



VERÔNICA DINIZ DA SILVA

Emprego da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre para a obtenção de novos 1,2,3-triazóis com ação anticâncer em linhagens de glioblastoma e antileishmanial in vitro.

Tese de Doutorado

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Química do Departamento de Química da PUC-Rio.

Orientadora: Prof.^a Camilla D. Buarque Muller

Rio de Janeiro
Março de 2019



VERÔNICA DINIZ DA SILVA

Emprego da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre para a obtenção de novos 1,2,3-triazóis com ação anticâncer em linhagens de glioblastoma e antileishmanial in vitro.

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Química da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo

Prof.^a Camilla D. Buarque Muller
Orientadora

Departamento de Química- PUC-Rio

Prof.^a Dr^a Sabrina Baptista Ferreira
Departamento de Química- UFRJ

Prof. Dr. Raoni Schroeder Borges Gonçalves
Departamento de Química- UFRJ

Prof. Dr. Jones Limberger
Departamento de Química- PUC-Rio

Prof. Dr. Omar Pandoli
Departamento de Química- PUC-Rio

Rio de Janeiro, 28 de março de 2019

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

VERÔNICA DINIZ DA SILVA

Graduou-se em Química Bacharelado e em Farmácia pela UFMA. Possui grau de Mestre em Química Analítica pela UFMA com ênfase em eletroquímica. Também possui experiência em química orgânica com ênfase nas reações de cicloadição 1,3-dipolar e reações de acoplamento catalisadas por metais de transição.

Ficha Catalográfica

Silva, Verônica Diniz da

Emprego da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre para a obtenção de novos 1,2,3-triazóis com ação anticâncer em linhagens de glioblastoma e antileishmanial in vitro / Verônica Diniz da Silva ; orientadora: Camilla D. Buarque Muller. – 2019.

187 f. ; 30 cm

Tese (doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2019.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Cicloadição 1,3-dipolar. 3. CuAAC. 4. 1,2,3-triazóis. I. Muller, Camilla D. Buarque. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

**Dedico este trabalho à minha família, em especial
aos meus pais, pelo amor, dedicação e carinho.**

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, ao ser supremo, que rege esse universo que tanto tentamos conhecer e explicar.

À minha família pelo apoio em todos os momentos da minha vida, em especial aos meus irmãos por sempre estarem ao meu lado.

A Prof^a. Dr. Camilla Buarque, pela orientação, amizade, confiança e oportunidade de desenvolver este trabalho.

A todos os integrantes do Laboratório de Síntese Orgânica (Labsint), Leo, Lígia, Eloah, Bruno, Maurício, Joseane, Júlia, Samuel, em especial aos alunos de iniciação científica Francisco, Yanne, Eduardo e João, pela amizade, ajuda e contribuição na elaboração deste trabalho.

Ao Marcelo pela disponibilidade em realizar as análises de IV.

Os técnicos da central analítica, Álvaro e Sulamita pela disponibilidade em realizar as análises de RMN e CG-MS.

Ao técnico Maurício pela ajuda e disponibilidade em realizar as análises de ICP-OES.

Aos meus amigos da pós-graduação, Joseany, Luís Miguel, Evelina e Marlin pelos momentos de descontração.

Aos integrantes do LaSOQF, Alessandra e Rafaela pela divertida convivência e colaboração.

À Professora Luciana Romão do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ e ao professor Floriano Silva, chefe do Laboratório de Bioquímica Experimental e Computacional de Fármacos, Fiocruz pelos testes de atividade anticâncer.

Ao professor François Noel, coordenador do Laboratório de Farmacologia Bioquímica e molecular da UFRJ pelos testes de inibição do transportador de glicina.

Ao professor Nicolás Rey, coordenador do Laboratório de Síntese Orgânica e Química de Coordenação Aplicada a Sistemas Biológicos (LABSO-BIO) da PUC-Rio pela avaliação como atenuadores metal-proteína (AMPCs).

À Professora Paula Alvarez Abreu do Laboratório de Modelagem molecular e Pesquisa em Ciências Farmacêuticas, UFRJ-Campus Macaé, pela avaliação antiviral.

À Fernando Almeida, pesquisador colaborador do Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia, Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) pelos testes da atividade antileishmanial.

À Leonã Flores do Departamento de Química da UFJF pelas análises de difração de raio-X.

Ao programa de Pós-graduação de Química da PUC-RIO, pelo apoio financeiro e auxílios concedidos, fundamentais para realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

E enfim a todos aqueles que contribuíram diretamente e indiretamente para a realização deste trabalho.

Resumo

da Silva, Veronica D; Buarque, Camilla D. **Emprego da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre para a obtenção de novos 1,2,3-triazóis com ação anticâncer em linhagens de glioblastoma e antileishmanial in vitro.** Rio de Janeiro, 2019. 187 p. Tese de Doutorado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Diante da importância terapêutica dos 1,2,3-triazóis e da versatilidade da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por cobre (reação CuAAC), o presente trabalho propõe a síntese de novos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos abordando-se o conceito de hibridização molecular que associa ao núcleo triazólico outros grupos farmacofóricos privilegiados. Os compostos sintetizados foram divididos em duas séries e avaliados quanto ao potencial anticâncer, antileishmanial e distúrbios do sistema do nervoso central. Para obtenção da primeira série de triazóis utilizou-se como precursores aril azidas preparadas a partir de anilinas e éter propargílicos obtidos a partir de fenóis. A etapa chave da reação de CuAAC levou a obtenção dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos com rendimentos entre 50 e 85%. Os compostos obtidos foram avaliados em diferentes linhagens celulares de glioblastoma (GBM, U87), incluindo linhagens celulares humanas altamente resistentes como a GBM02, GBM95, onde os compostos 2,2'-(4,4'-((1,3-phenylenebis(oxi))bis(methileno))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl)) dibenzaldeído e (E)-4-metil-N'-(2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazolil)benzilideno) benzenosulfonohidrazida foram os mais ativos, com IC₅₀ de 28,7 e 30,3 µM, respectivamente. Também foram avaliados nas linhagens de câncer de pulmão e próstata (A549, 22Rv1), entretanto, os compostos analisados não apresentaram atividade frente a estas linhagens celulares. Para a síntese da segunda série de compostos híbridos, tais quais os α-hidroxi-1,2,3-triazóis e benzocromenos-triazóis, utilizou-se como materiais de partida aril azidas, preparadas através de ácidos aril borônicos e álcoois propargílicos, preparados a partir de benzaldeídos comerciais. A reação CuAAC na presença de metóxido de sódio levou a obtenção dos novos α-hidroxi-1,2,3-triazóis com rendimentos entre 35 e 75 %. A partir dos α-hidroxi-1,2,3-triazóis obtidos, realizou-se a reação de ativação C-H catalisada por paládio para obtenção benzocromenos-triazóis com rendimentos entre 35 e 40 %. Esses compostos foram avaliados como inibidores do transportador de glicina (Gly T1), transportadores relacionados a distúrbios neurológicos, e o composto (2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol apresentou 42% de inibição e IC₅₀ de 13 µM, sendo este o melhor resultado de toda a série. Os compostos obtidos foram avaliados quanto a atividade antileishmanial (*L. amazonenses*), sendo que os compostos 2,2'-(4,4'-((1,3-phenylenebis(oxi))bis(methileno))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl)) dibenzaldeído e (E)-4-metil-N'-(2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazolil)benzilideno) benzenosulfonohidrazida apresentaram os melhores resultados, com IC₅₀ de 8,85 e 8,81 µM, respectivamente. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), infravermelho (IV) e espectrometria de massas (CG-MS).

Palavras-chave

Cicloadição 1,3-dipolar, CuAAC; 1,2,3-triazóis; Reações de acoplamento.

Abstract

da Silva, Veronica D; Buarque, Camilla D (Adivisor). **Use of the copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction to obtain new 1,2,3-triazoles with anticancer action in glioblastoma and antileishmanial lines in vitro.** Rio de Janeiro, 2019. 187 p. Tese de Doutorado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

In view of the therapeutic importance of 1,2,3-triazoles and the versatility of the copper-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC), the present work proposes the synthesis of new compounds containing 1,2,3-triazoles-1,4-disubstituted derivatives by addressing the concept of molecular hybridization to obtain various triazole-containing compounds associated with other privileged pharmacophoric groups. The compounds synthesized were divided into two series and evaluated for their anticancer potential, as antileishmanial and central nervous system disorders. In order to the first series of triazoles, aryl azides were prepared from commercial anilines and propargylic ethers were obtained from commercial phenols. The key step of the CuAAC reaction afforded of 1,2,3-triazoles-1,4-disubstituted 50 - 85% in yields. All compounds were evaluated in different glioblastoma cell lines (GBM), including highly resistant human cell lines such as GBM02, GBM95, in which compounds 2,2'-(4,4'-((1,3-phenylenebis(oxy))bis(methylene))bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))dibenzaldehyde and (E)-4-methyl-N'-(2-(4-(phenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzylidene)benzenesulfonohydrazide were the most active, with IC₅₀ of 28.7 and 30.3 μ M, respectively. The triazole derivatives were also evaluated for the lung and prostate cancer strains (A549, 22Rv1), however, the compounds analyzed did not show activity in these cell lines. For the synthesis of the second series of hybrid compounds such as α -hydroxy-1,2,3-triazoles and benzochromenes-triazoles, aryl azides were prepared from aryl boronic acids and the propargylic alcohols from commercial benzaldehydes. The CuAAC reaction in the presence of sodium methoxide provided the novel α -hydroxy-1,2,3-triazoles in 35 and 75% yields. The α -hydroxy-1,2,3-triazoles, were applied palladium-catalyzed intermolecular (C-O) cyclization reaction and provided benzochromenes-triazoles in 35-40% yields. These compounds were evaluated as inhibitors of glycine transporter (Gly T1), which are related to neurological disorders. Therefore, compound (2-bromophenyl)(1-(4-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol showed the best result with 42% of inhibition and IC₅₀ of 13 μ M. All compounds were evaluated for antileishmanial activity (*L. amazonenses*), compounds 2,2'-(4,4'-((1,3-phenylenebis(oxy))bis(methylene))bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))dibenzaldehyde and (E)-4-methyl-N'-(2-(4-(phenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzylidene)benzenesulfonohydrazide presented the best results, with IC₅₀ de 8,85 e 8,81 μ M, respectively. All the compounds synthesized were characterized by nuclear magnetic resonance (NMR), infrared (FTIR) spectroscopy and mass spectrometry (GC-MS) techniques.

Keywords

1,3-dipolar cycloaddition; CuAAC; 1,2,3-triazoles; coupling reactions

Sumário

1	Introdução.....	18
2	Revisão bibliográfica.....	21
2.1	Abordagens sintéticas para obtenção de 1,2,3-triazóis	21
2.2	Reação <i>click chemistry</i>	23
2.3	Importância terapêutica dos 1,2,3-triazóis.....	27
2.4	Uso de 1,2,3-triazóis como quelantes	30
2.4.1	Quelantes na terapia do mal de Alzheimer	31
2.5	Uso de compostos híbridos contendo 1,2,3-triazóis.....	33
2.6	Síntese e importância biológica dos 6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]cromenos	37
2.7	Breve introdução sobre doenças abordadas neste trabalho	38
2.7.1	Esquizofrenia.....	38
2.7.2	Câncer.....	41
2.7.3	Leishmaniose	42
3	Objetivos	44
4	Justificativa e Planejamento sintético.....	46
5	Resultados e Discussões.....	47
5.1.1	Preparação dos propargil fenóis (29a-e).....	47
5.1.2	Preparação das aril azidas 31a-g	53
5.1.3	Preparação dos 1,2,3 triazóis, 1,4 dissustituídos	55
5.2	Modificações estruturais dos 1,2,3 triazóis 1,4 dissustituídos 32a e 33a. 59	
5.2.1	Difração de raio X do composto 34d.....	61
5.3	Quantificação residual de cobre nos compostos sintetizados por ICP-OES.....	62
5.4	Síntese de 1,2,3- triazóis 1,4,5-trissustituídos.....	63
5.5	Preparação dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis e novos heterociclos	65
5.5.1	Preparação dos álcoois propargílicos (43a-g).....	65
5.5.2	Preparação dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis (46a-r).....	66
5.5.3	Preparação dos benzo[<i>c</i>]cromenos-1,2,3-triazóis	71
5.6	Tentativa de preparação do sulfonil α -hidroxi-1,2,3-triazol	75
5.7	Avaliação farmacológica dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissustituído sintetizados.....	79
5.7.1	Avaliação da atividade antitumoral	79
5.7.2	Avaliação dos 1,2,3-triazóis como inibidores do transportador de glicina..	83
5.7.3	Avaliação da atividade Leishmanicida dos 1,2,3-triazóis obtidos	85
6	Conclusão.....	86
7	Perspectivas	87
8	Procedimento experimental	88
8.1	Materiais e Equipamentos utilizados.....	88

8.2	Preparação das aril azidas (31a-g)	89
8.2.1	Preparação da 2-azidobenzaldeído	91
8.2.2	Preparação da sulfonil azida	92
8.3	Preparação dos alcinos	93
8.3.1	Progaril fenóis (29a-e)	93
8.3.2	Preparação dos compostos (42a-b) via reação de Suzuki	95
8.3.3	Preparação dos álcoois propargílicos (43a-g)	96
8.4	Procedimento para síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituído	99
8.5	Procedimento para obtenção dos benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis	113
8.6	Procedimento para obtenção 1-(2-(difluorometil)fenil)-4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol (34a)	115
8.7	Procedimento para obtenção do 2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metanol (34b)	116
8.8	Procedimento geral para obtenção dos compostos (34c, 34d, 33b e 33c)	117
8.9	Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5 trissubstituídos	120
8.9.1	Síntese do fenilacetileno (38)	120
8.9.2	Procedimento para obtenção do composto 39a	120
8.9.3	Procedimento para desproteção do TMS do composto 39a	121
8.9.4	Procedimento para obtenção do composto 40 via reação de Suzuki	121
9	Referências	123
Anexos		

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

AMPCs	compostos atenuadores de metal-proteína
Ar	grupo aromático
CCD.	cromatografia em camada delgada
d	duplete
DAST	dietilamino trifluoreto de enxofre
dd	duplo duplete
ddd	duplo duplo duplete
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
DMSO- d_6	dimetilsulfóxido deuterado
DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
E.M.	espectrometria de massas
IC ₅₀	concentração capaz de inibir 50% a atividade
<i>J</i>	constante de acoplamento
M	multiplete
<i>m/z</i>	relação massa/carga
M+	íon molecular
Me	grupo metila
Hz	hertz
MHz	mega hertz
p.f.	ponto de fusão
Ph	grupo fenila
ppm	partes por milhão
q	quarteto
RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	simpleto
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
THF	tetraidrofurano
TMS	tetrametilsilano ou grupo trimetilsilila
Ts	grupo <i>p</i> -toluenossulfonila
δ	deslocamento químico
ν máx	frequência de absorção máxima

Lista de Figuras

Figura 1. Isômeros triazólicos.	18
Figura 2. Equilíbrio tautomérico em 1,2,3- triazóis.	18
Figura 3. Fármacos comerciais contendo triazóis.	19
Figura 4. Compostos contendo 1,2,3-triazóis bioativos.	28
Figura 5. Análogos de fármacos comerciais contendo 1,2,3-triazóis como bioisósteros.	30
Figura 6. 1,2,3-triazóis como sensores fluorescentes de Zinco.	31
Figura 7. MPCAs testados clinicamente.	32
Figura 8. Fármacos híbridos comerciais	34
Figura 9. Produtos contendo o núcleo 6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]cromenos.	37
Figura 10. Inibidores de transportadores de glicina.	40
Figura 11. 1,2,3-triazóis com ação anticâncer.	42
Figura 12. Agentes antileishmaniais.	43
Figura 13. Principais 1,2,3-triazóis propostos nesta tese	46
Figura 14. Espectro de hidrogênio do composto (32e).	57
Figura 15. Espectro de hidrogênio do composto 33a	58
Figura 16. Representação ORTEP da unidade assimétrica da estrutura cristalina 34d	61
Figura 17. Espectro de hidrogênio do composto 40	65
Figura 18. Síntese de intermediários α -hidroxi-1,2,3-triazóis.	68
Figura 19. Derivados α -hidroxi-1,2,3-triazóis sintetizados.	69
Figura 20. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 46e	70
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do bezocromeno-triazol, composto 48b	73
Figura 22. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 54	78
Figura 23. 1,2,3-Triazóis analisados frente diversas linhagens tumorais.	79
Figura 24. Compostos avaliados como possíveis AMPC.	82
Figura 25. Inibição da captação de [^3H]-glicina em células HEK-293 expressando GlyT1b pelas substâncias testes. A captação de [^3H]-glicina (10 μM) foi medida depois de 5 minutos de incubação a 37°C, após 15 minutos de pré-incubação com o inibidor. n=2 (média +/- desvio padrão). Teste ANOVA (com Dunnett para múltiplas comparações: todos versus controle) (Fonte: SILVA, 2017).	83
Figura 26. Captação de [^3H]-glicina em células HEK-293 expressando GlyT1b na presença de inibidor. A captação de [^3H]-glicina (10 μM) foi medida depois de 5 minutos de incubação a 37°C, após 5 minutos de pré-incubação com o	

inibidor. A curva foi obtida por regressão não-linear (com coeficiente de Hill variável e valor de platô fixado em 100). Dados correspondem à média (\pm erro padrão) de 3 experimentos realizados em duplicata. (Fonte: SILVA, 2017)	84
Figura 27. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32a	136
Figura 28. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32b	137
Figura 29. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32c	138
Figura 30. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32d	139
Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C , APT e HRMS(ESI) do composto 32e	141
Figura 32. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32e	142
Figura 33. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32g	143
Figura 34. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32h	143
Figura 35. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32j	144
Figura 36. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 32i	145
Figura 37. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 34a	146
Figura 38. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 34b	147
Figura 39. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 34c	148
Figura 40. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 34d	149
Figura 41. Espectro de RMN ^1H , ^{13}C e HSQC composto 33a	151
Figura 42. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 33b	152
Figura 43. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 33c	153
Figura 44. Espectro de IV, RMN ^1H e ^{13}C do composto 46a	154
Figura 45. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46b	155
Figura 46. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46c	156
Figura 47. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46d	157
Figura 48. Espectro de IV, RMN ^1H e ^{13}C do composto 46e	159
Figura 49. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46f	160
Figura 50. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46g	161
Figura 51. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46h	162
Figura 52. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46i	163
Figura 53. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46j	164
Figura 54. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46l	165
Figura 55. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46m	166
Figura 56. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46n	167
Figura 57. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46o	168
Figura 58. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46p	169
Figura 59. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46q	170
Figura 60. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46r	171

Figura 61. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 47a	172
Figura 62. Espectro de IV, HSQC, RMN ^1H e ^{13}C do composto 48a	174
Figura 63. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 48b	175
Figura 64. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 48c	176
Figura 65. Espectro de RMN ^1H do composto 39a	176
Figura 66. Espectro de RMN ^1H e do composto 39b	177
Figura 67. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 40	178
Figura 68. Espectro de IV do composto 54	178
Figura 69. Espectro de RMN ^1H do composto 31a	179
Figura 70. Espectro de RMN ^1H do composto 31g	180
Figura 71. Espectro de RMN ^1H do composto 52	181
Figura 72. Espectro de IV e RMN ^1H do composto 29b	182
Figura 73. Espectro de IV, RMN ^1H do composto 29c	183
Figura 74. Espectro de RMN ^1H do composto 29e	184
Figura 75. Espectro de IV, RMN ^1H do composto 43c	185
Figura 76. Espectro de RMN ^1H do composto 43b	186
Figura 77. Espectro de RMN ^1H do composto 43f	186
Figura 78. Espectro de RMN ^1H do composto 43g	187
Figura 79. Espectro de RMN ^1H do composto 38	187

Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntese de 2H- 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona.	21
Esquema 2. Síntese de benzotriazóis via diazotação de orto-amino-arilazobenzeno	22
Esquema 3. Síntese de 4-acil- 1H-1,2,3-triazóis a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos.....	22
Esquema 4. Reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.....	23
Esquema 5. Reação de CuAAC.....	24
Esquema 6. Primeira proposta mecanística para a reação de cicloadição catalisada por cobre (I) (Adaptado de ROSTOVTSEV, GREEN, FOKIN, 2002).	25
Esquema 7. Mecanismo atualmente aceito para a reação de CuAAC (Adaptado de SCHULZE; SCHUBERT, 2014; WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).	26
Esquema 8. Estratégia de obtenção de 1,2,3-triazóis via organocatálise.....	27
Esquema 9. Síntese de análogos do vismodegib contendo o grupo 1,2,3 triazol.	29
Esquema 10. Síntese de híbridos 1,2,3-triazol-1,4-benzoxazina.....	35
Esquema 11. Híbridos pirazolo-1,2,3 triazóis com ação anticâncer	36
Esquema 12. Híbridos diidropirimidinona com ação antiviral.	36
Esquema 13. Métodos de obtenção de 6H-benzo[c]cromenos.	38
Esquema 14. Síntese de 1,2,3-triazóis ,1,4-dissubstituídos (32a-i , 34a-d , 33a-c) propostos.....	48
Esquema 15. Estratégia para obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4,5 trissubstituídos..	50
Esquema 16. Estratégia para obtenção de α -hidróxi -1,2,3-triazóis e novos heterociclos.	51
Esquema 17. Preparação dos propargil fenóis 29a-e	53
Esquema 18. Métodos de preparação das aril azidas 31a-g	54
Esquema 19. Preparação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos 32a-32i	55
Esquema 20. Preparação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos 32c , 32j e 33a	56
Esquema 21. Modificação estrutural dos compostos 32a e 33a	60
Esquema 22. Síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.	63
Esquema 23. Síntese do composto 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído 40	64
Esquema 24. Síntese dos álcoois propargílicos (43a-g).	66
Esquema 25. Preparação dos hidróxi-triazóis (46a-r).	67
Esquema 26. Obtenção de ceto-1,2,3-triazóis (47a-d).....	71
Esquema 27. Síntese dos benzocromenos-triazóis (48a-c).	72

Esquema 28. Tentativa de obtenção da indenona-triazol, composto 49.....	74
Esquema 29. Tentativa de obtenção da quinolona-1,2,3-triazol (50).....	75
Esquema 30. Tentativa de obtenção do sulfonil triazol 46s	76
Esquema 31. Proposta mecanística para obtenção da sulfonil imina (adptado de raushel and Fokin,2010)	77
Esquema 32. Obtenção do metil 3-(2-bromofenil)-3-hidroxi-N-tosilpropanimidato (54).	77
Esquema 33. Preparação das aril azidas a partir de anilinas.	89
Esquema 34. Preparação da 2-azidobenzaldeído a partir do 2-nitrobenzaldeído.	91
Esquema 35. Preparação da tosil azida a partir do cloreto de tosila.	92
Esquema 36. Preparação dos propargil fenóis.....	93
Esquema 37. Preparação dos compostos (42a-b) a partir de aril aldeídos.	95
Esquema 38. Preparação dos álcoois propargílicos a partir de benzaldeídos....	96
Esquema 39. Preparação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos	99
Esquema 40. Preparação dos 1,2,3-triazóis a partir de álcoois propargílicos	99
Esquema 41. Preparação dos benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis	113
Esquema 42. Obtenção do composto fluorado 34a	115
Esquema 43. Preparação do composto 34b	116
Esquema 44. Preparação das hidrazonas e sulfonil hidrazonas.	117
Esquema 45. Preparação do fenilacetileno 38.....	120
Esquema 46. Preparação do 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído 39a	120
Esquema 47. Preparação do 1,2,3-triazol 1,5-trissubstituído 39b	121
Esquema 48. Síntese do 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído, 40	121

Lista de Tabelas

Tabela 1. Condições avaliadas para obtenção do propargil-fenol 29a	47
Tabela 2. Resíduo de cobre em 1,2,3-triazol purificado por coluna cromatográfica e não purificado.	62
Tabela 3. Condições avaliadas para obtenção do composto 40.	64
Tabela 4. Valores de IC ₅₀ (μM) dos compostos testados e TMZ para GBM e astrócitos (AST) células tratadas por 48 e 72 horas.	80
Tabela 5. Atividade contra formas promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> , citotoxicidade contra macrófagos peritoneais de camundongos BALB/c e índice de seletividade após 24 horas de tratamento com compostos triazólicos sintéticos.	85

1 Introdução

Os triazóis são importantes heterociclos de origem sintética envolvidos com diversas aplicações industriais, entre as quais estão: a agroquímica, ciência de materiais e fármacos (DHEER; SINGH; SHANKAR, 2017; KOLB; SHARPLESS, 2003). A unidade triazólica contém cinco membros, sendo três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono. Eles são classificados de acordo com sua forma isomérica, como vicinais 1,2,3-triazóis ou simétricos 1,2,4-triazóis (MELO *et al.*, 2006) como demonstrado na Figura 1.

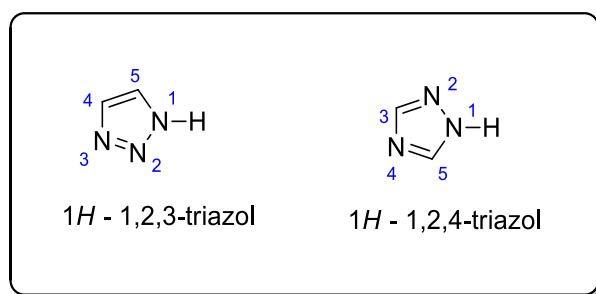


Figura 1. Isômeros triazólicos.

Os 1,2,3- triazóis são compostos exclusivamente de origem sintética, não sendo encontrados na natureza (KOLB; SHARPLESS, 2003). Essa ausência natural pode ser explicada pela dificuldade dos sistemas biológicos produzirem moléculas contendo três átomos de nitrogênio vicinais em um arranjo cíclico (PENG; ZHU, 2003). Os 1,2,3-triazóis não substituídos no átomo de nitrogênio podem apresentar equilíbrio tautomérico (Figura 2). São comuns na literatura as estruturas 1H e 2H, onde as medidas de momento de dipolo indicam que 83 % do equilíbrio está na direção do triazol simétrico 2H-1,2,3-triazol. Já a estrutura 4H, não é aromática, sendo raramente mencionadas na literatura (MELO *et al.*, 2006; WAMHOFF, 1984).

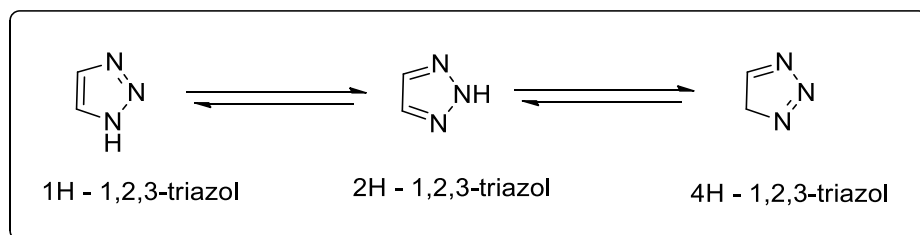


Figura 2. Equilíbrio tautomérico em 1,2,3- triazóis.

Devido seu amplo espectro de atividade biológica os triazóis são unidades importantes no design de novos fármacos e podem ser encontrados em diversos medicamentos comerciais, como por exemplo: Fluconazol (antifúngico), Ribavirina (antiviral), Tazobactam e Cefatrizina (antibióticos), Varozole (anticâncer). E mais recentemente a Rufinamida, um anticonvulsivante aprovado em 2008 especialmente utilizado para a síndrome de Lennox–Gastaut, um tipo raro de epilepsia (SONG; DENG, 2018) (Figura 3).

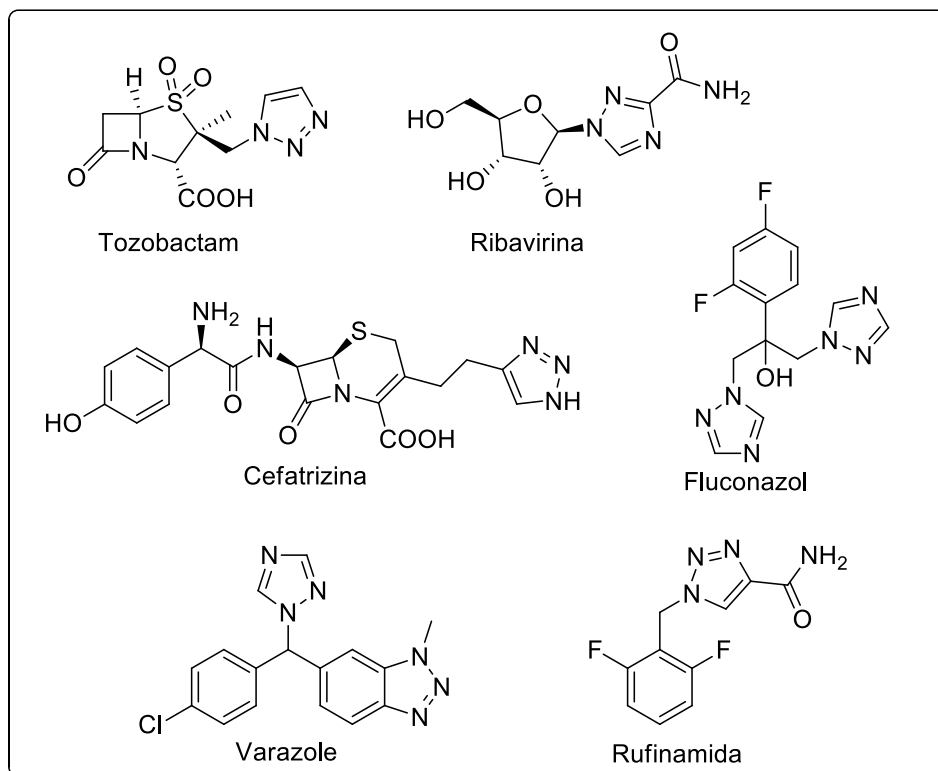


Figura 3. Fármacos comerciais contendo triazóis.

Em paralelo, os 1,2,3-triazóis também podem ser utilizados para conceber sistemas quelantes, devido a sua alta eficiência em coordenar-se com íons metálicos. Esses quelantes são utilizados para obtenção de complexos metálicos empregados na área da catálise e química medicinal, como sensores químicos e de fluorescência que atuam na terapia anticâncer (LAU *et al.*, 2011; MINDT *et al.*, 2009; SIMMONS *et al.*, 2013) e no tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Parkinson e Alzheimer (ABU-DIEF; MOHAMED, 2015; LIU; SADLER, 2011). Dentro dessa abordagem, destacam-se os compostos atenuadores de metal-proteína (AMPCs) como alternativa terapêutica para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos. Esses compostos atuam evitando o acúmulo de íons metálicos, formando complexos metaloprotéicos, assim promovendo a

desagregação de placas amiloides, restaurando a homeostase do metal e diminuindo o estresse oxidativo (HAUSER-DAVIS *et al.*, 2015; SCOTT; ORVIG, 2009)

Uma importante ferramenta para o design de novos candidatos a fármacos é a utilização da hibridização molecular, uma estratégia sintética que consiste em combinar dois ou mais farmacóforos visando potencializar sua ação terapêutica, sendo esta uma abordagem muito utilizada na química medicinal para o desenvolvimento de fármacos mais eficazes (KERRU *et al.*, 2017).

Além dos 1,2,3-triazóis, os benzocromenos são importantes grupos farmacofóricos utilizados no design de novos fármacos. Eles compõem uma extensa classe de produtos naturais e podem atuar como antiprotózoários (KILLANDER; STERNER, 2014a), antibióticos, analgésicos, antiinflamatórios, anticonvulsivantes (GUO *et al.*, 2017; MARTIN; LICHTMAN, 1998; MUNRO; THOMAS; ABU-SHAAR, 1993; RADWAN *et al.*, 2009). Dentre os produtos naturais, são frequentemente encontrados nos canabinóides, compostos conhecidos pela ação psicotrópica (FAN *et al.*, 2014).

Dessa maneira o presente trabalho visa desenvolver e avaliar o potencial dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos e derivados sintéticos como agentes antineoplásicos e possíveis ligantes para a obtenção de complexos metálicos. Além disso, também foi avaliada a capacidade desses compostos de atuarem como inibidores de alvos biológicos relacionados aos distúrbios do sistema nervoso central.

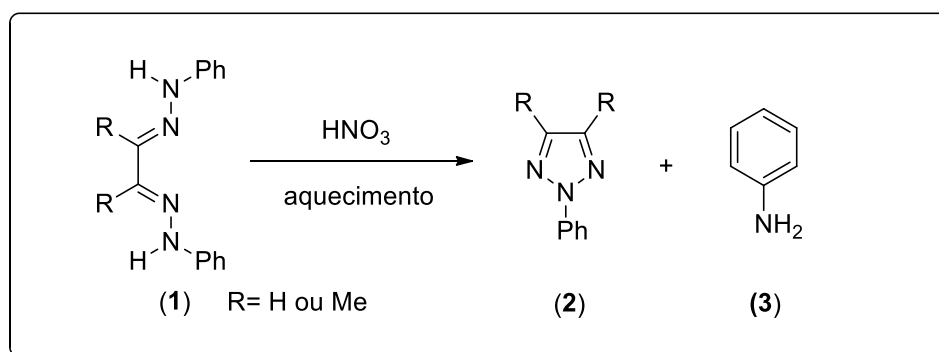
De forma geral, planejou-se a obtenção de aldeídos triazólicos como estratégia para diversas interconversões de grupos funcionais que pudessem levar a bons ligantes e/ou AMPCs, assim como introduzir grupos farmacofóricos privilegiados para que através do conceito de hibridação molecular, o potencial farmacológico destes triazóis fosse amplificado devido a um efeito sinérgico entre os farmacóforos. Esses compostos e seus análogos sintéticos também foram projetados para atuarem como possíveis inibidores do transportador de glicina (Gly T1), diretamente ligados a distúrbios do sistema nervoso como, a esquizofrenia.

2 Revisão bibliográfica

2.1 Abordagens sintéticas para obtenção de 1,2,3-triazóis

Os 1,2,3-triazóis possuem um amplo espectro de atividades biológicas e podem ser obtidos por diferentes rotas sintéticas, entre as quais estão os métodos clássicos de ciclização intramolecular de bis-hidrazonas ou semicarbazidas, ciclização $[2N + 1N]$, ciclização de triazinas, modificações baseadas em outros heterociclos (KRIVOPALOV; SHKURKO, 2005; FARGHALY, 2006) e mais recentemente, a reação de cicloadição 1,3 dipolar entre azidas e alcinos (KOLB; SHARPLESS, 2003).

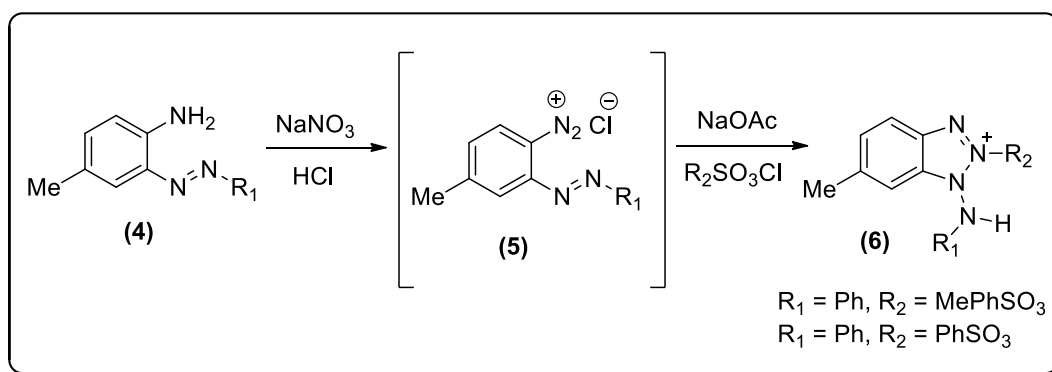
A primeira metodologia sintética para obtenção de 1,2,3-triazóis foi descrita por Pechmann e Bauer, em 1888, no trabalho intitulado *Über Osazone* (em alemão). A metodologia empregada utilizou a *bis*-fenil-hidrazonas (**1**), em meio ácido para gerar o 2-*aril*-2H-1,2,3-triazol (**2**) também chamado de osotriazona, tendo como subproduto a anilina (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese de 2H- 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona.

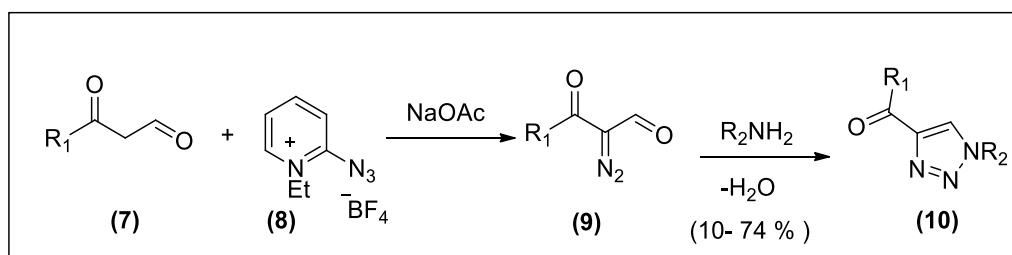
O método desenvolvido por Pechmann baseia-se no uso de bishidrazonas ou bissemicarbazonas obtidos a partir de compostos 1,2-dicarbonílicos na presença de oxidantes tais como MnO_2 , $Hg(OAc)_2$, $FeCl_3$, $CuSO_4$ e $Pb(OAc)_2$ entre outros, para dá origem a triazóis trissubstituídos (KRIVOPALOV; SHKURKO, 2005).

Além das bis-hidrazonas, a presença de grupos funcionais contendo nitrogênio na posição *orto* do anel benzênico permite o uso desses compostos para a obtenção de 1,2,3-triazóis. Dessa forma, Katritzky e colaboradores investigaram a síntese de benzotriazóis (**6**), através da reação de ciclização via diazotização de aminas aromáticas (**4**) contendo um grupo azo-arila na posição *orto* (Esquema 2). O grupo N_2^+ presente no intermediário (**5**), é facilmente gerado a partir de aminas, que também podem ser obtidas através da redução do grupo nitro (BAUER; BEDFORD; KATRITZKY, 1964; BAUER; KATRITZKY, 1964).



Esquema 2. Síntese de benzotriazóis via diazotação de orto-amino-arilazobenzeno

Compostos 1,3 dicarbonílicos também podem ser utilizados para obtenção de 1,2,3- triazóis. Daback e co-autores, sintetizaram 4-acil- 1H-1,2,3-triazóis (**10**) através da condensação do α -diazo- β -oxoaldeído (**9**) com aminas. O composto (**9**) foi obtido através da reação de transferência do grupo azo do 2-azido-1-etilpiridinium (**8**) com o beta-oxoaldeído (**7**) (Esquema 3). A vantagem deste método é a formação de apenas um regioisômero, já que a condensação ocorre no grupo formil (DABAK *et al.*, 2003).

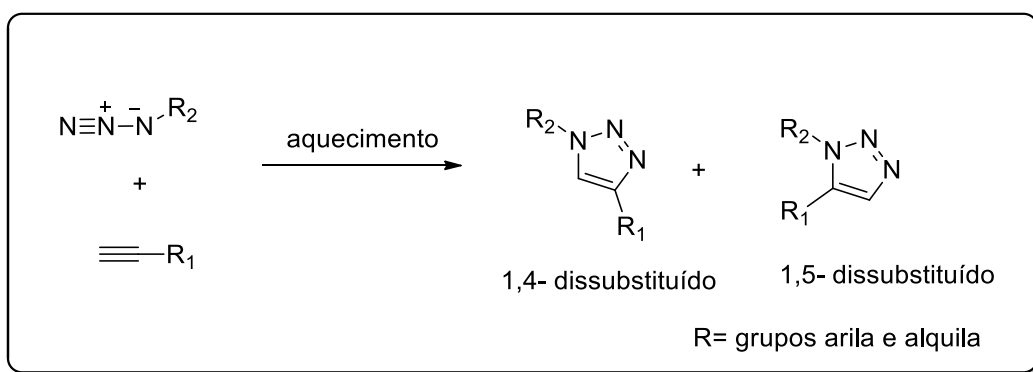


Esquema 3. Síntese de 4-acil- 1H-1,2,3-triazóis a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos.

Apesar das metodologias apresentadas, o método mais utilizado para síntese de 1,2,3-triazóis é a reação de cicloadição 1,3-dipolar. Desenvolvida por

Huisgen em 1963, trata-se de um método versátil para obtenção de heterociclos de cinco membros utilizando-se aril azidas e alcinos substituídos. Essa abordagem tornou-se muito útil para obtenção de 1,2,3-triazóis.

Contudo, a metodologia desenvolvida por Huisgen, necessita de altas temperaturas, o que torna essa abordagem perigosa, diante do caráter explosivo das azidas quando trabalhadas nessas condições. Além disso, a reação não catalisada leva a uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (Esquema 4) o que dificultou por muitos anos o uso dessa metodologia (V. V. ROSTOVTSEV, L. G. GREEN, V. V. FOKIN, 2002).

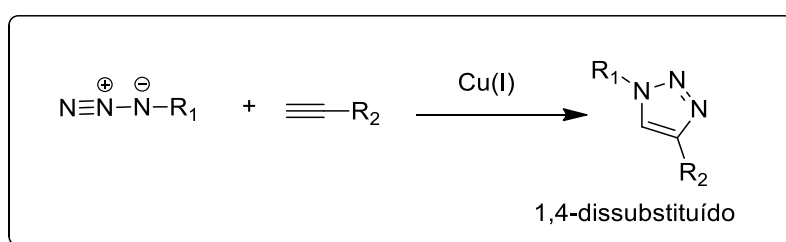


Anos mais tarde, novas metodologias para síntese de 1,2,3-triazóis foram sendo exploradas e ressurgiu a então reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, porém agora em uma versão catalisada também conhecida como reação CuAAC ou *click chemistry*.

2.2 Reação *click chemistry*

A reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, como ficou conhecida, foi investigada de forma independente por Meldal e Sharpless que relataram o uso de sais de cobre (I) como “catalisador” (Esquema 5). Na presença dos sais de cobre a reação tornou-se altamente robusta e regioespecífica. Diante da simplicidade e aplicabilidade dessa nova abordagem, a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por cobre, ficou conhecida popularmente como reação Click ou CuAAC (do inglês “Copper-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition”) (TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002; V. V. ROSTOVTSEV, L. G. GREEN, V. V. FOKIN, 2002).

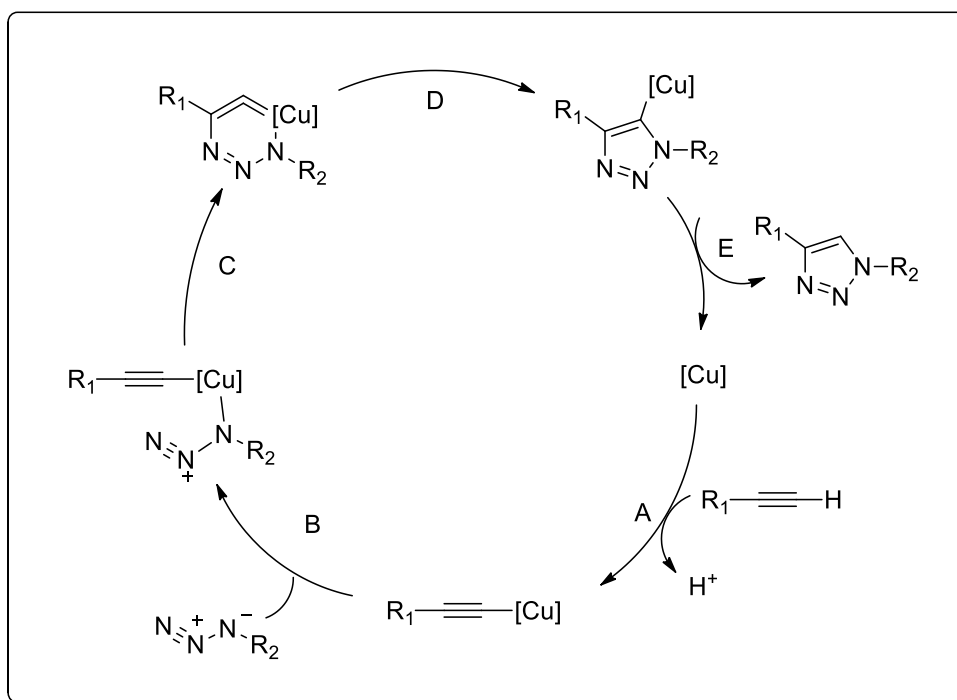
O conceito da química “click” foi introduzido por Sharpless com o objetivo de despertar a atenção dos químicos sintéticos para as reações simples, como estratégia de obtenção de novos compostos. Dessa forma, esse termo é usado para definir reações moduladas, estereoespecíficas, que gerem altos rendimentos; de fácil isolamento, e utilizem matérias-primas e reagentes facilmente disponíveis, além de gerar subprodutos pouco tóxicos e não exigir purificação por métodos cromatográficos (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001). Embora, as reações de Diels-Alder, epoxidação, tiol-eno, adição de Michael dentre outras também sejam consideradas reações click, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alcino terminal e azida, catalisada por cobre (CuAAC) é a que melhor se enquadra nesse contexto (KOLB; SHARPLESS, 2003).



Esquema 5. Reação de CuAAC.

Além disso, o sucesso da reação CuAAC deve-se a sua ampla aplicabilidade, não ser afetada por outros grupos funcionais e ser realizada com diversas fontes de cobre e solventes, incluindo a água (LIANG; ASTRUC, 2011).

De forma simplificada a primeira proposta mecanística para a reação CuAAC sugerida por Sharpless e colaboradores em 2002 (Esquema 6) inicia-se com a formação do acetileto de cobre (A). Em seguida, o nitrogênio nucleofílico da azida coordena-se ao metal (B), favorecendo o ataque nucleofílico do carbono β do acetileto de Cu (I) ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica. Após a formação da ligação C-N, o sistema passa por um metalociclo instável de 6 membros (C), que sofre rearranjo levando à formação da triazolila de cobre (D), seguido de protonólise para dar origem ao 1,2,3-triazol 1,4 dissubstituído (E) (V. V. ROSTOVTSEV, L. G. GREEN, V. V. FOKIN, 2002).



Esquema 6. Primeira proposta mecanística para a reação de cicloadição catalisada por cobre (I) (Adaptado de ROSTOVTSEV, GREEN, FOKIN, 2002).

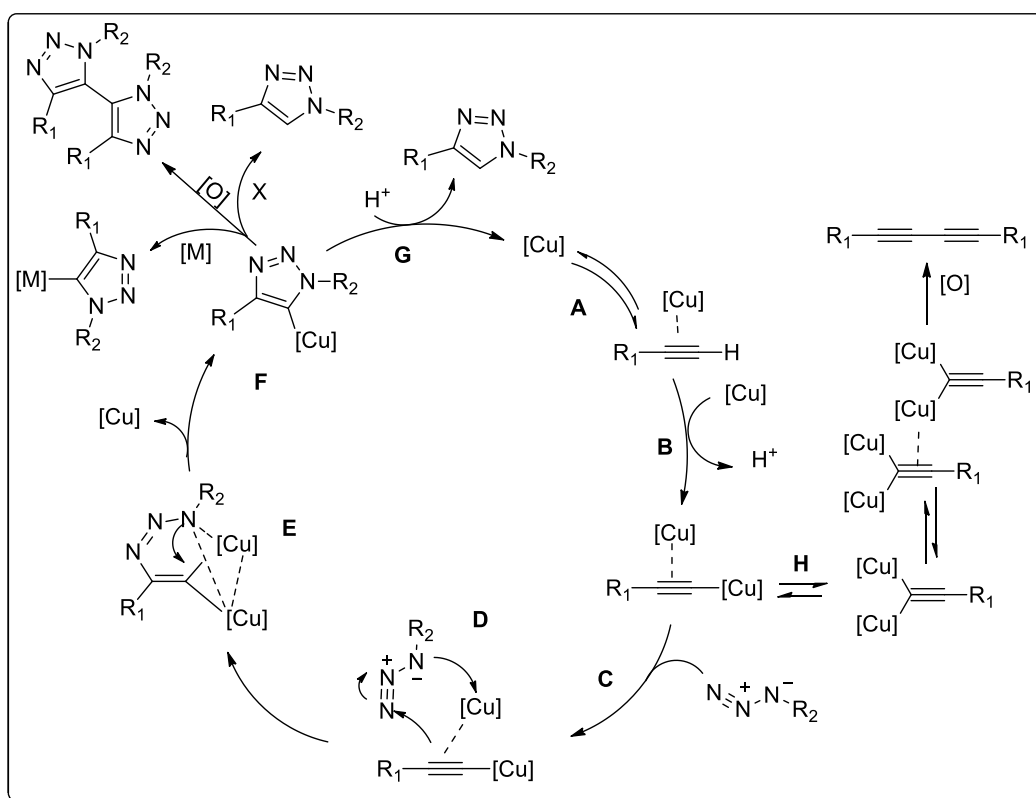
Entretanto, o mecanismo inicialmente proposto para a reação de CuAAC explica somente as etapas elementares do processo que envolvem formação e quebra de ligações. Observações teóricas e experimentais realizadas posteriormente demonstraram que a reação é bem mais complexa do que se imaginava, principalmente considerando-se a complexidade das interações dos ligantes com as espécies de cobre envolvidas. A proposta mecanística atualmente aceita, apresentada por Fokin e colaboradores baseia-se em experimentos mecanísticos com marcação isotópica e estudos teóricos. Nesta nova proposta verifica-se que o metalociclo (C) proposto no mecanismo inicial (Esquema 6) não é formado, além de mais de um átomo de cobre participar do processo de cicloadição (RODIONOV; FOKIN; FINN, 2005; WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).

Como representado no Esquema 7, o ciclo catalítico atualmente aceito inicia-se com a coordenação π entre a espécie de cobre (I) e o alcino (A), diminuindo o pKa do alcino terminal em torno de 10 unidades (pKa de ~25 para 15), e em seguida ocorre a formação da ligação σ entre o acetileno de Cu (I) e outra espécie de cobre (I) para formar o complexo catalítico ativo (B).

O ciclo continua com a coordenação do nitrogênio nucleofílico da azida orgânica ao complexo ativo de cobre (C), favorecendo o ataque nucleofílico do carbono β do acetileno ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica (D) para formar a primeira ligação C-N covalente e produzir o intermediário (E). Deve-se

notar que os estados de oxidação dos dois centros de Cu não são dados, pois ainda não está claro se o Cu (III) realmente é formado. Após essa etapa, o triazólídeo de cobre (F) é obtido a partir da contração redutiva do anel e expulsão do Cu (I) para formar a ligação triazólídeo-Cu (I) em um processo altamente exotérmico, por fim o triazol (g) é obtido por protonólise (HEIN; FOKIN, 2010; SCHULZE; SCHUBERT, 2014; WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).

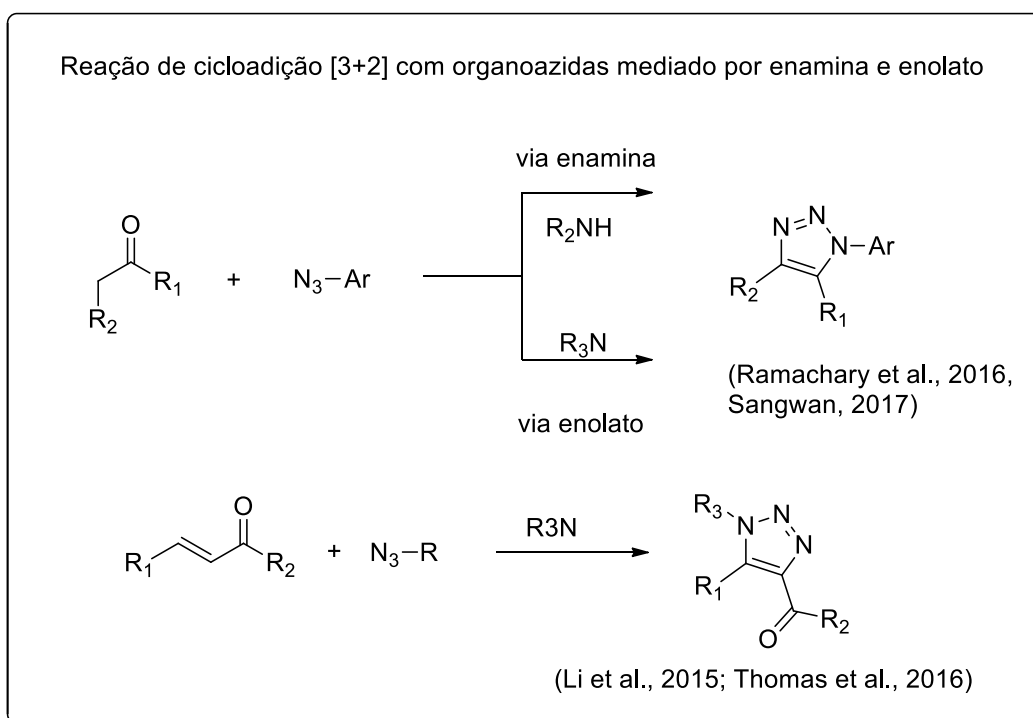
Através do ciclo catalítico, pode-se observar também reações laterais que podem prejudica-lo como, por exemplo, a formação de agregados de acetiletos (H) (HEIN; FOKIN, 2010). O triazólídeo de cobre (F) pode sofrer transmetalacão com outros centros metálicos (LIU *et al.*, 2011), assim como subprodutos bis-triazóis, também podem ser formados com a oxidação ou dismutação do Cu (I) (Chan *et al.*, 2004). Na presença de sais de cobre provenientes de halogênios (CuI, CuBr) o triazólídeo de cobre pode sofrer ataque eletrofílico por haletos gerados *in situ* via oxidação, para obtenção de triazóis-5-halogenados (ACKERMANN; POTUKUCHI, 2010).



Esquema 7. Mecanismo atualmente aceito para a reação de CuAAC (Adaptado de SCHULZE; SCHUBERT, 2014; WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).

Embora a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alcinos terminais e azidas, catalisada por cobre (CuAAC), seja a mais conhecida para obtenção de 1,2,3-

triazóis, recentemente novas abordagens sintéticas livres de metais estão sendo relatadas na literatura. Por exemplo, as estratégias de cicloadição [3 + 2] organocatalisadas entre azidas e diferentes compostos carbonilados (aldeídos e cetonas enolizáveis, ceto-éster, enonas), enaminas e intermediário imínio estão sendo bem exploradas (LI *et al.*, 2015; RAMACHARY *et al.*, 2017; SANGWAN *et al.*, 2017; THOMAS *et al.*, 2016). No Esquema 8 encontram-se de forma simplificada as estratégias organocatalisadas para obtenção de 1,2,3-triazóis 1,4 dissustituídos ou 1,4,5 trissustituídos a partir de compostos carbonilados, tendo como intermediários enaminas ou o íon imínio.



Esquema 8. Estratégia de obtenção de 1,2,3-triazóis via organocatálise.

2.3 Importância terapêutica dos 1,2,3-triazóis

Os 1,2,3-triazóis ganharam maior destaque na química orgânica e medicinal após a descoberta da reação CuAAC, que facilitou o desenvolvimento de novos fármacos e a modificação de fármacos já existentes, visando melhorar suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas (FREITAS *et al.*, 2011; KOLB; SHARPLESS, 2003).

As unidades 1,2,3 triazólicas estão presente em diversos compostos sintéticos e abrangem um amplo espectro de aplicações biológicas, das quais podemos citar: atividades anticâncer (BOLLU *et al.*, 2015; YADAV *et al.*, 2017);

antiviral (JORDÃO *et al.*, 2011; MOHAMMED *et al.*, 2016), anti-tuberculose (BOECHAT *et al.*, 2011), antibacteriana e antifúngica (GARUDACHARI *et al.*, 2014; MADY; AWAD; JØRGENSEN, 2014), anticonvulsante (AYATI; EMAMI; FOROUMADI, 2016; KECK *et al.*, 2015) (Figura 4).

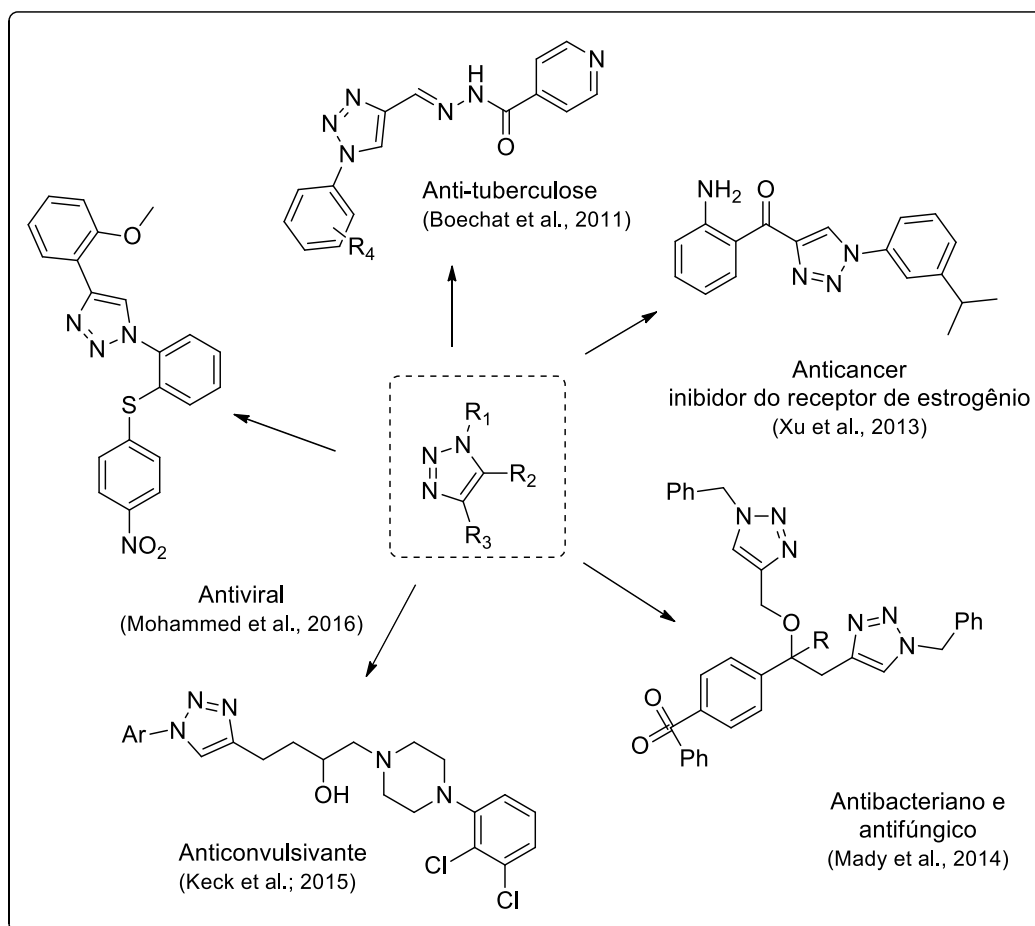


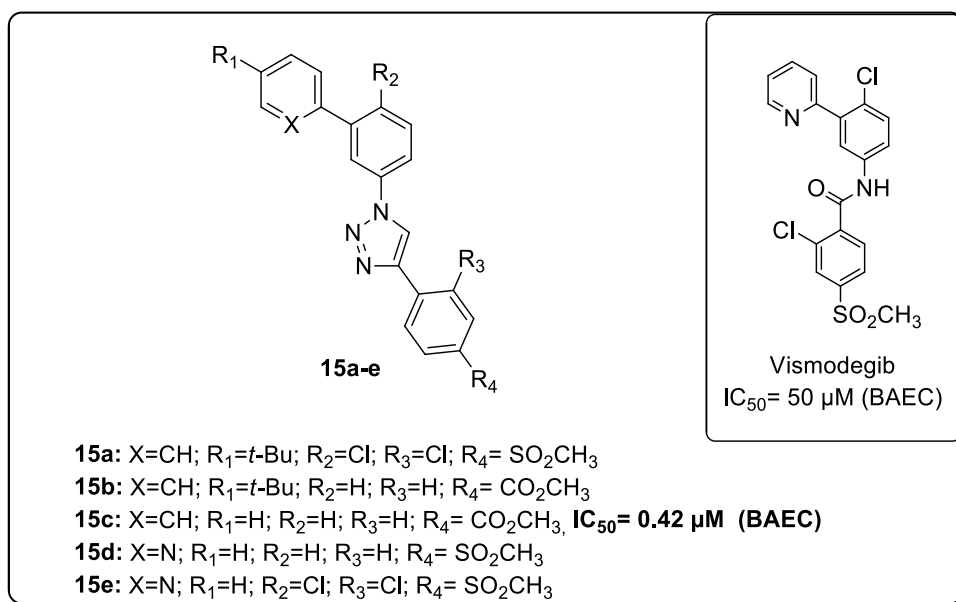
Figura 4. Compostos contendo 1,2,3-triazóis bioativos.

Para o design de novos fármacos, os 1,2,3 triazóis atuam como versátil grupo farmacofórico, sendo estes estáveis à degradação metabólica e capazes de realizar ligações de hidrogênio, o que favorece a ligação com alvos biomoleculares e melhora sua lipossolubilidade (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011).

De fato, suas características estruturais, como polaridade, rigidez e capacidade de agir como doadores e aceptores de ligação de hidrogênio permitem mimetizar as características de diferentes grupos funcionais, como por exemplo, as amidas. Os 1,2,3-triazóis são classificados entre os isósteros da ligação amida, pois suas características estruturais apresentam uma boa sobreposição com a porção deste grupo (BONANDI *et al.*, 2017), entretanto o anel triazólico não sofre

hidrólise química, sendo também resistente a oxidação e degradação enzimática (FREITAS *et al.*, 2011; HOLUB; KIRSHENBAUM, 2010).

Dentro desse contexto, Christodoulou e colaboradores, avaliaram a substituição da porção amina presente no vismodegib, um inibidor sintético da via de sinalização de Hedgehog, pelo grupo 1,2,3-triazol. Os análogos triazólicos foram obtidos através da reação *click* (Esquema 9). Dentre estes, o composto **15c** foi 50 vezes mais ativo contra células endoteliais da aorta bovina (BAEC) do que o vismodegib e teve a potência aumentada contra diferentes linhas celulares de câncer (CHRISTODOULOU *et al.*, 2015).



Esquema 9. Síntese de análogos do vismodegib contendo o grupo 1,2,3 triazol.

Além de atuarem como bioisósteros do grupo amida, os 1,2,3-triazóis também podem atuar como bioisósteros do grupo éster, onde pode-se destacar análogos triazólicos da arecolina, um agonista muscarínico também utilizado na terapia do Alzheimer (MOLTZEN *et al.*, 1994)

Embora seja pouco comum o uso de triazóis como isósteros de ácidos carboxílicos podemos citar os análogos do ácido glutâmico, onde a substituição da porção ácida pela unidade triazólica visa melhorar seletividade dos receptores de glutamato (PIPPIONE *et al.*, 2015). Os triazóis também podem mimetizar a rígida conformação das olefinas, evitando isomerização e degradação *in vivo* (BONANDI *et al.*, 2017). O resveratrol é um exemplo de produto natural com diversas atividades biológicas, cujo alguns análogos triazólicos potencializaram as ações deste fármaco (PAGLIAI *et al.*, 2006).

A ribavirina é um antiviral utilizado no tratamento de HIV, hepatite C entre outras viroses. Alguns análogos triazólicos da ribavirina mostraram-se mais eficientes e menos citotóxicos que o fármaco original (FERREIRA *et al.*, 2014; JORDÃO *et al.*, 2011). Outro exemplo é o fipronil, um inseticida que atua inibidores do receptor de GABA, os análogos triazólicos do fipronil atuaram de forma mais seletiva nos receptores de GABA quando comparados ao fipronil (ALAM *et al.*, 2006)(ALAM *et al.*, 2006) (Figura 5).

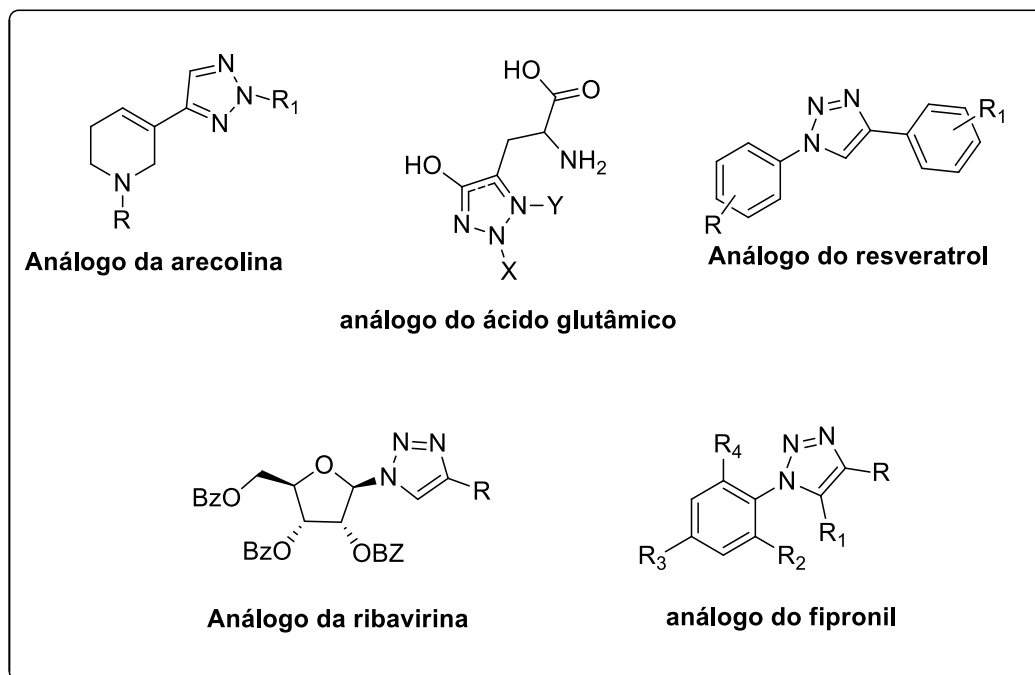


Figura 5. Análogos de fármacos comerciais contendo 1,2,3-triazóis como bioisósteros.

2.4 Uso de 1,2,3-triazóis como quelantes

Na literatura diversos trabalhos utilizam as unidades 1,2,3-triazólicas em sistemas quelantes para formação de complexos (MINDT *et al.*, 2009; SIMMONS *et al.*, 2013). A aplicação dos 1,2,3-triazóis como unidades quelantes abrangem a sua incorporação em biomoléculas (AGARD; PRESCHER; BERTOZZI, 2004) sondas de diagnóstico, moléculas biologicamente ativas (MINDT *et al.*, 2009) e na obtenção de catalisador de alta eficiência (CHEN; ABEYRATHNA; LIAO, 2014)

A funcionalidade das unidades triazólicas como agentes quelantes deve-se a alta eficiência desses compostos em coordenar-se com íons metálicos. Recentemente, Simmons e colaboradores verificaram os efeitos termodinâmicos e cinéticos da incorporação de grupos 1,2,3-triazólicos na construção de ligantes multidentados. Os ligantes foram utilizados para desenvolvimento de sensores

fluorescente de zinco (II). A Figura 6 demonstra as duas formas de interação do átomo de zinco com o sítio quelante do composto sintetizado a partir da *N, N*-bis(2-picolil)amina. A estrutura **16a** representa a coordenação integrada do metal ao sítio quelante e a estrutura **16b** a coordenação passiva (SIMMONS *et al.*, 2013).

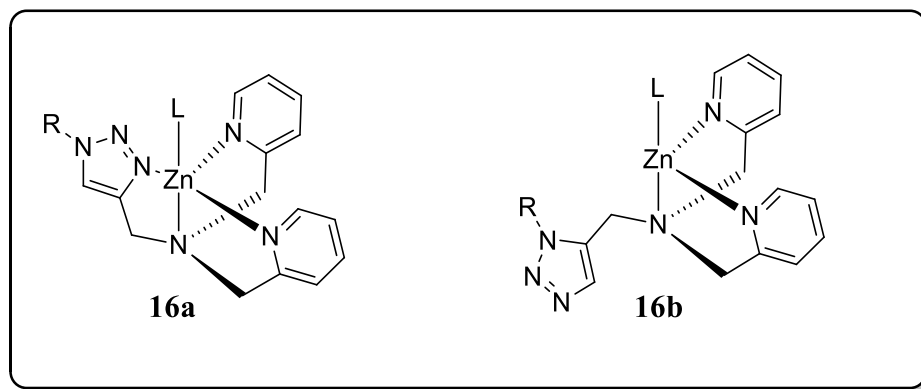


Figura 6. 1,2,3-triazóis como sensores fluorescentes de Zinco.

2.4.1 Quelantes na terapia do mal de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva das funções cognitivas, sendo atualmente a causa mais comum de demência. (Alzheimer's & Dementia, 2015).

A neurodegeneração da DA pode se iniciar com a clivagem proteolítica de uma glicoproteína presente nas membranas neurais, a proteína precursora amiloide (APP), essa clivagem resulta na produção e deposição de placas senis extracelulares e agregados de peptídeos β -amilóide (β A), além da deposição de fibras intracelulares de proteína tau polimerizada (RAUK, 2009).

Juntamente com o acúmulo de peptídeos β -amilóide, tem sido observada uma grande concentração de íons metálicos, tais como Zn^{2+} e Cu^{2+} , ligados a esse peptídeo. Uma das teorias relacionadas à presença desses íons, é a de que eles induzem a agregação do peptídeo β A, esse acúmulo do peptídeo nas sinapses neuronais implica no desenvolvimento da doença (SCOTT; ORVIG, 2009). Além do Zn^{2+} e Cu^{2+} , o acúmulo de outros íons metálicos, como Al^{3+} e Fe^{3+} encontrados em emaranhados neurofibrilares, estão envolvidos na polimerização e hiperfosforilação de proteínas tau, fato que contribui para o processo de morte celular (BUDIMIR, 2011).

Uma das alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Alzheimer estaria na possibilidade do uso de agentes quelantes e MPACs. Esses

agentes quelantes atuam evitando o acúmulo dos íons metálicos, formando complexos metaloprotéicos e promovendo a desagregação de placas amiloides. O termo MPCAs (metal-protein attenuating compound) descreve o método de introdução de quelantes para perturbar as interações anormais de metal-proteínas, sendo distinta do processo de quelação e excreção de íons metálicos, assim alguns grupos de pesquisa estão empregando agentes quelantes específicos para atingir íons metálicos associados à doença de Alzheimer (SCOTT; ORVIG, 2009).

Alguns desses MPCAs, como: o Alzhemed (ácido tramiprosate = 3 aminopropanossulfônico), Flurizan ((R) -Flurbiprofen), clioquinol, Rember (azul de metileno), e Caprospinol (SP-233), têm-se destacado nos ensaios clínicos por inibir a fibrilização peptídica (Figura 8). Entre estes destaca-se o Alzhemed e o Flurizan, por reduzirem os níveis de peptídeos β -amilóide (1-42) em testes realizados em animais, atingindo assim a fase 3 dos testes clínicos (RAUK, 2009).

Além desses MPCAs citados, estudos recentes apontam para o uso de derivados hidrazônicos como inibidores de peptídeos β -amilóide. Resultados promissores foram obtidos para o INHHQ, um ligante derivado da 8-hidroxiquinolina-hidrazona (DE FREITAS *et al.*, 2013). Estudos *in vitro*, demonstraram a capacidade da hidrazona (INHHQ) em bloquear as interações de Zn^{2+} e Cu^{2+} com o peptídeo βA . As análises farmacológicas *in silico* também demonstraram que o composto é neutro em pH fisiológico, e que é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica (HAUSER-DAVIS *et al.*, 2015).

