

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Síntese de derivados triazólicos do bis-eugenol e do SRPIN340

Bianca Fernandes Moizes
Magister Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

BIANCA FERNANDES MOIZES

Síntese de derivados triazólicos do bis-eugenol e do SRPIN340

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

Orientador: Robson Ricardo Teixeira

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

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

T

M715s Moizés, Bianca Fernandes, 2000-
2025 Síntese de derivados triazólicos do *Bis*-eugenol e do
SRPIN340 / Bianca Fernandes Moizés. – Viçosa, MG, 2025.
1 dissertação eletrônica (80 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexo.

Orientador: Robson Ricardo Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2025.

Referências bibliográficas: f. 64-71.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2025.391>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Anilina - Síntese. 2. Eugenol - Síntese. I. Teixeira,
Robson Ricardo, 1969-. II. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.2

BIANCA FERNANDES MOIZES

Síntese de derivados triazólicos do bis-eugenol e do SRPIN340

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

APROVADA: 28 de fevereiro de 2025.

Assentimento:

Bianca Fernandes Moizes
Autora

Robson Ricardo Teixeira
Orientador

Essa dissertação foi assinada digitalmente pela autora em 09/06/2025 às 19:21:09 e pelo orientador em 10/06/2025 às 10:35:41. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **D59K.32HD.5WU9** e clique no botão 'Validar documento'.

AGRADECIMENTOS

Ao universo, pela sincronicidade dos encontros, pelas oportunidades e pelos desafios que me moldaram. Acredito que nada acontece por acaso, e cada experiência foi fundamental para meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus pais, minha base e fortaleza, que sempre me apoiaram incondicionalmente, mesmo nos momentos de incerteza. O amor, a paciência e os valores que me ensinaram são a bússola que guia minha vida. A vocês, minha eterna gratidão.

À minha família, pelo carinho, incentivo e compreensão nos momentos em que precisei me ausentar para me dedicar a essa pesquisa. Ter vocês ao meu lado torna cada conquista ainda mais especial.

Aos meus colegas do laboratório do Grupo de Síntese e Pesquisa de Compostos Bioativos (GPSCB), por compartilharem comigo não apenas bancadas e reagentes, mas também conhecimentos, desafios, aprendizados e momentos de descontração que tornaram essa jornada mais leve. Obrigada por cada conversa, conselho e incentivo ao longo desse processo.

Um agradecimento especial a Danilo, Samira e Laura, por estarem sempre presentes, seja nos momentos de dificuldade ou nas pequenas vitórias do dia a dia. O apoio e a amizade de vocês foram fundamentais para tornar essa caminhada mais suportável e, muitas vezes, até divertida.

Ao meu amigo Pedro, do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa (DBB-UFV), pelo companheirismo, pelas discussões científicas e pelas palavras de motivação nos momentos em que mais precisei. Sua amizade foi um grande presente nesse percurso.

Ao meu amigo João Marcos Alves, pelas chamadas que tornaram essa jornada mais leve e pela amizade que ultrapassa qualquer distância.

Aos professores do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (DEQ-UFV), pelo conhecimento transmitido ao longo da minha formação e pelo compromisso com o ensino e a pesquisa. Cada aula, orientação e incentivo foram essenciais para a construção da base que me permitiu chegar até aqui.

À Cristiane Isaac Cerceau, pelo apoio nas análises de RMN, cuja contribuição foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho. Sua dedicação e disposição em ajudar foram de grande valor para esta pesquisa.

À Mara Rodrigues, Ângela Maria e Ana Paula Souza, por toda a dedicação e suporte em cada etapa desta pesquisa. Desde a concepção do trabalho até sua execução, o comprometimento e a ajuda de vocês foram

indispensáveis para que este projeto se concretizasse. Sou imensamente grata por todo o auxílio prático, orientação e disposição ao longo dessa jornada.

Ao meu orientador, Róbson, por acreditar em mim e na minha competência, mesmo quando eu mesma duvidei. Seu apoio, paciência e ensinamentos foram essenciais para minha evolução acadêmica e pessoal. Obrigada por confiar no meu potencial e me guiar com sabedoria e generosidade.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero obrigado. Cada um de vocês fez parte dessa conquista.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

*“Carry on, my wayward son.
There'll be peace when
you are done.” (Kansas, 1977)*

RESUMO

MOIZES, Bianca Fernandes, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2025. **Síntese de derivados triazólicos do bis-eugenol e do SRPIN340.** Orientador: Robson Ricardo Teixeira.

No presente trabalho, descreve-se a síntese de derivados 1,2,3-triazólicos do bis-eugenol (3a–3e) e a preparação da 2-(4-(((4-fluorobenzil)oximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (7). Os derivados do *bis*-eugenol foram obtidos em três etapas. Inicialmente, procedeu-se à síntese do *bis*-eugenol (1) por meio do acoplamento oxidativo do eugenol na presença de ferricianeto de potássio, resultando em um rendimento de 65%. Em seguida, o bis-eugenol (1) foi submetido a uma reação de alquilação com brometo de propargila, originando o derivado *bis*-propargilado (2) com 73% de rendimento. Na terceira e última etapa, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre(I) (CuAAC) entre o composto (2) e diferentes azidas fenílicas levou à obtenção de cinco derivados (3a–3e) com rendimentos variando de 57% a 81%. Estes compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H e ¹³C). Para a síntese da anilina (7), foi necessário, inicialmente, o preparo dos intermediários 1-azido-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno (4) e do alcino terminal 1-fluoro-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno (5). O composto (4) foi obtido com um rendimento de 85% por meio de uma reação de substituição nucleofílica aromática entre 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno e azida de sódio. A alquilação do álcool 4-fluorobenzílico com brometo de propargila, empregando catálise por transferência de fase, resultou no composto (5) com um rendimento de 84%. A reação CuAAC entre (4) e (5) levou à obtenção do derivado 1,2,3-triazólico (6) com um rendimento de 83%. Na etapa final, a redução do grupo nitro de (6) com cloreto de estanho(II) originou a anilina (7) com um rendimento de 93%. Os compostos (4–7) foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados por espectroscopia de RMN. A síntese desses compostos foi realizada no contexto de uma subsequente avaliação de suas atividades fungicidas e antiparasitárias.

Palavras-chave: *Bis*-eugenol; Eugenol; SRPIN340; Química “Click”; Triazóis; Síntese Orgânica

ABSTRACT

MOIZES, Bianca Fernandes, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2025. **Synthesis of triazole derivatives of bis-eugenol and SRPIN340**. Adviser: Robson Ricardo Teixeira.

In the present work, the synthesis of 1,2,3-triazolic derivatives of bis-eugenol (3a–3e) and the preparation of 2-(4-(((4-fluorobenzyl)oxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline (7) are described. The *bis*-eugenol derivatives were obtained in three steps. Initially, bis-eugenol (1) was synthesized via the oxidative coupling of eugenol in the presence of potassium ferricyanide, yielding 65%. Next, *bis*-eugenol (1) was subjected to an alkylation reaction with propargyl bromide, resulting in the *bis*-propargyl derivative (2) with a yield of 73%. In the third and final step, the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between a terminal alkyne and an organic azide, catalyzed by copper(I) (CuAAC), between compound (2) and various phenyl azides led to the formation of five derivatives (3a–3e) with yields ranging from 57% to 81%. These compounds were purified by silica gel column chromatography and characterized by nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H and ¹³C NMR). For the synthesis of aniline (7), it was initially necessary to prepare the intermediates 1-azido-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene (4) and the terminal alkyne 1-fluoro-4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (5). Compound (4) was obtained with a yield of 85% through an aromatic nucleophilic substitution reaction between 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene and sodium azide. The alkylation of 4-fluorobenzyl alcohol with propargyl bromide, using phase-transfer catalysis, resulted in compound (5) with a yield of 84%. The CuAAC reaction between (4) and (5) led to the formation of the 1,2,3-triazolic derivative (6) with a yield of 83%. In the final step, the reduction of the nitro group of (6) with tin(II) chloride yielded aniline (7) with a yield of 93%. Compounds (4–7) were purified by silica gel column chromatography and characterized by NMR spectroscopy. The synthesis of these compounds was carried out in the context of a subsequent evaluation of their fungicide and antiparasitic activities.

Keywords: *Bis*-eugenol; Eugenol; SRPIN340; “Click” Chemistry; Triazoles; Organic Synthesis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	11
2.1. Geral	11
2.2. Específicos	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1. Química “click” e reação CuAAC	12
3.2. Produtos naturais e sua importância na pesquisa por novos fármacos e agroquímicos	15
3.3. Eugenol e <i>bis</i> -eugenol	16
3.4. SRPIN 340	17
3.5. Aspectos norteadores para o desenvolvimento deste trabalho	18
4. MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1. Generalidades metodológicas	22
4.2. Procedimento sintético geral para a preparação das cinamidas	24
4.2.1. Síntese do <i>bis</i> -eugenol (1)	24
4.2.2. Síntese do 5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-2,2'-bis(prop-2-in-1-iloxi)-1,1'-bifenila (2)	25
4.2.3. Síntese do 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil) <i>bis</i> (óxi)) <i>bis</i> (metileno)) <i>bis</i> (1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol)) (3a)	26
4.2.4. 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil) <i>bis</i> (óxi)) <i>bis</i> (metileno)) <i>bis</i> (1-(4-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol)) (3b)	27
4.2.5. 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil) <i>bis</i> (óxi)) <i>bis</i> (metileno)) <i>bis</i> (1-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol))	28
4.2.6. 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil) <i>bis</i> (óxi)) <i>bis</i> (metileno)) <i>bis</i> (1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol))	29
4.2.7. 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil) <i>bis</i> (óxi)) <i>bis</i> (metileno)) <i>bis</i> (1-(3-iodofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol))	30
4.2.8. Síntese do 1-azido-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno	31
4.2.9. Síntese do alquino terminal (1-flúoro-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno)	31
4.2.10. Síntese do nitrocomposto triazólico (4-(((4-fluorobenzil)oximetil)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol))	32
4.2.11. Síntese da anilina triazólica (2-(4-(((4-fluorobenzil)oximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina)	33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos do <i>bis</i> -eugenol	35
5.2. Preparação de derivado do SRPIN 340	47
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	64
REFERÊNCIAS	64
ANEXO – ESPECTROS	72

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos e produtos naturais têm desempenhado um papel fundamental na pesquisa por substâncias bioativas. Compostos de natureza heterocíclica, frequentemente denominados apenas de heterociclos, englobam substâncias cíclicas que, além de átomos de carbono, possuem pelo menos um heteroátomo (KATRITZKY e DENISKO, 2025). Os heteroátomos mais comuns são o nitrogênio, oxigênio e enxofre, mas também são frequentes anéis heterocíclicos contendo outros heteroátomos, como fósforo, selênio e silício. Os anéis heterocíclicos fazem parte da composição de diversas biomoléculas, como o DNA, RNA, clorofila, vitaminas, hemoglobina, proteínas, entre outras (KABIR e UZZAMAN, 2022). Além disso, corantes, sanitizantes, inibidores de corrosão, antioxidantes e copolímeros também possuem anéis heterocíclicos em suas estruturas (HIGASIO e SHOJI, 2001). A introdução de um heteroátomo na estrutura de carbono confere ao composto propriedades distintas, muitas vezes únicas, como reatividade, propriedades lipo-hidrofílicas, polaridade ou capacidade de interação com o ambiente, em comparação aos hidrocarbonetos de origem (JAMPILEK, 2024). Como consequência, os compostos heterocíclicos têm sido amplamente explorados na pesquisa por substâncias bioativas, como fármacos (KABIR e UZZAMAN, 2022) e agroquímicos (LAMBERT, 2013).

Entre as diversas classes de heterocíclicos, os compostos 1,2,3-triazólicos (Figuras 2 e 3, página 13 e 15) têm sido amplamente explorados na pesquisa por substâncias bioativas. Os 1,2,3-triazóis não ocorrem naturalmente, sendo a principal metodologia para sua preparação a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica, catalisada por cobre(I) (reação CuAAC) (DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011). Os 1,2,3-triazóis apresentam fortes momentos de dipolo e podem ser utilizados como ligantes, além de apresentarem efeitos bioisostéricos em ligações peptídicas, anéis aromáticos, ligações duplas e anéis imidazólicos. Algumas características únicas, como a formação de ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo e empilhamento π , aumentam sua relevância no campo da química medicinal, pois se ligam ao alvo biológico com alta afinidade devido à sua solubilidade aprimorada. De modo geral, as especificações moleculares dos 1,4-dissubstituídos 1,2,3-triazóis são semelhantes às das ligações amida, em termos de distância e planaridade (DHEER et al., 2017). Essas características,

aliadas à facilidade de preparação dos compostos por meio da reação CuAAC, tornam os 1,2,3-triazóis estruturas atraentes para a pesquisa de compostos bioativos, e eles têm sido explorados nos últimos anos, resultando na obtenção de compostos com uma ampla gama de bioatividades (DHEER, SINGH e SHANKAR, 2017; RANI et al., 2020; BORGATI et al., 2013; LIMA et al., 2022; DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011; FOREZI et al., 2021).

Em relação aos compostos heterocíclicos, a substância *N*-[2-(piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, também conhecida como SRPIN340 (Figura 7, página 19), é um inibidor das cinases SRPK1 e SRPK2. Este composto e seus derivados apresentam diversas bioatividades descritas, incluindo efeitos antivirais (HAGIWARA et al., 2006; FUKUHARA et al., 2006; KARAKAMA et al., 2010; ANWAR et al., 2011), citotóxicos e antimetastáticos (SIQUEIRA et al., 2015; SIQUEIRA et al., 2017; MOREIRA et al., 2018), inibição do transporte de elétrons na fotossíntese (Teixeira et al., 2018), efeito contra a Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI-neovascular) (DONG et al., 2013) e atividade leishmanicida (PIMENTEL et al., 2023).

Os metabólitos secundários, também conhecidos como produtos naturais, são compostos produzidos por plantas, animais, fungos e microrganismos que, ao contrário das substâncias envolvidas no metabolismo primário (açúcares, gorduras, vitaminas, etc.), não são essenciais para a manutenção das atividades vitais desses organismos. Os produtos naturais frequentemente apresentam bioatividades e propriedades que podem ser úteis no desenvolvimento de novos fármacos (KOEHN e CARTER, 2005; NEWMAN e CRAGG, 2020) e agroquímicos (SPARKS, HAHN e GARIZI, 2017; ZHANG et al., 2023).

A natureza é um vasto arsenal de compostos que continua sendo explorado para o desenvolvimento de substâncias bioativas. Dois desses compostos são o eugenol (Figura 5, página 18) e o *bis*-eugenol (Figura 6, página 18). O eugenol possui diversas bioatividades e tem sido amplamente explorado em várias áreas (KAMATOU, 2012; NISAR et al., 2021; ZARI, ZARI e HAKEEM, 2021; ULANOWSKA e OLAS, 2023). O *bis*-eugenol, um *orto*-dímero do eugenol, possui algumas bioatividades descritas, mas é relativamente pouco explorado no desenvolvimento de substâncias bioativas (GRECCO et al., 2017; DA SILVA et al., 2021).

No presente trabalho, descreve-se a síntese de uma série de cinco derivados 1,2,3-triazólicos do eugenol, bem como a preparação da 2-(4-(((4-

fluorobenzil)oximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina envolvida na síntese de derivados triazólicos do SRPIN340. Esses compostos foram preparados com o objetivo de investigar seus potenciais fungicidas e antiparasitários.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Sintetizar derivados 1,2,3-triazólicos derivados do bis-eugenol e uma amina envolvida na síntese de derivados triazólicos do SRPIN340.

2.2. Específicos

- Sintetizar uma série de compostos 1,2,3-triazólicos derivados do *bis*-eugenol envolvendo as reações de acoplamento oxidativo, alquilação e CuAAC.
- Purificar os compostos derivados do *bis*-eugenol e intermediários envolvidos em suas preparações por cromatografia em coluna de sílica gel.
- Caracterizar os compostos derivados do *bis*-eugenol por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .
- Empregar reações de substituição nucleofílica aromática, alquilação, CuAAC e redução do grupo nitro para obtenção de uma amina envolvida na síntese de derivados 1,2,3-triazólicos do SRPIN340.
- Purificar a amina e intermediários envolvidos em sua síntese por cromatografia em coluna de sílica gel.
- Caracterizar a amina e intermediários envolvidos em sua síntese por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

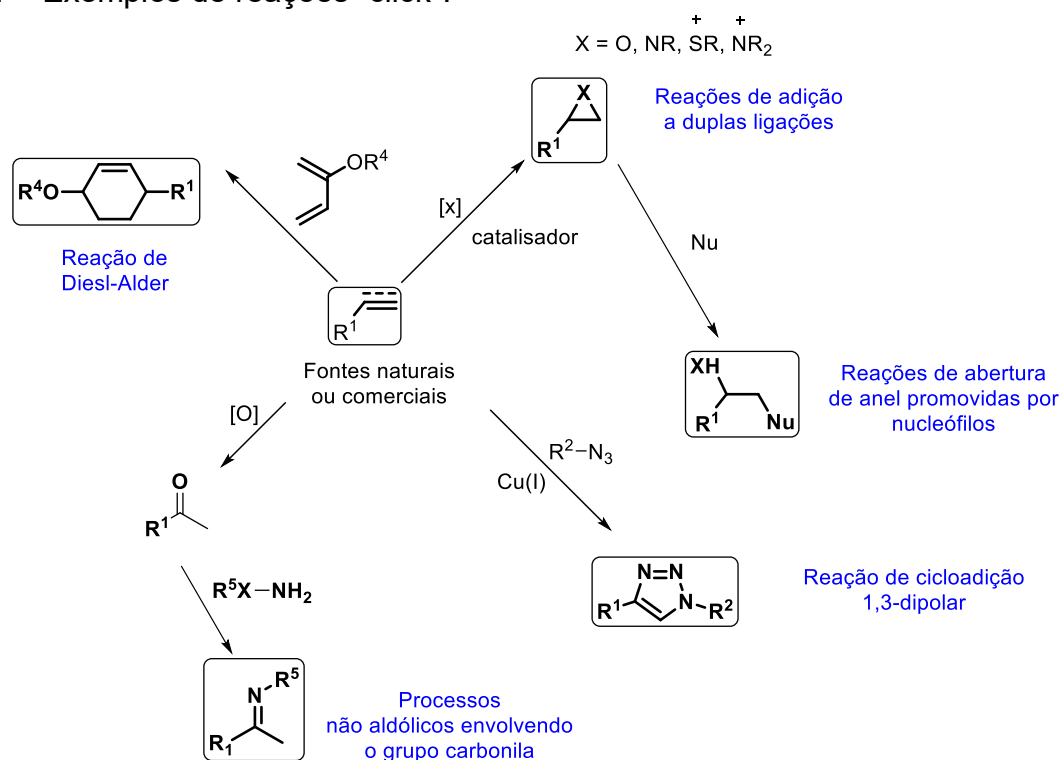
3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Química “click” e reação CuAAC

Karl Barry Sharpless publicou, em 2001, um artigo de revisão no qual descreveu o conceito de química “click” (*Click Chemistry*), sua importância e suas aplicações em química orgânica (KOLB, FINN e SHARPLESS, 2001). Nesse artigo, Sharpless define que um processo “click” deve ser modular, possuir amplo escopo, proporcionar altos rendimentos, gerar apenas subprodutos inofensivos passíveis de remoção por métodos não cromatográficos e ser estereoespecífico (embora não necessariamente enantiosseletivo). As principais características desse processo incluem condições reacionais simples (idealmente insensíveis ao oxigênio e à água), materiais de partida e reagentes prontamente disponíveis, além do uso de nenhum solvente ou de um solvente benigno (como água) ou facilmente removível. O isolamento do produto deve ser simples e, caso a purificação seja necessária, esta deve ser realizada por métodos não cromatográficos, como cristalização ou destilação. Além disso, o produto final deve ser estável em condições fisiológicas.

A Figura 1 apresenta exemplos de reações que atendem aos critérios estabelecidos por Sharpless para uma reação “click”.

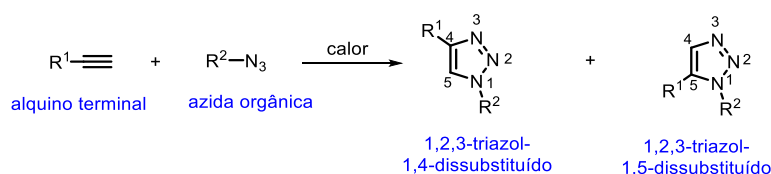
Figura 1 – Exemplos de reações “click”.



Fonte: Adaptado de Moses & Moorhouse (2007).

Dentre as reações apresentadas na Figura 1, destaca-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre(I) (reação CuAAC), considerada o exemplo perfeito de uma reação “click”. O processo de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica foi originalmente investigado por Rolf Huisgen (BREUGST e REISSIG, 2020) e está representado na Figura 2. No entanto, a reação descrita por Huisgen requer temperaturas elevadas, apresenta longos tempos de reação, resulta em uma mistura de regioisômeros 1,4- e 1,5-dissubstituídos, além de apresentar baixos rendimentos.

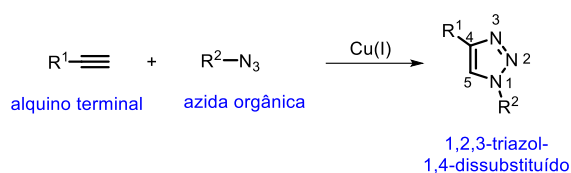
Figura 2 – Processo de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida investigado por Rolf Huisgen.



Fonte: Elaborada pela autora.

Dois estudos independentes, conduzidos pelos grupos de Sharpless (2002) e Medal (2002), demonstraram que espécies de Cu(I) catalisam a cicloadição de Huisgen, conduzindo exclusivamente à formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (Figura 3). Desde então, reações como as ilustradas na Figura 3 têm sido denominadas reações de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino e uma azida catalisadas por cobre(I) (CuAAC) ou simplesmente reações *click*. Essa transformação tem encontrado ampla aplicação em diversas áreas, incluindo química medicinal (DHEER, SINGH e SHANKAR, 2017; HEIN, LIN e WANG, 2008), química de carboidratos (KUSHWAHA et al., 2013), agroquímica (BORGATI et al., 2013), preparação de materiais nanoestruturados para liberação controlada de fármacos (LALLANA et al., 2012), obtenção de sistemas supramoleculares (XU, LI e Li, 2014), dentre outras (DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011).

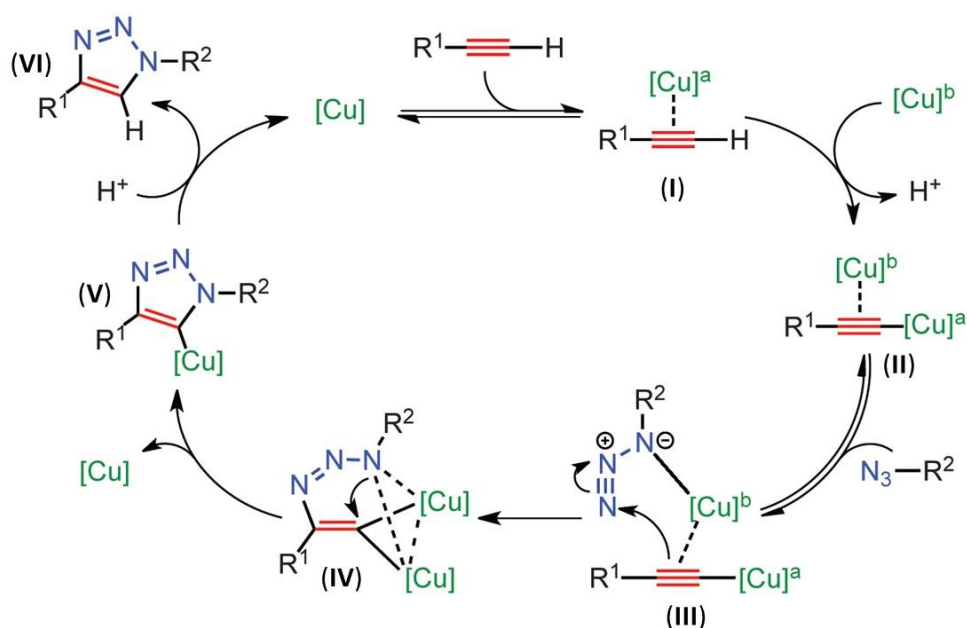
Figura 3 – Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida catalisada por cobre(I) (reação CuAAC).



Fonte: Elaborada pela pr\u00f3pria autora.

Worrell e Fokin (2013) propuseram o ciclo catal\u00edtico envolvido na forma\u00e7\u00e3o do 1,2,3-triazol a partir de um alquino terminal e uma azida (Figura 4).

Figura 4 – Ciclo catal\u00edtico da rea\u00e7\u00e3o CuAAC.



Fonte: Adaptado de Worrell e Fokin (2013).

As etapas envolvidas no ciclo catal\u00edtico da Figura 4 podem ser assim descritas. A primeira etapa do ciclo catal\u00edtico envolve a intera\u00e7\u00e3o entre o c\u00e1tion Cu(I) (representado por $[\text{Cu}]^a$) e o alcino terminal, formando um complexo (I) que reduz o pKa do alcino de 25 para 9,8. Essa diminui\u00e7\u00e3o favorece sua desprotona\u00e7\u00e3o em meio aquoso, permitindo a complexa\u00e7\u00e3o com uma segunda esp\u00e9cie de Cu(I) (representada por $[\text{Cu}]^b$) e a conseq\u00fcente gera\u00e7\u00e3o do complexo acetileno de cobre (II). Em seguida, esse intermedi\u00e1rio (II) reage com a azida org\u00e2nica, originando o complexo azida-acetileno (III). Nessa fase, o cobre exerce um papel sin\u00e9rgico, tornando o nitrog\u00eanio terminal da azida mais eletrof\u00edlico e aumentando a nucleofilicidade do carbono β -vinilid\u00eanico do alcino, o que impulsiona a forma\u00e7\u00e3o da primeira liga\u00e7\u00e3o C-N no intermedi\u00e1rio c\u00edclico conhecido como metalociclo (IV). Essa

etapa, de caráter endotérmico, determina a regioselectividade da reação, pois apresenta uma energia de ativação de 15 kcal mol^{-1} , consideravelmente inferior à da reação não catalisada (26 kcal mol^{-1}). Essa diferença justifica o aumento significativo da velocidade da reação catalisada (MEDAL e TORNØE, 2008). Na sequência, ocorre a contração do anel e a liberação de um cátion Cu(I) , promovendo a estabilização da ligação C-N e levando à formação da triazóila de cobre (V). Finalmente, a protonação do intermediário triazolídio (V) resulta no produto final, o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (VI), além da regeneração do catalisador.

3.2. Produtos naturais e sua importância na pesquisa por novos fármacos e agroquímicos

Os produtos naturais, também conhecidos como metabólicos secundários, englobam uma grande variedade de compostos orgânicos derivados de plantas, fungos, animais e micro-organismos, desempenham um papel essencial na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos. Ao longo da história, essas substâncias têm sido amplamente utilizadas para o tratamento de doenças, fornecendo moléculas bioativas com estruturas químicas diversificadas (CRAGG, NEWMAN e SNADER, 1997; BUTLER, 2004; DIAS, URBAN e ROESSNER, 2012). Nos últimos dois séculos, vários medicamentos essenciais, incluindo antibióticos, anticâncer e imunossupressores, foram desenvolvidos a partir de compostos naturais, reforçando sua importância para a medicina moderna (KOEHN e CARTER, 2005; NEWMAN e CRAGG, 2020).

