



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



BRUNA APARECIDA DE RESENDE

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS TRIAZÓIS POTENCIALMENTE ATIVOS
CONTRA O *TRYPANOSOMA CRUZI*, CANDIDATOS A FÁRMACOS ÚTEIS PARA
O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS**

Ouro Preto - MG

2025

BRUNA APARECIDA DE RESENDE

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS TRIAZÓIS POTENCIALMENTE ATIVOS
CONTRA O *TRYPANOSOMA CRUZI*, CANDIDATOS A FÁRMACOS ÚTEIS PARA
O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Farmácia pela Universidade
Federal de Ouro Preto.

Orientador: Dr. Thiago Belarmino de Souza
Coorientadora: M.a. Rúbia Castro F. M. Reis

Ouro Preto - MG

2025

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

R433d Resende, Bruna Aparecida de.

Desenvolvimento de novos triazóis potencialmente ativos contra o *Trypanosoma cruzi*, candidatos a fármacos úteis para o tratamento da doença de Chagas. [manuscrito] / Bruna Aparecida de Resende. - 2025. 97 f.: il.: color., tab., mapa.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Belarmino de Souza.

Coorientadora: Ma. Rúbia Castro Fernandes Melo Reis.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Chagas, Doença de. 2. *Trypanosoma cruzi*. 3. Triazóis. 4. Eugenol. I. Souza, Thiago Belarmino de. II. Reis, Rúbia Castro Fernandes Melo. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616.937

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Bruna Aparecida de Resende

Desenvolvimento de novos triazóis potencialmente ativos contra o *Trypanosoma cruzi*, candidatos a fármacos úteis para o tratamento da doença de Chagas

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de farmacêutica

Aprovada em 02 de Setembro de 2025

Membros da banca

Dr. Thiago Belarmino de Souza - orientador (Universidade Federal de Ouro Preto)
Ma. Rúbia Castro Fernandes Melo Reis - co-orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dr. Saulo Fehelberg Pinto Braga (Universidade Federal de Ouro Preto)
Farmacêutica Mariana Araújo Marques (Universidade Federal de Ouro Preto)

Thiago Belarmino de Souza, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 09/09/2025



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Belarmino de Souza, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 09/09/2025, às 14:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0975813** e o código CRC **3FC22ECE**.

Dedico esse trabalho à minha mãe, que, com garra e tantos sacrifícios, teceu cada linha da minha história. Seu amor foi meu alicerce, e sua força, o meu impulso.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho marca o encerramento de um ciclo fundamental em minha vida. Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder saúde e coragem para seguir firme diante dos desafios. Aos meus pais, Maria de Lourdes e Gilmar, sou imensamente grata pelos inúmeros sacrifícios que fizeram por mim para que esse sonho se tornasse realidade.

Ao Listerine, meu companheiro e maior incentivador, agradeço por estar ao meu lado em cada etapa, oferecendo apoio, leveza e amor nos momentos mais desafiadores.

Aos amigos que estiveram comigo em toda essa caminhada e à República Eclipse, agradeço pelo companheirismo, pelas risadas compartilhadas e por terem se tornado meu refúgio e minha segunda família.

Ao Laboratório de Química Medicinal e Bioensaios (LQMB), onde desenvolvi minha trajetória científica, agradeço por ter sido um espaço de aprendizado e crescimento. Agradeço ao meu orientador, Thiago, pela orientação atenciosa, pela paciência e pela confiança em meu trabalho. À minha coorientadora, Rúbia, sou grata pelo apoio constante e por estar sempre presente nos momentos em que mais precisei, contribuindo de forma essencial para a realização deste trabalho. Agradeço aos amigos do G35, cuja convivência tornou a rotina da pesquisa mais leve e acolhedora.

À Universidade Federal de Ouro Preto, agradeço pelo ensino gratuito e de excelência, e em especial, pela concessão de bolsas acadêmicas, que contribuíram significativamente para a continuidade da minha trajetória. Meu sincero agradecimento à Escola de Farmácia, que também foi casa nos últimos anos. É um orgulho enorme fazer parte da história da mais antiga da América Latina.

RESUMO

A doença de Chagas representa uma doença tropical negligenciada e endêmica em 21 países, afetando principalmente a América Latina. Esta parasitose, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, ainda afeta mais de 7 milhões de indivíduos, possuindo uma alta taxa de mortalidade, com cerca de 10 mil mortes por ano no mundo. Os únicos fármacos disponíveis para o tratamento da doença de Chagas são o nifurtimox e o benznidazol, sendo apenas este último disponibilizado no Brasil, e ambos estão associados a graves efeitos tóxicos e problemas de resistência por parte do parasito, além de serem efetivos apenas na fase aguda da doença, apresentando baixa eficácia quando a doença é diagnosticada na fase crônica. Nosso grupo de pesquisas concluiu um estudo (Reis *et al.*, 2023) em que foi descoberto um derivado 1,2,3-triazólico do di-hidroeugenol que foi mais ativo e menos tóxico que o benznidazol em estudos *in vitro*. Após ser avaliado a partir de estudos *in vivo* em ratos infectados pelo *T. cruzi*, este 1,2,3-triazol reduziu significativamente a parasitemia nos animais, sem causar efeitos tóxicos. Sendo assim, este composto passou a ser considerado um potencial protótipo para o desenvolvimento de um novo produto farmacêutico para o tratamento da doença de Chagas. Neste sentido, como forma de potencializar a atividade farmacológica deste protótipo, neste trabalho foi proposta a síntese de novos compostos estruturalmente relacionados a este triazol tripanocida recentemente descoberto, com vistas à obtenção de compostos otimizados, mais potentes, eficazes e com toxicidade reduzida. Foram sintetizadas oito substâncias 1,2,3-triazólicas derivadas do di-hidroeugenol, sendo seis delas inéditas. Todos os produtos foram purificados e devidamente caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e espectroscopia na região do infravermelho e as substâncias obtidas estão sendo avaliadas quanto ao seu potencial tripanocida. Os compostos desenvolvidos neste trabalho poderão representar novos produtos, racionalmente planejados, a serem inseridos no arsenal terapêutico como um novo tratamento para a doença de Chagas, que ainda é considerada negligenciada.

Palavras-chave: 1,2,3-triazóis, di-hidroeugenol, doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*.

ABSTRACT

Chagas disease represents a neglected tropical disease, endemic in 21 countries, primarily affecting Latin America. This parasitic disease, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, still affects more than 7 million individuals and has a high mortality rate, with about 10.000 deaths per year worldwide. The only drugs available for the treatment of Chagas disease are nifurtimox and benznidazole, with only the latter being available in Brazil. Both are associated with severe toxic effects and parasite resistance problems, in addition to being effective only in the acute phase of the disease, showing low efficacy when the disease is diagnosed in the chronic phase. Our research group concluded a study (Reis *et al.*, 2023) in which a 1,2,3-triazole derivative of dihydroeugenol was discovered to be more active and less toxic than benznidazole in *in vitro* studies. After being evaluated through *in vivo* studies in rats infected with *T. cruzi*, this 1,2,3-triazole significantly reduced parasitemia in the animals without causing toxic effects. Thus, this compound has come to be considered a potential prototype for the development of a new pharmaceutical product for the treatment of Chagas disease. In this regard, as a way to enhance the pharmacological activity of this prototype, this work proposed the synthesis of new compounds structurally related to this recently discovered trypanocidal triazole, with the aim of obtaining optimized, more potent, and effective compounds with reduced toxicity. Eight 1,2,3-triazole substances derived from dihydroeugenol were synthesized, six of them being novel. All products were purified and duly characterized by ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy and infrared spectroscopy, and the obtained substances are currently being evaluated for their trypanocidal potential. The compounds developed in this work may represent new, rationally designed products to be included in the therapeutic arsenal as a new treatment for Chagas disease, which is still considered neglected.

Keywords: 1,2,3-triazoles, Chagas disease, dihydroeugenol, *Trypanosoma cruzi*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição global de casos da doença de Chagas em 2018 baseada em estimativas oficiais da OMS.	13
Figura 2 - Transmissão vetorial da doença de Chagas na América Latina no ano de 2014.	15
Figura 3 - Ciclo biológico do <i>Trypanosoma cruzi</i>	16
Figura 4 - Estruturas químicas dos fármacos benznidazol e nifurtimox.	17
Figura 5 - Mecanismo de ativação redutiva do benznidazol.	18
Figura 6 - Estruturas químicas dos anéis isômeros 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol.	20
Figura 7 - Estrutura química do eugenol (I) e di-hidroeugenol (II).	20
Figura 8 - Padrão estrutural geral planejado por Reis e colaboradores (2023).	21
Figura 9 - Estruturas químicas dos derivados mais ativos (III e IV).	22
Figura 10 - Padrão estrutural geral das novas substâncias propostas potencialmente tripanocidas.	23
Figura 11 - Rota sintética para a obtenção dos novos 1,2,3-triazóis propostos.	27
Figura 12 - Esquema de síntese para a obtenção do derivado oxirano 2	28
Figura 13 - Esquema de síntese para a obtenção do derivado alquilazídico 3	29
Figura 14 - Esquema de síntese para a obtenção dos alquilfenóis e alquilnaftóis (10-15 ; 18-19).	31
Figura 15 - Esquema de síntese para a obtenção dos 1,2,3-triazóis 20-27	38
Figura 16 - Modificações químicas propostas considerando o triazol IV como protótipo.	49
Figura 17 - Comparação entre os derivados que apresentaram os melhores resultados nos ensaios biológicos <i>in vitro</i> (formas epimastigotas do parasito) e <i>in vivo</i> no estudo de Reis e colaboradores (2023).	50
Figura 18 - Proposta de mecanismo para a reação de síntese do derivado oxirano do di-hidroeugenol.	52
Figura 19 - Proposta de mecanismo para a reação de síntese do derivado alquilazídico do di-hidroeugenol.	54
Figura 20 - Proposta de mecanismo para a reação de síntese dos alquilfenóis e alquilnaftóis, respectivamente.	55
Figura 21 - Espectros de RMN de ^1H do derivado 13	57
Figura 22- Espectros de RMN de ^{13}C do derivado 13	57
Figura 23 - Espectros de RMN de ^1H do derivado 15	58
Figura 24 - Espectros de RMN ^{13}C do derivado 15	58
Figura 25 - Espectros de RMN de ^1H do derivado 18	59
Figura 26 - Espectros de RMN de ^{13}C do derivado 18	59
Figura 27 - Proposta de mecanismo para a reação de síntese dos 1,2,3-triazóis.	61
Figura 28 - Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 20-22.	63
Figura 29 - Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 23-25.	64
Figura 30 - Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 26 e 27.	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Quantidades de reagentes para as reações de síntese dos derivados propargílicos 10-15 e 18-19.....	32
Tabela 2 - Quantidades de reagentes para as reações de síntese dos 1,2,3-triazóis 20-27.	39
Tabela 3 - Sinais característicos das novas substâncias 1,2,3-triazólicas 20-27.	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAM	Molibdato cérico de amônio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CC₅₀	Concentração citotóxica para 50% das células sadias
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CI₅₀	Concentração inibitória 50%
dd	Dupleto duplo
d	Dupleto
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
eq	Equivalente
F.F.	Faixa de fusão
FTIR	<i>Fourier Transformer Infrared Spectroscopy</i>
Hz	Hertz
IS	Índice de seletividade
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
M. M.	Massa molar
MHz	Mega Hertz
OMS	Organização Mundial da Saúde
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
sext	Sexteto
S_N2	Substituição nucleofílica bimolecular
t	Triplete
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
°C	Graus Celsius
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 A doença de Chagas	13
2.2 Tratamento da doença de Chagas	17
2.3 Importância dos triazóis na descoberta de novos fármacos.....	19
2.4 O eugenol e a busca por novos candidatos a fármacos.....	20
3 OBJETIVOS	24
3.1. Objetivo geral	24
3.2. Específicos.....	24
4 JUSTIFICATIVA	25
5 MATERIAIS E MÉTODOS	26
5.1 Procedimentos gerais.....	26
5.2 Síntese das substâncias propostas.....	26
5.2.1 Procedimento para a síntese do derivado oxirano (2) do di-hidroeugenol (1)	28
5.2.2 Procedimento para a síntese da alquilazida (3) do di-hidroeugenol (1)	29
5.2.3 Procedimento geral para a síntese dos derivados propargílicos (10-15 e 18-19)	31
5.2.4 Procedimento geral para a síntese dos 1,2,3-triazóis (20-27).....	38
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
6.1 Planejamento dos derivados	49
6.2 Síntese e caracterização estrutural das substâncias propostas	52
6.2.1 Síntese do derivado oxirano do di-hidroeugenol (2)	52
6.2.2 Síntese da alquilazida do di-hidroeugenol (3)	53
6.2.3 Síntese dos derivados propargílicos (10-15 e 18-19)	55
6.2.4 Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos (20-27).....	60
7 CONCLUSÃO.....	68
REFERÊNCIAS	69
ANEXOS	71

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas representa uma doença tropical negligenciada que é endêmica em 21 países, afetando principalmente a América Latina. Causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, essa parasitose ainda impacta a vida de mais de 7 milhões de indivíduos, com uma taxa de mortalidade elevada, sendo responsável por cerca de 10 mil mortes por ano no mundo. Além disso, a doença é caracterizada por sua evolução para formas que comprometem diversos sistemas do organismo, principalmente o cardíaco, digestivo e neurológico (WHO, 2025). Atualmente, existem apenas dois fármacos aprovados para o tratamento da doença de Chagas: o nifurtimox e o benznidazol. No Brasil, o benznidazol é o único disponível, mas ambos os medicamentos têm limitações significativas. Eles são eficazes principalmente na fase aguda da doença e apresentam baixa eficácia quando a infecção é diagnosticada em sua fase crônica. Além disso, ambos os fármacos estão associados a sérios efeitos tóxicos e à ocorrência de resistência por parte do *T. cruzi* (Filard; Brener, 1987; Pérez-Molina *et al.*, 2021).

Nosso grupo de pesquisas concluiu um estudo (Reis *et al.*, 2023) em que foi descoberto um derivado 1,2,3-triazólico do di-hidroeugenol que foi mais ativo e menos tóxico que o benznidazol em estudos *in vitro*. Após ser avaliado a partir de estudos *in vivo* em ratos infectados pelo *T. cruzi*, este 1,2,3-triazol reduziu significativamente a parasitemia nos animais, sem causar efeitos tóxicos nas concentrações testadas. Sendo assim, este composto passa a ser considerado um potencial protótipo para o desenvolvimento de um novo produto farmacêutico para o tratamento da doença de Chagas.

Neste sentido, como forma de potencializar a atividade biológica deste protótipo, neste trabalho é proposta a síntese de novos compostos estruturalmente relacionados a este triazol tripanocida recentemente descoberto. O desenvolvimento de compostos mais potentes, eficazes e com menor toxicidade poderá representar uma importante inovação no tratamento da doença de Chagas, oferecendo uma alternativa terapêutica mais segura e acessível, especialmente em países endêmicos. As substâncias desenvolvidas neste trabalho poderão representar novos produtos, racionalmente planejados, a serem inseridos no arsenal terapêutico como um novo tratamento para a doença de Chagas, que ainda é considerada negligenciada.

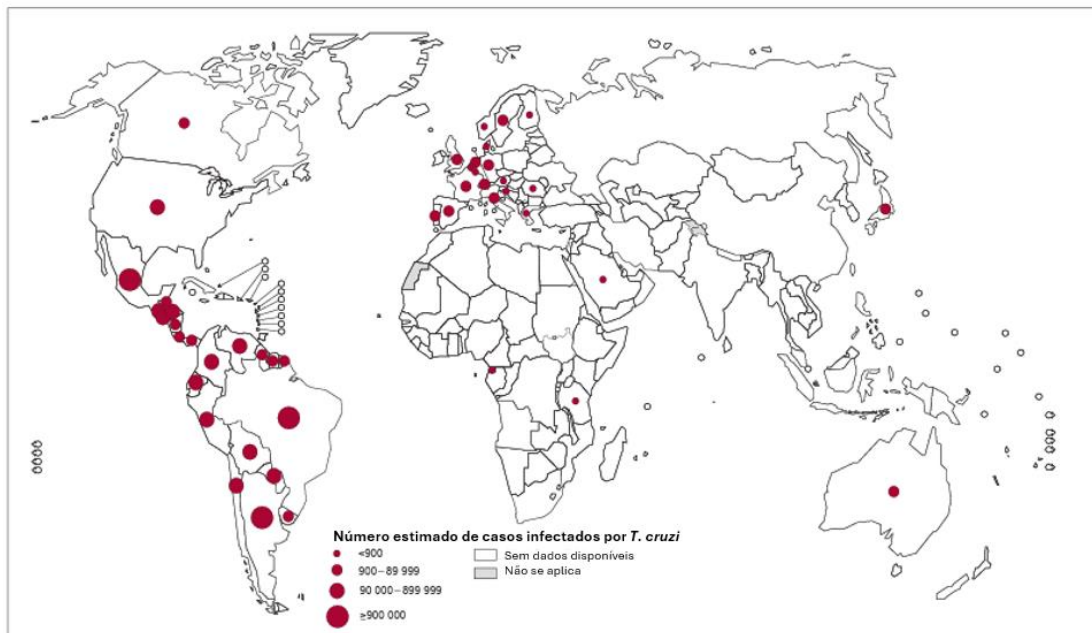
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A doença de Chagas

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é classificada como uma doença tropical negligenciada, com ocorrência endêmica em 21 países da América Latina. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 100 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença. No cenário global, mais de 7 milhões de pessoas encontram-se infectadas pelo parasito, e as complicações associadas à doença resultam em uma elevada taxa de mortalidade, causando mais de 10 mil mortes por ano no mundo (WHO, 2025).

Ao longo dos últimos anos, observou-se uma transição no padrão epidemiológico da doença, com redução da prevalência em áreas rurais e crescimento nos centros urbanos. Essa mudança está relacionada a fatores como a intensificação da mobilidade populacional, o processo de urbanização e os fluxos migratórios (WHO, 2025). A Figura 1 ilustra a distribuição mundial dos casos registrados em 2018, conforme dados da OMS.

Figura 1 - Distribuição global de casos da doença de Chagas em 2018 baseada em estimativas oficiais da OMS.



Fonte: Adaptado de WHO (2025).

A enfermidade foi descoberta em 1909 pelo médico e pesquisador brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, durante sua atuação no interior de Minas Gerais pelo Instituto Oswaldo Cruz. O cientista foi o responsável por identificar o protozoário causador da doença em um inseto hematófago, que era frequentemente encontrado nas casas locais, e,

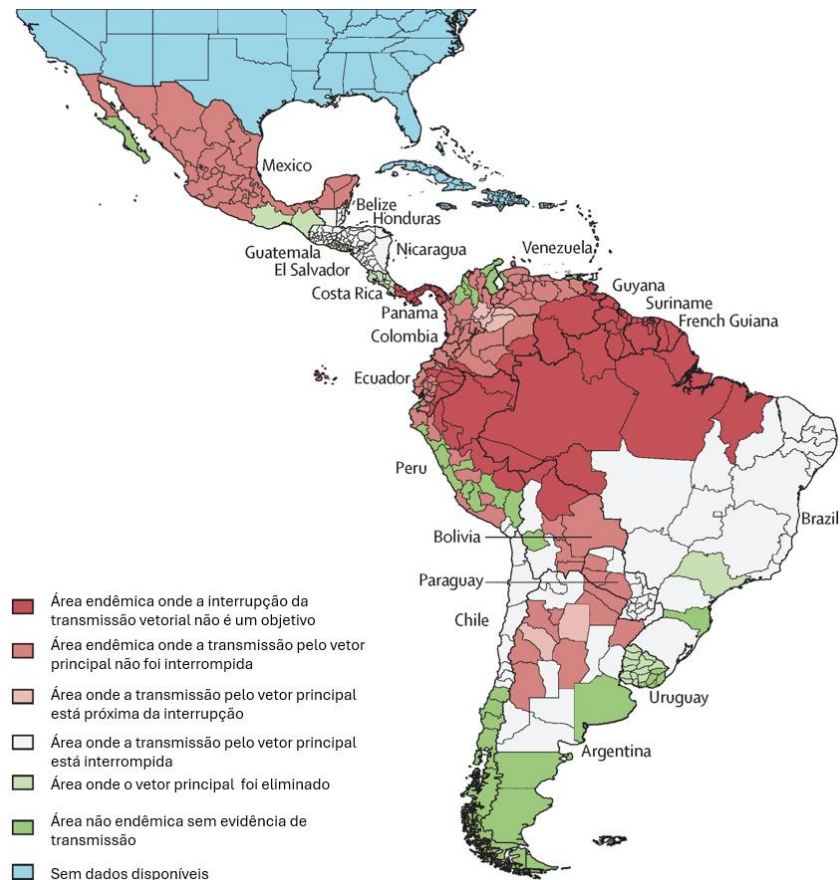
posteriormente, detectou o parasita no sangue de uma criança chamada Berenice, caracterizando o primeiro caso clínico humano registrado da doença. Além disso, Chagas descreveu a morfologia do parasito, seu ciclo de vida em diferentes hospedeiros e os principais sinais e sintomas clínicos característicos da fase aguda da infecção (Kawaguchi *et al.*, 2019; Neves *et al.*, 2016).

A transmissão da doença em áreas endêmicas está fortemente associada à presença de insetos vetores. Os triatomíneos, popularmente conhecidos como “barbeiros”, atuam como hospedeiros intermediários e são responsáveis pela transmissão vetorial do parasita a humanos e outros mamíferos. Esses animais podem habitar tanto espaços silvestres quanto locais próximos ou dentro de residências precárias, especialmente aquelas que apresentam frestas e rachaduras. No Brasil, existem 65 espécies de triatomíneos, e, dentre estas, cinco apresentam maior relevância na transmissão da doença: *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculada* e *Triatoma sordida* (Kawaguchi *et al.*, 2019; Neves *et al.*, 2016).

Além da transmissão clássica por vetores, a infecção pode ocorrer por outras vias, como por transmissão oral, transfusões sanguíneas, transplantes de órgãos, transmissão congênita ou em acidentes laboratoriais. A transmissão por via oral ocorre através da ingestão de alimentos ou bebidas contaminados por triatomíneos infectados ou por suas excretas. A transmissão congênita ocorre quando mulheres infectadas pelo *T. cruzi* transmitem o parasita ao feto durante a gestação ou no momento do parto. Os casos decorrentes de transfusão de sangue ou transplante de órgãos, são geralmente relacionados a ausência de triagem rigorosa dos doadores. Por fim, a forma acidental ocorre principalmente em ambientes laboratoriais ou durante o manuseio de animais silvestres, quando há exposição de feridas abertas ou mucosas ao parasita (Brasil, 2025; Kawaguchi *et al.*, 2019).

Desde o início da década de 1990, a implementação de programas voltados ao controle dos vetores responsáveis pela propagação da doença, juntamente com a obrigatoriedade de testes em bancos de sangue, se consolidaram como as estratégias mais eficazes para conter a doença de Chagas na América Latina. Tais ações reduziram significativamente a prevalência da parasitose, levando à interrupção da transmissão vetorial no Uruguai em 1997, no Chile em 1999 e em grande parte do território brasileiro em 2000, conforme ilustrado na Figura 2 (Pérez-Molina, 2018).

Figura 2 - Transmissão vetorial da doença de Chagas na América Latina no ano de 2014.



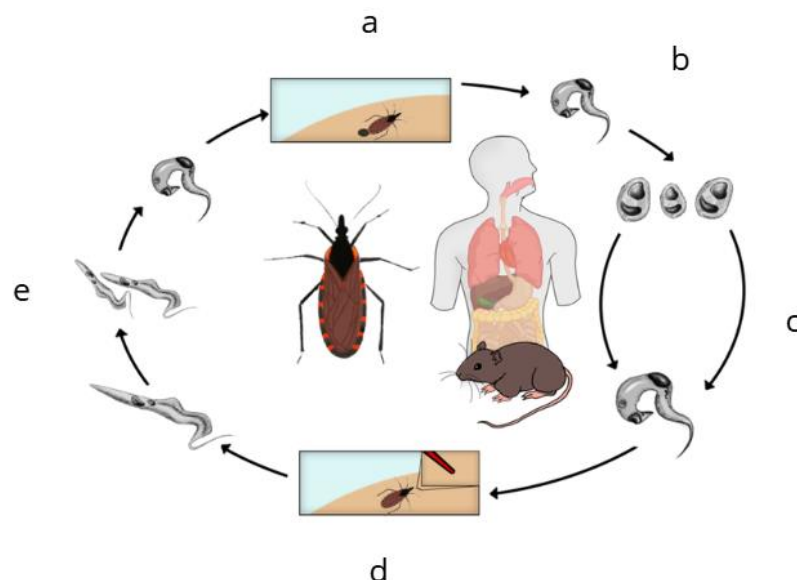
Fonte: Adaptado de Pérez-Molina (2018).

No Brasil, a eliminação do *Triatoma infestans*, vetor de maior importância envolvido na propagação da infecção no país, contribuiu para uma queda de 58% no número dos casos registrados em 2005, em comparação à década de 70, período em que os números se aproximavam de 4,5 milhões de indivíduos infectados. Apesar da expressiva redução, ainda existem milhões de registros no país, principalmente associados a vias secundárias de infecção, como transmissão congênita, transfusões sanguíneas, transplantes e coinfeções (Bermudez *et al.*, 2016).

O *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença, é um protozoário hemoflagelado que apresenta diferentes formas evolutivas ao longo de seu ciclo biológico heteroxênico, que envolve dois hospedeiros, os vertebrados (como humanos e outros mamíferos silvestres ou domésticos) e invertebrados (triatomíneos). Na figura 3 está a representação do ciclo biológico do *T. cruzi*, que se estabelece quando um triatomíneo infectado, ao realizar o repasto sanguíneo sobre um hospedeiro, elimina fezes e/ou urina contendo a forma infectante do parasita, a tripomastigota metacíclica (a). Por meio de lesões na pele provocadas pela coceira causada pela

picada do inseto, o parasita penetra o organismo, invade as células e se espalha pelos tecidos, onde se diferencia na forma amastigota (b). A forma amastigota passa por um intenso processo de replicação por divisão binária, o que ocasiona o rompimento da célula hospedeira, e, ao ser liberada na corrente sanguínea, essa forma evolutiva se diferencia novamente em tripomastigota (c). Quando um novo triatomíneo se alimenta do sangue desse hospedeiro infectado, ele ingere a forma tripomastigota, que, em seu intestino, se transforma em epimastigota (d). Essa forma se replica e, ao migrar para o reto do inseto, diferencia-se em tripomastigota metacíclico, completando o ciclo (e) (Bermudez *et al.*, 2016; Kawaguchi *et al.*, 2019; Neves *et al.*, 2016).

Figura 3 - Ciclo biológico do *Trypanosoma cruzi*.



Fonte: Adaptado de UFF (2020).

Clinicamente, a doença de Chagas pode se manifestar de forma sintomática ou assintomática, sendo dividida em duas fases: aguda e crônica. Estima-se que de 70 a 80% dos infectados permanecem assintomáticos durante toda a vida, enquanto 20 a 30% dos pacientes evoluem para quadros crônicos sintomáticos, associados a comprometimento cardíaco, digestivo e/ou neurológico (OPAS, 2020).

Na primeira infância, a forma aguda sintomática predomina, e, sem tratamento, 10% dos pacientes vão a óbito. Essa fase inicia-se com as manifestações locais da penetração do *T. cruzi* na pele (chagoma de inoculação) ou próximo da região ocular (sinal de Romaña) do hospedeiro. Essas lesões são comumente encontradas em 50% dos casos agudos dentro de até 10 dias após a picada do barbeiro, e regredem em até 2 meses (WHO, 2025). Os principais sintomas nessa fase são febre, taquicardia, esplenomegalia, hepatomegalia, poliadenia, edema

localizado e generalizado e alterações neurológicas; além de elevada parasitemia (Neves *et al.*, 2016).

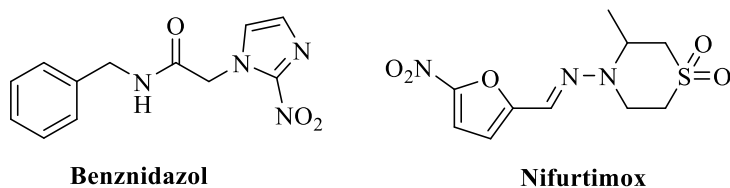
Na fase crônica da doença, muitos pacientes permanecem na forma indeterminada, que é caracterizada por sorologia positiva para o *T. cruzi* e ausência de sinais clínicos no paciente. Os chagásicos podem permanecer nessa fase assintomática por até 40 anos, e dentre esses, cerca de 20 a 40% evoluem para a forma cardíaca da doença, que pode resultar em eventos tromboembólicos sistêmicos, acidente vascular encefálico e, em casos mais graves, morte do paciente. A forma digestiva da doença é observada em até 11% dos casos e é caracterizada pela presença de alterações morfológicas e funcionais, como aperistalse e discinesia, caracterizando o megaesôfago e megacólon. Esses distúrbios estão principalmente relacionados com a presença dos protozoários nos músculos digestivos e do coração dos infectados (Neves *et al.*, 2016; WHO, 2025).

Reconhecida como um problema de saúde complexo, essa condição é frequentemente relacionada a contextos de vulnerabilidade social, os quais dificultam o acesso aos serviços de saúde, diagnóstico precoce e tratamento adequado. Tais fatores podem contribuir significativamente para a evolução da infecção para um quadro potencialmente fatal (WHO, 2025).

2.2 Tratamento da doença de Chagas

A disponibilidade de medicamentos para o tratamento da doença de Chagas é extremamente limitada e apenas dois fármacos estão disponíveis, o nifurtimox e o benznidazol, sendo representados por suas estruturas químicas apresentadas na Figura 4. Ambos são compostos orgânicos nitro-heterocíclicos que apresentam elevada toxicidade e que possuem maior eficácia terapêutica na fase aguda da doença. Essa condição representa uma limitação significativa, pois, quando o diagnóstico é realizado na fase crônica da doença, a resposta ao tratamento tende a ser reduzida ou até mesmo ineficaz (Filard; Brener, 1987).

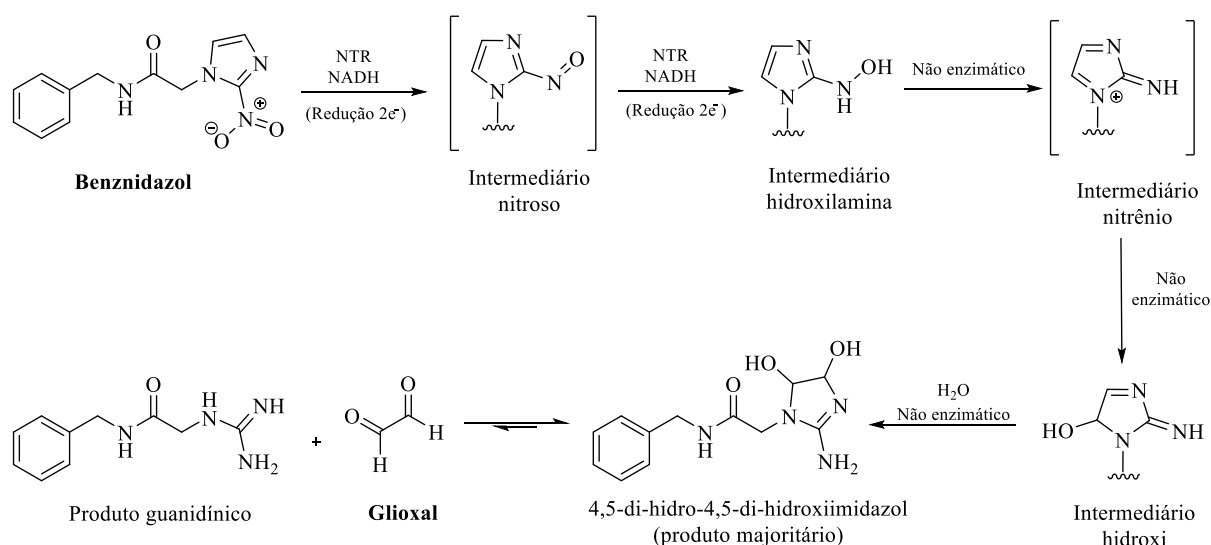
Figura 4 - Estruturas químicas dos fármacos benznidazol e nifurtimox.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

O benznidazol é um fármaco derivado do nitroimidazol que teve sua atividade contra o *T. cruzi* descrita pela primeira vez em 1960. Sendo o único atualmente disponibilizado no Brasil, é considerado o medicamento de primeira linha para o tratamento da infecção. Ele atua como um pró-fármaco, sendo ativado preferencialmente por enzimas nitroredutases do tipo I (NTR), presentes nas células do protozoário. Essa ativação gera intermediários reativos que formam adutos covalentes com macromoléculas do parasito, inibindo a síntese de DNA e culminando em sua ação tripanocida. Adicionalmente, a degradação metabólica do fármaco leva à clivagem do seu anel imidazólico, liberando o metabólito citotóxico dialdeído glicoxal. O grande desafio do tratamento reside na baixa seletividade desse mecanismo (Figura 5). Enzimas redutoras de mamíferos também podem ativar o benznidazol, promovendo a formação desses mesmos metabólitos tóxicos nas células do hospedeiro. A geração de glicoxal em tecidos humanos, por exemplo, é um fator chave para a citotoxicidade do tratamento, pois essa molécula é altamente reativa e danifica proteínas e o DNA do próprio paciente, explicando a origem dos efeitos adversos que podem ser agrupados em três categorias principais: reações de hipersensibilidade (incluindo erupções cutâneas, edema generalizado ou peritoneal, febre, linfadenopatia, mialgia e artralgia), supressão medular (como agranulocitose, neutropenia e púrpura trombocitopênica) e manifestações neurológicas periféricas (como parestesias e polineurite) (Filard; Brener, 1987; Hall; Wilkinson, 2012; Kawaguchi *et al.*, 2019; Pérez-Molina *et al.*, 2021).

Figura 5 - Mecanismo de ativação redutiva do benznidazol.



Fonte: Adaptado de Hall e Wilkinson (2012).

O nifurtimox, por sua vez, é um fármaco derivado do nitrofurano, que foi usado clinicamente pela primeira vez em 1969, e é indicado apenas em casos de resistência ao benznidazol e/ou quando ocorrem reações adversas graves relacionadas ao seu uso. Devido à ocorrência de efeitos adversos significativos, como anorexia, náuseas, vômitos, dores abdominais, emagrecimento, polineurite, neuropatia periférica, manifestações psiquiátricas e dermatopatias alérgicas, o uso desse fármaco foi descontinuado em diversos países. No entanto, ainda é adotado como opção terapêutica preferencial em algumas nações da América Central (Kawaguchi *et al.*, 2019; Pérez-Molina *et al.*, 2021).

Além das questões relacionadas à toxicidade, esses medicamentos têm apresentado limitações cada vez maiores devido à resistência desenvolvida pelo parasita. A eficácia terapêutica no tratamento da doença está diretamente relacionada à variabilidade genética das cepas de *T. cruzi* envolvidas na infecção. Essa variabilidade influencia significativamente a resposta aos fármacos disponíveis, uma vez que diferentes cepas apresentam distintos perfis de sensibilidade e resistência aos medicamentos. É pressuposto que essa resistência natural contribua para os baixos índices de eficácia e cura observados em pacientes chagásicos (Filard; Brener, 1987; Kratz *et al.*, 2018).

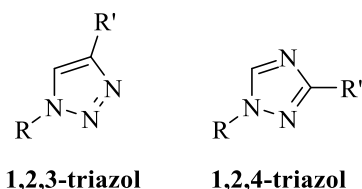
2.3 Importância dos triazóis na descoberta de novos fármacos

Os heterociclos contendo nitrogênio estão entre os sistemas cíclicos mais utilizados na descoberta de novos fármacos, devido à sua versatilidade estrutural e potencial de interação com alvos biológicos (Carvalho *et al.*, 2017). Entre eles, destacam-se os triazóis, que são anéis de cinco membros compostos por dois átomos de carbono e três de nitrogênio, os quais têm se mostrado promissores na busca por novos agentes candidatos para o tratamento da doença de Chagas. Diversos derivados triazólicos demonstraram eficácia como inibidores seletivos da biossíntese de ergosterol em *Trypanosoma cruzi*, com resultados expressivos tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo* (Pérez-Molina *et al.*, 2021).

Os triazóis podem ser sintetizados em duas formas isoméricas principais, o 1,2,3-triazol e o 1,2,4-triazol (Figura 6). Essas estruturas são de grande interesse na Química Medicinal por combinarem alta estabilidade metabólica com uma importante característica farmacofórica: a capacidade de formar ligações de hidrogênio. Especificamente, os átomos de nitrogênio do anel com pares de elétrons livres – como o N2 e o N3 no isômero 1,2,3-triazol – atuam como excelentes aceptores de ligação de hidrogênio. Essa propriedade favorece a interação com doadores de hidrogênio em alvos biológicos (por exemplo, resíduos de aminoácidos em um sítio enzimático) e contribui para a solubilidade das moléculas (Ali *et al.*, 2017). Devido a essas

importantes propriedades estruturais e farmacofóricas, os 1,2,3-triazóis vêm sendo amplamente explorados, apresentando uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo ações antitumoral, anti-inflamatória, analgésica [...] (Dheer; Singh; Shankar, 2017).

Figura 6 - Estruturas químicas dos anéis isômeros 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol.

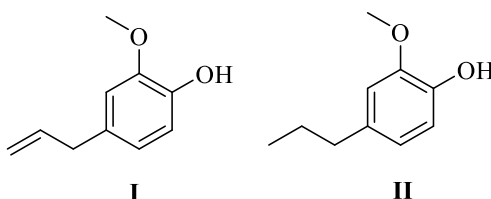


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

2.4 O eugenol e a busca por novos candidatos a fármacos

Diante da necessidade da busca por novos protótipos de candidatos a fármacos, os produtos naturais vêm ganhando destaque, principalmente devido às amplas atividades biológicas associadas a metabólitos oriundos destes produtos. O eugenol (I), um alilfenol natural extraído principalmente do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*), assim como seu análogo estrutural di-hidroeugenol (II), apresentam atividades biológicas diversas e interessantes, e devido a este potencial, vêm sendo extensivamente estudados por diversos grupos de pesquisa (Carvalho *et al.*, 2017). As estruturas químicas destes dois fenóis estão representadas na Figura 7.

Figura 7 - Estrutura química do eugenol (I) e di-hidroeugenol (II).