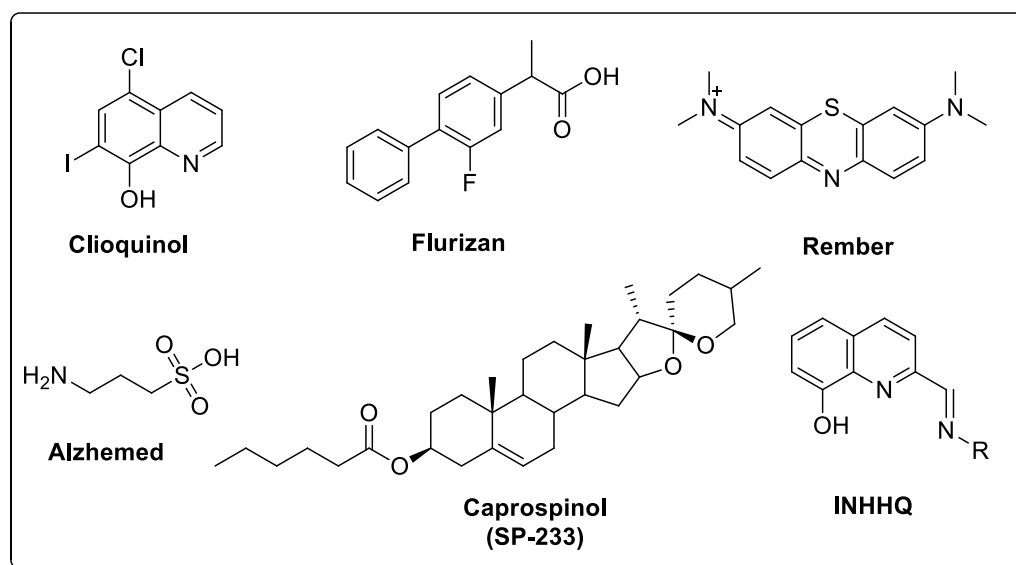


Figura 7. MPCAs testados clinicamente.

2.5 Uso de compostos híbridos contendo 1,2,3-triazóis

A hibridização molecular tornou-se uma tendência na química medicinal. Sendo fundamental para o design e desenvolvimento de novos fármacos, essa abordagem baseia-se na combinação de frações farmacofóricas de diferentes substâncias bioativas para formar uma nova molécula híbrida com características e afinidade pelos mesmos alvos biológicos quando comparado com o fármaco original (KAOUKABI *et al.*, 2018; KERRU *et al.*, 2017). A presença de dois ou mais farmacóforos em uma única estrutura não apenas fará o sinergismo do seu efeito biológico, mas também aumentará sua capacidade de inibir mais alvos biológicos (KERRU *et al.*, 2017). Os fármacos híbridos favorecem o uso de terapias combinadas em um único agente multifuncional e, ao fazê-lo, tornam-se mais específicas e poderosas que os tratamentos clássicos convencionais (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2017).

Dentro dessa abordagem encontra-se o benorilato, um fármaco anti-inflamatório, analgésico e antipirético, obtido pela junção do paracetamol e do ácido acetilsalicílico, (ARAÚJO *et al.*, 2015). O Ladostigil é um candidato a fármaco (fase III) que atua como antidepressivo, anti-Parkinson e anti-Alzheimer planejado a partir rosagilina, um inibidor seletivo da MAO e a rivastigmina um potente inibidor da colinesterase, utilizado para o tratamento do Alzheimer (YUODIM, 2010). O sunitinib é um inibidor da tirosina quinase, usado no tratamento de tumores gastrointestinais resistentes e carcinoma renal. Aprovado em 2006, tem como base estrutural a um derivado da isatina um produto natural com várias propriedades farmacológicas (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2017), Figura 8.

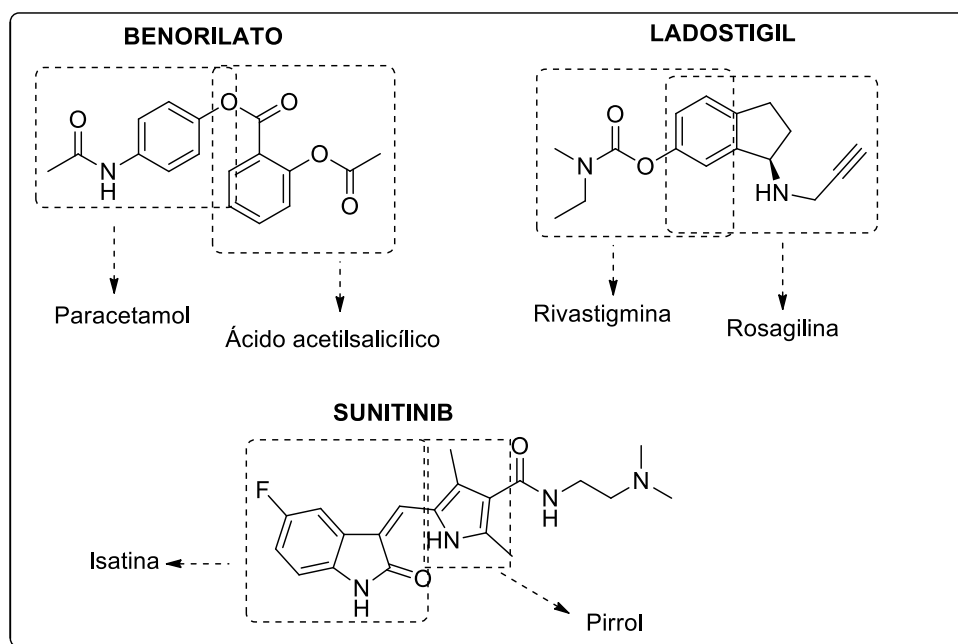
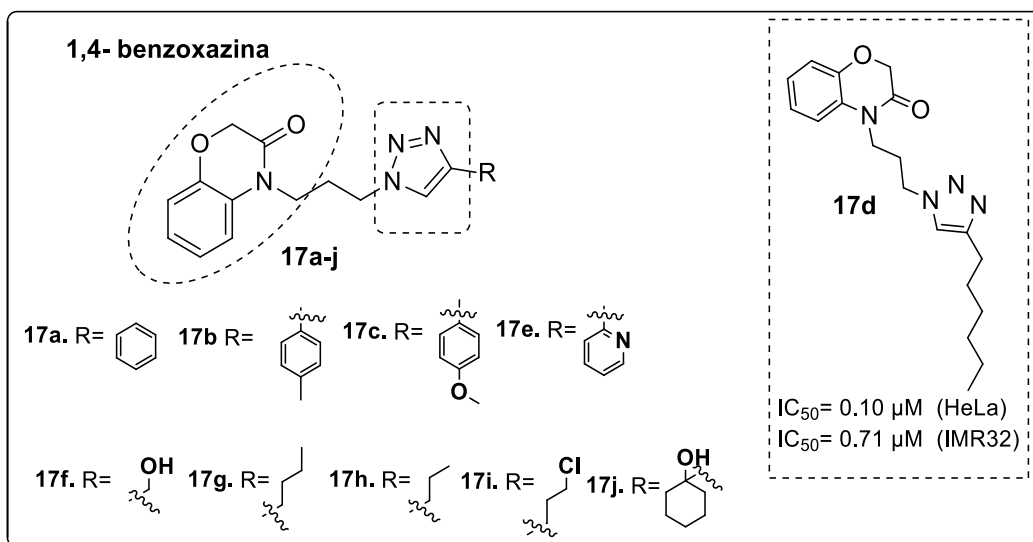


Figura 8. Fármacos híbridos comerciais

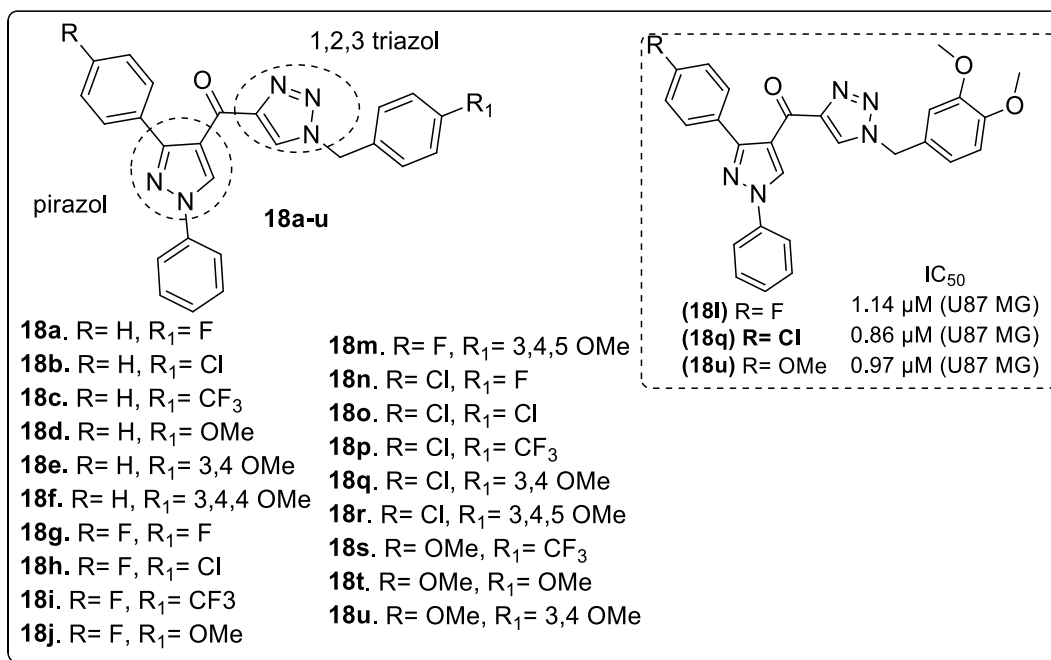
Na literatura podemos encontrar vários trabalhos que utilizam híbridos à base de 1,2,3-triazóis visando potencializar a ação terapêutica desses compostos.

Bollu e colaboradores propuseram a síntese de híbridos 1,2,3-triazol-1,4-benzoxazina, e avaliaram a atividade contra quatro linhagens celulares de câncer, entre elas HeLa (cervical), MIAPACA (pancreática), MDA-MB-231 (mama) e IMR32 (neuroblastoma). Para obtenção dos híbridos 1,2,3-triazol-1,4-benzoxazina utilizou-se a reação click com diferentes alcinos, sendo estes alifáticos e aromáticos visando facilitar a lipossolubilidade. O composto **17d** apresentou o melhor resultado com valores de IC_{50} entre 0,1 a 1,1 μM para as respectivas linhagens (BOLLU *et al.*, 2015). No Esquema 10 também se encontram destacados outros substituintes que tiveram valores significativos de IC_{50} entre 1,2 a 12,5 μM .



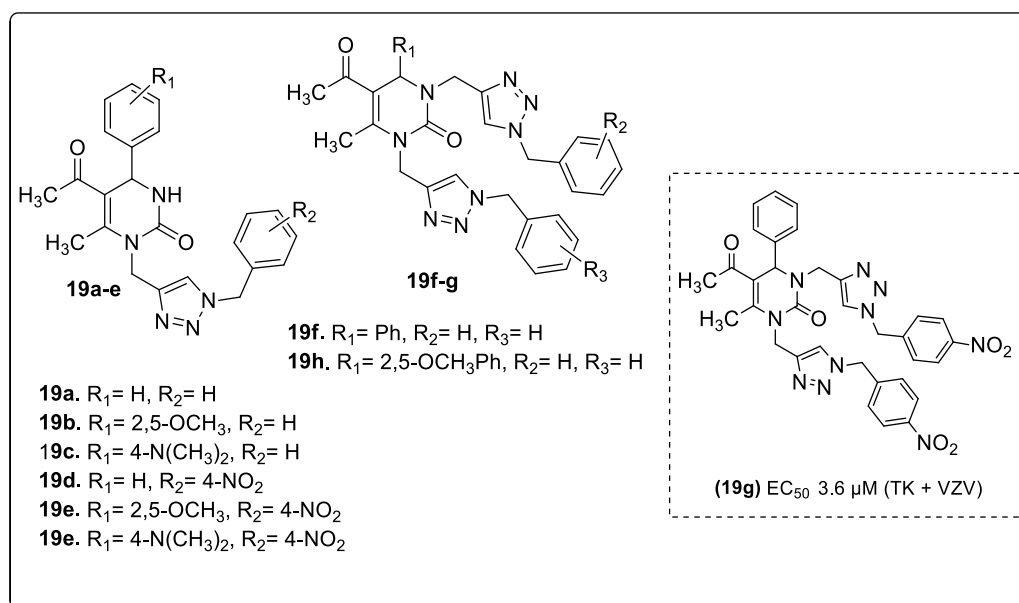
Esquema 10. Híbridos 1,2,3-triazol-1,4-benzoxazinas descritos por Bollu e colaboradores, 2015.

Srinivasa Reddy e co-autores motivados pela promissora ação anticâncer dos grupos pirazol e 1,2,3-triazol, elaboraram uma série de híbridos pirazolo-1,2,3-triazóis e avaliaram sua ação contra diferentes linhagens de câncer, entre elas próstata (PC-3), colón (HT-29), pulmão (A549) e glioblastomas (U87MG). Os compostos **18l**, **18q** e **18u** exibiram promissora citotoxicidade para as linhagens avaliadas com valores de IC₅₀ entre 0,86-3.72 μM. Ambos os compostos apresentaram melhores resultados para as linhagens de glioblastomas (U87MG) com IC₅₀ de 1,14; 0,97 e 0,86 μM, respectivamente (SRINIVASA REDDY *et al.*, 2015)



Esquema 11. Híbridos pirazolo-1,2,3 triazóis com ação anticâncer

Recentemente Kaoukabi e colaboradores, 2018 combinaram as características estruturais dos heterociclos diidropirimidinona e 1,2,3-triazol, e obtiveram uma série de novos híbridos contendo mono e bis-triazóis. Os compostos sintetizados foram avaliados quanto à sua atividade antiviral contra o vírus varicela-zoster. O composto **19g** apresentou o melhor resultado com EC₅₀ de 3.6 μM (KAOUKABI *et al.*, 2018), como pode ser observado no Esquema 12.



Esquema 12. Híbridos diidropirimidinona com ação antiviral.

2.6 Síntese e importância biológica dos 6*H*-benzo[*c*]cromenos

O 6*H*-benzo[*c*]cromeno pode ser encontrado em diversos produtos naturais (PRATAP; RAM, 2014). O canabinol é um típico caso de produto natural que possui como esqueleto base benzocromenos. Membro da família dos canabinóides este compreende uma numerosa classe produtos isolados da *cannabis sativa*, planta conhecida pela sua ação psicotrópica (FAN *et al.*, 2014; RADWAN *et al.*, 2009). Outros 6*H*-benzo[*c*]cromenos podem ser encontrados no Pulcrol e no Pulcral, ambos isolados da planta *Bourreria pulchra* que atuam como antiprotozoários (KILLANDER; STERNER, 2014b), e dideidroconicol, um antibacteriano isolado da *Aplidium aff. Densum* (SIMON-LEVERT *et al.*, 2005).

Os 6*H*-benzo[*c*]cromenos também pode ser encontrado em alguns compostos sintéticos, como o composto **20**, que atua como modulador do receptor de progesterona (SPRMs) utilizado no tratamento de câncer de mama (ZHI *et al.*, 2003), (Figura 9).

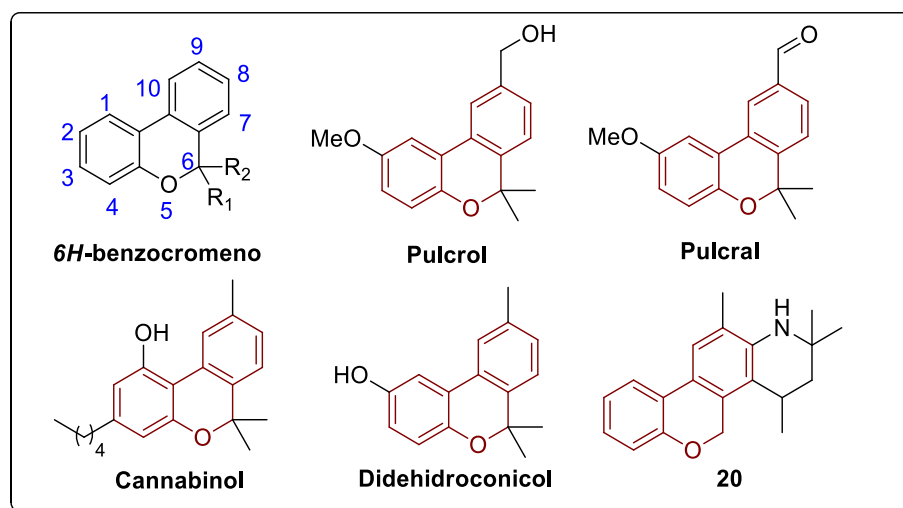
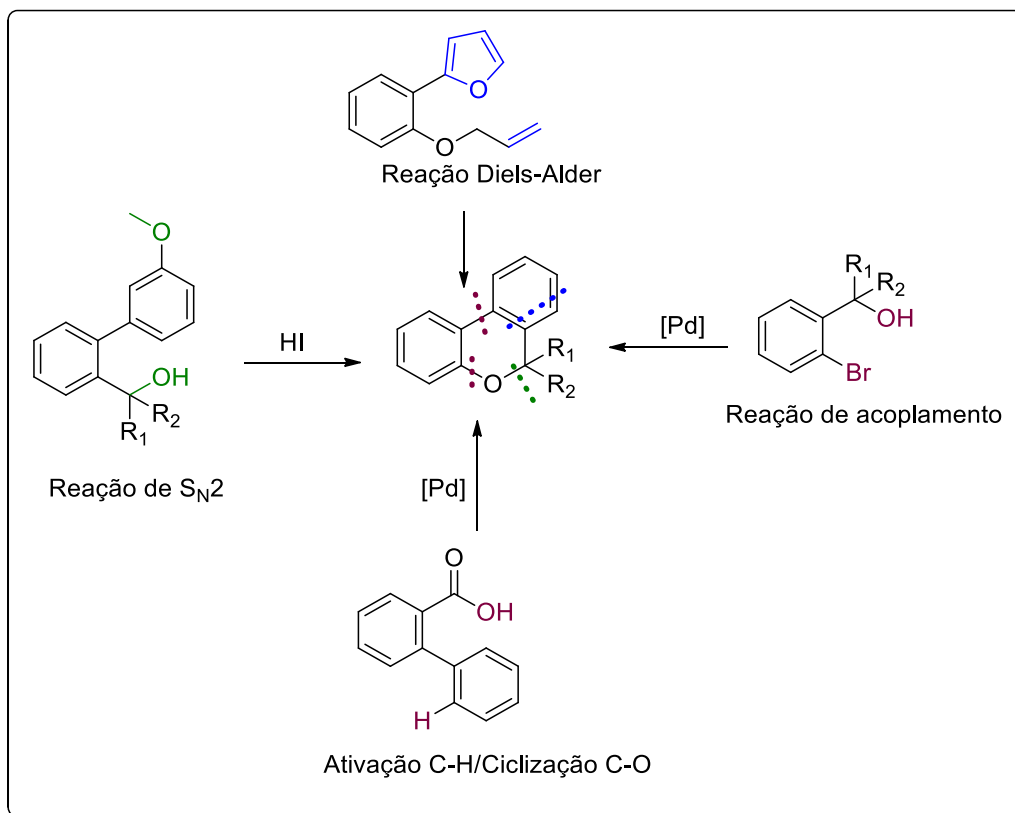


Figura 9. Produtos contendo o núcleo 6*H*-benzo[*c*]cromenos.

Diversos métodos têm sido relatados para a síntese de 6*H*-benzo[*c*]cromenos, entre eles, substituição nucleofílica (KILLANDER; STERNER, 2014a, 2014b) reação de Diels- Alder (HE *et al.*, 2012), e as reações acoplamentos catalisados por metal de transição (MAHENDAR; SATYANARAYANA, 2014). Esta última é uma ferramenta poderosa para a síntese de heterociclos oxigenados através da formação de ligação C–C catalisada por metal ou por formação de anéis via reação de acoplamento C–O/ C–X intramolecular, Esquema 13 (GALLARDO-DONAIRE; MARTIN, 2013; LI *et al.*, 2013; NORSEEDA *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2010).

Considerando as possíveis utilidades farmacológicas dos benzocromenos e a versatilidade de rotas sintéticas, a síntese de 6*H*-benzo[*c*]cromenos é de grande interesse para este trabalho.



Esquema 13. Métodos de obtenção de 6*H*-benzo[*c*]cromenos

2.7 Breve introdução sobre doenças abordadas neste trabalho

2.7.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um distúrbio cerebral crônico que afeta 1% da população mundial. A doença é caracterizada por múltiplas disfunções psicológicas e cognitivas que comprometem gravemente a saúde e a qualidade de vida dos pacientes (SINGER; DUBROQUA; YEE, 2015). Segundo a Sociedade Brasileira de Psiquiatria, a quantidade de pessoas que são afetadas pela doença no Brasil é em torno de 2,5 milhões.

Por muito tempo o tratamento da esquizofrenia foi dominado por terapias que envolvem o uso de antagonistas de receptores dopaminérgicos (PORTER; DAWSON, 2014). Embora esses medicamentos supram de forma eficaz os

sintomas psicóticos ou positivos da esquizofrenia, não existe uma medicação satisfatória para os sintomas negativos e cognitivos desta (SINGER; DUBROQUA; YEE, 2015). Recentemente teorias não-dopaminérgicas, como a que envolve o sistema glutamatérgico, vêm se destacando com o objetivo de solucionar as deficiências das terapias atuais. A hipótese glutamatérgica sugere uma disfunção da transmissão glutamatérgica, mais especificamente uma hipofunção dos receptores de glutamato do subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDARs) (ALBERATI *et al.*, 2012).

Alguns ensaios clínicos indicam que o aumento da função dos NMDARs poderia melhorar diferentes sintomas da esquizofrenia (COYLE, 2012). Dessa maneira, uma das abordagens estudadas, consiste em aumentar as concentrações sinápticas de glicina, co-agonista do receptor de NMDA (*N*-metil D-aspartato) através da inibição do transportador de glicina (GlyT-1) (PORTER; DAWSON, 2014). A glicina possui dois transportadores específicos: GlyT1 e GlyT2. Estudos de imagens indicam que GlyT1 está concentrado no tronco cerebral e cerebelo. Porém, ele também está presente no tálamo, córtex e hipocampo. Nesses locais, o GlyT1 parece atuar principalmente nas sinapses excitatórias, regulando os níveis de glicina no sítio co-agonista dos NMDARs (HARSING JR. *et al.*, 2006).

Estudos clínicos demonstraram que a sarcosina (*N*-metil glicina) um inibidor do transportador GlyT-1 apresenta atividade antipsicótica em pacientes com esquizofrenia. Além disso, a combinação de inibidores de Gly T1 com antipsicóticos convencionais parece reduzir os sintomas negativos da esquizofrenia, algo que não ocorre com o uso dos antipsicóticos de forma isolada (HASHIMOTO, 2010). Desde a identificação de GlyT1 como um potencial alvo farmacológico para a esquizofrenia em meados da década de 1990, a indústria farmacêutica iniciou programas vigorosos para desenvolver inibidores sintéticos de GlyT1 como uma possível nova classe de antipsicóticos. Entretanto, apenas o composto da empresa Hoffmann-La Roche a Bitopertina atingiu a fase III dos testes clínicos (SINGER; DUBROQUA; YEE, 2015). A Bitopertina (Hoffmann-La Roche) foi o primeiro dos inibidores de GlyT1 não derivados da sarcosina a ser testado em ensaios pré-clínicos e clínicos de fase 2 e 3. Esta substância é um inibidor não competitivo potente e seletivo para o subtipo GlyT1 e não age em outros alvos moleculares (ALBERATI *et al.*, 2012).

Diversos trabalhos têm reportado a síntese de novos inibidores do transportador de glicina, entre eles, Sugane e colaboradores, 2013 relataram a obtenção de derivados 4H-1,2,4-triazóis como inibidores seletivos dos

transportadores de glicina GlyT1 e GlyT2, onde o composto **21** apresentou IC₅₀ de 0,064 µM para a inibição do transportador GlyT1 e potencial atividade *in vivo* (SUGANE *et al.*, 2013). Além dos 1,2,4-triazóis, compostos contendo metil-1,2,3-triazol, como o composto **22** desenvolvido por pesquisadores da MERCK, apresentou excepcional ação como inibidor de GlyT1 com baixa toxicidade em microsomas de ratos, cães e humanos (Thomson *et al.*, 2009). Recentemente, Cioffi e co-autores relataram a síntese de derivados sulfonilpiperazinas como inibidores dos transportadores de glicina. Dentre as modificações estruturais realizadas, o composto (**22a**) contendo o grupo 1,2,3-triazol foi o que apresentou melhor atividade inibitória, dentre os derivados analisados, com IC₅₀ de 1,06 nM (CIOFFI *et al.*, 2016).

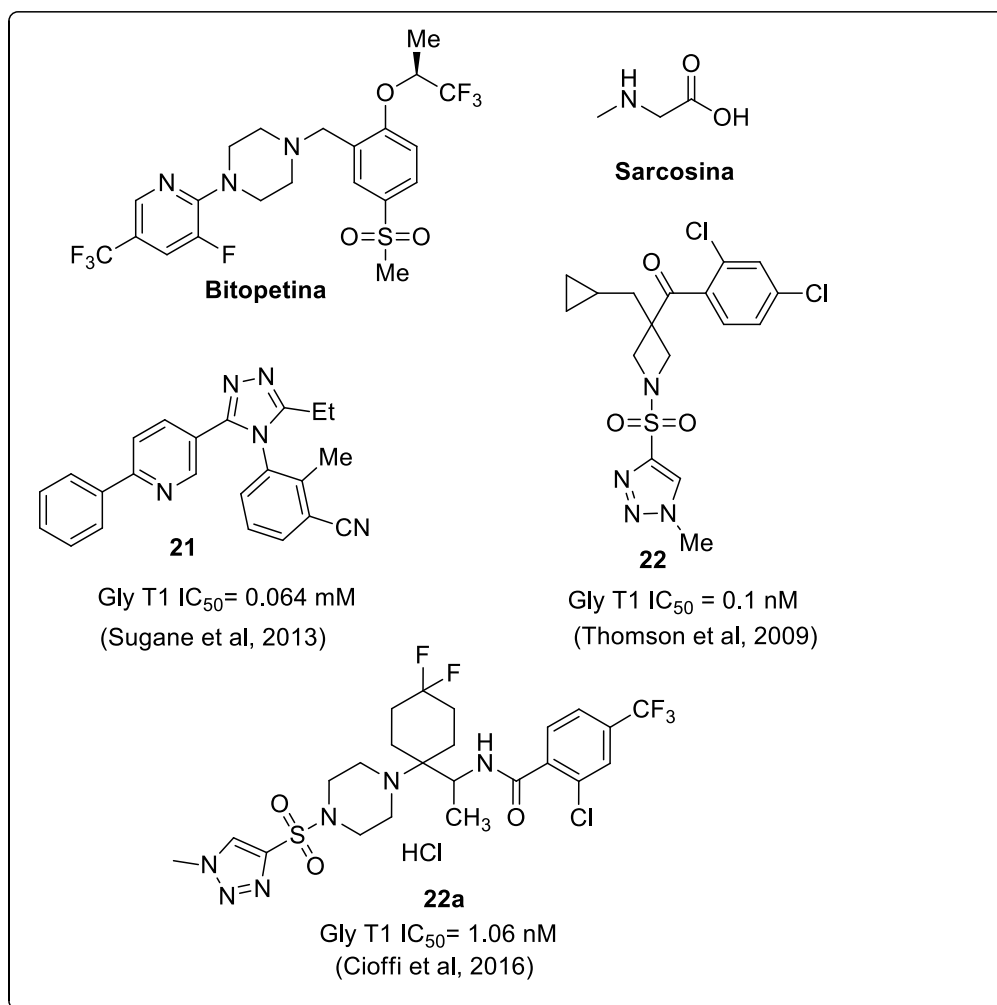


Figura 10. Inibidores de transportadores de glicina.

2.7.2 Câncer

O câncer é um grande problema de saúde pública em todo o mundo, que afeta indiscriminadamente todas as camadas da sociedade, sendo a segunda principal causa de morte em todo o mundo (WHO, 2019). Segundo recente relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC)/OMS (World Cancer Report 2014), o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. Estima-se que, no ano de 2018, ocorreram cerca de 18,1 milhões de casos novos de câncer e 9,6 milhões de óbitos. Globalmente, cerca de 1 em cada 6 mortes é devido ao câncer. Aproximadamente 70% das mortes por câncer ocorrem em países de baixa e média renda (WHO, 2019).

Dentre os diversos tipos de cânceres podemos destacar os Glioblastoma (GBM), um dos cânceres cerebrais mais agressivos nos humanos, sendo altamente resistentes aos medicamentos, o que limita a eficácia da quimioterapia (LIMA *et al.*, 2012), fazendo-se necessárias novas alternativas para os tratamentos.

Embora existam grandes avanços nas terapias antitumorais, o tratamento para glioblastomas não sofreu mudanças significativas ao longo das últimas décadas e este tumor continua sendo maligno, letal e com baixa sobrevida (PINHEIRO *et al.*, 2016; WILSON; KARAJANNIS; HARTER, 2014). O fármaco de primeira escolha para tratamento do GBM é a temozolomida (TMZ). Devido ao seu pequeno tamanho e características lipofílicas, a droga é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e atua como um agente alquilante de DNA (AGARWALA; KIRKWOOD, 2000). No entanto, a eficácia terapêutica do TMZ é insatisfatória contra a natureza invasiva e resistente do GBM (PINHEIRO *et al.*, 2016), mostrando altos valores de IC_{50} de 330 μM contra células U87, exigindo altas concentrações do fármaco para tratamento atual do GBM (CASTRO *et al.*, 2015).

Alguns trabalhos relatam o uso de derivados 1,2,3-triazóis com potencial ação anticancer. Por exemplo, Doiron e colaboradores obtiveram uma série de 1,2,3-triazóis 1,4 – dissustituídos (**23**) que foram avaliados como inibidores de aromatase para o tratamento do câncer de mama, onde o composto 3 apresentou o melhor resultado, com $IC_{50} = 1,36 \mu M$ (DOIRON *et al.*, 2011). Elamari e co-autores sintetizaram e avaliaram uma serie de mono e bis-triazóis com atividade anticâncer contra o melanoma B16. Os autores verificaram que a porção bis-1,2,3-triazol (**24**) foi mais ativa que o mono-1,2,3-triazole com $IC_{50} = 0,3 \mu M$ (ELAMARI *et al.*, 2013). Utilizando a mesma abordagem, os compostos híbridos 1,2,3-triazol-

1,4-benzoxazina (**25**) (BOLLU *et al.*, 2015) e pirazolo-1,2,3-triazóis (**26**) (SRINIVASA REDDY *et al.*, 2015) já citados anteriormente, foram avaliados contra diversas linhagens de celulares de câncer, entre elas, neuroblastoma (IMR32) apresentando $IC_{50} = 0,71 \mu M$ e glioblastomas (U87MG) com IC_{50} de $1,14 \mu M$, respectivamente.

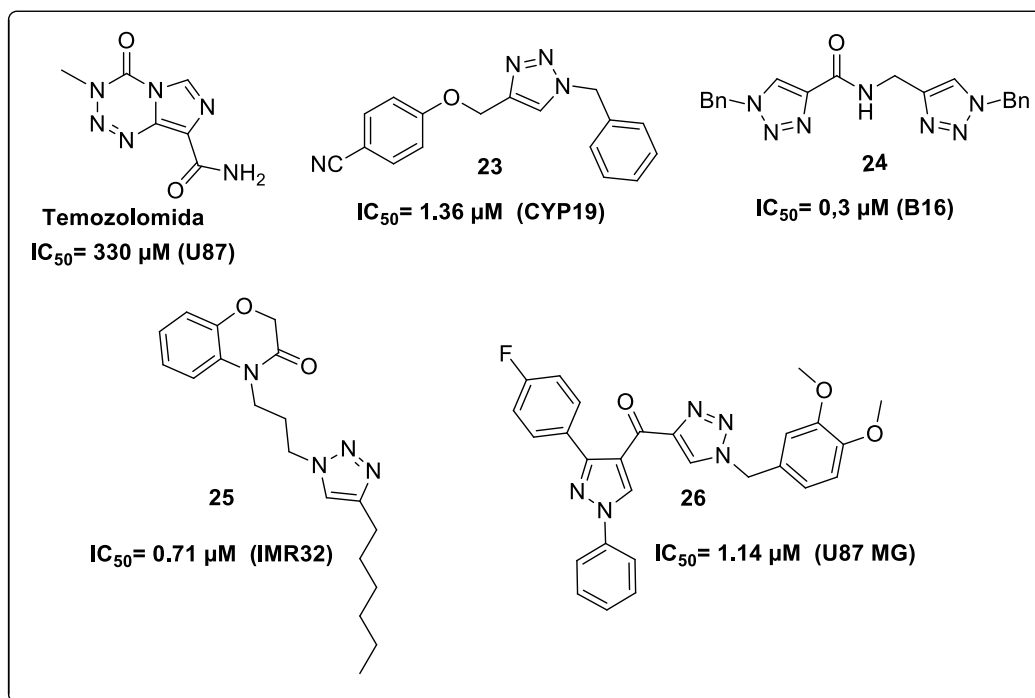


Figura 11. 1,2,3-triazóis com ação anticâncer.

2.7.3 Leishmaniose

Enquanto que para o câncer há um grande investimento por parte dos laboratórios farmacêuticos no desenvolvimento de novos fármacos, estes avanços terapêuticos têm sido bem mais modestos no que se refere ao combate das parasitoses, incluindo a leishmaniose. Isso reflete a falta de interesse e investimentos do setor privado, já que parasitoses afetam principalmente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos.

A leishmaniose continua a ser uma das mais importantes doenças parasitárias globais, afetando milhões de pessoas em todo o mundo (ALVAR *et al.*, 2012). Estima-se que, aproximadamente 1 milhão de novos casos e 30.000 mortes ocorram anualmente (WHO, 2019).

Os parasitas da *Leishmania* são transmitidos através das picadas do flebotomíneos femininos. Existem três principais manifestações clínicas da leishmaniose, dependendo da espécie do parasita e da relação parasita-hospedeiro, são conhecidas: a visceral (muitas vezes conhecida como Kalazar e a forma mais grave da doença), a cutânea (a mais comum) e a mucocutânea (WHO, 2019). A infecção por uma das várias espécies de *Leishmania* resulta em diversas manifestações clínicas que variam desde sintomas assintomáticos até a morte (DA SILVA *et al.*, 2018)

A quimioterapia para leishmaniose baseia-se no uso de fármacos antimonialis pentavalentes, como a antimoniato de metilglucamina (Figura 12), que é uma das drogas mais utilizadas (FRÉZARD; DEMICHELI; RIBEIRO, 2009). A pentamidina e a miltefosina são outros agentes antileishmaniais, mas são inadequadas como tratamento de primeira linha devido à sua alta toxicidade (CROFT; SUNDAR; FAIRLAMB, 2006). Desde a década de 60 a anfotericina B tem sido usada como droga de segunda escolha no tratamento da leishmaniose, porém a taxa de resistência contra essa droga é alta (CROFT; SUNDAR; FAIRLAMB, 2006; FRÉZARD; DEMICHELI; RIBEIRO, 2009).

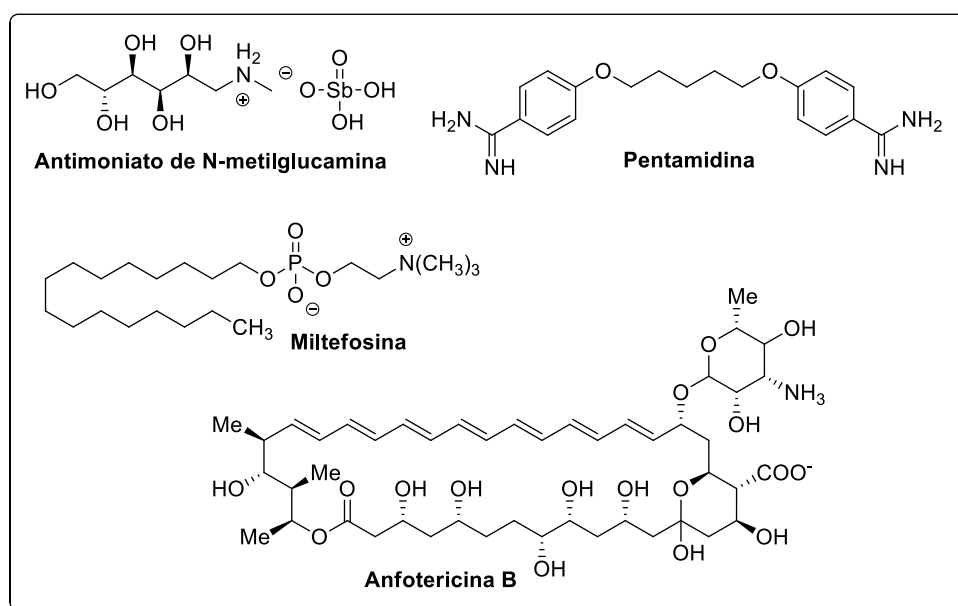


Figura 12. Agentes antileishmaniais.

O tratamento atual usa poucos medicamentos devido ao pequeno número de fármacos disponíveis, que induzem vários efeitos colaterais, e ao desenvolvimento da resistência a esses medicamentos, gerado pela diminuição da sensibilidade das cepas dos parasitas aos tratamentos existentes (DA SILVA

et al., 2018; TEIXEIRA *et al.*, 2018). O tratamento torna-se ainda mais complicado em pacientes imunossuprimidos (co-infecção por HIV e desnutridos) e naqueles com distúrbios hepáticos e renais (ARONSON, 2017). Assim a necessidade de novas opções terapêuticas que sejam eficazes, seguras e de baixo custo é, portanto, evidente.

3 Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral o planejamento, síntese e avaliação de novos 1,2,3-triazóis como potenciais candidatos a agentes antineoplásicos, antileishmaniais e inibidores de alvos biológicos relacionados a distúrbios no sistema nervoso central.

3.2 Objetivos Específicos

- 1) Sintetizar 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos (**32a-j**) através da reação de *click chemistry* entre aril azidas (**31a-g**) e alcinos (**29a-f**) (Figura 14).
- 2) Realizar modificações estruturais nos aldeídos triazólicos (**32a-33a**) por grupos privilegiados de interesse farmacológico. Nesse contexto, objetiva-se preparar os compostos (**34a-d** e **33b-c**).
- 3) Preparar 1,2,3-triazóis-1,4,5- trissubstituídos (**40a-b**) através da reação de cicloadição 1,3 dipolar.
- 4) Preparar intermediários α -hidroxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**) A partir dos intermediários obtidos, sintetizar novos heterociclos (**48a-c**, **49** e **50**) através de reações de acoplamento para obtenção de ligações C-O, C-C e C-N.
- 5) Realizar, através de colaborações, os ensaios farmacológicos dos compostos sintetizados. A ação antitumoral será avaliada pelo professor Floriano Silva, chefe do Laboratório de Bioquímica Experimental e Computacional de Fármacos, Fiocruz e pela professora Luciana Romão no Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ. A ação antileishmanial será avaliada por Fernando Almeida, pesquisador colaborador do Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia, Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz), coordenado por Kátia Calabrese. A inibição do transportador de glicina (Gly T1) será avaliada pelo Laboratório de Farmacologia Bioquímica e molecular, coordenado pelo professor François Noel da Universidade Federal do Rio de Janeiro. A avaliação como atenuadores metal-proteína

(AMPCs) na terapia do Alzheimer será realizada pelo grupo do professor Nicolás Rey.

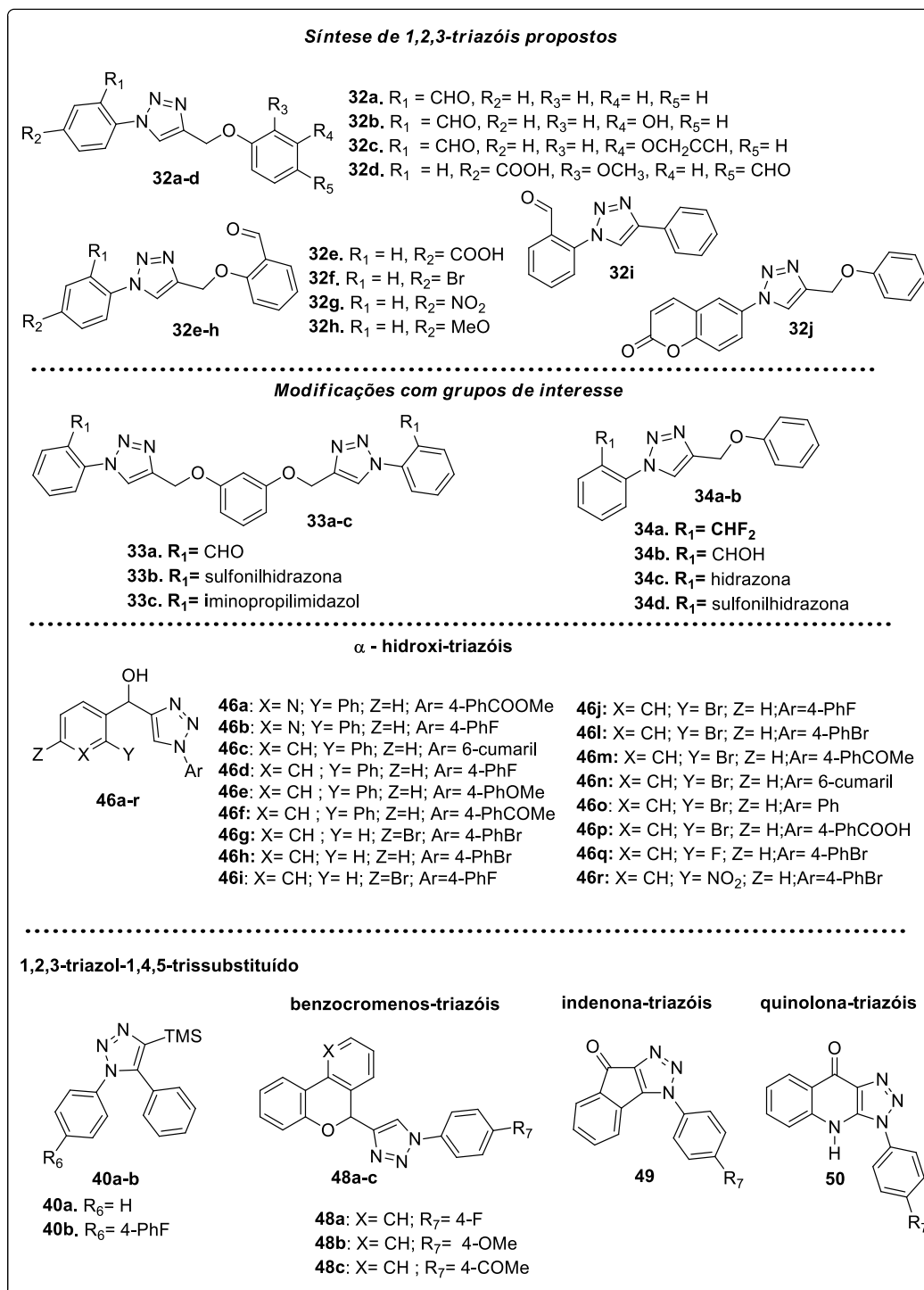


Figura 13. Principais 1,2,3-triazóis propostos nesta tese

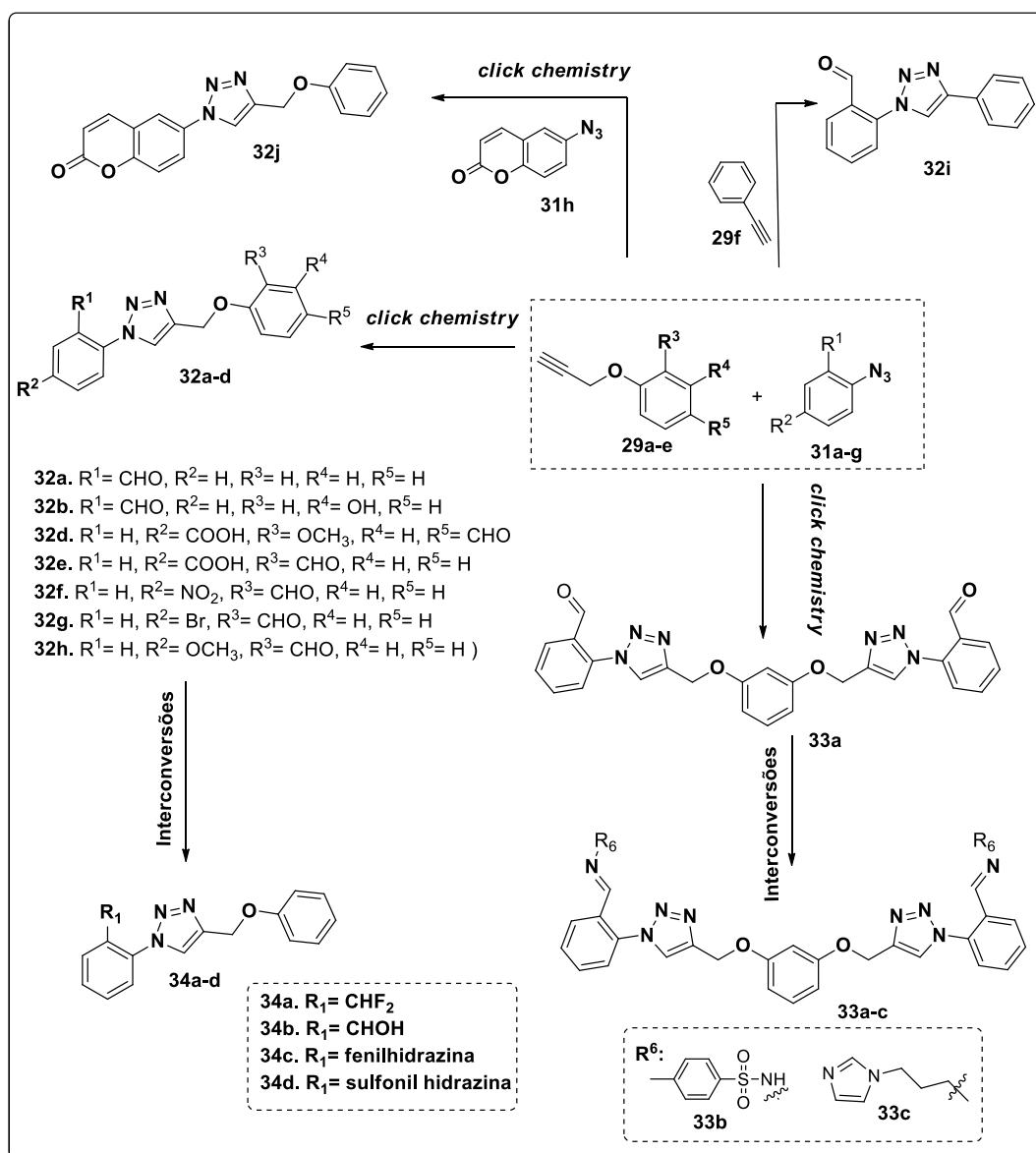
4 Justificativa e Planejamento sintético

A importância terapêutica dos 1,2,3-triazóis deve-se ao seu amplo espectro de atuação, onde podemos destacar sua ação anticâncer (BOLLU *et al.*, 2015; YADAV *et al.*, 2017); antiviral (JORDÃO *et al.*, 2011; MOHAMMED *et al.*, 2016), antibacteriana e antifúngica (GARUDACHARI *et al.*, 2014; MADY; AWAD; JØRGENSEN, 2014), e anticonvulsante (SONG; DENG, 2018), além de atuarem como excelentes quelantes para obtenção de complexos metálicos. Esses complexos metálicos têm sido empregados na química medicinal para o tratamento de tumores e doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer (ABU-DIEF; MOHAMED, 2015; LIU; SADLER, 2011), onde se destaca os compostos atenuadores de metal-proteína (AMPCs) como alternativa terapêutica para o tratamento desses distúrbios (HAUSER-DAVIS *et al.*, 2015; SCOTT; ORVIG, 2009). Com base no amplo espectro de ações biológicas do grupo 1,2,3-triazol, que o torna fundamental para o design de novos fármacos, e a facilidade sintética para obtenção dos 1,2,3- triazóis por meio da reação *click chemistry*, nos motivou a escolher este heterociclo para a realização de novos estudos entre a estrutura e atividade farmacológica. Ademais, os 1,2,3-triazóis podem ser facilmente combinados com outros grupos farmacofóricos de interesse, visando potencializar a ação terapêutica desses compostos.

Esta tese será dividida em duas seções, a primeira engloba a síntese de 1,2,3- triazóis 1,4-dissubstituídos e suas transformações de grupos funcionais dos aldeídos triazólicos. A segunda parte engloba a síntese de α -hidróxi-triazóis como intermediários dos demais heterociclos.

Dessa maneira, propusemos a síntese de 1,2,3- triazóis 1,4-dissubstituídos (**32a-j**) através da reação *click chemistry* utilizando como precursores aril azidas (**31a-g**) preparadas a partir de anilinas e éter propargílicos (**29a-e**) obtidos a partir de fenóis. A escolha inicial do emprego de éteres propargílicos se deveu ao fato de haver uma geometria adequada para a coordenação com íons metálicos através dos átomos de nitrogênio e oxigênio para o emprego de quelantes. Em relação à farmacologia, para avaliar se o espaçador entre o grupo triazol e o éter arílico seria importante, foi planejada a síntese do composto **32i** a partir do fenilacetileno **29f** (Esquema 14).

A escolha do grupo aldeído destes compostos se deveu por três razões: primeiramente, a facilidade de obtenção das azidas de interesse, segundo, estes aldeídos formam bases de schiff com o DNA (DOMAILLE; CHA, 2014; ENOCH *et al.*, 2010) o que pode justificar algumas das ações biológicas e por último, o grupo aldeído é muito versátil para realizar diversas outras transformações de grupos funcionais que também podem atuar como farmacóforos. Os 1,2,3- triazóis (**32a** e **33a**) poderão ser modificados por grupos funcionais de interesse farmacológico, tais como hidrazinas, sulfonil hidrazinas, álcoois e o grupo CHF₂ para formar os compostos (**33b-c** e **34a-d**).



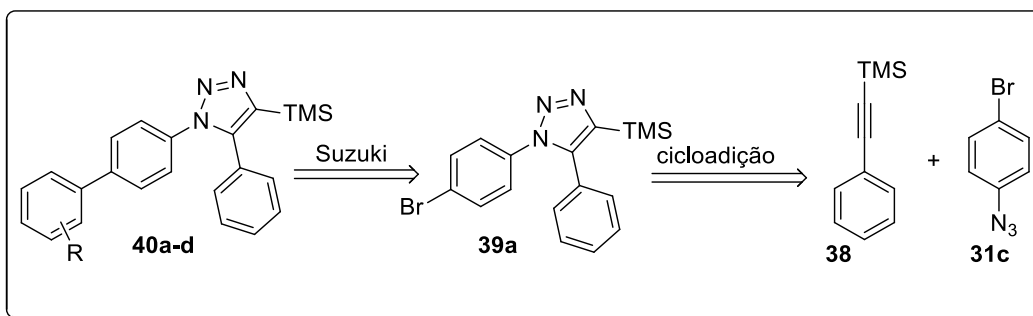
Esquema 14. Síntese de 1,2,3-triazóis,1,4-dissubstituídos (**32a-i**, **34a-d**, **33a-c**) propostos

Para a obtenção do composto **32j**, a reação de *click chemistry* foi realizada com a cumarina **31h**. Essa escolha deve-se a ampla gama de propriedades biológica desse produto natural, tais como: ação antidepressiva, antitumoral, antiviral entre outras, o que justifica a hibridização com este núcleo (Medina *et al*, 2015). Em relação ao bis-triazóis **33a-c**, seu planejamento deve-se a utilização de bis-heterociclos na química medicinal, por exemplo, Elamari e colaboradores relataram a atividade antineoplásica contra o melanoma B16 de bis-1,2,3-triazol, onde a fração bis-triazol foi mais ativa que o mono-triazol utilizado para sua preparação (ELAMARI *et al.*, 2013). Além disso, diversos medicamentos disponíveis no mercado são à base de bis-triazóis, por exemplo, Fluconazol, Itraconazol e Posaconazol (DAWOOD; ABDEL-WAHAB; RASLAN, 2018).

Na segunda parte desse trabalho os 1,2,3-triazóis (1,4,5-trissubstituídos, α -hidróxi-1,2,3-triazóis e benzocromenos-triazóis, Figura 13) foram planejados para atuarem como inibidores do transportador de glicina (GlyT1), um alvo importante para o tratamento da esquizofrenia. A inibição do transportador de glicina (GlyT1) leva a um aumento dos níveis de glicina na fenda sináptica resultando na potenciação da função do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (POTER, 2014). A motivação para síntese de 1,2,3- triazóis como inibidores do transportador de Glicina (Gly T1), deve-se aos diversos exemplos descritos na literatura de compostos que inibem este transportador e contêm em suas estruturas 1,2,4-triazóis (SUGANE *et al.*, 2013) e 1,2,3-triazóis (THOMSON *et al*, 2009; CIOFFI *et al.*, 2016).

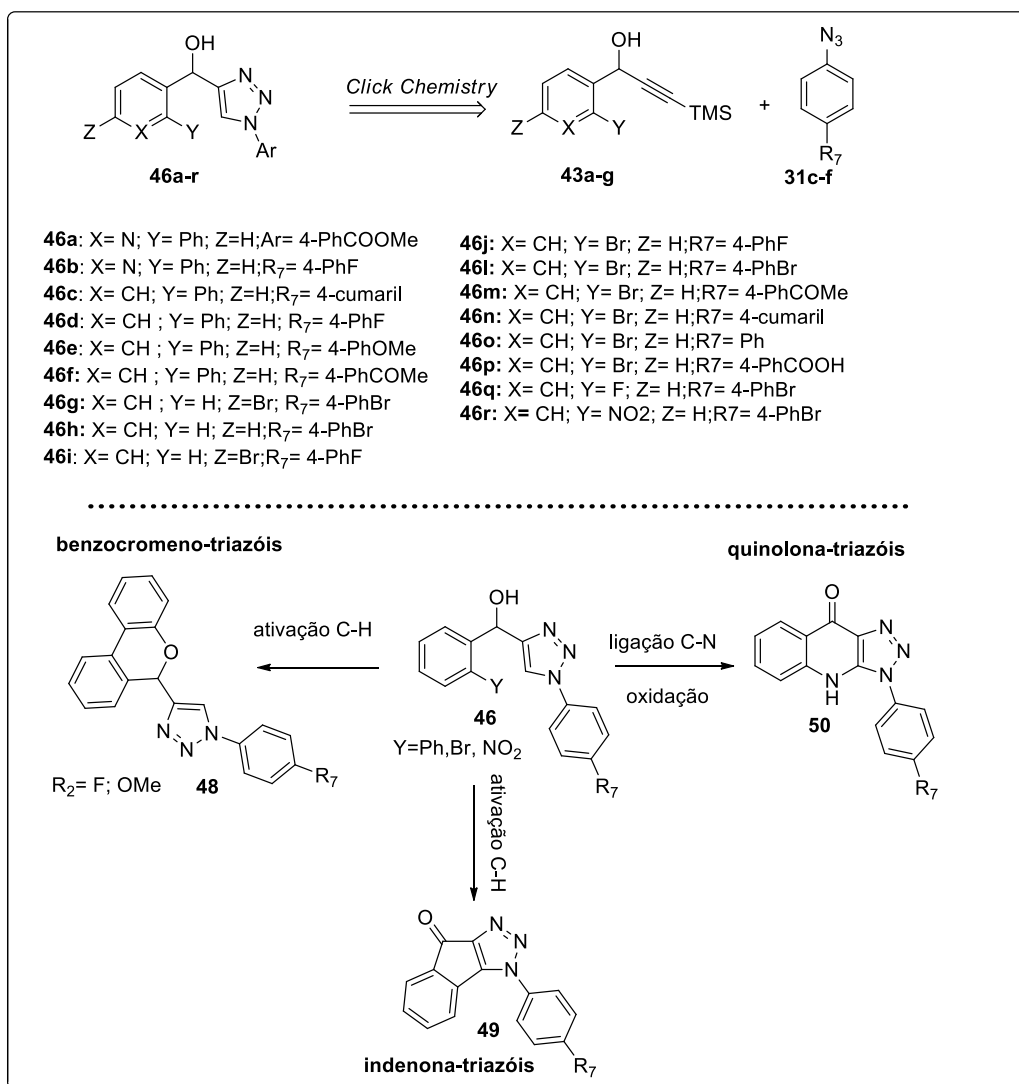
Os 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos (**40a-d**) foram planejados com base no trabalho descrito por Sugane *et al* 2013, que descreve a síntese do 1,2,4-triazol (**21**), como mostrado na Figura 10 da introdução. Considerando que os 1,2,3-triazóis atuam como bioisósteros de vários grupos funcionais, entre eles, os 1,2,4-triazóis (BONANDI *et al.*, 2017), decidiu-se sintetizar análogos do composto **21** através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o fenilacetileno **38** e a aril azida **31c** para obtenção do 1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituídos **39a**, seguida da reação de Suzuki para obtenção dos compostos (**40a-d**), (Esquema 15).

Ademais, a presença do trimetilsilano (TMS) no composto (**40a-d**) deve-se a capacidade do silício em agir como isótero do carbono em diversas moléculas bioativas, onde alguns desses compostos têm avançado em estudos clínicos (MEANWELL, 2011).



Esquema 15. Estratégia para obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4,5 trissubstituídos

Para a obtenção dos produtos híbridos benzocromeno-triazol **48**, indonona-triazol **49** e quinolonatriazol **50** (Figura 13), foi planejada a síntese dos intermediários α -hidróxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**) através da reação de *click chemistry* entre aril azidas (**31c-f**) preparadas a partir de anilinas e de ácidos aril borônicos (**45a-c**), e através dos álcoois propargílicos (**43a-g**), obtidos a partir de benzaldeídos comerciais (Esquema 16). A partir dos intermediários α -hidróxi-1,2,3-triazóis propusemos a síntese dos benzocromenos-triazóis **48** e indenona-triazol **49** via ativação C-H catalisada por paládio. Já para a obtenção da quinolona-triazol **50** a estratégia sintética baseia-se na formação da ligação C-N utilizando da reação de Cadogan, na presença de trifetilfosfina (PPh_3), (Esquema 16).



Esquema 16. Estratégia para obtenção de α-hidróxi -1,2,3-triazóis e novos heterociclos.

5 Resultados e Discussões

5.1 Síntese de precursores utilizados na obtenção de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

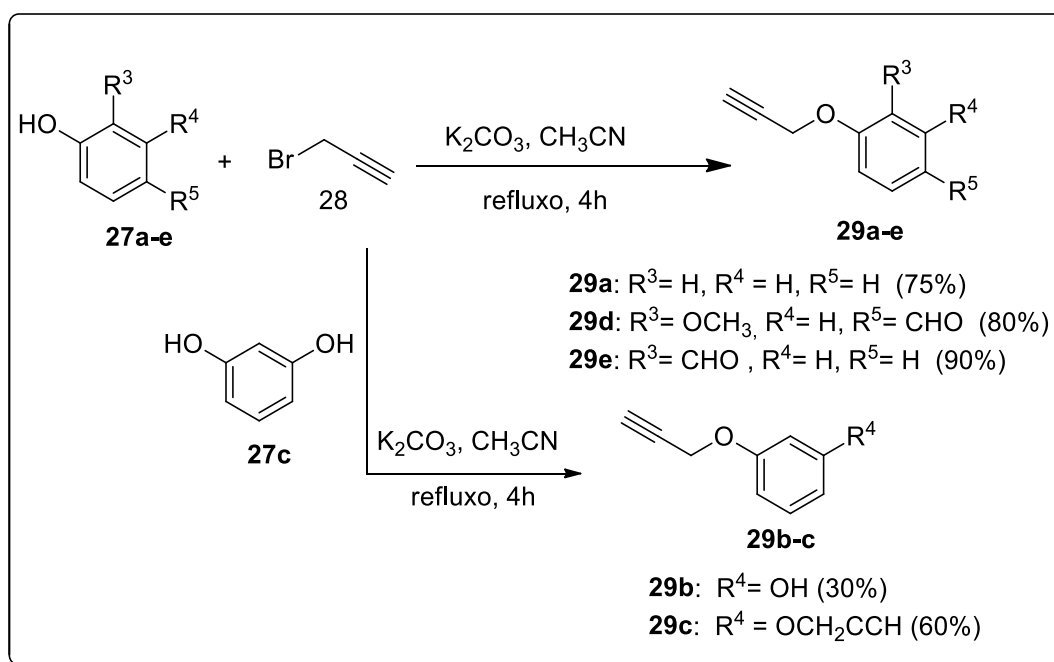
5.1.1 Preparação dos propargil fenóis (**29a-e**)

A preparação dos propargil-fenóis (**29a-e**) deu-se através da alquilação de fenóis (**27a-e**) por brometo de propargila **28** utilizando como base carbonato de potássio (1,5 equiv.) e acetonitrila como solvente. Inicialmente foram testados também os solventes DMF e acetona, solventes frequentemente empregados neste tipo de reação, para obtenção do composto **29a** (MATHUR *et al.*, 2015; ORBISAGLIA *et al.*, 2013). Entretanto, observou-se que a acetonitrila conduziu ao produto **29a** em rendimento semelhante à acetona (80%), mas em menor tempo reacional (4 horas contra 12 horas). Já em DMF, o rendimento foi de 50% em 16 horas de reação (Tabela 1).

Tabela 1. Condições avaliadas para obtenção do propargil-fenol **29a**.

Condição	Solventes	Tempo	Temperatura	Rendimento
1	DMF	16 h	25°C	50%
2	acetona	12 h	60°C	80%
3	acetonitrila	4 h	80°C	75%

Após a escolha do solvente empregado para **29a**, seguimos com este protocolo para as demais reações. Os produtos obtidos apresentaram bons rendimentos entre 30% e 90%, sendo necessário apenas a purificação cromatográfica do produto obtido a partir do resorcinol **27c**, (Esquema 17).



Esquema 17. Preparação dos propargil fenóis **29a-e**.

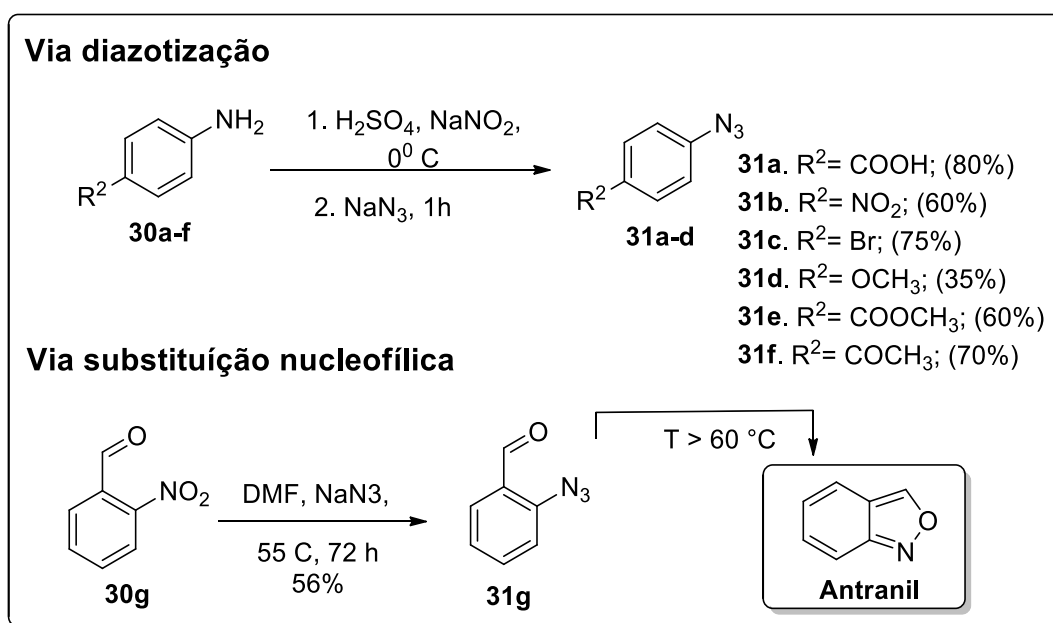
Com base nos espectros de RMN de ^1H , disponíveis na seção de espectros (pág.181), os propargil-fenóis obtidos apresentam sinais característicos do substituinte propargila ($-\text{CH}_2\text{CCH}$) com um tripleto próximo a 2,5 ppm, referente ao metino (CH) e um duplete em torno de 4,8 ppm, relativa a porção metílica (CH_2). Além dos espectros de RMN de ^1H , observa-se nos espectros de IV (seção de espectros, pág.183 e 184), bandas de absorção estreitas características de alcinos em 3200 e 2100 cm^{-1} , aproximadamente. Essas bandas são relativas a estiramentos axiais das ligações ($\equiv\text{C-H}$) e ($\text{C}\equiv\text{C}$), respectivamente.

5.1.2 Preparação das aril azidas 31a-g

As aril azidas podem ser preparadas por diversas abordagens sintéticas, tais como: reações de acoplamento com haletos de arila (HAJIPOUR; MOHAMMADSALEH, 2014), ácidos ou ésteres aril borônicos (OIKAWA *et al.*, 2016; TAO *et al.*, 2007), oxidação de hidrazina (SIDDIKI; TAKALE; TELVEKAR, 2013) e métodos de substituição nucleofílica aromática (FELDMAN; GONZALEZ; GLINKERMAN, 2014; STOKES; LIU; DRIVER, 2011). Embora alguns desses métodos sejam altamente eficientes, a maioria deles apelam para reagentes caros e condições adversas (ZHAO *et al.*, 2015). Contudo, o método mais utilizado para obtenção de arilazidas é através da diazotação de aminas aromáticas (ZAREI *et al.*, 2010; ZHAO *et al.*, 2015).

Para obtenção das aril azidas **31a-f**, partiu-se de anilinas comerciais **30a-f** via reação de diazotização com nitrito de sódio (NaNO_2), e em seguida substituição com azida de sódio (NaN_3) (WILKENING; SIGNORE; HACKENBERGER, 2011). A metodologia empregada para a síntese das aril azidas apresentou rendimentos entre 35 e 80%, não sendo necessário processo de purificação cromatográfica.

Já o 2-azido-benzaldeído (**31g**) foi obtida através da reação de substituição nucleofílica do 2-nitro-benzaldeído (**30g**) com azida de sódio em DMF, como um tempo reacional de 72h obtendo-se 56 % de rendimento após purificação (FELDMAN; GONZALEZ; GLINKERMAN, 2014). Uma das limitações desse método é o longo tempo reacional, entretanto isso pode ser resolvido com a substituição do solvente por HMPA, embora este seja um solvente muito tóxico. Além disso, a temperatura da reação deve estar abaixo de 60°C para evitar a formação indesejável do antranil (PELKEY; GRIBBLE, 1997), (Esquema 18).

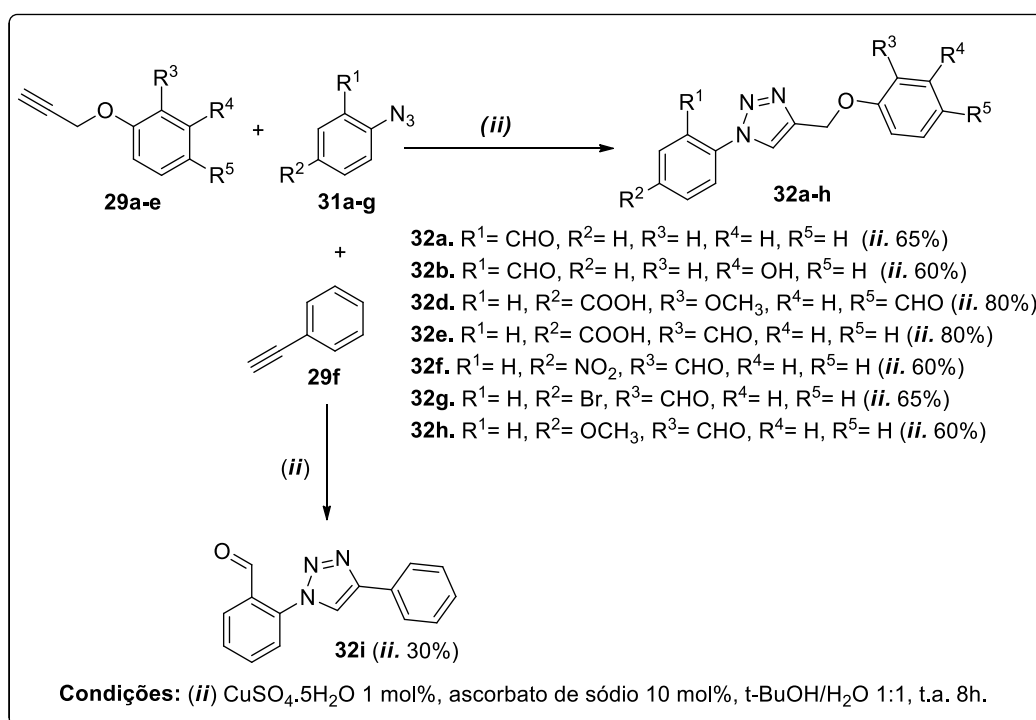


Esquema 18. Métodos de preparação das aril azidas **31a-g**.

A caracterização dos produtos foi realizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e Infravermelho (IV), os dados encontram-se na seção de espectros. De acordo com os espectros de IV, todas as azidas sintetizadas apresentam uma banda de absorção intensa próxima a região de 2100 cm^{-1} , relativa ao estiramento axial das ligações duplas acumuladas ($\text{N}=\text{N}=\text{N}$) típica de azidas. Nos espectros de RMN de ^1H observa-se a ausência do simpleto característico de aminas entre 3 e 4 ppm (seção de espectros, pág.179 e 180).

5.1.3 Preparação dos 1,2,3 triazóis, 1,4 dissustituídos

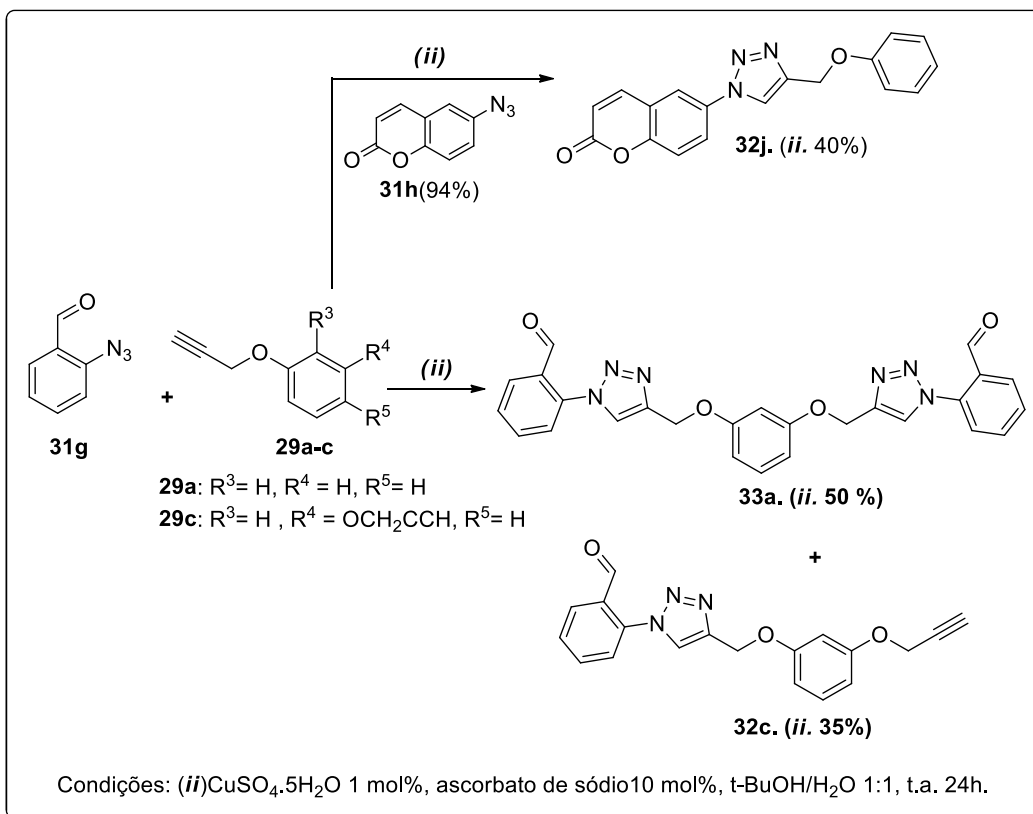
Os 1,2,3-triazóis 1,4-dissustituído foram obtidos através da reação de cicloadição alcino-azida catalisada por cobre, *click chemistry* (ROSTOVTSEV, G. GREEN, FOKIN, 2002). Para a síntese dos compostos (**32a-h**) utilizou-se quantidades equimolares dos propargil-fenóis (**29a-e**) com as respectivas aril azidas (**31a-g**) substituídas por grupos doadores e retiradores de elétrons. A reação foi realizada à temperatura ambiente em presença de ascorbato de sódio como agente redutor e sulfato de cobre ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), como representado no Esquema 19.