Os avanços recentes em biotecnologia, técnicas de bioensaio de alta precisão e triagem automatizada permitiram uma abordagem mais racional no design de novos fármacos baseados em produtos naturais (ATANASOV et al., 2021; ANCAJAS et al., 2024). Essas inovações têm acelerado a identificação e modificação de compostos bioativos, tornando possível otimizar suas propriedades farmacológicas e reduzir efeitos adversos. Além disso, o desenvolvimento de métodos sintéticos e semissintéticos tem viabilizado a obtenção de derivados estruturais mais eficazes, ampliando o potencial terapêutico dessas substâncias (ROTELLA, 2016).

Apesar de sua importância, as grandes indústrias farmacêuticas reduziram o investimento em produtos naturais devido a desafios como dificuldades no acesso a fontes naturais, limitações na escalabilidade da produção e barreiras relacionadas à propriedade intelectual (PATERSON e ANDERSON, 2005). No entanto, novas

estratégias, como a engenharia metabólica, biossíntese combinatória e técnicas avançadas de cultivo de micro-organismos, estão superando esses desafios e possibilitando a exploração mais eficiente dessas substâncias, especialmente no desenvolvimento de agentes anticâncer, anti-infecciosos e anti-inflamatórios (HARVEY, EDRADA-EBEL e QUINN, 2015).

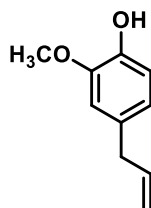
Além do impacto na medicina, os compostos bioativos de origem natural desempenham um papel fundamental na agricultura. Desde os primórdios da atividade agrícola, substâncias naturais têm sido utilizadas no controle de pragas e doenças das plantas (DAYAN, CANTRELL e DUKE, 2009). Atualmente, a busca por agroquímicos mais sustentáveis e menos tóxicos tem impulsionado pesquisas voltadas para o desenvolvimento de pesticidas inspirados em metabólitos naturais (SPARKS, HAHN e GARIZI, 2017; ZHANG et al., 2023). Essas substâncias oferecem vantagens significativas, como maior biodegradabilidade e menor impacto ambiental, sendo essenciais para a agricultura moderna e a segurança alimentar global (PILLMOOR, WRIGHT e TERRY, 1993).

Dessa forma, os produtos naturais e seus análogos estruturais continuam sendo fontes inestimáveis para a inovação em saúde e agricultura. Seu potencial é continuamente expandido por novas tecnologias que permitem sua exploração de maneira sustentável, contribuindo para a descoberta de soluções mais eficazes e ambientalmente responsáveis para desafios médicos e agrícolas.

3.3. Eugenol e *bis*-eugenol

Um exemplo de produto natural amplamente utilizado em diversas áreas é o eugenol (Figura 5). Esse composto volátil é um dos principais constituintes do óleo essencial de cravo, extraído principalmente dos botões e folhas da planta *Eugenia caryophyllata* (ou *Syzygium aromaticum*). O eugenol possui uma ampla gama de aplicações, incluindo os setores farmacêutico, agrícola, de fragrâncias e cosméticos. Suas propriedades farmacológicas incluem atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica, antioxidante e anticancerígena. Além disso, é empregado em formulações odontológicas e pode potencializar a absorção de fármacos pela pele (KAMATOU, 2012; NISAR et al., 2021; ZARI, ZARI e HAKEEM, 2021; ULANOWSKA e OLAS, 2023).

Figura 5 - Estrutura química do eugenol.

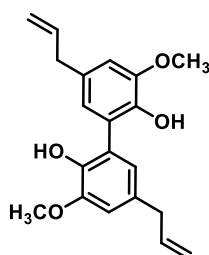


Fonte: Elaborada pela própria autora.

Devido às suas bioatividades, pesquisadores vêm explorando o eugenol e modificando sua estrutura química para a obtenção de derivados apresentando um leque bastante diversificado de bioatividades (REIS et al., 2024; LIMA et al., 2019).

O *bis*-eugenol (deidrodieugenol) (Figura 6) é um *orto* dímero do eugenol encontrado em baixa concentração na espécie *Eugenia caryophyllata* (ou *Syzygium aromaticum*). Apresenta diversas atividades biológicas, incluindo ações anti-inflamatória e antiasmática (PONCI et al., 2020; FERREIRA et al., 2023), antidepressiva (DO AMARAL et al., 2012), antioxidante (GUNTERO et al., 2018), inibição do fator nuclear kappa-B, envolvido na produção de citocinas inflamatórias (MURAKI et al., 2003), inibição de inflamação pulmonar (TAGUCHI et al., 2023) e atividade citotóxica (DA SILVA et al., 2021).

Figura 6 – Estrutura do *bis*-eugenol.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

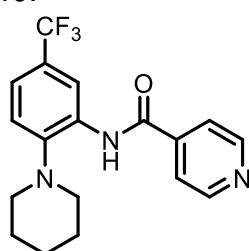
Embora relativamente menos explorado em comparação com o eugenol, estudos sobre modificações estruturais do *bis*-eugenol para a obtenção de derivados têm sido reportados (GRECCO et al., 2017; DA SILVA et al., 2021).

3.4. SRPIN 340

A amida (*N*-[2-(piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida), também conhecida como SRPIN 340 (Figura 7), é um inibidor das cinases SRPK1 e SRPK2. As proteínas SR são conhecidas por sua capacidade de se ligar ao RNA. Elas

apresentam uma ou duas regiões de reconhecimento de RNA, além de um domínio SR enriquecido com serina e arginina. Essas proteínas exercem um papel essencial no processamento do RNA em eucariotos, especialmente na maturação do pré-mRNA (HAGIWARA et al., 2006). Estas cinases estão envolvidas em variadas atividades celulares, como por exemplo, fosforilação de proteínas SR (PATEL et al., 2018).

Figura 7 – Estrutura do SRPIN 340.



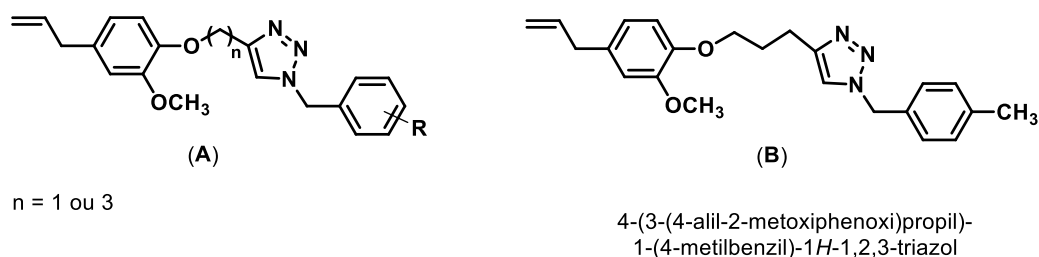
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Estudos destacam esse composto e seus derivados devido às suas diversas atividades biológicas, incluindo efeitos antiviral (HAGIWARA et al., 2006; FUKUHARA et al., 2006; KARAKAMA et al., 2010; ANWAR et al., 2011), citotóxico e antimetastático (SIQUEIRA et al., 2015; SIQUEIRA et al., 2017; MOREIRA et al., 2018), inibição do transporte de elétrons na fotossíntese (Teixeira et al., 2018), efeito contra a Degeneração Vascular Relacionada à Idade (DMRI-neovascular) (DONG *et al.*, 2013). Mais recentemente, demonstrou-se que o SRPIN 340 e derivados possuem ação leishmanicida (PIMENTEL et al., 2023).

3.5. Aspectos norteadores para o desenvolvimento deste trabalho

O eugenol (Figura 1) é um produto natural que vem sendo amplamente utilizado na pesquisa por substâncias bioativas. No estudo realizado por Teixeira e colaboradores (2018), o eugenol (Figura 1) foi convertido em vinte e sete derivados 1,2,3-triazólicos apresentando a estrutura geral mostrada na Figura 8 (A).

Figura 8 – Estrutura geral dos derivados 1,2,3-triazólicos do eugenol (A) sintetizados por Teixeira e colaboradores (2018) e do derivado mais ativo (B).



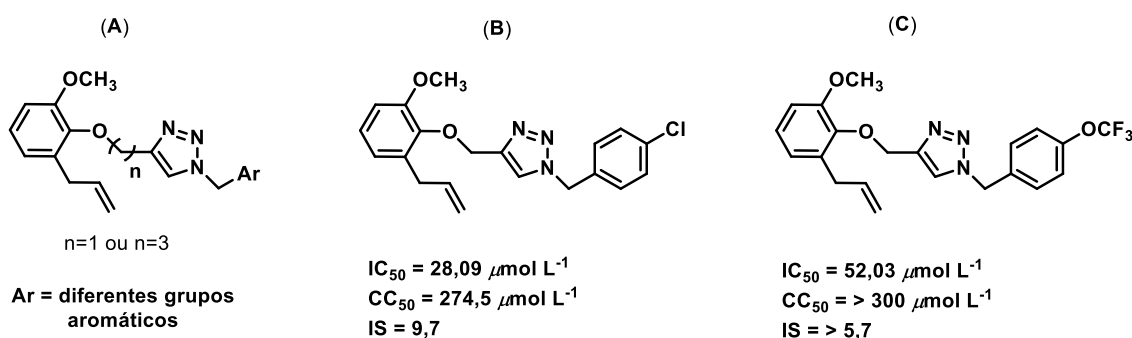
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Estes compostos foram avaliados *in vitro* quanto à sua atividade leishmanicida contra a espécie *Leishmania amazonensis*, responsável pela leishmaniose tegumentar. Os derivados exibiram distintos níveis de eficácia frente à forma promastigota, sendo que o composto 4-(3-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)propil)-1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol mostrado na Figura 8 (B) demonstrou o melhor desempenho, com uma concentração inibitória 50% (IC₅₀) equivalente a 7,4 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Esse composto apresentou baixa citotoxicidade em macrófagos, com uma concentração citotóxica 50% (CC₅₀) de 211,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$, além de exibir uma atividade relevante contra as formas amastigotas intracelulares (IC₅₀ = 1,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$). O Índice de Seletividade (IS), obtido pela relação CC₅₀/IC₅₀, foi calculado como 132,5 para a forma amastigota. Adicionalmente, o composto mais ativo mostrado na Figura 8 (B) demonstrou maior eficácia em comparação com os fármacos convencionais pentamidina e glucantime, comumente utilizados no tratamento da leishmaniose (TEIXEIRA et al., 2018). Nos testes *in vivo*, quando administrado por via oral, este composto apresentou um comportamento semelhante ao do glucantime na redução das lesões em camundongos infectados com leishmaniose cutânea, mas com menor toxicidade em relação ao medicamento usualmente empregado no tratamento da enfermidade (TEIXEIRA et al., 2022).

O estudo recentemente realizado por Evangelista e colaboradores (2023) envolveu a síntese de compostos triazólicos derivados do eugenol possuindo a estrutura geral Figura 9 (A). A partir do guaiacol, foi obtido o *orto*-eugenol, que posteriormente passou por processos de alquilação. A reação CuAAC entre os alcinos terminais gerados nesses processos e diversas benzil azidas levou à formação de vinte e dois análogos 1,2,3-triazólicos do eugenol. A atividade leishmanicida dos compostos sintetizados foi avaliada contra a forma amastigota intracelular de *Leishmania braziliensis* na concentração de 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$, resultando na identificação dos compostos mais promissores cujas estruturas estão mostradas

na Figura 9 (B) e (C). Para esses dois análogos triazólicos do eugenol, foram determinados os valores de IC_{50} , CC_{50} e IS e os valores estão também mostrados na Figura 9.

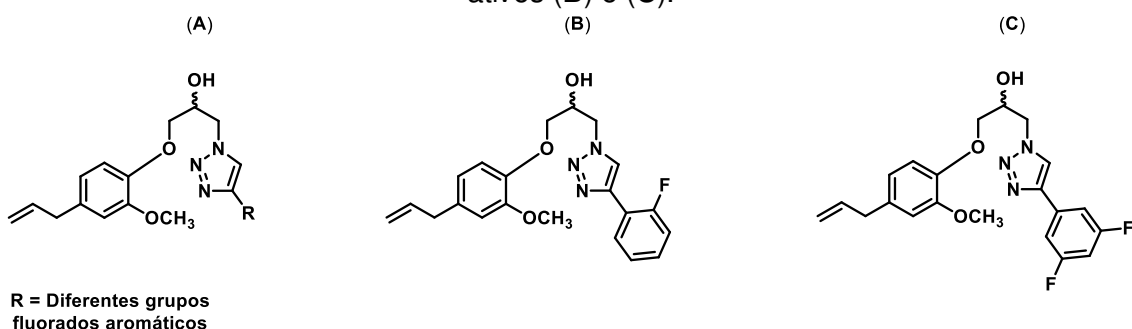
Figura 9 – Estrutura geral (A) dos derivados triazólicos do eugenol descritos por Evangelista e colaboradores (2023) e dos compostos mais promissores (B) e (C).



Fonte: Elaborada pela própria autora.

O eugenol também foi convertido em derivados fluorados 1,2,3-triazólicos apresentando a estrutura geral (A) na Figura 10.

Figura 10. Estrutura geral de derivados triazólicos fluorados do eugenol (A) e derivado mais ativos (B) e (C).



Fonte: Elaborada pela própria autora.

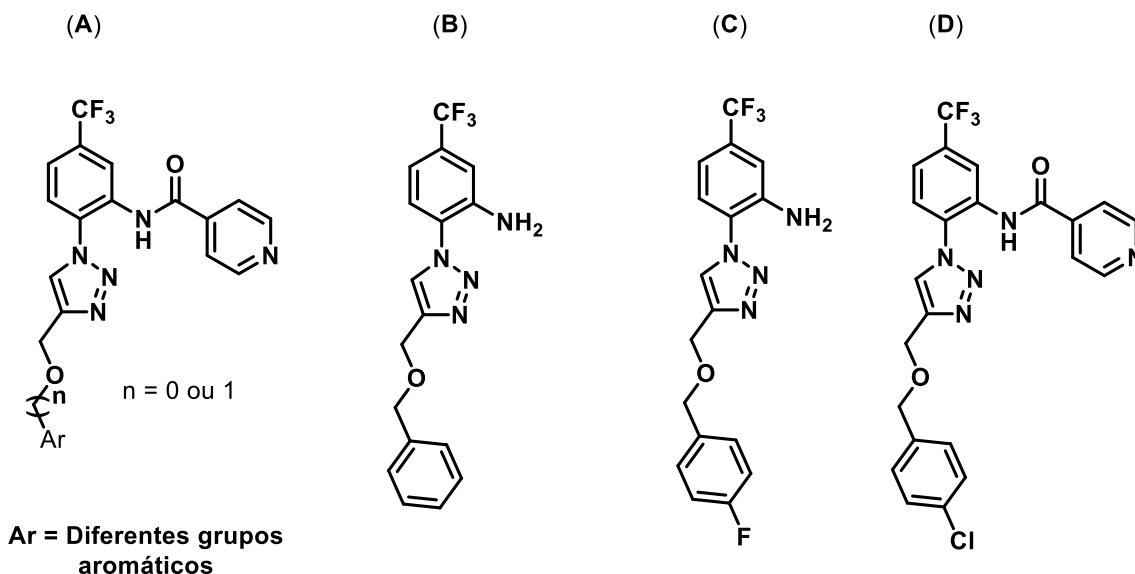
A atividade fungicida dos compostos de geral (A) (Figura 10) foi analisada *in vitro* contra o fungo *Colletotrichum* sp., responsável pela antracnose do mamoeiro. As substâncias de estruturas (B) e (C) (Figura 10) corresponderam aos compostos mais ativos e apresentaram valores de Concentração Inibitória 90% (IC_{90}) iguais a $1,50 \text{ mg mL}^{-1}$ e $1,02 \text{ mg mL}^{-1}$, respectivamente. Os valores da Concentração Inibitória Mínima (MIC) desses compostos foram determinados, situando-se no intervalo de $1,00$ a $2,50 \text{ mg mL}^{-1}$. Além disso, verificou-se que ambas as substâncias possuem efeito inibitório sobre a germinação de conídios.

Considerando que o *bis*-eugenol é um *orto*-dímero do eugenol e os resultados descritos anteriormente para os derivados 1,2,3-triazólicos do eugenol em relação às atividades leishmanicida e fungicida, levantou-se a hipótese de que a funcionalização do *bis*-eugenol com grupos 1,2,3-triazólicos poderia resultar em compostos com potencial para atuarem como novos agentes terapêuticos no tratamento das leishmanioses, além de novos compostos para o controle de fungos fitopatogênicos. Diante disso, buscou-se desenvolver uma rota sintética para a obtenção de derivados 1,2,3-triazólicos do *bis*-eugenol. No entanto, não foram realizados ensaios de avaliação de atividade leishmanicida e fungicida para os derivados sintetizados e a razão para tal fato será apresentada adiante.

O estudo conduzido por DE SOUZA (2021) investigou a preparação e a avaliação da atividade antiviral e citotóxica de compostos 1,2,3-triazólicos derivados do SRPIN 340, cuja estrutura geral (**A**) é apresentada na Figura 11.

Mais recentemente, em um trabalho colaborativo com a FIOCRUZ – Rio de Janeiro, esses compostos de estrutura geral (**A**) e intermediários envolvidos em suas sínteses foram avaliados contra o *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. Na Figura 11 estão apresentadas as estruturas (**B–C**) dos compostos que apresentaram os melhores resultados *in vitro* na avaliação da atividade anti-*T. cruzi*. Os resultados obtidos nessa avaliação não são apresentados aqui devido a um possível pedido de proteção patentária.

Figura 11 – Estrutura geral dos derivados 1,2,3-triazólicos (**A**) e compostos mais ativos (**B**), (**C**) e (**D**) contra o *Trypanosoma cruzi*.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Os compostos mais ativos (**B–C**, Figura 11) serão futuramente avaliados *in vivo* contra *T. cruzi*, tornando necessária a obtenção de quantidades adicionais dessas substâncias. Estes compostos podem representar novos agentes terapêuticos para o tratamento da doença de Chagas. Nesse contexto, buscou-se ressintetizar um dos compostos mais promissores (estrutura **C** na Figura 11), visando ao escalonamento da rota sintética.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Generalidades metodológicas

Foram utilizados reagentes de grau P.A. para a síntese dos compostos. As substâncias eugenol, brometo de tetrabutilamônio, 3-bromoprop-1-ino (brometo de propargila), ascorbato de sódio, sulfato de cobre, 1-azido-4-fluorobenzeno, 1-azido-4-bromobenzeno, 1-azido-4-trifluorometilbenzeno, 1-azido-4-clorobenzeno, 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno, celite, azida de sódio, bicarbonato de sódio, sulfato de sódio anidro foram adquiridas comercialmente da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e utilizados sem prévia purificação. Acetona foi adquirida da Química Moderna (Recife, Pernambuco, Brasil). O ferricianeto de potássio e ácido clorídrico foram adquiridos comercialmente da Fmaia (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil). Hidróxido de amônia foi adquirido da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil). Os

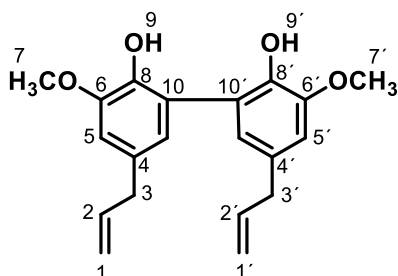
solventes diclorometano, acetato de etila e hexano foram adquiridos da Neon (Suzano, São Paulo, Brasil) e utilizados após destilação realizada por meio do evaporador rotativo.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas com o uso de placas cromatográficas de sílica-gel sobre alumínio. Após a eluição, as placas foram examinadas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e reveladas com uma solução de permanganato de potássio, composta por 3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5% m v⁻¹ e 300 mL de água destilada. Para as separações em coluna cromatográfica, utilizou-se sílica-gel (70–230 mesh) como fase estacionária. Os eluentes foram destilados previamente utilizando um evaporador rotativo.

As temperaturas de fusão foram determinadas com o aparelho MQAPF-302. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H , 300 MHz) e de carbono (^{13}C , 75 MHz) foram adquiridos utilizando um espectrômetro Varian Mercury 300. Os solventes utilizados nas análises de RMN foram clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram apresentadas em Hertz (Hz).

4.2. Procedimento sintético geral para a preparação das cinamidas

4.2.1. Síntese do *bis*-eugenol (1)



(1)

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, contendo uma solução de eugenol (1,00 g, 6,10 mmol, 1,00 equivalente) em uma mistura acetona/água destilada (2:1 v/v, 30 mL), foram adicionados 18,0 mL de NH_4OH aquoso, e a mistura foi agitada por 10 minutos. Em seguida, uma solução aquosa saturada de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (2,00 g, 6,10 mmol, 1,00 equivalente) foi adicionada gota a gota ao longo de aproximadamente 5 horas. Após esse período, mais 18,0 mL de NH_4OH aquoso foram adicionados, e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente, sendo posteriormente neutralizada com HCl (solução aquosa 37% m/v). A reação resultou na formação de um precipitado sólido, que foi filtrado, lavado com água destilada e seco sob pressão reduzida. O produto bruto foi cristalizado a partir de diclorometano e foi obtido com 65% de rendimento (0,662 g; 2,03 mmol).

Característica: Sólido amarelo.

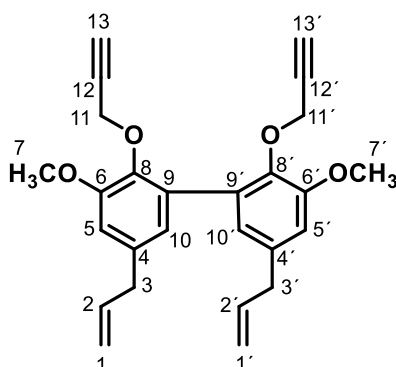
CCD: $R_f = 0,42$ (hexano-acetato de etila 2:1 v v⁻¹).

Faixa de fusão: 104–105 °C [literatura 106–107 °C (DE FARIAS, 1988)].

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,35 (d, 4H, $J = 6,0$ Hz, H₃, H_{3'}); 3,87 (s, 6H, OCH₃, OCH_{3'}); 5,00–5,15 (m, 4H, H₁, H_{1'}); 5,71 (s, 2H, OH); 5,97 (ddt, 2H, $J_{(trans)} = 16,8$ Hz, $J_{(cis)} = 10,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, H₂, H_{2'}); 6,69 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz, H₅, H_{5'}); 6,77 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz, H₁₁, H_{11'}). O espectro é apresentado na Figura 14, página 40.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 40,02 (C₃, C_{3'}); 55,99 (OCH₃, OCH_{3'}); 110,67 (C₅, C_{5'}); 115,55 (C₁, C_{1'}); 123,08 (C₁₁, C_{11'}); 125,93 (C₆, C_{6'}); 130,90 (C₄, C_{4'}); 137,87 (C₂, C_{2'}); 142,56 (C₈, C_{8'}); 148,17 (C₆, C_{6'}). O espectro é apresentado na Figura 15, página 41.

4.2.2. Síntese do 5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-2,2'-bis(prop-2-in-1-iloxi)-1,1'-bifenila (2)



(2)

A um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados o *bis*-eugenol (1) (0,770 g; 2,36 mmol), o brometo de tetrabutilamônio (0,0754 g; 0,499 mmol), 8 mL de solução aquosa de NaOH 35% m v⁻¹ e 7 mL de diclorometano. A mistura resultante foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação magnética por 1 hora. Em seguida, foi adicionado a essa mistura 2,0 mL (21,7 mmol) de brometo de propargila. Após a adição, a mistura de reação foi mantida sob agitação por mais 2 horas à temperatura ambiente. Decorrido este período, o volume da reação foi reduzido em evaporador rotativo. Posteriormente, adicionou-se solução saturada de cloreto de sódio à mistura que, então, foi transferida para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 × 20,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente hexano-acetato de etila (2:1 v v⁻¹). O composto 2 foi obtido em 73% de rendimento (0,687 g, 1,71 mmol).

Característica: Sólido amarelo.

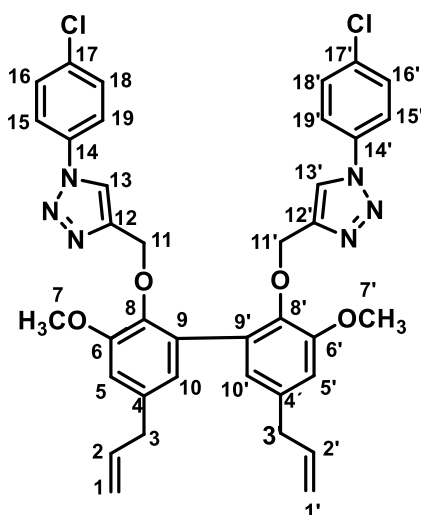
CCD: R_f = 0,60 (hexano-acetato de etila 2:1 v v⁻¹).

Faixa de fusão: 51,2–52,9 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,30 (t, 2H, *J* = 2,40 Hz, H13, H13'); 3,35 (d, 4H, *J* = 6,90 Hz, H3, H3'); 3,87 (s, 6H, H7, H7', OCH₃, OCH₃'); 4,49 (d, 4H, *J* = 2,40 Hz H11, H11'); 5,02–5,12 (m, 4H, H1, H1'); 5,90–6,04 (ddt_{apt}, 2H, *J*_(trans) = 16,8 Hz, *J*_(cis) = 10,2 Hz e *J* = 6,90 Hz, H2, H2'); 6,73 (d, 2H, *J* = 2,1 Hz, H5/H5'); 6,75 (d, 2H, *J* = 2,1 Hz, H10, H10'). O espectro é apresentado na Figura 16, página 42.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 39,98 (C3, C3'); 55,87 (C7, C7'); 60,00 (C11, C11'); 74,33 (C13, C13'); 79,82 (C12, C12'); 112,06 (C5, C5'), 115,88 (C1, C1'), 123,58 (C10, C10'); 132,43 (C9, C9'); 135,59 (C4, C4'); 137,34 (C2, C2'); 142,79 (C8, C8'); 152,47 (C6, C6'). O espectro é apresentado na Figura 18, página 45.

4.2.3. Síntese do 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(óxi))bis(metileno))bis(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol)) (3a)



(3a)

A um balão de fundo redondo (25 mL) foram adicionados o 1-azido-4-clorobenzeno (1,00 equivalente), o alquino **2** (1,00 equivalente), ascorbato de sódio (0,400 equivalente), 2,0 mL de água destilada e 2,0 mL de diclorometano. Em seguida, adicionou-se o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,200 equivalente). A mistura da reação permaneceu sob agitação vigorosa por 1 hora à temperatura ambiente. Após o término da reação, determinado via análise por CCD, a mistura resultante foi lavada com solução saturada de Na_2CO_3 e EDTA, a fase aquosa extraída com diclorometano ($3 \times 30,0$ mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (2:1 v v⁻¹). O composto **3a** foi obtido em 57% de rendimento (0,100 g, 0,200 mmol).

Característica: Sólido amarelo.

CCD: Rf = 0,40 (hexano-acetato de etila 2:1 v v⁻¹).

Faixa de fusão: 136,1–136,4°C.

