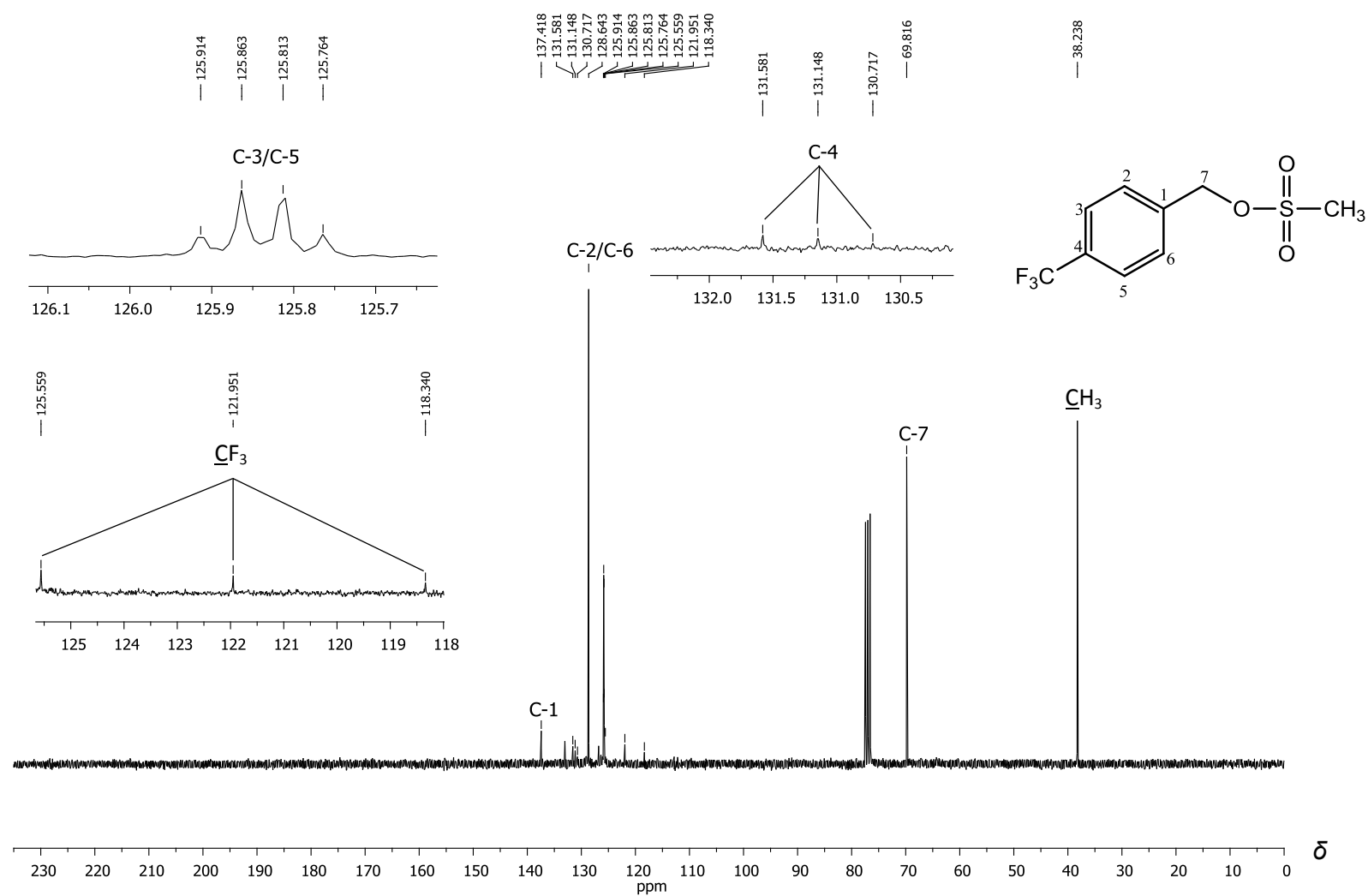


Figura 21 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

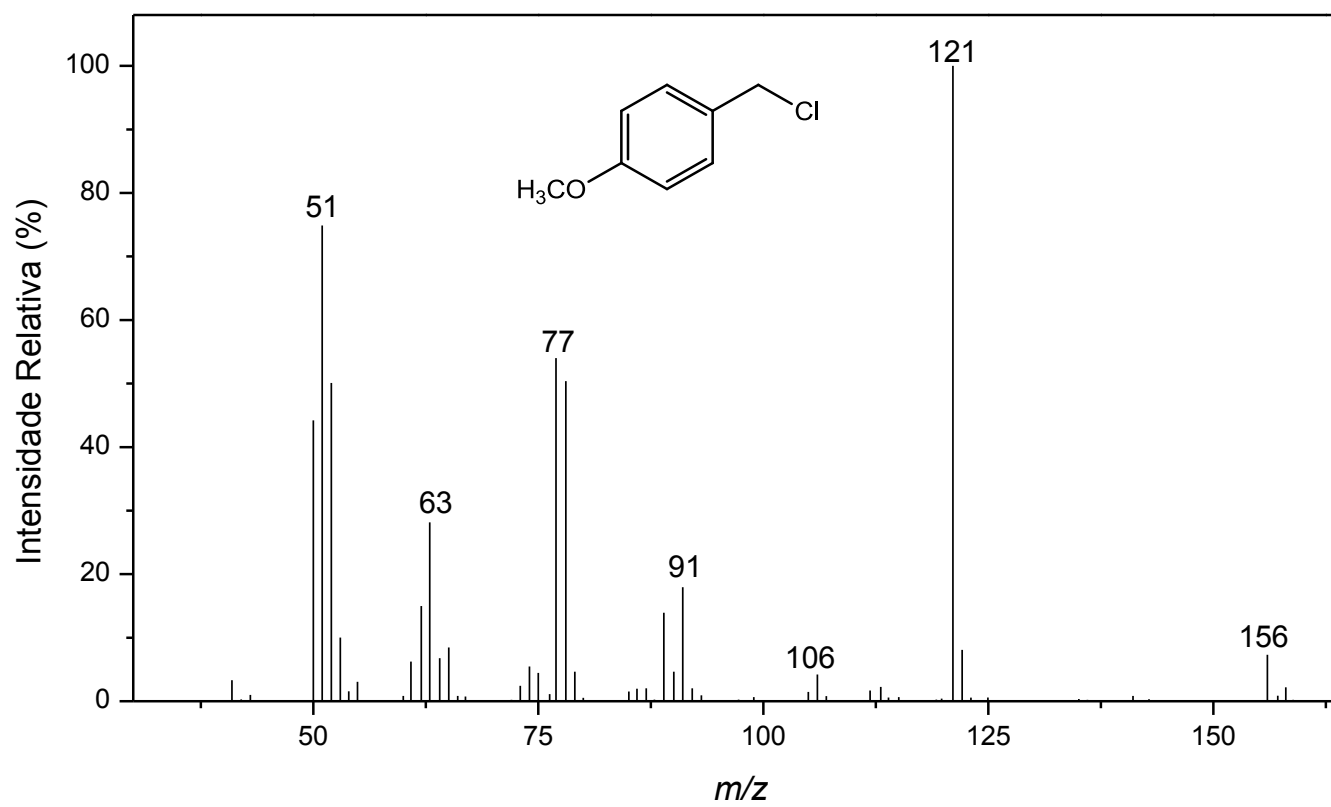


Figura 22 – Espectro de massas do composto **5k**.

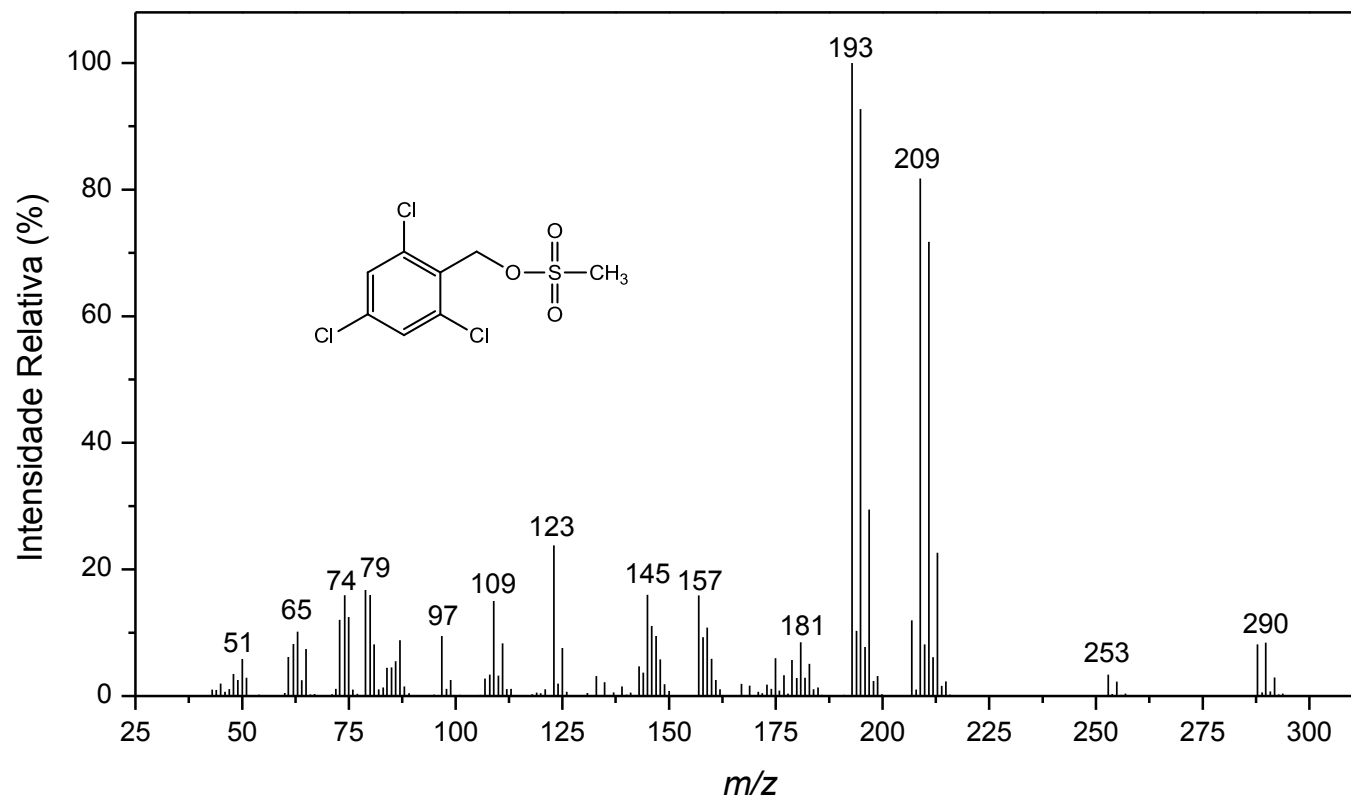


Figura 23 – Espectro de massas do composto **5I**.

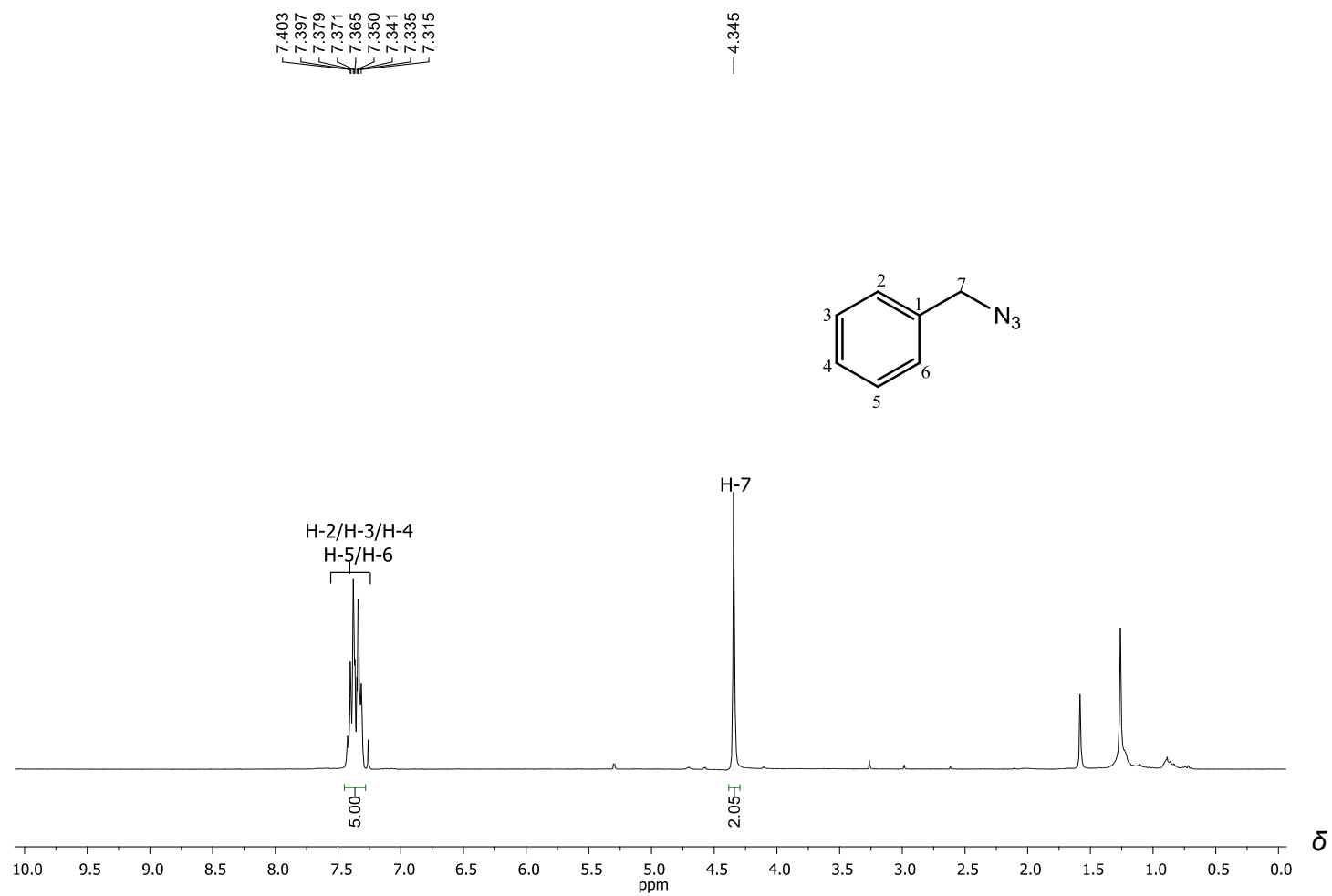


Figura 24 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6a**.

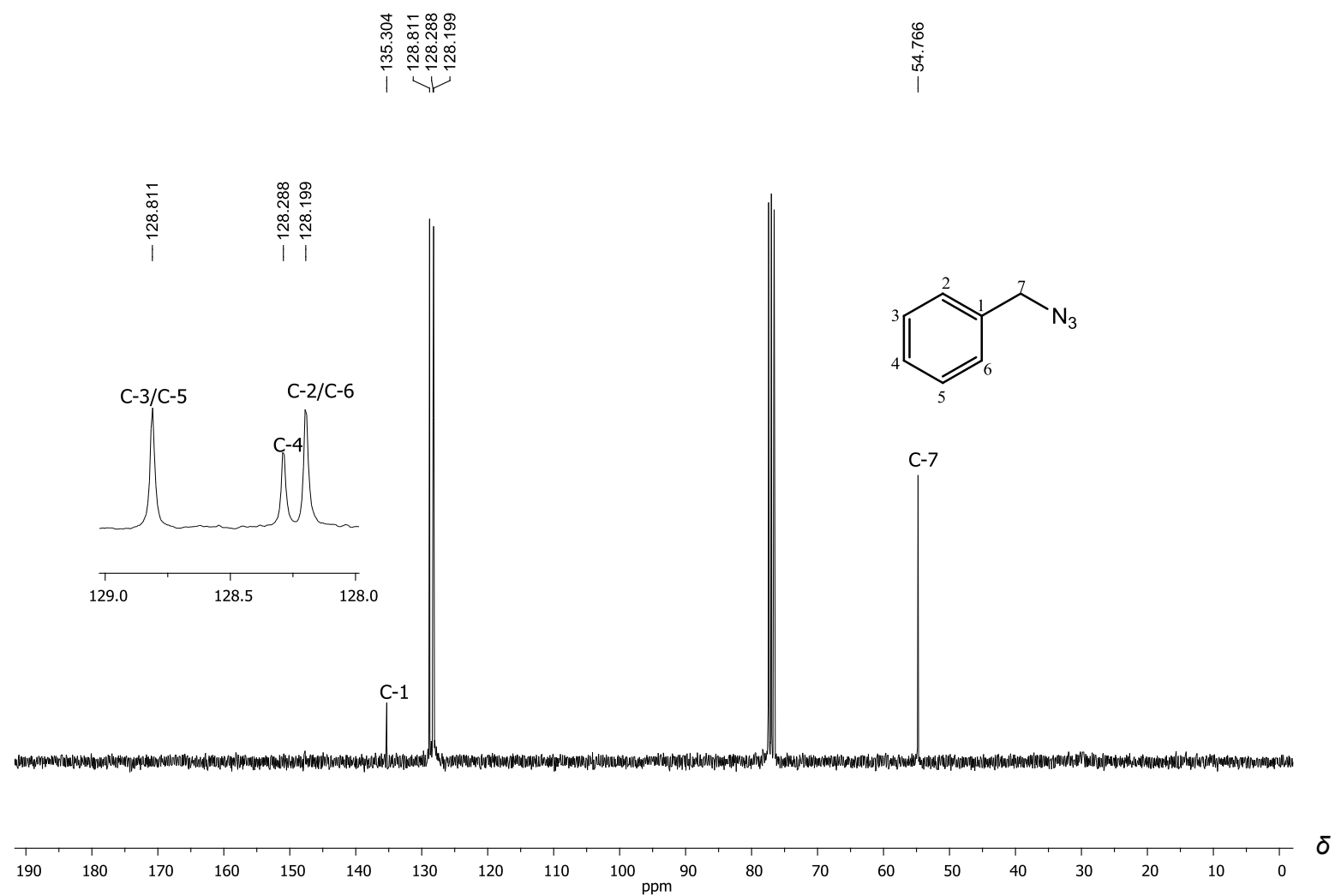


Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.



Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

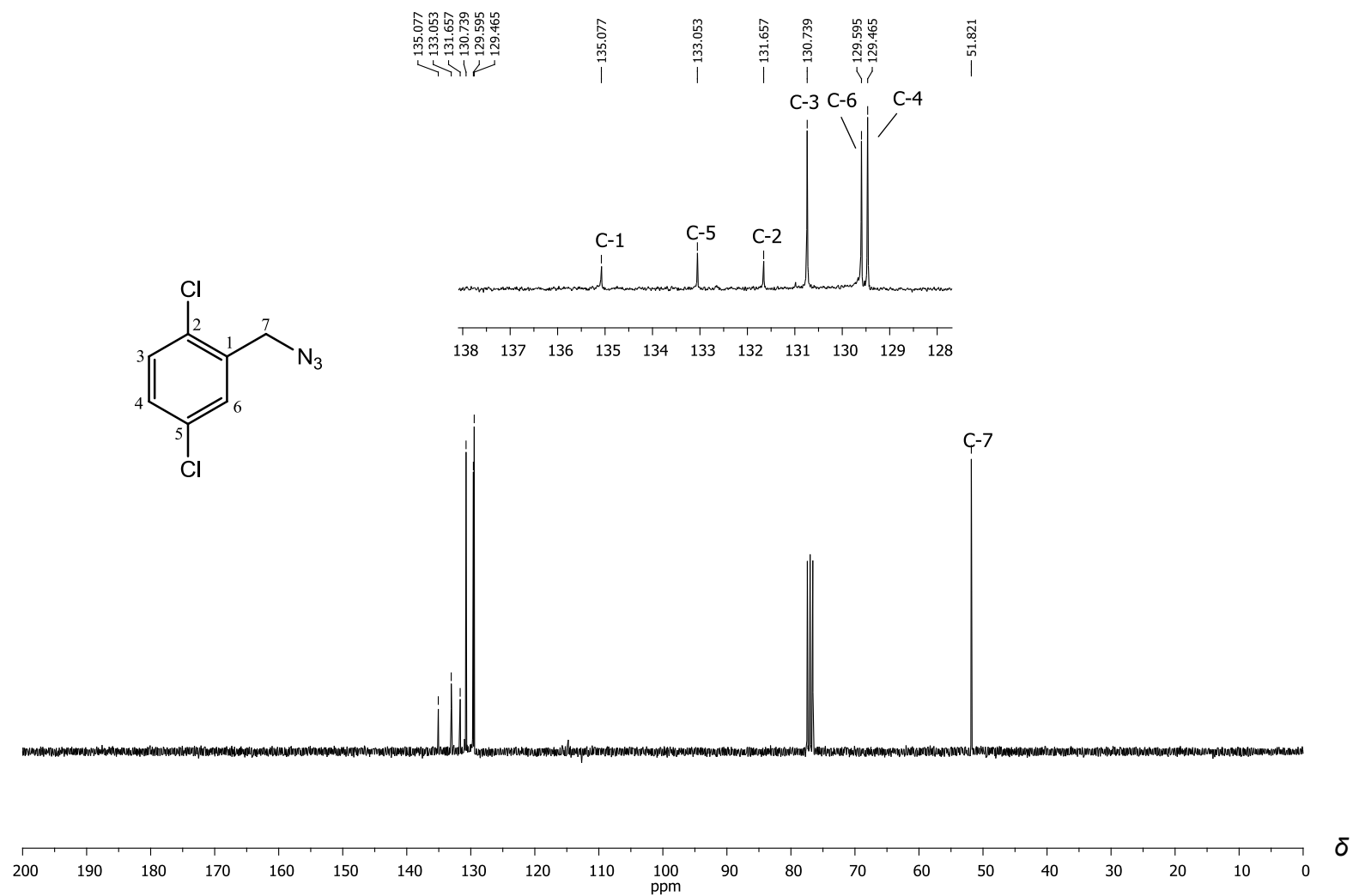


Figura 27 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

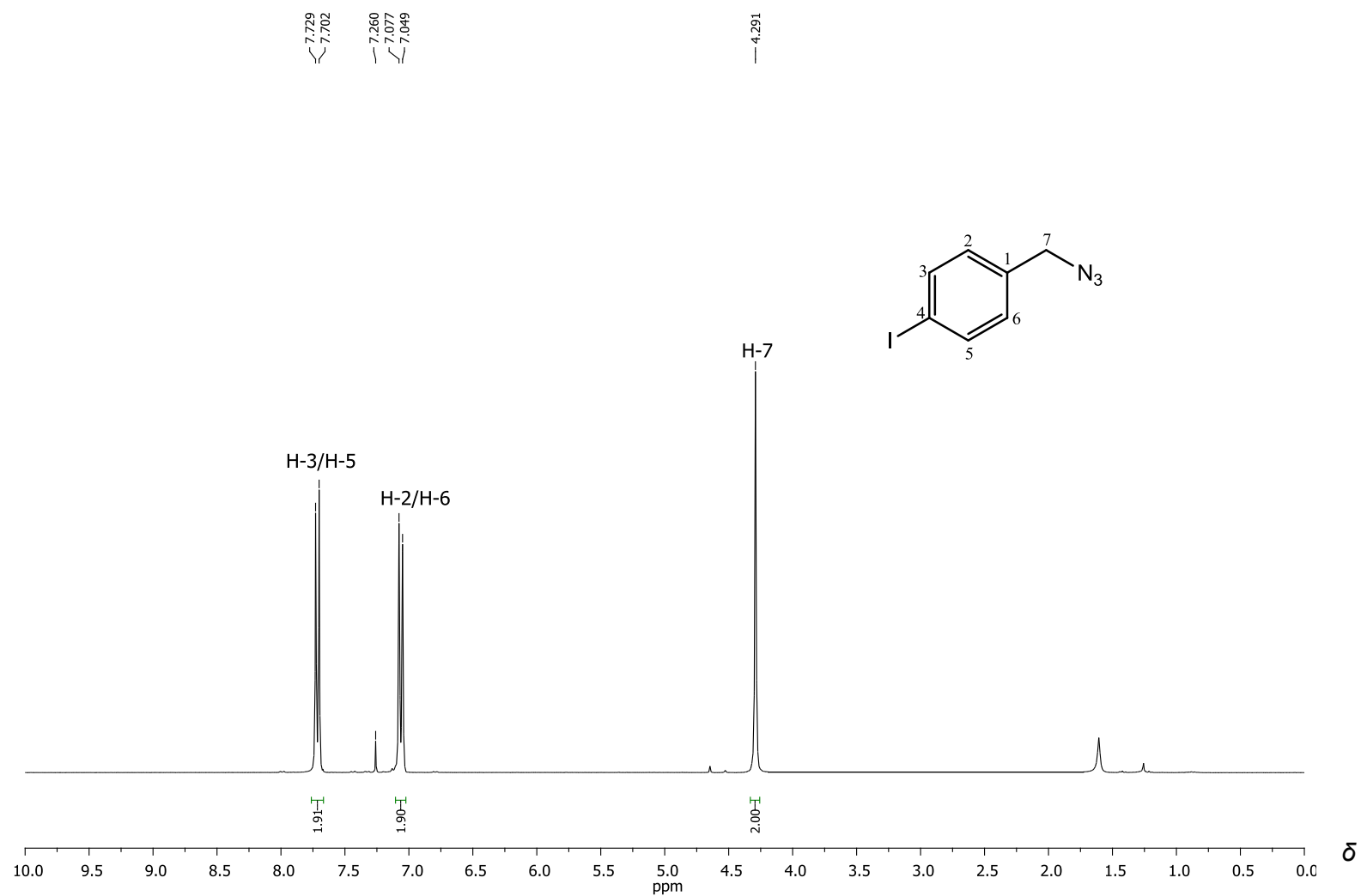


Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

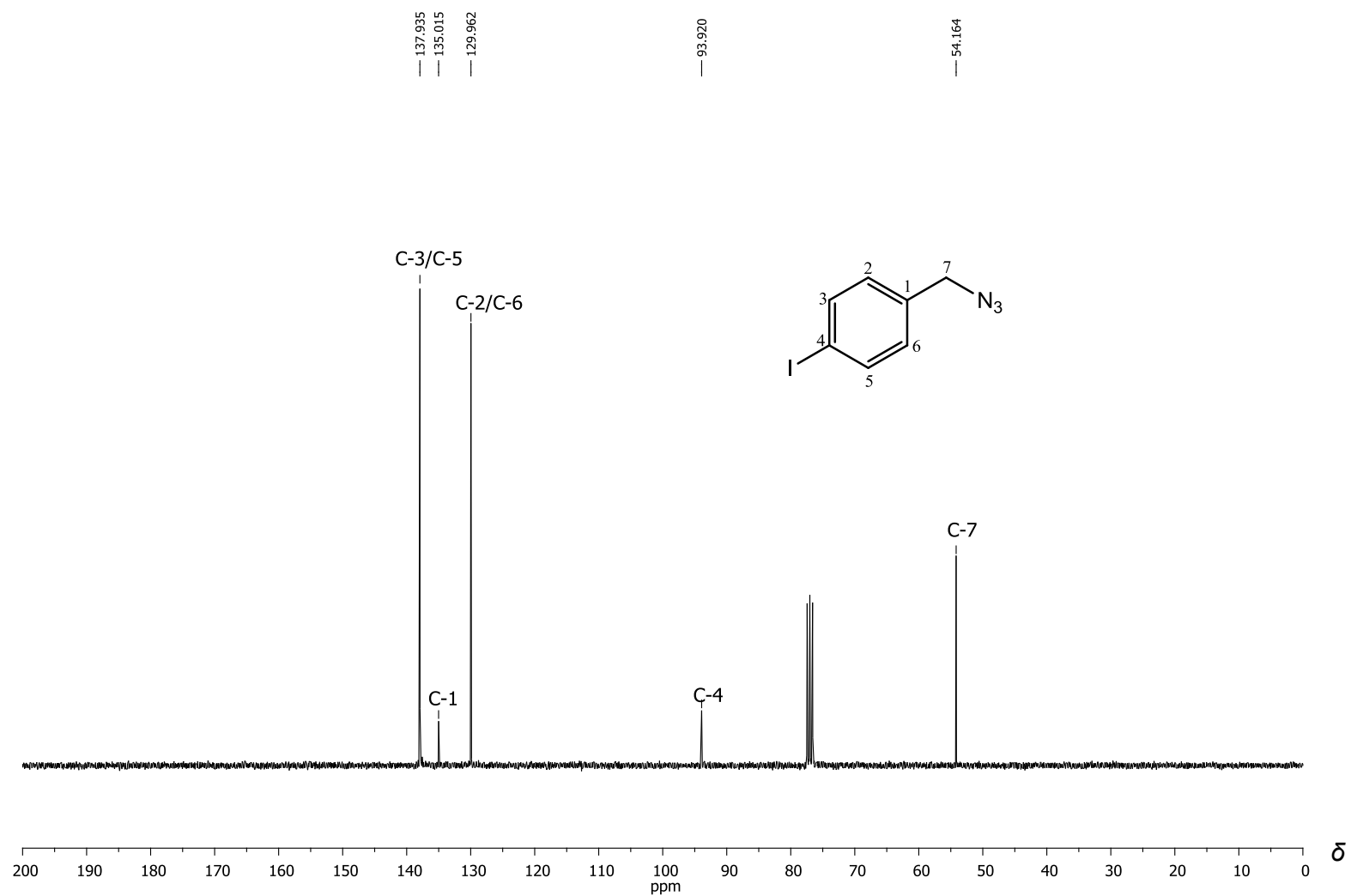


Figura 29 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

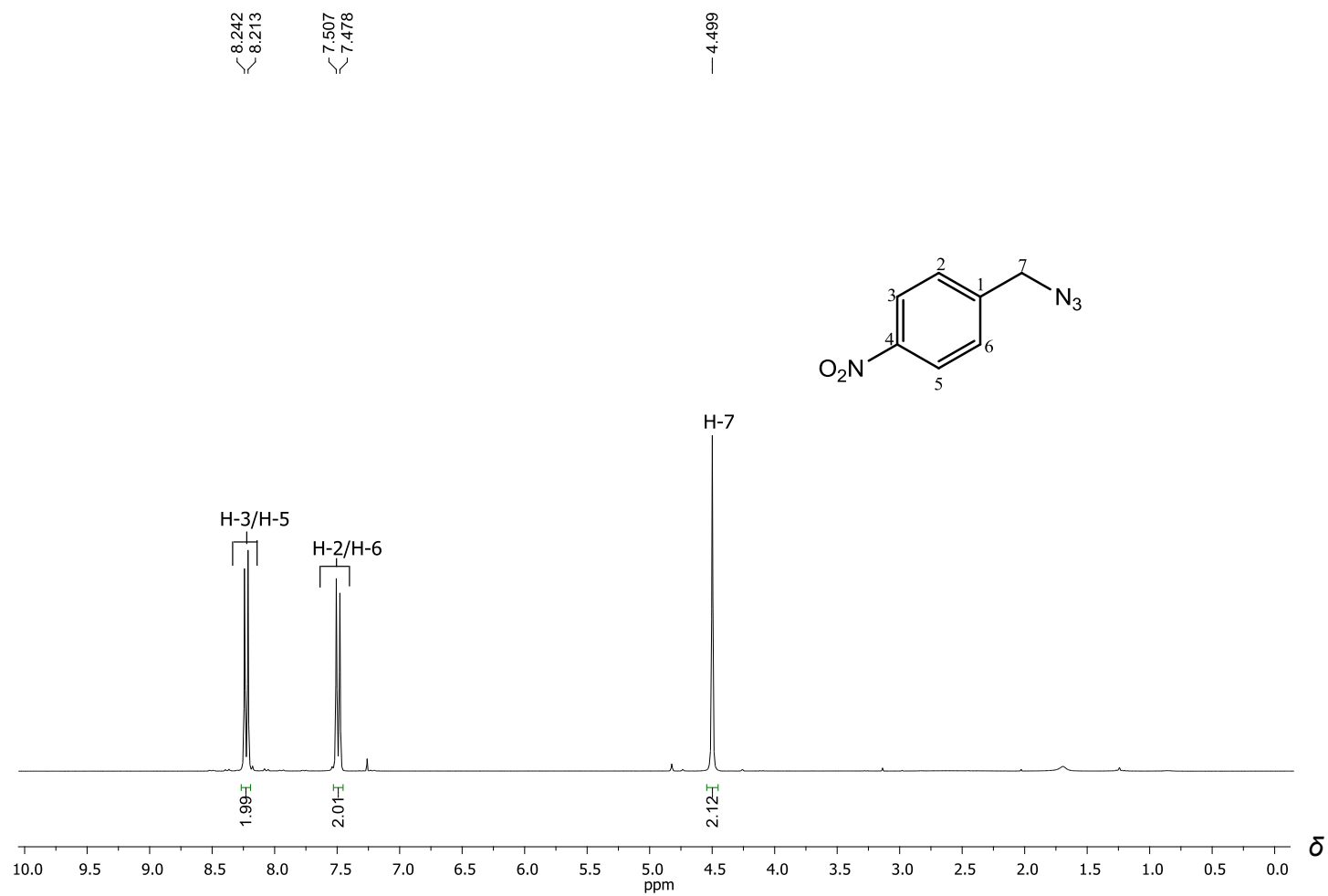


Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6d**.

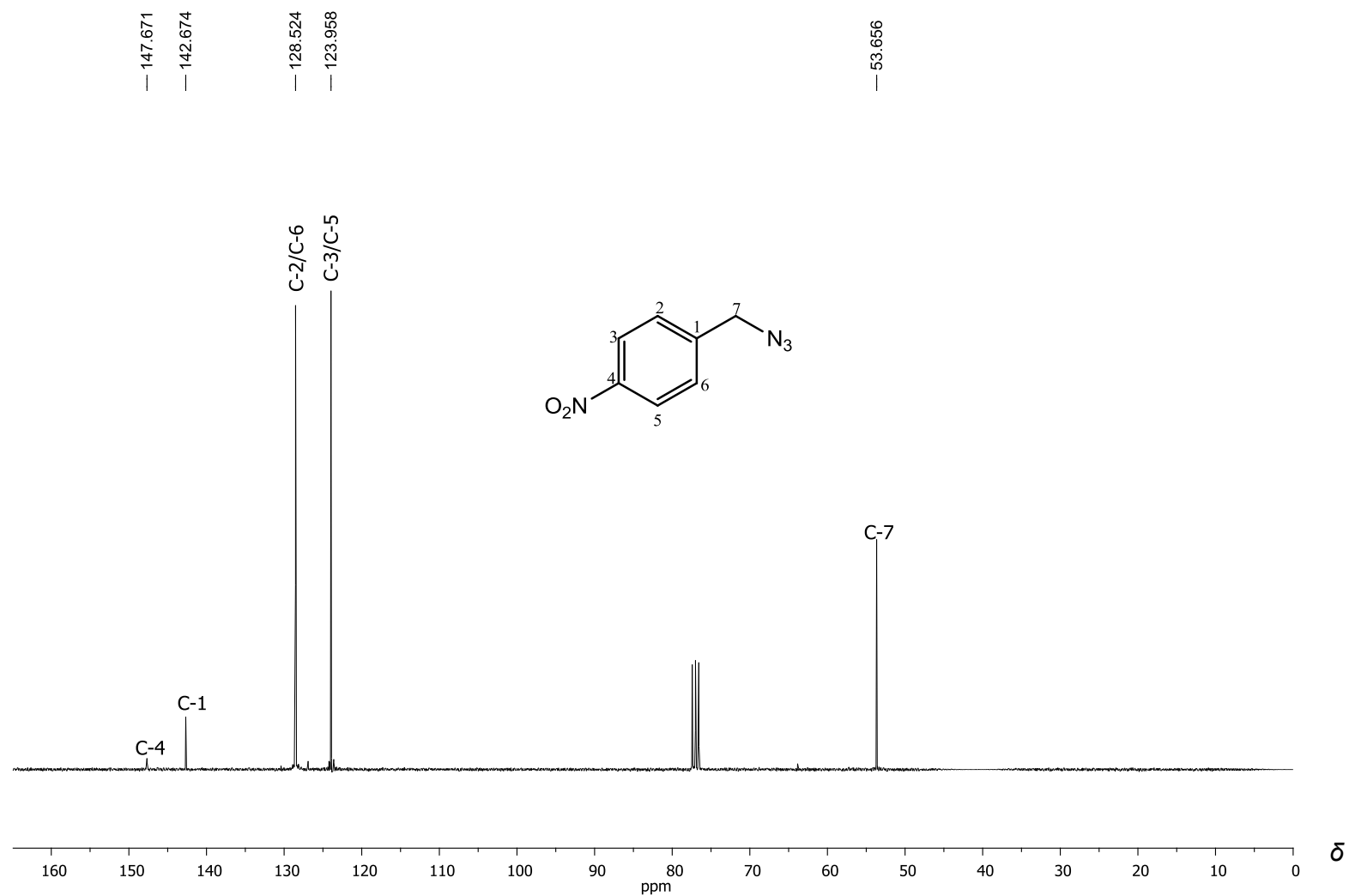


Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6d**.

