



Universidade de Brasília

Instituto de Química-IQ

Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de mestrado

**Síntese e Caracterização de Chalconas e Dichalconas
contendo unidades 1,2,3-triazólicas**

Pâmela da Silva Fonseca

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Co-orientador: Prof. Dr. Wender Alves da Silva

Brasília

Julho de 2012

Universidade de Brasília
Instituto de Química-IQ
Programa de Pós-Graduação em Química

**Síntese e Caracterização de Chalconas e Dichalconas
contendo unidades 1,2,3-triazólicas**

Pâmela da Silva Fonseca

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de
Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Co-orientador: Prof. Dr. Wender Alves da Silva

Área de concentração: Química Orgânica

Brasília, 13 de julho de 2012

Aos meus pais, Maria Sônia e Frederico

Agradecimentos

À Deus por ter me dado força e saúde.

Aos meus familiares e amigos pelo carinho e apoio.

Aos professores Carlos Kleber e Wender Alves pela orientação e pelos ensinamentos passados.

Ao professor Peter Bakuzis pela presteza em dirimir as dúvidas relativas à química orgânica.

À Capes pela bolsa de mestrado.

Ao meu grande amigo Wesley pelo incentivo e por todos esses anos de companheirismo, cumplicidade e confiança.

À toda família Laqmos, em especial ao Carlos Eduardo, ao André, à Angélica e à Luciana pela grande ajuda na confecção dos espectros, bem como por propiciar um ambiente de trabalho suave e alegre em todos esses anos de convivência.

À todos os servidores do Instituto de Química.

Muito obrigada!

Resumo

O desenvolvimento de novas drogas tem sido um desafio para químicos orgânicos e farmacêuticos, principalmente devido à resistência adquirida por muitos parasitas a medicamentos convencionais. No âmbito da abordagem de hibridização molecular, a vinculação de grupos triazólicos à estrutura de chalconas mostra-se uma estratégia sintética bastante promissora na formação de métodos terapêuticos alternativos para diversas doenças, uma vez que ambos os compostos apresentam uma gama de atividades biológicas já exploradas por diversos grupos de pesquisa em todo o mundo. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar novas chalconas e dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas que apresentem potencial farmacológico como produto de sinergismo das funções triazólica e do sistema α,β -insaturado da chalcona. De início, propusemos algumas rotas sintéticas, as quais viabilizariam a introdução dos heterociclos ora no anel A das chalconas ora no B, bem como em ambos os anéis benzênicos das chalconas e dichalconas. Nestes últimos casos, foram realizadas várias tentativas para inclusão de dois grupos triazóis sem se obter sucesso. Em contrapartida, as chalconas contendo apenas um heterociclo em sua estrutura foram produzidas em excelentes rendimentos. A síntese envolveu tanto o emprego de cetonas triazólicas nas reações de condensação de Claisen-Schmidt como azidochalconas em reações de cicloadição [3+2] de Huisgen catalisada por cobre (reação *click*).

Abstract

The development of new drugs has been a challenge for organic chemists and pharmacists, mainly due to acquired resistance by many parasites to conventional drugs. Within the molecular hybridization approach, binding triazole groups to the chalcones structure represents a very promising synthetic strategy in the formation of alternative therapeutic methods for various diseases, since both compounds show a range of biological activities already explored by several research groups all over the world. Thus, the objective of this work was the synthesis of new chalcones and dichalcones units containing 1,2,3-triazoles with potential pharmacological activity as the synergistic product of triazoles and α,β -unsaturated system of the chalcones. Initially, we proposed some synthetic routes, which could make possible the introduction of the heterocyclic either on ring A of the chalcones and sometimes on B, as well as on both benzenic rings of chalcones and dichalcones. In the latter cases, attempts have been made for the inclusion of two triazole groups but without success. In contrast, chalcones containing only one heterocycle in their structure were produced in excellent yields. The synthesis involved both the use of triazole ketones in the Claisen-Schmidt condensation reactions as well as azidochalcones in copper-catalyzed [3+2] Huisgen cycloaddition reactions (click reaction).

Lista de Abreviaturas

[Cp*RuCl].	cloreto de η^5 -pentametilciclopentadienil rutênio (II)
AcOH	ácido acético
DMF	dimetilformamida
DNA	ácido desoxirribonucleico
EM	espectro de massa
EtOH	etanol
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HMPT	hexametilfosforamida
IC₅₀	concentração inibitória para a metade da população
ISE	ionização por <i>eletrospray</i>
IV	infravermelho
LaQMOS	Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética
NR	não reagiu
Me	metila
MO	micro-ondas
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RNA	ácido ribonucleico
TMMC	2',4',6'-tris(metoximetoxi)
THF	tetrahidrofurano

Índice

1. Introdução	1
1.1. Chalconas e suas atividades farmacológicas.....	1
1.1.1. Síntese e biossíntese de chalconas.....	7
1.2. Triazóis e suas atividades farmacológicas.....	13
1.2.1. Síntese de 1,2,3-triazóis	17
1.3. Hibridização molecular	25
1.4. Chalconas 1,2,3-triazólicas.....	25
2. Objetivos	34
3. Metodologia	35
3.1. Síntese de chalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas	35
3.2. Síntese de dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas	38
4. Resultados e Discussão	39
4.1. Síntese dos materiais de partida	39
4.2.1 Síntese de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos	54
4.2.2 Síntese de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos	77
4.3. Síntese de dichalconas 1,2,3-triazólicas	98
5. Conclusão e Perspectivas	113
6. Parte Experimental	115
6.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados.....	115
6.2. Nomenclatura	116
6.3. Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos	116
6.3.1. Métodos cromatográficos.....	116
6.3.2. Métodos Analíticos.....	116
6.4. Procedimentos Gerais	117

6.5. Procedimentos e dados espectroscópicos	122
7. Bibliografía	140
8. Anexos	146

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura geral das chalconas.....	1
Figura 2. Estereoisômeros de chalconas.....	3
Figura 3. Chalconas citotóxicas e antimetabólicas, A, B e C produzidas por Luthman e colaboradores e D, por Zhu <i>et. al.</i>	5
Figura 4. Chalconas com propriedade anti- <i>leishmania</i>	7
Figura 5. 2',4',6'-tris(metoximetoxi) chalcona (TMMC) sintetizada por Sohn e colaboradores.....	7
Figura 6. Chalconas isoladas de extratos vegetais.....	8
Figura 7. Isomeria estrutural de triazóis.....	13
Figura 8. Equilíbrio tautomérico de triazóis.....	14
Figura 9. Modelo sintético de G-quarteto proposto por Sherman e colaboradores, em que R representa o grupo 5'-deoxiguanosina e R ¹ , grupos fosfatos.....	14
Figura 10. Triazóis com propriedades biológicas exploradas pela indústria farmacêutica.....	16
Figura 11. Triazóis com maiores potenciais antimicrobianos sintetizados por Behbehani e colaboradores.	17
Figura 12. Cálculos teórico realizados para análise do mecanismo proposto para síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,5-substituídos catalisada por Ru (II).....	23
Figura 13. Estrutura de alinhamento entre uma chalcona (em rosa) e seu análogo tiofeno (em cinza), realizada a partir de ferramenta de alinhamento flexível em MOE.....	29
Figura 14. Sobreposição entre a chalcona de referência (em azul claro) e seus derivados triazólicos (A em amarelo e B em verde).....	30
Figura 15. Estrutura dos intermediários acetilênicos análogos às chalconas com atividade antitubulínica.....	31

Figura 16. Estrutura de chalconas dendríticas A, derivados de β -amino álcool tiolactonas chalconas B e chalconas contendo unidades triazólicas e 7-cloroquinolina C.....	32
Figura 17. Chalconas e Dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas a serem sintetizadas.....	34
Figura 18. Espectro de IV (KBr) do <i>p</i> -azidoacetofenona	40
Figura 19. Espectro de IV (KBr) do <i>m</i> -azidoacetofenona.....	41
Figura 20. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do <i>p</i> -azidoacetofenona ...	42
Figura 21. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do <i>m</i> -azidoacetofenona...	42
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do <i>p</i> -azidoacetofenona	44
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do <i>m</i> -azidoacetofenona.....	45
Figura 24. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do <i>p</i> -nitrobenzaldeído etilenoacetal.....	49
Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do <i>p</i> -nitrobenzaldeído etilenoacetal.....	50
Figura 26. Espectro de IV (KBr) do <i>p</i> -nitrobenzaldeído etilenoacetal.....	51
Figura 27. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica 4a	56
Figura 28. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica 4b	58
Figura 29. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica 4a	59
Figura 30. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica 4b	61

Figura 31. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) da azidochalcona 6b	66
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da azidochalcona 8b	69
Figura 33. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica 6f ..	74
Figura 34. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica 6f	76
Figura 35. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da dinitrochalcona 10d	79
Figura 36. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, DMSO-D_6) da dinitrochalcona 10d	80
Figura 37. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da diaminochalcona 11d	84
Figura 38. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, DMSO) da diaminochalcona 11d	85
Figura 39. Espectro IV (KBr) da diaminochalcona 11d	87
Figura 40. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da diazidochalcona 12d ...	89
Figura 41. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da diazidochalcona 12d	91
Figura 42. Espectro IV (KBr) da diazidochalcona 12d	92
Figura 43. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da dinitrodichalcona 14	101
Figura 44. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, DMSO-D_6) da dinitrodichalcona 14	102
Figura 45. Espectro IV (KBr) da dinitrodichalcona 14	103
Figura 46. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da diaminodichalcona 15	105

Figura 47. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) da diaminodichalcona 15	107
Figura 48. Espectro IV (KBr) da diaminodichalcona 15	108
Figura 49. Espectro IV (KBr) da diazidodichalcona 16	109
Figura 50. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) da diazidodichalcona 16	109
Figura 51. Espectro RMN de ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) da diazidodichalcona 16	111
Figura 55. Estruturas de ressonância propostas para a diazidodichalcona 16	112
Figura 56. Híbridos moleculares sintetizados neste trabalho de pesquisa.....	115

Índice de Tabelas

Tabela 1. Chalconas com alto potencial anti-inflamatório sintetizada por Wu e colaboradores.....	6
Tabela 2. Performace dos catalisadores de Ru (II) em reações de cicloadição entre benzil azida e fenilacetileno.....	24
Tabela 3. Reação de diazotação para síntese de <i>p</i> -azidoacetofenona e de <i>m</i> -azidoacetofenona.....	40
Tabela 4. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do <i>p</i> -azidoacetofenona	42
Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do <i>m</i> -azidoacetofenona.....	43
Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do <i>p</i> -azidoacetofenona	44
Tabela 7. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do <i>m</i> -azidoacetofenona	45
Tabela 8. Metodologias para a síntese do <i>p</i> -aminobenzaldeído a partir de <i>p</i> -nitrobenzaldeído.....	46
Tabela 9. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do <i>p</i> -nitrobenzaldeído etilenoacetal.....	49
Tabela 10. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do <i>p</i> -nitrobenzaldeído etilenoacetal.	50
Tabela 11. Metodologias adotadas para a síntese do <i>p</i> -aminobenzaldeído etilenoacetal.....	52

Tabela 12. Condições reacionais adotadas para a reação de substituição aromática.....	53
Tabela 13. Resultados obtidos nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen (<i>click</i>) para a síntese de cetonas 1,2,3-triazólicas.....	55
Tabela 14. Dados espectroscópicos de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da cetona 1,2,3-triazólica 4a.....	57
Tabela 15. Dados espectroscópicos de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da cetona 1,2,3-triazólica 4b.....	58
Tabela 16. Dados espectroscópicos de RMN ¹³ C (75,46 MHz, CDCl ₃) da cetona 1,2,3-triazólica 4a.....	60
Tabela 17. Dados espectroscópicos de RMN ¹³ C (75,46 MHz, CDCl ₃) da cetona 1,2,3-triazólica 4b.....	62
Tabela 18. Resultados obtidos nas reações de condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.....	63
Tabela 19. Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) da azidochalcona 6b.....	67
Tabela 20. Resultados obtidos para as reações de condensação de Claisen-Schmidt na tentativa de se obter as azidochalconas 8a-c e 9a-c.....	68
Tabela 21. Dados espectroscópicos de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da azidochalcona 8b.	70
Tabela 22. Comparação entre os dados de IV da azidoacetofenona 2 e as azidochalconas 9a-c em relação à banda característica do grupo carbonila.....	71
Tabela 23. Condições adotadas nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen catalizada por cobre para a produção de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.....	72

Tabela 24. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica 6e.....	75
Tabela 25. Condições adotadas nas reações de condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de nitrochalconas.....	78
Tabela 26. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da dinitrochalcona 10d.....	80
Tabela 27. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO-D_6) da dinitrochalcona 10d.....	81
Tabela 28. Condições estabelecidas para a reação de redução de nitrochalconas.....	82
Tabela 29. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da diaminochalcona 11d.....	84
Tabela 30. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO-D_6) da diaminochalcona 11d.....	86
Tabela 31. Resultados obtidos para a reação de diazotação das amino-chalconas 11a-d.....	88
Tabela 32 . Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da diazidochalcona 12d.....	90
Tabela 33. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da diazidochalcona 12d.....	91
Tabela 34. Condições utilizadas nas reações <i>click</i> para a síntese de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.....	93
Tabela 35. Resultados obtidos para a reação de cicloadição [3+2] catalizada por cobre das azidochalconas 12a-d.....	94
Tabela 36. Principais evidências da formação das chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos 13e e 13b.....	98

Tabela 37. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) da dinitrodichalcona 14.....	101
Tabela 38. Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) da dinitrodichalcona 14.....	103
Tabela 39. Condições estabelecidas para as reações de redução da dinitrodichalcona 14.....	104
Tabela 40. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) da diaminodichalcona 15.....	106
Tabela 41. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (MHz, DMSO- D_6) da diaminodichalcona 15.....	107
Tabela 42. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) da diazidodichalcona 16.....	110
Tabela 43. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) da diazidodichalcona 16.....	111

Índice de Esquemas

Esquema 1. Via biossintética de flavonóides.....	9
Esquema 2. Esquema geral das reações de condensação de Claisen-Schmidt.....	9
Esquema 3. Estratégia sintética para síntese de dinitrochalconas assistidas por ultrassom.....	10
Esquema 4. Estratégia sintética para síntese de 3'-hidroxiaril e heteroaril chalconas assistidas por micro-ondas.....	11
Esquema 5. Síntese de chalconas catalisada por cloreto de bismuto sob condições livres de solvente.	12
Esquema 6. Síntese pioneira de 1,2,3-triazóis realizada por Pechmann.....	17
Esquema 7. Síntese de N-amino-1,2,3-triazóis via hidrazona realizado por Hauptman e colaboradores.....	18
Esquema 8. Síntese de 1,2,3-triazóis substituídos via ciclização de triazinas.	18
Esquema 9. Síntese de 1,2,3-triazóis substituídos via cicloadição [3+2] de Huisgen realizada por Michael.	19
Esquema 10. Síntese de 1,2,3-triazóis substituídos via cicloadição [3+2] de Huisgen a partir de alcinos assimétricos.	19
Esquema 11. Mecanismo proposto para síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos catalisada por Cu (I).....	20
Esquema 12. Modelo dinuclear para etapa de ligação azida-alcino na reação de cicloadição [3+2] de Huisgen.....	21
Esquema 13. Mecanismo proposto para síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,5-substituídos catalisada por Ru (II).	22

Esquema 14. Rota sintética para a preparação de derivados de 1-fenil-3-ferrocenil-4-triazolil-5-aryl-dihidropirazol.	26
Esquema 15. Rota sintética para a preparação de α -triazolilacetilferrocenos.	27
Esquema 16. Rota sintética adotada por Bashin, Awasthi e colaboradores para a preparação de chalconas triazólicas substituídas.	27
Esquema 17. Mecanismo proposto para ligação e interações de 1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-em-1-ona com o sítio ativo da enzima protease de cisteína.....	28
Esquema 18. Substituição da dupla ligação de chalconas por grupos tiofenos.....	29
Esquema 19. Reação geral de cicloadição [3 + 2] de Huisgen (reação Click) para a síntese de híbridos moleculares de chalconas triazólicas.....	32
Esquema 20. Rota sintética adotada para a formação de triazolotiadiazepinas a partir de derivados de chalcona e 1,2,4-triazóis.....	33
Esquema 21. Rotas gerais para a síntese de chalconas contendo unidades triazólicas.	36
Esquema 22. Estratégia sintética para obtenção de <i>p</i> -azidoacetofenona e de <i>m</i> -azidoacetofenona.....	37
Esquema 23. Rotas sintéticas alternativas para a síntese do intermediário <i>p</i> -azidobenzaldeído.....	37
Esquema 24. Rota geral para a síntese de dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas.....	38
Esquema 25. Reação de diazotação para síntese de <i>p</i> -azidoacetofenona e de <i>m</i> -azidoacetofenona.....	39
Esquema 26. Estratégia sintética para síntese de <i>p</i> -azidoabenzaldeído.....	46

Esquema 27. Rota sintética proposta para obtenção de <i>p</i> -azidobenzaldeído a partir da proteção do <i>p</i> -nitrobenzaldeído.....	48
Esquema 28. Reação de proteção do <i>p</i> -nitrobenzaldeído.....	48
Esquema 29. Reação de substituição aromática para a síntese do <i>p</i> -azidobenzaldeído.....	53
Esquema 30. Rotas sintéticas propostas para a obtenção de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.....	54
Esquema 31. Proposta para reação de polimerização das cetonas 2b e 5b.....	65
Esquema 32. Rotas sintéticas propostas para a obtenção de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.....	77
Esquema 33. Reação alternativa para a redução de nitro compostos aromáticos.....	83
Esquema 34. . Mecanismo proposto por Sharpless e colaboradores em relação à síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos catalisada por Cu (I).....	96
Esquema 35. Rota geral para a síntese de dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas.....	99
Esquema 36. Reação de condensação de Claisen-Schmidt realizada para a síntese de dinitrodichalcona.....	100
Esquema 37. Reação de diazotação para formação da diazidodichalcona 16	108
Esquema 38. Reação de cicloadição [3+2] de Huisgen para formação da dichalcona triazólica 17	112

1. Introdução

1.1. Chalconas e suas atividades farmacológicas

Chalconas são moléculas de cadeia aberta que contêm dois anéis aromáticos ligados por um fragmento enona de três carbonos, ou seja, são cetonas α,β -insaturadas, em que um anel aromático está diretamente ligado à carbonila (anel A) e o outro ao carbono β da função olefínica (anel B), conforme Figura 1. Biologicamente, elas também podem ser definidas como uma classe de compostos pertencentes à família das fitoalexinas produzidas durante a biossíntese de flavonóides.¹

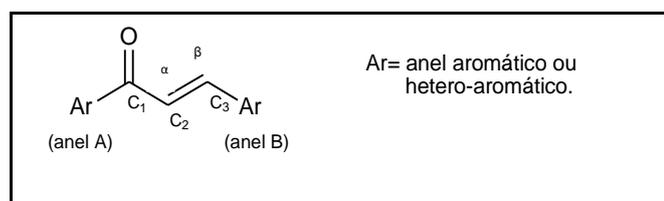


Figura 1. Estrutura geral das chalconas.

As fitoalexinas são metabólitos secundários de baixo peso molecular desenvolvidas pelas plantas em resposta a diversos estresses ambientais, incluindo ataques de micro-organismos e insetos, radiação ultravioleta, temperatura e umidade.² Denomina-se metabólito toda substância resultante de reações químicas celulares, quer seja para fins de crescimento e

¹ Zeiger, E.; Lincoln, T. *Plant Physiology*, Sinauer Associates, Inc. Publishers.Sunderland. Massachusetts. 1998, p. 309-334, citado por Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

² Paxton, J. D. Phytoalexins: a working redefinition. *Phytopathologische Zeitschrift*, v.101, p.106-109, 1981, citado por Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

desenvolvimento (metabólitos primários)³ quer para exercer uma interação entre o organismo e o meio (metabólitos secundários).⁴

Dentre as fitoalexinas, as chalconas têm sido amplamente estudadas em virtude de suas inúmeras propriedades e, conseqüentemente, de sua pontencial aplicação em diversas áreas da indústria.

Esses compostos apresentam, em seu esqueleto, um sistema bastante conjugado capaz de conferir pigmento amarelo às pétalas de algumas plantas de uso medicinal. Por outro lado, também podem ser encontrados em caules, raízes, folhas, frutos e sementes.⁵ Seus dois estereoisômeros, *Z* e *E*, (Figura 2) são precursores comuns na biossíntese de flavonóides e isoflavonóides.⁶ Entretanto, estudos demonstraram que, em extratos vegetais, o produto majoritário isolado é o isômero *trans*, uma vez que estes são considerados mais estáveis termodinamicamente.⁷

³ Demain, A. L. Fungal secondary metabolism: regulation and functions. In: SUTTON, B. A. *Century of Mycology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, p. 233-254, citado por Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

⁴ Brizuela, M. A. *et al.* Basidiomicetos: nueva fuente de metabolitos secundarios.(Revision). *Revista Iberoamericana de Micología*. v. 15, 1998, p. 69-74, citado por Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

⁵ Zuanazzi, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*, 4ª ed., Porto Alegre/Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS/Ed. da UFSC, 2002, p. 499-526.

⁶ (a) Ni, L.; Meng, C. Q.; Sikorsky, J. A. *Exper. Opin. Ther. Patents* **2004**, *14*, 1669. (b) Nowakowska, Z. *Europ. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125.

⁷(a) Ni, L.; Meng, C. Q.; Sikorsky, J. A. *Exper. Opin. Ther. Patents* **2004**, *14*; 1669. (b) Hijova, E. *Bratisl. Lek. Listy.* **2006**, *107*; 80.

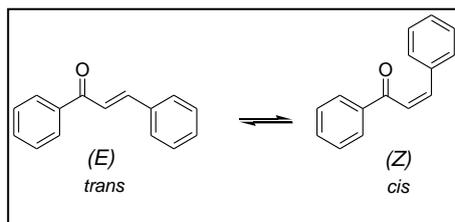


Figura 2. Estereoisômeros de chalconas.

Outras propriedades, como poder adoçante que algumas chalconas proporcionam, já têm sido exploradas industrialmente. A chalcona Glicirrizina é comercialmente empregada como aditivo alimentar no Japão.⁸ Bem como, no âmbito da indústria farmacêutica, são inúmeros os trabalhos que utilizam essas substâncias para o desenvolvimento de novos fármacos.

Os produtos naturais, de forma geral, apresentam uma relevante importância para a elaboração de medicamentos e a elucidação de seus mecanismos de ação. Diversos compostos conhecidos tiveram sua estrutura e função direta ou indiretamente caracterizadas a partir de pesquisas com produtos naturais, dentre os quais, pode-se destacar a morfina.⁹

Conforme Ávila,¹⁰ esses produtos fornecem fármacos, muitas vezes, de difícil produção sintética, podem servir como protótipos para o desenvolvimento de novas biomoléculas, possibilitam a análise das relações estrutura-atividade, assim como permitem ligeiras modificações em seu esqueleto com intuito de torná-los menos tóxicos e mais eficazes.

Dessa forma, as chalconas mostram-se uma fonte riquíssima e interessante para obtenção de novos princípios ativos, uma vez que além de apresentar um amplo espectro de atividades biológicas, tais como

⁸ Kimura, Y.; Aoki, T.; Ayae, S. *Plant Cell Physiol.* **2001**, *42*, 1169.

⁹ (a) Macht, D. I - The history of opium and some of its preparation and alkaloids. *JAMA*, **1915**, *64*, 477. (b) Barreiro, E.J. *Quím. Nova*, **1990**, *13*, 29.

¹⁰ Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

antimalárica,¹¹ antimitótica,¹² anti-inflamatória,¹³ antiviral,¹⁴ bactericida,¹⁵ fungicida,¹⁶ e anti-leishmania,¹⁷ possuem uma vantagem sobre outros produtos naturais: versatilidade sintética.

Algumas dessas atividades foram descritas recentemente. Luthman^{12a} e Zhu,^{12b} com o auxílio de seus respectivos colaboradores, sintetizaram paralelamente chalconas com propriedades citotóxicas e antimitóticas (Figura 3). Todas as moléculas foram capazes de se ligar ao sítio da colchicina na β -tubulina, inibindo assim sua polimerização. Tal fato culminou na ausência de formação natural dos microtúbulos, essenciais ao processo de mitose em células humanas cancerosas.

¹¹ Chen, M.; Christensen, S. B.; Zhai, L.; Rasmussen, M. H.; Theander, T. G.; Frokjaer, S.; Steffansen, B.; Davidsen, J.; Kharazmi, A.; *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 1333.

¹² (a) Dyrager, C.; Wickström, M.; Fridén-Saxin, M.; Friberg, A.; Dahlén, K.; Wallén, E. A. A.; Gullbo, J.; Grotli, M.; Luthman, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2659. (b) Ruan, B.; Lu, X.; Tang, J.; Wei, Y.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, L.; Zhu, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2688.

¹³ Reddy, M. V. B.; Hwang, T.; Leu, Y.; Chiou, W.; Wu, T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2751.

¹⁴ (a) Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazely, M. A.; Kandepu, N. M.; *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 1125. (b) Cheenpracha, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Subhadhirasakul, S.; Tewtrakal, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *14*, 1710.

¹⁵ Nielsen, S. F.; Bosen, T.; Larsen, M.; Schonning, K.; Kromann, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3047.

¹⁶ Bhakuni, D. S.; Chaturvedi, R.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 585.

¹⁷ (a) Chen, M.; Christensen, S. B.; Blom, J.; Lemmich, E.; Nadelmann, L.; Fich, K.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Antimicrob Agents Chemother.* **1993**, *37*, 2550. (b) Aponte, J. C.; Castillo, D.; Estevez, Y.; Gonzales, G.; Arevalo, J.; Hammond, G. B.; Sauvain, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 100.

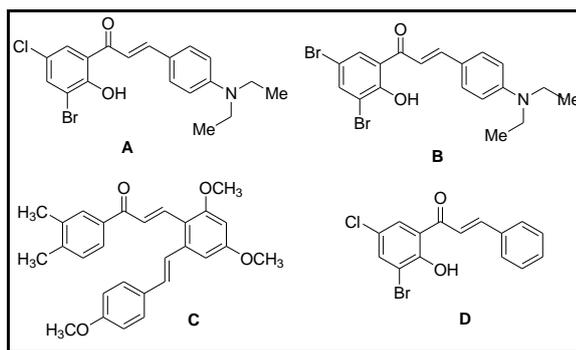


Figura 3. Chalconas citotóxicas e antimitóticas (A, B e C) produzidas por Luthman e colaboradores^{12a} e D, por Zhu *et. al.*^{12b}

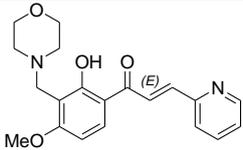
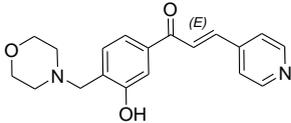
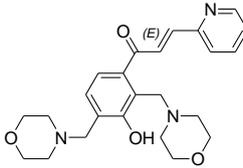
Wu *et. al.*¹³ avaliaram a atividade anti-inflamatória de bases de Mannich de chalconas heterocíclicas por meio de três fatores: capacidade destas em inibir, *in vitro*, a produção de óxido nítrico em macrófagos RAW 264,7 ativados (linhagem de camundongos) com lipopolissacarídeos e *interferon-γ*; em minimizar os efeitos da Formil-Met-Leu-Fe (também conhecida como N-Formilmetionina Lecil-fenilalanina) e citochalasina B estimuladas pela geração de superóxido ($O_2^{\cdot-}$); e por fim, habilidade em diminuir a liberação da enzima elastase em neutrófilos humanos.

Vale ressaltar que a enzima óxido nítrico sintase induzível, estimulada por lipopolissacarídeos e *interferon-γ*, gera altos níveis de NO que modula inflamações através de múltiplas vias e desempenha um importante papel na regulação de reações imunológicas.¹⁸ Estes processos decorrentes do sistema imune também estão relacionados com a secreção do ânion superóxido por neutrófilos humanos, tornando-os fatores preponderantes no desenvolvimento de moléculas anti-inflamatórias.¹³

A maioria das chalconas produzidas mostrou-se ativa nos três testes. Na Tabela 1, foram indicados os biocompostos que apresentaram maiores propriedades anti-inflamatórias.¹³

¹⁸ (a) Groves, J. T.; Wang, C. C. Y. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 687. (b) Aktan, F. *Life Sci.* **2004**, *75*, 639. (c) Warren, J. B. *FASEB J.* **1994**, *8*, 247. (d) Pendino, K. J.; Laskin, J. D.; Shuler, R. L.; Punjabi, C. J.; Laskin, D. L. *J. Immunol.* **1993**, *151*, 7196.

Tabela 1. Chalconas com alto potencial anti-inflamatório sintetizadas por Wu e colaboradores.¹³

Entrada	Chalcona	IC ₅₀ (µM) Inibição de NO ¹	IC ₅₀ (µM) Ânion superóxido ²	IC ₅₀ (µM) elastase
1		1,73	0,68 ± 0,05	0,95 ± 0,04
2		0,055	1,60 ± 0,18	2,28 ± 0,24
3		0,018	1,66 ± 0,43	1,44 ± 0,13

¹ Composto de referência: Amtolmentina guacil (IC₅₀ 51,30), ² Difenileneiodônio, um inibidor de NADPH, foi utilizado como controle positivo na formação do ânion superóxido.

Da mesma forma, a propriedade antiprotozoária também tem sido frequentemente relatada. Chen *et. al*^{17a} descreveram a habilidade da Licochalcona A (Figura 4, **A**), uma chalcona isolada das raízes da *Chinese liquorice* (alcaçuz chinês), em bloquear o crescimento das formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania major* e *donovani*. Ademais, Aponte e colaboradores^{17b} produziram chalconas polisubstituídas que demonstraram excelentes reduções nos efeitos parasitários das formas amastigotas de *Leishmania amazonensis*, *in vitro* e *in vivo*. Uma das biomoléculas obtidas (Figura 4, **B**) diminuiu tal prejuízo em 92% após quatro semanas.

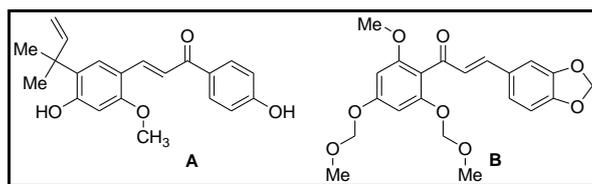


Figura 4. Chalconas com propriedade anti-*leishmania*.¹⁷

Sohn e colaboradores,¹⁹ por sua vez, propuseram o potencial uso terapêutico de 2'-4'-6'-tris(metoximetoxi) chalconas como agentes antifibróticos no tratamento de fibrose hepática, em virtude dessas substâncias favorecerem a síntese de Fas-L, uma proteína desencadeadora de apoptose celular (Figura 5).

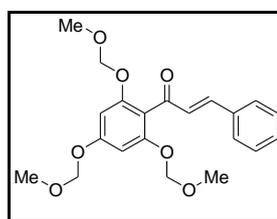


Figura 5. 2',4',6'-tris(metoximetoxi) chalcona (TMMC) sintetizada por Sohn e colaboradores.¹⁹

Portanto, podem-se observar na literatura diversos trabalhos, sigular ou simultaneamente, relacionados com a síntese, a caracterização e a avaliação farmacológica destes compostos. Para fins de organização estrutural deste trabalho de pesquisa, os aspectos relevantes dos processos de obtenção natural e sintética de chalconas são descritos a seguir.

1.1.1. Síntese e biossíntese de chalconas

Apesar de ser um produto natural, fonte de inúmeras pesquisas científicas, o isolamento pioneiro de chalconas só foi realizado em 1910 por Kametaka e Perkin, mediante manipulação de extratos da espécie *Carthamus tinctorius* - flores de açafão.²⁰

¹⁹ Lee, S. H.; Zhao, Y.; Park, E.; Che, X.; Seo, G. S.; Sohn, D. H.; *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *658*, 9.

Conforme Shimokoriyama,²⁰ a obtenção, por aqueles autores, de pigmento vermelho cristalino característico da molécula em questão, cartamidina (Figura 6, **A**), tornou-a, historicamente, a primeira chalcona a ser estudada como produto natural.

Desde então, várias outras foram isoladas, dentre as quais podemos destacar a isoliquiritigenina, obtida a partir de extratos do alcaçuz (Figura 6, **B**)²¹ e a buteína extraída da casca do fruto de *Dipteryx lacunifera*, comumente conhecido no Piauí como fava de morcego (Figura 6, **C**).²²

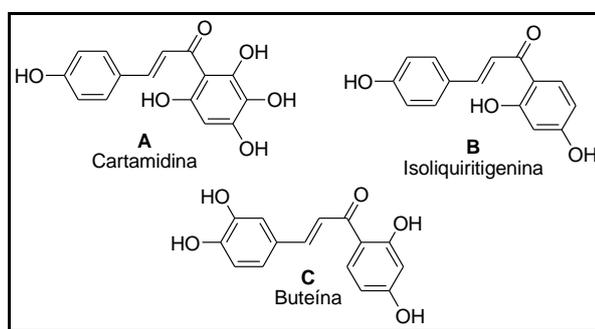


Figura 6. Chalconas isoladas de extratos vegetais.

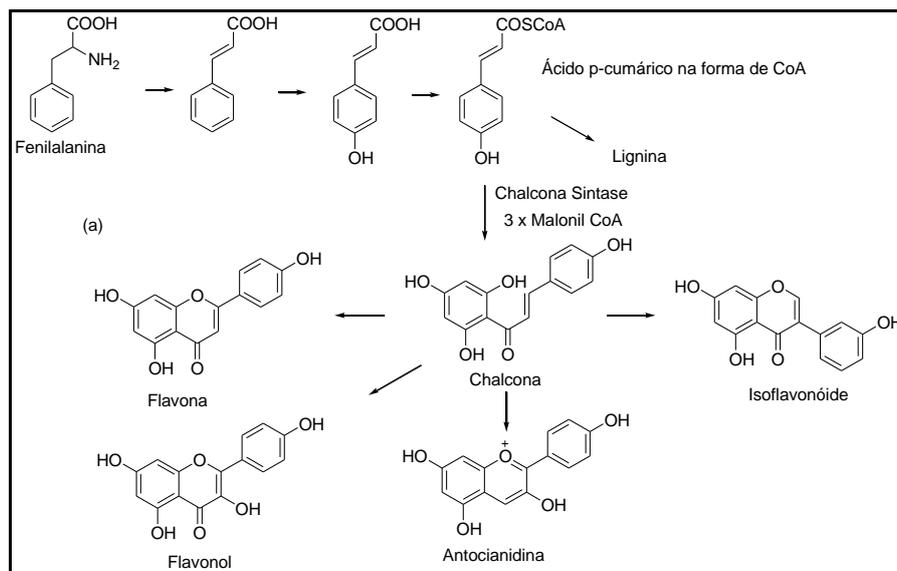
Essas substâncias são naturalmente produzidas pelas plantas durante a biossíntese de flavonóides, através da utilização de metabólitos das vias do chiquimato e do acetato. A fenilalanina sofre diversas modificações estruturais catalisadas por enzimas específicas até a formação do ácido *p*-cumárico na forma de coenzima A. Este, por sua vez, reage com três moléculas de malonil CoA, mediante participação da enzima Chalcona Sintase, para enfim originar o esqueleto das chalconas (Esquema 1).²³

²⁰ Shimokoriyama, M. In: *Flavanones, chalcones and aurones*. Geissman, T. A. New York: MacMillan Company, 1962; p. 286-313.

²¹ Silva, V. A. *Estudo da síntese da chalcona 1(4'-N-fenil-Sulfonilamidafenil)-3-(4-metilfenil)-2-E-propen-1-ona*. 2008. 84f. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual de Goiás. Anápolis, 2008.

²² Júnior, G. M. V.; Sousa, C. M. M.; Cavalheiro, A. J.; Lago, J. H. G.; Chaves, M. H.; *Helv. Chim. Acta* 2008, 91, 2159.

²³ Sakuta, M.; *J. Plant Res.* 2000, 113, 327.

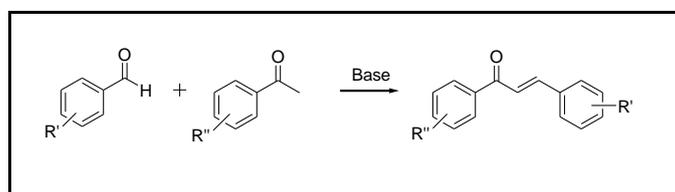


Esquema 1. Via biossintética de flavonóides.

Um fator de diversificação encontrado nas chalconas naturais é a natureza e posição dos substituintes presentes nos anéis A e B. Geralmente, observam-se grupos hidroxilas, metoxilas, O-glicosilas, C-glicosilas e C-alquilas, distribuídos nas posições *orto*, *meta* e *para*.⁵

Por outro lado, a partir dos adventos da química orgânica sintética é possível produzir esses biocompostos com uma variedade de substituintes, de forma cada vez mais versátil.

As reações de condensação de Claisen-Schmidt entre aril-cetonas e derivados de benzaldeído mostram-se a estratégia sintética mais utilizada para a construção do núcleo chalcônico (Esquema 2).

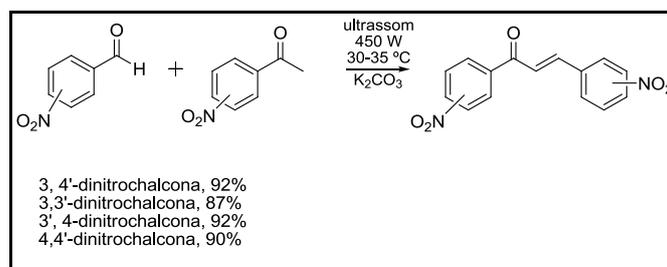


Esquema 2. Esquema geral das reações de condensação de Claisen-Schmidt.

A formulação metodológica convencional para este tipo de condensação aldólica requeria a presença de uma base catalítica, um longo período de

reação - que variava de 3 a 24 horas dependendo dos substituintes dos anéis aromáticos - e fornecia rendimentos moderados do produto. Entretanto, o desenvolvimento de novos catalisadores aumentou os rendimentos reacionais,²⁴ bem como a adoção de técnicas de irradiação ultrasônica^{25, 26} e de micro-ondas²⁷ permitiu a otimização do processo sintético de chalconas.

Wei e colaboradores²⁶ descreveram a síntese bem sucedida de dinitrochalconas com auxílio de ultrassom, mediante reação entre nitrobenzaldeído, nitroacetofenona e carbonato de potássio solubilizados em metanol. Os materiais de partida foram submetidos a um banho-maria de 30-35 °C, e, após a irradiação por 5 min, observou-se a formação dos produtos desejados em ótimos rendimentos (Esquema 3).



Esquema 3. Estratégia sintética para síntese de dinitrochalconas assistida por ultrassom.²⁵

A utilização de irradiação ultrasônica foi essencial para a obtenção das chalconas nitrogenadas, uma vez que não foi possível a formação prévia da 3,4'-dinitrochalcona sob metodologia similar tradicional (agitação magnética dos reagentes e carbonato de potássio a 34 °C em metanol por 3 dias).²⁵

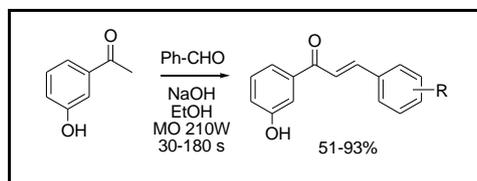
²⁴ (a) Daskiewicz, J. B.; Comte, G.; Barron, D.; Pietro, A. D.; Thomasson, F.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7095. (b) Sebti, S.; Solhy, A.; Tahir, R.; Boulaajaj, S.; Mayoral, J. A.; Fraile, J. M.; Kossir, A.; Oumimoun, H.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7953 (c) Climent, M.J.; Corma, A.; Iborra, S.; Primo, J.; *J. Catal.* **1995**, *151*, 60.

²⁵ Wei, W.; Qunrong, W.; Liqin, D.; Aiqing, Z.; Duoyuan, W.; *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 411.

²⁶ Li, J.T.; Yang, W. Z.; Wang, S. X.; Li, S. H.; Li, T. S.; *Ultrason. Sonochem.* **2002**, *9*, 237.

²⁷ You, Y. C.; Zhang, X. H.; Gou, M.; You, Y.; Huaxue Yanjiu Yu Yingyong (*Chem. Res. Appl.*) **2000**, *12*, 186.

Já Ansari *et. al.*²⁸ propuseram a síntese, assistida por micro-ondas, de 3'-hidroxiaril e heteroaril chalconas com potencial antibacteriano contra *Bordetella bronchiseptica*, de acordo com o Esquema 4.



Esquema 4. Estratégia sintética para formação de 3'-hidroxiaril e heteroaril chalconas assistidas por micro-ondas.²⁸

Nesta perspectiva, as heteroaril chalconas propostas mostraram-se instáveis no processo de irradiação de micro-ondas, e, conseqüentemente, apresentaram apenas produtos de decomposição. Sua obtenção, portanto, foi possível mediante procedimento alternativo convencional. Contudo, o método pré-estabelecido (assistido por micro-ondas) demonstrou eficácia para a formação da maioria das 3'-hidroxiaril chalconas, cujos rendimentos variaram entre 51-93%.²⁸

Vale ressaltar que, mesmo as condições tradicionais da reação de condensação de Claisen-Schmidt sendo muitas vezes delongadas, constituem-se ferramentas sintéticas cruciais e interessantes para a construção de moléculas-alvo, principalmente quando estas possuem uma potencial aplicação farmacológica e impedimentos quanto à adoção de metodologias mais rebuscadas.

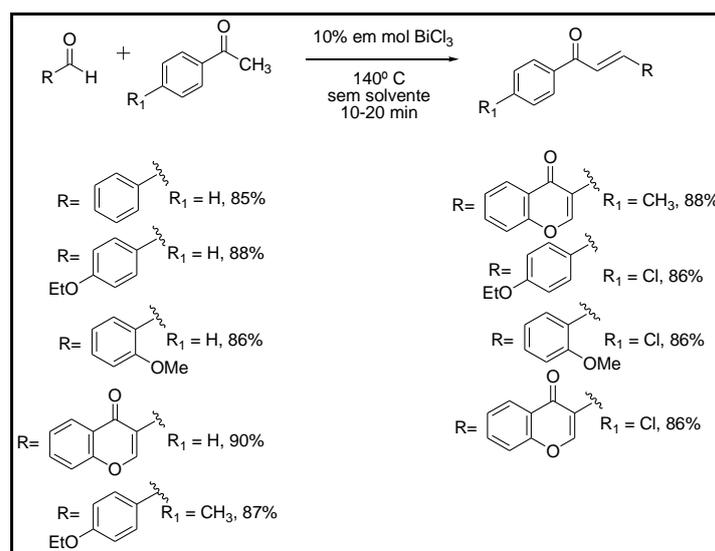
O uso de catalisadores nessas reações de condensação também foi amplamente descrito. Climent e colaboradores²⁹ verificaram que hidrotalcitas calcinadas, uma fonte de óxidos mistos de magnésio e alumínio, são catalisadores promissores para tais reações, nas quais os óxidos mistos de

²⁸ Ansari, F. L.; Baseer, M.; Iftikahar, F.; Kulsoom, S.; Ullha, A.; Nazir, S.; Shaukat, A.; Ishan-ul-Haq; Mirza, B. *Arkivoc* **2009**, (x), 318.

²⁹ Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Veltuy, A. *J. Catal.* **2004**, *221*, 474.

proporção molar Al/(Al+Mg) igual a 0,25 com um teor em massa de 35% de água conferiram os melhores resultados.

No âmbito da química verde, Sandhu *et. al.*³⁰ adotaram cloreto de bismuto (III) como catalisador não tóxico nas reações de condensação de Claisen-Schmidt sob condições livres de solventes (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese de chalconas catalisada por cloreto de bismuto sob condições livre de solvente.³⁰

Nesta abordagem, os produtos foram obtidos com rendimentos elevados, em tempos curtos de reação (10-20 minutos) e sem a formação de resíduos poluentes, assim constituindo uma forma simples e de baixo custo para a produção de chalconas substituídas.³⁰

Uma vez formadas tais biomoléculas, diversas outras reações podem ser feitas ora para a introdução de átomos ou grupos no esqueleto das chalconas ora para utilizá-las como material de partida na tentativa de obter novas substâncias. Dentre as alterações estruturais mais descritas na

³⁰ Kumar, D.; Suresh & Sandhu, J. S.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, 3, 283.

literatura, podem-se citar as reações de halogenação na ligação dupla α - β -insaturada das chalconas.³¹

Por outro lado, devido à necessidade de desenvolvimento de novos fármacos, as reações que possibilitam a introdução de anéis triazólicos à estrutura das chalconas têm se destacado em termos de hibridização molecular. Esses compostos possuem propriedades intrínsecas interessantes e apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas, as quais serão descritas posteriormente.

1.2. Triazóis e suas atividades farmacológicas

Triazóis são moléculas hetero-aromáticas de origem sintética pertencente à família dos azóis, em que três átomos de nitrogênio estão dispostos em um anel de cinco membros. Possuem dois isômeros estruturais: 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis, conforme Figura 7.³²

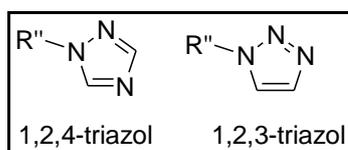


Figura 7. Isomeria estrutural de triazóis.³²

Cada um destes isômeros constitucionais apresenta um equilíbrio tautomérico, em que as formas mais simétricas, ou seja, 1,2,3-2H-triazol e 1,2,4-4H-triazol são termodinamicamente mais estáveis (Figura 8).³³

³¹ Bieber, L. M. *Quím. Nova* **1999**, *22*, 605.

³² Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 3.

³³ (a) Wamhoff, W. Em: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., ed.; Academic Press: New York, **1997**, p. 318. (b) Potts, K. T.; *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 87. (c) Dewar, M. J. S; Morita, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 796. (d) Elguero, J.; Marzin, C.; Roberts, J. D.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 357.

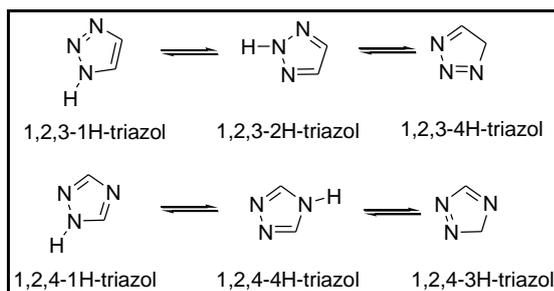


Figura 8. Equilíbrio tautomérico de triazóis.³³

Sherman e colaboradores³⁴ verificaram a propriedade lipofílica de 1,2,3-triazóis substituídos a partir do estudo do modelo sintético de G-quarteto, um complexo quarteto de guanina.

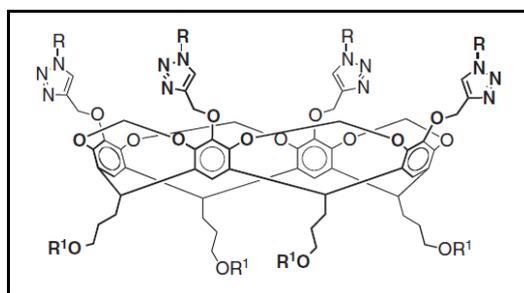


Figura 9. Modelo sintético de G-quarteto proposto por Sherman e colaboradores, em que R representa o grupo 5'-deoxiguanosina e R¹, grupos fosfatos.³⁴

Os autores propuseram a incorporação de grupos fosfatos a uma extremidade da molécula de G-quadruplexo, a fim de conferir-lhe uma porção hidrossolúvel, já que tais compostos são grupos ionizáveis, capazes de formar espécies octa-aniônicas e, naturalmente, estão presentes no DNA, RNA e nucleotídeos como grupos solubilizantes em água. Em contrapartida, a substância alvo também apresentou, em sua estrutura, uma porção lipossolúvel caracterizada pelos quadrupletos de guanina substituídos com anéis 1,2,3-triazólicos.³⁴

³⁴ (a) Nikan, M.; Sherman, J. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4900. (b) Nikan, M.; Grant, A. L.; Sherman, J. C.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1791.

Além disso, os triazóis têm se mostrado excelentes ligantes para metais,³⁵ principalmente para o ferro, tornando-os bastante úteis, comercialmente, como inibidores de corrosão em radiadores e em sistemas de refrigeração.³⁶ Algumas resinas contendo unidades triazólicas em seu esqueleto polimérico podem ser usadas para complexação e extração de metais pesados.³⁷

Zareba³⁸ demonstrou a potencial utilização de derivados triazólicos como reagentes analíticos para a determinação espectrofotométrica de íons metálicos. Em seu estudo, o autor verificou que 5-mercaptop-1,2,4-triazóis substituídos são bons quelantes, os quais formam complexos coloridos e consideravelmente estáveis com alguns metais de transição e lantanóides, bem como, apresentam obediência à lei de Beer-Lambert, o que permitiu a análise bem sucedida de íons zinco e ferro em comprimidos de multivitaminas.

As propriedades farmacológicas destes compostos também têm sido amplamente exploradas. Diversos fármacos comercializados possuem como princípio ativo um derivado triazólico. Dentre eles, podem-se destacar o Fluconazol® (**A**, Figura 10), utilizado no tratamento contra fungos; a Ribavirina® (**B**, Figura 10), que possui propriedade antiviral; e a Tazobactama sódica® (**C**, Figura 10) capaz de inibir a β -lactamase, enzima responsável pela resistência adquirida por bactérias a medicamentos β -lactâmicos.³⁹

³⁵ Muller, E.; Nazeeruddin, M. K.; Prome, J. C.; *New J. Chem.* **1996**, *20*, 759.

³⁶ (a) Abdennabi, A. M. S.; Abdulhadi, A. I.; Saricimen, H.; *Corros. Sci.* **1996**, *38*, 1791. (b) *Reviews on Corrosion Inhibitor Science and Technology*, Corrosion-2004 Symposium, New Orleans, LA, EUA, vol. 3.

³⁷ Ban, K.; Namba, Y.; Sekine, Y.; Matsuda, M.; *Ger. Offen.* **1974** DE 2332705 19740110 DE 73-2332705 19730627 **1974** (CA 80:P121773).

³⁸ Zareba, S. *Microchim. Acta* **1993**, *112*, 119.

³⁹ (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**. (b) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**. (c) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1991**.

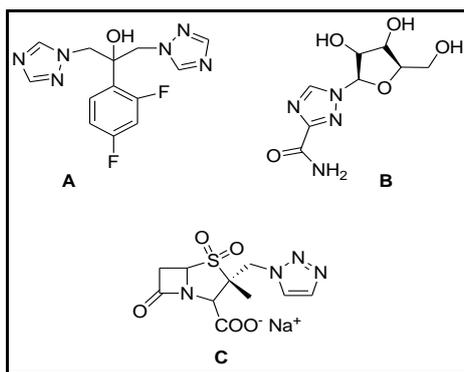


Figura 10. Triazóis com propriedades biológicas exploradas pela indústria farmacêutica.³⁹

Inúmeros artigos publicados na literatura relataram o variado espectro de atividades biológicas relacionadas aos anéis triazólicos, que vão desde agentes contra herpes e sarampo⁴⁰ até agente anti-HIV,⁴¹ agindo também como ativadores dos canais de potássio⁴² e ligantes seletivos para receptor dopaminérgico do subtipo D2.⁴³

Recentemente, Behbehani e colaboradores⁴⁴ descreveram a propriedade antimicrobiana de indóis contendo unidades 1,2,3-triazólicas frente a testes com bactérias *Candida albicans* (levedura), *Escherichia coli* – Gram negativas – *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* – Gram positivas. Os compostos **A** e **B** (Figura 11) apresentaram a maior atividade inibitória do crescimento das bactérias testadas, sobretudo da Gram positiva *B. subtilis*.

⁴⁰ Godovikova, T. I.; Ignat'eva, E. L.; Khmel'niskii, L. I.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 113.

⁴¹ (a) L'Abbé, G.; Vandendriessche, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 701. (b) Talekar, R. R.; Wightman, R. H.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 3831.

⁴² Biagi, G.; Giorgi, I.; Manera, C.; Scartoni, V.; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1195.

⁴³ Menegatti, R.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Perreira, E. F. R.; El-Nabawi, A.; Elde-frawi, A. E. X.; Neves, G.; Rates, S. M. K.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 1, 4807.

⁴⁴ Behbehani, H.; Ibrahim, H. M.; Makhseed, S.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1813.

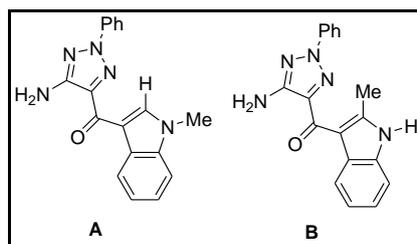


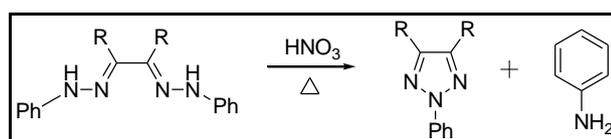
Figura 11. Triazóis com maiores potenciais antimicrobianos sintetizados por Behbehani e colaboradores.⁴⁴

Dessa forma, considerando as inúmeras aplicações relativas a estes compostos, foram desenvolvidas, ao longo do tempo, diversas estratégias sintéticas que viabilizassem a produção desses anéis triazólicos, cada uma delas mediante condições reacionais e procedimentos diferenciados, os quais serão expostos a seguir.

1.2.1. Síntese de 1,2,3-triazóis

Na literatura, estão descritas muitas metodologias distintas para a síntese de 1,2,3-triazóis. A maioria delas pode ser sumarizada conforme as características dos substratos, intermediários e, principalmente, mediante a semelhança dos mecanismos orgânicos envolvidos, como por exemplo, as classes de compostos sintetizadas via hidrazona, ciclização de triazinas, cicloadição 1,3-dipolar, entre outras.

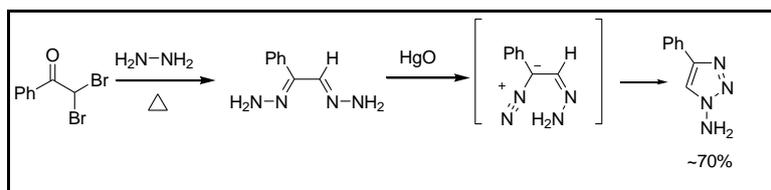
A síntese pioneira de 1,2,3-triazóis, realizada em 1888 por Pechmann, é um exemplo clássico de reações via hidrazona, em que o autor submeteu bis-fenil-hidrazonas ao tratamento com ácido nítrico sob condições térmicas para a obtenção das moléculas alvo (Esquema 6).⁴⁵



Esquema 6. Síntese pioneira de 1,2,3-triazóis realizada por Pechmann.⁴⁵

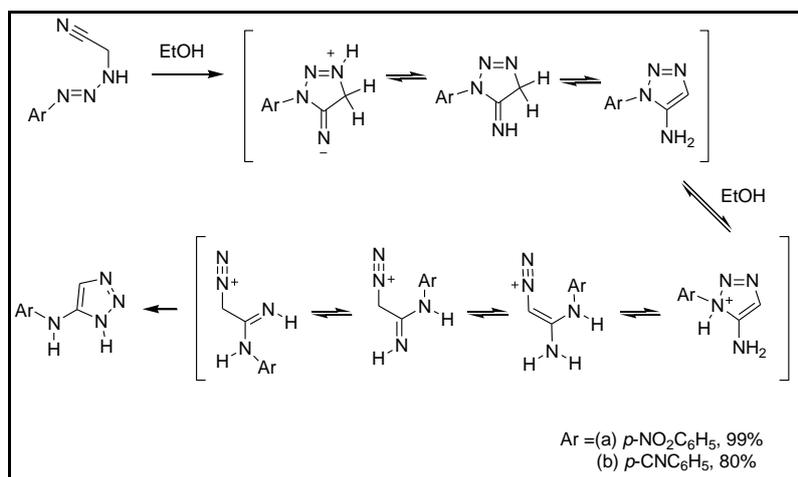
⁴⁵ Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, *21*, 2756.

Nesta mesma perspectiva, Hauptman e colaboradores⁴⁶ prepararam *in situ* hidrazonas substituídas (aril-glioxal-bis-hidrazonas) a partir de cetonas α,α' -dihalogenadas e hidrazinas. Aquelas, uma vez formadas, sofreram processos oxidativos com óxido de mercúrio, fornecendo 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos em rendimentos médios de 70%, conforme Esquema 7.



Esquema 7. Síntese de N-amino-1,2,3-triazóis via hidrazona realizada por Hauptman e colaboradores.⁴⁶

Outra metodologia usada para a produção desses anéis heteroaromáticos é a ciclização de triazinas desenvolvida por Vaughan *et al*,⁴⁷ em que 1-aryl-3-(cianometil)-triazinas ciclizam-se e, mediante equilíbrio tautomérico anelar, conduzem à formação do produto desejado em altos rendimentos (Esquema 8). Por outro lado, tal reação possui um fator limitante: geralmente é favorecida apenas em solventes polares próticos.



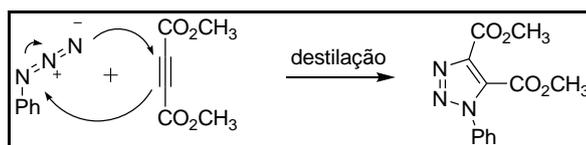
Esquema 8. Síntese de 1,2,3-triazóis substituídos via ciclização de triazinas.⁴⁷

⁴⁶ Hauptman, S.; Wilde, H.; Moser, K.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3295.

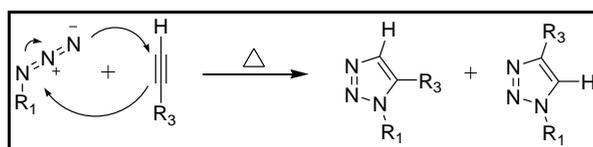
⁴⁷ Baines, K. M.; Rourke, T. W.; Vaughan, K.; Hooper, D. L.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 856.

Atualmente, as reações de ciclização 1,3-dipolar, também conhecidas como cicloadição [3+2] de Huisgen, têm se mostrado uma alternativa vantajosa para a construção do esqueleto 1,2,3-triazólico, uma vez que, nessa abordagem, azidas (moléculas 1,3-dipolares) reagem facilmente com o sistema π de acetilenos (dipolarófilos) sob pequena influência do tipo de solvente.⁴⁸

Michael⁴⁹ isolou um derivado 1,2,3-triazólico formado exclusivamente mediante a simples reação entre fenil-azida e o alcino simétrico acetilododicarboxilato de etila sem a presença de subprodutos (Esquema 9). Por outro lado, diversos outros trabalhos mostraram que esse fenômeno não se estendia a reações similares entre azidas e alcinos não simétricos, dos quais se obtinha como produto uma mistura de isômeros constitucionais sob a mesma metodologia de ciclização 1,3-dipolar (Esquema 10).⁵⁰



Esquema 9. Síntese de 1,2,3-triazóis substituídos via cicloadição [3+2] de Huisgen realizada por Michael.⁴⁹



Esquema 10. Síntese de 1,2,3-triazóis substituídos via cicloadição [3+2] de Huisgen a partir de alcinos assimétricos.⁵⁰

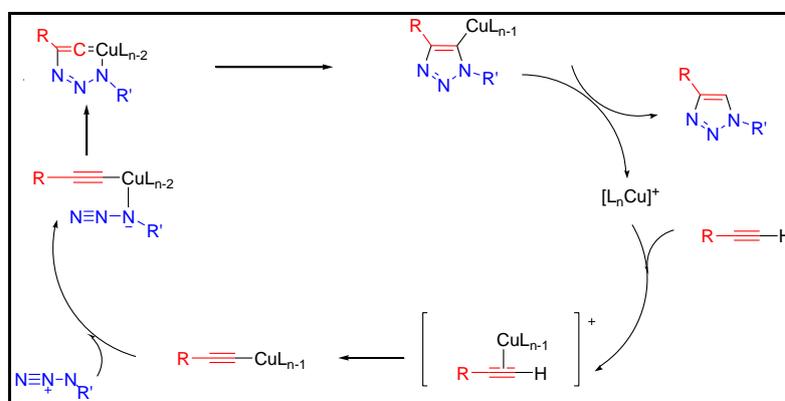
⁴⁸ Wolwski, W. L. Em: *1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction*; Padwa, A., ed.; John Wiley & Sons: New York, **1984**, p. 559.

⁴⁹ Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, 46, 94.

⁵⁰ Moses, J. E.; Moorhouse, A. D.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249

Ao longo do tempo, essa metodologia foi otimizada mediante contribuição do grupo de pesquisa de Sharpless e Fokin^{51,52}, que desenvolveram uma forma regioseletiva para a obtenção ora de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos ora 1,5-substituídos nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen.

Sharpless *et. al.*⁵¹ primeiramente propôs a ação catalítica de cobre (I) gerado *in situ*, a fim de direcionar a formação com exclusividade de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos nas reações de ciclização 1,3-dipolar. A obtenção do catalisador no meio reacional advém da fácil redução do cobre (II) presente no sulfato de cobre pelo ascorbato de sódio, ambos adicionados aos materiais de partida. Os autores sugeriram que na primeira etapa do mecanismo ocorre uma adição oxidativa do alcino não simétrico ao complexo catalítico (cobre (I) e moléculas do solvente), seguida de coordenação do grupo azida. Posteriormente, há a formação de um metalacido hexatrieno que sofre eliminação redutiva com conseqüente liberação do catalisador e do anel 1,2,3-triazólico 1,4-substituído, restaurando assim o ciclo catalítico exposto no Esquema 11.



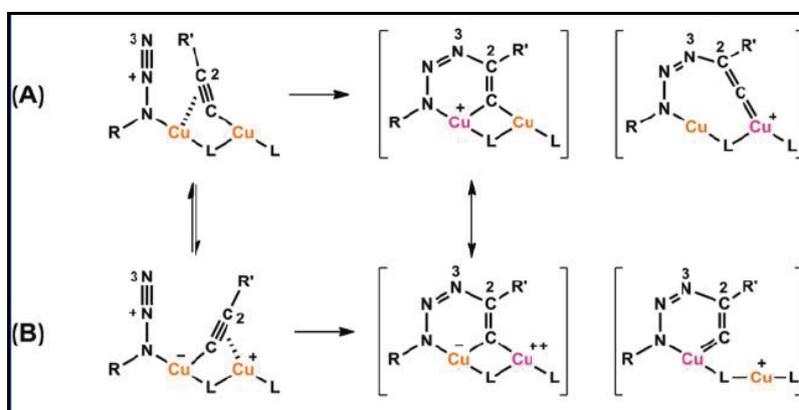
Esquema 11. Mecanismo proposto para síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos catalisada por Cu (I).⁵¹

⁵¹ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

⁵² Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.

Esta formulação forneceu inúmeras vantagens sintéticas importantes para as reações de cicloadição [3+2] de Huisgen, tais como a realização deste procedimento com diversos alcinos e azida, cujos grupos funcionais não precisam ser protegidos, a possibilidade de utilização de uma variedade de solventes, diferentes faixas de pH e ampla escala de temperatura, bem como a simplicidade de purificação dos produtos, geralmente, através de métodos de recristalização.⁵¹

Em contrapartida, Zhu e colaboradores,⁵³ no estudo dessas reações de cicloadição com acetato de cobre, apresentaram novas propostas para tal mecanismo incluindo a participação de dímeros de cobre no processo catalítico (Esquema 12). Os autores, a partir de evidências cinéticas e estruturais, atribuíram à rápida interação azida-cobre a alta reatividade dos azidocompostos, além de identificarem como etapa determinante da reação a desprotonação do alcino. Em adição, relataram também que, na perspectiva dinuclear catalítica, cada centro metálico possui uma função distinta: um é um ácido de Lewis e o outro, um centro redox de cobre ativo.

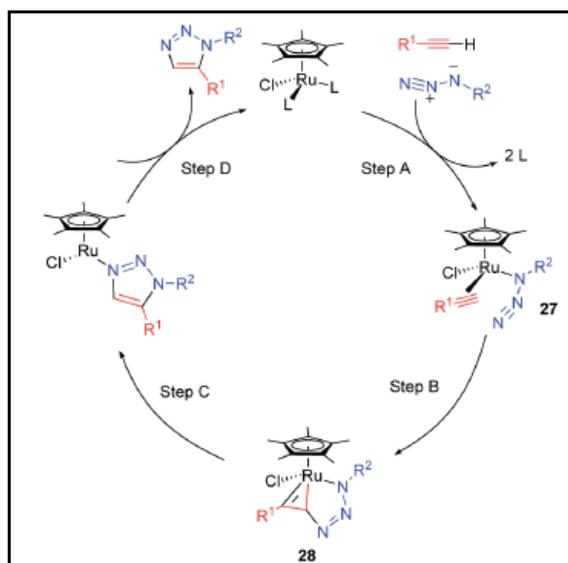


Esquema 12. Modelo dinuclear para etapa de ligação azida-alcino na reação de cicloadição [3+2] de Huisgen.⁵³

Em outra abordagem, Fokin *et al.*⁵² demonstraram que quando se emprega um complexo de rutênio (II) nessas reações, pode-se obter uma regioseletividade distinta para os 1,2,3-triazóis. Conforme o mecanismo

⁵³ Kuang, G. C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stankee, L. A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13984.

proposto (Esquema 13), os autores aludiram que inicialmente haveria a coordenação de ambas as moléculas do alcino e da azida. Posteriormente, mediante uma adição oxidativa levaria à formação de um complexo com dois anéis condensados. Este, por sua vez, sofre eliminação redutiva para gerar o triazol 1,5-substituído. Em seguida, o catalisador é restaurado pela saída do triazol e pela conseqüente entrada de um ligante.



Esquema 13. Mecanismo proposto para síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,5-substituídos catalisada por Ru (II), extraído da referência 52.

A sugestão de tal mecanismo foi realizada com base em cálculos físico-químicos para a energia intrínseca de possíveis estados de transição e intermediários envolvidos na reação de cicloadição [3+2] de Huisgen catalisada por Ru (II), em que o caminho da reação mais favorável apresentou o estado de transição TS 2A (Figura 12).

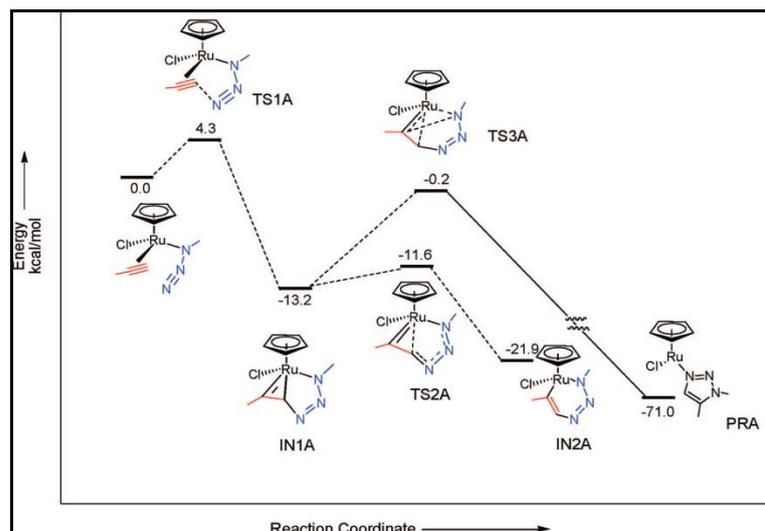


Figura 12. Cálculos teóricos realizados para análise do mecanismo proposto para síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,5-substituídos catalisada por Ru (II), extraído da referência 52.

Nesta abordagem, a característica dos ligantes é crucial para a obtenção da regioselectividade alvo. Os autores relataram que um dos melhores catalisadores verificados foi o cloreto de η^5 -pentametilciclopentadienil rutênio (II) - $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$. Uma classe destes compostos foi testada, mas nem todos viabilizaram a substituição-1,5, sendo, em alguns casos, obtidas misturas de isômeros (Tabela 2). Em contrapartida, os efeitos eletrônicos e estéreos dos alcinos internos também contribuíram para a regioquímica.

Tabela 2. Performance dos catalisadores de Ru (II) em reações de cicloadição entre benzil azida e fenilacetileno.⁵²

Catalisador	Substituição-1,5 (%)	Substituição-1,4 (%)
[RuCl ₂ (COD)] _x	-	-
[(p-cym)RuCl ₂] ₂	-	-
[(p-cym)RuCl ₂ (PPh ₃)	-	-
[Cp*Ru(H ₂ O)(NBD)]BF	-	-
RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	-	< 5
Ru(OAc) ₂ (PPh ₃) ₂	-	46
RuHCl(CO)(PPh ₃) ₃	-	<5
RuH ₂ (CO)(PPh ₃) ₃	-	56
CpRuCl(PPh ₃) ₂	13	1
Cp*RuCl(PPh ₃) ₂	100	-
Cp*RuCl(COD)	100	-
Cp*RuCl(NBD)	93	-
[Cp*RuCl] ₄	100	-

Dessa forma, levando-se em consideração essas otimizações realizadas nas reações de ciclização 1,3-dipolar, é possível incluí-las, atualmente, no grupo das metodologias *Click Chemistry*, definidas como processos de formação da ligação carbono-heteroátomo, em que a reação seja estereo- ou regioespecífica, de largo espectro reacional, altamente eficiente, com elevados rendimentos, sem a utilização de técnicas de purificação complexas, cujos subprodutos sejam inofensivos e os materiais de partida, simples ou de fácil acesso.⁵⁴

⁵⁴ Kolb, H. C.; Fin, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 2004.

Vale ressaltar que as reações de cicloadição [3+2] de Huisgen não são específicas para a construção de anéis triazólicos, podendo ser extendidas à formação de outros heterocíclicos conforme a utilização dos 1,3-dipolos conhecidos.

Entretanto, a versatilidade dessas reações para a construção dos anéis triazólicos associada às inúmeras atividades biológicas apresentadas por esse grupo têm demonstrado um leque de aplicações sintéticas.