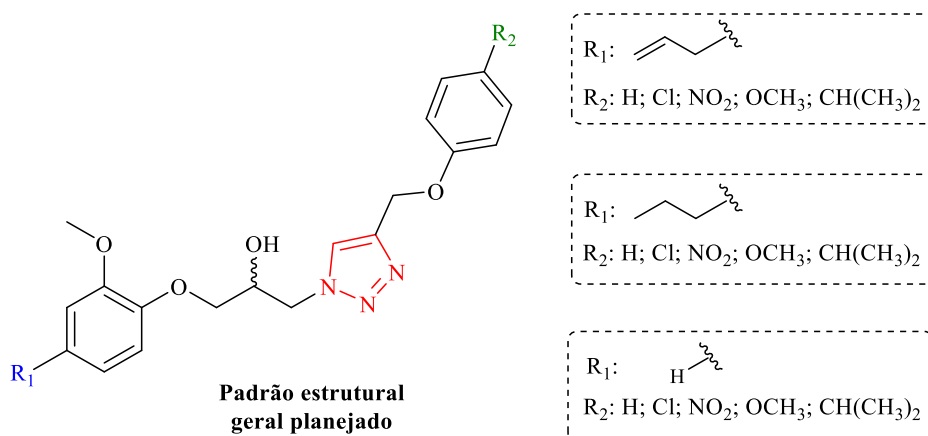
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Dentre as propriedades biológicas já comprovadas e associadas ao eugenol e seus derivados, destaca-se seu potencial analgésico, anti-inflamatório, antioxidante, antineoplásico, antifúngico, antibacteriano e antiparasitário (Olea *et al.*, 2019). Diante destas propriedades biológicas, a manipulação química do eugenol e derivados, na forma de diferentes padrões estruturais, constitui uma interessante estratégia para a obtenção de novas substâncias biologicamente ativas, com toxicidade reduzida, candidatas a novos fármacos (Souza *et al.*,

2015). Neste contexto, vários grupos de pesquisa têm relatado estudos que descrevem a síntese de novos derivados do eugenol e análogos, associados a diferentes padrões estruturais potencialmente antifúngicos, antibacterianos, tripanocidas e antineoplásicos.

Reis e colaboradores (2023) concluíram um estudo envolvendo a síntese de 21 derivados do eugenol e análogos associados a um anel 1,2,3-triazólico contendo diferentes substituintes. Na figura 8, está representado o padrão estrutural geral destes derivados contendo um anel benzênico *p*-dissubstituído, com diferentes grupos na posição R₂, planejados como potenciais compostos ativos contra o *T. cruzi* (Reis *et al.*, 2023).

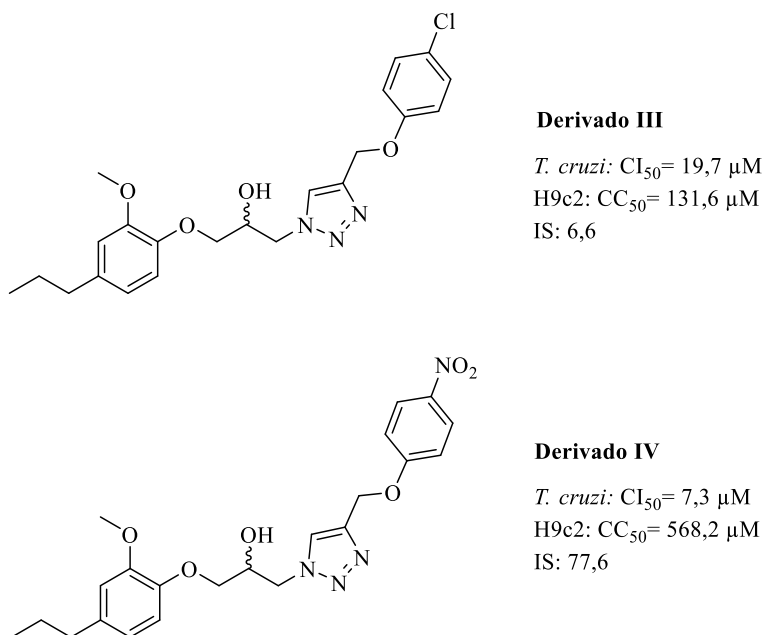
Figura 8 - Padrão estrutural geral planejado por Reis e colaboradores (2023).



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Todas as substâncias sintetizadas foram inicialmente testadas; a partir de ensaios *in vitro* contra formas epimastigotas do parasito, e dentre elas, os derivados **III** e **IV**, estruturas representadas na Figura 9, foram potencialmente ativos, com valores de CI₅₀ de 19,7 e 7,3 µM, respectivamente, enquanto o benznidazol (fármaco usado como referência nos ensaios) foi menos ativo, apresentando um valor de CI₅₀ de 21,6 µM (Reis *et al.*, 2023).

Figura 9 - Estruturas químicas dos derivados mais ativos (**III** e **IV**).



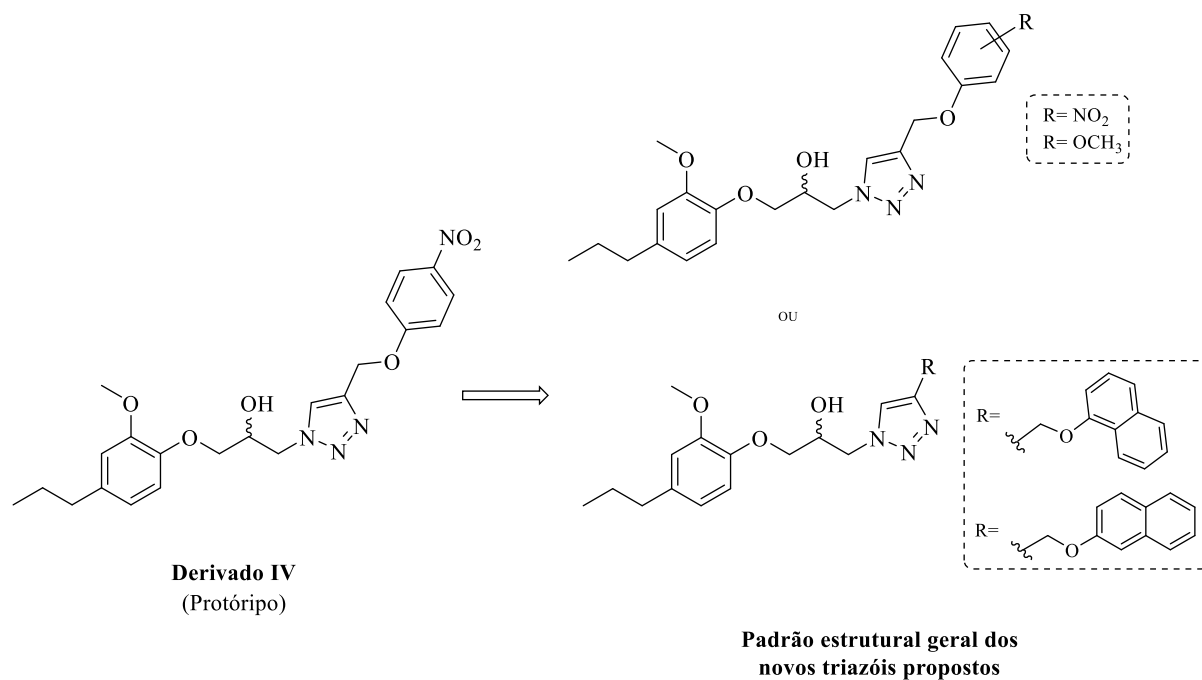
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Um critério fundamental para o desenvolvimento de um novo fármaco antichagásico é a baixa toxicidade para as células do hospedeiro, especialmente as cardíacas, visto que a cardiomiopatia chagásica é a principal causa de morbimortalidade na fase crônica da doença. Nesse contexto, a citotoxicidade dos compostos foi avaliada contra a linhagem celular cardíaca de ratos neonatos saudáveis (células H9c2). O derivado **III** apresentou uma considerável toxicidade (CC_{50} : 131,6 μ M) enquanto o composto **IV** foi pouco tóxico (CC_{50} : 568,2 μ M), o que conferiu índices de seletividades (IS) de 6,6 e 77,6, respectivamente, para estes dois triazóis. Diante da maior atividade tripanocida e menor toxicidade apresentada pelo derivado **IV**, este foi selecionado para estudos *in vivo* em ratos infectados com *T. cruzi*, e os resultados mostraram uma redução de mais de 95% da parasitemia no oitavo dia de infecção (pico da parasitemia) nos animais tratados com este triazol **IV**, na concentração de 100 mg/Kg (Reis *et al.*, 2023).

Dada a importância do grupo nitro (NO_2) presente no composto **IV**, visto que as outras substâncias contendo grupos diferentes não foram ativas, pretendeu-se com este estudo sintetizar novas substâncias estruturalmente similares a este protótipo **IV**, agora contendo o grupo nitro, conhecidamente importante para a atividade tripanocida destas substâncias, em diferentes posições do anel metoxibenzênico ligado ao anel 1,2,3-triazólico dos derivados. Para efeito de comparação, foi proposta a síntese de uma série de moléculas análogas contendo o grupo metoxila (OCH_3), ligado nas mesmas posições que o grupo nitro, e uma série de

moléculas contendo os grupos α -naftila e β -naftila ligados ao anel 1,2,3- triazólico. O padrão estrutural geral proposto para novos 1,2,3-triazóis potencialmente tripanocidas está representado na Figura 10.

Figura 10 - Padrão estrutural geral das novas substâncias propostas potencialmente tripanocidas.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo geral a síntese, purificação e caracterização estrutural de uma nova série de derivados 1,2,3-triazólicos do di-hidroeuugenol, visando à obtenção de compostos com potencial atividade contra o *Trypanosoma cruzi*.

3.2. Específicos

- Sintetizar, purificar e caracterizar quimicamente uma nova série de análogos 1,2,3-triazólicos derivados do di-hidroeuugenol, estruturalmente similares a um composto protótipo, recentemente descoberto por nosso grupo de pesquisa;
- Submeter os compostos sintetizados à avaliação biológica *in vitro*, para determinar sua atividade tripanocida e citotóxica contra células saudáveis H9c2, para determinação do índice de seletividade

4 JUSTIFICATIVA

Considerando que a doença de Chagas ainda afeta mais de 7 milhões de pessoas no mundo e possui uma elevada taxa de mortalidade, torna-se cada vez mais urgente a necessidade pela busca por novos candidatos a fármacos para o tratamento dessa condição, uma vez que o benznidazol e o nifurtimox, os únicos medicamentos disponíveis, são fármacos tóxicos e pouco eficazes no tratamento da doença, especialmente na fase crônica.

Reis e colaboradores (2023) concluíram um estudo em que foi descoberto um derivado 1,2,3-triazólico do di-hidroeugenol (composto **IV** da Figura 9), que foi mais ativo e menos tóxico que o benznidazol em estudos *in vitro*. Após ser avaliado a partir de estudos *in vivo* em ratos infectados pelo *T. cruzi*, este 1,2,3-triazol **IV** reduziu significativamente a parasitemia nos animais, sem causar efeitos tóxicos. Sendo assim, este composto passou a ser considerado um potencial protótipo para o desenvolvimento de uma nova substância que possa ser utilizada como um novo produto farmacêutico para o tratamento da doença de Chagas.

Neste sentido, como forma de potencializar a atividade farmacológica deste protótipo, neste trabalho foi proposta a síntese de novos compostos estruturalmente semelhantes ao triazol **IV**, e as principais modificações químicas realizadas foram na posição dos grupos substituintes do anel metoxibenzênico ligado ao anel 1,2,3-triazólico: as novas moléculas sintetizadas possuem em sua estrutura o grupo nitro e o grupo metoxila ligados às posições *orto*, *meta* e *para* do anel. Essas modificações visam comparar o efeito da eletronegatividade dos grupos substituintes e o padrão de substituição na potência e atividade tripanocida dos compostos. Outra modificação química realizada foi a síntese de derivados análogos contendo os isômeros α -naftóxi e β -naftóxi ligados ao anel 1,2,3-triazólico, a fim de comparar os efeitos do volume molecular e do impedimento estérico na atividade e toxicidade das substâncias. Com isso, espera-se a obtenção de compostos otimizados em relação ao composto **IV**, possíveis candidatos a novos fármacos para integrar o arsenal terapêutico para o tratamento da doença de Chagas.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Procedimentos gerais

A caracterização química dos derivados 1,2,3-triazólicos sintetizados foi realizada por meio da técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho, por transformada de Fourier (FTIR). As análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário do Departamento de Química da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), utilizando um espectrômetro ABB Bomenn MB 3000 FTIR, com dispositivo ATR, na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} .

Por meio da técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C , foi realizada a elucidação estrutural dos compostos sintetizados. As análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Caracterização de Moléculas (LMCM) da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), utilizando um espectrômetro Bruker *AVANCE* III HD onebay – 400 MHz. O tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como referência de padrão interno e, como solvente, foi empregado clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os espectros estão descritos com sinais em deslocamento químico (δ , ppm).

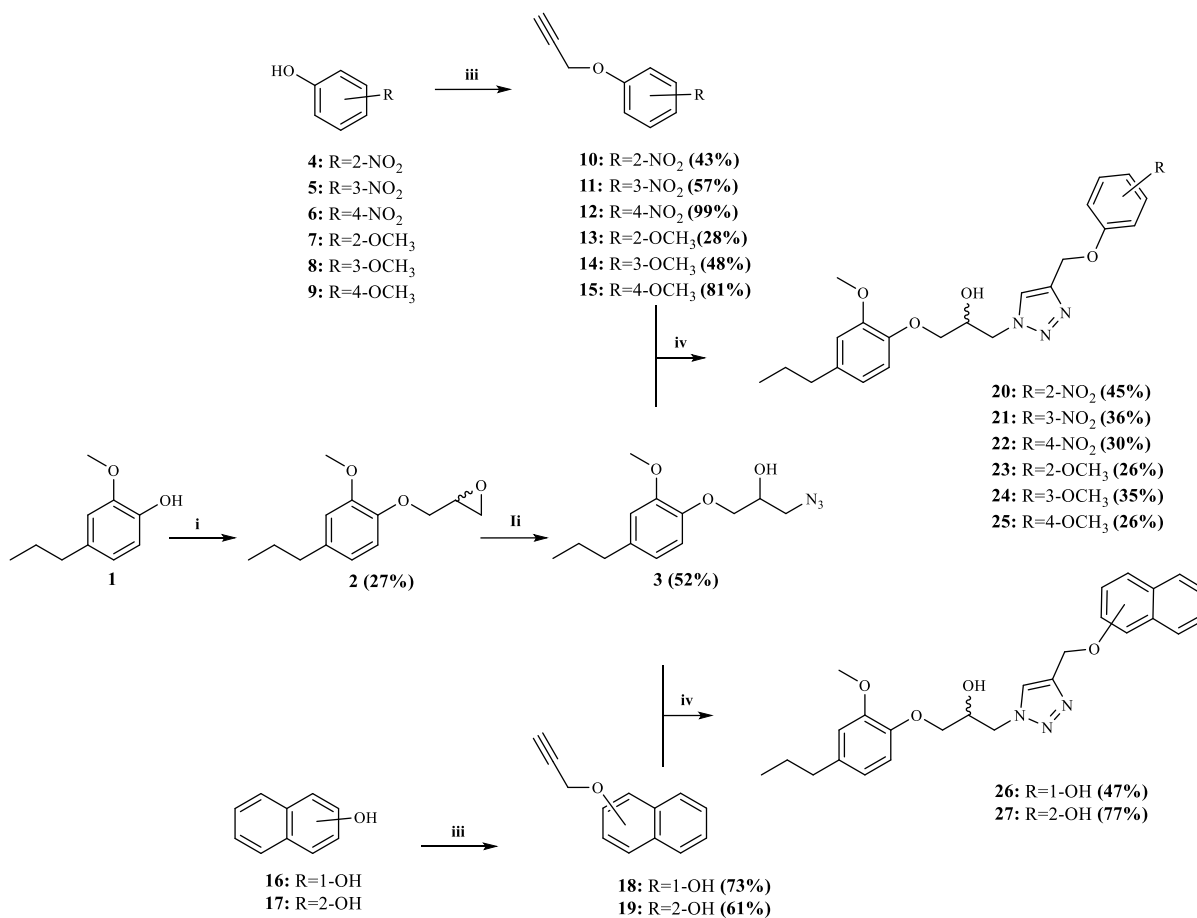
As faixas de fusão das substâncias sólidas sintetizadas foram determinadas no Laboratório de Química Medicinal e Bioensaios da UFOP, utilizando o aparelho ponto de fusão Fisatom 431D.

Para acompanhamento da evolução das reações e detecção dos produtos foram realizadas análises de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas com sílica gel 60 e, como reveladores, foram utilizados vapores de iodo e solução aquosa ácida de molibdato cérico de amônio (CAM). As purificações das substâncias triazólicas foram realizadas por meio de cromatografia em coluna de sílica (CCS), utilizando sílica gel para coluna e os eluentes empregados foram hexano (Hex) e acetato de etila (AcOEt), cujas proporções utilizadas estão descritas em cada procedimento.

5.2 Síntese das substâncias propostas

A síntese das substâncias 1,2,3-triazólicas propostas foi realizada no Laboratório de Química Medicinal e Bioensaios da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, conforme a rota sintética convergente apresentada na Figura 11.

Figura 11 - Rota sintética para a obtenção dos novos 1,2,3-triazóis propostos.



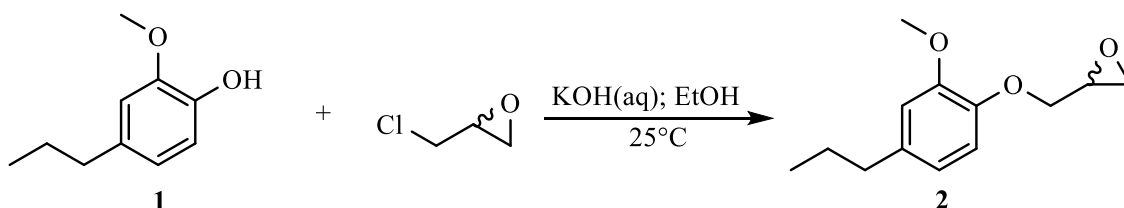
i: epícloridrina, KOH, EtOH, 25°C; **ii:** NaN₃, acetonitrila 10%, 80°C; **iii:** DMF, K₂CO₃, brometo de propargila, 110°C; **iv:** alcino correspondente (10-15 e 18-19), solução de NaOH, ácido ascórbico, CuOAc, THF/H₂O, 25°C;

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Inicialmente, o di-hidroeuóenol (**1**) foi submetido a uma reação com epícloridrina, levando à formação do derivado oxirano (**2**). Posteriormente, o epóxido intermediário (**2**) foi submetido a uma reação com azida de sódio (NaN₃), em solução aquosa de acetonitrila 10%, para originar a alquilazida (**3**). Paralelamente, os fenóis **4-9** e os naftóis **16-17** foram convertidos nos respectivos derivados propargílicos (**10-15** e **18-19**, respectivamente) após a reação com brometo de propargila, na presença de dimetilformamida (DMF) anidro e carbonato de potássio. Por fim, a alquilazida (**3**) foi submetida a uma reação de cicloadição (reação “click”) com os derivados propargílicos (**10-15** e **18-19**), na presença de cobre (Cu⁺), para formar os triazóis propostos **20-27** (Reis *et al.*, 2023).

5.2.1 Procedimento para a síntese do derivado oxirano (2)

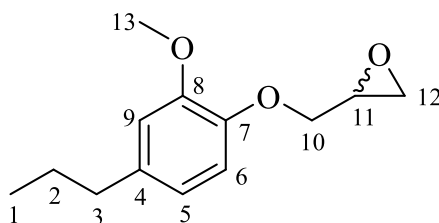
Figura 12 - Esquema de síntese para a obtenção do derivado oxirano 2.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Em um balão de fundo redondo de 125 mL, foram adicionados 2,0 g de di-hidroeugenol (1, 12 mmol; 1 eq) e 10 mL de solução aquosa de KOH (0,675 g; 12 mmol; 1 eq), que foram mantidos sob agitação magnética por 5 minutos a 25°C. Após esse tempo, foram adicionados 20 mL de etanol (EtOH) à mistura, que foi mantida sob as mesmas condições por mais 15 minutos. A seguir, foi adicionado 6,5 mL de epicloridrina (72 mmol; 6 eq) e a mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 horas, sendo monitorada por CCD (eluente: Hex/AcOEt [7:3]; reveladores: vapores de iodo e solução aquosa ácida de CAM), em que foi possível observar o consumo de o todo material de partida e formação de um novo produto. Finalizada a reação, o etanol presente no meio reacional foi evaporado em evaporador rotatório e o produto bruto resultante foi ressuspensão com 20 mL de água destilada. Após a ressuspensão, foi realizada uma extração com acetato de etila (3 x 25mL), e as fases orgânicas foram reunidas e secas com Na₂SO₄ anidro. Após a eliminação do solvente em evaporador rotatório, o produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica (eluente: Hex/AcOEt [9:1]) e o produto puro foi obtido na forma de um óleo amarelo claro, com rendimento de 27%.

Dados de caracterização do derivado 2:



(*R,S*)-4-propil-8-metoxi-7-fenoxioxirano

Óleo amarelo claro

Massa obtida: 0,720 g (3,24 mmol; 27% de rendimento)

F.M.: C₁₃H₁₈O₃

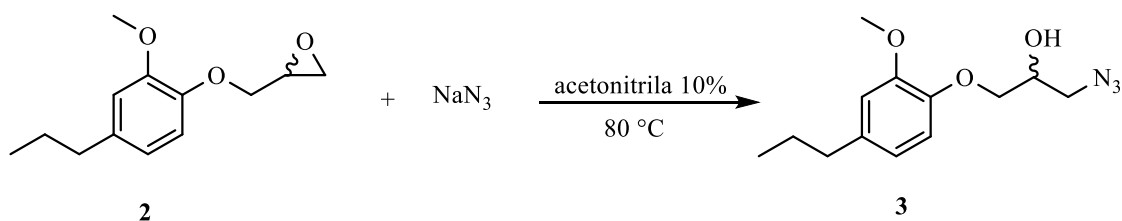
M.M.: 222,28 g/mol

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 6,85 (d; 1H; H-6; $^3J = 8,0$ Hz); 6,72-6,68 (m; 2H; H-5 e H-9); 4,21 (dd; 1H; H-10; $^2J = 11,4$ Hz; $^3J = 3,7$ Hz); 4,03 (dd; 1H; H-10'; $^2J = 11,4$ Hz; $^3J = 5,5$ Hz); 3,87 (s; 3H; H-13); 3,41-3,37 (m; 1H; H-11); 2,89 (t; 1H; H-12; $^3J = 4,8$ Hz); 2,73 (dd; 1H; H-12'; $^2J = 14,9$ Hz; $^3J = 2,6$ Hz); 2,53 (t; 2H; H-3; $^3J = 7,4$ Hz); 1,62 (sext; 2H; H-2; $^3J = 7,6$ Hz); 0,94 (t; 3H; H-1; $^3J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ 149,4 (1C; C-8); 146,0 (1C; C-7); 136,7 (1C; C-4); 120,3 (1C; C-5); 114,4 (1C; C-6); 112,4 (1C; C-9); 70,5 (1C; C-10); 55,9 (1C; C-13); 50,3 (1C; C-11); 45,1 (1C; C-12); 37,7 (1C; C-3); 24,7 (1C; C-2); 13,8 (1C; C-1).

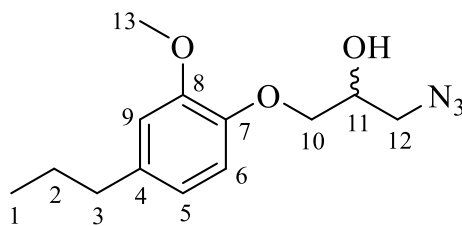
5.2.2 Procedimento para a síntese da alquilazida (**3**)

Figura 13 - Esquema de síntese para a obtenção do derivado alquilazídico **3**.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Em balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados o derivado oxirano (**2**; 1,12 mmol; 0,250 g; 1 eq) e 10 mL de uma solução aquosa de acetonitrila (10%). Em seguida, a azida de sódio (5,61 mmol; 0,365 g; 5 eq) foi adicionada, e a reação foi mantida sob agitação magnética por cerca de 24 horas a 80°C, sendo monitorada por CCD (eluente: Hex/AcOEt [7:3]; reveladores: vapores de iodo e solução aquosa ácida de CAM). Ao se observar o fim da reação, foram adicionados 30 mL de água gelada ao balão e a mistura foi extraída com acetato de etila (4 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com Na_2SO_4 anidro, e, em seguida, o solvente foi eliminado em evaporador rotatório. A síntese foi repetida para acúmulo de massa suficiente do intermediário para a utilização nas próximas etapas. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna de sílica (eluente: Hex/AcOEt [8:2]), fornecendo o produto de interesse com aspecto de óleo amarelo escuro, com rendimento de 52%.

Dados de caracterização do derivado 3:

(*R,S*)-4-propil-8-metoxi-7-fenoxiazidopropan-11-ol

Óleo amarelo escuro

Massa obtida: 0,932 g (3,51 mmol; 52% de rendimento)

F.M.: C₁₃H₁₉N₃O₃

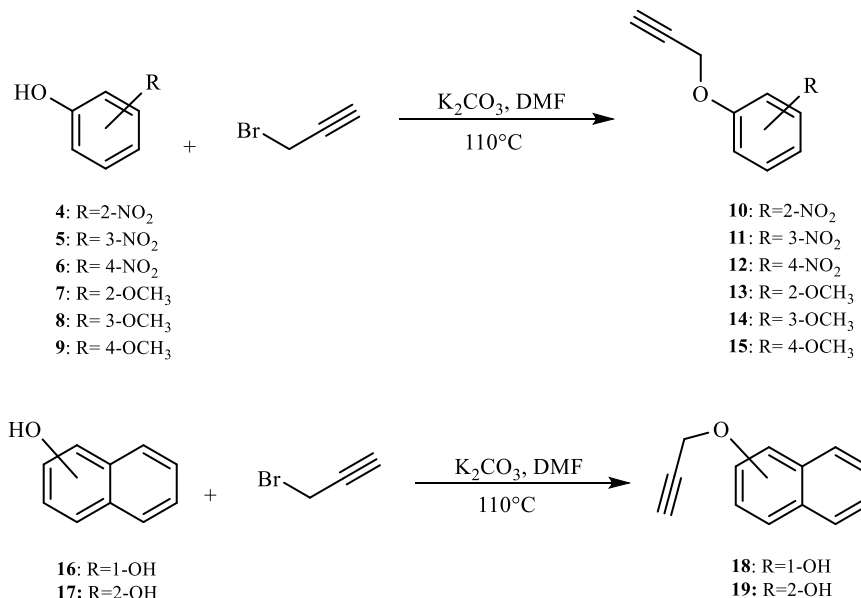
M.M.: 265,31 g/mol

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 6,85 (d; 1H; H-6; 3J = 8,1 Hz); 6,72-6,70 (m; 2H; H-5 e H-9); 4,16-4,11 (m; 1H; H-11); 4,06-3,97 (m; 2H; H-10 e H10); 3,85 (s; 3H; H-13); 5,32-3,43 (m; 2H; H-12 e H-12'); 2,53 (t; 2H; H-3; 3J = 7,5 Hz); 1,62 (sext; 2H; H-2; 3J = 7,6 Hz); 0,94 (t; 3H; H-1; 3J = 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 149,8 (1C; C-8); 145,8 (1C; C-7); 137,6 (1C; C-4); 120,7 (1C; C-5); 116,1 (1C; C-6); 112,4 (1C; C-9); 72,4 (1C; C-10); 69,4 (1C; C-13); 55,8 (1C; C-11); 53,1 (1C; C-12); 37,7 (1C; C-3); 24,7 (1C; C-2); 13,8 (1C; C-1).

5.2.3 Procedimento geral para a síntese dos derivados propargílicos (10-15 e 18-19)

Figura 14 - Esquema de síntese para a obtenção dos alquilfenóis e alquilnaftóis (10-15; 18-19).



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

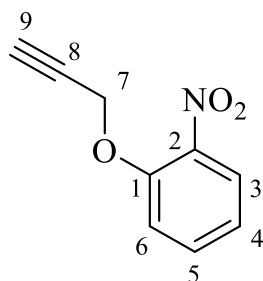
Em um balão de fundo redondo de 50 mL, sob banho de gelo, foram adicionados os fenóis ou os naftóis de partida (**4-9** ou **16-17** da Tabela 1; 1 eq) e 10 mL de DMF anidro (com auxílio de uma seringa) e a mistura se manteve sob agitação magnética, por 10 minutos a 0°C. Após esse tempo, adicionou-se carbonato de potássio (K₂CO₃) e brometo de propargila, mantendo a mistura sob banho de gelo por mais 5 minutos. Após esse tempo, o banho de gelo foi retirado, a reação foi aquecida a 110°C *overnight* e acompanhada por CCD (eluente: Hex/AcOEt [9:1]; reveladores: vapores de iodo e solução aquosa ácida de CAM). Após o término da reação, o DMF foi seco através de jato de ar e adicionou-se 20 mL de água destilada ao resíduo obtido, seguido de extração com diclorometano (4 x 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas, a secagem foi realizada com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Os produtos brutos obtidos **10** e **11** foram purificados por recristalização (utilizando como solvente isopropanol) e os produtos brutos **12**, **14** e **19** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (eluente: Hex/AcOEt [7:3]; Hex/AcOEt [98:2] e Hexano [100%], respectivamente). Os produtos **13**, **15** e **18** foram utilizados na próxima etapa sem previa purificação. Os rendimentos dos produtos puros variaram entre 28-99%. Na tabela 1, são apresentados os dados referentes às quantidades de reagentes utilizados para as reações de síntese dos alquilfenóis **10-15** e alquilnaftóis **18-19**.

Tabela 1 - Quantidades de reagentes para as reações de síntese dos derivados propargílicos **10-15** e **18-19**.

Fenol (1eq)	K ₂ CO ₃ (eq)	Brometo de propargila (eq)	Produto obtido (g; rendimento)
4 (0,5 g; 3,59 mmol)	0,497 g; 3,59 mmol (1 eq)	0,79 mL; 8,97 mmol (2,5 eq)	10 (0,271 g; 43%)
5 (1,0 g; 7,19 mmol)	0,993 g; 7,19 mmol (1 eq)	1,58 mL; 18,0 mmol (2,5 eq)	11 (0,721 g; 57%)
6 (2,0 g; 14 mmol)	2,000 g; 14,00 mmol (1 eq)	2,60 mL; 36,0 mmol (2,5 eq)	12 (2,500 g; 99%)
7 (1,0 g; 8,05 mmol)	1,030 g; 8,05 mmol (1 eq)	1,77 mL; 20,1 mmol (2,5 eq)	13 (0,361 g; 28%)
8 (1,0 g; 8,05 mmol)	3,340 g; 24,2 mmol (3 eq)	7,10 mL; 80,5 mmol (10 eq)	14 (0,242 g; 48%)
9 (1,5 g; 12,1 mmol)	1,550 g; 12,1 mmol (1 eq)	3,73 mL; 42,3 mmol (3,5 eq)	15 (0,584 g; 58%)
16 (0,5 g; 3,47 mmol)	0,479 g; 3,47 mmol (1 eq)	0,76 mL; 8,67 mmol (2,5 eq)	18 (0,464 g; 73%)
17 (0,5 g; 3,47 mmol)	0,479 g; 3,47 mmol (1 eq)	0,76 mL; 8,67 mmol (2,5 eq)	19 (0,387 g; 61%)

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Dados de caracterização do derivado 10:



2-nitro-1-fenoxi-prop-8,9-ino

Sólido creme

Massa obtida: 0,271 g (1,53 mmol; 43% de rendimento)

F.M.: C₉H₇NO₃

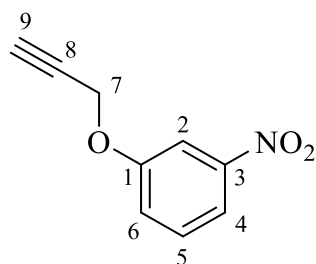
M.M.: 177,16 g/mol

F.F.: 38-40°C

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,87 (dd; 1H; H-3; ³J= 8,1 Hz; ⁴J= 1,7 Hz); 7,58-7,54 (m; 1H; H-4); 7,28-7,25 (m; 1H; H-6); 7,12-7,08 (m; 1H; H-5); 4,86 (d; 2H; H-7; ⁴J= 2,4 Hz); 2,58 (t; 1H; H-9 ⁴J= 2,4 Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ 133,9 (1C; C-5); 125,8 (1C; C-3); 121,4 (1C; C-4); 115,5 (1C; C-6); 77,23 (1C; C-8); 77,2 (1C; C-9); 57,2 (1C; C-7).

Dados de caracterização do derivado 11:



3-nitro-1-fenoxi-prop-8,9-ino

Sólido marrom claro

Massa obtida: 0,721 g (4,07 mmol; 57% de rendimento)

F.M.: $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$

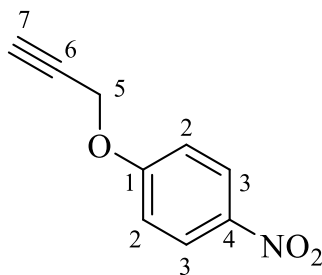
M.M.: 177,16 g/mol

FF.: 40-42°C

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 7,88 (dd; 1H; H-4; $^3J = 8,1$ Hz; $^4J = 2,0$ Hz); 7,84 (t; 1H; H-2; $^4J = 2,4$ Hz); 7,47 (t; 1H; H-5; $^3J = 8,2$ Hz); 7,31 (dd; 1H; H-4; $^3J = 8,3$ Hz; $^4J = 2,6$ Hz); 4,79 (d; 2H; H-7; $^4J = 2,4$ Hz); 2,58 (t; 1H; H-9; $^4J = 2,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ 158,0 (1C; C-1); 130,1 (1C; C-5); 122,0 (1C; C-6); 116,6 (1C; C-4); 109,5 (1C; C-2); 77,2 (1C; C-9); 56,3 (1C; C-7).

Dados de caracterização do derivado 12:



4-nitro-1-fenoxi-prop-6,7-ino

Sólido marrom

Massa obtida: 2,50 g (1,4 mmol; 99% de rendimento)

F.M.: C₉H₇NO₃

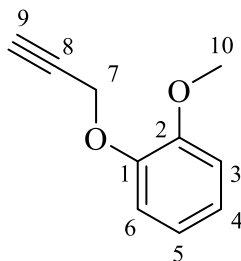
M.M.: 177,16 g/mol

F.F: 131-133 °C

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 8,27-8,23 (dta; 2H; H-2); 7,10-7,06 (dta; 2H; H-3); 4,82 (d; 2H; H-5; ⁴J = 2,4 Hz); 2,61 (t; 1H; H-7; ⁴J = 2,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 162,3 (1C; C-1); 142,1 (1C; C-4); 125,9 (2C; C-3); 115,0 (2C; C-2); 77,1 (1C; C-6); 76,8 (1C; C-7); 56,3 (1C; C-5).

Dados de caracterização do derivado 13:



2-metoxi-1-fenoxi-prop-8,9-ino

Óleo marrom escuro

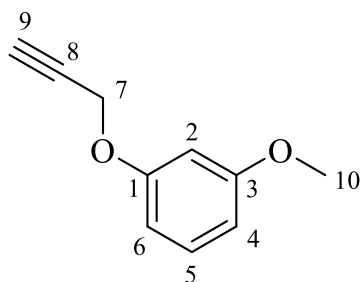
Massa obtida (produto bruto): 0,361 g (2,23 mmol; 28% de rendimento)

F.M.: C₁₀H₁₀O₂

M.M.: 162,19 g/mol

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,07-6,87 (m; 4H; H-3, H-4, H-5 e H-6); 7,77 (d; 2H; H-7; ⁴J = 2,4 Hz); 3,88 (s; 3H; H-10); 2,50 (t; 1H; H-9; ⁴J = 2,4 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): 149,4 (1C; C-1); 147,5 (1C; C-2); 121,6 (1C; C-5); 120,8 (1C; C-4); 113,4 (1C; C-6); 111,7 (1C; C-3); 67,1 (2C; C-8 e C-9); 55,9 (2C; C-7 e C-10).

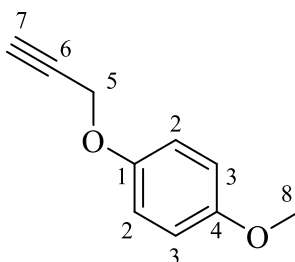
Dados de caracterização do derivado 14:**3-metoxi-1-fenoxi-prop-8,9-ino**

Óleo amarelo claro

Massa obtida: 0,242 g (1,49 mmol; 48% de rendimento)**F.M.:** C₁₀H₁₀O₂**M.M.:** 162,19 g/mol

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,20 (t; 1H; H-5; ⁴J = 7,4 Hz); 6,58-6,55 (m; 3H; H-2, H-4 e H-6); 4,68-4,67 (m; 2H; H-7); 3,79 (s; 3H; H-10); 2,53 (t; 1H; H-9; ⁴J = 2,4 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 160,8 (1C; C-3); 158,8 (1C; C-1); 129,9 (1C; C-5); 107,2 (1C; C-4); 106,8 (1C; C-6); 101,4 (1C; C-2); 78,5 (1C; C-8); 75,6 (1C; C-9); 55,8 (1C; C-7); 55,3 (1C; C-10).

Dados de caracterização do derivado 15:**4-metoxi-1-fenoxi-prop-6,7-ino**

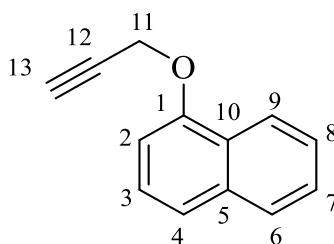
Óleo marrom escuro

Massa obtida (produto bruto): 0,584 g (3,60 mmol; 58% de rendimento)**F.M.:** C₁₀H₁₀O₂**M.M.:** 162,19 g/mol

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 6,95-6,91 (dta; 2H; H-2); 6,87-6,83 (m; 2H; H-3); 4,64 (d; 2H; H-5; $^4J = 2,4$ Hz); 3,78 (s; 3H; H-8); 2,51 (t; 1H; H-7; $^4J = 2,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ 162,9 (1C; C-1); 153,5 (1C; C-4); 151,7 (1C; C-1); 116,2 (1C; C-3); 116,1 (1C; C-3'); 114,8 (1C; C-2); 114,6 (1C; C-2'); 78,9 (1C; C-6); 75,4 (1C; C-7); 56,6 (1C; C-5); 55,8 (1C; C-8).