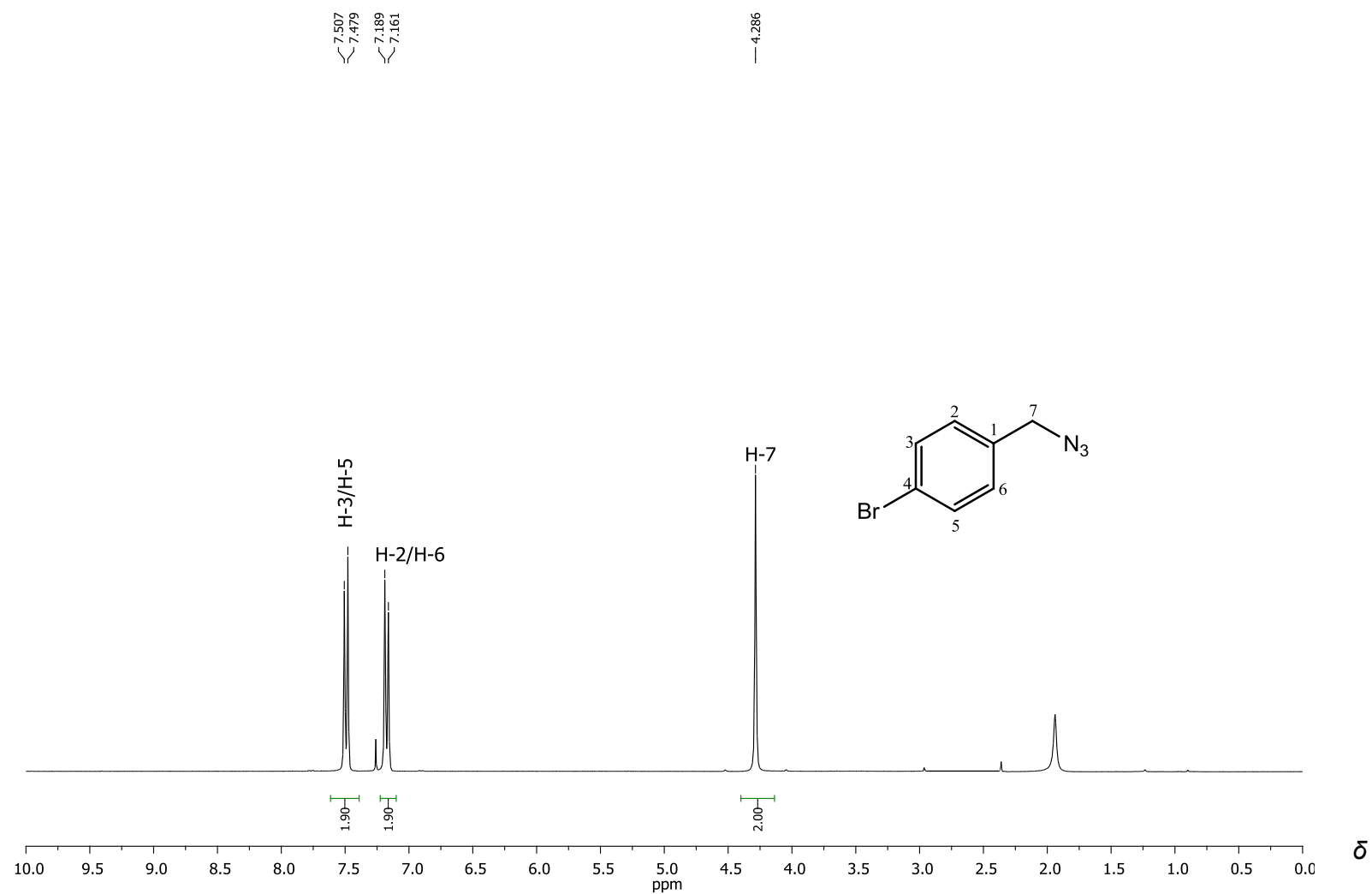


Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6e**.

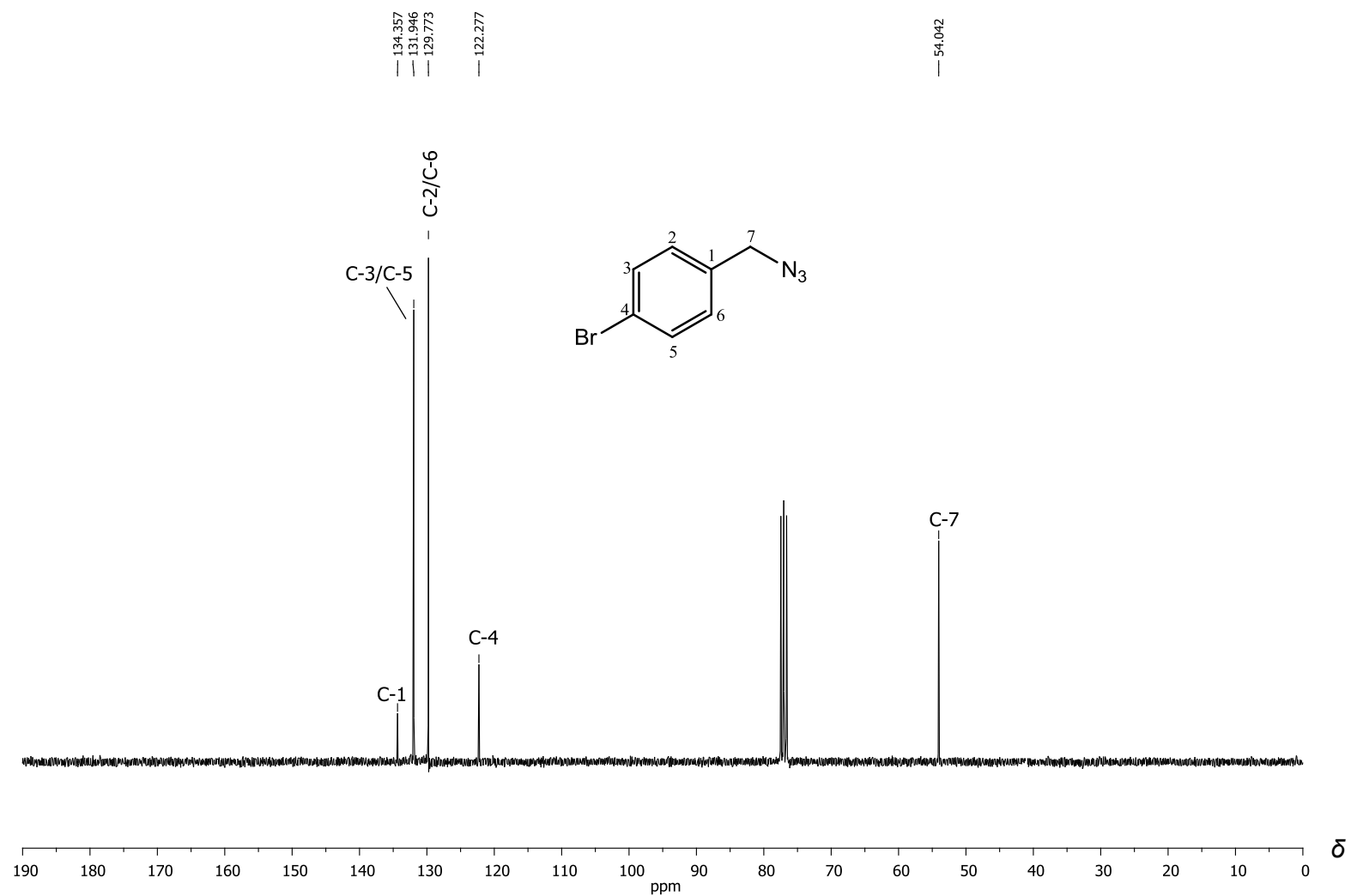


Figura 33 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6e**.

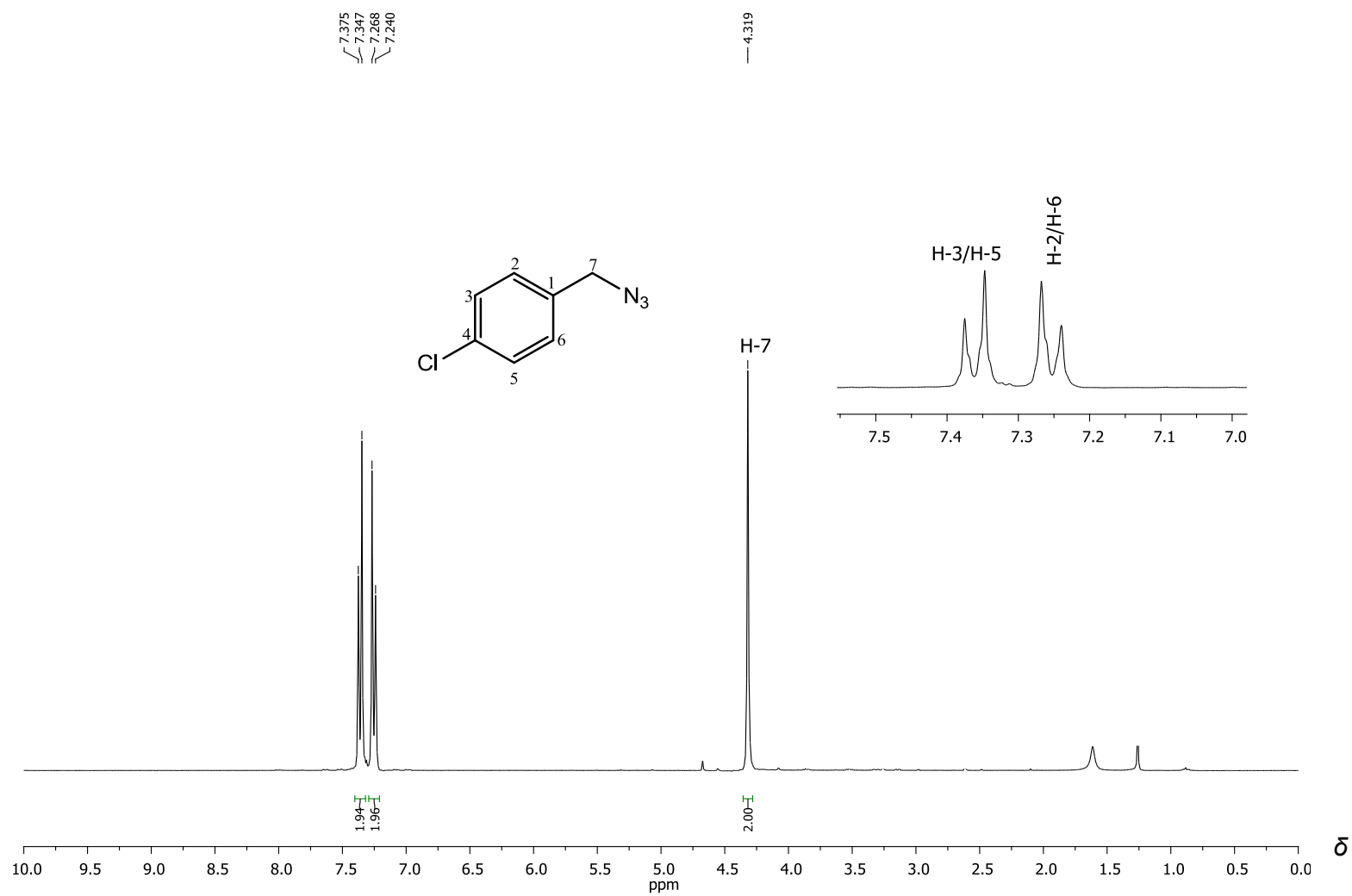


Figura 34 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

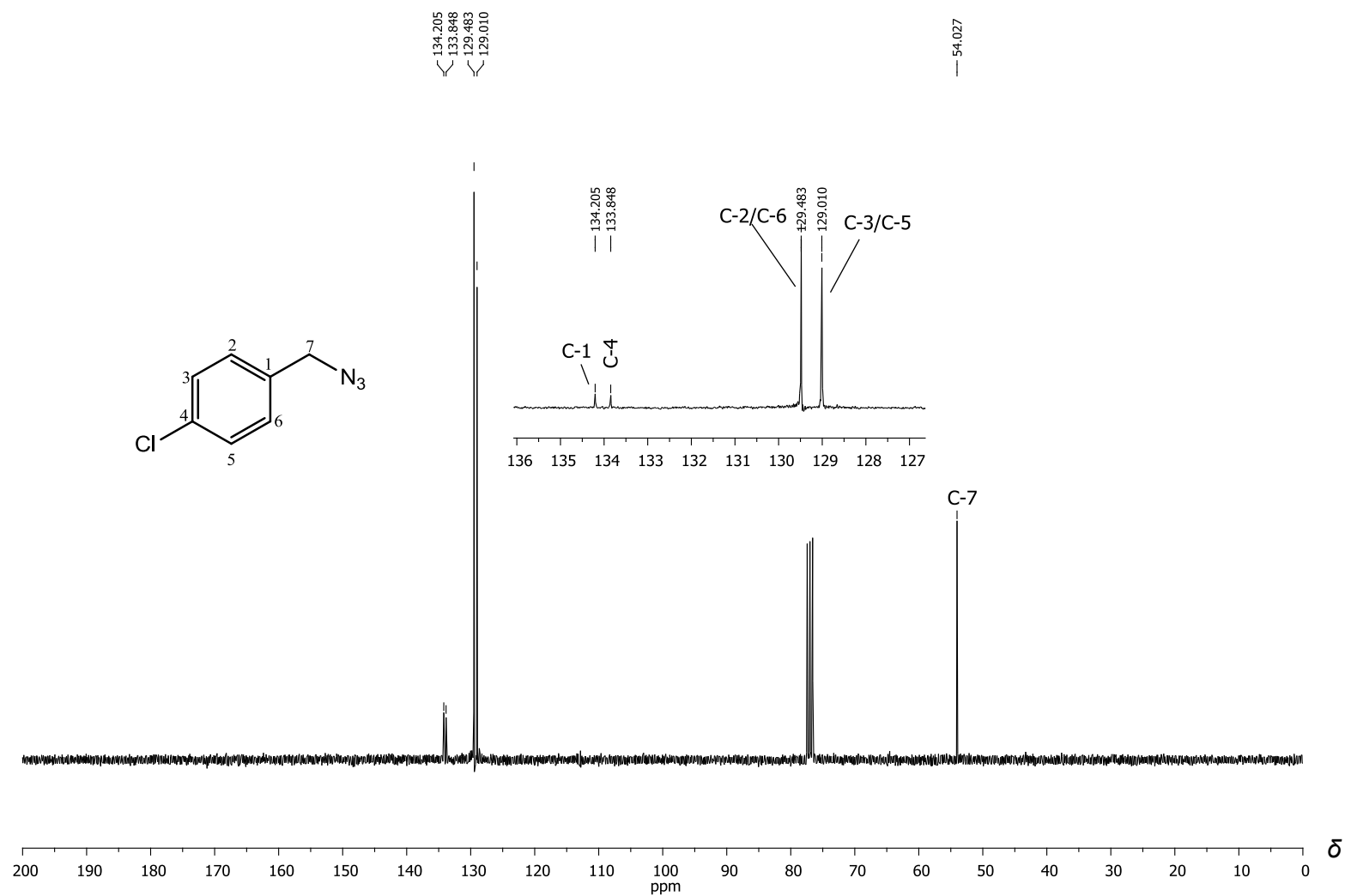


Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

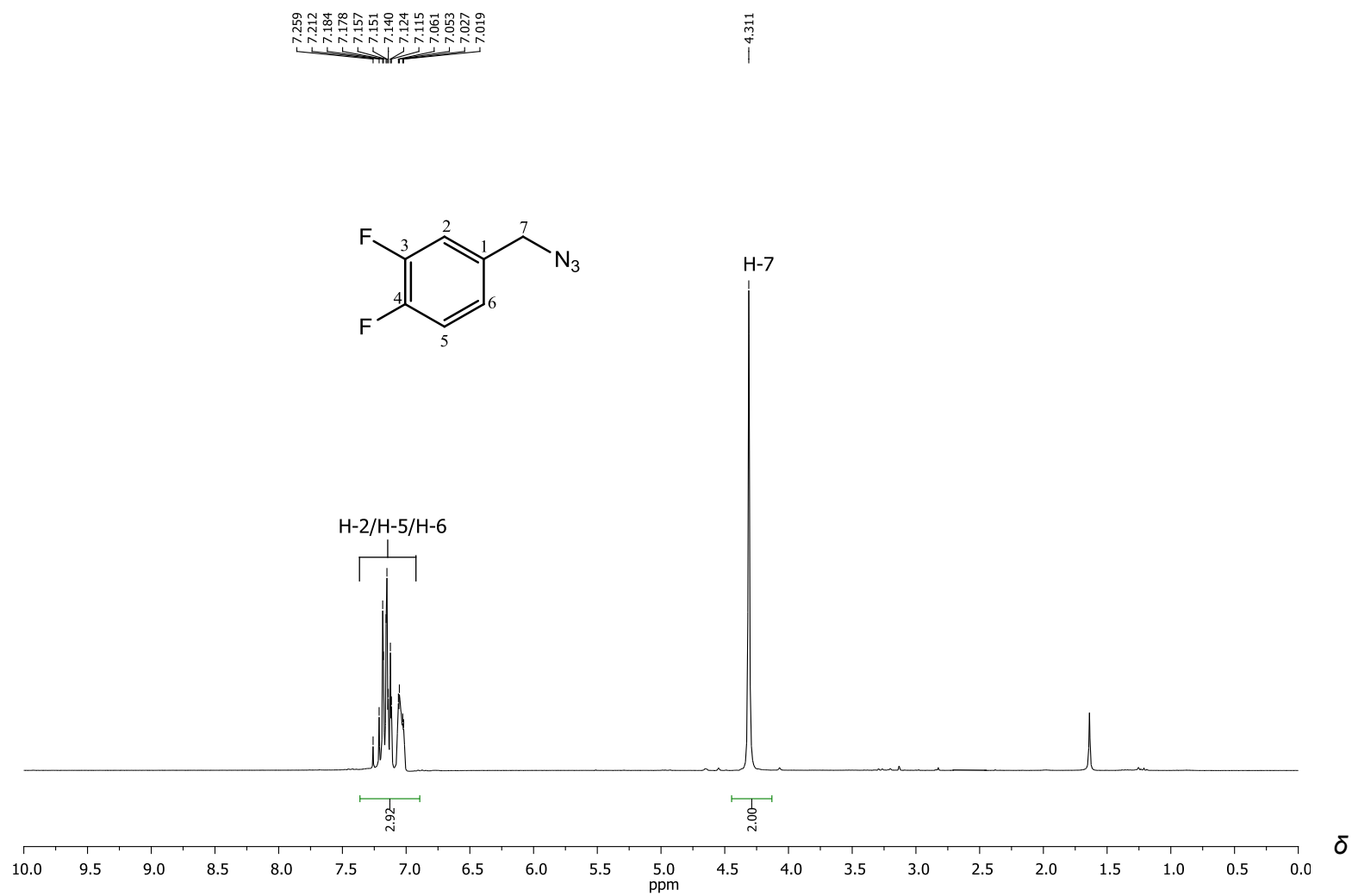


Figura 36 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6g**.

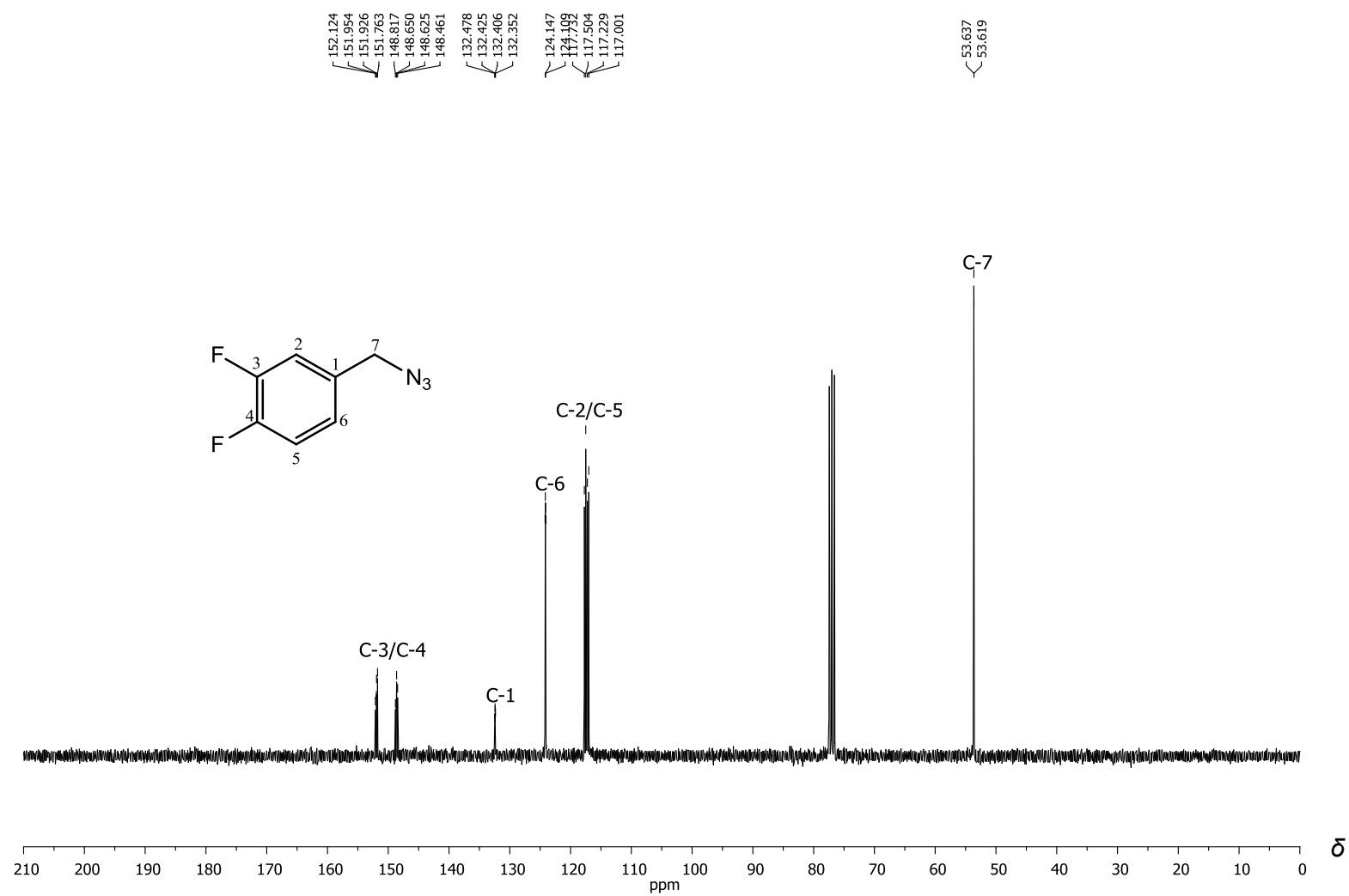


Figura 37 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6g**.

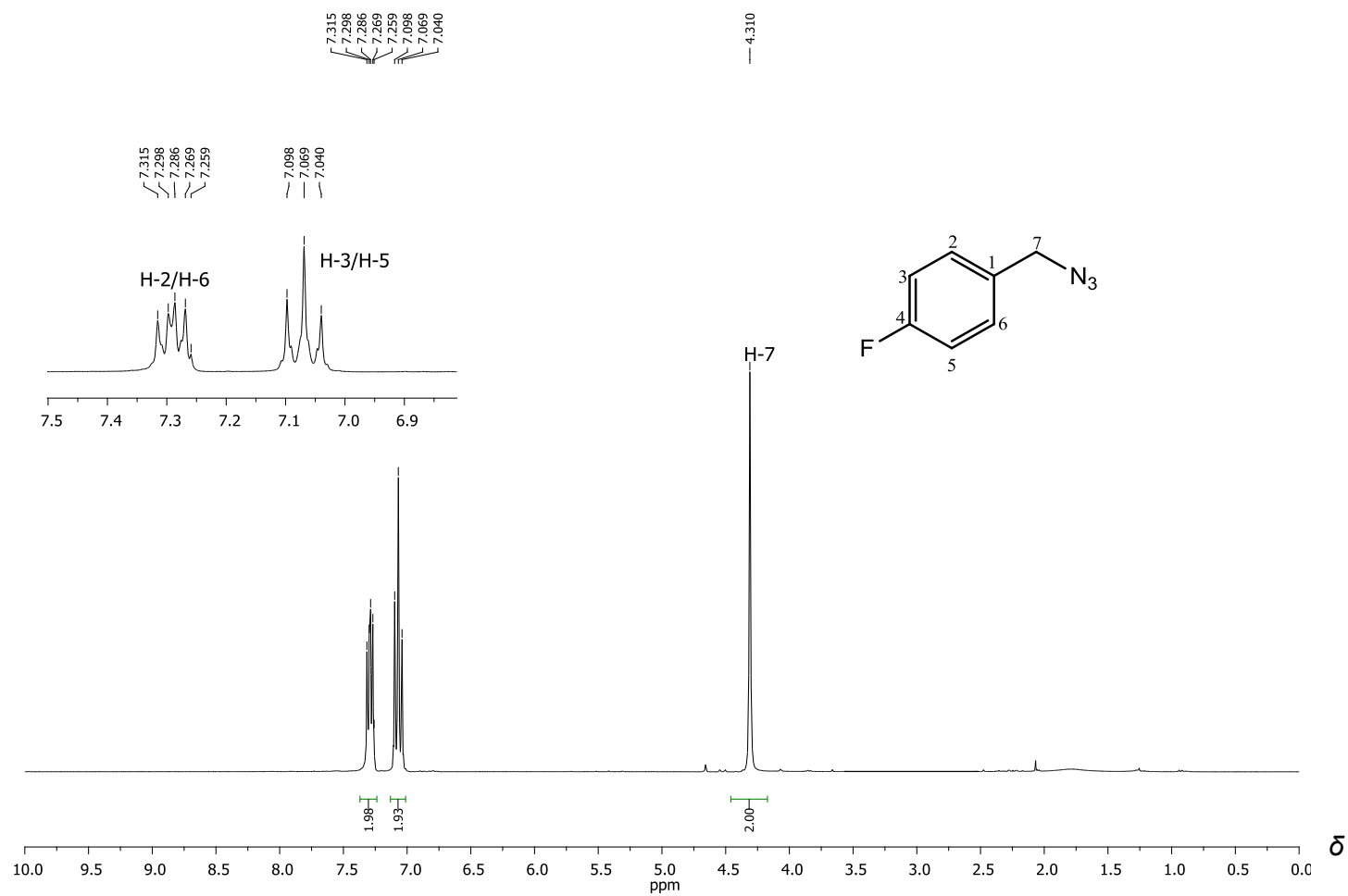


Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6h**.

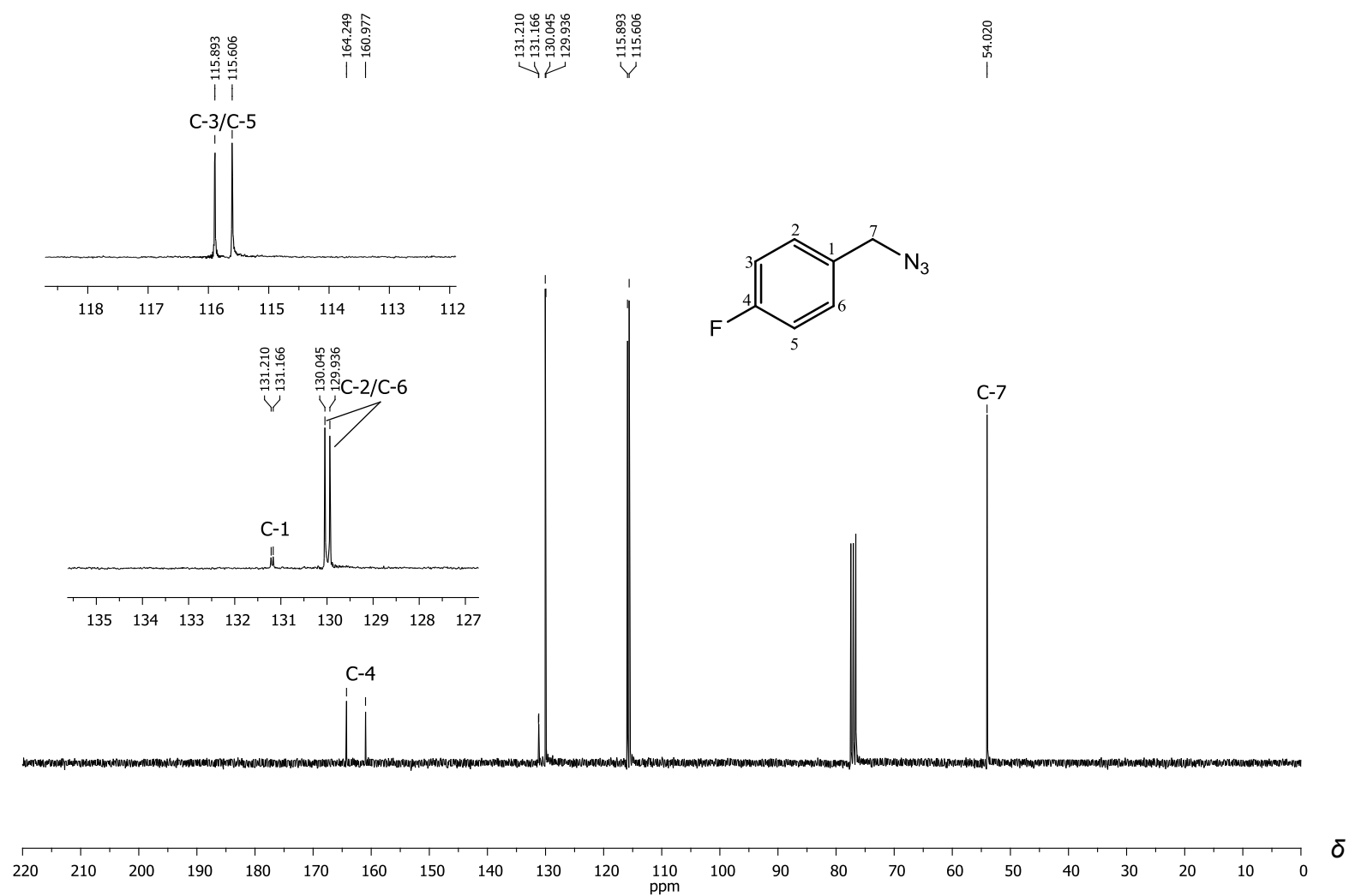


Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6h**.

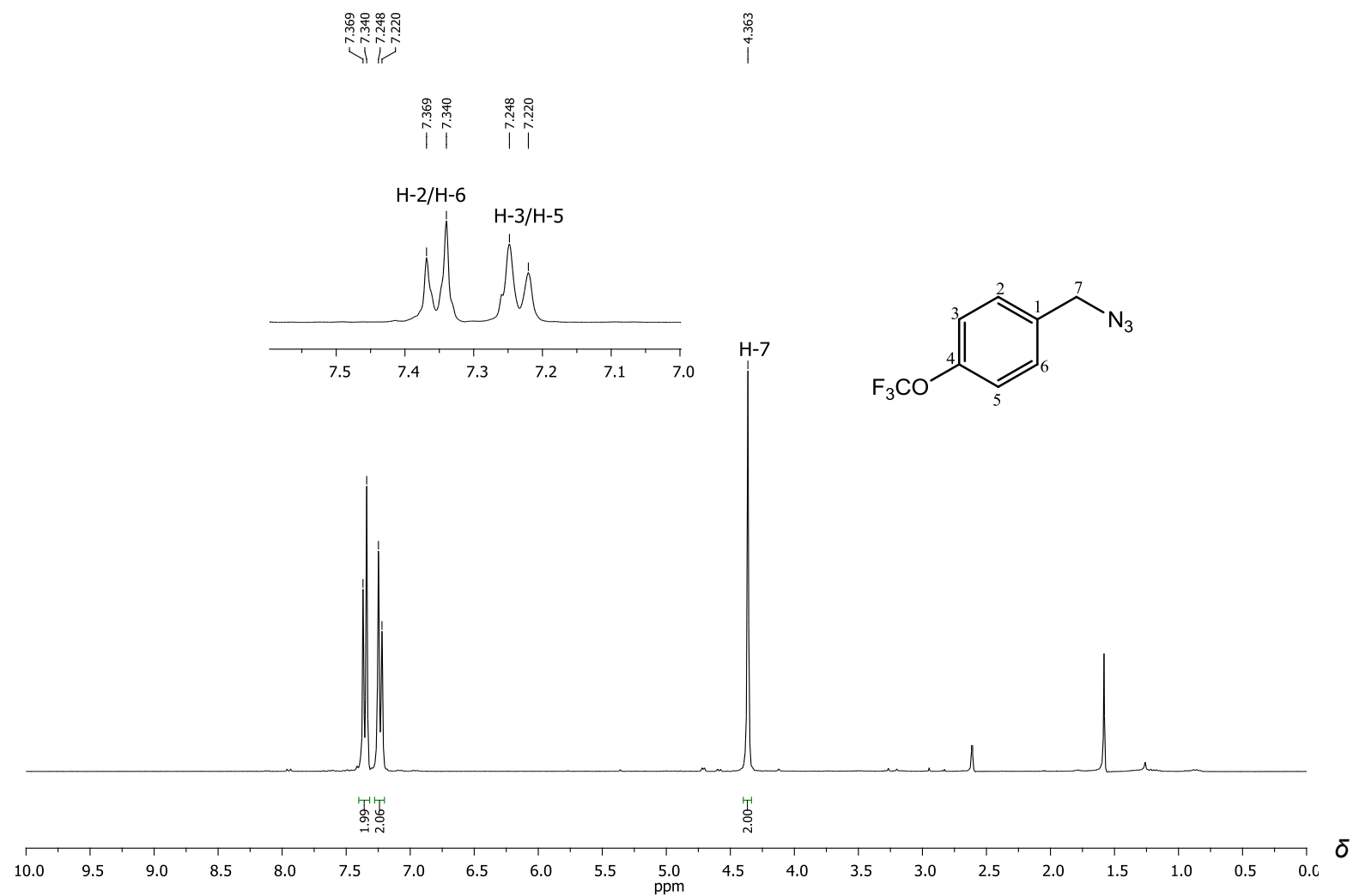


Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6i**.

