

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

JAQUELINE PEREIRA JANUARIO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVOS DERIVADOS
BENZOFENÔNICOS COMO CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTI-
INFLAMATÓRIOS**

**Alfenas/MG
2018**

JAQUELINE PEREIRA JANUARIO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVOS DERIVADOS
BENZOFENÔNICOS COMO CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTI-
INFLAMATÓRIOS**

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Henrique dos Santos.

Co-orientadora: Profa. Dra. Danielle Ferreira Dias.

**Alfenas/MG
2018**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central – Campus Sede

Januario, Jaqueline Pereira.
J35s Síntese e avaliação farmacológica de novos derivados benzofenônicos
como candidatos a fármacos anti-inflamatórios / Jaqueline Pereira Januario. –
Alfenas-MG, 2018.
187 f.: il. --

Orientador: Marcelo Henrique dos Santos.
Tese (Doutorado em Química) -Universidade Federal de Alfenas, 2018.
Bibliografia.

1. Benzofenonas. 2. Tiazóis. 3. Triazóis. 4. Inflamação. I. Santos, Marcelo
Henrique dos. II. Título.

CDD-547

Jaqueline Pereira Januário

“Síntese e avaliação farmacológica de novos derivados benzofenônicos como candidatos a fármacos anti-inflamatórios”

A Banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovado em: 21/12/2017

Prof. Dr. Marcelo Henrique dos Santos
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura: 

Prof. Dr. Thiago Corrêa dos Santos
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura: 

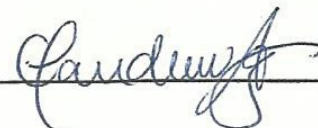
Dr. Mário Ferreira Conceição Santos
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura: 

Prof. Dr. Daniel Henriques Soares Leal
Instituição: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES

Assinatura: 

Prof. Dr. Claudinei Alves da Silva: Universidade
Federal de Goiás - UFG

Assinatura: 

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais, Aparecido e Inês, pelo apoio, orações e amor nos momentos mais difíceis. Aos meus irmãos Carol e Fabrício pelo carinho e paciência nos momentos de ausência. Ao meu sobrinho Leandro, por encher meus dias de alegria tornando a jornada mais tranquila.

Ao professor e orientador Marcelo Henrique pela paciência na orientação, pelo apoio e incentivo durante o desenvolvimento deste trabalho.

A professora e amiga Danielle, pelo incentivo, paciência durante todos esses anos. Obrigada por cada palavra, pelos ensinamentos, por ter sido mais que co-orientadora, se hoje estou aqui devo tudo a você.

Ao professor Diogo, pelo apoio científico e amizade. Obrigada pela confiança e pela mão estendida sempre que precisei.

As professoras Daniela e Marisi, pela ajuda e carinho durante todo o trabalho.

Aos meus amigos do LFQM, que me abraçaram durante minhas vitórias e me consolaram nas dificuldades, em especial, Thiago, Laís, Victor, Welton, Luíza, Tati e Rafael. Obrigada pela presença nos momentos mais importantes, por "contar" com vocês! Pelos favores, risadas e confidências.

Ao Leandro, pelo amor, apoio, amizade, colo e principalmente paciência. Obrigada por tudo!

Aos amigos da UFLA: Isael, Dalva, Fran, Bárbara, Helo, Rafa, Vivi, Rose e Geraldo pela torcida e vibração durante esses anos. Aos professores, Renato, João Almir, Laene, Édila e Fraga pela paciência e apoio acima de tudo.

Aos alunos que de alguma forma ajudaram a desenvolver este trabalho, em especial, Isadora, Fran, Carla, Isabela, Olívia, João, Patrícia e Felipe.

E, finalmente, a DEUS, por não me deixar fraquejar ou desistir e me fazer perceber a possibilidade em cada dificuldade, me tornei mais forte.

RESUMO

A inflamação é uma reação do organismo a uma infecção ou lesão dos tecidos, na qual células são acionadas e agem no sentido de inativar ou destruir microrganismos invasores, e iniciar o processo de reparação tecidual. Várias doenças têm sido associadas à inflamação, o que desperta o grande interesse pela busca de fármacos anti-inflamatórios. O cetoprofeno, um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), possui em sua estrutura o núcleo benzofenônico e tem sua ação na inibição da síntese de prostaglandinas, sendo conhecido por sua dupla ação sobre as isoformas da ciclo-oxigenase, COX-1 e COX-2. A retirada do mercado de fármacos anti-inflamatórios que apresentavam efeitos colaterais severos deixou evidente a necessidade da busca por novas substâncias que apresentem um número de efeitos colaterais reduzido. Diante dos bons resultados obtidos de estudos anteriores com benzofenonas naturais e sintéticas na avaliação anti-inflamatória somada à estrutura do cetoprofeno, planejou-se a síntese de novas benzofenonas. Nesse trabalho é descrita a síntese e caracterização de 43 derivados, sendo 19 inéditos. As benzofenonas **1g-1i** foram obtidas por reação de acilação de Friedel-Crafts, e a benzofenona **1j** obtida por oxidação. Os derivados **2a-j**, **4a-f** e **5a-f** foram obtidos em condições semelhantes pela reação das benzofenonas com tiossemicarbazida, cloridrato de semicarbazida e bicarbonato de aminoguanidina, respectivamente. Além disso, é descrita também a síntese de derivados heterocíclicos tiazólicos (**3a-j**) por reação de ciclização intramolecular. O derivado **6** foi obtido por reação de substituição radicalar com 4-metilbenzofenona e *N*-bromosuccinimida e foi utilizado como substrato para obtenção dos derivados imidazólico **7** e azídico **8**. A reação do derivado **8** com 4 alcinos diferentes em condições adequadas possibilitou a obtenção de 4 novos derivados triazólicos de benzofenona, obtidos por reações de cicloadição “click”. Todos os derivados foram submetidos à avaliação da atividade anti-inflamatória pelo teste de edema de orelha em camundongo induzido por óleo de cróton e pela avaliação de recrutamento de neutrófilo. Os derivados tiazólicos apresentaram um efeito potente em termos de redução do edema de orelha. Além disso, os derivados **2e**, **3a** e **3c** inibem concomitantemente o edema de orelha e o recrutamento de neutrófilos. Com isso, esses derivados com propriedade anti-inflamatória dupla mostraram um mecanismo de ação que difere dos anti-inflamatórios usuais. As substâncias com este mecanismo de ação podem ter maior eficácia e menos efeitos colaterais do que os anti-inflamatórios comerciais.

Palavras-chave: Benzofenonas. Tiazóis. Triazóis. Inflamação.

ABSTRACT

Inflammation is a reaction of the body to infection or tissue damage, in which cells are triggered and act in the direction of inactivate or destroy invading microorganisms, and initiate the tissue repair process. Several diseases have been associated with inflammation, which arouses great interest in the search for anti-inflammatory drugs. Ketoprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), has the benzophenonic nucleus in its structure and has its action in inhibiting the synthesis of prostaglandins, being known for its dual action on cyclooxygenase isoforms, COX -1 and COX-2. The withdrawal from the market of anti-inflammatory drugs that had severe side effects made evident the need for the search for new substances that have a reduced number of side effects. In view of the good results obtained from previous studies with natural and synthetic benzophenones in the anti-inflammatory evaluation added to the ketoprofen structure, the synthesis of new benzophenones was planned. In this work the synthesis and characterization of 43 derivatives are described, of which 19 are unpublished. Benzophenones 1g-1i were obtained by Friedel-Crafts acylation reaction, and benzophenone 1j obtained by oxidation. The derivatives 2a-j, 4a-f and 5a-f were obtained under similar conditions by the reaction of benzophenones with thiosemicarbazide, semicarbazide hydrochloride and aminoguanidine bicarbonate, respectively. In addition, the synthesis of thiazole heterocyclic derivatives (3a-j) is also described by intramolecular cyclization reaction. Derivative 6 was obtained by radical substitution reaction with 4-methylbenzophenone and N-bromosuccinimide and was used as substrate to obtain the imidazole derivatives 7 and azide 8. The reaction of the derivative 8 with 4 different alkynes under suitable conditions allowed 4 new benzophenone triazole derivatives, obtained by "click" cycloaddition reactions. All the derivatives were submitted to the evaluation of the anti-inflammatory activity by the mouse ear edema test induced by crotonic oil and the evaluation of neutrophil recruitment. Thiazol derivatives have a potent effect in terms of reduction of ear edema. In addition, derivatives 2e, 3a and 3c inhibit concomitantly ear edema and neutrophil recruitment. Thus, these dual anti-inflammatory properties have shown a mechanism of action that differs from the usual anti-inflammatory agents. Substances with this mechanism of action may be more effective and have fewer side effects than commercial anti-inflammatory drugs.

Key words: Benzophenones. Thiazoles. Triazoles. Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Esquema de formação de HOCl a partir de MPO.....	22
Figura 2	- Estruturas químicas de inibidores seletivos e não-seletivos de COX.....	23
Figura 3	- a) estruturas químicas de cetoprofenamidas, derivadas do cetoprofeno, contendo núcleo heterocíclico com atividades analgésicas e anti-inflamatória; b) estrutura química de derivado de Meloxicam com atividade anti-inflamatória contendo o anel heterociclo tiazol.....	25
Figura 4	- Núcleo difenilmetanona.....	26
Figura 5	- Estrutura geral dos derivados imínicos e tiazólicos de benzofenonas.....	27
Figura 6	- Estruturas químicas dos derivados triazólicos e intermediários de reação.....	28
Figura 7	- Plano de síntese para obtenção dos derivados benzofenônicos.....	29
Figura 8	- Plano de síntese para obtenção de benzofenonas.....	30
Figura 9	- Plano de síntese para obtenção de derivados triazólicos de benzofenonas.....	31
Figura 10	- Mecanismo geral para formação dos produtos via acilação de Friedel-Crafts.....	32
Figura 11	- Esquema de reação para obtenção da benzofenona 1g	33
Figura 12	- Esquema de reação para obtenção da benzofenona 1h	34
Figura 13	- Esquema de reação para obtenção da benzofenona 1i	35
Figura 14	- Esquema de reação para obtenção da benzofenona 1j	36
Figura 15	- Mecanismo geral para formação de tiossemicarbazonas.....	37
Figura 16	- Esquema de reação para obtenção de 2a-j	38
Figura 17	- Estrutura química dos derivados tiossemicarbazônicos 2a-j	39
Figura 18	- Esquema de reação para obtenção dos derivados tiazólicos 3a-j	41
Figura 19	- Mecanismo proposto para a formação dos derivados tiazólicos.....	41
Figura 20	- Esquema de reação para obtenção de 4a-f	43
Figura 21	- Esquema de reação para obtenção de 5a-j	45
Figura 22	- Esquema de reação para obtenção da benzofenona 6	47
Figura 23	- Mecanismo proposto para a formação do derivado 6	48
Figura 24	- Esquema de reação para obtenção da benzofenona imidazólica 7	49
Figura 25	- Esquema de reação para obtenção da benzofenona azídica 8	50
Figura 26	- Esquema de reação para obtenção de triazóis 9a-9d	51
Figura 27	- Mecanismo proposto para a formação dos derivados triazólicos 9a-9d	52
Figura 28	- Efeito dos derivados tiazóis e tiossemicarbazônicos na avaliação do edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos. A indometacina, a dexametasona e o cetoprofeno foram utilizados como controles positivos, administrados topicamente. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e	

- o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). ****p ≤ 0,0001, ***p ≤ 0,001, **p ≤ 0,01 e *p ≤ 0,05..... 55
- Figura 29 - Efeito dos derivados imínicos de benzofenona na avaliação do edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos. A indometacina, a dexametasona e o cetoprofeno foram utilizados como controles positivos, administrados topicamente. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). ****p ≤ 0,0001, ***p ≤ 0,001, **p ≤ 0,01 e *p ≤ 0,05..... 56
- Figura 30 - Efeito dos derivados triazólicos na avaliação do edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos. A indometacina, a dexametasona e o cetoprofeno foram utilizados como controles positivos, administrados topicamente. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). ****p ≤ 0,0001, ***p ≤ 0,001, **p ≤ 0,01 e *p ≤ 0,05..... 57
- Figura 31 - Efeito dos derivados tiazóis e tiossemicarbazônicos na avaliação da atividade de mieloperoxidase (número de neutrófilo x 10⁴) por recrutamento de neutrófilo em camundongos submetidos a edema de orelha induzido por óleo de cróton. A dexametasona foi utilizada como principal controle positivo. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). ****p ≤ 0,0001, ***p ≤ 0,001, **p ≤ 0,01 e *p ≤ 0,05..... 59
- Figura 32 - Efeito dos derivados imínicos na avaliação da atividade de mieloperoxidase (número de neutrófilo x 10⁴) por recrutamento de neutrófilo em camundongos submetidos a edema de orelha induzido por óleo de cróton. A dexametasona foi utilizada como principal controle positivo. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). ****p ≤ 0,0001, ***p ≤ 0,001, **p ≤ 0,01 e *p ≤ 0,05..... 60
- Figura 33 - Efeito dos derivados triazólicos e intermediários na avaliação da atividade de mieloperoxidase (número de neutrófilo x 10⁴) por recrutamento de neutrófilo em camundongos submetidos a edema de orelha induzido por óleo de cróton. A

dexametasona foi utilizada como principal controle positivo. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). ****p ≤ 0,0001, ***p ≤ 0,001, **p ≤ 0,01 e *p ≤ 0,05..... 61

Figura 34 - Espectro no infravermelho de 1g	103
Figura 35 - Espectro de RMN de ¹ H de 1g (CDCl ₃ , 300 MHz).....	103
Figura 36 - Espectro de RMN de ¹³ C de 1g (CDCl ₃ , 75 MHz).....	104
Figura 37 - Espectro no infravermelho de 1h	104
Figura 38 - Espectro de RMN de ¹ H de 1h (CDCl ₃ , 300 MHz).....	105
Figura 39 - Espectro de RMN de ¹³ C de 1h (CDCl ₃ , 75 MHz).....	105
Figura 40 - Espectro de massas de 1h	106
Figura 41 - Espectro no infravermelho de 1i	106
Figura 42 - Espectro de RMN de ¹ H de 1i (CDCl ₃ , 300 MHz)	107
Figura 43 - Espectro de RMN de ¹³ C de 1i (CDCl ₃ , 75 MHz).....	107
Figura 44 - Espectro de massas de 1i	108
Figura 45 - Espectro no infravermelho de 1j	108
Figura 46 - Espectro de RMN de ¹ H de 1j (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz)	109
Figura 47 - Espectro de RMN de ¹³ C de 1j (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz)	109
Figura 48 - Espectro de massas de 1j	110
Figura 49 - Espectro no infravermelho de 2a	110
Figura 50 - Espectro de RMN de ¹ H de 2a (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz)	111
Figura 51 - Espectro de RMN de ¹³ C de 2a (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz)	111
Figura 52 - Espectro de massas de 2a	112
Figura 53 - Espectro no infravermelho de 2b	112
Figura 54 - Espectro de RMN de ¹ H de 2b (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz)	113
Figura 55 - Espectro de RMN de ¹³ C de 2b (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz)	113
Figura 56 - Espectro de massas de 2b	114
Figura 57 - Espectro no infravermelho de 2c	114
Figura 58 - Espectro de RMN de ¹ H de 2c (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).....	115
Figura 59 - Espectro de RMN de ¹³ C de 2c (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz).....	115
Figura 60 - Espectro de massas de 2c	116
Figura 61 - Espectro no infravermelho de 2d	116
Figura 62 - Espectro de RMN de ¹ H de 2d (CD ₃ OD, 300 MHz).....	117
Figura 63 - Espectro de RMN de ¹³ C de 2d (CD ₃ OD, 75 MHz)	117
Figura 64 - Espectro de massas de 2d	118

Figura 65 - Espectro no infravermelho de 2e	118
Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H de 2e (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	119
Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C de 2e (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	119
Figura 68 - Espectro de massas de 2e	120
Figura 69 - Espectro no infravermelho de 2f	120
Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H de 2f (CD $_3$ OD, 300 MHz).....	121
Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C de 2f (CD $_3$ OD, 75 MHz).....	121
Figura 72 - Espectro de massas de 2f	122
Figura 73 - Espectro no infravermelho de 2g	122
Figura 74 - Espectro de RMN de ^1H de 2g (CD $_3$ OD, 300 MHz).....	123
Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C de 2g (CD $_3$ OD, 75 MHz).....	123
Figura 76 - Espectro de massas de 2g	124
Figura 77 - Espectro no infravermelho de 2h	124
Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H de 2h (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	125
Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C de 2h (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	125
Figura 80 - Espectro de massas de 2h	126
Figura 81 - Espectro no infravermelho de 2i	126
Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H de 2i (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	127
Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C de 2i (CDCl $_3$, 75 MHz).....	127
Figura 84 - Espectro de massas de 2i	128
Figura 85 - Espectro no infravermelho de 2j	128
Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H de 2j (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	129
Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C de 2j (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	129
Figura 88 - Espectro de massas de 2j	130
Figura 89 - Espectro no infravermelho de 3a	130
Figura 90 - Espectro de RMN de ^1H de 3a (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	131
Figura 91 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3a (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	131
Figura 92 - Espectro de massas de 3a	132
Figura 93 - Espectro no infravermelho de 3b	132
Figura 94 - Espectro de RMN de ^1H de 3b (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	133
Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3b (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	133
Figura 96 - Espectro de massas de 3b	134
Figura 97 - Espectro no infravermelho de 3c	134
Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H de 3c (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	135
Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3c (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	135
Figura 100 - Espectro de massas de 3c	136

Figura 101 - Espectro no infravermelho de 3d	136
Figura 102 - Espectro de RMN de ^1H de 3d (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	137
Figura 103 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3d (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	137
Figura 104 - Espectro de massas de 3d	138
Figura 105 - Espectro no infravermelho de 3e	138
Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H de 3e (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	139
Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3e (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	139
Figura 108 - Espectro de massas de 3e	140
Figura 109 - Espectro no infravermelho de 3f	140
Figura 110 - Espectro de RMN de ^1H de 3f (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	141
Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3f (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	141
Figura 112 - Espectro de massas de 3f	142
Figura 113 - Espectro no infravermelho de 3g	142
Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H de 3g (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	143
Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3g (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	143
Figura 116 - Espectro de massas de 3g	144
Figura 117 - Espectro no infravermelho de 3h	144
Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H de 3h (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	145
Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3h (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	145
Figura 120 - Espectro de massas de 3h	146
Figura 121 - Espectro no infravermelho de 3i	146
Figura 122 - Espectro de RMN de ^1H de 3i (CDCl_3 , 300 MHz).....	147
Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3i (CDCl_3 , 75 MHz).....	147
Figura 124 - Espectro de massas de 3i	148
Figura 125 - Espectro no infravermelho de 3i	148
Figura 126 - Espectro de RMN de ^1H de 3j (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	149
Figura 127 - Espectro de RMN de ^{13}C de 3j (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	149
Figura 128 - Espectro de massas de 3j	150
Figura 129 - Espectro no infravermelho de 4a	150
Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H de 4a (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	151
Figura 131 - Espectro de RMN de ^{13}C de 4a (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	151
Figura 132 - Espectro de massas de 4a	152
Figura 133 - Espectro no infravermelho de 4b	152
Figura 134 - Espectro de RMN de ^1H de 4b (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	153
Figura 135 - Espectro de RMN de ^{13}C de 4b (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	153
Figura 136 - Espectro de massas de 4b	154

Figura 137 - Espectro no infravermelho de 4c	154
Figura 138 - Espectro de RMN de ^1H de 4c (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	155
Figura 139 - Espectro de RMN de ^{13}C de 4c (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	155
Figura 140 - Espectro de massas de 4c	156
Figura 141 - Espectro no infravermelho de 4d	156
Figura 142 - Espectro de RMN de ^1H de 4d (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	157
Figura 143 - Espectro de RMN de ^{13}C de 4d (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	157
Figura 144 - Espectro de massas de 4d	158
Figura 145 - Espectro no infravermelho de 4e	158
Figura 146 - Espectro de RMN de ^1H de 4e (CD $_3$ OD, 300 MHz).....	159
Figura 147 - Espectro de RMN de ^{13}C de 4e (CD $_3$ OD, 75 MHz).....	159
Figura 148 - Espectro de massas de 4e	160
Figura 149 - Espectro no infravermelho de 4f	160
Figura 150 - Espectro de RMN de ^1H de 4f (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	161
Figura 151 - Espectro de RMN de ^{13}C de 4f (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	161
Figura 152 - Espectro de massas de 4f	162
Figura 153 - Espectro no infravermelho de 5a	162
Figura 154 - Espectro de RMN de ^1H de 5a (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	163
Figura 155 - Espectro de RMN de ^{13}C de 5a (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	163
Figura 156 - Espectro de massas de 5a	164
Figura 157 - Espectro no infravermelho de 5b	164
Figura 158 - Espectro de RMN de ^1H de 5b (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	165
Figura 159 - Espectro de RMN de ^{13}C de 5b (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	165
Figura 160 - Espectro de massas de 5b	166
Figura 161 - Espectro no infravermelho de 5c	166
Figura 162 - Espectro de RMN de ^1H de 5c (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	167
Figura 163 - Espectro de RMN de ^{13}C de 5c (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	167
Figura 164 - Espectro de massas de 5c	168
Figura 165 - Espectro no infravermelho de 5d	168
Figura 166 - Espectro de RMN de ^1H de 5d (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	169
Figura 167 - Espectro de RMN de ^{13}C de 5d (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	169
Figura 168 - Espectro de massas de 5d	170
Figura 169 - Espectro no infravermelho de 5e	170
Figura 170 - Espectro de RMN de ^1H de 5e (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	171
Figura 171 - Espectro de RMN de ^{13}C de 5e (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	171
Figura 172 - Espectro de massas de 5e	172

Figura 173 - Espectro no infravermelho de 5f	172
Figura 174 - Espectro de RMN de ^1H de 5f (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	173
Figura 175 - Espectro de RMN de ^{13}C de 5f (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	173
Figura 176 - Espectro de massas de 5f	174
Figura 177 - Espectro no infravermelho de 6	174
Figura 178 - Espectro de RMN de ^1H de 6 (CDCl_3 , 300 MHz).....	175
Figura 179 - Espectro de RMN de ^{13}C de 6 (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	175
Figura 180 - Espectro no infravermelho de 7	176
Figura 181 - Espectro de RMN de ^1H de 7 (CDCl_3 , 300 MHz).....	176
Figura 182 - Espectro de RMN de ^{13}C de 7 (CDCl_3 , 75 MHz).....	177
Figura 183 - Espectro de massas de 7	177
Figura 184 - Espectro no infravermelho de 8	178
Figura 185 - Espectro de RMN de ^1H de 8 (CDCl_3 , 300 MHz).....	178
Figura 186 - Espectro de RMN de ^{13}C de 8 (CDCl_3 , 75 MHz).....	179
Figura 187 - Espectro de massas de 8	179
Figura 188 - Espectro no infravermelho de 9a	180
Figura 189 - Espectro de RMN de ^1H de 9a (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	180
Figura 190 - Espectro de RMN de ^{13}C de 9a (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	181
Figura 191 - Espectro de massas de 9a	181
Figura 192 - Espectro no infravermelho de 9b	182
Figura 193 - Espectro de RMN de ^1H de 9b (CDCl_3 , 300 MHz).....	182
Figura 194 - Espectro de RMN de ^{13}C de 9b (CDCl_3 , 75 MHz).....	183
Figura 195 - Espectro de massas de 9b	183
Figura 196 - Espectro no infravermelho de 9c	184
Figura 197 - Espectro de RMN de ^1H de 9c (CDCl_3 , 300 MHz).....	184
Figura 198 - Espectro de RMN de ^{13}C de 9c (CDCl_3 , 75 MHz).....	185
Figura 199 - Espectro de massas de 9c	185
Figura 200 - Espectro no infravermelho de 9d	186
Figura 201 - Espectro de RMN de ^1H de 9d (CDCl_3 , 300 MHz).....	186
Figura 202 - Espectro de RMN de ^{13}C de 9d (CDCl_3 , 75 MHz).....	187
Figura 203 - Espectro de massas de 9d	187

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos anti-inflamatórios não esteroides segundo sua seletividade para a ciclo-oxigenase.....	23
Tabela 2 - Principais bandas de absorção no infravermelho de 2a-j	38
Tabela 3 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados tiossemicarbazônicos.....	40
Tabela 4 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados tiazólicos.....	42
Tabela 5 - Principais bandas de absorção no infravermelho de 4a-f	43
Tabela 6 - Principais sinais de RMN de ¹³ C de 4a-f	44
Tabela 7 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados imínicos.....	44
Tabela 8 - Principais bandas de infravermelho de 5a-f	45
Tabela 9 - Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos e guanidínicos e dos principais carbonos.....	46
Tabela 10 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados iminoguanidínicos de benzofenona.....	46
Tabela 11 - Estrutura química dos derivados triazólicos e dados de purificação.....	52
Tabela 12 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados triazólicos de benzofenona.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	- Acetato de cobre
ACN	- Acetonitrila
AcOH	- Ácido acético
AIES	- Anti-inflamatórios esteroidais
AINES	- Anti-inflamatórios não esteroidais
CuAAC	- Cicloadição entre alcino e azida catalisada por cobre
COX	- Ciclo-oxigenase
AlCl_3	- Cloreto de alumínio
J	- Constante de acoplamento escalar
CCD	- Cromatografia de camada delgada
δ	- Deslocamento químico
DMSO	- Dimetilsulfóxido
d	- Duplete
dd	- Duplete duplo
ERO	- Espécies reativas de oxigênio
FF	- Faixa de Fusão
FM	- Fórmula molecular
$^{\circ}\text{C}$	- Graus Celsius
IL	- Interleucina
ESI	- Ionização por eletrospray
IV-ATR	- Infravermelho-Reflectância Total Atenuada
LFQM	- Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal
LOX	- Lipoxigenase
LT	- Leucotrienos
MM	- Massa molar
MPO	- Mieloperoxidase
m	- Multiplete
NBS	- <i>N</i> -bromosuccinimida
DMF	- <i>N,N</i> -dimetilformamida
ppm	- Partes por milhão
PG	- Prostaglandina

q	- Quarteto
RMN	- Ressonância Magnética Nuclear
s	- Simpleto
t.a.	- Temperatura ambiente
THF	- Tetraidrofurano
TMS	- Tetrametilsilano
t	- Tripleto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	OBJETIVOS.....	27
3	PLANO DE SÍNTESE.....	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
4.1	SÍNTESE DE BENZOFENONAS 1g-1i	32
4.2	SÍNTESE DO ÁCIDO 4-BENZOILBENZOICO 1j	36
4.3	SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS (2a-j).....	36
4.4	SÍNTESE DOS DERIVADOS TIAZÓLICOS (3a-j).....	40
4.5	SÍNTESE DE SEMICARBAZONAS (4a-f).....	43
4.6	SÍNTESE DE DERIVADOS IMINOQUANIDÍNICOS (5a-f).....	45
4.7	SÍNTESE DE 4-BROMOMETILBENZOFENONA 6	47
4.8	SÍNTESE DO DERIVADO IMIDAZÓLICO 7	49
4.9	SÍNTESE DO DERIVADO AZÍDICO 8	49
4.10	SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS 9a-9d	51
4.11	ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	54
4.11.1	Edema de orelha induzido por óleo de cróton	54
4.11.1.1	Avaliação dos tiazóis 3a-j e tiossemicarbazonas 2a-j	54
4.11.1.2	Avaliação dos derivados imínicos 4a-f e 5a-f	55
4.11.1.3	Avaliação dos derivados triazóis 9a-9d e intermediários 6-8	56
4.11.2	Recrutamento de neutrófilos	57
4.11.2.1	Avaliação das tiossemicarbazonas 2a-j e tiazóis 3a-j	58
4.11.2.2	Avaliação dos derivados imínicos 4a-f e 5a-f	59
4.11.2.3	Avaliação dos derivados triazóis 9a-9d e intermediários 6-8	60
5	CONCLUSÃO.....	63
6	PARTE EXPERIMENTAL.....	64
6.1	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE BENZOFENONAS (1g-1i).....	64
6.1.1	Síntese de (4-nitrofenil)(p-tolil)metanona (1g)	65
6.1.2	Síntese de (4-clorofenil)(p-tolil)metanona (1h)	65
6.1.3	Síntese de (4-metoxifenil)(p-tolil)metanona (1i)	66
6.2	SÍNTESE DE ÁCIDO 4-BENZOILBENZOICO (1j).....	67
6.3	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE	

	TIOSSEMICARBAZONAS (2a-j).....	67
6.3.1	Síntese de 1-(difenilmetileno)tiossemicarbazida (2a).....	68
6.3.2	Síntese de (E,Z)-1-(fenil(p-tolil)metileno)tiossemicarbazida (2b).....	68
6.3.3	Síntese de (E,Z)-1-((4-hidroxifenil)(fenil)metileno)tiossemicarbazida (2c).....	69
6.3.4	Síntese de 1-(bis(4-hidroxifenil)metileno)tiossemicarbazida (2d).....	70
6.3.5	Síntese de (E,Z)-1-((2,4-diidroxifenil)(fenil)metileno)tiossemicarbazida (2e).....	70
6.3.6	Síntese de (E,Z)-1-((2-diidroxí-4-metoxifenil)(fenil)metileno)tiossemicarbazida (2f).....	71
6.3.7	Síntese de (E,Z)-((4-nitrofenil)(p-tolil)metileno)tiossemicarbazida (2g)...	71
6.3.8	Síntese de (E,Z)-1-((4-clorofenil)(p-tolil)metileno)tiossemicarbazida (2h).....	72
6.3.9	Síntese de (E,Z)-1-((4-metoxifenil)(p-tolil)metileno)tiossemicarbazida (2i).....	73
6.3.10	Síntese de ácido (E,Z)-(4-feniltiossicarbazidometil)benzoico (2j).....	73
6.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS DE TIAZOL (3a-j).....	74
6.4.1	Síntese de 1-(difenilmetileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3a).....	74
6.4.2	Síntese de (E,Z)-1-(fenil(p-tolil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3b).....	75
6.4.3	Síntese de (E,Z)-1-((4-hidroxifenil)(fenil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3c).....	76
6.4.4	Síntese de 1-(bis(4-hidroxifenil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3d).....	76
6.4.5	Síntese de (E,Z)-1-((2,4-diidroxifenil)(fenil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3e).....	77
6.4.6	Síntese de (E,Z)-1-((2-diidroxí-4-metoxifenil)(fenil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3f).....	78
6.4.7	Síntese de (E,Z)-1-((4-nitrofenil)(p-tolil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3g).....	78
6.4.8	Síntese de (E,Z)-1-((4-clorofenil)(p-tolil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-	

	il)hidrazina (3h).....	79
6.4.9	Síntese de (E,Z)-1-((4-metoxifenil)(p-tolil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3i).....	80
6.4.10	Síntese de ácido (E,Z)-1-((4-fenil)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina)benzoico (3j)	80
6.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS SEMICARBAZONAS (4a-f).....	81
6.5.1	Síntese de 1-(difenilmetileno)semicarbazida (4a).....	82
6.5.2	Síntese de (E,Z)-1-(fenil(p-tolil)metileno)semicarbazida (4b).....	82
6.5.3	Síntese de (E,Z)-1-((4-hidroxifenil)(fenil)metileno)semicarbazida (4c)....	83
6.5.4	Síntese de 1-(bis(4-hidroxifenil)metileno)semicarbazida (4d).....	83
6.5.5	Síntese de (E,Z)-1-((2,4-diidroxifenil)(fenil)metileno)semicarbazida (4e)	84
6.5.6	Síntese de (E,Z)-1-((2-diidroxil-4-metoxifenil)(fenil)metileno)semicarbazida (4f).....	85
6.6	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS IMINOGUANIDÍNICOS (5a-f).....	85
6.6.1	Síntese de 1-(difenilmetileno)iminoguanidina (5a).....	86
6.6.2	Síntese de (E,Z)-1-(fenil(p-tolil)metileno)iminoguanidina (5b).....	87
6.6.3	Síntese de (E,Z)-1-((4-hidroxifenil)(fenil)metileno)iminoguanidina (5c)..	87
6.6.4	Síntese de 1-(bis(4-hidroxifenil)metileno)iminoguanidina (5d).....	87
6.6.5	Síntese de (E,Z)-1-((2,4-diidroxifenil)(fenil)metileno)iminoguanidina (5e).....	88
6.6.6	Síntese de (E,Z)-1-((2-diidroxil-4-metoxifenil)(fenil)metileno)iminoguanidina (5f).....	88
6.7	SÍNTESE DE 4-BROMOMETILBENZOFENONA (6).....	89
6.8	SÍNTESE DE (4-((1H-IMIDAZOL-1-IL)METIL)FENIL)(FENIL)METANONA (7).....	90
6.9	SÍNTESE DE (4-(AZIDOMETIL)FENIL)(FENIL)METANONA (8).....	90
6.10	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS DE BENZOFENONA (9a-9d).....	91
6.10.1	Síntese de (4-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)(fenil)metanona (9a).....	92
6.10.2	Síntese de (4-((4-ciclo-hexil-1H-1,2,3-triazol-1-	

	il)metilfenil)(fenil)metanona (9b).....	92
6.10.3	Síntese de (4((4-(clorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilfenil)(fenil)metanona (9c).....	93
6.10.4	Síntese de 1-(4-benzoilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (9d).....	93
6.11	ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	95
6.11.1	Animais.....	95
6.11.2	Ensaio anti-inflamatório <i>in vivo</i> - edema de orelha.....	95
6.11.3	Recrutamento de neutrófilos.....	96
	REFERÊNCIAS.....	97
	APÊNDICES.....	103

1 INTRODUÇÃO

O processo inflamatório consiste em uma resposta fisiológica desencadeada por uma lesão ou infecção do tecido e é caracterizada por um conjunto de sintomas como dor, edema e vermelhidão na região afetada. Após lesões nos tecidos, os mediadores químicos inflamatórios levam ao aumento da permeabilidade vascular e da quimiotaxia ao local da lesão (AMIR, SHIKHA, 2004).

No processo de inflamação, células imunologicamente competentes são acionadas e agem no sentido de inativar ou destruir microrganismos invasores, e iniciar o processo de reparação tecidual (MALDINI et al., 2009). A capacidade de desencadear uma resposta inflamatória é fundamental à sobrevivência. Este processo envolve uma complexa sucessão de ativações enzimáticas, liberação de mediadores químicos, extravasamento de líquidos, migração celular, lesão tecidual e reparação (VANE; BOTTING, 1987).

Várias doenças, tais como câncer, diabetes, aterosclerose, artrite, doença de Alzheimer, tuberculose, entre outras, são associadas frequentemente com a inflamação, e muitas pesquisas têm mostrado que a inflamação crônica pode ser um fator comum a muitas doenças (MEDZHITOV, 2008). A inflamação crônica se caracteriza por uma inflamação prolongada na qual a inflamação ativa a destruição tecidual e a tentativa de reparar os danos ocorrem simultaneamente, o que difere das inflamações agudas que geralmente são auto-limitantes e rapidamente controladas pelas defesas do hospedeiro (RANG et al., 1997).

Muito embora o mecanismo de defesa seja geralmente benéfico no processo de inflamação, efeitos maléficos indesejáveis são comuns. Estes são ocasionados por uma resposta excessiva que pode causar lesão tecidual progressiva, como por exemplo, no caso das artrites, na qual o processo inflamatório leva à destruição óssea e da cartilagem, comprometendo a função articular. Em tais casos, há necessidade de uma intervenção terapêutica para modular o processo anti-inflamatório (VANE; BOTTING, 1995).

A capacidade dos anti-inflamatórios de modular dor, febre e principalmente na diminuição dos sintomas macroscópicos da inflamação tornou esta classe terapêutica a mais utilizada e prescrita em todo mundo. Os principais fármacos anti-inflamatórios são representados pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e pelos anti-inflamatórios hormonais ou esteroidais (AIES) (COUSSENS, WERB, 2010).

Os anti-inflamatórios são direcionados a inibir enzimas específicas e/ou antagonizar receptores específicos de proteínas envolvidas na inflamação, atuam na inibição da ciclo-oxigenase (COX), que é a principal enzima responsável pela biossíntese de prostaglandinas

(PGs), mieloperoxidase (MPO) e também corticosteróides são exemplos dessa abordagem utilizada com o objetivo de bloquear a produção e/ou ação de mediadores químicos pró-inflamatórios (SERHAN, 2009).

A COX é efetivamente constituída por duas isoformas principais, com características químicas e fisiológicas bem definidas: a COX-1, enzima constitutiva responsável pela modulação da biossíntese de prostaglandinas envolvidas na proteção da mucosa gastrintestinal, agregação plaquetária e no fluxo sanguíneo renal e COX-2, enzima também constitutiva e potencializada em condições patológicas, determinando dor e inflamação (KHANUM, SHASHIKANTH, DEEPAK, 2004).

O tratamento da inflamação é comumente baseado na administração de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) (SIMMONS, 2004). Esta classe de fármacos age basicamente pela inibição das isoformas da enzima ciclo-oxigenase: COX-1 e/ou COX-2. As prostaglandinas (PG), além de inibir a secreção ácida, estimulam a produção de muco protetor e bicarbonato e, além disso, melhoram o fluxo sanguíneo na mucosa gastrintestinal. Assim, a inibição da biossíntese de PG pode promover o acúmulo e liberação de íons de hidrogênio na mucosa do estômago, contribuindo para efeitos colaterais (PARENTE, 2001). Por outro lado, os fármacos anti-inflamatórios altamente seletivos de COX-2 estão associados ao desenvolvimento de eventos trombóticos, uma vez que a inibição seletiva da isoforma 2 da ciclo-oxigenase inibe a biossíntese da prostaciclina, que é um inibidor da agregação plaquetária. Portanto, a atividade do tromboxano produzido através da COX-1 torna-se exacerbada, levando ao aumento da agregação plaquetária (MUKHERJEE, NISSEN, TOPOL, 2001; PALOMER et al., 2002; SIMMONS, 2004).

As PG's produzidas pela COX-1 ou COX-2 são responsáveis por alguns sintomas de inflamação, como hiperalgesia, edema e febre. A produção de PG's é inibida por AINEs, no entanto, outros processos inflamatórios importantes não são inibidos. O ácido araquidônico é metabolizado pelas enzimas COX ou lipoxigenase (LOX), se a COX for inibida, as enzimas LOX continuarão a produzir leucotrienos (LT). O LTB₄ estimula a quimiotaxia dos leucócitos, como os neutrófilos. Os efeitos colaterais gástricos dos AINEs também são atribuídos à infiltração de neutrófilos elevados, pois podem contribuir para a ulceração, ocluindo microvasos, reduzindo o fluxo sanguíneo da mucosa e liberando proteases e radicais livres (PARENTE, 2001). Assim, compostos capazes de inibir concomitantemente a produção de PG's e recrutamento de neutrófilos podem ter menos efeitos colaterais gástricos associados e serem medicamentos anti-inflamatórios mais eficientes (PARENTE, 2001; PARNHAM, 1999).

A mieloperoxidase (MPO) é uma hemoproteína, e considerada um marcador de células de neutrófilos. Além dos neutrófilos, é também encontrada em monócitos e alguns subtipos de macrófagos teciduais. Esta enzima é importante para os neutrófilos porque catalisa algumas reações de formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), através de reações com o peróxido de hidrogênio que podem causar danos ao tecido e levar à inflamação (KARIN, 1992; RUSSELL et al., 2017). Os medicamentos anti-inflamatórios podem exercer seu efeito também reduzindo o número de células inflamatórias que migram para o local da lesão. Os neutrófilos exercem um papel inflamatório porque liberam citocinas como a interleucina IL-8, que atua como fator quimiotratante para recrutar mais células no local da lesão (SCAPINI et al., 2000). A inibição da migração de neutrófilos contribui de forma mais eficiente para reduzir os sintomas da inflamação. Os efeitos dos anti-inflamatórios corticosteróides podem inibir o recrutamento de neutrófilos.

O seu mecanismo de ação envolve a reação da forma férrica de MPO com H_2O_2 , levando à formação da MPO-I, poderoso agente oxidante que se encontram dois níveis de oxidação acima da forma nativa MPO (PODREZ, ABU-SOUD, HAZEN, 2000). A MPO-I pode oxidar íons Cl^- formando o ácido hipocloroso (HOCl), sendo a única peroxidase conhecida com essa propriedade (FIGURA 1). Esse ácido, por sua vez, também oxida outras biomoléculas como taurina, formando cloraminas (HAMPTON et al., 1998).

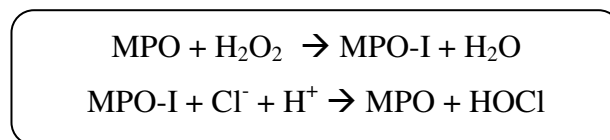


Figura 1 - Esquema de formação de HOCl a partir de MPO.

Fonte: Do autor.

A MPO está relacionada a uma diversidade de atividades biológicas. Há indicações de que os derivados oxidantes da MPO são mediadores de danos teciduais associados com muitas doenças inflamatórias, tais como a asma, aterosclerose, artrite reumatóide, fibrose cística e alguns tumores (MALLE et al., 2007; MALVEZZI et al., 2011).

A maioria dos AINEs é considerada segura, mas podem causar efeitos colaterais, como lesões na mucosa gástrica, prolongamento de hemorragias, toxicidade hepática e renal (KONTOGIORGIS, 2002). Essa classe heterogênea de fármacos inclui o ácido acetilsalicílico e outros agentes inibidores da ciclo-oxigenase (COX), seletivos ou não e independente da sua isoforma. Os AINEs não seletivos são os mais antigos, e designados

como tradicionais ou convencionais (HOWARD, DELAFONTAINE, 2004). Os AINEs seletivos para a COX-2, representado pela classe dos coxibes, são apresentados na Tabela 1. Na Figura 2 estão representadas as estruturas químicas de alguns fármacos representantes de cada classe dos AINES.

Tabela 1 - Classificação dos anti-inflamatórios não esteroides segundo sua seletividade para a ciclo-oxigenase.

Não seletivos (COX-1 e 2) (tradicionais, convencionais)	Seletivos (COX-2) (COXIBES)
Aspirina®	Valdecoxibe (Bextra®)
Acetaminofeno	Parecoxibe (Dynastat®)
Indometacina (Indocid®)	Celecoxibe (Celebra®)
Ibuprofeno (Motrin®, Dalsy®)	Etoricoxibe (Arcoxia®)
Naproxeno (Naprosin®)	Lumiracoxibe (Prexige®)
Sulindac (Clinoril®)	
Diclofenaco (Voltaren®)	
Piroxicam (Feldene®)	
β-Piroxicam (Cicladol®)	
Meloxicam (Movatec®)	
Cetoprofeno (Profenid®)	

Fonte: BATLOUNI (2010).

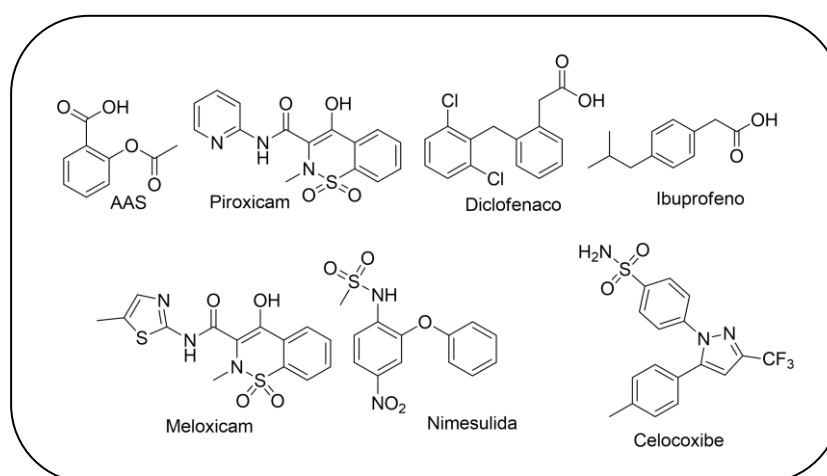


Figura 2 - Estruturas químicas de inibidores seletivos e não seletivos de COX.

Fonte: Do autor.

A busca por inibidores seletivos da isoforma COX-2 se tornou um alvo atraente para intervenção terapêutica com a finalidade de aumentar o efeito anti-inflamatório e principalmente reduzir a toxicidade (principalmente gastrointestinal) resultante da inibição não seletiva da COX. Com isso, houve um lançamento de novos fármacos anti-inflamatórios inovadores, da classe dos coxibes, capazes de inibir seletivamente a COX-2, mesmo na presença da COX-1 (TALLEY et al., 2000). Entretanto, estudos relataram que pacientes que administravam este tipo de fármaco em período crônico apresentavam uma probabilidade elevada de sofrerem efeitos cardiovasculares, principalmente ataque do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais como efeitos colaterais (DOGNÉ, et al., 2005).

Entre os AINEs, o cetoprofeno representa um dos medicamentos mais utilizados, embora não esteja livre dos efeitos gástricos associados a esta classe de fármacos. O cetoprofeno apresenta em sua estrutura química o núcleo benzofenônico, está disponível em uma variedade de formulações e é usado para tratamento em pacientes com doenças reumáticas, como osteoartrite, artrite reumatóide, distúrbios inflamatórios e dor, mostrando-se um analgésico efetivo (BRUNE, PATRIGNANI, 2015). Novos derivados de cetoprofeno demonstraram melhorar a atividade contra as duas isoformas da COX e são geralmente mais seletivos para COX-2 (MUSA et al., 2010). Alguns derivados, como as cetoprofenamidas contendo um núcleo heterocíclico, exibiram atividades analgésicas e anti-inflamatórias mais significativas quando comparadas ao fármaco original (FIGURA 3) (RAJIĆ et al., 2011).

Vários estudos também relatam diferentes núcleos heterocíclicos com o efeito anti-inflamatório (GHATE, KUSANUR, KULKARNI, 2005; HOLLA et al., 2003; KÜÇÜKGÜZEL et al., 2007; RANI, SRIVASTAVA, KUMAR, 2004) e o grupo tiazol está entre eles (ARANICIU et al., 2014; KUMAR, RAJPUT, BHATI, 2007; MCMILLAN, GIRODEAU, FOSTER, 1990; RIZK et al., 2005; TAMAIAN et al., 2015). Além disso, a substituição da função carboxila de AINEs por alguns grupos de azois, o tiazol, resultou em um aumento da atividade anti-inflamatória (SCHENONE et al., 2006). A presença do grupo 2-fenil-tiazol no meloxicam mostrou ser um inibidor mais ativo na fase aguda do que o seu precursor, o fármaco comercial utilizado no tratamento de doenças inflamatórias contendo 2-metiltiazol (FIGURA 3) (MOLDOVAN et al., 2011).

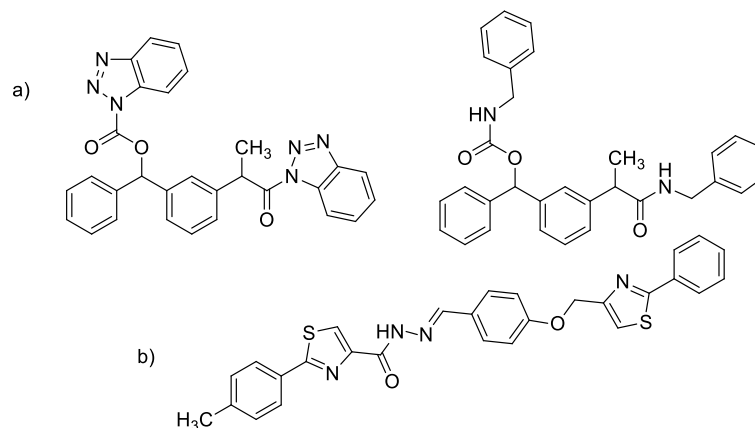


Figura 3 - a) estruturas químicas de cetoprofenamidas, derivadas do cetoprofeno, contendo núcleo heterocíclico com atividades analgésicas e anti-inflamatórias; b) estrutura química do derivado de meloxicam com atividade anti-inflamatória contendo o anel heterocíclico tiazol.

Fonte: RAJIĆ et al (2011); MOLDOVAN et al (2011).

Outro grupo com núcleo heterocíclico é o 1,2,3-triazol, que podem ser sintetizados de forma acessível por meio de reações “click” (KOLB, FINN, SHARPLESS, 2001), com relatos de aplicações em biologia e medicina presente em compostos que atuam como agentes anti-inflamatórios (KIM et al., 2015; KUMAR et al., 2011; WUEST et al., 2009). Foi relatado que a substituição do anel 1,2,3-triazol por outros anéis heterocíclicos de cinco membros diminuiu a potência em atividades antiproliferativas e anti-inflamatórias a partir de derivados obtidos por reações “click”, sugerindo a importância desse grupo nesses compostos (TRAVELLI et al., 2017).

As benzofenonas são uma classe de compostos orgânicos, obtidos a partir de produtos naturais ou por métodos sintéticos, e caracterizam-se pela presença do núcleo benzofenônico (difenílmetanona) observado na Figura 4. O grande interesse por essas substâncias é fundamentalmente devido às diversas propriedades químicas e biológicas que possuem, como: inibitória da agregação plaquetária (BARTOLINI et al., 2003), inibitória de xantino-oxidase (SHEU et al., 1999), antioxidante (CHIANG et al., 2003), antimicrobiana (ALMEIDA et al., 2008), anti-inflamatória (CHEN et al., 2009), (KHANUM, SHASHIKANTH, DEEPAK, 2004), anti-tumoral (BELLUTI et al., 2011), anti-viral (FERRIS et al., 2005), inibitória de acetilcolinesterase (BELLUTI et al., 2009).

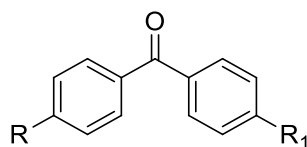


Figura 4 - Núcleo difenilmetanona.

Fonte: Do autor.

Assim, neste trabalho, descrevemos a síntese de uma nova série de derivados de benzofenona contendo um grupo tiazol, dois grupos farmacofóricos descritos com seu potencial anti-inflamatório. O cetoprofeno comercialmente disponível foi utilizado como um fármaco de referência para o planejamento estrutural desses compostos propostos. Além da síntese de derivados imínicos e triazólicos, com a finalidade de avaliar a importância da presença da carbanila do núcleo benzofenônico.

O novo padrão estrutural proposto pode ser considerado um híbrido entre as unidades farmacologicamente conhecidas e pode apresentar maior potencial em comparação com os protótipos isolados. As substâncias foram sintetizadas e avaliadas quanto à sua atividade anti-inflamatória por meio do teste de edema de orelha para análise de seus efeitos sobre a produção de PG e recrutamento de neutrófilos.

2 OBJETIVOS

Foram objetivos, neste trabalho, a síntese e a avaliação da atividade anti-inflamatória de derivados de benzofenona: tiossemicarbonas **2a-j**, tiazóis **3a-j**, semicarbazonas **4a-f** e derivados iminoguanidinas **5a-f**. (FIGURA 5).

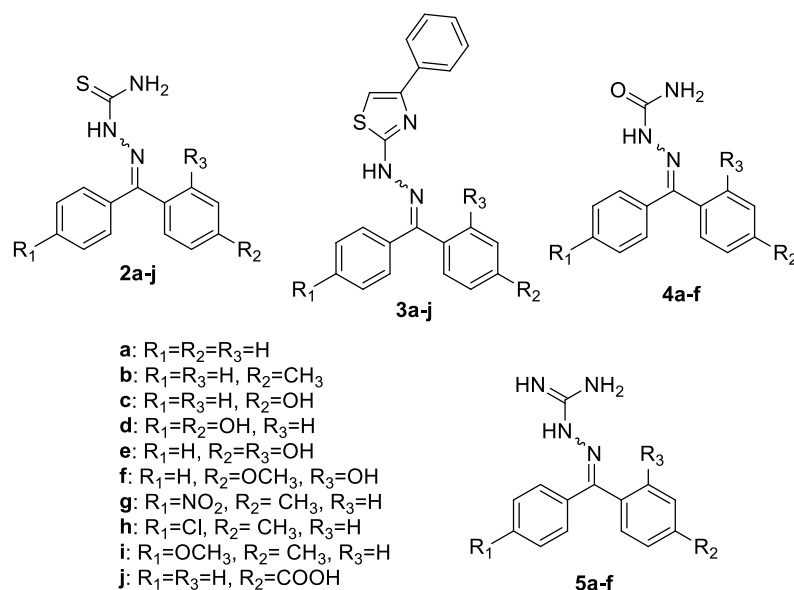


Figura 5 - Estrutura geral dos derivados imínicos e tiazólicos de benzofenonas.

Fonte: Do autor.

Os derivados foram planejados de modo a conterem grupos polares, grupos importantes na interação com o sítio ativo das enzimas, com diferentes átomos, como as iminas (**2a-j**, **4a-f** e **5a-f**) e uma série de derivados de benzofenona contendo um grupo tiazol (**3a-j**). O novo padrão estrutural proposto pode ser considerado um híbrido entre as duas unidades farmacologicamente conhecidas e pode apresentar maior potencial em comparação com os protótipos isolados.

Objetivou-se também a síntese de derivados de benzofenona contendo o núcleo heterocíclico (**9a-9d**), 1,2,3-triazol via reações “click” (FIGURA 6). O principal objetivo foi manter o núcleo carbonílico da benzofenona e modificar a cadeia lateral pelo núcleo bioisómero 1,2,3-triazol, de forma análoga a substituir o grupo carboxila presente no cetoprofeno, utilizado como medicamento de referência para o planejamento estrutural desses compostos, com a finalidade de investigar novos derivados como agentes anti-inflamatórios através de testes de edema de orelha em camundongo e recrutamento de neutrófilos. Os intermediários **6**, **7** e o derivado **8** também tiveram o seu potencial avaliados.

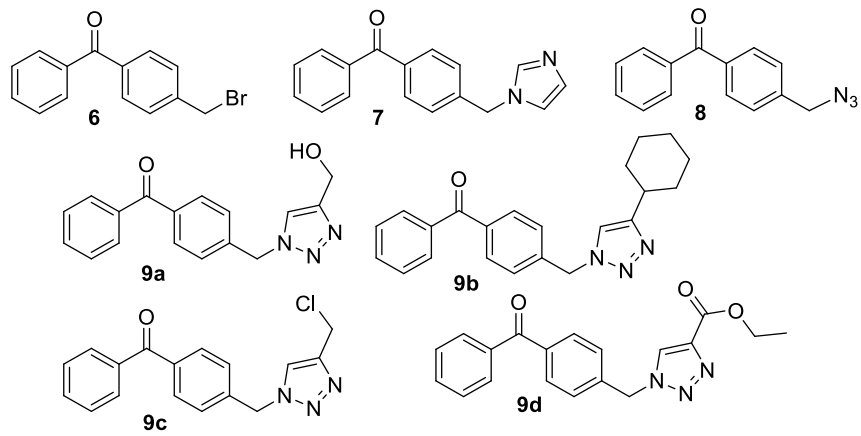


Figura 6 - Estruturas químicas dos derivados triazólicos e intermediários de reação.

Fonte: Do autor.

3 PLANO DE SÍNTESE

A síntese das tiossemicarbazonas (**2a-j**) foi planejada baseando-se na reação entre benzofenonas (**1a-j**) com a tiossemicarbazida na presença de ácido *p*-tolueno sulfônico. Em seguida foi realizada a ciclização do anel com 2-bromoacetofenona em álcool isopropílico convertendo as tiossemicarbazonas (**2a-j**) em tiazóis (**3a-j**). Os derivados **4a-f** foram obtidos pela reação das benzofenonas (**1a-f**) e cloridrato de semicarbazida na presença de etanol e acetato de sódio, sob refluxo. De forma semelhante, os derivados **5a-f** foram sintetizados pela reação das benzofenonas e bicarbonato de aminoguanidina, na presença de ácido clorídrico e etanol (FIGURA 7).

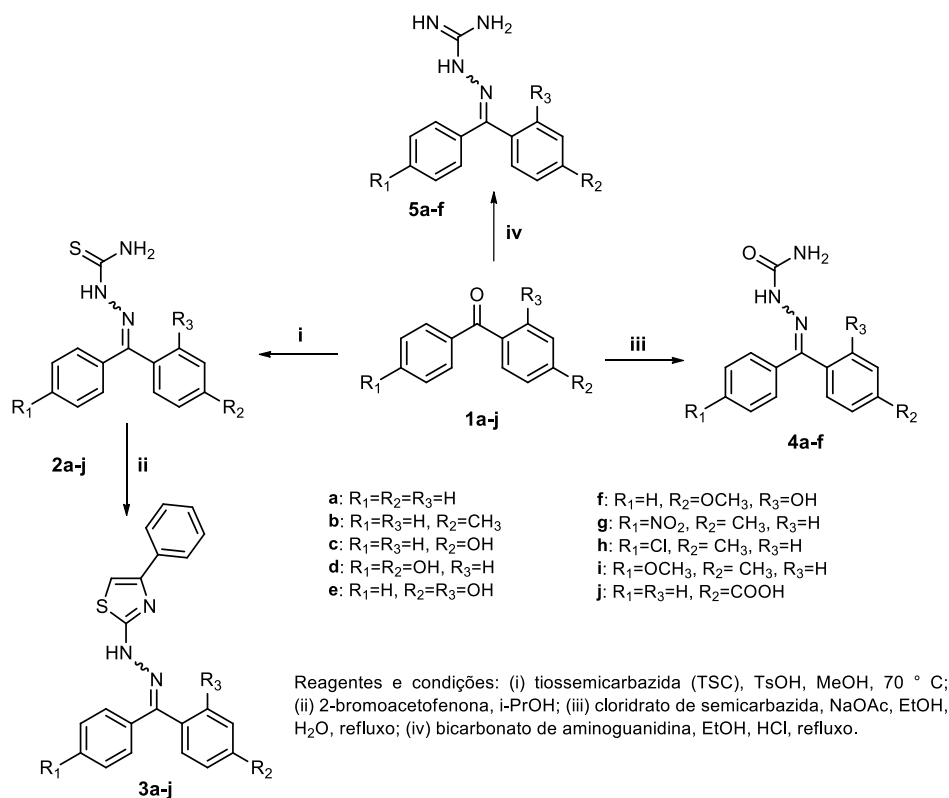


Figura 7 - Plano de síntese para obtenção dos derivados benzofenônicos.

Fonte: Do autor.

As benzofenonas **1g-i** foram sintetizadas por reações de acilação de Friedel-Crafts com cloreto de benzoíla *p*-substituído e tolueno na presença do ácido de Lewis AlCl₃ anidro como catalisador e diclorometano como solvente da reação. A reação de oxidação entre 4-metilbenzofenona e óxido de cromo III na presença de ácido acético e ácido sulfúrico

forneceu a benzofenona **1j** (FIGURA 8). As demais benzofenonas (**1a-f**) utilizadas nas sínteses são de fonte comercial.

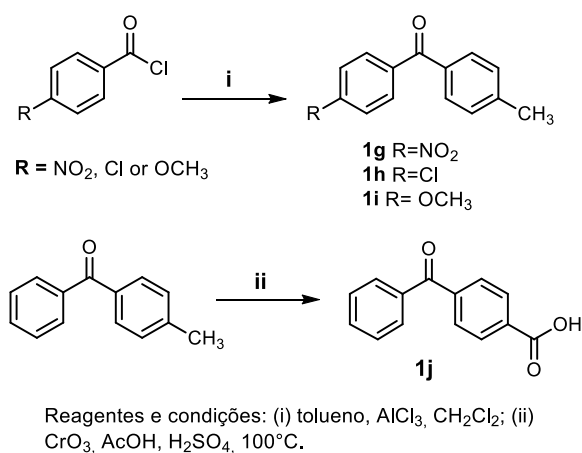
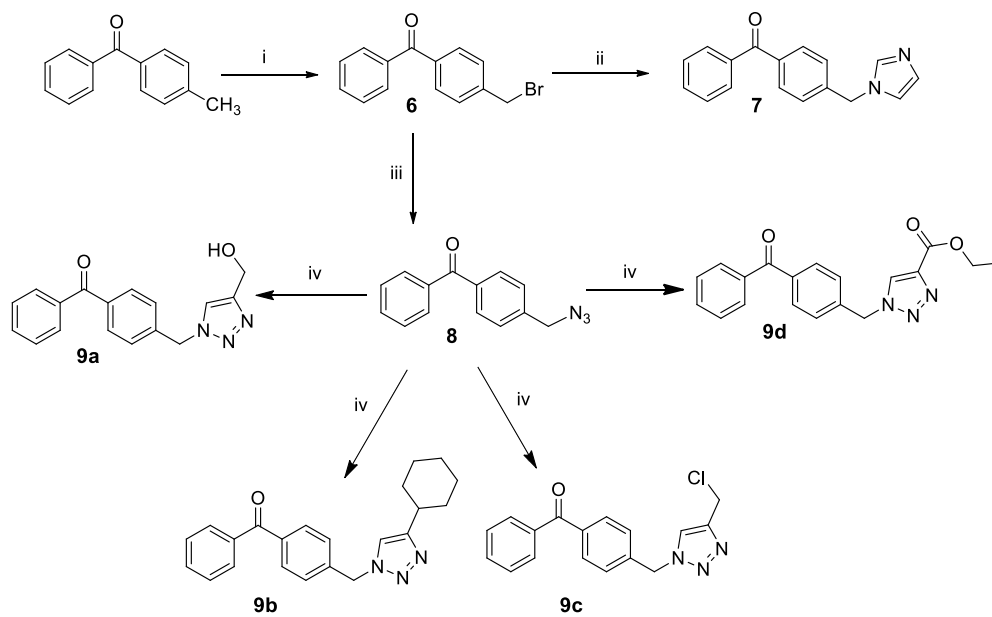


Figura 8 - Plano de síntese para obtenção de benzofenonas.

Fonte: Do autor.

A benzofenona (**6**) foi sintetizada pela reação de 4-metilbenzofenona e *N*-bromosuccinimida (NBS) na presença de peróxido de benzóila, em quantidade catalítica, e tetracloreto de carbono como solvente da reação. O derivado imidazólico foi obtido pela reação de 4-bromometilbenzofenona, imidazol e uma suspensão de hidreto de sódio, em *N,N*-dimetilformamida. A benzofenona (**6**) também foi o substrato da reação para obtenção de **8**, o derivado azídico intermediário das reações “click”. Ele foi obtido pela reação com azida de sódio em uma mistura de solventes, acetona e água (1:1). A síntese dos triazóis (**9a-9d**) foi possível a partir de reações “click” entre o derivado azídico (**8**) com o alcino correspondente, na presença de acetato de cobre e ascorbato de sódio, em tetraidrofurano e acetona (FIGURA 9).



Reagentes e condições: i) NBS, CCl_4 , peróxido de benzoíla; ii) NaH, imidazol, DMF; iii) NaN_3 , acetona:água, 90°C ; iv) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, ascorbato de sódio, alcino correspondente, THF e água.

Figura 9 - Plano de síntese para obtenção de derivados triazólicos de benzofenonas.

Fonte: Do autor.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão abordados nos itens abaixo.

4.1 SÍNTESE DE BENZOFENONAS **1g-1i**

Diversos autores, ao descreverem a obtenção de benzofenonas, usam como substrato o metilbenzeno (tolueno) e relatam sucesso nas reações de acilação de Friedel-Crafts (CHEN et al., 2008; MOREAU et al., 2006; SALEM, SCHULZ, HARTMANN, 2002). O tolueno foi utilizado para obtenção das benzofenonas (**1g-i**) a fim de padronizar uma condição mais eficiente, e por apresentar um grupo ativador do anel em sua estrutura, a metila. Para obtenção dos produtos por este método foi evidenciada a importância de se utilizar tanto o solvente quanto os substratos todos destilados. Uma melhora no rendimento das reações foi verificada e até mesmo a formação efetiva da benzofenona, quando o ácido de Lewis (AlCl_3) foi seco momentos antes da reação com soprador de alta temperatura, sob pressão reduzida.

Geralmente a reação de acilação ocorre entre um composto aromático e um cloreto de acila, na presença de um catalisador (ácido de Lewis), como o cloreto de alumínio. O mecanismo da reação se dá primeiramente pela formação de um complexo pela reação do haleto de acila com o ácido de Lewis, em seguida, o complexo dissocia-se para formar o íon acílio, agindo como eletrófilo dessa reação (FIGURA 10).

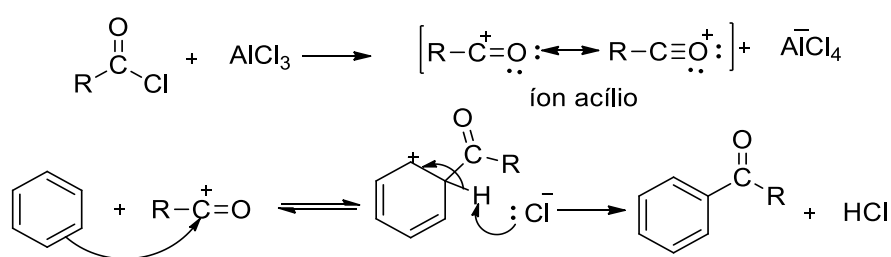


Figura 10 - Mecanismo geral para formação dos produtos via acilação de Friedel-Crafts.

Fonte: Do autor.

No presente trabalho, a reação de acilação de Friedel-Crafts foi realizada em presença de cloreto de benzoíla *p*-substituído, tolueno na presença do ácido de Lewis AlCl_3 anidro como catalisador e diclorometano como solvente da reação (FIGURA 11).

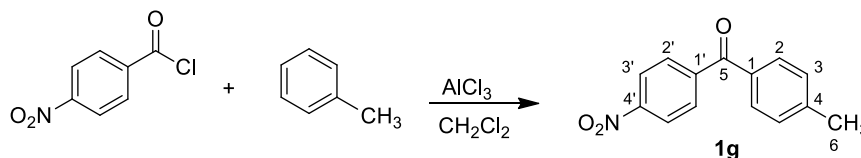


Figura 11 - Esquema de reação para obtenção da benzofenona **1g**.

Fonte: Do autor.

A benzofenona **1g** foi obtida com rendimento de 50% pela reação do tolueno com cloreto de 4-nitrobenzoíla em presença do ácido de Lewis AlCl_3 . No espectro no infravermelho de **1g** (FIGURA 34) foram observadas bandas correspondentes à deformação axial de C-H aromático e alifático, 3098, 2971 e 2921 cm^{-1} , bandas de deformação axial de C=O de cetona aromática em 1650 cm^{-1} . São também observadas no espectro, bandas referentes à deformação axial de C=C de anel aromático, além de bandas de deformação angular de C-H aromático *p*-dissubstituído (830 cm^{-1}) e foram observadas duas bandas de absorção em 1515 e 1349 cm^{-1} referentes à ligação do grupo nitro.

No espectro de RMN de ^1H da benzofenona **1g** (FIGURA 35) foram observados quatro dupletos, dois dupletos em 7,72 e 7,92 ppm, sinais relativos aos hidrogênios aromáticos em *orto* em relação à carbonila (H-2; H-2'), o duplete em δ 7,33 foi atribuído aos hidrogênios H-3, e os sinais correspondentes aos hidrogênios em *orto* em relação ao grupo nitro (H-3') foram registrados como um duplete em δ 8,34. Foi observado também um simpleto em 2,47 ppm com integral referente aos hidrogênios do grupo metila.

No espectro de RMN de ^{13}C de **1g** (FIGURA 36), os sinais de ressonância em 129,38 e 130,32 ppm foram atribuídos aos carbonos *orto* à carbonila (C-2'; C-2), em 123,48 e 130,54 ppm foram atribuídos aos carbonos *meta* à carbonila (C-3'; C-3). O sinal da carbonila da cetona foi registrado em δ 194,47. Em 133,64 ppm foi observado o sinal de ressonância para o carbono C-1 e 143,32 ppm para C-1'. Os sinais 144,57 e 149,67 ppm foram atribuídos a C-4' e C-4, respectivamente, e em 21,74 ppm observou-se o sinal referente ao carbono hidrogenado do grupo metila.

O derivado **1h** foi obtido pelo mesmo método citado anteriormente, a partir da reação entre o cloreto de 4-clorobenzoíla e tolueno, na presença de AlCl_3 anidro à temperatura ambiente (FIGURA 12). O derivado foi obtido, após purificação, com um rendimento de 52%.

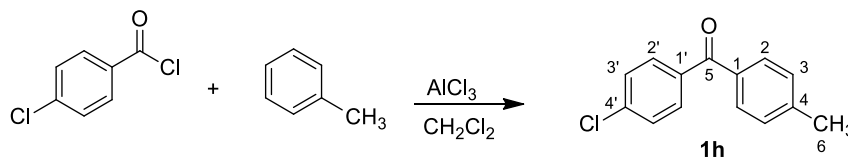


Figura 12 - Esquema de reação para obtenção da benzofenona **1h**.

Fonte: Do autor.

No espectro no infravermelho de **1h** (FIGURA 37) são observadas, entre outras, banda característica de carbonila de cetona conjugada (C=O) em 1641 cm^{-1} , bandas de deformação axial de C-H aromático e alifático, bandas referentes à deformação axial de C=C de anel aromático. São também observadas no espectro, bandas de deformação angular de C-H de aromático *p*-dissubstituído (851 cm^{-1}) e em 744 cm^{-1} referente à vibração da ligação C-Cl.

No espectro de RMN de ^1H da benzofenona **1h** (FIGURA 38) foram observados quatro dupletos, sendo dois deles em 7,29 e 7,45 ppm, relativos aos hidrogênios aromáticos em *meta* em relação à carbonila (H-3; H-3'), e outros dois dupletos em 7,69 e 7,74 ppm, relativos aos hidrogênios aromáticos em *orto* em relação à carbonila (H-2'; H-2), com valores médios de constante de acoplamento de 8,4 Hz, e um simpleto em 2,44 ppm com integral referente aos hidrogênios metílicos.

No espectro de RMN de ^{13}C de **1h** (FIGURA 39), os sinais de ressonância em 128,56 e 129,10 ppm foram atribuídos aos carbonos *orto* à carbonila (C-2'; C-2), em 130,18 e 131,35 ppm foram atribuídos aos carbonos *meta* à carbonila (C-3'; C-3). O sinal da carbonila da cetona foi registrado em 195,28 ppm. Em 134,53 ppm, foi observado o sinal de ressonância para o carbono C-1 e 136,23 ppm para C-1'. Os sinais 138,60 e 143,55 ppm foram atribuídos a C-4' e C-4, respectivamente, e em 21,66 ppm observou-se o sinal referente ao carbono hidrogenado do grupo metila.

Outro dado importante foi o obtido pelo espectro de massas de alta resolução (FIGURA 40) no modo positivo (+). O valor calculado para o composto ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClO}$) foi de 231,0577 e o valor observado no experimento de 231,0571. Com estes resultados pudemos afirmar que sintetizamos, com sucesso, a benzofenona **1h**.

O derivado benzofenônico **1i** foi obtido a partir da reação de cloreto de 4-metoxibenzoíla, obtido anteriormente por reação com ácido *p*-anísico, com tolueno (FIGURA 13). Nessa reação, o derivado foi obtido, após purificação, com um rendimento de 38%.

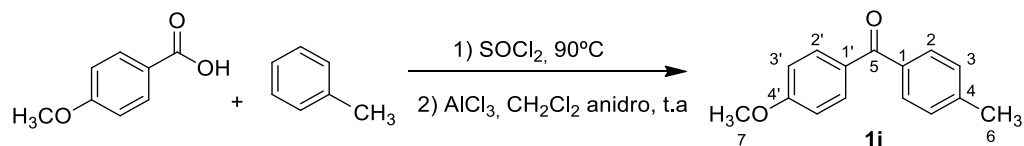


Figura 13 - Esquema de reação para obtenção da benzofenona **1i**.

Fonte: Do autor.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **1i** (FIGURA 41), a banda em 1641 cm^{-1} foi atribuída à C=O de cetona aromática. Foram observadas além desta, bandas de deformação axial de C-H aromático e alifático, bandas de deformação axial de C=C de anel aromático. São também observadas no espectro, bandas de deformação angular de C-H de aromático *p*-dissubstituído (846 cm^{-1}) e em 1020 e 1257 cm^{-1} bandas referentes à deformação axial simétrica e assimétrica de C-O-C de éter.

No espectro de RMN de ^1H da benzofenona **1i** (FIGURA 42) foram observados dois simples, um referente aos hidrogênios da metila a δ 2,36 e o outro simpleto a 3,81 ppm referente aos hidrogênios do grupo metoxila, com uma integral condizente com o número de hidrogênios. Foram também observados quatro dupletos, dois dupletos em 6,89 e 7,21 ppm, sinais relativos aos hidrogênios aromáticos em *meta* em relação à carbonila (H-3'; H-3), e outros dois dupletos em 7,61 e 7,75 ppm, sinais relativos aos hidrogênios aromáticos em *orto* em relação à carbonila (H-2'; H-2), com valores médios de constante de acoplamento de 8,4 Hz, com uma integral totalizando oito hidrogênios.

No espectro de RMN de ^{13}C de **1i** (FIGURA 43), o sinal de ressonância em 195,37 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico. Em *orto* à carbonila foram observados os sinais de ressonância em 128,87 e 130,00 ppm, que foram atribuídos aos carbonos C-2'; C-2, em 113,49 e 132,43 ppm, que foram atribuídos aos carbonos *meta* à carbonila C-3'; C-3. Em 135,52 ppm foi observado o sinal de ressonância para o carbono C-1 e 130,50 ppm para C-1'. Os sinais 142,61 e 163,04 ppm foram atribuídos a C-4 e C-4', respectivamente. Em 21,61 ppm observou-se o sinal referente ao carbono hidrogenado do grupo metila e o sinal em 55,48 ppm foi atribuído ao carbono do grupo metoxila, pelo fato de estar ligado ao átomo de oxigênio, um átomo eletronegativo, os prótons da metoxila são mais desblindados comparado aos da metila, o que justifica o aumento no valor de deslocamento químico.

No espectro de massas de alta resolução de **1i** (FIGURA 44), obtido no modo positivo (+) foi possível evidenciar o sinal de 227,1065 para ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$), sendo que o correspondente calculado para o derivado foi de 227,1072.

4.2 SÍNTESE DO ÁCIDO 4-BENZOILBENZOICO **1j**

O derivado **1j** foi obtido por reação de oxidação, utilizando como material de partida a 4-metilbenzofenona, em meio ácido na presença de trióxido de cromo (FIGURA 14). O produto foi obtido como um sólido branco e apresentou rendimento médio de 76%.

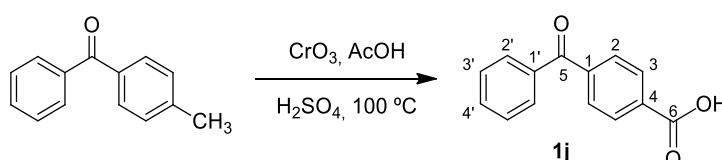


Figura 14 - Esquema de reação para obtenção da benzofenona **1j**.

Fonte: Do autor.

No espectro no infravermelho de **1j** (FIGURA 45), são observadas bandas correspondentes à deformação axial de C-H aromático em 3051 cm^{-1} , banda larga em 3000 cm^{-1} correspondente à deformação axial de OH, bandas de deformação axial de C=O de ácido carboxílico em 1676 cm^{-1} e C=O de cetona aromática em 1650 cm^{-1} . São também observadas bandas no espectro referentes à deformação axial de C=C de anel aromático em 1597, 1577 e 1498 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H de **1j** (FIGURA 46), os quatro hidrogênios aromáticos *meta* em relação à carbonila foram registrados na forma de dois dupletos em 7,56 e 7,79 ppm, com valores médios de constante de acoplamento de 8,6 Hz. Foram observados como um multipletos no intervalo de 7,74-7,71 ppm, sinal relativo aos hidrogênios aromáticos H-2'. Foi atribuído aos hidrogênios H-2 o dupletos em δ 8,07. Um multipletos em 7,67 ppm, foi atribuído ao hidrogênio em *para* à carbonila, H-4'.

No espectro de RMN de ^{13}C de **1j** (FIGURA 47) foram observados dois sinais referentes aos carbonos carbonílicos, sendo um registrado em 195,92 ppm referente à carbonila de cetona e o outro em 167,14 ppm referente a carbonila de ácido carboxílico. Os sinais referentes aos doze carbonos aromáticos foram observados entre 129,17 e 141,00 ppm.

No espectro de massas de alta resolução de **1j** (FIGURA 48), obtido no modo negativo (-) foi encontrado para o derivado ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_3$) o valor de 225,0553 e o valor calculado foi de 225,0552.

4.3 SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS (**2a-j**)

A síntese de tiossemicarbazonas é descrita pela condensação equimolar de aldeído ou cetona apropriada com a tiossemicarbazida em meio alcoólico sob refluxo e quantidades catalíticas de ácido (KUMAR et al., 2010). O ácido é utilizado como catalisador da reação e é fundamental um valor de pH próximo de 4,5 para acontecer a protonação da carbonila da cetona ou aldeído, o pH abaixo deste valor poderia acarretar na protonação do nitrogênio, o que impediria que o mesmo atuasse como nucleófilo (COSTA et al., 2003).

O mecanismo inicia-se com a protonação do oxigênio da carbonila para formar o intermediário íon oxônio, seguido de ataque nucleofílico do nitrogênio da tiossemicarbazida para formar o intermediário protonado. Ao perder uma molécula de água, forma-se a tiossemicarbazona (FIGURA 15).

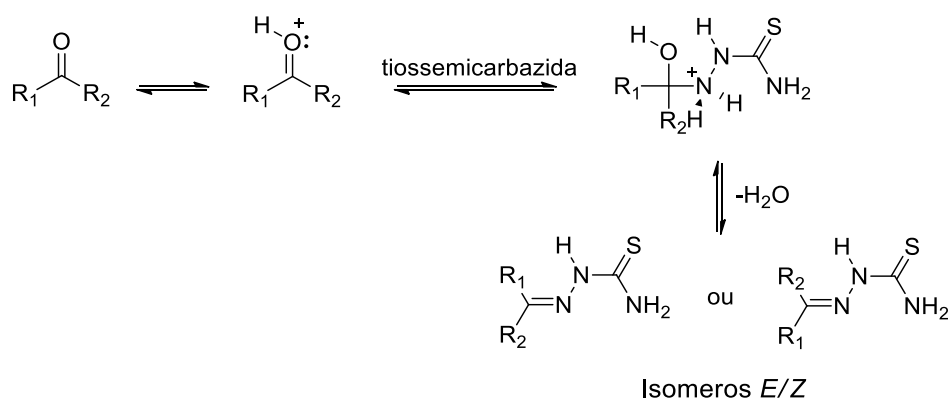


Figura 15 - Mecanismo geral para formação de tiossemicarbazonas.

Fonte: Do autor.

As tiossemicarbazonas são substâncias de interesse científico, não só por suas propriedades biológicas descritas, mas também sob o ponto de vista sintético, pois apresentam como característica sua vasta aplicação como intermediários de muitos núcleos importantes, como será mostrado adiante para a síntese de tiazóis, uma importante classe de compostos heterocíclicos que apresentam um amplo espectro de atividade biológica.

No presente trabalho, foram realizadas reações com a finalidade de avaliar os diferentes substituintes no anel aromático dos derivados benzofenônicos e avaliar a importância desses diferentes grupos (Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, OH, COOH) como pontos de interação adicional com o alvo molecular ou até mesmo para alterar a solubilidade dos compostos.