1.3 Hibridização molecular

O desenvolvimento de novas drogas tem sido um desafio para químicos orgânicos e farmacêuticos, principalmente devido à resistência adquirida por muitos parasitas a medicamentos convencionais. Contudo, uma estratégia eminente para resolução deste problema é a hibridização molecular, a qual envolve o *design* de novos substratos por uso de ligação covalente entre dois compostos biologicamente ativos ou com unidades farmacofóricas pré-estabelecidas.⁵⁵

Dessa forma, a vinculação de anéis 1,2,3-triazólicos à estrutura de chalconas mostra-se uma maneira interessante para a produção de novos princípios ativos, haja vista que algumas atividades biológicas descritas para esses compostos, na literatura, são semelhantes, podendo ocasionar uma potencialização dos efeitos farmacológicos, bem como, em outra perspectiva, um sinergismo entre as propriedades distintas destes compostos.

Em virtude de esta proposta ser extremamente nova, pouquíssimos trabalhos referentes a este assunto são encontrados na literatura. Entretanto, alguns deles serão abordados a seguir.

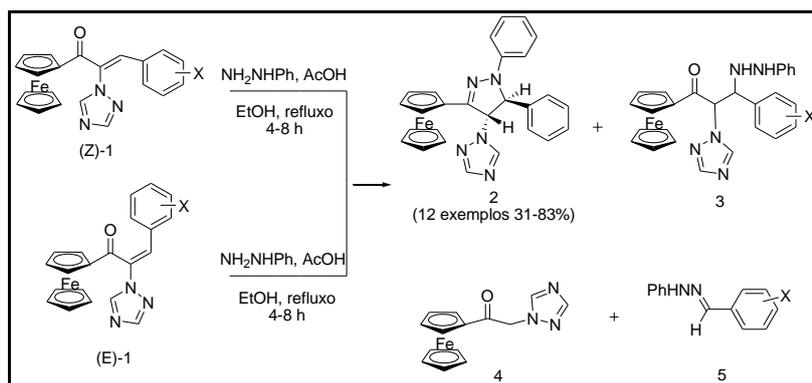
1.4 Chalconas triazólicas

A recente vinculação de anéis triazólicos à estrutura de chalconas, apesar de restrito na literatura, é geralmente realizada com dois intuitos: (a)

⁵⁵ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Quím. Nova* **2005**, 28, 56.

utilizá-los como intermediários na síntese de macromoléculas e (b) variar os substituintes dessas enonas para formação de híbridos moleculares.

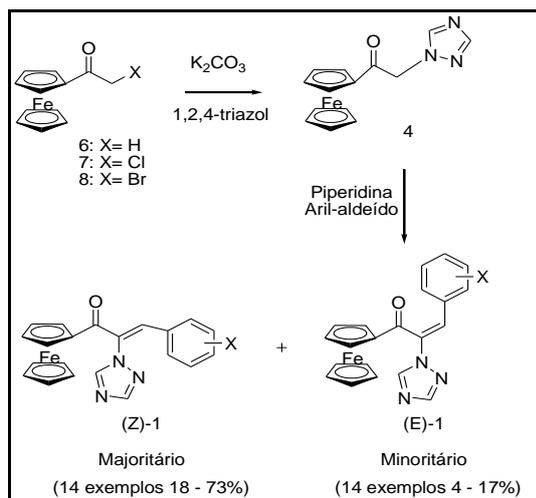
Jin e colaboradores,⁵⁶ em 2003, sugeriram a síntese de ferrocenos funcionalizados a partir de estereoisômeros de 2-(1,2,4-triazolil)-3-aryl-ferrocenilpropenonas, na tentativa sem muito sucesso de desenvolver compostos alternativos com atividade antibacteriana (Esquema 14)



Esquema 14. Rota sintética para a preparação de derivados de 1-fenil-3-ferrocenil-4-triazolil-5-aryl-dihidropirazol.⁵⁶

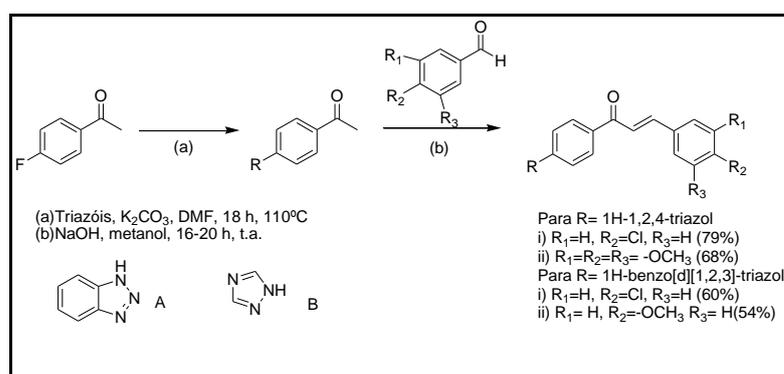
A rota sintética adotada visava à conversão prévia de acetilferrocenos α -halogenados em α -triazolilacetilferrocenos através de uma reação de substituição nucleofílica para realização posterior da condensação aldólica, em que os isômeros Z foram obtidos majoritariamente,⁵⁶ conforme Esquema 15.

⁵⁶ Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W.; *J. Organomet. Chem.* **2003**, 674, 1.



Esquema 15. Rota sintética para a preparação de α -triazolilacetilferrocenos.⁵⁶

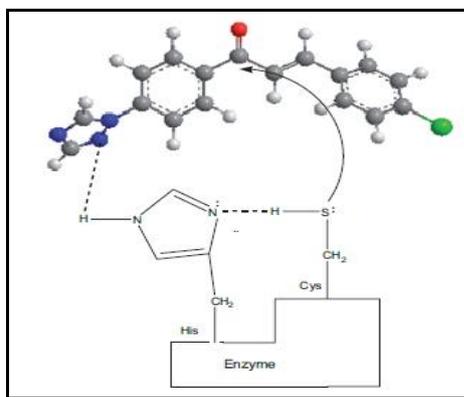
Em contrapartida, Bashin, Awasthi *et al.*,⁵⁷ em 2008, empregaram triazóis como substituintes de algumas chalconas. O substrato *p*-fluoracetofenona foi tratado separadamente com 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol A e com 1H-1,2,4-triazol B, a fim de gerar os respectivos derivados triazólicos sob mecanismo de substituição aromática. Estes foram submetidos, em seguida, a reações de condensação de Claisen-Schmidt com aldeídos aromáticos para fornecer os produtos desejados (Esquema 16).



Esquema 16. Rota sintética adotada por Bashin, Awasthi e colaboradores para a preparação de chalconas triazólicas substituídas.⁵⁷

⁵⁷ Mishra, N.; Arora, P.; Kumar, B.; Mishra, L. C.; Bhattacharya, A.; Awasthi, S. K.; Bhasin, V. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1530.

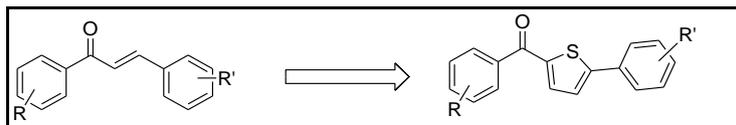
No estudo proposto, a atividade antimalárica *in vitro* desses híbridos moleculares foi avaliada e mostrou-se bem significativa. Os autores consideraram as chalconas como cetonas α,β -insaturadas de configuração planar ou próxima à linearidade, capazes de se encaixarem no sítio ativo cisteíno-protease do parasita da malária e de se manterem estáveis no meio ácido do vacúolo digestivo, local onde atuam estas enzimas responsáveis por catabolizar a globina em peptídeos pequenos. Além disso, realçaram a importância dos grupos triazólicos para potencialização da atividade biológica observada, uma vez que estes heterociclos poderiam realizar ligação de hidrogênio com os resíduos de histidina presentes no sítio ativo da enzima em questão,⁵⁷ de acordo com o Esquema 17.



Esquema 17. Mecanismo proposto para ligação e interações de 1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona com o sítio ativo da enzima protease de cisteína, extraído da referência 57.

Apesar dos autores terem destacado a relevância da porção enona em termos de unidade farmacofórica, Romagnoli *et al.*,⁵⁸ no mesmo ano, demonstraram, através de meios experimentais e por modelagem molecular, a viabilidade da síntese de análogos bioativos de chalconas, nos quais a ligação dupla foi substituída por anéis tiofenos (Esquema 18).

⁵⁸ Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cara, C. L.; Cruz-Lopez, O.; Preti, D.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Zonta, N.; Balzarini, J.; Brancale, A.; Taradas, S.; Hamel, E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5367.



Esquema 18. Substituição da dupla ligação de chalconas por grupos tiofenos.⁵⁸

Até então, já havia na literatura relatos da substituição do fragmento olefínico das chalconas por outros grupos, dentre os quais se destacam os halogênios,⁵⁹ epóxidos⁶⁰ e pirazóis,⁶¹ mas, em sua maioria, os compostos formados apresentavam atividades biológicas inferiores às chalconas correspondentes.⁵⁸

Entretanto, os autores conseguiram obter derivados de tiofenos com promissoras propriedades antiproliferativa e inibitória da polimerização da tubulina, devido à adoção de um grupo vinculador dos dois anéis aromáticos que conferiu geometria similar à configuração ostentada pelas chalconas,⁵⁸ conforme Figura 13.

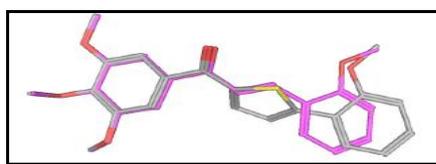


Figura 13. Estrutura de alinhamento entre uma chalcona (em rosa) e seu análogo tiofeno (em cinza), realizada a partir de ferramenta de alinhamento flexível em MOE, extraída da referência 58.

⁵⁹ Bhat, B. A.; Dhar, K. L.; Puri, S. C.; Saxena, A. K.; Shanmugavel, M.; Quazi, G. N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3177.

⁶⁰ LeBlanc, R.; Dickson, J.; Brown, T.; Stewart, M.; Pati, H. N.; VanDerveer, D.; Arman, H.; Harris, J.; Pennington, W.; Holt, H. L.; Lee, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6025.

⁶¹ Johnson, M.; Younglove, B.; Lee, L.; LeBlanc, R.; Holt, H.; Hills, P.; Mackay, H.; Brown, T.; Mooberry, S. L.; Lee, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5897.

Nesta mesma abordagem, Tron e colaboradores,⁶² em 2011, empregaram triazóis como unidades espaçadoras, uma vez que estudos prévios de modelagem molecular usando o software VegaZZ demonstraram boa sobreposição entre a chalcona com atividade antitubulínica pré-estabelecida (*E*)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona e seus análogos triazólicos A e B, mantendo assim o alinhamento necessário dos grupos farmacofóricos, de acordo com a Figura 14.

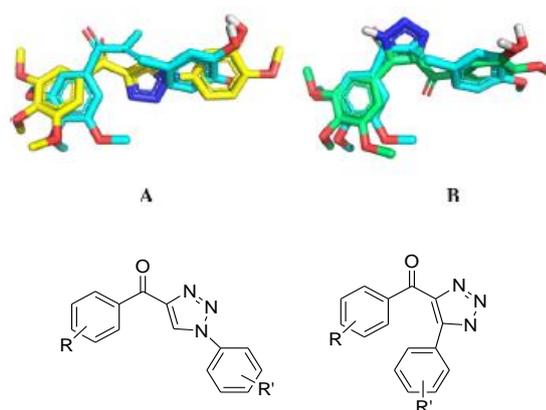


Figura 14. Sobreposição entre a chalcona de referência (em azul claro) e seus derivados triazólicos (A em amarelo e B em verde).⁶²

No entanto, os derivados triazólicos preparados mostraram-se inativos como agentes antitubulínicos, com exceção apenas de intermediários acetilênicos análogos às chalconas (Figura 15). O mecanismo de ação destes compostos foi avaliado e indicou uma forma diferente de atuação em relação à chalcona de referência, pois a atividade citotóxica apresentada não foi consequência de efeitos sobre a tubulina.⁶²

⁶² Mesanzani, O.; Massarotti, A.; Giustiniano, M.; Pirali, T.; Bevilacqua, V.; Caldarelli, A.; Canonico, P.; Sorba, G.; Novellino, E.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 764.

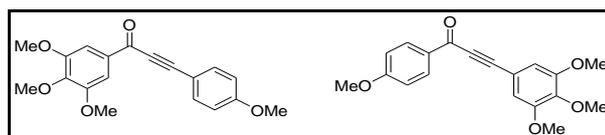


Figura 15. Estrutura dos intermediários acetilênicos análogos às chalconas com atividade antitubulínica.⁶²

Tendo em vista a não comprovação definitiva a respeito da função da ligação dupla nas estruturas das chalconas como meramente um grupo vinculador em termos do desenvolvimento de agentes antitubulínicos, além da complexidade das relações estrutura-atividade para uma gama de fármacos, encontram-se ainda muitos estudos que versam sobre a síntese e avaliação biológica dessas moléculas.

Rajakumar e Raja, em 2009, construíram arquiteturas dendríticas baseadas em chalconas contendo unidades triazólicas.⁶³ Por sua vez, Chibale *et. al.*, em trabalhos complementares, publicaram em 2010 a obtenção de compostos com propriedade antimalárica, tais como, β -amino álcool tiolactonas chalconas⁶⁴ e derivados de chalconas triazólicas substituídas com 7-cloroquinolina,⁶⁵ ambos sintetizados a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolar (Figura 16 e Esquema 19).

⁶³ Rajakumar, P.; Raja, S.; *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3888.

⁶⁴ Hans, R. H.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2234.

⁶⁵ Guantai, E. M.; Kanyile, N.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 8243.

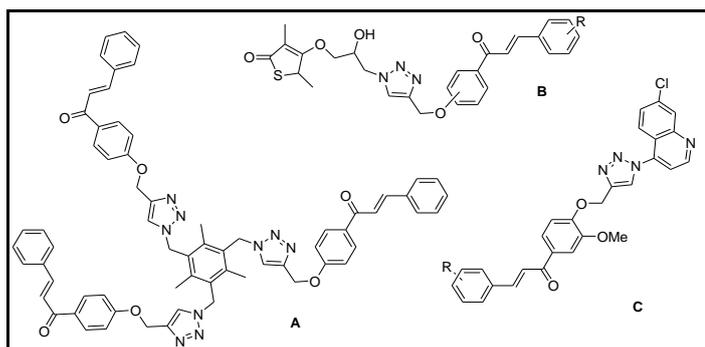
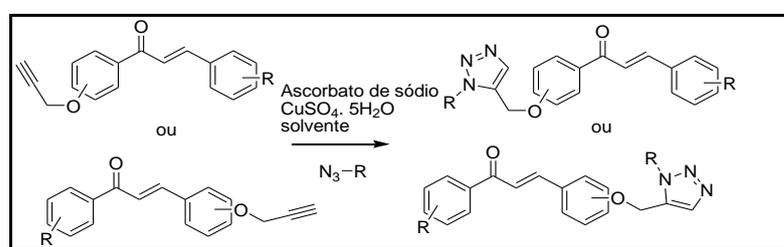


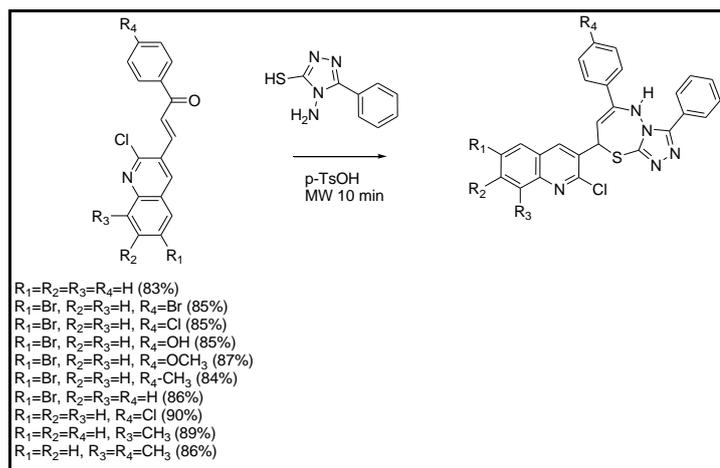
Figura 16. Estrutura de chalconas dendríticas **A**,⁶³ derivados de β -amino álcool tiolactonas chalconas **B**⁶⁴ e chalconas contendo unidades triazólicas e 7-cloroquinolina **C**.⁶⁵



Esquema 19. Reação geral de cicloadição [3 + 2] de Huisgen (reação Click) para a síntese de híbridos moleculares de chalconas triazólicas.⁶³⁻⁶⁵

Em outra perspectiva, reações entre chalconas e anéis triazólicos têm sido utilizadas na tentativa de formar novas macromoléculas com prejuízo da unidade enona (Esquema 20). Através dessa metodologia, Naik e colaboradores, em 2007, prepararam derivados de triazolotiadiazepinas sob irradiação de micro-ondas e condições livres de solvente.⁶⁶

⁶⁶ Raghavendra, M.; Naik, H. S. B.; Naik, T. R. R. R.; Sherigara, B. S.; *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2007**, 182, 1823.



Esquema 20. Rota sintética adotada para a formação de triazolotiadiazepinas a partir de derivados de chalcona e 1,2,4-triazóis.⁶⁶

2. Objetivos

Desenvolver novas chalconas **A-C** e dichalconas **D** contendo unidades 1,2,3-triazólicas que apresentem potencial farmacológico como produto de sinergismo das funções triazólica e do sistema α,β insaturado da chalcona.

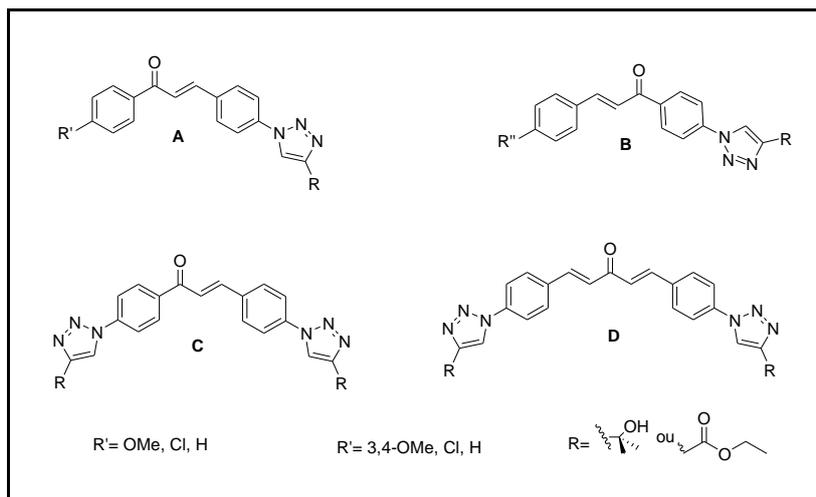


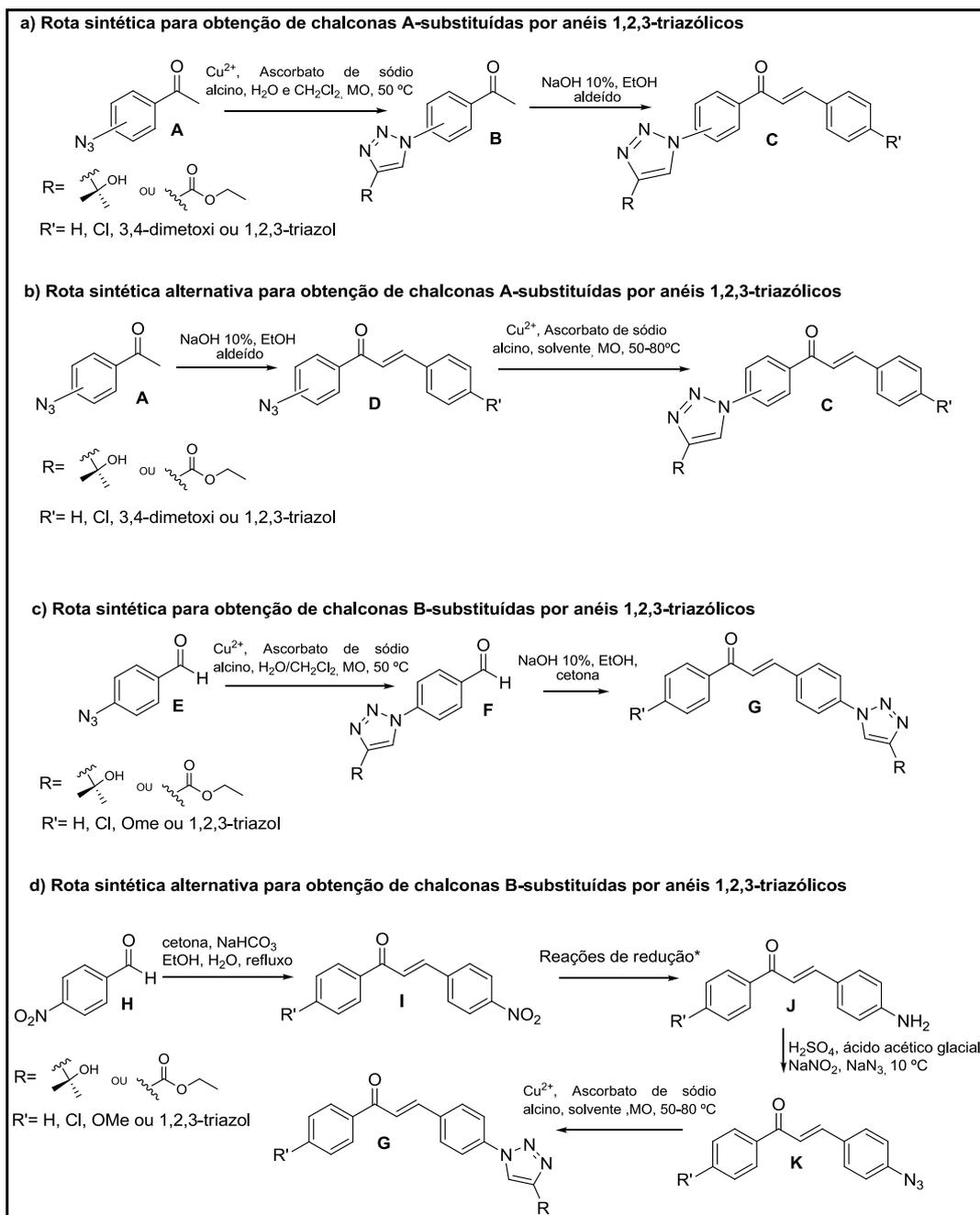
Figura 17. Chalconas e Dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas a serem sintetizadas.

3. Metodologia

3.1. Síntese de chalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas

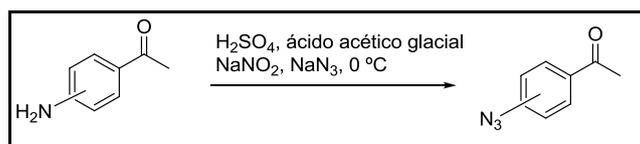
Para a obtenção simples e versátil de chalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas, foram propostas quatro rotas sintéticas, a fim de averiguar as melhores condições reacionais e viabilizar a formação dos heterociclos tanto no anel A quanto no B na estrutura das chalconas.

Dessa forma, a primeira e a segunda delas visavam ao desenvolvimento de uma classe desses híbridos moleculares A-substituídos (Esquema 21, rotas **a** e **b**). Já as outras duas rotas sintéticas adotadas vislumbravam a introdução de grupos 1,2,3-triazólicos no anel B das chalconas (Esquema 21, rotas **c** e **d**). Entretanto, na primeira e na terceira rota os fatores de variação, tais como o uso de diferentes alcinos nas reações de cicloadição 1,3-dipolar de Sharpless e a adoção ora de cetonas ora de aldeídos variados nas reações de condensação de Claisen-Schmidt, foram realizados nas duas últimas etapas (Esquema 21, rotas **a** e **c**). Por sua vez, a segunda e a quarta previam a utilização de tais fatores na última e primeira etapa, respectivamente (Esquema 21, rotas **b** e **d**).

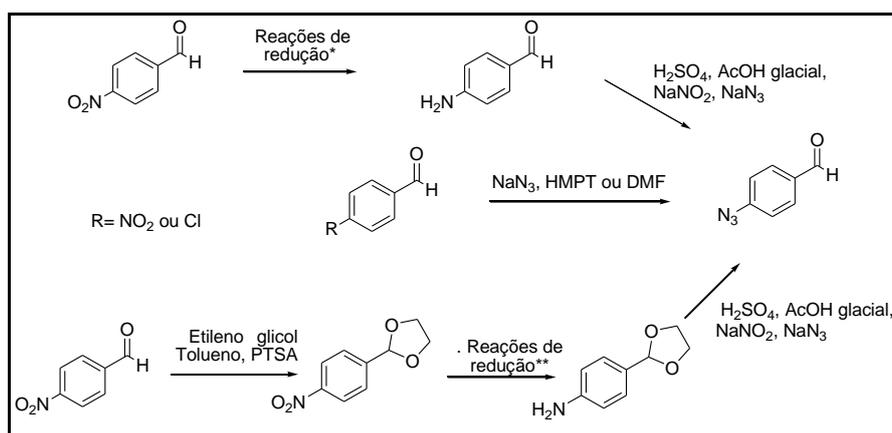


Esquema 21. Rotas gerais para a síntese de chalconas contendo unidades triazólicas. Os materiais de partida empregados nas rotas a e b foram *m*-azidoacetofenona e *p*-azidoacetofenona, assim produzindo os intermediários correspondentes **B**, **C** e **D**. * Foram utilizadas mais de uma metodologia para produção do intermediário **J**, dentre as quais: Fe, NH_4Cl , EtOH/ H_2O ; e $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$.

Vale ressaltar que os materiais de partida adotados na primeira e segunda rota sintética (*p*-azidoacetofenona e *m*-azidoacetofenona, **A**, Esquema 21) não estavam disponíveis no laboratório de pesquisa, bem como o intermediário *p*-azidobenzaldeído (**E**, Esquema 21) não é comercial. Portanto, a obtenção destes pôde ser realizada a partir de alguns procedimentos já descritos na literatura, conforme Esquemas 22 e 23.



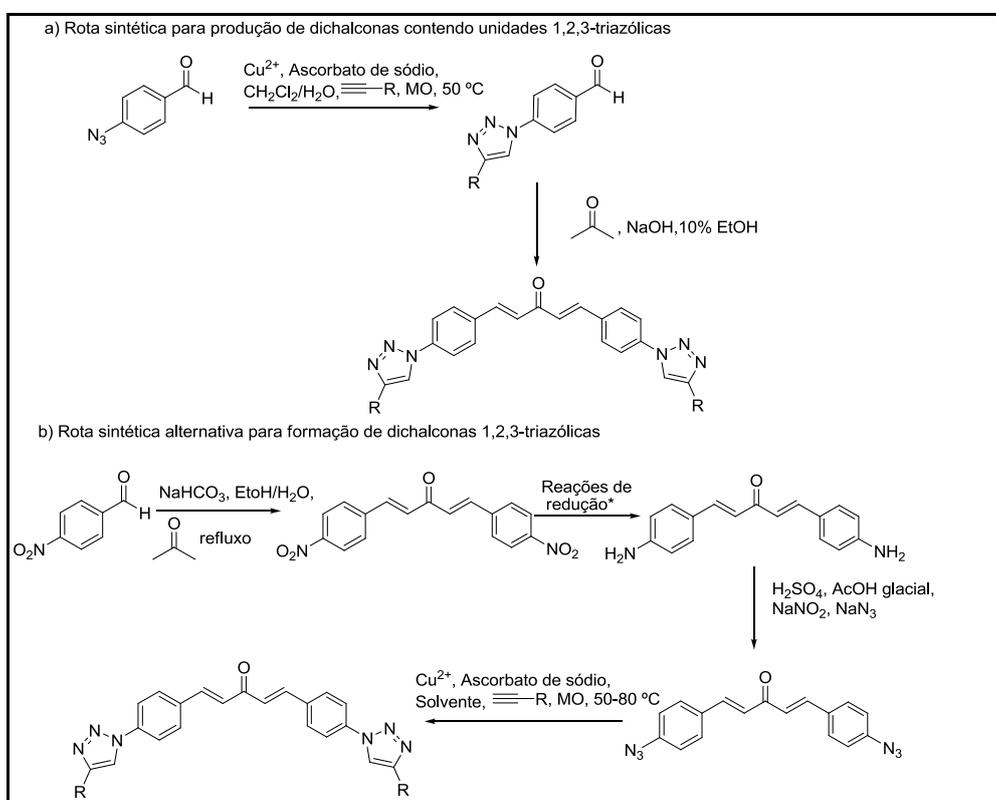
Esquema 22. Estratégia sintética para obtenção de *p*-azidoacetofenona e de *m*-azidoacetofenona.



Esquema 23. Rotas sintéticas alternativas para a síntese do intermediário *p*-azidobenzaldeído. *Foi testado mais de um procedimento para as reações de redução do *p*-nitrobenzaldeído, dentre os quais: Zn, HCOONH_4 , EtOH; Zeólita CeY, HCOONH_4 , H_2O , MO; e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, N_2 , $70\text{ }^\circ\text{C}$. ** Metodologias típicas de redução do grupo nitro como Pd/C 10%, H_2 , EtOH, THF; Fe, NH_4Cl , EtOH, H_2O ; e $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ foram utilizadas na tentativa de formação do *p*-aminobenzaldeído glicol.

3.2. Síntese de dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas

Para a síntese de dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas, foram propostas duas rotas sintéticas semelhantes às desenvolvidas para a obtenção de chalconas 1,2,3-triazólicas. Contudo, o único fator de variação realizado foi o uso de alcinos distintos nas reações de cicloadição 1,3-dipolar de Sharpless ora na penúltima etapa da primeira rota sintética (Esquema 24, rota a) ora na última da segunda rota (Esquema 24, rota b). Os procedimentos adotados para a formação do *p*-azidobenzaldeído foram os mesmos mencionados no Esquema 24.



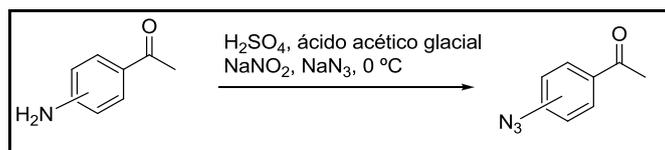
Esquema 24. Rota geral para a síntese de dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas.* Foram utilizadas mais de uma metodologia de redução, dentre as quais: $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, N_2 , 70°C ; Fe, NH_4Cl , EtOH/ H_2O ; e $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$.

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese dos materiais de partida

Tendo em vista a indisponibilidade dos materiais de partida *p*-azidoacetofenona e *m*-azidoacetofenona no Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética da Universidade de Brasília, bem como a não comercialização do *p*-azidobenzaldeído, fez-se necessária a síntese desses compostos a fim de viabilizar o estudo das rotas propostas.

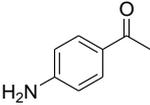
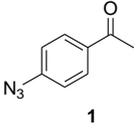
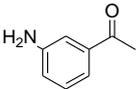
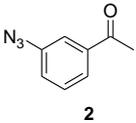
Uma estratégia sintética bastante útil para a obtenção de azido compostos aromáticos é a diazotação das aminas correspondentes. Partindo dessa ideia, foram utilizadas *p*-aminoacetofenona e *m*-aminoacetofenona em meio ácido (mistura 1:0,1 de ácido acético glacial e ácido sulfúrico) para uma reação com NaNO_2 e NaN_3 , conforme Esquema 25.



Esquema 25. Reação de diazotação para síntese de *p*-azidoacetofenona e de *m*-azidoacetofenona.

Nesta abordagem, ambos os substratos promoveram a formação da substância desejada em bons rendimentos (Tabela 3) e apenas o produto **2** precisou ser purificado por cromatografia de adsorção em coluna de sílica gel (70-230 mesh), cujo eluente adotado foi 20:80 de acetato de etila/hexano.

Tabela 3. Reação de diazotação para síntese de *p*-azidoacetofenona e de *m*-azidoacetofenona.

Entrada	Amina	Produto	Rendimento (%)
1			91
2			78

A principal evidência da formação dos azidos compostos foi observada no espectro de IV mediante a presença da banda intensa característica do estiramento das ligações N=N=N por volta de 2100 cm^{-1} para ambos os produtos. Outros picos em comum também puderam ser visualizados, como por exemplo, os estiramentos das ligações C=C de anéis aromáticos em torno de 1500 cm^{-1} e C=O de carbonilas em $1600\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$, respectivamente (Figuras 18 e 19).

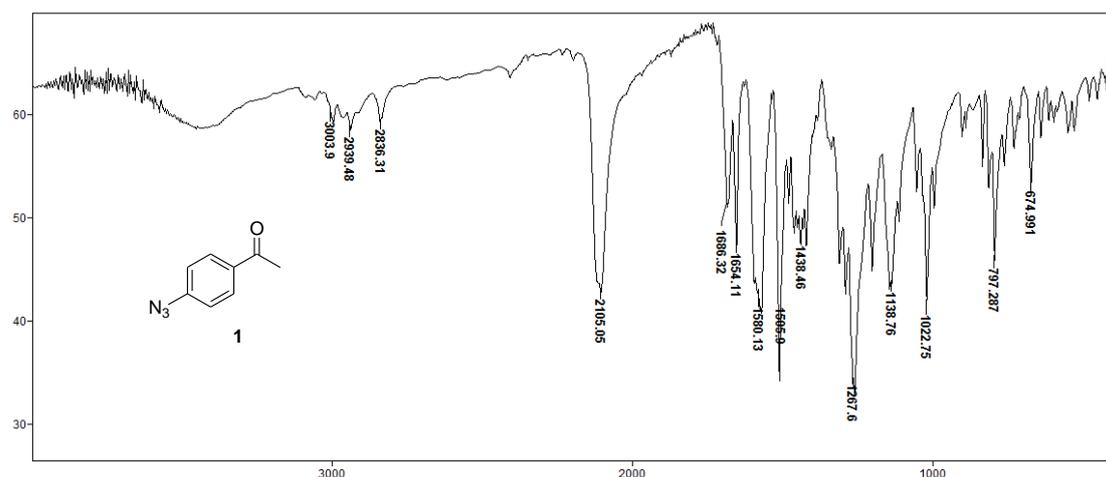


Figura 18. Espectro de infravermelho da *p*-azidoacetofenona.

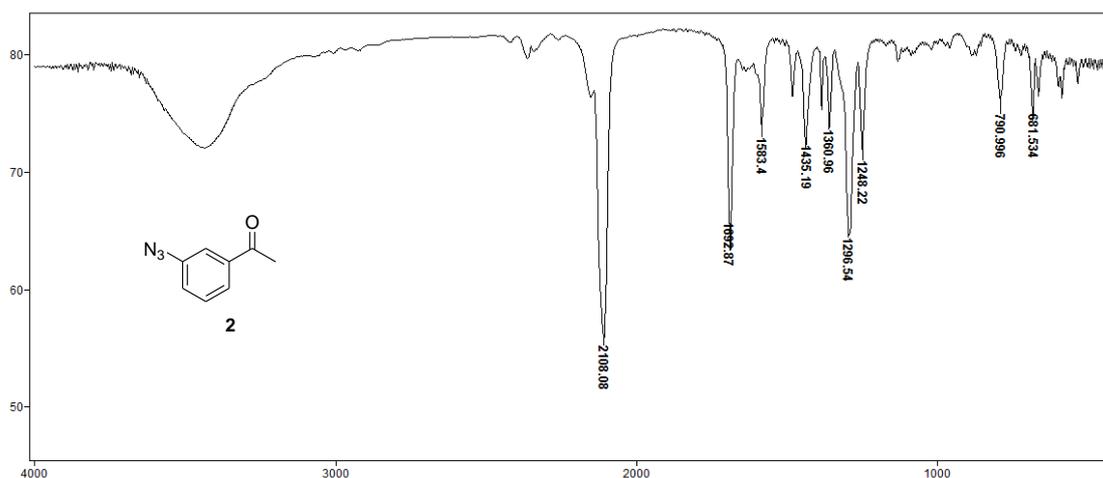


Figura 19. Espectro de infravermelho da *m*-azidoacetofenona.

Por outro lado, uma breve comparação entre os espectros de RMN de ^1H (300 MHz) dos materiais de partida ora sintetizados nos permite elucidar o perfil estrutural desses isômeros de posição.

A *p*-azidoacetofenona apresentou, devido à simetria dos grupos funcionais em posição *para*, uma simplificação na região aromática com apenas dois sinais, um duplete em 7,96 ppm relativo aos hidrogênios vizinhos à carbonila e outro em 7,08 ppm atribuído aos hidrogênios próximos à azida, além do simpleto em 2,58 ppm referente ao grupo CH_3 da cetona (Figura 20). Já a *m*-azidoacetofenona demonstrou um duplete em 7,70 ppm relativo ao hidrogênio aromático vizinho a carbonila, um simpleto desblindado em 7,58 atribuído ao hidrogênio *orto* aos grupos carbonila e azida, um tripleto em 7,44 ppm referente ao hidrogênio *meta* a estes grupos, um duplo duplete em 7,19 ppm atribuído ao hidrogênio *orto* à azida e, por fim, um simpleto em 2,59 ppm relativo à metila da cetona (Figura 21).

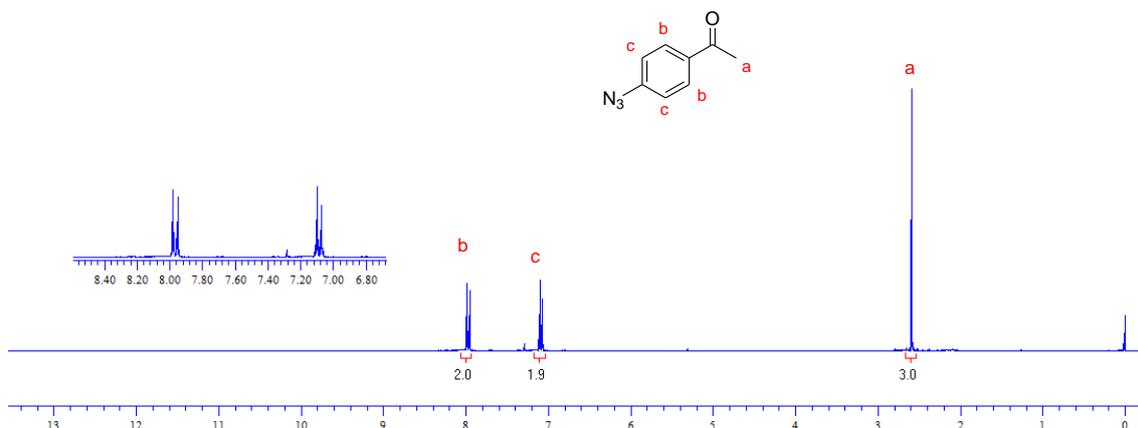


Figura 20. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *p*-azidoacetofenona **1**.

Tabela 4. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *p*-azidoacetofenona **1**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
7,96	2	duplete	CH's aromáticos (b)	8,6
7,08	2	duplete	CH's aromáticos (c)	8,6
2,58	3	simpleto	CH_3 (a)	-

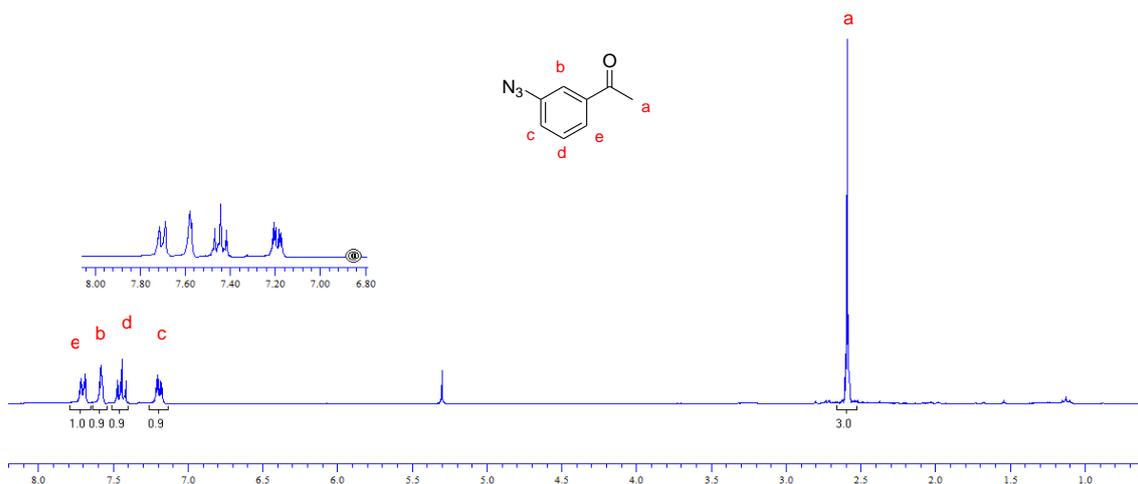


Figura 21. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *m*-azidoacetofenona **2**.

Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *m*-azidoacetofenona **2**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
7,70	1	duplete	CH aromático (e)	7,9
7,58	1	simpleto largo	CH aromático (b)	-
7,44	1	triplete	CH aromático (d)	7,9
7,19	1	duplo duplete	CH aromático (c)	7,9 e 2,3
2,59	3	simpleto	CH_3 (a)	-

Da mesma forma, o espectro de RMN de ^{13}C da substância **1** mostrou-se mais simples que o da **2**, em virtude dos fatores de simetria. Os três carbonos quartenários em ambas as amostras são facilmente identificados pelo fato de sua pequena intensidade. Entretanto, apesar da isomeria de posição, tanto os carbonos ligados aos substituintes do anel quanto os adjacentes a estes apresentaram deslocamentos químicos bem semelhantes, quando comparados os produtos, restando-se apenas maiores diferenças em relação ao número de sinais encontrados em cada espectro.

O carbono aromático diretamente ligado ao grupo carbonila foi observado em 138,5 ppm na *m*-azidoacetofenona e em 133,8 ppm na *p*-azidoacetofenona. Já o carbono quaternário vizinho ao grupo azida, em 140,7 ppm no composto **2** e em 144,9 ppm no **1**. Os demais sinais dos carbonos aromáticos referentes aos grupos CH foram localizados em 130,3 e 119,0 ppm para *p*-azidoacetofenona e 129,9, 124,8, 123,4 e 118,3 ppm para a *m*-azidoacetofenona, respectivamente, assim como os carbonos metilênicos da cetona foram identificados em 26,5 e 26,6 ppm para as moléculas **1** e **2** (Figuras 22 e 23).

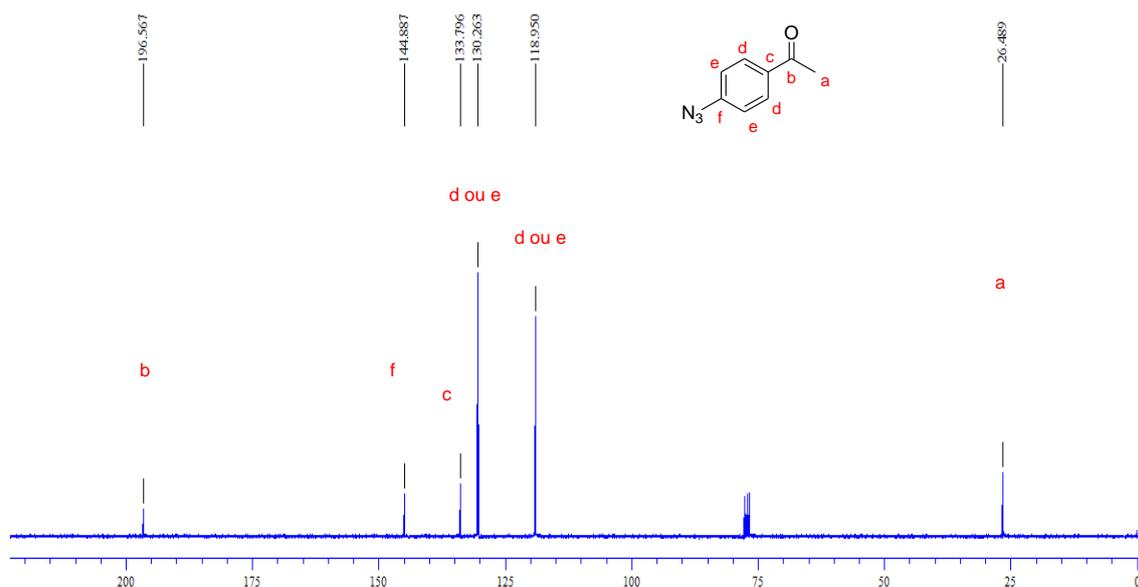


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da *p*-azidoacetofenona.

Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da *p*-azidoacetofenona.

δ_c	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
196,6	1	-C=O (b)
144,9	1	-C-N ₃ aromático (f)
133,8	1	-C-C=O aromático (c)
130,3	2	-CH's aromáticos (d ou e)
118,9	2	-CH's aromáticos (e ou d)
26,5	1	O=C-CH ₃ (a)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

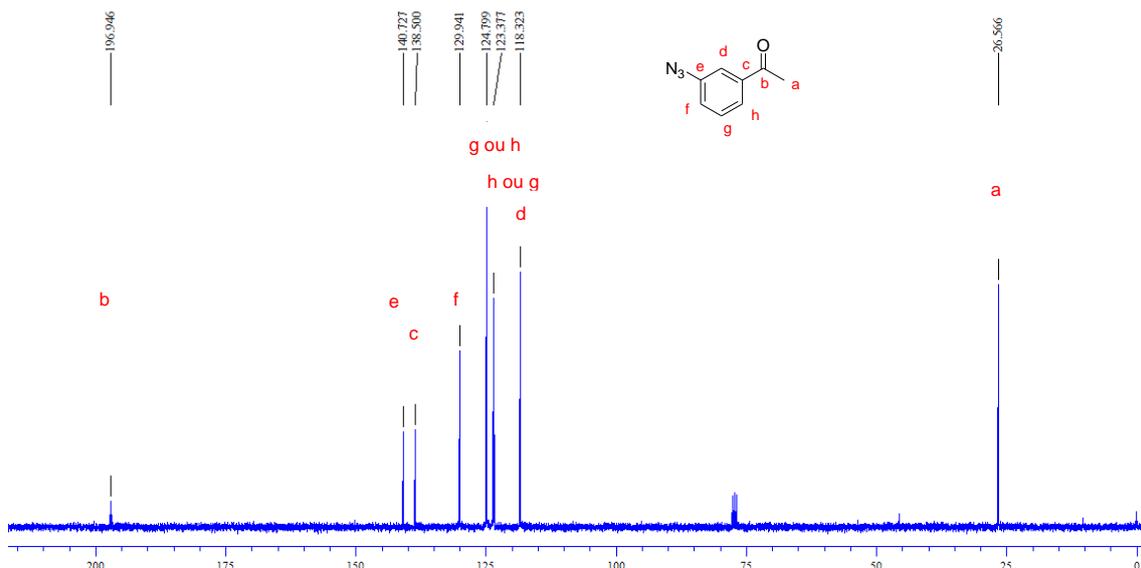


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da *m*-azidoacetofenona.

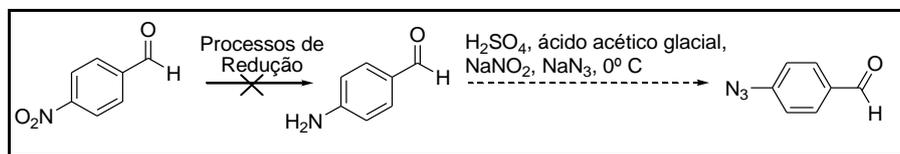
Tabela 7. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da *m*-azidoacetofenona.

δ_{C}	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
196,9	1	-C=O (b)
140,7	1	-C-N ₃ aromático (e)
138,5	1	-C-C=O aromático (c)
129,9	1	-CH-C-N ₃ aromático (f)
124,8	1	-CH- aromático (g ou h)
123,4	1	-CH- aromático (h ou g)
118,3	1	O=C-C-CH-C-N ₃ aromático (d)
26,6	1	O=C-CH ₃ (a)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

Em outra perspectiva, a síntese do material de partida *p*-azidobenzaldeído poderia ser feita em conformidade com a metodologia de diazotação supracitada. Porém, a amina correspondente não estava disponível no laboratório de pesquisa, bem como não se mostrou vantajoso comprá-la por fatores econômicos. Optou-se, então, por selecionar procedimentos, já

descritos na literatura, os quais permitiriam a redução do grupo nitro em sistemas aromáticos, como uma forma de sintetizar tal molécula (Esquema 26). A Tabela 8 ilustra esses métodos.



Esquema 26. Estratégia sintética para síntese de *p*-azidoabenzaldeído.

Tabela 8. Metodologias para a síntese do *p*-aminobenzaldeído a partir de *p*-nitrobenzaldeído.

Entrada	Condições reacionais	Rendimento da literatura (%)	Rendimento (%)
1	Zn em pó, <i>p</i> -nitrobenzaldeído, HCOONH_4 , EtOH, à t.a por 4h ⁶⁷	80	nr ^b
2	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, <i>p</i> -nitrobenzaldeído, EtOH, N_2 , 70°C , 6h ⁶⁸	-	nr ^b
3	Zeólita CeY ^a , <i>p</i> -nitrobenzaldeído, HCOONH_4 , H_2O , MO (120W), 6-10 min ⁶⁹	89-90	nr ^c

^a A zeólita utilizada foi cedida pelo professor Dr. José Alves Dias do laboratório de Catálise da Universidade de Brasília e continha 15% de óxido de cério impregnado na zeólita Y. ^b Não foi possível caracterizar o produto. ^c Não ocorreu reação.

⁶⁷ Gokulnath, S.; Prabhuraja, V.; Sankar, J.; Chandrashekar, T. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1, 191.

⁶⁸ Bellamy, F. D.; Ou, K.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 839.

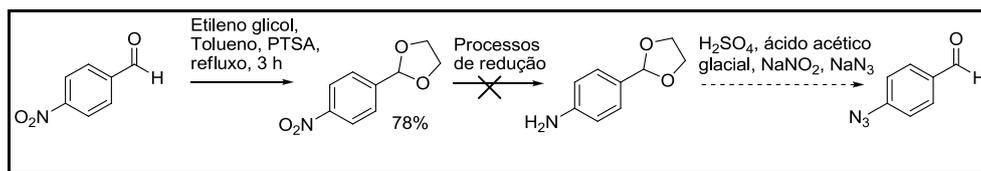
⁶⁹ 10th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-10). 1-30 November 2006.

Diversas tentativas foram feitas levando-se em consideração as metodologias descritas na Tabela 8, assim como o acompanhamento das reações de redução por placa cromatográfica. Entretanto, nenhuma delas forneceu o produto esperado.

Os dois primeiros procedimentos (entradas 1 e 2) apresentaram manchas distintas dos reagentes na placa cromatográfica com fator de retenção similar, quando se usou como eluente uma mistura 30:70 de acetato de etila/ hexano. Todavia, observou-se, nestes experimentos, uma variação na solubilidade do produto durante o intervalo de tempo entre o isolamento e sua caracterização. Por sua vez, a terceira metodologia não favoreceu a formação de nenhuma molécula nas condições reacionais utilizadas e recuperaram-se apenas os materiais de partida.

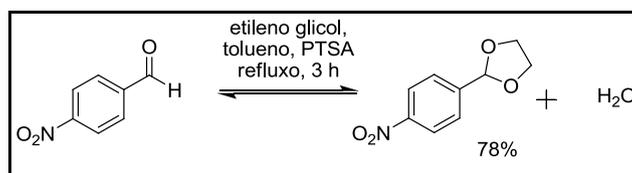
Alguns fatores preponderantes para este resultado podem ser inferidos: aldeídos são substâncias muito sensíveis e, especialmente, o *p*-aminobenzaldeído não se revelou estável às condições adotadas nos processos de isolamento. Notou-se apenas uma possível formação de polímeros, cuja caracterização tornou-se inviável em virtude de sua insolubilidade nos solventes deuterados disponíveis – clorofórmio, acetona, metanol e água. Vale ressaltar também que, na terceira metodologia, o autor não descreve a porcentagem de cério impregnado na zeólita Y, desta forma, dando margem ao uso de diversos catalisadores, os quais poderiam levar a propriedades e aplicações diferentes, algumas delas não apropriadas à catálise de reações de redução do grupo nitro em sistemas aromáticos.

Para minimizar este efeito, realizou-se a proteção do *p*-nitrobenzaldeído para posterior submissão deste às reações de redução e diazotação, conforme Esquema 27.



Esquema 27. Rota sintética proposta para obtenção de *p*-azidobenzaldeído a partir da proteção do *p*-nitrobenzaldeído.

Partindo do pressuposto de que tal reação de proteção está sujeita ao equilíbrio químico (Esquema 28), um aparelho de Dean-Stark foi utilizado para deslocar o equilíbrio no sentido de formação do produto através da retirada de água formada no meio reacional, permitindo assim a obtenção do *p*-nitrobenzaldeído etilenoacetal em 78% de rendimento.



Esquema 28. Reação de proteção do *p*-nitrobenzaldeído.

A elucidação estrutural do aldeído protegido foi realizada mediante análises espectroscópicas. No espectro de RMN de ^1H , observaram-se os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos do anel etilenoacetal, em 4,05-4,16 ppm, na forma de um multipeto em virtude da possível existência de confôrmeros do anel de 5 membros, além do simpleto referente ao hidrogênio oriundo do aldeído em 5,90 ppm. Os dois dupletos relativos aos hidrogênios do anel aromático também foram visualizados, um deles em 7,66 ppm e o outro mais desblindado em 8,23 ppm devido à sua proximidade com o grupo nitro (Figura 24 e Tabela 9).

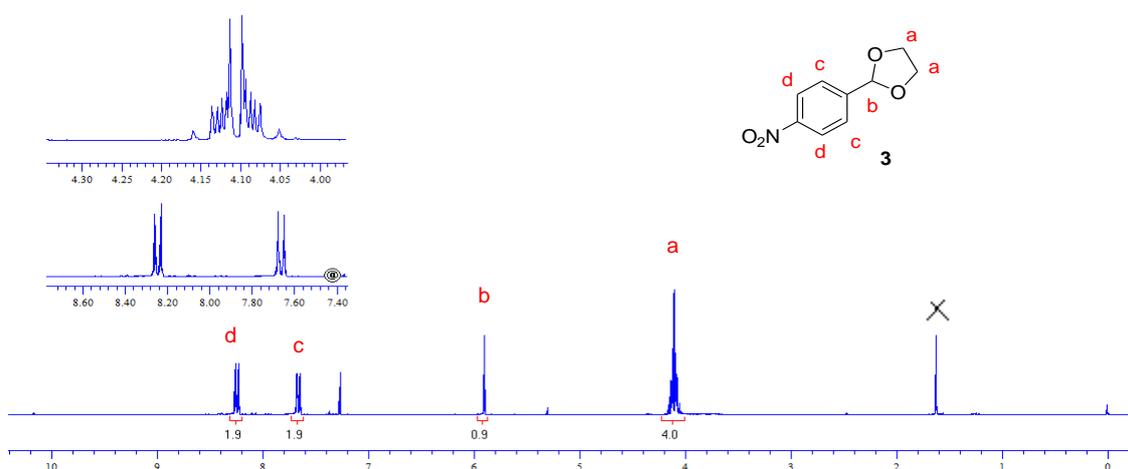


Figura 24. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do *p*-nitrobenzaldeído etilenoacetal.

Tabela 9. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do *p*-nitrobenzaldeído etilenoacetal.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,23	2	duplete	CH's aromáticos (d)	8,7
7,66	2	duplete	CH's aromáticos (c)	8,7
5,90	1	simpleto	CH (b)	-
4,05-4,16	4	multiplete	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$ (a)	-

O espectro de RMN ^{13}C também apresentou os picos esperados em 144,9 e 132,1 ppm para os carbonos quaternários, em 127,4 ppm e 123,6 para os grupos CH aromáticos, por fim, em 102,2 ppm e 65,5 ppm para os grupos CH e CH_2 do anel dioxolano, respectivamente (Figura 25 e tabela 10). Em complementação, a ausência da banda intensa característica do estiramento $\text{C}=\text{O}$ de grupos carbonila em torno de 1700 cm^{-1} , no espectro de infravermelho, foi crucial para a confirmação do composto obtido (Figura 26).

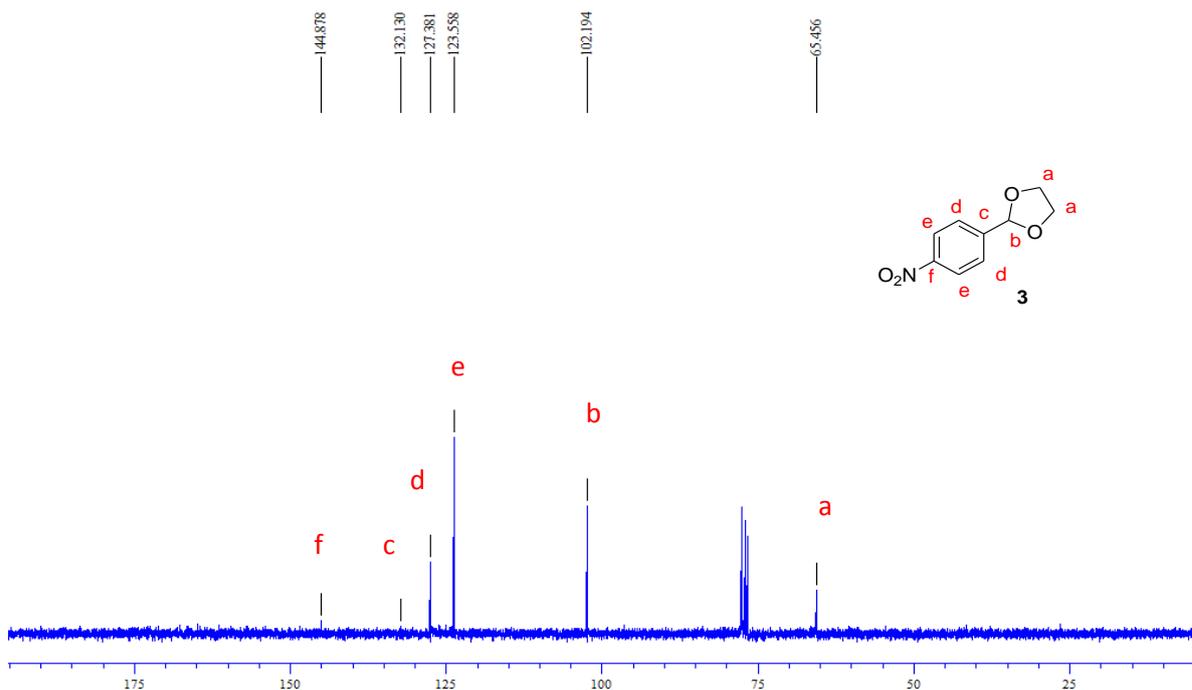


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do *p*-nitrobenzaldeído etilenoacetal.

Tabela 10. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do *p*-nitrobenzaldeído etilenoacetal.

δ_c	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
144,9	1	-C- quaternário aromático (f)
132,1	1	-C- quaternário aromático (c)
127,4	2	-CH-CH-C- NO_2 aromático (d)
123,6	2	-CH-C- NO_2 aromático (e)
102,2	1	-CH anel etilenoacetal (b)
65,5	2	- CH_2 anel etilenoacetal (a)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

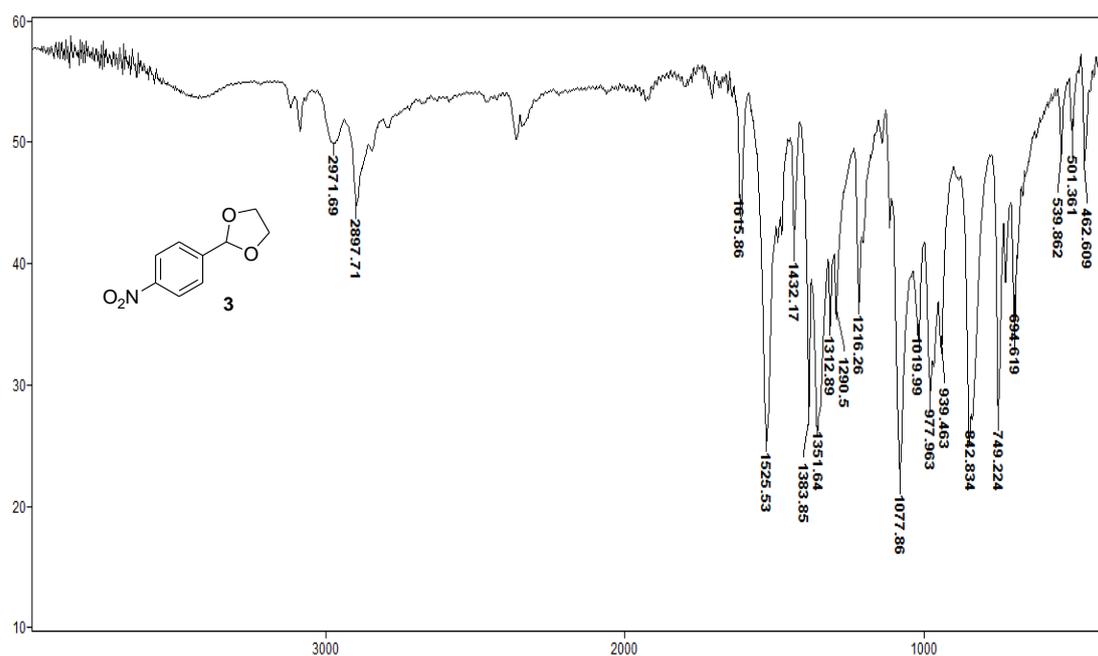


Figura 26. Espectro de infravermelho (KBr) do *p*-nitrobenaldeído etilenoacetal.

Uma vez formado o *p*-nitrobenaldeído etilenoacetal, deu-se prosseguimento à síntese da amina correspondente, utilizando metodologias adaptadas para redução do grupo nitro, distintas daquelas outrora testadas para o *p*-nitrobenaldeído. Os resultados estão descritos na Tabela 11 a seguir.

Tabela 11. Metodologias adotadas para a síntese do *p*-aminobenzaldeído etilenoacetal.

Entrada	Condições reacionais*	Rendimento (%)
1	Pd/C 10%, <i>p</i> -nitrobenzaldeído etilenoacetal H ₂ , 1:1 de EtOH/THF, à 50 psi, 3 h (hidrogenador) ⁷⁰	nr
2	Fe, <i>p</i> -nitrobenzaldeído etilenoacetal, NH ₄ Cl, EtOH, H ₂ O ⁷¹	nr
3	Na ₂ S.9H ₂ O, <i>p</i> -nitrobenzaldeído etilenoacetal, 6:1 EtOH/H ₂ O ⁷²	nr

* Em todos os testes foram feitas adaptações em relação ao substrato utilizado no procedimento original.

Mesmo com a proteção do aldeído em questão, não foi possível obter o produto desejado, uma vez que as mesmas características quanto à instabilidade da molécula alvo foram verificadas. Lahti e colaboradores já alertaram acerca da capacidade desses compostos em formar polímeros, quando sintetizaram o isômero *m*-aminobenzaldeído etilenoacetal em 92% de rendimento por meio de processos similares ao descrito na entrada 1 (Tabela 11).

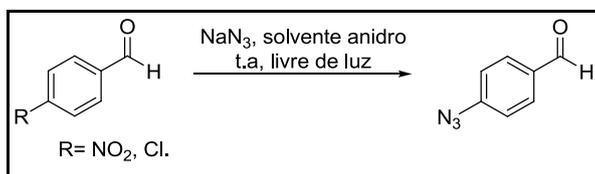
As outras duas metodologias, originalmente, foram avaliadas para os substratos (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4nitrofenil)penta-1,4-dien-3-ona⁷¹ e 1,4-dinitrobenzaldeído etilenoacetal – entradas 2 e 3 respectivamente (Tabela 11). Este último forneceu 54% de rendimento, subdividindo-se em 45% do isômero 4-amino-2-nitrobenzaldeído etilenoacetal e 9% do isômero 4-nitro-2-aminobenzaldeído etilenoacetal.⁷²

⁷⁰ Serwinsky, P. R.; Esat, B.; Lahti, P. M.; Liao, Y.; Walton, R.; Lan, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5247.

⁷¹ Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Cruz-Lopes, O.; Cara, C. L.; Carrion, M. D.; Balzarini, J.; Hamel, E.; Basso, G.; Bortolozzi, R.; Viola, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2733.

⁷² Bourget, C.; Trévisiol, E.; Bridon, I.; Kotera, M.; Lhomme, J.; Laayoun, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1453.

Dadas as dificuldades encontradas para a produção tanto do *p*-aminobenzaldeído como do *p*-aminobenzaldeído etilenoacetal, utilizaram-se reações de substituição aromática como última alternativa sintética para a formação do material de partida *p*-azidobenzaldeído, conforme Esquema 29.



Esquema 29. Reação de substituição aromática para a síntese do *p*-azidobenzaldeído.

No estudo dessas reações, empregaram-se alguns substratos, solventes e tempos reacionais, conforme descrito na Tabela 12. As reações que faziam uso de HMPT como solvente foram testadas apenas duas vezes, devido ao seu potencial carcinogênico e à tentativa de minimizar resíduos tóxicos durante a execução deste projeto. As demais foram verificadas por três vezes. Contudo, não houve a formação da molécula alvo, apenas isolou-se a mistura dos reagentes.

Tabela 12. Condições reacionais adotadas para a reação de substituição aromática.

Entrada	Substrato	Solvente	Tempo reacional (dias)	Rendimento (%)
1	<i>p</i> -nitrobenzaldeído	HMPT	5	nr
2	<i>p</i> -clorobenzaldeído	HMPT	5	nr
3	<i>p</i> -nitrobenzaldeído	DMF	7	nr
4	<i>p</i> -clorobenzaldeído	DMF	7	nr

Dessa forma, de todos os materiais de partida necessários para avaliação das rotas sintéticas propostas, o único que não pôde ser sintetizado

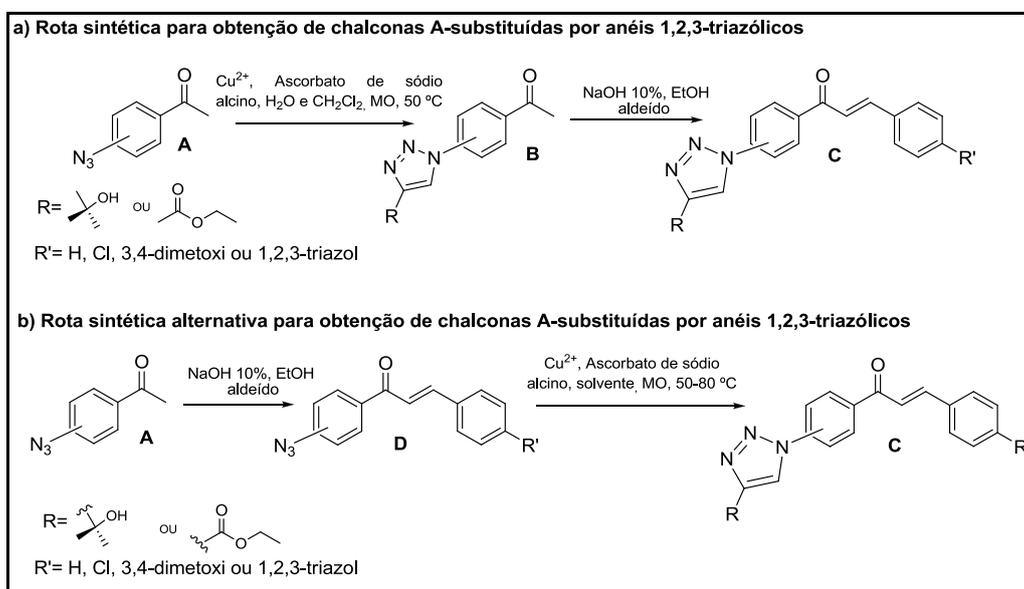
foi o *p*-azidobenzaldeído. Em contrapartida, os demais foram obtidos em excelentes rendimentos mediante metodologia de diazotação das aminas aromáticas.

4.2. Síntese de chalconas 1,2,3-triazólicas

Conforme estabelecido na seção 3.1, foi possível analisar a síntese de chalconas 1,2,3-triazólicas mediante algumas rotas sintéticas que viabilizaram a introdução dos heterociclos ora no anel A das chalconas ora no B. Os resultados estão descritos abaixo de acordo com a estratégia sintética adotada.

4.2.1 Síntese de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos

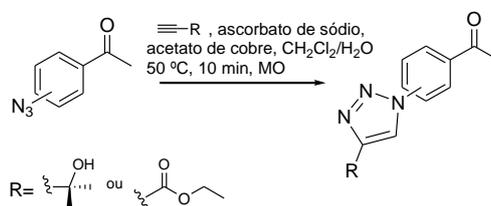
Partindo-se da ideia de que chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos poderiam ser produzidas mediante duas rotas distintas (Esquema 30), iniciou-se o estudo dessas estratégias sintéticas, utilizando as azidoacetofenas **1** e **2** recém preparadas a fim de estabelecer as melhores condições para obtenção desses híbridos moleculares.



Esquema 30. Rotas sintéticas propostas para a obtenção de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.

Primeiramente, optou-se por analisar a rota **a** que previa a formação de cetonas 1,2,3-triazólicas para a síntese das chalconas correspondentes (Esquema 30). Dessa forma, os materiais de partida **1** e **2** foram submetidos a reações de cicloadição [3+2] de Huisgen catalisada por cobre, juntamente com ascorbato de sódio, acetato de cobre e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ à 50 °C por 10 min, sob irradiação de micro-ondas. Dois alcinos distintos foram utilizados nesta metodologia e os resultados estão dispostos na Tabela 13.

Tabela 13. Resultados obtidos nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen (*click*) para a síntese de cetonas 1,2,3-triazólicas.



Entrada	Azidoacetofenona	Alcino	Produto	Rendimento (%)
1				65
2				91
3				87
4				81

De um modo geral, todos os produtos foram obtidos em bons rendimentos (65-91%) sem necessidade de purificação e tiveram suas estruturas elucidadas através das técnicas de IV, RMN ^1H e ^{13}C , as quais confirmaram o sucesso das reações *click*. Para fins de exemplificação, serão discutidos os sinais atribuídos às moléculas **4a** e **4b** nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Conforme Tabela 14 e Figura 27, é possível observar para o composto **4a** as três evidências da formação do núcleo triazólico no espectro de RMN ^1H : um simpleto em 8,05 ppm relativo ao hidrogênio CH do heterociclo de cinco membros, outro simpleto em 1,72 ppm referente aos hidrogênios metílicos do anel triazólico e em 2,10 ppm o simpleto largo do álcool terciário. Em adição, também podem ser visualizados os hidrogênios do grupo CH_3 da cetona em 2,66 ppm sob a forma de um simpleto e, por fim, os dois dupletos referentes aos hidrogênios CH aromáticos em 7,88 e 8,12 ppm.

