



Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

George Arthur Alves Rabelo

**HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR DE NÚCLEOS
NAFTOQUINÔNICOS, CHALCÔNICOS E TRIAZÓLICOS
ATRAVÉS DE REAÇÕES *CLICK*.**

Dissertação de Mestrado

Orientador: Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília-DF

Julho/2016

George Arthur Alves Rabelo

**HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR DE NÚCLEOS
NAFTOQUINÔNICOS, CHALCÔNICOS E TRIAZÓLICOS
ATRAVÉS DE REAÇÕES *CLICK*.**

Dissertação apresentada á Banca
examinadora do Instituto de Química da
Universidade de Brasília como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre
em Química

Orientador:

**Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de
Andrade**

Área de Concetração:

Química Orgânica

Brasília-DF

Julho/2016

FOLHA DE APROVAÇÃO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação de Mestrado do (a) aluno (a) **George Arthur Alves Rabelo**, matrícula nº **14/0106154**, intitulada “**Hibridização Molecular de núcleos Naftoquinônicos, Chalcônicos e Triazólicos através de reações click**”, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 7 de julho de 2016.

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Presidente de Banca (IQ/UnB)

Prof. Dr. Peter Bakuzis

Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Wender Alves da Silva

Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado

Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 7 de julho de 2016.

Agradecimentos

A cada etapa vencida, a responsabilidade em estar mais esclarecido intelectual e moralmente toma conta do espírito, mas isso não o amedronta. Isso fornece, sim, combustível a ser queimado no longo caminhar da vida humana. São momentos assim que nos reconecta à importância do caminhar junto, da solidariedade ao próximo e ao mundo. A vitória, quando compartilhada, torna-se glória. Portanto, subir um degrau a mais nessa escadaria infinita da vida não é celebração pessoal, é celebração fraternal com meus entes queridos mais próximos. Alegria, gratidão, esperança e amor, esses sentimentos foram os principais produtos sintetizados na mistura reacional dos meus pensamentos e desejos.

Inicialmente, é absolutamente necessário agradecer aos meus queridos pais. A minha mãe Margareth Alves da Silva, aquela que lutou bravamente contra as intempéries da vida e soube dar amor, educação, valores e muitas memórias maravilhosas aos seus três filhos, grupo no qual orgulhosamente me incluo. Agradeço-te, mãe, por todo seu amor e dedicação nessa fase em que precisamos ser instruídos e guiados por alguém que nos ame de verdade, que só queira nosso bem, você fez isso por mim e não há o que eu possa dizer ou expressar que vá demonstrar minha gratidão. Minha vitória é sua também, assim como todos os momentos da minha vida. Hoje somos mais do que mãe e filho, somos grandes amigos que caminham juntos nessa longa jornada. É um prazer ter você ao meu lado. Obrigado.

A meu pai, o agradecimento é proporcional. Os pais têm importância incomensurável, pois são nosso primeiro contato com a realidade humana tão complexa, logo podemos entender o porquê de sua tamanha importância. No fim das contas, eles definem muito mais do que se imagina na sociedade. Voltando ao caro Geraldo Rabelo, mineiro intelectual que esteve presente sempre como um grande apoio nos desafios da vida e em meu desenvolvimento humano. Tenho gratidão enorme por ti, pai, por ter me permitido adentrar a este mundo em um ambiente tão favorável ao desenvolvimento de minhas habilidades e sonhos. Sabemos bem que um apoio, mesmo que singelo, de um pai em nossas decisões nos impulsiona para frente sem termos tempo nem de olharmos para trás. Obrigado, pai.

A minha família, essa que foi escolhida a dedo. Agradeço a meus irmãos Augusto/Nathalia, André e Marianne, com os quais cresci, me desenvolvi e aprendi importantes lições humanas. Agradeço a meus Avós Amaury, Romualdo e Maria. Em especial, agradeço a minha querida e amada avó, a esotérica Lindauria Freitas, aquela que é matriarca, que é um pilar e que, aos trancos e barrancos, vem cumprindo seus objetivos, ensinando e auxiliando seus mais próximos. Agradeço a minhas incontáveis tias: Kenya, Cibele, Thelma, Fabiola e Grace, as quais, dadas as proporções impostas pela vida, tem importâncias variadas em minha vida, porém são todas muito amadas e queridas. E tem o poderoso tio Sérgio, aquele que deve ser chamado quando tudo der errado, ele vai e resolve, sempre podemos contar com ele e eu não fujo a esta regra, quantas vezes você já não me salvou e me ajudou. Por toda sua solidariedade, amor e compreensão, eu te agradeço muito. Aos inúmeros primos e primas, um agradecimento infinito. Em especial, a minhas primas Gabrielle e Isabelle, lindas garotas que tenho a missão de servir como exemplo e de ser o suporte necessário, vocês são minhas irmãzinhas queridas, obrigado pelo amor de vocês. Por fim, o mestre: Henrique. Messiânico de prática e de coração, você já me ensinou tanto e me auxiliou enormemente em fases complicadas na minha vida. A você e sua família, demonstro minha enorme gratidão.

E as amigadas? Ah, essas não podem faltar. Quem não tem amigos, não tem nada, já disse um velho sábio por aí. E esses, felizmente, não me faltam, tenho amigos maravilhosos que estão sempre presentes, de uma forma ou de outra, e que são tão importantes que tentar descrever em vocábulos do latim vulgar seria um sacrilégio, mas lá vai.

Aos amigos da irmandade dos sete raios: Anna Novais (swalá), Pedro Torres (pedrita), Hugo Paixão (Obama), Arthur Pieri (arteta), Gabriel Goes (pioruuu), Levi Francisco (Veli), Abilio Oliveira (necrosator), Carlos Ênos (ehnois), Márcio Rodrigues (Reaggae Shark), Murilho Homem (murilete), Felipe Gimenes (Gimenal, pai de todos), Raphael Steigleder (Stei), João Paulo (bigass), Ariel Pirangy (Skol Beats Senses), Laura Xavier (Nuggets), Vitor Araújo (viton), dentre outros. Dedico este trabalho a todos vocês e os agradeço muito pela amizade.

Aos amigos químicos: Mariane Henz; Fernando dos Santos (Fernandão), aquele que detém a força de Goku e Senna com superação infinita; Agnes (Acnes); Marcos Paulo (Marcusão); Júlia Galvez; Yashmin Blazzio e Luiz Torres (Baiano).

Aos amigos e companheiros LaQMOS/LaPSCA: Jean, Thaissa, Angélica (muito obrigado pelos espectros!!!), Gisele, Carlos Eduardo, Najla, João Victor, Lennine, Ubiratã (Bira), Saulo (Sheila), Giovanni, Lucília e Flávia. A vocês, meus profundos agradecimentos por todo o suporte, auxílio, conhecimentos adquiridos e amizade, todos vocês foram essenciais nessa etapa. Obrigado!

Um agradecimento especial ao colega Mestre Alex Antonio de Oliveira, cujo trabalho e conselhos foram fundamentais para a finalização deste projeto.

Aos colegas professores: Yvone, Arion, Vera, Vilma, Alamara, Lecilda, Danielle, Mara e Mônica.

Agradeço aos professores que tanto me auxiliaram com suas aulas, conhecimentos e suporte científico: Wender Alves da Silva, Peter Bakuzis e Ângelo Machado.

Em especial, agradeço ao meu orientador Carlos Kleber Zago de Andrade, que tem me suportado nesses 4 anos e meio de orientação, estudo, aprendizado e parceria. Sua orientação e a experiência da pesquisa ampliaram meus horizontes e me proporcionaram amadurecimento intelectual e humano que dificilmente teria em outro lugar. Muito obrigado, professor.

Agradeço às pessoas, pois o mundo, os órgãos, os governos, as instituições, todas elas são feitas de, por e para pessoas. Não há necessidade de agradecer às instituições, pois elas já são gratas.

Resumo

No presente trabalho, a hibridização molecular é empregada no intuito de desenvolver moléculas híbridas com grande potencial farmacológico. Especificamente, o trabalho é baseado na conjugação de núcleos naftoquinônicos, triazólicos e chalcônicos em uma mesma molécula. Existem inúmeros trabalhos na literatura que citam as diversas atividades biológicas (antibacteriana, antiviral, antiprotozoária, anticâncer, antifúngica, dentre outras) dos três núcleos. Não existem trabalhos na literatura, no momento, que apresentem moléculas formadas pelos três núcleos em questão. O procedimento experimental se baseou em conjugar os grupos gradativamente. Dois procedimentos gerais foram propostos. O primeiro se fundamenta na síntese de uma azido-naftoquinona e de diferentes propargiloxi-chalconas, as quais são conjugadas em uma mesma molécula por meio da reação *click* (CuAAC) através da formação do anel triazólico. O segundo se fundamenta na síntese de uma propargiloxi-naftoquinona e de diferentes azido-chalconas, as quais também são conjugadas em uma mesma molécula, por meio da reação *click* (CuAAC), formando-se, assim, o anel triazólico. As moléculas propostas foram sintetizadas e caracterizadas com sucesso. Estudos de suas atividades biológicas serão um próximo passo da concretização do trabalho como um todo.

Abstract

In this study, molecular hybridization is employed in order to develop hybrid molecules with great pharmacological potential. Specifically, the work is based on the combination of naphthoquinone, triazoles and chalcones cores in the same molecule. There are several studies in the literature mentioning the various biological activities (antibacterial, antiviral, anti-protozoan, anti-cancer, anti-fungal, among others) of the three cores. There are no studies in the literature, at this time, reporting molecules formed by all of the three cores. The experimental procedure was based on combining the groups gradually. Two general procedures were explored. The first is based on the synthesis of an azido-naphthoquinone and several propargyloxy-chalcones which are combined in the same molecule by the *click* reaction (CuAAC) through formation of the triazole ring. The second is based on the synthesis of a propargyloxy-naphthoquinone and several azido-chalcones which are also combined in the same molecule by the *click* reaction (CuAAC), thus forming the triazole ring. The proposed molecules were successfully synthesized and characterized. Studies of their biological activities will be the next step of the present work.

Lista de Abreviatura e Acrônimos

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ADP	Adenosina difosfato
ATP	Adenosina trifosfato
AZT	Azidotimidina
CAN	Nitrato de cério (IV) amoniacal
CLAE	Cromatografia líquida de Alta Eficiência
CuAAC	<i>Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i>
(-)-DIP-Cl®	[(-)- <i>B</i> -clorodiisopinocanfenilborano]
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EM	Espectrometria de massa
FADH ₂	Dinucleotídeo de flavina e adenina
HETCOR	<i>Heteronuclear Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
MO	Micro-ondas
NADH	Dinucleotídeo de adenina nicotinamida
NBS	N-bromosuccinimida
OPP	Pirofosfato
PCC	Cloro cromato de piridínio
ppm	Parte por milhão
Q	Ubiquinona

RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
NHC	Carbenos N-Heterocíclicos
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina
P	Coefficiente de partição
Sudam III	Corante azóico lisocrômico
t.a.	Temperatura ambiente
TBAI	Iodeto de tetrabutilamônio
TES	Trietilsilano
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TPP	Tiamina pirofosfato
UV-vis	Ultravioleta e visível
δ	Deslocamento químico

Lista de Figuras

Figura 1 - Estruturas moleculares de algumas quinonas.	1
Figura 2 - Estruturas moleculares da ubiquinona, plastoquinona e menaquinona.	5
Figura 3 - Estruturas moleculares da arbutina, hidrobenzoquinona e benzoquinona.	9
Figura 4 - Estrutura da Nanaomicina A.	12
Figura 5 - Estrutura molecular geral de uma chalcona.	14
Figura 6 - Exemplo de nomenclatura de chalcona.	15
Figura 7 - Estruturas moleculares das chalconas e dibenzalacetonas com atividade leishmanicida.	18
Figura 8 – Estruturas moleculares dos fármacos Anfotericina B, Pentamidina, Paramomicina e Miltefosina.	19
Figura 9 - Moléculas naturais extraídas das raízes da <i>Crotalaria medicagenina</i> com atividades antimaláricas.	20
Figura 10 – Grupos de chalconas sintetizadas: chalconas preniladas (43), cromano-chalconas (44), cromeno-chalconas (45) e dihidrocromeno-chalconas (46).	21
Figura 11 - Estruturas moleculares da tazobactama sódica e da rufinamida.	28
Figura 12 - Estruturas moleculares da podofilotoxina e etoposida.	29
Figura 13 – Estruturas moleculares dos fármacos Cicloserina, Pirimetamina e Etambutol.	32
Figura 14 - Moléculas contendo os núcleos naftoquinônico, chalcônico e triazólico.	35
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 71	39
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 71	40
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 73	42
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 73	43
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 75c	45
Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 75c	46
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 75e	47
Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 75e	48
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 76a	51
Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 76a	54
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 76f	56
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 76f	57

Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 83	59
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 83	60
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 75f	61
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 75f	62
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 77	64
Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 77	65
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 79	67
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 79	68
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 80a	70
Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 80a	71
Figura 37 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 80e	72
Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 80e	73
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto 81b	75
Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) do composto 81b	76

Lista de Esquemas

Esquema 1 - Síntese de quinonas.	2
Esquema 2 - Diagrama cíclico representando a relação dos potenciais de redução de derivados benzoquinônicos e seus comportamentos ácido-base	3
Esquema 3 - Representação da Cadeia respiratória.....	5
Esquema 4 – Intermediários principais na biossíntese do ácido 1,4-dihidroxi-naftanólico.	7
Esquema 5 - Etapas finais principais da biossíntese da Vitamina K2 e de outras importantes quinonas.	8
Esquema 6 - Síntese de hidroquinonas e quinonas com cloro na posição 3.....	10
Esquema 7 - Síntese dos compostos 22 e 23	10
Esquema 8 - Primeiras etapas na síntese enantiosseletiva de uma molécula análoga à Nanaomicina A.....	13
Esquema 9 - Etapas finais na síntese enantiosseletiva de uma molécula análoga à Nanaomicina A.....	14
Esquema 10 - Síntese de Chalconas.	15
Esquema 11 - Mecanismo de formação da chalcona.....	16
Esquema 12 - Reação de isomerização da chalcona <i>E</i> para a <i>Z</i>	17
Esquema 13 – Síntese da chalcona prenilada 49	22
Esquema 14 – Síntese da cromano-chalcona 51	22
Esquema 15 - Primeira reação de 1,3-cicloadição envolvendo azida e alcino.....	24
Esquema 16 - Representação geral da cicloadição de Huisgen.....	24
Esquema 17 – Reação CuAAC utilizando isótopos de cobre-63.	25
Esquema 18 – Ausência de enriquecimento isotópico nas moléculas 56 e 57	26
Esquema 19 - Proposta mecanística para as reações CuAAC.....	27
Esquema 20 - Reações click na síntese de podofilotoxinas 1,2,3-triazólicas.....	29
Esquema 21 - Síntese de uma molécula contendo os grupos AZT, chalcona e 1,2,3-triazol com potente atividade anticâncer	31
Esquema 22 - Síntese de uma molécula com núcleos naftoquinônico e 1,2,3-triazólico com grande atividade antituberculosa	32
Esquema 23 – Etapas envolvidas na síntese dos compostos híbridos 70	33
Esquema 24 - Rota sintética para a primeira metodologia geral.....	36

Esquema 25 - Rota sintética para a segunda metodologia geral.	37
Esquema 26 - Formação da 2-azido-1,4-naftoquinona.....	38
Esquema 27 - Síntese da 4-propargiloxi-acetofenona.	41
Esquema 28 - Síntese das chalconas 75	44
Esquema 29 - Tentativa de reação <i>click</i> entre os compostos 71 e 75a	49
Esquema 30 - Reação <i>click</i> entre os compostos 42 e 46a usando a metodologia III. ...	50
Esquema 31 - Reação <i>click</i> entre os compostos 71 e 75a usando a metodologia IV....	53
Esquema 32 - Reação <i>click</i> entre os compostos 71 e 75a-e usando a metodologia V..	55
Esquema 33 - Reação <i>click</i> entre os compostos 71 e 75f usando a metodologia V.....	55
Esquema 34 - Síntese da chalcona 83	58
Esquema 35 - Preparação da chalcona 75f	60
Esquema 36 - Síntese da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona.	63
Esquema 37 - Formação da 4-azido-acetofenona.....	66
Esquema 38 - Síntese das chalconas 80	69
Esquema 39 - Reação <i>click</i> (CuAAC) entre os compostos 77 e 80a-e usando a metodologia V.	74
Esquema 40 – Estruturas moleculares dos compostos híbridos 76 , 76f e 81	77
Esquema 41 – Estruturas moleculares dos compostos 77 , 75e e 80e	77

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Parâmetros de concentração inibitória, citotoxicidade e lipofilicidade de alguns compostos sintetizados em comparação com o fármaco Miltefosina	11
Tabela 2 – Dados de concentração inibitória dos compostos sintetizados em comparação com o fármaco Anfotericina B	19
Tabela 3 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 71	39
Tabela 4 - Dados de RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do composto 71	40
Tabela 5 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 73	42
Tabela 6 – Dados de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 73	43
Tabela 7 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 75c	46
Tabela 8 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 75e	48
Tabela 9 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 76a	52
Tabela 10 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 76f	57
Tabela 11 - Dados de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 83	59
Tabela 12 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 75f	61
Tabela 13 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 77	64
Tabela 14 - Dados de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 77	65
Tabela 15 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 79	67
Tabela 16 - Dados de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 79	68
Tabela 17 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 80a	70
Tabela 18 - Dados de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 80a	71
Tabela 19 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 80e	73
Tabela 20 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 81b	75

Sumário

1. Introdução.....	1
1.1 <i>Quinonas</i>	1
1.2 <i>Chalconas</i>	14
1.3 <i>Reações Click e compostos 1,2,3-Triazólicos</i>	23
1.4 <i>Hibridização Molecular</i>	30
2. Objetivo	35
3. Metodologia.....	36
4. Resultados e Discussão.....	38
4.1 <i>Síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona</i>	38
4.2 <i>Síntese da 4-propargiloxi-acetofenona</i>	41
4.3 <i>Síntese das Chalconas 75</i>	44
4.4 <i>Síntese dos compostos híbridos 76</i>	49
4.5 <i>Síntese do composto híbrido 76f</i>	55
4.6 <i>Síntese da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona</i>	63
4.7 <i>Síntese da 4-azido-acetofenona</i>	66
4.8 <i>Síntese das Chalconas 80</i>	69
4.9 <i>Síntese dos compostos híbridos 81</i>	74
5. Conclusão e Perspectivas	77
6. Parte Experimental	79
6.1 <i>Reagentes e solventes</i>	79
6.2 <i>Métodos cromatográficos</i>	79
6.3 <i>Métodos Analíticos</i>	80
7. Procedimentos.....	81
7.1 <i>Procedimento para a síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona 71</i>	81
7.2 <i>Procedimento para a síntese da 4-propargiloxi-acetofenona 73</i>	81
7.3 <i>Procedimento para a síntese da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona 77</i>	82
7.4 <i>Procedimento para a síntese da 4-azido-acetofenona 79</i>	83
7.5 <i>Procedimento geral para síntese de chalconas:</i>	84

7.6	<i>Procedimento para a síntese da (E)-3-(fenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona 75a</i>	85
7.7	<i>Procedimento para a síntese da (E)-3-(fluorofenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona 75b</i>	85
7.8	<i>Procedimento para a síntese da (E)-3-(4-nitrofenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona 75c</i>	86
7.9	<i>Procedimento para a síntese da (E)-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona 75d</i>	86
7.10	<i>Procedimento para a síntese da (E)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona 75e</i>	87
7.11	<i>Procedimento para a síntese da (E)-3-fenil-1-(3-hidróxifenil)prop-2-en-1-ona 83</i>	88
7.12	<i>Procedimento para a síntese da (E)-3-fenil-1-(3-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona 75f</i>	88
7.13	<i>Procedimento para a síntese da (E)-1-(4-azidofenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona 80a</i>	89
7.14	<i>Procedimento para a síntese da (E)-1-(4-azidofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona 80b</i>	90
7.15	<i>Procedimento para a síntese da (E)-1-(4-azidofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 80c</i>	90
7.16	<i>Procedimento para a síntese da (E)-1-(4-azidofenil)-3-(4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-ona 80d</i>	91
7.17	<i>Procedimento para a síntese da (E)-1-(4-azidofenil)-3-(3,4-metilenodioxifenil)prop-2-en-1-ona 80e</i>	91
7.18	<i>Procedimento geral para a síntese de compostos híbridos através de reações click.</i>	92
7.19	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 76a</i>	93
7.20	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 76b</i>	93
7.21	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 76c</i>	94
7.22	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 76d</i>	95
7.23	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 76e</i>	95
7.24	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 76f</i>	96
7.25	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 81a</i>	97
7.26	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 81b</i>	98
7.27	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 81c</i>	98

7.28	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 81d</i>	99
7.29	<i>Procedimento para a síntese do composto híbrido 81e</i>	100
8.	Referências Bibliográficas	101
9.	Anexos	105

1. Introdução

1.1 Quinonas

As quinonas são um grupo de moléculas caracterizadas por conter duas carbonilas cetônicas em uma estrutura cíclica hexagonal, conjugadas com ligações duplas. Especificamente, elas podem ser entendidas como 1,2 ou 1,4 ciclohexadienodionas. Suas ligações duplas conjugadas proporcionam um leve caráter aromático.¹ A Figura 1 apresenta alguns exemplos de quinonas.

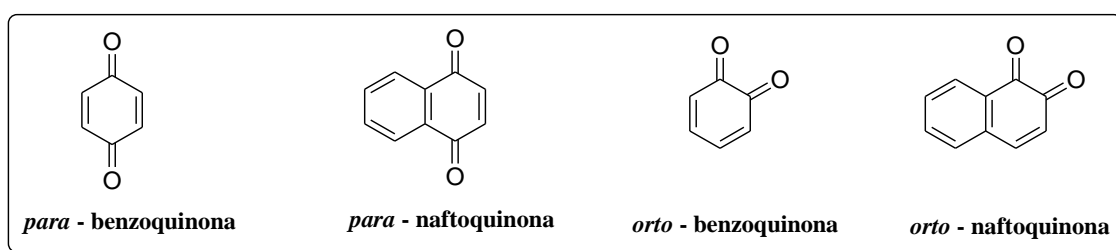


Figura 1 - Estruturas moleculares de algumas quinonas.

Como observado na Figura 1, a nomenclatura desse grupo de moléculas está relacionada com o respectivo sistema aromático. Quinonas com sistemas benzênicos são denominadas benzoquinonas, sistemas naftalênicos são denominados naftoquinonas, assim como sistemas antracênicos, que são denominados antraquinonas. A orientação das carbonilas dos sistemas quinoídicos também caracteriza esse grupo, exemplos são as orientações 1,2 ou *orto* e as orientações 1,4 ou *para*.²

Quinonas podem ser sintetizadas a partir de grupos aromáticos e agentes oxidantes (Esquema 1). Alguns desses agentes oxidantes usados são: CAN (nitrato de cério (IV) amoniacal),³ PCC (cloro cromato de piridínio),⁴ NBS (*N*-bromosuccinimida)⁵ e MnO₂ (dióxido de manganês (II)).⁶

¹Lumb, J. P. G. *Progress in the Chemistry of Quinoidal Natural Products*. ProQuest; **2008**, p. 1-12.

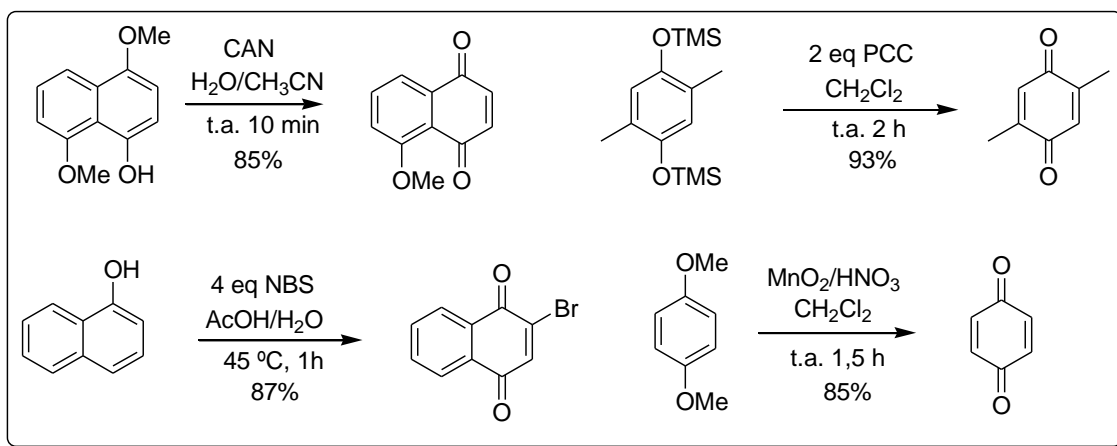
²Gleicher, G. J.; Church, D. F.; Arnold, J. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2403.

³a) Hannan, R. L.; Barber, R. B.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2153; b) Jacob III, P.; Callery, P. S.; Shulgin, A. T.; Castagnoli Jr, N. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627; c) Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862.

⁴Willis, J. P.; Gogins, K. A. Z.; Miller, L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3215.

⁵ a) Heinzman, S. W.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4305; b) Brimble, M. A.; Bachu, P.; Sperry, J. *Synthesis*, **2007**, 2887.

⁶Errazuriz, B.; Tapia, R.; Valderrama, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 819.

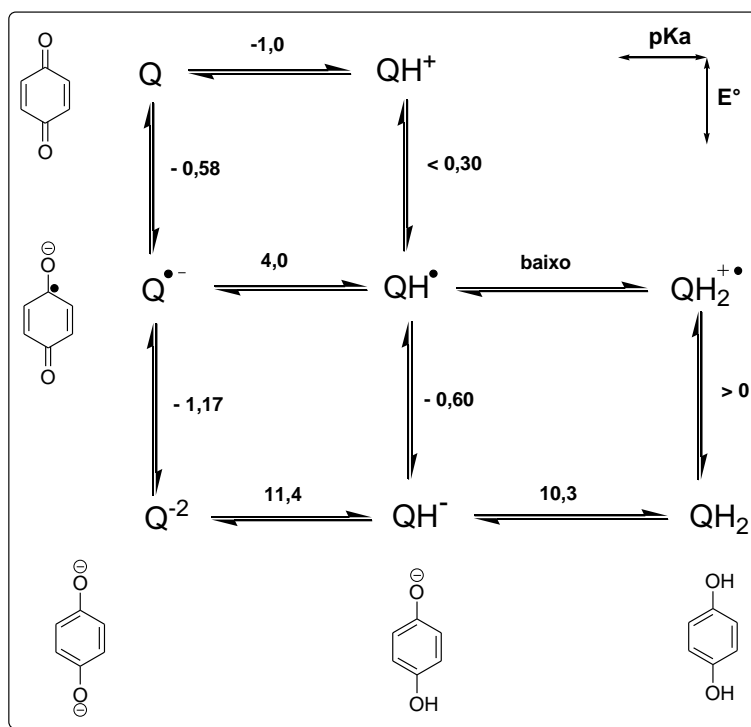


Esquema 1 - Síntese de quinonas.

No que diz respeito à interação das quinonas com células vivas e suas atividades biológicas, três características dessas moléculas se destacam: a capacidade oxidante, a eletrofilicidade e a absorção UV-vis (são coloridas).⁷

O papel oxidante das quinonas envolve a formação de hidroquinonas e semiquinonas. Para a formação de hidroquinonas são necessários dois prótons e dois elétrons. As semiquinonas são a forma reduzida das quinonas com ganho de apenas um elétron e são mais comumente presentes em meios biológicos na forma de ânion radicalar.⁷ O Esquema 2 mostra como os potenciais de redução de quinonas, semiquinonas e hidroquinonas estão correlacionados com a questão ácido-base.⁷

⁷Monks, T. J.; Hanzlik, R. P.; Cohen, G. M.; Ross, D.; Graham, D. G. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, *112*, 2.



Esquema 2 - Diagrama cíclico representando a relação dos potenciais de redução de derivados benzoquinônicos e seus comportamentos ácido-base.⁷

O efeito de substituintes nas quinonas tem grande influência no seu potencial de redução. Grupos retiradores de elétrons tendem a aumentar o caráter oxidante das quinonas, assim como tornar as respectivas hidroquinonas menos oxidáveis. Do mesmo modo, grupos doadores de elétrons tendem a diminuir o caráter oxidante das quinonas, tornando suas hidroquinonas mais propícias à oxidação.⁷

Em relação à eletrofilicidade, as quinonas são também aceptores de Michael e, portanto, podem sofrer ataques nucleofílicos, levando a reações de adição conjugada. Tióis são nucleófilos que, frequentemente, participam desse processo. Um exemplo deste processo no organismo humano é a metabolização do benzeno. O benzeno, uma vez no organismo, é convertido em hidroquinonas pelo citocromo hepático P450. São, então, subsequentemente oxidados na medula óssea pela enzima peroxidase às quinonas: *p*-benzoquinona e *o*-benzoquinona, as quais são tóxicas. Isso seria um dos fatores que explicaria o porquê da incidência de leucemia em pessoas que tiveram altas exposições ao benzeno.⁸

⁸ Wellington, K. W. *RSC Adv.* **2015**, 5, 20309.

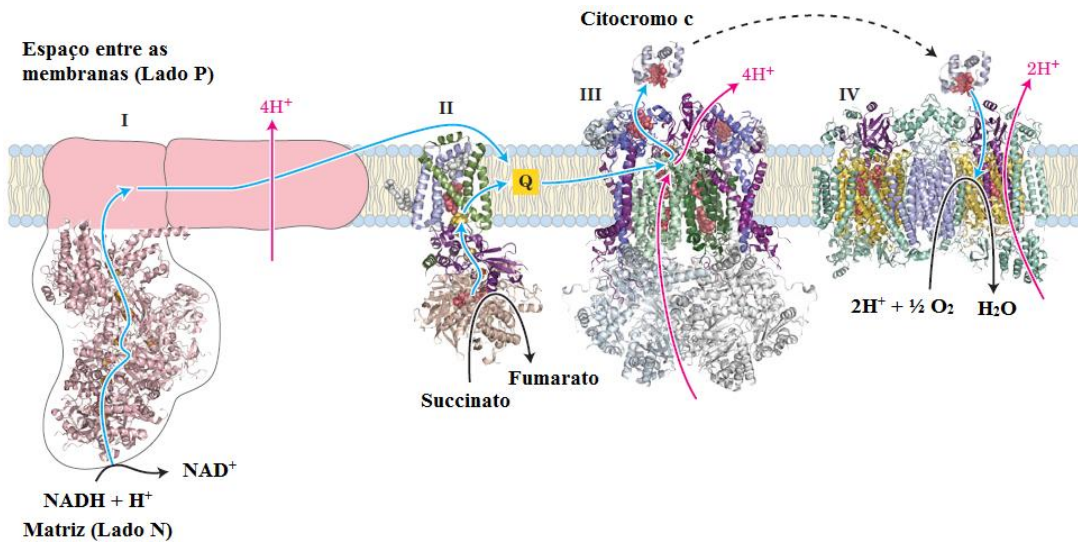
Fatores estruturais como a simetria e polaridade das moléculas podem influenciar suas propriedades eletrofílicas. Por exemplo, de modo geral, *orto*-quinonas são mais reativas que *para*-quinonas. Isso é devido aos momentos dipolares das carbonilas, que no caso das *para*-quinonas são opostas e reduzem, assim, a eletrofilicidade das moléculas se comparado com suas respectivas *orto*-quinonas, as quais são mais polarizadas.⁷

Essas propriedades oxidantes das quinonas têm grande importância nas suas atividades biológicas. Elas são potentes inibidoras de transporte de elétrons, agem como agentes intercalantes no DNA, agentes alquilantes biorredutores, assim também como produzem radicais oxigenados altamente reativos através do ciclo redox sob condições aeróbicas.⁸

Outra importância na biorredução das quinonas é sua presença em vias metabólicas importantes nos processos de respiração celular e fotossíntese.⁹ Uma dessas vias é a fosforilação oxidativa, o processo pelo qual se forma ATP quando há transferência de elétrons do NADH ou FADH₂ para a redução de oxigênio em água através de complexos proteicos por uma série de transportadores de elétrons.⁹ Todo esse processo representa uma etapa da respiração celular conhecida como cadeia respiratória (Esquema 3). Em células eucarióticas, a cadeia respiratória passa por quatro complexos (I, II, III e IV) que contêm transportadores de elétrons que culminam na redução de oxigênio e formação de moléculas de ATP. A ubiquinona, também conhecida como coenzima Q₁₀, é uma benzoquinona lipossolúvel com um longo grupo isoprenóide e participa desse processo, no qual recebe elétrons de transportadores dos complexos I e II e os transfere do complexo III para o citocromo c, outro transportador de elétrons. O complexo IV completa a cadeia respiratória transferindo os elétrons ao oxigênio, formando água.¹⁰

⁹Nelson, D. L.; Lehninger, A. L.; Cox, M. M. *Lehninger. Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman; 5ª Ed, **2008**, p. 719.

¹⁰Stryer, L. *Biochemistry*. 4ª Ed., Standford University, New York, **1995**, p. 501.



Esquema 3 - Representação da Cadeia respiratória.⁹

Em células procarióticas, a quinona associada com a fosforilação oxidativa é a menaquinona e na fotofosforilação, etapa da fotossíntese, a quinona envolvida é a plastoquinona (Figura 3).¹⁰

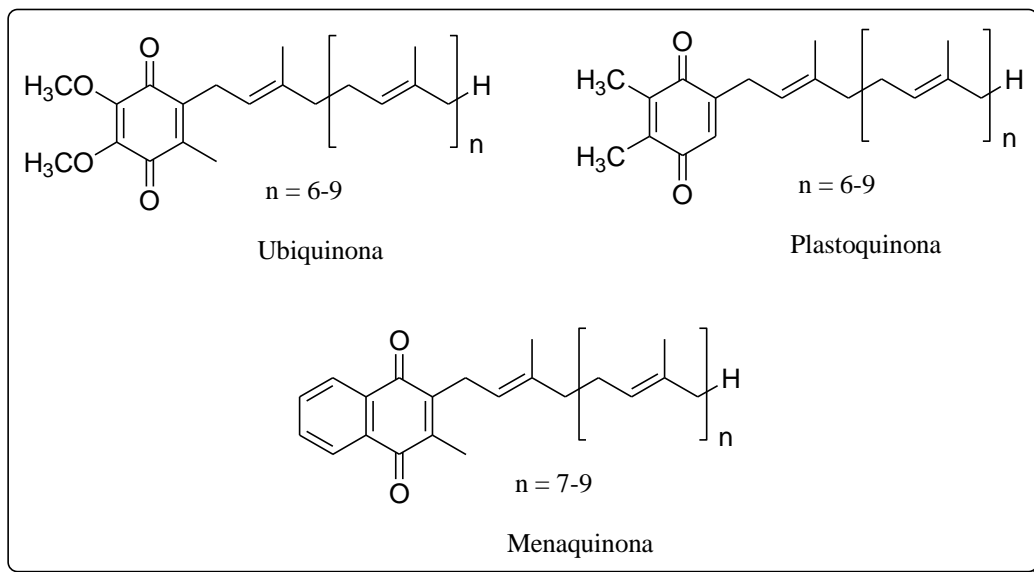


Figura 2 - Estruturas moleculares da ubiquinona, plastoquinona e menaquinona.

A Vitamina K representa um grupo de moléculas quinoidais cuja importância está em todos os seres vivos. Alguns exemplos são as vitaminas K₁ (filoquinona) e K₂ (menaquinona). No corpo humano, essas substâncias têm importantes funções na

coagulação sanguínea¹¹ e no metabolismo ósseo¹². Como já relatado anteriormente, as menaquinonas têm papel importante na respiração celular de organismos procariontes como transportadores de elétrons.¹⁰

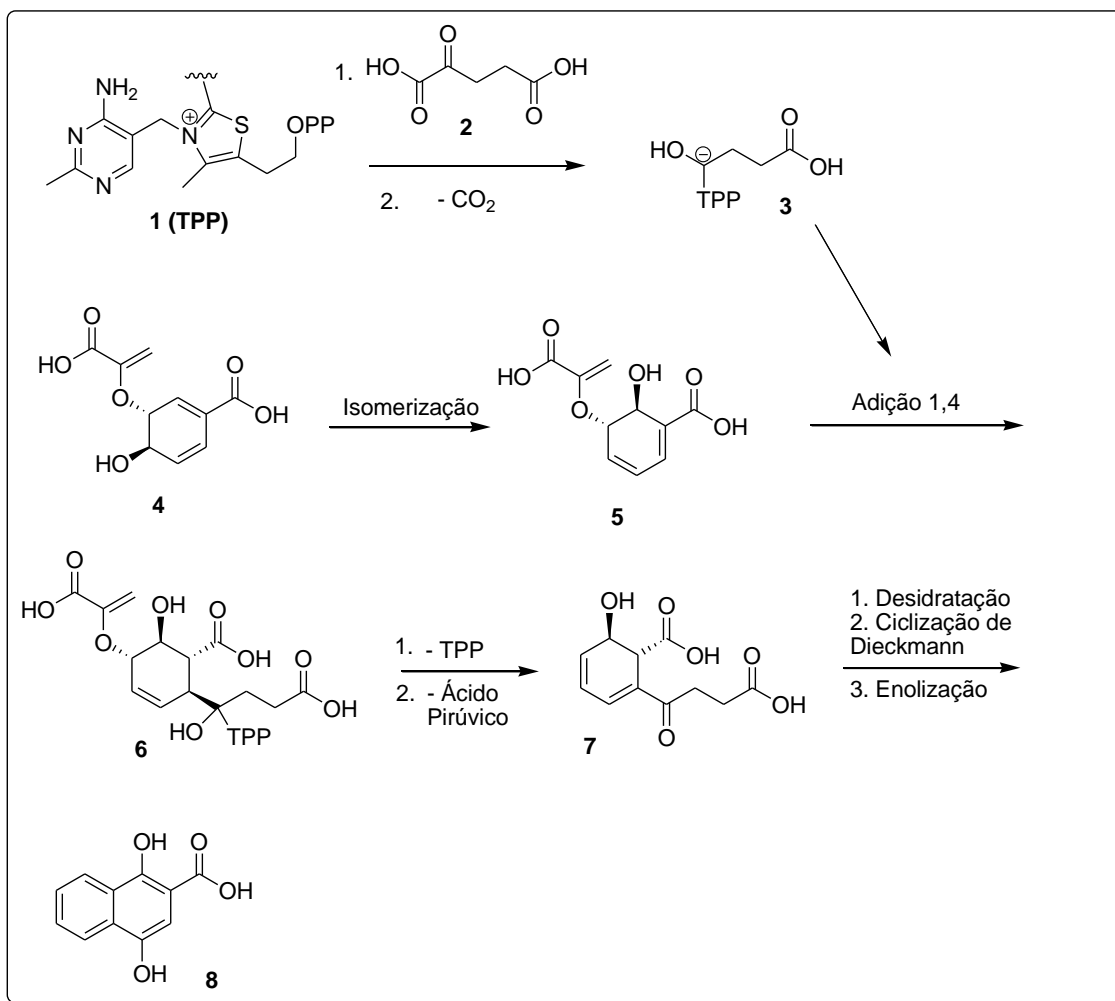
No corpo humano, a vitamina K₁ é obtida através da alimentação e é encontrada em vegetais folhosos, legumes e em óleos vegetais, como o óleo de soja. A vitamina K₂ é produzida no organismo por bactérias do intestino e é encontrada, principalmente, no fígado.⁹

Um dos processos de biossíntese da vitamina K₂ se inicia com a isomerização do ácido corísmico **4** em ácido isocorísmico **5** (Esquema 4). A cadeia lateral necessária à naftoquinona final provém, primeiramente, da tiamina difosfato (TPP) **1** e do ácido 2-cetoglutárico **2**, os quais se ligam através do ataque nucleofílico à carbonila cetônica e posterior descarboxilação, gerando um ânion **3** que entrará como cadeia lateral do composto **5** através de uma adição de Michael, produzindo o composto **6**. A tiamina difosfato é eliminada, assim como ácido pirúvico, fornecendo o composto **7**, o qual sofre desidratação, ciclização de Dieckmann e enolização, formando o ácido 1,4-dihidroxi-naftanóico **8**.¹³

¹¹Kurosu, M.; Begari, E. *Molecules* **2010**, *15*, 1531

¹² Shearer, M. J. *The Lancet* **1995**, *345*, 229.

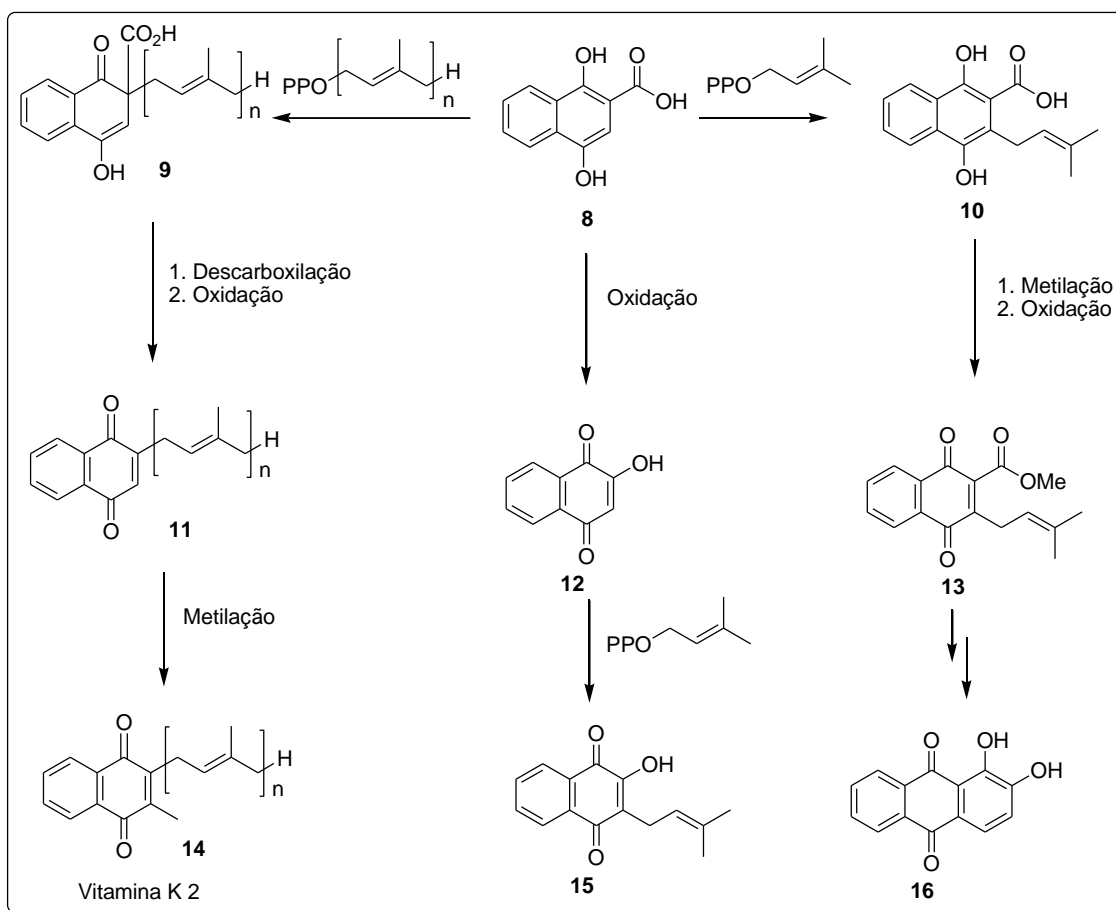
¹³ Meganathan, R. *Vitam. Horm.*, **2001**, *61*, 173.



Esquema 4 – Intermediários principais na biosíntese do ácido 1,4-dihidroxi-naftanóico.

O composto **8** sofre uma reação de isoprenilação, gerando o composto **9** (Esquema 5). O mesmo passa por descarboxilação e oxidação, formando o núcleo quinoídico **11**. Por fim, uma reação de metilação completa a estrutura da vitamina K₂ **14**.¹³

Outros derivados naftoquinônicos e antraquinônicos podem ser biossintetizados a partir do composto **8**, exemplos são a Lausona **12**, Lapachol **15** e a Lucidina **16**.¹³



Esquema 5 - Etapas finais principais da biossíntese da Vitamina K2 e de outras importantes quinonas.

Jin e Sato fizeram um estudo sobre possíveis substâncias com atividade antibacteriana encontradas em rebentos da pera chinesa.¹⁴ Numa primeira análise, extraíram em fase aquosa folhas e hastes da planta e encontraram forte atividade antibacteriana. Os pesquisadores conseguiram identificar duas substâncias principais contidas nessas folhas e hastes: arbutina e hidrobenzoquinona (Figura 3). Estudos posteriores mostraram que essas substâncias apresentavam baixa ou nula atividades biológicas e que era possível que outra substância fosse responsável pela forte atividade antibacteriana, a qual pode ter sido perdida no processo de tratamento do extrato. Outra análise quantitativa foi realizada. Utilizaram 200 mL de água na extração de substâncias de 10 g de folhas e hastes da planta e agitaram esse extrato por 2 horas. A fase aquosa passou a ter uma coloração amarelo-alaranjada e foi evaporada a vácuo. Posteriormente, foi tratada com carvão ativado, perdendo sua coloração e sua atividade biológica. Uma

¹⁴Jin, S.; Sato, N. *Phytochem.* **2003**, *62*, 101.

coluna com carvão foi realizada e eluída em acetona. A solução formada apresentava forte coloração amarela e forte atividade antibacteriana. Essa substância foi caracterizada por CLAE, RMN, EM e foi identificada como sendo a Benzoquinona. Além de sua atividade, seu acúmulo tinha abundância significativa. Observaram também resultados similares em outros tipos de peras, como as japonesas e europeias.¹⁴

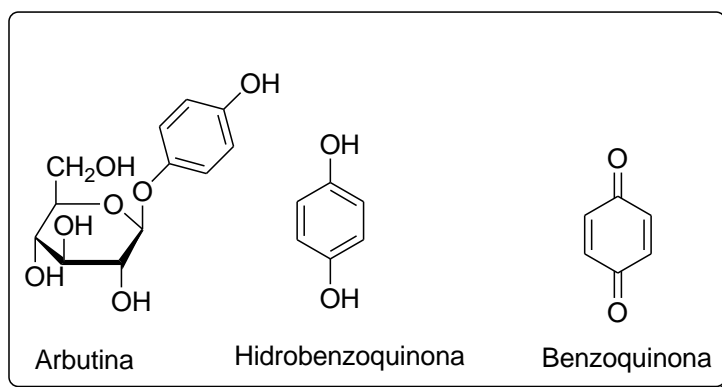
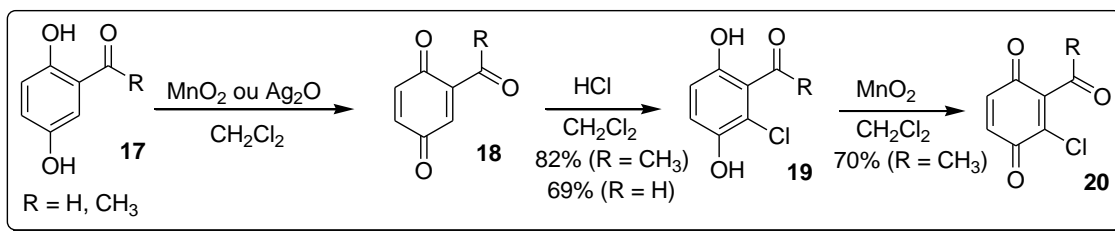


Figura 3 - Estruturas moleculares da arbutina, hidrobenzoquinona e benzoquinona.

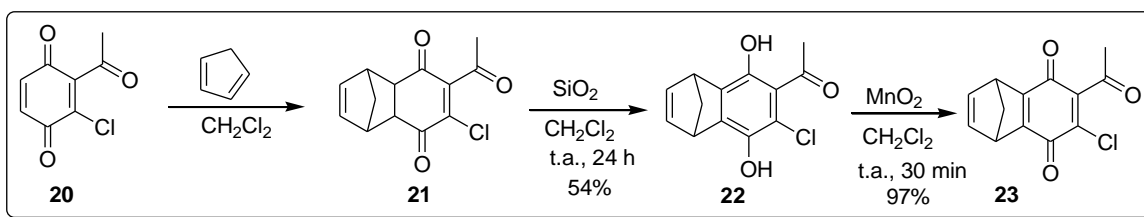
Valderrama e colaboradores estudaram a atividade antiprotozoária de alguns compostos quinoídicos e hidroquinoídicos sintéticos.¹⁵ Para tal, partiram do composto **17**, o qual foi oxidado à respectiva quinona **18**, reagindo com ácido clorídrico em diclorometano para fornecer a hidroquinona **19** com o cloro na posição 3 (Esquema 6). Sua respectiva quinona **20** também foi sintetizada através de oxidação com dióxido de manganês. Os compostos **19** e **20** foram testados *in vitro* contra amastigotos intracelulares da espécie *Leishmania amazonenses* em macrófagos peritoniais de ratos. Utilizaram para efeito de comparação o fármaco Miltefosina, droga utilizada no tratamento da doença. Suas atividades biológicas foram consideradas moderadas.

¹⁵ Valderrama, J. A.; Zamorano, C.; González, M. F.; Prina, E.; Fournet, A. *Bioorg.Med. Chem.* **2005**, *13*, 4153.



Esquema 6 - Síntese de hidroquinonas e quinonas com cloro na posição 3.¹⁵

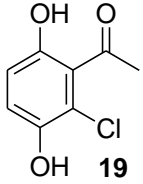
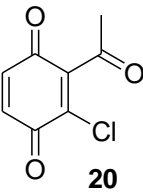
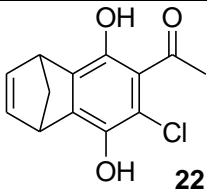
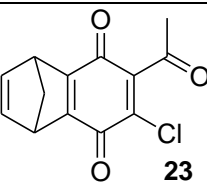
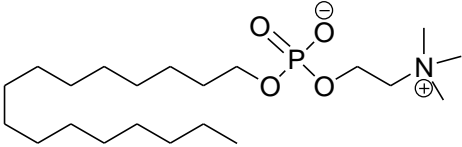
Na tentativa de aumentar a lipofilicidade dos compostos e, possivelmente, aumentar suas atividades biológicas, fragmentos cicloalifáticos foram adicionados ao composto **20** (Esquema 7). Foi realizada uma reação do tipo Diels-Alder com o ciclopentadieno formando o composto **21**. O mesmo sofreu processo de enolização com sílica gel em diclorometano, gerando a hidroquinona **22**. Por fim, a hidroquinona **22** foi oxidada à quinona **23**.¹⁵



Esquema 7 - Síntese dos compostos **22** e **23**.¹⁵

Os resultados obtidos com as quinonas e hidroquinonas não foram satisfatórios em comparação a Miltefosina. Para tal, utilizaram os parâmetros IC_{50} (concentração inibitória) e TC_{50} (citotoxicidade). A Tabela 1 apresenta esses resultados para alguns compostos sintetizados. Os dois parâmetros em questão não superaram, de forma geral, os valores do padrão e, portanto, não caracterizam moléculas com atividade leishmanicida satisfatória. Entretanto, pôde-se concluir que o aumento do caráter lipofílico dos compostos quinônicos e hidroquinônicos (representado na tabela pelo parâmetro $\log P$, em que P é o coeficiente de partição) melhorou os parâmetros biológicos se comparado aos seus equivalentes menos lipofílicos.¹⁵

Tabela 1 – Parâmetros de concentração inibitória, citotoxicidade e lipofilicidade de alguns compostos sintetizados em comparação com o fármaco Miltefosina.¹⁵

Compostos	IC ₅₀ (μM)	TC ₅₀ (μM)	log P
 <p>19</p>	50	6,3	0,96
 <p>20</p>	51	6,4	3,08
 <p>22</p>	18,7	9,4	4,55
 <p>23</p>	18,7	9,4	5,07
 <p>Miltefosina</p>	3,12	12,5	-

Brimble e colaboradores¹⁶ realizaram a síntese total enantiosseletiva de uma molécula análoga à Nanaomicina A, molécula isolada do fungo *Streptomyces rosa*, a qual pertence à classe dos antibióticos pirano-naftoquinônicos. O grupo tinha interesse na molécula em questão e em possíveis análogos devido a sua conhecida atividade inibitória contra micoplasmas, fungos, bactérias Gram-positiva e a adenosina difosfato (ADP), um agente inibidor da adesão plaquetária.

¹⁶ Brimble, M. A.; Bachu, P.; Sperry, J. *Synthesis* **2007**, 2887.

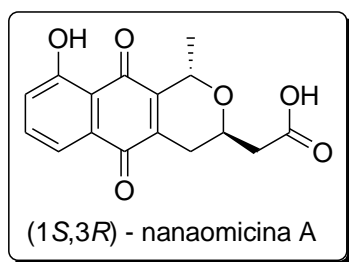
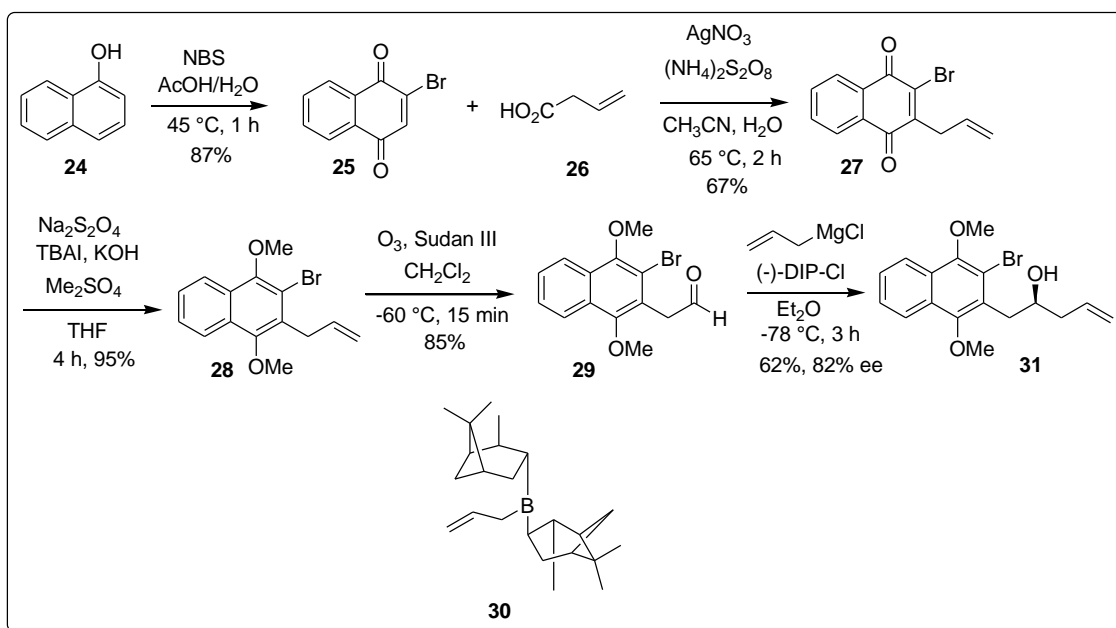


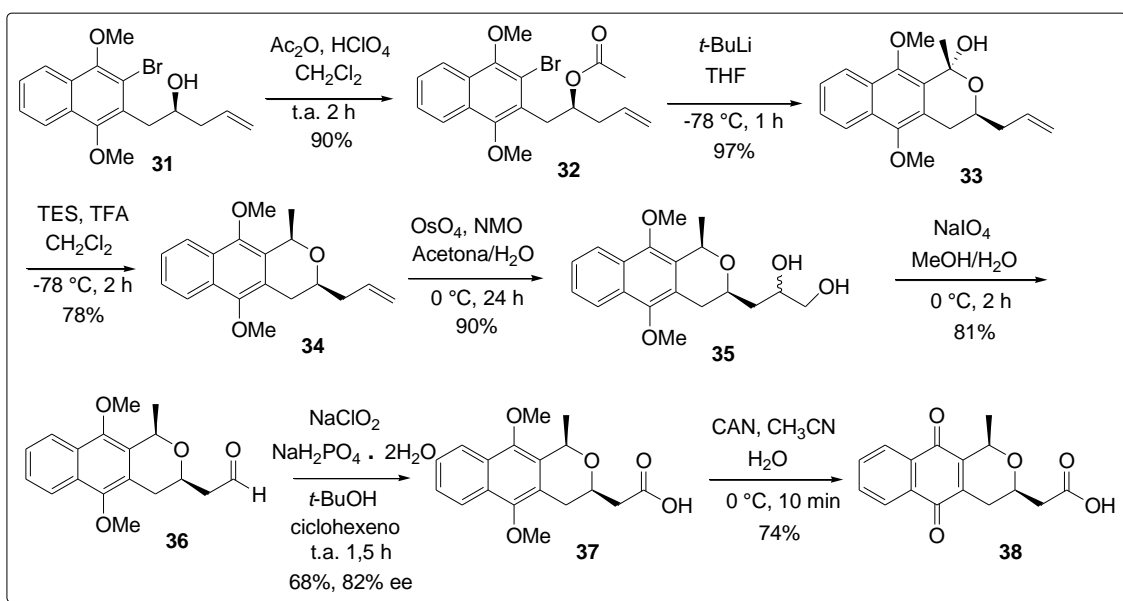
Figura 4 - Estrutura da Nanaomicina A.

Sínteses totais racêmicas da molécula-alvo haviam sido realizadas. O grupo, então, propôs a síntese total enantiosseletiva de um análogo da Nanaomicina A (Esquema 8). Inicialmente, o naftol **24** foi oxidado à 2-bromo-1,4-naftoquinona **25** utilizando NBS em ácido acético e água. Alilação radicalar do composto **25** usando ácido vinilacético catalisado pelo persulfato de prata (I) (formado *in situ*) seguido de descarboxilação foram realizadas, levando à formação do composto **27**. Posteriormente, o composto **27** sofreu metilação redutiva, gerando o composto **28** seguido de ozonólise para a formação do composto **29**. Por fim, foi realizada a adição do grupo alila à carbonila do aldeído de forma enantiosseletiva. Para tal, utilizou-se cloreto de alilmagnésio e (-)-DIP-Cl® [(-)-*B*-clorodiiisopinocanfenilborano], os quais foram misturados a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio durante 1 hora, resultando no composto **30** [(+)-*B*-alildiisopinocanfenilborano]. O mesmo foi adicionado à solução em dietil éter do respectivo aldeído **29** levando à formação do composto **31** com boa enantiosseletividade.¹⁶



Esquema 8 - Primeiras etapas na síntese enantiosseletiva de uma molécula análoga à Nanaomicina A.¹⁶

Num segundo momento, o grupo partiu do composto **31** e realizou uma reação de adição nucleofílica do grupo álcool à carbonila do anidrido acético em catálise ácida, formando o composto **32** o qual foi ciclizado, utilizando *t*-butil lítio, formando o lactol **33** (Esquema 9). Devido a sua instabilidade e conseqüente difícil caracterização, o composto **33** foi convertido ao composto **34** por meio de redução utilizando TES (trietilsilano) e TFA (ácido trifluoroacético) em diclorometano. O composto **34** foi oxidado de forma diastereomérica ao diol **35** utilizando tetróxido de ósmio e NMO (*N*-metilmorfolina) em acetona e água. Através de uma clivagem oxidativa, utilizando periodato de sódio, o composto **35** foi convertido ao aldeído **36**. O aldeído em questão, por sua vez, foi oxidado a seu respectivo ácido, utilizando clorito de sódio em *t*-butanol, gerando o composto **37** com boa enantiosseletividade. Por fim, o composto final **38**, análogo à nanaomicina A, foi formado a partir de oxidação do anel aromático ao grupo quinônico por meio do uso de CAN (nitrato de amônio e cério (IV)) em acetonitrila e água. Portanto, houve êxito na síntese total do composto alvo através de 12 etapas de reação com um rendimento global de 7%. O grupo não realizou testes biológicos a fim de averiguar as atividades dos compostos análogos.¹⁶



Esquema 9 - Etapas finais na síntese enantiosseletiva de uma molécula análoga à Nanaomicina A.¹⁶

1.2 Chalconas

As chalconas são um grupo de moléculas caracterizadas por conter um núcleo 1,3-diaril-2-propen-1-ona, isto é, apresentam dois anéis aromáticos (A e B) ligados a uma cetona α,β -insaturada (Figura 5). Nas plantas, são importantes metabólitos e precursores dos flavonoides: substâncias que estão fortemente presentes em nossa dieta, sendo existentes em diversas frutas, vegetais, bebidas etc.¹⁷

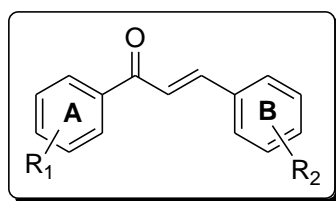


Figura 5 - Estrutura molecular geral de uma chalcona.

¹⁷Zhang, Q.; Raheem, K. S.; Botting, N. P.; Slawin, A. M.; Kay, C. D.; O'Hagan, D. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4194.

Segundo a IUPAC¹⁸, a nomenclatura das chalconas se baseia na cadeia 1,3-difenilprop-2-en-1-ona. O anel A está ligado ao carbono **1** e o anel B está ligado ao carbono **3**. Os substituintes são discriminados em suas posições em relação à cadeia principal (**1** ou **3**), assim como suas posições no anel aromático A (**2'**, **3'** ou **4'**) e B (**2''**, **3''** ou **4''**), seguidos do termo “fenil”. Os grupos substituintes do anel são, desse modo, organizados no nome em ordem alfabética, o qual é precedido do símbolo da configuração específica da chalcona (*E* ou *Z*). Por exemplo, uma chalcona com configuração *E*, com um grupo hidroxila na posição *para* do anel A e um grupo cloro na posição *meta* do anel B terá a seguinte nomenclatura: *E*-3-(3-clorofenil)-1-(4-hidróxifenil)prop-2-en-1-ona (Figura 6).

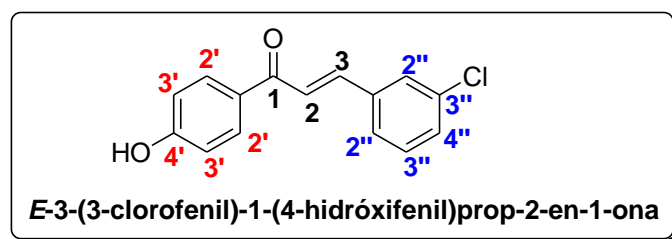
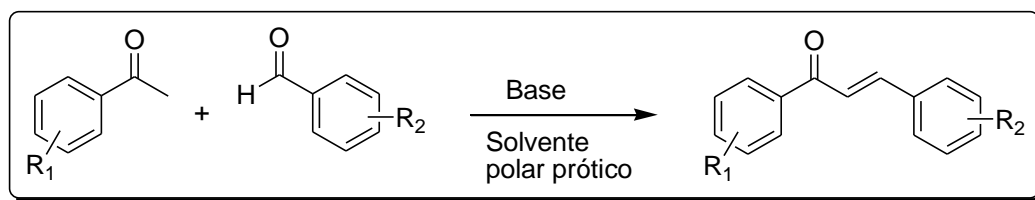


Figura 6 - Exemplo de nomenclatura de chalcona.

A síntese mais comum de chalconas é através de reação aldólica seguida de eliminação do grupo OH formando cetonas α,β -insaturadas (condensação de Claisen-Schmidt). A reação envolve uma cetona aromática, um aldeído aromático em meio básico (hidróxido de sódio, por exemplo) e em solvente polar prótico (etanol, por exemplo) (Esquema 10).¹⁹

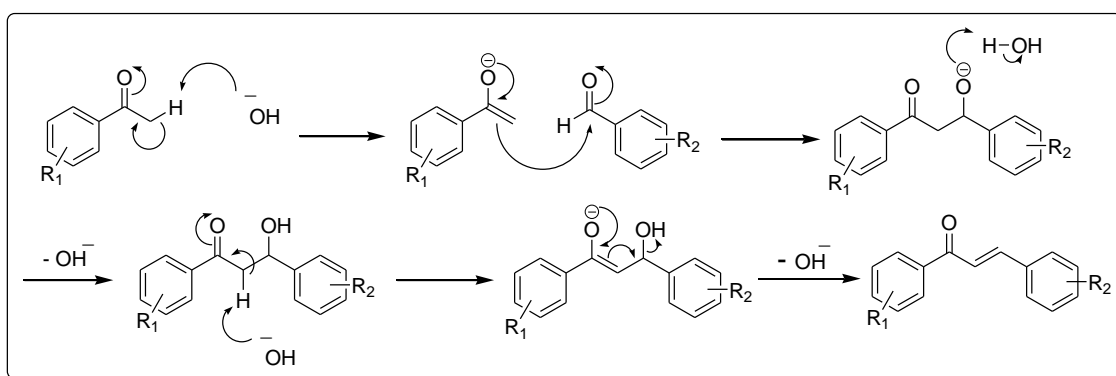


Esquema 10 - Síntese de Chalconas.