A obtenção das tiossemicarbazonas **2a-j**, derivados benzofenônicos, apresentada na Figura 16 a seguir, foi realizada a partir da condensação entre as benzofenonas **1a-j** e a

tiosemicarbazida, na presença de ácido. O tempo das reações foi de aproximadamente 20 horas sob refluxo em metanol. Após seu término, os produtos brutos obtidos foram submetidos à purificação por recristalização ou cromatografia em coluna de sílica.

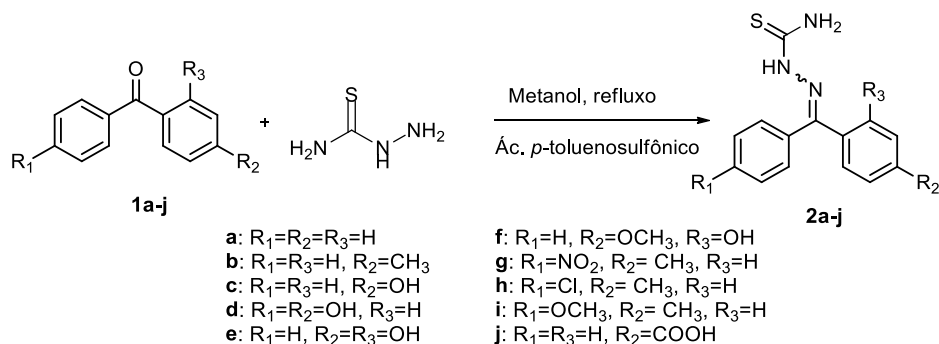


Figura 16 - Esquema de reação para obtenção de **2a-j**.

Fonte: Do autor.

Todos os produtos foram obtidos com rendimentos maiores que 60%, exceto os compostos **2f** e **2h**, obtidos com 55% e 50% de rendimento, respectivamente.

Nos espectros no infravermelho (FIGURAS 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81 e 85), pode-se observar um padrão semelhante para os compostos **2a-j** no que se refere às bandas características dos principais grupos químicos presentes nas substâncias, como bandas típicas de deformação axial da ligação C=N, o aparecimento de uma banda forte na região que indica a presença da tiocarbonila (C=S), dentre outras, e a ausência de bandas referentes à deformação axial das carbonilas das benzofenonas, como principal confirmação do sucesso da reação. Na Tabela 2 são mostrados os valores das principais bandas que sugerem a obtenção dos produtos **2a-j** (FIGURA 17).

Tabela 2 - Principais bandas de absorção no infravermelho de **2a-j**.

Substância	C=S (cm ⁻¹)	C=N (cm ⁻¹)	Substância	C=S (cm ⁻¹)	C=N (cm ⁻¹)
2a	1068	1596	2f	1088	1591
2b	1076	1598	2g	1069	1591
2c	1076	1586	2h	1081	1586
2d	1082	1604	2i	1020	1598
2e	1091	1578	2j	1078	1586

Fonte: Do autor.

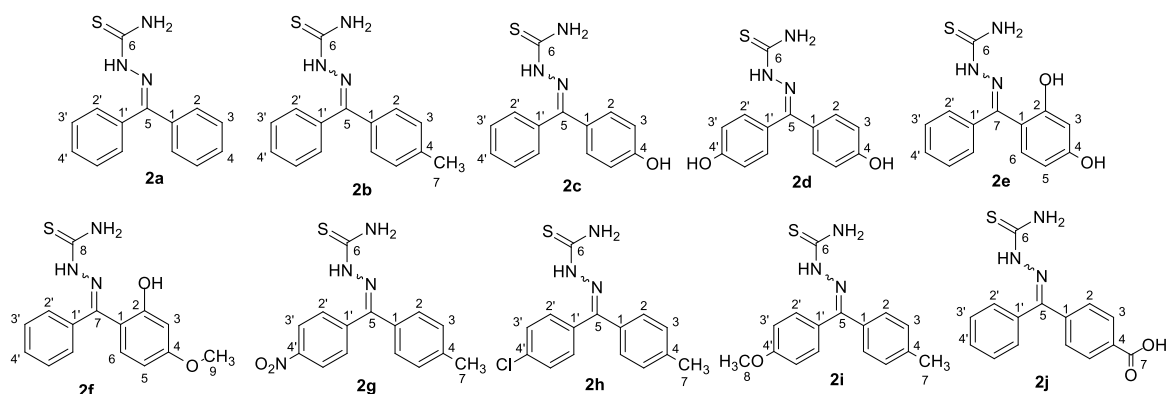


Figura 17 - Estrutura química dos derivados tiossemicarbazônicos **2a-j**.

Fonte: Do autor.

Nos espectros de RMN de ^1H das tiossemicarbazonas **2a-j** (FIGURAS 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82 e 86), foram observados, de uma forma geral, os deslocamentos químicos relativos aos hidrogênios aromáticos na forma de multipletos ou dupletos com $J = 7,8 - 8,6$ Hz entre 7,89 – 6,43 ppm. Os hidrogênios ligados ao nitrogênio (NH e NH_2) foram registrados como simpletos (sinais mais largos) próximos a 8 ppm. Os hidrogênios metílicos dos grupos metoxila foram observados em 3,87 e 3,88 e 3,80 ppm para **2f** e **2i**, respectivamente e os hidrogênios metílicos dos derivados **2b**, **2g**, **2h** e **2i** foram observados em 2,43, 2,42 e 2,44 ppm, respectivamente. Os hidrogênios metílicos ligados ao oxigênio do grupo metoxila são mais desblindados quando comparados aos hidrogênios das metilas, o que justifica o aumento nos valores de deslocamento químico. Os hidrogênios das hidroxilas dos derivados (**2c-2f**), quando observados, foram registrados na forma de simpletos entre 10,03-9,84 ppm.

Os espectros de RMN de ^{13}C das tiossemicarbazonas **2a-j** (FIGURAS 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83 e 87) mostraram vários sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 140,75-102,91 ppm, com exceção dos carbonos aromáticos ligados a oxigênio de hidroxila ou metoxila que apresentaram sinais mais elevados de deslocamento químico, como observado para o C-4 dos derivados **2c**, **2d**, **2e** e **2f** com sinais entre 159,68-156,27 ppm, e também no C-4' do derivado **2g** o sinal foi observado em 148,68 ppm com o carbono aromático ligado ao grupo nitro. Os deslocamentos químicos para o grupo C=S mantêm-se, aproximadamente, na mesma faixa, 179,61-177,62. Os sinais observados para o grupo C=N variaram entre 152,33-148,11 ppm. Já os sinais referentes aos carbonos metílicos são observados em 21,47 ppm e os sinais em 55,91 e 55,41 ppm foram atribuídos aos carbonos do grupo metoxila dos derivados **2f** e **2i**.

Outro dado importante obtido para os derivados **2a-j** foi o conjunto dos espectros de massas de alta resolução (FIGURAS 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84 e 88), obtidos no modo positivo (+) ou negativo (-). Os valores calculados e encontrados e o modo para todas as substâncias estão descritos na Tabela 3 abaixo. Com este resultado, concluiu-se que sintetizamos, com sucesso, as tiossemicarbazonas de interesse.

Tabela 3 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados tiossemicarbazônicos.

Substância	Fórmula/Modo positivo ou negativo	Valor encontrado	Valor calculado
2a	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ S/+	256,0900	256,0908
2b	C ₁₅ H ₁₆ N ₃ S/+	270,1055	270,1065
2c	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ OS/+	272,0850	272,0858
2d	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ O ₂ S/+	288,0798	288,0807
2e	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ O ₂ S/+	288,0803	288,0807
2f	C ₁₅ H ₁₆ N ₃ O ₂ S/+	302,0961	302,0963
2g	C ₁₅ H ₁₃ N ₄ O ₂ S/-	313,0766	313,0759
2h	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₃ S/+	304,0667	304,0675
2i	C ₁₆ H ₁₈ N ₃ OS/+	300,1173	300,1171
2j	C ₁₅ H ₁₄ N ₃ O ₂ S/+	300,0799	300,0807

Fonte: Do autor.

Nos espectros de ressonância magnética de ¹H e ¹³C das substâncias assimétricas, foram observados sinais duplicados que foram atribuídos à formação de isômeros configuracionais *E* e *Z*. A formação desses isômeros ocorre frequentemente nas tiossemicarbazonas e também foi observado para os derivados heterocíclicos tiazólicos e demais imínicos. Nos espectros de RMN de ¹³C, pode-se observar que esse fenômeno apresentou um desdobramento mais pronunciado nos sinais dos carbonos próximos à ligação dupla C=N, e quanto maior a distância da ligação dupla menor a influência de um isômero para o outro. Vale ressaltar que os isômeros geométricos desses compostos não foram separados.

4.4 SÍNTESE DOS DERIVADOS TIAZÓLICOS (3a-j)

Os derivados heterocíclicos tiazólicos **3a-j** foram obtidos por meio da reação de ciclização entre as tiossemicarbazonas **2a-j** com 2-bromo-acetofenona não substituído, utilizando o álcool isopropílico como solvente da reação (FIGURA 18). Todos os heterocíclicos foram obtidos com altos rendimentos (maiores que 60%), variando de 68 a 92%.

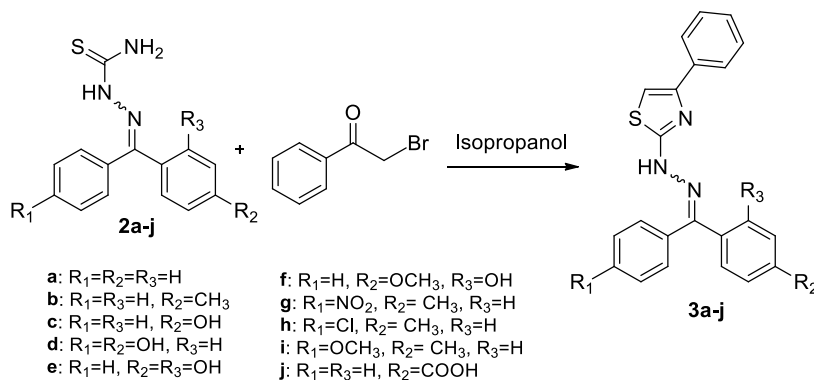


Figura 18 - Esquema de reação para obtenção dos derivados tiazólicos **3a-j**.

Fonte: Do autor.

O mecanismo de reação proposto para a formação do núcleo tiazólico a partir de tiossemicarbazonas ocorre por meio do ataque nucleofílico do átomo de enxofre ao carbono eletrofílico da 2-bromo-acetofenona, contendo o bromo (-Br) como bom grupo abandonador. A carbonila vizinha abstrai um próton do meio reacional, e em seguida, o par de elétrons do nitrogênio promove, via reação de ciclização intramolecular, um ataque nucleofílico ao carbono da carbonila ativada, levando à formação de um anel de cinco membros. Por fim, ocorre à aromatização via desidratação em meio ácido, resultando no derivado heterocíclico tiazólico (FIGURA 19).

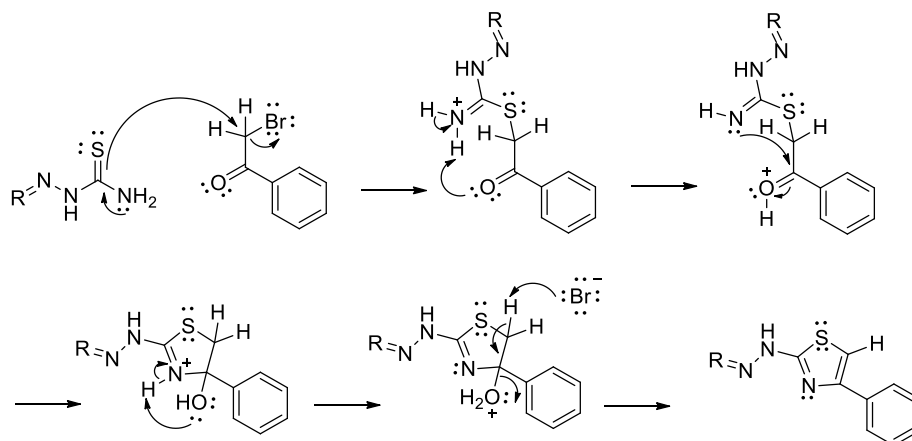


Figura 19 - Mecanismo proposto para a formação dos derivados tiazólicos.

Fonte: Do autor.

A análise dos espectros no infravermelho dos derivados tiazólicos **3a-j** (FIGURAS 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121 e 125) possibilitou a observação das bandas típicas dessas substâncias, algumas delas discutidas anteriormente para as tiossemicarbazonas. Foram observadas bandas características da ligação C=N com frequências entre 1608-1594 cm^{-1} , além das bandas de C-S em (696-681 cm^{-1}), sugerindo a ciclização e formação dos derivados.

Nos espectros de RMN de ^1H de **3a-j** (FIGURAS 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122 e 126), os sinais correspondentes ao hidrogênio H-9 do anel tiazólico foram registrados entre 7,55-6,73 ppm e os sinais, em alguns derivados, estão sobrepostos aos sinais dos hidrogênios aromáticos.

Os dados do espectro de RMN de ^{13}C (FIGURAS 91, 93, 99, 103, 107, 111, 115, 119, 123 e 127) dos heterociclos mostram que há um padrão de deslocamento químico dos carbonos tiazólicos C-8 (169,52-168,92 ppm), C-9 (104,55-101,06 ppm) e C-10 (148,29-133,94 ppm).

Os dados obtidos no espectro de massas de alta resolução para os derivados tiazólicos de benzofenona **3a-j** (FIGURAS 92, 94, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124 e 128) estão descritos na Tabela 4. Com as análises espectroscópicas mencionadas, concluiu-se que todas as substâncias propostas foram sintetizadas.

Tabela 4 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados tiazólicos.

Substância	Fórmula/Modo positivo ou negativo	Valor encontrado	Valor calculado
3a	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}/+$	356,1215	356,1221
3b	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{S}/+$	370,1371	370,1378
3c	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OS}/-$	370,1015	370,1014
3d	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}/-$	386,0967	386,0963
3e	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}/-$	386,0968	386,0963
3f	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}/+$	402,1270	402,1276
3g	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}/-$	413,1077	413,1072
3h	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{S}/+$	404,0981	404,0988
3i	$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{OS}/+$	400,1476	400,1484
3j	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}/+$	400,1112	400,1120

Fonte: Do autor.

4.5 SÍNTESE DE SEMICARBAZONAS (**4a-f**)

As semicarbazonas foram preparadas pela adição nucleofílica da semicarbazida a uma cetona (benzofenonas **1a-f**), conforme apresentado na Figura 20, de forma semelhante à reação para obtenção das tiosemicarbazonas mencionada na seção 3.3. Foram obtidos seis derivados com rendimento médio de 67% após purificação por cromatografia em coluna.

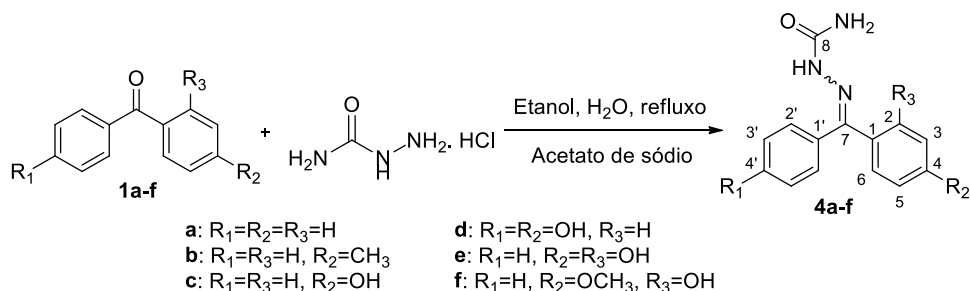


Figura 20 - Esquema de reação para obtenção de **4a-f**.

Fonte: Do autor.

Em geral, os espectros de absorção na região do infravermelho (FIGURAS 129, 133, 137, 141, 145 e 149) apresentaram bandas a 1595-1560, 1694-1668 e 3472-3057 cm⁻¹ que foram atribuídas aos diferentes grupos funcionais presentes nos produtos (principalmente C=N, C=O, CH, OH e NH) (TABELA 5), além de bandas típicas da deformação de C=C de aromáticos.

Tabela 5 - Principais bandas de absorção no infravermelho de **4a-f**.

Substância	C=O (cm ⁻¹)	C=N (cm ⁻¹)	NH, OH (cm ⁻¹)
4^a	1694	1577	3472, 3354
4^b	1677	1586	3469, 3405
4^c	1694	1576	3450, 3337, 3128
4^d	1685	1560	3442, 3284
4^e	1692	1595	3452, 3281
4^f	1668	1567	3404, 3304, 3195

Fonte: Do autor.

Nos espectros de RMN de ¹H dos derivados **4a-f** (FIGURAS 130, 134, 138, 142, 146 e 150), foram registrados sinais referentes aos hidrogênios do grupo semicarbazida próximo de

6,0 ppm, além dos sinais característicos dos hidrogênios aromáticos presente na estrutura principal dos derivados já citados nas outras seções.

A formação do produto foi observada nos espectros de RMN de ^{13}C (FIGURAS 131, 135, 139, 143, 147 e 151) pelo deslocamento do sinal do carbono da carbonila da benzofenona utilizada como material de partida que aparece em frequências mais altas (~195,0 ppm), e o observado nos derivados **4a-f** foram sinais em um intervalo de 156,21-147,16 ppm para o mesmo carbono agora substituído por nitrogênio (C=N). Os sinais da carbonila do grupo semicarbazida apareceram entre 159,03-156,24 ppm (TABELA 6).

Tabela 6 - Principais sinais d RMN de ^{13}C de **4a-f**.

Substância	C=O (cm^{-1})	C=N (cm^{-1})
4a	156,34	147,16
4b	156,24	147,18
4c	158,88	147,68
4d	158,75	148,06
4e	159,03	156,21
4f	156,87	151,46

Fonte: Do autor.

Outro dado importante obtido para os derivados **4a-f** foram os espectros de massas de alta resolução (FIGURAS 132, 136, 140, 144, 148 e 152), com todos tendo sido obtidos no modo positivo (+). Os dados das substâncias estão descritos na Tabela 7 abaixo. Com este resultado, concluiu-se que sintetizamos, com sucesso, os derivados propostos.

Tabela 7 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados imínicos.

Substância	Fórmula	Valor encontrado	Valor calculado
4a	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$	240,1129	240,1137
4b	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$	254,1285	254,1293
4c	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$	256,1077	256,1086
4d	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$	272,1027	272,1035
4e	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$	272,1027	272,1035
4f	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$	286,1184	286,1192

Fonte: Do autor.

4.6 SÍNTESE DE DERIVADOS IMINOGUANIDÍNICOS (5a-f)

A síntese dos derivados **5a-f** (FIGURA 21) foram realizadas seguindo a metodologia descrita por TITUS e SREEJALEKSHMI (2014). Após 18 horas de reação, aproximadamente, os produtos foram isolados por filtração, obtendo-se sólidos que foram purificados por recristalização com rendimento médio de 70%.

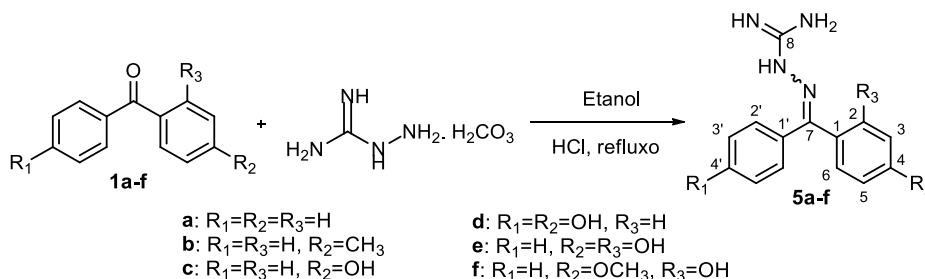


Figura 21 - Esquema de reação para obtenção de **5a-f**.

Fonte: Do autor.

Os seis produtos obtidos foram submetidos à análise espectroscópica na região do infravermelho (FIGURAS 153, 157, 161, 165, 169 e 173), e foram observadas, além de bandas correspondentes à deformação axial de N-H, outras bandas características dessas substâncias, já discutidas anteriormente para as tiossemicarbazonas e semicarbazonas, como pode ser observado na Tabela 8.

Tabela 8 - Principais bandas de infravermelho de **5a-f**.

Substância	NH (cm^{-1})	C=N (cm^{-1})
5a	3361, 3103	1577
5b	3246, 3139	1583
5c	3268, 3118	1586
5d	3284, 3123	1577
5e	3396, 3158	1588
5f	3161	1583

Fonte: Do autor.

Nos espectros de RMN de ^1H dos derivados iminoguanidínicos **5a-f** (FIGURAS 154, 158, 162, 166, 170 e 174), foram registrados simpletos referentes aos hidrogênios guanidínicos (NH) das substâncias. Além disso, foram devidamente registrados os sinais

correspondentes aos hidrogênios aromáticos. Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados obtidos (**5a-f**) (FIGURAS 155, 159, 163, 167, 171 e 175) mostraram sinais correspondentes aos carbonos guanidínico (C-8) e imínicos (C-7), comprovando a presença deste grupo nas substâncias obtidas. Não foram registrados sinais referentes aos carbonos carbonílicos observados para as benzofenonas de partida, mais uma evidência para a formação dos produtos. Os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos também foram devidamente identificados nos espectros. Na Tabela 9 abaixo, pode-se observar os deslocamentos químicos dos carbonos e hidrogênios para este grupo de substâncias.

Tabela 9 - Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios iminoguanidínicos e dos principais carbonos.

Substância	NH	C=N imínico	C=N iminoguanidínico
5a	7,88 e 9,81	154,47	156,69
5b	7,96 e 9,88	140,04	156,16
5c	7,83 e 9,85	155,09	159,80
5d	7,86	153,15	158,33
5e	8,74 e 9,63	152,91	155,81
5f	7,97 e 9,65	153,14	157,08

Fonte: Do autor.

Os dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução (FIGURAS 156, 160, 164, 168, 172 e 176) para os derivados iminoguanidínicos de benzofenona **5a-f** estão descritos na Tabela 10. Com as análises espectroscópicas mencionadas acima, concluiu-se que todas as substâncias propostas foram sintetizadas com sucesso. Todos os espectros foram obtidos para estas substâncias no modo positivo (+).

Tabela 10 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução para os derivados iminoguanidínicos de benzofenona.

Substância	Fórmula	Valor encontrado	Valor calculado
5a	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4$	239,1286	239,1297
5b	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4$	253,1443	253,1453
5c	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$	255,1234	255,1246

5d	C ₁₄ H ₁₅ N ₄ O ₂	271,1186	271,1195
5e	C ₁₄ H ₁₅ N ₄ O ₂	271,1186	271,1195
5f	C ₁₅ H ₁₇ N ₄ O ₂	285,1340	285,1352

Fonte: Do autor.

4.7 SÍNTESE DE 4-BROMOMETILBENZOFENONA (**6**)

O derivado **6** foi obtido pela reação de substituição radicalar via bromação benzílica, utilizando *N*-bromosuccinimida, 4-metilbenzofenona e peróxido de benzoíla como iniciador radicalar (FIGURA 22). O produto foi obtido como um sólido branco e apresentou rendimento de 82%. O derivado bromado sintetizado possui um grande potencial sintético, pois contém um átomo de bromo, um bom grupo abandonador, ligado a um carbono primário, possibilitando sua rápida expulsão em reações de substituição nucleofílica.

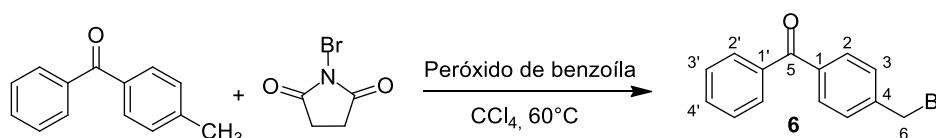


Figura 22 - Esquema de reação para obtenção da benzofenona **6**.

Fonte: Do autor.

O mecanismo de reação proposto para a formação da benzofenona **6** ocorre por meio de reação radicalar. O peróxido de benzoíla atua como iniciador que, após aquecimento, sofre homólise gerando o radical benzoíla que, por sua vez, abstrai um átomo de hidrogênio, iniciando a fase de propagação. Nesta etapa, um átomo de bromo é adicionado ao radical benzílico para formar o produto (FIGURA 23). Os peróxidos não são incorporados ao produto, eles atuam somente como uma fonte de radicais necessários para obter a reação em cadeia iniciada. A utilização de NBS para bromação benzílica é de grande importância, uma vez que o NBS mantém baixa a concentração de bromo na solução e evitando reações de adição. Altas concentrações de Br₂ podem levar a uma mistura de produtos (CAREY e SUNDBERG, 2007).

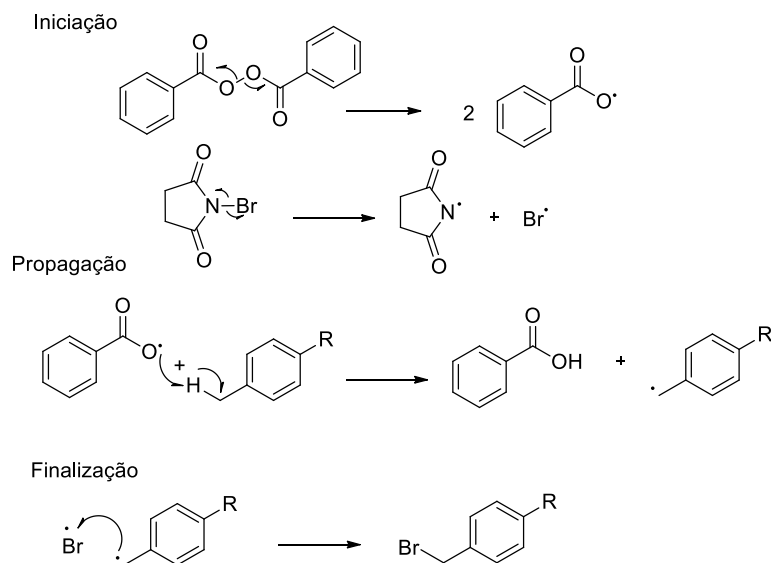


Figura 23 - Mecanismo proposto para a síntese do derivado **6**.

Fonte: Do autor.

No espectro no infravermelho de **6** (FIGURA 177), são observadas, entre outras, bandas característica de carbonila de cetona conjugada (C=O) em 1648 cm^{-1} , bandas de deformação axial de C-H aromático em 3055 cm^{-1} e C-H alifático em 2930 cm^{-1} , bandas referentes à deformação axial de C=C de anel aromático em 1592 e 1568 cm^{-1} . Foi também observada no espectro banda em 698 cm^{-1} , referente à vibração da ligação C-Br.

No espectro de RMN de ^1H da benzofenona **6** (FIGURA 178), foram observados como um multipeto no intervalo de $7,79$ - $7,84$ ppm, sinal relativo aos hidrogênios aromáticos H-2, H-2', *orto* em relação à carbonila. Outro multipeto no intervalo de $7,49$ - $7,54$ ppm foi atribuído aos hidrogênios aromáticos *meta* em relação à carbonila, H-3, H-3'. Além disso, pode ser observado no espectro de RMN de ^1H , um tripleto triplo em $7,62$ ppm, que foi atribuído ao hidrogênio em *para* à carbonila, H-4' e um simpleto em $4,56$ ppm referente aos hidrogênios do grupo metilênico.

No espectro de RMN de ^{13}C de **6** (FIGURA 179) os sinais de ressonância em $126,55$ e $129,99$ ppm foram atribuídos aos carbonos *orto* à carbonila (C-2; C-2'), em $128,34$ e $128,93$ ppm foram atribuídos aos carbonos *meta* à carbonila (C-3'; C-3). Para os carbonos C-1 e C-1' foram observados os sinais de ressonância em $132,55$ e $137,48$ ppm respectivamente. O sinal da carbonila da cetona foi registrado em $195,94$ ppm. Os sinais em $142,09$ e $130,53$ ppm foram atribuídos a C-4 e C-4', respectivamente, e em $32,23$ ppm observou-se o sinal referente ao carbono hidrogenado do grupo metilênico.

4.8 SÍNTESE DO DERIVADO IMIDAZÓLICO (7)

O derivado imidazólico **7** foi obtido pela reação com imidazol na presença de hidreto de sódio e DMF anidro como solvente (FIGURA 24). O produto foi obtido com 2 horas de reação e, após a purificação por cromatografia em coluna de sílica, obteve-se o produto puro na forma de um óleo castanho com 78% de rendimento.

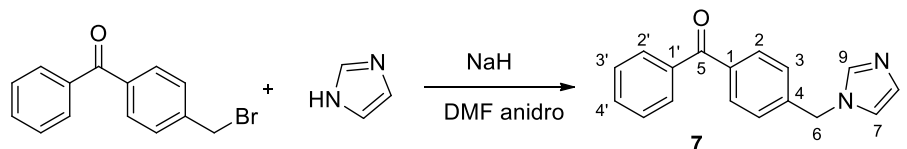


Figura 24 - Esquema de reação para obtenção da benzofenona imidazólica **7**.

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ^1H de **7** (FIGURA 181), observaram-se os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos: um duplete em 7,23 ppm ($J = 8,5$ Hz), e três multipletos entre 7,79-7,44 ppm. São observados também três simpletos, um referente aos hidrogênios metilênicos em 5,21 ppm, com integral correspondente a dois hidrogênios, e os demais em 6,93 e 7,12 ppm atribuídos a dois dos hidrogênios do imidazol (H-8 e H-9). O sinal relativo ao H-7 aparece sobreposto na região dos hidrogênios aromáticos, que pode ser confirmado pelo valor da integral.

No espectro de RMN de ^{13}C de **7** (FIGURA 182), o sinal correspondente à carbonila foi observado em 195,99 ppm e o sinal em 50,43 ppm foi atribuído ao carbono metilênico. Foram observados também os sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 140,60-126,97 ppm. Os sinais dos carbonos referentes ao anel imidazólico foram registrados em 137,55, 130,10 e 119,36 ppm (H-9, H-8 e H-7).

No espectro de massas de alta resolução de **7** (FIGURA 183) obtido no modo positivo (+), foi encontrado o sinal de 263,1171 para ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$), sendo que o correspondente calculado foi de 263,1184.

4.9 SÍNTESE DO DERIVADO AZÍDICO (8)

Para a obtenção do derivado azídico (**8**), utilizou-se a reação de substituição nucleofílica bimolecular de segunda ordem ($\text{S}_{\text{N}}2$) entre a 4-bromometilbenzofenona **6**

(FIGURA 25) descrita anteriormente e azida de sódio, em uma mistura dos solventes acetona e água, utilizando uma adaptação da metodologia proposta por Yadav e colaboradores (YADAV et al., 2005), com as vantagens: diminuição do tempo de reação e não utilização de solventes tóxicos. Após elaboração da reação, foi possível obter o produto desejado como um óleo castanho, com rendimento médio de 86% após purificação por cromatografia em coluna de sílica. O derivado **8** foi utilizado como substrato das reações para obtenção dos triazóis descritos na próxima seção. O uso de uma fonte de azida facilitou a elaboração da reação e a obtenção do produto final desejado, uma vez que o excesso de azoteto é facilmente removido em meio aquoso e o produto de interesse é solúvel em solventes orgânicos (SÁ, 2003).

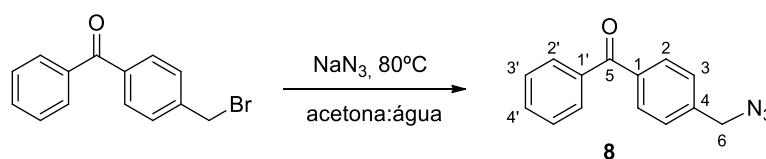


Figura 25 - Esquema de reação para obtenção da benzofenona azídica **8**.

Fonte: Do autor.

No espectro na região do infravermelho de **8** (FIGURA 184), puderam ser observadas bandas características de deformação axial de C=C de aromático 1607-1577 cm^{-1} , a deformação correspondente à carbonila de cetona em 1655 cm^{-1} , bandas em 3057 cm^{-1} e 2926 cm^{-1} referentes à deformação axial de C-H aromático e alifático, além da banda forte em 2094 cm^{-1} característica de grupo azídico (-N=N=N), o que é uma forte evidência da formação do produto.

No espectro de RMN de ^1H de **8** (FIGURA 185), observaram-se os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos: três multipletos entre 7,87-7,48 ppm e um duplete em 7,44 ppm ($J = 8,4$ Hz). Um simpleto em 4,45 ppm, referente ao hidrogênio metilênico, com integral correspondente a dois hidrogênios, confirma a presença do grupo.

No espectro de RMN de ^{13}C de **8** (FIGURA 186), pode-se observar um sinal correspondente à carbonila do grupo cetona em 196,16 ppm e outro sinal em 54,33 ppm referente ao carbono metilênico, além dos sinais dos carbonos aromáticos (139,93-126,40 ppm).

No espectro de massas de alta resolução de **8** (FIGURA 187), obtido no modo positivo (+) foi encontrado para o derivado ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$) o valor de 238,0970, sendo que o valor calculado foi de 238,0980.

4.10 SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS **9a-9d**

Para a síntese dos derivados triazólicos inéditos da 4-metil-benzofenona, foi utilizado o derivado azídico **8** obtido na etapa anterior, seguindo a metodologia de reações “click” (FIGURA 26), com a estequiometria adequada dos reagentes. Foram utilizados quatro alcinos comerciais (álcool propargílico, ciclohexilacetileno, cloreto de propargila, propilato de etila), obtendo-se assim quatro derivados triazólicos inéditos.

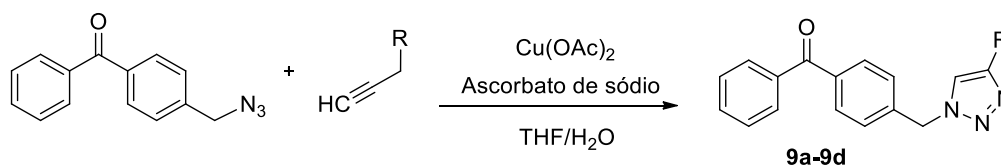


Figura 26 - Esquema de reação para obtenção de triazóis **9a-9d**.

Fonte: Do autor.

Para obtenção dos derivados triazólicos da 4-metil-benzofenonza, foi empregada a metodologia de reação “click” desenvolvida por ROSTOVTSEV, SHARPLESS et al., 2002 (TABELA 11). Esse é um método clássico de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada pelo cobre, também conhecida como reação CuAAC (FREITAS et al., 2011).

Sharpless e Meldal (KOLB, FINN, SHARPLESS, 2001) fizeram uma adaptação na metodologia proposta por Huisgen, em 1967, inserindo o cobre como um catalisador da reação e observaram um aumento na velocidade da reação na ordem de sete vezes, além de desenvolverem condições mais brandas, melhores rendimentos, fácil elaboração, e a formação exclusiva do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (TORNØE, CHRISTENSEN, MELDAL, 2002). A exata função do cobre na reação ainda é alvo de estudos de vários pesquisadores, mas já se sabe que as mudanças ocorridas na reação com a utilização desse metal devem-se à alteração do mecanismo e do caminho da reação (BUCKLEY et al., 2010; HIMO et al., 2005).

A presença do cobre transforma o mecanismo da reação em uma sequência rápida de etapas, com a formação de intermediários polares cujas estruturas definem a regioespecificidade da reação. O mecanismo para reações “click” envolvendo o cobre mais aceito está representado pelo ciclo catalítico na Figura 27 (HEIN, FOKIN, 2010; ROSTOVTSEV et al., 2002).

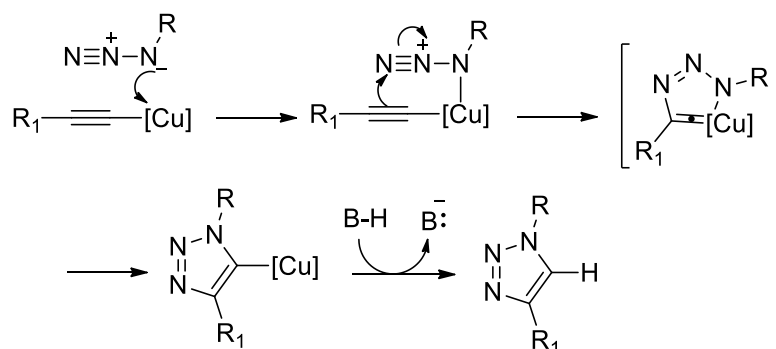


Figura 27 - Mecanismo proposto para a formação dos derivados triazólicos **9a-9d**.

Fonte: Do autor.

Tabela 11 - Estrutura química dos derivados triazólicos e dados de purificação.

Derivados triazólicos	Condições de purificação (HPLC)*	Rendimento da reação (%)	Faixa de fusão (°C)
<p>9a</p>	50-100% A, 9,8 min, 196/250 nm	19%	109-112°C
<p>9b</p>	55-100% A, 37,5 min, 200/253 nm	38%	89-91°C
<p>9c</p>	40-100% A, 18,2 min, 200/256 nm	10%	óleo
<p>9d</p>	50-60% de A, 20,7 min, 198/254 nm	16%	74-76°C

Fonte: Do autor.

*taxa de fluxo: 9 mL/min; fase móvel: acetonitrila - água milli-Q[®] contendo 0,1% de ácido acético (A:B); injeção: 100 µL; concentração das amostras: 100 mg/100 µL

No espectro no infravermelho dos derivados **9a-9d** (FIGURAS 188, 192, 196 e 200), foram observadas entre outras, bandas característica de carbonila de cetona conjugada (C=O) entre 1654-1648 cm⁻¹, bandas de deformação axial de C-H aromático e alifático e bandas referentes à deformação axial de C=C de anel aromático.

Nos espectros de RMN de ^1H dos derivados triazólicos **9a-9d** (FIGURAS 189, 193, 197 e 201), foram observados, de uma forma geral, os deslocamentos químicos relativos aos hidrogênios aromáticos na forma de multipletos ou dupletos com $J = 8,2$ Hz entre 7,82 – 6,68 ppm. Os hidrogênios metilênicos (H-6) próximos ao anel benzênico foram registrados como simpletos com deslocamentos em 4,95, 5,58, 5,62 e 5,67 ppm para os derivados **9a**, **9b**, **9c** e **9d**, respectivamente, integrado relativamente para 2 hidrogênios. Foram observados também sinais entre 8,07-7,21 ppm na forma de simpletos, referentes aos hidrogênios do anel triazólico, além de sinais referentes aos deslocamentos dos substituintes do triazol: um simpleto em 3,92 ppm (H-9; **9a**), multipletos na região de deslocamento entre 2,80-1,34 ppm (H-9, H-10, H-11 e H-12; **9b**), simpleto em 4,70 ppm (H-9; **9c**), um tripleto em 1,39 ppm com constante de acoplamento $J = 7,13$ Hz (H-11; **9d**) e um quarteto em 4,41 ppm com $J = 7,13$ Hz (H-10; **9d**).

Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados triazólicos **9a-9d** (FIGURAS 190, 194, 198 e 202) mostraram vários sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 139,22-127,72 ppm. Os deslocamentos químicos para as carbonilas do anel benzofenônico mantêm-se, aproximadamente, na mesma faixa, 196,61-195,98 ppm. Os sinais observados para o carbono metilênico C-6 aparecem em 52,97, 53,65, 53,87 e 54,00 ppm para os derivados **9a**, **9b**, **9c** e **9d**, respectivamente, possibilitando a confirmação das estruturas desejadas. Foram observados também os sinais para C-7 em 123,07 (**9a**), 119,57 (**9b**), 122,79 (**9c**) e 127,51 ppm (**9d**), além dos sinais referentes aos deslocamentos dos substituintes do triazol.

Os dados obtidos no espectro de massas de alta resolução dos derivados triazólicos de benzofenona (**9a-9d**) (FIGURAS 191, 195, 199 e 203) estão descritos na Tabela 12. Todos os espectros foram obtidos no modo positivo (+) para esta série de derivados, e com as análises espectroscópicas mencionadas, concluiu-se que todas as substâncias propostas foram sintetizadas com sucesso.

Tabela 12 - Dados obtidos nos espectros de massas de alta resolução dos derivados triazólicos de benzofenona.

Substância	Fórmula	Valor encontrado	Valor calculado
9a	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$	294,1229	294,1243
9b	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$	346,1907	346,1919
9c	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_2$	312,0894	312,0904
9d	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$	336,1337	336,1348

Fonte: Do autor.

4.11 ENSAIOS BIOLÓGICOS

A avaliação biológica foi realizada pelo método de edema de orelha induzido pelo óleo de cróton, que é um modelo *in vivo* e pode ser usado tanto para avaliar a inibição da via COX (principal responsável pela produção de PGE2 e consequentemente o efeito edema) quanto o recrutamento de neutrófilos no mesmo experimento (CHAGAS-PAULA et al., 2011; TUBARO et al., 1985). Experimentos *in vivo* podem avaliar a atividade anti-inflamatória, além de considerar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos derivados planejados com diferentes substituintes (NEWMAN, 2008; CRAGG, NEWMAN, 2013; VERPOORTE, CHOI, KIM, 2005).

4.11.1 Edema de orelha induzido por óleo de cróton

O teste para avaliar a atividade anti-inflamatória tópica foi realizado com todos os derivados usando um modelo de edema de orelha induzido por óleo de cróton (HECKER, 1968; RAO et al., 1993). Os AINEs indometacina e cetoprofeno foram utilizados neste experimento como controles positivos. Todos os dados foram analisados por teste ANAVA *one-way* seguindo teste de médias por comparação múltipla de Dunnett.

4.11.1.1 Avaliação dos tiazóis 3a-j e tiossemicarbazonas 2a-j

Os dados obtidos na avaliação dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos foram analisados juntamente para estudar a relevância do grupo heterocíclico na molécula. Portanto, os derivados tiazólicos (**3a-3j**) apresentaram inibição significativa no desenvolvimento do edema (FIGURA 28), considerada estatisticamente semelhante ao controle positivo de cetoprofeno e diferente do veículo (controle negativo). Entre eles, **3e**, **3f**, **3h** e **3j** apresentaram redução do edema superior a 72%, próximo de valores encontrados para os AINEs utilizados como controles positivos (indometacina 71% e cetoprofeno 68%). O resultado é relevante, uma vez que todas as substâncias e controles foram avaliados na mesma concentração de 1,26 µmol/orelha, sugerindo uma potência semelhante em comparação aos padrões positivos.

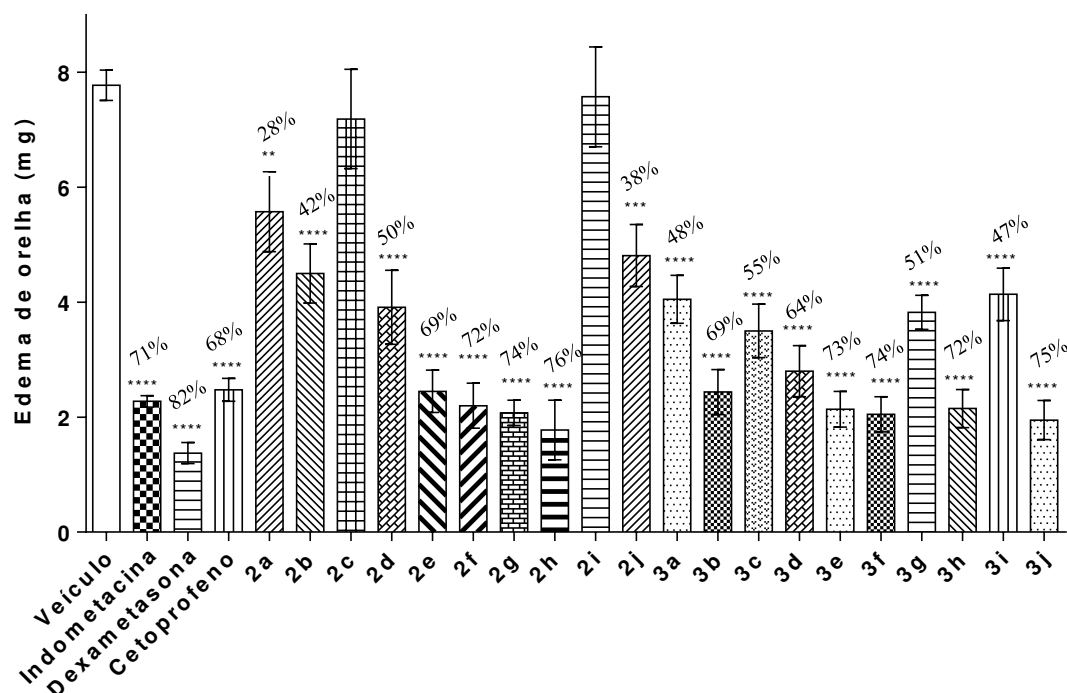


Figura 28 - Efeito dos derivados tiazóis e tiossemicarbazônicos na avaliação do edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos. A indometacina, a dexametasona e o cetoprofeno foram utilizados como controles positivos, administrados topicamente. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo ($n = 8$). **** $p \leq 0,0001$, *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$ e * $p \leq 0,05$.

Fonte: Do autor.

Um alto grau de inibição do edema de orelha também foi observado para os derivados tiossemicarbazônicos **2e-h**, exceto os **2c** e **2i**. Deve notar-se que muitos dos derivados ativos possuem em suas estruturas grupos como hidroxila, cloro, nitro e ácido carboxílico, e estes grupos também estão presentes em alguns AINEs, tais como cetoprofeno, diclofenaco, indometacina, ácido meclofenâmico, nimesulida e etoricoxib (inibidor seletivo de COX-2) (CHARLIER, MICHAUX, 2003). Em geral, os derivados tiazólicos inibiram o edema de orelha em maior grau do que os intermediários tiossemicarbazonas.

4.11.1.2 Avaliação dos derivados imínicos **4a-f** e **5a-f**

Os dados obtidos na avaliação dos derivados semicarbazônicos e de iminoguanidina foram analisados juntamente para avaliar a substituição da carbonila da benzofenona pelos grupos contendo nitrogênio. Portanto, alguns dos derivados apresentaram inibição

significativa no desenvolvimento do edema (FIGURA 29), considerado estatisticamente semelhante ao controle positivo de cetoprofeno e diferente do veículo (controle negativo). Os resultados mais significativos foram observados para os derivados **4a**, **4e** com redução do edema de 72% e 57% respectivamente, sendo os valores encontrados para os AINEs utilizados como controles positivos (indometacina 51% e cetoprofeno 82%). O resultado é relevante, uma vez que, todas as substâncias e controles foram avaliados na mesma concentração de 1,26 $\mu\text{mol/orelha}$, principalmente para o derivado **4a**. Os derivados **4d**, **4e**, **4f**, **5e** e **5f** também apresentaram resultados estatisticamente relevantes, mas não tanto quanto os resultados encontrados para os derivados tiosemicarbazônicos, considerando a mesma classe de compostos, diferentes apenas nos grupos (C=O, C=S e C=NH).

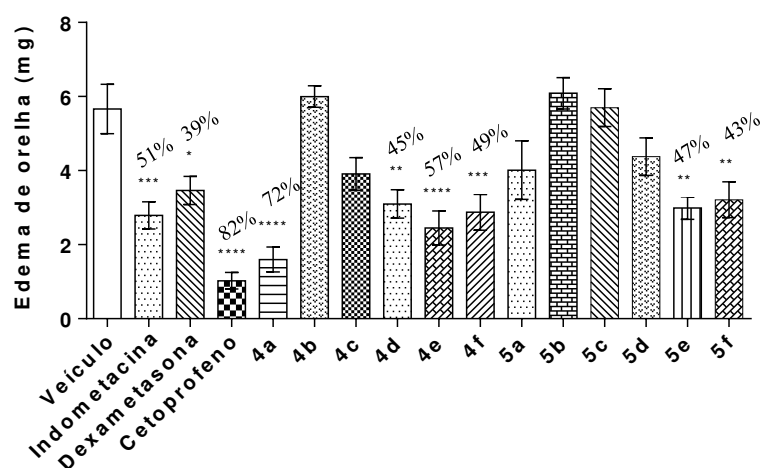


Figura 29 - Efeito dos derivados imínicos de benzofenona na avaliação do edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos. A indometacina, a dexametasona e o cetoprofeno foram utilizados como controles positivos, administrados topicamente. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). ****p ≤ 0,0001, ***p ≤ 0,001, **p ≤ 0,01 e *p ≤ 0,05.

Fonte: Do autor.

4.11.1.3 Avaliação dos derivados triazóis **9a-9d** e intermediários **6-8**

Na continuação do trabalho (SANTA-CECÍLIA et al., 2011) e considerando a importância biológica do núcleo benzofenona e de anéis aromáticos com nitrogênio com núcleos 1,2,3-triazóis e imidazólicos como agentes anti-inflamatórios, buscamos conjugar estes grupos. Portanto, decidiu-se substituir o grupo carboxila do cetoprofeno pelo grupo bioisómero 1,2,3-triazol para investigar novos derivados como agentes anti-inflamatórios.

Os derivados triazólicos **9a**, **9c** e **9d** mostraram atividade anti-inflamatória com redução do edema de orelha de 46, 41 e 38%, respectivamente, em relação ao controle negativo (veículo) (FIGURA 30). Estes compostos têm um grupo metileno contendo os grupos hidroxila, cloro ou éster etílico como substitutos no anel triazol. Os outros derivados de benzofenona sem grupos polares substituídos não apresentaram atividade anti-inflamatória, exceto o derivado bromado **6** que reduziu o edema da orelha em 37%. Os grupos controle, indometacina e cetoprofeno, apresentaram inibição do edema da orelha de 55% e 63%, respectivamente. Todas as substâncias e medicamentos foram administrados via aplicação tópica, de modo que a atividade foi demonstrada após a absorção dos compostos.

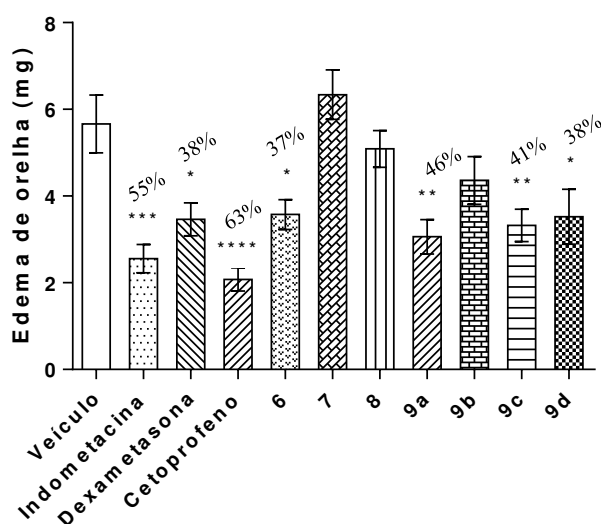


Figura 30 - Efeito dos derivados triazólicos na avaliação do edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos. A indometacina, a dexametasona e o cetoprofeno foram utilizados como controles positivos, administrados topicamente. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANAVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). **** $p \leq 0,0001$, *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$ e * $p \leq 0,05$.

Fonte: Do autor.

4.11.2 Recrutamento de neutrófilos

A dexametasona, um corticosteroide, foi utilizada neste estudo como controle positivo para a inibição da migração de neutrófilos, medida pela atividade da mieloperoxidase em

fragmentos das orelhas obtidos de camundongos submetidos a edema de orelha induzido por óleo de cróton, citados anteriormente.

4.11.2.1 Avaliação das tiossemicarbazonas **2a-j** e tiazóis **3a-j**

A dexametasona inibiu a migração de neutrófilos em 54%. Os AINEs cetoprofeno e indometacina não apresentaram inibição significativa da migração de neutrófilos em comparação com o controle negativo, conforme esperado (CHAGAS-PAULA et al., 2011).

Observou-se neste estudo que os derivados **3a**, **3c** e **2e**, quando aplicados topicamente, inibiram o edema e a migração de neutrófilos (FIGURA 31). Os derivados heterocíclicos **3a** e **3c** mostraram 68% e 66% de inibição da migração de neutrófilos, respectivamente, **2e** mostrou 52%. É importante notar que **3a** e **3c** apresentaram maior percentual de inibição na migração de neutrófilos que o medicamento de referência dexametasona (54%).

Esses derivados podem atuar de forma semelhante aos AINEs, por inibição da COX ou afetar outras enzimas que também são responsáveis pela síntese de PGE₂, pois inibiram o edema. Além disso, eles também inibem a migração de neutrófilos, um efeito não observado com AINEs. Assim, esses compostos devem ser mais eficientes e livres dos principais efeitos colaterais dos AINEs (lesões gástricas), que estão associados à infiltração de neutrófilos (CHAGAS-PAULA et al., 2011; PARENTE, 2001; RAO et al., 1993). Portanto, esses três derivados podem ser considerados compostos promissores para o desenvolvimento de um novo AINE mais eficientes e com menos efeitos colaterais gástricos.

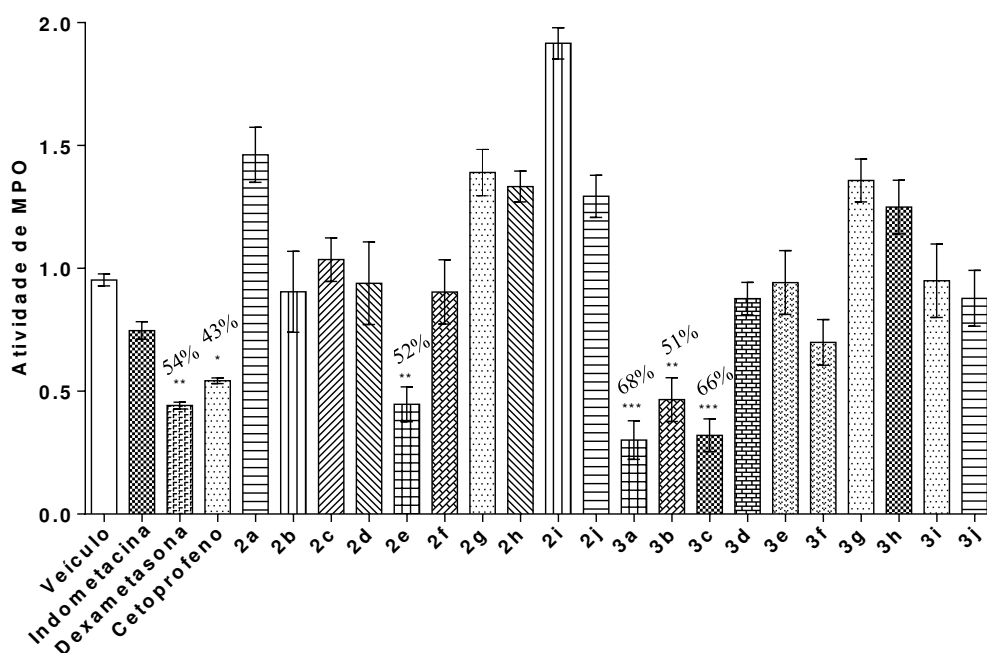


Figura 31 - Efeito dos derivados tiazóis e tiossemicarbazônicos na avaliação da atividade de mieloperoxidase (número de neutrófilo x 10⁴) por recrutamento de neutrófilo em camundongos submetidos a edema de orelha induzido por óleo de cróton. A dexametasona foi utilizada como principal controle positivo. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANOVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo (n = 8). ****p ≤ 0,0001, ***p ≤ 0,001, **p ≤ 0,01 e *p ≤ 0,05.

Fonte: Do autor.

4.11.2.2 Avaliação dos derivados imínicos **4a-f** e **5a-f**

Os resultados obtidos no ensaio para avaliar o recrutamento de neutrófilos para esta série de derivados imínicos de benzofenona (**4a-f**, **5a-f**) estão demonstrados na Figura 32. Observou-se neste estudo que os derivados **4d**, **5d**, **5e** e **5f**, inibiram a migração de neutrófilo em 43%, 54%, 58% e 47%, respectivamente, já o controle positivo dexametasona inibiu a migração celular em 45%. Os quatro derivados apresentam um ou dois grupos polares substituídos no anel aromático (hidroxila). É importante ressaltar que os derivados **4d**, **5e** e **5f** inibiram também o edema de orelha como descrito na seção 4.11.1. Os demais derivados imínicos não apresentaram resultados estatisticamente significativos.

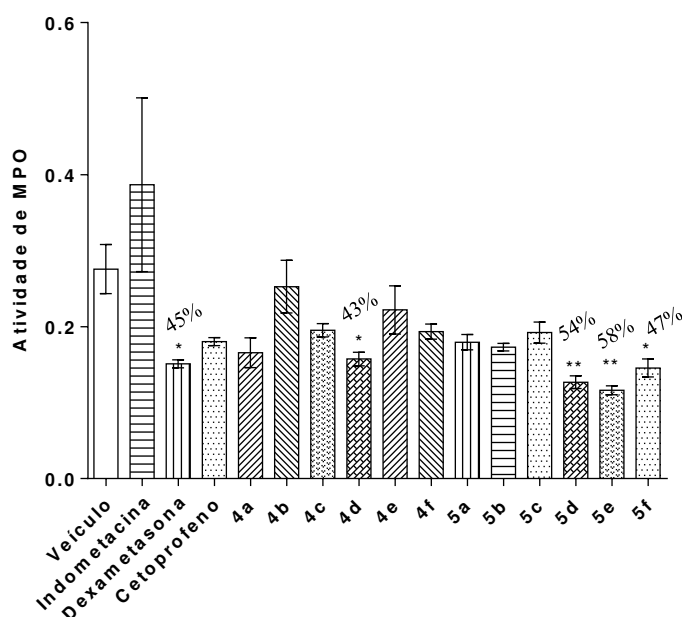


Figura 32 - Efeito dos derivados imínicos na avaliação da atividade de mieloperoxidase (número de neutrófilo $\times 10^4$) por recrutamento de neutrófilo em camundongos submetidos a edema de orelha induzido por óleo de cróton. A dexametasona foi utilizada como principal controle positivo. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANOVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo ($n = 8$). **** $p \leq 0,0001$, *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$ e * $p \leq 0,05$.

Fonte: Do autor.

4.11.2.3 Avaliação dos derivados triazóis **9a-9d** e intermediários **6-8**

Os derivados que demonstraram atividade no teste de edema de orelha apresentaram também inibição no recrutamento de neutrófilos comparável aos fármacos padrão, de acordo com o teste de atividade da mieloperoxidase (MPO) (FIGURA 33). Observou-se que os derivados de triazol **9a** e **9c** inibem a migração celular para o estímulo inflamatório em 24%, como observado para o grupo positivo dexametasona, o fármaco clássico utilizado neste ensaio. O derivado de bromo **6** também apresentou inibição significativa do recrutamento de neutrófilos. Os outros derivados não apresentaram resultados estatisticamente significativos na avaliação da inibição da migração de neutrófilos.

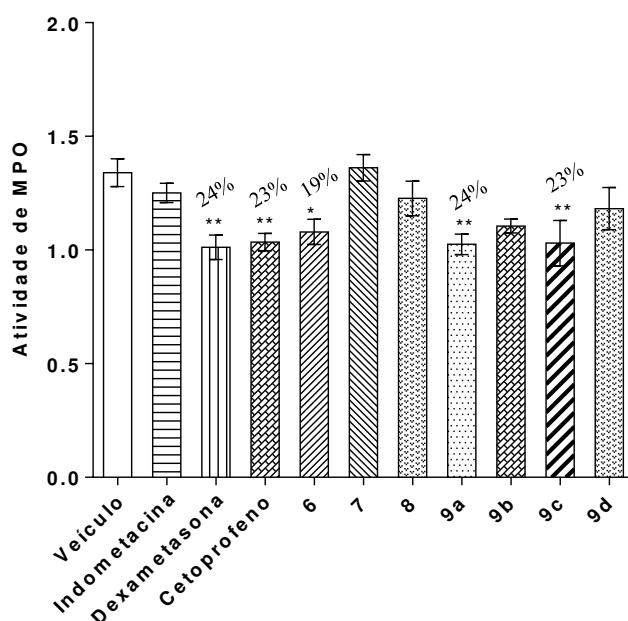


Figura 33 - Efeito dos derivados triazólicos e intermediários na avaliação da atividade de mieloperoxidase (número de neutrófilo $\times 10^4$) por recrutamento de neutrófilo em camundongos submetidos a edema de orelha induzido por óleo de cróton. A dexametasona foi utilizada como principal controle positivo. As diferenças estatísticas entre os grupos tratados e o grupo de controle (veículo) foram avaliadas por ANOVA seguido do teste de Dunnett. Os asteriscos indicam os níveis de significância em relação ao veículo ($n = 8$). **** $p \leq 0,0001$, *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$ e * $p \leq 0,05$.

Fonte: Do autor.

Entre alguns neutrófilos importantes, os quimioatrativos são leucotrienos B4 (LTB4) derivados da catálise LOX (LIU; YOKOMIZO, 2015). Aqui, no que se refere ao ensaio de edema de orelha e à inibição do recrutamento de neutrófilos no teste de atividade anti-inflamatória, os derivados sintetizados **6**, **9a** e **9c** apresentaram bons resultados, é possível supor que eles poderiam atuar em LOX diretamente ou mesmo em algum momento na cascata LOX. Isso explicaria o motivo da inibição da migração de neutrófilos, uma vez que o LTB4 não seria produzido. No entanto, é necessário que estudos adicionais sobre o mecanismo de ação com os derivados sintetizados ativos em ambos os ensaios possam exercer influência em outras fases da cascata inflamatória de óleo de cróton, como fosfolipase A2 ou ativação da proteína quinase C, indução de COX ou até mesmo produção de citocinas.

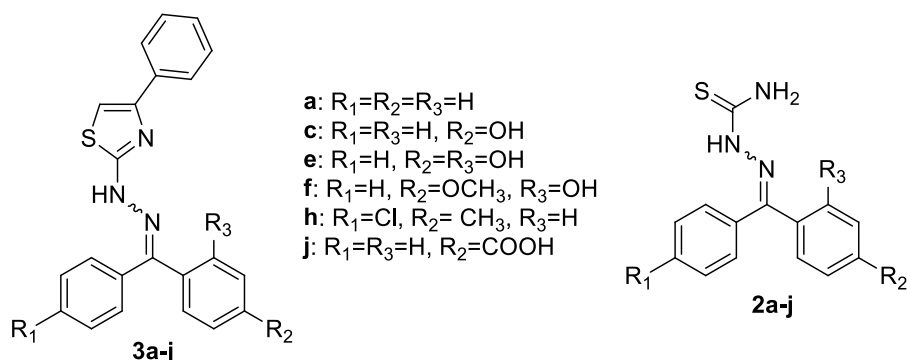
Podemos concluir que o anel de 1,2,3-triazol melhorou a atividade dos derivados de benzofenona e a presença deste anel substituído com grupos polares pode ser essencial para a

atividade anti-inflamatória devido ao momento polar elevado o que aumentaria a interação alostérica com enzimas envolvidas em cascata inflamatória ou ainda a hidrofobicidade desses compostos. Além disso, os resultados do ensaio de recrutamento de neutrófilos sugerem um possível mecanismo de ação próximo da cascata LOX, dando luz a estudos adicionais sobre o mecanismo de ação desses derivados.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi relatada a síntese, purificação, caracterização e avaliação anti-inflamatória de uma série de derivados de benzofenona, inspirados no fármaco comercial cetoprofeno. Foram sintetizados 43 derivados, sendo que destes, 19 são inéditos (**2h**, **2i**, **2j**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h**, **3i**, **3j**, **4d**, **5d**, **5f**, **9a**, **9b**, **9c** e **9d**). Os novos derivados apresentam em suas estruturas anéis heterocíclicos de cinco membros, contendo um ou mais heteroátomos diferentes, como enxofre e nitrogênio (tiazol, imidazol e triazol).

Os derivados **3e**, **3f**, **3h** e **3j** mostraram inibição potente do edema (superior a 72%), enquanto os derivados **2e**, **3a** e **3c** puderam inibir o edema e o recrutamento de neutrófilos. Assim, esses compostos com propriedade anti-inflamatória dupla mostraram um mecanismo de ação que difere dos anti-inflamatórios usuais. Os compostos com este mecanismo de ação podem ter maior eficácia e menos efeitos colaterais do que os AINEs e corticosteróides comerciais.



Da série de 4 novos derivados triazólicos de benzofenona (**9a-9d**), três deles apresentaram atividade anti-inflamatória com redução do edema de orelha em relação ao controle negativo (**9a**, **9c** e **9d**), a boa atividade foi relacionada a presença de grupos polares na molécula. O intermediário (**6**) nas reações “click” também reduziu o edema. Os derivados triazólicos **9a** e **9c** inibiram a migração celular, assim como o derivado **6**, que apresentou inibição significativa do recrutamento de neutrófilos. Assim como mencionado acima, os derivados **6**, **9a** e **9c** também tem um potencial para atuar duplamente na ação anti-inflamatória.

6 PARTE EXPERIMENTAL

As reações para obtenção das benzofenonas foram realizadas no Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal (LFQM), na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Este trabalho foi desenvolvido sob a orientação do Prof. Dr. Marcelo Henrique dos Santos e co-orientação da Profa. Dra. Danielle Ferreira Dias.

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se placas de sílica gel 60 G, de 0,20 mm de espessura, em base de alumínio e indicador de fluorescência UV254. As placas foram reveladas com luz ultravioleta em comprimentos de onda de 254 nm e 360 nm. Os eluentes estão descritos em cada procedimento.

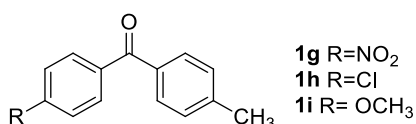
Para a purificação das substâncias foi utilizada cromatografia em coluna de vidro de diâmetro interno adequado para cada caso e sílica-gel 60 230 – 400 Mesh (0,200 a 0,360 nm), como adsorvente.

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos em Espectrômetro de Infravermelho Nicolet iS50 FTIR (Thermo Scientific, USA) acoplado a Pike GladiATR Technologies no Laboratório de Análise e Caracterização de Fármacos (LACFar) da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) e as absorções foram expressas em números de ondas (cm^{-1}).

Os espectros de RMN foram registrados em espectrômetro da marca BRUKER do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), operando a 300 MHz para ^1H e 75 para MHz ^{13}C . Utilizou-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, sendo os deslocamentos químicos (δ) expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

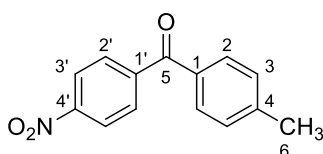
As faixas de fusão foram determinadas usando um aparelho Paker PFM-II e os espectros de massa de alta resolução foram obtidos por (UHPLC-UV-DAD-HRMS) usando o equipamento Thermo Scientific Exactive™ tecnologia Orbitrap™.

6.1 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE BENZOFENONAS (**1g-1i**) (DANNHARDT; FIEBICH; SCHWEPPENHAUSER, 2002)



Em um balão de 25 mL foi adicionado o cloreto de ácido apropriado (6,52 mmol) em diclorometano anidro. Em seguida, sob agitação, foi adicionado o tolueno anidro (5,435 mmol). A reação foi resfriada a 5°C, e adicionou-se o AlCl₃ anidro (8,15 mmol). Deixou-se agitar à temperatura ambiente por um período de 4 horas, quando foi observado o fim da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 9:1). Após esse tempo, foi adicionado água à reação e em seguida foi realizada a extração com diclorometano (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e água novamente até atingir pH 7. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano 100%; hexano/acetato de etila 9:1; hexano/acetato de etila 8:2; hexano/acetato de etila 1:1; acetato de etila 100%). As frações apropriadas foram reunidas e concentradas a pressão reduzida.

6.1.1 Síntese de (4-nitrofenil)(*p*-tolil)metanona (**1g**) (FINDEIS; KAISER, 1989)



FM: C₁₄H₁₁NO₃

MM: 241,24 g/mol

FF: 221-225°C

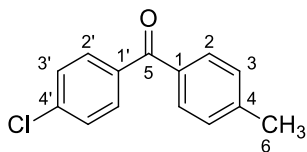
O produto **1g** foi obtido com 50% de rendimento após purificação por cromatografia em camada de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 9:1), na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.1.

IV-ATR (cm⁻¹): 3098, 2971, 2921, 1650, 1595, 1457, 1515, 1349, 830.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,33 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-3'), 7,92 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-2'), 7,72 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H-2), 7,33 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, H-3), 2,47 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,47 (C=O), 149,68 (C-4'), 144,57 (C-4), 143,32 (C-1'), 133,64 (C-1), 130,54 (C-3), 130,32 (C-2), 129,38 (C-2'), 123,48 (C-3'), 21,74 (CH₃).

6.1.2 Síntese de (4-clorofenil)(*p*-tolil)metanona (**1h**)



FM: C₁₄H₁₁ClO

MM: 230,68 g/mol

FF: 219-221°C

O produto **1h** foi obtido com 52% de rendimento após purificação por cromatografia em camada de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 95:5), na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.1.

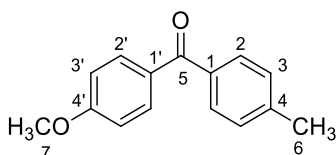
IV-ATR (cm⁻¹): 3030, 2933, 2882, 1641, 1604, 1582, 1480, 851, 744.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,73 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-2), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H-2'), 7,44 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-3'), 7,28 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, H-3), 2,44 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 195,28 (C=O), 143,55 (C-4), 138,60 (C-4'), 136,23 (C-1'), 134,53 (C-1), 131,35 (C-3), 130,18 (C-3'), 129,10 (C-2), 128,56 (C-2'), 21,66 (CH₃).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₄H₁₂ClO [M + H]⁺ 231,0577, encontrado 231,0571.

6.1.3 Síntese de (4-metoxifenil)(*p*-tolil)metanona (**1i**)



FM: C₁₅H₁₄O₂

MM: 226,27 g/mol

FF: 89-93°C

O produto **1i** foi obtido com rendimento de 38% após purificação por cromatografia em camada de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 98:2), na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.1.

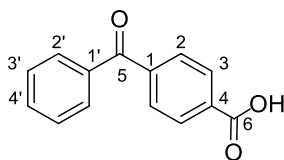
IV-ATR (cm⁻¹): 3002, 2981, 2920, 2854, 1641, 1594, 1504, 1445, 1257, 1020, 846.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,74 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-2), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H-2'), 7,20 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-3), 6,88 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-3'), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 2,36 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 195,37 (C=O), 163,04 (C-4'), 142,61 (C-4), 135,52 (C-1), 132,43 (C-3), 130,50 (C-1'), 130,00 (C-2), 128,87 (C-2'), 113,49 (C-3'), 55,48 (OCH₃), 21,61 (CH₃).

MASSAS (ESI) calculado para $C_{15}H_{15}O_2$ $[M + H]^+$ 227,1072, encontrado 227,1065.

6.2 SÍNTESE DE ÁCIDO 4-BENZOILBENZOICO (**1j**) (CHEN et al., 2008)



FM: $C_{14}H_{10}O_3$

MM: 226,22 g/mol

FF: 205-209°C

Em um balão de 50 mL adicionou-se a 4-metilbenzofenona (0,01 mol) e 10,4 mL de ácido acético glacial. A reação foi resfriada a 5°C e em seguida adicionou-se, sob agitação, o óxido de cromo III (0,04 mol) e 2,0 mL de ácido sulfúrico. O sistema foi mantido sob aquecimento a 100 °C. A reação foi acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 7:3) e, após 6 horas, foi adicionada água à mistura reacional que em seguida foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica foi extraída por extração ácido-base inicialmente com solução 0,1 mol/L de NaOH e, em seguida, acidificada com HCl concentrado até pH 1,0. O precipitado formado foi filtrado a vácuo. O produto **1j** foi obtido na forma de sólido branco com rendimento de 76%.

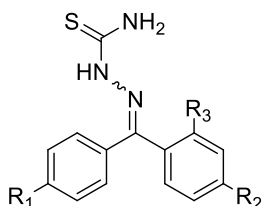
IV-ATR (cm^{-1}): 3051, 1676, 1650, 1597, 1577, 1498.

RMN de 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,07 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2), 7,79 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3), 7,74-7,71 (m, 2H, H-2'), 7,67 (m, 1H, H-4'), 7,56 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, H-3').

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 195,92 ($\underline{C=O}$), 167,14 (\underline{COOH}), 141,00 (C-1), 136,93 (C-4), 134,46 (C-1'), 133,61 (C-2), 130,19 (C-4'), 130,09 (C-3), 129,87 (C-2'), 129,17 (C-3').

MASSAS (ESI) calculado para $C_{14}H_9O_3$ $[M - H]^-$ 225,0552, encontrado 225,0553.

6.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS (**2a-j**) (KUMAR et al., 2010)

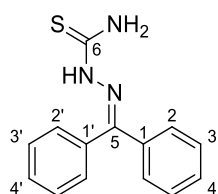


a: $R_1=R_2=R_3=H$
 b: $R_1=R_3=H, R_2=CH_3$
 c: $R_1=R_3=H, R_2=OH$
 d: $R_1=R_2=OH, R_3=H$
 e: $R_1=H, R_2=R_3=OH$

f: $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=OH$
 g: $R_1=NO_2, R_2=CH_3, R_3=H$
 h: $R_1=Cl, R_2=CH_3, R_3=H$
 i: $R_1=OCH_3, R_2=CH_3, R_3=H$
 j: $R_1=R_3=H, R_2=COOH$

Em um balão de 50 mL contendo 10 mL de metanol e 1 mL de água foram adicionados 1 equivalente de tiossemicarbazida (2,75 mmol) e ácido p-toluenossulfônico em quantidade catalítica. A mistura foi submetida à agitação magnética sob refluxo e, após 15 minutos, foi adicionado 1 equivalente da benzofenona correspondente (2,75 mmol). O sistema foi mantido sob refluxo e agitação por mais 20 horas, quando foi observado o total consumo do material de partida por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3). A mistura reacional foi filtrada e o precipitado foi purificado por recristalização ou cromatografia em coluna de sílica.

6.3.1 Síntese de 1-(difenilmetileno)tiossemicarbazida (**2a**)



FM: C ₁₄ H ₁₃ N ₃ S
MM: 255,34 g/mol
FF: 208-212°C

O produto **2a** foi obtido com 80% de rendimento após purificação por recristalização com etanol, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

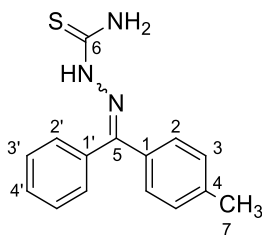
IV-ATR (cm⁻¹): 3407, 3344, 3232, 3050, 1596, 1466, 1438, 1068.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,60 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 2H, NH₂), 7,68 -7,60 (m, 5H, H_{arom}), 7,41-7,31 (m, 5H, H_{arom}).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 178,29 (C=S), 149,69 (C=N), 136,72 (C-1), 131,63 (C-1'), 130,48 (C-2'), 130,32 (C-2), 128,84 (C-3'), 128,72 (C-3), 128,02 (C-4 e C-4').

MASSAS (ESI) calculado para C₁₄H₁₄N₃S [M + H]⁺ 256,0908, encontrado 256,0900.

6.3.2 Síntese de (*E,Z*)-1-(fenil(*p*-tolil)metileno)tiossemicarbazida (**2b**)



FM: C ₁₅ H ₁₅ N ₃ S
MM: 269,36 g/mol
FF: 198-203°C

O produto **2b** foi obtido com 63% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: diclorometano/hexano 9:1) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

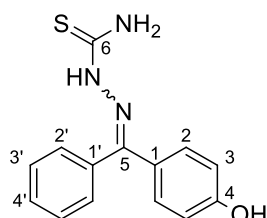
IV-ATR (cm^{-1}): 3414, 3351, 3245, 3050, 1598, 1473, 1076.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,61 (s, 1H, NH), 8,34 (s, 2H, NH_2), 7,67-7,62 (m, 2H, H-2), 7,54 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-2'), 7,46 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-2'), 7,40-7,36 (m, 2H, H-3'), 7,32 (dd, 1H, $J = 1,6$ Hz e $J = 7,8$ Hz, H-4'), 7,22 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-3), 7,18 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-3), 2,43 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 178,22 ($\text{C}=\text{S}$), 149,71 ($\text{C}=\text{N}$), 140,12 (C-1'), 136,89 (C-4), 134,07 (C-1), 130,86 (C-3), 130,28 (C-3'), 129,42 (C-2), 128,65 (C-4'), 128,06 (C-2'), 21,47 (CH_3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 270,1065, encontrado 270,1055.

6.3.3 Síntese de (*E,Z*)-1-((4-hidroxifenil)(fenil)metileno)tiossemicarbazida (**2c**)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$
MM: 271,34 g/mol
FF: 186-191°C

O produto **2c** foi obtido com 74% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

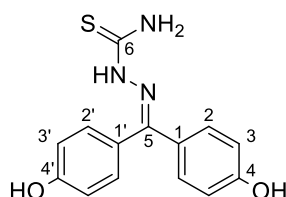
IV-ATR (cm^{-1}): 3498, 3336, 3264, 3040, 1586, 1476, 1415, 1076.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,92 (s, 1H, OH), 8,48 (s, 1H, NH), 8,23 (s, 2H, NH_2), 7,74-7,60 (m, 2H, H-2), 7,47 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2'), 7,31-7,28 (m, 2H, H-3'), 7,14 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-4'), 6,74 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 177,85 ($\text{C}=\text{S}$), 159,68 (C-4), 150,13 ($\text{C}=\text{N}$), 137,25 (C-1'), 130,23 (C-2), 132,01 (C-1), 129,80 (C-3'), 128,65 (C-2'), 128,16 (C-4'), 115,67 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 272,0858, encontrado 272,0850.

6.3.4 Síntese de 1-(bis(4-hidroxifenil)metileno)tiossemicarbazida (2d)



FM: C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ S
MM: 287,34 g/mol
FF: 282-286°C

O produto **2d** foi obtido com 71% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 65:35) na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

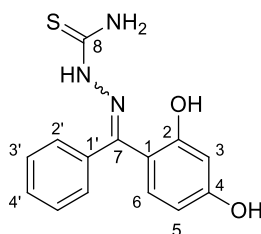
IV-ATR (cm⁻¹): 3400, 3343, 3276, 2996, 1604, 1486, 1428, 1082.

RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,49 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H-2), 7,15 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-2'), 7,03 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-3'), 6,78 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-3).

RMN de ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 177,62 (C=S), 159,36 (C-4), 158,86 (C-4'), 152,33 (C=N), 129,83 (C-2), 129,44 (C-2'), 128,36 (C-1'), 122,31 (C-1), 116,06 (C-3'), 114,75 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₄H₁₄N₃O₂S [M + H]⁺ 288,0807, encontrado 288,0798.

6.3.5 Síntese de (*E,Z*)-1-((2,4-diidroxifenil)(fenil)metileno)tiossemicarbazida (2e)



FM: C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ S
MM: 287,34 g/mol
FF: 210-213°C

O produto **2e** foi obtido com 68% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

IV-ATR (cm⁻¹): 3496, 3383, 3227, 3156, 1578, 1486, 1443, 1091.

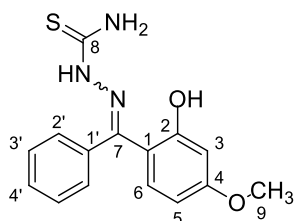
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,03 (s, 1H, OH), 9,84 (s, 1H, OH), 8,52 (s, 1H, NH), 8,42 (s, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, NH), 7,69-7,66 (m, 2H, H-2'), 7,37-7,33 (m, 3H, H-3' e H-4'),

6,83 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-6) 6,52 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-3), 6,43 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz e $J = 2,2$ Hz, H-5).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 178,05 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$), 160,54 (C-2), 156,27 (C-4), 148,55 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 137,53 (C-1'), 131,06 (C-6), 129,78 (C-3'), 128,61 (C-2'), 128,01 (C-4'), 108,87 (C-1), 108,22 (C-5), 103,47 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 288,0807, encontrado 288,0803.