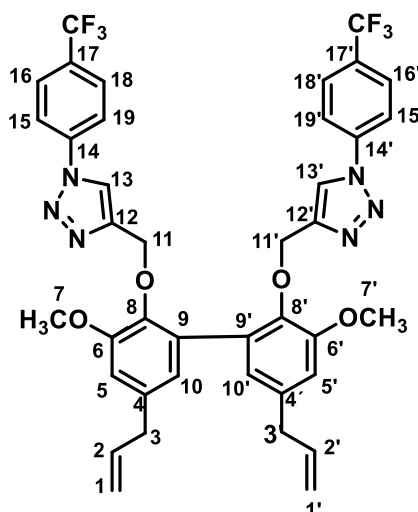
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,28 (d, 4H, $J = 6,9$ Hz, H3, H3'); 3,83 (s, 6H, H7,

H7' (OCH₃, OCH₃'); 4,99–5,04 (m, 4H, H1, H1'); 5,07 (s, 4H, H11, H11'); 5,87 (ddt_{apt}, 2H, $J_{trans} = 16,8$ Hz, $J_{cis} = 10,0$ Hz, $J = 6,9$ Hz, H2, H2'); 6,65 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, H5, H5'); 6,73 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, H10, H10'); 7,45–7,50 (m, 6H, H15, H15', H19, H19', H13, H13'); 7,60 (d, 4H, $J = 9,0$ Hz, H16, H16', H18, H18'). O espectro é apresentado na Figura 1S do anexo, página 75.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 30,9 (C3, C3'); 39,9 (C7, C7'); 55,8 (C11, C11'); 66,9 (C5, C5'); 111,8 (C1, C1'); 116,2 (C13, C13'); 120,8 (C15, C15', C19, C19'); 121,3 (C10, C10'); 122,9 (C9, C9'); 129,7 (C16, C16', C18, C18'); 132,9 (C17, C17'); 134,2 (C4, C4'); 136,0 (C14, C14'); 137,0 (C2, C2'); 143,7 (C8, C8'); 146,5 (C12, C12'); 152,4 (C6, C6'). O espectro é apresentado na Figura 2S do anexo, página 76.

Os compostos **3b–3e** foram preparados utilizando o mesmo procedimento descrito para o composto 3a. As informações que confirmam a obtenção dos compostos são apresentadas a seguir. Os espectros de RMN utilizados na caracterização dos compostos estão contidos no **Anexo**.

4.2.4. 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(óxi))bis(metileno))bis(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol) (3b)



(3b)

Este composto foi obtido em 58% de rendimento (0,111 g, 0,156 mmol).

Característica: Sólido branco.

CCD: R_f = 0,42 (hexano-acetato de etila 2:1 v v⁻¹).

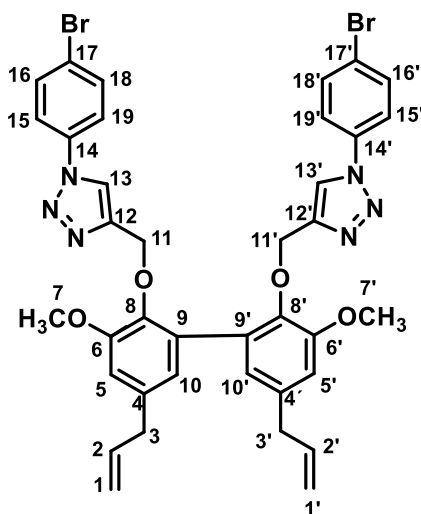
Faixa de fusão: 178,5–179,5°C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,29 (d, 4H, $J = 6,6$ Hz, H3, H3'); 3,84 (s, 6H, C7,

C7' (OCH₃, OCH₃'); 4,99–5,18 (m, 8H, H1, H1', H11, H11'); 5,87 (ddt_{ap}, 2H, $J_{trans} = 16,8$ Hz, $J_{cis} = 10,0$ Hz, $J = 6,6$ Hz, H2, H2'); 6,67 (sl, 2H, H5, H5'); 6,75 (sl, 2H, H10, H10'); 7,56 (s, 2H, H13, H13'); 7,77 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H16, H16', H18, H18'), 7,81 (d, $J = 9,0$ Hz, H15, H15', H19, H19'). O é apresentado na Figura 3S do anexo, página 77.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 39,95 (C3, C3'); 55,75 (C7, C7'); 66,84 (C11, C11'); 111,83 (C5, C5'); 116,19 (C1, C1'); 120,05 (C15, C15', C20, C20'); 120,77 (C13, C13'); 122,94 (C10, C10'); 123,55 (q, $J = 270,7$ Hz, C17, C17' (CF₃)); 126,90 (q, $J = 3,8$ Hz, C16, C19, C16', C19'); 130,48 (q, $J = 33,2$ Hz, C18, C18'); 132,93 (C9, C9'); 136,08 (C4, C4'); 134,41 (C14, C14'); 139,41 (C2, C2'); 143,65 (C8, C8'); 146,81 (C12, C12'); 152,36 (C6, C6'). O espectro é apresentado na Figura 4S do anexo, página 78.

4.2.5. 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(óxi))bis(metileno))bis(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol)



(3c)

Este composto foi obtido em 58% de rendimento (0,140 g, 0,175 mmol).

Característica: Sólido amarelo.

CCD: R_f = 0,45 (hexano-acetato de etila 2:1 v v⁻¹).

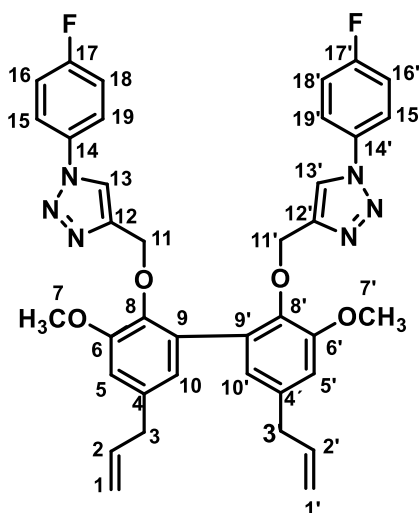
Faixa de fusão: 121,5–122,3°C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,27 (d, 4H, $J = 6,9$ Hz, H3, H3'); 3,82 (s, 6H, H7, H7', (OCH₃, OCH₃')); 4,95–5,11 (m, 8H, H1, H1', H11, H11'); 5,86 (ddt_{ap}, 2H, $J_{trans} = 16,8$ Hz, $J_{cis} = 10,0$ Hz, $J = 6,9$ Hz, H2, H2'); 6,65 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, H5, H5'); 6,72 (s, 2H, $J = 1,8$ Hz, H10, H10'); 7,45 (s, 2H, H13, H13'); 7,52 (d, 4H, $J = 9,0$ Hz, H16,

H18, H16', H18'); 7,62 (d, 4H, $J = 9,0$ Hz, H15, H19, H15', H19'). O espectro é apresentado na Figura 19, página 46.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 39,94 (C3, C3'); 55,78 (C7, C7'); 66,86 (C11, C11'); 111,84 (C5, C5'); 116,16 (C1, C1'); 120,76 (C13, C13'); 121,57 (C15, C19, C15', C19'); 122,07 (C17, C17'); 122,90 (C9, C9'); 132,69 (C16, C18, C16', C18'); 132,80 (C4, C4'); 135,97 (C14, C14'); 136,95 (C2, C2'); 143,682 (C8, C8'); 146,51 (C12, C12'), 152,36 (C6, C6'). O espectro é apresentado na Figura 20 página 47.

4.2.6. 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(óxi))bis(metileno))bis(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol)



(3d)

Este composto foi obtido em 58% de rendimento (0,136 g, 0,201 mmol).

Característica: Sólido branco.

CCD: $R_f = 0,50$ (hexano-acetato de etila 2:1 v v⁻¹).

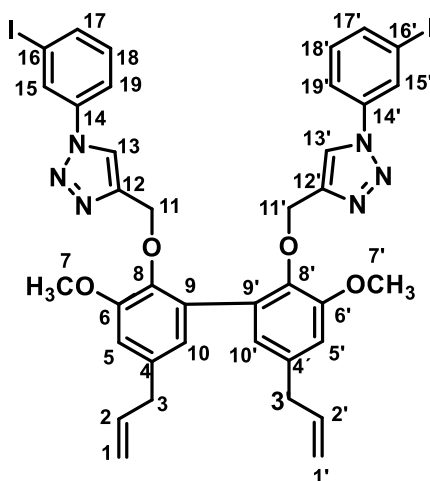
Faixa de fusão: 123,9–124,8 °C.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,27 (d, 4H, $J = 6,9$ Hz, H3, H3'); 3,82 (s, 6H, H7, H7') (OCH₃, OCH₃'); 4,97–5,01 (m, 8H, H1, H1', H11, H11'); 5,86 (ddt_{ap}, 2H, $J_{trans} = 16,8$ Hz, $J_{cis} = 10,0$ Hz, $J = 6,9$ Hz, H2, H2'); 6,65 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, H5, H5'); 6,72 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, H10, H10'); 7,14–7,21 (m, 4H, H16, H16', H18, H18'); 7,43 (s, 2H, H13, H13'); 7,56–7,65 (m, 4H, H15, H15', H19, H19'). O espectro é apresentado na Figura 5S do anexo página 79.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 39,93 (C3, C3'); 55,73 (C7, C7'); 66,87 (C11, C11'); 111,8 (C5, C5'); 116,2 (d, $J_{C-F} = 17,3$ Hz, C16, C16', C18, C18'); 116,6 (C13, C13'); 122,1 (d, $J_{C-F} = 8,3$ Hz, C15, C15', C19, C19'); 166,6 (C1, C1') 122,9 (C10, C10');

132,9 (C9, C9'); 133,3 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz, C14, C14'); 135,9 (C4, C4'); 137,0 (C2, C2'); 143,7 (C8, C8'); 146,3 (C12, C12'); 152,4 (C6, C6'); 246,8 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz, C17, C17'); O espectro é apresentado na Figura 6S do anexo página 80.

4.2.7. 4,4'-(((5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(óxi))bis(metileno))bis(1-(3-iodofenil)-1H-1,2,3-triazol)



(3e)

Este composto foi obtido em 58% de rendimento (0,158 g, 0,177 mmol).

Característica: Sólido branco.

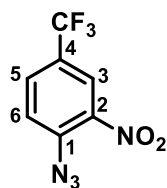
CCD: R_f = 0,48 (hexano-acetato de etila 2:1 v v⁻¹).

Faixa de fusão: 139,8–141,2°C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,29 (d, 4H, $J = 6,8$ Hz, H3, H3'); 3,88 (s, 6H, H7, H7' (OCH₃, OCH₃')); 5,00 (d_{ap}, 4H, $J = 10,7$ Hz, H1, H1'); 5,08 (s, 4H, H11, H11'); 5,87 (ddt_{apt}, 2H, $J_{trans} = 16,8$ Hz, $J_{cis} = 10,0$ Hz, $J = 6,8$ Hz, H2, H2'); 6,65 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz, H5, H5'); 6,81 (d, 2H, $J_{meta} = 1,5$ Hz, H10, H10'); 7,19–7,30 (m, 4H, H15, H15', H18, H18'); 7,65–7,75 (m, 4H, H17, H17', H19, H19'); 7,92 (s, 2H, H13, H13'). O espectro é apresentado na Figura 7S do anexo, página 81.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 39,94 (C3, C3'); 55,98 (C7, C7'); 67,0 (C11, C11'); 94,2 (C16, C16'); 111,88 (C5, C5'); 116,20 (C1, C1'); 119,48 (C13, C13'); 120,67 (C10, C-10'); 122,78 (C18, C18'); 128,53 (C19, C-19'); 131,06 (C14, C14'); 132,93 (C9, C9'); 136,00 (C4, C4'); 136,92 (C2, C2'), 137,43 (C15, C15'ou C17, C17'); 137,81 (C15, C15'ou C17, C17'); 143,8 (C12, C12'); 146,57 (C8, C8'); 152,41 (C6, C6'). O espectro é apresentado na Figura 8S do anexo, página 82.

4.2.8. Síntese do 1-azido-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno



(4)

A um balão de fundo redondo (50 mL) contendo 10,0 mL de dimetilsulfóxido e azida de sódio (1,12 g, 17,2 mmol), adicionou-se 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno (0,901 g, 4,31 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Após quatro horas, a reação foi finalizada, e adicionaram-se 20,0 mL de água gelada. A fase resultante foi extraída com diclorometano (3 × 30,0 mL), e os extratos orgânicos combinados. A fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com hexano/acetato de etila (8:1 v v⁻¹), resultando na obtenção do composto (4) com rendimento de 85% (0,858 g, 3,31 mmol).

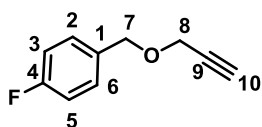
Característica: óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,48 (hexano-acetato de etila 8:1 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,82 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H₆); 8,10 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, H₅); 8,39 (s, 1H, H₃). O espectro é apresentado na Figura 24, página 51.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 123,8 (C₆); 123,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 272,2 Hz, CF₃); 123,2 (q, ³*J*_{C-F} = 4,1 Hz, C₃); 130,9 (q, ²*J*_{C-F} = 3,7 Hz, C₄); 130,9 (q, ³*J*_{C-F} = 3,7 Hz, C₅); 138,4 (C₁); 140,7 (C₂). O quarteto esperado para o sinal do carbono do grupo – CF₃, devido ao acoplamento ¹⁹F-¹³C, não se mostrou completamente resolvido. Foram observadas duas raias do quarteto. No entanto, foi possível calcular o deslocamento químico bem como a constante de acoplamento do sinal. O espectro é apresentado na Figura 25 página 52.

4.2.9. Síntese do alquino terminal (1-flúoro-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno)



(5)

A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados álcool 4-fluorobenzílico (2,50 g; 20,0 mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,645 g; 2,00 mmol), 10,0 mL de solução de hidróxido de sódio a 35% (m/v) e 10,0 mL de tolueno. A mistura foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação magnética por uma hora. Em seguida, adicionou-se brometo de propargila (2,40 mL; 27,4 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por mais quatro horas. Após esse período, o volume foi reduzido em evaporador rotativo e, à mistura resultante, adicionaram-se 10,0 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi transferida para um funil de separação e extraída com éter etílico (3 × 30,0 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O composto (**5**) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com hexano/clorofórmio (20:13 v v⁻¹), sendo obtido com rendimento de 84% (2,74 g; 16,7 mmol).

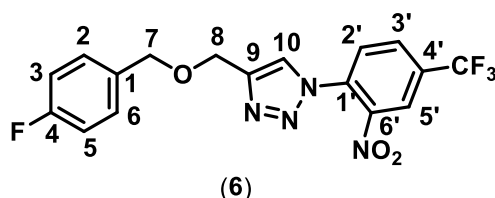
Característica: óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,70 (hexano-clorofórmio 20:13 v v⁻¹).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,47 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz, H10); 4,17 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz, H8); 4,50 (s, 2H, H7); 7,06 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H3, H5); 7,36 (m, 2H, H2, H6). O espectro é apresentado na Figura 27, página 56.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 57,3 (C8); 70,8 (C7); 77,8 (C10); 80,5 (C9); 115,6 (d, ²*J*_{C-F} = 21,3 Hz, C3, C5); 130,4 (d, ³*J*_{C-F} = 8,0 Hz, C2, C6); 134,30 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,0 Hz, C1); 163,3 (d, ¹*J*_{C-F} = 244,0 Hz, C4). O espectro é apresentado na Figura 28, página 57.

4.2.10. Síntese do nitrocomposto triazólico (4-(((4-fluorobenzil)oximetil)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol



A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados 1-azido-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno (**4**) (0,636 g, 2,74 mmol), 1-flúoro-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno (**5**) (0,450 g, 2,74 mmol), 7,00 mL de álcool *t*-butílico, 7,00 mL de água e ascorbato de sódio (0,216 g, 1,09 mmol). Em seguida, adicionou-se sulfato de cobre pentaidratado (0,137 g, 0,548 mmol). A mistura reacional foi mantida sob

agitação vigorosa à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por CCD, indicando sua conclusão após quatro horas. Em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etila (4 × 30,00 mL), e os extratos orgânicos foram combinados. A fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de carbonato de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada a vácuo e concentrada sob pressão reduzida. O composto (**5**) foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e eluente hexano-acetato de etila (3:1 v v⁻¹), resultando em um rendimento de 83% (0,903 g, 2,28 mmol).

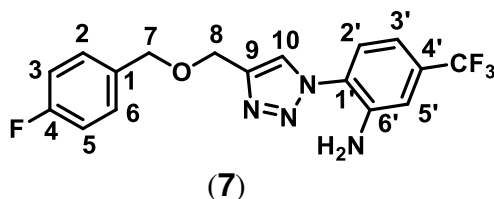
Característica: sólido amarelo.

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

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 4,61 (s, 2H, H7); 4,78 (s, 2H, H8); 7,04 (t, 2H, J = 8,7 Hz, H3,H5); 7,35 (dd, 2H, H2,H6); 7,82 (d, 1H, J = 8,3 Hz, H2'); 7,88 (s, 1H, H10); 8,08 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,0 Hz, H3'); 8,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H5'). O espectro é apresentado na Figura 29, página 60.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO) δ: 63,1 (C8); 71,88 (C7); 115,2 (d, ²J_{C-F} = 21,5 Hz, C3,C5); 119,4 (q, ¹J_{C-F} = 249,3 Hz, CF₃); 122,9 (d, ³J_{C-F} = 4,0 Hz, C5'); 123,6 (C10); 128,3 (C2'); 129,6 (d, ³J_{C-F} = 8,2 Hz, C2,C6); 130,4 (q, ³J_{C-F} = 3,5 Hz, C3'); 132,7 (C1'), 133,1 (C1); 143,9 (C6'); 146,2 (C9); 162,5 (q, ¹J_{C-F} = 245,0 Hz, C4). O sinal (quarteto) do carbono C4' não foi observado. O espectro é apresentado na Figura 30, página 61.

4.2.11. Síntese da anilina triazólica (2-(4-(((4-fluorobenzil)oximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina



A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados (4-(((4-fluorobenzil)oximetil)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (**6**) (0,680 g, 1,70 mmol), cloreto de estanho diidratado (3,84 g, 17,0 mmol) e 5,00 mL de etanol. A mistura foi agitada e aquecida a 80 °C, sob refluxo, por duas horas. Após a conclusão da reação, confirmada por CCD, a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio em pó até atingir pH 7,0. Em seguida, a mistura foi filtrada sobre celite[®] 545 e o etanol foi removido em evaporador rotativo. Posteriormente, adicionou-se água destilada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila

(3 × 40,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto (**7**) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com hexano-acetato de etila (3:1 v v⁻¹), sendo obtido com um rendimento de 93% (0,583 g, 1,59 mmol).

Característica: sólido laranja.

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

T_f = 142,6–143,4 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,59 (s, 2H, H7); 4,68 (s, 2H, H8); 5,96 (s, 2H, NH₂); 6,94 (dd, 1H, *J*₁ = 6,3 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, H3'); 7,19 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, H3, H5); 7,29 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, H5'); 7,43 (dd, 2H, *J*₁ = 6,6 Hz, *J*₂ = 4,2 Hz, H2/H6); 7,50 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 6,0 Hz, H2'); 8,56 (s, 1H, H10). O espectro é apresentado na Figura 31, página 63.

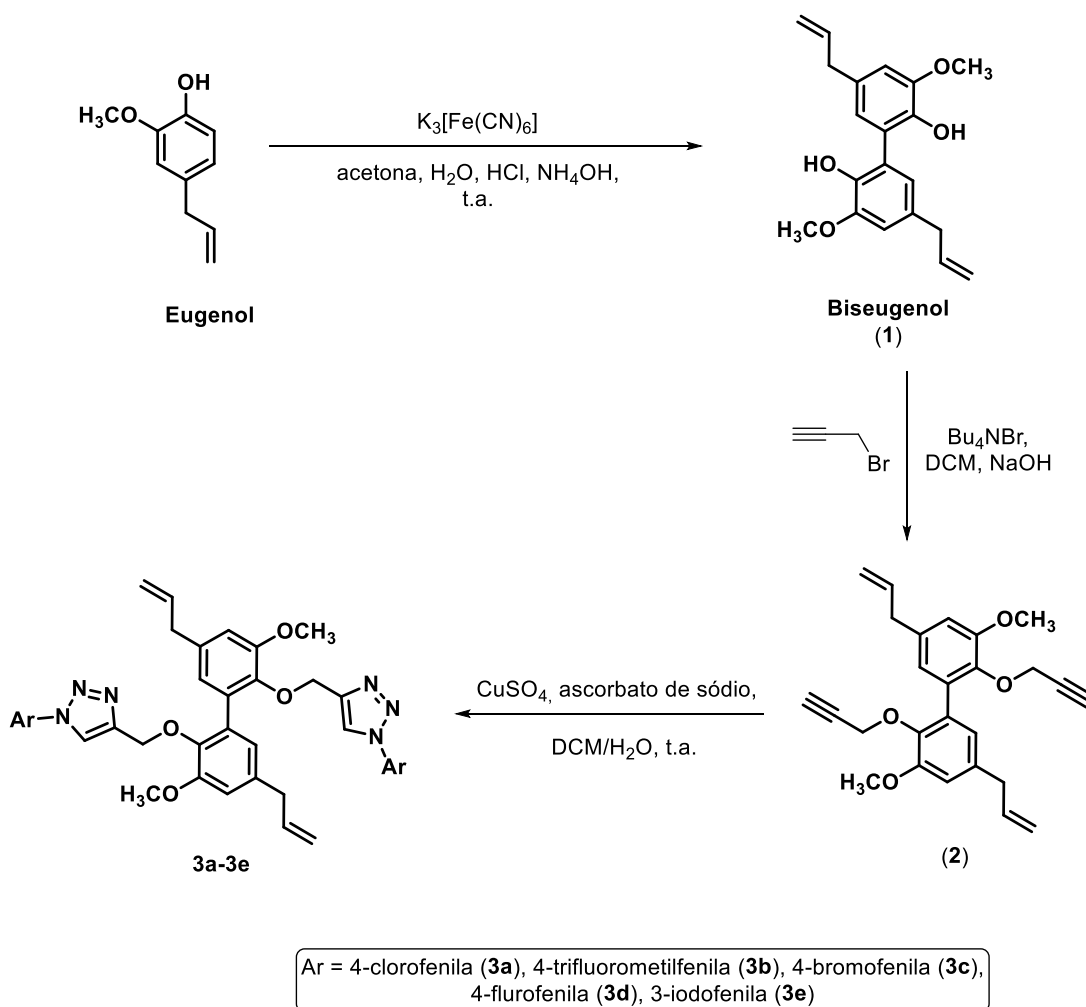
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 63,2 (C8); 71,1 (C7); 113,5–113,6 (m, C3', C5'); 115,2 (d, *J* = 15,9 Hz, C3, C5); 130,3 (d, *J* = 6,2 Hz, C2, C6); 110,9–131,2 (m, C4'); 134,8 (d, *J* = 2,3 Hz, C1), 120,1–127,0 (m, C1, C10, C2', C_F3), 162,07 (d, *J* = 181,2 Hz, C4). O espectro é apresentado na **Figura 32**, página 64.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos do *bis*-eugenol

A preparação dos derivados 1,2,3-triazólicos do *bis*-eugenol (**3a–3e**) foi realizada segundo as etapas mostradas na Figura 12.

Figura 12 – Rota sintética desenvolvida para a síntese dos derivados do *bis*-eugenol (**3a–3e**).



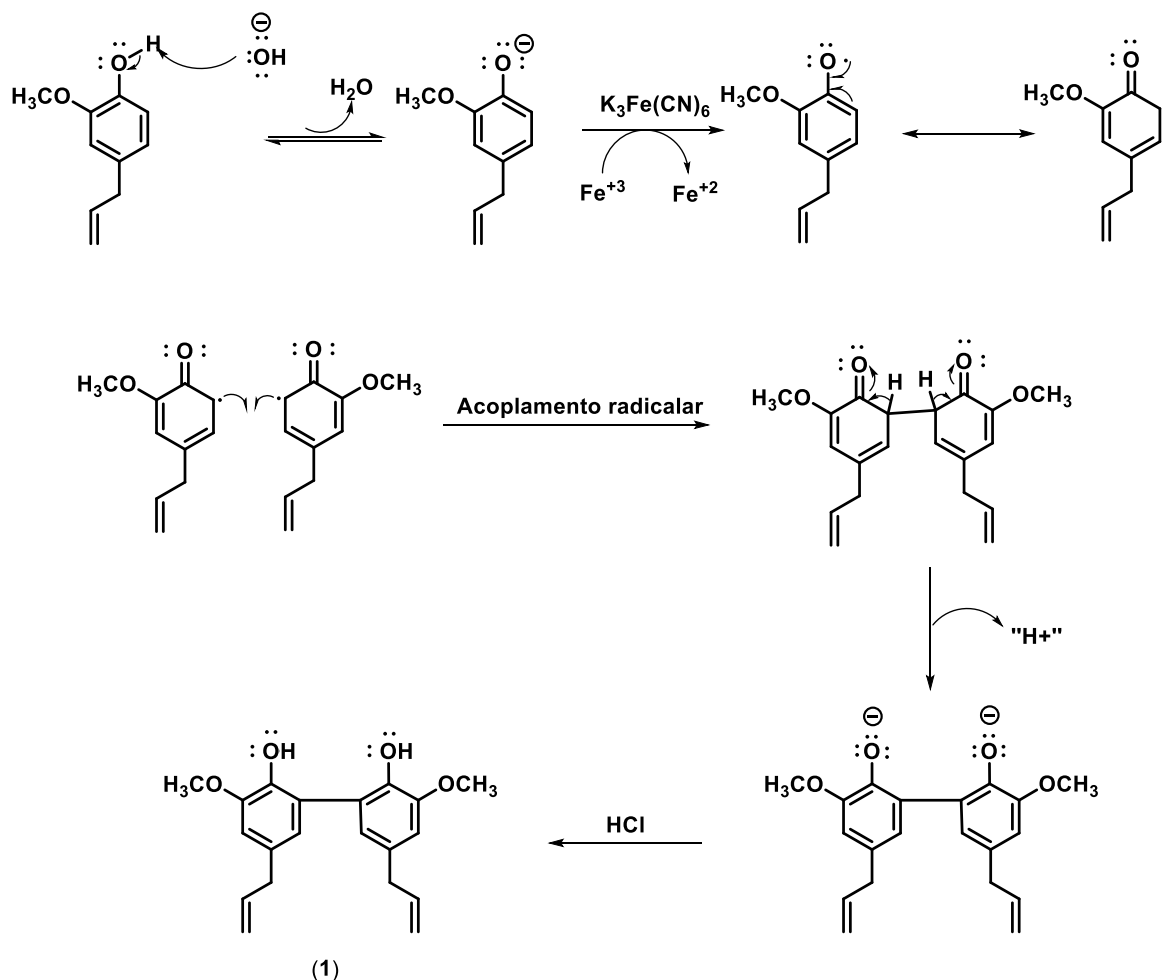
Fonte: Elaborada pela própria autora.

A implementação desta rota levou à obtenção de cinco derivados do *bis*-eugenol com rendimentos variando de 57% a 81%.