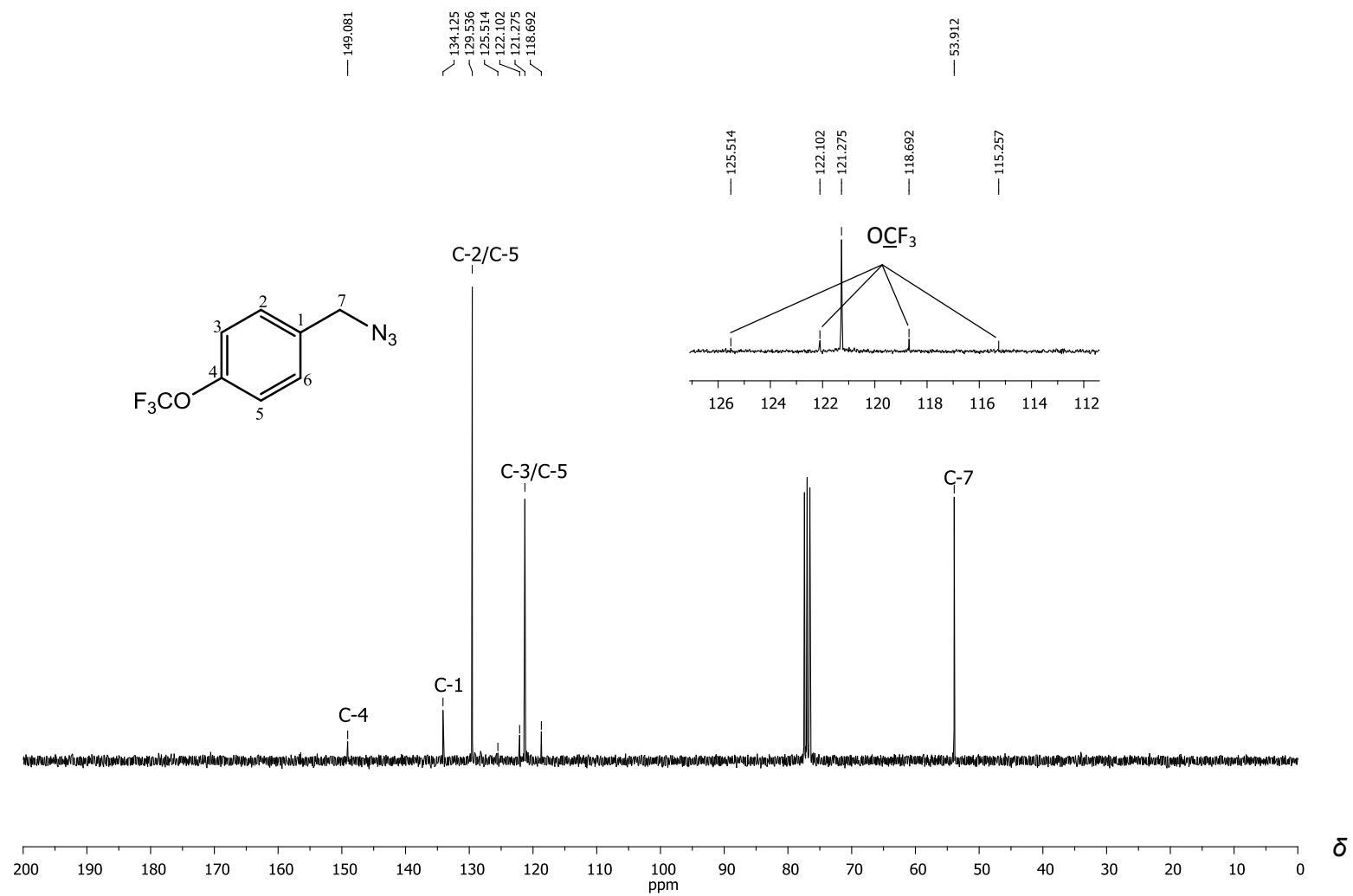


Figura 41 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **6i**.

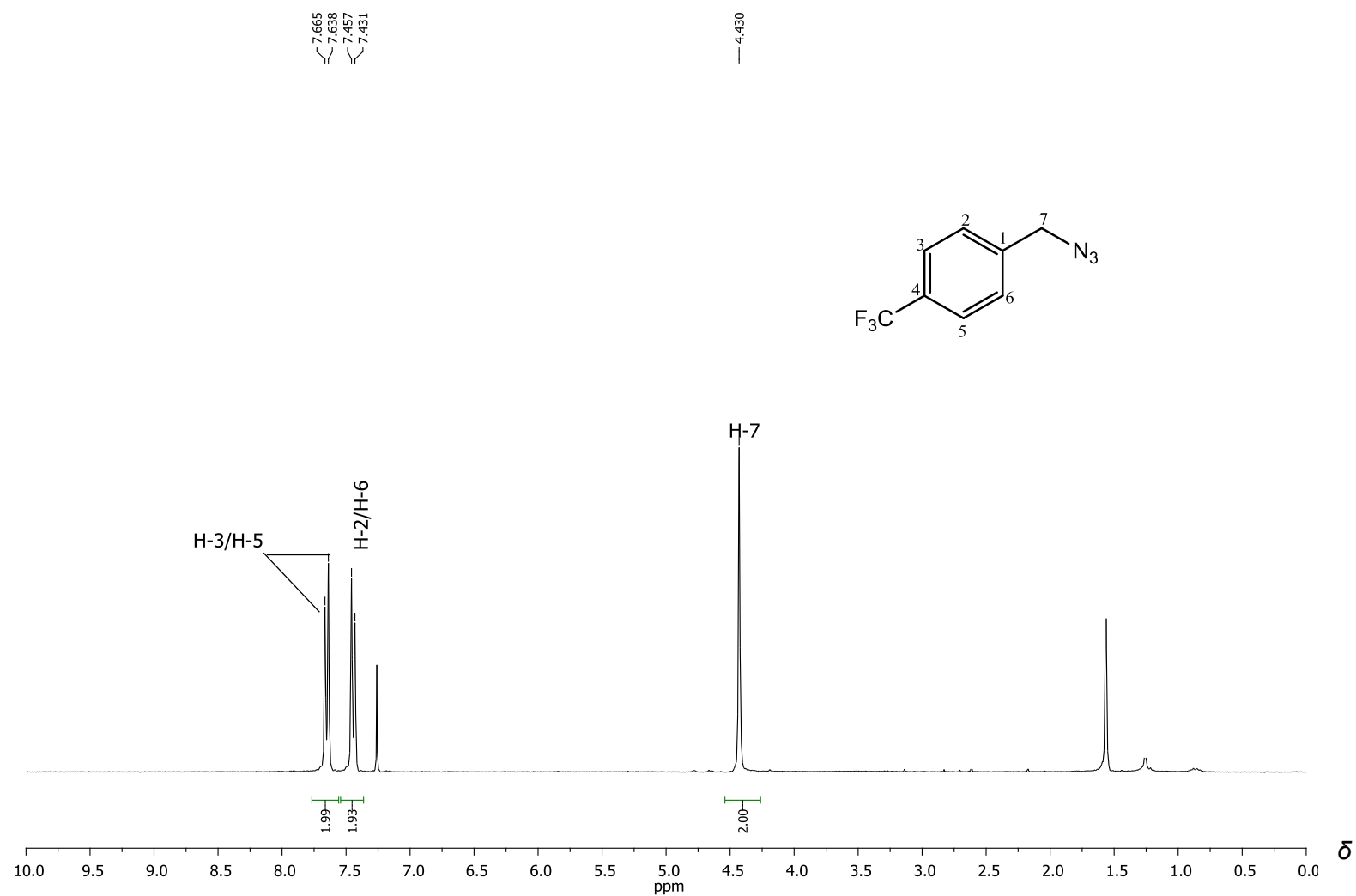


Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6j**.

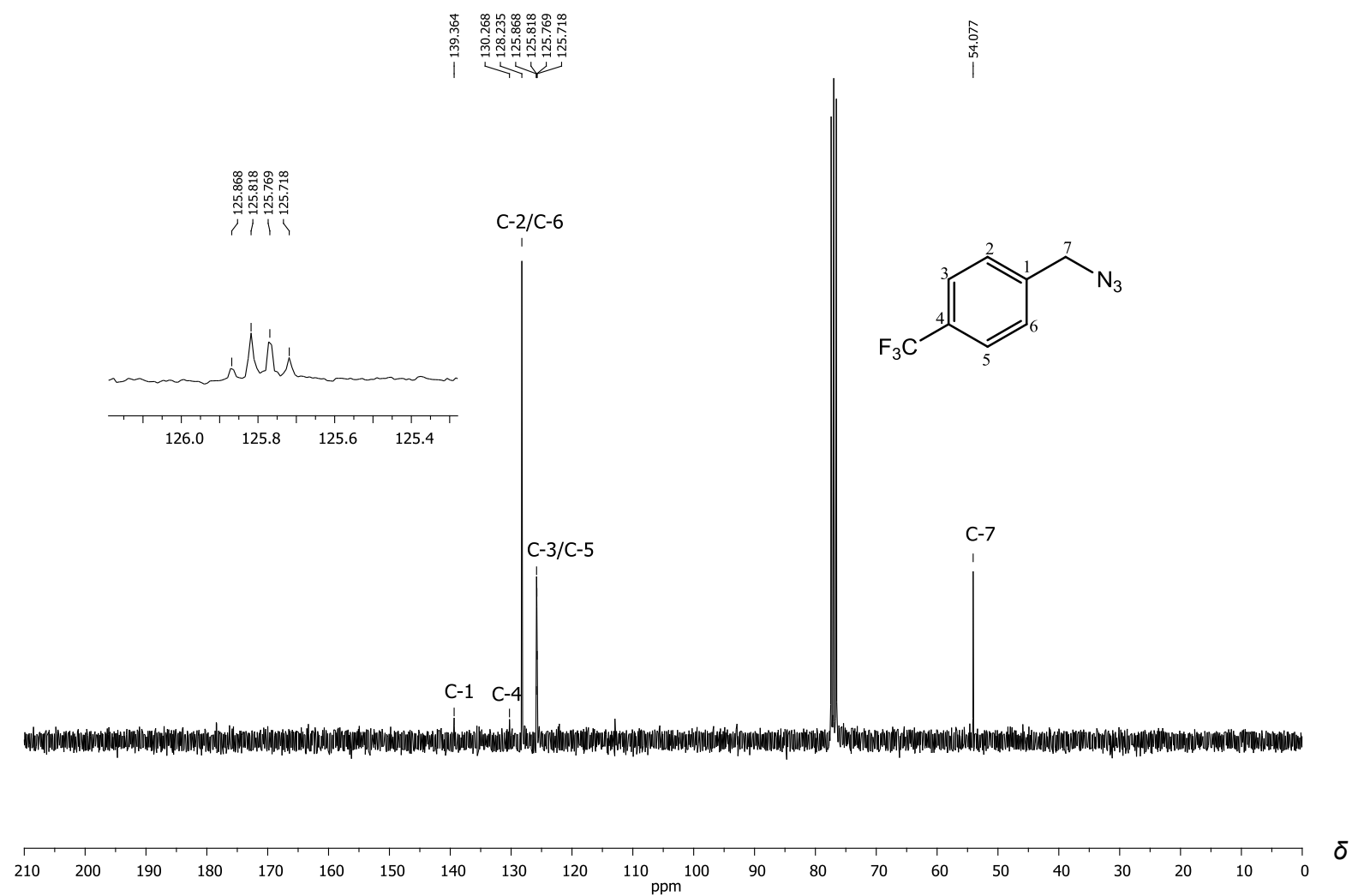


Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6j**.

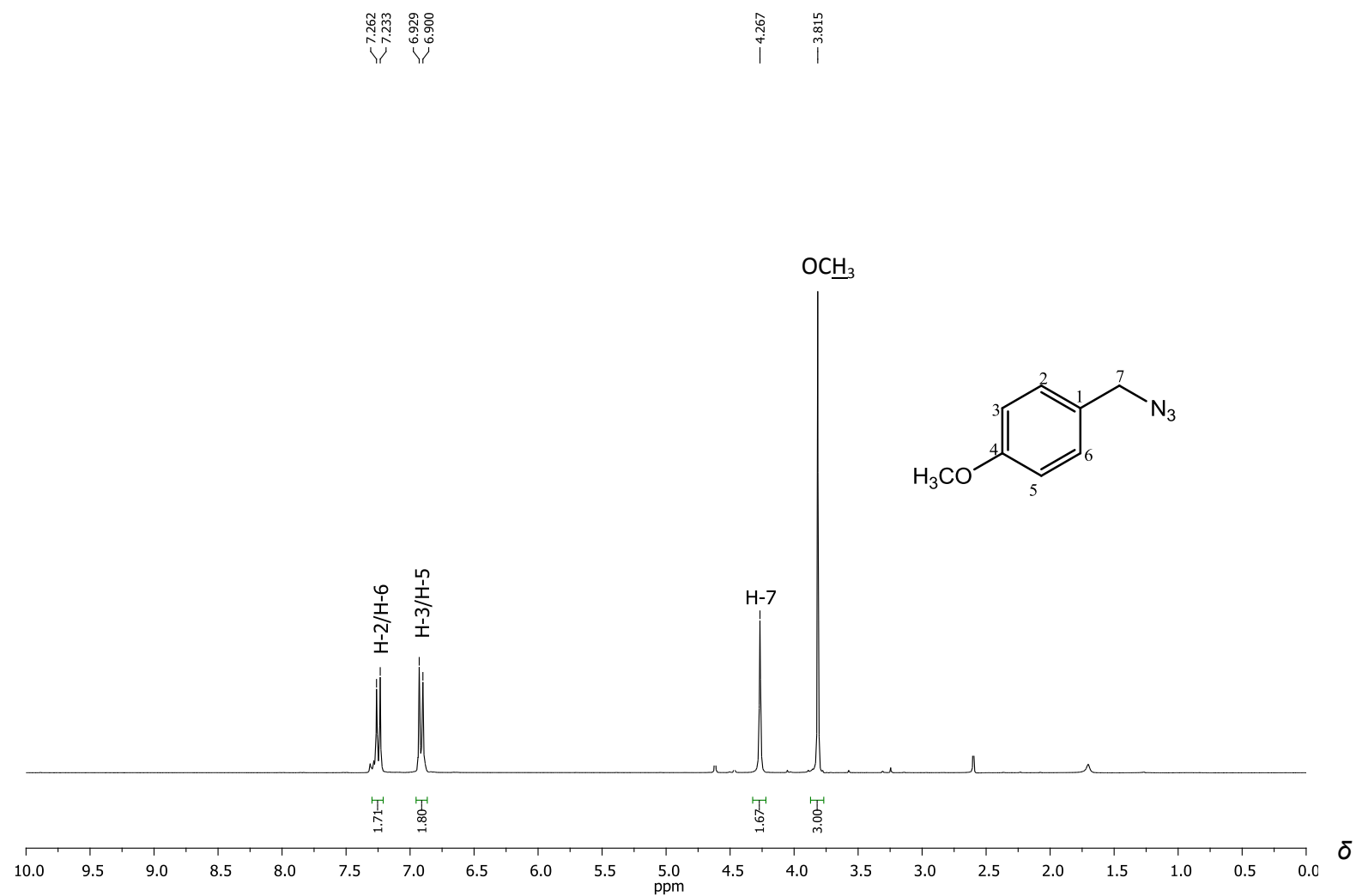


Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6k**.

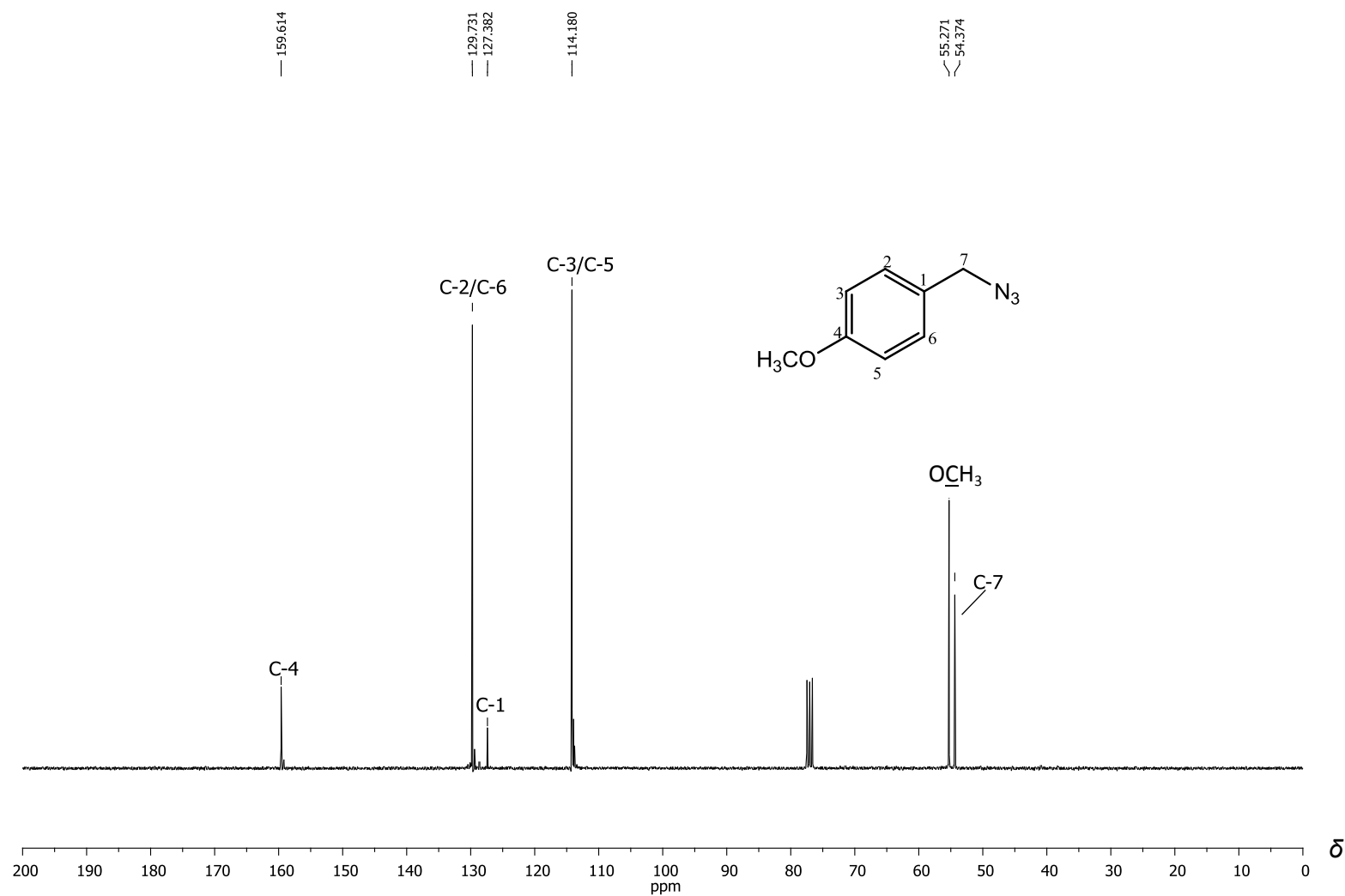


Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6k**.

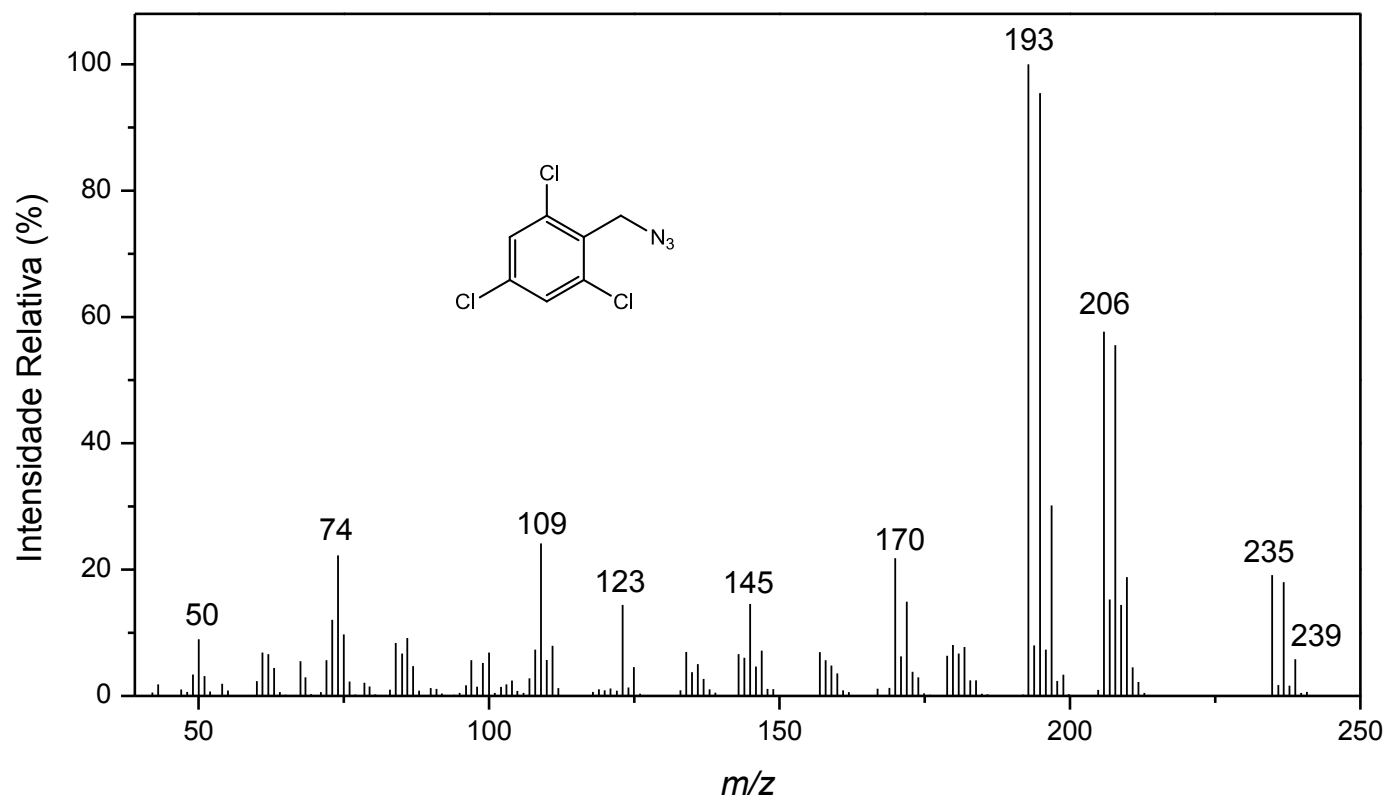


Figura 46 - Espectro de massas do composto **6l**.

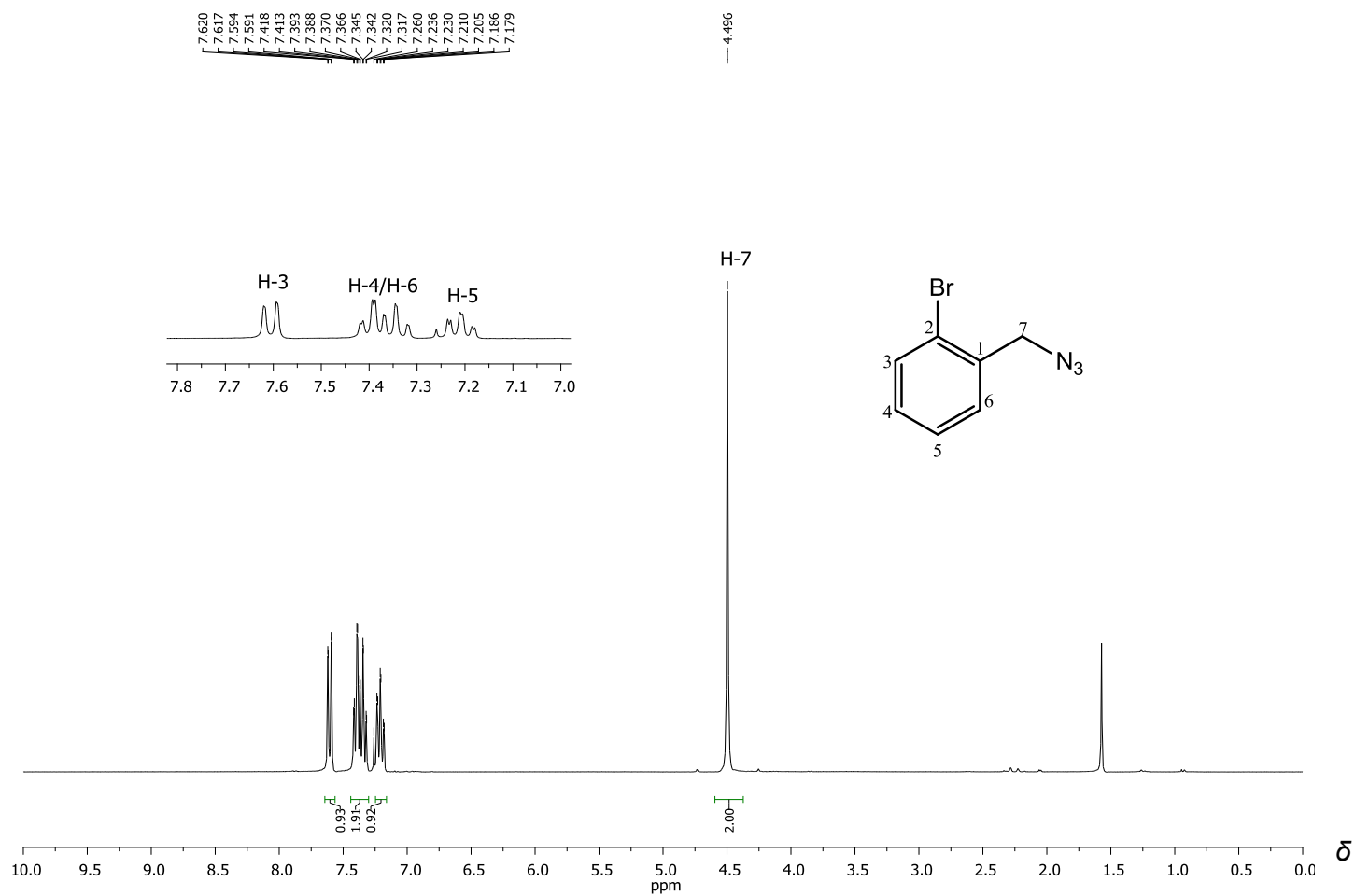


Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8m**.

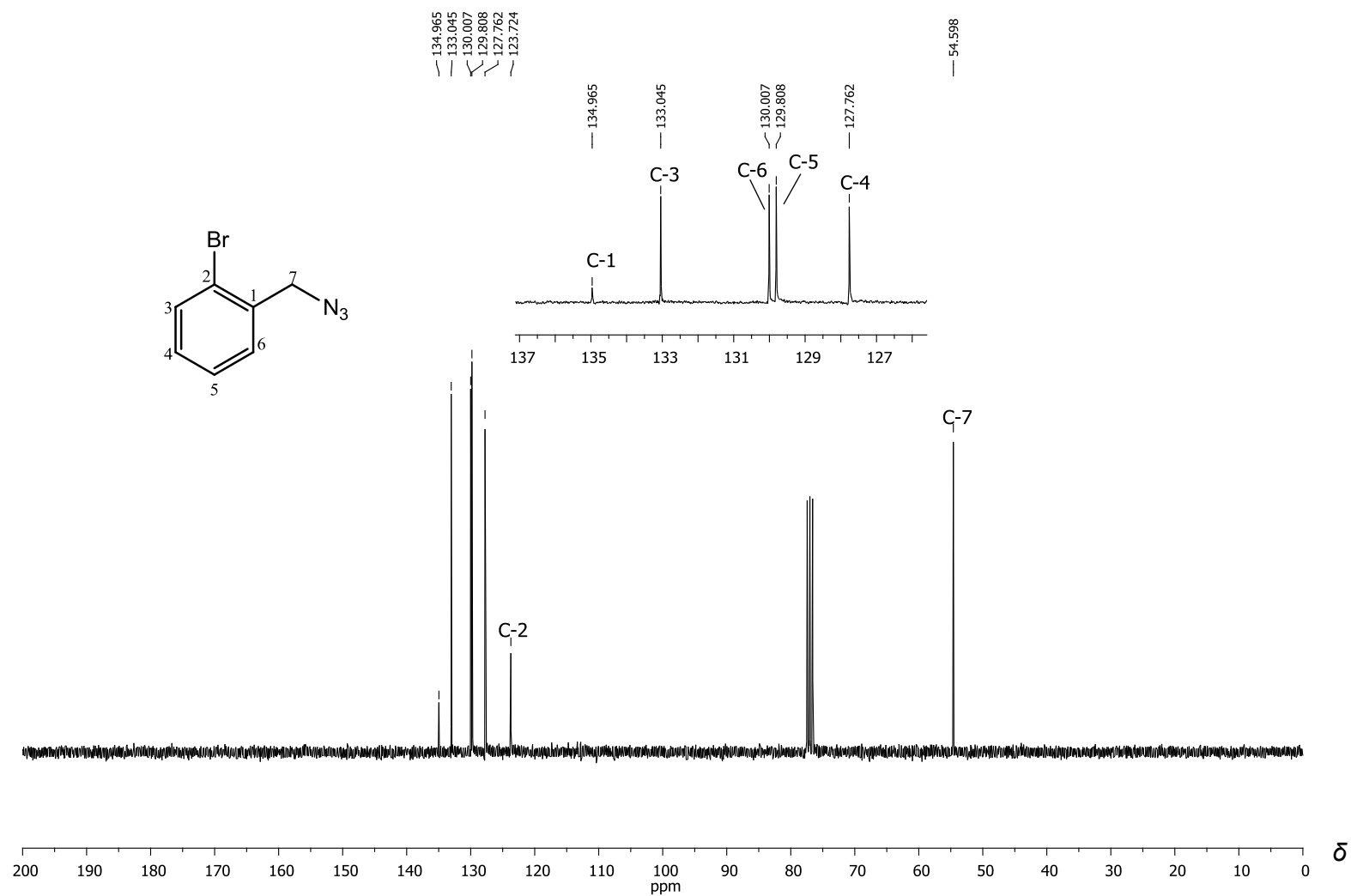


Figura 48 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8m**.

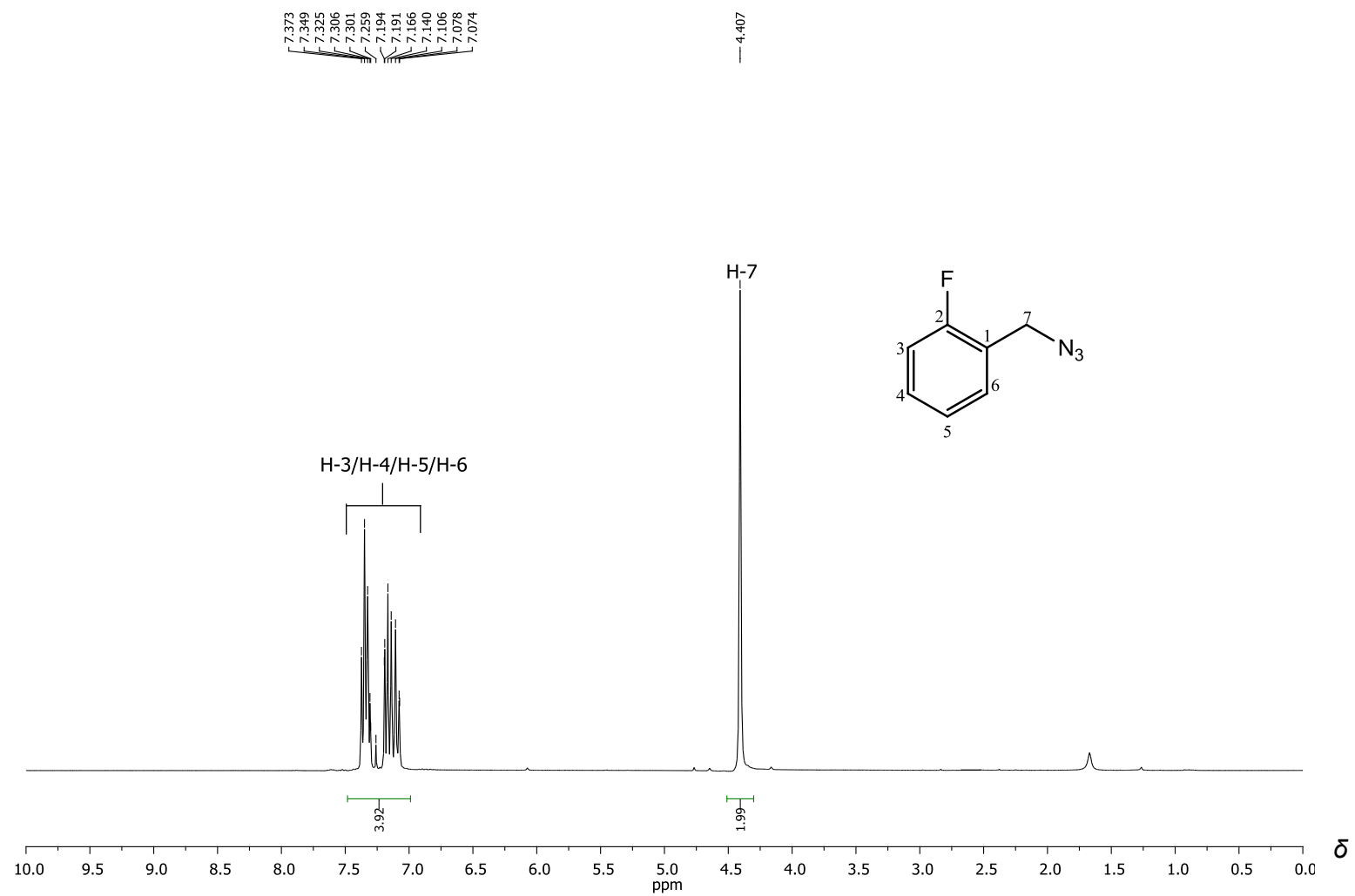


Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8n**.

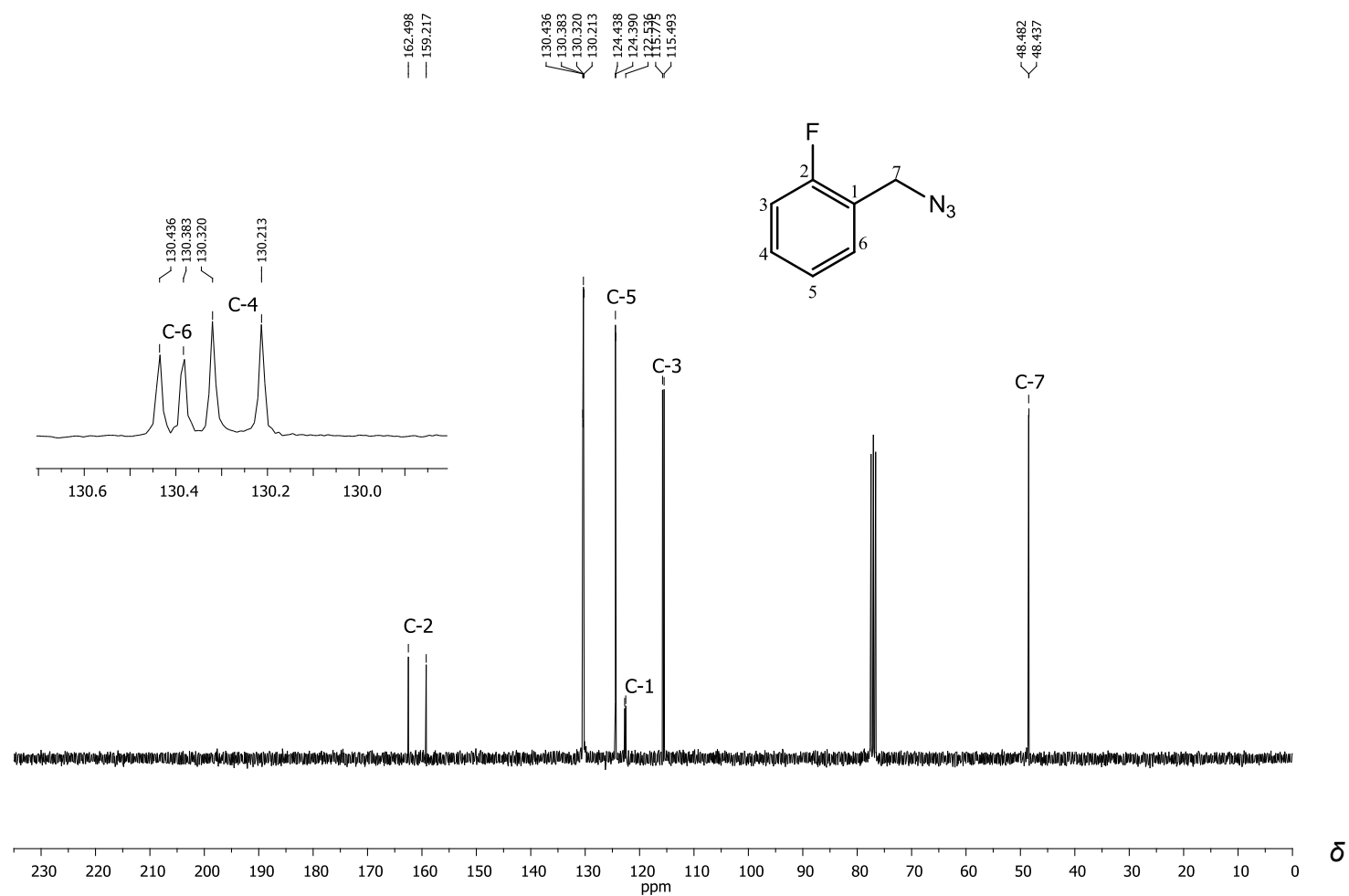


Figura 50 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **8n**.