6.3.6 Síntese de (*E,Z*)-1-((2-diidroxi-4-metoxifenil)(fenil)metileno)tiossemicarbazida (**2f**)



FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
MM: 301,36 g/mol
FF: 95-99°C

O produto **2f** foi obtido com 55% de rendimento após purificação por recristalização com etanol, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

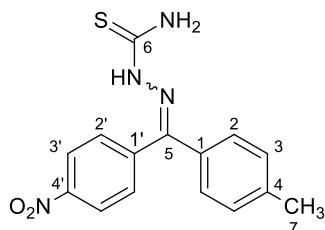
IV-ATR (cm^{-1}): 3407, 3304, 3122, 3060, 2975, 1591, 1487, 1420, 1088.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,66 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-2'), 7,38-7,34 (m, 3H, H-3' e H-4'), 6,96 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-6), 6,67-6,64 (m, 2H, H-3 e H-5), 3,87 (s, 3H, OCH_3).

RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ 179,61 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$), 164,05 (C-2), 157,40 (C-4), 151,21 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 138,63 (C-1'), 132,04 (C-6), 130,74 (C-3'), 129,30 (C-2'), 128,89 (C-4'), 111,91 (C-1), 107,55 (C-5), 102,91 (C-3), 55,91 (OCH_3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 302,0963, encontrado 302,0961.

6.3.7 Síntese de (*E,Z*)-((4-nitrofenil)(*p*-tolil)metileno)tiossemicarbazida (**2g**)



FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$
MM: 214,36 g/mol
FF: 244-248°C

O produto **2g** foi obtido com 63% de rendimento após purificação por recristalização com etanol, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

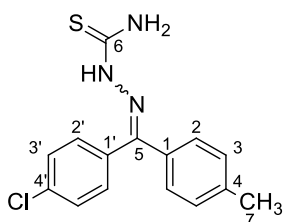
IV-ATR (cm^{-1}): 3409, 3352, 3254, 3102, 2920, 1591, 1466, 1406, 1510, 1346, 1069.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,66 (s, 3H, NH), 8,18 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz, H-3'), 7,89 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-2'), 7,48 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-2), 7,24 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-3), 2,42 (s, 3H, CH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 179,26 (C=S), 148,80 (C-4'), 148,20 (C=N), 143,76 (C-1'), 141,32 (C-4), 131,78 (C-3), 130,23 (C-1), 129,65 (C-2), 129,38 (C-2'), 124,62 (C-3'), 22,16 (CH₃).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 313,0759, encontrado 313,0766.

6.3.8 Síntese de (*E,Z*)-1-((4-clorofenil)(*p*-tolil)metileno)tiossemicarbazida (**2h**)



FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$
MM: 303,81 g/mol
FF: 198-203°C

O produto **2h** foi obtido com 50% de rendimento após purificação por recristalização com etanol, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

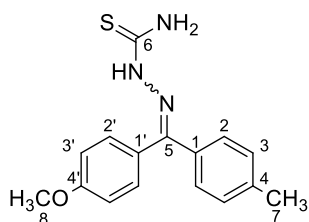
IV-ATR (cm^{-1}): 3423, 3342, 3236, 3134, 2915, 1586, 1471, 1081, 721, 686.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 3H, NH), 7,67 (dd, 2H, $J = 8,6$ Hz e $J = 2,1$ Hz, H-3'), 7,51 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-2'), 7,46 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-2'), 7,42 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-2), 7,34 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-2), 7,22 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-3), 7,18 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-3), 2,42 (s, 3H, CH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 178,30 (C=S), 148,51 (C=N), 140,32 (C-1'), 140,09 (C-4), 135,84 (C-1), 134,90 (C-4'), 130,96 (C-2'), 129,73 (C-3'), 128,84 (C-3), 128,65 (C-2), 21,47 (CH₃).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304,0675, encontrado 304,0667.

6.3.9 Síntese de (*E,Z*)-1-((4-metoxifenil)(*p*-tolil)metileno)tiossemicarbazida (**2i**)



FM: C₁₆H₁₇N₃OS
 MM: 299,39 g/mol
 FF: 171-173°C

O produto **2i** foi obtido com 80% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 85:15) na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

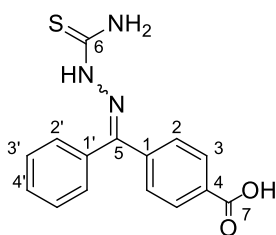
IV-ATR (cm⁻¹): 3430, 3346, 3262, 3153, 2917, 1598, 1473, 1246, 1020, 1081.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,46 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, H-2'), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H-2'), 7,20 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H-3'), 7,14 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H-2), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-3), 6,85 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, H-3), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 2,44 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 178,38 (C=S), 161,38 (C-4'), 151,40 (C=N), 140,54 (C-4), 134,10 (C-1), 130,51 (C-2'), 129,45 (C-3), 128,39 (C-2), 123,10 (C-1'), 113,84 (C-3'), 55,41 (OCH₃), 21,46 (CH₃).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₆H₁₈N₃OS [M + H]⁺ 300,1171, encontrado 300,1173.

6.3.10 Síntese de ácido (*E,Z*)-(4-feniltiossemicarbazidometil)benzoico (**2j**)



FM: C₁₅H₁₃N₃O₂S
 MM: 299,35 g/mol
 FF: 209-212°C

O produto **2j** foi obtido com 84% de rendimento após filtração, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.3.

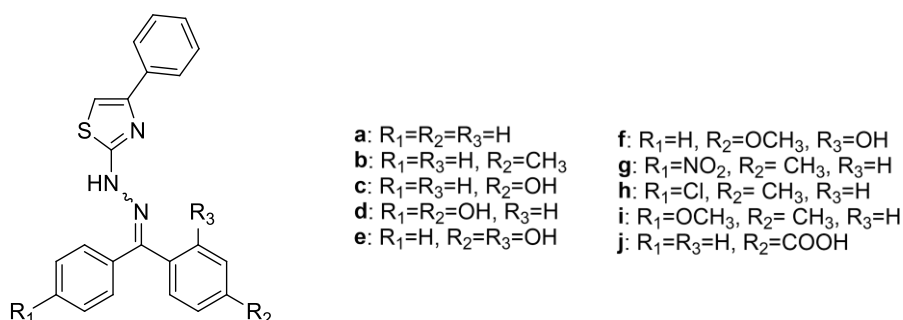
IV-ATR (cm⁻¹): 3430, 3346, 3262, 3153, 1682, 1610, 1586, 1550, 1462, 1430, 1269, 1078.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,52 (s, 3H, NH), 7,91 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-2'), 7,76 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-2), 7,69-7,62 (m, 3H, H-3' e H-4'), 7,35 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz, H-3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 178,48 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$), 167,43 ($\underline{\text{C}}\text{OOH}$), 148,51 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 140,75 (C-1), 131,87 (C-1'), 131,22 (C-4), 130,44 (C-3), 129,73 (C-3'), 129,39 (C-4'), 128,78 (C-2'), 128,03 (C-2).

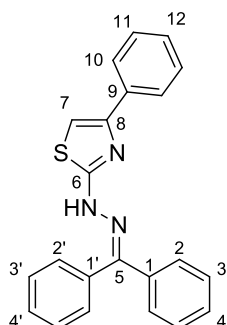
MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 300,0807, encontrado 300,0799.

6.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS DE TIAZOL (3a-j) (FONSECA et al., 2015)



Em um balão de 50 mL, foi adicionado 1 equivalente de 2-bromoacetofenona (0,78 mmol) a uma solução de 1 equivalente da tiossemicarbazona correspondente (0,78 mmol) em 6 mL de álcool isopropílico. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. O precipitado resultante foi isolado por filtração e lavado com água fria.

6.4.1 Síntese de 1-(difenilmetileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3a)



FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$
MM: 355,45 g/mol
FF: 266-271°C

O produto **3a** foi obtido com 92% de rendimento após filtração, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

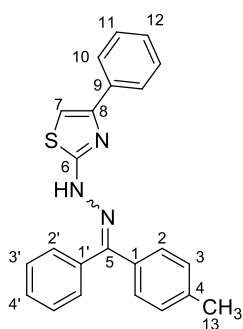
IV-ATR (cm^{-1}): 3080, 2572, 1594, 1489, 1470, 1444, 1072.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,76 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2), 7,57-7,52 (m, 3H, H-10 e H-7), 7,47-7,43 (m, 2H, H-2'), 7,39-7,34 (m, 5H, H-3', H-11 e H-4'), 7,33-7,31 (m, 3H, H-3 e H-4), 7,29-7,25 (m, 1H, H-12).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 169,49 (C-6), 137,63 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 133,94 (C-8), 133,12 (C-9), 129,92 (C-11), 129,79 (C-1, C-1'), 129,17 (C3, C-3'), 128,96 (C-4, C-4'), 128,37 (C-12), 127,28 (C-2, C-2'), 126,05 (C-10), 104,73 (C-7).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 356,1221, encontrado 356,1215.

6.4.2 Síntese de (*E,Z*)-1-(fenil(*p*-tolil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (**3b**)



FM: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$
MM: 369,48 g/mol
FF: 234-238°C

O produto **3b** foi obtido com 68% de rendimento após filtração, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

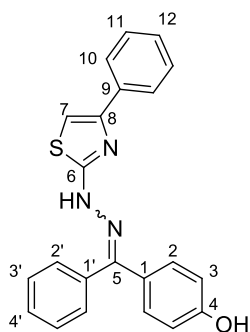
IV-ATR (cm^{-1}): 3412, 3060, 2904, 1597, 1471, 1442, 688.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,79 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-2'), 7,59-7,53 (m, 3H, H-10, H-7), 7,41-7,39 (m, 3H, H-3', H-4'), 7,36-7,30 (m, 5H, H-2, H-11, H-12), 7,21 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3), 2,32 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 169,52 (C-6), 139,40 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 135,02 (C-8), 134,08 (C-1'), 133,36 (C-4), 130,33 (C-1), 129,81 (C-9), 129,71 (C-11), 129,54 (C-3), 129,20 (C-3'), 129,09 (C-2), 128,79 (C-4'), 128,31 (C-2'), 127,30 (C-12), 126,06 (C-10), 104,59 (C-7), 21,32 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 370,1337, encontrado 370,1371.

6.4.3 Síntese de (E,Z)-1-((4-hidroxifenil)(fenil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3c)



FM: C₂₂H₁₇N₃OS
 MM: 371,45 g/mol
 FF: 249-254°C

O produto **3c** foi obtido com 89% de rendimento após filtração, na forma de um sólido laranja, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

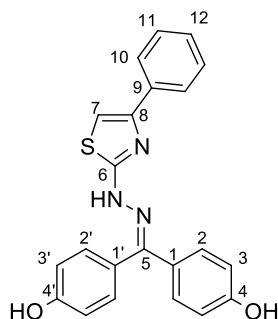
IV-ATR (cm⁻¹): 3050, 1604, 1466, 1438.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,77 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-2'), 7,59-7,50 (m, 3H, H-10 e H-7), 7,42- 7,37 (m, 3H, H-3' e H-4'), 7,34-7,31 (m, 4H, H-11, H-12 e H-2), 7,17 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-2), 6,97 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H-3), 6,79 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H-3).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 169,38 (C-6), 159,41 (C-4), 151,90 (C=N), 147,86 (C-8), 137,98 (C-1'), 133,25 (C-9), 130,76 (C-2), 129,75 (C-1), 129,15 (C-11), 128,89 (C-3'), 128,56 (C-4'), 127,57 (C-2'), 126,11 (C-10), 123,12 (C-12), 115,81 (C-3), 104,55 (C-7).

MASSAS (ESI) calculado para C₂₂H₁₆N₃OS [M - H]⁻ 370,1014, encontrado 370,1015.

6.4.4 Síntese de 1-(bis(4-hidroxifenil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3d)



FM: C₂₂H₁₇N₃O₂S
 MM: 387,45 g/mol
 FF: 286-291°C

O produto **3d** foi obtido com 86% de rendimento após filtração, na forma de um sólido rosa claro, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

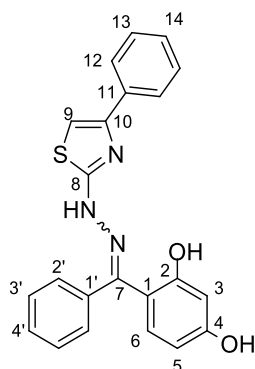
IV-ATR (cm⁻¹): 3307, 3245, 3068, 1608, 1507, 1433, 689.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,78 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-10), 7,44-7,39 (m, 2H, H-11), 7,37-7,33 (m, 3H, H-2 e H-12), 7,34 (s, 1H, H-7), 7,16 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2'), 6,96 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3'), 6,79 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 169,18 (C-6), 159,43 (C-4), 158,85 (C-4'), 152,58 ($\text{C}=\text{N}$), 147,64 (C-8), 133,27 (C-9), 130,72 (C-2), 129,39 (C-2'), 129,17 (C-10), 128,75 (C-1), 128,61 (C-12), 126,17 (C-11), 123,32 (C-1'), 116,49 (C-3), 115,73 (C-3'), 104,58 (C-7).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 386,0963, encontrado 386,0967.

6.4.5 Síntese de (*E,Z*)-1-((2,4-diidroxifenil)(fenil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (3e)



FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
 MM: 387,45 g/mol
 FF: $>300^\circ\text{C}$

O produto **3e** foi obtido com 73% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 75:25) na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

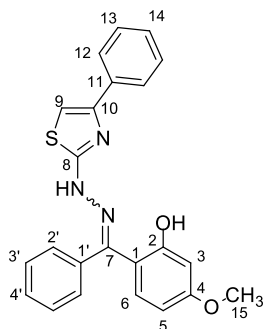
IV-ATR (cm^{-1}): 3380, 3230, 3044, 1597, 1512, 1443, 681.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,78 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-2'), 7,53-7,51 (m, 2H, H-12), 7,44-7,37 (m, 5H, H-3', H-4' e H-13), 7,36 (s, 1H, H-9), 7,33-7,30 (m, 1H, H-14), 6,87 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-6), 6,52 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-3), 6,42 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz e $J = 2,2$ Hz, H-5).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 168,92 (C-8), 160,39 (C-2), 156,54 (C-4), 137,84 (C-10), 133,29 ($\text{C}=\text{N}$), 131,19 (C-1'), 129,60 (C-11), 129,19 (C-6), 128,93 (C-13), 128,80 (C-3'), 128,66 (C-2'), 127,32 (C-4'), 126,17 (C-14), 125,94 (C-12), 110,02 (C-1), 108,03 (C-9), 104,91 (C-5), 103,62 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para $C_{22}H_{16}N_3O_2S$ $[M - H]^-$ 386,0963, encontrado 386,0968.

6.4.6 Síntese de (*E,Z*)-1-((2-diidroxí-4-metoxifenil)(fenil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (**3f**)



FM: $C_{14}H_{12}O_3$
 MM: 228,24 g/mol
 FF: 254-256°C

O produto **3f** foi obtido com 68% de rendimento após purificação por recristalização com metanol, na forma de um sólido laranja, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

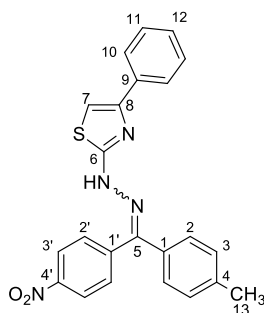
IV-ATR (cm^{-1}): 3413, 3117, 3049, 2951, 1596, 1492, 1442, 696.

RMN de 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,79 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-2'), 7,54-7,51 (m, 2H, H-12), 7,44-7,32 (m, 6H, H-3', H-4', H-13, H-14), 7,37 (s, 1H, H-9), 7,00 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-6), 6,61-6,57 (m, 2H, H-3 e H-5), 3,80 (s, 3H, OCH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 169,01 (C-8), 161,96 (C-2), 156,68 (C-4), 149,41 (C-10), 148,29 (C=N), 137,78 (C-1'), 133,54 (C-11), 131,29 (C-4'), 129,54 (C-6), 129,16 (C-13), 128,82 (C-3'), 128,55 (C-14), 127,20 (C-2'), 126,18 (C-12), 111,91 (C-1), 106,27 (C-9), 104,88 (C-5), 102,37 (C-3), 55,60 (CH_3).

MASSAS (ESI) calculado para $C_{23}H_{20}N_3O_2S$ $[M + H]^+$ 402,1276, encontrado 402,1270.

6.4.7 Síntese de (*E,Z*)-1-((4-nitrofenil)(*p*-tolil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (**3g**)



FM: $C_{23}H_{18}N_4O_2S$
 MM: 414,48 g/mol
 FF: 212-217°C

O produto **3g** foi obtido com 83% de rendimento após filtração, na forma de um sólido laranja, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

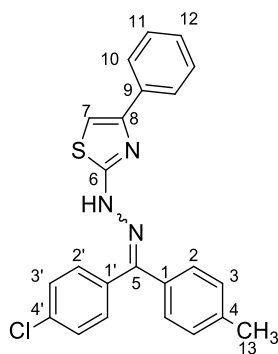
IV-ATR (cm^{-1}): 3023, 2911, 1600, 1511, 1481, 1443, 1339, 696.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,21 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3'), 7,79 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-2), 7,65 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-10), 7,58 (s, 1H, H-7), 7,38-7,36 (m, 2H, H-2'), 7,34-7,32 (m, 2H, H-11), 7,23-7,18 (m, 3H, H-3 e H-12), 2,40 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 169,25 (C-6), 148,37 ($\text{C}=\text{N}$), 147,49 (C-4'), 144,16 (C-8), 139,58 (C-1'), 134,51 (C-4), 131,11 (C-1), 130,53 (C-9), 129,67 (C-11), 129,16 (C-2'), 129,08 (C-3), 127,81 (C-2), 126,91 (C-12), 125,94 (C-10), 124,20 (C-3'), 104,98 (C-7), 21,50 (CH_3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 413,1072, encontrado 413,1077.

6.4.8 Síntese de (*E,Z*)-1-((4-clorofenil)(*p*-tolil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (**3h**)



FM: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S}$
 MM: 403,93 g/mol
 FF: 172-179°C

O produto **3h** foi obtido com 75% de rendimento após filtração, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

IV-ATR (cm^{-1}): 3049, 2917, 1607, 1486, 1443, 754.

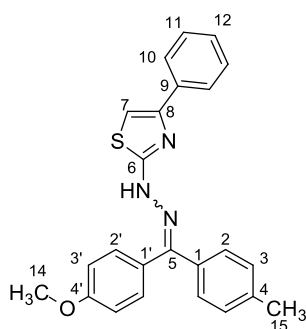
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,80 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-2), 7,62 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-10), 7,46 (s, 1H, H-7), 7,41-7,35 (m, 4H, H-3' e H-11), 7,34-7,26 (m, 3H, H-3 e H-12), 7,24-7,19 (m, 2H, H-2'), 2,41 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 169,34 (C-6), 149,32 ($\text{C}=\text{N}$), 139,39 (C-8), 136,78 (C-1'), 134,82 (C-4), 132,45 (C-1), 131,31 (C-4'), 130,40 (C-9), 129,81 (C-2'), 129,59 (C-11),

129,09 (C-3'), 128,87 (C-3), 128,29 (C-2), 127,14 (C-12), 126,03 (C-10), 104,49 (C-7), 21,52 (CH₃).

MASSAS (ESI) calculado para C₂₃H₁₉CIN₃S [M + H]⁺ 404,0988, encontrado 404,0981.

6.4.9 Síntese de (*E,Z*)-1-((4-metoxifenil)(*p*-tolil)metileno)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina (**3i**)



FM: C₂₄H₂₁N₃OS
MM: 399,51 g/mol
FF: 279-285°C

O produto **3i** foi obtido com 77% de rendimento após filtração, na forma de um sólido bege, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

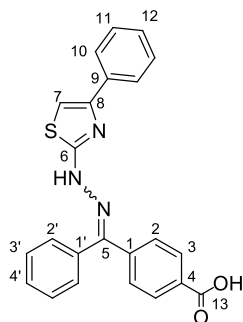
IV-ATR (cm⁻¹): 3436, 3045, 1607, 1464, 1444, 1251, 1026, 686.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,82 (s, 1H, NH), 7,76-7,71 (m, 2H, H-2), 7,57 -7,51 (m, 2H, H-10), 7,47-7,39 (m, 5H, H-3, H-11 e H-12), 7,25-7,13 (m, 3H, H-2' e H-7), 6,89 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-3'), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 2,49 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 169,43 (C-6), 161,95 (C-4'), 161,57 (C=N), 159,10 (C-8), 141,25 (C-4), 133,53 (C-1), 130,86 (C-2'), 130,12 (C-3), 129,52 (C-2), 129,24 (C-12), 128,56 (C-9), 128,34 (C-11), 127,44 (C-1'), 125,79 (C-10), 113,91 (C-3'), 101,06 (C-7), 55,45 (OCH₃), 21,70 (CH₃).

MASSAS (ESI) calculado para C₂₄H₂₂N₃OS [M + H]⁺ 400,1484, encontrado 400,1476.

6.4.10 Síntese de ácido (*E,Z*)-1-((4-fenil)-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazina)benzoico (**3j**)



FM: C₂₃H₁₇N₃O₂S

MM: 399,46 g/mol

FF: >300°C

O produto **3j** foi obtido com 85% de rendimento após filtração, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.4.

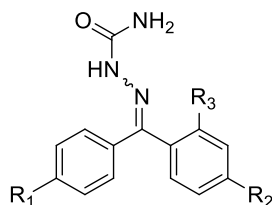
IV-ATR (cm⁻¹): 3419, 3120, 3054, 1682, 1601, 1488, 1443, 694.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,95 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-3), 7,83-7,80 (m, 2H, H-2), 7,62-7,55 (m, 3H, H-2' e H-7), 7,49-7,45 (m, 2H, H-10), 7,40-7,37 (m, 3H, H-3' e H-4'), 7,35-7,32 (m, 2H, H-11), 7,30-7,25 (m, 1H, H-12).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 169,52 (C-6), 167,47 (COOH), 148,36 (C=N), 141,93 (C-8), 138,19 (C-1), 137,53 (C-1'), 134,76 (C-9), 133,16 (C-4), 130,62 (C-3), 129,96 (C-11), 129,80 (C-3'), 129,32 (C-4'), 129,05 (C-2'), 128,10 (C-12), 127,05 (C-2), 125,96 (C-10), 104,71 (C-7).

MASSAS (ESI) calculado para C₂₃H₁₈N₃O₂S [M + H]⁺ 400,1120, encontrado 400,1112.

6.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS SEMICARBAZONAS (**4a-f**) (SINICA, IBRAHIM, AL-DIFAR, 2011)

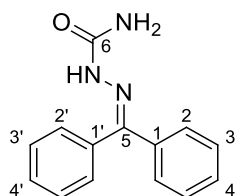


- a: R₁=R₂=R₃=H
- b: R₁=R₃=H, R₂=CH₃
- c: R₁=R₃=H, R₂=OH
- d: R₁=R₂=OH, R₃=H
- e: R₁=H, R₂=R₃=OH
- f: R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=OH

Em um balão de 50 mL contendo 5 mL de etanol, foi adicionado 1 equivalente da benzofenona correspondente (1,64 mmol) e 1,5 equivalente de acetato de sódio. Em seguida, foi adicionada uma solução contendo 1,5 equivalente de cloridrato de semicarbazida (2,46 mmol) em 6 mL de água. A mistura reacional foi mantida em agitação e refluxo por aproximadamente 8 horas, quando foi observado o fim da reação por CCD (eluente:

hexano/acetato de etila 6:4). O precipitado resultante foi isolado por filtração e lavado com água fria, seguido de purificação por recristalização ou cromatografia em coluna de sílica.

6.5.1 Síntese de 1-(difenilmetileno)semicarbazida (**4a**)



FM: C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O
MM: 239,27 g/mol
FF: 165-169°C

O produto **4a** foi obtido com 72% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2) na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.5.

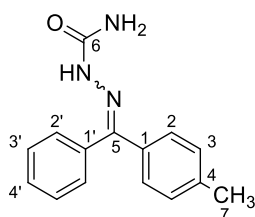
IV-ATR (cm⁻¹): 3472, 3354, 3057, 1694, 1654, 1577, 1458, 769, 691.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,61-7,56 (m, 2H, H-2'), 7,55-7,53 (m, 2H, H-3'), 7,51-7,50 (m, 1H, H-4'), 7,34-7,33 (m, 1H, H-4), 7,32-7,31 (m, 2H, H-2), 7,26-7,23 (m, 2H, H-3).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 156,34 (C=O), 147,16 (C=N), 137,61 (C-1'), 132,40 (C-1), 130,14 (C-3'), 129,96 (C-4'), 129,39 (C-4), 128,78 (C-2'), 128,72 (C-2), 127,31 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₄H₁₂N₃O [M + H]⁺ 240,1137, encontrado 240,1129.

6.5.2 Síntese de (*E,Z*)-1-(fenil(*p*-tolil)metileno)semicarbazida (**4b**)



FM: C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O
MM: 253,30 g/mol
FF: 143-148°C

O produto **4b** foi obtido com 64% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 a 4:6) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 6.5.

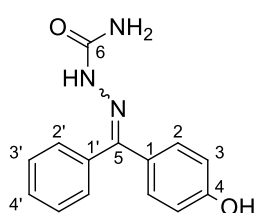
IV-ATR (cm⁻¹): 3469, 3305, 3346, 1677, 1586, 1509, 1454, 1081, 829, 699.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,58-7,52 (m, 2H, H-2'), 7,42-7,38 (m, 2H, H-2), 7,34-7,31 (m, 2H, H-3'), 7,25-7,22 (m, 1H, H-4'), 7,14 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-3), 2,30 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 156,24 ($\text{C}=\text{O}$), 147,18 ($\text{C}=\text{N}$), 138,98 (C-1'), 137,78 (C-4), 134,95 (C-1), 130,70 (C-3), 130,10 (C-4'), 129,31 (C-2), 128,70 (C-3'), 127,29 (C-2'), 21,28 (CH_3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 254,1293, encontrado 254,1285.

6.5.3 Síntese de (*E,Z*)-1-((4-hidroxifenil)(fenil)metileno)semicarbazida (4c)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$
 MM: 255,27 g/mol
 FF: 194-200°C

O produto **4c** foi obtido com 69% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano 6:4 a 8:2) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 6.5.

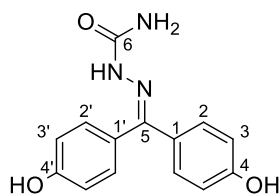
IV-ATR (cm^{-1}): 3450, 3337, 3128, 1694, 1667, 1576, 1509, 1466, 1229, 833, 777, 695.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,60-7,57 (m, 2H, H-2'), 7,42-7,26 (m, 4H, H-2 e H-3'), 7,12 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3), 6,78-6,75 (m, 1H, H-4').

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 158,88 ($\text{C}=\text{O}$), 156,53 (C-4), 147,68 ($\text{C}=\text{N}$), 138,09 (C-1'), 132,72 (C-4'), 130,06 (C-2), 129,81 (C-1), 128,67 (C-3'), 127,44 (C-2'), 115,54 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 256,1086, encontrado 256,1077.

6.5.4 Síntese de 1-(bis(4-hidroxifenil)metileno)semicarbazida (4d)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$
 MM: 271,27 g/mol
 FF: 266-271°C

O produto **4d** foi obtido com 61% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano 5:5 a 8:2) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 6.5.

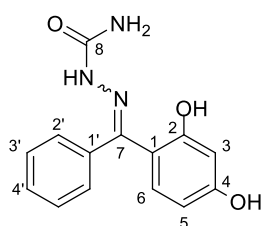
IV-ATR (cm^{-1}): 3442, 3284, 1685, 1674, 1607, 1560, 1508, 1162, 826.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,35 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2), 7,02 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2'), 6,92 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3'), 6,69 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 158,75 ($\text{C}=\text{O}$), 158,51 (C-4), 156,58 (C-4'), 148,06 ($\text{C}=\text{N}$), 132,51 (C-1'), 130,17 (C-2), 129,04 (C-2'), 122,79 (C-1), 116,74 (C-3), 115,45 (C-3').

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 272,1035, encontrado 272,1027.

6.5.5 Síntese de (*E,Z*)-1-((2,4-diidroxifenil)(fenil)metileno)semicarbazida (**4e**)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ MM: 271,27 g/mol FF: 232-236°C

O produto **4e** foi obtido com 61% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano 6:4 a 8:2) na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.5.

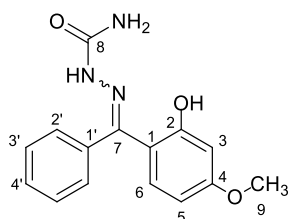
IV-ATR (cm^{-1}): 3452, 3281, 1692, 1634, 1594, 1570, 1510, 1454, 1230, 780, 692.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65-7,60 (m, 3H, H-2' e H-4'), 7,34-7,31 (m, 2H, H-3'), 6,52 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-6), 6,39 (s, 1H, H-3), 6,18 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-5).

RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ 162,33 (C-2), 162,21 (C-4), 159,03 ($\text{C}=\text{O}$), 156,21 ($\text{C}=\text{N}$), 133,76 (C-1'), 133,43 (C-6), 131,81 (C-4'), 131,63 (C-3'), 130,28 (C-2'), 114,51 (C-1), 108,65 (C-5), 105,10 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 272,1035, encontrado 272,1027.

6.5.6 Síntese de (*E,Z*)-1-((2-diidroxi-4-metoxifenil)(fenil)metileno)semicarbazida (**4f**)



FM: C₁₅H₁₅N₃O₃
 MM: 285,30 g/mol
 FF: 208-213°C

O produto **4f** foi obtido com 73% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.5.

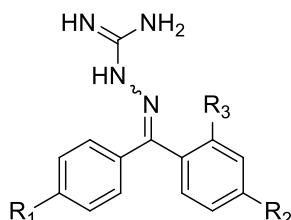
IV-ATR (cm⁻¹): 3404, 3304, 3195, 2956, 1668, 1615, 1567, 1520, 1265, 800, 775, 691.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,69-7,60 (m, 3H, H-2' e H-4'), 7,37-7,34 (m, 2H, H-3'), 6,65-6,66 (m, 1H, H-6), 6,53-6,50 (m, 1H, H-3), 6,33-6,29 (m, 1H, H-5), 3,81 (s, 3H, OCH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 161,88 (C-2), 160,73 (C-4), 156,87 (C=O), 151,46 (C=N), 138,56 (C-1'), 131,48 (C-6), 130,58 (C-4'), 129,17 (C-3'), 127,67 (C-2'), 114,33 (C-1), 106,26 (C-5), 102,82 (C-3), 56,06 (OCH₃).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₅H₁₆N₃O₃ [M + H]⁺ 286,1192, encontrado 286,1184.

6.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS IMINOQUANIDÍNICOS (**5a-f**) (TITUS; SREEJALEKSHMI, 2014)

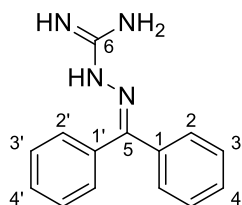


- a: R₁=R₂=R₃=H
- b: R₁=R₃=H, R₂=CH₃
- c: R₁=R₃=H, R₂=OH
- d: R₁=R₂=OH, R₃=H
- e: R₁=H, R₂=R₃=OH
- f: R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=OH

Em um balão de 50 mL contendo 5 mL de etanol foi adicionado 2 equivalentes de bicarbonato de aminoguanidina (5,5 mmol), e sob agitação foi adicionado gota a gota uma solução de HCl 1 mol/L até desprendimento total de gás. Em seguida, foi adicionado à mistura 1 equivalente da benzofenona correspondente (2,75 mmol). A solução foi mantida sob refluxo e agitação por aproximadamente 18 horas, quando foi observado o fim da reação por CCD

(eluente: hexano/acetato de etila 1:1). O precipitado resultante foi isolado por filtração e lavado com água fria, seguido de purificação por recristalização.

6.6.1 Síntese de 1-(difenilmetileno)iminoguanidina (5a)



FM: C ₁₄ H ₁₄ N ₄ MM: 238,29 g/mol FF: > 320 °C
--

O produto **5a** foi obtido com 84% de rendimento após purificação por recristalização em metanol, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.6.

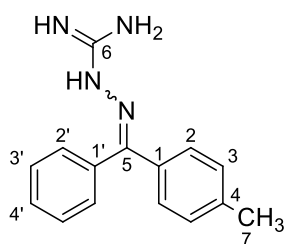
IV-ATR (cm⁻¹): 3361, 3103, 1664, 1577, 1560, 772, 701.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,63-7,60 (m, 2H, H-2), 7,59-7,56 (m, 3H, H-2' e H-4'), 7,41-7,38 (m, 2H, H-3'), 7,37-7,34 (m, 1H, H-4), 7,31-7,28 (m, 2H, H-3).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 156,69 (C=NH), 154,47 (C=N), 137,27 (C-1'), 132,51 (C-1), 131,26 (C-4'), 131,17 (C-4), 130,78 (C-3), 129,47 (C-3'), 129,40 (C-2), 128,80 (C-2').

MASSAS (ESI) calculado para C₁₄H₁₅N₄ [M + H]⁺ 239,1297, encontrado 239,1286.

6.6.2 Síntese de (E,Z)-1-(fenil(*p*-tolil)metileno)iminoguanidina (5b)



FM: C ₁₅ H ₁₆ N ₄ MM: 252,31 g/mol FF: 313-318°C

O produto **5b** foi obtido com 85% de rendimento após purificação por recristalização em metanol, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.6.

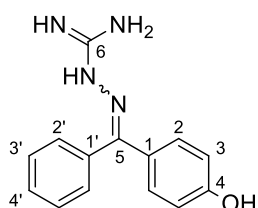
IV-ATR (cm⁻¹): 3246, 3139, 1664, 1617, 1583, 822.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,67-7,63 (m, 2H, H-2'), 7,55-7,46 (m, 2H, H-2), 7,45-7,40 (m, 2H, H-3'), 7,38-7,32 (m, 1H, H-4'), 7,26-7,22 (m, 2H, H-3), 2,46 (s, 3H, CH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 156,16 ($\underline{\text{C}}=\text{NH}$), 140,04 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 136,83 (C-1'), 134,04 (C-4), 132,07 (C-1), 130,69 (C-3), 130,09 (C-2), 129,42 (C-4'), 128,78 (C-3'), 128,23 (C-2'), 21,53 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 253,1453, encontrado 253,1443.

6.6.3 Síntese de (*E,Z*)-1-((4-hidroxifenil)(fenil)metileno)iminoguanidina (**5c**)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$
MM: 254,12 g/mol
FF: 209-212°C

O produto **5c** foi obtido com 61% de rendimento após purificação por recristalização em metanol, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.6.

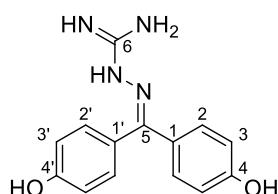
IV-ATR (cm^{-1}): 3268, 3118, 1662, 1625, 1607, 1586, 1275, 840, 773, 690.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,66-7,63 (m, 2H, H-2'), 7,46-7,39 (m, 3H, H-3' e H-4'), 7,16 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2), 7,05 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 159,80 ($\underline{\text{C}}=\text{NH}$), 156,58 (C-4), 155,09 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 137,77 (C-1'), 131,06 (C-2), 130,99 (C-1), 129,34 (C-3'), 128,93 (C-4'), 122,48 (C-2'), 117,48 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 255,1246, encontrado 255,1234.

6.6.4 Síntese de 1-(bis(4-hidroxifenil)metileno)iminoguanidina (**5d**)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$
MM: 270,29 g/mol
FF: 197-203°C

O produto **5d** foi obtido com 46% de rendimento após purificação por recristalização em metanol, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.6.

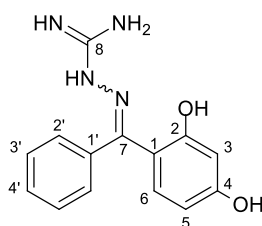
IV-ATR (cm^{-1}): 3284, 3123, 1663, 1654, 1609, 1577, 1254, 840.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,61-7,57 (m, 2H, H-2), 7,55-7,52 (m, 2H, H-2'), 7,35-7,33 (m, 2H, H-3'), 7,28-7,25 (m, 2H, H-3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 158,33 ($\underline{\text{C}}=\text{NH}$), 153,15 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 130,63 (C-2'), 129,63 (C-2), 116,15 (C-3'), 115,40 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 271,1195, encontrado 271,1186.

6.6.5 Síntese de (*E,Z*)-1-((2,4-diidroxifenil)(fenil)metileno)iminoguanidina (**5e**)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$
MM: 270,29 g/mol
FF: 179-185°C

O produto **5e** foi obtido com 57% de rendimento após purificação por recristalização em metanol, na forma de um sólido amarelo, conforme procedimento geral descrito no item 6.6.

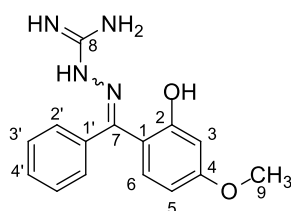
IV-ATR (cm^{-1}): 3396, 3158, 1668, 1619, 1588, 1218, 843,775.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,61-7,58 (m, 2H, H-2'), 7,34-7,30 (m, 3H, H-3' e H-4'), 6,77 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-6), 6,55 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-3), 6,42 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz e $J = 2,2$ Hz, H-5).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 160,59 (C-2), 159,51 (C-4), 155,81 ($\underline{\text{C}}=\text{NH}$), 152,91 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 137,17 (C-1'), 130,72 (C-6), 130,20 (C-4'), 128,66 (C-3'), 127,96 (C-2'), 109,00 (C-1), 108,11 (C-5), 103,75 (C-3).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 271,1195, encontrado 271,1186.

6.6.6 Síntese de (*E,Z*)-1-((2-diidroxí-4-metoxifenil)(fenil)metileno)iminoguanidina (**5f**)



FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$
MM: 284,31 g/mol
FF: 201-203°C

O produto **5f** foi obtido com 89% de rendimento após purificação por recristalização em metanol, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.6.

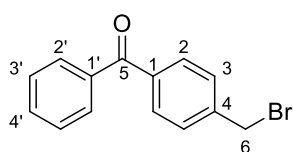
IV-ATR (cm^{-1}): 3161, 2969, 1670, 1616, 1583, 1204, 831.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,60-7,57 (m, 2H, H-2'), 7,37-7,33 (m, 3H, H-3' e H-4'), 6,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-6), 6,62-6,56 (m, 2H, H-3 e H-5), 3,75 (s, 3H, OCH $_3$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 162,74 (C-2), 159,88 (C-4), 157,08 (C=NH), 153,14 (C=N), 137,43 (C-1'), 131,51 (C-6), 130,93 (C-4'), 129,32 (C-3'), 128,44 (C-2'), 111,32 (C-1), 106,99 (C-5), 102,87 (C-3), 56,21 (OCH $_3$).

MASSAS (ESI) calculado para C $_{15}$ H $_{17}$ N $_4$ O $_2$ [M + H] $^+$ 285,1352, encontrado 285,1340.

6.7 SÍNTESE DE 4-BROMOMETILBENZOFENONA (**6**) (BELLUTI et al., 2009)



FM: C $_{14}$ H $_{11}$ BrO
MM: 275,14 g/mol
FF: 117-122°C

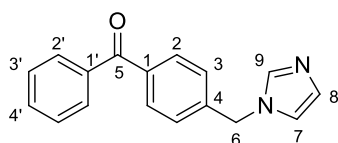
Em um balão de 25 mL, foi adicionado 4-metilbenzofenona (5,1 mmol), *N*-bromosuccinimida (NBS) (5,6 mmol), peróxido de benzoíla (quantidade catalítica) em 10 mL de tetracloreto de carbono. O sistema foi mantido sob refluxo a 60 °C e agitação constante por 20 horas, quando foi observado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 9:1) que o material de partida havia sido consumido. A mistura reacional foi filtrada e o solvente removido a pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluentes: hexano 100%, hexano/acetato de etila 9:1, hexano/acetato de etila 8:2, acetato de etila 100%). As frações foram agrupadas e concentradas a pressão reduzida. O produto **6** foi obtido na forma de um sólido branco com rendimento de 82%.

IV($\bar{\nu}_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3055 (=CH); 2930 (C-H); 1648 (C=O); 1592 e 1568 (C=C); 698 (C-Br).

RMN de ^1H (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 7,84-7,79 (m, 4H, H-2 e H-2'), 7,62 (tt, 1H, $J = 6,0$ e $J = 1,2$ Hz, H-4'), 7,54-7,49 (m, 4H, H-3 e H-3'), 4,56 (s, 2H, H-6).

RMN de ^{13}C (CDCl $_3$, 75 MHz): δ 195,94 (C=O), 142,09 (C-4), 137,48 (C-1'), 132,55 (C-1), 130,53 (C-4'), 129,99 (C-2'), 128,93 (C-3), 128,34 (C-3'), 126,55 (C-2), 32,23 (C-6).

6.8 SÍNTESE DE (4 -((1H-IMIDAZOL-1-IL)METIL)FENIL)(FENIL)METANONA (7)

FM: C₁₇H₁₄N₂O

MM: 262,30 g/mol

Em um balão de 50 mL foi adicionada uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral - 0,123 g, 3,6 mmol) e DMF anidro (5 mL), sob banho de gelo e atmosfera de N₂. Em seguida, foi adicionado lentamente o imidazol (0,245 g, 3,6 mmol) solubilizado em DMF anidro, e a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após este tempo, foi adicionado à reação 4-bromometilbenzofenona **6** (0,5 g, 1,8 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por mais 1 hora, o solvente foi evaporado e, ao produto resultante, foi adicionada água. Em seguida, foi realizada a extração com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto puro foi obtido após a purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, acetato de etila 100%), na forma de um óleo castanho com 78% de rendimento.

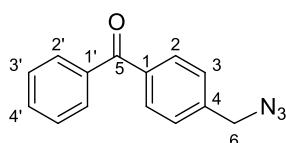
IV-ATR (cm⁻¹): 3115, 2928, 2849, 1653, 1595, 1517, 1483, 1276, 1079.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,77-7,75 (m, 4H, H-2 e H-2'), 7,61-7,56 (m, 2H, H-4' e H-7), 7,49-7,44 (m, 2H, H-3'), 7,23 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-3), 7,12 (s, 1H, H-8), 6,93 (s, 1H, H-9), 5,21 (s, 2H, H-6).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 195,99 (C=O), 140,60 (C-4), 137,55 (C-9), 137,25 (C-1 e C-1'), 132,68 (C-4'), 130,73 (C-2'), 130,1 (C-8), 130,0 (C-3), 128,38 (C-2), 126,97 (C-3'), 119,36 (C-7), 50,43 (C-6).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₇H₁₅N₂O [M + H]⁺ 263,1184, encontrado 263,1171.

6.9 SÍNTESE DE (4-(AZIDOMETIL)FENIL)(FENIL)METANONA (8) (YADAV et al., 2005)

FM: C₁₄H₁₁N₃O

MM: 237,26 g/mol

Em um balão de 50 mL contendo 10 mL de uma mistura acetona e água na proporção 4:1 foram adicionados 3 equivalentes de azida de sódio (0,49 g, 10,8 mmol). Após 15 minutos de agitação magnética à temperatura ambiente foi adicionado à mistura 1 equivalente de 4-bromometilbenzofenona **6** (0,7 g, 3,6 mmol). O sistema foi mantido sob agitação constante a 90 °C por 8 horas. Ao final da reação, foi adicionada água e seguiu-se a extração com diclorometano (3 x 15 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: hexano/acetato de etila 95:5) e o produto puro foi obtido com 83% de rendimento como óleo castanho.

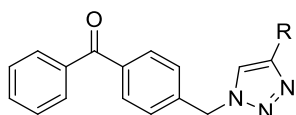
IV-ATR (cm⁻¹): 3057, 2926, 2094, 1654, 1607, 1577, 1273.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87-7,81 (m, 4H, H-2 e H-2'), 7,56-7,54 (m, 1H, H-4') 7,51-7,48 (m, 2H, H-3'), 7,44 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-3), 4,45 (s, 2H, H-6).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 196,16 (C=O), 139,93 (C-4), 138,57 (C-1'), 137,46 (C-1), 132,59 (C-4'), 130,60 (C-2'), 130,03 (C-3), 128,36 (C-2), 127,87 (C-3'), 54,33 (C-6).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₄H₁₂N₃O [M + H]⁺ 238,0980, encontrado 238,0970.

6.10 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS DE BENZOFENONA (**9a-9d**) (FREITAS et al., 2011)

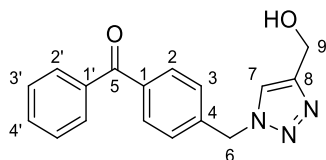


9: R=CH₂OH
10: R=ciclohexil
11: R=CH₂Cl
12: R=COOCH₂CH₃

Em um balão de 50 mL contendo THF (0,5 ml) e água (0,5 ml) foram solubilizados 1 equivalente do derivado azídico **8** (150 mg, 0,63 mmol) e 1,1 equivalentes do alcino apropriado (0,7 mmol). A esta mistura foi adicionada uma solução de ascorbato de sódio previamente preparada com ácido ascórbico (67 mg, 0,38 mmol), hidróxido de sódio (15 mg, 0,38 mmol), acetato de cobre (63 mg, 0,32 mmol) e água (0,5 ml). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante aproximadamente 40 minutos. Após esse tempo, foi adicionado água à reação e, em seguida, foi realizada a extração com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa, taxa de fluxo

de 9 mL/min com fase móvel de acetonitrila - água milli-Q[®] contendo 0,1% de ácido acético (A:B), injetando 100 µL e todas as amostras em uma concentração de 100 mg/100 µL.

6.10.1 Síntese de (4 -((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)(fenil)metanona (9a)



FM: C₁₇H₁₅N₃O₂

MM: 293,32 g/mol

FF: 109-112°C

O produto **9a** foi obtido com 19% de rendimento após purificação por HPLC preparativa (50-100% A, 9,8 min, 196/250 nm) na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.10.

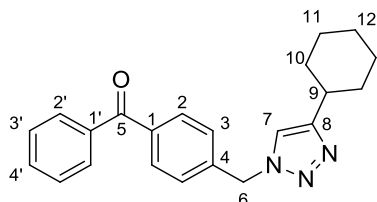
IV-ATR (cm⁻¹): 3253, 2927, 2878, 1648, 1608, 1594, 1320, 1282, 1036.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,21 (s, 1H, H-7), 7,02-6,96 (m, 4H, H-2 e H-2'), 6,90-6,85 (m, 1H, H-4'), 6,77-6,75 (m, 2H, H-3'), 6,70-6,68 (m, 2H, H-3), 4,95 (s, 2H, H-6), 3,92 (s, 2H, H-9).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 196,61 (C=O), 148,22 (C-8), 140,18 (C-4), 137,43 (C-1), 137,16 (C-1'), 132,61 (C-4'), 130,21 (C-3), 129,60 (C-2'), 128,20 (C-2), 127,63 (C-3'), 123,07 (C-7), 55,06 (C-9), 52,97 (C-6).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₇H₁₆N₃O₂ [M + H]⁺ 294,1243, encontrado 294,1230.

6.10.2 Síntese (4 -((4-ciclo-hexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)(fenil)metanona (9b)



FM: C₂₂H₂₃N₃O

MM: 345,44 g/mol

FF: 89-91°C

O produto **9b** foi obtido com 38% de rendimento após purificação por HPLC preparativa (55-100% A, 37,5 min, 200/253 nm) na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.10.

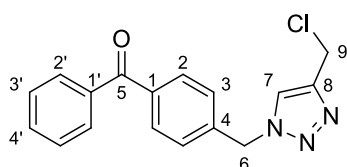
IV-ATR (cm⁻¹): 3104, 3056, 2917, 2849, 1651, 1607, 1542, 1313, 1280, 1051.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,80-7,75 (m, 4H, H-2 e H-2'), 7,61-7,56 (m, 1H, H-4'), 7,49-7,45 (m, 2H, H-3'), 7,34 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-3), 7,24 (s, 1H, H-7), 5,58 (s, 2H, H-6), 2,80-2,73 (m, 1H, H-9), 2,09-2,00 (m, 3H, H-10), 1,80-1,34 (m, 7H, H-10, H-11 e H-12).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,98 ($\text{C}=\text{O}$), 154,33 (C-8), 139,22 (C-4), 137,84 (C-1'), 137,19 (C-1), 132,71 (C-4'), 130,73 (C-3), 130,02 (C-2'), 128,40 (C-3'), 127,72 (C-2), 119,57 (C-7), 53,65 (C-6), 35,25 (C-9), 32,95 (C-10), 26,08 (C-12), 25,98 (C-11).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 346,1919, encontrado 346,1906.

6.10.3 Síntese de 4((4-(clorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)(fenil)metanona (9c)



FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ MM: 311,76 g/mol
--

O produto **9c** foi obtido com 10% de rendimento após purificação por HPLC preparativa (40-100% A, 18,2 min, 200/256 nm) na forma de um óleo castanho, conforme procedimento geral descrito no item 6.10.

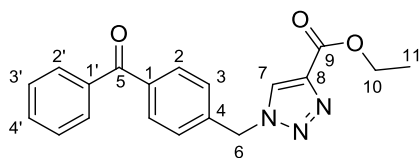
IV-ATR (cm^{-1}): 3381, 3058, 2924, 1651, 1608, 1576, 1445, 1316, 1049, 699.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,82-7,75 (m, 4H, H-2 e H-2'), 7,62-7,57 (m, 2H, H-4' e H-7), 7,50-7,45 (m, 2H, H-3'), 7,37 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-3), 5,62 (s, 2H, H-6), 4,70 (s, 2H, H-9).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,88 ($\text{C}=\text{O}$), 145,45 (C-8), 138,51 (C-4), 138,11 (C-1'), 137,11 (C-1), 132,78 (C-4'), 130,83 (C-3), 130,03 (C-2'), 128,42 (C-3'), 127,84 (C-2), 122,79 (C-7), 53,87 (C-6), 36,09 (C-9).

MASSAS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 312,0904, encontrado 312,0894.

6.10.4 Síntese de 1-(4-benzoilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (9d)



FM: C₁₉H₁₇N₃O₃

MM: 335,36 g/mol

FF: 74-76°C

O produto **9d** foi obtido com 16% de rendimento após purificação por HPLC preparativa (50-60% de A, 20,7 min, 198/254 nm) na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 6.10.

IV-ATR (cm⁻¹): 3141, 3078, 2974, 2936, 1701, 1654, 1609, 1540, 1227, 1040.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,07 (s, 1H, H-7), 7,82-7,75 (m, 4H, H-2 e H-2'), 7,62-7,57 (m, 1H, H-4'), 7,50-7,45 (m, 2H, H-3'), 7,38 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H-3), 5,67 (s, 2H, H-6), 4,41 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, H-10), 1,39 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz, H-11).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 195,81 (C=O), 160,59 (C-9), 138,31 (C-4), 137,95 (C-1'), 137,05 (C-1), 132,82 (C-4'), 130,88 (C-3), 130,03 (C-2'), 128,44 (C-3'), 127,95 (C-2), 127,51 (C-7), 61,44 (C-10), 54,00 (C-6), 14,30 (C-11).

MASSAS (ESI) calculado para C₁₉H₁₈N₃O₃ [M + H]⁺ 336,1348, encontrado 336,1338.

6.11 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Os experimentos envolvendo a parte biológica serão descritos nos próximos itens.

6.11.1 Animais

Os camundongos albinos *Swiss* machos adultos de 20-30 g foram fornecidos pelo Centro de Bioterismo da UNIFAL-MG e foram mantidos em câmaras com temperatura controlada ($20 \pm 2^{\circ}\text{C}$) em ciclos claro-escuro de 12 horas) com acesso à água e ração *ad libitum*. Todos os experimentos foram conduzidos com a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Alfenas (protocolo número 034/2016).

6.11.2 Ensaio anti-inflamatório *in vivo* - edema de orelha

A inflamação cutânea foi induzida na orelha esquerda dos camundongos (n=8) pela aplicação tópica do óleo de cróton 5% dissolvido em acetona enquanto que, na orelha direita, foi aplicada somente acetona, como veículo. O ensaio foi iniciado no mesmo período da manhã (9h - 10h). E trinta minutos após a aplicação de 20 μL da solução irritante, óleo de cróton (5% v/v em acetona), foi realizado o tratamento tópico com 20 μL de uma solução a 1,26 μmol /orelha de todas as substâncias. Os animais do grupo controle negativo receberam apenas a solução irritante (óleo de cróton), enquanto que os do grupo controle positivo foram tratados topicamente com fármacos de referência: indometacina (1,26 μM /orelha, inibição de edema), cetoprofeno (1,26 μM /orelha, inibição de edema) e dexametasona (camada fina/orelha, inibição de edema e recrutamento de neutrófilos), 30 min após indução da inflamação. Os animais foram sacrificados, por deslocamento cervical, 6h após a indução da inflamação para a excisão de um fragmento de orelha de 6 mm de ambas orelhas, utilizando-se um *punch*. A quantificação do edema foi determinada por meio da diferença de peso entre os fragmentos das orelhas esquerdas e das orelhas direitas de cada um dos animais. Os dados foram analisados por ANAVA *one-way* seguido teste de comparação múltipla de Dunnett e expressos como média \pm EMP. As percentagens de inibição foram calculadas de acordo com a seguinte fórmula: [(média dos valores do grupo controle negativo - média dos valores do grupo tratado) / média de valores do grupo controle negativo] \times 100.

6.11.3 Recrutamento de neutrófilos (CHAGAS-PAULA et al., 2011)

Os fragmentos da orelha esquerda obtidos no ensaio descrito na seção anterior (6.11.2) foram mantidos em 200 μL de tampão NaEDTA/NaCl pH 4,7 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Os fragmentos foram homogeneizados no tampão utilizando o macerador de tecidos (13000 rpm; 3 vezes) e centrifugados a 3000 rpm por 15 min. Os precipitados foram ressuspensos em 200 μL de tampão pH 5,4 contendo 0,5% de brometo de hexadeciltrimetilamônio e homogeneizados novamente. As amostras foram centrifugadas e os sobrenadantes foram utilizados para a quantificação da MPO. A reação enzimática foi realizada com 50 μL de reagente de substrato (tetrametilbenzidina e peróxido de hidrogênio) de acordo com as instruções do kit para BD-OptEIATM. Após 10 min, a reação foi finalizada com H_2SO_4 2,5 mol/L. A absorbância foi medida a 450 nm, e os resultados foram expressos como atividade MPO (determinada pela curva padrão da atividade MPO do número X de neutrófilos). A média \pm EMP foi analisada por ANAVA *one-way* após os testes de comparação múltipla de Dunnett. As percentagens de inibição são calculadas de acordo com a mesma fórmula dada na seção anterior.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. S. B. et al. Antimicrobial activity of *Rheedia brasiliensis* and 7-epiclusianone against *Streptococcus mutans*. **Phytomedicine**, v. 15, n. 10, p. 886–891, 2008.
- AMIR, M.; SHIKHA, K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 6, p. 535–545, 2004.
- ARANICIU, C. et al. The effect of some 4,2 and 5,2 bisthiazole derivatives on nitro-oxidative stress and phagocytosis in acute experimental inflammation. **Molecules**, v. 19, n. 7, p. 9240–9256, 2014.
- BARTOLINI, M. et al. Amyloid aggregation induced by human acetylcholinesterase: Inhibition studies. **Biochemical Pharmacology**, v. 65, n. 3, p. 407–416, 2003.
- BATLOUNI, M. Review Article Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs : Cardiovascular , Cerebrovascular and Renal Effects. **Arq Brass Cardiol**, v. 94, p. 522–529, 2010.
- BELLUTI, F. et al. Design, synthesis, and evaluation of benzophenone derivatives as novel acetylcholinesterase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 1341–1348, 2009.
- BELLUTI, F. et al. Benzophenone-based derivatives: A novel series of potent and selective dual inhibitors of acetylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 5, p. 1682–1693, 2011.
- BRUNE; PATRIGNANI, P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Journal of Pain Research**, v. 8, p. 105, 2015.
- BUCKLEY, B. R. et al. Alkynylcopper(I) polymers and their use in a mechanistic study of alkyne–azide click reactions. **Chemical Communications**, v. 46, n. 13, p. 2274, 2010.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry structure and Mechanisms*. 6. ed. Springer-Verlag New York INC, 2007.
- CHAGAS-PAULA, D. A. et al. Chlorogenic acids from *Tithonia diversifolia* demonstrate better anti-inflammatory effect than indomethacin and its sesquiterpene lactones. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 136, n. 2, p. 355–362, 2011.
- CHARLIER, C.; MICHAUX, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 7–8, p. 645–659, 2003.
- CHEN, H. S. et al. Synthesis and antiplatelet activity of ethyl 4-(1-benzyl-1H-indazol-3-yl)benzoate (YD-3) derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 1262–1278, 2008.
- CHEN, J. J. et al. Benzophenone derivatives from the fruits of *Garcinia multiflora* and their anti-inflammatory activity. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 2, p. 253–258, 2009.
- CHIANG, Y. M. et al. Xanthenes and benzophenones from the stems of *Garcinia multiflora*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 8, p. 1070–1073, 2003.

- COSTA, P. et al. *Substâncias Carboniladas e Derivados*. 12. ed. São Paulo: Bookman, 2003.
- COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 860-867, 2002.
- CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1830, n. 6, p. 3670–3695, 2013.
- DANNHARDT, G.; FIEBICH, B. L.; SCHWEPPENHAUSER, J. COX-1/COX-2 inhibitors based on the methanone moiety. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 2, p. 147–161, 2002.
- DOGNÉ, J. M.; SUPURAN, C. T.; PRATICO, D. Adverse cardiovascular effects of the coxibs. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 7, p. 2251–2257, 2005.
- FERRIS, R. G. et al. Antiviral Activity of GW678248 , a Novel Benzophenone Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Antiviral Activity of GW678248 , a Novel Benzophenone Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 10, p. 4046–4051, 2005.
- FINDEIS, M. A.; KAISER, E. T. Nitrobenzophenone Oxime Based Resins for the Solid-Phase Synthesis of Protected Peptide Segments. **Journal of Organic Chemistry**, v. 54, n. 14, p. 3478–3482, 1989.
- FONSECA, N. C. et al. Synthesis of a sugar-based thiosemicarbazone series and structure-activity relationship versus the parasite cysteine proteases rhodesain, cruzain, and Schistosoma mansoni cathepsin B1. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 2666–2677, 2015.
- FREITAS, L. B. O. et al. A reação click na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações. **Quim. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791–1804, 2011.
- GHATE, M.; KUSANUR, R. A.; KULKARNI, M. V. Synthesis and in vivo analgesic and anti-inflammatory activity of some bi heterocyclic coumarin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 9, p. 882–887, 2005.
- HAMPTON et al., 1998. *The Journal of The American Society of Hematology*. v. 85, n. 2, p. 3007–3017, 1998.
- HECKER, E. Cocarcinogenic Principles from the Seed Oil of Croton tiglium and from Other Euphorbiaceae. **Cancer Research**, v. 28, n. 11, p. 2338 LP-2348, 1968.
- HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1302, 2010.
- HIMO, F. et al. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210–216, 2005.
- HOLLA, B. S. et al. Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 3, p. 313–318, 2003.

- HOWARD, P. A.; DELAFONTAINE, P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs and cardiovascular risk. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 4, p. 519–525, 2004.
- KARIN, W. Human hemi-myeloperoxidase. v. 742, p. 737–742, 1992.
- KHANUM, S. A.; SHASHIKANTH, S.; DEEPAK, A. V. Synthesis and anti-inflammatory activity of benzophenone analogues. **Bioorganic Chemistry**, v. 32, n. 4, p. 211–222, 2004.
- KIM, T. W. et al. Synthesis and biological evaluation of phenyl-1H-1,2,3-triazole derivatives as anti-inflammatory agents. **Bioorganic Chemistry**, v. 59, p. 1–11, 2015.
- KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 40, n. 11, p. 2004–2021, 2001.
- KONTOGIORGIS, C. A. Non Steroidal Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents. v. 2, p. 89–98, 2002.
- KÜÇÜKGÜZEL, Ş. G. et al. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 7, p. 893–901, 2007.
- KUMAR, A.; RAJPUT, C. S.; BHATI, S. K. Synthesis of 3-[4'-(p-chlorophenyl)-thiazol-2'-yl]-2-[(substituted azetidinone/thiazolidinone)-aminomethyl]-6-bromoquinazolin-4-ones as anti-inflammatory agent. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 3089–3096, 2007.
- KUMAR, D. et al. Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazoles and analogues as potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 3085–3092, 2011.
- KUMAR, G. D. K. et al. Functionalized benzophenone, thiophene, pyridine, and fluorene thiosemicarbazone derivatives as inhibitors of cathepsin L. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 22, p. 6610–6615, 2010.
- LIU, M.; YOKOMIZO, T. The role of leukotrienes in allergic diseases. **Allergology International**, v. 64, n. 1, p. 17–26, 2015.
- MALDINI, M. et al. Screening of the topical anti-inflammatory activity of the bark of *Acacia cornigera* Willdenow, *Byrsonima crassifolia* Kunth, *Sweetia panamensis* Yakovlev and the leaves of *Sphagneticola trilobata* Hitchcock. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 122, n. 3, p. 430–433, 2009.
- MALDOVAN, C. M. et al. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 526–534, 2011.
- MALLE, E. et al. Myeloperoxidase: A target for new drug development? **British Journal of Pharmacology**, v. 152, n. 6, p. 838–854, 2007.
- MALVEZZI, A. et al. MPO inhibitors selected by virtual screening. **Molecular Informatics**, v. 30, n. 6–7, p. 605–613, 2011.
- MANUSCRIPT, A.; COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v.

420, n. 6917, p. 860–7, 2010.

MCMILLAN, R. M.; GIRODEAU, J.; FOSTER, S. J. Selective chiral inhibitors of 5-lipoxygenase with anti-inflammatory activity. **British Journal of Pharmacology**, v. 101, n. 3, p. 501–503, 1990.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428–435, 2008.

MOLDOVAN, C. M. et al. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acylhydrazones bearing 2-aryl-thiazole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 526–534, 2011.

MOREAU, A. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of (E)-3-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(aryl)acrylic acids as dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 23, p. 7716–7727, 2006.

MUKHERJEE, D.; NISSEN, S. E.; TOPOL, E. J. Risk of Cardiovascular Events Associated. v. 286, n. 8, 2001.

MUSA, ET AL. A computational NMR study of boron phosphide nanotubes. **Zeitschrift fur Naturforschung - Section A Journal of Physical Sciences**, v. 65, n. 10, p. 844–848, 2010.

NEWMAN, D. J. Natural products as drug leads: an old process or the new hope for drug discovery? **J. Med. Chem.**, v. 51, p. 2589–2599, 2008.

PALOMER, A. et al. Structure-based design of cyclooxygenase-2 selectivity into ketoprofen. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 4, p. 533–537, 2002.

PARENTE, L. Pros and cons of selective inhibition of cyclooxygenase-2 versus dual lipoxygenase/cyclooxygenase inhibition: Is two better than One? **Journal of Rheumatology**, v. 28, n. 11, p. 2375–2382, 2001.

PARNHAM, M. J. Antirheumatic agents and leukocyte recruitment: New light on the mechanism of action of oxaceprol. **Biochemical Pharmacology**, v. 58, n. 2, p. 209–215, 1999.

PODREZ, E. A.; ABU-SOUD, H. M.; HAZEN, S. L. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 28, n. 12, p. 1717–1725, 2000.

RAJÍČ, Z. et al. The novel amidocarbamate derivatives of ketoprofen: Synthesis and biological activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 2, p. 210–219, 2011.

RANG H. P., DALLE M. M., RITTER J. M. **Farmacologia**. 3 ed: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

RANI, P.; SRIVASTAVA, V. K.; KUMAR, A. Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 5, p. 449–452, 2004.

RAO, T. S. et al. Comparative evaluation of arachidonic acid (AA) - and tetradecanoylphorbol acetate (TPA) - Induced Dermal Inflammation. **Inflammation**, v. 17, n. 6, p. 723–741, 1993.

RIZK, O. H. et al. Synthesis of some new antimicrobial thiadiazolyl and oxadiazolyl quinoline derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 14, n. 5, p. 260–273, 2005.

ROSTOVTSEV, V. V. Supporting Information for “ A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process Catalyzed by Copper (I): Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes ”. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002.

RUSSELL, M. et al. Determining myeloperoxidase activity and protein concentration in a single assay: Utility in biomarker and therapeutic studies. **Journal of Immunological Methods**, v. 449, p. 76–79, 2017.

SÁ, M. M. Allylic Azides as Potential Building Blocks for the Synthesis of Nitrogenated Compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 14, n. 6, p. 1005–1010, 2003.

SALEM, O. I.; SCHULZ, T.; HARTMANN, R. W. Synthesis and biological evaluation of 4-(4-(alkyl- and phenylaminocarbonyl)benzoyl)benzoic acid derivatives as non-steroidal inhibitors of steroid 5 alpha-reductase isozymes 1 and 2. v. 335, n. 2–3, p. 83–88, 2002.

SANTA-CECÍLIA, F. V. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of 7-epiclusianone, a prenylated benzophenone from *Garcinia brasiliensis*. **European Journal of Pharmacology**, v. 670, n. 1, p. 280–285, 2011.

SCAPINI, P. et al. The neutrophil as a cellular source of chemokines. **Immunological Reviews**, v. 177, n. 1, p. 195–203, 2000.

SCHENONE, S. et al. New 1,3,4-thiadiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 6, p. 1698–1705, 2006.

SERHAN, C. N. **Prostaglandins**, NIH Public Access. p. 1–15, 2009.

SIMMONS, D. L. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 3, p. 387–437, 2004.

SINICA, D. C.; IBRAHIM, M. N.; AL-DIFAR, H. A. Pelagia Research Library Synthesis and antibacterial activity of semicarbazone derivatives of some carbonyl compounds. v. 2, n. 1, p. 171–173, 2011.

TALLEY, J. J. et al. N-[[[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)phenyl] sulfonyl]propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: A potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 9, p. 1661–1663, 2000.

TAMAIAN, R. et al. Study of the relationships between the structure, lipophilicity and biological activity of some thiazolyl-carbonyl-thiosemicarbazides and thiazolyl-azoles. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 22188–22201, 2015.

TITUS, S.; SREEJALEKSHMI, K. G. One-pot four-component synthesis of 4-hydrazinotriazoles: Novel scaffolds for drug discovery. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 40, p. 5465–5467, 2014.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057–3064, 2002.

TRAVELLI, C. et al. Identification of Novel Triazole-Based Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (NAMPT) Inhibitors Endowed with Antiproliferative and Antiinflammatory Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 5, p. 1768–1792,

2017.

TUBARO, P. D. et al. The Croton oil ear test revisited. **Agents and Actions**, v. 17, p. 3–5, 1985.

VANE, J.; BOTTING, R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 1, n. 2, p. 89–96, 1987.

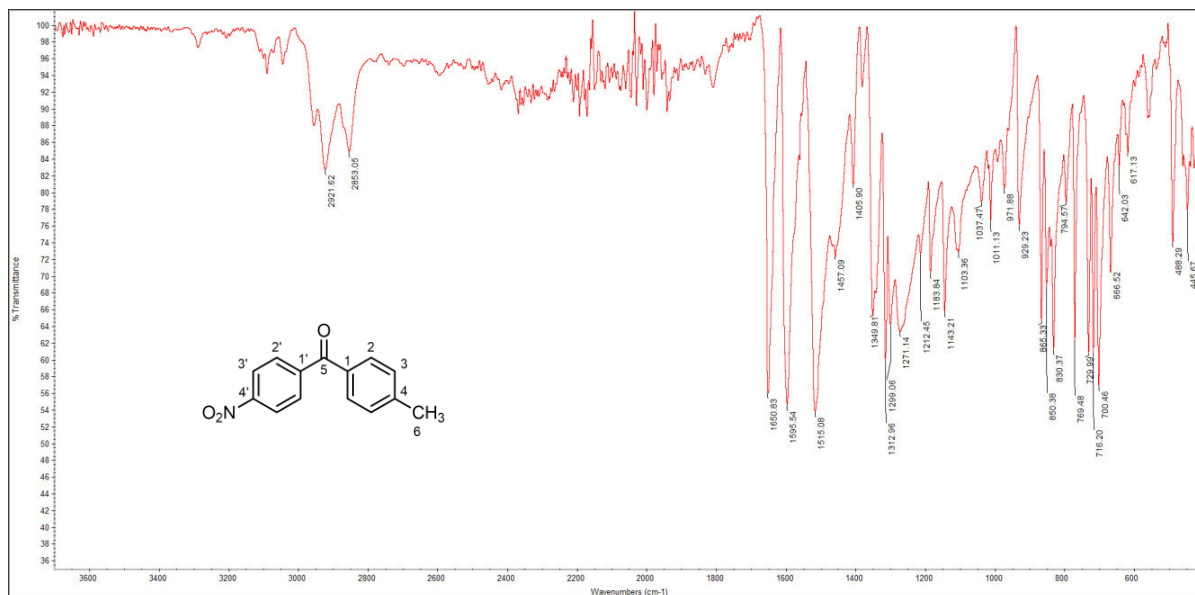
VANE, J. R.; BOTTING, R. M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflamm Res.**, v. 44, n. 1, p. 1–10, 1995.

VERPOORTE, R.; CHOI, Y. H.; KIM, H. K. Ethnopharmacology and systems biology: A perfect holistic match. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1–2, p. 53–56, 2005.

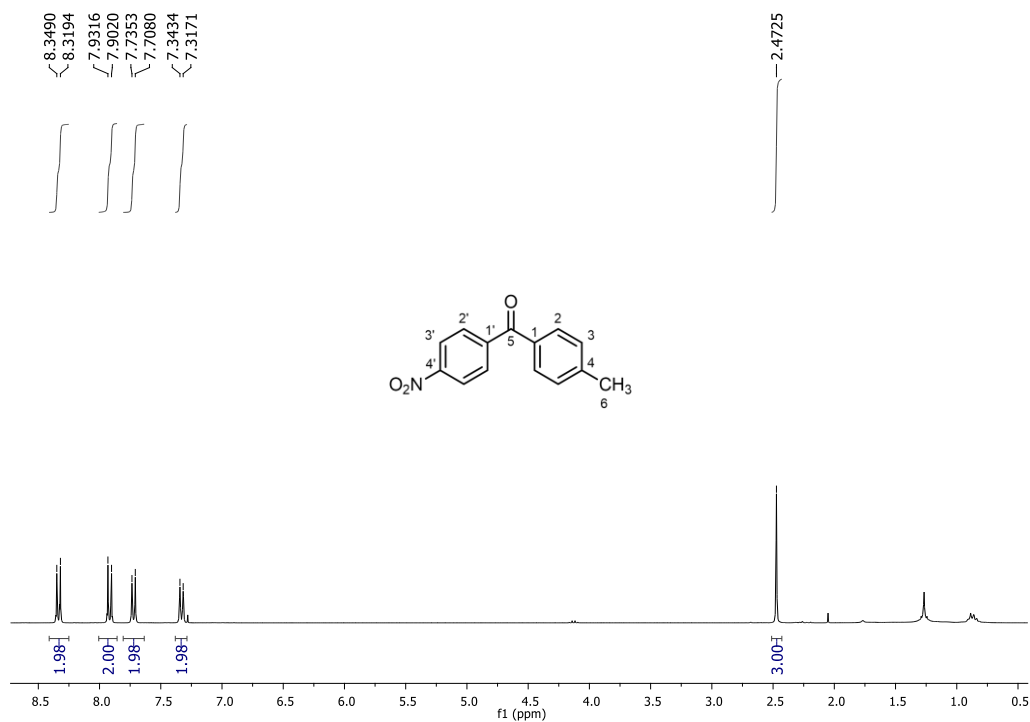
WUEST, F. et al. Synthesis and cyclooxygenase inhibition of various (aryl-1,2,3-triazole-1-yl)-methanesulfonylphenyl derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 1146–1151, 2009.

YADAV, J. S. et al. Nucleophilic displacement by azide and cyanide on Baylis-Hillman acetates in water. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 16, p. 2761–2763, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Espectros na região do infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C e massas.Figura 34 - Espectro no infravermelho de **1g**.

Fonte: Do autor.

Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H de **1g** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

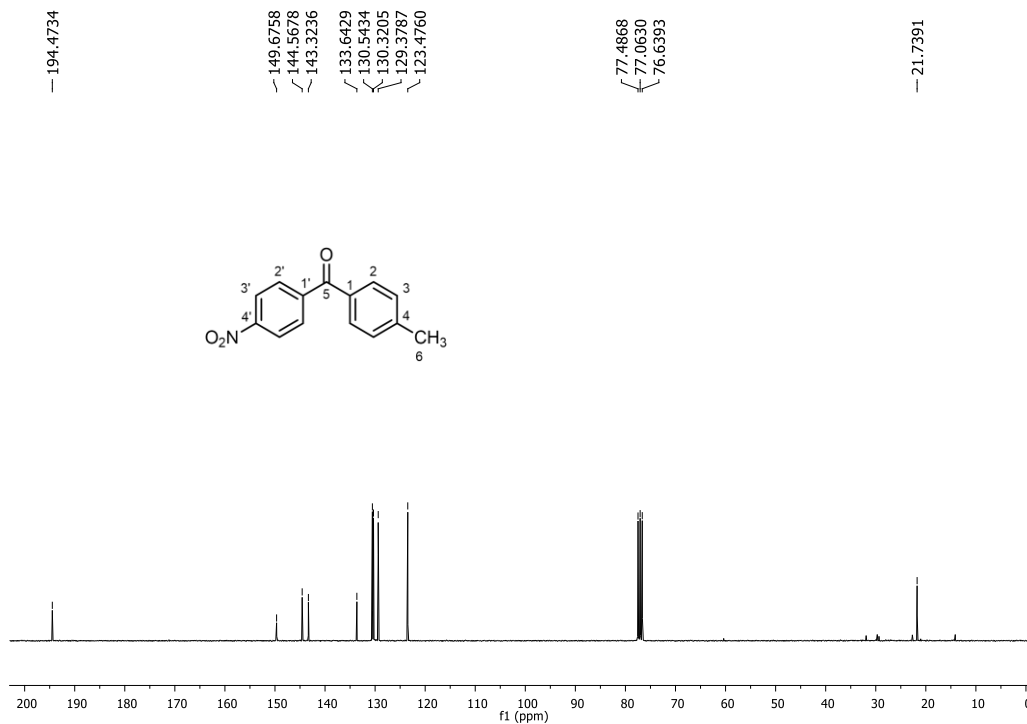


Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C de **1g** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

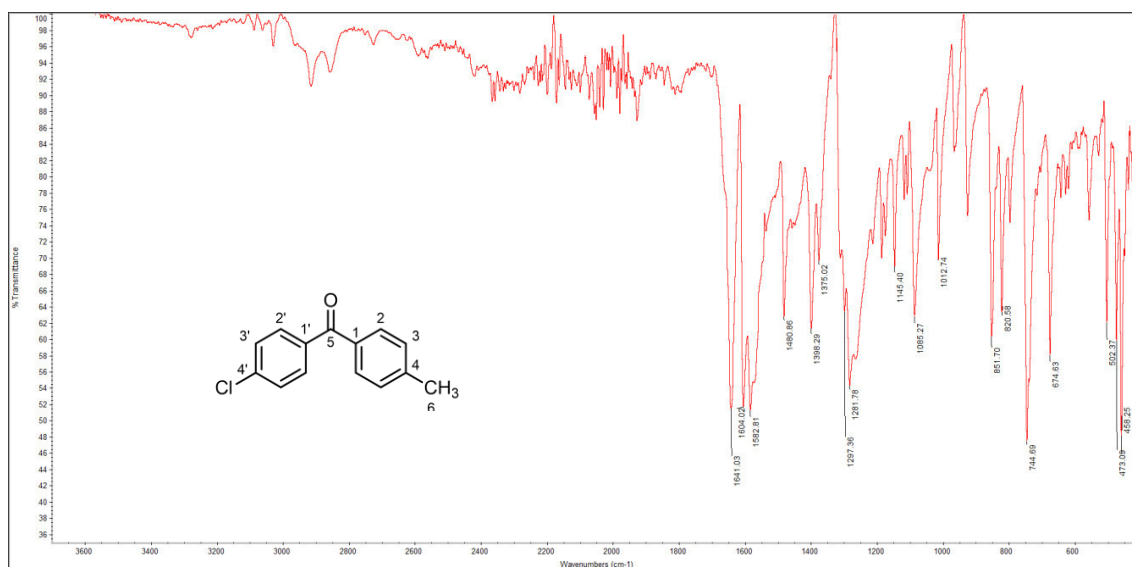


Figura 37 - Espectro no infravermelho de **1h**.

Fonte: Do autor.