A primeira etapa da rota mostrada na Figura 12 correspondeu à conversão do eugenol no *bis*-eugenol (**1**), via processo de acoplamento oxidativo realizado na presença de $\text{K}_3\text{Fe}[(\text{CN})_6]$ seguindo metodologia previamente descrita na literatura

(DE FARIAS, 1988). O *bis*-eugenol foi obtido como um sólido amarelo em 66% de rendimento. Do ponto de vista mecanístico, a formação do *bis*-eugenol a partir do eugenol pode ser racionalizada conforme mostrado na Figura 13.

Figura 13 – Proposta mecanística para o acoplamento oxidativo do eugenol para produção do *bis*-eugenol.



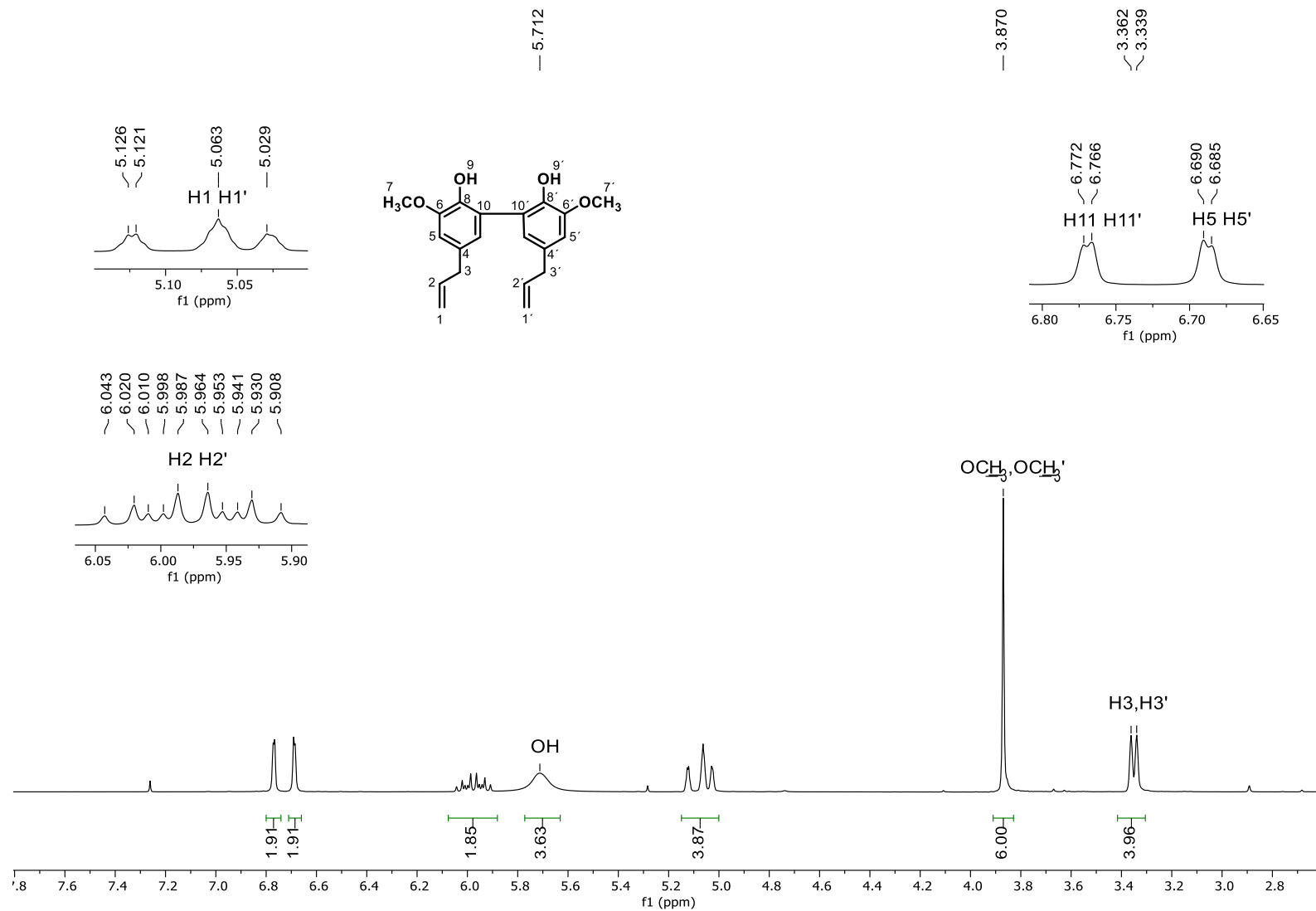
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Como a reação ocorre em meio básico, a etapa inicial envolve a desprotonação da hidroxila fenólica do eugenol, formando o ânion fenóxido correspondente. Em seguida, ocorre a transferência de elétrons entre o fenóxido e o agente oxidante (ferricianeto de potássio, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-} + 1 e^- \rightarrow \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$). O radical gerado nessa transferência sofre um processo de dimerização, seguido pela eliminação de prótons do dímero, resultando na formação do *bis*-fenóxido aromático. Ao final da reação, a adição de HCl leva à obtenção do *bis*-eugenol (1) (ZHAI, SHUKLA e RATHORE, 2009).

No espectro de RMN de ^1H do composto (**1**) (Figura 14, página 40), observa-se a presença de um duplete em δ_{H} 3,35 integrado para quatro átomos de hidrogênio e apresentando $J = 6,0$ Hz, correspondente aos hidrogênios alílicos H3/H3'. O simpleto em δ_{H} 3,87 integrado para seis átomos de hidrogênio refere-se às metoxilas do composto. O multiplete em δ_{H} 5,00–5,15 e integrado para quatro átomos de hidrogênio corresponde aos hidrogênios H1 e H1'. As hidroxilas presentes na estrutura do *bis*-eugenol são observadas como um sinal alargado em δ_{H} 5,71 integrado para dois átomos de hidrogênio. O duplete de duplete de tripletos aparente em δ_{H} 6,69 integrado para dois átomos de hidrogênio ($J = 16,8$ Hz; $J = 10,0$ Hz e $J = 6,0$ Hz) refere-se aos átomos H2 e H2'. Os hidrogênios aromáticos são observados como dois dupletos em δ_{H} 6,69 (H5/H5') e 6,77 (H11/H11'), cada duplete integrado para um átomo de hidrogênio e com constante de acoplamento igual a 1,6 Hz. Os dados descritos estão em acordo com a literatura (PONCI *et al.*, 2020).

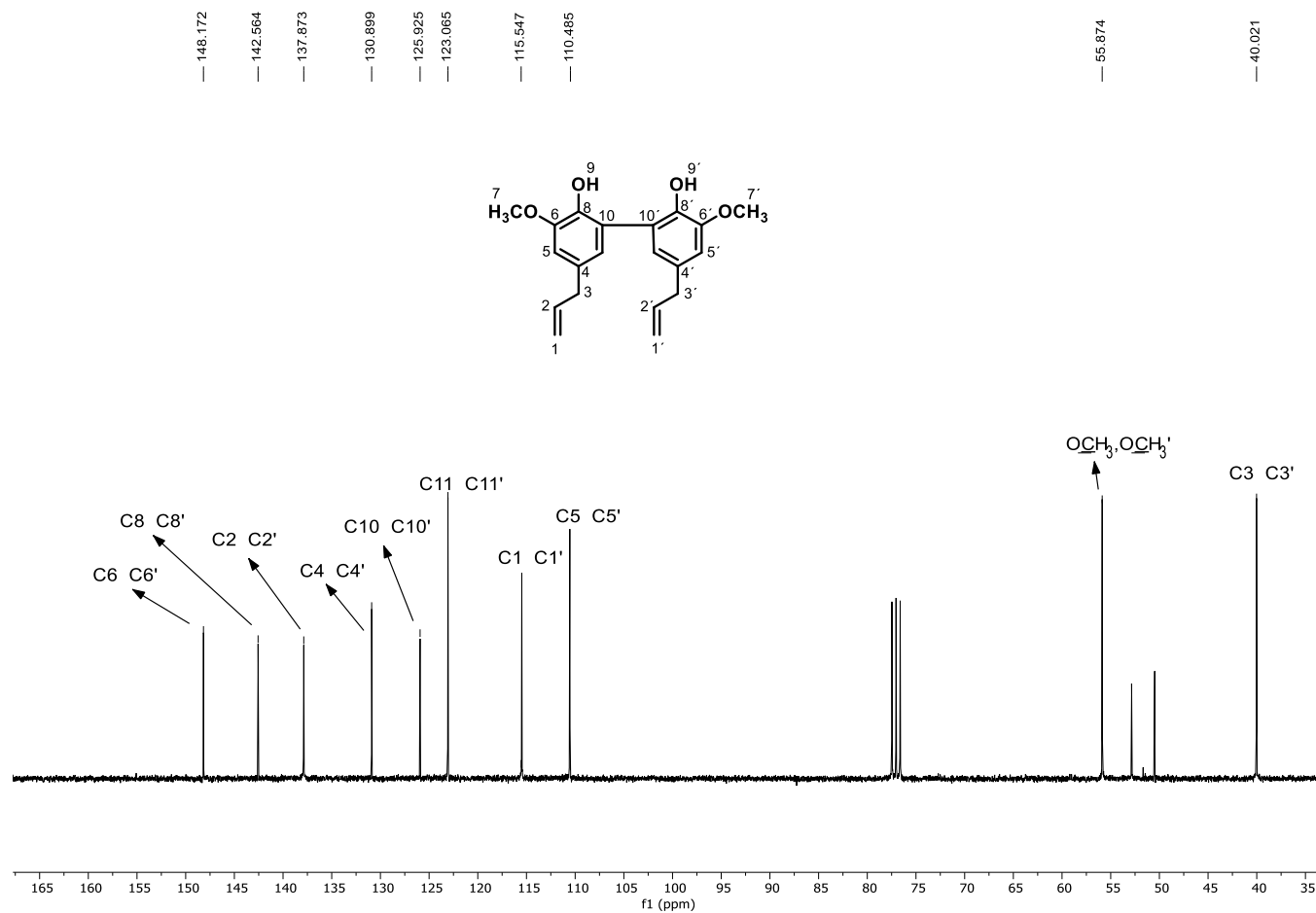
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15, página 41), o número de sinais é compatível com a fórmula estrutural da substância. Os sinais para os carbonos hibridizados sp^3 foram observados em δ_{C} 40,02 (C3/C3') e δ_{C} 55,87 (grupos metoxila do *bis*-eugenol). Os sinais mais desblindados em δ_{C} 146,17 estão relacionados aos carbonos sp^2 ligados a átomos de oxigênio. Os demais sinais correspondem aos carbonos hibridizados sp^2 dos anéis aromáticos e dos grupos alila. Os dados estão em acordo com aqueles descritos na literatura (PONCIO *et al.*, 2020).

Figura 14 – Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do bis-eugenol (1).



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do *bis*-eugenol (1).



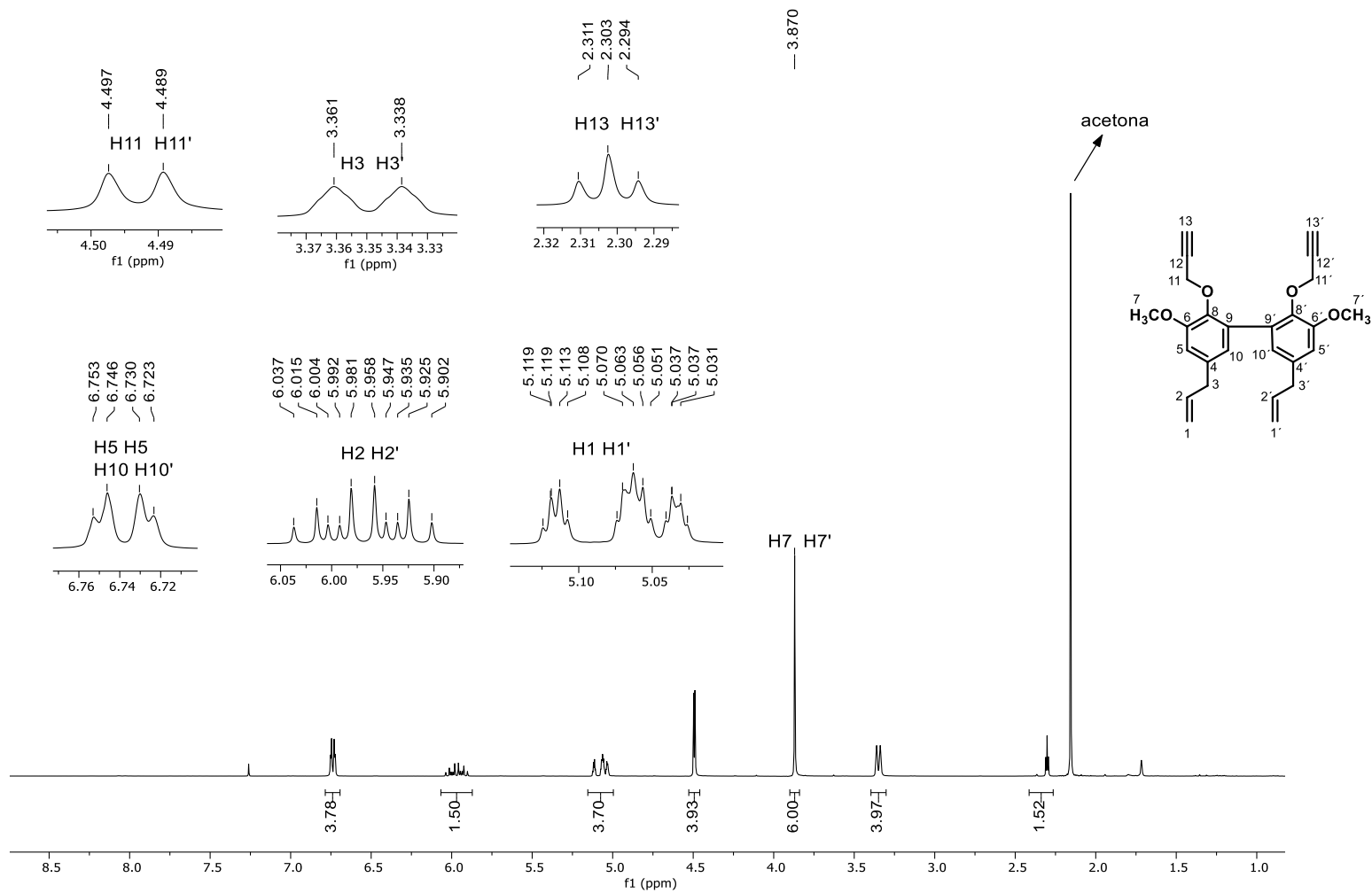
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Uma vez obtido, o *bis*-eugenol (**1**) foi submetido a um processo de propargilação utilizando a catálise de transferência de fase (Figura 12, página 36) (LUCCHESI e MARZORATI, 2000). O composto propargilado foi obtido com 73% de rendimento após purificação em coluna de sílica gel.

No espectro de RMN de ^1H do composto *bis*-propargilado (**2**) (Figura 16, página 43), o tripleto observado em δ_{H} 2,30, apresentando $J = 2,40$ Hz e integração para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H13/H13'. O duplete em δ_{H} 3,35 ($J = 6,9$ Hz) foi atribuído aos hidrogênios H3/H3'. Por outro lado, o simpleto em δ_{H} 3,87, integrado para seis hidrogênios, foi associado aos hidrogênios dos grupos metoxila H7 e H7'. Em δ_{H} 4,50, foi observado um duplete ($J = 2,40$ Hz) correspondente aos hidrogênios H11 e H11'. Além disso, o espectro revelou um multiplete na região de δ_{H} 5,15–5,00, integrado para quatro hidrogênios e atribuído aos H1/H1'. Observa-se ainda um duplete de duplete de tripletos aparente, integrado para dois hidrogênios ($J = 6,90$ Hz, $J_{(\text{trans})} = 16,8$ Hz e $J_{(\text{cis})} = 10,0$ Hz), associado aos hidrogênios H2 e H2' e aos respectivos acoplamentos com H3, H3', H1 e H1', conforme evidenciado na Figura 16. Nesta figura são fornecidos valores de acoplamento descritos na literatura (PAVIA, LAMPMAN e CRIS, 2001a), mostrando que os valores J relacionados ao acoplamento dos átomos H2/H2' com H3/H3' e H1/H1' estão em completo acordo com a literatura. Por fim, os dupletos localizados em δ_{H} 6,73 ($J = 2,1$ Hz) e δ_{H} 6,75 ($J = 2,1$ Hz) foi atribuído aos hidrogênios H5, H5' e H10 e H10', respectivamente. O valor de constante de acoplamento é compatível para um acoplamento J_{meta} entre hidrogênios aromáticos ($J \approx 2\text{--}3$ Hz) (PAVIA, LAMPMAN e CRIS, 2001b).

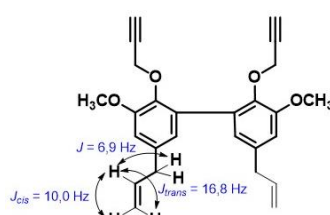
É importante ressaltar que os sinais em δ_{H} 2,30 e δ_{H} 4,50, correspondentes aos hidrogênios do grupo propargila de (**2**), não estão presentes no espectro de RMN de ^1H do *bis*-eugenol (Figura 14, página 40), evidenciando a formação de (**2**) a partir de (**1**). Outra evidência que confirma a obtenção do derivado *bis*-propargilado (**2**) é a ausência, no espectro de RMN de ^1H desse composto, do sinal correspondente aos hidrogênios do grupo hidroxila, observado em δ_{H} 5,71 no espectro de RMN de ^1H do *bis*-eugenol (**1**).

Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto bispropargilado (2).



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Figura 17 – Acoplamentos entre hidrogênios na porção alílica do composto (2).



Hidrogênios acoplados	Constante de Acoplamento (Literatura)*
H-C-C-H	$J^{\beta} \approx 7 - 8 \text{ Hz}$
H-C=C-H	$J^{\beta trans} \approx 11-18 \text{ Hz}$
	$J^{\beta cis} \approx 6-15 \text{ Hz}$

*Pavia, Lampman e Cris, 2001a

Fonte: Elaborada pela própria autora.

No espectro de RMN ^{13}C , (Figura 18, página 46), nota-se que o número de sinais presentes é compatível com a estrutura do composto propargilado (2). Comparado ao *bis*-eugenol (1), no espectro de RMN de ^{13}C de (2) nota-se a presença dos sinais em δ_{C} 60,00 (C11, C11'); 74,33 (C13, C13'); 79,82 (C12, C12') referentes aos carbonos do grupo propargila e que não estão presentes no espectro de RMN de ^{13}C de (1), evidenciando que a formação de (2) a partir de (1) ocorreu de maneira satisfatória.

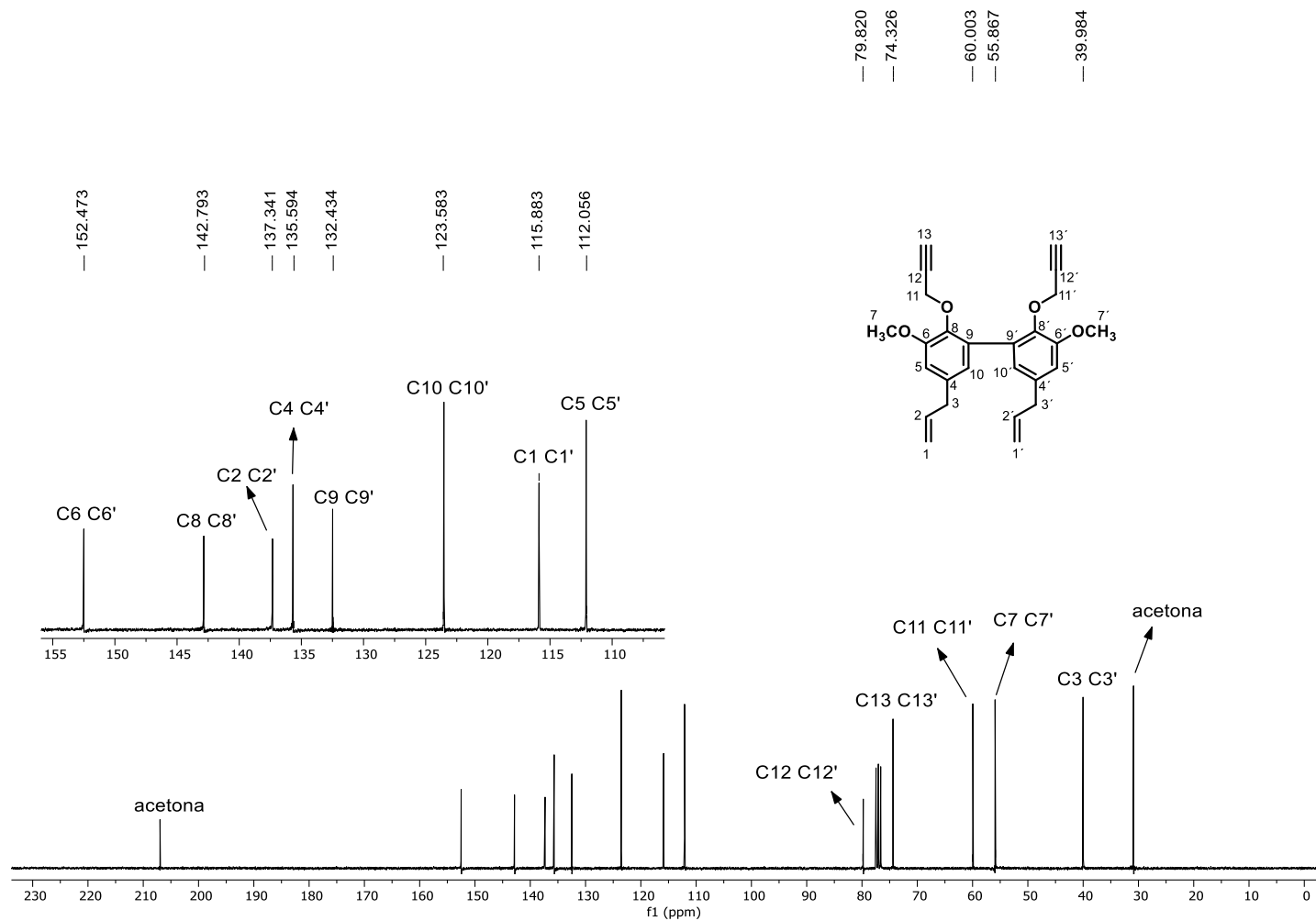
Com o composto *bis*-propargilado (2) preparado, a atenção foi voltada para a obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos. Estes compostos foram preparados por meio da reação CuAAC entre o composto (2) e azidas fenílicas disponíveis comercialmente (Figura 12, página 37). O mecanismo dessa reação está mostrado na Figura 4 (página 15). Uma vez que as estruturas dos compostos **3a–3e** são bastante similares, escolheu-se o derivado **3c** para descrever como este foi caracterizado.

A conversão do *bis*-eugenol nos derivados triazólicos **3a–3e** foi confirmada por meio da espectroscopia de RMN. No espectro de RMN ^1H do composto **3c**, (Figura 17, página 44), o sinal observado em δ_{H} 3,27 integrado para quatro hidrogênios ($J = 6,9 \text{ Hz}$), foi atribuído aos hidrogênios H3 e H3'. Em contrapartida, o simpleto integrado para seis hidrogênios, localizado em δ_{H} 3,82 corresponde aos hidrogênios H7 e H7' dos grupos metoxila. O multiplo em δ_{H} 4,95–5,11 integrado para oito átomos de hidrogênio está relacionado aos átomos H1/H1' e H11/H11'. O duplete de dupletos de tripletos aparente, observado em 5,86 e integrado para dois hidrogênios, apresentando $J_{trans} = 16,8 \text{ Hz}$, $J_{cis} = 10,0 \text{ Hz}$ e $J = 6,9 \text{ Hz}$, refere-se aos

hidrogênios H2/H2'. Os hidrogênios H5/H5' ($\delta_H = 6,65$) e H10/H10' ($\delta_H = 6,72$) estão acoplados entre si apresentando valor típico de constante de acoplamento para hidrogênios *meta* igual a 1,8 Hz. O simpleto em δ_H 7,45 está relacionado aos hidrogênios H13/H13', confirmando a formação do anel 1,2,3-triazólico. Os dupletos em δ_H 7,52 e δ_H 7,62 referencem-se, respectivamente, aos hidrogênios (H16/H16' e H18/H18') e (H15/H15' e H19/H19'). Os dupletos possuem valores de $J = 9,0$ Hz que é típico para átomos de hidrogênio em acoplamento *orto* ($J \approx 7-10$ Hz) em anéis aromáticos (PAVIA, LAMPMAN E CRIS, 2001b).

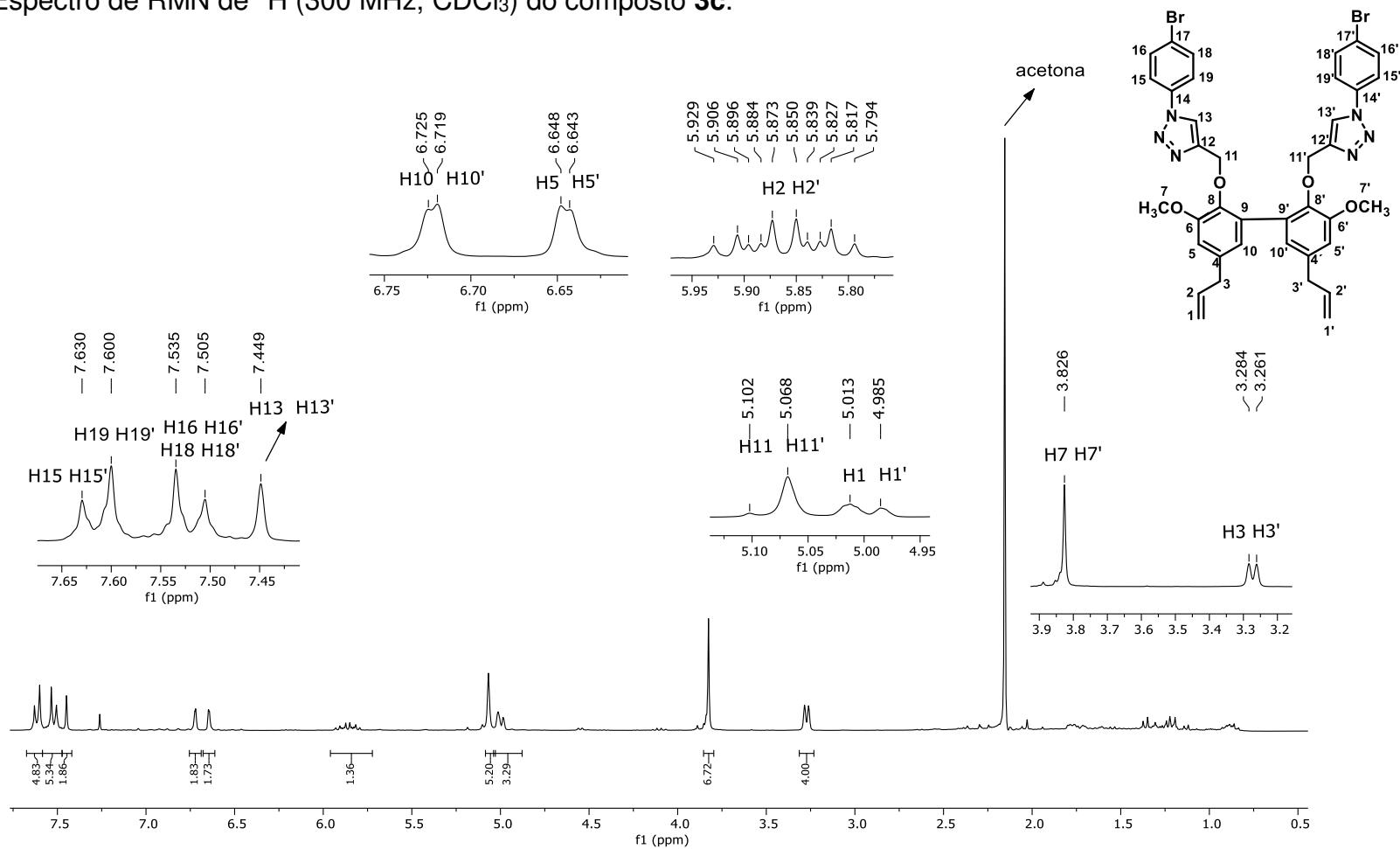
No espectro de RMN ^{13}C (Figura 18, página 46), observa-se que o número de sinais observados é compatível com a estrutura do composto (**3c**). Os sinais para os átomos de carbono sp^3 , em analogia ao composto *bis*-propargilado (**2**), foram no intervalo $\delta_C \approx 39$ – $\delta_C \approx 67$. Os carbonos dos anéis triazólicos foram observados δ_C 120,76 (C13/C13') e δ_C 146,51 (C12/C12'). O restante dos sinais observados na Figura 18 (página 46) referem-se aos carbonos hibridizados sp^2 não mencionados anteriormente.

Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto *bis*-propargilado (2).



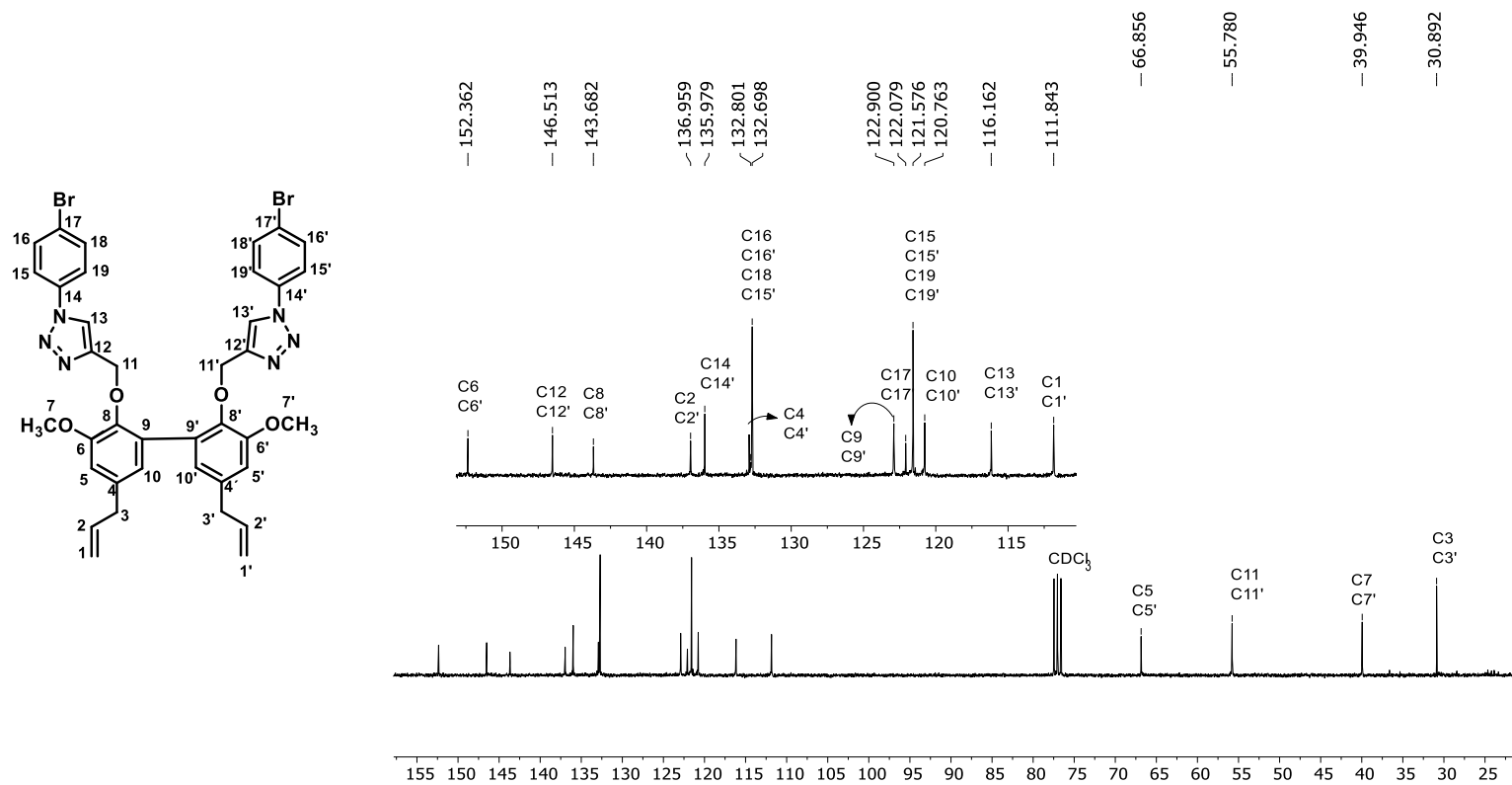
Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

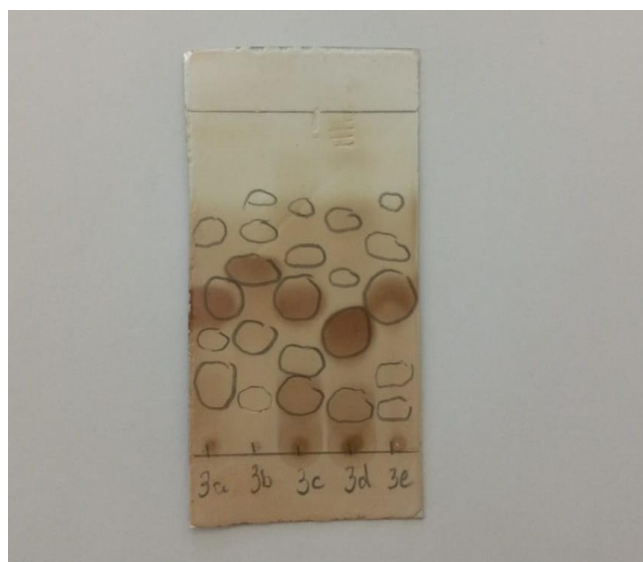
Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Conforme mencionado na Seção 3.4, um dos princípios norteadores deste estudo é a hipótese de que a funcionalização do *bis*-eugenol com grupos 1,2,3-triazólicos poderia resultar em compostos com atividade leishmanicida e fungicida. Embora os compostos 1,2,3-triazólicos tenham sido sintetizados a partir do *bis*-eugenol, não foram submetidos à avaliação biológica devido à sua decomposição. Mesmo quando armazenados sob refrigeração, observou-se uma decomposição considerável desses compostos, conforme ilustrado na Figura 21 (página 49), que apresenta uma análise por cromatografia em camada delgada (CCD) dos cinco compostos (**3a–3e**) descritos neste estudo. Essa análise cromatográfica foi realizada após aproximadamente dois meses de armazenamento sob refrigeração. A presença de múltiplas manchas de revelação após a eluição indica evidências da decomposição dos compostos.

Figura 21 – Análise por cromatografia em camada delgada (CCD) de amostras dos compostos **3a–3e** sintetizadas, purificadas e armazenadas em geladeira.

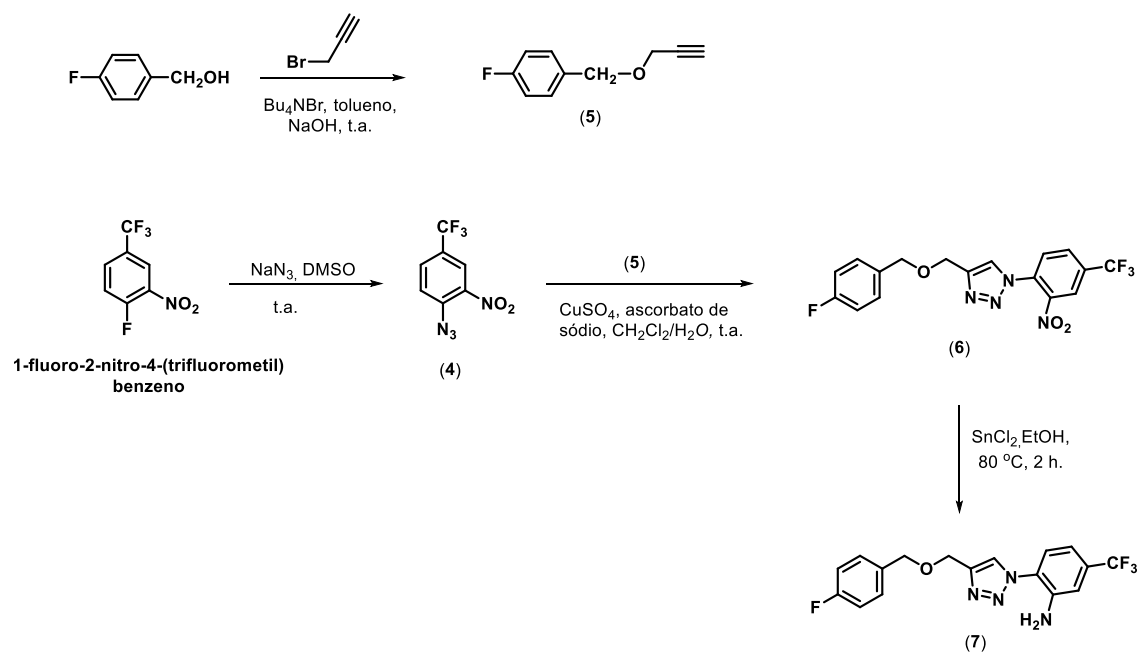


Fonte: Elaborada pela própria autora.

5.2. Preparação de derivado do SRPIN 340

As etapas envolvidas na síntese da anilina triazólica (2-(4-(((4-fluorobenzil)oximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (**7**) está mostrada na Figura 22.

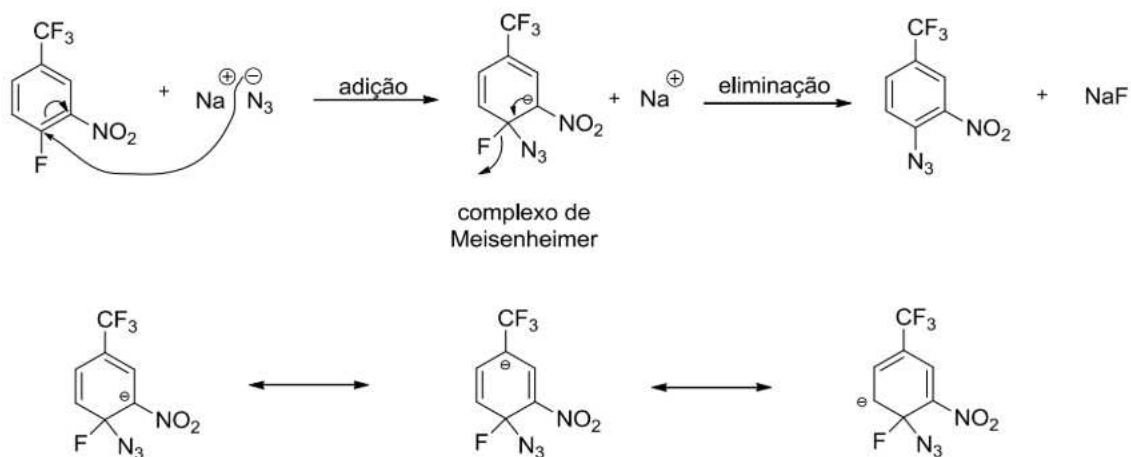
Figura 22 – Etapas envolvidas na síntese da amina (7).



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Assim, a reação de substituição nucleofílica aromática entre o material de partida 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benzene resultou na preparação da azida (4) em 85% de rendimento. Na Figura 23 (página 50) está representado o mecanismo da substituição nucleofílica aromática (S_NAr) envolvida na formação da azida (4). Inicialmente, a azida de sódio ataca o carbono ligado ao flúor no anel aromático, formando um intermediário tetraédrico conhecido como complexo de Meisenheimer. Esse intermediário é estabilizado pelos grupos fortemente retiradores de elétrons ($-NO_2$ e $-CF_3$), que reduzem a densidade eletrônica do anel e favorecem o ataque nucleofílico. Essa estabilização é essencial para a ocorrência da reação, pois a presença de grupos eletronegativos torna o anel aromático mais suscetível à substituição. Na etapa seguinte, o íon fluoreto (F^-) é eliminado, restabelecendo a aromaticidade e resultando na formação da azida (4). A presença dos grupos retiradores de elétrons facilita a reação, permitindo sua realização em condições relativamente brandas, sem a necessidade de altas temperaturas, catalisadores ou agentes fortemente básicos (CLAYDEN et al., 2001).

Figura 23 – Etapas do mecanismo para a formação do composto (4).

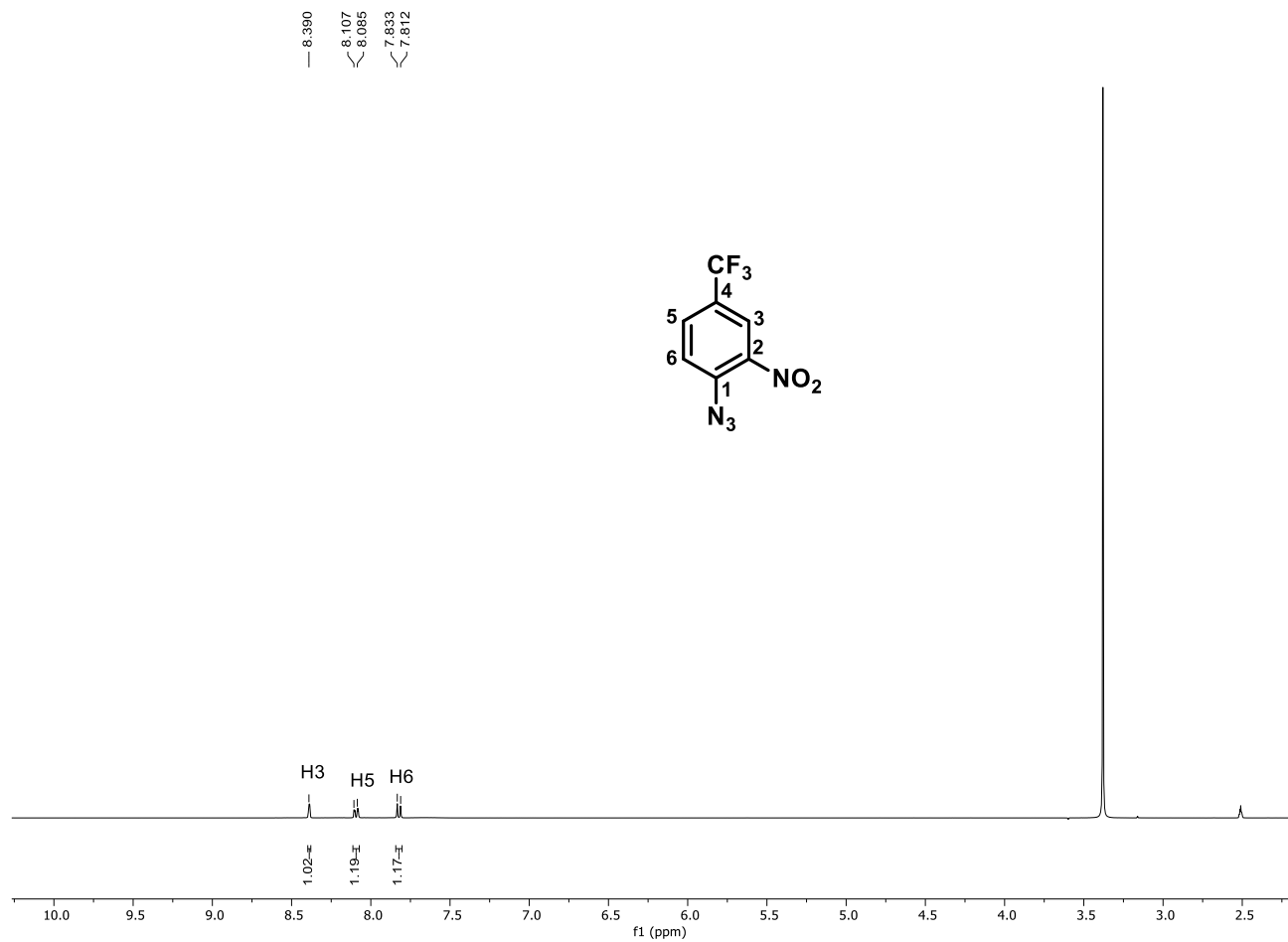


Fonte: De Souza (2021).

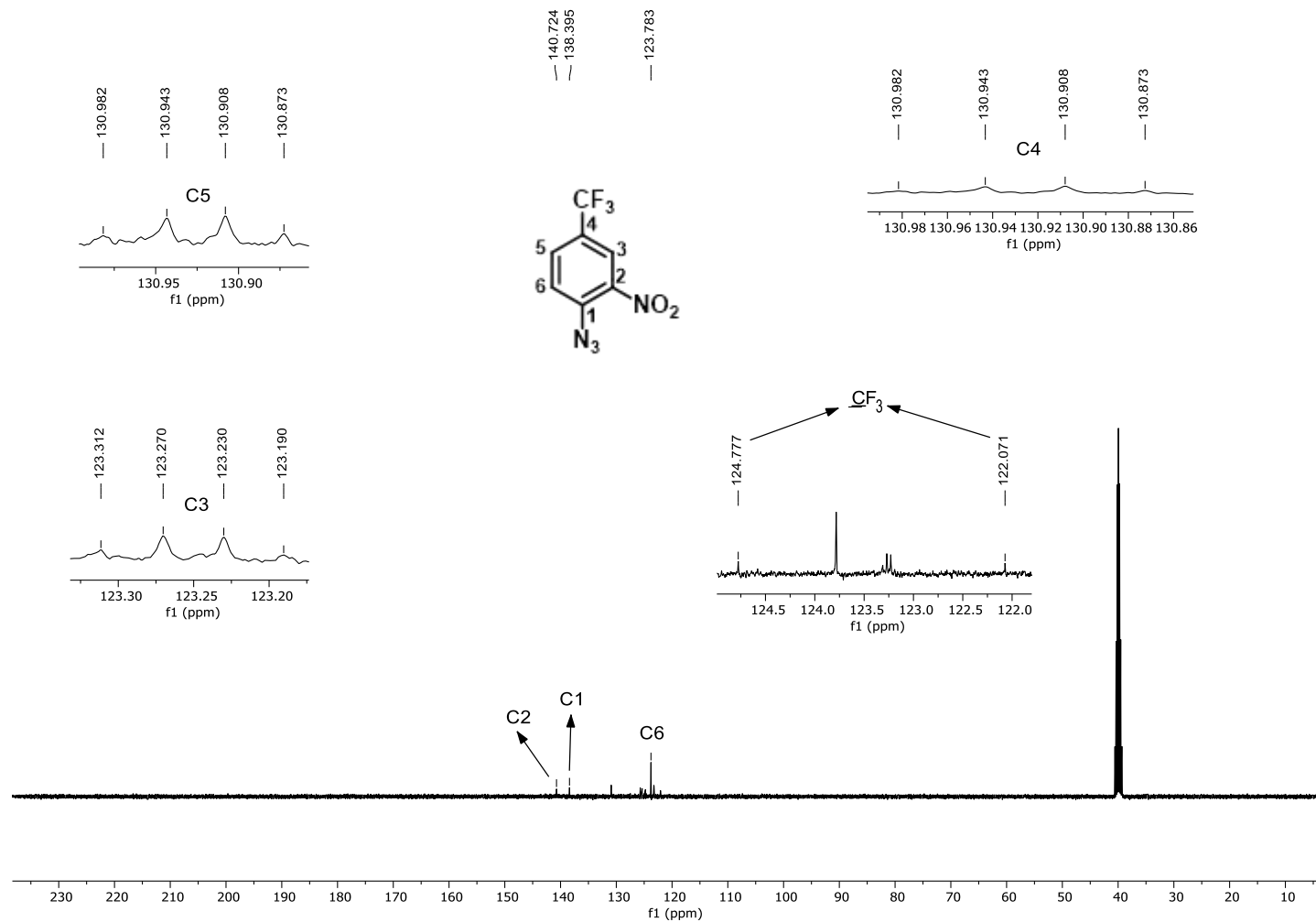
Na caracterização do composto (4), o espectro de RMN de ^1H (Figura 24, página 52) apresenta um duplete em δ_{H} 7,82, com integral correspondente a um hidrogênio ($J = 8,6$ Hz), atribuído ao hidrogênio H6. Outro duplete, em δ_{H} 8,10 e também integrado para um hidrogênio ($J = 8,6$ Hz), foi atribuído ao hidrogênio H5. Além disso, um simpleto em δ_{H} 8,39, correspondente a um hidrogênio, refere-se ao átomo H3. As constantes de acoplamento obtidas são compatíveis com as reportadas na literatura, situando-se dentro da faixa característica para acoplamentos entre hidrogênios em posição *orto* ($J_{\text{orto}} \approx 7\text{--}10$ Hz) (PAVIA, LAMPMAN e CRIS, 2001b).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto (4) (Figura 25, página 53), o número de sinais observados está de acordo com a estrutura da substância. Os sinais em δ_{C} 123,8; 138,4 e 140,7 foram atribuídos aos carbonos C6, C1 e C2, respectivamente. Os demais sinais correspondem aos carbonos que apresentam acoplamento com os átomos de flúor do grupo trifluorometila (CF_3). O sinal em δ_{C} 123,4 foi atribuído ao grupo CF_3 e, embora o quarteto completo não tenha sido observado, a constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 272,2$ Hz pôde ser calculada. O quarteto em δ_{C} 123,3 foi atribuído ao carbono C3 ($^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Hz). Em δ_{C} 130,9, encontra-se o quarteto correspondente ao carbono C4 ($^2J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), e outro quarteto, também em δ_{C} 130,9, foi atribuído ao carbono C5 ($^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz).

Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DSMO-}d_6$) do composto (4)



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DSMO-}d_6$) do composto (4).

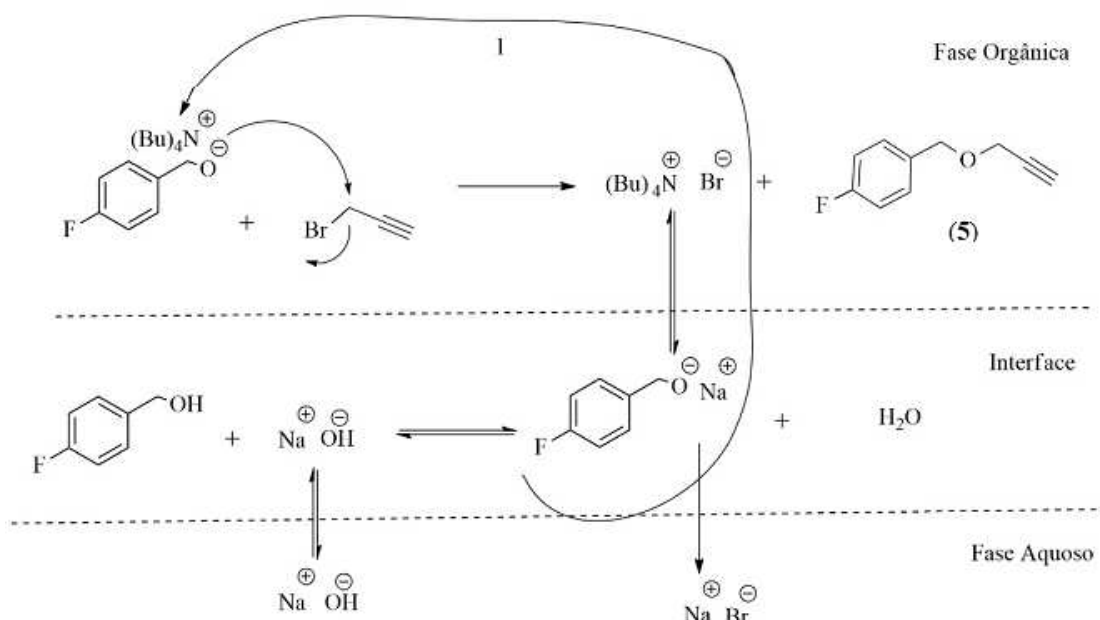
Fonte: Elaborado pela autora.

A síntese do alquino terminal (**5**) (Figura 22, página 50) foi realizada a partir da reação entre o álcool 4-fluorobenzílico e o brometo de propargila. O composto (**5**) foi obtido como um óleo amarelado em 84% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

A síntese do alquino (**5**) foi realizada utilizando a catálise de transferência de fase (CTF), uma abordagem escolhida devido à sua eficiência na redução do tempo de reação e na otimização do uso de recursos como energia e água. Desde seu desenvolvimento no final da década de 1960, a CTF tem se destacado como uma ferramenta valiosa na síntese orgânica, facilitando reações entre sistemas bifásicos imiscíveis (SCHETTIN et al., 2018). Dentre suas principais vantagens, destacam-se a obtenção de produtos com altos rendimentos e elevada pureza, a viabilidade de operar sob condições moderadas de temperatura e seu baixo custo, além da ampla aplicabilidade, incluindo sínteses orgânicas assimétricas (PATEL et al., 2018). A CTF pode ser conduzida com diferentes tipos de catalisadores, como sais de amônio e fosfônio quaternários, poliéteres macrocíclicos (éteres de coroa e criptandos) e polímeros (LUCCHESI e MARZORATI, 2000). Neste estudo, foi utilizado o brometo de tetrabutilamônio ((Bu)₄NBr) como catalisador para a obtenção dos alquinos terminais, devido à sua reconhecida eficiência, estabilidade e viabilidade econômica (SCHETTIN et al., 2018; PATEL et al., 2018).

O mecanismo da reação de preparação do alquino (**5**) (Figura 26 página 55) envolve a desprotonação parcial do álcool 4-fluorobenzílico pelo hidróxido de sódio, gerando o correspondente alcóxido de sódio. Esse alcóxido, ao interagir com o brometo de tetrabutilamônio, forma um alcóxido de amônio quaternário na interface das fases. Esse intermediário migra para a fase orgânica, onde reage com o brometo de propargila, originando o 1-flúoro-4-((prop-2-in-1-ilo)metil)benzeno (**5**) e regenerando o catalisador (MAKOSZA e WAWRZYNIEWICZ, 1969; LIMA, 2018).

Figura 26. Mecanismo envolvido na reação de preparação de (**5**) via catálise de transferência de fase.