¹⁸ Glossário de nomes e reatividades de intermediários de classes de compostos orgânicos baseados em suas estruturas. *IUPAC*. **1995**, 67, 1307.

¹⁹Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Castro, M.; Camargo, A. *J. J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 133.

O mecanismo de formação das chalconas baseia-se, inicialmente, em uma condensação aldólica entre uma cetona e um aldeído aromáticos (Esquema 11). A base desprotona o hidrogênio ácido da cetona aromática formando uma espécie nucleofílica denominada enolato. Posteriormente, há o ataque nucleofílico do enolato à carbonila eletrofílica do aldeído aromático, formando-se o composto aldólico. Por fim, devido à catálise básica, há a eliminação (E_{1CB}) do grupo hidroxila formando uma ligação dupla conjugada ao sistema, o que é compreendido como uma cetona α,β -insaturada.²⁰

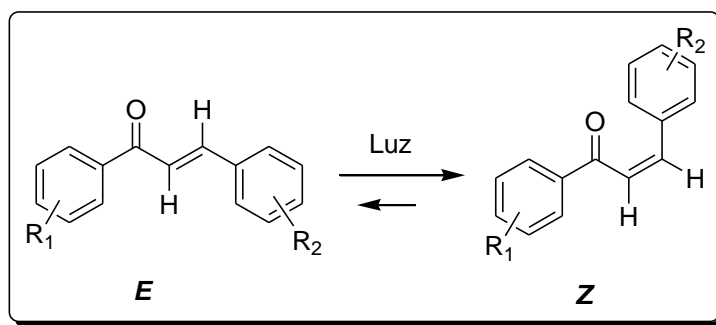


Esquema 11 - Mecanismo de formação da chalcona.

Em relação à configuração da parte olefínica, as chalconas podem adotar configurações *E* ou *Z*. Contudo, a configuração *E* é predominante na maioria dos casos por tornar as moléculas termodinamicamente mais estáveis. Estudos de Iwata e colaboradores²¹ mostraram que determinadas chalconas têm a propriedade de converter sua configuração de *E* para *Z* a partir da incidência da luz solar em solução metanólica (Esquema 12). Também observaram que 2-hidróxi-chalconas e 4-hidróxi-chalconas tinham maior resistência à foto-conversão. Por fim, observaram que a mudança configuracional das chalconas em *Z* gerou melhoria em suas atividades anti-tumorais.

²⁰ Clayden, J.; Warren, W.; Greeves, N.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. Oxford, 2ª Ed, **2012**, p.521-542.

²¹Iwata, S.; Nishino, T.; Inoue, H.; Nagata, N.; Satomi, Y.; Nishino, H.; Shibata, S. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 1266.



Esquema 12 - Reação de isomerização da chalcona *E* para a *Z*.

As atividades biológicas das chalconas são diversas e estão muito relacionadas com as diferentes possibilidades de grupos substituintes constituintes dos anéis A e B de sua estrutura. Diversos trabalhos relataram atividades como: anticâncer,²² anti-inflamatória,²³ antifúngica,²⁴ antimalárica,²⁵ antiprotozoária,²⁶ antioxidante,²⁷ antibacteriana,²⁸ antiviral,²⁹ dentre outras.

No trabalho de Mello e colaboradores, sintetizaram-se duas chalconas e duas dibenzalacetonas que apresentaram boa atividade leishmanicida contra a espécie *Leishmania braziliensis*, uma das espécies de protozoário responsável pela Leishmaniose cutânea, uma doença infecciosa, não contagiosa, que afeta a pele e as membranas das mucosas. (Figura 7).²⁶

²²Sabzevari, O.; Galati, G.; Moridani, M. Y.; Siraki, A.; O'Brien, P. J. *Chem. Biol. Interact.* **2004**, *148*, 57.

²³Wu, J.; Li, J.; Cai, Y.; Pan, Y.; Ye, F.; Zhang, Y.; Liang, G. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8110.

²⁴Lahtchev, K. L.; Batovska, D. I.; St P, P.; Ubivovk, V. M.; Sibirny, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2220.

²⁵a) Tadigoppula, N.; Korthikunta, V.; Gupta, S.; Kancharla, P.; Khaliq, T.; Soni, A.; Mohammad, I. S. *J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 31.; b) Kumar, D.; Kumar, M.; Kumar, A.; Singh, S. M. *Mini-Ver. Med. Chem.* **2013**, *13*, 2116.

²⁶a) Mello, T. F.; Bitencourt, H. R.; Pedroso, R. B.; Aristides, S. M.; Lonardoni, M. V.; Silveira, T. G. *Exp. Parasit.* **2014**, *136*, 27; b) Pacheco, D.; Trilleras, J.; Quiroga, J.; Gutiérrez, J.; Prent, L.; Coavas, T.; Marín, J. C.; Delgado, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 1685.

²⁷Qian, Y. P.; Shang, Y. J.; Teng, Q. F.; Chang, J.; Fan, G. J.; Wei, X.; Zhou, B. *Food Chem.* **2011**, *126*, 241.

²⁸Liu, X. L.; Xu, Y. J.; Go, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1681.

²⁹Trivedi, J. C.; Bariwal, J. B.; Upadhyay, K. D.; Naliapara, Y. T.; Joshi, S. K.; Pannecouque, C. C.; Shah, A. K. *Tetrahedron.* **2007**, *48*, 8472.

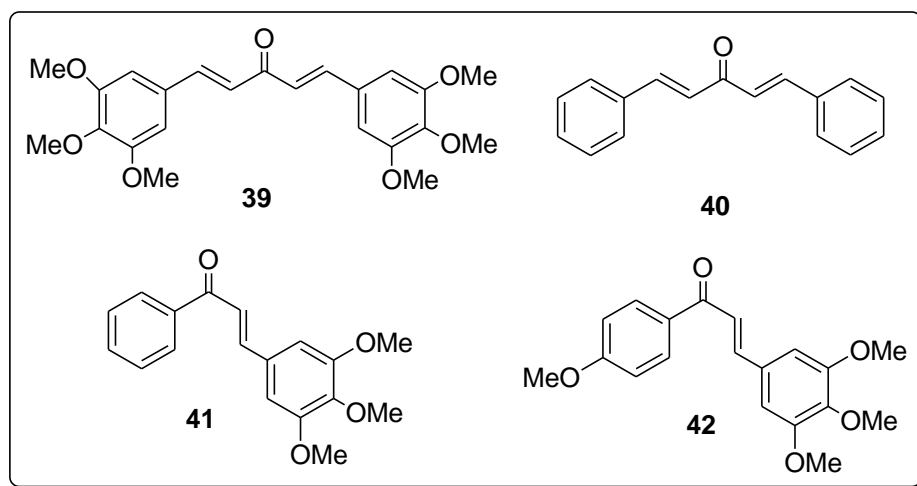


Figura 7 - Estruturas moleculares das chalconas e dibenzalacetonas com atividade leishmanicida.²⁶

A doença é tratada atualmente com compostos de antimônio (Sb) pentavalentes e como segundas opções, dependendo da região geográfica, se utilizam compostos como: Anfotericina B, Pentamidina, Paramomicina e Miltefosina (Figura 8).²⁶ O tratamento atual é promovido por injeções diárias durante 20 dias para a leishmaniose cutânea e mais 30 dias para o tratamento das mucosas, o que torna o tratamento bastante desconfortável e incômodo para o paciente.³⁰ Além do fato dos fármacos empregados atualmente gerarem uma série de efeitos colaterais graves como: falha aguda nos rins e desordens cardíacas e pancreáticas.³⁰

³⁰ Organização Mundial de Saúde, 2010. Relatório Técnico série 949 – Controle da Leishmaniose. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf?ua=1 Acessado em 21 de abril de 2016

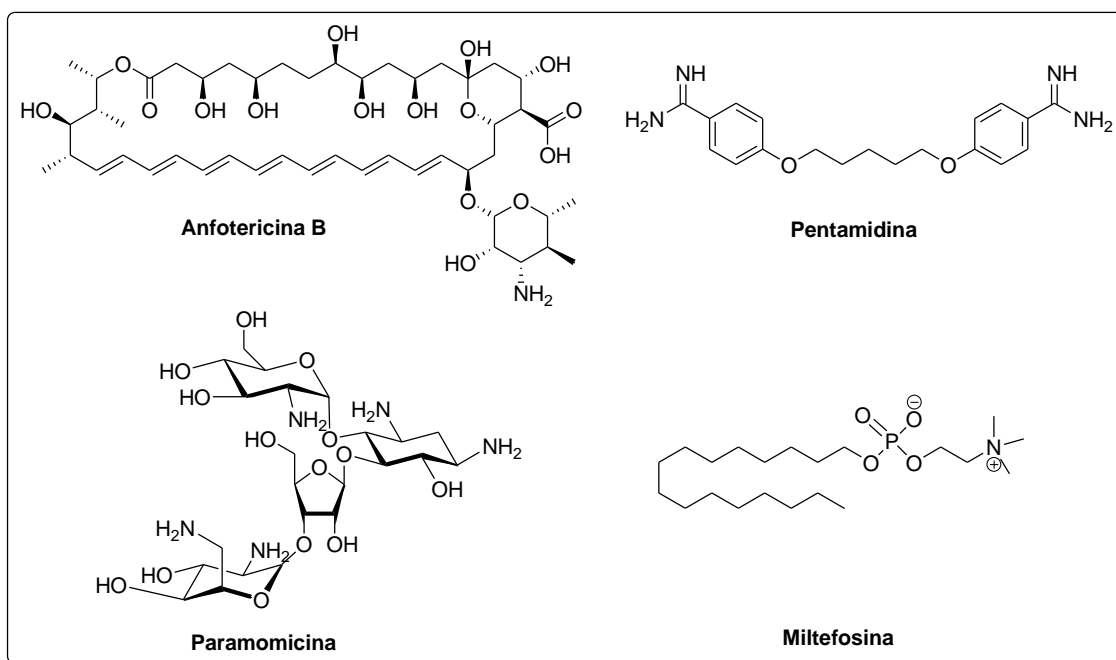
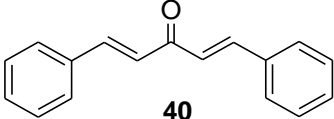
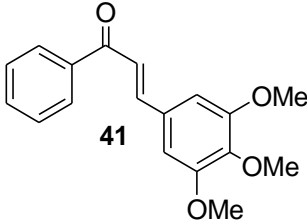
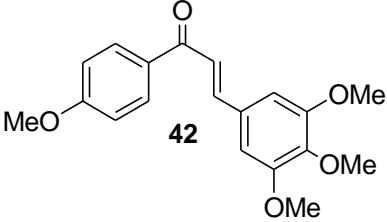


Figura 8 – Estruturas moleculares dos fármacos Anfotericina B, Pentamidina, Paramomicina e Miltefosina.

As quatro moléculas da Figura 7 foram testadas comparando-as com a atividade da Anfotericina B. As moléculas em questão apresentaram atividade inibitória *in vitro* de promastigotos da *Leishmania braziliensis* e foram mais seletivas a elas do que a macrófagos. Apresentaram baixa citotoxicidade em macrófagos e em hemácias, reduzindo, assim, a infecção do parasita. A Tabela 2 mostra os valores de concentração inibitória dos compostos em comparação com a Anfotericina B. Os compostos também apresentaram boa atividade anti-inflamatória e este estudo foi o primeiro a apresentar chalconas e curcuminas sintéticas, contendo apenas grupos metoxilas, com promissoras atividades leishmanicida.²⁶

Tabela 2 – Dados de concentração inibitória dos compostos sintetizados em comparação com o fármaco Anfotericina B.²⁶

Compostos	IC ₅₀ (μM) ± σ _m
<p>39</p>	1,38 ± 1,09

 <p style="text-align: center;">40</p>	5,88 ± 1,35
 <p style="text-align: center;">41</p>	6,36 ± 2,04
 <p style="text-align: center;">42</p>	5,69 ± 0,20
Anfotericina B	4,25 ± 0,91

Tadigoppula e colaboradores²⁵ realizaram um estudo investigando as atividades antimaláricas de uma série de 88 chalconas sintetizadas como análogos da chalcona Medicagenina e do derivado de chalcona Munchivarina, moléculas naturais extraídas das raízes da *Crotalaria medicagenina* (Figura 9), uma planta indiana com aplicações medicinais cujas atividades antimaláricas foram promissoras contra a espécie *Plasmodium falciparum*, protozoário causador da malária.

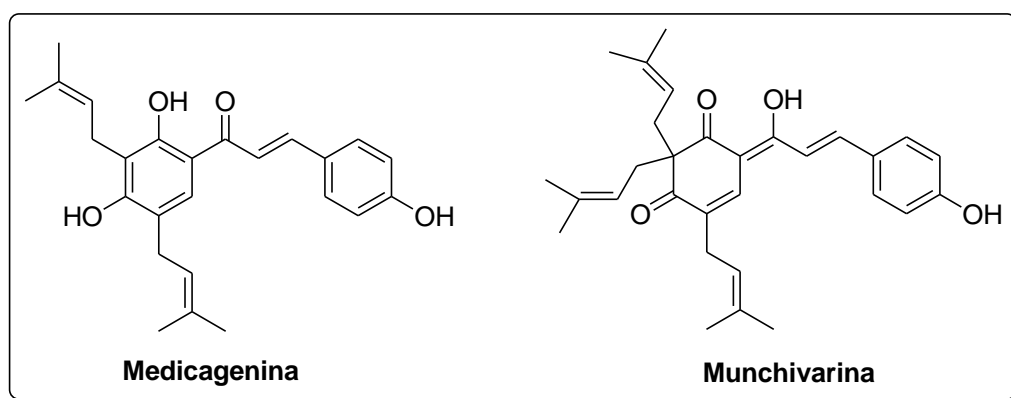


Figura 9 - Moléculas naturais extraídas das raízes da *Crotalaria medicagenina* com atividades antimaláricas.²⁵

As chalconas sintetizadas se dividem basicamente em quatro grupos: chalconas preniladas, cromano-chalconas, cromeno-chalconas e dihidrocromeno-chalconas (Figura

10). Estudos *in vitro* e *in vivo* foram realizados e, de modo geral, os resultados não foram muito promissores. Contudo, diversas conclusões sobre a influência de grupos substituintes chalcônicos e a atividade antimalárica foram adquiridas, assim como alguns possíveis norteamientos do mecanismo de ação dessas moléculas no combate aos protozoários em questão.²⁵

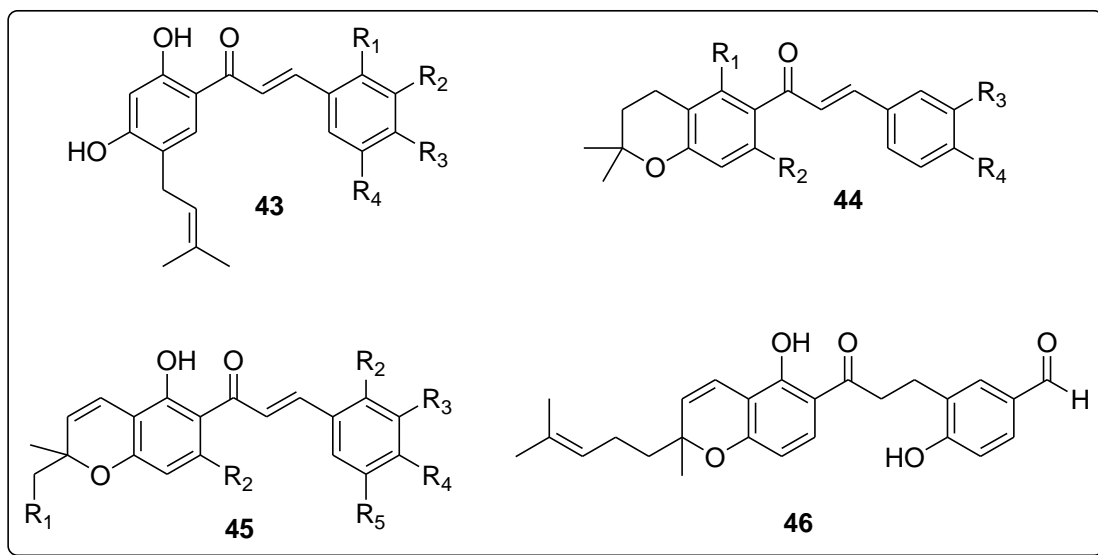


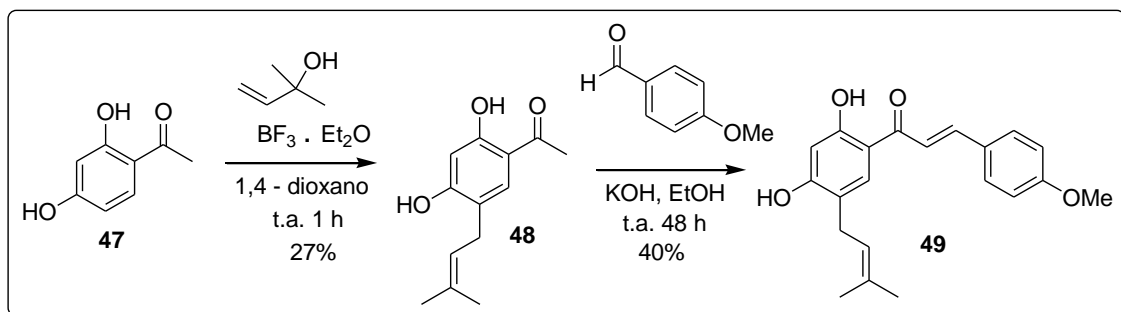
Figura 10 – Grupos de chalconas sintetizadas: chalconas preniladas (**43**), cromano-chalconas (**44**), cromeno-chalconas (**45**) e dihidrocromeno-chalconas (**46**).²⁵

Os autores concluíram que grupos substituintes, tais quais: hidroxilas e aldeídos (anel A); grupos substituintes prenilas, geranilas e com mais de 5 carbonos no anel benzopirano; aminoalquilas substituídas com grupos hidroxilas e heteroátomos na posição 3 do anel A são condições importantes no melhoramento das atividades antimaláricas de chalconas do gênero. Também sugeriram, a partir de estudos *in vivo*, que a degradação da hemoglobina é um dos mecanismos que conferem atividades antimaláricas a alguns dos compostos sintetizados.²⁵

A fim de apresentar uma parte do segmento sintético-orgânico do trabalho, serão esquematizadas algumas rotas sintéticas do trabalho de Tadigoppula e colaboradores, dando enfoque na síntese dos compostos **43** e dos compostos **44**.

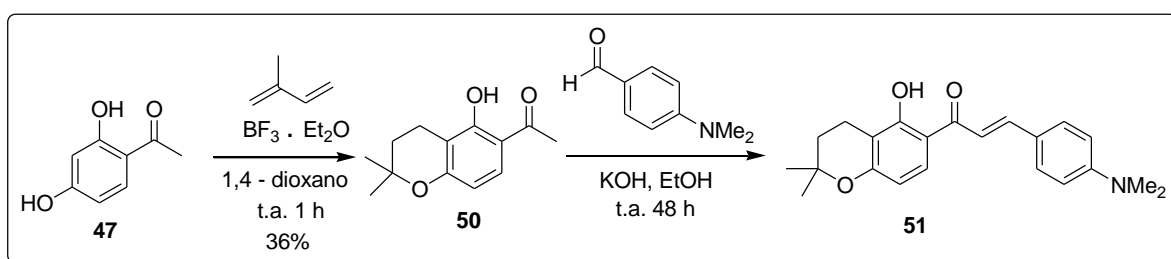
A síntese dos compostos **43** se inicia com o composto **47**, 2,4-dihidróxi-acetofenona, na qual ocorre uma adição eletrofílica ao anel aromático do grupo prenila a partir do álcool 2-metil-but-3-en-2-ol, utilizando fluoreto de boro em solventes etéreos, formando o composto **48** (Esquema 13). Esta primeira etapa deu origem a três diferentes

moléculas, incluindo a molécula com o grupo prenila na posição entre os grupos hidroxila e a molécula com o grupo em ambas as posições. Essas duas outras cetonas aromáticas preniladas deram origem a outras chalconas. Posteriormente, o composto **48** foi convertido à chalcona **49** por meio da reação de Condensação de Claisen-Schmidt.²⁵



Esquema 13 – Síntese da chalcona prenilada **49**.²⁵

Na síntese das cromano-chalconas **44**, a cetona **47** reage com o isopreno em dietil éter e 1,4-dioxano de modo a formar o anel benzopirano por ataque nucleofílico do grupo hidroxila, na posição *para* à carbonila, ao eletrófilo do grupo prenila ligado ao anel após adição eletrofílica do mesmo o anel aromático, formando, assim, o composto **50**. Por fim, a condensação de Claisen-Schmidt é realizada com o 4-dimetilamino-benzaldeído formando a cromano-chalcona **51**, cujo rendimento não se encontra no respectivo trabalho.²⁵



Esquema 14 – Síntese da cromano-chalcona **51**.²⁵

1.3 Reações Click e compostos 1,2,3-Triazólicos

Em 2001, Sharpless³¹, inspirado na “sabedoria orgânico-sintética” da natureza, desenvolveu a ideia de que uma nova perspectiva na Síntese Orgânica era necessária. Uma perspectiva voltada para a preocupação ambiental e para simplicidade e otimização de processos sintéticos. Um ramo de reações orgânicas cujas moléculas são sintetizadas facilmente e, não obstante, têm grande potencial em suas atividades biológicas. Tais reações foram denominadas *reações click*.

Dentro do conceito da Química *click*, Sharpless afirma que essas reações devem ser modulares; com ampla aplicação; favorecidas termodinamicamente (> 20 kcal/mol); com altos rendimentos; com geração mínima de subprodutos ofensivos, os quais deveriam ser retirados por métodos não cromatográficos (recristalização, destilação, filtração etc.) e com grande estereo ou regioseletividade. As reações devem empregar condições reacionais simples, utilizar materiais de partida de fácil acesso, não empregar solventes ou empregar solventes menos tóxicos (como água, por exemplo). Além disso, os produtos devem ser estáveis em condições fisiológicas.³¹

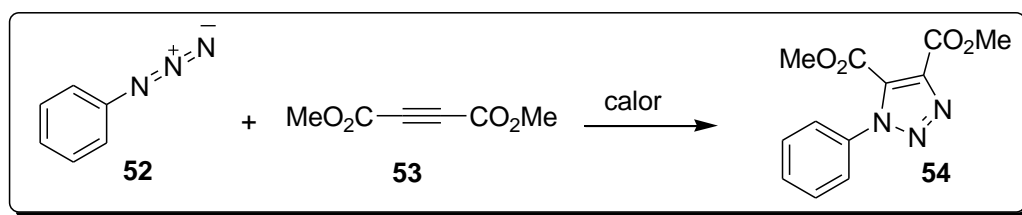
A Química *click*, dentre as variadas reações que a compõe, tem como reações principais aquelas baseadas na formação de blocos moleculares através de reações que envolvam a formação de ligações carbono-heteroátomo. Dentre as reações que compõem esse grupo, estão as cicloadições envolvendo elétrons π , especialmente as cicloadições 1,3 dipolares. As reações que envolvem azidas e alcinos na formação de triazóis são um forte exemplo de tais reações.

O anel 1,2,3-triazólico é uma estrutura essencialmente sintética e não é encontrado na natureza³². É formado através da cicloadição térmica entre azido compostos e alcinos levando à produção de heterociclos estáveis com caráter aromático por meio da formação de duas ligações C-N. A primeira reação deste tipo foi feita por Arthur Michael em 1893, na qual utilizou a fenil-azida e o acetileno dicarboxilato de metila (Esquema 15).³³

³¹Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

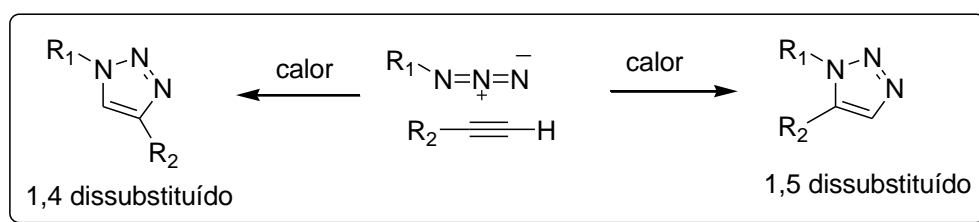
³²Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova.* **2006**, *29*, 569.

³³Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94.



Esquema 15 - Primeira reação de 1,3-cicloadição envolvendo azida e alcino.³³

Em meados do século XX, Huisgen fez diversos estudos que ampliaram o entendimento destas reações.³⁴ Contudo, problemas com a regioseletividade em elevadas temperaturas foram observados (Esquema 16).



Esquema 16 - Representação geral da cicloadição de Huisgen.

Coube aos grupos de pesquisa de Sharpless³⁵ e Meldal³⁶ mostrarem, concomitantemente, que sais de cobre (I) tinham a capacidade de catalisar essa reação, aumentando a taxa da reação na ordem de 7 vezes (10⁷). Observaram que a regioseletividade era significativa e formava compostos 1,2,3-triazólicos essencialmente 1,4 dissubstituídos. Com o uso do cobre, as reações eram realizadas em condições mais brandas, levando a altos rendimentos. O êxito dessa reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (I) (CuAAC) a conferiu o status de reação *click*, por representar muito bem esse conceito e ser muito utilizada em Síntese Orgânica.³⁷

As fontes de cobre podem ser variadas, contudo, no estudo de Sharpless em 2002³⁵, a formação *in situ* do cobre (I) a partir de fontes de cobre (II) se mostrou

³⁴Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.

³⁵a) 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.

³⁶Tornfe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

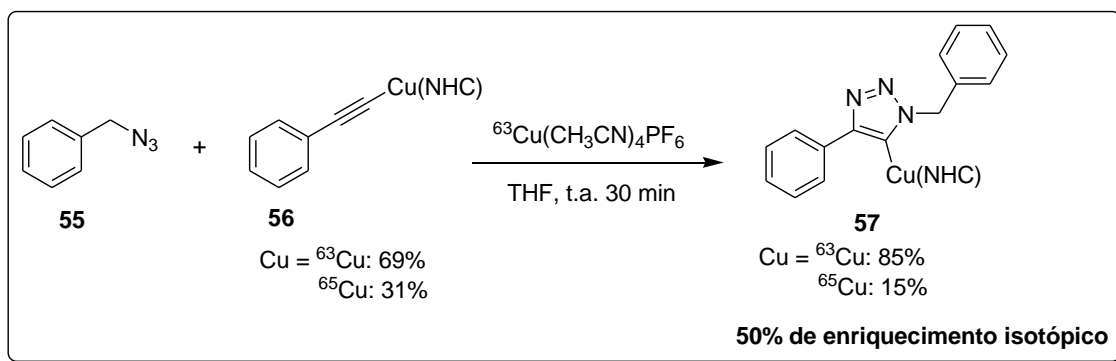
³⁷Oliveira, L. B. F.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; de Freitas, R. P.; Santos, L. J. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791.

bastante eficiente por meio da adição de agentes redutores como o ascorbato de sódio. Essa estratégia é benéfica também no sentido de sais de cobre (II), como o sulfato de cobre pentahidratado, serem mais baratos e mais estáveis que os sais de cobre (I). De qualquer sorte, fontes de cobre (I) também podem ser utilizadas, como por exemplo, iodeto de cobre, brometo de cobre, acetato de cobre e complexos de coordenação como: $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ e $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{OTf}$.³⁸

No que concerne o uso de solventes, a reação CuAAC pode ser realizada numa variedade de solventes, tais quais: água, álcoois, THF, DMSO, DMF, dioxano, diclorometano, piridina, dentre outros.^{35, 39}

Estudos recentes de Fokin e colaboradores⁴⁰ indicam que a reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (I) (CuAAC) tem grande possibilidade de ser uma reação de segunda ordem em relação à concentração das espécies de cobre (I).

Em seus estudos, Fokin e colaboradores promoveram a reação CuAAC entre o composto **55** (benzil-azida) e o composto **56**, um complexo de cobre ligado a um grupo acetileno cujo ligante é um carbeno pertencente ao grupo de carbenos N-heterocíclicos (NHC). Para explorar melhor o real papel do cobre no mecanismo da reação, utilizaram como fonte de cobre (I) o complexo $^{63}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, enriquecido com o isótopo ^{63}Cu . Na reação, observaram que o produto triazólico **57** obteve um enriquecimento isotópico de 50%, o que fortalecia a ideia de que espécies intermediárias de cobre dinucleares estariam envolvidas no mecanismo das reações CuAAC (Esquema 17).⁴⁰



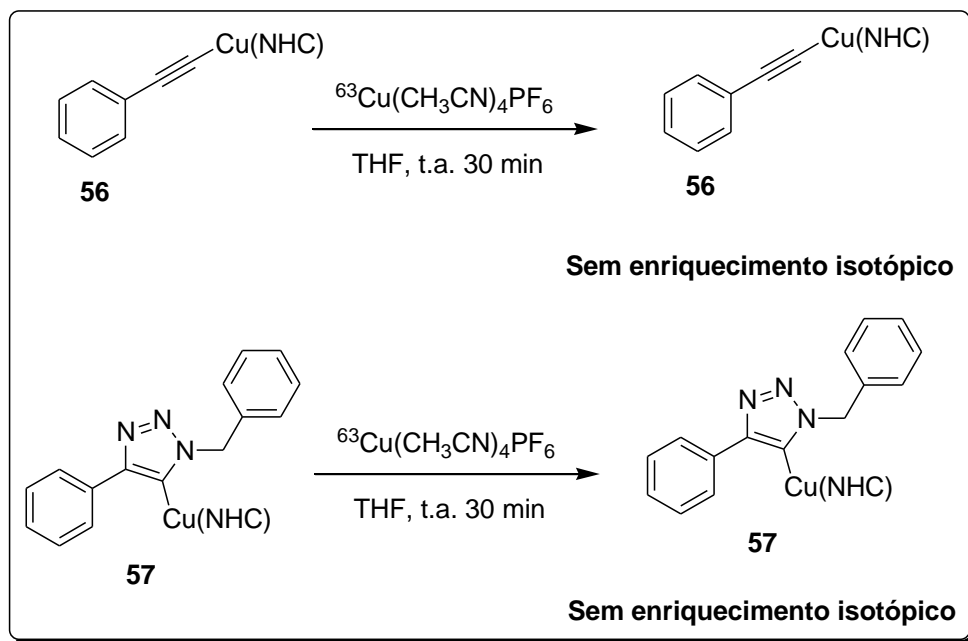
Esquema 17 – Reação CuAAC utilizando isótopos de cobre-63.

³⁸ Berg, R.; Straub, B. *F Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715

³⁹ a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.

⁴⁰ Worrel, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457.

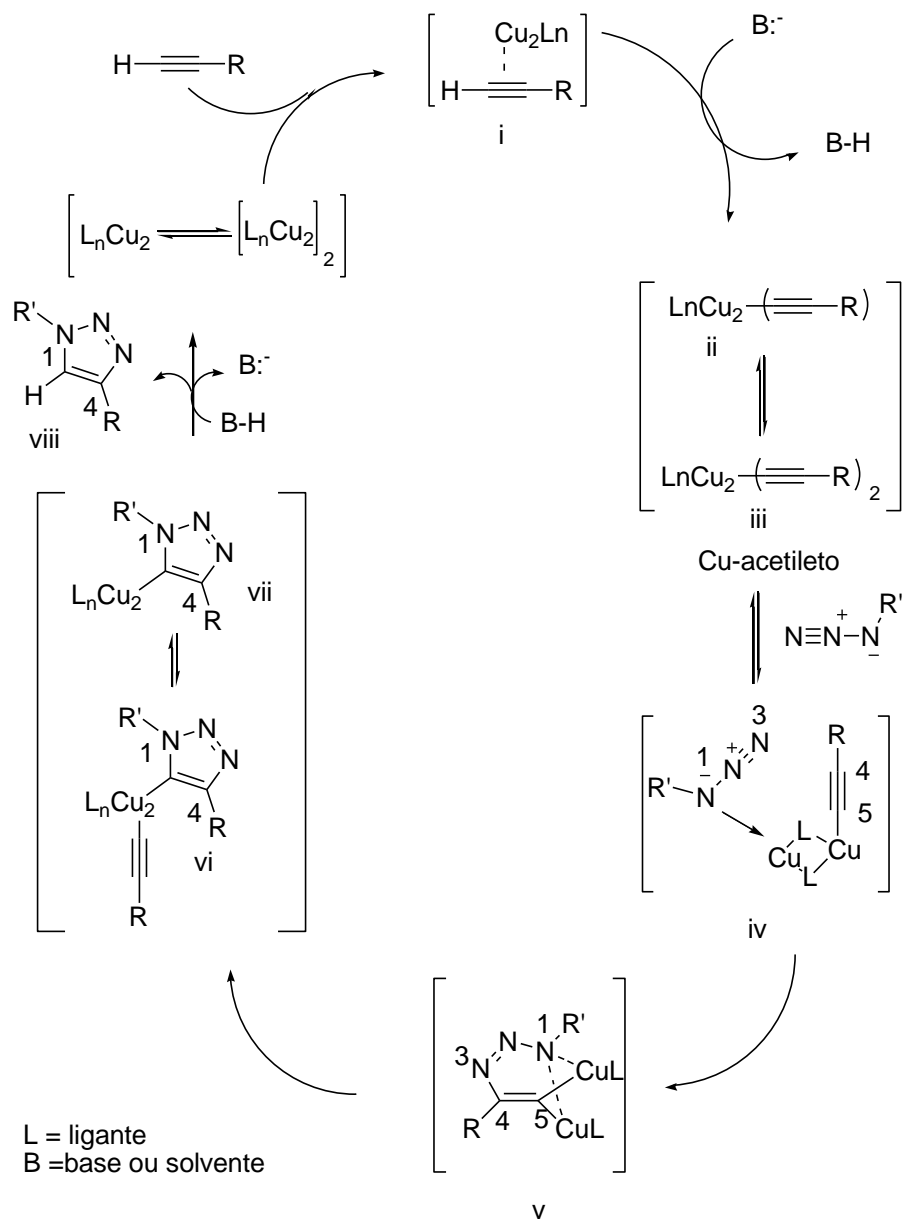
Para dar mais clareza a esta hipótese, adicionaram o triazol **57** e o acetileto **56**, separadamente, com quantidade equimolar de $^{63}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ em THF à temperatura ambiente durante 30 minutos. Como resultado, não observaram o enriquecimento isotópico das moléculas (Esquema 18), o que leva à conclusão de que um segundo átomo de cobre está envolvido no mecanismo das reações CuAAC⁴⁰, pois, através dos resultados obtidos, o enriquecimento isotópico somente ocorreria nas etapas intermediárias da cicloadição, corroborando a hipótese inicial.



Esquema 18 – Ausência de enriquecimento isotópico nas moléculas **56** e **57**.

A partir dos resultados, o grupo propôs um mecanismo que se torna mais condizente com os resultados experimentais (Esquema 19). A coordenação do sal de cobre (I) nos elétrons π do alcino leva à diminuição do pKa do mesmo, tornando-o mais ácido (**i**). Uma consequente desprotonação ocorre, mesmo na presença de uma base fraca ou do próprio solvente, levando à formação do acetileto de cobre **ii** que se encontra em equilíbrio com o acetileto **iii**. O acetileto de cobre formado se complexa ao azido composto levando à formação do complexo azida-acetileto **iv**. A formação deste complexo faz com que o cobre, por sua vez, aumente a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio terminal do azido composto e aumente a eletrofilicidade do carbono β -vinilidênico, promovendo, assim, o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio 3 ao carbono 4, formando o intermediário metalocíclico **v**, sendo esta a etapa que define a

regioespecificidade 1,4 da reação CuAAC. Por fim, há uma contração do metalociclo **v** com posterior formação do composto triazolila de cobre (**vi** – **vii**), o qual sofre protonação, originando o composto 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído **viii** e o restabelecimento do cobre ao ciclo catalítico.⁴⁰



Esquema 19 - Proposta mecanística para as reações CuAAC.⁴⁰

Os compostos 1,2,3-triazólicos resultantes das reações CuAAC são quimicamente estáveis em variadas condições reacionais: na presença de agentes oxidantes, redutores, hidrolíticos etc. Sua natureza química confere a ele muita

similaridade com a função amida, portanto, são bioisómeros de ligações peptídicas e de outros núcleos, como tetrazóis e imidazóis.³⁷

Todas essas propriedades tornam os triazóis, em geral, núcleos com grande aplicação tanto na área medicinal, quanto de ciência dos materiais.⁴¹ Alguns exemplos na área medicinal são a tazobactama sódica **58**, um fármaco que tem ação inibidora da β -lactamase⁴² e a rufinamida **59**, a qual tem ação antiepilética,⁴³ ambas têm núcleos 1,2,3-triazólicos (Figura 11).

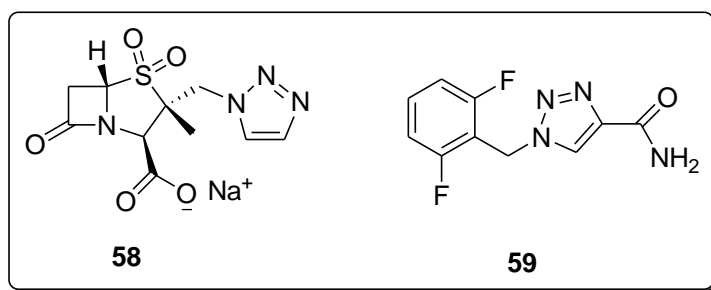


Figura 11 - Estruturas moleculares da tazobactama sódica e da rufinamida.

Reddy e colaboradores realizaram um estudo no qual modificaram a estrutura da podofilotoxina **60**, uma ciclolignana muito abundante na natureza que apresenta consideráveis atividades biológicas (Figura 12).⁴⁴ Como agente anticâncer, ela apresenta significativa toxicidade, contudo certos derivados seus, como a etoposida **61**, representam drogas úteis no tratamento de determinados tipos de câncer.

⁴¹ Hein, C. D.; Liu, X. M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216.

⁴² Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.

⁴³ Mudd, W. H.; Stevens, E. P.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3229

⁴⁴ Reddy, D. M.; Srinivas, J.; Chashoo, G.; Saxena, A. K.; Kumar, H. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1983.

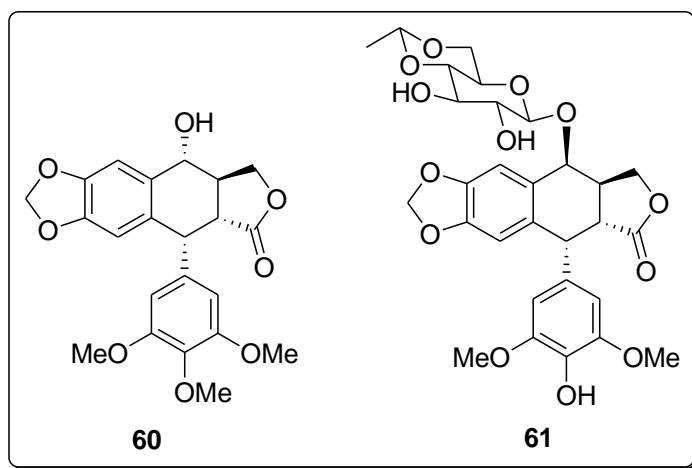
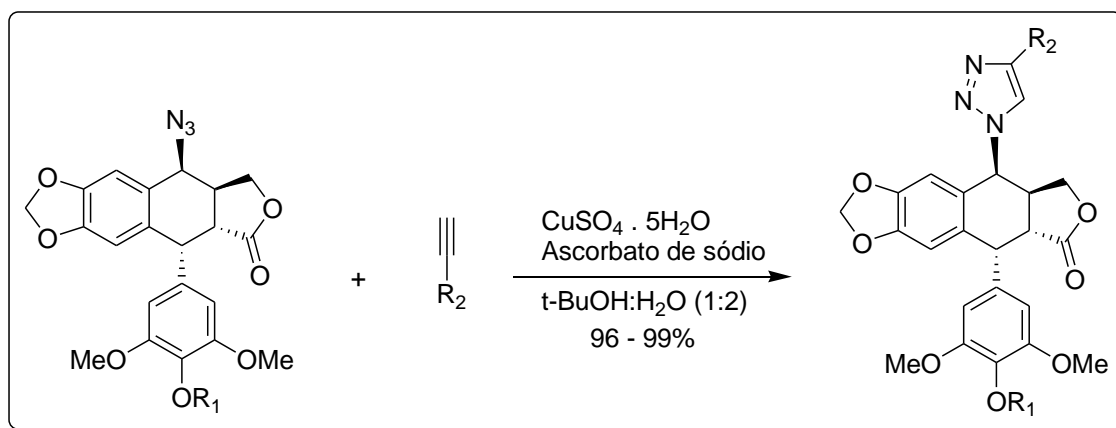


Figura 12 - Estruturas moleculares da podofilotoxina e etoposida.

O grupo sintetizou uma série de 18 derivados 1,2,3-triazólicos através de reações CuAAC a partir da podofilotoxina (Esquema 20) e foram obtidos resultados muito positivos quanto a sua atividade anticâncer, comparando com a atividade da etoposida em seis tipos de câncer (neuroblastoma, pulmão, mama, cólon, fígado e próstata). Todas mostraram serem moléculas pró-apoptóticas.



Esquema 20 - Reações click na síntese de podofilotoxinas 1,2,3-triazólicas.⁴⁴

1.4 Hibridização Molecular

Uma boa estratégia para superar a resistência que determinados micro-organismos adquirem aos fármacos utilizados no combate às doenças é a hibridização molecular. Ela consiste na conjugação de características estruturais definidas de compostos bioativos na formação de uma nova substância, cujas moléculas são constituídas desses diferentes compostos.⁴⁵

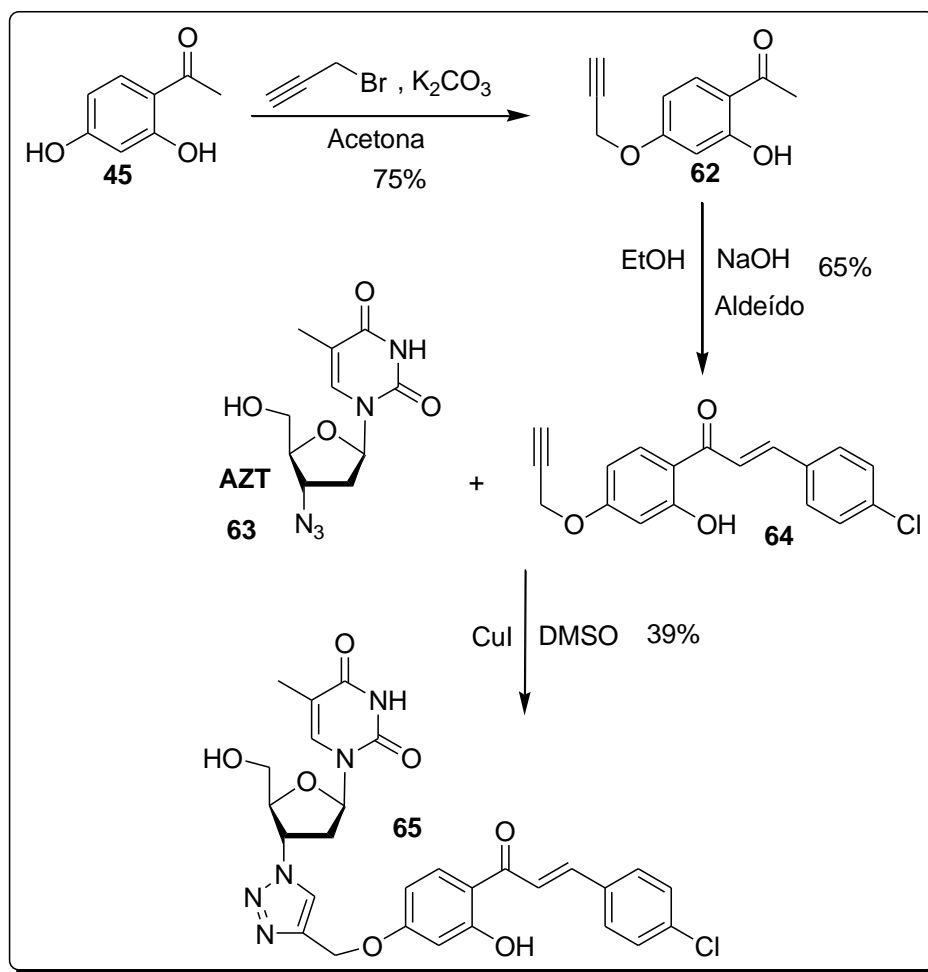
Essa estratégia orgânico-sintética tem o potencial de gerar fármacos cada vez mais eficientes em seu uso, pois as possibilidades de hibridização são inúmeras. Redução de efeitos colaterais, multi-aplicação terapêutica e melhoria na seletividade são alguns benefícios gerados pela hibridização molecular na síntese de novos fármacos.⁴⁶

Minh e colaboradores exploraram o princípio da hibridização molecular na busca de novos fármacos com atividade anticâncer.⁴⁷ Eles modificaram a estrutura do AZT (azidotimidina), droga utilizada no tratamento da AIDS e de alguns tipos de cânceres, por meio de reações *click* (CuAAC) com chalconas e flavonoides funcionalizados com alcinos (Esquema 21). Obtiveram 28 compostos a partir de tais reações e realizaram estudos sobre suas atividades biológicas. Analisaram suas atividades anticâncer *in vitro* contra 5 tipos de células diferentes. De modo geral, os resultados foram satisfatórios, sendo o composto **65** o que apresentou melhor atividade anticâncer.

⁴⁵Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*. Artmed Editora, **2014**.

⁴⁶Junior, C. V.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.

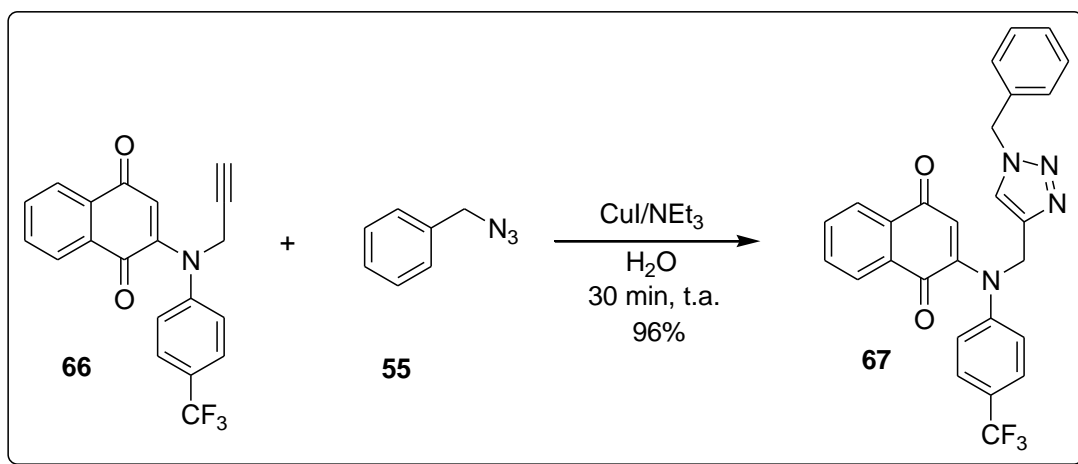
⁴⁷Van Minh, N.; Le Anh, N.; Thi Thao, D.; Khac Vu, T. *Lett. Drug Des. Discov.* **2014**, *11*, 297.



Esquema 21 - Síntese de uma molécula contendo os grupos AZT, chalcona e 1,2,3-triazol com potente atividade anticâncer.⁴⁷

Bala e colaboradores exploraram a hibridização molecular na busca de fármacos com melhores atividades antibacterianas para a *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria envolvida na tuberculose.⁴⁸ No trabalho, sintetizaram 38 híbridos triazólicos-naftoquinônicos (Esquema 22) a partir da reação CuAAC utilizando iodeto de cobre(I) e trietilamina em água.

⁴⁸Bala, B. D.; Muthusarayanan, S.; Choon, T. S.; Ali, M. A.; Perumal, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 737.



Esquema 22 - Síntese de uma molécula com núcleos naftoquinônico e 1,2,3-triazólico com grande atividade antituberculosa.⁴⁸

Realizaram estudos *in vitro* contra a bactéria em questão e tiveram bons resultados. Uma substância em específico, composto **67**, apresentou melhor atividade que as outras⁴⁸, sendo mais potente que certas drogas antituberculose como a cicloserina e pirimetamina e equiparada à droga etambutol (Figura 13).

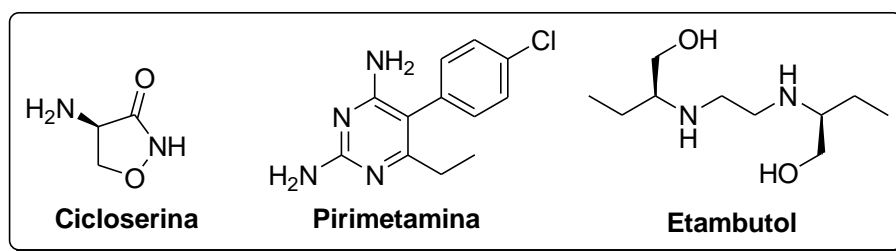
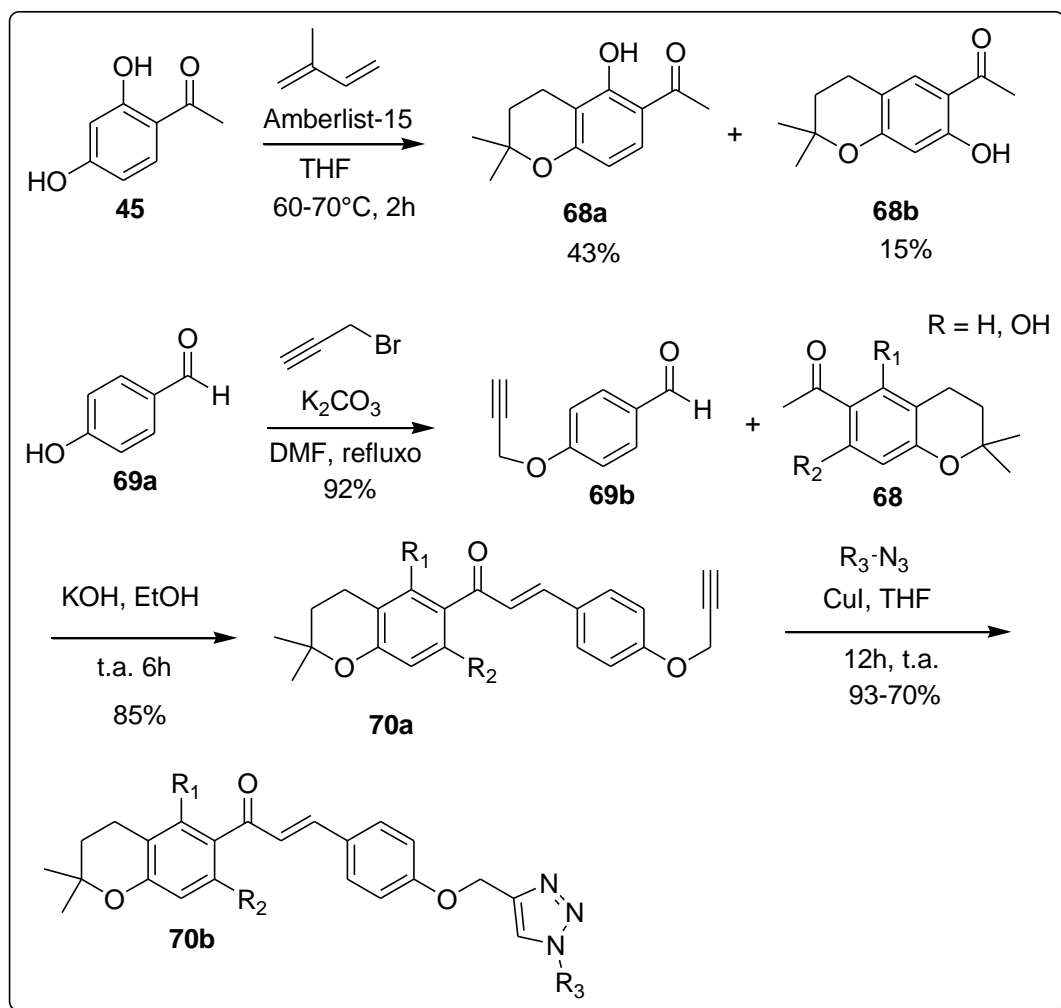


Figura 13 – Estruturas moleculares dos fármacos Cicloserina, Pirimetamina e Etambutol.

Chinthala e colaboradores⁴⁹ desenvolveram um estudo de hibridização molecular de chalconas e formação de anéis 1,2,3-triazólicos por meio de reações CuAAC (Esquema 23). Ao todo foram sintetizadas 20 moléculas híbridas. Inicialmente, sintetizaram os cromanos **68a** e **68b** a partir do aldeído **45** e isopreno. Os dois cromanos formaram suas respectivas chalconas através da Condensação de Claisen-Schmidt utilizando o aldeído **69b**. Previamente, o aldeído **69b** fora sintetizado através de reação

⁴⁹ Chinthala, Y.; Thakur, S.; Tirunagari, S.; Chinde, S.; Domatti, A. K.; Arigari, N. K.; Srinivas, K. V. N. S.; Alam, S.; Jonnala, K. K.; Khan, F.; Tiwari, A.; Grover, P. *Euro. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 564.

de substituição nucleofílica do grupo propargila ao grupo fenólico do aldeído **69a**. Por fim, as chalconas **70a** participaram de reação *click* (CuAAC) com o azido composto com 10 diferentes grupos, originando os compostos híbridos **70b** em bons rendimentos.



Esquema 23 – Etapas envolvidas na síntese dos compostos híbridos **70**.

O grupo direcionou o estudo medicinal das moléculas híbridas sintetizadas às possíveis atividades anticâncer e antidiabetes.⁴⁹ Em relação às atividades anticâncer, estudos *in vitro* foram realizados em 5 tipos de células diferentes (MCF-7, DU-145, IMR-32, A-549 e Hep-G2). Em geral, os resultados não foram muito satisfatórios, porém o composto híbrido **70b** ($R_1 = H$, $R_2 = OH$ e $R_3 = 4-NO_2$ -benzil) ($IC_{50} = 35,81 \mu M$) teve comportamento melhor que o padrão ($IC_{50} = 37,65 \mu M$) somente em relação às células do tipo A-549.⁴⁹

A fim de se estudar as atividades antidiabetes, o grupo focou nas atividades inibitórias das moléculas em relação à α -glucosidase, enzima importante na digestão de carboidratos, localizada no intestino delgado, cuja inibição é um importante tratamento para pacientes com diabetes mellitus do tipo 2.⁴⁹ Os testes *in vitro* foram considerados insatisfatórios em comparação ao padrão, contudo puderam concluir que grupos com mais de 5 carbonos ligados ao anel 1,2,3-triazólico aumentavam significativamente as atividades inibitórias da α -glucosidase das moléculas.⁴⁹

Diversos outros trabalhos⁵⁰ mostram como a hibridização molecular (sobretudo aquelas que envolvem triazol-chalcona e triazol-naftoquinona) é uma interessante estratégia na busca de fármacos cada vez mais eficientes no tratamento de doenças.

⁵⁰a) Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *18*, 8243.; b) Khanage, S. G.; Raju, A. S. *J. Curr. Res. Sci.* **2013**, *1*, 521.; c) Guimarães, T. T.; do Carmo, F. R. M.; Lanza, J. S.; Melo, M. N.; Rubens, L.; de Melo, I. M.; Diogo, E. B. T.; Ferreira, V. F.; Camara, C. A.; Valença, W. O.; de Oliveira, R. N.; Frézard, F.; da Silva Júnior, E. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 523.

2. Objetivo

O objetivo deste projeto é o desenvolvimento de uma rota sintética que conjugue os núcleos farmacofóricos naftoquinônico, chalcônico e triazólico em uma mesma molécula (Figura 14).

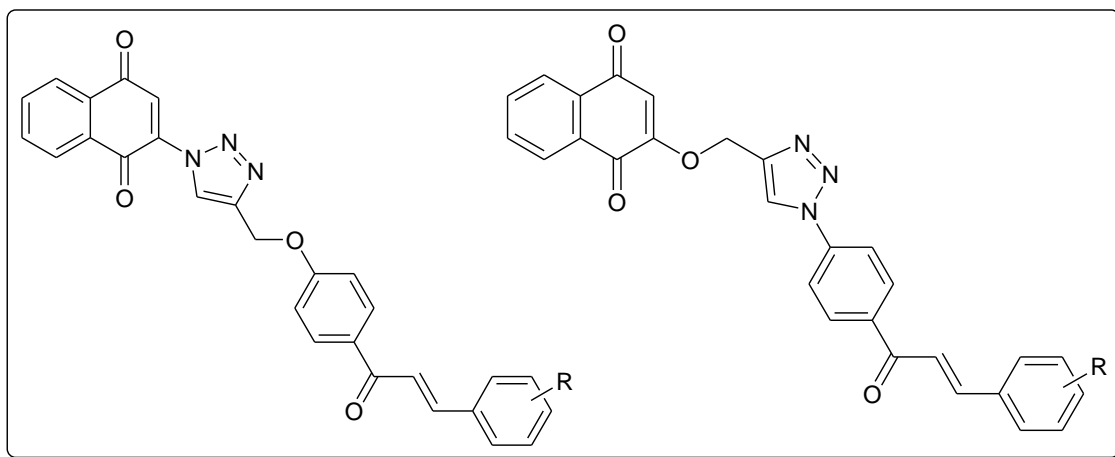
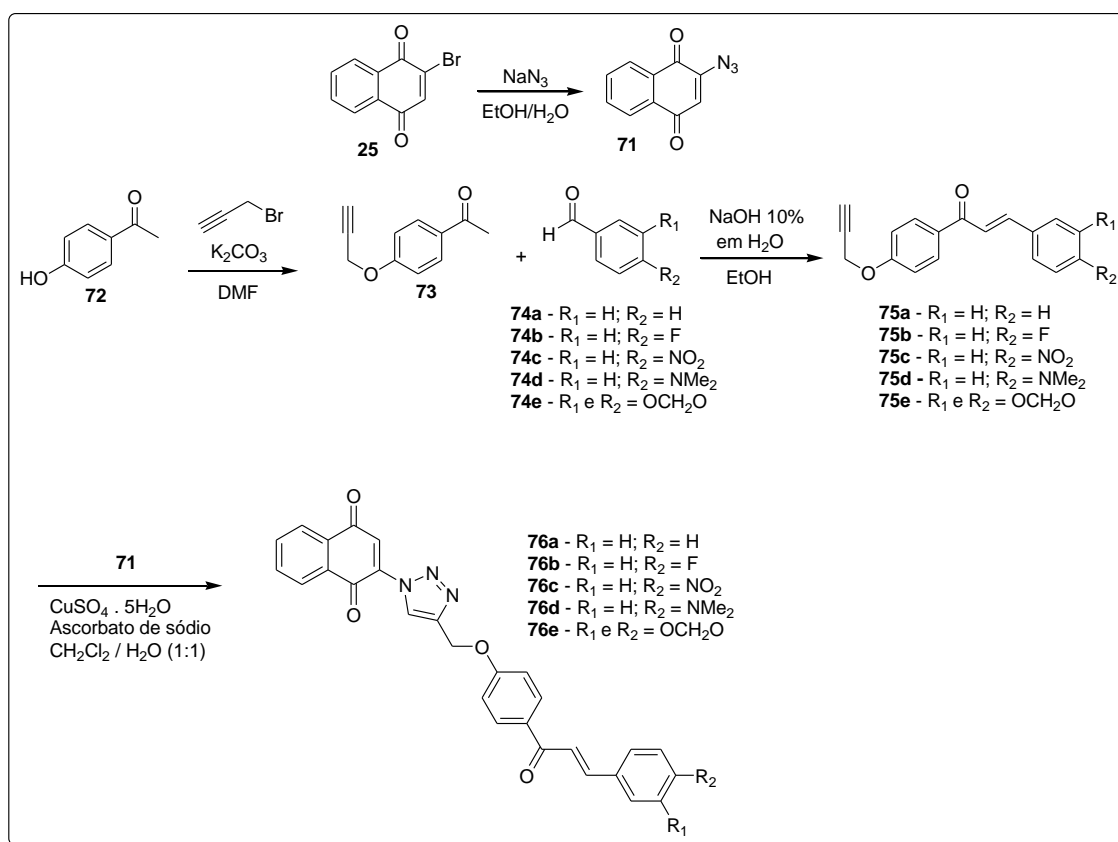


Figura 14 - Moléculas contendo os núcleos naftoquinônico, chalcônico e triazólico.

3. Metodologia

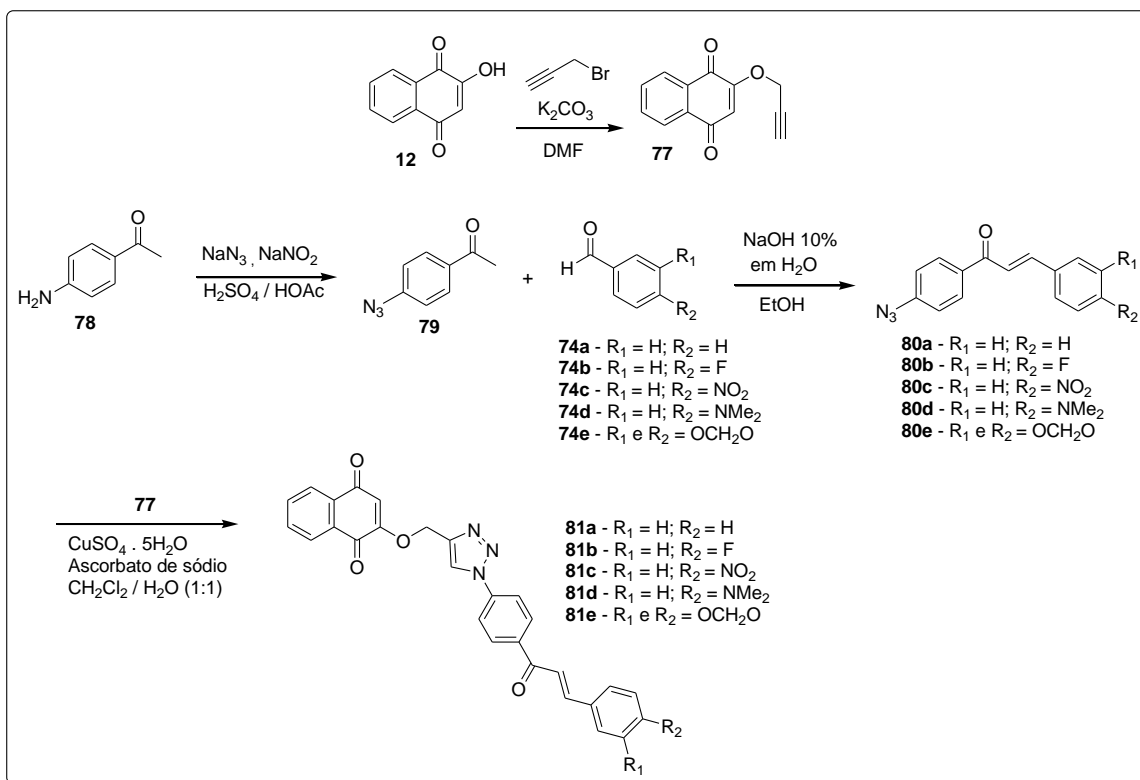
O trabalho é baseado em 3 metodologias gerais que visam à síntese de moléculas que contêm os três núcleos em questão, gerando 3 grupos de moléculas distintos que detêm tais características.

A primeira metodologia geral se iniciou pela síntese do composto 2-azido-1,4-naftoquinona **71** a partir da 2-bromo-1,4-naftoquinona **25** em uma reação de substituição nucleofílica com azida de sódio em água e etanol (Esquema 24). Paralelamente, o alcino foi formado a partir de uma hidróxi-acetofenona reagida com brometo de propargila, carbonato de potássio, em DMF, em uma reação de substituição nucleofílica. A chalcona foi, então, sintetizada a partir de um aldeído aromático e a propargiloxi-acetofenona, em uma solução de etanol e solução de hidróxido de sódio 10% em água. Tendo o alcino e o azido composto preparados, a reação *click* (CuAAC) foi realizada formando o anel 1,2,3-triazólico e unindo os três núcleos.



Esquema 24 - Rota sintética para a primeira metodologia geral.

A segunda metodologia geral se baseou na utilização da Lausona **12** (2-hidroxi 1,4-naftoquinona) em uma reação de substituição nucleofílica realizada com brometo de propargila e carbonato de potássio em DMF, gerando o alcino **77** (Esquema 25). Paralelamente, um composto amino-acetofenônico foi convertido em azido-acetofenônico por meio de uma reação de diazotação e azidação utilizando azida de sódio, nitrito de sódio, ácido sulfúrico e ácido acético glacial. O composto azido-acetofenônico foi então submetido à condensação de Claisen-Schmidt na formação da respectiva chalcona, utilizando um aldeído aromático, solução de hidróxido de sódio 10% em água e etanol. O alcino e o azido composto foram submetidos à reação *click* (CuAAC), formando o anel 1,2,3-triazólico.