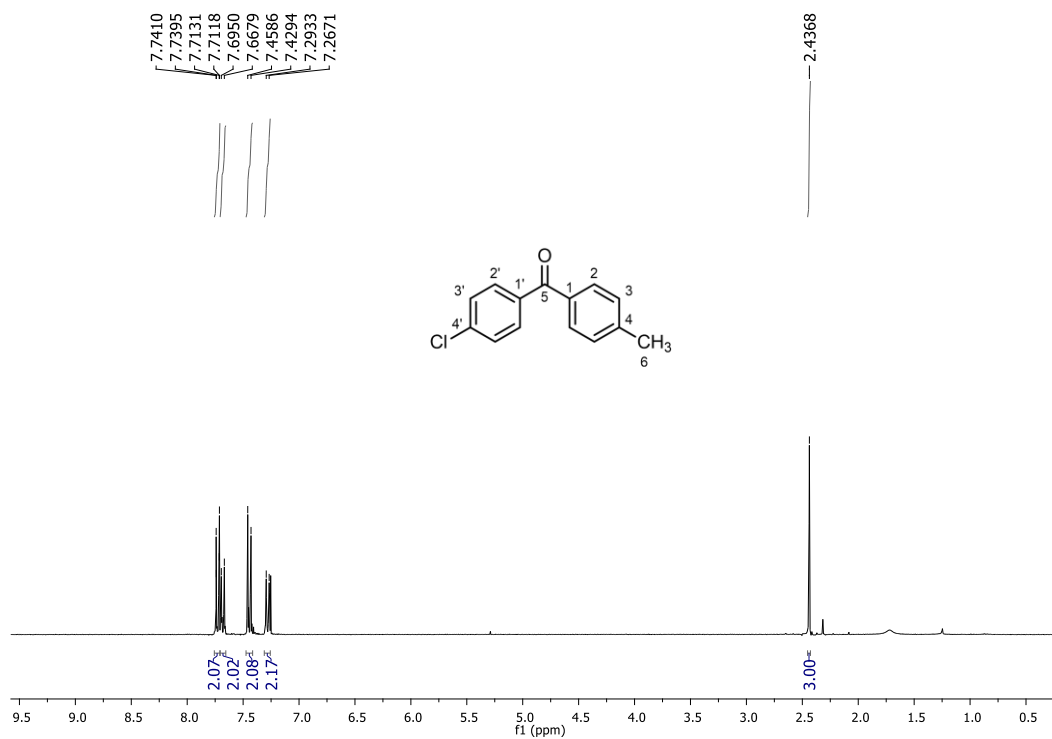


Figura 38 - Espectro de RMN de ¹H de **1h** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

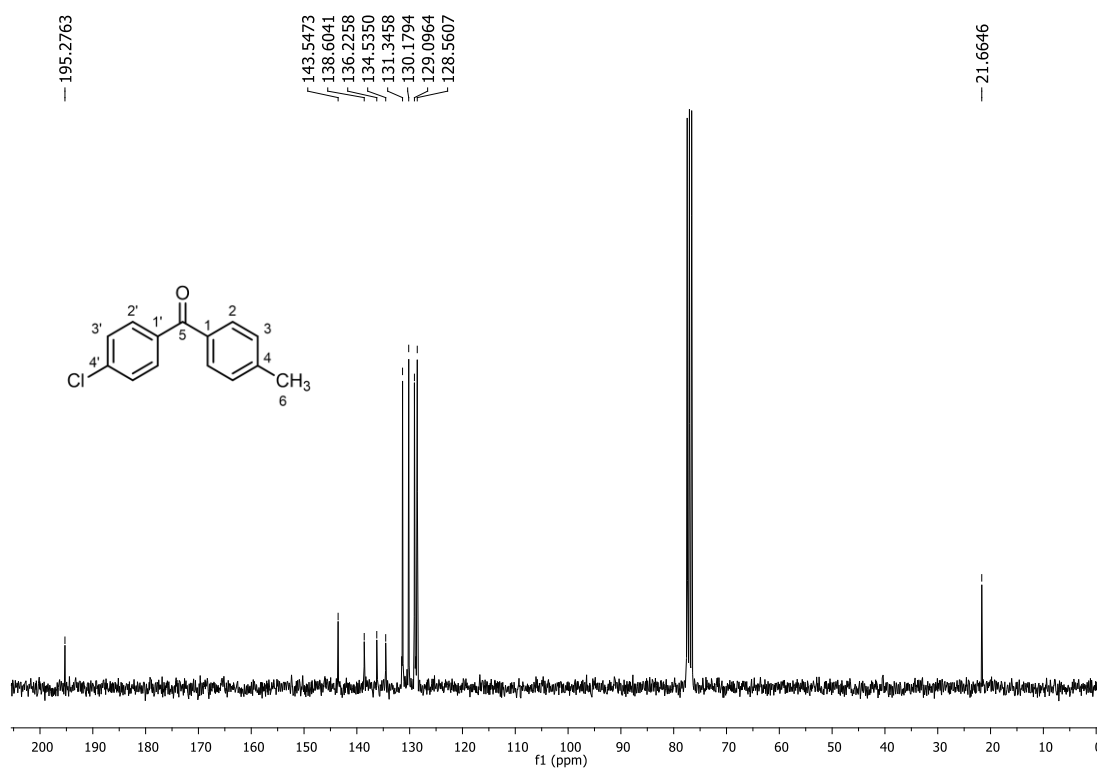


Figura 39 - Espectro de RMN de ¹³C de **1h** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

98_L1 #169 RT: 1.02 AV: 1 NL: 1,48E8
T: FTMS + p ESI Full ms [120,00-1200,00]

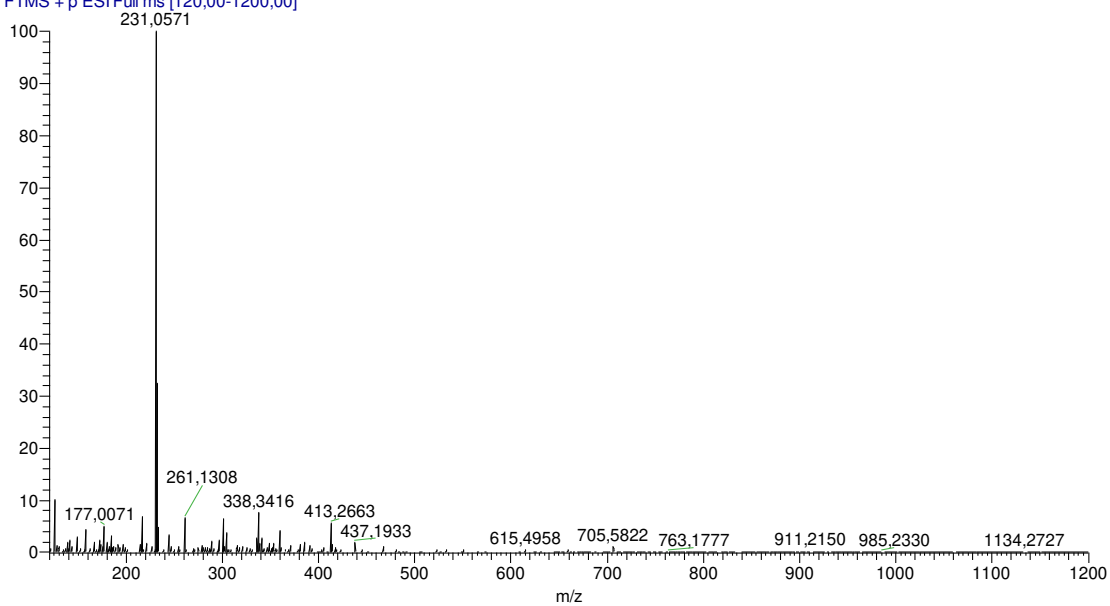


Figura 40 - Espectro de massas de **1h**.

Fonte: Do autor.

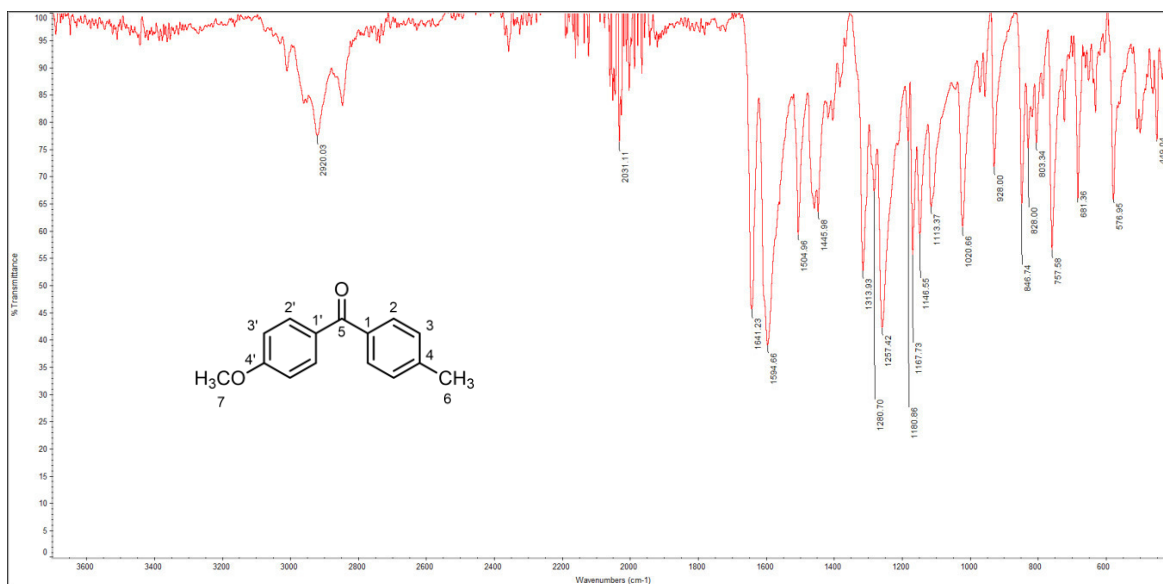


Figura 41 - Espectro no infravermelho de **1i**.

Fonte: Do autor.

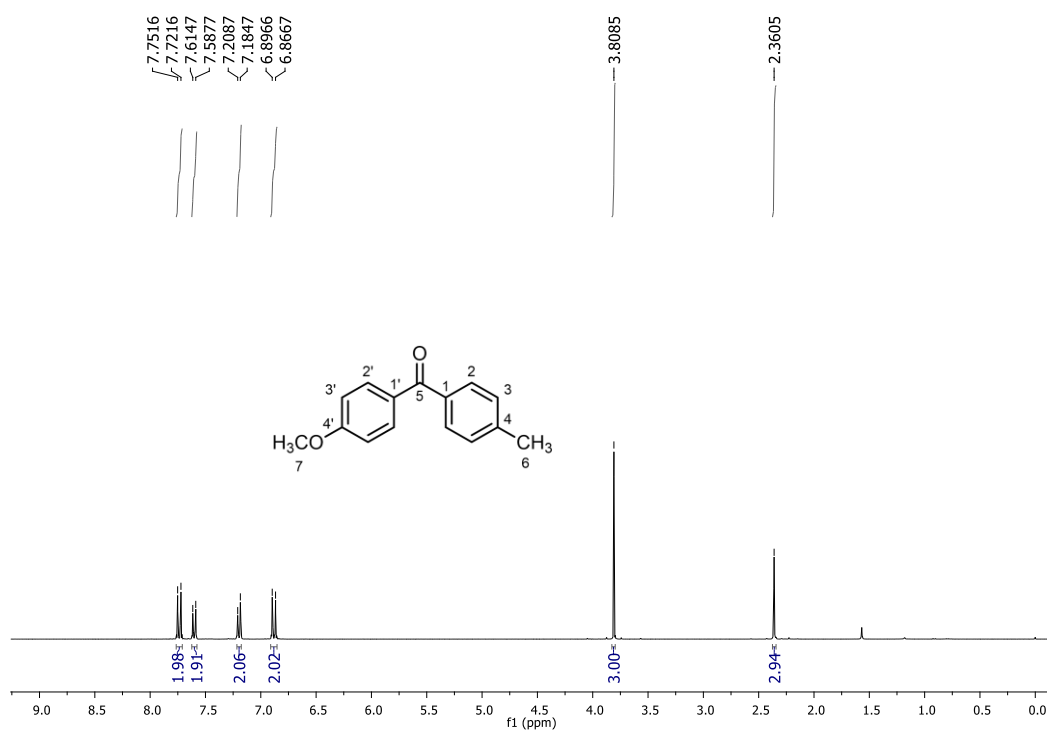


Figura 42 - Espectro de RMN de ¹H de **1i** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

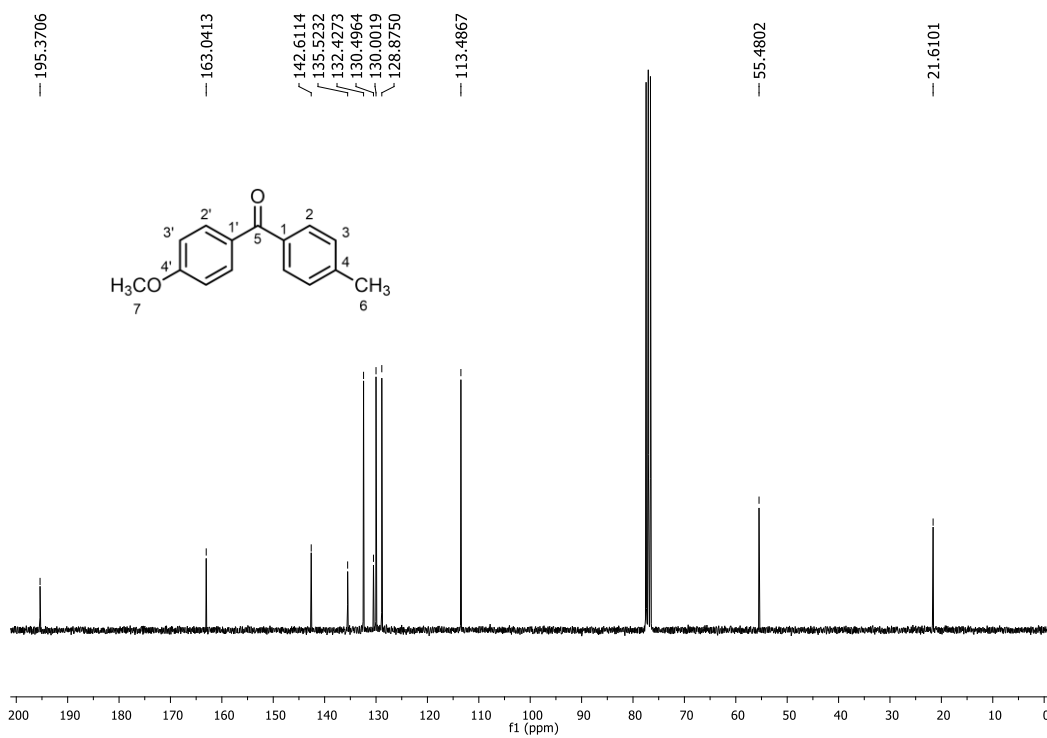


Figura 43 - Espectro de RMN de ¹³C de **1i** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

101_L4 #173 RT: 1,04 AV: 1 NL: 4,52E8
T: FTMS + p ESI Full ms [120,00-1200,00]

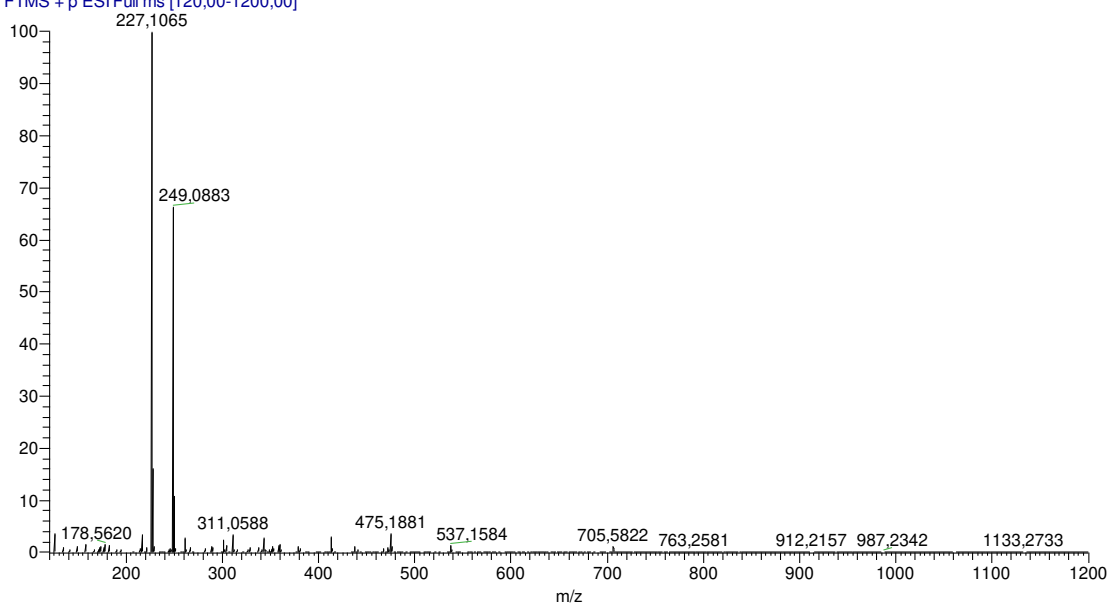


Figura 44 - Espectro de massas de **1i**.

Fonte: Do autor.

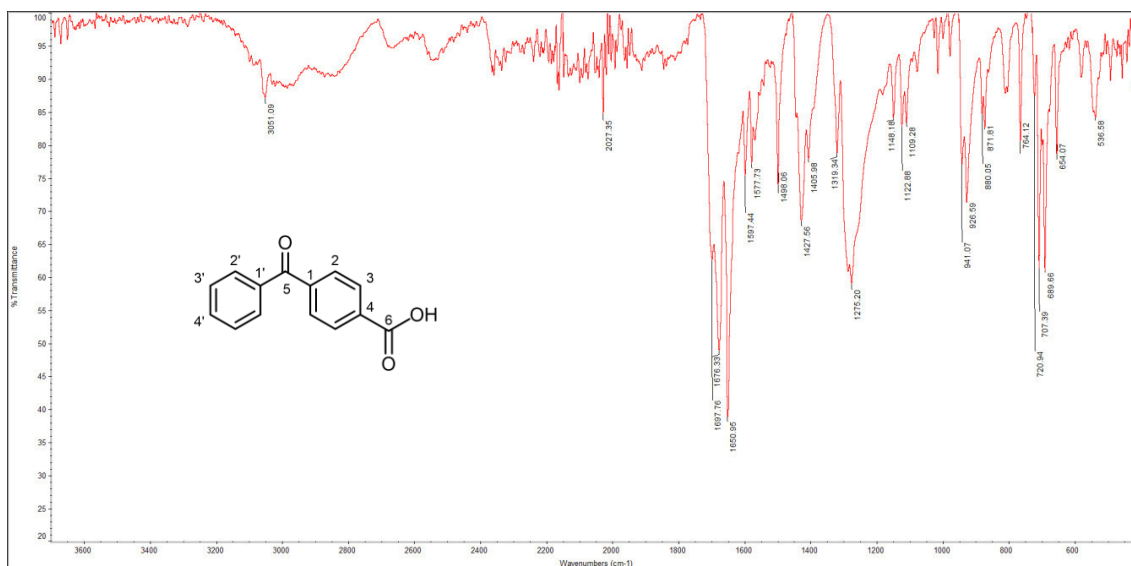


Figura 45 - Espectro no infravermelho de **1j**.

Fonte: Do autor.

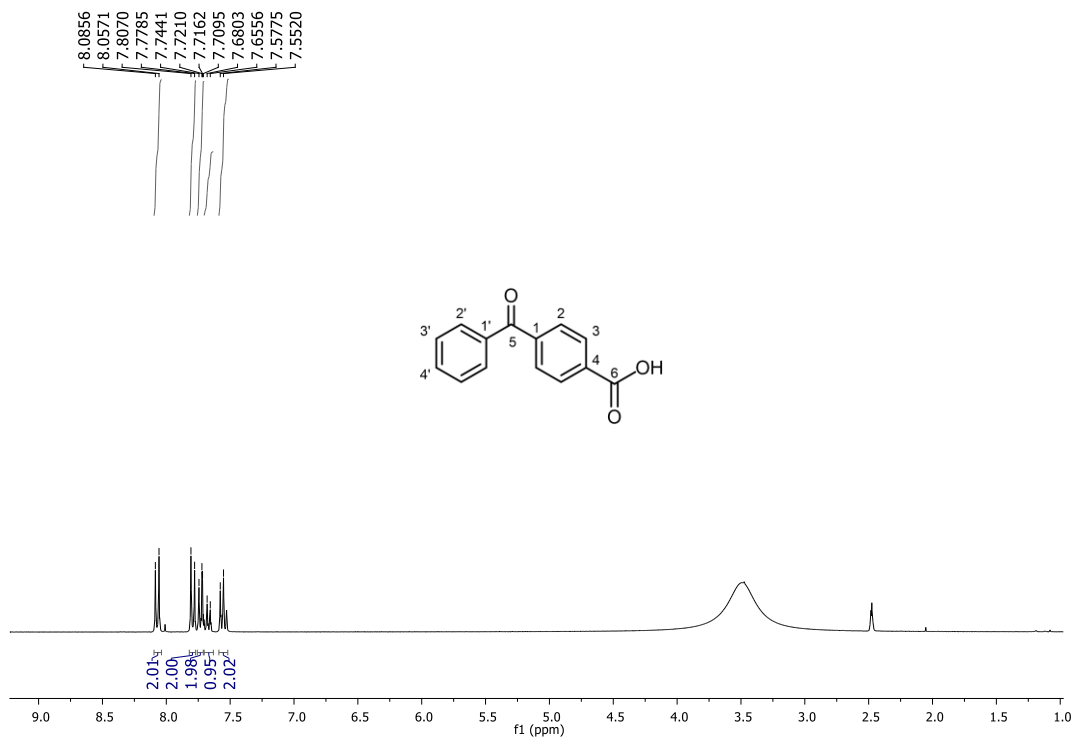


Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H de **1j** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

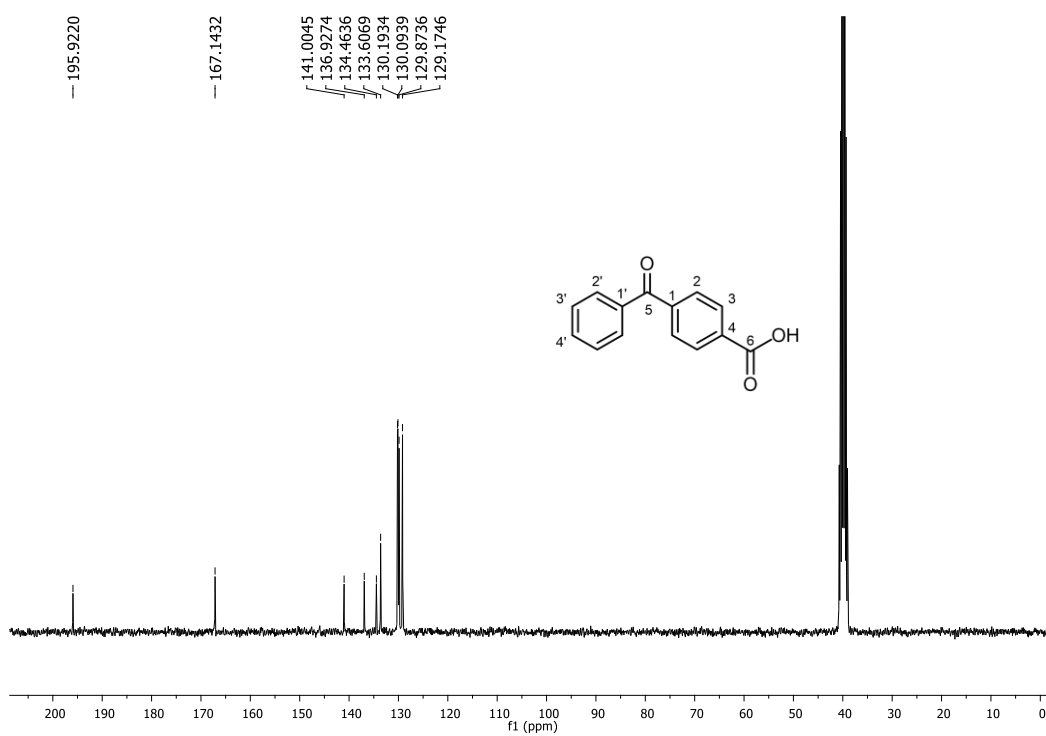


Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C de **1j** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

99_L2 #355 RT: 2.16 AV: 1 NL: 1.86E8
T: FTMS -p ESI Full ms [120.00-1200.00]

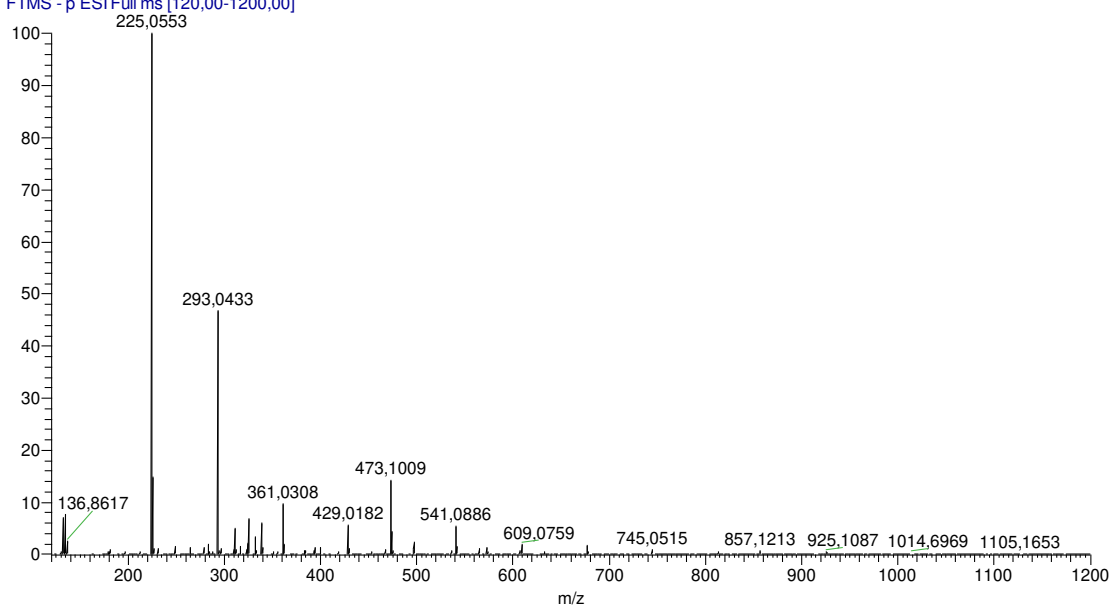


Figura 48 - Espectro de massas de **1j**.

Fonte: Do autor.

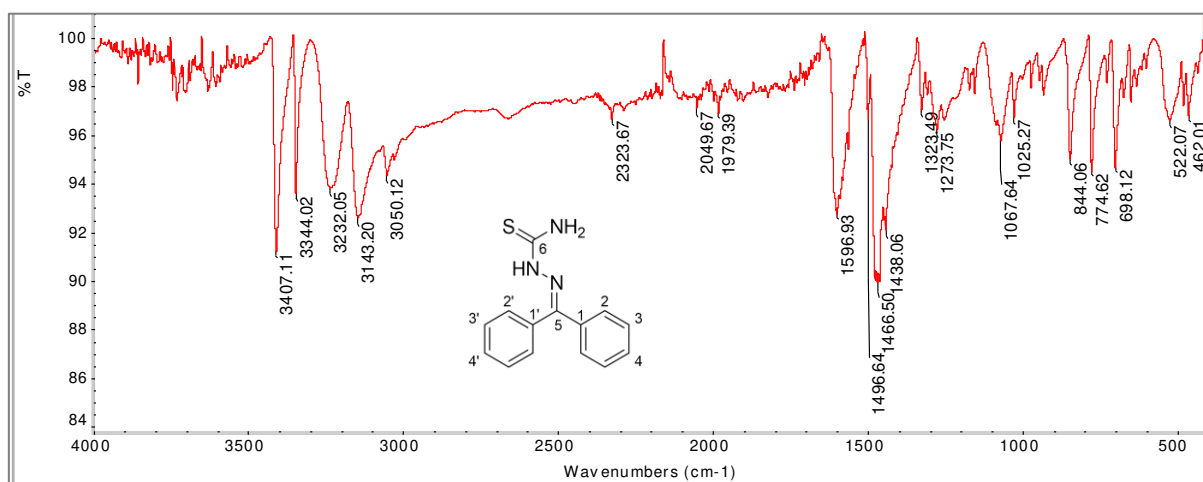


Figura 49 - Espectro no infravermelho de **2a**.

Fonte: Do autor.

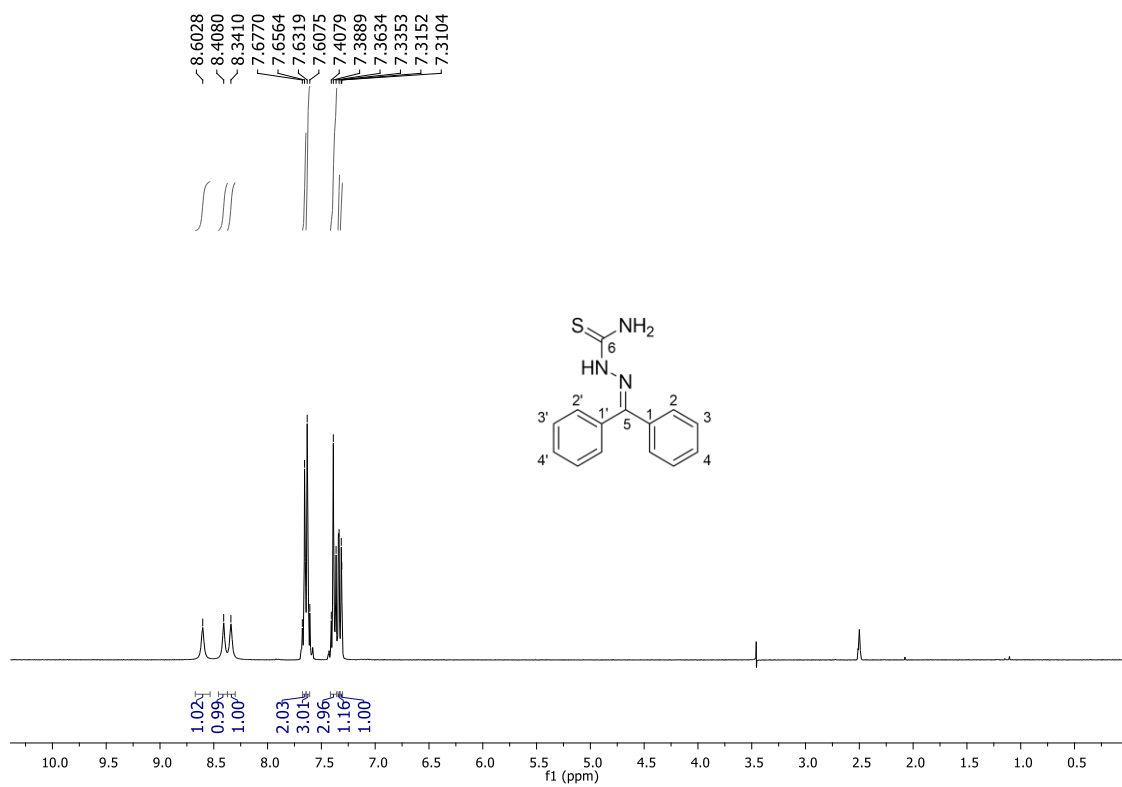


Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H de **2a** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

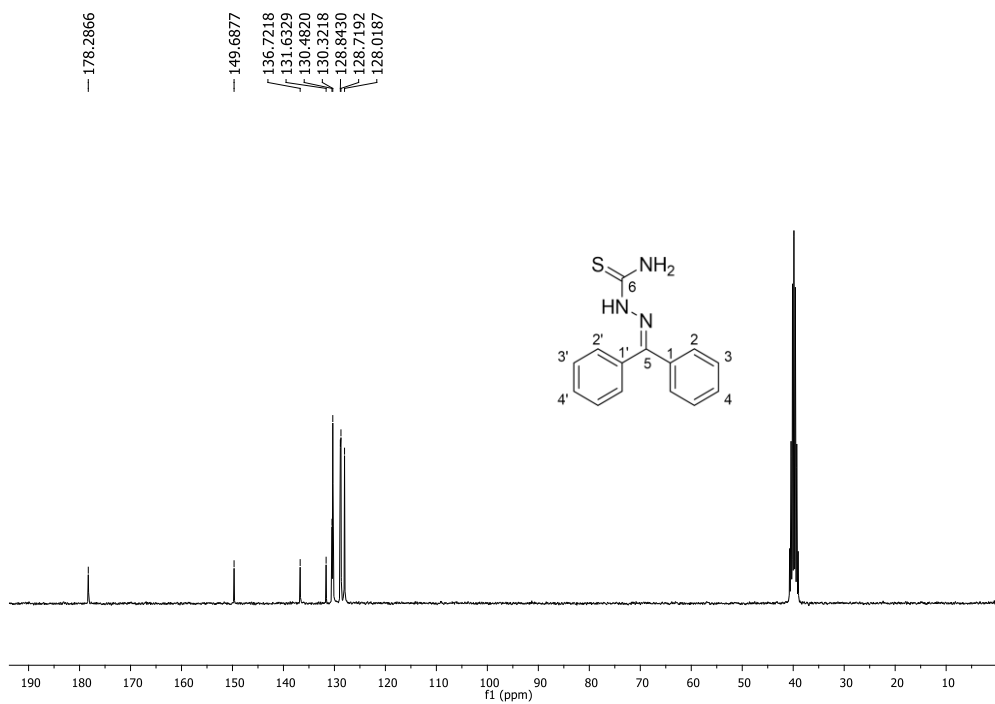


Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C de **2a** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

76_JPD-14 #353 RT: 2,15 AV: 1 NL: 5.88E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

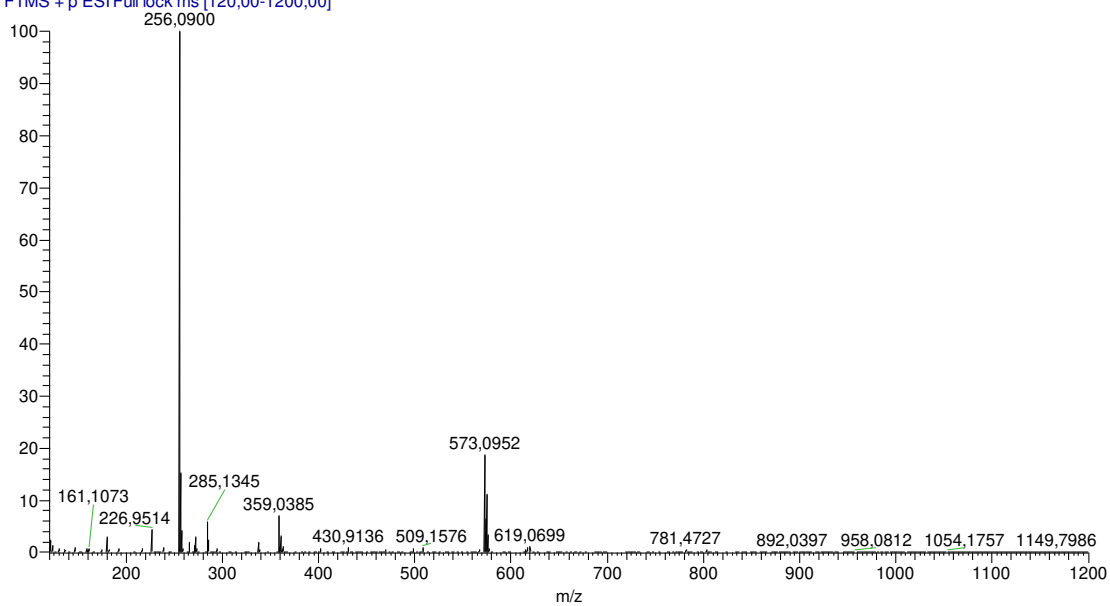


Figura 52 - Espectro de massas de **2a**.

Fonte: Do autor.

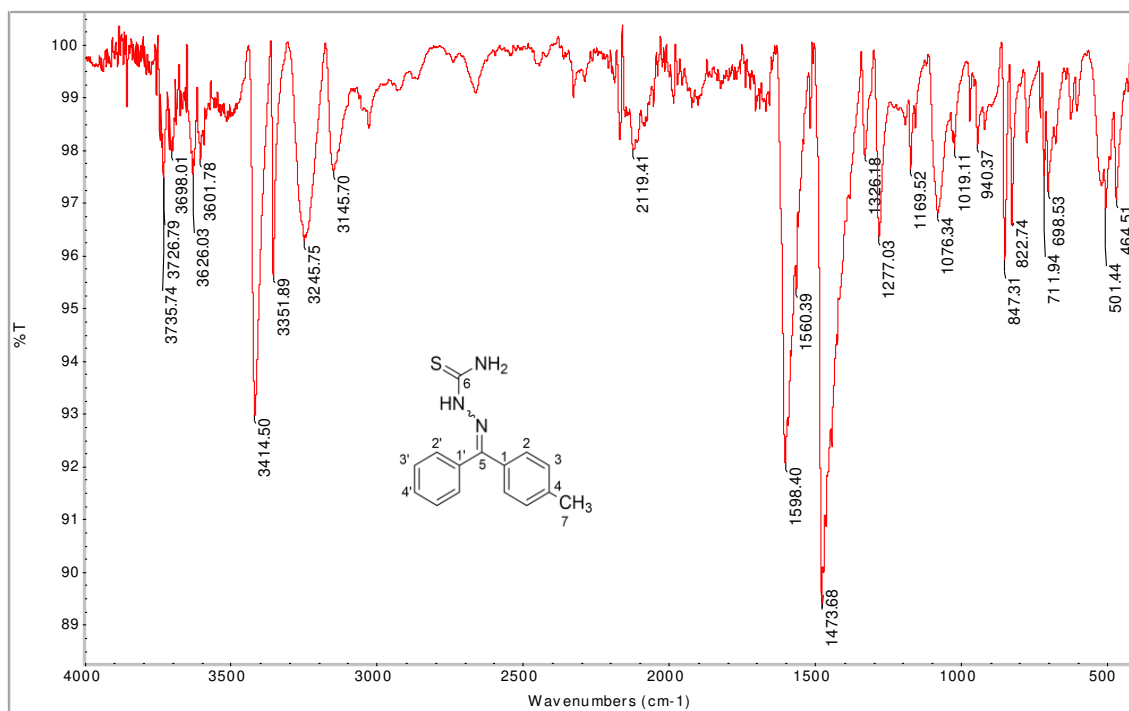


Figura 53 - Espectro no infravermelho de **2b**.

Fonte: Do autor.

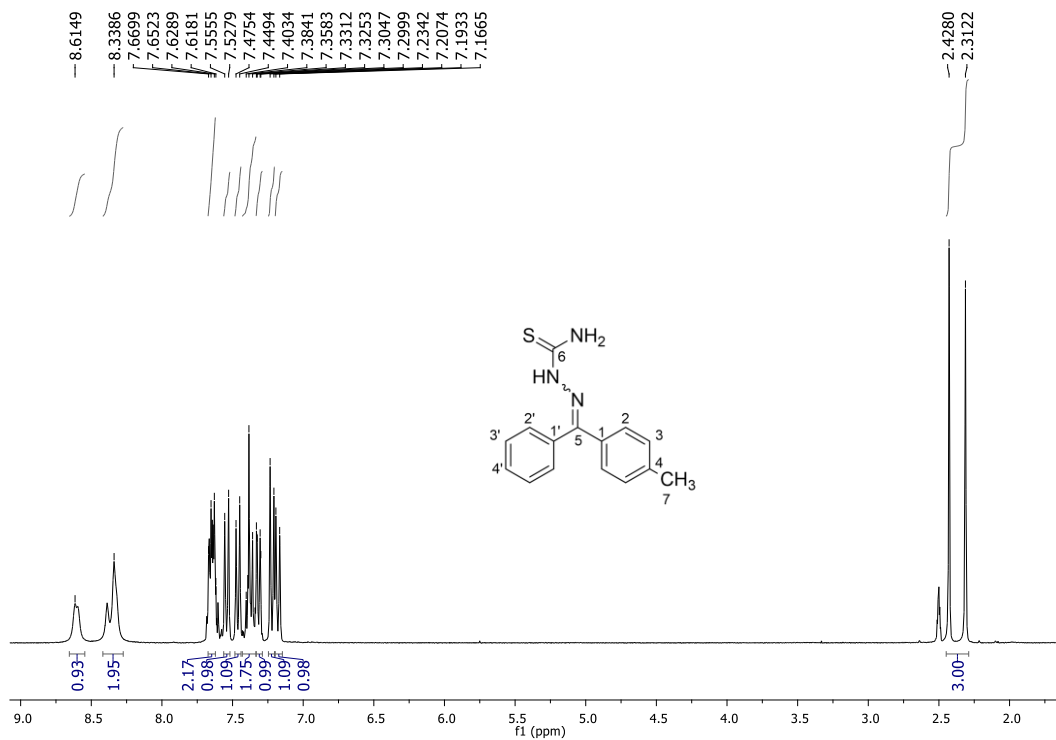


Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H de **2b** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

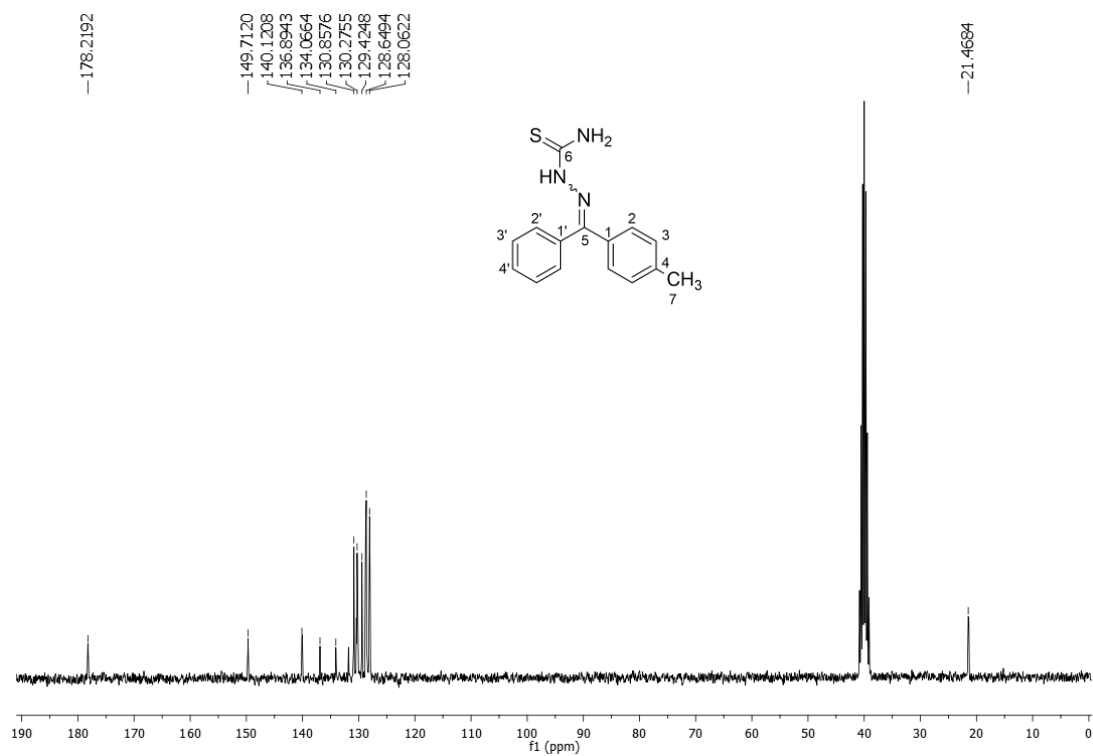


Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C de **2b** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

77_JPD-15 #381 RT: 2.33 AV: 1 NL: 4.64E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

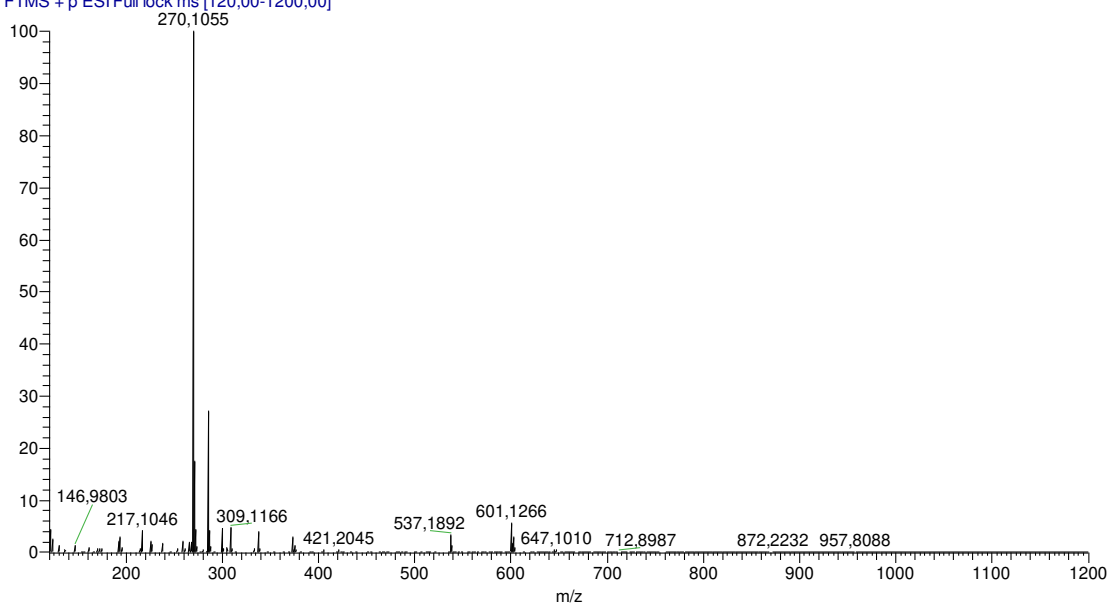


Figura 56 - Espectro de massas de **2b**.

Fonte: Do autor.

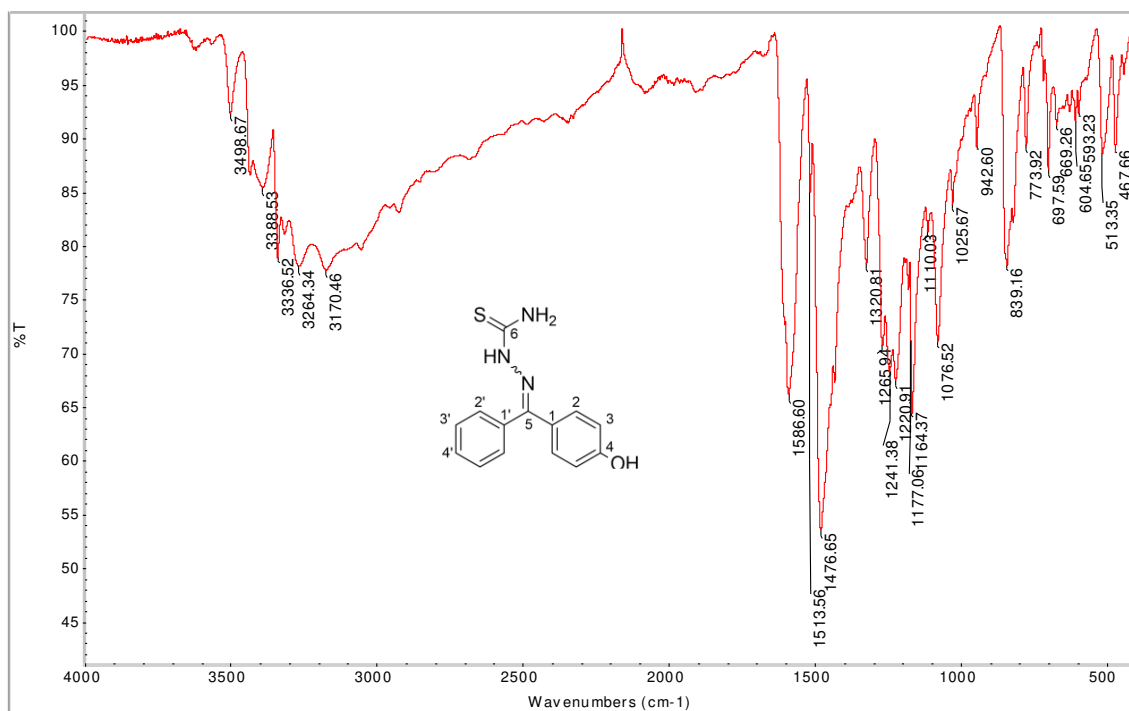


Figura 57 - Espectro no infravermelho de **2c**.

Fonte: Do autor.



Figura 58 - Espectro de RMN de ¹H de **2c** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

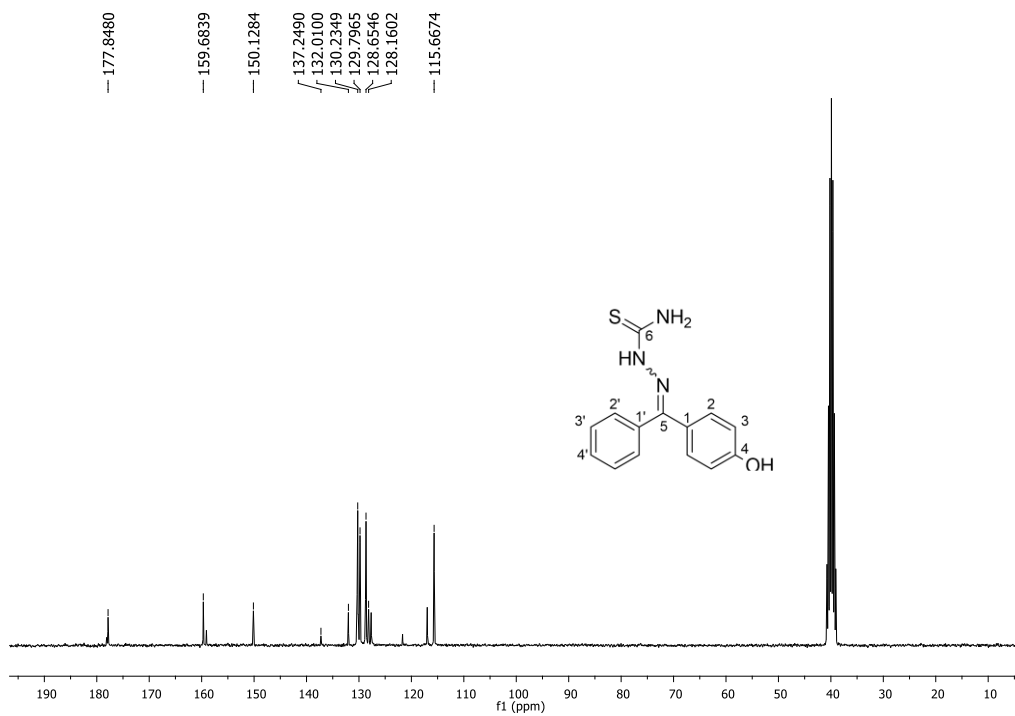


Figura 59 - Espectro de RMN de ¹³C de **2c** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

78_JPD16 #173 RT: 1,04 AV: 1 NL: 1,19E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

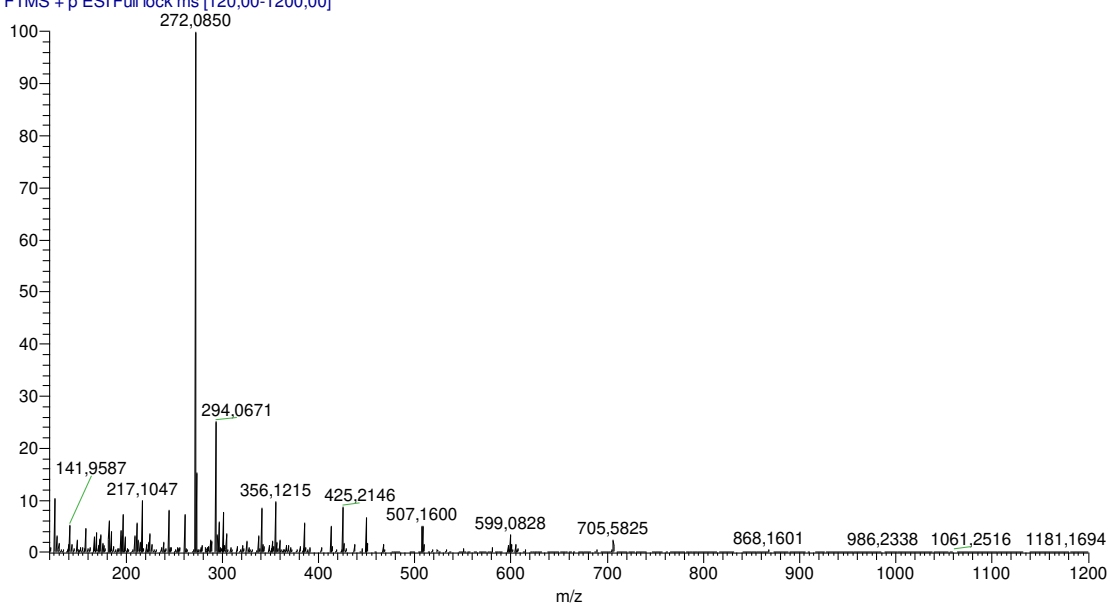


Figura 60 - Espectro de massas de **2c**.

Fonte: Do autor.

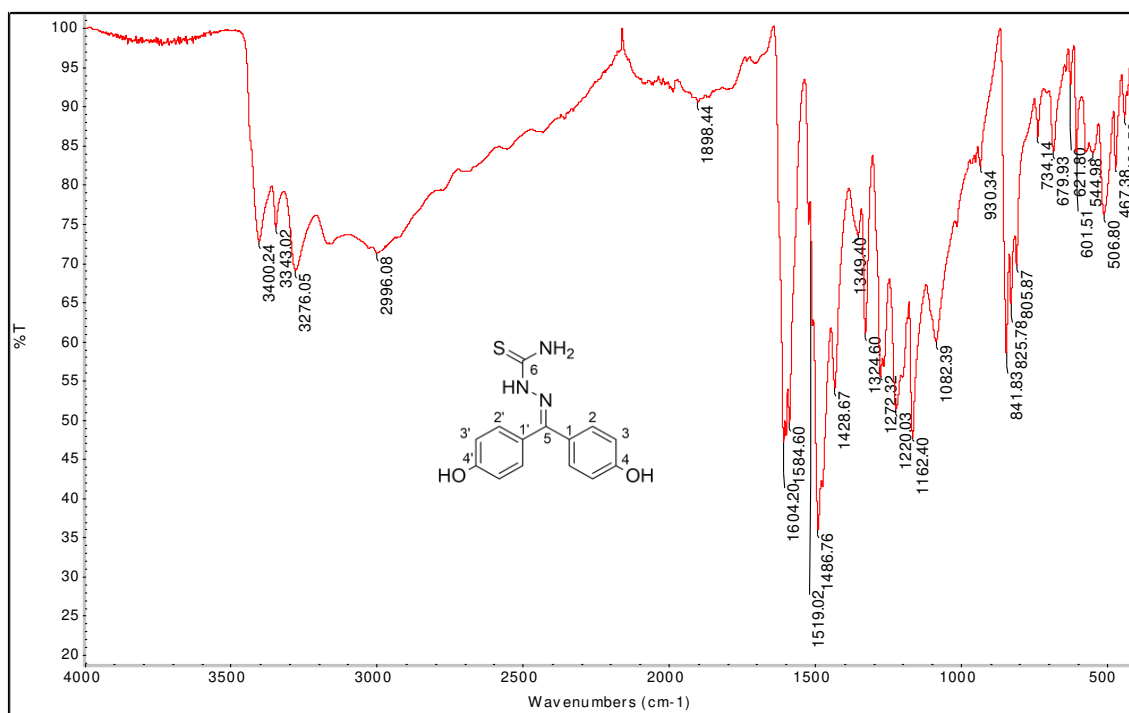


Figura 61 - Espectro no infravermelho de **2d**.

Fonte: Do autor.

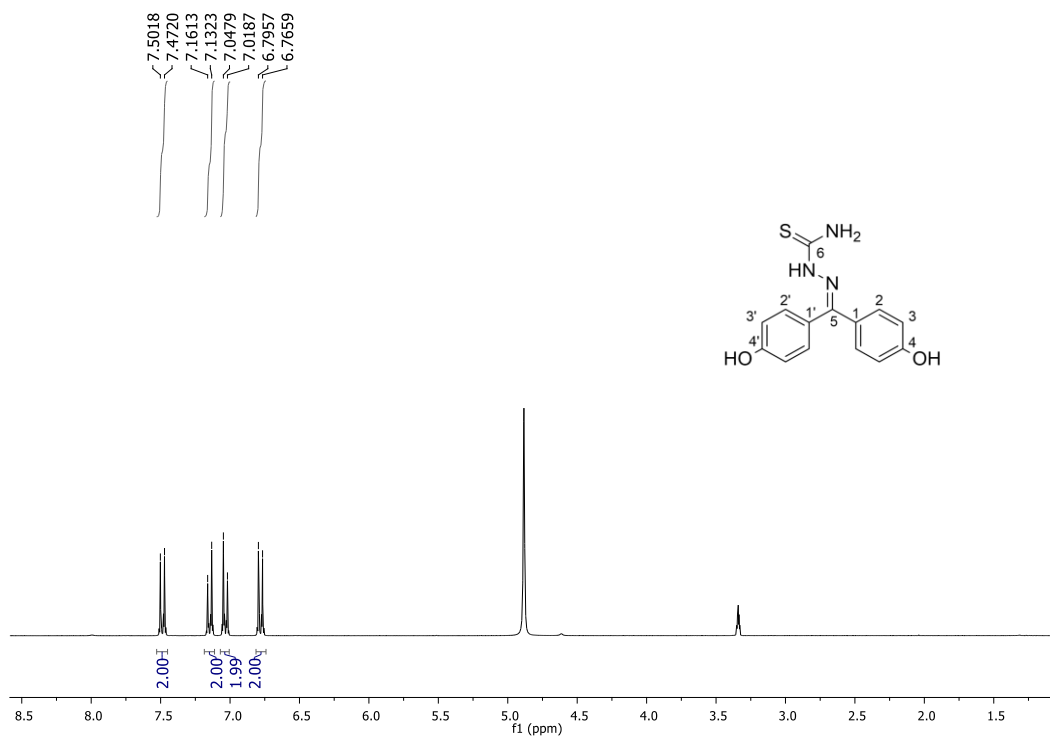


Figura 62 - Espectro de RMN de ¹H de **2d** (CD₃OD, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

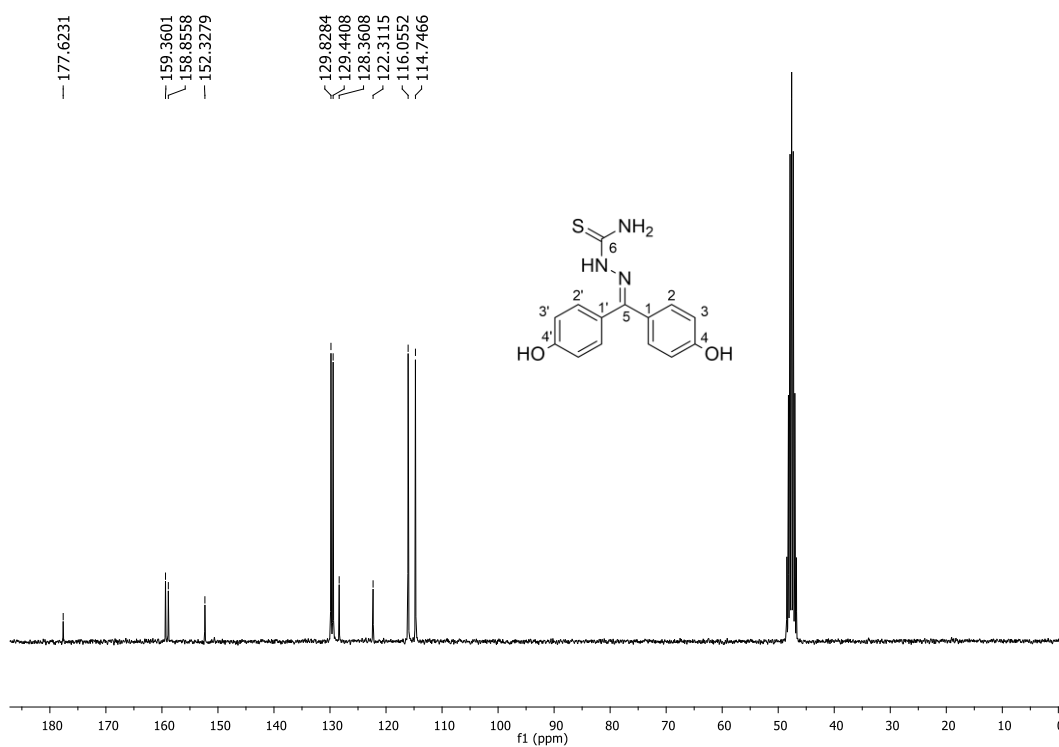


Figura 63 - Espectro de RMN de ¹³C de **2d** (CD₃OD, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

79_JPD-17 #341 RT: 2.07 AV: 1 NL: 1.38E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120.00-1200.00]

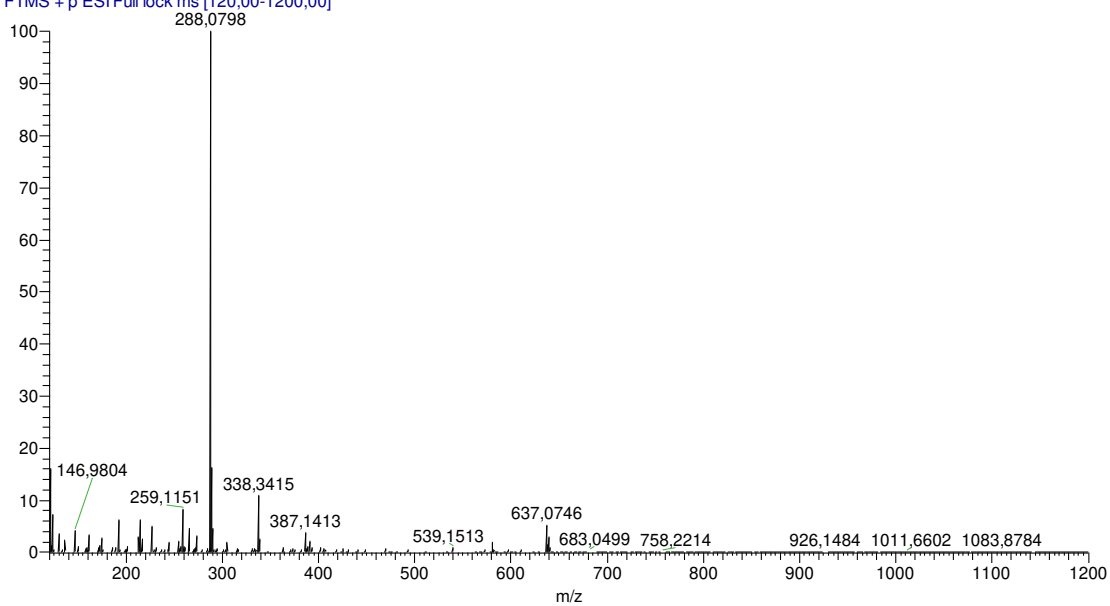


Figura 64 - Espectro de massas de **2d**.

Fonte: Do autor.

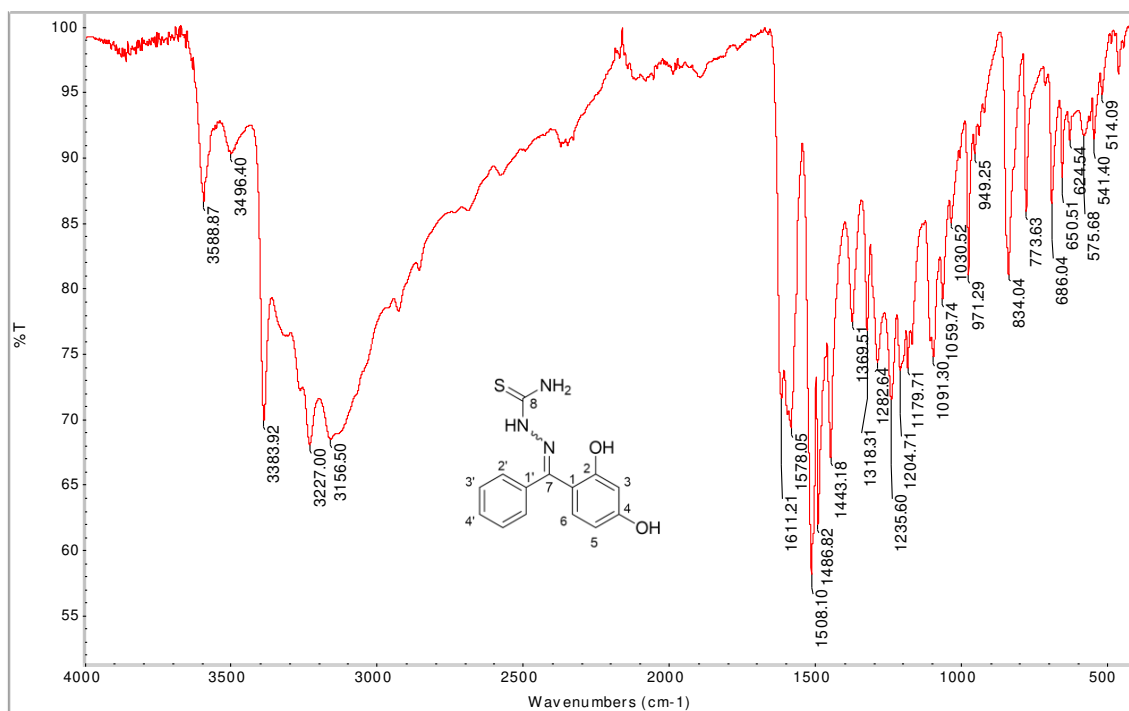


Figura 65 - Espectro no infravermelho de **2e**.

Fonte: Do autor.

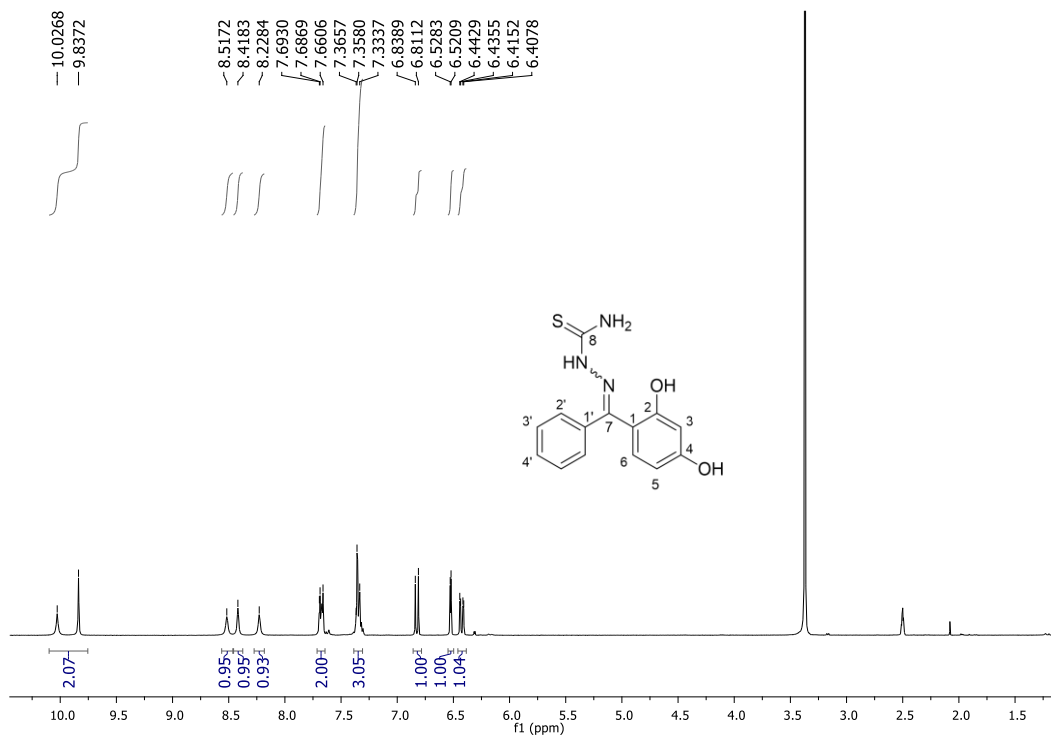


Figura 66 - Espectro de RMN de ¹H de **2e** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

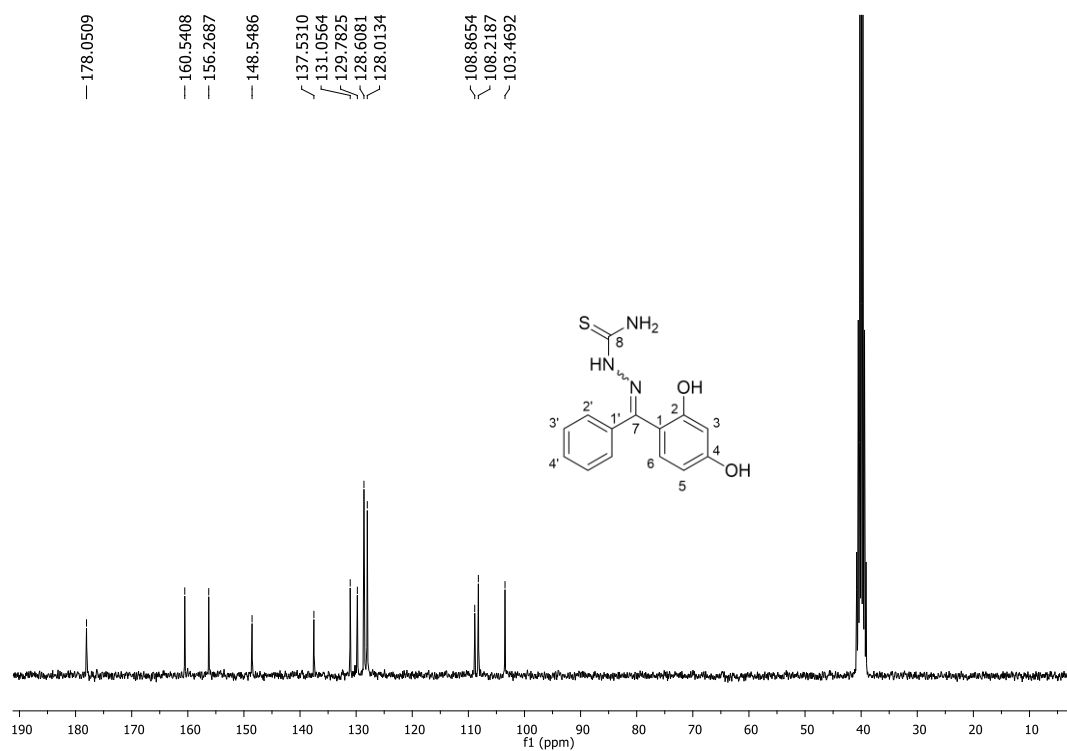


Figura 67 - Espectro de RMN de ¹³C de **2e** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

80_JPD-18 #333 RT: 2.03 AV: 1 NL: 6.05E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

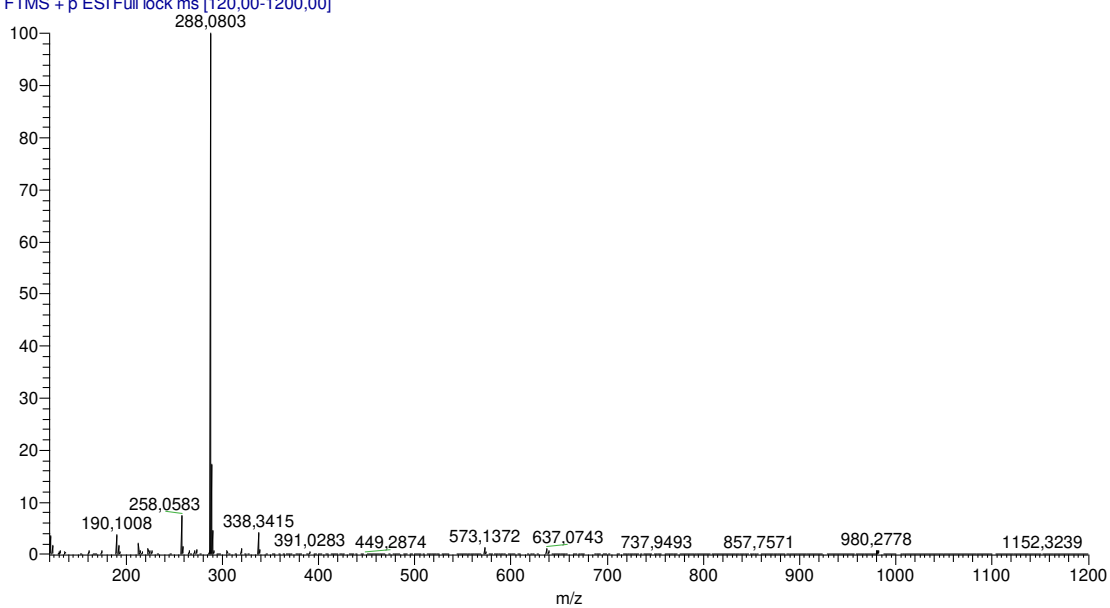


Figura 68 - Espectro de massas de **2e**.

Fonte: Do autor.

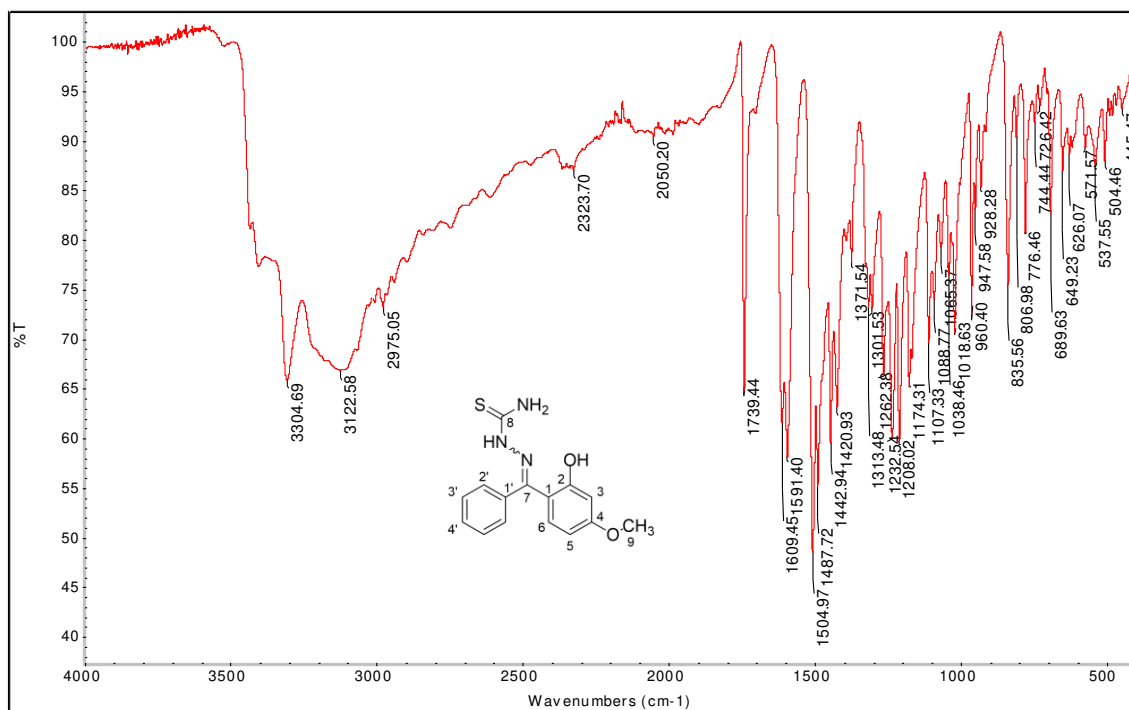


Figura 69 - Espectro no infravermelho de **2f**.

Fonte: Do autor.

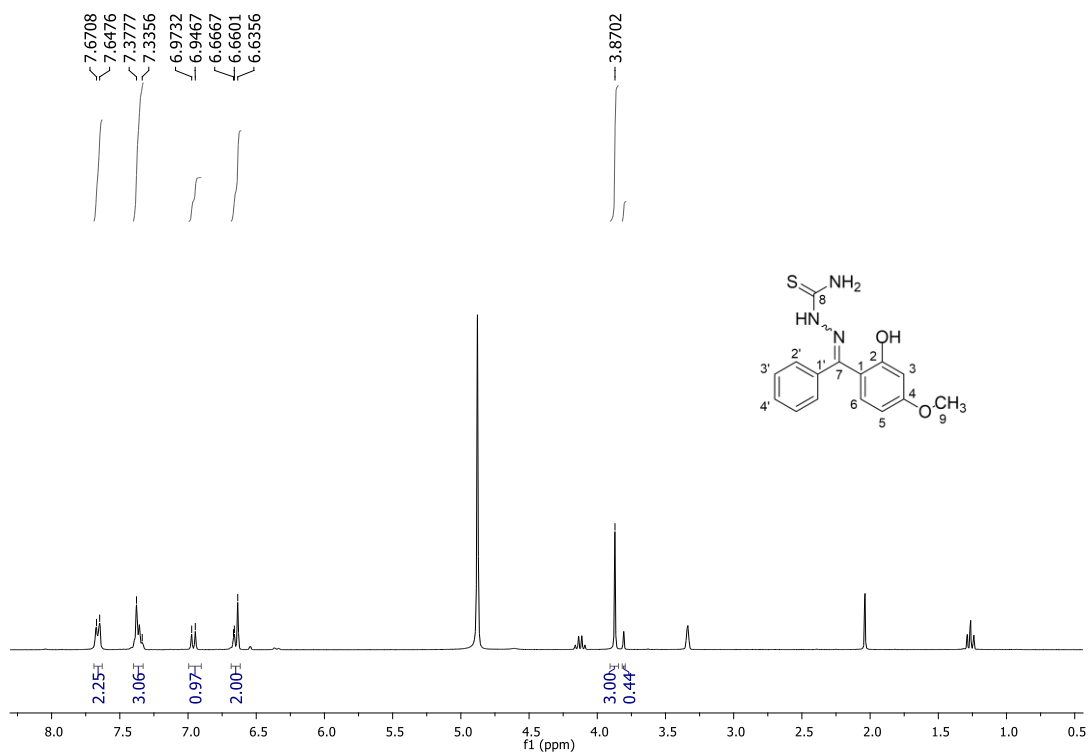


Figura 70 - Espectro de RMN de ¹H de **2f** (CD₃OD, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

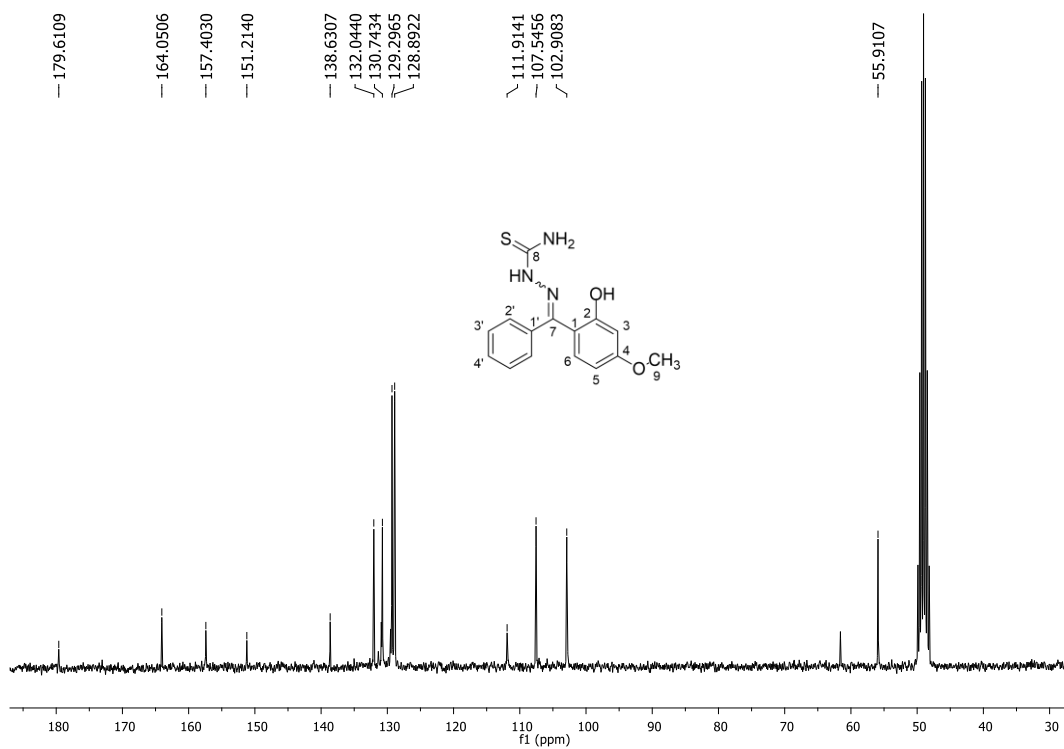


Figura 71 - Espectro de RMN de ¹³C de **2f** (CD₃OD, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

81 JPD-19 #349 RT: 2.12 AV: 1 NL: 8.39E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

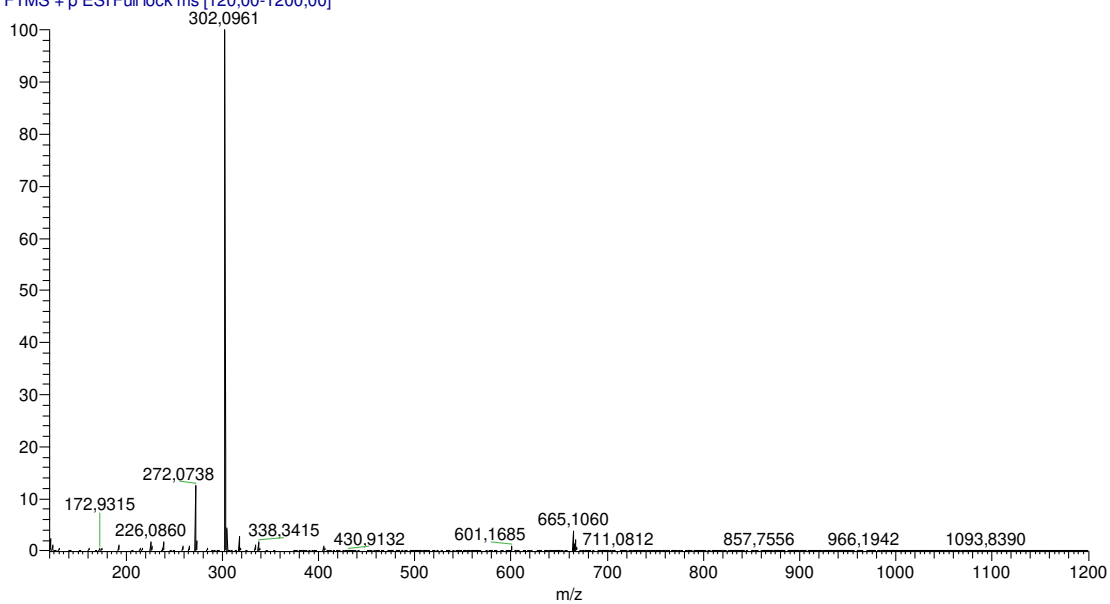


Figura 72 - Espectro de massas de **2f**.