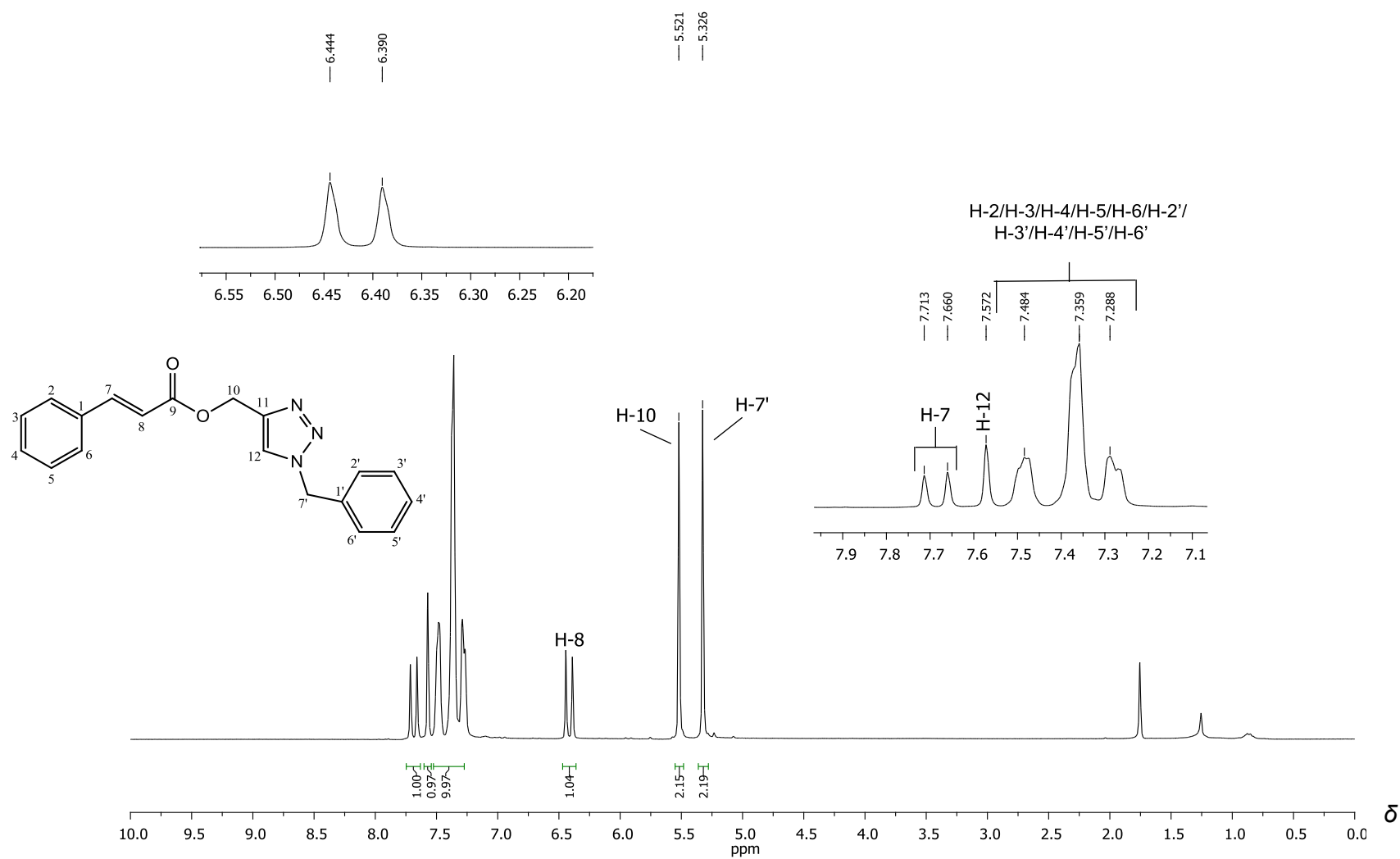


Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9a**.

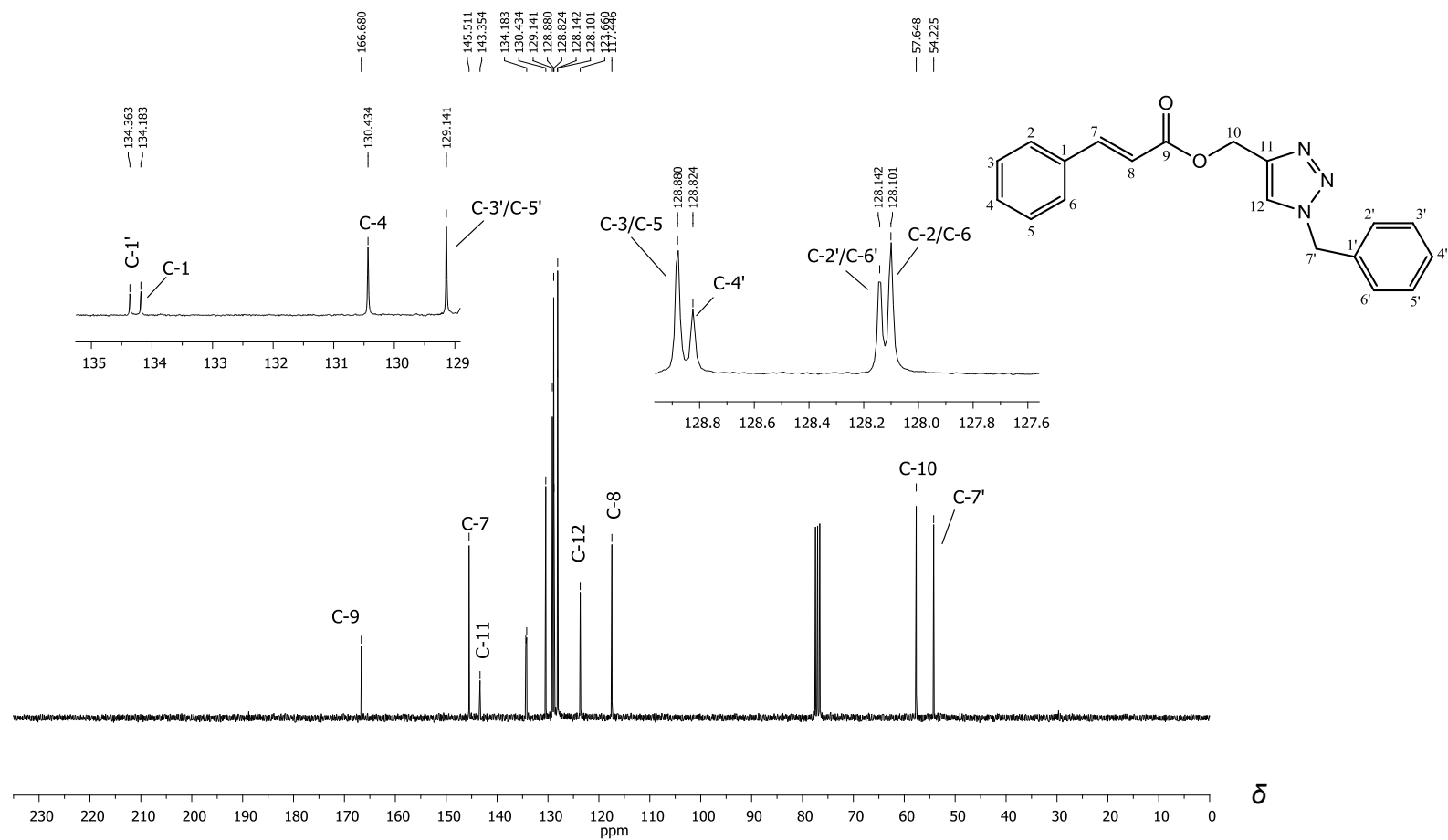


Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9a**.

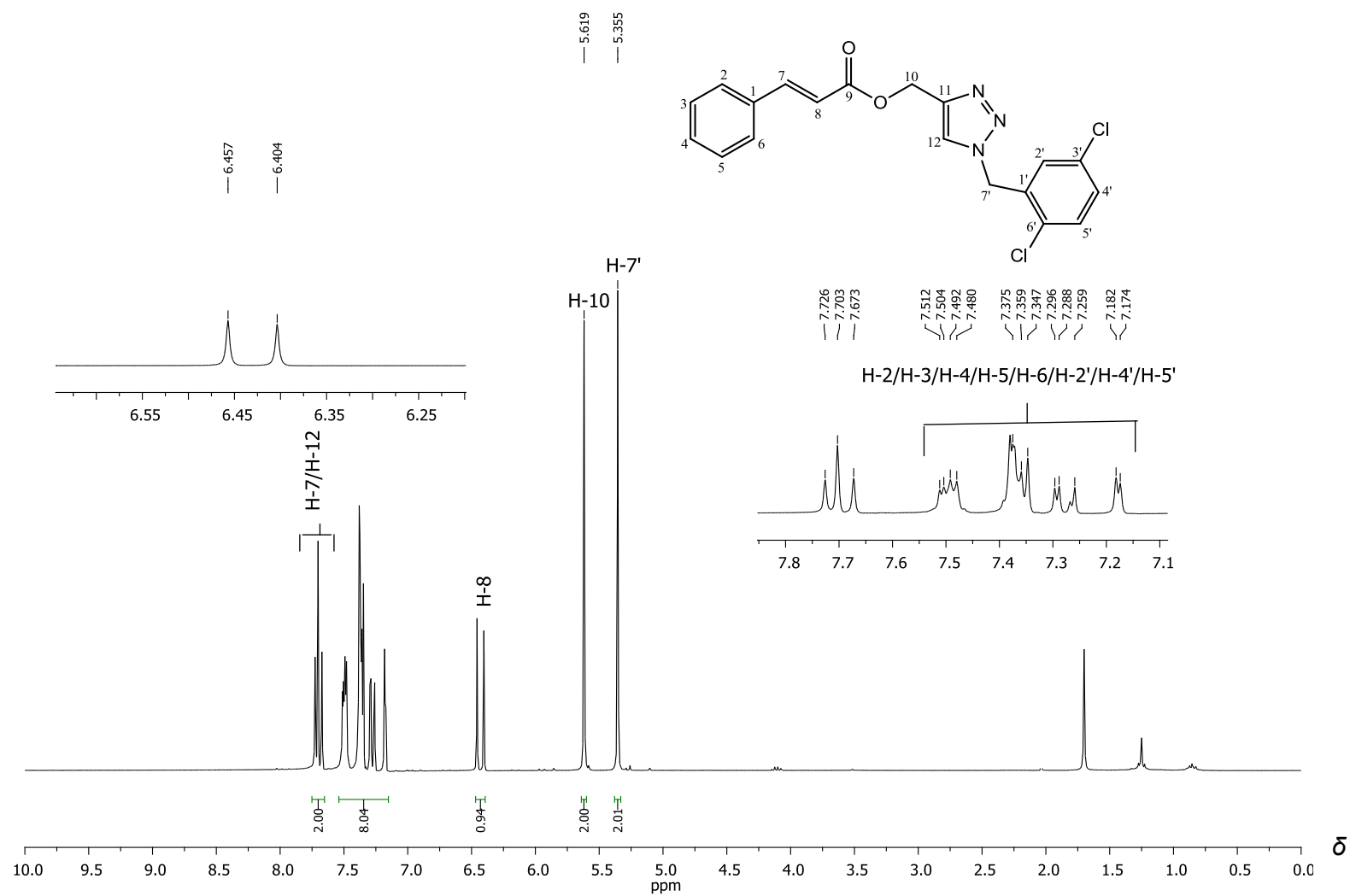


Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9b**.

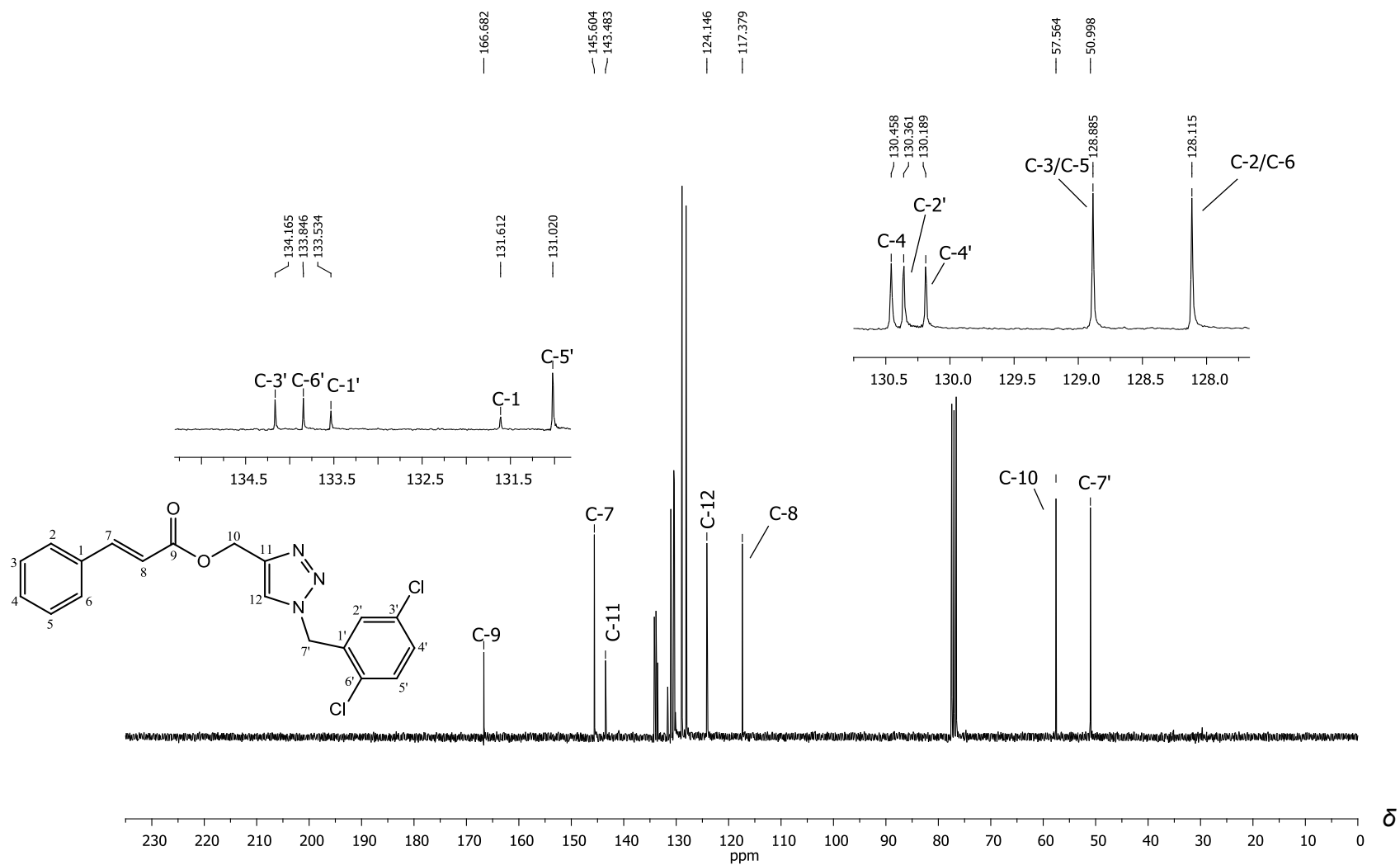


Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9b**.

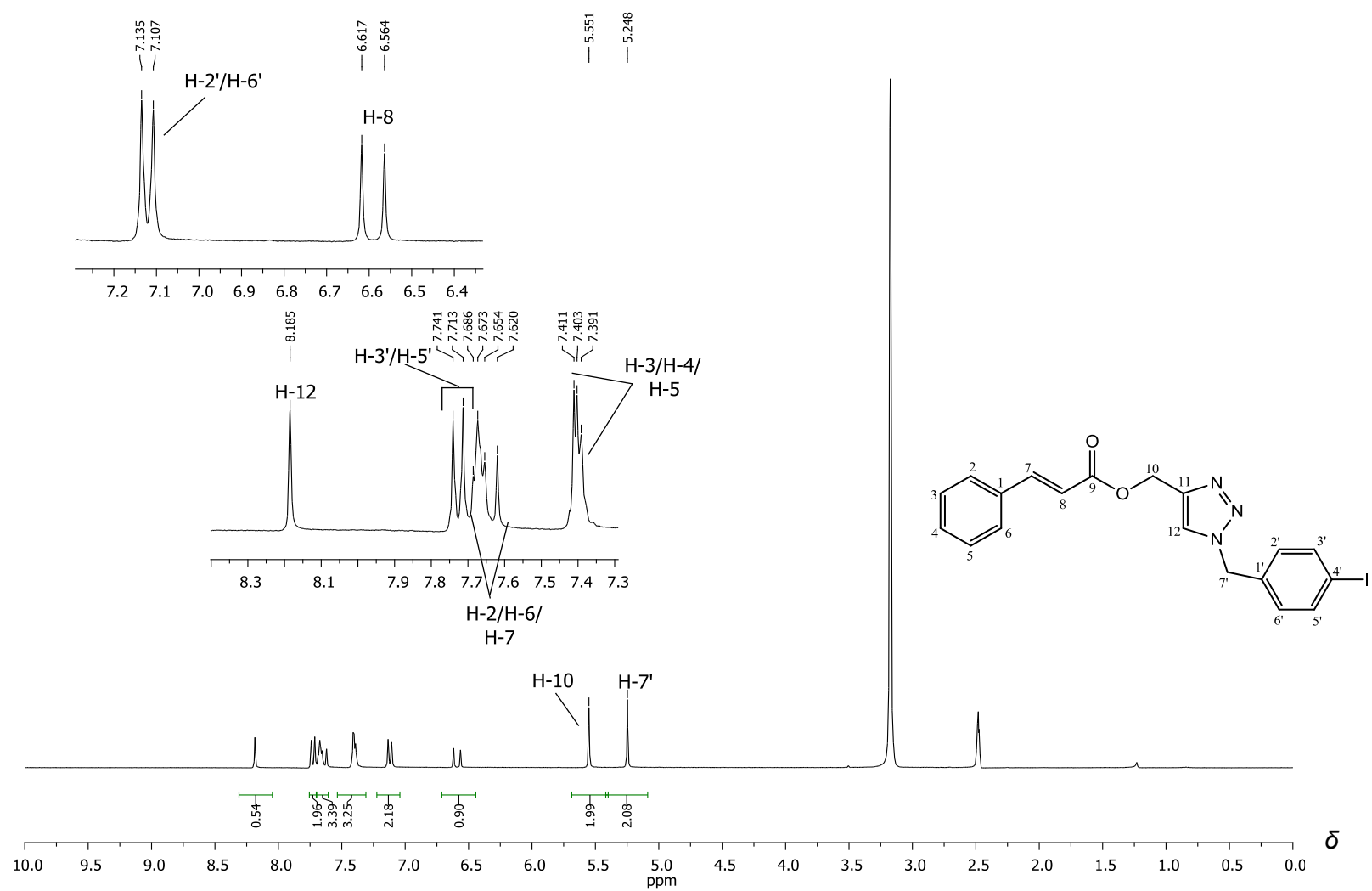


Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **9c**.

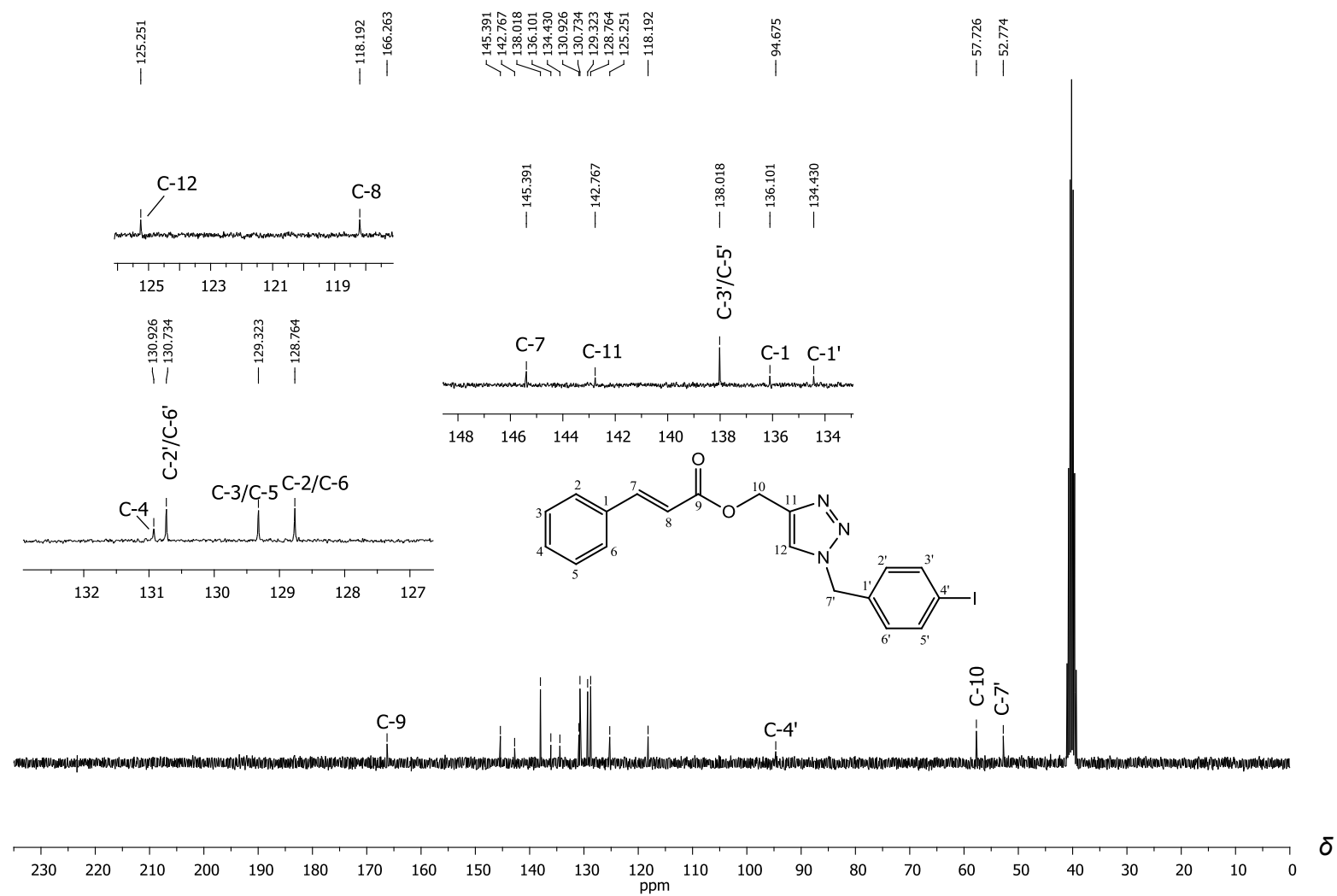


Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **9c**.

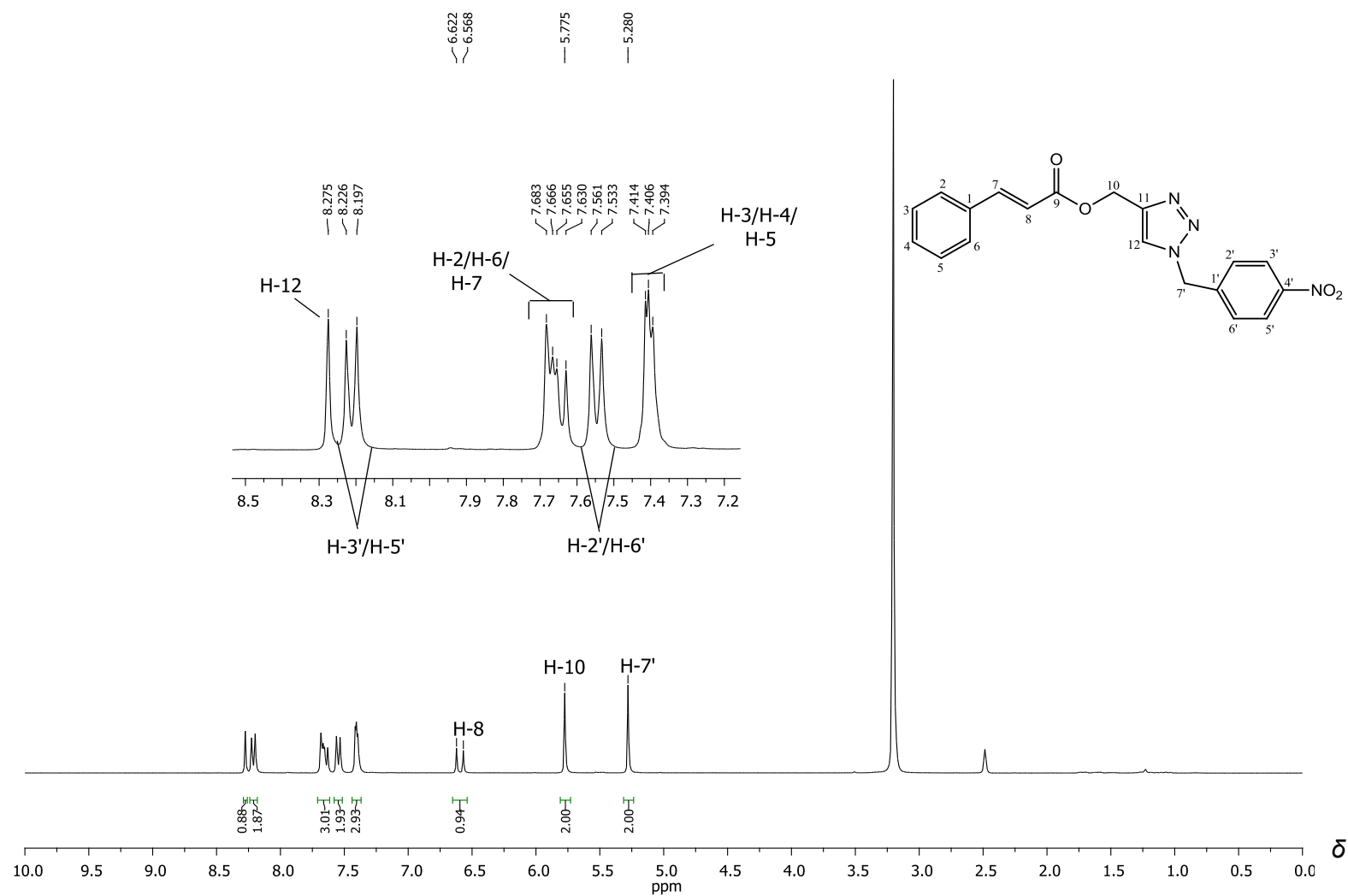


Figura 57 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **9d**.

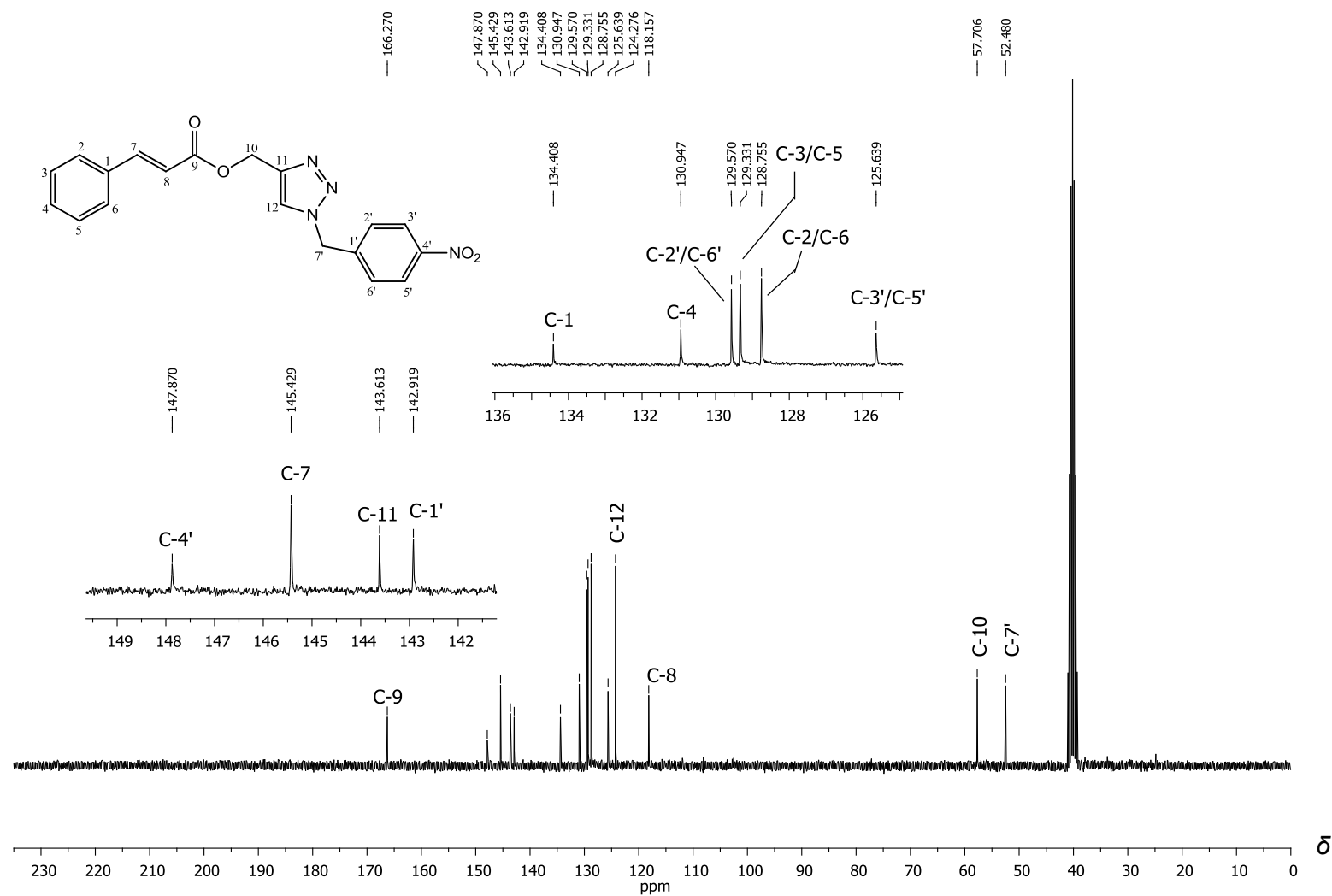


Figura 58 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **9d**.

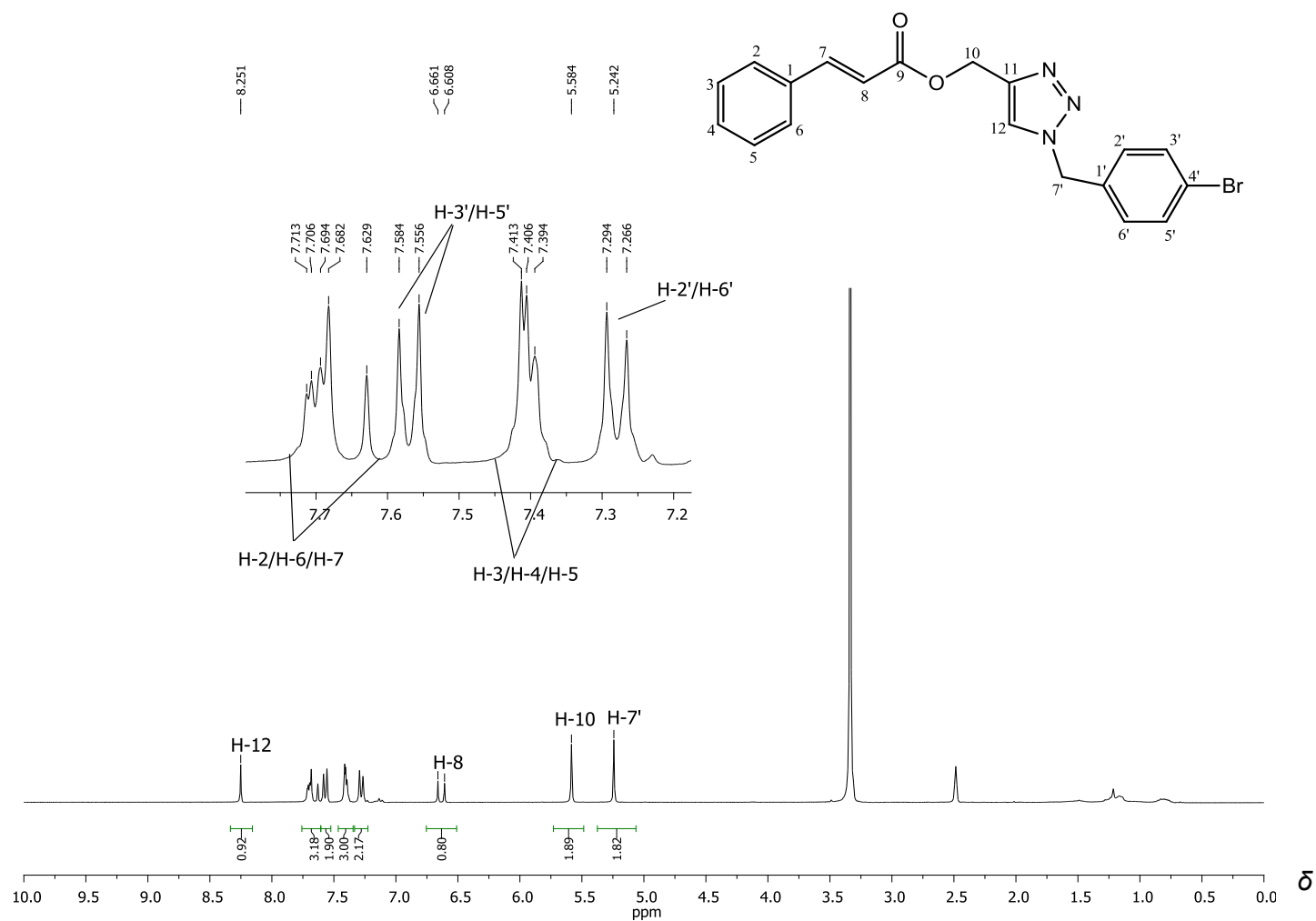


Figura 59 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **9e**.

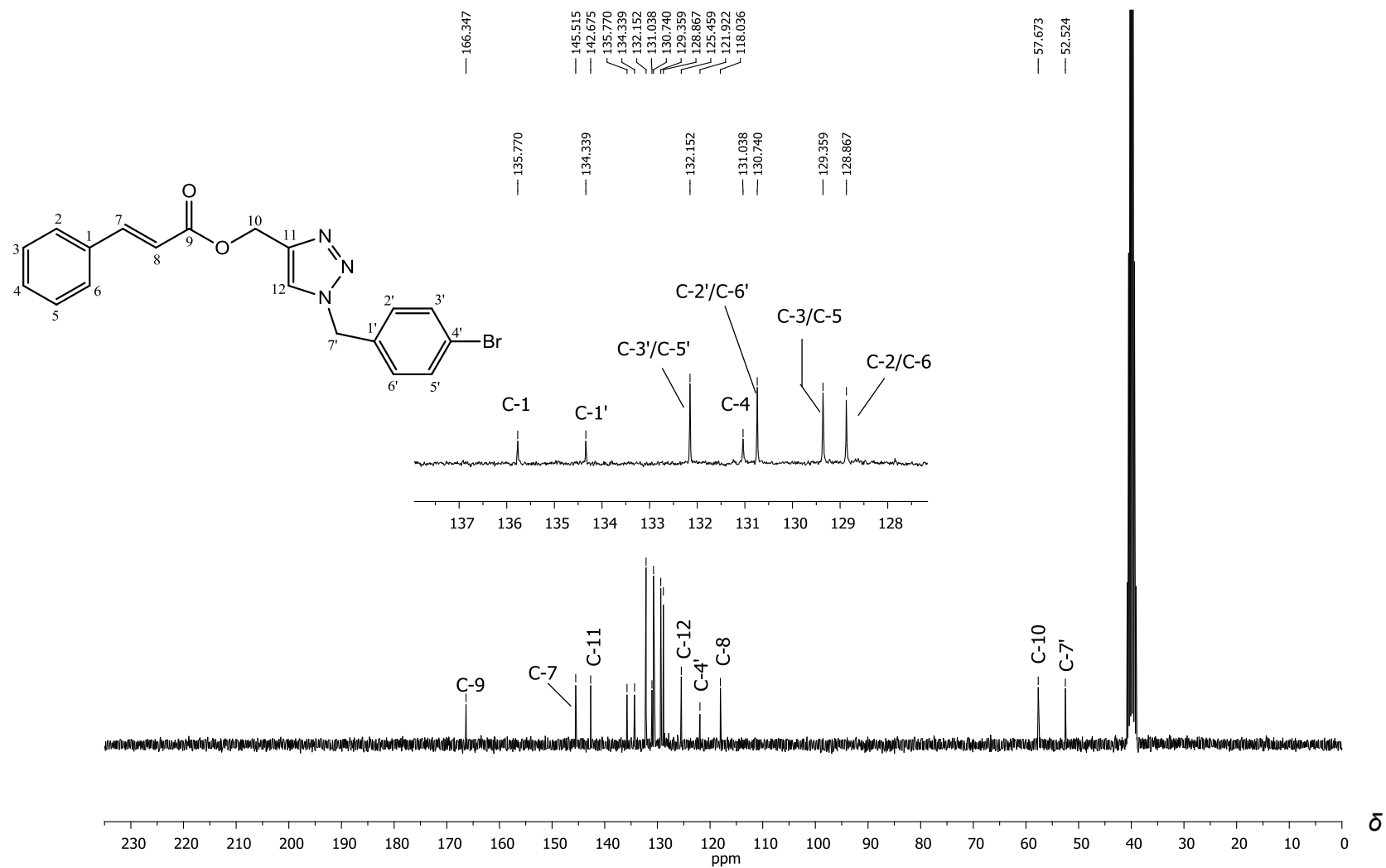


Figura 60 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **9e**.