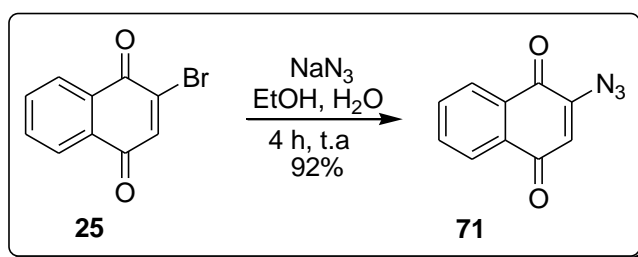


Esquema 25 - Rota sintética para a segunda metodologia geral.

4. Resultados e Discussão

4.1 Síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona

A metodologia de síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona foi baseada no trabalho de Radaeva e colaboradores.⁵¹ Em um balão, foram adicionadas a 2-bromo-1,4-naftoquinona (a qual já havia sido sintetizada pelo grupo em períodos anteriores em grande quantidade e armazenada apropriadamente) e a azida de sódio em etanol e água (Esquema 26). A reação foi mantida sob agitação magnética por 4 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, o produto formado foi extraído com diclorometano, seco com sulfato de sódio anidro e evaporado. O sólido foi purificado por coluna cromatográfica com rendimento de 92% (sólido vermelho). Sua caracterização foi realizada utilizando métodos espectroscópicos de análise (RMN de ¹H e ¹³C).



Esquema 26 - Formação da 2-azido-1,4-naftoquinona.

O espectro de RMN ¹H do composto **71** apresenta na região entre 8,13 – 8,08 ppm dois dupletos de dupletos com integração de 1 hidrogênio aromático cada (**a** e **b**) (Figura 15). Apresenta também dois tripletos de dupletos na região entre 7,83 – 7,70 ppm com integração de 1 hidrogênio aromático cada (**c** e **d**). Um simpleto com integração de 1 hidrogênio aparece em torno de 6,45 ppm (**e**). Dados da literatura confirmam os dados obtidos do produto (Tabela 3).⁵²

⁵¹Radaeva, N. Y.; Dolgushina, L. V.; Sakilidi, V. T.; Gornostaev, L. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 9267.

⁵²Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1265.

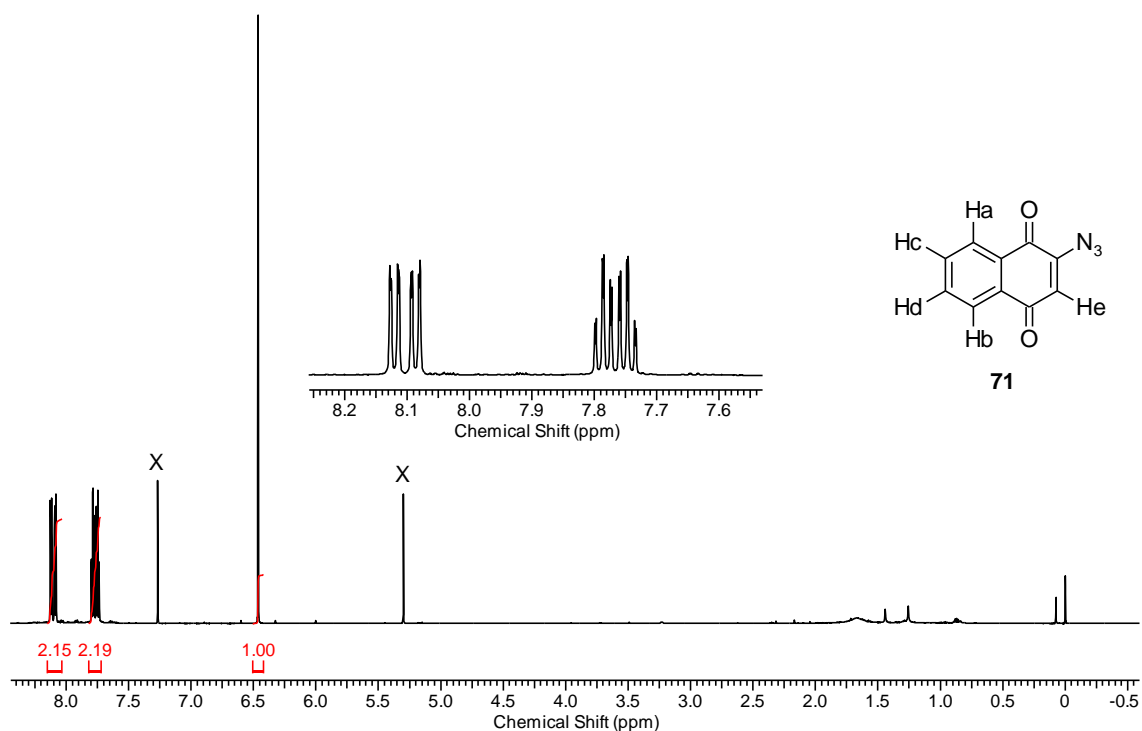


Figura 15 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **71**.

Tabela 3 - Dados de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **71**.

δ_h (ppm)	δ_h (lit.) ⁵²	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	J (Hz)
8,12	8,09 – 8,05	duplete de duplete	1 CH aromático (a)	7,3 e 1,1
8,09	8,09 – 8,05	duplete de duplete	1 CH aromático (b)	7,3 e 1,1
7,79	7,79 – 7,73	triplete de duplete	1 CH aromático (c)	7,3 e 1,1
7,75	7,79 – 7,73	triplete de duplete	1 CH aromático (d)	7,3 e 1,1
6,45	6,45	simpleto	1 CH olefínico (e)	-

O espectro de RMN de ¹³C do produto apresenta 10 picos (Figura 16). Os picos em 183,7 e 180,8 ppm correspondem aos carbonos das carbonilas **a** e **b**, respectivamente. O pico em 146,3 ppm se refere ao carbono olefínico ligado ao grupo azida **c**. Os picos em 134,8 e 133,5 ppm são dos carbonos aromáticos **d** e **e**. Os picos em 132,2 e 131,0 ppm se referem aos carbonos aromáticos **f** e **g**. Os picos em 126,9 e 126,4 ppm correspondem aos carbonos aromáticos **h** e **i**. O pico em 120,2 ppm indica o carbono olefínico **j**. Dados da literatura confirmam os dados do produto (Tabela 4).⁵²

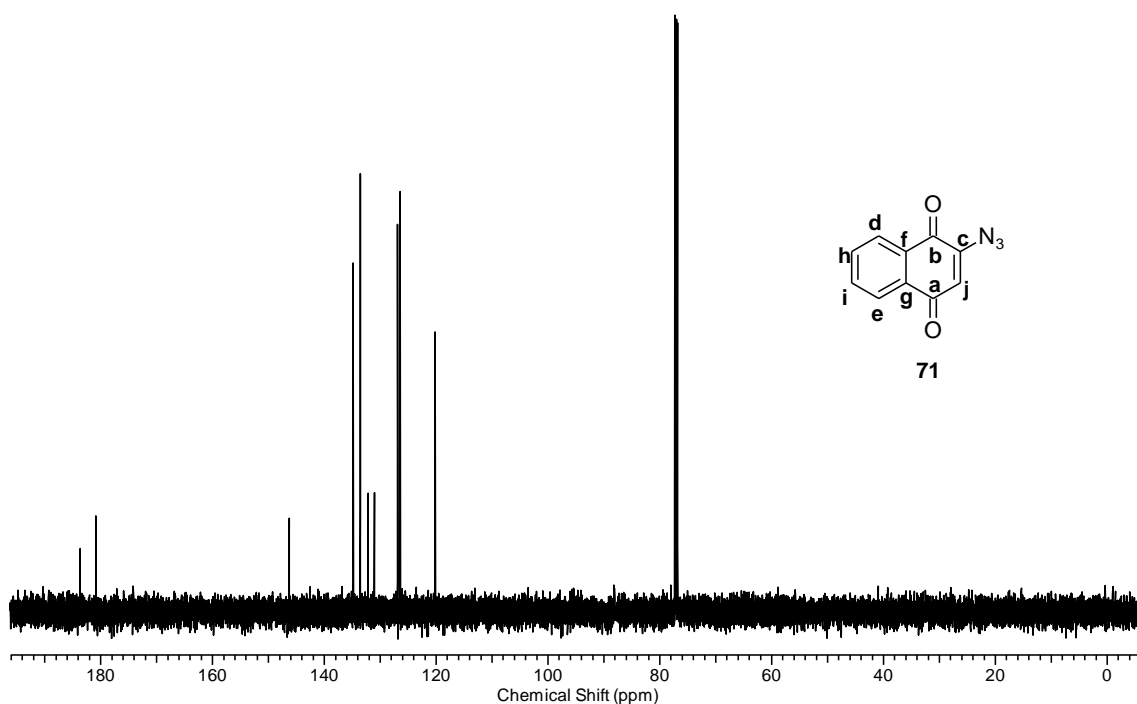


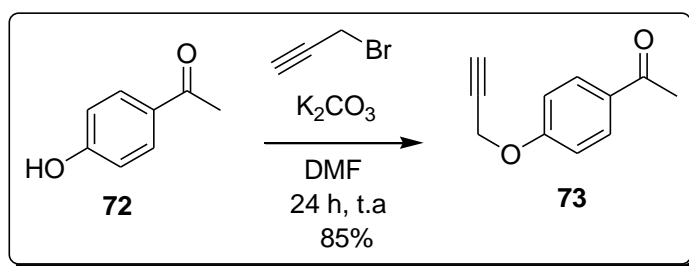
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **71**.

Tabela 4 - Dados de RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do composto **71**.

$\delta_c(\text{ppm})$	$\delta_c(\text{lit.})^{52}$	Carbonos Correspondentes
183,7	183,6	C=O (a)
180,8	180,8	C=O (b)
146,3	146,2	C- N_3 quinônico (c)
134,8	134,8	C aromático (d)
133,5	133,6	C aromático (e)
132,2	132,1	C_0 aromático (f)
131,0	131,0	C_0 aromático (g)
126,9	126,9	C aromático (h)
126,4	126,4	C aromático (i)
120,2	120,1	C-H quinônico (j)

4.2 Síntese da 4-propargiloxi-acetofenona

A metodologia da síntese da 4-propargiloxi-acetofenona foi baseada no trabalho de Rajakumar e colaboradores.⁵³ Uma mistura da 4-hidróxi-acetofenona e carbonato de potássio (2 equivalentes) foi agitada à temperatura ambiente em DMF por 20 minutos. Após esse tempo, brometo de propargila foi adicionado à mistura reacional (1,5 equivalente) e a reação foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente (Esquema 27). Após o completar da reação, água gelada foi adicionada à mistura reacional, formando-se um precipitado, o qual foi extraído com diclorometano, seco com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado por recristalização em metanol, gerando um sólido branco com 85% de rendimento. Sua caracterização foi através de RMN de ¹H e ¹³C.



Esquema 27- Síntese da 4-propargiloxi-acetofenona.

O espectro de RMN ¹H do composto **73** apresenta um duplete em 7,95 ppm com integração de 2 hidrogênios (**a**) (Figura 17 e Tabela 5). Em 7,02 ppm, apresenta-se um duplete com integração de 2 hidrogênios (**b**). Em 4,76 ppm, encontra-se um duplete com integração de 2 hidrogênios (**c**). Na região entre 2,57 – 2,55 ppm, há um multiplete com integração de 4 hidrogênios (**d** e **e**). Dados da literatura confirmam os resultados obtidos.⁵⁴

⁵³Rajakumar, P.; Raja, S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3888

⁵⁴Hans, R. H.; Guantai, E. M.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 942.

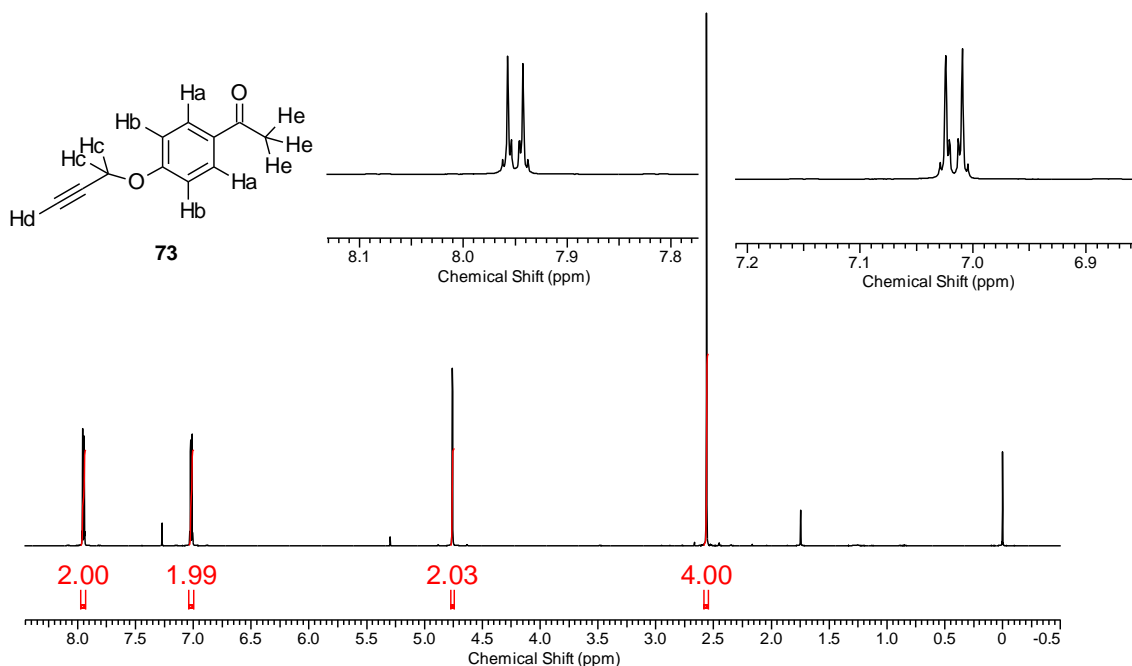


Figura 17- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **73**.

Tabela 5- Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **73**.

δ_{H} (ppm)	δ_{H} (lit.) ⁵⁴	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	J (Hz)
7,95	7,95	duplete	2 CH aromáticos (a)	8,8
7,02	7,02	duplete	2 CH aromáticos (b)	8,8
4,76	4,76	duplete	1 CH_2 (c)	2,6
2,57 – 2,55	2,56	multiplete	1 CH de alcino (d) terminal e 1 CH_3 (e)	-

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta 9 picos (Figura 18). O pico em 196,7 ppm corresponde ao carbono da carbonila (**a**). O pico em 161,3 ppm se refere ao carbono aromático ligado ao oxigênio do grupo propargiloxi (**b**). Em 131,1 ppm se encontra o pico referente ao carbono aromático ligado ao grupo carbonila (**c**). Em 130,5 ppm aparece o pico correspondente aos carbonos aromáticos **d**. Os carbonos aromáticos **e** se encontram no pico em 114,6 ppm. Os picos em 77,8 ppm e 76,2 ppm são referentes aos carbonos **g** e **h** do grupo alcino, respectivamente. Em 55,8 ppm, tem-se o pico do grupo metileno (**f**). Por fim, em 26,4 ppm, encontra-se o pico relativo ao grupo metila (**i**) (Tabela 6). Dados da literatura confirmam os resultados.⁵⁴

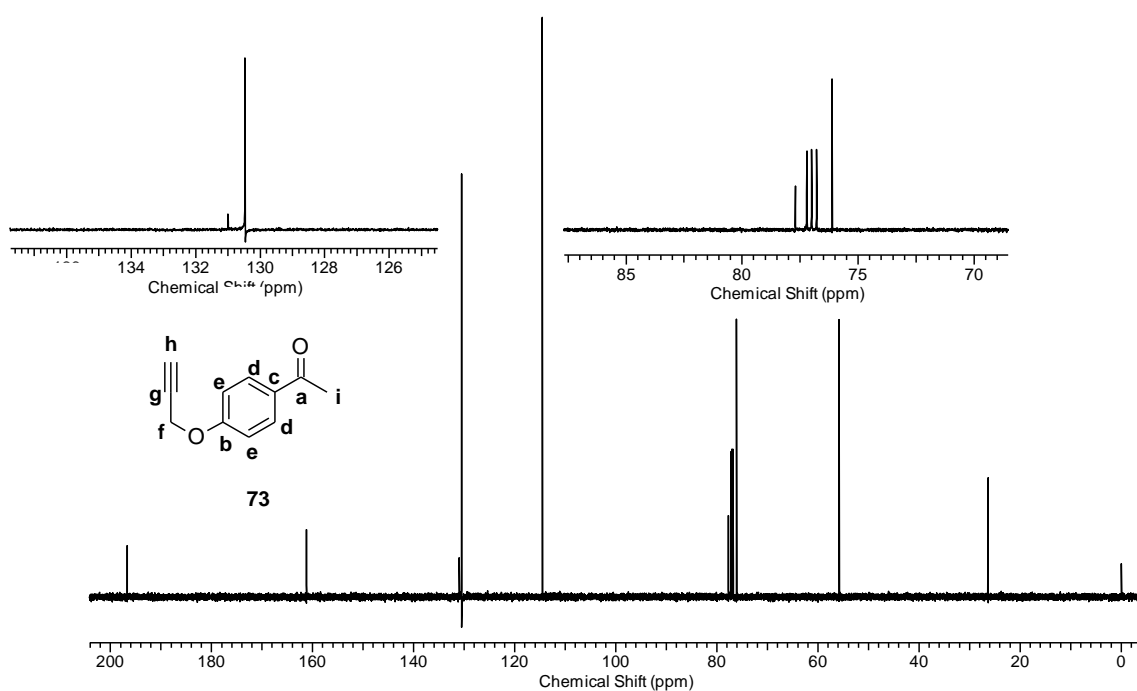


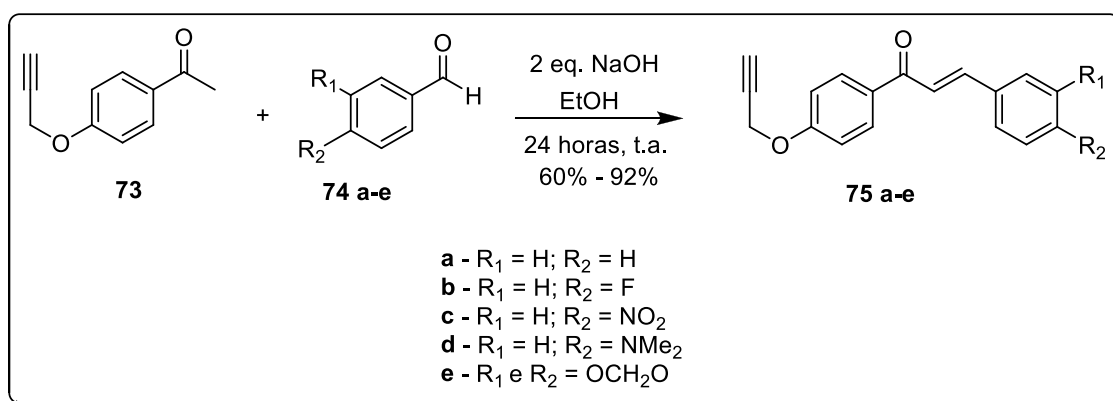
Figura 18- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **73**.

Tabela 6- Dados de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **73**.

$\delta_c(\text{ppm})$	$\delta_c(\text{lit.})^{54}$	Carbonos Correspondentes
196,7	196,6	C=O (a)
161,3	161,3	C_0 aromático (b)
131,1	131,1	C_0 aromático (c)
130,5	130,5	C aromático (d)
114,6	114,6	C aromático (e)
77,8	77,8	$\text{C}\equiv\text{C}$ (g)
76,2	76,1	$\text{C}\equiv\text{C}$ (h)
55,8	55,9	CH_2 (f)
26,4	26,3	CH_3 (i)

4.3 Síntese das Chalconas 75

A metodologia da síntese das chalconas **75a-e** foi baseada no trabalho de Silva e colaboradores (Esquema 28)¹⁹. Em um balão foram adicionados a 4-propargiloxi-acetofenona, solução de hidróxido de sódio (2 equivalentes) 10% em água e etanol à temperatura ambiente por 20 min. Posteriormente, os respectivos aldeídos **74a-e** (devidamente purificados) foram adicionados à mistura reacional, a qual foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente.



Esquema 28 - Síntese das chalconas 75.

Na síntese da chalcona **75a** foi necessária a extração do produto com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação. O sólido foi purificado por recristalização em acetona, gerando um sólido amarelo claro com 60% de rendimento.

Na síntese das chalconas **75b-e**, houve precipitação dos sólidos ao término da reação. Logo, os produtos foram simplesmente filtrados e lavados com etanol gelado (com exceção da chalcona **75d**, a qual foi lavada com éter dietílico gelado), conferindo altos rendimentos e pureza.

A caracterização dos produtos se deu através de espectros de RMN de ¹H e ¹³C. Para elucidação dos espectros em questão, será utilizado o composto **75c** como exemplo, as demais chalconas apresentam espectros de semelhante elucidação e entendimento.

O espectro de RMN de ¹H do composto **75c** apresenta um duplete em 8,29 ppm com integração de 2 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios aromáticos **a** (Figura 19). Em 8,22 ppm, encontra-se um duplete com integração de 2 hidrogênios correspondente aos hidrogênios aromáticos **b**. Em 8,17 ppm se apresenta um duplete

com integração de 2 hidrogênios referente aos hidrogênios aromáticos **c**. Um duplete com integração de 1 hidrogênio se encontra em 8,14 ppm, o qual se refere ao hidrogênio olefínico **d**. Em 7,79 ppm, se apresenta um duplete com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **e**. Um duplete com integração de 2 hidrogênios se encontra em 7,17 ppm e este pico corresponde aos hidrogênios aromáticos **f**. Em 4,96 ppm, encontra-se um duplete com integração de 2 hidrogênios referente ao grupo metileno **g**. Por fim, em 3,64 ppm, apresenta-se um tripleto com integração de 1 hidrogênio que corresponde ao hidrogênio do alcino terminal **h**. Dados da literatura confirmam os resultados obtidos (Tabela 7).⁵⁵

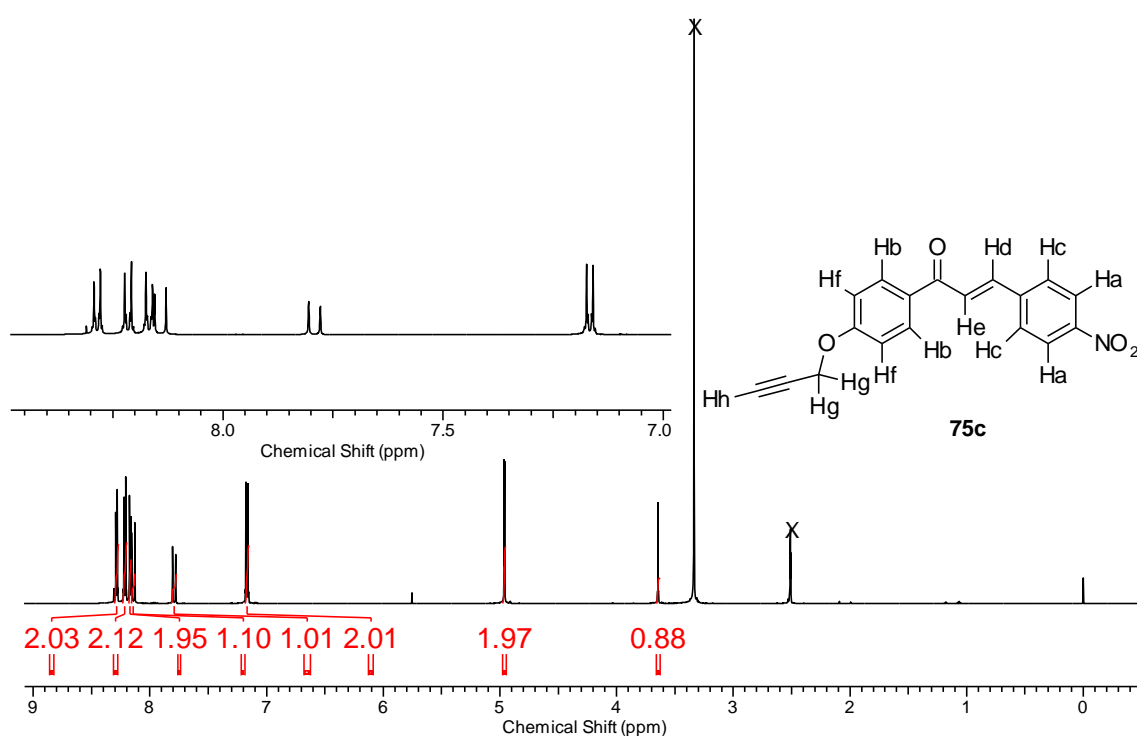


Figura 19 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **75c**.

⁵⁵ Zhao, L.; Mao, L.; Hong, G.; Yang, X.; Liu, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2540.

Tabela 7 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **75c**.

δ_h (ppm)	δ_h (lit.) ⁵⁵	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	J (Hz)
8,29	8,30	duplete	2 CH aromáticos (a)	8,8
8,22	8,22	duplete	2 CH aromáticos (b)	9,2
8,17	8,18	duplete	2 CH aromáticos (c)	8,8
8,14	8,16	duplete	1 CH olefínico (d)	15,8
7,79	7,79	duplete	1 CH olefínico (e)	15,8
7,17	7,17	duplete	2 CH aromáticos (f)	9,2
4,96	4,97	duplete	1 CH_2 (g)	2,6
3,64	3,67	triplete	1 CH de alcino (h)	2,6

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **75c** apresenta 14 picos (Figura 20). O pico em 187,2 ppm corresponde ao carbono da carbonila. Os picos entre 161,3 – 114,9 ppm representam os carbonos aromáticos e os da ligação dupla conjugada. Os picos em 78,7 ppm e 78,6 ppm correspondem aos carbonos do alcino terminal. Por fim, o pico em 55,8 ppm representa o grupo metileno.

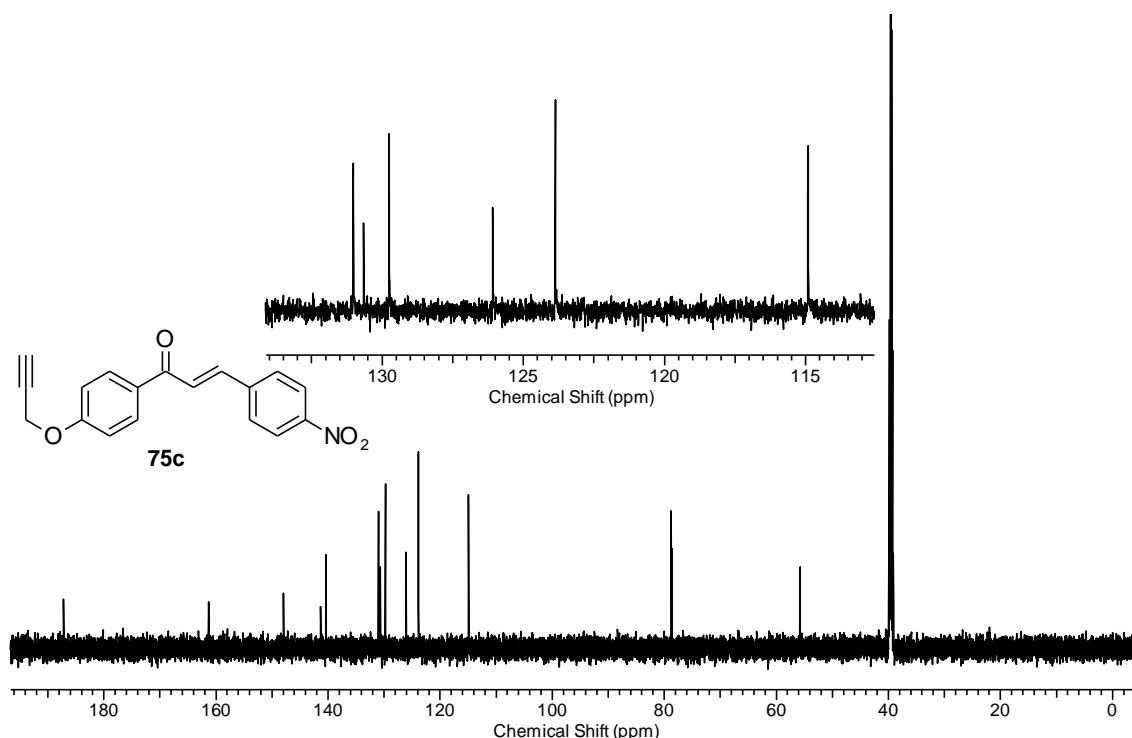


Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **75c**.

Das quatro chalconas descritas acima, a chalcona **75e** é a única inédita na literatura e, portanto, faz-se necessária também a sua elucidação.

O espectro de RMN de ^1H do composto **75e** apresenta um duplete em 8,03 ppm com integração de 2 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios aromáticos **a** (Figura 21). Em 7,73 ppm, encontra-se um duplete com integração de 1 hidrogênio correspondente ao hidrogênio olefínico **b**. Em 7,37 ppm, apresenta-se um duplete com integração de 1 hidrogênio correspondente ao hidrogênio olefínico **c**. Um duplete com integração de 1 hidrogênio se encontra em 7,16 ppm, o qual se refere ao hidrogênio aromático **d**. Em 7,12 ppm, apresenta-se um duplete de duplete com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio aromático **e**. Um duplete com integração de 2 hidrogênios se encontra em 7,06 ppm e se refere aos hidrogênios aromáticos **f**. Em 6,84 ppm, apresenta-se um duplete com integração de 1 hidrogênio, o qual corresponde ao hidrogênio aromático **g**. Um simpleto aparece em 6,02 ppm com integração de 2 hidrogênios referente aos hidrogênios do grupo metilenodioxi **h**. Em 4,78 ppm, encontra-se um duplete com integração de 2 hidrogênios, referente ao grupo metileno **i**. Por fim, em 2,56 ppm, apresenta-se um tripleto com integração de 1 hidrogênio que corresponde ao hidrogênio do alcino terminal **j** (Tabela 8).

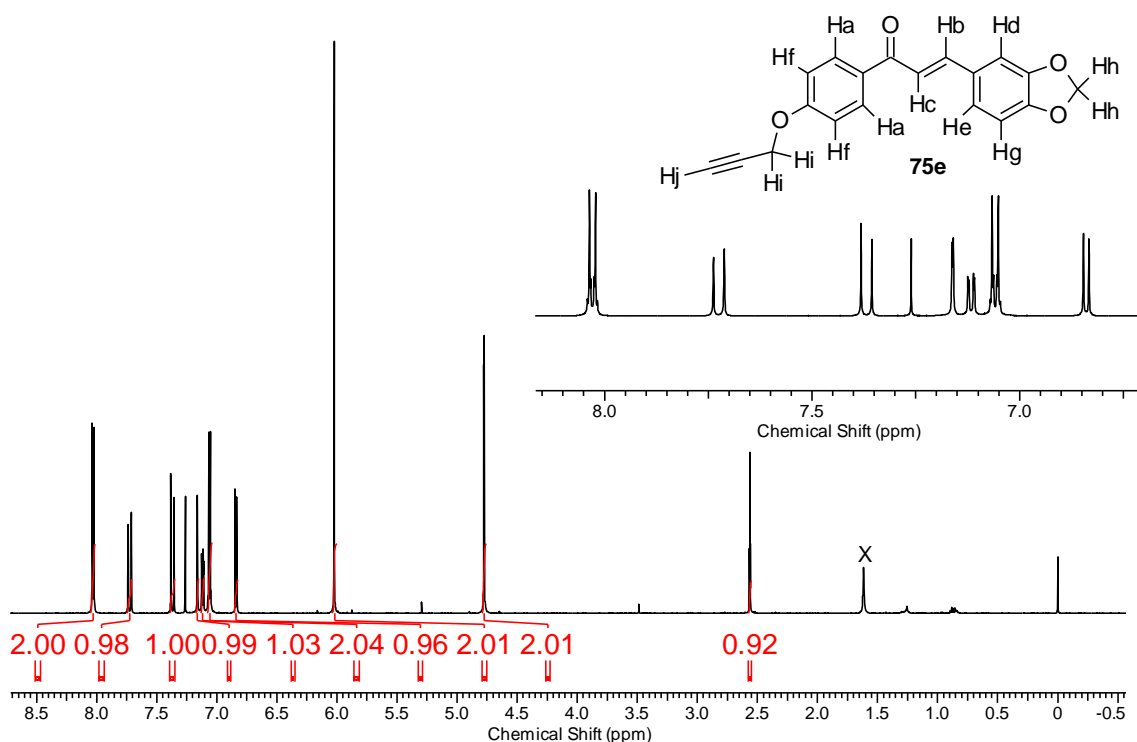


Figura 21 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **75e**.

Tabela 8 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **75e**.

δ_{h} (ppm)	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	J (Hz)
8,03	duplete	2 CH aromáticos (a)	8,8
7,73	duplete	1 CH olefínico (b)	15,4
7,37	duplete	1 CH olefínico (c)	15,4
7,16	duplete	1 CH aromático (d)	1,8
7,12	duplo duplete	1 CH aromático (e)	8,1; 1,8
7,06	duplete	2 CH aromáticos (f)	8,8
6,84	duplete	1 CH aromático (g)	8,1
6,02	simpleto	1 CH_2 (metilenodioxí) (h)	-
4,78	duplete	1 CH_2 (propargiloxi) (i)	2,6
2,56	triplete	1 CH de alcino (j)	2,6

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **75e** apresenta 17 picos (Figura 22). O pico em 188,6 ppm corresponde ao carbono da carbonila. Os picos entre 161,1 – 106,6 ppm representam os carbonos aromáticos e os da ligação dupla conjugada. O pico em 101,6 se refere ao metileno do grupo metilenodioxí. Os picos em 77,8 ppm e 76,1 ppm correspondem aos carbonos do alcino terminal. Por fim, o pico em 55,9 ppm representa o metileno do grupo propargiloxi.

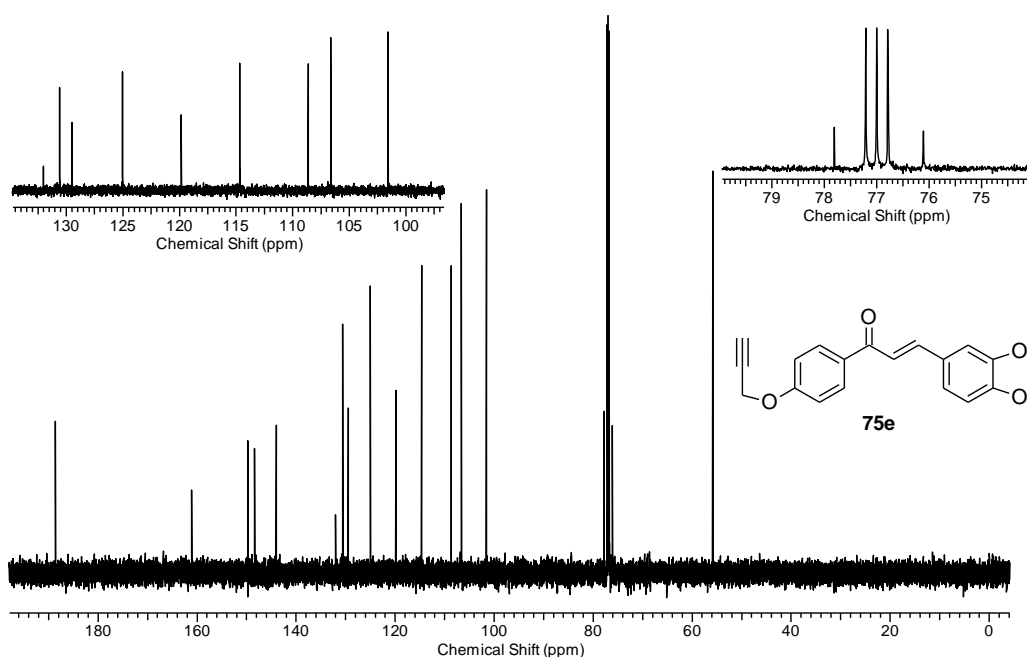
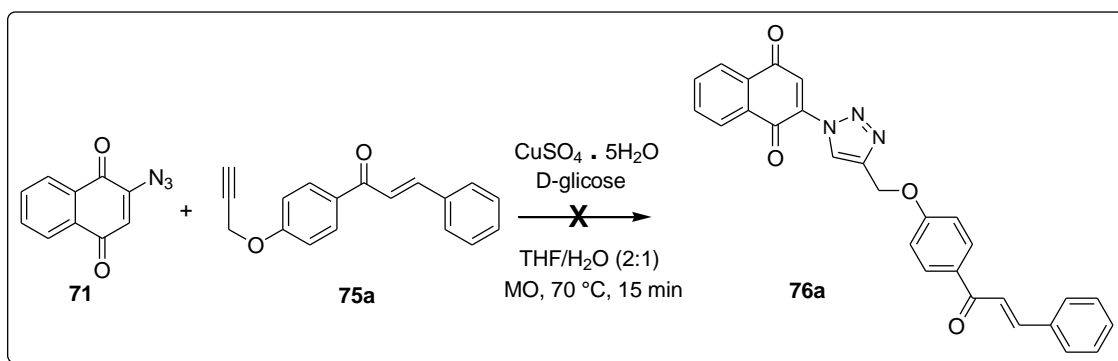


Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **75e**.

4.4 Síntese dos compostos híbridos 76

Para a síntese dos compostos em questão, foram utilizadas diversas metodologias:

- **Metodologia I:** baseada na metodologia de Kumar e colaboradores⁵⁶ (Esquema 29). Uma mistura do alcino (1 equivalente) e do azido composto (1,1 equivalente) foi realizada em THF/H₂O (2:1) na presença de sulfato de cobre pentahidratado (20 mol%) e D-glicose (40 mol%). A mistura reacional foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 70 °C, por 15 minutos. Após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, o espectro de RMN de ¹H indicou que o produto esperado não foi formado.



Esquema 29 - Tentativa de reação *click* entre os compostos 71 e 75a.

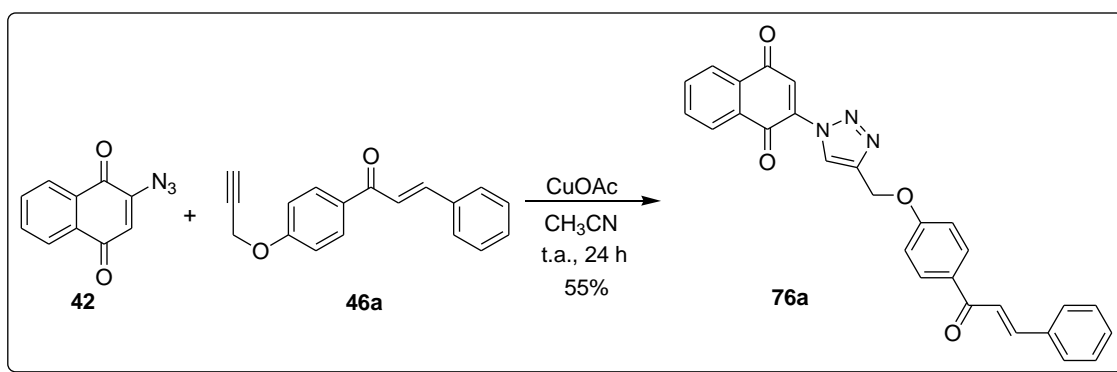
- **Metodologia II:** baseada na metodologia de Barreto e colaboradores.⁵⁷ Uma mistura 1:1 do alcino 75a e do azido composto 71 foi preparada em uma solução de diclorometano e água (1:1), juntamente com sulfato de cobre pentahidratado (1 equivalente) e ascorbato de sódio (15 mol%). A mistura reacional foi, então, aquecida com irradiação de micro-ondas a 40 °C por 5 min. Após extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, o sólido formado foi purificado em coluna cromatográfica. O espectro de RMN de

⁵⁶Kumar, Y.; Bahadur, V.; Singh, A. K.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. V.; Singh, B. K. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1413.

⁵⁷Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfield, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 5024.

^1H do bruto da reação indicou a boa formação do produto, mas os rendimentos pós colunas foram muito baixos em duas tentativas de síntese e purificação.

- **Metodologia III:** baseada e adaptada a partir da metodologia de Júnior e colaboradores⁵⁸ (Esquema 30). Uma mistura do alcino **46a** (1,2 equivalente), do azido composto **42** (1 equivalente) e de acetato de cobre I (CuOAc) (10 mol%) foi preparada em acetonitrila. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Após o término da reação, ácido clorídrico 10% foi adicionado à mistura reacional, formando um precipitado. O mesmo foi filtrado, seco e purificado por coluna cromatográfica. Desta vez, a coluna cromatográfica foi realizada por gradiente variando os eluentes de 30% acetato de etila em hexano a 10% metanol em acetato de etila. Quantidade significativa do produto foi purificada gerando um rendimento de 55%. A caracterização foi feita por RMN de ^1H .



Esquema 30 - Reação click entre os compostos **42** e **46a** usando a metodologia III.

O espectro de RMN de ^1H do composto **47a** apresenta como pico mais característico e fundamental para a elucidação da estrutura o simpleto em 8,79 ppm, com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio do anel triazólico **a** (Figura 23 e Tabela 9). Na faixa de 8,23 – 8,15 ppm, encontra-se um multipeto com integração de 2 hidrogênios, correspondente aos dois hidrogênios aromáticos **b**. Em 8,06 ppm, aparece um duplete com integração de 2 hidrogênios, referente aos dois hidrogênios aromáticos **c**. Na faixa de 7,88 - 7,82 ppm, encontra-se um multipeto

⁵⁸da Cruz, E. H. G.; Hussene, C. M. B.; Dias, G. G.; Diogo, E. B. T.; de Melo, I. M. M.; Rodrigues, B. L.; Silva, M. G.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; Paiva, Y. G.; Goulart, M. O. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Júnior, E. N. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1608.

com integração de 2 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios aromáticos **d**. Em 7,80 ppm, observa-se um duplete com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio olefínico **e**. Em 7,78 ppm, encontra-se um simpleto com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **f**. Na faixa de 7,66 – 7,62 ppm, apresenta-se um multipeto com integração de 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios aromáticos **g**. Em 7,54 ppm, aparece um duplete com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **h**. Na faixa de 7,44 – 7,39 ppm, encontra-se um multipeto com integração de 3 hidrogênios, correspondente aos três hidrogênios aromáticos **i**. Em 7,12 ppm, aparece um duplete com integração de 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios aromáticos **j**. Por fim, em 5,40 ppm, encontra-se um simpleto com integração de 2 hidrogênios, correspondente ao grupo metileno ligado ao oxigênio e ao anel triazólico **k**.

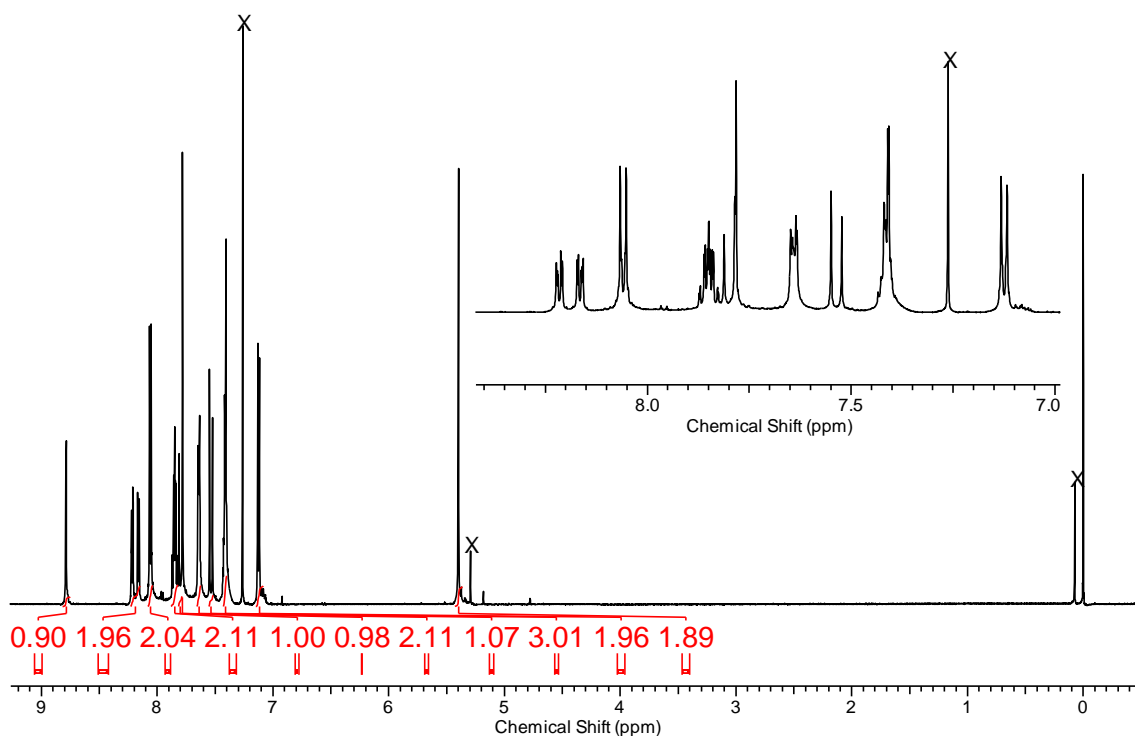


Figura 23 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **76a**.

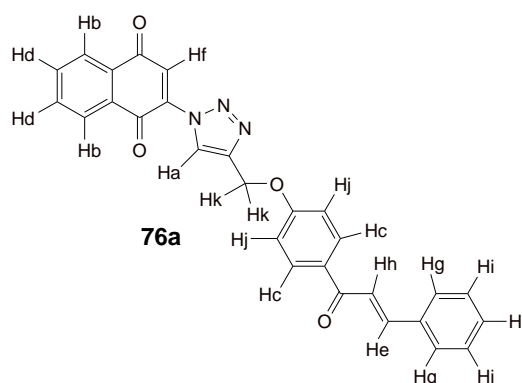


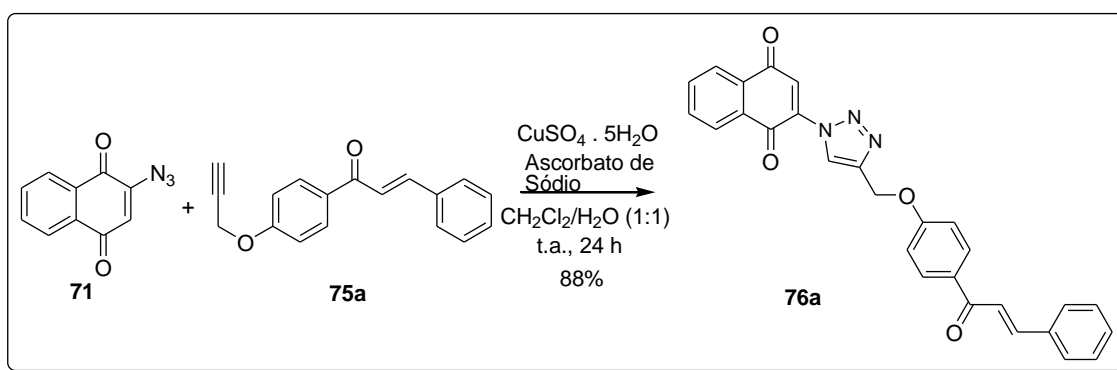
Tabela 9 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **76a**.

δ_{h} (ppm)	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	$J(\text{Hz})$
8,79	simpleto	1 CH triazólico (a)	-
8,23 – 8,15	multiplete	2 CH aromáticos (b)	-
8,06	duplete	2 CH aromáticos (c)	8,8
7,88 – 7,82	multiplete	2 CH aromáticos (d)	-
7,80	duplete	1 CH olefínico (e)	15,8
7,78	simpleto	1 CH olefínico (f)	-
7,66 – 7,62	multiplete	2 CH aromáticos (g)	-
7,54	duplete	1 CH olefínico (h)	15,8
7,44 – 7,39	multiplete	3 CH aromáticos (i)	-
7,12	duplete	2 CH aromáticos (j)	8,8
5,40	simpleto	CH_2 (k)	-

- Metodologia IV:** a presente metodologia passou a ser empregada numa combinação de tudo que foi entendido ao longo das reações anteriores. Ficou entendido que os derivados naftoquinônicos são relativamente instáveis, logo a metodologia com micro-ondas foi deixada de lado *a priori*, dando lugar à reação em temperatura ambiente e *overnight*. Contudo, devido ao alto custo e instabilidade dos sais de cobre I (CuOAc), a utilização de sais de cobre II, como o sulfato de cobre pentahidratado, e um agente redutor, como o ascorbato de sódio, foi vista como a melhor estratégia para as condições da reação (Esquema 31), proposta que mais tarde se viu verdadeira. Portanto, a metodologia se baseia na mistura equimolar do alcino e do azido composto em diclorometano/água (1:1), juntamente com 20 mol% de sulfato de cobre penta hidratado e 40 mol%

de ascorbato de sódio. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Ao término da reação, ácido clorídrico 10% é adicionado à mistura reacional, levando à formação de um precipitado. O mesmo é extraído em diclorometano, seco com sulfato de sódio anidro e o solvente é evaporado. O sólido é então purificado via coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluentes mistura de acetato de etila em hexano, fornecendo o produto com 88% de rendimento (sólido marrom avermelhado). Sua caracterização foi feita por RMN de ^1H e ^{13}C .

A purificação do composto híbrido **76a** e dos demais sintetizados posteriormente apresentou certas dificuldades. Parte do produto permanecia na sílica gel mesmo utilizando eluentes com alta polaridade. Outras fases estacionárias foram utilizadas (Florisil e alumina neutra) a fim de investigar se era devido ao uso de sílica gel. Os mesmos rendimentos baixos foram obtidos. A solução veio na utilização de pouca sílica gel na coluna cromatográfica (cerca de 4,5 gramas ou 3 cm de sílica em uma coluna de 20 mm de diâmetro). Portanto, utilizando esse procedimento, bons rendimentos foram obtidos após purificação dos diversos compostos híbridos.



Esquema 31 - Reação click entre os compostos **71** e **75a** usando a metodologia IV.

O espectro de RMN de ^1H e seus respectivos dados são equivalentes ao da Figura 23 e Tabela 9. O espectro de RMN de ^{13}C apresenta 24 picos (Figura 24). Os picos em 188,7, 183,7 e 179,3 ppm correspondem aos carbonos das carbonilas. Os picos entre 161,8 – 114,7 ppm correspondem aos carbonos aromáticos e das duplas ligações. Por fim, em 61,8 ppm, encontra-se o pico relativo ao metileno.

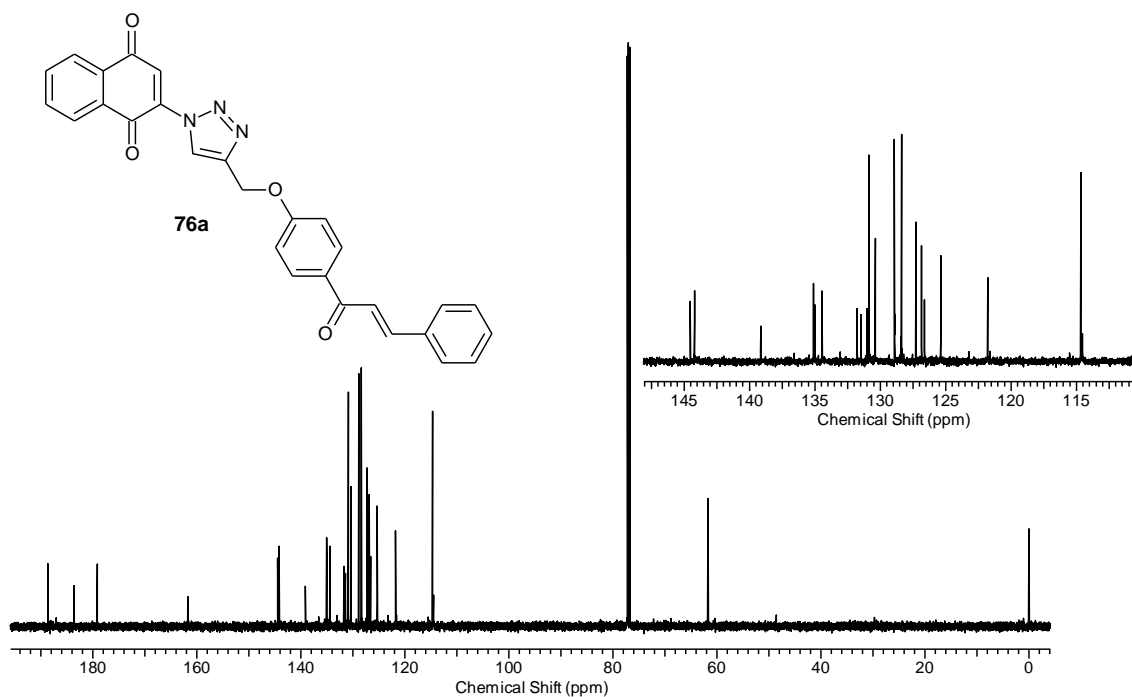
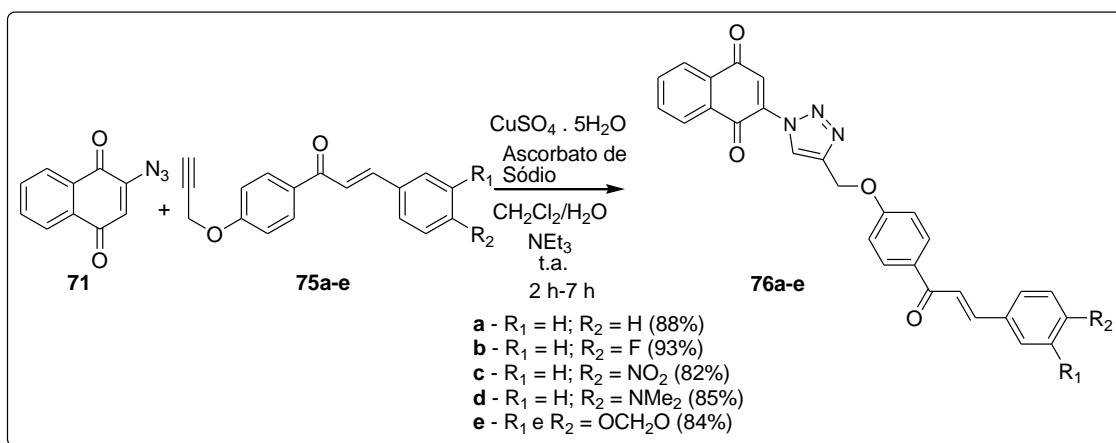


Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **76a**.

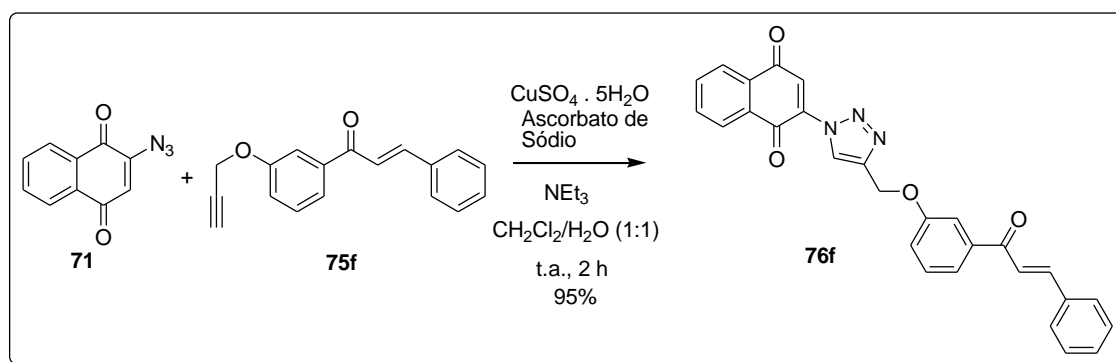
- Metodologia V:** essa metodologia consiste na mesma da metodologia IV, porém adicionando à mistura reacional 1 gota de trietilamina, conforme metodologia do trabalho de Júnior e colaboradores.⁵⁸ Esse diferencial proporcionou bons rendimentos nas reações *click* (CuAAC) para a formação dos compostos híbridos **76** e em tempos reacionais muito menores (Esquema 32). A purificação dos compostos híbridos foi realizada com pequena quantidade de sílica, proporcionando a saída dos produtos desejados com mínima degradação e mínima perda na coluna cromatográfica em sílica gel, descartando, assim, o emprego de eluentes muito polares. Os demais compostos híbridos **76** foram caracterizados através de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e suas elucidações espectrais são similares às do composto **76a**.



Esquema 32 - Reação click entre os compostos **71** e **75a-e** usando a metodologia V.

4.5 Síntese do composto híbrido **76f**

Uma sexta molécula desse grupo foi sintetizada no início do projeto, o composto **76f**. Inicialmente, o intuito era explorar as cetonas com o grupo propargiloxi em diferentes posições no anel. Contudo, devido ao tempo disponível e à falta de reagentes, foi concluído que seria melhor utilizar somente a cetona com o grupo propargiloxi na posição *para* e variar os diferentes aldeídos. Mesmo assim, a molécula **76f** foi sintetizada com sucesso utilizando a metodologia V (**Esquema 33**).



Esquema 33 - Reação click entre os compostos **71** e **75f** usando a metodologia V.

A caracterização do composto **76f** foi realizada através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e de carbono (^{13}C). O espectro de RMN de ^1H do composto **76f** apresenta como pico mais característico e fundamental para a elucidação da estrutura o simpleto em 8,79 ppm com integração de 1

hidrogênio, referente ao hidrogênio do anel triazólico **a** (Figura 25 e Tabela 10). Na faixa de 8,21 – 8,15 ppm, encontra-se um multipletto com integração de 2 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios aromáticos **b**. Em 7,87 – 7,82 ppm, aparece um multipletto com integração de 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios aromáticos **c**. Em 7,81 ppm, aparece um dupletto com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio olefínico **d**. Em 7,77 ppm, encontra-se um simpleto com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **e**. Na faixa de 7,69 – 7,68 ppm, apresenta-se um multipletto com integração de 1 hidrogênio, referente ao pico do hidrogênio aromático **f**. Na faixa de 7,67 – 7,64 ppm, encontra-se um multipletto com integração de 3 hidrogênios, o qual corresponde aos 2 hidrogênios aromáticos **g**, sobreposto ao pico referente do hidrogênio aromático **h**. Em 7,52 ppm, aparece um dupletto com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **i**. Em 7,45 ppm, encontra-se um tripleto com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio aromático **j**. Na faixa de 7,43 – 7,40 ppm, encontra-se um multipletto com integração de 3 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios aromáticos **k**. Em 7,25 ppm, aparece um dupletto de dupletto com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio aromático **l**. Por fim, em 5,38 ppm, encontra-se um simpleto com integração de 2 hidrogênios, correspondente ao grupo metileno **m**.

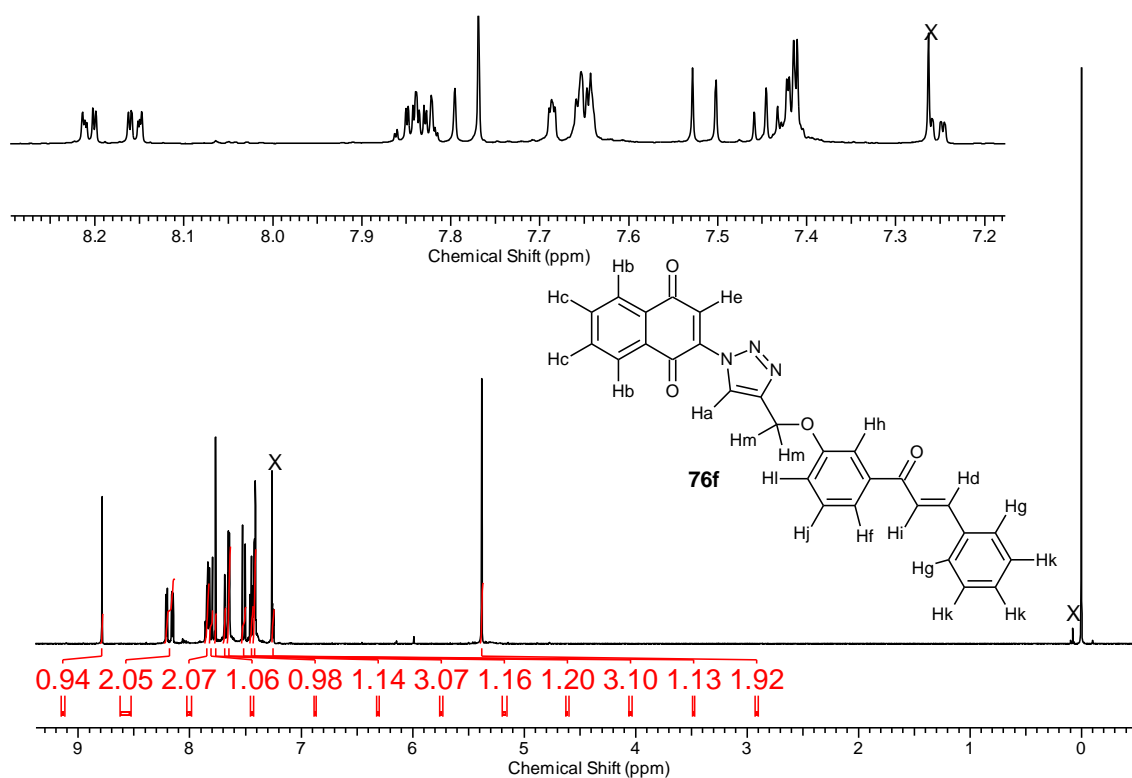


Figura 25 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **76f**.

Tabela 10 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **76f**.

δ_{H} (ppm)	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	J (Hz)
8,79	simpleto	1 CH triazólico (a)	-
8,21 – 8,15	multipeto	2 CH aromáticos (b)	-
7,87 – 7,82	multipeto	2 CH aromáticos (c)	-
7,81	dupeto	1 CH olefínico (d)	15,8
7,77	simpleto	1 CH olefínico (e)	-
7,69 – 7,68	multipeto	1 CH aromático (f)	-
7,67 – 7,64	multipeto	3 CH aromáticos (g e h)	-
7,52	dupeto	1 CH olefínico (i)	15,8
7,45	tripeto	1 CH aromático (j)	8,1
7,43 – 7,40	multipeto	3 CH aromáticos (k)	-
7,25	dupeto de dupeto	1 CH aromático (l)	6,2 ; 2,2
5,38	simpleto	CH_2 (m)	-

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta 26 picos (Figura 26). Os picos em 190,0; 183,7 e 179,3 ppm correspondem aos carbonos das carbonilas. Os picos entre 158,4 - 114,3 ppm correspondem aos carbonos aromáticos e das duplas ligações. Por fim, em 61,8 ppm, encontra-se o pico relativo ao metileno.

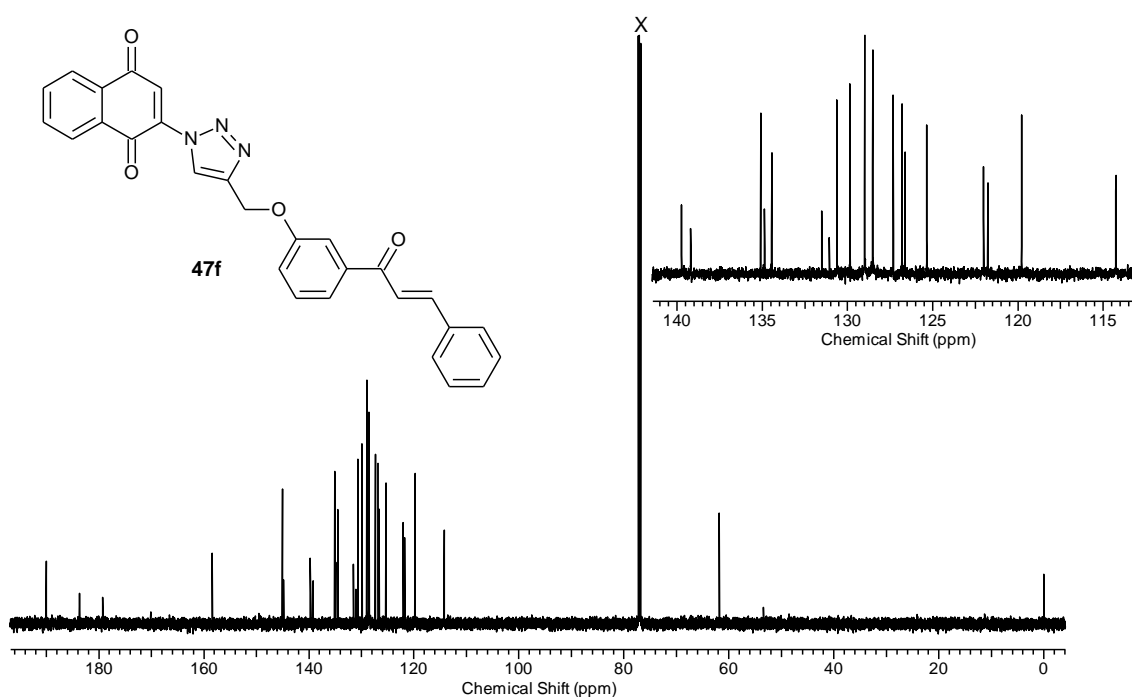
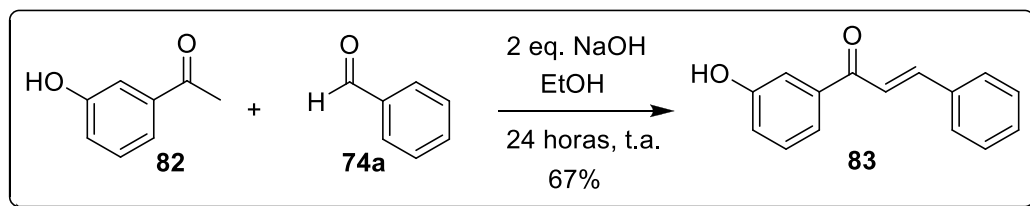


Figura 26- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **76f**.