Fonte: Do autor.

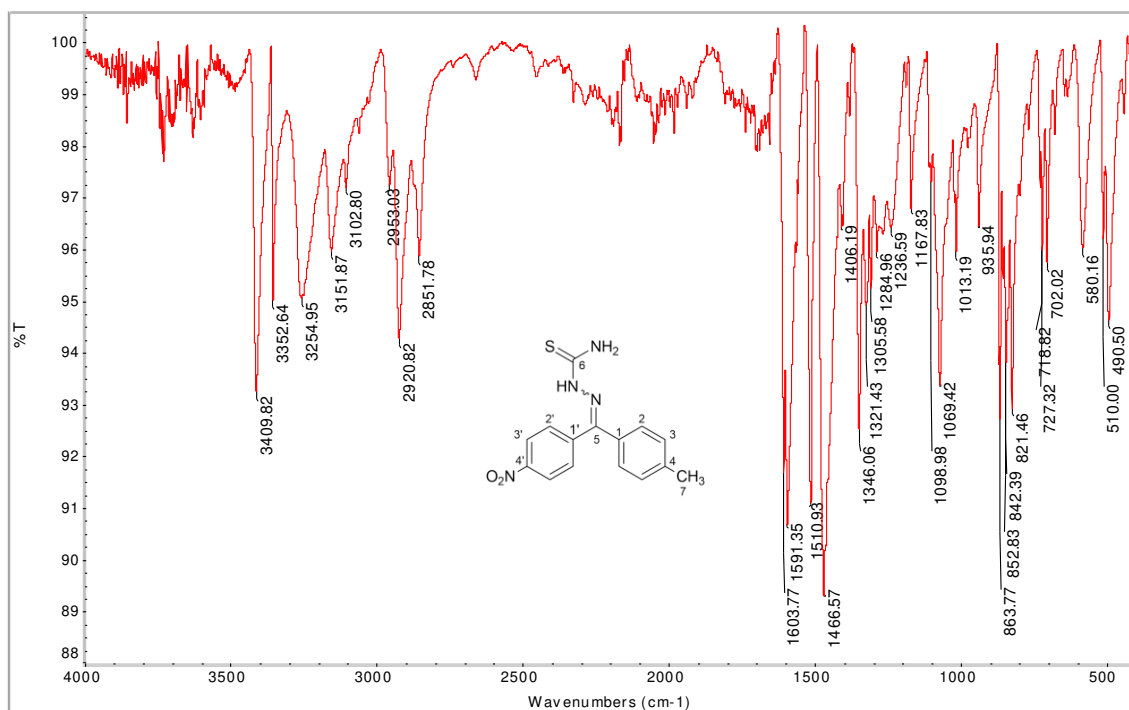


Figura 73 - Espectro no infravermelho de **2g**.

Fonte: Do autor.

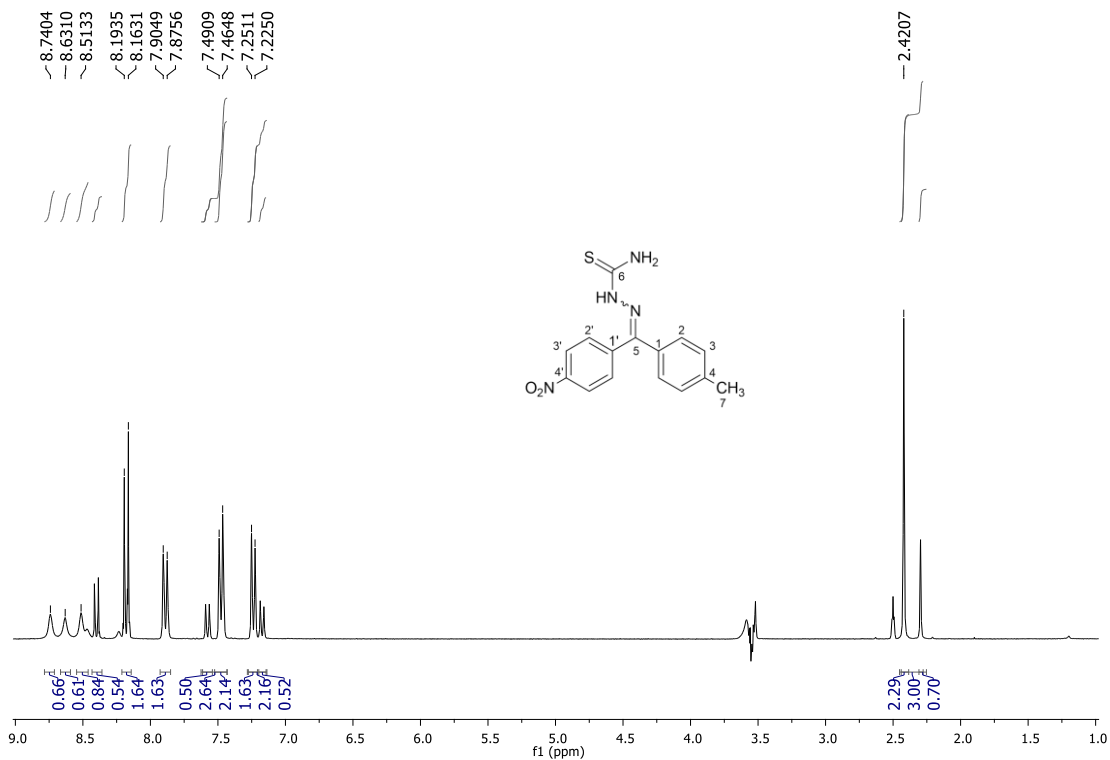


Figura 74 - Espectro de RMN de ^1H de **2g** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

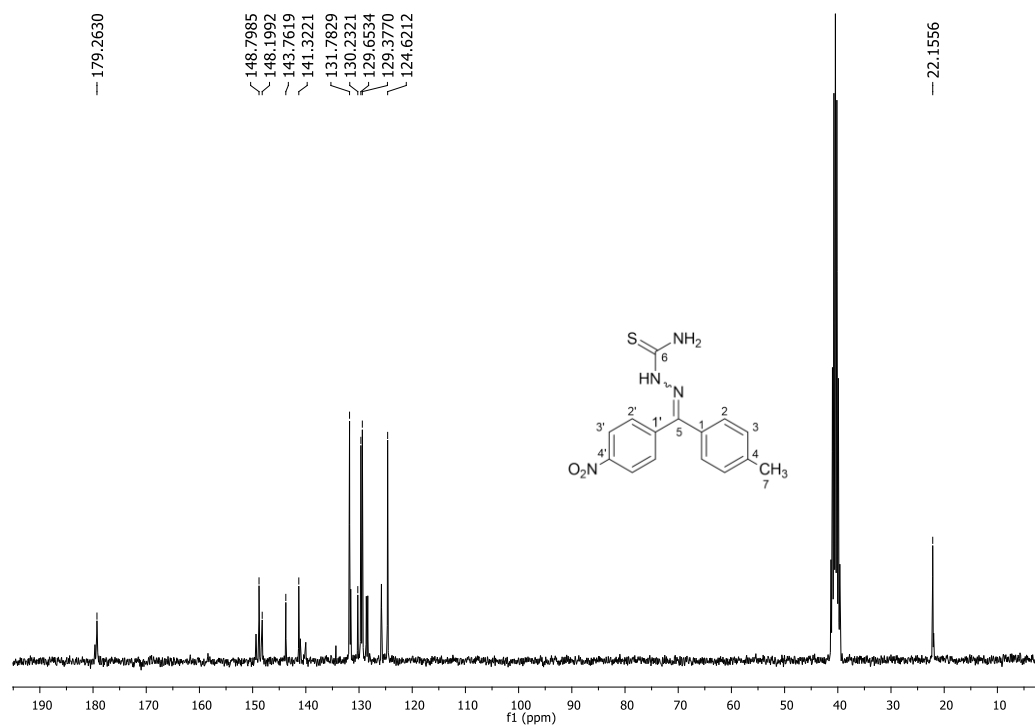


Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C de **2g** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

88_JPD-27 #343 RT: 2,09 AV: 1 NL: 7,16E7
T: FTMS -p ESI Full ms [120,00-1200,00]

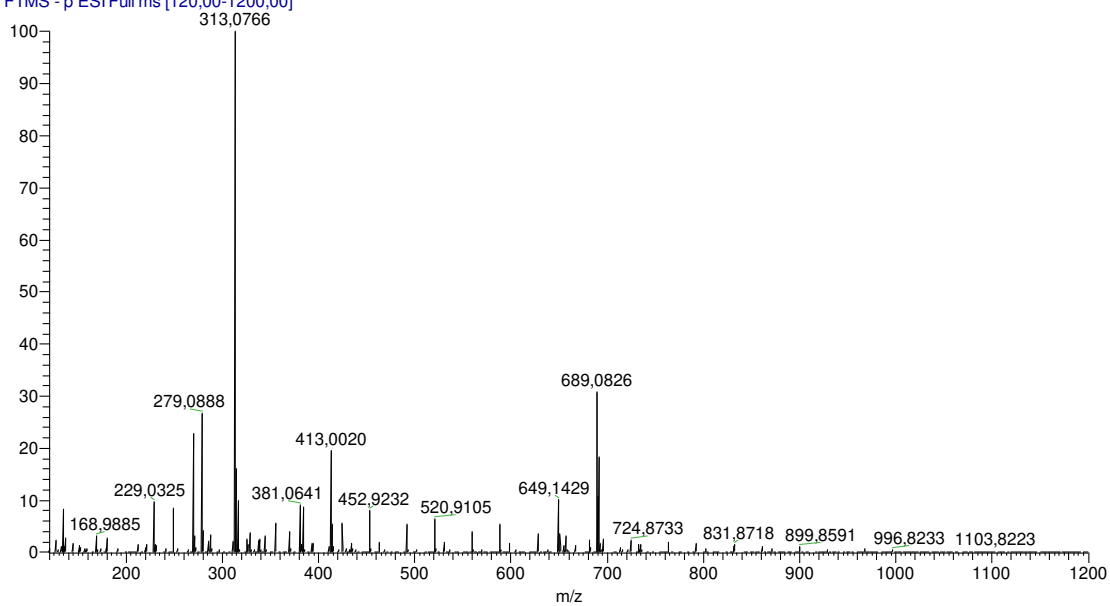


Figura 76 - Espectro de massas de **2g**.

Fonte: Do autor.

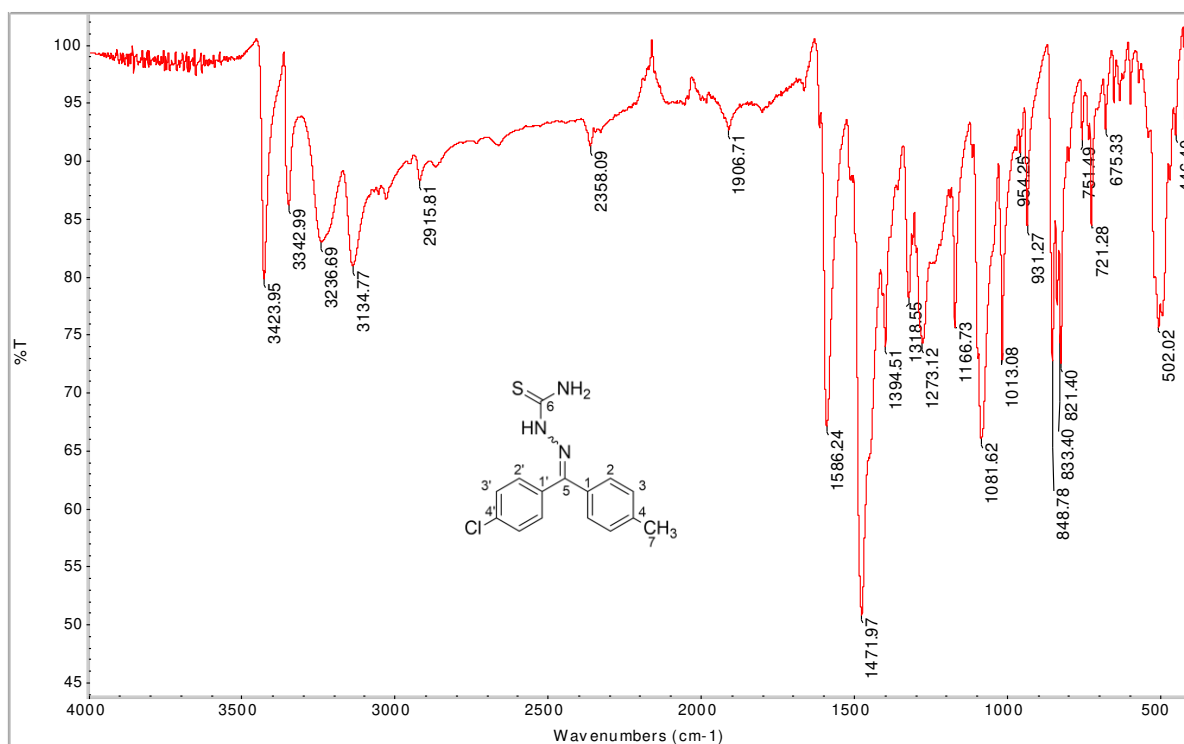


Figura 77 - Espectro no infravermelho de **2h**.

Fonte: Do autor.

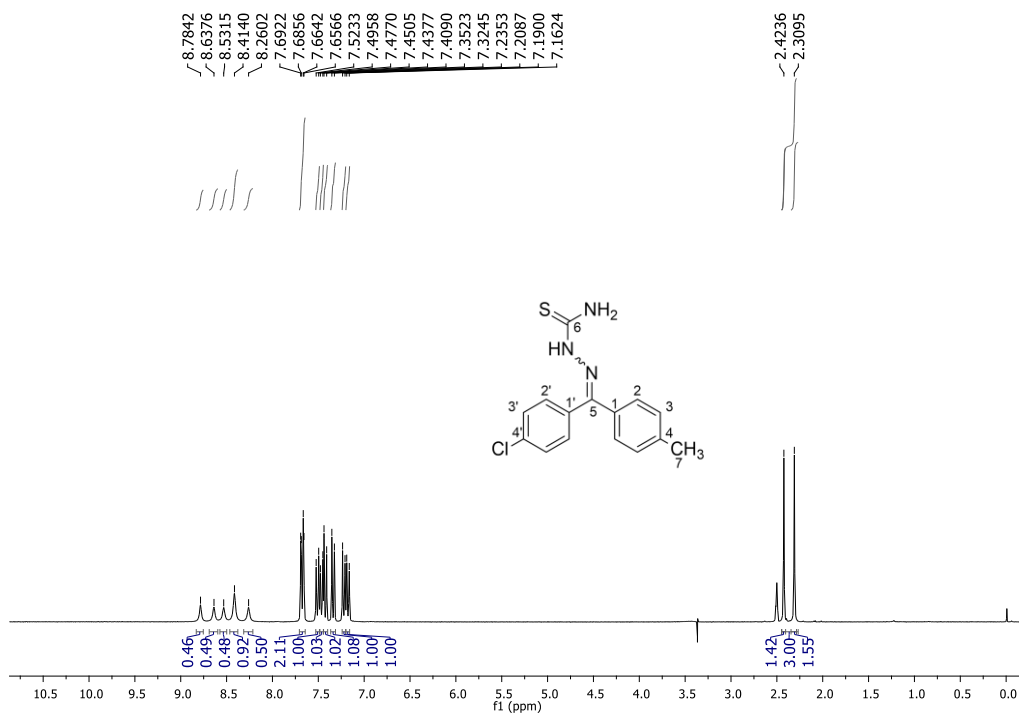


Figura 78 - Espectro de RMN de ¹H de **2h** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

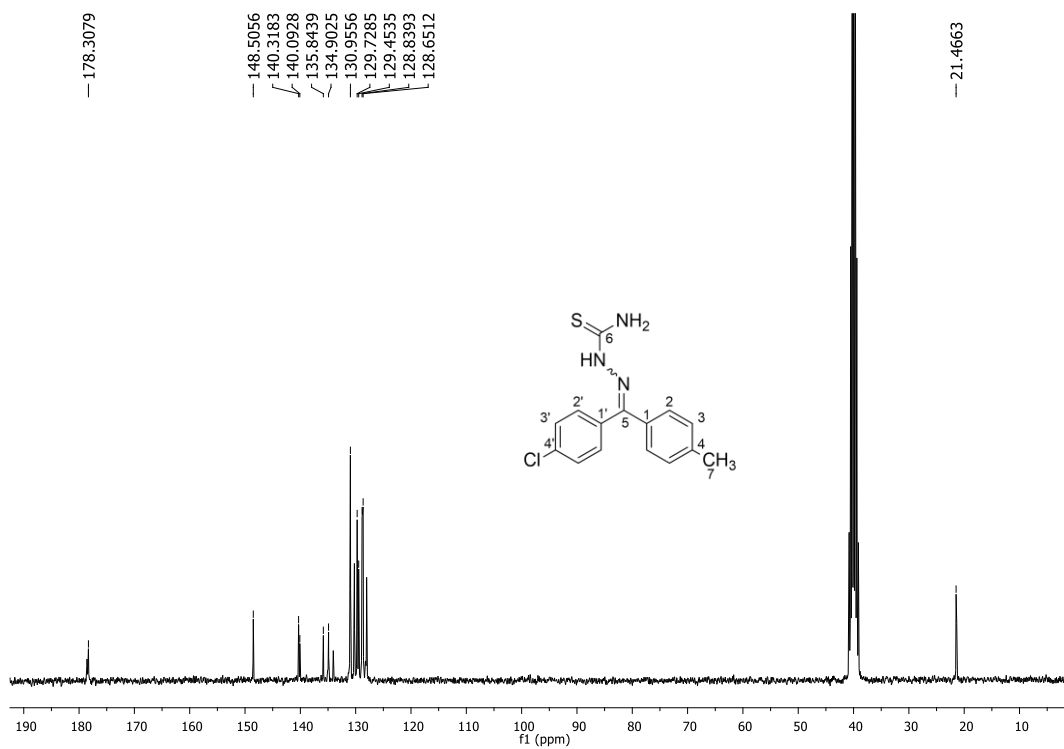


Figura 79 - Espectro de RMN de ¹³C de **2h** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

92_JPD-44 #369 RT: 2,25 AV: 1 NL: 1,94E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

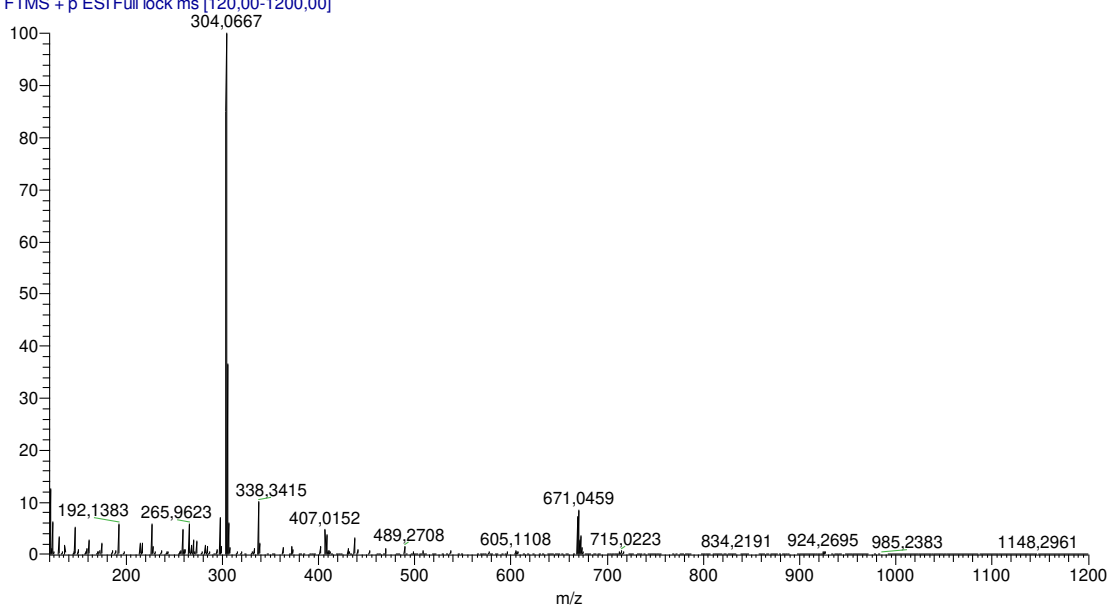


Figura 80 - Espectro de massas de **2h**.

Fonte: Do autor.

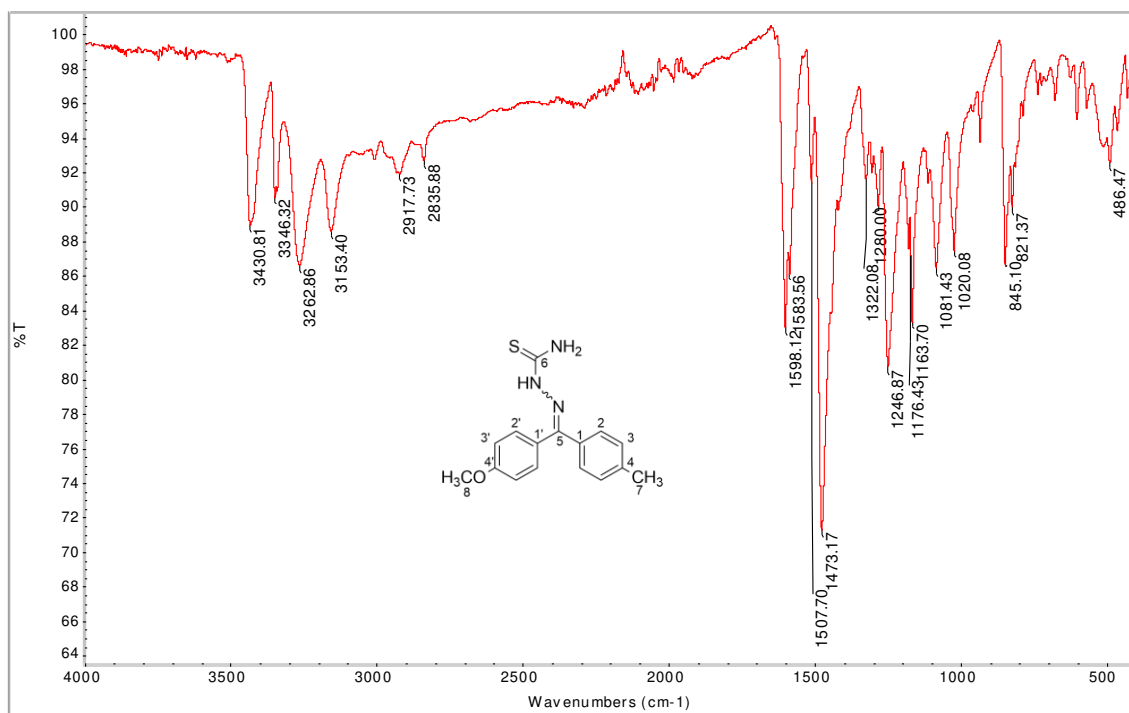


Figura 81 - Espectro no infravermelho de **2i**.

Fonte: Do autor.

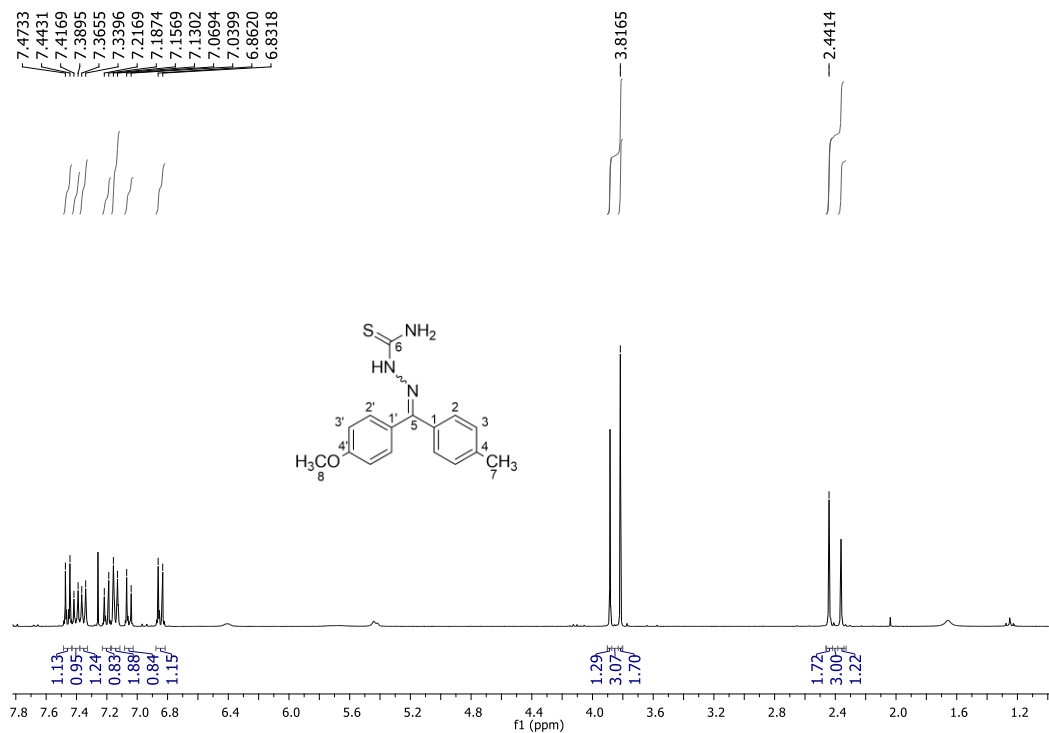


Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H de **2i** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

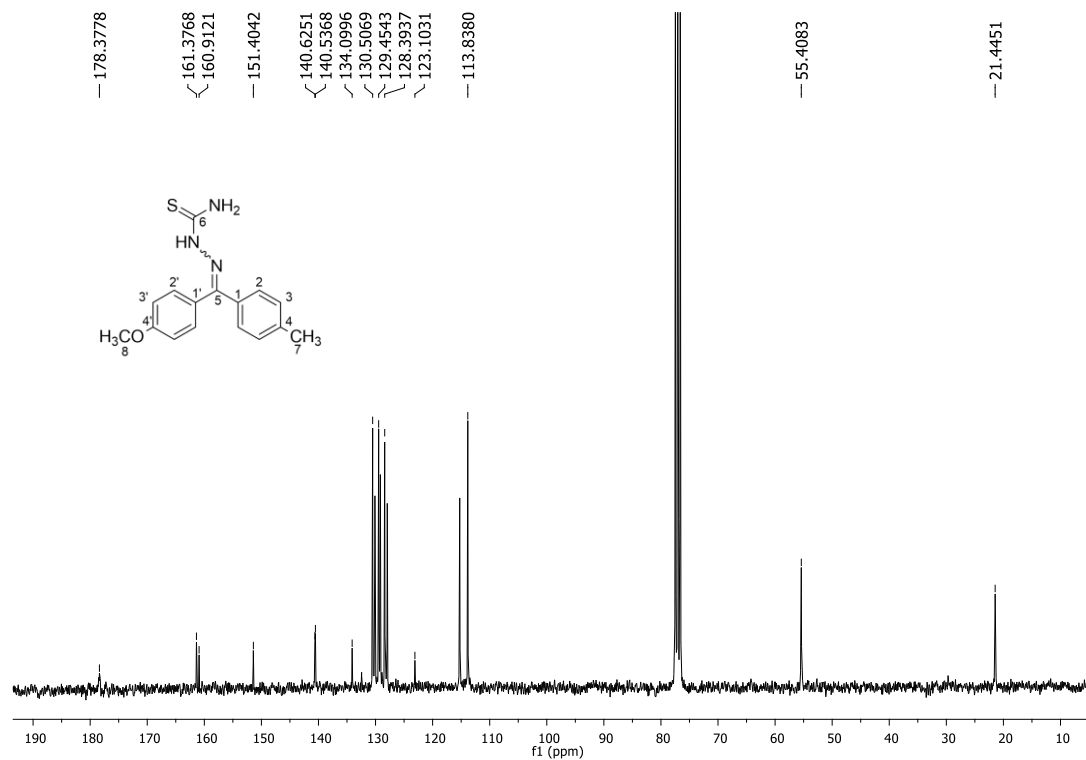


Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C de **2i** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

96_JPD-55 #365 RT: 2,22 AV: 1 NL: 1.63E9
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

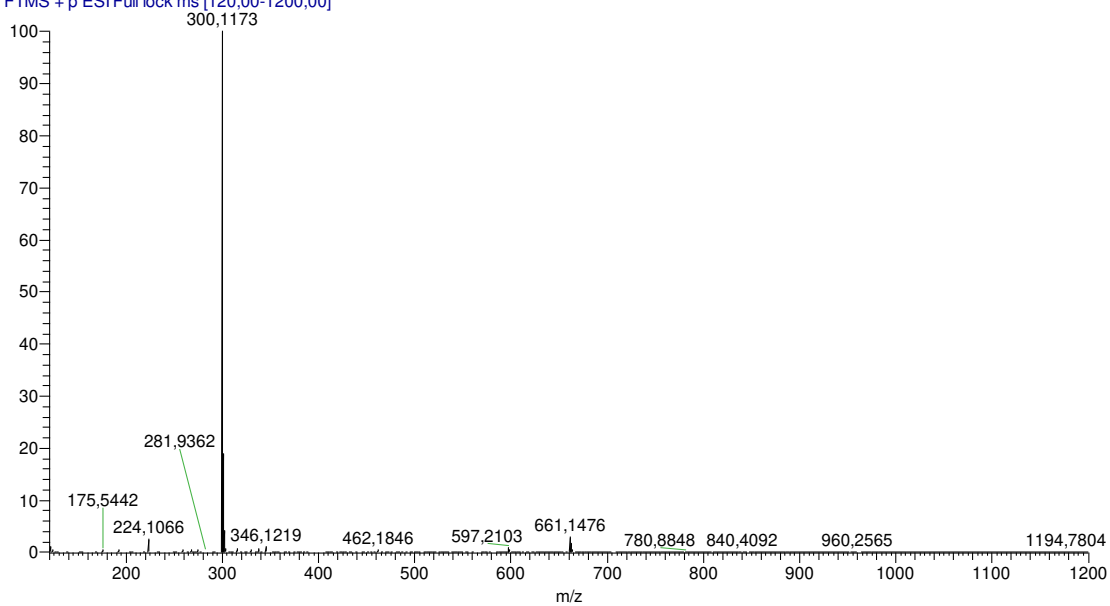


Figura 84 - Espectro de massas de **2i**.

Fonte: Do autor.

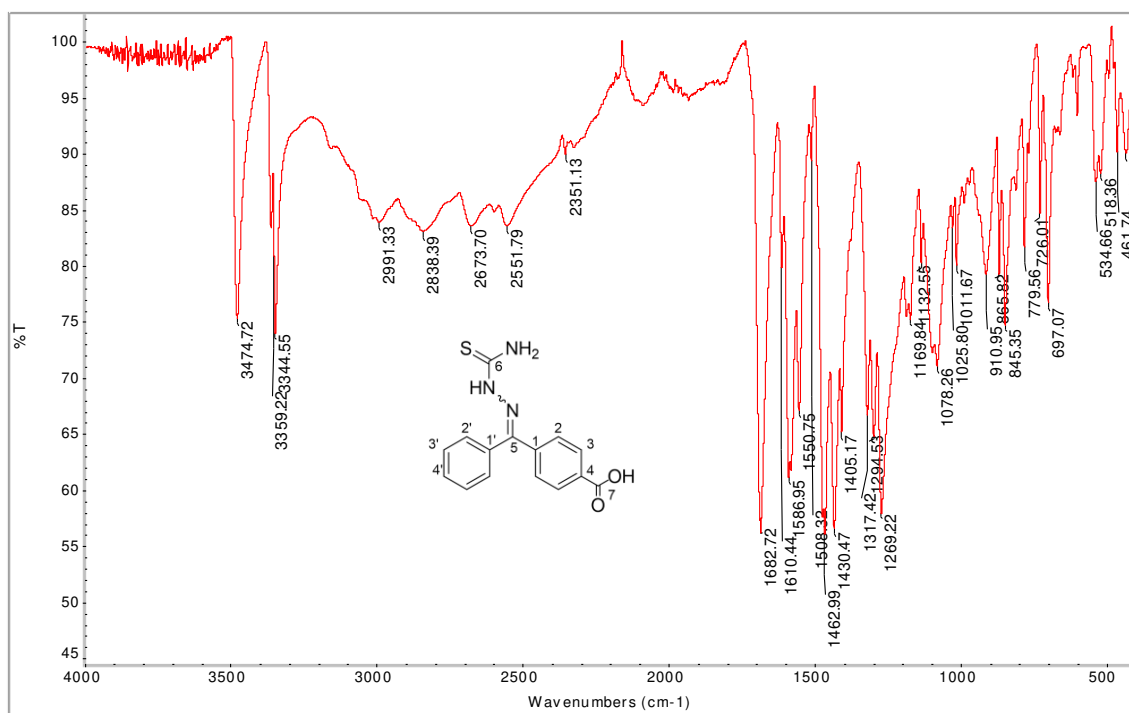


Figura 85 - Espectro no infravermelho de **2j**.

Fonte: Do autor.

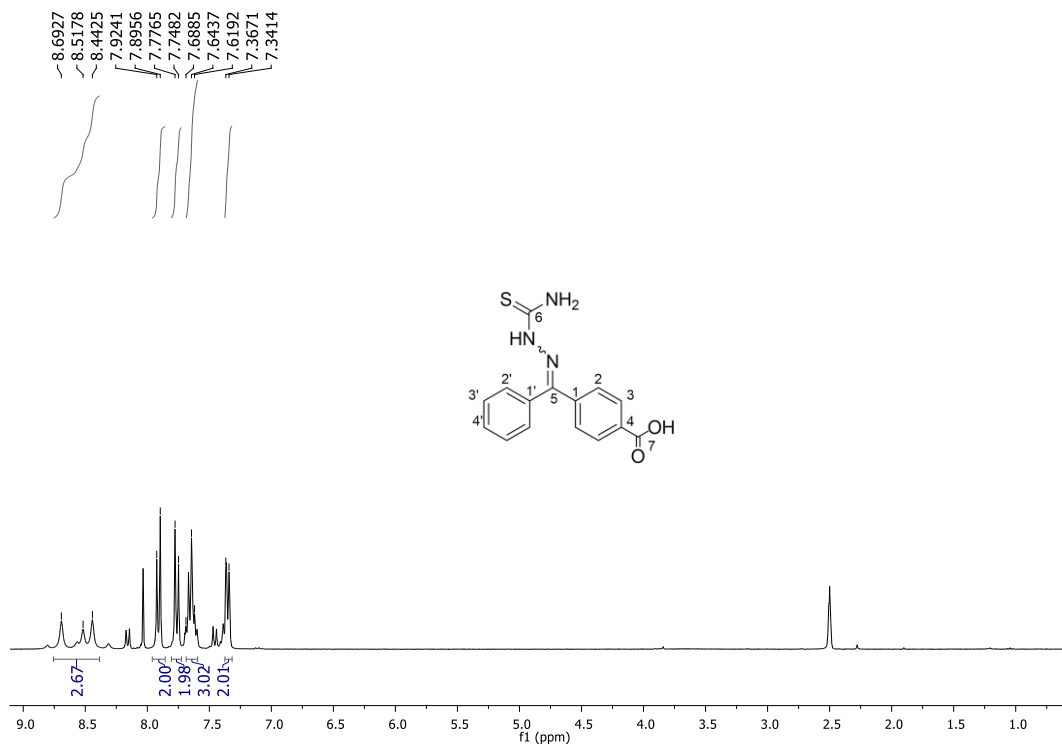


Figura 86 - Espectro de RMN de ¹H de **2j** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

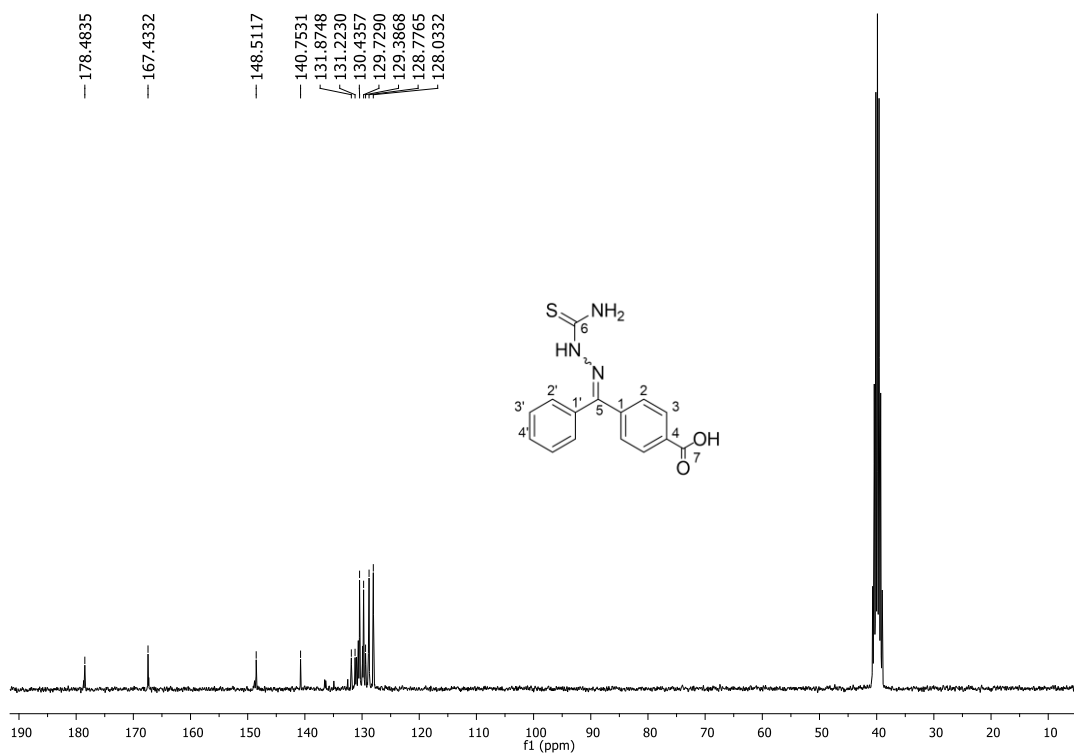


Figura 87 - Espectro de RMN de ¹³C de **2j** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

93_JPD-45 #329 RT: 2,00 AV: 1 NL: 9,44E7
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

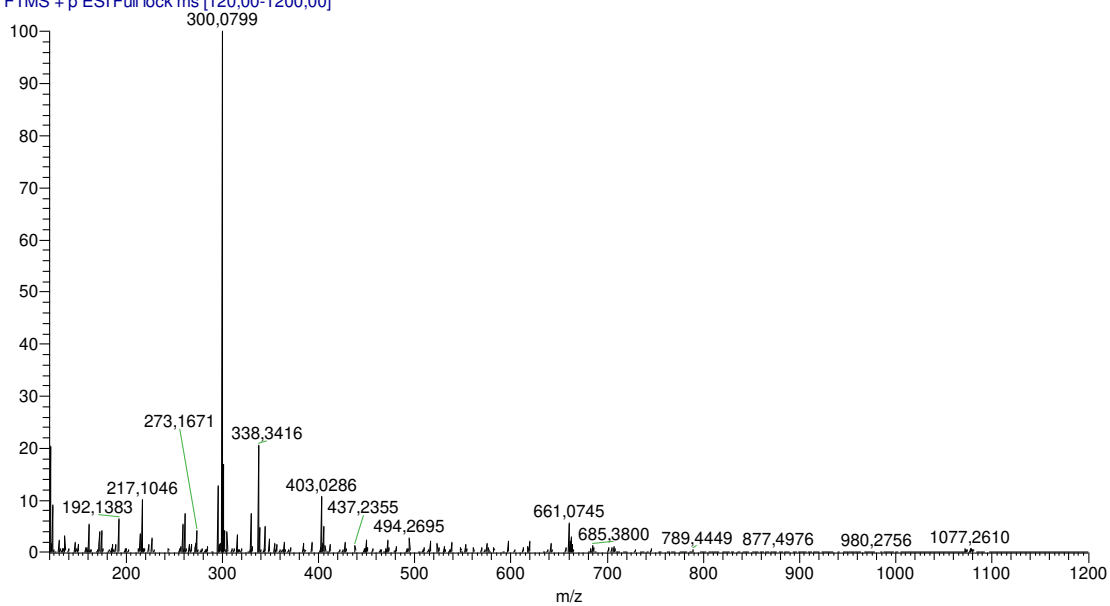


Figura 88 - Espectro de massas de **2j**.

Fonte: Do autor.

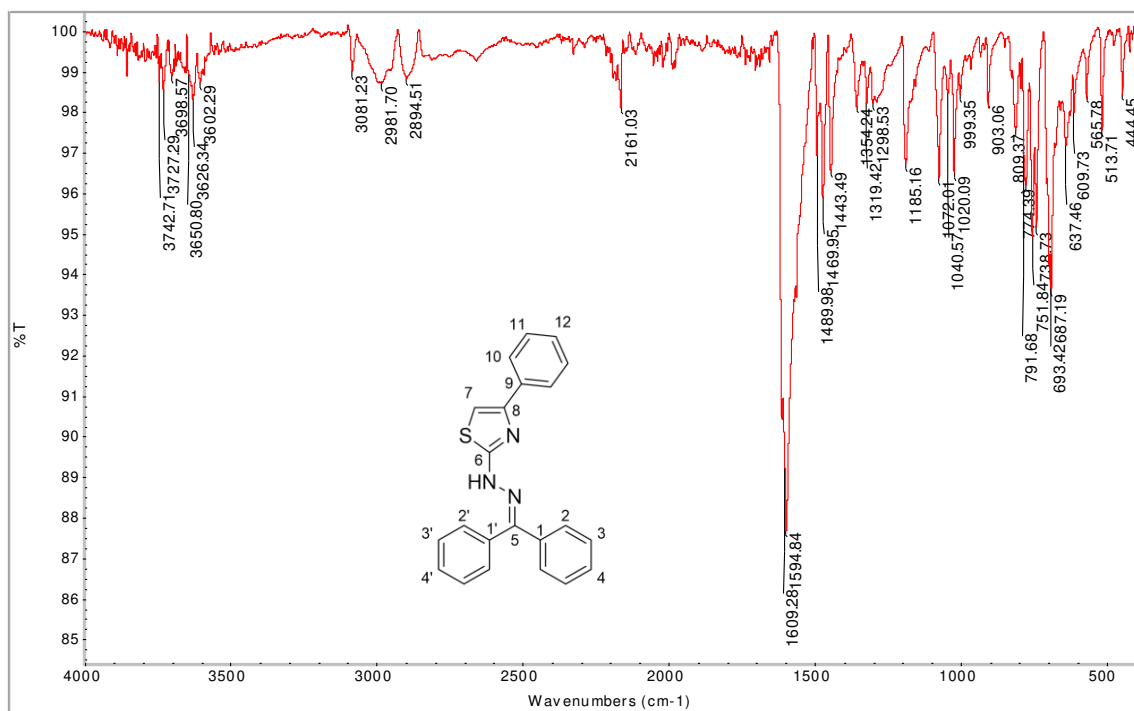


Figura 89 - Espectro no infravermelho de **3a**.

Fonte: Do autor.

82_JPD-20 #469 RT: 2,85 AV: 1 NL: 8.53E9
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

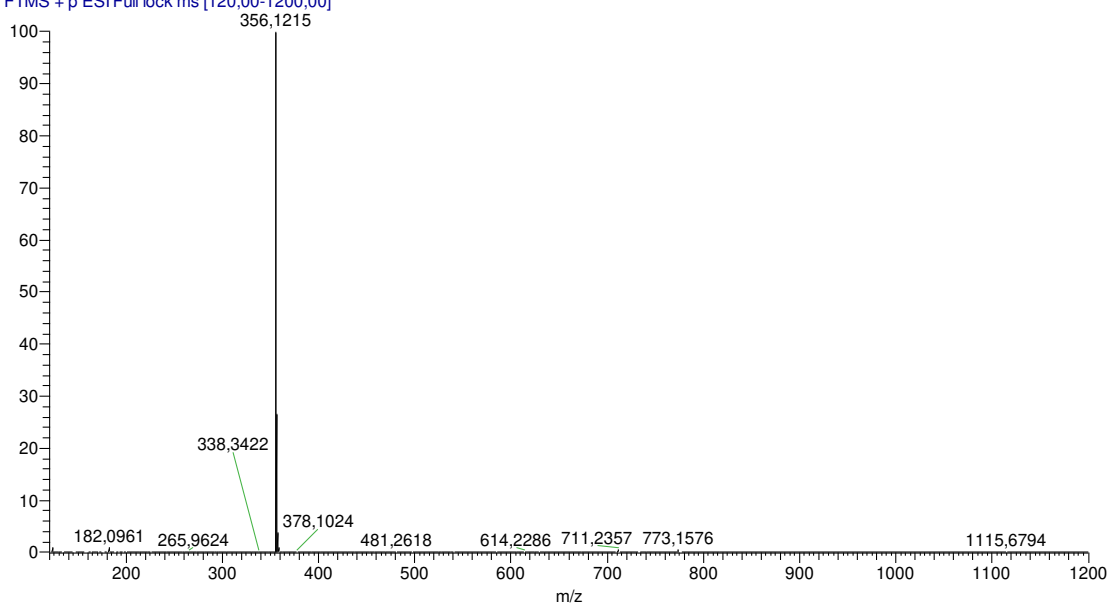


Figura 92 - Espectro de massas de **3a**.

Fonte: Do autor.

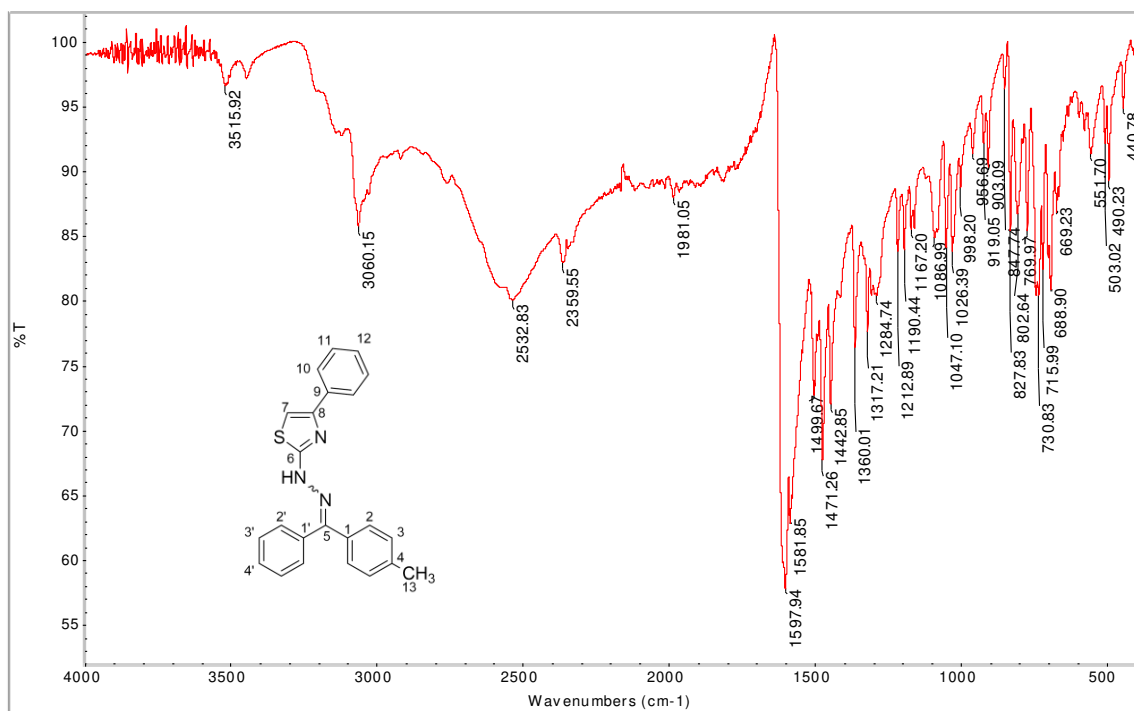


Figura 93 - Espectro no infravermelho de **3b**.

Fonte: Do autor.

83_JPD-21 #485 RT: 2,95 AV: 1 NL: 5,40E7
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

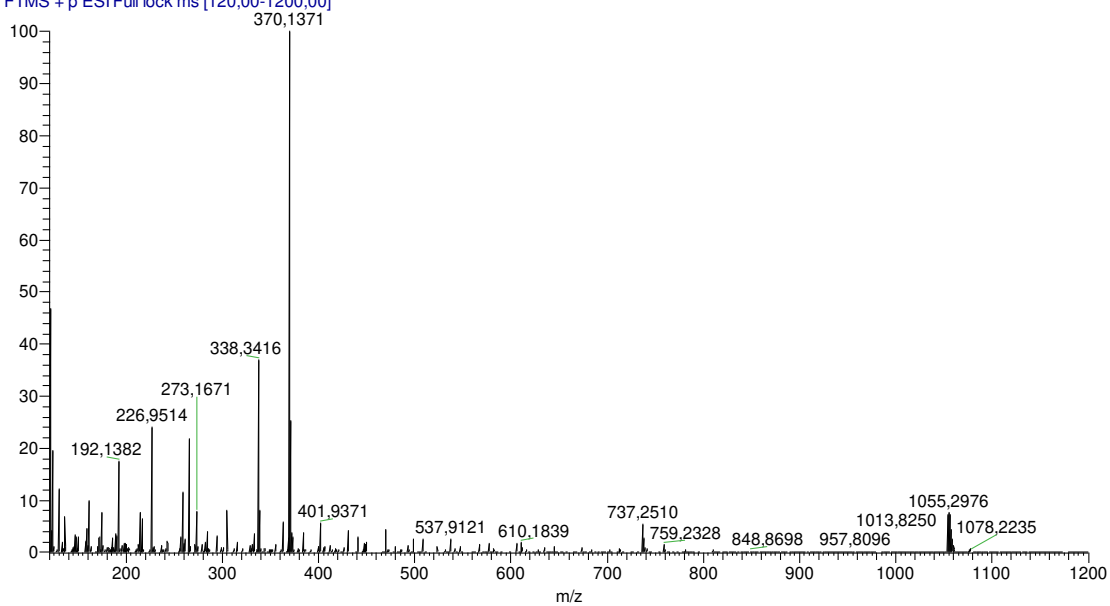


Figura 96 - Espectro de massas de **3b**.

Fonte: Do autor.

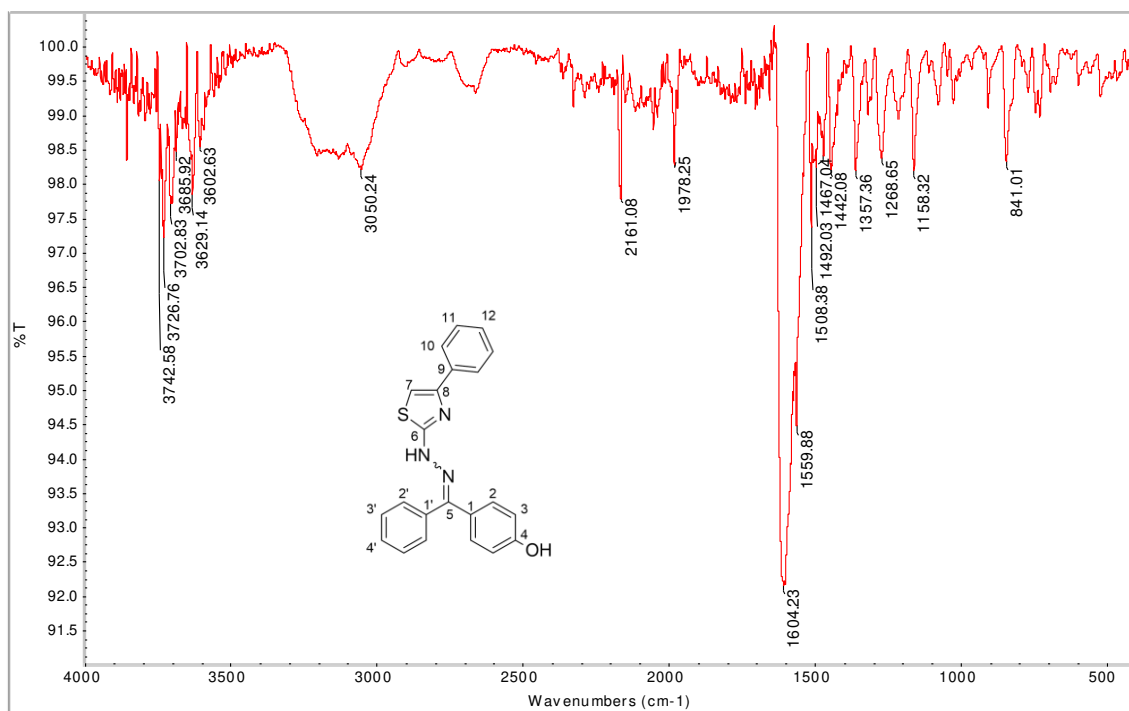


Figura 97 - Espectro no infravermelho de **3c**.

Fonte: Do autor.

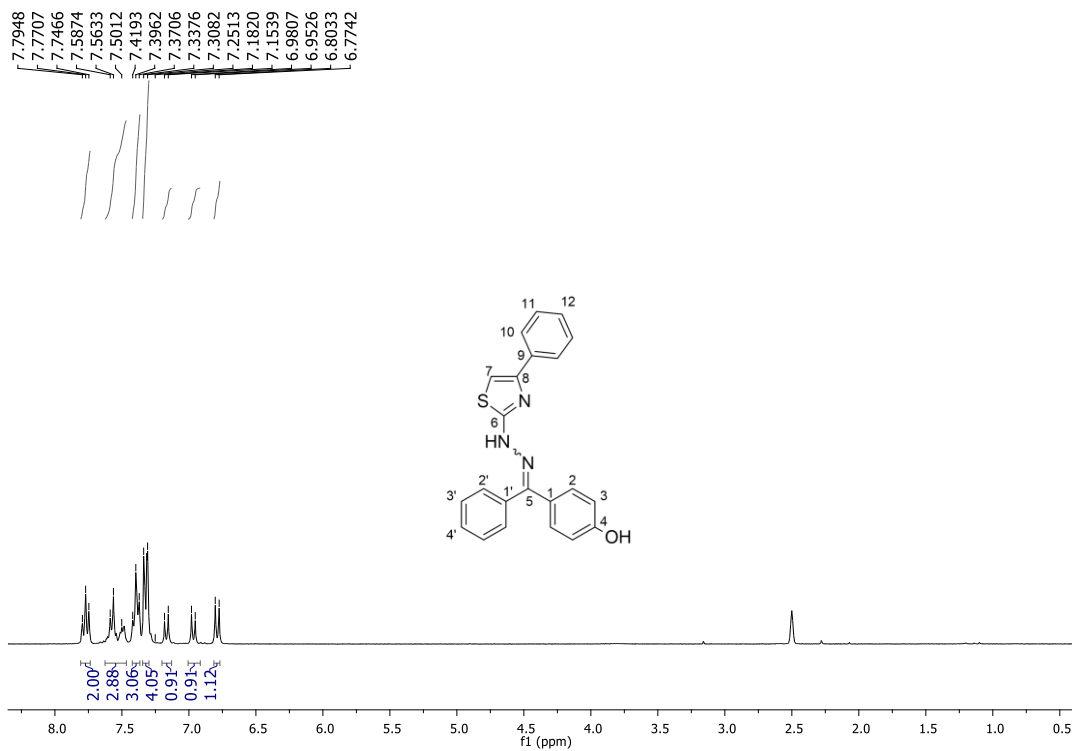


Figura 98 - Espectro de RMN de ¹H de **3c** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

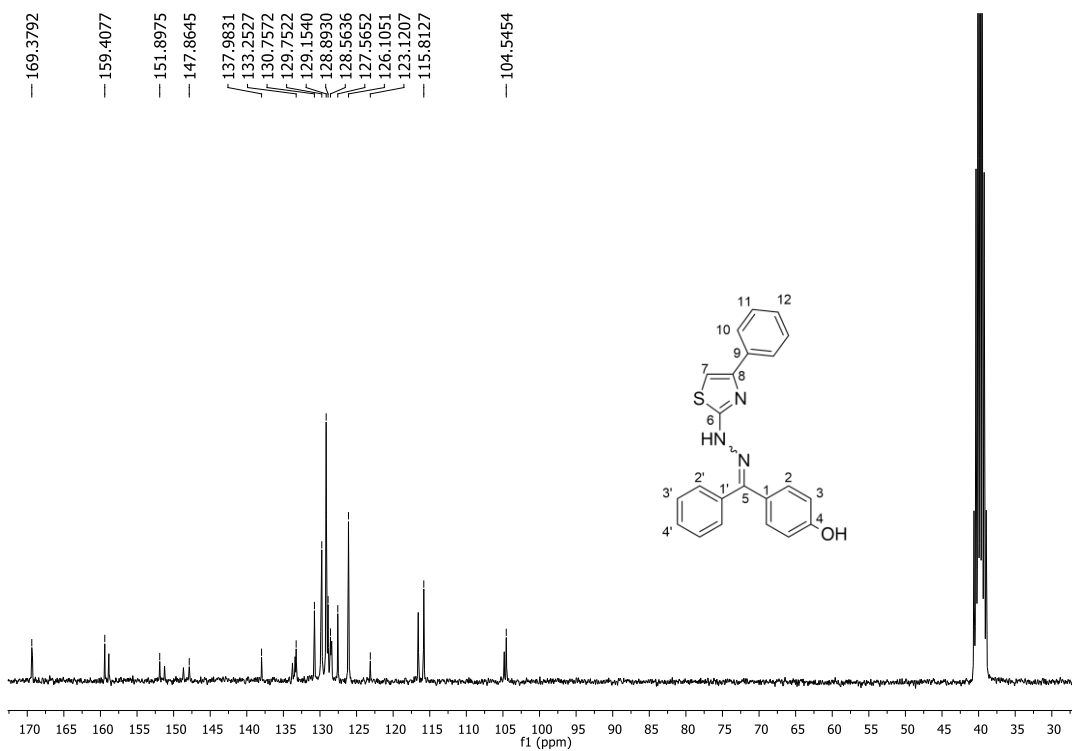


Figura 99 - Espectro de RMN de ¹³C de **3c** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

84_JPD-22 #407 RT: 2,48 AV: 1 NL: 7,06E7
T: FTMS -p ESIFull ms [120,00-1200,00]

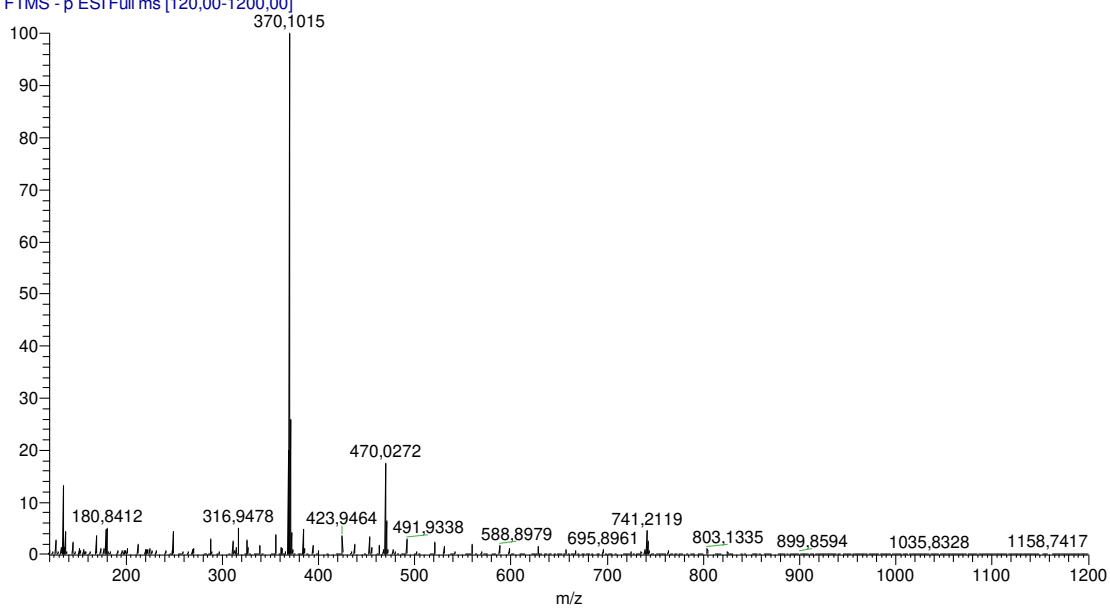


Figura 100 - Espectro de massas de **3c**.

Fonte: Do autor.

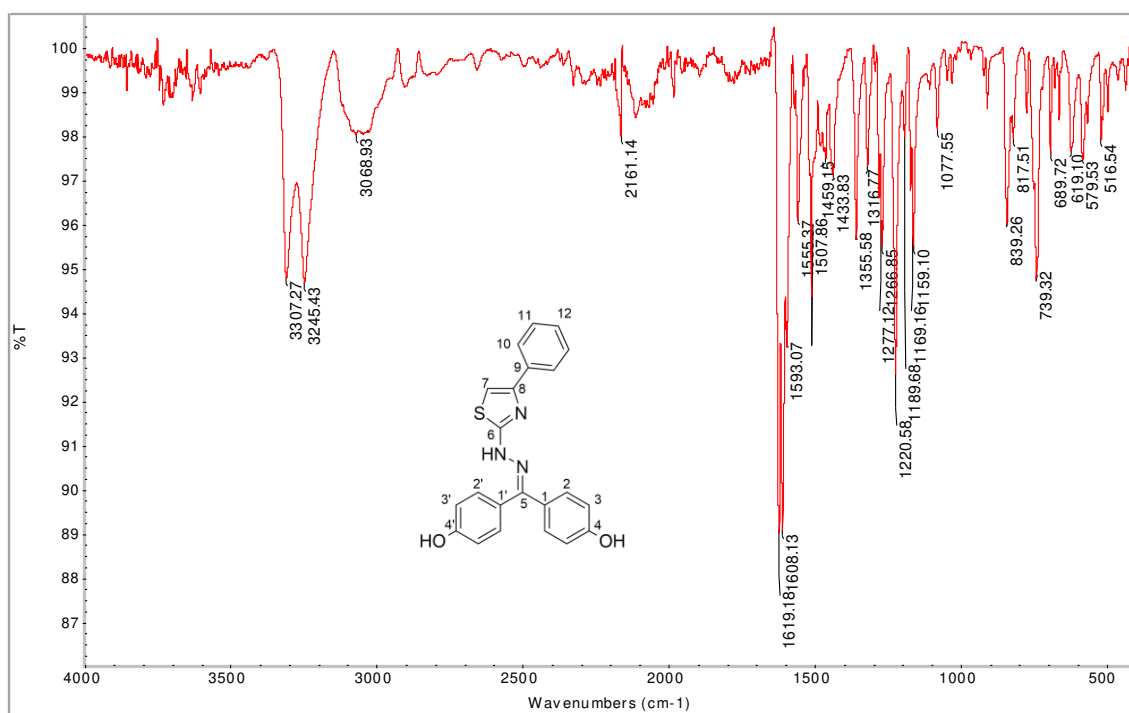


Figura 101 - Espectro no infravermelho de **3d**.

Fonte: Do autor.

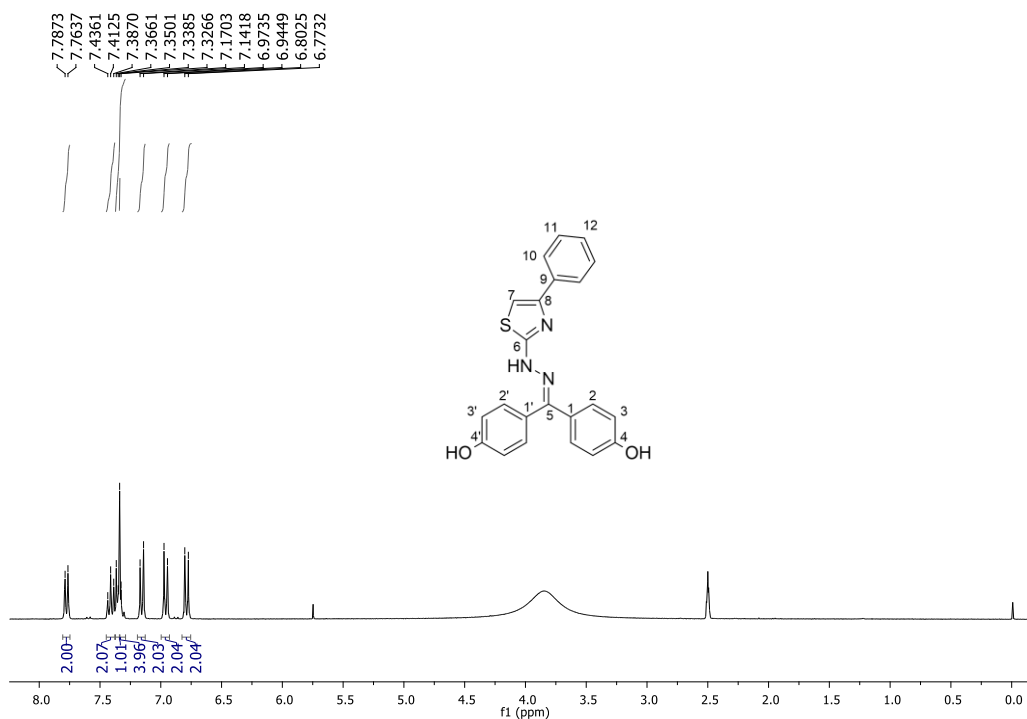


Figura 102 - Espectro de RMN de ¹H de **3d** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

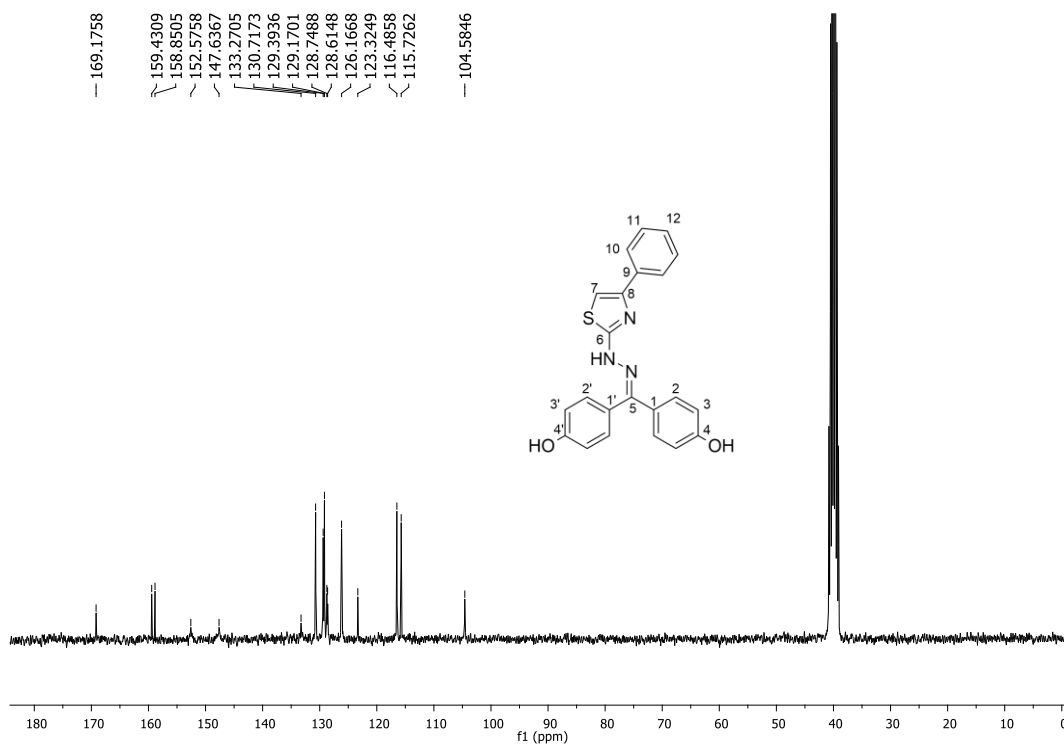


Figura 103 - Espectro de RMN de ¹³C de **3d** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

85_JPD-23 #375 RT: 2,28 AV: 1 NL: 8.37E7
T: FTMS -p ESI Full ms [120,00-1200,00]

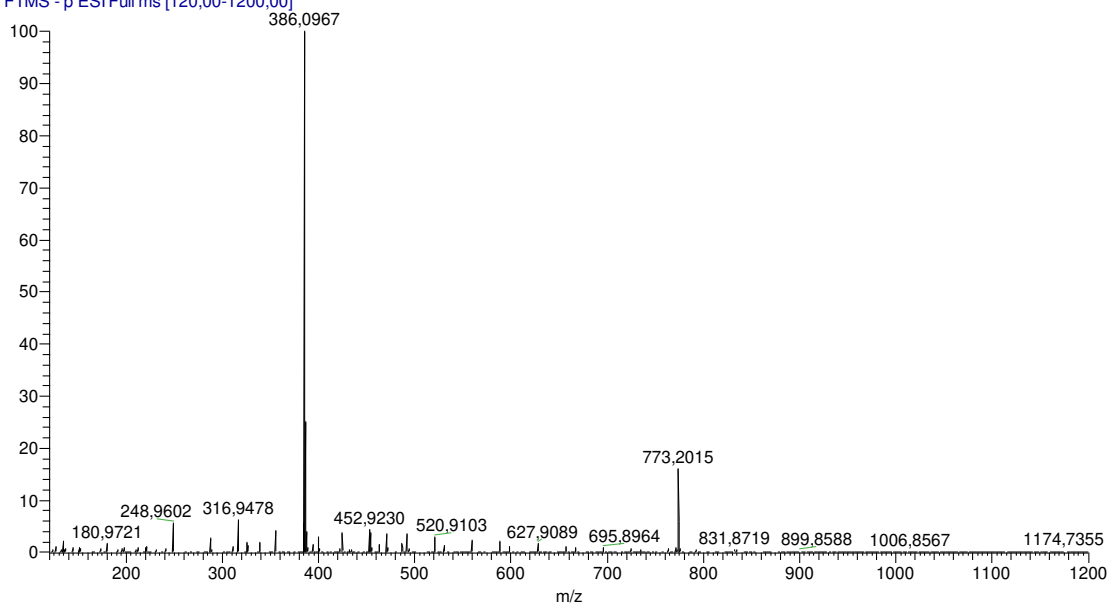


Figura 104 - Espectro de massas de **3d**.

Fonte: Do autor.

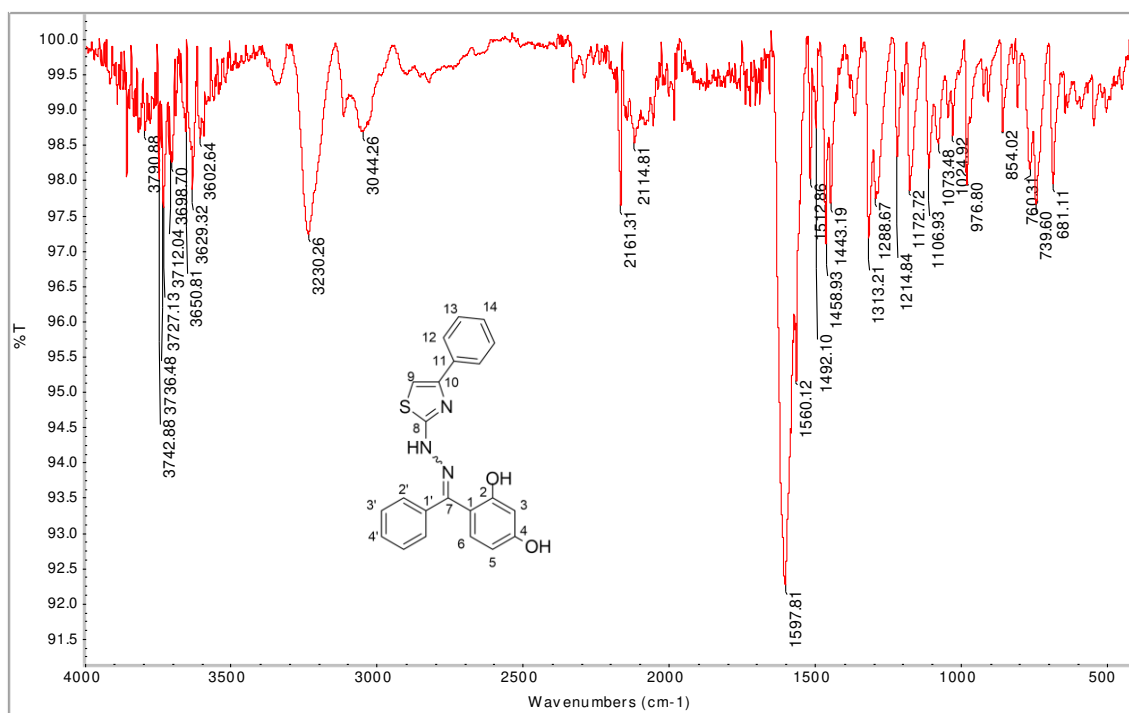


Figura 105 - Espectro no infravermelho de **3e**.

Fonte: Do autor.

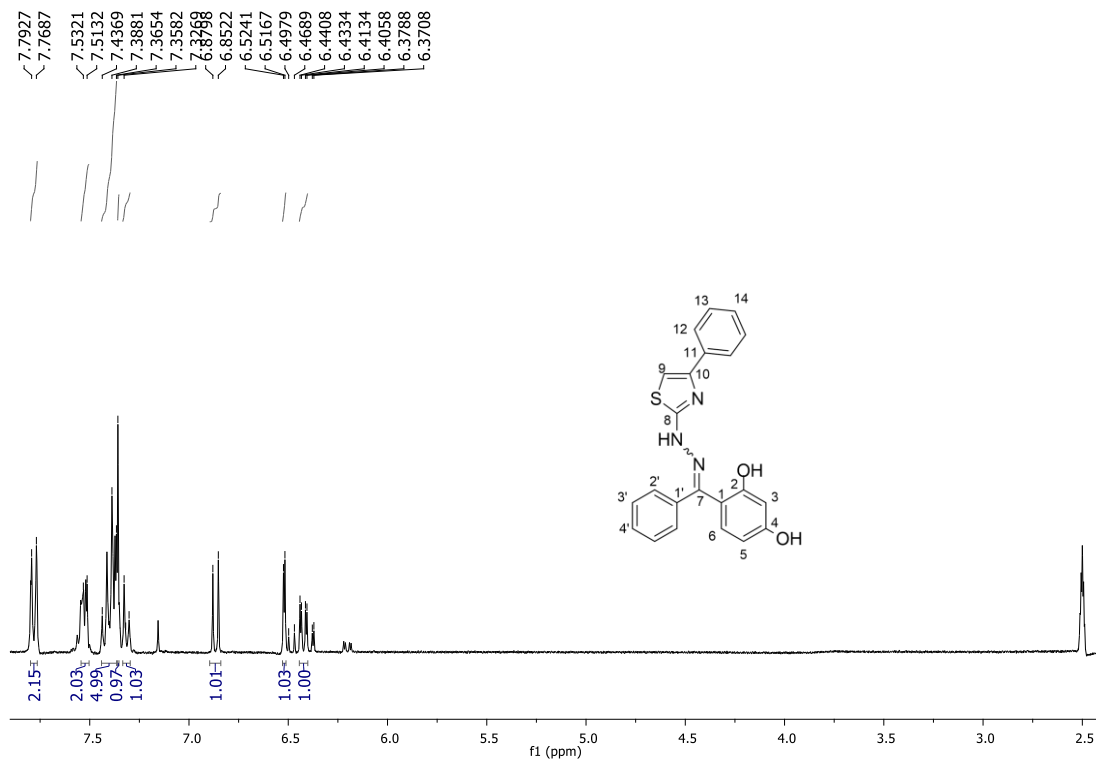


Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H de **3e** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

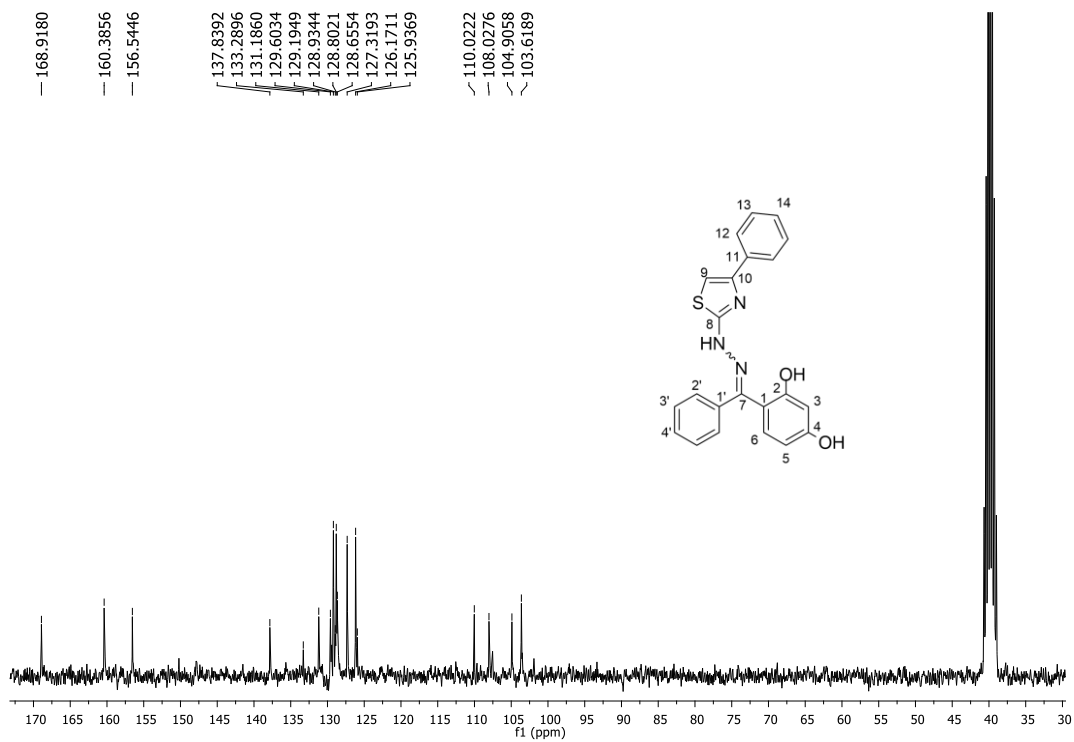


Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C de **3e** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

86_JPD-24 #391 RT: 2,38 AV: 1 NL: 1,26E8
T: FTMS - p ESIFull ms [120,00-1200,00]

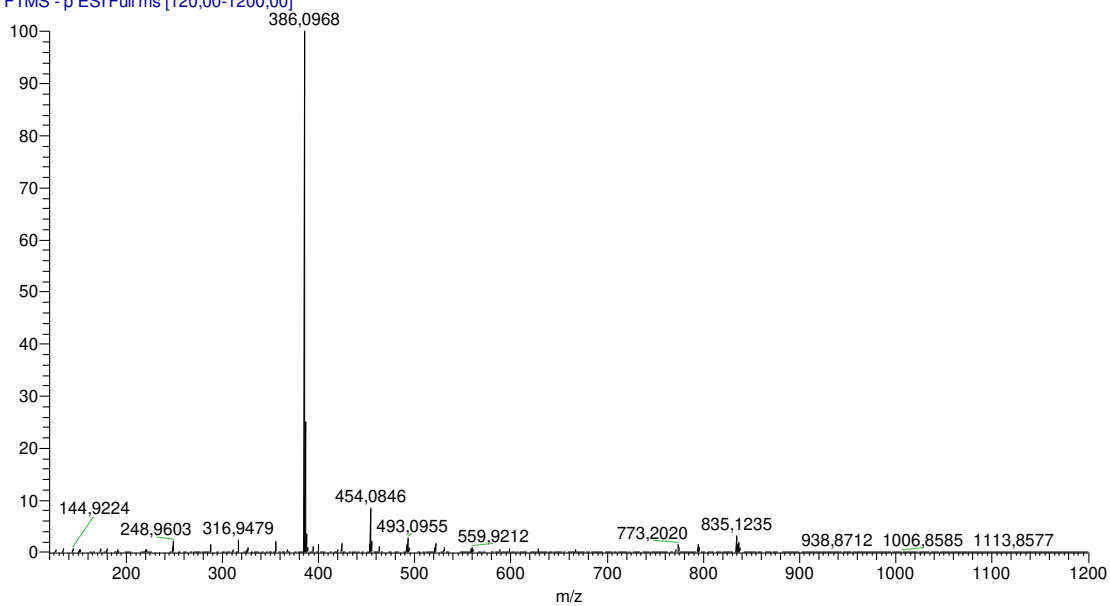


Figura 108 - Espectro de massas de **3e**.