Vale ressaltar que a presença desses dois dupletos está relacionada à simetria encontrada nos isômeros *para*, devendo os produtos substituídos na posição *meta* apresentar os quatro picos relativos aos hidrogênios aromáticos do anel benzênico.

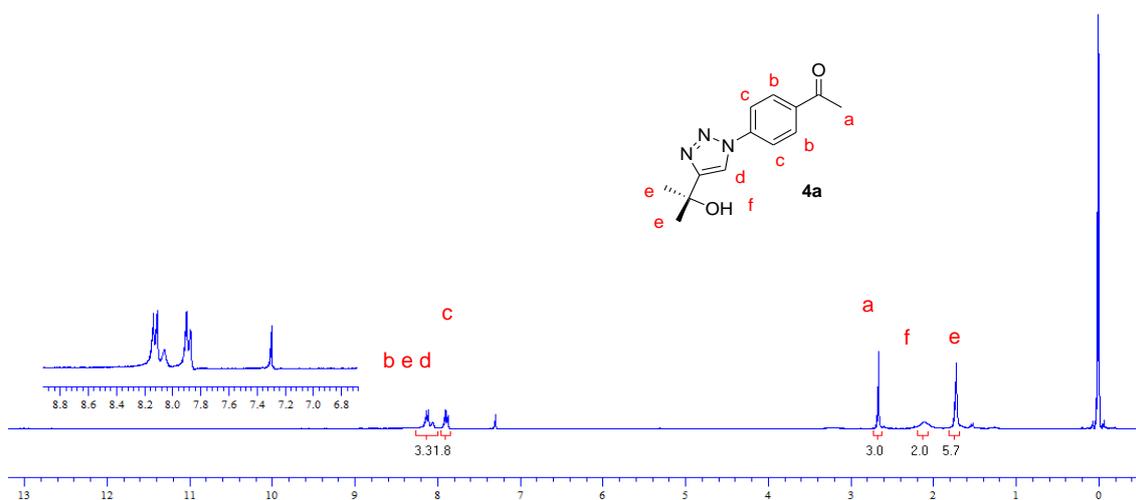


Figura 27. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica **4a**.

Tabela 14. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica **4a**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,12	2	duplete	-CH's aromáticos (b)	8,5
8,05	1	simpleto	-CH do anel triazólico (d)	-
7,88	2	duplete	-CH's aromáticos (c)	8,5
2,66	3	simpleto	$-\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ (a)	-
2,10	1	simpleto largo	$-\text{OH}$ (f)	-
1,72	6	simpleto	$-\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3$ do álcool terciário (e)	-

Em contrapartida, o hidrogênio CH do anel triazólico na substância **4b**, por ser mais desblindado, foi identificado em 8,58 ppm como um simpleto desdobrado em duplete devido ao acoplamento à longa distância com hidrogênio aromático ($J_5 = 4,10$ Hz). Os demais grupos substituintes do triazol apresentaram-se em 4,47 ppm (dois quadrupletos relativos aos hidrogênios CH_2 do éster) e em 1,44 ppm (dois tripletos atribuídos ao grupo CH_3 do éster). Vale ressaltar que, nestes casos, observou-se a duplicação dos sinais esperados em virtude da possível existência de confômeros. Já os hidrogênios aromáticos do anel benzênico foram visualizados em 8,14 e 7,89 ppm, de acordo com Figura 28 e Tabela 15.

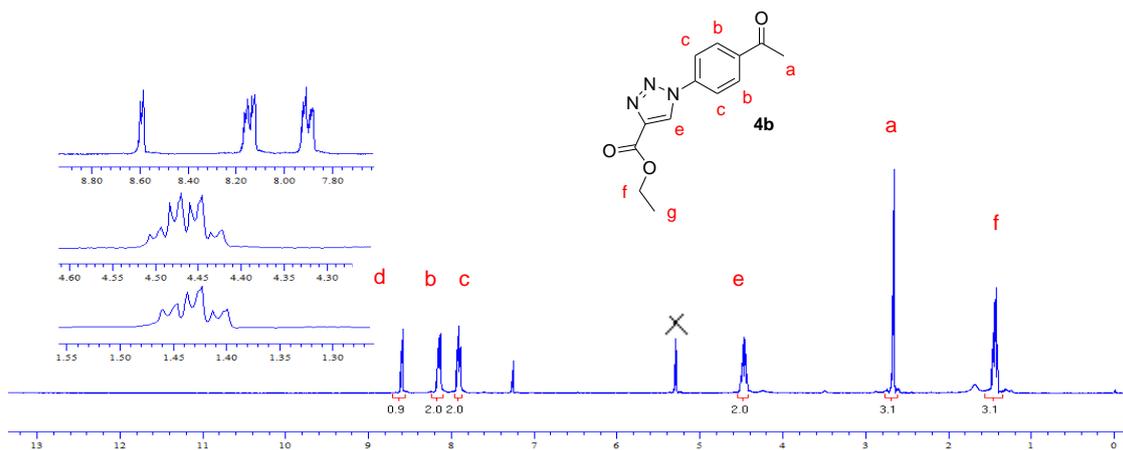


Figura 28. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica **4b**.

Tabela 15. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica **4b**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,58	1	dois simpletos	-CH do anel triazólico (d)	-
8,14	2	duplete	-CH's aromáticos (b)	8,4
7,89	2	duplete	-CH's aromáticos (c)	8,4
4,47	2	dois quadrupletos	-CH ₂ -O-C=O (e)	7,0/7,0
2,66	3	simpleto	-CH ₃ -C=O (a)	-
1,44	3	dois tripletos	-CH ₃ -CH ₂ -O-C=O (f)	7,0/7,0

O espectro de RMN ^{13}C permitiu distinguir os 10 sinais esperados para o composto **4a**. Em 193,0 ppm, encontra-se o pico característico do carbono quaternário da carbonila; em 152,9 ppm, o carbono quaternário do triazol; em 136,1 e 132,7 ppm, os carbonos quaternários do anel benzênico; em 64,3 ppm o carbono quaternário do álcool isopropílico. Já em 126,1 e 116,0 ppm, os carbonos atribuídos aos grupos CH aromáticos, bem como, em 113,8 ppm o carbono referente ao grupo CH do heterociclo. Em adição, também foram

identificados os grupos metila do álcool terciário e da cetona em 26,2 e 22,7 ppm, respectivamente.

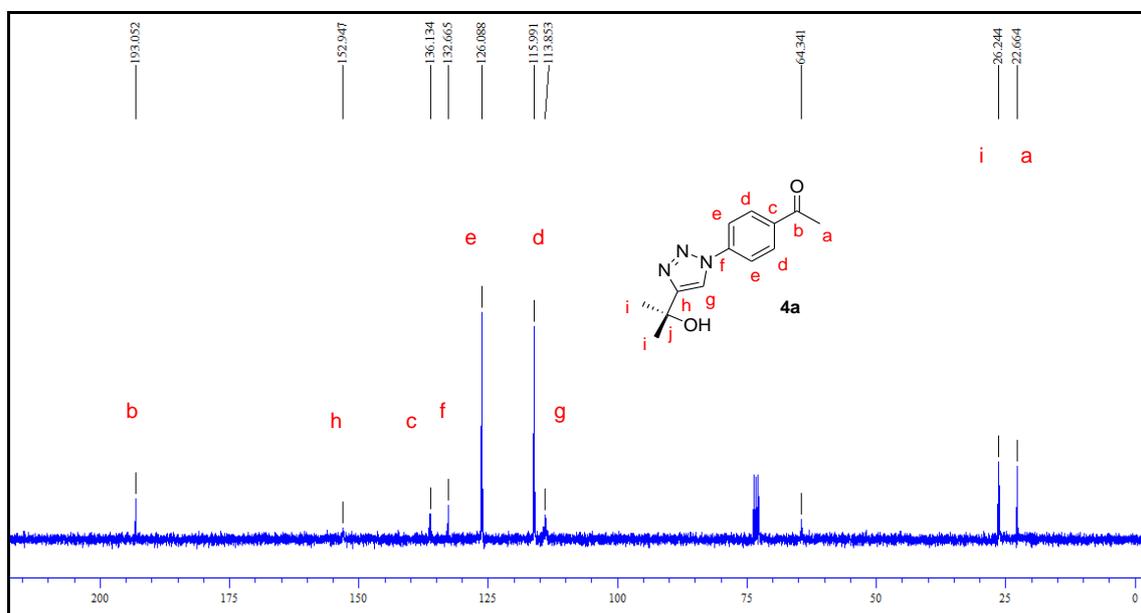


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica 4a.

Tabela 16. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica **4a**.

δ_c	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
193,0	1	-C=O (b)
152,9	1	-C- quaternário que une o anel triazólico ao álcool terciário (h)
136,1	1	-C-C=O aromático (c)
132,7	1	-C- quaternário que une o heterociclo ao anel benzênico (f)
126,1	2	-CH's aromáticos (e)
116,0	2	-CH's aromáticos (d)
113,8	1	-CH do anel triazólico (g)
64,3	1	-C-quaternário do álcool terciário (j)
26,2	2	-CH ₃ -C-CH ₃ do álcool terciário (i)
22,7	1	-CH ₃ -C=O (a)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

Por outro lado, no espectro de RMN ^{13}C da molécula **4b**, foram observados os carbonos quaternários das carbonilas da cetona e do éster, respectivamente, em 192,5 e 156,4 ppm. Os demais carbonos quaternários apareceram em 137,2, 135,3 e 133,5 ppm. Os grupos CH aromáticos foram identificados em 126,2 e 116,5 ppm, bem como o grupo CH do heterociclo em 121,4 ppm. Em 57,7, visualizou-se o carbono metilênico do éster; em 22,8 e 10,3 ppm, os carbonos dos grupos CH₃ da cetona e do éster, nesta ordem.

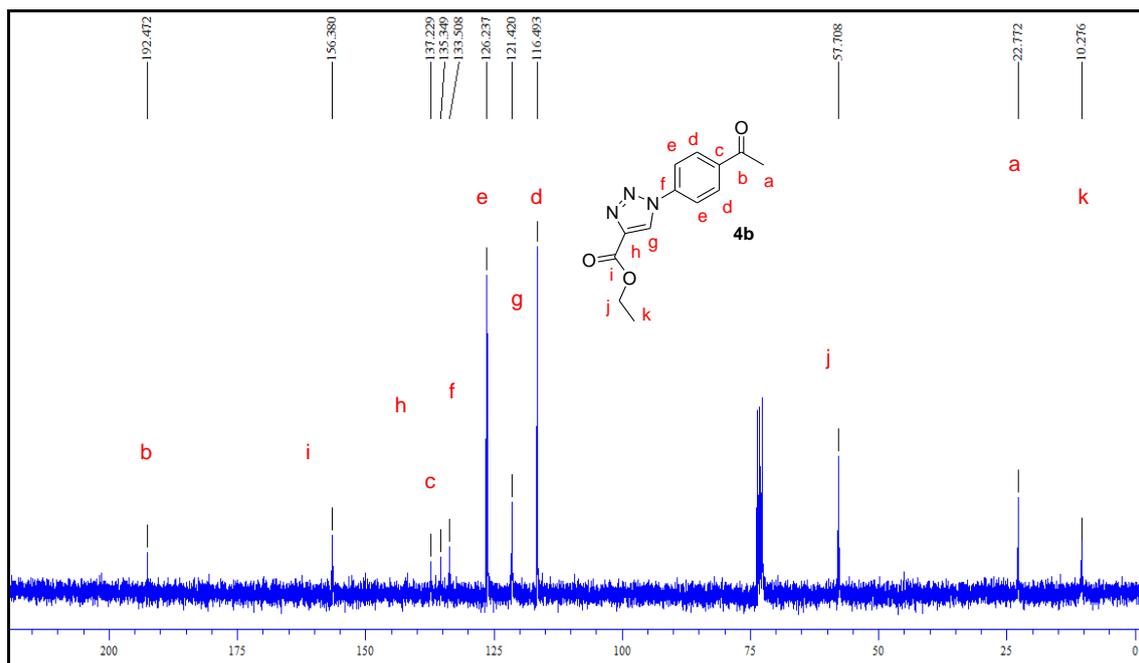


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica 4b.

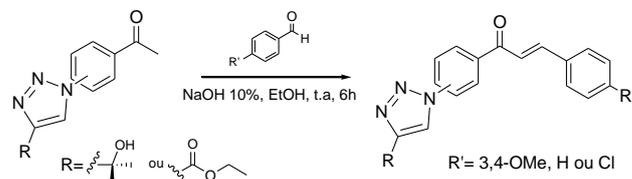
Tabela 17. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da cetona 1,2,3-triazólica **4b**.

δ_c	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
192,5	1	$\text{CH}_3\text{-C=O}$ (b)
156,4	1	-O-C=O (i)
137,2	1	-C - quaternário que une o anel triazólico ao éster (h)
135,3	1	-C-C=O quaternário aromático (c)
133,5	1	-C - quaternário que une o heterociclo ao anel benzênico (f)
126,2	2	-CH 's aromáticos (e)
121,4	2	-CH do anel triazólico (g)
116,5	1	-CH 's aromáticos (d)
57,7	1	$\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$ (j)
22,8	1	$\text{-CH}_3\text{-C=O}$ (a)
10,3	1	$\text{-CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$ (k)

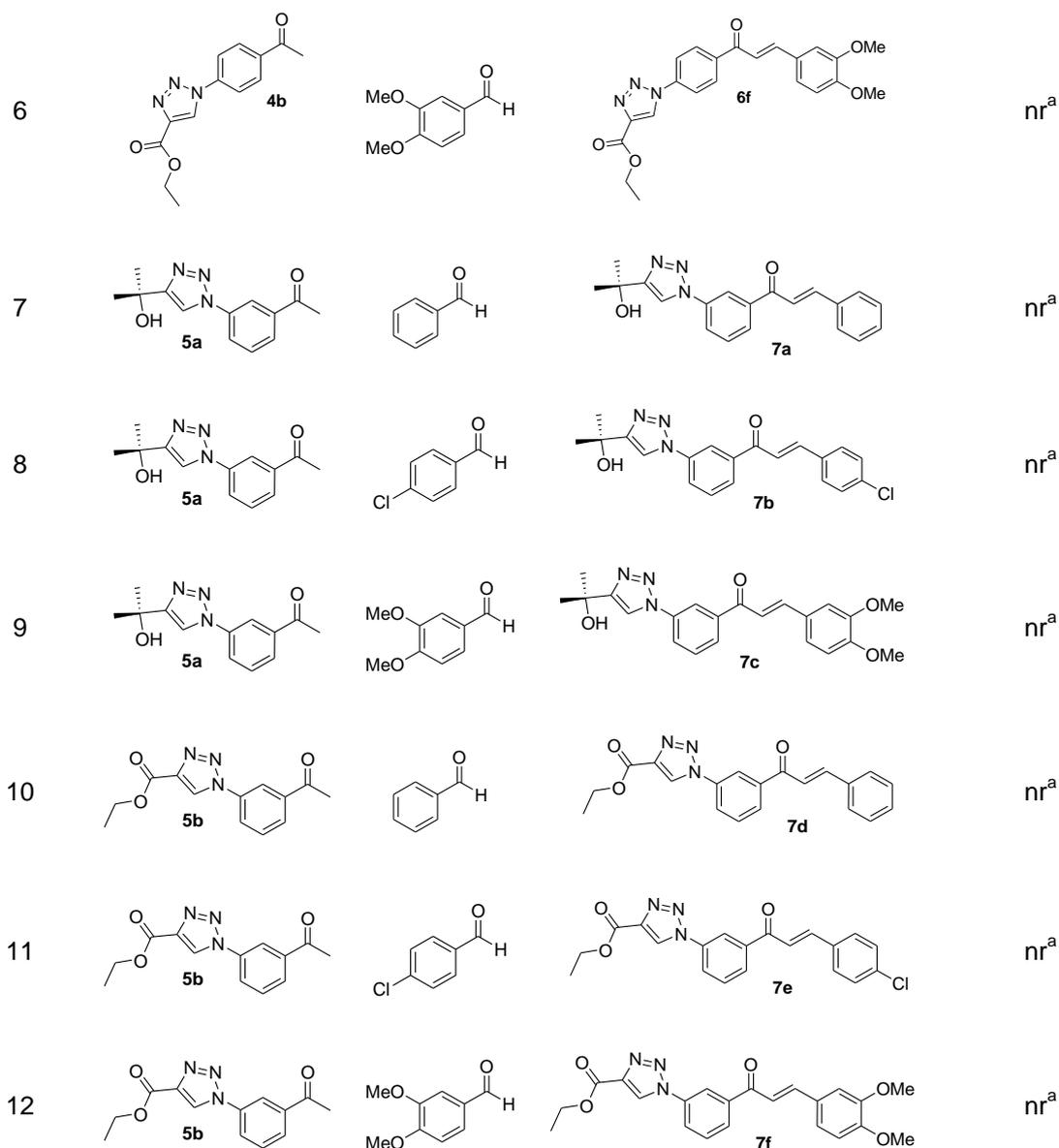
^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

Na etapa seguinte, utilizaram-se as cetonas 1,2,3-triazólicas preparadas para reação de condensação de Claisen-Schmidt em meio básico com aldeídos aromáticos, à temperatura ambiente por 6 h. Apenas durante os primeiros 15 minutos resfriou-se o meio reacional no intuito de evitar a autocondensação da cetona durante a formação do enolato. Os resultados obtidos nesse método estão ilustrados na Tabela 18.

Tabela 18. Resultados obtidos nas reações de condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.



Entrada	Cetona 1,2,3-triazólica	Aldeído	Produto	Rendimento (%)
1				nr ^a
2				48
3				nr ^a
4				nr ^a
5				nr ^a



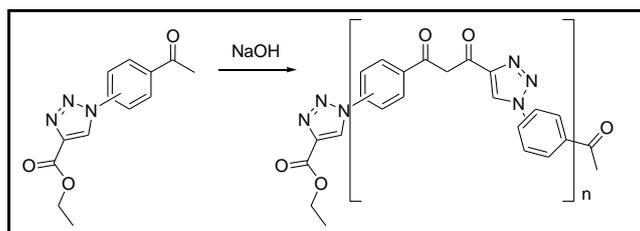
^a Não foi possível caracterizar o produto formado.

As reações de condensação de Claisen-Schmidt não se mostraram uma alternativa sintética promissora para a formação de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos, quando se empregaram as cetonas **4 e 5**. Nesta perspectiva, o único produto obtido com êxito foi o **6b**, o qual foi isolado em bom rendimento (48%) sem necessidade de purificação.

Os compostos obtidos nas entradas 4-6 e 10-12 apresentaram-se como sólidos amorfos insolúveis em diversos solventes orgânicos deuterados disponíveis no laboratório de pesquisa, entre eles metanol, clorofórmio,

acetonitrila, acetona e DMSO. Igualmente, também não foram miscíveis em água, tornando a caracterização dessas moléculas inviável pelos métodos usuais.

Uma hipótese que pode ser proposta, no intuito de justificar o resultado alcançado, é a possível polimerização intermolecular das cetonas **4b** e **5b**, além da formação de produtos de autocondensação, nos quais os subprodutos formados não se solubilizam nos solventes citados (Esquema 31).



Esquema 31. Proposta para reação de polimerização das cetonas **4b** e **5b**.

Tais reações laterais foram, provavelmente, privilegiadas em virtude da rápida produção do enolato nas cetonas supracitadas. Dessa forma, na ausência do aldeído durante os 15 minutos iniciais, não se pôde evitar, através do abaixamento de temperatura, o ataque nucleofílico do enolato à carbonila do éster de outra molécula de cetona. Este fato não foi observado a partir do uso do composto **4a**, pois o substituinte do triazol não possuía em sua estrutura grupos suscetíveis para as reações de condensação indesejadas.

Já as substâncias isoladas nas entradas **1**, **3** e **7-9** mostraram-se puras por CCD, após coluna cromatográfica de sílica gel. Foram parcialmente solúveis em metanol e clorofórmio deuterados, entretanto a execução dos espectros de RMN ^1H ficou comprometida. Nenhum sinal foi adquirido mesmo quando se utilizaram 30 mg das amostras e um tempo maior de máquina (40 min).

Por outro lado, o híbrido molecular sintetizado com êxito (**6b**) foi caracterizado mediante a técnica de RMN ^1H . Os sinais atribuídos para tal molécula serão abordados a seguir.

Conforme a Figura 31, notam-se os dupletos referentes aos hidrogênios aromáticos do anel A das chalconas em 8,20 e 7,94 ppm, bem como os dupletos típicos dos hidrogênios olefínicos da cetona α,β -insaturada em 7,81 e 7,54 ppm, cujas constantes de acoplamento ($J = 15,5$ Hz) para esses dupletos confirmaram a geometria *trans* esperada para o composto. Já os hidrogênios aromáticos do anel B foram identificados em 7,62 e 7,42 ppm, próximos ao simpleto atribuído ao hidrogênio do grupo CH do triazol (7,31 ppm). Por fim, em 1,75 ppm, observaram-se os grupos metílicos do álcool terciário sob a forma de um simpleto, conforme Tabela 19.

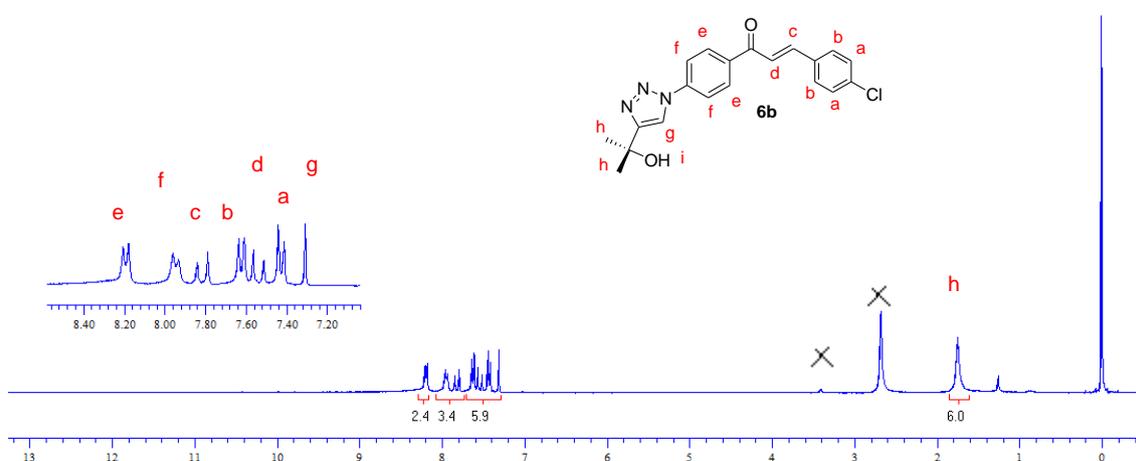


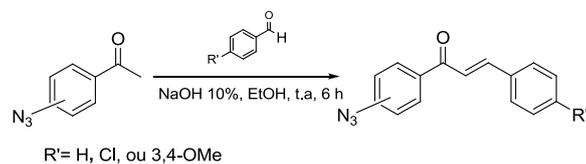
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) da chalcona triazólica **6b**.

Tabela 19. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) da chalcona triazólica **6b**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,20	2	Dupleto	-CH's aromáticos anel A das chalconas vizinhos à carbonila (e)	7,9
7,94	2	Dupleto	-CH's aromáticos anel A das chalconas vizinhos ao triazol (f)	7,9
7,81	1	Dupleto	-CH=CH-C=O (c)	15,5
7,62	2	Dupleto	-CH's aromáticos anel B das chalconas vizinhos à olefina (b)	8,5
7,54	1	Dupleto	-CH=CH-C=O (d)	15,5
7,42	2	Dupleto	-CH's aromáticos anel B das chalconas vizinhos ao cloro (a)	8,5
7,31	1	Simpleto	-CH do anel triazólico (g)	-
1,75	6	Simpleto	-CH ₃ 's do álcool terciário (h)	-

Uma vez concluída a análise da **rota a**, deu-se início ao estudo das estratégias sintéticas para formação das chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos no âmbito da segunda rota proposta. Deste modo, as cetonas **1** e **2** foram empregadas nas reações de condensação de Claisen-Schmidt juntamente com aldeídos aromáticos, hidróxido de sódio e etanol à temperatura ambiente por 6 h, a fim de produzir as azidochalconas correspondentes. Os resultados alcançados estão descritos na Tabela 20.

Tabela 20. Resultados obtidos para as reações de condensação de Claisen-Schmidt na tentativa de se obter as azidochalconas **8a-c** e **9a-c**.



Entrada	Cetona aromática	Aldeído aromático	Produto	Rendimento (%)
1				96
2				88
3				76
4				82
5				77
6				79

Em regra, a metodologia não apresentou nenhuma limitação e os produtos foram obtidos com êxito em bons a excelentes rendimentos (76-96%). Apenas os compostos **9a-c** necessitaram de purificação por cromatografia de adsorção em coluna de sílica gel, ao contrário dos demais, que foram isolados em sua forma pura.

As principais evidências do sucesso de tais reações de condensação foram observadas nos espectros de IV, RMN ^1H e ^{13}C . Como exemplo, far-se-á, a seguir, uma breve explicação dos principais sinais indicativos da formação da cetona α, β -insaturada para a molécula **8b** no espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

No espectro de RMN ^1H (Figura 32 e Tabela 21), é possível notar nitidamente os dois dupletos relativos aos grupos CH do alceno conjugado à cetona em 7,75 e 7,48 ppm. Os picos característicos do anel B, proveniente do aldeído, também foram identificados: em 7,38 ppm, um duplete atribuído aos hidrogênios aromáticos vizinhos ao alceno e em 7,12 ppm, outro duplete referente aos hidrogênios adjacentes ao cloro. Os sinais típicos do anel A, por sua vez, apareceram sob a forma de dois dupletos, um em 8,03 ppm e o outro em 7,57 ppm relativos aos hidrogênios próximos à carbonila e à azida, nesta ordem.

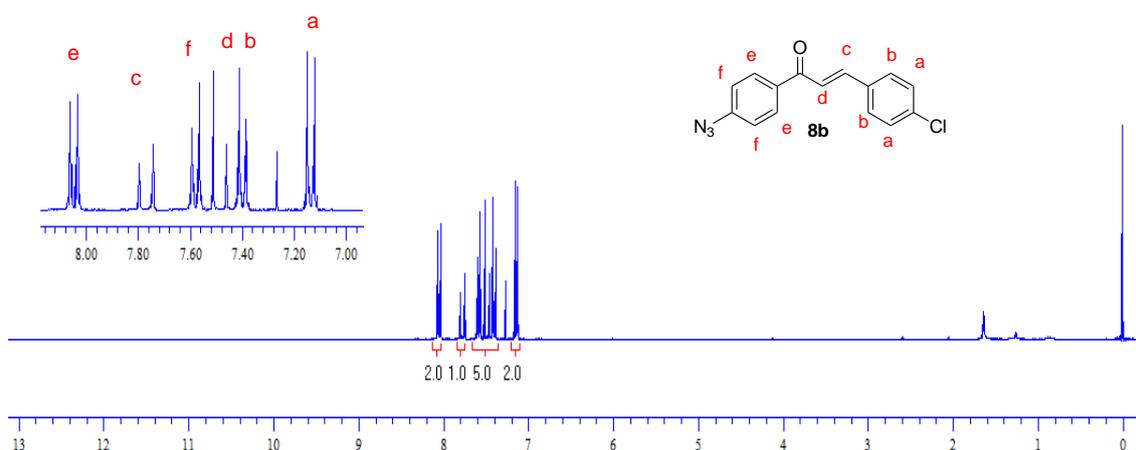


Figura 32. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da azidochalcona **8b**.

Tabela 21. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da azidochalcona **8b**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,03	2	duplete	CH's aromáticos do anel A vizinhos à carbonila (e)	8,8
7,75	1	duplete	CH=CH-C=O (c)	15,5
7,57	2	duplete	CH's aromáticos do anel A vizinhos ao grupo azido (f)	8,8
7,48	1	duplete	CH=CH-C=O (d)	15,5
7,38	2	duplete	CH's aromáticos do anel B vizinhos ao alceno (b)	8,5
7,12	2	duplete	CH's aromáticos do anel B vizinhos ao cloro (a)	8,5

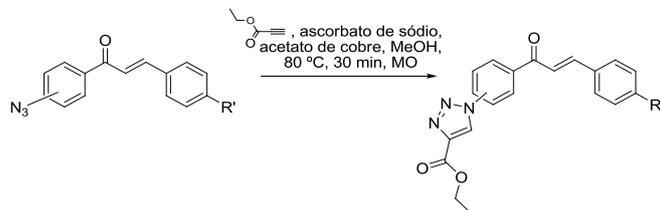
Vale ressaltar que nem todas as moléculas foram caracterizadas por todas as técnicas citadas. A execução dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C para alguns compostos mostrou-se complexa em termos de solubilidade, entretanto, nos espectros de IV das substâncias em questão, pôde-se observar uma ligeira diminuição da frequência de absorção relativa ao estiramento das ligações C=O ocasionada pela conjugação da olefina na cetona aromática, quando comparados os sinais entre o reagente (azida **2**) e os produtos, conforme Tabela 22.

Tabela 22. Comparação entre os dados de IV da azidoacetofenona **2** e as azidochalconas **9a-c** em relação à banda característica do grupo carbonila.

Reagente	Produto
<i>m</i> -azidoacetofenona 2 – 1693 cm ⁻¹	9a - 1596 cm ⁻¹
<i>m</i> -azidoacetofenona 2 -1693 cm ⁻¹	9b - 1599 cm ⁻¹
<i>m</i> -azidoacetofenona 2 -1693 cm ⁻¹	9c - 1580 cm ⁻¹

Na etapa seguinte, as azidochalconas **8a-c** e **9a-c** foram utilizadas nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen catalizadas por cobre, finalizando, assim, a análise da segunda rota sintética proposta. A Tabela 23 ilustra as condições reacionais estabelecidas para a formação das chalconas triazólicas correspondentes.

Tabela 23. Condições adotadas nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen catalisada por cobre para a produção de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.



Entrada	Azidochalcona	Produto	Rendimento (%)
1			99
2			97
3			89
4			nr ^a
5			nr ^a
6			nr ^a

^a Não houve reação e recuperou-se os materiais de partida.

O único alcino usado, neste método, foi o propiolato de etila, uma vez que o 2-metilbut-3-in-2-ol, outrora empregado na **rota a**, já havia se esgotado.

Conforme Tabela 24, as reações *click* se mostraram eficientes para a síntese dos híbridos moleculares a partir de *p*-azidochalconas, nas quais se obtiveram produtos puros em ótimos rendimentos (89-99%). Contudo, o uso de *m*-azidochalconas, nesta metodologia, não apresentou resultados similares.

Experimentalmente, nestes casos, notou-se apenas uma pequena diminuição no volume da mistura reacional após o término das reações de cicloadição com as azidas **9a-b** no micro-ondas. Todavia, em virtude de a temperatura adotada ser inferior ao ponto de ebulição do propiolato de etila e de o sistema estar bem vedado, não é possível concluir que tenha havido perdas do alcino durante a execução do procedimento em questão.

Os produtos produzidos com sucesso foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C . Os sinais adquiridos para a molécula alvo **6f** serão discutidos para fins de exemplificação e confirmação da inclusão dos anéis 1,2,3-triazólicos à estrutura das chalconas.

No espectro de RMN ^1H , observou-se, como principal evidência da formação da substância desejada, o simpleto em 8,68 ppm relativo ao hidrogênio do grupo CH do heterociclo. Os sinais característicos do éster, substituinte do anel triazólico, também foram identificados: em 4,42 ppm, um quadrupletto referente aos hidrogênios do grupo CH_2 e, em 1,40 ppm, um tripleto correspondente aos hidrogênios CH_3 . Por sua vez, os hidrogênios aromáticos dos anéis A e B das chalconas foram visualizados entre 7,91-8,15 ppm e 6,87-7,22 ppm, nesta ordem. Os hidrogênios da cetona α,β -insaturada apareceram em 7,75 ppm (hidrogênio β) e em 7,35 ppm (hidrogênio α). Em adição, atribuiu-se aos hidrogênios dos grupos metoxila os picos em 3,88 e 3,90 ppm, de acordo com Figura 33 e Tabela 24.

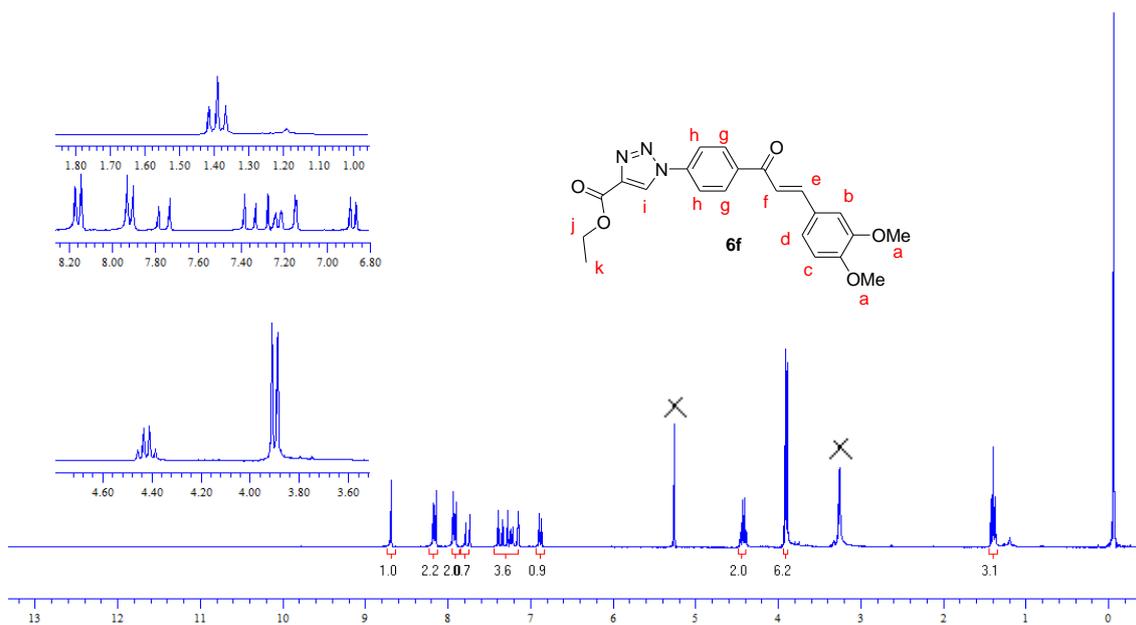


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica **6f**.

Tabela 24. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica **6f**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,68	1	simpleto	CH do anel triazólico (i)	-
8,15	2	duplete	CH's aromáticos do anel A vizinhos à carbonila (g)	8,8
7,91	2	duplete	CH's aromáticos do anel A vizinhos ao heterociclo (h)	8,8
7,75	1	duplete	CH=CH-C=O (e)	15,8
7,35	1	duplete	CH=CH-C=O (f)	15,8
7,22	1	duplete	CH aromático do anel B vizinhos ao alceno (d)	8,2
7,15	1	simpleto	CH- aromáticos entre o alceno e o grupo metóxila do anel B (b)	-
6,87	1	duplete	CH-C-OMe aromático do anel B (c)	8,2
4,42	2	quadruplete	CH ₃ -CH ₂ -O-C=O (j)	7,0
3,88 e 3,90	6	simpletos	-OCH ₃ (a)	-
1,40	3	triplete	CH ₃ -CH ₂ -O-C=O (k)	7,0

Já o espectro de RMN ^{13}C , mostrou-se mais complexo, uma vez que a intensidade da maioria dos sinais foi alta, dificultando a diferenciação dos carbonos quaternários. Entretanto, os 17 sinais esperados puderam ser visualizados, conforme Figura 34. Os picos em 189,0 e 160,3 ppm demonstraram a presença das carbonilas da cetona e do éster, nesta ordem, bem como, em 151,7 ppm, identificou-se o carbono quaternário que une o heterociclo ao anel benzênico.

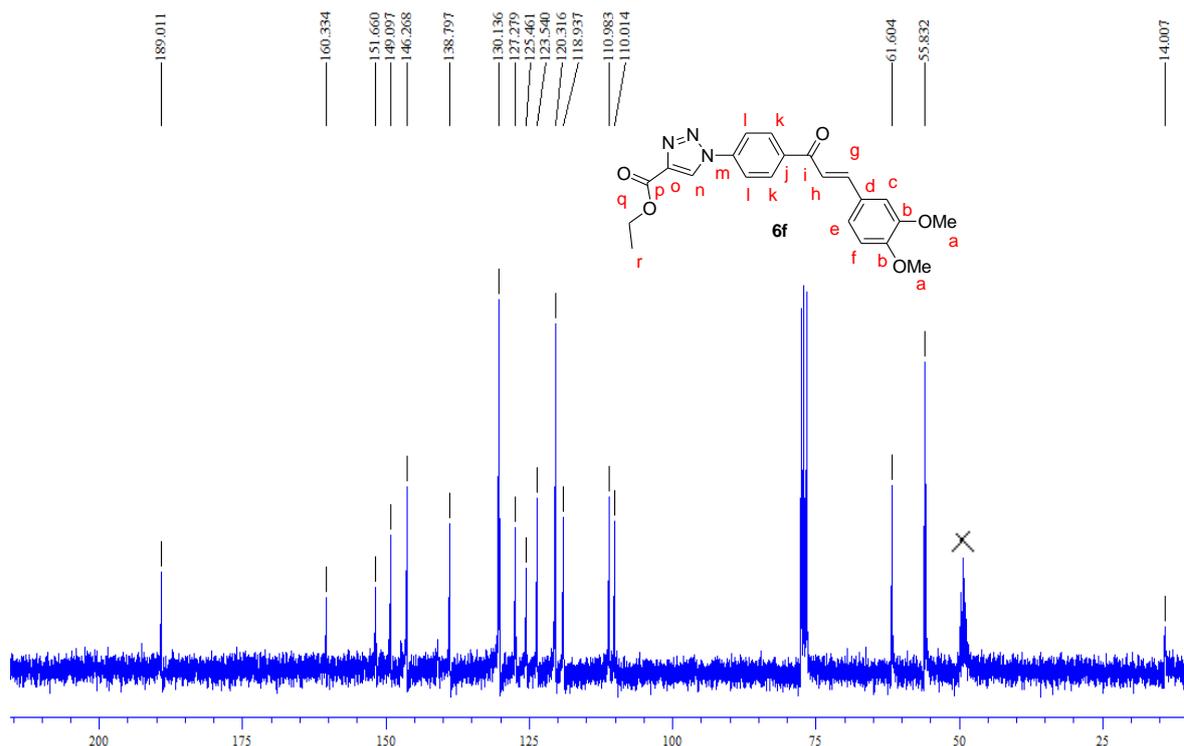


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica **6f**.

De um modo geral, pode-se concluir que a **rota b** proporcionou a síntese bem sucedida de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos, quando se adotou o propiolato de etila como fonte de alcino.

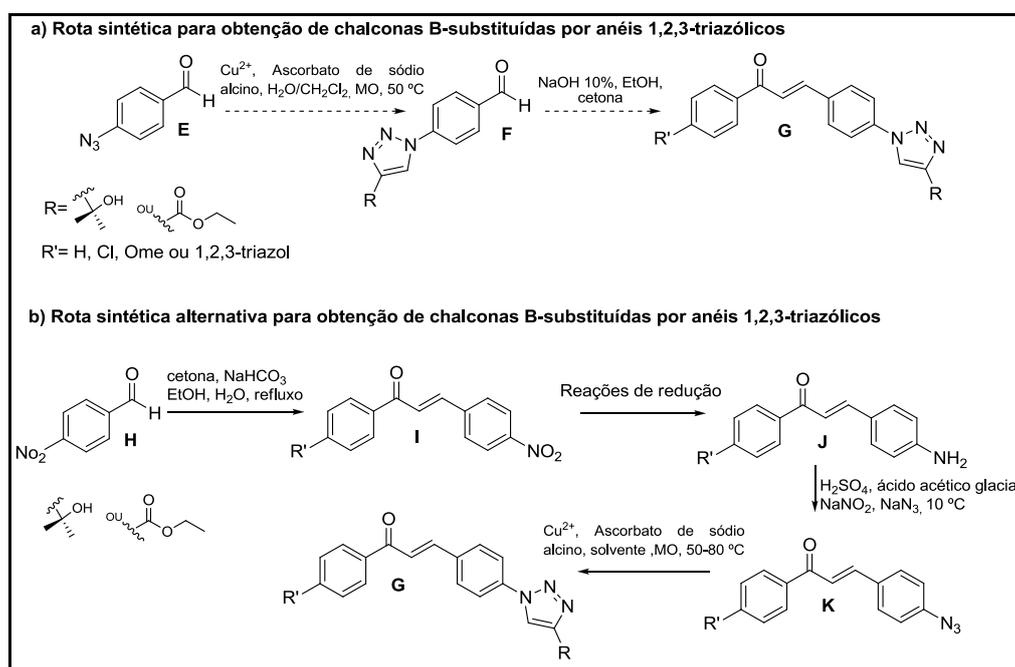
A priori, alguns indícios foram visualizados em relação à natureza isomérica das azidochalconas como um fator preponderante para o êxito das reações de cicloadição [3+2] de Huisgen catalisadas por cobre, uma vez que somente os híbridos *para*-substituídos puderam ser obtidos nesta perspectiva. Todavia, essa influência precisa ser mais bem investigada mediante estudos teóricos.

Já a primeira rota sintética analisada permitiu apenas a produção eficiente do híbrido **6b**, cujo heterociclo possui como substituinte um álcool terciário proveniente do 2-metilbut-3-in-2-ol.

Portanto, apesar das limitações, as duas estratégias sintéticas estudadas apresentaram relevante importância na síntese das moléculas alvo, cada qual viabilizando a obtenção de uma classe desses compostos.

4.2.2 Síntese de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos

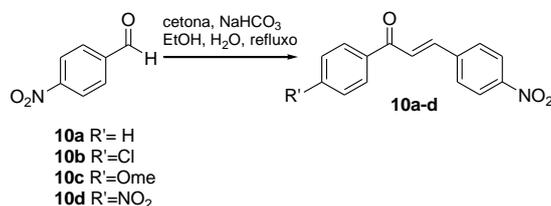
Inicialmente, foram propostas duas rotas sintéticas para a obtenção de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos, contudo, por não ter sido possível sintetizar o *p*-azidobenzaldeído, analisou-se a rota alternativa que previa o uso de *p*-nitrobenzaldeído como material de partida na formação dos híbridos moleculares (rota b, Esquema 32).



Esquema 32. Rotas sintéticas propostas para a obtenção de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.

Dessa forma, o *p*-nitrobenzaldeído comercial, amplamente disponível no laboratório de pesquisa, foi utilizado, sem prévio processo de purificação, nas reações de condensação de Claisen-Schmidt juntamente com algumas cetonas aromáticas e bicarbonato de sódio sob sistema de refluxo. Os resultados foram dispostos na Tabela 25.

Tabela 25. Condições adotadas nas reações de condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de nitrochalconas.



Entrada	Cetona aromática	Tempo reacional (h)	Produto	Rendimento (%)
1		6		94
2		6		93
3		6		72
4		6		87

As análises dos espectros das substâncias obtidas, **10a-d**, confirmaram o êxito de tais reações de condensação. Todos os compostos preparados em excelentes rendimentos (72-94%) apresentaram-se sob a forma de sólidos amarelos puros e tiveram suas estruturas elucidadas por espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C. Como exemplo, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para a nitrochalcona **10d**.

No espectro de RMN ¹H, nota-se, claramente, a presença de cetona α,β-insaturada devido ao duplete em 7,86 ppm referente ao hidrogênio olefínico α carbonila da chalcona. A constante de acoplamento calculada para este

duplete ($J = 15,7$ Hz, Tabela 26) indica a geometria *trans* do composto obtido. O outro duplete esperado para o hidrogênio do alceno β à carbonila, apesar de sobreposto parcialmente ao duplete característico dos hidrogênios aromáticos vizinhos à ligação dupla, foi identificado em 8,16 ppm (Figura 35 e Tabela 26).

Em adição, foi possível observar também os hidrogênios aromáticos vizinhos à enona sob a forma de dupletos em 8,20 e 8,30 ppm e, por fim, um aparente simpleto em 8,39 ppm atribuído aos 4 hidrogênios próximos ao grupo nitro, sendo dois deles pertencentes ao anel A e os outros dois ao anel B da chalcona (Figura 35 e Tabela 26).

Tal simpleto não era esperado, uma vez que os hidrogênios correspondentes encontram-se ao lado de grupos CH aromáticos, devendo, portanto, desdobram-se em pelo menos um duplete. Todavia, este efeito pode ter sido provocado pela sobreposição dos sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos pertencentes ao anel A das chalconas.

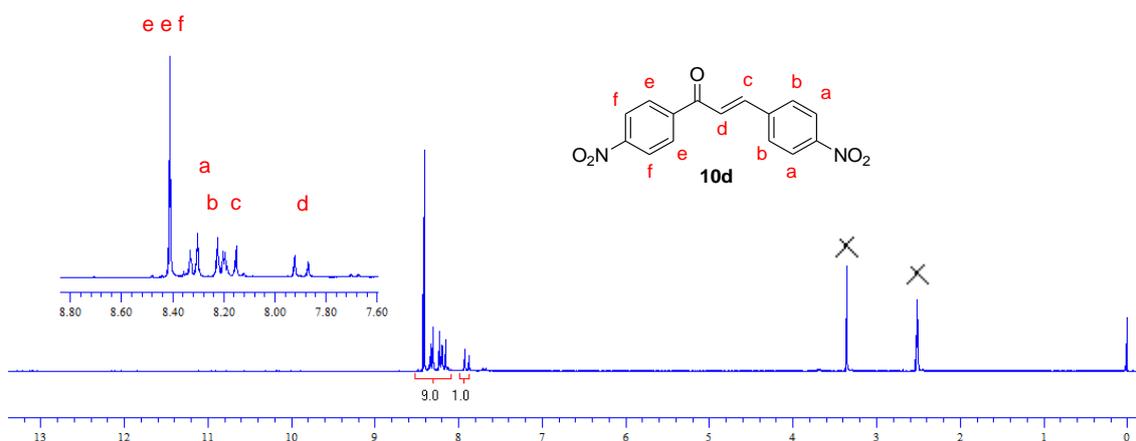


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) da dinitrochalcona **10d**.

Tabela 26. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da dinitrochalcona **10d**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,39	4	simpleto	CH's aromáticos (e e f)	-
8,30	2	duplete	CH's aromáticos (a)	8,9
8,20	2	duplete	CH's aromáticos (b)	8,9
8,16	1	duplete	CH=CH-C=O (c)	15,7
7,86	1	duplete	CH=CH-C=O (d)	15,7

No espectro de RMN ^{13}C para a molécula **10d**, podem-se destacar, como principais evidências, o pico em 188,2 ppm atribuído ao carbono quaternário do grupo carbonila, bem como os sinais dos carbonos CH em 142,5 ppm e em 123,9 ppm característicos dos carbonos α,β insaturados presentes nas chalconas. Vale ressaltar que os carbonos adjacentes ao grupo nitro tanto do anel A como do B se sobrepuseram (Figura 36 e Tabela 27).

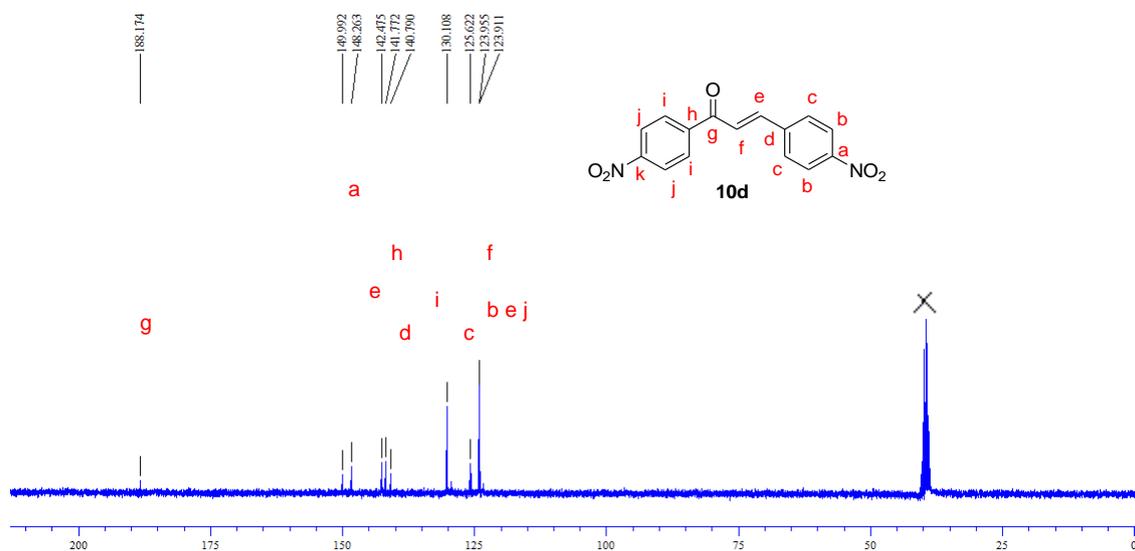


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO-D_6) da dinitrochalcona **10d**.

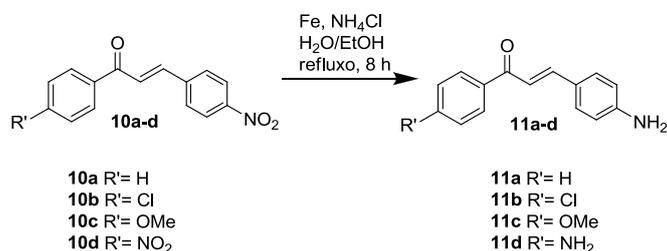
Tabela 27. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) da dinitrochalcona **10d**.

δ_c	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
188,2	1	-C=O (g)
150,0	1	-C-NO ₂ quaternário aromático anel A (k)
148,3	1	-C-NO ₂ quaternário aromático anel B (a)
142,5	1	-CH=CH-C=O (e)
141,8	1	-C-C=O anel aromático (h)
140,8	1	-C-CH=CH-C=O anel aromático (d)
130,1	2	-CH-C-C=O anel aromático (i)
125,6	2	-CH-C-CH=CH- (c)
123,9	1	-CH=CH-C=O (f)
123,9	4	-CH-C-NO ₂ anéis A e B da chalcona (b e j)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

Na etapa seguinte, as nitrochalconas preparadas foram submetidas à reação de redução do grupo nitro com ferro metálico e cloreto de amônio em água/etanol sob refluxo por 8 h. As condições utilizadas foram dispostas na Tabela 28.

Tabela 28. Condições estabelecidas para a reação de redução de nitrochalconas.



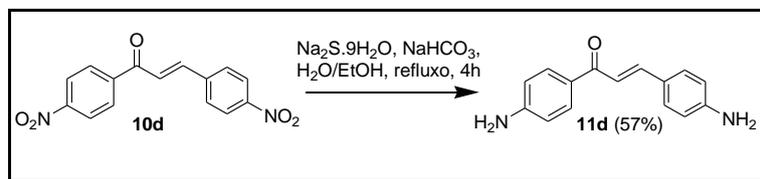
Entrada	Nitrochalcona	Produto	Rendimento (%)
1			70
2			77
3			68
4 ^a			53

^a Foram utilizados dois equivalentes de ferro e cloreto de amônio a fim de reduzir os dois grupos nitro presentes na molécula.

Em geral, os produtos foram obtidos em rendimentos moderados (53-77%) e não necessitaram de purificação para sua utilização nas próximas etapas, exceto o composto **11d** (entrada 4, Tabela 28) que foi purificado por cromatografia de adsorção em coluna de sílica gel com eluente 20:80 acetato de etila/hexano.

Em contrapartida, outra metodologia se mostrou bastante eficaz na síntese da diaminochalcona **11d**, uma vez que o uso de sulfeto de sódio nona-hidratado, bicarbonato de sódio e dinitrochalcona **10d** em H₂O/EtOH sob

refluxo por 4 h permitiu a obtenção da molécula-alvo pura em 57% de rendimento (Esquema 33). Este procedimento não foi testado para as demais nitrochalconas em virtude do esgotamento do reagente sulfeto de sódio nona-hidratado.



Esquema 33. Reação alternativa para a redução de nitro compostos aromáticos.

As principais evidências da formação das aminochalconas foram observadas mediante as técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H e ¹³C. Como referência, far-se-á a explanação dos sinais adquiridos para o composto **11d**.

No espectro de RMN de ¹H foi possível identificar em 6,05 e 5,78 ppm os dois simpletos referentes aos hidrogênios do grupo amino presentes nos anéis A e B das chalconas, além do deslocamento dos picos já existentes na substância precursora **10d** para regiões menores que 8 ppm. Vale ressaltar que nesse deslocamento alguns picos se sobrepuseram, tornando a análise dos hidrogênios mais complexa. Entretanto, associou-se o duplete com dois hidrogênios, em 7,85 ppm, aos hidrogênios aromáticos vizinhos à cetona, o multiplete com 4 hidrogênios, em 7,50-7,55 ppm, aos hidrogênios aromáticos vizinhos à ligação dupla do anel B e aos olefínicos. Por fim, o multiplete, em 6,57-6,62 ppm, aos demais hidrogênios aromáticos vizinhos aos grupos amino dos anéis A e B (Figura 37 e Tabela 29).

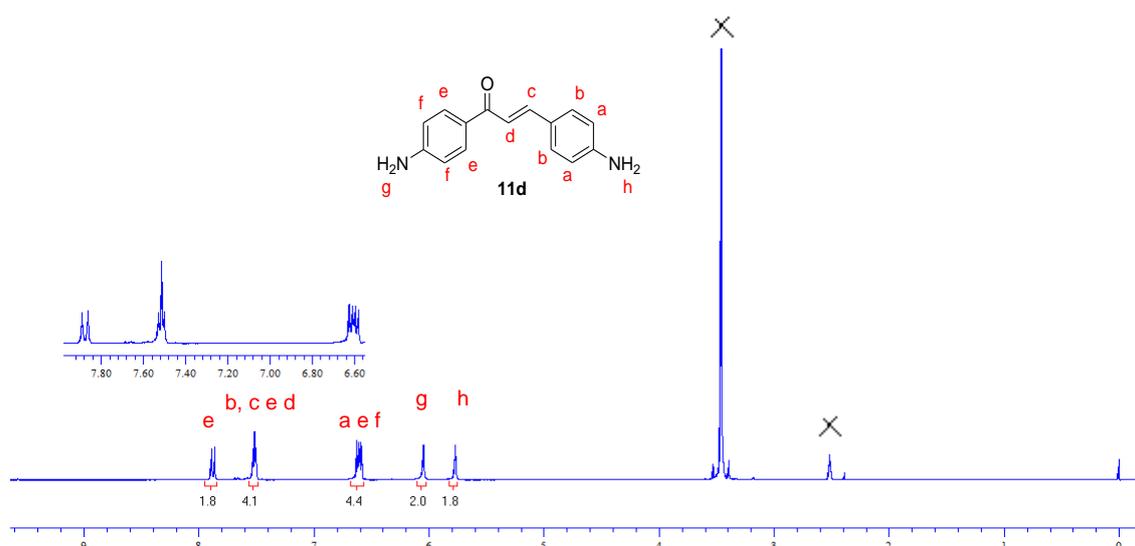


Figura 37. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da diaminochalcona **11d**.

Tabela 29. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) da diaminochalcona **11d**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
7,85	2	duplete	CH's aromáticos vizinhos à carbonila (e)	8,6
7,50-7,55	4	multiplete	CH's aromáticos vizinhos à olefina do anel B e CH=CH (b, c e d)	-
6,57-6,62	4	multiplete	CH's aromáticos vizinhos ao grupo amino dos anéis A e B (a e f)	-
6,05	2	simpleto	-NH ₂ (g)	-
5,78	2	simpleto	-NH ₂ (h)	-

Já no espectro de RMN ^{13}C , foi possível distinguir os 11 carbonos esperados para a molécula **11d**. Em 195,5 ppm, observa-se o carbono quaternário relativo ao grupo carbonila; em 162,9 e 160,9 ppm os carbonos

quaternários ligados aos grupo amino; em 152,5 e 125,4 ppm os carbonos CH da cetona α,β -insaturada; em 140,2 e 140,0 ppm o carbonos *meta* à carbonila e ao alceno respectivamente; igualmente, em 135,5 e 132,0 ppm os carbonos *orto* à carbonila e ao alceno; em 123,2 e 122,3 ppm os carbonos adjacentes aos grupos amino tanto do anel A como B das chalconas (Figura 38 e Tabela 30).

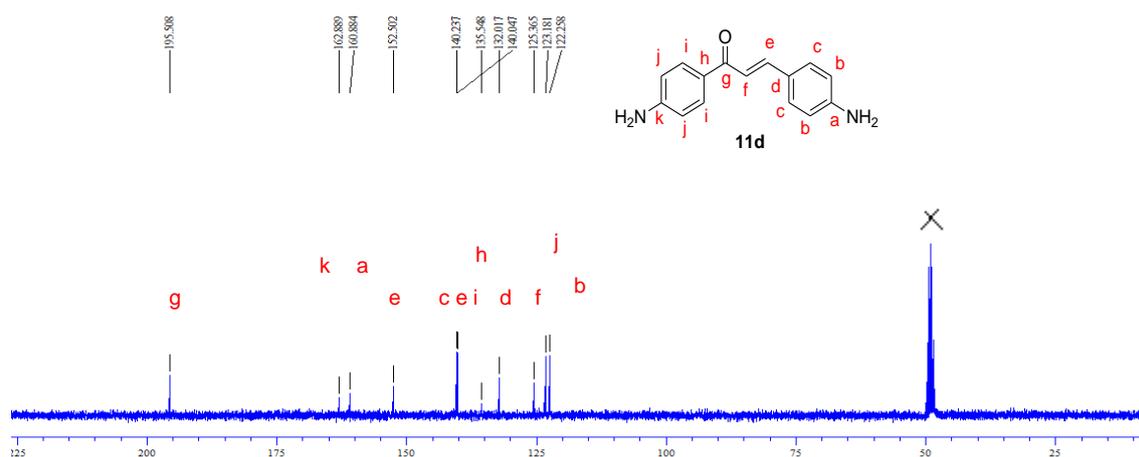


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) da diaminochalcona 11d.

Tabela 30. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) da diaminochalcona **11d**.

δ_{C}	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
195,5	1	-C=O (g)
162,9	1	-C-NH ₂ quaternário aromático anel A (k)
160,9	1	-C-NH ₂ quaternário aromático anel B (a)
152,5	1	-CH=CH-C=O anel aromático (e)
140,2	2	CH-C-C=O anel aromático (i)
140,0	2	-CH-C-CH=CH-C=O anel aromático (c)
135,5	1	-C-C=O anel aromático (h)
132,0	1	-C-CH=CH- anel aromatic (d)
125,4	1	-CH=CH-C=O (f)
123,2	2	-CH-C-NH ₂ anéis A (j)
122,3	2	-CH-C-NH ₂ anel B (b)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

O espectro de IV apresentou, como principal evidência, as bandas médias características do estiramento da ligação N-H de aminas primárias em 3380 e 3434 cm^{-1} , fato este que auxiliou na confirmação do composto obtido (Figura 39).

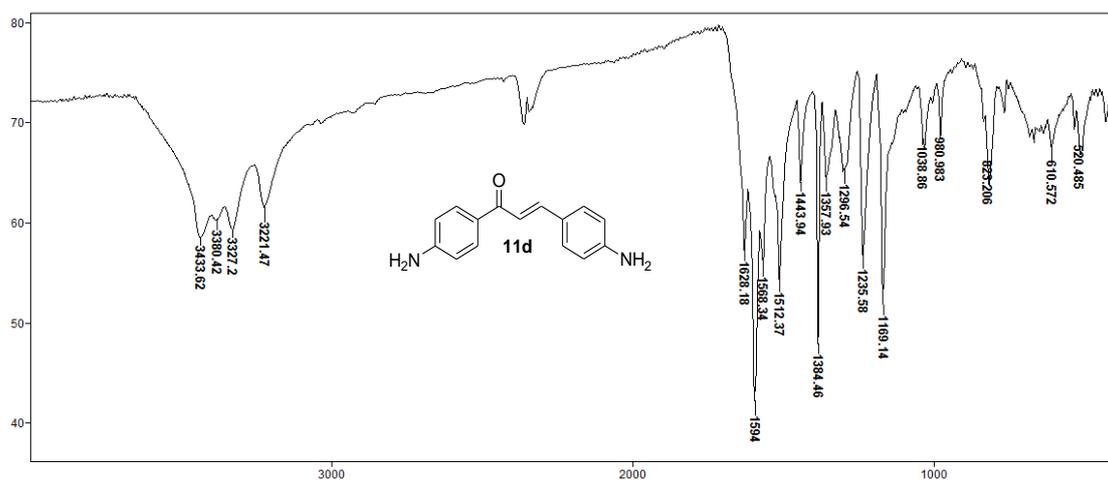
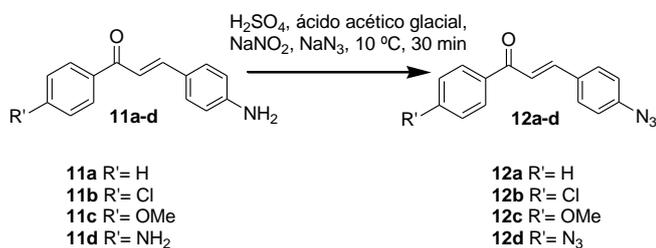


Figura 39. Espectro IV (KBr) da diaminochalcona **11d**.

Uma vez formadas as aminochalconas **11a-d**, deu-se prosseguimento à rota sintética adotada, em que tais substâncias foram convenientemente utilizadas em meio ácido para reações de diazotação com NaNO_2 e NaN_3 à 10°C por 30 min, no intuito de produzir os azido compostos correspondentes. Os resultados foram descritos na Tabela 31.

Tabela 31. Resultados obtidos para a reação de diazotação das aminochalconas **11a-d**.



Entrada	Aminochalcona	Produto	Rendimento (%)
1			81
2			81
3			85
4 ^a			77

^a Foram utilizados dois equivalentes dos ácidos sulfúrico e acético glacial, nitrito de sódio e azida de sódio, a fim de diazotar os dois grupos amino presentes na molécula.

A análise de técnicas espectroscópicas confirmou o sucesso das reações de diazotação. Em regra, todos os produtos sólidos amarelados foram facilmente obtidos em bons rendimentos (77-85%, Tabela 31) sem a necessidade de purificação, bem como tiveram suas estruturas elucidadas por RMN de ¹H e ¹³C. Como referência, serão discutidos tais espectros adquiridos para o composto **12d**.

Conforme exposto na Tabela 33 e Figura 40, observa-se a separação dos dupletos relativos aos hidrogênios da ligação dupla outrora sobrepostos

nas aminochalconas **11a-d**. O primeiro deles mais desblindado em 7,76 ppm e o outro em 7,45 ppm. Em adição, notam-se os hidrogênios aromáticos cada um deles sob a forma de um duplete: em 8,03 ppm, atribuído aos hidrogênios vizinhos à carbonila; em 7,62 ppm, aos hidrogênios adjacentes ao grupo azido do anel A das chalconas; em 7,11 ppm, aos hidrogênios próximos ao alceno e, em 7,05 ppm, aos hidrogênios vizinhos ao grupo azido do anel B. Entretanto, a maior evidência da formação do produto é a ausência dos picos característicos do grupo amino em torno de 5,6-6,1 ppm presentes no material de partida **11d**.

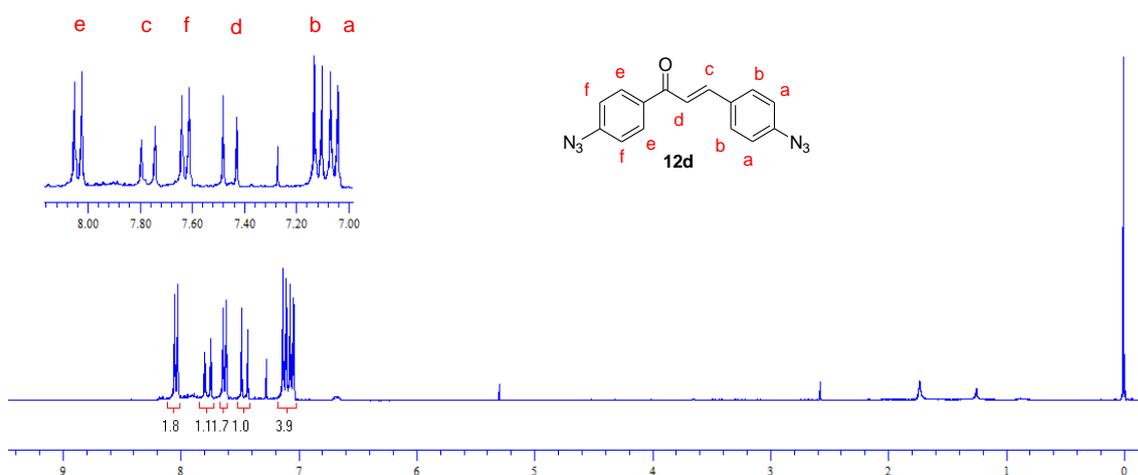


Figura 40. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da diazidochalcona **12d**.

Tabela 32. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da diazidochalcona **12d**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,03	2	duplete	CH's aromáticos vizinhos à carbonila (e)	8,7
7,76	1	duplete	CH=CH-C=O (c)	15,6
7,62	2	duplete	CH's aromáticos vizinhos ao grupo azido do anel A (f)	8,7
7,45	1	duplete	CH=CH-C=O (d)	15,6
7,11	2	duplete	CH's aromáticos vizinhos ao alceno (b)	8,7
7,05	2	duplete	CH's aromáticos vizinhos ao grupo azido do anel B (a)	8,7

O espectro de RMN ^{13}C demonstrou um pico em 188,3 ppm atribuído ao carbono quaternário da carbonila. Já em 144,6 e 142,1 ppm encontram-se os carbonos quaternários ligados aos grupos azidos dos anéis A e B respectivamente; em 143,6 e 119,0 ppm os carbonos CH da cetona α,β -insaturada; em 134,6 o carbono quaternário vizinho carbonila; em 131,5 ppm o carbono quaternário adjacente ao alceno; além dos carbonos aromáticos em 130,0, 130,3, 120,7 e 119,5 ppm, assim completando os 11 sinais esperados para a substância **12d** (Figura 41 e Tabela 33).

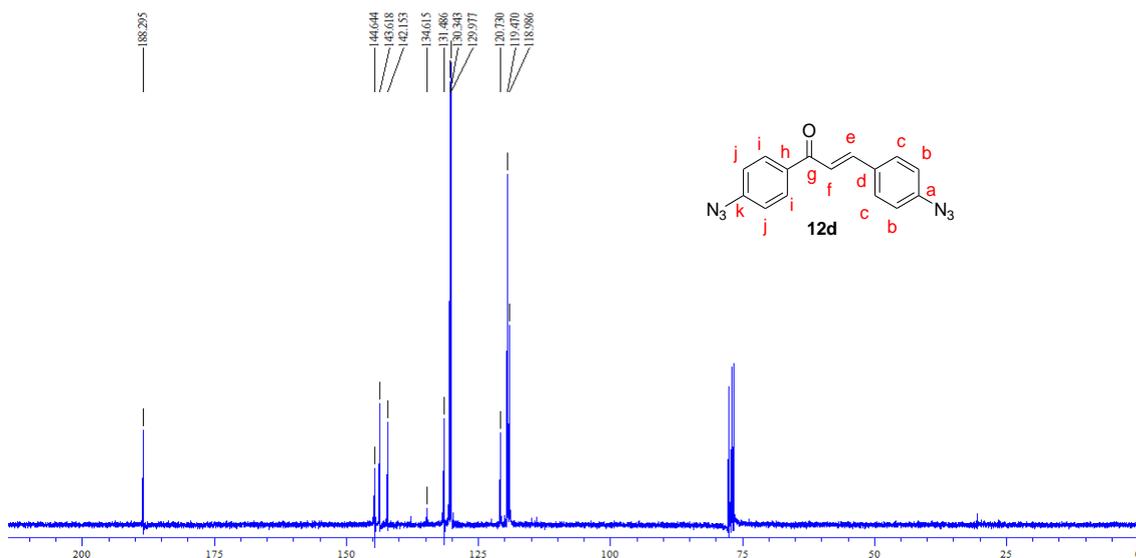


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da diazidochalcona **12d**.

Tabela 33. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da diazidochalcona **12d**.

δ_c	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
188,3	1	-C=O (g)
144,6	1	-C-N ₃ quaternário anel A (k)
143,6	1	-CH=CH-C=O (e)
142,1	1	-C-N ₃ quaternário anel B (a)
134,6	1	-C-C=O anel aromático (h)
131,5	1	-C-CH=CH- anel aromatic (d)
130,3	2	-CH-C-C=O anel aromático (i)
130,0	2	-CH-C-N ₃ anel A (j)
120,7	2	-CH-C-N ₃ anel B (b)
119,5	2	-CH-C-CH=CH-C=O anel aromático (c)
119,0	1	-CH=CH-C=O (f)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

Da mesma forma, o espectro de IV mostrou-se bastante relevante na confirmação do produto obtido por permitir a visualização da banda intensa característica do estiramento das ligações N=N=N dos grupos azida em 2109 cm^{-1} (Figura 42).