Para a síntese da chalcona **75f**, material de partida para a síntese do composto **76f**, foi utilizada uma rota distinta das demais. Primeiramente, sintetizou-se a chalcona **83** (*E*-1-(3-hidróxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona) com a mesma metodologia já empregada na síntese das chalcona anteriores.¹⁹ Para tal, foram utilizados a 3-hidróxiacetofenona **82**, solução aquosa de 10% de hidróxido de sódio e benzaldeído **74a** em etanol (Esquema 34). A caracterização do composto **83** foi realizada através de RMN de ¹H e ¹³C.



Esquema 34 - Síntese da chalcona **83**.

O espectro de RMN de ¹H do composto **83** apresenta um simpleto em 9,87 ppm com integração de 1 hidrogênio correspondente à hidroxila **a** (Figura 27). Na região de 7,94 – 7,85 ppm, encontra-se um multiplete e um duplete com integração total de 3 hidrogênios correspondentes aos hidrogênios aromáticos **b** e ao hidrogênio olefínico **c**, respectivamente. Em 7,75 ppm, encontra-se um duplete com integração de 1 hidrogênio, correspondente hidrogênio olefínico **d**. Em 7,66 ppm, encontra-se um multiplete com integração de 1 hidrogênio correspondente ao hidrogênio aromático **e**. Na faixa de 7,49 – 7,44 ppm, encontra-se um multiplete com integração total de 4 hidrogênios correspondentes aos hidrogênios aromáticos **f** e **g** (4 hidrogênios). Um tripleto em 7,38 ppm é correspondente ao hidrogênio aromático **h** (1 hidrogênio). Por fim, em 7,10 ppm, com integração de 1 hidrogênio, encontra-se um duplete de duplete relacionado ao hidrogênio aromático **i**. Dados da literatura confirmam os resultados obtidos (Tabela 11).¹⁹

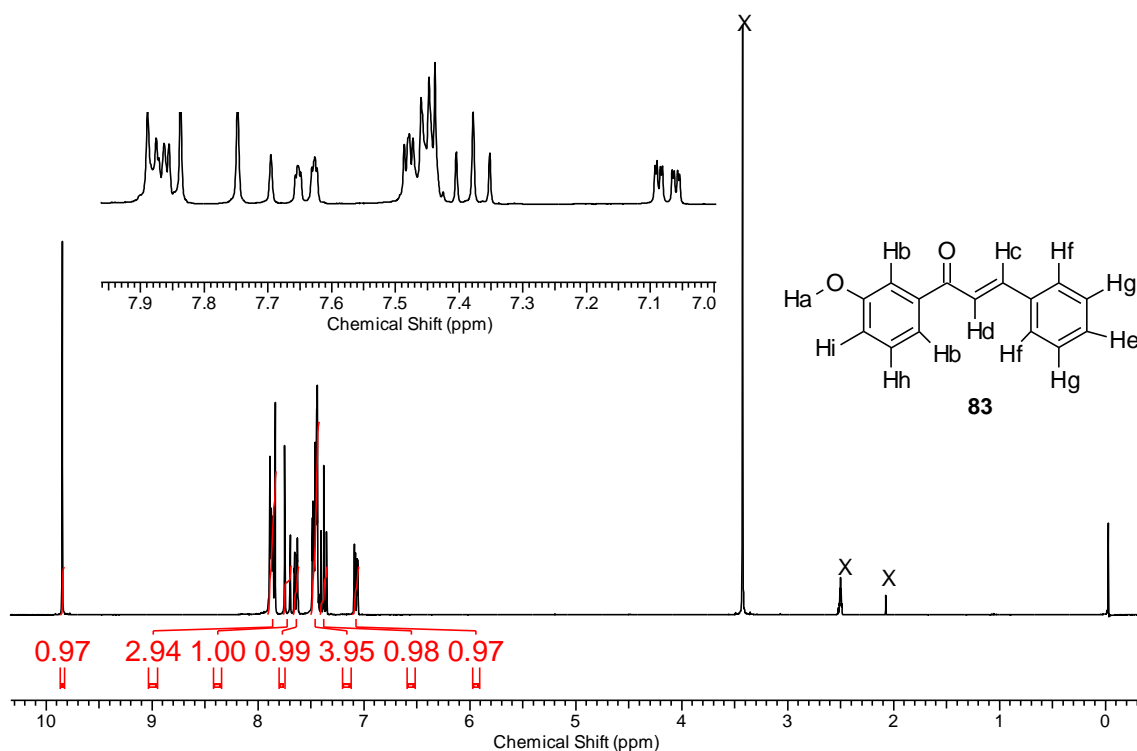


Figura 27 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **83**.

Tabela 11 - Dados de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **83**.

δ_h (ppm)	δ_h (lit.) ¹⁹	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	<i>J</i> (Hz)
9,87	9,89	simpleto	1 OH fenólico (a)	-
7,94 – 7,85	7,92 – 7,85	multiplete e duplete	2 CH aromáticos (b) e 1 CH olefínico (c)	15,7 (duplete)
7,75	7,75	duplete	1 CH olefínico (d)	15,7
7,66	7,65	multiplete	1 CH aromático (e)	-
7,49 – 7,44	7,50 – 7,38	multiplete	4 CH aromáticos (f e g)	-
7,38	7,50 – 7,38	triplete	1 CH aromático (h)	7,9
7,10	7,09	duplete de duplete de duplete	1 CH aromático (i)	7,9 ; 2,5 ; 0,9

O espectro de RMN de ¹³C apresenta 13 picos (Figura 28 e **Erro! Fonte de referência não encontrada.**). O pico 189,2 ppm corresponde ao carbono da carbonila. O pico em 157,8 ppm é referente ao carbono aromático ligado ao grupo hidroxila. Os

picos entre 143,9 – 114,7 ppm representam os carbonos aromáticos e os da ligação dupla conjugada.

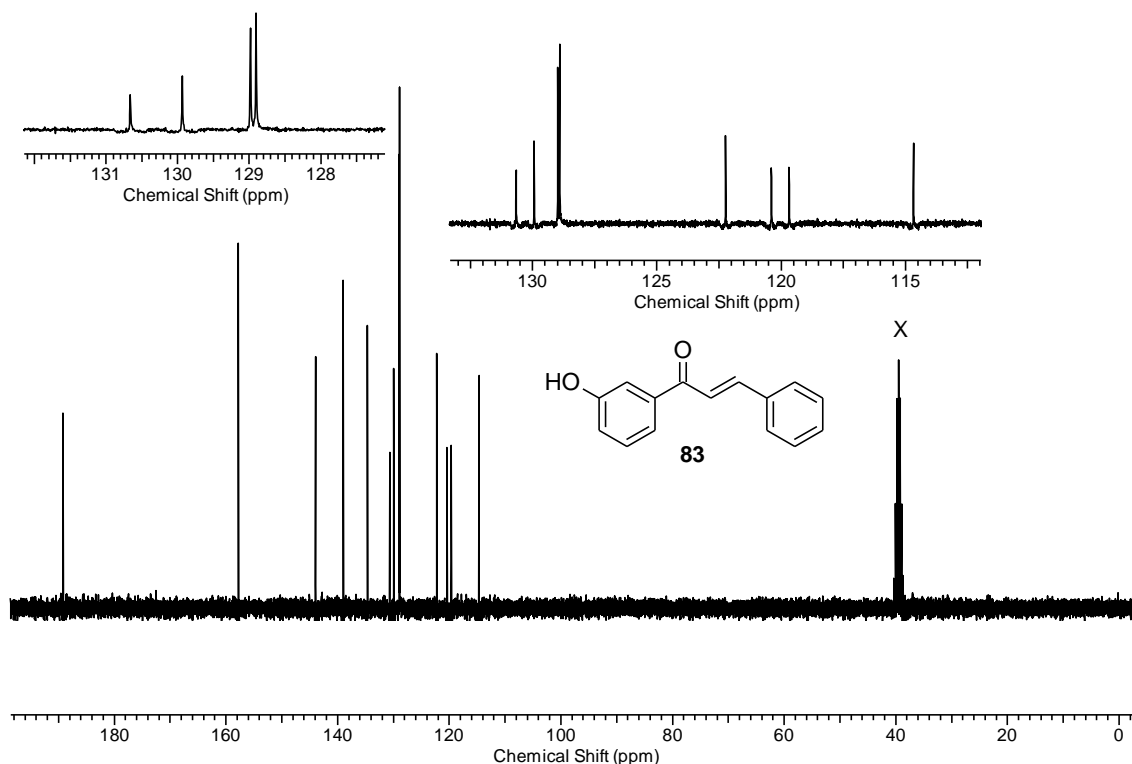
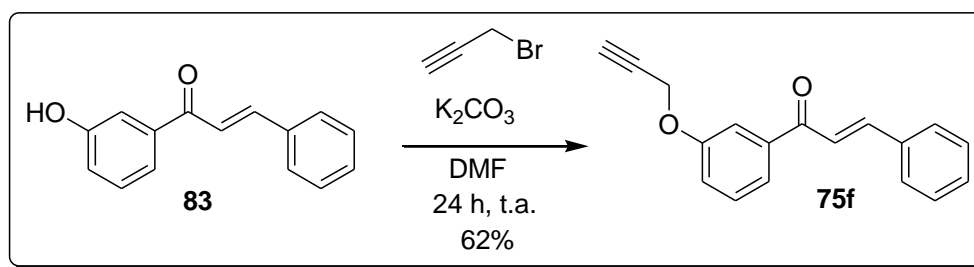


Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **83**.

Posteriormente, a chalcona **75f** foi preparada a partir da metodologia de Rajakumar e colaboradores.⁵³ Em 3 ml de DMF foram adicionados a chalcona **83**, brometo de propargila e carbonato de potássio. A mistura reacional foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente (Esquema 35). A caracterização do composto **75f** foi realizada através de RMN de ^1H e ^{13}C .



Esquema 35 - Preparação da chalcona **75f**.

O espectro de RMN de ^1H apresenta um duplete em 7,81 ppm com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio olefínico **a** (Figura 29 e Tabela 12). Em 7,66 – 7,61 ppm, encontra-se um multipletto com integração de 4 hidrogênios, correspondente

ao pico dos dois hidrogênios aromáticos **b** sobreposto ao pico dos dois hidrogênios aromáticos **c**. Em 7,50 ppm, aparece um duplete com integração de 1 hidrogênio referente ao hidrogênio olefínico **d**. Em 7,45 – 7,40 ppm, encontra-se um multipeto com integração de 4 hidrogênios, correspondente ao pico do hidrogênio aromático **e** e sobreposto com o pico dos hidrogênios aromáticos **f**. Em 7,20 ppm, aparece um multipeto com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio aromático **g**. O pico em 4,77 ppm se apresenta como um duplete com integração de 2 hidrogênios, correspondente ao hidrogênios do grupo metileno **h**. Por fim, em 2,55 ppm, encontra-se um tripeto com integração de 1 hidrogênio que se refere ao hidrogênio do alcino terminal **i**.

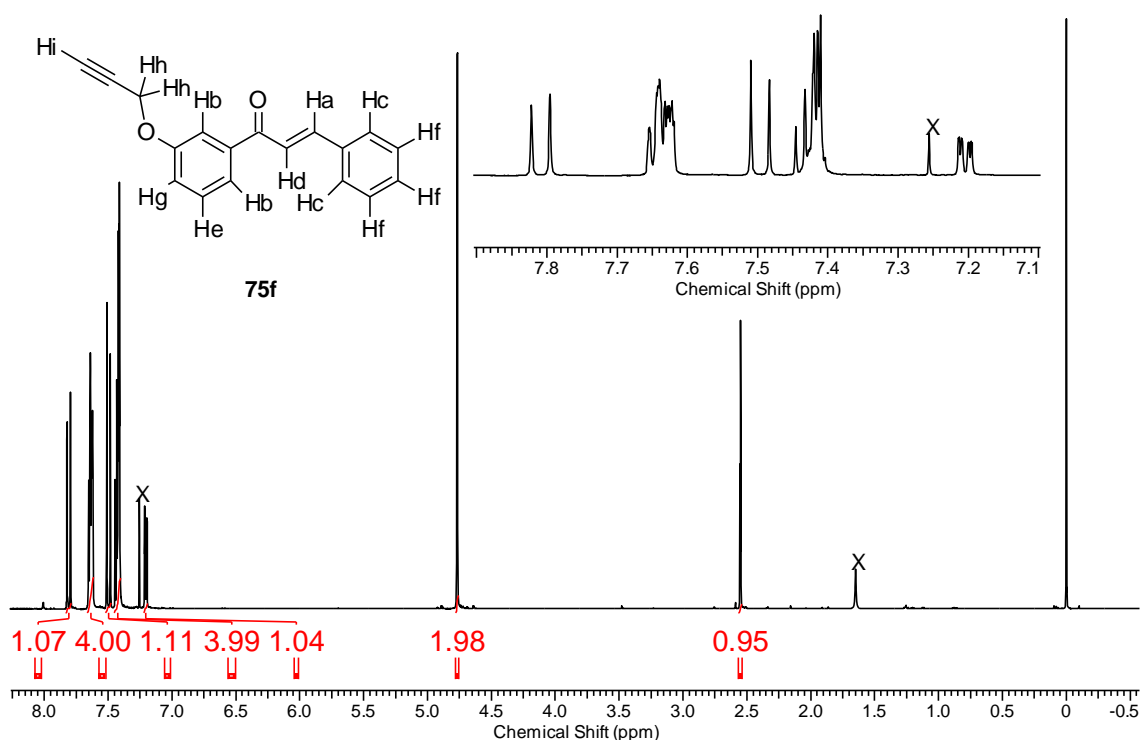


Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **75f**.

Tabela 12 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **75f**.

δ_{H} (ppm)	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	J (Hz)
7,81	duplete	1 CH olefínico (a)	15,8
7,66 – 7,61	multipeto	4 CH aromáticos (b e c)	-
7,50	duplete	1 CH olefínico (d)	15,8
7,45 – 7,40	multipeto	4 CH aromáticos (e, f)	-
7,20	multipeto	1 CH aromático (g)	-

4,77	duplete	CH ₂ (h)	2,2
2,55	triplete	1 CH de alcino (i)	2,2

O espectro de RMN de ¹³C apresenta 16 picos (Figura 30 e **Erro! Fonte de referência não encontrada.**). O pico em 190,1 ppm corresponde ao carbono da carbonila. Os picos entre 157,8 – 114,2 ppm representam os carbonos aromáticos e os da ligação dupla conjugada. Os carbonos do alcino terminal se localizam em 78,2 ppm e 76,0 ppm. O carbono do grupo metileno se encontra em 56,0 ppm.

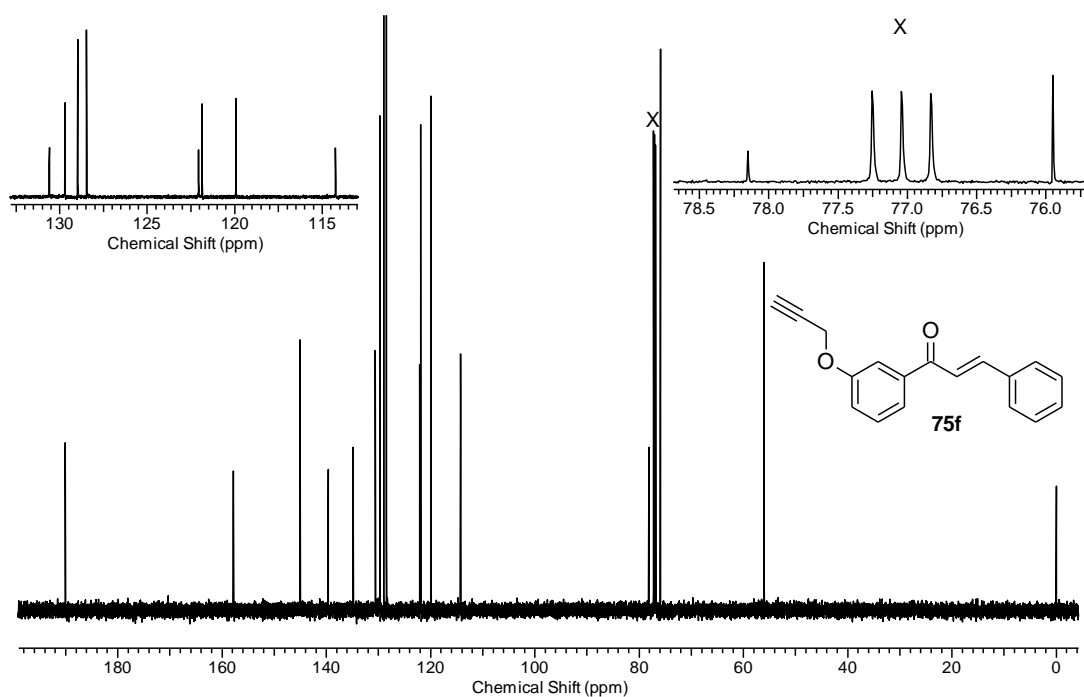
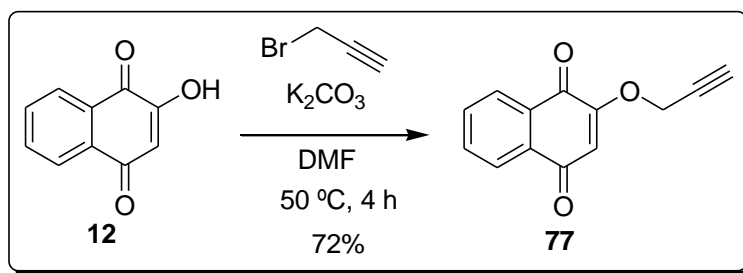


Figura 30 - Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **75f**.

4.6 Síntese da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona

A metodologia de síntese da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona foi baseada no trabalho de Bian e colaboradores.⁵⁹ Em um balão, foram adicionadas a 2-hidróxi-1,4-naftoquinona **12** (lausona) e carbonato de potássio em DMF. Após 20 minutos de agitação, brometo de propargila foi adicionado à mistura reacional, a qual foi posteriormente aquecida a 50 °C durante 4 horas (Esquema 36). Posteriormente, o produto formado foi extraído com diclorometano, lavado com água (5 x 20 ml), seco com sulfato de sódio anidro e evaporado. O sólido foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel com rendimento de 72% (sólido amarelo). Sua caracterização foi realizada utilizando métodos espectroscópicos de análise (RMN de ¹H e ¹³C).



Esquema 36 - Síntese da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona.

O espectro de RMN ¹H do composto **77** apresenta na região entre 8,14 – 8,09 ppm dois dupletos de dupletos com integração de 1 hidrogênio aromático cada, correspondentes aos hidrogênios aromáticos **a** e **b** (Figura 31 e Tabela 13). Apresenta também dois tripletos de dupletos na região entre 7,77 – 7,71 ppm com integração de 1 hidrogênio aromático cada, correspondentes aos hidrogênios aromáticos **c** e **d**. Um simpleto com integral de 1 hidrogênio aparece em torno de 6,36 ppm e corresponde ao hidrogênio olefínico **e**. Os hidrogênios do metileno do grupo propargiloxi (**f**) aparecem como um duplete em 4,80 ppm com integração de 2 hidrogênios. Por fim, o hidrogênio do alcino terminal (**g**) do mesmo grupo se apresenta como um tripleto em 2,65 ppm com integração de 1 hidrogênio. A molécula em questão é inédita na literatura.

⁵⁹Bian, J.; Xu, L.; Deng, B.; Qian, X.; Fan, J.; Yang, X.; Liu, F.; Xu, X.; Guo, X.; Li, X.; Sun, H.; You, Q.; Zhang, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 1244.

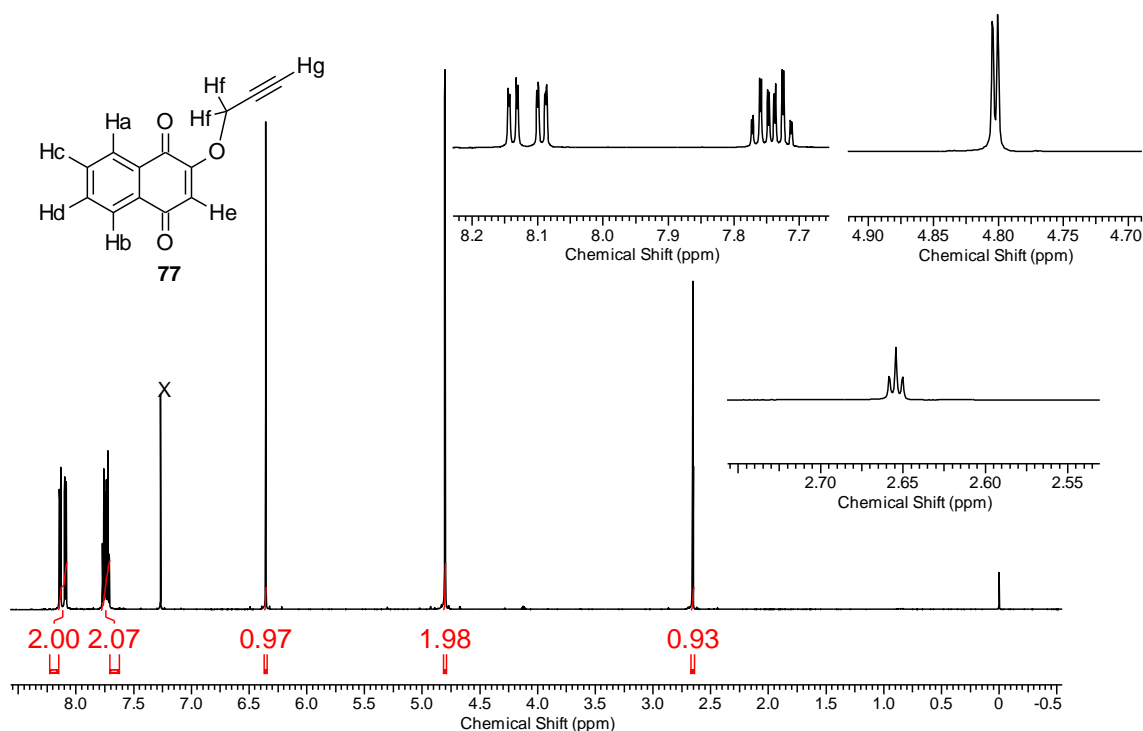


Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **77**.

Tabela 13 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **77**.

δ_{H} (ppm)	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	J(Hz)
8,14	duplete de duplete	1 CH aromático (a)	7,5 e 1,3
8,09	duplete de duplete	1 CH aromático (b)	7,5 e 1,3
7,76	triplete de duplete	1 CH aromático (c)	7,5 e 1,3
7,73	triplete de duplete	1 CH aromático (d)	7,5 e 1,3
6,45	simpleto	1 CH olefínico (e)	-
4,80	duplete	1 CH_2 (f)	2,6
2,65	triplete	1 CH de alcino (g)	2,6

O espectro de RMN de ^{13}C do produto apresenta 13 picos (Figura 32). Os picos em 184,7 e 179,8 ppm correspondem aos carbonos das carbonilas **a** e **b**, respectivamente. O pico em 158,1 ppm corresponde ao carbono olefínico ligado ao grupo propargiloxi **c**. Entre 134,3 e 126,2 ppm, localizam-se os 6 picos dos carbonos aromáticos **d-i**. Em 111,6 ppm, encontra-se o pico referente ao carbono olefínico **j**. Os

picos em 78,2 e 75,4 ppm correspondem aos carbonos da ligação tripla **k** e **l**. Por fim, em 56,7 ppm se apresenta o pico relativo ao carbono do grupo metileno **m** (Tabela 14).

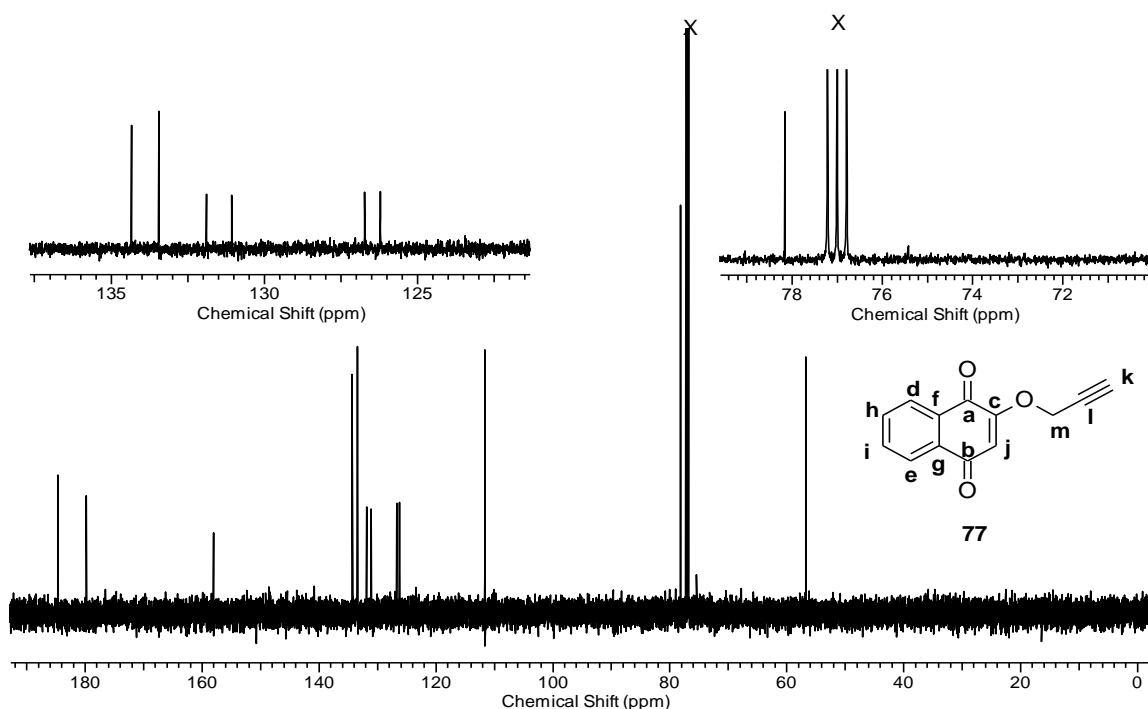


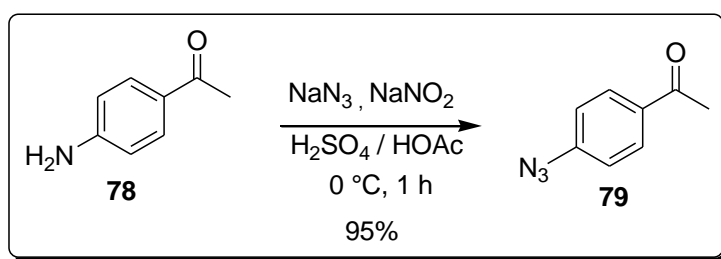
Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **77**.

Tabela 14 - Dados de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **77**.

$\delta_c(\text{ppm})$	Carbonos Correspondentes
184,7	C=O
179,8	C=O
158,1	C-OR quinônico
134,3	C aromático
133,4	C aromático
131,9	C ₀ aromático
131,1	C ₀ aromático
126,7	C aromático
126,2	C aromático
111,6	C-H quinônico
78,2	C≡C
75,4	C≡C
56,7	CH ₂

4.7 Síntese da 4-azido-acetofenona

A metodologia de síntese da 4-azido-acetofenona foi baseada no trabalho de Balamurugan e colaboradores (Esquema 37).⁶⁰ Em um balão foram adicionados a 4-amino-acetofenona, ácido acético glacial e ácido sulfúrico. A mistura reacional foi, então, colocada em um banho de gelo, próximo de 0 °C. Gota a gota, foi adicionado uma solução de nitrito de sódio em quantidade mínima de água. Após 30 minutos, uma solução de azida de sódio em quantidade mínima de água foi adicionada à solução lentamente. Após mais 30 minutos de reação, a mistura reacional foi neutralizada com solução de hidróxido de sódio e um precipitado foi formado. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com água. Sua purificação foi através de coluna cromatográfica em sílica gel fornecendo o composto **79**, um sólido amarelo claro, com rendimento de 95%. Sua caracterização foi realizada utilizando métodos espectroscópicos de análise (RMN de ¹H e ¹³C).



Esquema 37 - Formação da 4-azido-acetofenona.

O espectro de RMN ¹H do composto **79** apresenta em 7,96 ppm um duplete com integração de 2 hidrogênios correspondente aos hidrogênios aromáticos **a** (Figura 33). Em 7,08 ppm, encontra-se um duplete com integração de 2 hidrogênios referente aos hidrogênios aromáticos **b**. Por fim, em 2,58 ppm aparece um simpleto com integração de 3 hidrogênios que corresponde aos hidrogênios do grupo metila **c** (Tabela 15). Dados da literatura confirmam os resultados.⁶¹

⁶⁰Balamurugan, S.; Nithyanandan, S.; Selvarasu, C.; Yeap, G. Y.; Kannan, P. *Polymer* **2012**, 53, 4104.

⁶¹Tian, H.; Qian, J.; Sun, Q.; Jiang, C.; Zhang, R.; Zhang, W. *R. Soc. Chem.* **2014**, 139, 3373.

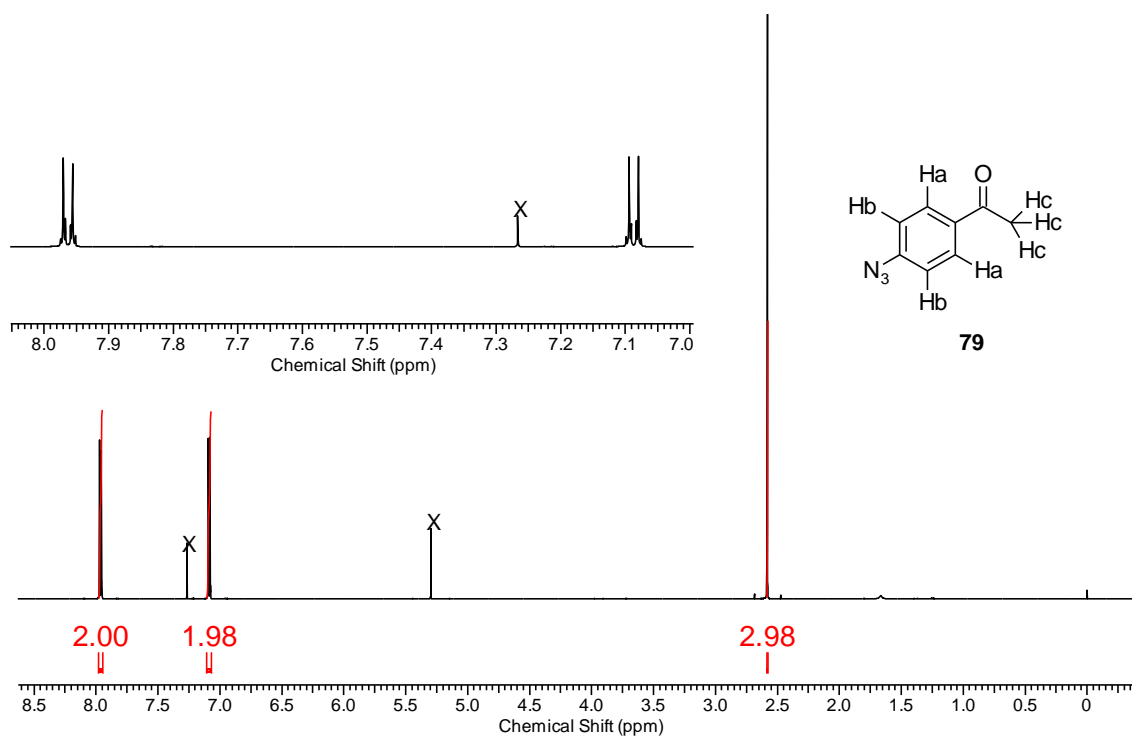


Figura 33 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **79**.

Tabela 15- Dados de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **79**.

δ_h (ppm)	δ_h (lit.) ⁶¹	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	J (Hz)
7,96	7,97	duplete	2 CH's aromáticos (a)	8,8
7,08	7,09	duplete	2 CH's aromáticos (b)	8,8
2,58	2, 59	simpleto	3 CH's do grupo metila (c)	-

O espectro de RMN de ¹³C do produto apresenta 6 picos (Figura 34). O pico em 196,5 ppm corresponde ao carbono da carbonila **a**. O pico em 144,9 ppm corresponde ao carbono aromático ligado ao grupo azida **b**. O pico em 133,9 ppm é referente ao carbono aromático ligado ao grupo carbonila **c**. Os picos em 130,2 e 118,9 ppm estão associados aos carbonos aromáticos restante do anel **d** e **e**. Por fim, em 26,4 ppm, encontra-se o pico referente ao carbono do grupo metila **f** (Tabela 16). Dados da literatura confirmam os resultados.⁶²

⁶² Kimatura, M.; Kato, S.; Yano, M.; Tashiro, N.; Shiratake, Y.; Sando, M.; Okauchi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4397.

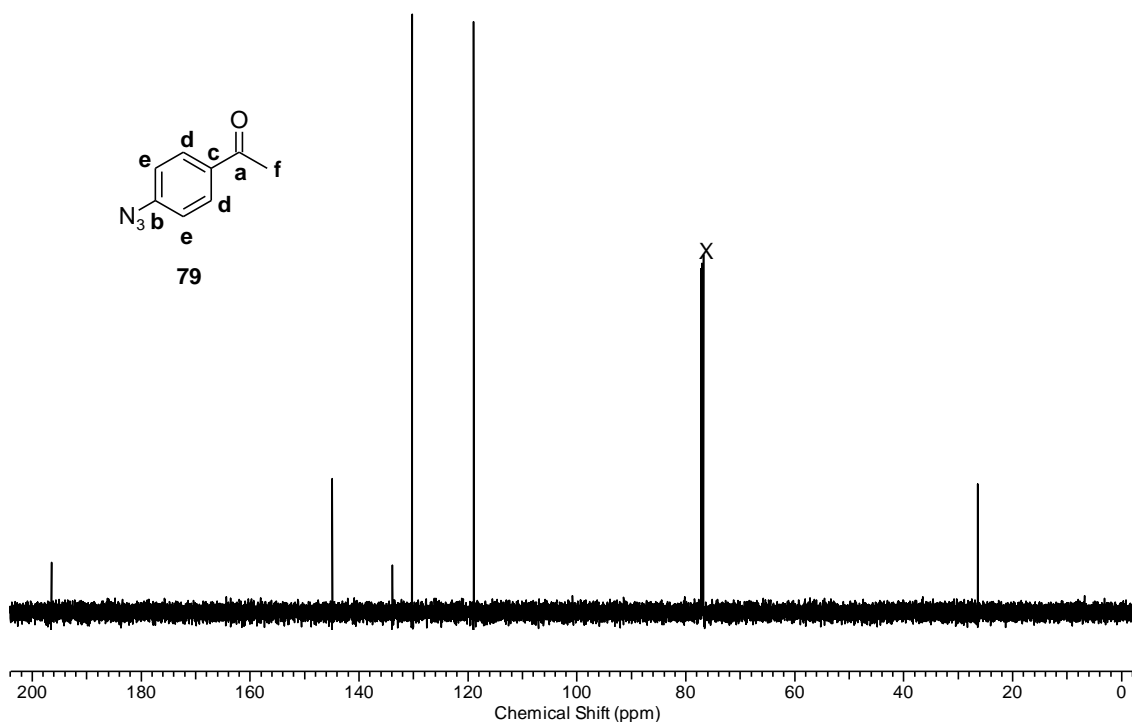


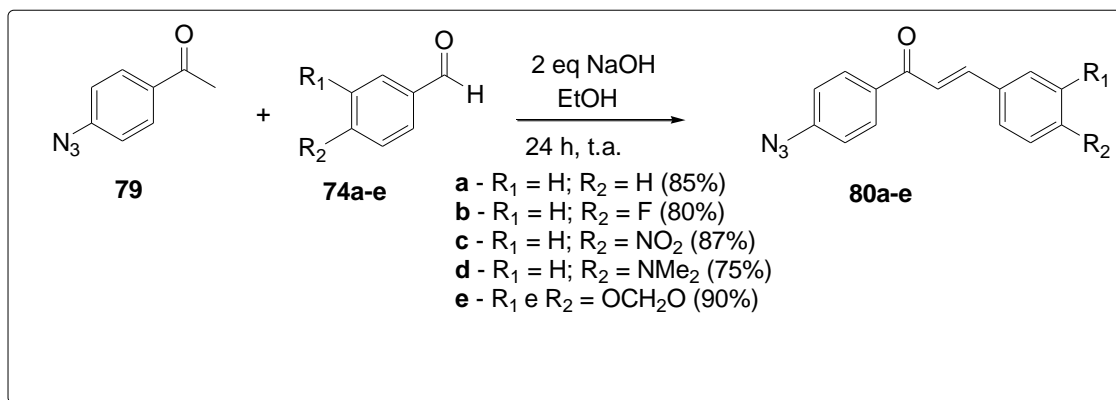
Figura 34 - Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **79**.

Tabela 16 - Dados de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **79**.

$\delta_c(\text{ppm})$	$\delta_c(\text{lit.})^{62}$	Carbonos Correspondentes
196,5	196,5	C=O (a)
144,9	144,9	C-N ₃ aromático (b)
133,9	133,8	C ₀ aromático (c)
130,2	130,2	C aromático (d)
118,9	118,9	C aromático (e)
26,4	26,5	CH ₃ (f)

4.8 Síntese das Chalconas 80

A metodologia da síntese das chalconas **80a-e** foi baseada no trabalho de Silva e colaboradores.¹⁹ Em um balão, foram adicionados a 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona, solução de hidróxido de sódio (2 equivalentes) 10% em água e etanol à temperatura ambiente por 20 min. Posteriormente, os respectivos aldeídos **74a-e** (devidamente purificados) foram adicionados à mistura reacional, a qual foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente (Esquema 38).



Esquema 38 - Síntese das chalconas **80**.

Na síntese das chalconas **80**, houve precipitação dos sólidos ao término da reação. Logo, os produtos foram simplesmente filtrados e lavados com etanol gelado, conferindo bons rendimentos e pureza. A caracterização dos produtos se deu através de espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

Para elucidação dos espectros em questão, será utilizado o composto **80a** como exemplo. As demais chalconas apresentam espectros de semelhante elucidação e entendimento.

O espectro de RMN de ¹H do composto **80a** apresenta um duplete em 8,05 ppm com integração de 2 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios aromáticos **a** (Figura 35 e Tabela 17). Em 7,82 ppm, encontra-se um duplete com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **b**. Na faixa entre 7,65 – 7,64 ppm, encontra-se um multiplete com integração de 2 hidrogênios os quais se referem aos hidrogênios aromáticos **c**. Em 7,51 ppm, apresenta-se um duplete com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **d**. Na faixa de 7,45 – 7,41 ppm, aparece um multiplete com integração de 3 hidrogênios que está associado aos 3 hidrogênios aromáticos **e**. Por fim, em 7,14 ppm, encontra-se um duplete com integração de 2

hidrogênios, referente aos hidrogênios aromáticos **f**. Dados da literatura confirmam os resultados obtidos.⁶³

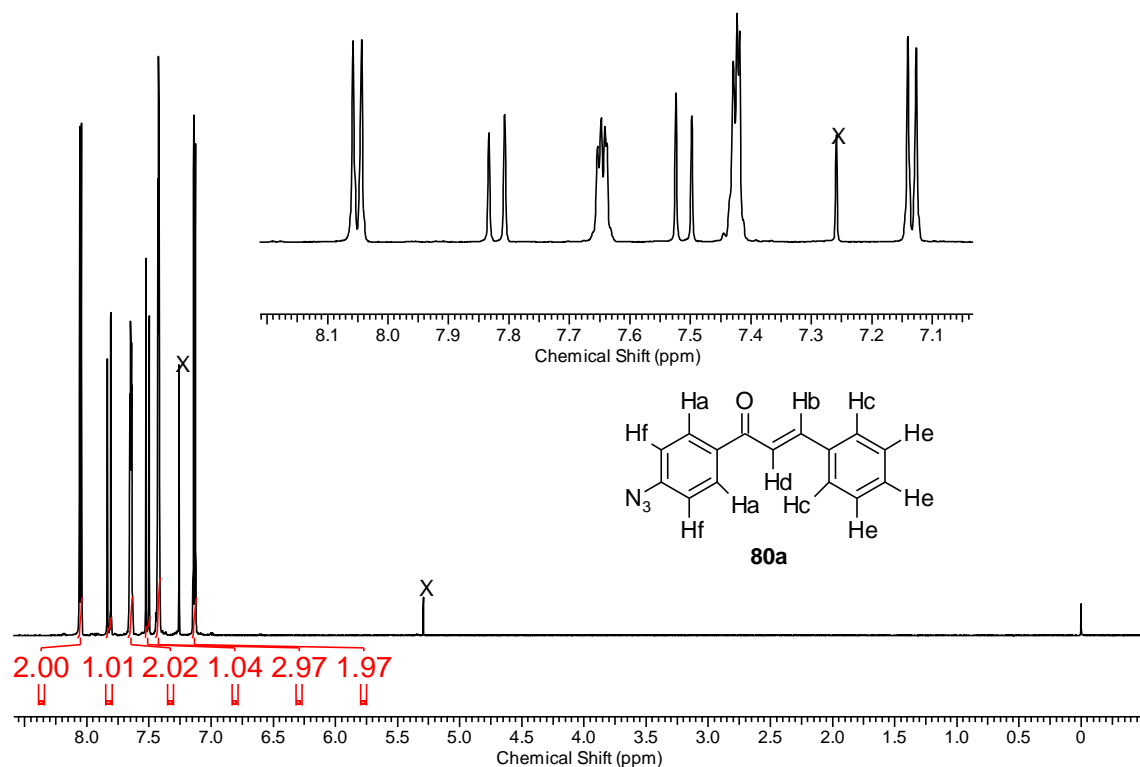


Figura 35- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **80a**.

Tabela 17 - Dados de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **80a**.

δ_h (ppm)	δ_h (lit.) ⁶³	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	<i>J</i> (Hz)
8,05	8,05	duplete	2 CH aromáticos (a)	8,4
7,82	7,82	duplete	1 CH olefínico (b)	15,8
7,65 – 7,64	7,66 – 7,64	multiplete	2 CH aromáticos (c)	-
7,51	7,52	duplete	1 CH olefínico (d)	15,8
7,45 – 7,41	7,44 – 7,42	multiplete	3 CH aromáticos (e)	-
7,14	7,13	duplete	2 CH aromáticos (f)	8,4

O espectro de RMN de ¹³C do produto apresenta 10 picos (Figura 36). O pico em 188,7 ppm corresponde ao carbono da carbonila. Os demais picos em 144,9 – 119,1

⁶³a) Zarghi, A.; Zebardast, T.; Hakimion, F.; Shirazi, F. H.; Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7044.; b) Iqbal, H.; Prabhakar, V.; Sangith, A.; Chandrika, B.; Balasubramanian, R. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 4383.

ppm correspondem aos carbonos aromáticos e os dois olefínicos (Tabela 18). Dados da literatura confirmam os resultados.⁶³

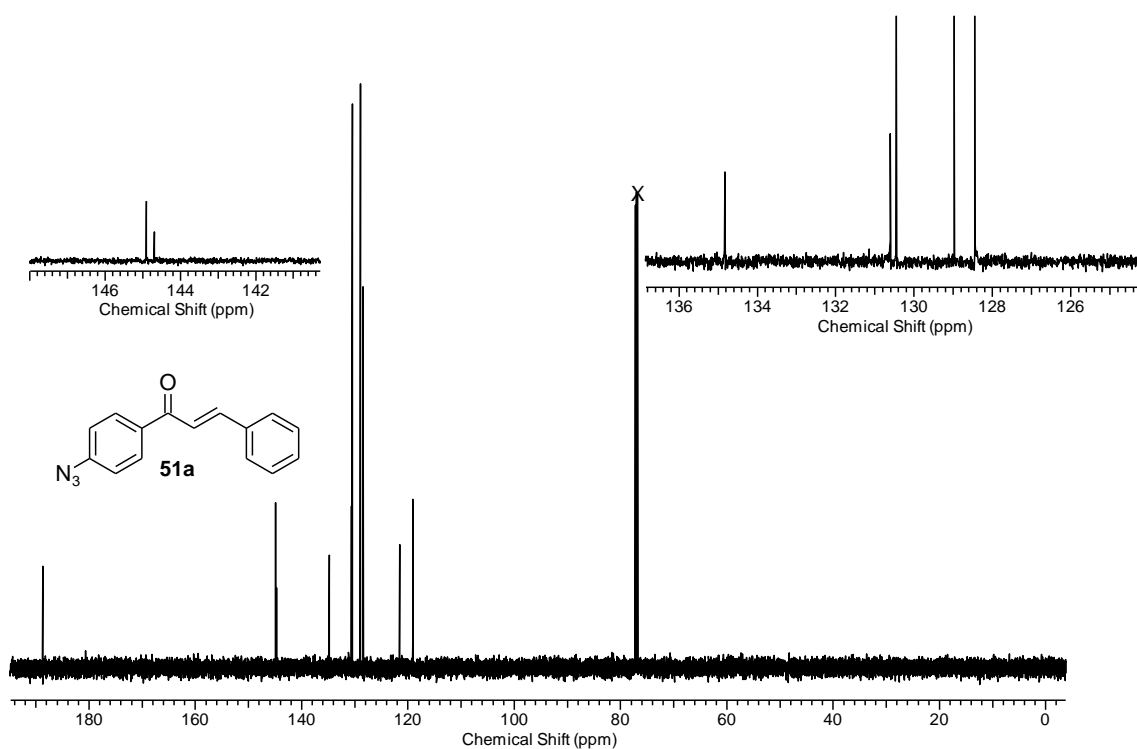


Figura 36 - Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **80a**.

Tabela 18 - Dados de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **80a**.

δ_c (ppm)	δ_c (lit.) ⁶³	Carbonos Correspondentes
188,7	188,6	C=O
144,9	144,9	C-N ₃ aromático
144,7	144,7	C ₀ aromático
134,8	134,8	C aromático
130,6	130,6	C aromático
130,5	130,4	C olefínico
129,0	129,0	C olefínico
128,4	128,4	C aromático
121,6	121,5	C aromático
119,1	119,0	C aromático

Por ser inédita na literatura, faz-se necessário a elucidação dos dados espectroscópicos da chalcona **80e**. O espectro de RMN ^1H do composto **80e** apresenta um duplete com integração de 2 hidrogênios em 8,03 ppm, que está associado aos hidrogênios aromáticos **a** (Figura 37 e Tabela 19). Em 7,74 ppm, encontra-se um duplete com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio olefínico **b**. Um duplete com integração de 1 hidrogênio aparece em 7,34 ppm, correspondente ao hidrogênio olefínico **c**. Em 7,16 ppm, apresenta-se um duplete com integração de 1 hidrogênio que se refere ao hidrogênio aromático **d**. Na faixa de 7,14 – 7,11 ppm, existe um multipletto com integração de 3 hidrogênios que corresponde aos dois hidrogênios aromáticos **e**, sobreposto ao pico do hidrogênio aromático **f**. Em 6,85 ppm, apresenta-se um duplete com integração de 1 hidrogênio o qual corresponde ao hidrogênio aromático **g**. Por fim, um simpleto com integração de 2 hidrogênios aparece em 6,03 ppm, referente aos hidrogênios do grupo metileno **h**.

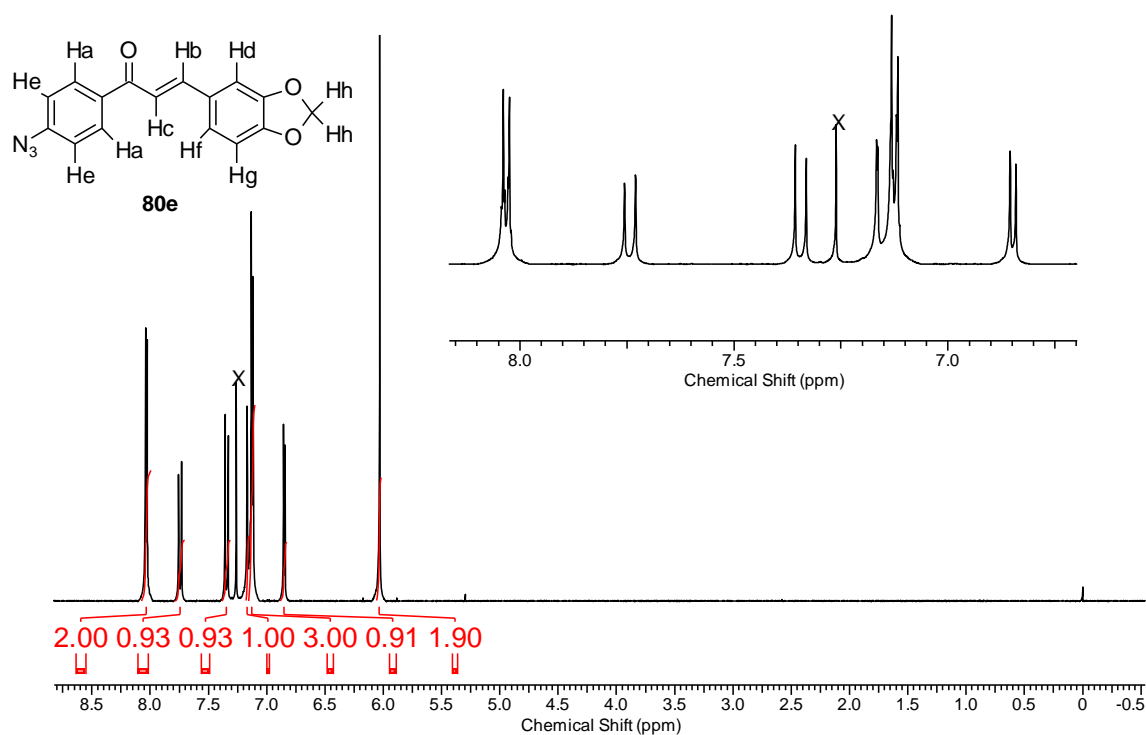


Figura 37 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **80e**.

Tabela 19 - Dados de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **80e**.

δ_{h} (ppm)	Multiplicidade e	Hidrogênios Correspondentes	J (Hz)
8,03	duplete	2 CH aromáticos (a)	8,8
7,74	duplete	1 CH olefínico (b)	15,4
7,34	duplete	1 CH olefínico (c)	15,4
7,16	duplete	1 CH aromático (d)	1,5
7,14 – 7,11	multiplete	3 CH aromáticos (e, f)	-
6,85	duplete	1 CH aromático (g)	8,1
6,03	simpleto	CH_2 (h)	-

O espectro de RMN de ^{13}C do produto apresenta 14 picos (Figura 38). O pico em 188,5 ppm corresponde ao carbono da carbonila. Os demais picos entre 150,0 – 106,6 ppm correspondem aos carbonos aromáticos e os dois olefínicos. O pico em 101,6 ppm é referente ao carbono do grupo metileno.

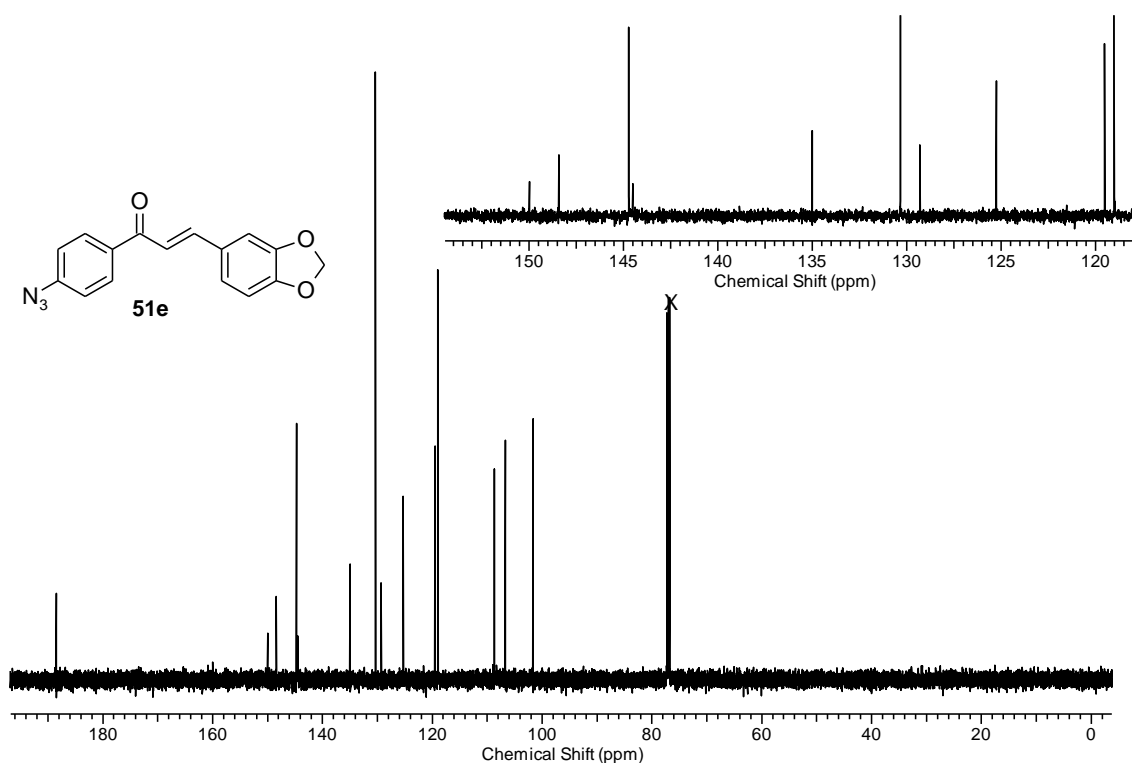
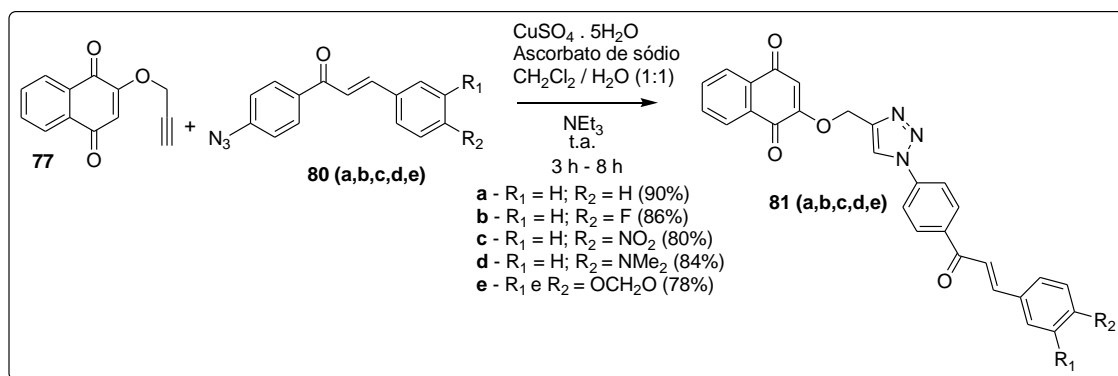


Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **80e**.

4.9 Síntese dos compostos híbridos **81**

A síntese dos compostos híbridos **81** foi baseada na mesma metodologia V da síntese dos compostos híbridos **76**⁵⁸ (Esquema 39).



Esquema 39 - Reação *click* (CuAAC) entre os compostos **77** e **80a-e** usando a metodologia V.

Os compostos em questão foram caracterizados a partir de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. Para a elucidação espectral, utilizar-se-á o composto **81b** como exemplo. Os demais compostos apresentam espectros de RMN de semelhante elucidação e entendimento.

O espectro de RMN de ¹H do composto **81b** apresenta como pico mais característico e fundamental para a elucidação da estrutura o simpleto em 9,19 ppm, com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio do anel triazólico **a** (Figura 39 e Tabela 20). Em 8,39 ppm, encontra-se um duplete com integração de 2 hidrogênios, correspondente aos dois hidrogênios aromáticos **b**. Em 8,16 ppm, aparece um duplete com integração de 2 hidrogênios, referente aos dois hidrogênios aromáticos **c**. Na faixa de 8,03 - 7,99 ppm, encontra-se um multiplete com integração de 4 hidrogênios, correspondente ao pico dos 2 hidrogênios aromáticos **d**, sobreposto ao pico referente aos 2 hidrogênios aromáticos **e**. Em 7,98 ppm, aparece um duplete com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio olefínico **f**. Na faixa de 7,89 – 7,83 ppm, existe um multiplete com integração de 2 hidrogênios correspondente aos 2 hidrogênios aromáticos **g**. Em 7,80 ppm, encontra-se um duplete com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **h**. Em 7,32 ppm, apresenta-se um tripeto com integração de 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios aromáticos **i**. Este último pico aparece como um tripeto provavelmente devido ao acoplamento (³J) ¹H - ¹⁹F (spin ¹⁹F = ½). Em 6,68 ppm aparece um simpleto com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao hidrogênio olefínico **j**. Por fim, em 5,40 ppm, encontra-se um

simpleto com integração de 2 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios do grupo metileno **k** ligado ao oxigênio e ao anel triazólico.

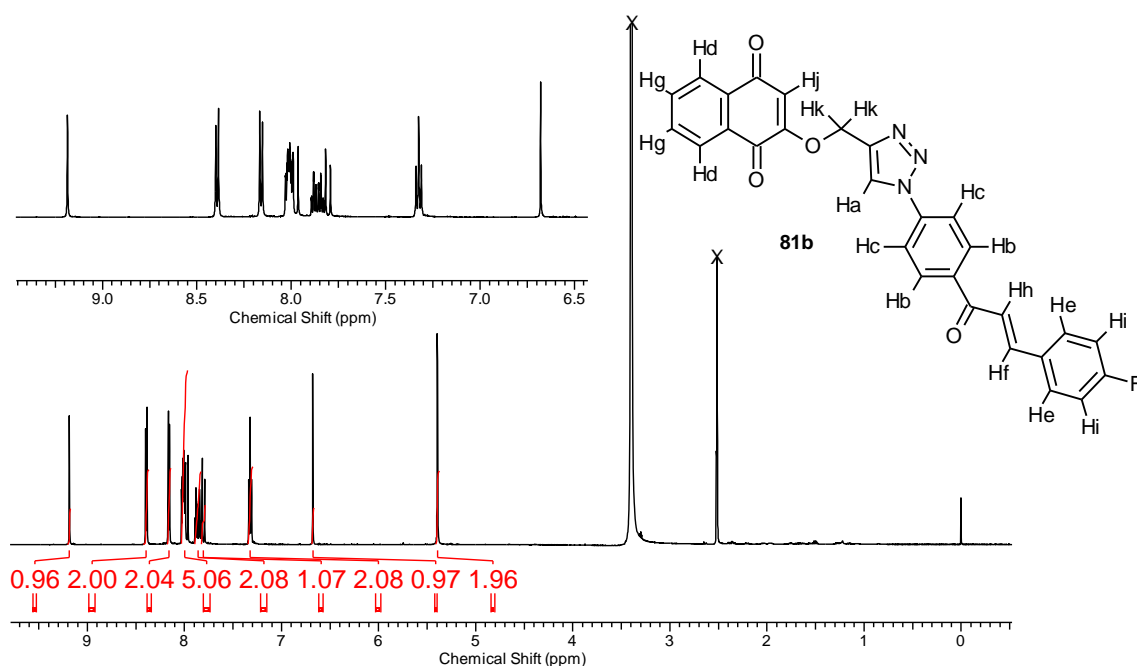


Figura 39 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **81b**.

Tabela 20 - Dados de RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **81b**.

δ_h (ppm)	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	<i>J</i> (Hz)
9,19	simpleto	1 CH triazólico (a)	-
8,39	dupleto	2 CH aromáticos (b)	8,8
8,16	dupleto	2 CH aromáticos (c)	8,8
8,03 – 7,99	multipleto	4 CH aromáticos (d, e)	-
7,98	dupleto	1 CH olefínico (f)	15,8
7,89 – 7,83	multipleto	2 CH aromáticos (g)	-
7,80	dupleto	1 CH olefínico (h)	15,8
7,32	tripleto	2 CH aromáticos (i)	8,4
6,68	simpleto	1 CH olefínico (j)	-
5,40	simpleto	CH ₂ (k)	-

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta 24 picos (Figura 40). Os picos em 188,0; 184,6 e 179,5 ppm correspondem aos carbonos das carbonilas **a**, **b**, e **c**. Existem quatros picos peculiares no espectro, peculiaridades essas denotadas pelo fato de serem 4 dupletos. Esse fenômeno é devido ao acoplamento heteronuclear $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$. O padrão desses dupletos segue a mesma regra do $n + 1$ pelo fato do átomo de ^{19}F possuir spin igual a $\frac{1}{2}$. Portanto, os quatros carbonos equivalentes do anel aromático ligado ao átomo do elemento flúor se apresentam como dupletos. Em 163,6 ppm, encontra-se um duplete ($J = 247,5$ Hz) correspondente ao carbono aromático ligado diretamente ao flúor **d**. Em 131,4 ppm, apresenta-se um duplete ($J = 9,0$ Hz), correspondente aos carbonos aromáticos **v**. Em 131,3 ppm, existe um duplete ($J = 3,0$ Hz) o qual se refere ao carbono aromático **u**. Em 116,0 ppm, encontra-se o último duplete ($J = 21,0$ Hz), o qual corresponde aos carbonos aromáticos **w**. Os demais picos entre 158,9 - 111,1 se referem aos carbonos aromáticos restantes e olefínicos (**e-t**). Por fim, em 62,2 ppm, encontra-se o pico relativo ao carbono do metileno **x**.

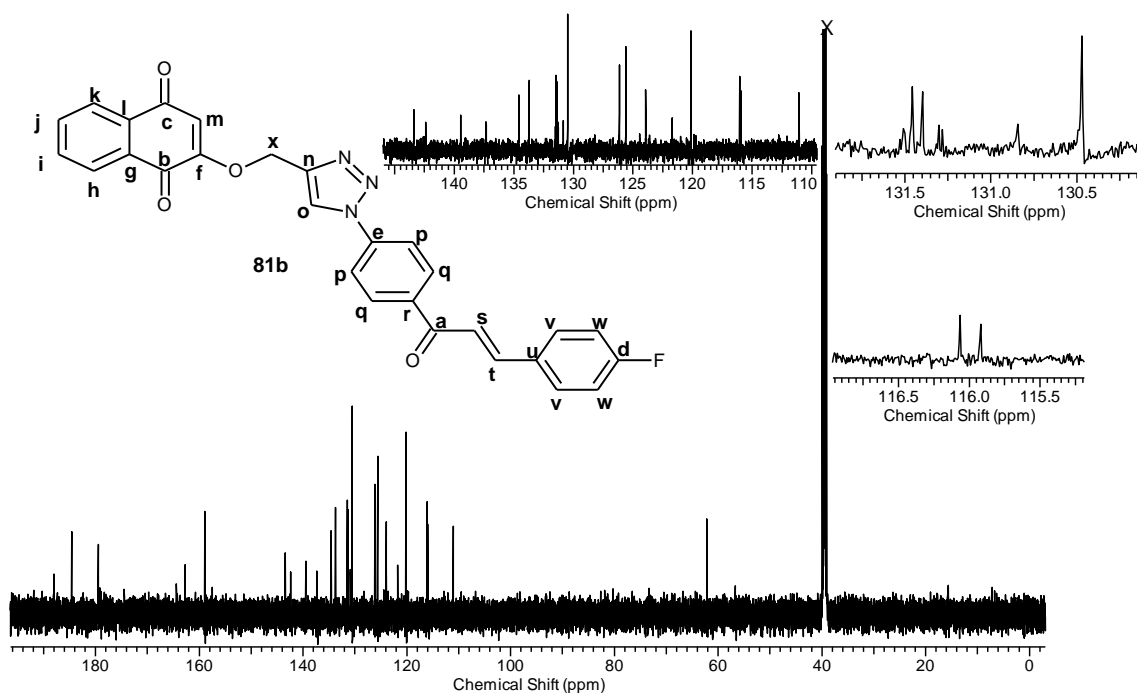
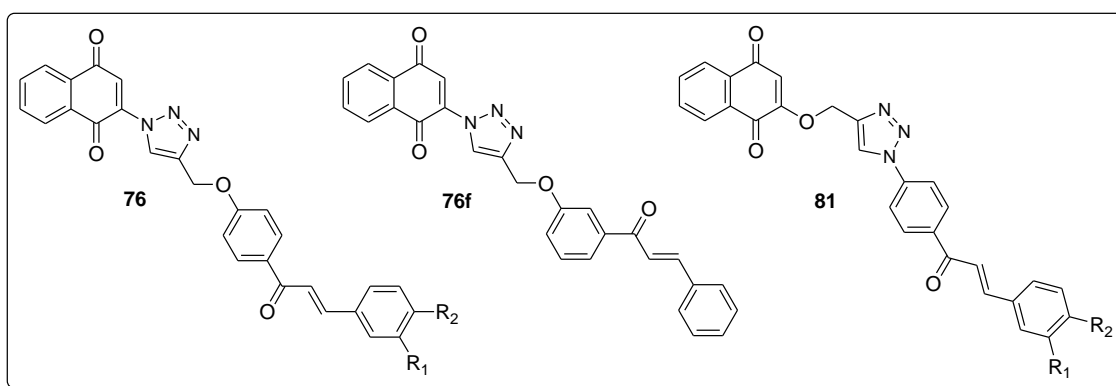


Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **81b**.