Fonte: Do autor.

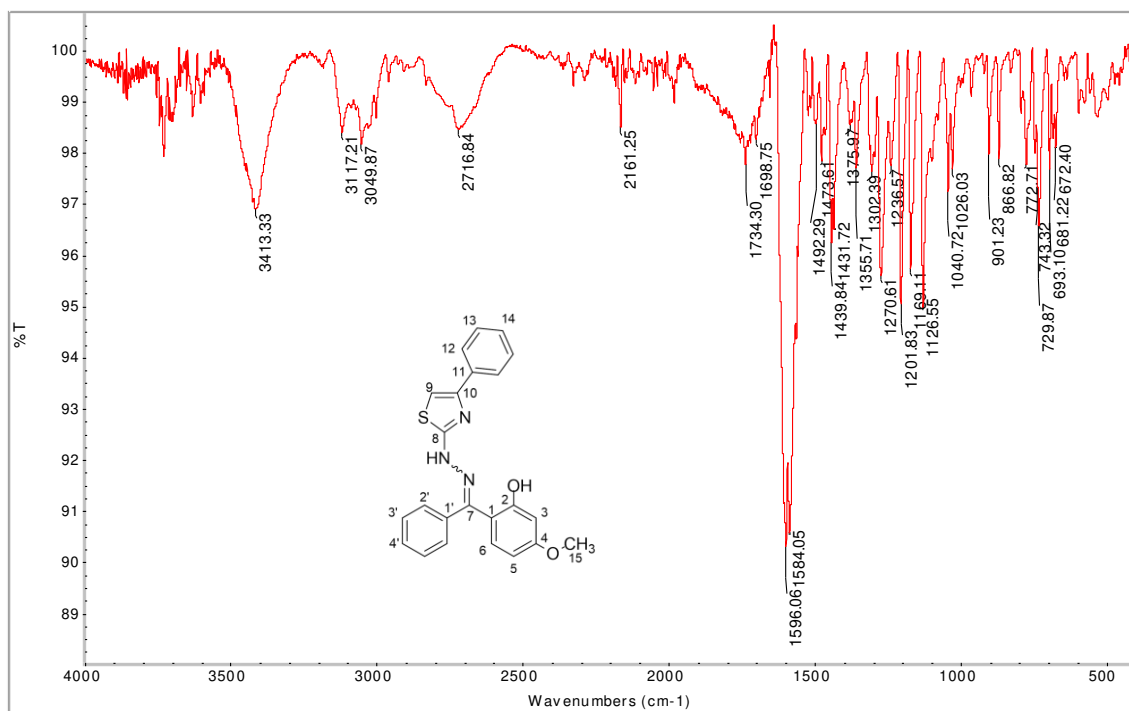


Figura 109 - Espectro no infravermelho de **3f**.

Fonte: Do autor.

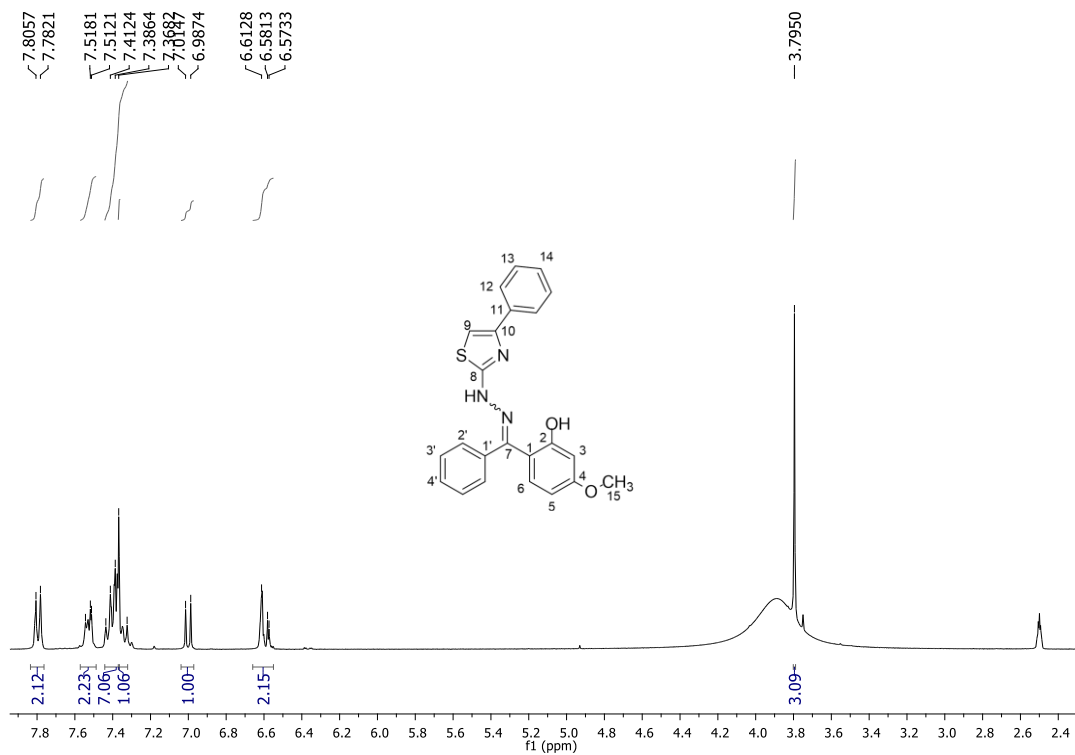


Figura 110 - Espectro de RMN de ¹H de **3f** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

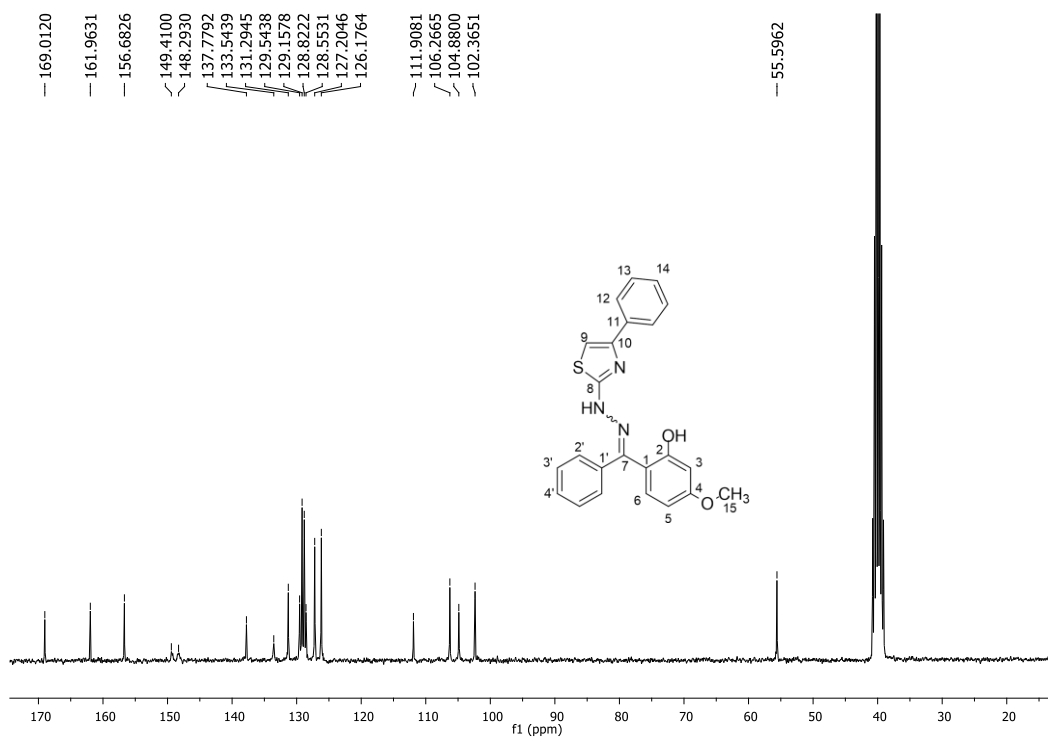
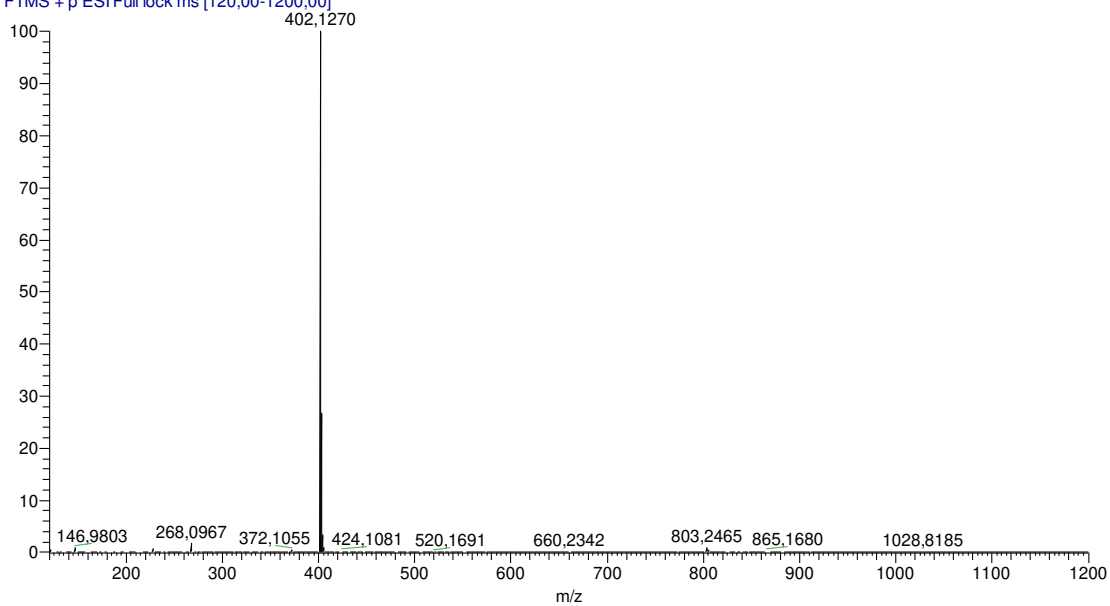


Figura 111 - Espectro de RMN de ¹³C de **3f** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

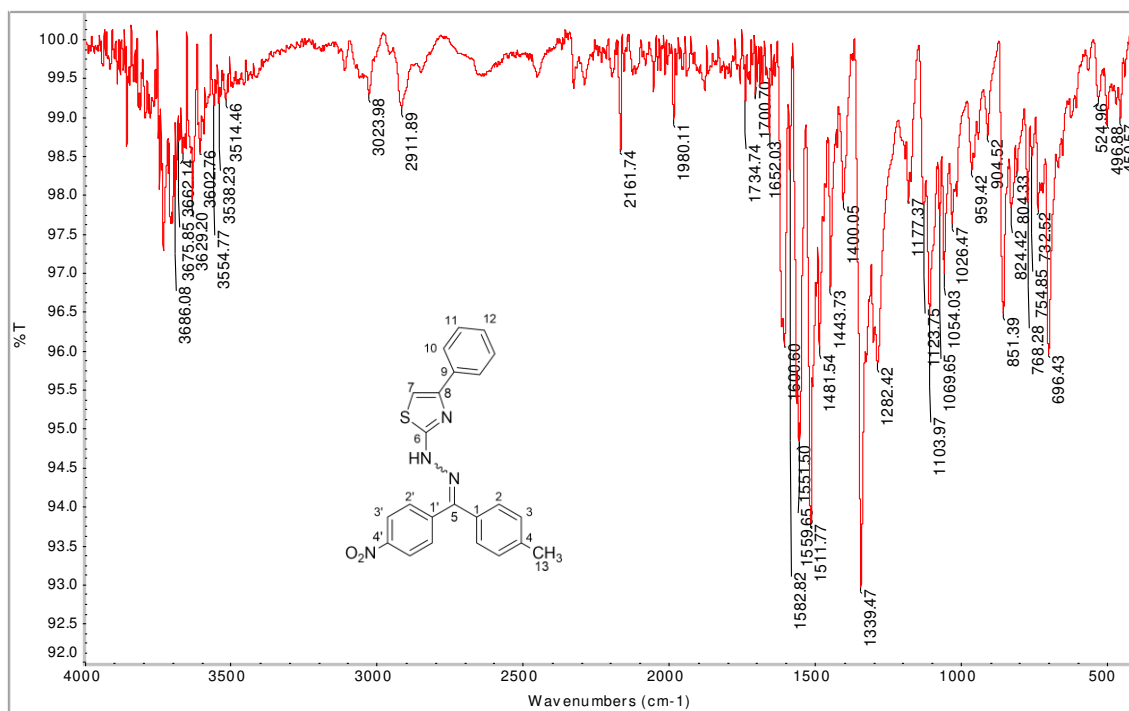
Fonte: Do autor.

87_JPD-25 #405 RT: 2,46 AV: 1 NL: 3,19E9

T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

Figura 112 - Espectro de massas de **3f**.

Fonte: Do autor.

Figura 113 - Espectro no infravermelho de **3g**.

Fonte: Do autor.

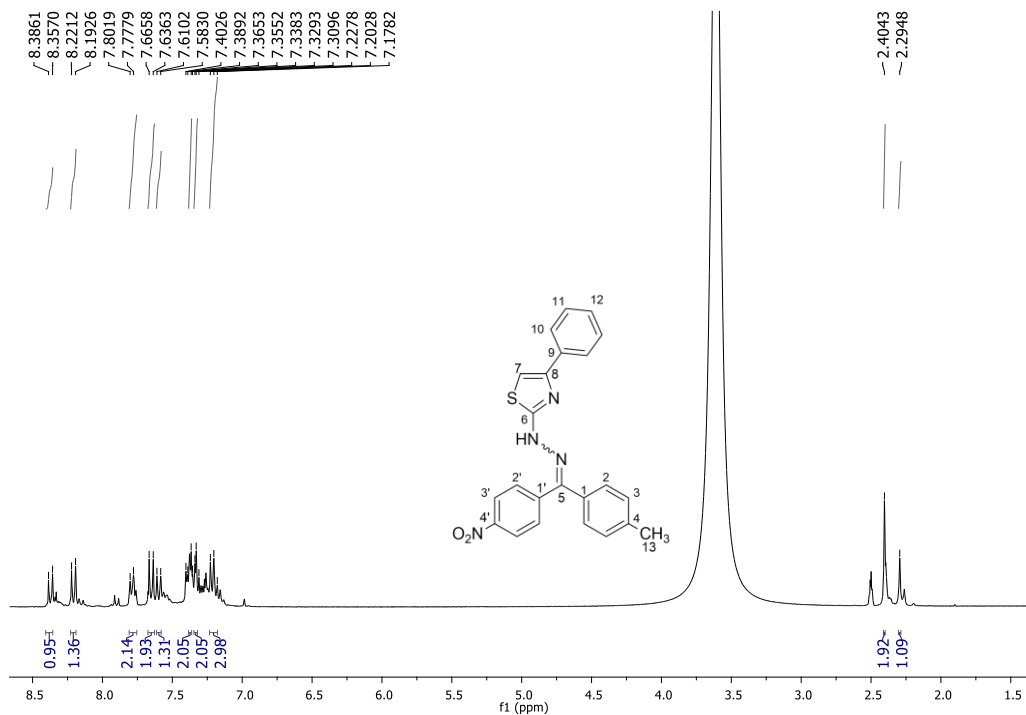


Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H de **3g** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

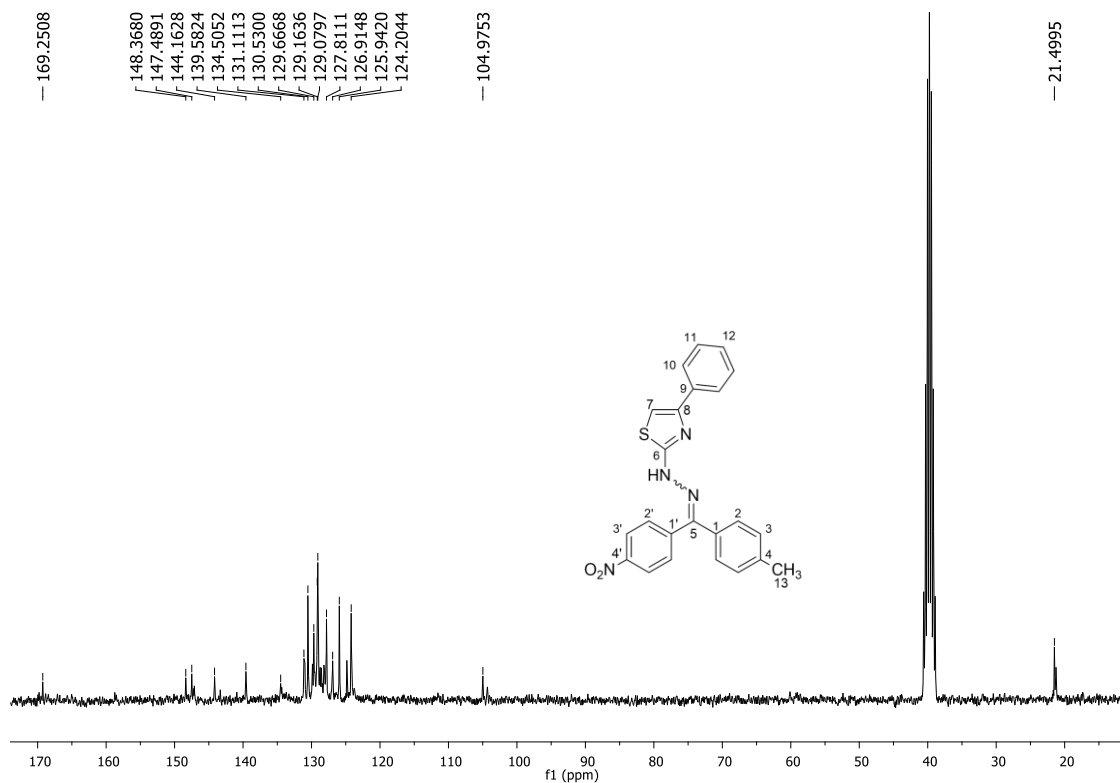


Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C de **3g** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

89_JPD-29 #471 RT: 2,86 AV: 1 NL: 1,20E8
T: FTMS -p ESIFull ms [120,00-1200,00]

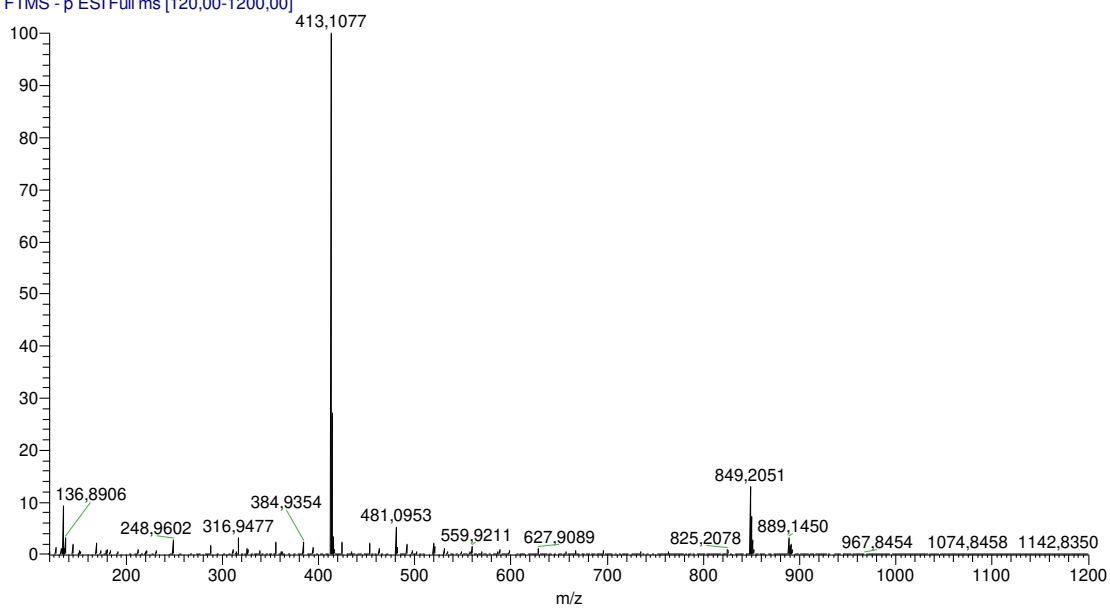


Figura 116 - Espectro de massas de **3g**.

Fonte: Do autor.

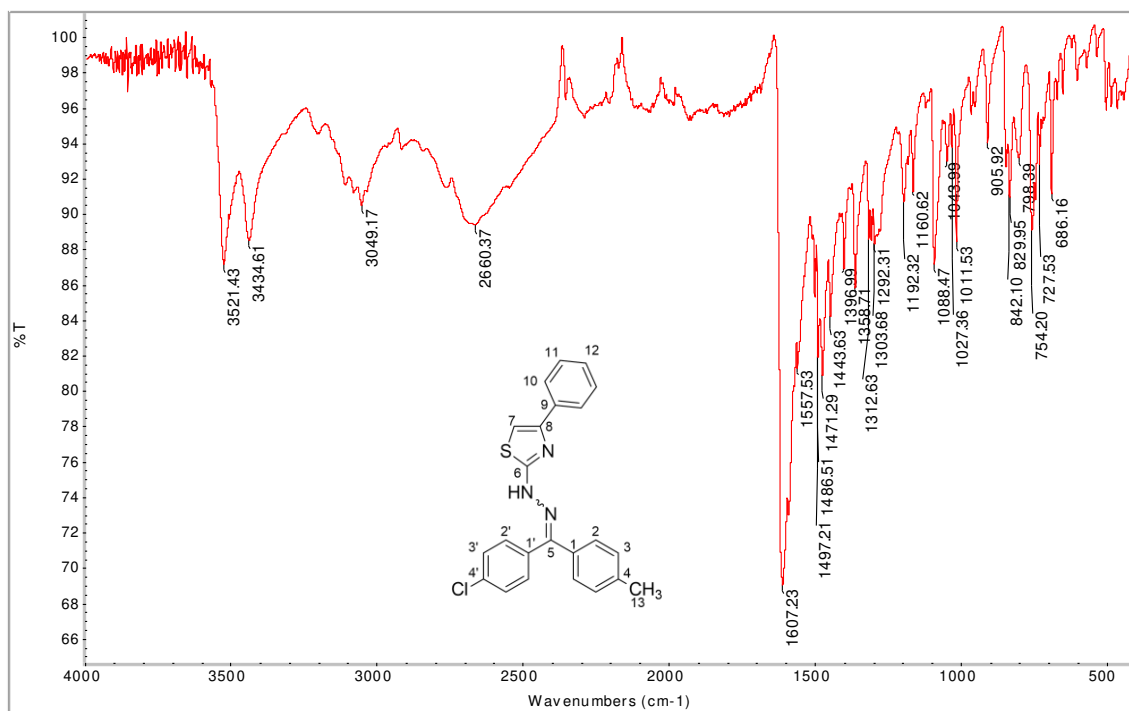


Figura 117 - Espectro no infravermelho de **3h**.

Fonte: Do autor.

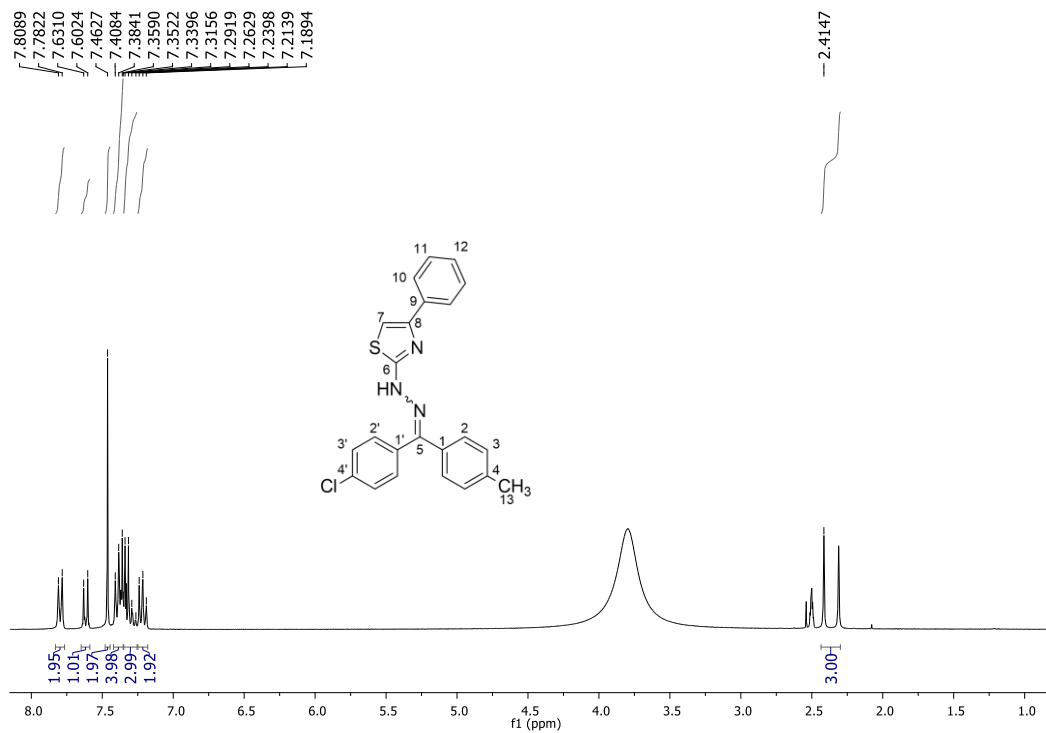


Figura 118 - Espectro de RMN de ¹H de **3h** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

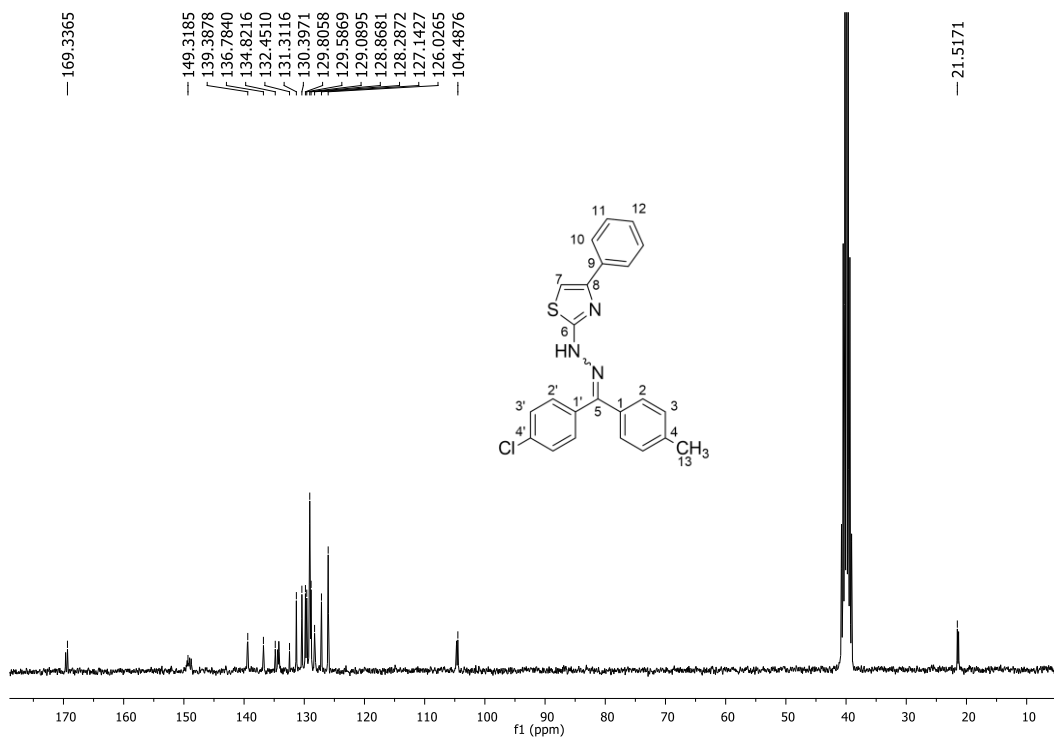
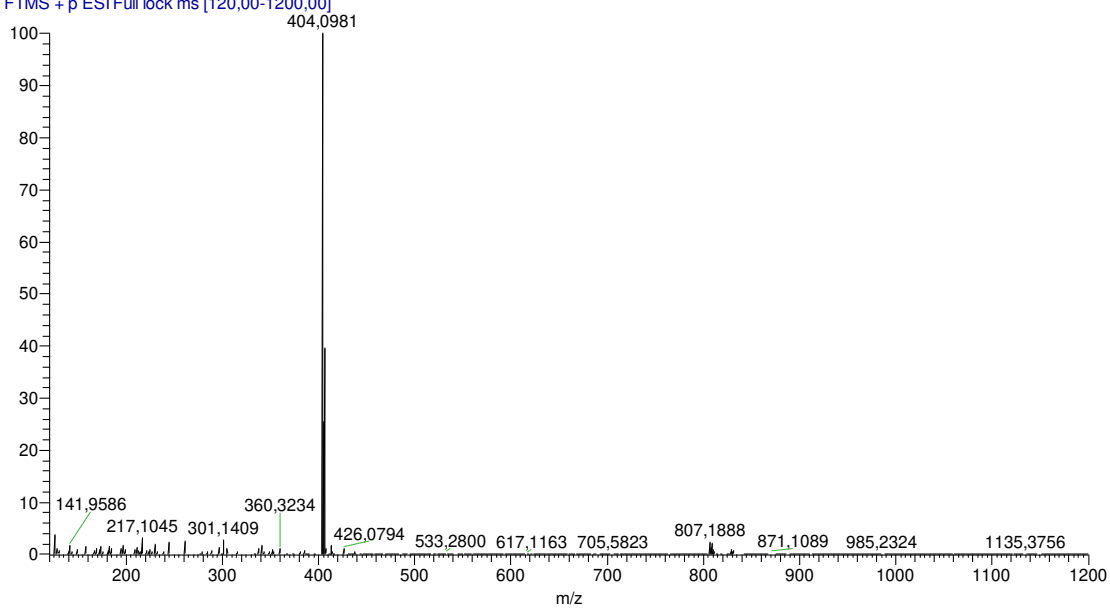


Figura 119 - Espectro de RMN de ¹³C de **3h** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

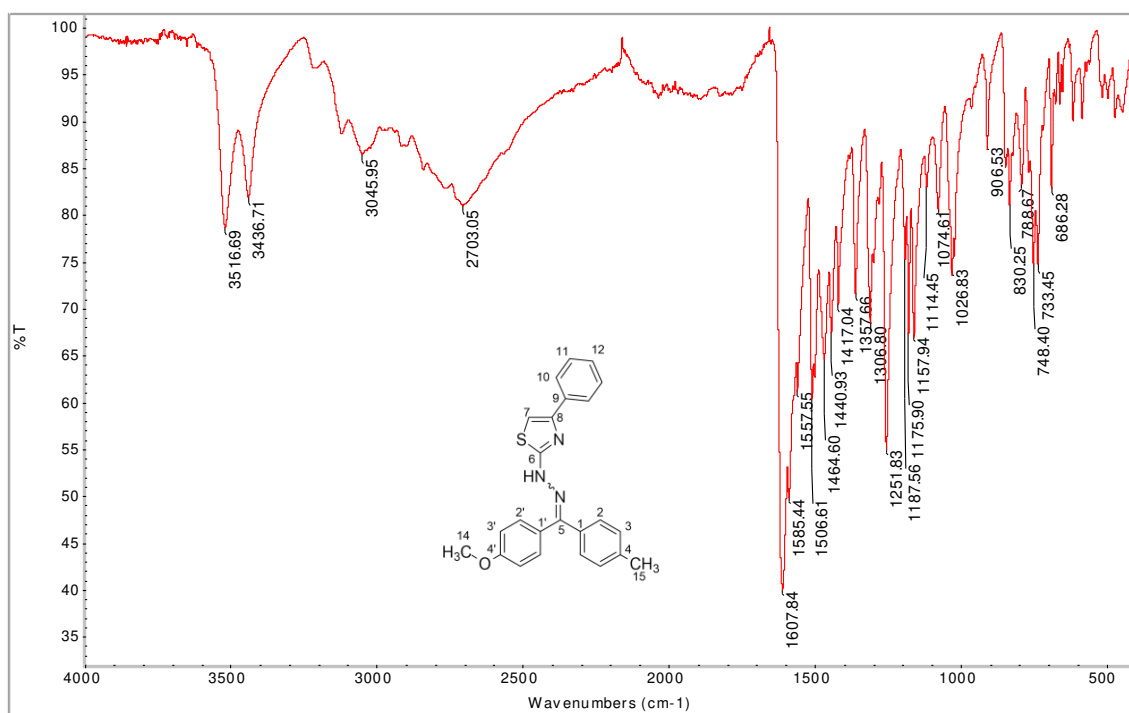
Fonte: Do autor.

94_JPD46 #181 RT: 1,09 AV: 1 NL: 4,06E8

T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

Figura 120 - Espectro de massas de **3h**.

Fonte: Do autor.

Figura 121 - Espectro no infravermelho de **3i**.

Fonte: Do autor.

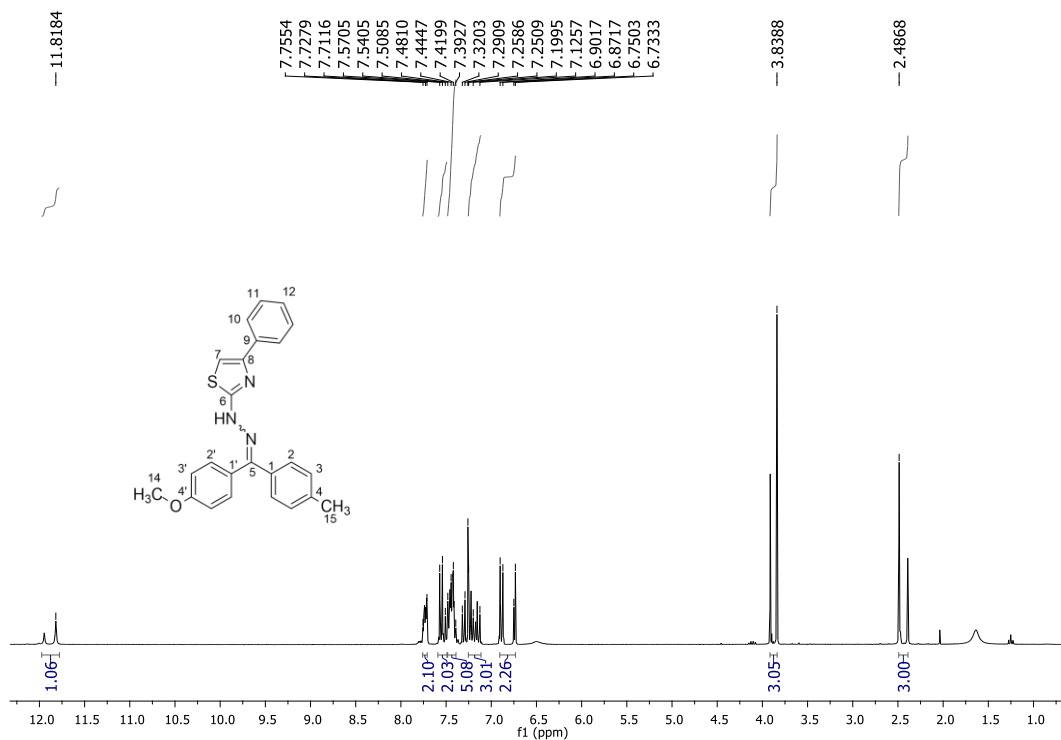


Figura 122 - Espectro de RMN de ^1H de **3i** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

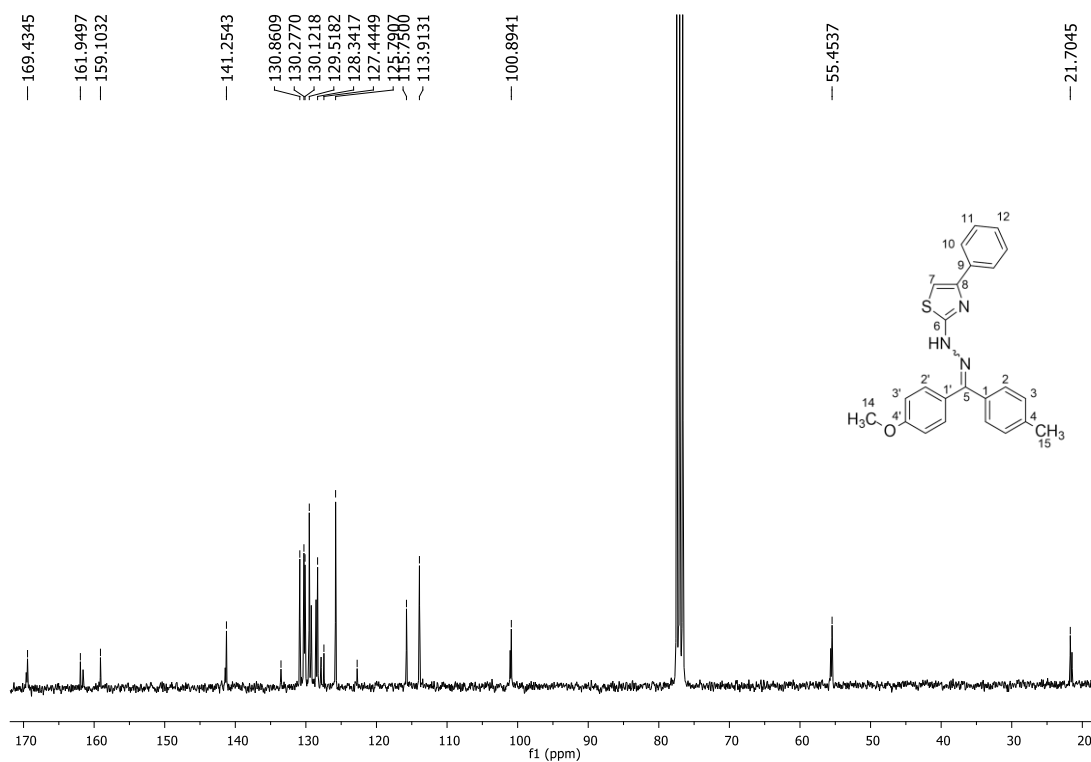
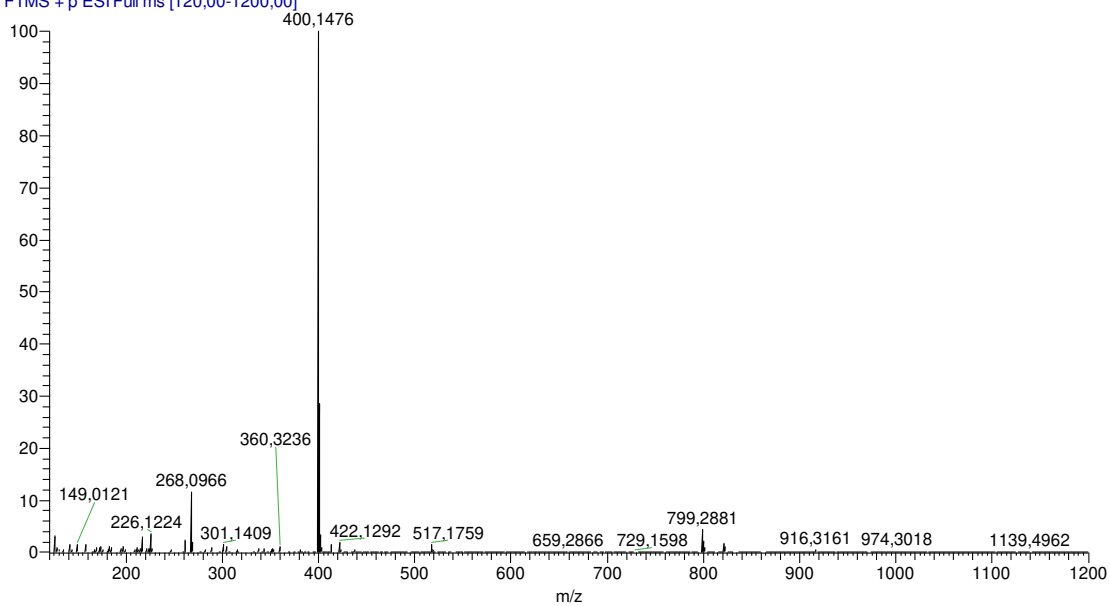


Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C de **3i** (CDCl_3 , 75 MHz).

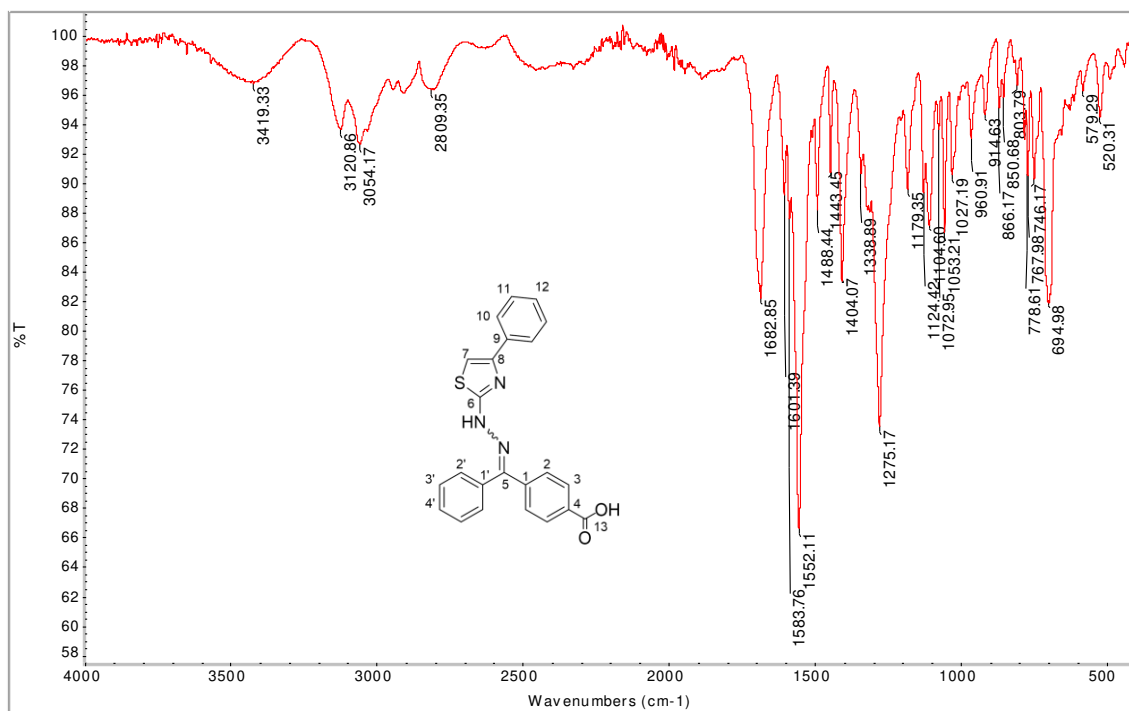
Fonte: Do autor.

97_JPD56 #193 RT: 1,16 AV: 1 NL: 4,34E8

T: FTMS + p ESI Full ms [120,00-1200,00]

Figura 124 - Espectro de massas de **3i**.

Fonte: Do autor.

Figura 125 - Espectro no infravermelho de **3j**.

Fonte: Do autor.

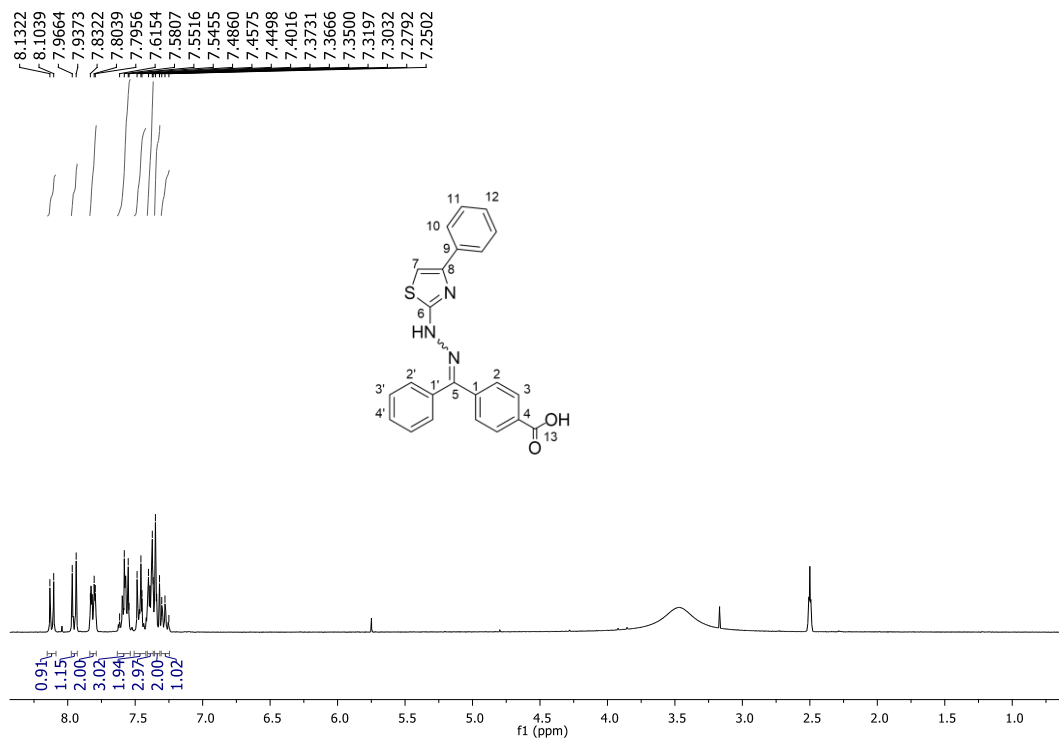


Figura 126 - Espectro de RMN de ¹H de **3j** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

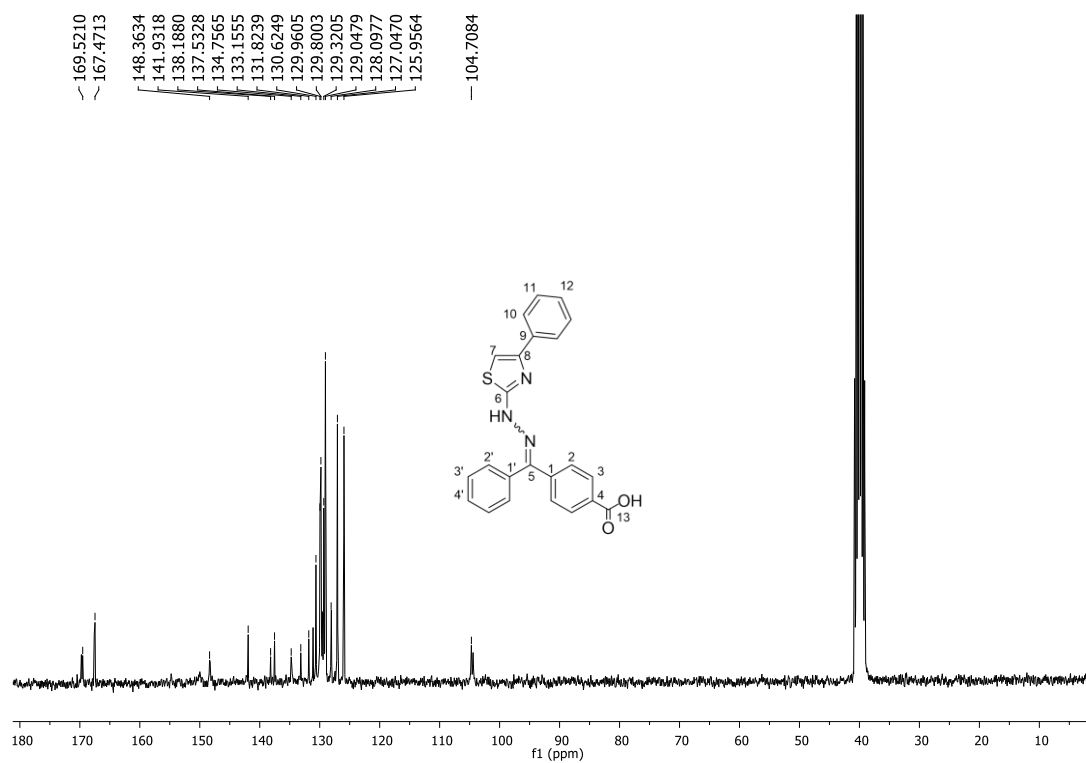


Figura 127 - Espectro de RMN de ¹³C de **3j** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

95_JPD-47 #401 RT: 2,44 AV: 1 NL: 1,19E9
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

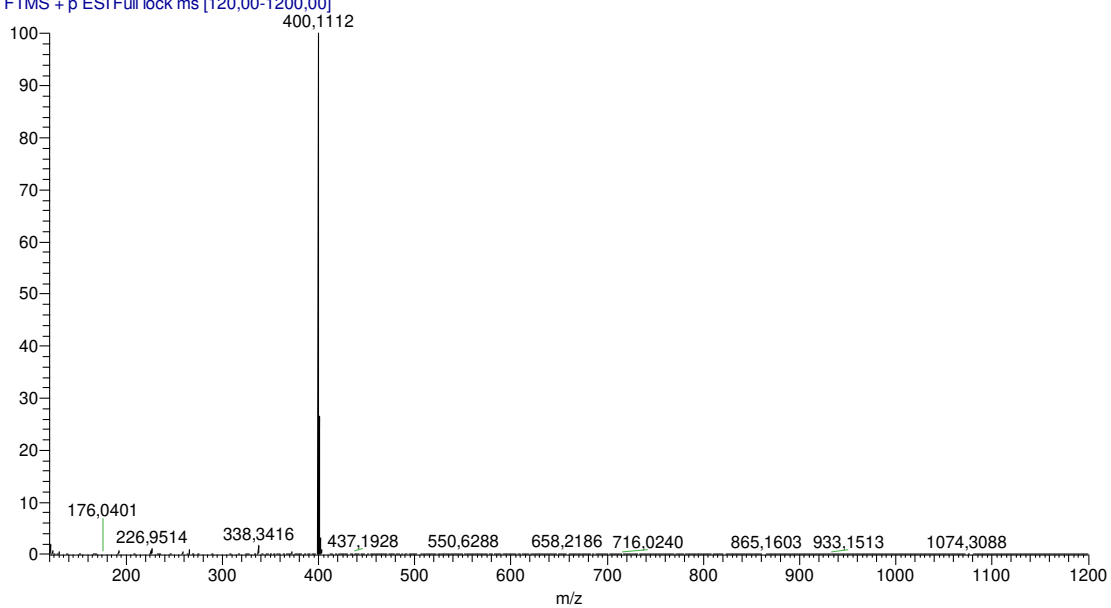


Figura 128 - Espectro de massas de **3j**.

Fonte: Do autor.

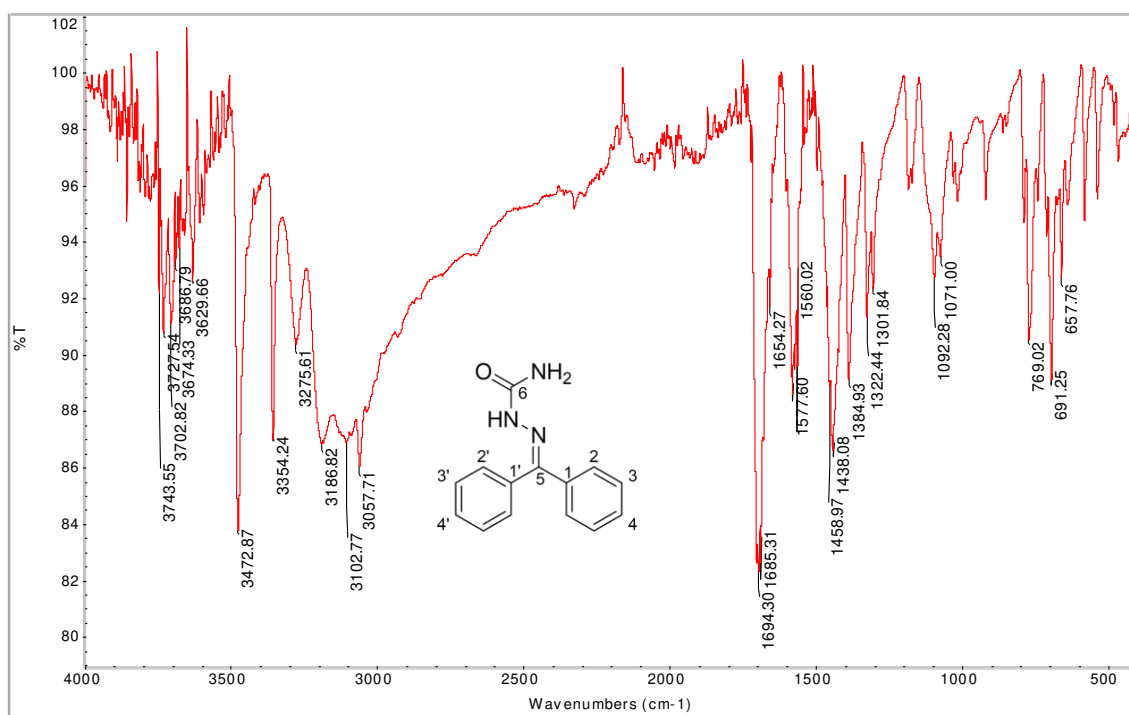


Figura 129 - Espectro no infravermelho de **4a**.

Fonte: Do autor.

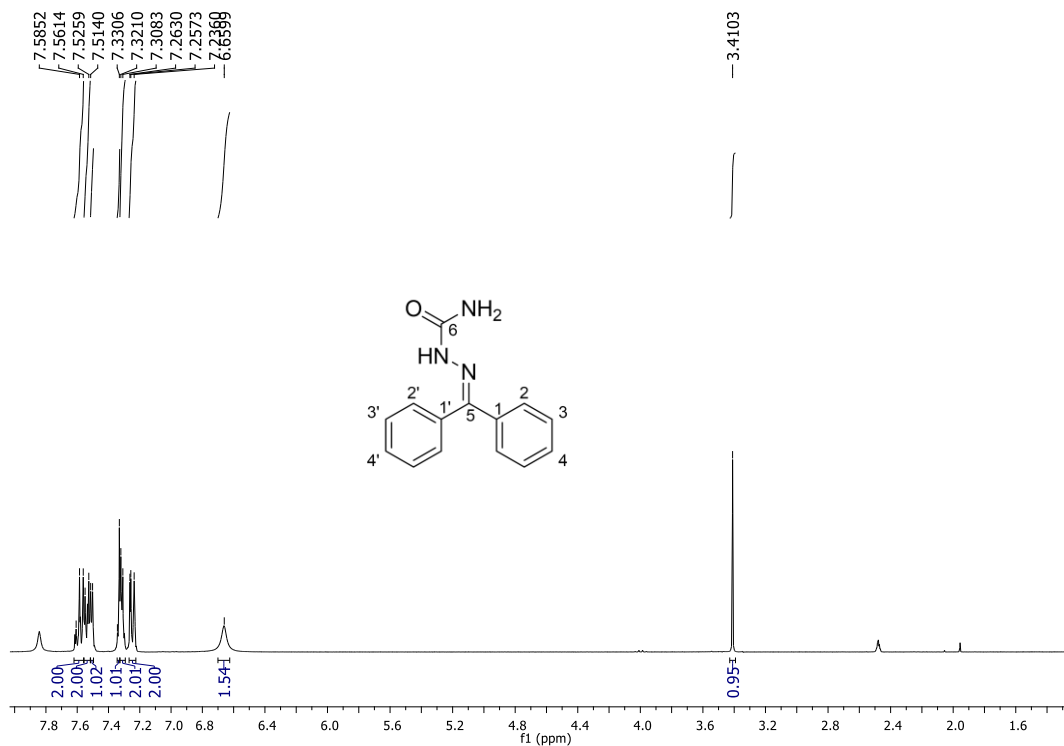


Figura 130 - Espectro de RMN de ¹H de **4a** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

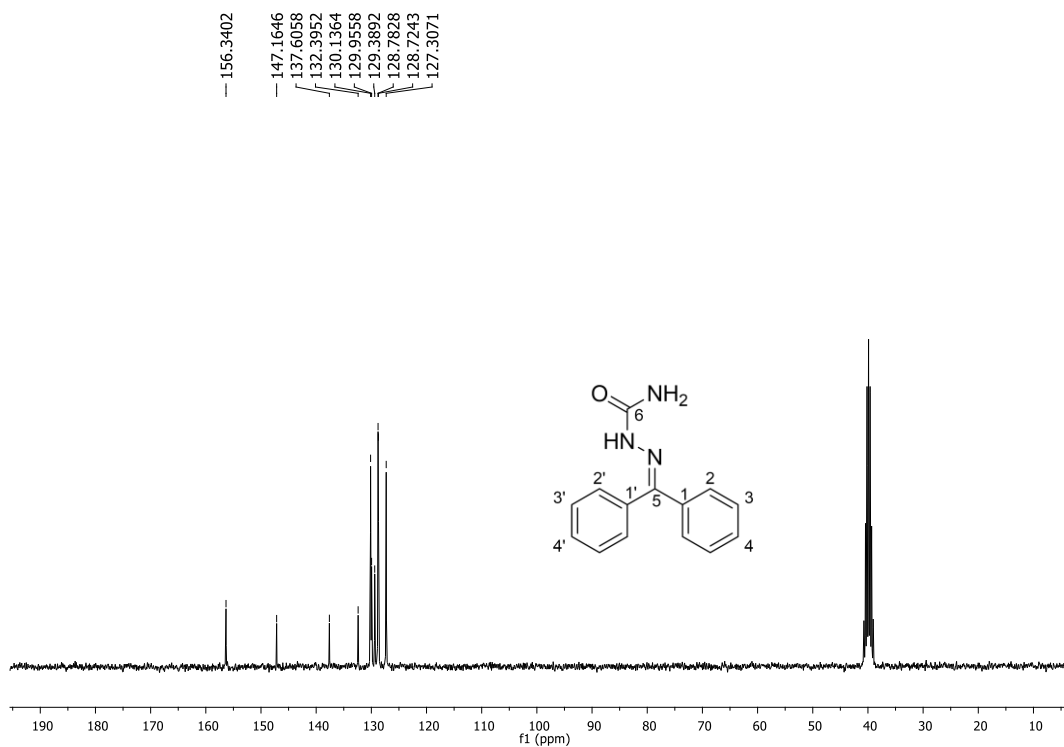


Figura 131 - Espectro de RMN de ¹³C de **4a** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

64_JPD-2 #377 RT: 2,29 AV: 1 NL: 5,76E8
T: FTMS + p ESIFull lock ms [120,00-1200,00]

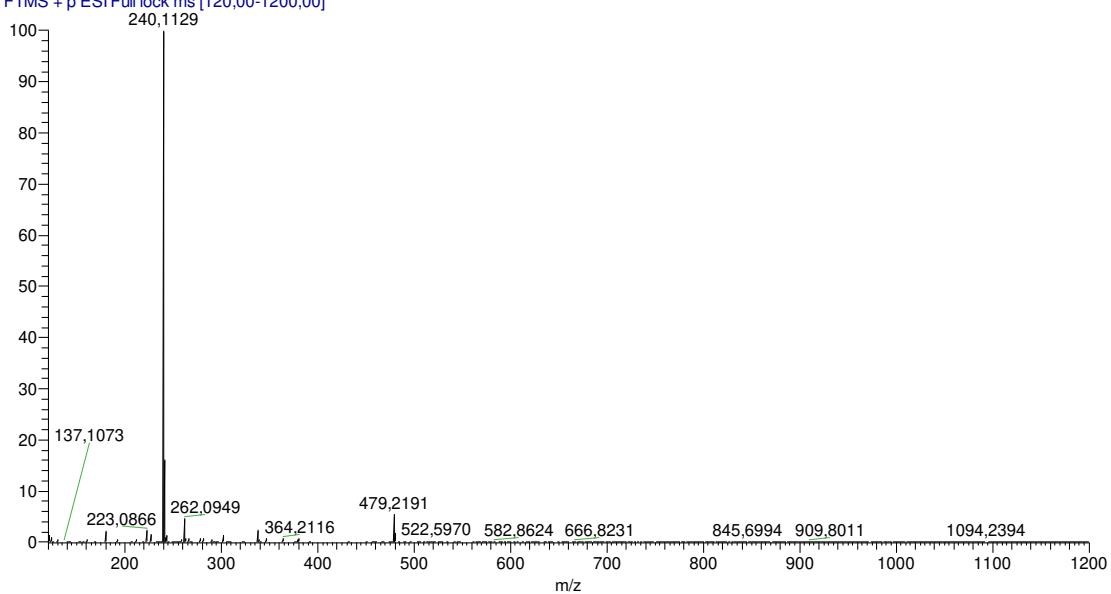


Figura 132 - Espectro de massas de **4a**.

Fonte: Do autor.

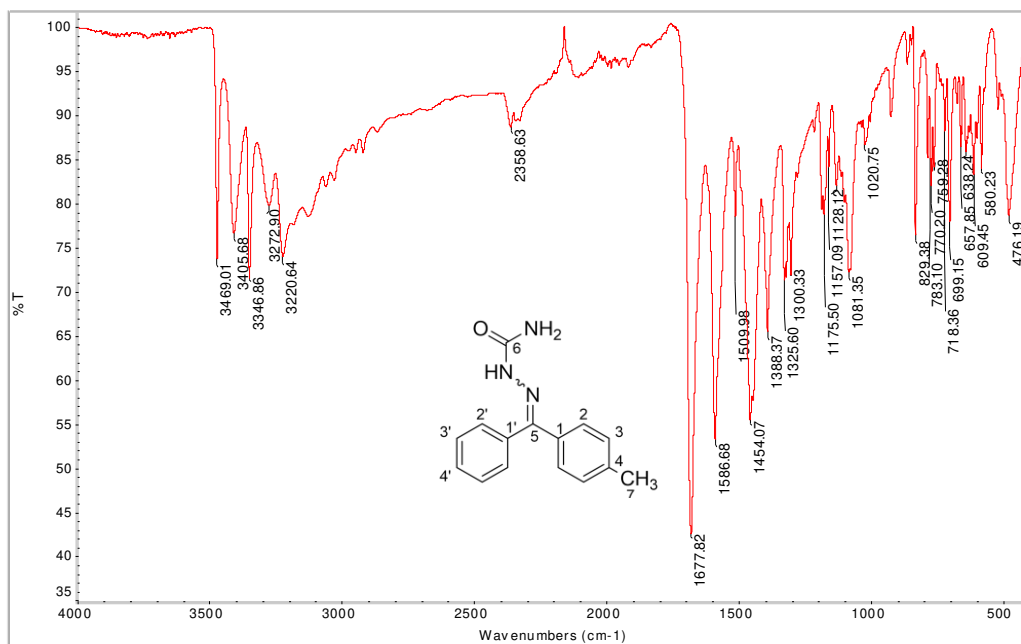


Figura 133 - Espectro no infravermelho de **4b**.

Fonte: Do autor.

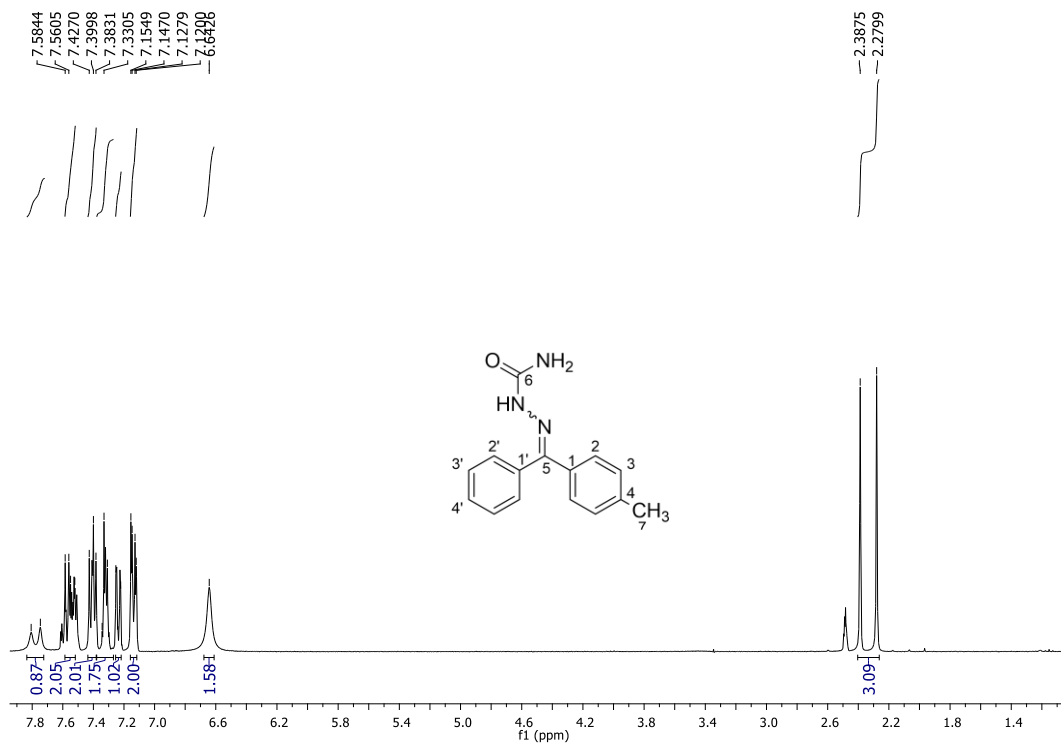


Figura 134 - Espectro de RMN de ^1H de **4b** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

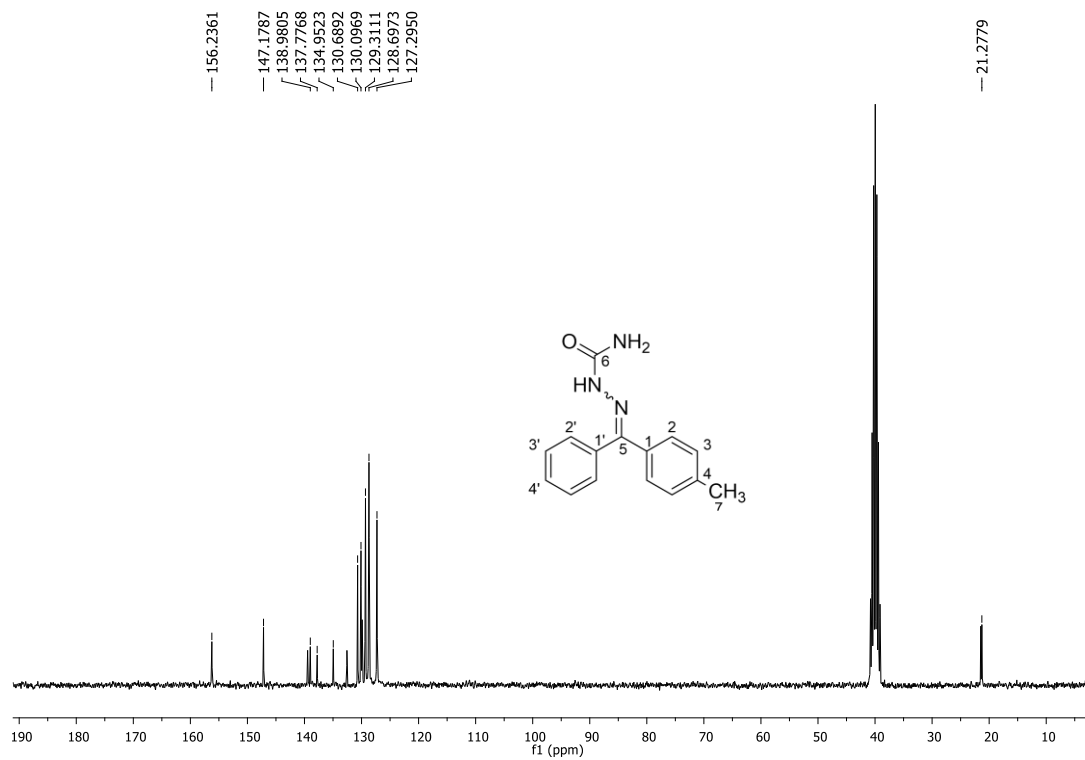


Figura 135 - Espectro de RMN de ^{13}C de **4b** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

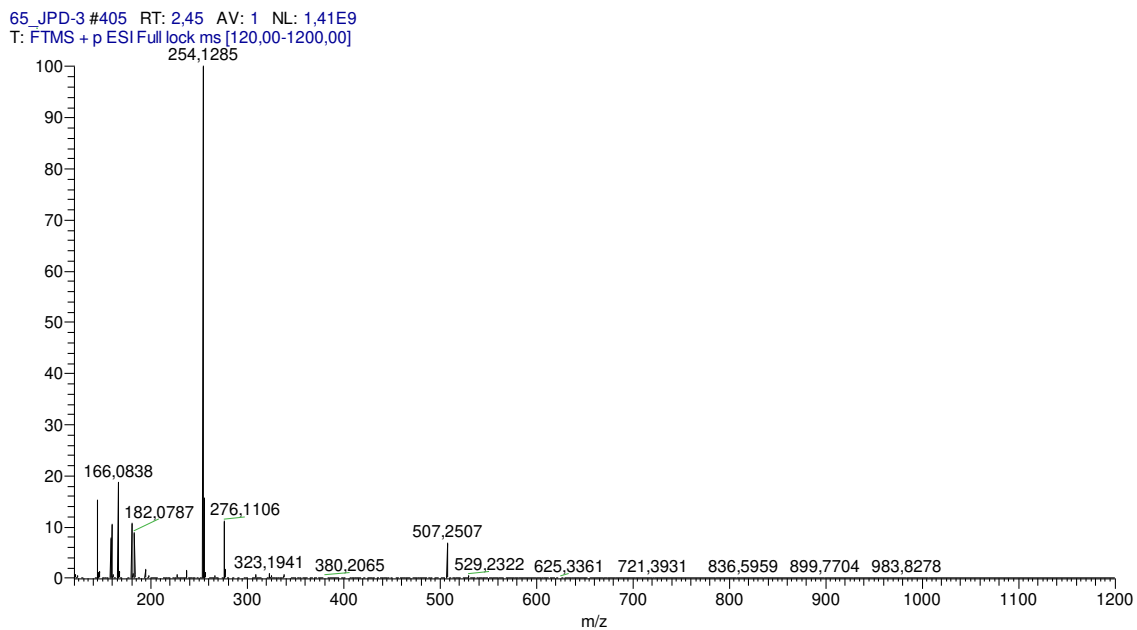


Figura 136 - Espectro de massas de **4b**.

Fonte: Do autor.

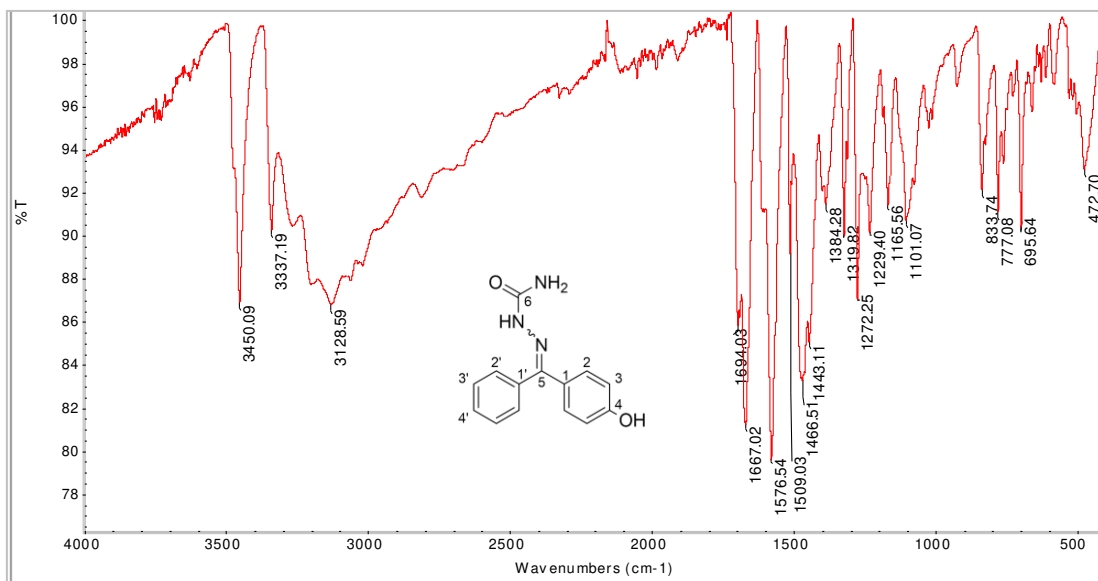


Figura 137 - Espectro no infravermelho de **4c**.

Fonte: Do autor.