Esquema 19. Preparação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissustituídos **32a-32i**.

O triazol **32i**, que não possui a porção metilenometoxi, foi preparado utilizando-se as mesmas condições reacionais já citadas, variando-se apenas o alcino, pelo fenilacetileno **29f**. Nessa estrutura retirou-se a porção metilenometoxi para verificar influência desta na atividade biológica.

No Esquema 20, os 1,2,3-triazóis (**32c**, **32j** e **33a**) também foram obtidos por intermédio da reação *click chemistry*. Para obtenção do composto **32j** partiu-se de quantidades equimolares da azida cumarina **31h** e do alcino **29c**. Já o composto **33a** foi sintetizado com 1 equivalentes do propargil-fenol **29c**, obtido a partir do resorcinol e 2 equivalentes da aril azida **32j**.



Esquema 20. Preparação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **32c**, **32j** e **33a**.

A metodologia adotada para a síntese dos 1,2,3-triazóis apresentou rendimentos entre 30 e 80%, dependendo do grupo R ligado ao anel aromático. Azidas eletrodeficientes geraram 1,2,3-triazóis com rendimentos moderados, em torno de 60%, talvez devido a uma menor eficiência durante a ciclização do intermediário triazenida. Já os alcinos eletrodeficientes podem ter a nucleofilicidade do acetileto reduzida (KWOK *et al.*, 2010). Além disso, organoazidas ortossustituídas também podem alterar ligeiramente o rendimento da reação, pois o efeito estérico pode interferir na durante o momento do fechamento do anel triazólico (KWOK *et al.*, 2010).

A presença do ascorbato de sódio favorece a reação devido a formação *in situ* de Cu (I), espécie de cobre ativa no mecanismo, o que impede a formação de aglomerados de cobre (I) e a interferência do oxigênio atmosférico, problemas que podem dificultar o processo reacional ao se utilizar diretamente fontes de cobre (I) (HEIN; FOKIN, 2010).

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C . Como modelo será discutido o espectro de RMN de ^1H (solvente: DMSO-d_6) do composto **32e**. Na Figura 14 observa-se um simpleto em 9,13 ppm referente ao

hidrogênio do anel triazólico (**H_b**). Os demais sinais e suas respectivas integrações estão de acordo com a estrutura proposta, verificando-se apenas a ausência do hidrogênio da carboxila provenientes do ácido 4-azidobenzóico **31a**, na região característica de ácidos carboxílico entre 10 e 13 ppm. Entretanto, o multipletto em 8,13 ppm equivale aos quatro hidrogênios (**c**) dessa aril azida. O simpleto agudo em 10,45 ppm pertence ao hidrogênio (**a**) da carbonila. Já o multipletto em 7,72 ppm, o duplete em 7,49 ppm e tripleto em 7,14 ppm são referentes aos hidrogênios (**e**, **d** e **f**) do anel aromático proveniente do propargil-fenol **29e**. O último simpleto em 5,43 ppm pertence aos hidrogênios do metileno (**g**).

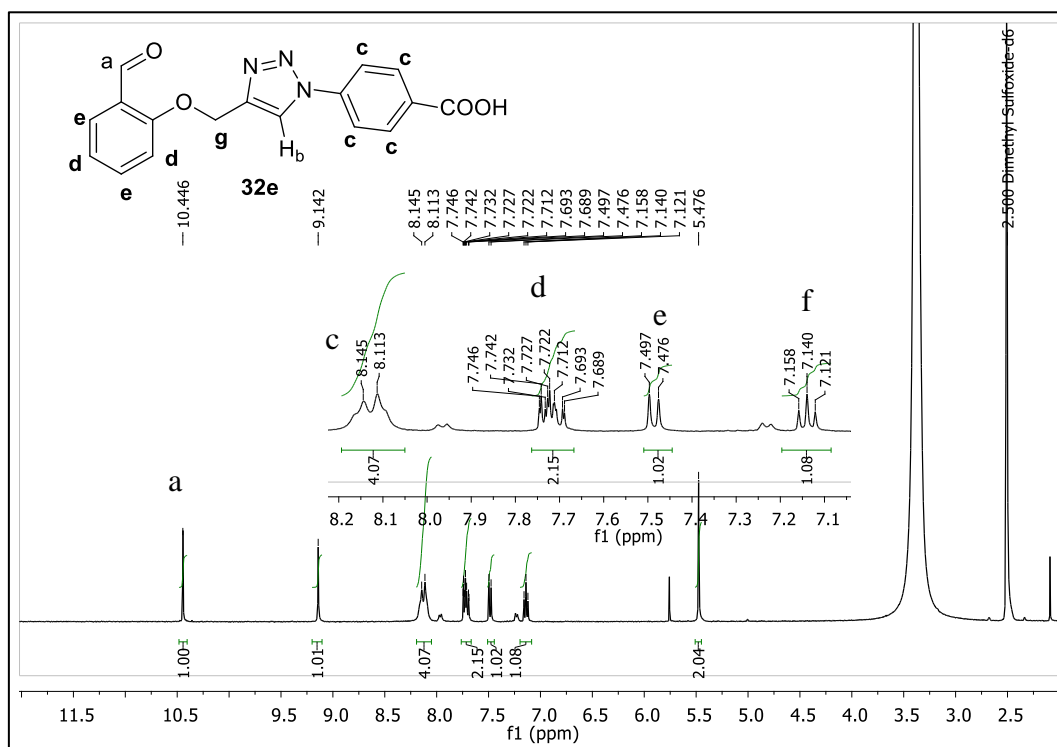


Figura 14. Espectro de hidrogênio do composto (**32e**).

No espectro de APT referente ao composto **32e**, disponível na seção de espectros (pág. 140), também se verifica a equivalência dos carbonos para o composto triazólico **32e**, pois no espectro de APT observa-se apenas 6 sinais referentes a carbonos terciários (CH), 4 sinais dos carbonos quaternários (C) e um sinal referente ao carbono (CH₂) sendo condizente com o espectro de RMN ¹H da molécula proposta.

Na Figura 15 encontra-se o espectro de RMN de H do bis-triazol, composto **33a**, nele observa-se um simpleto (**c**) com deslocamento químico em 8,07 ppm, referente aos hidrogênios (CH) do 1,2,3-triazol. Os demais sinais estão de acordo com a estrutura proposta, o simpleto em 9,93 ppm refere-se ao hidrogênio

pertencente as duas carbonilas (a). Os sinais em 8,11 ppm, (dd, $J = 7,8; 1,6$ Hz); em 7,7 ppm tripleto de duplete (td, $J = 7,8; 1,6$ Hz); o tripleto (e) em 7,68 ppm e o duplo duplete em 7,45 ppm pertencem aos hidrogênios do anel A, contendo a carbonila. Os sinais, multiplete (g), tripleto (h) em 6,73 com $J = 2,3$ Hz e duplo duplete (i) ($J = 8,2; 2,3$ Hz) pertencem aos hidrogênios do anel C, proveniente do resorcinol. O último sinal em 5,36 ppm refere-se ao hidrogênio metilênico j.

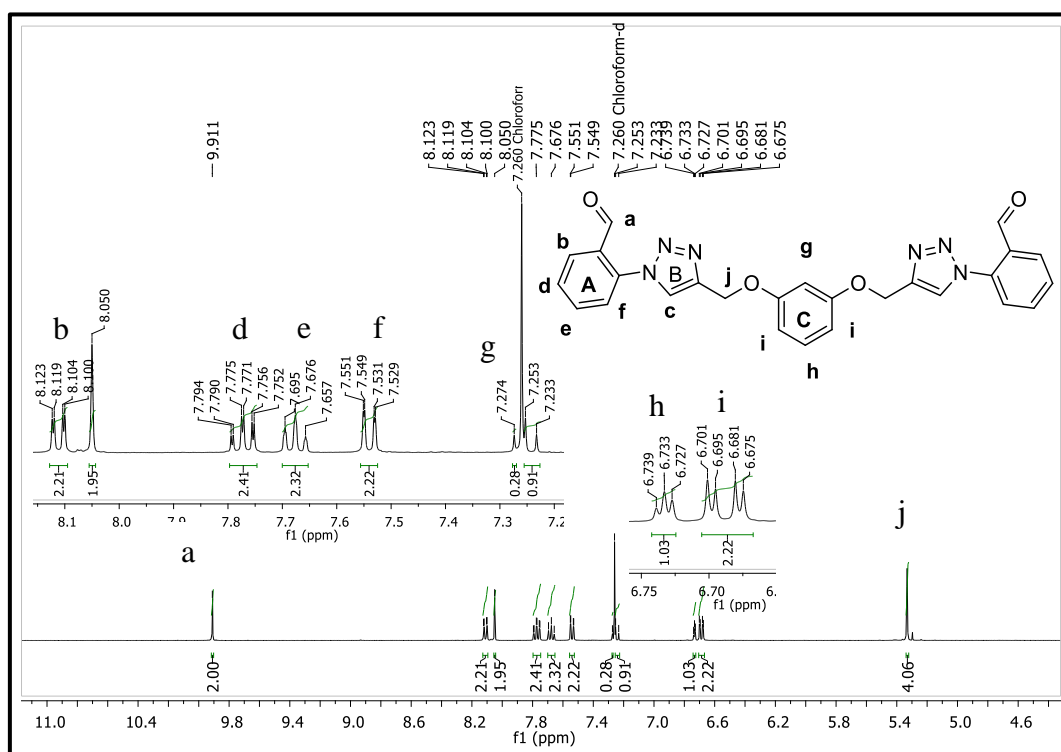


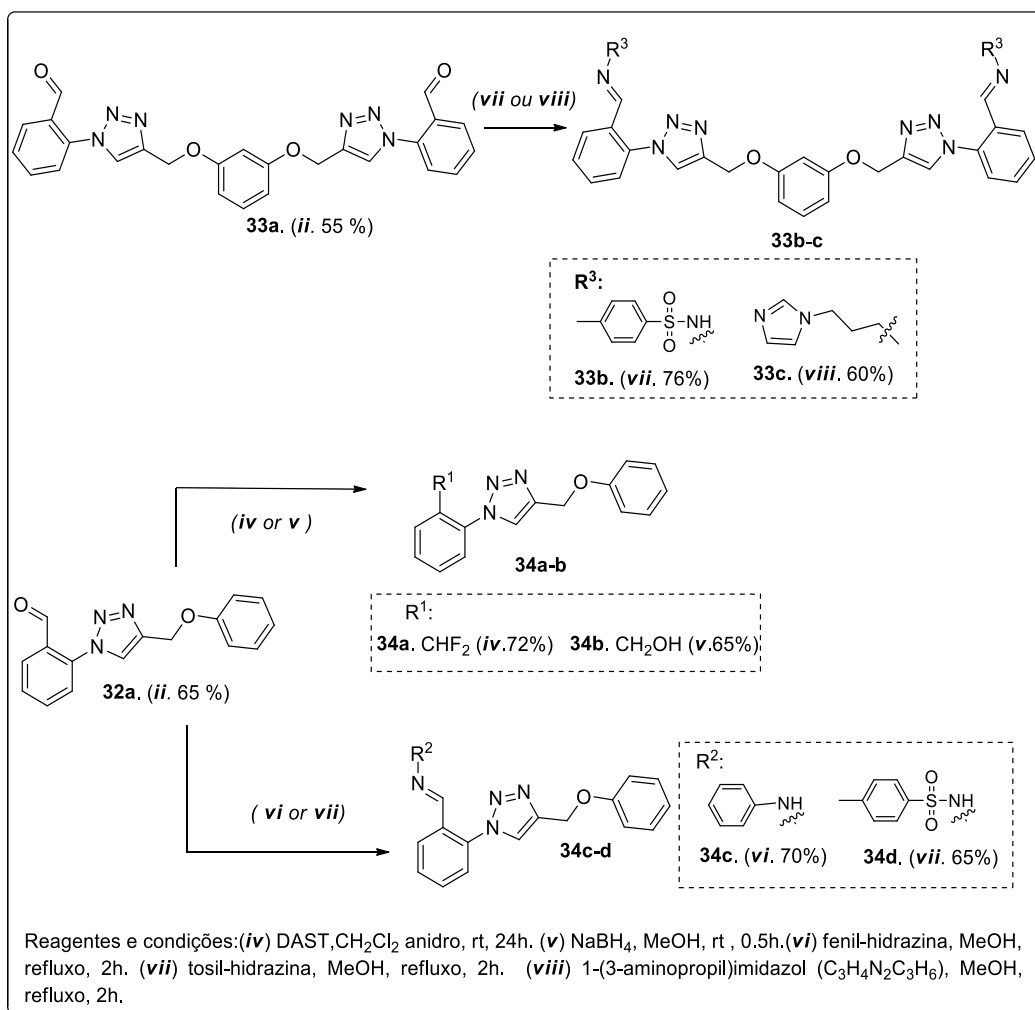
Figura 15. Espectro de hidrogênio do composto **33a**.

A correlação entre os sinais de ^1H e ^{13}C do composto **33a** foi verificada através do HSQC, disponível na seção de espectros pág. 151, e estão de acordo com a estrutura proposta.

Os demais espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados encontram-se na seção de espectros, em todos eles, o simpleto agudo na região entre δ 8,03 - 9,10 ppm confirma a presença do próton do anel triazólico. No espectro RMN de ^{13}C , os sinais de carbono característicos do grupo metileno, foram observados entre 61,14 - 62,87 e do anel triazólico (C5) em torno de 120 ppm, aproximadamente. Assim, em todos os espectros analisados observa-se a formação de único regioisômero, o composto 1,4 dissustituídos, o que demonstra a eficiência da metodologia empregada.

5.2 Modificações estruturais dos 1,2,3 triazóis 1,4 dissustituídos **32a** e **33a**

A partir dos 1,2,3-triazóis (**32a** e **33a**) anteriormente obtidos, seguiu-se com a etapa de interconversão de grupos funcionais ao grupo aldeído. O composto fluorado **34a** foi obtido com 72% de rendimento através da difluoração da carbonila aldeídica, utilizando trifluoreto de dietilaminoxofre (DAST). No espectro de RMN de hidrogênio do composto **34a**, que encontra-se disponível na seção de espectros (página 145), observa-se um tripleto em δ 6.79 ppm com constante de acoplamento ($J_{H-F} = 54.8$ Hz) característico do grupo fluorometileno (CHF_2). O álcool **34b** foi preparado pela redução de **32a** com NaBH_4 em metanol e o produto foi obtido com um rendimento de 65%. No espectro de RMN de ^1H verifica-se a presença do sinal em 3,39 ppm referente ao próton da hidroxila. O composto **34c** foi obtido por reação de **32a** com fenil-hidrazina com um rendimento de 70%, e os compostos **34d** e **33b** foram obtidos através da reação de adição com tosil-hidrazina para levar às correspondentes sulfonilhidrazonas com rendimentos de 65% e 76%, respectivamente (Esquema 21). Nos espectros de RMN de ^1H desses compostos observa-se um simpleto na região de 8,5-9,8 ppm característico do hidrogênio imínico (páginas 149 e 150). Já o composto **33c** foi obtido pela reação de **33a** com o 3-aminopropil-imidazol com um rendimento de 60%. A formação da ligação imínica é indicada pelo simpleto em 8,06 ppm. Todos os espectros podem ser visualizados na seção de espectros.

Esquema 21. Modificação estrutural dos compostos **32a** e **33a**.

5.2.1 Difração de raio X do composto **34d**

Para verificar a configuração das moléculas após a adição de hidrazinas e sulfonilhidrazinas aos respectivos 1,2,3-triazóis, o composto **34d** foi enviado para o Laboratório de difração de raio X, da Universidade Federal de Juiz de fora (UFJF), onde foi feita a análise e a interpretação dos dados.

Todos os átomos foram localizados em diferentes mapas de Fourier e refinados isotropicamente, todas as projeções foram geradas usando ORTEP, (Figura 16). Assim, de acordo com os dados obtidos pela difração por raio X de monocristais para a elucidação estrutural do composto **34d**. Assim, a configuração *E* da tosil-hidrazona (composto **34d**) foi observada no estado sólido cristalino, com base na ligação imínica C8 / N2 / N1, envolvendo um ângulo de torção C9-C8-N2-N1 de -175,77.

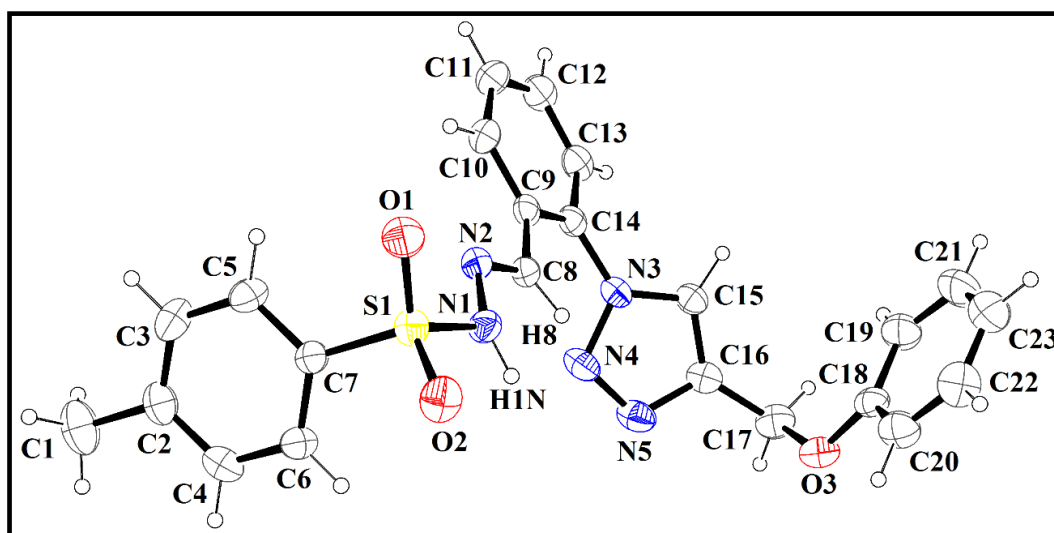


Figura 16. Representação ORTEP da unidade assimétrica da estrutura cristalina **34d**.

5.3 Quantificação residual de cobre nos compostos sintetizados por ICP-OES

Para avaliar a presença de cobre residual nos compostos sintetizados, realizamos algumas análises por ICP-OES, cedido pelo laboratório labspectro coordenado pela professora Tatiana Saint’Pierre. Para a análise primeiramente realizou-se a decomposição ácida das amostras, usando 10 mg do triazol em 1 mL de ácido nítrico concentrado que foi aquecido a 80 °C por 1h, em seguida diluído para 10mL. De acordo com os dados obtidos (tabela 2) o composto **32e** sem processo de purificação apresentou uma quantidade considerável de cobre (8,148 mg/g), em relação ao composto purificado por cromatografia em coluna com sílica flash (0,021mg/g).

Tabela 2. Resíduo de cobre em 1,2,3-triazol purificado por coluna cromatográfica e não purificado.

1,2,3Triazol	Concentração (µg/g)	Concentração (mg/g)	Procedimento
32a	21,7	0,0217	Purificado
32e	8148,7	8,148	Não purificado

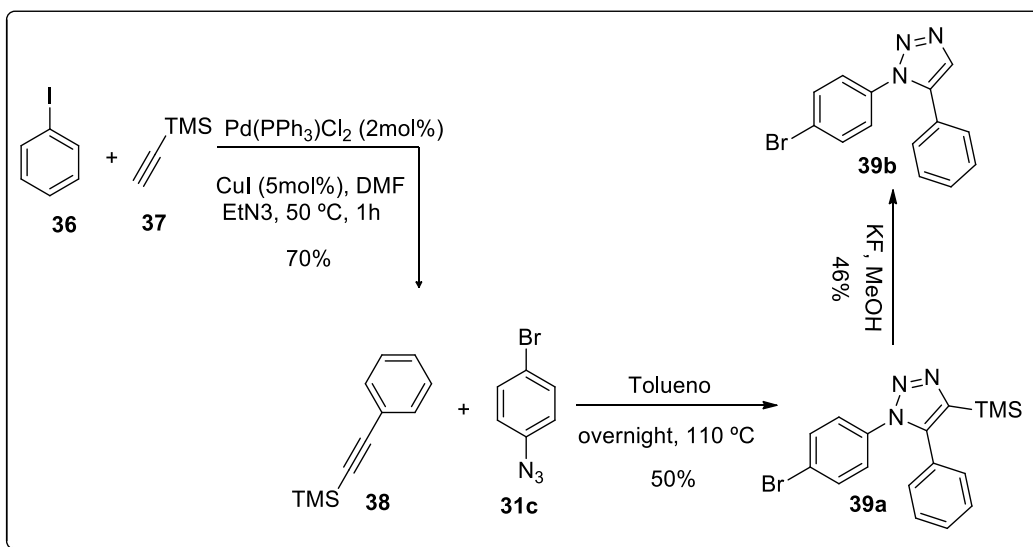
Dessa forma, os outros produtos finais (**32d, e, f, g e h**) que foram isolados apenas por processo de filtração, ou seja, que não passaram por processo de purificação em coluna cromatográfica, possivelmente apresentam quantidades consideráveis de cobre.

Assim, para evitar a contaminação do produto final os resíduos de cobre precisam ser removidos. A remoção de vestígios de metais pesados é importante para atender aos rigorosos requisitos de pureza do produto para testes clínicos (VARAS *et al.*, 2012). Para termos uma ideia de quantidade de cobre permitida em medicamentos, a Farmacopeia brasileira estipula um limite máximo de cobre em produtos de uso oral e parenteral de 250 µg/g e 25 µg/g, respectivamente (Farmacopeia brasileira, 2010).

Logo, todos os 1,2,3-triazóis isolados apenas por filtração passaram por um processo de purificação em coluna cromatográfica com sílica (coluna filtrante), para a remoção dos resíduos de cobre, antes de serem enviados para a avaliação biológica.

5.4 Síntese de 1,2,3- triazóis 1,4,5-trissubstituídos

Para a síntese de 1,2,3-triazol-1,4,5 trissubstituídos planejados com base no trabalho de Sugane e colaboradores, partiu-se da reação de Sonogashira entre o iodo benzeno **36** e o etiniltrimetilsilano **37** para obtenção do fenilacetileno **38** com 70% de rendimento. Após a obtenção do composto **38**, realizamos a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre este alcino e a azida **31c** para obtenção do 1,2,3-triazol 1,5-dissubstituído **39a** com rendimento de 50%, como representado no Esquema 22.



Esquema 22. Síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.

É importante ressaltar que, o grupo silano atua como grupo dirigente na reação de cicloadição azida-alcino, favorecendo a obtenção do regioisômero 1,5 dissubstituído. Coats e colaboradores 2005, demonstraram que azidas orgânicas quando aquecidas na presença de trimetilsililacetilenos produzem exclusivamente os 4-trimetilsilano-triazóis 1,5-dissubstituídos. Os autores atribuíram o controle da regioseletividade ao impedimento estérico gerado pelo grupo trimetilsilano (TMS) e a habilidade do silício em estabilizar uma carga parcial positiva no carbono beta do acetileno (COATS *et al.*, 2005; HLASTA; ACKERMAN, 1994).

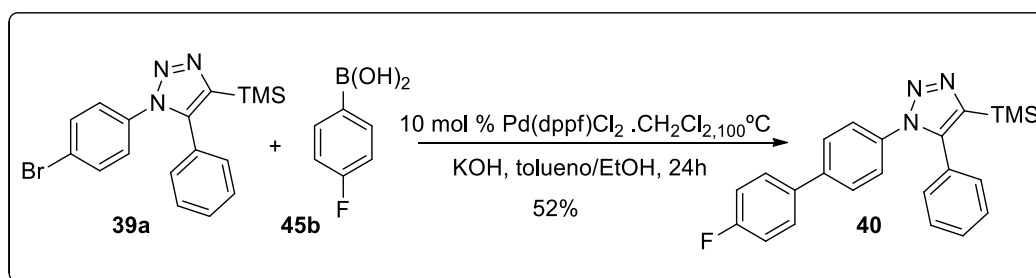
A etapa de clivagem do TMS foi realizada na presença de fluoreto de potássio (KF) em metanol, e o composto **39b** foi caracterizado por RMN de ¹H. O sinal referente ao hidrogênio triazólico, encontra-se em 7,8 ppm, mais blindado que o seu regioisômero 1, 4-dissubstituído indicado na literatura em 9,34 ppm (DE SÁ *et al.*, 2019).

A partir do 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído **39a** e o ácido borônico **45b**, utilizou-se a reação de Suzuki para obtenção do composto **40**. As condições reacionais foram avaliadas na presença de 10 mol % de Pd(OAc)₂ variando-se as fosfinas (PPh₃, *o*-toluil- PPh₃, DPPF) em diferentes solventes, (tabela 3). Entretanto, dentre as condições avaliadas, somente com o uso da DPPF (condição 4) houve a formação do produto desejado.

Tabela 3. Condições avaliadas para obtenção do composto 40.

	Condições	Temperatura	Produto 40 (Rendimento %)
1	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , KOH, EtOH/tolueno	100 °C	0%
2	Pd(OAc) ₂ , (PPh) ₃ , CsCO ₃ , DMF	120 °C	0%
3	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -toluil-PPh) ₃ , KOH, EtOH/tolueno	100 °C	0%
4	Pd(OAc) ₂ , DPPF, KOH, EtOH/tolueno	100 °C	50%

Dessa forma, optou-se por utilizar o catalisador comercial Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂, mantendo-se as mesmas condições reacionais (condição 4, tabela 3) para obtenção do produto **40** com 52%, Esquema 23.



Esquema 23. Síntese do composto 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído **40**.

De acordo com a literatura a atividade catalítica dos compostos de paládio é amplamente dependente das condições reacionais, bem como da estrutura dos ligantes (ZENG *et al.*, 2010). Em alguns casos, ligantes bidentados e volumosos, como o dppf, deixam a espécie de paládio mais ativa, o que melhora a eficiência da reação (Christmann; Vilar, 2005).

O composto **40** foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C. Logo, no espectro de RMN de ¹H pode-se verificar um simpleto em 0,22 ppm com integração para 9 hidrogênios, característicos do trimetilsilano (TMS), um tripleto em 7,12 ppm com integração para 2 hidrogênios referente ao acoplamento H-F dos hidrogênios em *orto* (J_{H-F}= 8,7 Hz) e os dupletos em 7,34 e 7,51 ppm referentes aos hidrogênios

($J_{H-H} = 8,6$ Hz) do anel central substituído em *para*. Todos os outros sinais estão de acordo com a estrutura proposta (Figura 17).

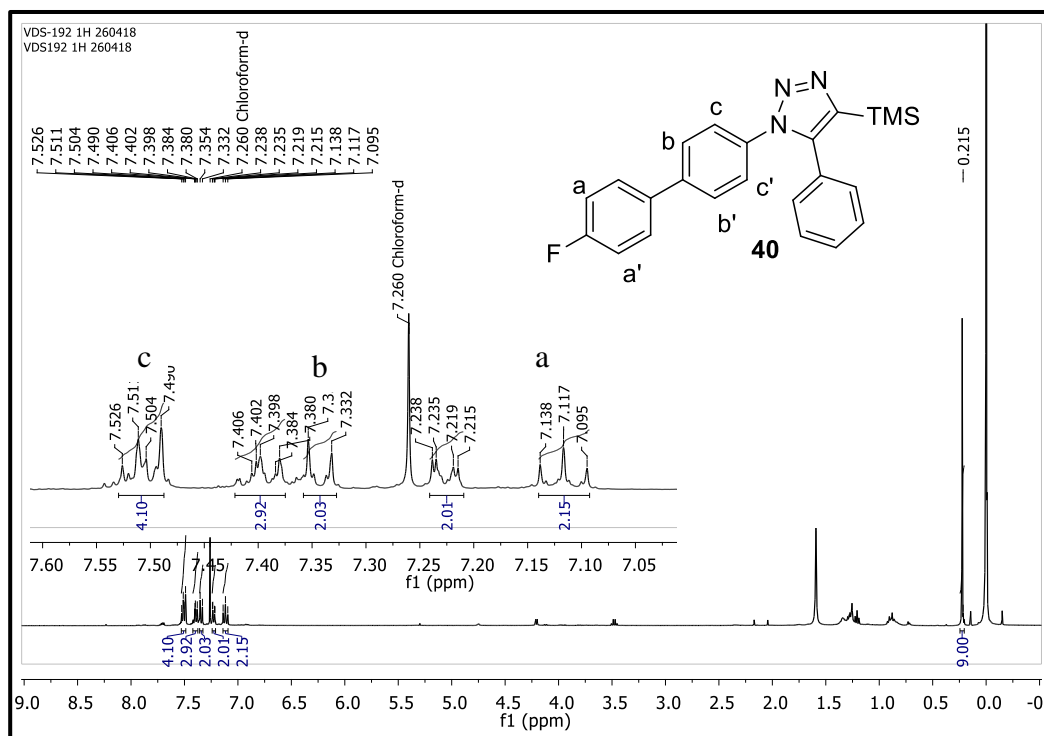


Figura 17. Espectro de hidrogênio do composto **40**.

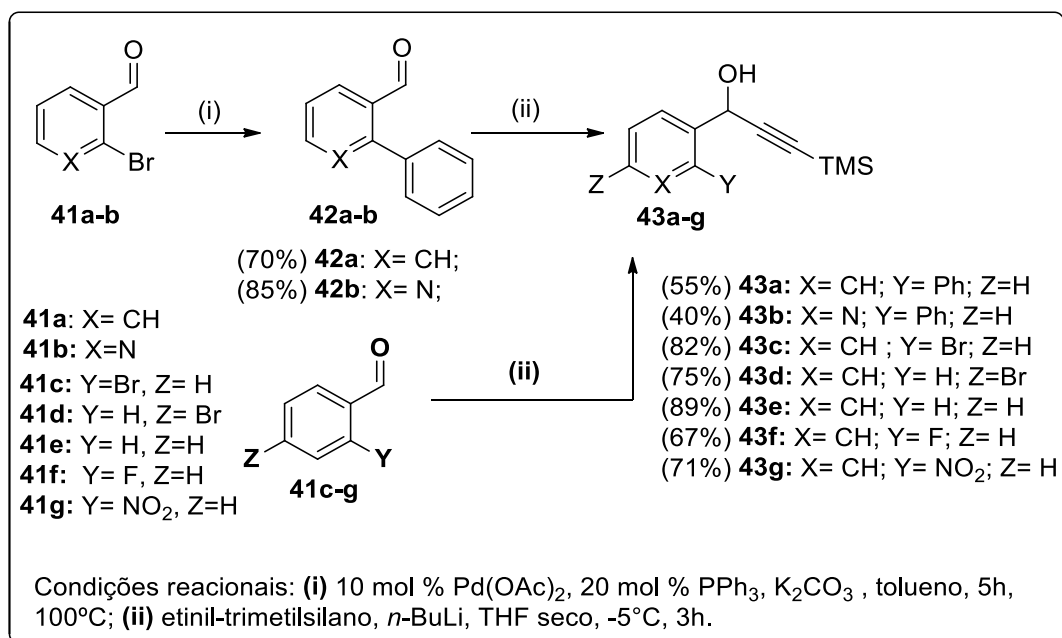
5.5. Preparação dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis e novos heterociclos

5.5.1 Preparação dos álcoois propargílicos (**43a-g**)

Para obtenção dos álcoois propargílicos **43a-g** empregou-se como substratos diferentes aldeídos aromáticos **41a-g** para a reação de adição de etinil trimetilsilano aos na presença de *n*-BuLi a -5°C para obtenção dos compostos **38a-g** com rendimentos entre 40-89% (Esquema 24). Os intermediários **42a** e **b** foram previamente preparados através de uma reação de Suzuki com ácidos fenil borônicos com rendimentos de 70 e 85% respectivamente.

No espectro de IV, observou-se em todos os álcoois propargílicos sintetizados, uma banda relativa a estiramento axiais das ligações ($\text{C}\equiv\text{C}$) em 2170 cm^{-1} e uma banda de absorção larga próximo a 3340 cm^{-1} referente ao estiramento (O-H) típica de álcoois (página 184 e 185). Os espectros de RMN de ^1H exibem

um simpleto em torno de δ 5,5 ppm, característico do metino (CH) benzílico e outro simpleto agudo em δ 0,2 ppm, com integração para 9 hidrogênios, referente ao grupo trimetilsilano (TMS) proveniente do etinil trimetilsilano, os espectros estão disponíveis na seção experimental (página 187).

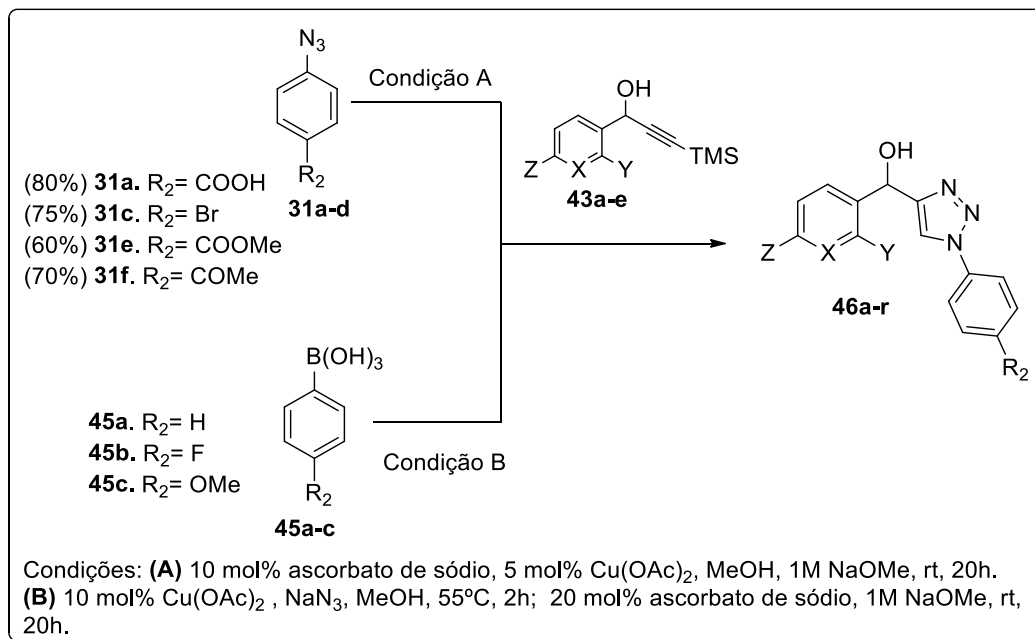


Esquema 24. Síntese dos álcoois propargílicos (**43a-g**).

5.5.2 Preparação dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**)

A preparação dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**) foi realizada através da reação CuAAC, combinando-se os álcoois propargílicos (**43a-g**) com aril azidas (**45a-d**) obtidas via reação de diazotização e a partir de ácidos arilborônicos (**45a-c**). O uso de ácidos arilborônicos como fonte alternativa de aril azidas visa reduzir etapas sintéticas. Na literatura alguns trabalhos descrevem a síntese direta de derivados 1,2,3-triazólicos a partir de ácidos borônicos catalisada por cobre (II), reação conhecida como acoplamento Chan-Lam. Neste tipo de acoplamento, é possível também acoplar ácidos arilborônicos com uma variedade de nucleófilos orgânicos, tais como, aminas, fenóis e amidas mediados por acetato de cobre (GRIMES; GUPTE; ALDRICH, 2010). A principal vantagem desse método é evitar o isolamento das aril azida, que são compostos instáveis e fotossensíveis (OIKAWA *et al.*, 2016; TAO *et al.*, 2007).

Na preparação dos α -hidroxi-triazóis (**46a-r**), partimos dos ácidos aril borônicos (**45a-c**) seguida da reação CuAAC em um único pote (*one-pot*). O acompanhamento da reação foi realizado através do consumo do ácido aril borônico por cromatográfica de camada delgada (CCD) e após consumo total deste reagente, prosseguiu-se com as condições da reação CuAAC na presença de metóxido de sódio (NaOMe), como agente de desproteção do grupo trimetilsilano (TMS), Esquema 25.



Esquema 25. Preparação dos hidroxi-triazóis (**46a-r**).

A metodologia utilizada para a síntese dos α -hidroxi-triazóis baseia-se no trabalho de Oikawa *et al*, 2016, onde o autor estabelece o uso de NaOMe como melhor base de desproteção nas condições avaliadas. Embora o mesmo tenha avaliado o uso de outras bases, como o TBAF, o melhor resultado foi obtido com o NaOMe.

Abaixo nas Figura 18 e 19, encontram-se todos os derivados α -hidroxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**) sintetizados através da metodologia de CuAAC utilizada para obtenção apenas do regioisômero 1,4-dissubstituído. Na Figura 18 destacam-se os α -hidroxitriazóis (**46a-f**), potenciais intermediários para a obtenção dos benzocromenos-triazóis. Para estes compostos, os rendimentos variaram de 30 a 70% dependendo do grau de substituição das aril azidas e da presença ou não do núcleo piridínico.

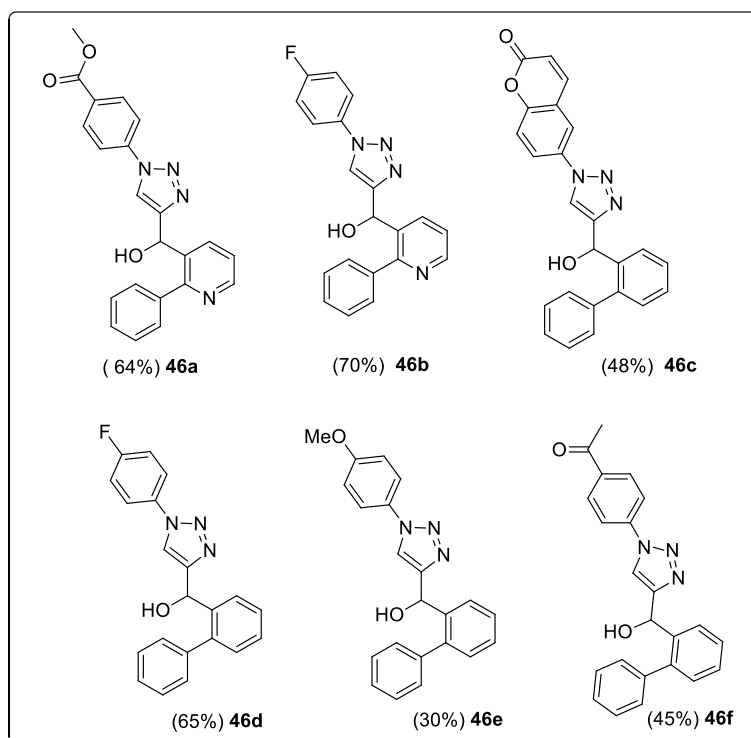


Figura 18. Síntese de intermediários α -hidroxi-1,2,3-triazóis.

Na Figura 19 destacam-se os α -hidroxi-1,2,3-triazóis (**46g-r**) que se diferenciam pelo padrão de substituição *orto* ou *para* ao grupo CHOH. Os rendimentos variaram entre 25 e 80 % dependendo do grau de substituição, onde substituintes retiradores de elétrons geraram α -hidroxi-1,2,3-triazóis com os menores rendimentos.

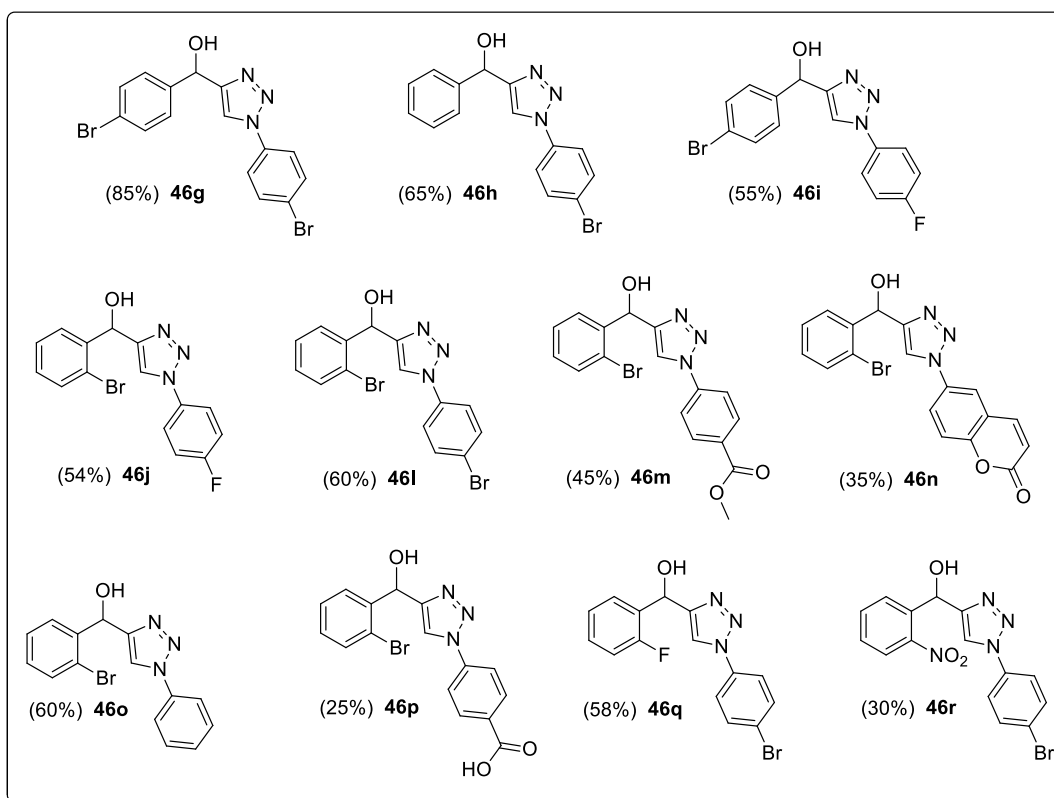


Figura 19. Derivados α -hidroxi-1,2,3-triazóis sintetizados.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C . Discutiu-se o espectro de RMN de ^1H (solvente: CDCl_3) do composto **46e** como exemplo. Na Figura 20, destaca-se o sinal em δ 7,52 ppm, referente ao hidrogênio do anel triazólico (d). Um simpleto em δ 6,15 ppm, atribuído ao hidrogênio benzílico (e). Este encontra-se mais desblindado que hidrogênio benzílico presente no material de partida, cujo o deslocamento químico é em torno de δ 5,5 ppm. Os hidrogênios (b e c) provenientes do anel contendo o grupo metoxi, encontram-se na forma de duplete em δ 6,99 e 7,56 ppm com constante de acoplamento de $J_{\text{H}} = 9,0$ Hz. Os dupletos em 7,72 e 7,30 ppm ($J_{\text{H}} = 7,6$ Hz) pertencem aos hidrogênios da bifênica (f e g) substituída em orto. Já o sinal em 7.40 ppm, um multiplete com integração para 7 hidrogênio, é referente ao restante dos hidrogênios aromáticos presente na estrutura. Dessa maneira, todos os sinais estão de acordo com a estrutura proposta.

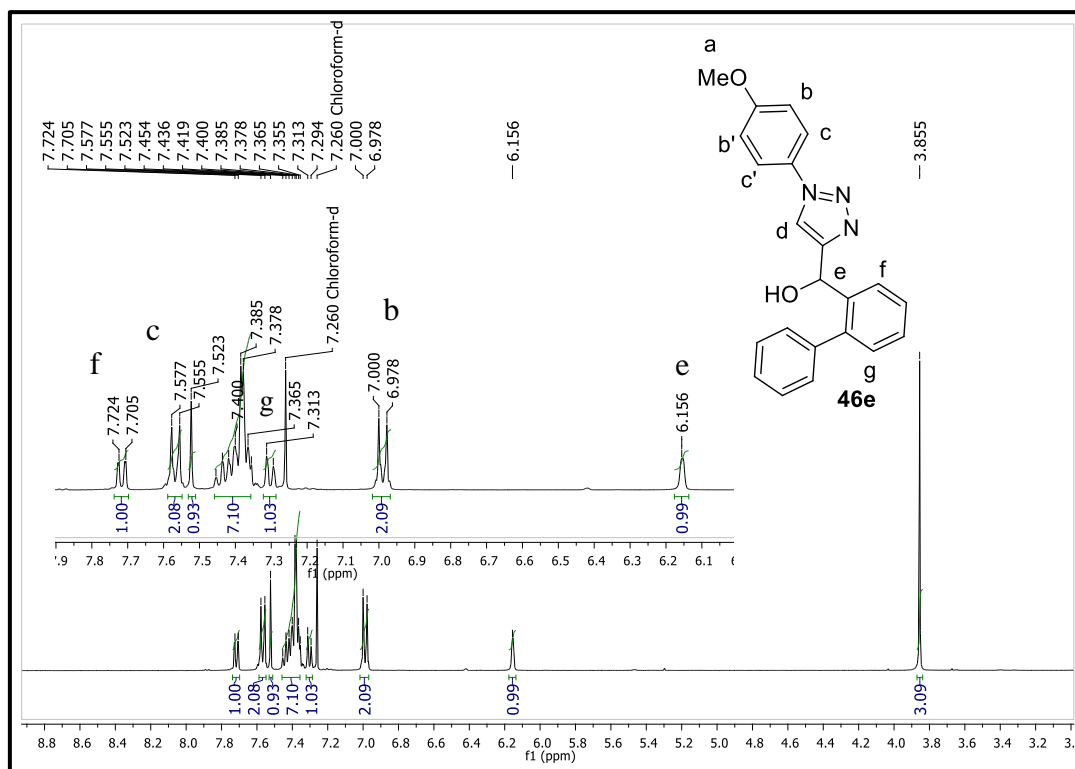
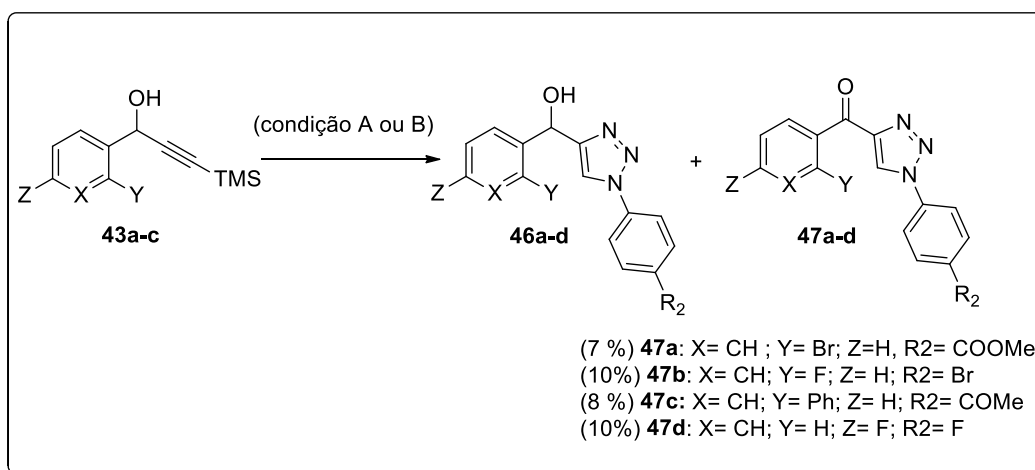


Figura 20. Espectro de RMN de hidrogênio do composto **46e**.

Os demais espectros de RMN de ^1H estão disponíveis na seção de espectros, onde verifica-se um simpleto agudo característico do próton triazólico, em torno de δ 7,7 ppm, (solvente: CDCl_3), e um simpleto próximo à δ 6,1 ppm, referente ao hidrogênio benzílico. Em todos os espectros de RMN de ^{13}C (solvente: CDCl_3) observa-se um sinal em torno de δ 69 ppm, referente ao carbono benzílico (e) e o carbono terciário do anel triazólico em aproximadamente δ 119 ppm.

Durante a etapa de preparação dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**), foi observado que na presença de grupos retiradores de elétrons na arilazida, houve a formação de um subproduto que classificamos como α -ceto-1,2,3-triazóis (**47a-d**). Estes compostos foram obtidos em pequenas quantidades entre 7 e 10% de rendimento (Esquema 26).



Esquema 26. Obtenção de ceto-1,2,3-triazóis (**47a-d**).

Provavelmente, esse subproduto foi formado via eliminação de β -hidreto na presença de bases, especialmente alcóxidos. A reação de β -eliminação em álcoois propargílicos encontra-se descrita literatura, onde está pode ocorrer em condições brandas, na presença de metais de transição em meio básico (MURAKAMI; ISHIDA, 2017; YAMABE *et al.*, 2005).

No espectro de RMN de ^1H dos compostos (**47a-d**), disponível na seção de espectros (página 171 e 172) não encontra-se o simpleto próximo à δ 6,1 ppm, referente ao hidrogênio benzílico, característico dos α -hidroxi-1,2,3-triazóis. Como esperado, no espectro de RMN de ^{13}C verifica-se um sinal em 187 ppm, referente ao (C=O) da carbonila. Contudo, ainda não conseguimos estabelecer em quais condições experimentais esse subproduto é formado.

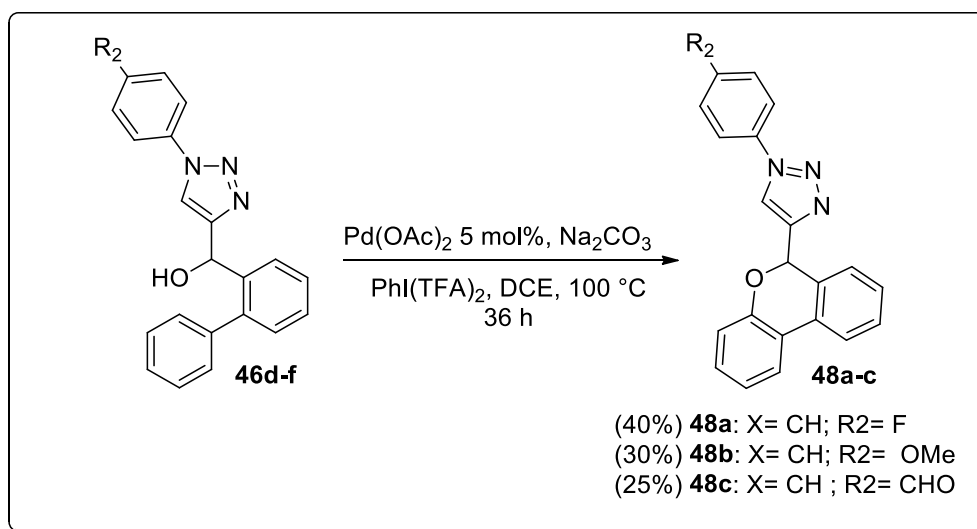
5.5.3 Preparação dos benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis

Como descrito anteriormente, os benzo[c]cromenos são farmacóforos presentes em uma variedade de produtos naturais com elevado valor medicinal, inclusive pela capacidade de interagirem com receptores canabinóides, importante alvo relacionado a distúrbios do sistema nervoso central. (PRATAP; RAM, 2014; RADWAN *et al.*, 2009).

Para obtenção dos benzo[c]cromenos, a abordagem sintética mais difundida inclui a formação de ligação C–C catalisada por metal de transição ou a reação de acoplamento intramolecular O–H / C–X, especialmente as reações de formação de anéis via ligação C–O (LI *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2010).

Dessa forma, os benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis foram preparados utilizando-se a metodologia desenvolvida por Wang, 2010, onde o autor explora a

síntese de benzofuranos utilizando ativação C-H catalisada por paládio seguida de ciclização com a formação da ligação C-O. Para a etapa de ciclização intramolecular, seguimos com o procedimento descrito pelo autor, empregando-se $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na presença de PHI (TFA) como agente oxidante. Através da abordagem sintética adotada, obtivemos os benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis (**48a-c**) com rendimentos moderados entre 25 e 40 % (Esquema 27).



Esquema 27. Síntese dos benzocromenos-triazóis (**48a-c**).

A caracterização dos benzo [c] cromenos-1,2,3-triazóis foi feita por IV, RMN de ^{13}C e ^1H . No espectro de IV, disponível na seção experimental (página 172), verifica-se o desaparecimento de uma banda larga na região 3300 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H de álcoois. Em relação ao espectro de RMN de ^1H (solvente: CDCl_3) do composto **48b** utilizado como modelo (Figura 21), observa-se um simpleto em δ 5,51 ppm, atribuído ao hidrogênio benzílico (e). Este encontra-se mais blindado que hidrogênio benzílico presente nos α -hidroxi-1,2,3-triazóis. Os hidrogênios (b e c) provenientes do anel contendo o grupo metoxi, encontra-se na forma de duplete em δ 6,93 e 7,52 ppm com constante de acoplamento de $J_{\text{H}} = 9,1\text{ Hz}$. O duplete em δ 7,82 ($J_{\text{H}} = 7,5\text{ Hz}$) com integração para 2 pertence aos hidrogênios (f e n) do benzocromeno. O outro duplete em δ 7,66 ppm com $J_{\text{H}} = 7,5\text{ Hz}$ pertence aos hidrogênios (i e j). O sinal do hidrogênio triazólico encontra-se dentro do multiplete δ 7,33 ppm com integração para 3 hidrogênios. Todos os sinais estão de acordo com a estrutura proposta.

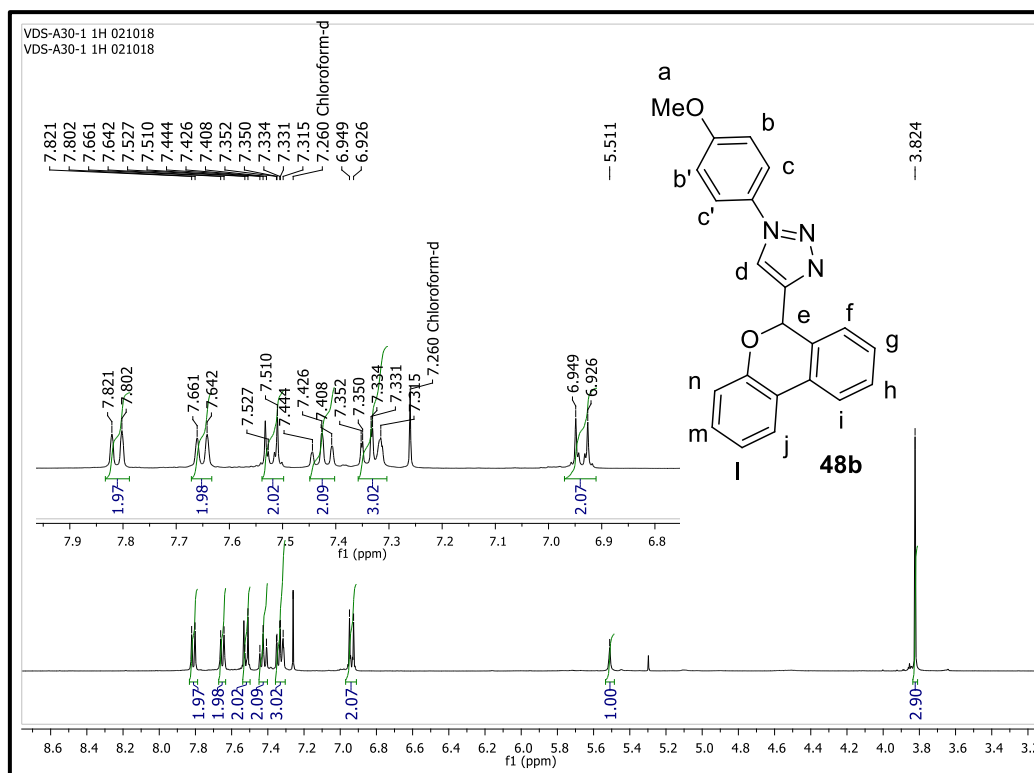
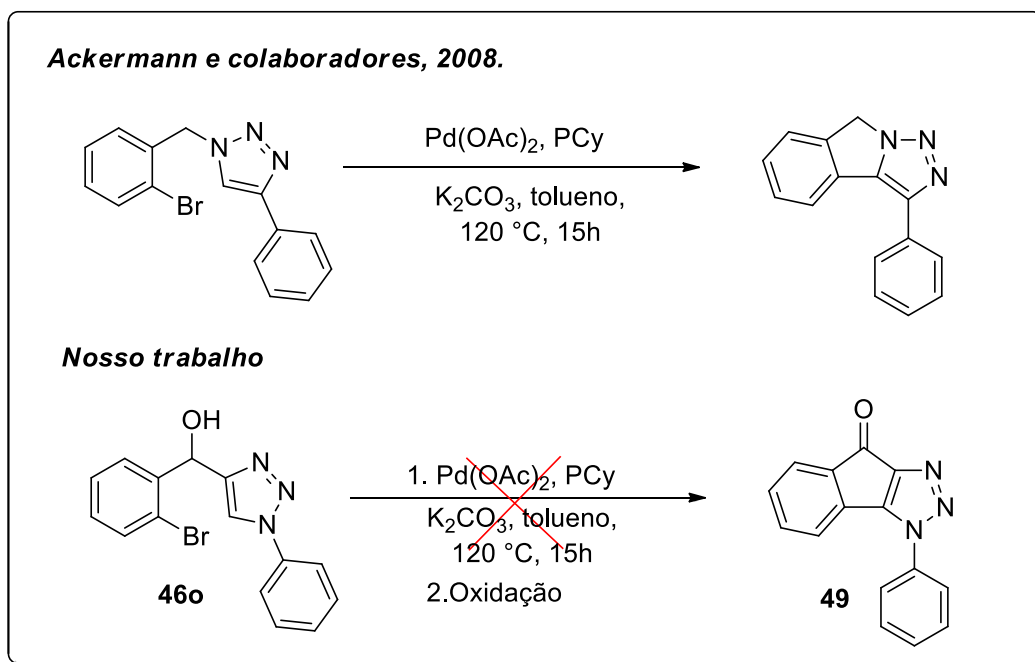


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do bezocromeno-triazol, composto **48b**

Nos espectros de RMN de ^{13}C (solvente: CDCl_3) dos benzo [c] cromenos-1,2,3-triazóis (página 172-174) observa-se um sinal em torno de δ 45 ppm, referente ao carbono benzílico (e) e o sinal referente ao carbono (CH) do anel triazólico próximo à δ 118 ppm.

Com base na importância dos heterociclos contendo anéis triazóis fundidos, como alvos farmacêuticos e substâncias biologicamente ativas (Schulman *et al* 2012). Realizamos também algumas tentativas para obtenção de ligações C-C e C-N com os intermediários α -hidroxi-triazóis sintetizados.

Na tentativa de obtenção da indenona-triazol (**49**) utilizamos o protocolo de arilação direta intermolecular de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos para obtenção de triazóis triciclos e tetraciclos desenvolvido por Ackermann e colaboradores (ACKERMANN; POTUKUCHI, 2010; ACKERMANN; VICENTE; BORN, 2008; JEYACHANDRAN; POTUKUCHI; ACKERMANN, 2012). Nesses trabalhos, os autores descrevem a arilação de uma variedade de derivados 1,2,3-triazólicos, após analisar diferentes condições reacionais. Assim, a melhor condição estabelecida consiste na utilização de PCy (triciclohexilfosfina) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em tolueno à 120 °C (Esquema 28). Entretanto, ao empregarmos a metodologia citada utilizando o composto **46o** como intermediário, não foi possível obter o resultado esperado.



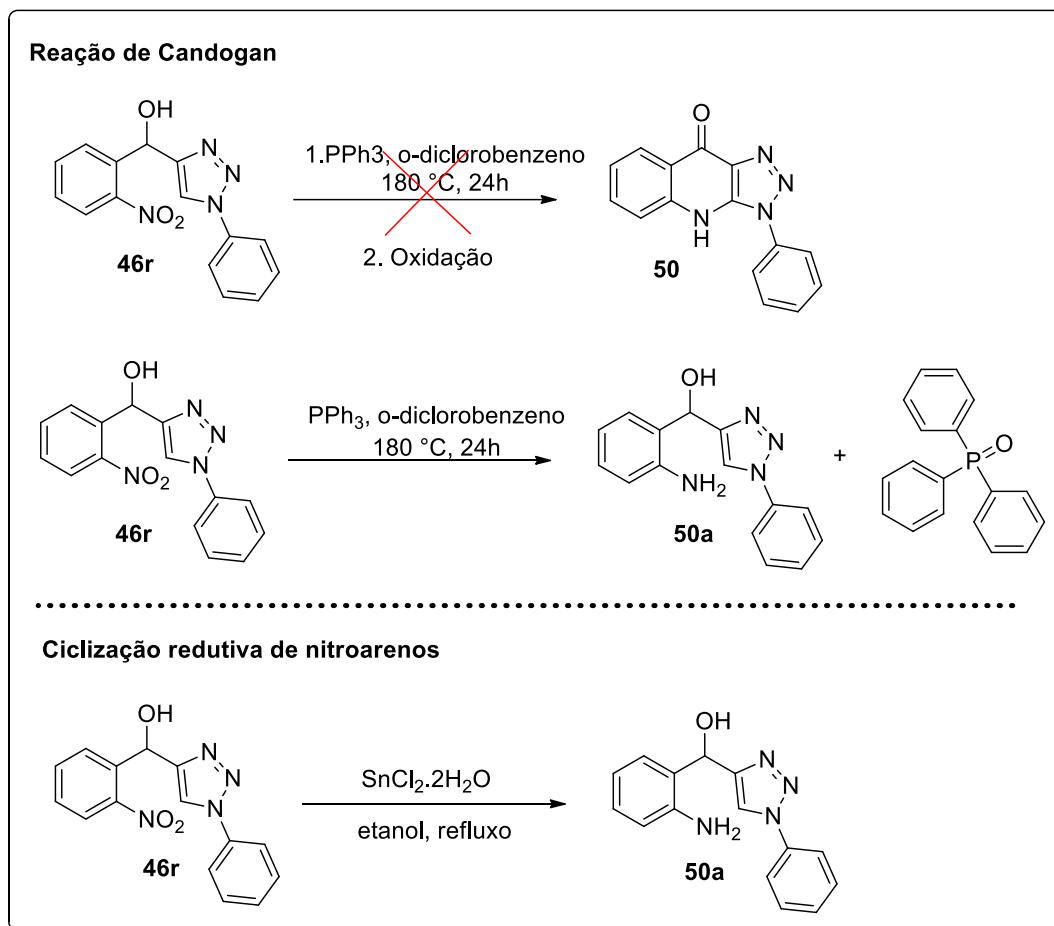
Esquema 28. Tentativa de obtenção da indenona-triazol, composto 49.

Provavelmente a presença da hidroxila no carbono benzílico dificultou a reação de acoplamento. Em algumas tentativas observamos a oxidação do álcool, e a redução do bromoarênio. Essa redução concomitante de haletos aromáticos e oxidação de álcoois mediada por paládio pode ocorrer nessas condições, não sendo necessário o uso de quaisquer auxiliares redutores e oxidantes (ZENG *et al.*, 2010).

Outras tentativas de obtenção do produto **49** estão sendo exploradas pelo nosso grupo e fazem parte dos resultados da dissertação de mestrado da aluna Lígia Chaves.

Além da indenona-triazol **49**, também tentou-se obter a quinolona-triazol, composto **50**. Primeiramente, empregamos a reação de Cadogan na presença de trifenilfosfina (PPh_3) à 180°C utilizando o composto **46r**. Essa metodologia consiste no processo de desoxigenação térmica de nitroarenos com compostos de P(III) para obtenção de intermediários nitrenos (R-N^\cdot). Entretanto na primeira tentativa realizada, verificamos apenas a formação de óxido de trifenilfosfina. Nas demais tentativas, ao se substituir a atmosfera reacional por nitrogênio, obteve-se uma mistura de material de partida, composto reduzido (**50a**) e óxido de fosfina (Esquema 29). Para contornar esta situação, exploramos outra metodologia de ciclização redutiva de nitroarenos descrita por Uchuskin e colaboradores, 2011. Essa metodologia baseia-se na redução do nitroareno por cloreto de estanho

(SnCl_2) e leva à formação do intermediário nitrosoareno, que é atacado pelo anel heteroarômico (UCHUSKIN *et al.*, 2012). Entretanto, só conseguimos obter o composto reduzido **50a**.



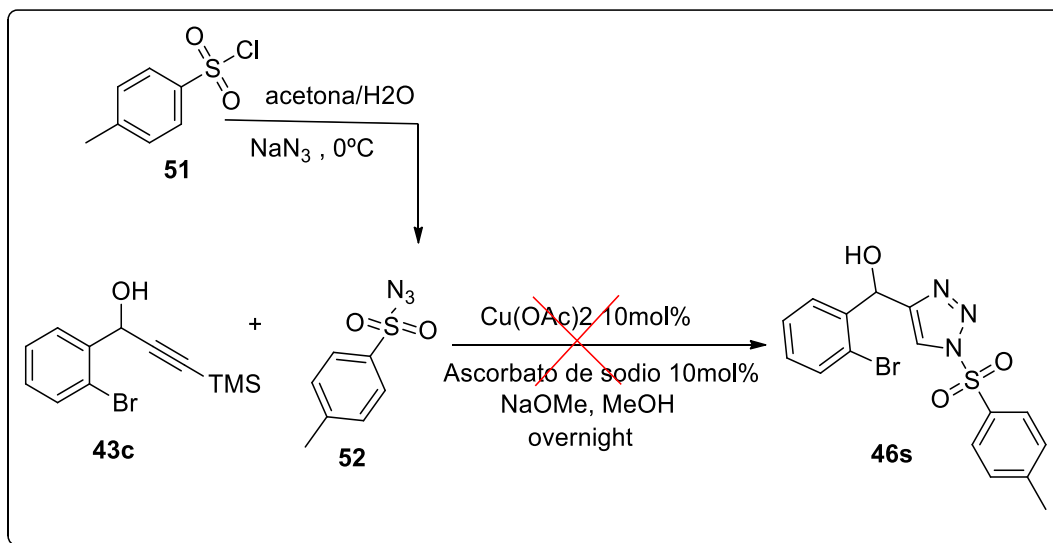
Esquema 29. Tentativa de obtenção da quinolona-1,2,3-triazol (**50**).

5.6 Tentativa de preparação do sulfonil α -hidroxi-1,2,3-triazol

Visando aumentar o escopo dos intermediários α -hidroxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**) utilizando derivados do grupo sulfonil, devido a versatilidade farmacológicas desse grupo (LABIB *et al.*, 2018; QUEEN *et al.*, 2018; ROLLAS; KÜÇÜKGÜZEL, 2007), preparamos a sulfonil azida (**52**) utilizando-se como material de partida o cloreto de tosila (**51**) via reação de substituição com NaN_3 , obtendo-se rendimento de 93% (Esquema 29).

Após obtenção da sulfonil azida (**52**), utilizou-se o álcool propargílico (**43c**) nas mesmas condições da reação *click* descrita para a síntese dos α -hidroxi-1,2,3-

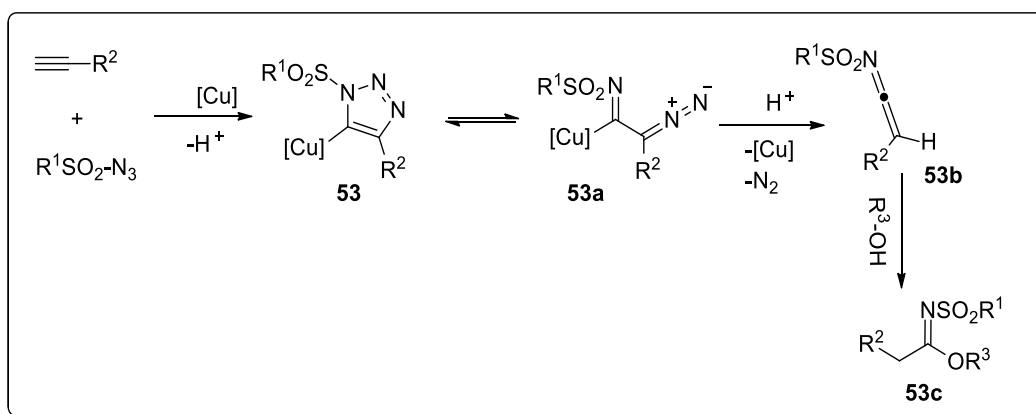
triazóis na tentativa de obtermos o composto **46s**. Entretanto, não foi obtido o produto desejado (Esquema 30).



Esquema 30. Tentativa de obtenção do sulfonil triazol **46s**.

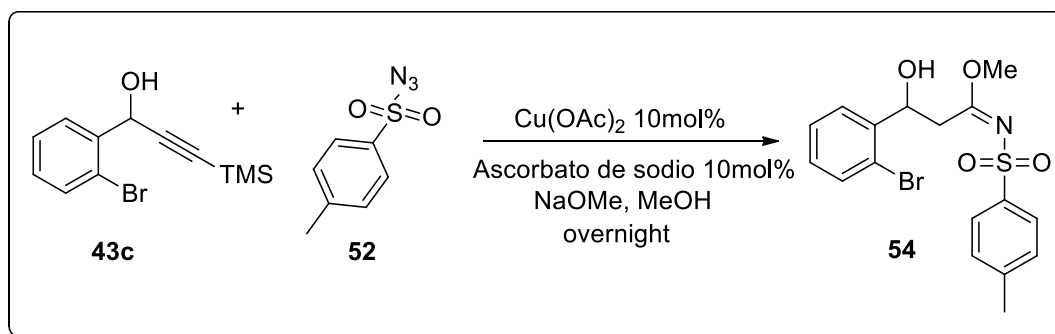
Embora os 1,2,3-triazóis estejam entre os heterociclos nitrogenados mais estáveis, sendo extremamente resistentes a severas condições hidrolítica, redutivas e oxidativas (CASSIDY; RAUSHEL; FOKIN, 2006), quando empregamos azidas deficientes em elétrons o resultado da reação de CuAAC pode ser afetado (RAUSHEL; FOKIN, 2010).

Ao investigarmos a proposta da reação CuAAC, verificamos que organoazidas N-substituintes por grupos fortemente retiradores de elétrons, como: nitro, ciano, sulfonil, provocam uma cisão da ligação N1- N2 do anel triazol (HEIN; FOKIN, 2010). Sendo assim, o triazolídeo de cobre, espécie de cobre **53** (Esquema 31) é formado, entretanto, este é desestabilizado pelo caráter fortemente retirador de elétrons da sulfonilazida e sofre isomerização, formando a diazoimina cuprada **53a** que após a saída do N2 fornece a sulfonil-cetenimina **53b**. A cetenimina formada reage facilmente na presença de nucleófilos, como álcoois, obtendo-se o produto **53c** (HEIN; FOKIN, 2010; YOO *et al.*, 2006).



Esquema 31. Proposta mecanística para obtenção da sulfonil imina (adptado de raushel and Fokin,2010)

Com base nos espectros de IV, RMN de ^1H , ^{13}C e massas de alta resolução e nas condições reacionais utilizadas o produto obtido trata-se do composto **54**, (Esquema 32).