Dados de caracterização do derivado 18:



1-propargiloxinaftaleno

Óleo marrom escuro

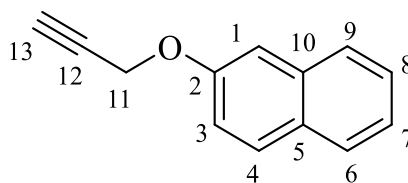
Massa obtida: 0,464 g (2,55 mmol; 73% de rendimento)

F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$

M.M.: 182,22 g/mol

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 8,28-8,26 (m; 1H; H-6); 7,81-7,79 (m; 1H; H-7); 7,50-7,46 (m; 3H, H-4, H-8 e H-9); 7,38 (t; 1H; H-3; $^3J = 7,6$ Hz); 6,94 (dd; 1H; H-2; $^3J = 7,6$ Hz; $^4J = 0,8$ Hz); 4,89 (d; 2H; H-11; $^4J = 2,4$ Hz); 2,54 (t; 1H; H-13; $^4J = 2,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ 153,3 (1C; C-1); 134,6 (2C; C-5 e C-10); 127,5 (1C; C-6); 126,5 (1C; C-7); 125,6 (1C; C-3); 125,4 (1C; C-8); 122,0 (1C; C-9); 121,2 (1C; C-4); 105,5 (1C; C-2); 78,6 (1C; C-12); 75,6 (1C; C-13); 56,1 (1C; C-11).

Dados de caracterização do derivado 19:**2-propargiloxinaftaleno**

Sólido bege

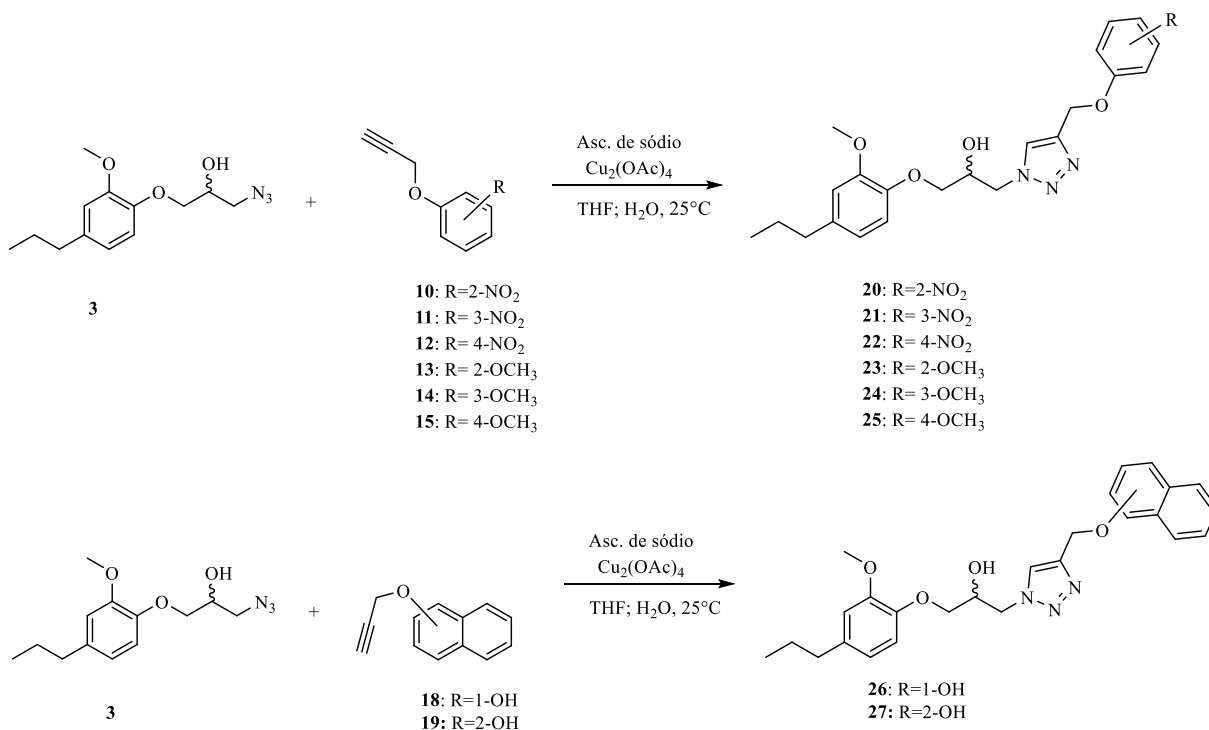
Massa obtida: 0,387 g (2,12 mmol; 61% de rendimento)**F.M.:** C₁₃H₁₀O**M.M.:** 182,22 g/mol**F.F:** 36-38°C

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,78-7,74 (m; 3H; H-4, H-6 e H-9); 7,47-7,43 (m; 1H; H-8); 7,37-7,33 (m; 1H; H-7); 7,24 (d; 1H; H-1, ⁴J= 2,5 Hz); 7,19 (dd; 1H; H-3; ³J= 8,9 Hz; ⁴J= 2,6 Hz); 4,80 (d; 2H; H-11; ⁴J= 2,4 Hz); 2,55 (t; 1H; H-13; ⁴J= 2,4 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 155,5 (1C; C-2); 134,3 (1C; C-4); 129,6 (1C; C-5); 129,3 (1C; C-10); 127,7 (1C; C-6); 127,0 (1C; C-9); 126,5 (1C; C-8); 124,0 (1C; C-7); 118,8 (1C; C-3); 107,4 (1C; C-1); 78,5 (1C; C-12); 75,7 (1C; C-13); 55,9 (1C; C-11).

5.2.4 Procedimento geral para a síntese dos 1,2,3-triazóis (20-27)

Figura 15 - Esquema de síntese para a obtenção dos 1,2,3-triazóis **20-27**.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

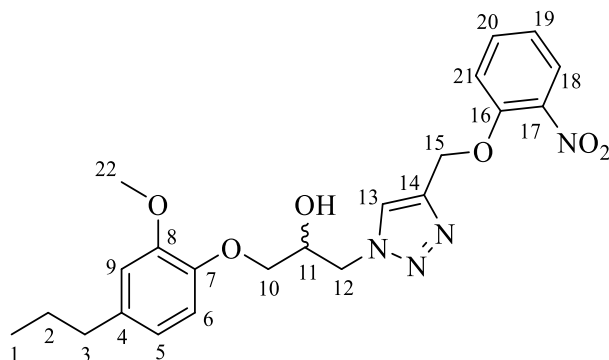
Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados o derivado alquilazídico (**3**; 1 eq), o alquilfenol ou alquilnaftol (**10-15**; **18-19**; 1 eq), 1 mL de tetrahydrofurano (THF) e 0,5 mL de H_2O destilada. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 25°C . Paralelamente, preparou-se uma solução de ascorbato de sódio (0,6 eq de hidróxido de sódio (NaOH), 0,6 eq de ácido ascórbico e 0,5 mL de H_2O), sob agitação manual. Em seguida, adicionou-se acetato de cobre, $\text{Cu}_2(\text{OAc})_4$, (0,5 eq) à solução de ascorbato de sódio recém preparada e agitou-se a mistura até sua mudança de cor. Após a mudança de cor, a mistura foi vertida ao balão contendo a alquilazida e o alquilfenol/alquilnaftol, sendo a reação mantida sob as mesmas condições e monitorada por CCD (eluente: Hex/ AcOEt [6:4]; reveladores: vapores de iodo e solução aquosa ácida de CAM). O tempo das reações foi de, em média, 24 horas. Após o término da reação foram adicionados 20 mL de H_2O e foi realizada uma extração com acetato de etila (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução aquosa de ácido de etilenodiamino tetra-acético (EDTA) 2% (2 x 50 mL) e H_2O destilada (2 x 50 mL). A secagem das fases orgânicas foi efetuada com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Os produtos foram obtidos com rendimentos variando entre 26-77% (**20-27**) após

purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: Hex/AcOEt [6:4]). Na tabela 2, são apresentados os dados referentes às quantidades de reagentes utilizados para as reações de síntese dos 1,2,3-triazóis **20-27**.

Tabela 2 - Quantidades de reagentes para as reações de síntese dos 1,2,3-triazóis **20-27**.

Alquilfenol (1 eq)	Alquilazida 3 (1 eq)	NaOH (0,6 eq)	C₆H₈O₆ (0,6 eq)	Cu₂(OAc)₄ (0,5 eq)	Produtos obtidos (g; rendimento)
10 (0,133 g; 0,754 mmol)	0,200 g; 0,754 mmol	0,018 g; 0,452 mmol	0,079 g; 0,452 mmol	0,067 g; 0,368 mmol	20 (0,148 g; 45%)
11 (0,133 g; 0,754 mmol)	0,200 g; 0,754 mmol	0,018 g; 4,52 mmol	0,079 g; 0,452 mmol	0,067 g; 0,368 mmol	21 (0,119 g; 36%)
12 (0,109 g; 0,618 mmol)	0,164 g; 0,618 mmol	0,015 g; 0,371 mmol	0,065 g; 0,371 mmol	0,056 g; 0,309 mmol	22 (0,367 g; 30%)
13 (0,122 g; 0,754 mmol)	0,200 g; 0,754 mmol	0,018 g; 0,452 mmol	0,079 g; 0,452 mmol	0,068 g; 0,377 mmol	23 (0,085 g; 26%)
14 (0,155 g; 0,957 mmol)	0,254 g; 0,957 mmol	0,023 g; 0,574 mmol	0,101 g; 0,574 mmol	0,087 g; 0,478 mmol	24 (0,144 g; 35%)
15 (0,122 g; 0,754 mmol)	0,200 g; 0,754 mmol	0,018 g; 0,452 mmol	0,079 g; 0,452 mmol	0,068 g; 0,377 mmol	25 (0,083 g; 26%)
18 (0,137 g; 0,754 mmol)	0,200 g; 0,754 mmol	0,018 g; 0,452 mmol	0,080 g; 0,457 mmol	0,031 g; 0,377 mmol	26 (0,157 g; 47%)
19 (0,144 g; 0,792 mmol)	0,210 g; 0,792 mmol	0,019 g; 0,475 mmol	0,084 g; 0,475 mmol	0,072; 0,396 mmol	27 (0,272 g; 77%)

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Dados de caracterização do derivado 20:

(R,S)-1-(4-propil-2-metoxifenoxi)-3-(4-(metil(2-nitro-fenoxi))-1H-1,2,3-triazolil)propan-2-ol

Sólido bege

Massa obtida: 0,148 g (0,335 mmol; 45% de rendimento)

F.M: C₂₂H₂₆N₄O₆

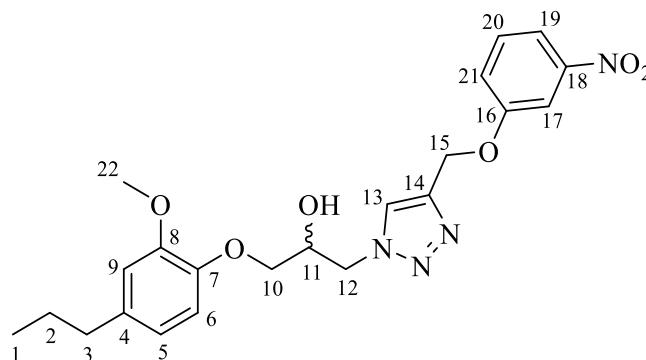
M.M: 442,47 g/mol

F.F: 40-42°C

IV-ATR (cm⁻¹): 3255,6 (ν O-H); 2952,8 (ν C-H sp³); 1608,5 (ν C=C); 1515,9 (ν Ar-NO₂); 1350 (ν Ar-NO₂); 1259,4 (ν Ar-NO₂); 1141,8 (ν C-O); 1035,7 (ν Ar-NO₂); 740,6 (γ C-H).

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,92 (s; 1H; H-13); 7,84 (dd; 1H; H-18; ³J= 8,1 Hz; ⁴J= 4,0 Hz); 7,55-7,51 (m; 1H; H-19); 7,30 (d; 1H; H-21; ³J= 8,4 Hz); 7,07-7,03 (m; 1H; H-20); 6,83 (d; 1H; H-6; ³J= 8,0 Hz); 6,72-6,69 (m; 2H; H-5 e H-9); 5,38 (s; 2H; H-15); 4,66 (dd; 1H; H-10'; ²J= 14,1 Hz; ³J= 3,8 Hz); 4,55 (dd; 1H; H-10; ²J= 14,1 Hz; ³J= 6,9 Hz); 4,39-4,34 (m; 1H; H-11); 4,04 (dd; 1H; H-12'; ²J= 10,1 Hz; ³J= 4,2 Hz); 3,89 (dd; 1H; H-12; ²J= 10,1 Hz; ³J= 6,2 Hz); 3,85 (s; 3H; H-22); 2,53 (t; 2H; H-3; ³J= 7,5 Hz); 1,62 (sext; 2H; H-2; ³J= 7,6 Hz); 0,93 (t; 3H; H-1; ³J= 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 151,5 (1C; C-16); 149,8 (1C; C-8); 145,5 (1C; C-7); 139,0 (1C; C-14); 137,9 (1C; C-17); 134,3 (2C; C-4 e C-20); 125,7 (2C; C-13 e C-18); 121,1 (1C; C-5); 120,7 (1C; C-19); 116,4 (1C; C-21); 115,5 (1C; C-6); 112,4 (1C; C-9); 72,0 (1C; C-15); 68,9 (1C; C-11); 63,8 (1C; C-10); 55,8 (1C; C-22); 52,8 (1C; C-12); 37,8 (1C; C-3); 24,7 (1C; C-2); 13,8 (1C; C-1).

Dados de caracterização do derivado 21:

(R,S)-1-(4-propil-2-metoxifenoxi)-3-(4-(metil(3-nitro-fenoxi))-1H-1,2,3-triazolil)propan-2-ol

Sólido bege

Massa obtida: 0,119 g (0,269 mmol; 36% de rendimento)

F.M: C₂₂H₂₆N₄O₆

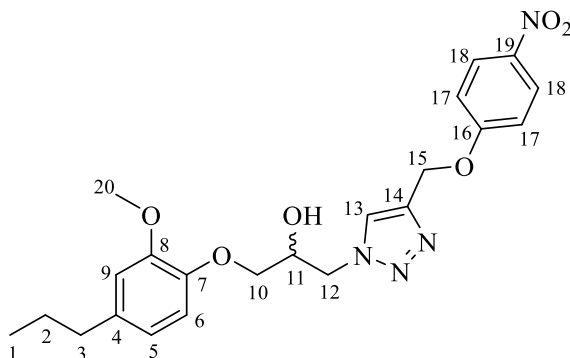
M.M: 442,47 g/mol

F.F.: 40-44°C

IV-ATR (cm⁻¹): 3327 (ν O-H); 3149,5 (ν C-H sp²); 2935,4 (ν C-H sp³); 1614,3 (ν C=C); 1589,2 (ν C=C); 1514 (ν Ar-NO₂); 1348 (ν Ar-NO₂); 1222,8 (ν R-O-Ar); 1139,8 (ν R-O-Ar); 1014,5 (ν C-O); 736,8 (γ O-H); 671 (γ C-H).

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,88 (s; 1H; H-13); 7,84-7,82 (m; 2H; H-17 e H-19); 7,43 (t; 1H; H-20; ³J= 8,4 Hz); 7,33-7,30 (m; 1H; H-21); 6,82 (d; 1H; H-6; ³J= 8,0 Hz); 6,72-6,69 (m; 2H; H-5 e H-9); 5,26 (s; 2H; H-15); 4,68 (dd; 1H; H-10'; ²J= 14,1 Hz; ³J= 3,7 Hz); 4,55 (dd; 1H; H-10; ²J= 14,1 Hz; ³J= 6,8 Hz); 4,40-4,35 (m; 1H; H-11); 4,04 (dd; 1H; H-12'; ²J= 10,1 Hz; ³J= 4,2 Hz); 3,88 (dd; 1H; H-12; ²J=10,1 Hz; ³J=6,6 Hz); 3,84 (s; 3H; H-22); 2,53 (t; 2H; H-3; ³J= 7,5 Hz); 1,61 (sext; 2H; H-2; ³J= 7,6 Hz); 0,93 (t; 3H; H-1; ³J= 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 158,7 (1C; C-16); 149,7 (1C; C-18); 149,2 (1C; C-8); 145,4 (1C; C-7); 142,8 (1C; C-14); 137,9 (1C; C-4); 130,1 (1C; C-20); 124,8 (1C; C-13); 121,6 (1C; C-5); 120,8 (1C; C-21); 116,3 (1C; C-19); 116,2 (1C; C-6); 112,4 (1C; C-17); 109,5 (1C; C-9); 72,0 (1C; C-15); 68,9 (1C; C-11); 62,4 (1C; C-10); 55,8 (1C; C-22); 52,7 (1C; C-12); 37,7 (1C; C-3); 24,7 (1C; C-2); 13,8 (1C; C-1).

Dados de caracterização do derivado 22

(R,S)-1-(4-propil-2-metoxifenoxi)-3-(4-(metil(4-nitro-fenoxi))-1H-1,2,3-triazolil)propan-2-ol

Sólido marrom claro

Massa obtida: 0,367 g (0,83 mmol; 30% de rendimento)

F.M.: C₂₂H₂₆N₄O₆

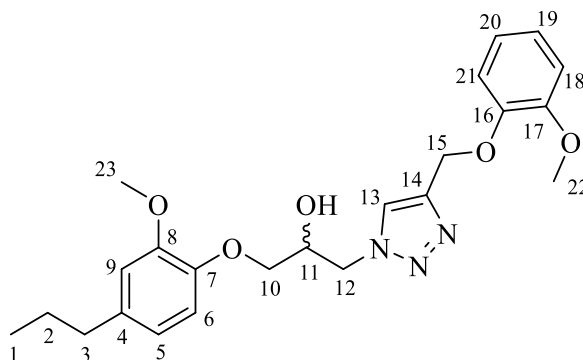
M.M: 442,47 g/mol

F.F: 42-44°C

IV-ATR (cm⁻¹): 3508,3 (ν O-H); 3157,2 (ν C-H sp²); 2954,7 (ν C-H sp³); 1608,5 (ν C=C); 1595 (ν C=C); 1508,2 (ν Ar-NO₂); 1330,8 (ν Ar-NO₂); 1226,6 (ν R-O-Ar); 1110,9 (ν R-O-Ar); 1026 (ν C-O); 848,6 (γ C-H); 752 (γ O-H).

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 8,19 (d, 2H; H-18; ³J= 8,4 Hz); 7,91 (s; 1H; H-13); 7,06 (d; 2H; H-17 ³J= 8,6 Hz); 6,82 (d; 1H; H-6; ³J= 7,9 Hz); 6,72-6,69 (m, 2H; H-5 e H-9); 5,30 (s; 2H; H-15); 4,71-4,57 (m; 2H; H10 e H10'); 4,38 (s; 1H; H-11); 4,05-3,87 (m; 2H; H-12 e H-12'); 3,84 (s; 3H; H-20); 2,53 (t; 2H; H-3; ³J= 8,0 Hz); 1,61 (sext; 2H; H-2; ³J= 7,5 Hz); 0,94 (t; 3H; H-1; ³J= 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 163,1 (1C; C-16); 149,7 (1C; C-8); 145,4 (1C; C-7); 142,5 (1C; C-14); 141,9 (1C; C-19); 138,0 (1C; C-4); 125,9 (2C; C-18); 125,1 (1C; C-13); 120,8 (1C; C-5); 116,4 (1C; C-6); 114,9 (2C; C-17); 112,4 (1C; C-9); 72,0 (1C; C-15); 68,8 (1C; C-11); 62,3 (1C; C-10); 55,8 (1C; C-20); 53,0 (1C; C-12); 37,7 (1C; C-3); 24,7 (1C; C-2); 13,8 (1C; C-1).

Dados de caracterização do derivado 23:

(R,S)-1-(4-propil-2-metoxifenoxi)-3-(4-(metil(2-metoxifenoxi))-1H-1,2,3-triazolil)propan-2-ol

Semi sólido bege

Massa obtida: 0,085 g (0,199 mmol; 26% de rendimento)

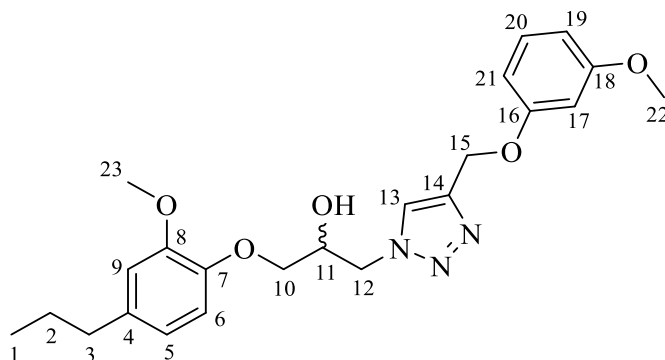
F.M.: C₂₃H₂₉N₃O₅

M.M.: 427,50 g/mol

IV-ATR (cm⁻¹): 2929,6 (ν C-H); 1591,2 (ν C=C); 1504,4 (ν C=C); 1249,8 (ν R-O-Ar); 1122,5 (ν C-O); 1026 (ν R-O-Ar); 742,5 (γ C-H).

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,84 (s; 1H; H-13); 7,05-7,03 (m; 1H; H-18); 6,97-6,85 (m; 3H; H-19. H-20 e H-21); 6,82 (d; 1H; H-6); 6,71-6,68 (m; 2H; H-5 e H-9); 5,28 (s; 2H; H-15); 4,64 (dd; 1H; H-10; ²J= 14,1 Hz; ³J= 3,8 Hz); 4,50 (dd; 1H; H-10'; ²J= 14,1 Hz; ³J= 6,8 Hz); 4,38-4,35 (m; 1H; H-11); 4,02 (dd; 1H; H-12; ³J= 4,2 Hz ²J= 10,1 Hz); 3,90-3,87 (m; 1H; H-12'); 3,85 (s; 3H; H-22); 3,84 (s; 3H; H-23); 2,53 (t; 2H; H-3; ³J= 7,4 Hz); 1,61 (sext; 2H; H-2; ³J= 7,4 Hz); 0,93 (t; 3H; H-1; ³J= 7,4 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 149,6 (1-C; C-17); 149,6 (1-C; C-16); 147,6 (1-C; C-8); 145,4 (1-C; C-7); 144,2 (1-C; C-14); 137,8 (1-C; C-4); 124,6 (1-C; C-13); 121,8 (1-C; C-21); 120,9 (1-C; C-20); 120,7 (1-C; C-19); 116,1 (1-C; C-5); 114,3 (1-C; C-6); 112,3 (1-C; C-18); 111,8 (1-C; C-9); 71,9 (1-C; C-15); 68,9 (1-C; C-11); 63,1 (1-C; C-10); 55,8 (1-C; C-22); 55,7 (1-C; C-23); 52,6 (1-C; C-12); 37,8 (1-C; C-3); 24,7 (1-C; C-2); 13,8 (1-C; C-1).

Dados de caracterização do derivado 24:

(R,S)-1-(4-propil-2-metoxifenoxi)-3-(4-(metil(3-metoxifenoxi))-1H-1,2,3-triazolil)propan-2-ol

Sólido branco

Massa obtida: 0,144 g (0,337 mmol; 35% de rendimento)

F.M.: C₂₃H₂₉N₃O₅

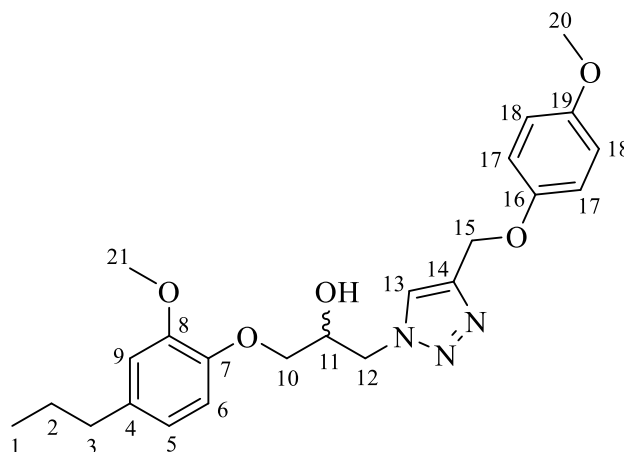
M.M.: 427,50 g/mol

F.F.: 56-59 °C

IV-ATR (cm⁻¹): 3215,1 (ν O-H); 2921,9 (ν C-H); 1593 (ν C=C); 1228,6 (ν R-O-Ar); 1143,7 (ν C-O); 1031,8 (ν R-O-Ar); 792,7 (γ C-H); 777,2 (γ O-H).

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,81 (s; 1H; H-13); 7,18 (t; 1H; H-20 ; ³J= 8,4 Hz); 6,82 (d; 1H; H-6 ; ³J= 7,9 Hz); 6,71-6,69 (m; 2H; H-5 e H-9); 6,60-6,52 (m; 3H; H-17, H-19 e H-21); 5,18 (s; 2H; H-15); 4,67 (dd; 1H; H-10; ³J= 3,8 Hz; ²J= 14,1 Hz); 4,52 (dd; 1H; H-10'; ²J= 14,1 Hz ³J= 6,7 Hz); 4,37-4,36 (m; 1H; H-11); 4,03 (dd; 1H; H-12; ³J= 4,3 Hz; ²J= 10,1 Hz); 3,87 (dd; 1H; H-12'; ³J= 6,4 Hz; ²J= 10,1 Hz); 3,84 (s; 3H; H-22); 3,78 (s; 3H; H-23); 2,53 (t; 2H; H-3; ³J= 7,4 Hz); 1,81 (s; 1H; H- OH); 1,61 (sext; 2H; H-2; ³J= 7,4 Hz); 0,93 (t; 3H; H-1; ³J= 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 160,8 (1-C; C-18); 159,5 (1-C; C-16); 149,8 (1-C; C-8); 145,4; (1-C; C-7); 144,0 (1-C; C-14); 137,9 (1-C; C-4); 130,0 (1-C; C-20); 124,4 (1-C; C-13); 120,7 (1-C; C-5); 116,5 (1-C; C-6); 112,3 (1-C; C-9); 106,9 (1-C; C-21); 106,7 (1-C; C-19); 101,3 (1-C; C-17); 72,0 (1-C; C-15); 68,9 (1-C; C-11); 62,0 (1-C; C-10); 55,7 (1-C; C-22); 55,3 (1-C; C-23); 52,6 (1-C; C-12); 37,8 (1-C; C-3); 24,7 (1-C; C-2); 13,8 (1-C; C-1).

Dados de caracterização do derivado 25:

(R,S)-1-(4-propil-2-metoxifenoxi)-3-(4-(metil(4-metoxifenoxi))-1H-1,2,3-triazolil)propan-2-ol

Sólido bege

Massa obtida: 0,083 g (0,194 mmol; 26% de rendimento)

F.M.: C₂₃H₂₉N₃O₅

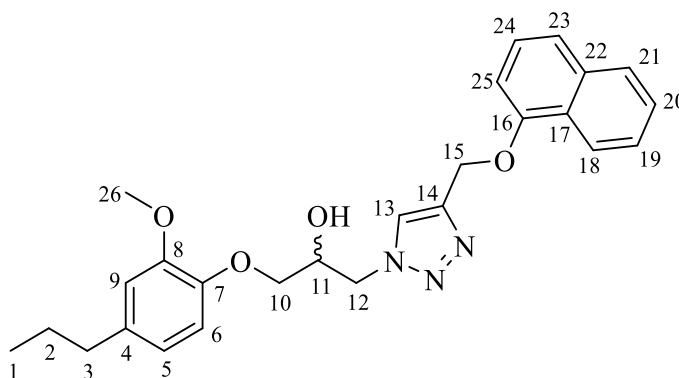
M.M.: 427,50 g/mol

F.F.: 50-52 °C

IV-ATR (cm⁻¹): 3301,9 (ν O-H); 2927,7 (ν C-H); 1589,2 (ν C=C); 1506,3 (ν C=C); 1226,6 (ν R-O-Ar); 1139,8 (ν C-O); 1010,6 (ν R-O-Ar); 825,5 (γ C-H); 798,5 (γ O-H).

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,80 (s; 1H; H-13); 6,93-6,89 (m; 2H; H-17 e H-17'); 6,84-6,81 (m; 3H; H-6, H-18 e H-18'); 6,71-6,69 (m; 2H; H-5 e H-9); 5,14 (s; 2H; H-15); 4,65 (dd; 1H; H-10; ³J= 3,8 Hz; ²J= 14,1 Hz); 4,52 (dd; 1H; H-10'; ³J= 6,8 Hz; ²J=14,1 Hz); 4,39-4,34 (m; 1H; H-11); 4,02 (dd; 1H; H-12; ³J= 4,2 Hz; ²J= 10,1 Hz); 3,88 (dd; 1H; H-12'; ³J= 4,2 Hz; ²J= 10,1 Hz); 3,84 (s; 3H; H-21); 3,76 (s; 3H; H-20); 2,53 (t; 2H; H-3; ³J=7,4 Hz); 1,65 (sext; 2H; H-2; ³J=7,4 Hz); 0,93 (t; 3H; H-1; ³J=7,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 154,2 (1-C; C-19); 152,3 (1-C; C-16); 149,6 (1-C; C-8); 145,4 (1-C; C-7); 144,3 (1-C; C-14); 137,8 (1-C; C-4); 124,4 (1-C; C-13); 120,8 (1-C; C-5); 116,2 (1-C; C-6); 115,9 (2-C; C-17); 114,7 (2-C; C-18); 112,3 (1-C; C-9); 71,9 (1-C; C-15); 68,9 (1-C; C-10); 62,7 (1-C; C-11); 55,7 (1-C; C-12); 55,7 (1-C; C-21); 52,6 (1-C; C-20); 37,7 (1-C; C-3); 24,7 (1-C; C-2); 13,8 (1-C; C-1).

Dados de caracterização do derivado 26:

1-(2-metoxi-4-propilfeenoxy)-3-(4-((naftaleno-1-iloxi)metil)-1H-1,2,3-triazolil)propan-2-ol

Sólido marrom

Massa obtida: 0,157 g (0,35 mmol; 47% de rendimento)

F.M.: C₂₆H₂₉N₃O₄

M.M.: 447,54 g/mol

F.F: 44-48°C

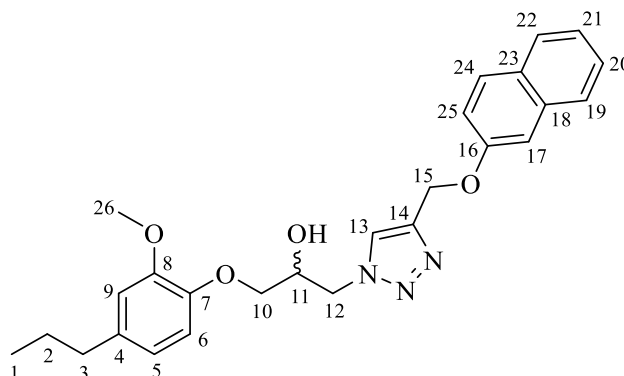
IV-ATR (cm⁻¹): 3325 (ν O-H); 2929,6 (ν C-H sp³); 1593 (ν C=C); 1579,6 (ν C=C); 1514 (ν C=C); 1226,6 (ν R-O-Ar); 1141,8 (ν C-O); 1097,4 (ν C-O); 1018,3 (ν R-O-Ar); 790,7 (γ C-H); 773,4 (γ O-H).

RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 8,24-8,22 (m; 1H; H-21); 7,88 (s; 1H; H-13); 7,80-7,78 (m; 1H; H-23); 7,50-7,42 (m; 3H, H-18, H-19 e H-20); 7,36 (t; 1H; H-24; ³J=7,6 Hz); 6,95 (m; 1H; H-25); 6,81 (d; 1H; H-6; ³J= 7,9 Hz); 6,70-6,67 (m; 2H; H-5 e H-9); 5,39 (s; 2H; H-15); 4,66 (dd; 1H; H-10'; ²J= 14,1 Hz; ³J= 3,9 Hz); 4,54 (dd; 1H; H-10; ²J= 14,1 Hz; ³J= 6,8 Hz); 4,41-4,36 (m; 1H; H-11); 4,03 (dd; 1H; H-12'; ²J= 10,1 Hz; ³J= 4,2 Hz); 3,88 (dd; 1H; H-12; ²J= 10,1 Hz; ³J= 6,3 Hz); 3,82 (s; 3H; H-26); 2,52 (t; 2H; H-3; ³J= 7,4 Hz); 1,61 (sext; 2H; H-2; ³J= 7,4 Hz); 0,93 (t; 3H; H-1; ³J= 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 154,0 (1C; C-16); 149,7 (1C; C-8); 145,5 (1C; C-7); 144,3 (1C; C-14) 137,8 (1C; C-4); 134,5 (2C; C-17 e C-22); 127,5 (1C; C-13); 126,5 (1C; C-21); 125,6 (1C; C-20); 125,3 (1C; C-24); 124,4 (1C; C-19); 122,0 (1C; C-18); 120,9 (1C; C-5); 120,8 (1C; C-23); 116,2 (1C; C-6); 112,4 (1C; C-9); 105,4 (2C; C-25); 71,9 (1C; C-15); 68,9

(1C; C-11); 62,4 (1C; C-10); 55,7 (1C; C-26); 52,7 (1C; C-12); 37,7 (1C; C-3); 24,7 (1C; C-2); 13,8 (1C; C-1).

Dados de caracterização do derivado 27:



1-(2-metoxi-4-propilfenoxi)-3-(4-((naftalen-2-iloxi)metil)-1H-1,2,3-triazolil)propan-2-ol
Sólido branco

Massa obtida: 0,272 g (0,61 mmol; 77% de rendimento)

F.M.: C₂₆H₂₉N₃O₄

M.M.: 447,54 g/mol

F.F: 58-62 °C

IV-ATR (cm⁻¹): 3327 (ν O-H); 2927,7 (ν C-H sp³); 1627,8 (ν C=C); 1600,8 (ν C=C); 1512,1 (ν C=C); 1257,5 (ν R-O-Ar); 1215,1 (ν C-O); 1137,9 (ν C-O); 1006,8 (ν R-O-Ar); 833,2 (γ C-H); 742,5 (γ O-H).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 7,84 (s; 1H; H-13); 7,77-7,72 (m; 3H; H-19; H-22; H-24); 7,45-7,41(td; 1H; H-20); 7,36-7,32 (m; 1H; H-21); 7,26-7,25 (m; 1H; H-17) 7,17 (dd; 1H; H-25; ³J= 9,0 Hz; ⁴J= 2,5 Hz); 6,81 (d; 1H; H-6; ³J= 8,0 Hz); 6,71-6,67 (m; 2H; H-5 e H-9); 5,31 (s; 2H; H-15); 4,65 (dd; 1H; H-10'; ²J= 14,1 Hz; ³J= 3,8 Hz); 4,53 (dd; 1H; H-10; ²J= 14,1 Hz; ³J= 6,8 Hz); 4,39-4,34 (m; 1H; H-11); 4,03 (dd; 1H; H-12'; ²J= 10,1 Hz; ³J= 4,3); 3,88 (dd; 1H; H-12; ²J= 10,1 Hz; ³J= 6,4 Hz); 3,82 (s; 3H; H-26); 2,52 (t; 2H; H-3; ³J= 7,4 Hz); 1,61 (s; 2H; H-2; ³J= 7,6 Hz); 0,93 (t; 3H; H-1; ³J= 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 156,2 (1C; C-16); 149,7 (1C; C-8); 145,5 (1C; C-7); 144,0 (1C; C-14); 137,8 (1C; C-4); 134,4 (1C; C-24); 129,5 (1C; C-23); 129,2 (1C; C-18); 127,6 (1C;

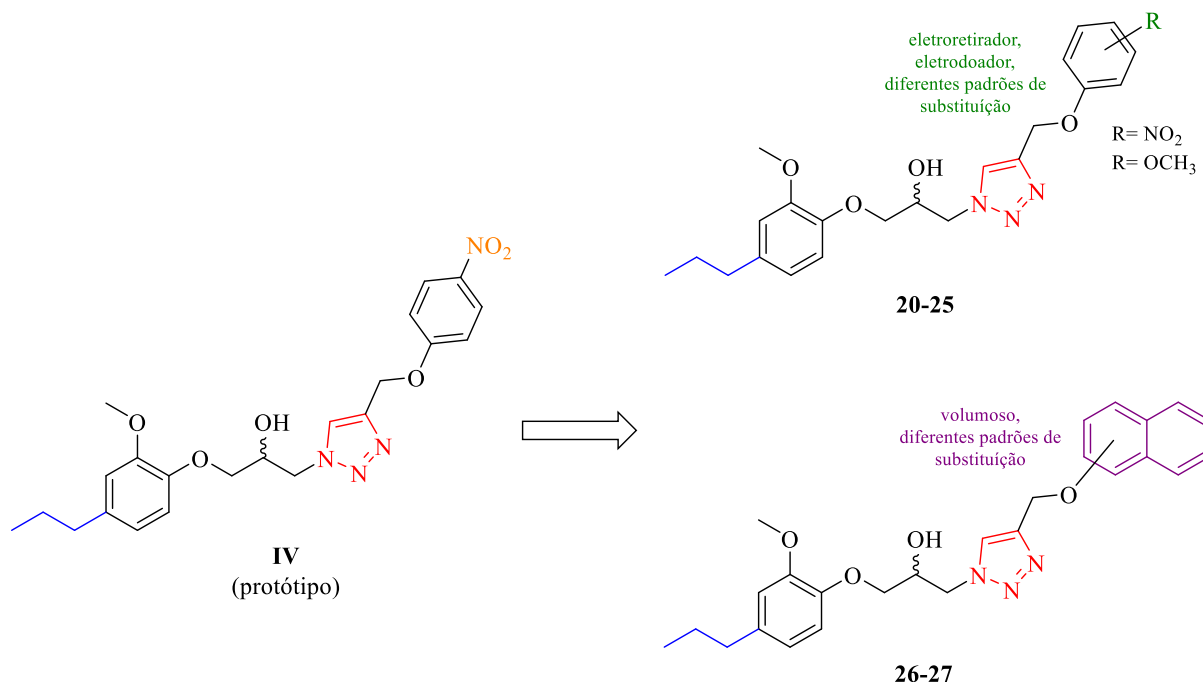
C-13); 126,9 (1C; C-22); 126,5 (1C; C-19); 124,5 (1C; C-20); 123,9 (1C; C-21); 120,8 (1C; C-5); 118,8 (1C; C-25); 116,3 (1C; C-6); 112,4 (1C; C-9); 107,2 (1C; C-17); 72,0 (1C; C-15); 68,9 (1C; C-11); 62,0 (1C; C-10); 55,7 (1C; C-26); 52,7 (1C; C-12); 37,7 (1C; C-3); 24,7 (1C; C-2); 13,8 (1C; C-1).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Planejamento dos derivados

Considerando o amplo espectro de atividades biológicas relatadas tanto para o eugenol e seus análogos quanto para os compostos triazólicos, neste trabalho foi proposta a síntese de novas moléculas 1,2,3-triazólicas derivadas do di-hidroeugenol. Esses novos compostos foram inicialmente propostos com o intuito de otimizar a estrutura química do derivado 1,2,3-triazólico **IV**, recentemente descoberto por nosso grupo de pesquisa como um potencial composto anti-*Trypanosoma cruzi* (Figura 16) (Dheer; Singh; Shankar, 2017; Reis *et al.*, 2023).