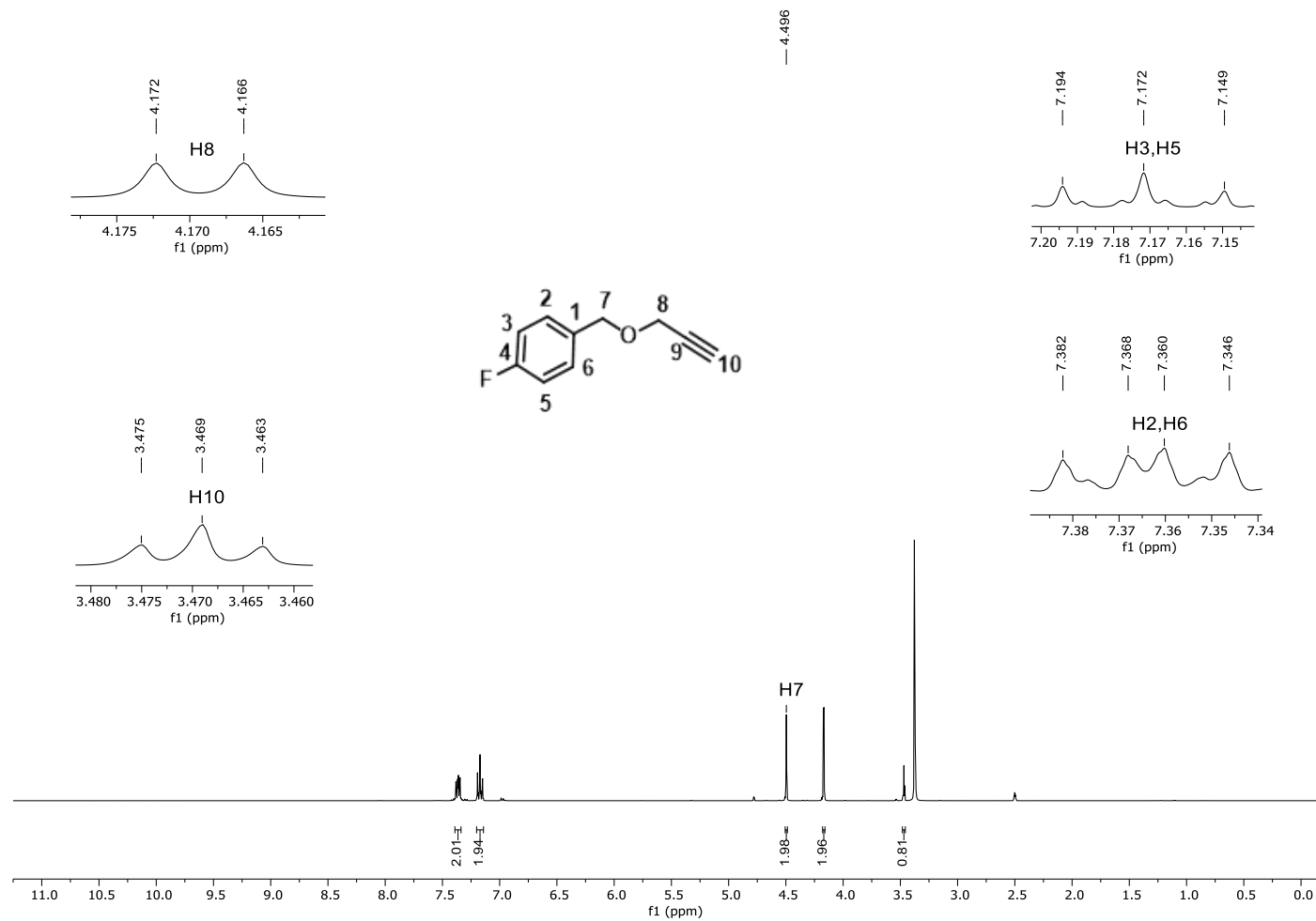
Fonte: Adaptado de SOUZA (2021).

No espectro de RMN de ¹H do composto (5) (Figura 27, página 57), observa-se um simpleto em δ_{H} 4,50, correspondente a um único hidrogênio, atribuído ao H7. O tripleto em δ_{H} 3,47, também referente a um hidrogênio ($J = 2,4$ Hz), foi associado ao hidrogênio acetilênico H10. Já o duplete registrado em δ_{H} 4,17, com integração para dois hidrogênios ($J = 2,4$ Hz), foi relacionado ao H8. O duplo duplete detectado em δ_{H} 7,36, correspondente a um hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios H2 e H6, enquanto o tripleto em δ_{H} 7,17, com integração para um hidrogênio, foi designado aos hidrogênios H3 e H5. As constantes de acoplamento obtidas estão em conformidade com os valores descritos na literatura, situando-se dentro da faixa característica para interações entre hidrogênios acetilênicos e hidrogênios α em alquinos terminais ($^4J \approx 0-3$ Hz) (PAVIA, LAMPMAN e CRIS, 2001a).

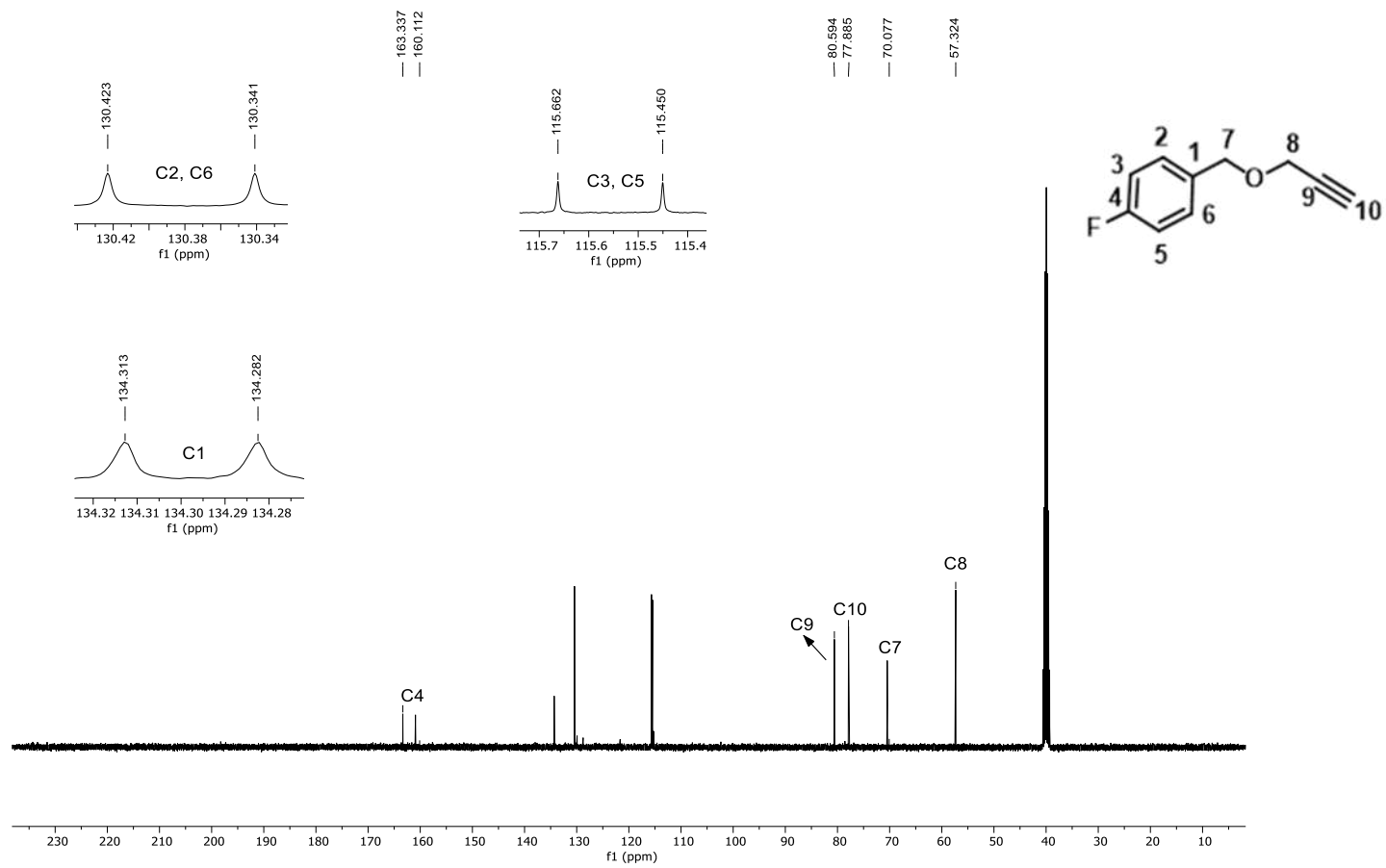
No espectro de RMN de ¹³C do composto (5) (Figura 28, página 58), os sinais registrados condizem com a estrutura molecular esperada. O deslocamento químico em δ_{C} 70,1 foi atribuído ao carbono C7, enquanto os sinais em δ_{C} 80,6 e 57,3 correspondem, respectivamente, aos carbonos C9 e C8 da ligação tripla. Os sinais restantes foram designados aos carbonos do anel aromático, com δ_{C} 130,4 relacionado aos carbonos C2 e C6, δ_{C} 163,3 atribuído ao C4, δ_{C} 115,6 correspondente aos carbonos C3 e C5 e o deslocamento em δ_{C} 134,3 associado ao

carbono C1. Por fim, o sinal em δ_c 77,8 foi identificado como pertencente ao carbono C10.

Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DSMO}-d_6$) do composto (5).



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DSMO-}d_6$) do composto (5)

Fonte: Elaborado pela autora.

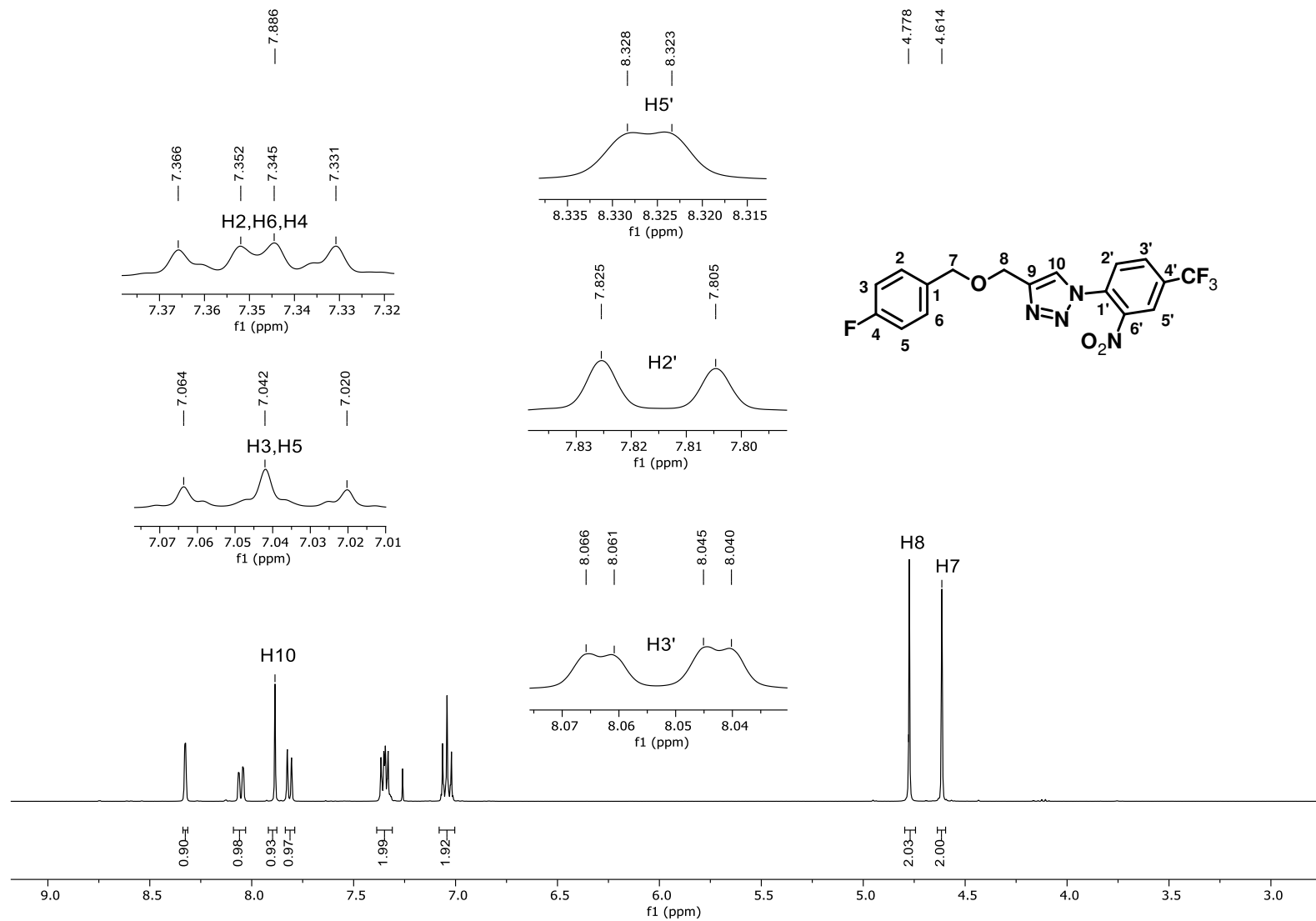
Uma vez obtidos, a azida (**4**) e o alquino (**5**) foram utilizados para a preparação do derivado 1,2,3-triazólico (**6**). Pelo emprego da reação CuAAC (Figura 22, página 50), o nitrocomposto (**6**) foi obtido como um sólido amarelo em 83% de rendimento.

No espectro de RMN de ^1H do composto (**6**) (Figura 29, página 61), não se observa mais o sinal correspondente ao hidrogênio do alquino terminal (Figura 27, página 57). O simpleto em δ_{H} 4,78, integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio H8. O duplo duplete em δ_{H} 7,35, integrado para três átomos de hidrogênio, corresponde aos hidrogênios H2, H6 e H4. O tripleto em δ_{H} 7,04, integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios H3 e H5. O duplete em δ_{H} 7,82, integrado para um átomo de hidrogênio ($J = 8,3$ Hz), foi atribuído ao hidrogênio H2'. O simpleto em δ_{H} 7,88, integrado para um átomo de hidrogênio, corresponde ao hidrogênio H10. O duplo duplete em δ_{H} 8,05, integrado para um átomo de hidrogênio ($J_1 = 8,3$ Hz e $J_2 = 2,0$ Hz), foi atribuído ao hidrogênio H3'. O simpleto em δ_{H} 4,61, integrado para um átomo de hidrogênio, corresponde ao hidrogênio H7. O duplete em δ_{H} 8,33, integrado para um átomo de hidrogênio ($J = 2,0$ Hz), refere-se ao hidrogênio H5'. O duplo duplete descrito acima evidencia o acoplamento em orto do hidrogênio H3' com H2' e o acoplamento em meta com H5'. As constantes de acoplamento obtidas estão de acordo com a literatura, pois se encontram dentro da faixa típica para acoplamentos de hidrogênios em posição orto e meta ($J_{\text{orto}} \approx 7-10$ Hz e $J_{\text{meta}} \approx 2-3$ Hz) (PAVIA, LAMPMAN e KRIZ, 2001b).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto (**6**) (Figura 30, página 62), o número de sinais observados é compatível com a estrutura proposta. O sinal em δ_{C} 71,8 foi atribuído ao carbono C7, enquanto o sinal em δ_{C} 129,3 foi atribuído aos carbonos C2 e C6. O sinal em δ_{C} 162,1 corresponde ao carbono C4, e em δ_{C} 146,2 observa-se o sinal referente ao carbono C9. O duplete em δ_{C} 122,9 foi atribuído ao carbono C5' ($^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Hz), enquanto o sinal em δ_{C} 132,7 corresponde ao carbono C1'. Em δ_{C} 128,3 observa-se o sinal do carbono C2', e em δ_{C} 115,2, o sinal dos carbonos C3 e C5. O duplete referente ao carbono C3' ($^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz) aparece em δ_{C} 130,4. O sinal correspondente ao carbono C4' não se mostrou totalmente resolvido; no entanto, foi possível determinar sua constante de acoplamento e deslocamento químico. O sinal em δ_{C} 143,9 foi atribuído ao carbono C6', enquanto o deslocamento em δ_{C} 63,09 refere-se ao carbono C8. Por fim, os sinais em δ_{C} 133,1 e δ_{C} 132,7 foram atribuídos aos carbonos C1 e C1', respectivamente. Em δ_{C} 120,62 e 118,15,

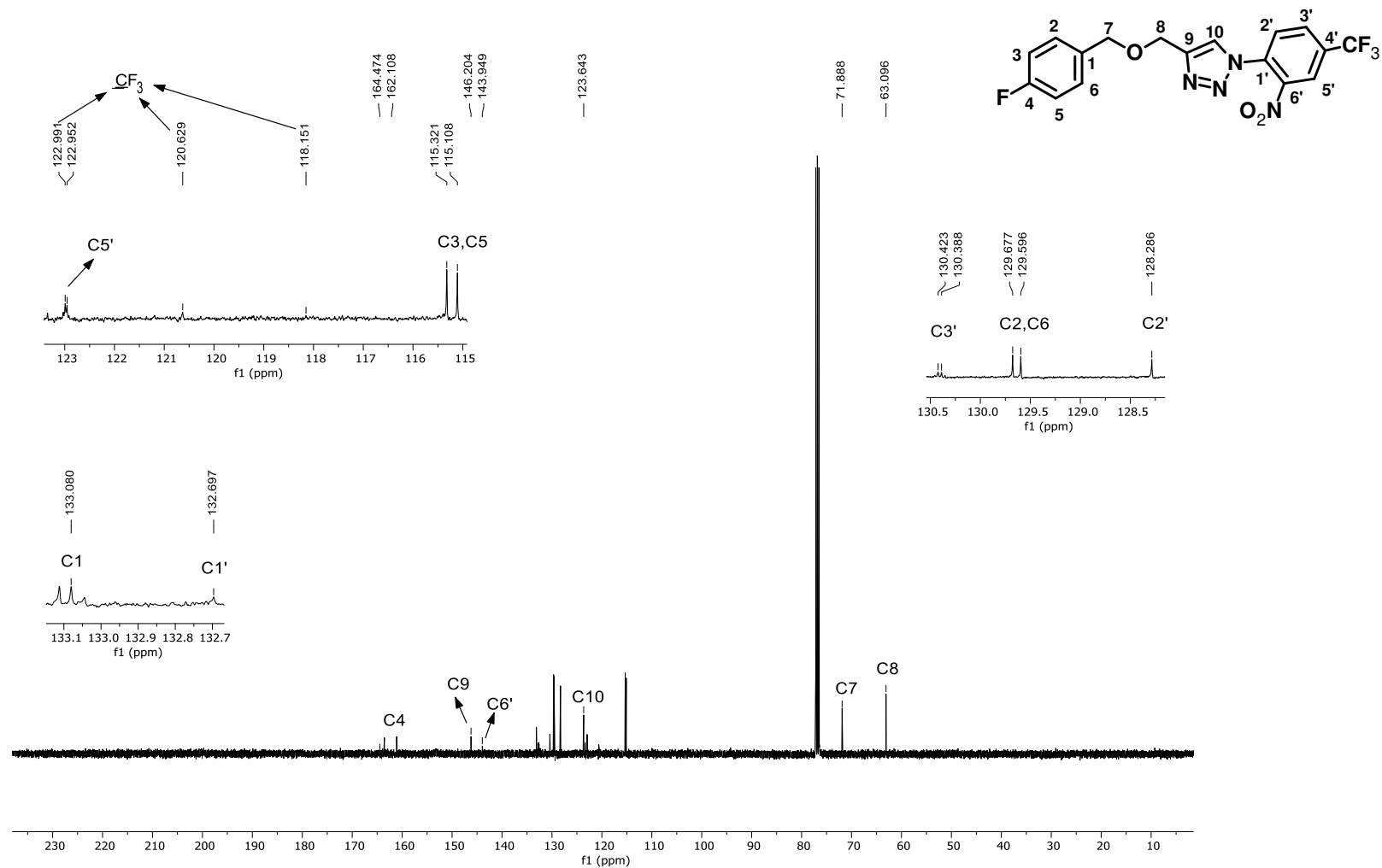
observam-se dois picos referentes ao quarteto do grupo CF_3 , possivelmente devido à sobreposição dos sinais, com ($^1J_{\text{C-F}} = 271,0 \text{ Hz}$). As constantes de acoplamento ^{19}F - ^{13}C calculadas a partir dos espectros de RMN de ^{13}C estão próximas dos valores relatados na literatura para esse tipo de acoplamento (PRETSCH et al., 1989).

Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DSMO-}d_6$) do composto (6).



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DSMO-}d_6$) do composto (6).



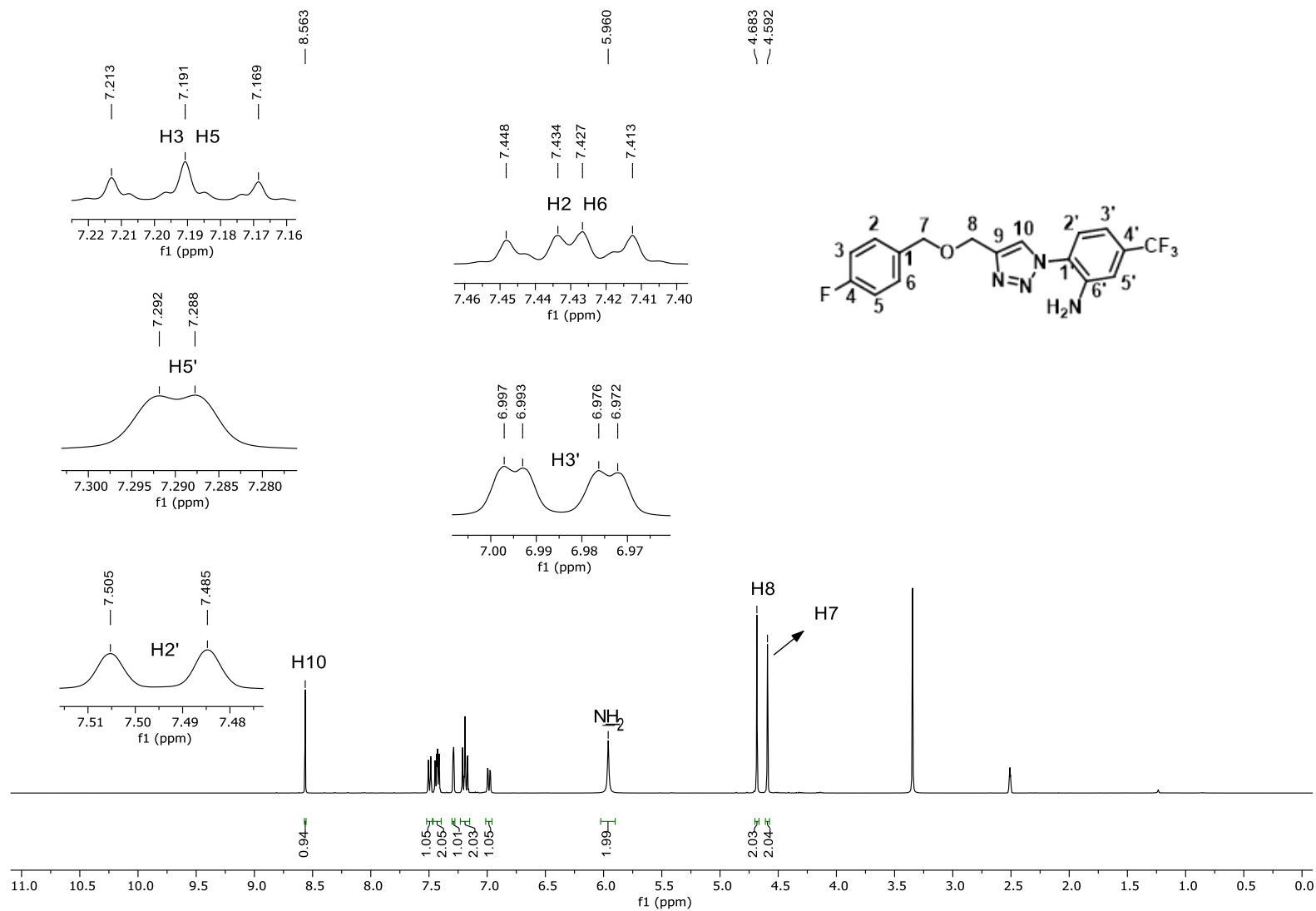
Fonte: Elaborada pela própria autora.

A última etapa envolvida na preparação do composto (**7**) (Figura 22, página 50) correspondeu à redução do grupo nitro presente em (**6**) na presença de cloreto de estanho(II). A amina (**7**) foi obtida com rendimento de 93% após purificação por coluna de sílica gel.

No espectro de RMN de ^1H do composto (**7**) (Figura 31, página 64), o simpleto observado em δ_{H} 4,59, integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios H7, enquanto o simpleto em δ_{H} 4,68, também integrado para dois átomos de hidrogênio, corresponde aos átomos H8. O aparecimento do simpleto em δ_{H} 5,96, integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios do grupo NH_2 , confirmando a formação do composto de interesse. O duplo duplete em δ_{H} 6,94 ($J_1 = 6,3$ Hz e $J_2 = 1,2$ Hz) corresponde ao hidrogênio H3'. O triplete em δ_{H} 7,19, integrado para dois hidrogênios ($J = 6,6$ Hz), foi associado aos hidrogênios H3 e H5. O duplete em δ_{H} 7,29 ($J = 1,2$ Hz) relaciona-se a H5'. O duplo duplete em δ_{H} 7,43 ($J_1 = 6,6$ Hz e $J_2 = 4,2$ Hz) e integrado para dois átomos de hidrogênio foi atribuído a H2 e H6. O duplete em δ_{H} 7,50 ($J = 6,0$ Hz), integrado para um átomo de hidrogênio foi relacionado ao hidrogênio H2'. O hidrogênio do anel triazólico H10 foi observado como um simpleto em $\delta_{\text{H}} = 8,56$.