Esquema 32. Obtenção do metil 3-(2-bromofenil)-3-hidroxi-N-tosilpropanimidato (**54**).

No espectro de RMN de ^1H (solvente: CDCl_3) do composto **54** (Figura 22), observa-se um simpleto em δ 2,43 ppm, relativo a metila do grupo tosila. Em torno de δ 3,28 ppm e 3,49 ppm observa-se dois duplos dupletos referentes aos hidrogênios b e b' que acoplam entre si por serem diastereotópicos, com constantes de acoplamento $J = 14,3$ Hz e 3,8 Hz e $J = 14,3$ Hz e 9,7. O hidrogênio benzílico encontra-se em δ 5,49 ppm, na forma de duplo duplete, com constantes de acoplamento ($J = 9,6$ Hz e 3,8 Hz). Os dupletos em 7,8 ppm ($J = 8,1$ Hz) e em 7,3 ppm ($J = 8,1$ Hz) referem-se aos hidrogênios aromáticos do tosil. Os outros sinais pertencem aos hidrogênios do bromobenzeno.

No espectro de RMN de C o sinal em 173 ppm é referente ao carbono imínico ($\text{C}=\text{N}$) que indica a formação da sulfonil imina. O sinal em 70,6 é relativo

ao carbono benzílico. Já os sinais em torno de 55,8 e 21,5 ppm referem-se aos carbonos do grupo metoxi (OMe) e da metila do grupo tosil.

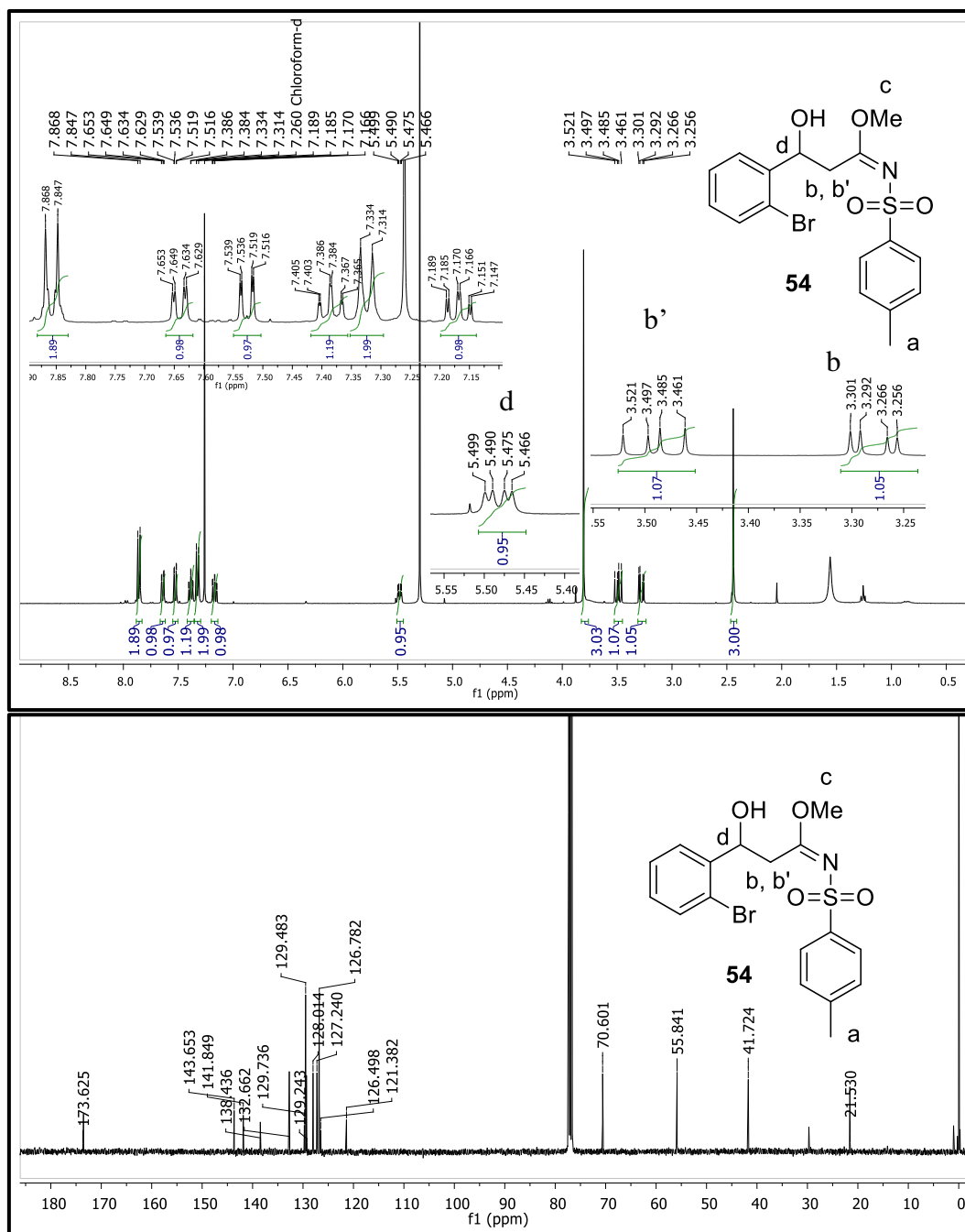


Figura 22. Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto **54**

5.7 Avaliação farmacológica dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituído sintetizados

5.7.1 Avaliação da atividade antitumoral

Visando avaliar o potencial antitumoral dos compostos 1,2,3-triazóis contra células de glioblastomas (GBM), estes foram enviados para Instituto de Ciências Biomédicas (UFRJ) e as análises foram realizadas pela equipe da professora Luciana Romão. Na figura 23, encontram-se os triazóis avaliados.

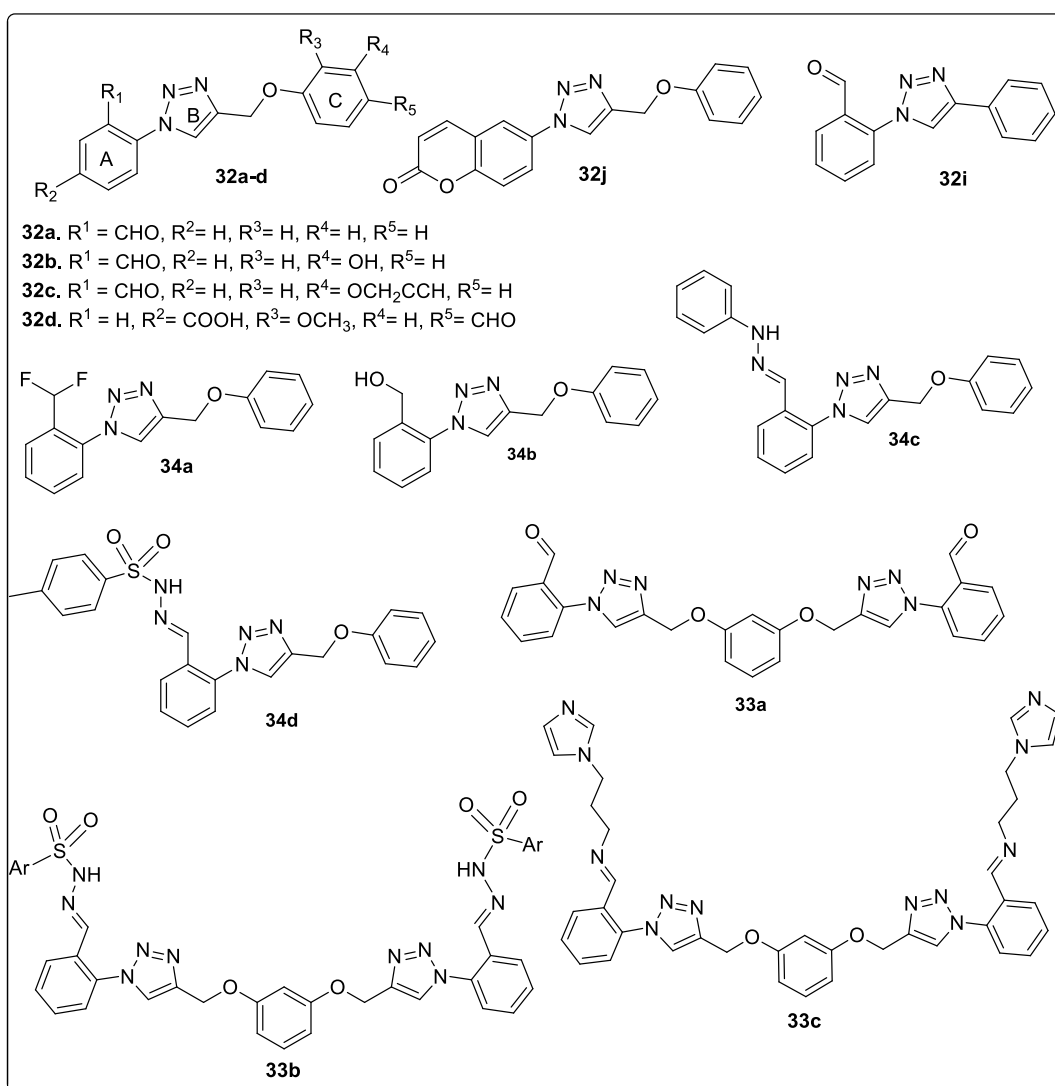


Figura 23. 1,2,3-Triazóis analisados frente diversas linhagens tumorais

As linhagens celulares U87, GBM02 e GBM95 foram incubadas com 10, 50 ou 100 μM de cada um dos compostos durante 48 e 72 h. Os tratamentos **32a**,

32b, 32c, 34d, 33a e 33c mostraram os efeitos citotóxicos mais eficientes. Os resultados mais proeminentes foram detectados em tratamentos com 100 μM de compostos por 72 h. Assim, **32a, 32b, 32c, 34d, 33a e 33c** foram citotóxicos para todas as três linhas de células GBM testadas, apresentando valores de IC_{50} variando de ~ 20 a 190 μM durante 72 horas de tratamentos (Tabela 4).

A fim de comparar o potencial antitumoral dos 1,2,3-triazóis sintetizados com o quimioterápico atualmente utilizado no tratamento de pacientes com GBM, as células de GBM foram tratadas com 100, 500 e 1000 μM de temozolomida (TMZ) por 48 e 72 horas. Observou-se que o tratamento com TMZ reduziu a viabilidade de GBM02 e GBM95, apresentando valores de IC_{50} de 624,8 e 1132 μM nas 72 horas. No entanto, o mesmo tratamento não foi capaz de reduzir a viabilidade das células da linhagem U87 (Tabela 4). Nossos resultados sugerem que os compostos triazólicos nesses estudos têm um potencial citotóxico maior do que o atual agente quimioterápico (TMZ).

Em seguida, investigou-se a seletividade dos compostos triazólicos contra células GBM. Para isso, as células de astrócitos humanos foram tratadas com o mesmo conjunto usados anteriormente. Com exceção do **33c**, que foi citotóxico para os astrócitos, reduzindo 58,6% da viabilidade celular. Todos os outros compostos triazólicos analisados, não induziram reduções significativas na viabilidade dos astrócitos. Observamos também que o tratamento com TMZ reduziu a viabilidade de astrócitos humanos, exibindo um IC_{50} de 993,3 μM 48h e 948,8 μM 72 h (Tabela 4). Assim os compostos, **32a, 32b, 32c, 34d e 33a** apresentaram efeito de seletividade, exibindo atividade antitumoral sem serem citotóxicos para astrócitos saudáveis nas concentrações utilizadas neste trabalho.

Tabela 4. Valores de IC_{50} (μM) dos compostos testados e TMZ para GBM e astrócitos (AST) células tratadas por 48 e 72 horas.

	C50							
	GBM 95		GBM 02		U87		ASTH	
	48H	72H	48H	72H	48H	72H	48H	72H
32a	89.9	59.7	113.4	70	233.4	154.6	1179	2174
32b	107.5	95.3	238	95.8	298	183.5	685.2	1014
32c	83.9	70.8	179.9	76.3	218.8	146.5	2135	1745
32d	519.3	952.2	1416	743.5	-	2017	1285	5210
32i	274.7	391.1	654.5	356.5	1414	394.5	-	-
32j	398.6	247.3	301.5	243.5	329.7	268.8	-	-
34a	-	-	-	-	13812	-	-	-
34b	589	2545	-	1578	8432	-	-	-
34c	142.5	57.6	-	263.1	-	-	-	-
34d	58	28.7	120.8	44.9	65.9	27.1	537	355.9

33a	44	30.3	81.7	38.2	140.5	72.4	8753	-
33b	754.8	1290	517.5	402.8	-	-	-	-
33c	40	29.5	57.3	30.6	130	57.2	-	144.1
TMZ	2643	1132	1712	624.8	-	-	993.3	949.8

Como observamos em nossos resultados, diversos estudos também mostraram baixa eficiência do TMZ *in vitro*. Castro e colaboradores demonstraram que o IC₅₀ da TMZ para células U87 após 24h de tratamento é de 330µM (CASTRO *et al.*, 2015) e para células T98G e U138 após 72h de tratamento é superior a 500 µM (RYU *et al.*, 2012). Outros trabalhos disponíveis na literatura, relatam que 500 µM de tratamento com TMZ por 48h reduziram apenas 29,5% ± 6,7% da viabilidade das células U87 (BALÇA-SILVA *et al.*, 2015) e 1000 µM de TMZ não reduziram a viabilidade das células GBM02 e GBM95 após 24h de incubação (KAHN *et al.*, 2012; MATIAS *et al.*, 2017).

A melhor resposta biológica contra linhas celulares de tumores humanos (U87, GBM95 e GBM02) está relacionada com o bis-triazol (**33a**) e com triazol tosil-hidrazona (**34d**). A presença da porção metilenoxi é necessária, uma vez que a sua remoção, tal como em **33i**, conduz a uma redução drástica da atividade deste composto nas linhas celulares testadas. No bis-triazol simétrico (**33a**), a presença do grupo aldeído foi suficiente para manter a atividade, e sua interconversão para outro funcional (**33c**) perturbou a atividade biológica. É possível que o grupo bis-triazol supere a necessidade da tosil-hidrazona, no caso do composto (**33c**), mas também pode estar relacionado a propriedades físico-químicas, como peso molecular ou qualquer outro tipo de interação com as linhagens celulares.

Por outro lado, os mono-triazóis (**32a-d**; **32i**; **32j**) contendo o grupo aldeído, não apresentaram uma atividade particularmente boa, e sua interconversão com outros grupos funcional foi necessária, especialmente com a tosil-hidrazona. Sulfonil-hidrazonas são grupos privilegiados presentes em muitos compostos com atividade anticancerígena (QUEEN *et al.*, 2018). Interessantemente, outros derivados de hidrazonas, que também são considerados grupos privilegiados (ROLLAS; KÜÇÜKGÜZEL, 2007), não melhoraram a atividade biológica da mesma maneira, reforçando o papel do grupo arilsulfona. As outras modificações realizadas no aldeído-triazol **32a** não aumentaram a atividade farmacológica contra as linhas celulares testadas, o mesmo observado em relação às modificações do anel A do composto **32a**. Contudo é importante ressaltar, trabalhos anteriores também relataram a atividade anticancerígena de derivados triazólicos contendo o grupo éter proveniente do propargil fenol (DOIRON *et al.*,

2011; YADAV *et al.*, 2017), pois, esse parece ser um importante espaçador na série dos 1,2,3-triazóis analisada.

Além de linhagens de glioblastomas, os derivados 1,2,3-triazóis obtidos foram avaliados contra linhagens celular do carcinoma pulmonar (A549) e carcinoma de próstata (22Rv1) pelo grupo do Professor Floriano (Fiocruz), entretanto não obtivemos resultados promissores, onde o composto **34d** (10 μ M) reduziu cerca de 50 % a viabilidade celular da linhagem A549 e o composto **34c** (10 μ M) cerca de 25%. Porém, ambos apresentaram elevada citotoxicidade sobre linhagem WSS-1 (linhagem renal não-tumoral).

Os 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (**32e**, **32f**, **32g** e **32h**), foram enviados para o laboratório do professor Nicolás Rey, onde estão sendo avaliados como possíveis AMPC para a terapia do Alzheimer (Figura 24).

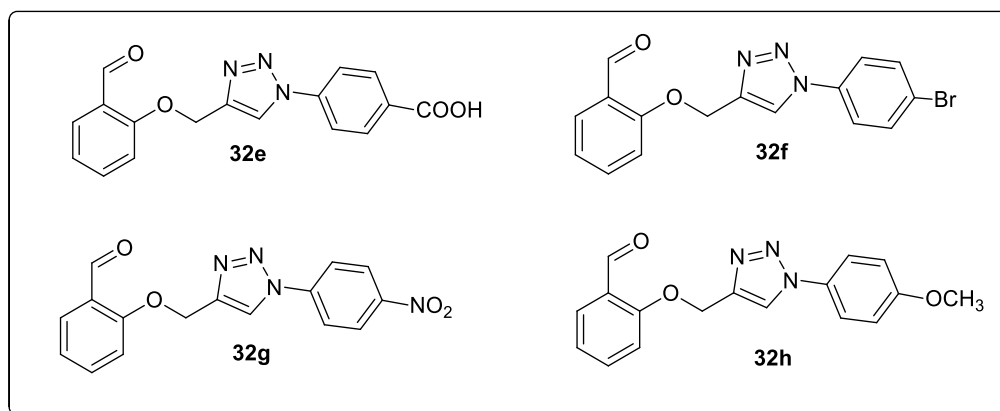


Figura 24. Compostos avaliados como possíveis AMPC.

5.7.2 Avaliação dos 1,2,3-triazóis como inibidores do transportador de glicina

Os 1,2,3-triazol 1,5-dissubstituído (**39a-b** e **40**) e α -hidróxi 1,2,3-triazóis (**46a-r**) foram avaliados quanto a capacidade de inibição dos transportadores de glicina pela equipe do professor François Noel, coordenador do Laboratório de Farmacologia Bioquímica e molecular da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O efeito inibidor dos 1,2,3-triazóis foi avaliado sobre o transporte de glicina, na concentração de 10 μ M. Como referência, utilizou-se 0,5 μ M do ALX-5407, concentração capaz de promover a inibição máxima da captação de glicina neste sistema. Na Figura 25 a seguir, ilustra-se os resultados de algumas substâncias, a melhor capacidade inibitória foi de 42% para o composto **46l**.

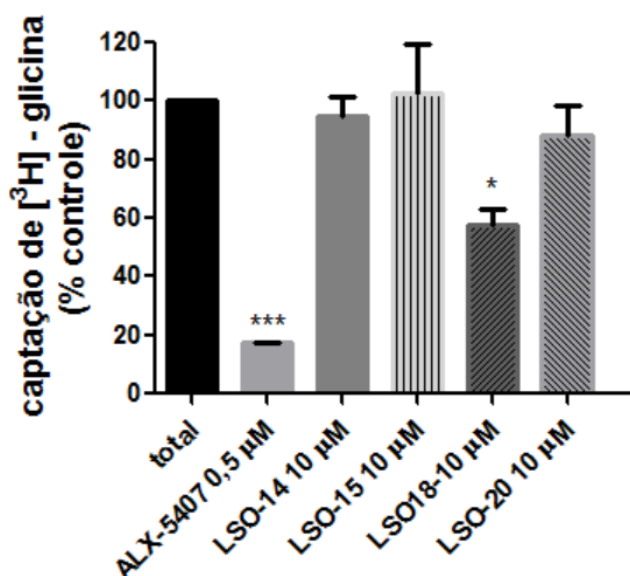


Figura 25. Inibição da captação de $[^3\text{H}]$ -glicina em células HEK-293 expressando GlyT1b pelas substâncias testes. A captação de $[^3\text{H}]$ -glicina (10 μ M) foi medida depois de 5 minutos de incubação a 37°C, após 15 minutos de pré-incubação com o inibidor. $n=2$ (média \pm desvio padrão). Teste ANOVA (com Dunnett para múltiplas comparações: todos *versus* controle) (Fonte: SILVA, 2017).

Dentre os 1,2,3- triazóis avaliado o único que apresentou atividade foi o **46l**. Assim, construiu-se uma curva concentração-resposta (Figura 26), entretanto não foi possível uso de concentrações, devido à problemas de solubilidade, o que

limitou completar a curva. Com base nas concentrações avaliadas o IC_{50} obtido foi de cerca de 13 μM . Sendo este um resultado promissor.

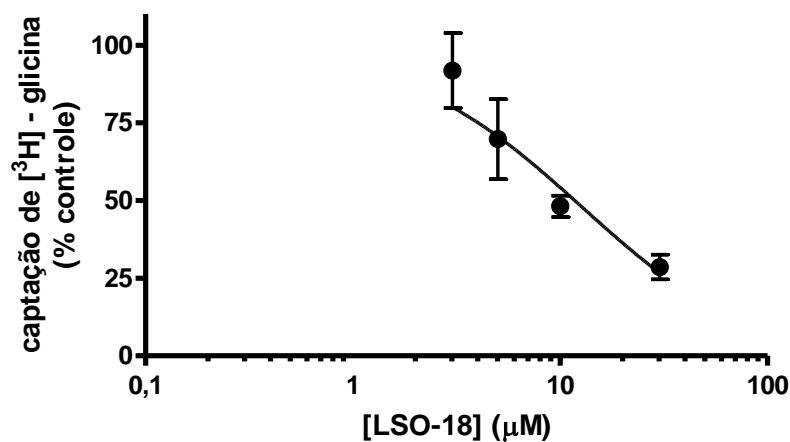


Figura 26. Captação de [3H]-glicina em células HEK-293 expressando GlyT1b na presença de inibidor. A captação de [3H]-glicina (10 μM) foi medida depois de 5 minutos de incubação a 37°C, após 5 minutos de pré-incubação com o inibidor. A curva foi obtida por regressão não-linear (com coeficiente de Hill variável e valor de platô fixado em 100). Dados correspondem à média (\pm erro padrão) de 3 experimentos realizados em duplicata. (Fonte: SILVA, 2017)

5.7.3 Avaliação da atividade Leishmanicida dos 1,2,3-triazóis obtidos

Os 1,2,3- triazóis sintetizados neste trabalho, foram avaliados quanto a atividade antileishmanial pelo Pesquisador colaborador Fernando Almeida do Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia, Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz), coordenado por Kátia Calabrese. Na tabela 5, encontra-se os resultados obtidos pelo teste de MTT frente a forma promastigota do parasito *L. amazonensis*. Os compostos que apresentaram melhores resultados foram os **33a**, **34d**, **34c**, **32c** e **46g**, com valores de em torno de IC₅₀ de 8,85; 8,81, 14,6, 15,6 e 15,5 µM, respectivamente. A citotoxicidade desses compostos foi avaliada pelo índice de seletividade (IS) obtendo-se valores entre 4,11 e 37,4.

Tabela 5. Atividade contra formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, citotoxicidade contra macrófagos peritoneais de camundongos BALB/c e índice de seletividade após 24 horas de tratamento com compostos triazólicos sintéticos

Composto	<i>Leishmania amazonensis</i> IC ₅₀ (µM)	<i>Macrófago peritoneal</i> CC ₅₀ (µM)	IS
32a	53,70 ± 8,467	221,20 ± 4,824	4,11
33a	8,85 ± 3,436	248,46 ± 2,519	2,07
32b	50,93 ± 4,571	307,73 ± 4,071	6,04
32c	15,68 ± 5,418	144,80 ± 4,100	9,23
46a	95,85 ± 3,698	612,06 ± 3,259	6,38
46c	281,73 ± 3,443	140,66 ± 3,079	0,49
46l	>611	312,65 ± 3,965	<0,51
34d	8,81 ± 3,933	58,01 ± 2,647	6,58
34c	14,64 ± 4,392	547,88 ± 3,256	37,4
32i	62,98 ± 5,878	412,00 ± 4,917	6,54
46g	15,52 ± 3,782	84,01 ± 3,064	5,41
46h	451,26 ± 5,069	>1514	>3,35
46i	45,55 ± 4,996	182,43 ± 3,784	4,00
34b	771,39 ± 5,590	>1777	>2,30
33b	>306	>612,06	>2,00
46m	27,77 ± 3,480	297,07 ± 3,250	10,69
46n	81,41 ± 3,595	347,74 ± 3,452	4,27
32j	>782	683,34 ± 3,861	<0,87
46q	110,20 ± 4,405	623,56 ± 4,205	5,65
46r	190,15 ± 4,178	1318,8 ± 3,325	6,93
46f	33,83 ± 4,464	240,68 ± 3,195	7,11

Dados representam média ± desvio padrão de ao menos dois experimentos independentes realizados em triplicata. IC₅₀: concentração inibitória de 50% de parasitos; CC₅₀: concentração citotóxica para 50% de células; IS: índice de seletividade calculado a partir da razão CC₅₀/IC₅₀.

6 Conclusão

Neste trabalho foram sintetizados trinta 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (**32a-j**; **33a-c**; **34a-d** e **46a-r**) e dois 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos (**39a-b** e **40**). A partir dos derivados α -hidróxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**) foi possível obter três benzocromenos-triazóis (**48a-c**), sendo todos inéditos.

A metodologia *click chemistry* utilizada para a síntese dos 1,2,3-triazóis (**32a-j** e **46a-r**) mostrou-se eficiente e seletiva com rendimentos moderados a muito bons, entre 30 e 85%. A metodologia de cicloadição 1,3 dipolar conduziu aos 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituído (**39a-b** e **40**) com bons rendimentos entre 46 e 52%. Não obtivemos sucesso com as abordagens sintéticas utilizadas para obtenção das indononas-triazóis e quinolonas-triazóis (**49** e **50**).

Todas as substâncias sintetizadas tiveram suas estruturas caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C e espectroscopia de infravermelho (IV). Já o composto **34d** foi caracterizado também por difratometria de raios-X e massas de alta resolução.

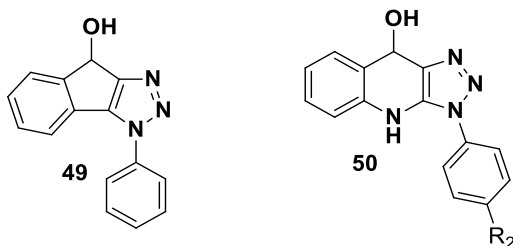
O potencial citotóxico dos 1,2,3-triazóis (**32a-j** e **34a-d**) foi avaliado pelo método do MTT nas linhagens de células tumorais A549, 22Rv1, GBM02, GBM95 e U87. Os melhores resultados foram obtidos para os compostos **33a** e **34d** frente as linhagens GBM02, GBM95, com valores de IC_{50} entre 27,1 e 30,1 μM . Dentro desta série de compostos, os 1,2,3-triazóis (**32e-g**) estão sendo avaliados como possíveis AMPC na terapia do Alzheimer.

Os 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos (**39a-b** e **40**) e α -hidróxi-1,2,3-triazóis (**46a-r**) foram avaliados quanto a capacidade inibição dos transportadores de glicina. A melhor resposta foi obtida para o composto **46l** com valor de IC_{50} de 13 μM .

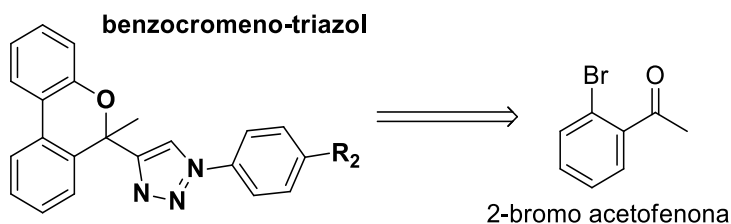
Todos os 1,2,3-triazóis (**32a-j**; **33a-b** e **34a-d**) e α -hidróxi 1,2,3-triazóis (**46a-r**) foram avaliados quanto a atividade antileishmanial frente a forma promastigota do parasito *L. amazonenses* e os compostos **33a** e **34d** apresentaram os melhores resultados com IC_{50} de 8,85 e 8,81 μM , respectivamente.

7 Perspectivas

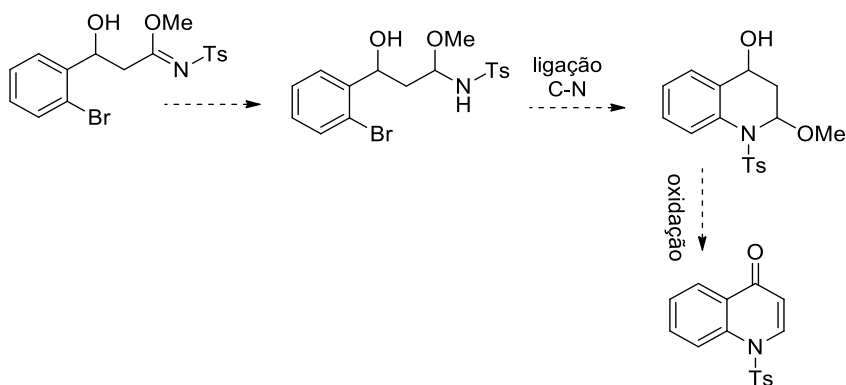
- Como perspectivas deste trabalho visamos explorar novas metodologias sintéticas para obtenção das indenonas **49** e quinolonas - triazol **50**, estruturas alvo não alcançadas nesse trabalho.



- Planejar e desenvolver novos benzocromenos-triazóis, partindo da 2-bromo acetofenona visando aumentar a semelhança destes compostos com os derivados canabinóides.



- Desenvolver uma nova rota sintética para obtenção de compostos nitrogenados quinolínicos a partir da sulfonil imina **54**.



8 Procedimento experimental

8.1 Materiais e Equipamentos utilizados

Para a síntese dos compostos foram utilizados reagentes e solventes da Merck e Sigma-Aldrich, e quando necessário, purificados antes da utilização, tais como THF e CH_2Cl_2 que foram secos em peneira molecular de 4 Å.

Para a elucidação estrutural dos compostos sintetizados, os espectros de RMN de ^1H e RMN C^{13} foram registados a temperatura ambiente num espectrômetro Bruker (modelo: Avance III), operando a 400 MHz para RMN de ^1H e 100 MHz para RMN de C^{13} . Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência ao tetrametilsilano (TMS). As multiplicidades dos sinais de absorção de hidrogênio estão expressas em: (s = simpleto, d = duplete, dd=duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleto). Todas as constantes de acoplamento (J) foram dadas em Hz.

A cromatografia em camada delgada utilizando-se cromatofolhas de alumínio com gel sílica 60-F254 (Merck), foi adotada para monitorar as reações. A revelação foi realizada através de luz ultravioleta.

Quando necessário, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, usando com fase estacionária sílica gel 60 Å, Merck (tamanho de partícula: 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM). E fase móvel acetato de etila e hexano em diferentes proporções.

Para a determinação dos pontos de fusão foi utilizado o aparelho Electro-thermal modelo analógico. Os espectros de infra-vermelho foram obtidos usando o espectrofotômetro FT-IR varian 3100 do Departamento de Química da UFRJ, utilizando pastilhas de KBr.

Para a remoção dos solventes durante o isolamento das reações orgânicas ou ao final das colunas cromatográficas empregou-se o evaporador rotatório modelo Fisatom e um sistema de alto vácuo a 0,5 mmHg para eliminar totalmente os traços de solvente.

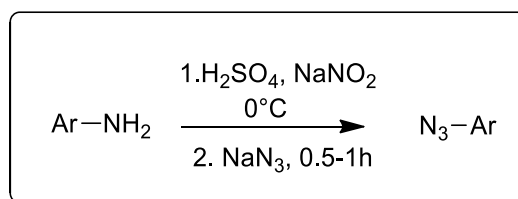
As análises de CG-MS foram realizadas no equipamento Thermo Scientific modelo Trace Ultra, com Injetor automático Thermo Scientific Triplus, equipado com coluna DB-5 e espectrômetro de massas tipo quadrupolo modelo ISQ da central analítica da PUC-Rio. Já para os espectros de massas de alta resolução

(EMAR) foi utilizado o aparelho da Bruker, MicrOTOF II, com o software Compass Data Analysis 4.2.

Análise por raios-x foi adquirida junto ao Departamento de Química da UFJF, os dados foram tratados por Leonã Flores e depositado em bancos de dados cristalográficos CIF. As medidas de difração de raios-X do monocristal foram realizadas com um detector CCD usando radiação $\text{MoK}\alpha$ ($K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$) à temperatura ambiente. Os dados coletados, redução, refinamento de cela unitária e correção de absorção foram realizadas utilizando o software CrysAlis RED (versão 1.171.35.15, 2008). As estruturas foram resolvidas e refinadas utilizando o programa SHELX-97 (G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. Sect. A*, 64 (2008) 112-122), e as figuras mostradas foram produzidas usando os programas Ortep 3.

As substâncias foram nomeadas segundo regras da IUPAC com o auxílio do programa CS ChemDraw Ultra 12.0.

8.2 Preparação das aril azidas (31a-g)

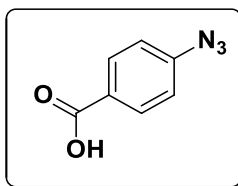


Esquema 33. Preparação das aril azidas a partir de anilinas.

As aril azidas foram preparadas de acordo com a metodologia proposta por Wilkening *et al*, 2010.

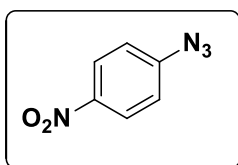
As anilinas (1 g, 7,5 mmol) foram diluídas em 5 ml de H_2O , em seguida adicionando-se vagarosamente 1,5 ml de H_2SO_4 concentrado (98 %) e mais 1,5 ml de H_2O , sob agitação. A mistura foi resfriada a 0°C , em seguida gotejou-se uma solução de NaNO_2 (0,5 g, 7,6 mmol) em 1,5 ml de água, mantendo-se a agitação constante. Por último a NaN_3 (cuidado, altamente tóxico e possível risco de explosão!) (0,6 g, 9,3 mmol) foi adicionada ao meio reacional. A mistura foi deixada por mais 15 minutos a 0°C , então realizou-se a extração com acetato de etila (50 mL) e água (2x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro por fim concentrado sob vácuo.

Ácido 4-azidobenzóico (**31a**)



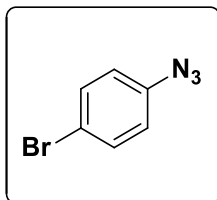
O Ácido 4-azidobenzóico (**31a**) foi obtido na forma de um sólido amarelo claro com 80 % de rendimento. PF: 185°C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H, OH), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H). IV (KBr, ν_{max}): 2105 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1284 (C-O) cm^{-1} .

p-azido nitrobenzeno (**32b**)



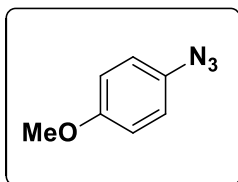
O 4-azido nitrobenzeno (**32b**) foi obtido na forma de um sólido amarelo escuro com 60 % de rendimento. PF: 65-67°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, Ar-H). IV (KBr, ν_{max}): 2120 ($\text{N}\equiv\text{N}$) cm^{-1}

1-azido-4-bromobenzeno (**31c**)

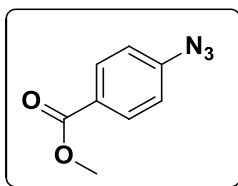


1-azido-4-bromobenzeno (**31c**) foi obtido na forma de um líquido castanho-escuro com 75% de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7.51 – 7.45 (m, 2H, CH), 6.95 – 6.90 (m, 2H, CH). IV (KBr, ν_{max}): 2114 ($\text{N}\equiv\text{N}$) cm^{-1} .

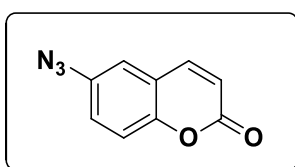
1-azido-4-metoxibenzeno (**31d**)



O 1-azido-4-metoxibenzeno (**31d**) foi obtido na forma de um de um líquido marrom escuro com 35% de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 3.80 (s, 3H). IR (KBr, ν_{max}): 2114 ($\text{N}\equiv\text{N}$) cm^{-1} .

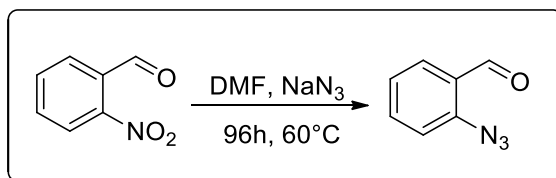
metil 4-azidobenzoato (**31e**)

O metil 4-azidobenzoato (**31**) foi obtido na forma de um de um sólido branco com 70% de rendimento. MP: 118-119°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H). IV (KBr, ν_{max}): 2113 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1716 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

6-azido-2H-cromen-2-ona (**31h**)

6-azido-2H-cromen-2-ona (**31h**) foi obtido na forma de um de um sólido laranja com 94% de rendimento. PF: 159-161°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}$). IV (KBr, ν_{max}): 2105 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1711 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

8.2.1 Preparação da 2-azidobenzaldeído

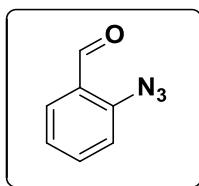


Esquema 34. Preparação da 2-azidobenzaldeído a partir do 2-nitrobenzaldeído.

Preparada de acordo com a metodologia proposta por Feldman *et al*, 2014.

O 2-nitrobenzaldeído (1.0 g, 6.6 mmol) e a azida de sódio (1.3 g, 20 mmol) foram diluídos em 15 ml do DMF. A mistura ficou sob agitação à 60°C durante 96 horas. O meio reacional foi extraído com 40 ml de Et_2O e água (4 x 25 mL), a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. Por fim o produto bruto foi purificado por meio de coluna cromatográfica utilizado como eluente 5% de acetato em hexano.

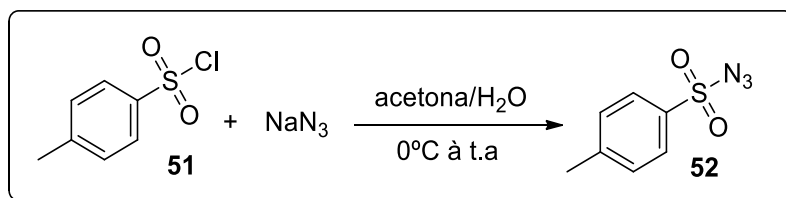
2-azido benzaldeído (**31g**)



O 2-azido benzaldeído (**31g**) foi obtido na forma de um sólido cristalino branco com 60 % de rendimento, PF: 36-37 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.36 (s, 1H, CHO), 7.89 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.65 – 7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.30 – 7.21 (m, 2H, Ar-H). IV (KBr, ν_{max}): 2129 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1688 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

8.2.2 Preparação da sulfonil azida

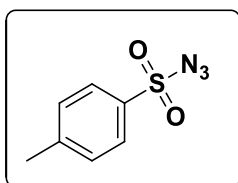
Preparada de acordo com a metodologia de ZHU *et al.*, 2017



Esquema 35. Preparação da tosil azida a partir do cloreto de tosil.

Preparou-se uma solução de azida de sódio (cuidado, altamente tóxico e possível risco de explosão!) 780 mg (12,0 mmol) em H_2O (20 mL) e adicionou-se lentamente a solução de cloreto de sulfonila (10 mmol) em acetona (20 mL) que foi resfriada num banho de gelo e a mistura foi agitada durante 2 h enquanto até atingir a temperatura ambiente. A reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover a acetona e extraída com Et_2O (2 x 40 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida.

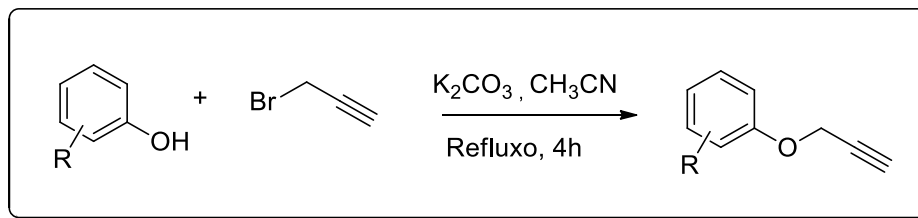
4-metilbenzenosulfonil azide (**52**)



O produto (**52**) foi obtido na forma de um óleo incolor com 93% de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H). IV (ν_{max}): 2119 ($\text{N}\equiv\text{N}$), cm^{-1} .

8.3 Preparação dos alcinos

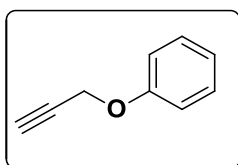
8.3.1 Progargil fenóis (29a-e)



Esquema 36. Preparação dos propargil fenóis.

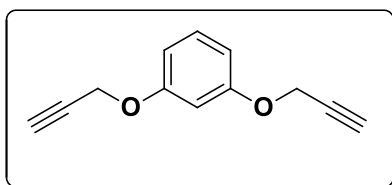
Os fenóis (5.3 mmol) foram adicionados em um balão de duas bocas de 50 mL contendo 15 mL de acetonitrila e K_2CO_3 anidro (1.56 g, 10.6 mmol), após 15 min acrescentou-se o brometo de propargila (0.76 g, 80% em tolueno, 6.4 mmol) e a mistura reacional foi deixada em refluxo a $80^\circ C$, sob atmosfera de N_2 durante 4 h. Ao término da reação, realizou-se a extração com água (40 mL) e acetato de etila (3 x 25 mL), a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida.

(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (29a)



O (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**29a**) foi obtido na forma de um óleo amarelado com 80 % de rendimento. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.29 (m, 2H, Ar-H), 6.99 (m, 3H, Ar-H), 4.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH). IV (KBr, ν_{max}): 3290 ($\equiv CH$), 2122 ($C\equiv C$) cm^{-1} .

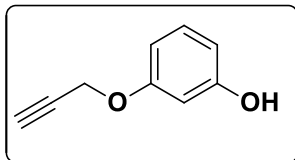
1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (29c)



O 1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**29b**), foi obtido após purificação em coluna cromatográfica usando hexano/acetato (80:20) na forma de um sólido branco com 60 % de rendimento, PF: $38-39^\circ C$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 – 7.19 (m, 1H, Ar-H), 6.64 – 6.61 (m, 3H, Ar-H), 4.68 (d,

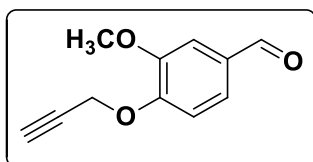
$J = 2.4$ Hz, 4H, CH_2), 2.53 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH). IV (KBr, ν_{max}): 3288 ($\equiv\text{CH}$), 2122 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} .

3-propargiloxi-fenol (**29b**)



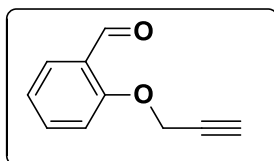
O 3-(prop-2-in-1-iloxi)phenol (**29b**) foi obtido após purificação em coluna cromatográfica usando hexano/acetato (80:20) na forma de um óleo amarelado claro com 30 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar- H), 6.56 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H, Ar- H), 6.50 – 6.46 (m, 2H, Ar- H), 4.88 (s, 1H, OH), 4.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH). IV (KBr, ν_{max}): 3287 ($\equiv\text{CH}$), 2122 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1281 (C-O) cm^{-1} .

3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (**29d**)



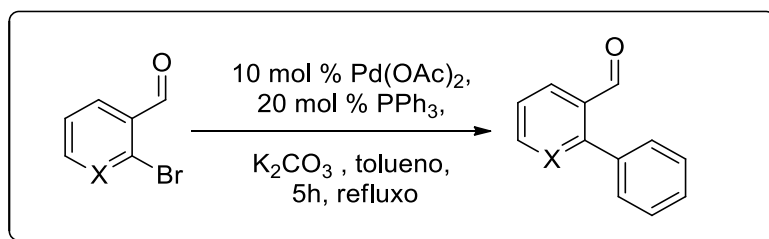
O 3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi) benzaldeído (**29d**) foi obtido na forma de um sólido branco com 85 % de rendimento, PF: 86-87°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.87 (s, 1H, CHO), 7.49 – 7.42 (m, 2H, Ar- H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar- H), 4.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 2.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH). IV (KBr, ν_{max}): 3249 ($\equiv\text{CH}$), 2127 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1688 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

2-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldeído (**29e**)



2-(prop-2-in-1-iloxi) benzaldeído (**29e**) foi obtido na forma de um sólido branco com 90 % de rendimento, PF: 67-69°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.49 (s, 1H, CHO), 7.87 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, Ar- H), 7.58 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.8$ Hz, 1H, Ar- H), 7.16 – 6.95 (m, 2H, Ar- H), 4.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.57 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH). IV (KBr, ν_{max}): 3270 ($\equiv\text{CH}$), 2118 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1684 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

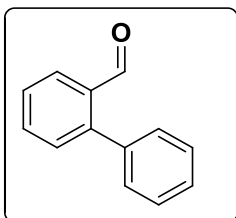
8.3.2 Preparação dos compostos (42a-b) via reação de Suzuki



Esquema 37. Preparação dos compostos (42a-b) a partir de aril aldeídos.

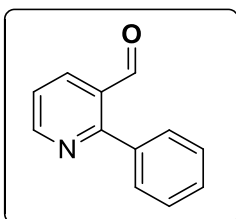
Em um balão de 10 mL de fundo redondo foram adicionados 2-Bromobenzaldeído (2.16 mmol), ácido fenilborônico (0.38 g, 3.11 mmol), Pd(OAc)₂ (0,048g, 0.216 mmol), trifenilfosfina (0.11g, 0.432 mmol), tolueno (6.5 mL) e K₂CO₃ (0.28g, 2.16 mmol). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de nitrogênio à 110 °C por 5h. Ao término da reação, o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando acetato de etila / hexano (5:95) como eluente.

[1,1'-bifenil]-2-carbaldeído (42a)



O [1,1'-bifenil]-2-carbaldeído (42a) foi obtido como um óleo incolor com 70% de rendimento. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 5H), 7.41 – 7.37 (m, 2H).

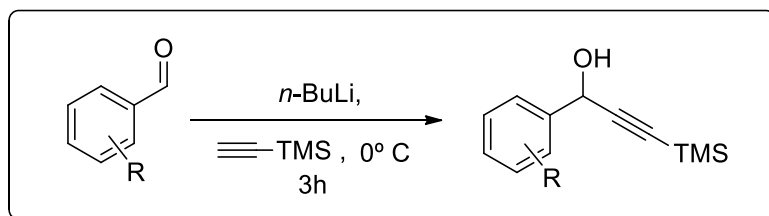
2-fenilnicotinaldeído (42b)



O 2-fenilnicotinaldeído (42b) foi obtido como um óleo incolor com 85 % de rendimento. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (d, *J* = 0.8 Hz,

1H), 8.89 (dd, $J = 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (ddd, $J = 7.9, 4.7, 0.8$ Hz, 1H).

8.3.3 Preparação dos álcoois propargílicos (43a-g)

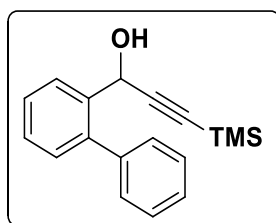


Esquema 38. Preparação dos álcoois propargílicos a partir de benzaldeídos.

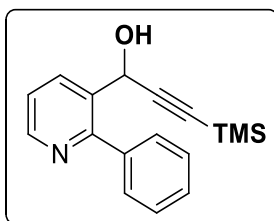
Os produtos (**43a-g**) foram preparados de acordo com a metodologia de Wienhold e co-autores, 2017.

n -BuLi (2.5 M em hexano, 2.8 mL, 7.0 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução de (trimetilsilil)acetileno (0.99 mL, 7.0 mmol) em THF anidro (7 mL) a -5 °C sob atmosfera de nitrogênio. Após 15 min, adicionou-se o 4-bromobenzaldeído (0.64 mL, 5.4 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 3h à -5 °C. A mistura reacional foi neutralizada com uma solução saturada de NaHCO_3 (10 mL). E a mistura foi extraída com Et_2O (2×10 mL) e lavada com salmoura (5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando acetato de etila / hexano (10:90) como eluente.

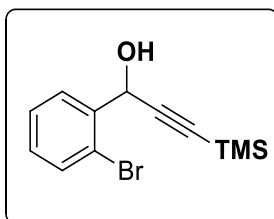
1-([1,1'-bipenil]-2-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43a**)



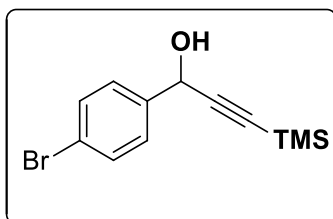
O 1-([1,1'-bipenil]-2-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43a**) foi obtido como um óleo incolor com 55 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 7H), 7.31 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 0.20 (s, 9H). IV (KBr, ν_{max}): 3349 (OH), 2173 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} .

1-(2-fenilpiridin-3-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43b**)

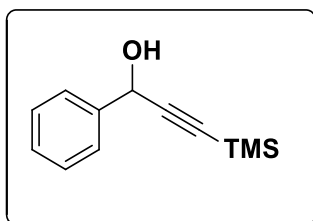
O 1-(2-fenilpiridin-3-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43b**) foi obtido como um óleo amarelo claro com 40 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 0.20 (s, $J = 3.5$ Hz, 9H), IV (ν_{max}): 3201 (OH), 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} .

1-(2-bromofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43c**)

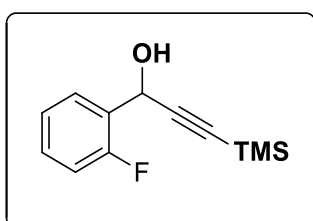
O 1-(2-bromofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43c**) foi obtido como um óleo amarelo com 80 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.53 (s, 1H), 0.23 (s, $J = 3.5$ Hz, 9H). IV (ν_{max}): 3340 (OH), 2172 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} .

1-(4-bromofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43d**)

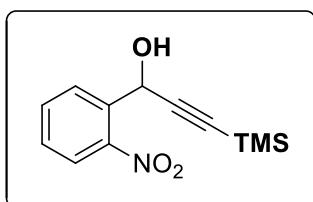
O 1-(4-bromofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43d**) foi obtido como um óleo incolor com 75 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 0.20 (s, $J = 3.5$ Hz, 9H). IR (ν_{max}): . 3342 (OH), 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1}

1-fenil-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43e**)

O 1-fenil-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43e**) foi obtido na forma de um óleo amarelo com 90 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 3H), 5.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 0.21 (s, 9H). IR (ν_{max}): 3343 (OH), 2173 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} .

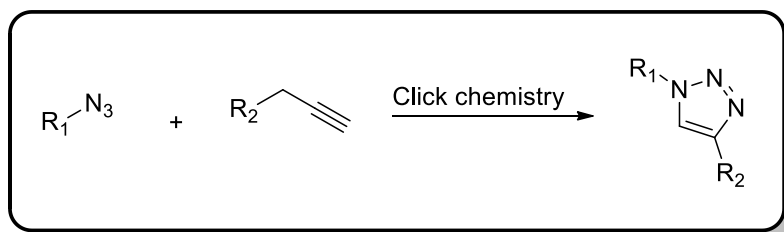
1-(2-fluorofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43f**)

O 1-(2-fluorofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43f**) foi obtido na forma de um óleo incolor com 67 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 0.19 (s, 9H). IR (ν_{max}): 3349 (OH), 2176 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} .

1-(2-nitrofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43g**)

O 1-(2-nitrofenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**43g**) foi obtido na forma de um óleo marron com 71 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.67 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 0.19 (s, 9H). IR (ν_{max}): 3389 (OH), 2175 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} .

8.4 Procedimento para síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituído



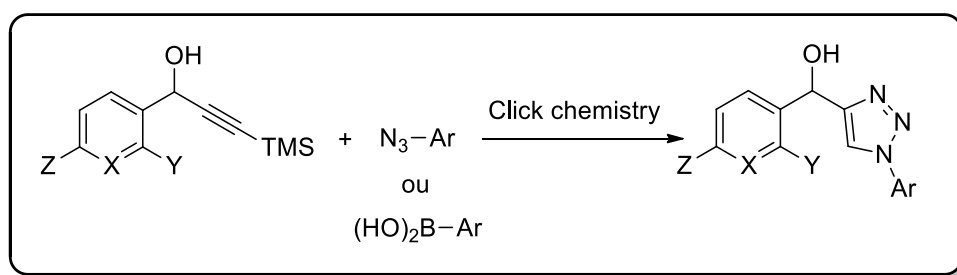
Esquema 39. Preparação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

Preparado de acordo com a metodologia descrita por Sharpless *et al*, 2002.

Procedimento A:

Em um balão de 10 mL adicionou-se 0,6 mmol da azida e 0,6 mmol do alcino em 6 mL de uma solução aquosa de álcool terc-butilico (1:1). Em seguida adicionou-se o ascorbato de sódio (0,06 mmol, dissolvido em 300 μ L de água) e o sulfato de cobre penta-hidratado (0,006 mmol, dissolvido em 300 μ L de água). A mistura heterogênea foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente até a total formação do produto, monitorando-se a reação por TLC. Se ao término da reação ocorre-se a formação de um sólido, a mistura era diluída com água gelada (50 mL), o precipitado recolhido por filtração e lavado com água fria (2x 25 mL), depois seco sob vácuo. Caso, não ocorresse a formação de um precipitado, a mistura reacional era extraída com 30 mL de diclorometano e água (2 x 25mL), a fase orgânica seca com NaSO₄ anidro e concentrada sob vácuo.

Procedimento B:



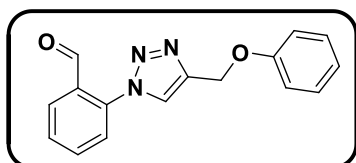
Esquema 40. Preparação dos 1,2,3-triazóis a partir de álcoois propargílicos

Os triazóis foram preparados de acordo com a metodologia proposta por Oikawa e co-autores, 2017.

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, a aril azida foi preparada usando ácido aril borônico (0,5 mmol), NaN₃ (0,75 mmol), Cu(OAc)₂ (0,05 mmol) e MeOH (3 mL). Assim, a mistura foi agitada a 55°C por 1,5 h sob condição aeróbica. Após

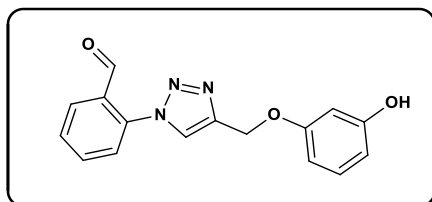
esfriar até temperatura ambiente, foram adicionados ascorbato de sódio (0,1 mmol), NaOMe (1M, 0,5 mmol) e alcino (0,5 mmol) à mistura resultante, a qual foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas sob atmosfera de N₂. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL), seca (Na₂SO₄), e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotaevaporador e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash, usando como eluente acetato/hexano (20:80 – 40:60).

2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldeído (**32a**)

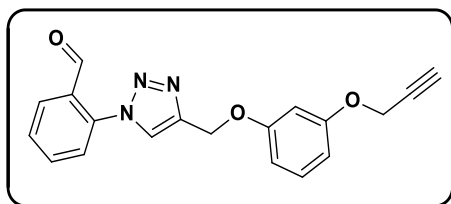


Procedimento A: O produto foi obtido na forma de um sólido amarronzado com 65 % de rendimento; tempo de reação: 8h; PF: 56-58 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H, CHO), 8.13 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H, H-triazol), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 3H), 5.35 (s, 2H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 188.41, 158.12, 138.21, 134.69, 130.45, 130.13, 129.63, 125.48, 124.66, 121.54, 114.78, 61.89. IR (KBr, ν_{max}): 3093, 2867, 1703, 1600, 1496, 1239, 1042 cm⁻¹. HRMS(ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₃N₃O₂+Na [M+Na]⁺, 302.0899; encontrado 302.0900.

2-(4-((3-hidroxifenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzaldeído (**32b**)



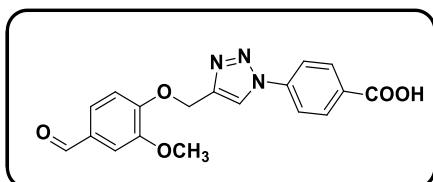
Procedimento A: O produto foi obtido na forma de um sólido marrom claro com 60 % de rendimento; tempo de reação: 8h; PF: 112-114 °C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H, H-triazol), 8.04 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.4, 5.8 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 189.83, 159.73, 159.06, 144.16, 137.94, 135.40, 130.56, 130.42, 130.35, 129.57, 127.04, 126.19, 108.82, 105.75, 102.55, 61.30. IR (KBr, ν_{max}): 3185, 3103, 2922, 1686, 1599, 1154, 1035 cm⁻¹. HRMS(ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₃N₃O₃+Na [M+Na]⁺, 318.0849; encontrado 318.0849.

2-(4-((3-(prop-2-yn-1-yloxy)phenoxy)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzaldeído (**32c**)

Procedimento A: O produto bruto foi

purificado por coluna cromatográfica usando como eluente hexano/acetato (80:20). O produto final (**32c**) na forma de sólido marron claro com 40 % de rendimento. PF: 96-97°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H, H-triazol), 7.78 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.73 – 6.61 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 188.39, 159.29, 158.86, 145.01, 138.18, 134.69, 130.44, 130.16, 129.64, 125.48, 124.78, 107.90, 107.81, 102.37, 78.44, 75.65, 61.97, 55.90, 29.71. IR (KBr, ν_{max}): 3262, 2920, 2117, 1693, 1589, 1143, 1040 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 356.1005; encontrado 356.1006.

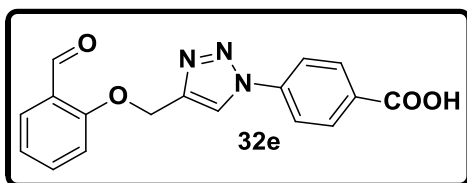
Ácido 4-(4-((4-formyl-2-methoxyphenoxy)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoico (**32d**)



Procedimento A: O produto (**32d**) foi obtido na

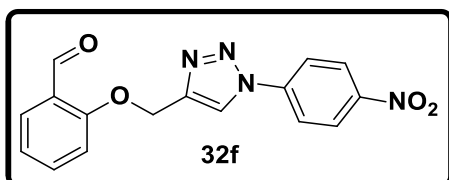
forma de sólido branco com 80 % de rendimento; Tempo da reação: 8 h, PF: 238-239 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.11 (s, 1H, H-triazol), 8.18 - 8.05 (m, 4H), 7.59 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 191.65, 152.88, 149.32, 143.67, 139.51, 129.93, 125.81, 123.43, 112.72, 109.72, 61.14, 55.14. IR (KBr, ν_{max}): 3144, 3086, 2827, 1632, 1588, 1504, 1422, 1262, 1140 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado por $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 376.0903; encontrado 376.0904.

Ácido 4-((2-formilfenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzóico (**32e**)



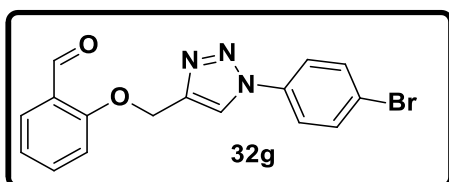
Procedimento A: O produto foi obtido na forma de sólido branco com 85 % de rendimento; Tempo da reação: 8h; PF: 265-267 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 9.13 (s, 1H, H-triazol) 8.12 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 7.82 – 7.62 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 189.41, 160.36, 136.39, 127.61, 124.53, 122.82, 121.29, 114.15, 62.17. HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 346.0798; encontrado 346.0795.

2-((1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi)benzaldeído (**32f**)

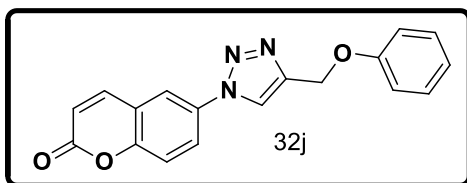


Procedimento A: O produto foi obtido na forma de sólido amarelo com 60 % de rendimento; Tempo de Reação: 24h; PF: 240-241 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 9.23 (s, 1H, H-triazol), 8.47 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 189.89, 160.79, 147.29, 144.84, 141.25, 136.87, 128.11, 126.06, 125.06, 123.60, 121.83, 121.22, 114.63, 62.65.

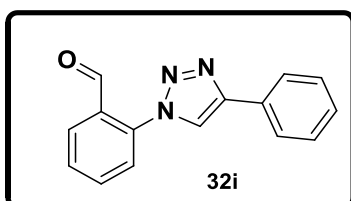
2-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi)benzaldeído (**32g**)



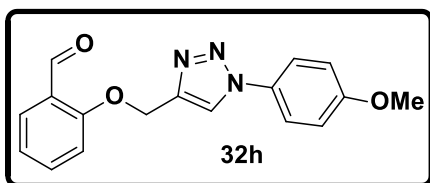
Procedimento A: O produto foi obtido na forma de sólido amarelo claro com 65 % de rendimento; Tempo da reação: 8h; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 189.37, 160.27, 143.84, 136.38, 132.78, 127.60, 124.51, 122.74, 122.06, 121.26, 114.13, 62.16.

6-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2H-cromen-2-one (**32j**)

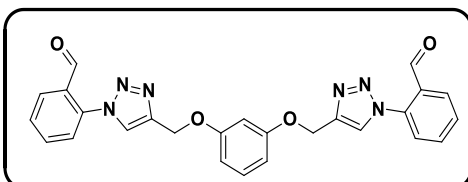
Procedimento A: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente acetato/hexano (40:60). O produto final (**32j**) foi obtido na forma de um sólido laranja com 35 % de rendimento. Tempo da reação: 24h; PF: 148-150 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H, H-triazol), 7.86 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.7, 7.4$ Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 160.13, 158.49, 154.07, 146.02, 142.83, 133.75, 130.09, 124.11, 121.94, 121.34, 120.03, 120.01, 118.94, 118.85, 115.16, 77.16, 62.31. IR (KBr, ν_{max}): 3055, 2920 1725, 1491, 1235, 1043 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 342.0849; encontrado 342.0848.

2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzaldeído (**32i**)

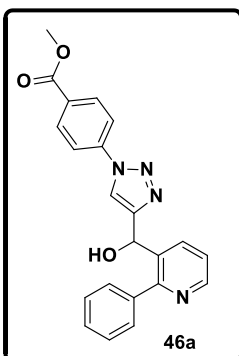
Procedimento A: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/hexano (20:80). O produto final foi obtido na forma de sólido branco com 30% de rendimento. Tempo da reação: 24h; PF: 116-117 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, H-triazol), 8.14 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 188.45, 148.56, 138.35, 134.69, 130.49, 130.10, 129.70, 129.54, 129.04, 128.77, 125.95, 125.36, 121.50. IR (KBr, ν_{max}): 3133, 2920 1685, 1597, 1455, 1018 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}+\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 272.0794; encontrado 272.0794.

2-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi)benzaldeído (**32h**)

Procedimento A: O produto foi obtido na forma de sólido marrom com 60 % de rendimento; Tempo da reação: 8h; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

2,2'-(4,4'-((1,3-phenylenebis(oxi))bis(metileno)))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl)) dibenzaldeído (**33a**)

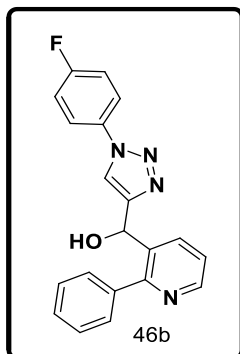
Procedimento A: O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de hexano/acetato (80:20) obtendo-se um sólido amarelo claro com 47 % de rendimento, tempo da reação: 16 h, MM: 480,1 g.mol $^{-1}$, PF: 78-80°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.80 – 6.66 (m, 1H), 5.36 (s, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 189.17, 160.18, 145.69, 138.87, 135.30, 131.14, 131.08, 130.83, 130.34, 126.18, 125.51, 108.51, 102.95, 62.87.

metil 4-(4-(hidroxi(2-fenilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoato (**46a**)

Procedimento B: O produto (**46a**) foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (20:80-40:60). Foi obtido o produto final na forma de um sólido branco com 64 % de rendimento. PF: 78-80 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H),

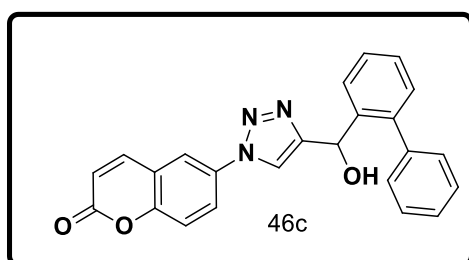
7.70 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.95 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 165.84, 157.85, 151.57, 149.07, 139.87, 139.24, 136.20, 135.07, 131.36, 130.39, 129.23, 128.53, 128.39, 122.85, 119.87, 119.48, 65.40, 52.49.

(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-fenilpiridin-3-il)metanol (**46b**)



Procedimento B: O produto (**46b**) foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila / hexano (20:80-40:60). Obtendo-se o produto final na forma de sólido branco com 70 % rendimento. PF: 74-76 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.31 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.18 (s, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 157.75, 151.37, 148.90, 139.24, 136.27, 135.32, 129.23, 128.47, 128.34, 122.83, 122.53, 122.45, 119.86, 116.87, 116.64, 65.20.

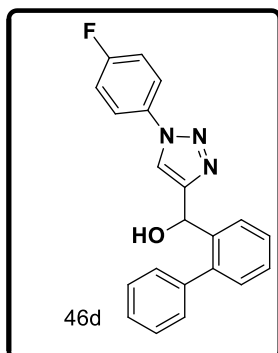
6-(4-([1,1'-bifenil]-2-yl(hidroxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H-cromen-2-one (**46c**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (80:20). Obtendo-se o produto final na forma de sólido laranja com 48% de rendimento. PF: 80-82 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 159.77, 153.53,

142.44, 141.26, 140.29, 138.98, 133.33, 130.30, 129.46, 128.32, 128.19, 128.15, 127.45, 127.34, 123.59, 119.55, 119.44, 118.48, 118.37, 65.93

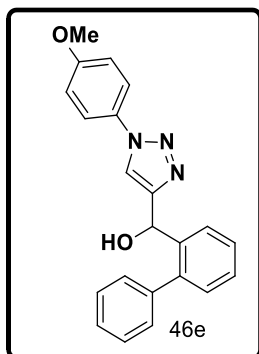
[1,1'-bifenil]-2-il(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**46d**)



Procedimento B: O produto (46d) foi purificado por coluna

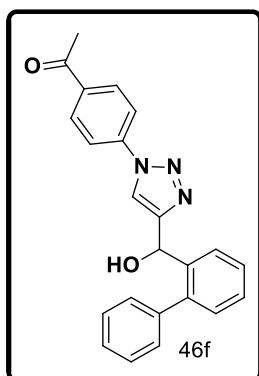
cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de sólido branco com 70% de rendimento. PF: 114-116 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 7H), 7.29 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163.63, 161.15, 141.18, 140.37, 139.12, 133.22, 130.22, 129.45, 128.27, 128.09, 128.05, 127.38, 127.36, 122.52, 122.43, 119.90, 116.80, 116.57, 65.81.

[1,1'-bifenil]-2-il(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (**46e**)

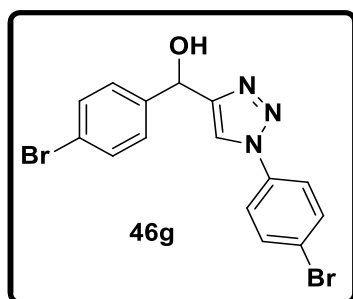


Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna

cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70). Obtendo-se o na forma de um sólido branco com 30% de rendimento. PF: 108 - 110 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 9H), 7.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.85 (s, 4H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 159.81, 141.21, 140.40, 139.23, 130.45, 130.18, 129.46, 128.27, 128.07, 127.99, 127.38, 127.36, 122.16, 119.78, 114.73, 65.92, 55.63.

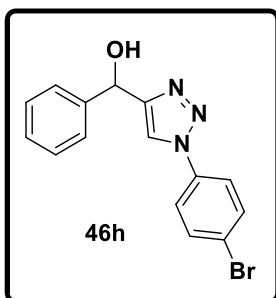
1-(4-(4-([1,1'-bifenil]-2-yl(hidroxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)enone (**46f**)

Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de um sólido branco com 45% de rendimento. PF: 118-120 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 6H), 7.31 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.65 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 196.64, 141.29, 140.31, 140.02, 138.97, 136.82, 130.28, 130.07, 129.46, 128.30, 128.17, 128.14, 127.43, 127.33, 119.99, 119.41, 65.98, 26.68.

(4-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**46g**)

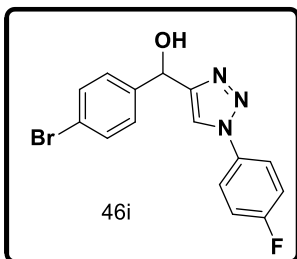
Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de um sólido branco com 85% de rendimento. PF: 153-155 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 152.85, 143.47, 136.30, 133.19, 131.50, 129.20, 122.36, 121.63, 120.87, 120.74, 67.66.

(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(fenil)metanol (**46h**)



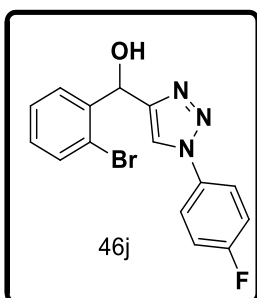
Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de um sólido branco com 60% de rendimento. PF: 155-156 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 141.64, 135.94, 132.88, 128.74, 128.23, 126.43, 122.40, 121.92, 69.17

(4-bromofenil)(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (**46i**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de sólido branco com 55% de rendimento. PF: 105-107 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.63 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 163.75, 161.27, 140.72, 133.10, 131.77, 128.72, 128.15, 126.42, 122.61, 122.52, 122.05, 119.77, 116.86, 116.63, 68.35.

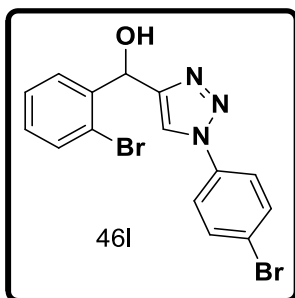
(2-bromofenil)(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**46j**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano

(30:70). Obtendo-se o produto final na forma de sólido branco com 54 % de rendimento. PF: 102-104 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 6.44 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 163.77, 161.23, 150.52, 140.69, 133.18, 132.84, 129.56, 128.25, 127.98, 122.68, 122.59, 122.21, 120.11, 116.79, 116.56, 67.76.

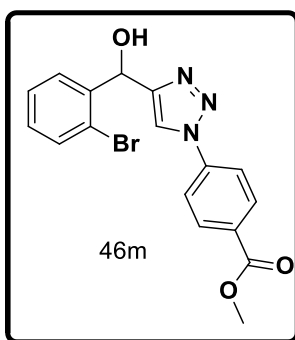
(2-bromofenil)(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**46l**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por

coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de sólido branco com 65% de rendimento. MP: 160-161°C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 151.49, 142.63, 136.29, 133.18, 132.71, 129.82, 129.32, 128.33, 122.34, 122.19, 121.61, 121.42, 67.22.

metil 4-(4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoato (**46m**)

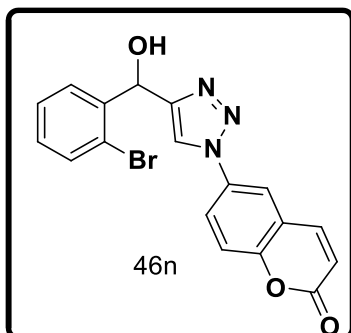


Procedimento B: O produto bruto foi purificado por

coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/hexano (20:80 – 40:60). O produto final foi obtido na forma de um sólido branco com 45% de rendimento. PF: 135-136 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz,

CDCl_3) δ 165.89, 150.82, 140.67, 139.93, 132.87, 131.28, 130.28, 129.63, 128.26, 128.00, 122.25, 119.96, 119.75, 67.74, 52.48.

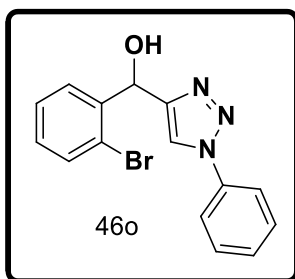
6-(4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2H-cromen-2-one (**6n**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por

coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/hexano (40:60). Obtendo-se o produto final na forma de sólido amarelo pálido com 25% de rendimento. PF: 75-76 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 159.72, 153.60, 142.39, 140.64, 133.24, 132.90, 129.68, 128.23, 128.03, 123.72, 122.22, 119.59, 119.54, 118.48, 118.35, 67.86.