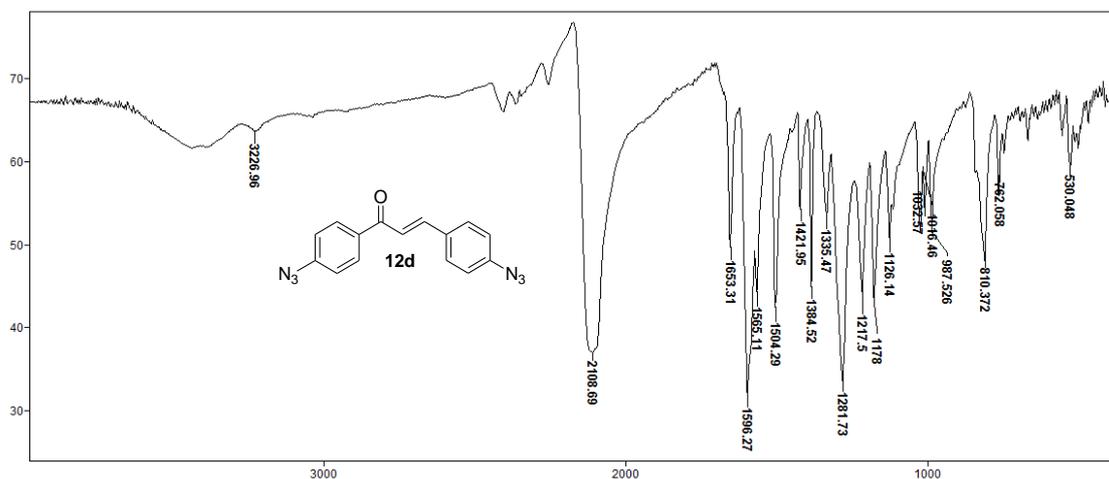
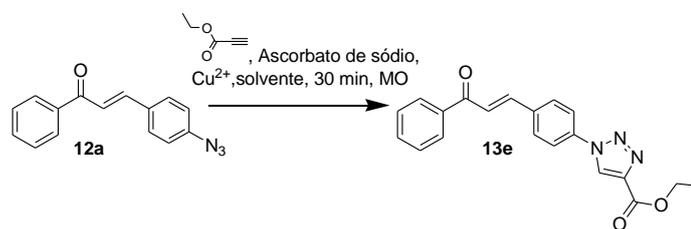


Figura 42. Espectro IV (KBr) da diazidochalcona **12d**.

Por fim, a análise da rota proposta para síntese de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos foi concluída mediante reação de cicloadição [3+2] de Huisgen, catalisada por cobre, através de metodologias *Click Chemistry*. Inicialmente, utilizou-se a azidochalcona **12a** para avaliar as melhores condições reacionais que viabilizariam a formação do produto desejado. A Tabela 34 ilustra essas condições e seus resultados.

Tabela 34. Condições utilizadas nas reações *click* para a síntese de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos.



Entrada	Temperatura (°C)	Solvente	Fonte de Cu (II)	Rendimento ^b (%)
1	50	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O ^a	CuSO ₄	61
2	50	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O ^a	Cu(OAc) ₂	nr ^c
3	50	THF	CuSO ₄	nr ^c
4 ^a	80	MeOH	Cu(OAc) ₂	70

^a Foi utilizada uma mistura 1:1 de CH₂Cl₂/H₂O. ^b Rendimento bruto. ^c Não houve reação.

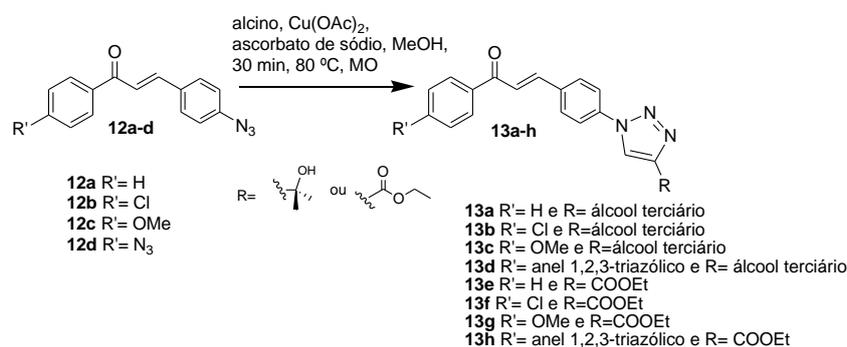
Os quatro procedimentos foram feitos no reator de micro-ondas (Discover, CEM Co) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent), visando estabilizar as temperaturas a serem atingidas. Por outro lado, vale salientar que o tempo foi estabelecido conforme o padrão de consumo dos reagentes, observado no acompanhamento das reações por placa cromatográfica.

Ao todo, foram testados 4 métodos, nos quais empregaram-se alguns solventes, fontes de cobre e temperaturas variadas, entretanto, apenas dois deles favoreceram a formação da chalcona triazólica **13e**, (entradas 1 e 4, Tabela 34). Nestes casos, os rendimentos foram bons (61 e 70%) e as metodologias não apresentaram nenhuma limitação.

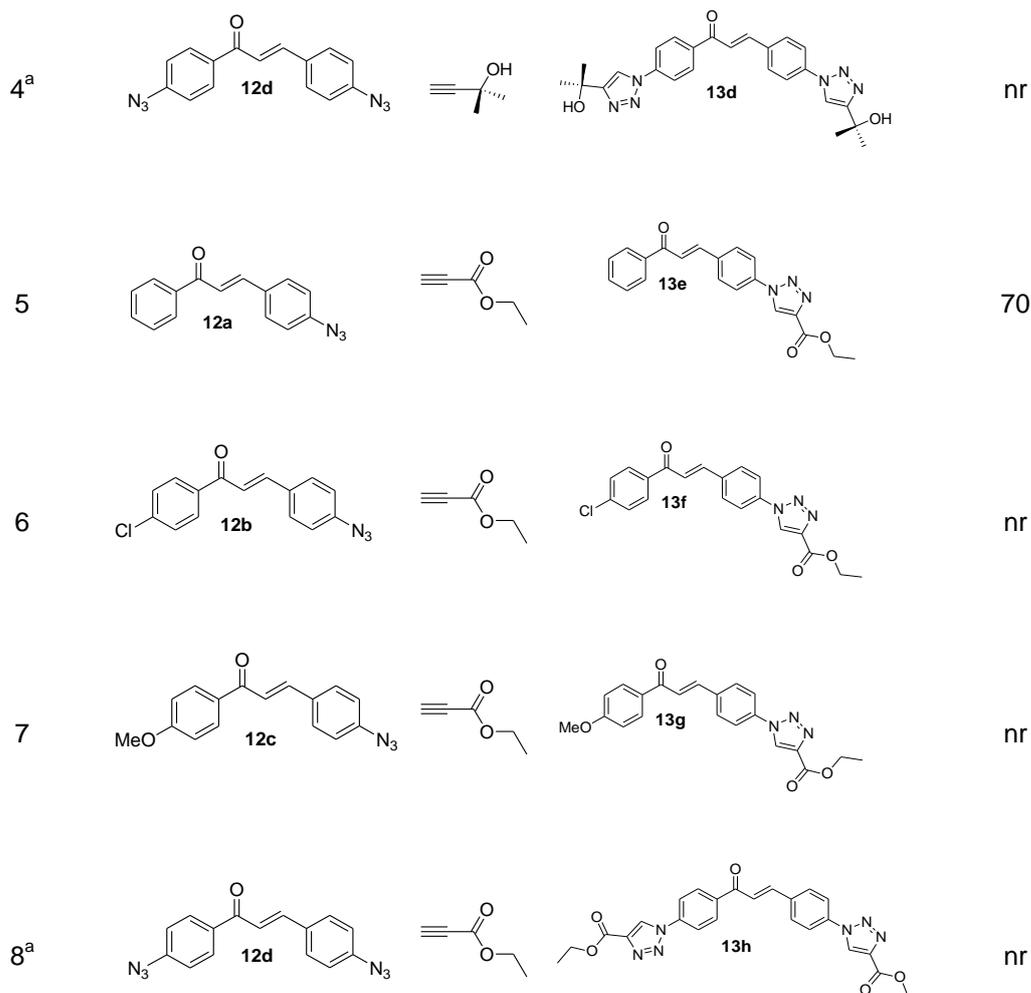
Dessa forma, para a realização das demais reações de cicloadição [3+2] de Huisgen com as azidochalconas **12b-d**, optou-se, portanto, pelo último procedimento em virtude de este ter fornecido o maior rendimento do produto **13e** (entrada 4, Tabela 34).

Em conformidade com os objetivos e metodologias propostas para este trabalho de pesquisa (seções 2 e 3.2), a obtenção de uma classe desses híbridos moleculares foi avaliada através da variação dos alcinos na etapa das reações *click*, utilizando a metodologia escolhida. A Tabela 35 detalha os resultados alcançados.

Tabela 35. Resultados obtidos para a reação de cicloadição [3+2] catalisada por cobre das azidochalconas **12a-d**.



Entrada	Azidochalcona	Alcino	Produto	Rendimento (%)
1				nr
2				78
3				nr

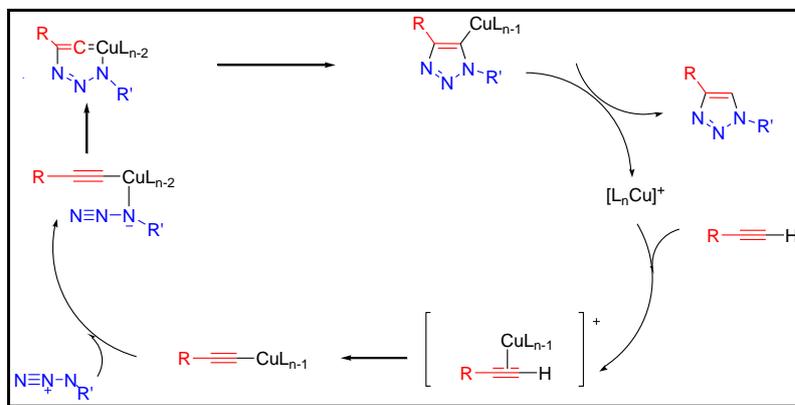


^a Foram utilizados dois equivalentes de alcino, ascorbato de sódio e acetato de cobre na tentativa de formar as moléculas **13d** e **13h**.

Embora a metodologia escolhida tenha se mostrado eficiente para a síntese da chalcona triazólica **13e**, não foi possível reproduzir esses resultados para as demais chalconas, com exceção do produto **13b** que foi obtido em bom rendimento (78%).

Em uma primeira análise, pode-se inferir que o efeito da variação do alcino não foi a causa do insucesso de algumas dessas reações, ou seja, a mudança nas características dos grupos acetilenos com relação ao volume não se mostrou o fator limitante quando empregados nas reações *click*, demonstrando, assim, a versatilidade já descrita para esses métodos.

Mesmo o 2-metilbut-3-in-2-ol que possui um álcool terciário em sua estrutura provavelmente não impediu nenhuma das etapas do mecanismo proposto por Sharpless *et. al.*,⁵¹ a saber: adição oxidativa, coordenação da azida, formação do anel de 6 membros e eliminação redutiva (Esquema 34).



Esquema 34. Mecanismo proposto por Sharpless e colaboradores em relação à síntese regiosseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos catalisada por Cu (I).⁵¹

A natureza dos alcinos quanto ao caráter rico ou deficiente de elétrons também não deve ter influenciado intensamente nesses processos, uma vez que tanto o reagente 2-metilbut-3-in-2-ol que possui grupos doadores por indução como o deficiente (propiolato de etila) forneceram produtos em bons rendimentos (70-78%, conforme tabela 35).

Da mesma forma, a hipótese da não formação do catalisador *in situ* nas reações das entradas 1, 3-4 e 6-8 foi rejeitada por ter sido averiguada previamente a qualidade dos reagentes que viabilizariam a produção de cobre I no meio reacional.

O acetato de cobre é relativamente estável e não apresentou nenhuma distinção dos parâmetros físicos correlacionados (ponto de fusão e coloração). Já o ascorbato de sódio, responsável pela redução do cobre II nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen catalisadas por cobre I, foi adquirido recentemente da Aldrich, sendo armazenado livre da luz no intuito de evitar degradação do mesmo. Aparentemente, todas as características do composto

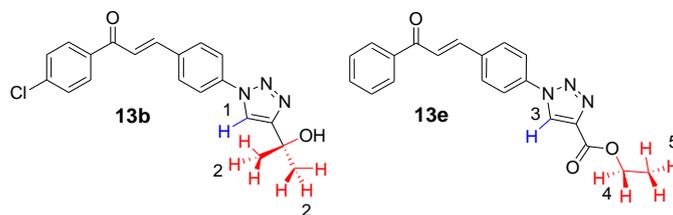
também estavam inalteradas, como por exemplo, seu estado físico (sólido) e sua coloração branca.

Por outro lado, as azidochalconas preparadas **12a-d** podem ser o fator limitante para os resultados esperados. Contudo, apenas algumas tendências foram observadas com relação às propriedades dos azido compostos usados. A azida não substituída no anel A da chalcona, **12a**, somente forneceu o produto desejado quando foi submetida à reação com o alcino menos impedido (propiolato de etila). Em contrapartida, das azidas substituídas com grupos retiradores por indução **12b-c**, a única que favoreceu a obtenção da chalcona triazólica correspondente foi a **12b**, quando utilizada na reação *click* juntamente com o alcino mais impedido e rico em elétrons (2-metilbut-3-in-2-ol). A diazidochalcona, por sua vez, não viabilizou a síntese de nenhum produto.

Os híbridos moleculares sintetizados com êxito foram caracterizados por RMN ¹H. A análise desses espectros permitiu a elucidação estrutural dos compostos produzidos.

A Tabela 36 ilustra as principais evidências da inclusão do núcleo triazólico ao esqueleto das chalconas observadas nos espectros de RMN ¹H das substâncias **13e** e **13b**.

Tabela 36. Principais evidências da formação das chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos **13e** e **13b**.



Híbrido Molecular	Anel triazólico	Substituintes do heterociclo
Composto 13b	simpleto em 7,37 ppm	simpleto em 1,69 ppm relativo aos grupos CH ₃ do álcool terciário.
Composto 13e	simpleto em 8,57 ppm	quadrupeto em 4,47 ppm referente ao grupo CH ₂ do éster e tripleto em 1,43 ppm atribuído ao CH ₃ do éster.

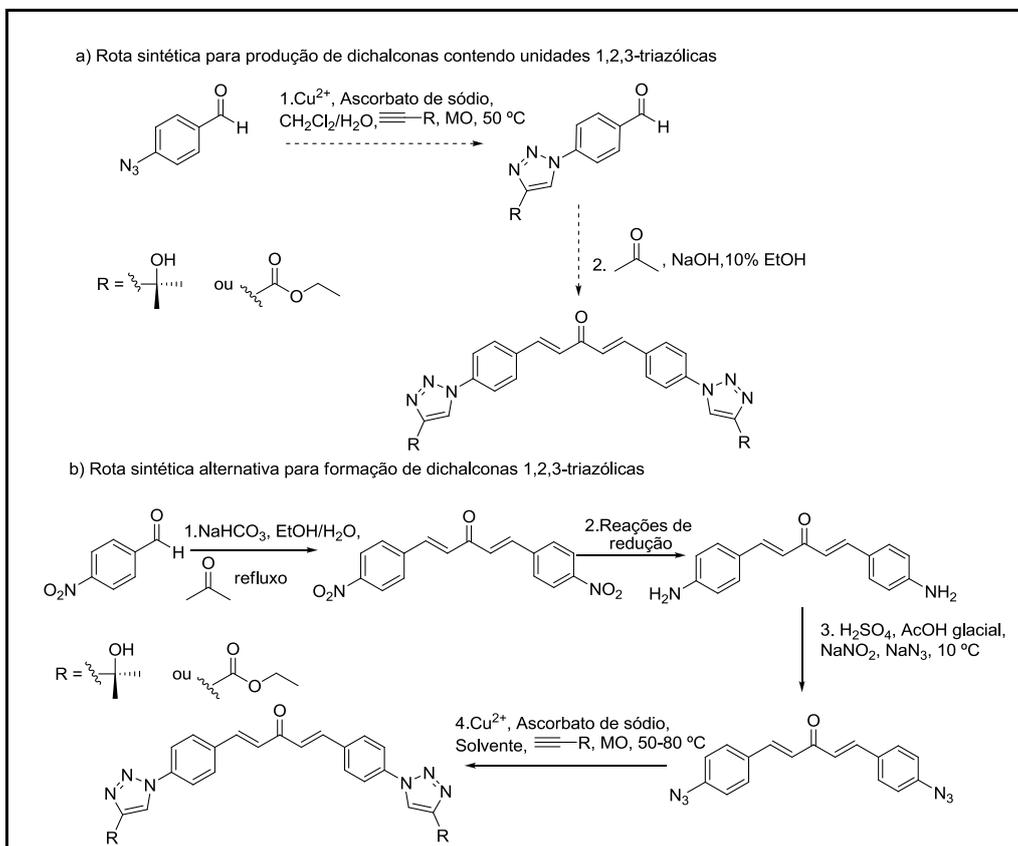
Conforme a Tabela 37, é possível notar que a presença do grupo éster adjacente ao anel triazólico da molécula **13e** desblinda o hidrogênio 3, deslocando seu sinal, em mais de 1 ppm, para regiões superiores daquela atribuída ao hidrogênio similar (1) no composto **13b**.

De modo geral, todos os sinais esperados para os heterociclos preparados foram visualizados em adição aos picos relativos à estrutura das chalconas, os quais estão descritos nas seções 6.4 e anexos. Portanto, os objetivos deste trabalho de pesquisa quanto à síntese e caracterização de novas chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos foram alcançados.

4.3. Síntese de dichalconas 1,2,3-triazólicas

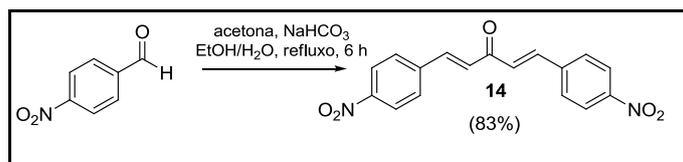
Para a produção de dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas, foram propostas, inicialmente, duas rotas sintéticas semelhantes às desenvolvidas para a obtenção de chalconas B-substituídas por anéis

triazólicos. Todavia, optou-se por analisar apenas a rota alternativa que previa o uso de *p*-nitrobenzaldeído como material de partida na formação das moléculas-alvo (rota b, Esquema 35), uma vez que a síntese do *p*-azidobenzaldeído mostrou-se inviável nas condições testadas.



Esquema 35. Rota geral para a síntese de dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas.

Dessa forma, o *p*-nitrobenzaldeído foi empregado na reação de condensação de Claisen-Schmidt juntamente com acetona, bicarbonato de sódio e EtOH/ H_2O , sob refluxo por 6 h no intuito de produzir a dinitrodichalcona **14**, conforme Esquema 36.



Esquema 36. Reação de condensação de Claisen-Schmidt realizada para a síntese de dinitrodichalcona.

Em regra, o procedimento não apresentou nenhuma limitação. O produto sólido amarelado foi obtido em ótimo rendimento (83%) e não necessitou de purificação para a próxima etapa. Sua elucidação estrutural foi feita mediante as técnicas de RMN ¹H, ¹³C e IV, cujos espectros confirmaram o sucesso da reação de condensação adotada.

A principal evidência da formação do composto alvo foi verificada no espectro de RMN ¹H por meio da presença de dois dupletos em 7,55 ppm e 7,96 ppm, cada um deles com dois hidrogênios, relativos ao sistema duplamente α,β -insaturado da cetona na dichalcona **14**. Atribuiu-se o sinal em 7,96 ppm ao hidrogênio β à carbonila em virtude deste sofrer desblindagem por ressonância. A geometria *trans* do composto foi definida pela constante de acoplamento calculada para os dupletos supracitados ($J = 16,2$ Hz), bem como a simetria da molécula permitiu uma simplificação não só dos sinais relativos aos alcenos, mas também aos picos característicos dos anéis aromáticos, observando-se, assim, mais dois sinais no espectro em questão, além dos já descritos: um duplete em 8,07 ppm referente aos quatro hidrogênios vizinhos à ligação dupla (olefina) e em 8,31 ppm aos quatro hidrogênios adjacentes ao grupo nitro, de acordo com Tabela 37 e Figura 43.

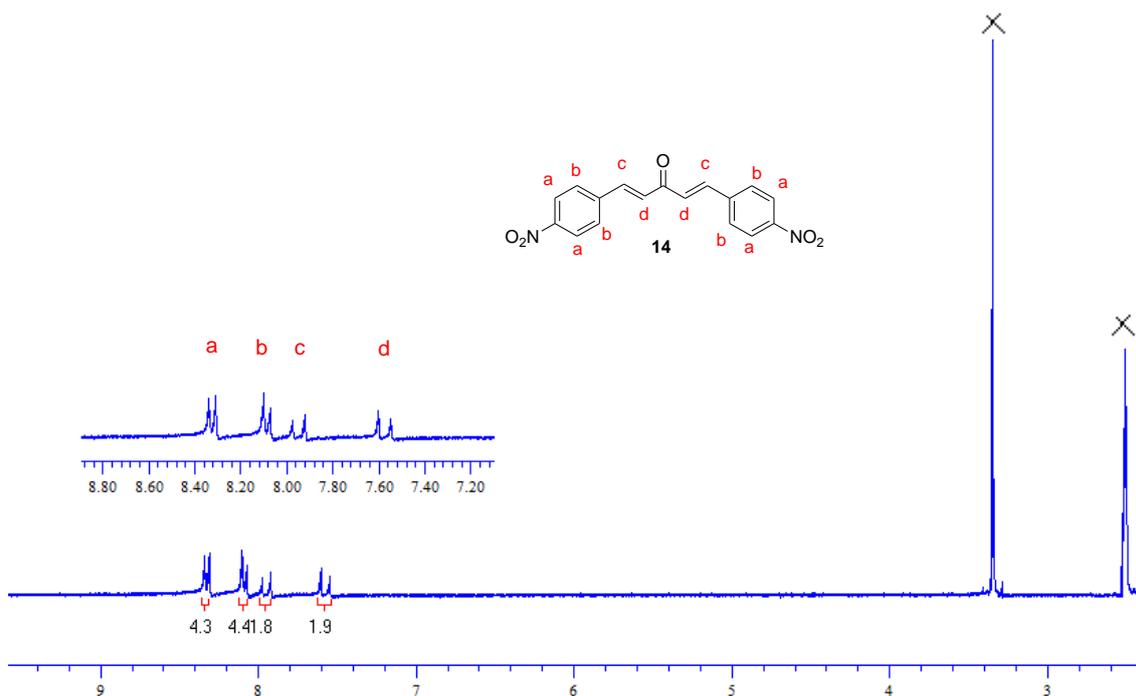


Figura 43. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) da dinitrodichalcona **14**.

Tabela 37. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) da dinitrodichalcona **14**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,31	4	duplete	CH's aromáticos vizinhos a NO_2 (a)	9,1
8,07	4	duplete	CH's aromáticos vizinhos ao alceno (b)	9,1
7,96	2	duplete	CH=CH-C=O (c)	16,2
7,55	2	duplete	CH=CH-C=O (d)	16,2

No espectro de RMN ^{13}C , verificaram-se as mesmas tendências quanto à simplificação dos sinais devido à alta simetria demonstrada pela molécula **14**. Os sete picos esperados foram visualizados e identificados. Em 181,2 ppm encontra-se o pico relativo ao carbono quaternário da carbonila; em 146,3 ppm e 145,9 ppm aos carbonos aromáticos diretamente ligados respectivamente,

aos grupos nitro e alceno; em 134,8 ppm aos quatro carbonos aromáticos vizinhos à cetona α,β -insaturada e em 129,2 ppm aos quatro carbonos aromáticos adjacentes aos grupos nitro. Em contrapartida, apesar da sua pequena intensidade, atribuíram-se os picos em 134,2 ppm e em 129,9 ppm aos carbonos insaturados β e α à carbonila, nesta ordem, uma vez que, por estes carbonos β sofrem desblindagem tanto do anel como da cetona, deveriam ser um dos picos mais deslocados para a esquerda em relação ao TMS. Já aqueles pertencentes à posição α estão sujeito a poucos efeitos de desblindagem, justificando assim seu menor deslocamento (Figura 44 e Tabela 38).

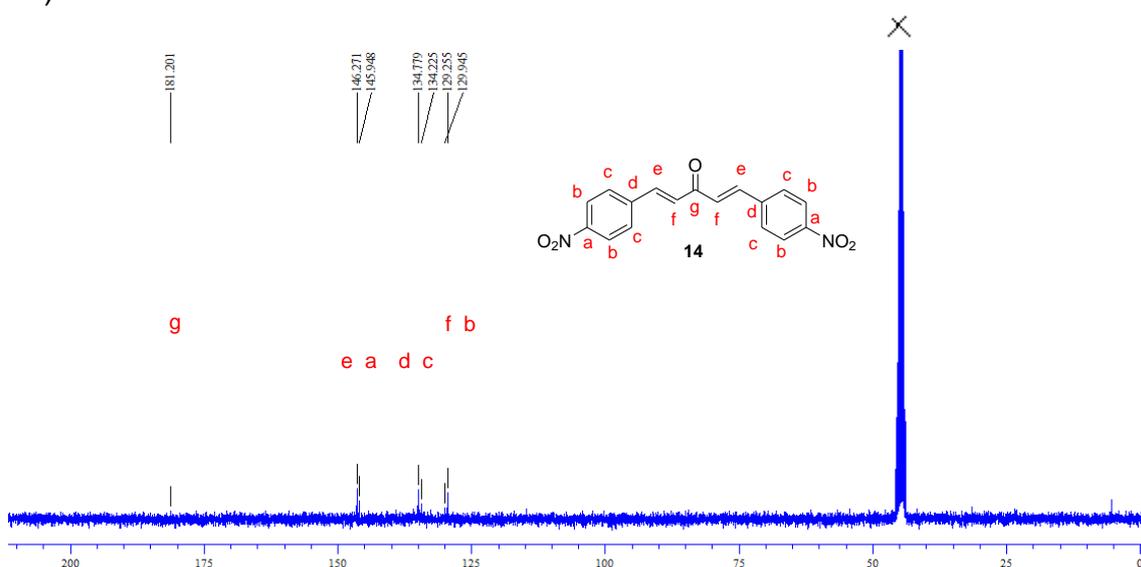


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- d_6) da dinitrodichalcona 14.

Tabela 38. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) da dinitrodichalcona **14**.

δ_{C}	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
181,2	1	-C=O (g)
146,3	2	-CH=CH-C=O (e)
145,9	2	-C-NO ₂ quaternário aromático (a)
134,8	2	-C-CH=CH-C=O anel aromático (d)
134,2	4	-CH-C-CH=CH aromático (c)
129,9	2	CH=CH-C=O (f)
129,2	4	-CH-C-NO ₂ aromático (b)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

Por sua vez, a presença das bandas características do estiramento das ligações N=O do grupo nitro (1351 e 1531 cm^{-1}) e C=O da cetona α,β -insaturada (1609 cm^{-1}) permitiu confirmar, em conjunto com as demais técnicas, a formação da dinitrochalcona analisada como produto da reação de condensação de Claisen-Schmidt, conforme Figura 45.

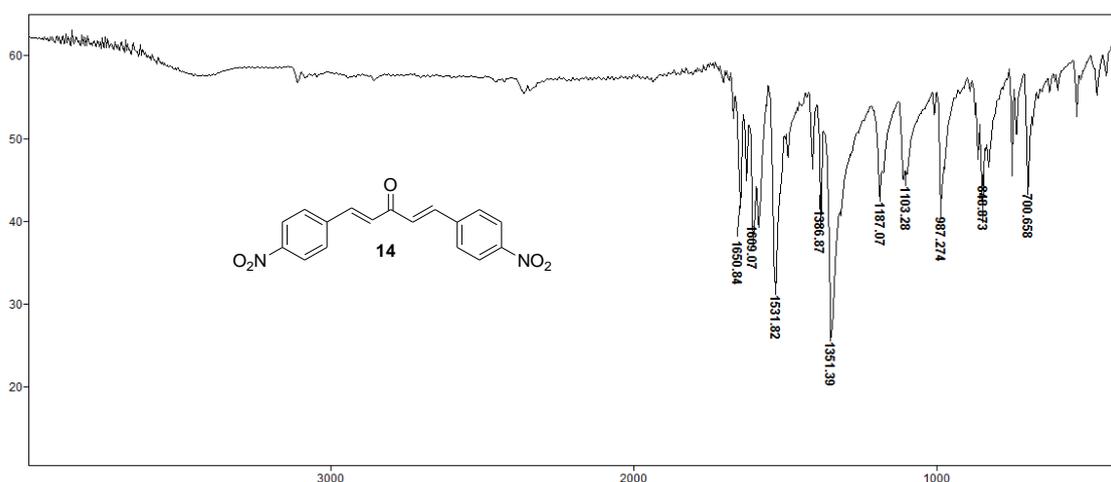
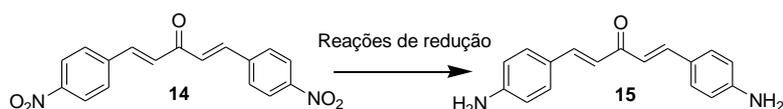


Figura 45. Espectro IV (KBr) da dinitrodichalcona **14**.

Na etapa seguinte, o composto **14** foi submetido a reações de redução do grupo nitro mediante três procedimentos distintos, alguns deles já testados para a redução das nitrochalconas **11a-d**. Na Tabela 39, estão expostos os métodos verificados e seus resultados.

Tabela 39. Condições estabelecidas para as reações de redução da dinetrodichalcona **14**.



Entrada	Metodologia ^a	Rendimento (%)
1	SnCl ₂ . 2 H ₂ O, EtOH, N ₂ , 70 °C, 4 h.	nr ^b
2	Fe, NH ₄ Cl, EtOH/H ₂ O, refluxo, 8 h.	43 ^c
3	Na ₂ S. 9H ₂ O, NaHCO ₃ , H ₂ O/MeOH, refluxo, 4 h.	51

^a Foram utilizados dois equivalentes dos catalisadores e fontes de hidrogênios a fim de reduzir os dois grupos nitro presentes na molécula. ^b Não houve reação. ^c Rendimento após purificação em coluna cromatográfica.

Na primeira metodologia analisada, utilizou-se cloreto de estanho diidratado como catalisador e etanol como fonte de hidrogênio na tentativa de reduzir os dois grupos nitro presentes no composto **14**, entretanto não houve reação e isolou-se somente a molécula precursora. Em contrapartida, as duas últimas (entradas 2 e 3, tabela 39) viabilizaram a formação da amina correspondente em rendimentos moderados (43-51%). O procedimento descrito na entrada 3 forneceu a substância desejada de forma pura, fato este não alcançado no segundo método mesmo após oito horas de reação. Neste último caso, o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de adsorção em coluna de sílica gel, cujo eluente adotado foi uma mistura 30:70 de acetato de etila/hexano.

O sólido vermelho obtido com êxito após as metodologias de redução teve sua estrutura elucidada mediante análise dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e IV, os quais serão discutidos a seguir.

No espectro de RMN de ^1H , foi possível identificar em 7,53 o duplete referente aos hidrogênios do alceno na posição β à carbonila, em 7,43 ppm os quatro hidrogênios aromáticos vizinhos ao sistema α,β -insaturado representados por um duplete, em 6,92 ppm o duplete atribuído aos hidrogênios α à carbonila; em 6,58 ppm, o duplete relativo aos quatro hidrogênios aromáticos vizinhos aos grupos amino e, por fim, em 5,82 ppm o simpleto típico dos hidrogênios pertencentes à amina (Figura 46 e Tabela 40).

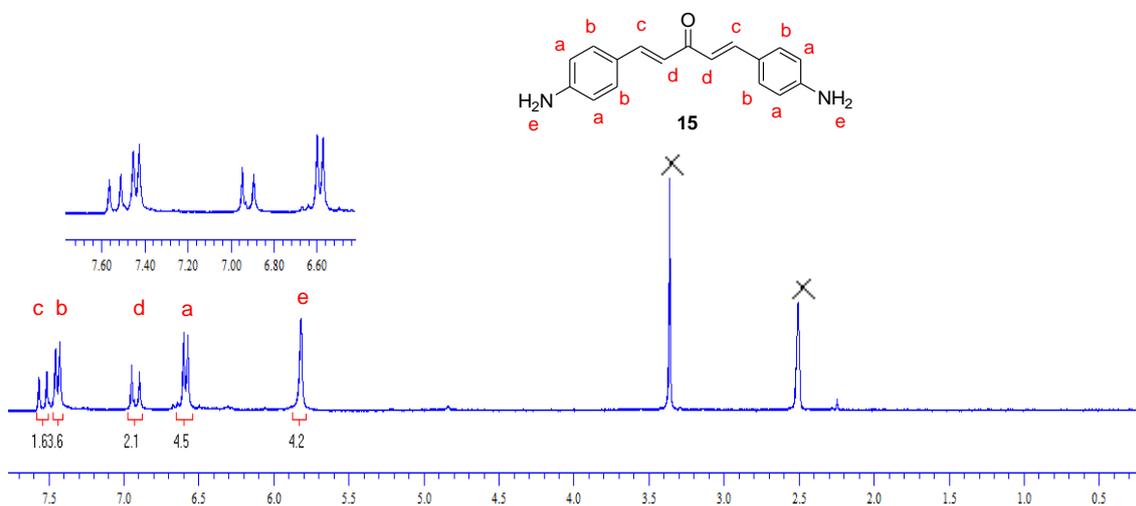


Figura 46. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) da diaminodichalcona 15.

Tabela 40. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) da diaminodichalcona **15**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
7,53	2	duplete	CH=CH-C=O (c)	15,8
7,43	4	duplete	CH's aromáticos vizinhos ao alceno (b)	8,2
6,92	2	duplete	CH=CH-C=O (d)	15,8
6,58	4	duplete	CH's aromáticos vizinhos ao grupo amino (a)	8,2
5,82	4	simpleto	-NH ₂ (e)	-

Já no espectro de RMN ^{13}C , observaram-se os 7 sinais esperados para a substância **15**. Em 187,4 ppm, encontra-se o pico do carbono quaternário relativo ao grupo carbonila; em 151,5 e 120,3 ppm os carbonos CH da cetona α,β -insaturada; em 142,6 e 122,1 ppm, os carbonos quaternários ligados, respectivamente, ao grupo amino e ao alceno; em 130,4 ppm os carbonos vizinhos às insaturações conjugadas à cetona; e, em 113,6 ppm, os carbonos aromáticos adjacentes à amina (Figura 47 e Tabela 41).

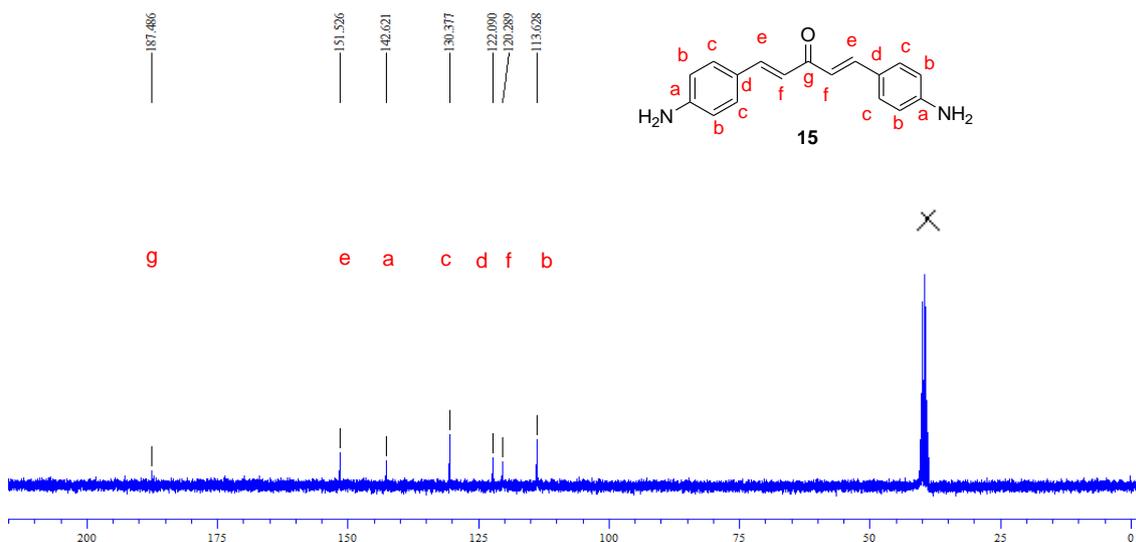


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- d_6) da diaminodichalcona **15**.

Tabela 41. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- d_6) da diaminodichalcona **15**.

δ_c	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
187,4	1	-C=O (g)
151,5	2	-CH=CH-C=O (e)
142,6	2	-C-NH ₂ quaternário aromático (a)
130,4	4	-CH-C-CH=CH-C=O anel aromático (c)
122,1	2	-C-CH=CH-C=O quaternário aromático (d)
120,3	2	-CH=CH-C=O anel aromático (f)
113,6	4	-CH-C-NH ₂ aromático (b)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

O espectro de IV apresentou, como principal evidência, a banda característica do estiramento N-H de grupos amina em 3358 e 3330 cm^{-1} , bem como a ausência das bandas referentes aos estiramentos da ligação N=O do grupo nitro visualizada na molécula precursora **14** (1351 e 1531 cm^{-1}), confirmando o composto obtido (Figura 48).

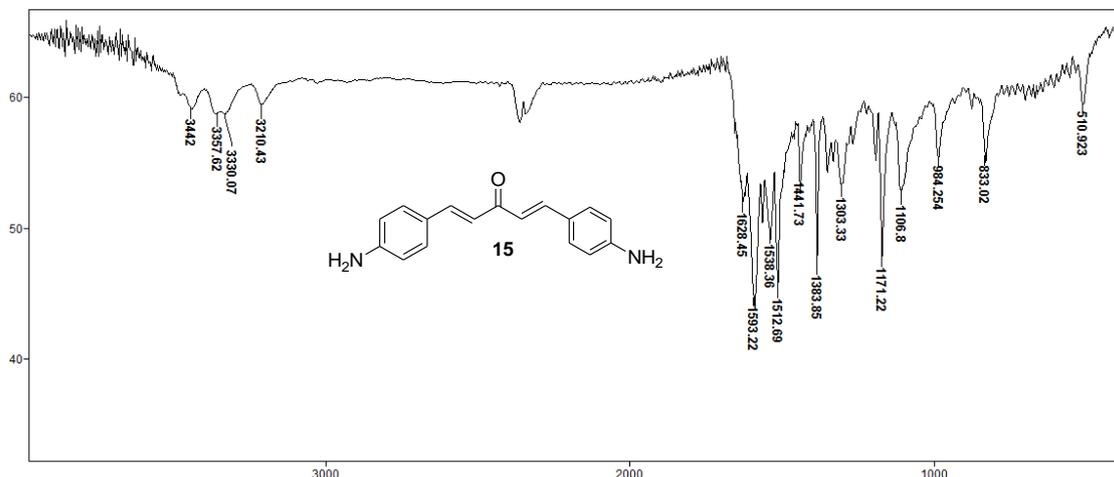
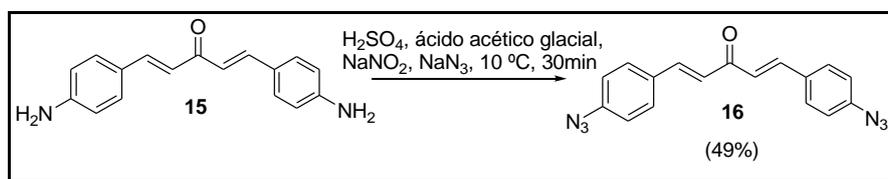


Figura 48. Espectro IV (KBr) da diaminodichalcona **15**.

Uma vez preparada a diaminodichalcona **15**, realizou-se o procedimento de diazotação com ácidos sulfúrico e acético glacial, nitrito de sódio e azida de sódio à 10 °C a fim de produzir o azido composto **16**, de acordo com o Esquema 37.



Esquema 37. Reação de diazotação para formação da diazidodichalcona **16**.

De um modo geral, o procedimento não apresentou nenhuma complicação, apesar de ter fornecido para a substância **16** o menor rendimento (49%), quando comparado aos demais produtos sintetizados neste trabalho, via mesma metodologia de diazotação, como, por exemplo, as azidoacetofenonas **1** e **2** (84-91%) e azidochalconas **12a-d** (77-85%).

O produto foi obtido sob a forma de um sólido puro e as principais evidências da sua formação foram observadas nos espectros de IV e RMN ^1H . A presença da banda intensa em 2117 cm^{-1} , característica do estiramento das ligações $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ visualizadas na Figura 40, aliada à ausência do pico relativo aos hidrogênios do grupo amino por volta de 5,80 ppm (Figura 50) observados

anteriormente na molécula precursora, demonstraram o sucesso da reação de diazotação.

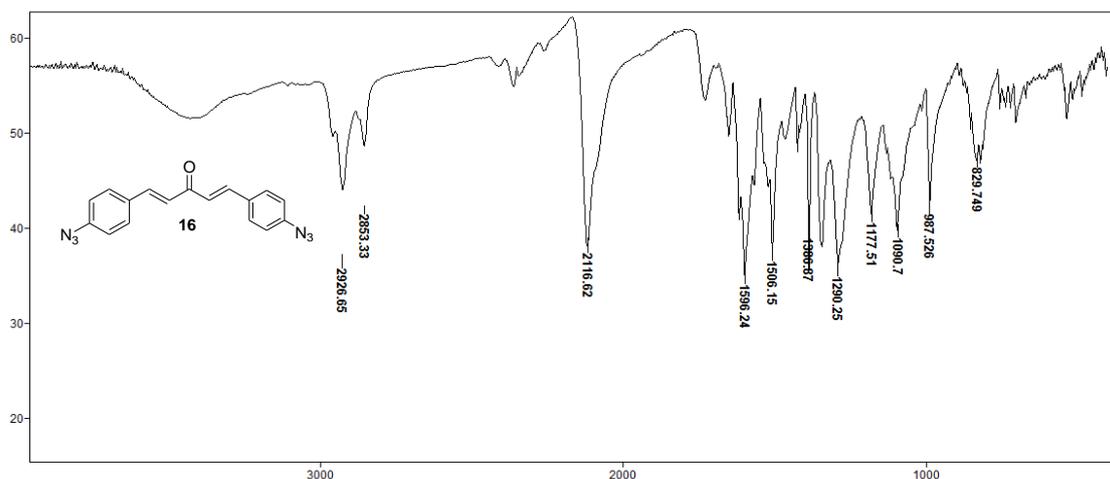


Figura 49. Espectro de IV (KBr) da diazidodichalcona **16**.

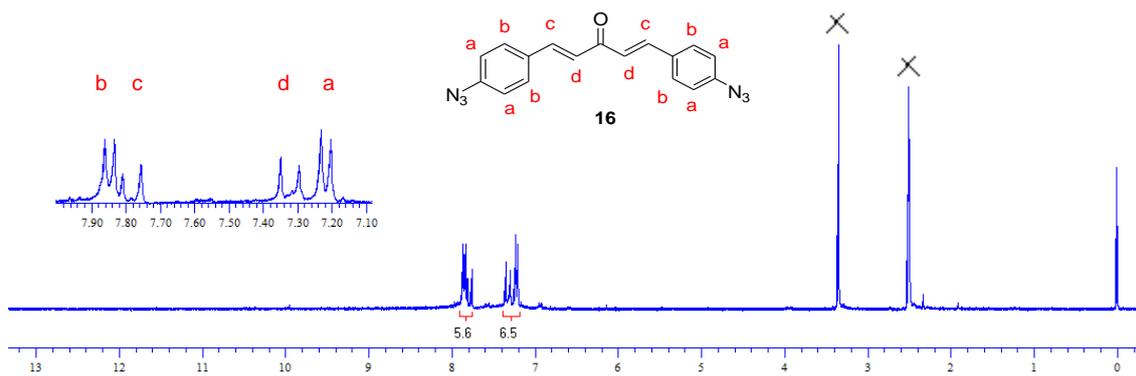


Figura 50. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) da diazidodichalcona **16**.

Em adição, pode-se notar ainda, no espectro de RMN ^1H , a mudança com relação aos deslocamentos químicos dos sinais adquiridos para o produto e seu precursor. No diamino composto **15**, os picos encontram-se entre 6,60 e 7,60 ppm, excluindo-se o sinal atribuído aos hidrogênios do grupo amino (5,80 ppm). Por outro lado, para a molécula **16**, os picos limitam-se à região entre 7,21 e 7,85 ppm (Figura 50). A Tabela 42 esboça a atribuição dos sinais atribuídos à diazidodichalcona **16**.

Tabela 42. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) da diazidodichalcona **16**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
7,85	4	duplete	CH's aromáticos vizinhos ao alceno (b)	8,5
7,78	2	duplete	CH=CH-C=O (c)	16,0
7,32	2	duplete	CH=CH-C=O (d)	16,0
7,21	4	duplete	CH's aromáticos vizinhos ao grupo azido (a)	8,5

O espectro de RMN ^{13}C também proporcionou a caracterização da substância formada. Em 188,7 ppm, observa-se o pico referente ao carbono quaternário da carbonila, em 142,1 ppm, aos carbonos dos alcenos localizados na posição β à carbonila; em 141,9 ppm e 132,1 ppm, aos carbonos quaternários ligados, respectivamente, ao grupo azido e alceno; em 130,7 ppm, aos carbonos aromáticos adjacentes à azida; em 125,6 ppm, aos carbonos aromáticos vizinhos às insaturações da cetona e, em 120,1 ppm, aos carbonos do alceno α carbonila (Tabela 43 e Figura 51).

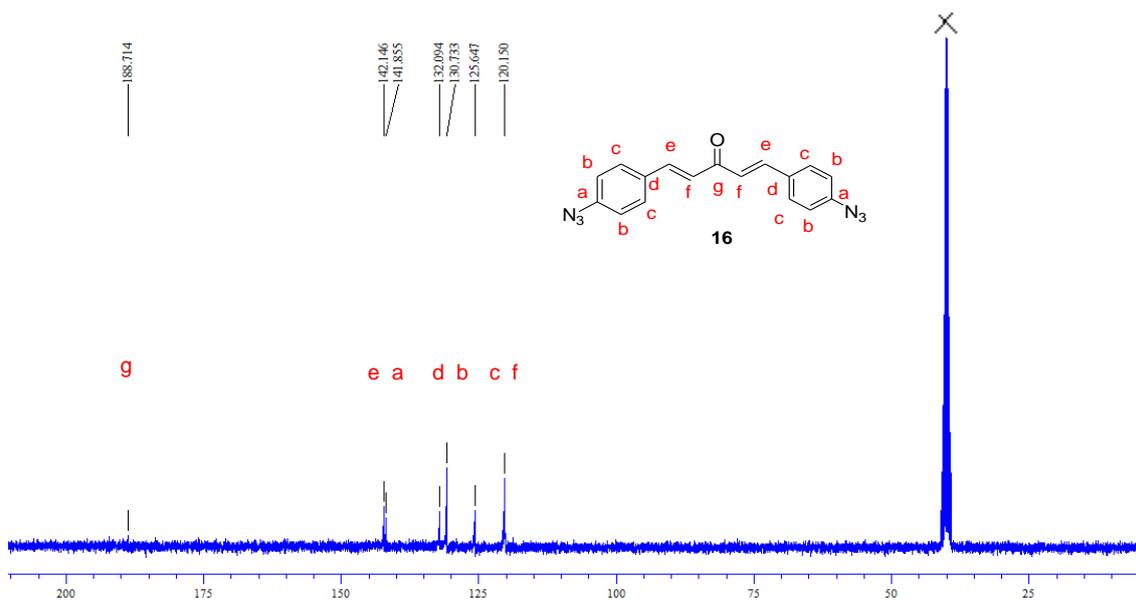


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- d_6) da diazidodichalcona **16**.

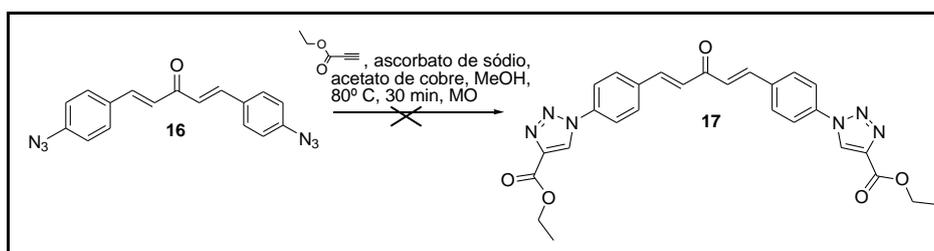
Tabela 43. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- d_6) da diazidodichalcona **16**.

δ_c	Número de carbonos	Carbonos correspondentes ^a
188,7	1	-C=O (g)
142,1	2	-CH=CH-C=O (e)
141,9	2	-C-N ₃ quaternário aromático (a)
132,1	2	-C-CH=CH-C=O quaternário aromático (d)
130,7	4	-CH-C-N ₃ aromático (b)
125,6	4	-CH-C-CH=CH-C=O anel aromático (c)
120,1	2	-CH=CH-C=O anel aromático (f)

^a Atribuição feita com base na estimativa obtida através do programa ChemDraw Ultra 8.0.

A rota proposta foi concluída mediante adoção da diazidodichalcona **16** nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen catalisada por cobre. Nesta perspectiva, estava previsto o uso de dois alcinos (2-metilbut-3-in-2-ol e

propiolato de etila), na tentativa de se obter uma classe desses compostos. Entretanto, só foi possível utilizar este último, haja vista que o acetileno substituído com um álcool terciário já havia se esgotado. O Esquema 38 ilustra a metodologia estabelecida para vincular o anel 1,2,3-triazólico à estrutura da dichalcona **16**.



Esquema 38. Reação de cicloadição [3+2] de Huisgen para formação da dichalcona triazólica **17**.

Tal procedimento é similar ao utilizado para produzir chalconas 1,2,3-triazólicas a partir das azidochalconas **12a-d**, **8a-c** e **9a-c**. Dessa forma, observou-se o mesmo resultado ao obtido, quando outrora se empregou a diazidochalcona **12d** nas reações de cicloadição supracitadas, mediante a qual recuperou-se apenas os materiais de partida.

A formação da substância desejada não foi favorecida nas condições testadas, provavelmente por não terem sido superados os efeitos de ressonância na molécula **16** que diminuem a disponibilidade dos elétrons do nitrogênio. Assim, a coordenação do azidocomposto ao cobre torna-se limitada durante o processo catalítico, levando ao isolamento apenas da mistura dos reagentes (Figura 52).

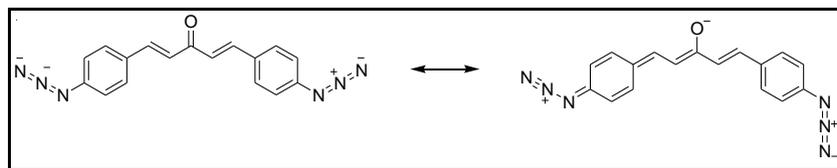


Figura 52. Estruturas de ressonância propostas para a diazidodichalcona **16**.

As azidochalconas **12a-d** (preparadas na rota sintética que visa a vinculação dos anéis triazólicos ao anel B das chalconas, seção 4.2.2, páginas

91-96) também sofrem esse efeito ligeiramente em menor proporção, o que permite, nas condições adotadas, a síntese de alguns híbridos moleculares em bons rendimentos. Em contrapartida, as azidas **8a-c** e **9a-c** (intermediários da rota b para síntese de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos, seção 4.2.1, páginas 68-71) são as substâncias menos prejudicadas por este fenômeno. Portanto, apesar da rota analisada não ter viabilizado a obtenção da molécula-alvo nas condições reacionais estabelecidas, permitiu inferir a influência do efeito eletrônico como fator preponderante para o sucesso das reações *click*.

5. Conclusão e Perspectivas

De um modo geral, o objetivo deste projeto de pesquisa foi alcançado em termos da formação de novas chalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas. Três rotas foram testadas e duas delas mostraram-se eficientes para a vinculação dos heterociclos aos anéis aromáticos das chalconas.

No âmbito das estratégias sintéticas que visavam à produção de chalconas A-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos, melhores resultados foram atingidos quando se utilizaram as azidochalconas nas reações de cicloadição [3+2] de Huisgen (rota **b**). Os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (89-99%) sem a necessidade de purificação. Em contrapartida, na rota **a**, a produção do híbrido molecular **6b** foi a única favorecida nas reações de condensação de Claisen-Schmidt a partir das cetonas triazólicas **4a-b** e **5a-b**.

Da mesma forma, a rota sintética alternativa proposta para a obtenção de chalconas B-substituídas por anéis 1,2,3-triazólicos foi analisada e também viabilizou a síntese de moléculas-alvo em bons rendimentos (70-78%).

Sob outro aspecto, não foi possível obter híbridos com heterociclos vinculados aos anéis A e B das chalconas simultaneamente nem mesmo dichalconas 1,2,3-triazólicas, como desejado. Contudo, o estudo dessas rotas permitiu a inferência do efeito eletrônico dos azidocompostos para o insucesso

das reações *click*, bem como a formação de azidochalconas inéditas, no melhor do nosso conhecimento.

A caracterização, mediante técnicas espectroscópicas, foi realizada para os intermediários e produtos finais, levando-se em consideração fatores como solubilidade e concentração. Em alguns casos, não foi possível observar todos os desdobramentos dos sinais, ora por complexidade da amostra ora por efeitos da relação concentração/tempo de máquina, entretanto a análise dos espectros em conjunto permitiu a identificação dos picos característicos para cada composto.

Considerando os resultados promissores obtidos neste trabalho, novas técnicas para a inclusão de outros heterociclos à estrutura das chalconas estão sendo desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa, como, por exemplo, a vinculação de anéis tetrazólicos e imidazólicos, no intuito de, após realização de testes farmacológicos, elaborar um estudo comparativo entre a possível eficiência dessas moléculas no combate a patógenos e aquela apresentada por medicamentos convencionais.

Nesta mesma perspectiva, a análise das atividades biológicas dos híbridos moleculares formados com êxito (figura 53) já está em andamento e a adoção de outros substituintes tanto no triazol quanto nos anéis aromáticos das chalconas também será realizada.

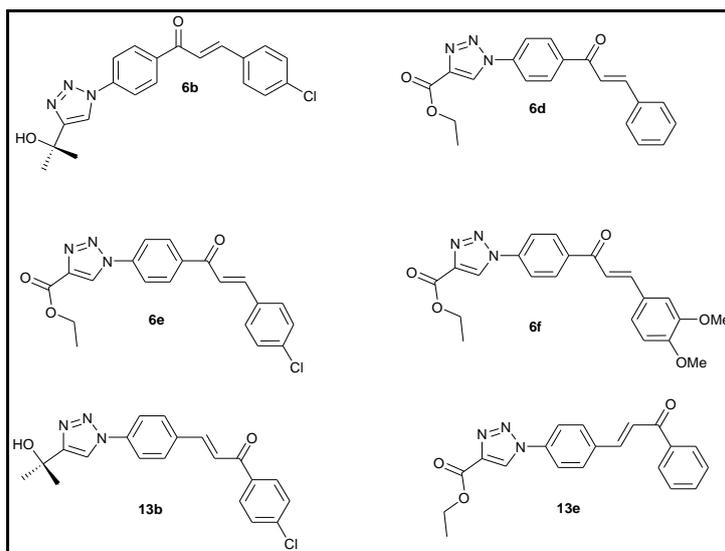


Figura 53. Híbridos moleculares sintetizados neste trabalho de pesquisa.

6. Parte Experimental

6.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados

Todos os solventes usados são comerciais e foram utilizados sem prévio processo de purificação e de secagem.

Os reagentes sólidos: cetonas (*p*-cloroacetofenona, *p*-metoxiacetofenona, *p*-nitroacetofenona, *p*-aminoacetofenona e 3-aminoacetofenona) e aldeídos (*p*-nitrobenzaldeído, 3,4-dimetoxibenzaldeído e *p*-clorobenzaldeído) foram recristalizados de acetato de etila/ hexano. Os metais zinco e ferro foram tratados mediante técnicas convencionais.⁷³ Os sais, bases e ácidos inorgânicos como cloreto de estanho di-hidratado, cloreto de amônio, formiato de amônio, sulfeto de sódio nona-hidratado, bicarbonato de sódio, azida de sódio, nitrito de sódio, ascorbato de sódio, hidróxido de sódio, ácido acético glacial, ácido sulfúrico e ácido *p*-toluenosulfônico, todos da Aldrich, foram utilizados sem tratamento prévio, assim como os catalisadores sulfato de cobre penta-hidratado, acetato de cobre, Pd/C e zeólita CeY (15% de cério impregnado na zeólita Y), sendo este último cedido pelo professor José

⁷³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Purification of Laboratory Chemicals, 3ª ed. Pergamon Press, New York, 1998.

Alves Dias – Laboratório de Catálise da Universidade de Brasília. Já os reagentes líquidos como o 2-metil-but-3-in-2-ol e o benzaldeído foram purificados por destilação. Por outro lado, a acetofenona, o etileno glicol e propiolato de etila não necessitaram de tratamento antes do uso.

As reações de diazotação foram conduzidas utilizando reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) acoplado a um compressor (Schulz, CSA 6,5 Silent).

6.2. Nomenclatura

Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ChemDraw Ultra 8.0 que segue as regras da IUPAC.

6.3. Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos

6.3.1. Métodos cromatográficos

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada, cujas placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄ da Merck foram reveladas em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol.

Por outro lado, alguns produtos foram purificados mediante cromatografia de adsorção em coluna, em que a fase estacionária adotada foi sílica gel (70-230 mesh) e as fases móveis, ora uma combinação acetato de etila/hexano ora acetato de etila puro, conforme descrito nos procedimentos experimentais.

6.3.2. Métodos Analíticos

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho Hoover Thomas, sem correção. Os espectros na região de infravermelho foram obtidos no aparelho Varian 640- IR, com as freqüências de absorção sendo expressas em cm⁻¹.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos no aparelho Varian Mercury Plus 300 MHz, 7,05 T. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano (0,00 ppm para o RMN ^1H). Os solventes deuterados utilizados para solubilização das amostras foram: clorofórmio (7,26 ppm para o RMN ^1H e 77,0 ppm para o ^{13}C), dimetilsulfóxido (2,54 ppm para o RMN ^1H e 40,45 ppm para o ^{13}C) e o metanol (3,34 ppm referente ao grupo metila e 2-5 ppm ao grupo hidroxila para o RMN ^1H e 49,86 ppm para o ^{13}C). As multiplicidades das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete), dd (duplo-duplete), ddd (duplo-duplo-duplete), dt (duplo-triplete) e qt (quintuplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios).

6.4. Procedimentos Gerais

Procedimentos gerais para a síntese de chalconas:

Metodo A: Em balão de fundo redondo (50 mL), foram adicionados a cetona (2,8 mmol), o *p*-nitrobenzaldeído (2,8 mmol), etanol (7,5 mL) e uma barra magnética. O sistema foi aquecido a 50 °C sob agitação por 1 h e acrescentou-se aos poucos 2,5 mL de uma solução de bicarbonato de sódio 1% a esta temperatura. Posteriormente, o sistema foi submetido a refluxo durante 3 h. A mistura reacional foi coletada à temperatura ambiente e foram adicionados 25 mL de água gelada ao balão. O produto formado foi obtido por filtração a vácuo, lavado com água e seco ao ar.

Metodo B: Em balão de fundo redondo (50 mL), foram adicionadas a cetona (0,62 mmol) solubilizada em etanol (1 mL) e a solução de NaOH 10% (2 mL) à 0-10 °C, os quais permaneceram a essa temperatura sob agitação por 15 min. Em seguida, à temperatura ambiente, acrescentou-se o aldeído (0,62 mmol) e, após 6 h, o sistema foi neutralizado com uma solução de HCl 10%. O produto

foi obtido ora por filtração a vácuo (caso haja formação de sólido) ora por extração com diclorometano. Neste último caso, secou-se o composto com sulfato de sódio anidro e eliminou-se o solvente mediante rota-evaporação a vácuo.

Procedimento geral para síntese de dichalconas: Em um balão de fundo redondo (50 mL), foram adicionados a acetona (2,8 mmol), o *p*-nitrobenzaldeído (5,6 mmol) e etanol (7,5 mL) e uma barra magnética. O sistema foi aquecido a 50 °C sob agitação por 1 h e acrescentaram-se aos poucos 2,5 mL de uma solução de bicarbonato de sódio 1% a esta temperatura. Posteriormente, o sistema foi submetido a refluxo durante 3 h. A mistura reacional foi coletada à temperatura ambiente e foram adicionados 25 mL de água gelada ao balão. O produto formado foi obtido por filtração a vácuo, lavado com água e seco ao ar.

Procedimentos gerais para redução do grupo nitro em sistemas aromáticos:

Método A: Uma suspensão de zinco em pó (60 mmol) e a fonte do grupo nitro (50 mmol) em metanol foi agitada com formiato de amônio (75 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD e, depois de completa, a mistura foi filtrada. A fase orgânica foi sucessivamente lavada com salmoura e água e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o produto.

Método B: Em balão de fundo redondo (50 mL), foram adicionados ferro em pó (6,46 mmol), formiato de amônio (1,15 mmol), a fonte de grupo nitro (1,98 mmol), etanol (7,5 mL), água destilada (2,25 mL) e uma barra magnética. O sistema foi submetido a refluxo por 1 h sob agitação. A mistura reacional foi coletada à temperatura ambiente, filtrada em Celite e lavada com diclorometano. Após secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro, o produto foi concentrado a vácuo.

Método C: Uma mistura de cloreto de estanho di-hidratado (0,05 mol) e da fonte de grupo nitro (0,01 mol) em etanol absoluto (20 mL) foi aquecida a 70 °C

sob atmosfera inerte de N₂ e agitação. Depois de 30 min, quando a reação se completou, a solução foi vertida em gelo. Tornou-se então o pH ligeiramente básico (pH 7-8) mediante adição de uma solução de bicarbonato de sódio 5% antes do início da extração com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, tratada com carvão ativo e seca com sulfato de sódio anidro. O produto foi obtido após a evaporação do solvente sob pressão reduzida.

Método D: Um tubo selado (10 mL) contendo uma suspensão em água da zeólita CeY (0,2 a 0,3g), a fonte do grupo nitro (5 mmol) e formiato de amônio (0,5 g) foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co). O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 10 min (150 W). Se os materiais de partida estivessem ainda presentes, ciclos adicionais de 1 min foram aplicados até que nenhum traço da matéria-prima estivesse presente em análise de CCD. Após completa a reação, esta foi filtrada, concentrada sob vácuo e o resíduo dissolvido em clorofórmio e lavado com salmoura a fim de remover o formiato de amônio remanescente. A fase orgânica, depois, foi evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado.

Método E: Em um recipiente próprio para processos em altas pressões, foram adicionadas a fonte de grupo nitro (0,51 mmol), Pd/C (5% em massa) e uma mistura 50:50 de etanol e THF (150 mL). O recipiente permaneceu introduzido no hidrogenador a 50 psi por 3 h. A solução foi filtrada em Celite e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido em um evaporador rotatório sob vácuo para fornecer o produto desejado.

Método F: Uma solução de sulfeto de sódio (5,1 mmol) e bicarbonato de sódio (2,3 mmol) em água (2,5 mL) e metanol (5 mL) foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. Após filtração, o filtrado foi adicionado a uma mistura da fonte de grupo nitro (0,7 mmol) e metanol (15 mL). Esta mistura foi submetida a refluxo por 3 h e, posteriormente, concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo foi vertido em água e o produto foi obtido por filtração à vácuo.

Vale ressaltar que todas as metodologias descritas são relativas à redução de apenas um grupo nitro por substrato. Dessa forma, os fatores

estequiométricos foram observados para a redução de materiais de partida que continham mais de um grupo nitro em sua estrutura, bem como para todas as metodologias realizadas com êxito. Porém nas que ainda apresentaram resquícios do substrato, utilizou-se tratamento ácido com uma solução de ácido clorídico 4M até pH 3. O resíduo aquoso foi neutralizado com hidróxido de sódio 4M e, em seguida, o produto foi isolado por filtração e purificado por recristalização de etanol.

Procedimento geral para diazotação: Em um balão (50 mL) equipado com uma barra magnética, foi acrescentada a fonte de amina (0,39 mmol), seguida de ácido acético glacial (0,26 mL) e ácido sulfúrico (0,026 mL). A mistura reacional foi colocada em um banho de gelo em torno de 10 °C. Posteriormente, adicionou-se gota a gota uma solução de nitrito de sódio (0,43 mmol) solubilizado em uma quantidade mínima de água. Após 15-30 min, uma solução de azida de sódio (0,43 mmol) solubilizada em uma quantidade mínima de água foi acrescentada à reação. Passados 15-30 min, neutralizou-se a reação com hidróxido de sódio 4N. Os produtos sólidos foram obtidos por filtração à vácuo e os líquidos foram extraídos com diclorometano, secos com sulfato de sódio anidro e, após eliminação do solvente a vácuo, foram isolados.

Procedimento geral para clivagem do grupo acetal durante a diazotação: Antes da etapa de neutralização na reação de diazotação, acrescentou-se água (26 mL) à mistura reacional e realizou-se a agitação desta por 15-30 min. Posteriormente, seguiram-se normalmente os processos da diazotação.

Procedimento geral para a síntese de anéis 1,2,3-triazólicos:

Método A: Um tubo selado (10 mL) contendo a fonte de azida (0,18 mmol), alcino (0,18 mmol), sulfato de cobre (20 %), (+)-L-ascorbato de sódio (10%), água (1 mL) e diclorometano (1 mL) foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.). O tubo permaneceu irradiado a 50 °C por 30 min (150 W). Os produtos sólidos foram obtidos por filtração a vácuo; os

líquidos foram extraídos com diclorometano, lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio anidro e isolados mediante eliminação do solvente a vácuo.

Método B: Mesmo procedimento anterior, exceto pela substituição de diclorometano por THF como solvente para o meio reacional.

Método C: Procedimento similar ao método A, entretanto utilizou-se uma temperatura de 80 °C, bem como, nesta nova perspectiva, substituiu-se a mistura de solventes água/diclorometano por metanol e o reagente sulfato de cobre por acetato de cobre, mantendo-se as mesmas proporções.

Método D: Procedimento semelhante ao método C, no qual se adotou temperatura de 50 °C e se substituiu metanol pela mistura 1:1 dos solventes água/diclorometano.

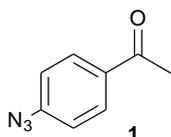
Procedimento geral para proteção de aldeídos: Em um balão de fundo redondo equipado com barra magnética, sistema Dean-Stark e um condensador de refluxo foram adicionados o aldeído (0,1 mol), etileno glicol (1 mol), tolueno (150 mL) e ácido *p*-tolueno sulfônico (0,5 g catalítico). A mistura foi aquecida em refluxo por 3 h e lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido com auxílio de um evaporador rotatório. O produto foi cristalizado de etanol a 95%.

Procedimento geral para formação de *p*-azidobenzaldeído via substituição aromática:

Método A: Em um balão de fundo redondo (500 mL) protegido da luz, acrescentou-se *p*-nitrobenzaldeído (17 mmol), azida de sódio (35 mmol) e HMPT anidro (100 mL). A mistura reacional foi agitada por 5-7 dias à temperatura ambiente. Posteriormente, foi diluída com água (250 mL) e extraída com eter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada com auxílio de um evaporador rotatório.

Método B: Mesmo procedimento descrito no método A, exceto com a mudança do solvente HMPT por DMF e do substrato *p*-nitrobenzaldeído por *p*-clorobenzaldeído.

6.5. Procedimentos e dados espectroscópicos

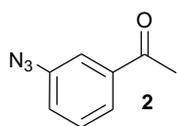


1-(4-azidofenil)etanona: Preparada seguindo o procedimento geral para diazotação utilizando *p*-aminoacetofenona (2,00 g; 14,81 mmol), ácido sulfúrico/ácido acético glacial (0,98/9,8 mL), azida de sódio (1,06 g; 16,33 mmol) e nitrito de sódio (1,13 g; 16,33 mmol). A 1-(4-azidofenil)etanona **1** (2,18 g; 13,56 mmol) foi obtida em 91% de rendimento como um sólido amarelo escuro e utilizada nas próximas etapas sem prévio tratamento (p.f.= 46-48 °C).

(E.1.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 2,58 (s, 3H).

(E.1.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 196,6; 144,9, 133,8; 130,3; 118,9; 26,5.

(E.1.3) IV (KBr): 3004, 2105, 1688, 1654, 1438, 1023, 797 cm^{-1} .

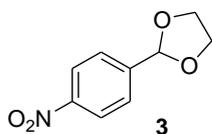


1-(3-azidofenil)etanona 2: Preparada seguindo o procedimento geral para diazotação utilizando 3-aminoacetofenona (2,0 g; 14,81 mmol), ácido sulfúrico/ácido acético glacial (0,98/9,8 mL), azida de sódio (1,06 g; 16,33 mmol) e nitrito de sódio (1,13 g; 16,33 mmol). A 1-(3-azidofenil)etanona **2** (2,00 g; 13,72 mmol) foi obtida em 84% de rendimento como um óleo amarelo claro pouco viscoso após coluna cromatográfica de sílica gel com o eluente 3:7 acetato de etila/hexano.

(E.2.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,19 (dd, J = 7,9 e 2,9 Hz, 1H); 2,59 (s, 3H).

(E.2.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 196,9; 140,7; 138,5; 129,9; 124,8; 123,4; 118,3, 26,6.

(E.2.3) IV (KBr): 2108, 1693, 1453, 1361, 791, 681 cm^{-1} .

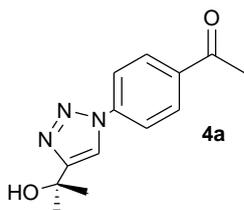


2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano 3: Preparado segundo o procedimento geral para proteção do aldeído utilizando o *p*-nitrobenzaldeído (3,00 g; 19,80 mmol), etilenoglicol (1,14 mL), tolueno (29,70 mL) e ácido *p*-toluenosulfônico (0,10 g; 0,57 mmol). O 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano **3** (3,01; 15,44 mmol) foi obtido em 78% de rendimento como um sólido amarelo claro (p.f.= 96-98 °C).

(E.3.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,90 (s, 1H); 4,05-4,16 (m, 4H).

(E.3.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 144,9; 132,1; 127,4; 123,6; 102,2; 65,5.

(E.3.3) IV (KBr): 1616,1525, 1432, 1384, 1078, 843 cm^{-1} .