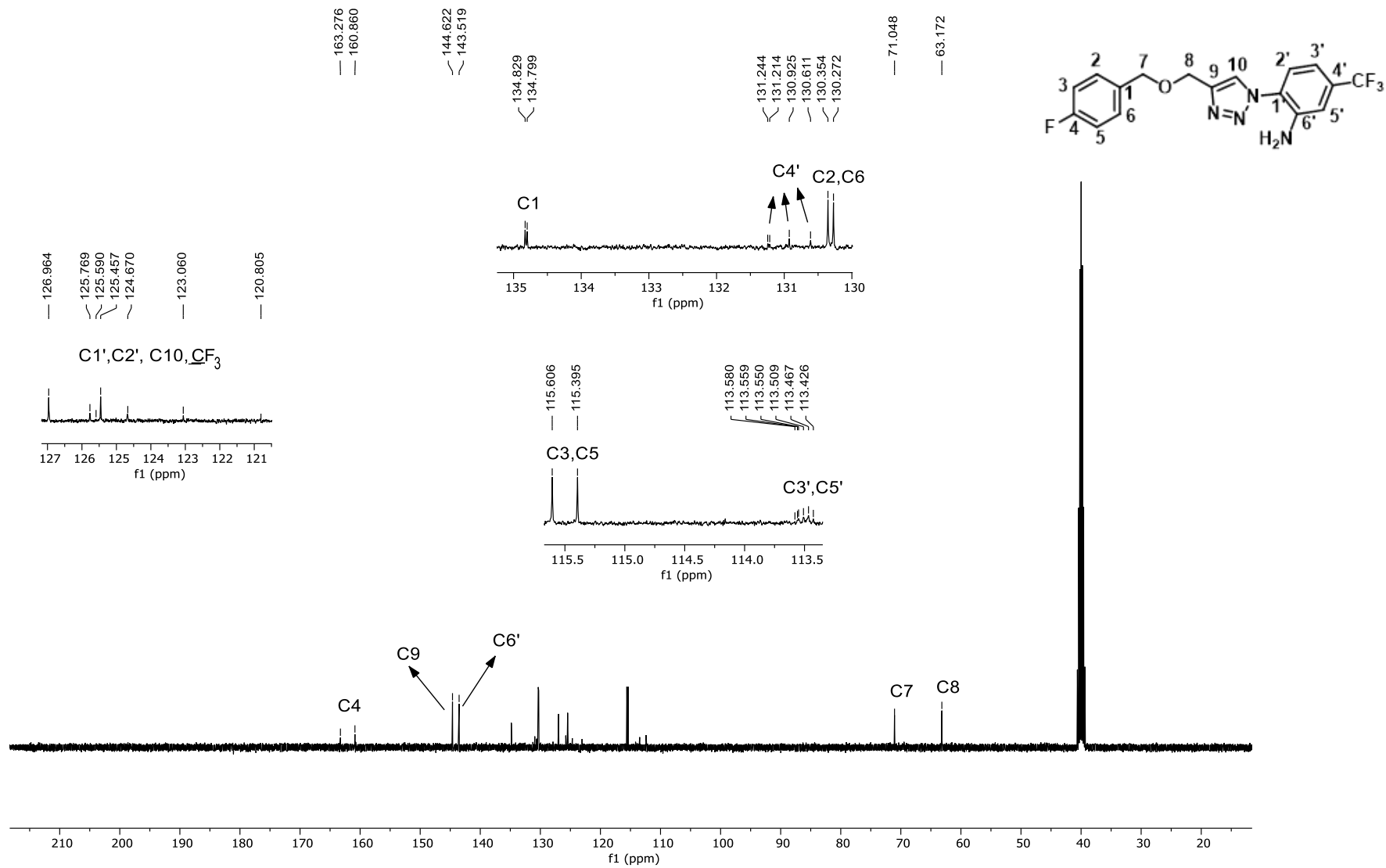
No espectro de RMN de ^{13}C do composto (**7**) (Figura 32, página 65), observa-se que o número de sinais está compatível com a estrutura do composto. Os sinais em δ_{C} 63,2 e 71,1 foram atribuídos aos carbonos C7 e C8, respectivamente. Em δ_{C} 113,5–113,6 encontra-se um multiplete atribuído aos carbonos C3' e C5'. Os dupletos δ_{C} 115,2 ($J = 15,9$ Hz) e δ_{C} 130,3 ($J = 6,2$ Hz), foram vinculados, respectivamente, aos átomos C3, C5 e C2, C6. Um multiplete é observado em δ_{C} 110,9–131,2 e está relacionado a C4'. O sinal para C1 corresponde a um duplete ($J = 2,3$ Hz) em δ_{C} 134,8. Os sinais para os átomos C1, C10, C2' e CF_3 formam um multiplete em δ_{C} 120,1–127,0. O sinal de maior frequência no espectro em δ_{C} 162,07 corresponde a um duplete ($J = 181,2$ Hz) e é atribuído a C4.

Figura 31 – Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto (7).



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Figura 32 – Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto (7).



Fonte: Elaborada pela própria autora.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O desenvolvimento deste trabalho demonstrou que a síntese dos derivados do bis-eugenol e da amina (7) foi realizada com sucesso. No entanto, no que diz respeito aos derivados 1,2,3-triazólicos do bis-eugenol, a avaliação de atividades fungicida e leishmanicida dos compostos sintetizados, conforme planejado no início do projeto, não pôde ser realizada devido à decomposição inesperada dos derivados obtidos. Até o momento da redação deste trabalho, não há uma explicação conclusiva para a ocorrência desse processo de decomposição. Entretanto, investigações subsequentes serão conduzidas para determinar a causa da decomposição dos compostos. Além disso, modificações no armazenamento dos derivados do bis-eugenol serão investigadas, como, por exemplo, o armazenamento dos compostos em condições livres de oxigênio, para verificar se essas alterações podem prevenir a decomposição. É possível que as decomposições observadas estejam associadas a processos oxidativos envolvendo o oxigênio. Assim, além do armazenamento dos compostos na ausência de oxigênio, também se investigará a adição de antioxidantes aos produtos obtidos, para verificar se essa medida pode inibir os processos de decomposição. Com relação à síntese da amina (7), sua obtenção foi satisfatória, e a quantidade adicional produzida será encaminhada para a avaliação de sua atividade antiparasitária *in vivo*, frente ao *T. cruzi*. Os outros compostos promissores com relação à ação antiparasitária *in vivo* frente ao *T. cruzi* mostrados na Figura 11 (página 23) serão também resintetizados.

REFERÊNCIAS

ANCAJAS, C. M. F.; OYEDELE, A. S.; BUTT, C. M.; WALKER, A. S. Advances, opportunities, and challenges in methods for interrogating the structure activity relationships of natural products. *Natural Product Reports*, 2024, v. 41, p. 1543-1578.

ANTANASOV, A. G.; ZOTCHEV, S. B.; DIRSCH, V. M.; THE INTERNATIONAL NATURAL PRODUCT SCIENCES TASKFORCE, SUPURAN, C. T. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, v. 20, p. 200-216.

ANWAR, A.; HOSOYA, T.; LEONG, K. M.; ONOGI, H.; OKUNO, Y.; HIRAMATSU, T.; KOYAMA, H.; SUZUKI, M.; HAGIWARA, M.; BLANCO, M. A. G. The kinase inhibitor SFV785 dislocates dengue virus envelope protein from the replication complex and

blocks virus assembly. Plos One, 2011, v. 6, p. 23246.

BUTLER, M. S. The role of natural product chemistry in drug discovery. Journal of Natural Products, 2004, v. 67, p. 2141-2153.

BREUGST, M.; REISSIG, H. -U. The Huisgen reaction: Milestones of the 1,3-dipolar cycloaddition. Angewandte Chemie International Edition, 2020, v. 59, 12293-12307.

BORGATI, T. F.; ALVES, R. B.; TEIXEIRA, R. R.; DE FREITAS, R. P.; PERDIGÃO, T. G.; DA SILVA, S. F.; DOS SANTOS, A. A.; BASTIDAS, A. DE J. Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2013, v. 24, p. 953-961.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N. J.; WARREN, S. Organic chemistry, 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press, 2012, página 586.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J.; SNADER, K. M. Natural products in drug discovery and development. Journal químic Natural Products, 1997, v. 60, p. 52-60.

DA SILVA, F. T.; GOMES, K. S.; MACHADO, F. C.; LOUREIRO, L. L.; TRAVASSOS, L. R.; MARTINS, T. S.; LAGO, J. H. G.; CAMILO, F. F. Electrochemical preparation and evaluation of cytotoxic activity of methoxyl-oxo-biseugenol, a new oxidized derivatives of biseugenol. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2021, v. 32, p. 1002-1008.

DAYAN, F. E.; CANTRELL, C. L.; DUKE, S. O. Natural products in crop protection. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2009, v. 17, p. 4022-4034.

DE FARIAS, A. An improved high yield synthesis of dehydrodieuenol, Phytochemistry, 1988, v. 27, p. 3008-3009.

DE OLIVEIRA FREITAS, L. B.; 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, 2011, v. 34, p. 1791-1804.

DE SOUZA, A. P. M. Síntese e avaliação das atividades citotóxica e antiviral de derivados do SRPIN340 contendo fragmentos triazólicos. Tese. Doutorado. 2021, 414 p.

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

DO AMARAL, J. F.; SILVA, M. I. G.; DE AQUINO NETO, M. R.; MOURA, B. A.; DE CARVALHO, A. M. R.; VASCONCELOS, P. F.; FILHO, J. M. B.; GUTIERREZ, S. J. C.; VASCONCELOS, S. M. M.; MACÊDO, D. S.; DE SOUSA, F. C. F.

Antidepressant-like effect of bis-eugenol in the mice forced swimming test: evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 2013, v. 27, p. 471-482.

DIAS, D. A.; URBAN, S.; ROESSNER, U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2012, v. 2, p. 303-336.

FERREIRA, B. A.; DE MOURA, F. B. R.; GOMES, K. S.; DA SILVA SOUZA, D. C.; LAGO, J. H. G.; DE ASSIS ARAÚJO, F. Biseugenol from *Ocotea cymbarum* (Lauraceae) attenuates inflammation, angiogenesis and collagen deposition of sponge-induced fibrovascular tissue in mice. *Inflammopharmacology*, 2023, v. 31, p. 1539-1549.

FOREZI, L. DA S. M.; LIMA, C. G. S.; AMARAL, A. A. P.; FERREIRA, P. G.; DE SOUZA, M. C. B. V.; CUNHA, A. C.; DA SILVA, F. DE C.; FERREIRA, V. F. Bioactive 1,2,3-triazoles: An account on their synthesis, structural diversity and biological applications. *The Chemical Record*, 2021, v. 21, p. 1-27.

FUKUHARA, T.; HOSOYA, T.; SHIMIZU, S.; SUMI, K. OSHIRO, T.; YOSHINAKA, Y.; SUZUKI, M.; YAMAMOTO, N.; HERZENBERG, L. A.; HERZENBERG, L. A.; HAGIWARA, M. Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, v. 103, p. 11329- 11333, 2006.

GRECCO, S. S.; COSTA-SILVA, T. A.; JERZ, G. DE SOUSA, F. S.; CONSERVA, G. A. A.; MESQUITA, J. T.; GALUPPO, M. K.; TEMPONE, A. G.; NEVES, B. J.; ANDRADE, C. H.; CUNHA, R. L. O. R.; UEMI, M.; SARTORELLI, P.; LAGO, J. H. G. Antitrypanosomal activity and evaluation of the mechanism of action of dehydrodieugenol isolated from *Nectandra leucanta* (Lauraceae) and its methylated derivatives against *Trypanosoma cruzi*. *Phytomedicine*, 2017, v. 24, p. 62-67.

GUNTERO, V. A.; FERRETTI, C. A.; MANCINI, P. M.; KNEETEMAN, M. N. Synthesis and encapsulation of bis-eugenol in a mesoporous solid material: Enhancement of the antioxidant activity of a natural compound from clove oil. *Chemical Science International Journal*, 2018, v. 22, p. 1-10.

HAGIWARA M, FUKUHARA T, SUZUKI M, HOSOYA T. Method of regulating phosphorylation of sr protein and antiviral agents comprising sr protein activity regulator as the active ingredient. European patent application. WO 2005/063293. 18 Oct 2006.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2015, v. 14, p. 111-129.

HEIN, C. D.; LIN, X. -M.; WANG, D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharmaceutical Research*, 2008, v. 25, p. 2216-2230.

HIGASIO, Y. S.; SHOJI, T. Heterocyclic compounds such as pyrroles, pyridines, pyrrolidins, piperdines, indoles, imidazol and pyrazins. *Applied Catalysis A: General*, 2001, v. 221, p. 197-207.

JAMPILEK, J. Heterocycles in medicinal chemistry II. *Molecules*, 2024, v. 29, 4810.
KABIR, E.; UZZAMAN, M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compound. *Results in Chemistry*, 2022, v. 4, p. 100606.

KAMATOU, G. P.; VERMAAK, I.; VILJOEN, A. M. Eugenol - From the remote Maluku islands to the international market place: A review of a remarkable and versatile molecule. *Molecules*, 2012, v. 17, p. 6953-6981.

KARAKAMA, Y.; SAKAMOTO, N.; ITSUI, Y.; NAKAGAWA, M.; FUJITA, M. T.; SAKURAI, Y. N.; KAKINUMA, S.; OOOKA, M.; AZUMA, S.; TSUCHIYA, K.; ONOGI, H.; HAGIWARA, M.; WATANABE, M. Inhibition of hepatitis C virus replication by a specific inhibitor of serine-arginine-rich protein kinase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, v. 54, p. 3179-3186.

KATRITZKY, A. R.; DENISKO, O. V. Heterocyclic Compound. *Encyclopædia Britannica*. Available online: <https://www.britannica.com/science/heterocyclic-compound>. Acesso: janeiro 2025.

KOEHN, F. E.; CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2005, v. 4, p. 206-220.

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

KUSHWAHA, D.; DWIVEDI, P.; KUANAR, S. K.; TIWARI, V. K. Click reaction in carbohydrate chemistry: Recent developments and future perspectives. *Current Organic Synthesis*, 2013, v. 10, p. 90-135.

LAMBERT, C. Heterocyclic chemistry in crop protection. *Pest Management Science*, 2013, v. 69, p. 1106-1114.

LALLANA, E.; HERVES, A. S.; TRILLO, F. F.; RIGUERA, R.; MEGIA, E. F. Click chemistry for drug delivery nanosystems. *Pharmaceutical Research*, 2012, v. 29, p. 1-34.

LIMA, Â. M. A.; PAULA, W. T.; LEITE, I. C. H. L.; GAZOLLA, P. A. R.; ABREU, L. M.; FONSECA, V. R.; ROMÃO, W.; LACERDA JR.; V.; QUEIROZ, V. T.; TEIXEIRA, R. R.; COSTA, A. V. Synthesis of eugenol-fluorinated triazole derivatives and evaluation of their fungicidal activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2022, v. 33, p.

1200-1210.

LIMA, G. D. A.; RODRIGUES, M. P.; MENDES, T. A. O.; MOREIRA, G. A.; SIQUEIRA, R. P.; SILVA, A. M.; VAZ, B. G.; FIETTO, J. R. L.; BRESSAN, G. C.; NEVES, M. M.; TEIXEIRA, R. R. Synthesis and antimetastatic activity evaluation of cinnamic acid derivatives containing 1,2,3-triazolic portions. *Toxicology in Vitro*, 2018, v. 53, p. 1-9.

LIMA, J. A. C.; FREITAS, J. R.; SILVA, J. F.; FILHO, M. C.; FREITAS, J. C. R. O estado da técnica do eugenol: Uma prospecção tecnológica fundamentada em base de dados de patentes e periódicos. *Revista Virtual de Química*, 2019, v. 11, p. 699-719.

LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. Catálise de transferência de fase. *Química Nova*, 2000, v. 23, p. 641-652.

MAKOSZA, M.; WAWRZYNIEWICZ, M. Reactions of organic anions. Catalytic method preparation of dichlorocyclopropane derivatives in aqueous medium. *Tetrahedron Letters*, 1969, v. 53, p. 4659-4662.

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

MURAKAMI, Y.; SHOJI, M.; HANAZAWA, S.; TANAKA, S.; FUJISAWA, S. Preventive effect of bis-eugenol, a eugenol ortho dimer, on lipopolysaccharide – stimulated nuclear factor kappa B activation and inflammatory cytokine expression in macrophages. *Biochemical Pharmacology*, 2003, v. 66, p. 1061-1066.

MOREIRA, G. A.; LIMA, G. D. A.; SIQUEIRA, R. P.; BARROS, M. V. A.; ADJANOHOON, A. L. M.; SANTOS, V. C.; BARBOSA, E. A. A.; LOTERIO, R. K.; PAIVA, J. C.; GONÇALVES, V. H. S.; VIOL, L. C. S.; SILVA, E. A. M.; 27 JÚNIOR, A. S.; ALMEIDA, M. R.; FIETTO, J. R. L.; NEVES, M. M.; FERREIRA, R. S.; TEIXEIRA, R. R.; BRESSAN, G. C. Antimetastatic effect of the pharmacological inhibition of serine/arginine-rich protein kinases (SRPK) in murine melanoma. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2018, v. 356, p. 214-223.

MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. A. The growing applications of click chemistry. *Chemical Society Reviews*, 2007, v. 36, p. 1249-1262.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 2020, v. 83, p. 770-803.

NISAR, M. F.; KHADIM, M.; RAFIQ, M.; CHEN, J.; YANG, Y.; WAN, C. C. Pharmacological properties and health benefits of eugenol – A comprehensive

review. *Oxidative Medicine and Cellular longevity*, 2021, v. 2021, p. 2497354.

PATERSON, I.; ANDERSON, E. A. The Renaissance of natural products as drug candidates. *Science*, 2005, v. 310, p. 451-452.

PATEL, M.; SACHIDANANDAN, M.; ADNAN, M. Serine arginine protein kinase 1 (SRPK1): a moonlighting protein with theranostic ability in cancer prevention. *Molecular Biology Reports*, 2018, 46, p. 1487-1497.

PATEL, N.; SOOD, R.; BHARATAM, P. V. NL2+ systems as new-generation phase-transfer catalysts. *Chemical Reviews*, 2018, v. 118, p. 8770-8785.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. *Introduction to Spectroscopy – A guide for students of organic chemistry*. Thomson Learning, Australia, 2001a, p. 139-140.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. *Introduction to Spectroscopy – A guide for students of organic chemistry*. Thomson Learning, Australia, 2001b, p. 141.

PILLMOOR, J. B.; WRIGHT, K.; TERRY, A. S. Natural products as a source of agrochemicals and leads for Chemical synthesis. *Pesticide Science*, 1993, v. 39, p. 131-140.

PIMENTEL, D. C.; LEOPOLDO, J. R.; TEIXEIRA, L. F.; DE ANDRADE BARROS, M. V.; DE SOUZA, A. P. M.; ONOFRE, T. S.; DE CARVALHO, R. L.; MACHADO, S. A.; MESSIAS, I. G.; DE SOUSA PINTO, C. C.; POLETO, M. D.; DIOGO, M. A.; MARIOTINI-MOURA, C.; BRESSAN, G. C.; TEIXEIRA, R. R.; FIETTO, J. L. R.; DE SOUZA VASCONCELLOS, R. First evidence of a serine arginine protein kinase (SRPK) in *leishmania braziliensis* and its potential as therapeutic target. *Acta Tropica*, 2023, v. 238, p. 106801.

PONCI, V.; SILVA, R. C.; SANTANA, F. P. R.; GRECCO, S. S.; FORTUNATO, C. R. M.; OLIVEIRA, M. A.; TAVARES-DE-LIMA, W.; OLIVO, C. R.; DE FÁTIMA, I.; TIBÉRIO, L. C.; GOMES, K. S.; PRADO, C. M.; LAGO, J. H. G. Biseugenol exhibited anti-inflammatory and anti-asthmatic effects in an asthma mouse model of mixed-granulocytic asthma. *Molecules*, 2020, v. 25, p. 5384.

PRETSCH, E.; BUCHHAGEN, R.; REICHERT, D.; EBERHARD, H. J.; GÖTZ, E. *Tables of spectral data for structure determination of organic compounds*. 2. ed. Berlin: Springer-Verlag, 1989.

RANI, A.; SINGH, G.; SINGH, A.; MAQBOOL, U.; KAUR, G.; SINGH, J. CuAAC-ensembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery. *RSC Advances*, 2020, v. 10, p. 5610.

REIS, R. C. F. M.; SILVA, A. V. P.; TORRES, A. DA V.; IEMINI, R. DE C. A.; LAPA, I.

R.; FRANCO, L. L.; BRAGA, S. F. P.; CARVALHO, D. T.; DIAS, D. F.; DE SOUZA, T. B. From clove oil to bioactive agentes: synthetic routes, antimicrobial and antiparasitic activities of eugenol derivatives. *Future Medicinal Chemistry*, 2024, v. 16, p. 2169-2188.

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*, 2002, v. 41, p. 2596-2599.

ROTELLA, D. P. The critical role of organic chemistry in drug discovery. *ACS Chemical Neuroscience*, 2016, v. 7, p. 1315-1316.

SCHETTIN, R.; SICIGNANO, M.; RICCARDIS, F.; IZZO, I.; SALA, G. D. Macrocyclic hosts in asymmetric phase-transfer catalyzed reactions. *Synthesis*, 2018, v. 50, p. 4777-4795.

SIQUEIRA, R. P.; BARBOSA, E. A. A.; PALÊTO, M. D.; RIGHETTO, G. L.; SERAPHIM, T. V.; SALGADO, R. L.; FERREIRA, J. G.; BARROS, M. V. A.; OLIVEIRA, L. L.; LARANJEIRA, A. B. A.; ALMEIDA, M. R.; JUNIOR, A. S.; FIETTO, J. L. R.; KOBARG, J.; OLIVEIRA, E. B.; TEIXEIRA, R. R.; BORGES, J. C.; YUNES, J. A.; BRESSAN, G. C. Potential antileukemia effect and structural analyses of SRPK inhibition by n-(2- (piperidin-1-yl)-5- (trifluoromethyl)phenyl)isonicotinamide (SRPIN 340). *Plos One*, 2015, v. 10, p. e0134882.

SIQUEIRA, R. P.; BARROS, M. V. A.; BARBOSA, E. A. A.; ONOFRE, T. S.; GONÇALVES, V. H. S.; PEREIRA, H. S.; JÚNIOR, A. S.; OLIVEIRA, L.L.; ALMEIDA, M. R.; FIETTO, J. R. L.; TEIXEIRA, R. R.; BRESSAN, G. C. Trifluoromethyl arylamides with antileukemia effect and intracellular inhibitory activity over serine/arginine-rich protein kinases (SRPKs). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, v. 134, p. 97-109.

SPARKS, T. C.; HAHN, D. R.; GARIZI, N. V. Natural products, their derivatives, mimics and synthetic equivalents: role in agrochemical discovery. *Pest Management Science*, 2017, v. 73, p. 700-715.

TAGUCHI, L.; DA SILVA MACHADO, J. B.; PINHEIRO, N. M.; DE CASTRO, S. N.; TIBÉRIO, I. DE F. L. C.; LOPES, F. DTQS, OLIVO, C. R.; BANZATO, R.; LOURENÇO, L. O.; DE SOUZA GOMES, K.; LAMBERTUCCI, R. H.; LAGO, J. H. G.; PRADO, C. M. Both eugenol and biseugenol treatments reduced lung alterations in an experimental model de elastase-induced pulmonar emphysema. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine*, 2023, v. 6, 100214.

TEIXEIRA, R. R.; BARROS, M. V. A.; BRESSAN, G. C.; SIQUEIRA, R. P.; SANTOS, F. S.; BERTAZZINI, M.; KIRALJ, R.; FERREIRA, M. M. C.; FORLANI, G. Synthesis, theoretical studies, and effect on the photosynthetic electron transport of trifluoromethyl arylamides. *Pest Management Science*, 2017, v. 73, p. 2360-2371.

TEIXEIRA, R. R.; GAZOLLA, P. A. R.; BORDOSI, M. P. G.; FERREIRA, M. M. C.; COSTA, M. C. A.; COSTA, A. V.; GRIJÓ, B. C. A.; BERGMANN, B. R.; LIMA, W. P. Eugenol derivatives with 1,2,3-triazole moieties: oral treatment of cutaneous leishmaniasis and a quantitative structure-activity relationship model for their leishmanicidal activity. *Experimental Parasitology*, 2022, v. 238, p.108269.

TEIXEIRA, R. R.; GAZOLLA, P. A. R.; DA SILVA, A. M.; BORSODI, M. P. G.; BERGMANN, B. R.; FERREIRA, R. S.; VAZ, B. G.; VASCONCELOS, G. A.; LIMA, W. P. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, v. 146, p. 274-286.

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. *Journal of Organic Chemistry*, 2002, v. 67, p. 3057-3064.

ULANOWSKA, M.; OLAS, B. Biological properties and prospects for the application of eugenol – A review. *Internacional Journal of Molecular Science*, 2021, v. 22, p. 3671.

WORRELL, B. T.; FOKIN, M. V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermedyate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, 2013, v. 340, p. 457-460.

XU, L.; LI, Y.; LI, Y. Application of “click” chemistry to the construction of supramolecular functional systems. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2014, v. 3, p. 582-602.

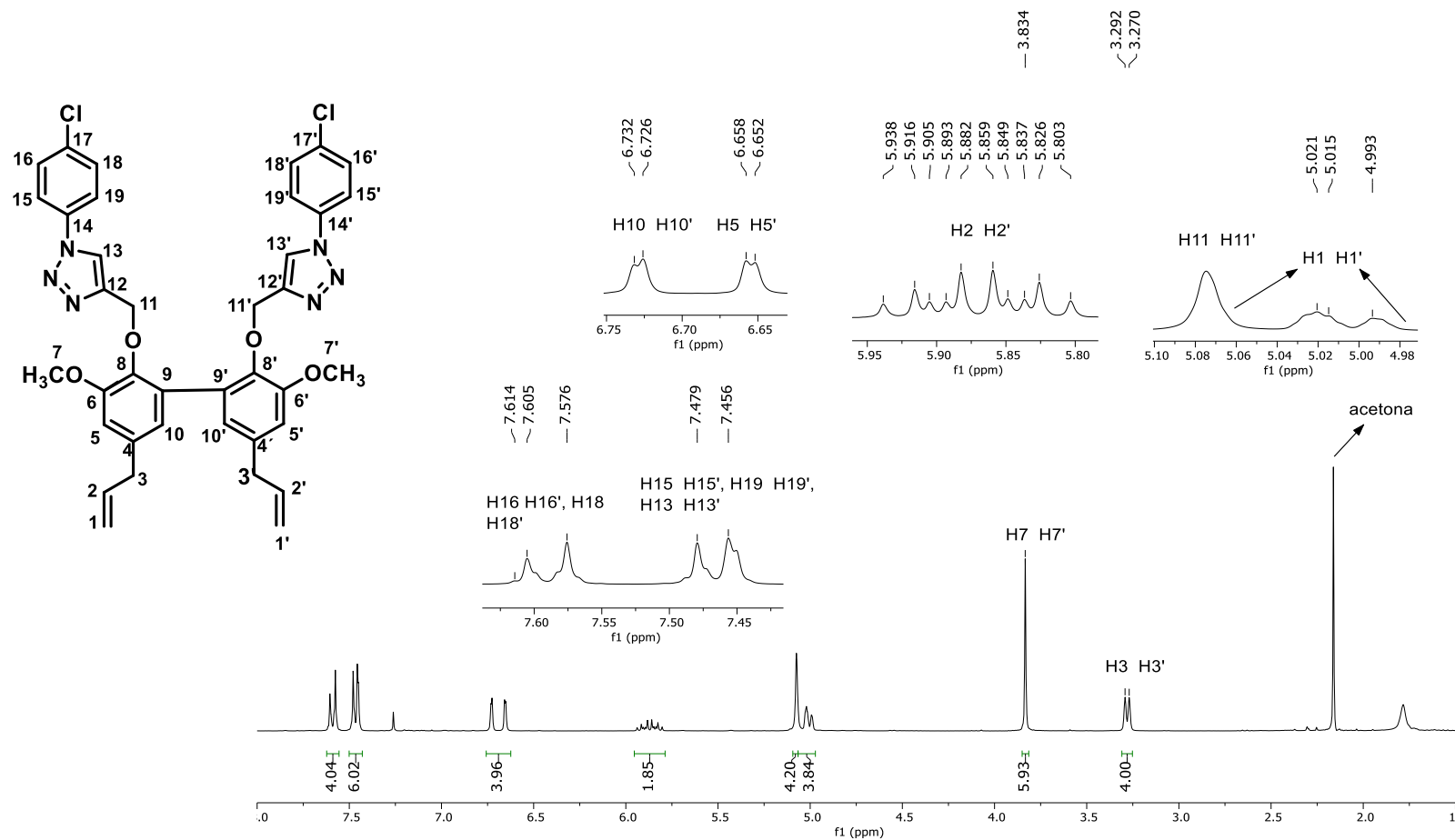
ZHAI, L.; SHUKLA, R.; RATHORE, R. Oxidative C-C bond formation (Scholl reaction) with DDQ as an efficient and easily recyclable oxidant. *Organic Letters*, 2009. v. 11, p. 3474–3477, 2009.