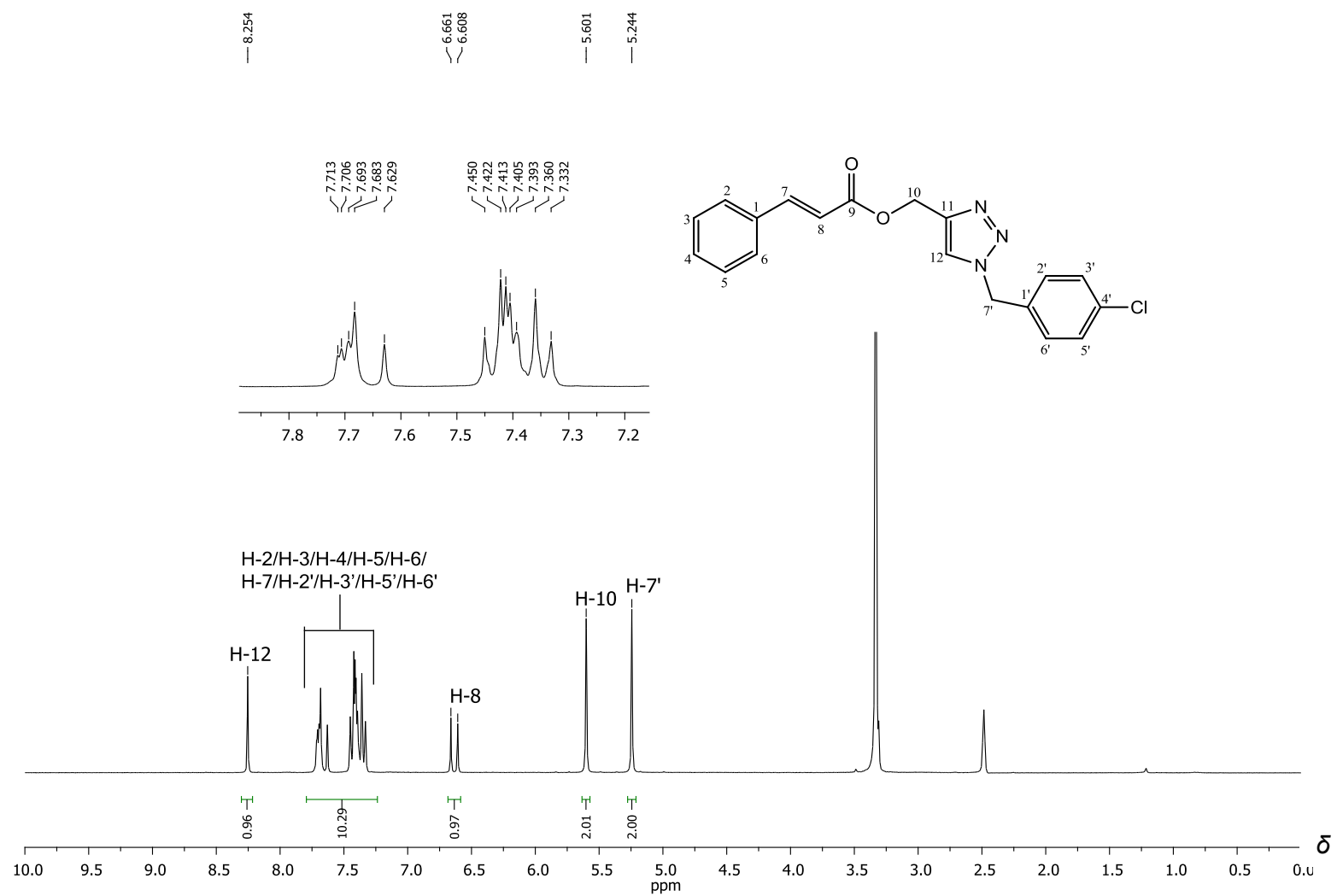


Figura 61 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **9f**.

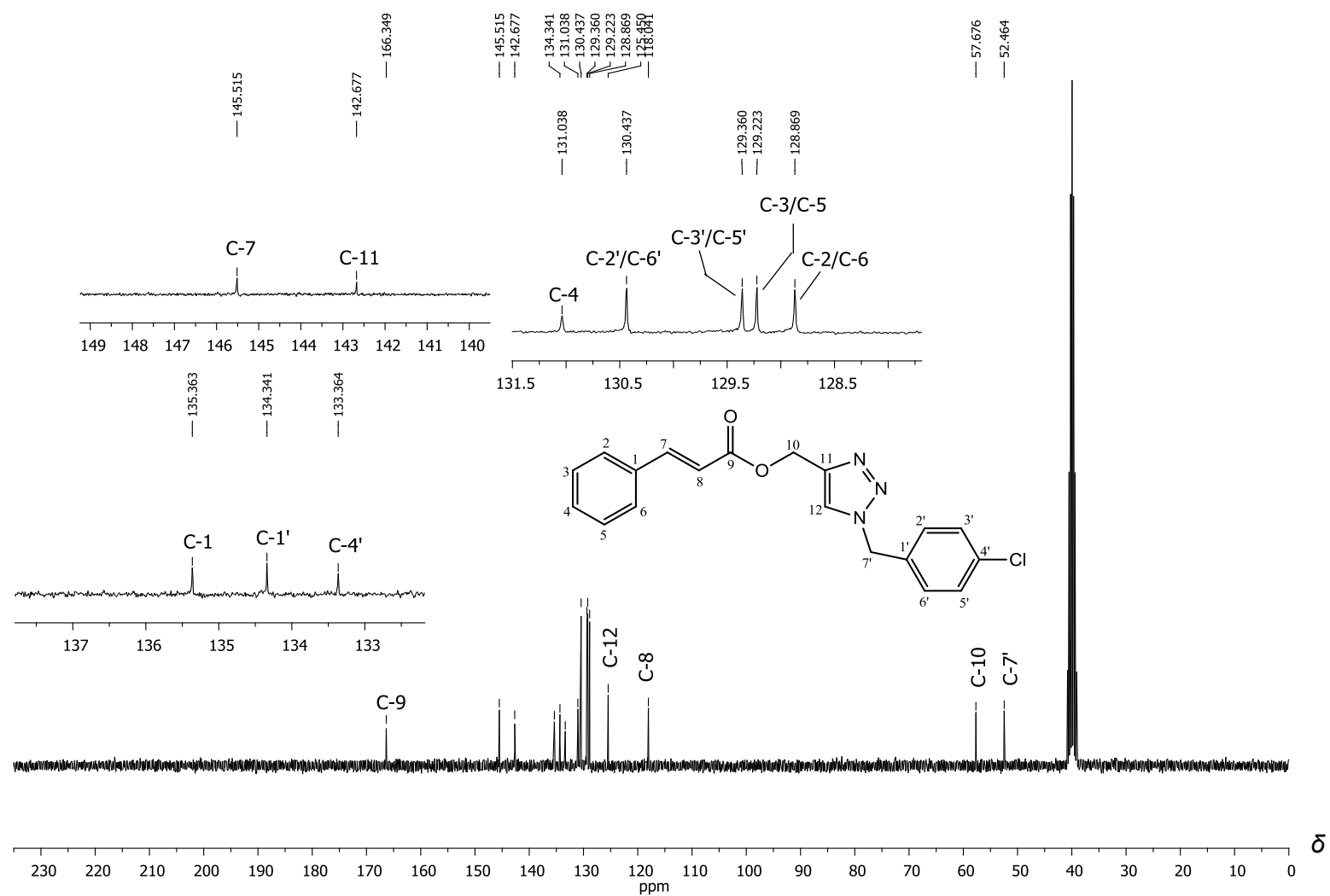


Figura 62 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **9f**.

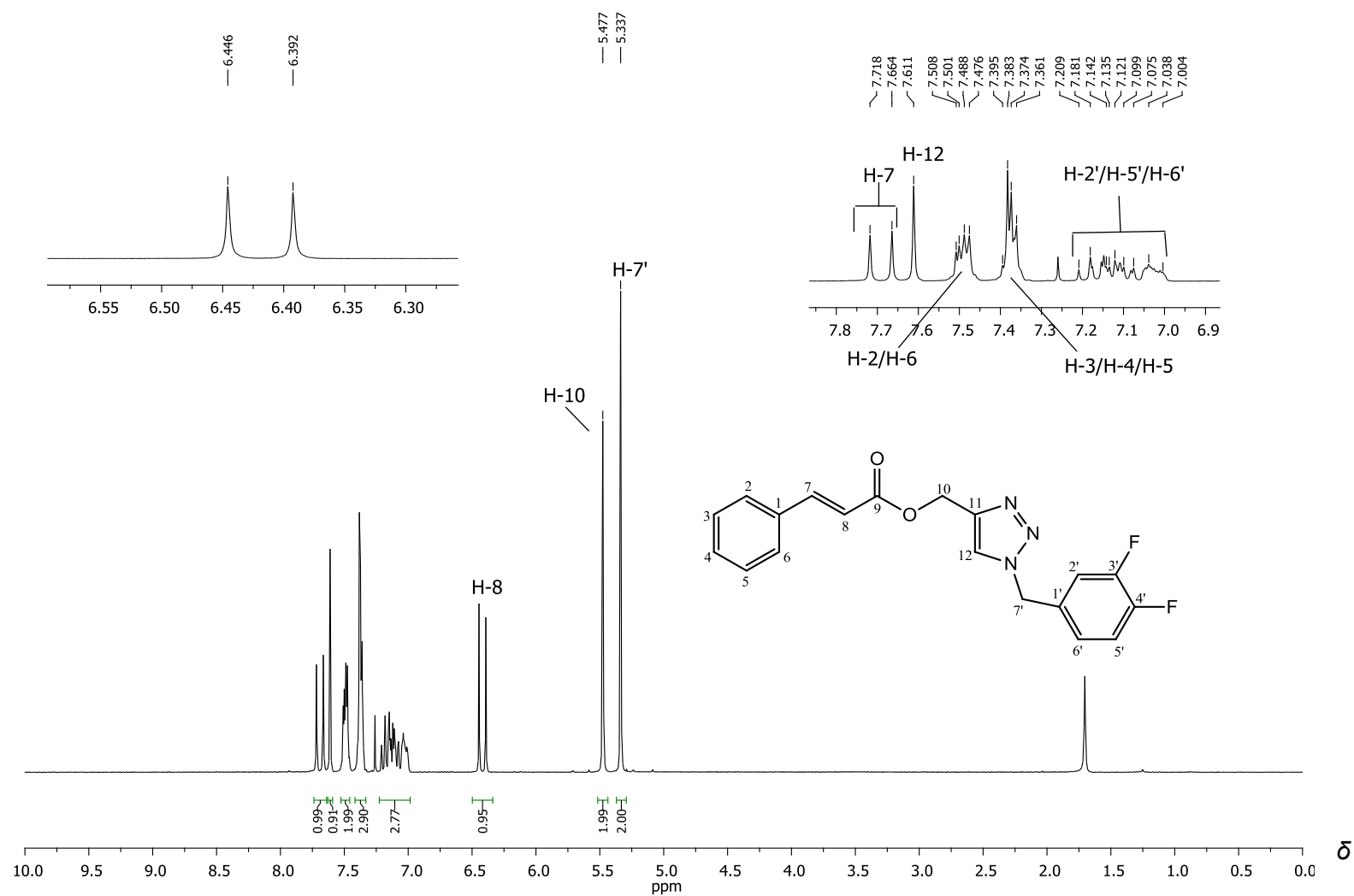


Figura 63 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9g**.

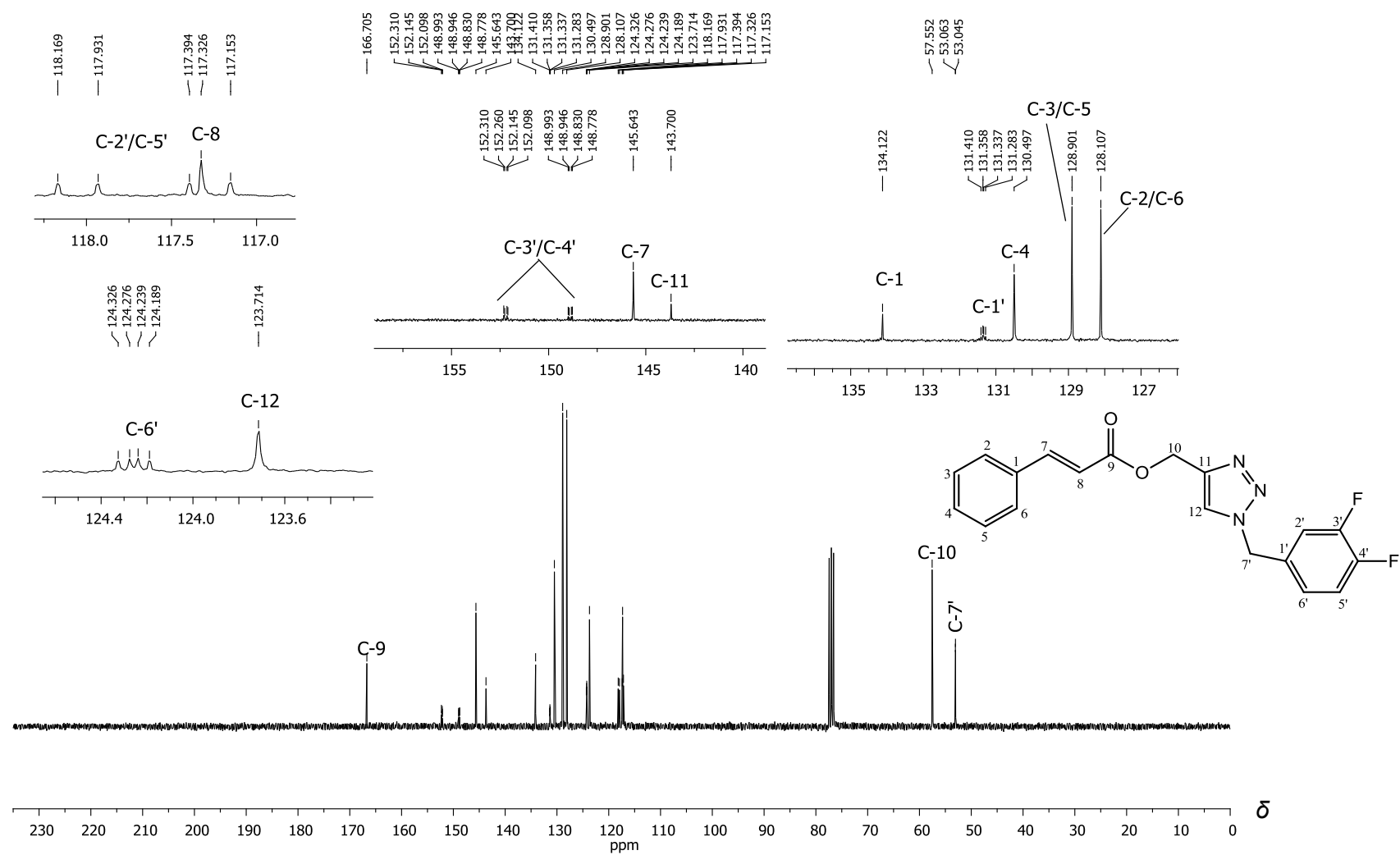


Figura 64 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9g**.

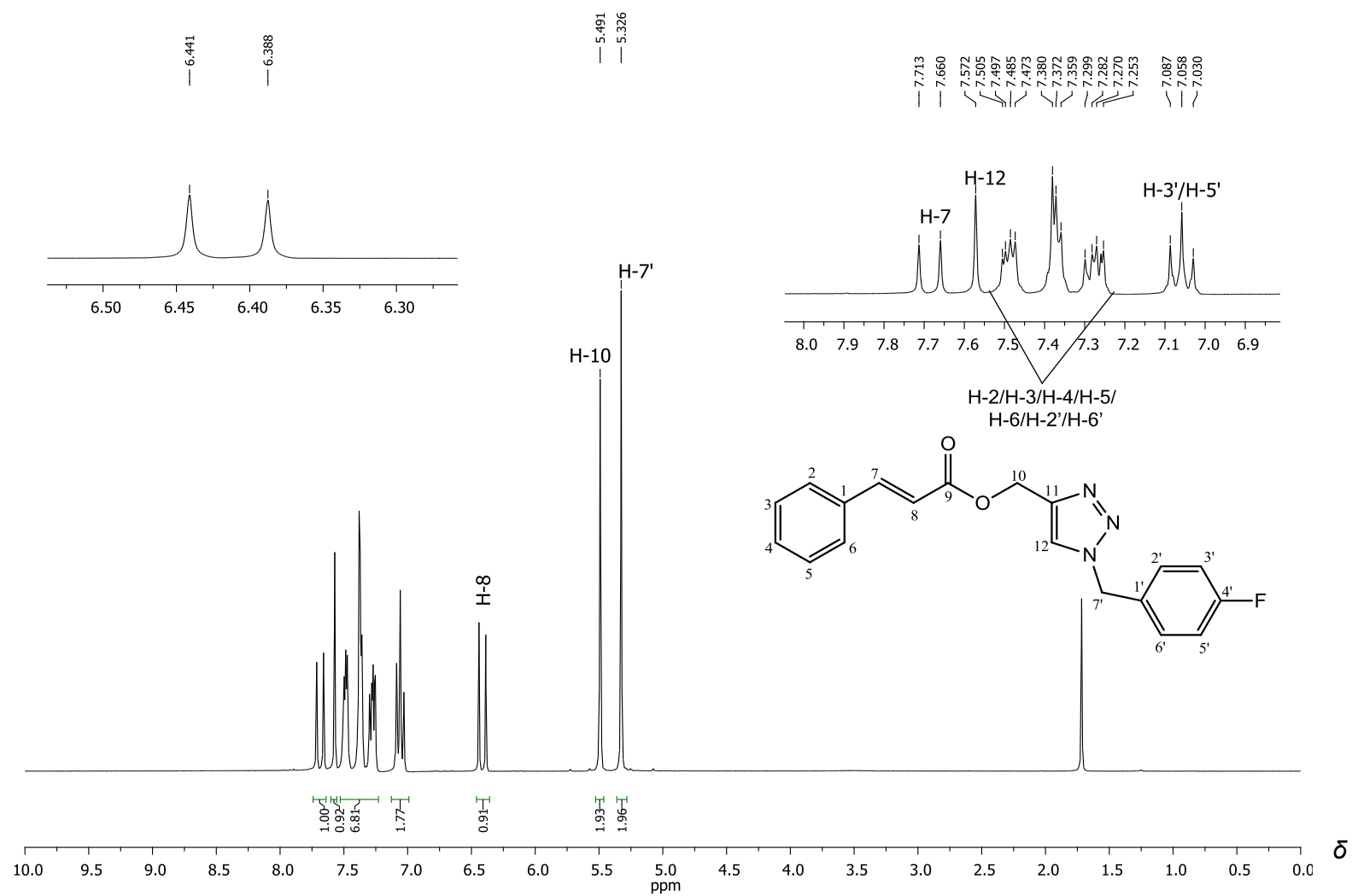


Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9h**.

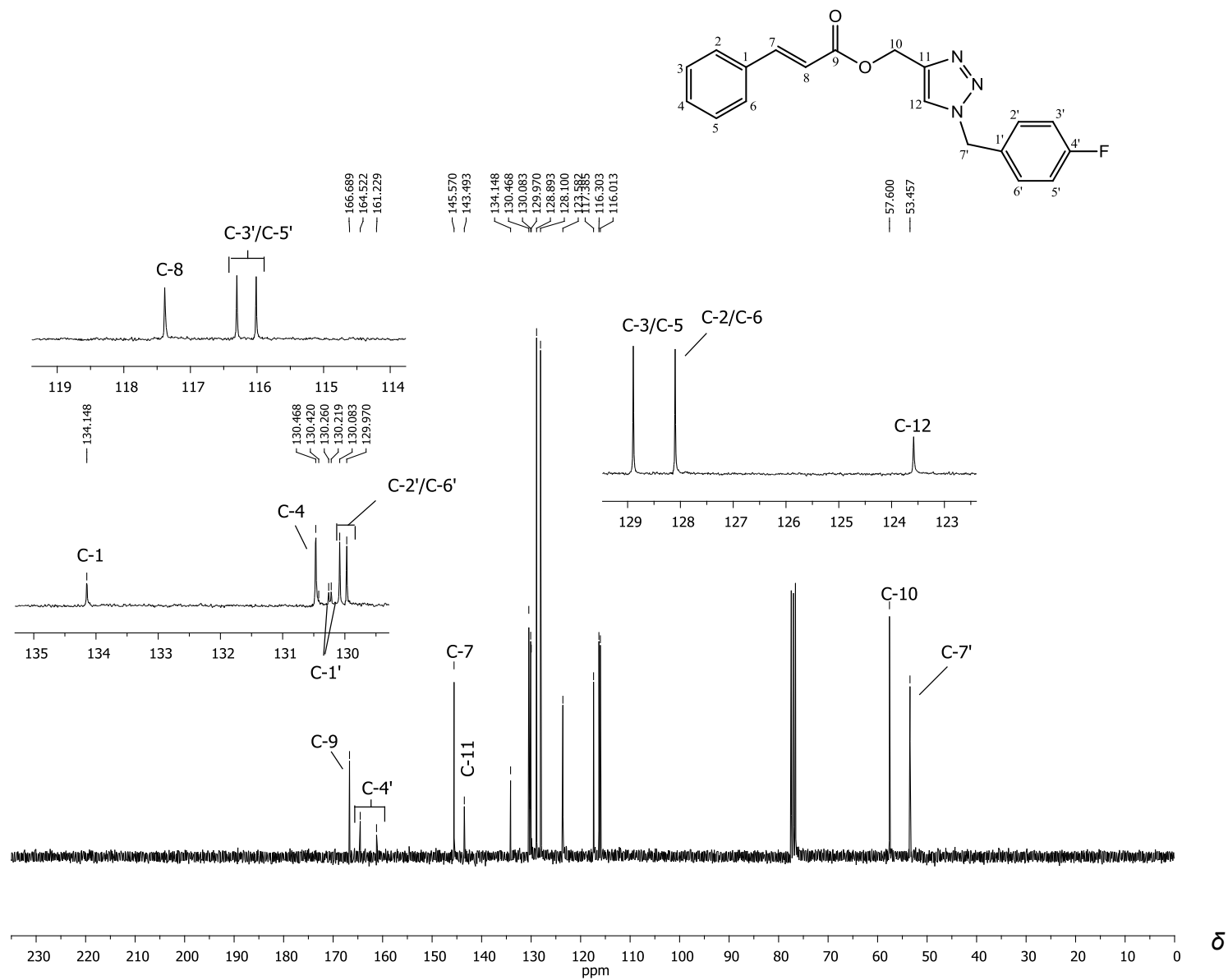


Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9h**.

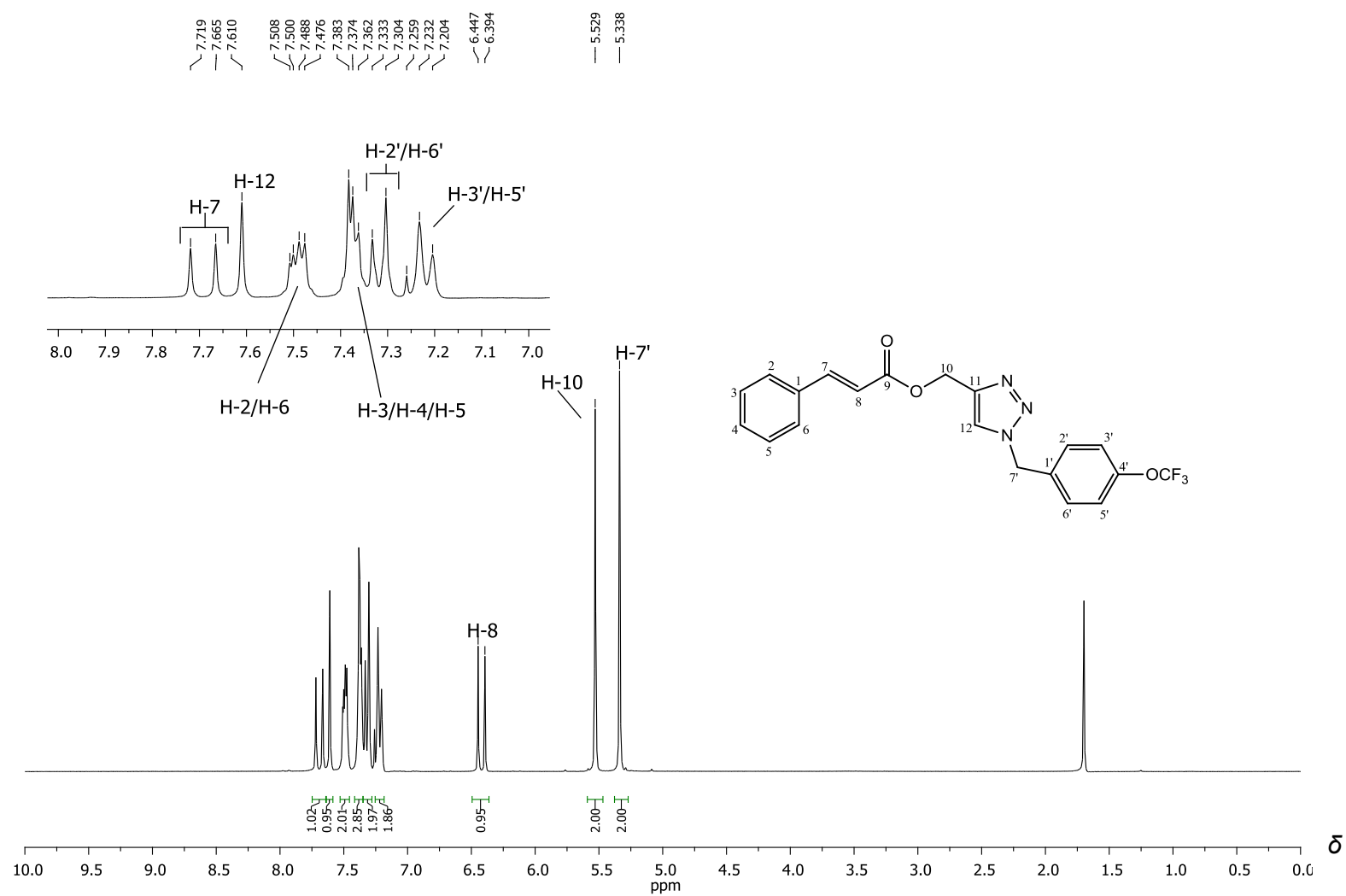


Figura 67 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9i**.

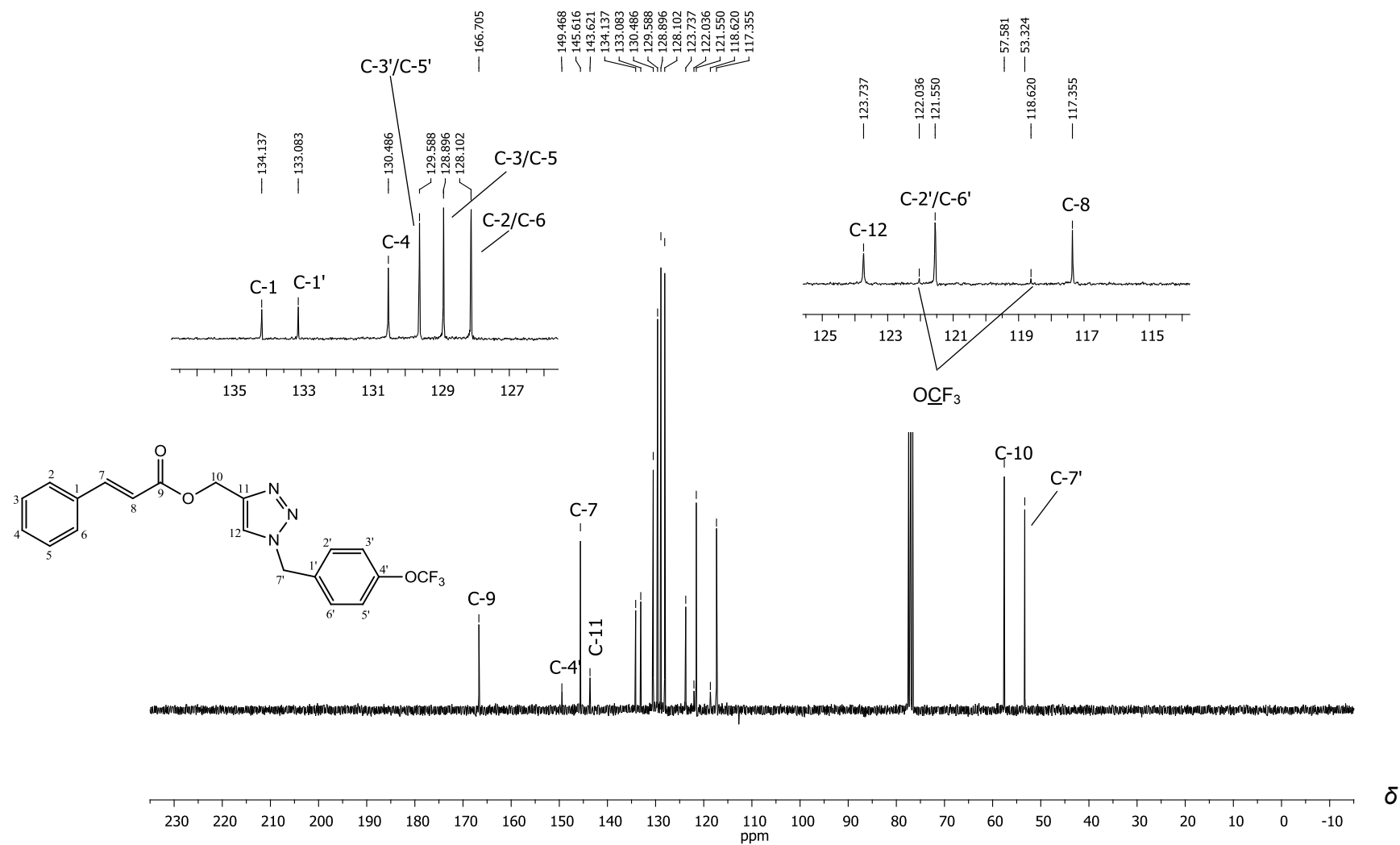


Figura 68 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **9i**.

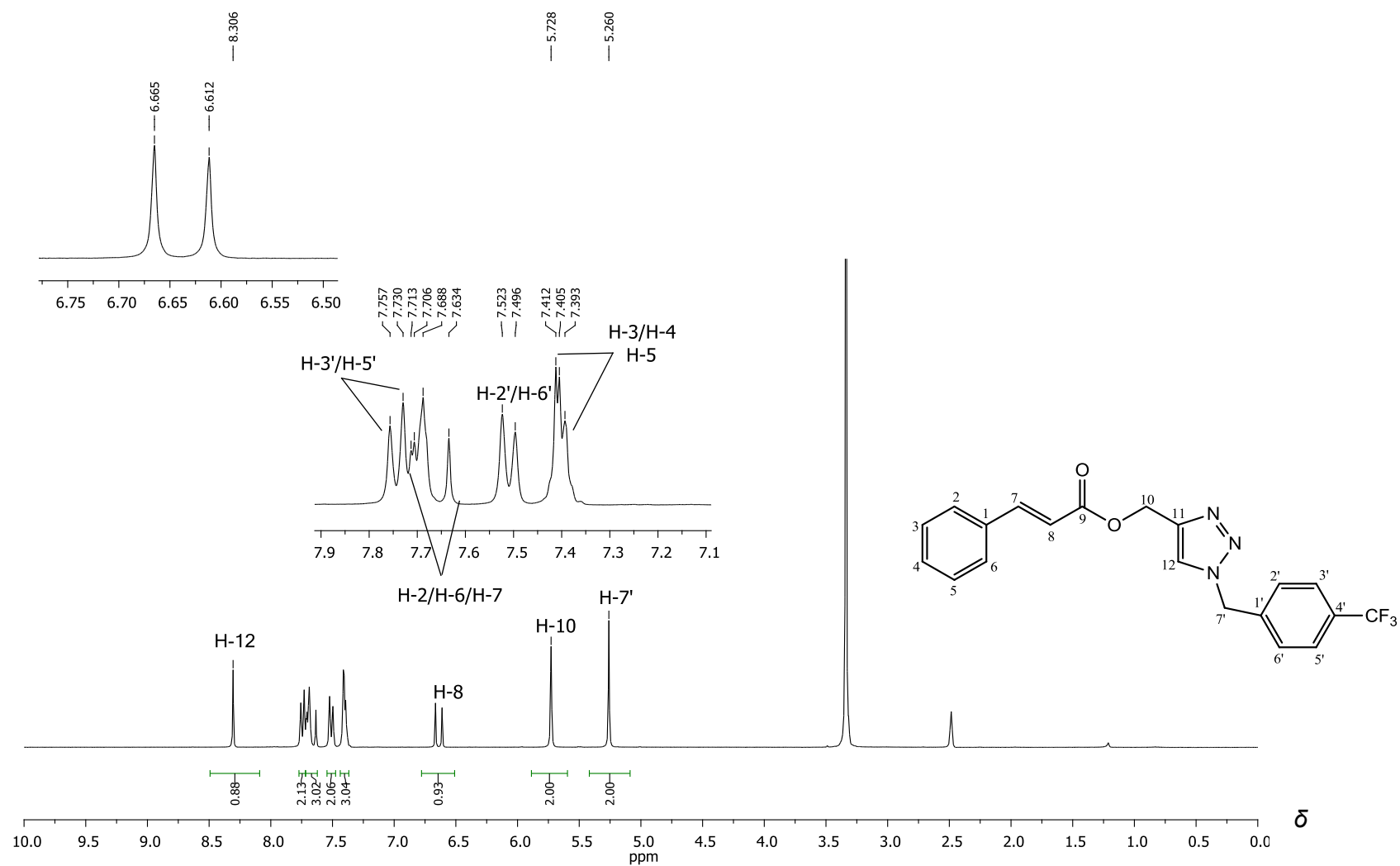


Figura 69 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **9j**.