5. Conclusão e Perspectivas

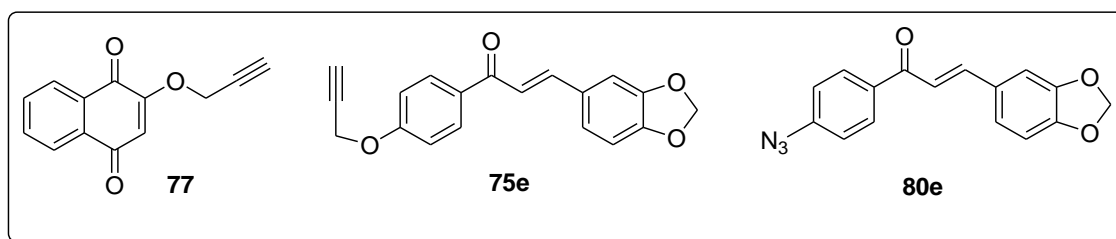
O presente trabalho buscou a síntese de moléculas híbridas formadas por núcleos naftoquinônicos, triazólicos e chalcônicos. O intuito maior no desenvolvimento do trabalho era, tendo em vista as diversas atividades biológicas dos núcleos em questão, sintetizar moléculas com grande potencial farmacológico por meio do processo de hibridização molecular. No presente momento, não há registros de tais moléculas na literatura o que deu grande potencial ao trabalho.

As moléculas propostas foram sintetizadas com sucesso, totalizando 11 moléculas híbridas possuindo grupos doadores ou retiradores de elétrons no anel aromático (compostos **76**, compostos **81** e composto **76f**), inéditas e com grande potencial farmacológico (Esquema 40). O estudo de possíveis atividades biológicas dos compostos é um objetivo do prosseguimento do trabalho.



Esquema 40 – Estruturas moleculares dos compostos híbridos **76**, **76f** e **81**.

Alguns compostos intermediários representaram moléculas inéditas na literatura. Alguns exemplos são a 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona (composto **77**) e as chalconas **75e** e **80e** (Esquema 41).



Esquema 41 – Estruturas moleculares dos compostos **77**, **75e** e **80e**.

As moléculas-alvo foram caracterizadas por meio de técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) e por meio da medida dos seus pontos de fusão, pois são moléculas constituintes de substâncias sólidas. Contudo, há a necessidade de outras técnicas de caracterização como infravermelho, espectrometria de massa, dentre outras para uma caracterização mais completa dos compostos híbridos, visando, assim, à elaboração de trabalhos científicos.

Por fim, o estudo corroborou a eficiência das reações *click*, especificamente as cicloadições azida/alcino catalisadas por cobre (I) (CuAAC), mostrando sua grande capacidade sintética na busca de moléculas que possam ser aplicadas nas mais diversas áreas, visando ao desenvolvimento científico e, por consequência, da humanidade.

6. Parte Experimental

6.1 Reagentes e solventes

Alguns solventes (diclorometano, acetato de etila e hexano) foram devidamente destilados anteriormente ao seu uso. Outros solventes (etanol, metanol, acetona, dietil éter, trietilamina e água) foram utilizados sem tratamento prévio. O solvente DMF foi utilizado em diversas reações e foi, para tal, devidamente seco conforme procedimento da literatura.⁶⁴

Os reagentes líquidos benzaldeído e 4-flúor-benzaldeído foram purificados através de destilação a vácuo. O reagente líquido brometo de propargila não foi purificado, mas sim utilizado em excesso. Os reagentes sólidos azida de sódio; ascorbato de sódio; hidróxido de sódio; carbonato de potássio; sulfato de cobre II penta hidratado; 2-bromo-1,4-naftoquinona; 4-nitro-benzaldeído; 4-dimetilamino-benzaldeído; 3,4-metilenodioxibenzaldeído (piperonal) e 2-hidróxi-1,4-naftoquinona (lausona) foram utilizados sem tratamento prévio.

6.2 Métodos cromatográficos

O acompanhamento das reações foi realizado por meio de cromatografia em camada delgada. Para tal, foram utilizadas placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel 60F₂₅₄, da Merck. As placas foram visualizadas utilizando irradiação ultravioleta e reveladas em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol.

Foi utilizada para a purificação de alguns compostos a técnica de cromatografia de adsorção em coluna (gravidade). A fase estacionária utilizada nesta técnica foi sílica gel (70-230 mesh) e as diferentes fases móveis (eluentes) estão devidamente descritas na seção “Procedimentos”.

⁶⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª Ed. Pergamon Press, New York, 1998.

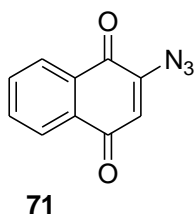
6.3 Métodos Analíticos

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C) foram obtidos no aparelho Buker Avance III HD operando nas frequências de 600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C . Alguns espectros foram obtidos no aparelho Varian Mercury Plus operando nas frequências de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano – TMS - (0,00 ppm para RMN ^1H e RMN ^{13}C), clorofórmio deuterado – CDCl_3 - (7,26 ppm para RMN ^1H e 77,0 para o ^{13}C) e dimetilssulfóxido deuterado – DMSO-d_6 – (2,50 ppm para RMN ^1H e 39,51 ppm para RMN ^{13}C). As multiplicidades dos sinais de emissão dos hidrogênios nos espectros de RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), dd (duplete de duplete), ddd (duplete de duplete de duplete) e dt (triplete de duplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ^1H estão organizados segundo a convenção: deslocamento químico (δ) (multiplicidade, constante de acoplamento (J) em hertz (Hz), número de hidrogênios). Os referentes aos espectros de RMN ^{13}C estão organizados apenas discriminando seus deslocamentos químicos (δ), com exceção de alguns compostos nos quais ocorrem acoplamentos heteronucleares $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$ gerando-se dupletos. Esses estão organizados da seguinte forma: deslocamento químico (δ) (multiplicidade, constante de acoplamento (J) em hertz (Hz)).

A determinação dos pontos de fusão dos compostos sólidos foi realizada utilizando o equipamento de ponto de fusão a seco, modelo Q340S.

7. Procedimentos

7.1 Procedimento para a síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona 71



Em um balão de fundo redondo de 50 ml, foram adicionados 2-bromo-1,4-naftoquinona (4,15 mmol; 1,00 g) e azida de sódio (7,47 mmol; 0,49 g) em uma mistura de 10 ml de etanol e 3 ml de água. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. Após o término da reação, foi realizada extração com diclorometano (3 x 20 ml), secagem com sulfato de sódio anidro, rotaevaporação e, por fim, purificação do produto através de coluna cromatográfica de sílica gel com uma mistura de solventes de 2,5% de acetato de etila/hexano.

Sólido vermelho

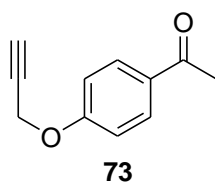
Rendimento: 92 %

Ponto de Fusão: 110 – 114 °C (Literatura⁵²: 111 – 114 °C)

(E.1.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,13 – 8,08 (dd, *J* = 7,3; 1,1 Hz, 2H); 7,80 – 7,73 (dt, *J* = 7,3; 1,1 Hz, 2H); 6,45 (s, 1H).

(E.1.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 183,7; 180,8; 146,3; 134,8; 133,5; 132,2; 131,0; 126,9; 126,4; 120,2.

7.2 Procedimento para a síntese da 4-propargiloxi-acetofenona 73



Em um balão de fundo redondo de 25 ml, foram adicionados 4-hidróxi-acetofenona (17,23 mmol; 2,35 g) e carbonato de potássio (34,46 mmol, 4,76 g) em 10 ml de DMF seco. Em seguida, foi adicionado lentamente brometo de propargila (25,85 mmol, 2 ml) sob atmosfera de nitrogênio e agitado durante 24 horas à temperatura ambiente. Após a reação se completar, água gelada foi adicionada à mistura, formando um precipitado. O

sólido foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada. A purificação foi realizada por meio de recristalização em metanol.

Sólido branco

Rendimento: 85%

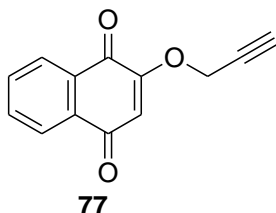
Ponto de Fusão: 72 – 75 °C (Literatura⁵⁴: 73 °C)

(E.2.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,76 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H); 2,57-2,55 (m, 4H).

(E.2.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 196,7; 161,3; 131,1; 130,5; 114,6; 77,8; 76,2; 55,9; 26,4.

7.3 Procedimento para a síntese da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona

77



Em um balão de fundo redondo de 25 ml, foram adicionados a 2-hidróxi-1,4-naftoquinona – lausona - (5,58 mmol; 1,00 g) e carbonato de potássio (8,37 mmol, 1,16 g) em 25 ml de DMF seco. Em seguida, foi adicionado lentamente brometo de propargila (13,95 mmol, 1,1 ml) sob atmosfera de nitrogênio. A

mistura reacional foi aquecida a 50 °C durante 4 horas. Após a reação se completar, água gelada foi adicionada à mistura, assim como diclorometano. A extração foi realizada e a fase orgânica foi lavada com água (3 x 20 ml). Posteriormente, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila 20% em hexano.

Sólido amarelo

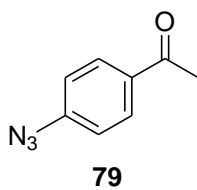
Rendimento: 72%

Ponto de Fusão: 155 – 157 °C

(E.3.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 8,14 – 8,09 (dd, $J = 7,5$ e $1,3$ Hz, 2H); 7,77 – 7,71 (dt, $J = 7,5$ e $1,3$ Hz, 2H); 6,45 (s, 1H); 4,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H); 2,65 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

(E.3.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 184,7; 179,8; 158,1; 134,3; 133,4; 131,9; 131,1; 126,7; 126,2; 111,6; 78,2; 75,4; 56,7.

7.4 Procedimento para a síntese da 4-azido-acetofenona 79



Em um balão de 250 ml, foram adicionados a 4-aminoacetofenona (29,62 mmol; 4,00 g), ácido acético glacial (19,6 ml) e ácido sulfúrico (1,96 ml). A mistura reacional foi, então, colocada em um banho de gelo, próximo de $0\text{ }^\circ\text{C}$. Gota a gota, foi adicionado uma solução de nitrito de sódio (32,66 mmol, 2,26 g) em quantidade mínima de água. Após 30 minutos, uma solução de azida de sódio (32,66 mmol, 2,12 g) em quantidade mínima de água foi adicionada à solução lentamente. Após mais 30 minutos de reação, a mistura reacional foi neutralizada com solução de hidróxido de sódio e um precipitado foi formado. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com água. Sua purificação foi através de coluna cromatográfica com sílica gel, utilizando como eluente mistura de 10% acetato de etila em hexano.

Sólido amarelo

Rendimento: 95%

Ponto de Fusão: $43 - 46\text{ }^\circ\text{C}$ (Literatura⁶⁵: $44 - 46\text{ }^\circ\text{C}$)

(E.4.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 2,58 (s, 3H).

(E.4.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 196,5; 144,9; 133,9; 130,2; 118,9; 26,4.

⁶⁵ Pokhodylo, N. T.; Savka, R. D.; Matiichuk, V. S.; Obushak, N. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, 79, 309.

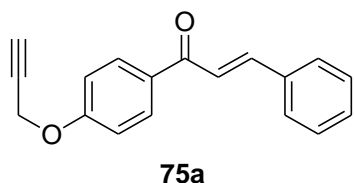
7.5 Procedimento geral para síntese de chalconas:

Método A: Em um balão de fundo redondo de 50 ml, foram adicionados a 4-propargiloxi-acetofenona (1,72 mmol; 0,30 g), 15 ml de etanol e solução de hidróxido de sódio 10% em água (5,16 mmol; 0,21 g). Após agitação por 20 minutos, foi adicionado o aldeído (1,72 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Após o término da reação, foi realizada extração utilizando diclorometano (3 x 20 ml), secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente. O sólido foi purificado por recristalização utilizando acetona.

Método B: Em um balão de fundo redondo de 50 ml, foram adicionados a 4-propargiloxi-acetofenona (1,72 mmol; 0,30 g), 15 ml de etanol e solução de hidróxido de sódio 10% em água (5,16 mmol; 0,21 g). Após agitação por 20 minutos, foi adicionado o aldeído (1,72 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Devido à formação de precipitado, o balão foi deixado em banho de gelo por 30 minutos. O sólido então foi filtrado a vácuo, lavado com solvente gelado apropriado (etanol ou dietil éter) e seco ao ar.

Método C: Em um balão de fundo redondo de 50 ml, foram adicionados a 4-azido-acetofenona (1,86 mmol; 0,30 g), 10 ml de etanol e solução de hidróxido de sódio 10% em água (5,58 mmol; 0,22 g). Após agitação por 20 minutos, foi adicionado o aldeído (1,86 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Devido à formação de precipitado, o balão foi deixado em banho de gelo por 30 minutos. O sólido então foi filtrado a vácuo, lavado com solvente gelado apropriado (etanol) e seco ao ar.

7.6 Procedimento para a síntese da (*E*)-3-(fenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona **75a**



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **75a** (1,03 mmol, 0,27 g).

Sólido amarelo-claro

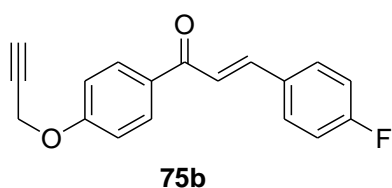
Rendimento: 60%

Ponto de Fusão: 85 – 88 °C (Literatura⁵⁵: 85,2 – 85,4 °C)

(E.5.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,80 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,65-7,62 (m, 2H); 7,53 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,44-7,39 (m, 3H); 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H); 2,56 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H).

(E.5.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 188,7; 161,2; 144,2; 135,0; 131,9; 130,7; 130,4; 128,4; 128,4; 121,8; 114,7; 77,8; 76,1; 55,9.

7.7 Procedimento para a síntese da (*E*)-3-(fluorofenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona **75b**



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **75b** (1,55 mmol, 0,43 g).

Sólido branco

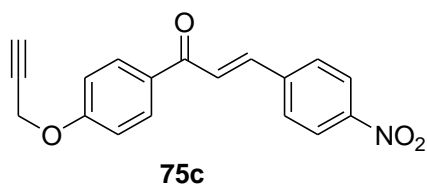
Rendimento: 90%

Ponto de Fusão: 106 – 108 °C

(E.6.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,77 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 8,6; 5,3 Hz, 2H); 7,46 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,11 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,78 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H); 2,57 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).

(E.6.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 188,5; 164,0 (d, $J = 250,5$ Hz); 161,2; 142,8; 131,7; 131,3 (d, $J = 4,5$ Hz); 130,7; 130,2 (d, $J = 7,5$ Hz); 121,5 (d, $J = 3,0$ Hz); 116,1 (d, $J = 19,5$ Hz); 114,7; 77,7; 76,2; 55,9.

7.8 Procedimento para a síntese da (E)-3-(4-nitrofenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona **75c**



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **75c** (1,53 mmol, 0,47 g).

Sólido amarelo-escuro

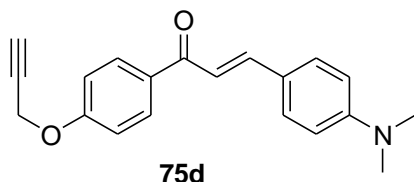
Rendimento: 89%

Ponto de Fusão: 167 – 170 °C (Literatura⁵⁵: 170,1 – 170,5 °C)

(E.7.1) RMN ^1H (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,14 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 4,96 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H); 3,64 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

(E.7.2) RMN ^{13}C (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 187,2; 161,3; 148,0; 141,3; 140,4; 131,0; 130,7; 129,8; 126,1; 123,9; 114,9; 78,7; 78,6; 55,8.

7.9 Procedimento para a síntese da (E)-3-(4-dimetilaminofenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona **75d**



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **75d** (1,46 mmol, 0,45 g).

Sólido laranja

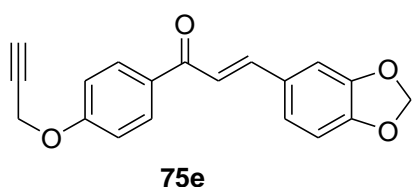
Rendimento: 85%

Ponto de Fusão: 87 – 90 °C

(E.8.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,78 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,76 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H); 3,03 (s, 6H); 2,56 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

(E.8.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 188,9; 160,7; 151,9; 145,1; 132,7; 130,4; 130,3; 116,7; 114,5; 111,9; 77,9; 76,0; 55,8; 40,1.

7.10 Procedimento para a síntese da (*E*)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-1-(4-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona **75e**



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **75e** (1,58 mmol, 0,48 g).

Sólido amarelo-claro

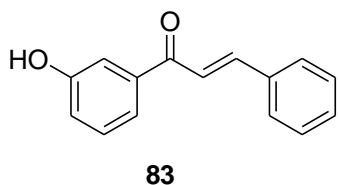
Rendimento: 92%

Ponto de Fusão: 129 – 132 °C

(E.9.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,73 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,12 (dd, $J = 8,1$; 1,8 Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,02 (s, 2H); 4,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H); 2,56 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

(E.9.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 188,6; 161,1; 149,7; 148,4; 144,0; 132,0; 130,6; 129,5; 125,0; 119,9; 114,7; 108,6; 106,6; 101,6; 77,8; 76,1; 55,9.

7.11 Procedimento para a síntese da (*E*)-3-fenil-1-(3-hidróxifenil)prop-2-en-1-ona **83**



Preparado seguindo o método A do procedimento geral (adaptado) para síntese de chalconas, utilizando 3-hidróxi-acetofenona (1,72 mmol; 0,23 g), solução de hidróxido de sódio 10% em água (5,16 mmol; 0,21 g), etanol (15 ml) e benzaldeído (1,72 mmol; 0,18 g), obtendo-se o composto **83** (1,15 mmol, 0,26 g). O sólido foi recristalizado em acetona.

Sólido amarelo-claro

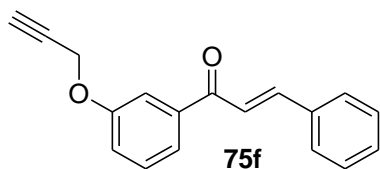
Rendimento: 67%

Ponto de Fusão: 119 – 120 °C (Literatura⁶⁶: 120,2 – 120,6 °C)

(**E.10.1**) RMN ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 9,87 (s, 1H); 7,94-7,85 (m, 3H); 7,75 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,49-7,44 (m, 4H); 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,10 (ddd, *J* = 7,9; 2,5; 0,9 Hz, 1H).

(**E.10.2**) RMN ¹³C (75 MHz; DMSO-*d*₆): δ 189,2; 157,8; 143,9; 139,0; 134,7; 130,7; 129,9; 129,0; 128,9; 122,2; 120,4; 119,7; 114,7.

7.12 Procedimento para a síntese da (*E*)-3-fenil-1-(3-propargiloxifenil)prop-2-en-1-ona **75f**



Em um balão de fundo redondo de 25 ml, foram adicionados (*E*)-1-(3-hidróxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona **83** (2,94 mmol; 0,40 g) e carbonato de potássio (5,88 mmol, 0,81 g) em 3 ml de DMF seco. Em seguida, foi adicionado lentamente brometo de propargila (4,41 mmol, 0,4 ml) e agitado, sob atmosfera de nitrogênio, durante 24 horas. Após a reação se completar, água gelada foi

⁶⁶ Karki, R.; Thapa, P.; Kang M. J.; Jeong, T. C.; Nam, J. M.; Kim, H. L.; Na, Y.; Cho, W. J.; Kwon, Y.; Lee, E. S. *Bioorg. Med Chem.* **2010**, *18*, 3066.

adicionada à mistura, formando um precipitado. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada. A purificação foi realizada por meio de recristalização em acetona.

Sólido amarelo-claro

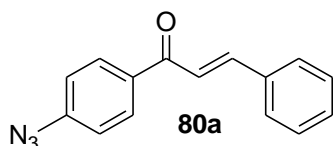
Rendimento: 62%

Ponto de Fusão: 83-85 °C

(E.11.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 7,81 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,66-7,61 (m, 4H); 7,50 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,45-7,40 (m, 4H); 7,20 (m, 1H); 4,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H); 2,55 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H).

(E.11.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 190,1; 157,8; 145,0; 139,7; 134,9; 130,6; 129,7; 129,0; 128,5; 122,1; 121,9; 120,0; 114,2; 78,2; 76,0; 56,0.

7.13 Procedimento para a síntese da (E)-1-(4-azidofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **80a**



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **80a** (1,58 mmol, 0,39 g).

Sólido amarelo-claro

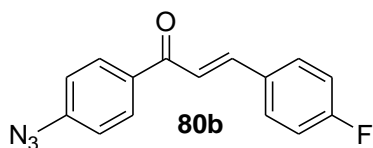
Rendimento: 85%

Ponto de Fusão: 113 – 115 °C (Literatura⁶³: 115 – 116 °C)

(E.12.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,82 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,65 – 7,64 (m, 2H); 7,51 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,45 – 7,41 (m, 3H); 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

(E.12.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 188,7; 144,9; 144,7; 134,8; 130,6; 130,5; 129,0; 128,4; 121,6; 119,1.

7.14 Procedimento para a síntese da (*E*)-1-(4-azidofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona **80b**



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **80b** (1,49 mmol, 0,40 g).

Sólido rosa-claro

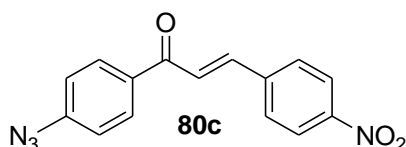
Rendimento: 80%

Ponto de Fusão: 138 – 140 °C (Literatura⁶⁶: 138 – 139 °C)

(E.13.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,78 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,64 (dd, *J* = 8,4 e 5,5 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,14 – 7,10 (m, 4H).

(E.13.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 188,4; 164,1 (d, *J* = 250,5 Hz); 144,8; 143,6; 134,7; 131,1 (d, *J* = 3 Hz); 130,4; 130,3 (d, *J* = 7,5 Hz); 121,2 (d, *J* = 3 Hz); 119,1; 116,2 (d, *J* = 22,5 Hz).

7.15 Procedimento para a síntese da (*E*)-1-(4-azidofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **80c**



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **80c** (1,62 mmol, 0,48 g).

Sólido Amarelo-escuro

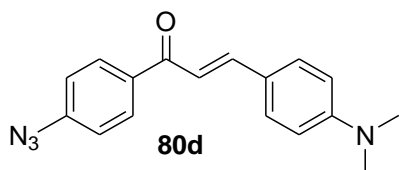
Rendimento: 87%

Ponto de Fusão: 149 – 151 °C

(E.14.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,83 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

(E.14.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 187,8; 148,6; 145,3; 141,6; 141,0; 134,1; 130,6; 128,9; 125,2; 124,2; 119,2.

7.16 Procedimento para a síntese da (*E*)-1-(4-azidofenil)-3-(4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-ona **80d**



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **80d** (1,40 mmol, 0,41 g).

Sólido vermelho

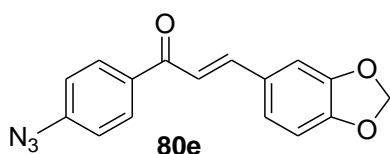
Rendimento: 75%

Ponto de Fusão: 119 – 122 °C

(E.15.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,80 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,31 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

(E.15.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 188,8; 152,1; 145,9; 144,0; 135,7; 130,4; 130,2; 122,6; 118,9; 116,3; 111,9; 40,1.

7.17 Procedimento para a síntese da (*E*)-1-(4-azidofenil)-3-(3,4-metilenodioxifenil)prop-2-en-1-ona **80e**



Preparado seguindo o método C do procedimento geral para síntese de chalconas, obtendo-se o composto **80e** (1,67 mmol, 0,49 g).

Sólido amarelo-claro

Rendimento: 90%

Ponto de Fusão: 134 – 136 °C

(E.16.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,74 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,34 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,17 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,14 - 7,11 (m, 3H); 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,03 (s, 2H).

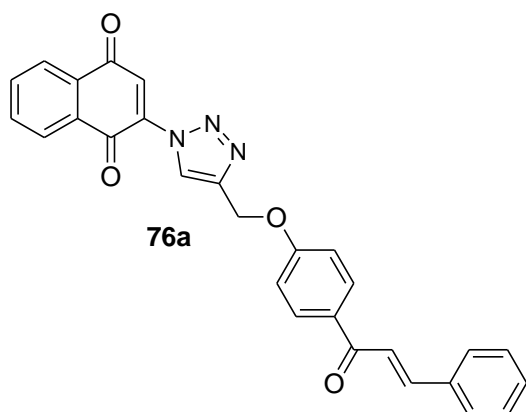
(E.16.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 188,5; 150,0; 148,4; 144,7; 144,5; 135,0; 130,3; 129,3; 125,3; 119,5; 119,0; 108,7; 106,6; 101,6.

7.18 Procedimento geral para a síntese de compostos híbridos através de reações *click*.

Método A: Em um balão de fundo redondo de 25 ml, foram adicionados a 2-azido-1,4-naftoquinona (0,50 mmol; 0,10 g), a propargiloxi-chalcona (0,50 mmol), sulfato de cobre penta hidratado (0,10 mmol; 0,025g), ascorbato de sódio (0,20 mmol; 0,04 g) e 1 gota de trietilamina em uma mistura (1:1) de diclorometano (2 ml) e água (2 ml). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente, variando seu tempo reacional de 2 h até 7 h. Após o término da reação, à mistura reacional foram adicionados 10 ml de solução de ácido clorídrico 10%. Foi realizada, então, extração utilizando diclorometano (3 x 10 ml), secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente. A purificação dos produtos foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (4,5 g ou 3 cm de altura em uma coluna de 20 mm) utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila em hexano, variando entre 10% até 100% de acetato de etila.

Método B: Em um balão de fundo redondo de 25 ml, foram adicionados a 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona (0,50 mmol; 0,11 g), a azido-chalcona (0,50 mmol), sulfato de cobre penta hidratado (0,10 mmol; 0,025g), ascorbato de sódio (0,20 mmol; 0,04 g) e 1 gota de trietilamina em uma mistura (1:1) de diclorometano (2 ml) e água (2 ml). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente, variando seu tempo reacional de 3 h até 8 h. Após o término da reação, à mistura reacional foram adicionados 10 ml de solução de ácido clorídrico 10%. Foi realizada, então, extração utilizando acetato de etila (3 x 10 ml), secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente. A purificação dos produtos foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (4,5 g ou 3 cm de altura em uma coluna de 20 mm) utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila em hexano, variando entre 10% até 100% de acetato de etila.

7.19 Procedimento para a síntese do composto híbrido 76a



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 2 horas de reação, obteve-se o composto **76a** (0,44 mmol, 0,20 g).

Sólido marrom

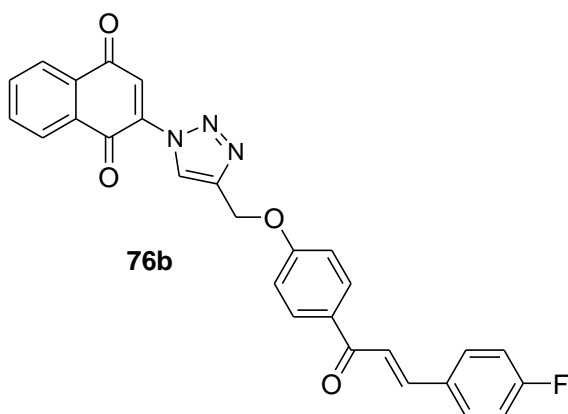
Rendimento: 88%

Ponto de Fusão: 169 - 171 °C

(E.17.1) RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,79 (s, 1H); 8,23 – 8,15 (m, 2H); 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,88 – 7,82 (m, 2H); 7,80 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,66 – 7,62 (m, 2H); 7,54 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,49 – 7,39 (m, 3H); 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,40 (s, 2H).

(E.17.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 188,7; 183,7; 179,2; 161,8; 144,5; 144,2; 139,1; 135,1; 135,0; 134,4; 131,8; 131,5; 131,0; 130,9; 130,4; 128,9; 128,4; 127,3; 126,8; 126,6; 125,4; 121,8; 114,7; 61,7.

7.20 Procedimento para a síntese do composto híbrido 76b



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 5 horas de reação, obteve-se o composto **76b** (0,47 mmol, 0,22 g).

Sólido marrom

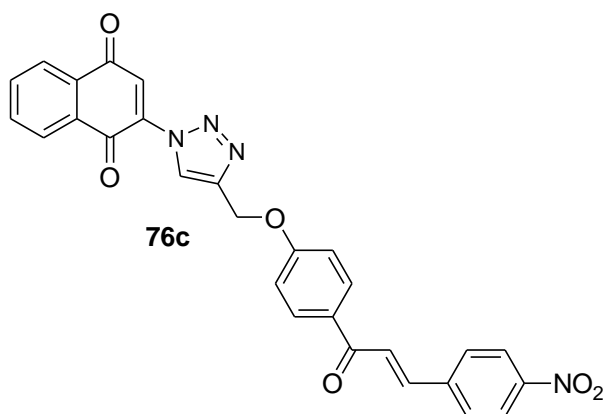
Rendimento: 93%

Ponto de Fusão: 173 – 175 °C

(E.18.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H); 8,25 – 8,14 (m, 2H); 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,90 – 7,82 (m, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,76 (d, $J = 15,8$ Hz 1H); 7,66 – 7,60 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,16 – 7,07 (m, 4H); 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,40 (s, 2H).

(E.18.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 188,5; 183,6; 179,2; 164,0 (d, $J = 250,5$ Hz); 161,8; 144,5; 142,9; 139,1; 135,1; 135,0; 131,6; 131,5; 131,2 (d, $J = 3,0$ Hz); 131,0; 130,9; 130,2 (d, $J = 9,0$ Hz); 127,3; 126,8; 126,6; 125,4; 121,4 (d, $J = 3,0$ Hz); 116,1 (d, $J = 19,5$ Hz); 114,7; 61,7.

7.21 Procedimento para a síntese do composto híbrido 76c



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 7 horas de reação, utilizando 8 ml de diclorometano e 8 ml de água, obteve-se o composto **76c** (0,41 mmol, 0,21 g).

Sólido marrom

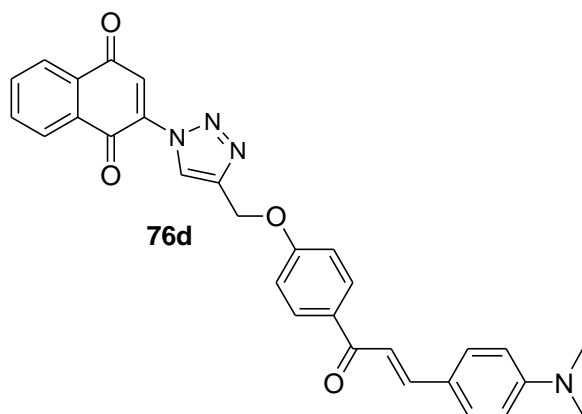
Rendimento: 82%

Ponto de Fusão: 219 – 222 °C

(E.19.1) RMN ^1H (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,85 (s, 1H); 8,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,18 – 8,15 (m, 4H); 8,09 – 8,08 (m, 1H); 7,97 – 7,96 (m, 1H); 7,79 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 5,47 (s, 2H).

(E.19.2) RMN ^{13}C (150 MHz; DMSO- d_6): δ 187,2; 184,0; 178,7; 162,1; 148,0; 143,1; 141,3; 140,4; 140,2; 134,8; 134,6; 131,3; 131,2; 130,5; 130,0; 129,8; 127,1; 126,7; 126,6; 126,1; 125,8; 123,9; 114,9; 60,9.

7.22 Procedimento para a síntese do composto híbrido 76d



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 5 horas de reação, obteve-se o composto **76d** (0,43 mmol, 0,21 g).

Sólido verde

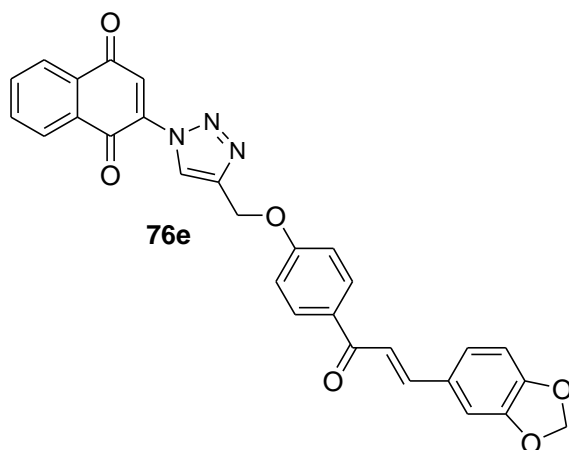
Rendimento: 85%

Ponto de Fusão: 163 – 164 °C

(E.20.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H); 8,24 – 8,15 (m, 2H); 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,87 – 7,83 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 7,77 (d, J = 15,4 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 8,8 Hz); 6,93 – 6,83 (m, 2H); 5,39 (s, 2H).

(E.20.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 188,7; 183,7; 179,3; 161,5; 144,7; 139,2; 135,1; 134,5; 132,4; 131,5; 131,1; 130,7; 130,3; 127,3; 126,8; 126,6; 125,4; 114,6; 61,7; 41,0.

7.23 Procedimento para a síntese do composto híbrido 76e



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 5 horas de reação, obteve-se o composto **76e** (0,42 mmol, 0,21 g).

Sólido marrom escuro

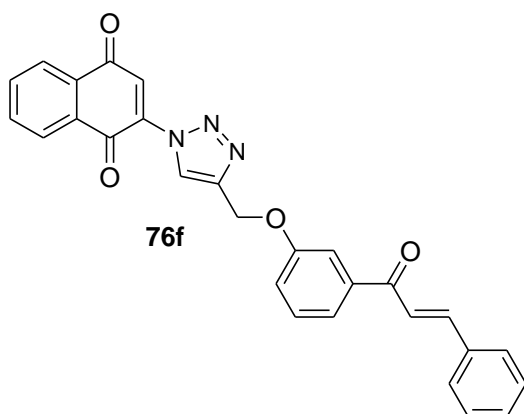
Rendimento: 84%

Ponto de Fusão: 202 – 205 °C

(E.21.1) RMN ^1H (600 MHz; DMSO- d_6): δ 8,79 (s, 1H); 8,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,12 – 8,10 (m, 1H), 8,04 – 8,02 (m, 1H); 7,92 – 7,91 (m, 2H); 7,78 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 15,4$ Hz); 7,48 (s, 1H); 7,27 (dd, $J = 8,1$ e $1,5$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,05 (s, 2H); 5,40 (s, 2H).

(E.21.2) RMN ^{13}C (150 MHz; DMSO- d_6): δ 187,2; 184,0; 178,6; 161,7; 149,4; 148,1; 143,3; 143,2; 140,2; 134,8; 134,6; 131,3; 131,0; 130,8; 129,3; 121,7; 126,7; 126,6; 125,8; 125,7; 119,9; 114,7; 108,5; 106,9; 101,6; 60,9.

7.24 Procedimento para a síntese do composto híbrido 76f



Preparado seguindo o método A do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 2 horas de reação, obteve-se o composto **76f** (0,48 mmol, 0,22 g).

Sólido marrom claro

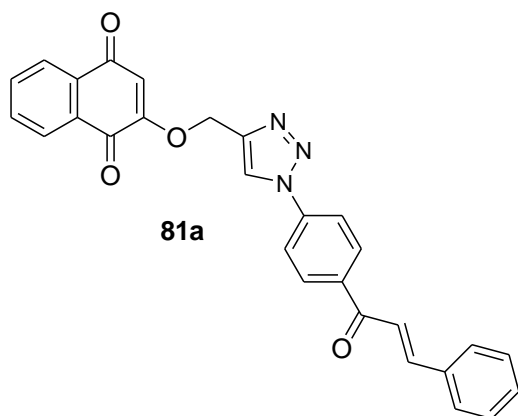
Rendimento: 95%

Ponto de Fusão: 152 – 155 °C

(E.22.1) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H); 8,21-8,15 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 2H); 7,81 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,69-7,68 (m, 1H); 7,67-7,64 (m, 3H); 7,52 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,45 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,43-7,40 (m, 3H); 7,25 (dd, $J = 6,2$ Hz e $2,2$ Hz, 1H); 5,38 (s, 2H).

(E.22.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 190,0; 183,7; 179,3; 158,4; 145,1; 144,8; 139,8; 139,2; 135,1; 134,9; 134,5; 131,5; 131,1; 130,6; 129,9; 129,0; 128,5; 127,3; 126,8; 126,6; 125,4; 122,0; 121,8; 119,8; 114,3; 61,8.

7.25 Procedimento para a síntese do composto híbrido 81a



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 3 horas de reação, obteve-se o composto **81a** (0,45 mmol, 0,21 g).

Sólido amarelo-claro

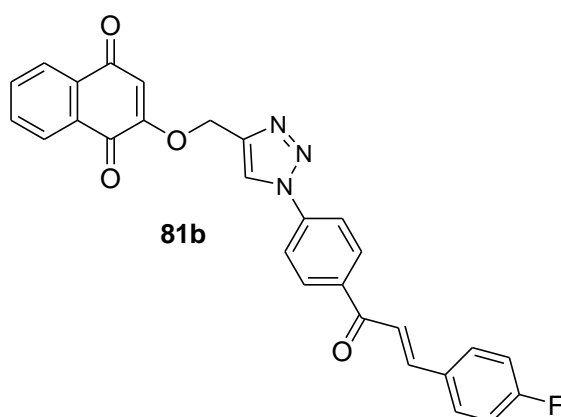
Rendimento: 90%

Ponto de Fusão: 217 – 219 °C

(E.23.1) RMN ^1H (600 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,20 (s, 1H); 8,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,03 – 7,99 (m, 2H); 8,02 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,99 – 7,92 (m, 2H); 7,89 – 7,83 (m, 2H); 7,81 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,49 – 7,48 (m, 3H); 6,68 (s, 1H); 5,40 (s, 2H).

(E.23.2) RMN ^{13}C (150 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 188,0; 184,5; 179,4; 158,8; 144,6; 142,3; 139,4; 137,3; 134,6; 134,5; 133,7; 131,5; 130,82; 130,76; 130,4; 129,0; 128,9; 126,1; 125,6; 123,9; 121,8; 120,1; 111,0; 62,1.

7.26 Procedimento para a síntese do composto híbrido 81b



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 3,5 horas de reação, obteve-se o composto **81b** (0,43 mmol, 0,21 g).

Sólido rosa-claro

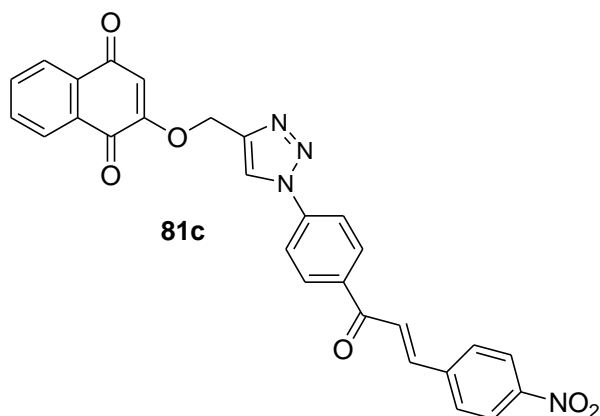
Rendimento: 86%

Ponto de Fusão: 213 – 214 °C

(E.24.1) RMN ^1H (600 MHz; DMSO- d_6): δ 9,19 (s, 1H); 8,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,03 – 7,99 (m, 4H); 7,98 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,89-7,83 (m, 2H); 7,80 (d, 1H); 7,32 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,68 (s, 1H); 5,40 (s, 2H).

(E.24.2) RMN ^{13}C (150 MHz; DMSO- d_6): δ 188,0; 184,6; 179,5; 163,6 (d, $J = 247,5$ Hz); 158,9; 143,4; 142,4; 139,4; 137,3; 134,6; 133,7; 131,5; 131,4 (d, $J = 9$ Hz); 131,3 (d, $J = 3$ Hz); 130,8; 130,5; 126,1; 125,6; 123,9; 121,7; 120,1; 116,0 (d, $J = 21$ Hz); 111,1; 62,2.

7.27 Procedimento para a síntese do composto híbrido 81c



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 8 horas de reação, utilizando 4 ml de diclorometano e 4 ml de água, obteve-se o composto **81c** (0,40 mmol, 0,21 g).

Sólido marrom claro

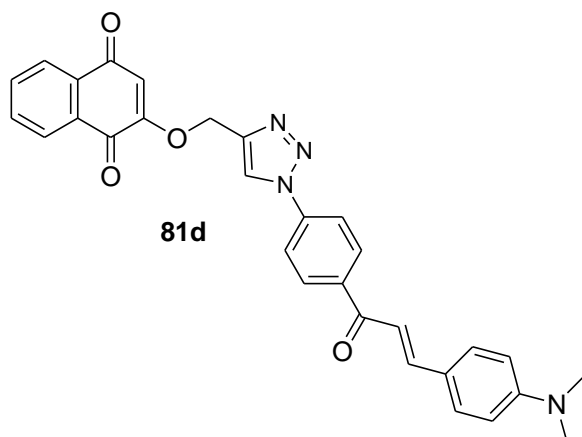
Rendimento: 80%

Ponto de Fusão: 221 – 224 °C

(E.25.1) RMN ¹H (600 MHz; DMSO-*d*₆): δ 9,21 (s, 1H); 8,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 8,22 – 8,17 (m, 5H); 8,03 - 7,99 (m, 2H); 7,89-7,83 (m, 3H); 6,68 (s, 1H); 5,39 (s, 2H).

(E.25.2) RMN ¹³C (150 MHz; DMSO-*d*₆): δ 187,8; 184,5; 179,4; 158,8; 148,1; 142,3; 141,6; 141,0; 139,6; 136,8; 134,5; 133,6; 131,4; 130,8; 130,6; 129,9; 126,1; 125,7; 125,5; 123,9; 120,1; 111,0; 62,1.

7.28 Procedimento para a síntese do composto híbrido 81d



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 5 horas de reação, utilizando 3 ml de diclorometano e 3 ml de água, obteve-se o composto **81d** (0,42 mmol, 0,22 g).

Sólido marrom escuro

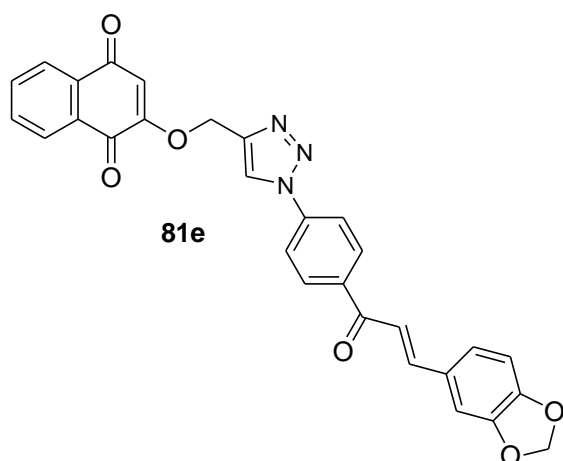
Rendimento: 84%

Ponto de Fusão: 251 – 253 °C

(E.26.1) RMN ¹H (600 MHz; DMSO-*d*₆): δ 9,17 (s, 1H); 8,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,03 – 7,99 (m, 2H); 7,89 - 7,83 (m, 2H); 7,76-7,73 (m, 3H); 7,70 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,68 (s, 1H); 5,39 (s, 2H).

(E.26.2) RMN ^{13}C (150 MHz; DMSO- d_6): δ 187,4; 184,5; 179,4; 158,9; 152,1; 145,8; 142,3; 139,0; 134,5; 133,7; 131,5; 131,0; 130,8; 130,0; 126,1; 125,6; 123,9; 121,9; 120,0; 115,7; 115,4; 111,7; 111,1; 62,2.

7.29 Procedimento para a síntese do composto híbrido 81e



Preparado seguindo o método B do procedimento geral para síntese de compostos híbridos através de reações *click*. Após 8 horas de reação, utilizando 3 ml de diclorometano e 3 ml de água, obteve-se o composto **81e** (0,39 mmol, 0,20 g).

Sólido amarelo

Rendimento: 78%

Ponto de Fusão: 242 – 244 °C

(E.27.1) RMN ^1H (600 MHz; DMSO- d_6): δ 9,19 (s, 1H); 8,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,03 – 7,99 (m, 2H); 7,90 - 7,83 (m, 3H); 7,74 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,37 (dd, $J = 8,1$ e 1,8 Hz, 1H); 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,12 (s, 2H); 5,39 (s, 2H).

(E.27.2) RMN ^{13}C (150 MHz; DMSO- d_6): δ 187,7; 185,5; 179,4; 158,9; 149,8; 148,1; 144,7; 142,3; 139,3; 137,3; 134,5; 133,7; 130,8; 130,3; 129,1; 126,3; 126,1; 125,6; 123,9; 120,1; 119,7; 111,1; 108,6; 107,0; 101,7; 62,2.

8. Referências Bibliográficas

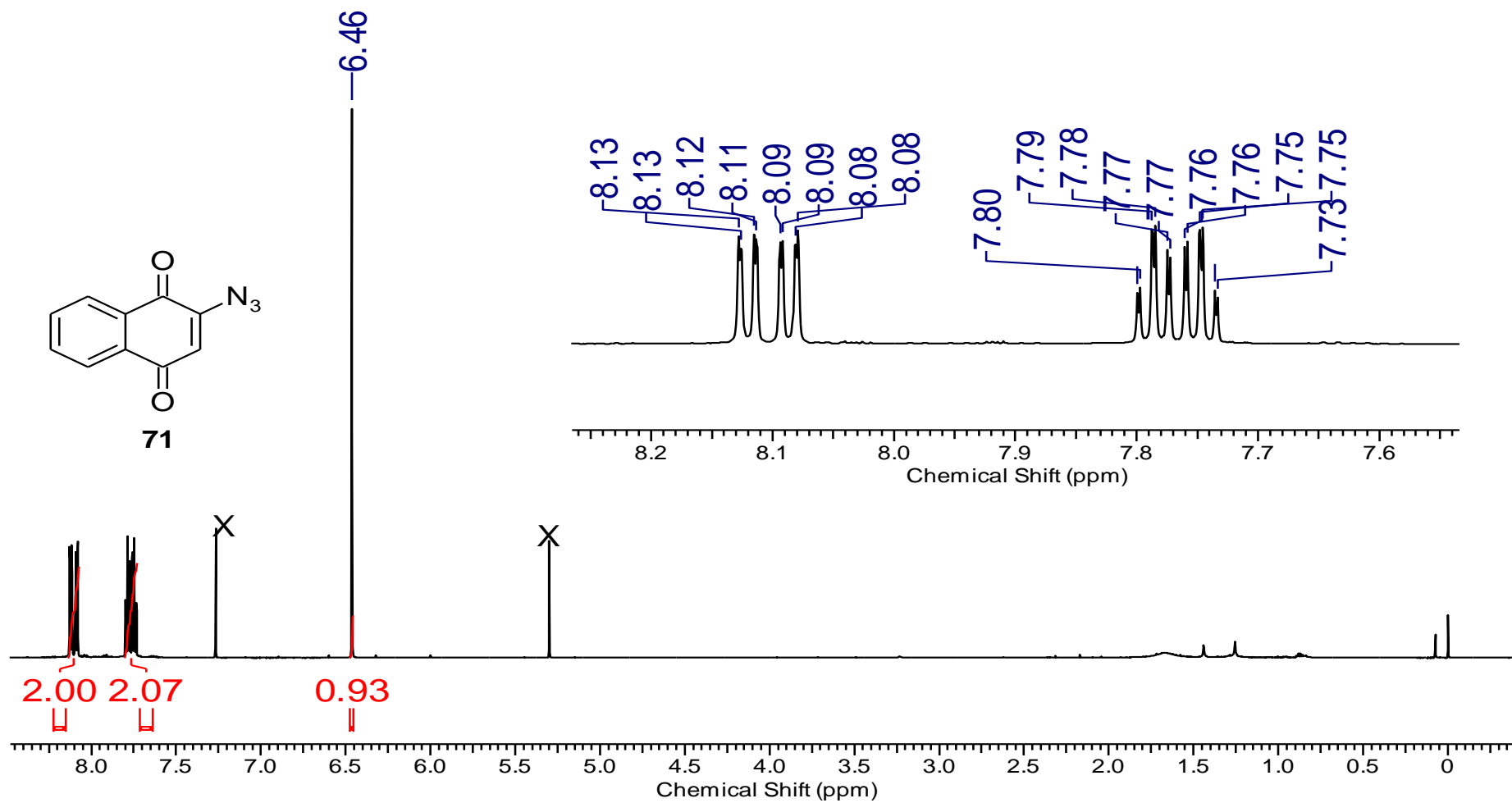
1. Lumb, J. P. G. *Progress in the Chemistry of Quinoidal Natural Products*. ProQuest, **2008**, p. 1-12.
2. Gleicher, G. J.; Church, D. F.; Arnold, J. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2403.
3. a) Hannan, R. L.; Barber, R. B.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2153; b) Jacob III, P.; Callery, P. S.; Shulgin, A. T.; Castagnoli Jr, N. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627; c) Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862.
4. Willis, J. P.; Gogins, K. A. Z.; Miller, L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3215.
5. a) Heinzman, S. W.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4305; b) Brimble, M. A.; Bachu, P.; Sperry, J. *Synthesis* **2007**, 2887.
6. Errazuriz, B.; Tapia, R.; Valderrama, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 819.
7. Monks, T. J.; Hanzlik, R. P.; Cohen, G. M.; Ross, D.; Graham, D. G. *Toxico. Appl. Pharmacol.* **1992**, *112*, 2.
8. Wellington, K. W. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20309.
9. Nelson, D. L.; Lehninger, A. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman; 5^a Ed, **2008**, p. 719.
10. Stryer, L. *Biochemistry*. 4^a Ed., Standford University, New York, **1995**, p. 501.
11. Kurosu, M.; Begari, E. *Molecules* **2010**, *15*, 1531.
12. Shearer, M. J. *The Lancet* **1995**, *345*, 229.
13. Meganathan, R. *Vitam. Horm.*, **2001**, *61*, 173.
14. Jin, S.; Sato, N. *Phytochem.* **2003**, *62*, 101.
15. Valderrama, J. A.; Zamorano, C.; González, M. F.; Prina, E.; Fournet, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4153.
16. Brimble, M. A.; Bachu, P.; Sperry, J. *Synthesis* **2007**, 2887.
17. Zhang, Q.; Raheem, K. S.; Botting, N. P.; Slawin, A. M.; Kay, C. D.; O'Hagan, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4194.
18. Glossário de nomes e reatividades de intermediários de classes de compostos orgânicos baseados em suas estruturas. *IUPAC*. **1995**, *67*, 1307
19. Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Castro, M.; Camargo, A. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 133.
20. Clayden, J.; Warren, W.; Greeves, N.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. Oxford, 2^a Ed, **2012**, p.521-542.

21. Iwata, S.; Nishino, T.; Inoue, H.; Nagata, N.; Satomi, Y.; Nishino, H.; Shibata, S. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 1266.
22. Sabzevari, O.; Galati, G.; Moridani, M. Y.; Siraki, A.; O'Brien, P. J. *Chem. Biol. Interact.* **2004**, *148*, 57.
23. Wu, J.; Li, J.; Cai, Y.; Pan, Y.; Ye, F.; Zhang, Y.; Liang, G. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8110.
24. Lahtchev, K. L.; Batovska, D. I.; St P, P.; Ubiyvovk, V. M.; Sibirny, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2220.
25. a) Tadigoppula, N.; Korthikunta, V.; Gupta, S.; Kancharla, P.; Khaliq, T.; Soni, A.; Mohammad, I. S. *J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 31.; b) Kumar, D.; Kumar, M.; Kumar, A.; Singh, S. M. *Mini-Ver. Med. Chem.* **2013**, *13*, 2116.
26. a) Mello, T. F.; Bitencourt, H. R.; Pedroso, R. B.; Aristides, S. M.; Lonardoni, M. V.; Silveira, T. G. *Exp. Parasit.* **2014**, *136*, 27.; b) Pacheco, D.; Trilleras, J.; Quiroga, J.; Gutiérrez, J.; Prent, L.; Coavas, T.; Marín, J. C.; Delgado, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 1685.
27. Qian, Y. P.; Shang, Y. J.; Teng, Q. F.; Chang, J.; Fan, G. J.; Wei, X.; Zhou, B. *Food Chem.* **2011**, *126*, 241.
28. Liu, X. L.; Xu, Y. J.; Go, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1681.
29. Trivedi, J. C.; Bariwal, J. B.; Upadhyay, K. D.; Naliapara, Y. T.; Joshi, S. K.; Pannecouque, C. C.; Shah, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *48*, 8472.
30. Organização Mundial de Saúde, 2010. Relatório Técnico série 949 – Controle da Leishmaniose.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf?ua=1
Acessado em 21 de abril de 2016
31. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
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*, 569.
33. Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94.
34. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.
35. 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.
36. Tornfe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

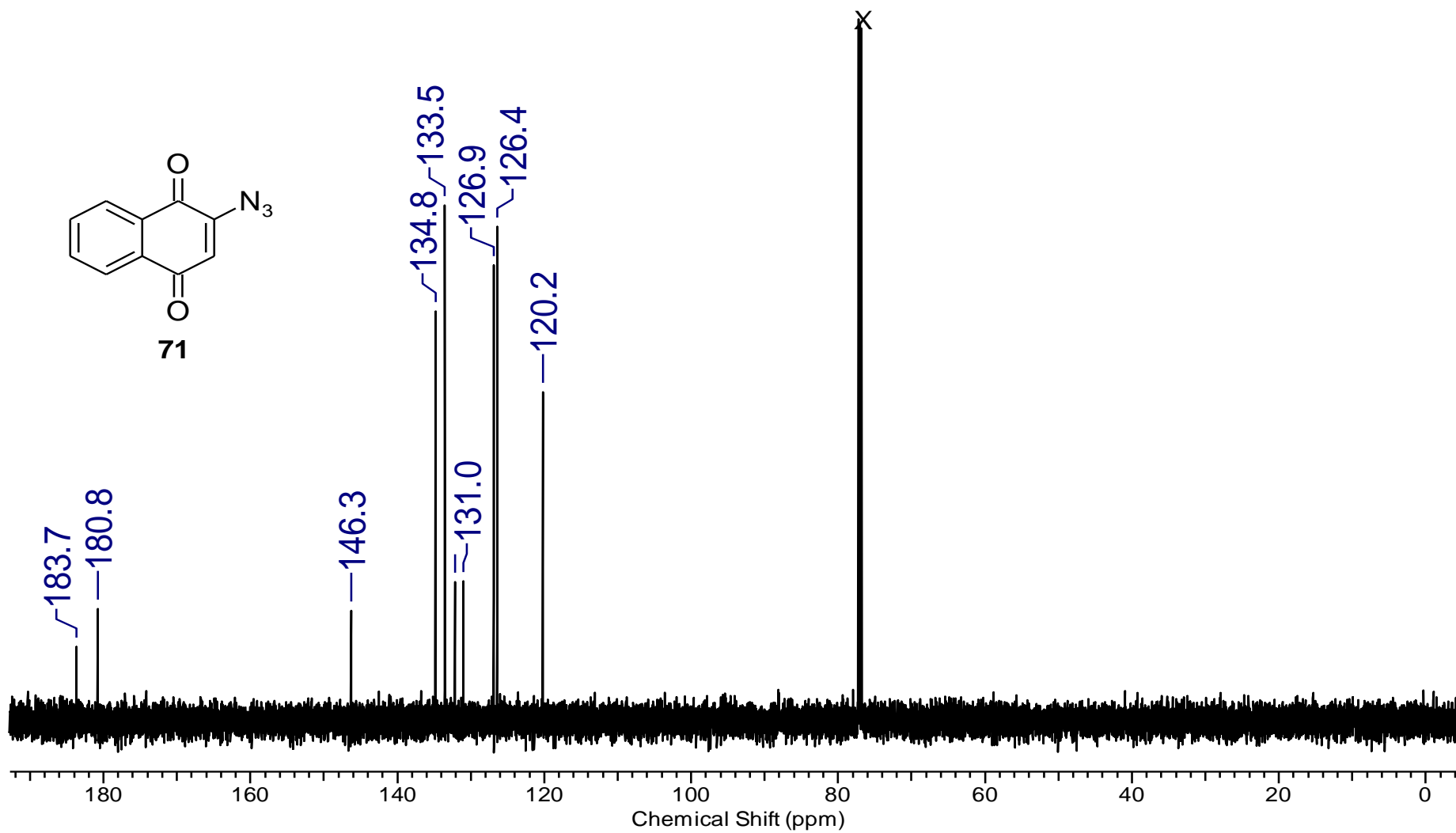
37. de Oliveira Freitas, L. B.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; de Freitas, R. P.; dos Santos, L. J. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791.
38. Berg, R.; Straub, B. F *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715
39. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
40. Worrel, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457.
41. Hein, C. D.; Liu, X. M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216.
42. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.
43. Mudd, W. H.; Stevens, E. P; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3229
44. Reddy, D. M.; Srinivas, J.; Chashoo, G.; Saxena, A. K.; Kumar, H. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1983.
45. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*. Artmed Editora, **2014**.
46. Junior, C. V.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.
47. Van Minh, N.; Le Anh, N.; Thi Thao, D.; Khac Vu, T. *Lett. Drug Des. Discov.* **2014**, *11*, 297.
48. Bala, B. D.; Muthusaravanan, S.; Choon, T. S.; Ali, M. A.; Perumal, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 737.
49. Chinthala, Y.; Thakur, S.; Tirunagari, S.; Chinde, S.; Domatti, A. K.; Arigari, N. K.; Srinivas, K. V. N. S.; Alam, S.; Jonnala, K. K.; Khan, F.; Tiwari, A.; Grover, P. *Euro. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 564.
50. a) Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *18*, 8243.; b) Khanage, S. G.; Raju, A. S. *J. Curr. Res. Sci.* **2013**, *1*, 521.; c) Guimarães, T. T.; do Carmo, F. R. M.; Lanza, J. S.; Melo, M. N.; Rubens, L.; de Melo, I. M.; Diogo, E. B. T.; Ferreira, V. F.; Camara, C. A.; Valença, W. O.; de Oliveira, R. N.; Frézard, F.; da Silva Júnior, E. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 523.
51. Radaeva, N. Y.; Dolgushina, L. V.; Sakilidi, V. T.; Gornostaev, L. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 9267.
52. Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1265
53. Rajakumar, P.; Raja, S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3888.
54. Hans, R. H.; Guantai, E. M.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 942.

55. Zhao, L.; Mao, L.; Hong, G.; Yang, X.; Liu, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2540.
56. Kumar, Y.; Bahadur, V.; Singh, A. K.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. V.; Singh, B. K. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1413.
57. Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfied, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 5024.
58. da Cruz, E. H. G.; Hussene, C. M. B.; Dias, G. G.; Diogo, E. B. T.; de Melo, I. M. M.; Rodrigues, B. L.; Silva, M. G.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; Paiva, Y. G.; Goulart, M. O. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Júnior, E. N. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1608.
59. Bian, J.; Xu, L.; Deng, B.; Qian, X.; Fan, J.; Yang, X.; Liu, F.; Xu, X.; Guo, X.; Li, X.; Sun, H.; You, Q.; Zhang, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1244.
60. Balamurugan, S.; Nithyanandan, S.; Selvarasu, C.; Yeap, G. Y.; Kannan, P. *Polymer* **2012**, *53*, 4104.
61. Tian, H.; Qian, J.; Sun, Q.; Jiang, C.; Zhang, R.; Zhang, W. *R. Soc. Chem.* **2014**, *139*, 3373.
62. Kimatura, M.; Kato, S.; Yano, M.; Tashiro, N.; Shiratake, Y.; Sando, M.; Okauchi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4397.
63. a) Zarghi, A.; Zebardast, T.; Hakimion, F.; Shirazi, F. H.; Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7044.; b) Iqbal, H.; Prabhakar, V.; Sangith, A.; Chandrika, B.; Balasubramanian, R. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 4383.
64. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a Ed. Pergamon Press, New York, **1998**.
65. Pokhodylo, N. T.; Savka, R. D.; Matiichuk, V. S.; Obushak, N. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 309.
66. Karki, R.; Thapa, P.; Kang M. J.; Jeong, T. C.; Nam, J. M.; Kim, H. L.; Na, Y.; Cho, W. J.; Kwon, Y.; Lee, E. S. *Bioorg. Med Chem.* **2010**, *18*, 3066.