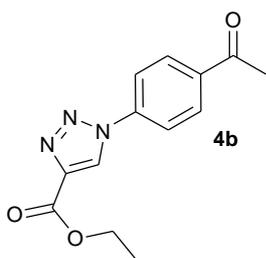


1-(4-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona 4a: Preparada seguindo o método D do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos utilizando 1-(4-azidofenil)etanona **1** (0,50 g; 3,10 mmol), 2-metil-but-3-in-2-ol (0,26g; 3,10 mmol), acetato de cobre (0,12g; 0,62 mmol), ascorbato de sódio (0,18g; 0,93 mmol), diclorometano/água (1/1 mL), MO, 50 °C e 10 min de reação. O composto **4a** (0,49 g; 2,01 mmol) foi obtido após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente a vácuo, em 65% de rendimento, como um sólido amarelo. Foi utilizado nas próximas etapas sem prévio tratamento (p.f.= 148-150 °C).

(E.4.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,05 (s, 1H); 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 2,66 (s, 3H); 2,10 (s, 1H); 1,72 (s, 6H).

(E.4.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 193,0; 152,9; 136,1; 132,7; 126,1; 116,0; 113,8; 64,3; 26,2; 22,7.

(E.4.3) IV (KBr): 3230; 3133; 2981; 2930; 1676; 1606; 1365; 839.



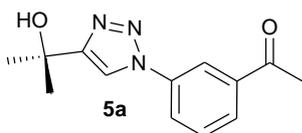
1-(4-acetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila

4b: Preparado seguindo o método D do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos utilizando 1-(4-azidofenil)etanona **1** (0,50 g; 3,10 mmol), propiolato de etila (0,30g; 3,10 mmol), acetato de cobre (0,12g; 0,62 mmol), ascorbato de sódio (0,18g; 0,93 mmol), diclorometano/água (1/1 mL), MO, 50 °C e 10 min de reação. O composto **4b** (2,18 g; 13,56 mmol) foi obtido após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente a vácuo, em 91% de rendimento, como um sólido amarelo (p.f.= 131-132 °C). Foi utilizado nas próximas etapas sem prévio tratamento.

(E.5.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 8,58 (2s,1H); 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,47 (2q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,66 (s, 3H); 1,44 (2t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

(E.5.2) RMN ¹³C (75,46 MHz; CDCl₃): δ 192,5; 156,4; 137,2; 135,4; 133,5; 126,2; 121,4; 116,5, 57,7; 22,8.

(E.5.3) IV (KBr): 3133; 2984; 2936; 1706; 1688; 1364; 987; 847.



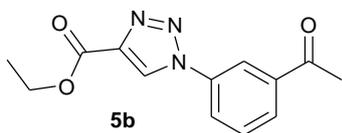
1-(3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona 5a:

Preparada seguindo o método D do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos utilizando 1-(3-azidofenil)etanona **2** (0,50 g; 3,10 mmol), 2-metil-but-3-in-2-ol (0,26g; 3,10 mmol), acetato de cobre (0,12g; 0,62 mmol), ascorbato de sódio (0,18g; 0,93 mmol), diclorometano/água (1/1 mL), MO, 50 °C e 10 min de reação. O composto **5a** (0,66 g; 2,70 mmol) foi obtido após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente a vácuo, em 87% de rendimento, como um sólido amarelo (p.f.= 171-172 °C). Foi utilizado nas próximas etapas sem prévio tratamento.

(E.6.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 8,30 (s, 1H); 8,10 (m, 3H); 7,65 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 2,68 (s,1H); 2,66 (s, 3H); 1,75 (s,6H).

(E.6.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): 196,8; 138,4; 130,3; 128,3; 124,8; 119,8; 30,5; 26,8.

(E.6.3) IV (KBr): 3337; 3156; 3086; 2975; 2931; 1680; 1361; 794; 691.

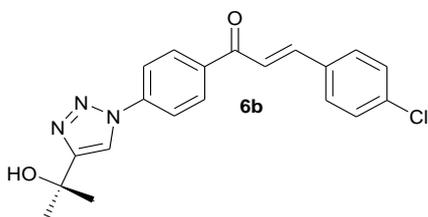


1-(3-acetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila 5b: Preparado seguindo o método D do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, utilizando 1-(3-azidofenil)etanona **2** (0,50 g; 3,10 mmol), propiolato de etila (0,30 g; 3,10 mmol), acetato de cobre (0,12 g; 0,62 mmol), ascorbato de sódio (0,18 g; 0,93 mmol), diclorometano/água (1/1 mL), MO, 50 °C e 10 min de reação. O composto **5b** (0,65 g; 2,51 mmol) foi obtido em 81% de rendimento, como um sólido amarelo escuro, após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro, eliminação do solvente a vácuo e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel com o eluente acetato de etila (p.f.= 180-182 °C).

(E.7.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,67 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,03-8,07 (m, 2H); 7,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 4,46 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,68 (s, 3H); 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(E.7.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 196,4; 160,4; 138,6; 136,8; 130,4; 129,1; 125,0; 121,5; 120,0; 61,6; 26,7; 14,3.

(E.7.3) IV (KBr): 3132; 3092; 3046; 2985; 2933; 1725; 1683; 1361; 775; 669.

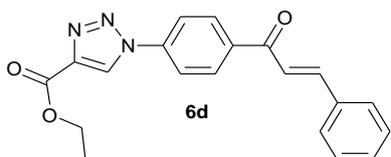


(E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona 6b: Preparado seguindo método B do procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando a cetona **2a** (0,100 g; 0,41 mmol), NaOH 10% (0,82 mL), EtOH (0,3 mL) e p-clorobenzaldeído (0,057 g; 0,41 mmol). O composto **6b** (0,072 g; 0,2 mmol) foi obtido em 48% de rendimento como um sólido bege e não necessitou de purificação (p.f.= 231-233 °C).

(E.7.3) IV (KBr): 3132; 3092; 3046; 2985; 2933; 1725; 1683; 1361; 775; 669.

(E.8.1) RMN ^1H (300 MHz; CD_3OD): 8,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,81 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,54 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,31 (s, 1H); 1,75 (s, 6H).

(E.8.2) IV (KBr): 3413; 3129; 2981; 2926; 2856; 1658; 1609; 1384; 817.



1-(4-((E)-3-fenilacrilóil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-

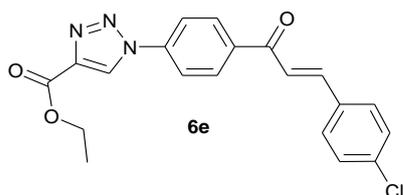
carboxilato de etila 6d: Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, utilizando a azida **8a** (0,08 g; 0,32 mmol), propiolato de etila (0,03 g; 0,32 mmol), acetato de cobre (0,13 g; 0,64 mmol),

ascorbato de sódio (0,02 g; 0,10 mmol), metanol (2 mL), MO, 80 °C e 30 min de reação. O composto **6d** (0,11 g; 0,32 mmol) foi obtido após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente a vácuo, em 99% de rendimento, como um sólido puro amarelo claro (p.f.= 179-181 °C).

(E.9.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,63 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,87 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,65-7,69 (m, 2H); 7,54 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 4,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(E.9.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 188,7; 160,3; 146,0; 139,0; 138,6; 134,4; 130,9; 130,3; 12,0; 128,6; 125,4; 121,1; 120,4; 61,6; 14,2.

(E.9.3) IV (KBr): 3139; 3123; 2981; 2930; 2856; 1719; 1664; 1614; 1384; 1274; 837; 763; 694.



1-(4-((E)-3-(4-clorofenil)acrilóil)fenil)-1H-

1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila 6e:

Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, utilizando a azida **8b** (0,08 g;

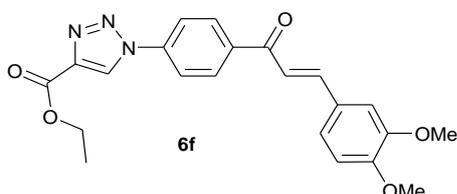
0,26 mmol), propiolato de etila (0,02 g; 0,26 mmol), acetato de cobre (0,01 g;

0,05 mmol), ascorbato de sódio (0,01 g; 0,08 mmol), metanol (2 mL), MO, 80 °C e 30 min de reação. O composto **6e** (0,104 g; 0,26 mmol) foi obtido após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente a vácuo, em 98% de rendimento, como um sólido puro bege (p.f. = 195-196 °C).

(E.10.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,63 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,80 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(E.10.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): 175,2; 160,5; 144,5; 136,9; 133,0; 130,8; 130,3; 129,7; 129,3; 125,3; 121,6; 120,5; 61,7; 14,3.

(E.10.3) IV (KBr): 3122; 3078; 2981; 2939; 2839; 1719; 1652; 1608; 1384; 1263; 816.



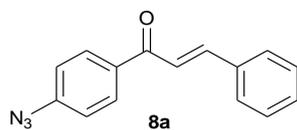
1-(4-((E)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilóil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila **6f:**

Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, utilizando a azida **8c** (0,08 g; 0,28 mmol), propiolato de etila (0,03 g; 0,28 mmol), acetato de cobre (0,01 g; 0,06 mmol), ascorbato de sódio (0,02 g; 0,08 mmol), metanol (2 mL), MO, 80 °C e 30 min de reação. O composto **6f** (0,09 g; 0,25 mmol) foi obtido após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente a vácuo, em 89% de rendimento, como um sólido puro amarelo claro (p.f. = 209-210 °C).

(E.11.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,68 (s, 1H); 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,75 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,35 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,15 (s, 1H); 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(E.11.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 189,0; 160,3; 151,7; 149,1; 146,3; 138,8; 130,1; 127,3; 125,5; 123,5; 120,3; 118,9; 111,0; 110,0; 61,6; 55,8; 14,0.

(E.11.3) IV (KBr): 3136; 3055; 1739; 1658; 1609; 1384; 1220; 817.



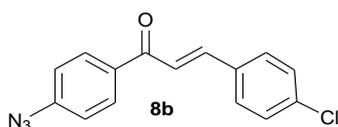
(E)-1-(4-azidofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 8a:

Preparada seguindo método B do procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando a cetona **1** (0,20 g; 1,24 mmol), NaOH 10% (2,5 mL), EtOH (1 mL) e benzaldeído (0,13 g; 1,24 mmol). O composto **8a** (0,29 g; 1,19 mmol) foi obtido em 96% de rendimento como um sólido amarelo e foi usado nas etapas seguintes em prévia purificação (p.f. = 115-116 °C).

(E.12.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,83 (d, J = 15,7 Hz, 1H); 7,63-7,67 (m, 2H); 7,52 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

(E.12.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 188,7; 145,0; 134,9; 130,7; 130,5; 129,1; 128,5; 121,6; 119,1.

(E.12.3) IV (KBr): 3065; 3042; 2104; 1652; 1599; 829; 762; 690.



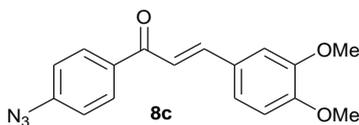
(E)-1-(4-azidofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona 8b:

Preparada seguindo método B do procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando a cetona **1** (0,20 g; 1,24 mmol), NaOH 10% (2,5 mL), EtOH (1 mL) e *p*-clorobenzaldeído (0,17 g; 1,24 mmol). O composto **8b** (0,31 g; 1,09 mmol) foi obtido em 88% de rendimento como um sólido amarelo e utilizado nas próximas etapas sem prévio processo de purificação (p.f. = 128-130 °C).

(E.13.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,48 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

(E.13.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): 188,3; 144,8; 143,4; 136,5; 135,5; 133,2; 130,4; 129,6; 129,3; 121,8; 119,1.

(E.13.3) IV (KBr): 2148; 1660; 1608; 813.



(E)-1-(4-azidofenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-

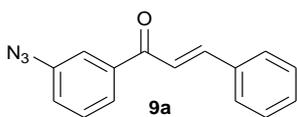
en-1-ona 8c: Preparada seguindo método B do procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando a cetona **1** (0,20 g; 1,24 mmol), NaOH

10% (2,5 mL), EtOH (1 mL) e 3,4,-dimetoxibenzaldeído (0,21 g; 1,24 mmol). O composto **8c** (0,29 g; 0,94 mmol) foi obtido em 76% de rendimento como um sólido laranja e utilizados nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f. = 127-128 °C).

(E.14.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,76 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 7,36 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 7,10-7,22 (m, 4H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H) .

(E.14.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; DMSO): δ 188,6; 151,4; 149,2; 145,0; 144,4; 135,0; 130,3; 127,7; 123,2; 119,3; 118,9; 111,0; 110,0; 55,9.

(E.14.3) IV (KBr): 3075; 3013; 2957; 2933; 2840; 2128; 1658; 1606; 1258; 1023; 820.



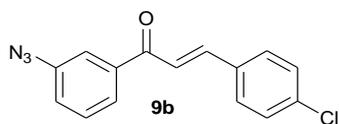
(E)-1-(3-azidofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 9a:

Preparada seguindo método B do procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando a cetona **2** (0,200 g; 1,24 mmol), NaOH 10% (2,5

mL), EtOH (1 mL) e benzaldeído (0,13 g; 1,24 mmol). O composto **9a** (0,295g; 1,19 mmol) foi obtido em 96% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel com eluente 3:7 de acetato de etila/hexano sob a forma de um óleo castanho.

(E.15.1) RMN ^1H (300 MHz; MeOH): δ 7,75-7,84 (m, 5H); 7,65 (s, 1H); 7,47 (m, 3H); 7,20-7,28 (m, 1H).

(E.15.2) IV (KBr): 2112, 1658, 1596, 981, 797 cm^{-1} .



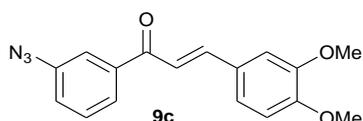
(E)-1-(3-azidofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-

ona 9b: Preparada seguindo método B do procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando a cetona **2** (0,20 g; 1,24 mmol), NaOH

10% (2,5 mL), EtOH (1 mL) e p-clorobenzaldeído (0,17 g; 1,24 mmol). O composto **9b** (0,29 g; 0,94 mmol) foi obtido em 76% de rendimento como um sólido amarelo e utilizado nas etapas seguintes sem purificação prévia (p.f. = 108-110 $^{\circ}\text{C}$).

(E.16.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,78 (m, 2H); 7,65 (t, $J = 2,1$ Hz, 1 H); 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,47-7,52 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H) 7,24 (m, 1H).

(E.16.2) IV (KBr): 2121, 1664, 1599, 987, 823, 788, 704 cm^{-1} .



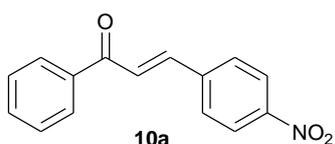
(E)-1-(3-azidofenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-

2-en-1-ona 9c: Preparada seguindo método B do procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando a cetona **2** (0,20 g; 1,24

mmol), NaOH 10% (2,5 mL), EtOH (1 mL) e 3,4,-dimetoxibenzaldeído (0,21 g; 1,24 mmol). O composto **9c** (0,31 g; 1,09 mmol) foi obtido em 88% de rendimento como um sólido amarelo e usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f. = 82-84 $^{\circ}\text{C}$).

(E.17.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,74-7,79 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 2H); 7,32 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,15-7,25 (m, 2H); 6,89 (d, $J = 15,5$ Hz, 1 H), 3,94 (m, 6H).

(E.17.2) IV (KBr): 3004, 2105, 1686, 1580, 1267, 797, 675 cm^{-1} .



(E)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona 10a:

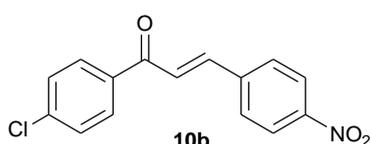
Preparada seguindo o procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando acetofenona (1,20

g; 10,00 mmol) e *p*-nitrobenzaldeído (1,51 g; 10,00 mmol). A chalcona **10a** (2,36 g; 9,33 mmol) foi obtida em 94% de rendimento, após purificação por recristalização de etanol como um sólido amarelo claro (p.f. = 182-183 °C).

(E.18.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ 8,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 8,14-8,22 (m, 5H); 7,84 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H).

(E.18.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 189,6; 148,5; 141,5; 141,0; 137,5; 133,4; 128,9; 128,8; 128,6; 125,6; 124,2.

(E.18.3) IV (KBr): 3110; 3078; 1660; 1608; 1515; 1337; 846; 746; 684.

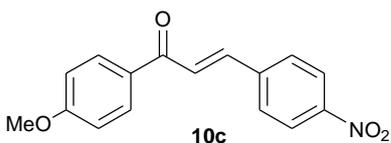


(E)-1-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 10b: Preparada seguindo o procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando *p*-cloroacetofenona (1,55 g; 10,00 mmol) e *p*-nitrobenzaldeído (1,51 g; 10,00 mmol). A chalcona **10b** (2,67 g; 9,32 mmol) foi obtida em 93% de rendimento, após purificação por recristalização de etanol como um sólido amarelo claro (p.f. = 184-186 °C).

(E.19.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ . 8,30 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H), 8,26 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

(E.19.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): 188,3; 148,6; 142,0; 140,8; 139,9; 135,8; 130,0; 129,1; 129,0; 125,1; 124,2.

(E.19.3) IV(KBr): 3110; 1661; 1609; 1537; 1348; 824.



(E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 10c: Preparada seguindo o procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando *p*-metoxiacetofenona (1,50 g; 10,00 mmol) e *p*-nitrobenzaldeído (1,51 g; 10,00 mmol). A

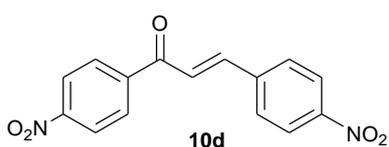
chalcona **10c** (2,04 g; 7,20 mmol) foi obtida em 72% de rendimento, após

purificação por recristalização de etanol como um sólido amarelo, uma vez que sua purificação por coluna cromatográfica ficou comprometida em virtude da semelhança entre os fatores de retenção do produto e da cetona correspondente (p.f. = 101-103 °C).

(E.20.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ 8,29 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H); 8,14-8,2 (m, 5H); 7,8 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,9 (s, 3H).

(E.20.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; DMSO- d_6): δ 187,5; 163,9; 148,4; 141,8; 140,7; 131,6; 130,5; 130,2; 126,5; 124,3; 114,5; 56,0.

(E.20.3) IV (KBr): 3114; 2978; 2933; 1659; 1599; 1515; 1344; 1267; 1021; 827.



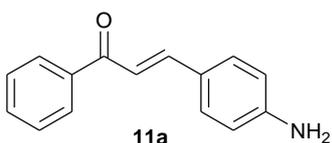
(E)-1,3-bis(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 10d:

Preparada seguindo o procedimento geral para síntese de chalconas, utilizando *p*-nitroacetofenona (1,65 g; 10,00 mmol) e *p*-nitrobenzaldeído (1,51 g; 10,00 mmol). A chalcona **10d** (2,59 g; 8,70 mmol) foi obtido em 87% de rendimento, após purificação por recristalização de etanol como um sólido amarelo (p.f.= 164-166 °C).

(E.21.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ 8,39 (s, 4H); 8,3 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,16 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H).

(E.21.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; DMSO- d_6): δ 188,2; 150,0; 148,3; 142,5. 141,8; 140,8; 130,1; 125,6; 123,9; 123,9.

(E.21.3) IV (KBr): 3088, 1673, 1599, 1519, 1351, 984, 836 cm^{-1} .



(E)-3-(4-aminofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona 11a:

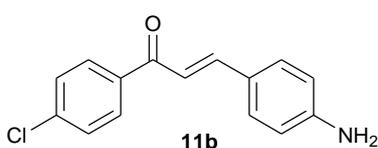
Preparada seguindo o método B do procedimento geral para redução do grupo nitro em sistemas aromáticos, utilizando a chalcona **10a** (0,50 g; 1,98 mmol), ferro em pó (0,36 g; 6,46 mmol) e cloreto de amônio (0,06 g; 1,15 mmol) em EtOH/ H_2O (7,5:2;5 mL). O composto **11a** (0,31 g; 1,39 mmol) foi obtido em

70% de rendimento como um sólido laranja e usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f.=146-148 °C).

(E.22.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ 8,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,52-7,7 (m, 7H); 6,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H) e 5,95 (s, 2H).

(E.22.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 190,7; 149,2; 145,5; 138,7; 132,8; 130,5; 128,5; 128,3; 124,9; 117,8; 114,8.

(E.22.3) IV (KBr): 3434; 3340; 1645; 1580; 830; 726; 689.



(E)-3-(4-aminofenil)-1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-

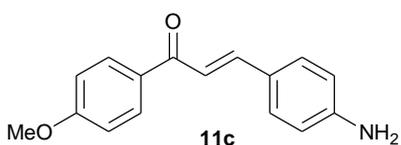
ona 11b: Preparada seguindo o método B do procedimento geral para redução do grupo nitro em sistemas aromáticos, utilizando a chalcona

10b (0,50 g; 1,74 mmol), ferro em pó (0,32 g; 5,67 mmol) e cloreto de amônio (0,05 g; 1,01 mmol) em EtOH/ H_2O (7,5:2;5 mL). O composto **11b** (0,34 g; 1,34 mmol) foi obtido em 77% de rendimento como um sólido laranja e usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f. = 153-155 °C).

(E.23.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,53-7,70 (m, 6H); 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,0 (s, 2H).

(E.23.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 189,3; 149,4; 146,04; 138,6; 130,6; 129,7; 128,8; 124,8; 117,2; 114,8.

(E.23.3) IV (KBr): 3440; 3346; 3036; 1648; 1588; 813.



(E)-3-(4-aminofenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-

en-1-ona 11c: Preparada seguindo o método B do procedimento geral para redução do grupo nitro em sistemas aromáticos, utilizando a

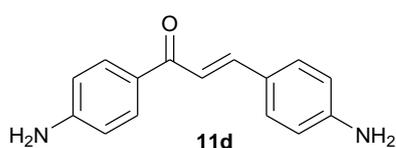
chalcona **10c** (0,50 g; 1,77 mmol), ferro em pó (0,32 g; 5,77 mmol) e cloreto de amônio (0,05 g; 1,03 mmol) em EtOH/ H_2O (7,5:2;5 mL). O composto **11c** (0,30 g; 1,20 mmol) foi obtido em 68% de rendimento como um sólido alaranjado e

usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f.= 173-175 °C).

(E.24.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,53-7,63 (m, 4H); 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 6,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 5,90 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).

(E.24.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): 188,9; 163,1; 148,9; 144,6; 131,6; 130,6; 130,3; 125,3; 117,6; 114,8; 113,7; 55,4.

(E.24.3) IV (KBr): 3439; 3336; 2961; 2840; 1641; 1602; 1257; 1020; 818; 831.



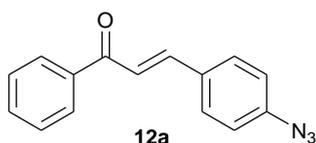
(E)-1,3-bis(4-aminofenil)prop-2-en-1-ona 11d:

Preparada seguindo o método F do procedimento geral para redução do grupo nitro em sistemas aromáticos, utilizando uma solução recém preparada de sulfeto de sódio nona-hidratado (14,21 g; 59,17 mmol), bicarbonato de sódio (2,03 g; 24,13 mmol) e MeOH/ H_2O (60:30 mL) com posterior adição da chalcona **10d** (1,00 g; 3,35 mmol) e MeOH (85 mL). O composto **11d** (0,45 g; 1,91 mmol) foi obtido em 57% de rendimento como um sólido vermelho sem necessidade de purificação posterior (p.f. = 181-183 °C).

(E.25.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,50-7,55 (m, 4H); 6,62-6,57 (m, 4H); 6,05 (s, 2H); 5,78 (s, 2H).

(E.25.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; DMSO-d_6): δ 195,5; 162,9; 160,9; 152,5; 140,2; 140,0; 135,5; 132,0; 125,4; 123,2; 122,3.

(E.25.2) IV (KBr): 3380, 3327, 1628, 1594, 981, 823 cm^{-1} .



(E)-3-(4-azidofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona 12a:

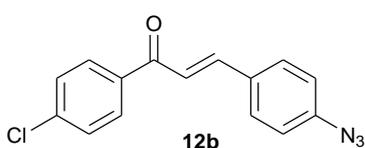
Preparada seguindo o procedimento geral para diazotação, utilizando a amina **11a** (0,40 g; 1,80 mmol), ácido sulfúrico/ácido acético glacial (0,12/1,2 mL), azida de sódio (0,13 g; 2,00 mmol) e nitrito de sódio (0,14 g; 2,00 mmol). O composto **12a** (0,36 g; 1,46 mmol) foi obtido em 81% de rendimento como

um sólido amarelo escuro e usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f. = 102-104 °C).

(E.26.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): 8,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,79 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 7,48-7,68 (m, 6H); 7,10 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H).

(E.26.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 190,2; 143,6; 142,1; 138,1; 132,8; 131,6; 130,0; 128,6; 128,5; 121,4; 119,5.

(E.26.3) IV (KBr): 3054; 2102; 1656; 1600; 815; 719; 686.



(E)-3-(4-azidofenil)-1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-

ona 12b: Preparada seguindo o procedimento geral para diazotação, utilizando a amina **11b**

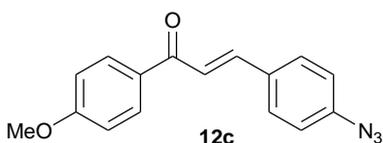
(0,40 g; 1,56 mmol), ácido sulfúrico/ácido acético

glacial (0,10/1,0 mL), azida de sódio (0,11 g; 1,72 mmol) e nitrito de sódio (0,12 g; 1,72 mmol). O composto **12b** (0,35 g; 1,46 mmol) foi obtido em 81% de rendimento como um sólido amarelo e usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f. = 142-144 °C).

(E.27.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,78 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

(E.27.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 188,8; 144,1; 142,3; 139,2; 136,4; 131,4; 130,1; 129,8; 128,9; 120,8; 119,5.

(E.27.3) IV (KBr): 3058; 2113; 1656; 1599; 821.



(E)-3-(4-azidofenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-

1-ona 12c: Preparada seguindo o procedimento geral para diazotação, utilizando a amina **11c**

(0,40 g; 1,56 mmol), ácido sulfúrico/ácido acético

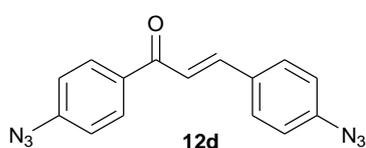
glacial (0,10/1,0 mL), azida de sódio (0,11 g; 1,72 mmol) e nitrito de sódio (0,12 g; 1,72 mmol). O composto **12c** (0,37 g; 1,32 mmol) foi obtido em 85% de

rendimento como um sólido amarelo após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel com eluente 30:70 acetato de etila/hexano (p.f. = 106-108 °C).

(E.28.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,92-7,98 (m, 4H), 7,70 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H).

(E.28.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): 188,4; 170,6; 163,4; 142,7; 141,9; 131,6; 130,7; 129,9; 121,2; 119,5; 113,8; 55,5.

(E.28.3) IV (KBr): 2962; 2930; 2105; 1641; 1603; 1258; 1023; 836; 810.



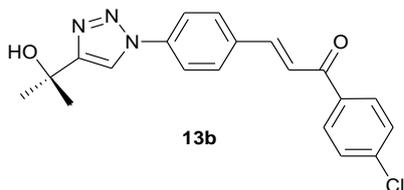
(E)-1,3-bis(4-azidofenil)prop-2-en-1-ona 12d:

Preparada seguindo o procedimento geral para diazotação, utilizando a amina **11d** (0,40 g; 1,68 mmol), ácido sulfúrico/ácido acético glacial (0,27/2,7 mL), azida de sódio (0,25 g; 3,80 mmol) e nitrito de sódio (0,26 g; 3,80 mmol). O composto **12d** (0,37 g; 1,29 mmol) foi obtido em 77% de rendimento como um sólido laranja escuro e usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f. = 118-120 °C).

(E.29.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

(E.29.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 188,3; 144,6; 143,6; 142,1; 134,6; 131,5; 130,3; 130,0; 120,7; 119,5, 119,0.

(E.29.3) IV (KBr): 2109, 1653, 1596, 987, 810 cm^{-1} .



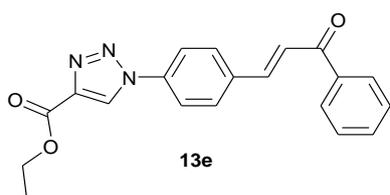
(E)-1-(4-clorofenil)-3-(4-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona 13b:

Preparada seguindo o método C do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, utilizando a azida **12b** (0,05 g; 0,18 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (0,01 g; 0,18 mmol), acetato de cobre (0,001 g; 0,04 mmol), ascorbato de sódio (0,01 g; 0,05 mmol), metanol (2 mL), MO, 80

°C e 30 min de reação. O composto **13b** (0,05 g; 0,14 mmol) foi obtido, após filtração a vácuo e lavagem com água, em 78% de rendimento, como um sólido amarelo (p.f. = 179-180 °C).

(E.30.1) RMN ¹H (300 MHz; MeOH): δ 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,50-7,85 (m, 5H); 7,53 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 1,69 (s, 3H).

(E.30.2) IV (KBr): 3347; 3132; 2963; 2934; 2878; 1658; 1600; 1384; 816.



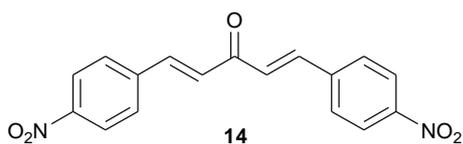
1-(4-((E)-3-oxo-3-fenilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila 13e:

Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, utilizando a azida **12a** (0,05 g; 0,20 mmol), propiolato de etila (0,02 g; 0,20 mmol), acetato de cobre (0,01 g; 0,04 mmol), ascorbato de sódio (0,01 g; 0,06 mmol), metanol (2 mL), MO, 80 °C e 30 min de reação. O composto **13e** (0,05 g; 0,14 mmol) foi obtido após filtração a vácuo e lavagem com água em 70% de rendimento como um sólido puro amarelo (p.f. = 190-192 °C).

(E.31.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 8,57 (s, 1H); 7,94-8,06 (m, 4H); 7,80-7,82 (m, 4H); 7,43-7,63 (m, 11H), 4,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

(E.31.2) IV (KBr): 2965; 2929; 1744; 1659; 1384; 1217; 984; 833; 722; 699.

(E.31.3) EM (ISE) *m/z*: calculado para [M+H]⁺ C₂₀H₁₈N₃O₃: 348,4; encontrado: 348,5.



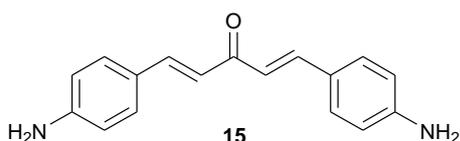
(1E,4E)-1,5-bis(4-nitrofenil)penta-1,4-dien-3-ona 14:

Preparada seguindo o procedimento geral síntese de dichalconas, utilizando acetona (0,44 g; 7,60 mmol) e *p*-nitrobenzaldeído (2,29 g; 15,20 mmol). O composto **14** (2,04 g; 6,30 mmol) foi obtido em 83% de rendimento, após purificação por recristalização de etanol como um sólido amarelo (p.f. = 262-264 °C).

(E.32.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ 8,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 4H); 8,07 (d, $J = 9,1$ Hz, 4H); 7,96 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H); 7,55 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H).

(E.32.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; DMSO- d_6): δ 181,2; 146,3; 146,0; 134,8, 134,2, 129,9, 129,2.

(E.32.3) IV (KBr): 1609, 1532, 1351, 987, 841 cm^{-1} .



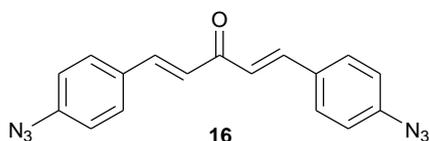
(1E,4E)-1,5-bis(4-aminofenil)penta-1,4-dien-3-ona 15: Preparada seguindo o método G do procedimento geral para redução do grupo nitro em sistemas

aromáticos, utilizando uma solução recém preparada de sulfeto de sódio nona-hidratado (9,80 g; 40,80 mmol), bicarbonato de sódio (1,40 g; 16,64 mmol) e MeOH/ H_2O (40:20 mL) com posterior adição da substância **14** (1,00 g; 3,08 mmol) e MeOH (60 mL). O composto **15** (0,36 g; 1,39 mmol) foi obtido em 45% de rendimento como um sólido vermelho e usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f. = 295-297 $^\circ\text{C}$).

(E.33.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ 7,53 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H); 6,92 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H); 6,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H); 5,82 (s, 4H).

(E.33.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; DMSO- d_6): δ 187,4; 151,5; 142,6; 130,4. 122,1; 120,3; 113,6.

(E.33.3) IV (KBr): 3358, 3330, 1628, 1593, 984, 833 cm^{-1} .



(1E,4E)-1,5-bis(4-azidofenil)penta-1,4-dien-3-ona 16: Preparada seguindo o procedimento geral para diazotação, utilizando a amina **15** (0,08 g; 0,29 mmol),

ácido sulfúrico/ácido acético glacial (0,05/0,46 mL), azida de sódio (0,04 g; 0,65 mmol) e nitrito de sódio (0,04 g; 0,65 mmol). O composto **16** (0,04 g; 0,14 mmol) foi obtido em 49% de rendimento como um sólido vermelho e usado nas etapas seguintes sem prévio processo de purificação (p.f. = 158-160 $^\circ\text{C}$).

(E.34.1) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H); 7,78 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H); 7,32 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H).

(E.34.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; DMSO- d_6): δ 188,7, 142,1, 141,9, 132,1, 130,7, 125,6, 120,1.

(E.34.3) IV (KBr): 2927, 2117, 1596, 987, 830 cm^{-1} .

7. Bibliografia

1. Zeiger, E.; Lincoln, T. *Plant Physiology*; Sinauer Associates, Inc. Publishers.Sunderland. Massachusets. 1998, p. 309-334, citado por Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
2. Paxton, J.D. Phytoalexins: a working redefinition. *Phytopathologische Zeitschrift*, v.101, p.106-109, 1981, citado por Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
3. Demain, A.L. Fungal secondary metabolism: regulation and functions. In: SUTTON, B. *A Century of Mycology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, p. 233-254, citado por Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
4. Brizuela, M.A. *et al.* Basidiomicetos: nueva fuente de metabolitos secundarios.(Revision). *Revista Iberoamericana de Micología*. v. 15, 1998, p. 69-74, citado por Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
5. Zuanazzi, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÕES, C.M.O. *et al.*. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, 4ª ed., Porto Alegre/Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS/Ed. da UFSC, 2002, p. 499-526.
6. (a) Ni, L.; Meng, C. Q.; Sikorsky, J. A. *Exper. Opin. Ther. Patents* **2004**, *14*, 1669. (b) Nowakowska, Z. *Europ. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125.
7. (a) Ni, L.; Meng, C. Q.; Sikorsky, J. A. *Exper. Opin. Ther. Patents* **2004**, *14*; 1669. (b) Hijova, E. *Bratisl. Lek. Listy.* **2006**, *107*; 80.
8. Kimura, Y.; Aoki, T.; Ayae, S. *Plant Cell Physiol.* **2001**, *42*, 1169.
9. (a) Macht, D. I. - The history of opium and some of its preparation and alkaloids. *JAMA*, **1915**, *64*, 477. (b) Barreiro, E. J. *Quím. Nova* **1990**, *13*, 29.

10. Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
11. Chen, M.; Christensen, S. B.; Zhai, L.; Rasmussen, M. H.; Theander, T. G.; Frokjaer, S.; Steffansen B.; Davidsen, J.; Kharazmi. A.; *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 1333.
12. (a) Dyrager, C.; Wickström, M.; Fridén-Saxin, M.; Friberg, A.; Dahlén, K.; Wallén, E. A. A.; Gullbo, J.; Grotli, M.; Luthman, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2659. (b) Ruan, B.; Lu, X.; Tang, J.; Wei, Y.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, L.; Zhu, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2688.
13. Reddy, M. V. B.; Hwang, T.; Leu, Y.; Chiou, W.; Wu, T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2751.
14. (a) Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazely, M. A.; Kandepu, N. M.; *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 1125. (b) Cheenpracha, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Subhadhirasakul, S.; Tewtrakal, S; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *14*, 1710.
15. Nielsen, S. F.; Bosen, T.; Larsen, M.; Schonning, K.; Kromann, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3047.
16. Bhakuni, D. S.; Chaturvedi, R.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 585.
17. (a) Chen, M.; Christensen, S. B.; Blom, J.; Lemmich, E.; Nadelmann, L.; Fich, K.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Antimicrob Agents Chemother.* **1993**, *37*, 2550. (b) Aponte, J. C.; Castillo, D.; Estevez, Y.; Gonzales, G.; Arevalo, J.; Hammond, G. B.; Sauvain, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 100.
18. (a) Groves, J. T.; Wang, C. C. Y. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 687. (b) Aktan, F. *Life Sci.* **2004**, *75*, 639. (c) Warren, J. B. *FASEB J.* **1994**, *8*, 247. (d) Pendino, K. J.; Laskin, J. D.; Shuler, R. L.; Punjabi, C. J.; Laskin, D. L. *J. Immunol.* **1993**, *151*, 7196.
19. Lee, S. H.; Zhao, Y.; Park, E.; Che, X.; Seo, G. S.; Sohn, D. H.; *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *658*, 9.
20. Shimokoriyama, M. In: *Flavanones, chalcones and aurones*. Geissman, T. A. New York: MacMillan Company, 1962; p. 286-313.

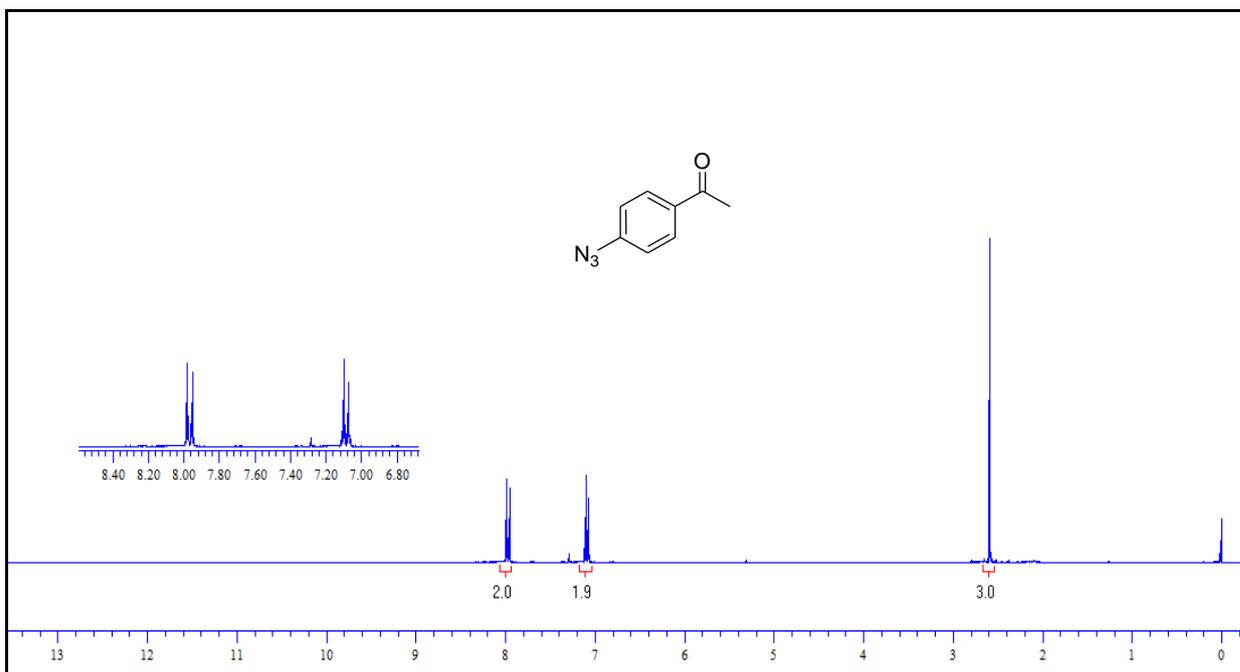
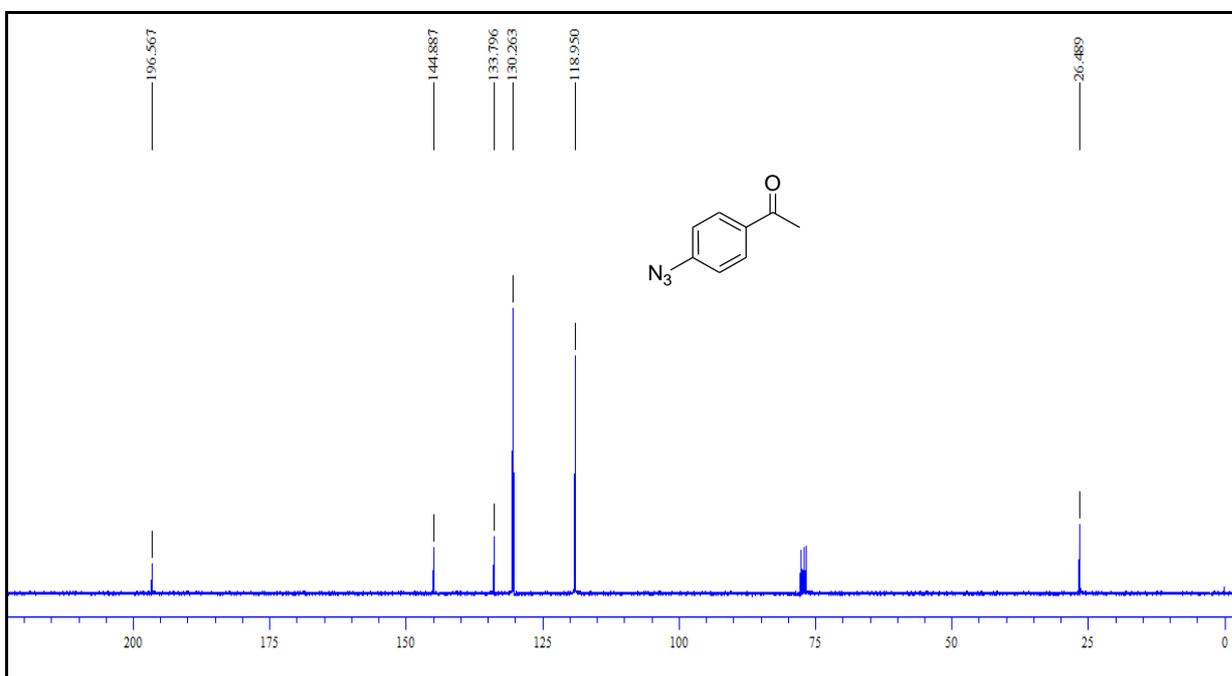
21. Silva, V. A. *Estudo da síntese da chalcona 1(4'-N-fenil-Sulfonilamidafenil)-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona*. **2008**. 84f. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual de Goiás. Anápolis, 2008.
22. Júnior, G. M. V.; Sousa, C. M. M.; Cavalheiro, A. J.; Lago, J. H. G.; Chaves, M. H.; *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2159.
23. Sakuta, M.; *J. Plant Res.* **2000**, *113*, 327.
24. (a) Daskiewicz, J. B.; Comte, G.; Barron, D.; Pietro, A. D.; Thomasson, F.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7095. (b) Sebti, S.; Solhy, A.; Tahir, R.; Boulaajaj, S.; Mayoral, J. A.; Fraile, J. M.; Kossir, A.; Oumimoun, H.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7953 (c) Climent, M.J.; Corma, A.; Iborra, S.; Primo, J.; *J. Catal.* **1995**, *151*, 60.
25. Wei, W.; Qunrong, W.; Liqin, D.; Aiqing, Z.; Duoyuan, W.; *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 411.
26. Li, J.T.; Yang, W. Z.; Wang, S. X.; Li, S. H.; Li, T. S.; *Ultrason. Sonochem.* **2002**, *9*, 237.
27. You, Y. C.; Zhang, X. H.; Gou, M.; You, Y.; *Huaxue Yanjiu Yu Yingyong (Chem. Res. Appl.)* **2000**, *12*, 186.
28. Ansari, F. L.; Baseer, M.; Iftikahar, F.; Kulsoom, S.; Ullha, A.; Nazir, S.; Shaukat, A.; Ishan-ul-Haq; Mirza, B. *Arkivoc* **2009**, (x), 318.
29. Climent, M.J.; Corma, A.; Iborra, S.; Veltuy, A. *J. Catal.* **2004**, *221*, 474.
30. Kumar, D.; Suresh.; Sandhu, J. S.; *Green Chem. Lett. and Rev.* **2010**, *3*, 283.
31. Bieber, L. M. *Quím. Nova* **1999**, *22*, 605.
32. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 3.
33. (a) Wamhoff, W. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., ed.; Academic Press: New York, **1997**, p. 318. (b) Potts, K. T.; *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 87. (c) Dewar, M. J. S; Morita, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 796. (d) Elguero, J.; Marzin, C.; Roberts, J. D.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 357.
34. (a) Nikan, M.; Sherman, J. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4900. (b) Nikan, M.; Grant, A. L.; Sherman, J. C.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1791.
35. Muller, E.; Nazeeruddin, M. K.; Prome, J. C.; *New J. Chem.* **1996**, *20*, 759.

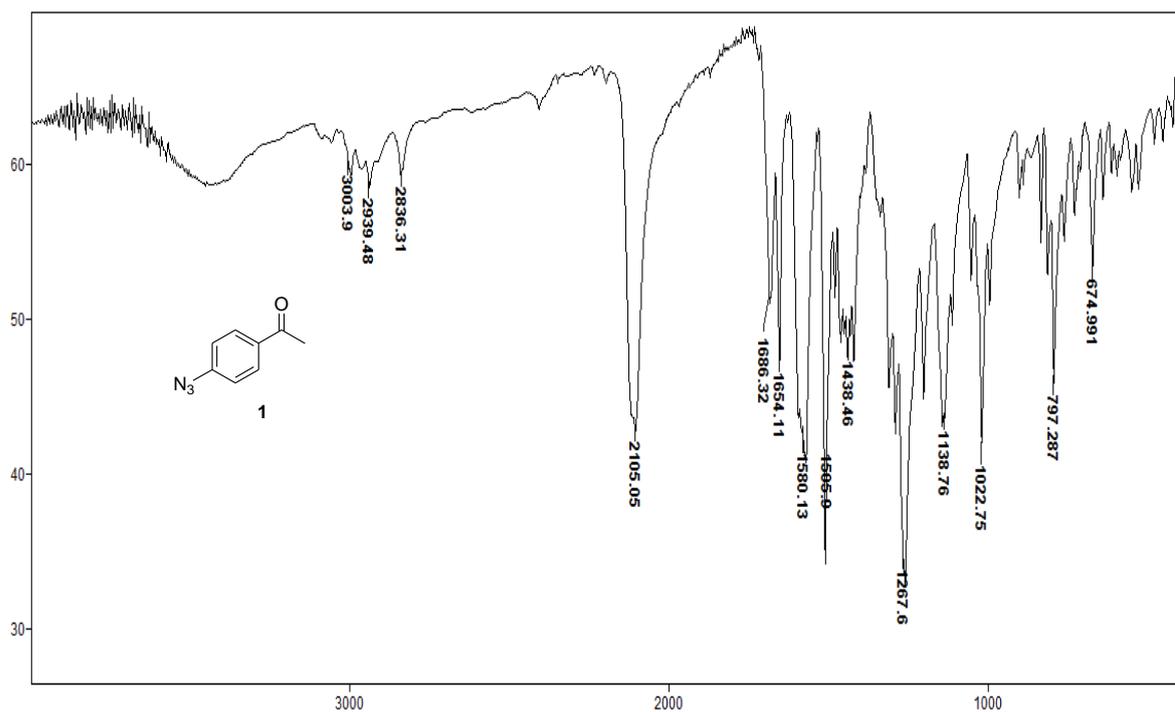
36. (a) Abdennabi, A. M. S.; Abdulhadi, A. I.; Saricimen, H.; *Corros. Sci.* **1996**, *38*, 1791. (b) *Reviews on Corrosion Inhibitor Science and Technology*, Corrosion-2004 Symposium, New Orleans, LA, EUA, vol. 3.
37. Ban, K.; Namba, Y.; Sekine, Y.; Matsuda, M.; *Ger. Offen.* **1974 DE 2332705** 19740110 DE 73-2332705 19730627 **1974** (CA 80:P121773).
38. Zareba, S. *Microchim. Acta* **1993**, *112*, 119.
39. (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**; (b) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996. (c) Gilman, A. G.; Rall, T.W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1991**.
40. Godovikova, T. I.; Ignat'eva, E. L.; Khmel'niskii, L. I.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 113.
41. (a) L'Abbé, G.; Vandendriessche, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 701. (b) Talekar, R. R.; Wightman, R. H.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3831.
42. Biagi, G.; Giorgi, I.; Manera, C.; Scartoni, V.; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1195.
43. Menegatti, R.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Perreira, E. F. R.; El-Nabawi, A.; Elde-frawi, A. E. X.; Neves, G.; Rates, S. M. K.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *1*, 4807.
44. Behbehani, H.; Ibrahim, H. M.; Makhseed, S.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1813.
45. Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, *21*, 2756.
46. Hauptman, S.; Wilde, H.; Moser, K.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3295.
47. Baines, K. M.; Rourke, T. W.; Vaughan, K.; Hooper, D. L.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 856.
48. Wolwski, W. L. Em *1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction*; Padwa, A., ed.; John Wiley & Sons: New York, **1984**, p. 559.
49. Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94.
50. Moses, J. E.; Moorhouse, A. D.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249

51. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
52. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
53. Kuang, G. C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stanke, L.A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13984.
54. Kolb, H. C.; Fin, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 2004.
55. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Quím. Nova* **2005**, *28*, 56.
56. Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W.; *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1.
57. Mishra, N.; Arora, P.; Kumar, B.; Mishra, L. C.; Bhattacharya, A.; Awasthi, S. K.; Bhasin, V. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1530.
58. Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cara, C. L.; Cruz-Lopez, O.; Preti, D.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Zonta, N.; Balzarini, J.; Brancale, A.; Taradas, S.; Hamel, E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5367.
59. Bhat, B. A.; Dhar, K. L.; Puri, S. C.; Saxena, A. K.; Shanmugavel, M.; Quazi, G. N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3177.
60. LeBlanc, R.; Dickson, J.; Brown, T.; Stewart, M.; Pati, H. N.; VanDerveer, D.; Arman, H.; Harris, J.; Pennington, W.; Holt, H. L.; Lee, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6025.
61. Johnson, M.; Younglove, B.; Lee, L.; LeBlanc, R.; Holt, H.; Hills, P.; Mackay, H.; Brown, T.; Mooberry, S. L.; Lee, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5897.
62. Mesanzani, O.; Massarotti, A.; Giustiniano, M.; Pirali, T.; Bevilacqua, V.; Caldarelli, A.; Canonico, P.; Sorba, G.; Novellino, E.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 764.
63. Rajakumar, P.; Raja, S.; *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3888.
64. Hans, R. H.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2234.
65. Guantai, E. M.; Kanyile, N.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8243.

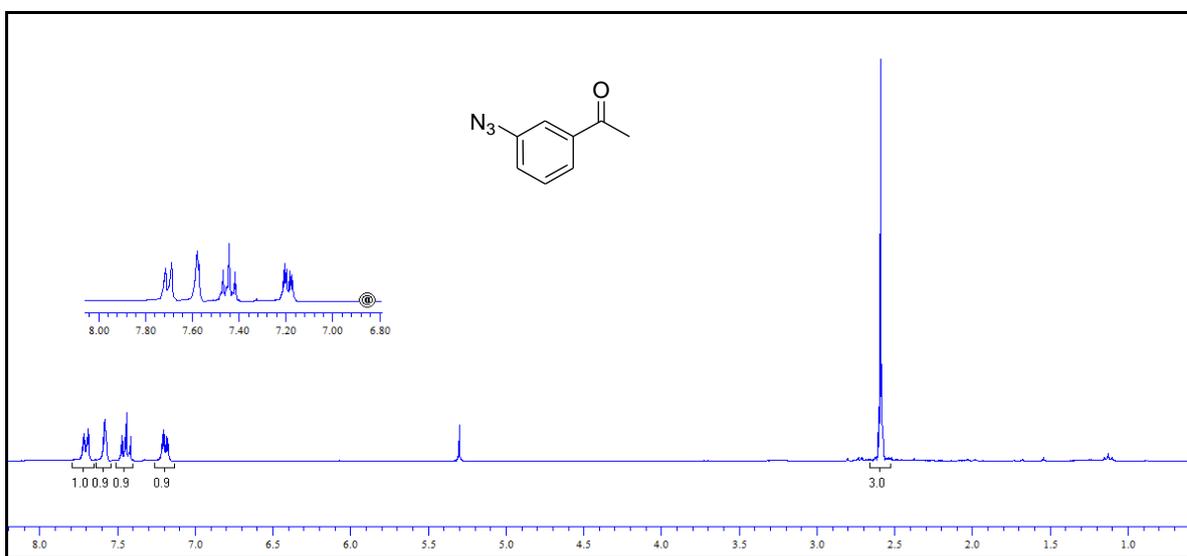
66. Raghavendra, M.; Naik, H. S. B.; Naik, T. R. R. R.; Sherigara, B. S.; *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2007**, *182*, 1823.
67. Gokulnath, S.; Prabhuraja, V.; Sankar, J.; Chandrashekar, T. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *1*, 191.
68. Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839.
69. 10th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-10). 1-30 November 2006.
70. Serwinsky, P. R.; Esat, B.; Lahti, P. M.; Liao, Y.; Walton, R.; Lan, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5247.
71. Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Cruz-Lopes, O.; Cara, C. L.; Carrion, M. D.; Balzarini, J.; Hamel, E.; Basso, G.; Bortolozzi, R.; Viola, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2733.
72. Bourget, C.; Trévisiol, E.; Bridon, I.; Kotera, M.; Lhomme, J.; Laayoun, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1453.
73. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed. Pergamon Press, New York, 1998.

8. Anexos

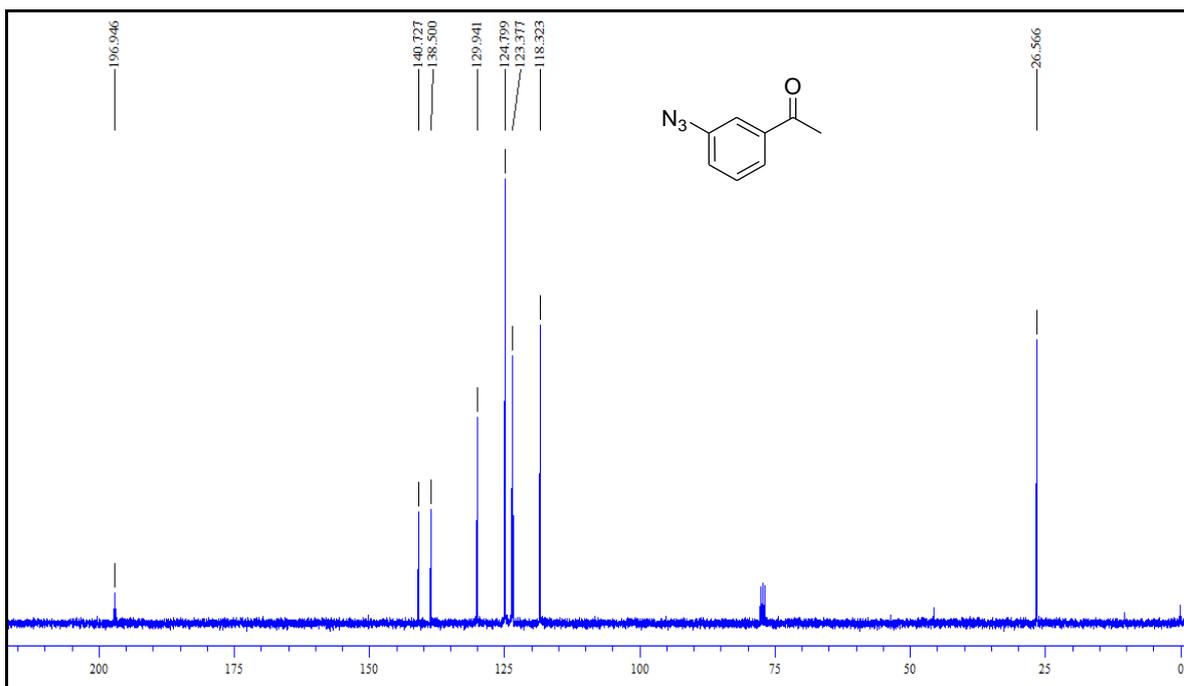
Espectro 1.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1.Espectro 1.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 1.



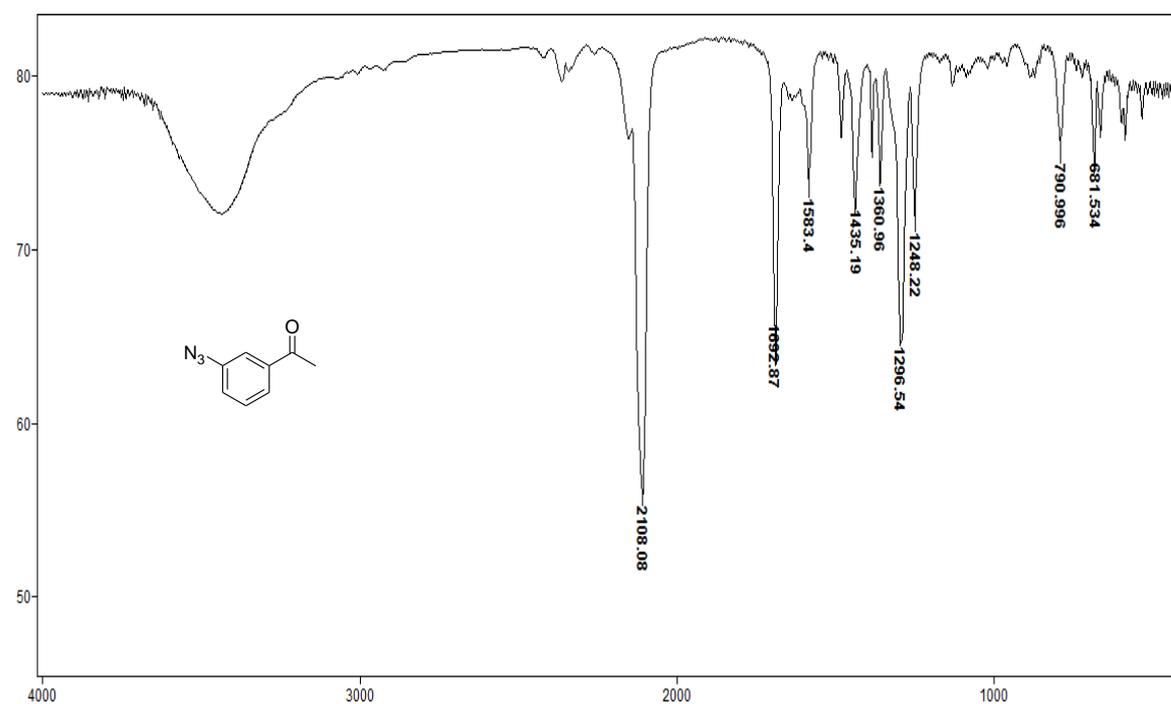
Espectro 1.3. Espectro de IV (KBr) do composto 1.



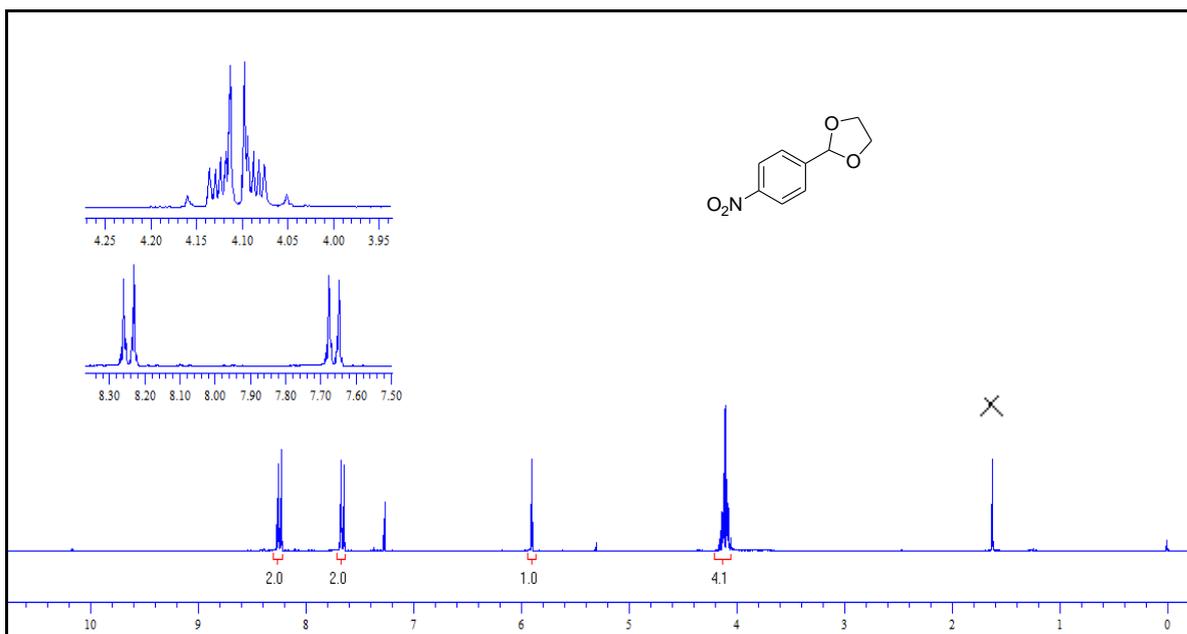
Espectro 2.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2.



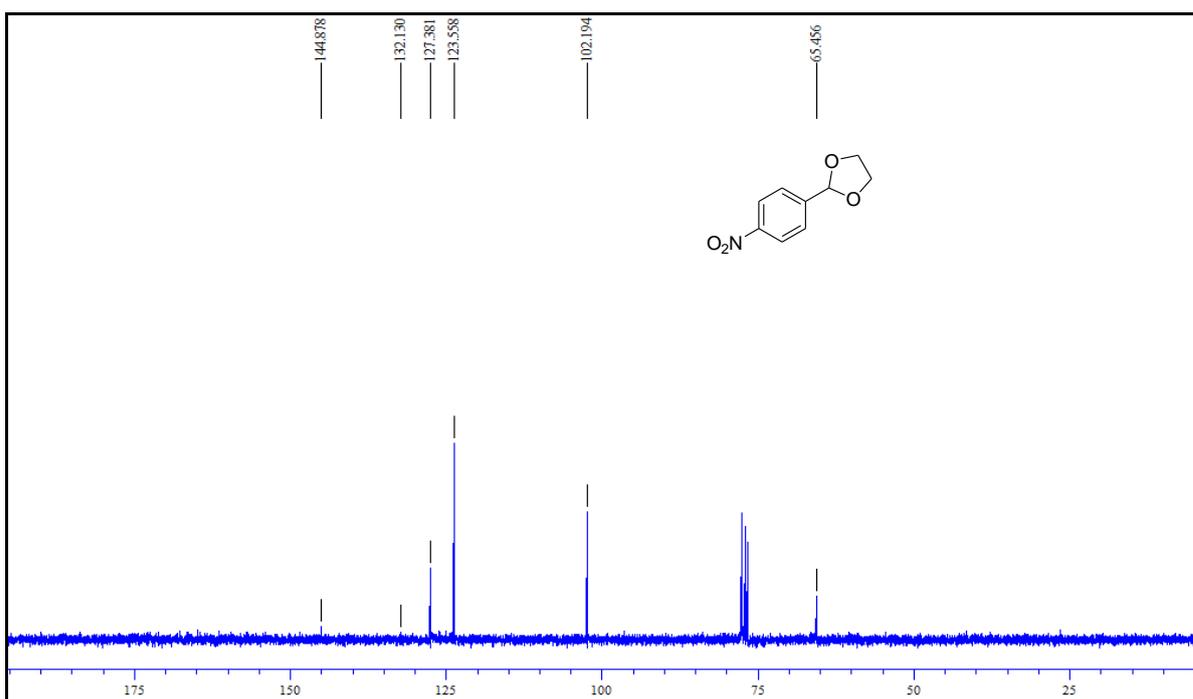
Espectro 2.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 2.



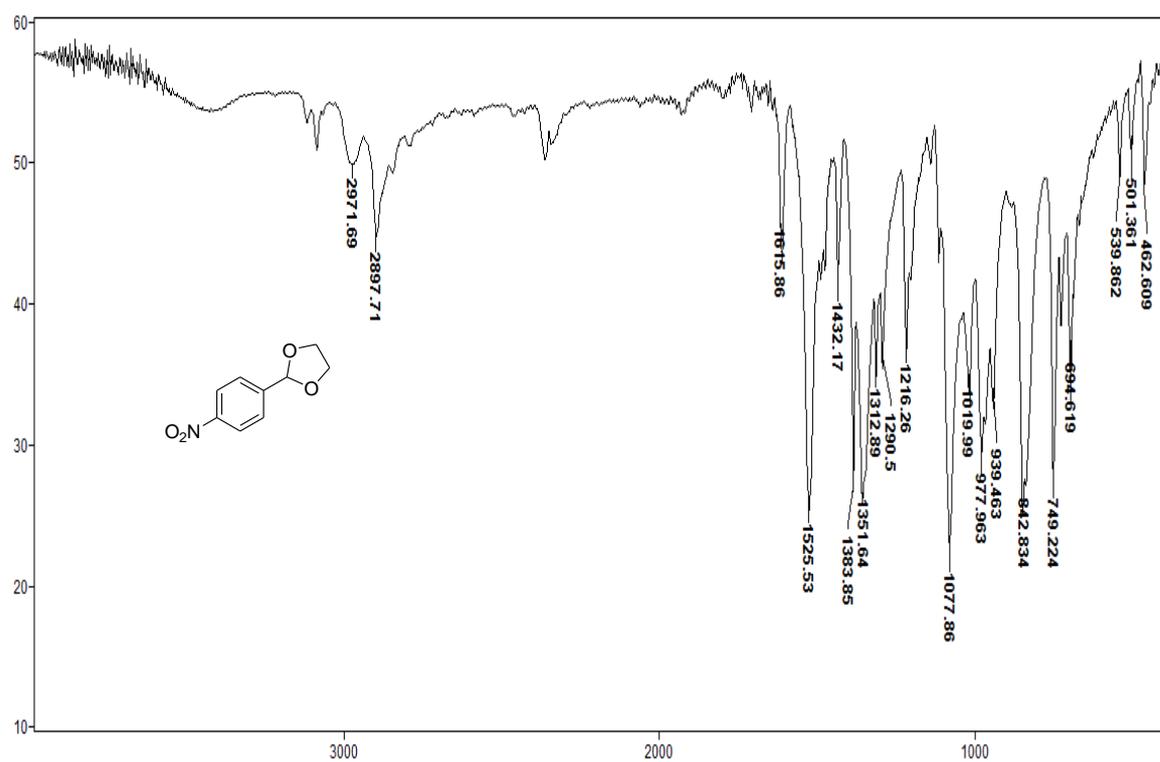
Espectro 2.3. Espectro de IV (KBr) do composto 2.



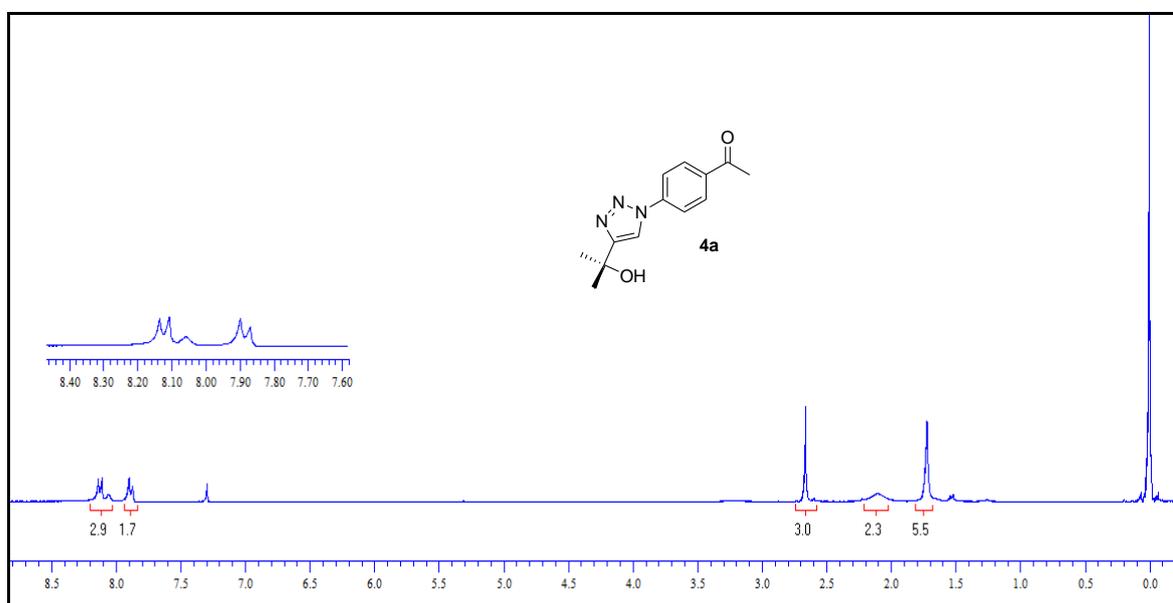
Espectro 3.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3**.