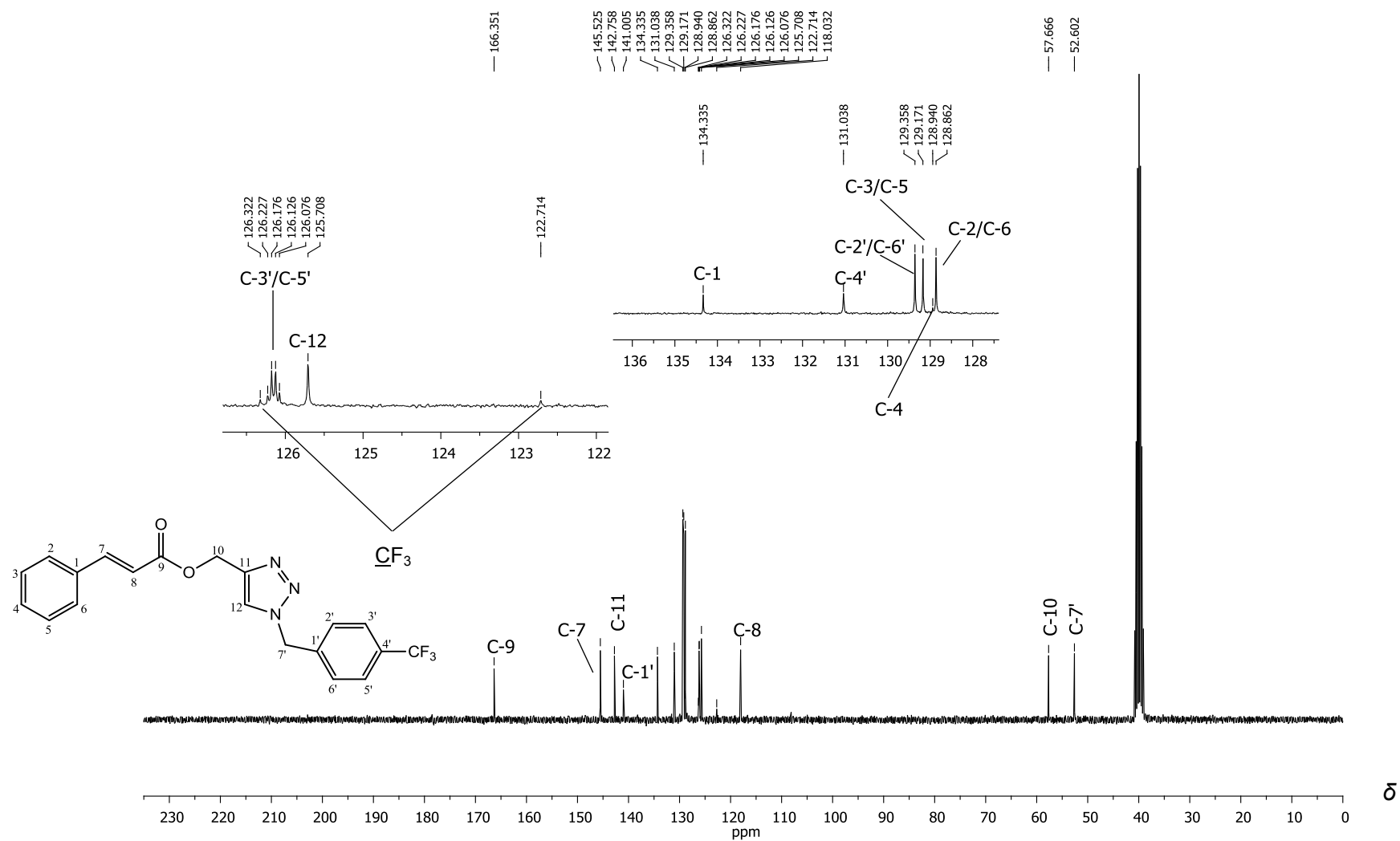


Figura 70 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **9j**.

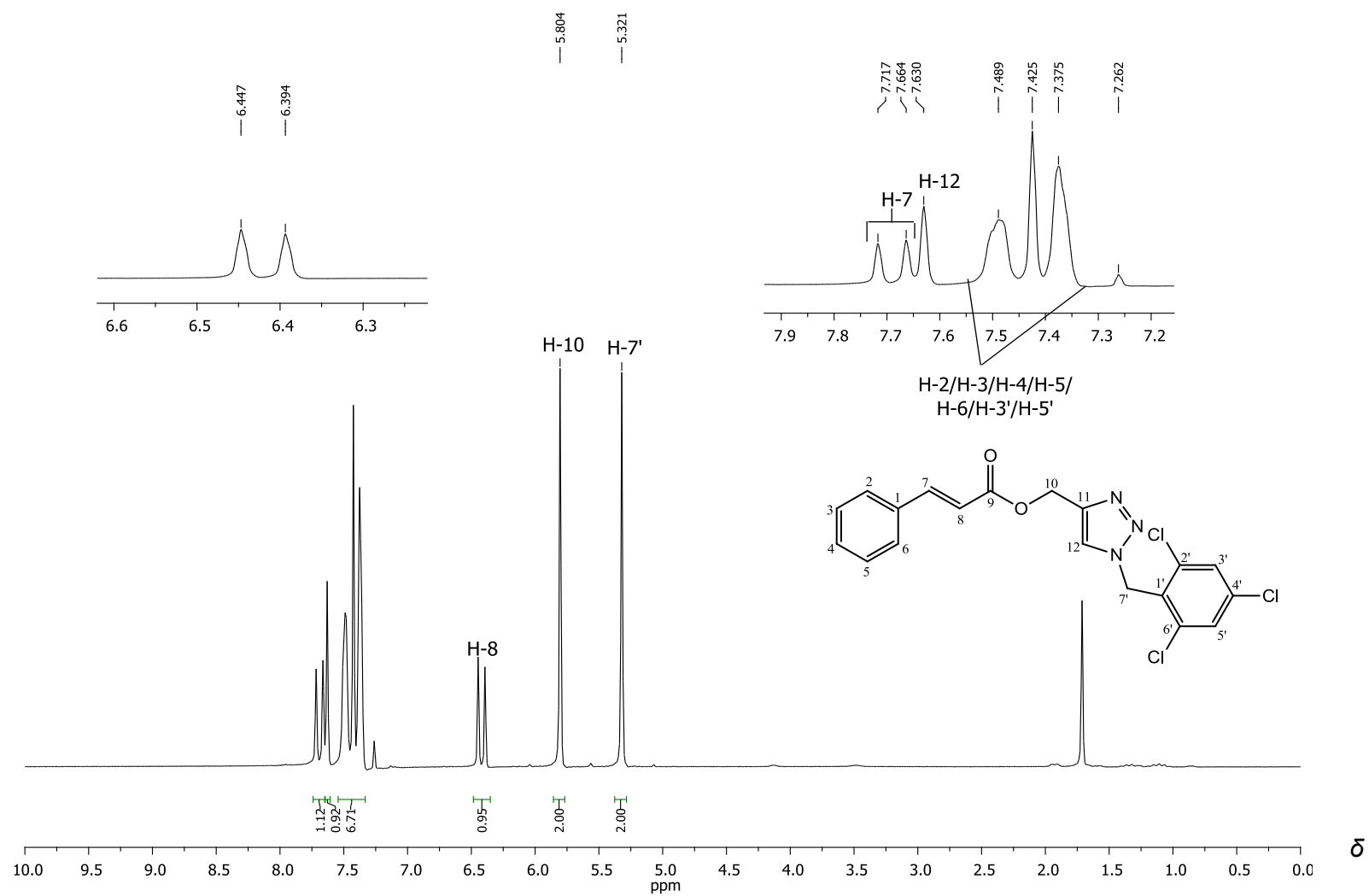


Figura 71 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9I**.

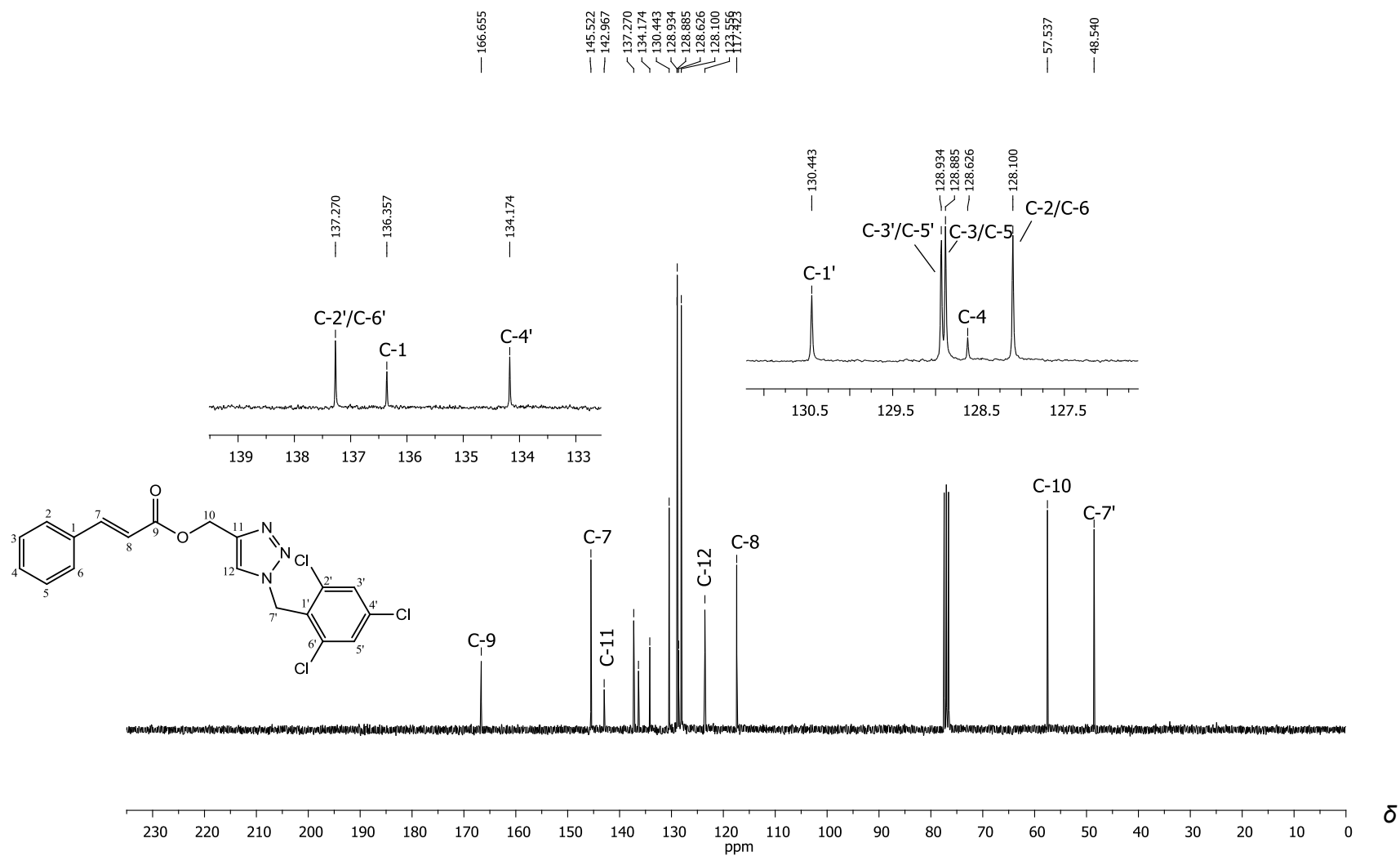


Figura 72 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **9I**.

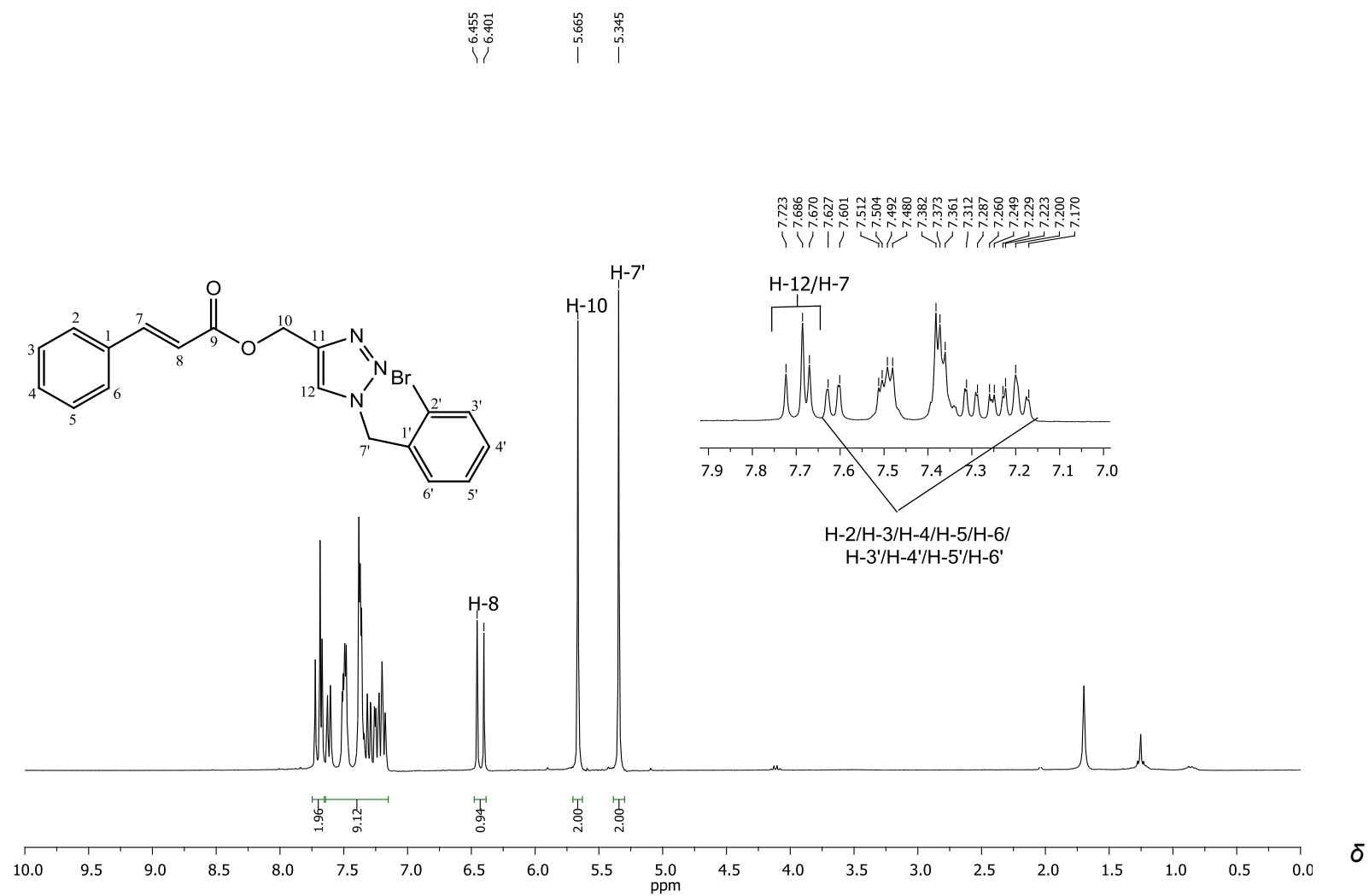


Figura 73 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9m**.

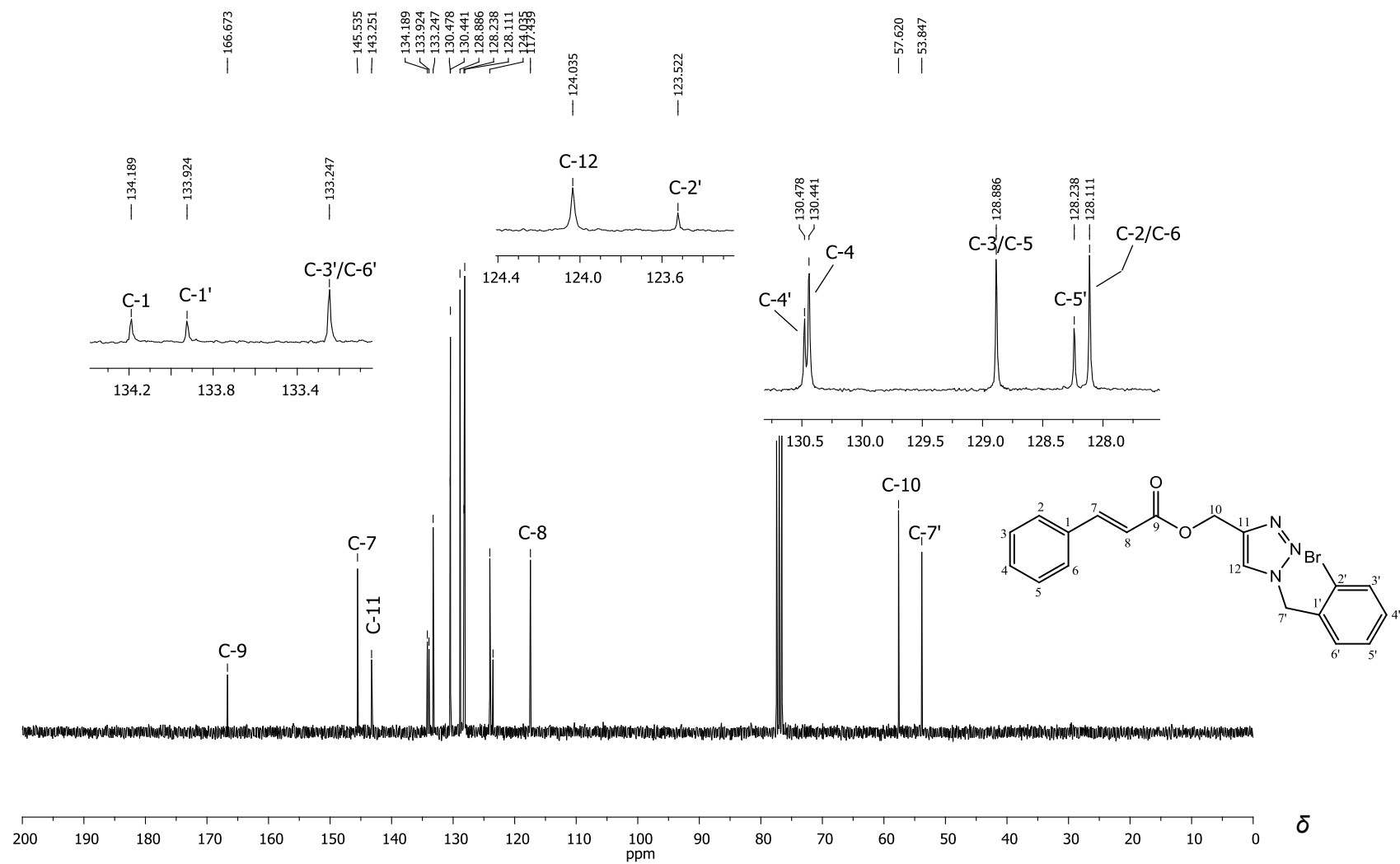


Figura 74 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para o composto **9m**.

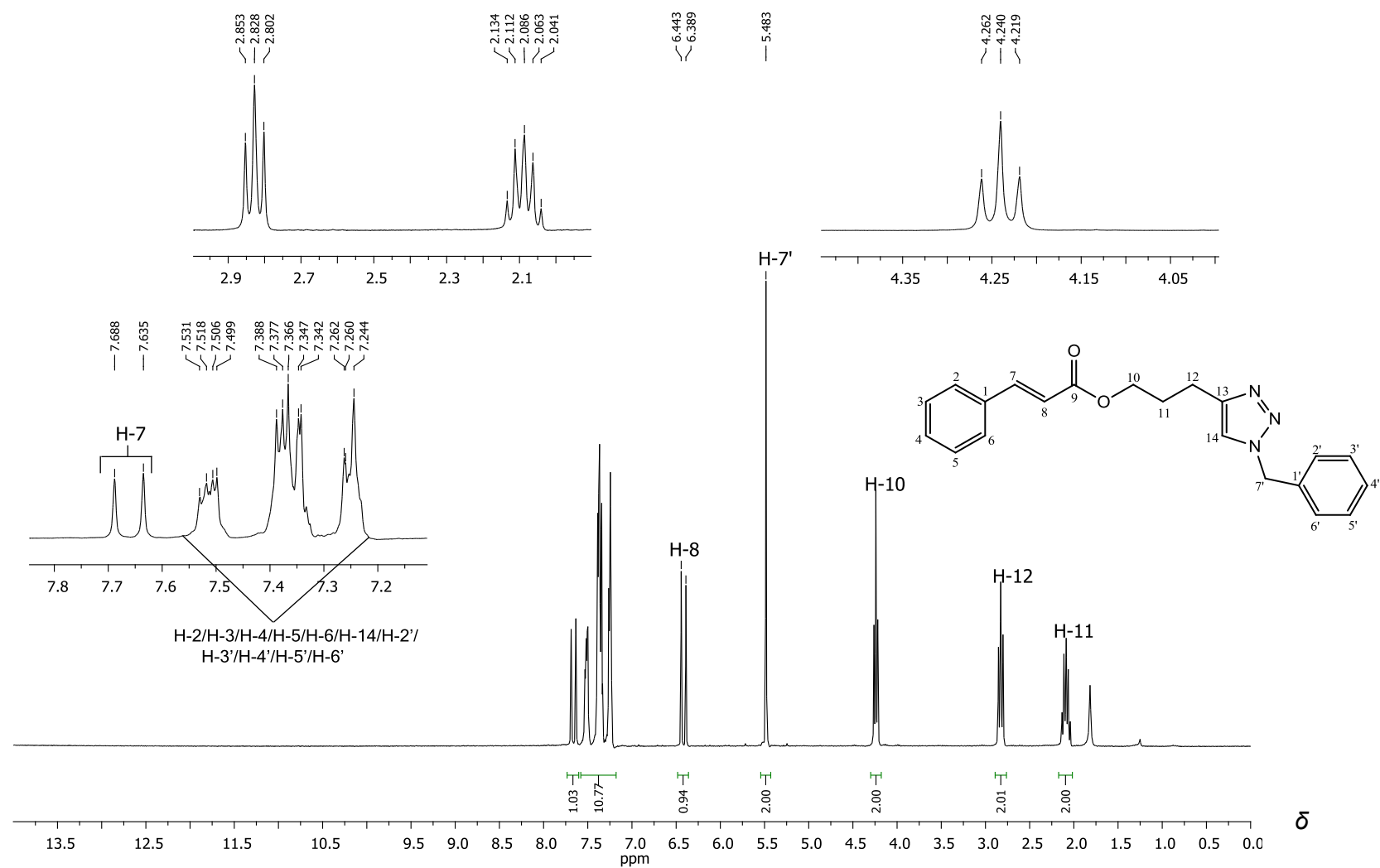


Figura 75 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10a**.

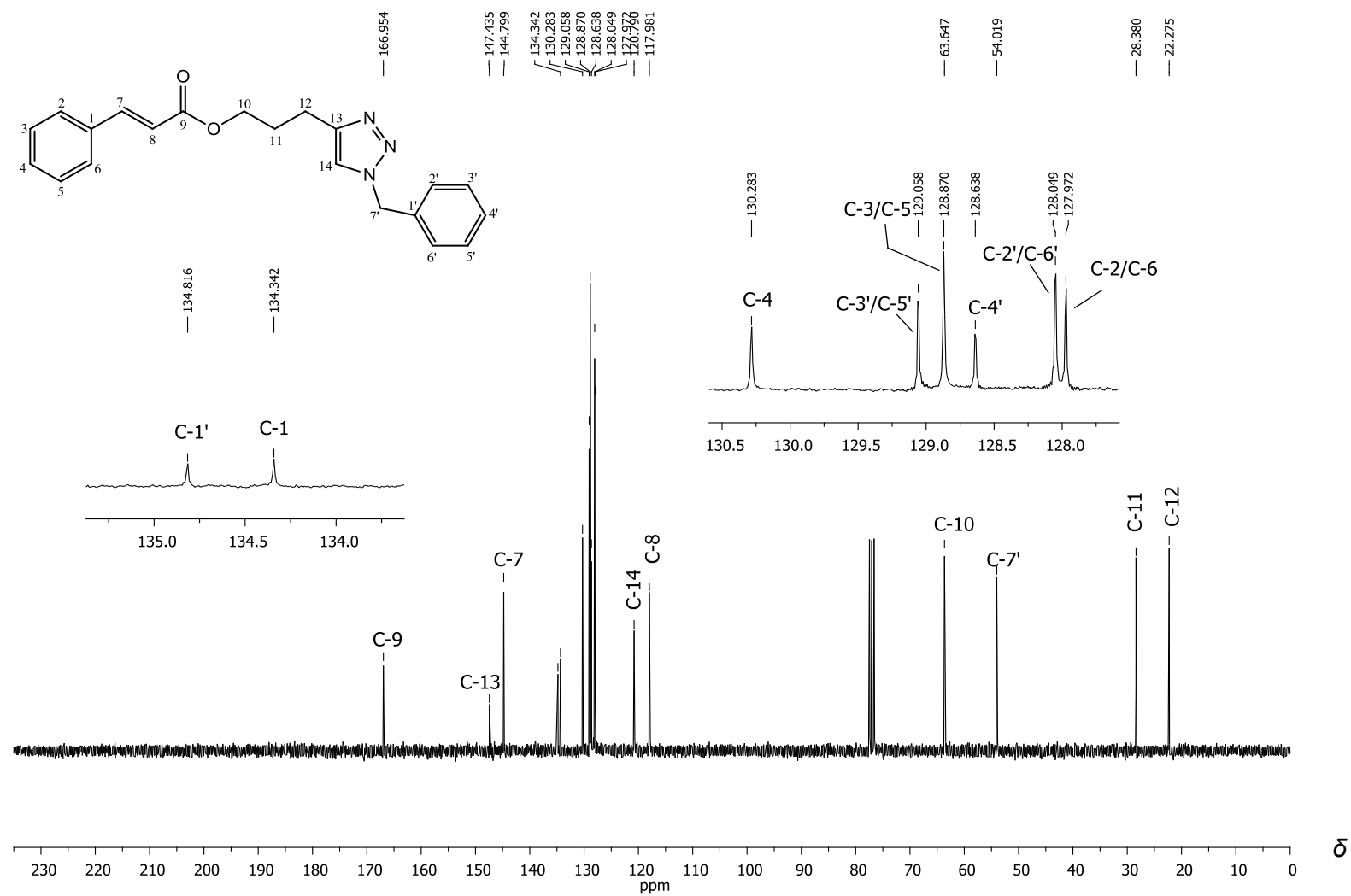


Figura 76 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10a**.

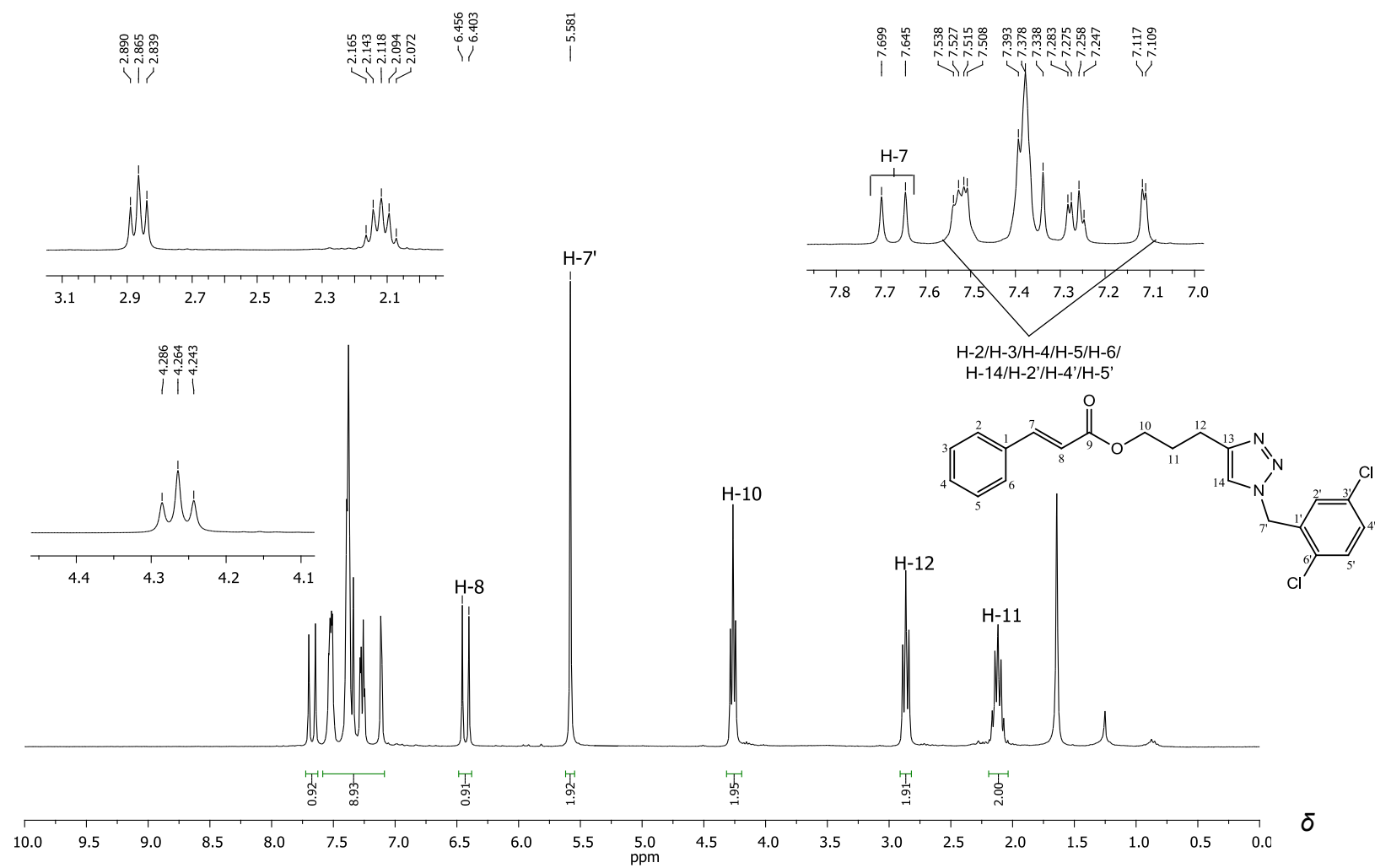


Figura 77 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10b**.

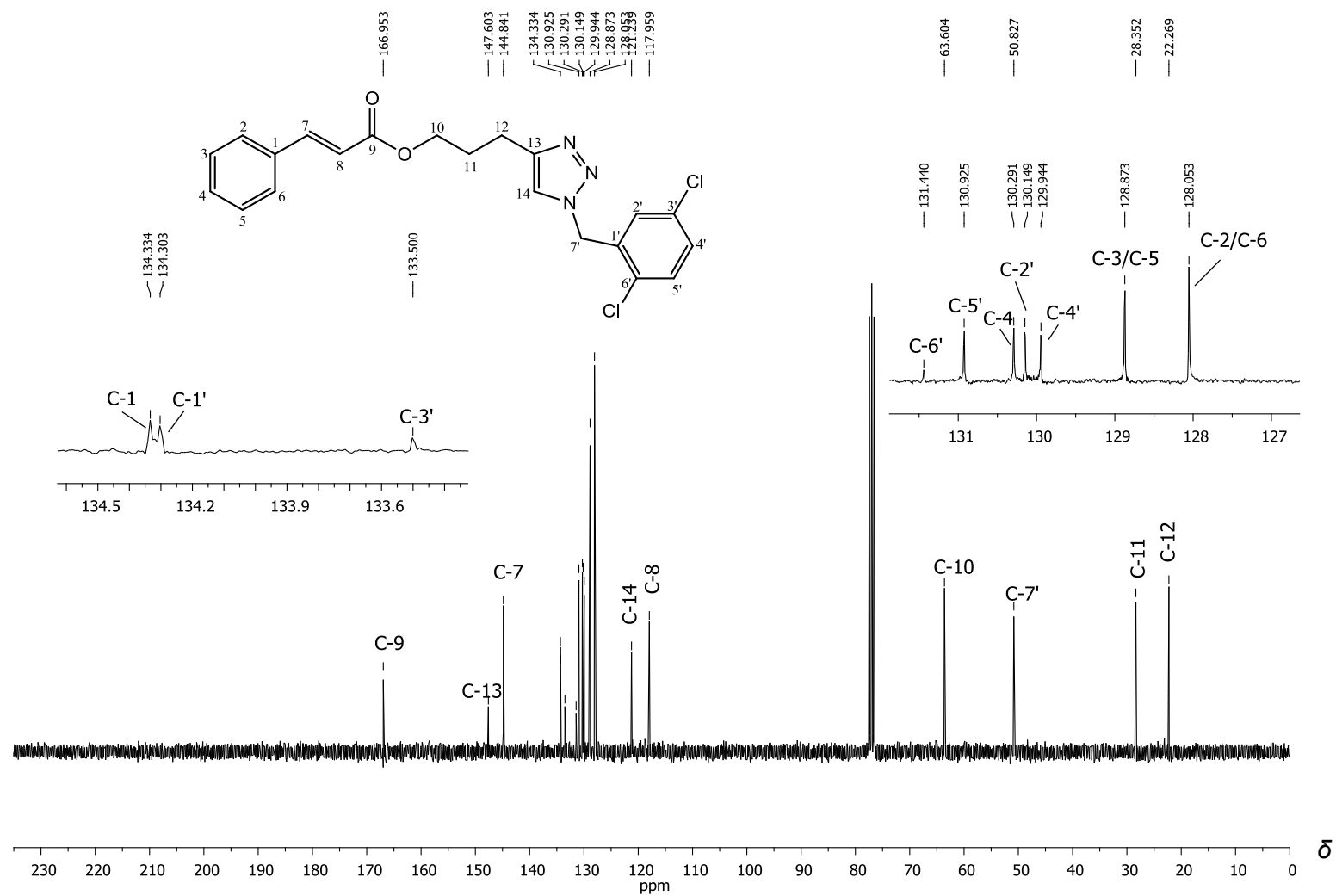


Figura 78 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10b**.

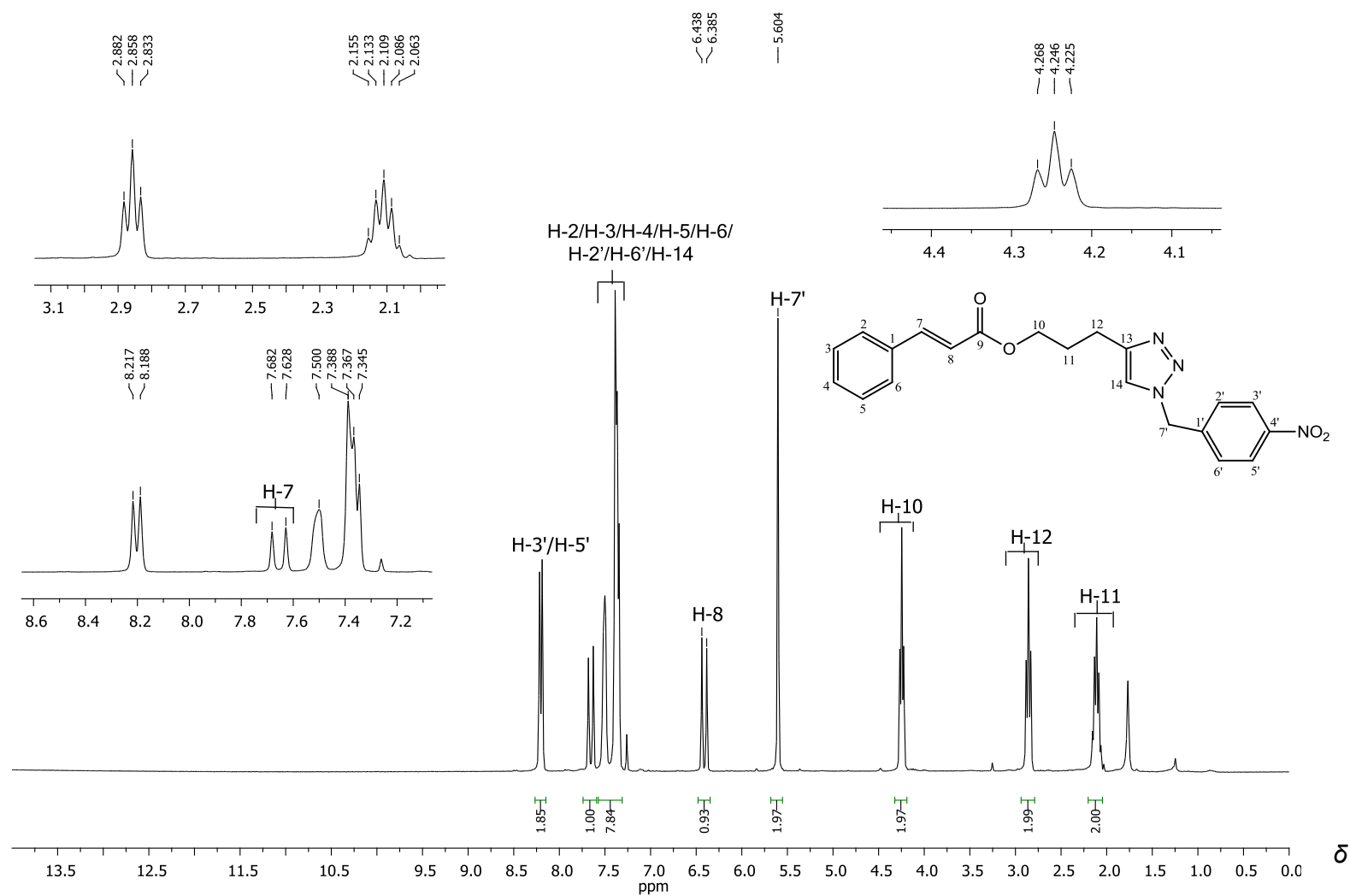


Figura 79 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10d**.