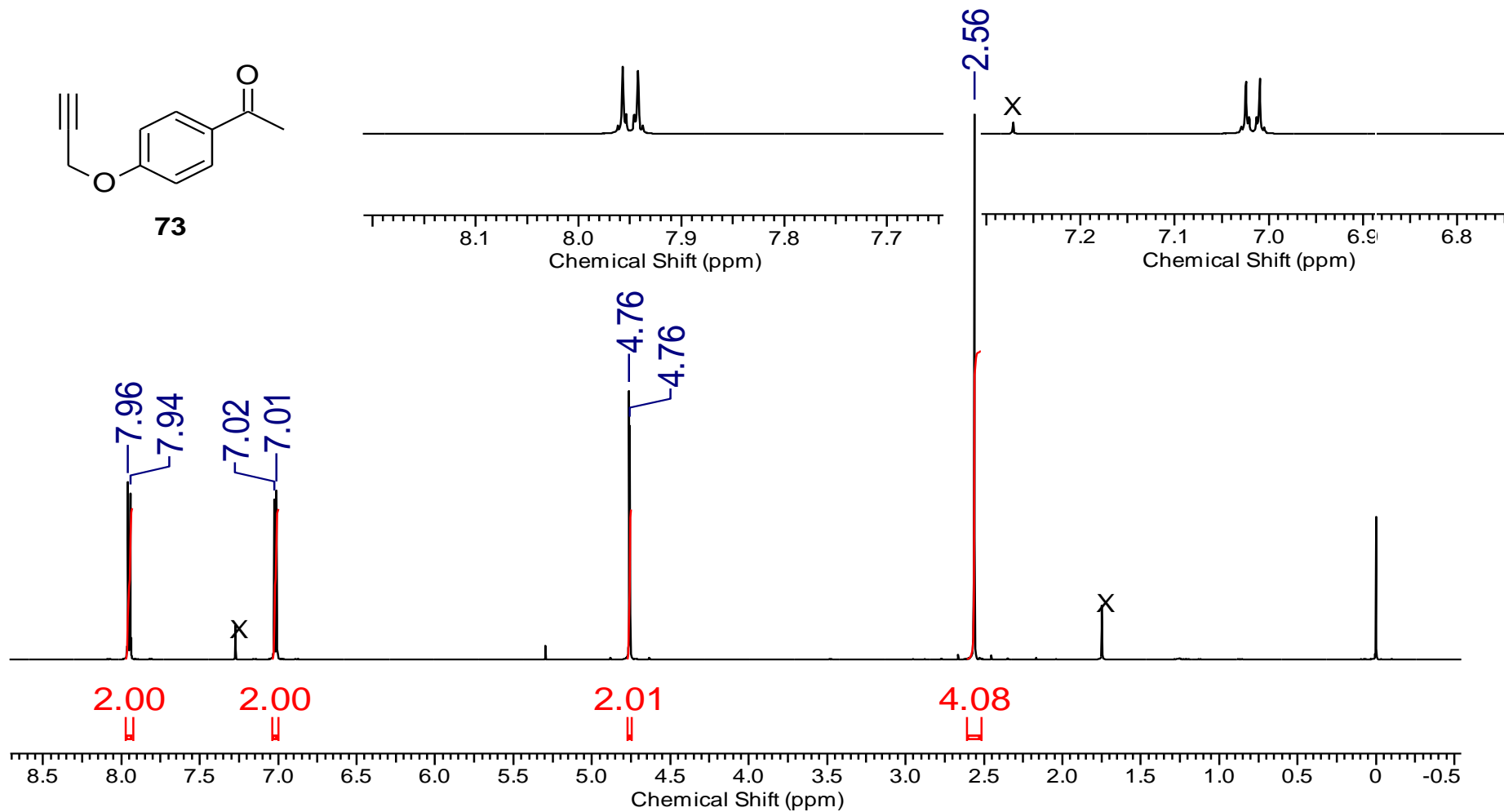
9. Anexos



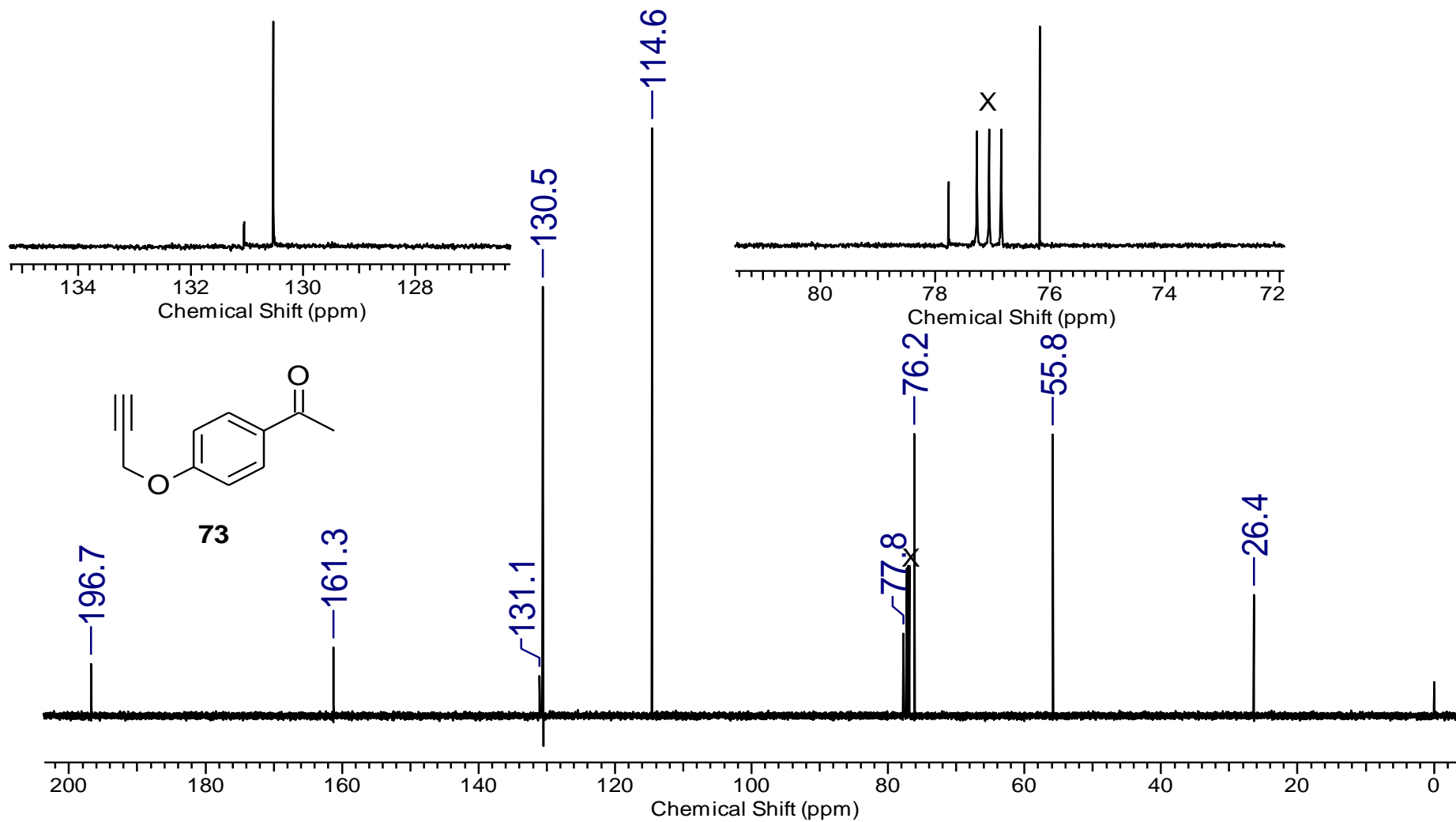
Espectro 1.1 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da 2-azido-1,4-naftoquinona **71**.



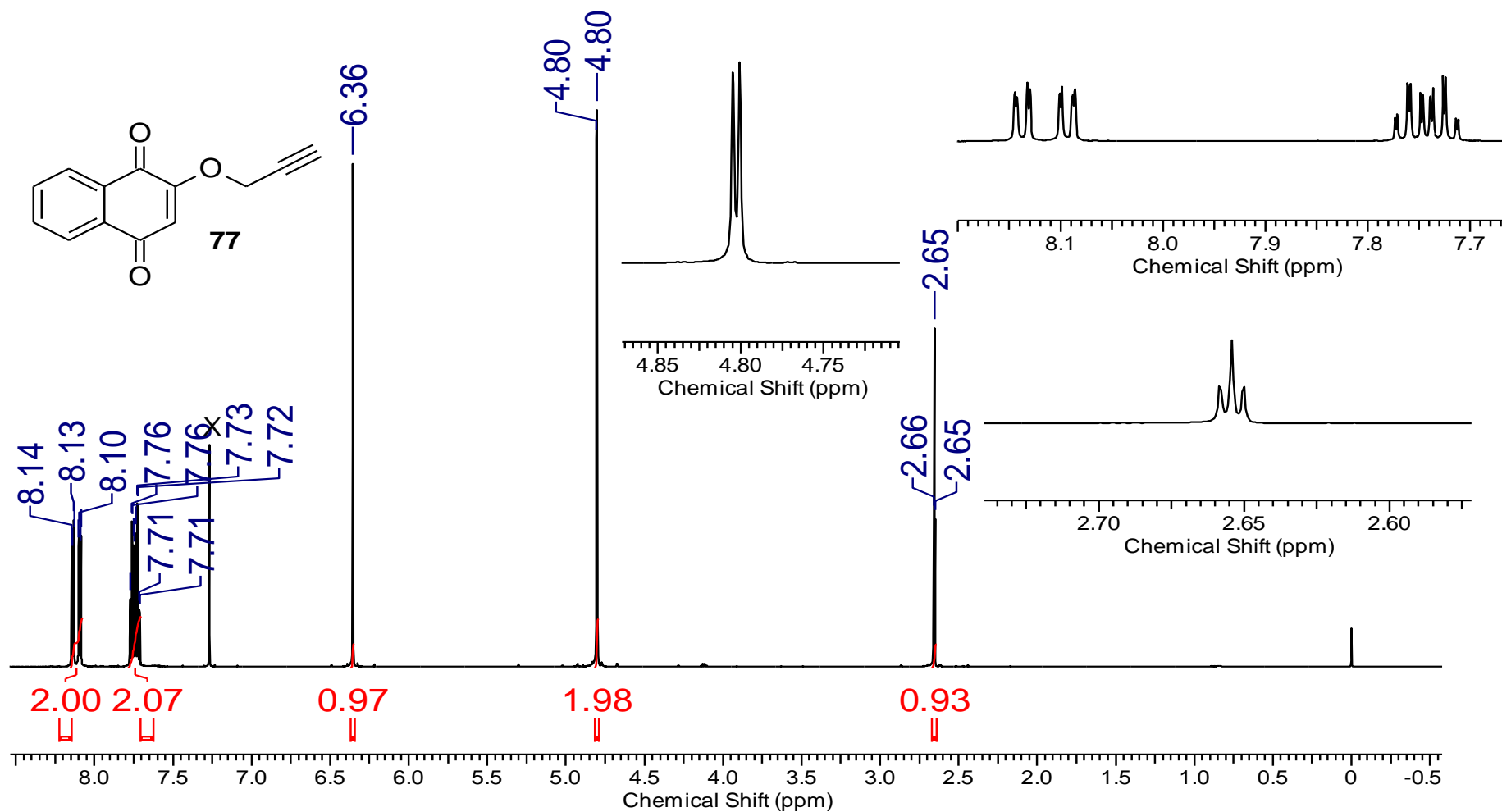
Espectro 1.2 – Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) da 2-azido-1,4-naftoquinona **71**.



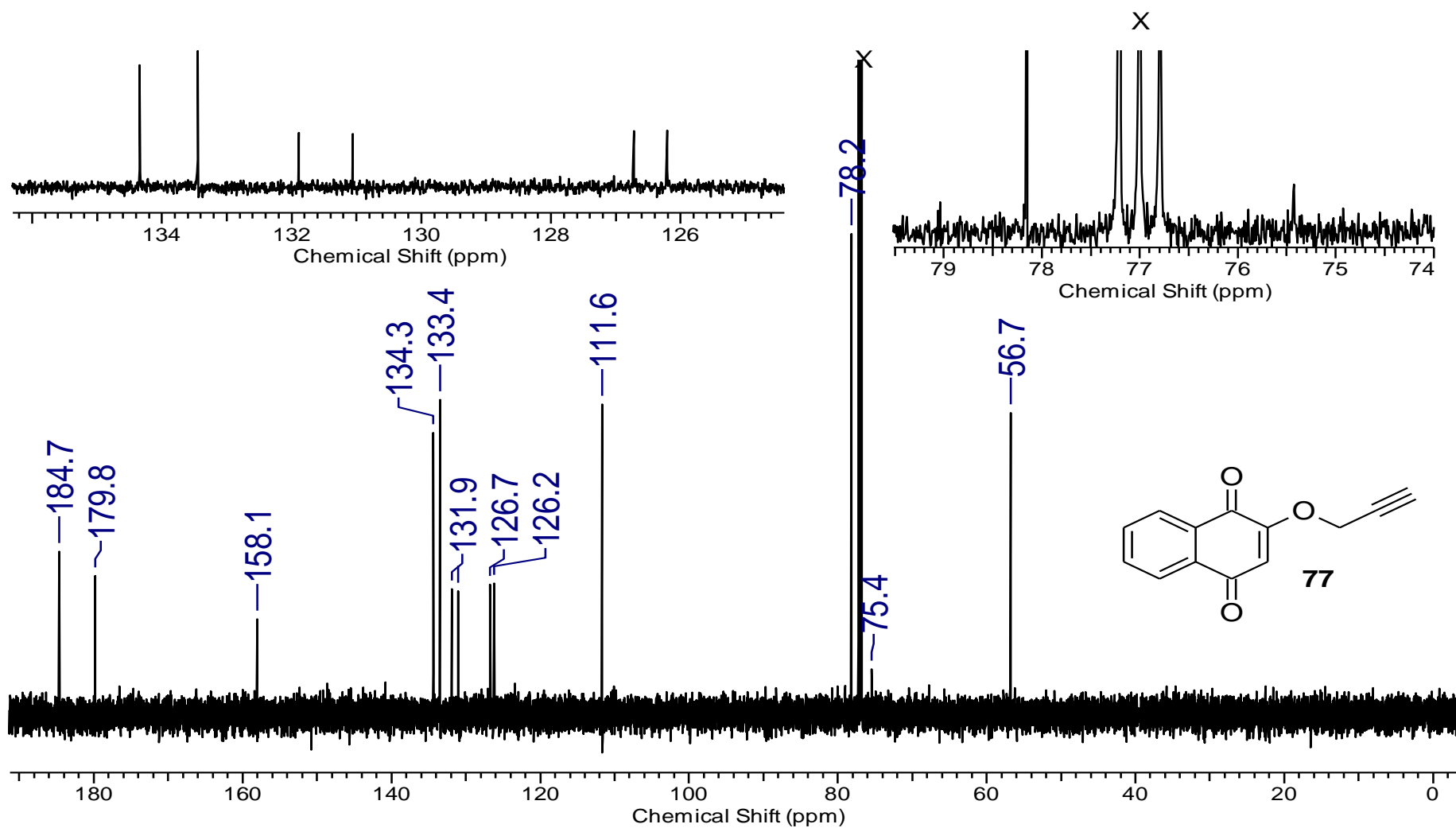
Espectro 2.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da 4-propargiloxi-acetofenona **73**.



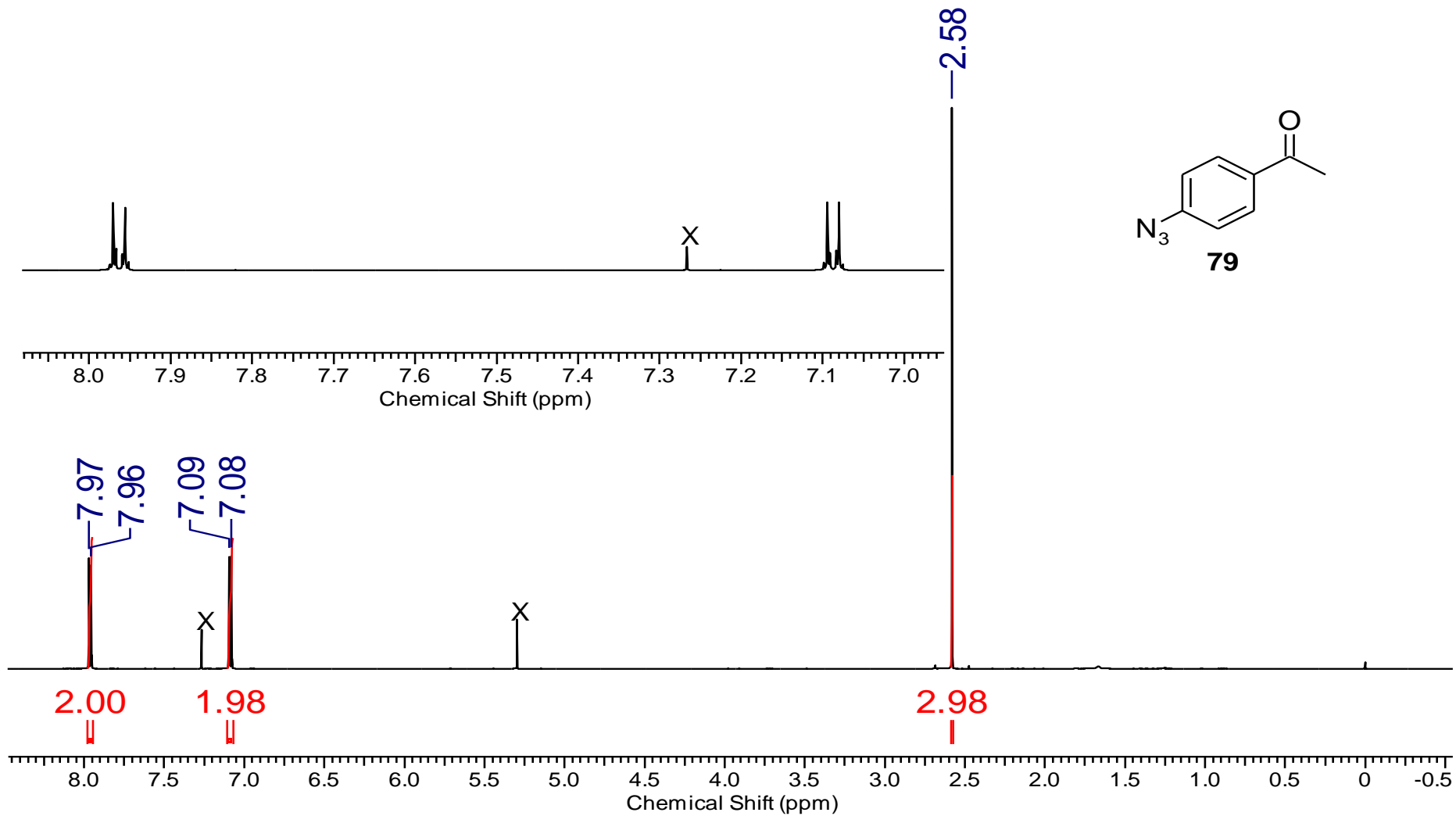
Espectro 2.2 – Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) da 4-propargiloxi-acetofenona **73**.



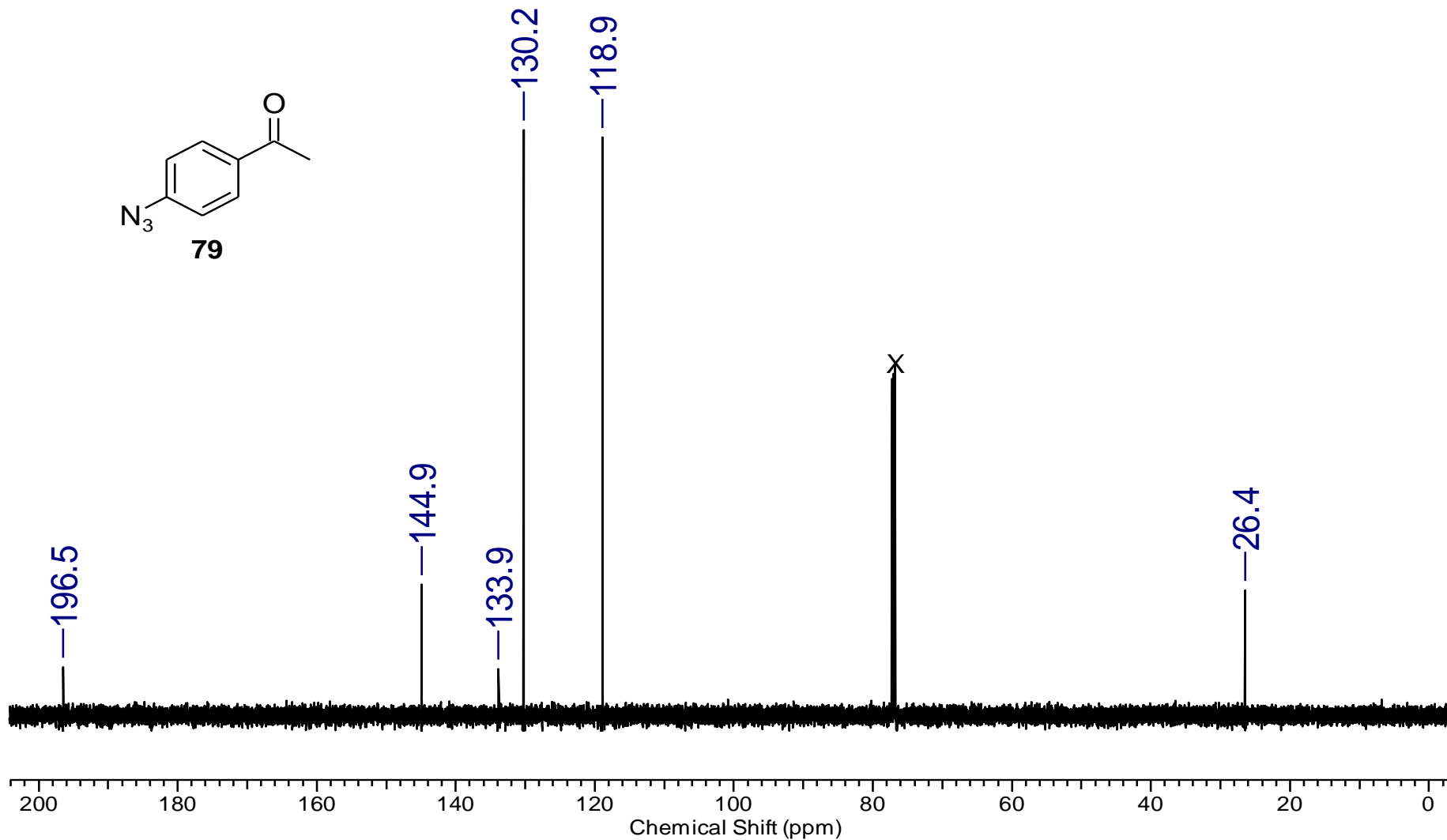
Espectro 3.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona **77**.



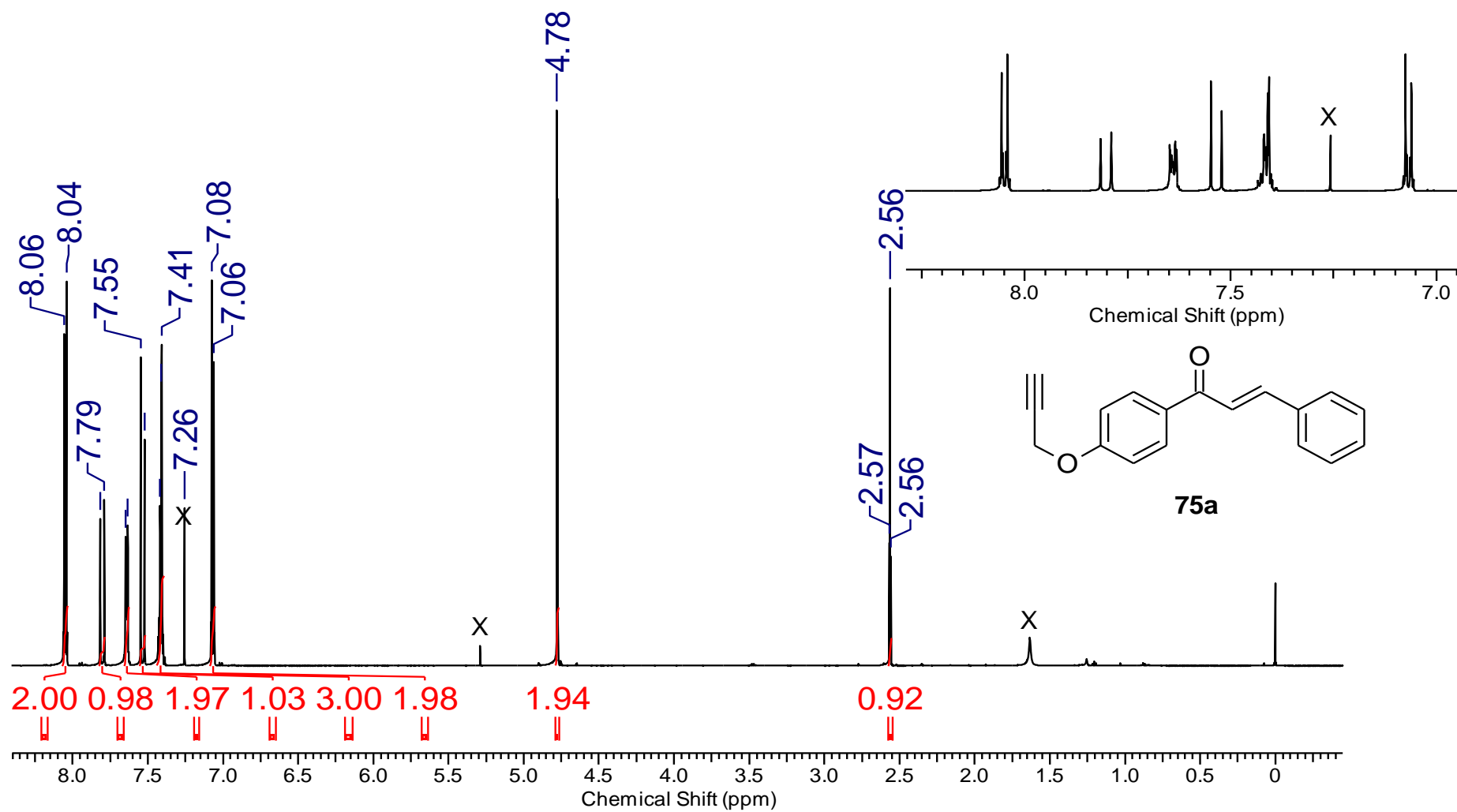
Espectro 3.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona **77**.



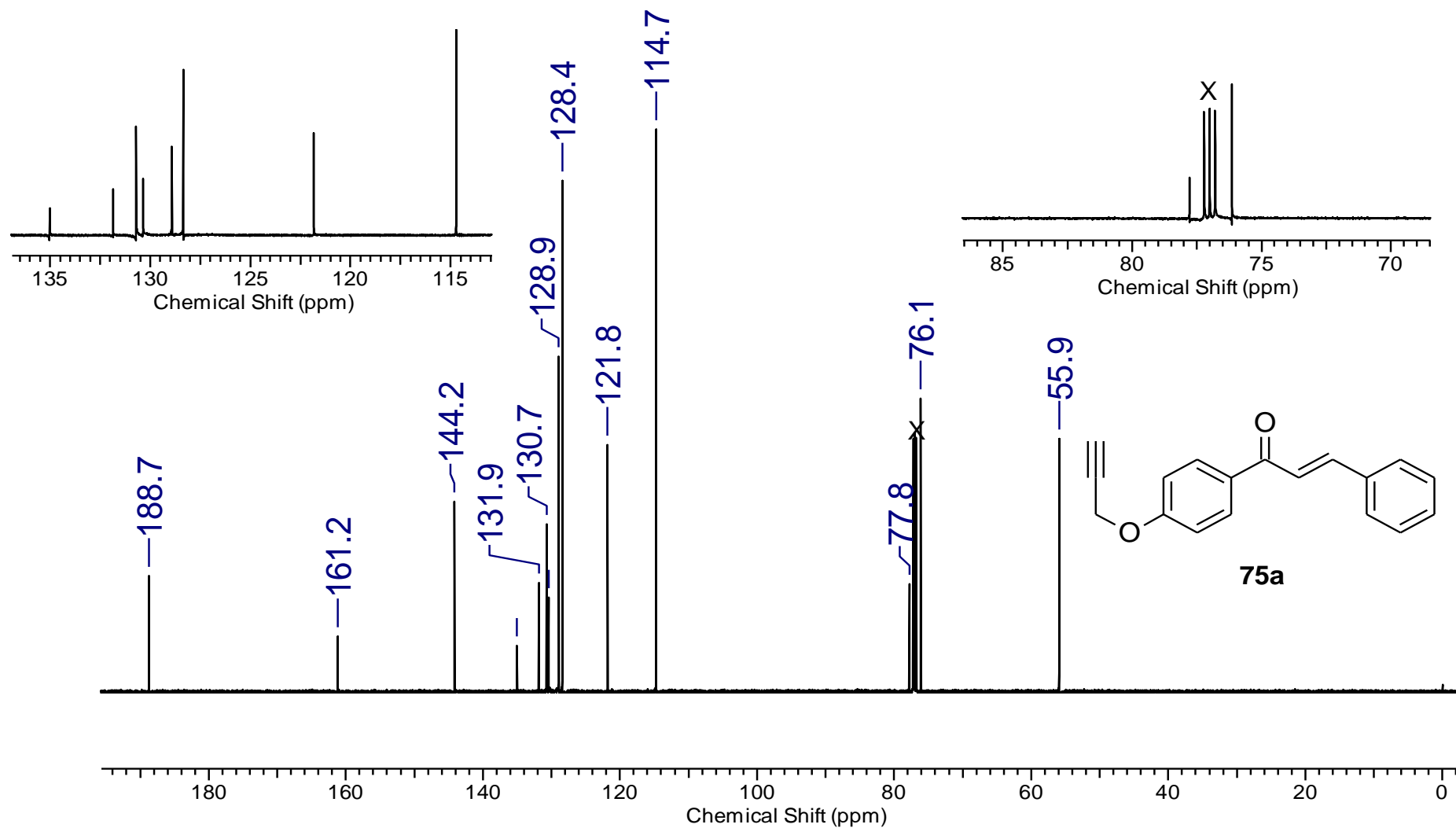
Espectro 4.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da 4-azido-acetofenona **79**.



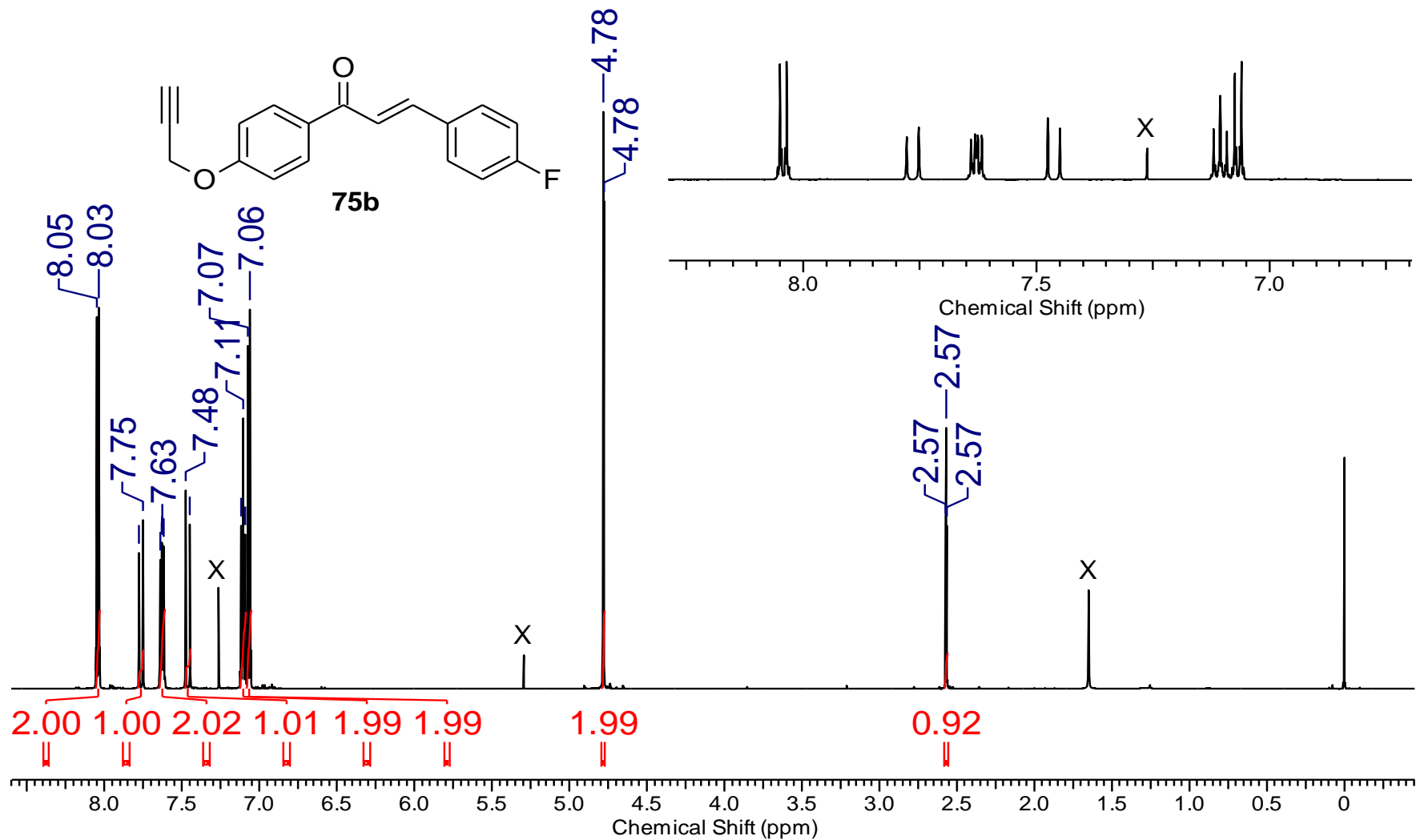
Espectro 4.2 – Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) da 4-azido-acetofenona **79**.



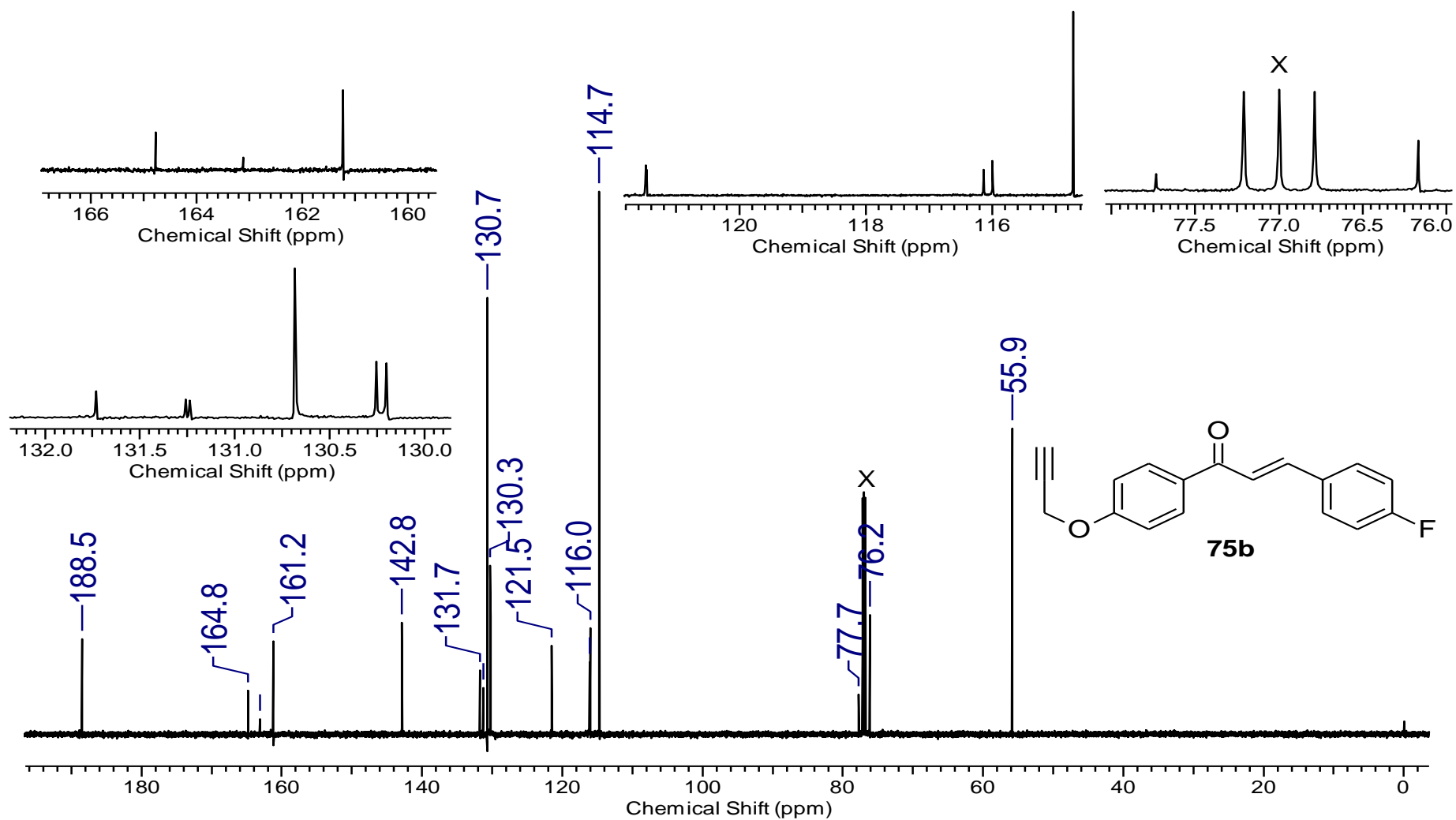
Espectro 6.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **75a**.



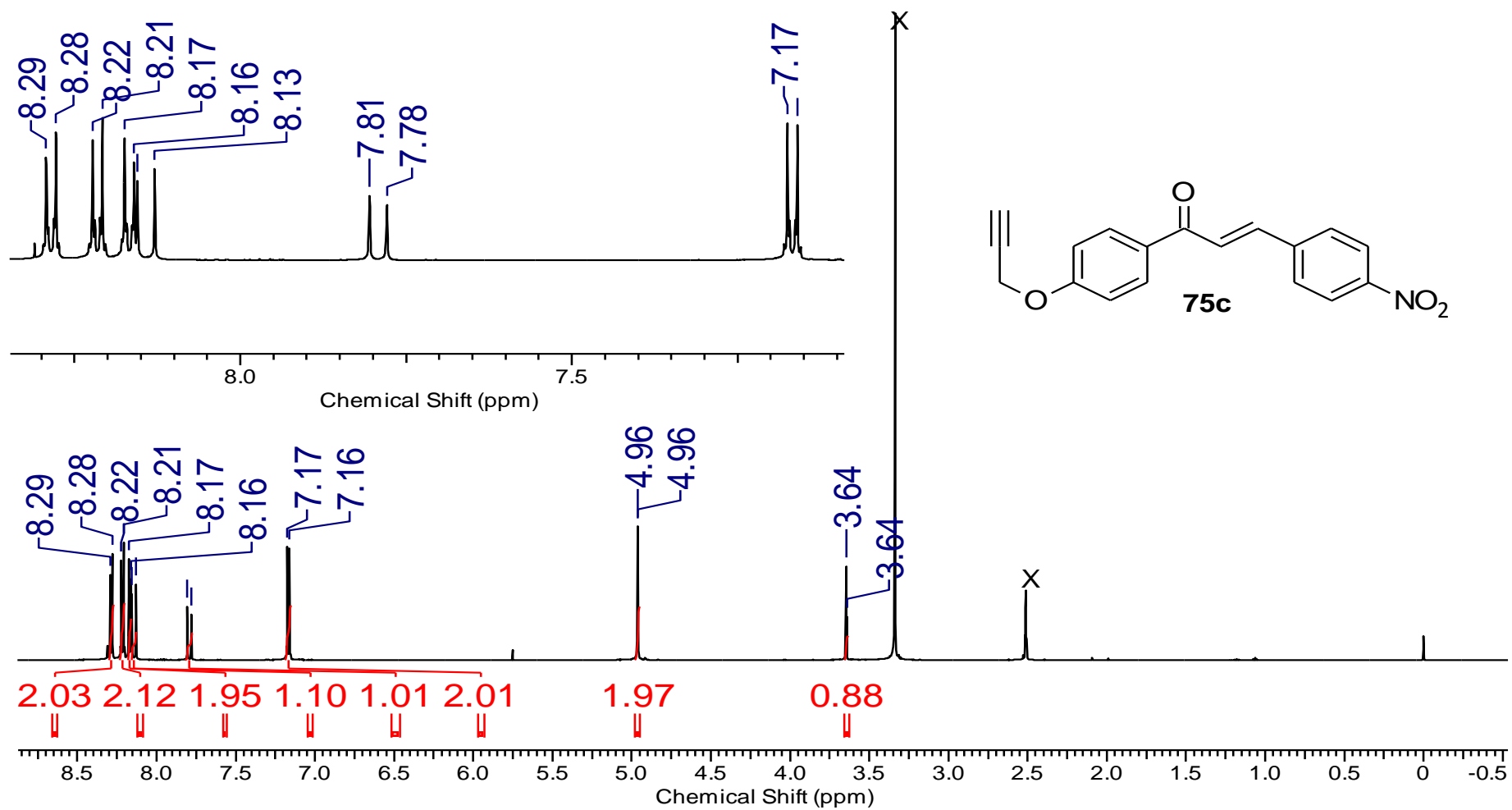
Espectro 6.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **75a**.



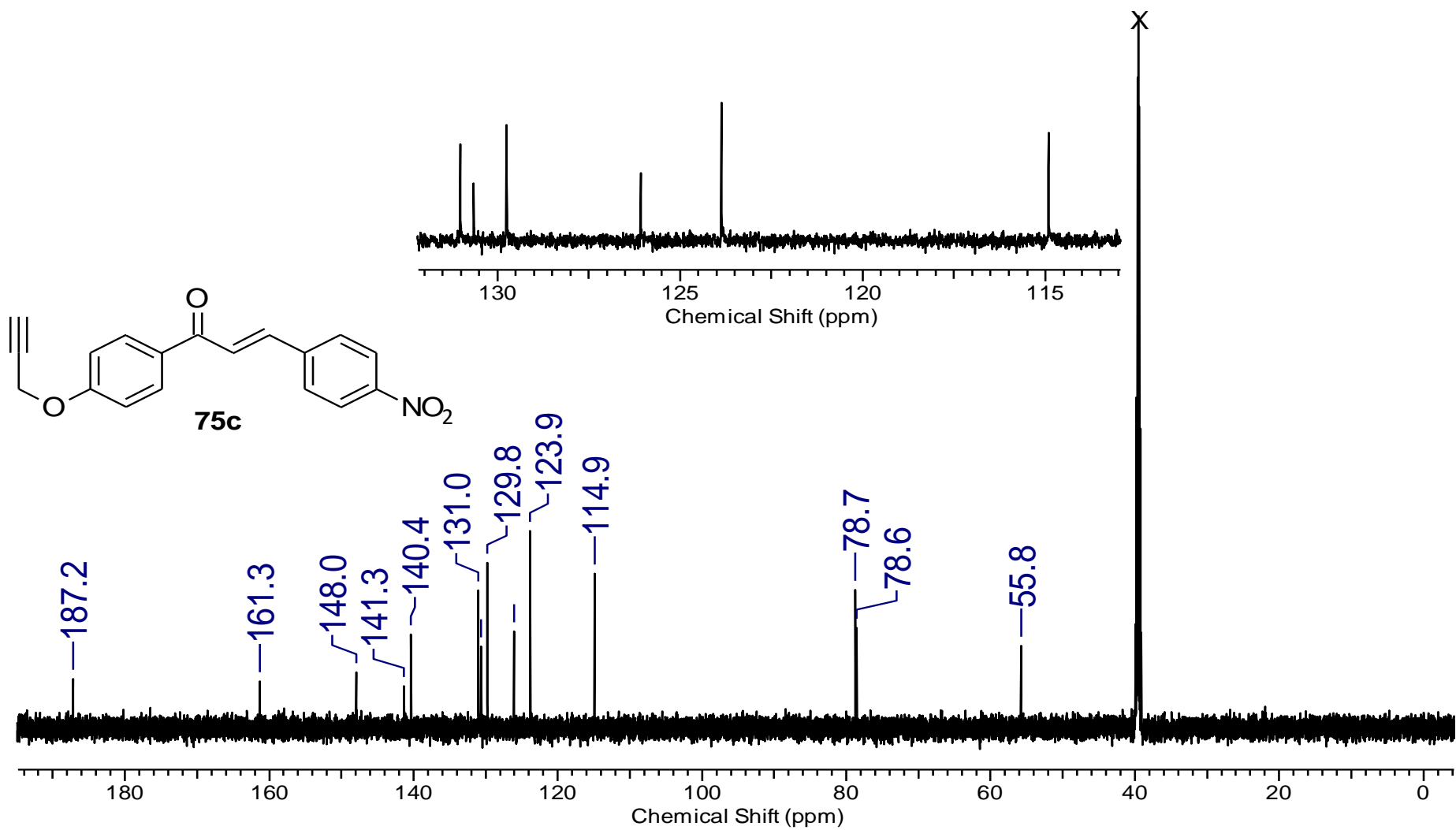
Espectro 7.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **75b**.



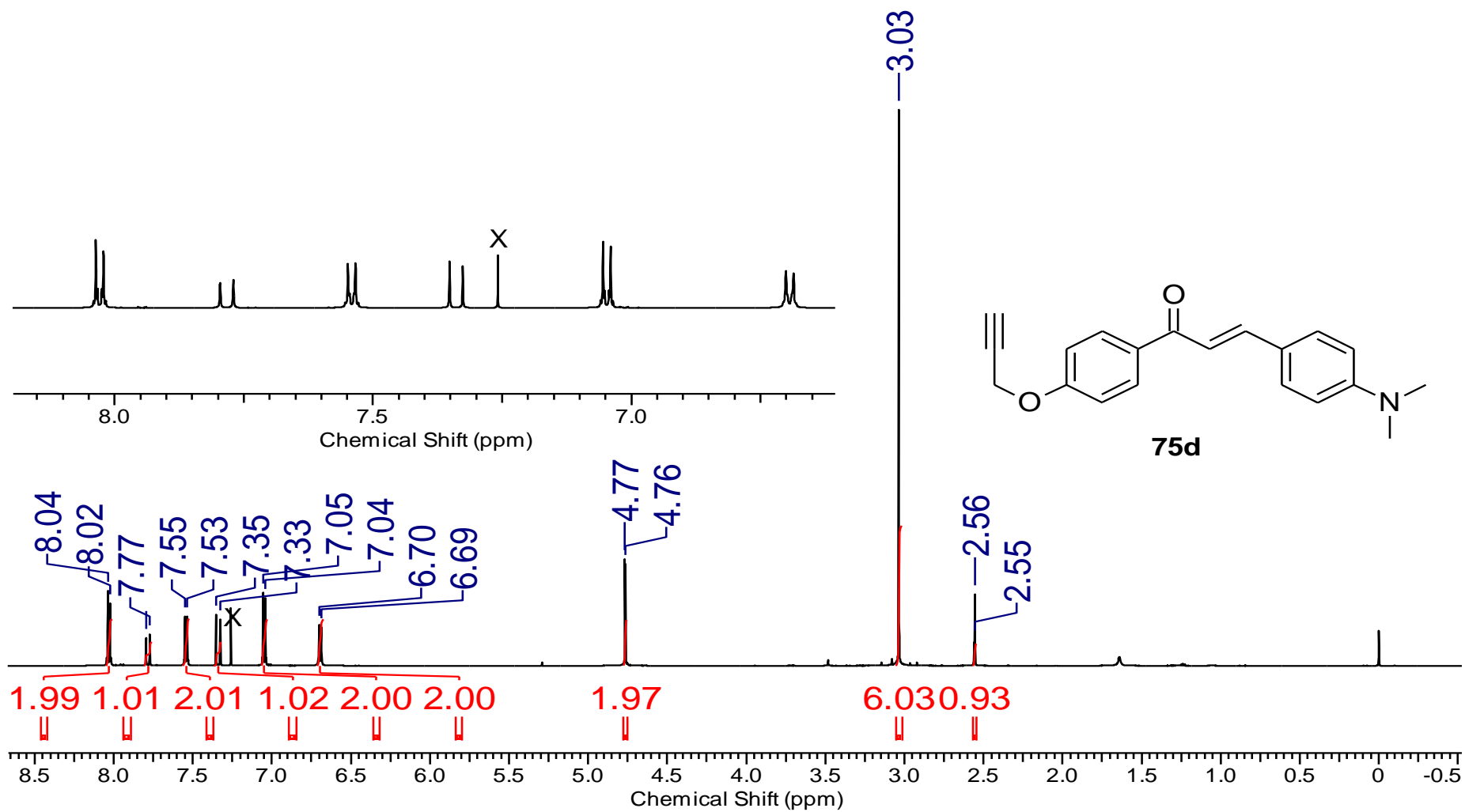
Espectro 7.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **75b**.



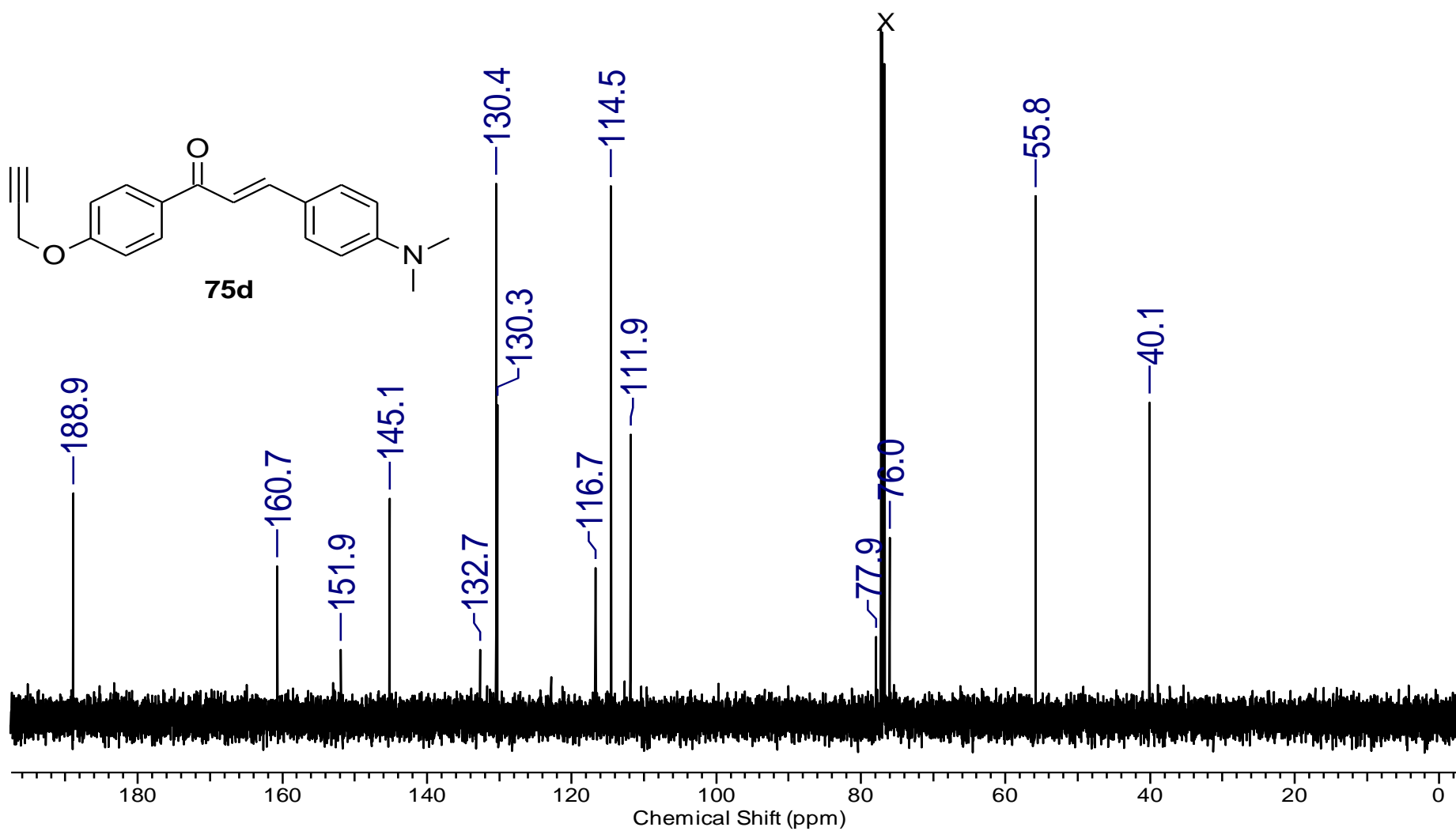
Espectro 8.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da chalcona **75c**.



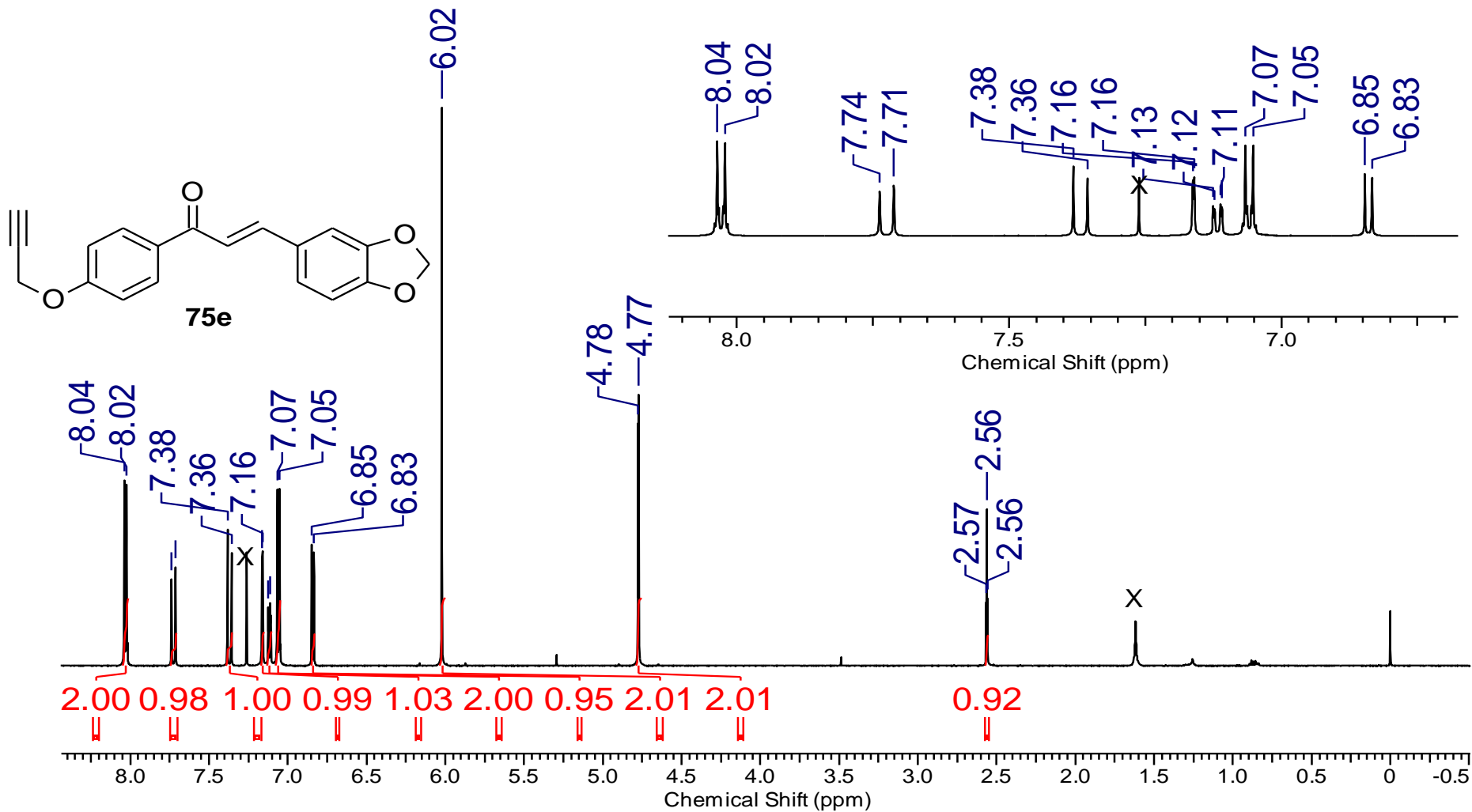
Espectro 8.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da chalcona **75c**.



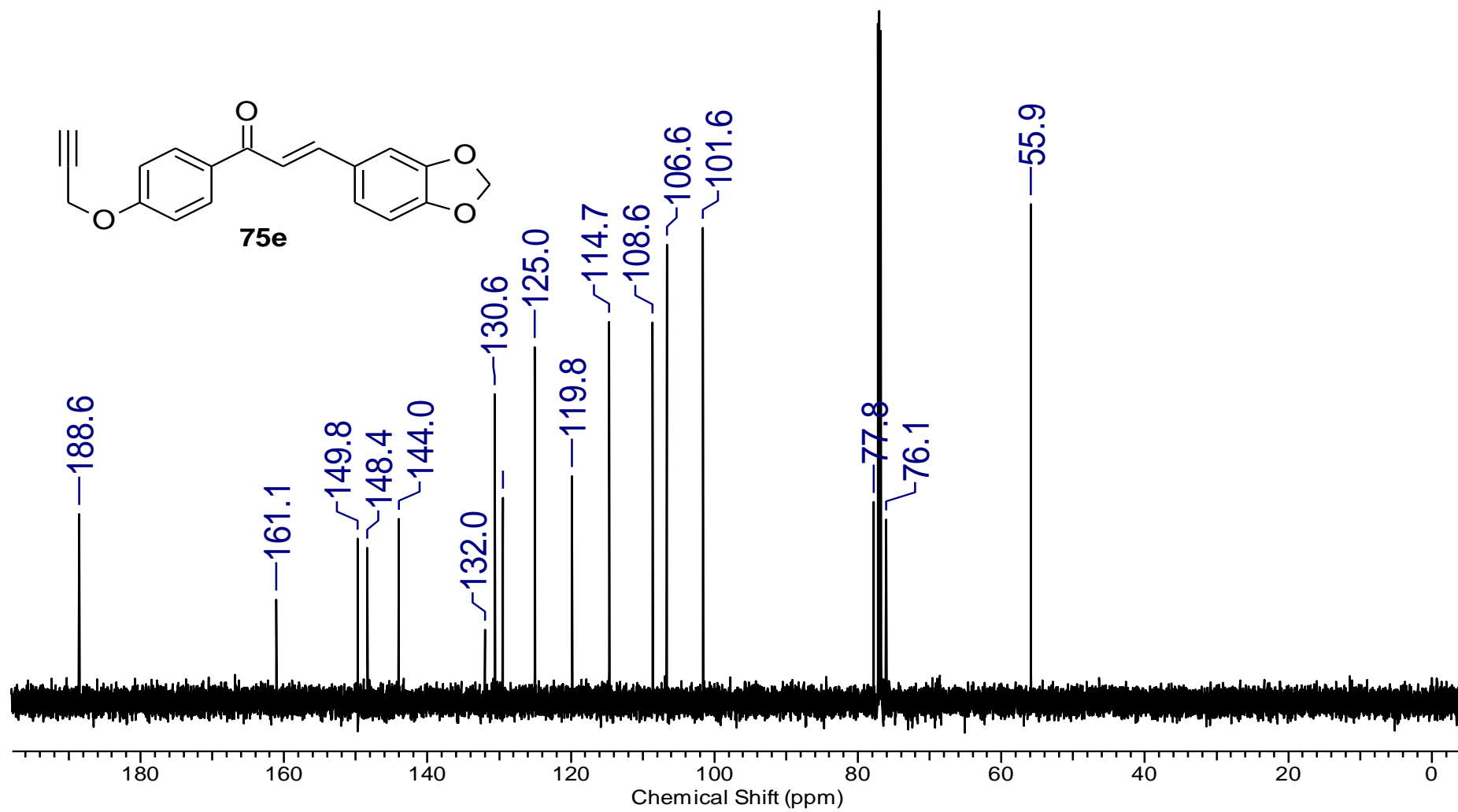
Espectro 9.1 – Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) da chalcona **75d**.



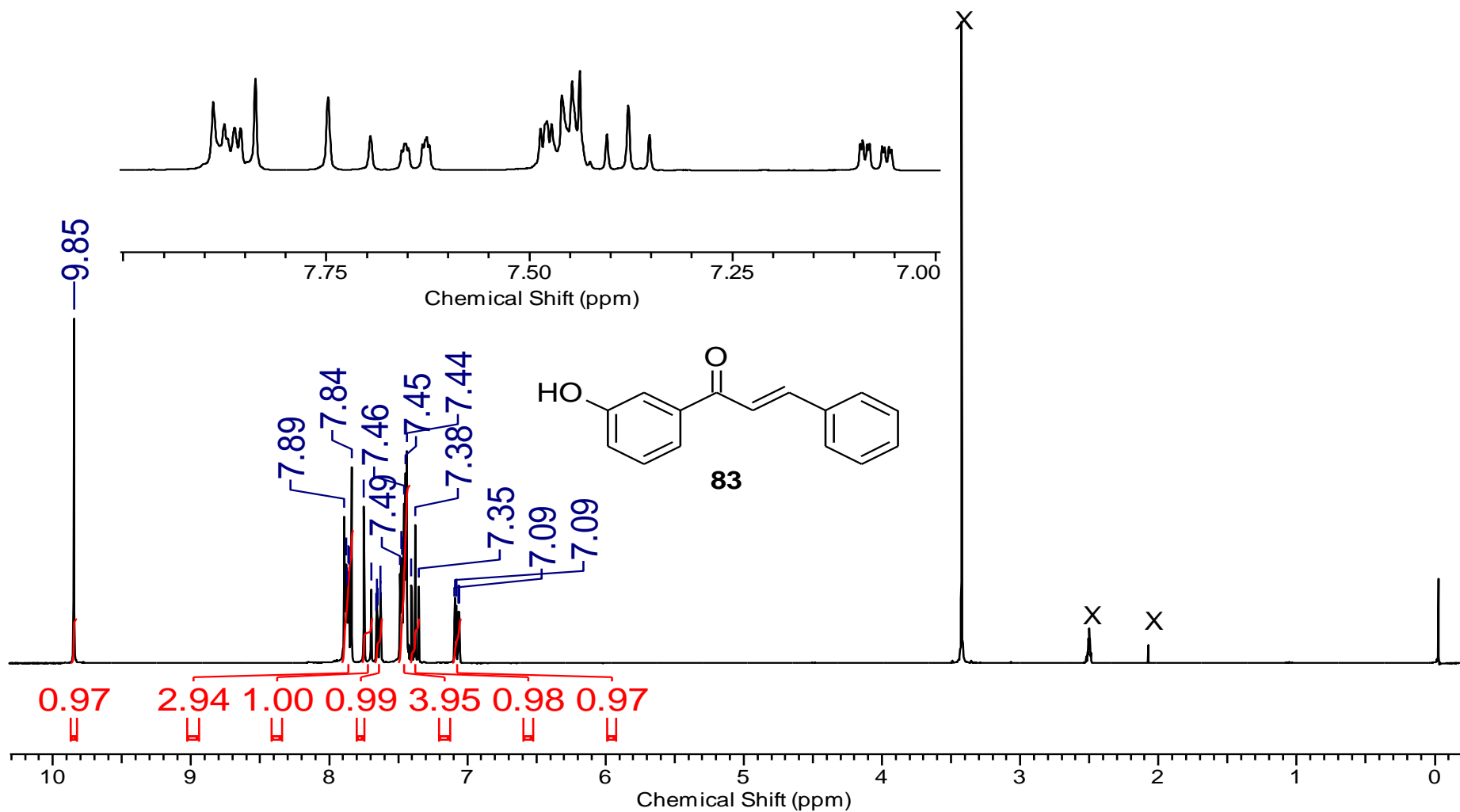
Espectro 9.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **75d**.



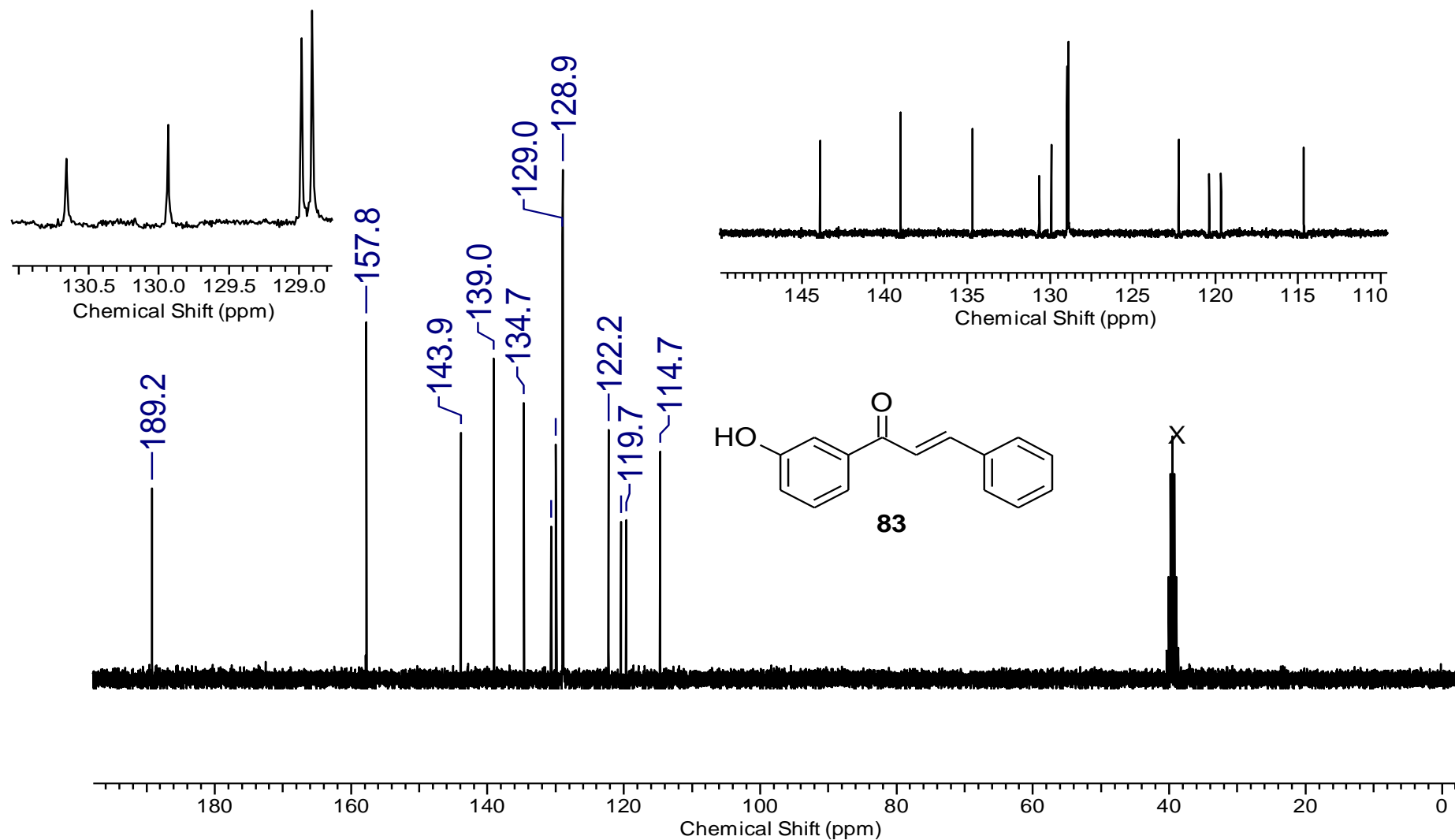
Espectro 10.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **75e**.