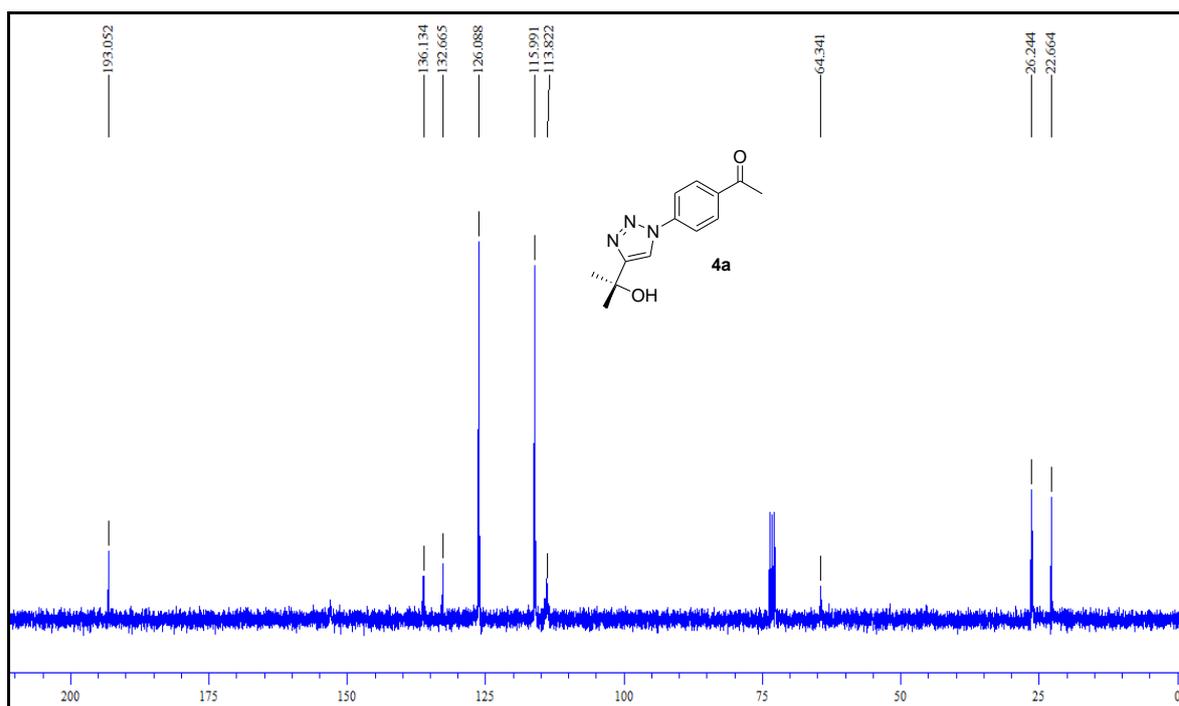
Espectro 3.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **3**.



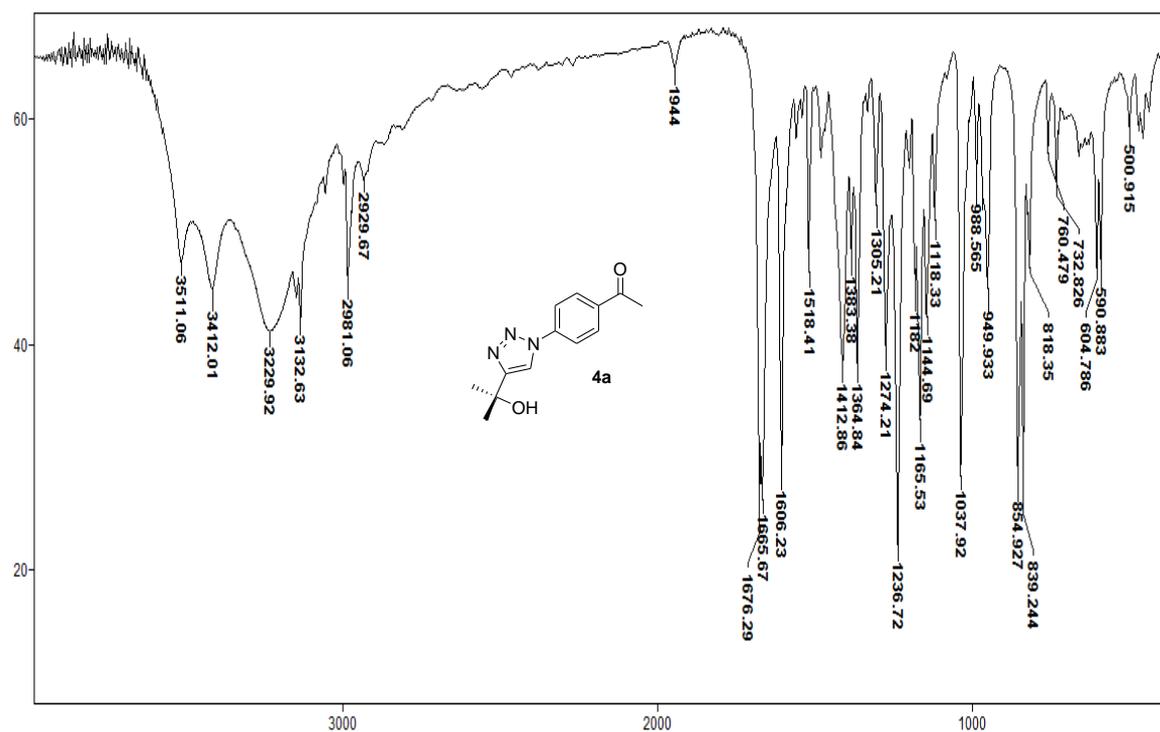
Espectro 3.3. Espectro de IV (KBr) do composto 3.



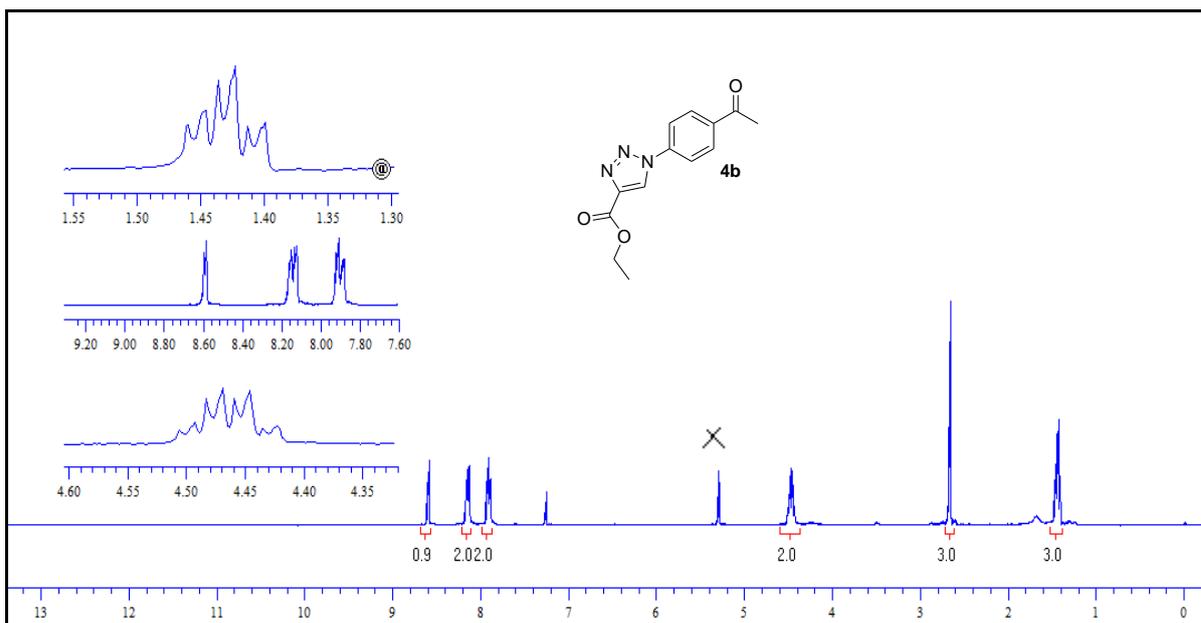
Espectro 4.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4a.



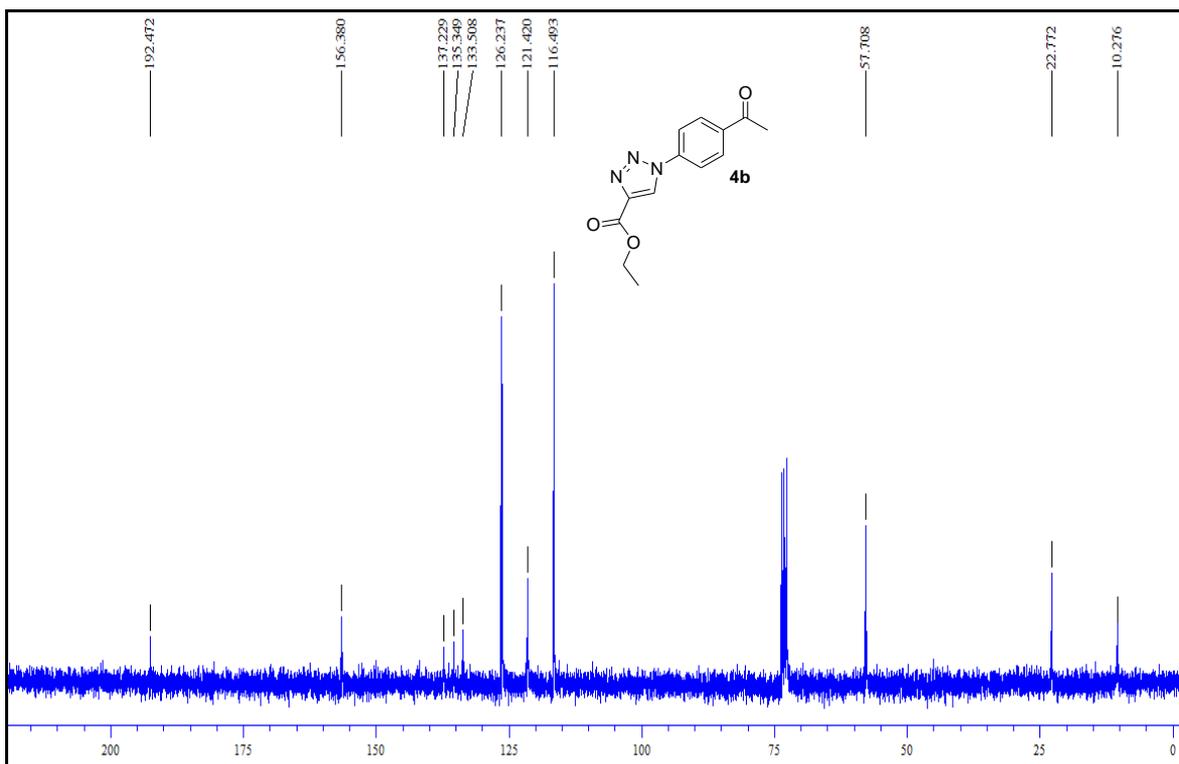
Espectro 4.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.



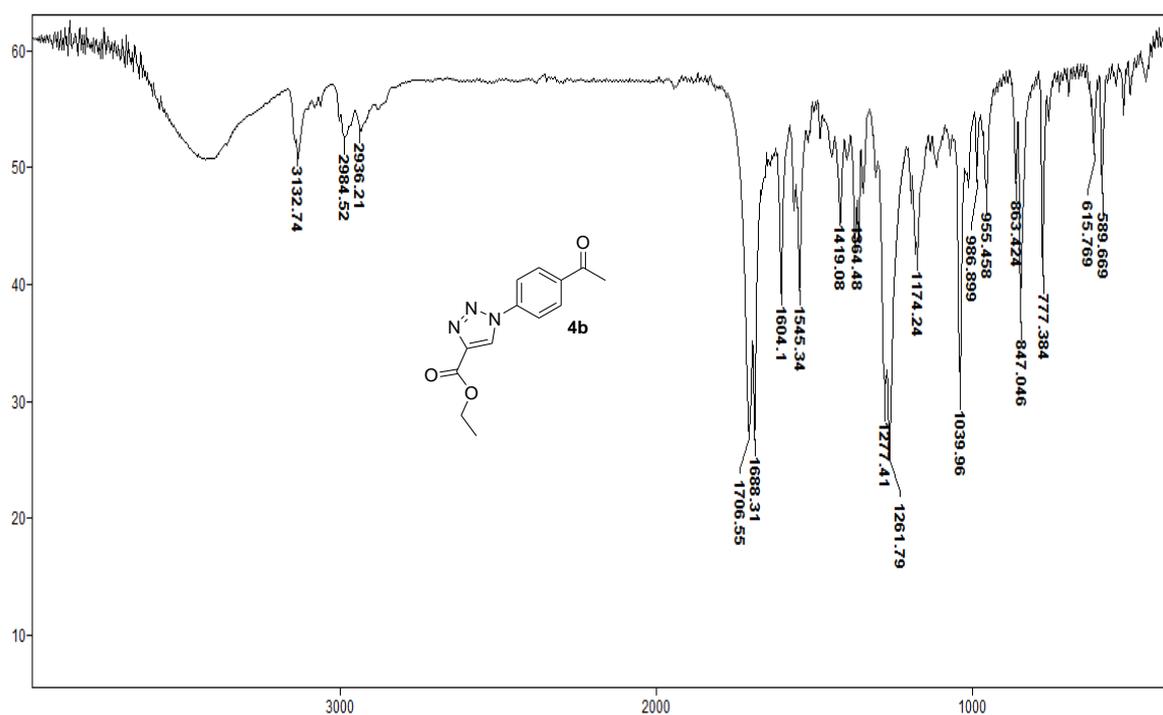
Espectro 4.3. Espectro de IV (KBr) do composto **4a**.



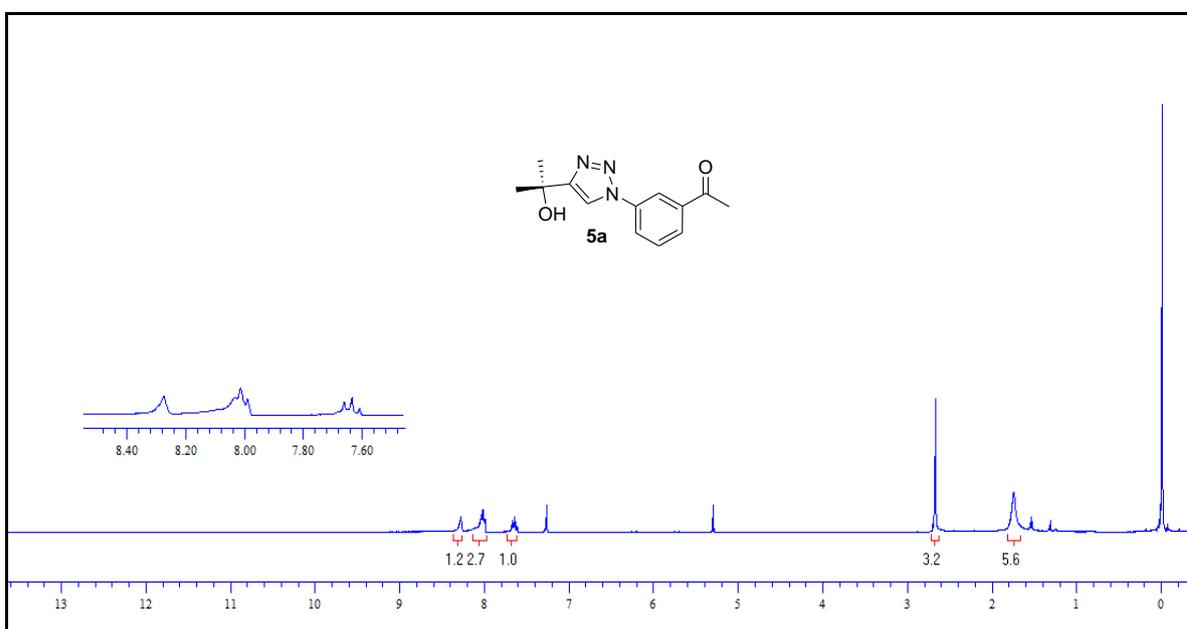
Espectro 5.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.



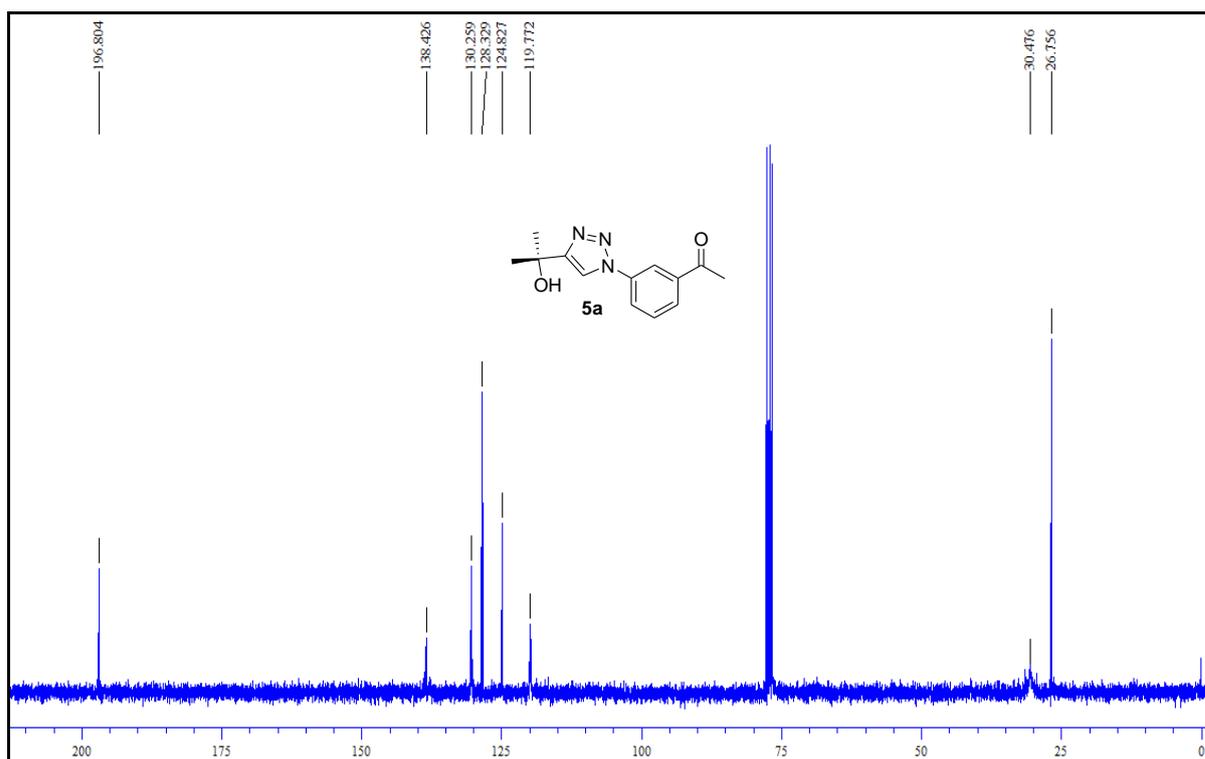
Espectro 5.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.



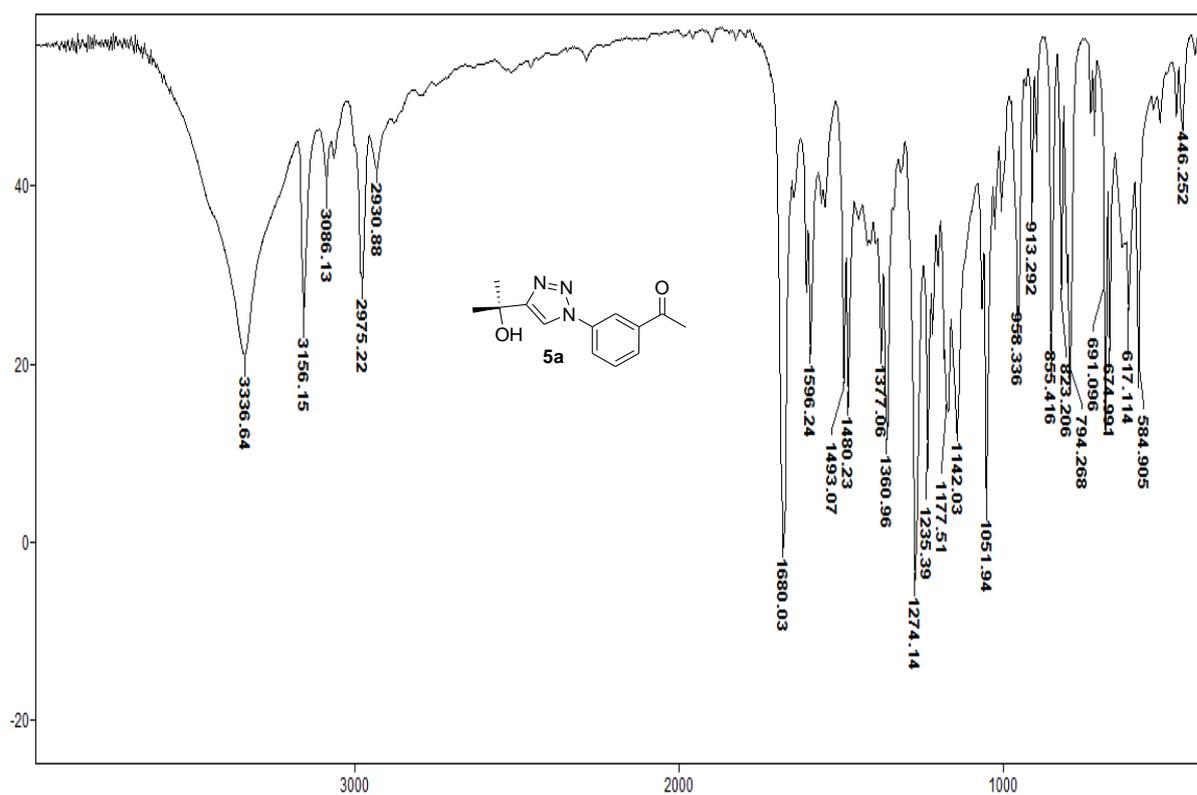
Espectro 5.3. Espectro de IV (KBr) do composto **4b**.



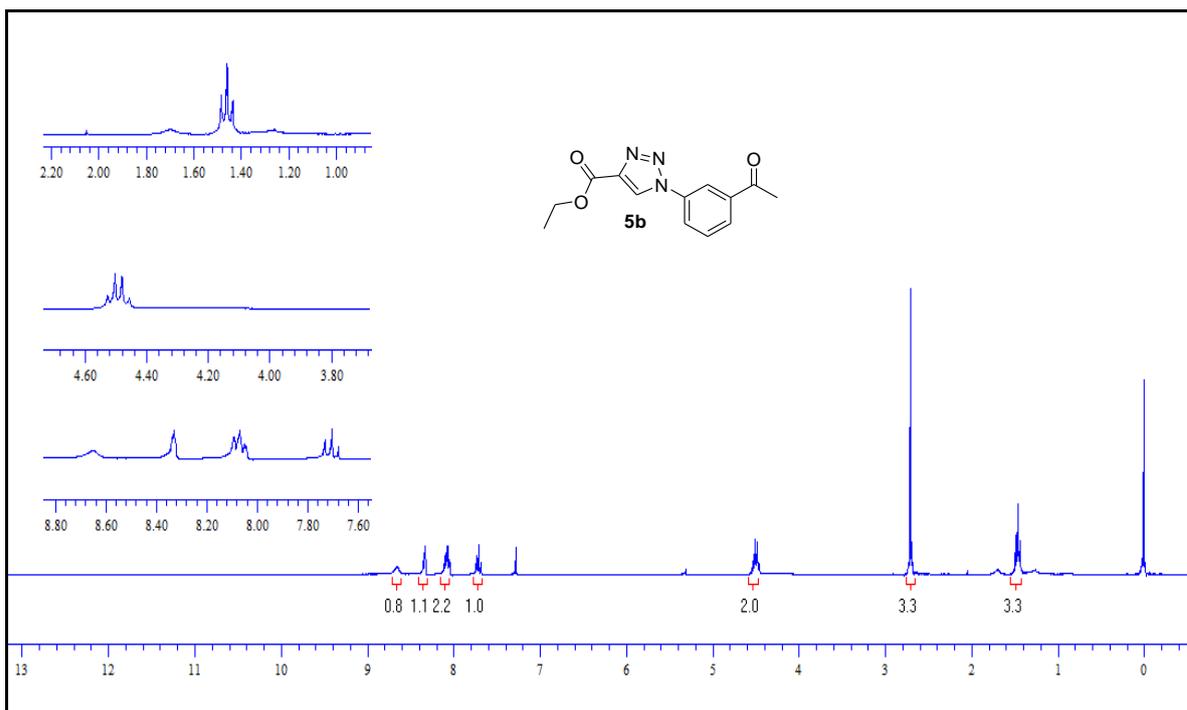
Espectro 6.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.



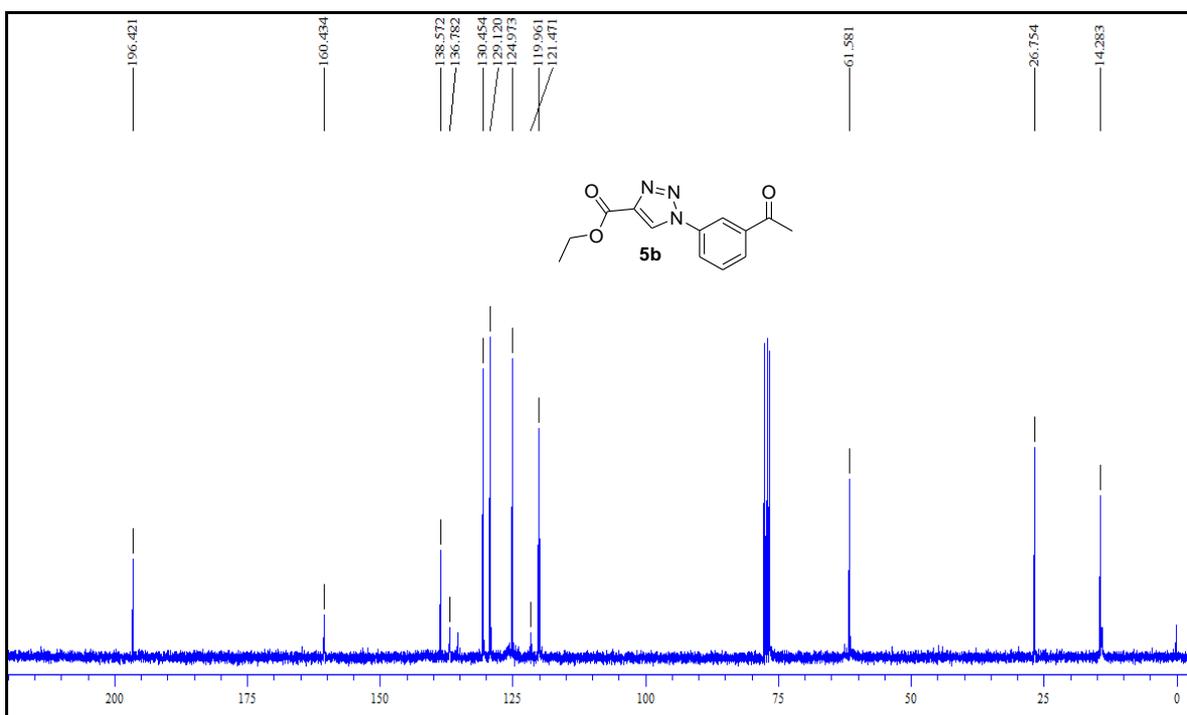
Espectro 6.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.



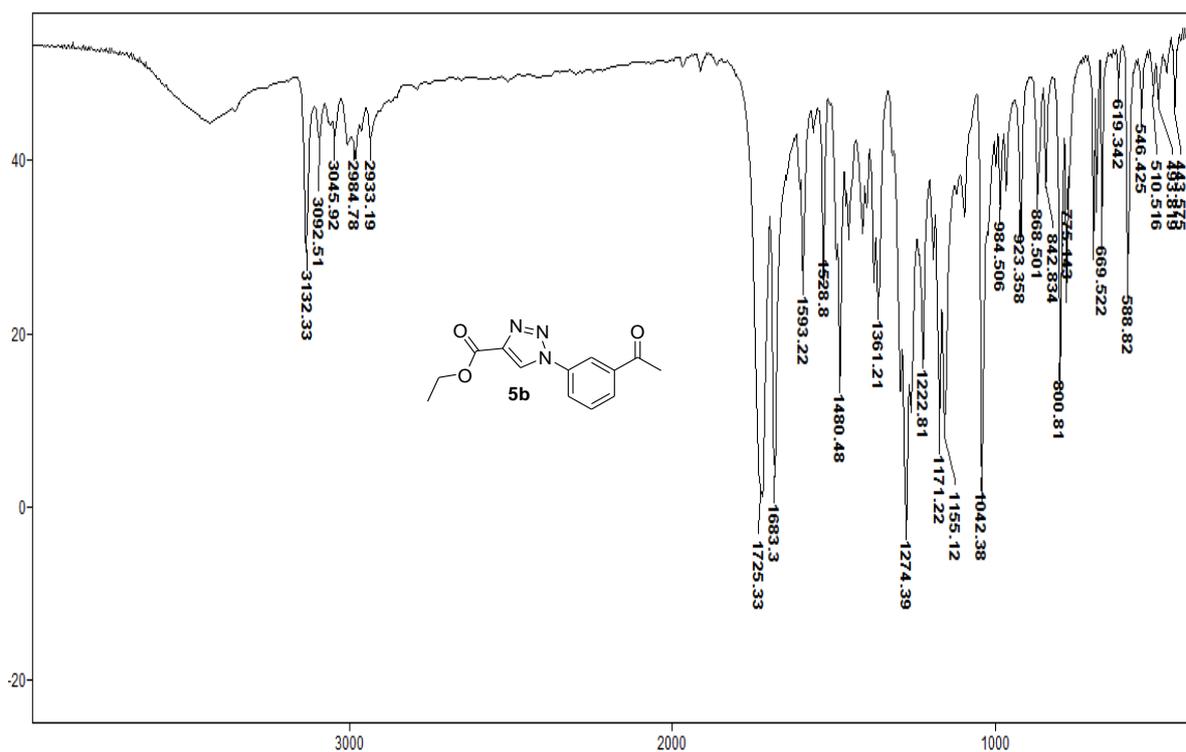
Espectro 6.3. Espectro de IV (KBr) do composto **5a**.



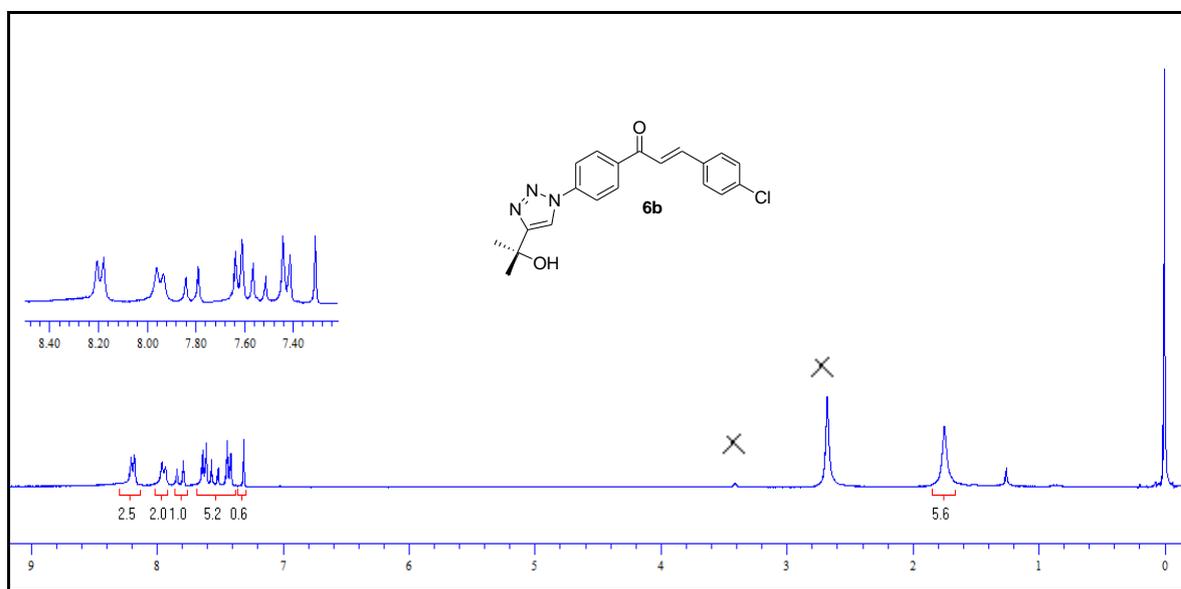
Espectro 7.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.



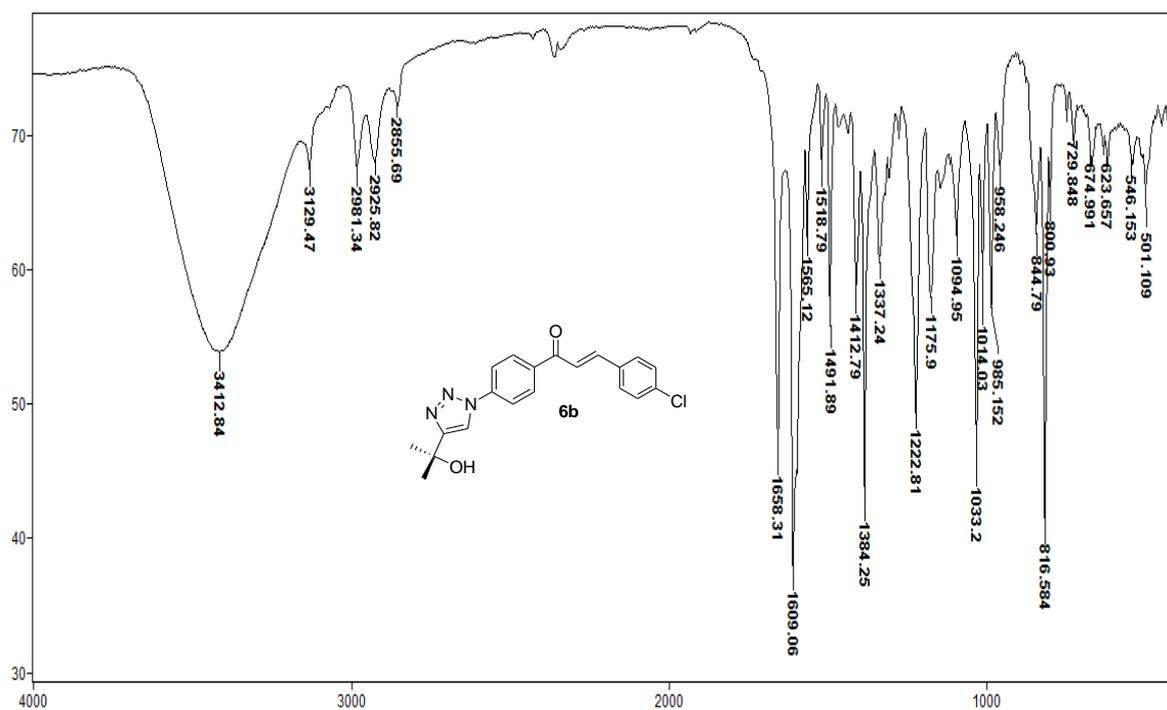
Espectro 7.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.



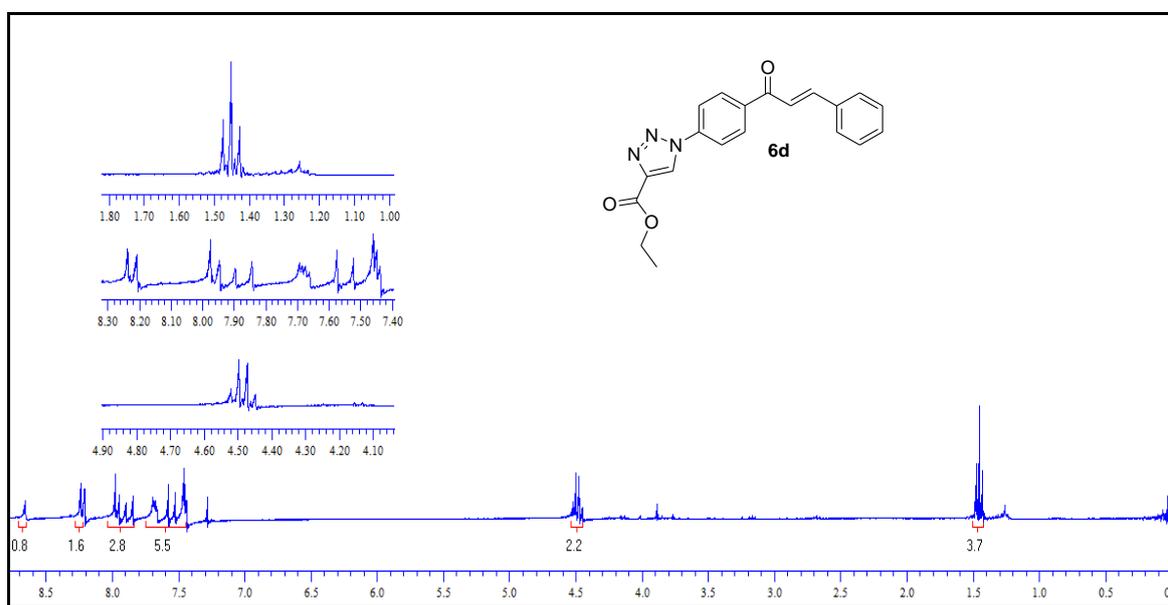
Espectro 7.3. Espectro de IV (KBr) do composto **5b**.



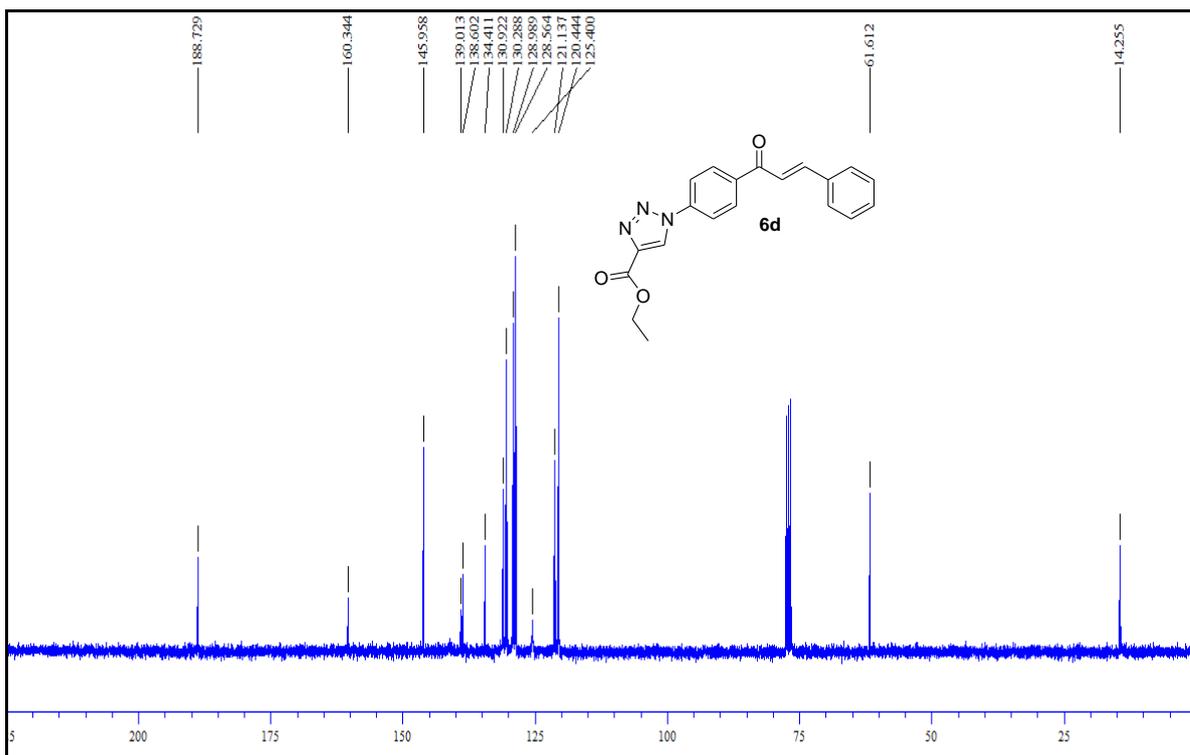
Espectro 8.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) do composto **6b**.



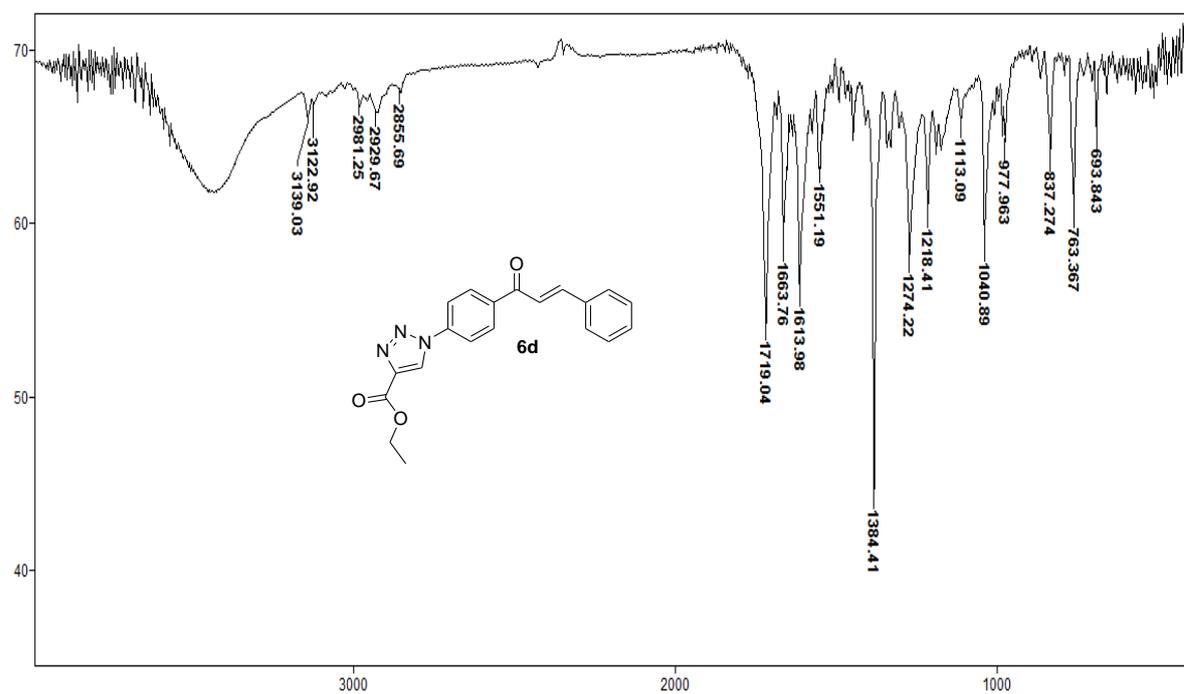
Espectro 8.2. Espectro de IV (KBr) do composto **6b**.



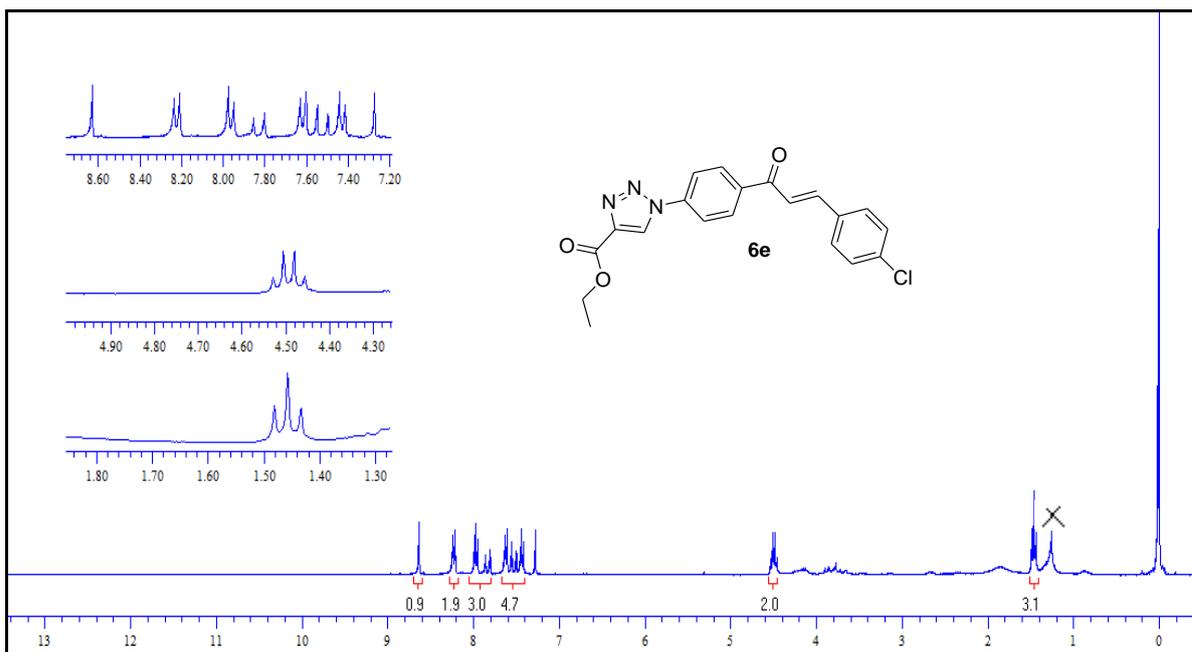
Espectro 9.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6d**.



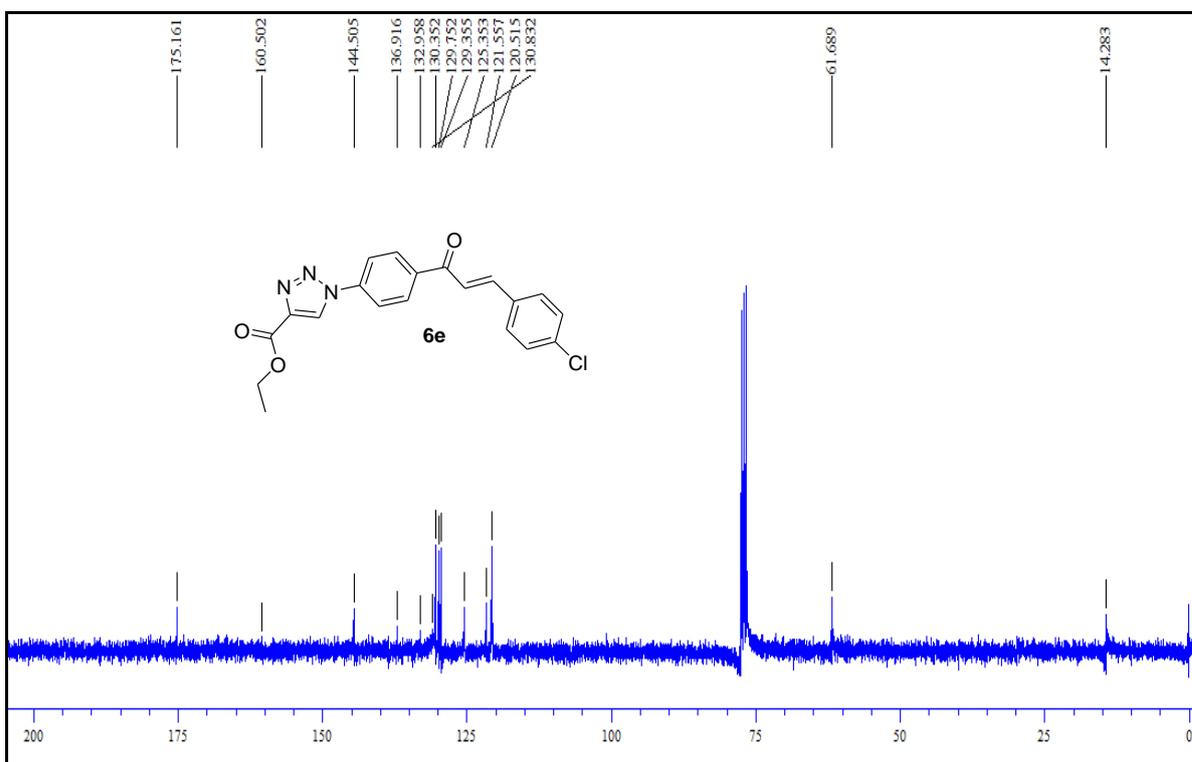
Espectro 9.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **6d**.



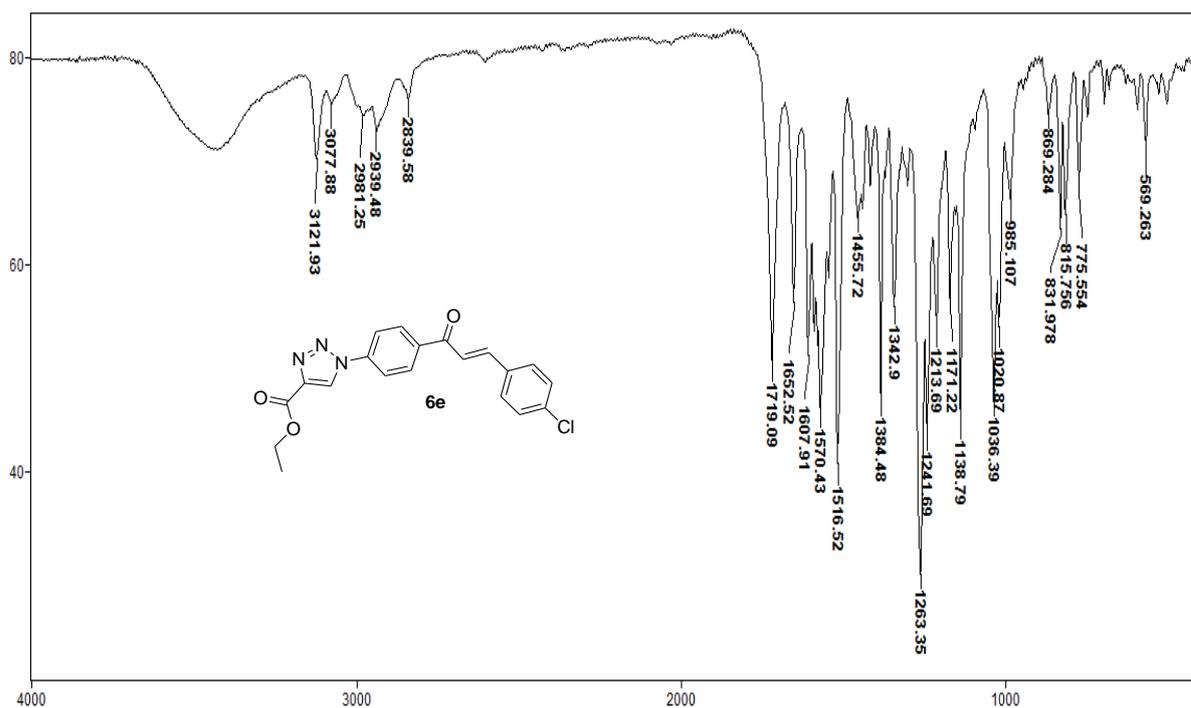
Espectro 9.3. Espectro de IV (KBr) do composto **6d**.



Espectro 10.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica **6e**.



Espectro 10.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica **6e**.



Espetro 10.2. Espetro de IV (KBr) da chalcona triazólica **6e**.

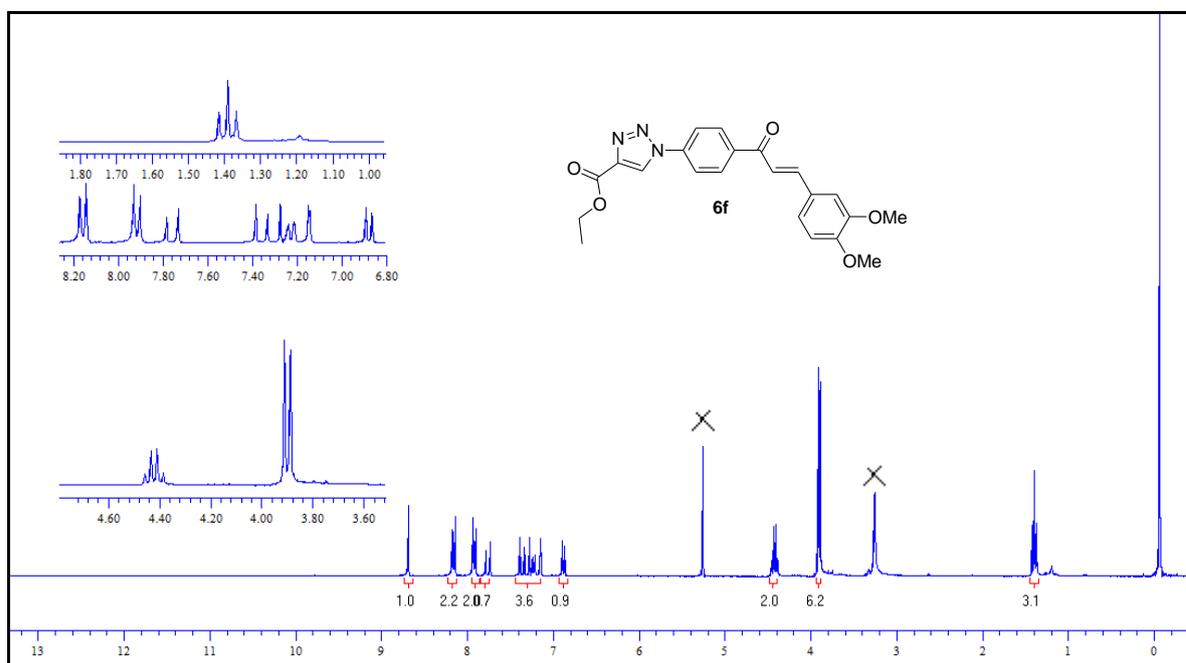


Figura 11.1. Espetro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica **6f**.

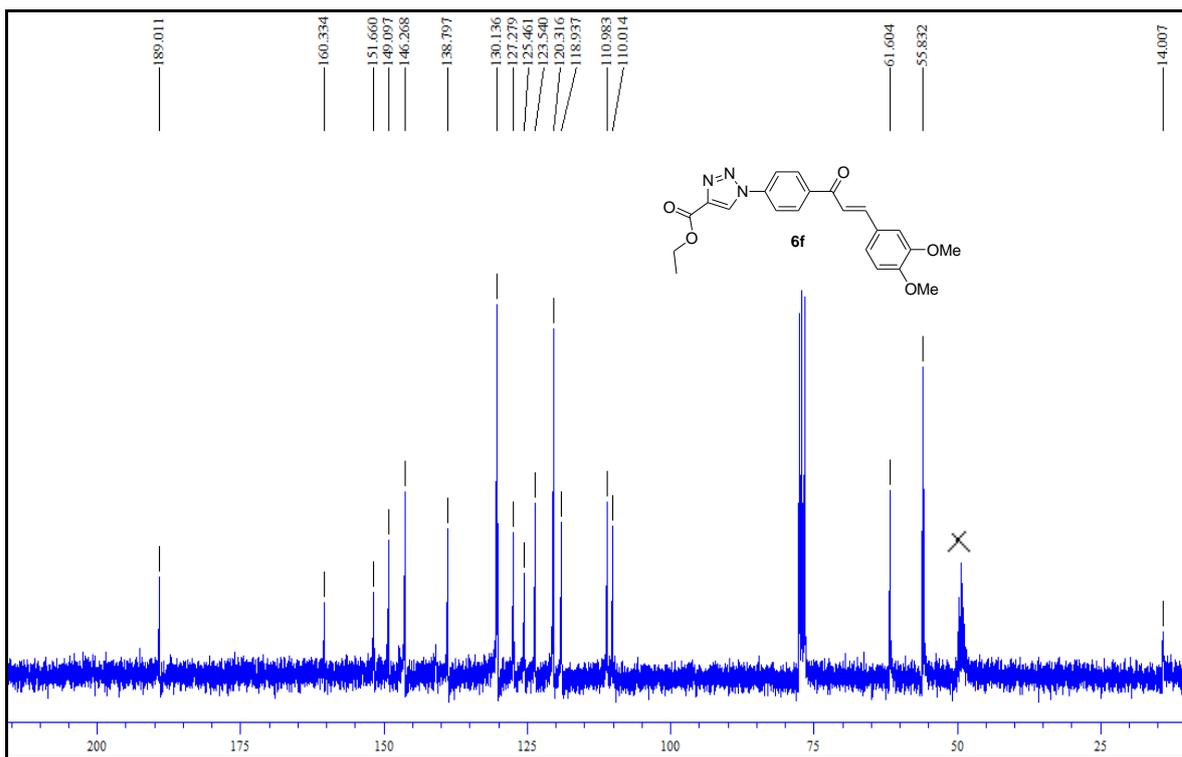


Figura 11.2. Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) da chalcona triazólica **6f**.

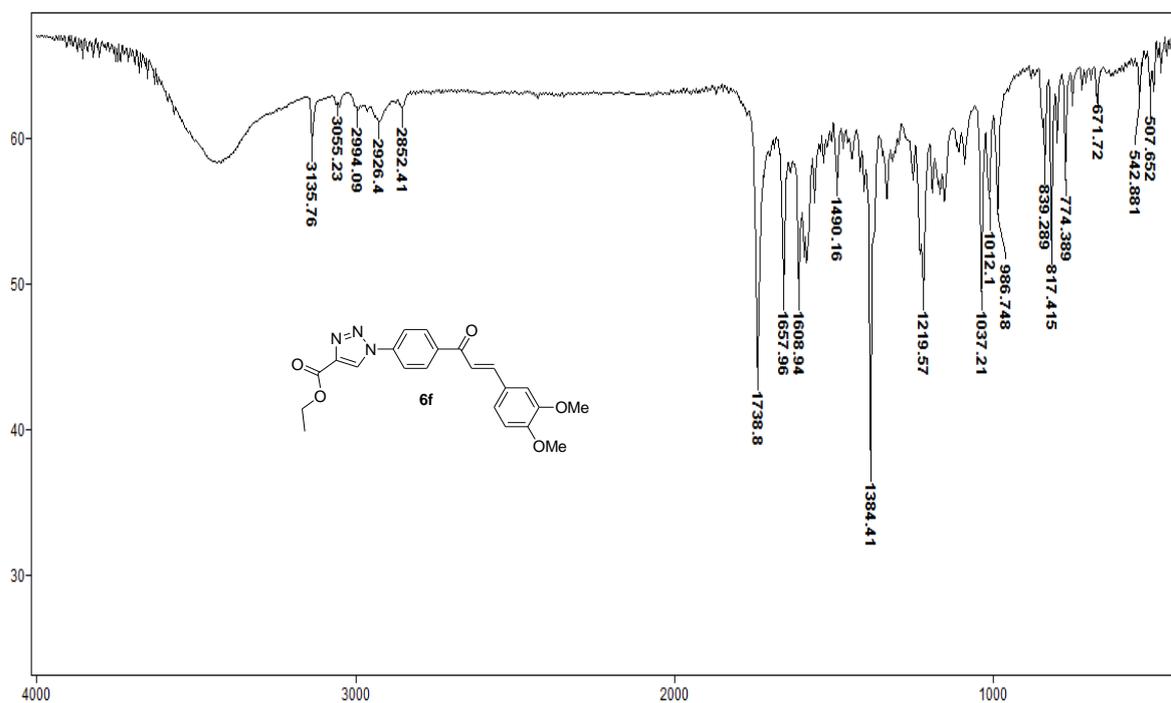
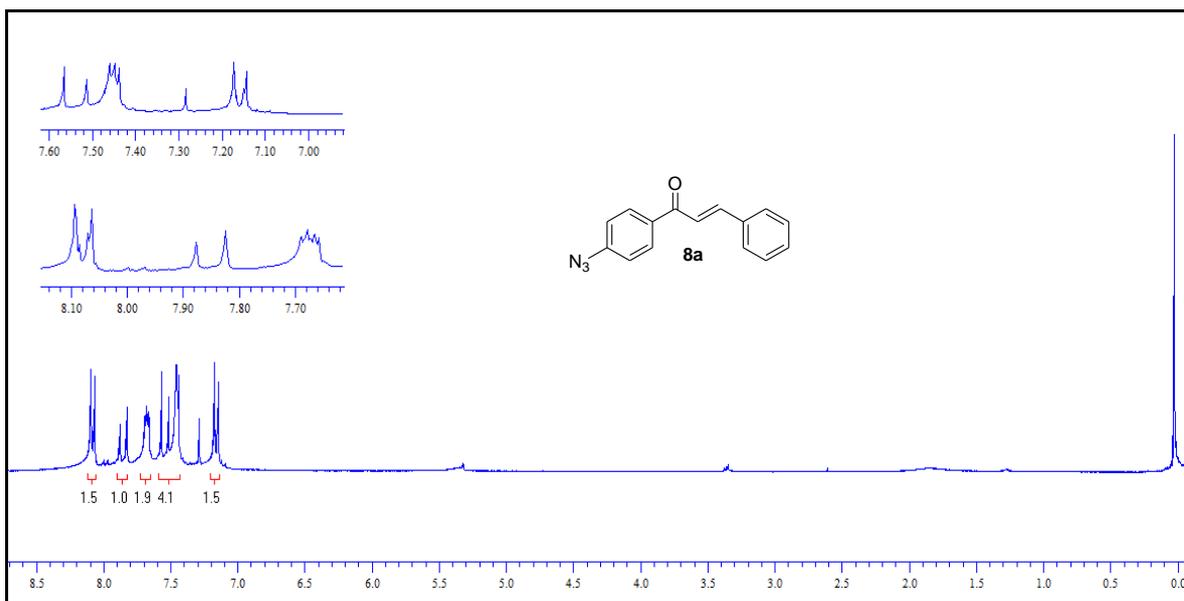
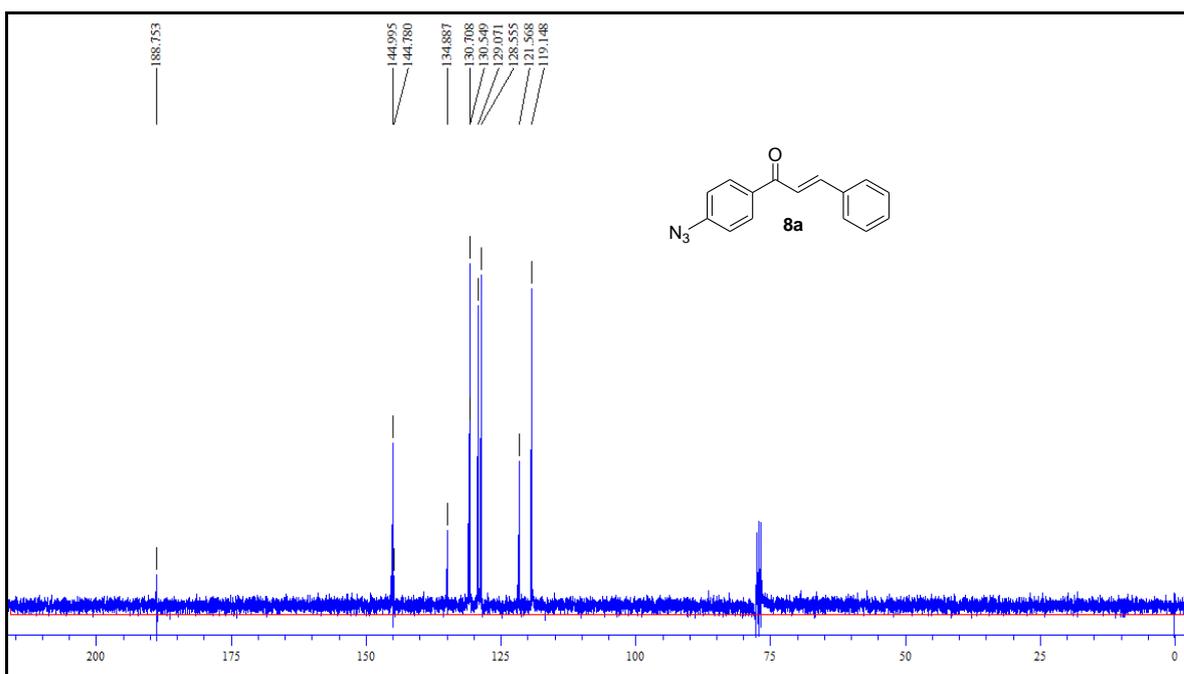


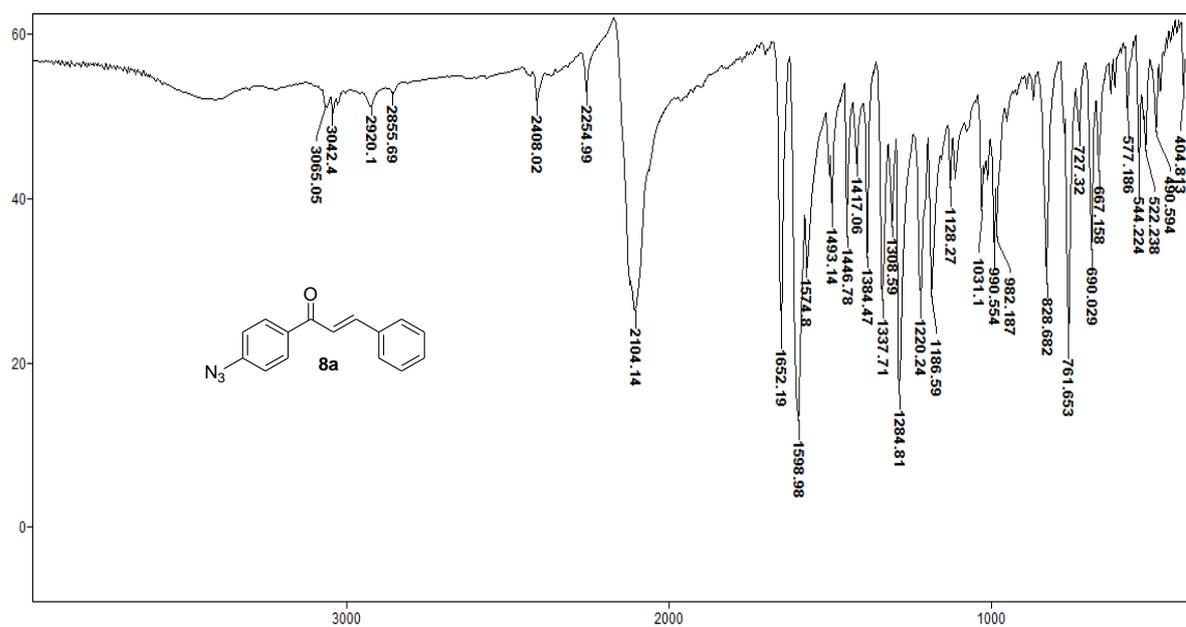
Figura 11.3. Espectro de IV (KBr) da chalcona triazólica **6f**.



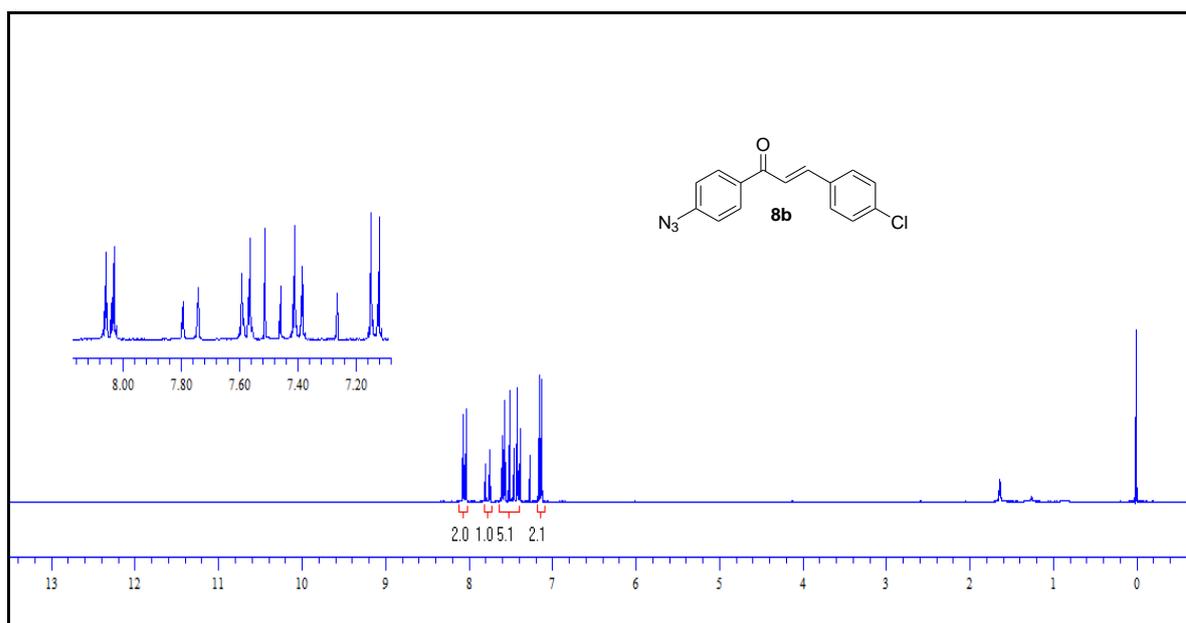
Espectro 12.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8a**.



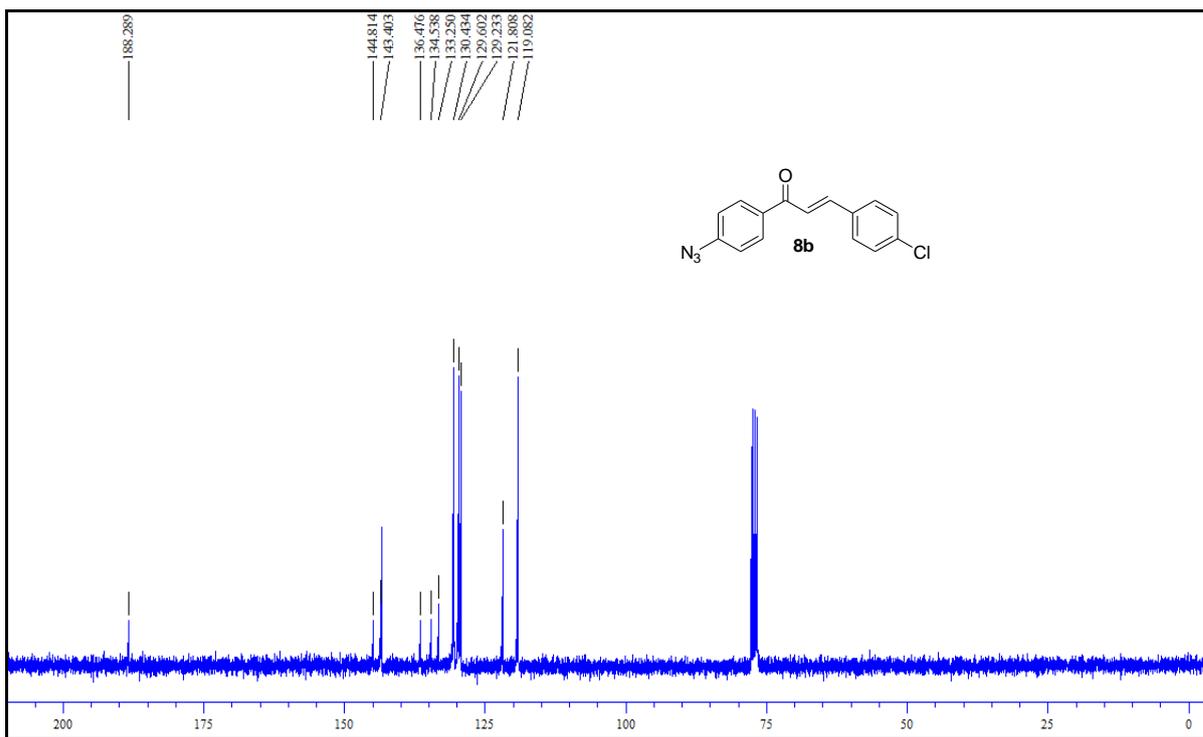
Espectro 12.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **8a**.