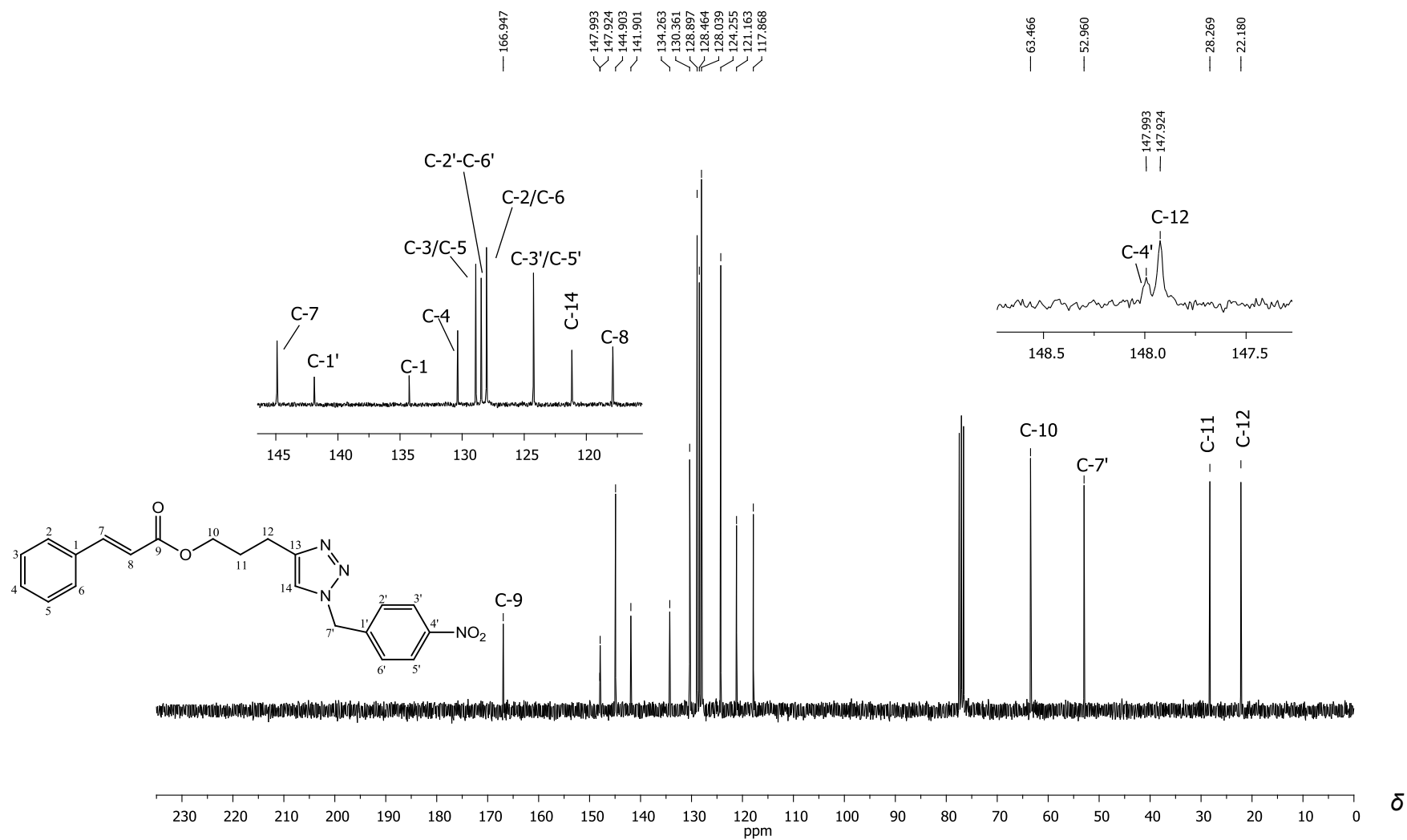


Figura 80 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10d**.

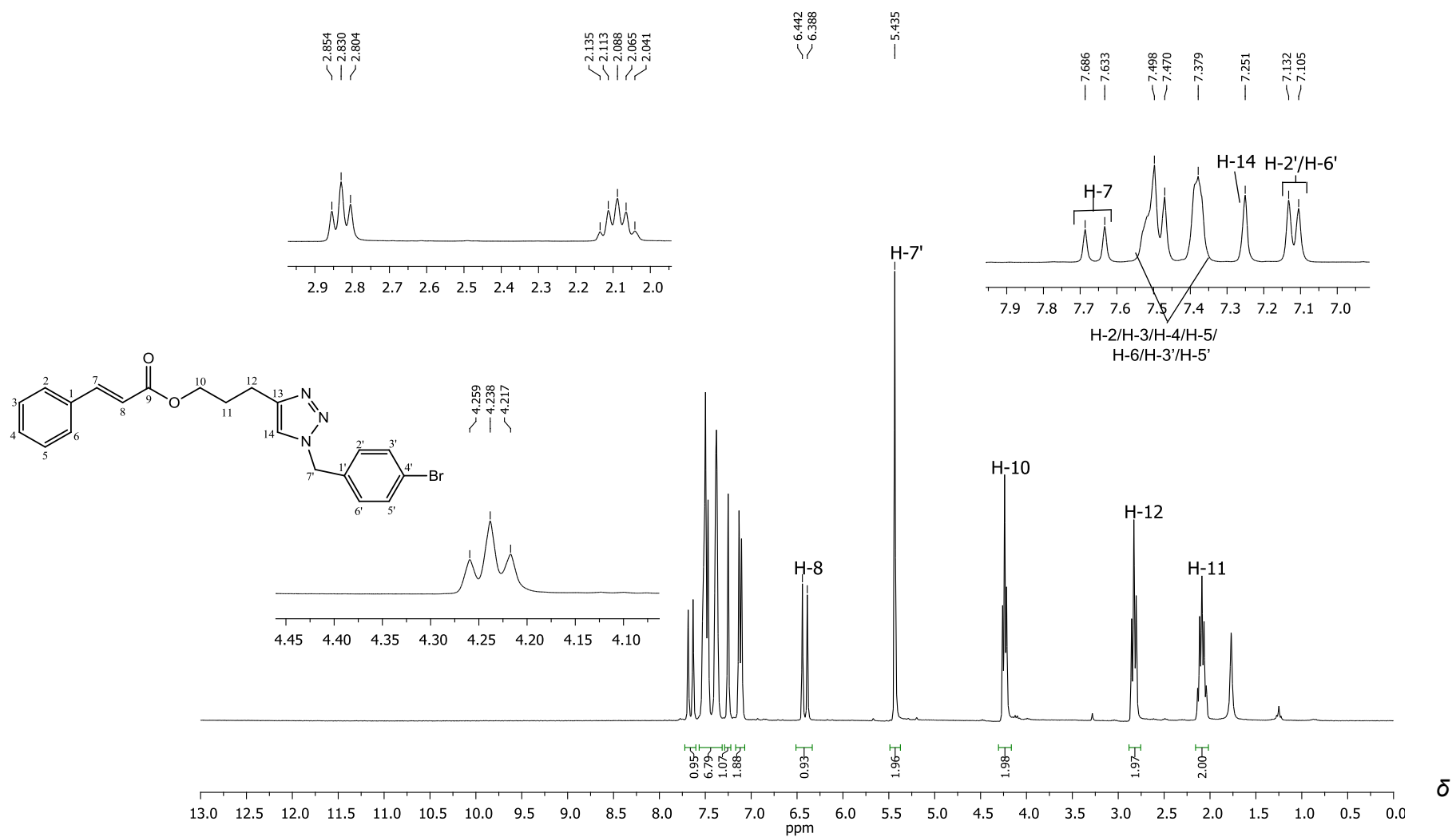


Figura 81 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

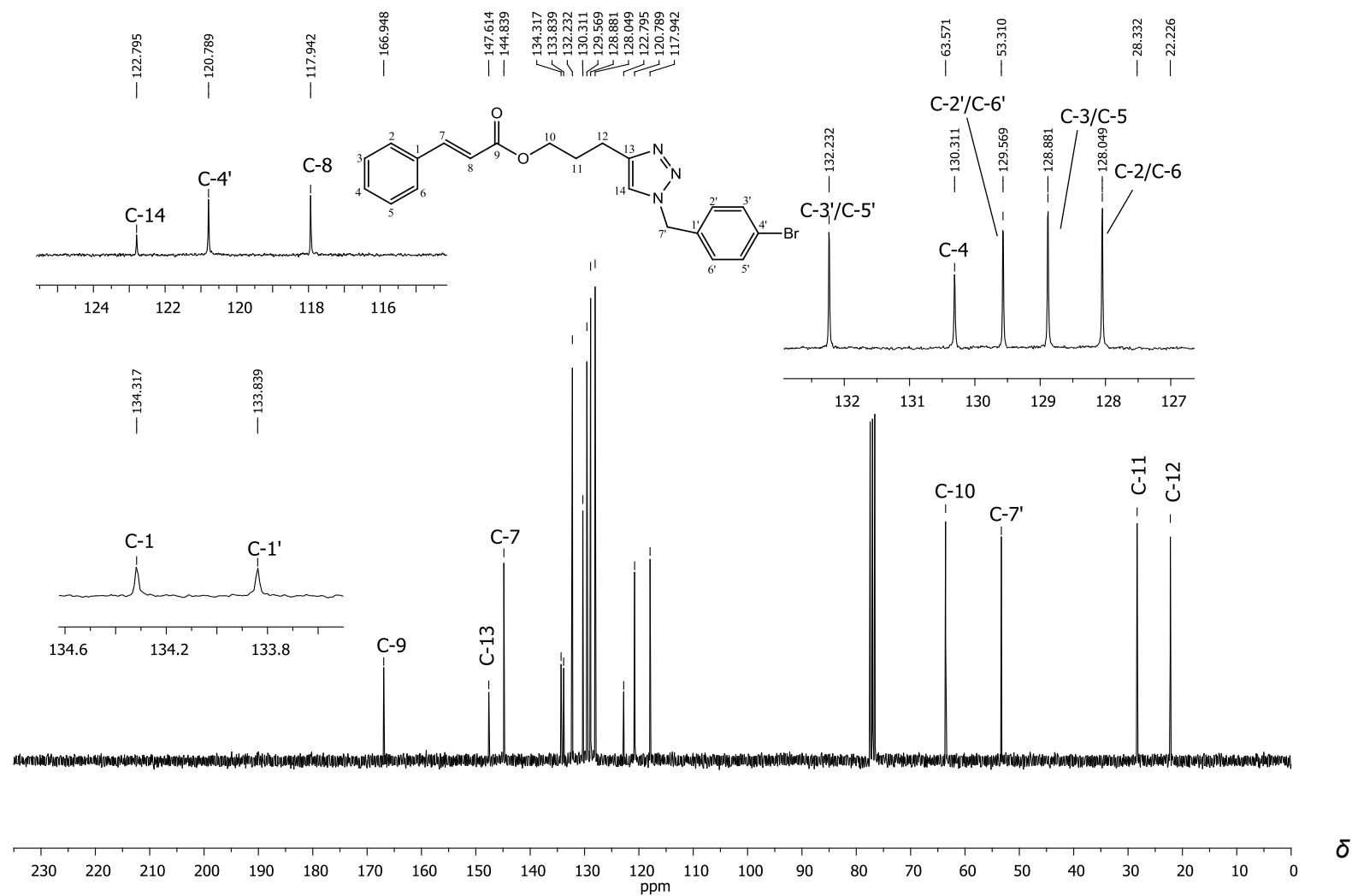


Figura 82 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

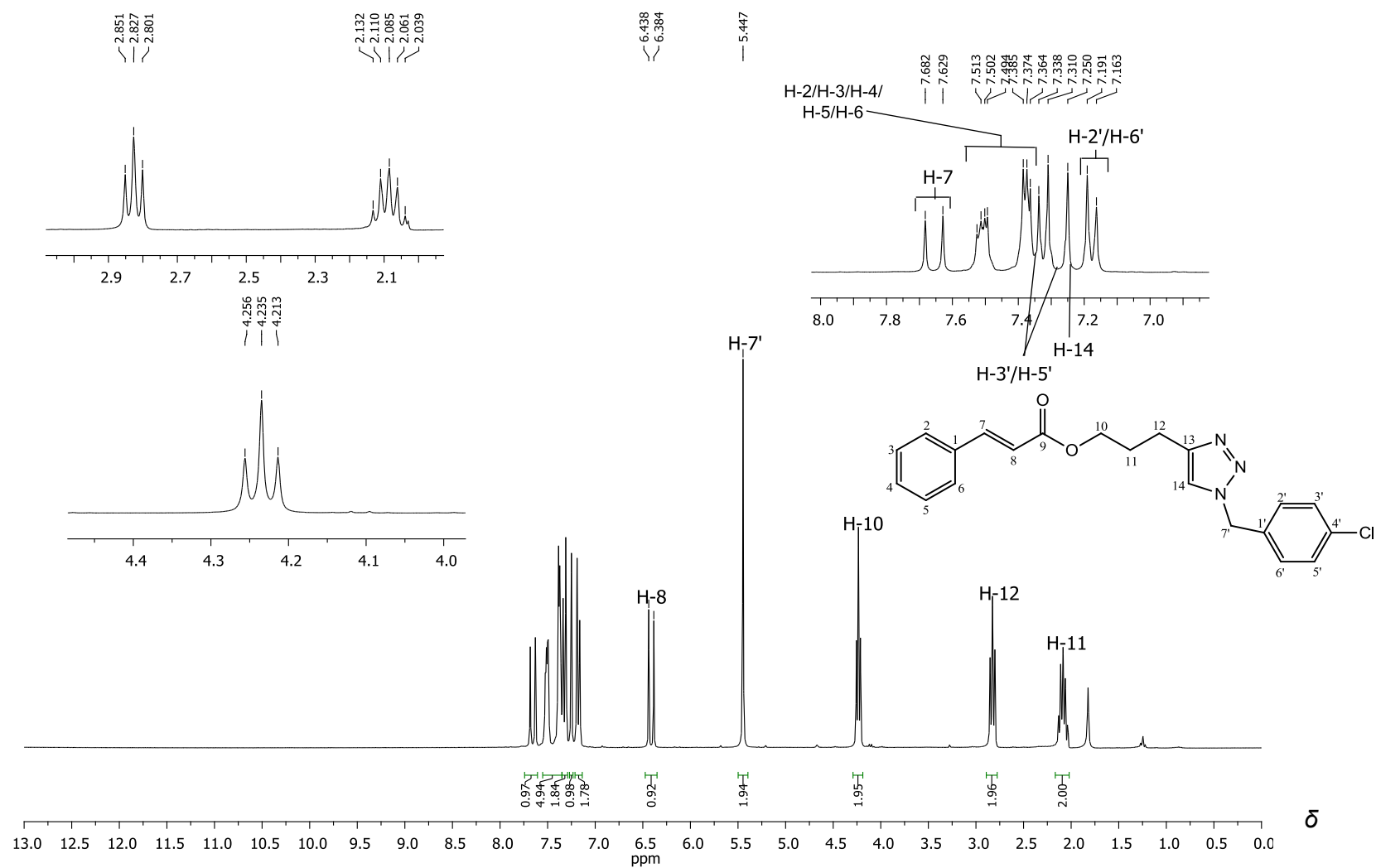


Figura 83 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10f**.

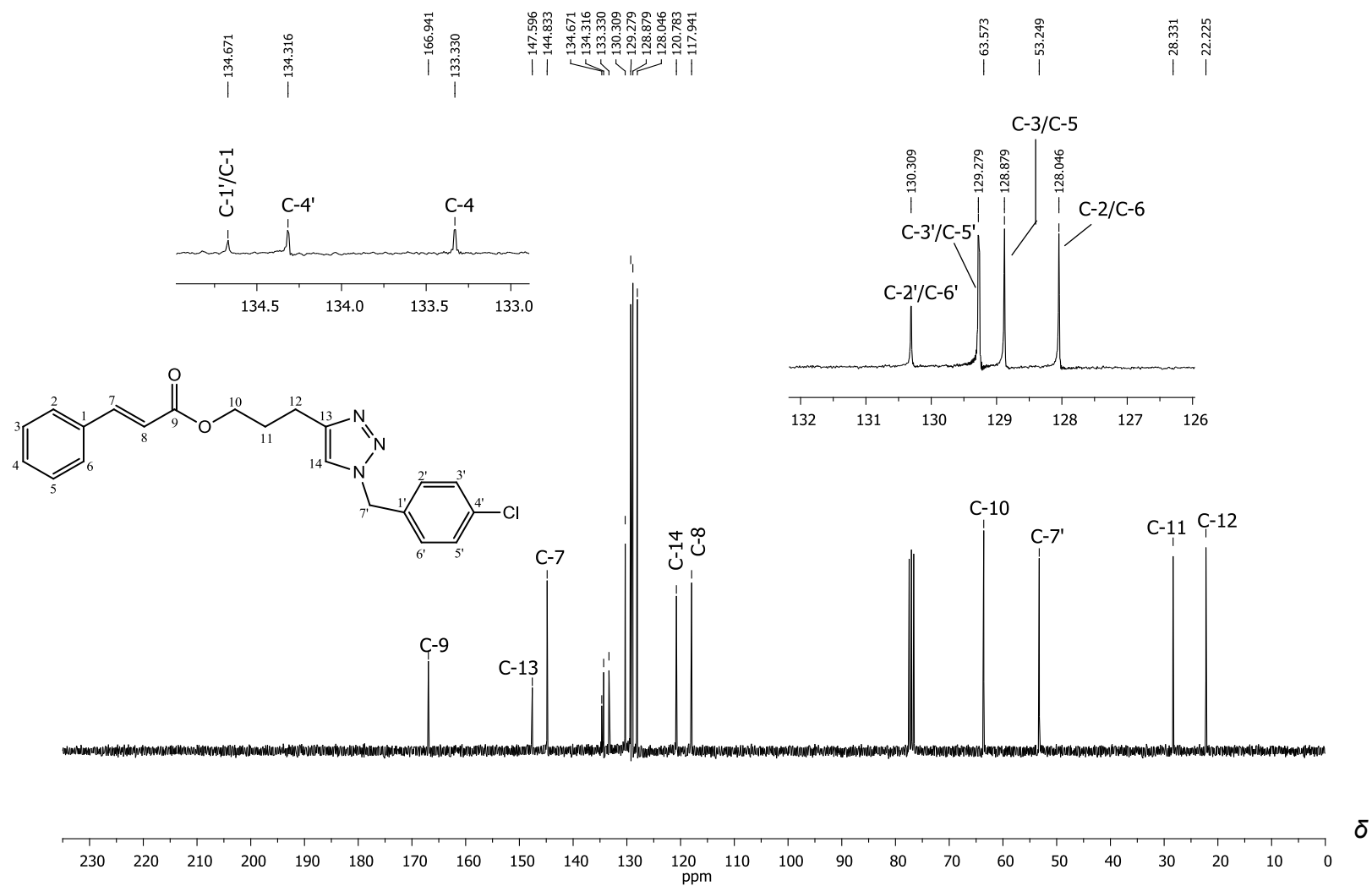


Figura 84 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10f**.

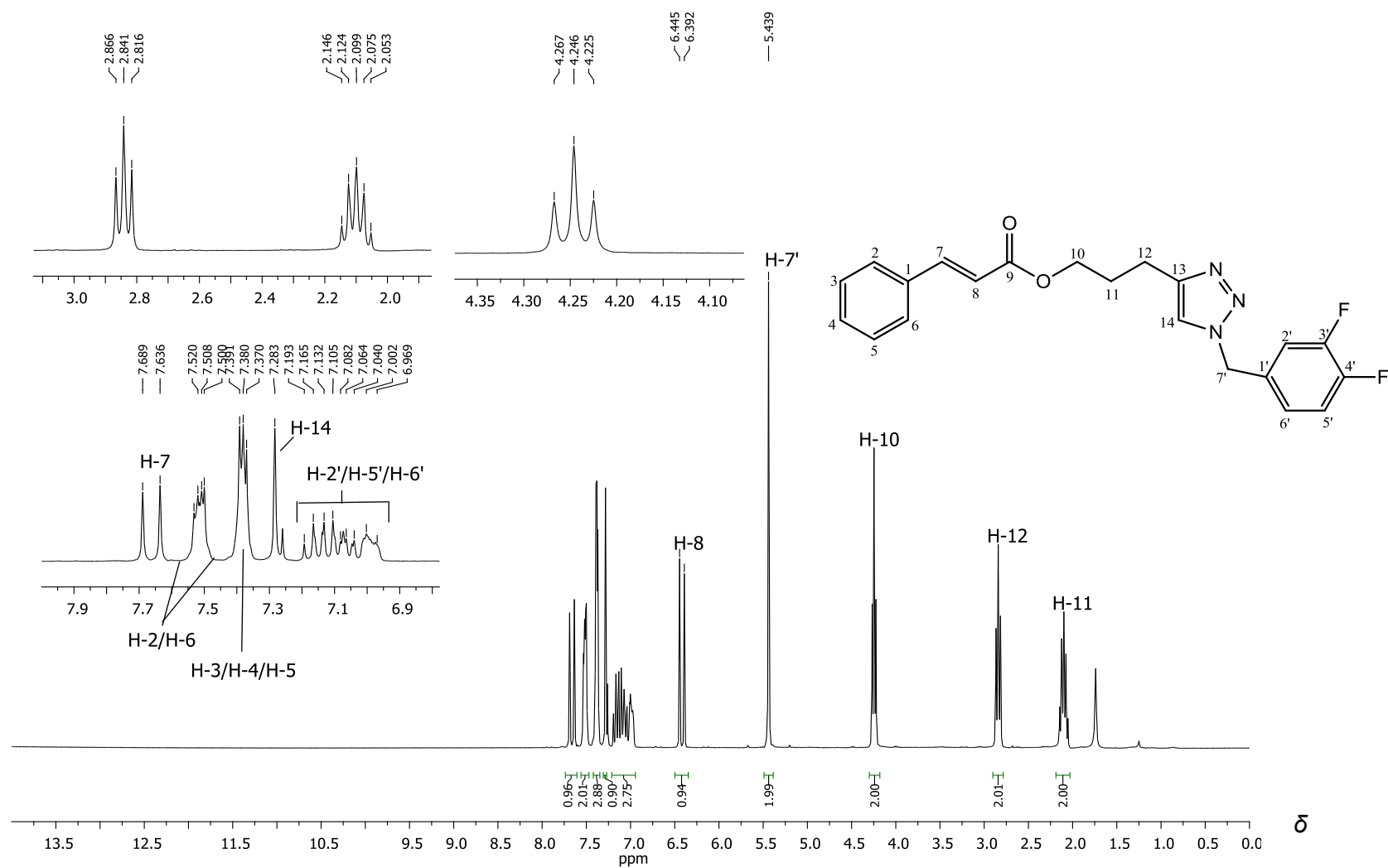


Figura 85 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10g**.

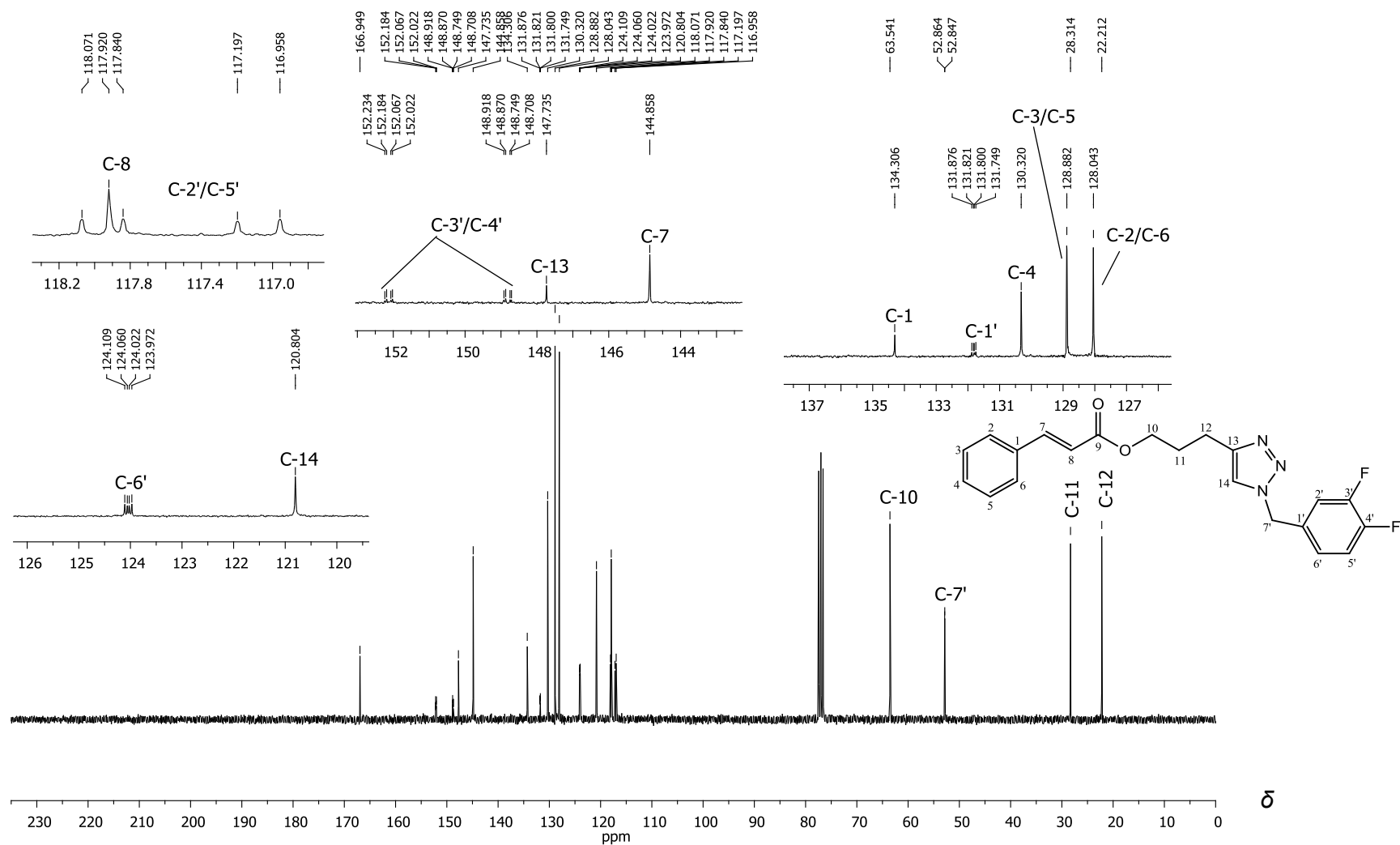


Figura 86 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10g**.

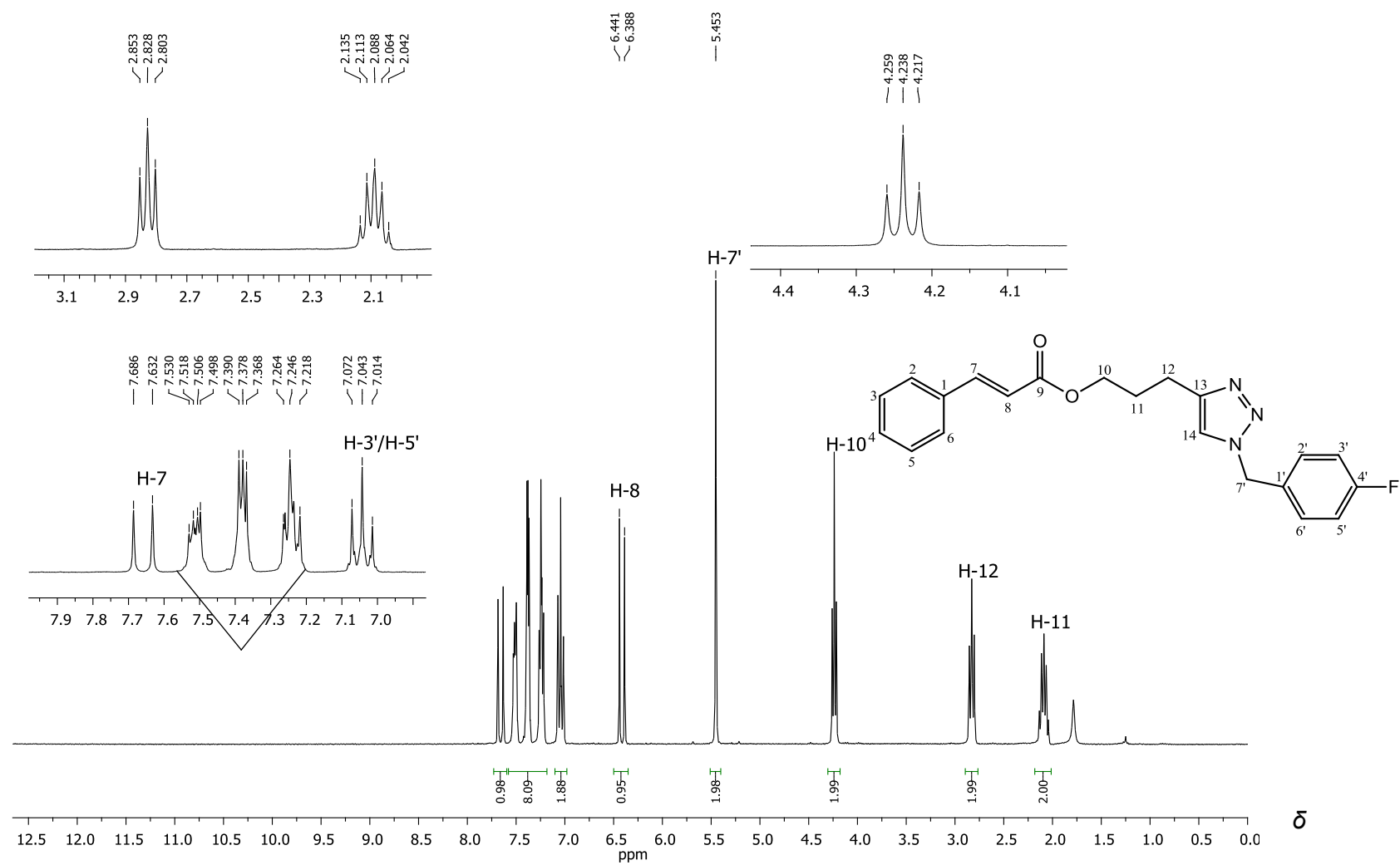


Figura 87 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10h**.

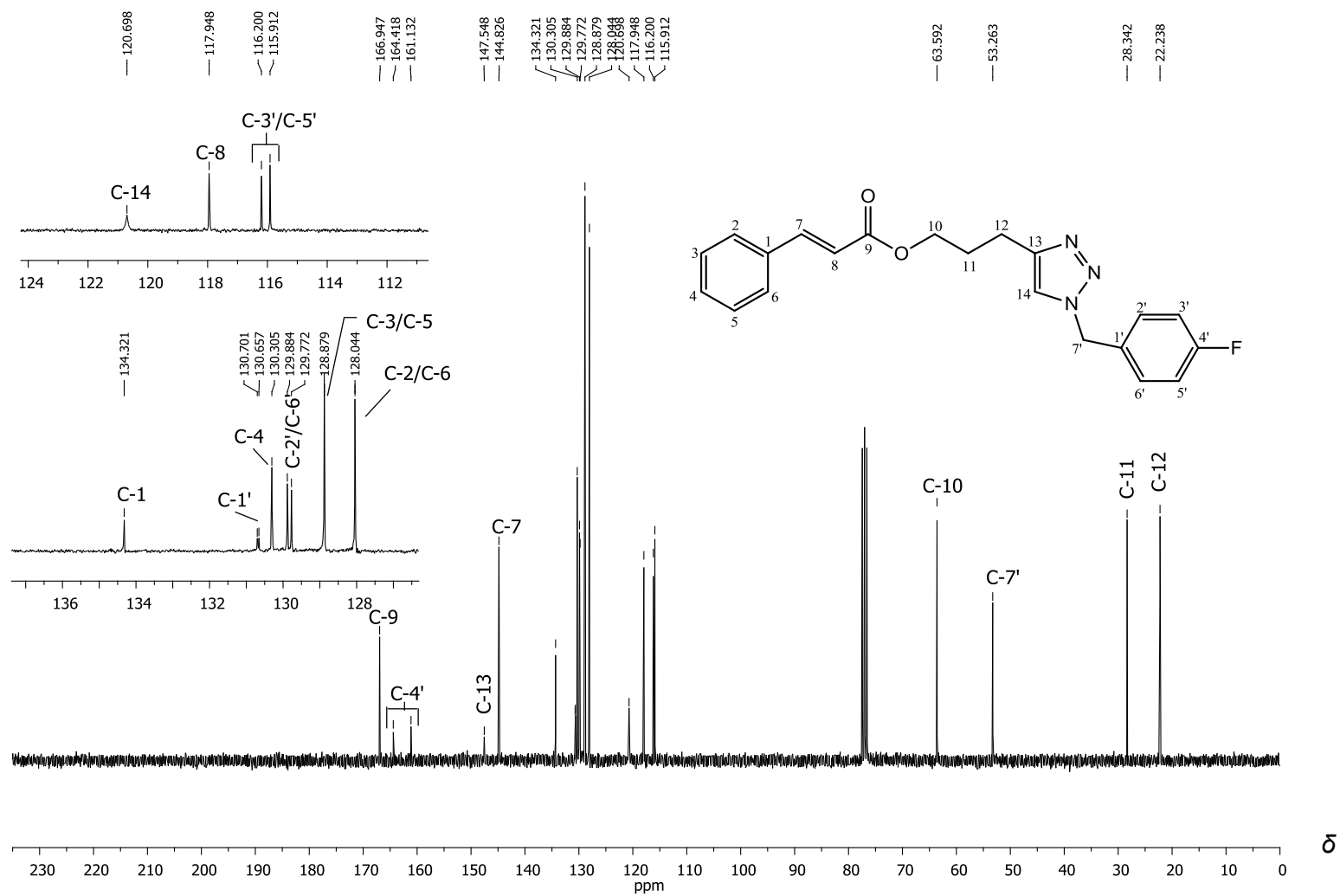


Figura 88 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10h**.