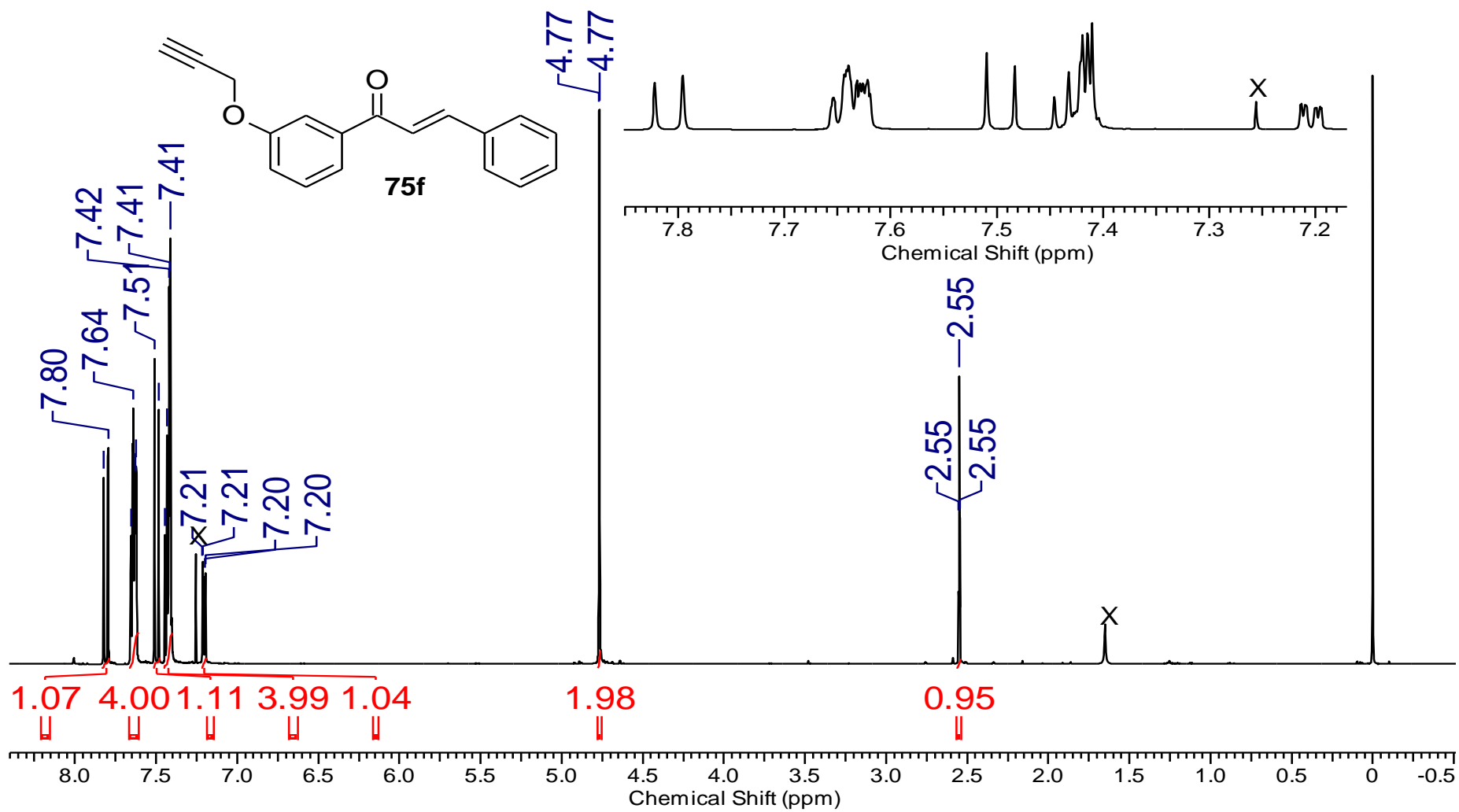
Espectro 10.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **75e**.



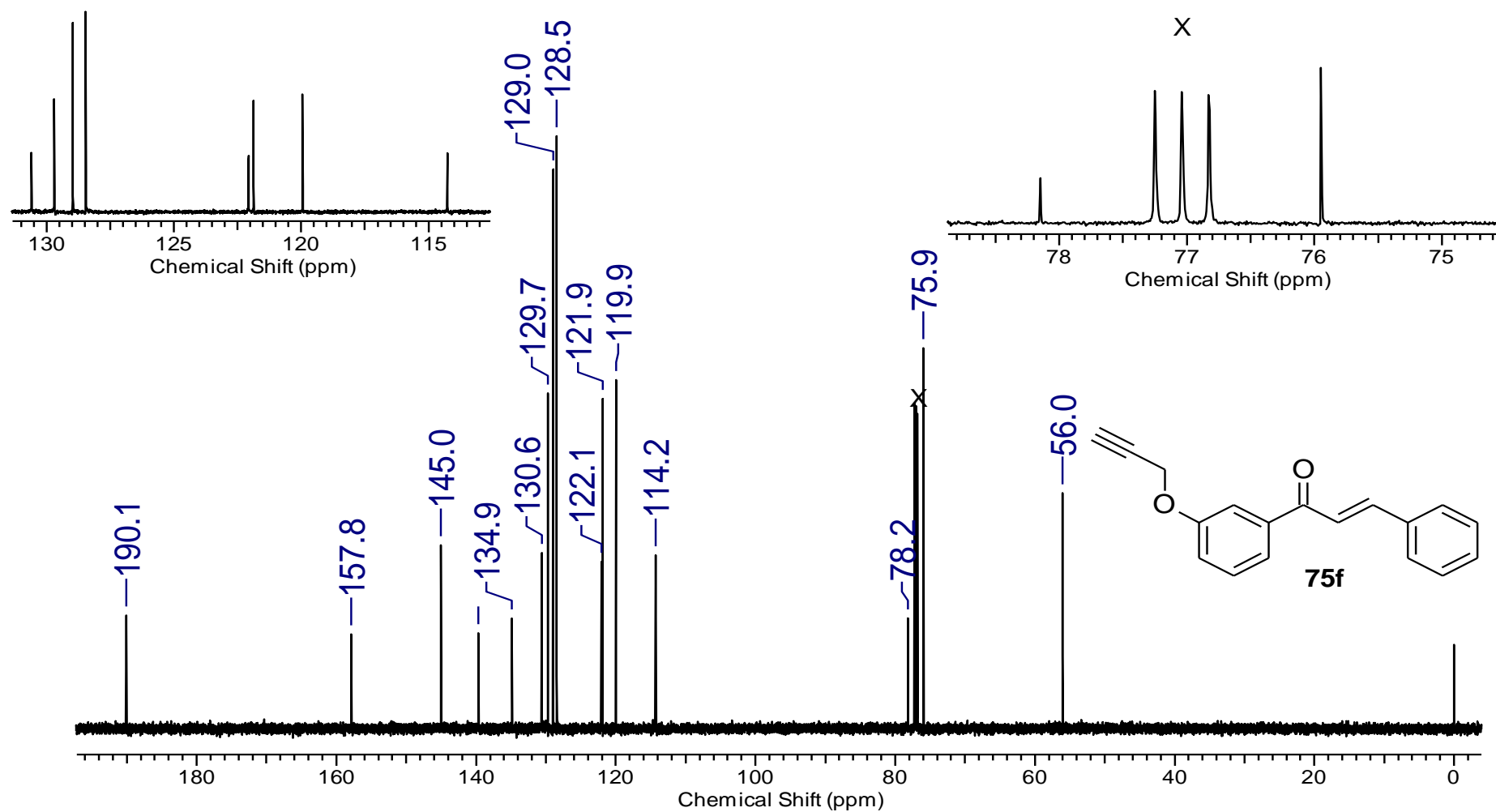
Espectro 11.1 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da chalcona **83**.



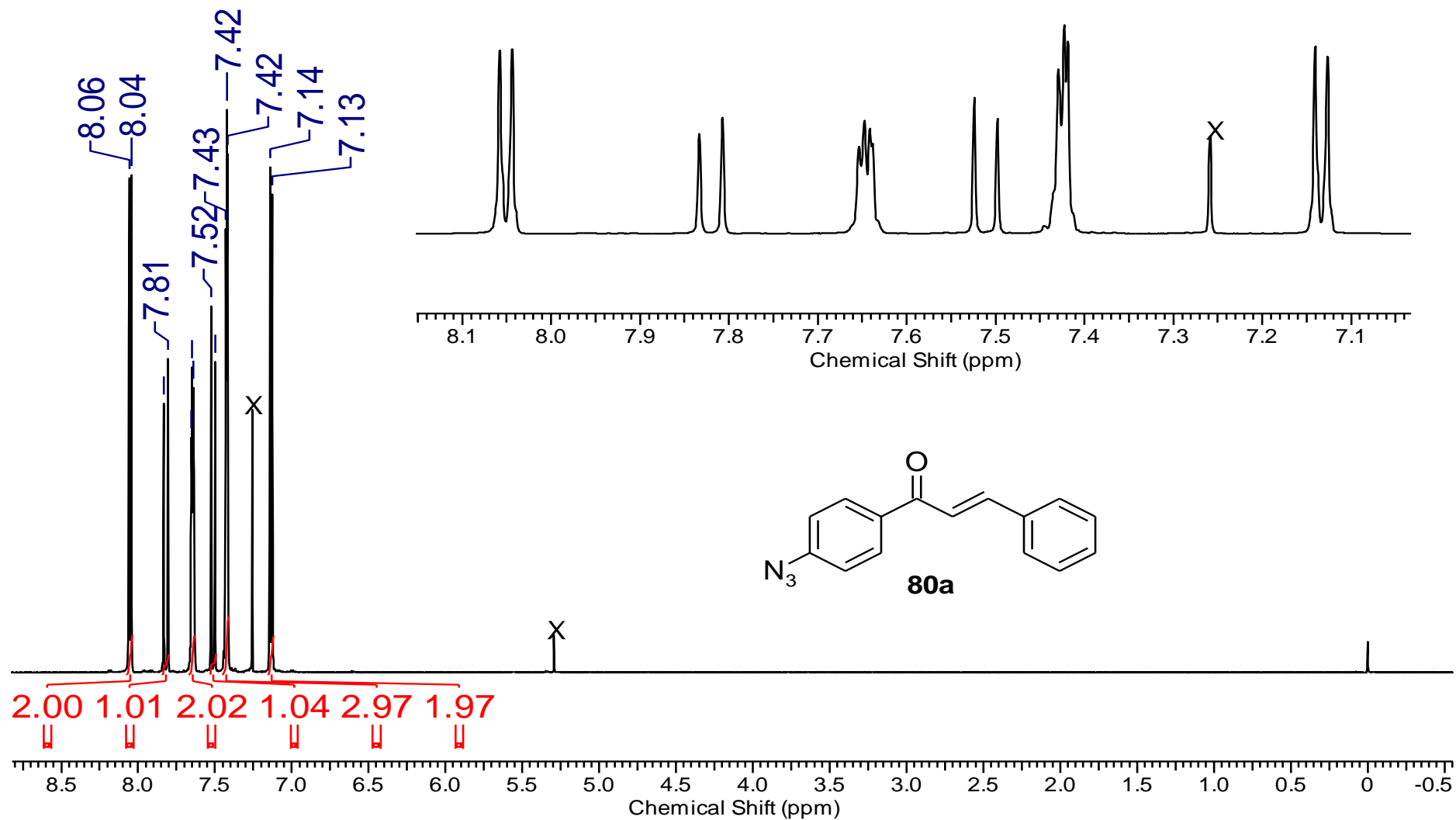
Espectro 11.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da chalcona **83**.



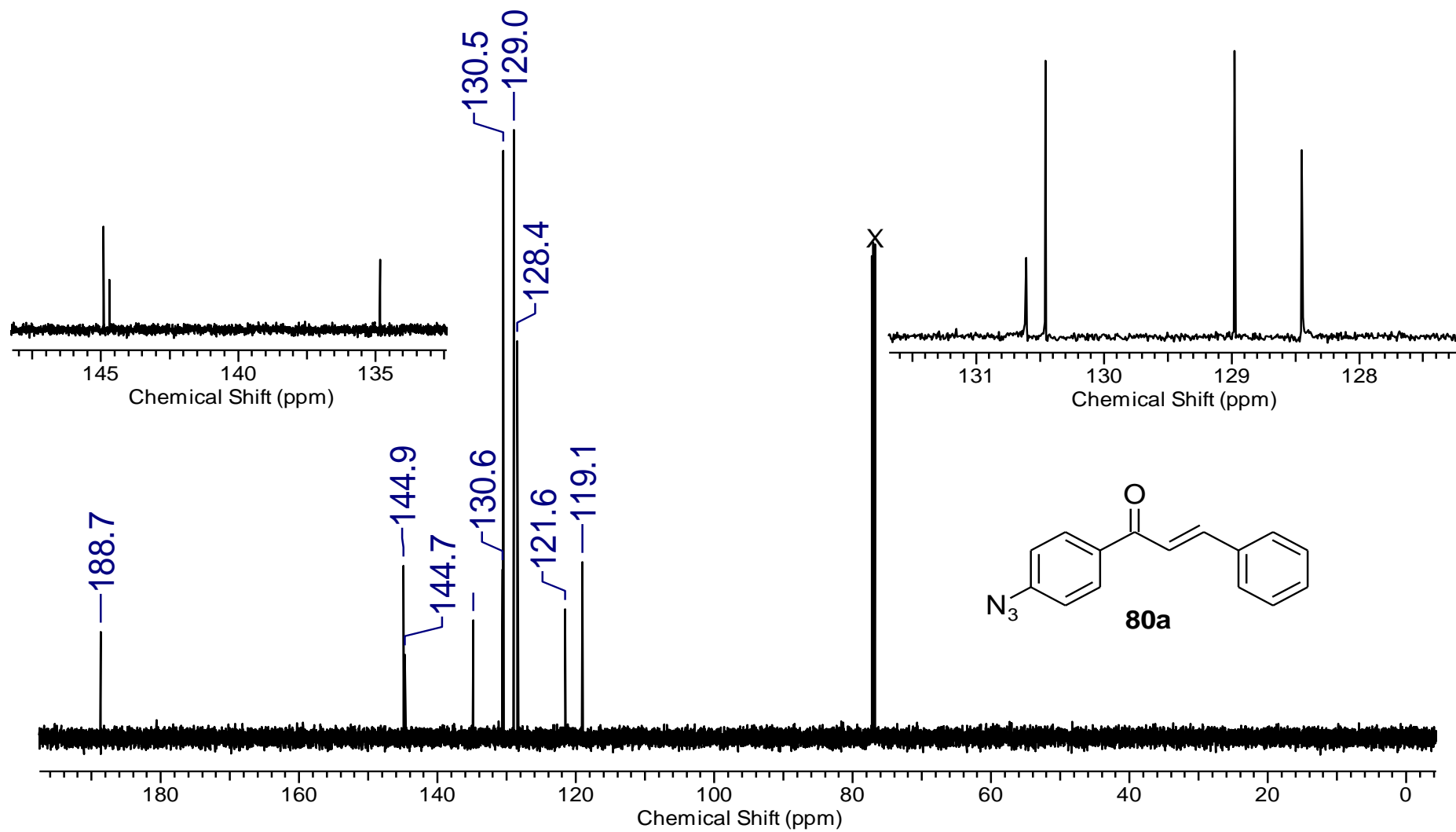
Espectro 12.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **75f**.



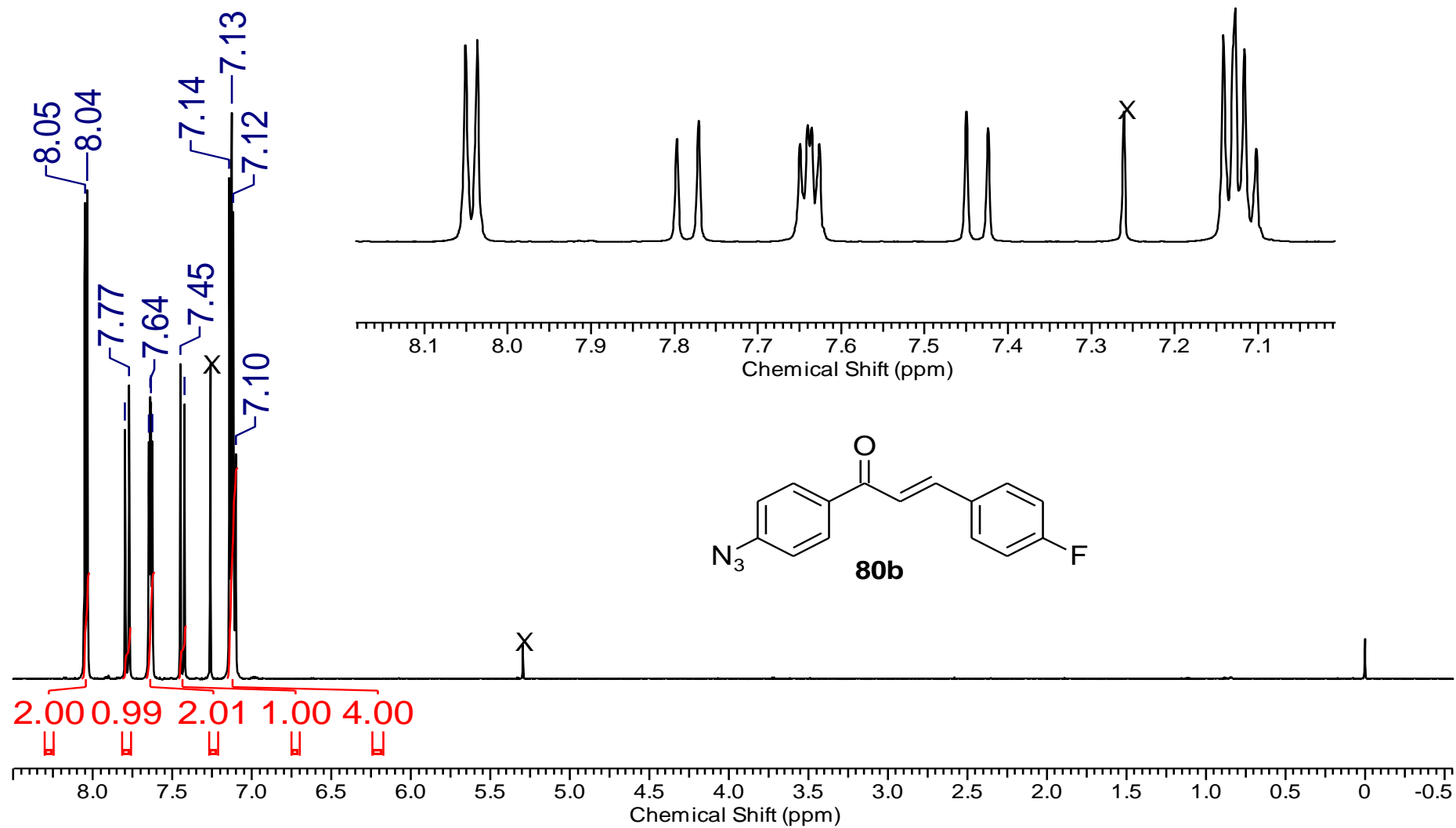
Espectro 12.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **75f**.



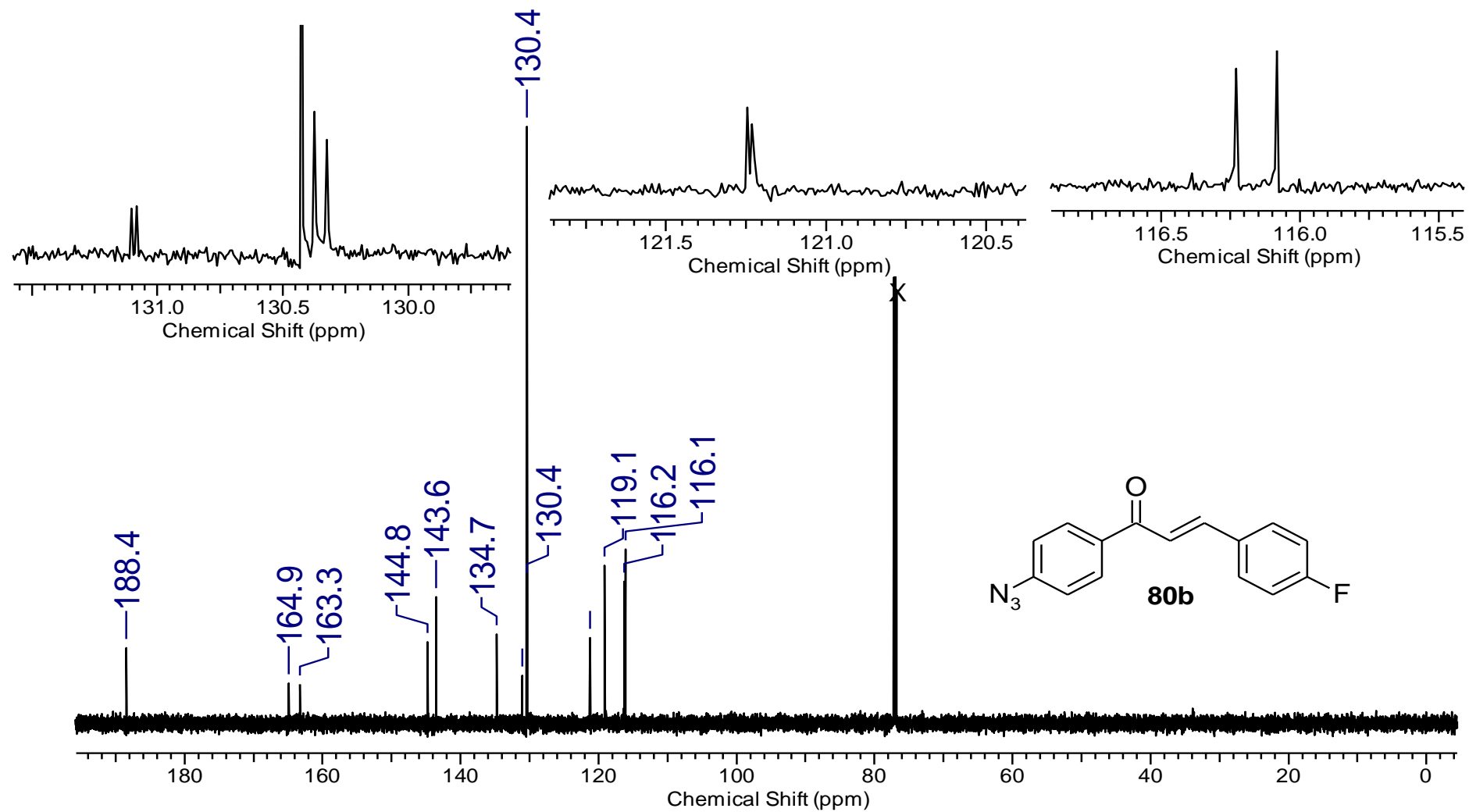
Espectro 13.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **80a**.



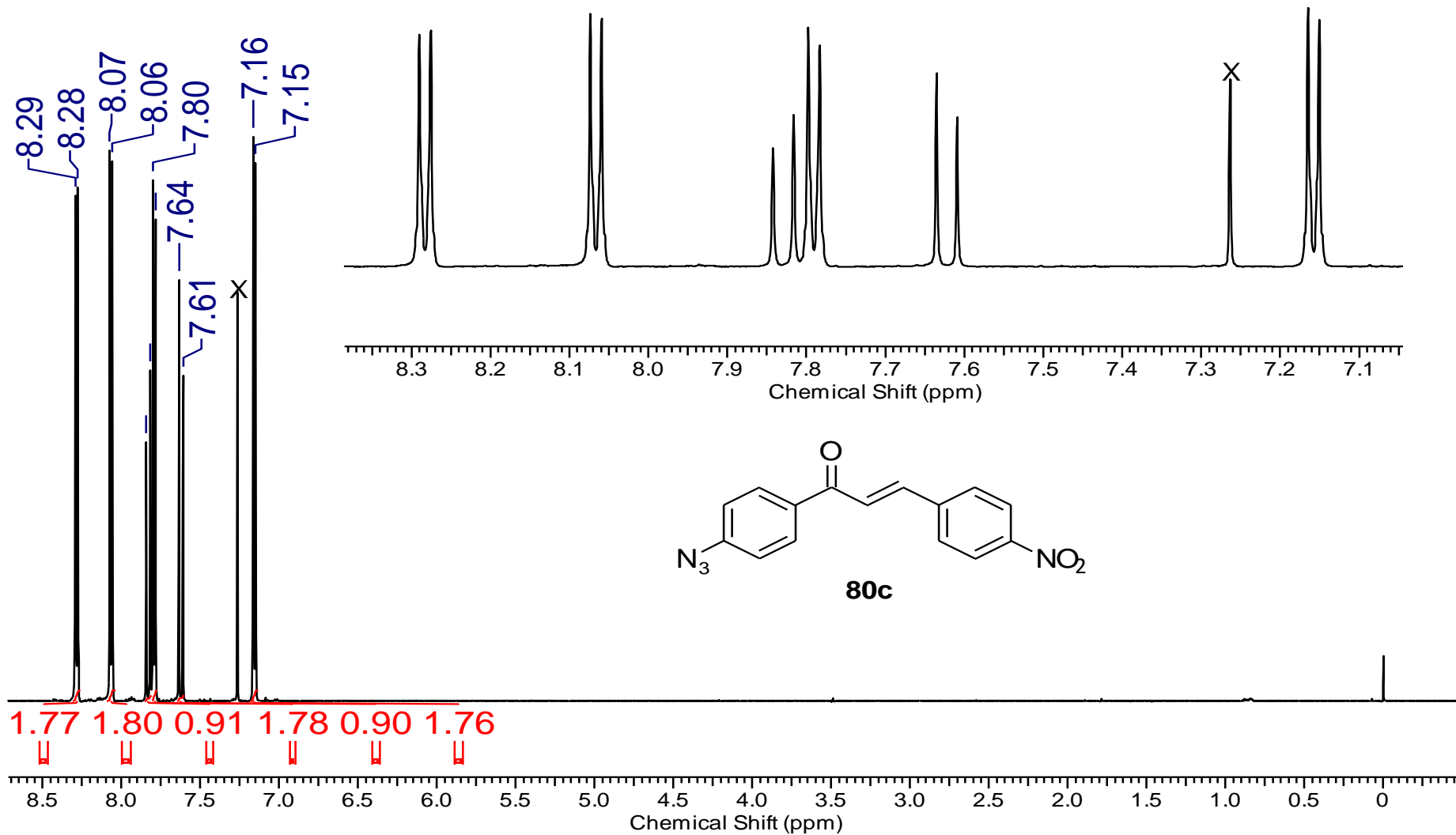
Espectro 13.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **80a**.



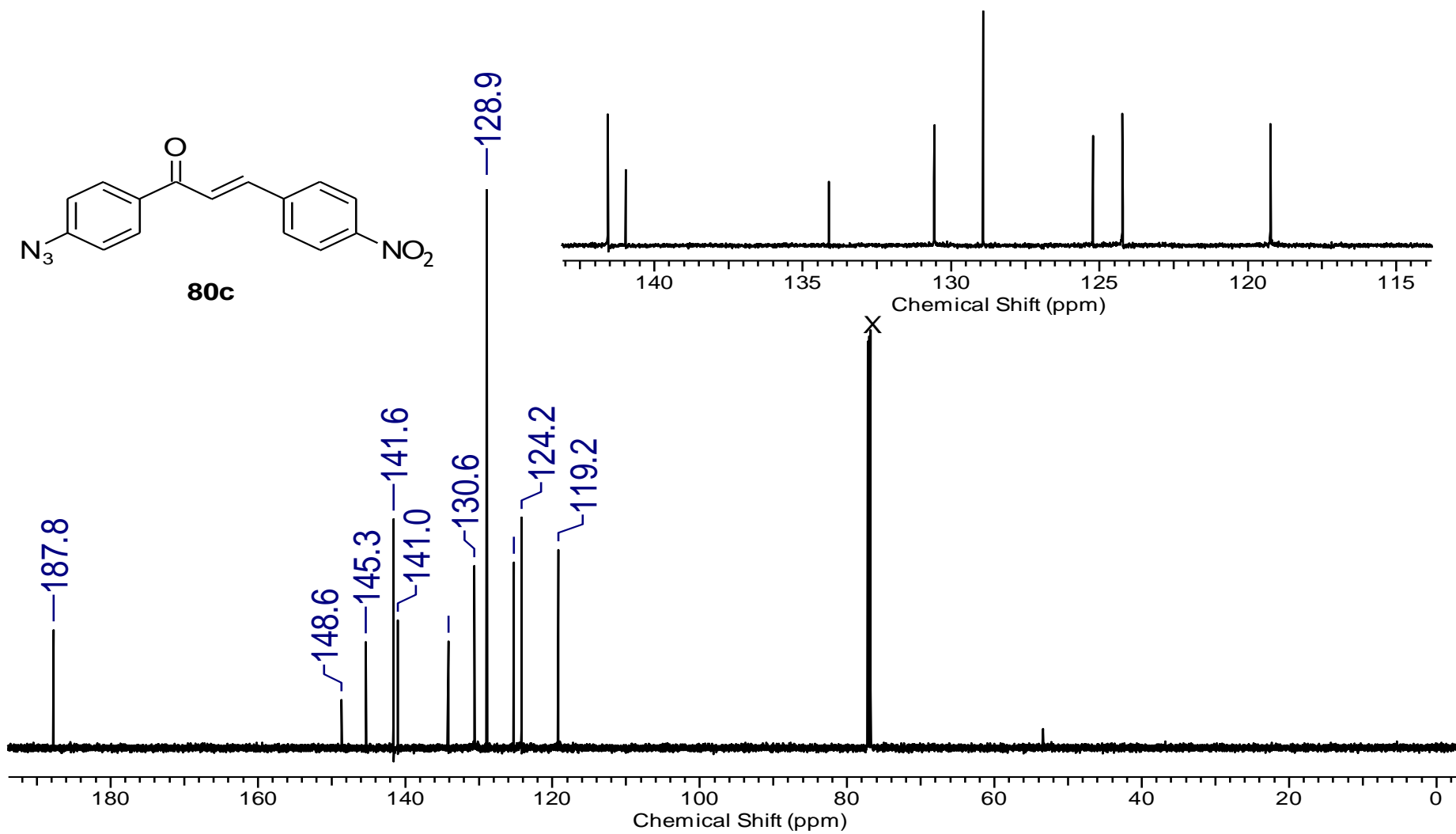
Espectro 14.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **80b**.



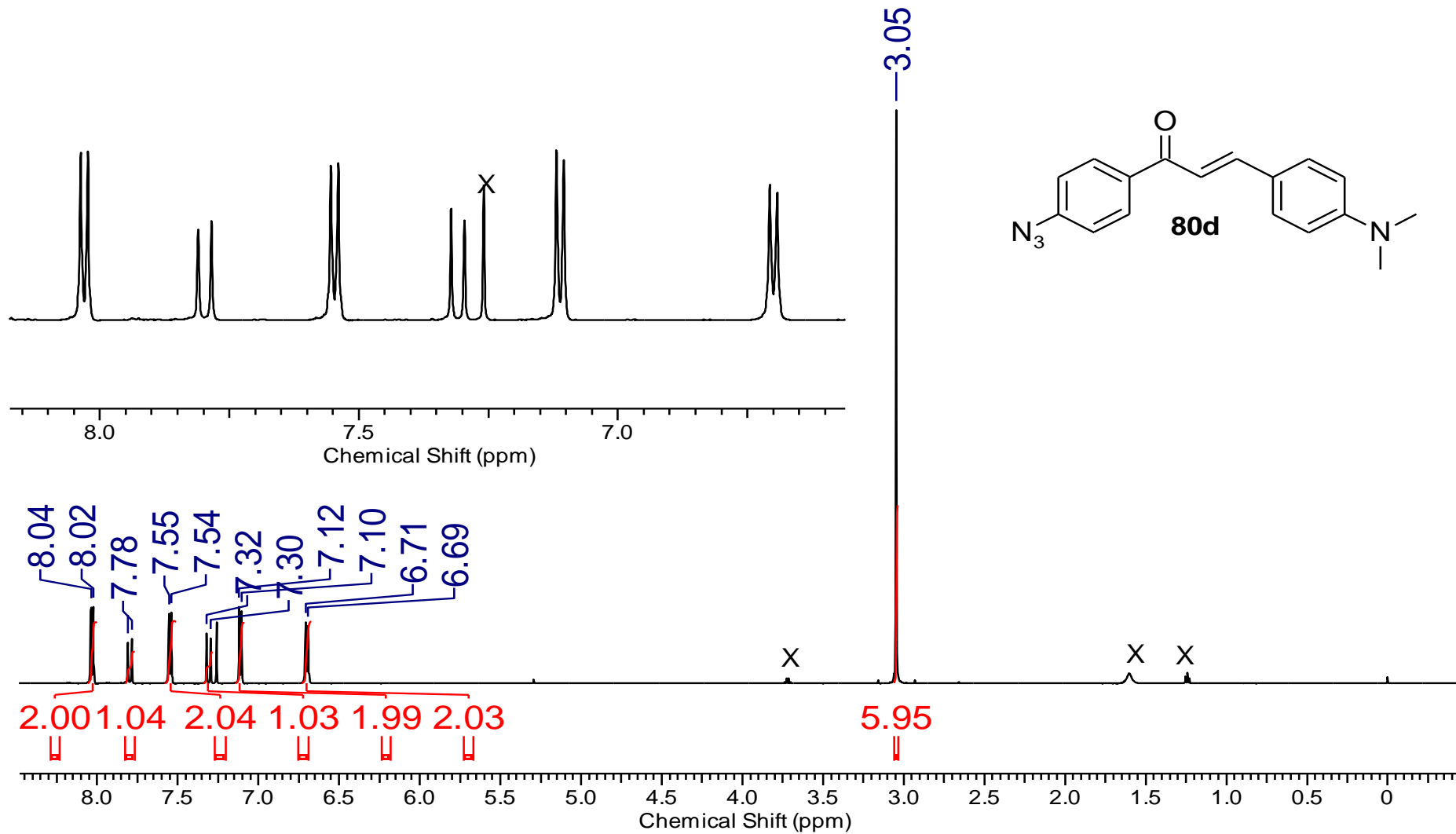
Espectro 14.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **80b**.



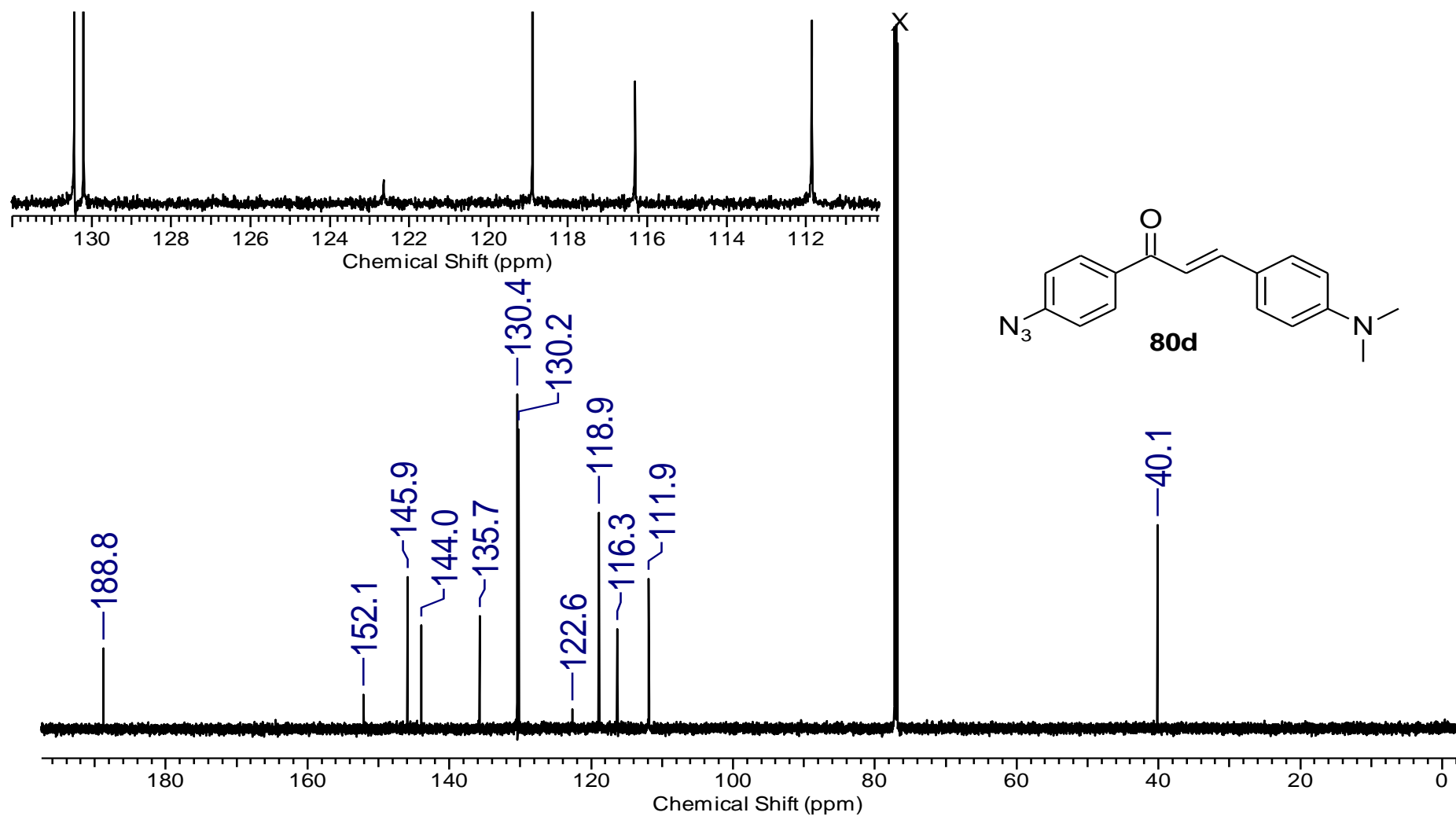
Espectro 15.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **80c**.



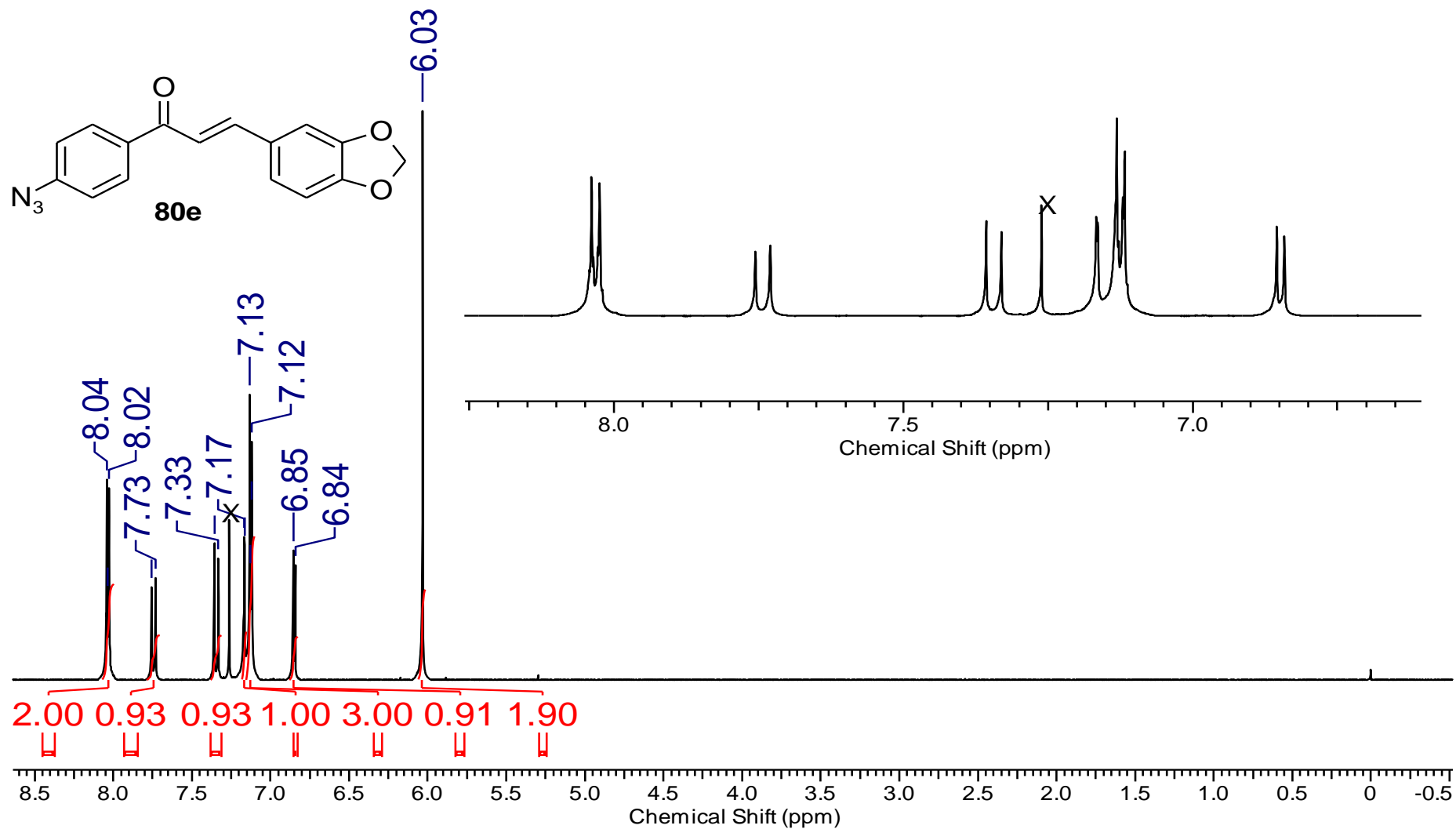
Espectro 15.2 – Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) da chalcona **80c**.



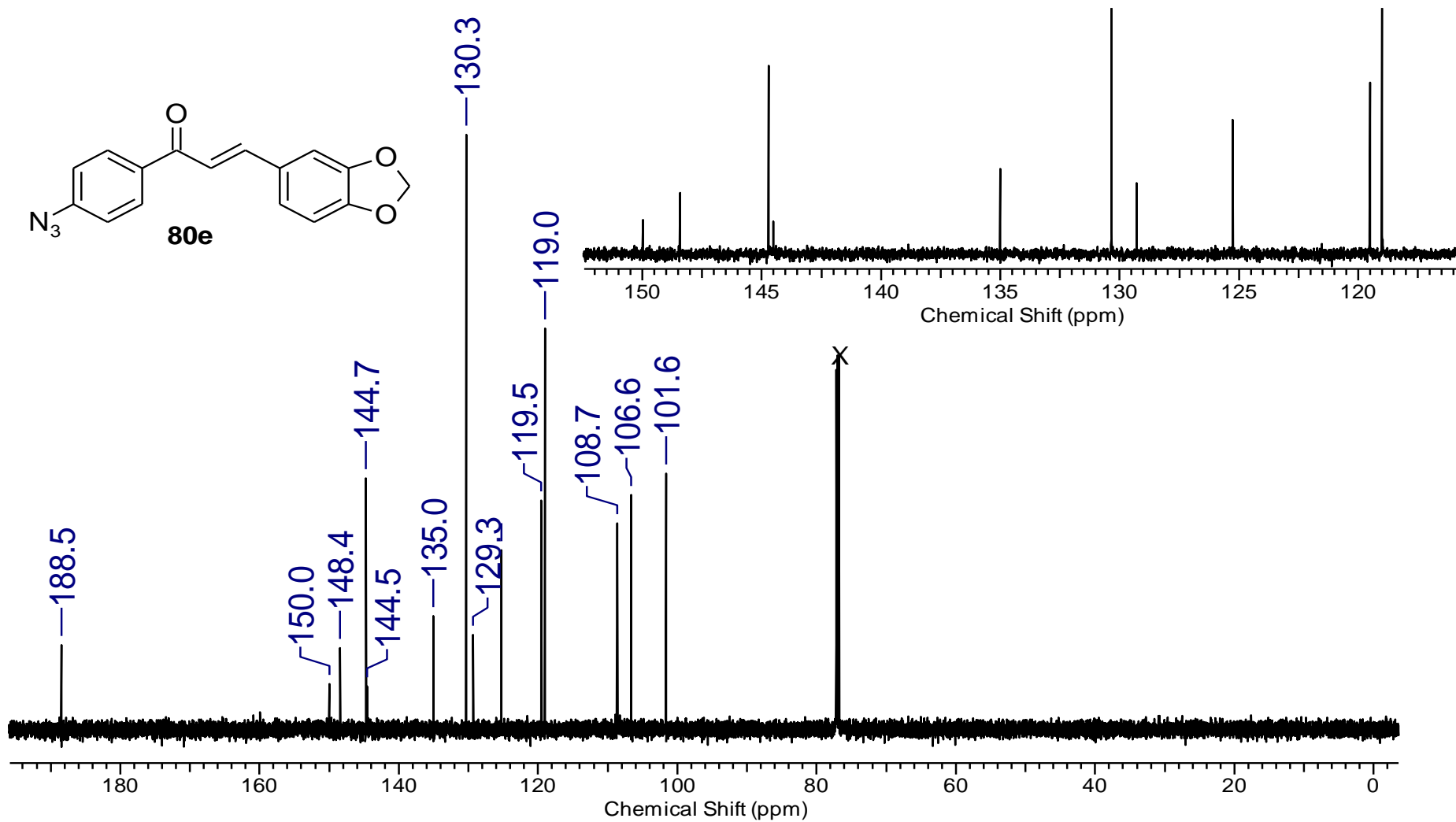
Espectro 16.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **80d**.



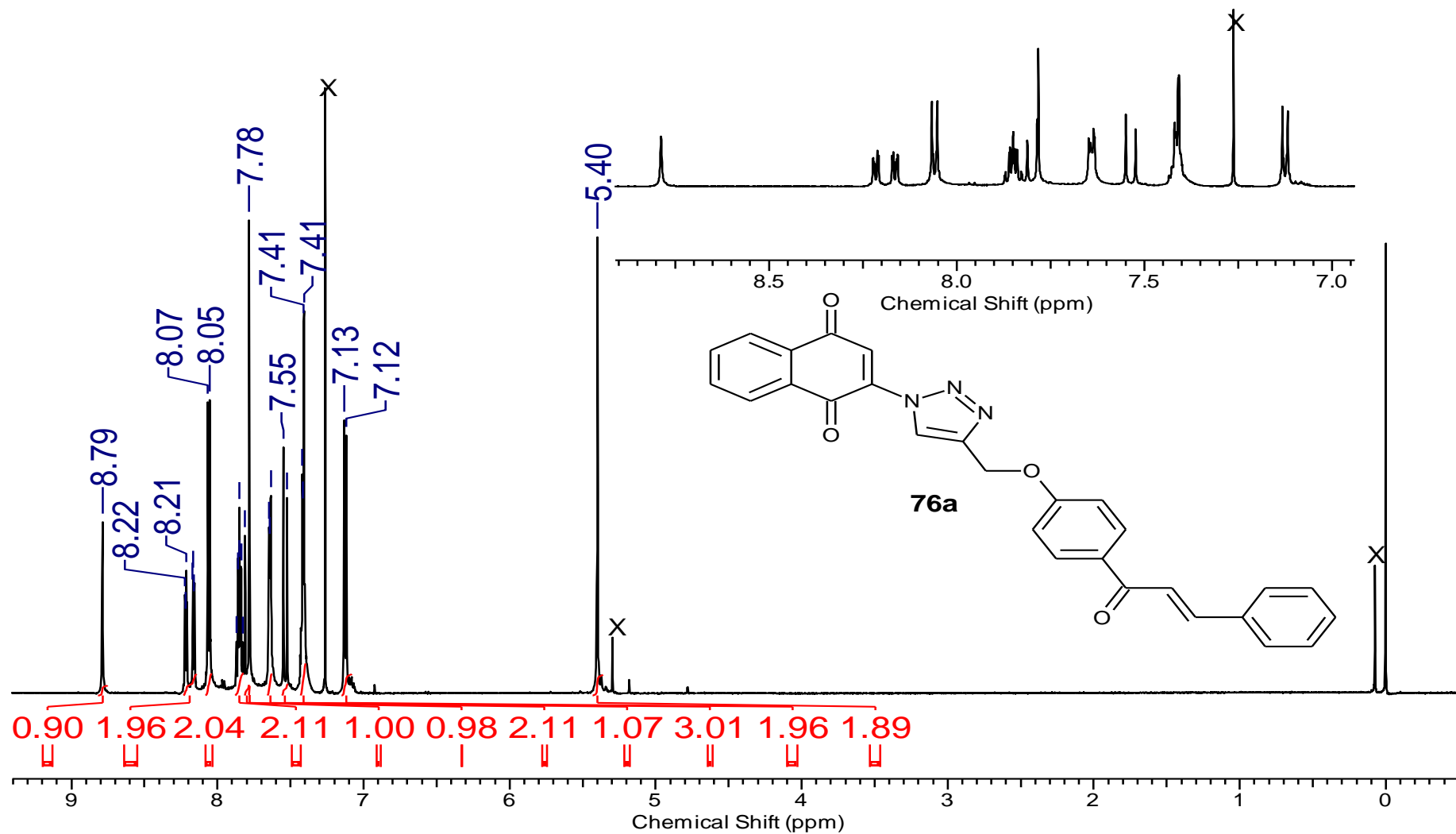
Espectro 16.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **80d**.



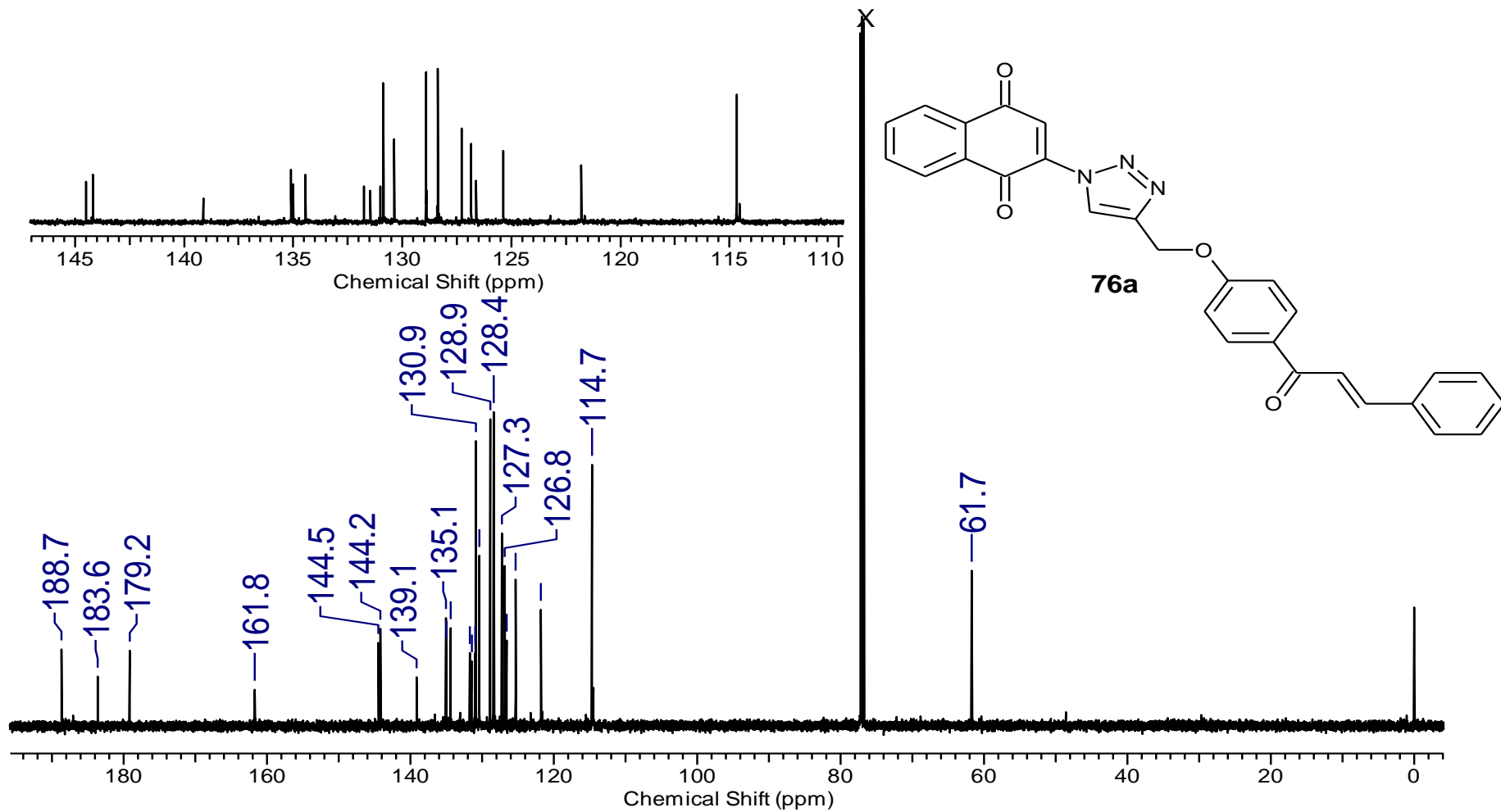
Espectro 17.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da chalcona **80e**.



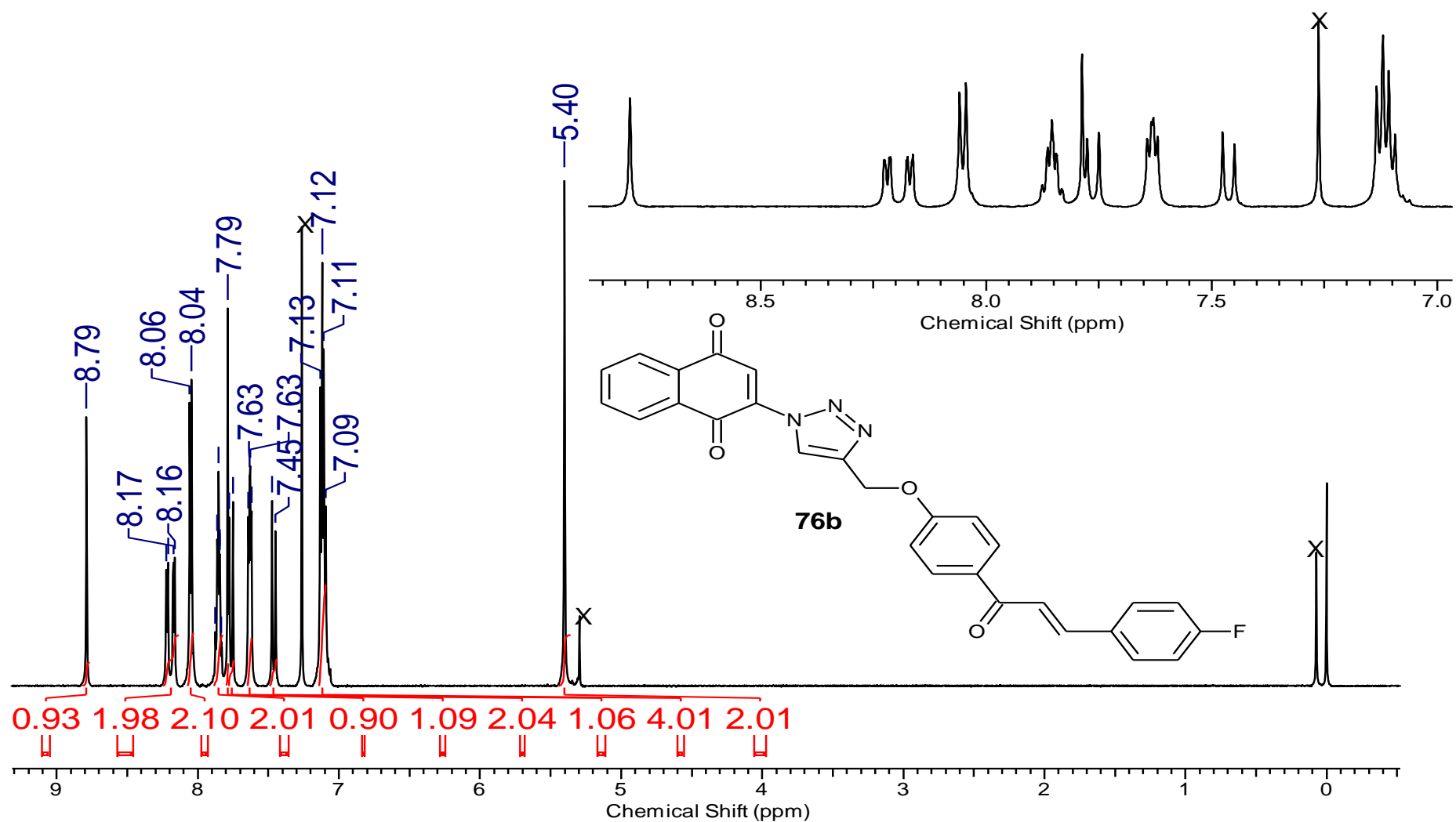
Espectro 17.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da chalcona **80e**.



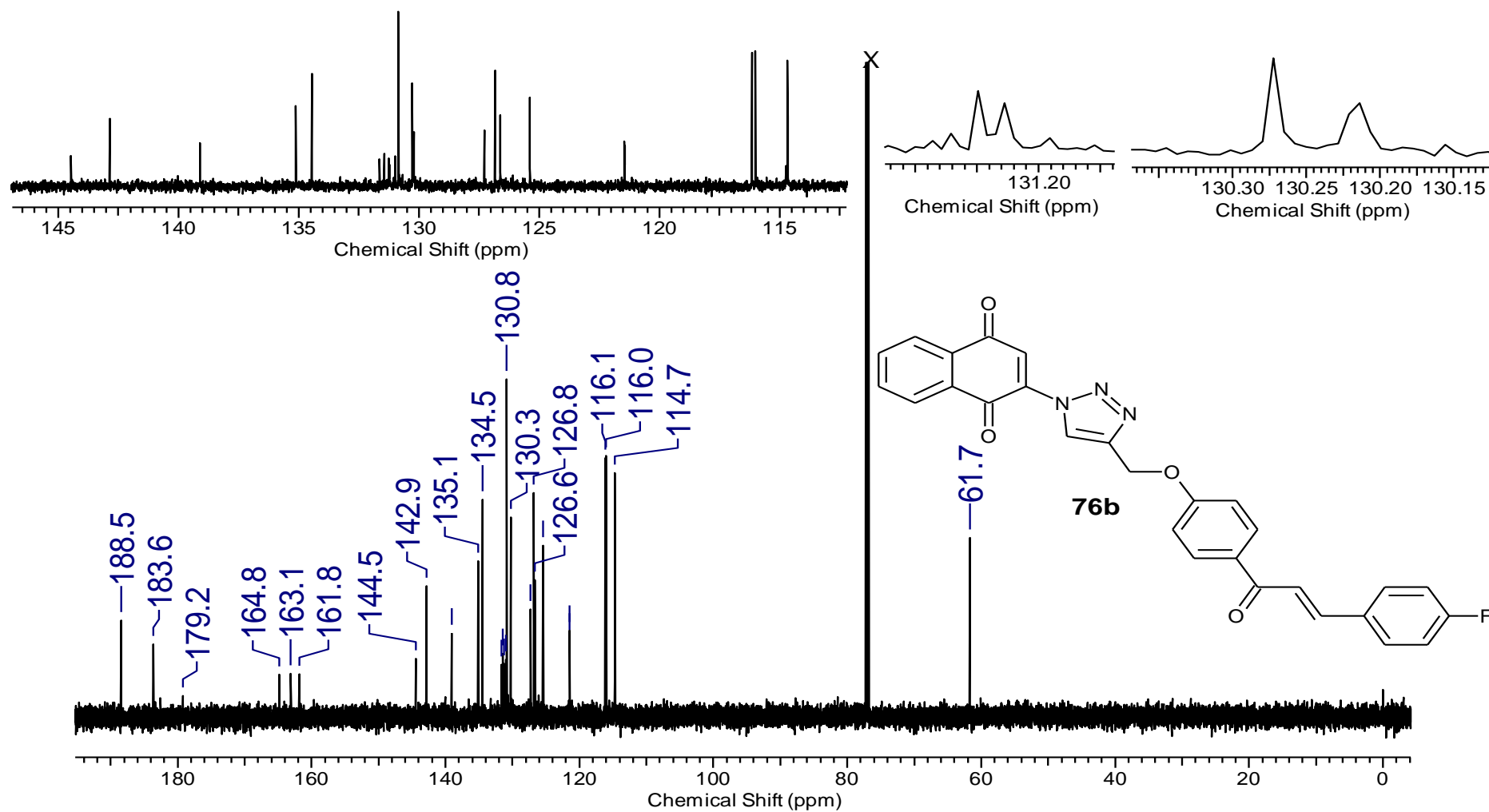
Espectro 18.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **76a**.



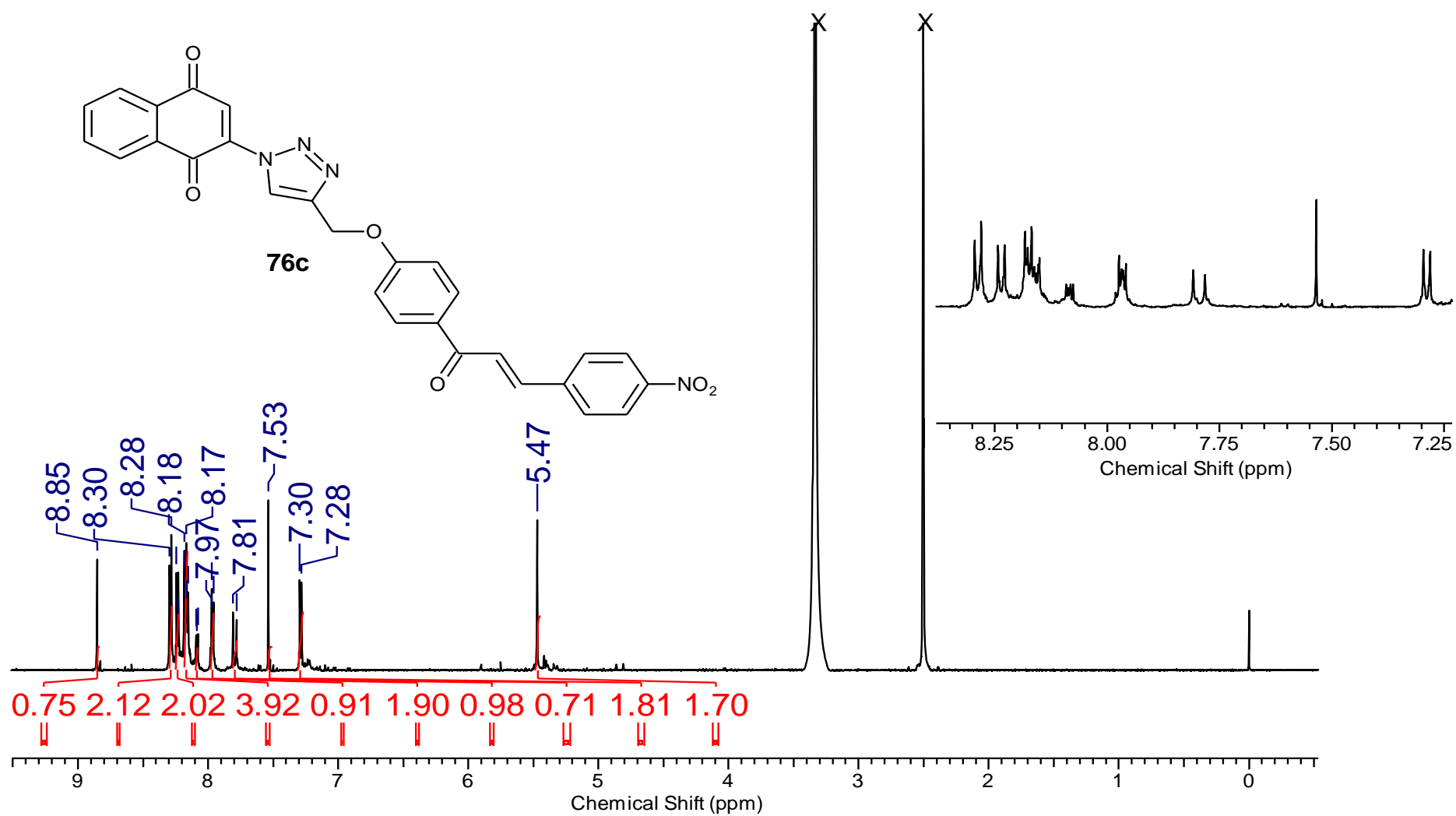
Espectro 18.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **76a**.