Figura 16 - Modificações químicas propostas considerando o triazol **IV** como protótipo.

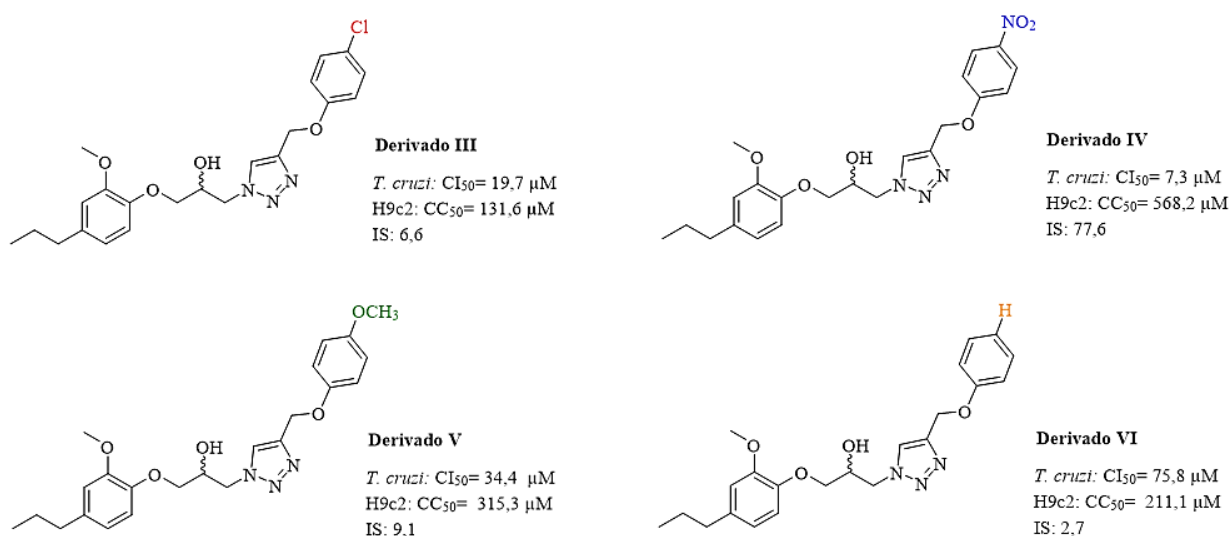


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Reis e colaboradores (2023) ao concluírem o estudo envolvendo a síntese de 21 derivados do eugenol associados a um anel 1,2,3-triazólico contendo diferentes substituintes, dentre os quais 15 foram substituídos na posição *p*-metoxibenzênica, relataram que grande parte dos triazóis sintetizados apresentaram baixa citotoxicidade em relação à linhagem de células H9c2, uma vez que os testes biológicos resultaram em altos valores de CC_{50} , indicando que seria preciso uma alta concentração das substâncias para causar a morte de 50% destas células saudáveis. Os 1,2,3-triazóis que apresentaram maior atividade tripanocida *in vitro* foram os derivados **III** ($\text{CI}_{50} = 19,7 \mu\text{M}$), **IV** ($\text{CI}_{50} = 7,3 \mu\text{M}$) e **V** ($\text{CI}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$), cujas estruturas

químicas estão representadas na Figura 17. O triazol nitrado **IV** foi considerado o mais promissor, uma vez que foi bastante seletivo e menos tóxico que o fármaco benznidazol (CI_{50} = 21,5 μ M, CC_{50} : 1694,5 μ M e IS: 78,4), apresentando valores de CC_{50} : 568,2 μ M e índice de seletividade de 77,6.

Figura 17 - Comparação entre os derivados que apresentaram os melhores resultados nos ensaios biológicos *in vitro* (formas epimastigotas do parasito) e *in vivo* no estudo de Reis e colaboradores (2023).



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

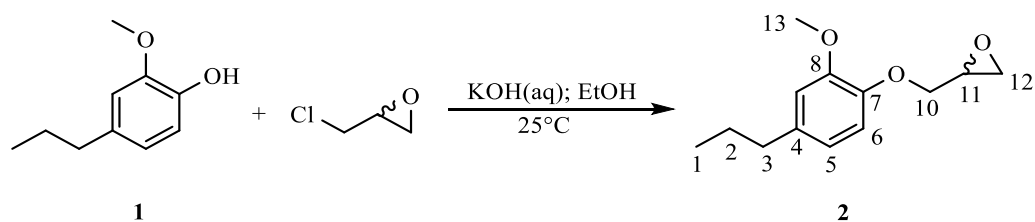
Dada a importância do grupo nitro presente no composto **IV**, visto que as outras substâncias contendo grupos diferentes foram menos promissoras, pretendeu-se com este estudo sintetizar novas substâncias estruturalmente similares a este protótipo **IV**, agora contendo o grupo nitro, conhecidamente importante para a atividade tripanocida destas substâncias, em diferentes posições (*orto*, *meta* e *para*) do anel metoxibenzênico, associado ao anel 1,2,3-triazólico dos derivados, com o intuito de avaliar a influência da posição de substituição do grupo nitro na atividade tripanocida do composto.

Tendo em vista que o derivado **V**, que possui em sua estrutura o grupo metoxila, apresentou uma atividade tripanocida significativa (CI_{50} = 34,4 μ M, CC_{50} : 315,3 μ M e IS: 9,1), foi proposta a síntese de uma série de moléculas análogas contendo este grupo substituído nestas mesmas posições do anel metoxibenzênico. Além de avaliar a influência do padrão de substituição destes grupos, este planejamento estrutural foi pensado com o intuito de comparar a contribuição eletrônica dos grupos substituintes para a atividade tripanocida e toxicidade dos compostos, uma vez que o grupo nitro é um grupo eletroretirador de densidade eletrônica, e o grupo metoxila, eletrodoador.

Com base nos resultados dos ensaios *in vitro*, observou-se que o derivado **VI**, que possuía um anel metoxibenzênico não substituído (Figura 16), apresentou atividade tripanocida moderada, com CI_{50} de 75,8 μ M contra formas epimastigotas do *T. cruzi*. No entanto, quando comparado ao benznidazol, este derivado mostrou-se menos promissor em termos de potência e seletividade, apresentando CC_{50} de 211,1 μ M e IS de 2,7. Ainda assim, destaca-se sua menor citotoxicidade em comparação ao derivado **III** (Figura 15), o que pode representar uma vantagem em termos de perfil de segurança. Considerando esses resultados e visando investigar a influência de um grupo aromático mais volumoso, também não substituído, foi proposta a síntese de dois análogos contendo o grupo volumoso naftóxi, ligado ao anel 1,2,3-triazólico nas posições alfa e beta.

6.2 Síntese e caracterização estrutural das substâncias propostas

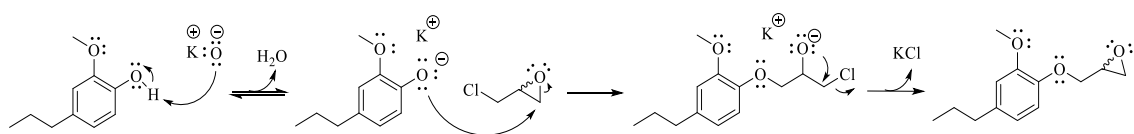
6.2.1 Síntese do derivado oxirano do di-hidroeugenol (2)



A partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), o derivado oxirano foi sintetizado utilizando o di-hidroeugenol e a epicloridrina racêmica, em meio básico, na presença de etanol (Jin *et al.*, 2004). O produto foi obtido com rendimento de 27% como um óleo amarelo claro.

O mecanismo proposto para a formação do derivado oxirano se inicia a partir do ataque ao carbono menos impedido estericamente do ciclo, seguido de quebra do anel de três membros e posterior reconstituição. Em primeiro momento, o fenol é desprotonado pelo hidróxido de potássio, formando um íon fenóxido, que possui um maior poder nucleofílico. O fenóxido formado pela desprotonação do material de partida promove um ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico mais desimpedido estericamente do epóxido, o que faz com que a ligação C-O se rompa e o ciclo se abra, formando um alcóxido. O par de elétrons livres do alcóxido formado ataca o outro carbono eletrofílico e expulsa o cloro como grupo abandonador, liberando cloreto de potássio, e gerando o derivado oxirano (2) como demonstrado na Figura 18 (Reis, *et al.*, 2023).

Figura 18 - Proposta de mecanismo para a reação de síntese do derivado oxirano do di-hidroeugenol.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

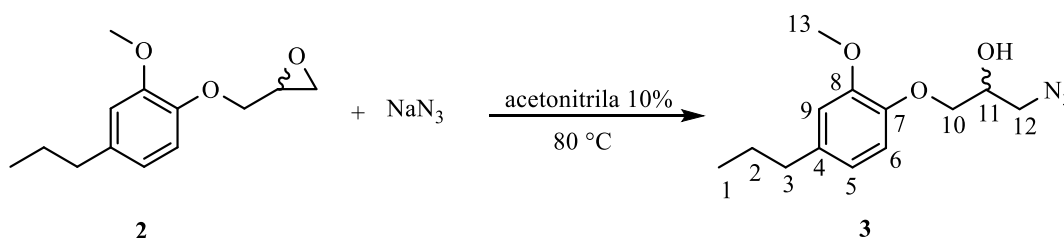
No espectro de RMN de ^1H da substância 2, os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático foram registrados entre 6,85 e 6,68 ppm. O sinal referente aos hidrogênios do grupo metoxila foi registrado como um simpleto de integral três em 3,87 ppm. Os sinais dos átomos de hidrogênio da cadeia propílica foram registrados como um tripleto de integral dois em 2,53 ppm para o H-3, um sexteto de integral dois para o H-2 em 1,62 ppm, e um tripleto de integral três em 0,93 ppm para o H-1.

O derivado apresenta em sua estrutural um centro estereogênico em C-11 que exerce uma influência fundamental no perfil dos sinais de RMN de ^1H para esta série de compostos. Este centro quiral torna os carbonos metilênicos adjacentes, C-10 e C-12, centros pró-quirais, fazendo com que seus respectivos pares de hidrogênios geminais sejam diastereotópicos. Como consequência da sua não equivalência química, esses prótons exibem deslocamentos químicos distintos e acoplam entre si (acoplamento geminal, 2J). Adicionalmente, cada um deles acopla de forma diferente com o hidrogênio em C-11 (acoplamento vicinal, 3J), o que leva ao surgimento de dois sinais distintos esses hidrogênios, e como previsão, são observados dois dupletos duplos para cada um desses hidrogênios. Esses prótons diastereotópicos possuem um ângulo diedro diferente em relação a H-11, o que justifica eles apresentarem valores de constante de acoplamento distintos. Foram observados no espectro de RMN de ^1H dois dupletos duplos entre 4,18-4,22 e 4,00-4,04 ppm referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-10' e H-10'', respectivamente. O mesmo comportamento é observado para um dos hidrogênios diastereotópicos do ciclo, H-12'', registrado entre 2,72-2,74 ppm. O outro hidrogênio diastereotópico do ciclo, H-12', foi registrado como um tripleto em 2,89 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C , os sinais referentes aos átomos de carbonos diastereotópicos C-10 e C-12, foram registrados em 70,5 e 45,1 ppm, respectivamente. O sinal referente ao átomo de carbono quiral, C-11, foi registrado em 50,3 ppm. Os sinais dos carbonos aromáticos foram registrados entre 149,4-112,4 ppm e o sinal referente ao átomo de carbono do grupo metoxila foi registrado em 55,9 ppm.

As atribuições foram realizadas e confirmadas com auxílio do subespectro DEPT-135 e os sinais observados tanto nos espectros de RMN de ^1H quanto nos de RMN de ^{13}C , confirmaram a formação do derivado oxirano.

6.2.2 Síntese da alquilazida do di-hidroeuogenol (3)

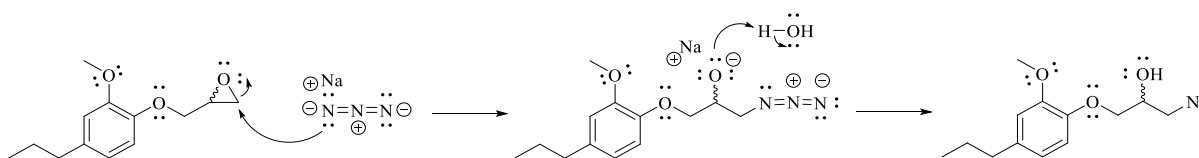


Por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), utilizando o derivado oxirano obtido (2) e azida de sódio (NaN_3), em solução aquosa de acetonitrila 10%, o

derivado alquiazídico (**3**) foi obtido como um óleo amarelo escuro com rendimento de 52% (Carvalho *et al.*, 2010).

Como proposta de mecanismo para a reação, em primeiro momento, o nitrogênio nucleofílico da azida de sódio ataca o carbono eletrofílico menos impedido estericamente do epóxido, rompendo a ligação entre carbono e oxigênio, gerando um alcoóxido, que posteriormente é neutralizado pela água presente no meio, conforme demonstrado na Figura 19 (Reis, *et al.*, 2023).

Figura 19 - Proposta de mecanismo para a reação de síntese do derivado alquilazídico do di-hidroeugenol.



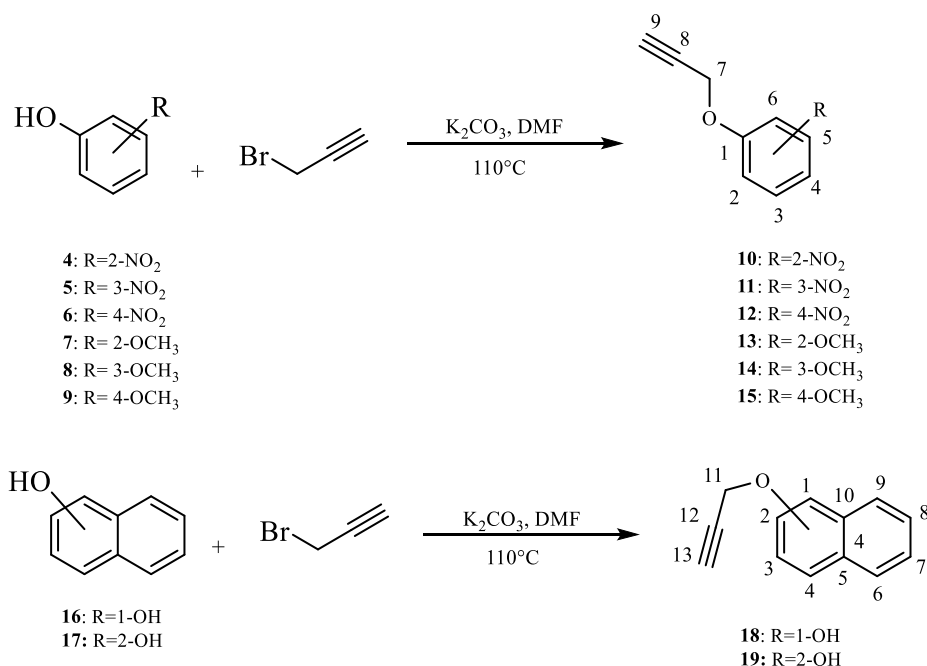
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

No espectro de RMN de ^1H da substância **3**, os átomos de hidrogênios aromáticos foram registrados entre 6,86-6,70 ppm. Para os átomos de hidrogênios diastereotópicos H-10 e H-10' foi registrado um multipeto de integral dois entre 4,05-3,97 ppm e para os átomos de hidrogênios diastereotópicos H-12 e H-12', foi observado o mesmo comportamento, sendo registrado um multipeto de integral dois entre 3,51-3,43 ppm. O sinal referente aos átomos de hidrogênio do grupo metoxila foi registrado como um simpleto de integral três em 3,85 ppm. Os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia propílica foram registrados como um triplete de integral dois em 2,53 ppm para o H-3, um sexteto de integral dois para o H-2 em 1,62 ppm, e um triplete de integral três em 0,93 ppm para o H-1.

No espectro de RMN de ^{13}C , os sinais referentes aos átomos de carbonos diastereotópicos C-10 e C-12, foram registrados em 72,4 e 53,1 ppm, respectivamente. O sinal referente ao átomo de carbono quiral, C-11, foi registrado em 55,8 ppm. Os sinais dos átomos de carbonos aromáticos foram registrados entre 149,8-112,4 ppm e o sinal referente ao átomo de carbono do grupo metoxila foi registrado em 69,4 ppm.

As atribuições foram realizadas e confirmadas com auxílio do subespectro DEPT-135 e os sinais observados tanto nos espectros de RMN de ^1H quanto nos de RMN de ^{13}C , confirmaram a formação do derivado alquilazídico.

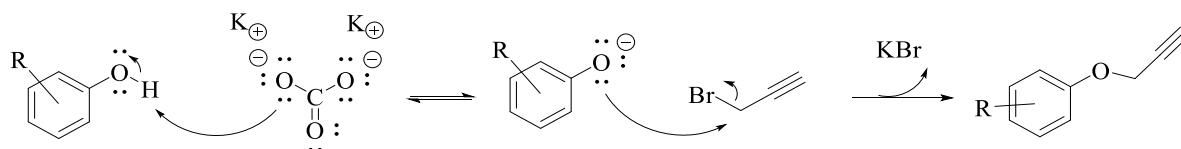
6.2.3 Síntese dos derivados propargílicos (10-15 e 18-19)



Os alquilfenóis **10-15** e alquilnaftóis **18-19** foram obtidos a partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), na presença de DMF. Os fenóis **4-9** e os naftóis **16-17** foram utilizados como nucleófilos na presença de brometo de propargila (eletrófilo) e carbonato de potássio (Hidalgo *et al.*, 2009). Os produtos alquilados foram obtidos com rendimentos variando entre 43-99%.

Como proposta de mecanismo, em primeiro momento, o fenol é desprotonado pelo carbonato de potássio, gerando um íon fenóxido. Por ser mais nucleofílico que o fenol de partida, o fenóxido promove um ataque ao carbono eletrofílico do brometo de propargila, eliminando o bromo como grupo abandonador, na forma de íon brometo, o que leva a formação dos derivados alquilados, como demonstrado na Figura 20 (Reis, *et al.*, 2023).

Figura 20 - Proposta de mecanismo para a reação de síntese dos alquilfenóis e alquilnaftóis, respectivamente.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

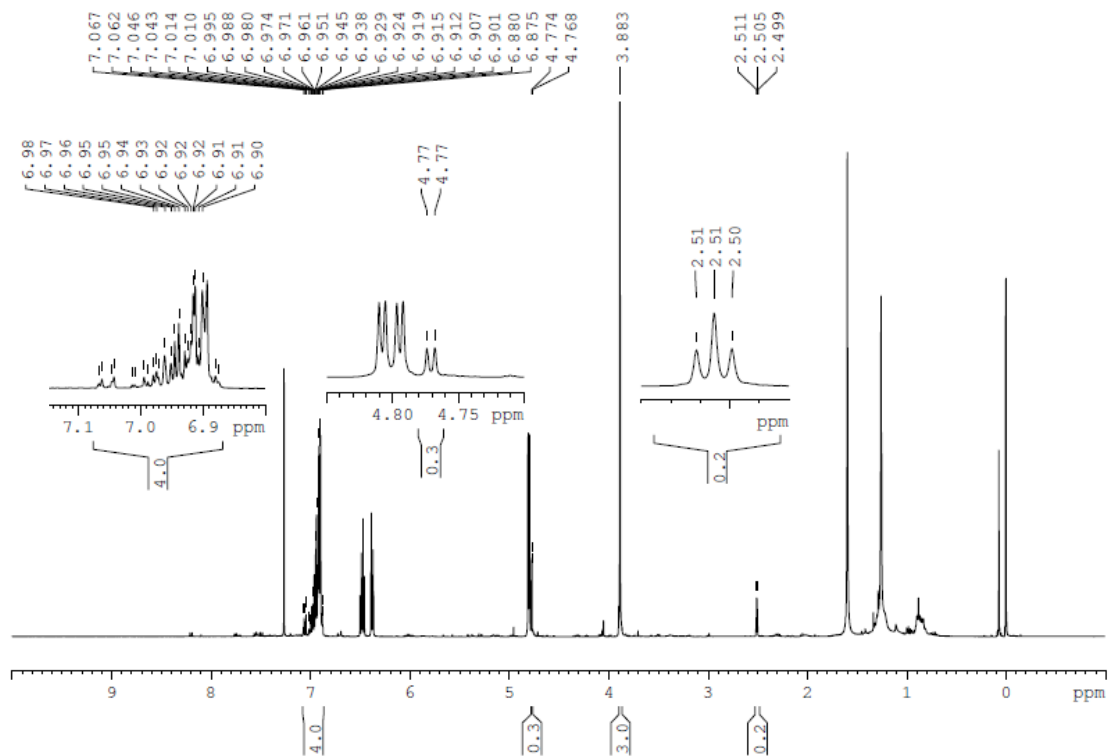
Nos espectros de RMN de ¹H de todas as substâncias, os sinais dos átomos de hidrogênio do anel aromático foram registrados entre 7,90 e 6,93 ppm. Os sinais dos átomos de hidrogênio

das cadeias propargílicas de todos os derivados foram registrados como dupletos de integral dois entre 4,85 e 4,78 ppm para os hidrogênios metilênicos e como tripletos de integral um entre 2,58 e 2,54 ppm para os hidrogênios H-9 (para os derivados **10-15**) e H-13 (para os derivados **18-19**). O sinal referente ao átomo de hidrogênio H-6 do derivado 10, que pela previsão seria observado como um duplete de integral um, ficou sobreposto ao sinal referente ao solvente CDCl_3 , e, dessa forma, foi considerado como um multiplete de integral um entre 7,28-7,25 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C , sinais dos átomos de carbonos aromáticos foram identificados entre 155 e 105 ppm. Os sinais dos carbonos que indicam que a reação de alquilação ocorreu com sucesso, C-7 (para os derivados **10, 11, 13 e 14**), C-5 (para os derivados **12 e 15**) e C-11 (para os derivados **18 e 19**) foram registrados entre 57,22 e 55,83 ppm. Para os derivados **10, 11 e 12**, os sinais dos átomos de carbono C-8 e C-9 caíram entre o sinal do solvente CDCl_3 , em 77,23 e 77,2 ppm, respectivamente, com baixa intensidade.

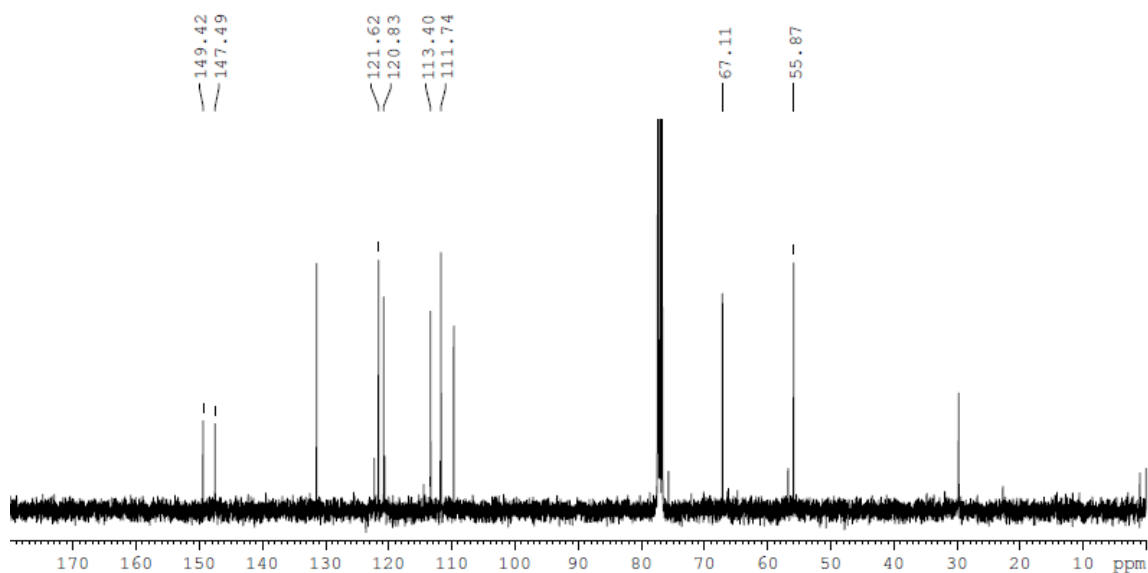
Para os derivados **13, 15 e 18** não foi realizado o processo de purificação, e, dessa forma, a reação subsequente foi realizada com esses produtos brutos. Esta decisão foi baseada em duas observações distintas: no caso dos compostos **13 e 15**, as tentativas de purificação por cromatografia em coluna se mostraram inviáveis devido ao baixo rendimento reacional, sendo a utilização do material bruto uma estratégia para evitar a perda de massa do produto de interesse. Já o derivado **18** foi obtido com alto grau de pureza, não apresentando subprodutos significativos que demandassem uma etapa de purificação. Nas figuras 21, 22, 23, 24, 25 e 26 estão representados os espectros de RMN de H^1 e ^{13}C dessas substâncias que comprovam que, apesar das impurezas, houve a formação dos produtos alquilados. Nos espectros é possível observar que os sinais dos hidrogênios aromáticos foram registrados entre 6,96 e 6,84 ppm, enquanto os carbonos aromáticos foram registrados entre 153,49 e 149,42 ppm. Os hidrogênios das cadeias propargílicas de todos os derivados foram registrados como dupletos entre 4,67 e 4,64 ppm para os hidrogênios metilênicos, e como tripletos entre 2,54 e 2,51 ppm para os hidrogênios terminais das cadeias.

Figura 21 - Espectros de RMN de ^1H do derivado **13**.



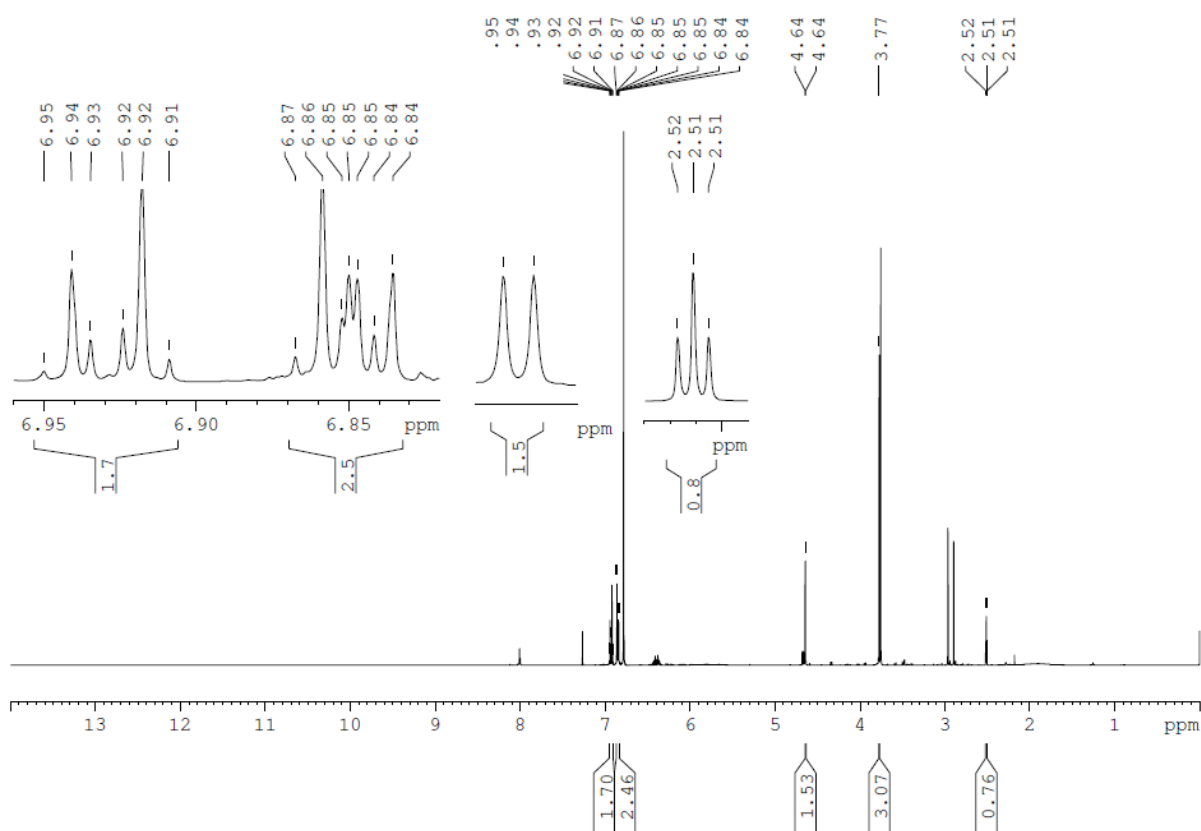
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 22- Espectros de RMN de ^{13}C do derivado **13**.



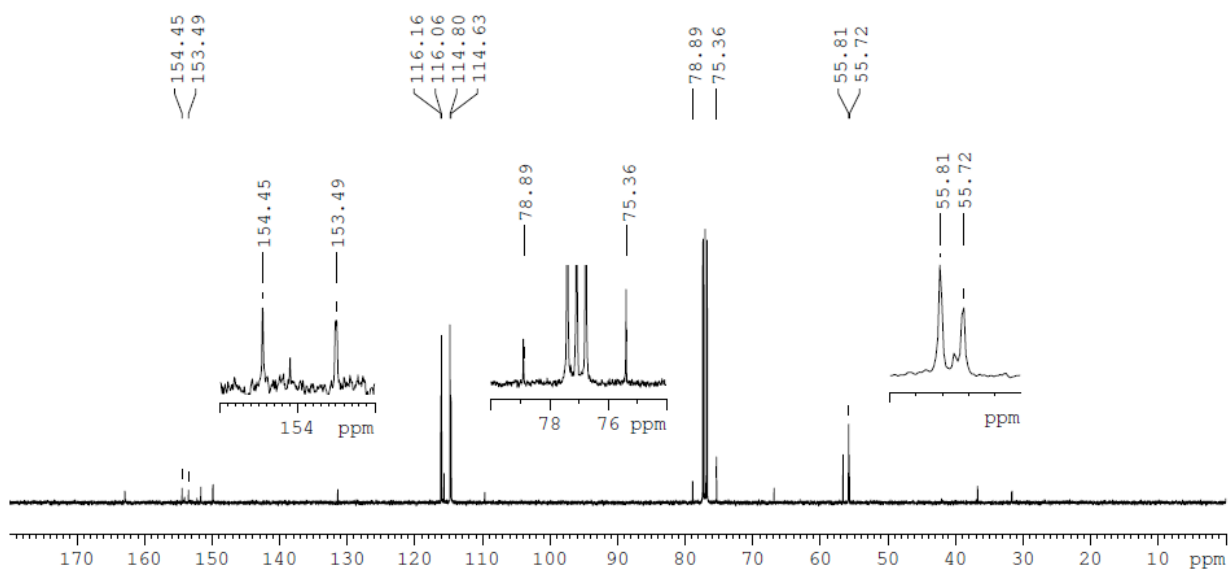
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 23 - Espectros de RMN de ^1H do derivado **15**.

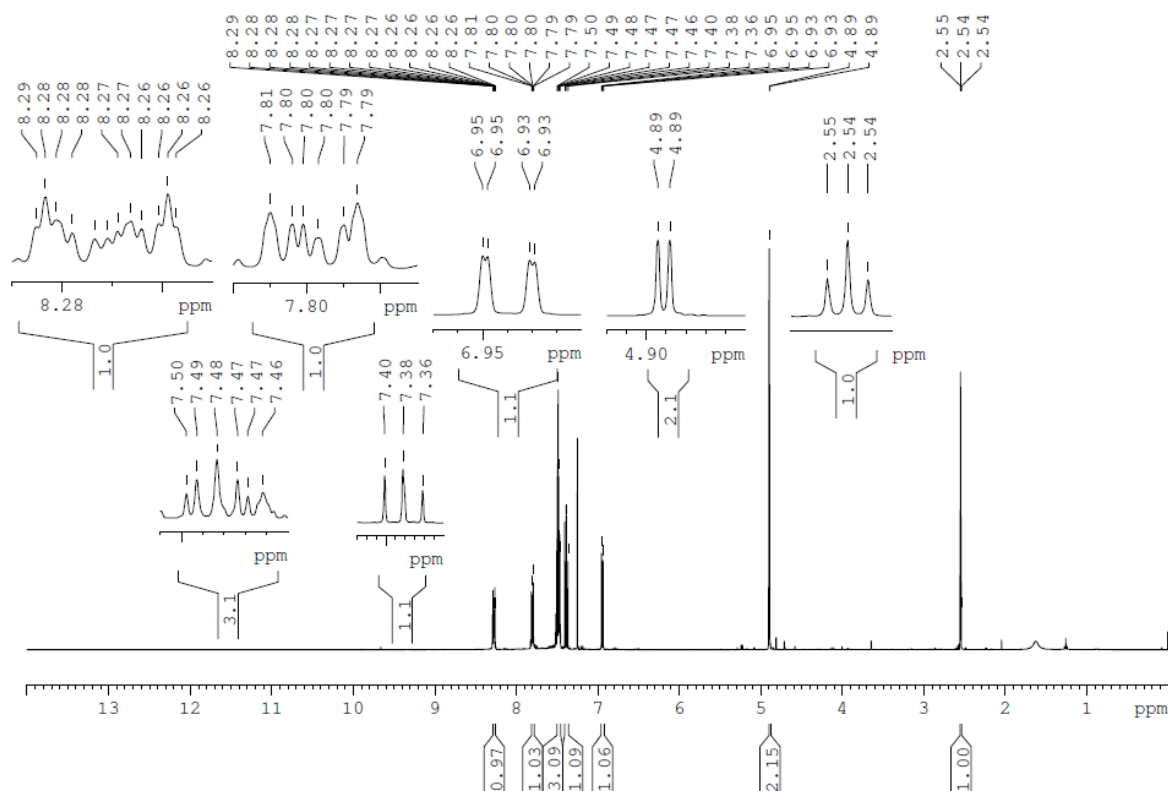


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

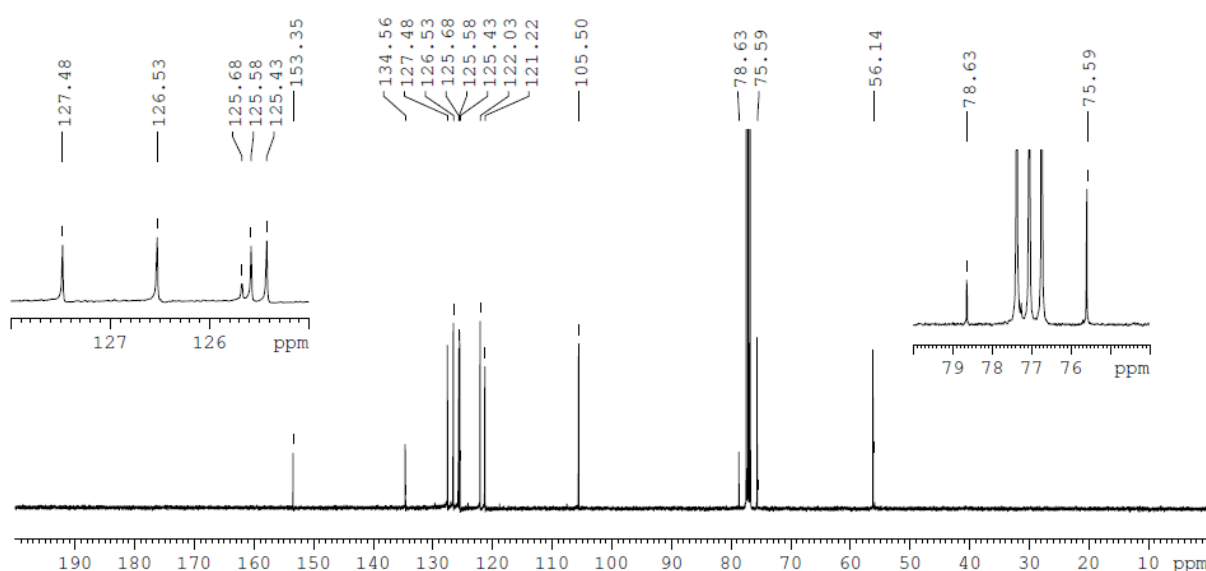
Figura 24 - Espectros de RMN ^{13}C do derivado **15**.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 25 - Espectros de RMN de ^1H do derivado **18**.

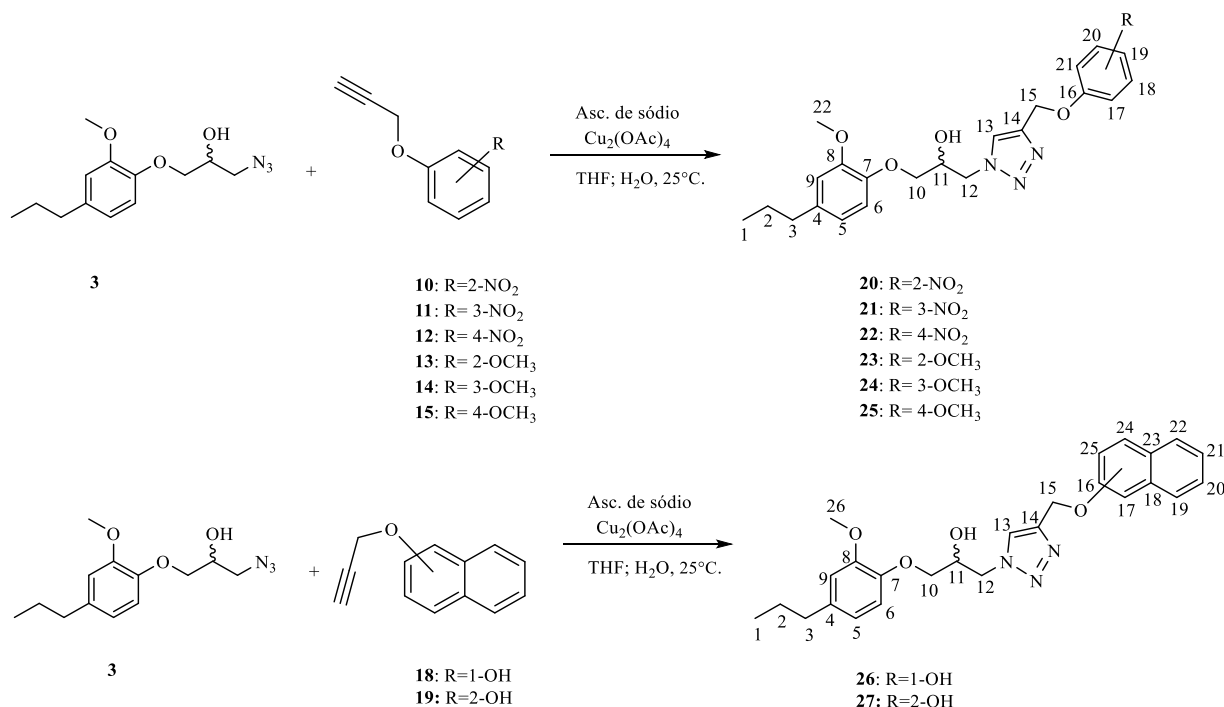
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 26 - Espectros de RMN de ^{13}C do derivado **18**.