ZHANG, P.; DUAN, C. -B.; JIN, B.; ALI, A. S.; HAN, X.; ZHANG, H.; ZHANG, M. -Z.; ZHANG, W. -H.; GU, Y. -C. Recent advances in the natural products-based lead discovery for new agrochemicals. *Advanced Agrochem*, 2023, v. 2, p. 324-339.

ZARI, A. T.; ZARIA, T. A.; HAKEEM, K. R. Anticancer properties of eugenol: A review. *Molecules*, 2021, v. 26, 7407.

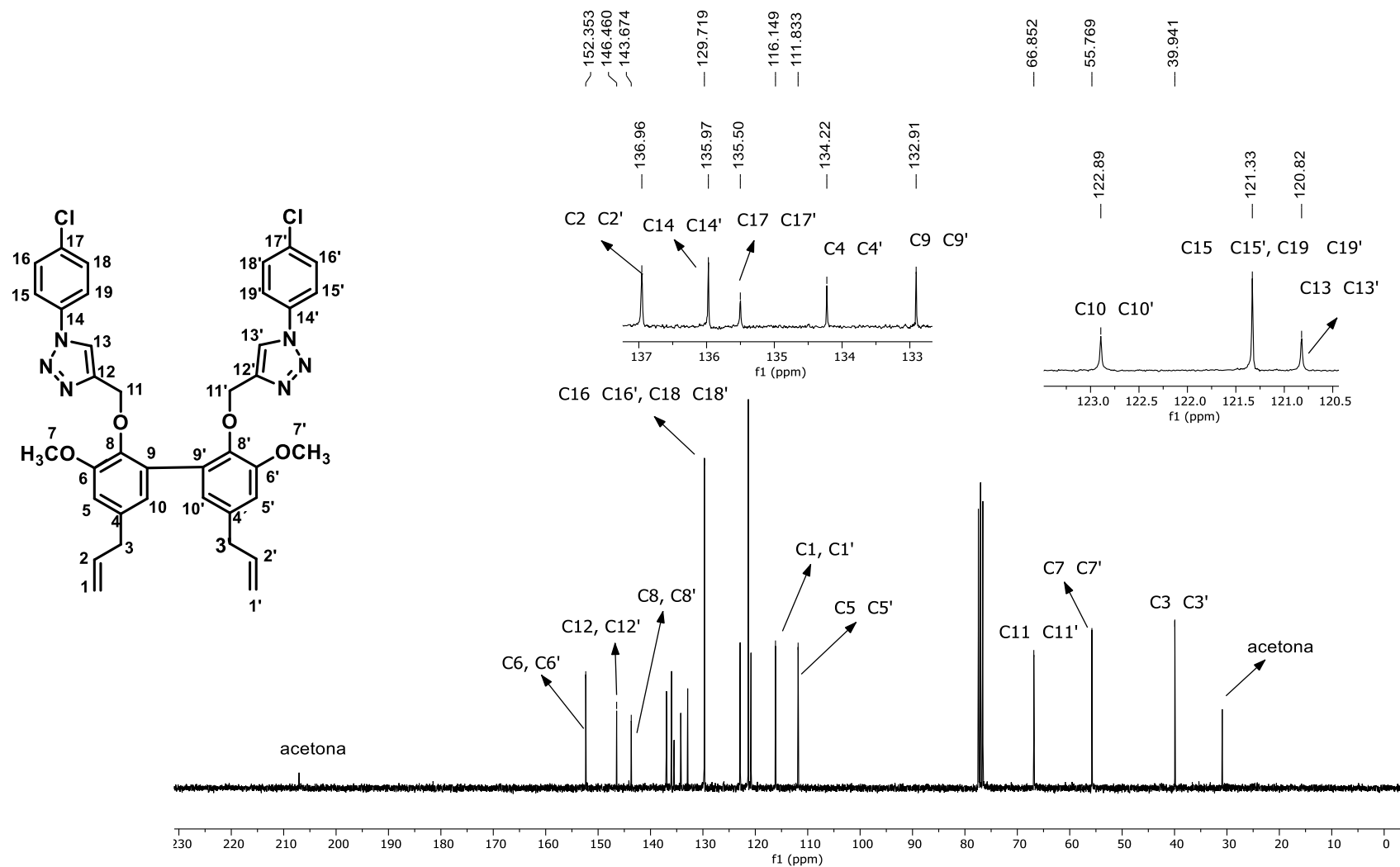
ANEXO – ESPECTROS

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



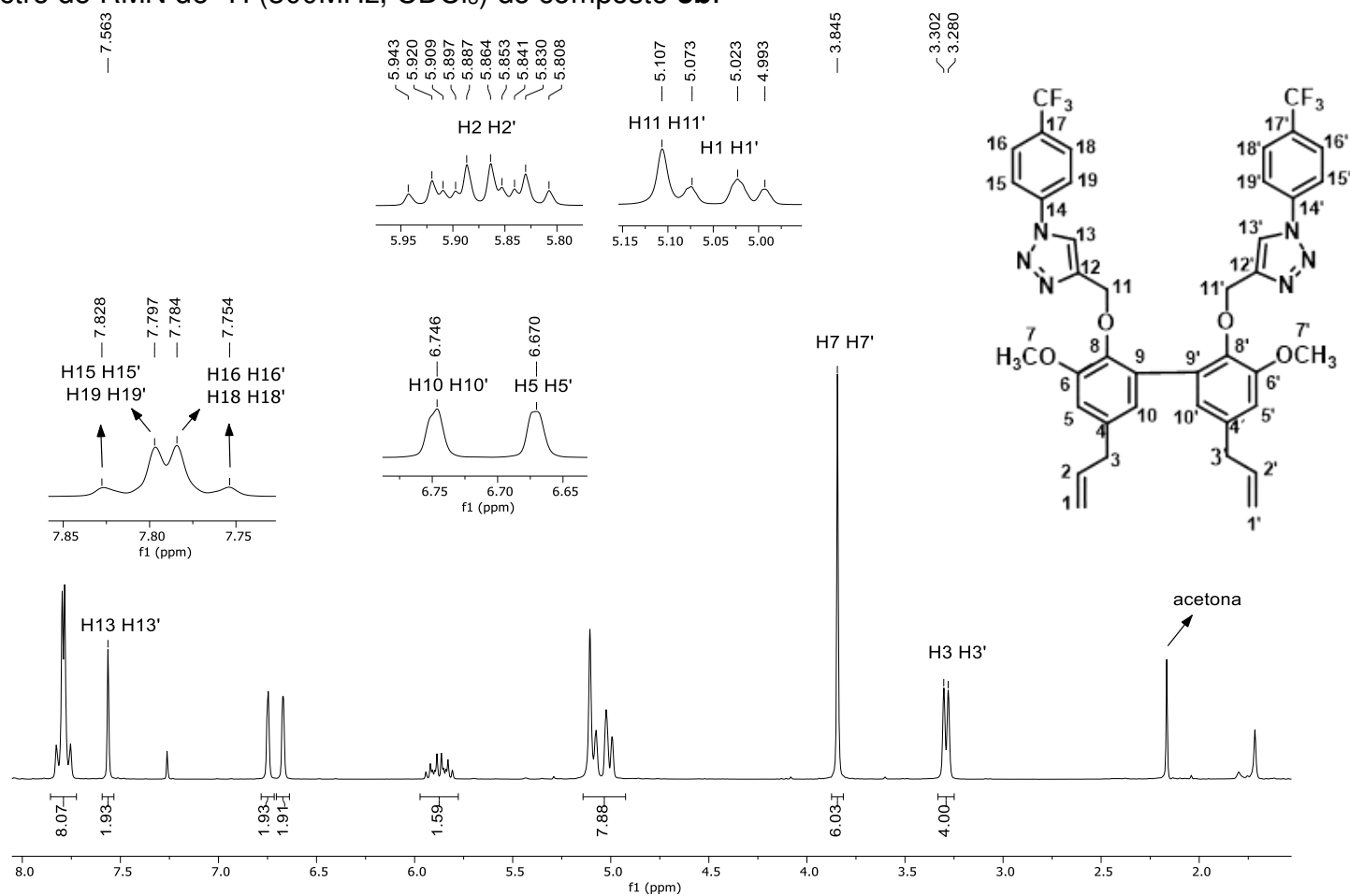
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 2S. Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **3a**.



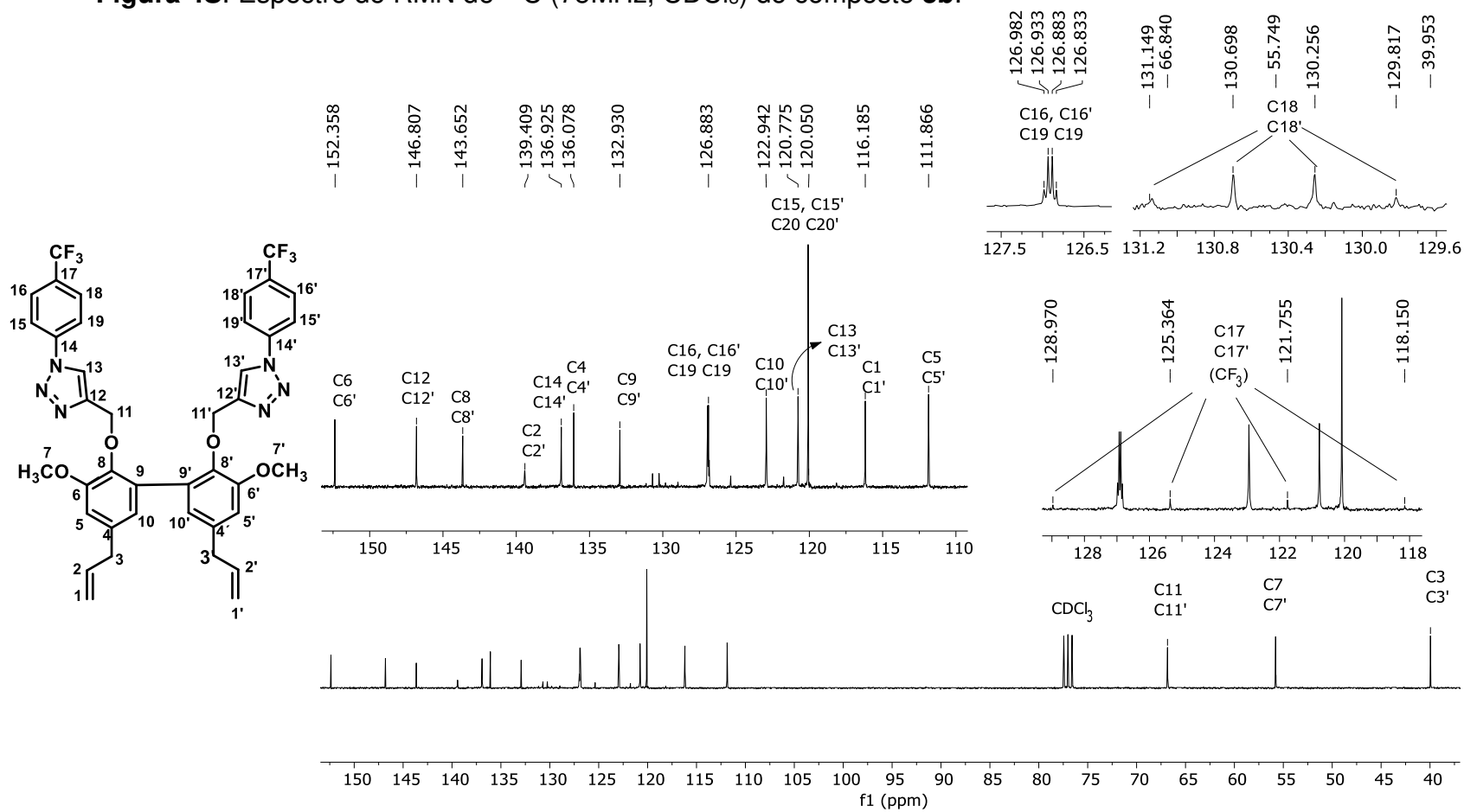
Fonte: Elaborado pela autora.

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



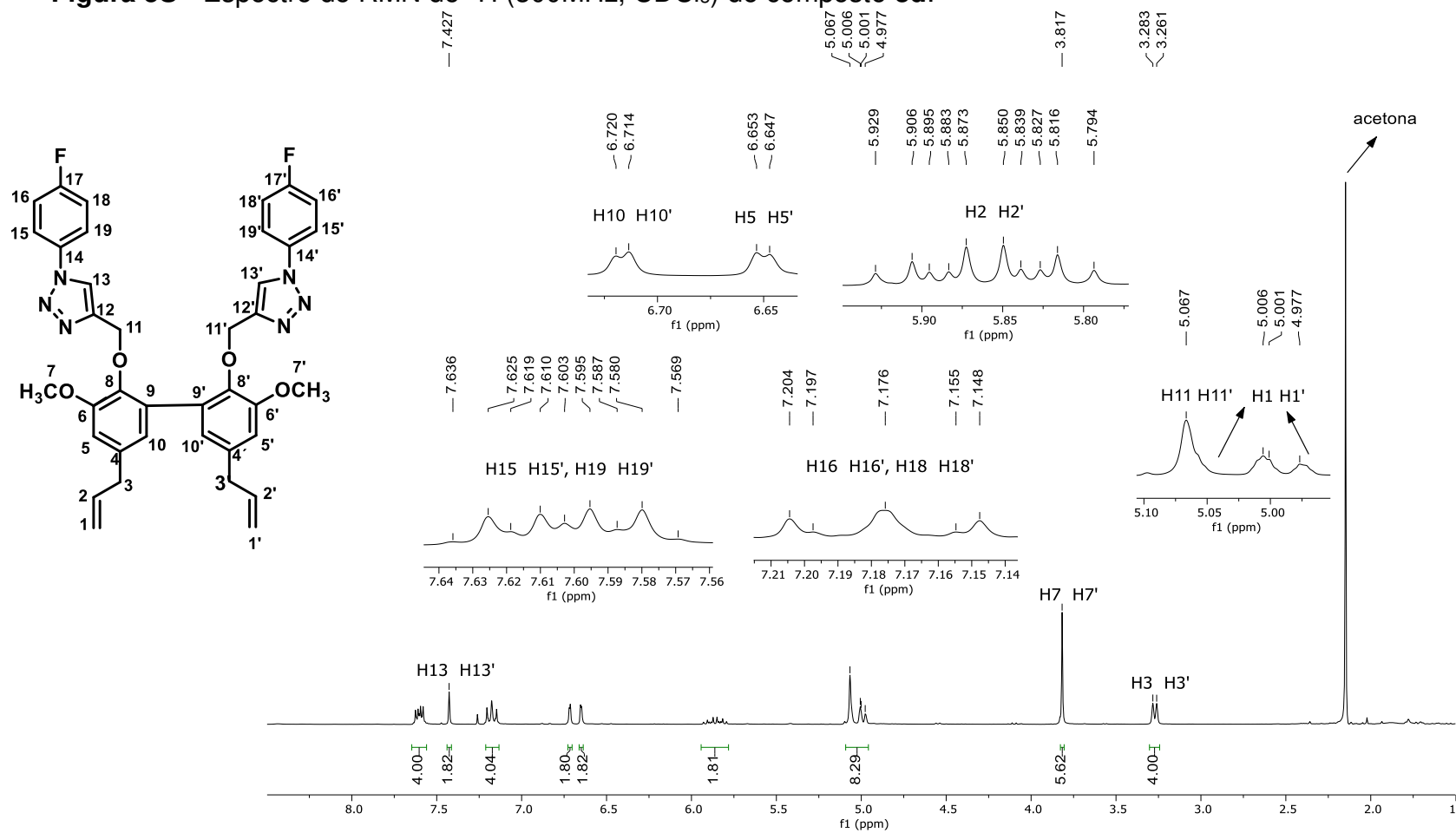
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 4S. Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **3b**.



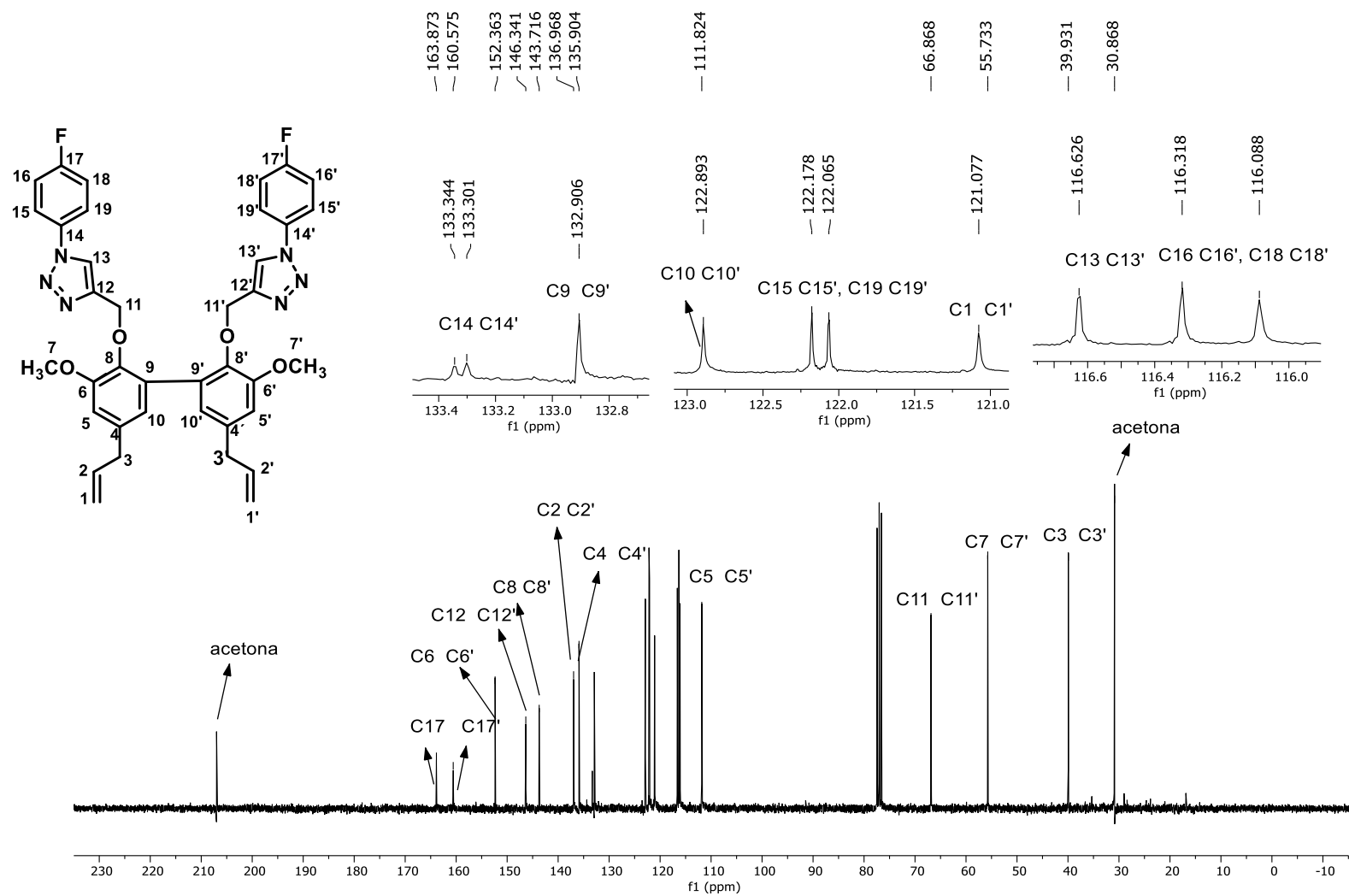
Fonte: Elaborado pela autora.

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



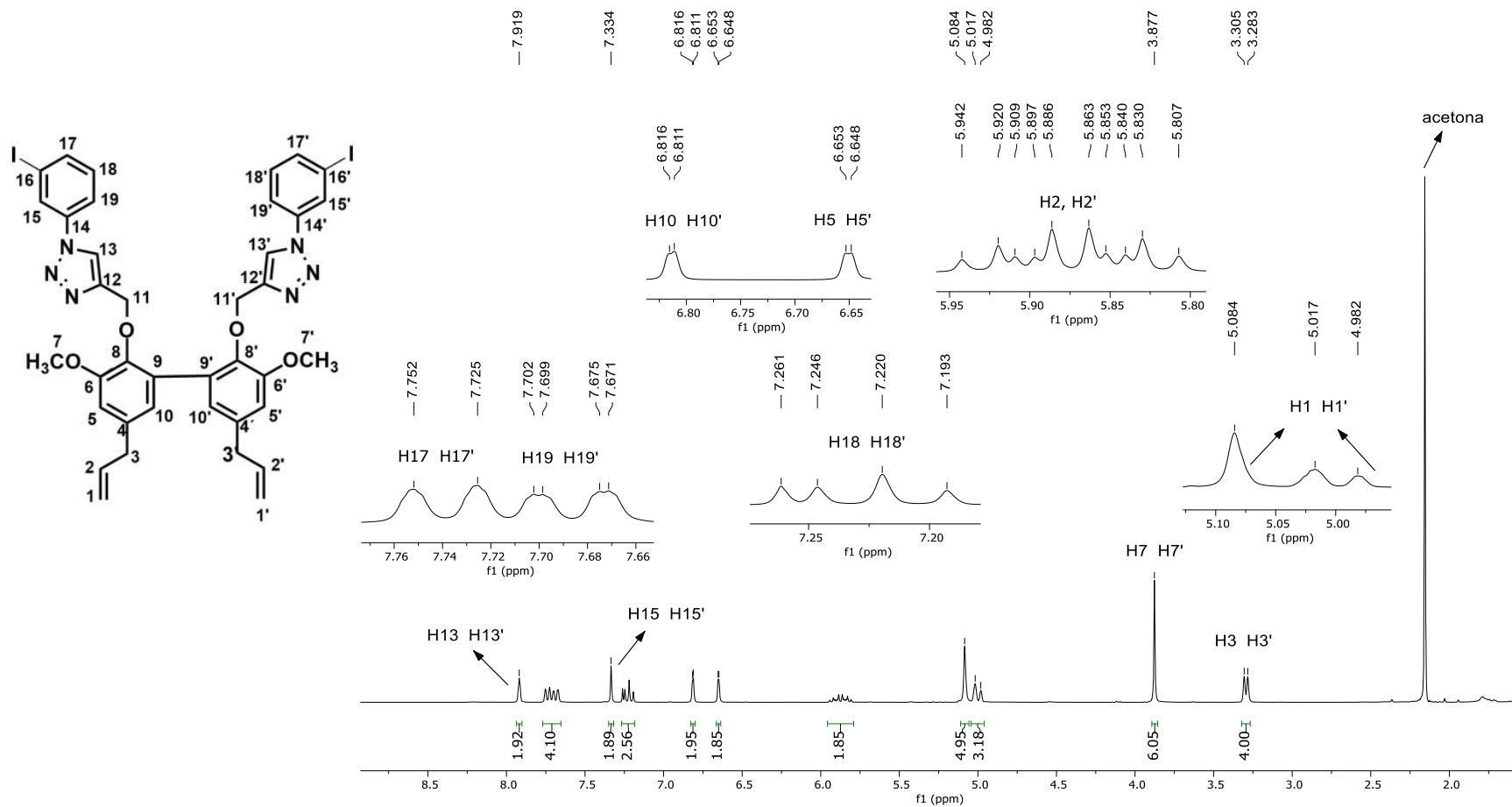
Fonte: Elaborado pela autora.

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



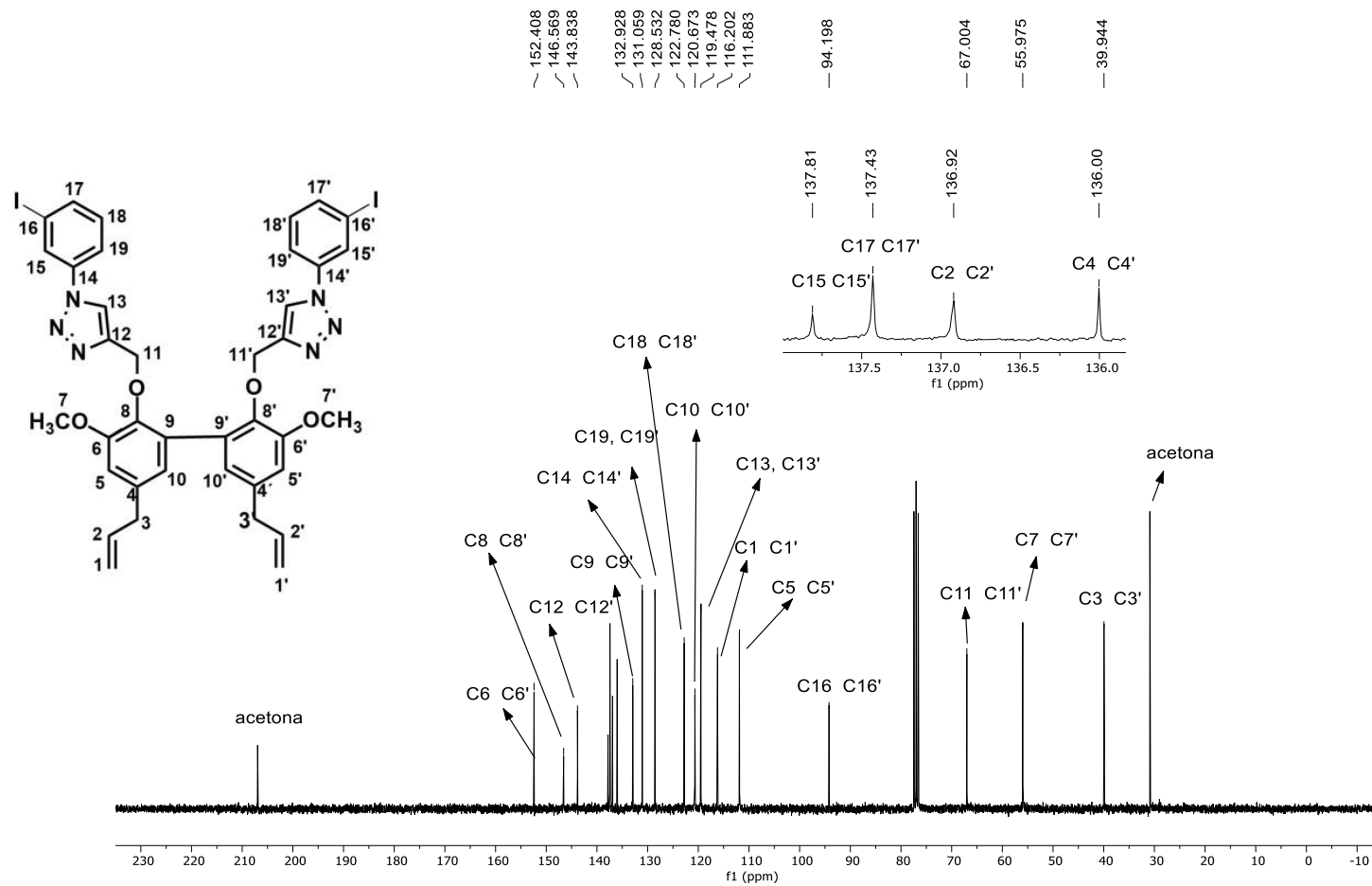
Fonte: Elaborado pela autora.

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



Fonte: Elaborado pela autora.

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



Fonte: Elaborado pela autora.