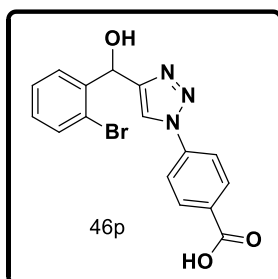
(2-bromofenil)(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**46o**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por

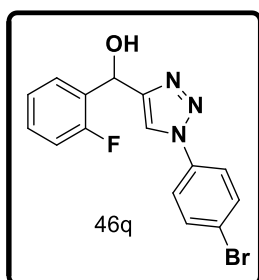
coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/hexano (20:80). Obtendo-se o produto final na forma de um sólido amarelo com 60% de rendimento. MM: 330,19 g.mol⁻¹, PF: 113-115 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.69 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 139.80, 135.95, 131.83, 128.69, 128.53, 127.83, 127.25, 126.94, 121.22, 119.62, 66.94.

Ácido 4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoico (**46p**)



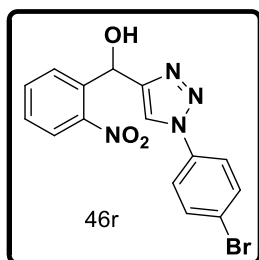
Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (20:80-50:50). na forma de um sólido branco com 25% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 151.61, 142.60, 139.82, 132.72, 131.48, 129.83, 129.33, 128.34, 122.20, 121.52, 120.09, 67.22.

(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(2-fluorofenil)metanol (**46q**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de um sólido branco com 58% de rendimento. PF: 148-150 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 3H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.37 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 161.11, 158.66, 135.91, 132.89, 129.85, 129.77, 127.99, 127.96, 124.61, 124.57, 122.54, 121.99, 115.66, 115.45, 63.41.

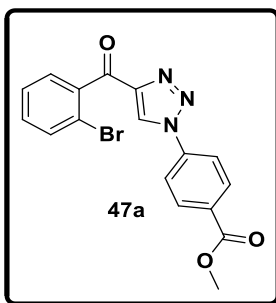
(1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-nitrofenil)metanol (**46r**)



Procedimento B: O produto foi isolado por filtração e purificado em coluna de celite. Obtendo-se o produto final na forma de sólido

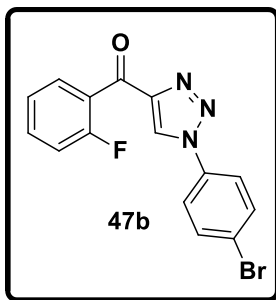
branco com 30% de rendimento. PF: 190-191 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 7.98 (ddd, J = 7.7, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 151.22, 148.09, 138.15, 136.25, 134.01, 133.13, 129.25, 129.14, 124.65, 122.35, 121.68, 121.42, 63.69.

metil 4-(4-(2-bromobenzoil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoato (**47a**)



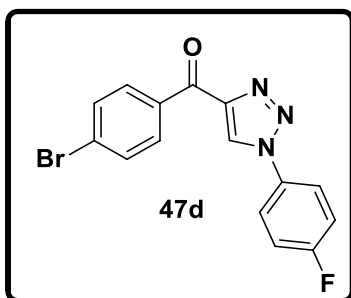
Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (20:80 – 40:60). O produto final foi obtido na forma de um sólido branco com 8% de rendimento. PF: 125-127 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 187.47, 165.68, 147.90, 139.29, 139.05, 133.73, 132.22, 131.55, 131.19, 130.15, 127.23, 125.55, 120.39, 120.09, 52.59.

(4-bromofenil)(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (**47b**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de um sólido branco com 10% de rendimento. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 7.91 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 4H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.60, 162.14, 159.60, 135.29, 134.20, 134.12, 133.21, 131.35, 125.25, 124.23, 124.20, 123.49, 122.25, 116.73, 116.52.

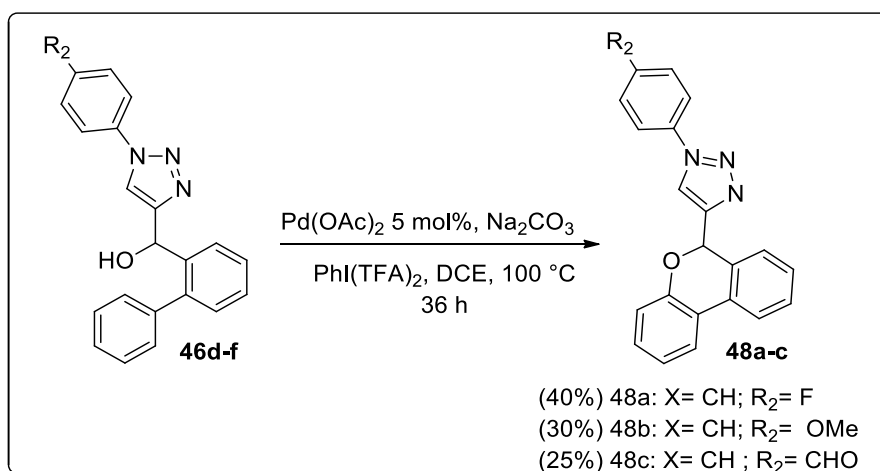
(4-bromofenil)(1-(4-fluoropenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)methanona (**47d**)



Procedimento B: O produto bruto foi purificado por

coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/hexano (30:70). Obtendo-se o produto final na forma de sólido branco com 55% de rendimento. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.34, 164.10, 161.72, 148.57, 134.97, 132.25, 131.84, 131.63, 129.00, 128.59, 126.64, 122.95, 122.87, 117.23, 116.99.

8.5 Procedimento para obtenção dos benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis



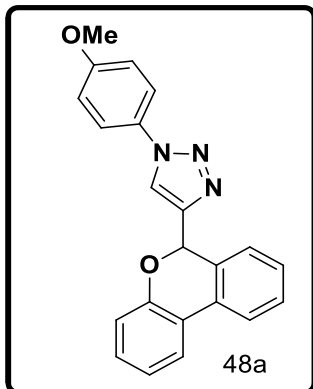
Esquema 41. Preparação dos benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis

Os benzo[c]cromenos-1,2,3-triazóis foram preparados de acordo com o procedimento descrito por Wang e co-autores, 2010.

Em um tubo de schlenk de 20 mL adicionou-se o α -hidroxi-1,2,3-triazol (0.2 mmol, 1.0 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01 mmol, 0.05 equiv., 5 mol%), Na_2CO_3 (0.3 mmol, 1.5 equiv.) e $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ (0.3 mmol, 1.5 equiv.). A mistura reacional foi agitada a 100°C por 36 h. Após resfriar a temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (15mL), filtrado em celite e lavado com acetato de etila (2 x 10 mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotaevaporador e

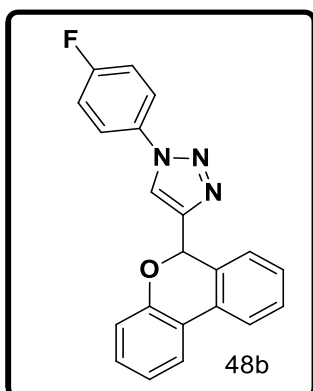
o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando como eluente acetato de etila/ hexano (30:70).

4-(6H-benzo[c]chromen-6-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazole (**48a**)



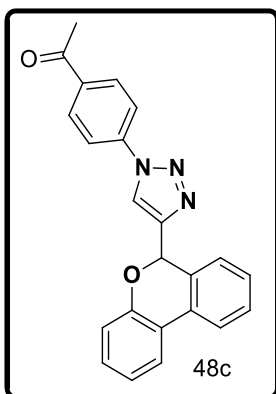
O produto (**48a**) foi como um sólido branco com 30 % de rendimento. PF: 124-125 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 159.68, 145.35, 140.84, 130.56, 127.76, 127.53, 125.44, 122.01, 120.07, 118.57, 114.64, 55.59, 45.47.

4-(6H-benzo[c]chromen-6-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol (**48b**)



O produto (**48b**) foi como um sólido branco com 40 % de rendimento. PF: 131-132 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 5.51 (s, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163.57, 161.07, 149.05, 145.17, 140.85, 127.89, 127.57, 125.40, 122.38, 122.30, 120.12, 118.56, 116.70, 116.47, 45.40.

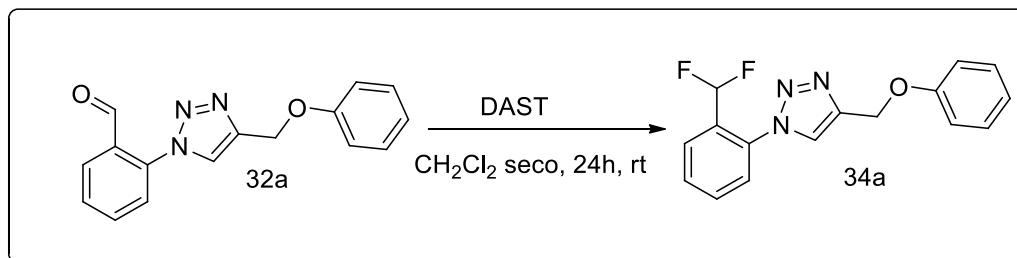
1-(4-(4-(6H-benzo[c]chromen-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)ethanone (**48c**)



O produto (**48c**) foi como um sólido branco com 25 % de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 2.65 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 196.58, 149.44, 144.99, 140.86, 136.68, 129.98, 127.96, 127.60, 125.37, 120.17, 119.86, 118.16, 45.34, 29.70.

8.6 Procedimento para obtenção 1-(2-(difluorometil)fenil)-4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol (**34a**)

O composto (**34a**) foi preparado de acordo com o procedimento descrito por Boechat *et al.*

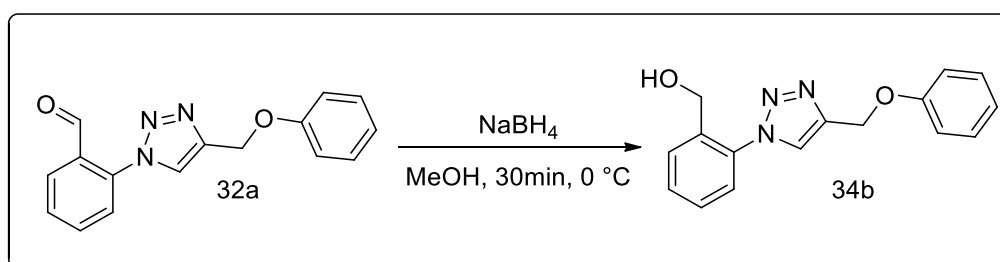


Esquema 42. Obtenção do composto fluorado **34a**

O composto **32a** (0,06g, 0,2 mmol) foi diluído em diclorometano anidro (2 mL), em seguida o DAST foi adicionado gota a gota (0,08g, 0,52 mmol). A mistura reacional foi agitada por 24 h à temperatura ambiente, sob atmosfera de N_2 . Ao final da reação, foi adicionado uma solução saturada de NaHCO_3 (4 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10 mL), seca com Na_2SO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotaevaporador e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash, usando como eluente acetato de etila. Obtendo-se o produto final

na forma de óleo com 72% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H, H-triazol), 7.87 (dd, $J = 5.6, 3.7$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 5.5, 3.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.7, 7.4$ Hz, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 3H), 6.79 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H, CHF_2), 5.32 (s, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 158.12, 144.94, 131.81, 130.33, 129.63, 127.14, 127.08, 127.01, 125.97, 124.78, 121.49, 114.83, 113.68, 111.30, 108.93, 61.89. R (KBr, ν_{max}): 1598, 1493, 1235, 1215, 1029 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}+\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 324.0918; encontrado 324.0919.

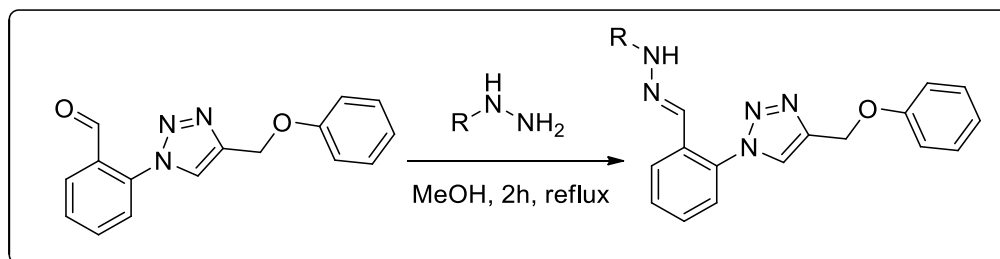
8.7 Procedimento para obtenção do 2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metanol (34b)



Esquema 43. Preparação do composto **34b**.

Adicionou-se o composto **32a** (0,06g, 0,21 mmol) em metanol (3 mL), a mistura foi agitada até completa dissolução e depois esfriada em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se NaBH_4 (0,02 g, 0,54 mmol). Após 30 minutos, a mistura reacional tornou-se límpida, e verificou-se o consumo total dos reagentes por CCD, indicando o final da reação. A mistura foi extraída com diclorometano (15 mL) e água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com NaSO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotaevaporador. O produto (**34b**) foi obtido na forma de sólido branco com 65% de rendimento. PF: 94-96 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H, H-triazol), 7.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 15.7, 7.8$ Hz, 1H), 5.35 (s, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 158.13, 144.75, 135.92, 135.62, 131.61, 130.12, 129.65, 129.18, 124.45, 124.11, 121.49, 114.82, 61.93, 61.88. IR (KBr, ν_{max}): 3290, 2922, 1597, 1496, 1237, 1045 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2+\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 304.1056; encontrado 304.1056.

8.8 Procedimento geral para obtenção dos compostos (34c, 34d, 33b e 33c)

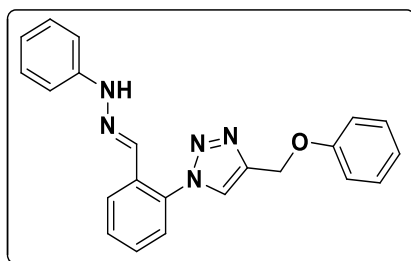


Esquema 44. Preparação das hidrazonas e sulfonil hidrazonas.

O Composto **32a** (0.40 mmol, 1 eq) e a hidrazina (0.48 mmol, 1.2 eq) foram adicionados em um balão 10 mL de fundo redondo e e dissolvidos em metanol (3 mL). A mistura reacional foi submetida a refluxo por 2 horas à 60 °C. No final da reação, a mistura foi esfriada em banho de gelo. O precipitado obtido foi filtrado e lavado com água e etanol gelado.

Utilizou-se o mesmo procedimento para obtenção do composto 33c, alternando-se a hidrazona pelo propril imidazol.

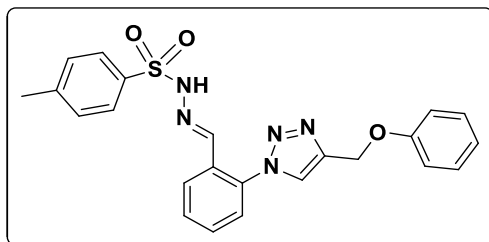
(E)-4-(fenoximetil)-1-(2-((2-fenilhidrazono)metil)fenil)-1H-1,2,3-triazol (**34c**)



O produto foi obtido (**34c**) na forma de um sólido

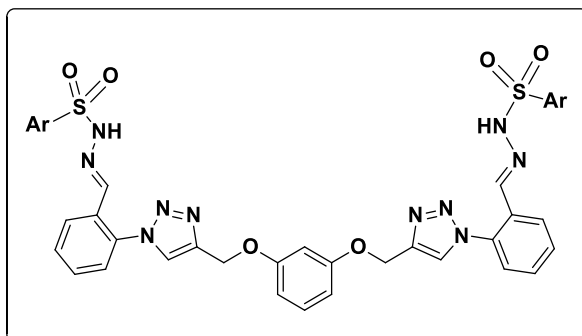
branco com 70 % de rendimento; PF: 128-129 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 5H), 6.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 158.11, 144.05, 134.23, 131.29, 130.81, 130.14, 129.66, 129.32, 128.51, 126.57, 126.07, 121.45, 120.61, 114.92, 112.87, 61.85. IR (KBr, ν_{max}): 3226, 3036, 1738, 1598, 1493, 1237 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} + \text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 392.1481; encontrado 392.1482.

(E)-4-metil-N'-(2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3triazolil)benzilideno)benzenosulfonohidrazida (**34d**)



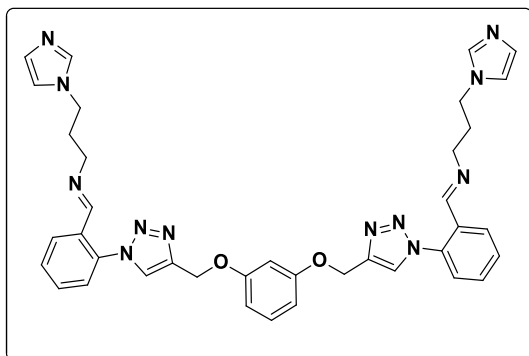
O produto (**34d**) foi obtido na forma de um sólido branco com 65 % de rendimento. PF: 167-169 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 – 7.79 (m, 3H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.05 – 6.95 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 157.97, 144.63, 144.14, 141.29, 135.47, 130.66, 130.21, 129.65, 129.12, 127.84, 127.32, 125.74, 125.29, 121.51, 114.82, 61.58, 21.58. IR (KBr, ν_{max}): 3145, 1738, 1595, 1491, 1333, 1165 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 470.1265; encontrado 470.1261.

(N',N''E,N',N''E)-N',N''-(((4,4'-((1,3-fenilenebis(oxi))bis(metileno))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl))bis(2,1-fenileno))bis(methanylylideno))bis(4-metilbenzonosulfonohidrazona) produto(**33b**)



O composto **33a** (0,1g, 0,20 mmol) foi tratado com 2 equivalentes de p-toluenosufonil – hidrazina (0,08 g, 0,45 mmol). O composto **33b** foi obtido na forma de sólido branco com 76% de rendimento. PF: 135-137 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.37 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 159.03, 144.26, 143.94, 141.13, 135.56, 135.28, 130.55, 130.30, 130.29, 129.58, 129.35, 127.76, 127.13, 125.81, 125.64, 109.44, 102.85, 62.06, 21.55. IR (KBr, ν_{max}): 3571, 3130, 1738, 1595, 1490, 1329, 1160 cm^{-1} . HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2+\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 839.2152; encontrado 839.2153.

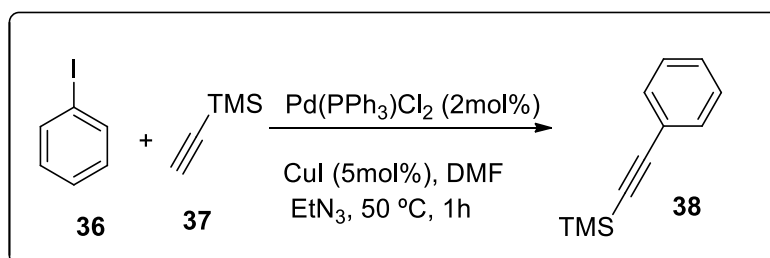
(N,N'E,N,N'E)-N,N'-(((4,4'-((1,3-phenylenebis(oxy))bis(methylene))bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(2,1-phenylene))bis(methanylylidene))bis(3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine) (**33c**)



O composto **33a** (0,1g, 0,20 mmol) foi tratado com 2 equivalentes de 3-aminopropil-imidazol (0,05g, 0,42 mmol). O composto **33c** foi obtido na forma de óleo marrom viscoso com 60% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, $J = 5.8, 3.6$ Hz, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 4H), 7.49 (s, 2H), 7.42 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.73 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 4H), 4.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.48 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.15 – 2.07 (m, 4H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 159.54, 157.24, 144.58, 137.32, 136.45, 131.42, 131.24, 130.39, 130.30, 129.47, 128.70, 125.80, 125.12, 119.02, 107.83, 102.39, 77.16, 62.06, 57.84, 44.67, 31.94. IR (KBr, ν_{max}): 3111, 2930, 1641, 1592, 1490, 1455, 1379, 1148, 1033 cm^{-1} .

8.9 Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5 trissubstituídos

8.9.1 Síntese do fenilacetileno (38)

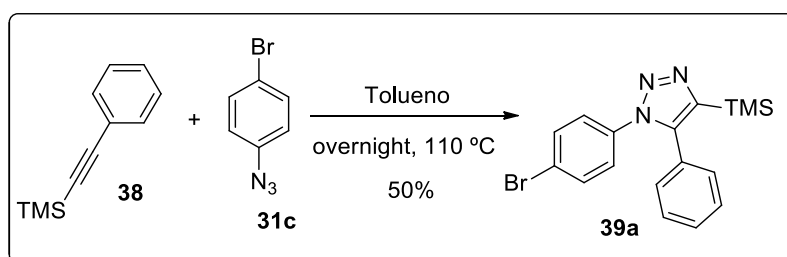


Esquema 45. Preparação do fenilacetileno 38

O composto (**38**) foi preparado de acordo com o procedimento descrito por Ueda *et al.*, 2014.

A uma suspensão do 1-iodobenzeno (0,5 g, 2,01 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (42,2 mg, 0,60 mmol), CuI (22,8 mg, 0,120 mmol) e Et_3N (1,14 mL, 8,1 mmol) em DMF (3,5 mL) foi adicionado etiniltrimetilsilano (3,01 mmol). Após agitação a 50 ° C durante uma hora, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (40 mL). Lavou-se a fase orgânica com H_2O (3 x 20 mL) e solução saturada de NaCl , secou-se com Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash, usando como eluente acetato de etila/ hexano (10:90). O produto final foi obtido como um óleo amarelo como 70 % de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 3H), 0.25 (s, 9H).

8.9.2 Procedimento para obtenção do composto 39a

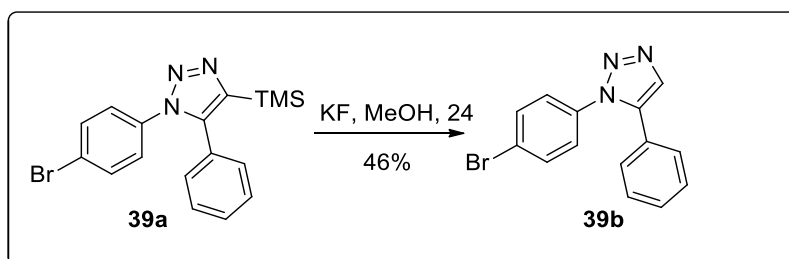


Esquema 46. Preparação do 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído **39a**.

Em um balão de fundo redondo de 5 mL, adicionou-se o composto **38** (0,57 mmol), a 1-azido-4-bromobenzene **31c** (0,57 mmol) e tolueno (3 mL). A mistura foi submetida a refluxo a 110 °C por 18 horas. Após o tempo de reação solvente

foi evaporado sob pressão reduzida no rotaevaporador e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash, usando como eluente acetato de etila/ hexano (10:90). O produto final foi obtido na forma de um sólido branco como 50 % de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 10.7, 4.9$ Hz, 4H), 0.21 (s, $J = 3.2$ Hz, 9H).

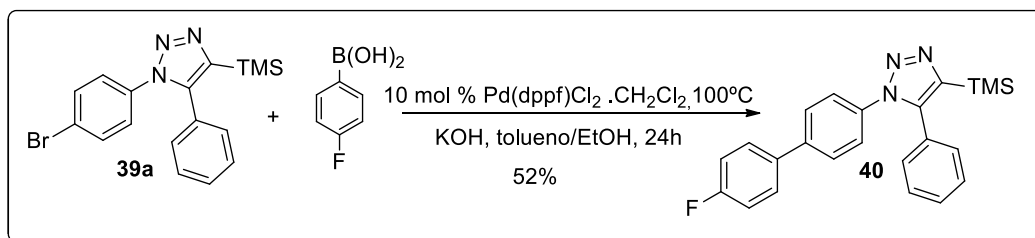
8.9.3 Procedimento para desproteção do TMS do composto 39a



Esquema 47. Preparação do 1,2,3-triazol 1,5-trissubstituído **39b**.

Em um balão de fundo redondo de 5 mL, adicionou-se o composto **39a** (0,2 mmol) e o KF (0,5 mmol) em metanol (3 mL). A mistura foi submetida a agitação constante por 24 horas. Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotaevaporador e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash, usando como eluente acetato de etila/ hexano (15:85). O produto final foi obtido na forma de um óleo como 46 % de rendimento. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 3H), 7.15 – 7.11 (m, 4H).

8.9.4 Procedimento para obtenção do composto 40 via reação de Suzuki



Esquema 48. Síntese do 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído **40**.

Em um balão de fundo redondo de 5 mL, adicionou-se o composto **39a** (40 mg; 0,11 mmol), o ácido fluorborônico (19 mg, 0,14 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9

mg; 0,0108 mmol), KOH (10g, 0,16 mmol) em 4 mL de tolueno/ etanol (3:1). A mistura foi aquecida a 100 °C sob atmosfera de N₂ por 24 horas. Após o tempo de reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 15 mL) e água (15 mL); seca em Na₂SO₄, e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotaevaporador e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash, usando como eluente acetato de etila/ hexano (5:95). O produto final foi obtido na forma de um sólido branco com 52% de rendimento. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 0.22 (s, 9H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 164.76, 146.12, 144.03, 141.23, 136.62, 136.44, 130.87, 130.06, 129.52, 129.44, 129.35, 128.31, 125.93, 116.70, 116.49, 0.77.

9 Referencias

ABDEL-AZIZ, H. *et al.* Isatin-benzoxazine molecular hybrids as potential antiproliferative agents: synthesis and in vitro pharmacological profiling. **Drug Design, Development and Therapy**, v. Volume 11, p. 2333–2346, ago. 2017.

ABU-DIEF, A. M.; MOHAMED, I. M. A. A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 4, n. 2, p. 119–133, jun. 2015.

ACKERMANN, L.; POTUKUCHI, H. K. Regioselective syntheses of fully-substituted 1,2,3-triazoles: the CuAAC/C–H bond functionalization nexus. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 20, p. 4503, 2010.

ACKERMANN, L.; VICENTE, R.; BORN, R. Palladium-Catalyzed Direct Arylations of 1,2,3-Triazoles with Aryl Chlorides using Conventional Heating. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 350, n. 5, p. 741–748, 25 mar. 2008.

AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 6, n. 10, p. 2696–2718, 2011.

AGARD, N. J.; PRESCHER, J. A.; BERTOZZI, C. R. A Strain-Promoted [3 + 2] Azide–Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 46, p. 15046–15047, nov. 2004.

AGARWALA, S. S.; KIRKWOOD, J. M. Temozolomide, a Novel Alkylating Agent with Activity in the Central Nervous System, May Improve the Treatment of Advanced Metastatic Melanoma. **The Oncologist**, v. 5, n. 2, p. 144–151, 2000.

ALAM, M. S. *et al.* Synthesis and Structure–Activity Relationships of 1-Phenyl-1 H -1,2,3-triazoles as Selective Insect GABA Receptor Antagonists. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 4, p. 1361–1372, fev. 2006.

ALBERATI, D. *et al.* Glycine reuptake inhibitor RG1678: A pharmacologic characterization of an investigational agent for the treatment of schizophrenia. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 2, p. 1152–1161, fev. 2012.

ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e35671, 31 maio 2012.

ARAÚJO, C. R. M. *et al.* DRUG DEVELOPMENT BY MOLECULAR HYBRIDIZATION: A MEDICINAL CHEMISTRY PRACTICE CLASS USING PARACETAMOL AND SULFADIAZINE TABLETS AND THE VIRTUAL TOOL SciFinder®. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1714–1719, 2015.

ARONSON, N. E. Addressing a clinical challenge: guidelines for the diagnosis and treatment of leishmaniasis. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, p. 76, 7 dez. 2017.

AYATI, A.; EMAMI, S.; FOROUMADI, A. The importance of triazole scaffold in the development of anticonvulsant agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 109, p. 380–392, fev. 2016.

Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's & Dementia. 11, 2015.

BAUER, H.; BEDFORD, G. R.; KATRITZKY, A. R. 148. N-oxides and related compounds. Part XXIV. The structure of ortho-bisazo-compounds. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, v. VII, n. c, p. 751, 1964.

BAUER, H.; KATRITZKY, A. R. 843. N-oxides and related compounds. Part XXV. The so-called "dihydrobenzo-1,2,3,4-tetrazines". **J. Chem. Soc.**, n. 4394, p. 4394–4395, 1964.

BOECHAT, N. *et al.* Novel 1,2,3-triazole derivatives for use against mycobacterium tuberculosis H37Rv (ATCC 27294) strain. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 17, p. 5988–5999, 2011.

BOLLU, R. *et al.* Rational design, synthesis and anti-proliferative evaluation of novel 1,4-benzoxazine-[1,2,3]triazole hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 138–146, jan. 2015.

BONANDI, E. *et al.* The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 10, p. 1572–1581, 2017.

BUDIMIR, A. Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy. **Acta Pharmaceutica**, v. 61, n. 1, p. 1–14, 2011.

CASSIDY, M. P.; RAUSHEL, J.; FOKIN, V. V. Practical Synthesis of Amides from In Situ Generated Copper(I) Acetylides and Sulfonyl Azides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 19, p. 3154–3157, 5 maio 2006.

CASTRO, G. N. *et al.* Effects of temozolomide (TMZ) on the expression and interaction of heat shock proteins (HSPs) and DNA repair proteins in human

malignant glioma cells. **Cell Stress and Chaperones**, v. 20, n. 2, p. 253–265, 2015.

CHEN, H.-B.; ABEYRATHNA, N.; LIAO, Y. Alkyne–azide cycloaddition catalyzed by a dinuclear copper(I) complex. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 48, p. 6575–6576, nov. 2014.

CHRISTODOULOU, M. S. *et al.* Click reaction as a tool to combine pharmacophores: The case of Vismodegib. **ChemPlusChem**, v. 80, n. 6, p. 938–943, 2015.

CHRISTMANN, U.; VILAR, R. Palladium Catalysts Monoligated Palladium Species as Catalysts in Cross-Coupling Reactions. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 44, p. 366–374, 2005.

CIOFFI, C. L. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of N -((1-(4-(Sulfonyl)piperazin-1-yl)cycloalkyl)methyl)benzamide Inhibitors of Glycine Transporter-1. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 18, p. 8473–8494, 22 set. 2016.

COATS, S. J. *et al.* Trimethylsilyl-Directed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions in the Solid-Phase Synthesis of 1,2,3-Triazoles. **Organic Letters**, v. 7, n. 8, p. 1469–1472, abr. 2005.

COYLE, J. T. NMDA Receptor and Schizophrenia: A Brief History. **Schizophrenia Bulletin**, v. 38, n. 5, p. 920–926, 1 set. 2012.

CROFT, S. L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. Drug Resistance in Leishmaniasis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1, p. 111–126, 1 jan. 2006.

DA SILVA, V. D. *et al.* Chemical composition of *Ocimum canum* Sims. essential oil and the antimicrobial, antiprotozoal and ultrastructural alterations it induces in *Leishmania amazonensis* promastigotes. **Industrial Crops and Products**, v. 119, p. 201–208, set. 2018.

DABAK, K. *et al.* Synthesis and investigation of tuberculosis inhibition activities of some 1,2,3-triazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 2, p. 215–218, fev. 2003.

DAWOOD, K. M.; ABDEL-WAHAB, B. F.; RASLAN, M. A. Synthesis and applications of bi- and bis-triazole systems. **Arkivoc**, v. 2018, n. 1, p. 179–215, 2018.

DE FREITAS, L. V. *et al.* Structural and vibrational study of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone - A potential metal-protein attenuating compound (MPAC) for the treatment of Alzheimer's disease. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 116, p. 41–48, 2013.

DE LOURDES G. FERREIRA, M. *et al.* Design, synthesis, and antiviral activity of new 1H-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 3, p. 1501–1511, 1 mar. 2014.

DE SÁ, D. S. *et al.* Fabrication of Lignocellulose-Based Microreactors: Copper-Functionalized Bamboo for Continuous-Flow CuAAC Click Reactions. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 7, n. 3, p. 3267–3273, 4 fev. 2019.

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

DOIRON, J. *et al.* Synthesis and structure-activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole-based analogues as aromatase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 4010–4024, 2011.

DOMAILLE, D. W.; CHA, J. N. Aniline-terminated DNA catalyzes rapid DNA–hydrazone formation at physiological pH. **Chem. Commun.**, v. 50, n. 29, p. 3831–3833, 2014.

ELAMARI, H. *et al.* Synthesis and in vitro evaluation of potential anticancer activity of mono- and bis-1,2,3-triazole derivatives of bis-alkynes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 360–364, 2013.

ENOCH, S. J. *et al.* A review of the electrophilic reaction chemistry involved in covalent protein binding relevant to toxicity. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 41, n. 9, p. 783–802, 2010.

FAN, F. *et al.* An Intramolecular Pyranone Diels-Alder Cycloaddition Approach to Cannabinol. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 6, p. 1337–1342, 14 abr. 2014.

FELDMAN, K. S.; GONZALEZ, I. Y.; GLINKERMAN, C. M. Intramolecular [3 + 2] cyclocondensations of alkenes with indolidenes and indolidenium cations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 43, p. 15138–15141, 2014.

FREITAS, L. B. DE O. *et al.* A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791–1804, 2011.

FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. **Molecules**, v. 14, n. 7, p. 2317–2336, 30 jun. 2009.

GALLARDO-DONAIRE, J.; MARTIN, R. Cu-catalyzed mild C(sp²)-H functionalization assisted by carboxylic acids en route to hydroxylated arenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 25, p. 9350–9353, 2013.

GARUDACHARI, B. *et al.* Click chemistry approach: Regioselective one-pot synthesis of some new 8-trifluoromethylquinoline based 1,2,3-triazoles as potent antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 74, p. 324–332, 2014.

GRIMES, K.; GUPTA, A.; ALDRICH, C. Copper(II)-Catalyzed Conversion of Aryl/Heteroaryl Boronic Acids, Boronates, and Trifluoroborates into the Corresponding Azides: Substrate Scope and Limitations. **Synthesis**, v. 2010, n. 09, p. 1441–1448, 24 maio 2010.

GUO, D. D. *et al.* Synthesis of 6H-Benzo[c]chromenes via Palladium-Catalyzed Intramolecular Dehydrogenative Coupling of Two Aryl C-H Bonds. **Organic Letters**, v. 19, n. 4, p. 798–801, 2017.

HAJIPOUR, A. R.; MOHAMMADSALEH, F. Synthesis of aryl azides from aryl halides promoted by Cu₂O/tetraethylammonium proline. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 50, p. 6799–6802, dez. 2014.

HARSING JR., L. *et al.* Glycine Transporter Type-1 and its Inhibitors. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 1017–1044, 1 abr. 2006.

HASHIMOTO, K. Glycine Transport Inhibitors for the Treatment of Schizophrenia. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 4, n. 4, p. 10–19, 27 maio 2010.

HAUSER-DAVIS, R. A. *et al.* Disruption of zinc and copper interactions with Aβ(1–40) by a non-toxic, isoniazid-derived, hydrazone: A novel biometal homeostasis restoring agent in Alzheimer's disease therapy? **Metallomics**, v. 7, n. 5, p. 743–747, 2015.

HE, Y. *et al.* Catalyst-free synthesis of diversely substituted 6H-benzo[c]chromenes and 6H-benzo[c]chromen-6-ones in aqueous media under MWI. **Green Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 3429, 2012.

HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1302, 2010.

HLASTA, D. J.; ACKERMAN, J. H. Steric Effects on the Regioselectivity of an Azide-Alkyne Dipolar Cycloaddition Reaction: The Synthesis of Human Leukocyte Elastase Inhibitors. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 21, p. 6184–6189, out. 1994.

HOLUB, J. M.; KIRSHENBAUM, K. Tricks with clicks: modification of peptidomimetic oligomers via copper-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1325, 2010.

JEYACHANDRAN, R.; POTUKUCHI, H. K.; ACKERMANN, L. Copper-catalyzed CuAAC/intramolecular C-H arylation sequence: Synthesis of annulated 1,2,3-triazoles. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 8, p. 1771–1777, 2012.

JORDÃO, A. K. *et al.* Synthesis and anti-HSV-1 activity of new 1,2,3-triazole derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 6, p. 1860–1865, 2011.

KAOUKABI, H. *et al.* Dihydropyrimidinone/1,2,3-triazole hybrid molecules: Synthesis and anti-varicella-zoster virus (VZV) evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 155, p. 772–781, jul. 2018.

KECK, T. M. *et al.* Using click chemistry toward novel 1,2,3-triazole-linked dopamine D3 receptor ligands. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 14, p. 4000–4012, 2015.

KERRU, N. *et al.* European Journal of Medicinal Chemistry Recent advances (2015 e 2016) in anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 179–212, 2017.

KILLANDER, D.; STERNER, O. Reagent-controlled cyclization-deprotection reaction to yield either fluorenes or benzochromenes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 29, p. 6507–6512, 2014a.

KILLANDER, D.; STERNER, O. Synthesis of the Bioactive Benzochromenes Pulchrol and Pulchral, Metabolites of *Borreria pulchra*. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 8, p. 1594–1596, mar. 2014b.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 11, p. 2004–2021, 1 jun. 2001.

KOLB, H. C.; SHARPLESS, B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 24, p. 1128, 2003.

KRIVOPALOV, V. P.; SHKURKO, O. P. 1,2,3-Triazole and its derivatives. Development of methods for the formation of the triazole ring. **Russian Chemical Reviews**, v. 74, n. 4, p. 339–379, 30 abr. 2005.

KWOK, S. W. *et al.* Transition-metal-free catalytic synthesis of 1,5-diaryl-1,2,3-triazoles. **Organic Letters**, v. 12, n. 19, p. 4217–4219, out. 2010.

LAU, Y. H. *et al.* Chemical sensors that incorporate click-derived triazoles. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 5, p. 2848, 2011.

LI, W. *et al.* Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of α,β -unsaturated ketones with azides through iminium catalysis. **Green Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 781–784, 2015.

LI, Y. *et al.* Pd-Catalyzed C–H Lactonization for Expedient Synthesis of Biaryl Lactones and Total Synthesis of Cannabinol. **Organic Letters**, v. 15, n. 11, p. 2574–2577, 7 jun. 2013.

LIANG, L.; ASTRUC, D. The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, n. 23–24, p. 2933–2945, 2011.

LIMA, F. R. S. *et al.* Glioblastoma: Therapeutic challenges, what lies ahead. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1826, n. 2, p. 338–349, 2012.

LIU, H.-K.; SADLER, P. J. Metal Complexes as DNA Intercalators. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 5, p. 349–359, 17 maio 2011.

LIU, S. *et al.* “Click” Synthesis of Heteroleptic Tris-Cyclometalated Iridium(III) Complexes: Cu(I) Triazolide Intermediates as Transmetalating Reagents. **Inorganic Chemistry**, v. 50, n. 16, p. 7598–7609, 15 ago. 2011.

MADY, M. F.; AWAD, G. E. A.; JØRGENSEN, K. B. Ultrasound-assisted synthesis of novel 1,2,3-triazoles coupled diaryl sulfone moieties by the CuAAC reaction, and biological evaluation of them as antioxidant and antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 84, p. 433–443, 2014.

MAHENDAR, L.; SATYANARAYANA, G. Substitution Controlled Functionalization of ortho -Bromobenzylic Alcohols via Palladium Catalysis: Synthesis of Chromenes and Indenols. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 5, p. 2059–2074, 7 mar. 2014.

MARTIN, B. R.; LICHTMAN, A. H. Cannabinoid transmission and pain perception. [Review] [131 refs]. **Neurobiology of Disease**, v. 461, p. 447–461, 1998.

MATHUR, D. *et al.* Cu(I)-Catalyzed Efficient Synthesis of 2'-Triazolo-nucleoside Conjugates. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 701–710, maio 2015.

MEANWELL, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 8, p. 2529–2591, 28 abr. 2011.

MELO, J. O. F. *et al.* Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569–579, jun. 2006.

MINDT, T. L. *et al.* A Click Approach to Structurally Diverse Conjugates Containing a Central Di-1,2,3-triazole Metal Chelate. **ChemMedChem**, v. 4, n. 4, p. 529–539, 17 abr. 2009.

MOHAMMED, I. *et al.* 1,2,3-triazoles as amide bioisosteres: Discovery of a new class of potent HIV-1 Vif antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 16, p. 7677–7682, 2016.

MOLTZEN, E. K. *et al.* Bioisosteres of Arecoline: 1,2,3,6-Tetrahydro-5-pyridyl-Substituted and 3-Piperidyl-Substituted Derivatives of Tetrazoles and 1,2,3-Triazoles. Synthesis and Muscarinic Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 24, p. 4085–4099, nov. 1994.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v. 365, n. 6441, p. 61–65, set. 1993.

MURAKAMI, M.; ISHIDA, N. β -Scission of Alkoxy Radicals in Synthetic Transformations. **Chemistry Letters**, v. 46, n. 12, p. 1692–1700, 5 dez. 2017.

NORSEEDA, K. *et al.* Synthesis of 6-Alkyl-6 H -benzo[c]chromene Derivatives by Cyclization/Selective Ether Cleavage in One Pot: Total Synthesis of Cannabinol. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 5, n. 6, p. 792–800, jun. 2016.

OIKAWA, A. *et al.* First synthesis of both 1-aryl-4-[(E)-alk-1-enyl]-1H-1,2,3-triazoles and 1-aryl-4-[(Z)-1-(trimethylsilyl)alk-1-enyl]-1H-1,2,3-triazoles: assembly of π -extended 1,2,3-triazoles using a cross-coupling/click reaction sequence. **Tetrahedron**, v. 72, n. 29, p. 4205–4213, jul. 2016.

ORBISAGLIA, S. *et al.* Synthesis, Characterization, and Catalytic Activity of Cationic NHC Gold(III) Pyridine Complexes. **Organometallics**, v. 32, n. 15, p. 4153–4164, 12 ago. 2013.

PAGLIAI, F. *et al.* Rapid synthesis of triazole-modified resveratrol analogues via click chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 2, p. 467–470, 2006.

PELKEY, E. T.; GRIBBLE, G. W. Synthesis of 2-nitroindoles via the Sundberg indole synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 32, p. 5603–5606, ago. 1997.

PENG, W.; ZHU, S. Efficient synthesis of 5-fluoroalkylated 1H-1,2,3-triazoles and application of the bromodifluoromethylated triazole to the synthesis of novel bicyclic gem-difluorinated 1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]-triazol-4-one compounds. **Tetrahedron**, v. 59, n. 24, p. 4395–4404, jun. 2003.

PINHEIRO, R. *et al.* Targeting Gliomas: Can a New Alkylating Hybrid Compound Make a Difference? **ACS Chemical Neuroscience**, v. 8, n. 1, p. 50–59, 2016.

PIPPIONE, A. C. *et al.* Substituted 4-hydroxy-1,2,3-triazoles: synthesis, characterization and first drug design applications through bioisosteric modulation and scaffold hopping approaches. **MedChemComm**, v. 6, n. 7, p. 1285–1292, 2015.

PORTER, R. A.; DAWSON, L. A. GlyT-1 Inhibitors: From Hits to Clinical Candidates. In: [s.l: s.n.]. p. 51–99.

PRATAP, R.; RAM, V. J. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[h]chromenes in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 20, p. 10476–10526, 22 out. 2014.

RADWAN, M. M. *et al.* Biologically Active Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 5, p. 906–911, 22 maio 2009.

RAHMAN FARGHALY, E.-K. H. Synthesis of some new azoles of potential antiviral activity. **Arkivoc**, v. 2006, n. 11, p. 76, 3 maio 2006.

RAMACHARY, D. B. *et al.* Organocatalytic Vinyl Azide-Carbonyl [3+2] Cycloaddition: High-Yielding Synthesis of Fully Decorated N-Vinyl-1,2,3-Triazoles. **ChemCatChem**, v. 9, n. 2, p. 263–267, 2017.

RAUK, A. The chemistry of Alzheimer's disease. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 9, p. 2698, 2009.

RAUSHEL, J.; FOKIN, V. V. Efficient Synthesis of 1-Sulfonyl-1,2,3-triazoles. **Organic Letters**, v. 12, n. 21, p. 4952–4955, 5 nov. 2010.

RODIONOV, V. O.; FOKIN, V. V.; FINN, M. G. Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 15, p. 2210–2215, 8 abr. 2005.

SANGWAN, R. *et al.* Organocatalytic [3+2] Cycloadditions: Toward Facile Synthesis of Sulfonyl-1,2,3-Triazolyl and Fully Substituted 1,2,3-Triazolyl Glycoconjugates. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 17, p. 4733–4743, 12 jun. 2017.

SCHULZE, B.; SCHUBERT, U. S. Beyond click chemistry-supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 8, p. 2522–2571, 2014.

SCOTT, L. E.; ORVIG, C. Medicinal Inorganic Chemistry Approaches to Passivation and Removal of Aberrant Metal Ions in Disease. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 10, p. 4885–4910, 2009.

SIDDIKI, A. A.; TAKALE, B. S.; TELVEKAR, V. N. One pot synthesis of aromatic azide using sodium nitrite and hydrazine hydrate. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 10, p. 1294–1297, mar. 2013.

SIMMONS, J. T. *et al.* Integrated and passive 1,2,3-triazolyl groups in fluorescent indicators for zinc(II) ions: Thermodynamic and kinetic evaluations. **Inorganic Chemistry**, v. 52, n. 10, p. 5838–5850, 2013.

SIMON-LEVERT, A. *et al.* Meroterpenes from the Ascidian Aplidium a ff. d ensum. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 9, p. 1412–1415, set. 2005.

SILVA, R.R. **Avaliação *in vitro* de novos candidatos a fármacos com diferentes mecanismos para o tratamento de desordens psiquiátricas**. 2017. 145 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas (Farmacologia e Química Medicinal) - Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

SINGER, P.; DUBROQUA, S.; YEE, B. Inhibition of glycine transporter 1: The yellow brick road to new schizophrenia therapy? **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 26, p. 3771–3787, 27 ago. 2015.

SONG, M.-X.; DENG, X.-Q. Recent developments on triazole nucleus in anticonvulsant compounds: a review. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 453–478, 31 jan. 2018.

SRINIVASA REDDY, T. *et al.* Synthesis and biological evaluation of pyrazolo-triazole hybrids as cytotoxic and apoptosis inducing agents. **Org. Biomol. Chem.**, v. 13, n. 40, p. 10136–10149, 2015.

STOKES, B. J.; LIU, S.; DRIVER, T. G. Rh 2 (II)-Catalyzed Nitro-Group Migration Reactions: Selective Synthesis of 3-Nitroindoles from β -Nitro Styryl Azides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 13, p. 4702–4705, 6 abr. 2011.

SUGANE, T. *et al.* Atropisomeric 4-Phenyl-4 H -1,2,4-triazoles as Selective Glycine Transporter 1 Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 14, p. 5744–5756, 25 jul. 2013.

TAO, C.-Z. *et al.* Copper-catalyzed synthesis of aryl azides and 1-aryl-1,2,3-triazoles from boronic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 20, p. 3525–3529, maio 2007.

TEIXEIRA, R. R. *et al.* Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 274–286, fev. 2018.

THOMAS, J. *et al.* Metal-Free Route for the Synthesis of 4-Acyl-1,2,3-Triazoles from Readily Available Building Blocks. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 29, p. 9966–9970, 2016.

THOMSON, J. L. *et al.* Optimisation of a series of potent, selective and orally bioavailable GlyT1 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 8, p. 2235–2239, abr. 2009.

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**, v. 67, n. 1, p. 3057–3064, 2002.

UEDA, H. *et al.* Autotandem Catalysis: Synthesis of Pyrroles by Gold-Catalyzed Cascade Reaction. **Organic Letters**, v. 16, n. 18, p. 4948–4951, 2014.

UCHUSKIN, M. G. *et al.* Furan ring opening–indole ring closure: SnCl₂-induced reductive transformation of difuryl(2-nitroaryl)methanes into 2-(2-acylvinyl)indoles. **Tetrahedron**, v. 68, n. 22, p. 4252–4258, jun. 2012.

V. V. ROSTOVTSEV, L. G. GREEN, V. V. FOKIN, K. B. S. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process Catalyzed by Copper (I): Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes”. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002.

VARAS, A. C. *et al.* Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions in Microflow: Catalyst Activity, High-T Operation, and an Integrated Continuous Copper Scavenging Unit. **ChemSusChem**, v. 5, n. 9, p. 1703–1707, set. 2012.

WAMHOFF, H. 1,2,3-Triazoles and their Benzo Derivatives. In: **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 1984. p. 669–732.

WANG, X. *et al.* Pd(II)-Catalyzed Hydroxyl-Directed C–H Activation/C–O Cyclization: Expedient Construction of Dihydrobenzofurans. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 35, p. 12203–12205, 8 set. 2010.

WILKENING, I.; SIGNORE, G. DEL; HACKENBERGER, C. P. R. Synthesis of phosphoramidate peptides by Staudinger reactions of silylated phosphinic acids and esters. **Chem. Commun.**, v. 47, n. 1, p. 349–351, 2011.

WILSON, T. A.; KARAJANNIS, M. A.; HARTER, D. H. Glioblastoma multiforme : State of the art and future therapeutics. 2014.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. **Science**, v. 340, n. 6131, p. 457–460, 26 abr. 2013.

Who- World Health Organization- disponível em: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis. Acessado em: março de 2019.

Who- World Health Organization- disponível em: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Acessado em: março de 2019.

XU, S. *et al.* 1-Phenyl-4-benzoyl-1H-1,2,3-triazoles as Orally Bioavailable Transcriptional Function Suppressors of Estrogen-Related Receptor. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 56, n.11, p. 4631–4640, 2013.

YADAV, P. *et al.* Green synthesis and anticancer potential of chalcone linked-1,2,3-triazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 126, p. 944–953, 2017.

YAMABE, H. *et al.* Rh(I)-catalyzed cyclization of 1-arylprop-2-yn-1-ol derivatives utilizing rhodium 1,4-migration. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 10, p. 3248–3249, mar. 2005.

YOO, E. J. *et al.* A Facile Access to N -Sulfonylimidates and Their Synthetic Utility for the Transformation to Amidines and Amides. **Organic Letters**, v. 8, n. 7, p. 1347–1350, mar. 2006.

YOUDIM, M. B. H. Why Do We Need Multifunctional Neuroprotective and Neurorestorative Drugs for Parkinson's and Alzheimer's Diseases as Disease Modifying Agents. **Experimental Neurobiology**, v. 19, n. 1, p. 1, 2010.

ZAREI, A. *et al.* Fast, Efficient, and Convenient Method for the Preparation of Arylazo Aryl Sulfones Using Stable Aryldiazonium Silica Sulfates under Mild Conditions. **Synlett**, v. 2010, n. 08, p. 1201–1204, 9 maio 2010.

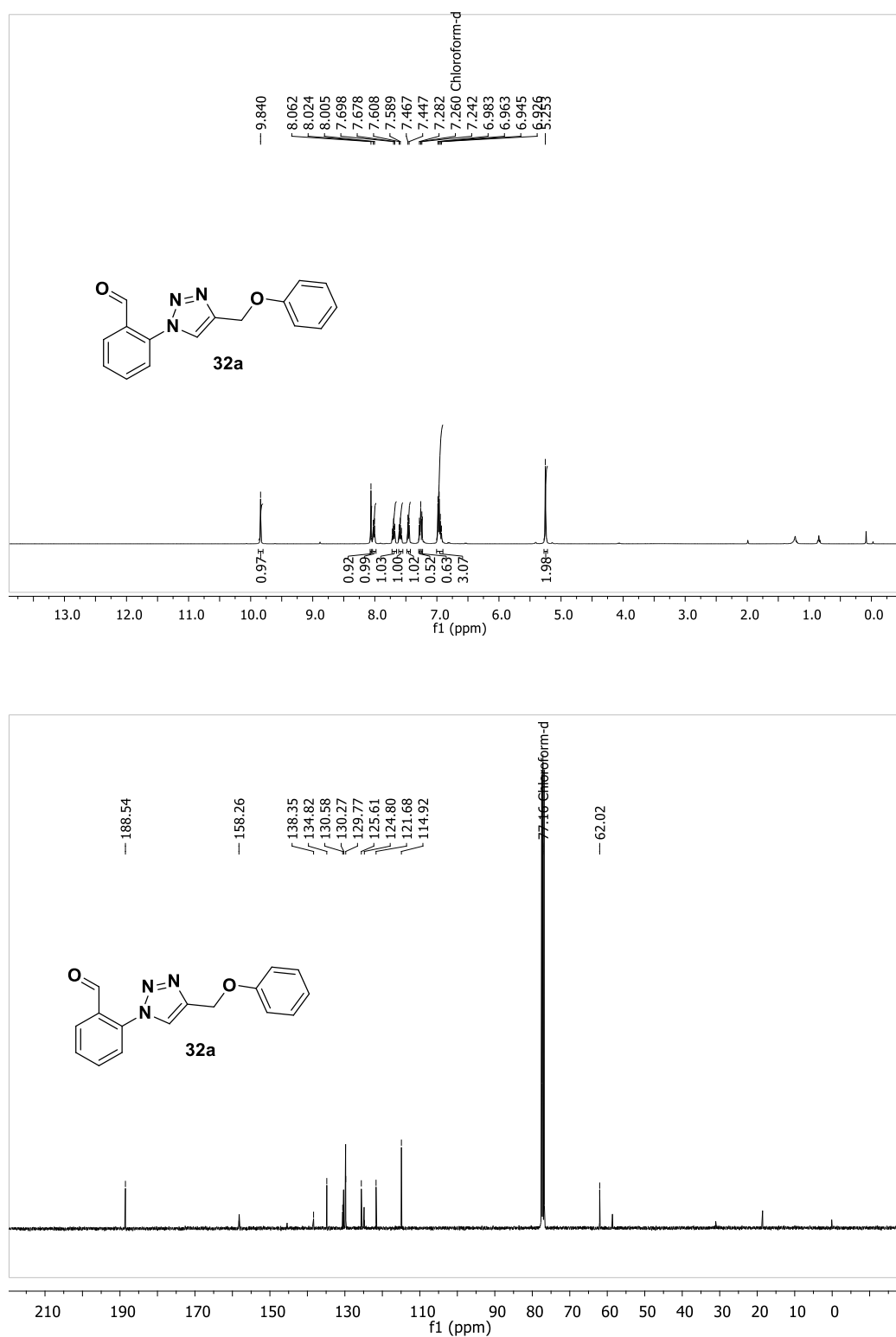
ZENG, M. *et al.* Palladium-catalyzed reductive homocoupling of aromatic halides and oxidation of alcohols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 8, p. 2556–2563, 2010.

ZHAO, F. *et al.* Facile one-pot synthesis of aryl azides from nitrobenzenes. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 17, p. 2197–2199, abr. 2015.

ZHI, L. *et al.* Development of progesterone receptor antagonists from 1,2-dihydrochromeno[3,4-f]quinoline agonist pharmacophore. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, n. 12, p. 2075–2078, jun. 2003.

ZHU, S. *et al.* Sulfonylative and Azidosulfonylative Cyclizations by Visible-Light-Photosensitization of Sulfonyl Azides in THF. **Chemistry - A European Journal**, v. 23, n. 69, p. 17598–17604, 2017.

ANEXOS

Figura 27. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32a**.

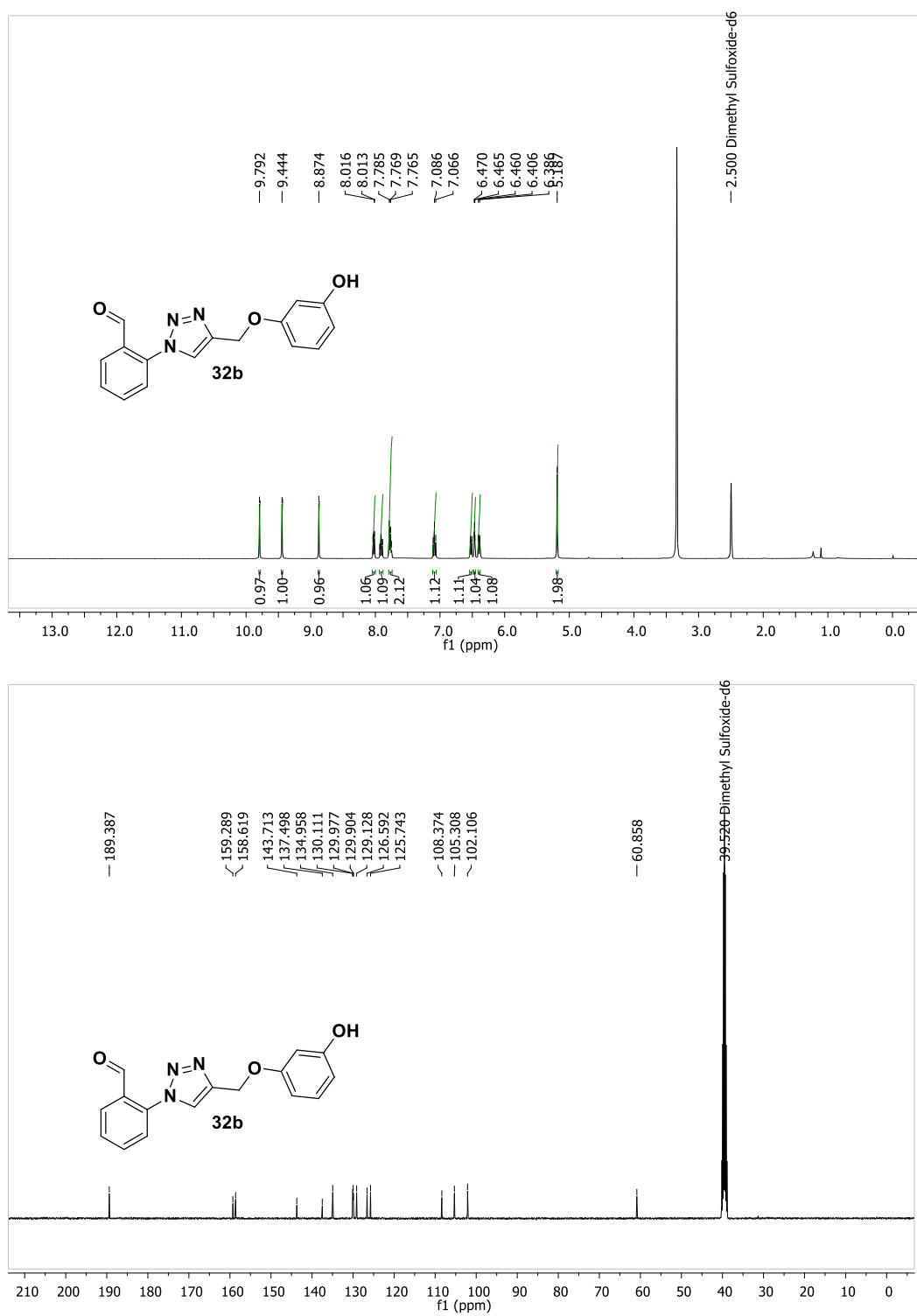


Figura 28. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32b**.

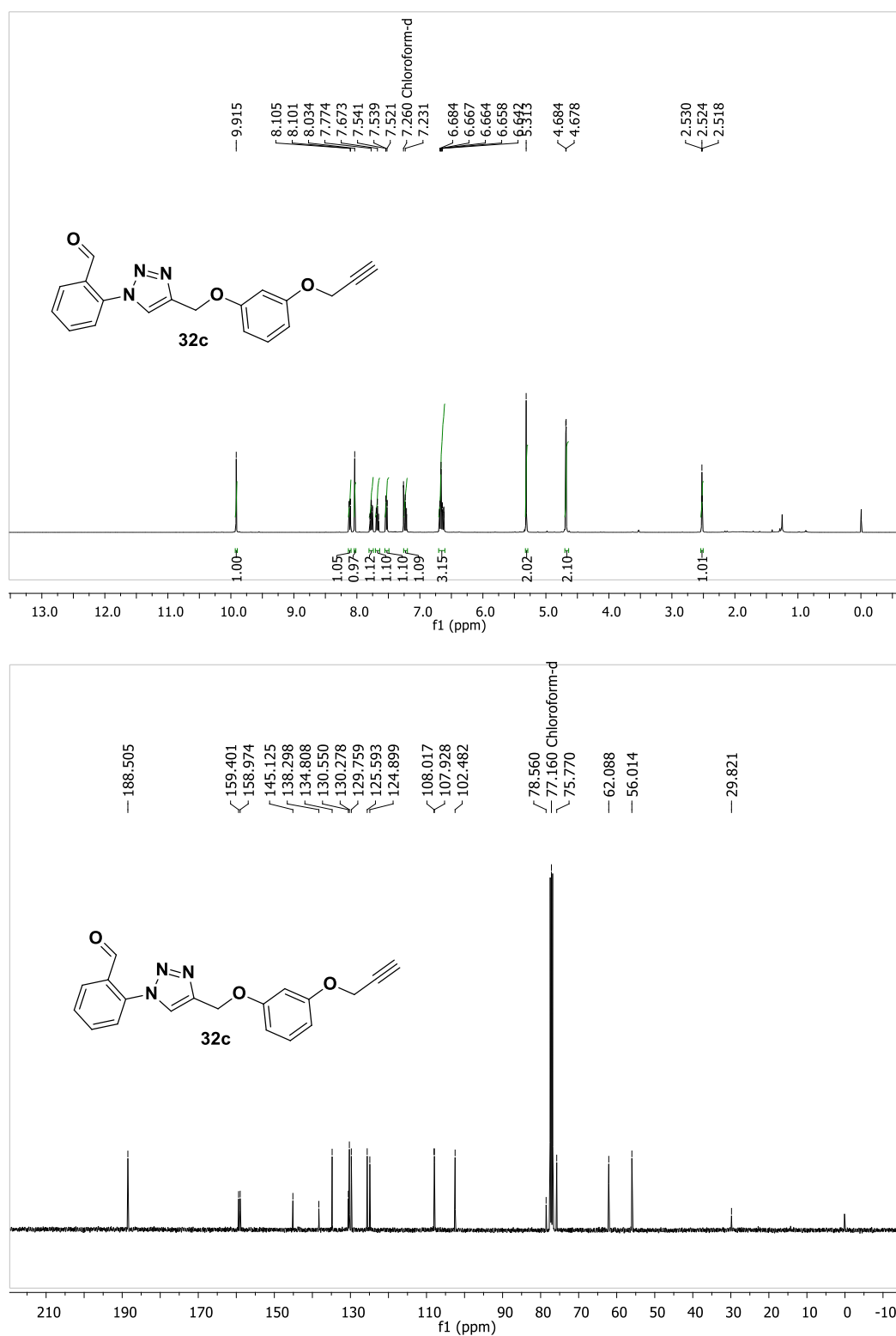


Figura 29. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32c**.

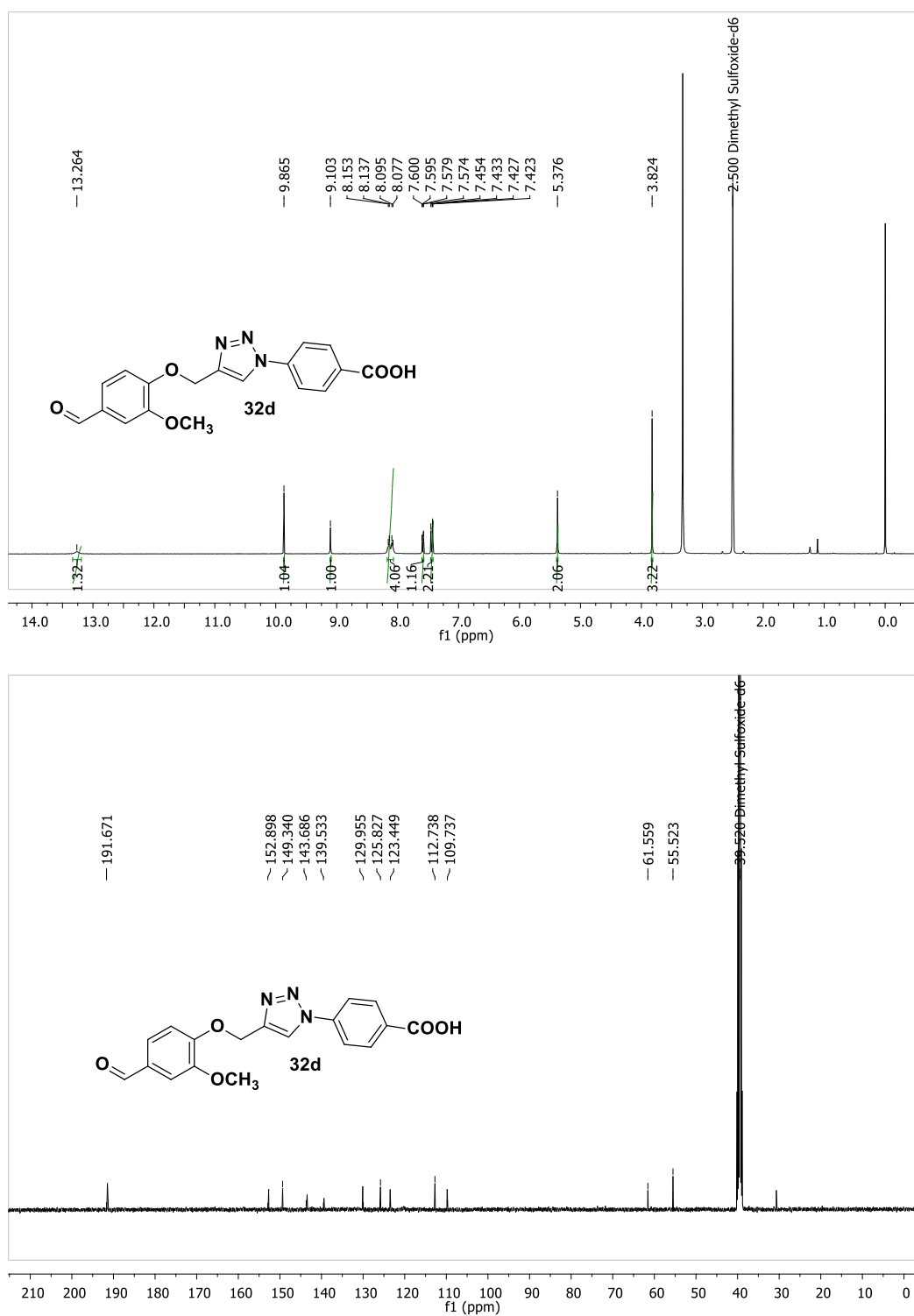
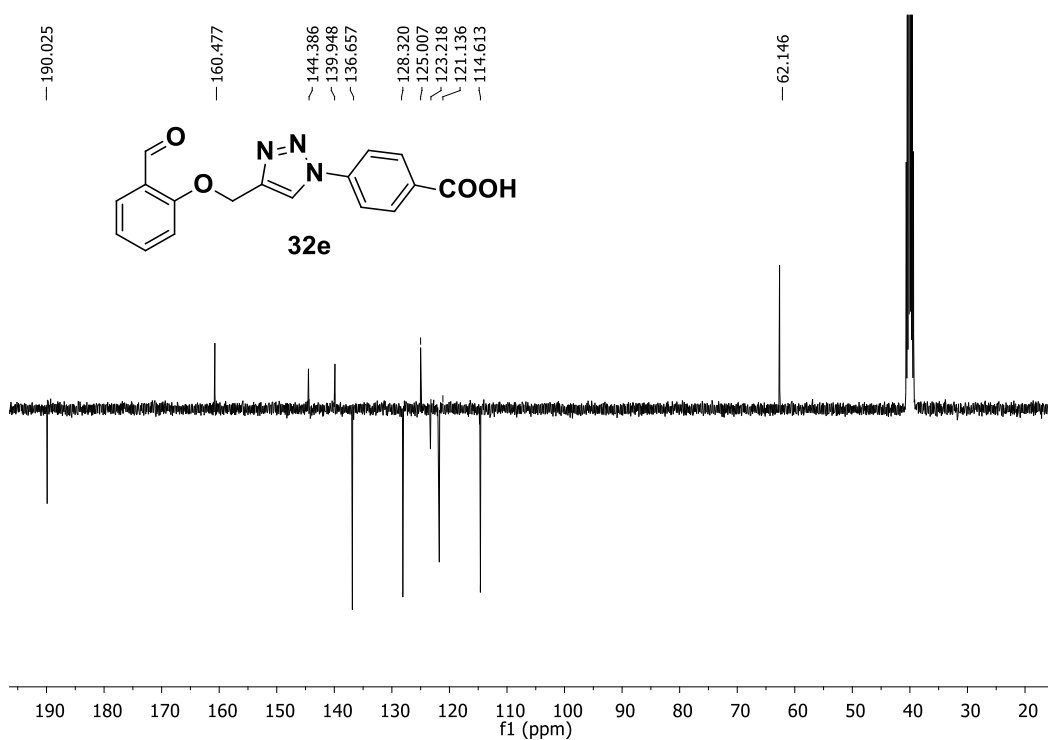
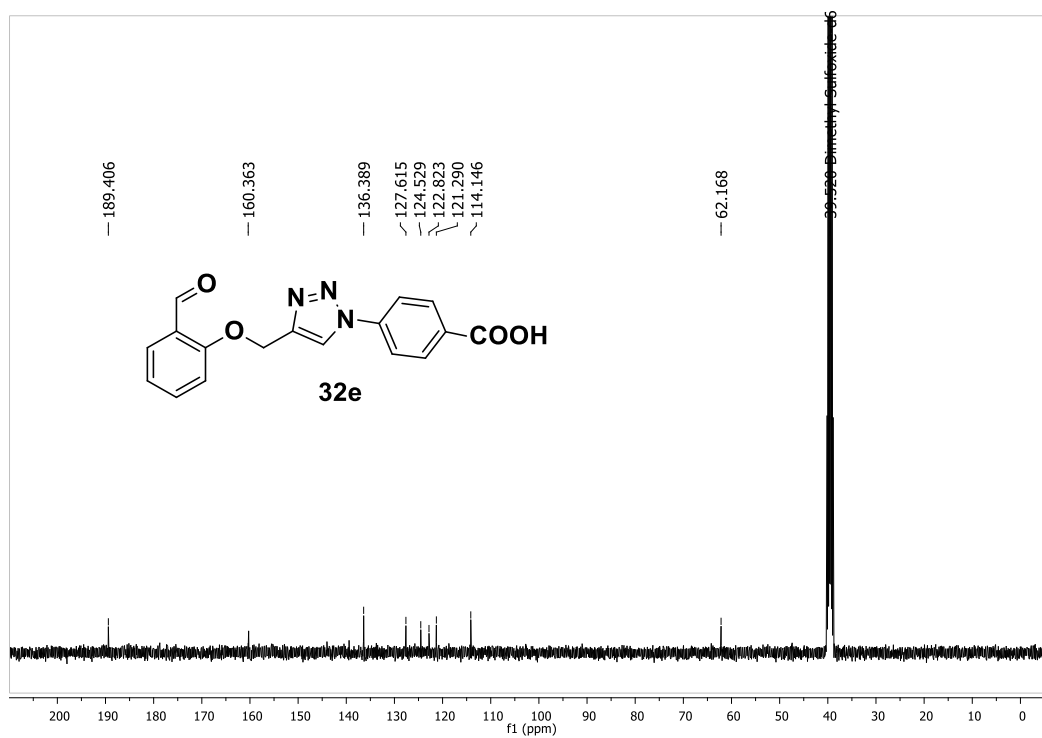


Figura 30. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32d**.