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

As atribuições foram realizadas e confirmadas com auxílio do subespectro DEPT-135 e os sinais observados tanto nos espectros de RMN de ^1H quanto nos de RMN de ^{13}C , confirmaram a formação dos derivados alquilfenóis e alquilnaftóis.

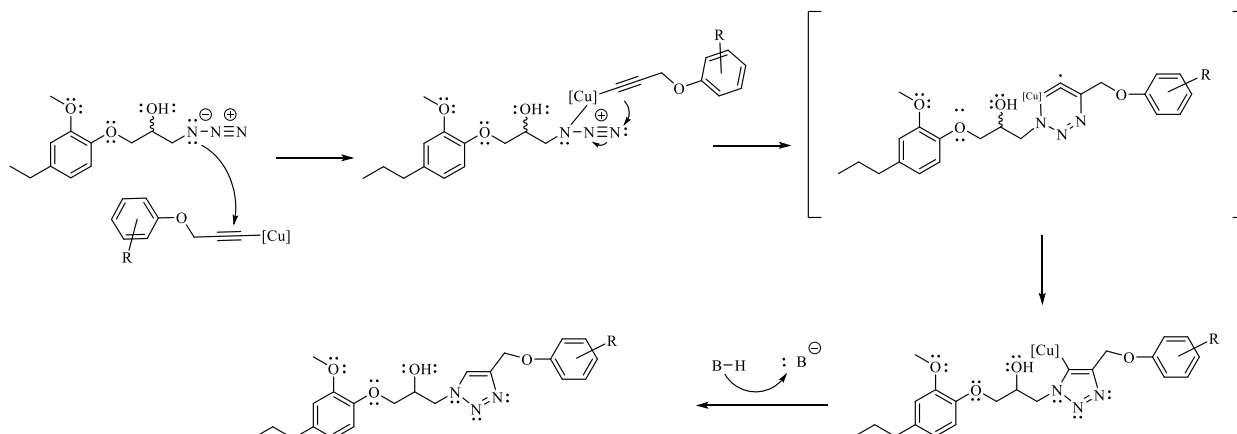
6.2.4 Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos (20-27)



As substâncias finais 1,2,3-triazólicas (**20-27**) foram obtidas via reação “click”, uma reação de cicloadição em que a alquilazida (**3**) reage com os derivados propargílicos (**10-15** e **18-19**) na presença de cobre (I), gerado *in situ* a partir da reação entre o ascorbato de sódio e acetato de cobre II (Souza *et al.*, 2015). Os rendimentos de obtenção dos derivados triazólicos variaram entre 29-76%.

Como proposta de mecanismo apresentada na Figura 27, a princípio, o cobre é complexado com o carbono terminal do alcino, gerando um acetileto do metal. Após este primeiro momento, o nitrogênio nucleofílico da alquilazida ataca o cobre complexado e, após a complexação, os elétrons da ligação C-C atacam o nitrogênio eletrofílico terminal da azida, deslocando a ligação N-N e gerando um intermediário instável que, com a contração do anel, gera o triazolídeo de cobre, que sofre protonólise para a formação do 1,2,3-triazol (Reis, *et al.*, 2023).

Figura 27 - Proposta de mecanismo para a reação de síntese dos 1,2,3-triazóis



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Em todos os espectros de absorção na região do infravermelho das substâncias sintetizadas, foi possível observar bandas correspondentes às vibrações das ligações químicas C–H, O–H, C=C e C–O, o que indica que a síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos ocorreu com sucesso.

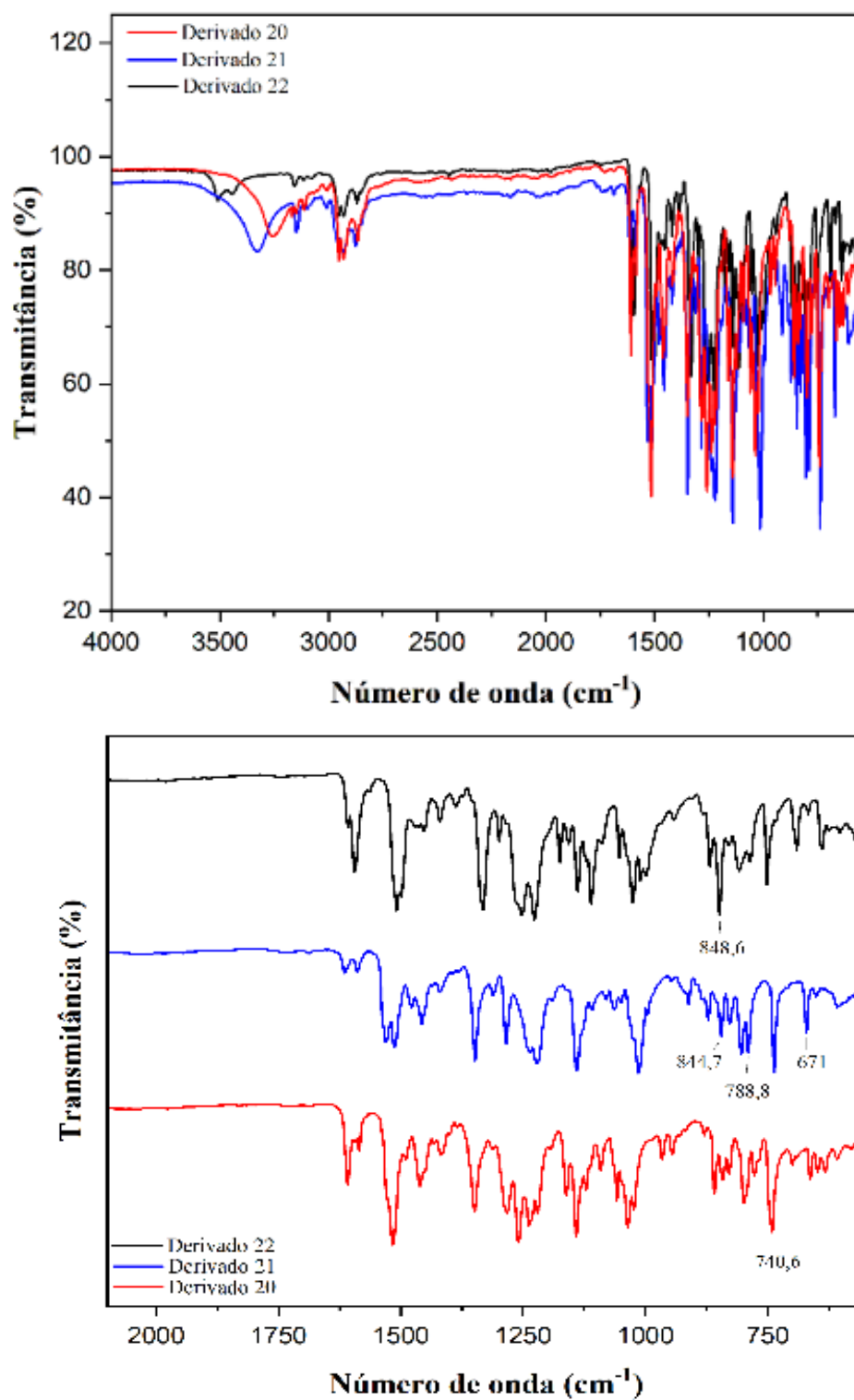
De acordo com Pavia e colaboradores (2015), as bandas de absorção dos anéis aromáticos monossustituídos são observadas como sinais intensos nas proximidades de 690 cm^{-1} e 750 cm^{-1} . Para os anéis *orto*-dissustituídos, observa-se uma banda característica em torno de 750 cm^{-1} . Já os anéis *meta*-dissustituídos apresentam múltiplas bandas em aproximadamente 690 cm^{-1} , 780 cm^{-1} e 880 cm^{-1} . Por fim, os anéis *para*-dissustituídos exibem absorções entre 850 e 800 cm^{-1} . Nas figuras 27, 28 e 29, é apresentada uma comparação entre os espectros de absorção no infravermelho dos derivados **20** a **27**, respectivamente.

Com base nas diferenças observadas nesses espectros, é possível concluir que os produtos foram sintetizados com distintos padrões de substituição e estrutura. Ao comparar os espectros de absorção dos derivados **20**, **21** e **22**, que possuem como substituinte do anel metoxibenzênico o grupo nitro, é possível identificar e diferenciar o padrão de substituição de acordo com as bandas, compatíveis com os produtos (Figura 28). O derivado **20** apresenta o grupo nitro na posição *o*-metoxibenzênico, o que é confirmado pela banda de absorção em 740 cm^{-1} . O derivado **21** apresenta o grupo nitro na posição *m*-metoxibenzênico, sendo evidenciada pelas bandas de absorção em 844 cm^{-1} , 788 cm^{-1} e 671 cm^{-1} , características desse padrão de substituição. Já o derivado **25**, possui o grupo nitro na posição *p*-metoxibenzênico, confirmado pela banda de absorção em 848 cm^{-1} .

Para os derivados **23**, **24** e **25**, que possuem o grupo metoxila substituindo o anel metoxibenzênico ligado ao anel 1,2,3-triazólico, é possível identificar e diferenciar o padrão de substituição de acordo com as bandas registradas, sugerindo o sucesso das reações (Figura 29). O derivado **23** apresenta o grupo metoxila na posição *orto*, o que é confirmado pela banda de absorção em 742 cm^{-1} . No caso do derivado **24**, o grupo metoxila está na posição *meta*, evidenciado pelas bandas em 827 cm^{-1} , 792 cm^{-1} e 690 cm^{-1} , características desse padrão de substituição. Já o derivado **25** possui o grupo metoxila na posição *para*, confirmado pela banda de absorção em 825 cm^{-1} .

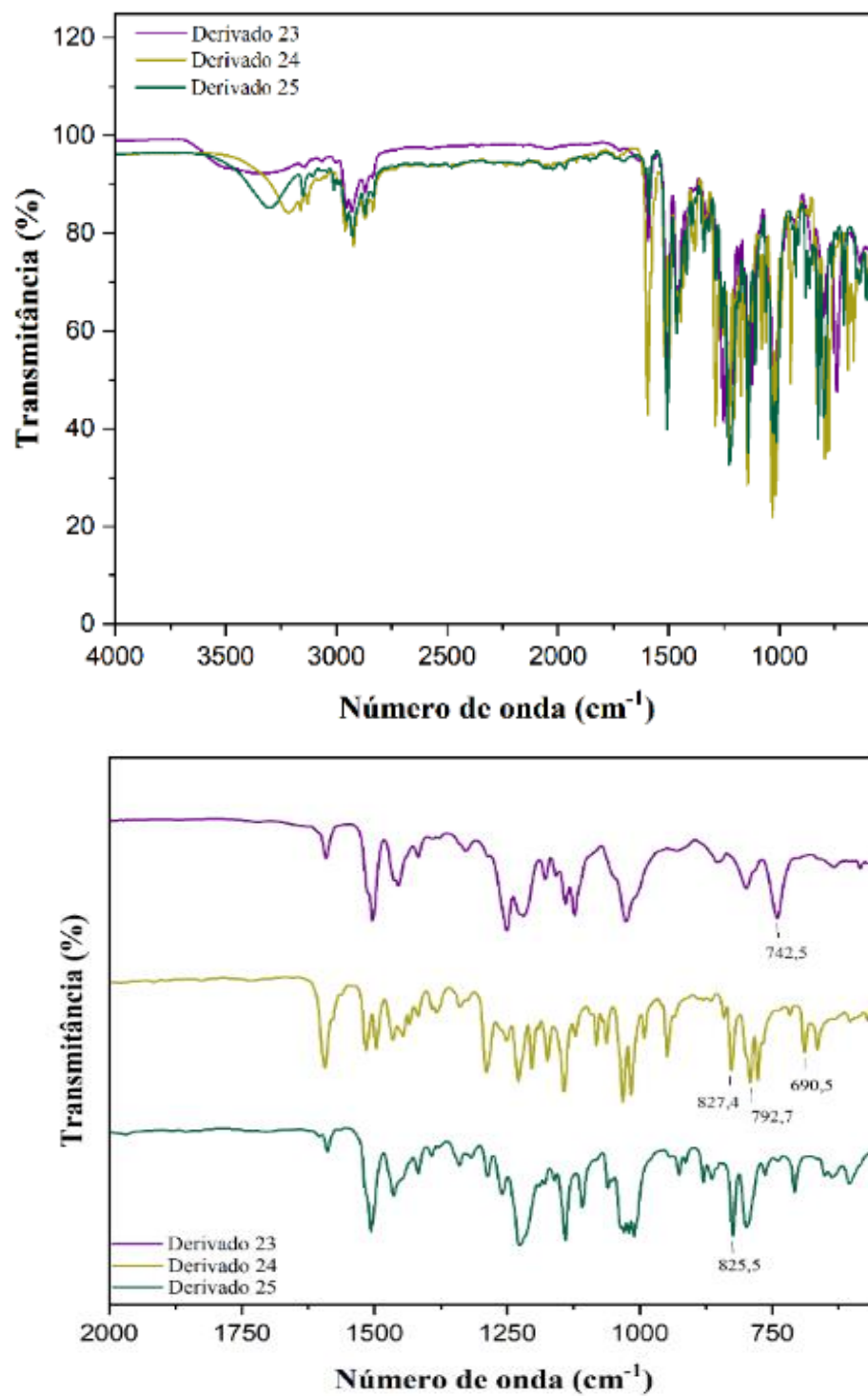
Os espectros de absorção dos derivados **26** e **27** (Figura 30), que possuem um anel metoxinaftila associado ao anel triazólico, evidenciam diferenças no padrão de substituição desses compostos, o derivado **26** está na posição alfa em relação ao anel triazólico e, o derivado **27**, está na posição beta, o que justifica as variações observadas nos espectros.

Figura 28 - Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 20-22.



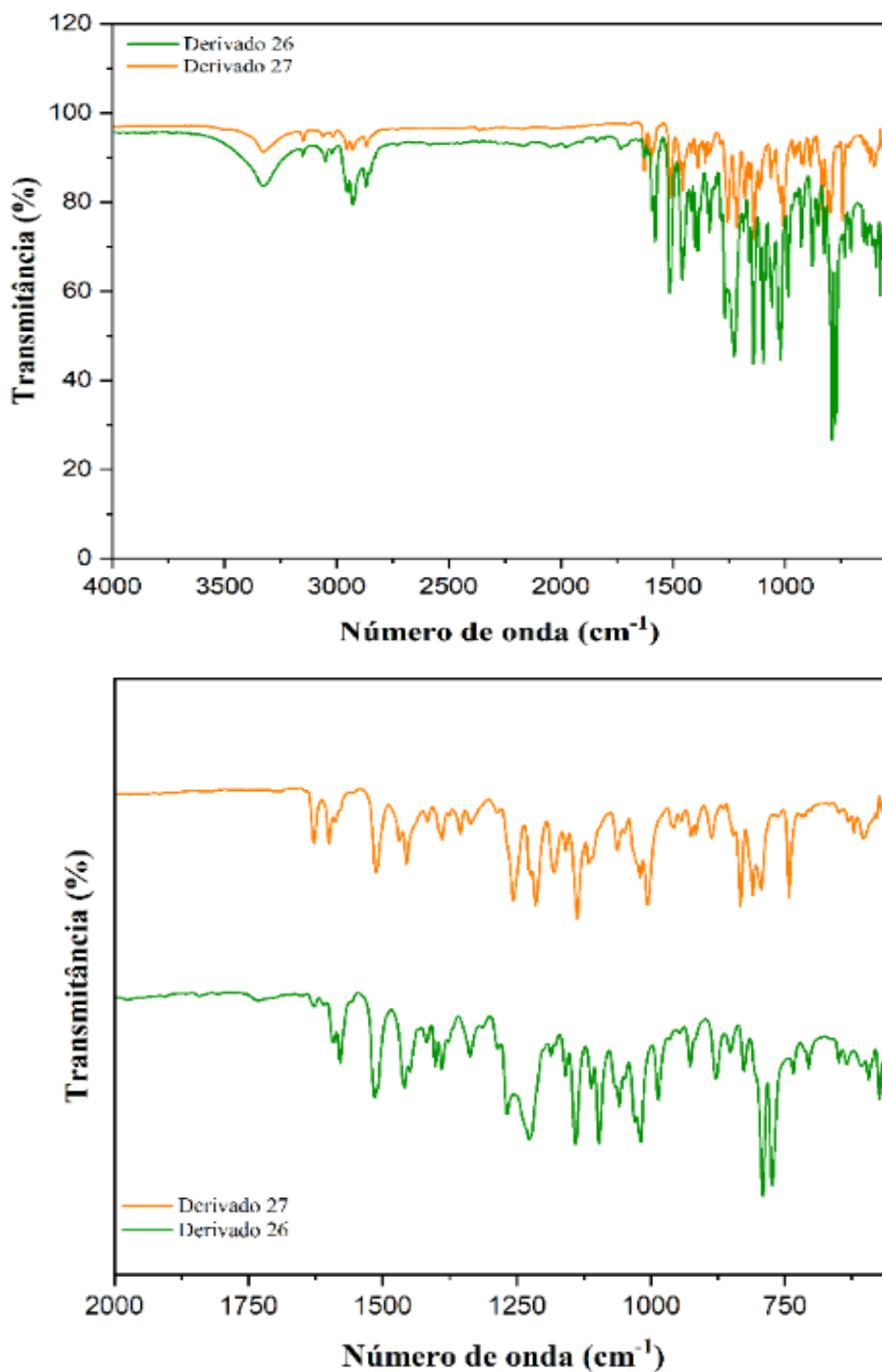
Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 29 - Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 23-25.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 30 - Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 26 e 27.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Todos os espectros de absorção na região do infravermelho das substâncias 1,2,3-triazólicas (**20-27**) sintetizadas se encontram no anexo 1.

Nos espectros de RMN de ^1H dos derivados triazólicos (**20-27**), os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos foram observados entre 8,24 e 6,52 ppm. Os sinais correspondentes aos hidrogênios diastereotópicos H-10 e H-10' foram registrados como dupletos duplos de integral

um entre 4,65-4,03 ppm e 4,68-4,50 ppm, respectivamente, para os derivados **20**, **21**, **23**, **24**, **25**, **26** e **27**. Para os sinais dos hidrogênios diastereotópicos H-10 e H-10' do derivado **22**, foi registrado um multipeto de integral dois entre 4,71-4,57 ppm. O mesmo comportamento foi observado para os hidrogênios diastereotópicos H-12 e H-12', que foram registrados como um multipeto de integral dois entre 4,05-3,87 ppm.

Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de todas as substâncias, foram observados sinais correspondentes ao hidrogênio e aos carbonos do anel triazólico, os quais constituem a principal evidência da formação dos derivados triazólicos propostos. Os sinais dos hidrogênios H-13 dos anéis triazólicos foram registrados como simpletos de integral um entre 7,98-7,80 ppm. Os sinais dos carbonos C-13 foram registrados entre 124,4 e 127,6 ppm e dos carbonos C-14, entre 144,0 e 145,5 ppm. Os sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos H-15 foram observados, na forma de um simpleto de integral dois, entre 5,38-5,14 ppm, comprovando a formação da ligação entre o derivado azídico e os derivados propargílicos.

Para as substâncias **20-22**, que possuem o anel metoxibenzênico substituído pelo grupo nitro, e **26-27**, que possuem o anel naftoxi ligado ao anel 1,2,3-triazólico, os sinais referentes ao grupo metoxila foram registrados como simpletos de integral três entre 3,84-3,81 ppm. Já para os derivados **23-25**, que possuíam o grupo metoxila como substituinte ao anel metoxibenzênico, os sinais referentes aos dois grupos metoxila das moléculas foram registrados dois simpletos de integral três em cada molécula. Para os compostos **23** e **24**, os simpletos referentes aos hidrogênios H-22 e H-23, foram registrados entre 3,85-3,84 e 3,84-3,78 ppm, respectivamente. Para o derivado **25**, os simpletos referentes aos hidrogênios H-20 e H-21, foram registrados em 3,84 e 3,76 ppm, respectivamente.

Em todas as moléculas, os sinais dos hidrogênios da cadeia propílica foram registrados como tripletos de integral dois entre 2,53-2,52 ppm para o H-3, sextetos de integral dois para o H-2 entre 1,65-1,61 ppm, e um triplete de integral três em 0,94-0,93 ppm para o H-1.

Por meio dos subespectros DEPT-135 de todas as substâncias, foi possível confirmar a presença dos hidrogênios metilênicos das substâncias. Outros sinais característicos para as moléculas estão descritos na Tabela 4.

Todos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das substâncias sintetizadas, intermediários e produtos finais, se encontram no anexo 1, e, outros sinais característicos para as moléculas estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Sinais característicos das novas substâncias 1,2,3-triazólicas **20-27**.

Derivado	FTIR (cm ⁻¹)	RMN de ¹ H (ppm)			RMN de ¹³ C (ppm)		
	Grupo Hidroxila	Hidrogênios triazólicos (H-13)	Hidrogênios metilênicos (H-15 e H-2)	Hidrogênios metoxila	Carbono triazol (C-13)	Carbonos metilênicos (C-15 e C-2)	Carbono metoxila
20	3255,6	7,92	5,38; 1,62	3,85	145,5; 134,3	72,0; 24,7	55,8
21	3327	7,88	5,26; 1,61	3,84	137,9; 124,8	72,0; 24,7	52,7
22	3508,3	7,91	5,30; 1,61	3,84	141,9; 125,9	72,0; 24,7	53,0
23	2929,6	7,84	5,28; 1,61	3,84; 3,85	144,2; 124,6	71,9; 24,7	55,7; 52,6
24	3215,1	7,81	5,18; 1,61	3,84; 3,78	144,0; 124,4	72,0; 24,7	55,3; 52,6
25	3301,9	7,81	5,14; 1,65	3,84; 3,76	144,3; 124,4	71,9; 24,7	55,7; 52,6
26	3325	7,88	5,39; 1,61	3,82	127,5; 126,5	71,9; 24,7	52,7
27	3327	7,84	5,31; 1,61	3,82	144,0; 127,6	72,0; 24,7	52,7

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

As substâncias obtidas estão sendo avaliadas quanto ao seu potencial tripanocida frente a formas epimastigotas de cepas Y de *T. cruzi* e quanto à sua citotoxicidade frente a células cardíacas saudáveis (H9c2) de ratos.

7 CONCLUSÃO

Foram sintetizadas nesse trabalho oito substâncias 1,2,3-triazólicas derivadas do di-hidroeugenol, sendo seis delas inéditas. Todos os produtos foram purificados e devidamente caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e espectroscopia na região do infravermelho. As substâncias obtidas estão sendo avaliadas quanto ao seu potencial tripanocida contra formas epimastigotas do *Trypanosoma cruzi* (cepas Y).

REFERÊNCIAS

- ALI, A. A *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole derivatives as anti-tubercular agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [S.l.], v. 27, n. 16, p. 3698–3703, 15 ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.008>. Acesso em: 6 jul. 2025.
- BERMUDEZ, J. *et al.* Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. **Acta Tropica**, v. 156, p. 1–16, abr. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença de Chagas**. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas>. Acesso em: 7 jun. 2025.
- CARVALHO, I. *et al.* 'Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface trans-sialidase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 7, p. 2412–2427, abr. 2010.
- CARVALHO, L. I. S. *et al.* Antifungal activity of new eugenol-benzoxazole hybrids against *Candida* spp. **Journal of Chemistry**, Alfenas: UNIFAL, v. 2017, jul. 2017.
- CHAGAS disease. **World Health Organization**, 2025a. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1. Acesso em: 7 jun. 2025.
- CHAGAS disease. **World Health Organization**, 2025b. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 7 jun. 2025.
- COURA, J. R.; DIAS, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, supl. 1, p. 31–40, 2009.
- DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: current developments. **Bioorganic Chemistry**, v. 71, p. 30–54, 2017.
- FILARDI, L. S.; BRENER, Z. Susceptibility and natural resistance of *Trypanosoma cruzi* strains to drugs used clinically in Chagas disease. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 5, p. 755–759, 1987. DOI: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(87\)90020-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(87)90020-4).
- HALL, B. S.; WILKINSON, S. R. Activation of benznidazole by trypanosomal type I nitroreductases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 1, p. 115–123, jan. 2012. DOI 10.1128/AAC.05335-11.
- HIDALGO, M. E. *et al.* Antioxidant capacity of eugenol derivatives. **Química Nova**, Chile: Universidade de Valparaíso, v. 32, n. 6, p. 1467–1470, jan. 2009.
- JIN, C. Z. *et al.* Angiogenesis inhibitor TX-1898: syntheses of the enantiomers of sterically diverse haloacetylcarbamoyl-2-nitroimidazole hypoxic cell radiosensitizers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Japão: University of Tokushima, v. 12, n. 18, p. 4917–4927, set. 2004.

KAWAGUCHI, I. *et al.* Doença de Chagas: do surgimento ao tratamento – revisão da literatura. **Journal of the Health Sciences Institute**, Curitiba, v. 37, n. 2, p. 182–189, 2019.

KRATZ, J. M.; BOURNISSEN, F. G.; FORSYTH, C. J.; SOSA-ESTANI, S. Expert Review of Clinical Pharmacology, v. 11, n. 10, p. 943-957, 2018.

MAZZETI, A. L. *et al.* Could angiotensin-modulating drugs be relevant for the treatment of *Trypanosoma cruzi* infection? A systematic review of preclinical and clinical evidence. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 6, p. 1–11, jun. 2019.

NEVES, D. P. *et al.* **Parasitologia Humana**. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016. cap. 11, p. 85–108.

OLEA, A. F. *et al.* Antifungal activity of eugenol derivatives against **Botrytis cinerea**. **Molecules**, Chile: Universidad Autónoma de Chile, v. 24, n. 7, p. 1–14, mar. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doença de Chagas**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doenca-chagas>. Acesso em: 7 jun. 2025.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introdução à espectroscopia**. 5. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

PÉREZ-MOLINA, J. A. *et al.* Trypanocidal treatment of Chagas disease. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Edition)**, [S.l.], v. 39, n. 9, p. 458–470, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.04.012>.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Doença de Chagas. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82–94, 6 jan. 2018. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31612-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31612-4/fulltext). Acesso em: 7 jun. 2025.

REIS, R. C. F. M. *et al.* Design and synthesis of new 1,2,3-triazoles derived from eugenol and analogues with in vitro and in vivo activity against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 258, p. 115622, 2023.

SIMÕES-SILVA, M. R. *et al.* Repurposing strategies for Chagas disease therapy: the effect of imatinib and derivatives against *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology**, Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, v. 146, p. 1006–1012, mar. 2019.

SOUZA, T. B. *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of 6-triazolo-6-deoxy eugenol glucosides. **Carbohydrate Research**, Alfenas: UNIFAL, v. 410, p. 1–8, jun. 2015.

SOUZA, T. B. *et al.* Synthesis, activity, and molecular modeling studies of 1,2,3-triazole derivatives from natural phenylpropanoids as new trypanocidal agents. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 95, n. 1, p. 124–129, 2020.

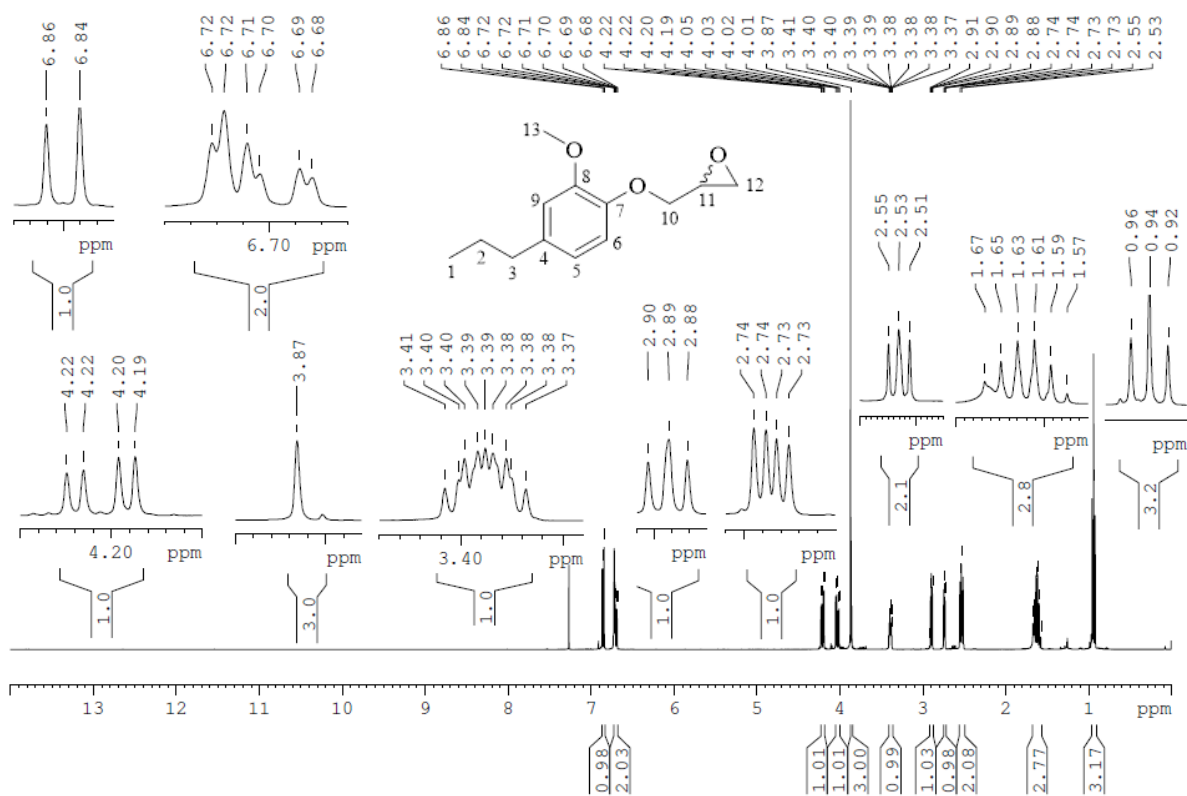
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. Ciclo de *Trypanosoma cruzi*. [Imagem]. Disponível em: <http://atlasparasitologia.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/41/2021/06/ciclo-de-t.-cruzi-2-1024x801.png>. Acesso em: 7 jun. 2025.

ANEXOS

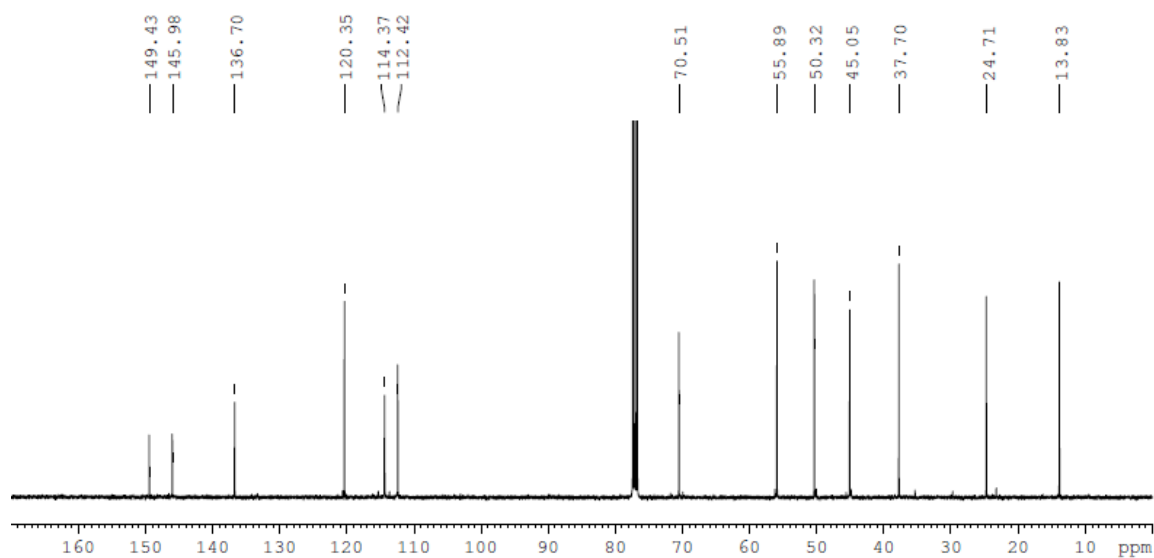
Espectros na região do infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C das substâncias.

1 - Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e subespectro DEPT-135 do derivado 2:

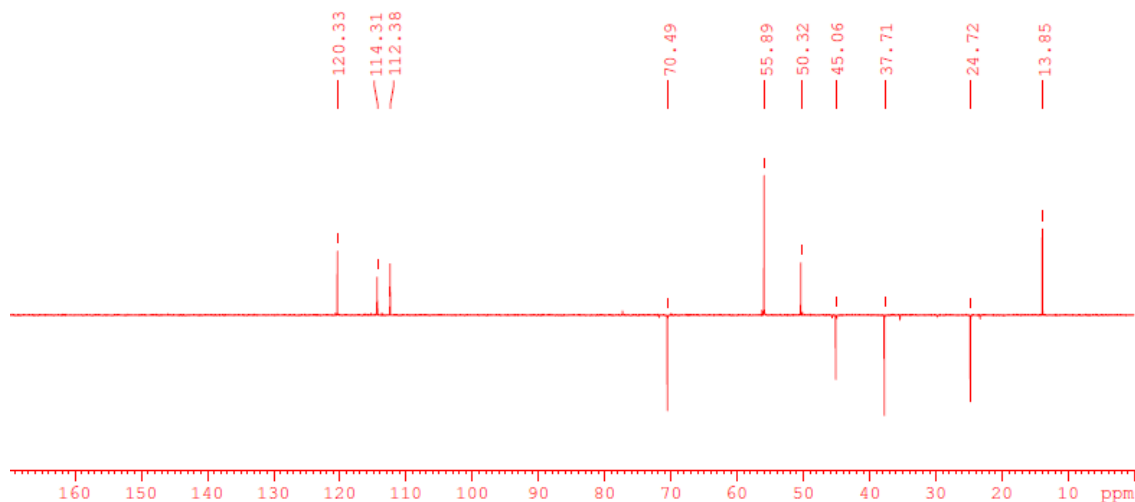
1.1 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



1.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

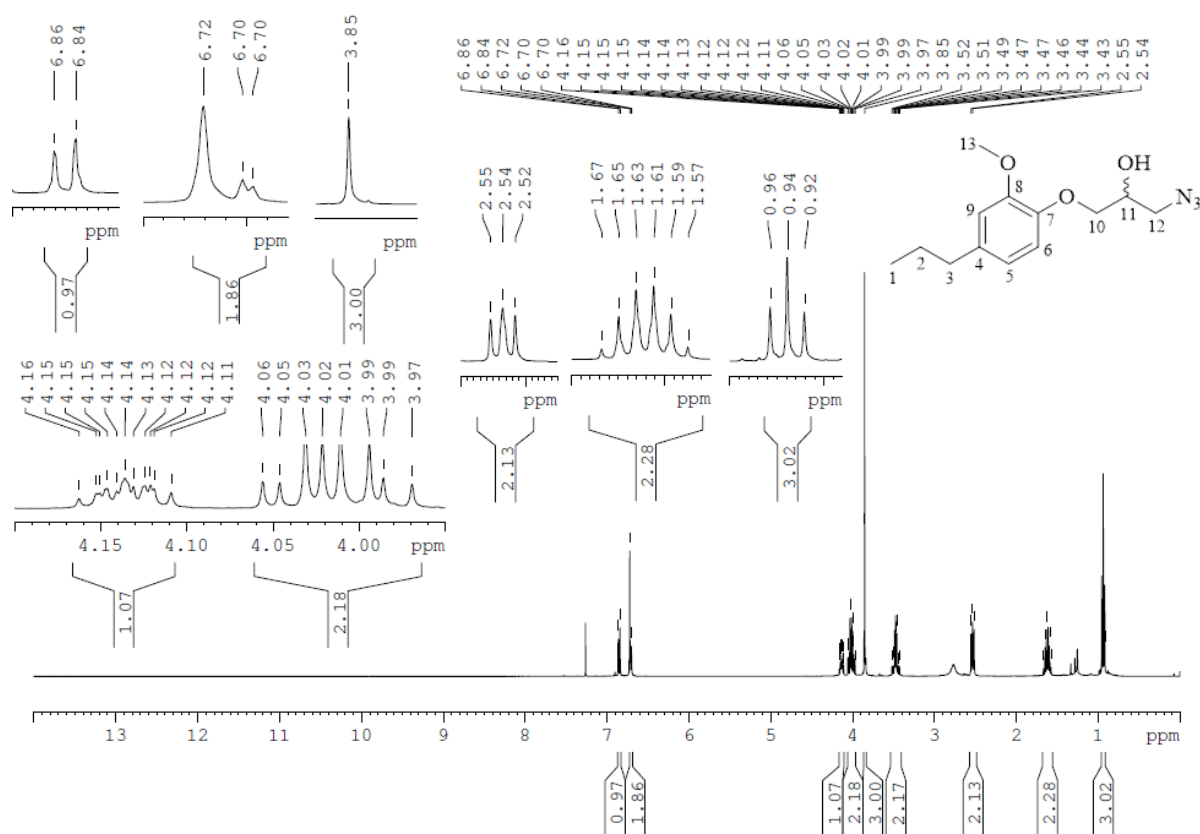


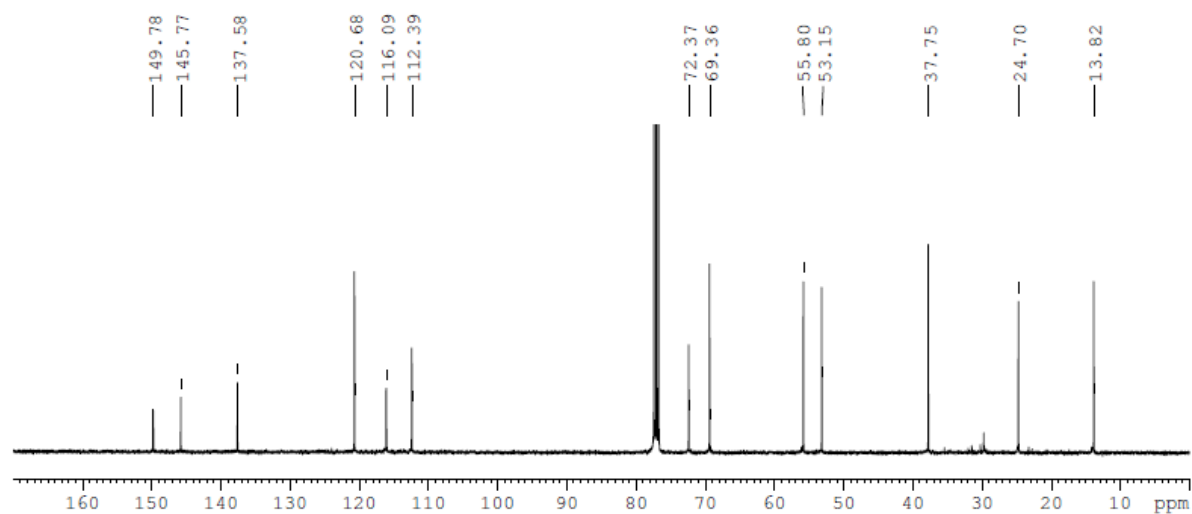
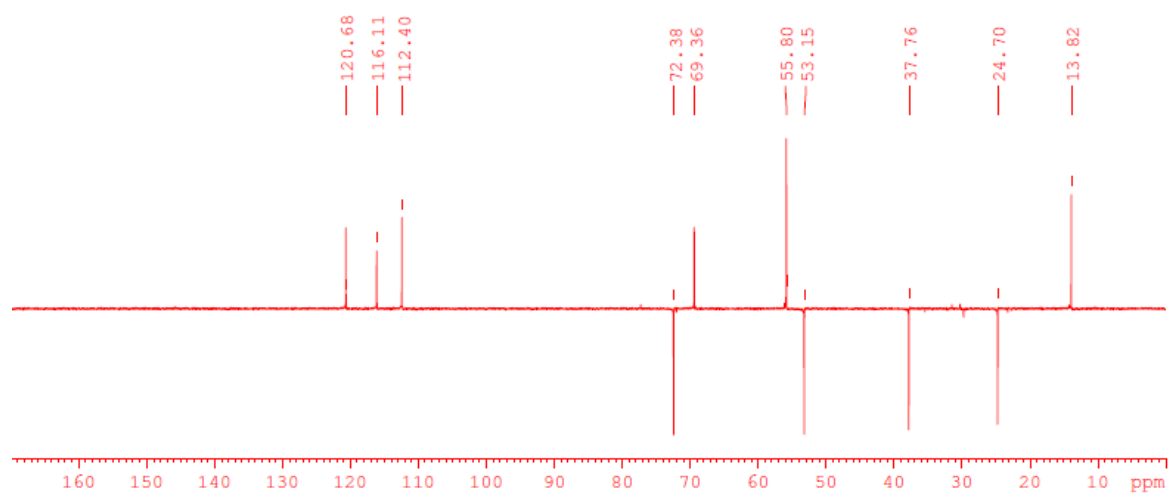
1.3 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)