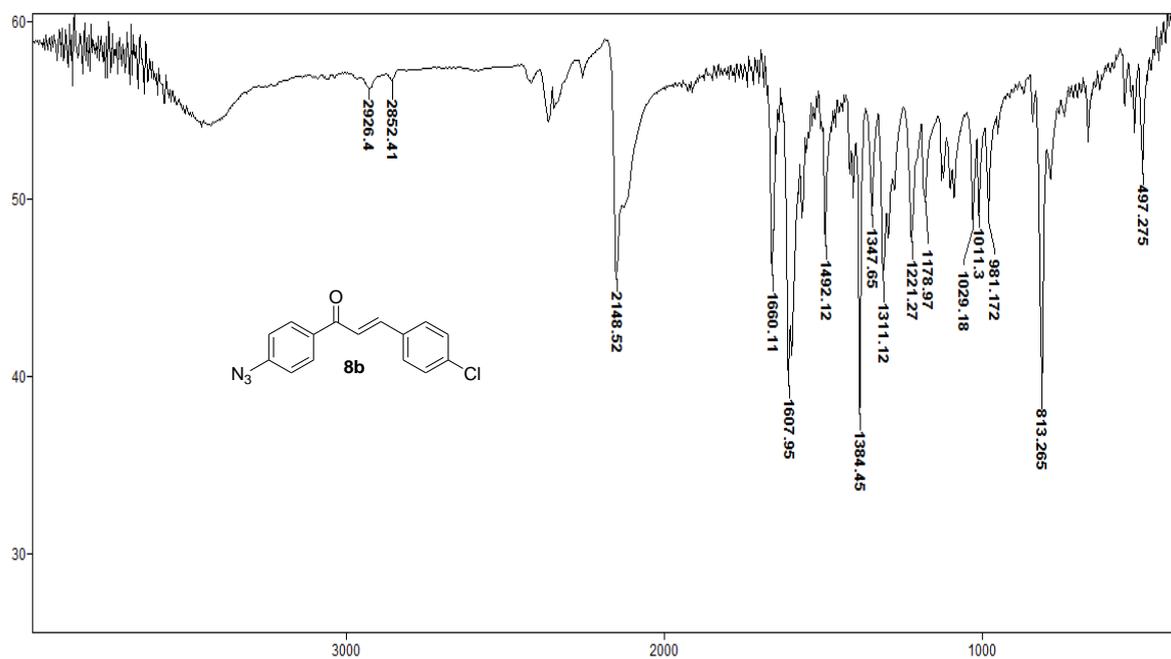
Espectro 12.3. Espectro de IV (KBr) do composto **8a**.



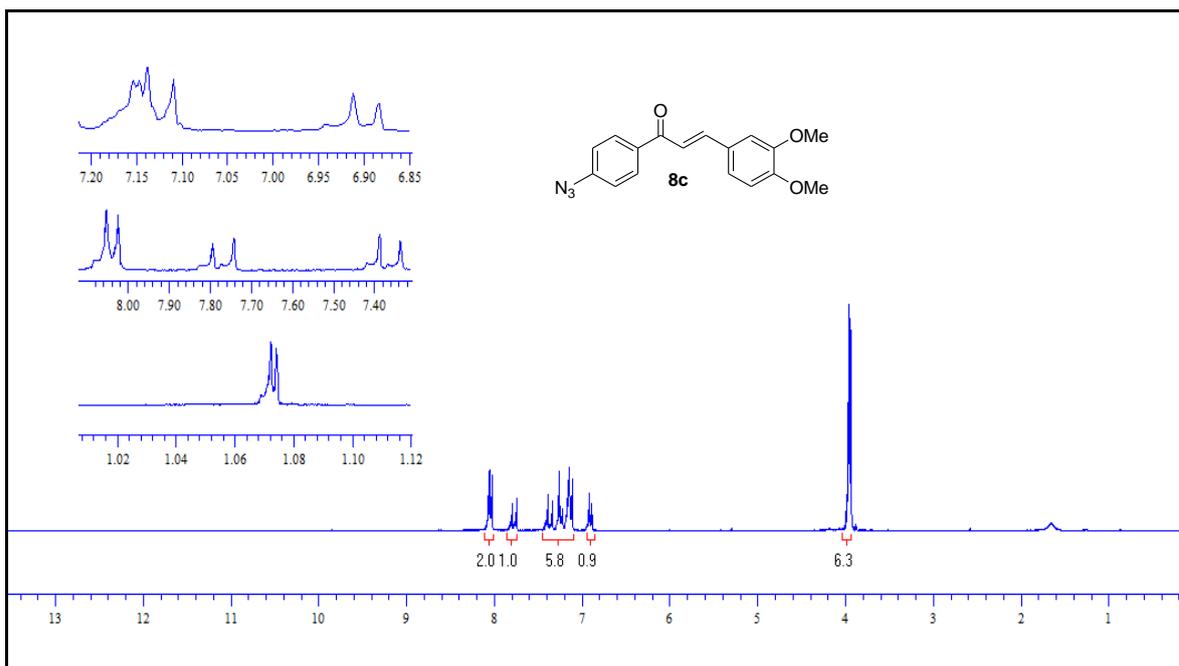
Espectro 13.1. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8b**.



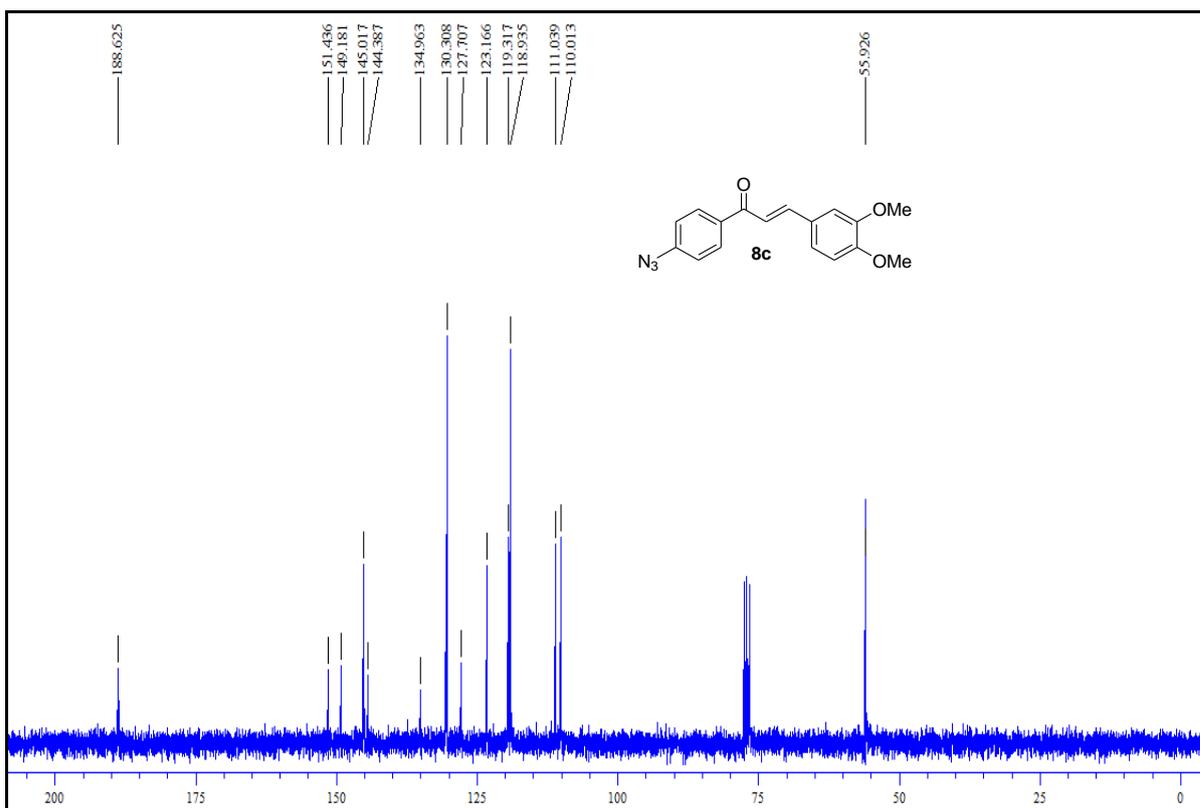
Espectro 13.2. Espectro de RMN de ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **8b**.



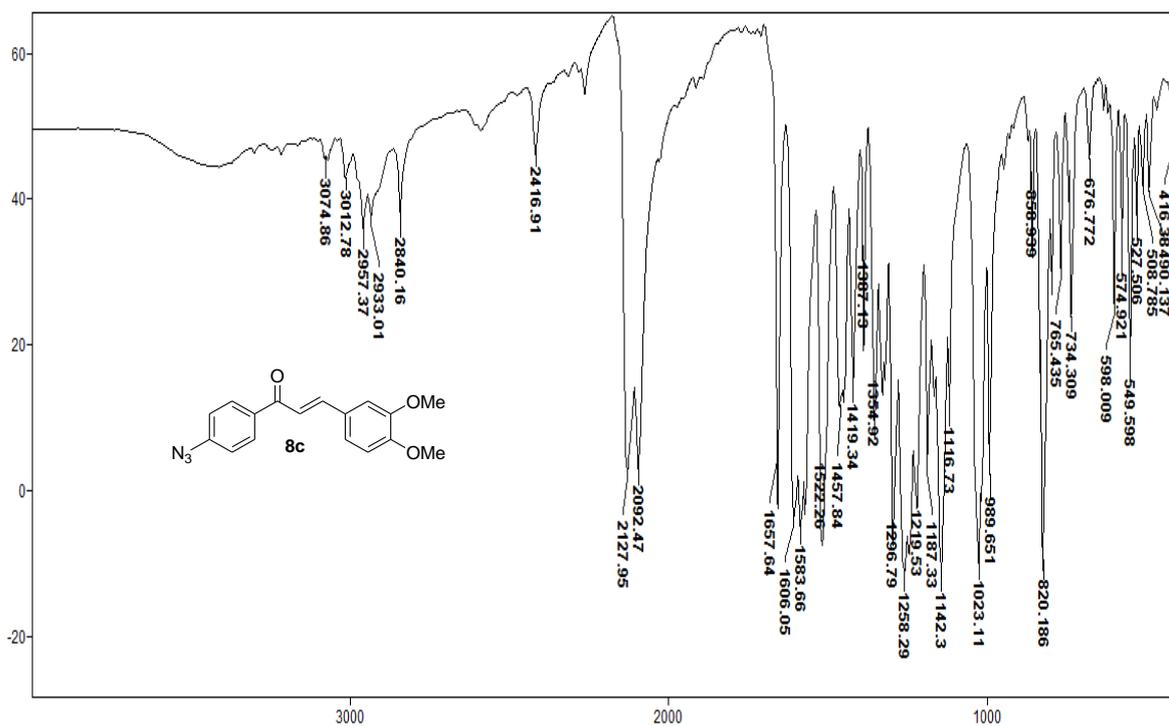
Espectro 13.3. Espectro de IV (KBr) do composto **8b**.



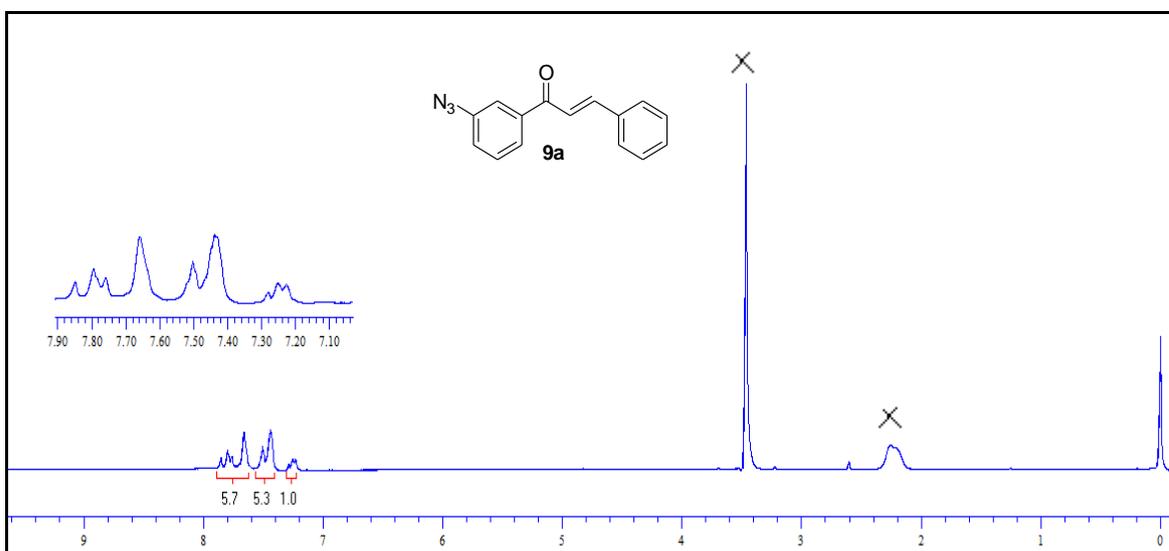
Espectro 14.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8c**.



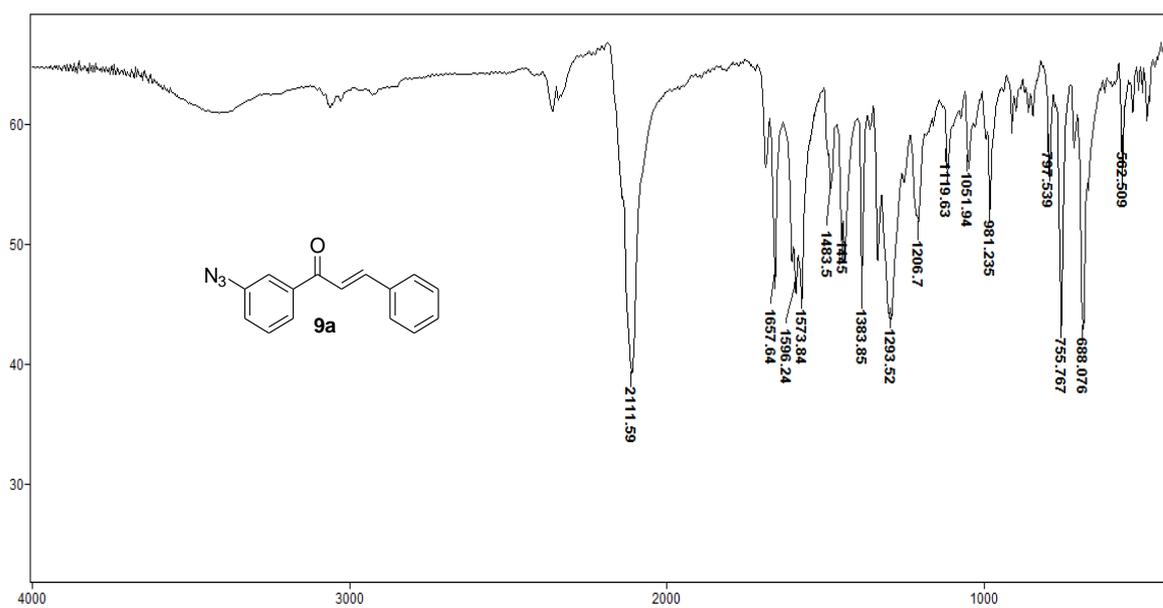
Espectro 14.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **8c**.



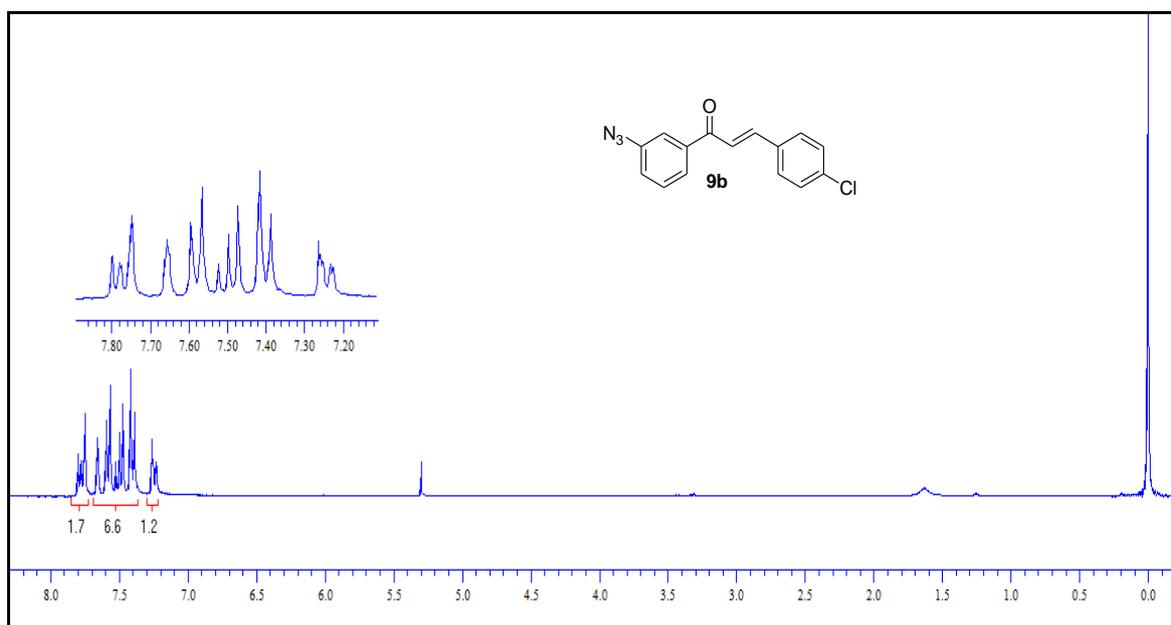
Espectro 14.3. Espectro de IV (KBr) do composto **8c**.



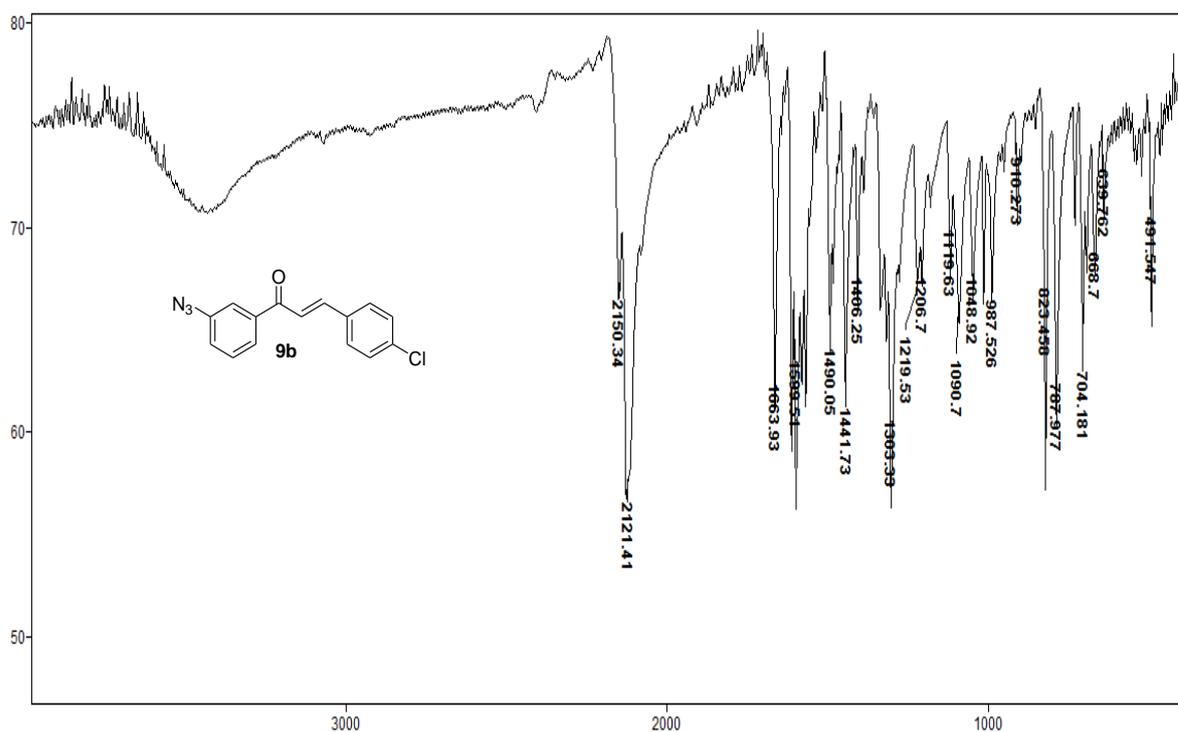
Espectro 15.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **9a**.



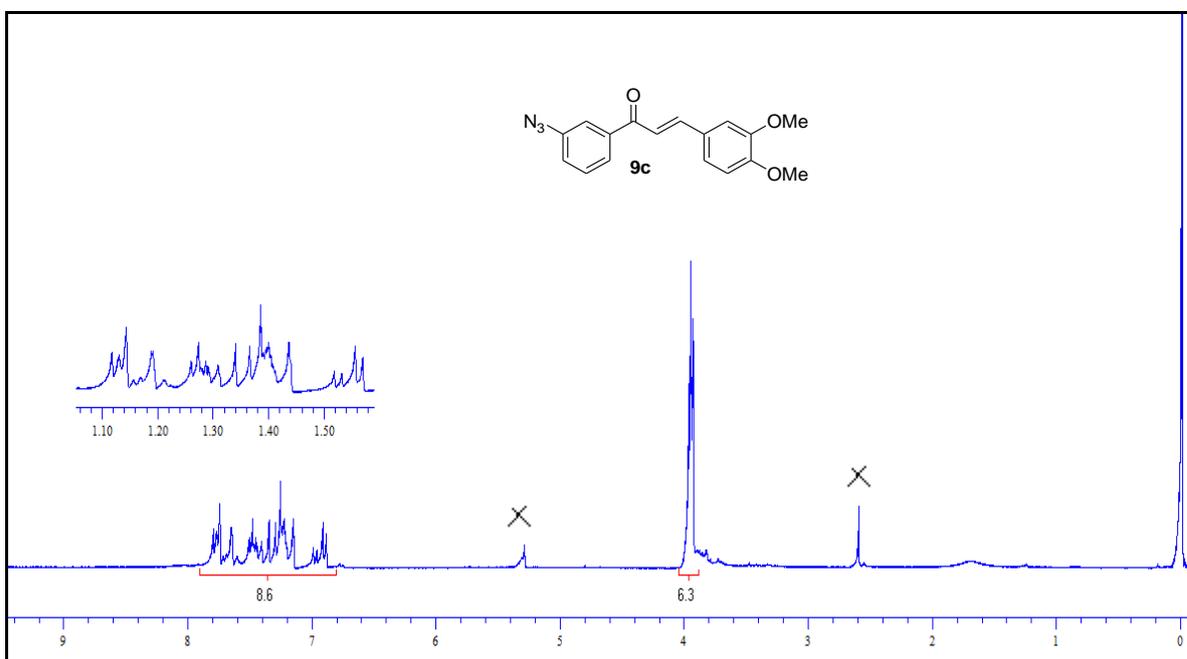
Espectro 15.2. Espectro de IV (KBr) do composto **9a**.



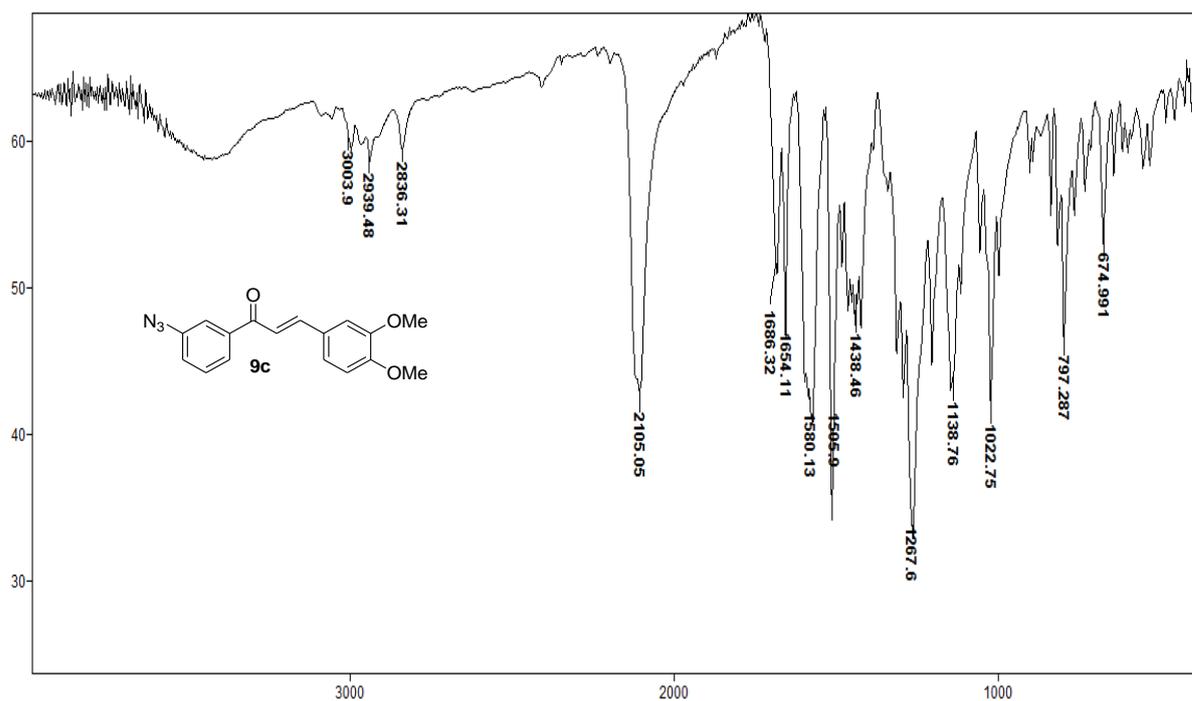
Espectro 16.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9b**.



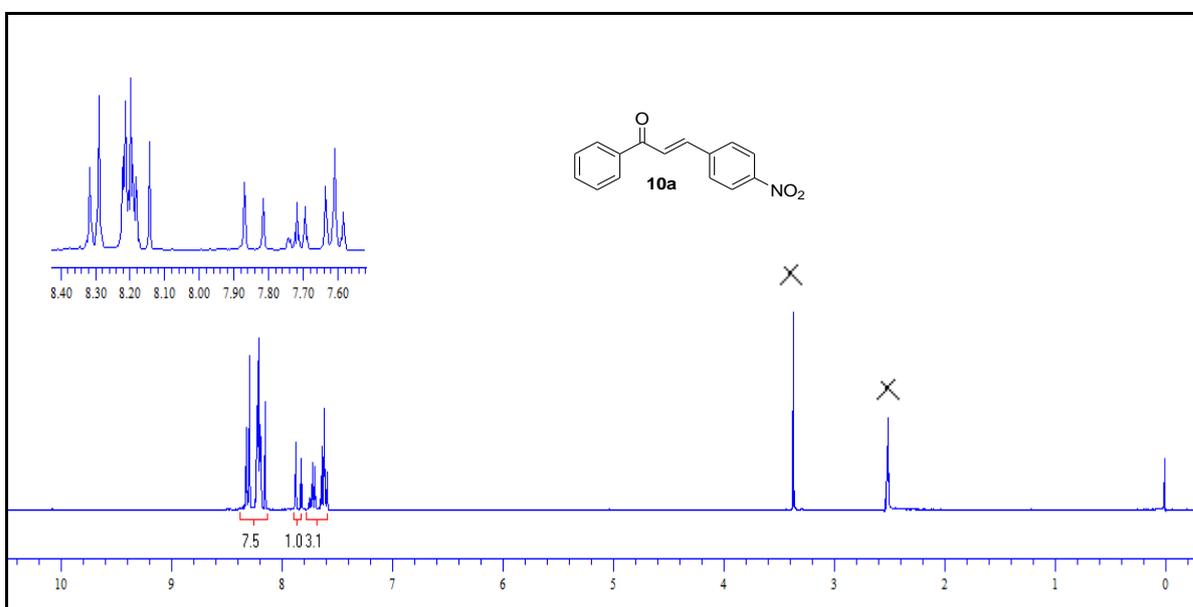
Espectro 16.2. Espectro de IV (KBr) do composto **9b**.



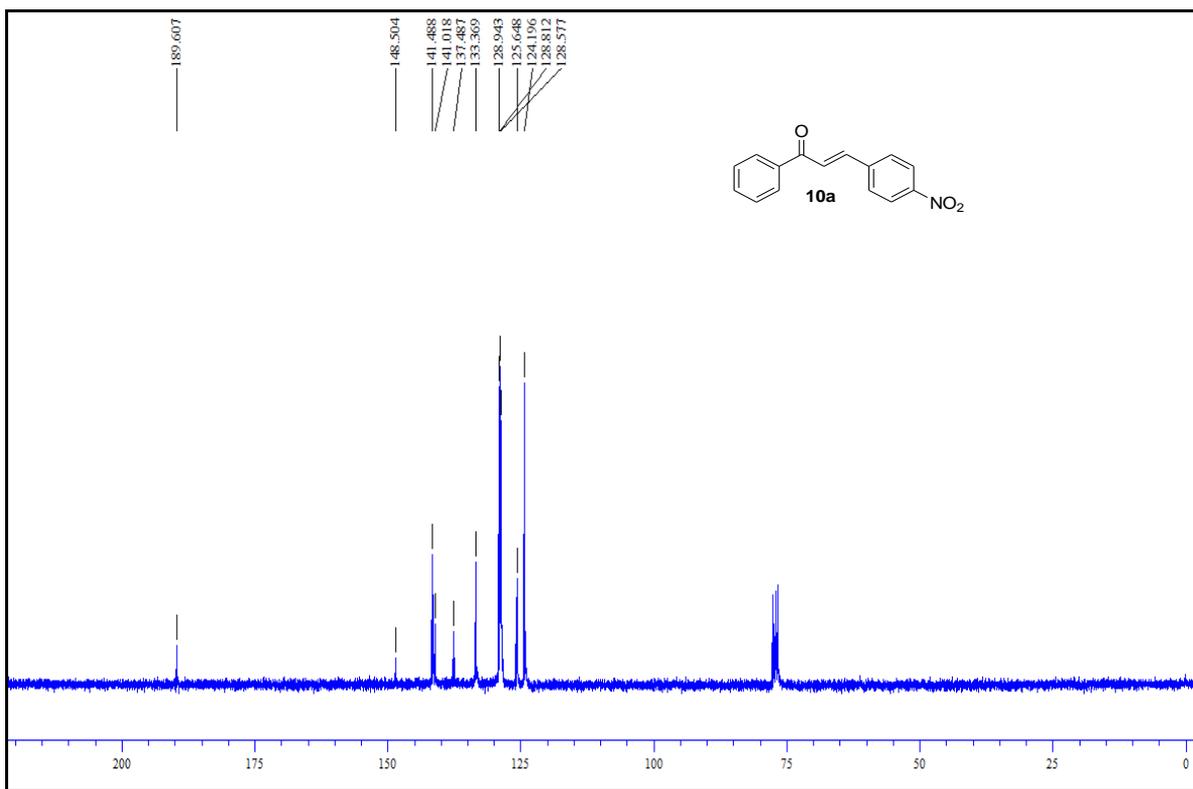
Espectro 17.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9c**.



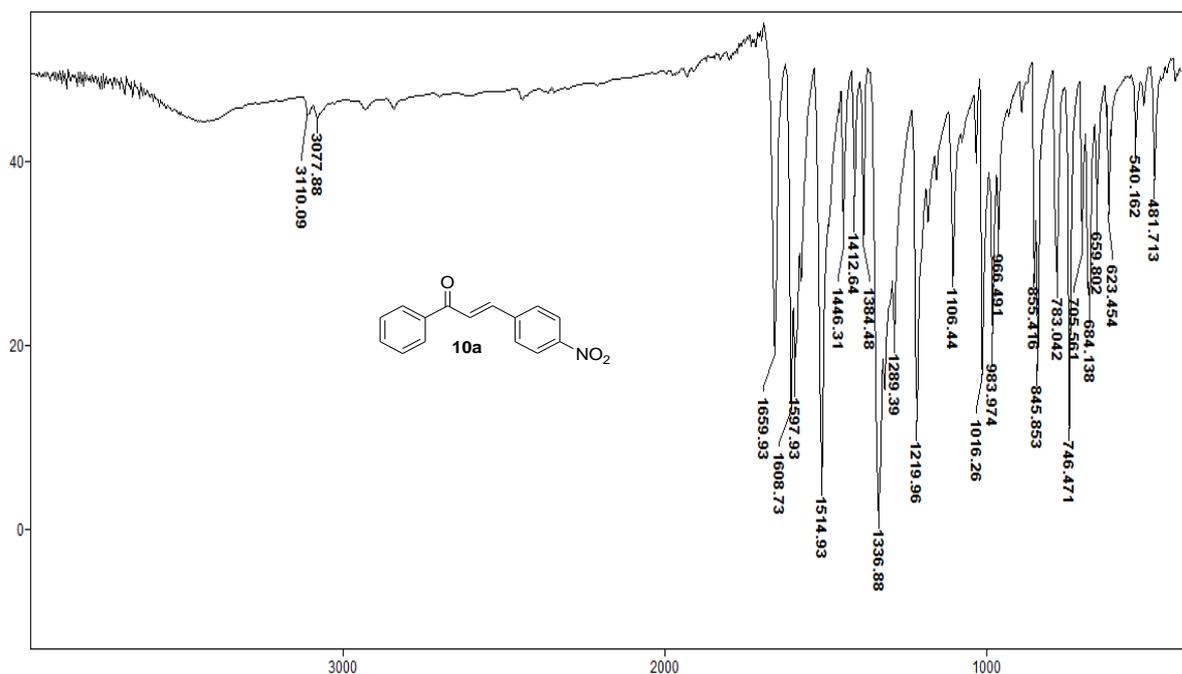
Espectro 17.2. Espectro de IV (KBr) do composto **9c**.



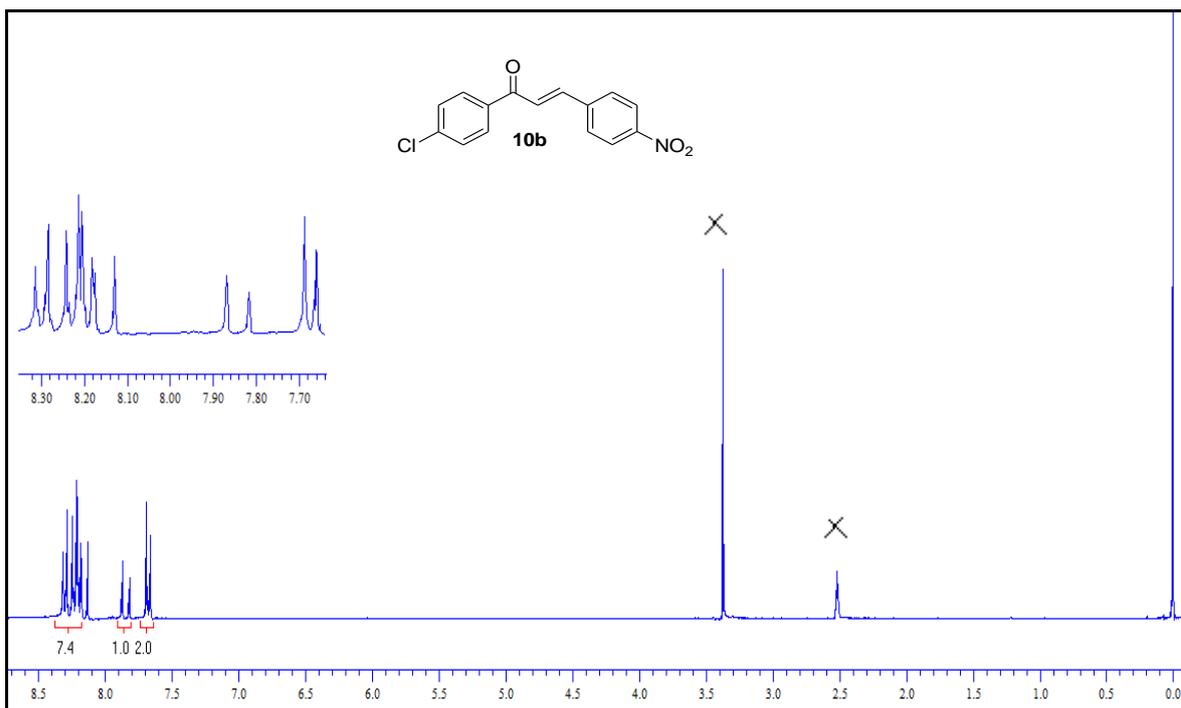
Espectro 18.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) do composto **10a**.



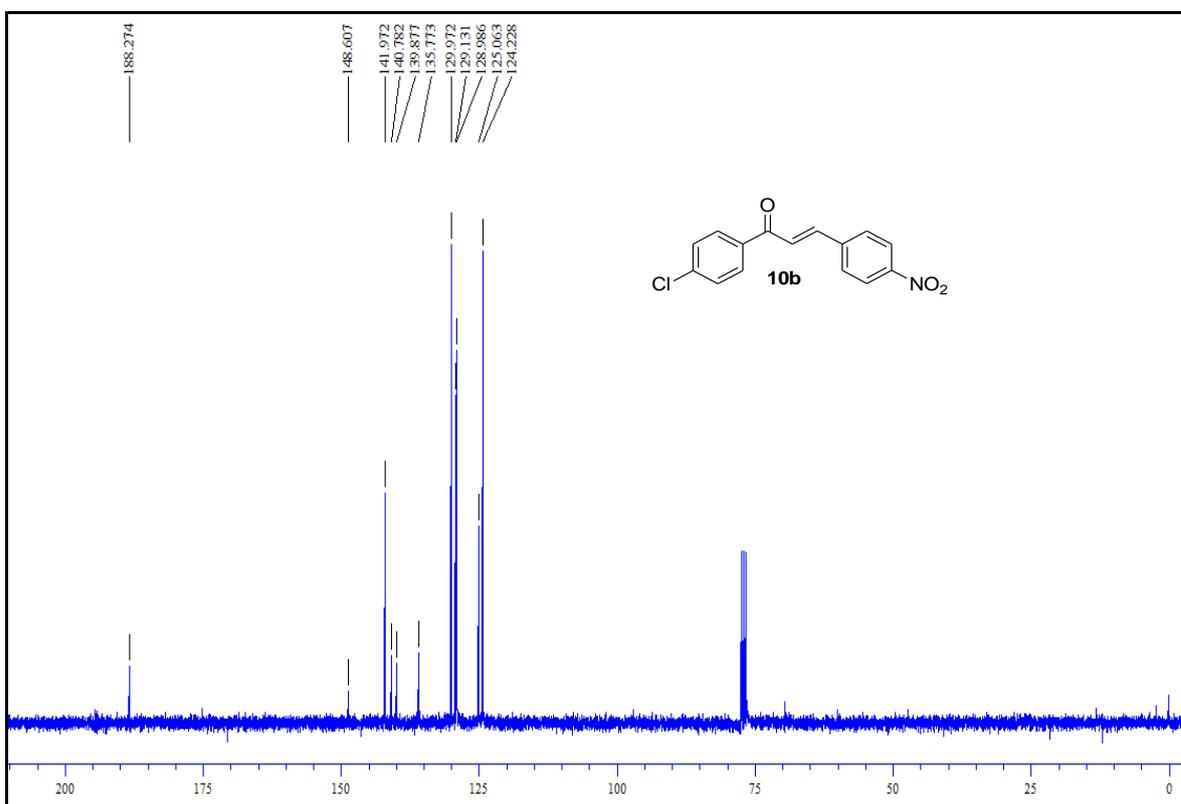
Espectro 18.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **10a**.



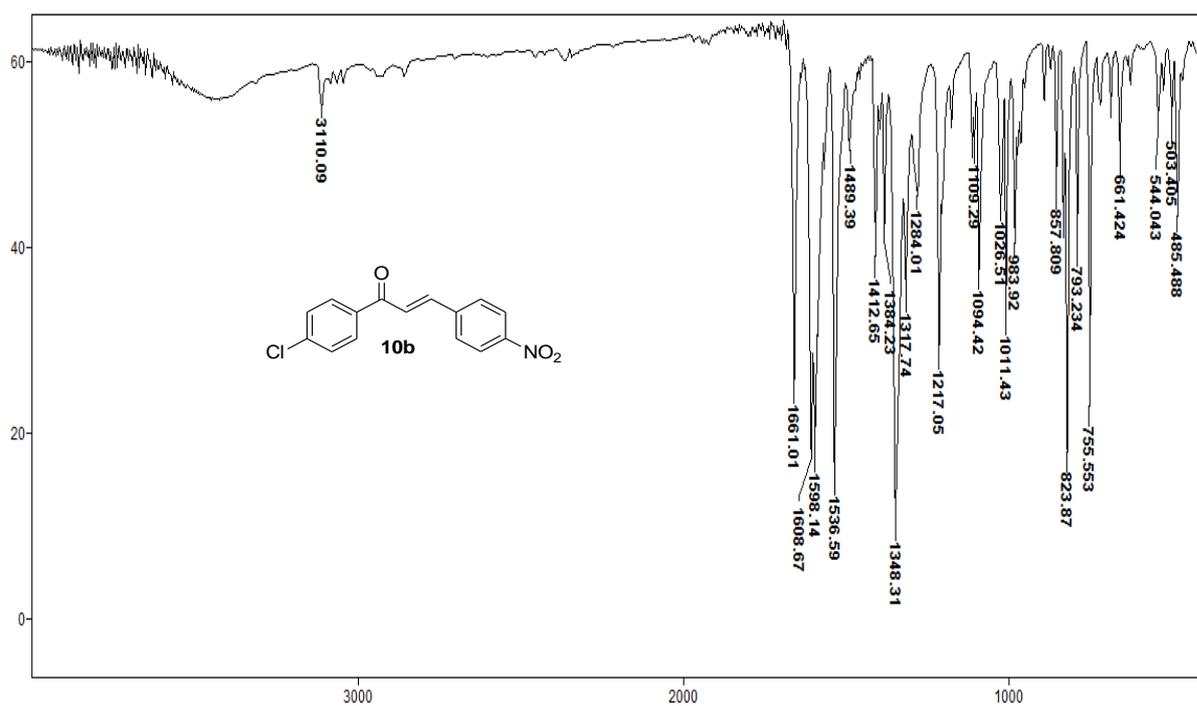
Espectro 18.3. Espectro de IV (KBr) do composto **10a**.



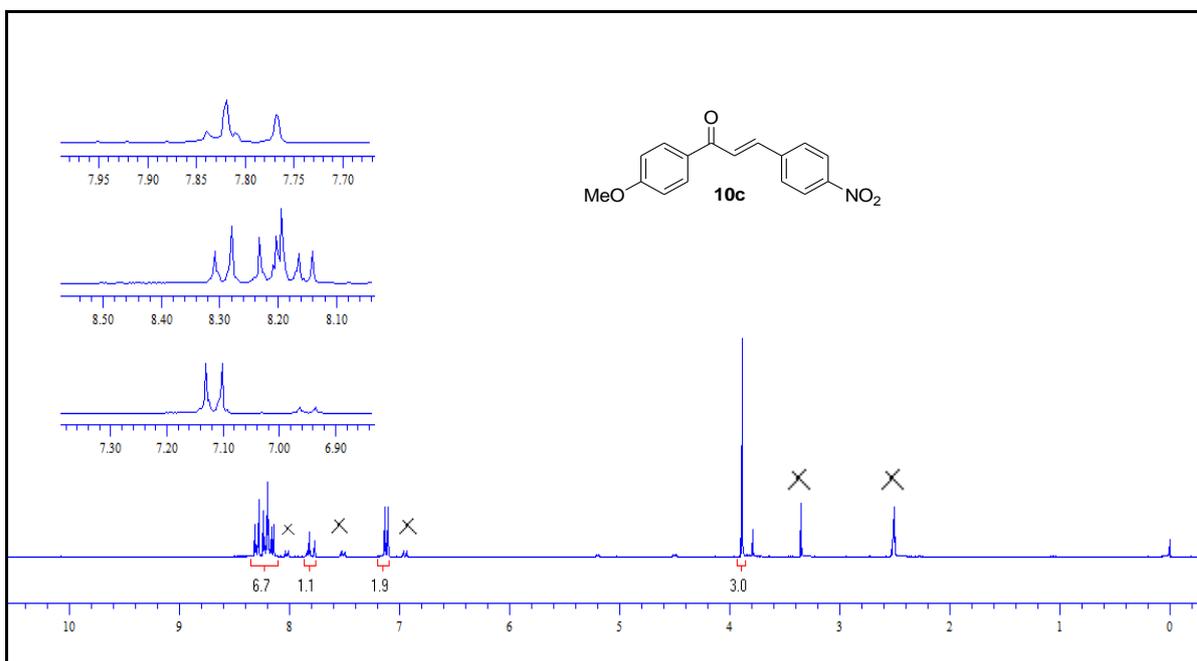
Espectro 19.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) do composto **10b**.



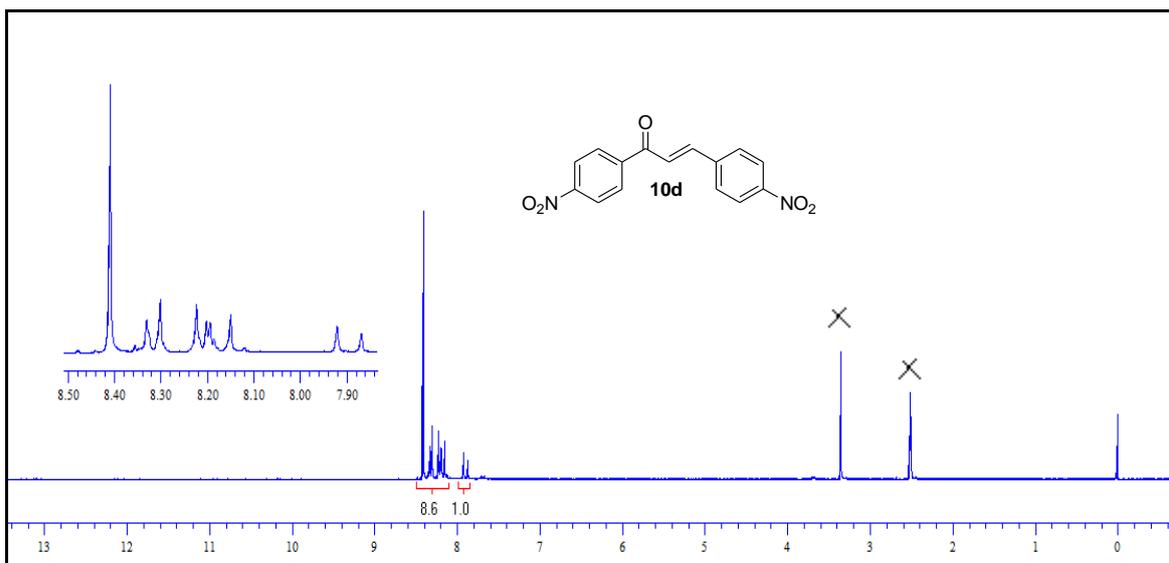
Espectro 19.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **10b**.



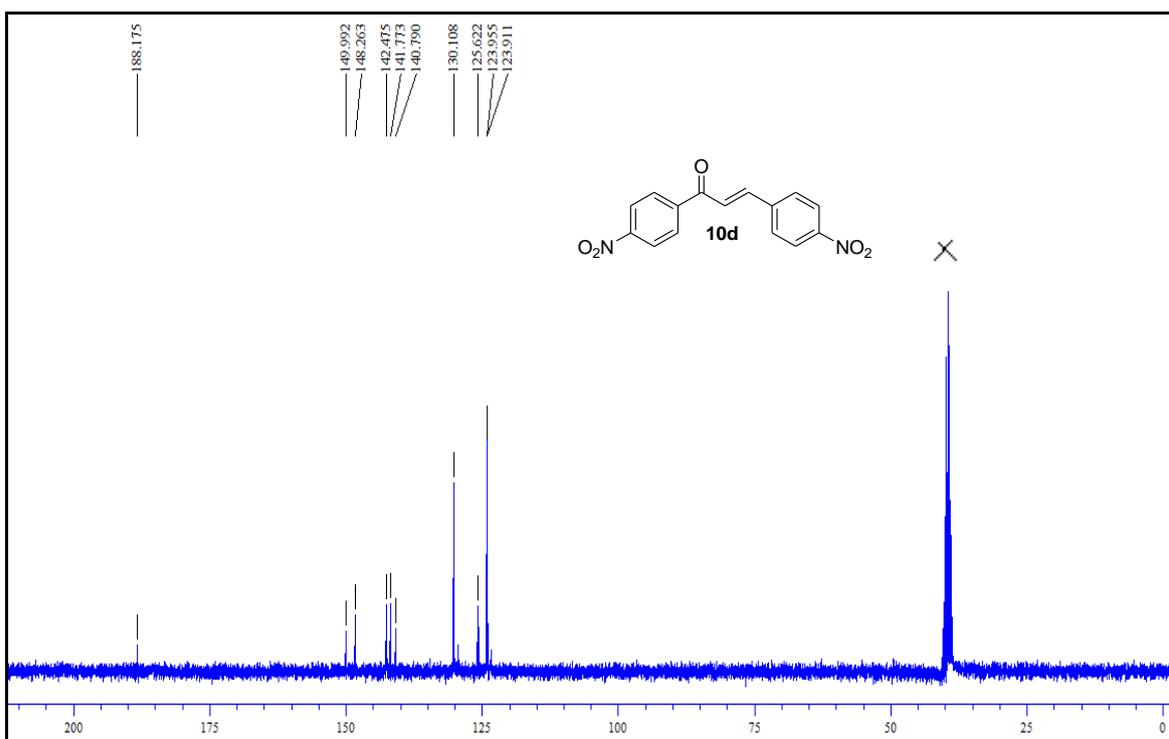
Espectro 19.3. Espectro de IV (KBr) do composto **10b**.



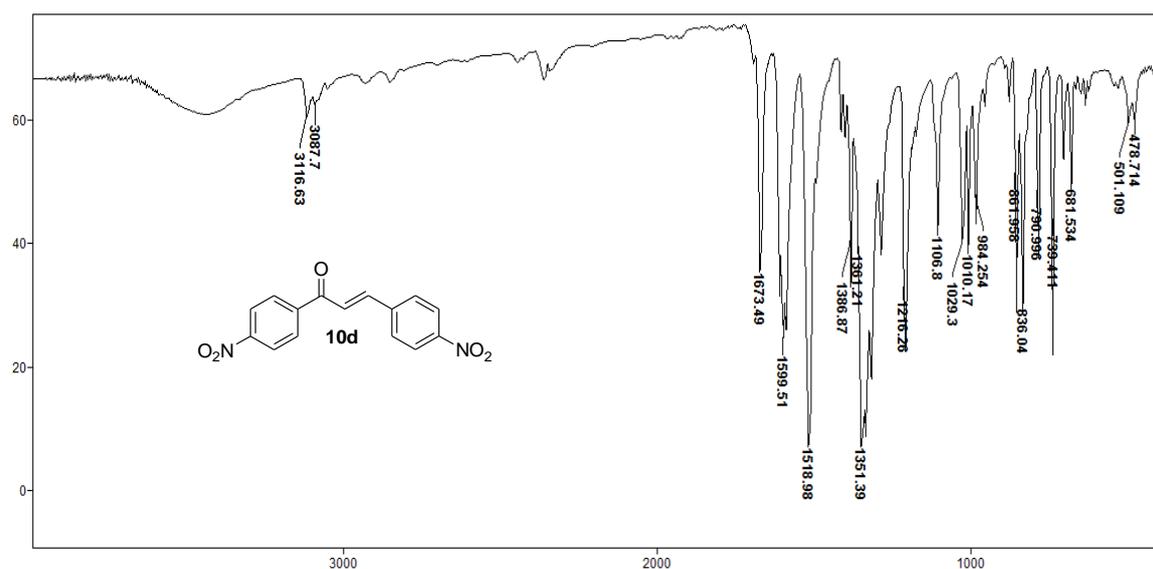
Espectro 20.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) do composto **10c**.



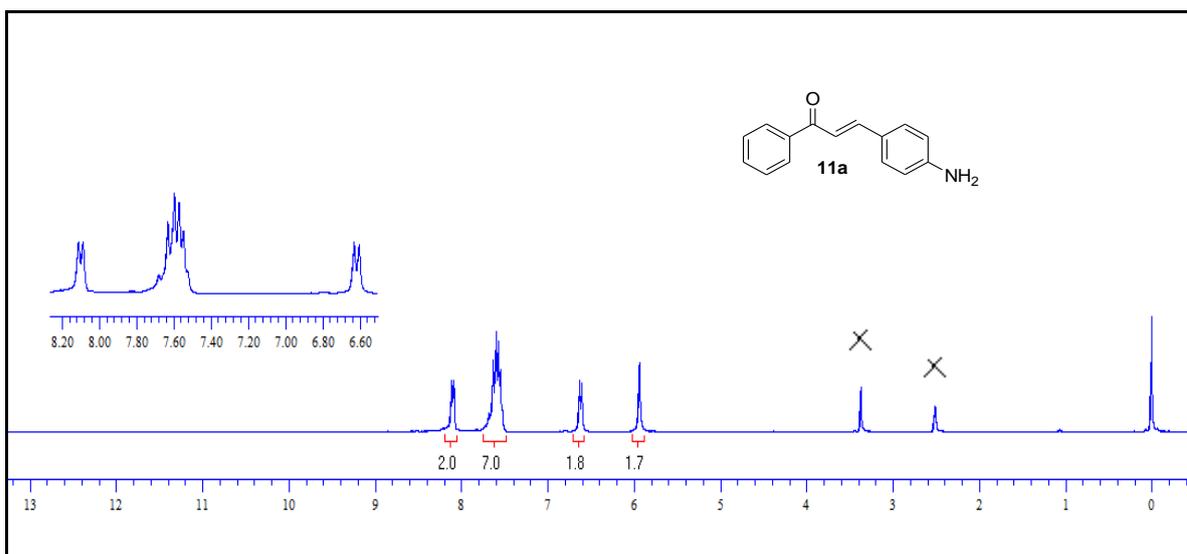
Espectro 21.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) do composto **10d**.



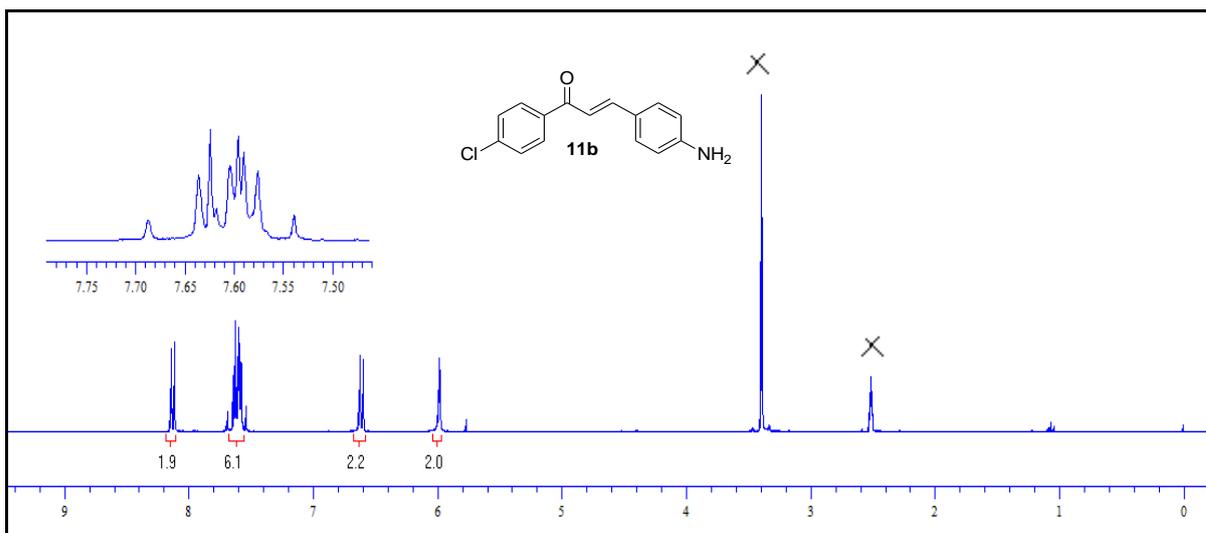
Espectro 21.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) do composto **10d**.



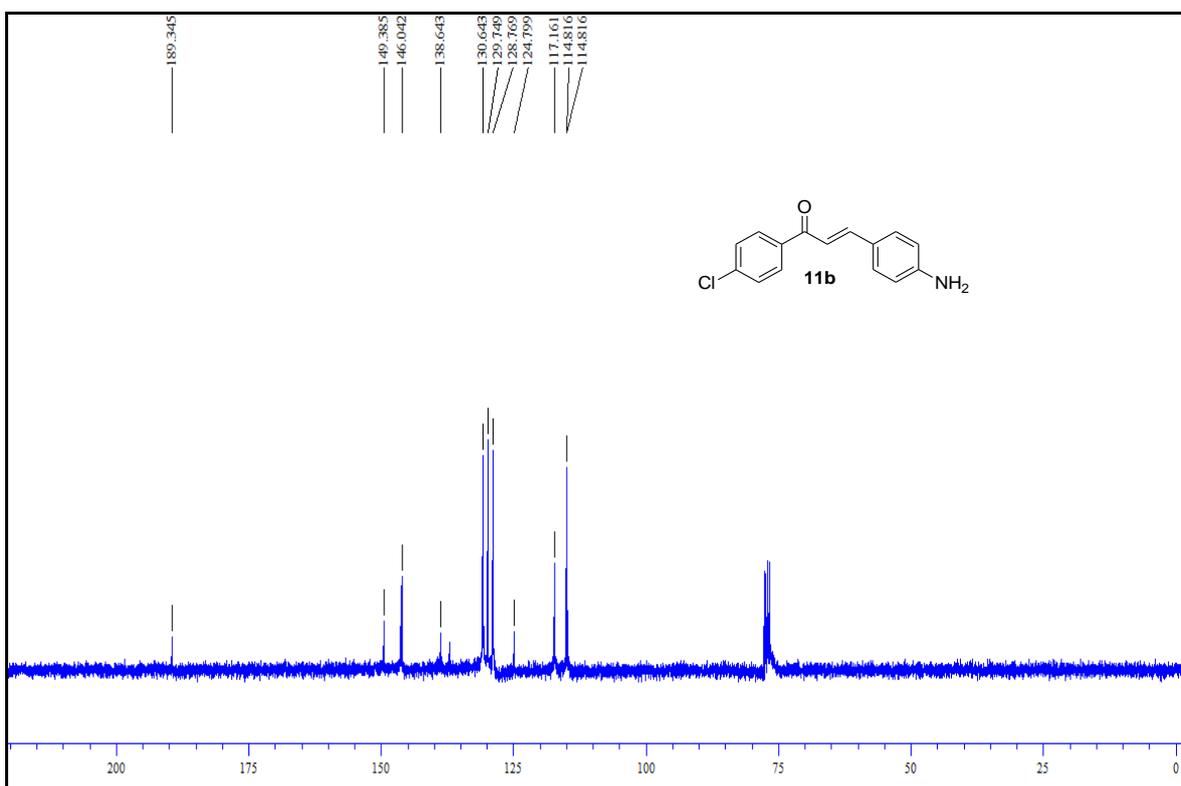
Espectro 21.3. Espectro de IV (KBr) do composto **10d**.



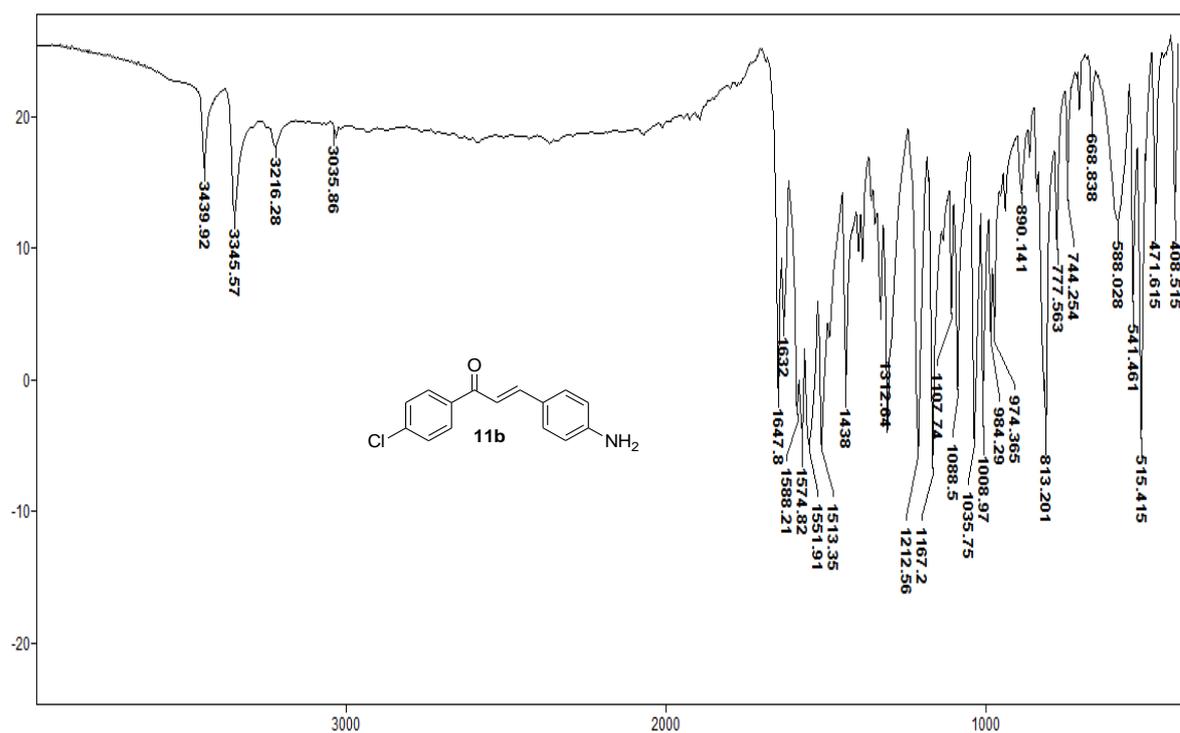
Espectro 22.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) do composto **11a**.



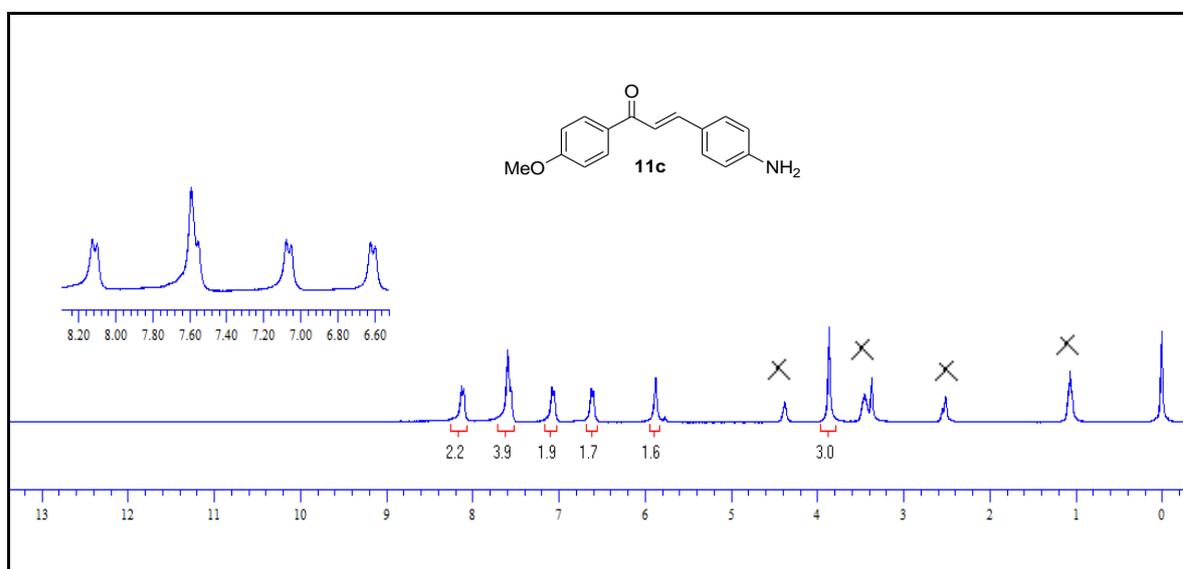
Espectro 23.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) do composto **11b**.



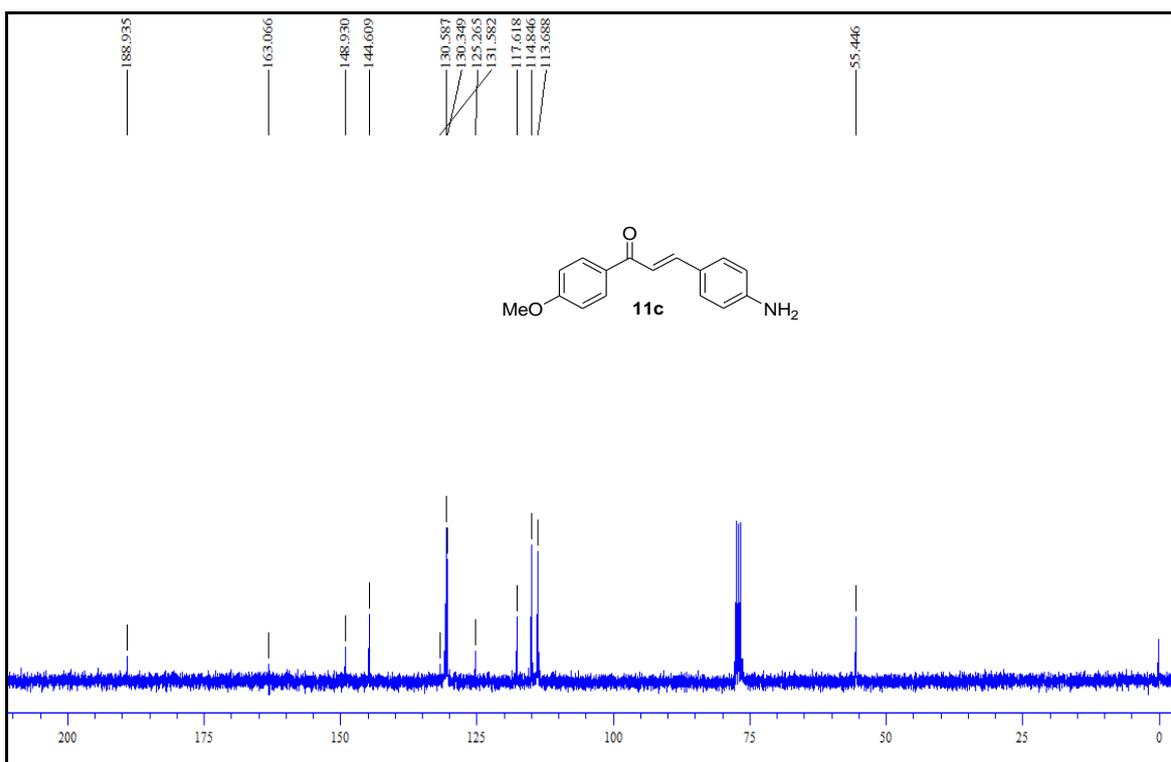
Espectro 23.2. Espectro de RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) do composto **11b**.



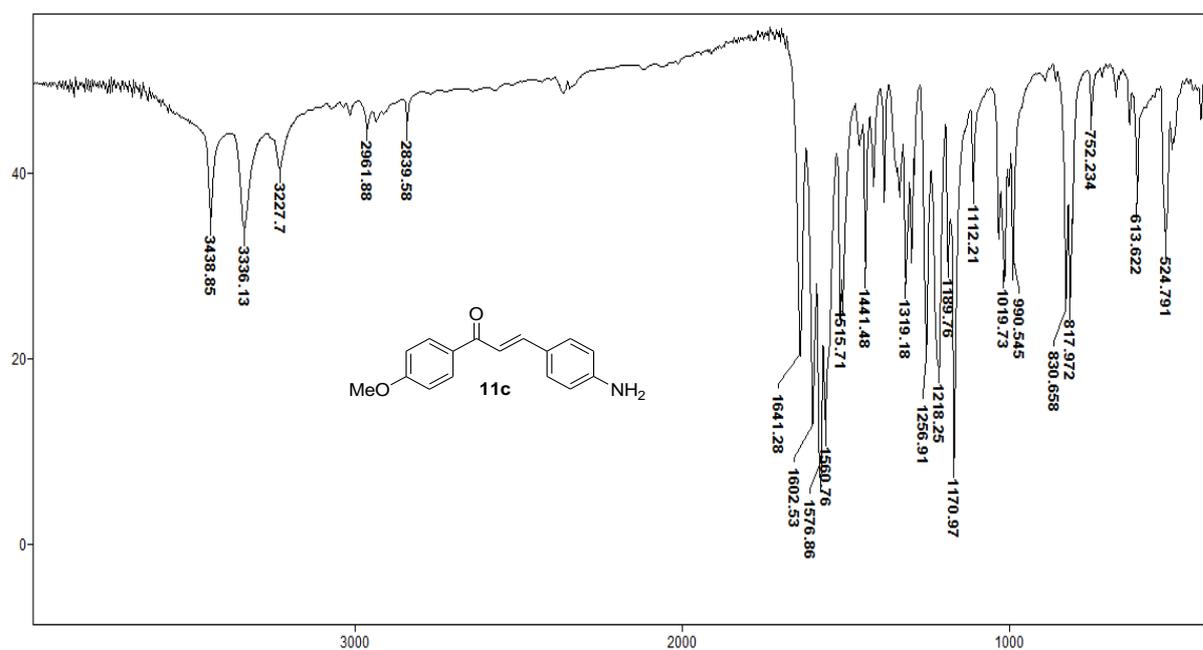
Espectro 23.3. Espectro de IV (KBr) do composto **11b**.