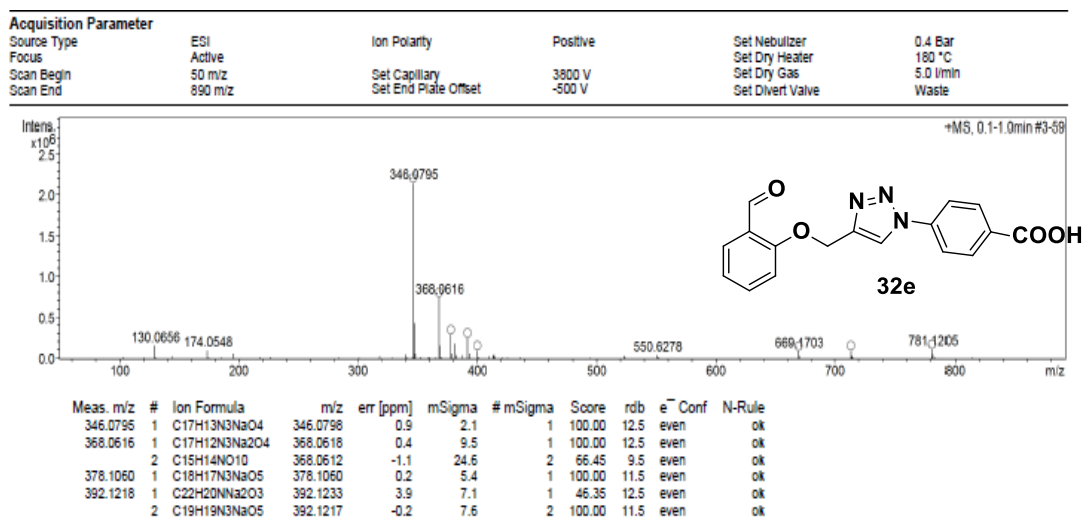
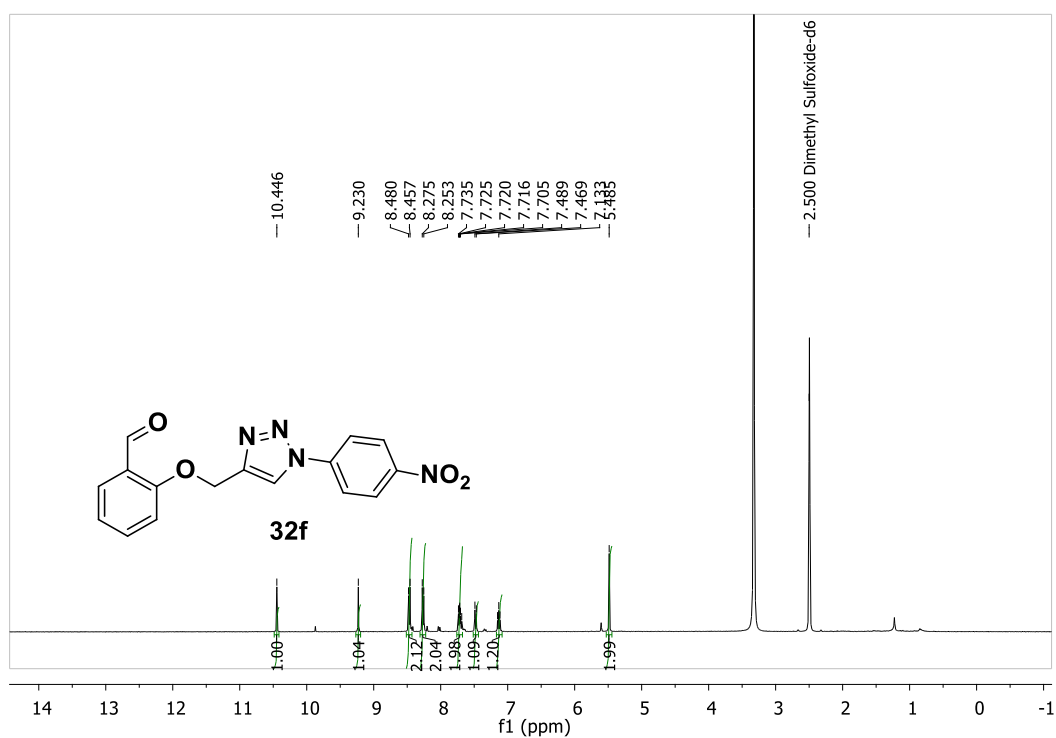


Figura 31. Espectro de RMN ¹³C , APT e HRMS(ESI) do composto **32e**.



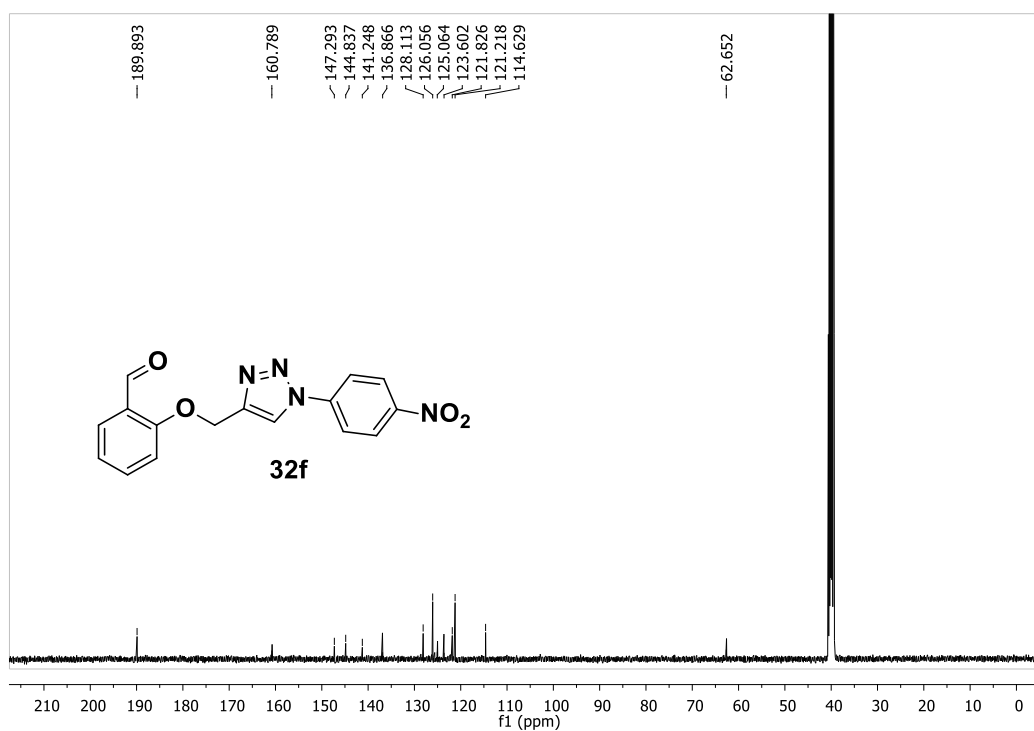
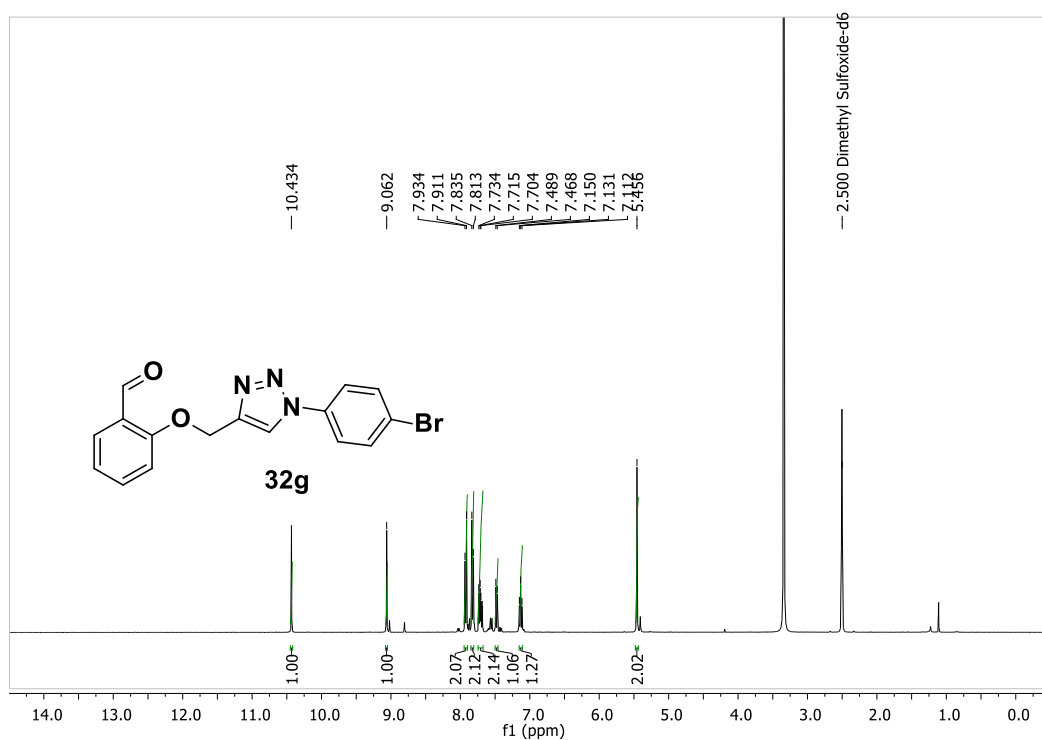


Figura 32. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32e**.



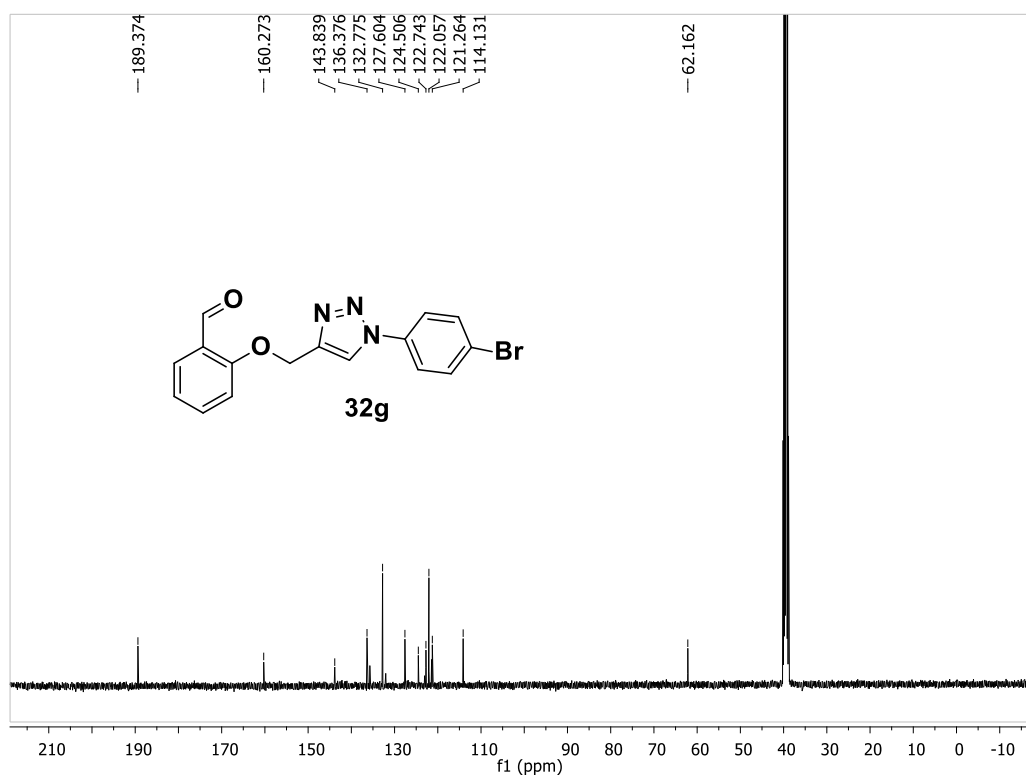


Figura 33. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32g**.

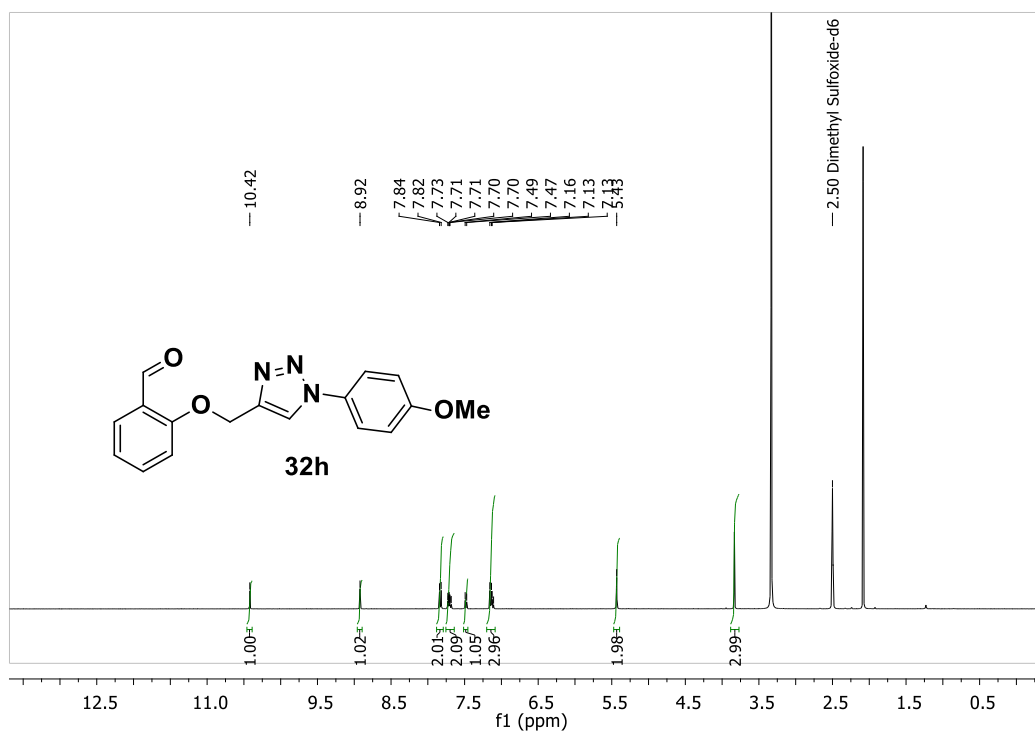


Figura 34. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32h**.

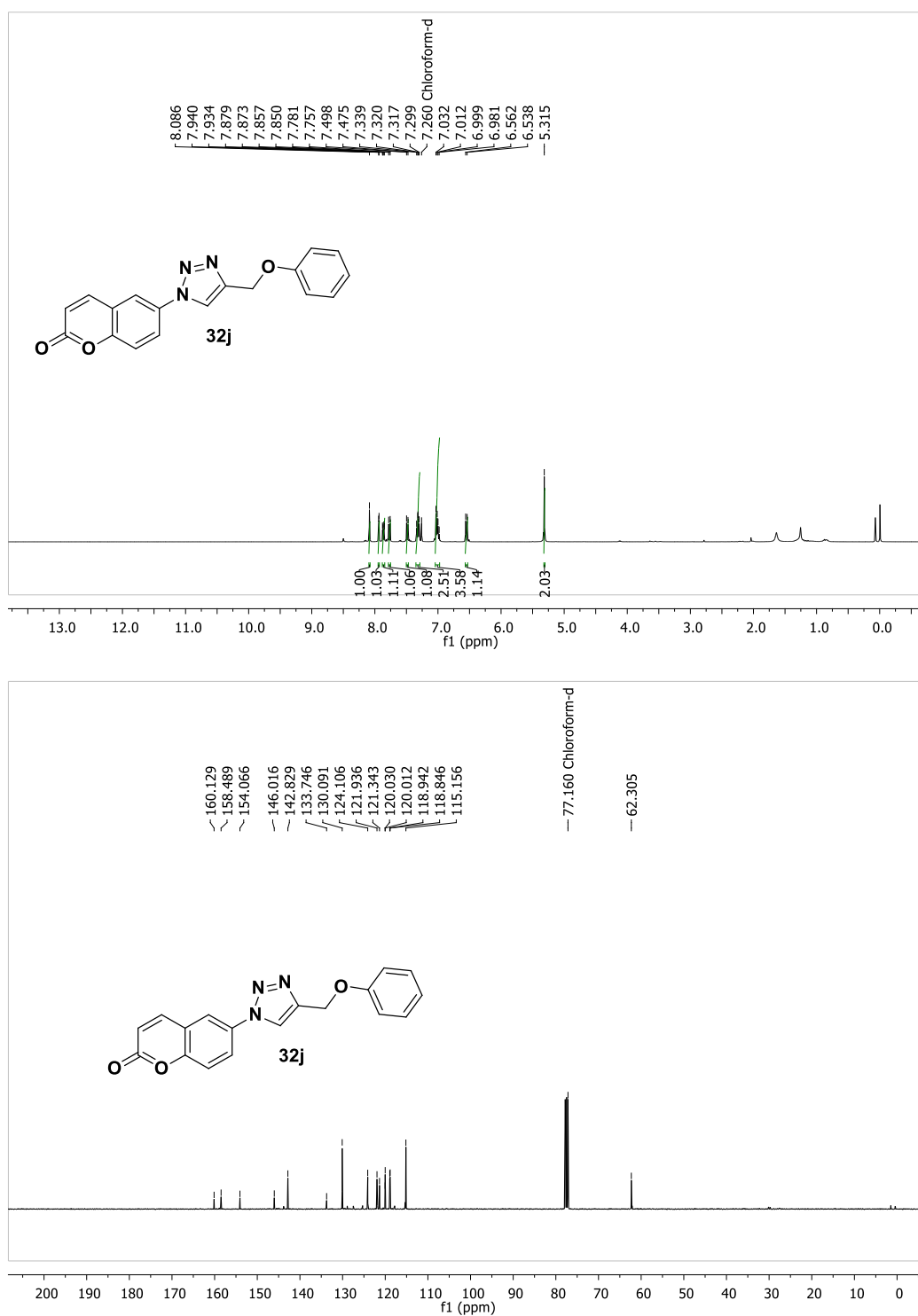


Figura 35. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32j**.

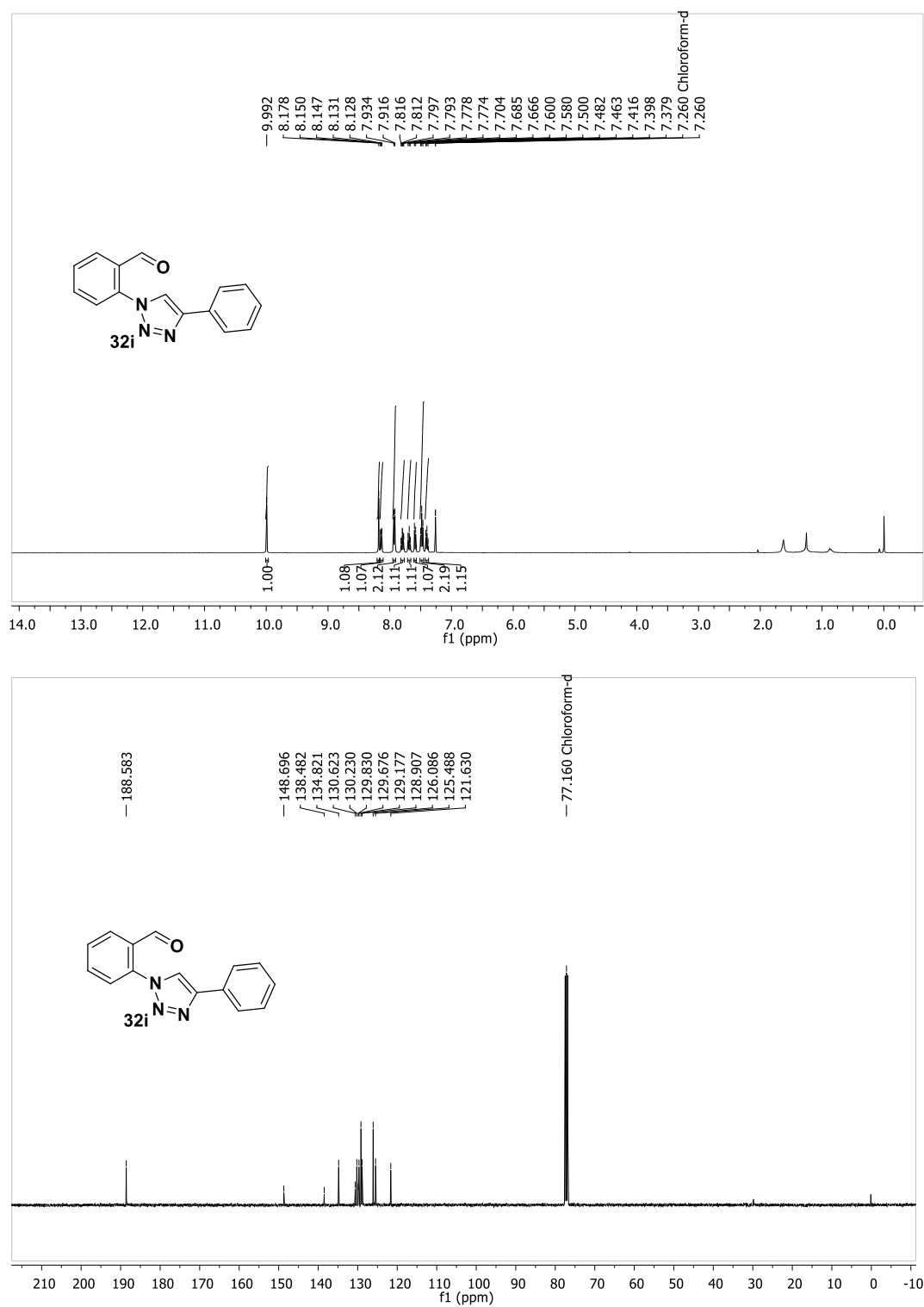


Figura 36. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **32i**.

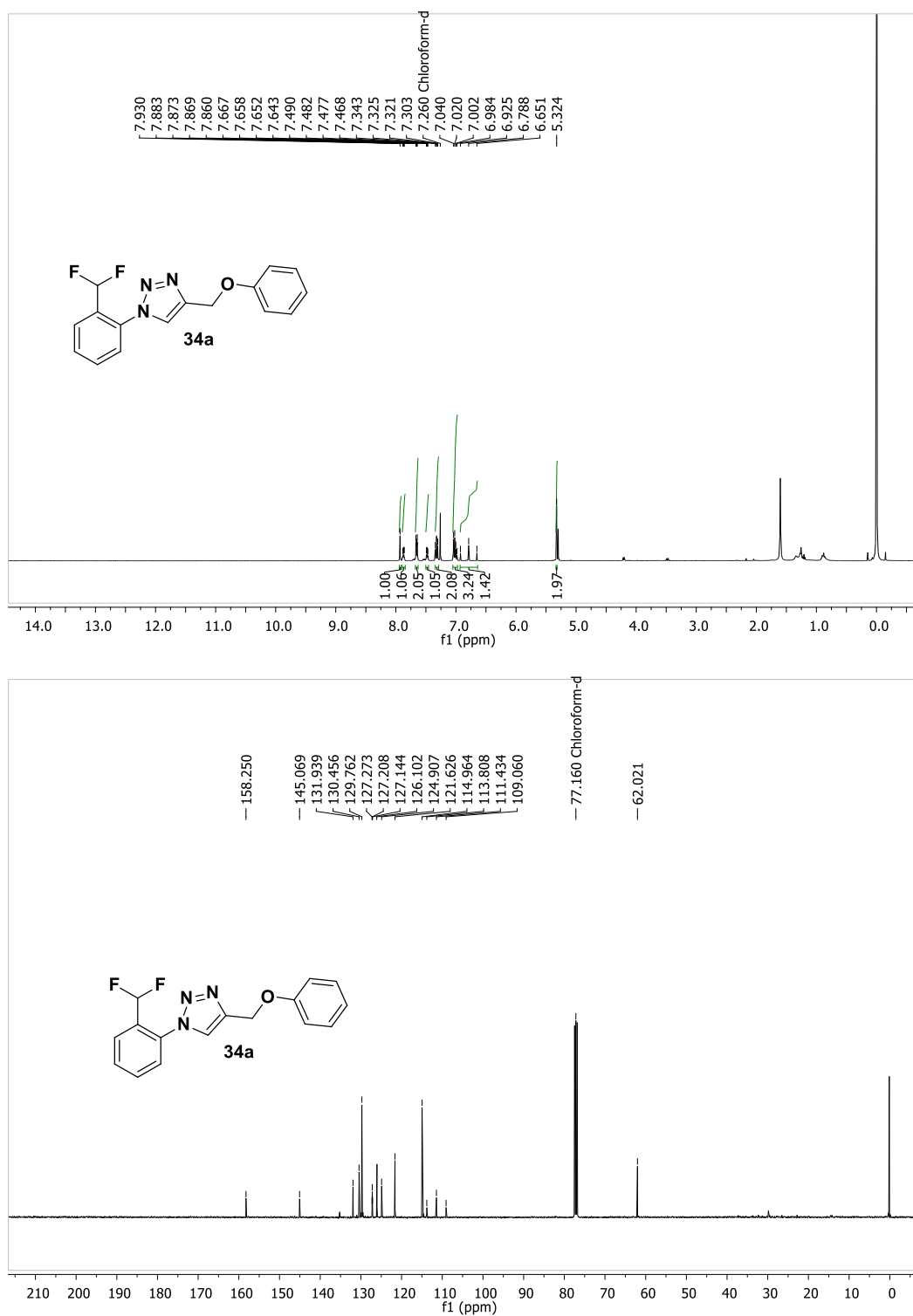


Figura 37. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **34a**.

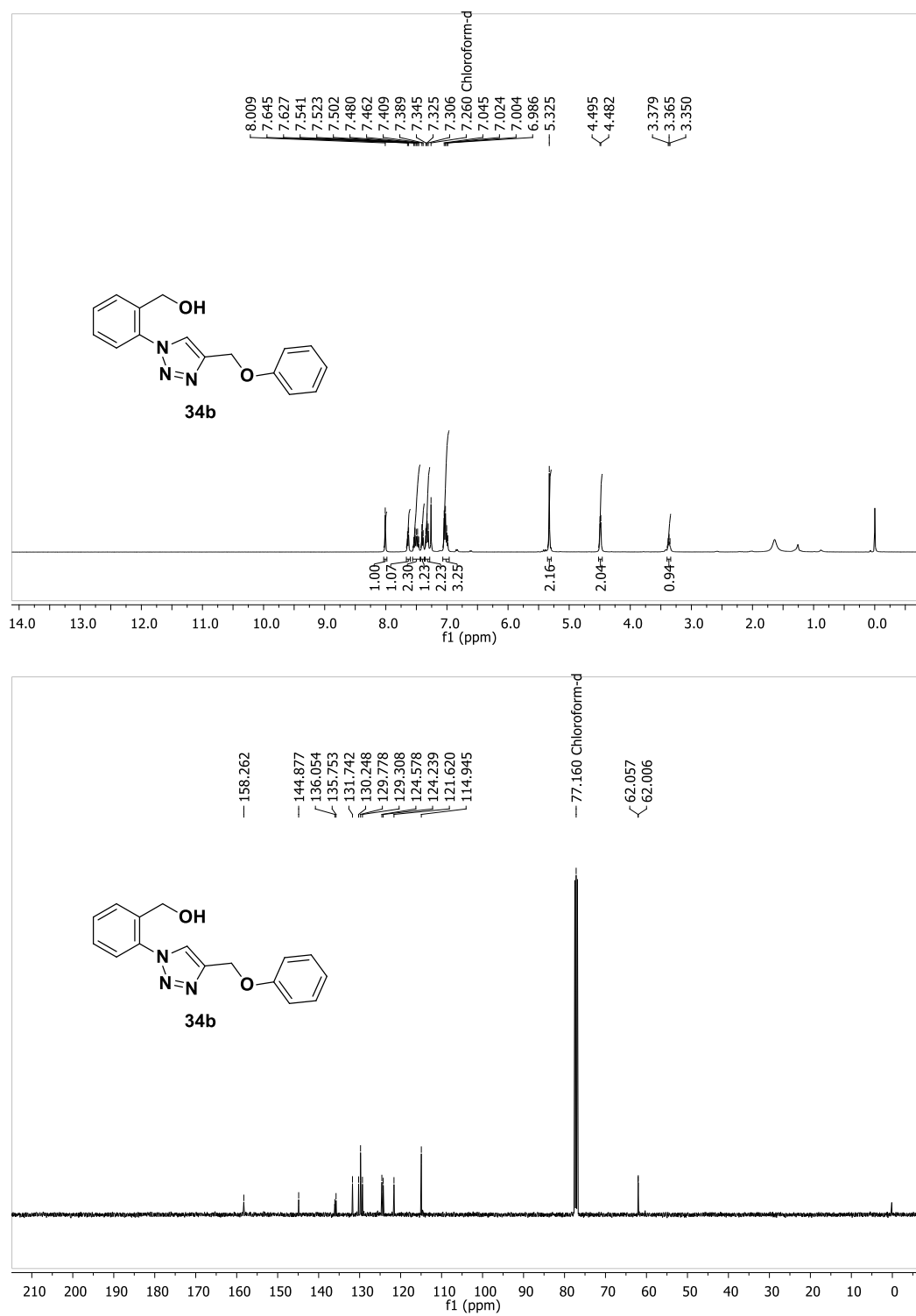


Figura 38. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **34b**.

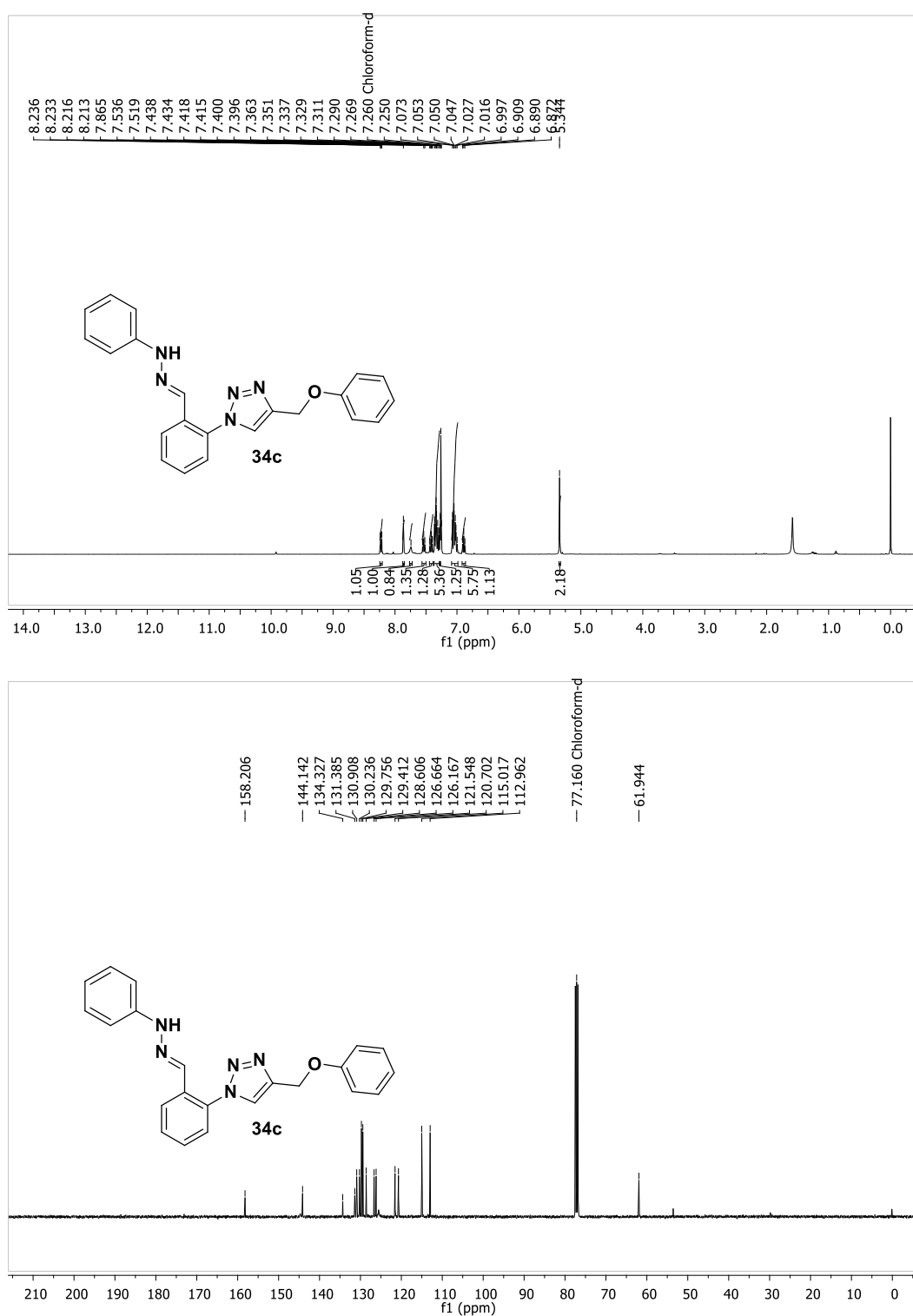


Figura 39. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **34c**.

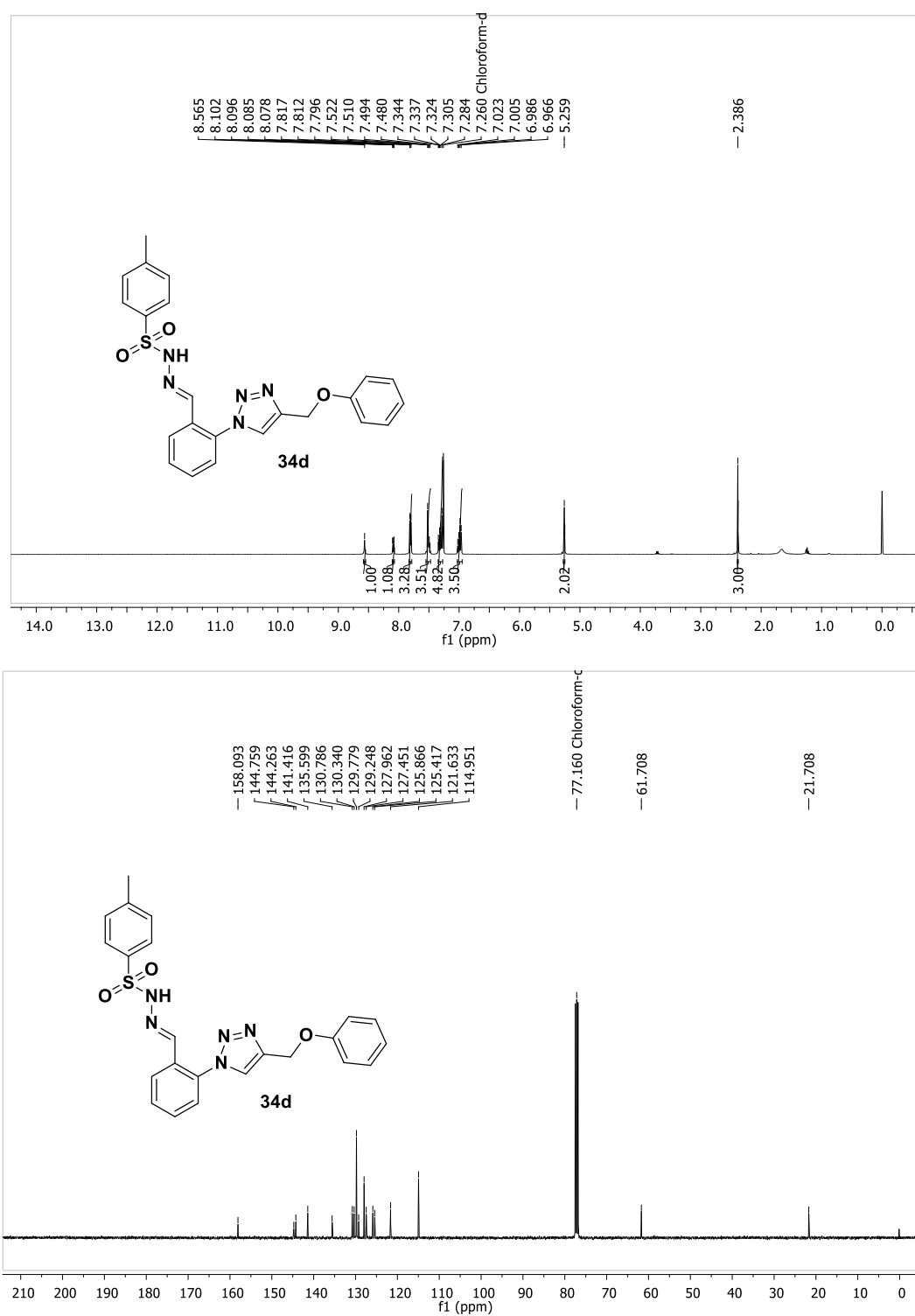
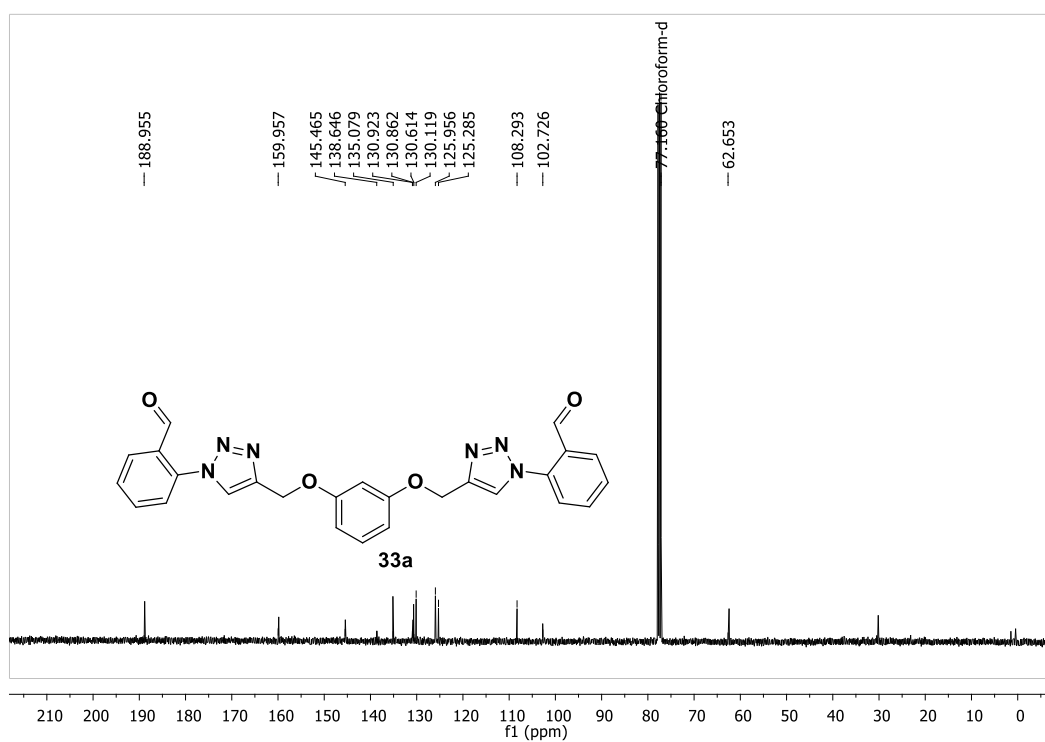
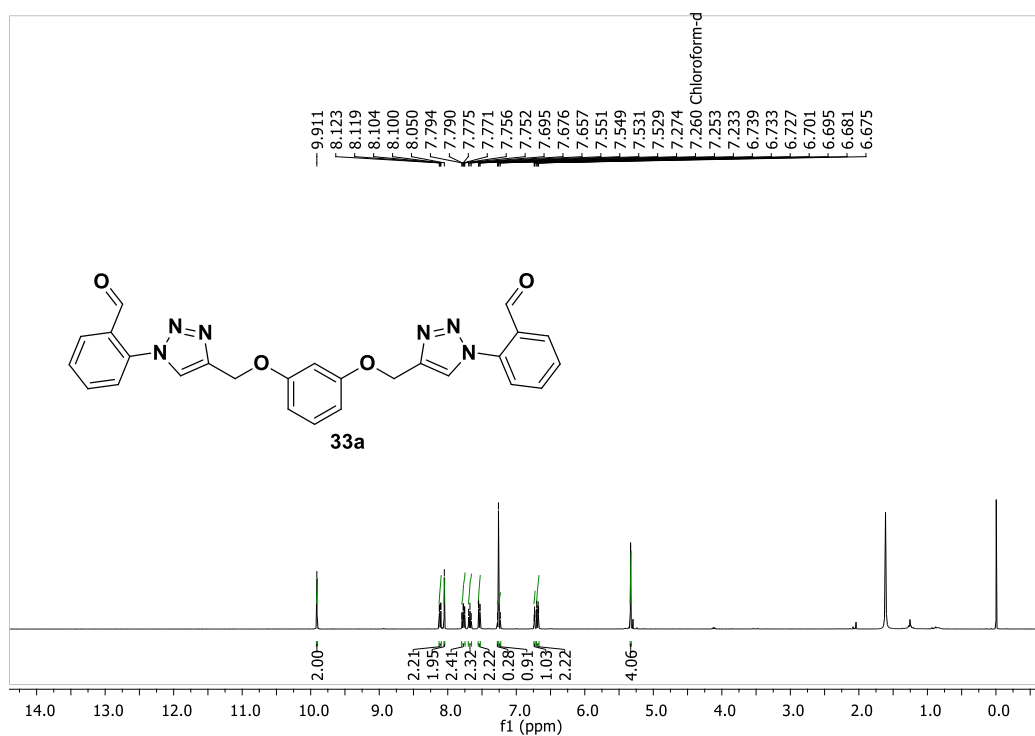


Figura 40. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **34d**.



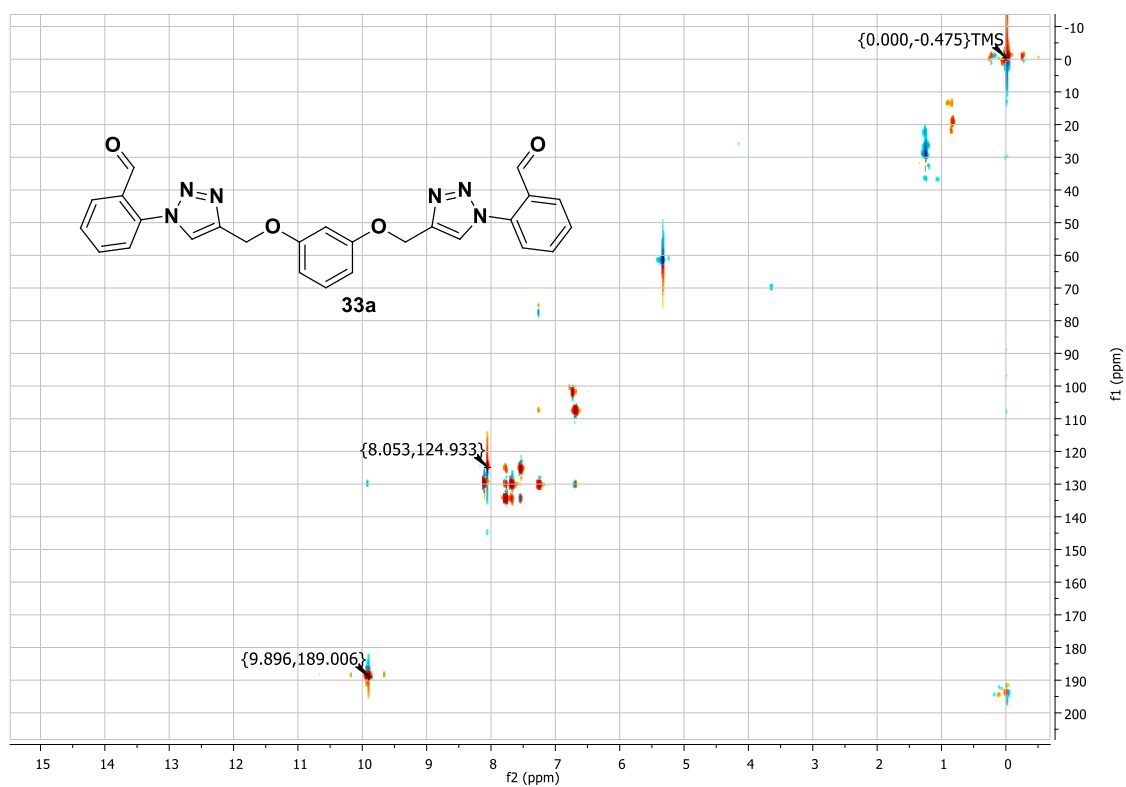
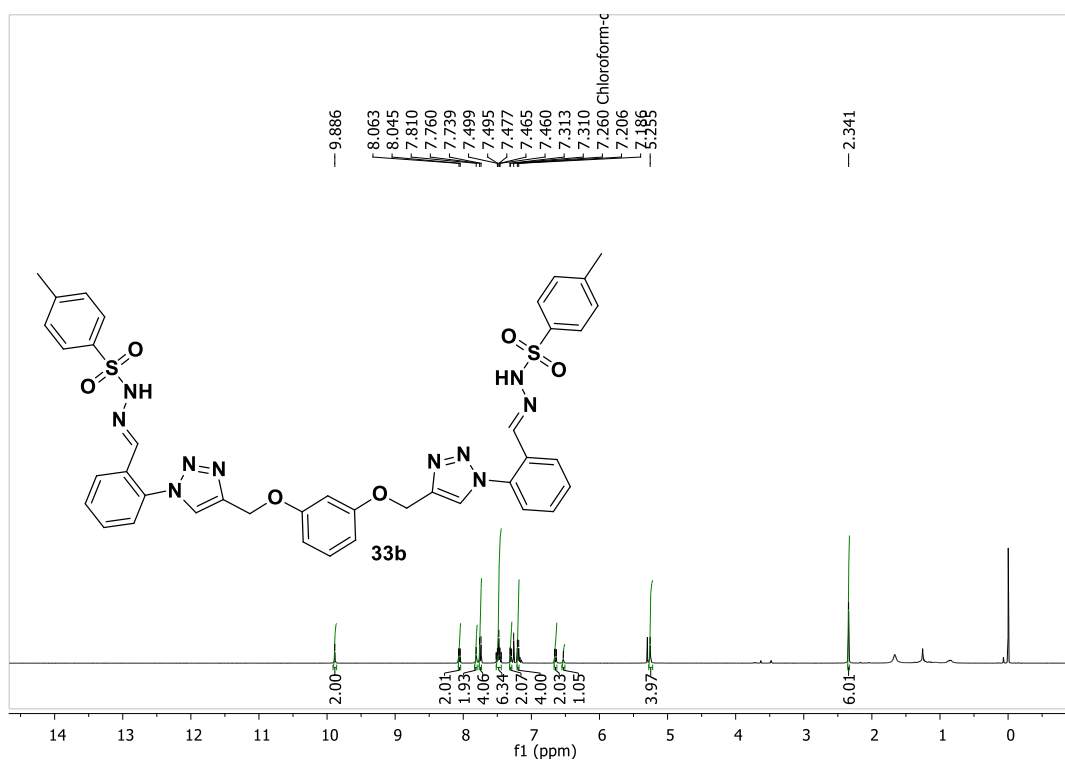


Figura 41. Espectro de RMN ^1H , ^{13}C e HSQC composto **33a**.



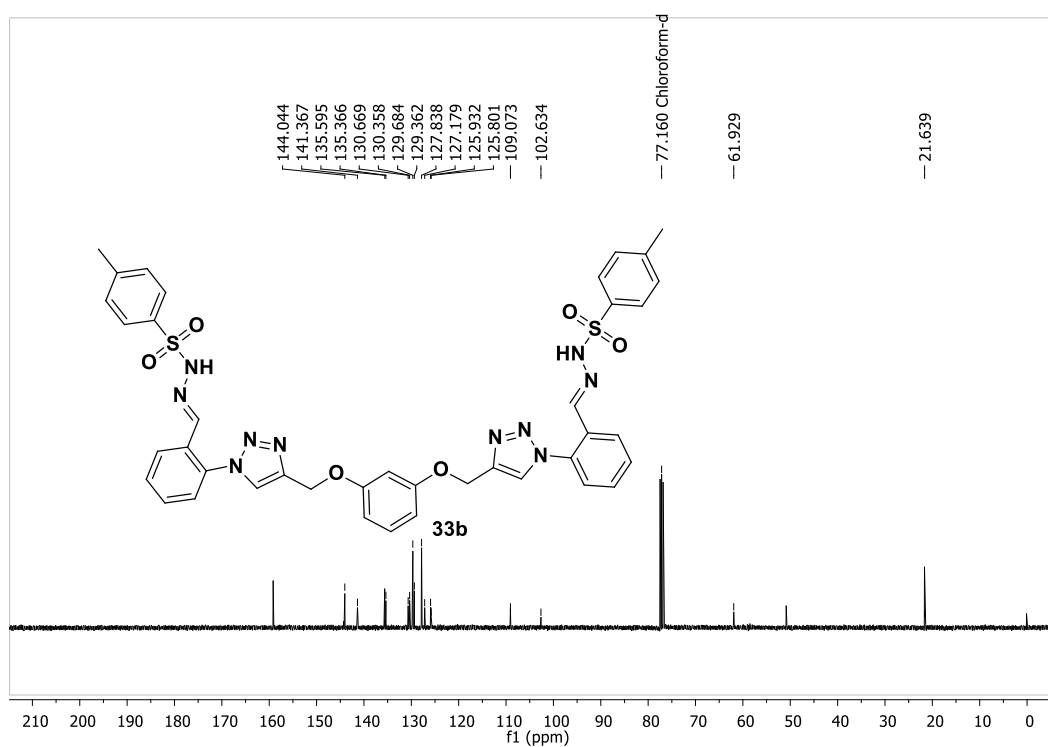
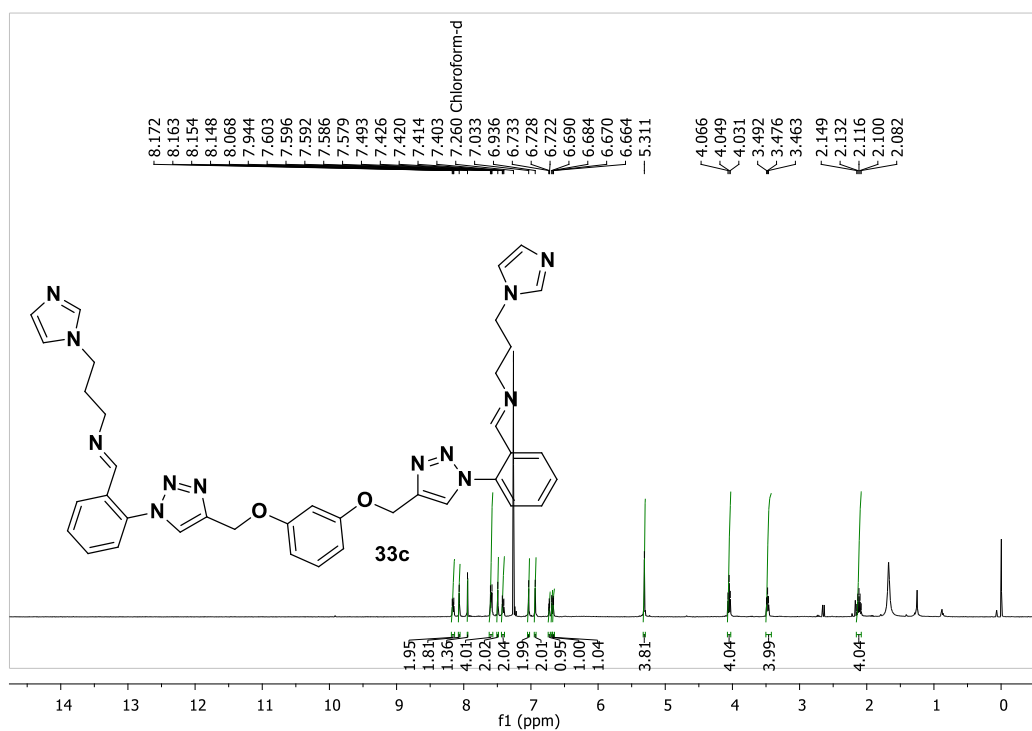


Figura 42. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **33b**.



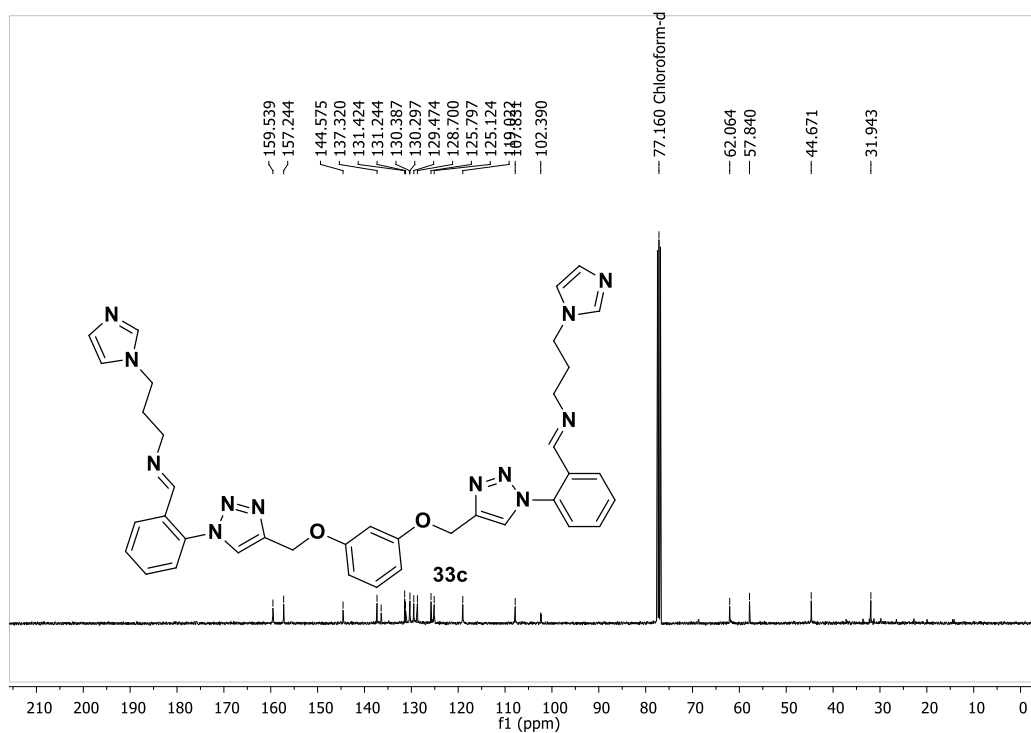
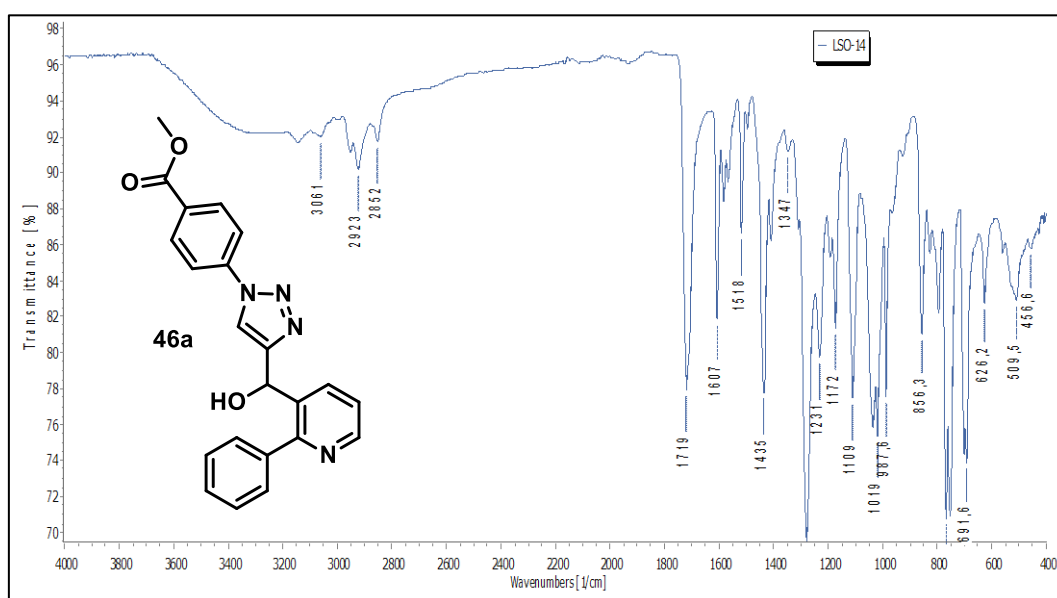


Figura 43. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **33c**.

α -HIDROXI-1,2,3-TRIAZÓIS



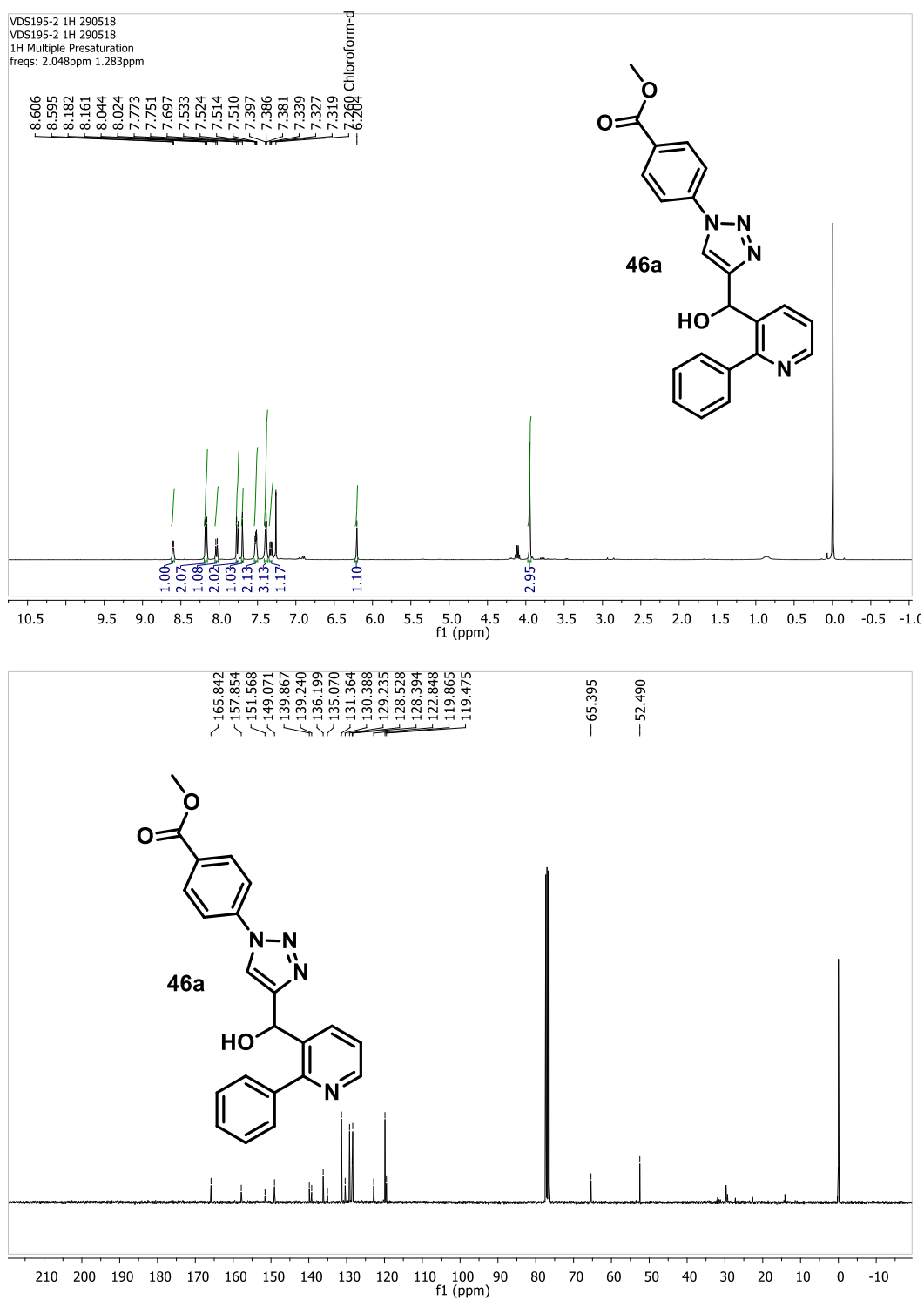


Figura 44. Espectro de IV, RMN ^1H e ^{13}C do composto **46a**.

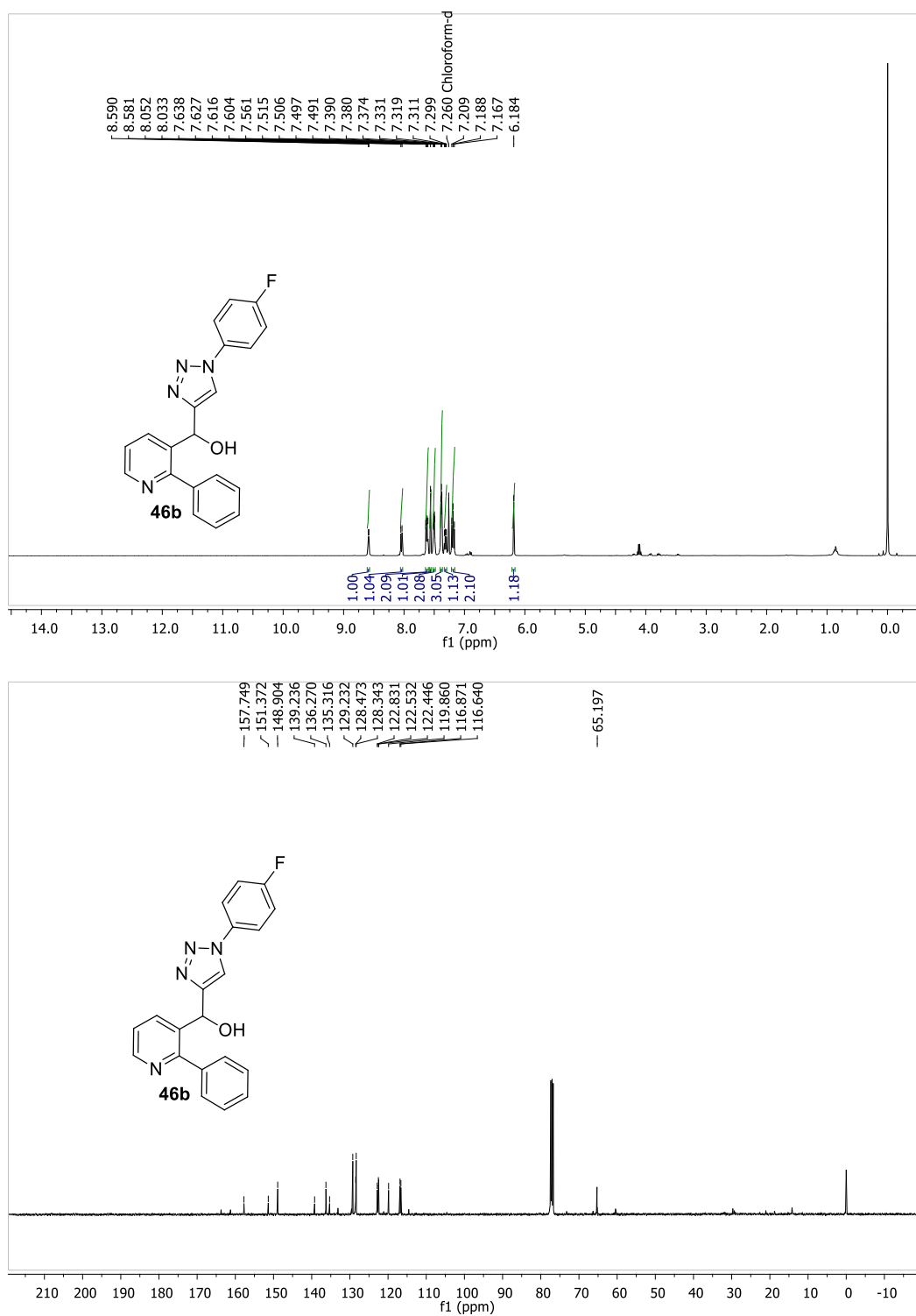


Figura 45. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **46b**.

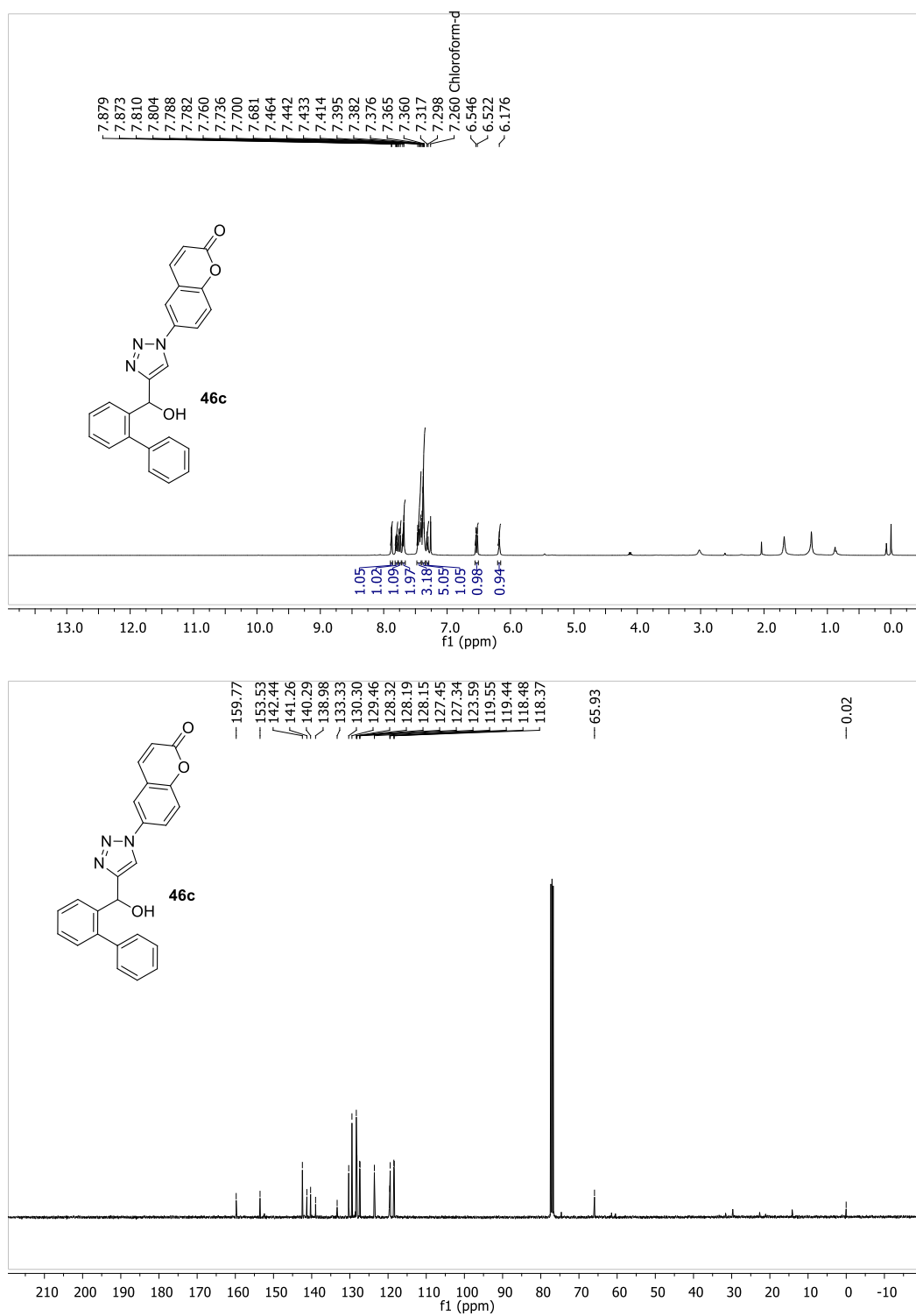


Figura 46. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **46c**.

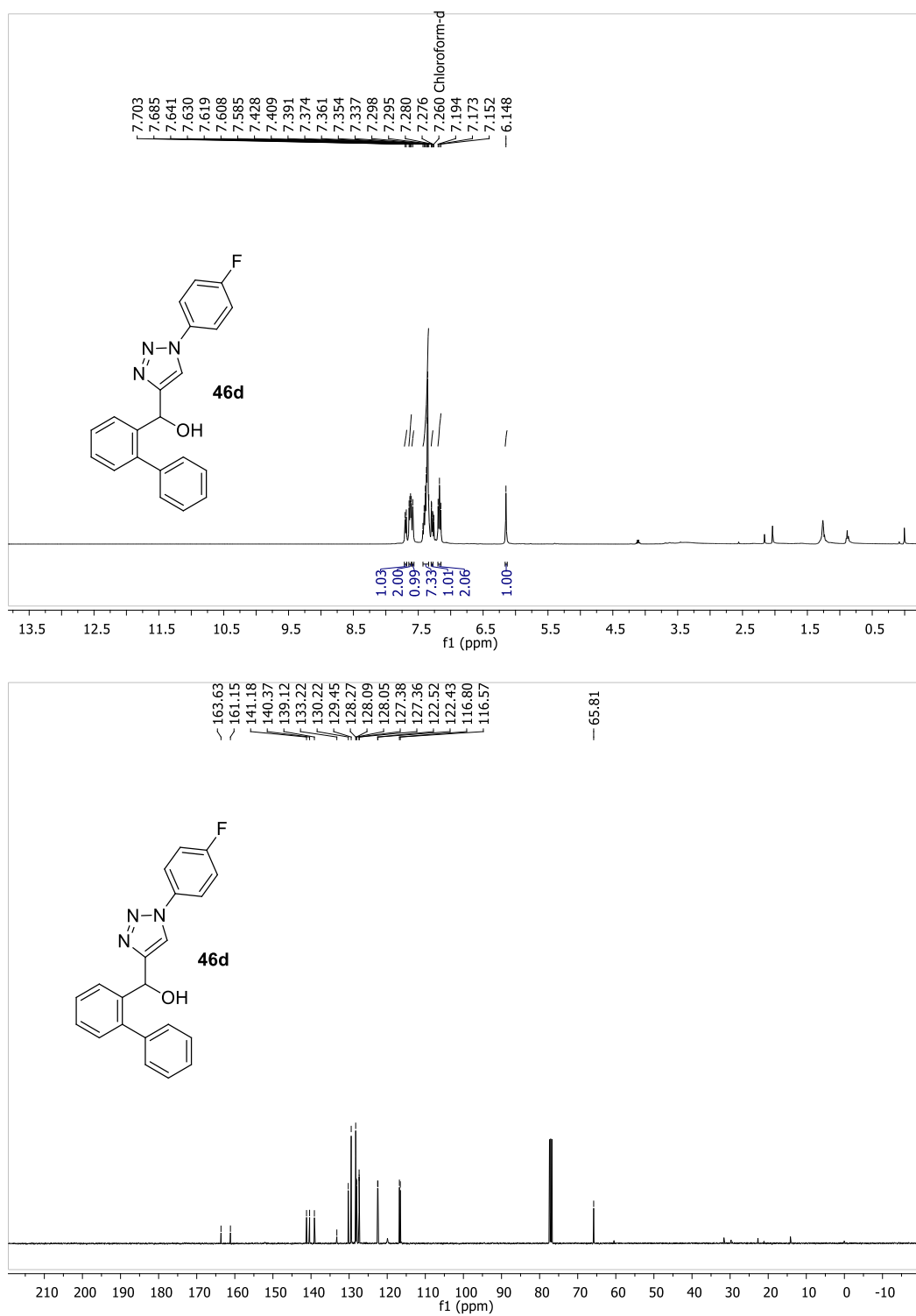
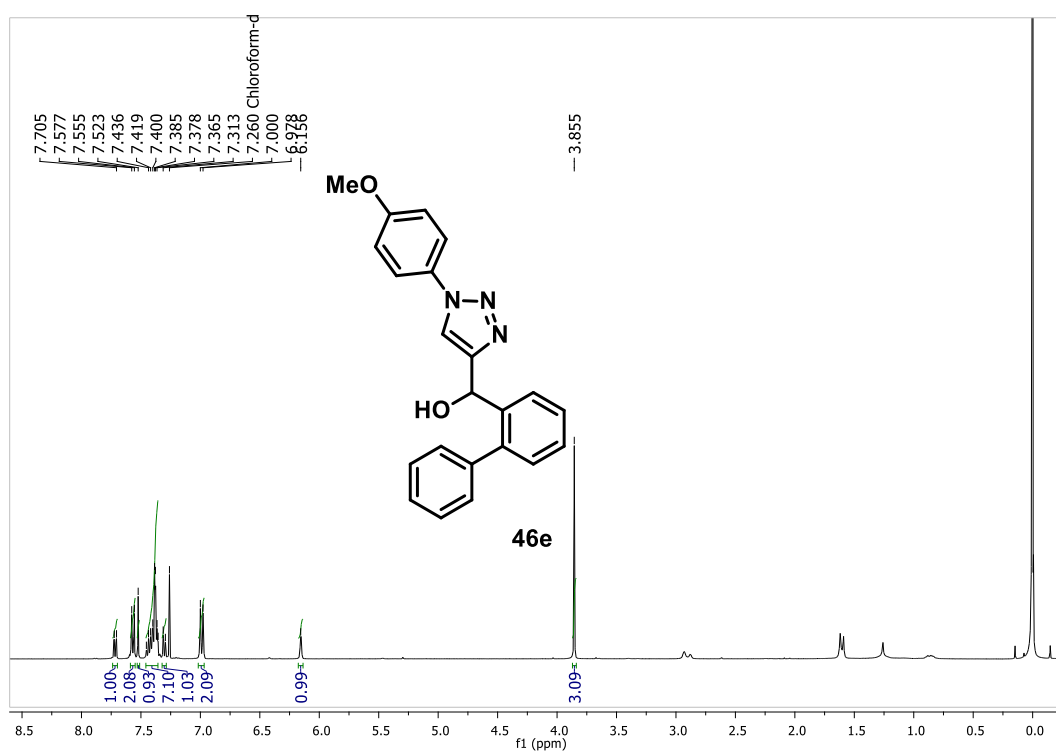
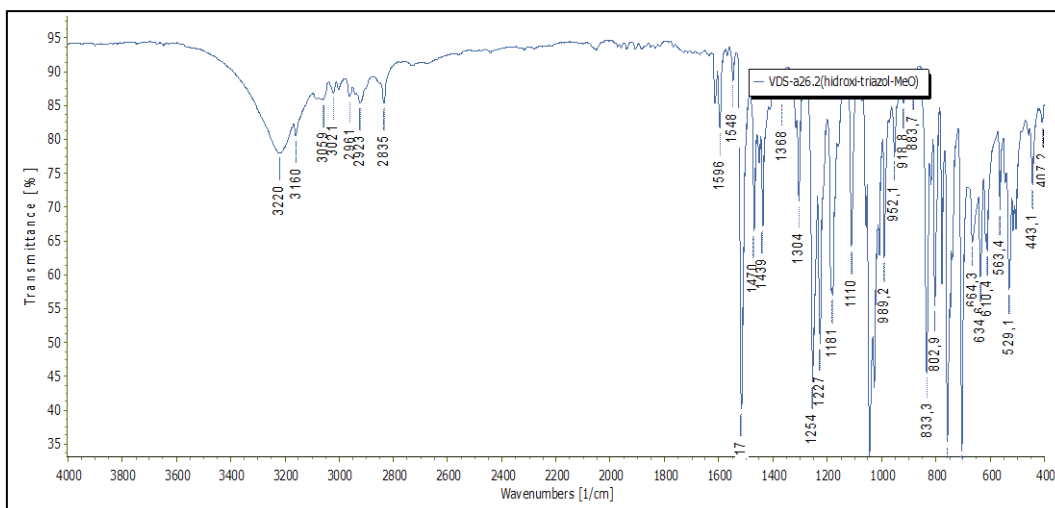


Figura 47. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **46d**.