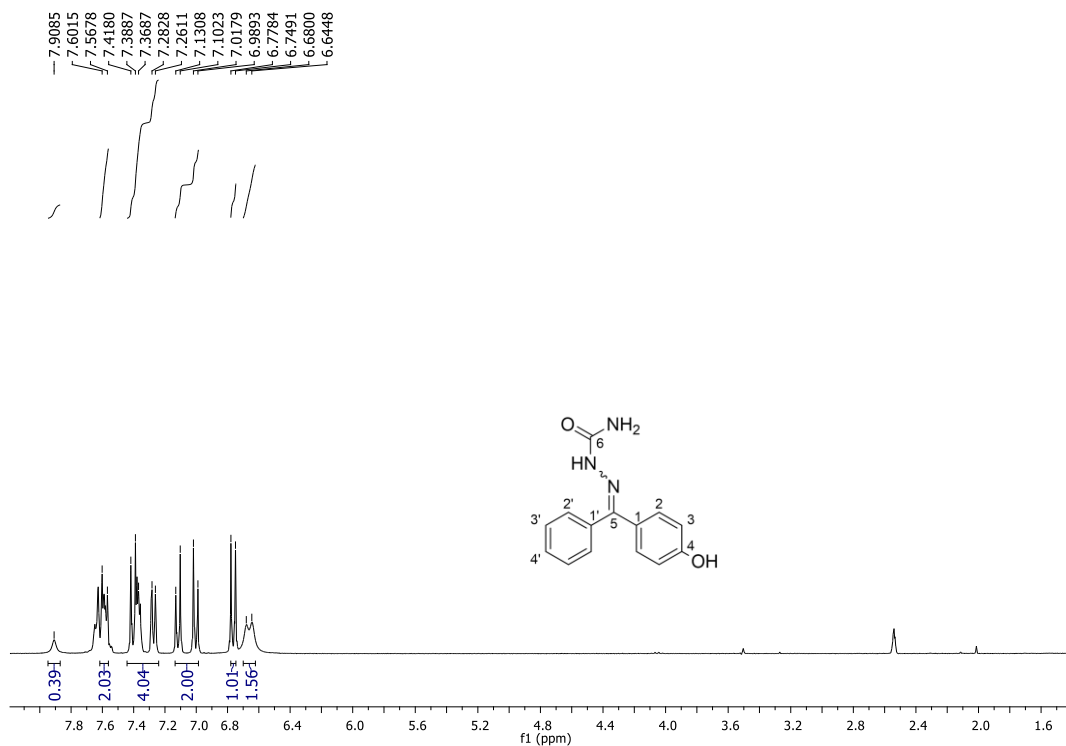


Figura 138 - Espectro de RMN de ^1H de **4c** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

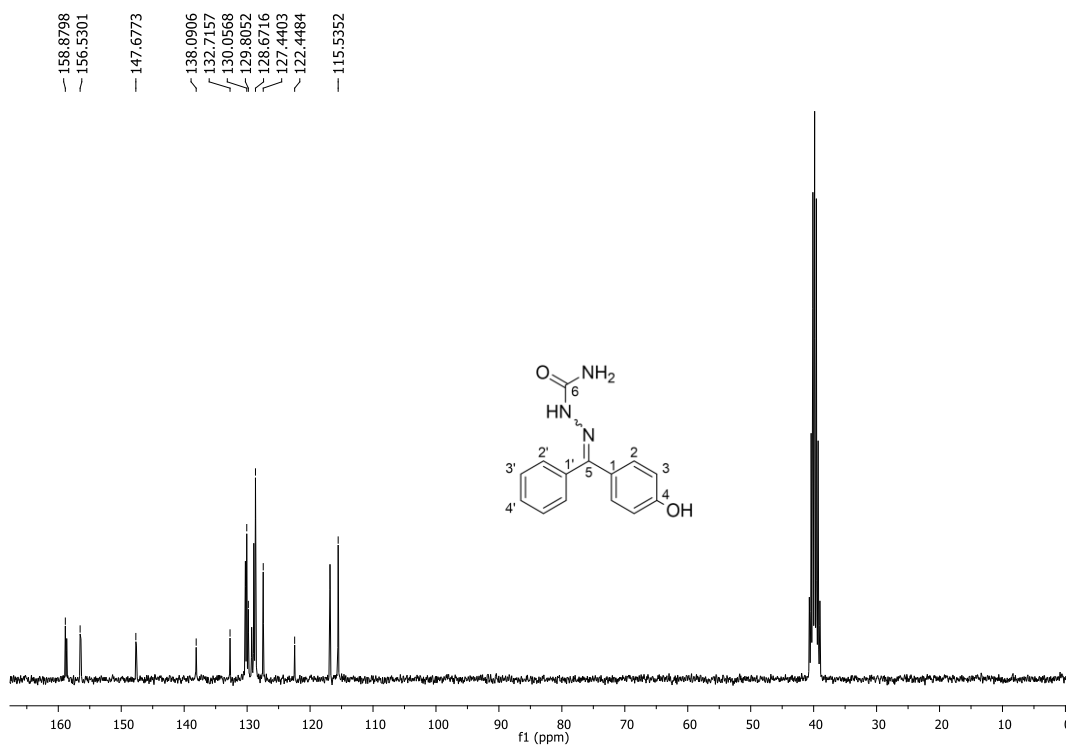


Figura 139 - Espectro de RMN de ^{13}C de **4c** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

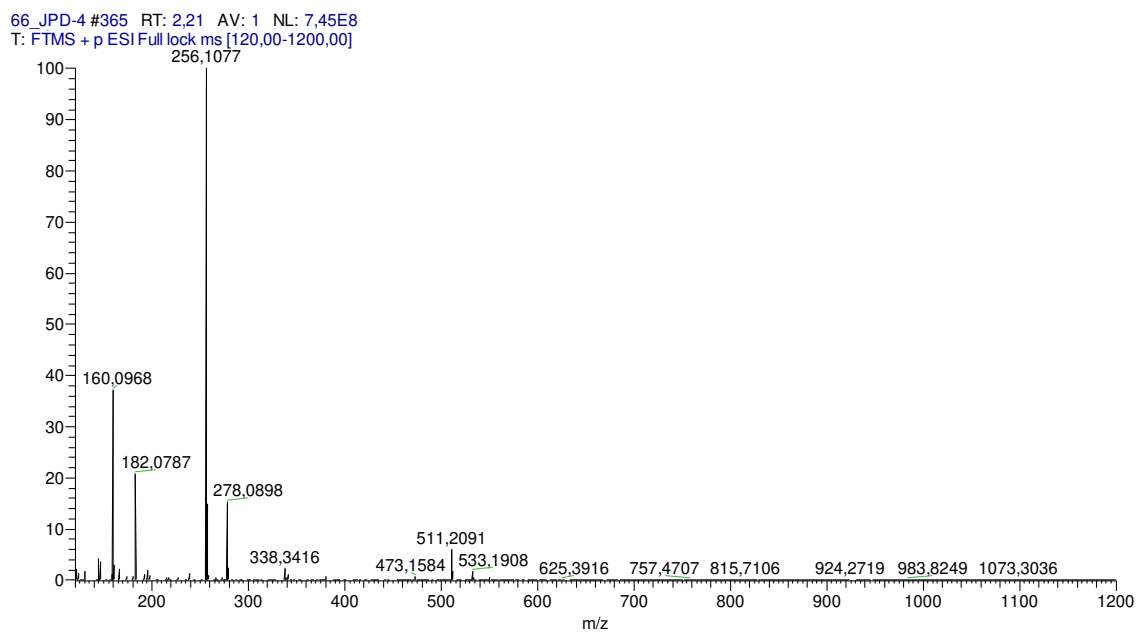


Figura 140 - Espectro de massas de **4c**.

Fonte: Do autor.

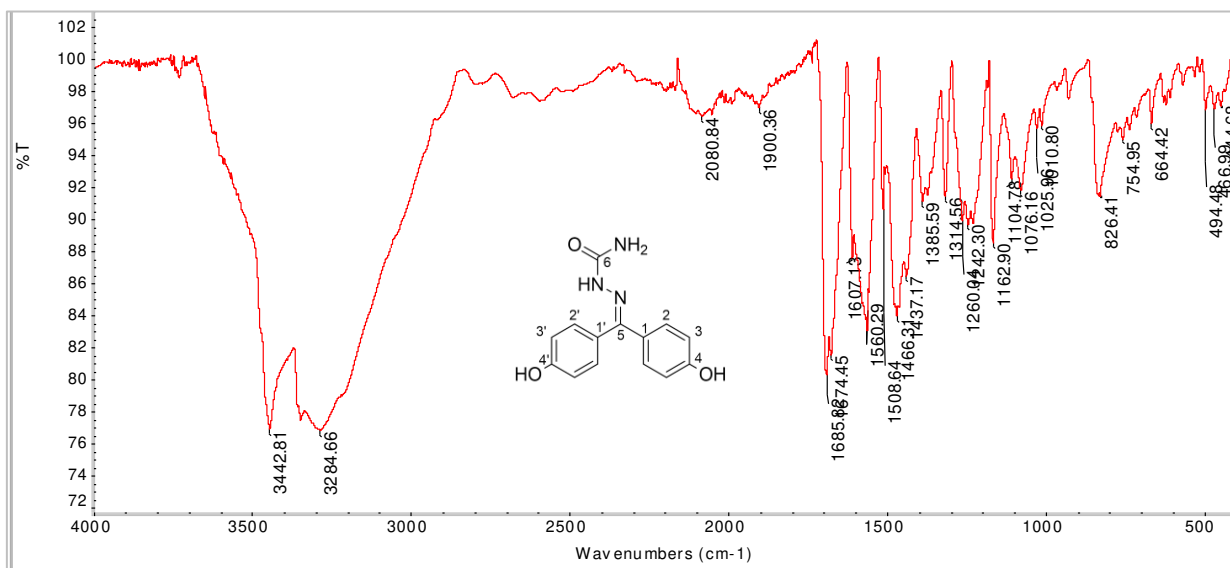


Figura 141 - Espectro no infravermelho de **4d**.

Fonte: Do autor.

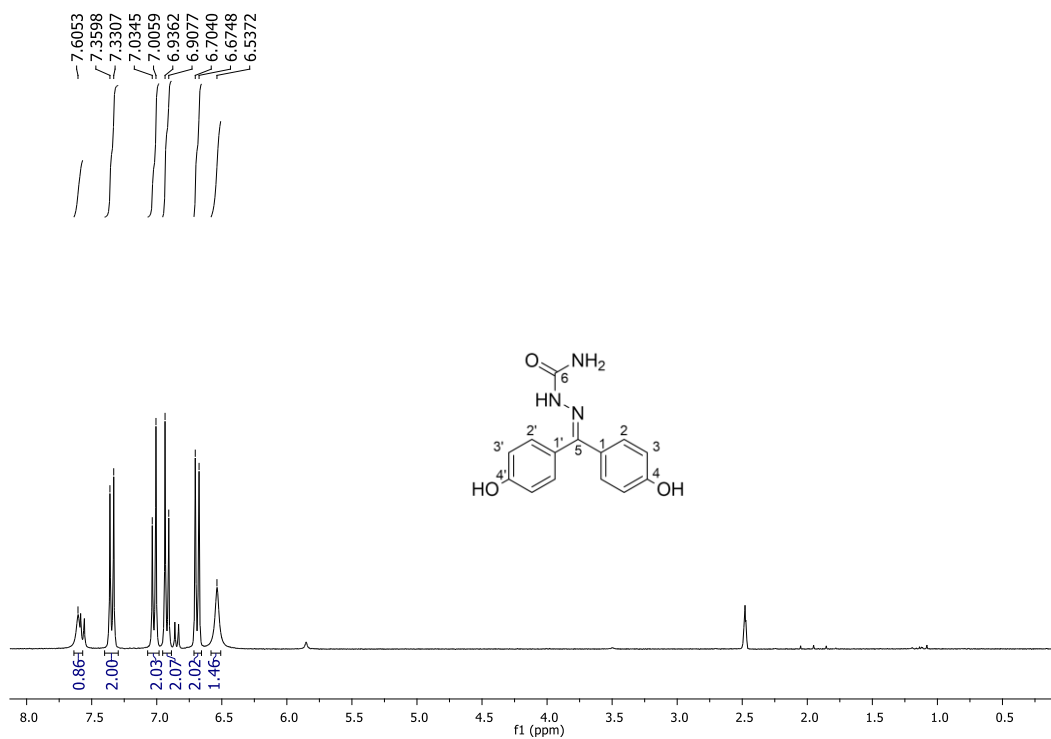


Figura 142 - Espectro de RMN de ^1H de **4d** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

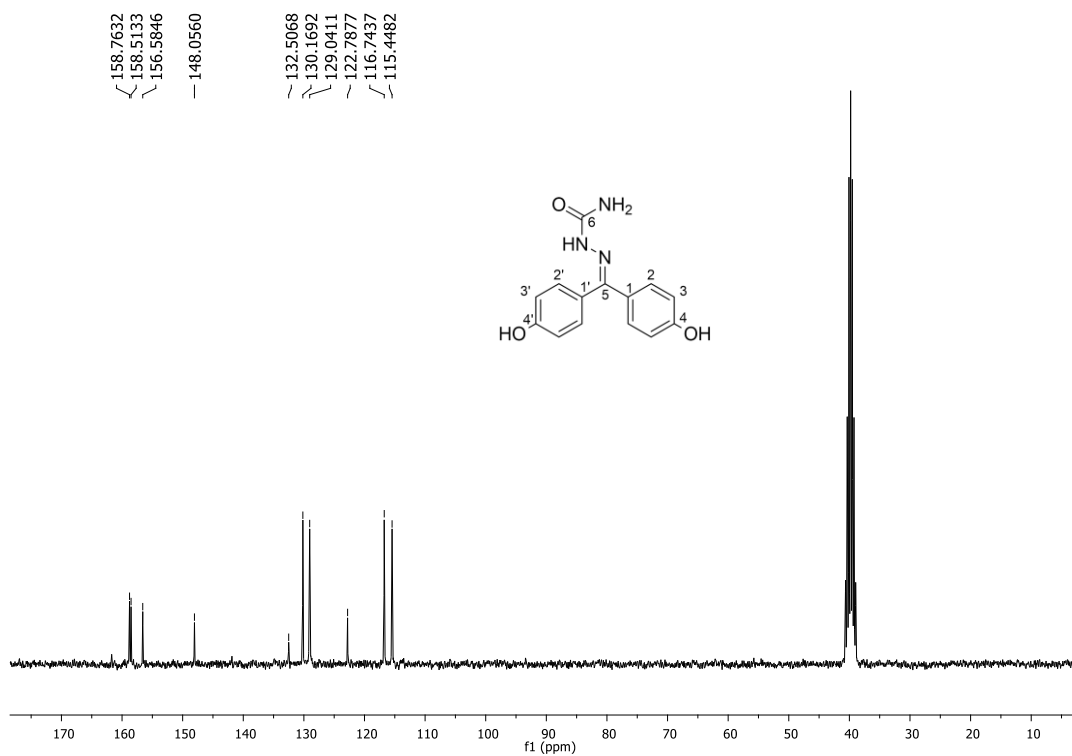


Figura 143 - Espectro de RMN de ^{13}C de **4d** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

67_JPD-5 #333 RT: 2.02 AV: 1 NL: 3.30E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

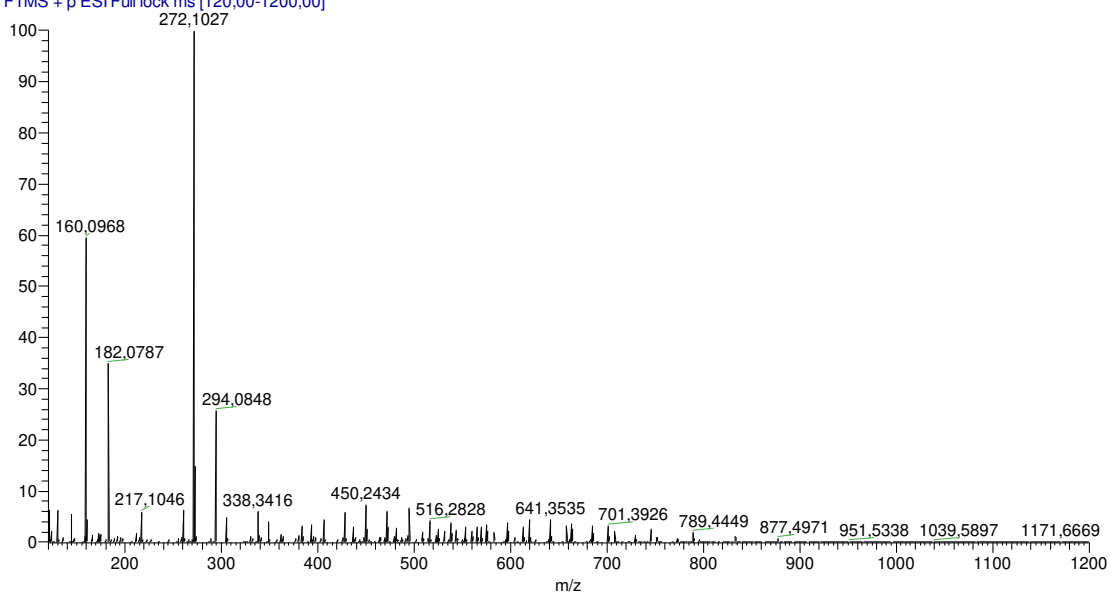


Figura 144 - Espectro de massas de **4d**.

Fonte: Do autor.

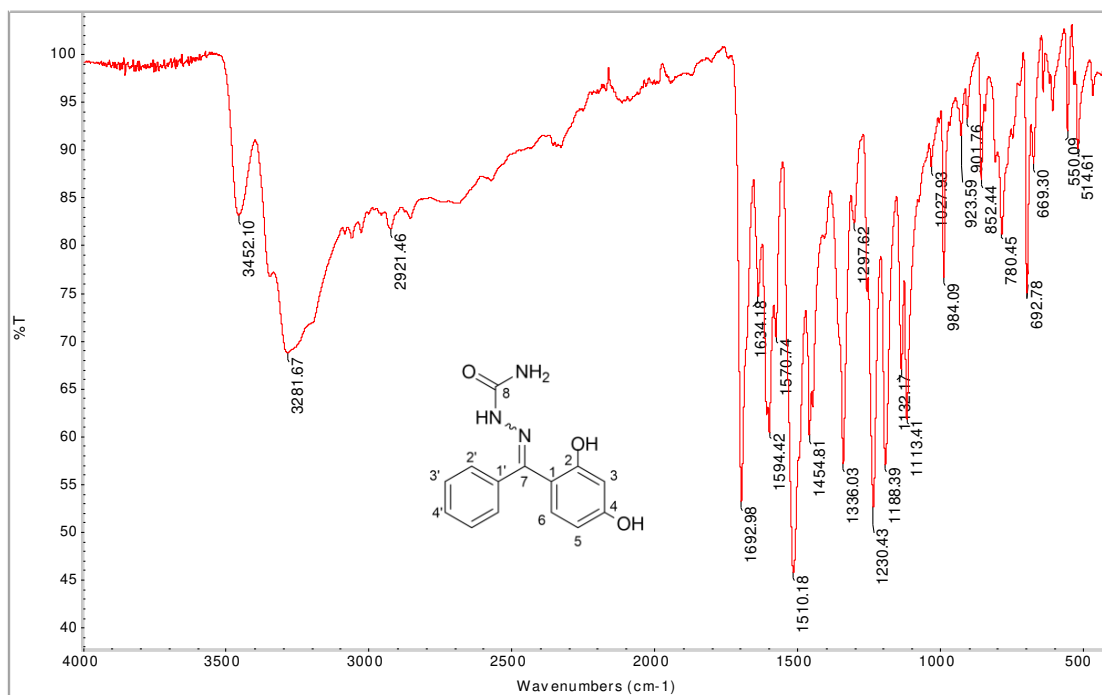


Figura 145 - Espectro no infravermelho de **4e**.

Fonte: Do autor.

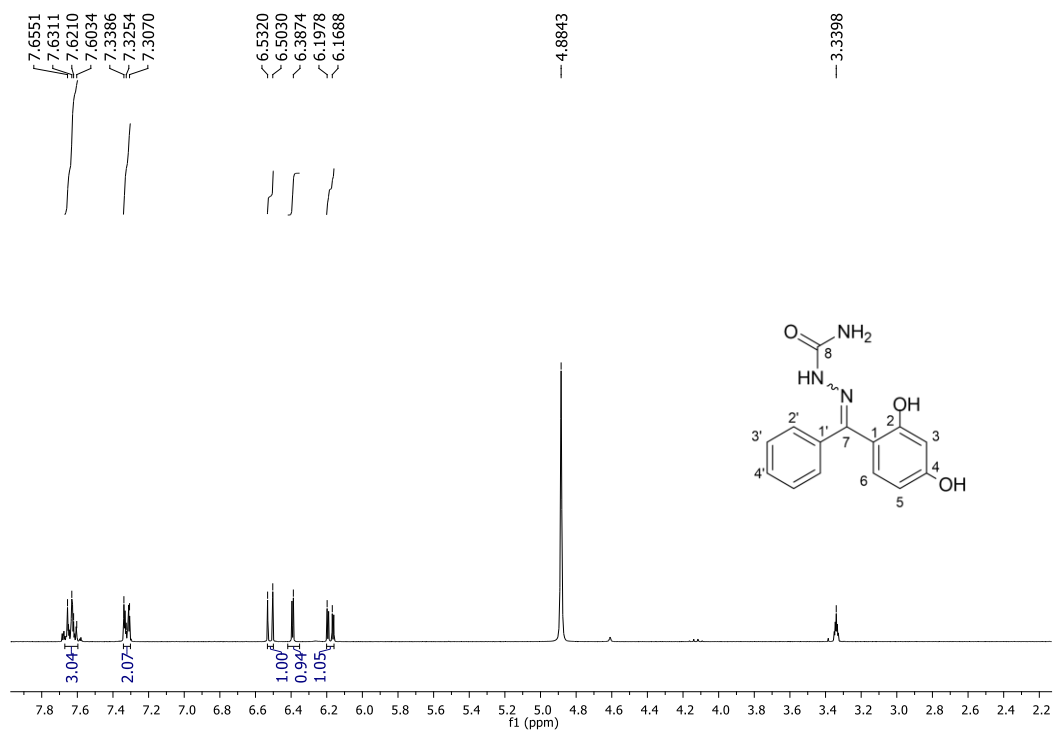


Figura 146 - Espectro de RMN de ^1H de **4e** (CD_3OD , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

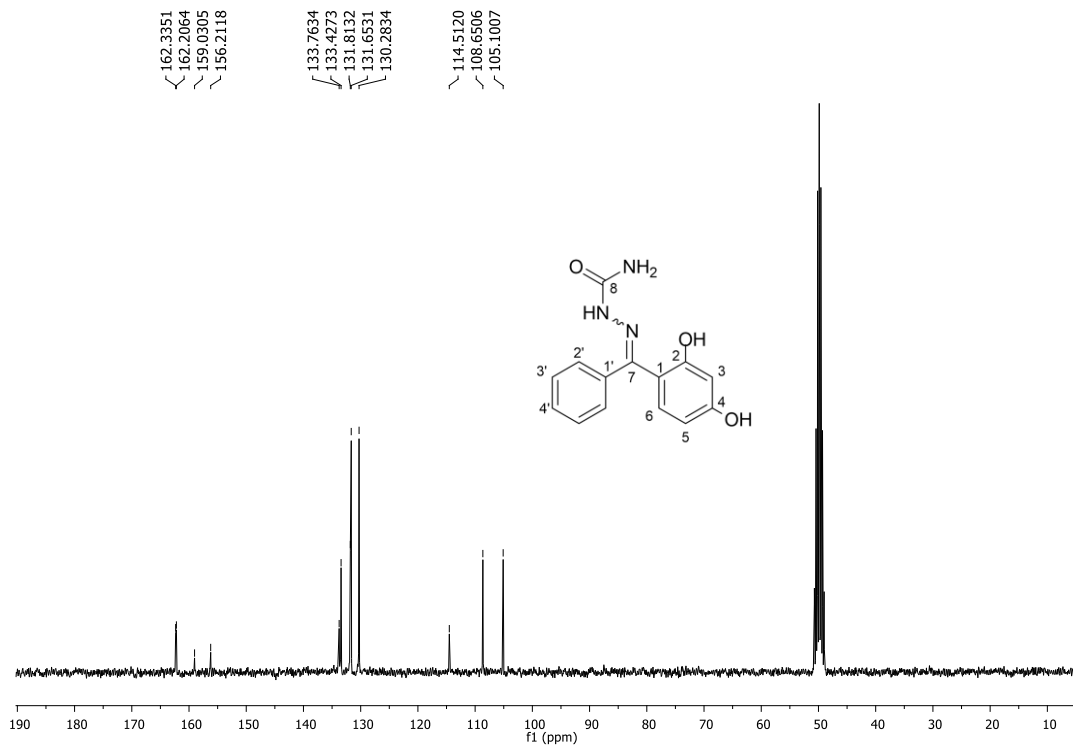


Figura 147 - Espectro de RMN de ^{13}C de **4e** (CD_3OD , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

68_JPD-6 #333 RT: 2,02 AV: 1 NL: 7,72E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

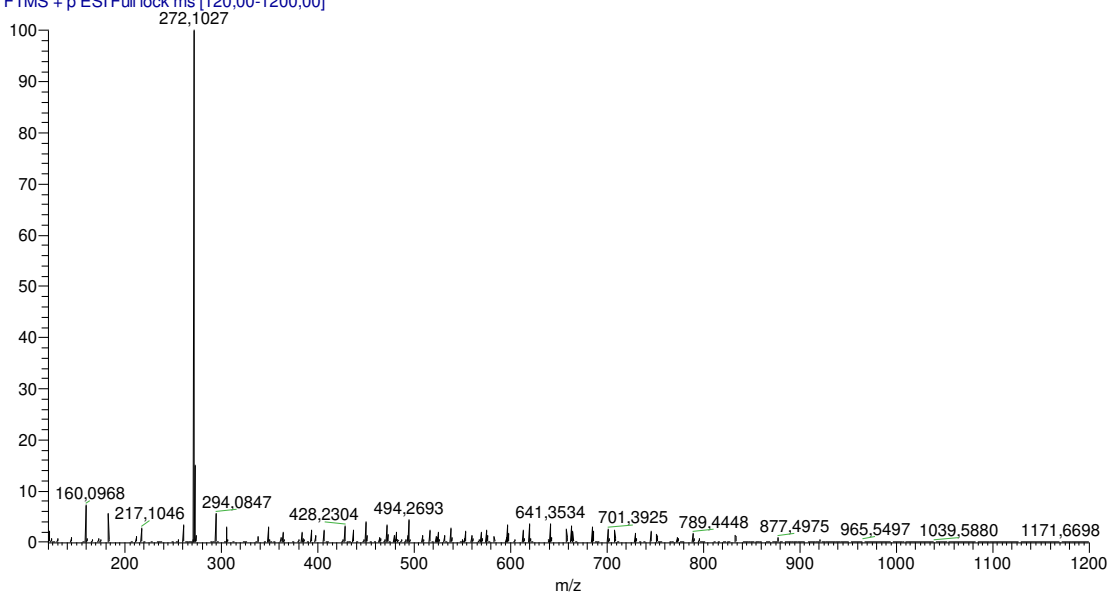


Figura 148 - Espectro de massas de **4e**.

Fonte: Do autor.

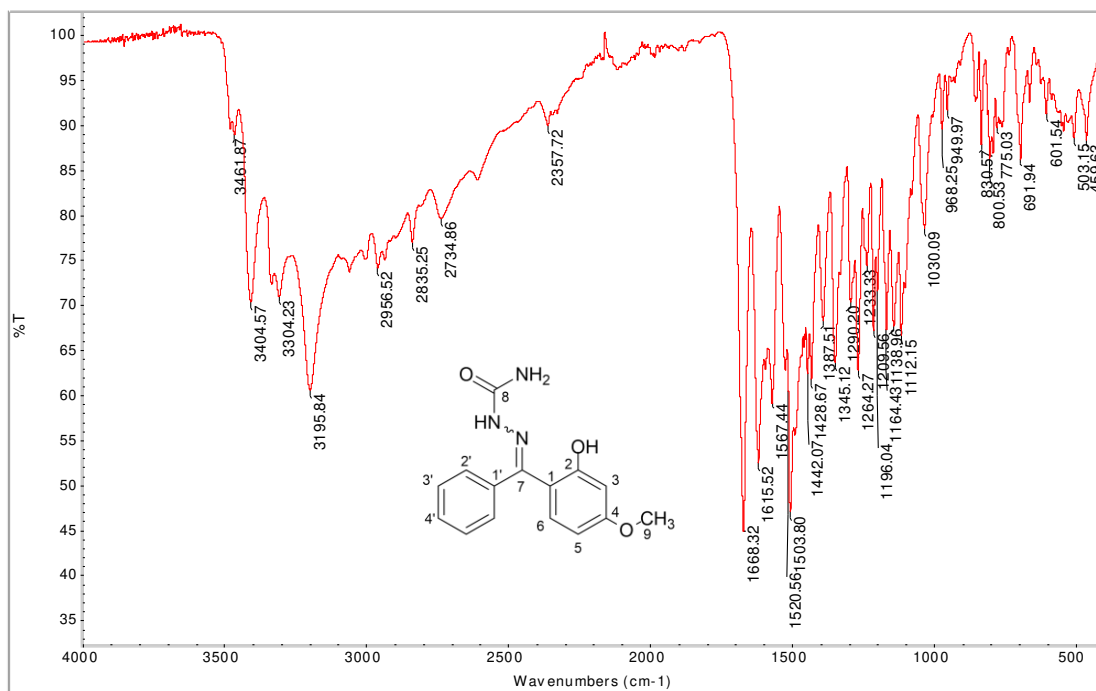


Figura 149 - Espectro no infravermelho de **4f**.

Fonte: Do autor.

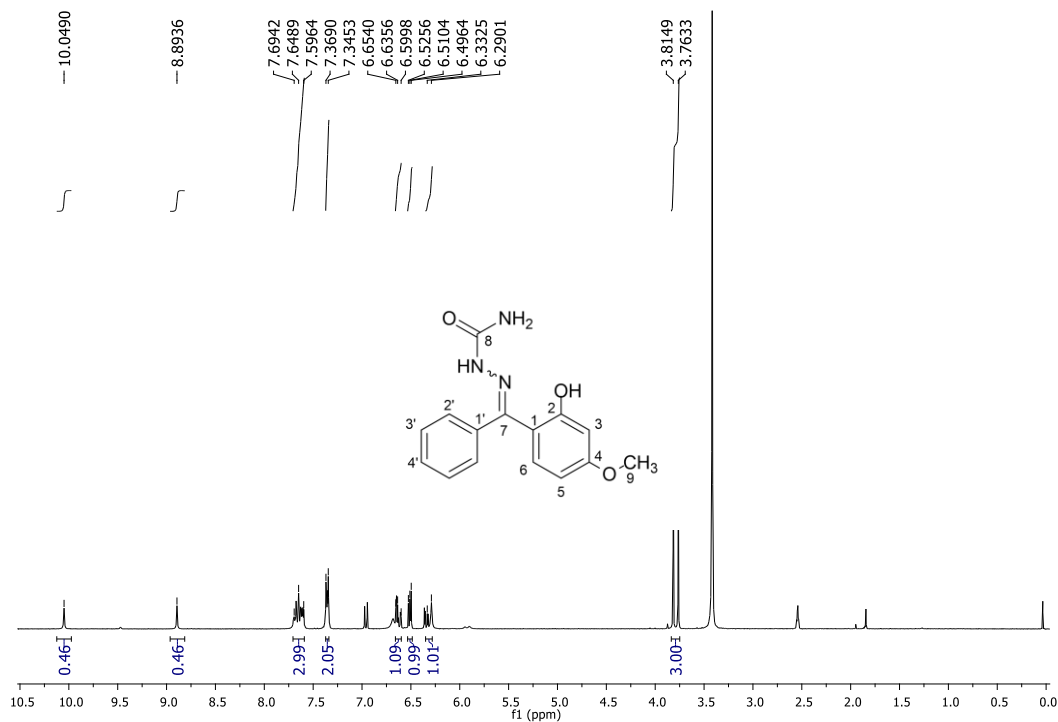


Figura 150 - Espectro de RMN de ^1H de **4f** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

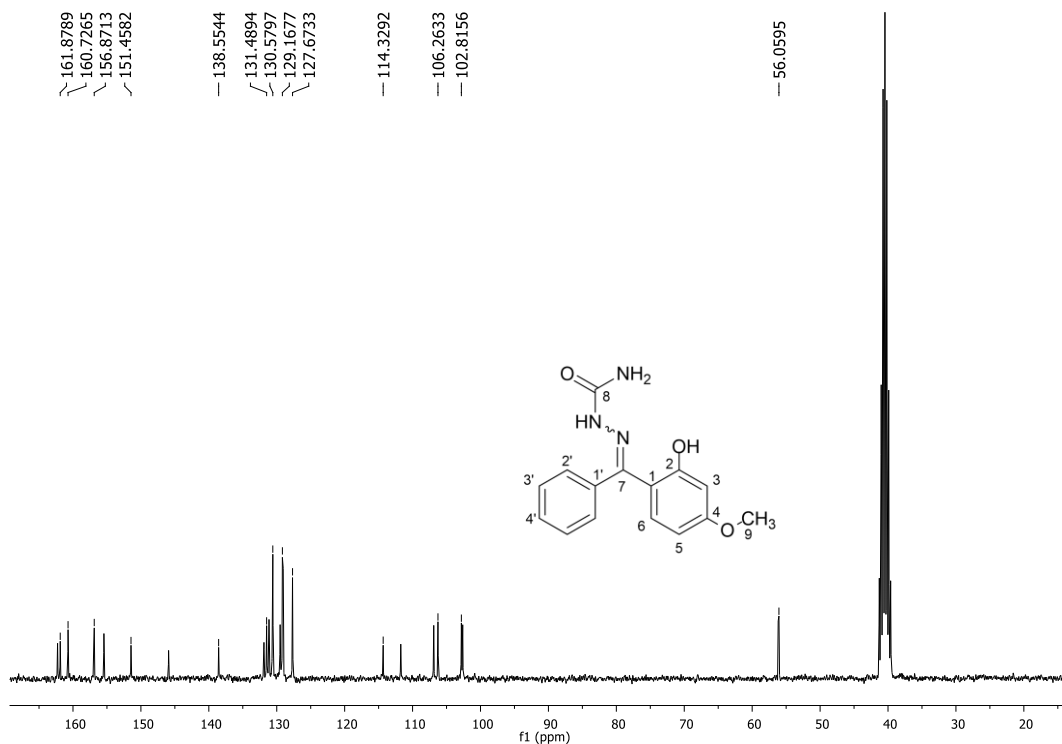


Figura 151 - Espectro de RMN de ^{13}C de **4f** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

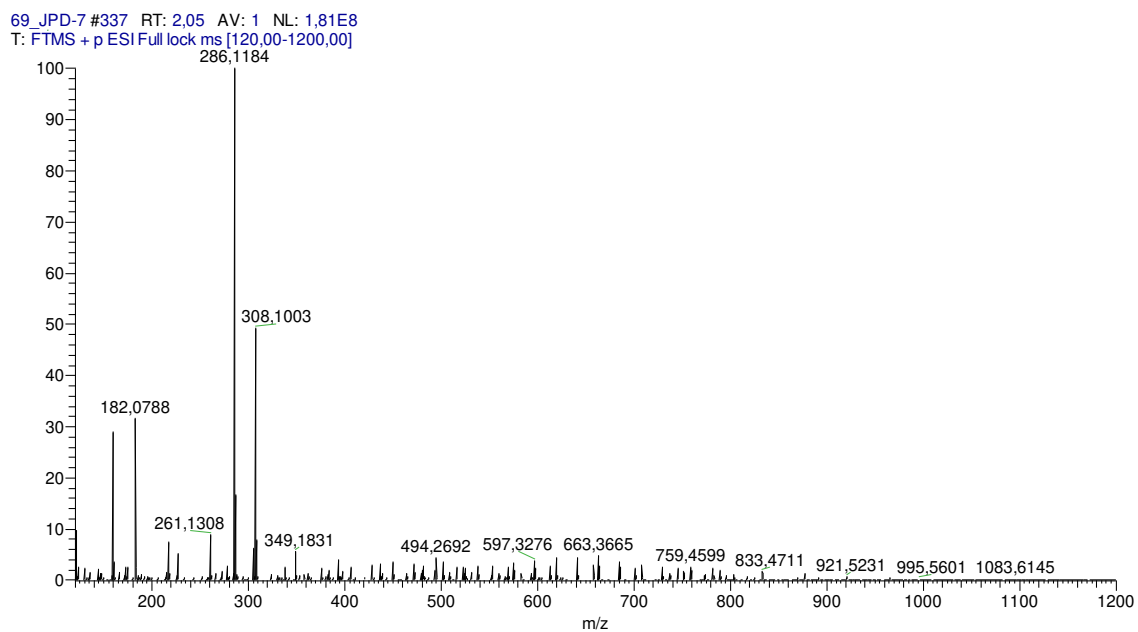


Figura 152 - Espectro de massas de **4f**.

Fonte: Do autor.

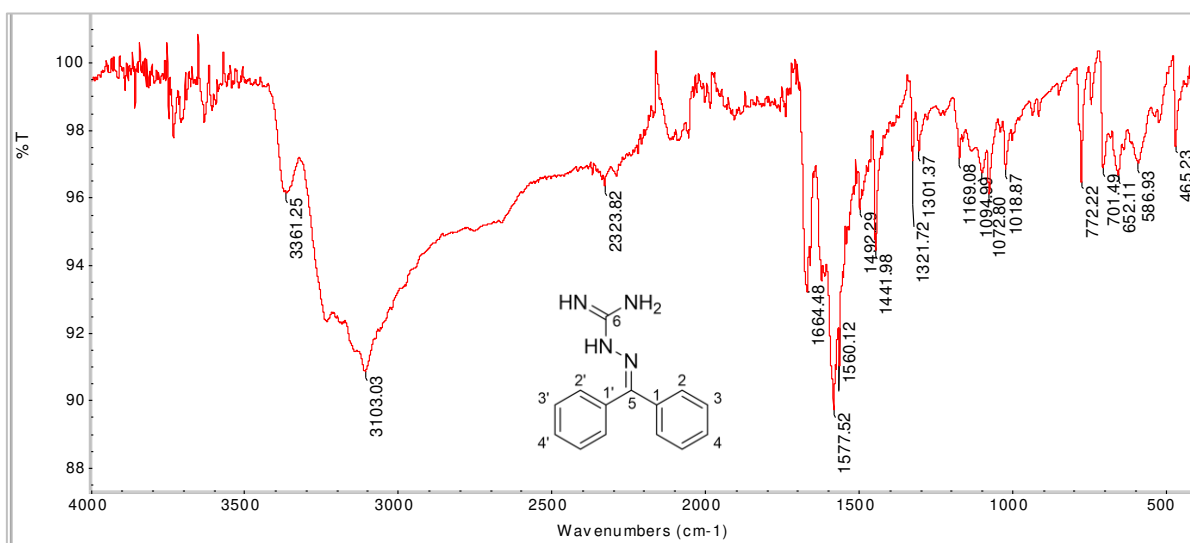


Figura 153 - Espectro no infravermelho de **5a**.

Fonte: Do autor.

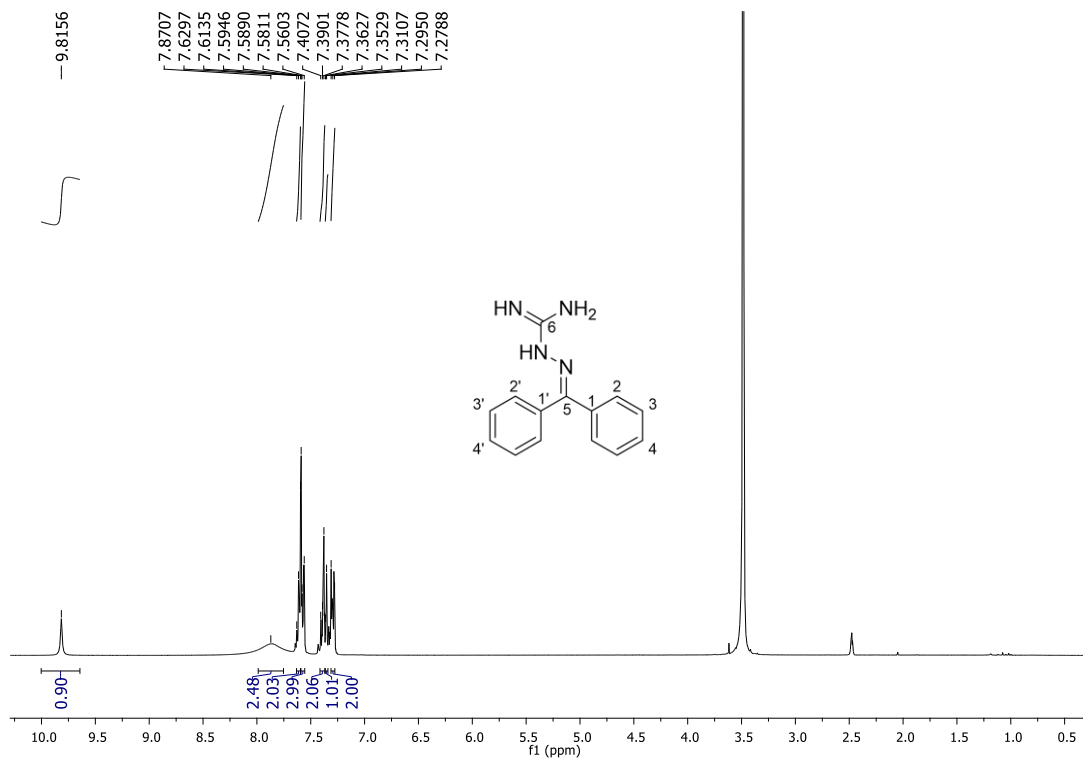


Figura 154 - Espectro de RMN de ^1H de **5a** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

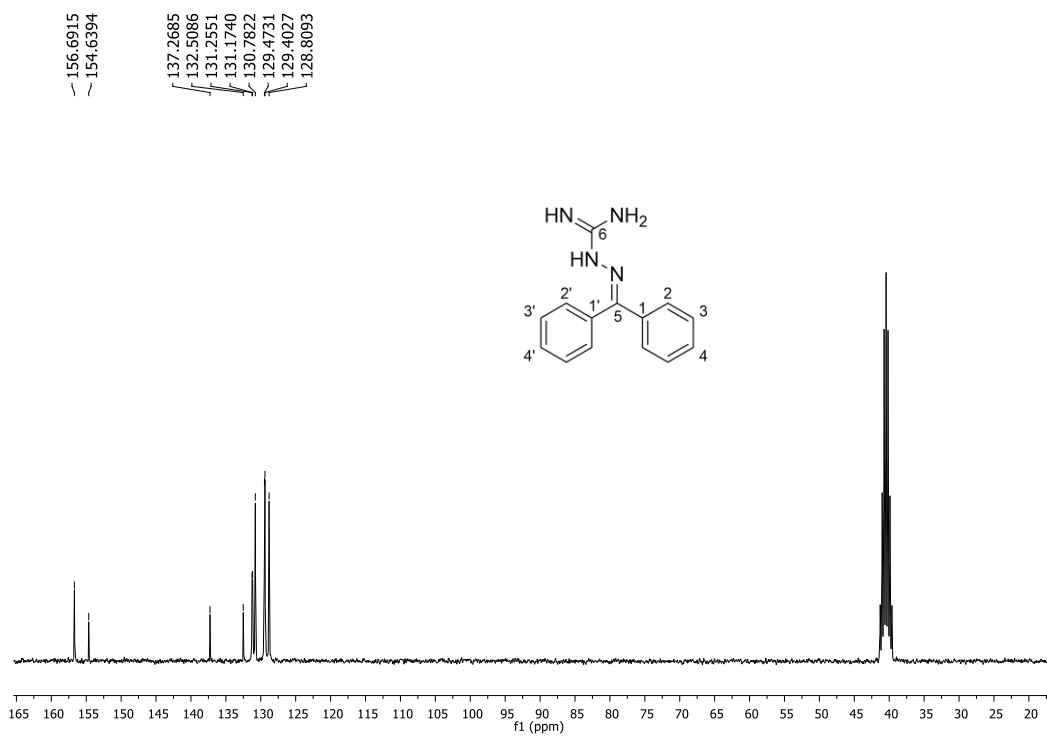


Figura 155 - Espectro de RMN de ^{13}C de **5a** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

70_JPD8 #169 RT: 1.02 AV: 1 NL: 8.46E8
T: FTMS + p ESI Full ms [120.00-1200.00]

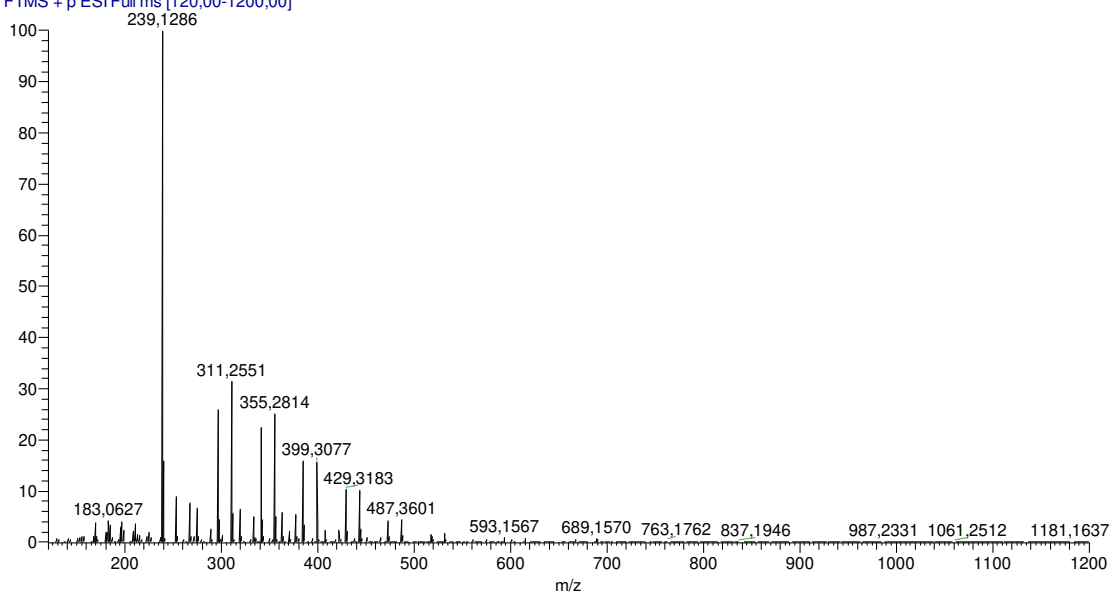


Figura 156 - Espectro de massas de **5a**.

Fonte: Do autor.

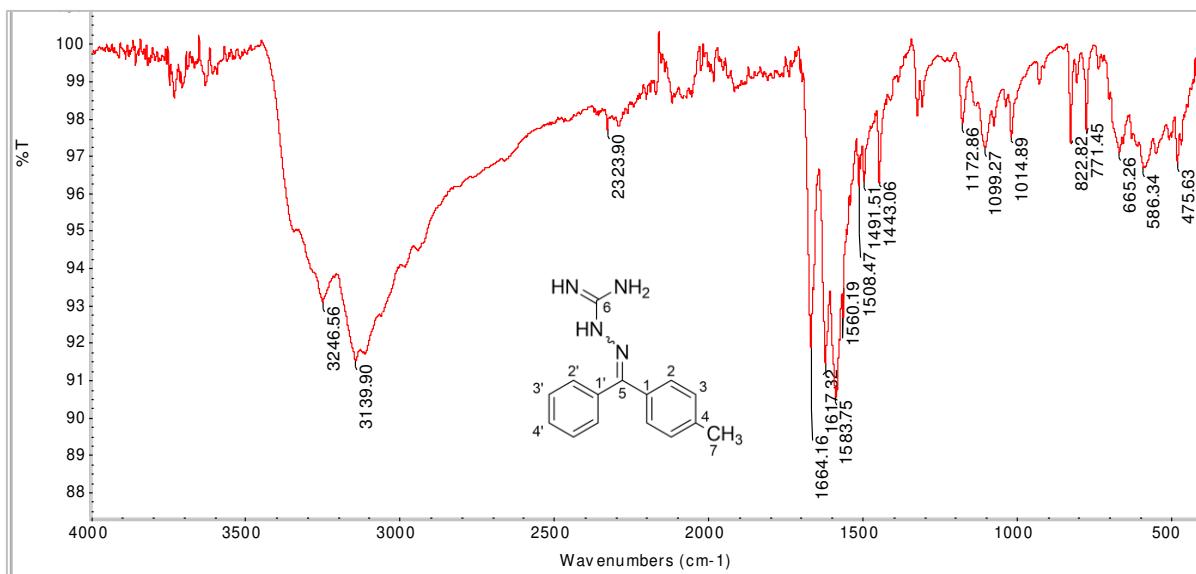


Figura 157 - Espectro no infravermelho de **5b**.

Fonte: Do autor.

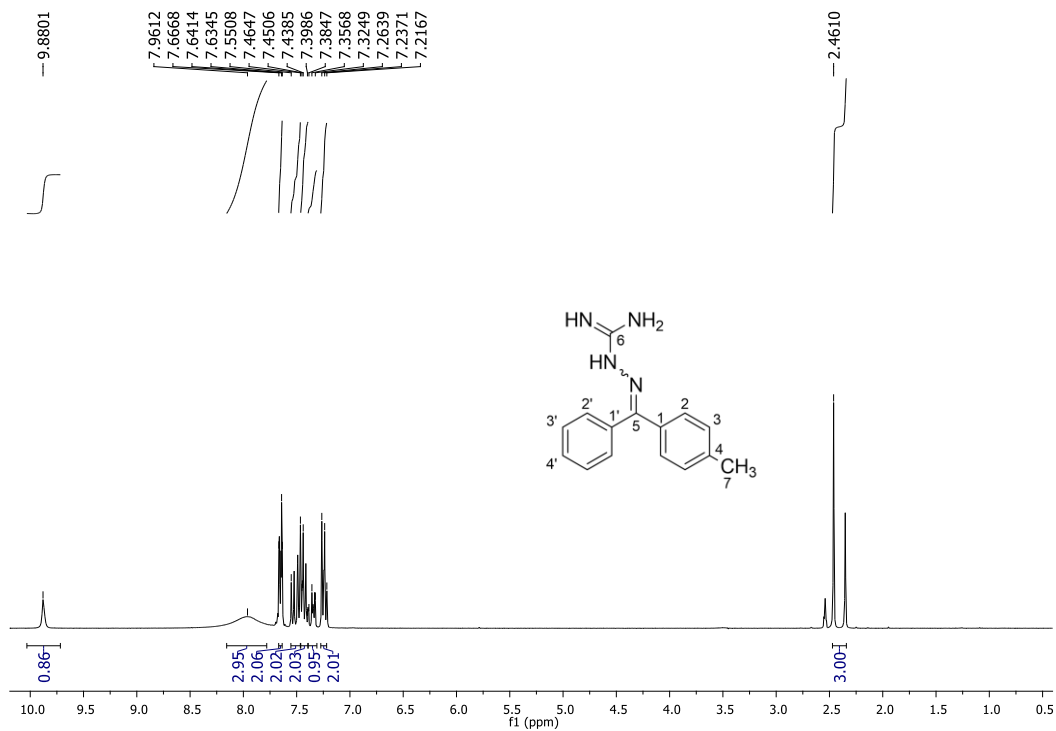


Figura 158 - Espectro de RMN de ¹H de **5b** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

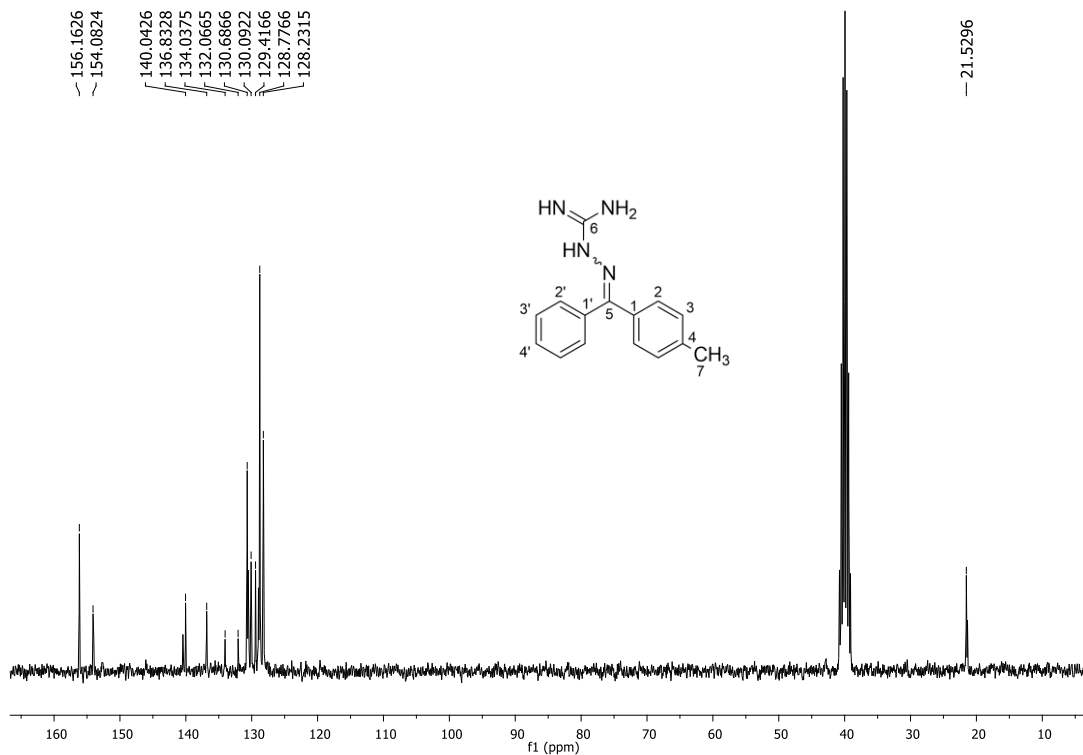


Figura 159 - Espectro de RMN de ¹³C de **5b** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

71_JPD9 #169 RT: 1.01 AV: 1 NL: 2.02E9
T: FTMS + p ESI Full ms [120.00-1200.00]

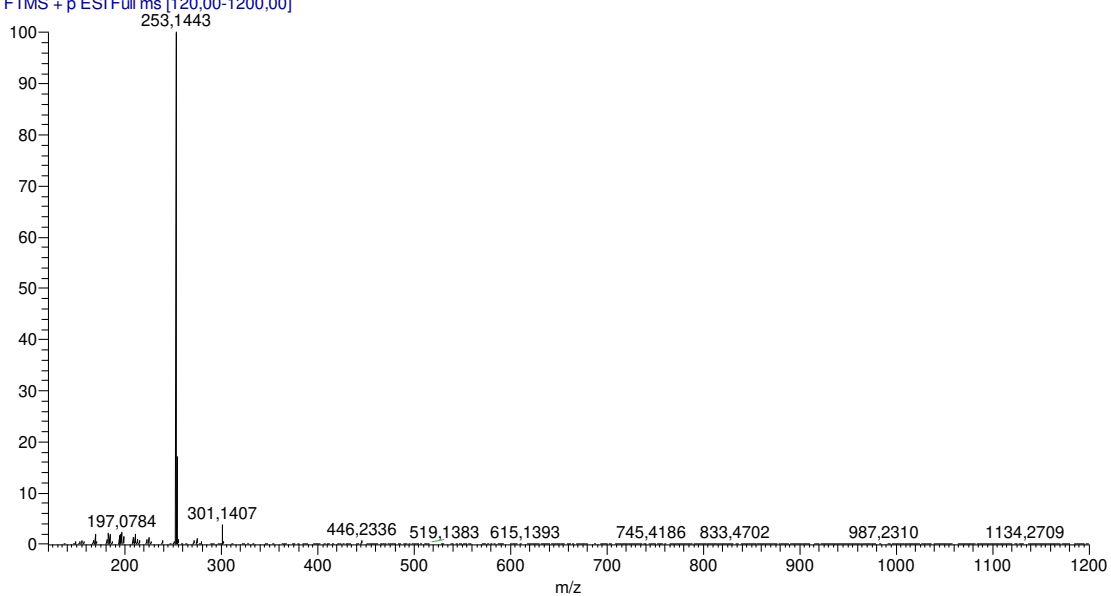


Figura 160 - Espectro de massas de **5b**.

Fonte: Do autor.

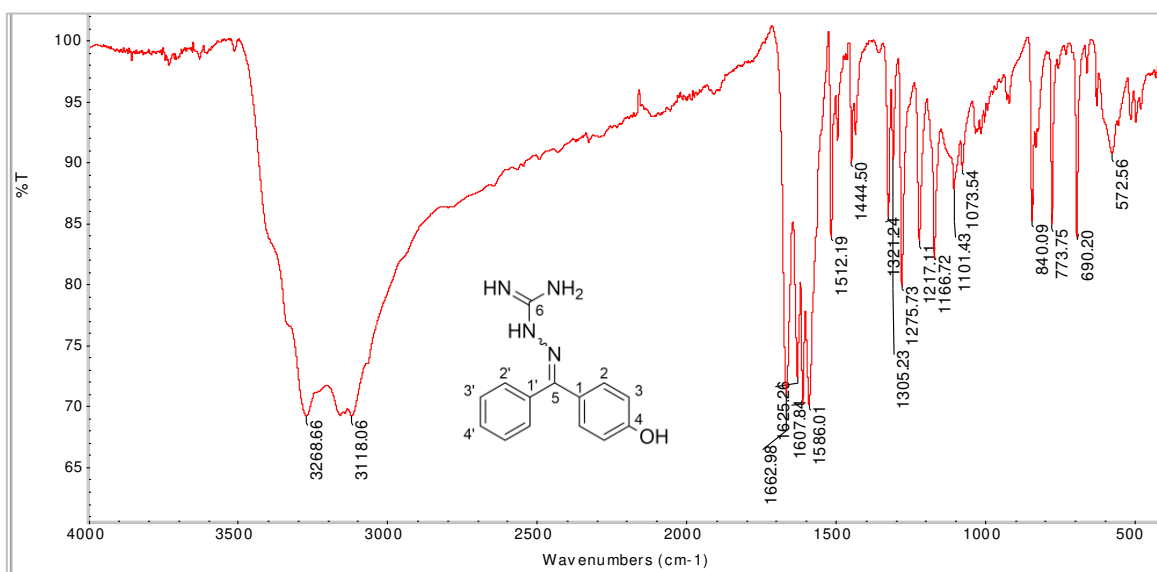


Figura 161 - Espectro no infravermelho de **5c**.

Fonte: Do autor.

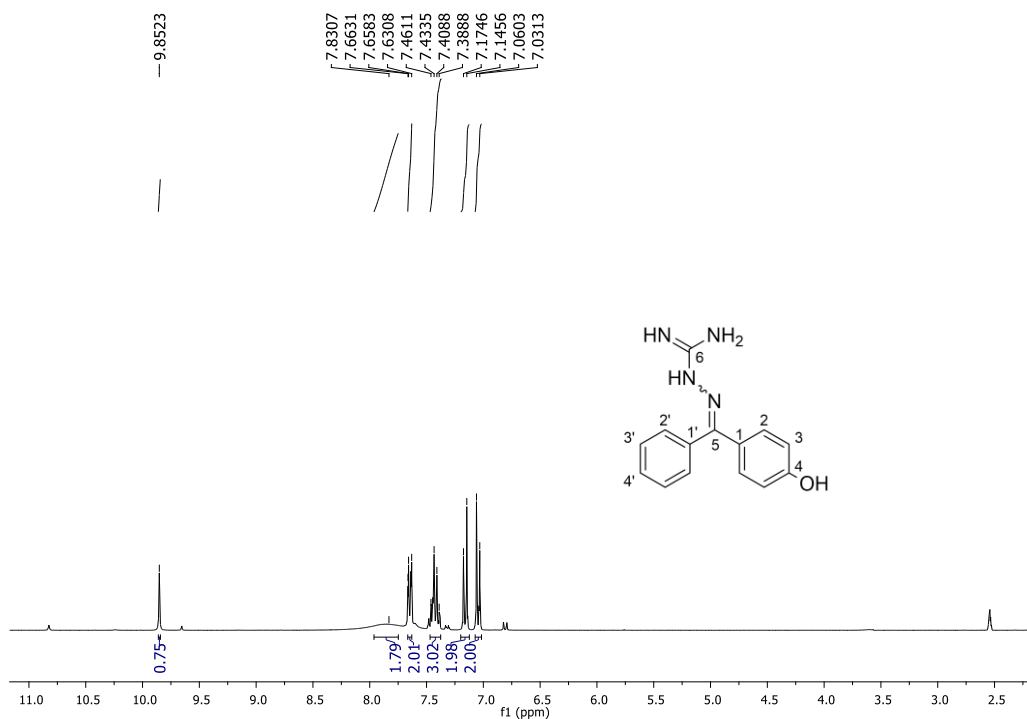


Figura 162 - Espectro de RMN de ^1H de **5c** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

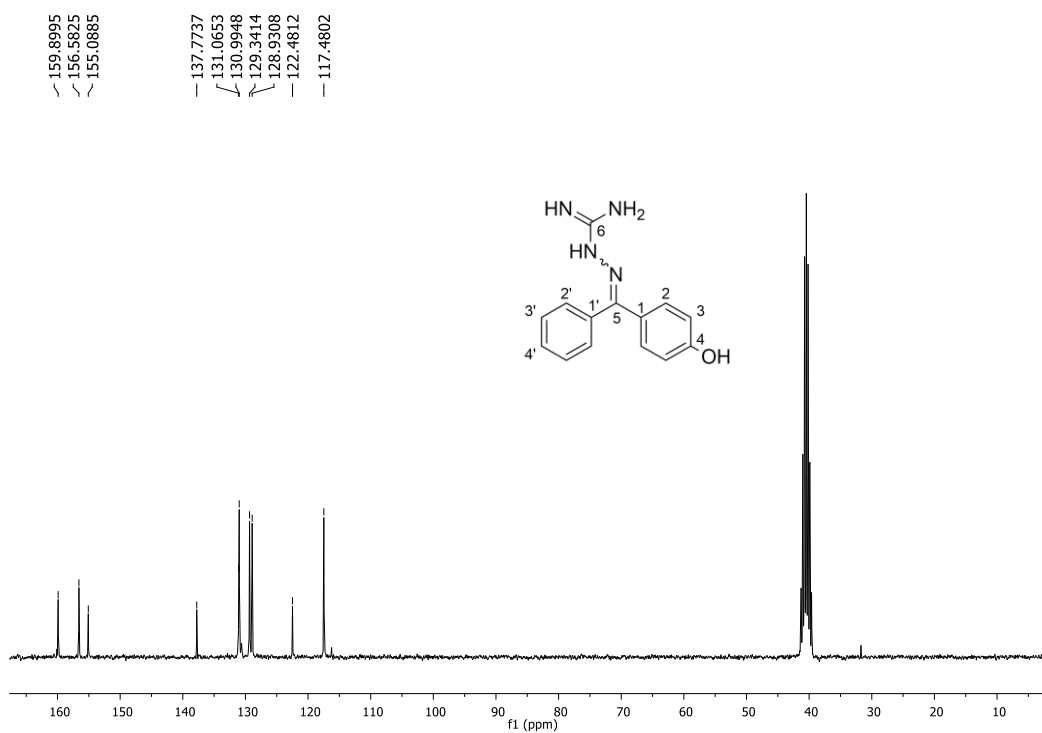


Figura 163 - Espectro de RMN de ^{13}C de **5c** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

72_JPD10 #157 RT: 0,94 AV: 1 NL: 7,34E8
T: FTMS + p ESI Full ms [120,00-1200,00]

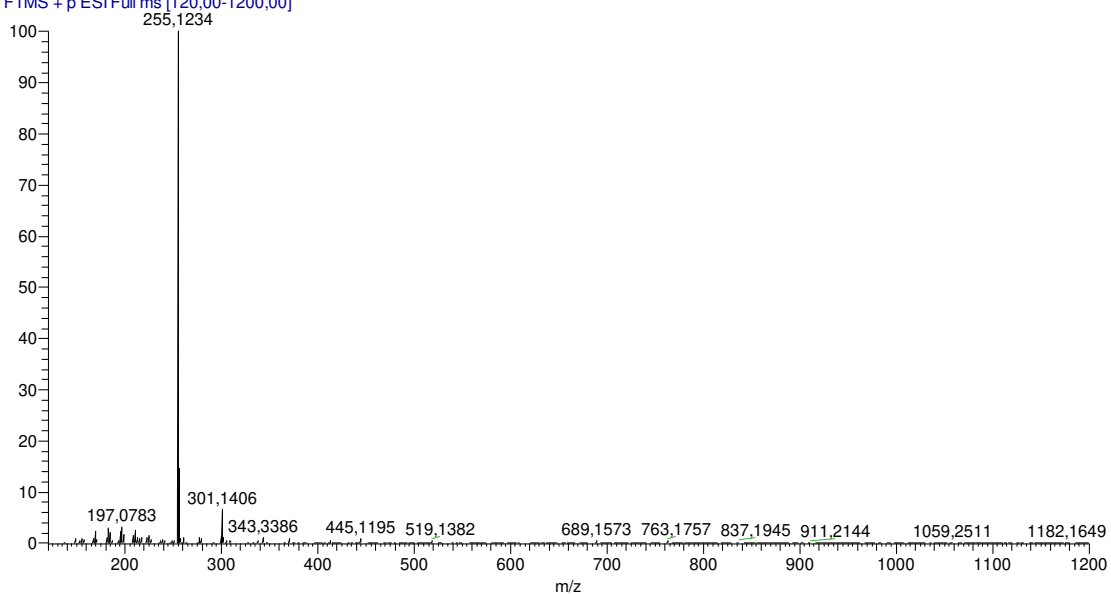


Figura 164 - Espectro de massas de **5c**.

Fonte: Do autor.

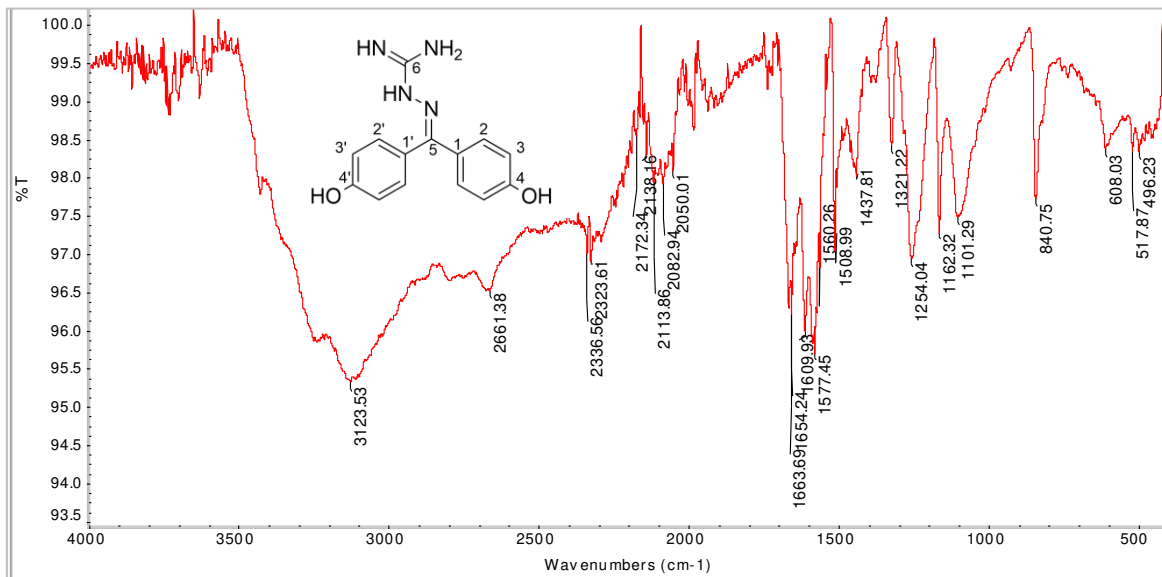


Figura 165 - Espectro no infravermelho de **5d**.

Fonte: Do autor.

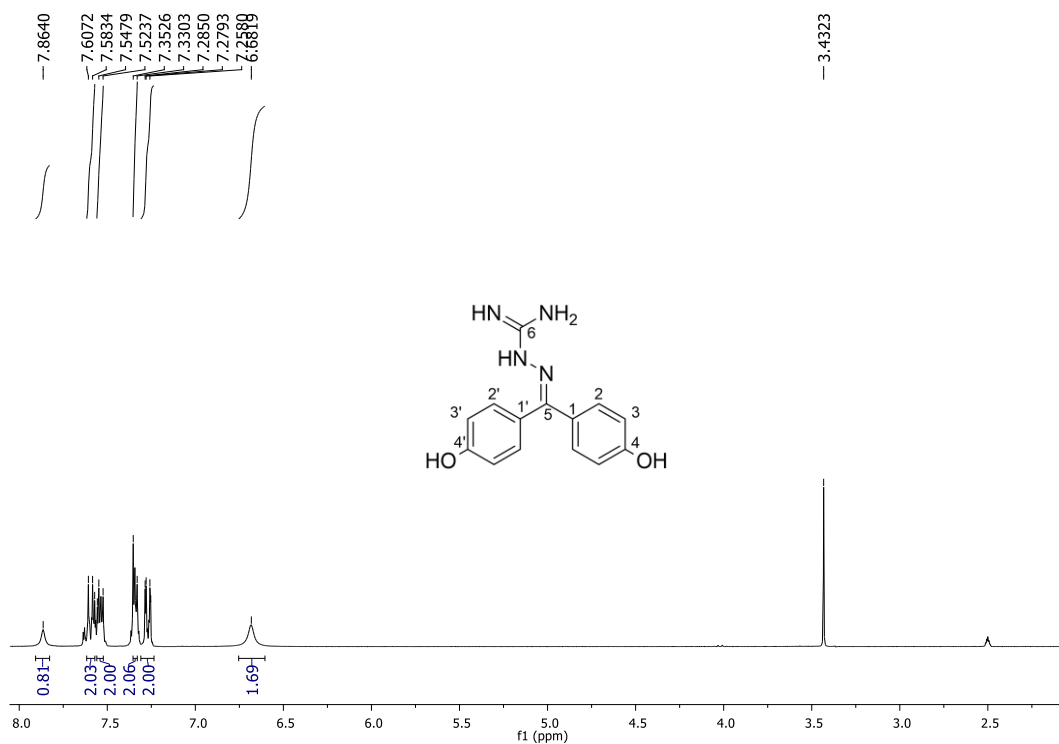


Figura 166 - Espectro de RMN de ^1H de **5d** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

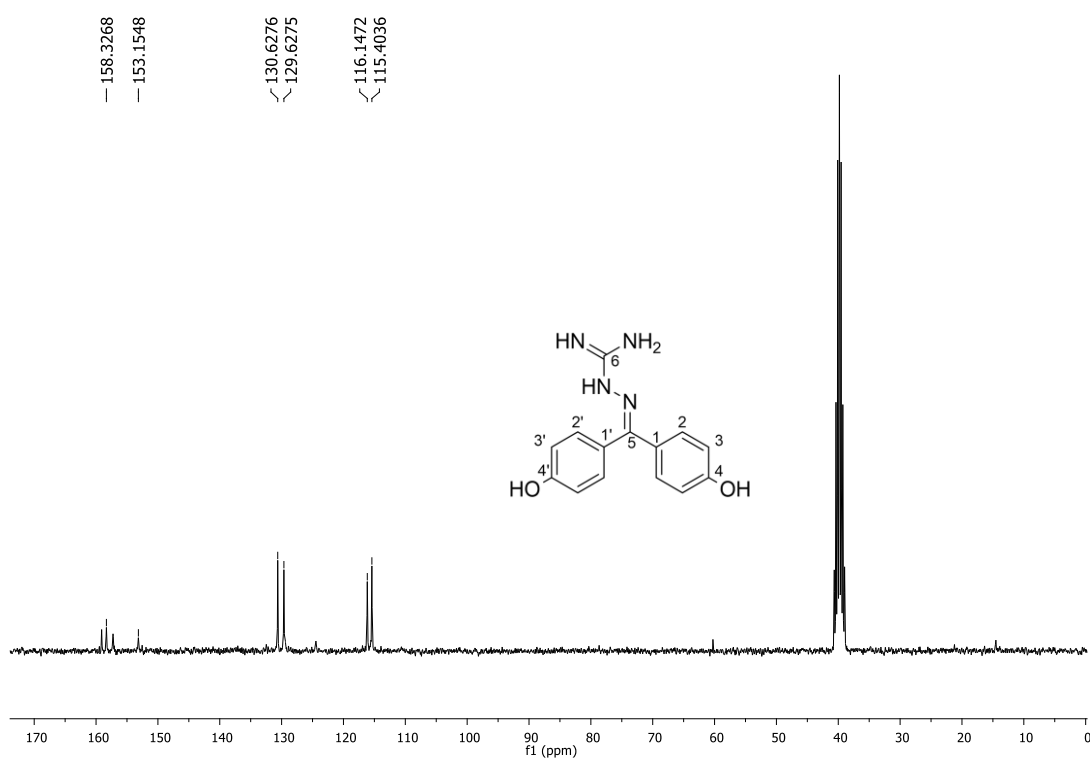


Figura 167 - Espectro de RMN de ^{13}C de **5d** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

73_JPD-11 #345 RT: 2,10 AV: 1 NL: 2,50E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

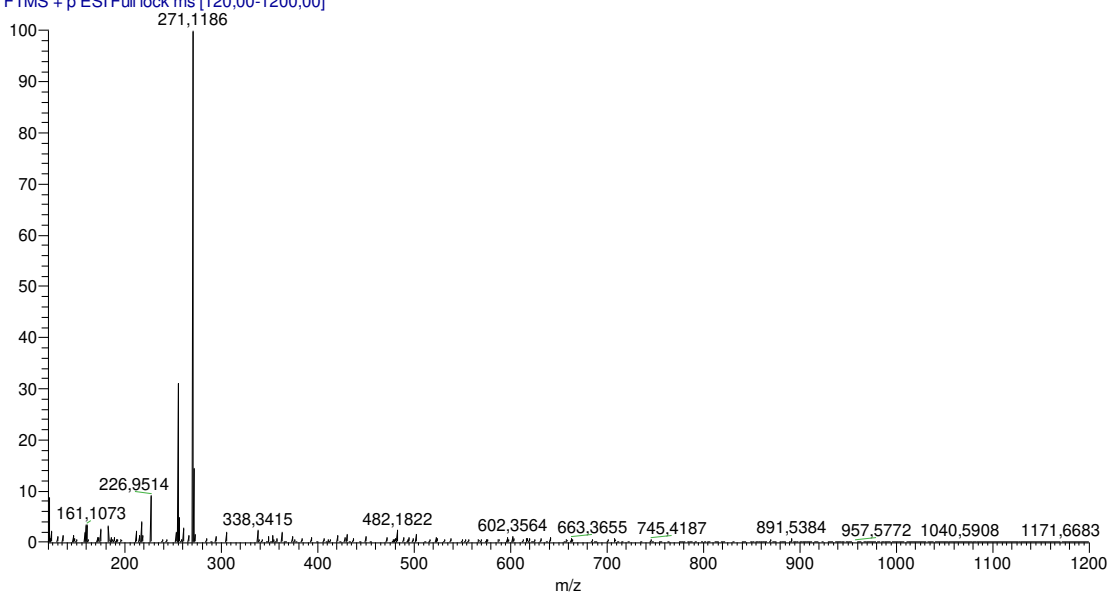


Figura 168 - Espectro de massas de **5d**.

Fonte: Do autor.

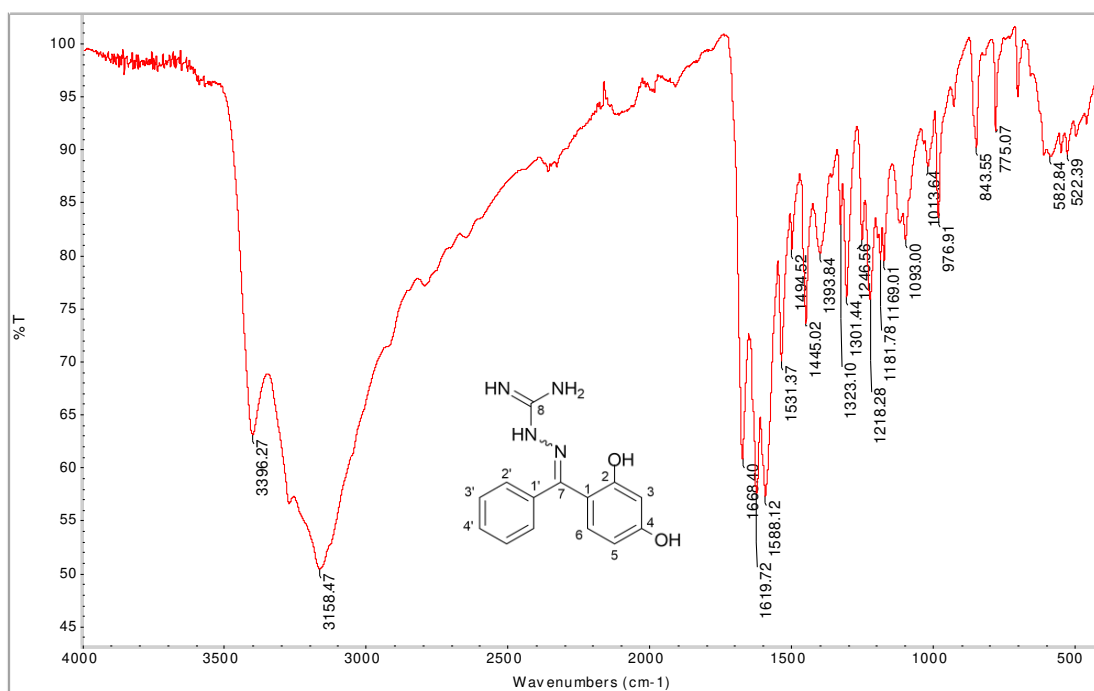


Figura 169 - Espectro no infravermelho de **5e**.

Fonte: Do autor.

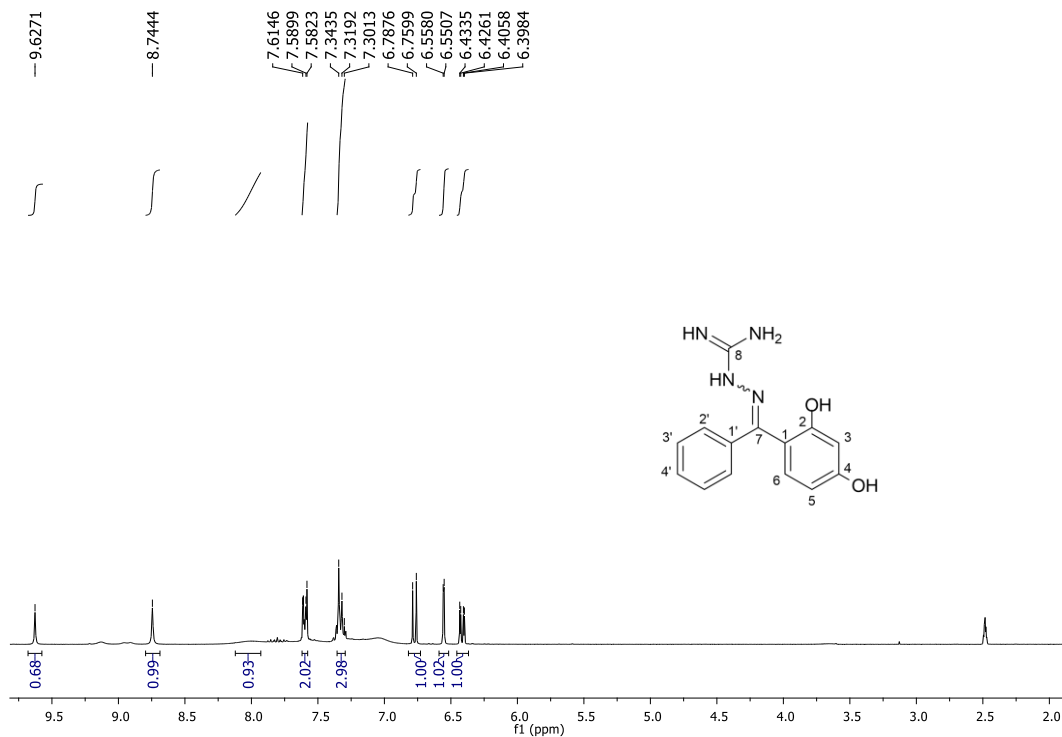


Figura 170 - Espectro de RMN de ¹H de **5e** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

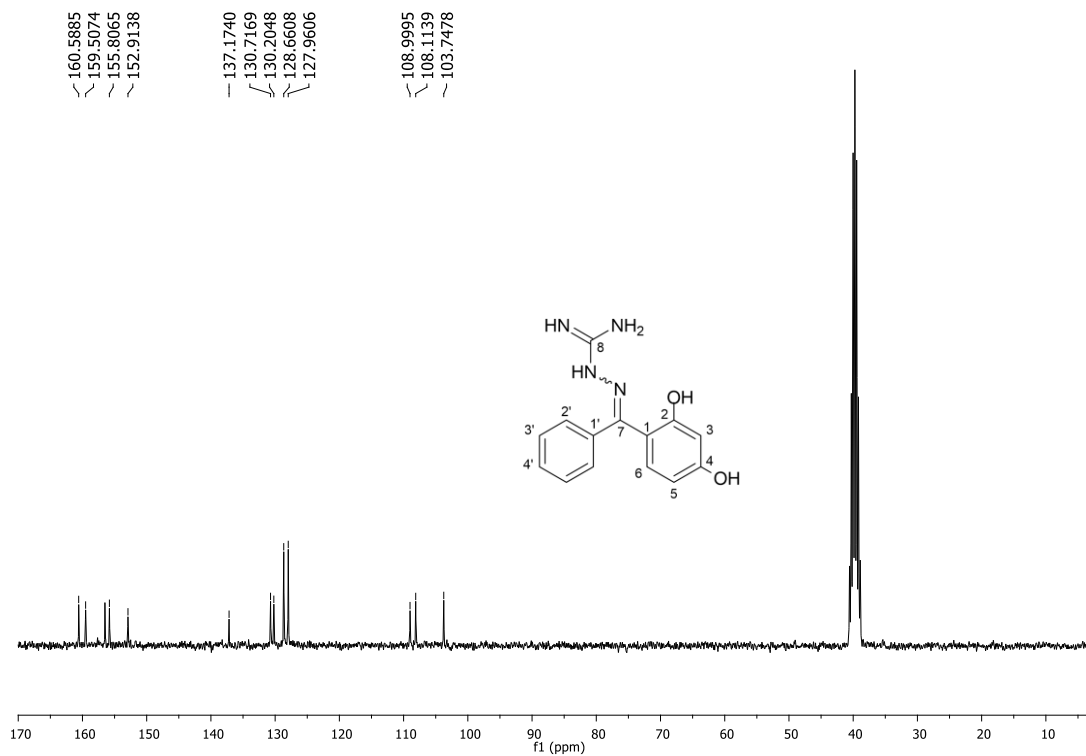


Figura 171 - Espectro de RMN de ¹³C de **5e** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

74_JPD-12 #1 RT: 0,00 AV: 1 NL: 1,79E8
T: FTMS + p ESI Full lock ms [120,00-1200,00]

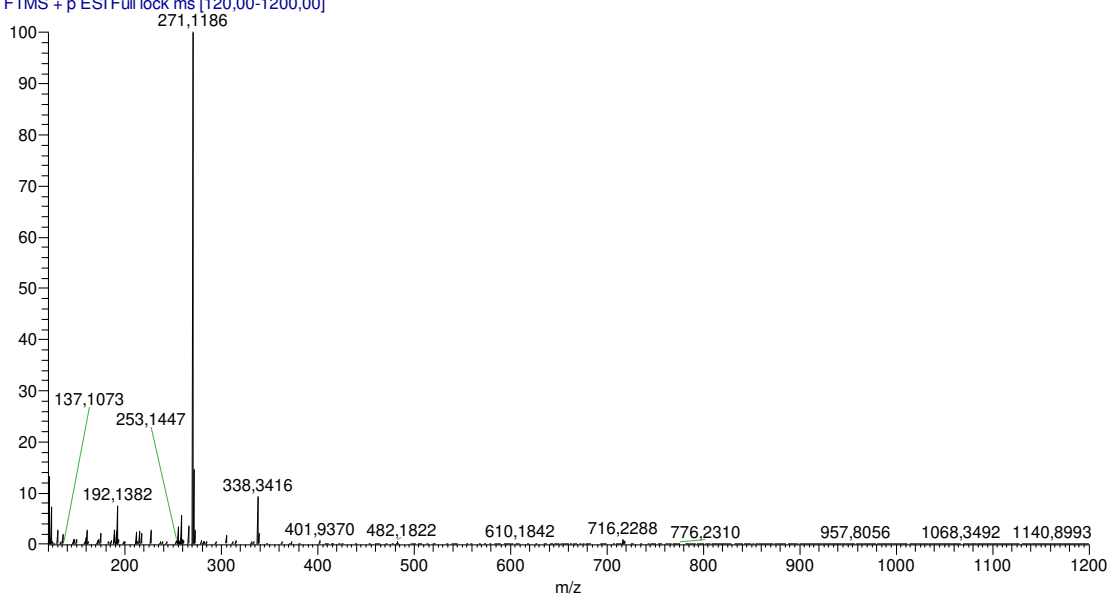


Figura 172 - Espectro de massas de **5e**.