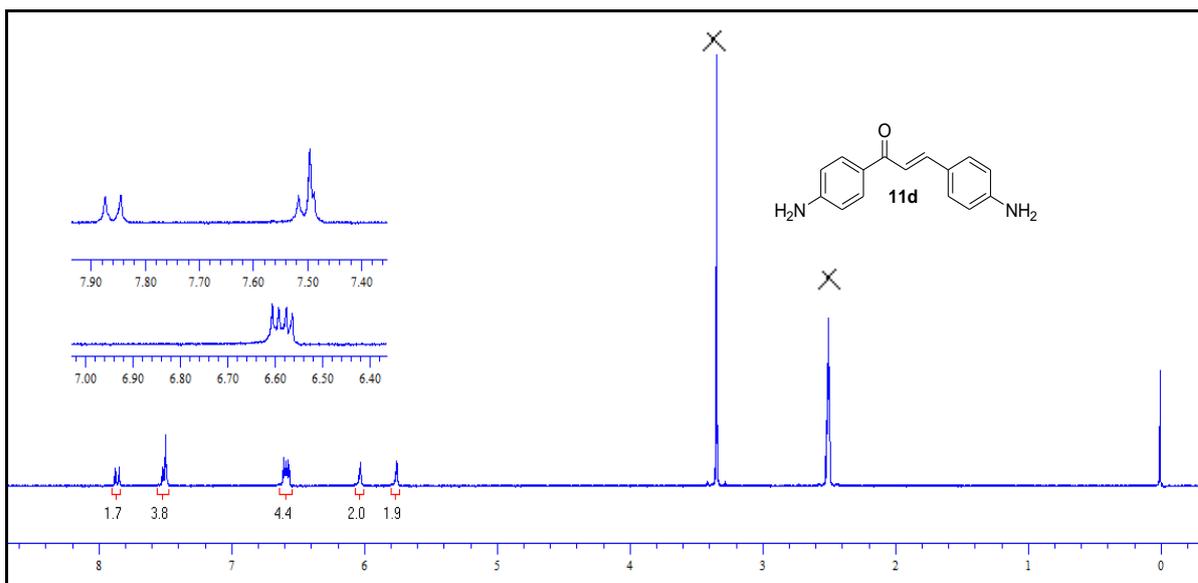
Espectro 24.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) do composto **11c**.



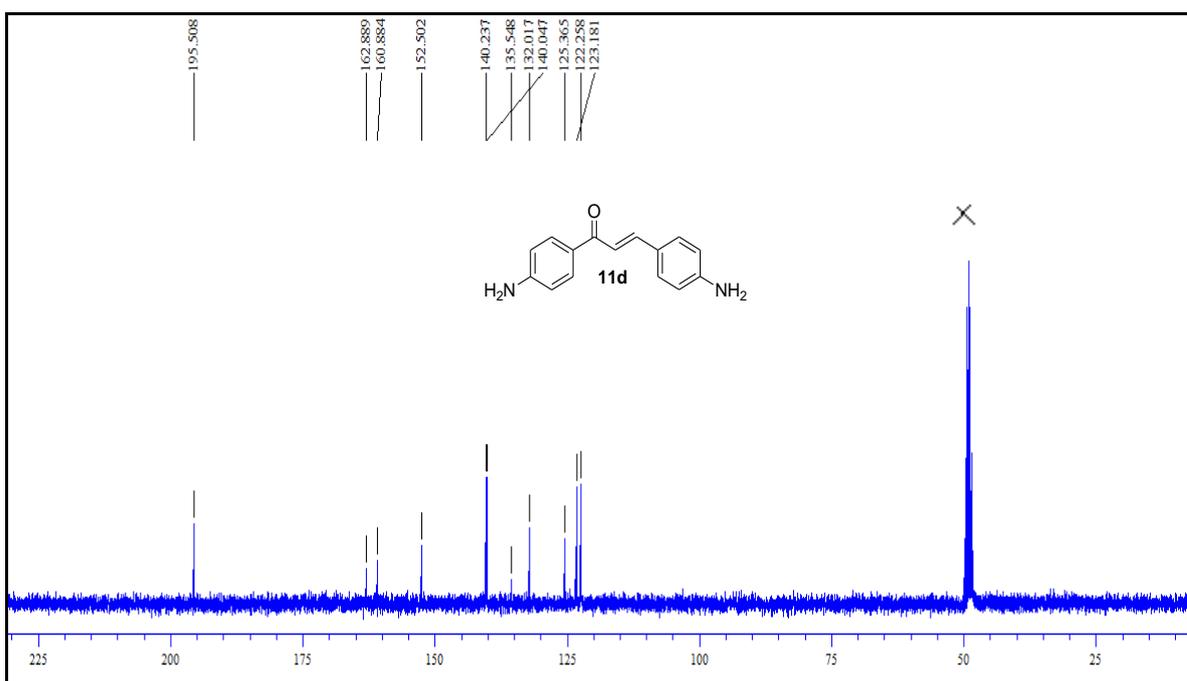
Espectro 24.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **11c**.



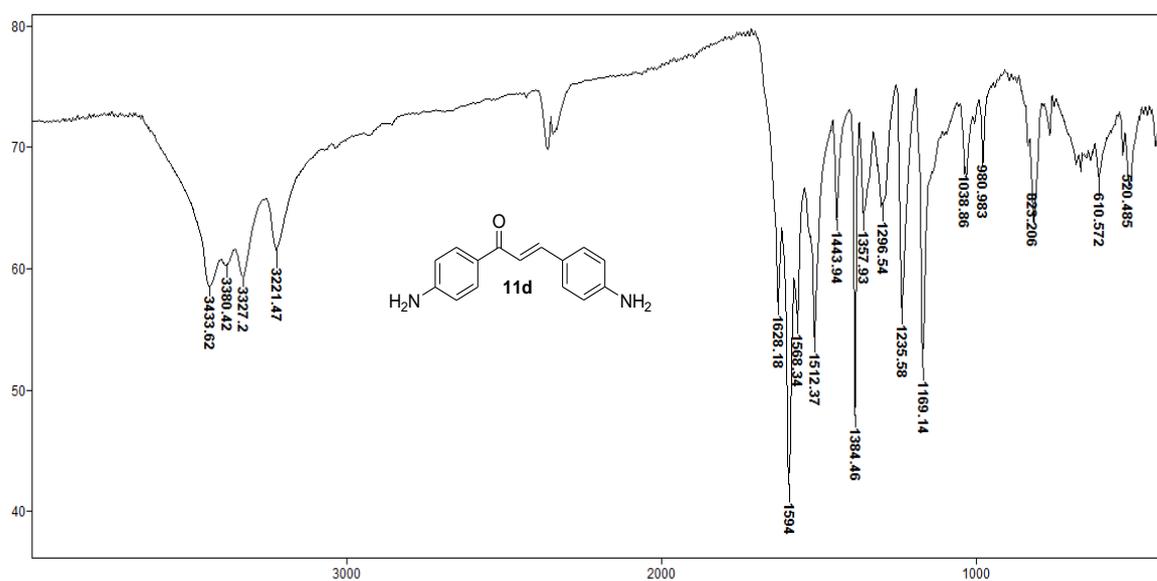
Espectro 24.3. Espectro de IV (KBr) do composto **11c**.



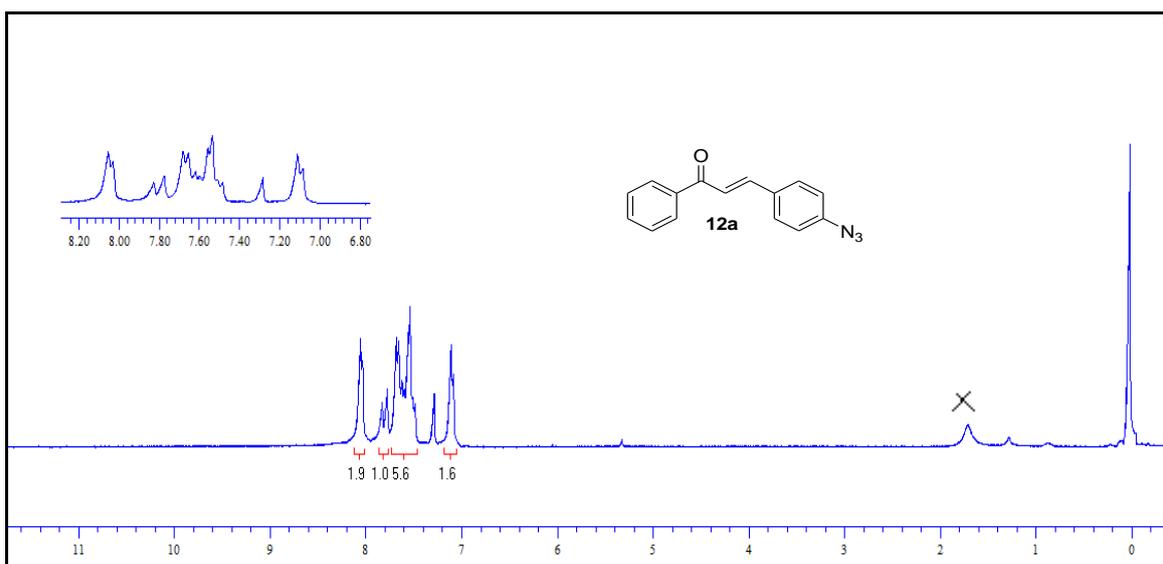
Espectro 25.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) do composto **11d**.



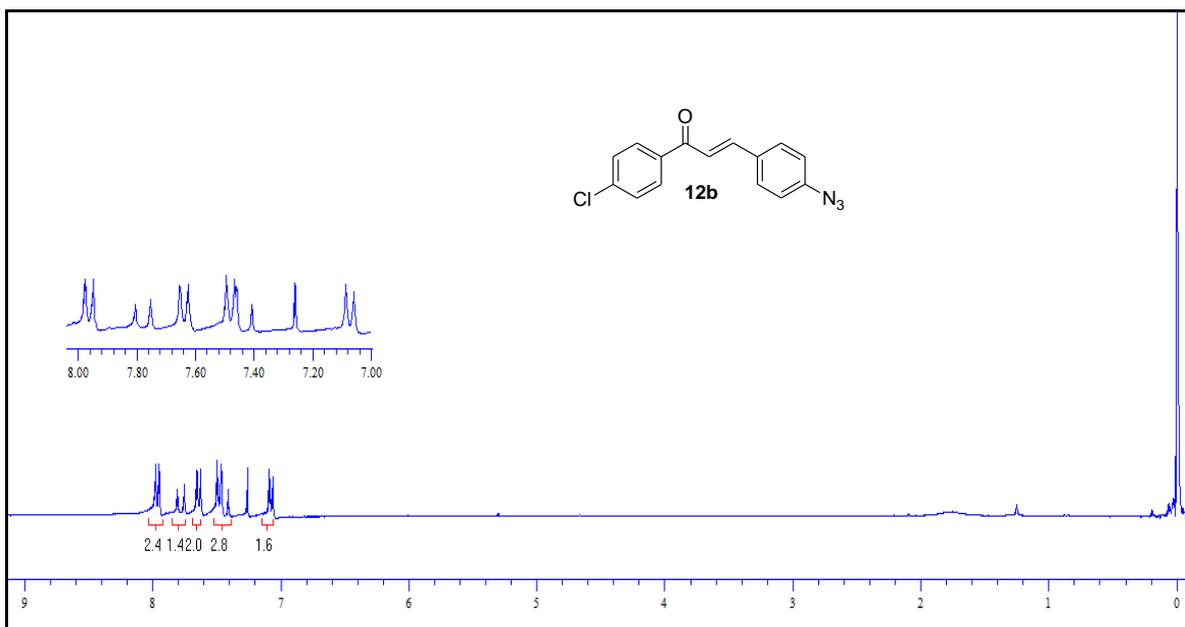
Espectro 25.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO-D_6) do composto **11d**.



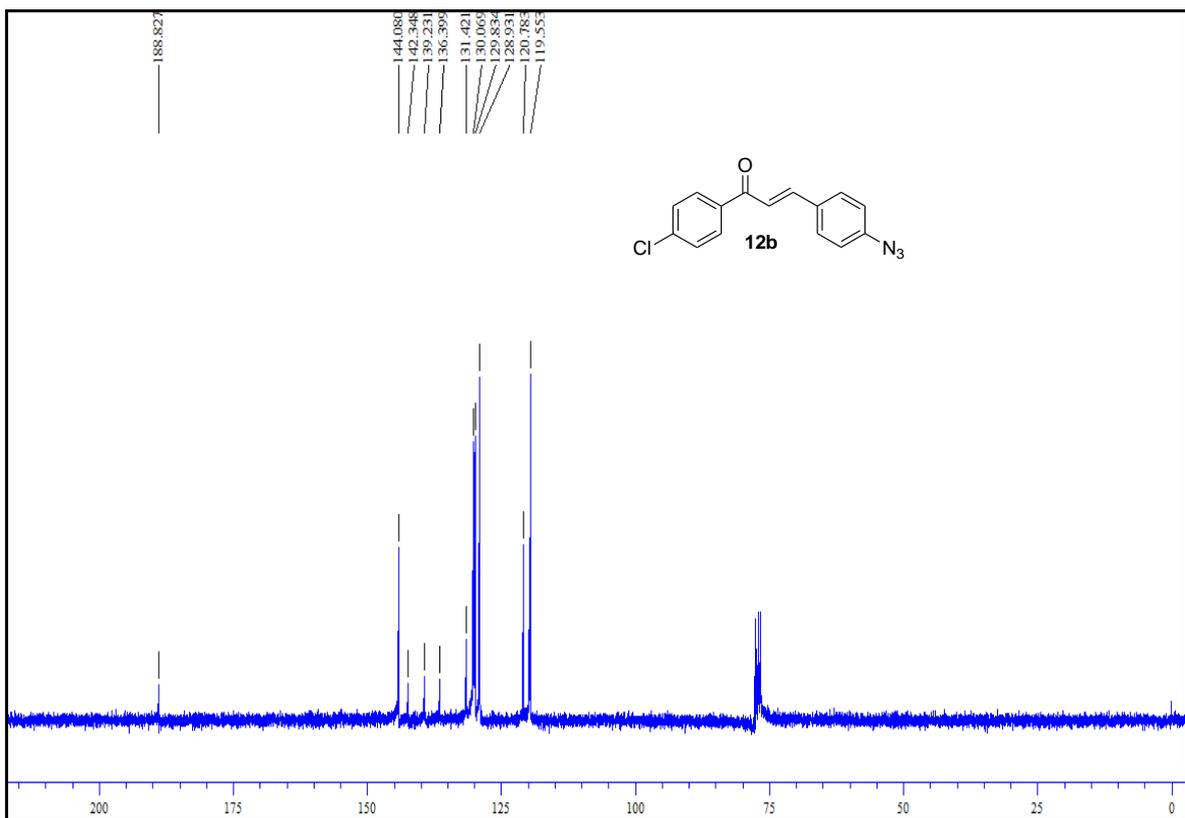
Espectro 25.3. Espectro de IV (KBr) do composto **11d**.



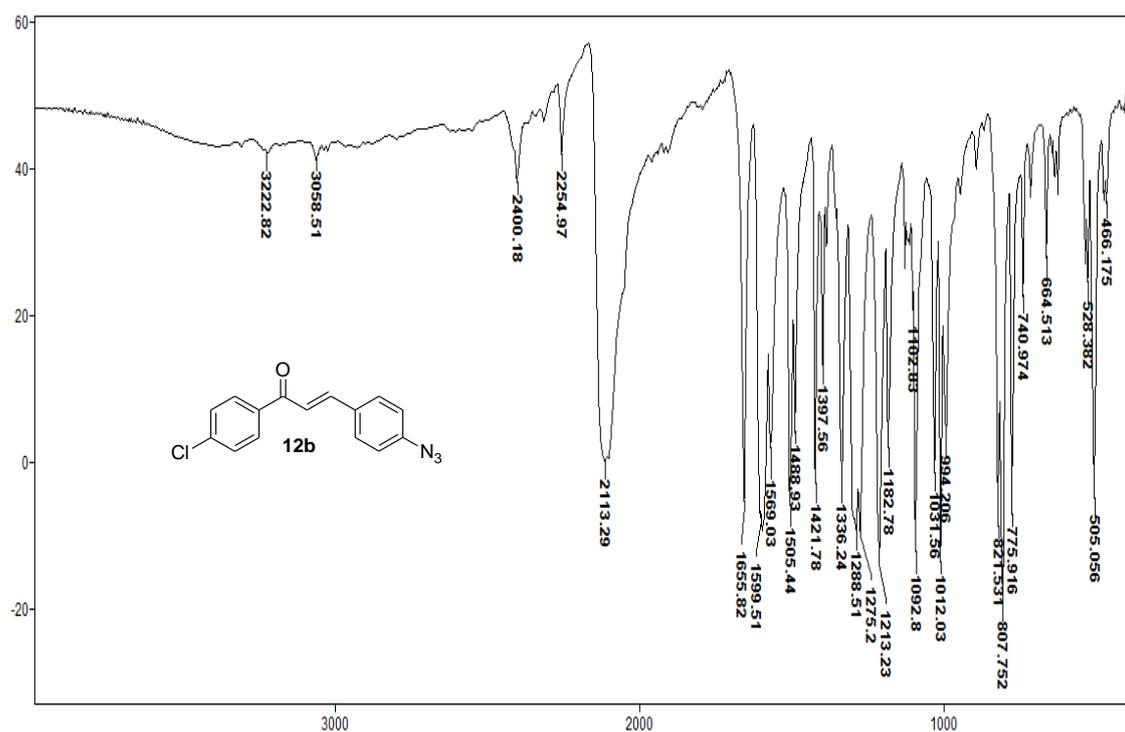
Espectro 26.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **12a**.



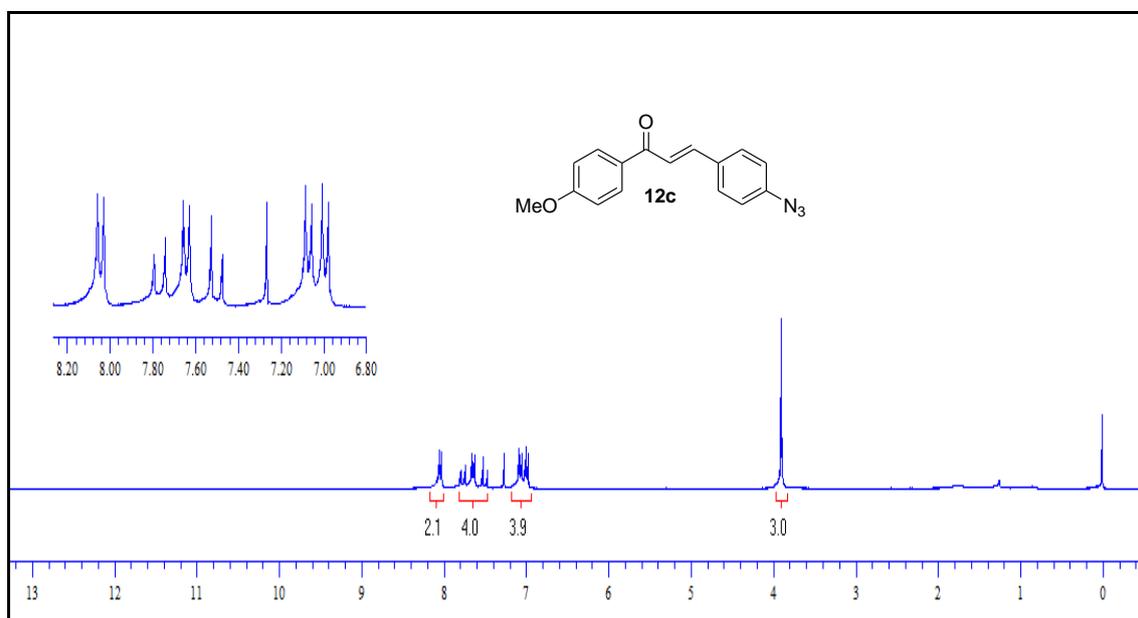
Espectro 27.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **12b**.



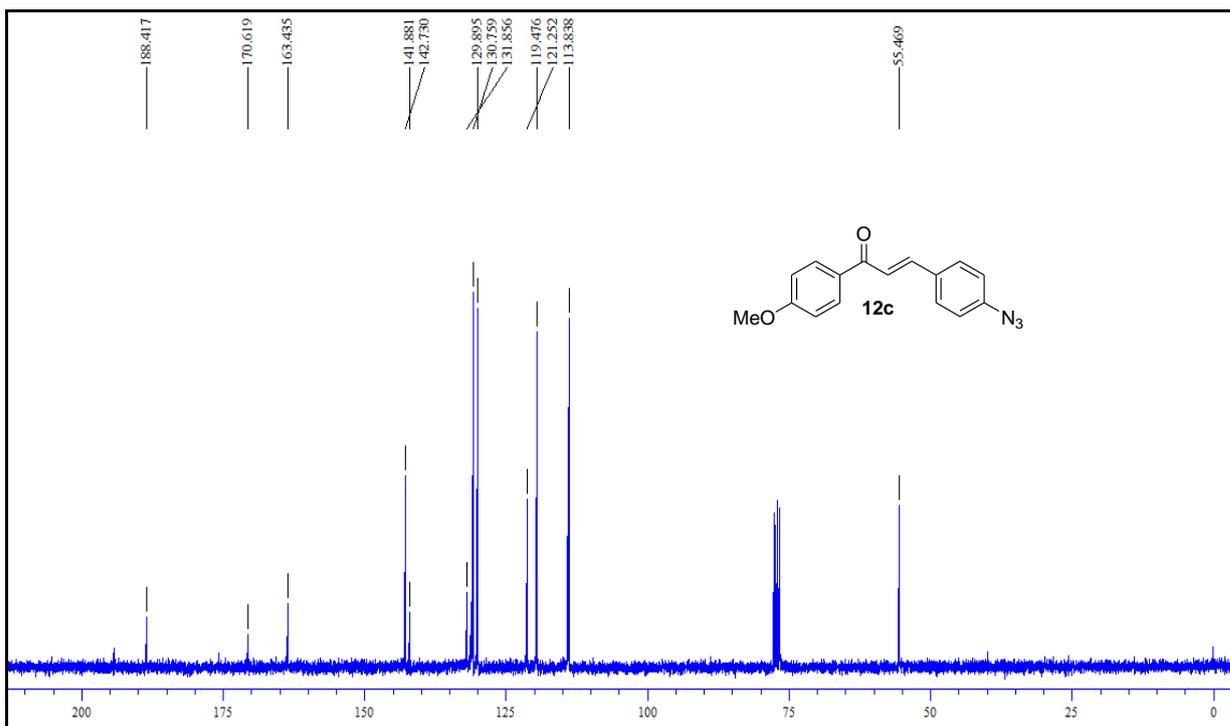
Espectro 27.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **12b**.



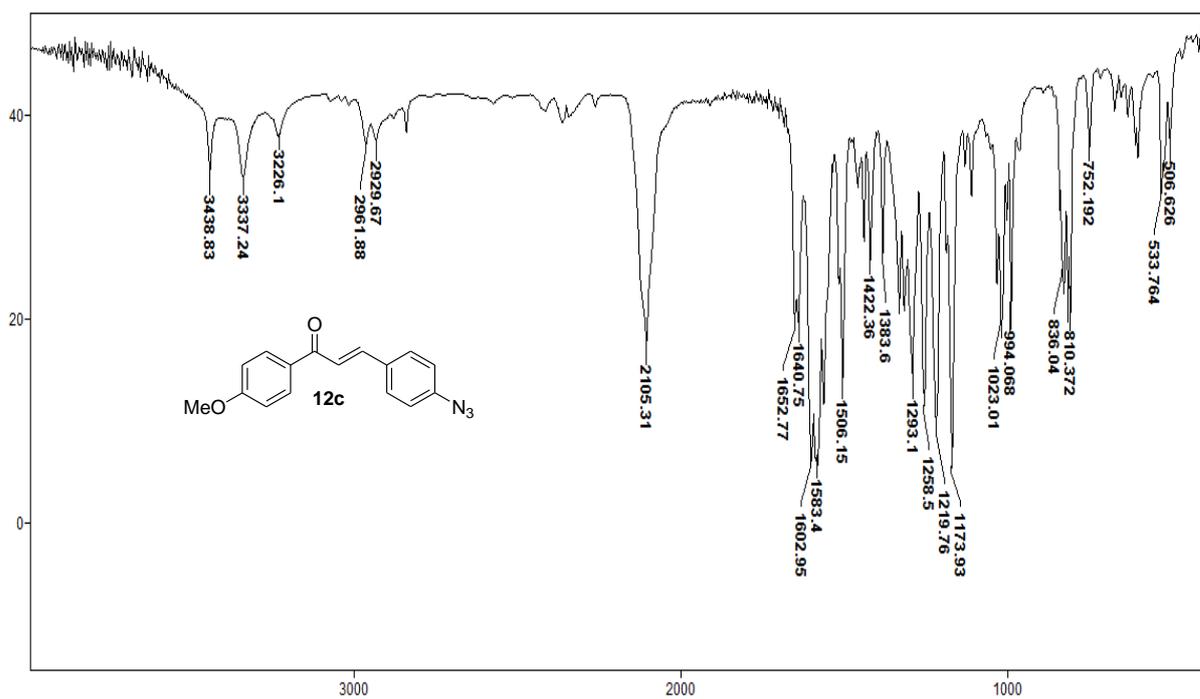
Espectro 27.3. Espectro de IV (KBr) do composto **12b**.



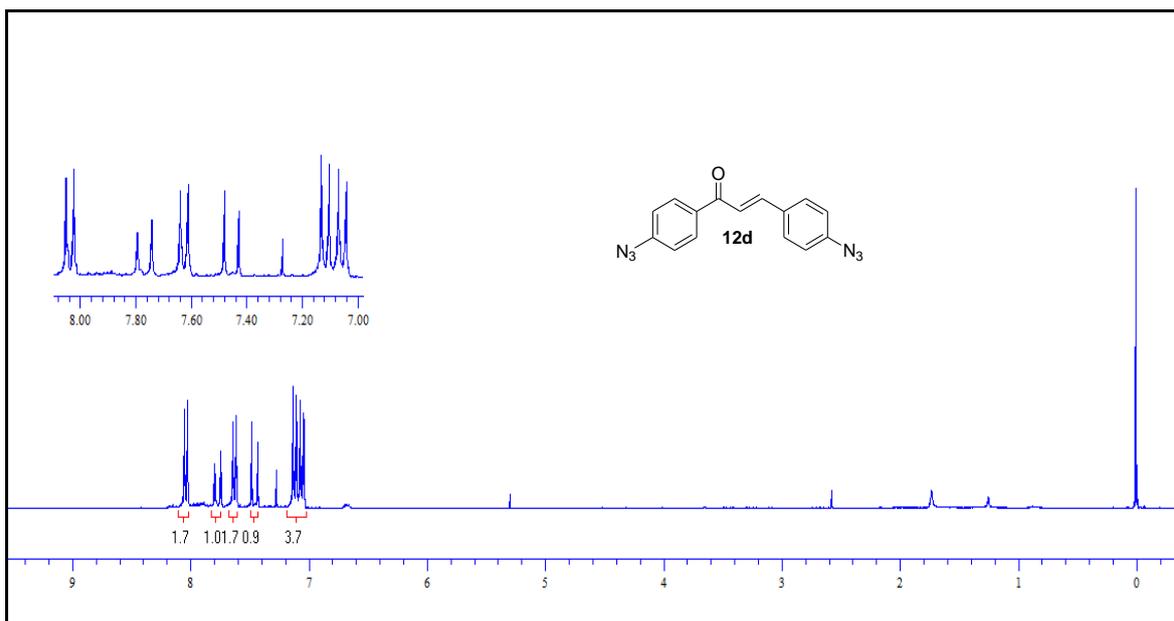
Espectro 28.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **12c**.



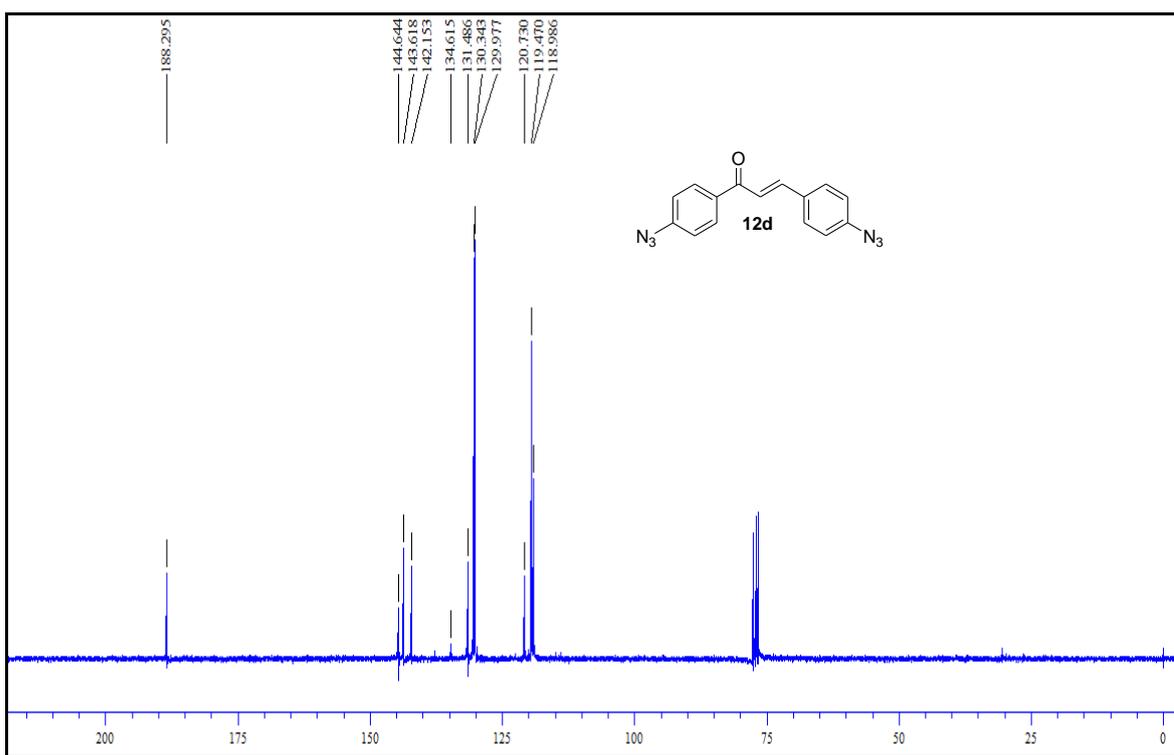
Espectro 28.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **12c**.



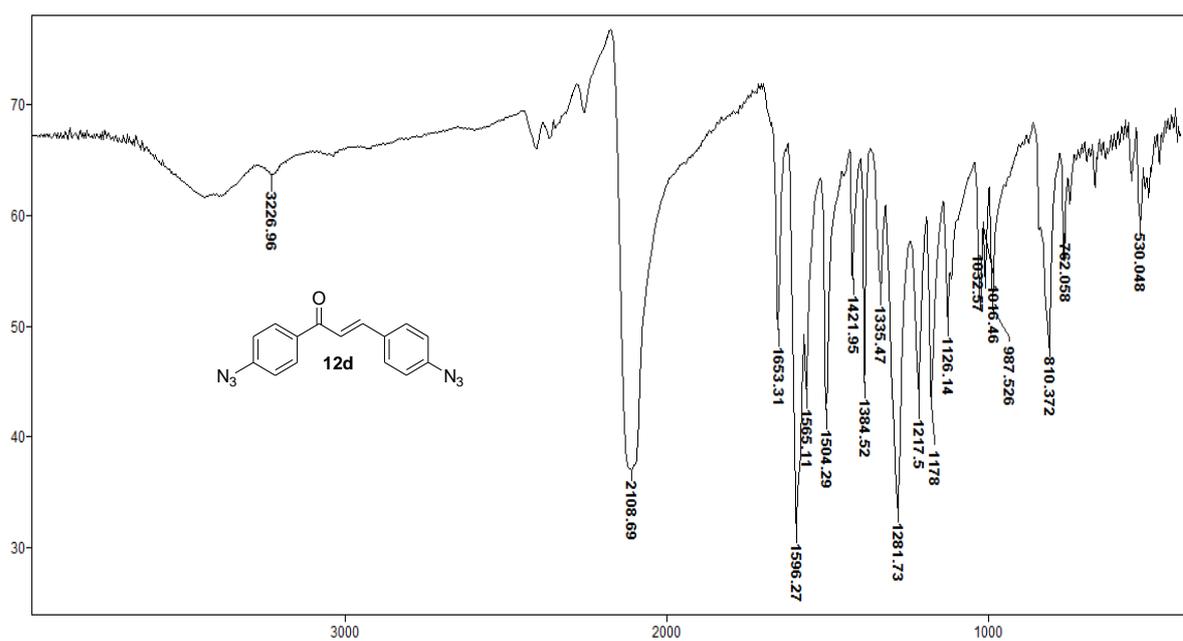
Espectro 28.3. Espectro de IV (KBr) do composto **12c**.



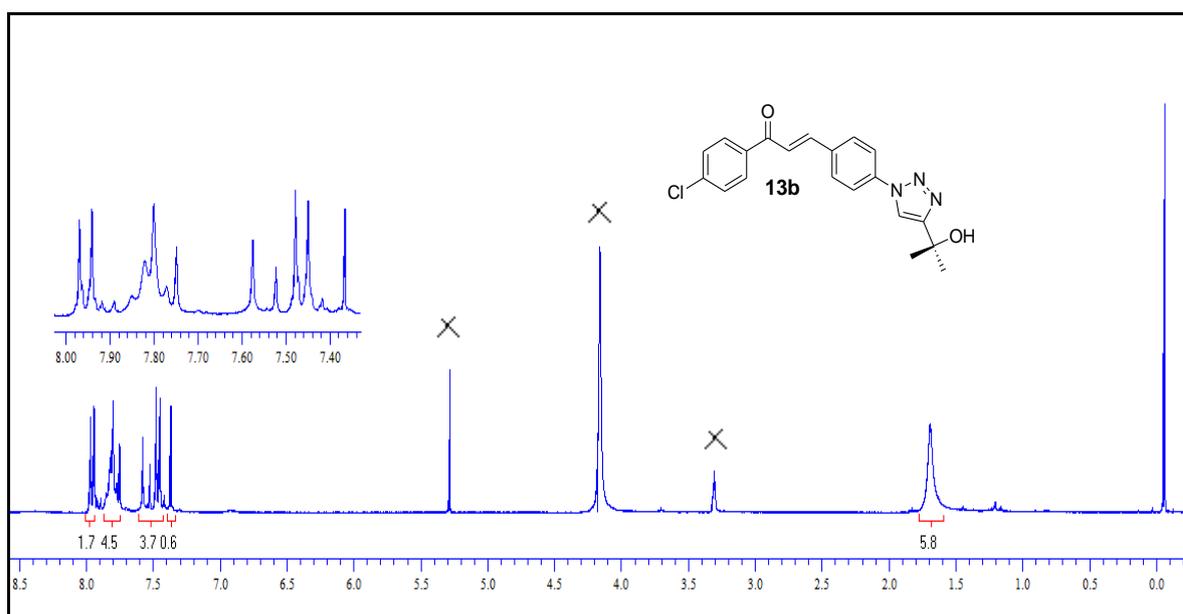
Espectro 29. 1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **12d**.



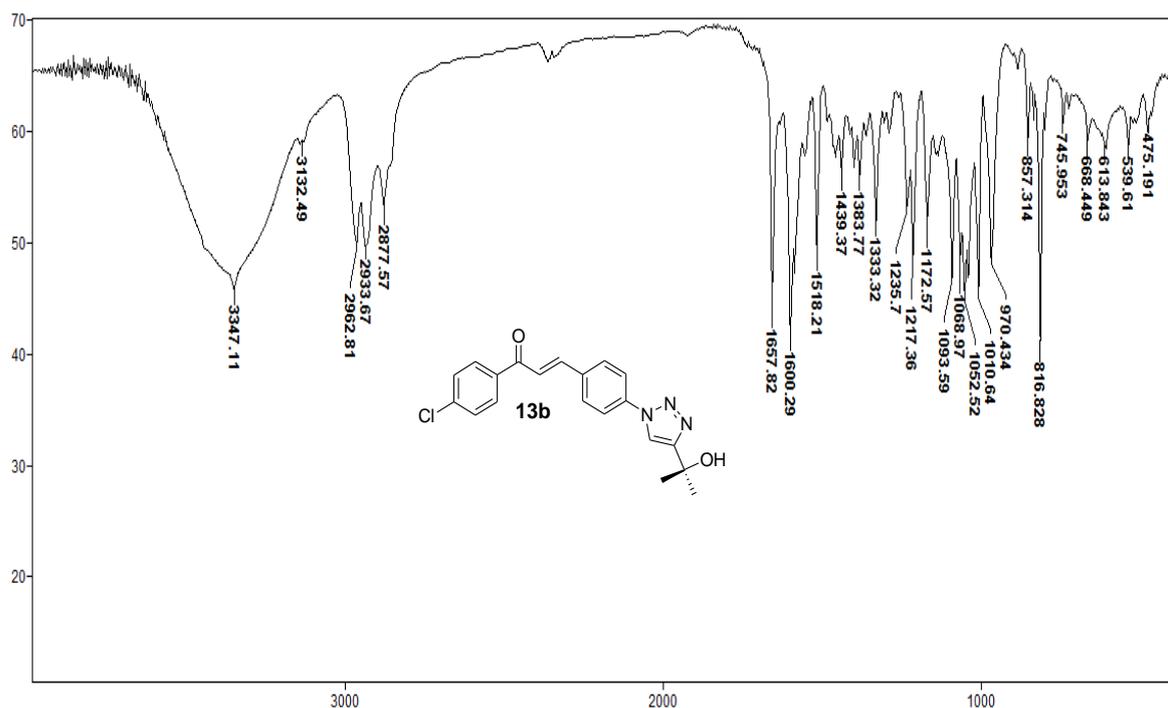
Espectro 29.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **12d**.



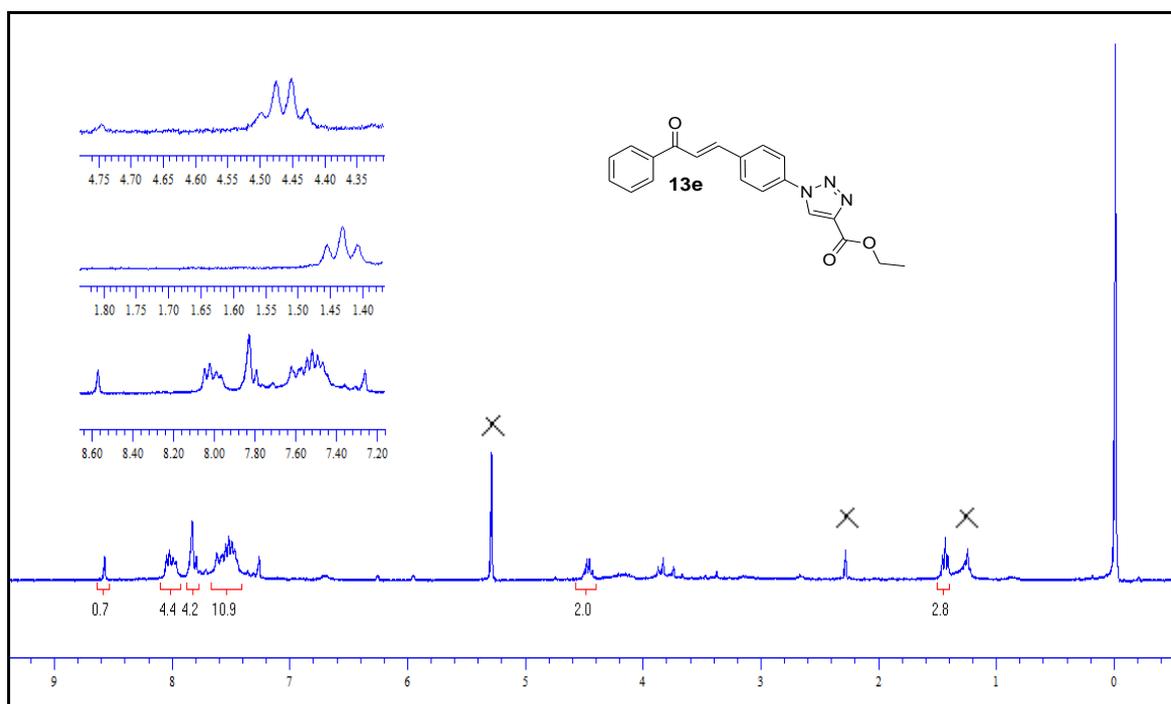
Espectro 29.3 . Espectro IV (KBr) do composto **12d**.



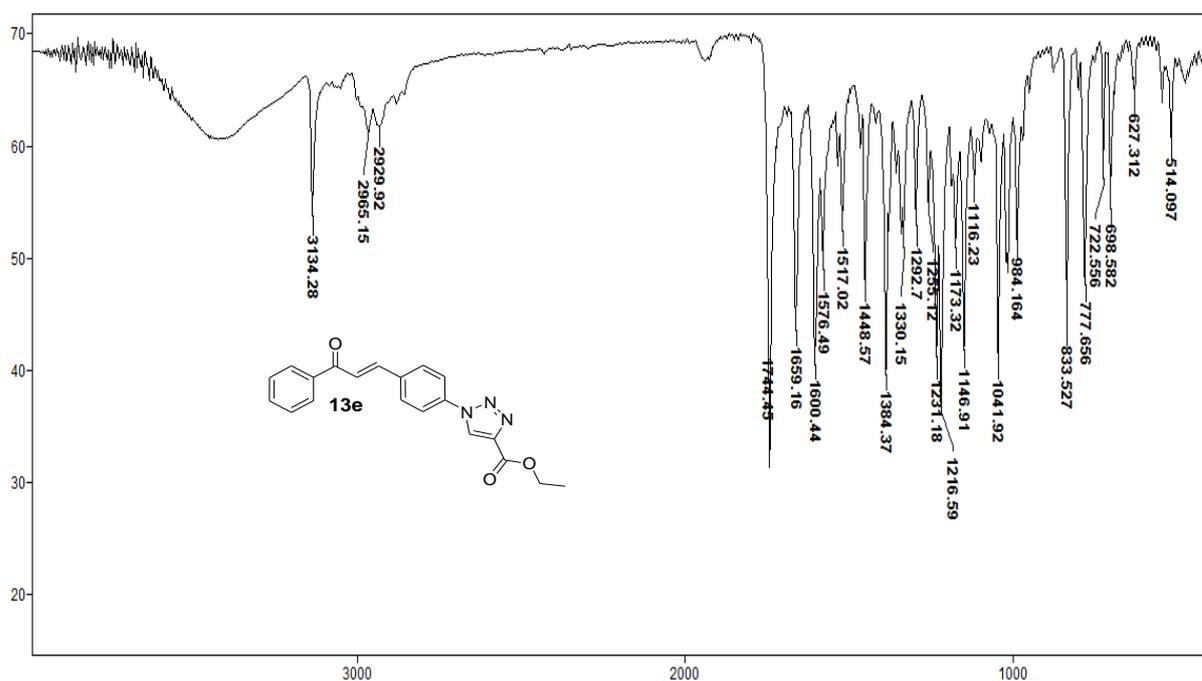
Espectro 30. 1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **13b**.



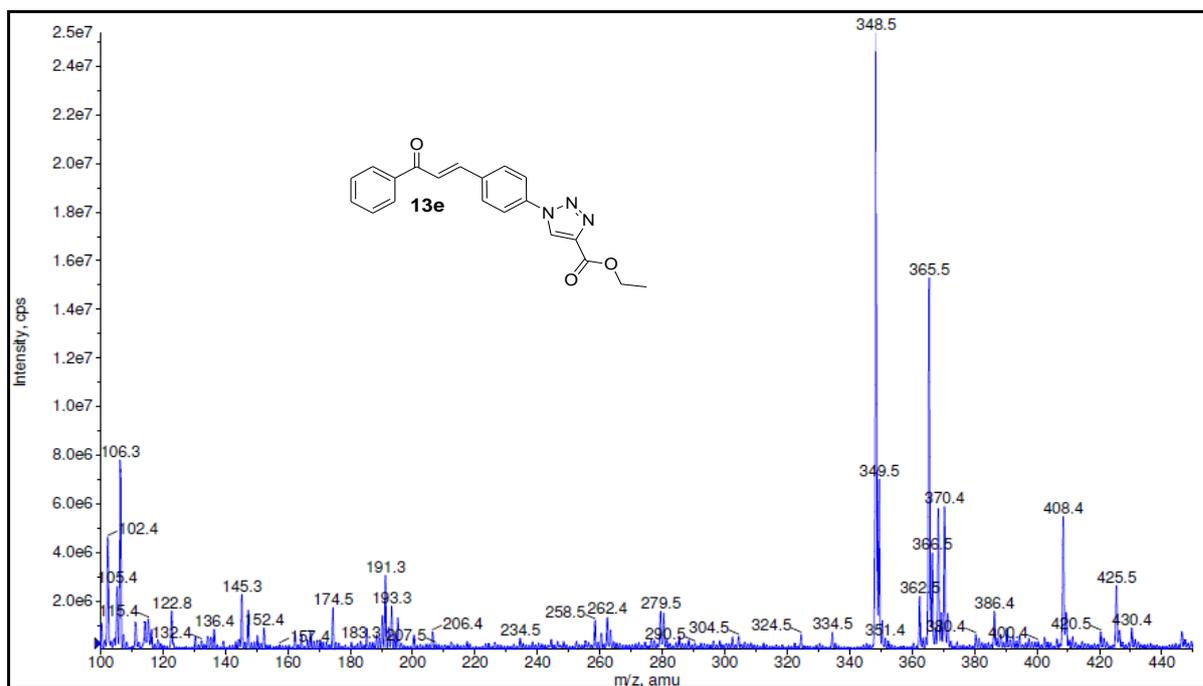
Espectro 30. 2. Espectro de IV (KBr) do composto **13b**.



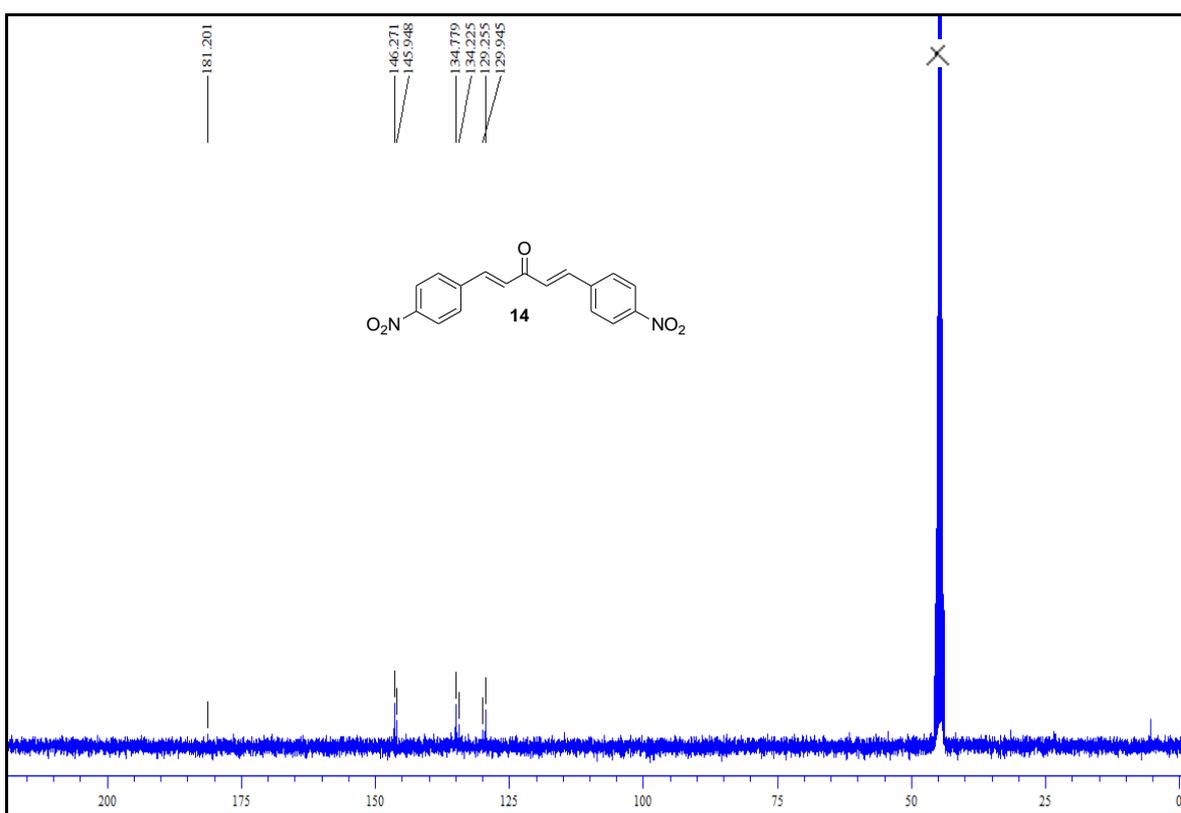
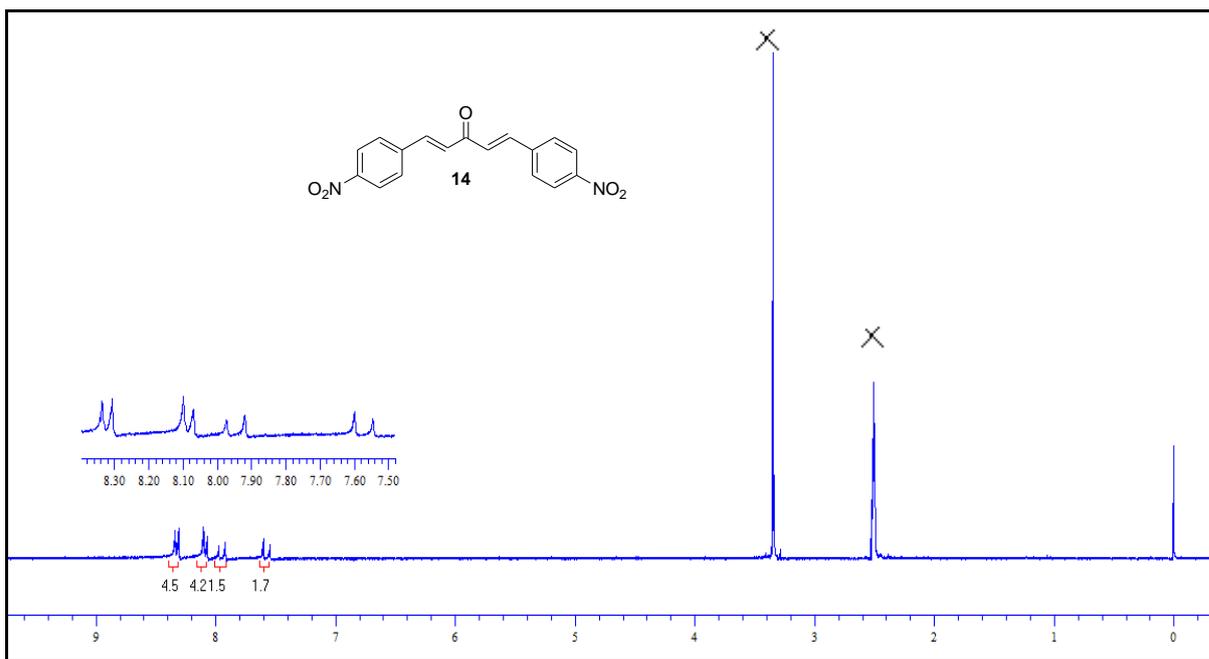
Espectro 31. 1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **13e**.

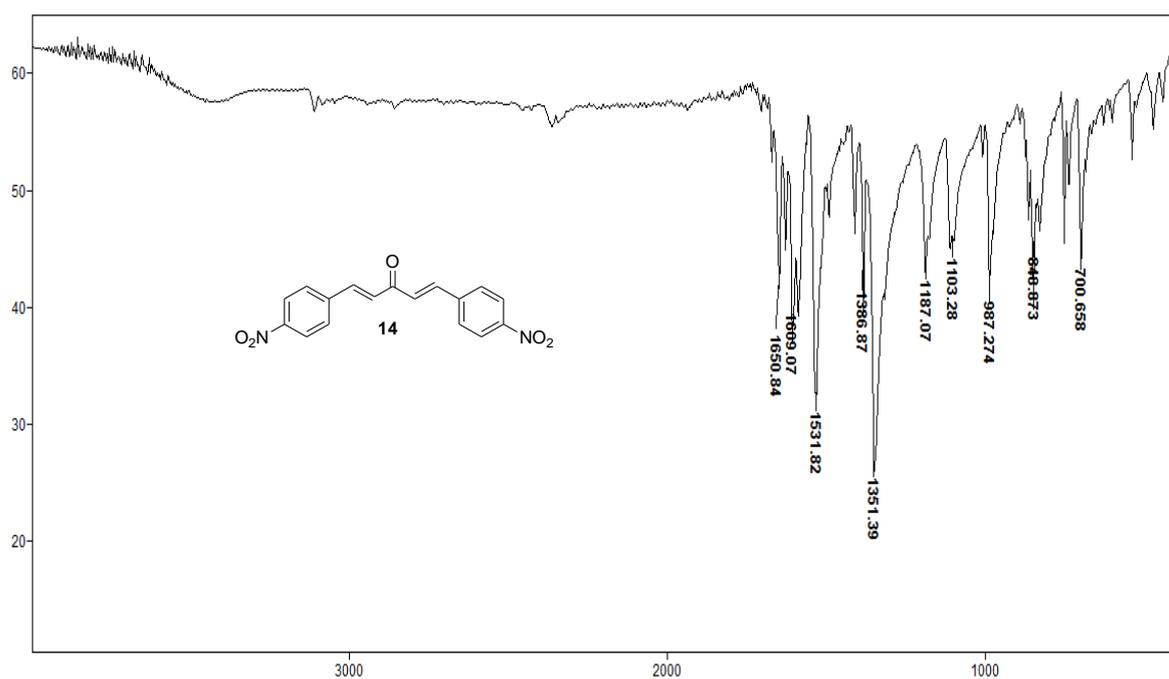


Espectro 31. 2. Espectro de IV (KBr) do composto **13e**.

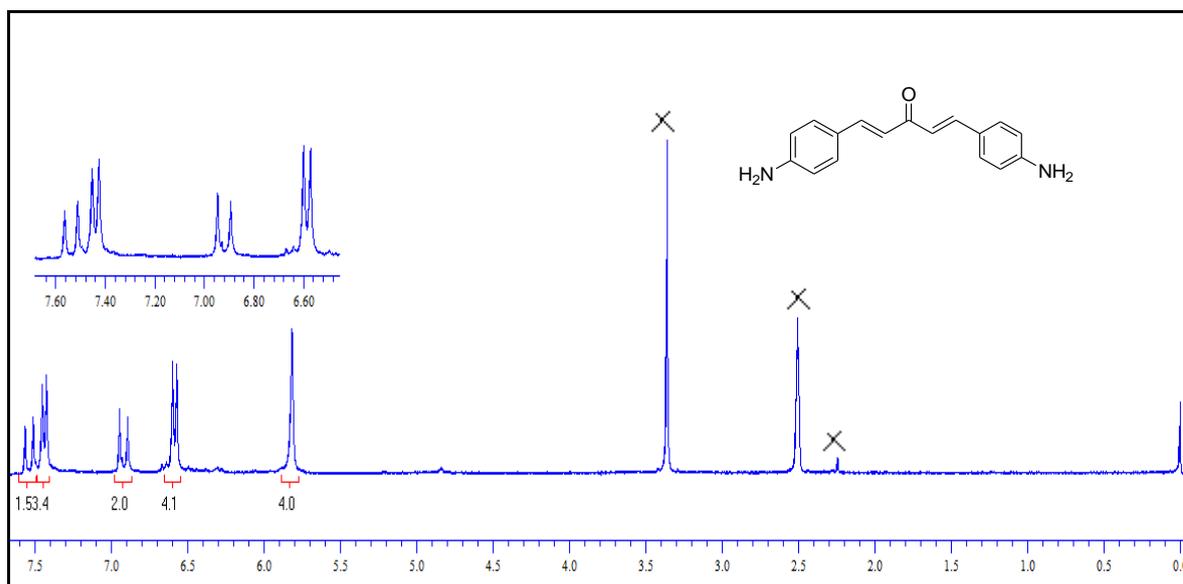


Espectro 31. 3. Espectro de EM (ISE) do composto **13e**.

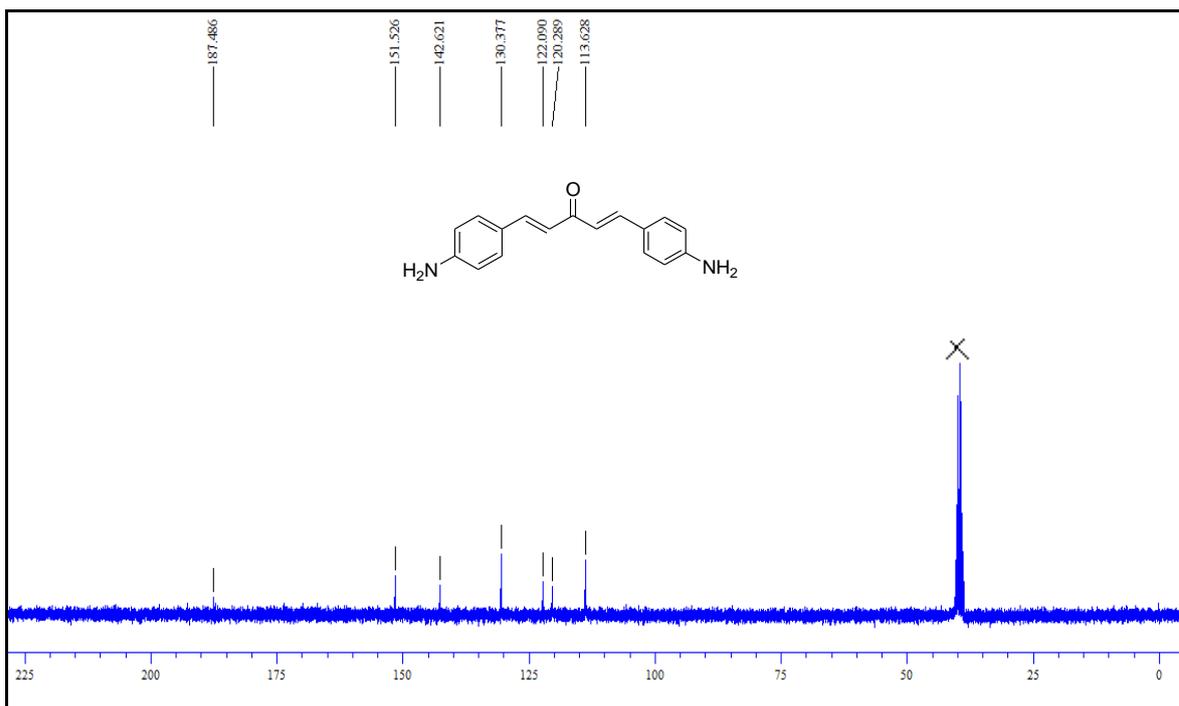




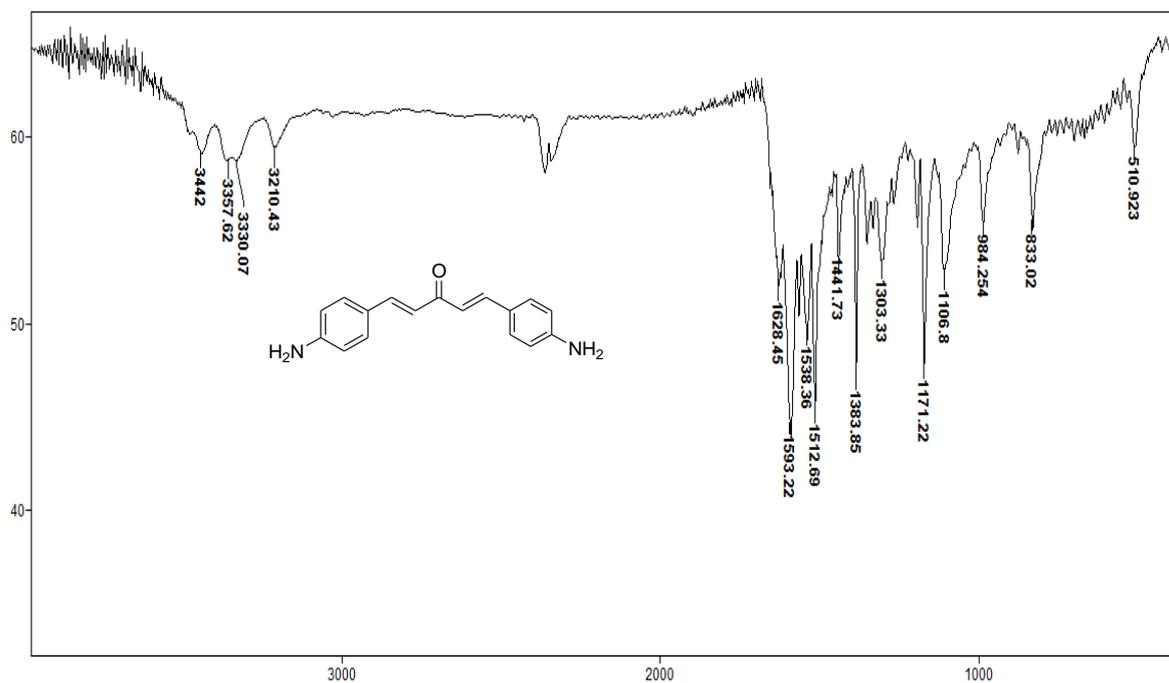
Espectro 32. 3. Espectro de IV (KBr) do composto **14**.



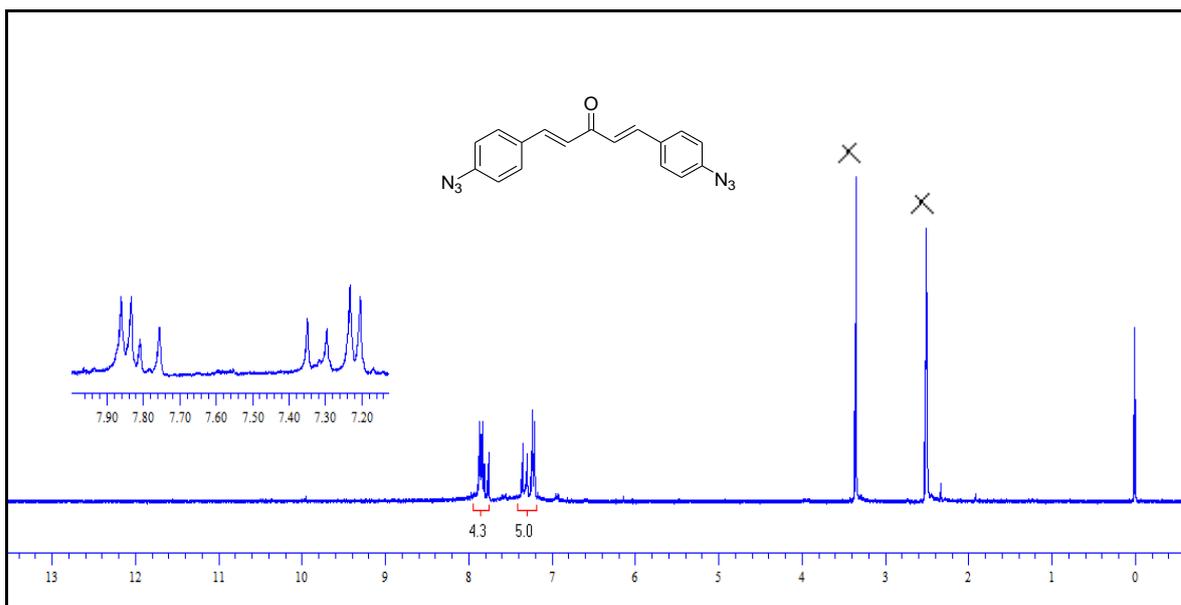
Espectro 33. 1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) do composto **15**.



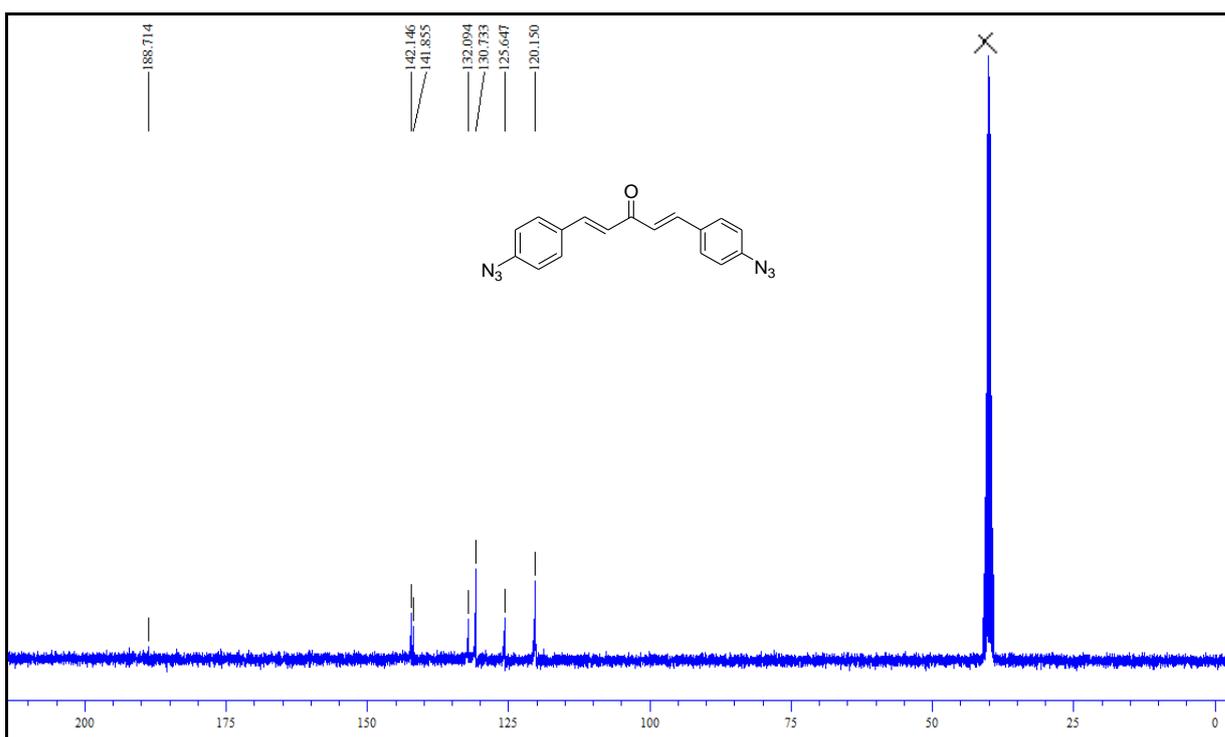
Espectro 33. 2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) do composto 15.



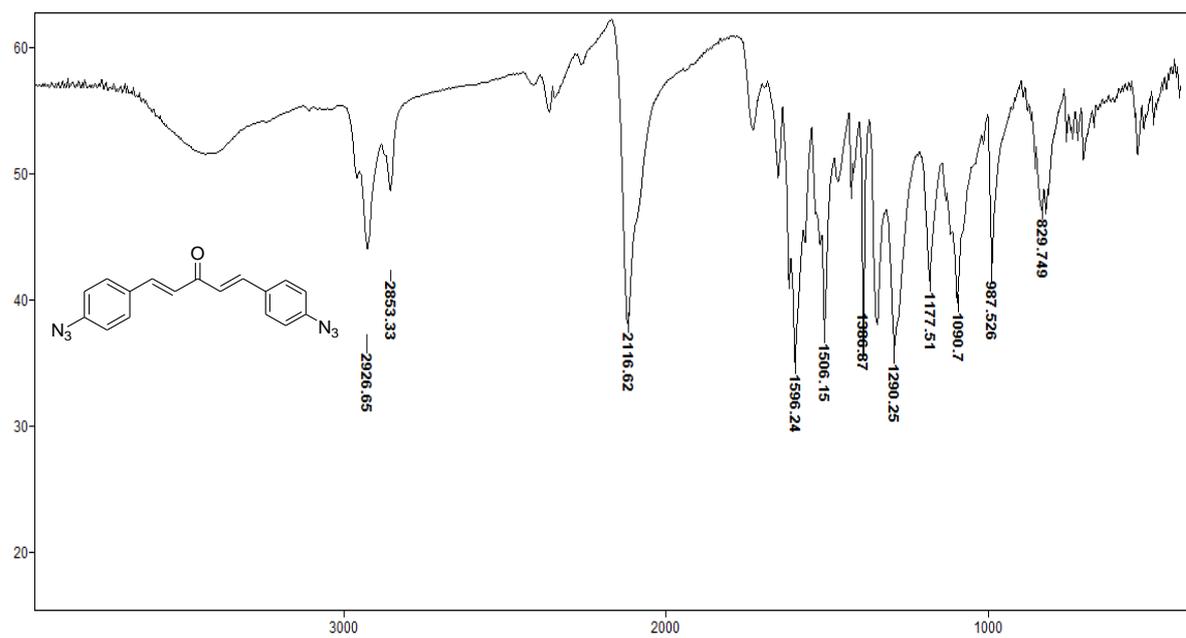
Espectro 33. 3. Espectro de IV (KBr) do composto 15.



Espectro 34. 1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) do composto 16.



Espectro 34. 2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, DMSO- D_6) do composto 16.



Espectro 34. 3. Espectro de IV (KBr) do composto **16**.