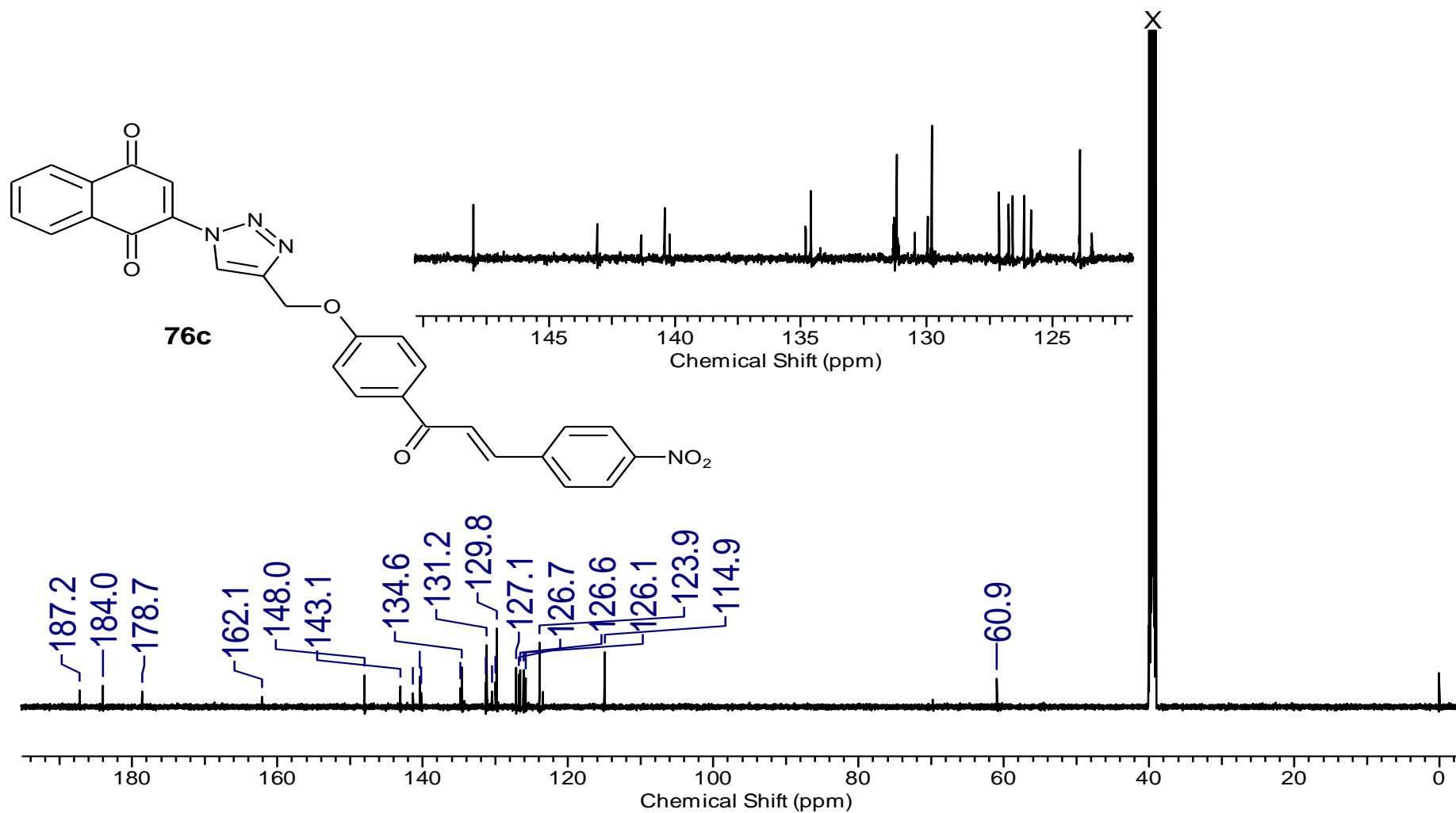
Espectro 19.1 – Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **76b**.



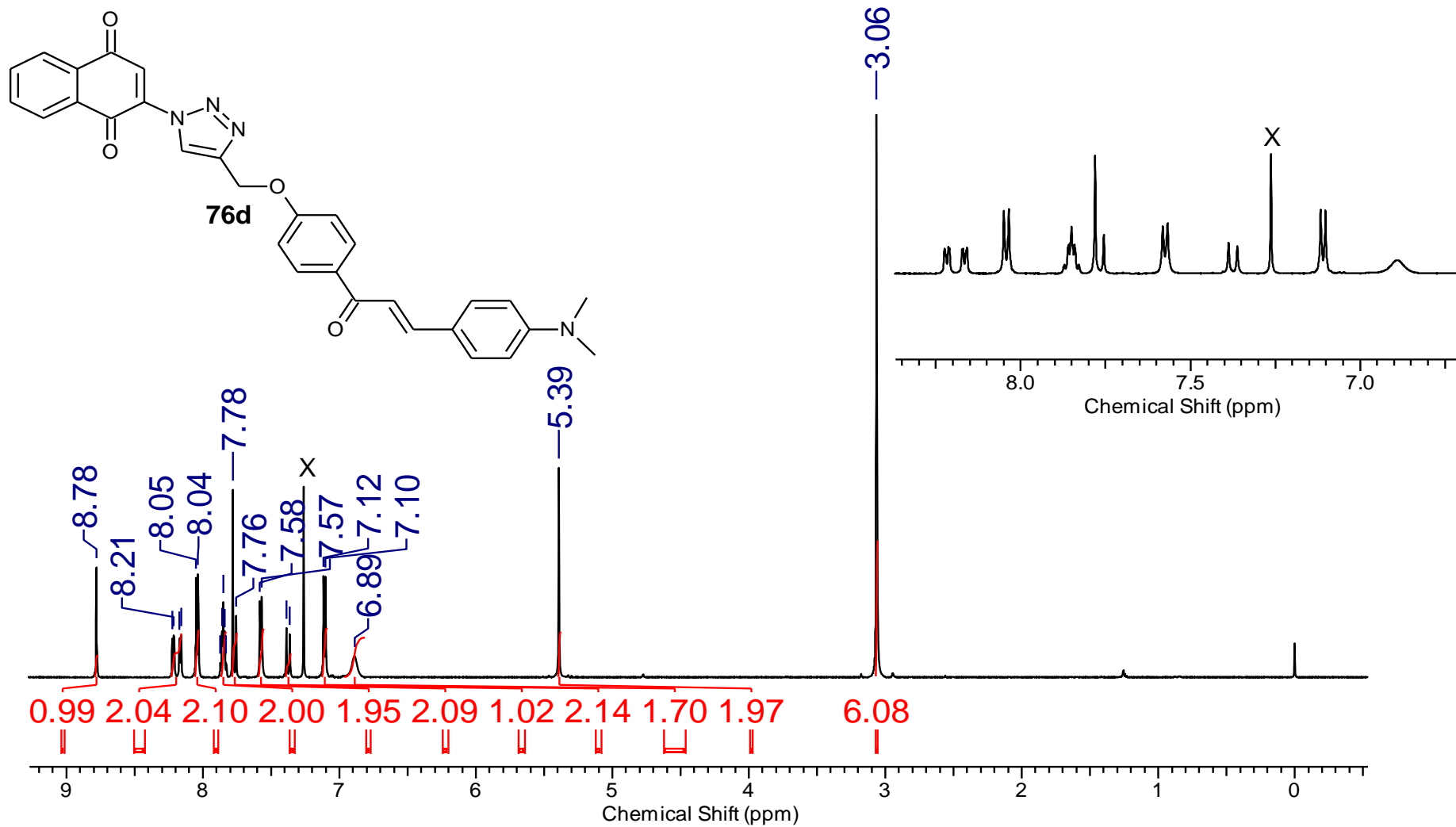
Espectro 19.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **76b**.



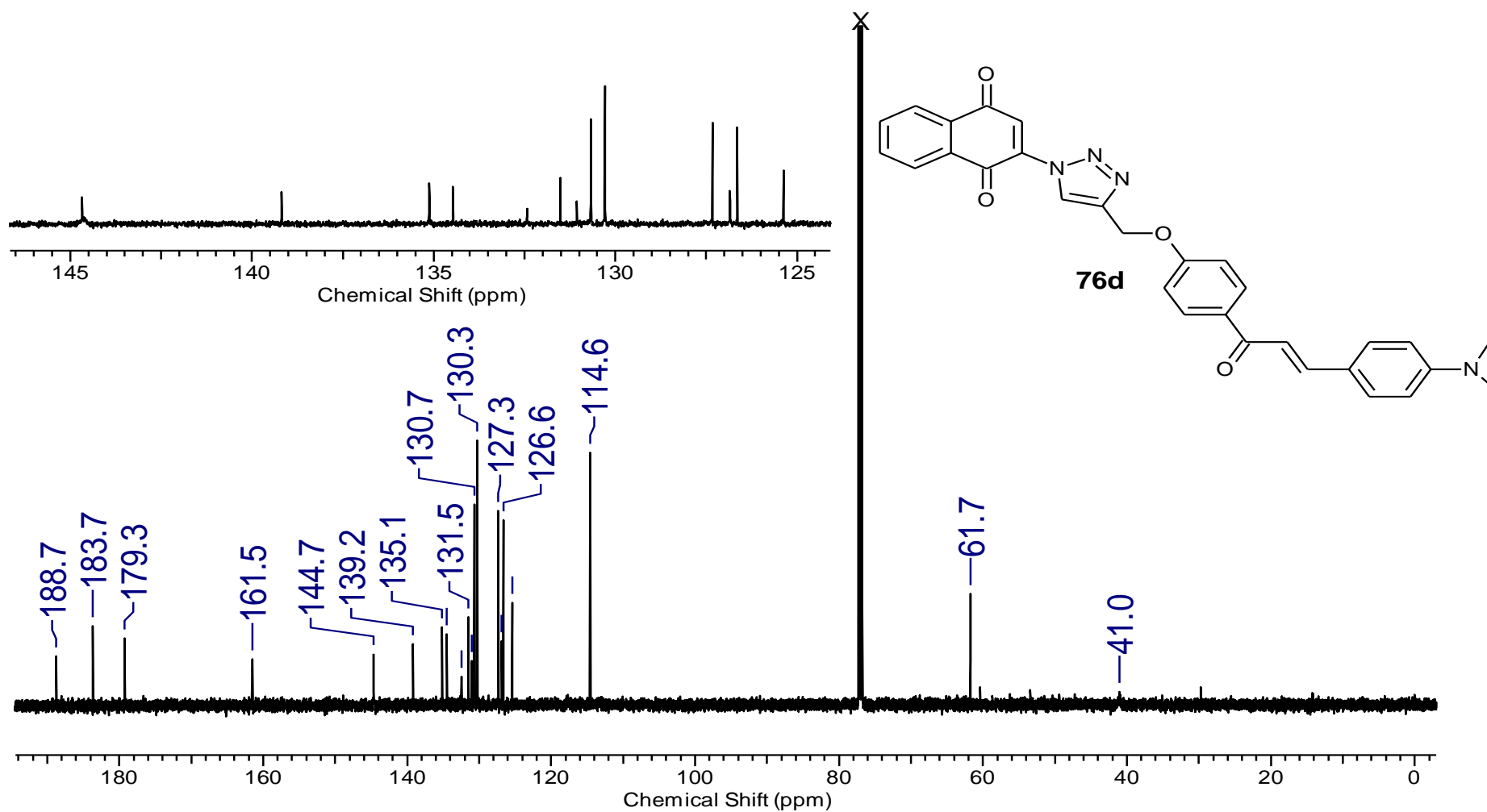
Espectro 20.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **76c**.



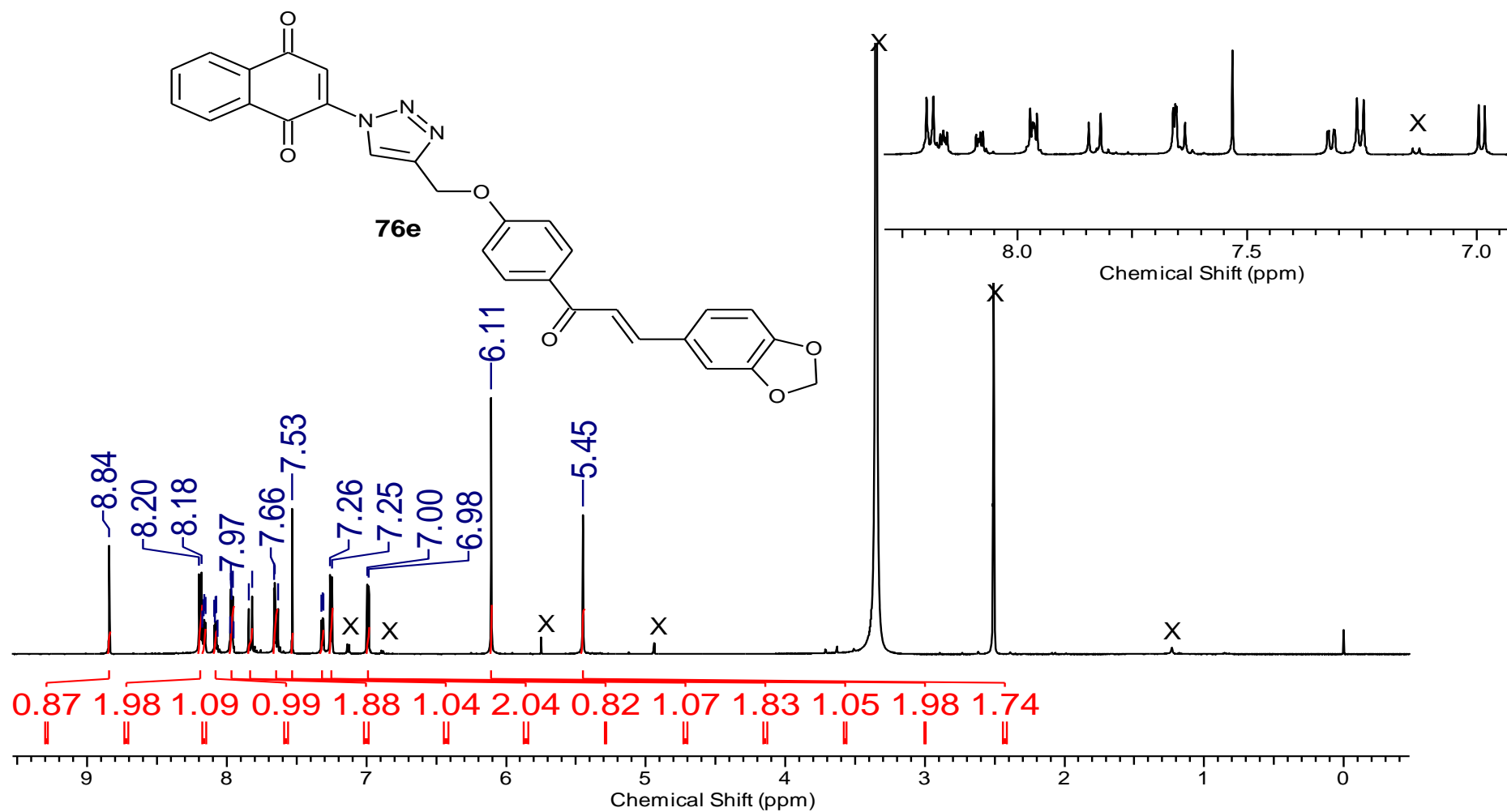
Espectro 20.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **76c**.



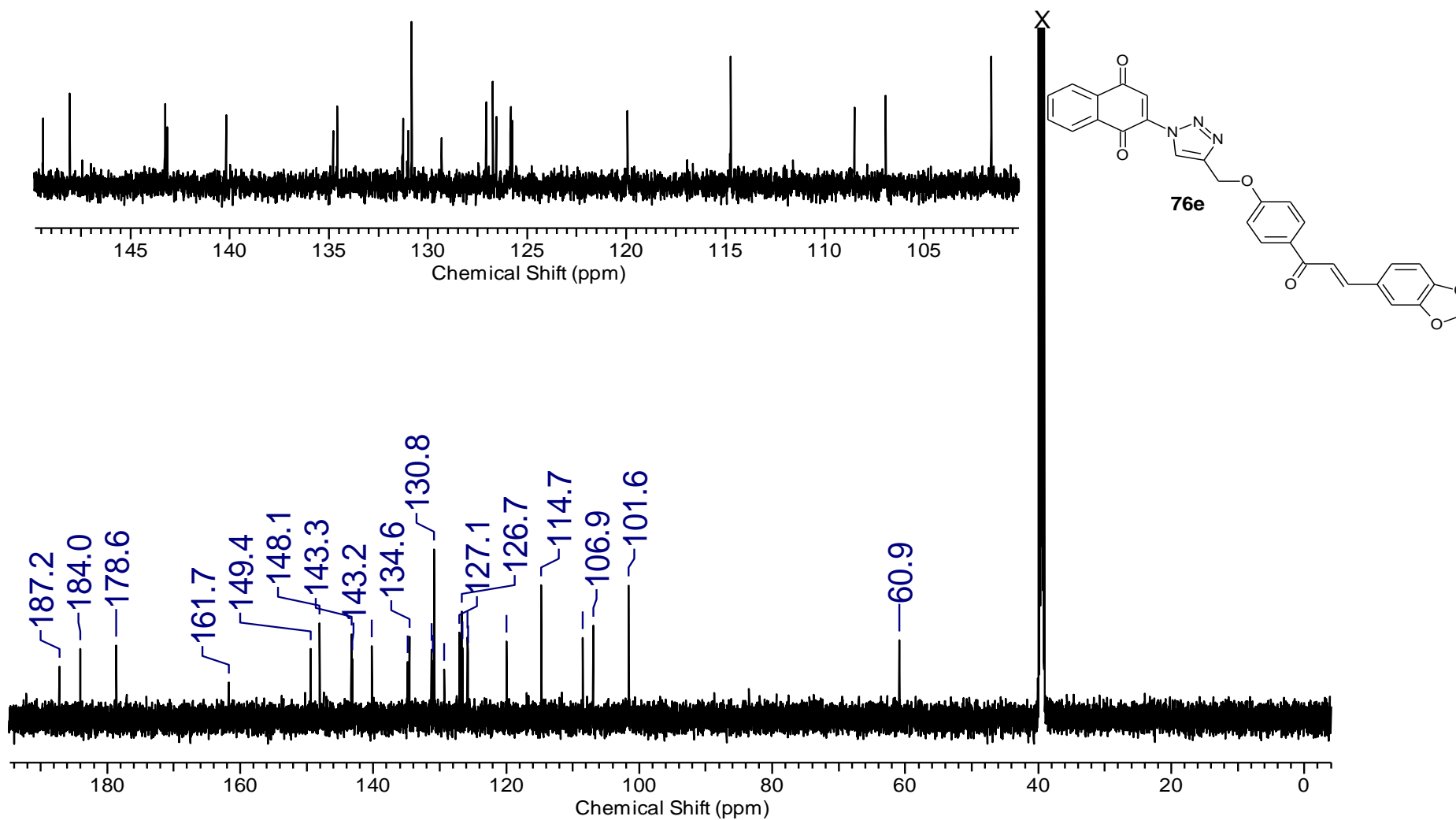
Espectro 21.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **76d**.



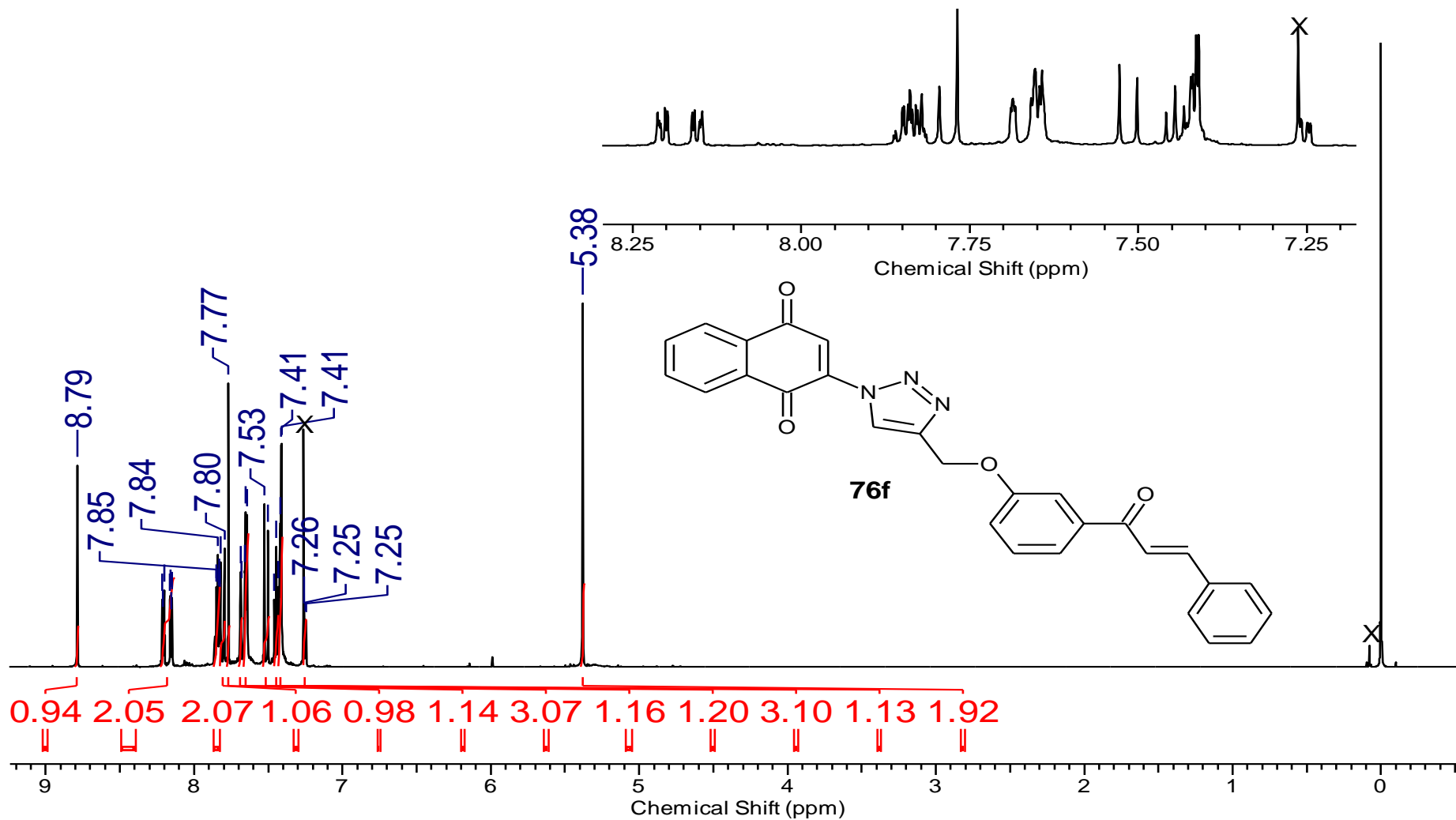
Espectro 21.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **76d**.



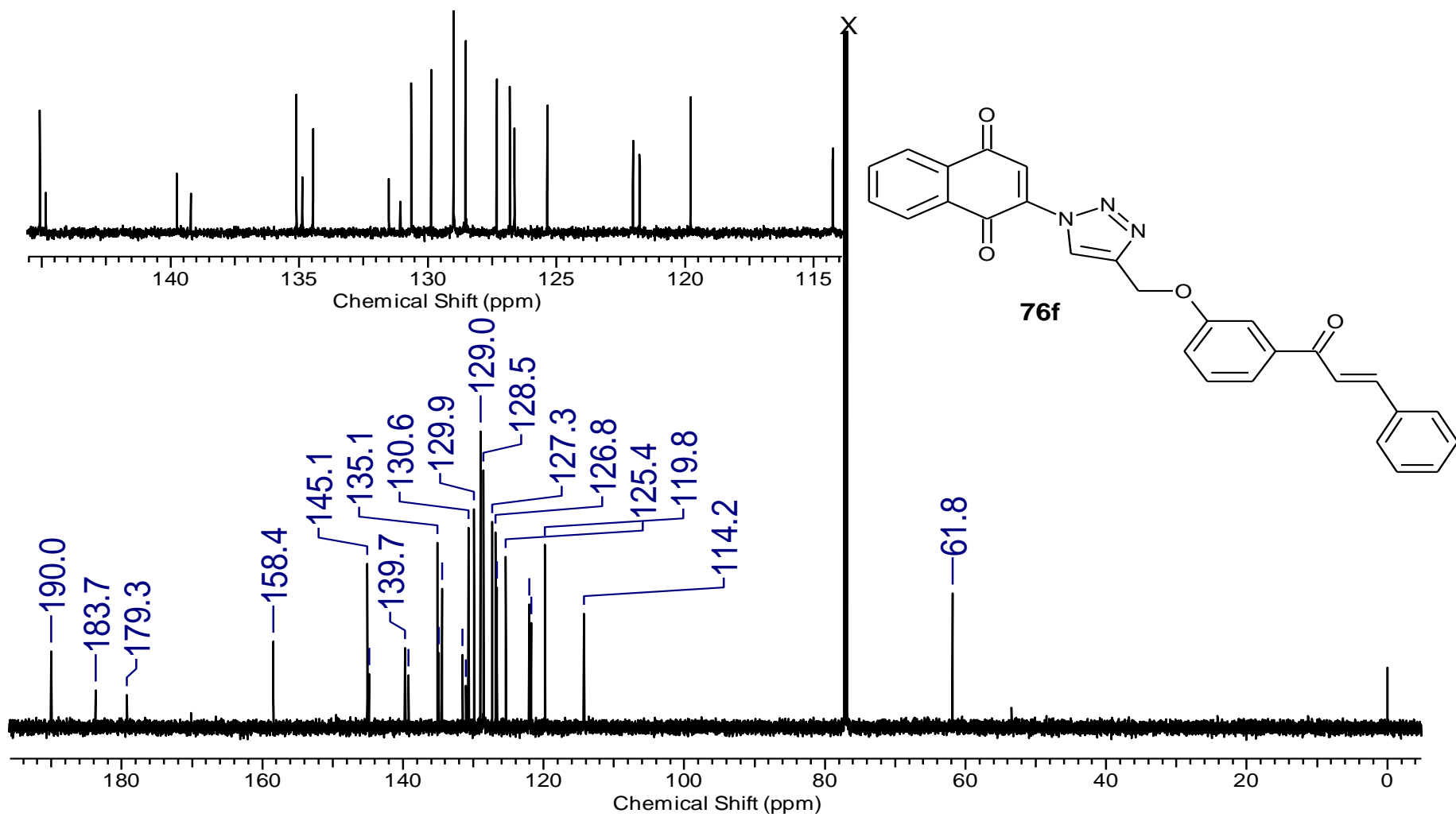
Espectro 22.1 – Espectro de RMN de ^1H (600MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **76e**.



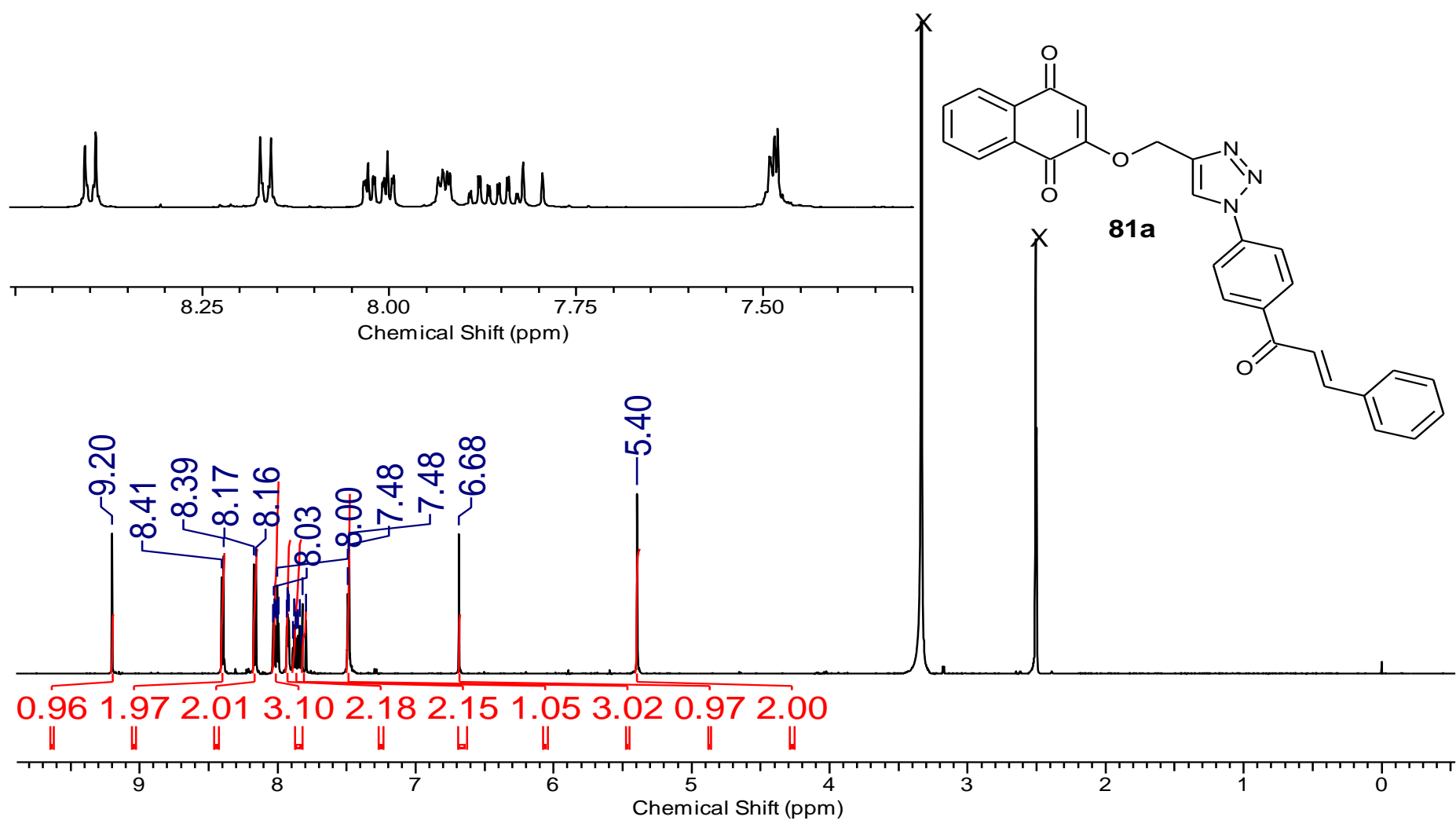
Espectro 22.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **76e**.



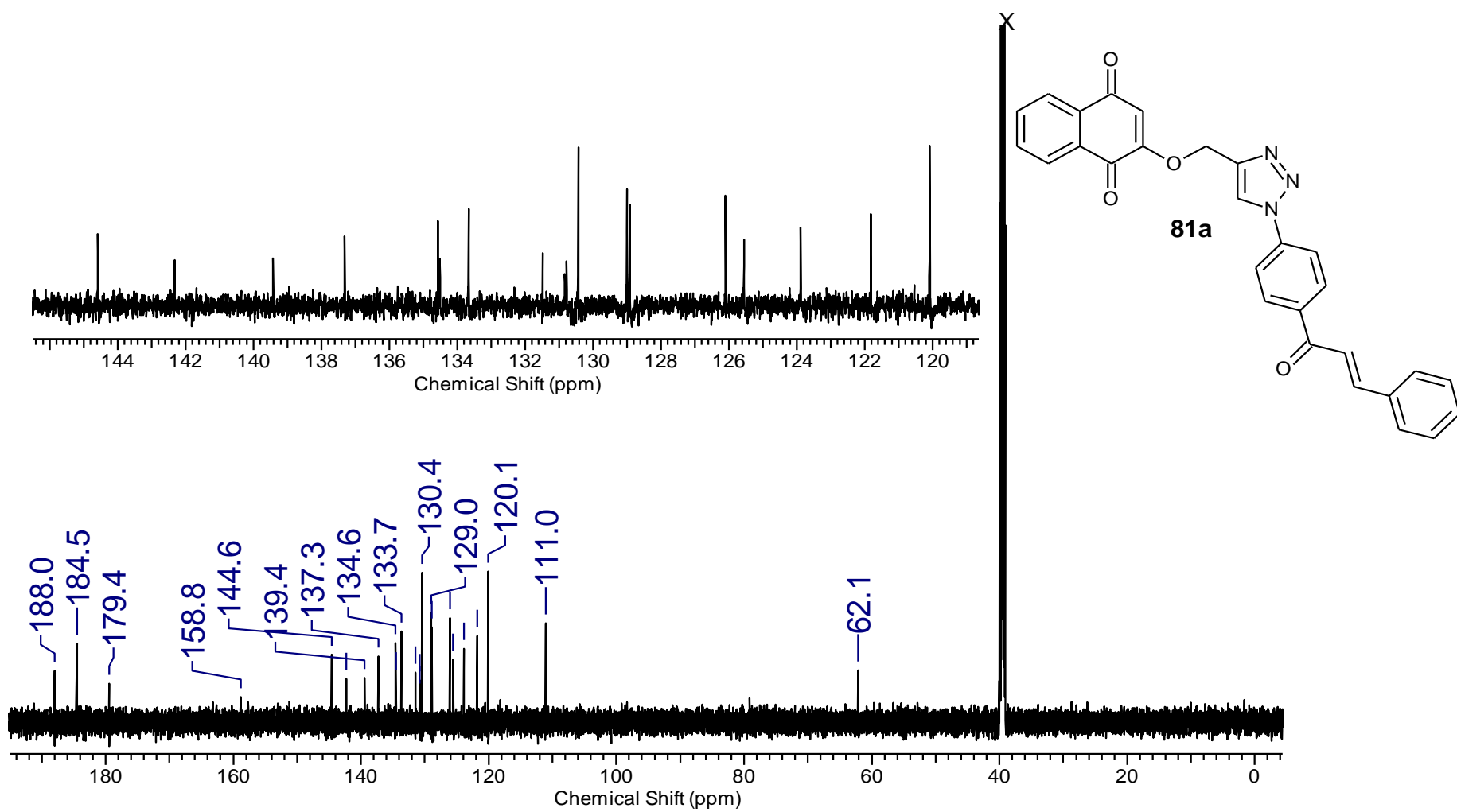
Espectro 23.1 – Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **76f**.



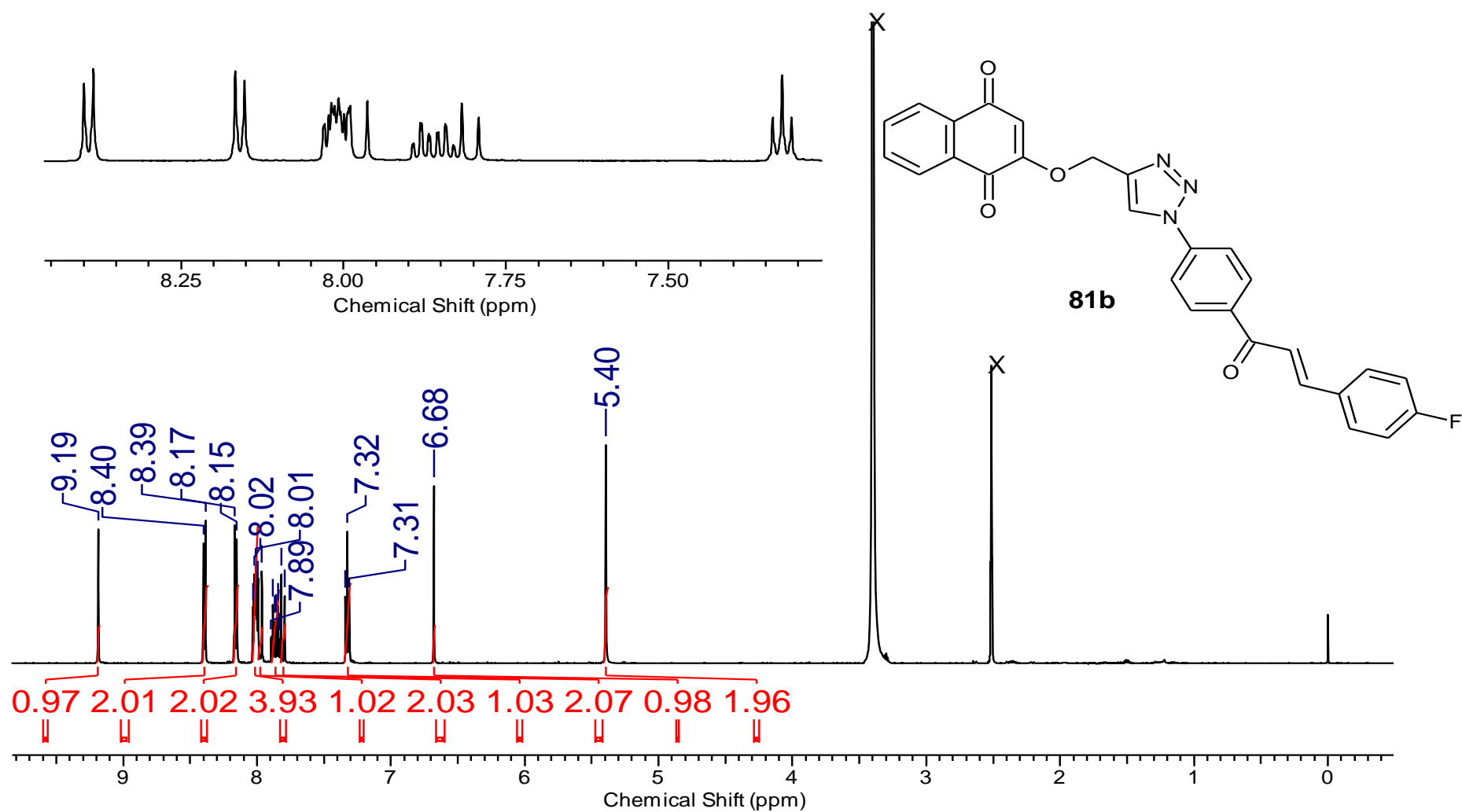
Espectro 23.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **76f**.



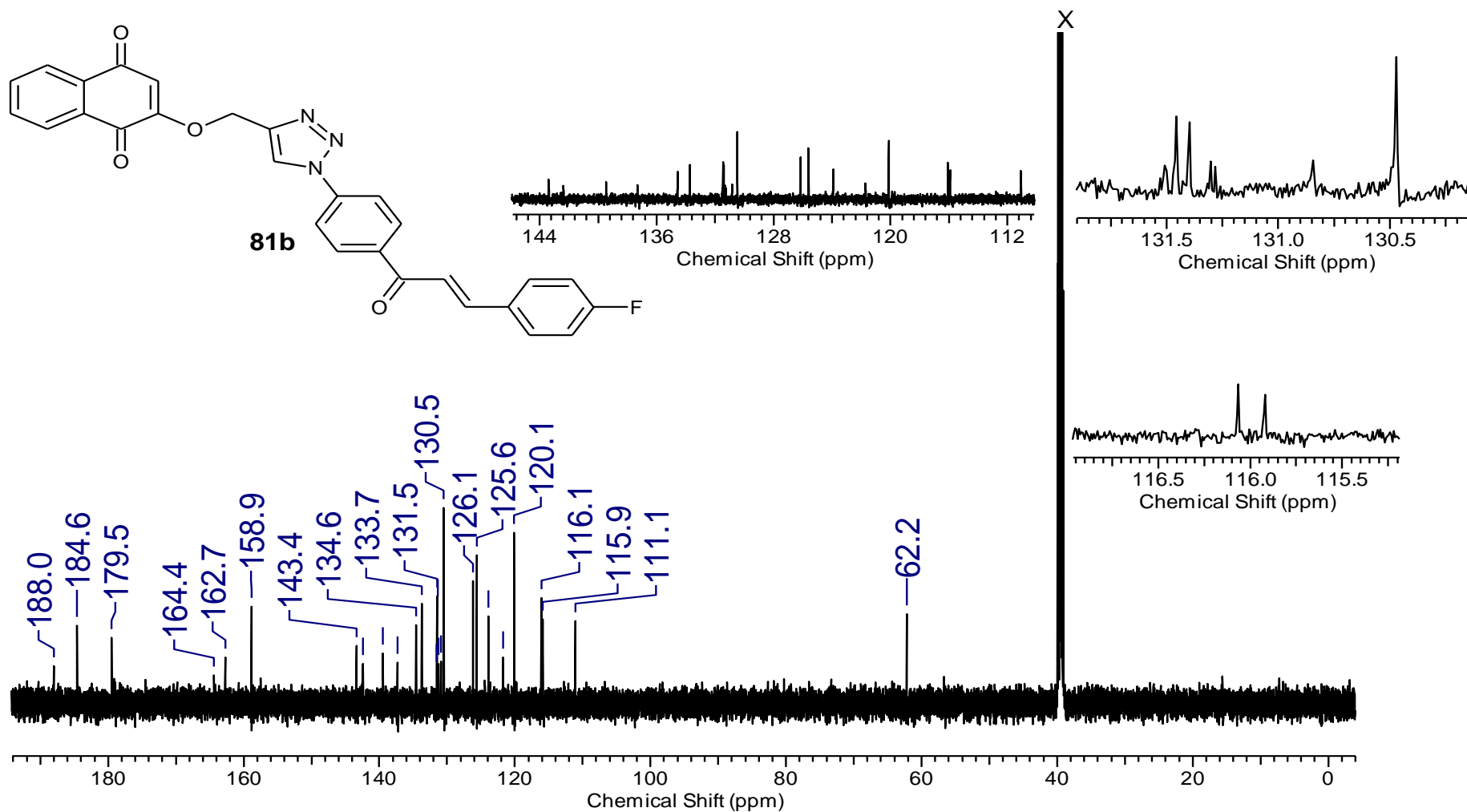
Espectro 24.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **81a**.



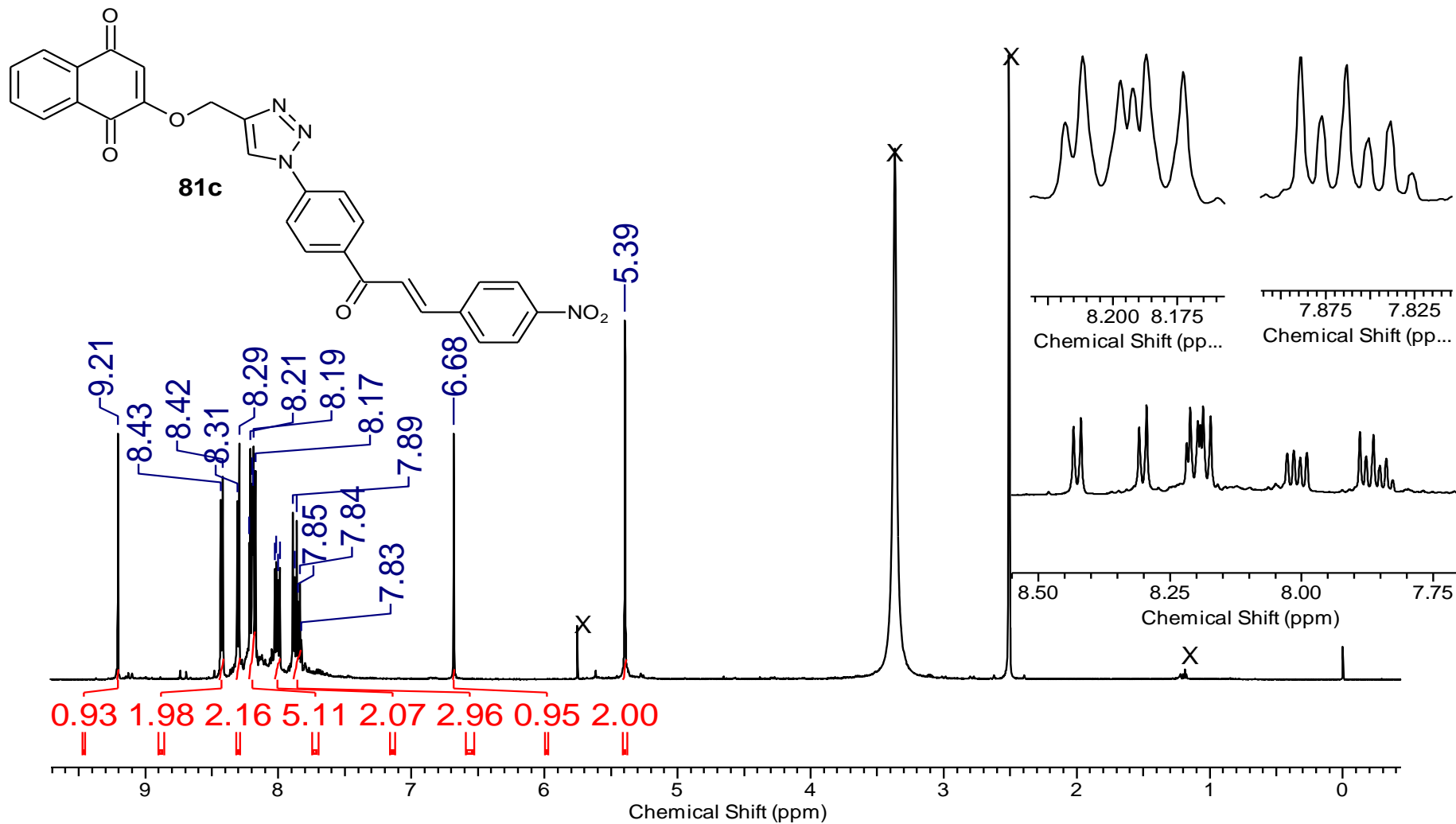
Espectro 24.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **81a**.



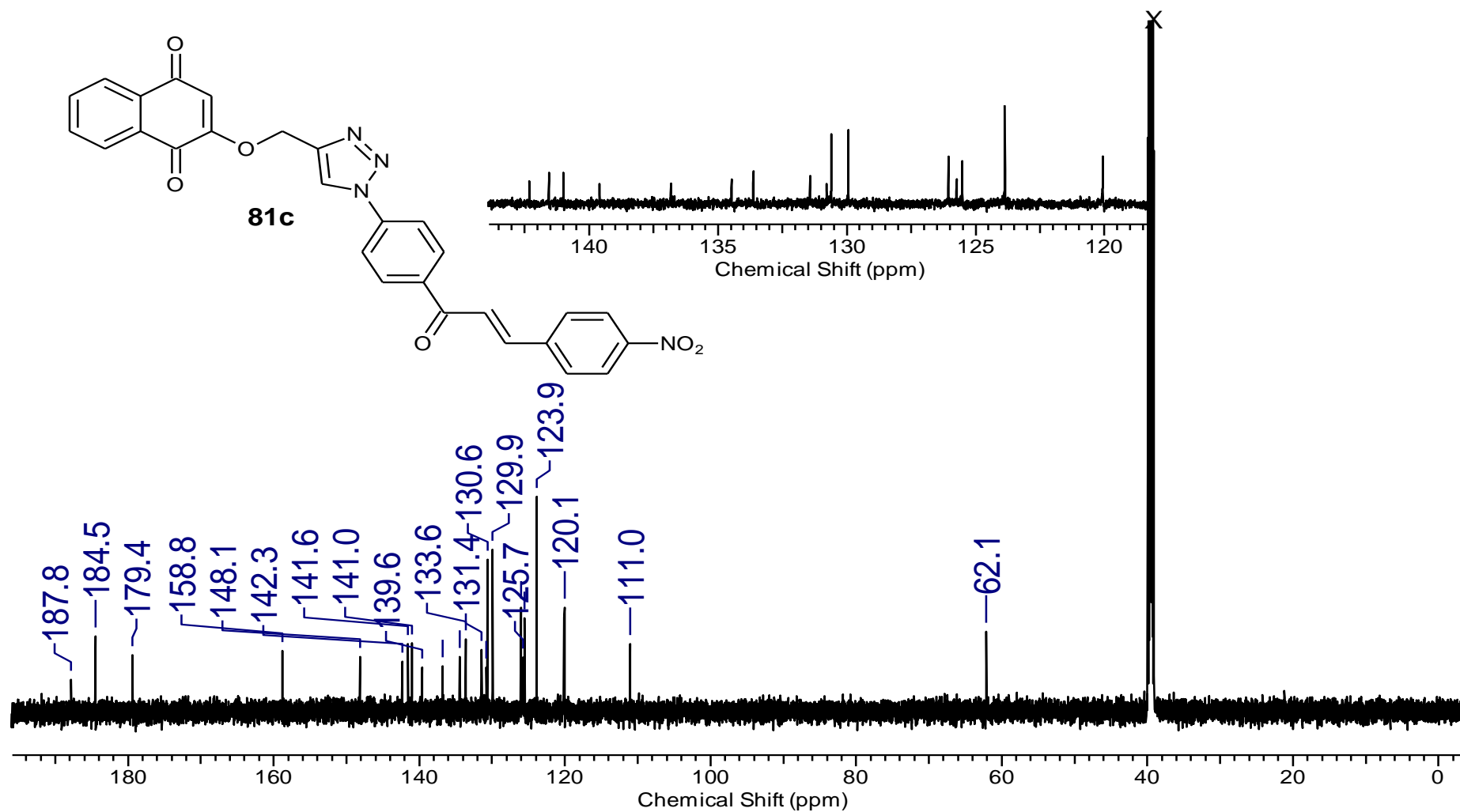
Espectro 25.1 – Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **81b**.



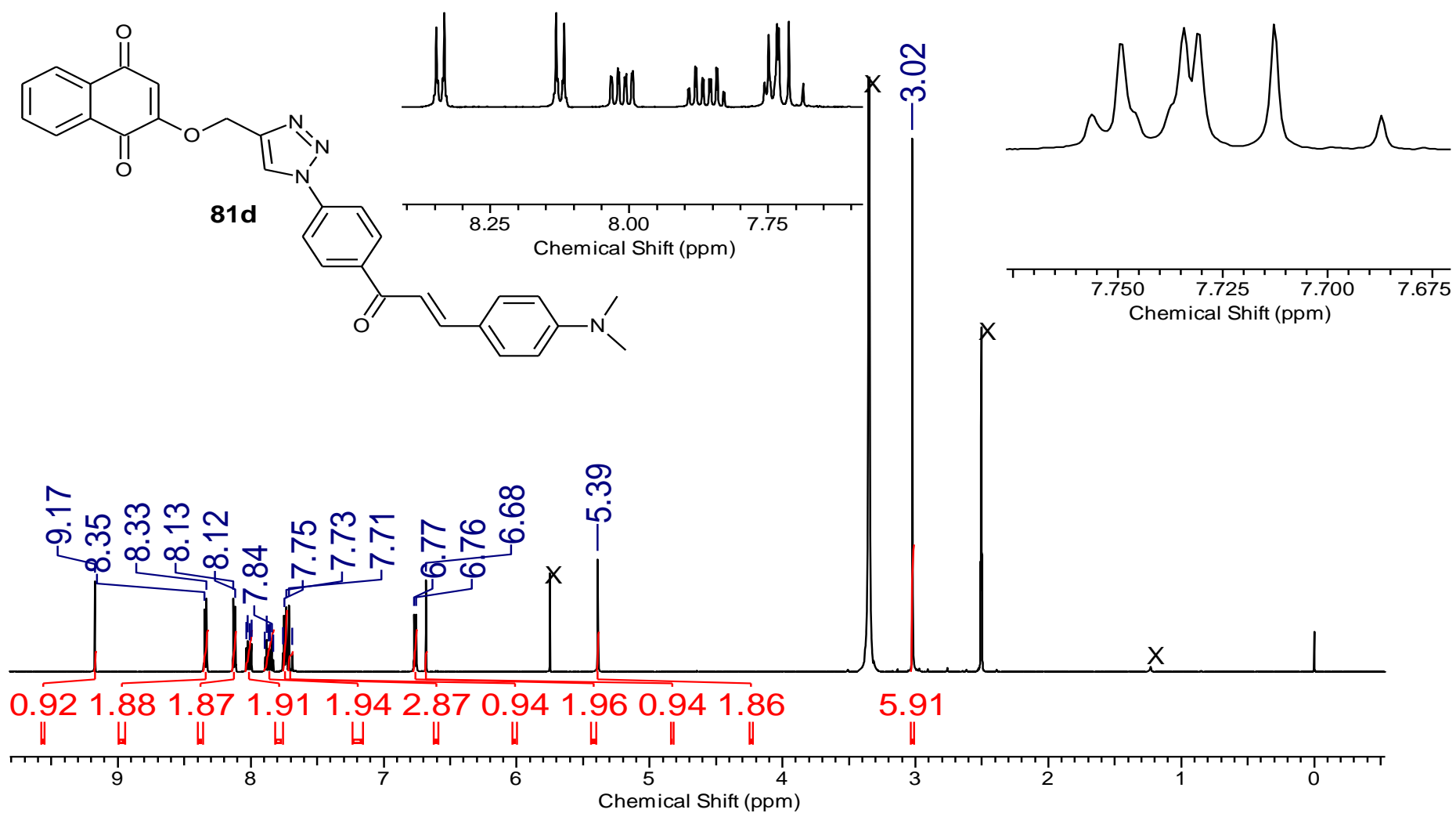
Espectro 25.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **81b**.



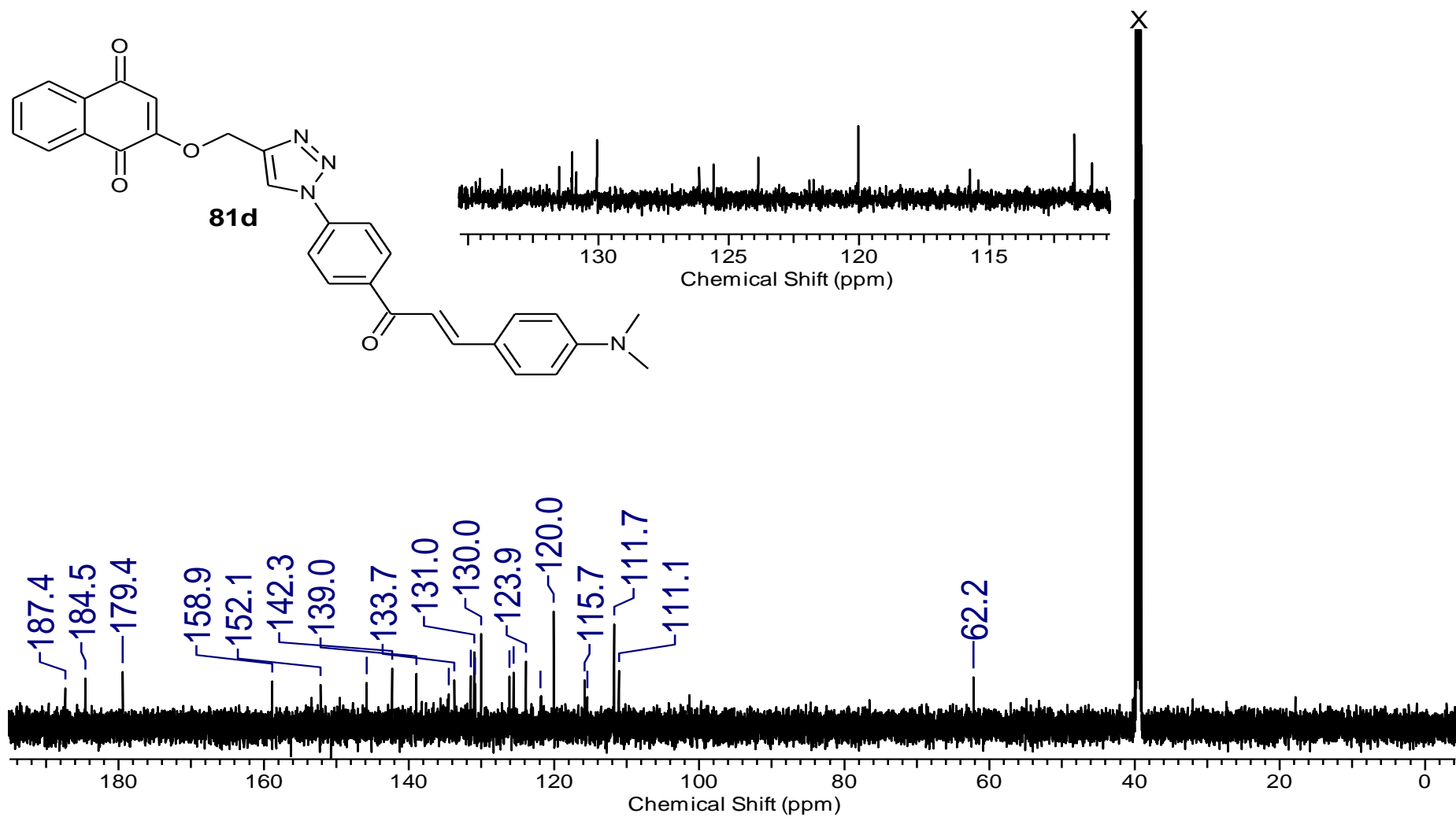
Espectro 26.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **81c**.



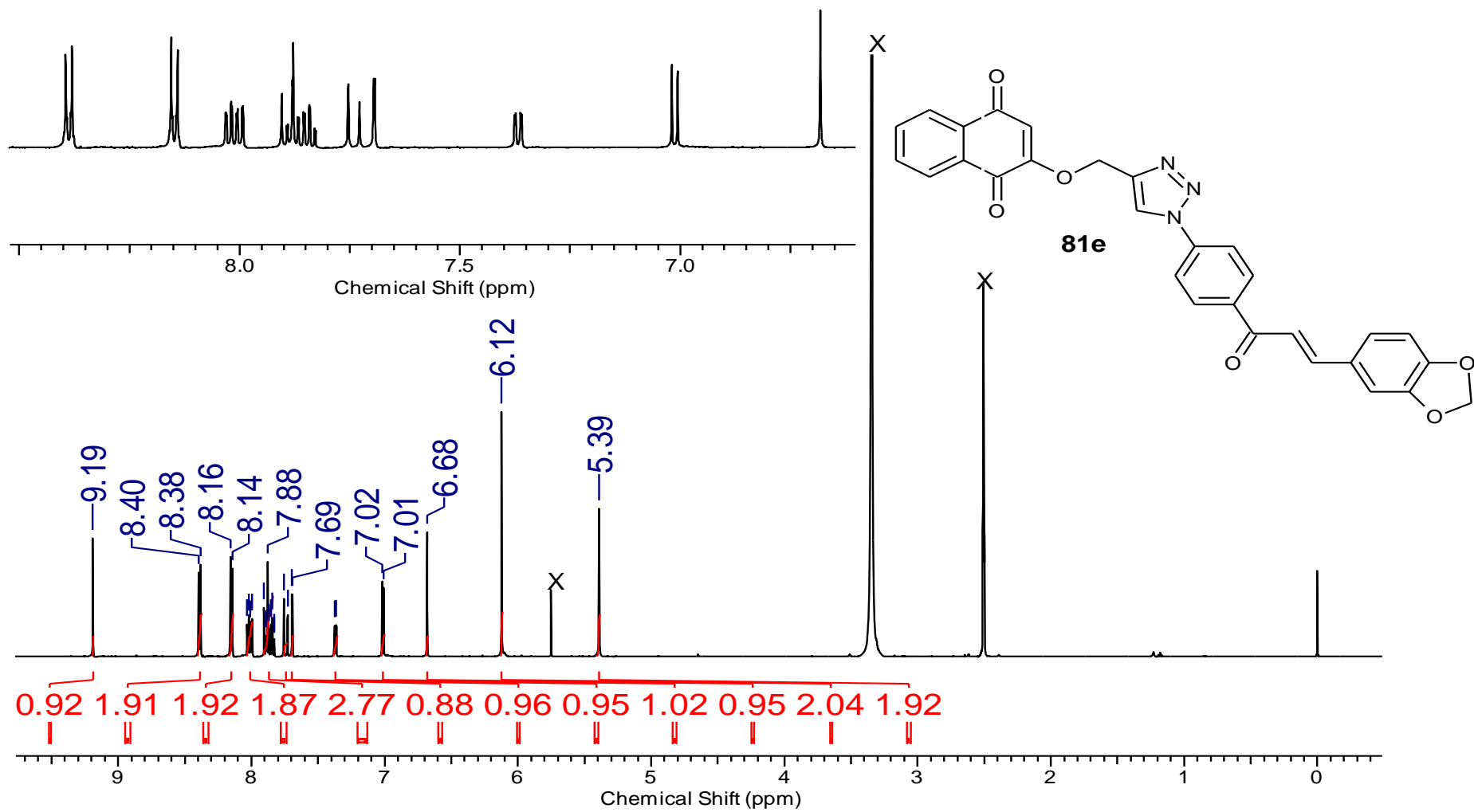
Espectro 26.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **81c**.



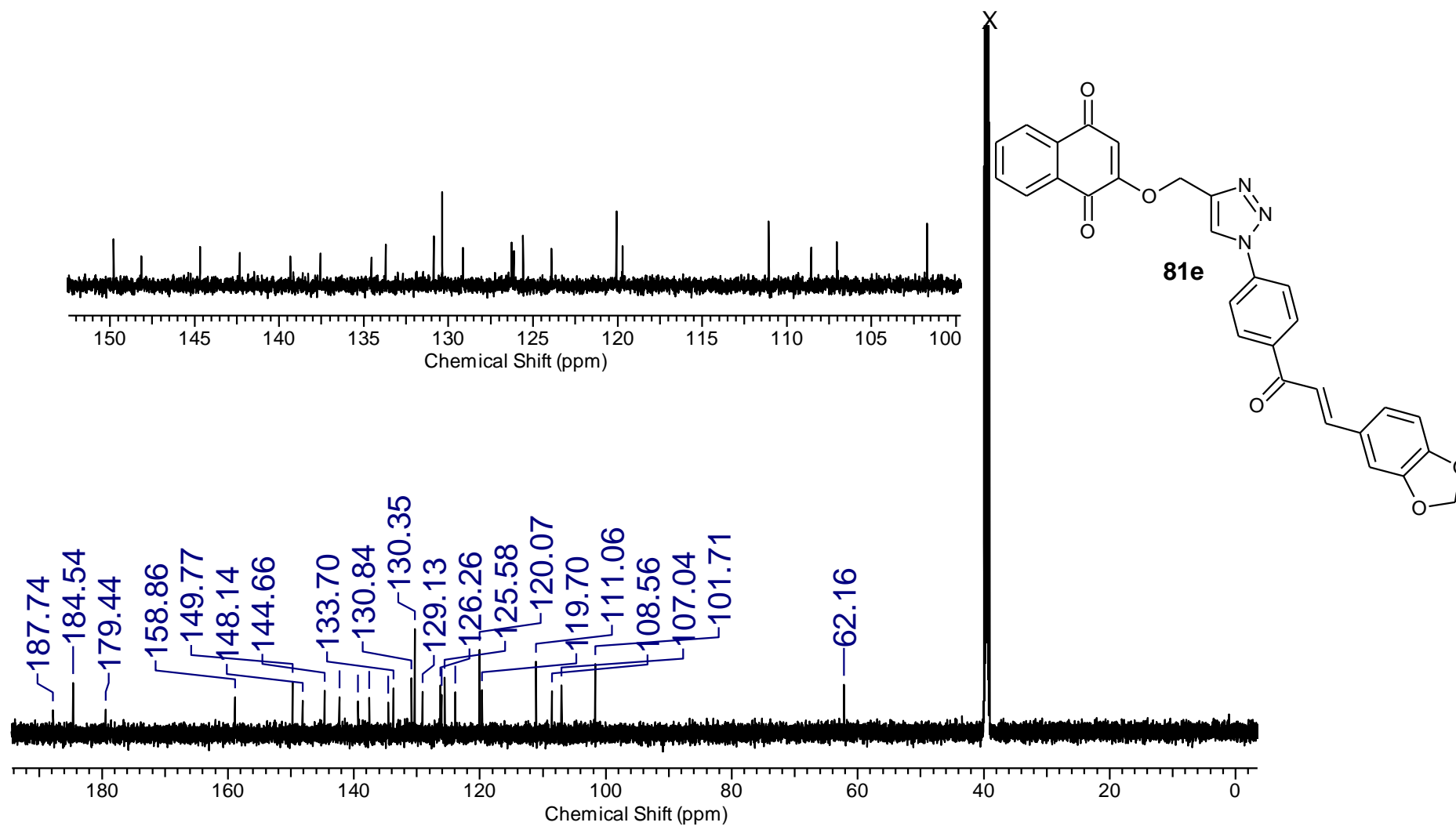
Espectro 27.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **81d**.



Espectro 27.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **81d**.



Espectro 28.1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **81e**.



Espectro 28.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **81e**.