2 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 3:

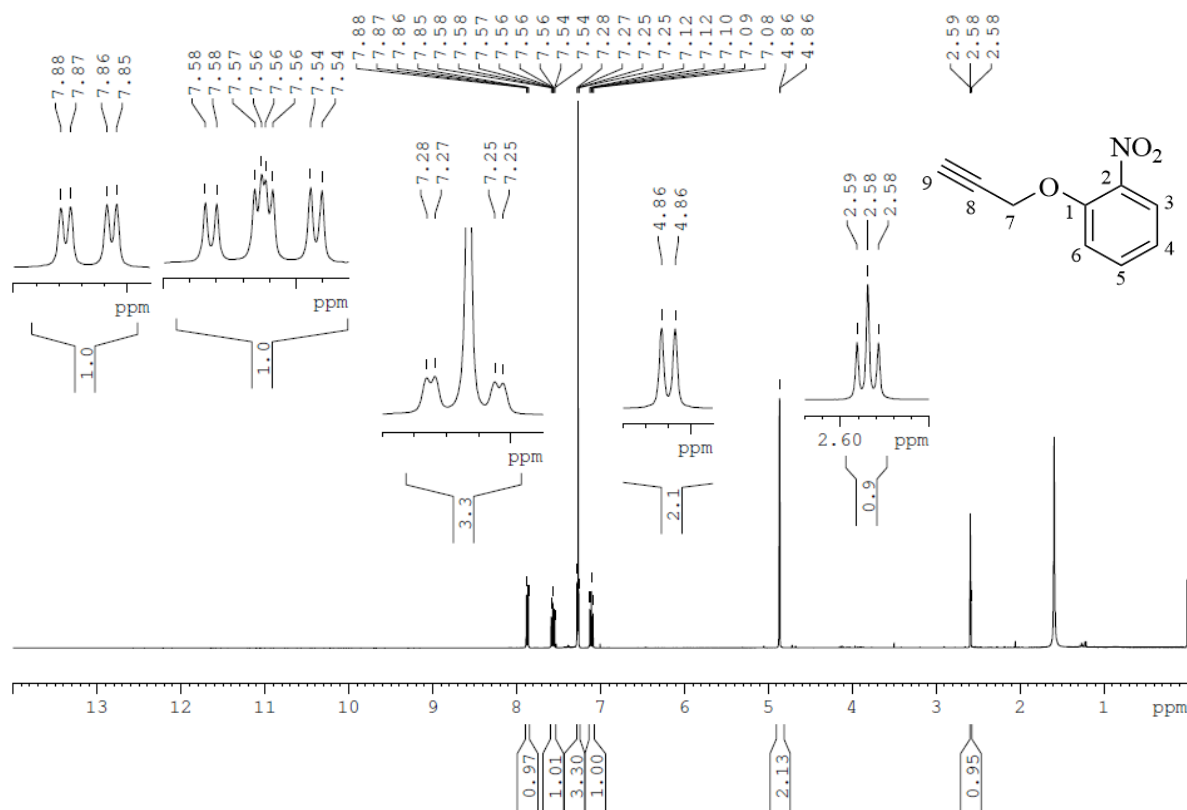
2.1 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz)



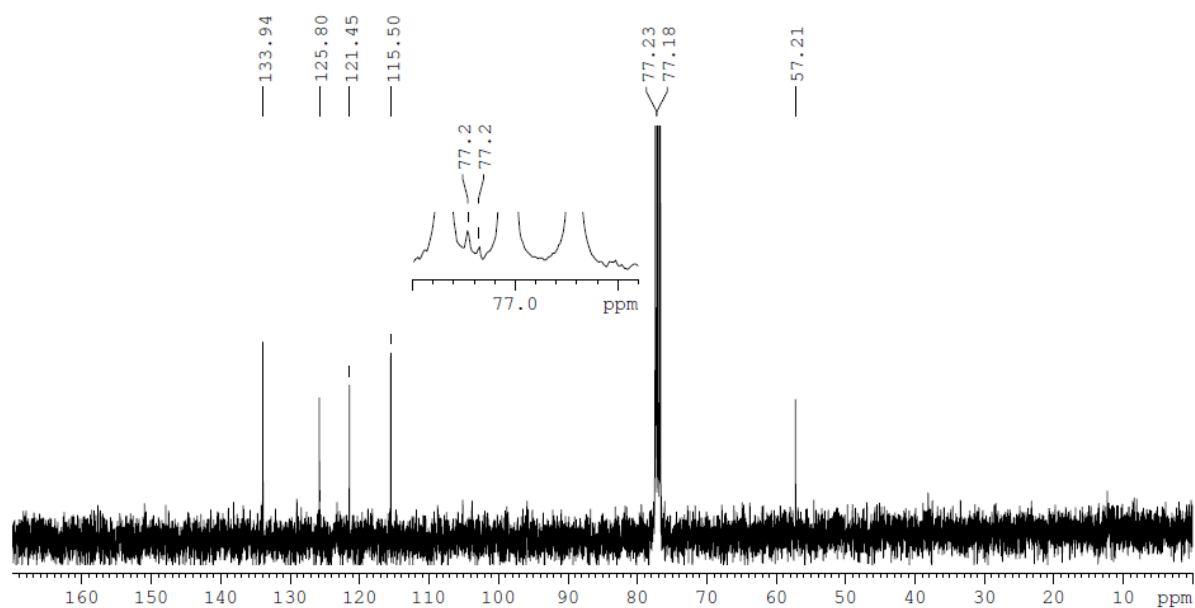
2.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)2.3 - Subespectro DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)

3 - Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e subespectro DEPT-135 do derivado 10:

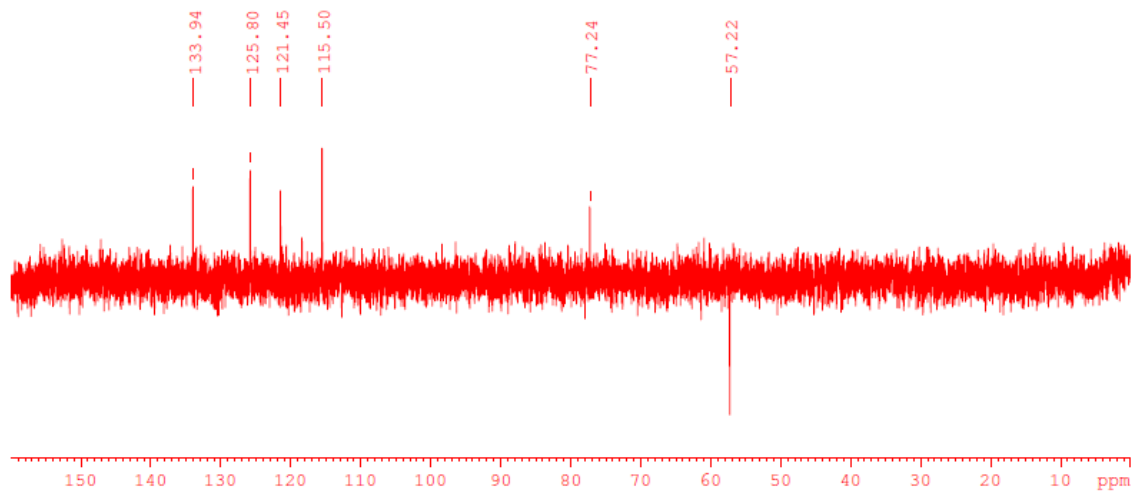
3.1 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



3.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

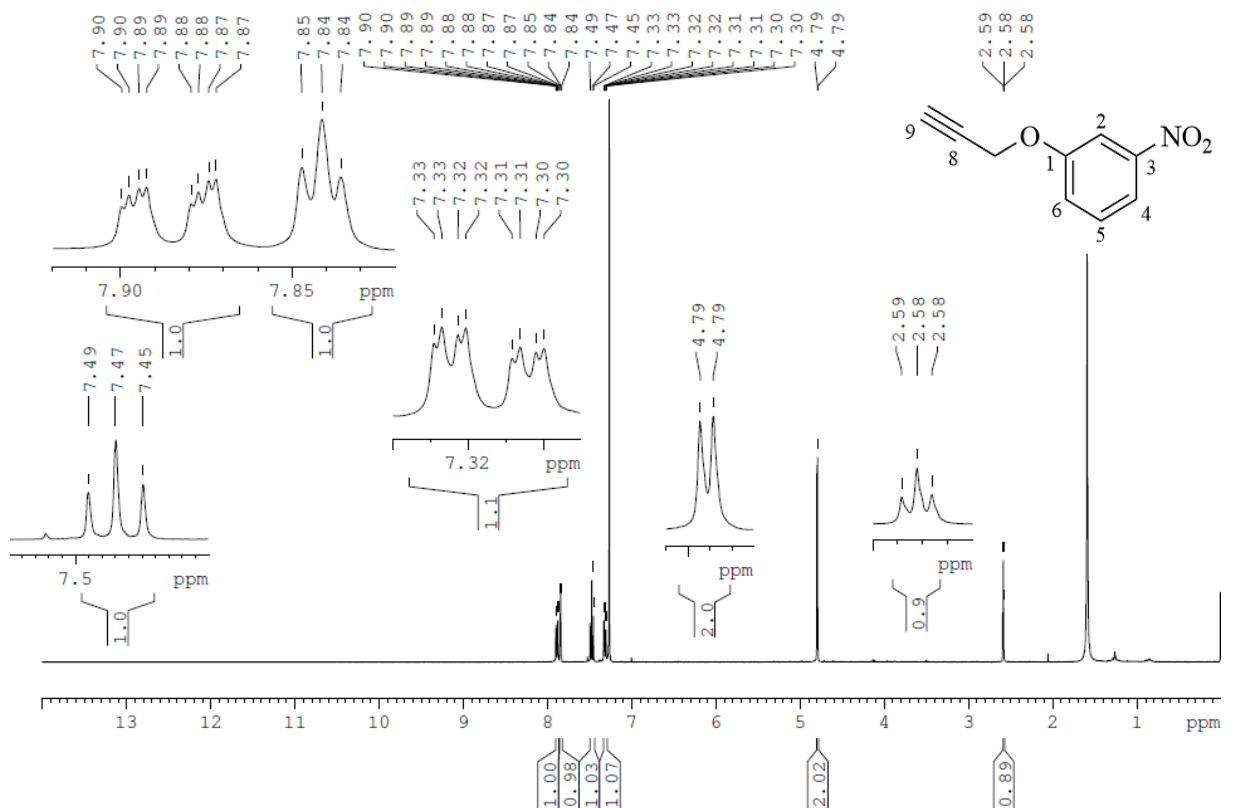


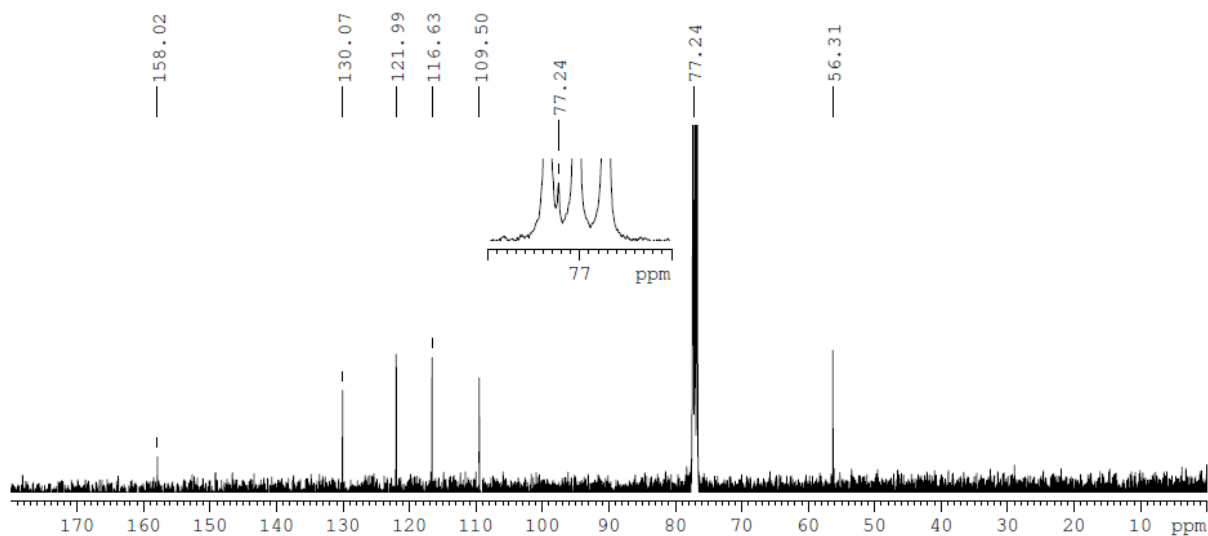
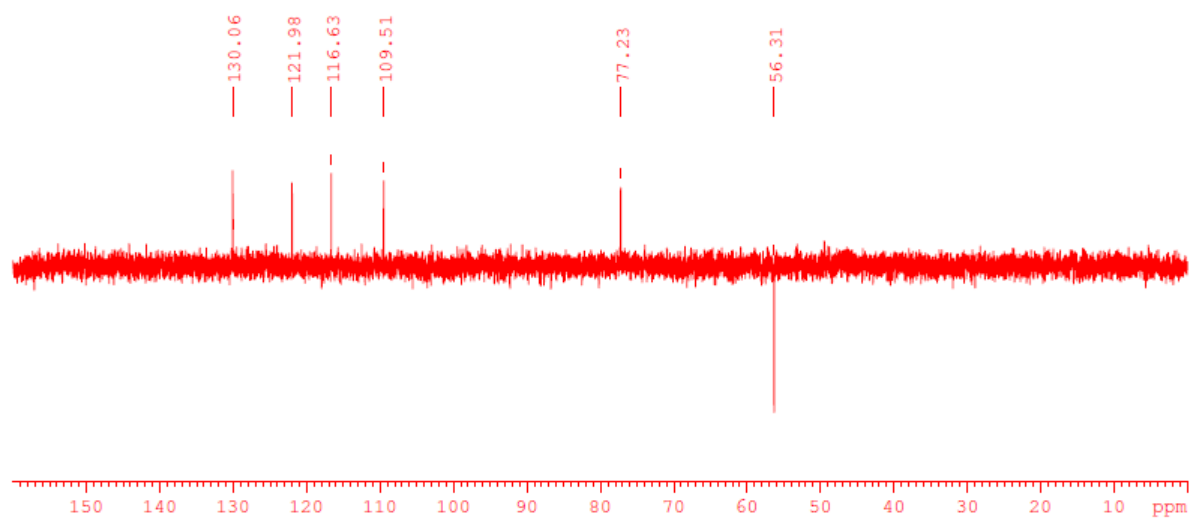
3.3 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)



4 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 11:

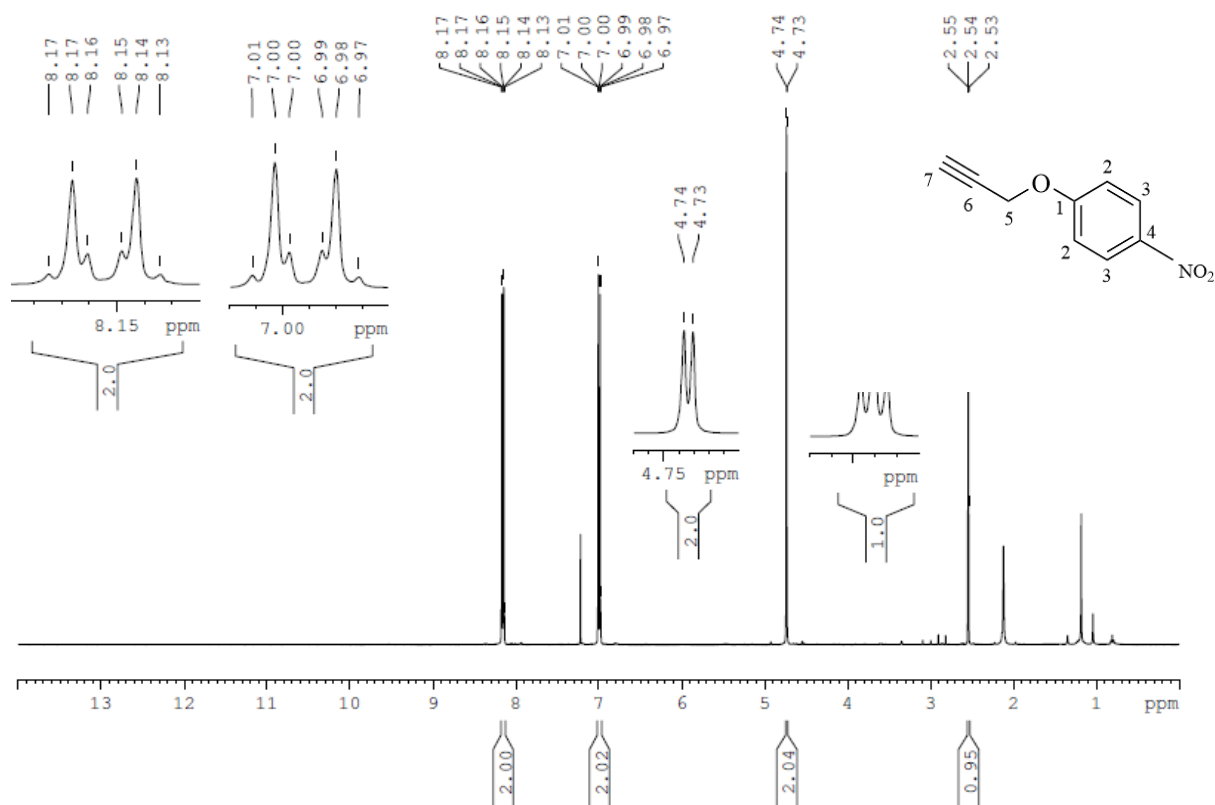
4.1 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz)



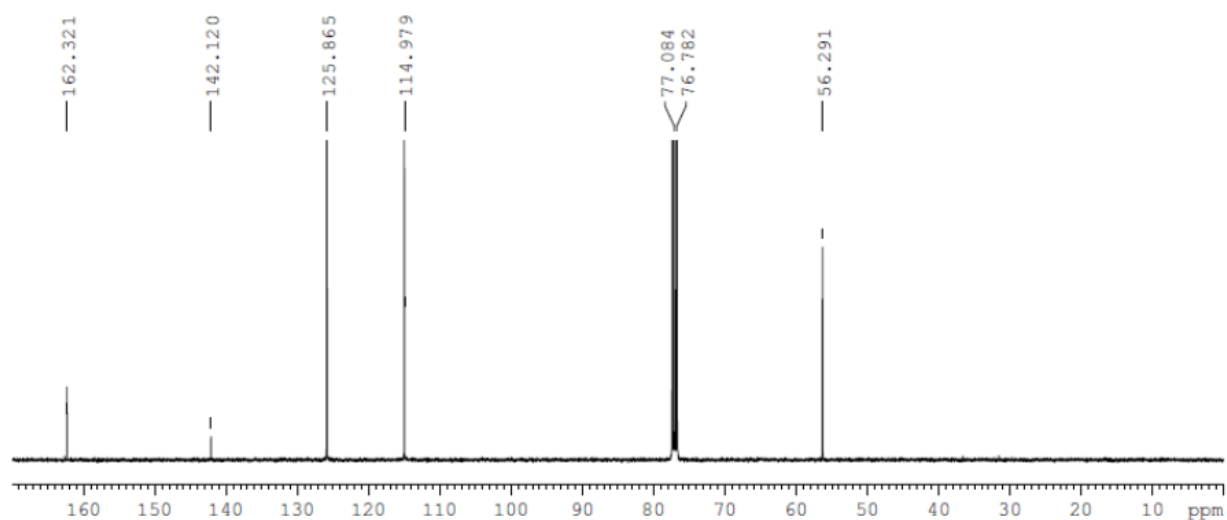
4.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)4.3 - Subespectro DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)

5 - Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e subespectro DEPT-135 do derivado 12:

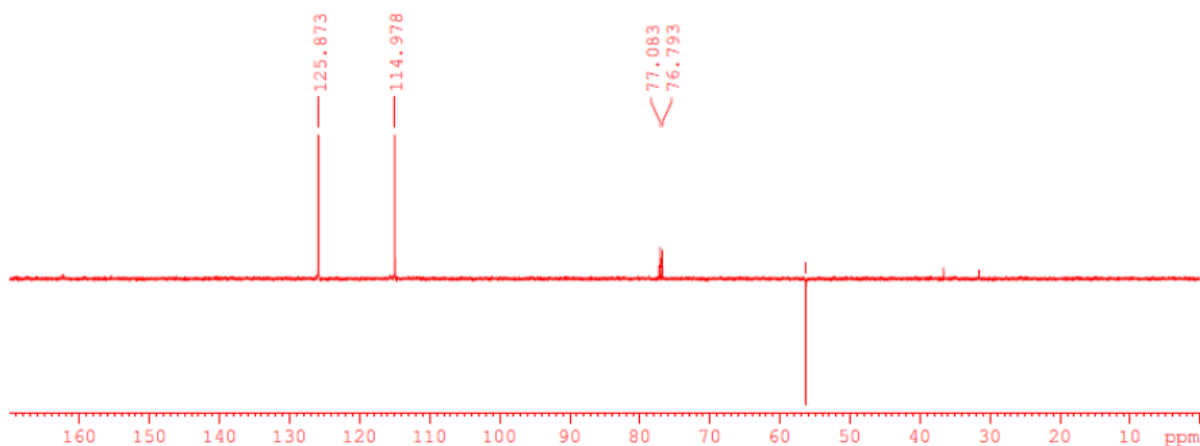
5.1 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



5.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

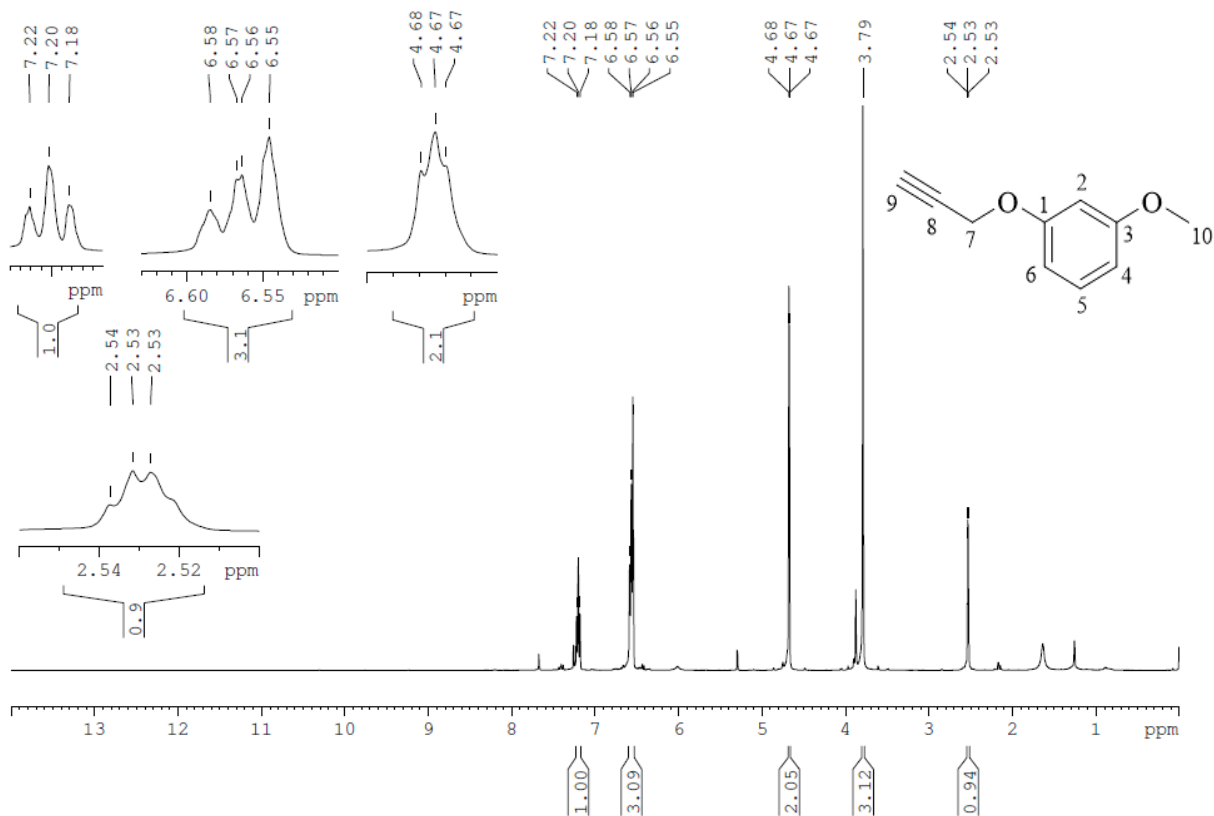


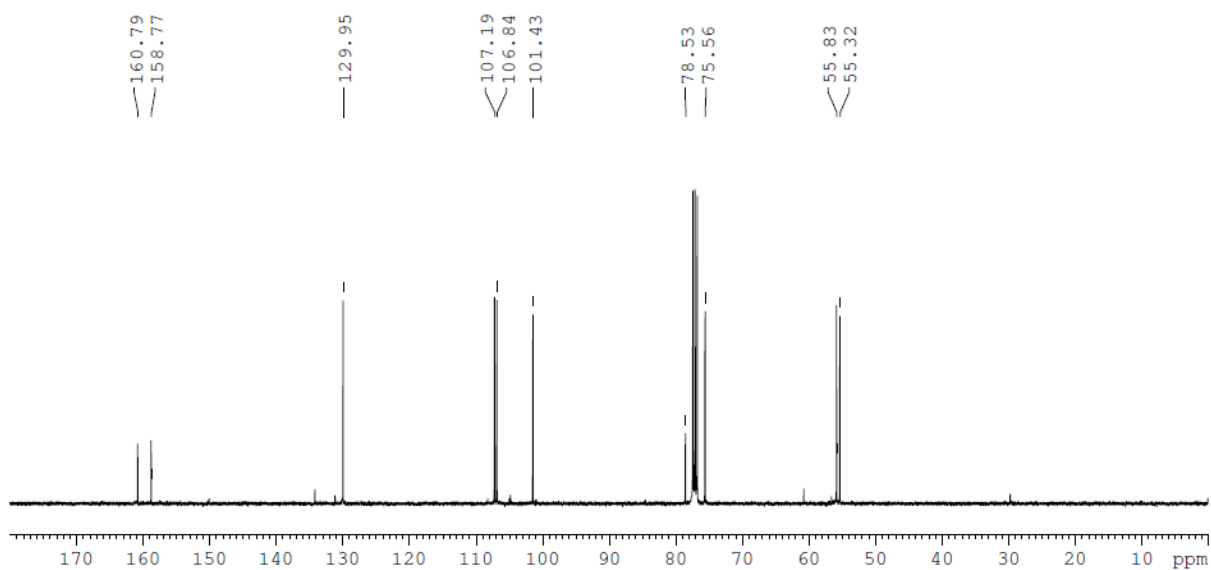
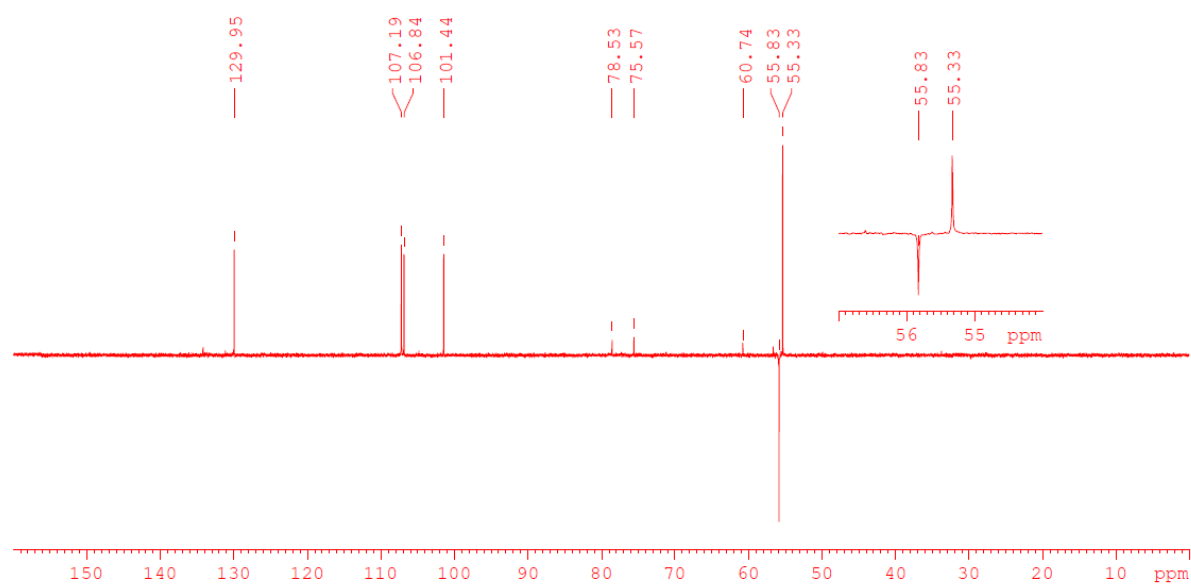
5.3 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)



6 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 14:

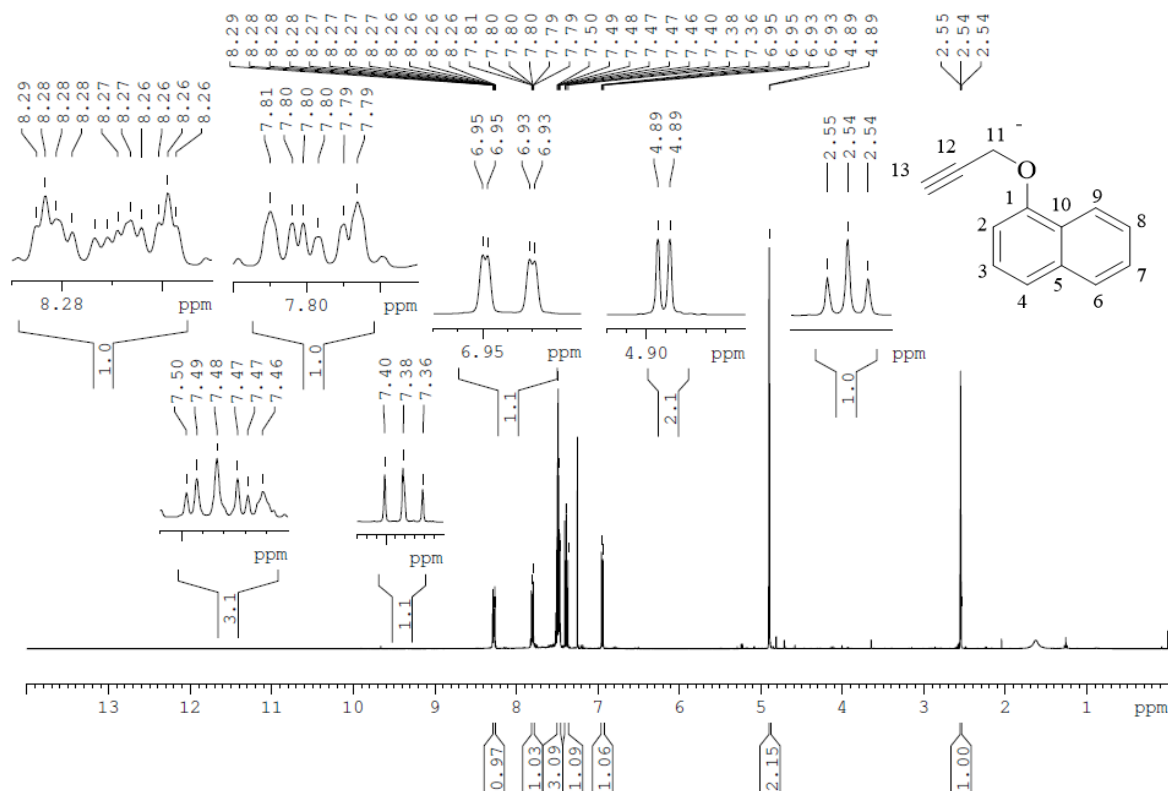
6.1 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz)



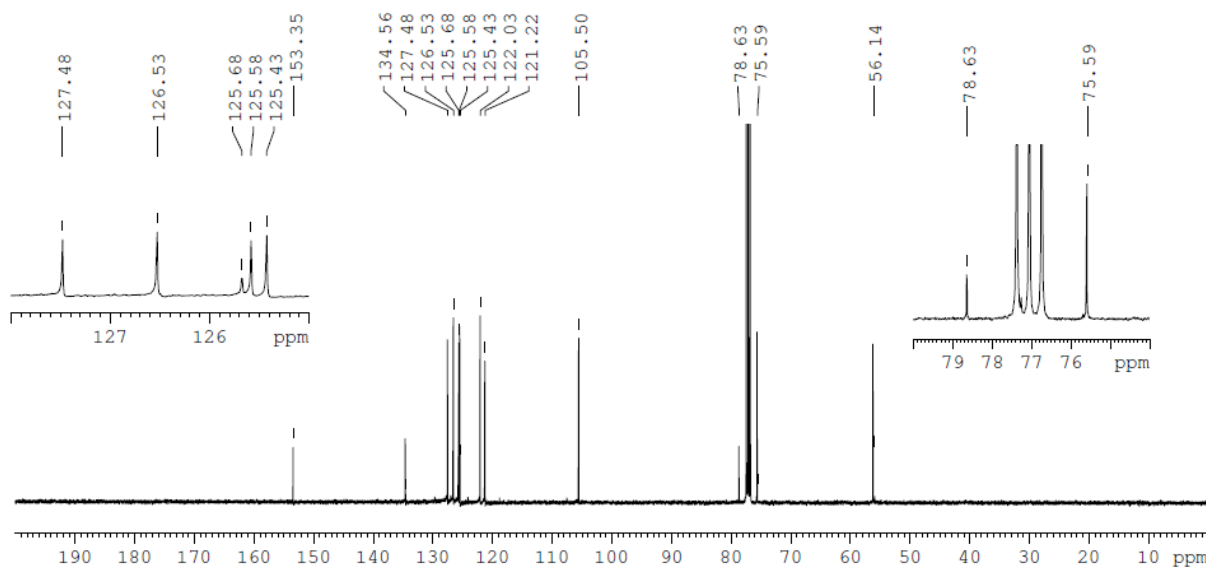
6.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)6.3 - Subespectro DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)

7 - Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e subespectro DEPT-135 do derivado 18:

7.1 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

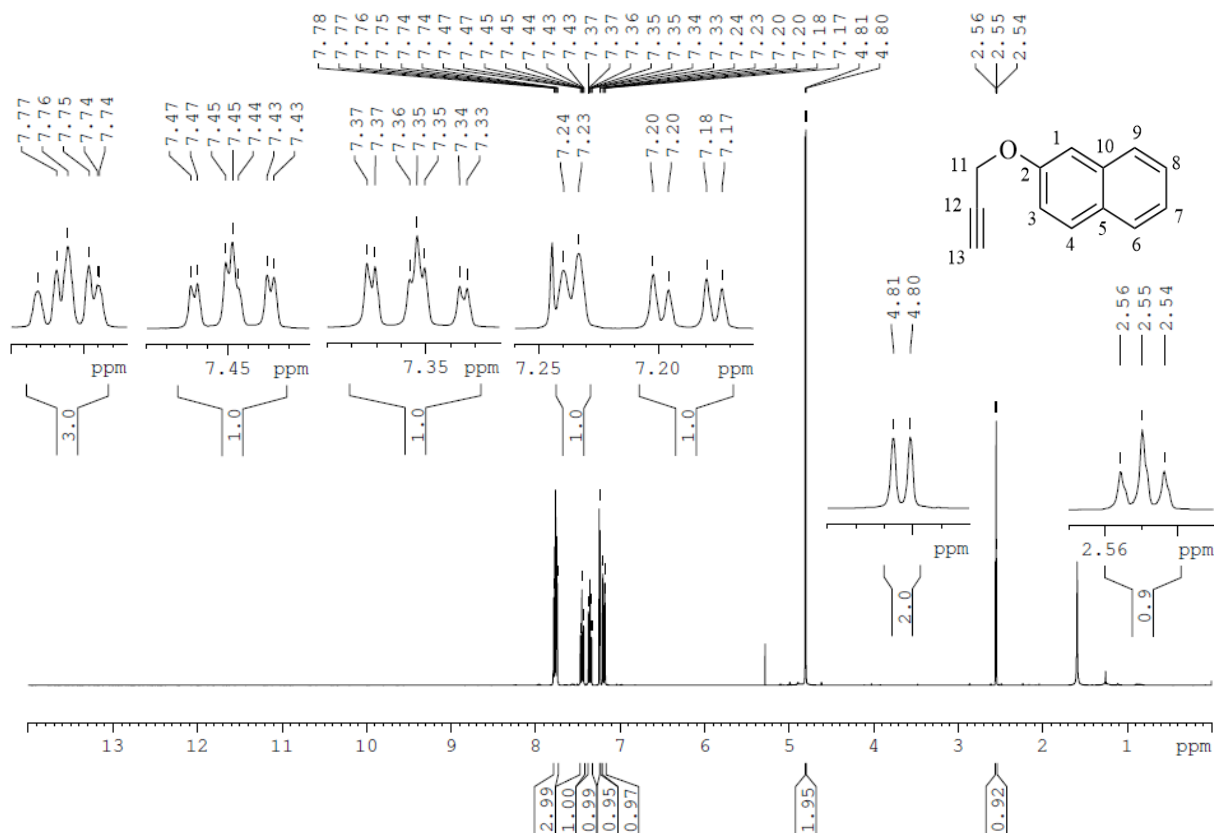


7.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

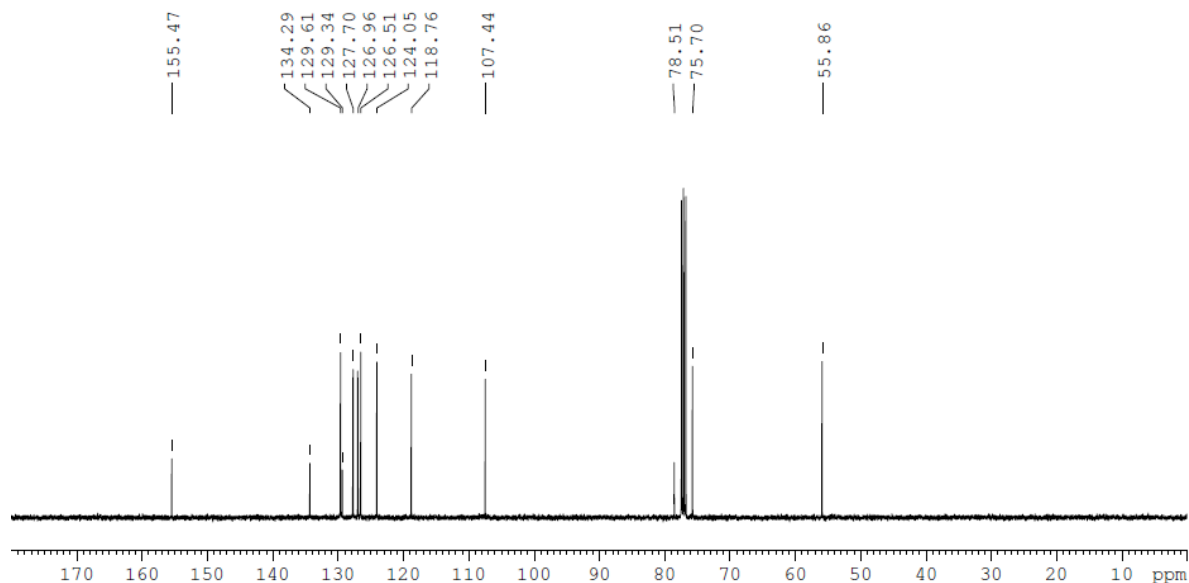


8 - Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e subespectro DEPT-135 do derivado 19:

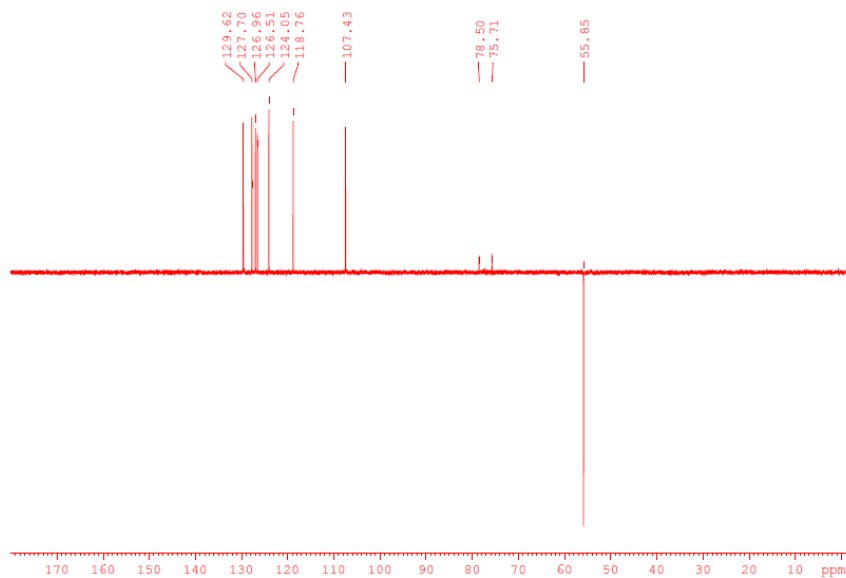
8.1 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



8.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

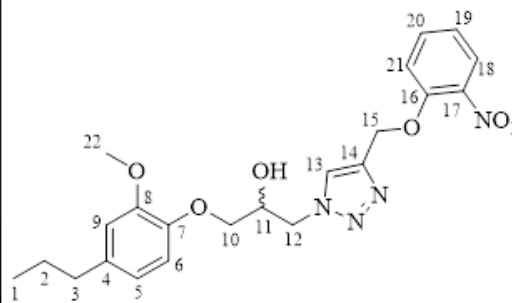
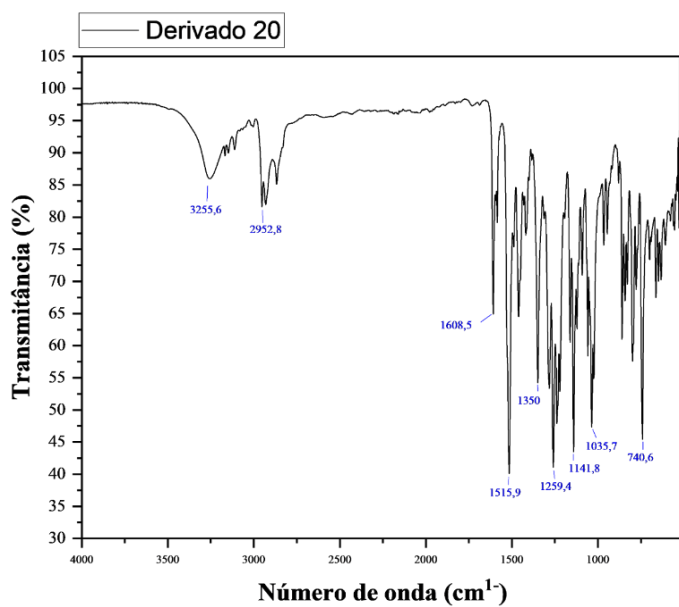


8.3 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)

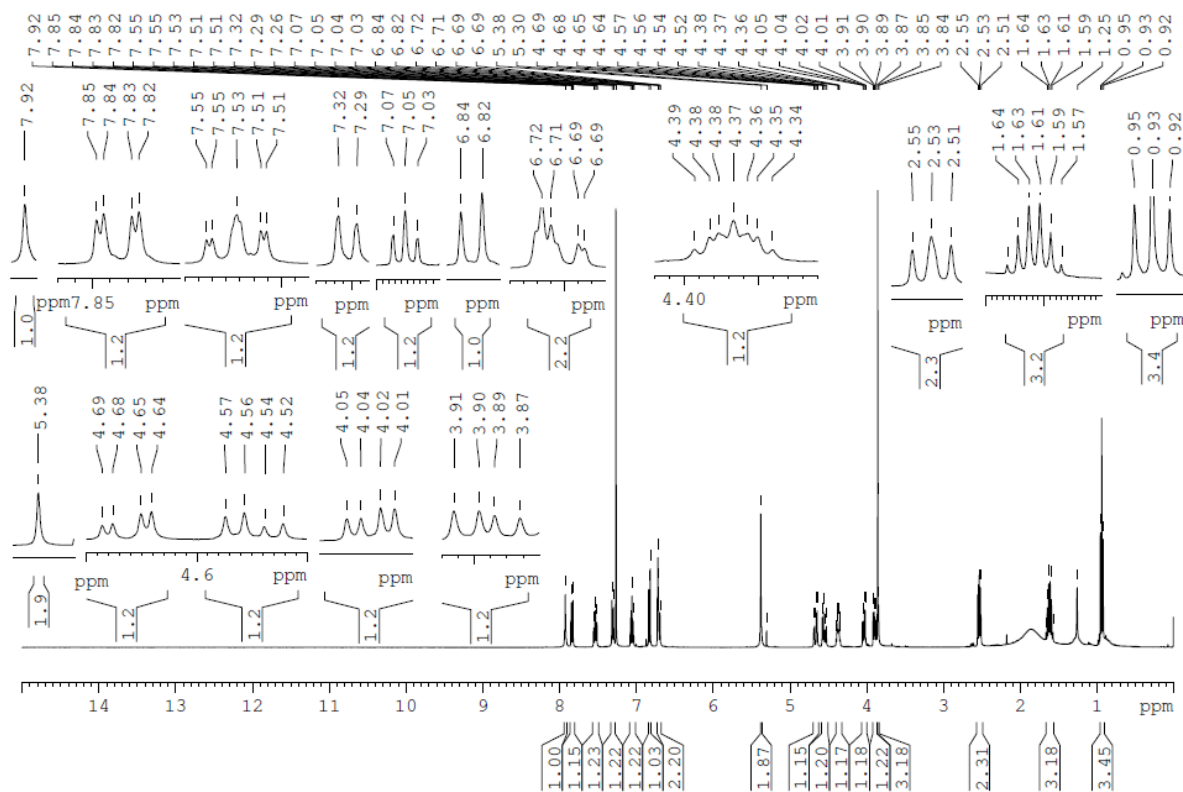


9 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 20:

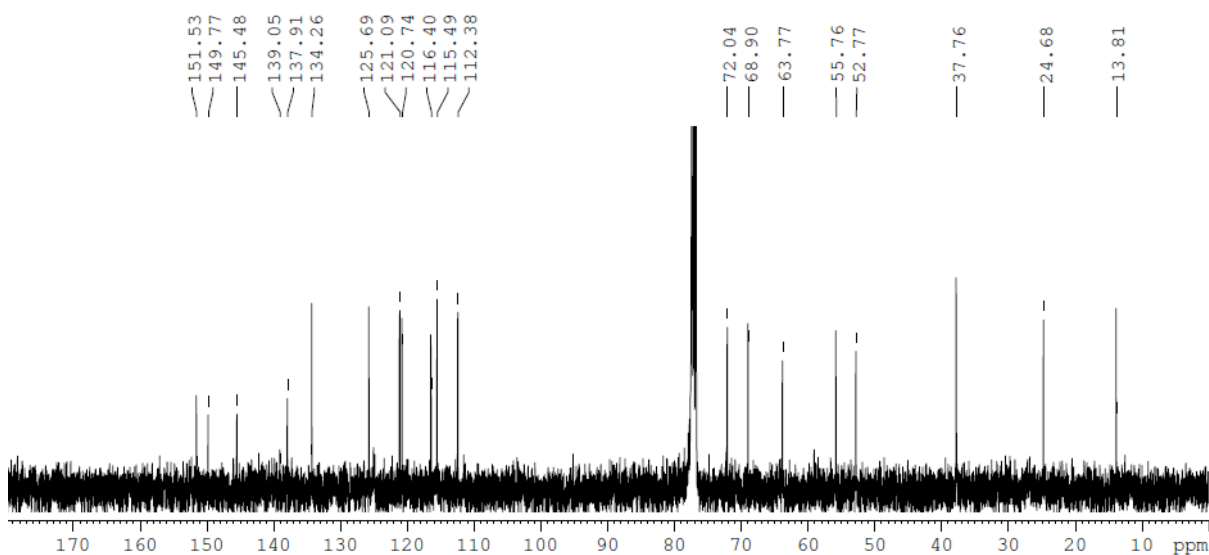
9.1 – Espectro de absorção no infravermelho



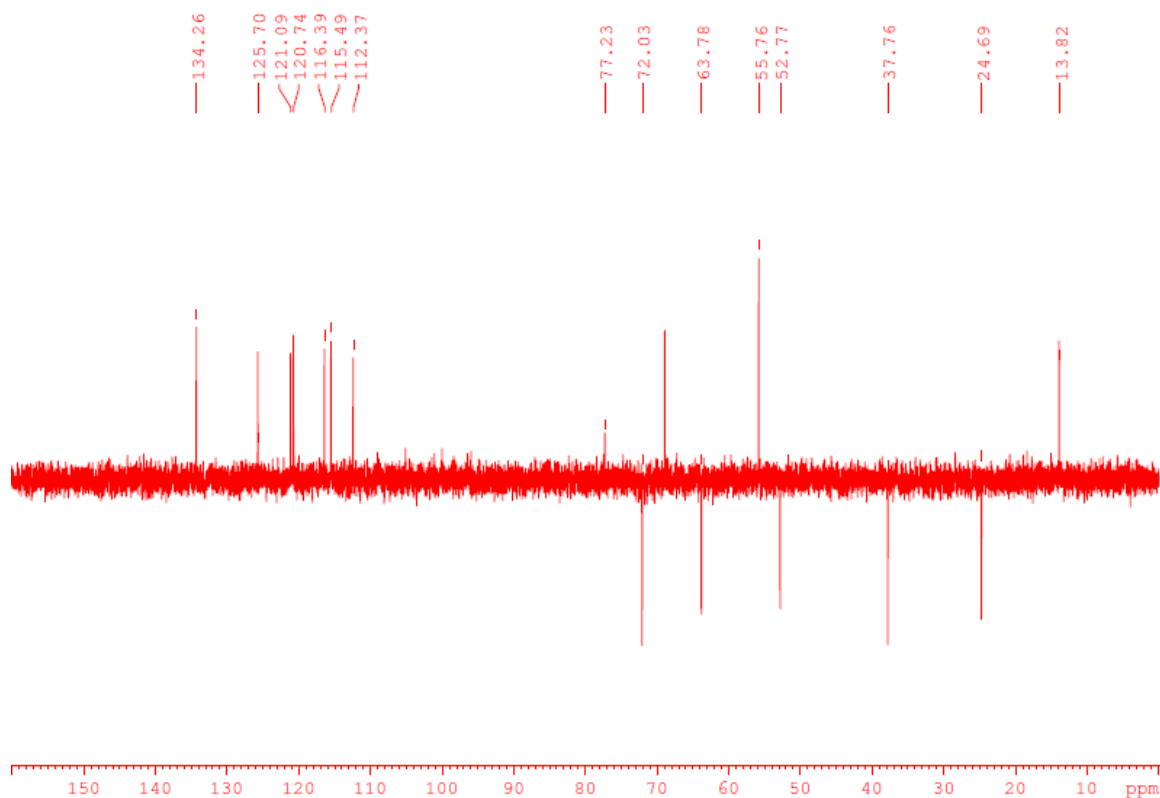
9.2 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



9.3 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

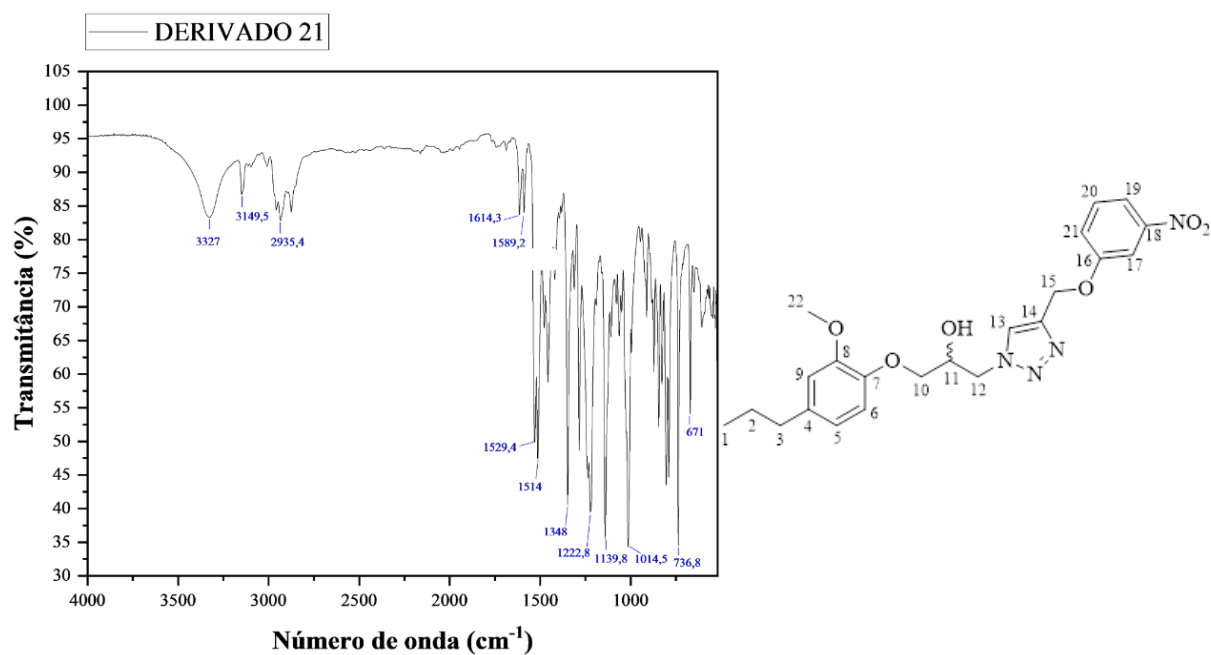


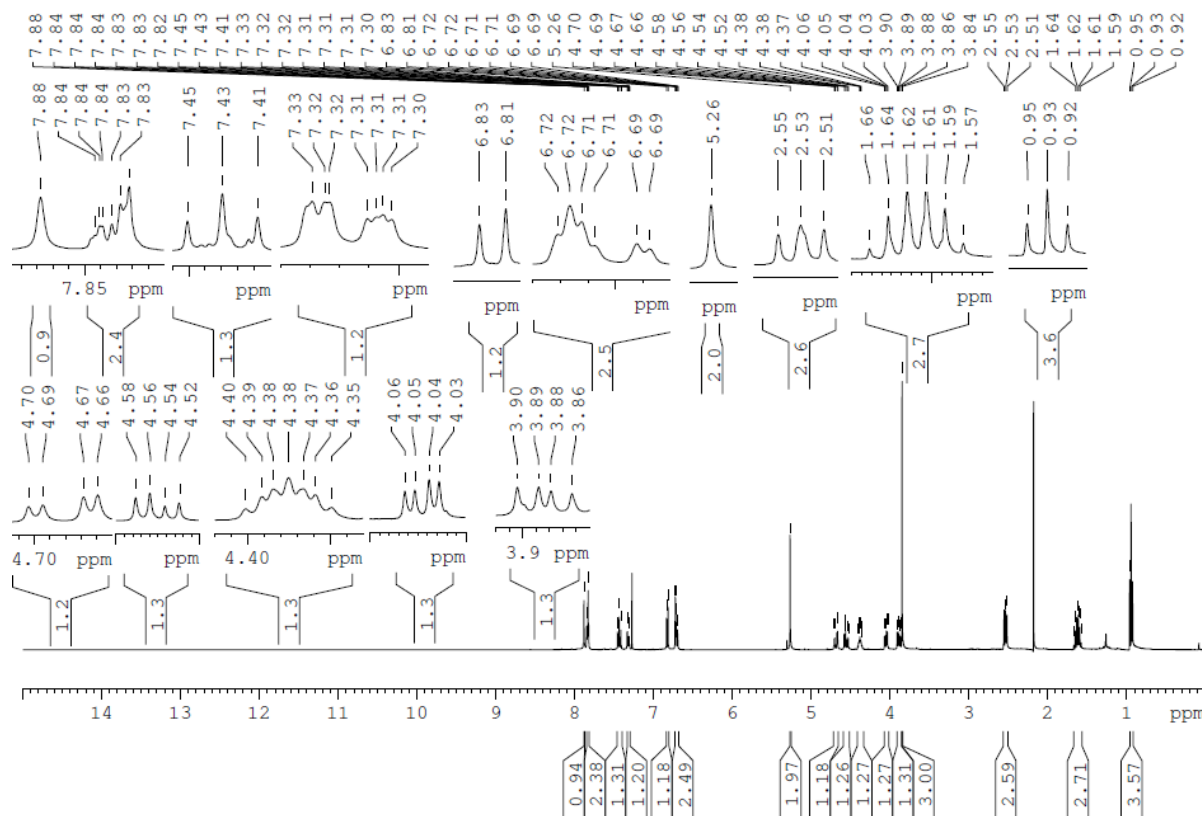
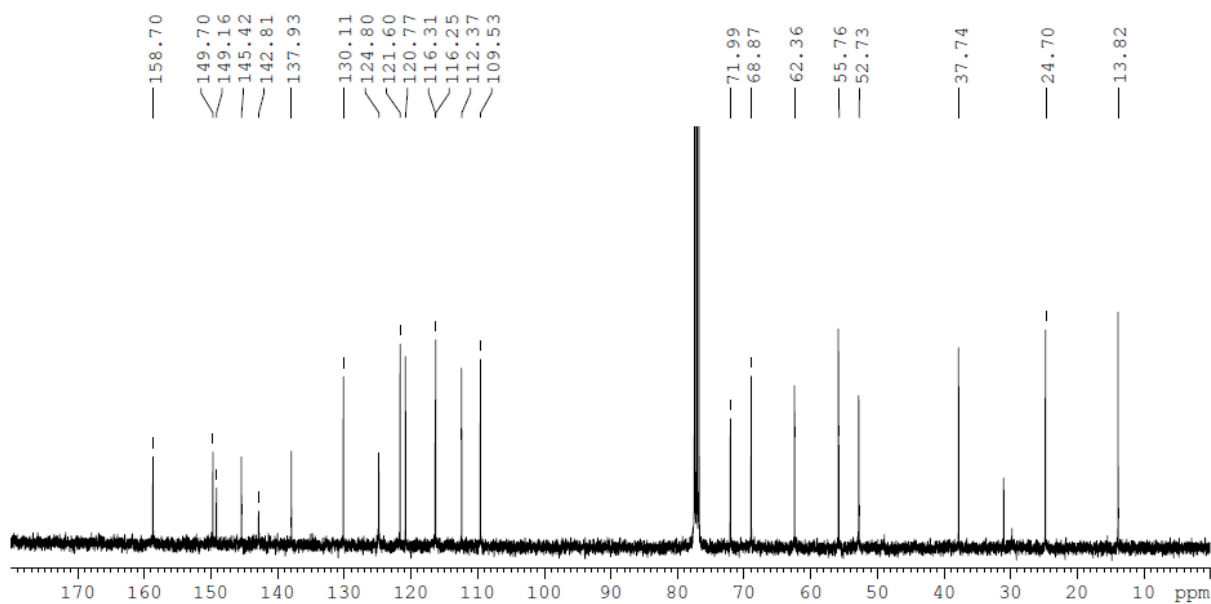
9.4 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)



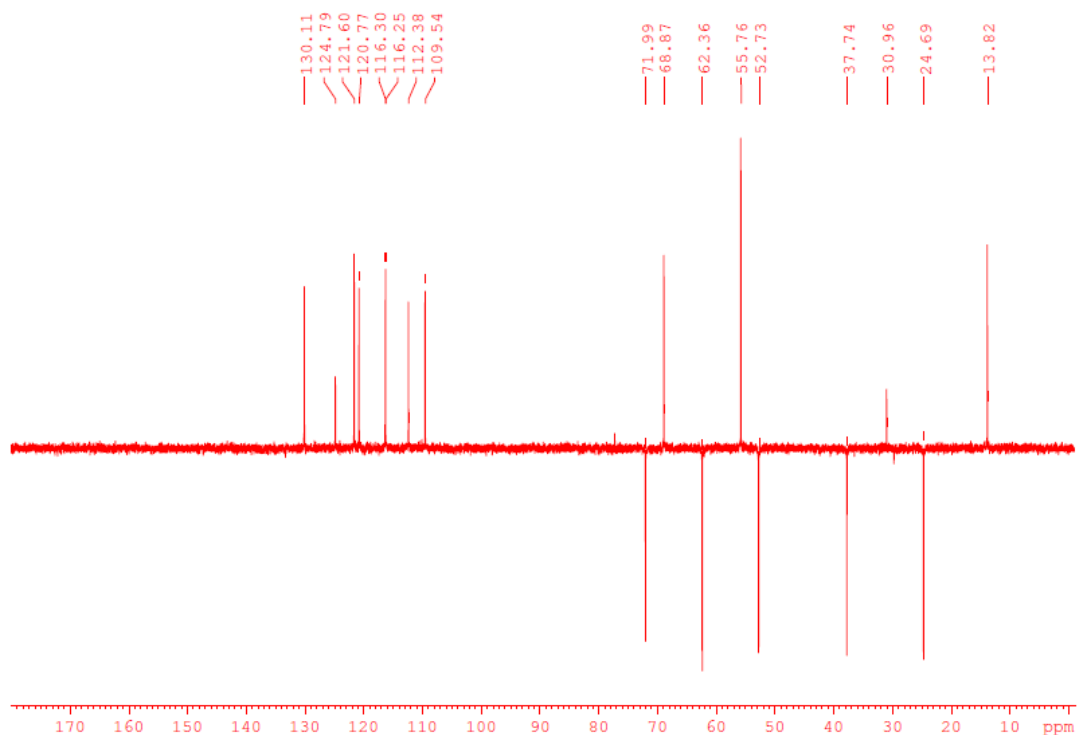
10 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 21:

10.1 – Espectro de absorção no infravermelho



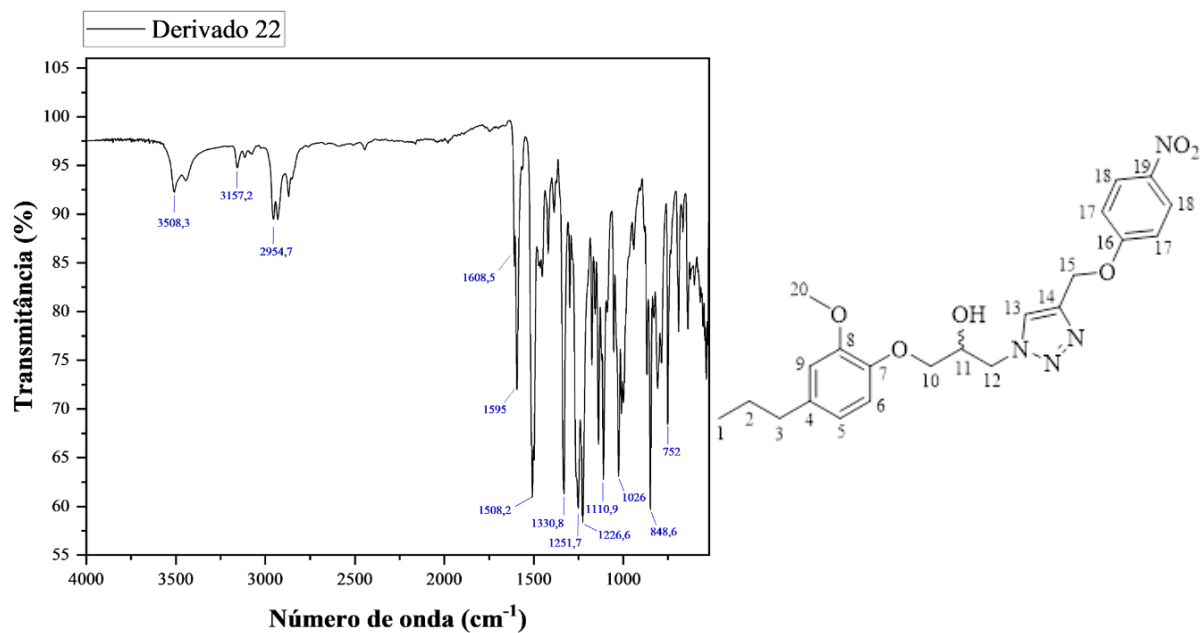
10.2 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)10.3 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

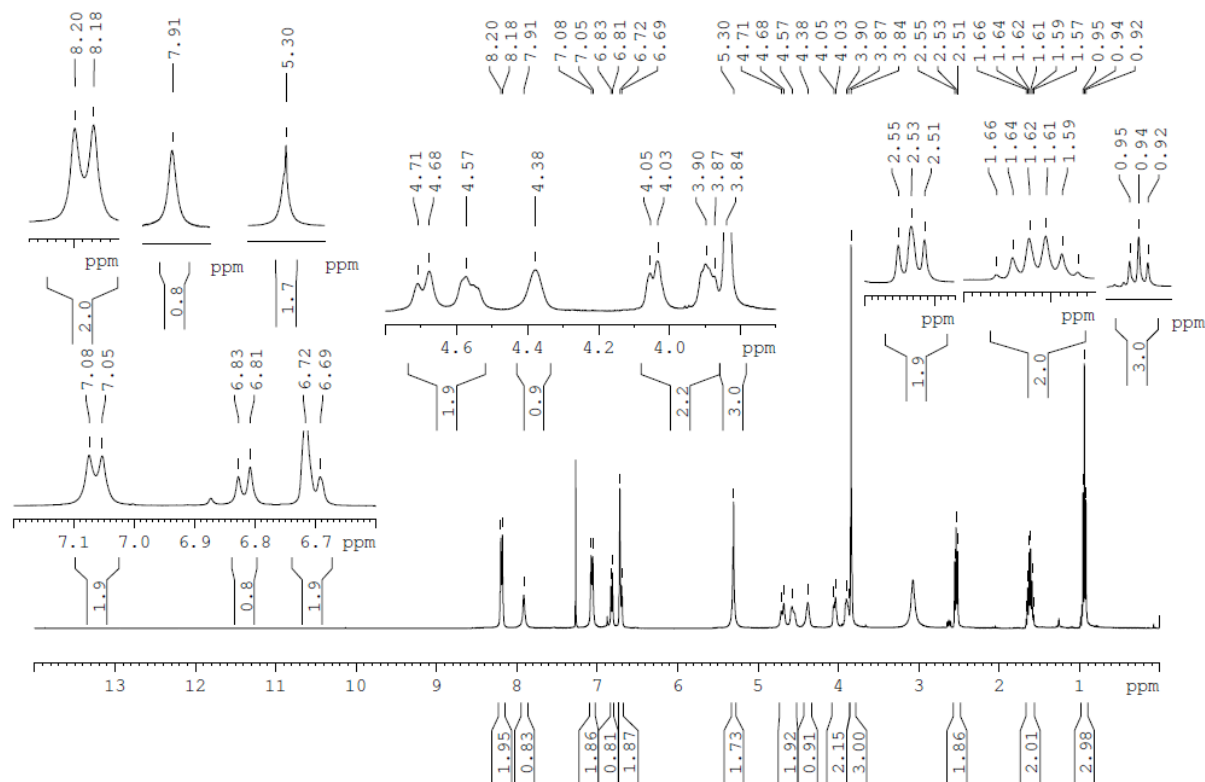
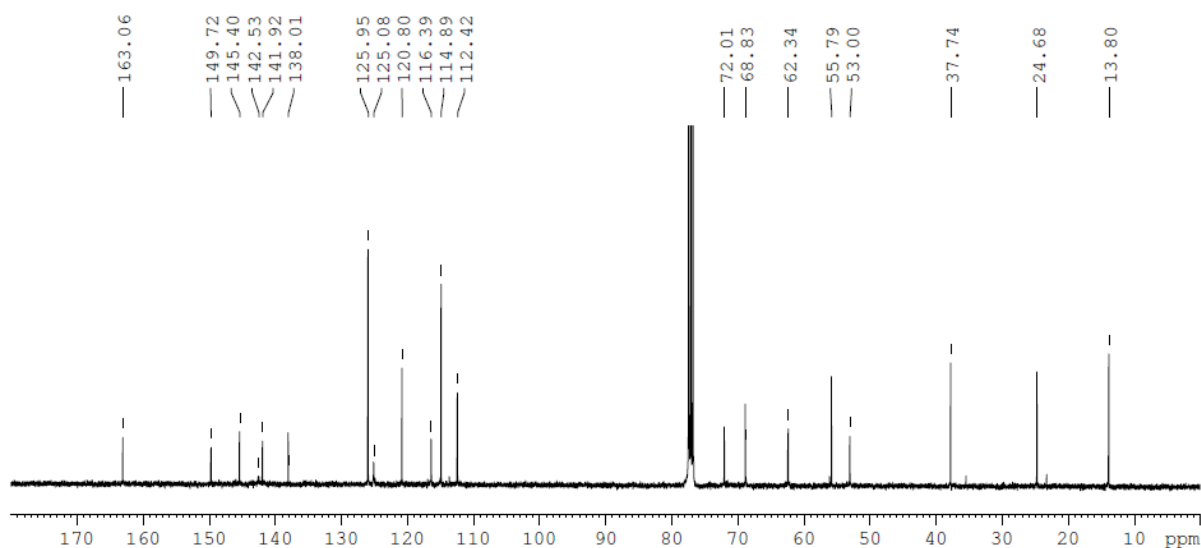
10.4 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)



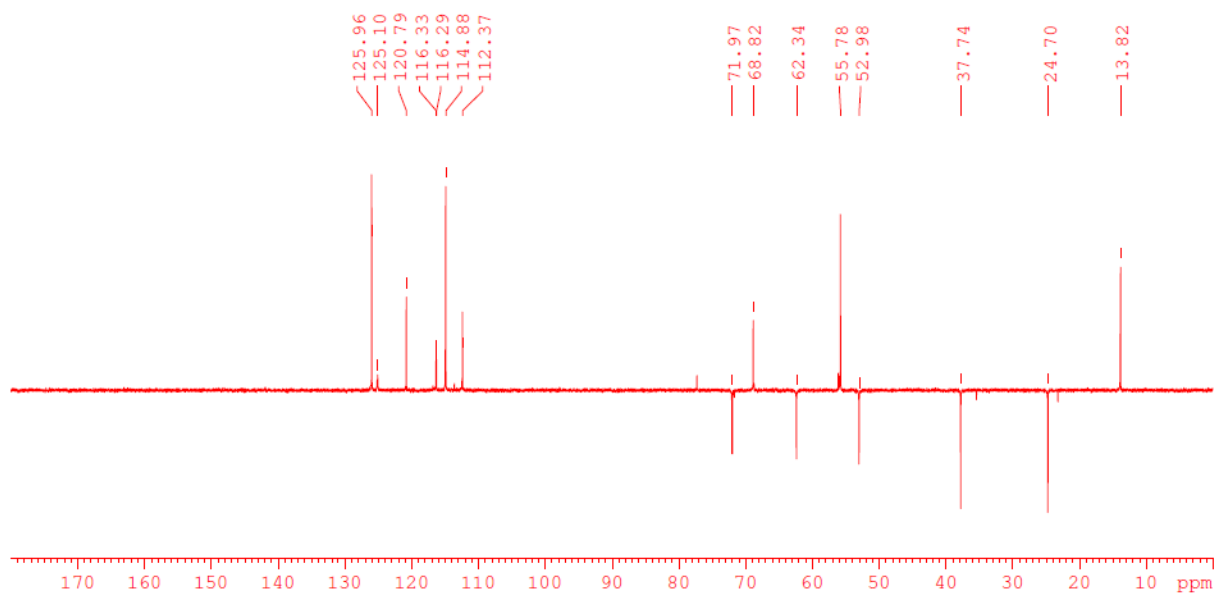
11 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 22:

11.1 - Espectro de absorção no infravermelho



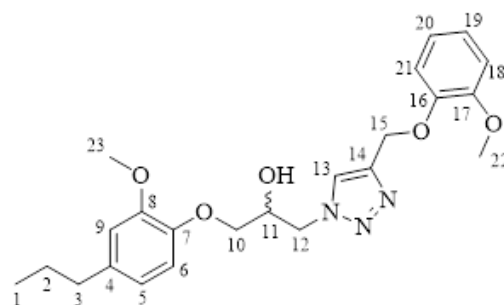
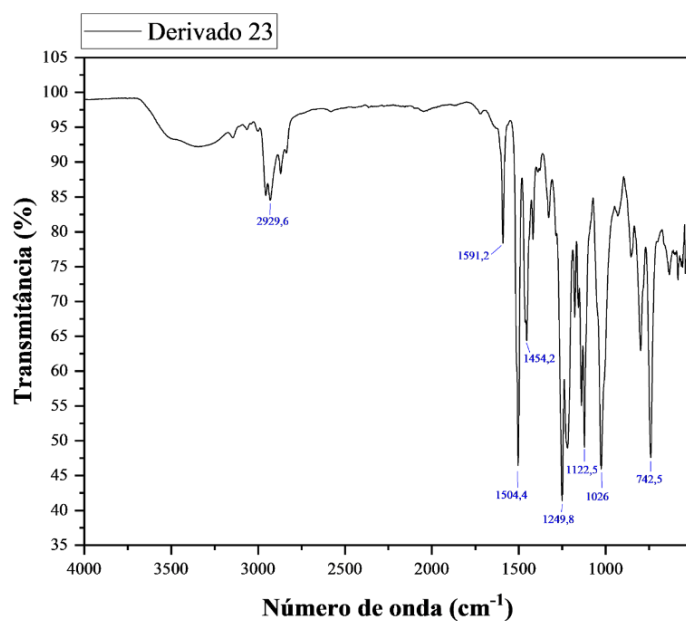
11.2 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)11.3 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