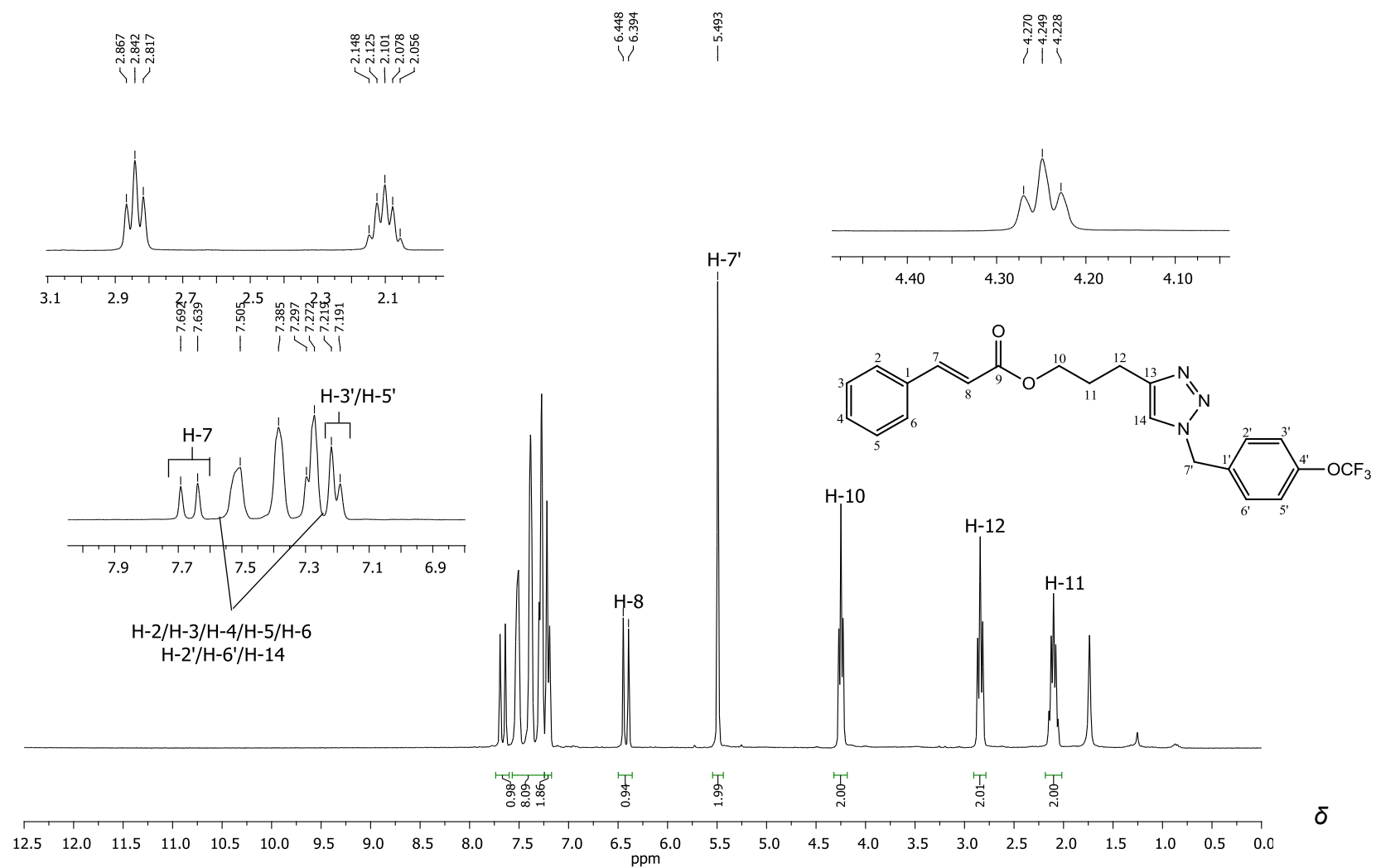


Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10i**.

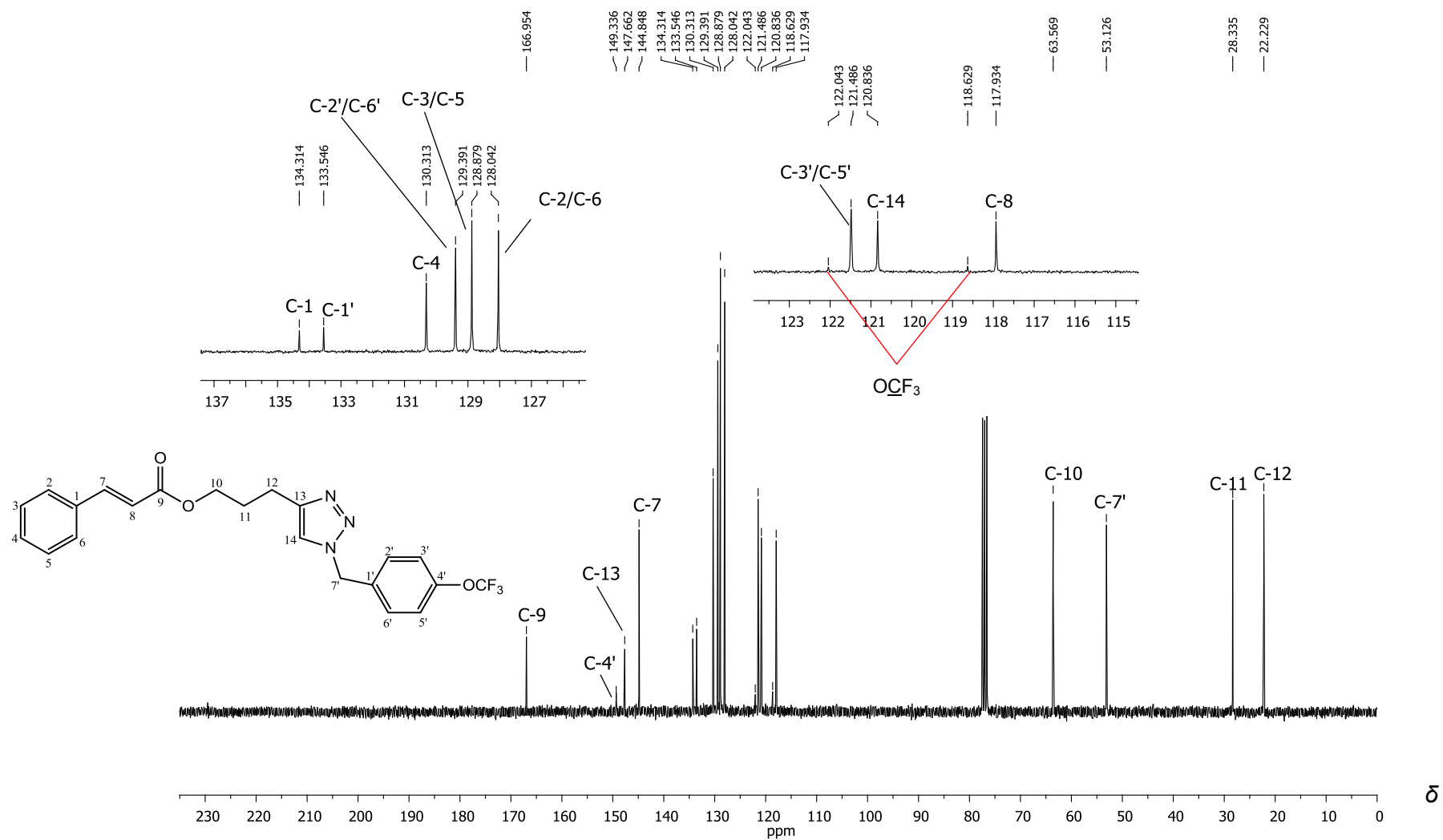


Figura 90 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **10i**.

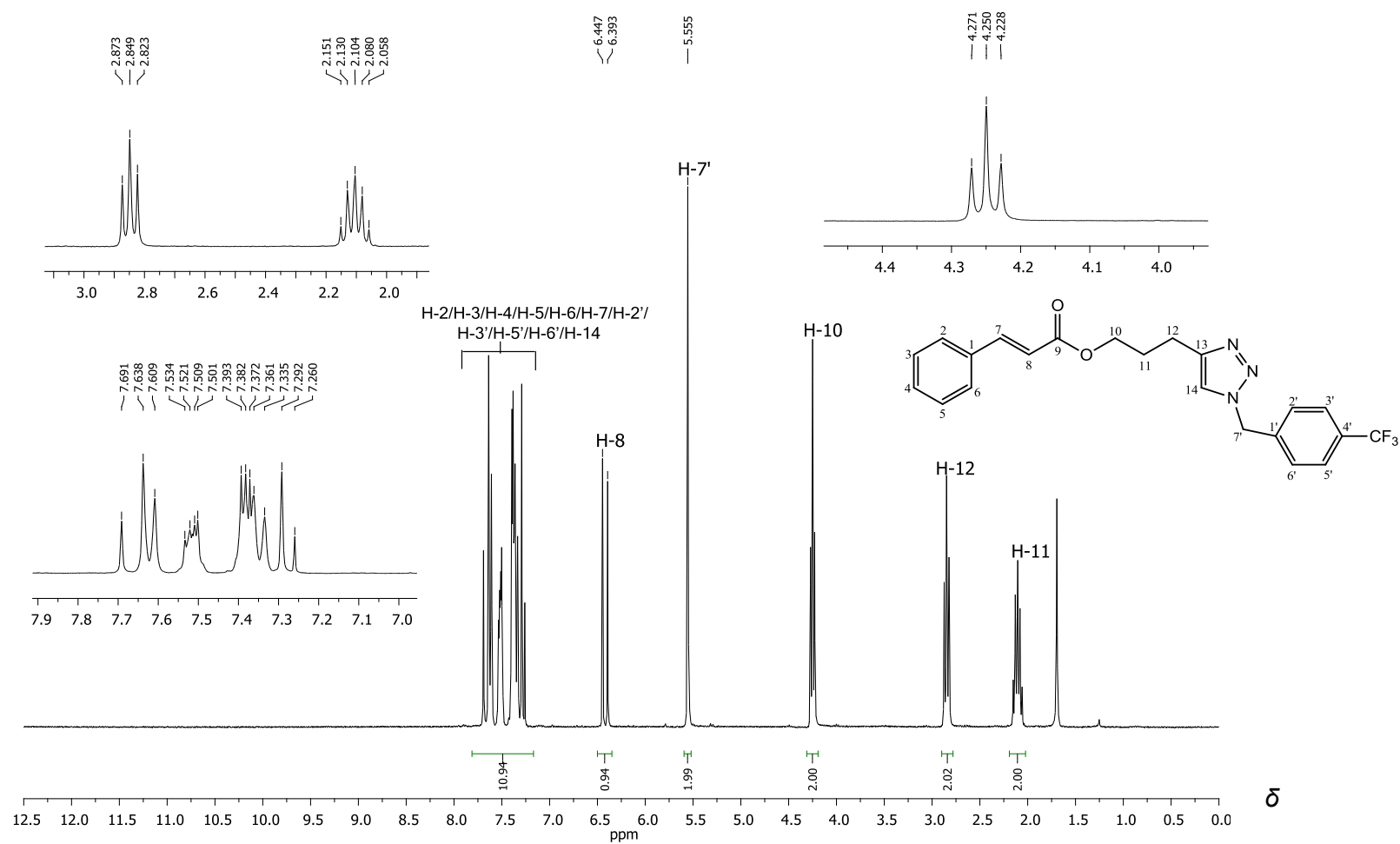


Figura 91 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **10j**.

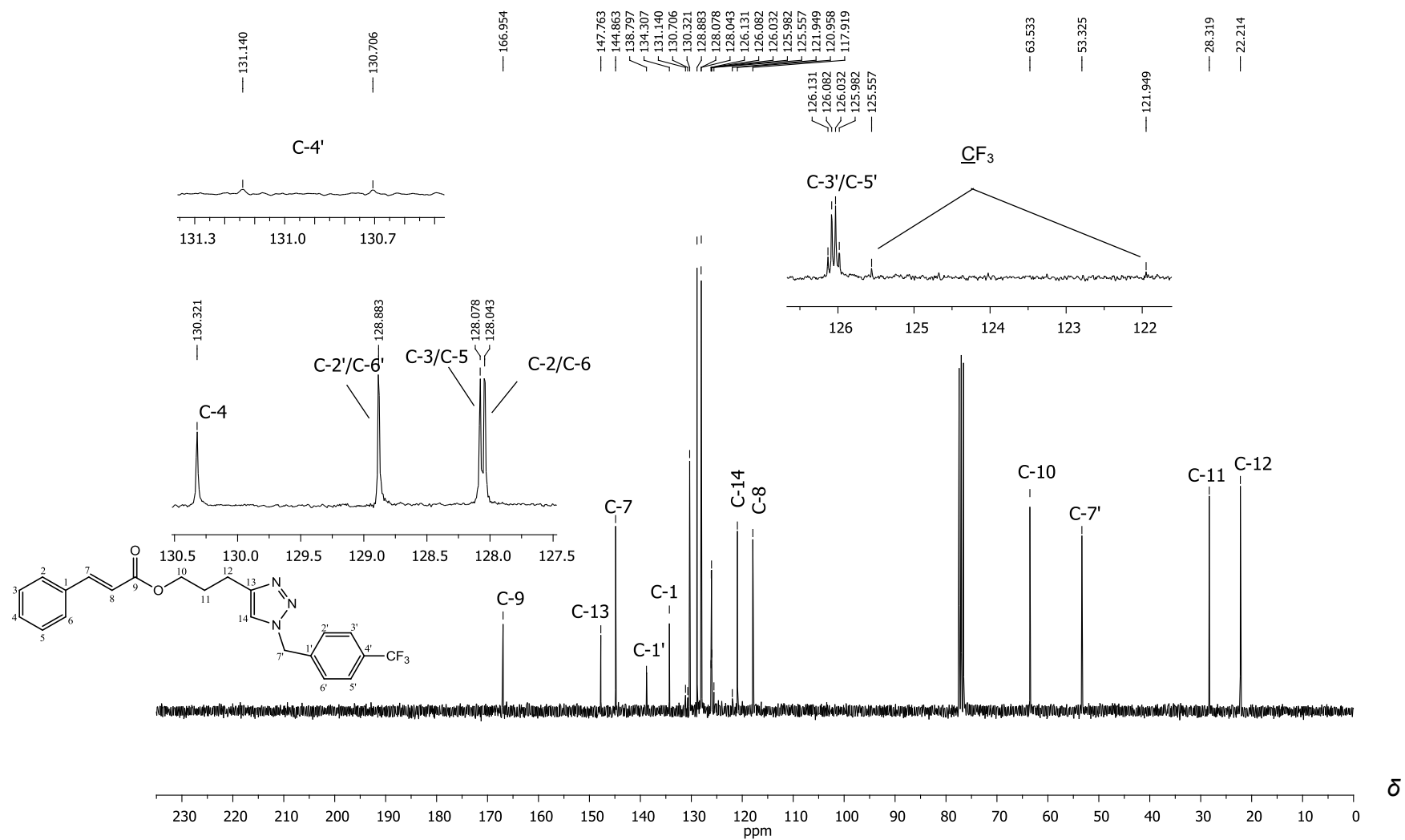


Figura 92 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10j**.

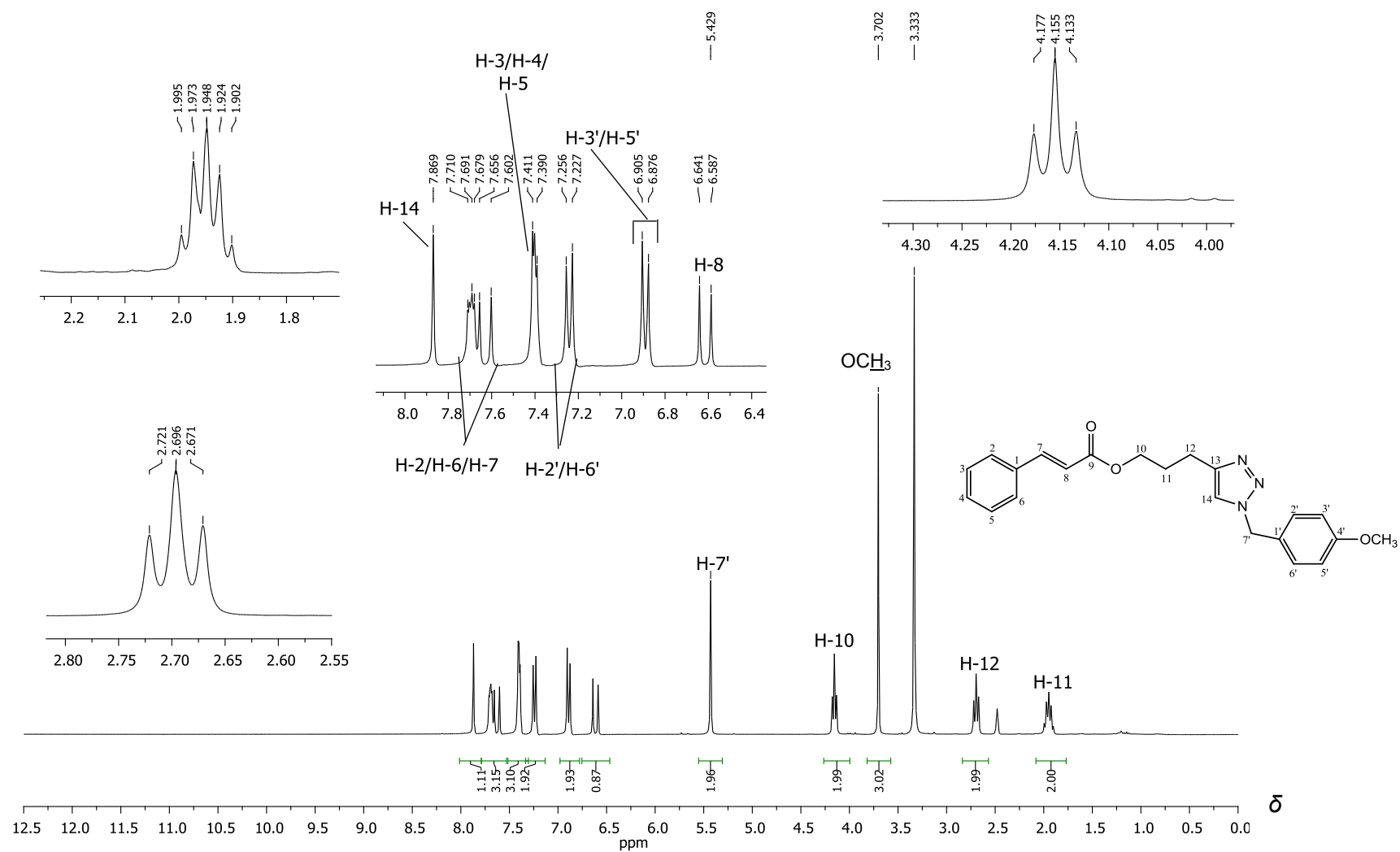


Figura 93 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **10k**.

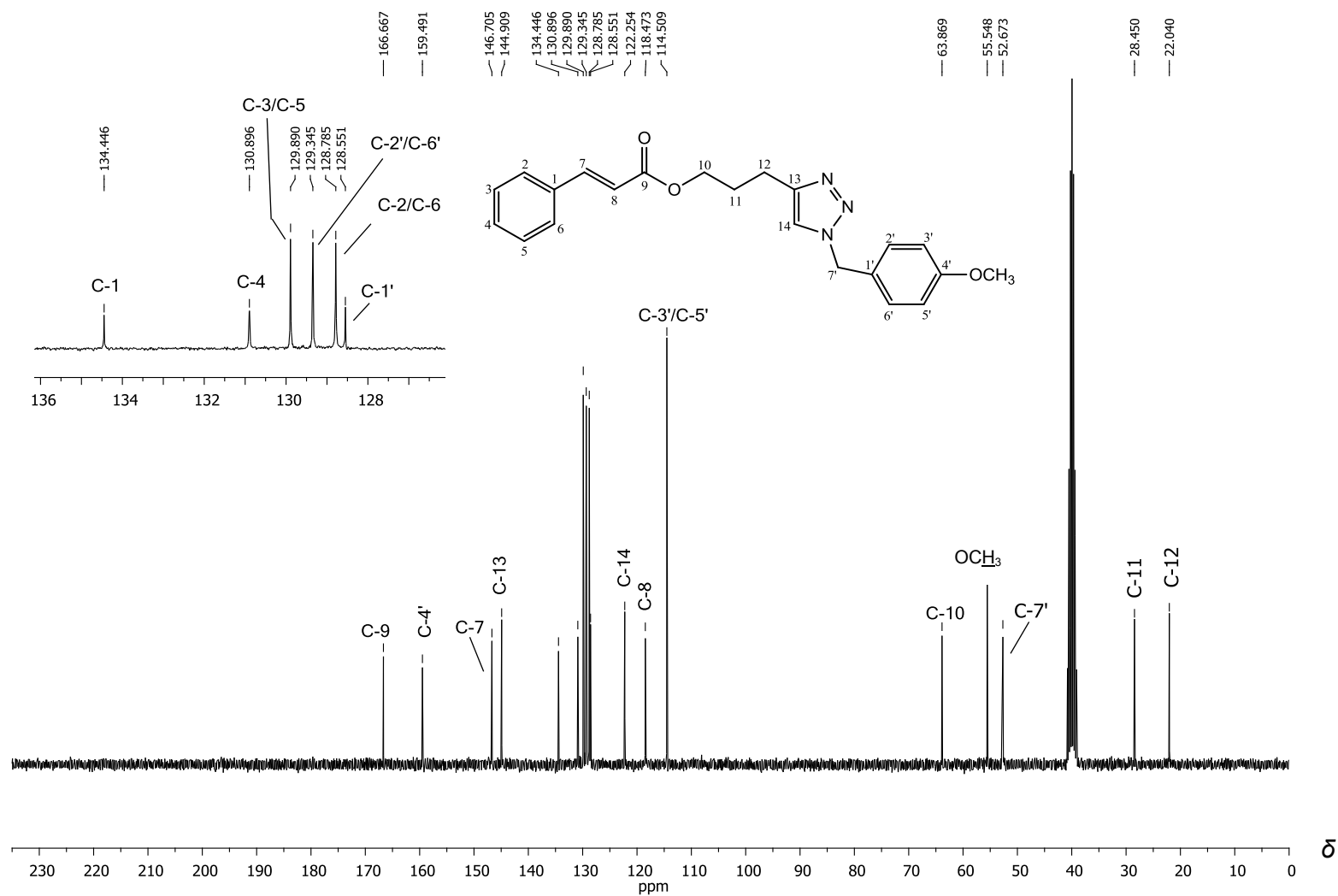


Figura 94 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10k**.

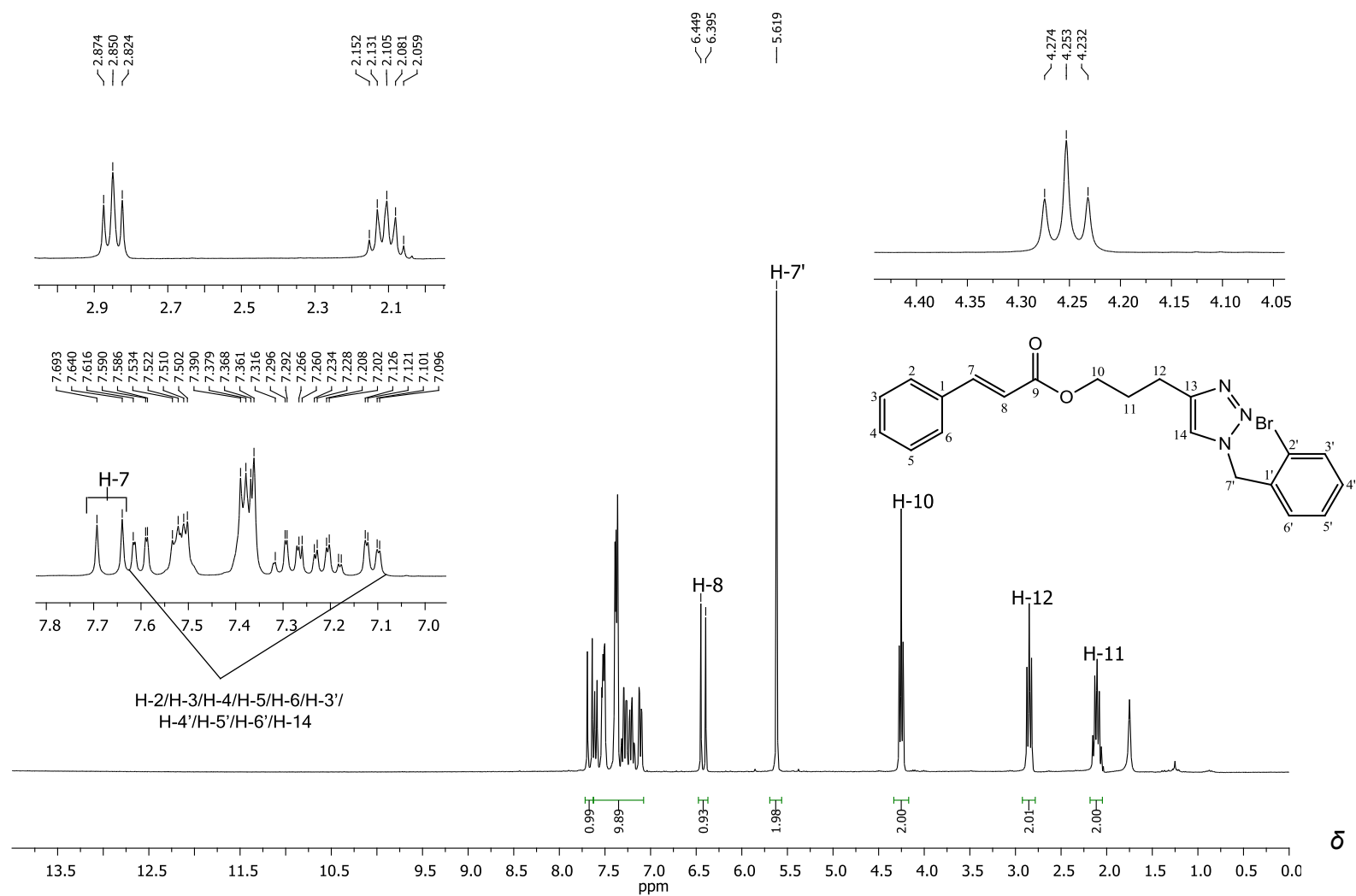


Figura 95 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **10m**.

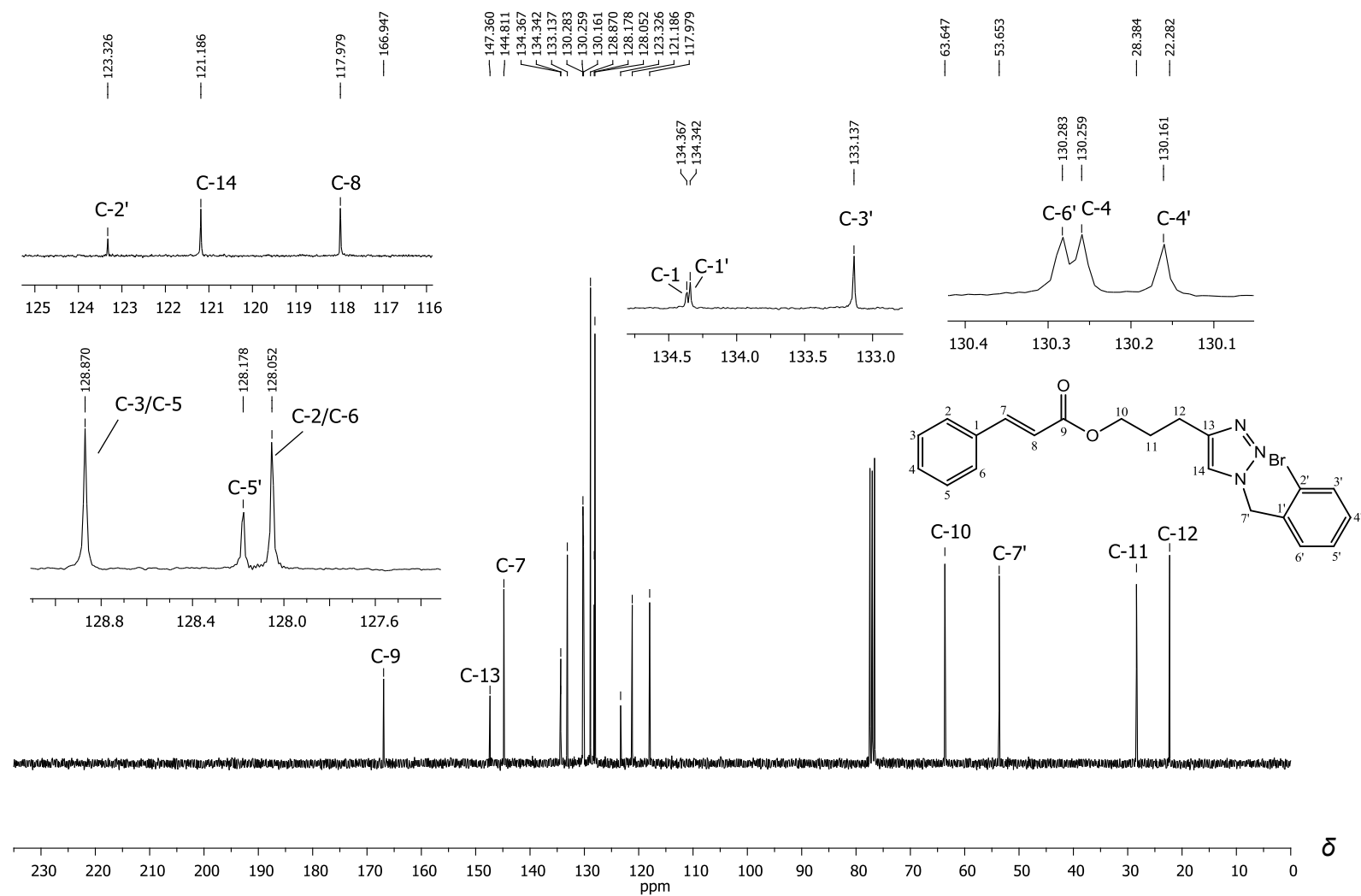


Figura 96 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10m**.

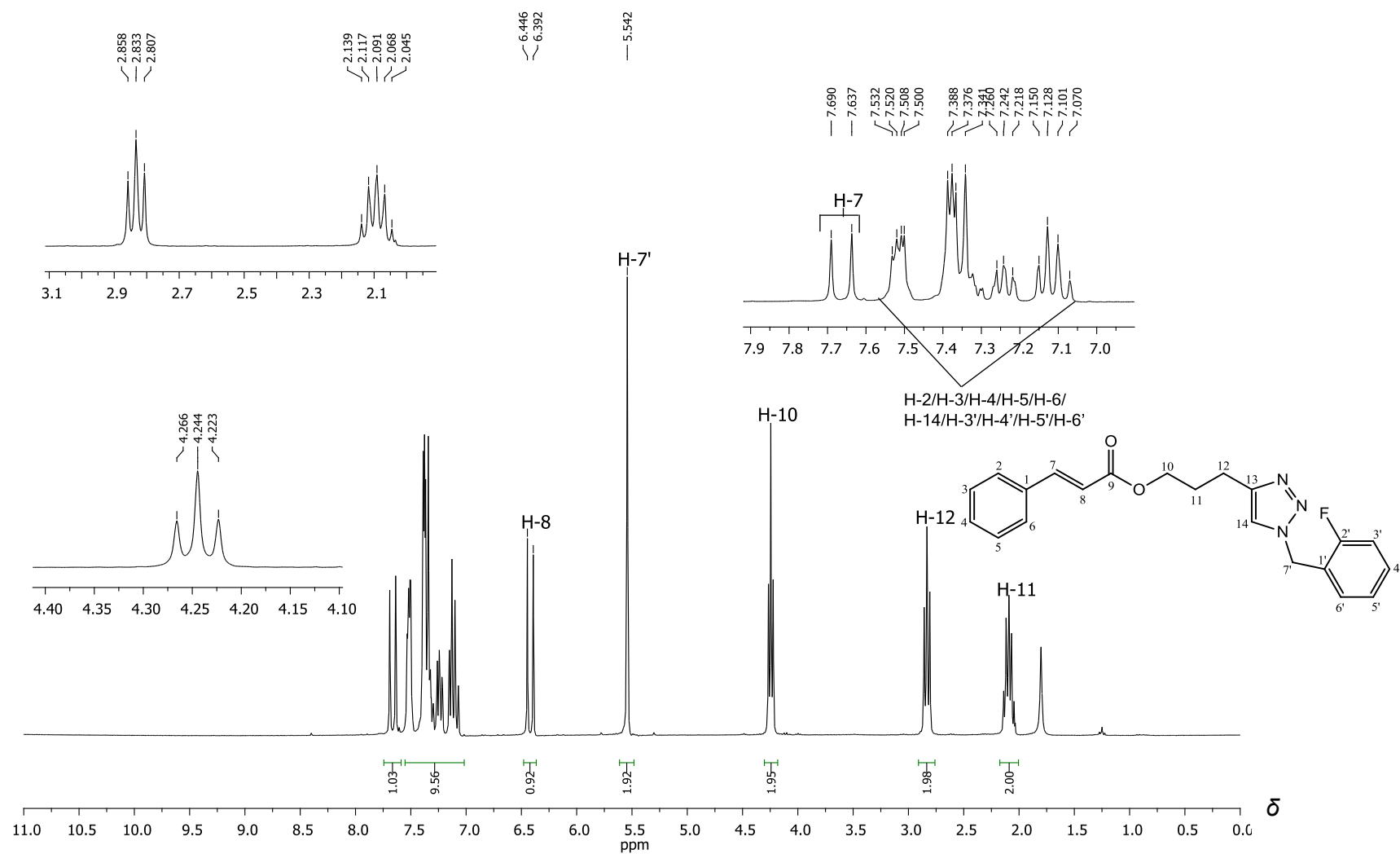


Figura 97 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10n**.

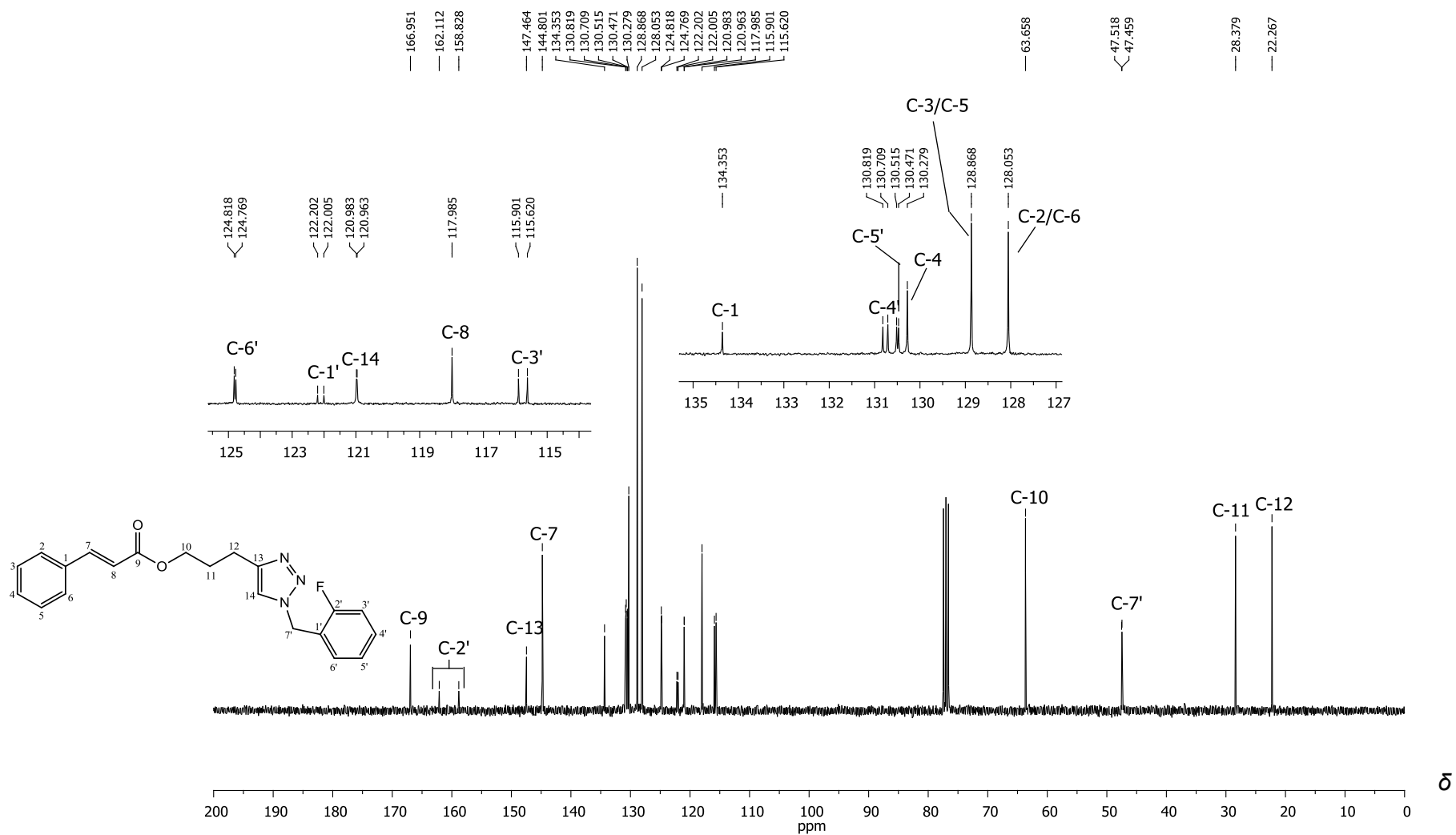


Figura 98 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **10n**.