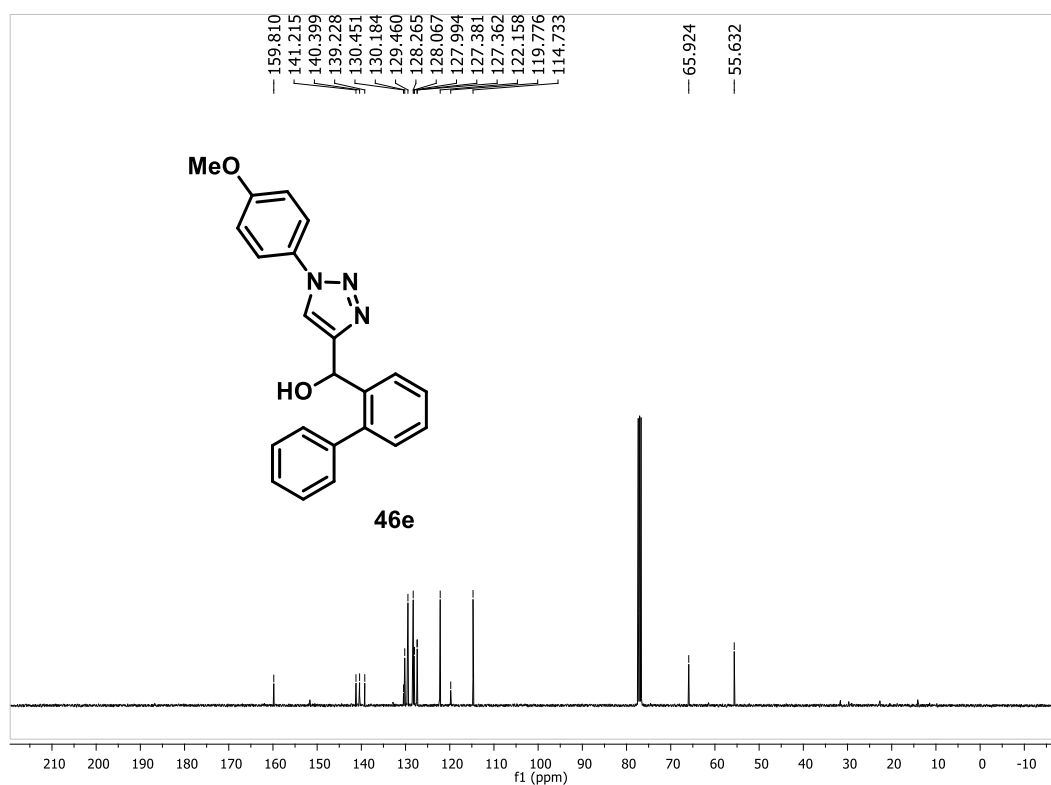
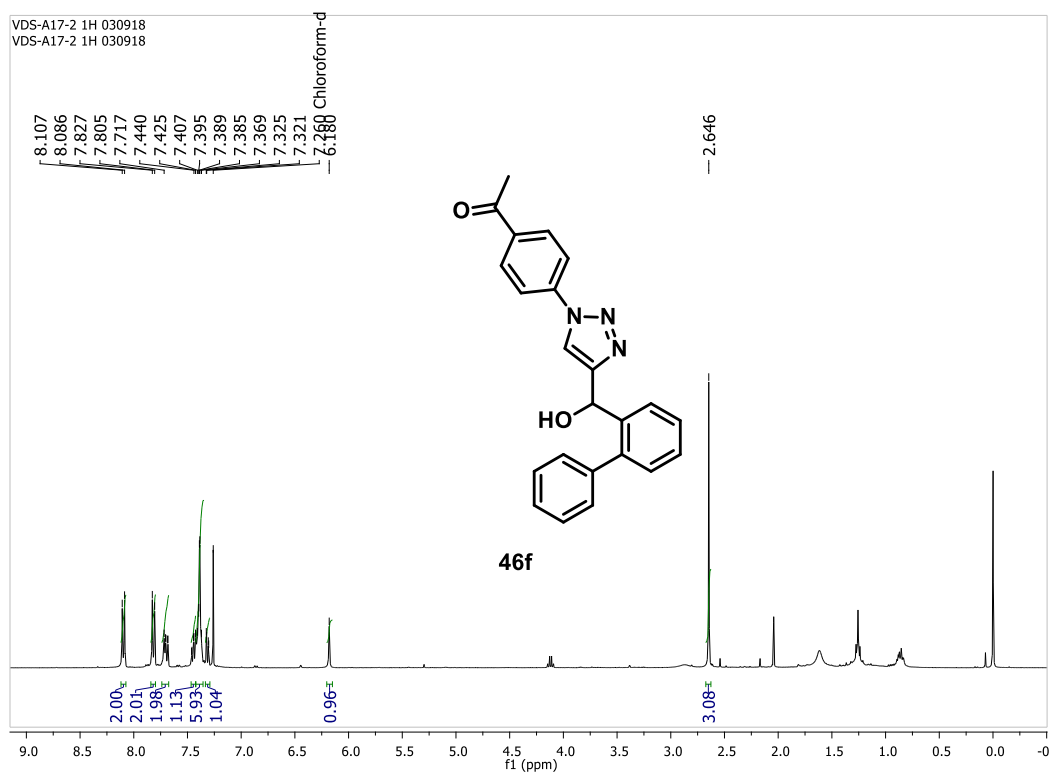


Figura 48. Espectro de IV, RMN ¹H e ¹³C do composto **46e**.



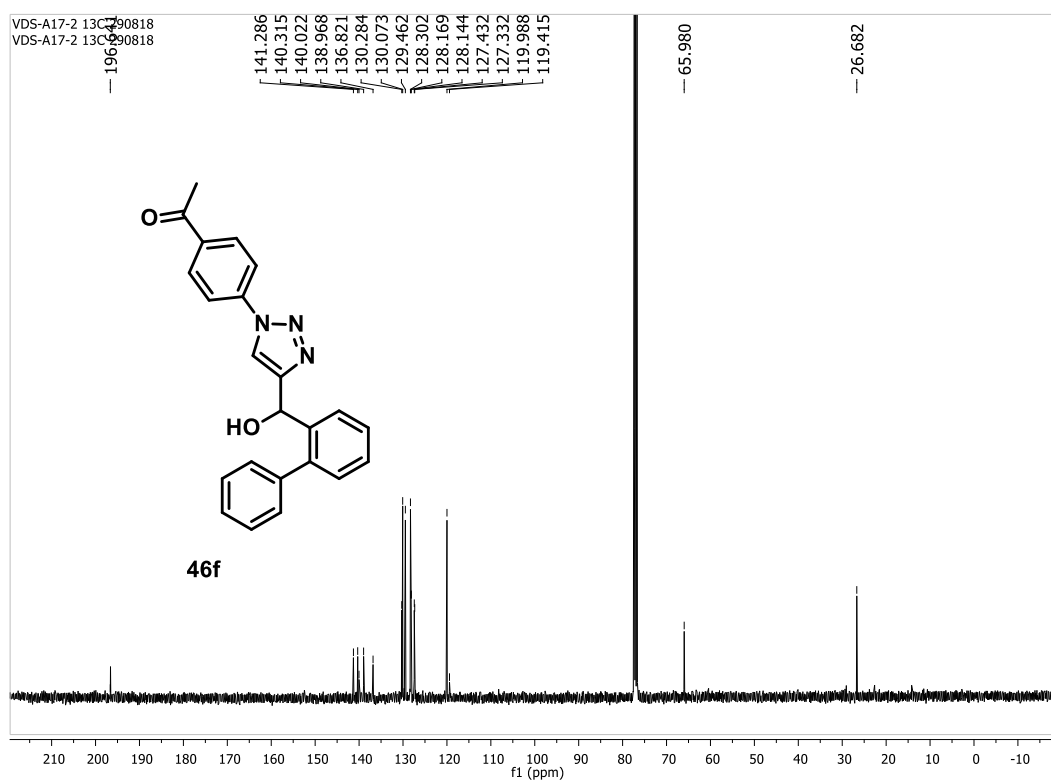
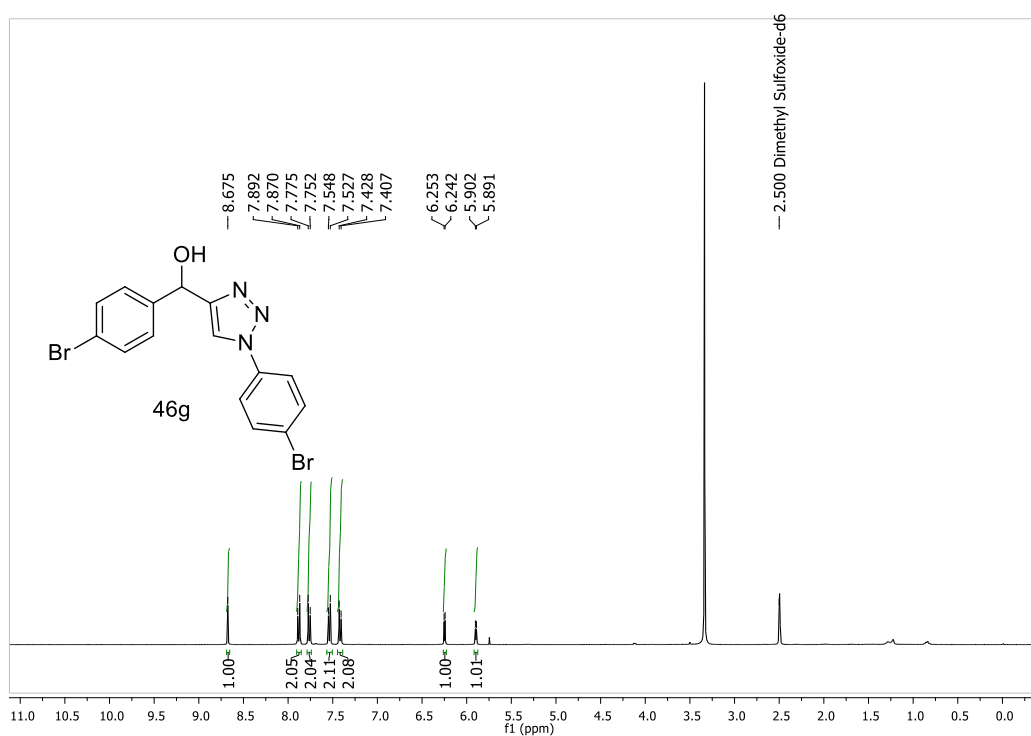


Figura 49. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **46f**.



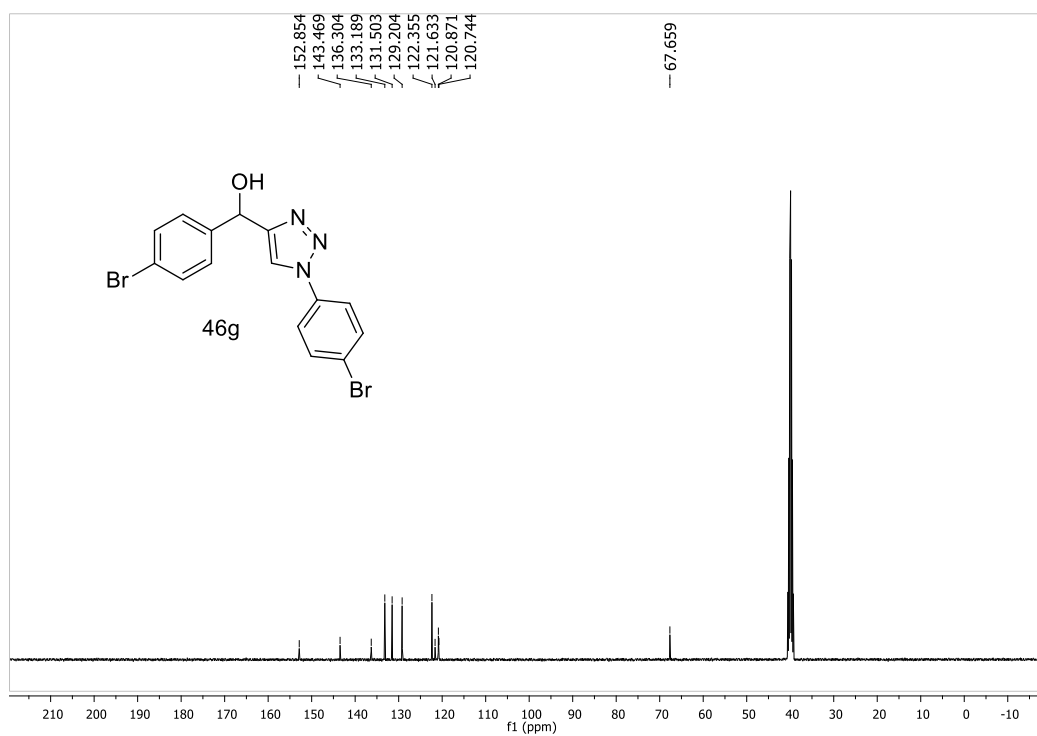
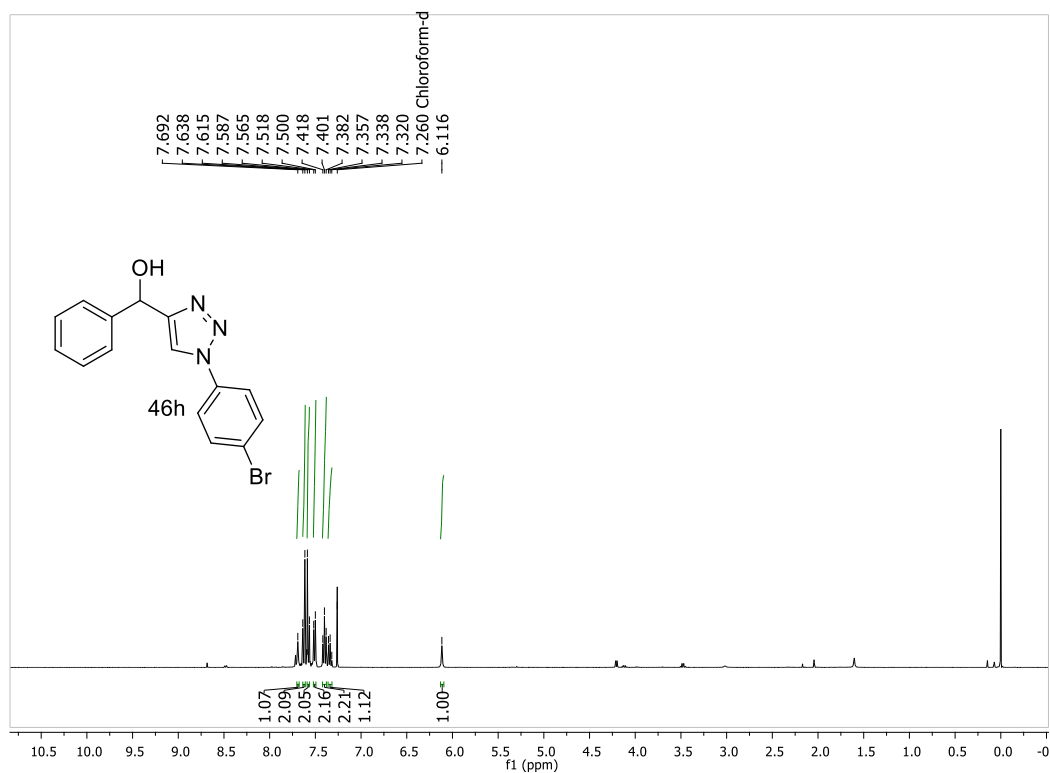


Figura 50. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **46g**.



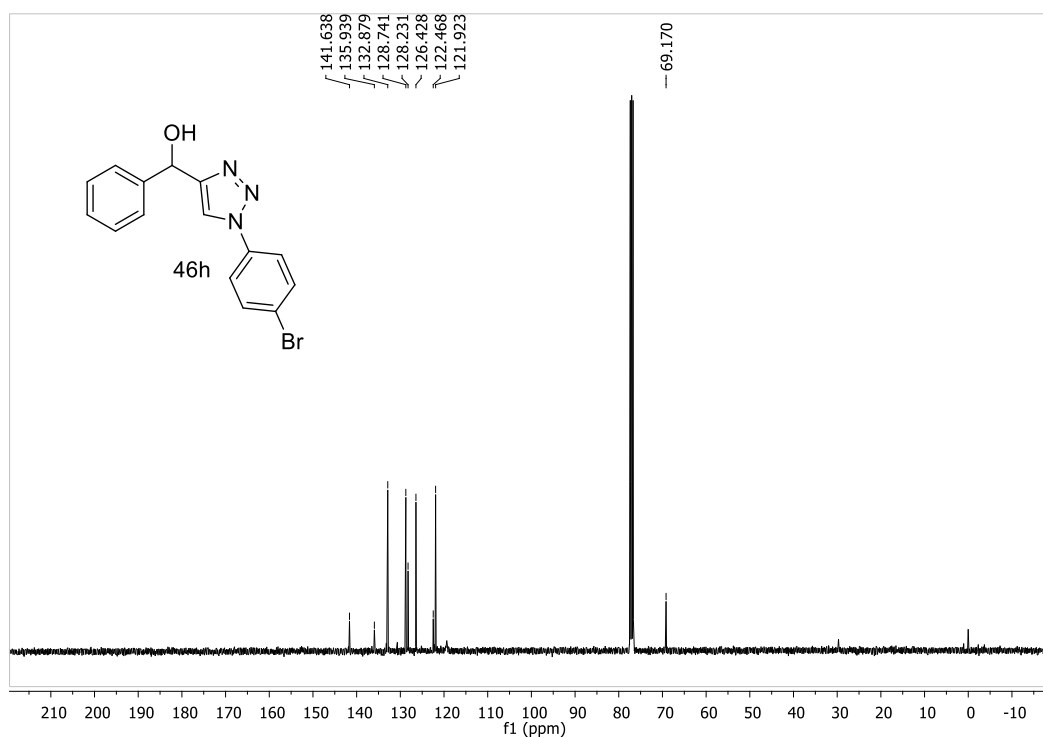
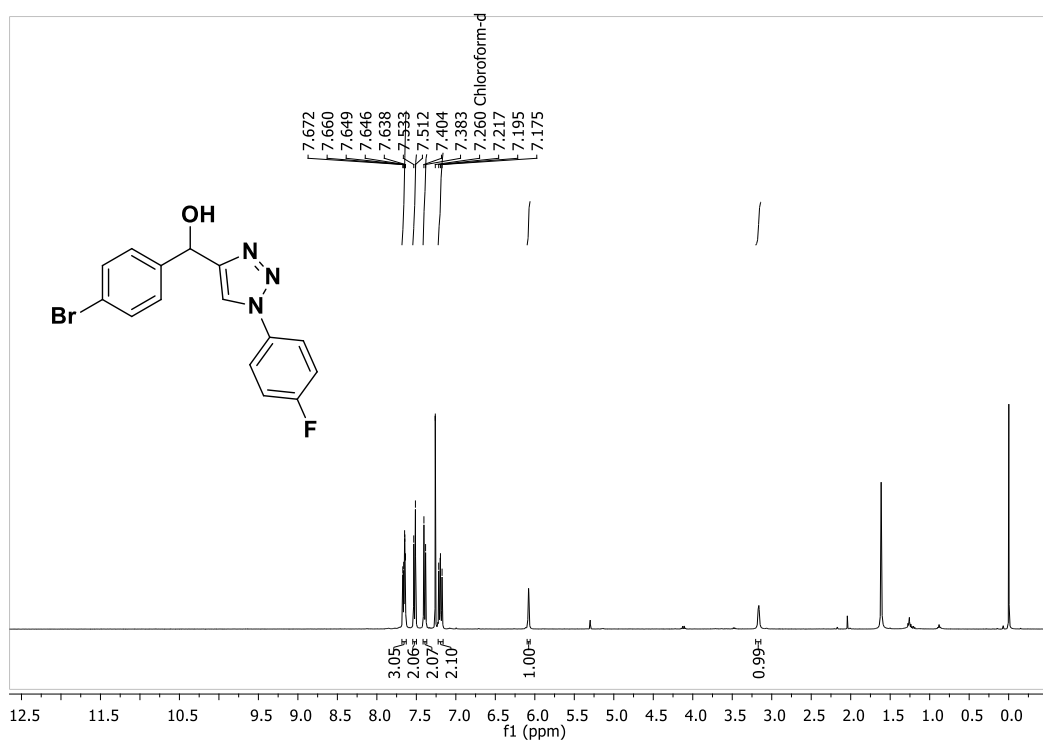


Figura 51. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto 46h.



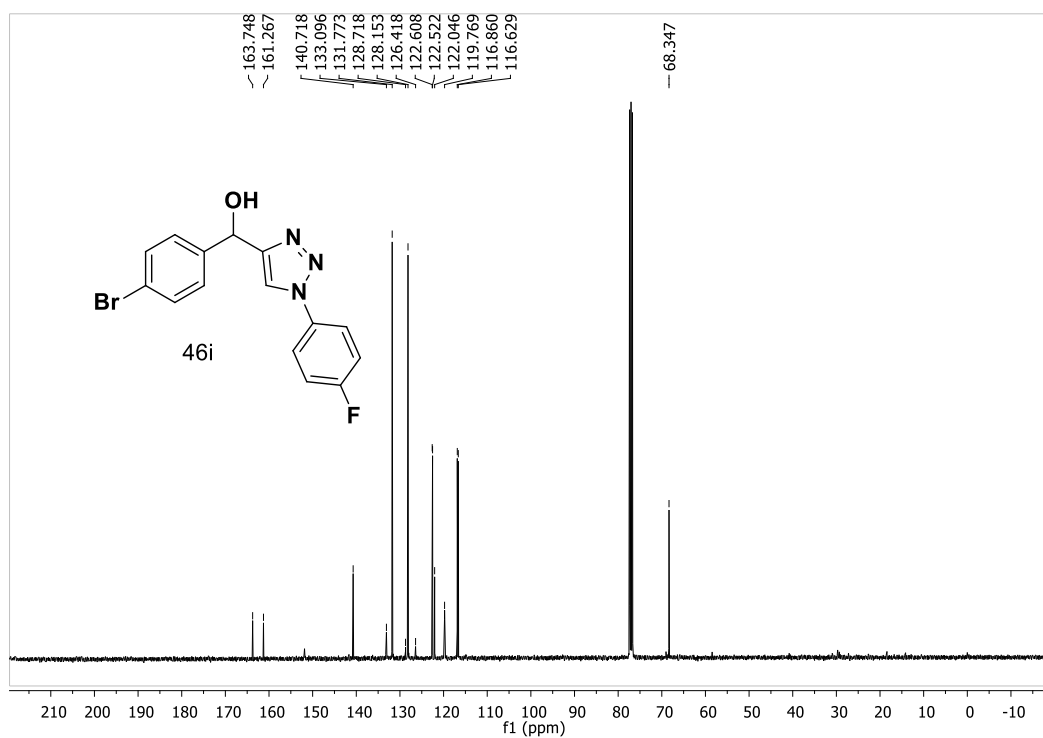
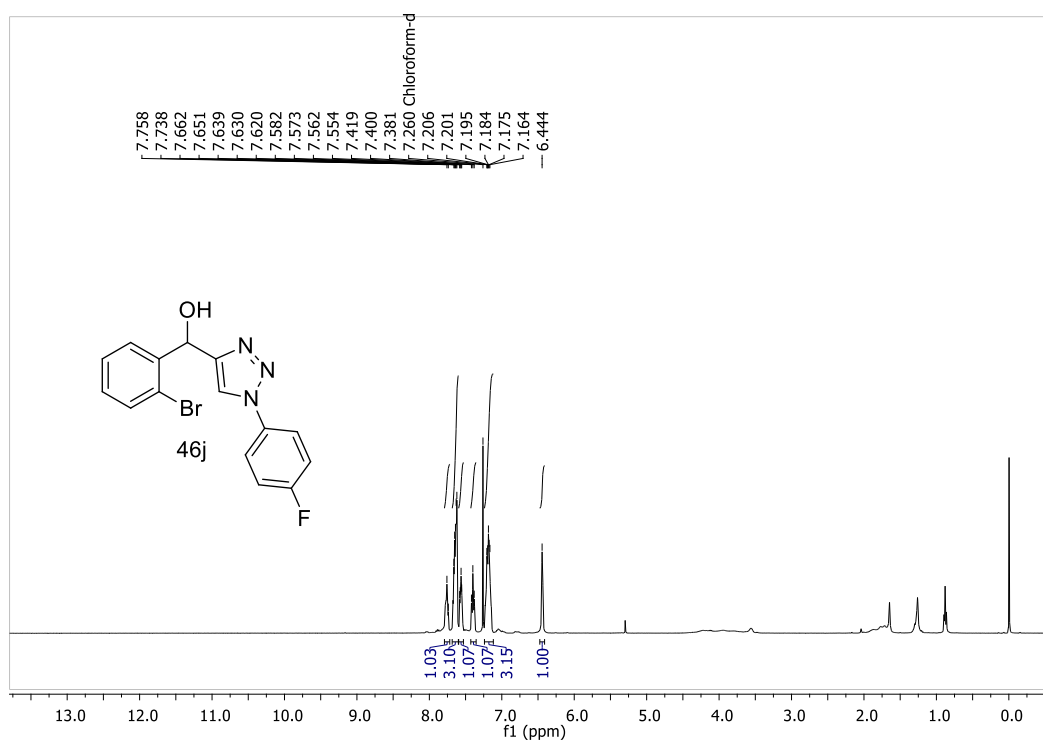


Figura 52. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **46i**.



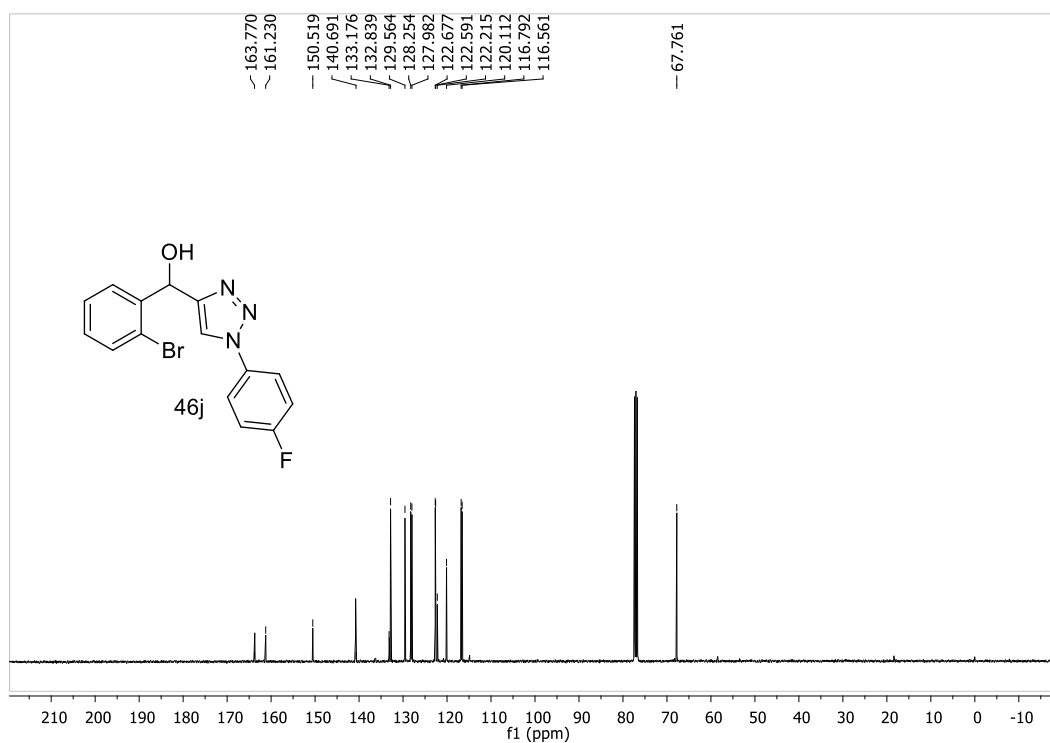
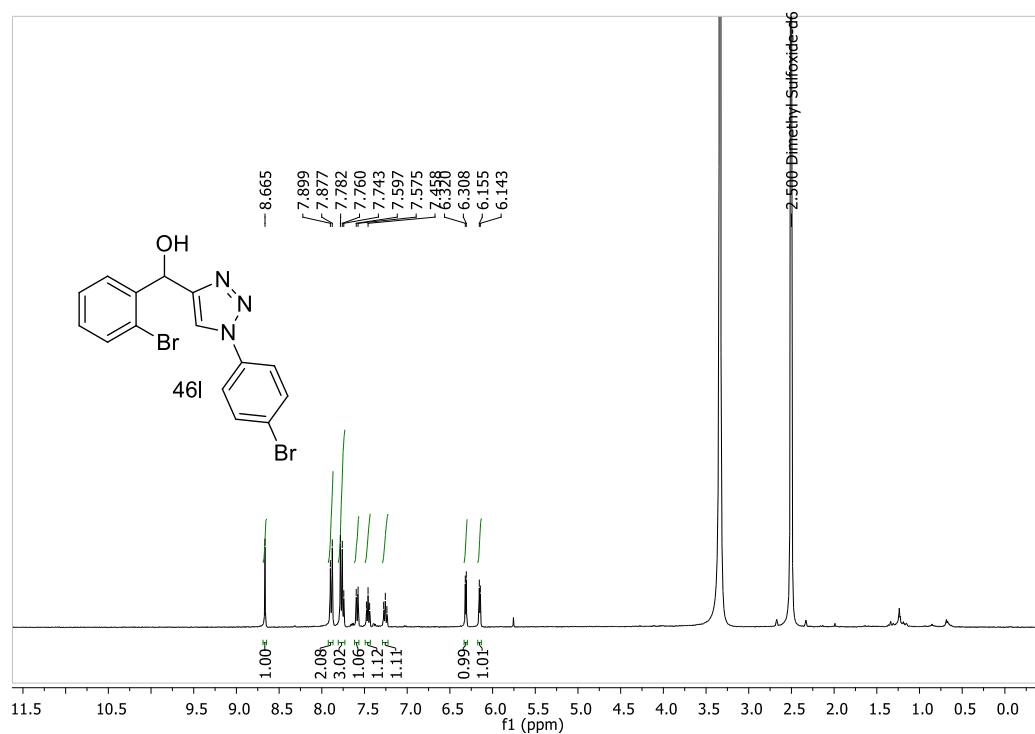


Figura 53. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **46j**.



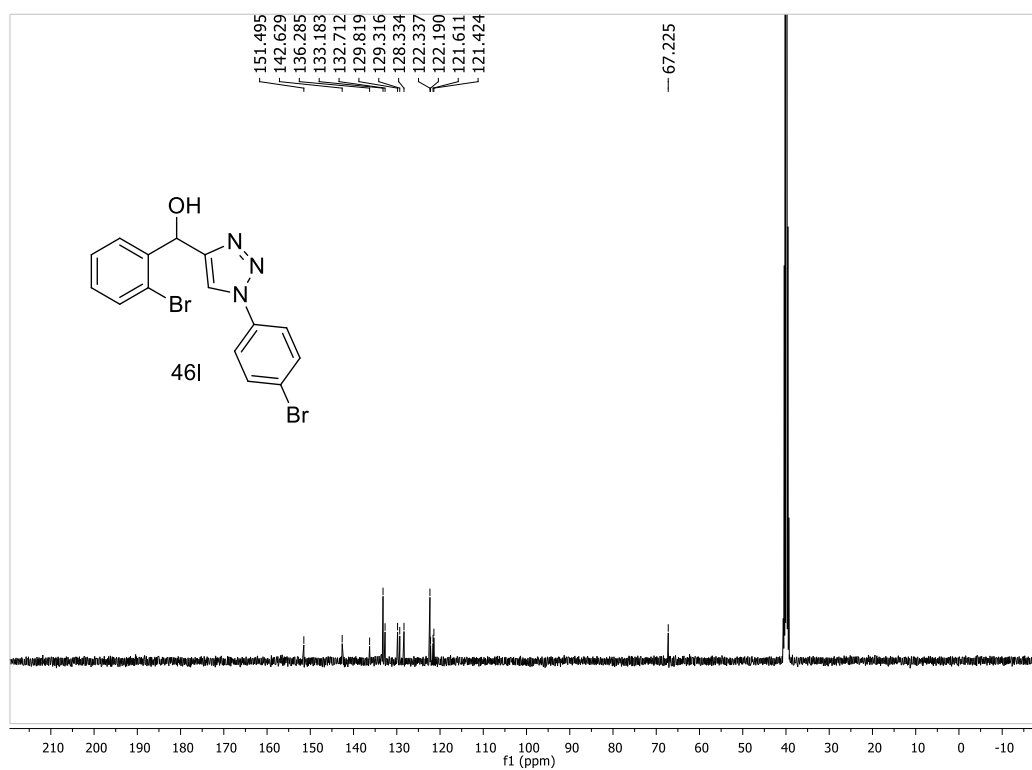
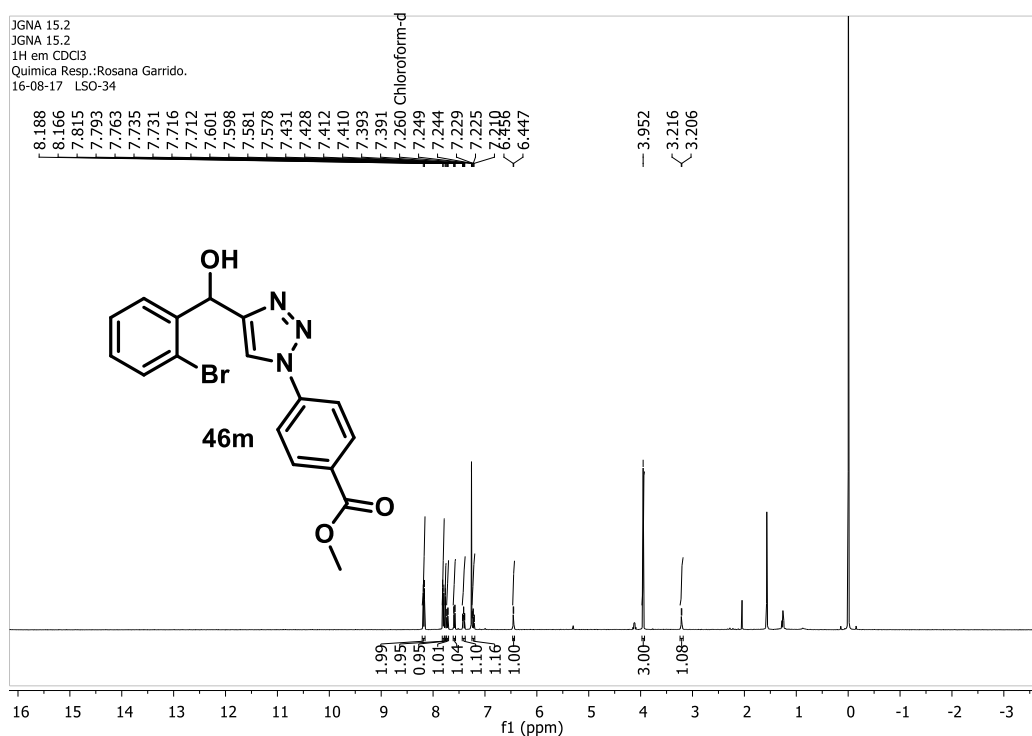


Figura 54. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto 46l.



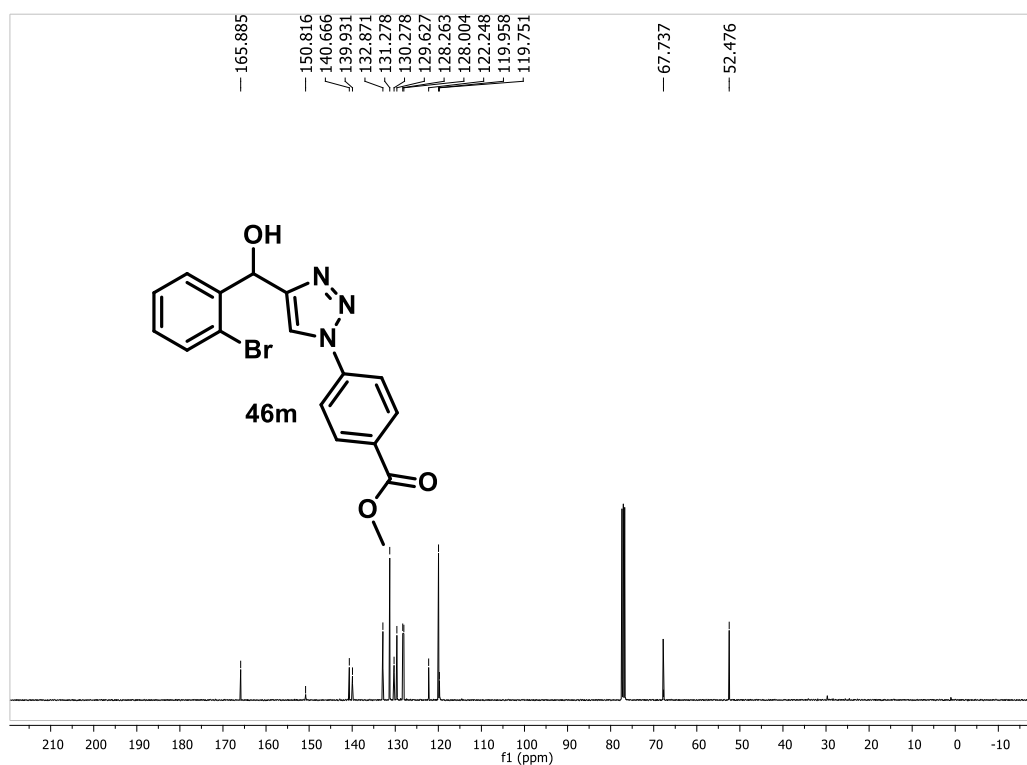
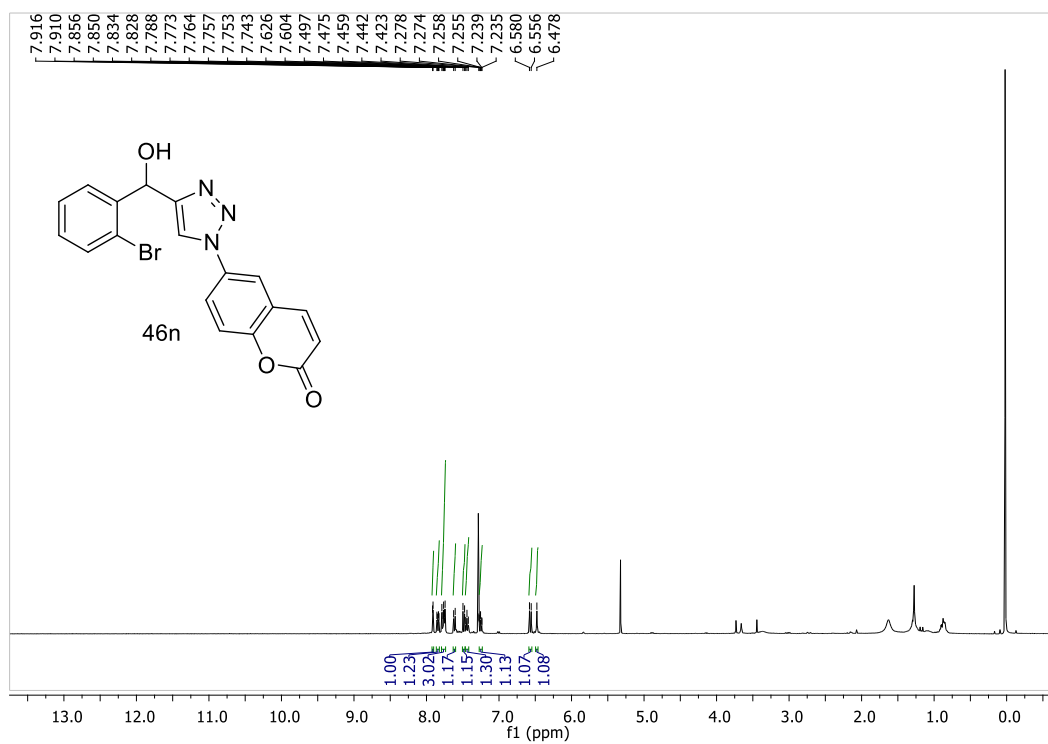


Figura 55. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **46m**.



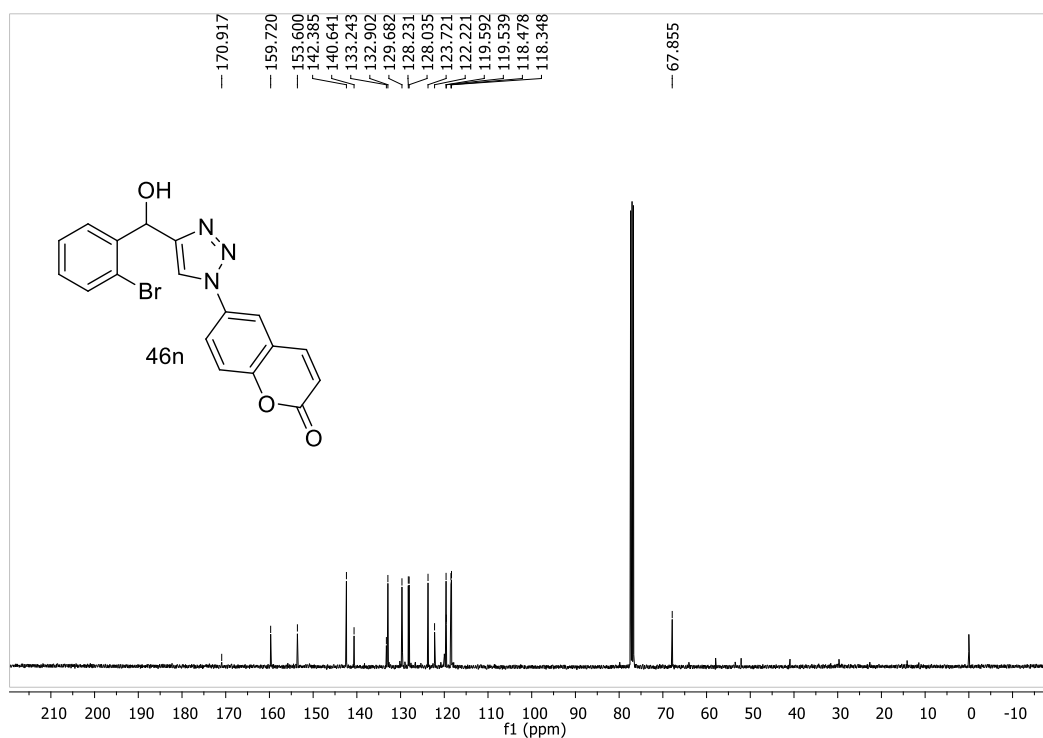
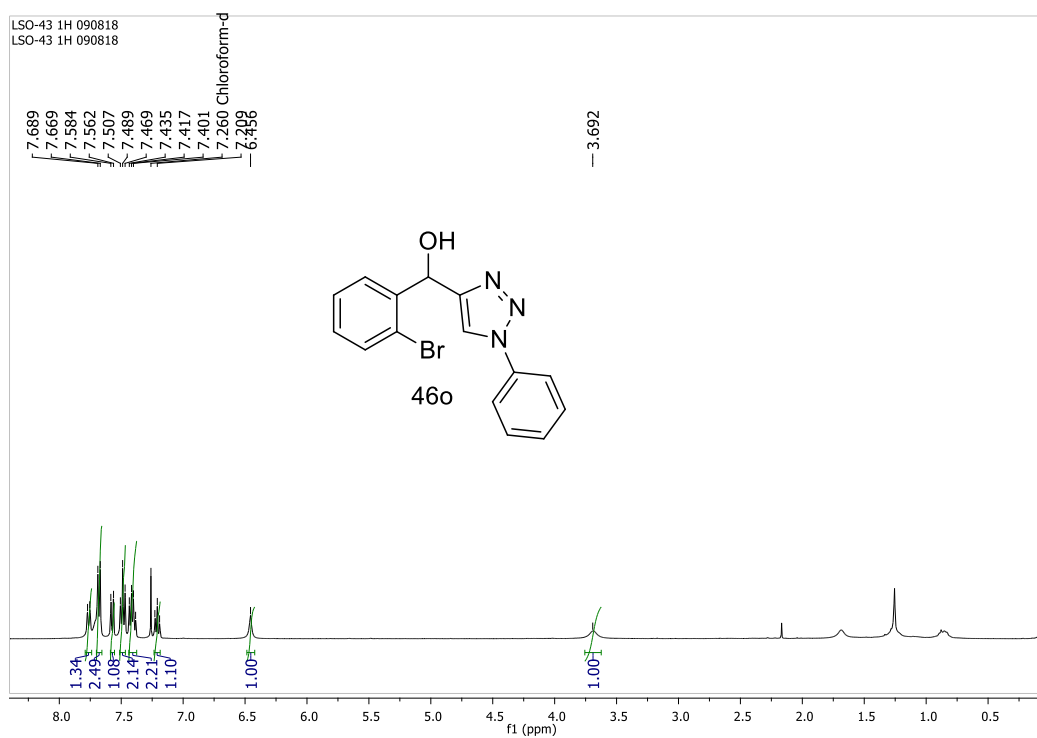


Figura 56. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **46n**.



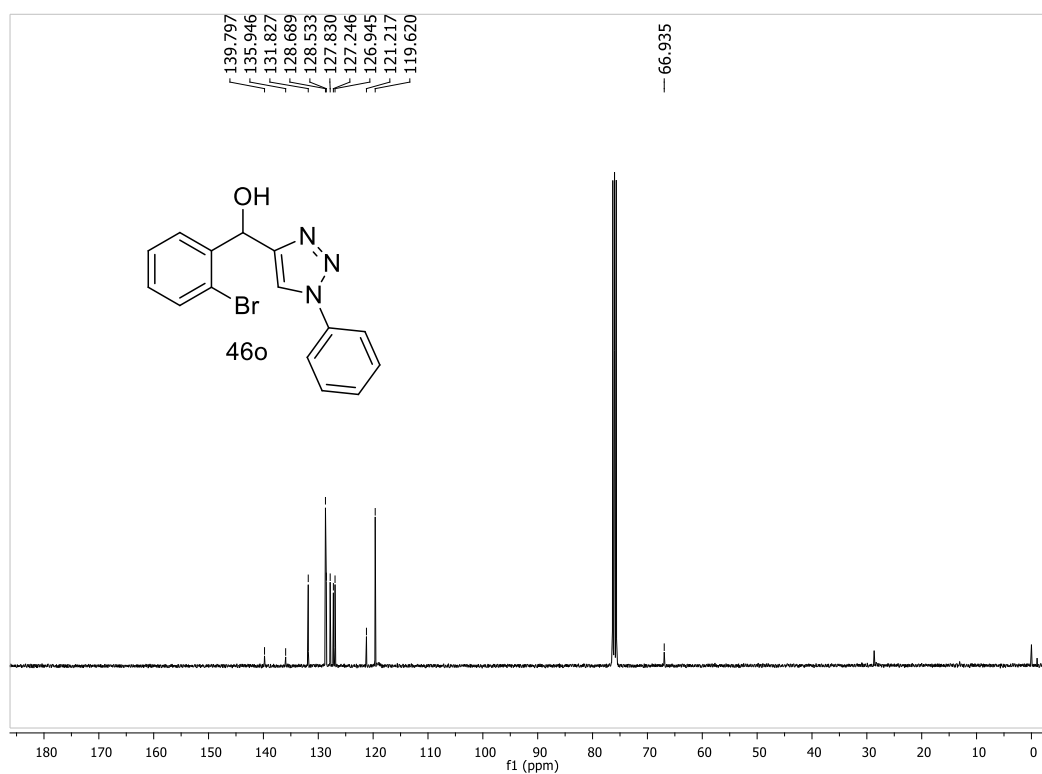
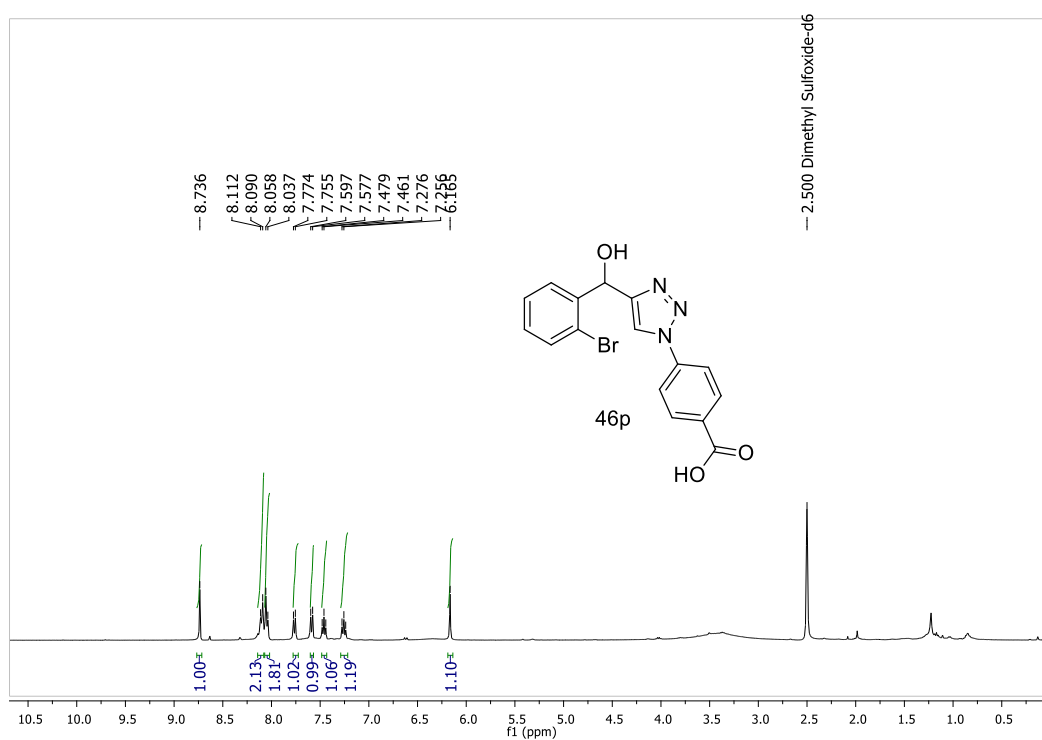


Figura 57. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **46o**.



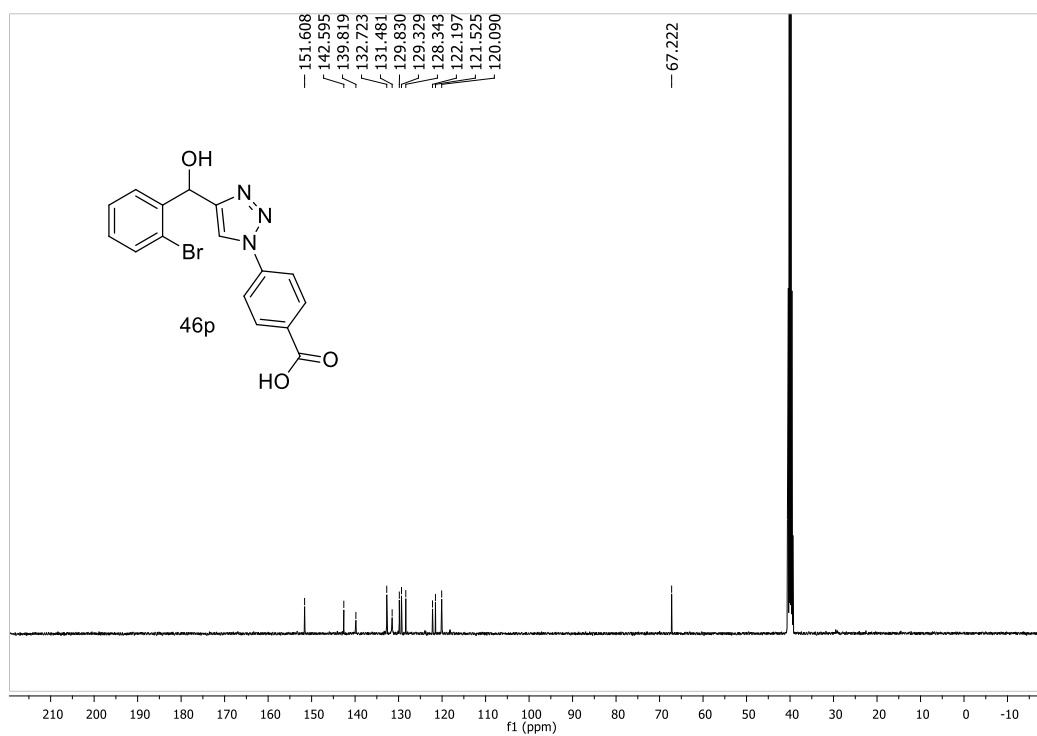
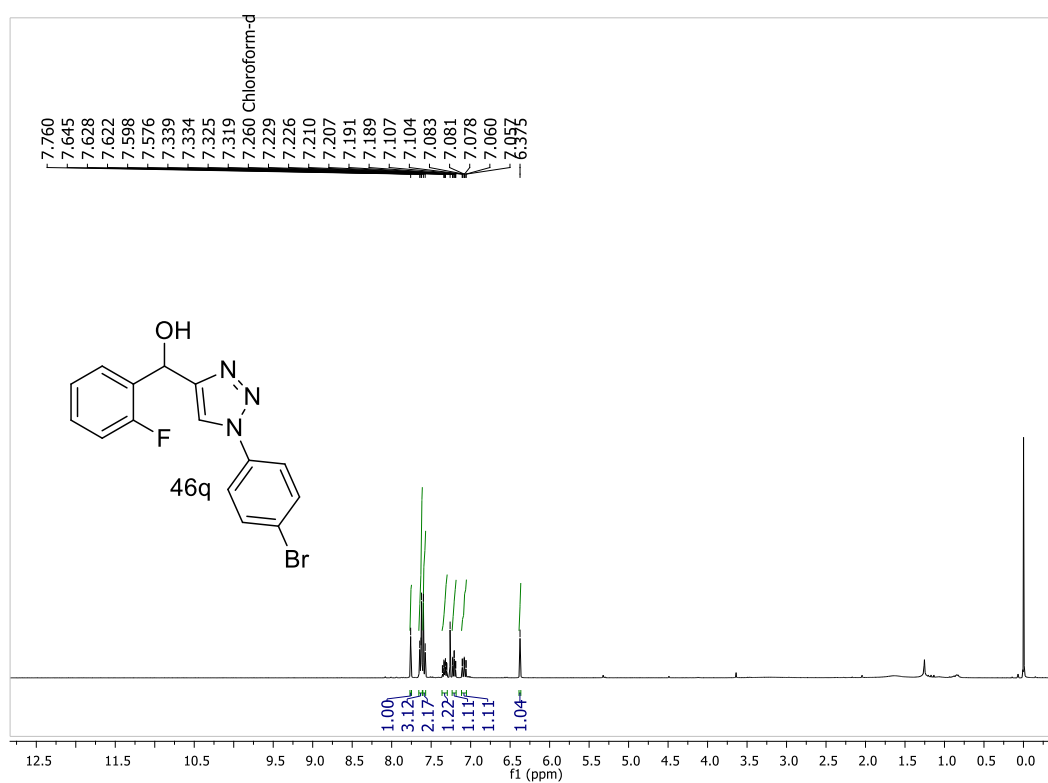


Figura 58. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **46p**.



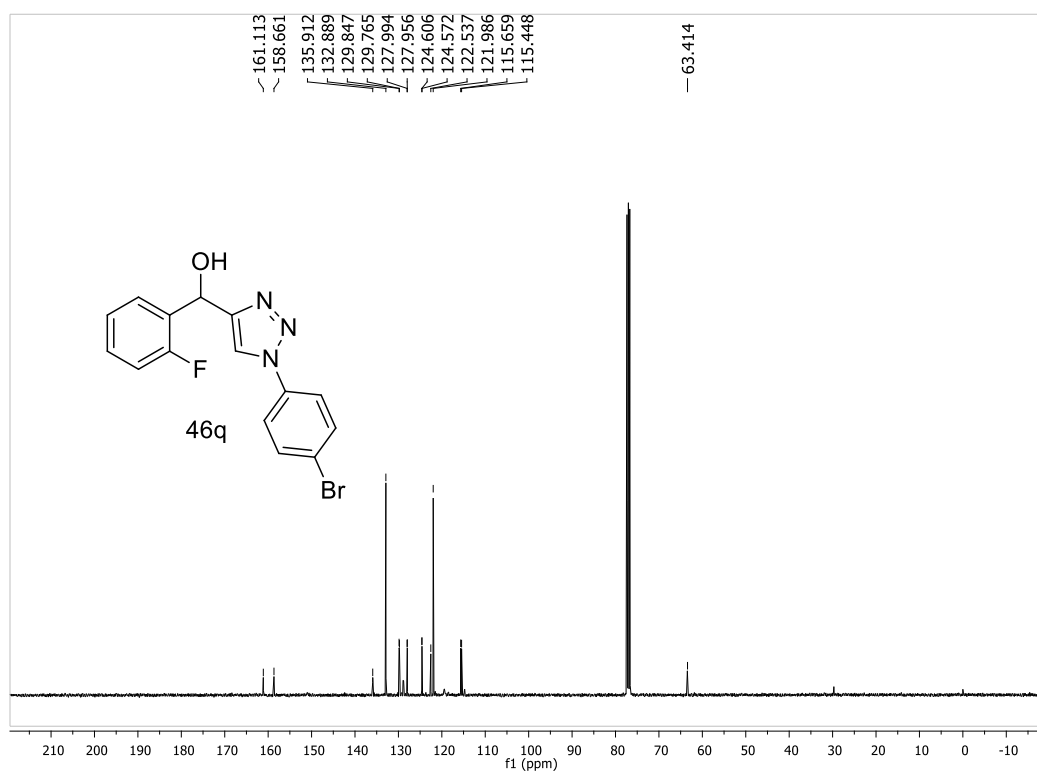
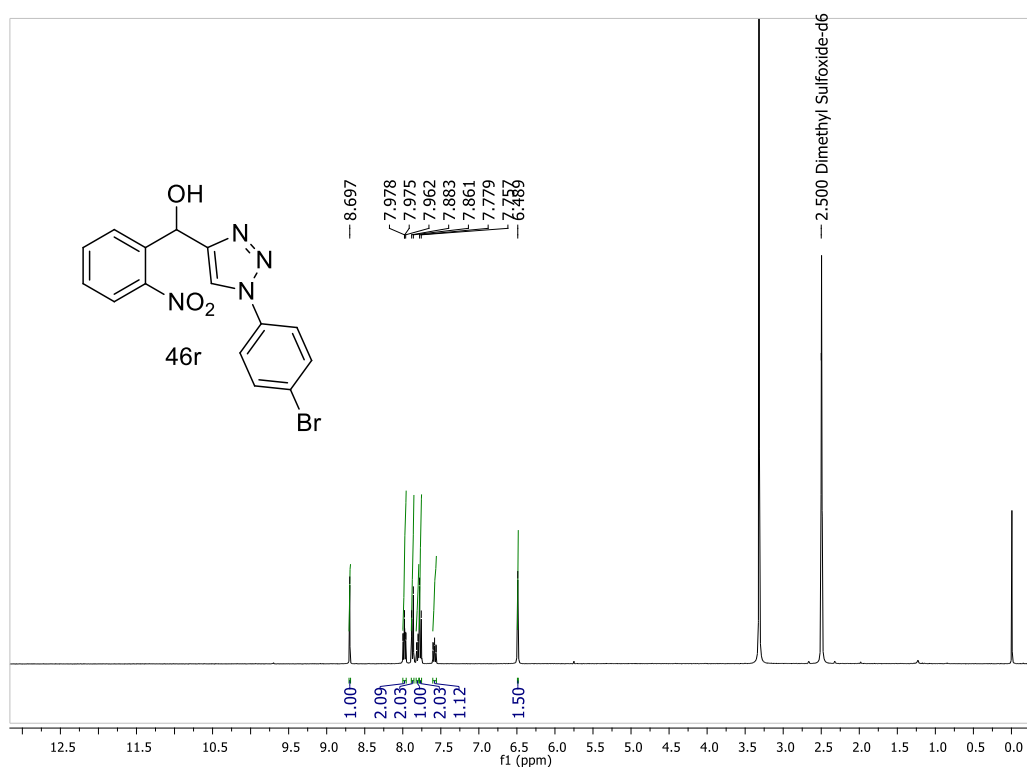


Figura 59. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **46q**.



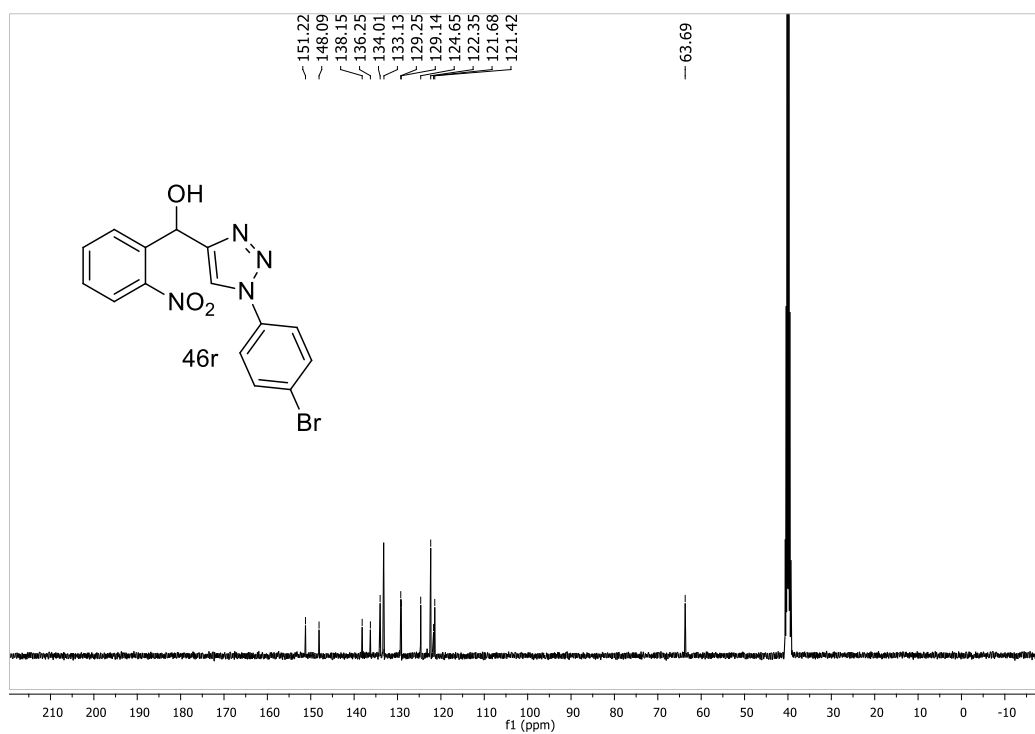
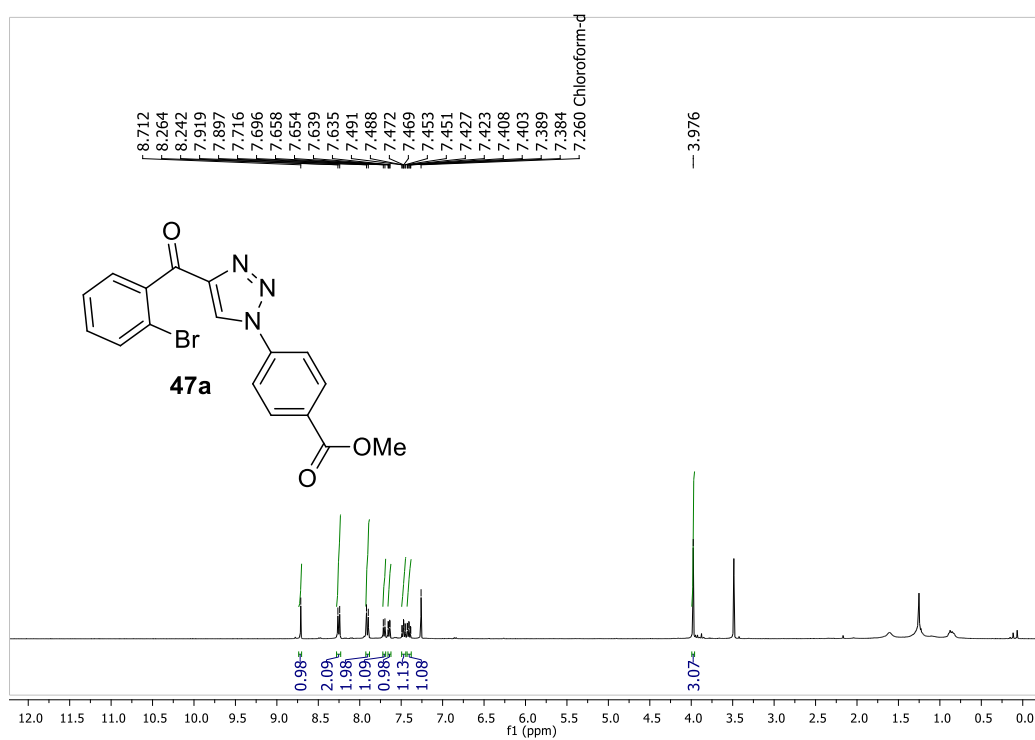


Figura 60. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **46r**.



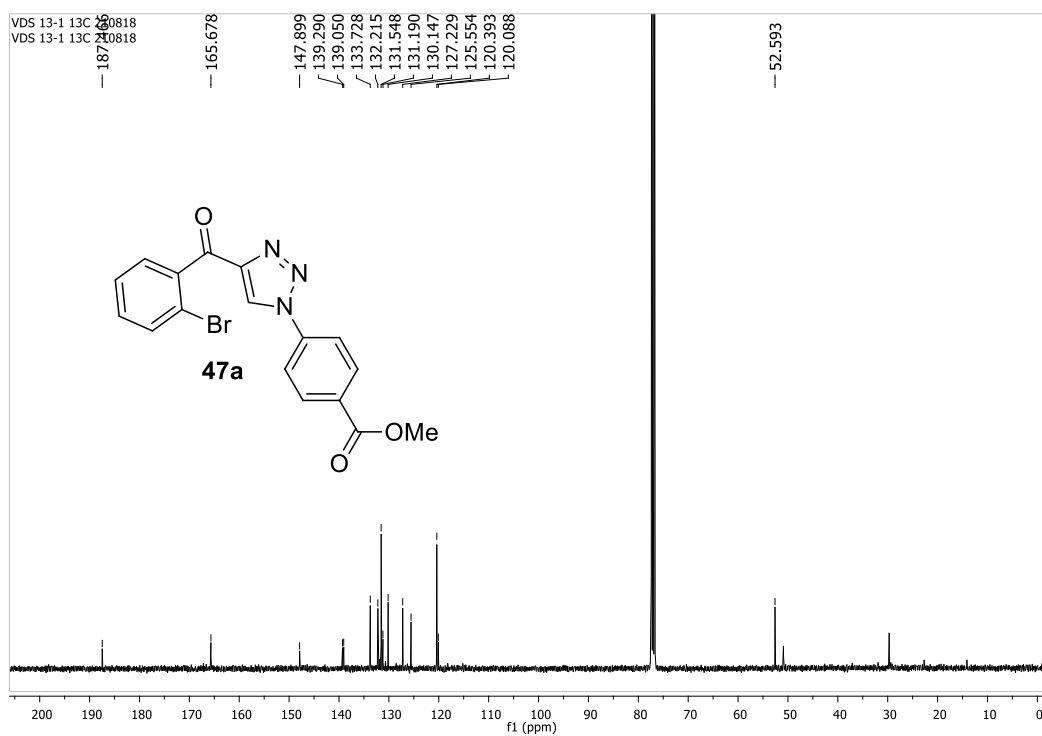
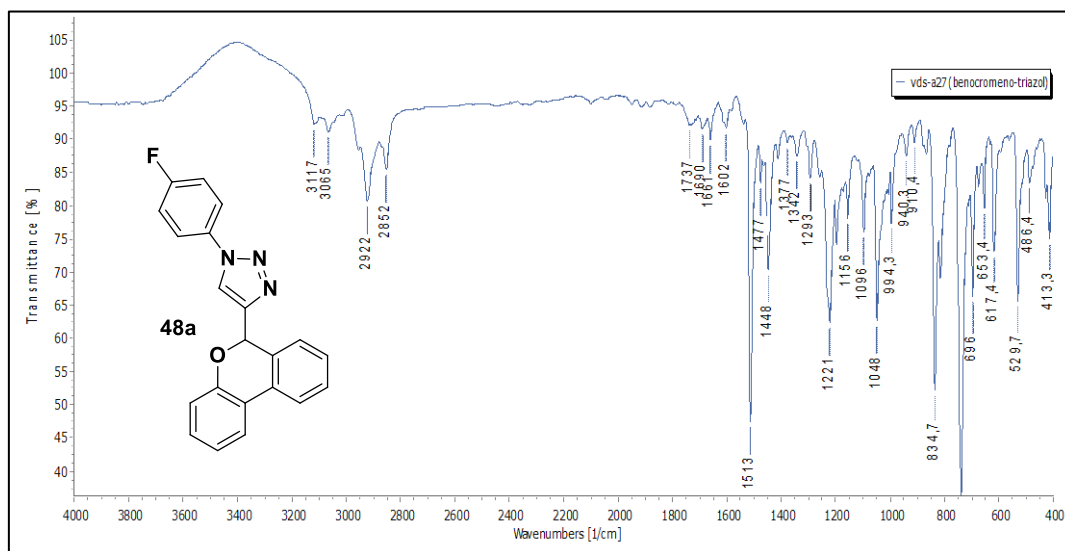
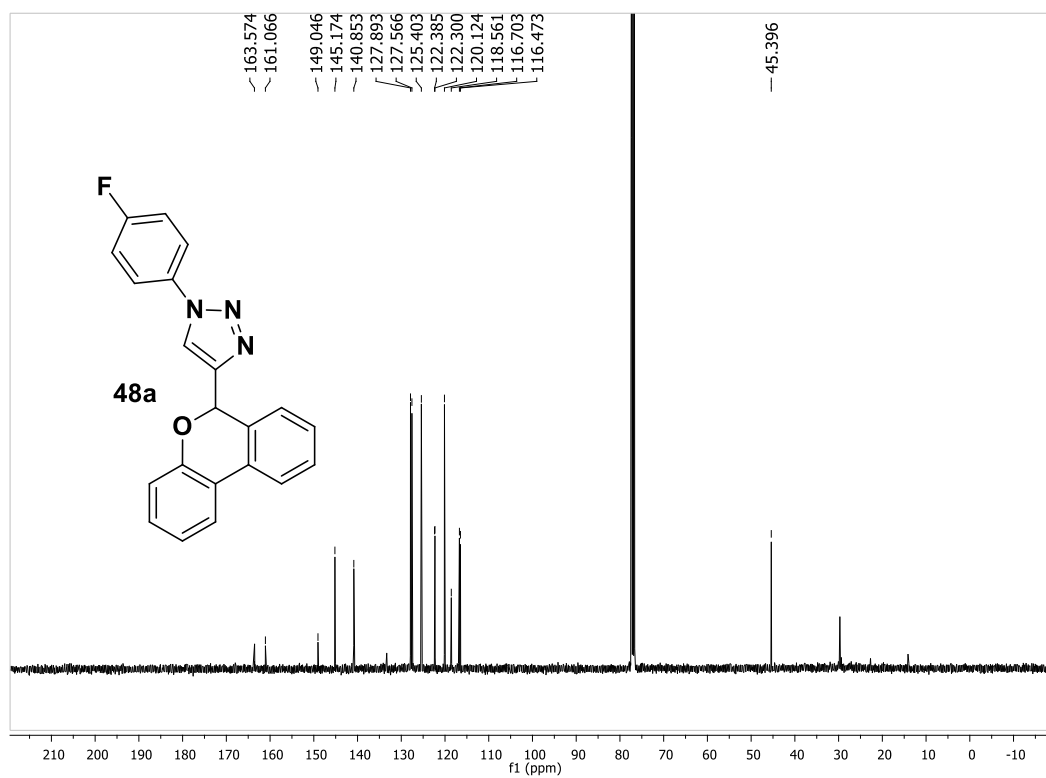
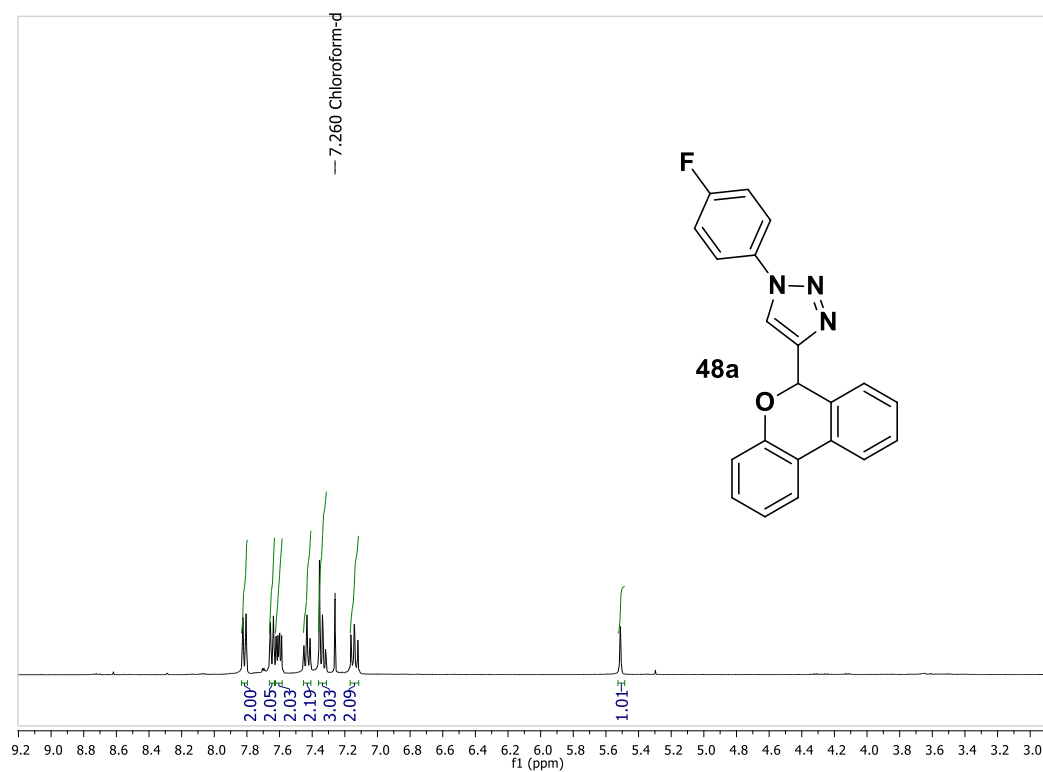


Figura 61. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **47a**.

BENZOCROMENOS-TRIAZÓIS





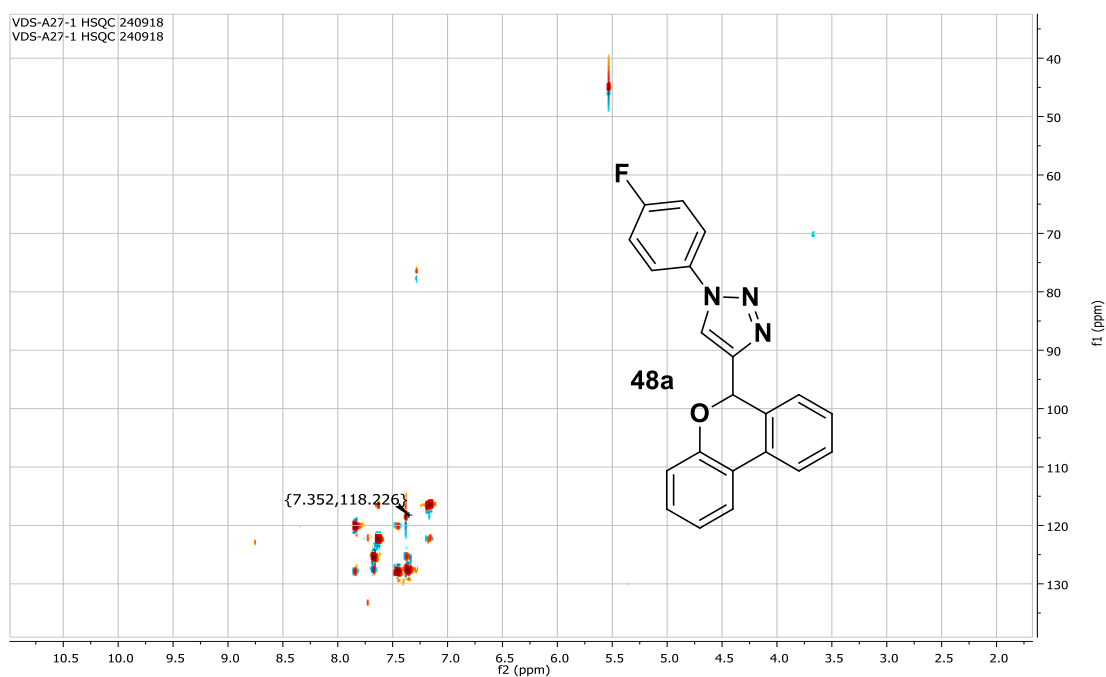
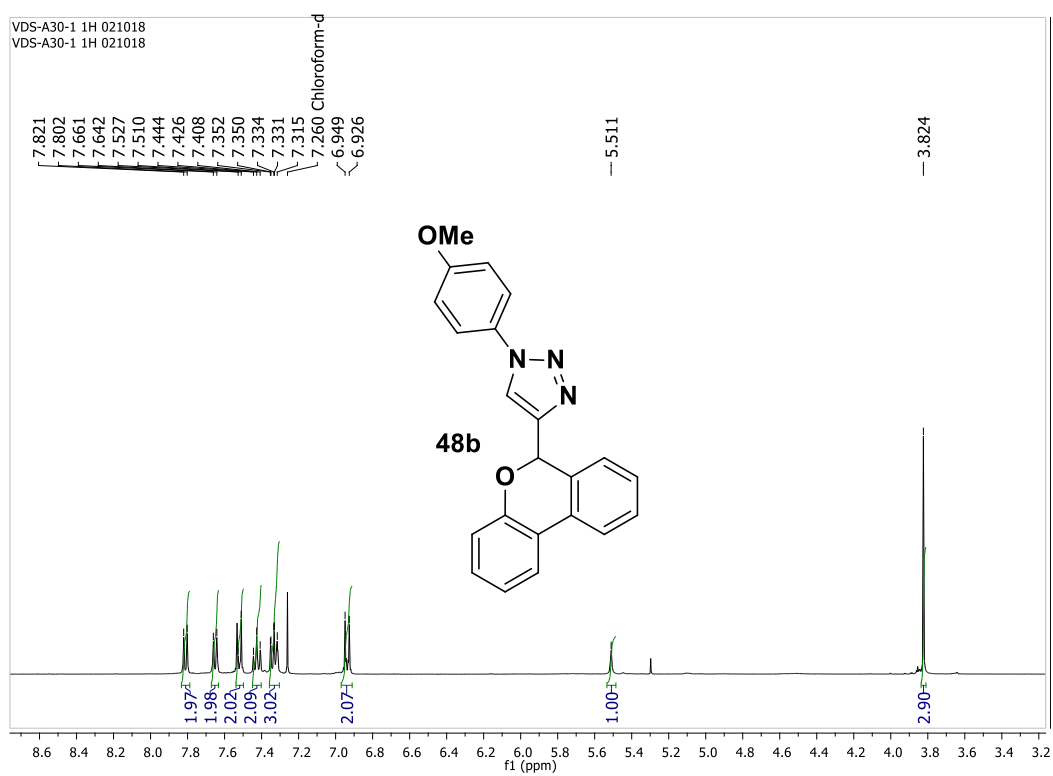


Figura 62. Espectro de IV, HSQC, RMN ^1H e ^{13}C do composto **48a**.



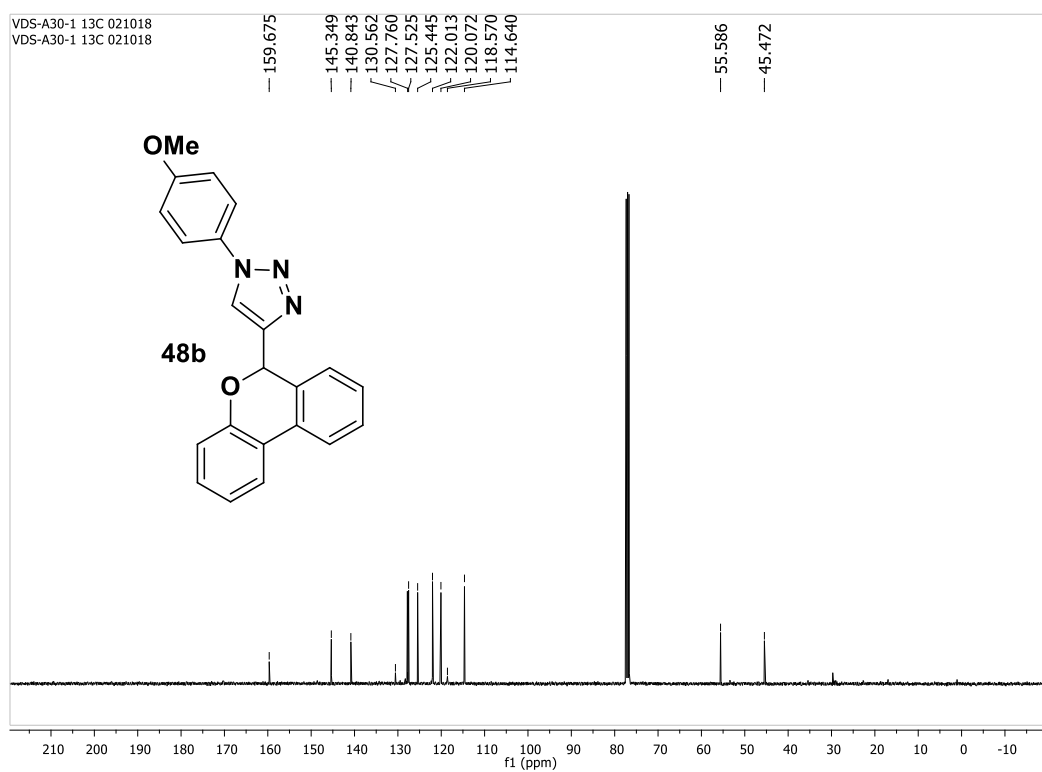
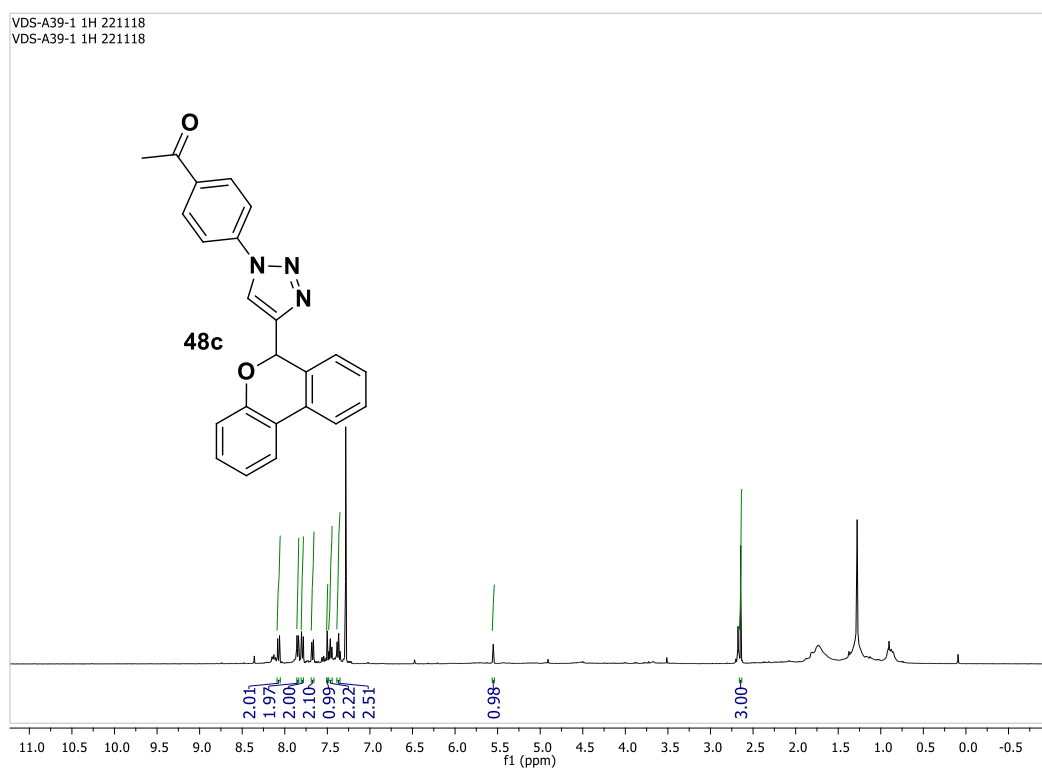


Figura 63. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **48b**.



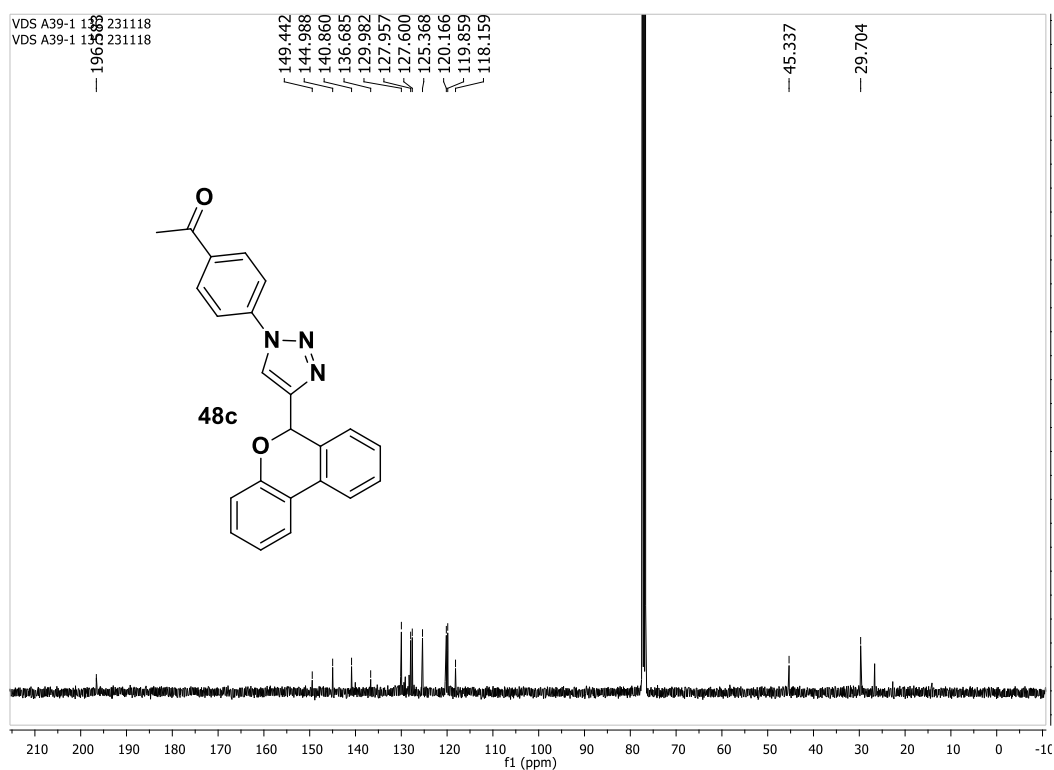


Figura 64. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **48c**.

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4,5 TRISSUBSTITUÍDOS

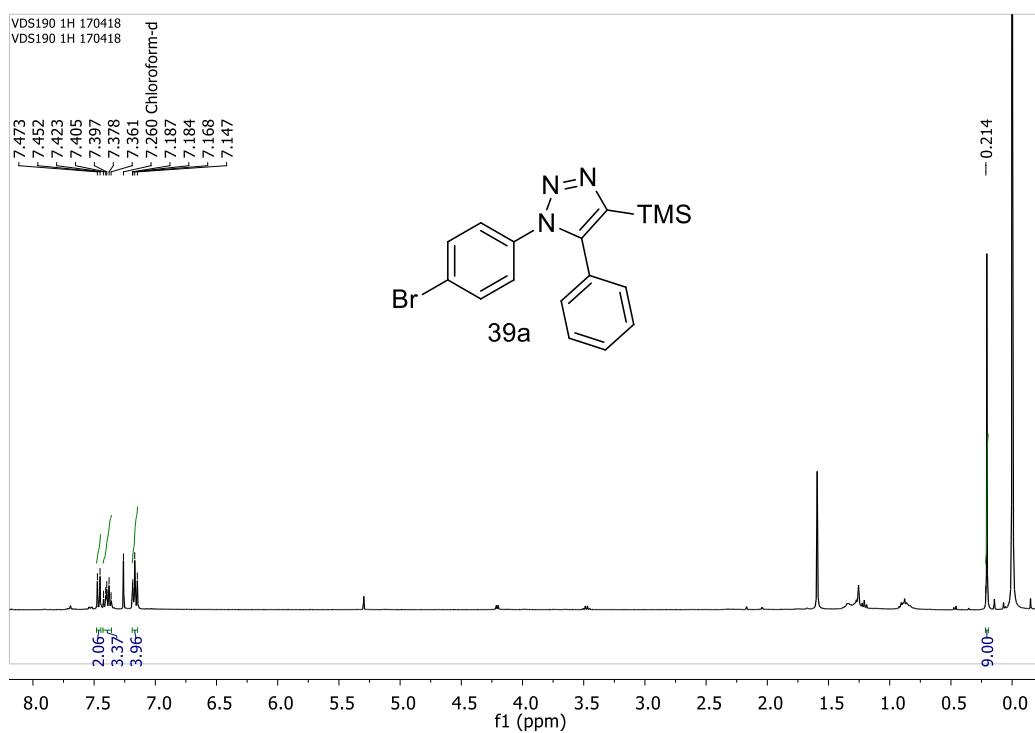


Figura 65. Espectro de RMN ¹H do composto **39a**.

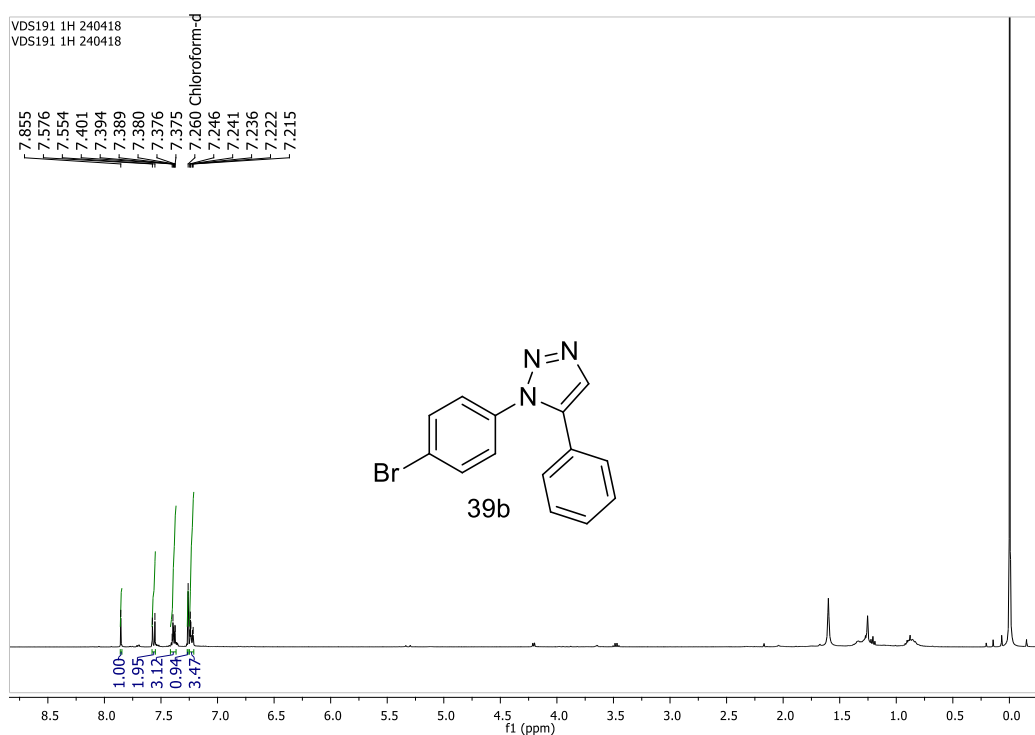
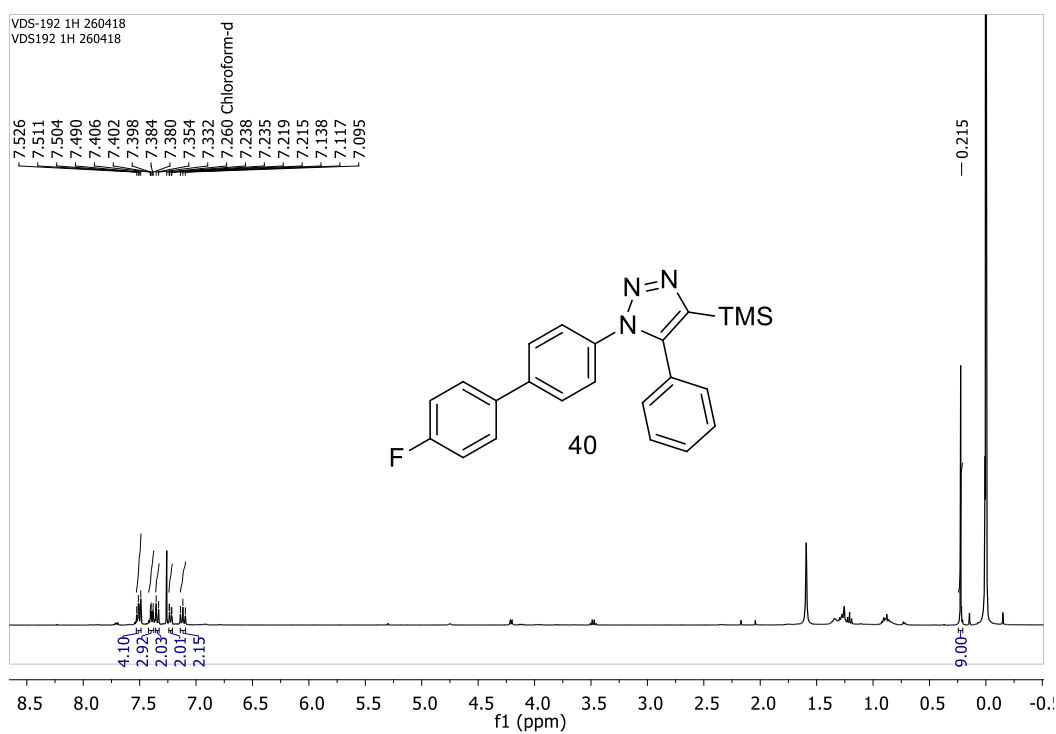


Figura 66. Espectro de RMN ^1H e do composto **39b**.



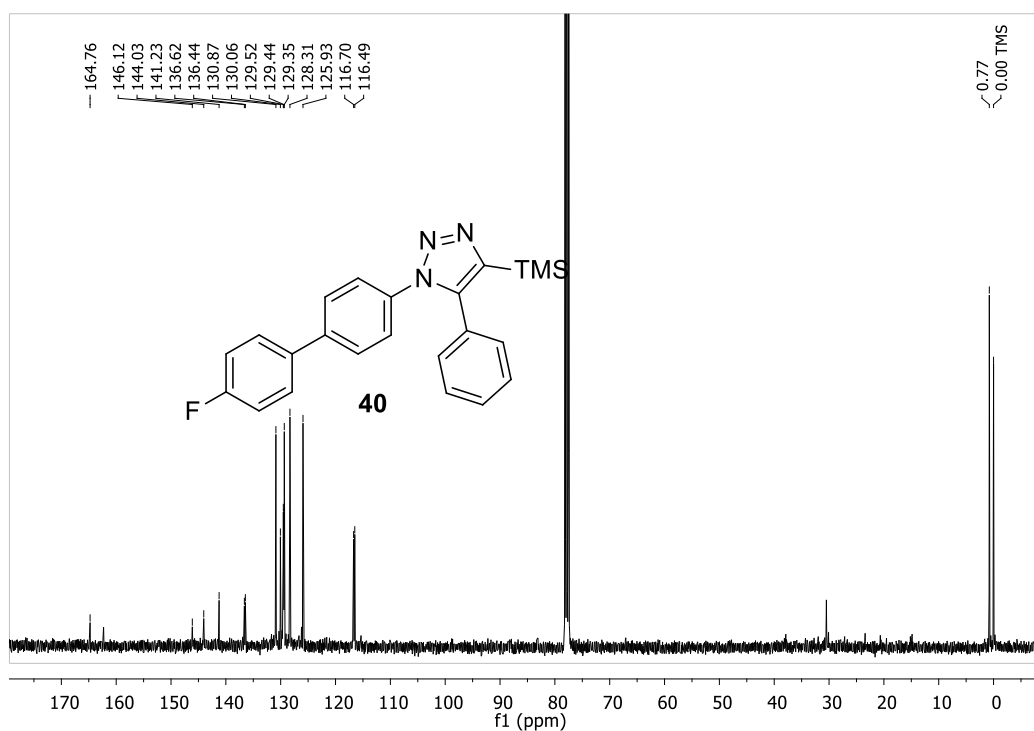


Figura 67. Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **40**.

SULFONIL IMINA

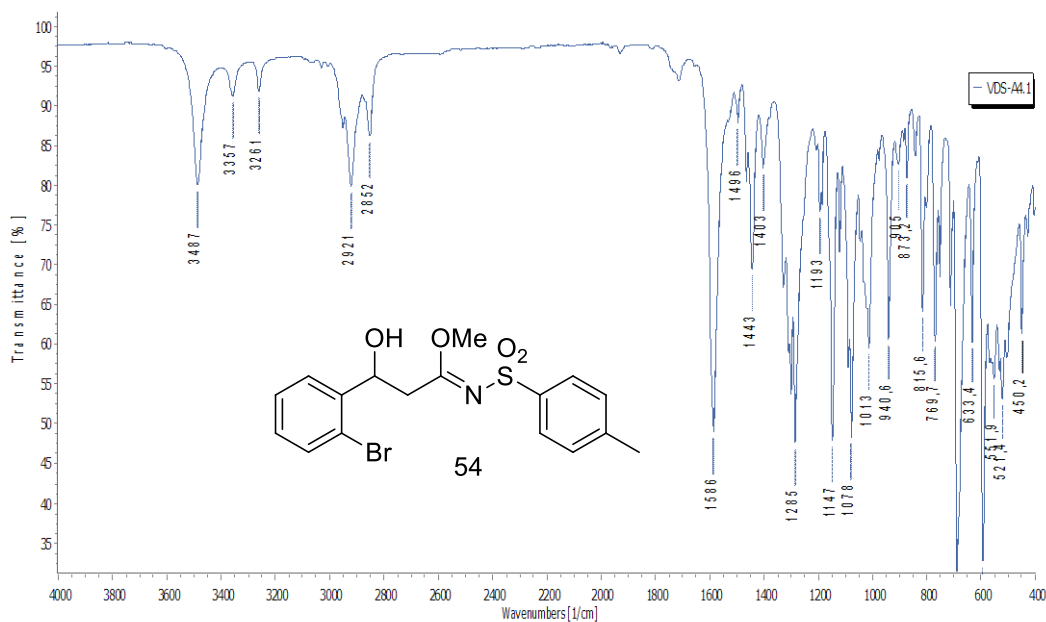
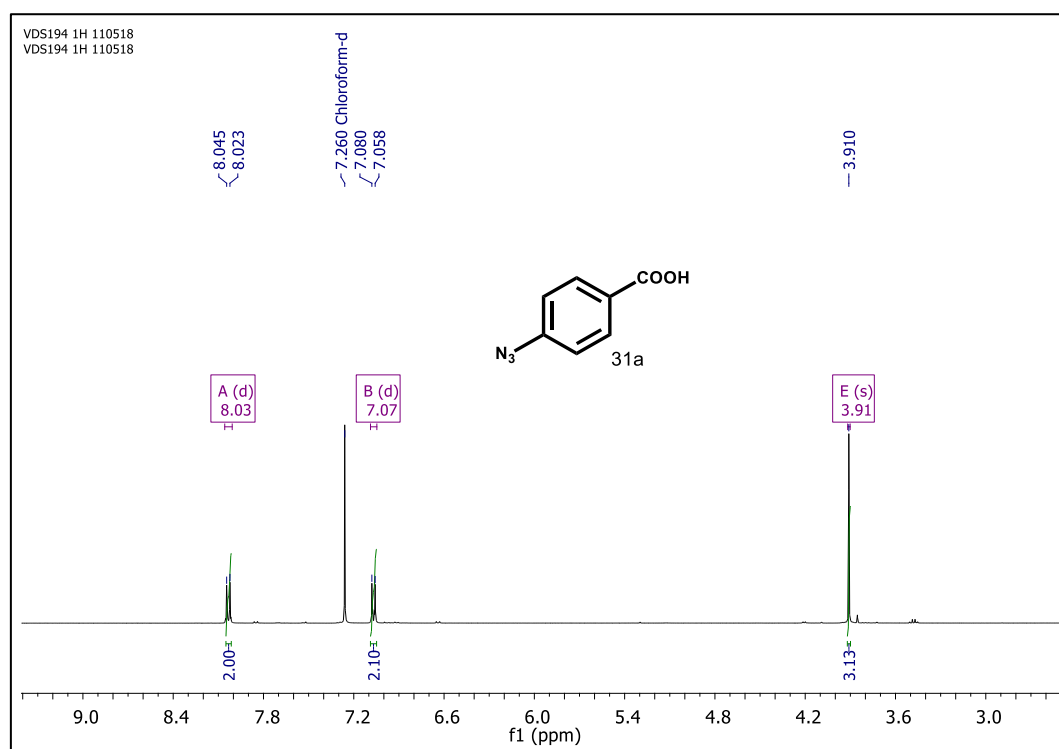
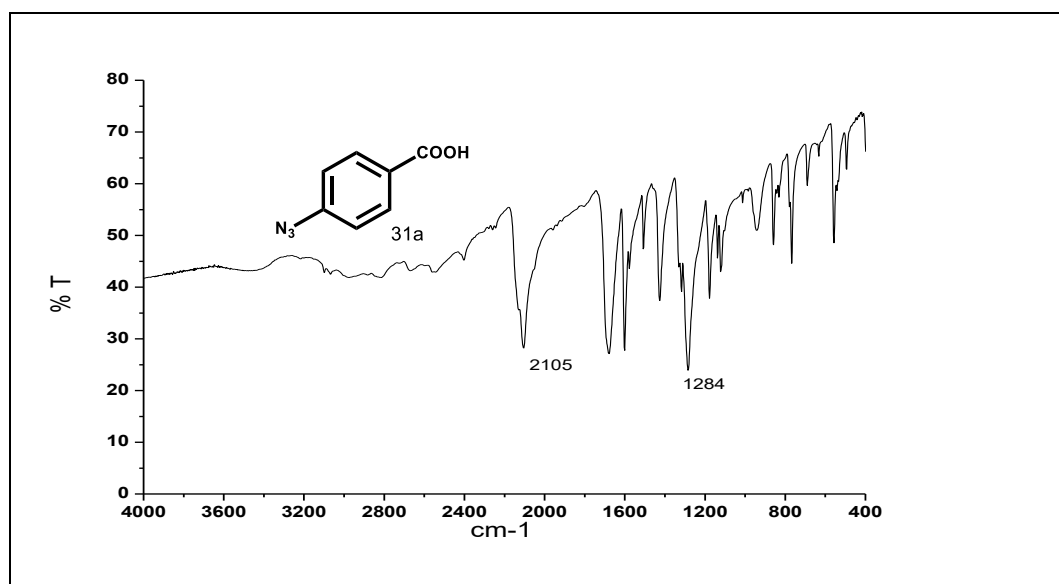


Figura 68. Espectro de IV do composto **54**.

AZIDAS

Figura 69. Espectro de RMN ^1H do composto **31a**.

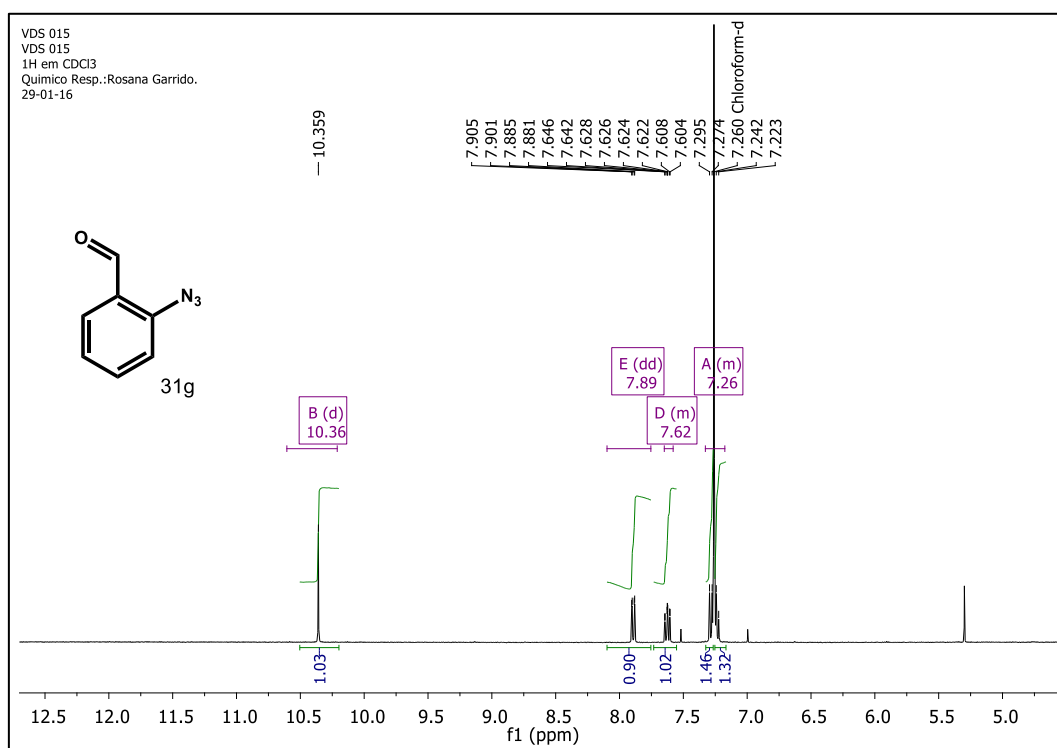
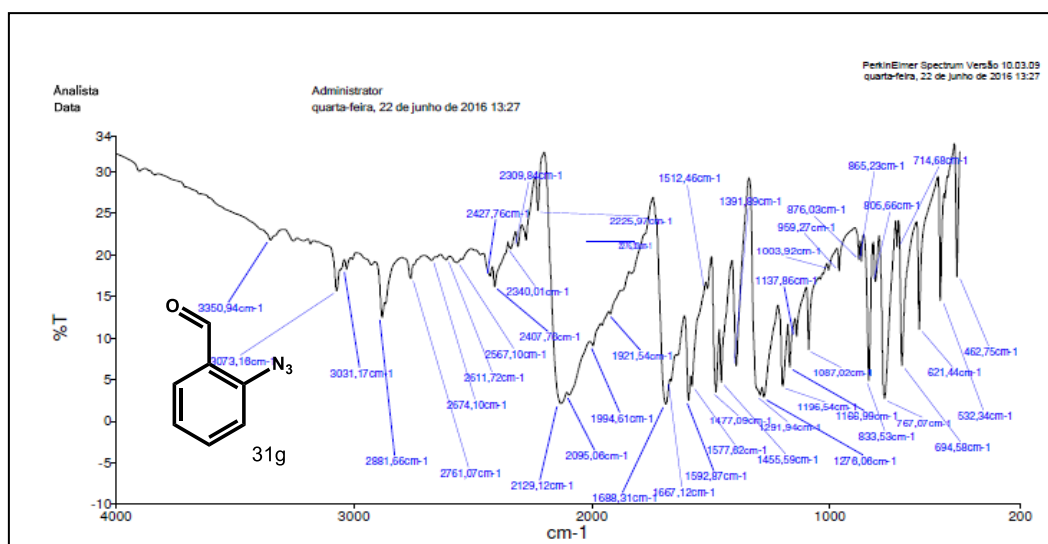


Figura 70. Espectro de RMN ¹H do composto 31g.

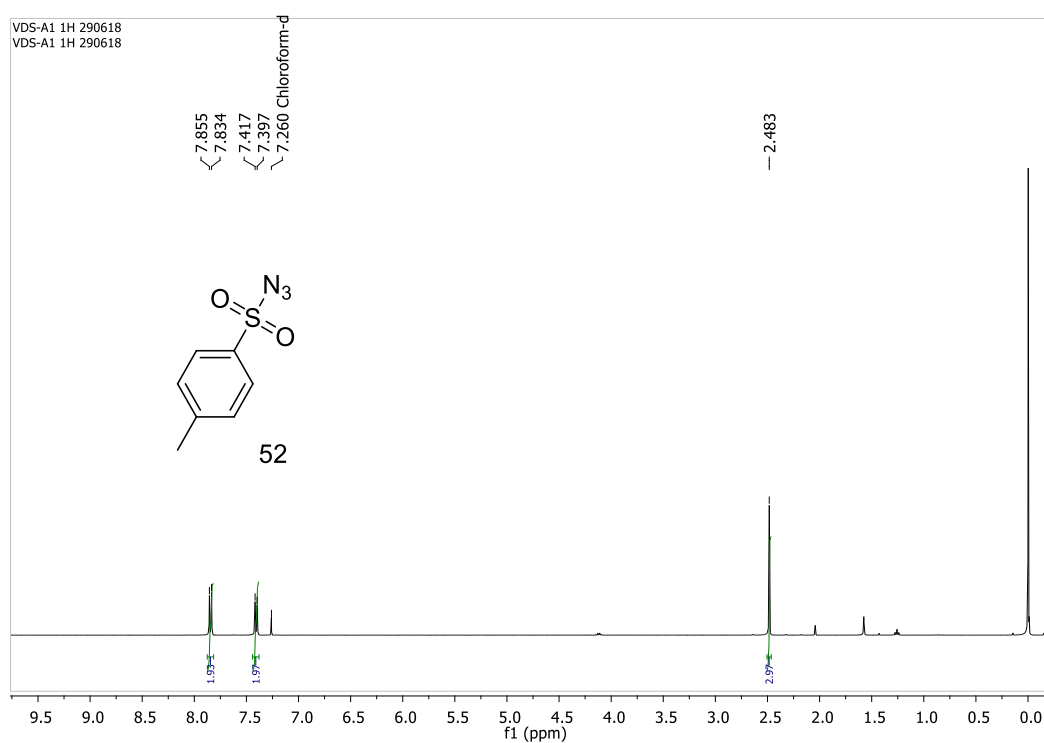
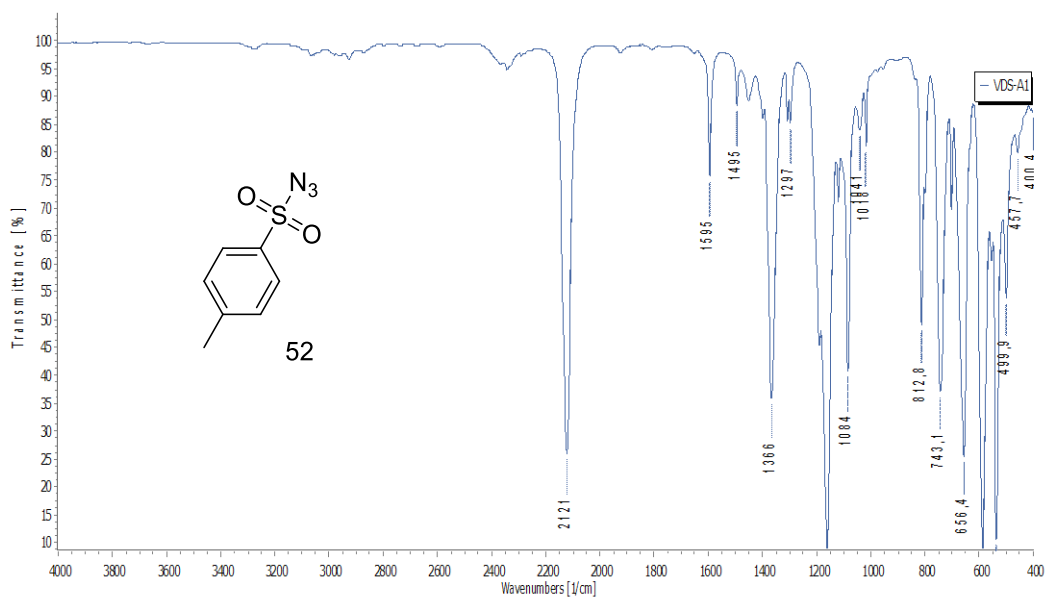


Figura 71. Espectro de RMN ¹H do composto **52**.

ALCINOS

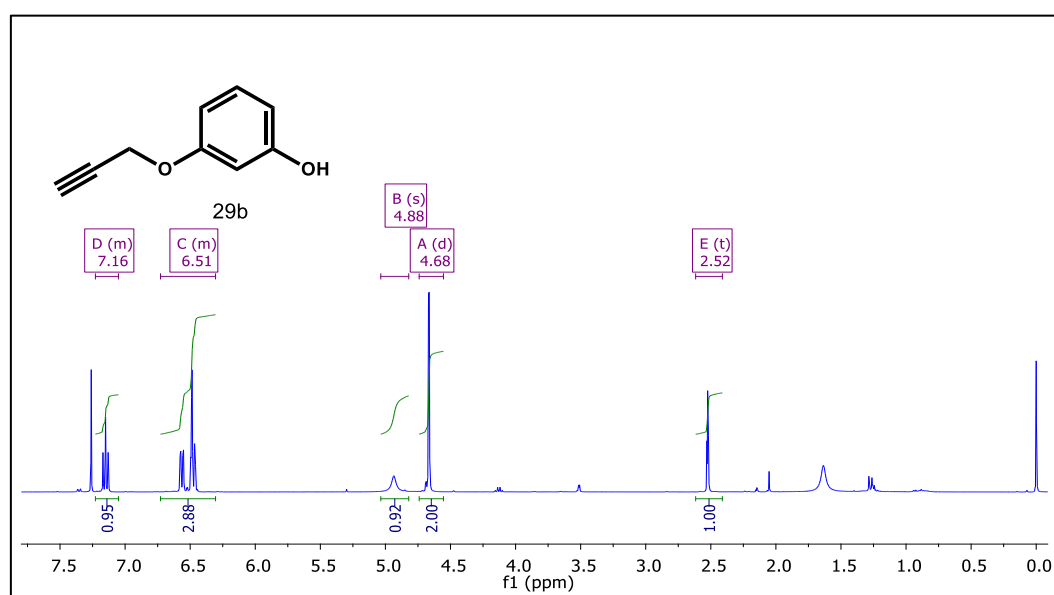
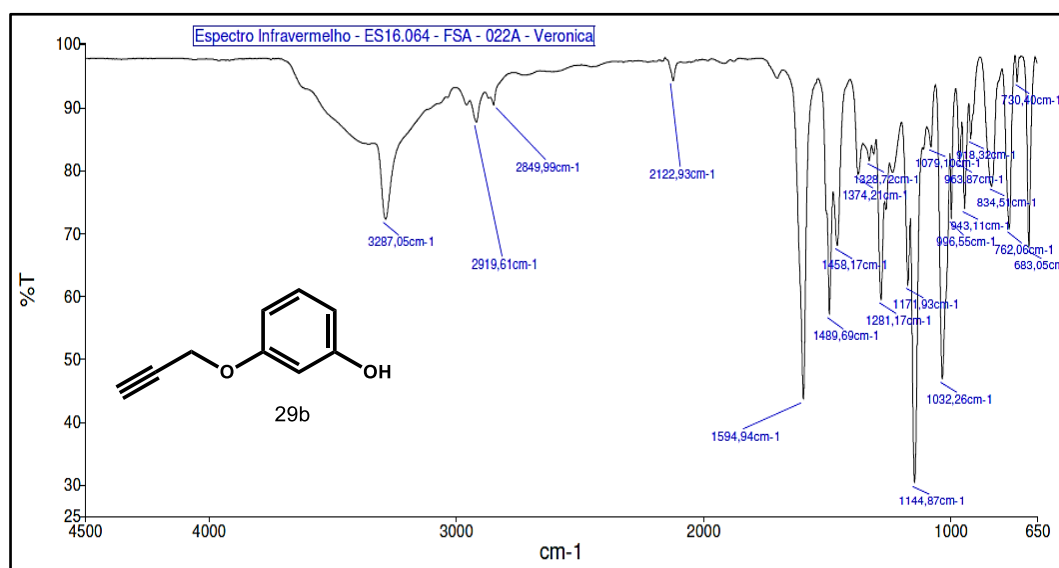


Figura 72. Espectro de IV e RMN ¹H do composto **29b**

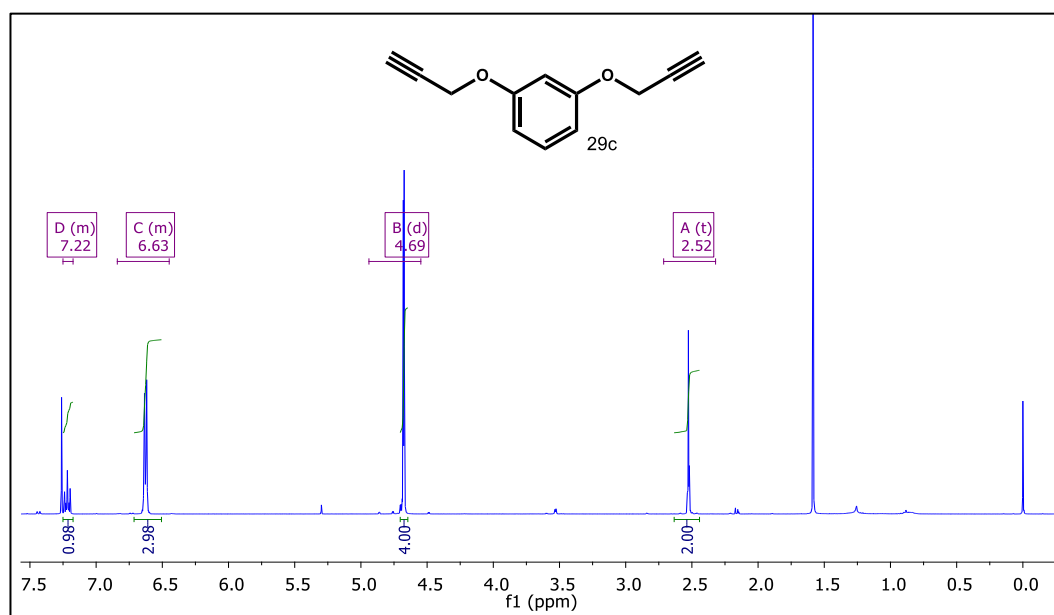
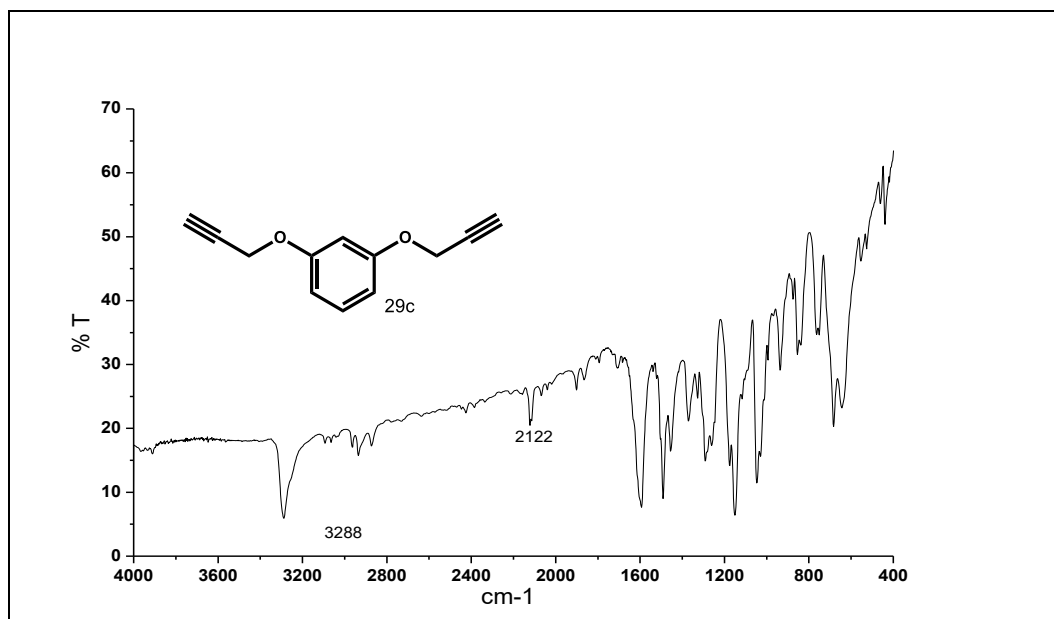


Figura 73. Espectro de IV, RMN ¹H do composto **29c**.

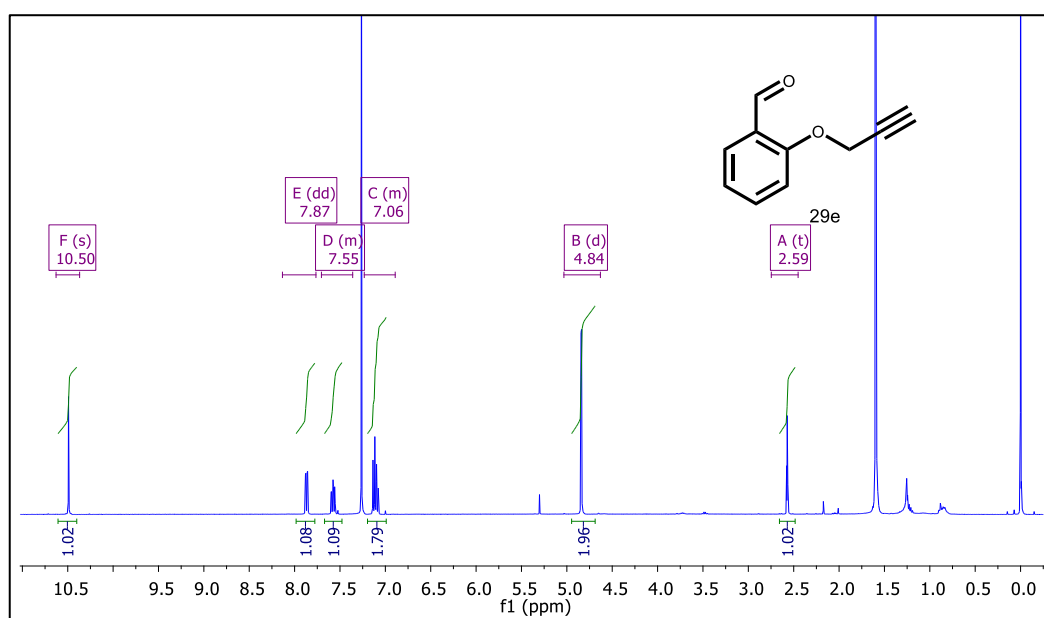
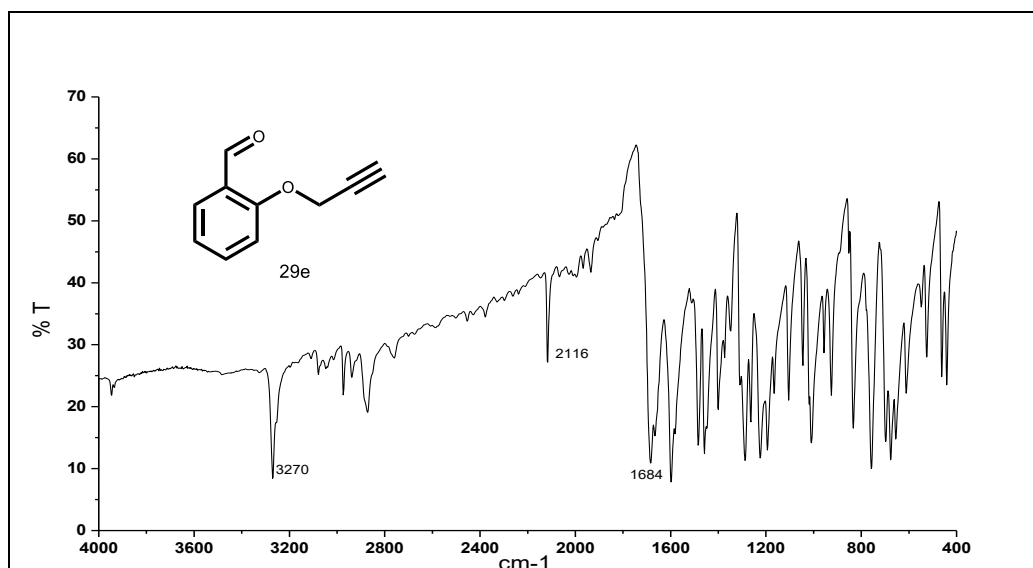


Figura 74. Espectro de RMN ¹H do composto **29e**.

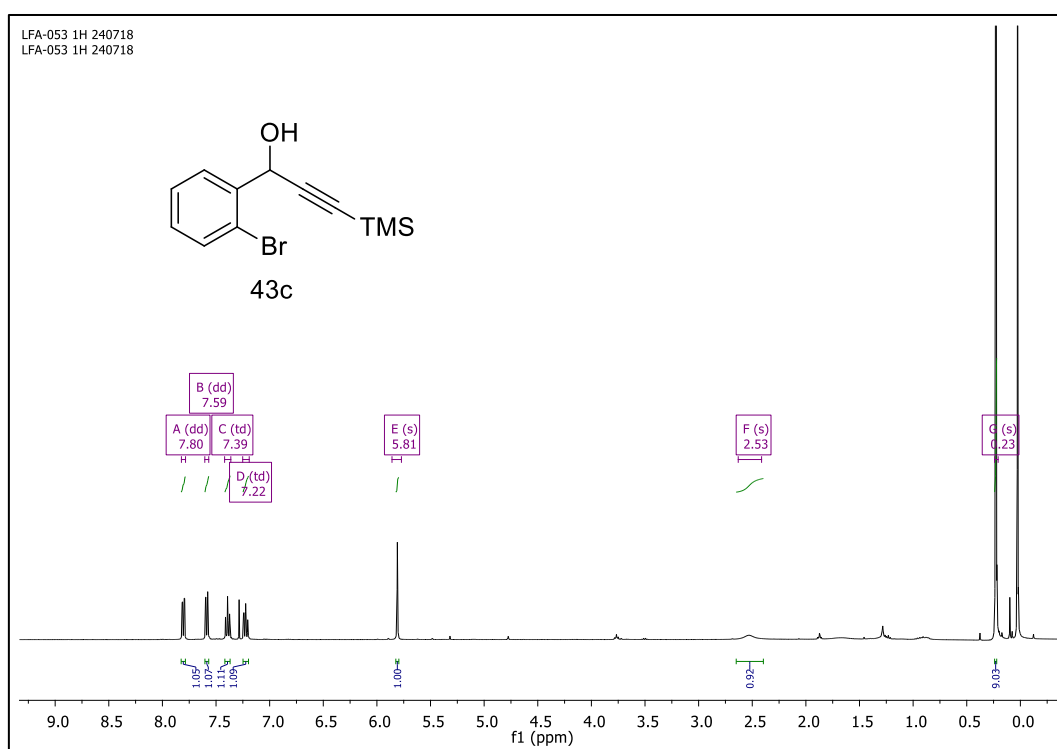
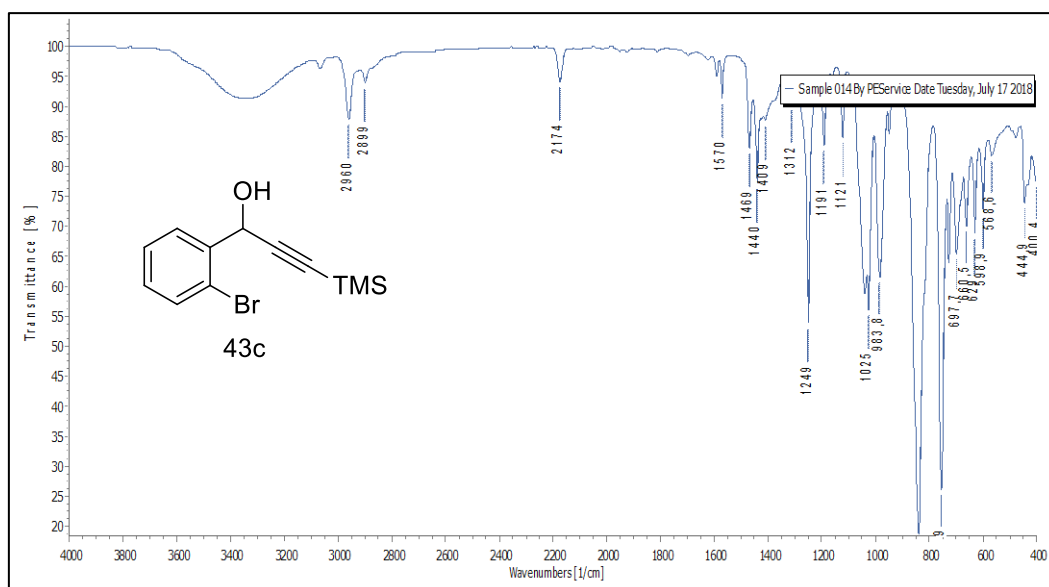


Figura 75. Espectro de IV, RMN ^1H do composto **43c**

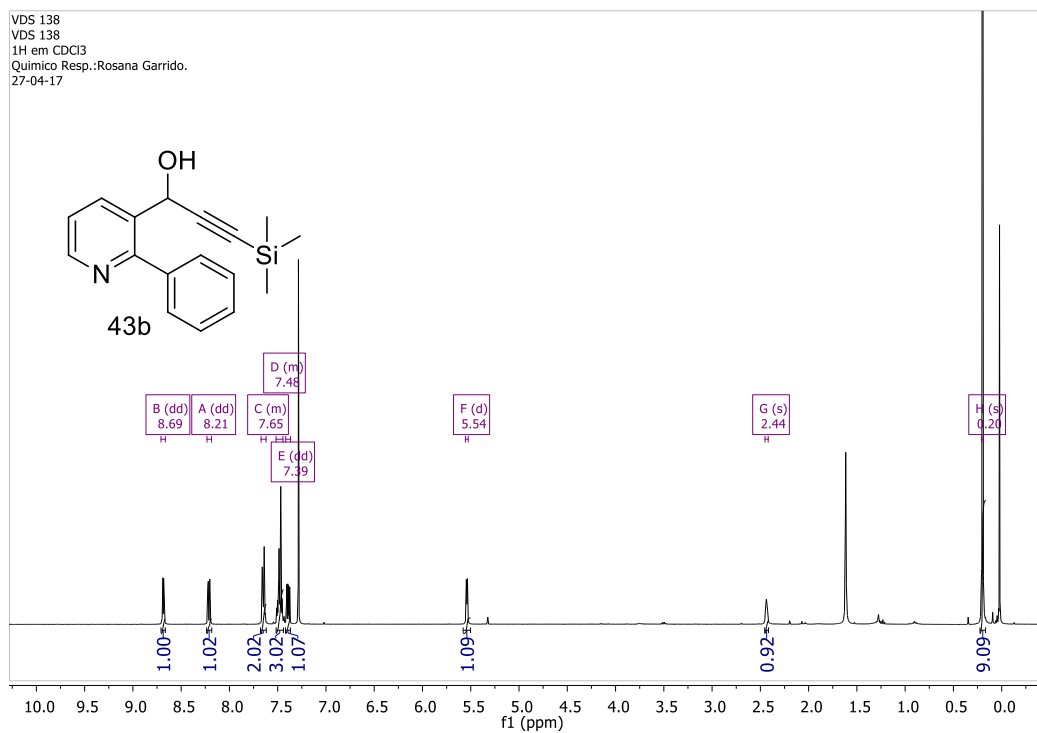


Figura 76. Espectro de RMN ^1H do composto **43b**.

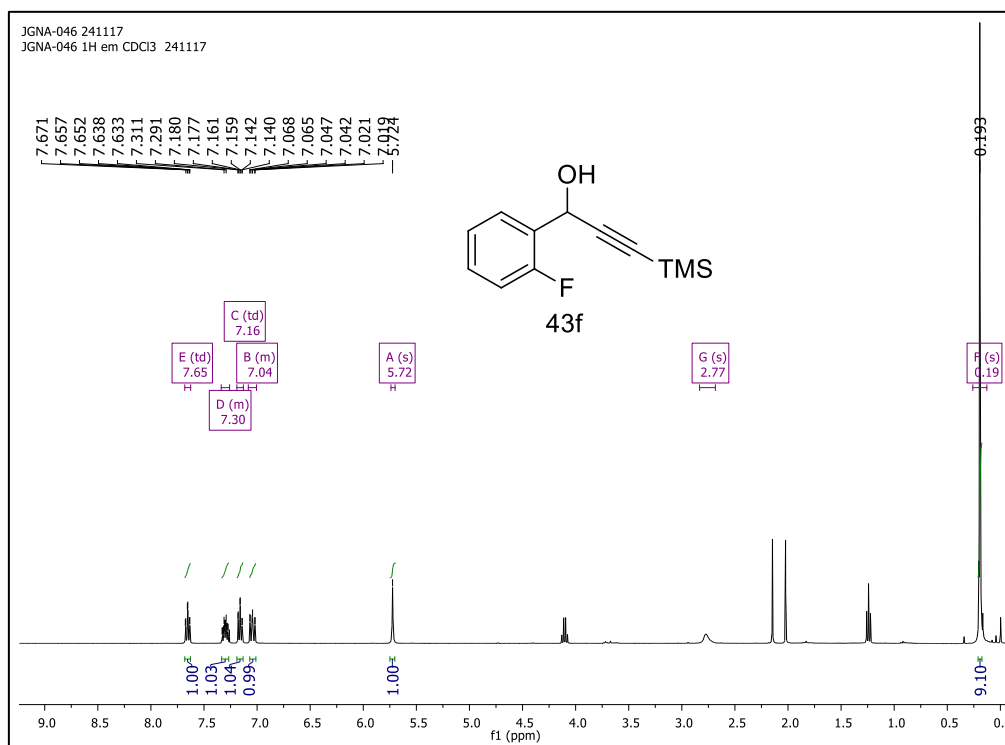


Figura 77. Espectro de RMN ^1H do composto **43f**.

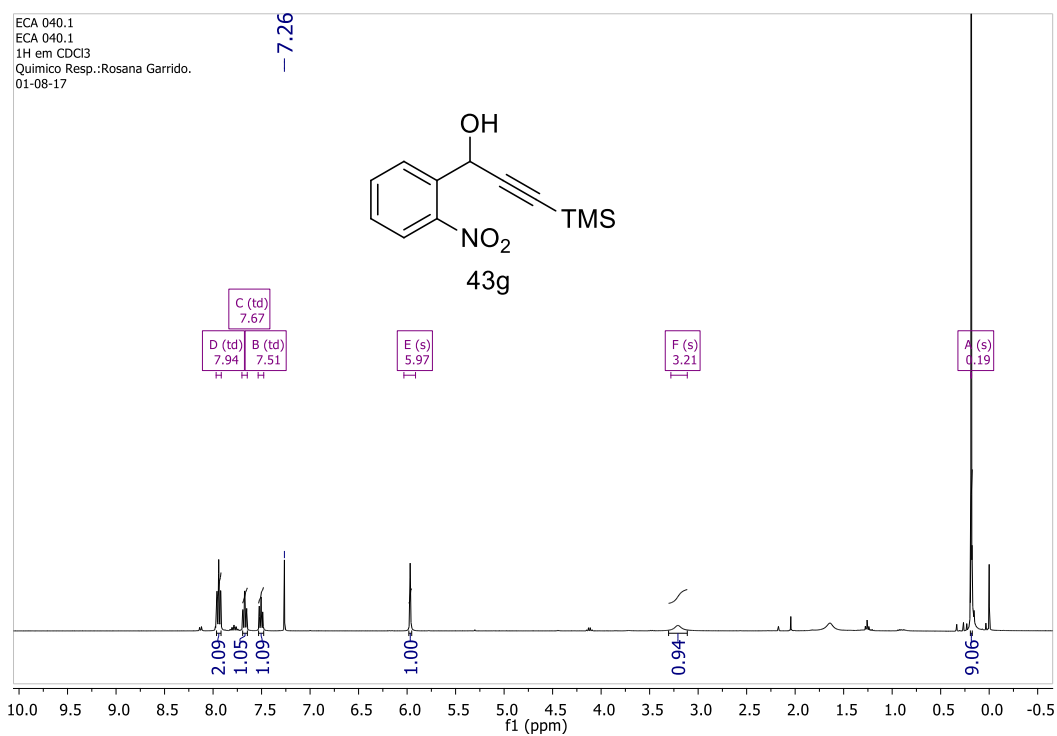


Figura 78. Espectro de RMN ¹H do composto **43g**.

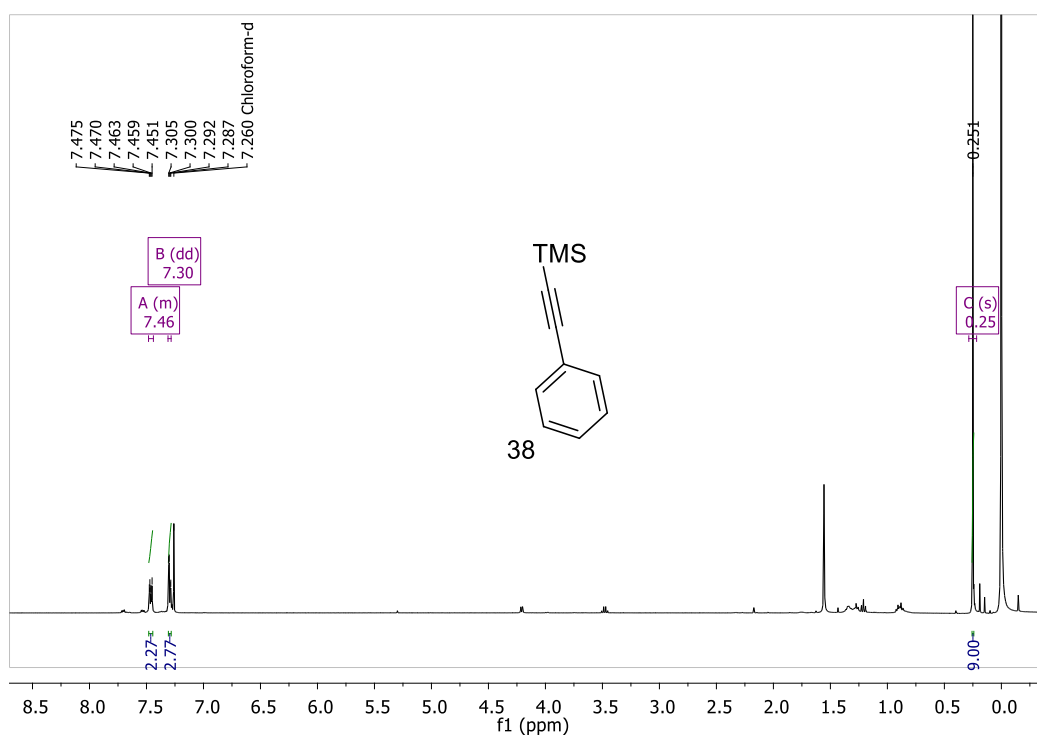


Figura 79. Espectro de RMN ¹H do composto **38**.