Fonte: Do autor.

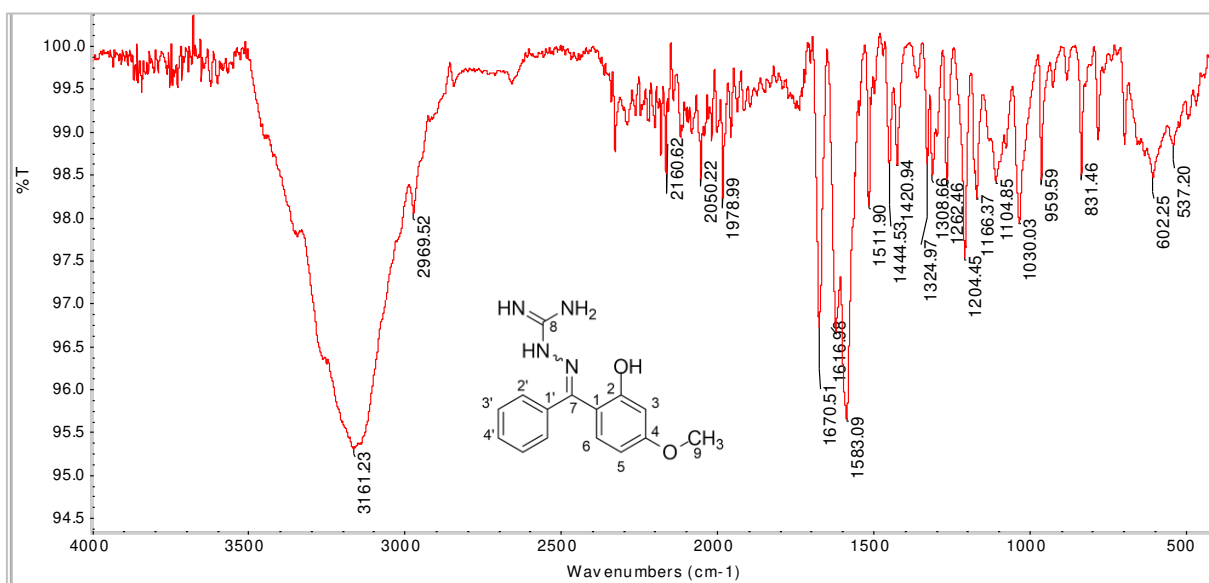


Figura 173 - Espectro no infravermelho de **5f**.

Fonte: Do autor.

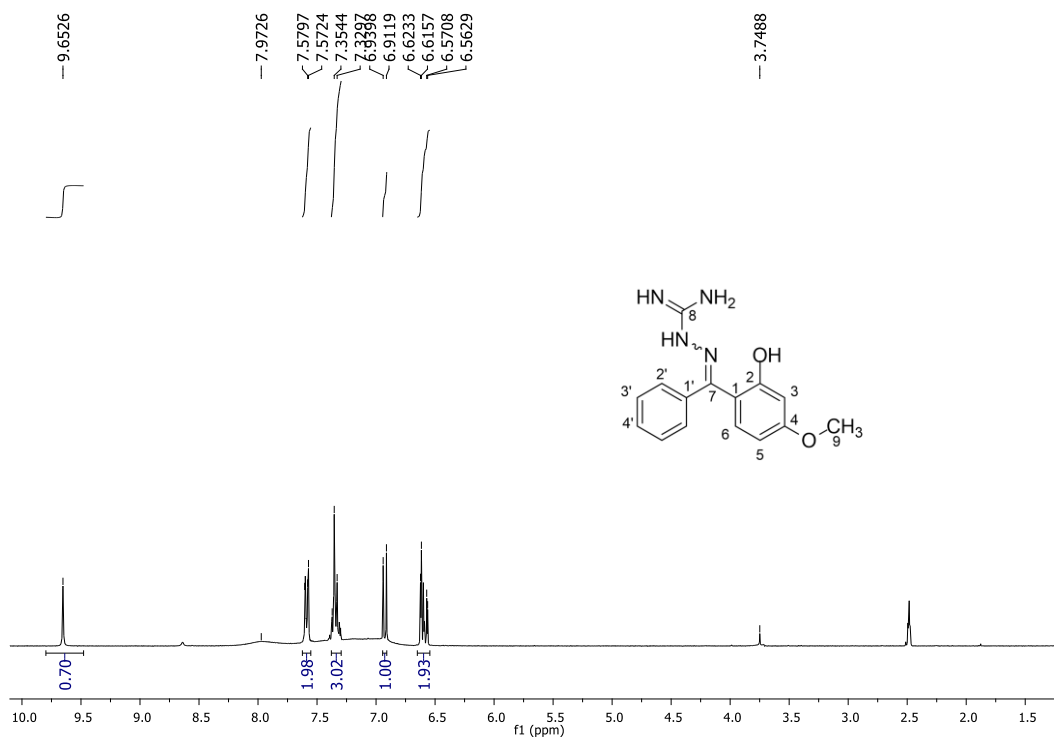


Figura 174 - Espectro de RMN de ^1H de **5f** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

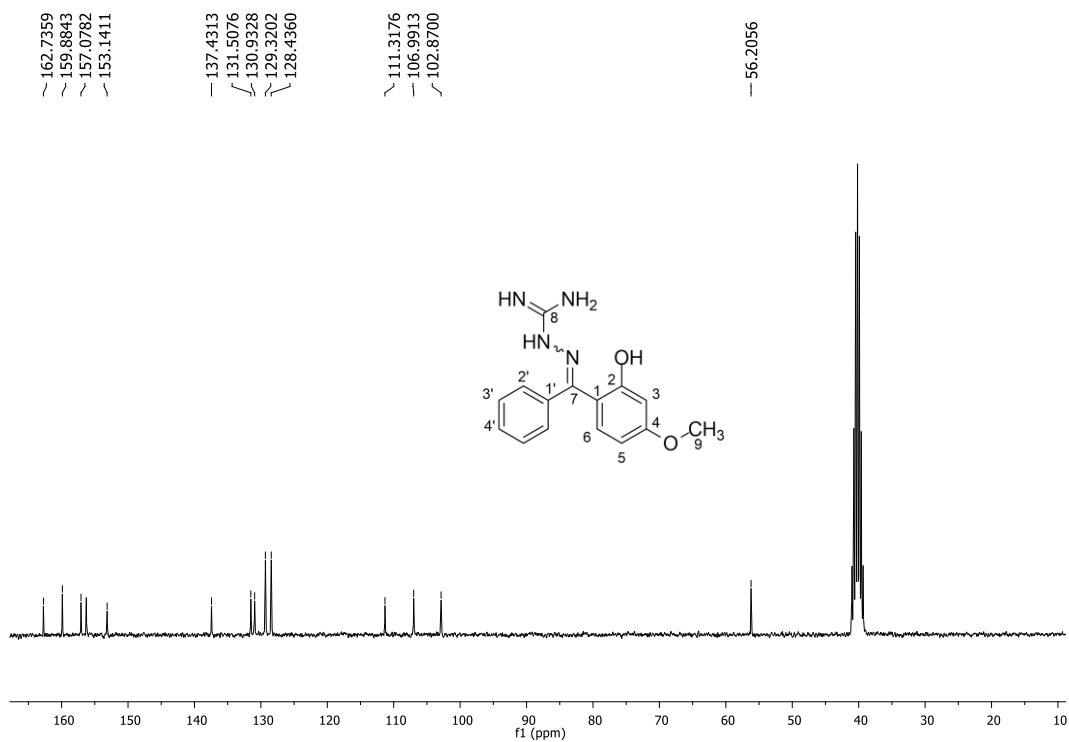


Figura 175 - Espectro de RMN de ^{13}C de **5f** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

75_JPD13 #177 RT: 1.06 AV: 1 NL: 6.75E8
T: FTMS + p ESI Full ms [120.00-1200.00]

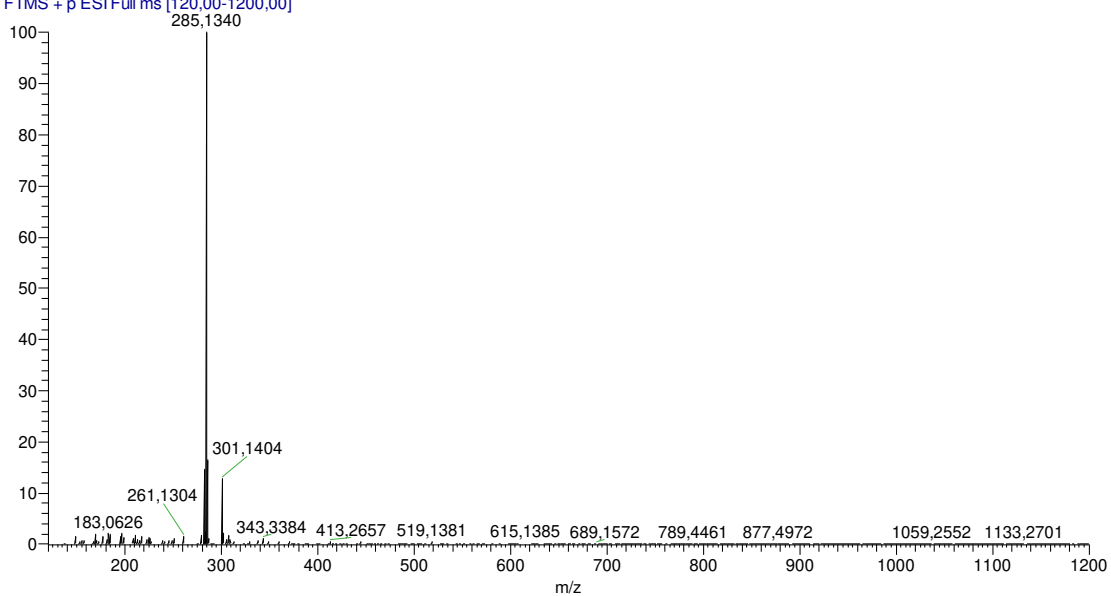


Figura 176 - Espectro de massas de **5f**.

Fonte: Do autor.

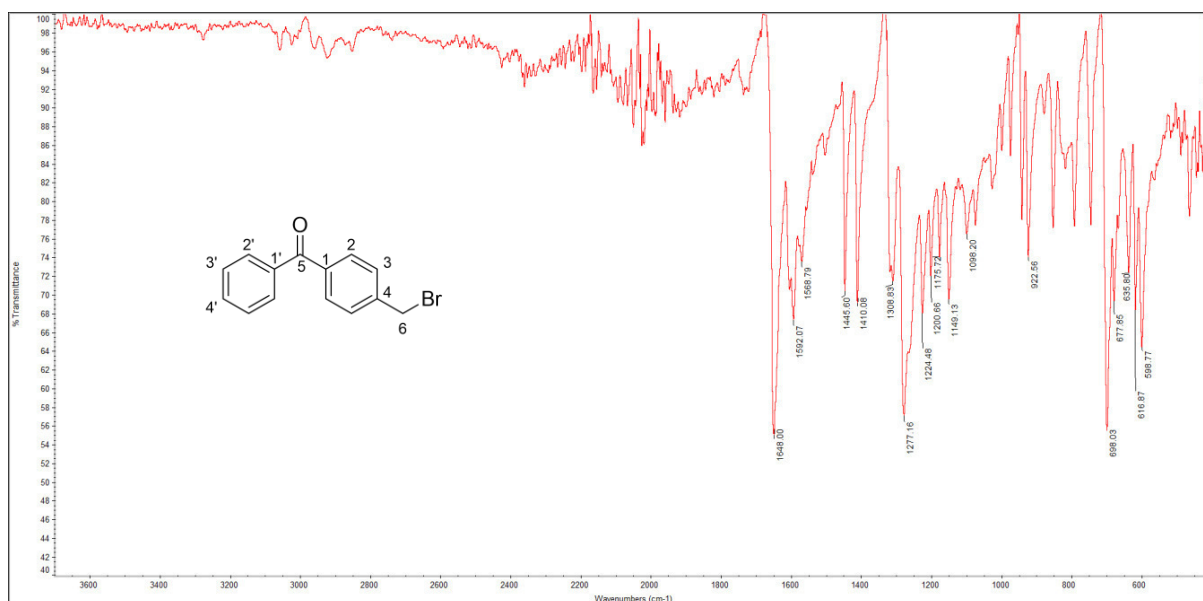


Figura 177 - Espectro no infravermelho de **6**.

Fonte: Do autor.

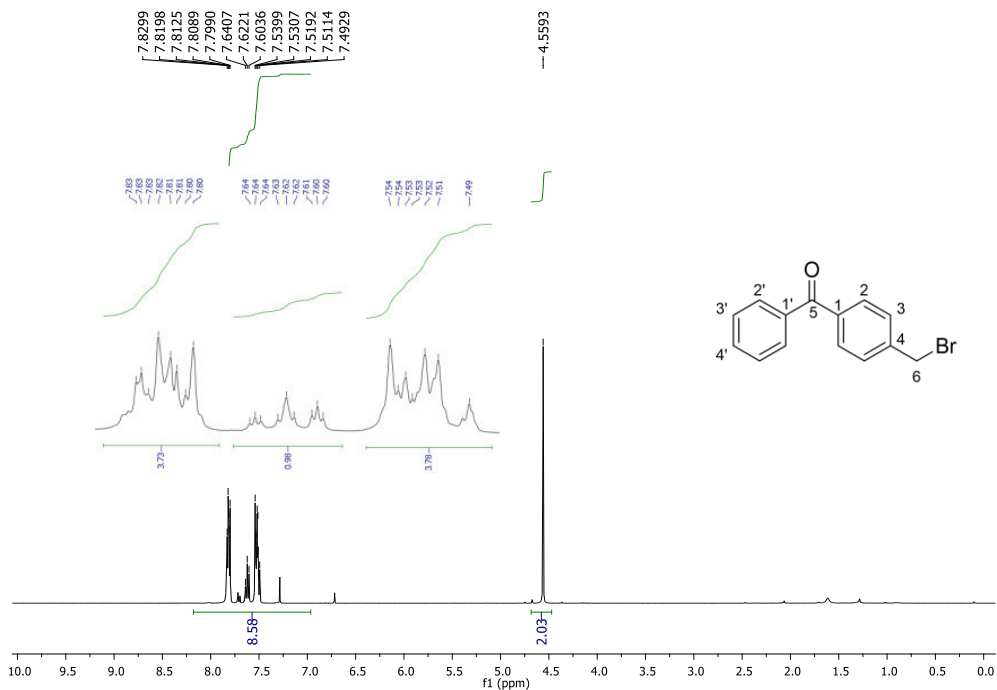


Figura 178 - Espectro de RMN de ¹H de **6** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

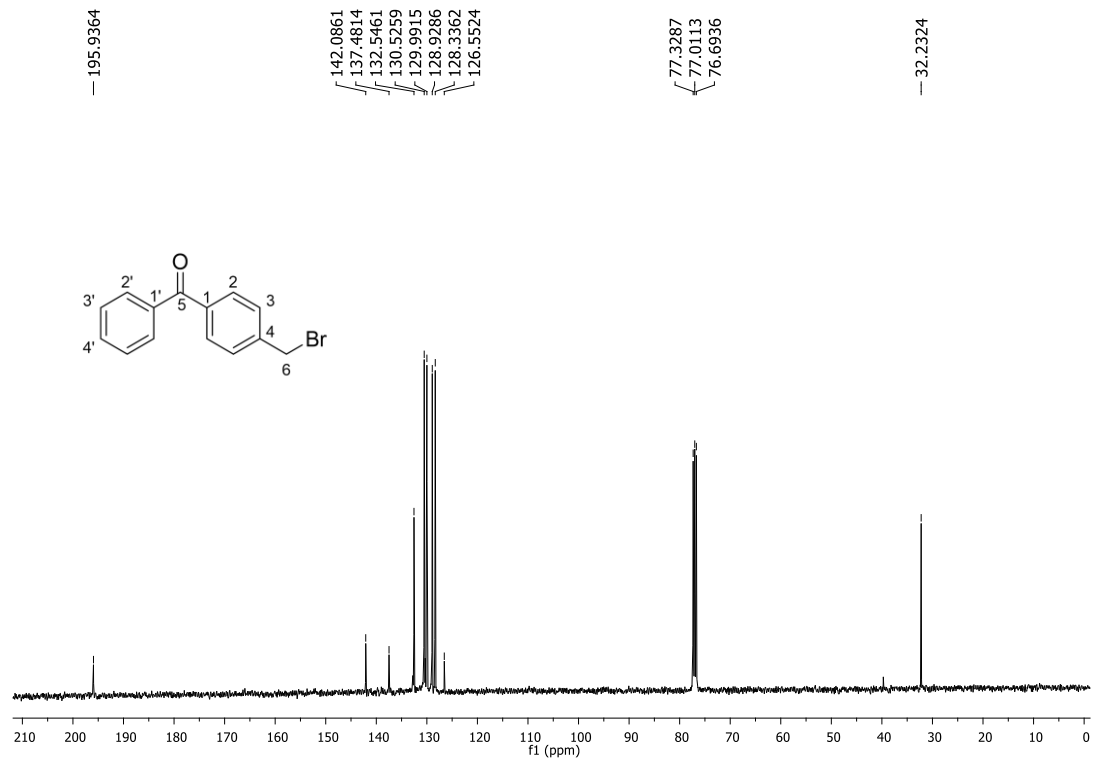


Figura 179 - Espectro de RMN de ¹³C de **6** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

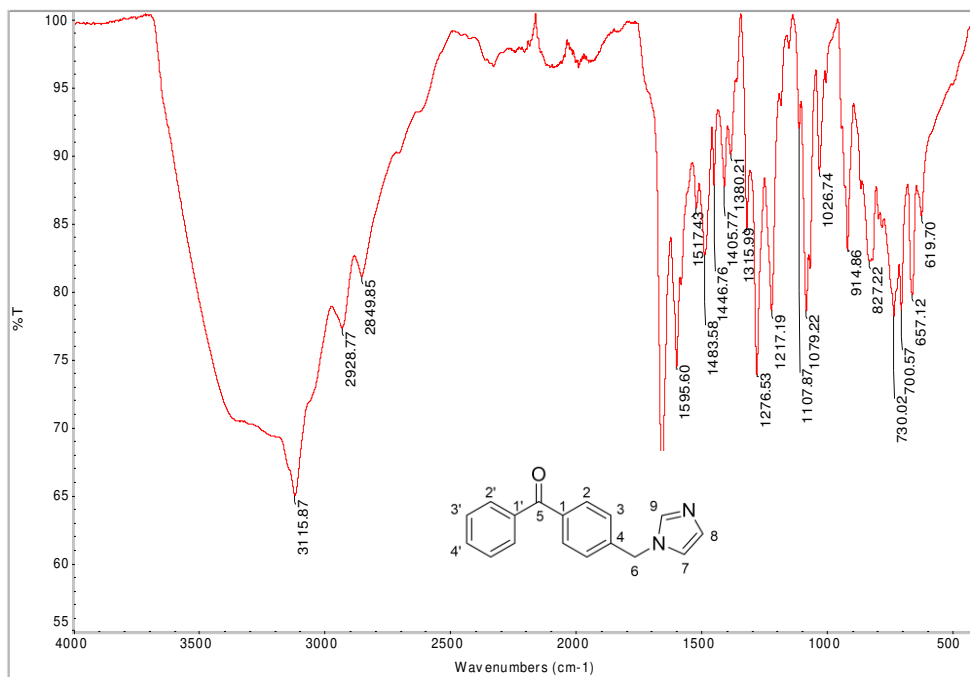


Figura 180 - Espectro no infravermelho de **7**.

Fonte: Do autor.



Figura 181 - Espectro de RMN de ^1H de **7** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

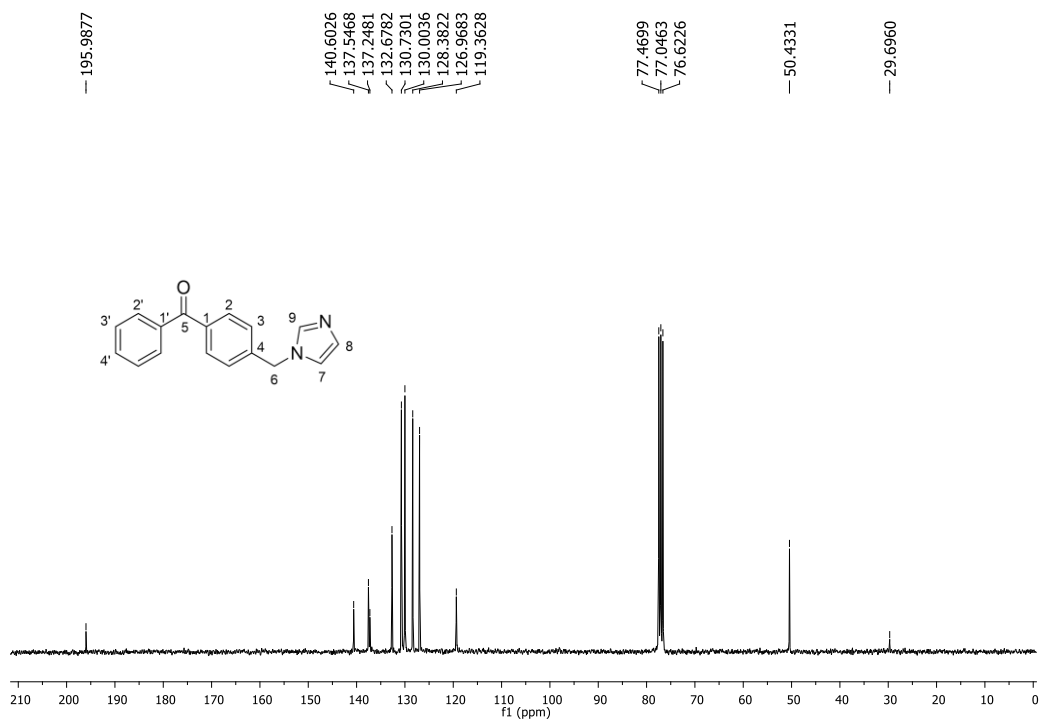


Figura 182 - Espectro de RMN de ^{13}C de **7** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

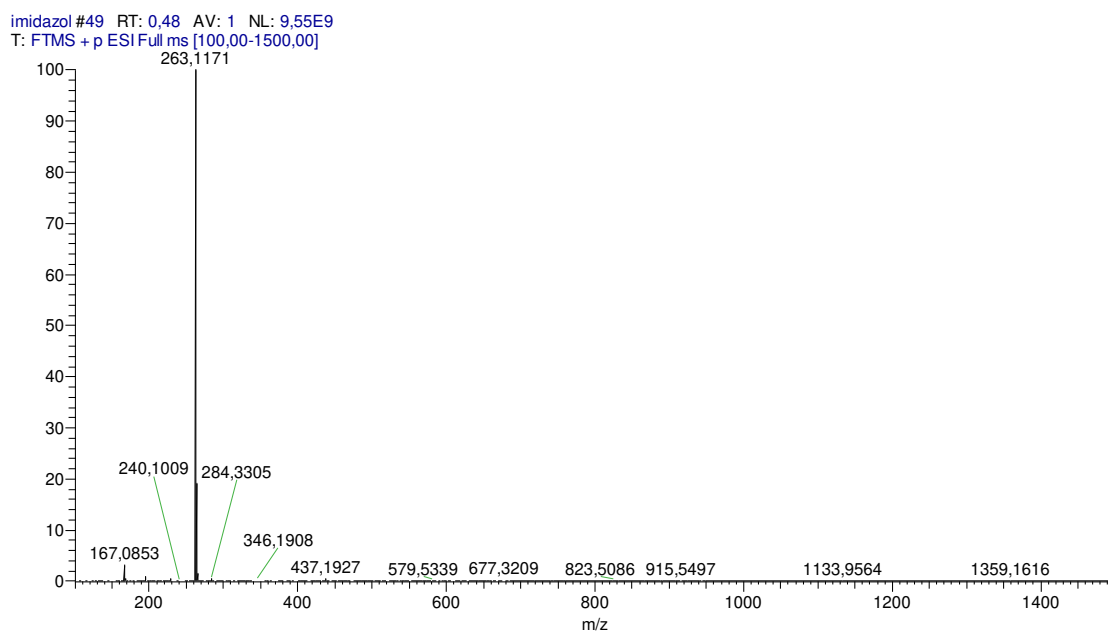


Figura 183 - Espectro de massas de **7**.

Fonte: Do autor.

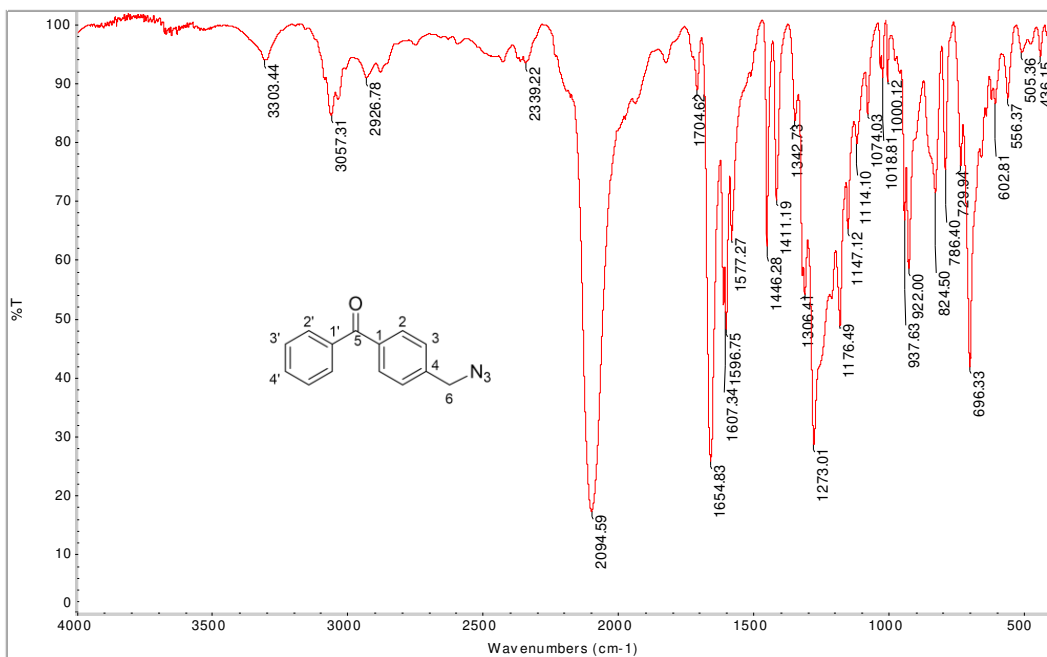


Figura 184 - Espectro no infravermelho de **8**.

Fonte: Do autor.

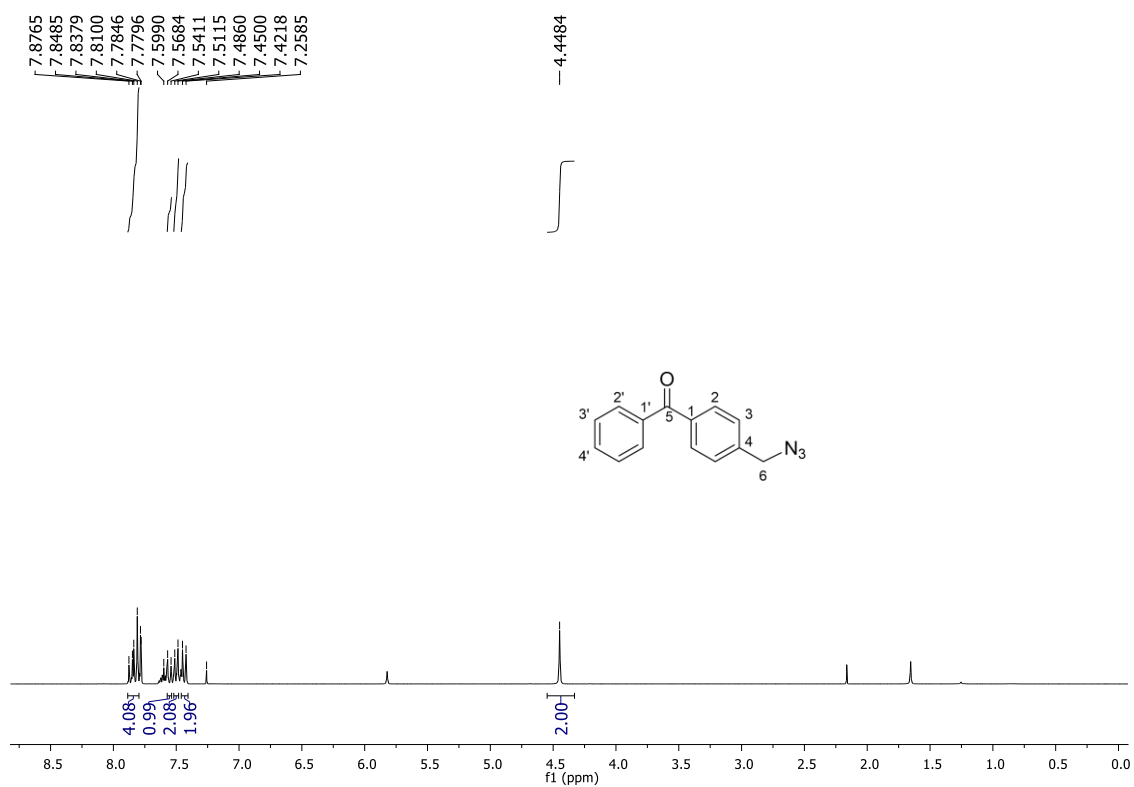


Figura 185 - Espectro de RMN de ^1H de **8** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

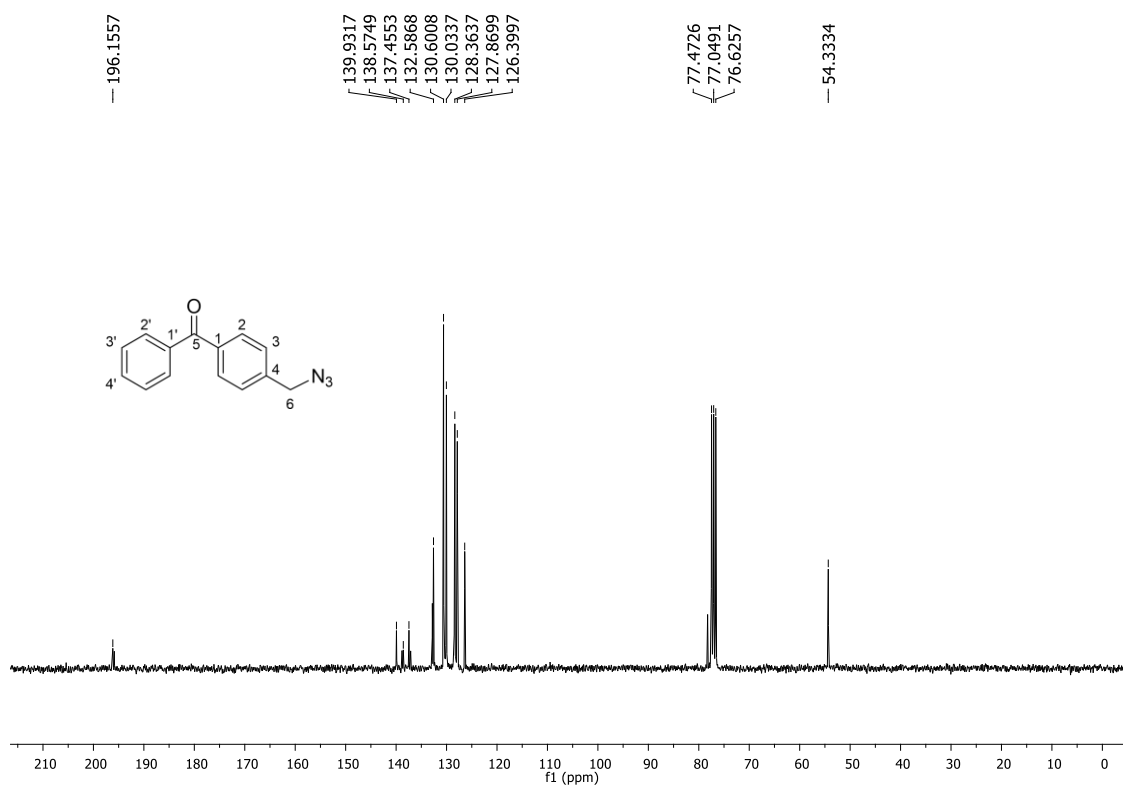


Figura 186 - Espectro de RMN de ¹³C de **8** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

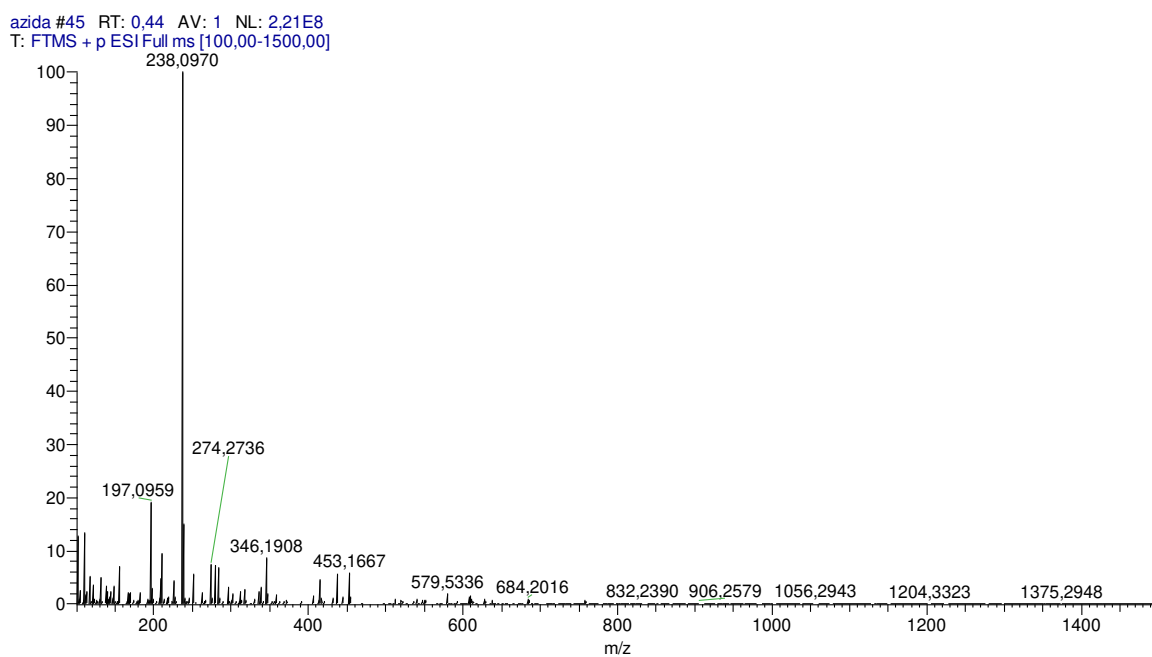


Figura 187 - Espectro de massas de **8**.

Fonte: Do autor.

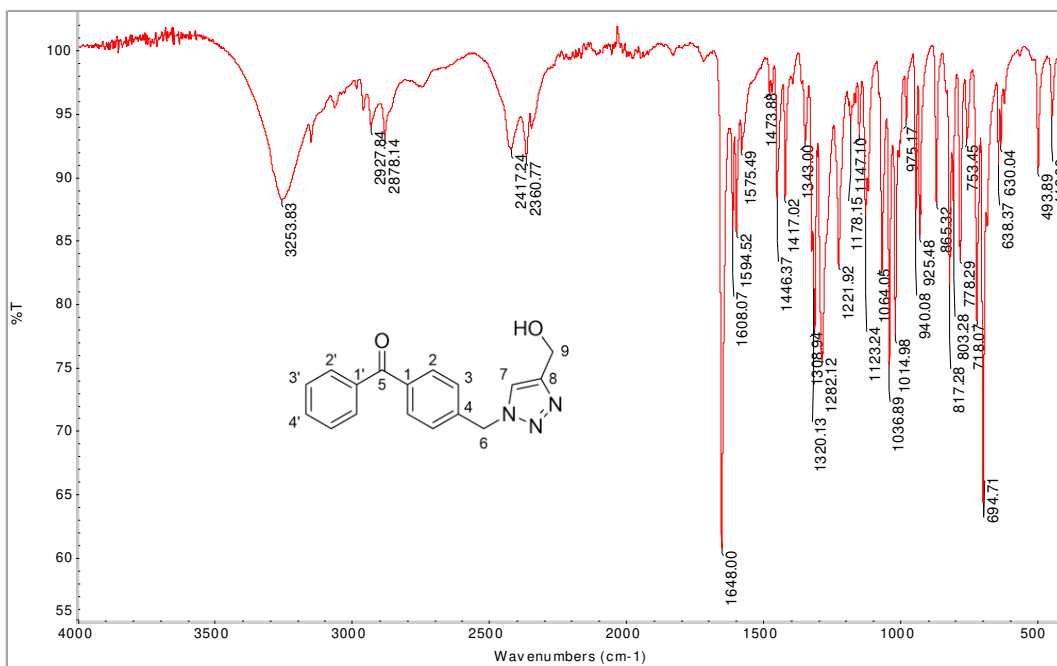


Figura 188 - Espectro no infravermelho de **9a**.

Fonte: Do autor.

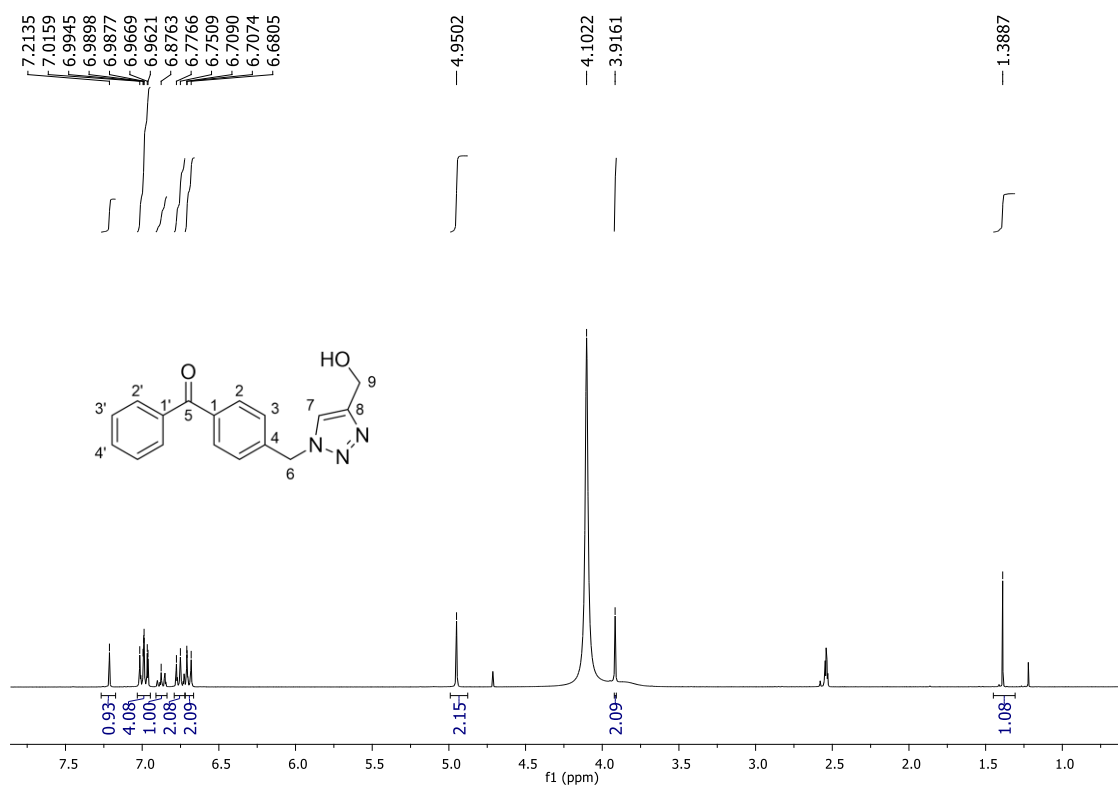


Figura 189 - Espectro de RMN de ¹H de **9a** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

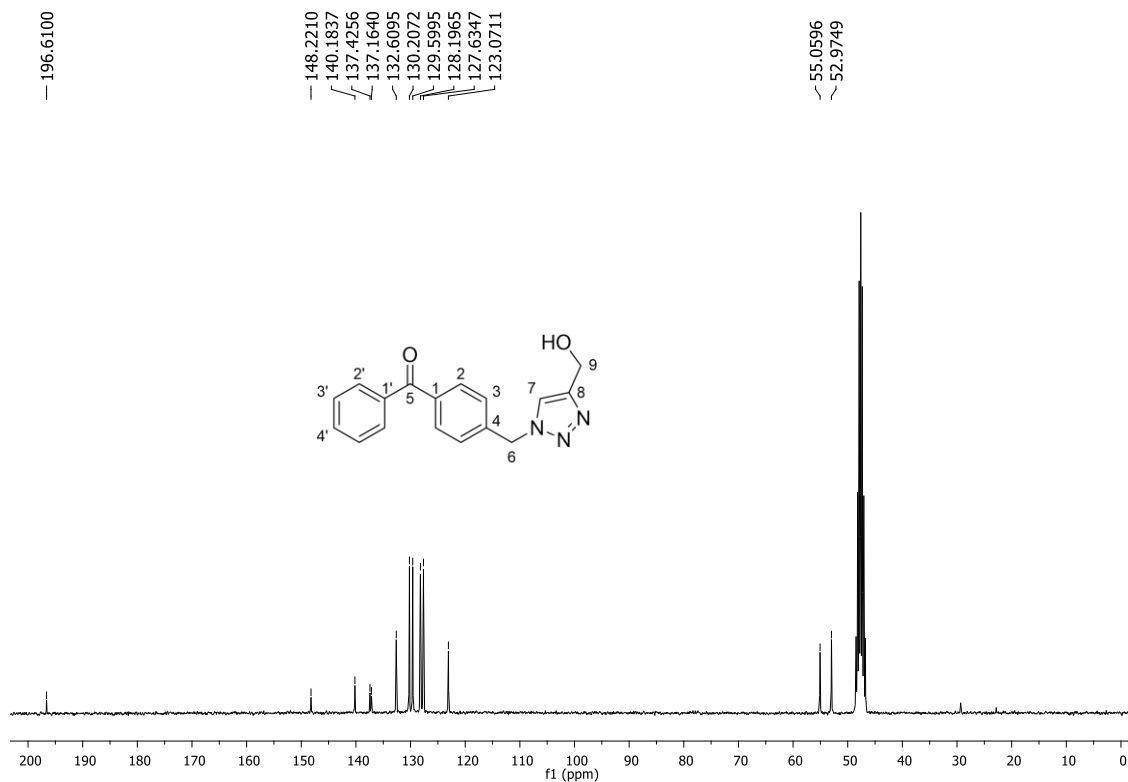


Figura 190 - Espectro de RMN de ¹³C de **9a** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

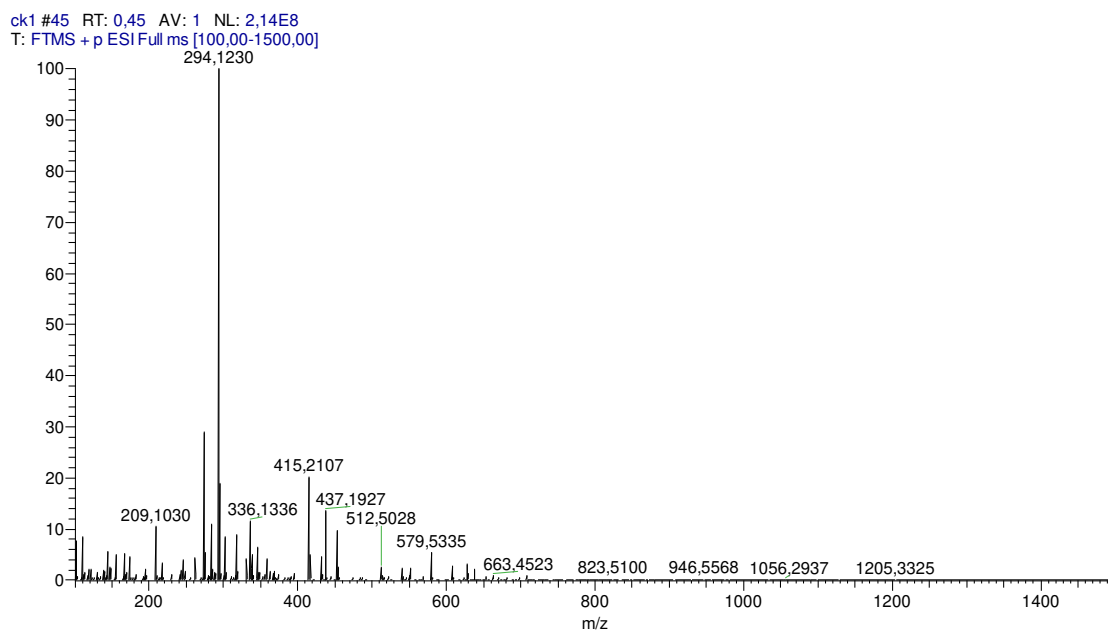


Figura 191 - Espectro de massas de **9a**.

Fonte: Do autor.

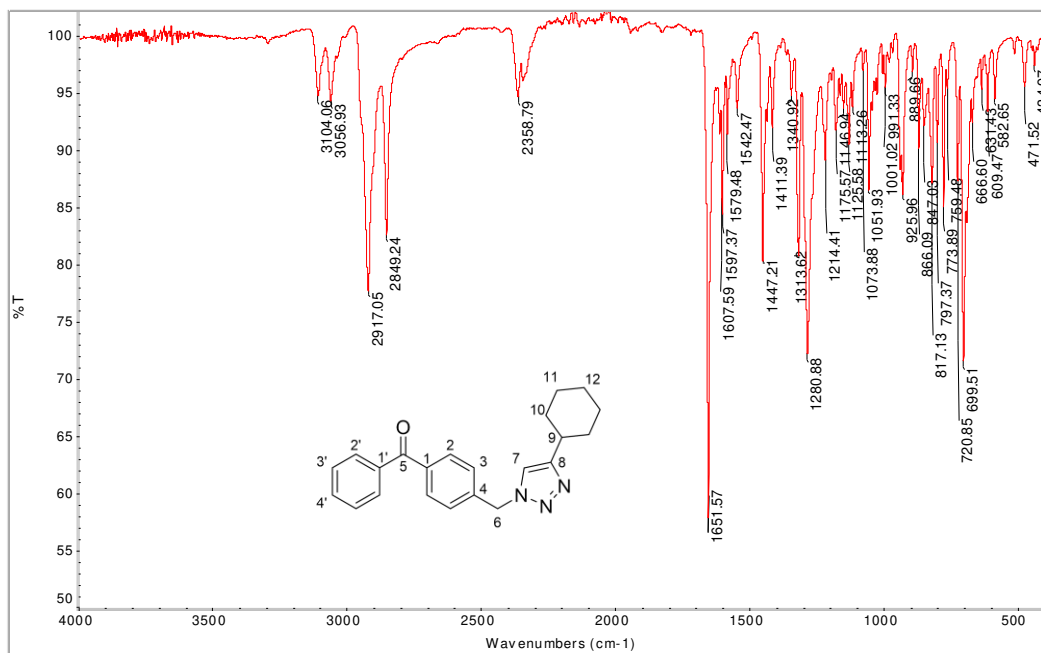


Figura 192 - Espectro no infravermelho de **9b**.

Fonte: Do autor.

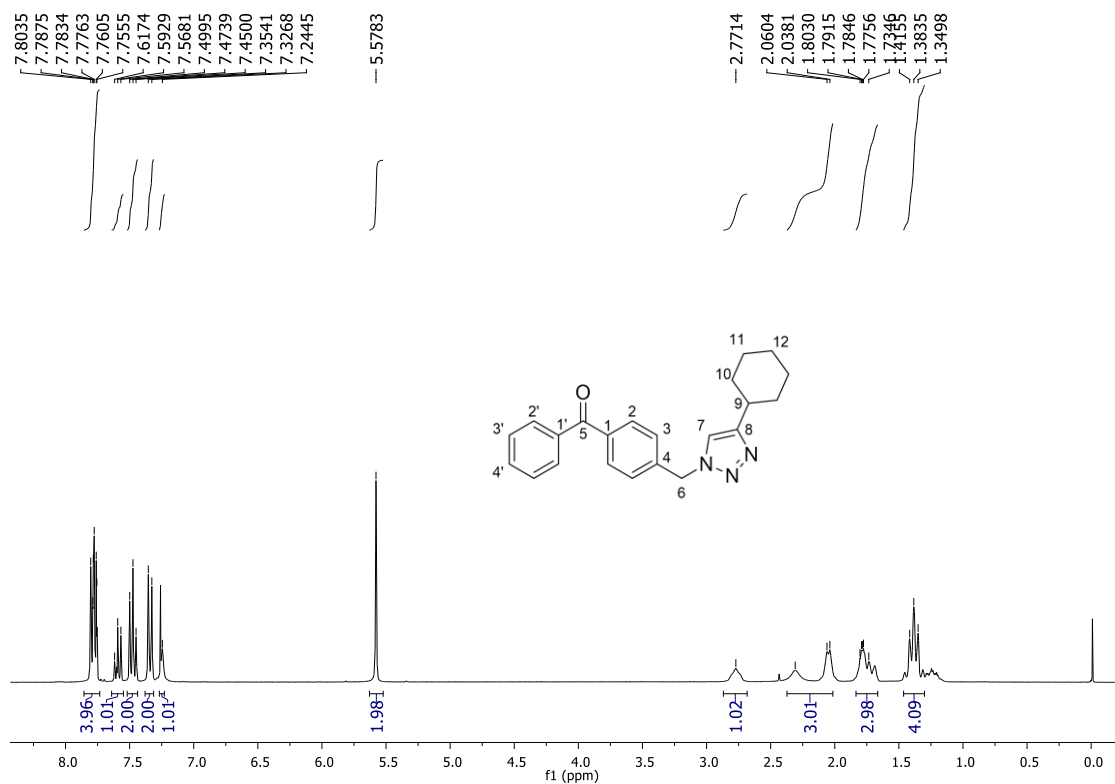


Figura 193 - Espectro de RMN de ^1H de **9b** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

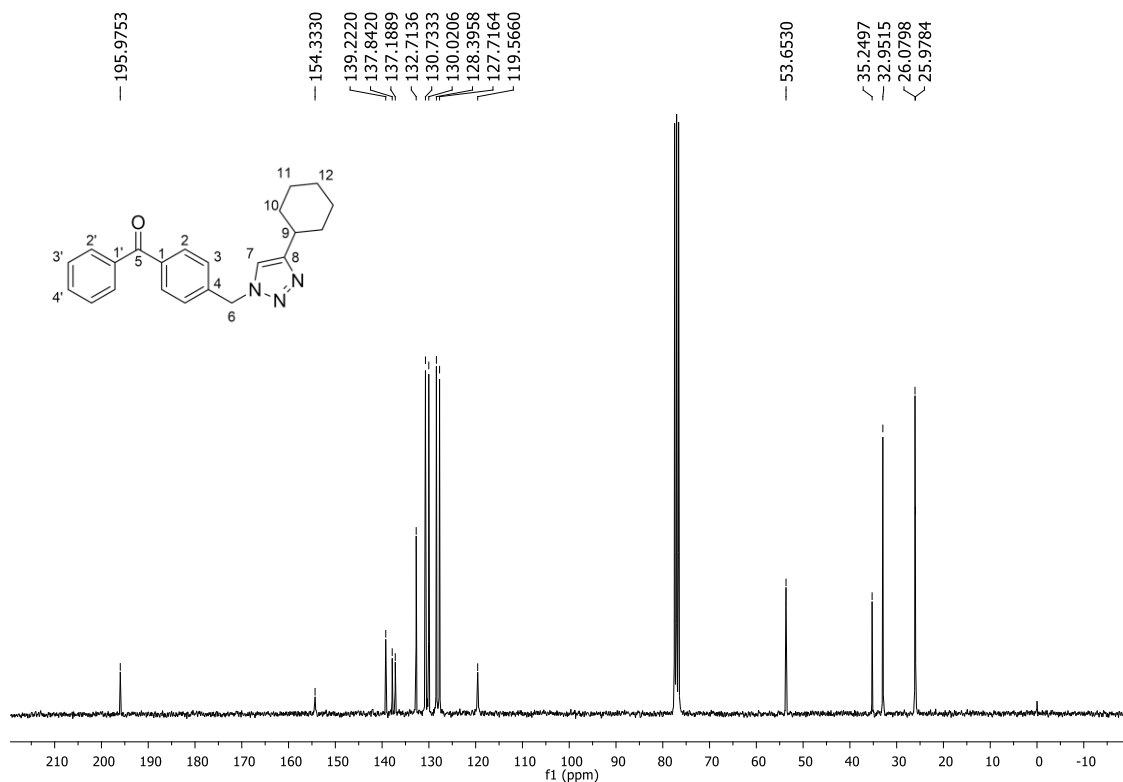


Figura 194 - Espectro de RMN de ^{13}C de **9b** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

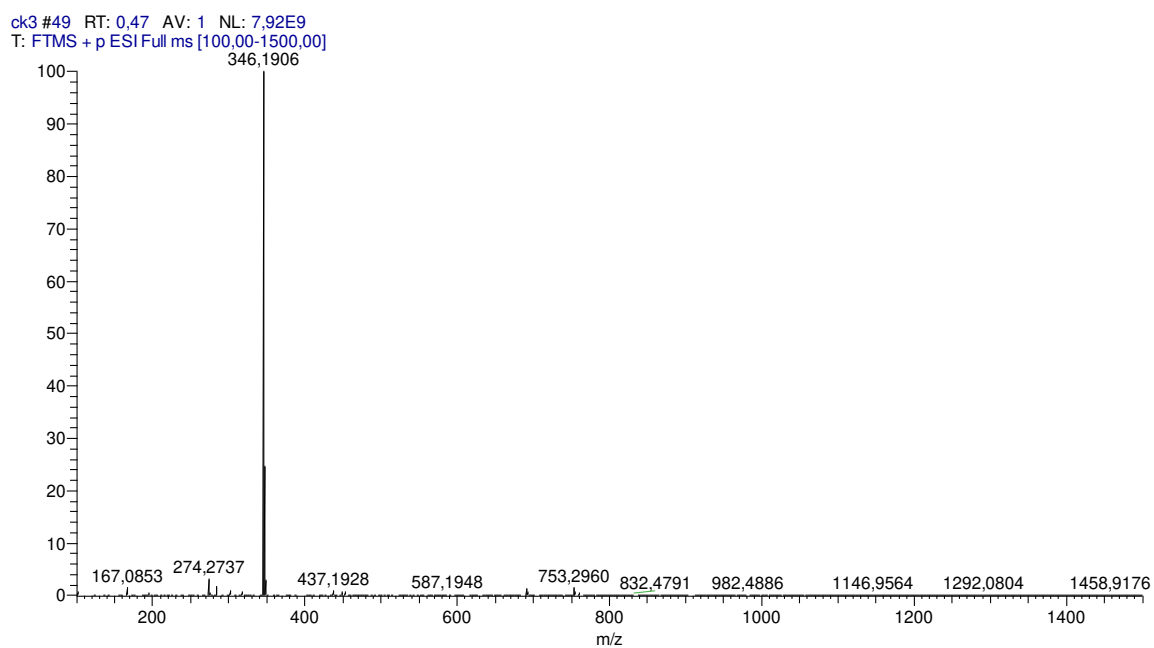


Figura 195 - Espectro de massas de **9b**.

Fonte: Do autor.

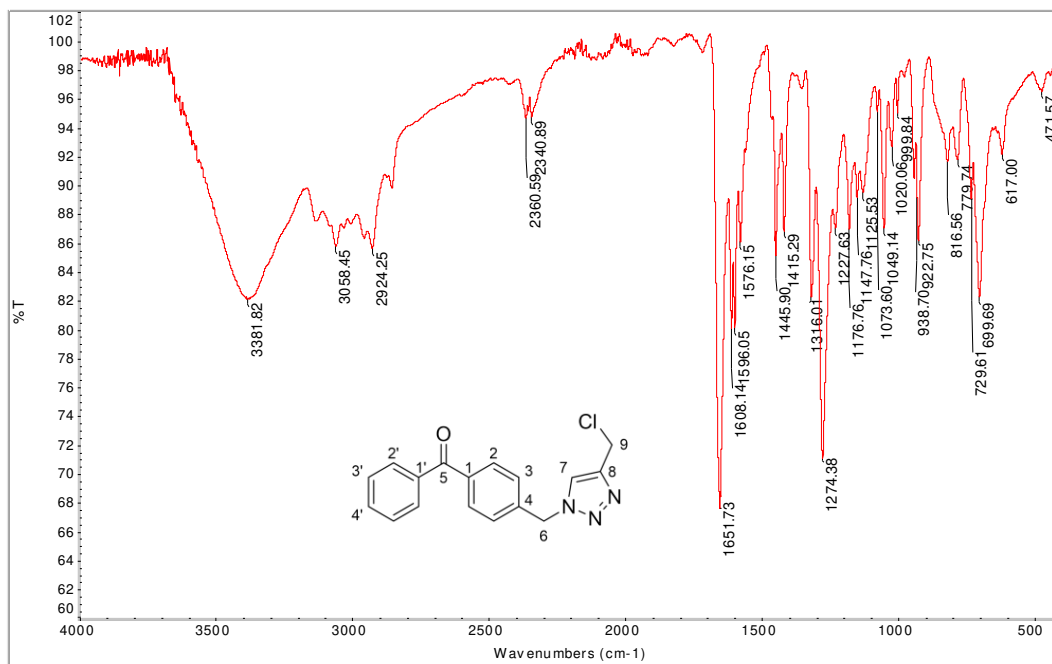


Figura 196 - Espectro no infravermelho de **9c**.

Fonte: Do autor.

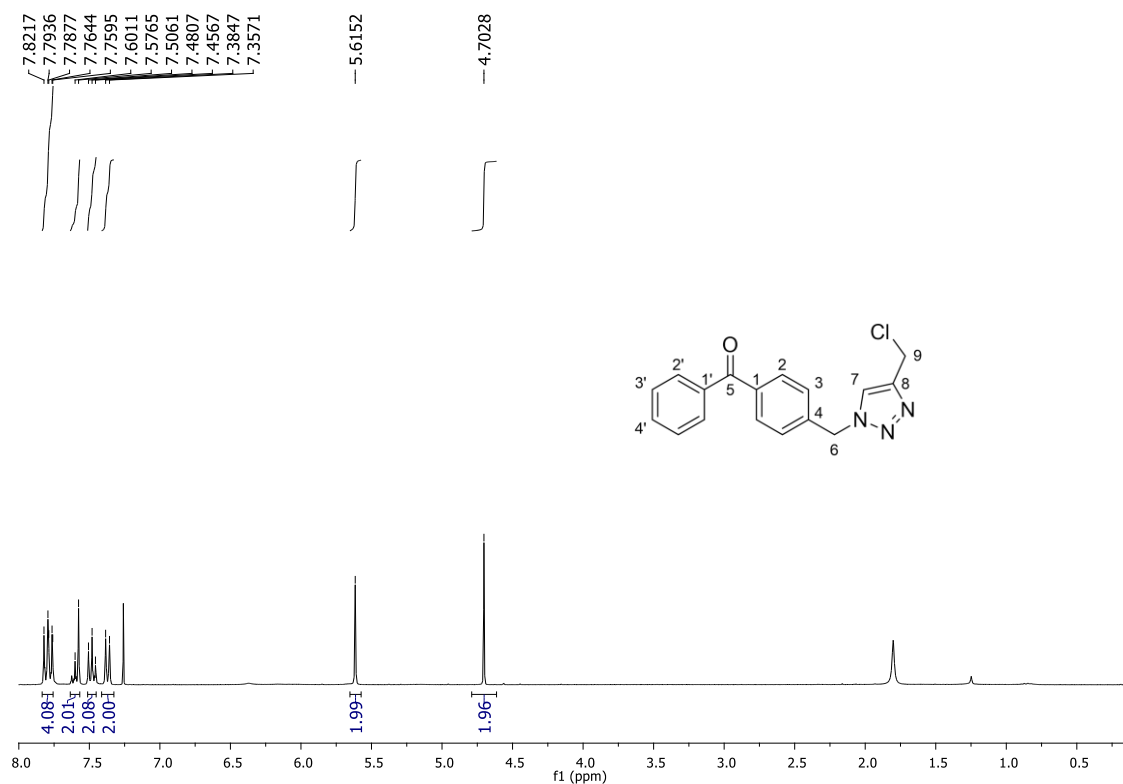


Figura 197 - Espectro de RMN de ¹H de **9c** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

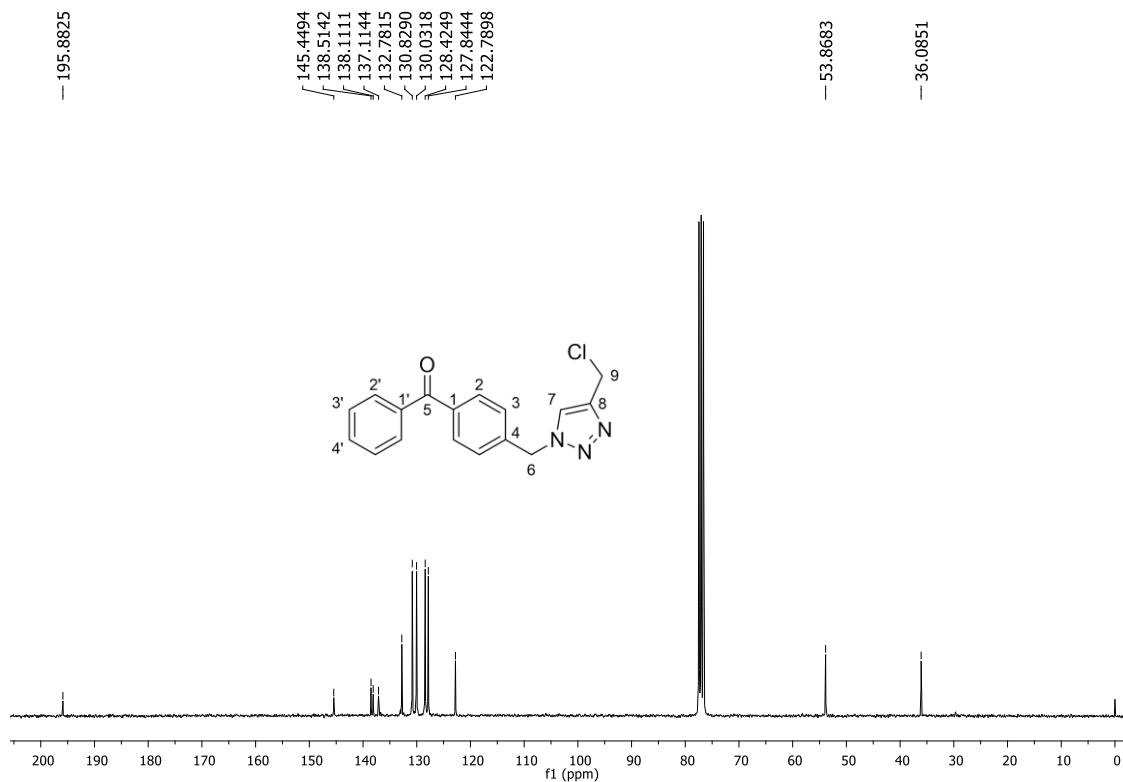


Figura 198 - Espectro de RMN de ¹³C de **9c** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

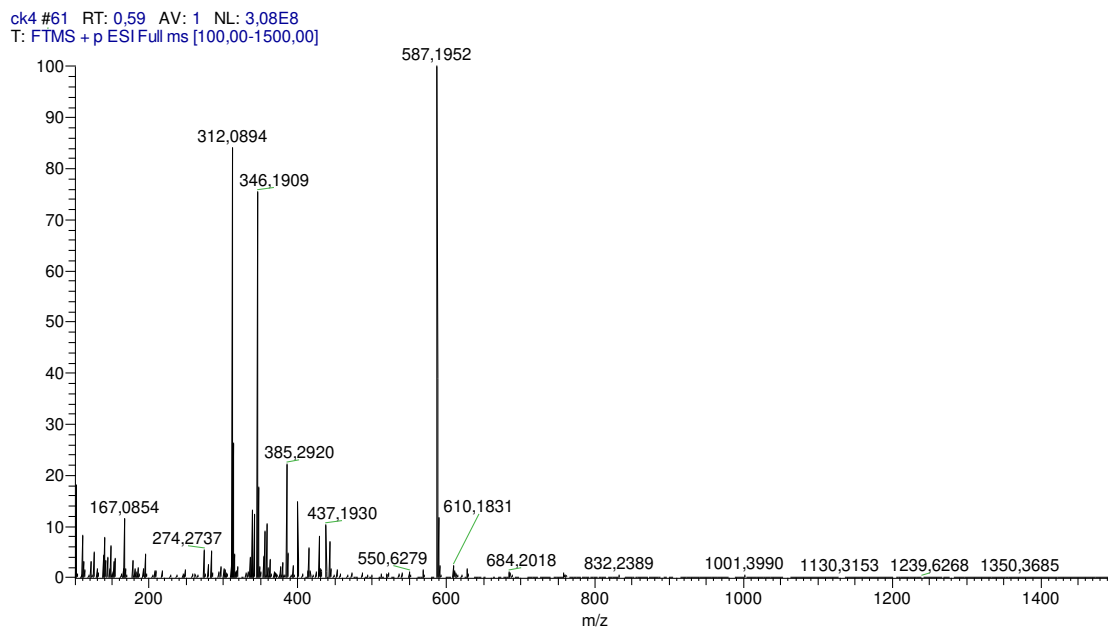


Figura 199 - Espectro de massas de **9c**.

Fonte: Do autor.

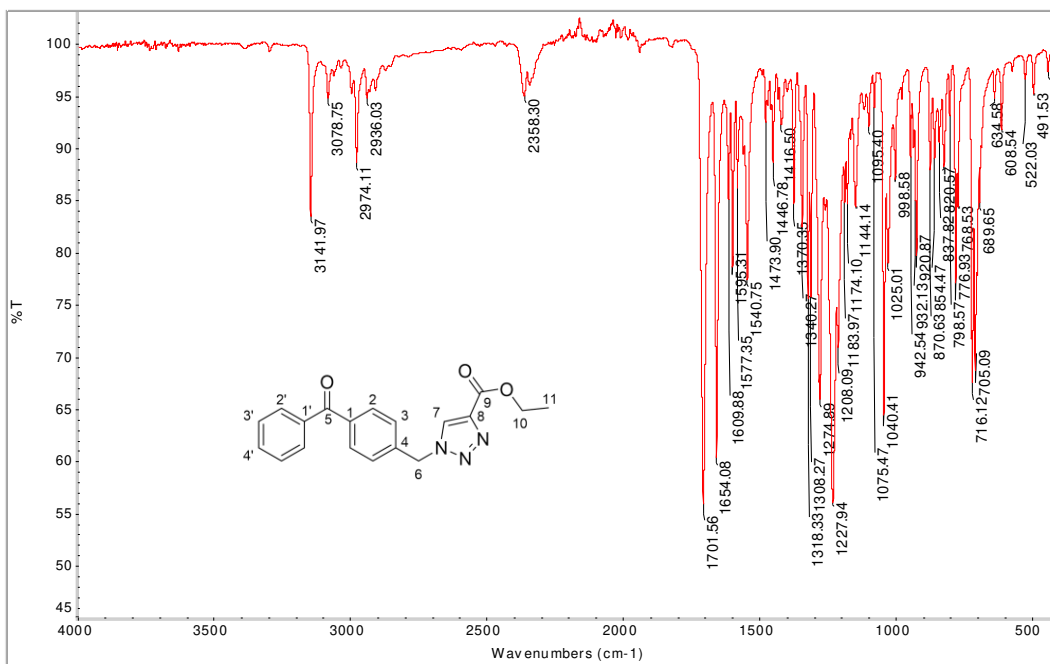


Figura 200 - Espectro no infravermelho de **9d**.

Fonte: Do autor.

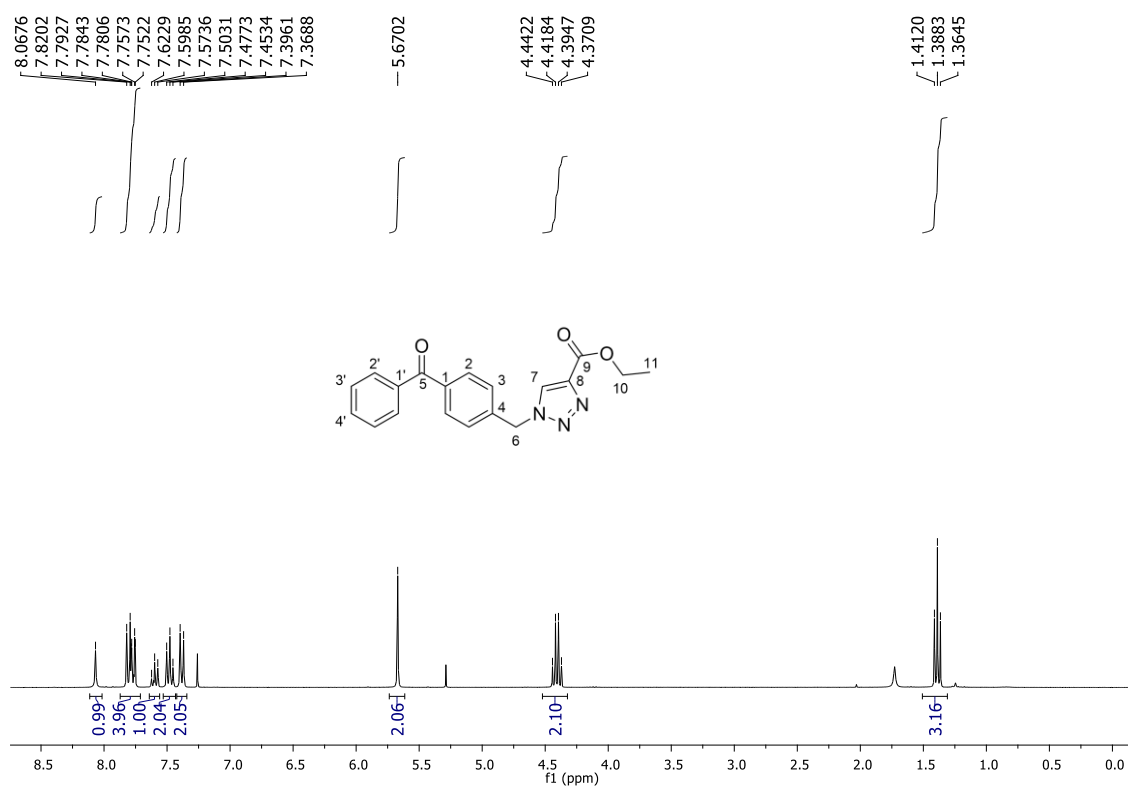


Figura 201 - Espectro de RMN de ¹H de **9d** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

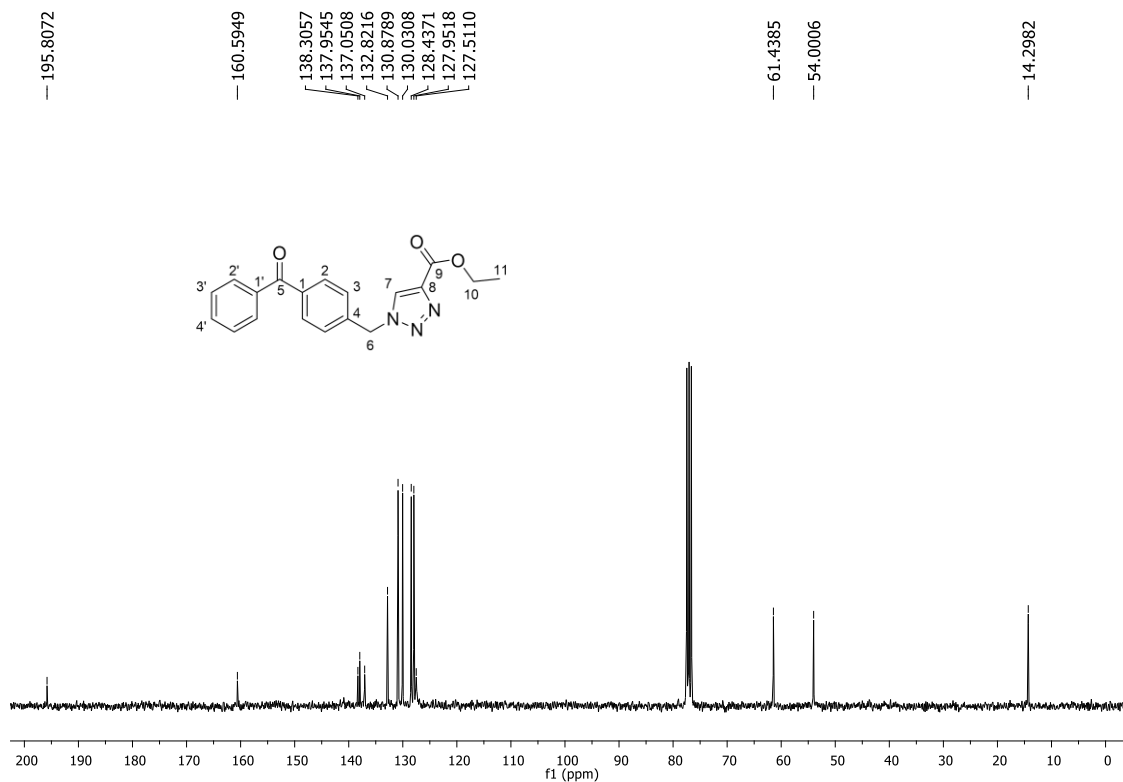


Figura 202 - Espectro de RMN de ^{13}C de **9d** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

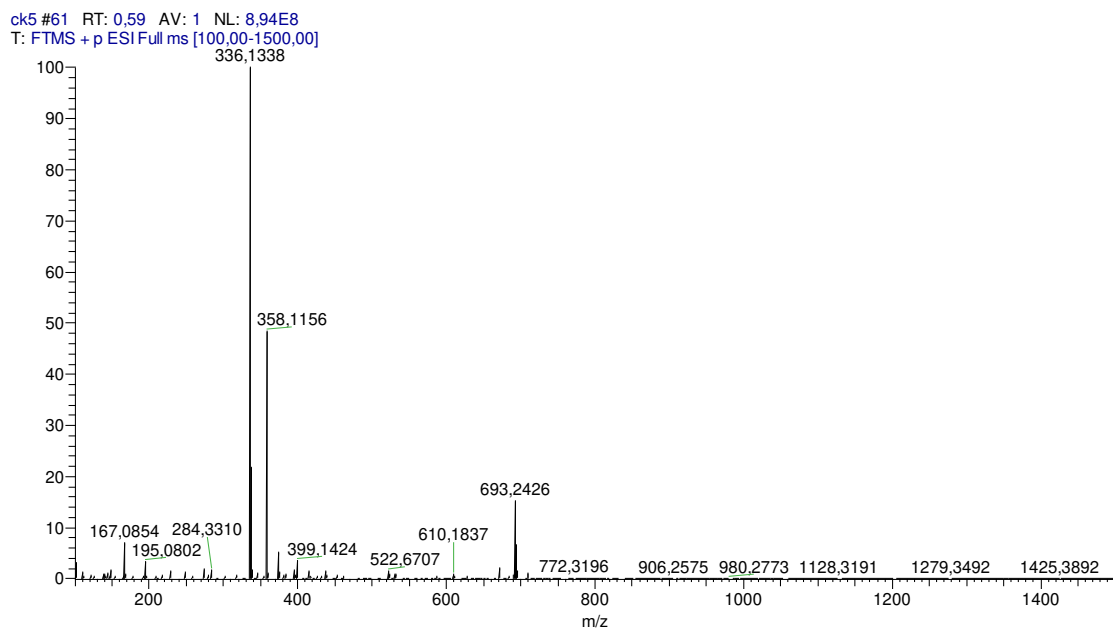


Figura 203 - Espectro de massas de **9d**.

Fonte: Do autor.