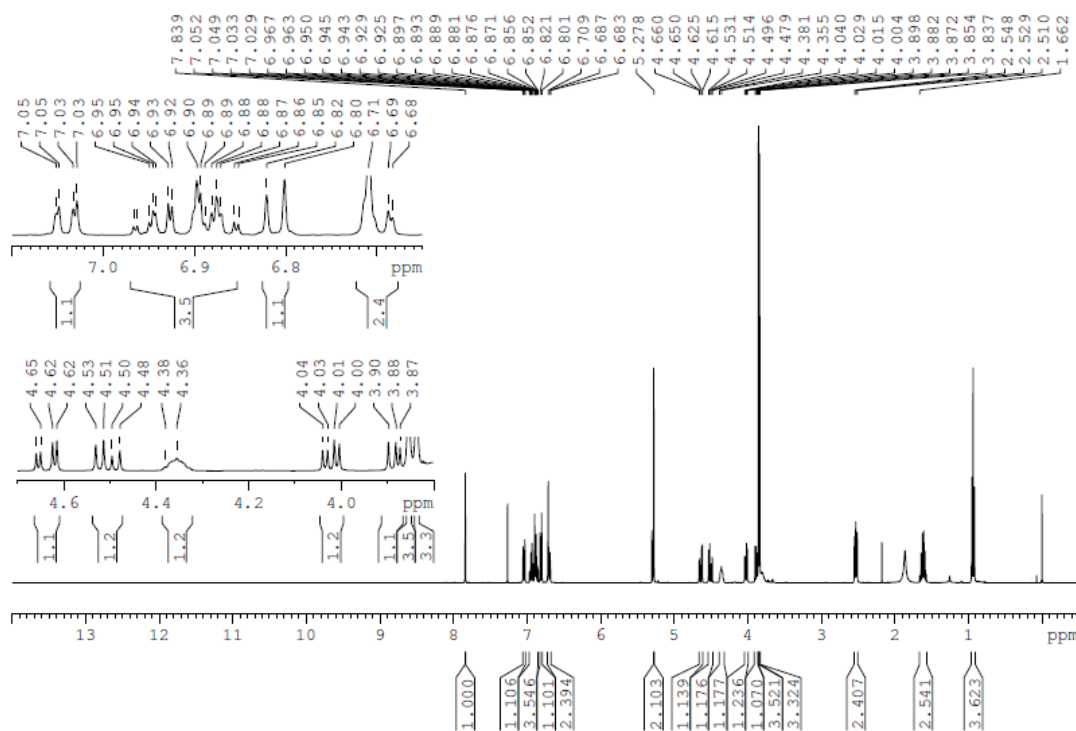
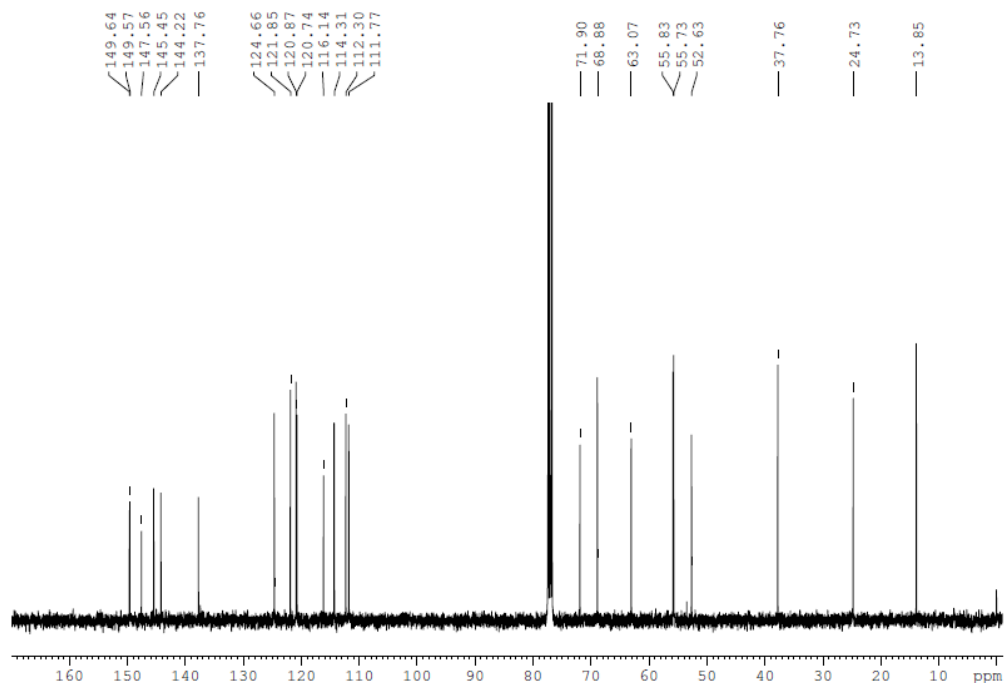
11.4 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)



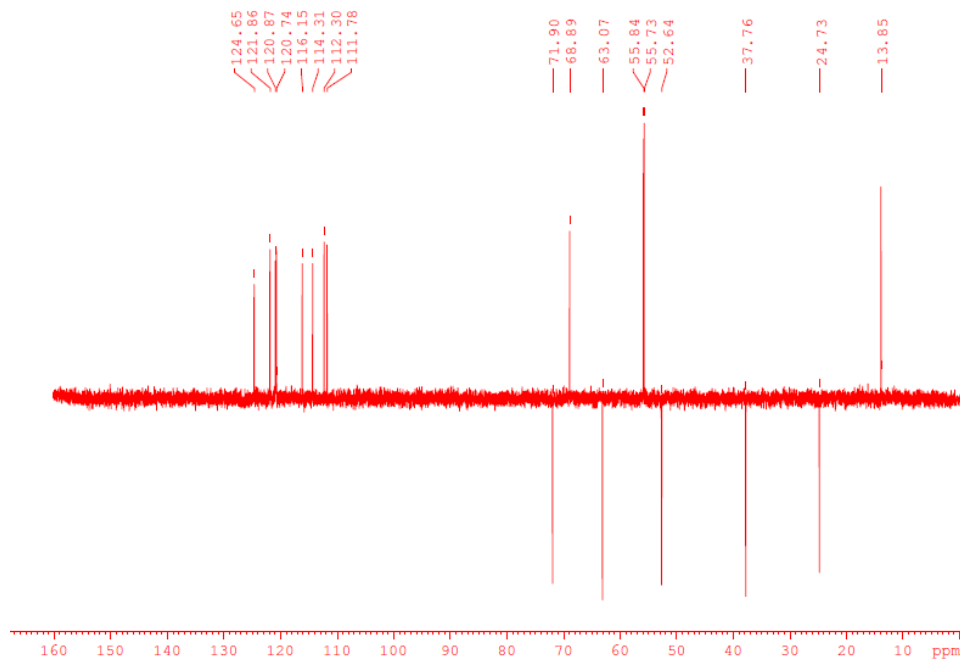
12 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 23:

12.1- Espectro de absorção no infravermelho



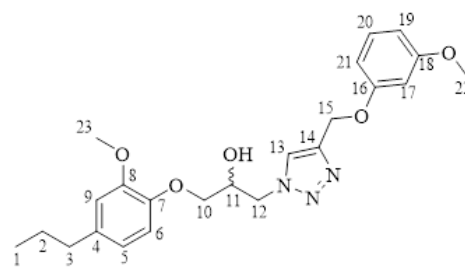
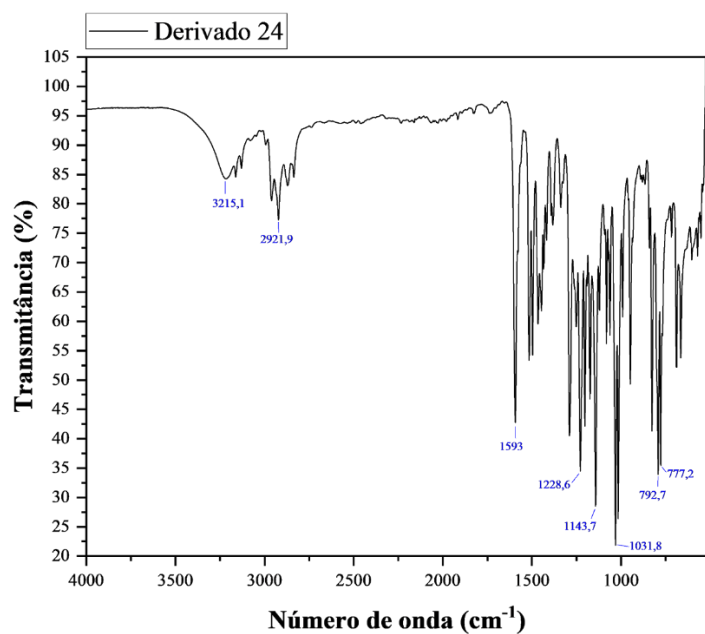
12.2 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)12.3 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

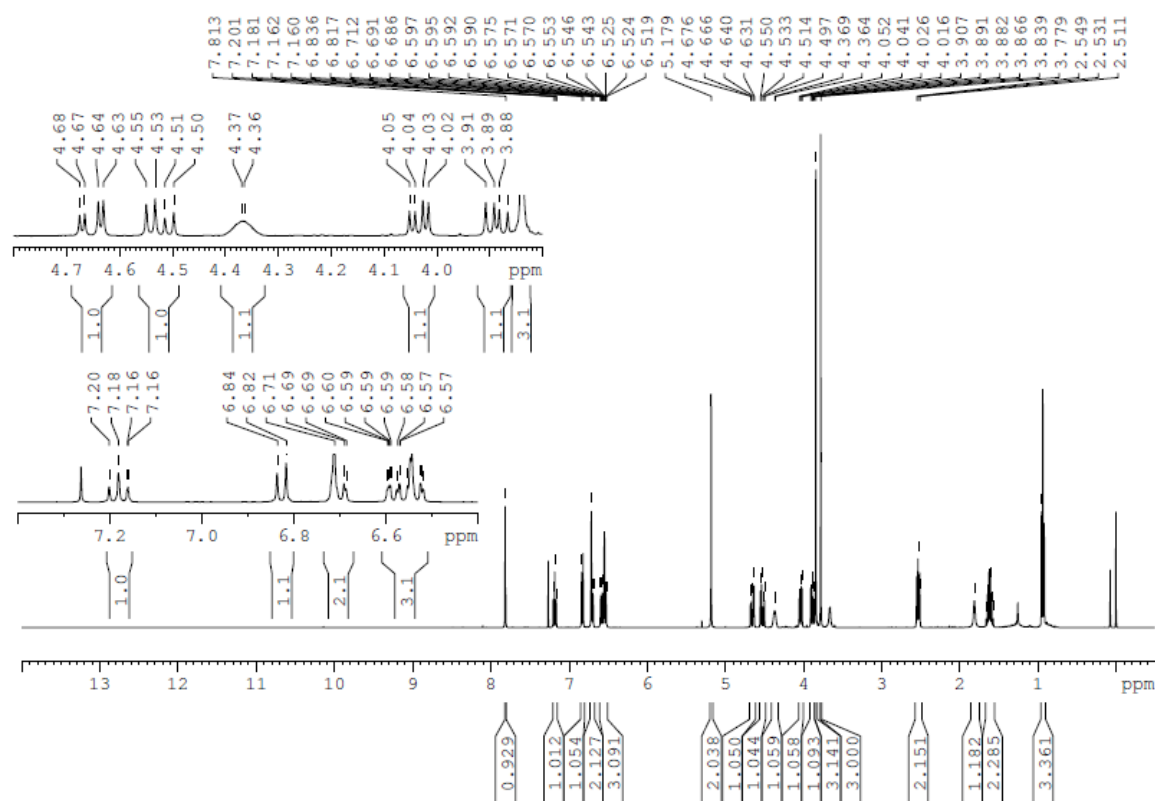
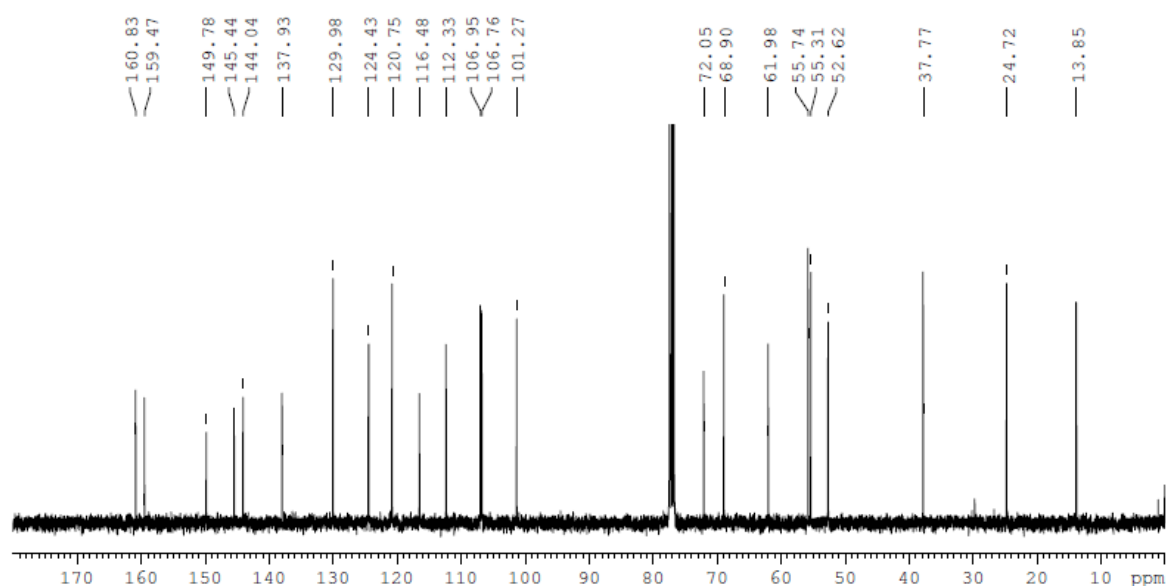
12.4 - Subespectro DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz)



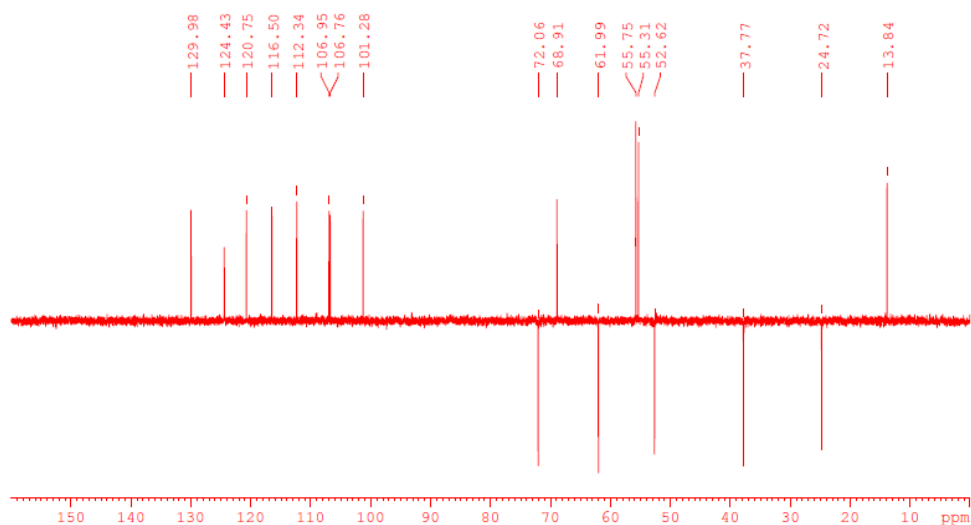
13 - Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e subespectro DEPT-135 do derivado 24:

13.1 - Espectro de absorção no infravermelho



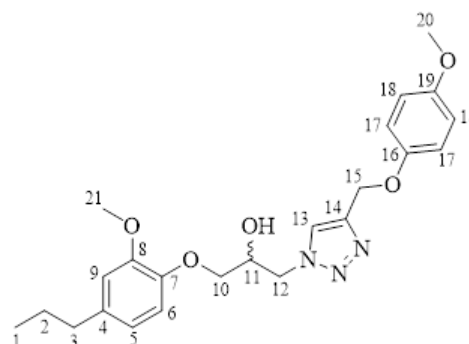
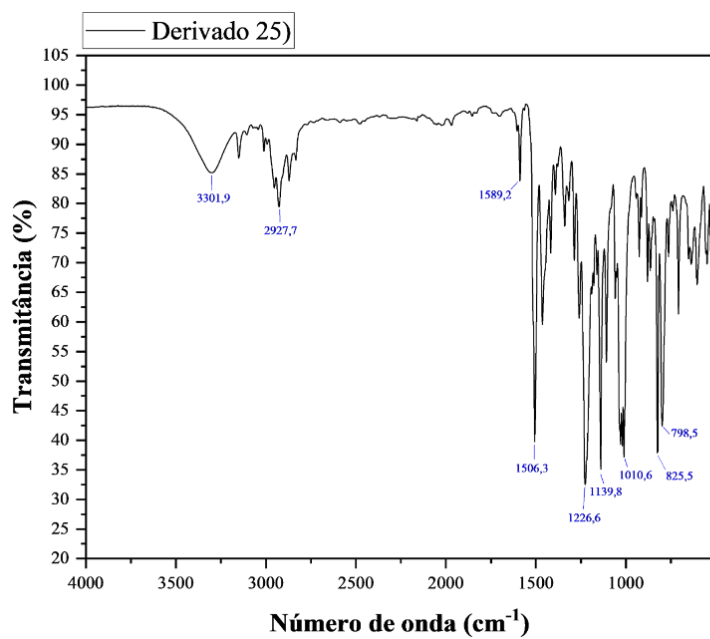
13.2 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)13.3 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

13.4 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)

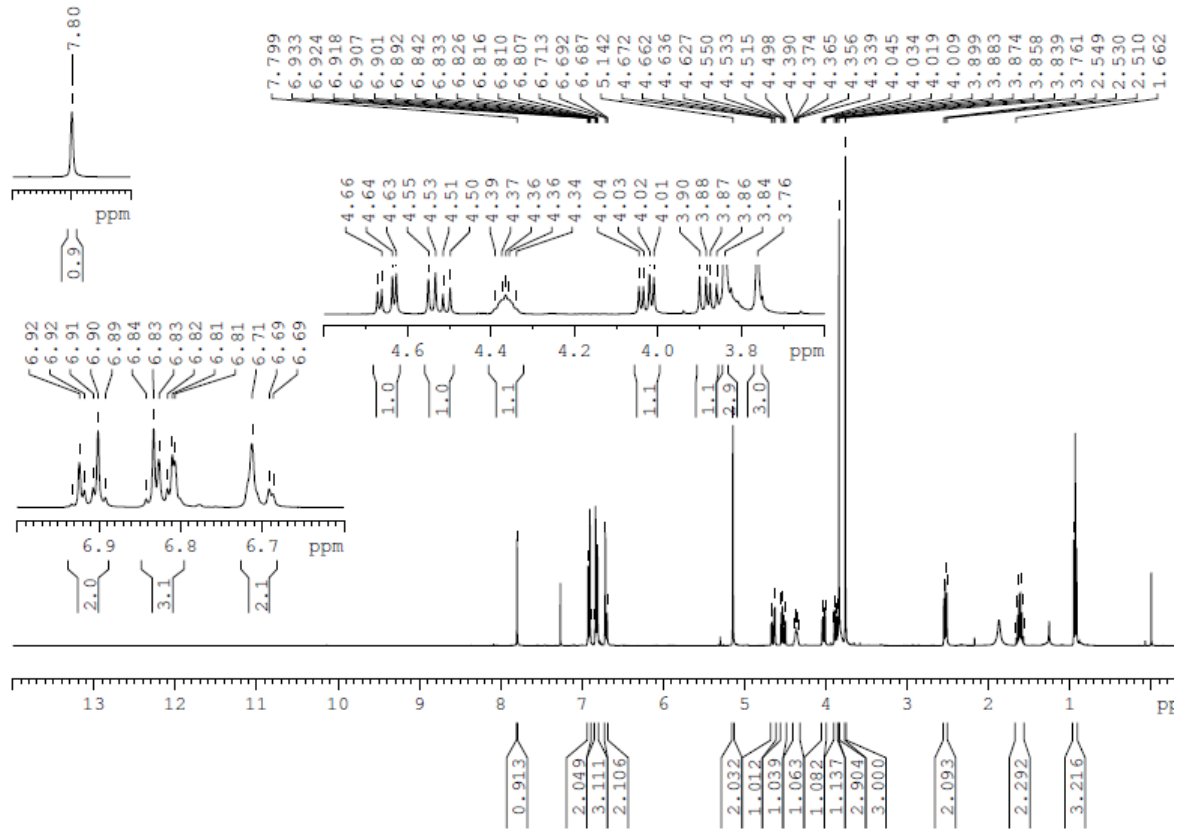


14 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 25:

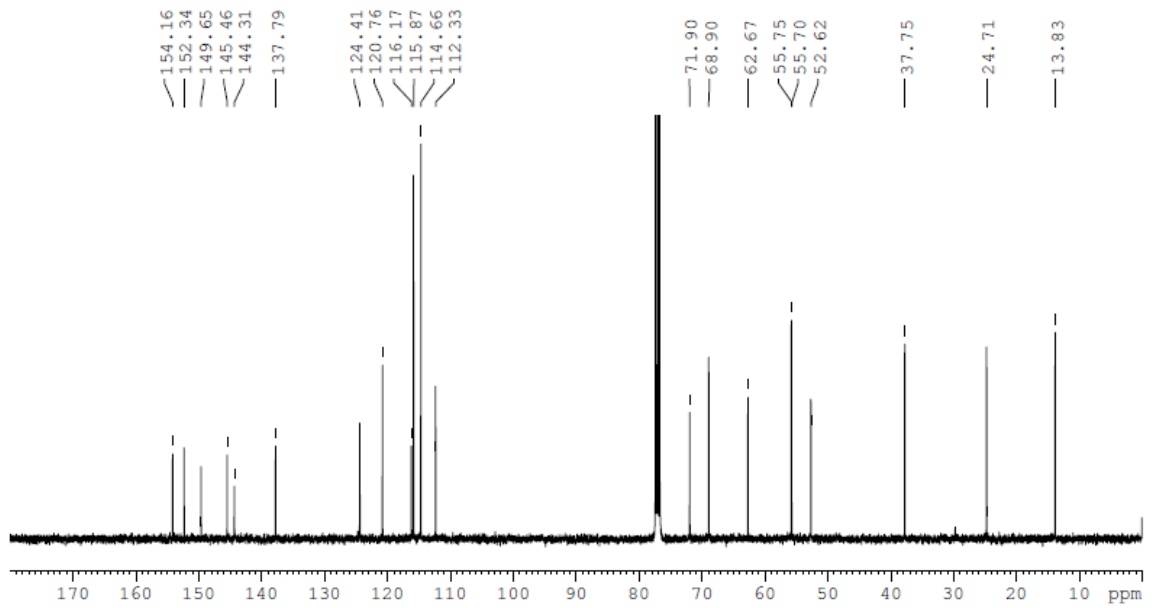
14.1 - Espectro de absorção no infravermelho



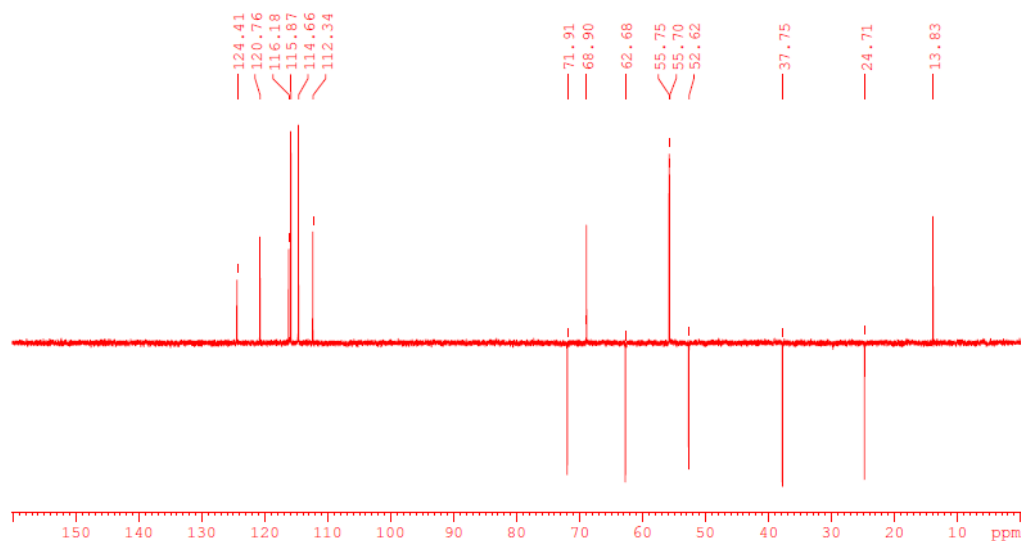
14.2 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



14.3 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

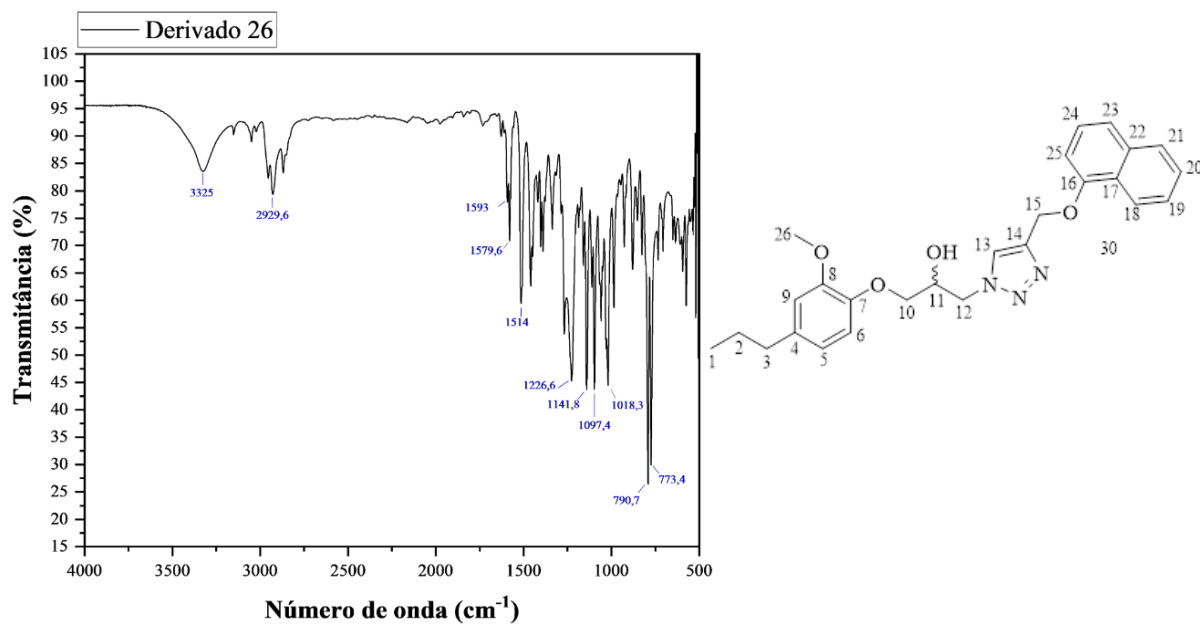


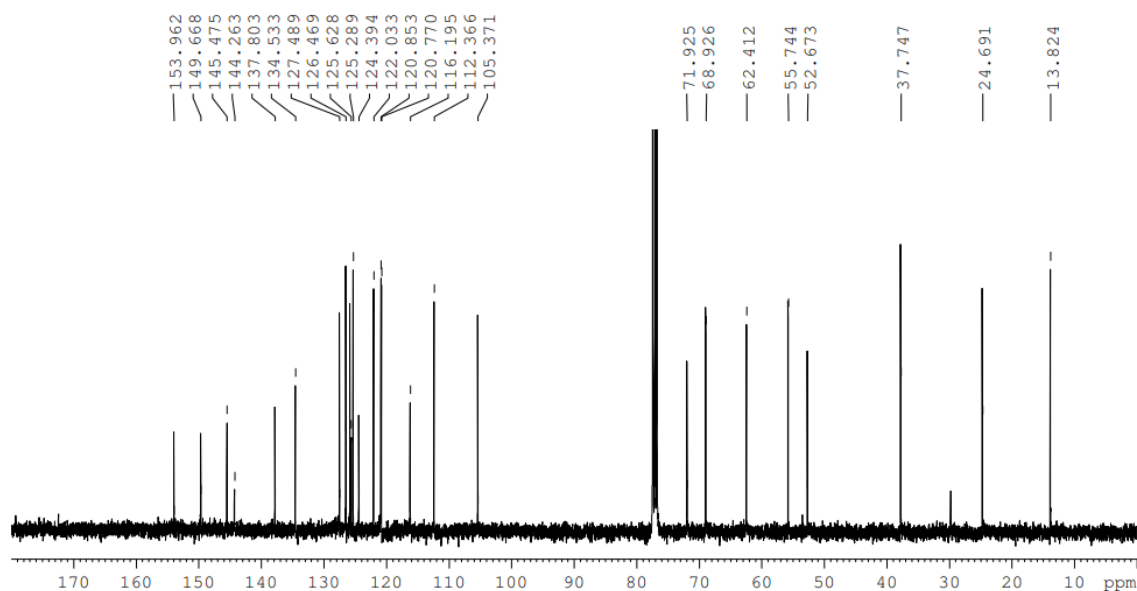
14.4 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)



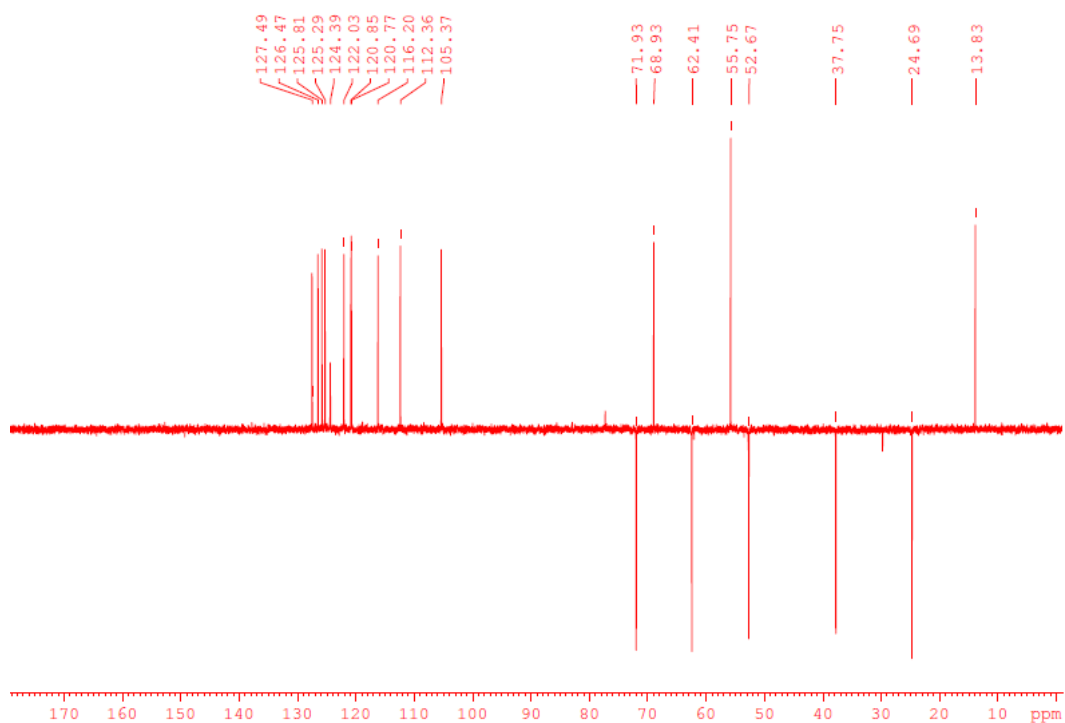
15 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 26:

15.1 - Espectro de absorção no infravermelho



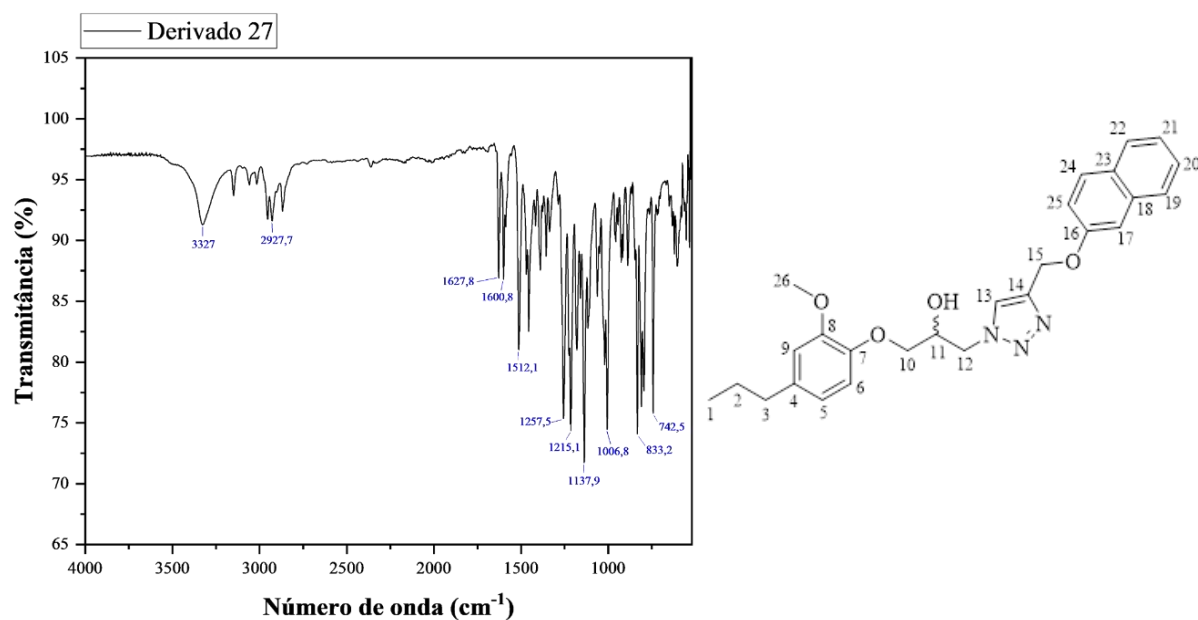


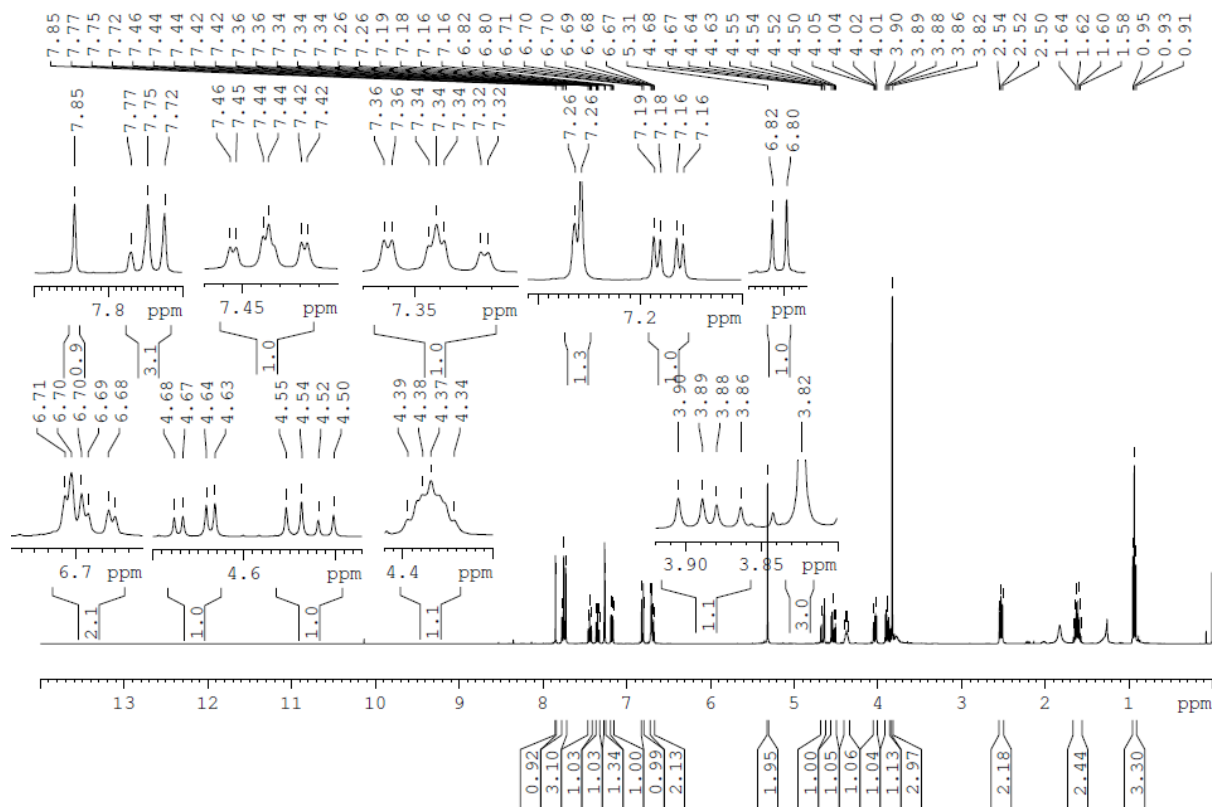
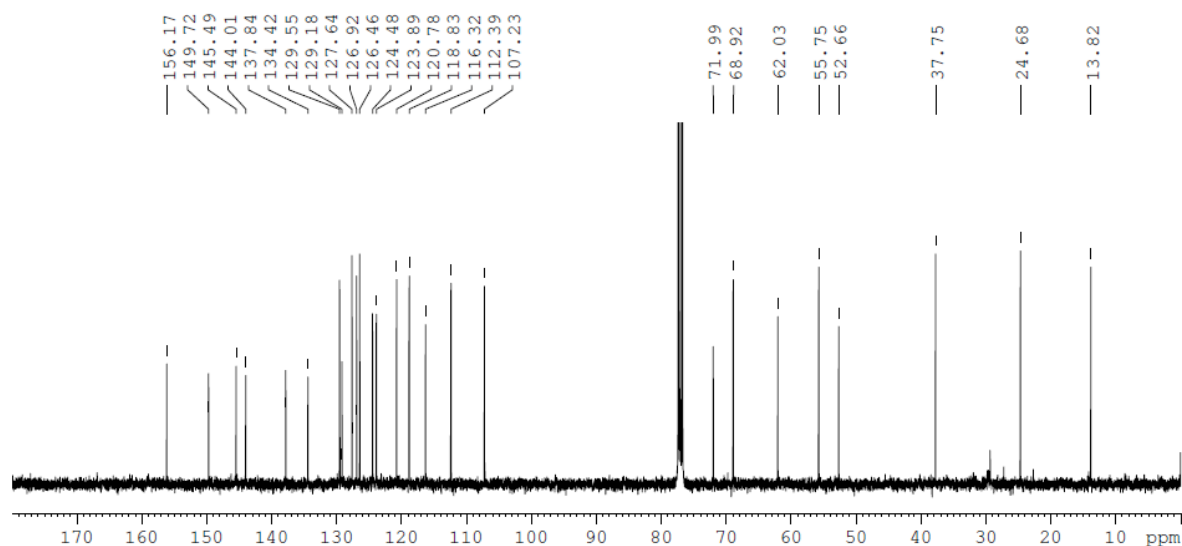
15.4 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)



16 - Espectros de RMN de ¹H, ¹³C e subespectro DEPT-135 do derivado 27:

16.1 - Espectro de absorção no infravermelho



16.2 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)16.3 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

16.4 - Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz)