UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Felipe Salvador Stefanello

SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO ANTIMICOBACTERIANA DE NOVOS 1-(ESPIRO[CROMAN-2,1'-CICLOALCAN]-4-IL)-1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS

Santa Maria, RS
2018

Felipe Salvador Stefanello

SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO ANTIMICOBACTERIANA DE NOVOS 1-(ESPIRO[CROMAN-2,1'-CICLOALCAN]-4-IL)-1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS

Dissertação de Mestrado apresentado ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS
2018

Stefanello, Felipe
SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO ANTIMICOBACTERIANA DE NOVOS 1-(ESPIRO[CROMAN-2,1’-CICLOALCAN]-4-IL)-1H-1,2,3 TRIAZÓIS / Felipe Stefanello.- 2018.
161 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso
Coorientador: Nilo Zanatta
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2018

1. Triazóis 2. Espiro heterociclos 3. Cromenonas I. Gauze Bonacorso, Helio II. Zanatta, Nilo III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Felipe Salvador Stefanello

SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO ANTIMICOBACTERIANA DE NOVOS 1-(ESPIRO[CROMAN-2,1'-CICLOALCAN]-4-IL)-1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Programa de Pós- Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM,RS), como requisito parcial à obtenção do título de **Mestre em Química**.

Aprovado em 03 de agosto de 2018

Dr. Helio Gauze Bonacorso (UFSM)
(presidente/orientador)

Dr. Pablo Machado (PUCRS)

Dr. Diego de Souza (UFN)

Santa Maria, RS
2018

AGRADECIMENTOS

A meus pais Rosane e Jandir que sempre se doaram por inteiro para que eu pudesse realizar os meus sonhos um agradecimento mais que especial. Além de todo amor, incentivo, ensinamentos e apoio incondicional.

A minha namorada Nátalie por sempre estar ao meu lado e me dar o apoio necessário durante as dificuldades da vida acadêmica.

Ao prof. Helio Gauze Bonacorso, pela orientação desde a iniciação científica. Fica aqui minha gratidão pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes anos como pesquisador e orientador.

Aos colegas atuais e passados de laboratório Alex, Andrizia, Carson, Francieli, Hernane, Inaiá, Melissa, Sara, Steffany, Tainara, Willian e Yuri pela amizade e colaborações.

Aos meus amigos, por compartilharem nestes últimos anos momentos que jamais serão esquecidos.

Aos demais professores e colegas dos outros laboratórios integrantes do Grupo NUQUIMHE.

Aos professores Clarissa Frizzo e Marco Aurelio Mostadeiro pelas valiosas contribuições nas correções e sugestões no exame de qualificação.

Aos professores Pablo Machado e Diego de Souza pelo tempo e disponibilidade de compor minha banca avaliadora.

Aos funcionários do PPGQ pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC, pelo auxílio financeiro e concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO ANTIMICOBACTERIANA DE NOVOS 1-(ESPIRO[CROMAN-2,1'-CICLOALCAN]-4-IL)-1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS

AUTOR: Felipe Salvador Stefanello

ORIENTADOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

Esta dissertação descreve a síntese, estudo estrutural e avaliação antimicobacteriana de uma série de novos 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis tendo como substituinte arila = fenil, 4-aminofenil, 3-metóxifenil e alquila = n-hexil e hidroximetil, para os cicloalcanos correspondentes a ciclopentano, ciclohexano e cicloheptano.

A síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos foi realizada a partir de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos], que por sua vez, em reações com diferentes alcinos terminais proporcionaram reações de cicloadição 1,3-dipolar regiosseletivas (*Click Chemistry)* levando a formação dos 1*H*-1,2,3-triazóis supracitados em rendimentos de 47-97%. A série inédita de azido espirocicloalcanos precursores foi previamente obtida em rendimentos de 60-80%, a partir, de reação de substituição nucleofílica envolvendo uma série de 4-mesil espiro-cromanos e azida de sódio. Salienta-se a necessidade de otimização das condições reacionais devido à ocorrência de competição entre reações de substituição nucleofílica, que conduziram às azidas desejadas e de eliminação, que levavam aos alceno respectivos. A série precursora de 4-mesil espiro-cromanos foi obtida em dois passos reacionais compreendendo uma redução das respectivas espiro-cromanonas com $NaBH_4$, seguida de uma reação de mesilação dos álcoois secundários inicialmente originados com cloreto de mesila (67-85%).

Visando a obtenção de compostos flúor derivados, foram realizadas reações de fluoração a partir de exemplos de 1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol, que levaram à formação de uma nova série de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis utilizando DAST como agente fluorante, em rendimentos de 60-73%.

O estudo estrutural das moléculas inéditas isoladas no decorrer desta dissertação foi realizado utilizando técnicas de RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, RMN 2D ^{1}H-^{13}C HSQC e ^{1}H-^{13}C HMBC, espectrometria de massas e difração de raios X de monocristal.

Visando uma futura aplicação dos produtos obtidos, realizou-se a avaliação da atividade antimicrobiana das séries de 4-azido-espiro[croman-2,1'-cicloalcanos] e 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis, as quais apresentaram baixa atividade nas maiores concentrações avaliadas frente a cepa de *Micobacterium tubeculusis* [H37Rv (ATCC 27294)], constatando-se MICs > 20-80 µg/mL versus o padrão Isoniazida (MIC 0,31 µg/mL) para ambas as séries.

Palavras-chave: Triazóis, espiro heterociclos, cromenonas

ABSTRACT

SYNTHESIS, STRUCTURE AND ANTIMICOBACTERIAL EVALUATION OF NEW 1-(SPIRO[CHROMAN-2,1'-CYCLOALCAN]-4-YL)-1*H*-1,2,3-TRIAZOLE

AUTHOR: Felipe Salvador Stefanello

ADVISOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

This thesis describes the synthesis, structural study and antimycobacterial evaluation of a series of novel 4-(alkyl/aryl)-1-(spiro[chroman-2,1'-cycloalkan]-4-yl)-1*H*-2,3-triazoles having as substituent aryl = phenyl, 4-aminophenyl, 3-methoxyphenyl and alkyl = n-hexyl and hydroxymethyl, for the cycloalkanes corresponding to cyclopentane, cyclohexane and cycloheptane.

The regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles was performed from 4-azidospiro [chroman-2,1'-cycloalkanes], which in reactions with different terminal alkynes provided cycloaddition reactions 1,3-dipolar regioselective (Click Chemistry) leading to formation of the above-mentioned 1H-1,2,3-triazoles in yields of 47-97%. The novel series of azido spirocycloalkanes precursors were previously obtained in yields of 60-80%, starting from nucleophilic substitution reaction involving a series of 4-mesyl spirochromanes and sodium azide. It is necessary to optimize the reaction conditions due to the occurrence of competition between nucleophilic substitution reactions, which led to the desired azides and elimination, which led to the respective alkenes. The precursor series of 4-mesyl spirochromanes was obtained in two reaction steps comprising a reduction of the respective spiro-chromanones with $NaBH_4$, followed by a mesylation reaction of the secondary alcohols initially originated with mesyl chloride (67-85%).

In order to obtain fluorine-derived compounds, fluorination reactions were performed from examples of 1-(spiro [chroman-2,1'-cycloalkan]-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanol which led to the formation of a new series of 4-(fluoroethyl)-1-(spiro[chroman-2,1'-cycloalkan]-4-yl)-1H-1,2,3-triazoles using DAST as a fluorinating agent in yields of 60-73%.

The structural study of the novel molecules isolated during this dissertation was performed using ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F NMR, 2D ^{1}H-^{13}C HSQC and ^{1}H-^{13}C HMBC NMR, mass spectrometry and by single crystal X-ray diffraction.

The present study evaluate the antimicrobial activity of 4-azido-spiro[chroman-2,1'-cycloalkanes] and 4-(alkyl/aryl)-1-(spiro[chroman-2,1'-cycloalkan]-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazoles, which showed low activity at the highest concentrations evaluated against the strain of Micobacterium tubeculusis [H37Rv (ATCC 27294)], with MICs > 20-80 μg/mL versus Isoniazid (MIC 0.31 μg/mL) for both series.

Keywords: Triazoles, spiro heterocycles, chromenones

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação estrutural de benzopiranos 15
Figura 2 - Exemplos de benzo[*b*]piranos com atividade biológica. 15
Figura 3 - Exemplos de compostos com atividade contra *Mycobacterium tuberculosis H37Rv (MTB).* 16
Figura 4 - Representação estrutural mostrando um carbono espiro. 16
Figura 5 - Exemplos de espiro-compostos biologicamente ativos. 17
Figura 6 - Exemplos de 1,2,3-triazóis contendo atividade farmacológica. 18
Figura 7 - Benzosuberonas triazóis com promissoras promissoras atividades anti-tuberculose 19
Figura 9 - Espiro-heterociclos a partir de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas. 23
Figura 10 - Estrutura de compostos azo-espiro e de espiro heterociclos derivados de benzopiranos 30
Figura 11 – Atividade contra *Mycobacterium tuberculosis (MTB) H37Rv* de bis-espirocromanonas 30
Figura 12- Atividade biológica de 4-(1,2,3-triazol-1*H*-il)cumarinas derivadas. 33
Figura 13 – Atividade contra *Mycobacterium tuberculosis (MTB) H37Rv* de espirocromonas fundidos com 1,2,3-triazol 35
Figura 14 - Estruturas e numerações dos compostos sintetizados 38
Figura 15 - Representação estrutural demonstrando a numeração para o composto 4b 45
Figura 16 – Espectro RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ à 400 MHz de espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ol 4b 46
Figura 17 - Espectro RMN de ^{13}C em $CDCl_3$ à 100 MHz de espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ol 4b 47
Figura 18 - Representação estrutural demonstrando a numeração do 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b 53
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b. 54
Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C em $CDCl_3$ a 100 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b. 55
Figura 21 - Espectro 2D HMBC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b. 56
Figura 22 - Expansão 1 do espectro 2D HMBC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b. 56
Figura 23 - Espectro 2D HSQC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b .. 57
Figura 24 - Expansão 1 do espectro 2D HSQC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b. 57
Figura 25 - Espectro 2D HMBC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b. 58
Figura 26 - Expansão 1 do espectro 2D HMBC 15N e 1H a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] 5b. 59
Figura 27 - Espectro de massas IE (70 eV), do composto 5b. 59
Figura 28 - Representação estrutural demonstrando a numeração do 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 11b. 72
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ a 400 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 11b. 74

Figura 30 – Espectro de RMN de ^{13}C em $CDCl_3$ a 100 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 11b. 75
Figura 31 - Espectro 2D HMBC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 11b 76
Figura 32 - Expansão 1 do espectro 2D HMBC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 11b 76
Figura 33 - Expansão 2 do espectro 2D HMBC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 11b 77
Figura 34 - Espectro 2D HSQC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1H-1,2,3-triazol 11b 77
Figura 35 - Expansão 1 do espectro 2D HSQC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 11b 78
Figura 36 – Comparação dos deslocamentos químicos da azida 5b e o triazol 11b em Espectro de RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ a 400 MHz 79
Figura 37 - Espectro de massas IE (70 eV), do composto 11b. 80
Figura 38 - ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 11b 81
Figura 39 - Espectro de RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ a 600 MHz de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 16b. 87
Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C em $CDCl_3$ a 150 MHz de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 16b. 88
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{19}F em $CDCl_3$ a 565 MHz de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol 16b. 88

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 18
Esquema 2 21
Esquema 3 22
Esquema 4 22
Esquema 5 24
Esquema 6 24
Esquema 7 25
Esquema 8 26
Esquema 9 27
Esquema 10 27
Esquema 11 28
Esquema 12 28
Esquema 13 29
Esquema 14 31
Esquema 15 32
Esquema 16 32
Esquema 17 34
Esquema 18 37
Esquema 19 40
Esquema 20 42
Esquema 21 44
Esquema 22 50
Esquema 23 50
Esquema 24 80
Esquema 25 89
Esquema 26 112
Esquema 27 112
Esquema 28 113
Esquema 29 113
Esquema 30 114
Esquema 31 115
Esquema 32 115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Exemplo de nomenclatura das séries sintetizadas. 39
Tabela 2. Características e rendimento das espiro cromanonas **3a-f**. 41
Tabela 3. Características e rendimento dos espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol **4a-f.** 43
Tabela 4. Otimização reacional para os compostos **5a-f** 48
Tabela 5. Rendimento e características físicas de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] **5a-f** 51
Tabela 6. Otimização da reação de formação dos triazóis **11b** 61
Tabela 7. Dados de caracterização das triazóis **11a-f** 65
Tabela 8. Dados de caracterização das triazóis **12a-c**. 67
Tabela 9. Dados de caracterização das triazóis **13a-c** 68
Tabela 10. Dados de caracterização das triazóis **14a-c**. 69
Tabela 11. Dados de caracterização das triazóis **15a-c**. 70
Tabela 12. Ângulos de torção (ϕ) das estruturas obtidas. 82
Tabela 13 Ângulo entre planos das estruturas obtidas. 83
Tabela 14. Dados de caracterização dos 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1H-1,2,3-triazol **16a-c**. 85
Tabela 15. Valores de MIC (µg/mL) para os compostos (**5a-f**) 91
Tabela 16. Valores de MIC (µg/mL) para os compostos (**11a-f**) 92
Tabela 17. Valores de MIC (µg/mL) para os compostos (**12a-c**) 93
Tabela 18. Valores de MIC (µg/mL) para os compostos (**13a-c**) 93
Tabela 19. Valores de MIC (ug/mL) para os compostos (**14a-c**) 94
Tabela 20 - Reagentes e Solventes utilizados 95

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
HMRS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
EI	Impacto de Elétrons
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Hz	Hertz
J	Constante de Acoplamento
δ	Deslocamento Químico
TMS	Tetrametilsilano
NAPO	Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclo
t.a.	Temperatura Ambiente (20 – 25 °C)
h	Hora
p.f.	Ponto de Fusão
ppm	Partes por milhão
Rend.	Rendimento
Cat.	Catalisador
Cal.	Calculado
Py	Piridina
Exp.	Experimental
OMS	Organização Mundial da Saúde
Et_3N	Trietilamina
$CDCl_3$	Clorofórmio deuterado
MIC	Concentração inibitória minima
AChe	Acetilcolinesterase

Sumário

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS 14
1.1 Benzo[*b*]piranos 14
1.2 Espiro-compostos 16
1.3 1,2,3-Triazóis 17
1.4 Tuberculose 19
1.5 Objetivos Gerais: 20
1.5.1 Objetivos Específicos 21

2 REVISÃO DA LITERATURA 23
2.1 Precursores espiro[croman-2,1’-cicloalcan]-4-onas 23
2.2 Espiro-heterociclos 29
2.3 1,2,3-triazóis 31

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 36
3.1 Nomenclatura e numeração dos compostos 38
3.2 Síntese de Espiro[croman-2,1’-cicloalcan]-4-onas (3a-f) 40
3.3 Procedimento geral para a síntese de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (4a-f) .. 42
3.3.1 Identificação espectrométrica de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (4a-f) 44
3.4 Síntese de 4-azidoespiro[croman-2,1’-cicloalcanos] (5a-f) 47
3.4.1 Purificação dos compostos 51
3.5 Identificação espectroscópica dos compostos 4-azidoespiro[croman-2,1’-cicloalcanos] (5a-f) 52
3.6 Síntese de 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (11a-f) (12a-c) (13a-c) (14a-c) (15a-c) 60
3.6.1 Purificação dos compostos 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (11a-f) (12a-c) (13a-c) (14a-c) (15a-c). 64
3.6.2 Identificação espectroscópica dos compostos 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (11a-f) (12a-c) (13a-c) (14a-c) (15a-c) 72
3.6.3 Reações de Fluoração em 1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (15a-c) com DAST: Síntese e Purificação de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (16a-c) 84
3.7 Avaliação Biológica 89
3.6.1. Determinação da Concentração Mínima Inibitória em *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) 89

4 MATERIAIS E MÉTODOS 94
4.1 Reagentes e Solventes utilizados 95

4.1.1 Reagentes e solventes 95
4.2 Equipamentos Utilizados 95
4.2.1 Espectroscopia de RMN 96
4.2.2 Ponto de Fusão 96
4.2.3 Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM) 96
4.2.4 Cromatografia Líquida com Ionização por *Electrospray* (ESI) 96
4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos 97
4.3.1 Procedimento geral para a síntese de espiro-croman-4-onas (3a-f) 97
4.3.2 Procedimento geral para a síntese de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (4a-f) ... 97
4.3.3 Procedimento geral para a síntese de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (5a-f) 98
4.3.4 Procedimento geral para a síntese de 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazois (11a-f), (12a-c), (13a-c), (14a-c), (15a-c) 101
4.3.5 Procedimento geral para a síntese de4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazois (16a-c) 110
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 112
6 Proposta para trabalhos futuros 115
7 Referências 115
8 ANEXOS 120
8.1 ESPECTROS DE RMN ^{1}H E $^{13}C\{^{1}H\}$ 120
8.2 ESPECTROS DE MASSA 152
8.3 ESPECTROS DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO 159
8.4 Dados do Raio-x 170

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A grande maioria das moléculas orgânicas constituintes dos organismos vivos e a maioria dos fármacos consumidos mundialmente possuem em sua estrutura molecular heteroátomos em cadeias cíclicas.[1]

A classe de heterociclos sintéticos tem crescido exponencialmente. Sua importância e utilização, tem-se consolidado ao longo dos anos pela sua elevada aplicabilidade nos variados campos da química, apresentando uma gama de importantes aplicações na indústria farmacêutica[2] e de novos materiais com aplicação industrial.[3] Inúmeros compostos obtidos sinteticamente são prescritos e têm apresentado atividades farmacológicas diversas, tais como: antimaláricos, analgésicos, anticonvulsivantes, antivirais, entre outras aplicações.[4]

Tendo em vista a importância dos compostos heterocíclicos e considerando suas várias classes, será dado destaque no presente trabalho, aos benzo[*b*]piranos, espiro compostos e triazóis.

1.1 Benzo[*b*]piranos

Os benzo[*b*]piranos ou cromanos, são heterociclos oxigenados gerados da fusão de um anel benzênico à ligação C2-C3 (face *b*) de um di-hidro ou tetra-hidro-pirano. Por essa razão, várias estruturas análogas podem ser chamadas de forma genérica de benzopiranos. Na Figura 1, encontram-se as diferentes estruturas dos benzo[*b*]pirano (**I**), benzo[*c*]pirano (**II**)**,** cromano (**III**) e 2*H*-cromeno (**IV**).

---

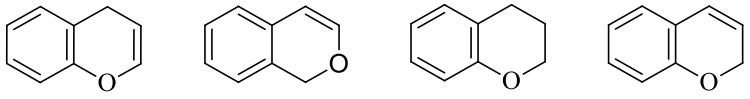
[1] Melo, J. O.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C., *Quim. Nova* **2006,** *29* (3), 569-579.

[2] (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot, C.; Pipaud, A.; Chenault, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002,** *12* (16), 2105-2108. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N., *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44* (35), 6737-6740. (c) Li, C.; Xiao, C.; Li, Y.; Wang, Z., *Org. Lett.* **2013,** *15* (3), 682-685. (d) Trose, M.; Lazreg, F.; Lesieur, M.; Cazin, C. S. J., *J. Org. Chem.* **2015,** *80* (20), 9910-9914. (e) Pontius, A.; Krick, A.; Kehraus, S.; Brun, R.; König, G. M., *J. Nat. Prod.* **2008,** *71* (9), 1579-1584.

[3] Talapaneni, S. N.; Buyukcakir, O.; Je, S. H.; Srinivasan, S.; Seo, Y.; Polychronopoulou, K.; Coskun, A., *Chem. Mater.* **2015,** *27* (19), 6818-6826.

[4] Katrizky, A. R.; Rees, E. F. V. S.; Scriven, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, II Elsevier Science Ed., New York, **1996**.

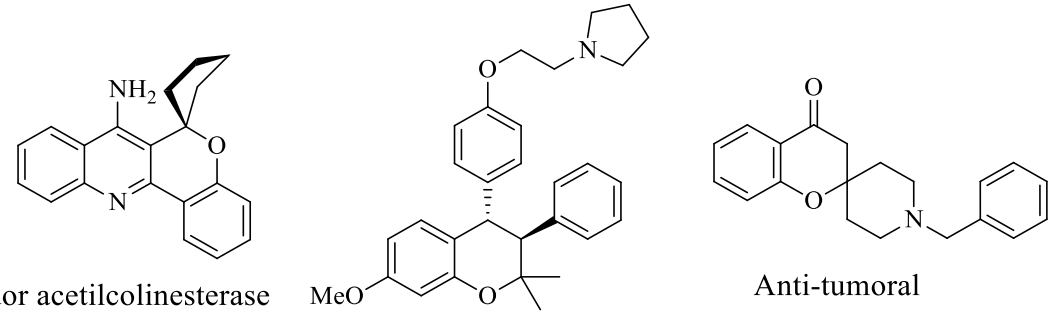
Figura 1 – Representação estrutural de benzopiranos



I **II** **III** **IV**

Desta forma, esta classe de heterociclos tem sido amplamente estudada sob diversos pontos de vista. Isso se deve, principalmente, à sua grande amplitude de propriedades farmacológicas, tais como: anticancerígenas[5], inibidoras da enzima acetil colinesterase[6] e atividades contraceptivas.[7] Alguns exemplos de benzo[*b*]piranos farmacologicamente ativos estão representados na Figura 2.

Figura 2 - Exemplos de benzo[*b*]piranos com atividade biológica.



Pode-se destacar como propriedade biológica a atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*, o principal agente causador da tuberculose em humanos. Nos últimos anos a classe dos benzo[*b*]piranos tem apresentado resultados significantes contra *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (MTB). Na Figura 3, a seguir, estão representados alguns compostos com essa atividade. [8]

---

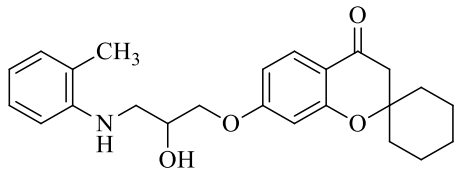
[5] Thaler, F.; Moretti, L.; Amici, R.; Abate, A.; Colombo, A.; Carenzi, G.; Fulco, M. C.; Boggio, R.; Dondio, G.; Gagliardi, S.; Minucci, S.; Sartori, L.; Varasi, M.; Mercurio, C., *Eur. J. Med. Chem.* **2016,** *108*, 53-67. (b) Varasi, M.; Thaler, F.; Abate, A.; Bigogno, C.; Boggio, R.; Carenzi, G.; Cataudella, T.; Dal Zuffo, R.; Fulco, M. C.; Rozio, M. G.; Mai, A.; Dondio, G.; Minucci, S.; Mercurio, C., *J. Med. Chem.* **2011,** *54* (8), 3051-3064. (c) Seifert, T; Malo, M.; Kokkola, T.; Engen, K.; Fridén-Saxin, M.; Wallén, E.; Lahrela-Kakkonen, M.; Jarho, E.; Luthman, K.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9870−9888. (d) Gaspar, A.; Matos, M.; Garrido, J.; Uriate, E.; Borges, F.; *Chem. Rev*. **2014**, *114*, 4960−4992.

[6] (a) Bonacorso, H. G.; Silva, L. B.; Rocha, J. B. T.; Nogara, P. A.; Waczuk, E. P.; Silva, F. D. A.; Bueno, D. C.; Kader, Y. N. A. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *Tetrahedron Lett.* **2015,** *56* (50), 7024-7027.
(b) Ratnakar Reddy, K.; Sambasiva Rao, P.; Jitender Dev, G.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C.; Shanthan Rao, P.; Narsaiah, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014,** *24* (7), 1661-1663.

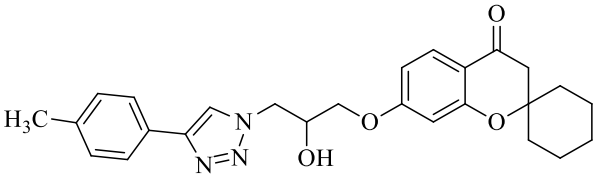
[7] Lal, J., *Contraception* **2010,** *81* (4), 275-280.

[8] (a) Muthukrishnan, M., Mujahid, M., Yogeeswari, P., Sriram, D.; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2387–2389. (b) Mujaid, M., Gonnade, R. G., Yogeeswari, P., Sriram, D., Muthukrishnan, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2013**,

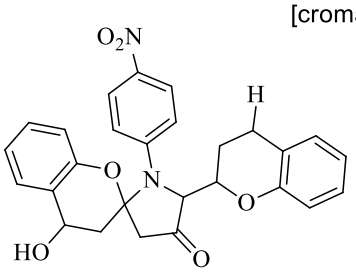
Figura 3 - Exemplos de compostos com atividade contra *Mycobacterium tuberculosis H37Rv (MTB).*



7-(2-hidroxi-3-(*o*-tolilamina)propoxi)espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona



7-(2-hidroxi-3-(4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)espiro [croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona

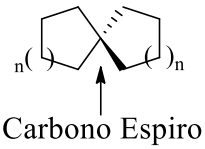


5'-(croman-2-il)-4-hidroxi-1'-(4-nitrofenil)espiro [croman-2,2'-pirrolidin]-4'-ona

1.2 Espiro-compostos

As estruturas de moléculas orgânicas, além de possuírem constituições estruturais de suma importância como os benzo[*b*]piranos, apresentam a ocorrência de carbonos espiro, que é outra característica muito importante nestas estruturas. Trata-se de uma molécula tipo espiro que é constituída, no mínimo, por um átomo de carbono com hibridização sp^3 fazendo parte simultaneamente de dois ciclos através de ligações sigma, conforme mostrado na Figura 4.

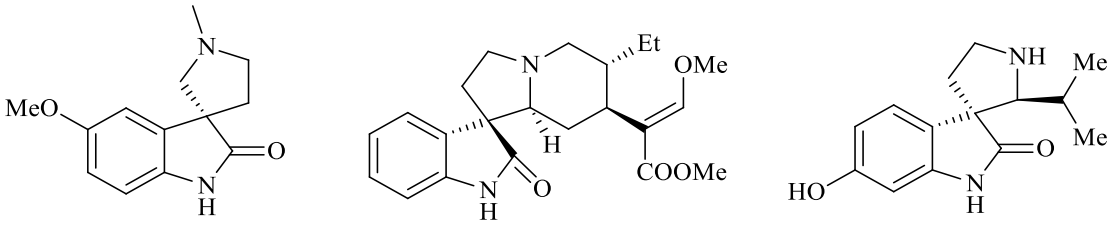
Figura 4 - Representação estrutural mostrando um carbono espiro.



23,1416–1419. (c) Khan, G. A, Naikoo, G. A., War, J. A., Sheikh I. A., Pandit U. J., Khan, I., Harit, A. K., Das, R.; *J. Heterocyclic Chem.*, **2018**, *55*, 699-708.

Sistemas cíclicos e heterocíclicos constituídos estruturalmente desta maneira tem ganho muita notoriedade nos últimos anos, devido às suas propriedades biológicas interessantes[8] (Figura 3). Da mesma forma, é possível destacar alguns analgésicos alcaloides *horsfiline*, *rychnophlline* e *elacomine*, os quais são compostos de origem natural (Figura 5).

Figura 5 - Exemplos de espiro-compostos biologicamente ativos.



Horsfiline *Rhychnophlline* *Elacomine*

Uma pesquisa[9] sobre espiro-heterociclos realizada nos últimos anos, apresentou a ligação direta desses compostos com agentes bioativos, demonstrando que a maioria das patentes sobre espiro-heterociclos tem origem na indústria farmacêutica, agroquímica ou de áreas relacionadas à oncologia, distúrbios metabólicos e doenças anti-infecciosas.

1.3 1,2,3-Triazóis

Embora vários sistemas heterocíclicos estejam presentes em organismos vivos, outros por sua vez, são obtidos apenas sinteticamente e merecem destaque, sendo o 1,2,3-triazol um exemplo clássico. Este sistema é formado por um anel de 5 membros em que apresenta três átomos de nitrogênio posicionados de forma adjacente. Os 1,2,3-triazóis são largamente empregados devido suas propriedades biológicas e ao seu amplo espectro de propriedades. Além disso, podem originar-se facilmente a partir de diferentes *synthons* por meio de reações de formação de 1,2,3-triazóis. A principal forma de obtenção de 1,2,3-triazóis é a adição 1,3 dipolar, a qual emprega um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre em

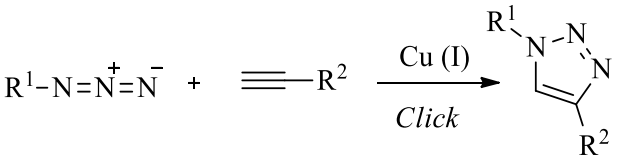
[8]Muthukrishnan, M., Mujahid, M., Yogeeswari, P., Sriram, D.; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2387–2389. (b) Mujaid, M., Gonnade, R. G., Yogeeswari, P., Sriram, D., Muthukrishnan, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**,*23*,1416–1419. (c) Khan, G. A, Naikoo, G. A., War, J. A., Sheikh I. A., Pandit U. J., Khan, I., Harit, A. K., Das, R.; *J. Heterocyclic Chem.*, **2018**, *55*, 699-708.

[9] Carreira, M. E.; Fessard, C. T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257-8322.

formação regioespecífica de 1,2,3-triazós 1,4-dissubstituídos, como apresentado do Esquema 1.

Essa reação foi o primeiro exemplo à empregar o conceito de *Click Chemistry*, também conhecida como reação CuAAC (cooper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition).[10] O conceito *Click* foi introduzido por Sharpless[11] para descrever reações que são capazes de conectar duas moléculas de forma muito simples, com altos rendimentos, de forma rápida, estereoespecífica e com produtos secundários inofensivos. Sharpless introduziu esse conceito para defender a necessidade de que químicos sintéticos se voltem para reações simples como estratégia de obtenção de bibliotecas de compostos a serem testados, tanto na área farmacêutica quanto na de materiais.

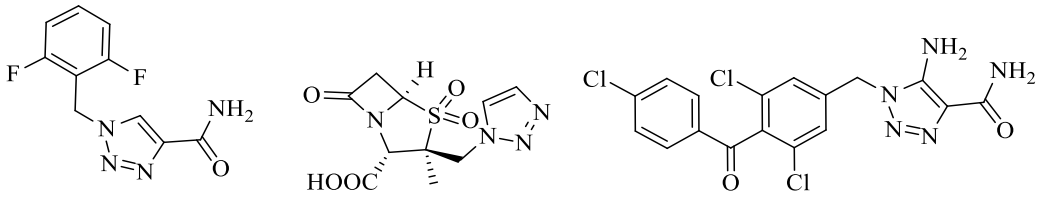
Esquema 1



R^1 e R^2 = alquil e aril

Entre os fármacos comercializados, diversos são conhecidos por possuírem 1,2,3-triazóis com importante relevância farmacológica. Como exemplos, evidenciam-se o anti-convulcionante *Rufinamida*®, o antibiótico *Tazobactan*® e o anti-tumoral *Carboxyamidotriazole (CAI)*® (Figura 6).

Figura 6 - Exemplos de 1,2,3-triazóis contendo atividade farmacológica.



Rufinamida Tazobactam CAI

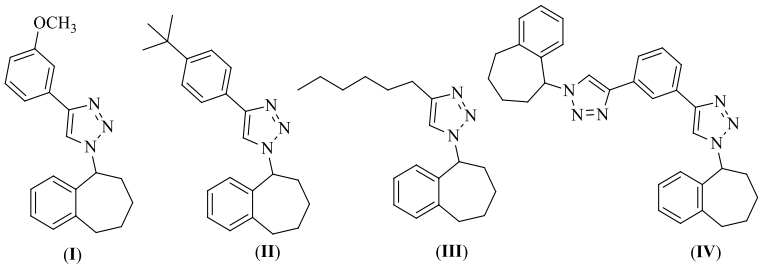
Ainda que várias classes de compostos evidenciadas anteriormente apresentem comprovada importância nos mais variados ramos da ciência, é importante salientar que

[10] (a) Rostovtsev, V. V; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Worell, B. T.; J. A. Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, *340*, 457.
[11] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004, 2005-2021.

existem muitos trabalhos a serem explorados na construção de estruturas químicas contendo o núcleo triazólico e espiro heterociclos.

Mais especificamente, e relacionado ao tema desta dissertação, pode ser mencionado o trabalho descrito por Sajja e colaboradores[12], no qual foi reportada a síntese e atividade anti-tuberculose bastante promissora para uma série de suberonas derivadas (Figura 7).

Figura 7 - Benzosuberonas triazóis com promissoras atividades anti-tuberculose.



A determinação das concentrações inibitórias mínimas (MIC) foram realizadas para todos os compostos desta série em triplicata. A Figura 7 apresenta as 4 novas suberona-triazóis derivadas que apresentaram atividade contra *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (MTB). Deste modo, houve a inibição com MIC de 6,25 μg/mL para os triazóis **II**, **III**, **IV** e MIC de 3,125 μg/mL para o triazol **I**, tornando este mais eficiente nesta determinação que o etambutol, droga utilizada como padrão comercial que apresentou um MIC de 3,13 μg/mL.

1.4 Tuberculose

A tuberculose é uma doença que tem distribuição mundial. Em 2017, a OMS (Organização Mundial da Saúde) declarou estado de emergência em relação a doença. Foi constatado que cerca de 1,7 bilhões de pessoas estavam infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* o que corresponde a quase 1/3 da população.[13] Nos últimos 5 anos, esta tem sido a principal causa de morte de um único agente infecioso, superando a HIV/AIDS.[14] Atualmente, o Brasil ocupa o 19 º lugar entre os 29 países, que somados são responsáveis por 84% do total de casos da doença. Conforme dados divulgados em 2016 pelo Ministério da Saúde, no Brasil foram registrados 68 mil casos novos de tuberculose e 4,5 mil mortes em decorrência da doença.

[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, *26*, 4292–4295.
[13] WHO Report 2017, Global Tuberculosis Report.
[14] World Health Organization. A global action framework for TB research in support of the third pillar of WHO's End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015

Em Porto Alegre foi registrado o segundo maior índice de casos de tuberculose entre as capitais brasileiras, quase 100 para cada 100 mil habitantes, no Brasil a média é 52,5 para cada 100 mil habitantes.[13]

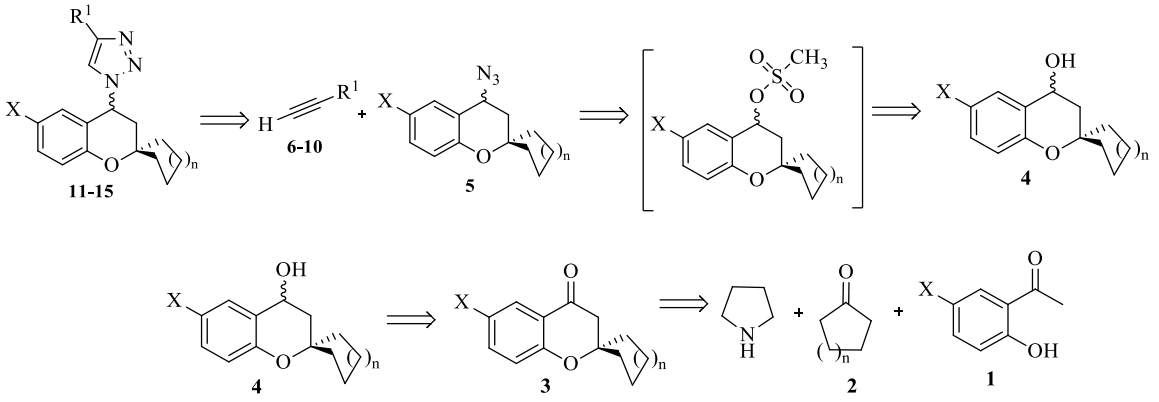
O tratamento para tuberculose é baseado em 2 fases: a fase intensiva, onde são utilizados os antibióticos isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, por 2 meses; e a fase de manutenção (subsequente aos 2 meses da fase intensiva) que consiste no uso de rifampicina e isoniazida.

O relatório divulgado pela OMS em 2017, estimou 600.000 novos casos resistentes à rifampicina, o medicamento mais efetivo no combate da doença. Desses, 490.000 casos também apresentaram resistência aos outros remédios utilizados no combate da tuberculose, o que é conhecido como multirresistência.[13]

1.5 Objetivos Gerais:

Considerando a (i) importância do desenvolvimento de procedimentos para obtenção de novos sistemas heterocíclicos contendo simultaneamente benzopiranos, triazóis e carbonos-espiro, e o (ii) trabalho publicado por Sajja e col.[12] relatando que suberona-triazóis derivados apresentam potencial atividade antimicobacteriana, a presente dissertação tem por objetivo geral desenvolver uma metodologia para a síntese, elucidar estruturalmente os compostos inéditos e avaliar a atividade antimicobacteriana de sistemas tetracíclicos inéditos (**11-16**) contendo, simultaneamente em suas estruturas os heterociclos 4-(alquil/fluormetil/aril)-triazol e carbonos-espiro em anéis de 5, 6 e 7 membros integrados a benzopiranos.

O esquema apresenta a estratégia retrosintética para obtenção dos compostos-alvo.



n = 1, 2, 3 X = H, F, Cl, Br R^1 = C_6H_5, 4-$NH_2C_6H_4$, 3-$OCH_3C_6H_4$, $CH_3(CH_2)_5$, C_3H_4O

[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, *26*, 4292–4295.
[13] WHO Report 2017, Global Tuberculosis Report

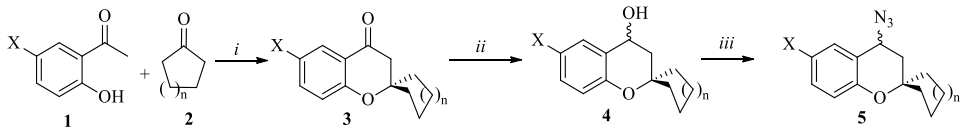
Os produtos alcançados em cada etapa terão suas estruturas confirmadas usando experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio e Carbono (^{1}H e ^{13}C), Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas CG-EM e/ou Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas LC/EM/EM. Um dos triazóis inéditos será caracterizado por RMN 2D para completa atribuição dos sinais da série. Outras técnicas que serão utilizadas são difração de raios X de monocristal quando for possível a obtenção de monocristal e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) para evidenciar a formação do composto.

1.5.1 Objetivos Específicos

Para atingir o objetivo geral deste estudo, são apresentados os seguintes objetivos específicos:

- ✓ Sintetizar uma série inédita de seis 4-azidoespiro[croman-2,1’-cicloalcanos] (**5**), a partir de espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-4-óis (**4**). Os álcoois **4** serão sintetizados a partir da reação de redução das cetonas (**3**) com $NaBH_4$. Previamente, as espiro[croman-2,1’-cicloalcan]-4-onas (**3**) serão obtidas a partir do tratamento de 2-hidroxiacetofenonas (**1**) com as cetonas cíclicas (**2a-c**) na presença de pirrolidina como meio básico (Esquema 2). A síntese das cetonas **3** e dos álcoois **4** já é descrita na literatura para os compostos desta dissertação.

Esquema 2

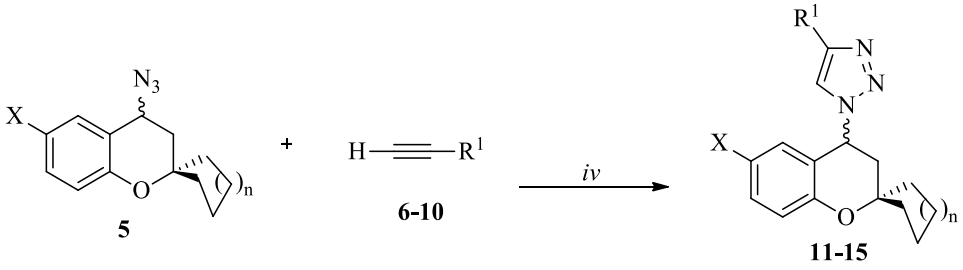


i: Pirrolidina; *ii:* $NaBH_4$, EtOH; *iii:* (a) Et_3N, CH_2Cl_2 anidro, MsCl (b) NaN_3, DMF.
X = H, F, Cl, Br; n = 1, 2, 3.

- ✓ Sintetizar cinco séries de 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11-15**) pela reação de cicloadição 1,3-dipolar regiosseletiva, via *Click Chemistry*, partindo de 4-azidoespiro[croman-2,1’-cicloalcanos] (**5a-f**). As azidas **5** em reações com diferentes alcinos terminais (**6-10**) conduzirão à formação dos compostos desejados (**11-15**), constituindo assim, moléculas que reúnam

espirocromanos, triazóis e espirociclos em uma única estrutura química (Esquema 3).

Esquema 3

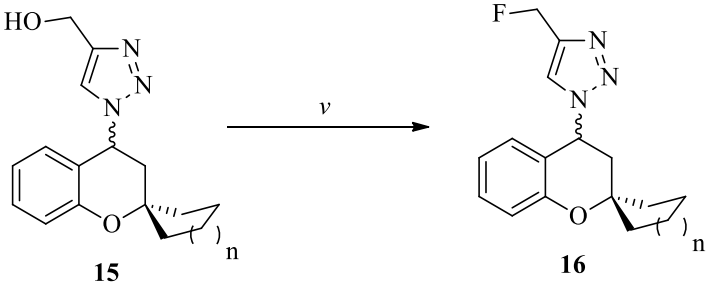


iv: Click Chemistry

X = H, F, Cl, Br; R^1 = C_6H_5, 4-$NH_2C_6H_4$, 3-$OCH_3C_6H_4$, $CH_3(CH_2)_5$, C_3H_4O; n = 1, 2, 3.

- ✓ Sintetizar uma série inédita de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**16**) (4-fluormetil derivados análogos), a partir de reações de 1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**15**) utilizando DAST um reagente de fluoração direta para álcoois e cetonas (Esquema 4).

Esquema 4



v: DAST, CH_2Cl_2 anidro

n = 1, 2, 3.

- ✓ Realizar a avaliação da atividade antimicobacteriana das séries de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (**5a-f**) e 4-(alquil/fluormetil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11-16**) contra cepa micobacteriana do *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv *(MTB)*.

2 REVISÃO DA LITERATURA

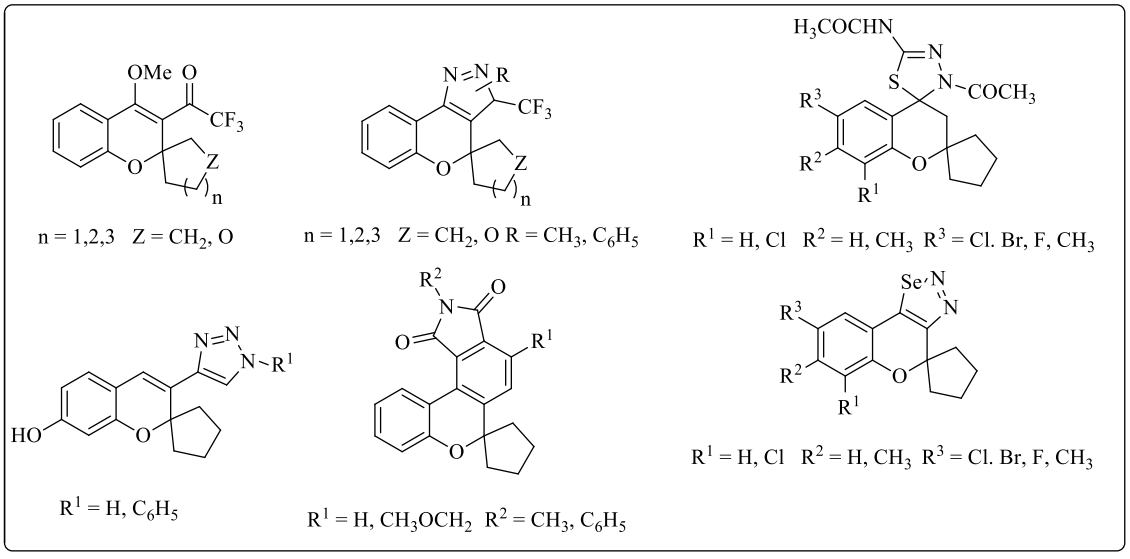
Neste capítulo serão abordados os conceitos e estudos significativos existentes sobre a temática de estudo proposta. Em um primeiro momento serão descritos trabalhos relacionados com a síntese de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (**3**) e de espiro-heterociclos. Posteriormente, serão abordadas referências sobre triazóis e os seus análogos bioativos também apresentadas de maneira sucinta as principais metodologias para a obtenção dos triazóis.

2.1 Precursores espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas

Os heterociclos espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas são usados como precursores dos produtos finais desta dissertação. Por isso sua síntese será abordada nesta revisão.

Considerando a importância de espiro-heterociclos, presente em muitos compostos naturais bioativos, é de relevância a síntese e utilização de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas. Conforme pode ser visto na Figura 8, estas cetonas pertencem a uma importante classe de compostos, que são largamente utilizados na síntese de novos espiro derivados.[15,16]

Figura 8 - Espiro-heterociclos a partir de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas.

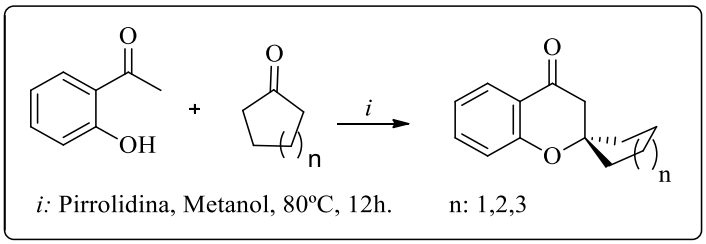


[15] Ko, K. S.; Jang, J. H.; Kim, E.; Park, B. S. *Chem. Commun.* **2006**, 2962-2964.
[16] Battisti, U.; Corrado, S.; Sorbi C.; Cornia A.; Tait A.; Malfacini D.; Cerlesi M.; Calo G.; Brasili L. Med. Chem. Commun. **2014**, *5*, 973.

Deste modo, a utilização das espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas como precursores permite a inserção de uma porção espirocarbocíclica em novas moléculas, visto que, espiro heterociclos apresentam propriedades ainda pouco estudadas e ampla atividade biológica, as quais serão apresentadas a seguir.[17]

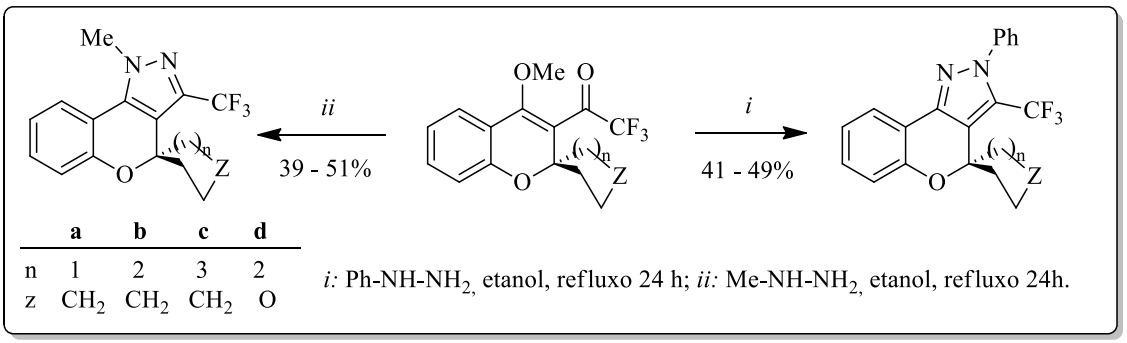
A síntese de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas foi descrita inicialmente por Kabbe como uma reação multicomponente envolvendo a 2-hidroxiacetofenona e as respectivas 1-cicloalquenil-pirrolidinas produzidas *in situ* a partir de cetonas cíclicas e pirrolidina[18] (Esquema 5).

Esquema 5



Com o intuito de produzir sistemas heterocíclicos condensados mais complexos, em 2014, Bonacorso e colaboradores, produziram duas séries de pirazóis obtidos a partir de cetonas α,β-insaturadas provenientes de espiro cromanonas contendo porções espirocarbocíclicas de 5, 6 e 7 membros[19] (Esquema 6).

Esquema 6

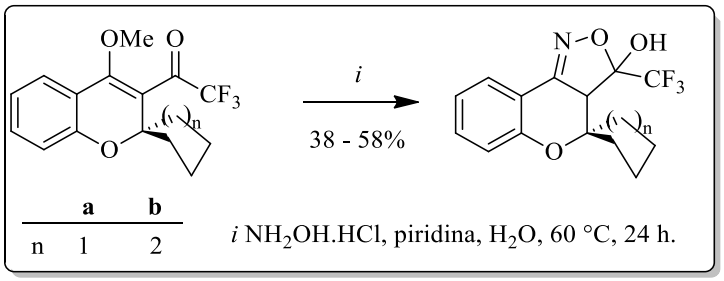


[17] Chen, N. Y.; Ren, P. L.; Zou, M. M; Xu, P. Z.; Shao, S. X.; Xu, Y. X.; Li, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 197-200.
[18] Kabbe, H. J. *Synthesis*, **1978**, 886. (b) Kabbe, H. J, *Angew. Chem. Int.* **1982**, *21*, 241.
[19] Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2014,** *166*, 44-51.

Os pirazóis foram sintetizados a partir de reações de ciclo condensação envolvendo as 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxiespiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etanona e metil hidrazina formando 1-metil-3-(trifluormetil)-1*H*-espiro[cromeno[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloalcanos] e fenil hidrazina, formando os respectivos 2-fenil-3-(trifluormetil)-2*H*-espiro[cromeno[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloalcanos]. Observou-se uma regioquímica no que diz respeito ao substituinte no pirazol, sendo observado que quando a metil hidrazina era utilizada, formava-se apenas o pirazol substituído na posição 1, enquanto que para a fenil hidrazina, ocorria a formação do pirazol substituído na posição 2. Este comportamento é resultante da reatividade das hidrazinas empregadas, uma vez que para a metil hidrazina, o nitrogênio mais reativo é o NH, sendo este inserido na posição β, da 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxiespiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etanona. Enquanto que na fenil hidrazina, devido a ressonância do anel, a amina terminal é mais reativa, sento esta adicionada na posição β.

Ainda no trabalho realizado por Bonacorso[19], com a finalidade de demostrar a versatilidade das etanonas trifluormetil substituídas foram obtidas duas isoxazolinas através da reação das 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas, contendo a porção espirocarbocíclica de 5 e 6 membros, com cloridrato de hidroxilamina na presença de piridina e água (Esquema 7).

Esquema 7



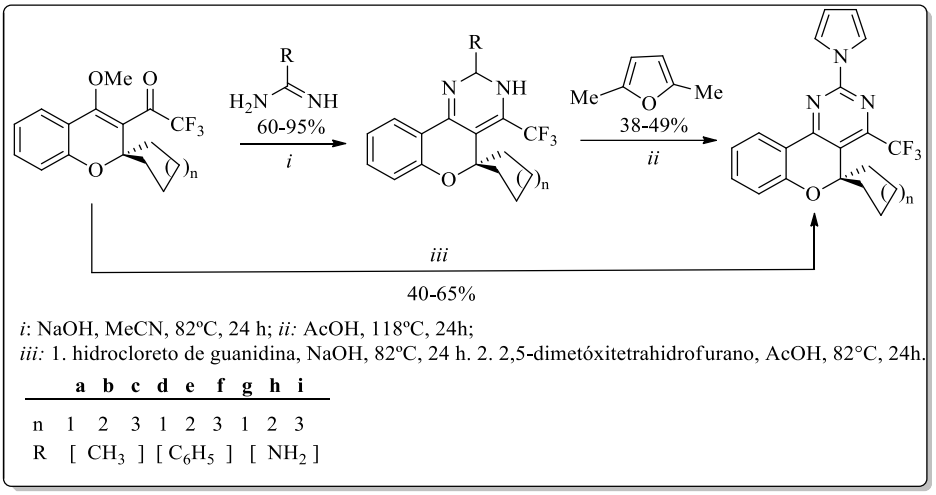
Ainda, utilizando o mesmo precursor descrito por Bonacorso e colaboradores[19] um outro estudo conduzido por Bonacorso e col.[20], demonstrou a utilização de precursores 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas na reação com amidinas foi

[19] Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2014,** *166*, 44-51.
[20] Bonacorso, H. G.; Rosa, W. C.; Oliveira S. M.; Brusco, I.; Brum, E. S.; Rodrigues, M. B.; Frizzo, C. P.; Zanatta N. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2017**, *27*, 1551-1556.

possível a obtenção de 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloalcanos] substituídos na posição 2 com rendimentos de 60-95%.

Assim buscando-se promover uma maior aplicabilidade a partir da 4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloalcanos] estudou-se a reação de Clauson-Kaas utilizando 2,5-dimetóxitetrahidrofurano em meio ácido levou-se a formação 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloalcanos] com rendimentos de 38-49%. Também foi possível obter via reação *one-pot*, com rendimentos de 40-65%, a partir de 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas (Esquema 8).

Esquema 8



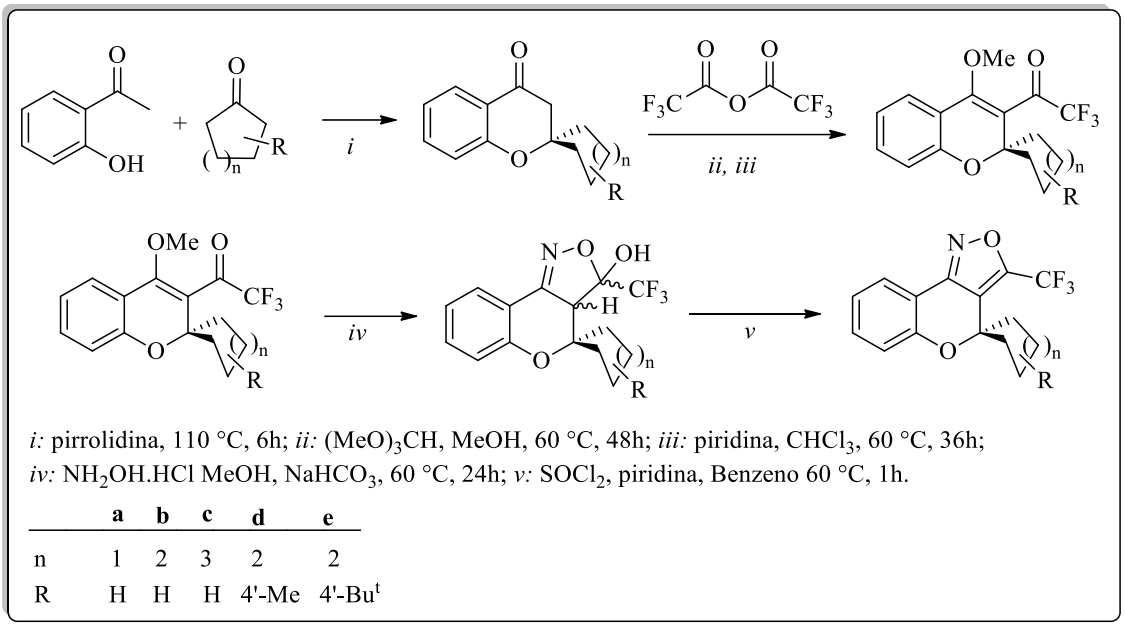
i: NaOH, MeCN, 82ºC, 24 h; *ii:* AcOH, 118ºC, 24h;
iii: 1. hidrocloreto de guanidina, NaOH, 82ºC, 24 h. 2. 2,5-dimetóxitetrahidrofurano, AcOH, 82°C, 24h.

	a	b	c	d	e	f	g	h	i
n	1	2	3	1	2	3	1	2	3
R	[CH_3]			[C_6H_5]			[NH_2]		

Em outro trabalho, utilizando o mesmo precursor desenvolvido por Bonacorso e col.[20], e ampliando os estudos iniciados por Bonacorso e col.[19], um estudo conduzido por Bonacorso e col.[21] demostrou-se a obtenção de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis a partir das 2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas. Em seguida, procedeu-se a desidratação de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis, visando a obtenção de uma série inédita formada por 5 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (Esquema 9).

[20] Bonacorso, H. G., Rosa, W. C., Oliveira, S. M., Brusco, I ; Brum, E. S., Rodrigues, M. B., Frizzo, C. P. Zannata, N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2017**, *27*, 1551-1556.
[19] Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2014,** *166*, 44-51.
[21] Bonacorso, H. G.; Ketzer, A.; Garcia, F. D.; Rosa, W. C.; Calheiro, T. P.; Feitosa, S. C.; Forno, G. M. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; *J. Fluorine Chem.* **2017**, *197*, 6-14.

Esquema 9

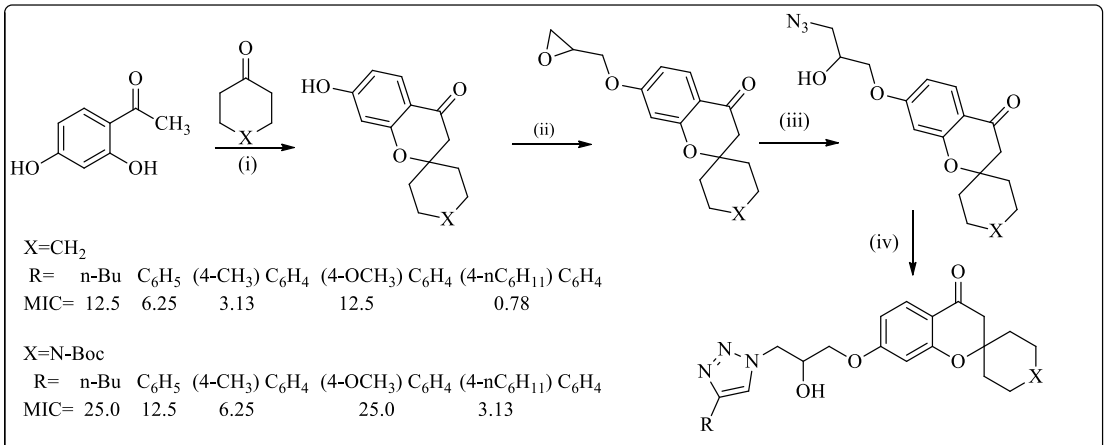


i: pirrolidina, 110 °C, 6h; *ii:* $(MeO)_3CH$, MeOH, 60 °C, 48h; *iii:* piridina, $CHCl_3$, 60 °C, 36h; *iv:* $NH_2OH.HCl$ MeOH, $NaHCO_3$, 60 °C, 24h; *v:* $SOCl_2$, piridina, Benzeno 60 °C, 1h.

	a	**b**	**c**	**d**	**e**
n	1	2	3	2	2
R	H	H	H	4'-Me	4'-Bu^t

Em 2011, Muthukrishnan e colaboradores[8] relataram uma série de novas espirocromanonas triazóis. A maioria dos compostos apresentados exibiram atividade contra a cepa da *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*. Destaca-se um composto desta série que apresentou MIC = 0,78 μg/mL exibindo um potencial melhor que o etambutol, droga usada comercialmente (MIC = 1,56 μg/mL) (Esquema 10).

Esquema 10



X=CH_2

R=	n-Bu	C_6H_5	(4-CH_3) C_6H_4	(4-OCH_3) C_6H_4	(4-nC_6H_{11}) C_6H_4
MIC=	12.5	6.25	3.13	12.5	0.78

X=N-Boc

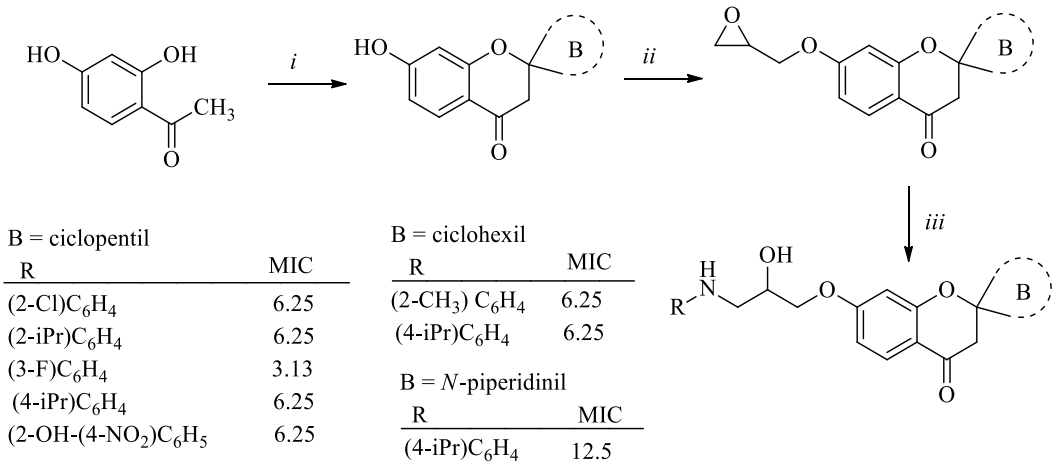
R=	n-Bu	C_6H_5	(4-CH_3) C_6H_4	(4-OCH_3) C_6H_4	(4-nC_6H_{11}) C_6H_4
MIC=	25.0	12.5	6.25	25.0	3.13

i: pirrolidina, acetonitrila, 50º C, 24h; *ii:* epiclorohidrina, K_2CO_3, acetona, refluxo, 12h; *iii:* NaN_3, NH_4Cl, MeOH, refluxo, 5h. (iv) alcino, $CuSO_4$, ascorbato de sódio, t-BuOH/H_2O (1:1), 60ºC, 12h.

[8] Muthukrishnan, M., Mujahid, M., Yogeeswari, P., Sriram, D.; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2387–2389.

Em 2013, Mujahid e colaboradores[8] relataram atividade contra a cepa da *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* a partir de espirocromenonas fundidas com amino-álcool. Foi relatado uma série de 21 novos compostos que foram caracterizados e avaliados sua atividade antimicobacteriana contra o *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. Alguns dos compostos exerceram inibição significativa, o derivado mais promissor exibiu MIC = 3,13 μg/mL (Esquema 11).

Esquema 11



B = ciclopentil

R	MIC
(2-Cl)C_6H_4	6.25
(2-iPr)C_6H_4	6.25
(3-F)C_6H_4	3.13
(4-iPr)C_6H_4	6.25
(2-OH-(4-NO_2)C_6H_5	6.25

B = ciclohexil

R	MIC
(2-CH_3) C_6H_4	6.25
(4-iPr)C_6H_4	6.25

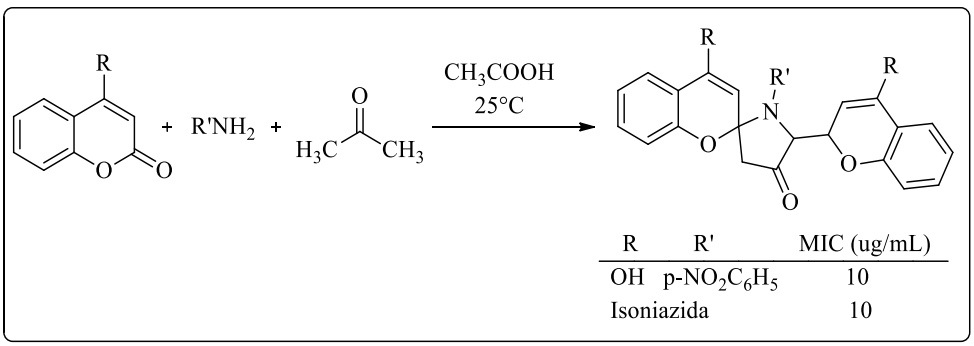
B = *N*-piperidinil

R	MIC
(4-iPr)C_6H_4	12.5

i: ciclopentanona/ciclohexanona/N-Boc-piperidina, pirrolidina, acetonitrila, 50ºC, 24h; *ii:* epiclorohidrina, K_2CO_3, acetona, refluxo, 12h; *iii*: alquil/aril amna, LiBr, MeOH, 25ºC, 12h.

Em 2018 Khan e colaboradores[8] relataram uma síntese multicomponente em apenas uma etapa de novos derivados de espiro[cromeno-2,2-pirrolidina]-4-ona realizada em ácido acético. Um dos compostos apresentou MIC = 10 μg/mL que mostrou atividade comparável com a referência isoniazida nas mesmas concentrações contra MTB H37 Rv (Esquema 12).

Esquema 12



R	R'	MIC (ug/mL)
OH	p-$NO_2C_6H_5$	10
Isoniazida		10

[8] (b) Mujahid, M., Gonnade, R.G., Yogeeswari, P., Sriram, D., Muthukrishnan, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 1416-1419.

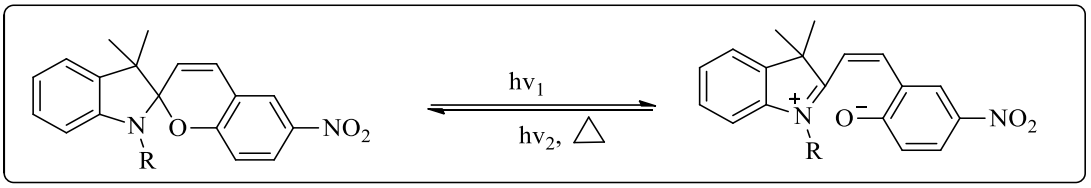
[8] (c) Khan, G. A., Naikoo, G. A., War, J. A., Sheikh, I. A., Pandit, U. J., Khan, I., Harit, A. K., Das, R.; J. Heterocyclic Chem. **2018**, *55*, 699-708.

2.2 Espiro-heterociclos

A síntese e avaliação biológica de espiro-heterociclos vem crescendo exponencialmente nos últimos anos, devido as suas propriedades que são consideradas únicas, tais como a espiroconjugação, efeito anomérico e quiralidade axial.[9,17] Compostos espiro possuem também uma característica assimétrica, devido à quiralidade do carbono espiro.

Em 1900, foi sintetizado o primeiro composto espiro por Bayer e foi relatado como um hidrocarboneto bicíclico onde os dois carbocíclos estão ligados entre si por um carbono tetraédrico de hibridização sp^3.[22,23] A descoberta de reações fotossensíveis de espiro piranos em 1952 proporcionou uma evolução em novos trabalhos na área de memória fotoquímica.[22] Logo, espiro compostos com estrutura acíclica e cíclica em equilíbrio, como o do Esquema 13 podem ser empregado como material fotossensível.

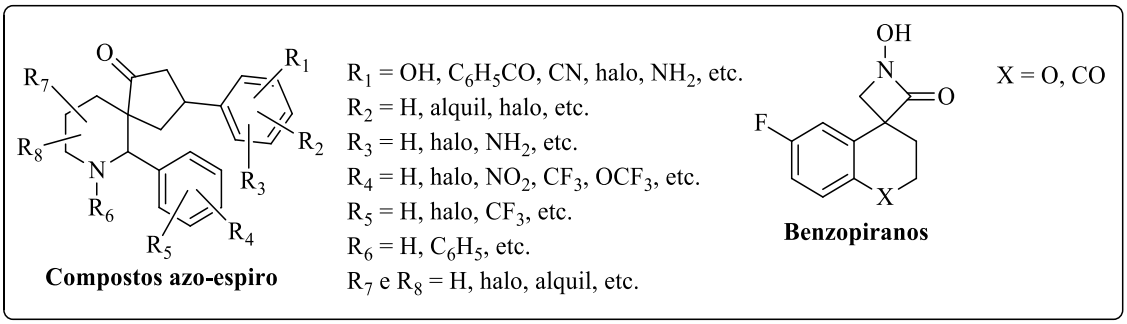
Esquema 13



Os espiros heterociclos exibem uma vasta variedade de atividades biológicas, como os derivados de espiro-oxindol que apresentam atividade antitumoral, antibiótica e antimicrobiana, anti-HIV e antimalárica.[24] Além disso, os compostos azo espiro são utilizados no tratamento de depressão, ansiedade, dor e enxaqueca.[22] Espiro heterociclos derivados de benzopiranos possuem atividade antidiabética, pois são inibidores da aldose redutase.[22] Em vista disso, espiro compostos são importantes chaves para diversas moléculas bioativas[24] (Figura 9).

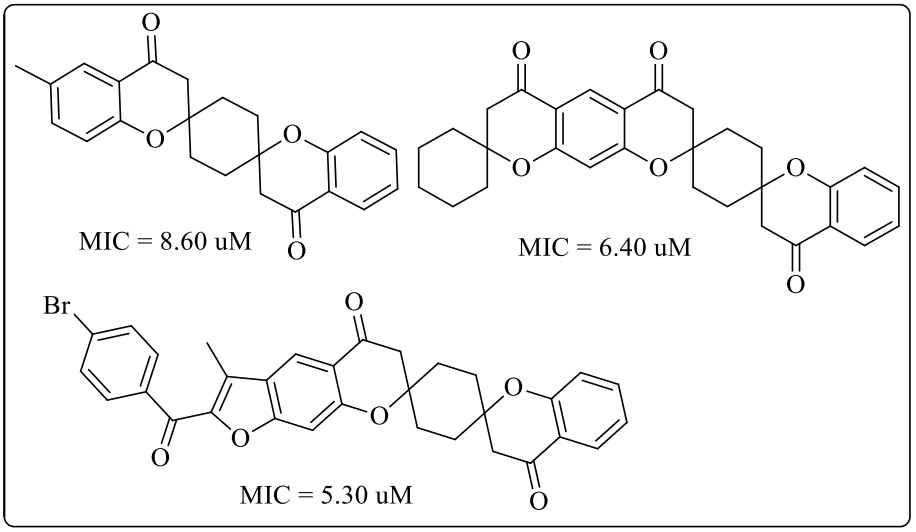
[9] Carreira, M. E.; Fessard, C. T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257-8322.
[17] Chen, N. Y.; Ren, P. L.; Zou, M. M; Xu, P. Z.; Shao, S. X.; Xu, Y. X.; Li, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 197-200.
[22] Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K., *Tetrahedron* **2006,** *62* (5), 779-828.
[23] Bayer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3771
[24] Singh, S. G.; Desta, Y. Z. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155.

Figura 9 - Estrutura de compostos azo-espiro e de espiro heterociclos derivados de benzopiranos



Em 2017, Ashok e colaboradores descreveram a síntese e o potencial biológico de bis-espirocromanonas.[25] Todos os compostos sintetizados foram avaliados contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis H37Rv (ATCC 27294),* constatando que alguns produtos exibiram concentração inibitória mínima mais baixa que o fármaco etambutol (7,64 μg/mL) usada no tratamento da doença (Figura 10).

Figura 10 – Atividade contra *Mycobacterium tuberculosis (MTB) H37Rv* de bis-espirocromanonas



[25] Dongamanti, A., Aamate, V. K., Devulapally, M. G., Gundu, S., Balabadra, S., Manga, V. Yogeeswari, P., Sriram, D., Balasubramanian, S., *Mol Divers*, **2017**, *21*, 999–1010.

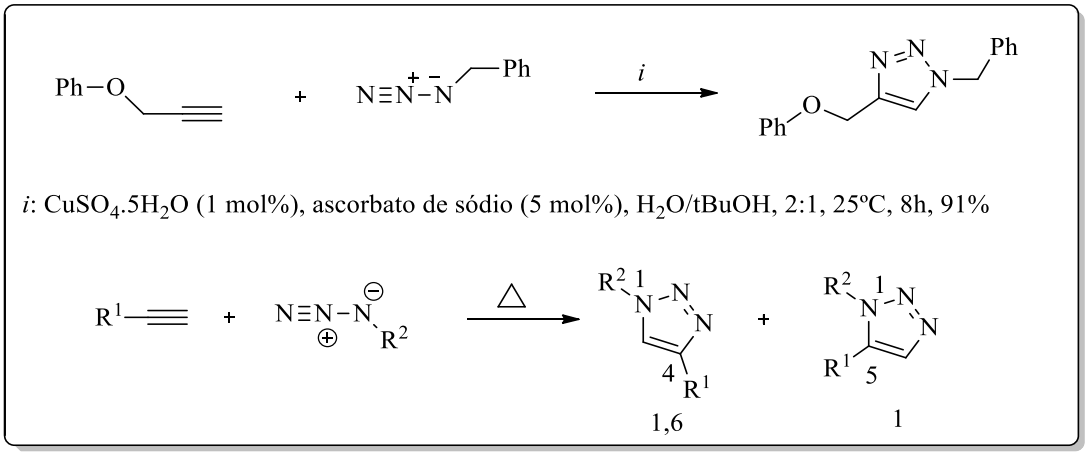
2.3 1,2,3-triazóis

Os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados por diversas rotas sintéticas[1], nesta revisão da literatura será destacado a metodologia de obtenção via cicloadição 1,3-dipolar.

Inicialmente observada por Michael[26] em 1893, e desenvolvida por Huisgen[27] em 1967, no qual foi determinado método de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. Esta reação concertada apresenta vários problemas como a necessidade de longos tempos reacionais e de altas temperaturas. Além disso, apresenta baixos rendimentos e a formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos numa relação 1,6:1 respectivamente, quando alcinos assimétricos estão envolvidos (Esquema 14).

Desta forma, em 2002, Sharpless e colaboradores[10] relataram que diferentes fontes de Cu (I) e solventes podem ser utilizados, sendo que as melhores condições de reação foram a geração de Cu (I) *in situ* através do uso de um sal de Cu(II) e um redutor como ascorbato de sódio, a temperatura ambiente e com a combinação de água e *terc*-butanol como solvente. A reação está apresentada no esquema 14, no qual os autores obtiveram exclusivamente 91% do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.

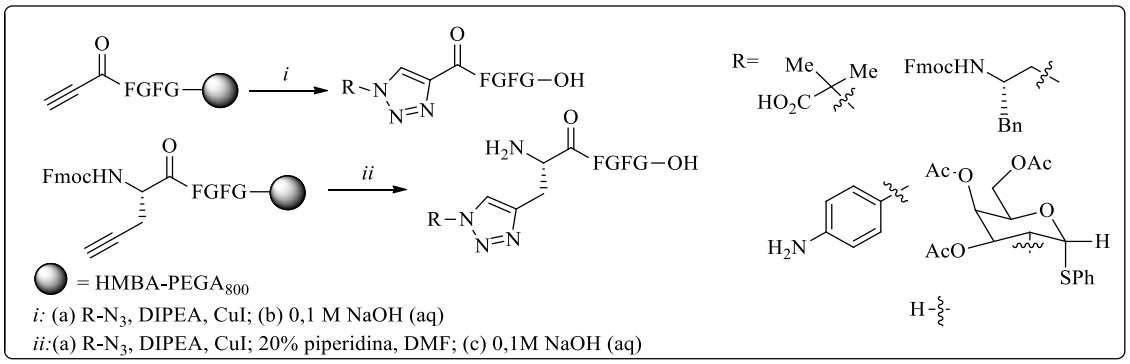
Esquema 14



[1] Melo, J. O.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C., *Quim. Nova* **2006,** *29* (3), 569-579.
[26] Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94
[27] Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494
[10] (a) Rostovtsev, V. V; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Worell, B. T.; J. A. Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, *340*, 457.

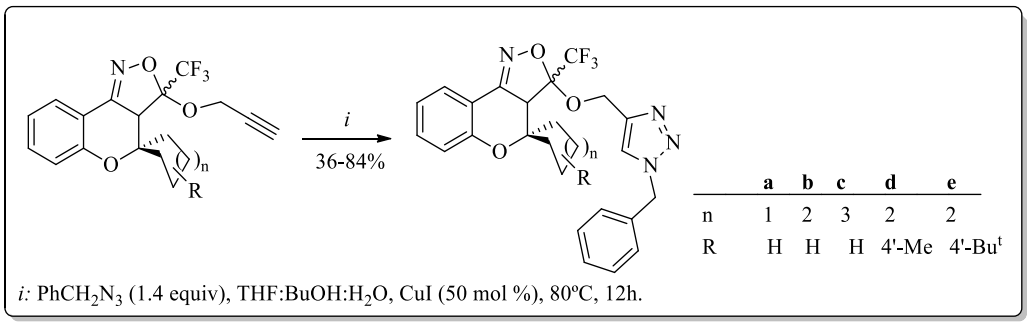
No mesmo ano, Meldal e colaboradores[28] também relataram um procedimento regioespecífico para a síntese de peptidotriazois em fase sólida. Os autores obtiveram excelentes resultados utilizando resinas funcionalizadas com ligação tripla e azidas alifáticas, aromáticas e derivadas de um glicosídeo, obtendo a classe de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituidos em conversão total e rendimento de 75-99%, utilizando CuI em quantidade catalítica (Esquema 15). Foi observado que a reação não ocorre a ausência de CuI e com alcinos internos, além de apresentar maior sensibilidade a azidas bastante impedidas.

Esquema 15



Em um trabalho descrito recentemente por Bonacorso e colaboradores[29], demostrou a obtenção de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)-3,3*a*-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazole-4,1'cicloalcanos] apresentando rendimentos de 36-84% a partir de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar regiosseletiva catalisada por iodeto de cobre (CuAAC), usando benzil azida como bloco construtor NNN *(Click Chemistry)* (Esquema 16).

Esquema 16



[28] TornOe, C. W., Christensen, C., Meldal, M., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
[29] Bonacorso, H. G.; Ketzer, A.; Rosa, W. C. ; Calheiro, T. P. ; Rodrigues M. B.; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. ; Frizzo, C. P.; *J. Fluorine Chem*, 2018, *210*, 142-148.

Os 1,2,3-triazóis são uma importante classe de compostos que tem recebido atenção considerável na última década devido às amplas aplicações no campo farmacêutico[30] e das ciências dos materiais.[31] Os 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos têm atraído interesse significativo por causa de sua ampla gama de atividade biológica, incluindo antimicrobiana[32], anticancerígena[33], antitumorais[30], antitubercular[12,34] e entre outras atividades.

No trabalho descrito Zhang e colaboradores, é evidenciado a síntese e a atividade biológica de 4-(1,2,3-triazol-1*H*-il)cumarinas derivadas.[30] Neste trabalho foram avaliados agentes antitumorais com potencial in vitro contra três linhagens celulares de câncer humano, incluindo carcinoma de mama humano, células MCF-7, células SW480 do carcinoma do cólon e células A549 do carcinoma do pulmão, no qual apresentaram bons resultados em relação a referência doxorubicina (Figura 11).

Figura 11- Atividade biológica de 4-(1,2,3-triazol-1*H*-il)cumarinas derivadas.

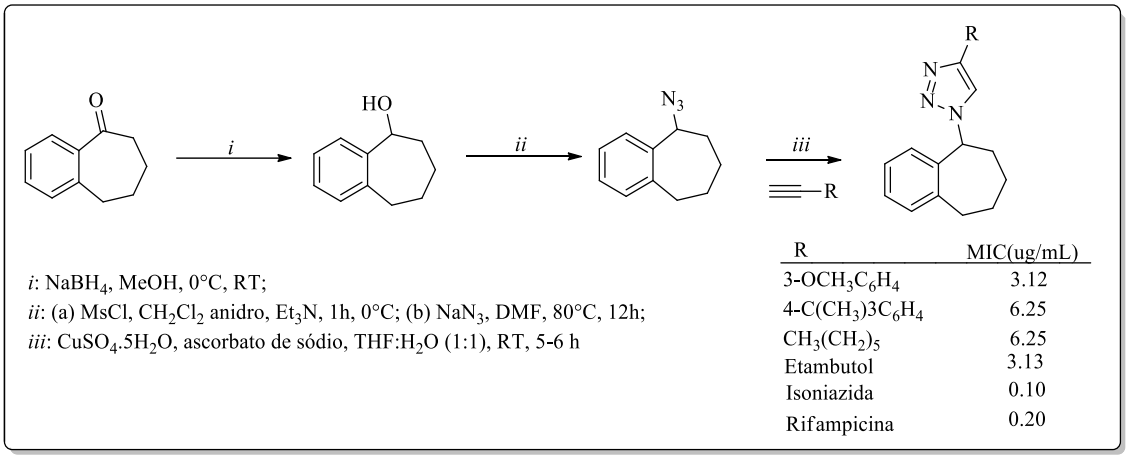
R	IC_{50} (uM) MCF-7	SW480	A549
$CH_2OC_6H_5$	1.72 ± 0.64	4.99 ± 0.42	12.31 ± 0.11
doxorubicina	3.51 ± 0.31	2.43 ± 0.25	1.65 ± 0.09

R^1	IC_{50} (uM) MCF-7	SW480	A549
4-NH_2	2.04 ± 1.10	2.09 ± 0.13	11.85 ± 0.24
4-Br	1.92 ± 0.71	1.31 ± 3.20	24.47 ± 2.50
4-CF_3	11.41 ± 2.30	3.09 ± 2.00	1.62 ± 1.10
4-F	7.00 ± 0.25	1.77 ± 0.03	0.85 ± 0.09
doxorubicina	3.51 ± 0.31	2.43 ± 0.25	1.65 ± 0.09

[30] Zhang, W., Li, Z., Zhou, M., Wu, F., Hou, X., Luo, H., Liu, H., Han, X., Yan, G., Ding, Z., Li, R., *Bioorg. Med. Chem. Lett. 24,* **2014**, 799–807.
[31] (a) Jarowski, P.D., Wu, Y.L., Schweizer, W.B., Diederich, F., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3347-3350.
(b) Varazo, K., Xie, F., Gulledge, D., Wang, Q., *Tetrahedron Lett*. 2008, *49*, 5293-5296.
[32] Kaushik, C.P., Luxmi, R., Singh, D., Kumar, A., *Mol. Divers*. **2017**, *21*, 137-145.
[33] Yadav, P., Lal, K., Kumar, A., Bhushan, S., Guru, S. K., Jaglan, S. *Eur. J. Med. Chem*. **2017**, *126*, 944-953.
[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2016**, *26*, 4292–4295.
[34] Ashok, D., Chiranjeevi, P., Kumar, A. V., Sarasija, M., Krishna, V. S., Sriram, D., Balasubramanian, S., *J. Heterocyclic Chem*, **2018**, *8*, 16997-17007.

No trabalho descrito por Sajja e colaboradores,[12] é evidenciado a síntese e a atividade biológica de benzosuberonas triazóis contra tuberculose. A síntese desenvolvida por Sajja mostra a utilização de diferentes alcinos terminais, que através de uma ciclo adição 1,3-dipolar possibilita a reação de formação de triazol com a azida orgânica, sendo catalisada por sulfato de cobre penta hidratado e ascorbato de sódio. A síntese destas benzosuberonas triazóis substituídas é de extrema relevância, uma vez que alguns substituintes apresentaram ótimos resultados contra a cepa da *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (Esquema 17).

Esquema 17

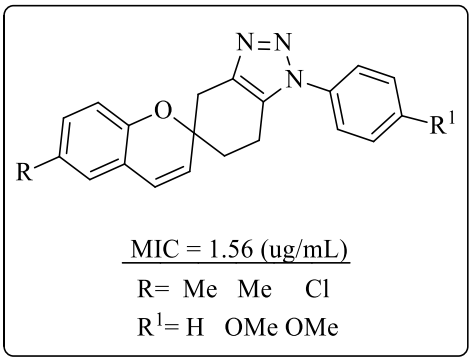


R	MIC(ug/mL)
3-$OCH_3C_6H_4$	3.12
4-$C(CH_3)3C_6H_4$	6.25
$CH_3(CH_2)_5$	6.25
Etambutol	3.13
Isoniazida	0.10
Rifampicina	0.20

Em 2018, Ashok e colaboradores[34] sintetizaram uma nova série de espirocromenonas fundidos com 1,2,3-triazol como potenciais agentes antituberculares. Realizou-se em quatro etapas reacionais usando a estratégia da *Click Chemistry* na última etapa. Alguns compostos apresentaram atividade antimicobiana contra a *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, exibindo uma concentração miníma inibitória (MIC) de 1,56 μg/mL. Além disso foi examinada sua citotoxicidade em células RAW 264.7 (Figura 12).

[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2016**, *26*, 4292–4295.

Figura 12 – Atividade contra *Mycobacterium tuberculosis (MTB) H37Rv* de espirocromonas fundidos com 1,2,3-triazol



Através desta revisão da literatura foi possível observar que o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) vem desenvolvendo, a partir da síntese dos precursores espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas, trabalhos com atividades biológicas interessantes. Além disso, as espirocromanonas reportam diversos artigos que as moleculas apresentam atividade contra as cepas micobacterianas da tuberculose. Também considerando que os 1,2,3-triazóis apresentam atividades biologicas importantes como agentes antitumorais no qual cromanonas foram ligadas a 1,2,3-triazóis e principalmente atividade contra as cepas micobacterianas da tuberculose em que dois artigos publicados recentemente relatam essa atividade. O primeiro artigo reportando a benzosuberonas triazóis e o segundo a espirocromenonas fundidas a 1,2,3-triazóis.[12,34]

Desta forma, observou-se uma lacuna na literatura no qual ainda não se havia estudado a obtenção de espirocromanonas ligadas na posição 4 a 1,2,3-triazóis. A partir disso, essas moléculas poderiam apresentar atividade principalmente contra as cepas microbacterianas da tuberculose já que tanto as espirocromanonas como os triazóis relataram essa atividade biologica. A seguir serão apresentados e discutidos os resultados referentes a este trabalho.

[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2016**, *26*, 4292–4295.
[34] Ashok, D., Chiranjeevi, P., Kumar, A. V., Sarasija, M., Krishna, V. S., Sriram, D., Balasubramanian, S., *J. Heterocyclic Chem*, **2018**, *8*, 16997-17007.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, inicialmente será apresentado o esquema geral deste trabalho e a seguir, serão atribuídas a numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados, assim como as rotas sintéticas propostas incluindo a otimização das condições reacionais, a purificação e os mecanismos propostos para a formação dos produtos.

No primeiro tópico, será apresentado a síntese dos precursores espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (**3a-f**) provenientes de reações envolvendo 2-hidróxi-acetofenonas substituídas (**1a-f**) e cetonas cíclicas (**2a-c**), conforme descrito na literatura.[18] Posteriormente serão abordados reações de redução da função cetona (**3a-f**) utilizando $NaBH_4$, levando à formação de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol[35] (**4a-f**). Serão discutidos também os dados espectroscópios de RMN de ^1H e ^{13}C da série (**4a-f**).

Posteriormente, os compostos (**4a-f**) serão utilizados como substratos para a síntese de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (**5a-f**). Na primeira etapa da reação serão utilizados cloreto de mesila e trietilamina que levarão a formação espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il metanosulfonato não isolados, este intermediário é utilizado como substrato para que na etapa seguinte utilizando azida de sódio conduza para uma reação de substituição nucleofílica que levarão à obtenção das 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (**5a-f**).[12] Serão discutidos também os dados espectroscópios de RMN de ^1H e ^{13}C, como também a elucidação de um dos compostos através de espectros 2D ^1H-^{13}C HSQC e ^1H-^{13}C HMBC.

Consequentemente, serão apresentados e discutidos os dados referentes a síntese 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, a partir das 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos], os quais, reagindo com alcinos terminais selecionados (**6-10**) conduziram a reações de cicloadição 1,3-dipolar regiosseletiva via *Click Chemistry* produzirão em sequência novos 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11-15**).[12] A caracterização espectroscópica desta série que foi feita por RMN de ^1H, ^{13}C, e para o triazol **11b** foi realizado espectros 2D ^1H-^{13}C HSQC e ^1H-^{13}C HMBC.com o objetivo de atribuir completamente os sinais. A partir disso, serão atribuídos os demais compostos da série.

Finalmente, os compostos 1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**15**), serão utilizados como precursores para as reações de fluoração nucleofílica

---

[18] Kabbe, H. J. *Synthesis*, **1978**, 886. (b) Kabbe, H. J, *Angew. Chem. Int.* **1982**, *21*, 241

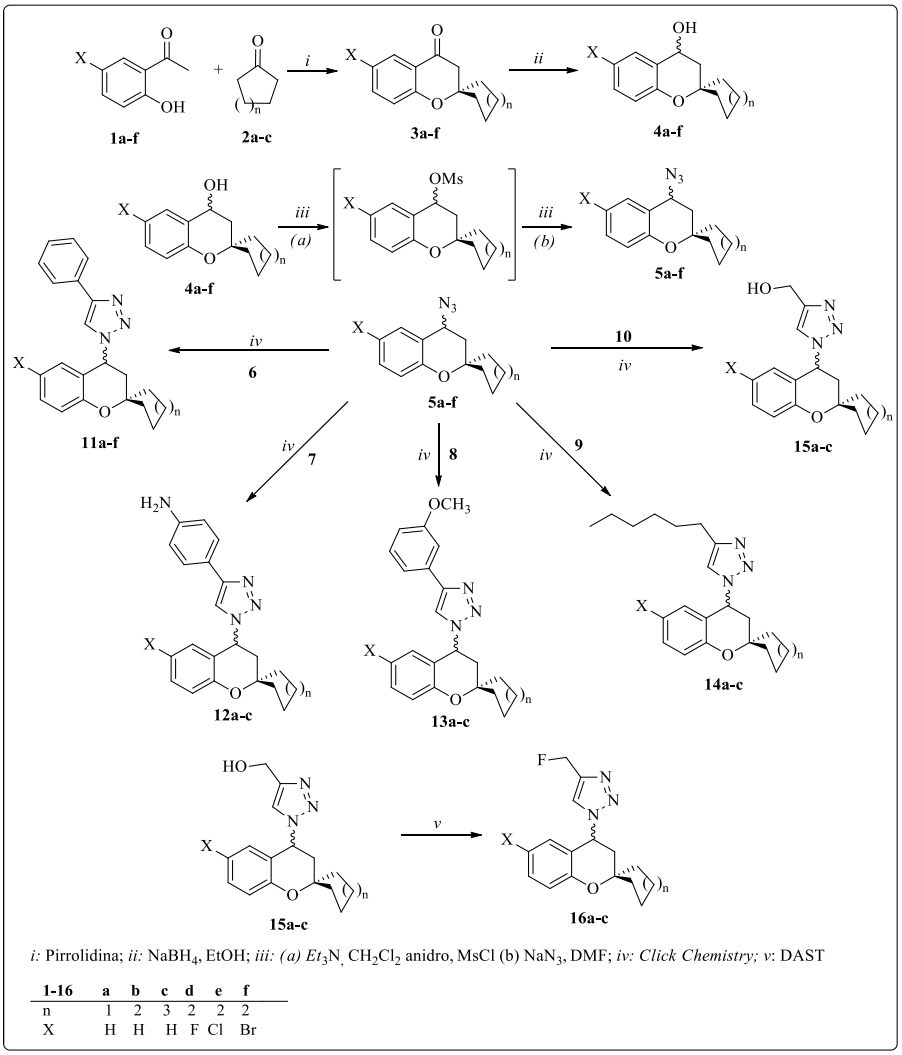
[35] Connors, R. V.; Dai, K.; Eksterowicz, J.; Fan, P.; Fisher, B.; Fu, J.; Li, K.; Li, Z.; McGee, L.; Sharma, R.; Wang, X.; WO 2009/126584 A1 **2009**.

[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2016**, *26*, 4292–4295.

utilizando DAST para substituição do grupo hidroximetil[36] que levarão a obtenção dos compostos 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**16**). A caracterização espectroscópica desta série que foi feita por RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{19}F.

Devido a literatura já reportar atividades frente a cepas micobacterianas do *Mycobacterium tuberculosis*,[12,34] todas as azidas e triazóis obtidos nesta dissertação foram submetidos a testes para avaliar uma possível atividade antimicobacteriana contra MTB. No Esquema 18 está representado o esquema geral da síntese proposta nesta dissertação, onde é possível verificar a rota que permitiu a construção destas moléculas.

Esquema 18



[36] Bonacorso, H. G., Pittaluga, E. P., Porte, L. M. F., Junges A. F., Libero, F. M., Zanatta, N., Martins, M. A. P., *J. Fluorine Chem*, **2015**, *176*, 44–50.

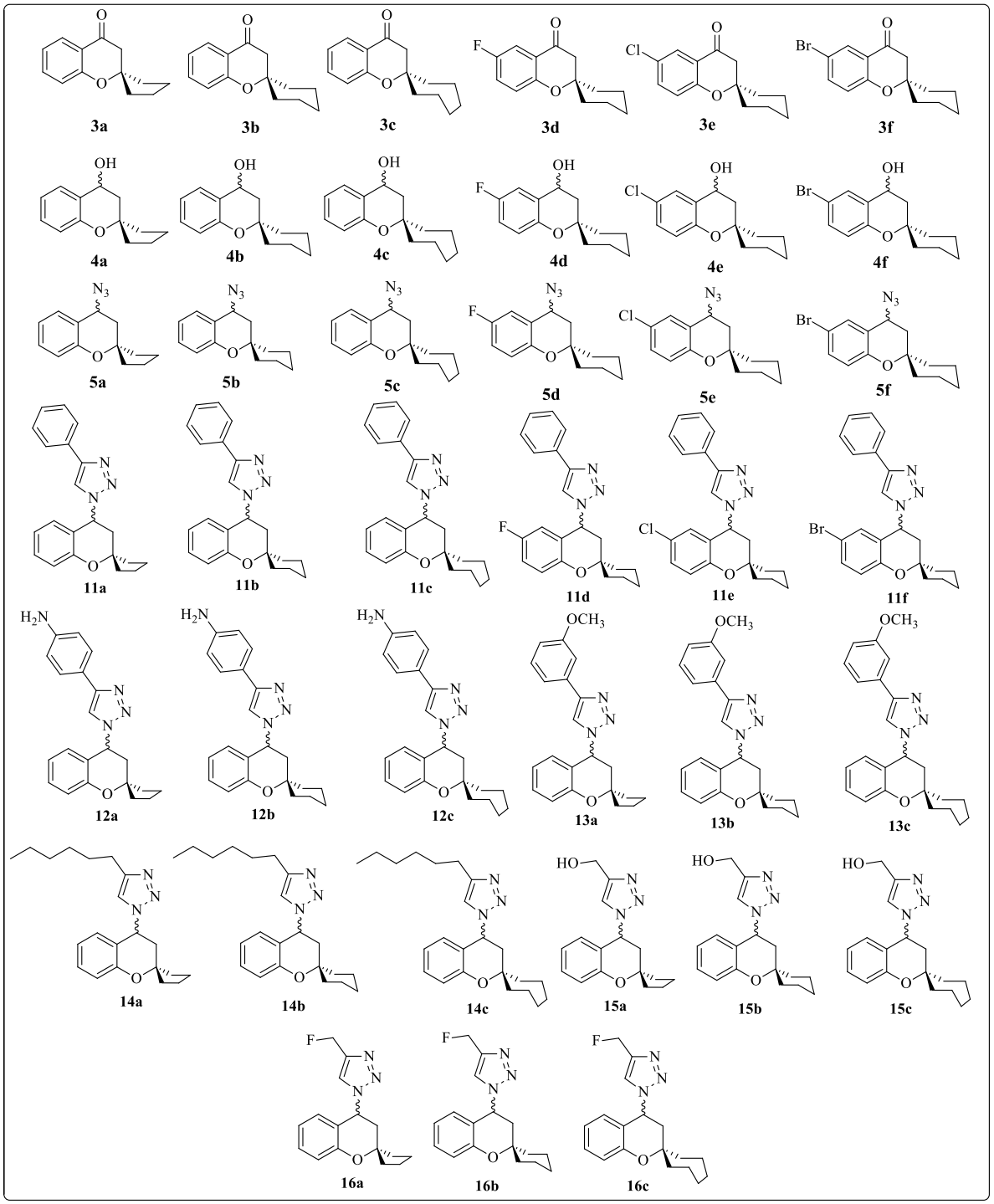
[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2016**, *26*, 4292–4295.

[34] Ashok, D., Chiranjeevi, P., Kumar, A. V., Sarasija, M., Krishna, V. S., Sriram, D., Balasubramanian, S., *J. Heterocyclic Chem*, **2018**, *8*, 16997-17007.

3.1 Nomenclatura e numeração dos compostos

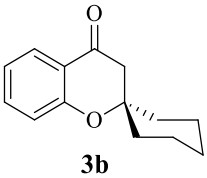
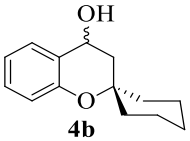
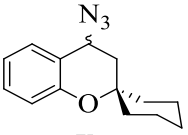
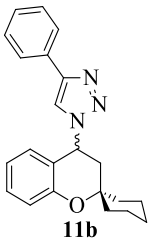
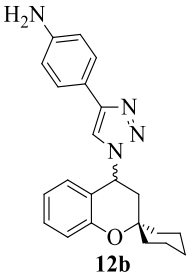
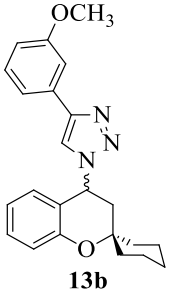
A nomenclatura dada aos compostos seguiu as regras estabelecidas pela IUPAC. Na figura 13, estão representadas as estruturas, numeração dos compostos sintetizados neste trabalho.

Figura 13 - Estruturas e numerações dos compostos sintetizados

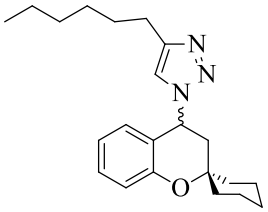
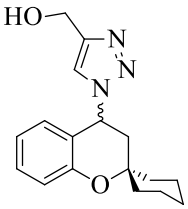
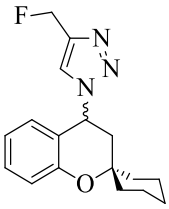


Considerando que a nomenclatura para os demais compostos varia apenas conforme a porção espiro carbocíclica, a nomenclatura dos compostos sintetizados está demonstrada na Tabela 1 e apresenta como exemplo, um composto de cada série para os espirociclos de seis membros.

Tabela 1. Exemplo de nomenclatura das séries sintetizadas.

Composto	Nome (IUPAC)
 **3b**	Espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona
 **4b**	Espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ol
 **5b**	4-Azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano]
 **11b**	4-Fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol
 **12b**	4-(1-(Espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)anilina
 **13b**	4-(3-Metoxifenil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol

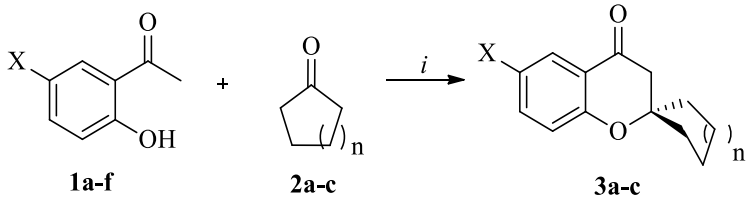
Continuação da tabela 1.

 **14b**	4-Hexil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol
 **15b**	(1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol
 **16b**	4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol

3.2 Síntese de Espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (3a-f)

As espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas foram sintetizadas conforme descrito na literatura por Kabbe[18] e aperfeiçoado pelo grupo NUQUIMHE.[19] As reações consistiram em ciclo condensações envolvendo as 2-hidróxi-acetofenona 5 substituídas e três ciclo alcanonas (**2a-c**) promovidas pela pirrolidina (Esquema 19).

Esquema 19



i: Pirrolidina, 110ºC, 6h.

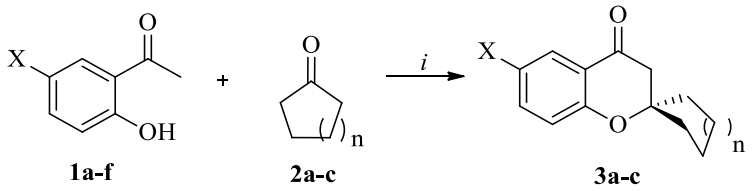
3	a	b	c	d	e	f
n	1	2	3	4	5	6
X	H	H	H	F	Cl	Br

[18] Kabbe, H. J. *Synthesis*, **1978**, 886. (b) Kabbe, H. J, *Angew. Chem. Int.* **1982**, *21*, 241.
[19] Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2014,** *166*, 44-51.

Inicialmente a síntese de espiro cromanona descrita por Kabbe[18] era preparada em tolueno como solvente, a 110 °C, com o tempo variando de acordo com o tamanho do ciclo da ciclo-alcanona. Esta metodologia foi modificada pelo NUQUIMHE visando a remoção do solvente, partindo assim para o aquecimento convencional a 110 °C por 6 horas para todas as espiro-cromanonas. Para ambas as metodologias foram utilizadas quantidades equimolares de 2-hidroxi-acetofenona 5 substituídas (**1a-f**), as cicloalcanonas (**2a-c**) e pirrolidina

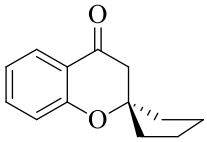
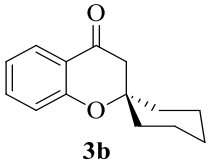
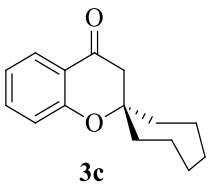
As reações de ciclo-condensação foram conduzidas em quantidades de 50 mmol para cada cetona cíclica (**2a-c**) utilizando aquecimento convencional e agitação magnética, mantendo a mistura em 110 °C por 6 horas. Posteriormente o produto foi isolado mediante a uma destilação a pressão reduzida. As espiro-cromanonas (**3a-f**) foram obtidas como óleos amarelos em rendimentos semelhantes a literatura. As mesmas foram identificadas através de seus pontos de ebulição a pressão reduzida. A tabela 2 descreve os valores de rendimento e ponto de ebulição a pressão reduzida.

Tabela 2. Características e rendimento das espiro cromanonas **3a-f**.



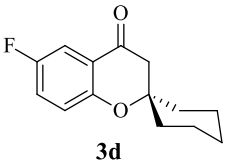
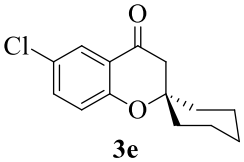
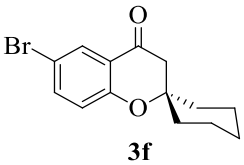
1a-f **2a-c** **3a-c**

i: Pirrolidina, 110ºC, 6h.

Composto	Rend. / lit (%)[a]	P.E. (°C) / Pressão (mbar)	Característica física
 **3a**	75 / 91[37]	130 / 1	Óleo amarelo
 **3b**	95 / 81[37]	157 / 5-6	Óleo amarelo
 **3c**	56 / 84[37]	165/2-3	Óleo amarelo

[37] Brogden, P. J.; Hepworth, J. D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 827-830.

Continuação da tabela 2.

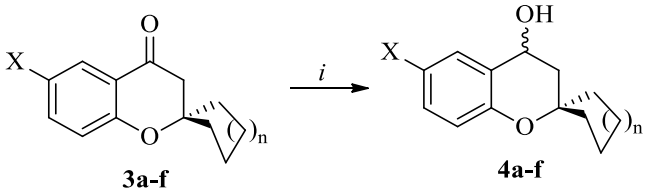
 **3d**	31/[a][38,39]	135/3	Óleo amarelo
 **3e**	33/[a][38,39]	157/1	Óleo amarelo
 **3f**	97/[a][38,39]	155/1	Óleo amarelo

[a] não é informado o rendimento no artigo.

3.3 Procedimento geral para a síntese de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (4a-f)

Os compostos **4a-f** foram sintetizados seguindo a metodologia previamente estabelecida.[35] As reações consistiram em reduções envolvendo 6 espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (**3a-f**) como precursores e utilizando $NaBH_4$ como agente redutor. Estas reações conduziram à formação de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) em rendimentos de acordo com a literatura (Esquema 20).

Esquema 20



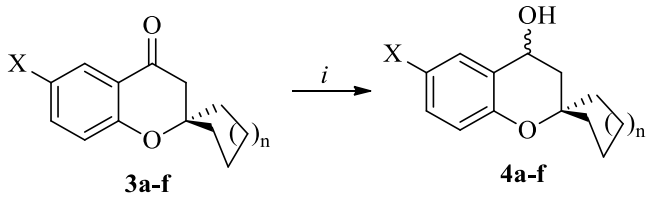
i = $NaBH_4$, EtOH, 80 ºC, 1h

4	a	b	c	d	e	f
n	1	2	3	2	2	2
X	H	H	H	F	Cl	Br

[38] Pawar, M.; Burungale, A.; Karale, B. ARKIVOC (xiii), 2009, 97-107
[39] D. Ashok et al. *Heterocyclic Lett.*, *5*, **2015**, 621-627
[35] Connors, R. V.; Dai, K.; Eksterowicz, J.; Fan, P.; Fisher, B.; Fu, J.; Li, K.; Li, Z.; McGee, L.; Sharma, R.; Wang, X.; WO 2009/126584 A1 **2009**.

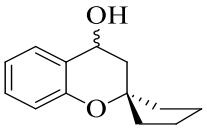
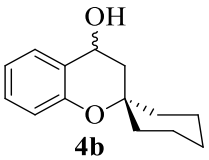
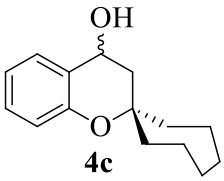
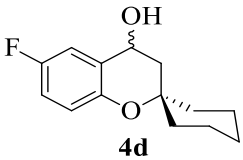
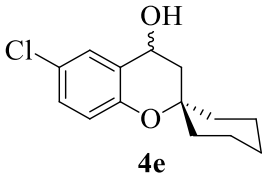
Os espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) foram obtidos na forma de óleos e sólidos em rendimentos semelhantes a literatura.[35] Os espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) foram identificados através de RMN de ^{1}H e ^{13}C. A Tabela 3 descreve os valores de rendimento e ponto de ebulição para os espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) trabalhados.

Tabela 3. Características e rendimento dos espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol **4a-f.**



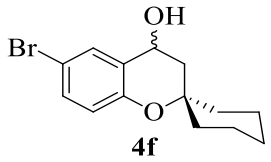
3a-f **4a-f**

i = $NaBH_4$, EtOH, 80ºC, 1h

Produto	Rend. / lit (%)[a]	P.F./ lit (°C)	Característica física
 **4a**	78 / 76[37]	56-58/56-57	Sólido branco
 **4b**	82 / 81[35,37]	64-65/63-64	Sólido branco
 **4c**	80 / 72[37]	-	Óleo amarelo
 **4d**	67[a]	-	Óleo marrom
 **4e**	80[a]	-	Óleo amarelo

[35] Connors, R. V.; Dai, K.; Eksterowicz, J.; Fan, P.; Fisher, B.; Fu, J.; Li, K.; Li, Z.; McGee, L.; Sharma, R.; Wang, X.; WO 2009/126584 A1 **2009**.
[37] Brogden, P. J.; Hepworth, J. D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 827-830.

Continuação da tabela 3.

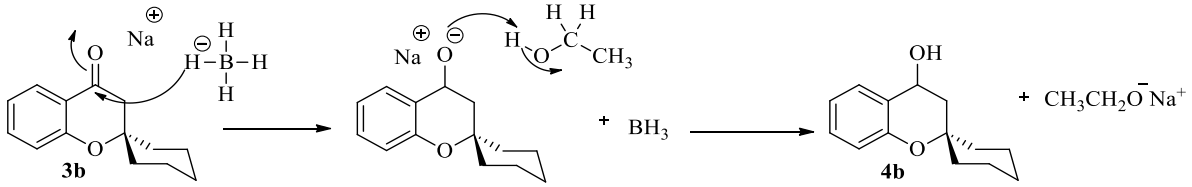
 **4f**	85[a]	-	Óleo marrom

[a] dados não fornecidos na literatura.

Os compostos **4a-f** apresentaram-se no formato de óleos viscosos amarelados, marrom e ou sólidos brancos conforme descrito na literatura.[35] Os rendimentos para estes espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol quando comparados com os descritos anteriormente, apresentaram resultados satisfatórios, variando de 67 à 85%.

Utilizado a cetona **3b** como padrão e para o melhor esclarecimento da formação dos espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**), no Esquema 21 está detalhado o mecanismo proposto para a formação do espiro-álcool **4b**. O mecanismo procede em duas etapas, em um primeiro momento o $NaBH_4$ age como redutor, no qual é muito efetivo na transformação de cetonas e aldeídos em álcoois secundários. Logo um dos hidrogênios do boro hidreto de sódio é capaz de atacar o carbono da carbonila (**3b**), que transfere seu par de elétrons de ligação para gerar um íon alcóxido. Em uma segunda etapa, ocorre a protonação do oxigênio pelo solvente (EtOH) levando a formação do espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ol (**4b**).

Esquema 21



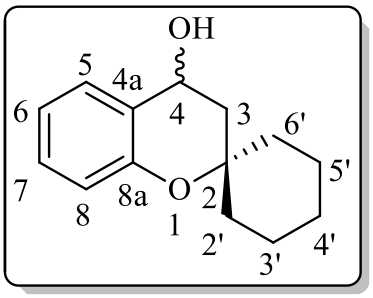
3.3.1 Identificação espectrométrica de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (4a-f)

Os compostos da série **4a-f** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C. Apesar de todos os espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) já serem conhecidos, foram feitas as análises de RMN para verificar sua obtenção.

[35] Connors, R. V.; Dai, K.; Eksterowicz, J.; Fan, P.; Fisher, B.; Fu, J.; Li, K.; Li, Z.; McGee, L.; Sharma, R.; Wang, X.; WO 2009/126584 A1 **2009**.

Desta forma, a elucidação estrutural foi realizada através de RMN de ^{1}H e ^{13}C, utilizando como base o espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ol **4b**, previamente descrita.

Figura 14 - Representação estrutural demonstrando a numeração para o composto **4b**



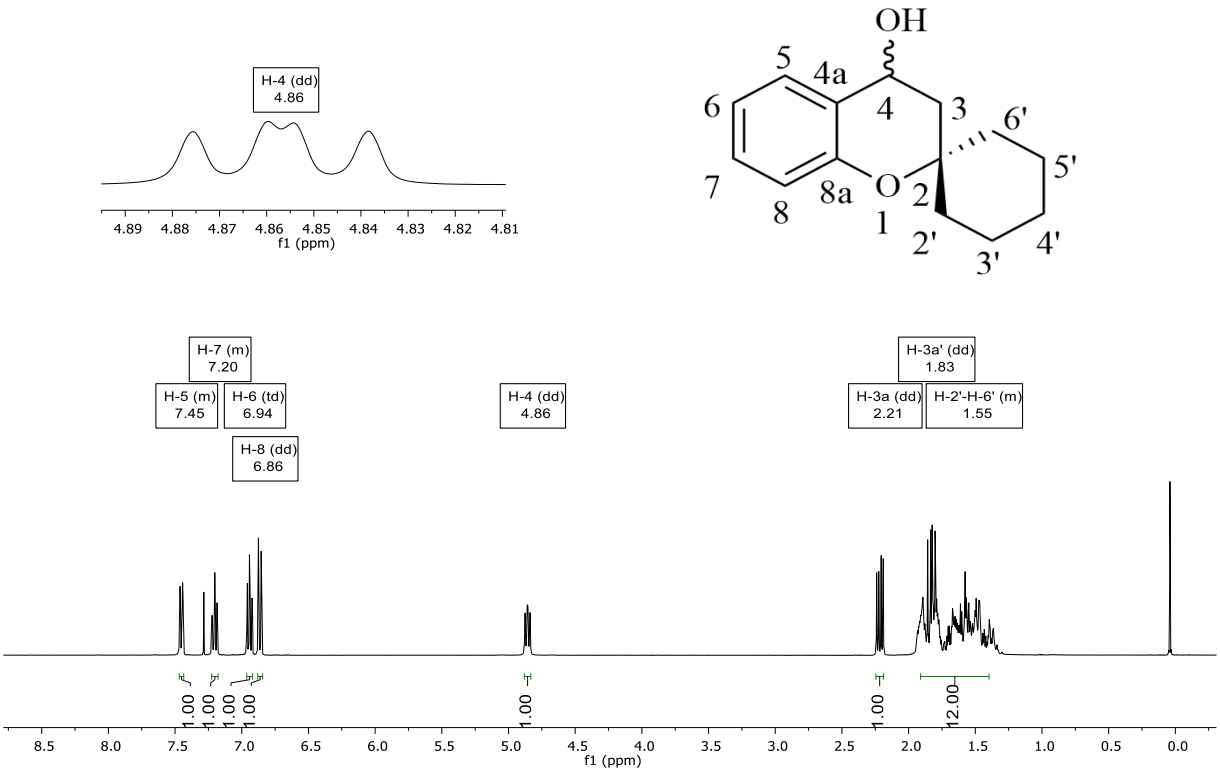
3.3.1.1 RMN ^{1}H e ^{13}C

Os álcoois foram identificados pela presença de sinais característicos por RMN de ^{1}H e ^{13}C. A Figura 15 apresenta o espectro de RMN de ^{1}H em clorofórmio-*d* a 400 MHz para o composto **4b**. Na região dos aromáticos há a presença de dois mulipletos em 7,46-7,44 ppm e 7,25-7,15 ppm que são referentes aos hidrogênios H-5 e H-7, respectivamente. O sinal em 6,94 ppm refere-se ao hidrogênio H-6 na forma de tripleto de dubletos com constantes de acoplamento de $^{1}J_{HH}$ = 7,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 1,0 Hz. O sinal do H-8 aparece em 6,86 ppm na forma de dupleto de dubletos com constantes de acoplamento de $^{1}J_{HH}$ = 8 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 1,0 Hz. Os hidrogênios H-6 e H-8 são blindados pelo éter cíclico ligado na posição 8a por ressonância, fazendo com que ambos apareçam blindados no espectro em comparação ao valor de benzeno não substituído de δ 7,27 ppm.[35,40] Em 4,86 ppm refere-se ao sinal do hidrogênio ligado ao C-4 que está na forma de dupleto de dubletos com constantes de acoplamento de $^{1}J_{HH}$ = 8,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 6,0 Hz. O hidrogênio ligado ao oxigênio do álcool ligado a posição 4 do heterociclo, segundo a literatura fica sobreposto sobre os hidrogênios da porção espiro, não sendo possível identificar. Na região de campo alto é possível identificar os hidrogênios diasterotópicos ligados ao carbono C-3 da cromanona. Em 2,21 ppm é possível observar o H-3a com constantes de acoplamento de $^{1}J_{HH}$ = 13,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 6,0 Hz e em 1,83 ppm o H-3a' com constantes de

[35] Connors, R. V.; Dai, K.; Eksterowicz, J.; Fan, P.; Fisher, B.; Fu, J.; Li, K.; Li, Z.; McGee, L.; Sharma, R.; Wang, X.; WO 2009/126584 A1 **2009**.
[40] Ketzer, A. SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO-TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017.

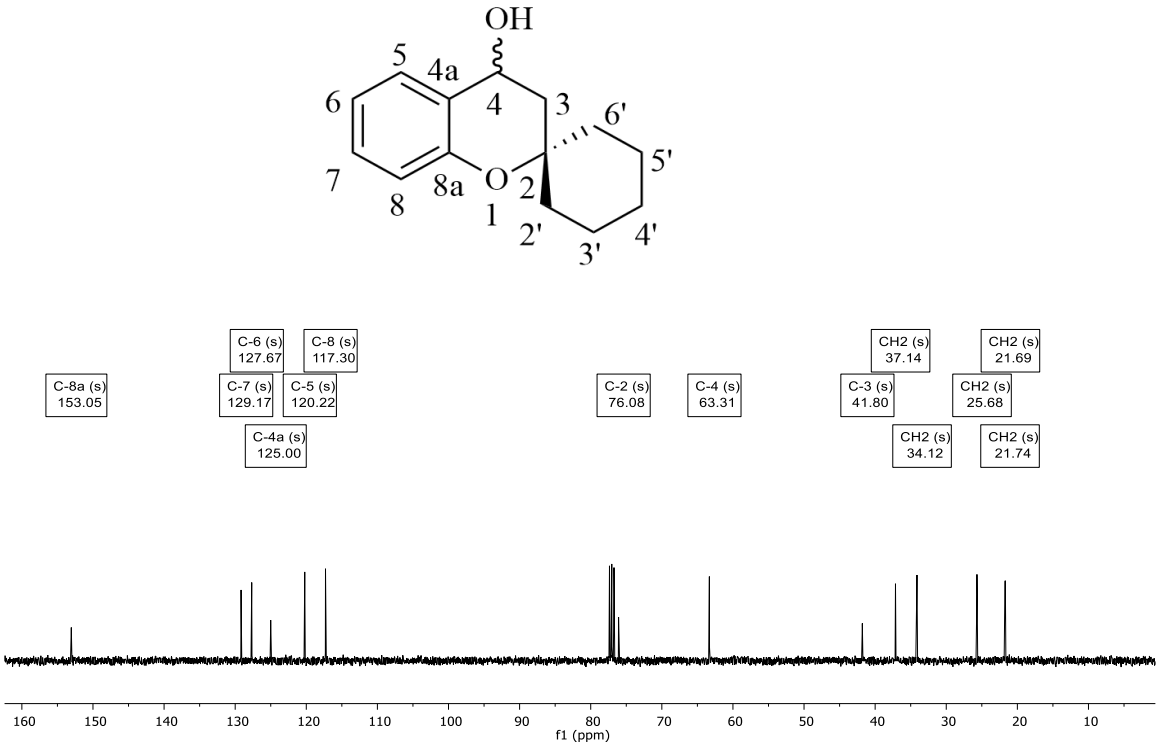
acoplamento de $^{1}J_{HH}$ = 13,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 8,0 Hz. Em δ 1,78-1,35 ppm, os multipletos referentes aos idrogênios da porção espirocarbocíclica.

Figura 15 – Espectro RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ à 400 MHz de espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ol **4b**



Na figura 16 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C para a espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ol **4b** em clorofórmio-*d* à 100 MHz pode-se observar o carbono quartenário C-8a em δ 153,3 ppm. Os sinais referentes aos carbonos aromático C-7, C-5, C-4a, C-6 e C-8 aparecem em 129,6, 128,3, 125,0, 120,2 e 117,3 ppm respectivamente. O carbono espiro C-2 apresentou 76,0 ppm, enquanto que os carbonos da porção espiro carbocíclica C-2' - C-6' aparece em δ 37,1 – 21,6 ppm. O C-4 está evidenciado por um sinal em δ 63,3 ppm e o C-3 encontra-se em 41,8 ppm.

Figura 16 - Espectro RMN de ^{13}C em $CDCl_3$ à 100 MHz de espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ol **4b**



3.4 Síntese de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (5a-f)

Nesta seção será abordada a síntese e identificação espectroscópica de uma série inédita de 6 novos 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (**5a-f**). A respectiva série de compostos (**5a-f**) foi obtida inicialmente a partir de uma reação substituição nucleofílica S_N2 empregando espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) e cloreto de mesila que leva a formação de intermediários espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il metanosulfanato não isolados. Estes posteriormente através de uma reação de substituição formarão azidas mediante a utilização de azida de sódio.

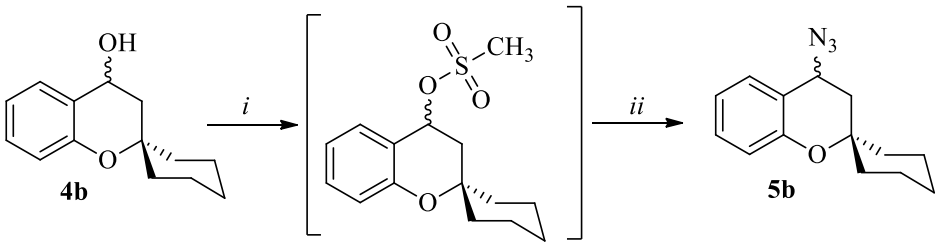
Em um primeiro momento foi testado a metodologia descrita previamente no Sajja em 2016,[12] no qual sintetizou-se azido-benzosuberonas a partir das álcool-benzosuberonas com cloreto de metanosulfonila e trietilamina. Demonstrado assim a formação inicialmente de um intermediário mesilado, pois álcoois secundários não são bons grupos de saída diferentemente

[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2016**, *26*, 4292–4295.

de grupos mesilados. Em seguida, adicionou-se a azida de sódio empregando dimetilformamida como solvente, a 80ºC com tempo reacional de 12 horas levando a formação do produto.

Entretanto na primeira etapa reacional para obtenção das azidas, notou-se a competição entre a substituição nucleofílica S_N2 e a eliminação E_2 na formação dos compostos mesilados. Desta forma, na tentativa de minimizar a formação de eliminação E_2 e aumentar a formação do produto substituído SN_2, se fez necessário a otimização das condições reacionais nas quais o composto **5b** foi utilizado para padronização. Então como os álcoois (**4a-f**) não são bons grupos de saída e não levam a formação das azidas (**5a-f**) foi necessário a formação dos compostos mesilados. Na otimização das condições reacionais houve a variação do tempo e da equivalência empregada entre o material de partida e os reagentes utilizados para a formação dos compostos mesilados. Deve-se salientar que em todos os testes realizados não foi possível o acompanhamento da reação através de cromatografia em camada delgada na primeira etapa da reação, pois o fator de retenção (Rf) o qual é a razão entre a distância percorrida pela substância em questão e a distância percorrida pelo material de partida era o mesmo. Somente na segunda etapa da reação foi possível o acompanhamento, devido ao Rf do produto final ser diferente do intermediário. A tabela 4 mostra as condições otimizadas.

Tabela 4. Otimização reacional para os compostos **5a-f**



Entrada	Base (eq)	Tempo (min)	Rendimento 5b (%)
1	Et_3N (7)	60	25
2	Et_3N (7)	15	43
3	Et_3N (6)	15	46
4	Et_3N (5)	15	50
5	Et_3N (4)	15	60
6	Et_3N (4)	30	35
7	Et_3N (4)	10	55
8	Et_3N (4)	5	45
9	Et_3N (3)	15	48

Reações e condições: (i) **4b** (1 eq), MsCl (4 eq), CH_2Cl_2 anidro (20 mL), 0ºC; (ii) NaN_3 (2,5 eq), DMF (20mL), 80ºC, 12h.

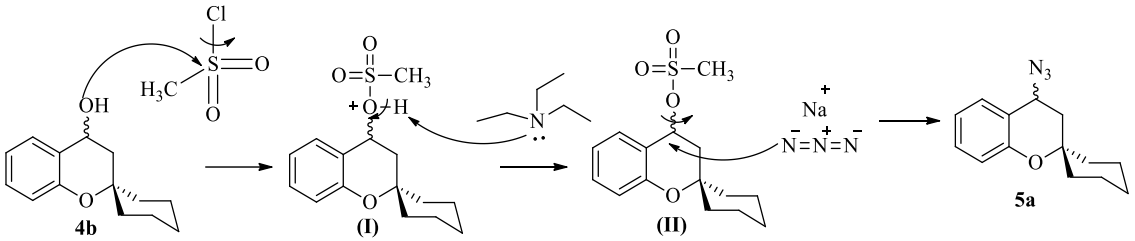
Na Tabela 4 (entrada 1) foi usada mesma metodologia descrita na literatura[12] no qual foi empregado 7 equivalentes de base no caso a trietilamina em relação ao precursor **4b** em um tempo de 60 minutos, em que se obteve um rendimento de 25%. Nesta reação foi observada a formação do produto de eliminação, de análises de RMN de ^{1}H e ^{13}C, em uma proporção de 1:0.2 de substituição. Assim, foi necessário a obtenção do produto puro, no caso somente o produto de substituição, que foi obtido através de uma coluna cromatográfica diluída somente em hexano. Desta forma utilizou-se o produto de substituição como padrão para as reações posteriores. Na tabela 4 (entrada 2) diminuiu-se o tempo reacional para 15 minutos[41], no intuito de diminuir a eliminação em relação a substituição notou-se um rendimento 43%. Então, na Tabela 4 (entradas 3, 4 e 5) mantendo-se o tempo da entrada 2, variou-se a proporção de base em relação precursor **4b** em 6, 5 e 4 equivalentes e obteve-se rendimentos de 46%, 50% e 60% respectivamente. Pode-se concluir que a medida que se diminuiu a proporção de base em relação ao precursor melhorou-se o rendimento, sendo a utilização de 4 equivalentes o melhor resultado. Por fim na tabela 4 (entradas 6, 7 e 8) alterou-se o tempo de reação mantendo-se as condições reacionais da entrada 5, no intuito de avaliar qual seria o tempo ideal para a reação. Assim por tempo de 30 minutos na entrada 6 obteve-se um rendimento de 35% é possível justificar esse rendimento ao fato de haver a competição entre a substituição e a eliminação. Quando se reduziu o tempo para 10 e 5 minutos[42, 43] na tabela 4 (entradas 7 e 8), observou-se melhores rendimentos, entretanto não houve tempo suficiente para todo o consumo do material de partida. Na tabela 4 (entrada 9) diminuiu-se ainda mais a proporção da base Et_3N para 3 equivalentes mantendo-se o tempo de 15 minutos para observar se havia maior rendimento, entretanto, isso não foi observado. Logo concluiu-se a melhor condição reacional na tabela 4 foi entrada 5 com um rendimento de 60% em que se utilizou 4 equivalentes de base em um tempo reacional de 15 minutos.

Para o melhor esclarecimento da formação das azidas (**5a-f**), no esquema 22 está detalhado o mecanismo proposto para a formação destas 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos]. Partindo do espiro cromanol (**4b**) é proposto que o cloreto metanossulfonila sofra um ataque do oxigênio do espiro cromanol (**4b**), que realiza uma reação de substituição levando a formação do composto (**I**) que por sua vez sofre um ataque da base, no caso uma desprotonação pela trietilamina que captura o hidrogênio, formando o intermediário (**II**) com o

[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2016**, *26*, 4292–4295.
[41] Neidhöfer, J.; Blechert, S.; *Synthesis*, **2004**, *18*, 3047–3054.
[42] Duffy, E. M.; Bhattacharjee, A.; WO 2012/173689 A2 **2012**.
[43] Kavala, M.; Mathia, F.; Kozísek, J.; Szolcsanyi, P. *J. Nat. Prod*. **2011**, *74*, 803–808.

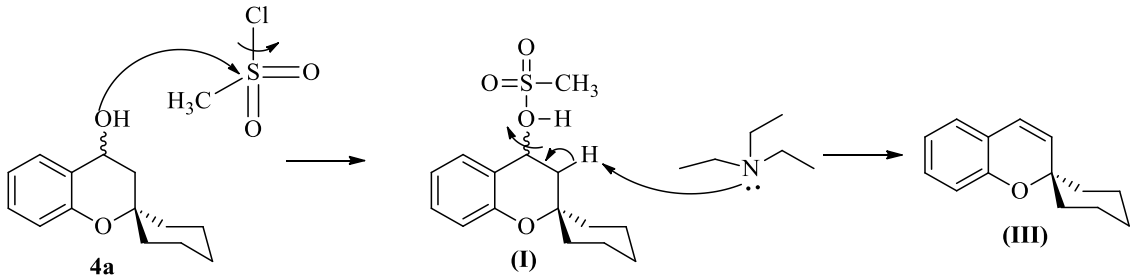
grupo mesila que é um bom grupo de saída. Logo este sofre um ataque dos pares de elétrons do nitrogênio da azida de sódio ocorrendo uma substituição nucleofílica levando a formação do produto (**5a**).

Esquema 22



No entanto, apesar da formação das azidas espiro cromanonas (**5a-f**) houve também a formação de alcenos provenientes do produto de reações de eliminação E_2. No esquema 23 é proposto o mecanismo de eliminação, no qual inicialmente é proposto que o cloreto metanossulfonila sofra um ataque do oxigênio do espiro cromanol (**4b**), que realiza uma reação de substituição levando a formação do composto (**I**) que por sua vez sofre um ataque da base no hidrogênio do carbono adjacente ao grupo de saída, levando desta forma ao produto de eliminação (**III**). Isso pode ser explicado pela utilização de bases fortes ou volumosas que podem atacar em dois sítios eletrofílicos diferentes: nos átomos de hidrogênios do carbono em que o grupo de saída está ligado ou nos átomos de hidrogênios carbono adjacente ao grupo de saída. Isso acontece em bons grupos de saída, como é o caso do composto intermediário (**I**). No esquema 23 está elucidado o mecanismo da reação de eliminação E_2 para melhor esclarecimento.

Esquema 23

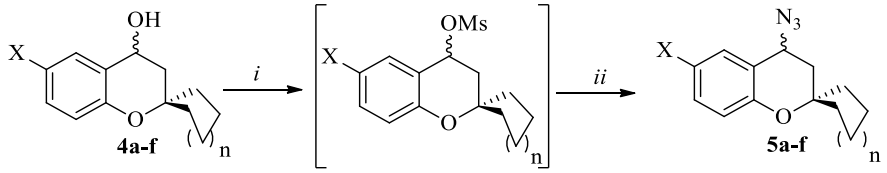


3.4.1 Purificação dos compostos

Após o término do tempo reacional, a fim de remover o solvente dimetilformamida adicionou-se 20 mL de água destilada e a mistura foi extraída em funil de extração com éter etílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com 20 mL de uma solução aquosa de cloreto de sódio saturada e então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto bruto então foi cuidadosamente purificado por cromatografia em coluna de sílica gel empregando somente hexano como o eluente.

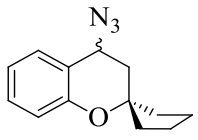
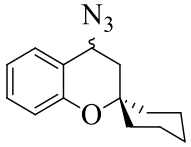
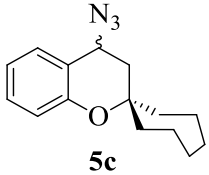
Os produtos sintetizados apresentaram-se geralmente na forma de óleos amarelos e laranjas, com rendimentos na faixa de 60 a 80%. Todos os compostos sintetizados foram identificados por técnicas espectroscópicas de RMN de ^{1}H e ^{13}C e espectrometria de massas. Na tabela 5 estão representados o rendimento e as características das azidas **5a-f.**

Tabela 5. Rendimento e características físicas de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] **5a-f**

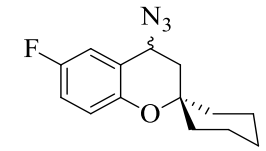
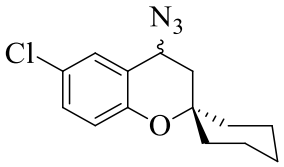
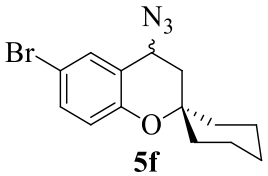


i: 1 eq dos compostos 4a-f, 4 eq de MsCl, 4 eq de Et_3N, CH_2Cl_2 anidro, 15 min, 0ºC *ii:* NaN_3, DMF, 12h, 80ºC

4-5	a	b	c	d	e	f
n	1	2	3	2	2	2
X	H	H	H	F	Cl	Br

Composto	Rendimento (%)	Característica física
 **5a**	64	Óleo amarelo
 **5b**	60	Óleo amarelo
 **5c**	63	Óleo amarelo

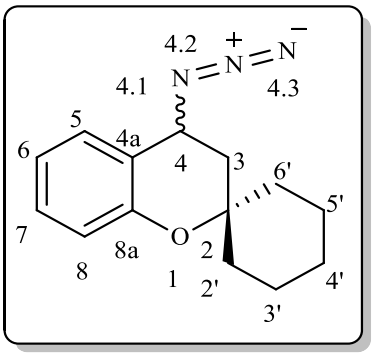
Continuação da tabela 5:

 **5d**	80	Óleo amarelo
 **5e**	70	Óleo amarelo
 **5f**	77	Óleo laranja

3.5 Identificação espectroscópica dos compostos 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (5a-f)

Os compostos da série (**5a-f**) foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^{1}H, ^{13}C. O padrão de fragmentação de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM) também foi utilizado para a caracterização dos compostos. Para exemplificação, foram feitos espectros 2D ^{15}N-^{1}H HMBC, ^{13}C-^{1}H HMBC e ^{13}C-^{1}H HSQC do composto **5b**. Será discutida nesta seção a atribuição de sinais para o composto **5b**, uma vez que devido à natureza dos substituintes não foram observadas grandes diferenças nos espectros de RMN para os demais compostos da série **5**. A figura 17, mostra a numeração adotada para atribuição espectroscópica para o composto **5b**.

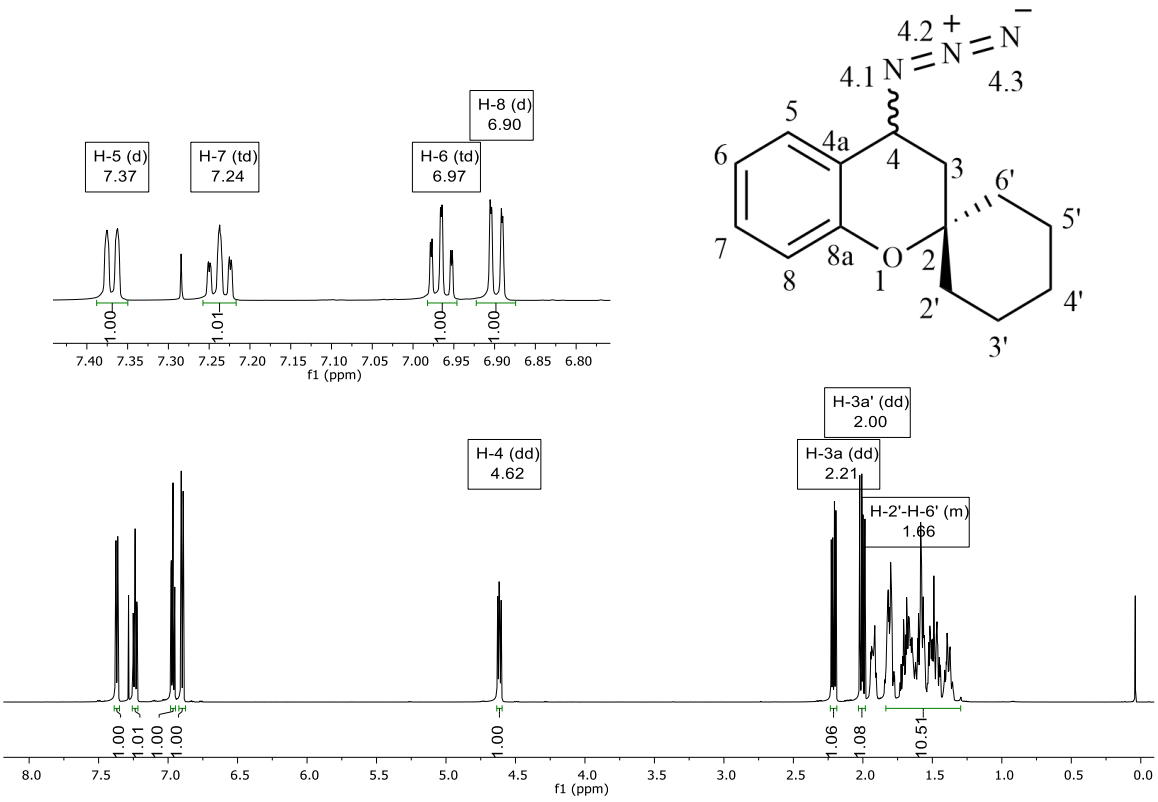
Figura 17 - Representação estrutural demonstrando a numeração do 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**



3.5.1.1 RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{15}N

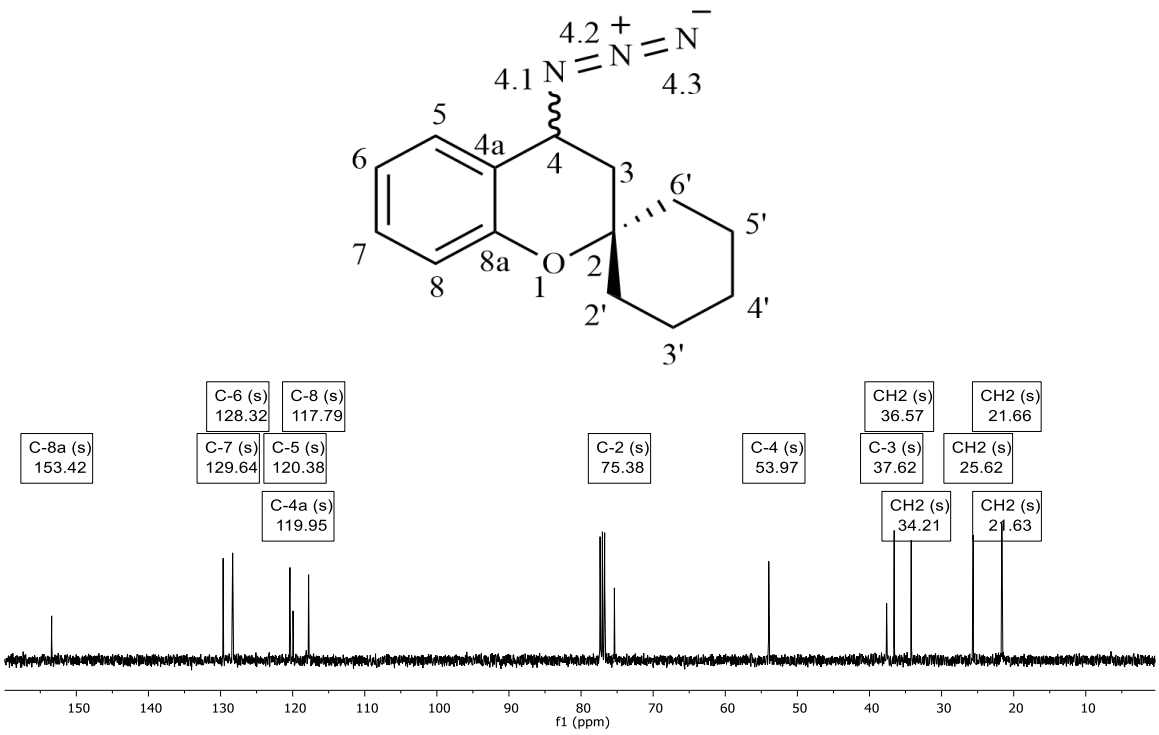
No espectro de RMN de ^{1}H realizado em $CDCl_3$ à 600 MHz para a azida **5b**, foi possível observar na região dos aromáticos, sendo um dupleto em 7,37 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 7,5 Hz, e um tripleto de dupleto com 7,24 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 8,0 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 1,5 Hz referentes aos hidrogênios H-5 e H-7 respectivamente. Os outros dois hidrogênios aromáticos, por estarem em zonas de blindagem do oxigênio (O1) apresentaram-se muito próximos com tripleto de dupleto em 6,97 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 7,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 1,0 Hz e um dupleto em 6,90 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 7,0 Hz referentes aos hidrogênios H-6 e H-8 respectivamente. Foi possível observar também um dupleto de dupletos em 4,62 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 8,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 6,0 Hz referentes ao hidrogênios H-4 e, os dupleto de dupletos referentes ao hidrogênio diasterotópicos H-3a e H-3a' estando estes em 2,21 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 13,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 6,0 Hz e 2,00 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 13,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 8,5 Hz respectivamente. O multipleto em 2,10 – 1,18 ppm refere-se aos sinais provenientes dos dez hidrogênios diastereotópicos que compõem a porção espirocarbocíclica. A atribuição de todos os sinais também pode ser observada na Figura 18.

Figura 18 - Espectro de RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**.



Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C realizado em $CDCl_3$ à 100 MHz para o composto **5b**, foi possível observar os sinais dos carbonos aromáticos C-4a, C-7, C-5, C-6, C-8a, C-8 em δ 153,4, 129,6, 128,3, 120,3, 119,9, e 117,7 ppm respectivamente. O sinal referente aos carbonos espiros C-2 e C-4 aparecem em δ 75,3 e 53,9 ppm respectivamente. O deslocamento químico C-3 apresenta um sinal em campo mais alto a δ 37,6 ppm. Os sinais referentes aos carbonos C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6' da porção espirocarbocíclica aparecem no intervalo de δ 36,5 – 21,6 ppm. A atribuição dos sinais espirocarbocíclica aparecem no intervalo de δ 36,5 – 21,6 ppm. A atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C pode ser observada na Figura 19.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C em $CDCl_3$ a 100 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**.



Para complementar a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foi realizado um espectro de RMN em duas dimensões ^{13}C-^{1}H HMBC que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância (Figura 20). Podemos observar o espectro para o composto **5b** bem com as regiões do espectro que foram expandidas para uma maior clareza da análise.

Na expansão 1, podemos observar um acoplamento entre o hidrogênio (H-5) com o sinal do carbono (C-4) da porção da cromanona. Logo podemos concluir que hidrogênio (H-5) está mais desblindado em relação ao hidrogênio (H-7) por estar em ressonância ao sistema (*orto* em relação a H-5 e *para* em relação ao H-7)[40] (Figura 21).

[40] Ketzer, A. SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO-TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017.

Figura 20 - Espectro ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**.

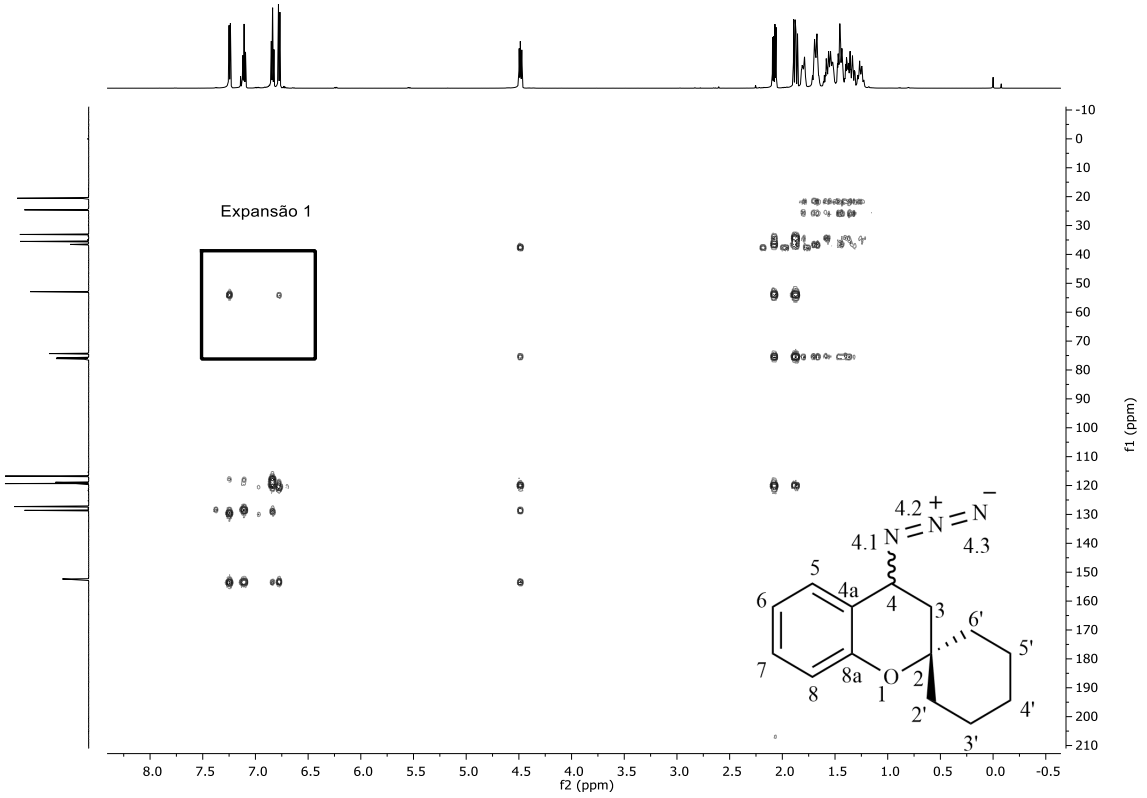
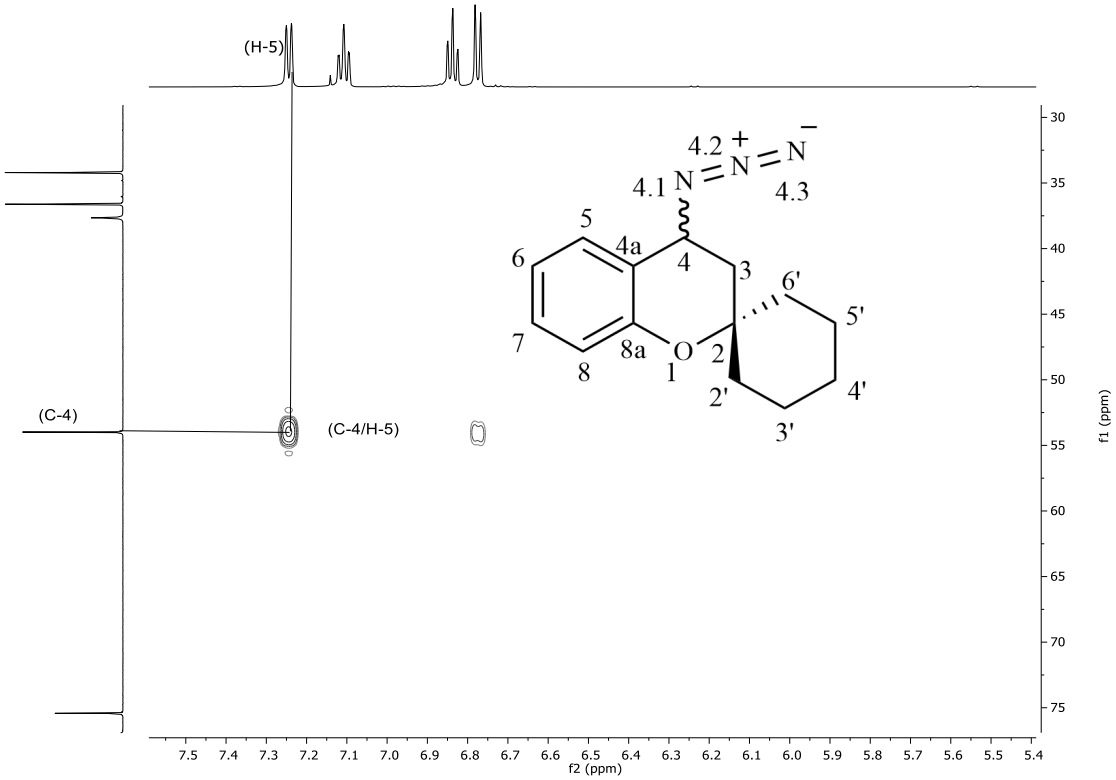


Figura 21 - Expansão 1 do espectro ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**.



Desta forma para complementar a atribuição dos sinais foi feito um RMN uma análise de ^{13}C-^{1}H HSQC. Na expansão 1 foi possível confirmar o hidrogênio (H-5) da porção aromática mais desblindado em relação ao hidrogênio (H-7) devido ao acoplamento com os carbonos C-5 e C-7 em 129,6 e 128,3 ppm respectivamente (Figura 23).

Figura 22 - Espectro ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**

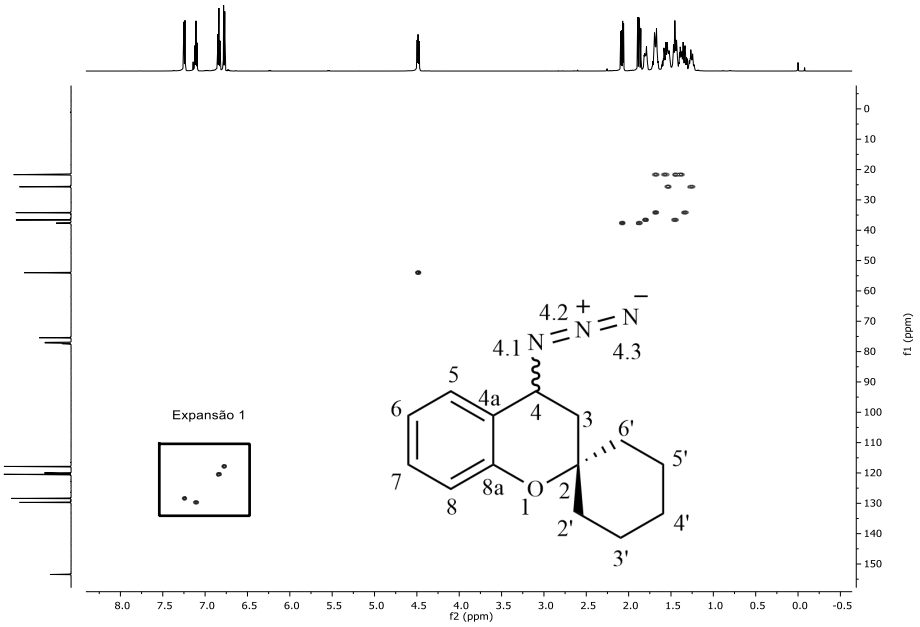
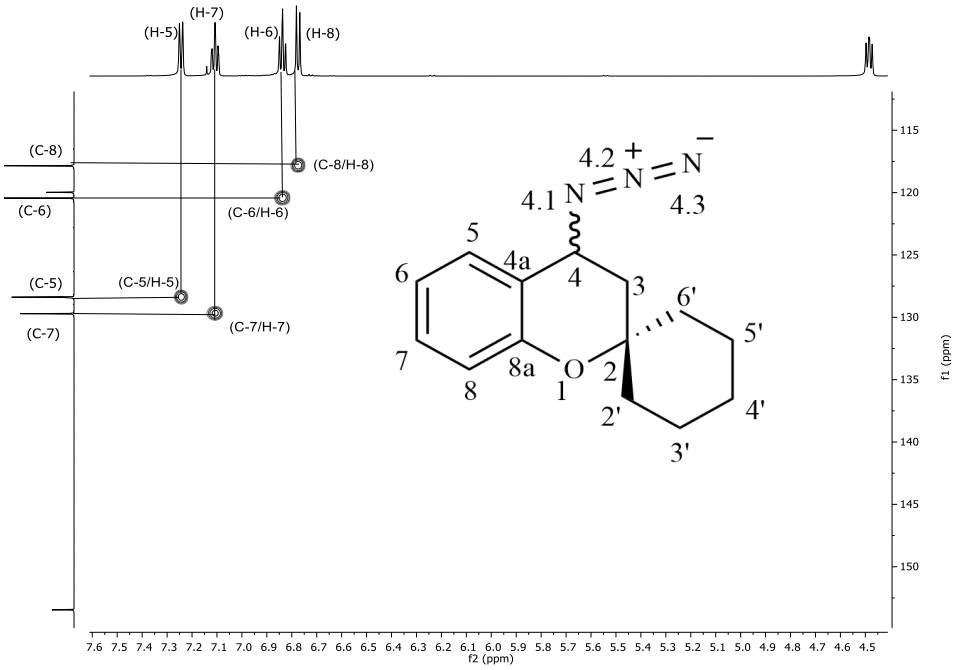


Figura 23 - Expansão 1 do espectro ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**.



No intuito de evidenciar a formação dos compostos 4-azidoespiro[croman-2,1’-cicloalcanos] (**5a-f**) foi realizado um RMN do composto **5b** em duas dimensões ^{15}N-^{1}H HMBC (Figura 24). Na expansão 1 (Figura 25) foi possível os valores de deslocamento químico dos átomos de nitrogênio, nos quais o nitrogênio (N-1) apresentou-se em 84,9 ppm com acomplamentos do hidrogênio (H-4) e com os hidrogênios diasterotópicos (H-3a/H-3a’) e do nitrogênio (N-2) em 247,3 ppm com acoplamento com o hidrogênio (H-4). O nitrogênio (N-3) não foi observado através deste experimento, devido a estar a mais de 3 ligações de distância de átomos de hidrogênio.

Figura 24 - Espectro ^{15}N-^{1}H HMBC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**.

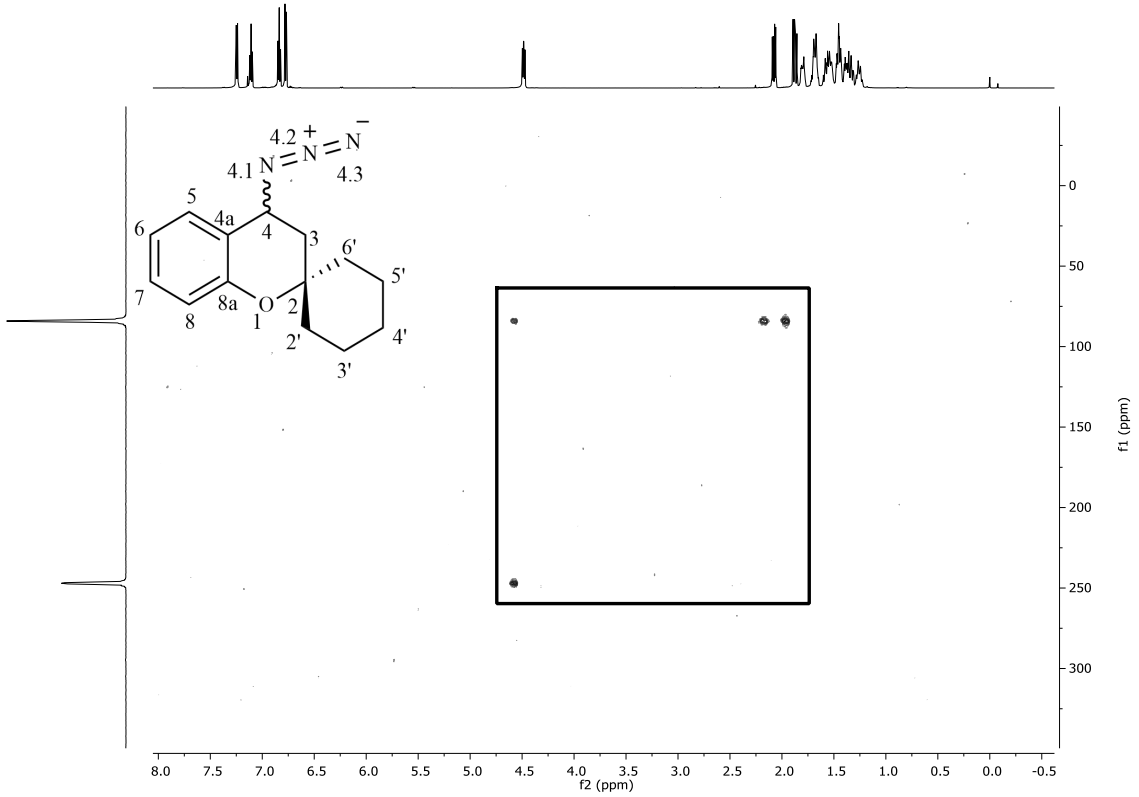
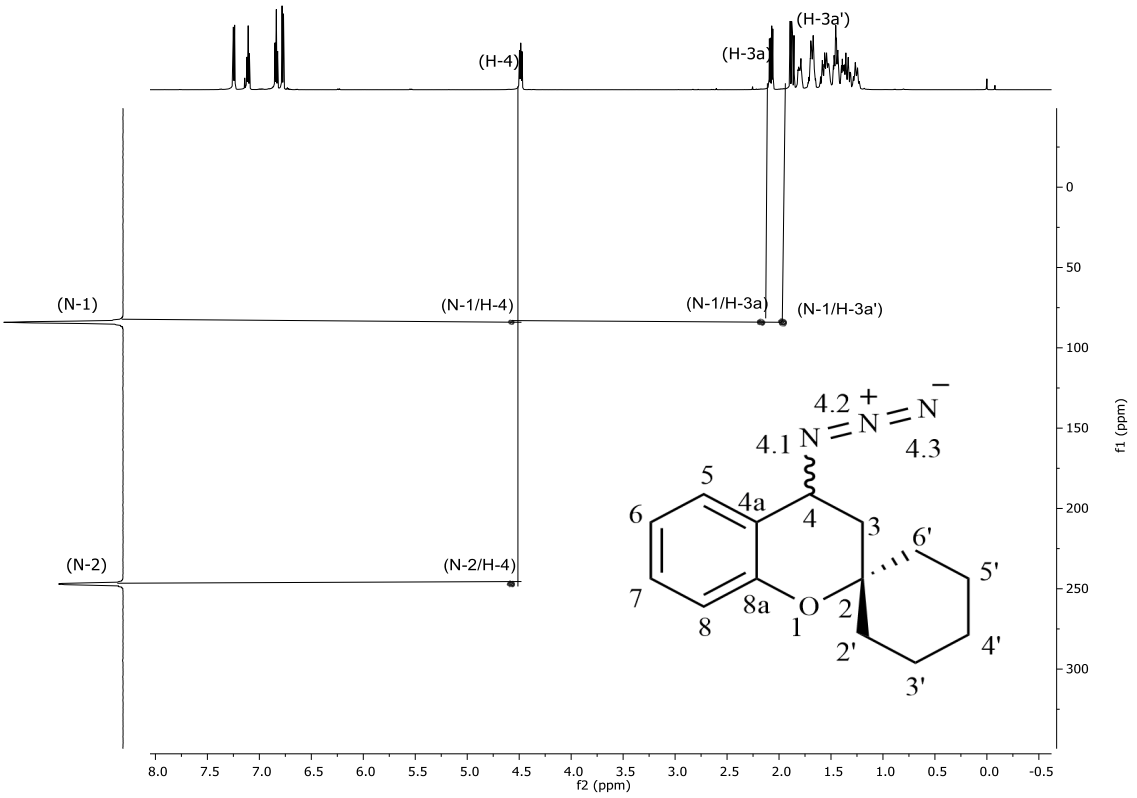


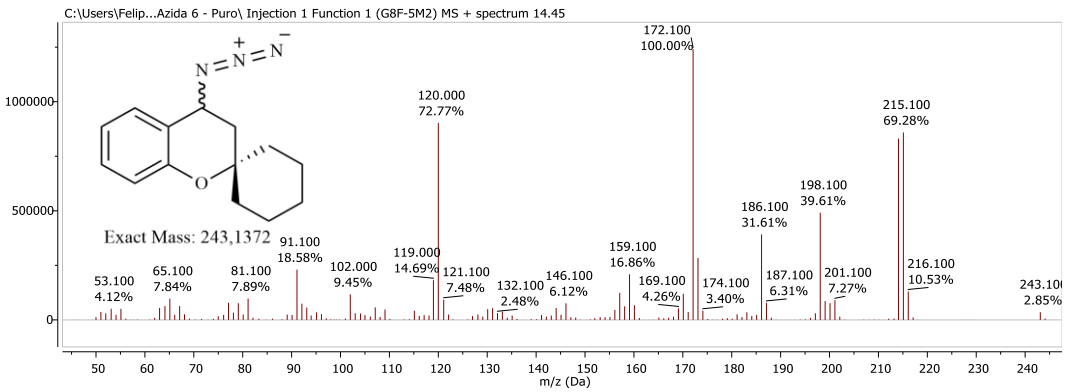
Figura 25 - Expansão 1 do espectro ^{15}N-^{1}H HMBC a 600 MHz de 4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] **5b**.



3.5.1.2 Espectrometria de Massas dos compostos 5a-f

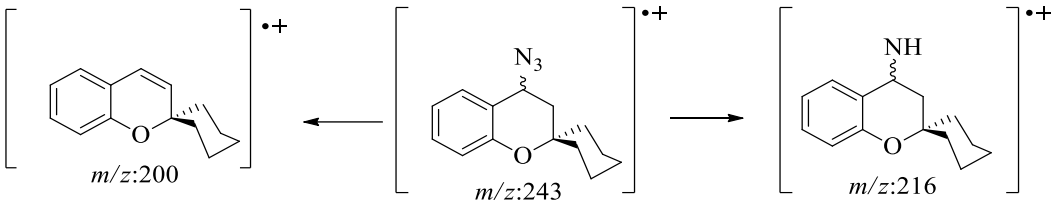
Utilizando a técnica de ionização por impacto de elétrons adquiriu-se espectros de massas para todos os compostos da série **5a-f**. Devido à grande similaridade dos fragmentos encontrados na série, o composto **5b** utilizou-se para exemplificar os fragmentos encontrados. Na figura 26, está representado o espectro de massas para o composto **5b**.

Figura 26 - Espectro de massas IE (70 eV), do composto **5b**.



O íon molecular [M^+] está representado por (*m/z*: 243). O fragmento [$M^+ - N_2$] com (*m/z*: 216) foi interpretado com a perda de nitrogênio, já o sinal [$M^+ - N_3$] em (*m/z*: 200) foi interpretado como o íon resultante da perda do grupamento N_3, formando um alceno. A estrutura proposta para os fragmentos mais abundantes no espectro de massas pode ser observado no esquema 25.

Esquema 25



3.6 Síntese de 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (11a-f) (12a-c) (13a-c) (14a-c) (15a-c)

Nesta sessão será abordada a síntese, purificação e identificação espectroscópica e espectrométrica da série de 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**), (**15a-c**) obtida a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolar regioseletiva via *Click Chemistry*, empregando 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (**5a-f).**

Pelo fato das séries 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**), (**15a-c**) serem inéditas, fez-se necessário a otimização das condições reacionais. Então utilizando o triazol **11b** como padrão, foi feito a otimização das condições reacionais, bem como sua identificação espectroscópica.

Inicialmente foi testado uma metodologia descrita previamente pelo grupo NUQUIMHE.[29] Entretanto observou-se que a utilização de CuI como catalisador levou a baixos rendimentos 5-28% das condições otimizadas.

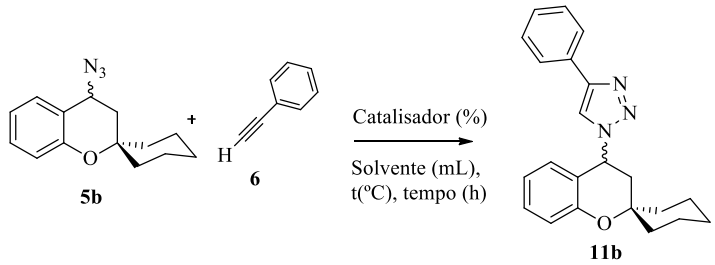
Desta forma, optou-se por otimizar outra condição reacional descrita previamente por Sajja e colaboradores para a obtenção dos triazóis.[12] Assim observou-se que a utilização de ascorbato de sódio e sulfato de cobre penta hidratado como catalisador aumentou os

[29] Bonacorso, H. G.; Ketzer, A.; Rosa, W. C. ; Calheiro, T. P. ; Rodrigues M. B.; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. ; Frizzo, C. P.; *J. Fluorine Chem.*, 2018, *210*, 142-148.
[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2016**, *26*, 4292–4295

rendimentos das condições utilizadas em 37-70% (Tabela 6). A partir das condições reacionais otimizadas foi possível obter-se as séries de compostos (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**), (**15a-c**).

Todas as estruturas foram identificadas através de RMN de ^{1}H, ^{13}C, GC-EM, HRMS e para algumas estruturas foi realizado Raios X de monocristal. Para maior elucidação e atribuição dos sinais foi feito RMN ^{13}C-^{1}H HMBC e ^{13}C-^{1}H HSQC para o triazol **11b**. A tabela 6 a seguir mostra as condições reacionais consideradas no processo de otimização.

Tabela 6. Otimização da reação de formação dos triazóis **11b**



Entrada	Catalisador (%)	Azida (mmol)	Alcino (mmol)	Solvente (v.v.v)	Temp (ºC)	T (h)	Rend (%)
1	CuI (50)	1.5	1.0	THF/*t*-BuOH/H_2O 3:2:1 (2.5 mL)	80	12	5
2	CuI (25)	1.5	1.0	THF/*t*-BuOH/H_2O 3:2:1 (2.5 mL)	80	12	5
3	CuI (50)	1.5	1.0	THF/*t*-BuOH/H_2O 3:2:1 (2.5 mL)	80	24	16
4	CuI (50)	1.0	1.5	THF/*t*-BuOH/H_2O 3:2:1 (2.5 mL)	80	12	19
5	CuI (25)	1.0	1.5	THF/*t*-BuOH/H_2O 3:2:1 (2.5 mL)	80	12	24
6	CuI (25)	1.0	1.5	THF/*t*-BuOH/H_2O 3:2:1 (2.5 mL)	80	24	28

Continuação da tabela 6.

7	$CuSO_4.5H_2O$/ Sodium Ascorbate (20/20)	1.0	1.1	1:1 THF/H_2O (5.0 mL)	25	24	66
8	$CuSO_4.5H_2O$/ Sodium Ascorbate (20/20)	1.0	1.5	1:1 THF/H_2O (5.0 mL)	25	24	56
9	$CuSO_4.5H_2O$/ Sodium Ascorbate (20/20)	1.0	1.1	1:1 THF/H_2O (5.0 mL)	65	24	66
10	$CuSO_4.5H_2O$/ Sodium Ascorbate (20/20)	1.0	1.1	1:1 t-BuOH/H_2O (5.0 mL)	25	24	37
11	$CuSO_4.5H_2O$/ Sodium Ascorbate (30/30)	1.0	1.1	1:1 THF/H_2O (5.0 mL)	25	24	46
12	$CuSO_4.5H_2O$/ Sodium Ascorbate (20/10)	1.0	1.1	1:1 THF/H_2O (5.0 mL)	25	24	70
13	$CuSO_4.5H_2O$/ Sodium Ascorbate (30/10)	1.0	1.1	1:1 THF/H_2O (5.0 mL)	25	24	47
14	$CuSO_4.5H_2O$/ Sodium Ascorbate (50/10)	1.0	1.1	1:1 THF/H_2O (5.0 mL)	25	24	40

Na tabela 6 (entrada 1) foi realizada a reprodução das condições reacionais previamente descritas por Bonacorso[29] para este sistema. Na tabela 6 (entrada 2) no intuito de aumentar o rendimento, houve primeiramente uma diminuição da concentração de iodeto de cobre[40] mantendo as condições da entrada 1, porém não houve mudança no rendimento. Na tabela 6 (entrada 3) manteve-se a concentração de iodeto de cobre em relação a entrada 1, mas dobrou-se o tempo reacional havendo um aumento do rendimento, porém ainda não satisfatório. Na tabela 6 (entradas 1, 2, 3) foi observado através de cromatografia em camada delgada que não ocorria todo o consumo do precursor **5b,** logo na tabela 6 (entrada 4) houve uma inversão nas proporções da azida e do alcino terminal em comparação a entrada 1, entretanto obteve-se um baixo rendimento de 19%. Assim na tabela 6 (entrada 5)[40] após a inversão nas proporções dos reagentes houve a diminuição concentração de iodeto de cobre que resultou um ligeiro aumento

[29] Bonacorso, H. G.; Ketzer, A.; Rosa, W. C.; Calheiro, T. P. ; Rodrigues M. B.; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. ; Frizzo, C. P.; *J. Fluorine Chem*, 2018, *210*, 142-148.

[40] Ketzer, A. SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO-TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017.

no rendimento. Por último, na tabela 6 (entrada 6) deu-se a variação do tempo em relação a entrada 5 no qual mostrou-se ligeiramente melhor o rendimento, porém não satisfatório.

Por fim, considerou-se que a utilização de iodeto de cobre como catalisador para a reações *Click Chemistry* não se mostrou satisfatória devido aos baixos rendimentos obtidos. Uma das possíveis justificativas seria que o catalisador utilizado pode ter formado produtos de acoplamento oxidativo.[28]

Desta forma, foi utilizada outra estratégia para a obtenção 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**), (**15a-c**), no qual observou-se na literatura[12] que heterociclos similares ao propostos no presente trabalho utilizavam uma fonte de cobre diferente ao que foi testado anteriormente, no caso o sulfato de cobre pentahidratado combinado com o ascorbato de sódio, o catalisador é preparado *in situ* pela redução de sais de Cu(II). Como agente redutor, ácido ascórbico ou ascorbato de sódio provou ser excelente por ter permitido o preparo de vários 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos em alto rendimento e pureza.[10] Segundo Sharpless "Geralmente um pequeno excesso de agente redutor é adicionado para evitar a formação de produtos de acoplamento oxidativo, frequentemente observados quando uma fonte de Cu(I) é adicionada diretamente".[10] Ao passo que para a obtenção de 1,2,3-triazós-1,4-dissubstituídos levou-se em média de 6-36 horas em temperatura ambiente.[10,11]

Portanto o presente estudo, explorou a melhores condições reacionais para a obtenção 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**), (**15a-c**). As condições reacionais otimizadas foram solventes, temperatura e as proporções dos catalisadores utilizados bem como as proporções do alcino terminal utilizado frente ao precursor **5b**. Na tabela 6 (entrada 7) foi realizada a reprodução das condições reacionais previamente descritas por Sajja e colaboradores[12] gerando um rendimento de 66% do produto final.

Ao passo dessas condições reacionais buscou-se melhorar o rendimento do produto final do triazol **11b** variando os parâmetros reacionais. Inicialmente na tabela 6 (entrada 8) estudou-se a variação da proporção de alcino aumentando sua quantidade em relação a azida, mantendo outros os parâmetros iguais, se obtendo um rendimento menor em relação a entrada 7. Na tabela

---

[28] TornOe, C. W., Christensen, C., Meldal, M., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
[12] Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett,*, **2016**, *26*, 4292–4295.
[10] (a) Rostovtsev, V. V; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Worell, B. T.; J. A. Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, *340*, 457
[11] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004, 2005-2021.

6 (entrada 9) variou-se a temperatura mantendo-se as condições da entrada 7, não se alterando o rendimento final.[30] Muitas metodologias[10] citam o uso de mistura de solvente nas reações como tetrahidrofurano e água ou *terc*-butanol e água nas reações, a partir disso foi testado então a variação do solvente da reação na tabela 6 (entrada 10), o que se mostrou ineficiente. Após estabelecer que as condições da tabela 6 (entrada 7) ainda eram mais eficientes variou-se a proporções de ascorbato de sódio e sulfato de cobre pentahidratado[11] na tabela 6 (entradas 11-14). Assim na entrada 11 pode-se notar que o aumento das proporções dos catalisadores se mostrou ineficaz. Logo nas entradas 12, 13 e 14 variou-se as proporções de ascorbato de sódio em relação ao sulfato de cobre penta hidratado demostrando que à medida que se aumentou a proporção de ascorbato de sódio o rendimento diminuiu proporcionalmente.

Desta forma ficou evidenciado que na tabela 6 (entrada 12) foi a mais eficiente para a obtenção do triazol **11b**, a qual foi estendida e utilizada para sintetizar as séries 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**), (**15a-c**).

3.6.1 Purificação dos compostos 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (11a-f) (12a-c) (13a-c) (14a-c) (15a-c).

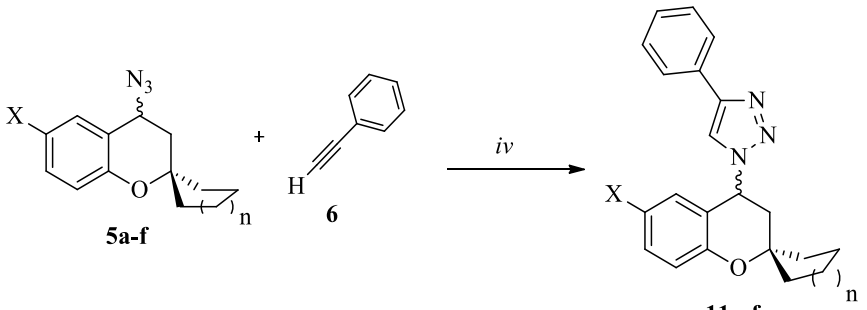
Após o término do tempo reacional, todas as reações tiveram a mistura reacional em acetato de etila (2x 10 mL) e água destilada (1x 5mL). A fase orgânica então foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Os produtos brutos apresentaram aspectos de sólidos brancos (**11a-f**), sólidos marrons (**12a-c**), sólidos brancos (**13a-c**) e sólidos amarelos (**14a-c**) e sólidos bege (**15a-c**). A purificação foi feita por cromatografia, empregando sílica gel e uma solução final hexano/acetato de etila (10%) como eluente para os compostos (**11a-f**), (**13a-c**), (**14a-c**), uma solução hexano/acetato de etila (30%) como eluente para os compostos (**12a-c**) e uma solução hexano/acetato de etila (60%) como eluente para os compostos (**15a-c**).

Os compostos 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**), (**15a-c**) foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e espectrométricas, ponto de fusão e a pureza dos compostos será confirmada por análise

[30] Zhang, W., Li, Z., Zhou, M., Wu, F., Hou, X., Luo, H., Liu, H., Han, X., Yan, G., Ding, Z., Li, R., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2014**, *24*, 799–807.
[10] (a) Rostovtsev, V. V; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Worell, B. T.; J. A. Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science,* **2013**, *340*, 457.
[11] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004, 2005-2021.

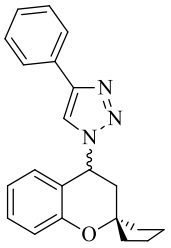
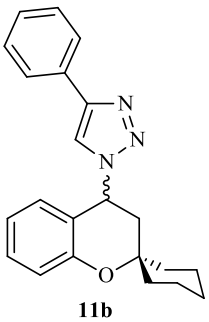
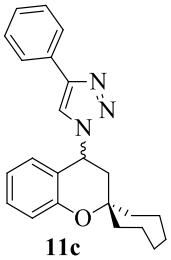
elementar. Nas tabelas 7, 8, 9, 10, 11 estão representados os dados e características dos triazóis substituídos sintetizados.

Tabela 7. Dados de caracterização das triazóis **11a-f**

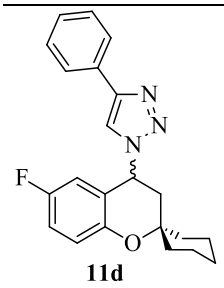
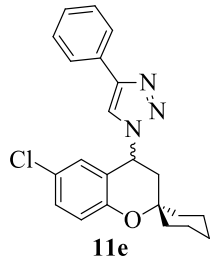
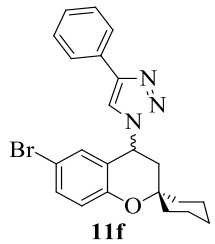


X = H, F, Cl, Br n: 1,2,3

iv: L-Ascorbato de sodio (10 mol %)/$CuSO_4.5H_2O$ (20 mol%), Alcino terminal, THF/H_2O (1:1), t.a, 24h

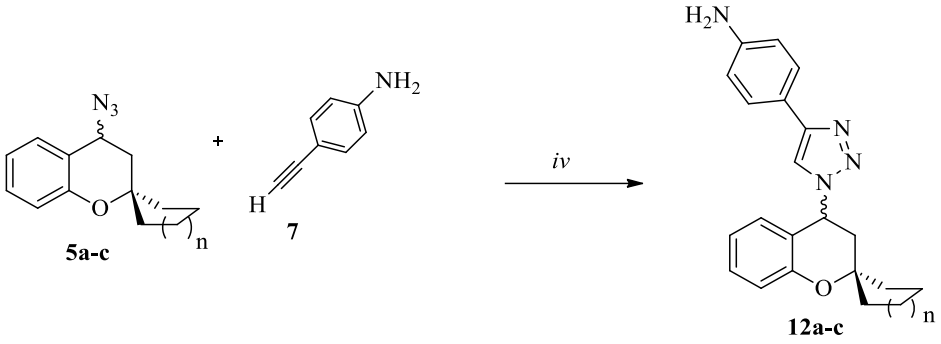
Composto	Rendimento[a] (%)	Ponto de Fusão (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Calc. Exp.ª	Característica física
 **11a**	47	175-180	$C_{21}H_{21}N_3O$ 331,16	332,1763/ 332,1757	Sólido Branco
 **11b**	70	164-166	$C_{22}H_{23}N_3O$ 345,18	346,1921/ 346,1914	Sólido Branco
 **11c**	95	163-165	$C_{23}H_{25}N_3O$ 359,19	360,2076/ 360,2070	Sólido Branco

Continuação da tabela 7.

 **11d**	80	169-170	$C_{22}H_{22}FN_3O$ 363,17	364,1820/ 364,1824	Sólido Branco
 **11e**	60	200-202	$C_{22}H_{22}ClN_3O$ 379,14	380,1524/ 380,1530	Sólido Branco
 **11f**	70	200-202	$C_{22}H_{22}BrN_3O$ 423,09	424,1030/ 424,1019	Sólido Branco

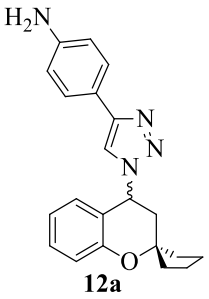
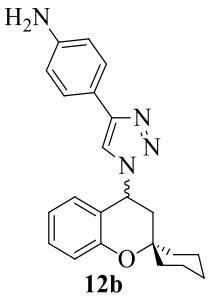
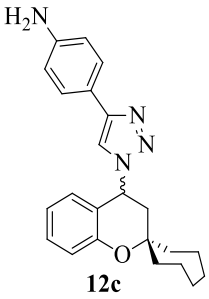
[a] Rendimento Purificado.

Tabela 8. Dados de caracterização das triazóis **12a-c**.



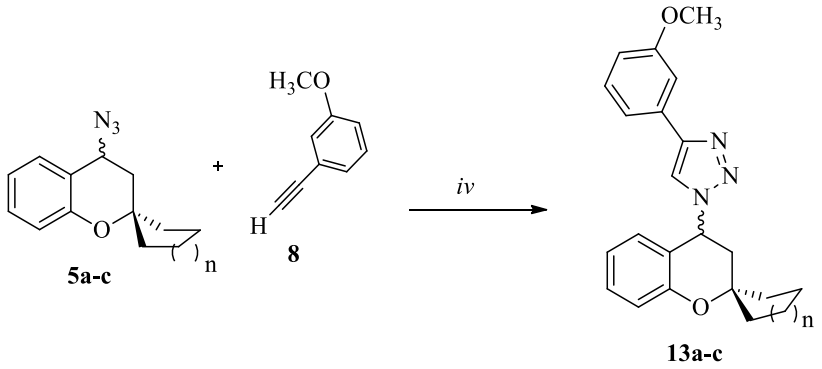
n: 1,2,3

iv: L-Ascorbato de sodio (10 mol %)/$CuSO_4$.$5H_2O$(20 mol%), Alcino terminal, THF/H_2O (1:1), t.a, 24h

Composto	Rendimento[a] (%)	Ponto de Fusão (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Calc. Exp.[a]	Característica Física
 **12a**	47	224-225	$C_{21}H_{29}N_4O$ 339,23	347,1866/ 347,1870	Sólido Marrom
 **12b**	54	220-221	$C_{22}H_{24}N_4O$ 360,19	361,2023/ 361,2025	Sólido Marrom
 **12c**	50	190-191	$C_{23}H_{26}N_4O$ 374,21	375,2179/ 375,2182	Sólido Marrom

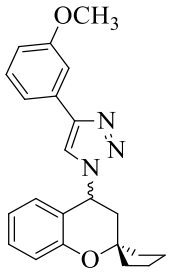
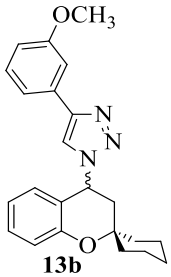
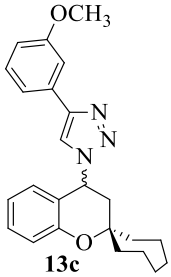
[a] Rendimento Purificado.

Tabela 9. Dados de caracterização das triazóis **13a-c**



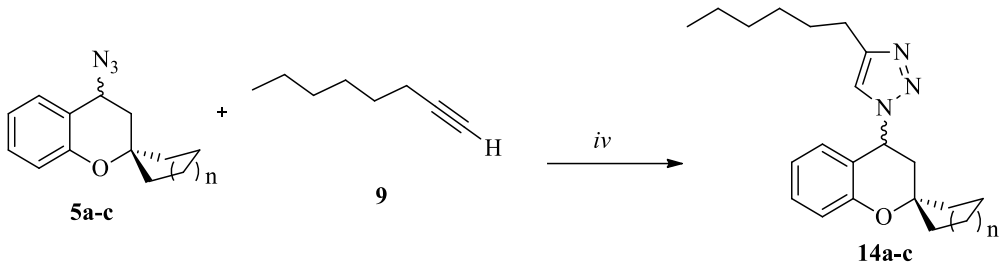
n:1,2,3

iv: L-Ascorbato de sodio (10 mol %)/$CuSO_4.5H_2O$ (20 mol%), Alcino terminal, THF/H_2O (1:1), t.a, 24h

Composto	**Rendimento (%)**	**Ponto de Fusão (°C)**	**Fórmula Molecular (g/mol)**	**HRMS (g/mol) Calc. Exp.[a]**	**Característica física**
 **13a**	74	145-146	$C_{22}H_{23}N_3O_2$ 361,17	362,1863/ 362,1865	Sólido Branco
 **13b**	70	160-161	$C_{23}H_{25}N_3O_2$ 375,19	376,2028/ 376,2020	Sólido Branco
 **13c**	85	129-130	$C_{24}H_{27}N_3O_2$ 389,21	390,2176/ 390,2179	Sólido Branco

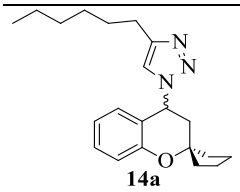
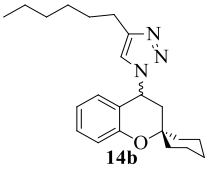
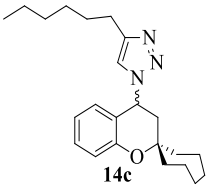
[a] Rendimento Purificado.

Tabela 10. Dados de caracterização das triazóis **14a-c**.



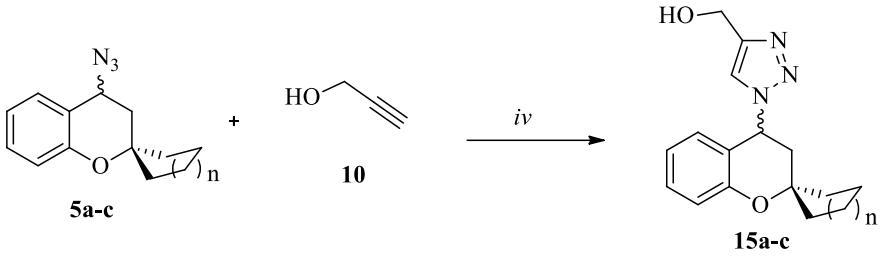
n: 1,2,3

iv: L-Ascorbato de sodio (10 mol %)/$CuSO_4.5H_2O$ (20 mol%), Alcino terminal, THF/H_2O (1:1), t.a, 24h

Composto	**Rendimento[a] (%)**	**Ponto de Fusão (°C)**	**Fórmula Molecular (g/mol)**	**HRMS (g/mol) Calc. Exp.[a]**	**Característica física**
 **14a**	90	94-95	$C_{21}H_{29}N_3O$ 339,23	340,2344/ 340,2387	Sólido Branco
 **14b**	60	84-85	$C_{22}H_{31}N_3O$ 353,24	354,2543/ 354,2540	Sólido Branco
 **14c**	76	68-69	$C_{23}H_{33}N_3O$ 367,26	368,2696/ 368,2701	Sólido Branco

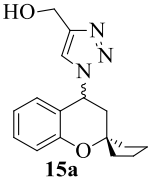
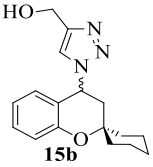
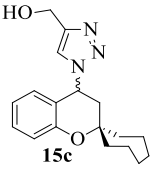
[a] Rendimento Purificado.

Tabela 11. Dados de caracterização das triazóis **15a-c**.



n: 1,2,3

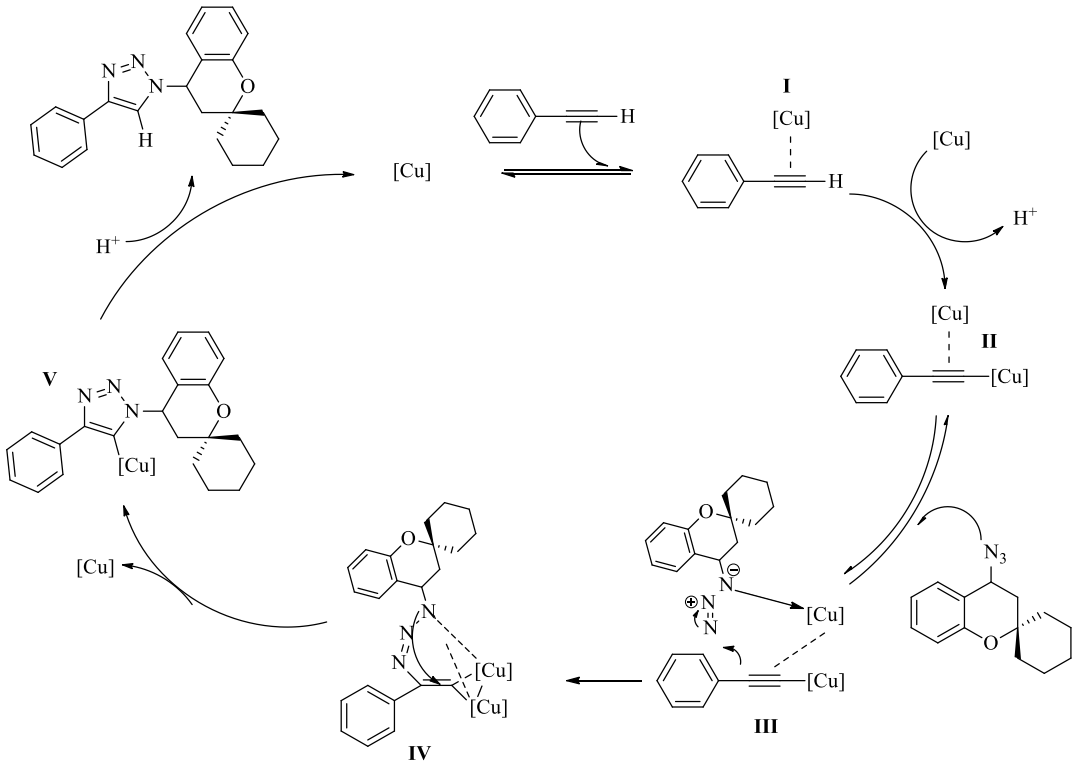
iv: L-Ascorbato de sodio (10 mol %)/$CuSO_4.5H_2O$ (20 mol%), Alcino terminal, THF/H_2O (1:1), t.a, 24h

Composto	**Rendimento[a] (%)**	**Ponto de Fusão (°C)**	**Fórmula Molecular (g/mol)**	**Característica física**
 **15a**	74	94-95	$C_{16}H_{19}N_3O_2$ 285,14	Sólido bege
 **15b**	83	36-37	$C_{17}H_{21}N_3O_2$ 299,16	Sólido bege
 **15c**	88	45-46	$C_{23}H_{33}N_3O$ 313,17	Sólido bege

[a] Rendimento Purificado.

A cicloadição de azidas e alcinos terminais catalisada por cobre (I) ficou conhecida como CuAAC (do termo inglês; "*Copper-Catalyzed Azide*-Alkyne *Cycloaddition*"). O mecanismo para a formação dos triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**), (**15a-c**) a partir das 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (**5a-f**), catalisadas por cobre, conforme descrito na literatura,[10] está demonstrado no Esquema 22. Para ilustração foi usado como referência o triazol **11b**.

Esquema 22



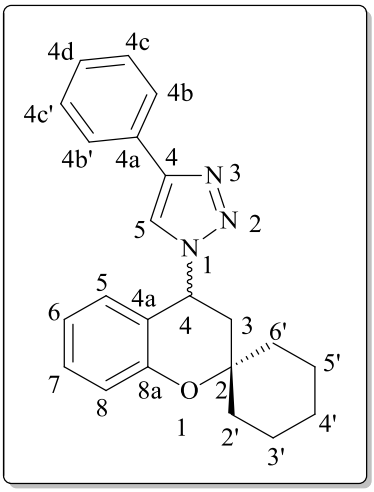
O mecanismo se inicia com um átomo de Cu (I) se coordenando com um equivalente de alcino terminal (**I**), em seguida outro átomo de Cu(I) se coordena com o mesmo formando um intermediário dinuclear de cobre (**II**). Este intermediário reage com a azida orgânica, de forma que os elétrons da ligação π do alcino atacam o átomo de nitrogênio eletrofílico da azida e um dos átomos de cobre se coordena com o nitrogênio nucleofílico (**III**). Então é formada uma ligação σ entre o nitrogênio 1 e o alcino (formando um alceno), com expulsão de um átomo de cobre (**IV**), seguido pela substituição do outro átomo de cobre (**V**) por um próton disponível no meio levando a formação do produto.

[10] (b) Worell, B. T.; J. A. Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, *340*, 457.

3.6.2 Identificação espectroscópica dos compostos 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (11a-f) (12a-c) (13a-c) (14a-c) (15a-c)

Os compostos das séries **11a-f**, **12a-c**, **13a-c**, **14a-c**, **15a-c** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Também foi realizada espectroscopia de RMN ^{13}C-^{1}H HMBC e ^{13}C-^{1}H HSQC para o composto **11b** para uma correta atribuição dos sinais. O padrão de fragmentação de espectrometria de massas (CG/EM) também foi utilizado para a caracterização dos compostos. Além destes, a difração de raios-X foi realizada para alguns exemplos dos compostos destas séries. Para exemplificação, será discutida nesta seção a atribuição de sinais de RMN e CG/EM para o composto **11b**, uma vez que devido à natureza dos substituintes espiro, não foram observadas diferenças significativas nos espectros de RMN para os demais compostos das séries **11-15**. A figura 27, mostra a numeração adotada para atribuição espectroscópica para o composto **11b**.

Figura 27 - Representação estrutural demonstrando a numeração do 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **11b**.

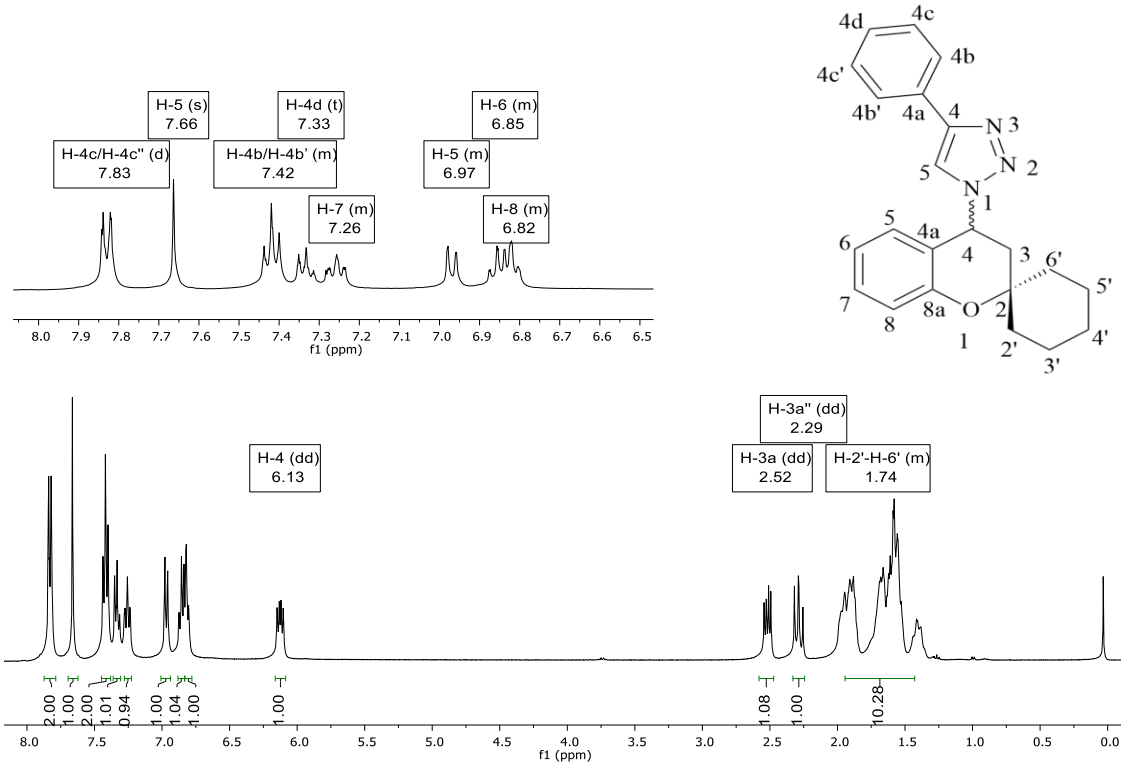


3.6.2.1 RMN de ^{1}H, ^{13}C, HMBC e HSQC do composto 11b

No espectro de RMN de ^{1}H realizado em $CDCl_3$ a 400 MHz para o triazol **11b** foi possível observar na região dos aromáticos, os sinais dos hidrogênios da fenila ao triazol no qual os hidrogênios mais desblindados são os hidrogênios H-4c/H-4c' que aparecem na forma de um dupleto em 7,83 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 7 Hz, em seguida na porção aromática aparecem os hidrogênios H-4b/H-4b' que aparecem na forma de multipleto 7,46-7,37 ppm e o hidrogênio H-4d aparece na forma de tripleto em 7,33 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 7,5 Hz. O hidrogênio vínilico H-5 ligado ao C-5 do triazol aparece na forma de um simpleto em 7,66 ppm. Os dois hidrogênios aromáticos relativos a porção da espiro cromanona que se apresentam primeiro estão na forma de multipletos em 7,31-7,21 ppm referente ao hidrogênio H-7 e 7,01-6,94 ppm referente ao hidrogênio H-5, os outros dois hidrogênios aromáticos H-6 e H-8, por estarem em zonas de blindagem do oxigênio (O1) apresentaram-se sobrepostos em 6,90 – 6,80 ppm na forma de um multipleto.

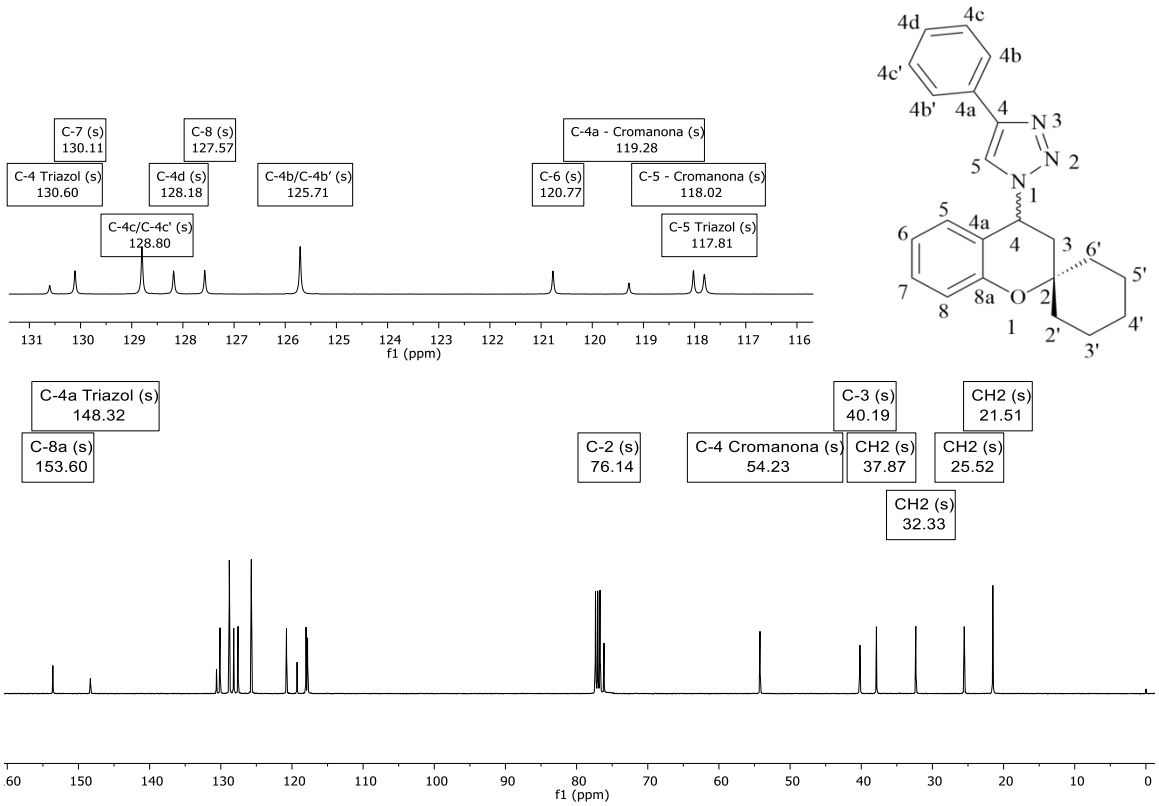
Foi possível observar também um dupleto de dupletos em 6,14 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{HH}$ = 6,5 Hz referente ao hidrogênio H-4 da espiro cromanona no qual cabe salientar que se apresenta o desdobramento de sinais devido ao acoplamento com os hidrogênios diasterotópicos H-3a e H-3a' que também estão na forma de dupleto de dupletos na região de 2,52 ppm e 2,29 ppm com $^{1}J_{HH}$ = 13 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 6,5 Hz e $^{1}J_{HH}$ = 13 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 11,5 Hz. O multipleto em 1,99-1,37 ppm refere-se aos sinais provenientes dos dez hidrogênios diastereotópicos que compõem a porção espirocarbocíclica. A atribuição de todos os sinais também pode ser observada na Figura 28.

Figura 28 - Espectro de RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ a 400 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **11b**.



Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C realizado em $CDCl_3$ à 100 MHz para o composto **11b**, foi possível observar os sinais dos carbonos quaternários C-8a ligado ao oxigênio da cromanona em 153,6 ppm e C-4a referente ao quartenário da fenila ligado ao triazol em 148,3 ppm. Os carbonos aromáticos ligado ao triazol C-4, C-4c/C-4c', C-4d, C-4b/C-4b', C-5 apresentam-se em 130,6, 128,8, 128,1, 125,7, 117,8 ppm respectivamente. Os sinais dos carbonos aromáticos C-7, C-8, C-6, C-4a, C-5 da cromanona aparecem com 130,1, 127,5, 120,7, 119,2 118,0 ppm. O sinal referente ao carbono C-2 aparece quase sobreposto ao clorofórmio-*d* em 76,1 ppm. O carbono espiro C-4 apresenta deslocamento químico em 54,2 ppm e o C-3 apresenta um sinal em campo mais alto a 40,1 ppm. Os sinais referentes aos carbonos C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6' da porção espirocarbocíclica aparecem no intervalo de 37,8 – 21,5 ppm. A atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C pode ser observada na Figura 29.

Figura 29 – Espectro de RMN de ^{13}C em $CDCl_3$ a 100 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **11b**.



De forma complementar foi feito espectro de RMN ^{13}C-^{1}H HMBC que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância (Figura 30). Podemos observar para o composto **11b** as regiões do espectro que foram expandidas para uma maior clareza da análise. Na expansão 1 (Figura 31) é possível constatar a interação do carbono C-8a da cromanona com hidrogênios do anel aromático da cromanona H-7, H-5 e H-8 da cromanona respectivamente que estão a duas e três ligações do carbono C-8a da cromanona. Já analisando a porção aromática ligada ao triazol que se apresenta em uma região de campo mais baixo em relação a cromanona verifica-se a interação do carbono C-4a do triazol com os hidrogênios H-4c/H-4c' a três ligações de distância e a interação dos carbonos C-4c/C-4c' com o hidrogênio H-4d elucidando que os carbonos C-4c/C-4c' indicam estar mais desblindados que os carbonos C-4b/C-4b'. Na expansão 2 (Figura 32) fica demostrado a interação do carbono C-4 da cromanona com os hidrogênios H-5 e H-8 da cromanona. Assim pode-se concluir que o H-5 da cromanona está mais blindado que o H-7 da cromanona.

Figura 30 - Espectro ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **11b**

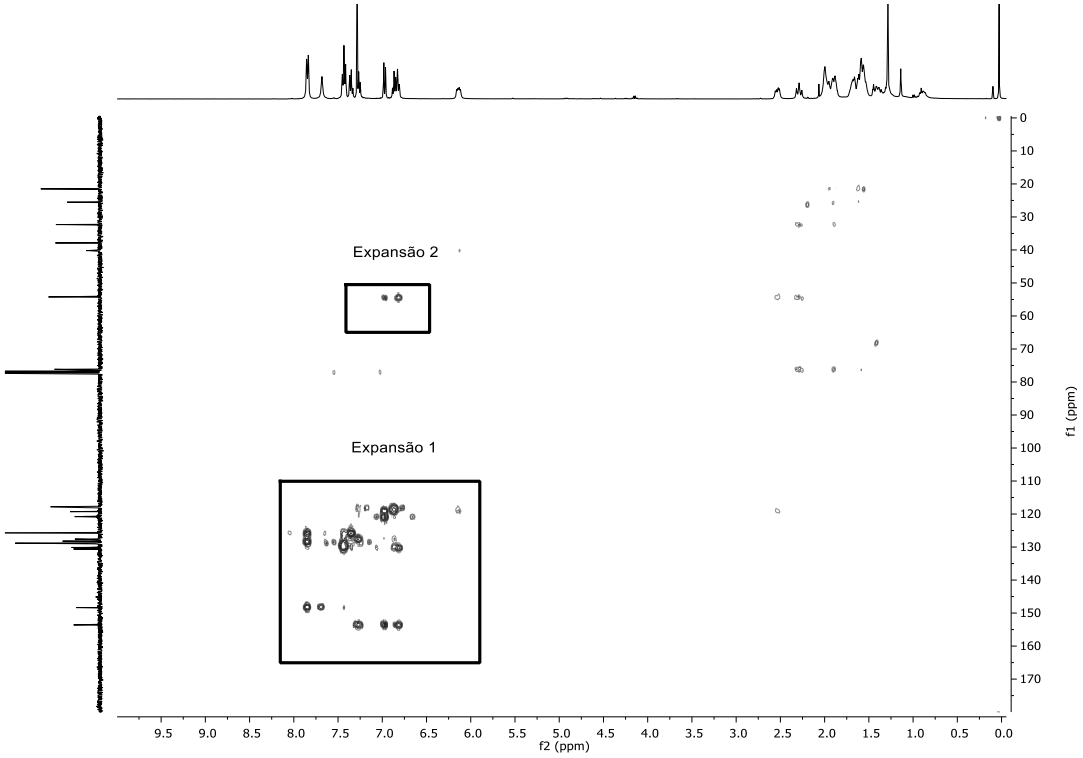


Figura 31 - Expansão 1 do espectro ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **11b**

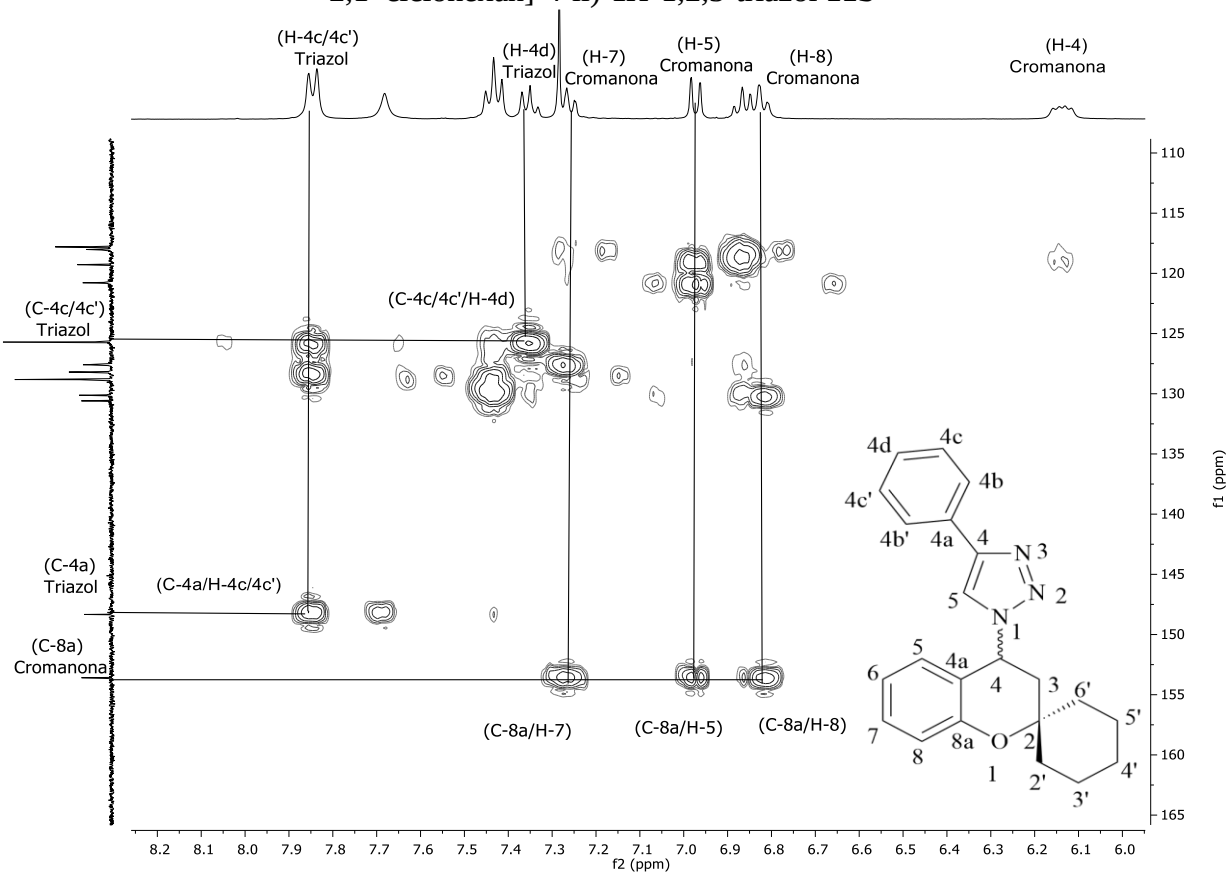
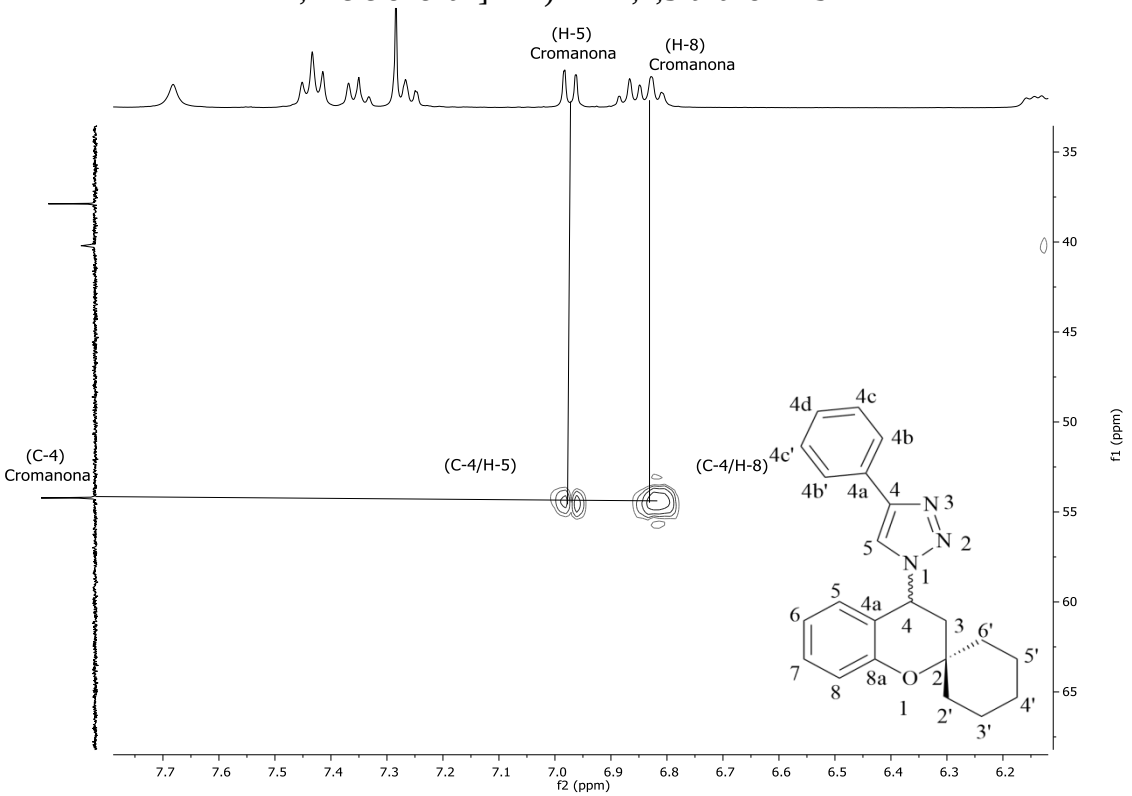


Figura 32 - Expansão 2 do espectro ^{13}C-^{1}H HMBC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **11b**



Desta forma sabendo-se corretamente os hidrogênios aromáticos ligados ao triazol como os hidrogênios da cromanona que foram atribuídos por RMN de ^{1}H e HMBC foi feito um RMN ^{13}C-^{1}H HSQC que correlaciona os hidrogênios com o carbono respectivo (Figura 33). Na expansão 1 (Figura 34) foi permitido confirmar os carbonos já atribuídos no RMN de ^{13}C à medida que já sabíamos corretamente os hidrogênios do composto **11b**.

Figura 33 - Espectro ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1H-1,2,3-triazol **11b**.

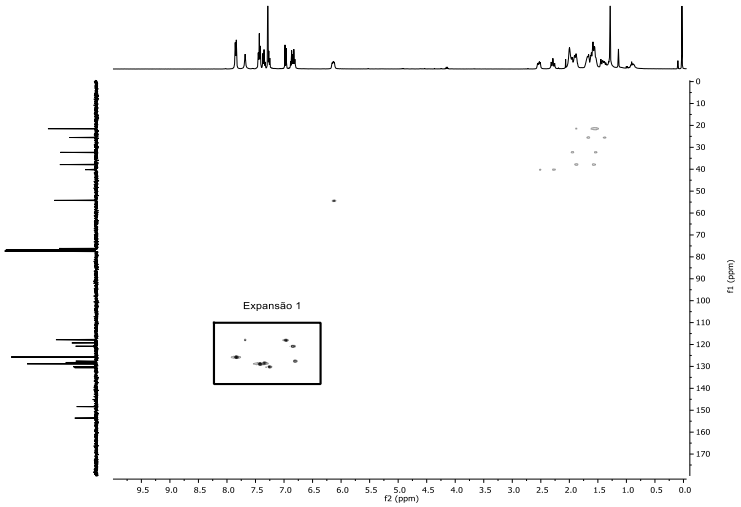
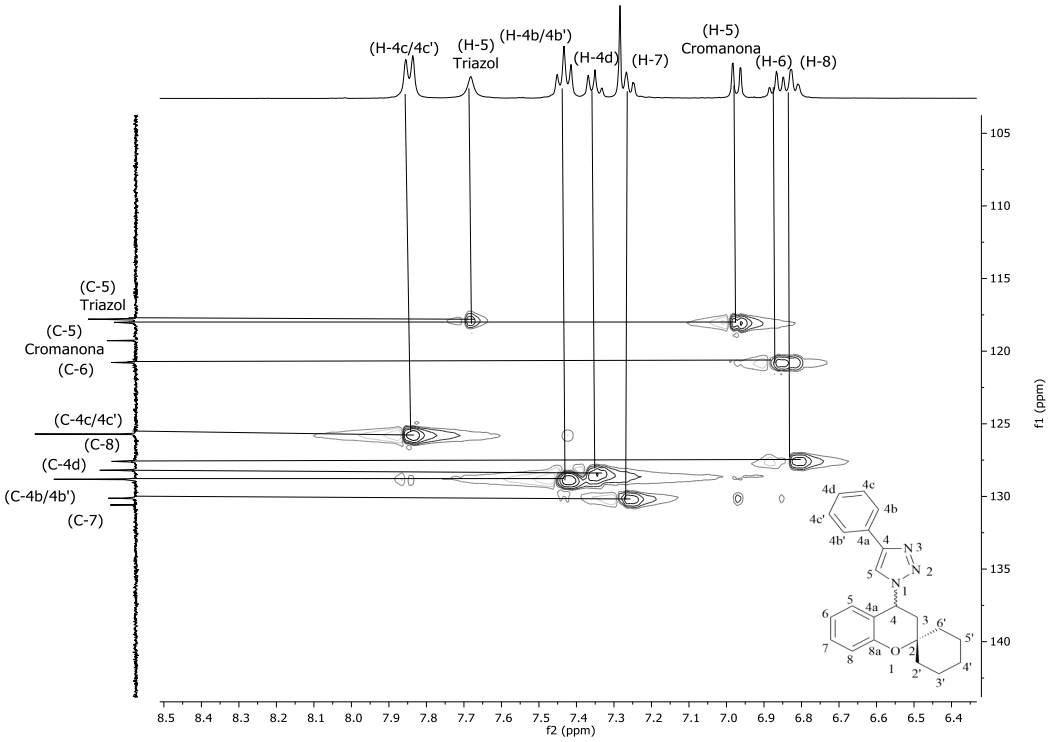
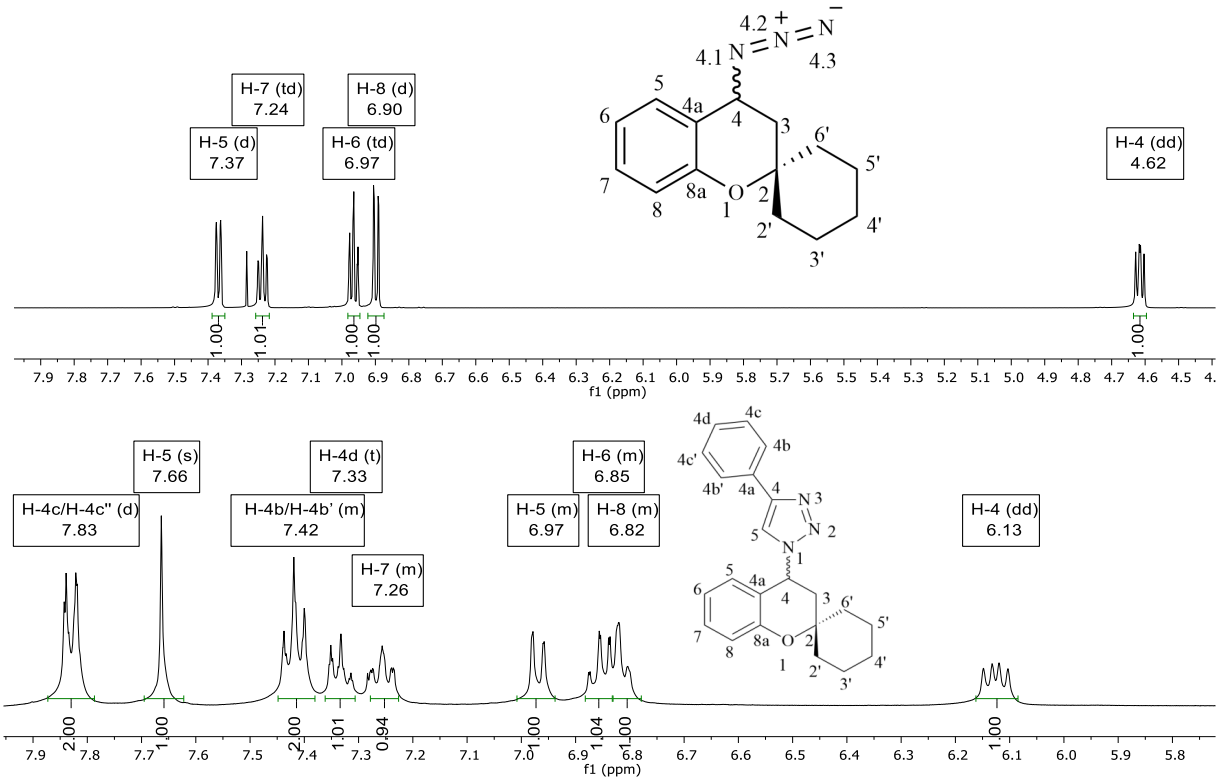


Figura 34 - Expansão 1 do espectro ^{13}C-^{1}H HSQC a 600 MHz de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **11b**.



Após a atribuição dos sinais da azida **5b** e do triazol **11b**, que foram usados como referência devido à similaridade dos compostos da série das azidas (**5a-f**) e da série dos triazóis **11a-f**, **12a-c**, **13a-c**, **14a-c** e **15a-c**, foi possível observar o deslocamento químico de alguns hidrogênios. Na Figura 35, mostra a comparação dos espectros de ^{1}H em $CDCl_3$ a 400 MHz no qual constatou-se que o hidrogênio H-5 da cromanona da azida precursora **5b** aparece em 7,37 ppm e o hidrogênio H-5 da cromanona do triazol **11b** aparece em 6,97 ppm, ou seja, sugere-se que o hidrogênio H-5 da cromanona do triazol sofreu um processo de blindagem, apresentando-se em campo mais alto devido a formação do triazol **11b**. O contrário aconteceu com o hidrogênio H-4 da cromanona que aparece em 4,62 ppm e após a formação do triazol o hidrogênio H-4 da cromanona aparece 6,13 ppm indicando que o hidrogênio sofreu uma desblindagem, apresentando-se em campo mais baixo.

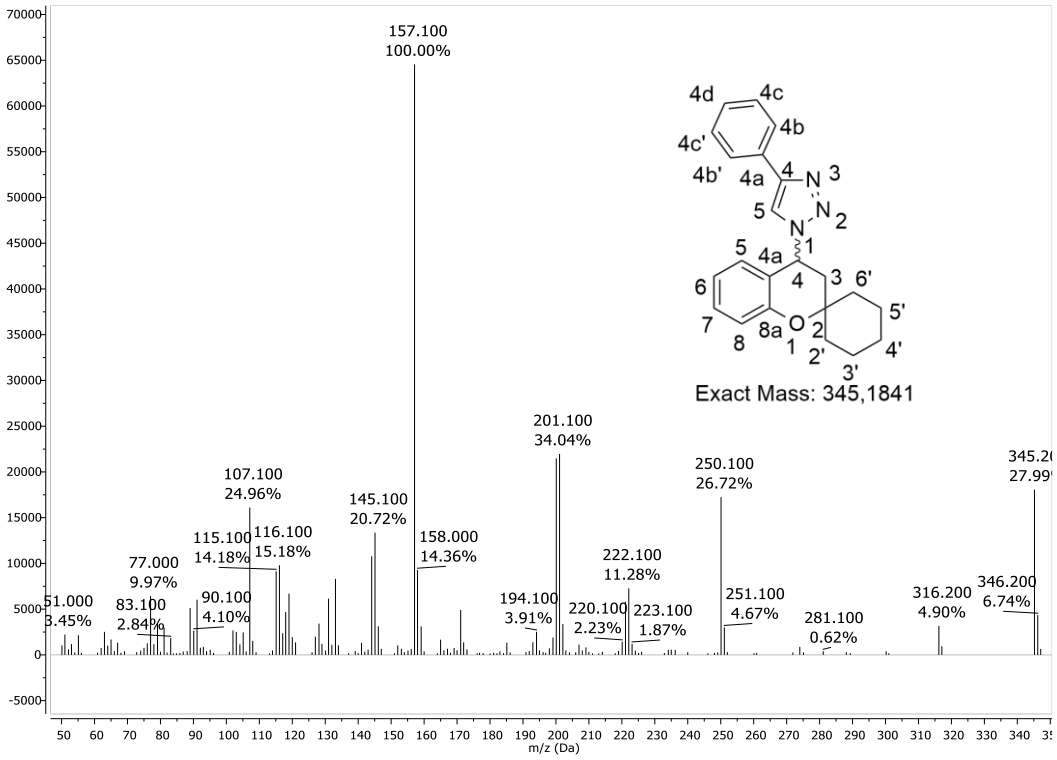
Figura 35 – Comparação dos deslocamentos químicos da azida **5b** e o triazol **11b** em espectro de RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ a 400 MHz



3.6.2.2 Espectrometria de massas dos compostos para os compostos 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazois (11a-f), (12a-c), (13a-c), (14a-c) e (15a-c)

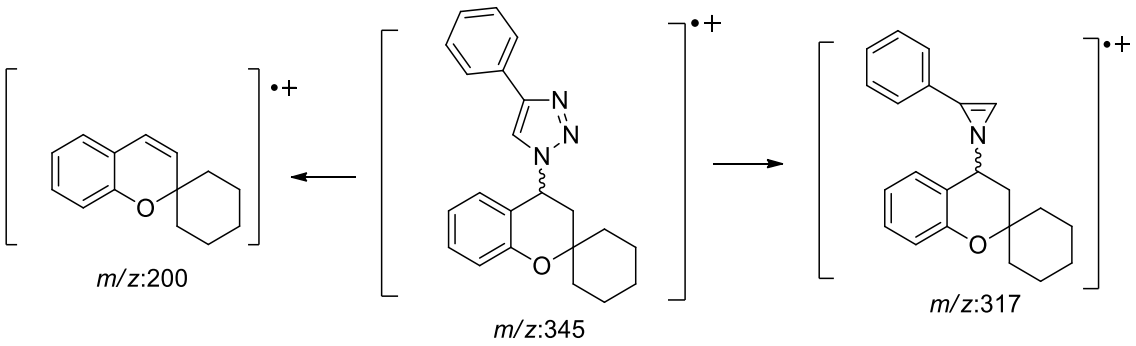
Utilizando a técnica de espectrometria de massas por ionização de impacto de elétrons e por cromatografia líquida foram adquiridos espectros de massas para todos os compostos das séries de **11a-f**, **12a-c**, **13a-c**, **14a-c** e **15a-c**. Devido à grande similaridade dos fragmentos encontrados na série, o composto **11b** foi utilizado para exemplificar os fragmentos encontrados. Na figura 36 está representado o espectro de massas para o composto **11b**.

Figura 36 - Espectro de massas IE (70 eV) do composto **11b.**



O íon molecular [M^+] está representado por (*m/z*: 345), enquanto que o íon [M^+ - $C_8H_6N_2$] (*m/z*: 317) representa que uma clivagem do anel do triazol levou a formação de uma azirina. A formação de azirinas como produto de rearranjo é bastante comum em anéis nitrogenados de 5 membros e descrito na literatura.[44] Já o sinal [M^+ - N_3] em (*m/z*: 200) foi interpretado como o íon resultante da perda do grupamento N_3, formando o alceno. A estrutura proposta para os fragmentos mais abundantes no espectro de massas pode ser observada no Esquema 24.

Esquema 24

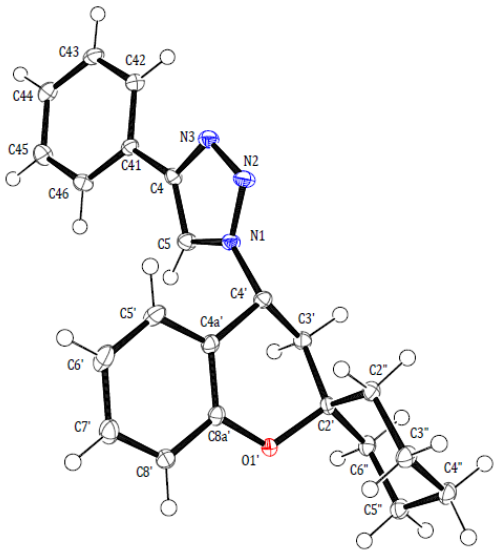


[44] Grunanger, P.; Vita-Frizzo, P.; Chemistry of Heterocyclic Compounds; John Wiley & Sons, Inc.: 2008.

3.6.2.3 Difração de Raios X de monocristal para os compostos 11b, 11f, 12b, 13c e 14c.

Como método complementar de identificação estrutural, e devido, sobretudo ao fato de fornecer indubitavelmente a estrutura molecular e conformação real dos compostos em fase sólida, a difração de raios-X de monocristais foi realizada para alguns compostos das séries **11-15**. A imagem do ORTEP da estrutura do composto **11b** está representado na Figura 37, as imagens de ORTEP das demais estruturas obtidas estão no apêndice (4.2.6).

Figura 37 - ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de 4-fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **11b.**



Com relação a estrutura do composto **11b** observou-se uma mistura racêmica da molécula obtida sinteticamente, devido ao grupo espacial Pn, que é um grupo assimétrico e possível par racêmico de moléculas quirais. O parâmetro Flack permite incluir o par racêmico, no caso o valor do parâmetro de Flack seria 0,5 e teria 50% da configuração R e 50% da configuração S, ou uma das antípodas individualmente se o valor do parâmetro de Flack fosse 0, então a configuração seria R ou S.[45]

O teste da configuração no refinamento revelou os parâmetros de Flack que levaram aos seguintes valores Flack x = 0,781 (14) foram baseados em 1874 reflexões. Invertendo a configuração da molécula em relação a esse valor procedeu-se novo refinamento resultando para o parâmetro de Flack o valor 0,22 (13) baseado em 1874 reflexões. Tendo em vista que

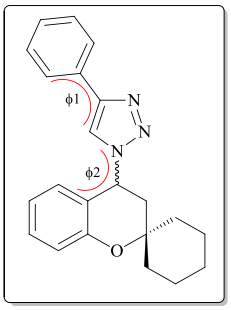
[45] Crystal Structure Refinement – A Crystallographer's Guide to SHELXL, P. Müller, R. Herbst-Irmer, A. L. Spek, T. R. Schneider, M. R. Sawaya, IUCr Texts on Crystallography-8, International Union of Crystallography, Oxford Universiy Press, Oxford NewYork, ISBN 0–19–857076–7 978–0–19–857076–9, 2006, p. 121.

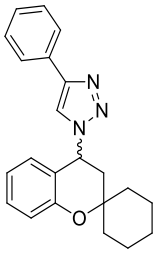
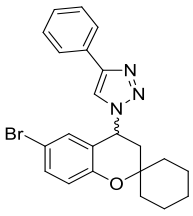
este valor se situa entre 0 e 1, significa que o cristal é um sistema geminado, incluindo o par racêmico na cela elementar, e o menor valor observado para o parâmetro de Flack por sua vez indica que a respectiva configuração refinada é a mais próxima da antípoda R ou S.

O parâmetro de Flack precisa ser observado porque o grupo espacial que levou solução do refinamento da estrutura correta é acêntrico podendo incluir o par racêmico ou uma das antípodas individualmente. Como neste caso não foi feita a coleta de dados especifica para a avaliação da atividade ótica da molécula, devido à ausência de um átomo considerado como um dispersor anômalo, como exemplo bromo e iodo, os dados disponíveis não permitem identificar antípoda correta.

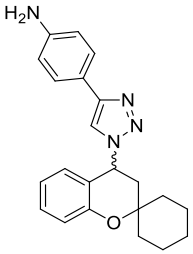
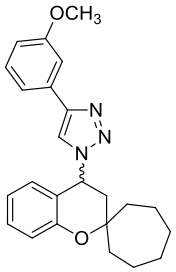
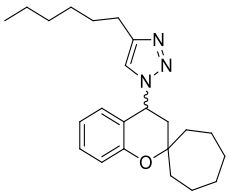
A Tabela 12 apresenta os ângulos de torção ϕ1 e ϕ2 das estruturas obtidas, onde é possível observar que todas estruturas apresentam ângulos que fogem da planaridade. Foi possível observar que os ângulos ϕ1 e ϕ2 não se alteram significativamente, apresentando valores na faixa de 62,40 a 79,39 °. O ângulo de torção ϕ2 apresentou os maiores valores para os compostos **14c** e **13c**.

Tabela 12. Ângulos de torção (ϕ) das estruturas obtidas.



	Estrutura	ϕ1 (°)[a]	ϕ2 (°)[a]	Grupo espacial
11b		-62,40	17,54	Pn
11f		65,37	28,48	P $\bar{1}$

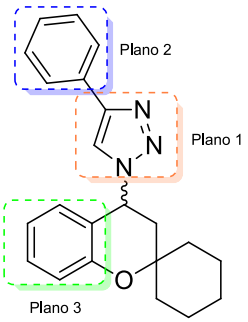
Continuação da tabela 12.

12b		-64,09	-19,59[b]	P $2_1/c$
13c		-79,39	-30,51[b]	P $\bar{1}$
14c		-71,91	-125,74[b]	P $2_1/n$

[a]Ângulo de torção: ϕ1 = C4A', C4', N1, C5; ϕ2 = C46, C41, C4, C5. [b]ϕ2 = C42, C41, C4, C5.

Os ângulos entre o plano do triazol (plano 1) e os planos dos anéis aromáticos (plano 2 e plano 3) foram calculados para observar a influência dos substituintes nas estruturas (Tabela 13).

Tabela 13 Ângulo entre planos das estruturas obtidas.



Estrutura	Ângulo entre planos	
	1 e 2	1 e 3
11b	18.60	81.65
11f	28.22	84.56
12b	20.21	82.31
13c	31.21	88.98
14c	-	88.06

O valor do ângulo entre os planos 1 e 2 demonstrou que não há relação com o substituinte (ou ausência do mesmo) utilizado. Os valores obtidos não apresentaram diferenças relevantes com a mudança de substituinte e apresentaram diferenças quando observada estruturas sem substituinte no anel (**11b** e **11f**). Isso indica que a origem das mudanças no ângulo entre esses planos, envolvendo o anel ligado ao triazol na posição 4, devem ter influência do ambiente intermolecular, não sendo um reflexo da estrutura molecular, ou seja, reflexo das interações com as moléculas vizinhas.

Os dados entre os planos 1 e 3 indicam influência molecular na mudança desse ângulo. A tabela 13 apresenta que para os compostos **13c** e **14c** os valores foram próximos de 90 graus, indicando influência do anel espiro de 7 membros acarretando um ângulo quase perpendicular em relação ao triazol. As estruturas **11b**, **11f** e **12b** apresentaram um ângulo menor quando comparado com **13c** e **14c**, possivelmente devido possuírem um anel spiro de 6 membros. Entre essas estruturas, o composto **11f** apresentou maior valor, possivelmente devido a influência do átomo de bromo ligado ao anel. As estruturas **12b** e **11b** apresentaram uma diferença muito pequena (0.66 °), já que ambas não apresentam substituinte ligada ao anel. O ângulo entre esses planos indica que provavelmente ocorreu maior influência supramolecular no anel ligado ao triazol na posição 4. Na porção da cromanona a mudança dos ângulos entre os planos foi possivelmente influência molecular.

3.6.3 Reações de Fluoração em 1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (15a-c) com DAST: Síntese e Purificação de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (16a-c)

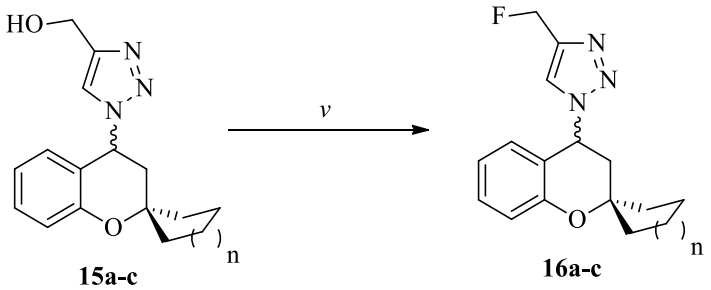
Atualmente, cerca de 20-25% dos fármacos contêm pelo menos um átomo de flúor. Recentemente dos 35 novos fármacos aprovados para comercialização, sete deles possuíam um átomo de flúor ligado a anéis a aromáticos ou grupo flúor ou difluormetílicos em sua estrutura.[46] O motivo pelo qual os compostos fluorados vêm ganhando destaque ao longo dos anos é a natureza especial que o átomo de flúor implica em uma variedade de alterações nas características estruturais e reatividade dos compostos, incluindo alterações eletrônicas e

[46] (a) Ritter, S. K. C &EM **2012**, 90 (9), 10. (b) Purser, S; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Chem Soc. Rev. **2008**, 37, 320. (c) Gouverneur, V.; Muller, K. *Flourine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 1st ed.; World Scientific Publishing Company, London, **2012** (d) Alonso, C.; Marigorta, E. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1847.

estéricas, mudanças nas propriedades físicas e reatividades seletivas, além do aumento em forças de ligações C-F e consequente maior estabilidade em ciclos metabólicos.[47]

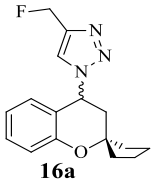
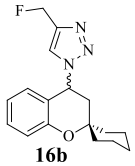
A partir dos compostos 1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**15a-c**) propôs-se promover a fluoração da hidroxila do sistema triazólico **15** contendo apenas este sítio reativo frente ao reagente fluorante DAST.[48] Assim, a tabela 12 apresenta a reação de fluoração com DAST em diclorometano, a temperatura ambiente, por 24 horas, empregando uma razão molar 1:2 (excesso de DAST), para promover a fluoração do grupo hidroximetil na posição 4 do anel triazólico, conduzindo aos produtos fluorados 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**16a-c**) (Tabela 14).

Tabela 14. Dados de caracterização dos 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1H-1,2,3-triazol **16a-c**.



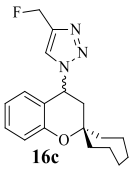
n: 1, 2, 3

v: DAST (2 equiv.), CH_2Cl_2 anidro, 25°C, 24h.

Composto	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Característica física
 **16a**	50	138-139	$C_{16}H_{18}FN_3O$ 287,14	Sólido bege
 **16b**	73	109-111	$C_{17}H_{20}FN_3O$ 301,15	Sólido bege

[47] Dinoiu, V. *Ver. Roum. Chim.* **2007**, *52*, 219.
[48] Bonacorso, H. G., Pittaluga, E. P., Porte, L. M. F., Junges A. F., Libero, F. M., Zanatta, N., Martins, M. A. P., *J. Fluorine Chem*, **2015**, *176*, 44–50

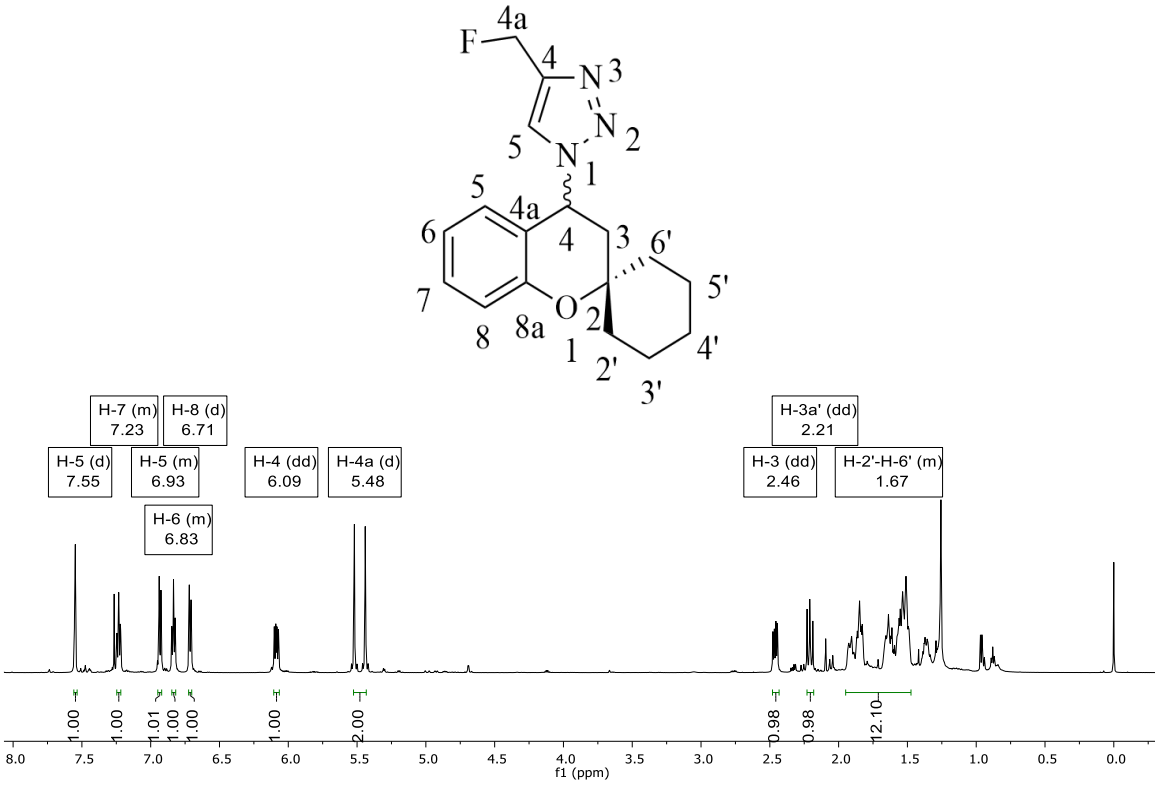
Continuação da tabela 14.

 16c	73	109-111	$C_{18}H_{22}FN_3O$ 315,17	Sólido bege

Os compostos **16a-c** foram isolados do meio reacional sob forma de sólidos através da evaporação do solvente e foram purificados através de coluna cromatográfica utilizando uma mistura dos solventes hexano:acetato de etila em proporção de 80:20. A tabela mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e os dados de pureza desses compostos.

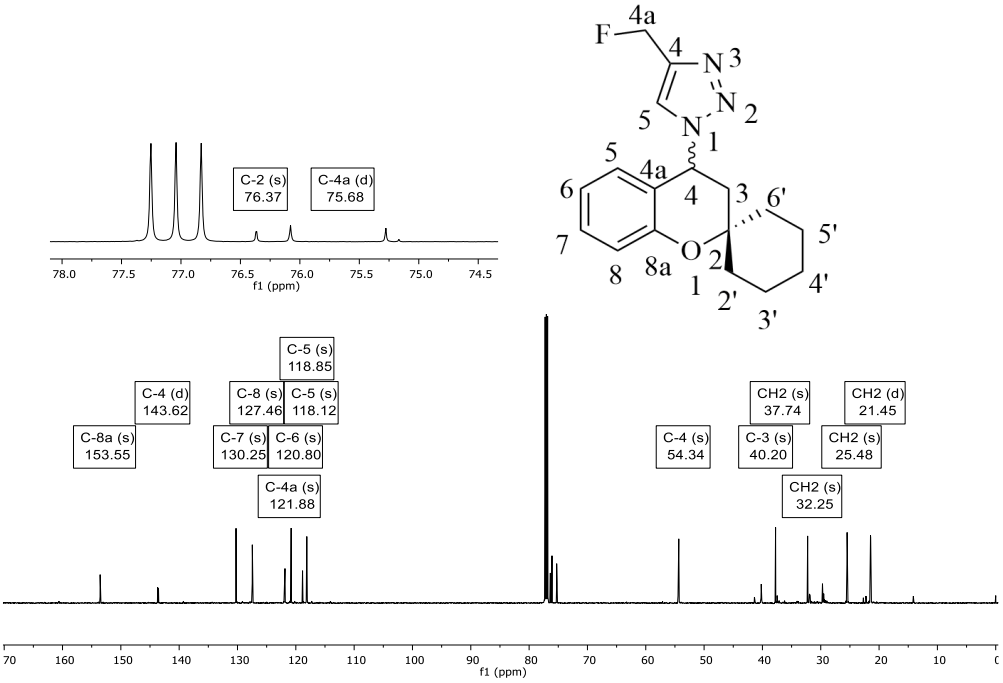
A identificação dos compostos **16a-c** foi realizada por RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas. Utilizando o composto 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**16b**) observa-se um dubleto de constante de acoplamento *J*= 2,5 Hz em 7,55 ppm referente ao hidrogênio vinílico ligado ao C-5 do triazol, em seguida apresenta-se os hidrogênios da cromanona H-7, H-5, H-6 na forma de multipletos em 7,25-7,22, 6,94-6,92, 6,85-6,82 ppm respectivamente. O hidrogênio H-8 apresenta-se na forma de dubleto com constante de acoplamento *J* = 7,5 Hz em 6,71 ppm. O hidrogênio wH-4 da cromanona exibe um dubleto de dubletos em 6,09 ppm com constantes de acoplamento $^{1}J_{HH}$ = 11,5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 6,5 Hz. Em 5,48 ppm apresenta-se um dubleto de constante de acoplamento *J* = 48 Hz referente ao acoplamento dos átomos de hidrogênio com o átomo de flúor do grupo CH_2F. Por último evidencia-se os hidrogênios diasterotópicos H-3a e H-3a' em 2,46 e 2,21 ppm em dubleto de dubletos com constantes de acoplamento $^{1}J_{HH}$ = 13 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{1}J_{HH}$ = 13.5 Hz e $^{2}J_{HH}$ = 11.5 Hz respectivamente e em 1,96-1,47 ppm encontra-se os dez hidrogênios da porção espiro da cromanona (Figura 38).

Figura 38 - Espectro de RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ a 600 MHz de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **16b**.



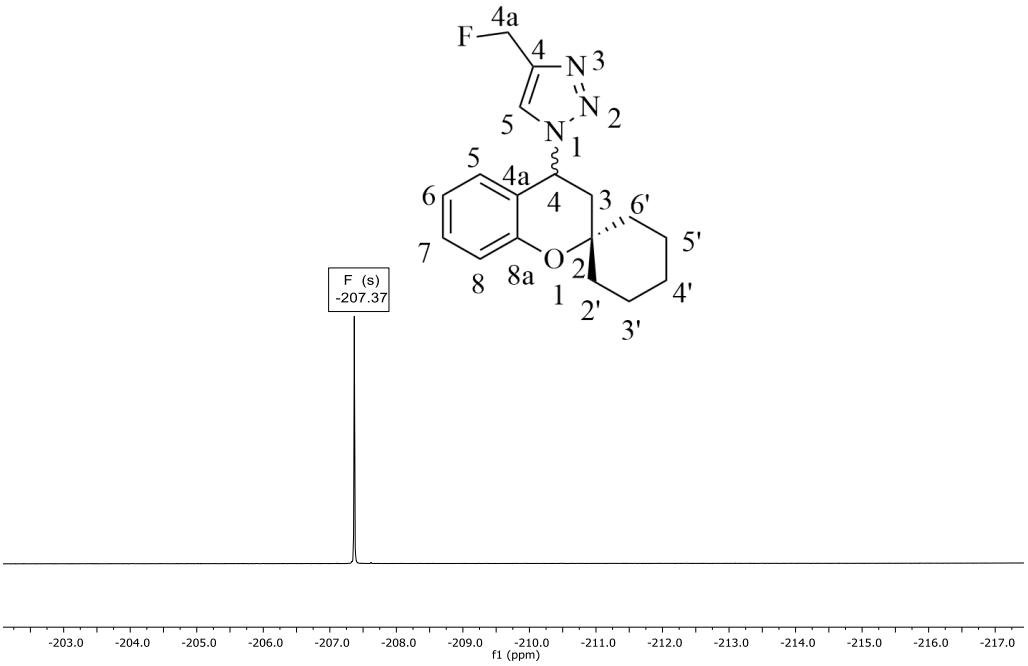
O espectro de RMN de ^{13}C para o composto **16b** apresenta um dubleto com uma constante de acoplamento J_{CF} = 22 Hz em 143,6 ppm referente ao C-4 do triazol. Os sinais 153.5, 130.2, 127.4, 121.8, 120.8, 118.1 ppm são referentes aos carbonos C-8a, C-7, C-8, C-4a, C-6, C-5 da cromanona respectivamente. Em 75,6 ppm exibe-se um dubleto com uma constante de acoplamento J_{CF} = 121 Hz referente ao carbono C-4a do grupo CH_2F do triazol. O sinal referente ao carbono C-2 aparece quase sobreposto ao clorofórmio-d em 76,3 ppm. O carbono espiro C-4 apresenta deslocamento químico em 54,3 ppm e o C-3 apresenta um sinal em campo mais alto a 40,2 ppm. Os sinais referentes aos carbonos C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6' da porção espirocarbocíclica aparecem no intervalo de 37,7 – 21,4 ppm (Figura 39).

Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C em $CDCl_3$ a 150 MHz de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **16b**.



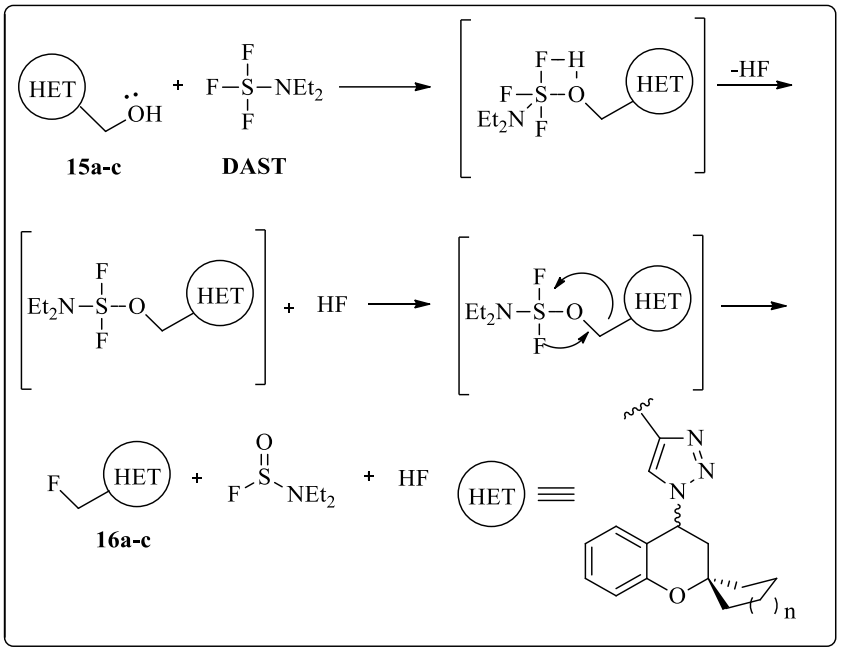
No espectro de RMN de ^{19}F do composto **16b** é possível observar um singleto -207.3 ppm referente ao átomo de flúor de ligado do C-4a do grupo CH_2F que está ligado ao triazol na posição 4 (Figura 40).

Figura 40 - Espectro de RMN de ^{19}F em $CDCl_3$ a 565 MHz de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol **16b**.



O mecanismo está proposto, com base em dados da literatura[36] e sugere inicialmente, a formação de uma espécie ativada e de HF, onde a espécie ativada reage, através de uma transferência intramolecular, com o íon fluoreto, em um mecanismo S_N2, levando ao produto monofluorado (Esquema 25).

Esquema 25



3.7 Avaliação Biológica

3.6.1. Determinação da Concentração Mínima Inibitória em *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294)

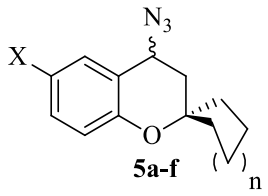
Todas as análises foram feitas pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose (INCT-TB) sob a orientação do professor Pablo Machado (PUCRS). Para todas as 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (**5a-f**) e 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**) foram determinadas a concentração inibitória mínima (MIC) contra *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294). Foi avaliado pelo ensaio de microplaca com redução de resazurina (REMA) na cepa de *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) para cada composto testado, como descrito

[36] Bonacorso, H. G., Pittaluga, E. P., Porte, L. M. F., Junges A. F., Libero, F. M., Zanatta, N., Martins, M. A. P., *J. Fluorine Chem.*, **2015**, *176*, 44–50.

anteriormente.[49] Todos os compostos foram primeiro solubilizados em dimetilsulfóxido puro (DMSO - Sigma-Aldrich) a uma concentração de 4 mg/mL e depois diluídos para uma concentração de 160 µg/mL em caldo Middlebrook 7H9 (Becton Dickinson - BD Difco), suplementado com 10% de enriquecimento de ADC (albumina, dextrose e catalase - BD Difco) e 5% de DMSO. Primeiro, cada molécula (100 µL) foi rastreada numa concentração (20 a 80 µg/mL) em placas de microtitulação de poliestireno com 96 poços de fundo em U. A isoniazida (INH) foi incluída como um controle positivo de drogas (10 µg/mL). O controle de crescimento bacteriano (sem antibiótico) e controle de esterilidade composto (sem cultura) também foram incluídos em cada teste. As suspensões micobacterianas foram preparadas a partir de culturas em fase de crescimento logarítmica em caldo 7H9-ADC com Tween 80 a 0,05% (Sigma-Aldrich). As células foram agitadas com esferas estéreis (4 mm) durante 3 minutos e depois deixadas a descansar durante 20 min à temperatura ambiente. A suspensão foi medida espectrofotometricamente (OD600nm) e as alíquotas foram armazenadas a -20 °C. As aluotas de culas congeladas foram descongeladas e diluas para uma OD de 0,006 (~ 1 x 106 CFU/mL) em caldo 7H9-ADC e foram adicionados 100 a cada po (volume final = 200). As placas foram seladas com parafilme e incubadas dentro de sacos plásticos em câmara de umidade por 7 dias (37 °C, 5% CO2). Depois, foram adicionados 60 µl de uma solução de resazurina (Sigma-Aldrich) a 0,01% (esterilizada por filtração) fresca e as placas foram adicionalmente incubadas durante 48 h. O crescimento de micobactérias foi visualmente indicado pela redução da resazurina de cor azul na resorufina de cor rosa e a MIC foi considerada a menor concentração do composto que impediu essa mudança de cor. Três experimentos independentes foram realizados, e MICs relatado aqui foi o valor mais freqüente entre os três ensaios para cada composto testado, ou o maior valor obtido quando houve uma divergência entre os ensaios.
As tabelas 15-19 abaixo foram determinadas a concentração mínima inibitória (MIC).

[49] Giacobbo, B. C., Pissinate, K., Rodrigues-Junior, V., Villela, A. D., Grams, E. S., Abbadi, B. L., et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, *126*, 491–501.

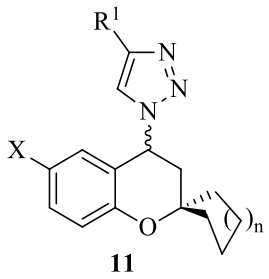
Tabela 15. Valores de MIC (µg/mL) para os compostos (**5a-f**)



5a: n=1 R=H, **5b**: n=2 R=H, **5c**: n=3 R=H, **5d**: n=2 R=F, **5e**: n=2 R=Cl, **5f**: n=2 R=Br

Composto	*Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) MIC (µg/mL)
5a	>80
5b	>80
5c	>80
5d	>80
5e	>80
5f	>80
INH (Isoniazida)	0.31

Tabela 16. Valores de MIC (µg/mL) para os compostos (**11a-f**)

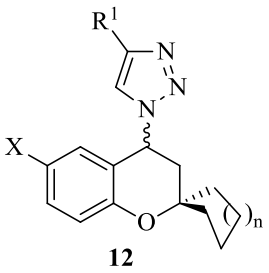


11

11a: n=1, X=H, $R^1=C_6H_5$ **11b**: n=2, X=H, $R^1=C_6H_5$ **11c**: n=3, X=H, $R^1=C_6H_5$
11d: n=2, X=F, $R^1=C_6H_5$ **11e**: n=2, X=Cl, $R^1=C_6H_5$ **11f**: n=2, X=Br, $R^1=C_6H_5$

Composto	*Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) MIC (µg/mL)
11a	>20
11b	>80
11c	>80
11d	>80
11e	>80
11f	>80
INH (Isoniazida)	0.31

Tabela 17. Valores de MIC (µg/mL) para os compostos (**12a-c**)

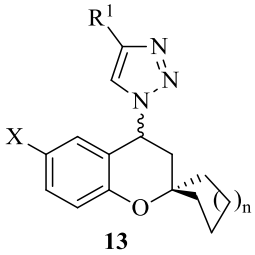


12

12a: n=1, X=H, R^1=4-$NH_2C_6H_4$ **12b**: n=2, X=H, R^1=4-$NH_2C_6H_4$ **12c**: n=3, X=H, R^1=4-$NH_2C_6H_4$

Composto	*Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) MIC (µg/mL)
12a	>80
12b	>80
12c	>80
INH (Isoniazida)	0.31

Tabela 18. Valores de MIC (µg/mL) para os compostos (**13a-c**)

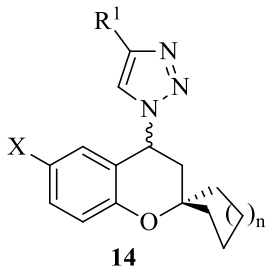


13

13a: n=1, X=H, R^1=3-$OCH_3C_6H_4$ **13b**: n=2, X=H, R^1=3-$OCH_3C_6H_4$ **13c**: n=3, X=H, R^1=3-$OCH_3C_6H_4$

Composto	*Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) MIC (µg/mL)
13a	>80
13b	>80
13c	>80
INH (Isoniazida)	0.31

Tabela 19. Valores de MIC (ug/mL) para os compostos (**14a-c**)



14

14a: n=1, X=H, R^1=$CH_3(CH_2)_5$ **14b**: n=2, X=H, R^1=$CH_3(CH_2)_5$ **14c**: n=3, X=H, R^1=$CH_3(CH_2)_5$

Composto	*Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) MIC (µg/mL)
14a	>80
14b	>80
14c	>80
INH (Isoniazida)	0.31

Os resultados dos testes contra cepa de *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) para as azidas (**5a-f**) e para as séries de triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**) não se mostraram satisfátorios não havendo inibição da concentração mínima (MIC).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes utilizados

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados reagentes e solventes com qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo metodologias usuais de laboratório. A seguir estão descritos os reagentes e solventes utilizados.

4.1.1 Reagentes e solventes

Tabela 20 - Reagentes e Solventes utilizados

Reagentes	Solventes
2-Hidróxi-acetofenona (Sigma-Aldrich);	Acetato de Etila (Vetec e Synth);
5-Bromo-2-Hidróxiacetofenona (Sigma-Aldrich);	Diclorometano (Synth)
5-Cloro-2-Hidróxiacetofenona (Sigma-Aldrich);	Hexano (Brentag)
5-Flúor-2-Hidróxiacetofenona (Sigma-Aldrich);	DMSO (Synth)
Ciclopentanona (Sigma-Aldrich);	DMF (Vetec)
Ciclohexanona (Sigma-Aldrich);	Álcool Metílico (Vetec e Synth);
Cicloheptanona (Sigma-Aldrich);	Clorofórmio (Synth)
Pirrolidina (Sigma-Aldrich);	Clorofórmio deuterado (Synth)
	Álcool Etílico (Synth)
Carbonato de Sódio Anidro (Synth);	Água destilada
	Éter etílico
Piridina (Merck);	
Cloreto de Mesila (Sigma-Aldrich);	
Sulfato de Sódio Anidro P.A. (Synth);	
Fenilacetileno (Sigma-Aldrich);	
3-Etinilanisol (Sigma-Aldrich);	
4-Etinilanilina (Sigma-Aldrich);	
Trietilamina (Synth);	
1-Octino (Sigma-Aldrich);	
Carbonato de potássio (Vetec);	
Cloreto de sódio (Synth);	
Iodeto de potássio (Vetec);	
Azida de sódio (Sigma-Aldrich);	
Iodeto de Cobre (Vetec);	
Cloreto de Mesila (Sigma-Aldrich);	
Dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST);	
Boro hidreto de sódio (Sigma-Aldrich);	

4.2 Equipamentos Utilizados

4.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C, foram registrados em um espectrômetro BRUKER AVHD MB-400 e/ou BRUKER AVHDTB-600 MHz, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18 e Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas – NAPO, prédio 15, respectivamente, ambos no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

Os dados de ^{1}H, ^{13}C, registrados no aparelho BRUKER AVHD MB400 ou BRUKER AVANCE III DPX-600, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 298 – 323 K, em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

4.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-302, marca Microquímica Equipamentos Ltda.

4.2.3 Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM)

As amostras foram injetadas em um cromatógrafo Agilent Technologies 6890N, com detector de massas 5975B inert MSD (CG-MS). A injeção das amostras ocorreu no modo split (com divisão de fluxo) e a coluna utilizada no forno foi DB-5MS (Agilent JeW GC Columns) com 30 m de comprimento e 0,250 mm de diâmetro, a qual possui uma temperatura máxima de 325 ºC. Fluxo de gás Hélio de 2,0 mL/min, pressão 5,05 psi. Temperatura do injetor de 250 °C; Seringa de 10 uL, com injeção de 1uL. A temperatura inicial do forno é de 70 ˚C, a qual é mantida por um minuto. A temperatura final do forno é de 280 ˚C. O tempo de aquisição dos dados foi de 25 minutos. A fonte de ionização (EI-electron Impact) operou em 70 eV. no espectrômetro de massas, realizadas no prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria, RS.

4.2.4 Cromatografia Líquida com Ionização por *Electrospray* (ESI)

Espectros de massa por ionização por *electrospray* (ESI-MS) foram adquiridos em um equipamento Agilent Technologies 6460 Triplo quadrupolo 6460 (LC/MS-MS) (Agilent Technologies, USA). A temperatura do gás foi de 300 °C e o fluxo de gás seco foi de 5L min^{-1}. O nebulizador permaneceu em 45 psi. A voltagem do capilar foi de 3500 V e do fragmentador 5V. Solução do analito foi introduzida a uma taxa de fluxo de 5 μl min^{-1}. Nitrogênio foi usado

como gás nebulização e como gás de colisão. Íons moleculares foram detectados usando o modo positivo e negativo no método SCAN. A fase móvel utilizada no LC foi Água/Acetonitrila 95:5 Água/Ácido fórmico.

4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1 Procedimento geral para a síntese de espiro-croman-4-onas (3a-f)

Conforme descrita inicialmente por Kabbe[18] e aperfeiçoado por Bonacorso[19], os compostos espiro-croman-4-onas foram obtidos da seguinte forma:

Em um balão de 100 mL foram adicionados 2-hidróxi-acetofenona (**1**) (6,8 g, 50 mmol), a cetona cíclica respectiva (**2a-c**) (50 mmol) e de pirrolidina (3,55 g, 4,1 mL, 50 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 6 horas a uma temperatura de 110 °C. Após o tempo reacional, a pirrolidina foi removida sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o óleo resultante foi destilado sob pressão reduzida. As respectivas espiro-croman-4-onas **3** foram obtidas na forma de óleos em rendimentos de 67-85%.

4.3.2 Procedimento geral para a síntese de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (4a-f)

Os compostos **4a-f** foram sintetizados seguindo a metodologia previamente estabelecida.[35] Esta metodologia foi estendida para a obtenção dos compostos **4a-f**. Em um balão de 100 mL contendo boro hidreto de sódio (0,44g, 12 mmol) em etanol P.A (15 mL), a temperatura ambiente foi adaptada um funil de adição contendo a cromanona respectiva (24 mmol) em etanol P.A (50 mL). Essa mistura foi gotejada para o balão a temperatura ambiente. Finalizada a adição, o funil foi substituído por um condensador de refluxo e o sistema reacional foi aquecido a 80ºC, sob agitação magnética, por 1 hora. O sistema foi arrefecido à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Em seguida a mistura reacional foi extraída sequencialmente uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado (20 mL), acetato de etila (2x20 mL) e uma solução aquosa de cloreto de sódio saturado (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada a pressão ambiente. Posteriormente o

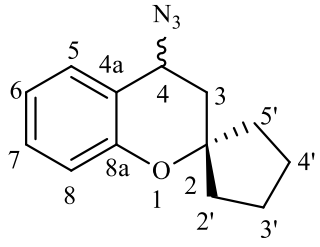
[18] Kabbe, H. J. *Synthesis*, **1978**, 886. (b) Kabbe, H. J, *Angew. Chem. Int.* **1982**, *21*, 241.
[19] Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2014,** *166*, 44-51.
[35] Connors, R. V.; Dai, K.; Eksterowicz, J.; Fan, P.; Fisher, B.; Fu, J.; Li, K.; Li, Z.; McGee, L.; Sharma, R.; Wang, X.; WO 2009/126584 A1 **2009**.

solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os respectivos espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol **4** foram obtidos na forma de sólidos e óleos em rendimentos de 67-85%. Os produtos foram purificados em coluna de sílica gel 60 empregando uma solução de 10% de acetato de etila em hexano.

4.3.3 Procedimento geral para a síntese de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (5a-f)

Em um balão de 100 mL flambado previamente e colocado em banho de gelo a uma temperatura de 0ºC foi adicionado uma solução de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) (4,5 mmol) e trietilamina seca (2,43 mL, 18 mmol) esta mistura foi dissolvida em diclorometano seco (20 mL) e agitada por 10 minutos. Após foi adicionado através de uma seringa o cloreto de metanossulfonila (1,4 mL, 18 mmol). A mistura agitada a uma temperatura de 0ºC por 15 minutos, sob agitação magnética. Após a mistura reacional foi extraída com água destilada (3x20 mL) e a fase orgânica seca com sulfato de sódio, sendo a seguir o solvente removido no rotaevaporador sob pressão reduzida para obter-se os derivados mesilas dos compostos (**4a-f**). Estes derivados das mesilas dos compostos (**4a-f**) (1g, 5 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida (20 mL) e a essa mistura foi adicionada à azida de sódio (0,8g, 12 mmol), o sistema reacional foi aquecido a 80ºC, sob agitação magnética, por 12 horas. Posteriormente o sistema foi arrefecido à temperatura ambiente e diluída em água destilada (20 mL) e então extraída com éter etílico (3x20 mL), solução aquosa de cloreto de sódio saturada (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e filtrada a pressão normal. Em seguida o solvente foi removido no rotaevaporador sob pressão reduzida e os compostos purificados por cromatografia em coluna com sílica-gel 60 empregando hexano puro como eluente.

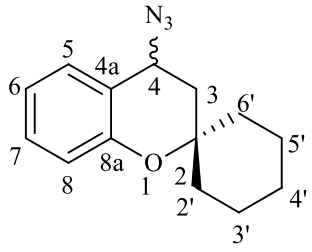
4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclopentano] (5a)



Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 64%. RMN: ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ = 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-5), 7,24 (td, $^{1}J_{H-H}$ = 8 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 1,5 Hz 1H, H-7), 6,96 (td, $^{1}J_{H-H}$ = 7,5 Hz, $^{2}J_{H-H}$ = 1,0 Hz, 1H, H-6), 6,90 (d, J= 7 Hz, 1H, H-8), 4,62 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 8,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,0 Hz, 1H, H-4), 2,21 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,0 Hz, 1H, H-3a), 2,01 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,5 Hz, $^{2}J_{H-H}$ = 8,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,83-1,40 (m, 8H, 4CH_2) RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): = 153,8 (C-8a), 129,6 (C-7), 128,4 (C-6), 120,3 (C-5),

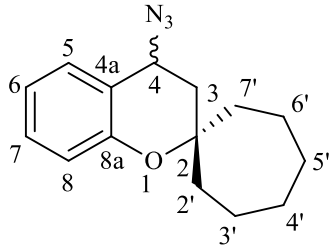
119,7 (C-4a), 117,9 (C-8), 85,4 (C-2), 55,0 (C-4), 38,2 (C-3), 37,5 (CH_2), 36,6 (CH_2), 23,9 (CH_2), 23,6 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 230 (M+, 100), 212 (26), 77 (33).

4-azidoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] (5b)



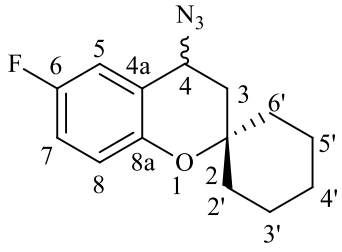
Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 60%. RMN: ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ = 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-5), 7,24 (td, $^1J_{H-H}$ = 8 Hz $^2J_{H-H}$ = 1,5 Hz, 1H, H-7), 6,97 (td, $^1J_{H-H}$ = 7,5 Hz $^2J_{H-H}$ = 1 Hz, 1H, H-6), 6,90 (d, J= 7 Hz, 1H, H-8), 4,62 (dd, $^1J_{H-H}$ = 8,5 Hz $^2J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-4), 2,21 (dd, $^1J_{H-H}$ = 13,5 Hz $^2J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-3a), 2,00 (dd, $^1J_{H-H}$ = 13,5 Hz $^2J_{H-H}$ = 8,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,94-1,37 (m, 10H, 5CH_2) RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153,4 (C-8a), 129,6 (C-7), 128,3 (C-6), 120,3 (C-5), 119,9 (C-4a), 117,9 (C-8), 75,3 (C-2), 53,9 (C-4), 37,6 (C-3), 36,5 (CH_2), 34,2 (CH_2), 25,6 (CH_2), 21,6 (CH_2), 21,6 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 243 (M+, 100), 215 (71), 198 (40).

4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloheptano] (5c)



Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 63%. RMN: ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ = 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-7), 7,28-7,18 (m, 1H, H-5), 7,01-6,91 (m, 1H, H-6), 6,90-6,83 (m, 1H, H-8), 4,57 (dd, $^1J_{H-H}$ = 9,5 Hz $^2J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-4), 2,30 (dd, $^1J_{H-H}$ = 13,5 Hz, $^2J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-3a), 2,32-1,44 (m, 14H, 7 CH_2) RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153,5 (C-8a), 129,6 (C-7), 128,0 (C-6), 120,3 (C-5), 120,0 (C-4a), 117,9 (C-8), 79,8 (C-2), 54,0 (C-4), 40,3 (C-3), 38,6 (CH_2), 37,1 (CH_2), 29,7 (2 CH_2), 22,1 (CH_2), 21,8 (CH_2).

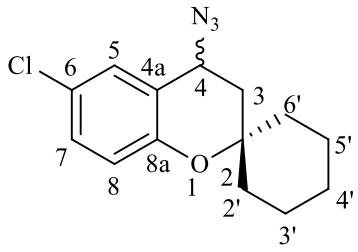
4-azido-6-fluorespiro[croman-2,1'-ciclohexano] (5d)



Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 80%. RMN: ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ = 7,11-7,03 (m, 1H, H-5), 6,96-6,91 (m, 1H, H-7), 6,83 (dd, $^1J_{H-H}$ = 9 Hz $^2J_{H-H}$ = 5 Hz, 1H, H-8), 4,60-4,51 (m, 1H, H-4), 2,21 (dd, $^1J_{H-H}$ = 14 Hz $^2J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-3a), 1,96 (dd, $^1J_{H-H}$ = 13,5 Hz $^2J_{H-H}$ = 9 Hz, 1H, H-3a'), 1,96-1,33 (m, 10H, 5CH_2) RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 156,7 (C-6), 149,3 (C-8a), 120,9 (C-4a), 118,7 (C-8), 116,6 (C-7), 114,0 (C-5), 75,6 (C-2), 53,7 (C-4), 37,3 (C-3), 36,6 (CH_2), 33,7 (CH_2),

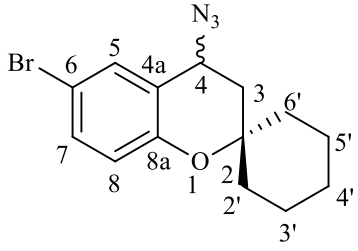
25,5 (CH_2), 21,5 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 261 (M+, 100), 233 (52), 190 (100), 138 (64).

4-azido-6-cloroespiro[croman-2,1'-ciclohexano] (5e)



Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 70%. RMN: ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ = 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-5), 7,14 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 2,5 Hz, 1H, H-7), 6,79 (d, J= 9 Hz, 1H, H-8), 4,53 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, 1H, H-4), 2,18 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 13,5 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, 1H, H-3a), 1,94 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 13,5 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,96-1,33 (m, 10H, 5CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 152,0 (C-8a), 129,6 (C-7), 127,9 (C-6), 125,7 (C-5), 121,4 (C-4a), 119,1 (C-8), 75,9 (C-2), 53,4 (C-4), 37,2 (C-3), 36,9 (CH_2), 33,8 (CH_2), 25,6 (CH_2), 25,1 (CH_2), 21,5 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 252 (M+, 100), 232 (50), 206 (100).

4-azido-6-bromoespiro[croman-2,1'-ciclohexano] (5f)

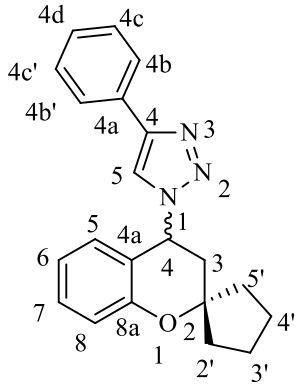


Aspecto físico: Óleo laranja. Rendimento: 77%. RMN: ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ = 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H-5), 7,31 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 8,1 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 2,5 Hz, 1H, H-7), 6,77 (d, J= 8,5 Hz, 1H, H-8), 4,56 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,21 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 13,5, $^2J_{H\text{-}H}$ =6, 1H, H-3a), 1,94 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 13,6 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, 1H, H-3a'), 1,91-1,32 (m, 10H, 5CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 152,5 (C-8a), 132,5 (C-7), 130,9 (C-5), 122,0 (C-4a), 119,6 (C-8), 112,5 (C-6), 75,9 (C-2), 53,4 (C-4), 37,2 (C-3), 36,6 (CH_2), 33,8 (CH_2), 25,5 (CH_2), 21,5 (CH_2).

4.3.4 Procedimento geral para a síntese de 4-(alquil/aril)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazois (11a-f), (12a-c), (13a-c), (14a-c), (15a-c)

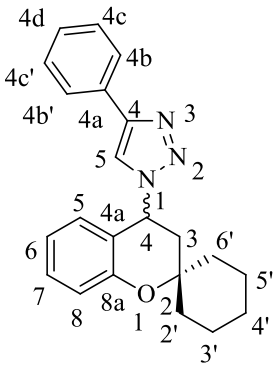
Em um balão de 25 mL foi adicionado 4-azidoespiro-croman-4-onas (**5a-f**) (1mmol) e o alcino terminal (**6-10**) (1,1 mmol), após foi inserido ascorbato de sódio (20 mol %) e sulfato de cobre penta hidratado (10 mol%). A essa mistura foi vertido uma solução de THF/H_2O (1:1) que foi usado como solvente reacional em temperatura ambiente por 24 horas, sob agitação magnética. Após a mistura reacional foi extraída em acetato de etila (2x10mL) e água destilada (5 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e filtrada. Em seguida o solvente foi removido no rotaevaporador sob pressão reduzida e os compostos purificados por cromatografia em coluna empregando uma solução de 10% de acetato de etila em hexano (**11a-f**), (**13a-c**), (**14a-c**), uma solução de 60% de acetato de etila em hexano como eluente para o composto (**15a-c**) e uma solução de 30% de acetato de etila em hexano como eluente para composto (**12a-c**).

4-Fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-il) -1*H*-1,2,3-triazol (11a)



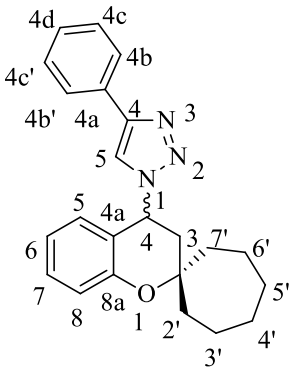
Aspecto físico: Sólido branco, Rendimento 47%. Ponto de fusão: 175-180 ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-4c/H-4c'), 7,67 (s, 1H, H-5), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-4b/H-4b'), 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-4d). **Cromanona:** 7,30-7,22 (m, 1H, H-7), 6,95-6,88 (m, 1H, H-5), 6,90-6,81 (m, 1H, H-6/H-8), 6,13 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 10,5 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 5,5 Hz, 1H, H-4), 2,64 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 10,5 Hz, 1H, H-3a), 2,49 (dd, $^1J_{H\text{-}H}$ = 13,0 Hz $^2J_{H\text{-}H}$ = 5,5 Hz, 1H, H-3a'), 2,08-1,63 (m, 8H, 4CH_2). RMN 13C (100MHz, CDCl3) δ (ppm): **Triazol:** δ 148.1 (C-4a), 130.5 (C-4), 128.8 (C-4c/C-4c'), 128.2 (C-4d), 125.6 (C-4b/C- 4b'), 117.9 (C-5). **Cromano:** 154.0 (C-8a), 130.1 (C-7), 127.8 (C-8), 120.8 (C-6), 119.1 (C- 4a), 118.1 (C-5), 86.2 (C-2), 55.4 (C-4), 39.1 (C-3), 39.0 (CH2), 36.3 (CH2), 23.8 (CH2), 23.7 (CH2). HRMS: Calcd. $C_{21}H_{21}N_3O$: 332.1763. Exp: 332.1757.

4-Fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il) -1*H*-1,2,3-triazol (11b)



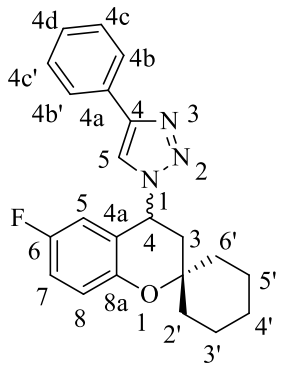
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 70%. Ponto de fusão: 164-166 ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,83 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H-4c/H-4c'), 7,66 (s, 1H, H-5), 7,46-7,37 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-4d). **Cromanona:** 7,31-7,21 (m, 1H, H-7), 7,01-6,94 (m, 1H, H-5), 6,90-6,80 (m, 2H, H-6/H-8), 6,14 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,52 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,29 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,99-1,37 (m, 10H, $5CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,3 (C-4a), 130,6 (C-4), 128,8 (C-4c/C-4c'), 128,1 (C-4d), 125,7 (C-4b/C-4b'), 117,8 (C-5). **Cromanona:** 153,6 (C-8a), 130,1 (C-7), 127,5 (C-8), 120,7 (C-6), 119,2 (C-4a), 118,0 (C-5), 76,1 (C-2), 54,2 (C-4), 40,1 (C-3), 37,8 (CH_2), 32,3 (CH_2), 25,5 (CH_2), 21,5 ($2CH_2$). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 345 (M+, 100), 250 (26), 201 (34). HRMS: Calcd. $C_{22}H_{23}N_3O$: 346,1921. Exp: 346.1914

4-Fenil-1-(espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (11c)



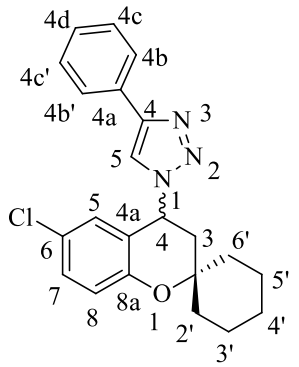
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 95%. Ponto de fusão: 163-165 ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,82-7,78(m, 2H, H-4c/H-4c'), 7,64 (s, 1H, H-5), 7,43-7,40 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 7,34-7,29 (m, 1H, H-4d). **Cromanona:** 7,25-7,19 (m, 1H, H-7), 6,93-6,88 (m, 1H, H-5), 6,85-6,79 (m, 1H, H-6), 6,78-6,74 (m, 1H, H-8), 6,07 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 12 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-4), 2,57 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13, $^{2}J_{H-H}$ = 6, 1H, H-3a), 2,22 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13, $^{2}J_{H-H}$ = 12, 1H, H-3a'), 2,08-1,39 (m, 12H, $6CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,3 (C-4a), 130,5 (C-4), 128,8 (C-4c/C-4c'), 128,2 (C-4d), 125,6 (C-4b/C-4b'), 117,8 (C-5). **Cromanona:** 153,6 (C-8a), 130,1 (C-7), 127,4 (C-8), 120,7 (C-6), 119,3 (C-4a), 118,1 (C-5), 80,5 (C-2), 54,4 (C-4), 41,5 (C-3), 41,1 (CH_2), 35,3 (CH_2), 29,8 (CH_2), 29,7 (CH_2), 22,0 (CH_2), 21,8 (CH_2). HRMS: Calcd. $C_{23}H_{25}N_3O$: 360.2076. Exp: 360.2070.

1-(6-Fluorespiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (11d)



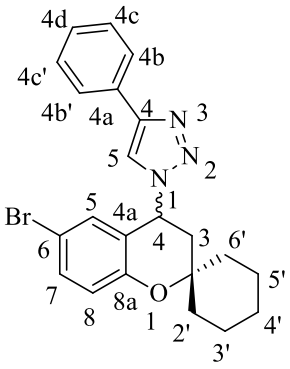
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 80%. Ponto de fusão: 169-170 °C RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,86-7,83 (m, 2H, H-4c/H-4c'), 7,68 (s, 1H, H-5), 7,49-7,40 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 7,38-7,33 (m, 1H, H-4d). **Cromanona:** 7,00-6,95 (m, 1H, H-7), 6,91 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 9 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 5 Hz, 1H, H-5), 6,52 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 9 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 2,5 Hz, 1H, H-8), 6,09 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 12 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,51 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,27 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 12 Hz, 1H, H-3a'), 1,97-1,15 (m, 10H, $5CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 149,5 (C-4a), 130,4 (C-4) 128,8 (C-4c/C-4c'), 128,3 (C-4d), 125,7 (C-4b/C-4b'), 117,6 (C-5). **Cromanona:** 157,0 (d, *J* = 240 Hz, C-6), 148,5 (C-8a), 120,1 (d, *J* = 7 Hz, C-8), 119,1 (d, *J* = 7,5 Hz, C-4a), 117,3 (d, *J* = 23 Hz, C-5), 113,4 (d, *J* = 24 Hz, C-7), 76,3 (C-2), 54,1 (C-4), 39,8 (C-3), 37,8 (CH_2), 32,0 (CH_2), 29,6 (CH_2), 25,4 (CH_2), 21,4 (CH_2). HRMS: Calcd. $C_{22}H_{22}FN_3O$: 364,1820. Exp: 364,1824.

1-(6-Cloroespiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (11e)



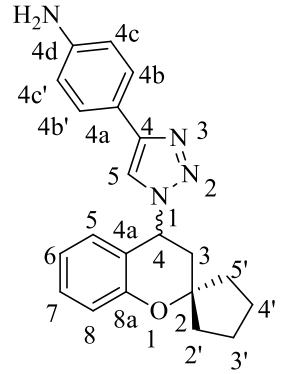
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 60% Ponto de fusão: 200-202 °C. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,89-7,81 (m, 2H, H-4c/H-4c'), 7,69 (s, 1H, H-5), 7,49-7,40 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 7,38-7,33 (m, 1H, H-4d). **Cromanona:** 7,25-7,17 (m, 1H, H-7), 6,91 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-5), 6,79 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 2,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 1,0 Hz, 1H, H-8), 6,08 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 12 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,51 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,28 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 12 Hz, 1H, H-3a'), 1,97-1,38 (m, 10H, $5CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,5 (C-4a), 128,8 (C-4c/C-4c'), 127,0 (C-4d), 125,7 (C-4b/C-4b'), 125,7 (C-4), 119,5 (C-5). **Cromanona:** 152,1 (C-8a), 130,3 (C-7), 128,3 (C-5), 120,7 (C-4a), 117,7 (C-8), 114,0 (C-6), 77,2 (C-2 sobreposição $CDCl_3$), 53,8 (C-4), 39,7 (C-3), 37,7 (CH_2), 32,1 (CH_2), 29,6 (CH_2), 25,4 (CH_2), 21,4 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 361 (91), 232 (16), 187 (100), 146 (97). HRMS: Calcd. $C_{22}H_{22}ClN_3O$: 380,1524. Exp: 380,1530.

1-(6-Bromoespiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (11f)



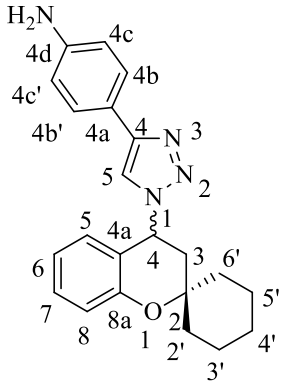
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 70%. Ponto de fusão: 200-202 °C. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,85-7,80 (m, 2H, H-4c/H-4c'), 7,67 (s, 1H, H-5), 7,45-7,39 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 7,36-7,31 (m, 1H, H-4d). **Cromanona:** 7,33-7,29 (m, 1H, H-7), 6,92-6,88 (m, 1H, H-5), 6,83 (d, J = 7 Hz, 1H, H-8), 6,06 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 12 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,47 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13,5 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,24 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13,5 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 12 Hz, 1H, H-3a'), 1,92-1,25 (m, 12H, 6CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,5 (C-4a), 130,3 (C-4), 128,8 (C-4d), 128,3 (C-4c/C-4c'), 125,7 (C-4b/C-4b'), 119,9 (C-5). **Cromanona:** 152,6 (C-8a), 133,1 (C-7), 129,9 (C-5), 121,1 (C-4a), 117,7 (C-8), 112,7 (C-6) 76,1 (C-2), 53,7 (C-4), 39,7 (C-3), 37,7 (CH_2), 32,1 (CH_2), 25,4 (CH_2), 21,4 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): 425 (37), 320 (10), 236 (26) 116 (100). HRMS: Calcd. $C_{22}H_{22}BrN_3O$: 424.1030. Exp: 424.1019.

4-(1-(Espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)anilina (12a)



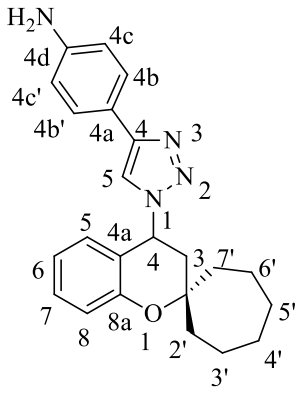
Aspecto físico: Sólido marrom. Rendimento: 47%. Ponto de fusão: 224-225ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,63-7,59 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 7,50 (s, 1H, H-5), 6,74-6,70 (m, 2H, H-4c/H-4c'), 3,75 (s, 2H, NH_2). **Cromanona:** 7,29-7,19 (m, 1H, H-7), 6,91-6,87 (m, 1H, H-5), 6,86-6,81 (m, 2H, H-6/H-8), 6,09 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 11 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,61 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 11 Hz, 1H, H-3a), 2,44 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, 1H, H-3a'), 1,96-1,26 (m, 8H, 4CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,5 (C-4a), 146,5 (C-4d), 126,9 (C-4b/C-4b'), 120,7 (C-4), 116,5 (C-5), 115,2 (C-4c/C-4c'). **Cromanona:** 153,9 (C-8a), 130,0 (C-7), 127,8 (C-8), 121,0 (C-4a), 119,3 (C-6), 118,0 (C-5), 86,2 (C-2), 55,3 (C-4), 39,0 (C-3), 36,2 (2CH_2), 23,9 (CH_2), 23,7 (CH_2). LC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 347 (M+, 100), 161, 102. HRMS: Calcd. $C_{21}H_{22}N_4O$: 347,1866. Exp: 347,1870.

4-(1-(Espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)anilina (12b)



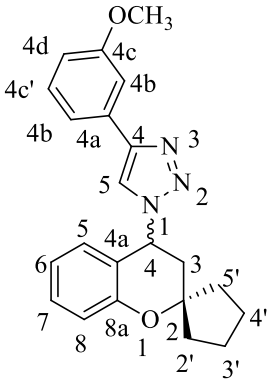
Aspecto físico: Sólido marrom. Rendimento: 54%. Ponto de fusão: 220-221ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,62-7,57 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 7,51 (s, 1H, H-5), 6,73-6,68 (m, 2H, H-4c/H-4c'), 3,81 (s, 2H, NH_2). **Cromanona:** 7,24-7,21 (m, 1H, H-7), 6,96-6,91 (m, 1H, H-5), 6,84-6,81 (m, 1H, H-6), 6,79-6,77 (m, 1H, H-8), 6,09 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,48 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13.5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 1H, H-3a), 2,25 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,96-1,26 (m, 10H, $5CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,3 (C-4a), 146,3 (C-4d), 126,9 (C-4b/C-4b'), 120,7 (C-4), 116,4 (C-5), 115,2 (C-4c/C-4c'). **Cromanona:** 153,6 (C-8a), 130,0 (C-7), 127,4 (C-8), 121,0 (C-4a), 119,5 (C-6), 118,0 (C-5), 80,5 (C-2), 54,3 (C-4), 40,1 (C-3), 37,9 (CH_2), 32,2 (CH_2), 29,6 (CH_2), 25,5 (CH_2), 21,5 (CH_2). LC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 361 (M+, 100), 304, 77. HRMS: Calcd. $C_{22}H_{24}N_4O$: 361,2023. Exp: 361,2025.

4-(1-(Espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (12c)



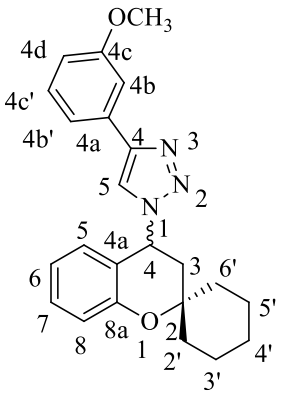
Aspecto físico: Sólido marron. Rendimento: 50%. Ponto de fusão: 190-191ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** δ 7.63-7.59 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 7.51 (s, 1H, H-5), 6.73-6.71 (m, 2H, H-4c/H-4c'), 3.58 (s, 2H, NH_2). **Cromanona:** 7.26-7.21 (m, 1H, H-7), 6.93-6.91 (m, 1H, H-5), 6.86-6.77 (m, 2H, H-6/H-8), 6.06 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 11.5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6.0 Hz, 1H, H-4), 2.57 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13.0 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6.0 Hz, 1H, H-3a), 2.27-2.19 (m, 1H, H-3a'), 1.87-1.29 (m, 12H, $6CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,6 (C-4a), 146,5 (C-4d), 126,9 (C-4b/C-4b'), 120,6 (C-4), 116,4 (C-5), 115,2 (C-4c/C-4c'). **Cromanona:** 153,6 (C-8a), 130,0 (C-7), 127,6 (C-8), 120,7 (C-6), 119,4 (C-4a), 117,9 (C-5), 76,1 (C-2), 54,0 (C-4), 41,5 (C-3), 41,0 (CH_2), 35,3 (CH_2), 29,7(CH_2), 29,6 (CH_2), 22,0 (CH_2), 21,8 (CH_2). LC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 375 (M+, 100), 215, 161, 102. HRMS: Calcd. $C_{23}H_{26}N_4O$: 375,2179. Exp: 375,2182.

4-(3-Metóxifenil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (13a)



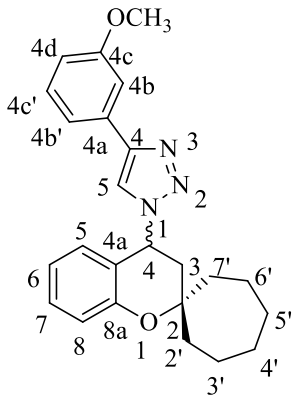
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 60%. Ponto de fusão: 145-146ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,67 (s, 1H, H-5), 7,49-7,43 (m, 1H, H-4c'), 7,36-7,29 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 6,97 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 8 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 1 Hz, 1H, H-4d) 3,88 (s, 3H, CH_3). **Cromanona:** 7,28-7,23 (m, 1H, H-7), 6,93-6,85 (m, 2H, H-5/H-6), 6,84-6,79 (m, 1H, H-8), 6,13 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,54-2,43 (m, 1H, H-3a), 2,28 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 2,14-1,34 (m, 8H, $4CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 160,0 (C-4c), 148,3 (C-4a), 131,7 (C-4), 130,1 (C-4c'), 118,0 (C-5), 114,5 (C-4d), 110,6 (C-4b/C-4b'), 54,2 (CH_3). **Cromanona:** 153,6 (C-8a), 129,8 (C-7), 127,8 (C-8), 120,7 (C-6), 119,2 (C-4a), 118,1 (C-5), 76,1 (C-2), 55,3 (C-4), 40,1 (C-3), 37,8 (CH_2), 32,2 (CH_2), 25,5 (CH_2), 21,5 (CH_2). LC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 362 (M+, 100), 176, 89. HRMS: Calcd. $C_{23}H_{23}N_3O_2$: 362,1863. Exp: 362,1865.

4-(3-Metóxifenil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (13b)



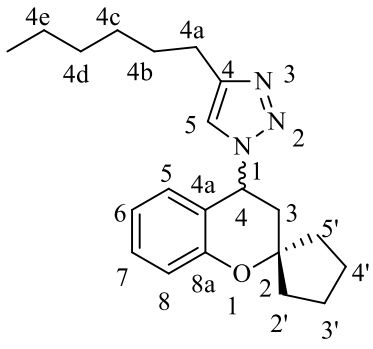
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 70%. Ponto de fusão: 167-168ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,66 (s, 1H, H-5), 7,49-7,39 (m, 1H, H-4c'), 7,34-7,26 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 6,90-6,84 (m, 1H, H-4d) 3,88 (s, 3H, CH_3). **Cromanona:** 7,26-7,21 (m, 1H, H-7), 6,97-6,92 (m, 1H, H-5), 6,85-6,80 (m, 1H, H-6), 6,80-6,75 (m, 1H, H-8), 6,13 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,52 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,27 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,99-1,26 (m, 10H, $5CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 160,0 (C-4c), 148,3 (C-4a), 131,8 (C-4), 129,8 (C-4c'), 118,0 (C-5), 114,5 (C-4d), 110,6 (C-4b/C-4b'), 54,2 (CH_3). **Cromanona:** 153,6 (C-8a), 130,1 (C-7), 127,5 (C-8), 120,8 (C-6), 119,2 (C-4a), 118,1 (C-5), 76,1 (C-2), 55,3 (C-4), 40,2 (C-3), 37,8 (CH_2), 32,3 (CH_2), 25,5 (CH_2), 21,5 (CH_2) 21,4 (CH_2). LC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 376 (M+, 100), 199, 89. HRMS: Calcd. $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376.2028. Exp: 376.2020.

4-(3-Metóxifenil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (13c)



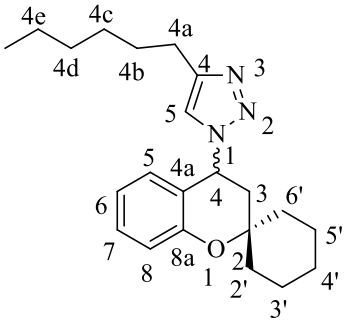
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 85%. Ponto de fusão: 129-130ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,66 (s, 1H, H-5), 7,49-7,43 (m, 1H, H-4c'), 7,36-7,29 (m, 2H, H-4b/H-4b'), 6,93-6,85 (m, 1H, H-4d) 3,88 (s, 3H, CH_3). **Cromanona:** 7,30-7,20 (m, 1H, H-7), 6,97-6,90 (m, 1H, H-5), 6,87-6,83 (m, 1H, H-6), 6,80-6,78 (m, 1H, H-8), 6,09 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,60 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz, $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,25 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,90-1,25 (m, 12H, $6CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 160,0 (C-4c), 148,3 (C-4a), 131,8 (C-4), 129,8 (C-4c'), 118,1 (C-5), 114,5 (C-4d), 110,6 (C-4b/C-4b'), 54,4 (CH_3). **Cromanona:** 153,7 (C-8a), 130,1 (C-7), 127,4 (C-8), 120,7 (C-6), 119,3 (C-4a), 118,1 (C-5), 80,5 (C-2), 55,3 (C-4), 41,5 (C-3), 41,1(CH_2), 35,3 (CH_2), 29,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 22,0 (CH_2) 21,8 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 389 (50), 280 (48), 215 (45), 157 (M^+, 100). HRMS: Calcd.$C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390,2176. Exp: 390,2179.

4-(4-Hexilfenil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (14a)



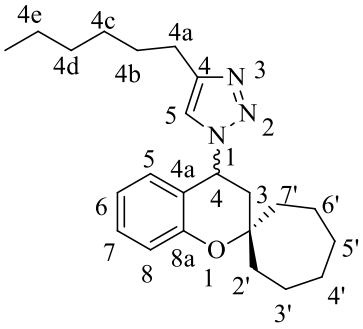
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 90%. Ponto de fusão: 94-95ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,15 (s, 1H, H-5), 2,73-2,69 (m, 2H, H-4a), 0,89-0,85 (m, 3H, CH_3)**Cromanona:** 7,25-7,20 (m, 1H, H-7), 6,91-6,80 (m, 2H, H-6/H-5), 6,79-6,71 (m, 1H, H-8), 6,04 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 11 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-4), 2,55 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,40 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-3a'), 1,94-1,24 (m, 18H, $9CH_2$). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 153,9 (C-4), 120,6 (C-5), 31,5 (C-4d), 29,3 (C-4c), 28,8 (C-4b), 25,8 (C-4a), 22,5 (C-4e) 14,0 (CH_3). **Cromanona:** 148,9 (C-8a), 129,9 (C-7), 127,7 (C-5), 119,4 (C-4a), 118,8 (C-6), 118,0 (C-8), 86,2 (C-2), 55,1 (C-4), 39,0 (CH_2), 36,2 (C-3), 23,9 (CH_2), 23,7 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 339 (16), 230 (8), 187 (M^+, 100), 157 (47). HRMS: Calcd. $C_{21}H_{29}N_3O$: 340,2383. Exp: 340,2387.

4-(4-Hexilfenil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (14b)



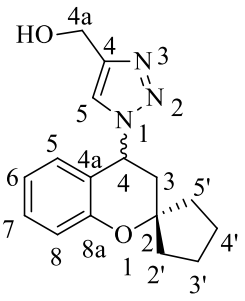
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 60%. Ponto de fusão: 84-85ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,15 (s, 1H, H-5), 2,71-2,68 (m, 2H, H-4a), 0,89-0,85 (m, 3H, CH_3). **Cromanona:** 7,24-7,19 (m, 1H, H-7), 6,91 (d, *J*= 8 Hz, 1H, H-5), 6,84-6,79 (m, 1H, H-6), 6,70 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H, H-8), 6,03 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 12 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,43 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,22-2,14 (m, 1H, H-3a'), 1,94-1,24 (m, 18H, 9CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 149,1 (C-4), 118,7 (C-5), 37,8 (C-4d), 29,3 (C-4c), 28,9 (C-4b), 25,8 (C-4a), 22,5 (C-4e), 14,0 (CH_3). **Cromanona:** 153,4 (C-8a), 129,9 (C-7), 127,4 (C-8), 120,6 (C-6), 119,5 (C-4a), 117,8 (C-5), 76,1 (C-2), 53,8 (C-4), 40,3 (C-3), 32,3 (CH_2), 31,5 (CH_2), 25,5 (CH_2), 21,4 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 353 (36), 230 (10), 201 (M^+, 100), 157 (50). HRMS: Calcd. $C_{22}H_{31}N_3O_2$: 354.2543. Exp: 354.2540.

4-(4-Hexilfenil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (14c)



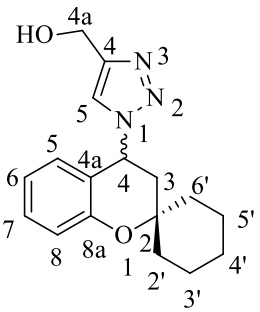
Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 76%. Ponto de fusão: 68-69ºC. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 7,15 (s, 1H, H-5), 2,74-2,70 (m, 2H, H-4a), 0,91-0,87 (m, 3H, CH_3). **Cromanona:** 7,28-7,17 (m, 1H, H-7), 6,92-6,89 (m, 1H, H-5), 6,85-6,81 (m, 1H, H-6), 6,72-6,69 (m, 1H, H-8), 6,02 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 12 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, 1H, H-4), 2,43 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,20-2,17 (m, 1H, H-3a'), 1,87-1,28 (m, 20H, 10CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 149,0 (C-4), 118,7 (C-5), 25,86 (C-4a), 14,0 (CH_3). **Cromanona:** 153,6 (C-8a), 129,9 (C-7), 127,3 (C-8), 120,5 (C-6), 119,6 (C-4a), 118,0 (C-5), 80,5 (C-2), 54,1 (C-4), 41,5 (C-3), 41,0 (CH_2), 35,5 (CH_2), 31,5 (CH_2), 29,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,3 (CH_2), 28,8 (CH_2), 25,8 (CH_2), 22,5 (CH_2), 22,1 (CH_2), 21,8 (CH_2). HRMS: Calcd. $C_{22}H_{33}N_3O_2$: 368,2696. Exp: 368,2701.

(1-(espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (15a)



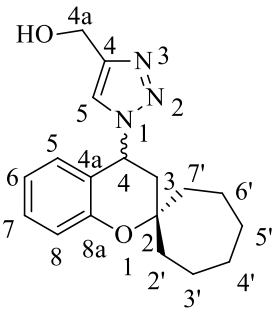
Aspecto físico: sólido bege. Rendimento: 74%. Ponto de fusão: 94-95°C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) **Triazol:** 7,43 (s, 1H, H-5), 4,78 (s, 2H, H-4a). **Cromanona:** 7,27-7,17 (m, 1H, H-7), 6,88-6,82 (m, 2H, H-5/H-6), 6,79-6,71 (m, 1H, H-8), 6,04 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 10,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-4), 2,57 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 10,5 Hz, 1H, H-3a), 2,40 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,0 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,0 Hz, 1H, H-3a'), 2,05-1,27 (m, 9H, 4CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,1 (C-4), 118,9 (C-5), 55,4 (C-4a). **Cromanona:** 153,9 (C-8a), 130,0 (C-7), 127,7 (C-8), 120,7 (C-6), 120,1 (C-4a), 118,1 (C-5), 86,1 (C-2), 56,4 (C-4), 39,0 (C-3), 39,8 (CH_2), 36,1 (CH_2), 23,9 (CH_2), 23,7 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): 285 (43), 186 (66), 157 (100), 107 (54). HRMS: Calcd. $C_{16}H_{19}N_3O_2$: 286.1550. Exp: 286.1563.

(1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (15b)



Aspecto fisico: sólido bege. Rendimento: 83%. Ponto de fusão: 36-37°C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) **Triazol:** 7,44 (s, 1H, H-5), 4,79 (s, 2H, H-4a). **Cromanona:** 7,25-7,21 (m, 1H, H-7), 6,98-6,90 (m, 1H, H-5), 6,85-6,81 (m, 1H, H-6), 6,73-6,71 (m, 1H, H-8), 6,06 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,45 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,22 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,0 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,94-1,41 (m, 10H, 5CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazole:** 148,2 (C-4), 119,0 (C-5), 54,2 (C-4a). **Cromanona:** 153,5 (C-8a), 130,1 (C-7), 127,4 (C-8), 120,7 (C-6), 120,0 (C-4a), 118,0 (C-5), 86,1 (C-2), 56,5 (C-4), 40,1 (C-3), 37,8 (CH_2), 32,2 (CH_2), 29,6 (CH_2), 25,5 (CH_2), 21,4 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 299 (31), 200 (56), 157 (M^+, 100), 107 (37). HRMS: Calcd. $C_{17}H_{21}N_3O_2$: 300.1707. Exp: 300.1720.

(1-(espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (15c)



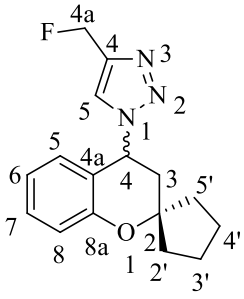
Aspecto físico: sólido bege. Rendimento: 88%. Ponto de fusão: 45-46°C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) **Triazol:** 7,43 (s, 1H, H-5), 4,80 (s, 2H, H-4a). **Cromanona:** 7,26-7,20 (m, 1H, H-7), 6,92-6,90 (m, 1H, H-5), 6,85-6,81 (m, 1H, H-6), 6,73-6,70 (m, 1H, H-8), 6,06 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 12,0 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,0 Hz, 1H, H-4), 2,54 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 6,0 Hz, 1H, H-3a), 2,20 (dd, $^{1}J_{H-H}$ = 13,0 Hz $^{2}J_{H-H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,95-1,40 (m, 12H, 6CH_2). RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 148,2 (C-4), 119,1

(C-5), 54,4 (C-4a). **Cromanona:** 153,6 (C-8a), 130,1 (C-7), 127,3 (C-8), 120,6 (C-6), 120,0 (C-4a), 118,1 (C-5), 80,5 (C-2), 56,6 (C-4), 41,5 (C-3), 41,1 (CH_2), 35,3 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,5 (CH_2), 25,5 (CH_2), 22,0 (CH_2), 21,8 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 313 (31), 214 (41), 157 (M^+, 100), 107 (33). HRMS: Calcd. $C_{18}H_{24}N_3O_2$: 314.1863. Exp: 314.1876.

4.3.5 Procedimento geral para a síntese de4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazois (16a-c)

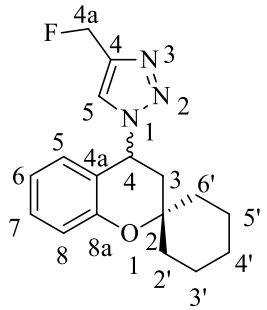
A uma solução de (1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**14a-c**) em CH_2Cl_2 anidro (3 mL), sob banho de gelo, adicionou-se DAST (2 mmol) gota a gota em CH_2Cl_2 anidro (2 mL). A mistura reacional permaneceu em agitação por 24 horas a temperatura ambiente. Ao final da reação adicionou-se solução saturada de $NaHCO_3$ até que a efervescência cessasse, extraiu-se com CH_2Cl_2 e lavou-se a fase orgânica com mais 15 mL de H_2O destilada e 15 mL de solução salina, secou-se em Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de solventes de hexano: acetato de etila (80:20).

4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (16a)



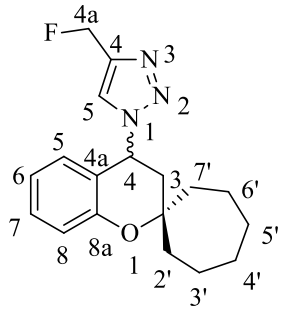
Aspecto físico: sólido Bege. Rendimento: 50%. Ponto de fusão: 138-139°C. RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) **Triazol:** 7,54 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H, H-5), 4,78 (s, 2H, H-4a). **Cromanona:** 7,26-7,20 (m, 1H, H-7), 6,89-6,83 (m, 2H, H-5/H-6), 6,76-6,74 (m, 1H, H-8), 6,07 (dd, $^1J_{H-H}$ = 10,5 Hz $^2J_{H-H}$ = 6 Hz, 1H, H-4), 2,57 (dd, $^1J_{H-H}$ = 13 Hz $^2J_{H-H}$ = 10,5 Hz, 1H, H-3a), 2,43 (dd, $^1J_{H-H}$ = 13,0 Hz $^2J_{H-H}$ = 6,0 Hz, 1H, H-3a'), 2,03-1,56 (m, 8H, $4CH_2$). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 143,2 (d, $^1J_{CF}$ = 21 Hz, C-4), 118,6 (C-5), 75,8 (d, $^1J_{CF}$ = 165 Hz, C-4). **Cromanona:** 154,0 (C-8a), 130,2 (C-7), 127,7 (C-8), 122,0 (C-4a), 120,8 (C-6), 118,2 (C-5), 86,1 (C-2), 55,5 (C-4), 39,0 (C-3), 38,8 (CH_2), 36,3 (CH_2), 23,8 (CH_2), 23,7 (CH_2). RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$): -207,2 (d, $^1J_{CF}$ = 9,5 Hz, CH_2F). GC-MS (EI, 70 eV): 287 (40), 186 (59), 157 (100), 107 (32). HRMS: Calcd. $C_{16}H_{19}FN_3O$: 288.1507. Exp: 288.2015.

4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (16b)



Aspecto físico: sólido Bege. Rendimento: 73%. Ponto de fusão: 109-111°C. RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) **Triazol:** 7,55 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H, H-5), 5,48 (d, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 48 Hz, 2H, H-4a). **Cromanona:** 7,25-7,22 (m, 1H, H-7), 6,94-6,92 (m, 1H, H-5), 6,85-6,82 (m, 1H, H-6), 6,72-6,70 (m, 1H, H-8), 6,09 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,46 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-3a), 2,21 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13,5 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 11,5 Hz, 1H, H-3a'), 1,96-1,47 (m, 10H, 5CH_2). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 143,6 (d, $^{1}J_{CF}$ = 22 Hz, C-4), 118,8 (C-5), 75,6 (d, $^{1}J_{CF}$ = 121 Hz, C-4). **Cromanona:** 153,5 (C-8a), 130,2 (C-7), 127,4 (C-8), 121,8 (C-4a), 120,8 (C-6), 118,1 (C-5), 76,3 (C-2), 54,3 (C-4), 40,2 (C-3), 37,7 (CH_2), 32,2 (CH_2), 25,4 (CH_2), 21,4 (CH_2), 21,4 (CH_2). RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$): -207,3 (d, $^{1}J_{CF}$ = 9,5 Hz, CH_2F). GC-MS (EI, 70 eV): 301 (42), 200 (60), 157 (100), 107 (27). HRMS: Calcd. $C_{17}H_{21}FN_3O$: 302.1663. Exp: 302.1669.

4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (16c)



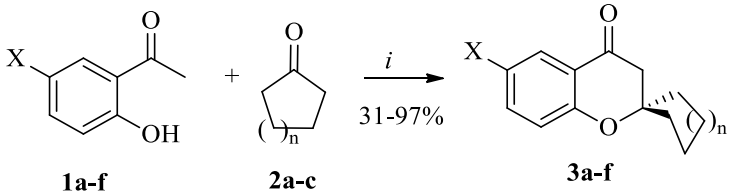
Aspecto físico: sólido Bege. Rendimento: 73%. Ponto de fusão: 109-111°C. RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) **Triazol:** 7,54 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H, H-5), 5,48 (d, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 48 Hz, 2H, H-4a). **Cromanona:** 7,24-7,21 (m, 1H, H-7), 6,90 (d, *J*= 8 Hz, 1H, H-5) 6,85-6,79 (m, 1H, H-6), 6,69 (d, *J*= 8 Hz, 1H, H-8), 6,05 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 11,5 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6,5 Hz, 1H, H-4), 2,54 (dd, $^{1}J_{H\text{-}H}$ = 13 Hz $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, 1H, H-3a), 2,21-2,15 (m, 1H, H-3a'), 2,07-1,24 (m, 12H, 6CH_2). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): **Triazol:** 143,6 (d, $^{1}J_{CF}$ = 22 Hz, C-4), 118,9 (C-5), 75,8 (d, $^{1}J_{CF}$ = 164 Hz, C-4). **Cromanona:** 153,5 (C-8a), 130,2 (C-7), 127,2 (C-8), 121,8 (C-4a), 120,7 (C-6), 118,2 (C-5), 80,5 (C-2), 54,5 (C-4), 41,4 (C-3), 41,1 (CH_2), 35,5 (CH_2), 29,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 22,0 (CH_2), 21,4 (CH_2). RMN ^{19}F (565 MHz, $CDCl_3$): -207,3 (d, $^{1}J_{CF}$ = 9,5 Hz, CH_2F). GC-MS (EI, 70 eV): 315 (33), 214 (39), 157 (100), 107 (25). HRMS: Calcd. $C_{18}H_{23}FN_3O$: 316.1820. Exp: 316.1829.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos objetivos propostos e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- ✓ Foi possível realizar a síntese de espiro[croman-2,1’-cicloalcan]-4-onas (**3a-f**) a partir da técnica já descritas por Kabbe em rendimentos satisfatórios (Esquema 26).

Esquema 26

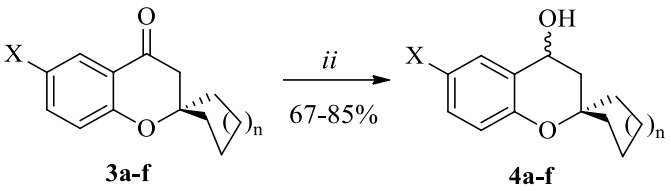


1a-f **2a-c** **3a-f**

i: Pirrolidina n = 1, 2, 3 X = H, F, Cl, Br

- ✓ Espiro[croman-2,1’-cicloalcan]-4-onas (**3a-f**) são excelentes blocos precursores para a síntese de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) já descritos na literatura em rendimentos satisfatórios. (Esquema 27).

Esquema 27

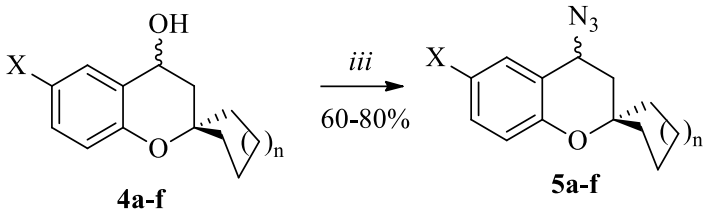


3a-f **4a-f**

ii: $NaBH_4$, EtOH, 80ºC, 1h n = 1, 2, 3 X = H, F, Cl, Br

- ✓ É possível sintetizar 4-azidoespiro[croman-2,1’-cicloalcanos] (**5a-f**) a partir de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ol (**4a-f**) com rendimentos que variaram de 60-80% (Esquema 28).

Esquema 28

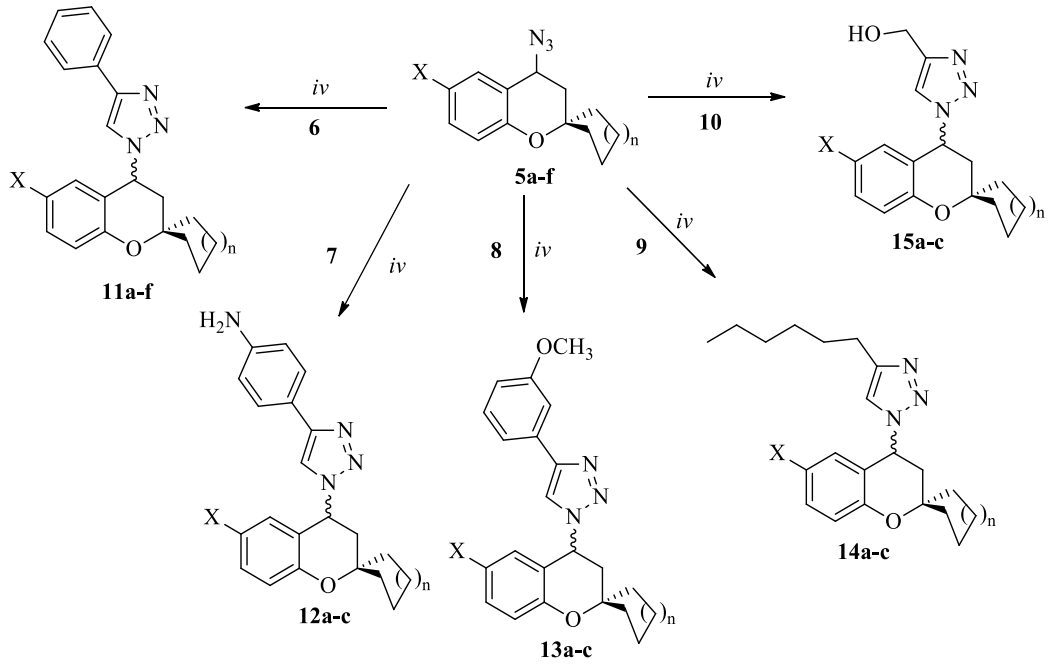


4a-f **5a-f**

iii: (a) Et_3N, CH_2Cl_2 anidro, Ms-Cl (b) NaN_3, DMF
n = 1, 2, 3 X = H, F, Cl, Br

✓ A partir de 4-azidoespiro[croman-2,1'-cicloalcanos] (**5a-f**), através de alcinos terminais selecionados (**6-10**), via *Click Chemistry* sintetizou-se uma sequência de novos 1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcanos]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (**11-15**) que obteve-se em rendimentos que variaram de 47-95% (Esquema 29).

Esquema 29

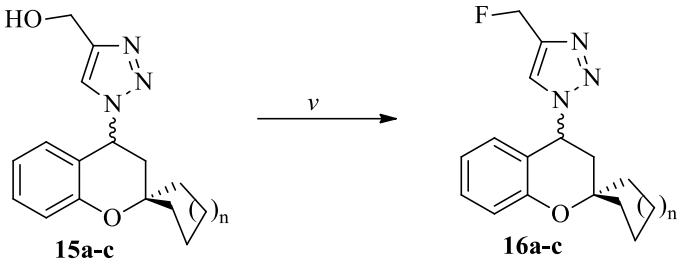


n = 1, 2, 3 X = H, F, Cl, Br

iv: L-Ascorbato de sodio (10 mol %)/$CuSO_4$ (20 mol%), Alcino terminal, THF/H_2O (1:1), t.a, 24h

✓ A partir de 1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**15a-c**), utilizou-se DAST como agente fluoração série de 4-(fluormetil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**16**) em que obteve-se rendimentos que variaram de 50-73% (Esquema 30).

Esquema 30



15a-c **16a-c**

n = 1, 2, 3

v: DAST, CH_2Cl_2, 25ºC, 24h.

✓ Os resultados dos testes contra cepa de *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) para as azidas (**5a-f**) e para as séries de triazóis (**11a-f**), (**12a-c**), (**13a-c**), (**14a-c**) não se mostraram satisfatórios não havendo inibição da concentração minima (MIC).

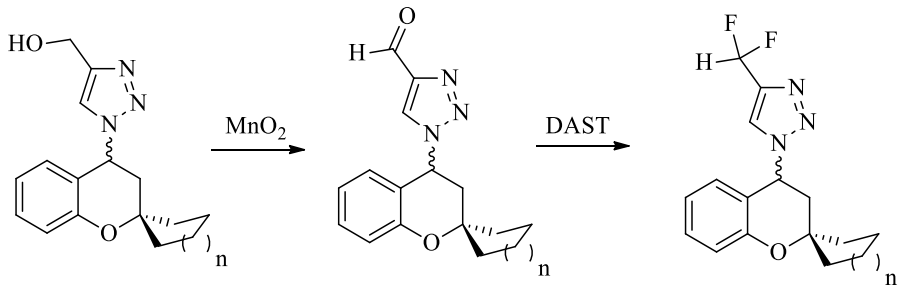
6 Proposta para trabalhos futuros

A partir dos dados e os objetivos propostos, têm-se como prognósticos para a continuidade deste projeto:

- ✓ A finalização dos testes contra cepa de *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) para os triazóis (**15a-c**) e (**16a-c**).

- ✓ Relizar reações de oxidação de um álcool para aldeído, para posterior difluoração utilizando DAST.

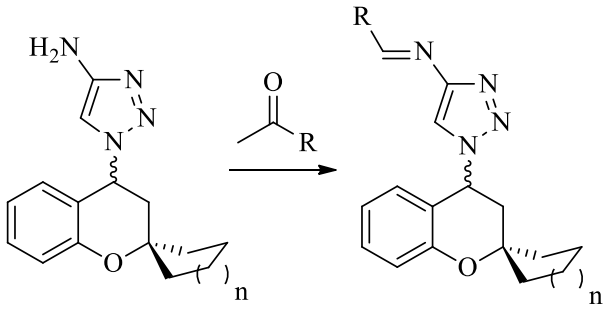
Esquema 31



n: 1,2,3

- ✓ Realizar reações para formação de iminas, a partir da 4-(1-(espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)anilina utilizando aldeídos como antraceno e pireno, visando a obtenção de moléculas com propriedades de interesse fotofísico (luminescência).

Esquema 32



n: 1,2,3 R: antraceno, pireno

7 Referências

1. Melo, J. O.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C., *Quim. Nova* **2006,** *29* (3), 569-579.

2. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot, C.; Pipaud, A.; Chenault, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002,** *12* (16), 2105-2108. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N., *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44* (35), 6737-6740. (c) Li, C.; Xiao, C.; Li, Y.; Wang, Z., *Org. Lett.* **2013,** *15* (3), 682-685. (d) Trose, M.; Lazreg, F.; Lesieur, M.; Cazin, C. S. J., *J. Org. Chem.* **2015,** *80* (20), 9910-9914. (e) Pontius, A.; Krick, A.; Kehraus, S.; Brun, R.; König, G. M., *J. Nat. Prod.* **2008,** *71* (9), 1579-1584.

3. Talapaneni, S. N.; Buyukcakir, O.; Je, S. H.; Srinivasan, S.; Seo, Y.; Polychronopoulou, K.; Coskun, A., *Chem. Mater.* **2015,** *27* (19), 6818-6826.

4. Katrizky, A. R.; Rees, E. F. V. S.; Scriven, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, II Elsevier Science Ed., New York, **1996**.

5. Thaler, F.; Moretti, L.; Amici, R.; Abate, A.; Colombo, A.; Carenzi, G.; Fulco, M. C.; Boggio, R.; Dondio, G.; Gagliardi, S.; Minucci, S.; Sartori, L.; Varasi, M.; Mercurio, C., *Eur. J. Med. Chem.* **2016,** *108*, 53-67. (b) Varasi, M.; Thaler, F.; Abate, A.; Bigogno, C.; Boggio, R.; Carenzi, G.; Cataudella, T.; Dal Zuffo, R.; Fulco, M. C.; Rozio, M. G.; Mai, A.; Dondio, G.; Minucci, S.; Mercurio, C., *J. Med. Chem.* **2011,** *54* (8), 3051-3064. (c) Seifert, T; Malo, M.; Kokkola, T.; Engen, K.; Fridén-Saxin, M.; Wallén, E.; Lahrela-Kakkonen, M.; Jarho, E.; Luthman, K.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9870−9888. (d) Gaspar, A.; Matos, M.; Garrido, J.; Uriate, E.; Borges, F.; *Chem. Rev*. **2014**, *114*, 4960−4992.

6. (a) Bonacorso, H. G.; Silva, L. B.; Rocha, J. B. T.; Nogara, P. A.; Waczuk, E. P.; Silva, F. D. A.; Bueno, D. C.; Kader, Y. N. A. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *Tetrahedron Lett.* **2015,** *56* (50), 7024-7027.

(b) Ratnakar Reddy, K.; Sambasiva Rao, P.; Jitender Dev, G.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C.; Shanthan Rao, P.; Narsaiah, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014,** *24* (7), 1661-1663.

7. Lal, J., *Contraception* **2010,** *81* (4), 275-280.

8. (a) Muthukrishnan, M., Mujahid, M., Yogeeswari, P., Sriram, D.; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2387–2389. (b) Mujaid, M., Gonnade, R. G., Yogeeswari, P., Sriram, D., Muthukrishnan, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2013**, *23*,1416–1419. (c) Khan, G. A, Naikoo, G. A., War, J. A., Sheikh I. A., Pandit U. J., Khan, I., Harit, A. K., Das, R.; *J. Heterocyclic Chem.*, **2018**, *55*, 699-708.

9. Carreira, M. E.; Fessard, C. T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257-8322.

10. (a) Rostovtsev, V. V; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Worell, B. T.; J. A. Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, *340*, 457.
11. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004, 2005-2021.
12. Sajja, Y., Vanguru, S., Jilla, L., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., Nagarapu, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, *26*, 4292–4295.
13. WHO Report 2017, Global Tuberculosis Report.
14. World Health Organization. A global action framework for TB research in support of the third pillar of WHO's End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015
15. Ko, K. S.; Jang, J. H.; Kim, E.; Park, B. S. *Chem. Commun.* **2006**, 2962-2964.
16. Battisti, U.; Corrado, S.; Sorbi C.; Cornia A.; Tait A.; Malfacini D.; Cerlesi M.; Calo G.; Brasili L. Med. Chem. Commun. **2014**, *5*, 973.
17. Chen, N. Y.; Ren, P. L.; Zou, M. M; Xu, P. Z.; Shao, S. X.; Xu, Y. X.; Li, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 197-200.
18. Kabbe, H. J. *Synthesis*, **1978**, 886. (b) Kabbe, H. J, *Angew. Chem. Int.* **1982**, *21*, 241.
19. Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2014,** *166*, 44-51.
20. Bonacorso, H. G.; Rosa, W. C.; Oliveira S. M.; Brusco, I.; Brum, E. S.; Rodrigues, M. B.; Frizzo, C. P.; Zanatta N. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2017**, *27*, 1551-1556.
21. Bonacorso, H. G.; Ketzer, A.; Garcia, F. D.; Rosa, W. C.; Calheiro, T. P.; Feitosa, S. C.; Forno, G. M. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; *J. Fluorine Chem.* **2017**, *197*, 6-14.
22. Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K., *Tetrahedron* **2006,** *62* (5), 779-828.
23. Bayer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3771
24. Singh, S. G.; Desta, Y. Z. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155.
25. Dongamanti, A., Aamate, V. K., Devulapally, M. G., Gundu, S., Balabadra, S., Manga, V. Yogeeswari, P., Sriram, D., Balasubramanian, S., *Mol Divers*, **2017**, *21*, 999–1010.
26. Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94
27. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494
28. TornOe, C. W., Christensen, C., Meldal, M., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
29. Bonacorso, H. G.; Ketzer, A.; Rosa, W. C. ; Calheiro, T. P. ; Rodrigues M. B.; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. ; Frizzo, C. P.; *J. Fluorine Chem*, 2018, *210*, 142-148.
30. Zhang, W., Li, Z., Zhou, M., Wu, F., Hou, X., Luo, H., Liu, H., Han, X., Yan, G., Ding, Z., Li, R., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. *24*, **2014**, 799–807.

31. (a) Jarowski, P.D., Wu, Y.L., Schweizer, W.B., Diederich, F., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3347-3350.

(b) Varazo, K., Xie, F., Gulledge, D., Wang, Q., *Tetrahedron Lett*. 2008, *49*, 5293-5296.

32. Kaushik, C.P., Luxmi, R., Singh, D., Kumar, A., *Mol. Divers*. **2017**, *21*, 137-145.

33. Yadav, P., Lal, K., Kumar, A., Bhushan, S., Guru, S. K., Jaglan, S. *Eur. J. Med. Chem*. **2017**, *126*, 944-953.

34. Ashok, D., Chiranjeevi, P., Kumar, A. V., Sarasija, M., Krishna, V. S., Sriram, D., Balasubramanian, S., *J. Heterocyclic Chem,* **2018**, *8*, 16997-17007.

35. Connors, R. V.; Dai, K.; Eksterowicz, J.; Fan, P.; Fisher, B.; Fu, J.; Li, K.; Li, Z.; McGee, L.; Sharma, R.; Wang, X.; WO 2009/126584 A1 **2009**.

36. Bonacorso, H. G., Pittaluga, E. P., Porte, L. M. F., Junges A. F., Libero, F. M., Zanatta, N., Martins, M. A. P., *J. Fluorine Chem*, **2015**, *176*, 44–50.

37. Brogden, P. J.; Hepworth, J. D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 827-830.

38. Pawar, M.; Burungale, A.; Karale, B. ARKIVOC (xiii), 2009, 97-107

39. D. Ashok et al. *Heterocyclic Lett., 5*, **2015**, 621-627.

40. Ketzer, A. SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO-TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017.

41. Neidhöfer, J.; Blechert, S.; *Synthesis*, **2004**, *18*, 3047–3054.

42. Duffy, E. M.; Bhattacharjee, A.; WO 2012/173689 A2 **2012**.

43. Kavala, M.; Mathia, F.; Kozísek, J.; Szolcsanyi, P. *J. Nat. Prod*. **2011**, *74*, 803–808.

44. Grunanger, P.; Vita-Frizzo, P.; Chemistry of Heterocyclic Compounds; John Wiley & Sons, Inc.: 2008.

45. Crystal Structure Refinement – A Crystallographer's Guide to SHELXL, P. Müller, R. Herbst-Irmer, A. L. Spek, T. R. Schneider, M. R. Sawaya, IUCr Texts on Crystallgraphy-8, International Union of Crystallography, Oxford Universiy Press, Oxford NewYork, ISBN 0–19–857076–7978–0–19–857076–9, 2006, p. 121.

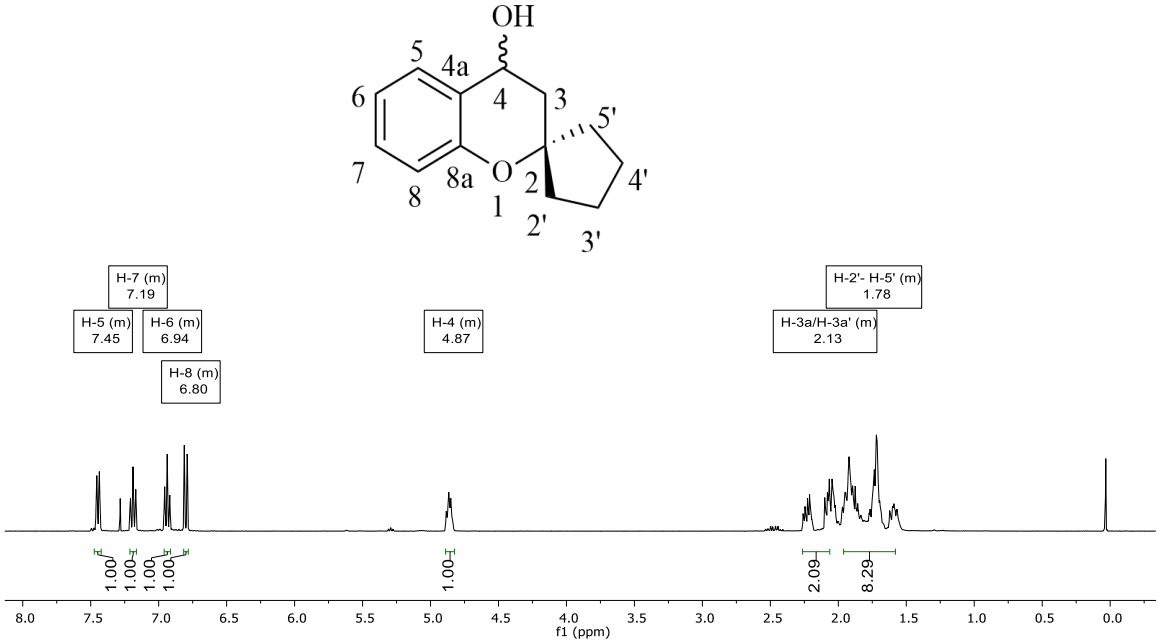
46. (a) Ritter, S. K. C &EM **2012**, 90 (9), 10. (b) Purser, S; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Chem Soc. Rev. **2008**, 37, 320. (c) Gouverneur, V.; Muller, K. *Flourine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 1st ed.; World Scientific Publishing Company, London, **2012** (d) Alonso, C.; Marigorta, E. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1847.

47. Dinoiu, V. *Ver. Roum. Chim.* **2007**, *52*, 219.

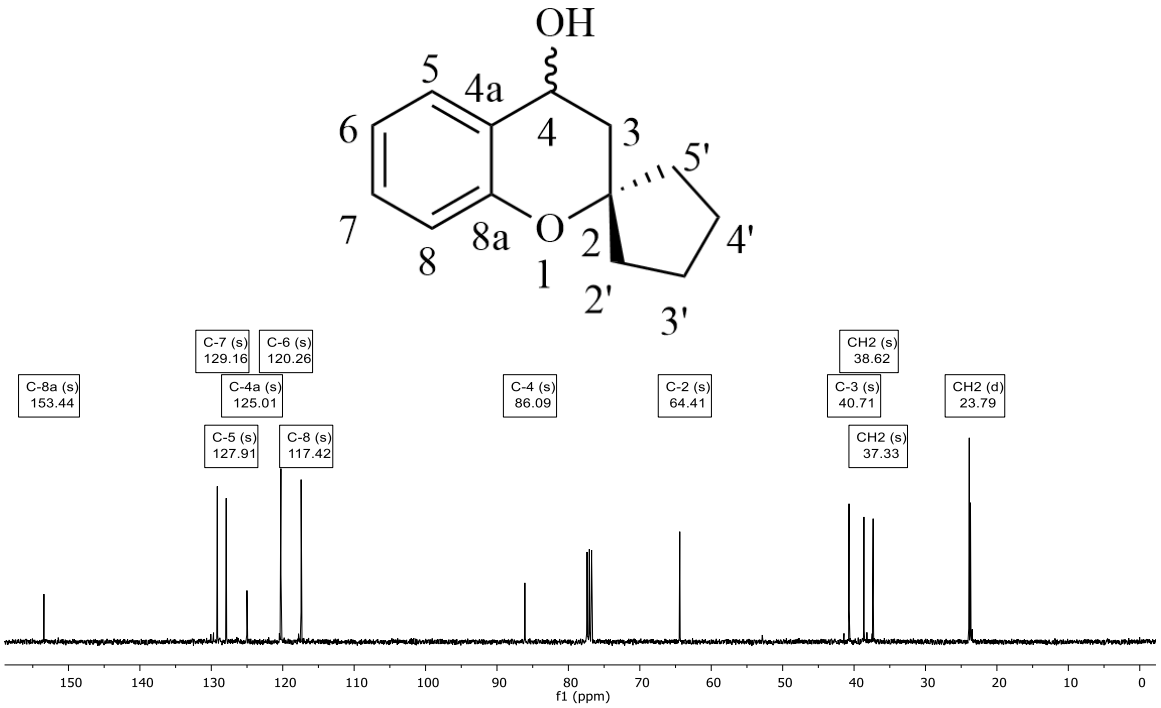
48. Bonacorso, H. G., Pittaluga, E. P., Porte, L. M. F., Junges A. F., Libero, F. M., Zanatta, N., Martins, M. A. P., *J. Fluorine Chem*, **2015**, *176*, 44–50
49. Giacobbo, B. C., Pissinate, K., Rodrigues-Junior, V., Villela, A. D., Grams, E. S., Abbadi, B. L., et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, *126*, 491–501.

8 ANEXOS

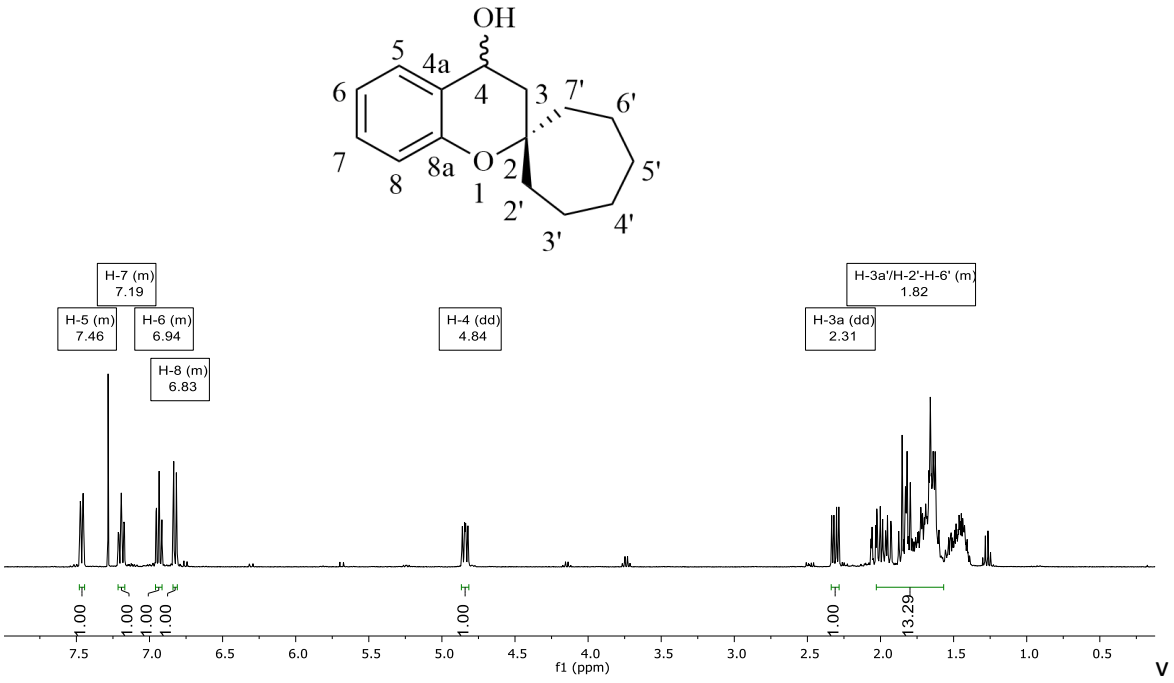
8.1 ESPECTROS DE RMN ^{1}H E $^{13}C\{^{1}H\}$



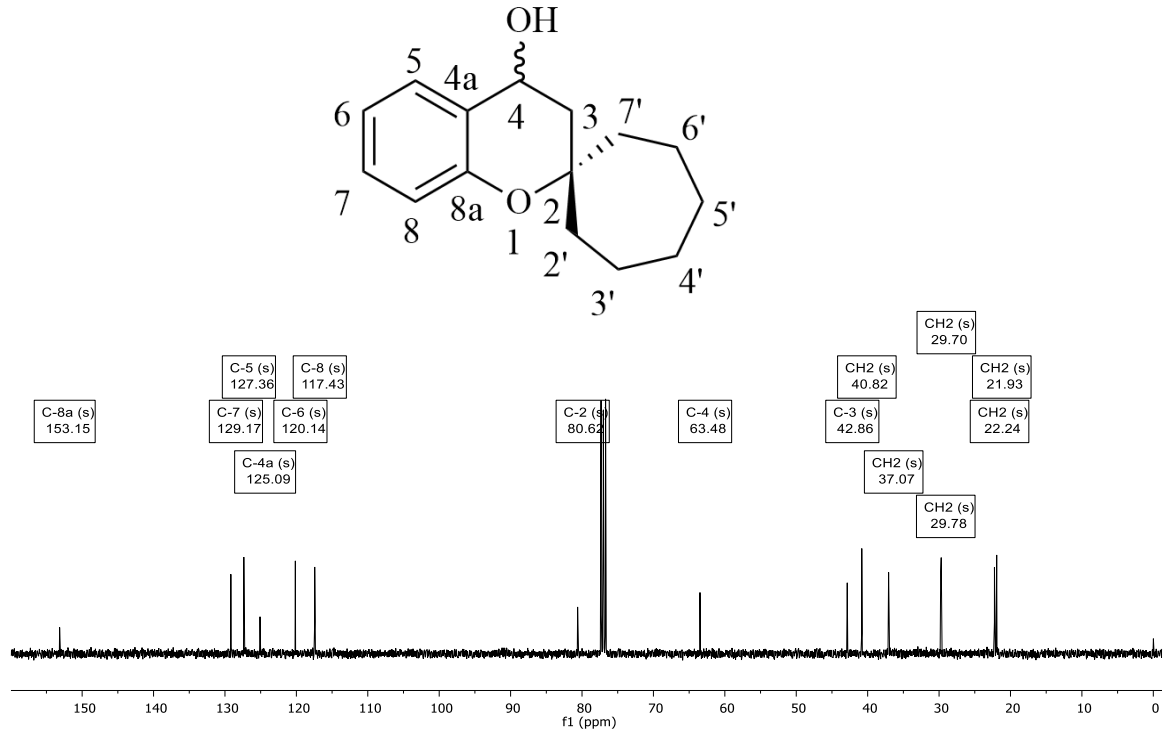
Espectro de RMN ^{1}H do composto **4a** em $CDCl_3$ a 400 MHz



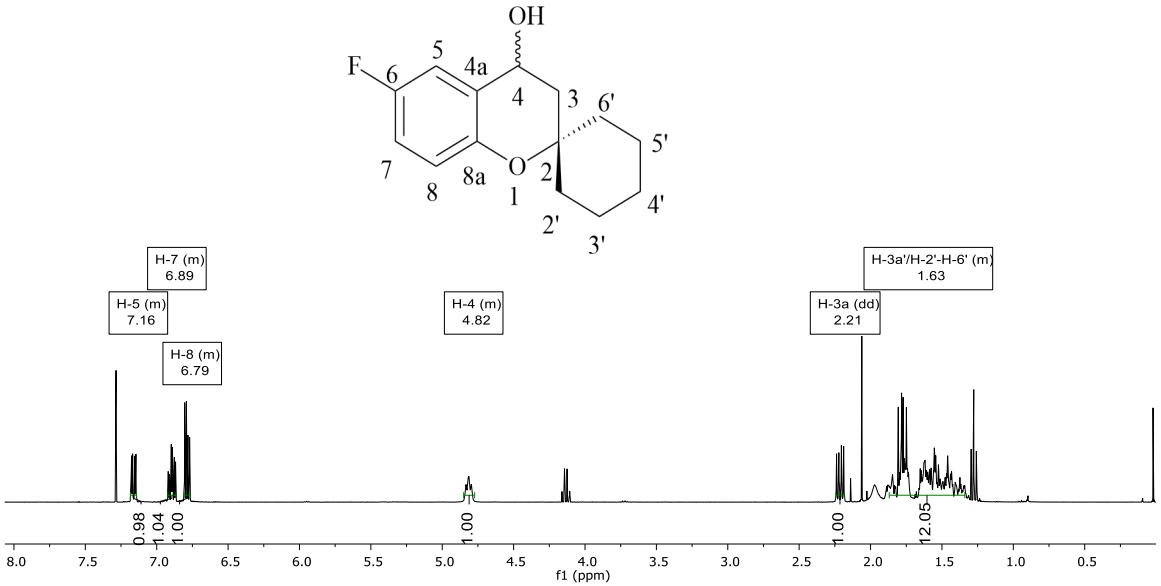
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em $CDCl_3$ a 400 MHz



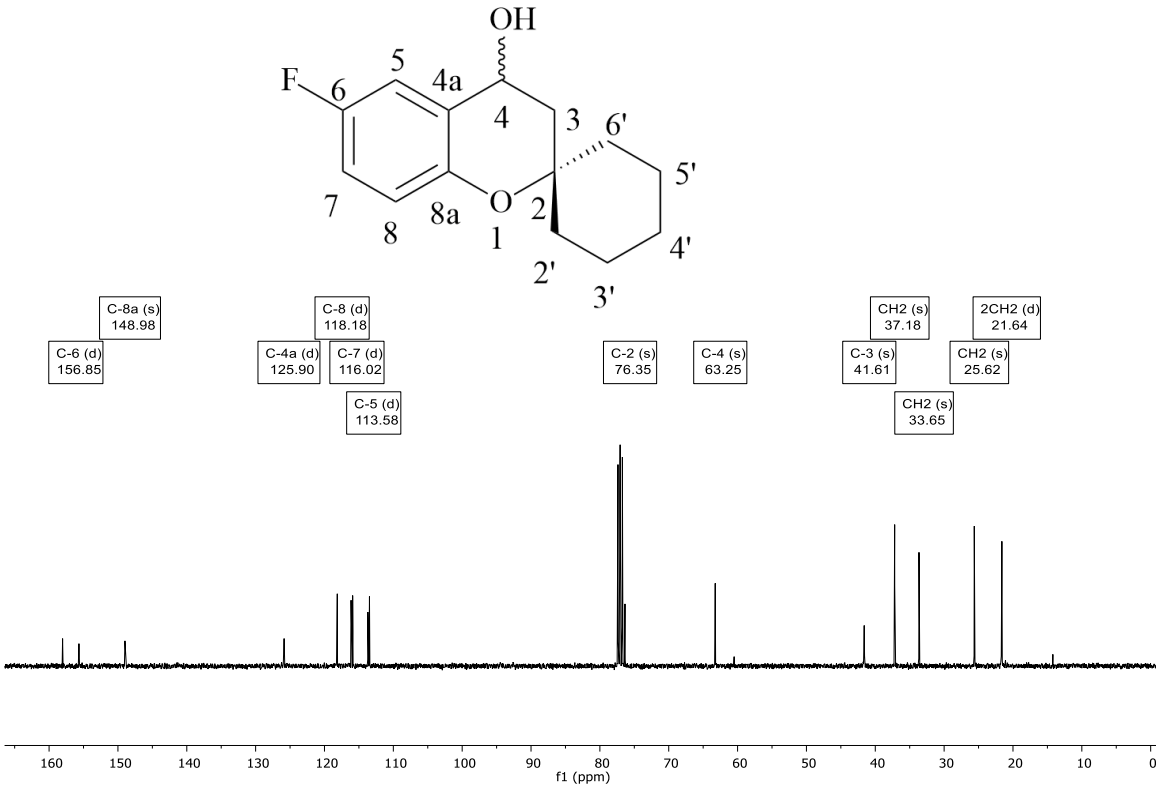
Espectro de RMN ^{1}H do composto **4c** em $CDCl_3$ a 400 MHz



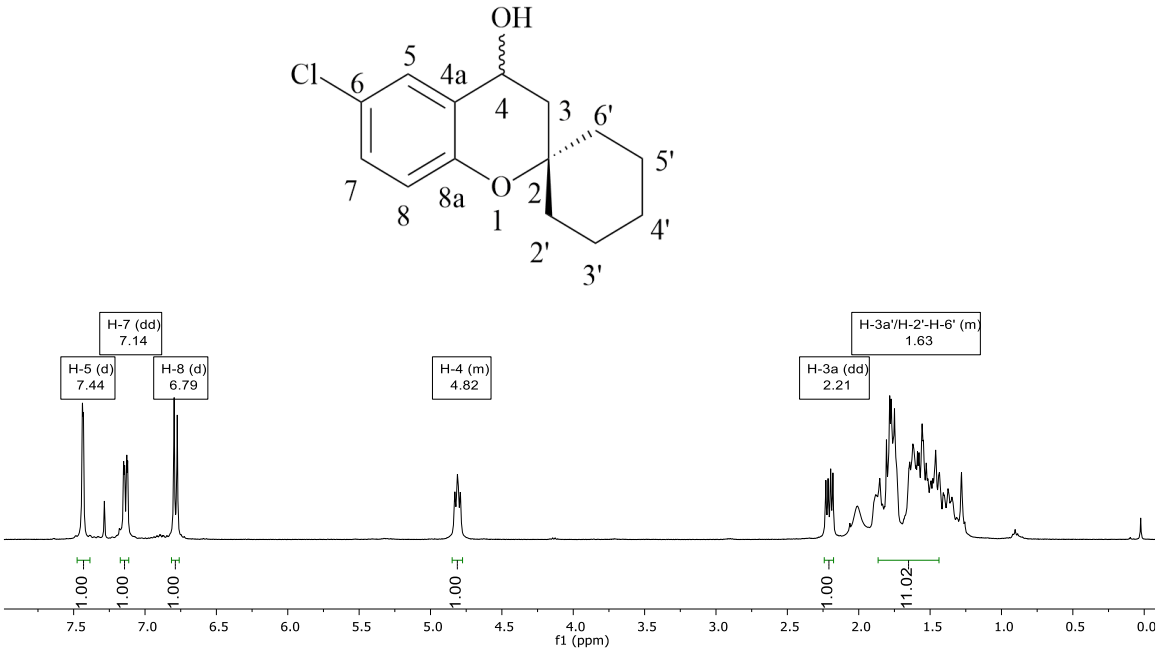
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** em $CDCl_3$ a 100 MHz



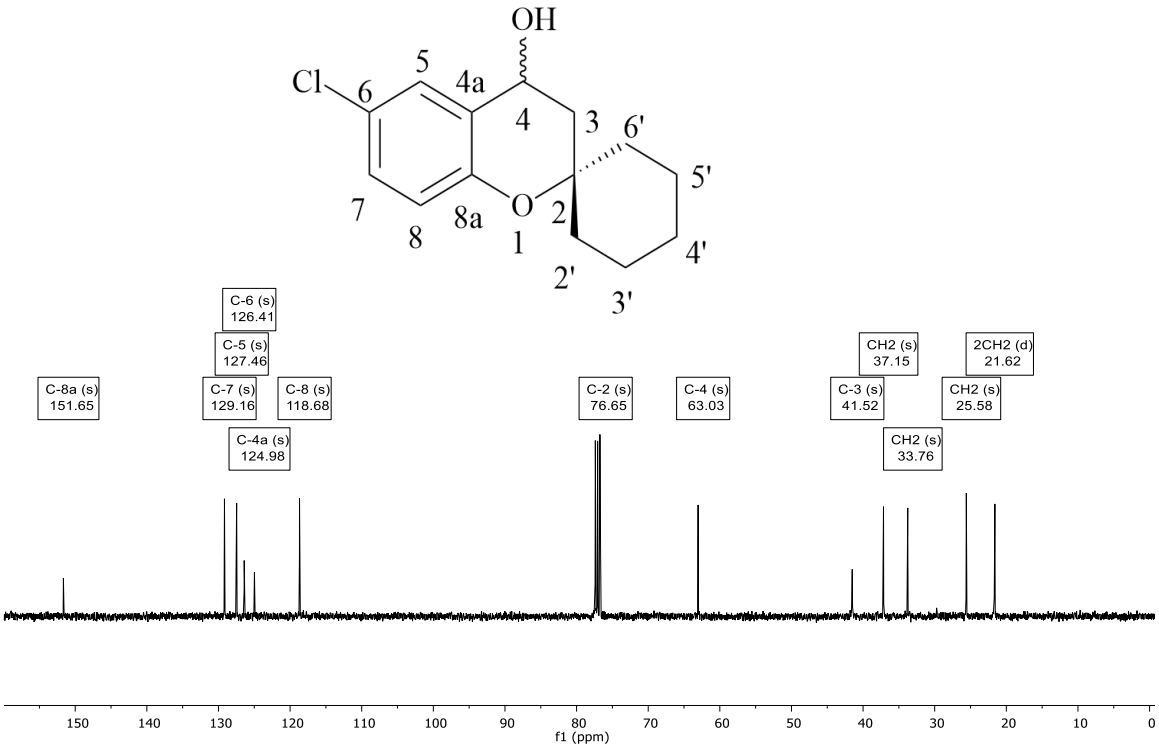
Espectro de RMN ^{1}H do composto **4d** em $CDCl_3$ a 400 MHz



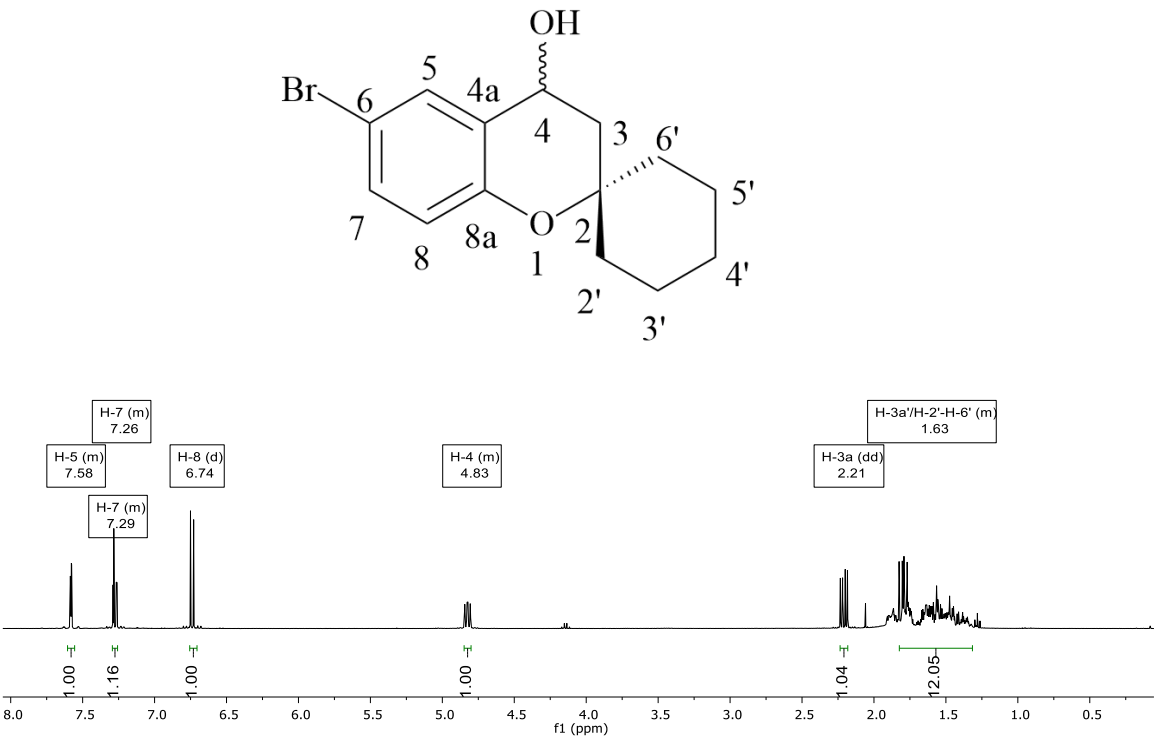
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em $CDCl_3$ a 100 MHz



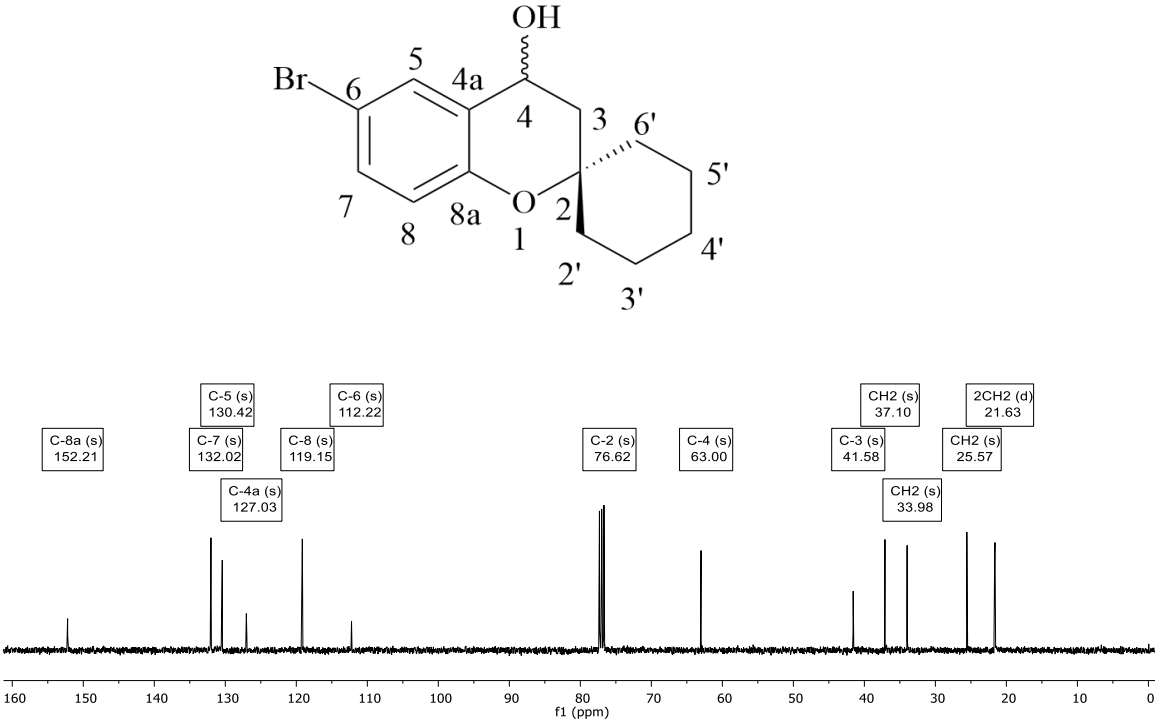
Espectro de RMN ^{1}H do composto **4e** em $CDCl_3$ a 400 MHz



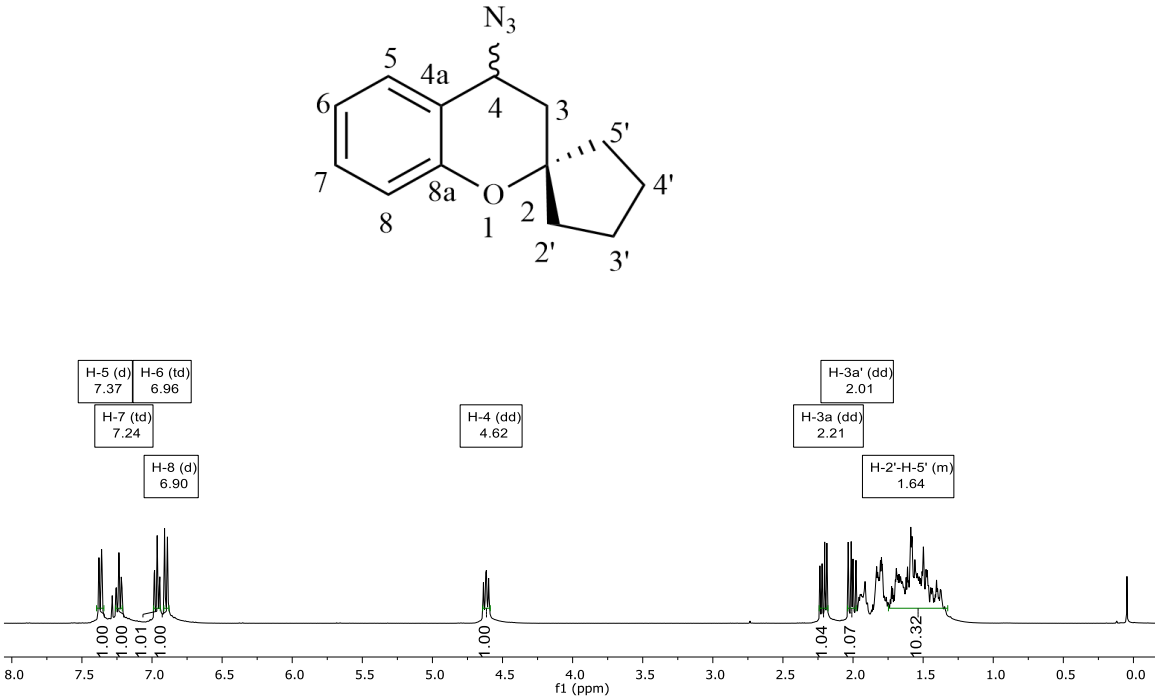
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em $CDCl_3$ a 100 MHz



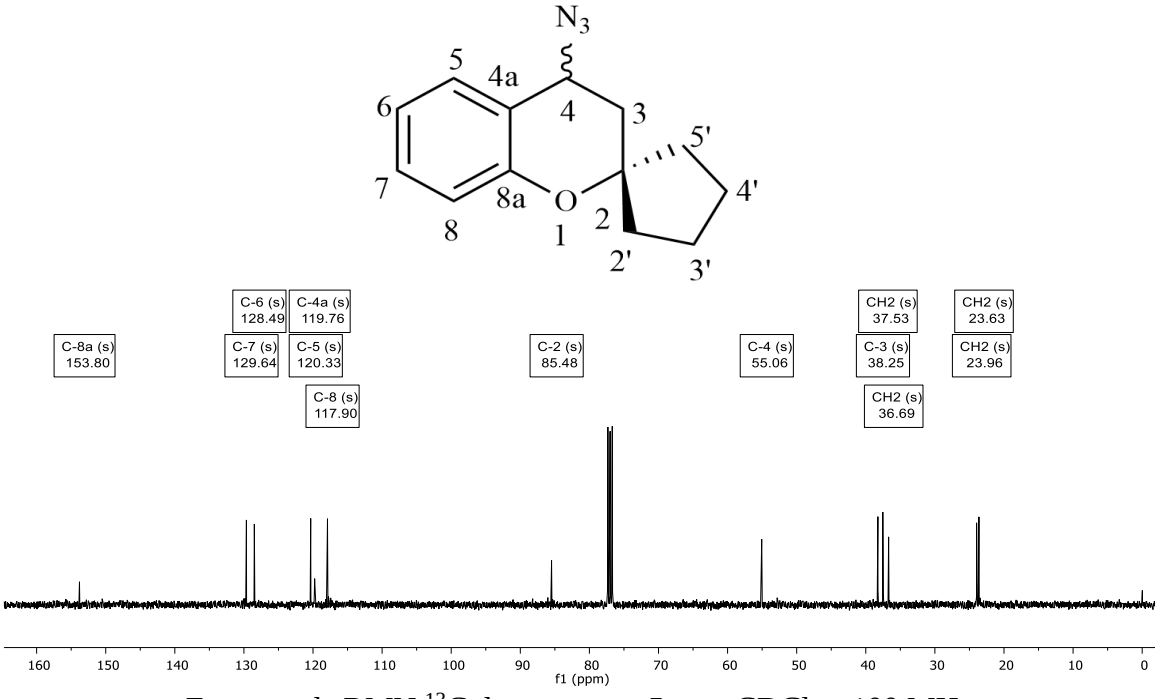
Espectro de RMN ^{1}H do composto **4f** em $CDCl_3$ a 400 MHz



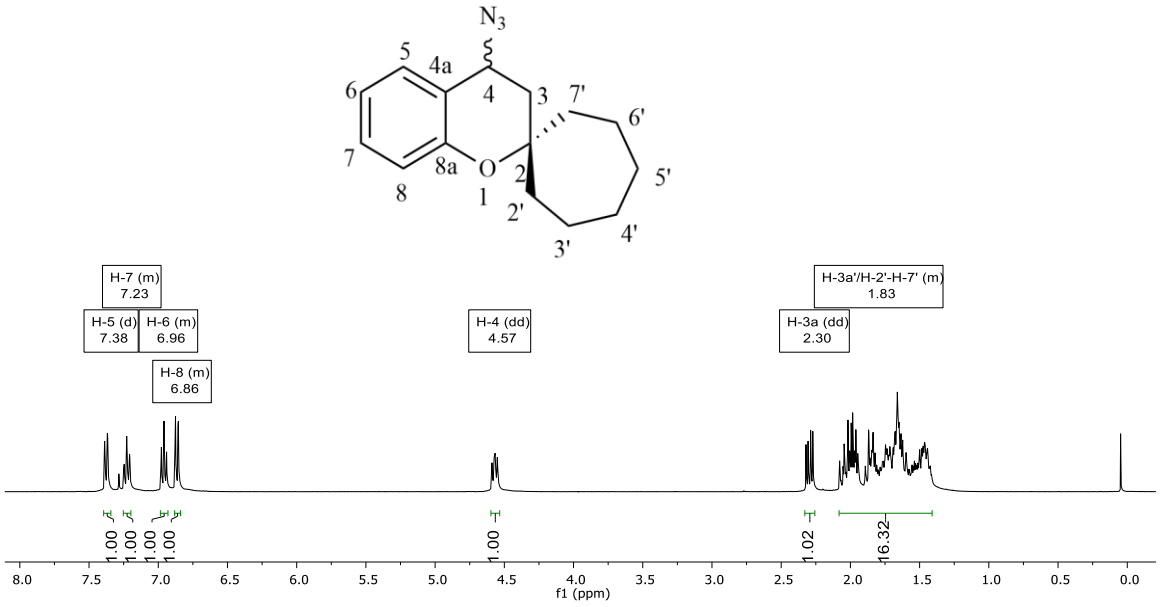
Espectro de RMN ^{1}H do composto **4f** em $CDCl_3$ a 10 MHz



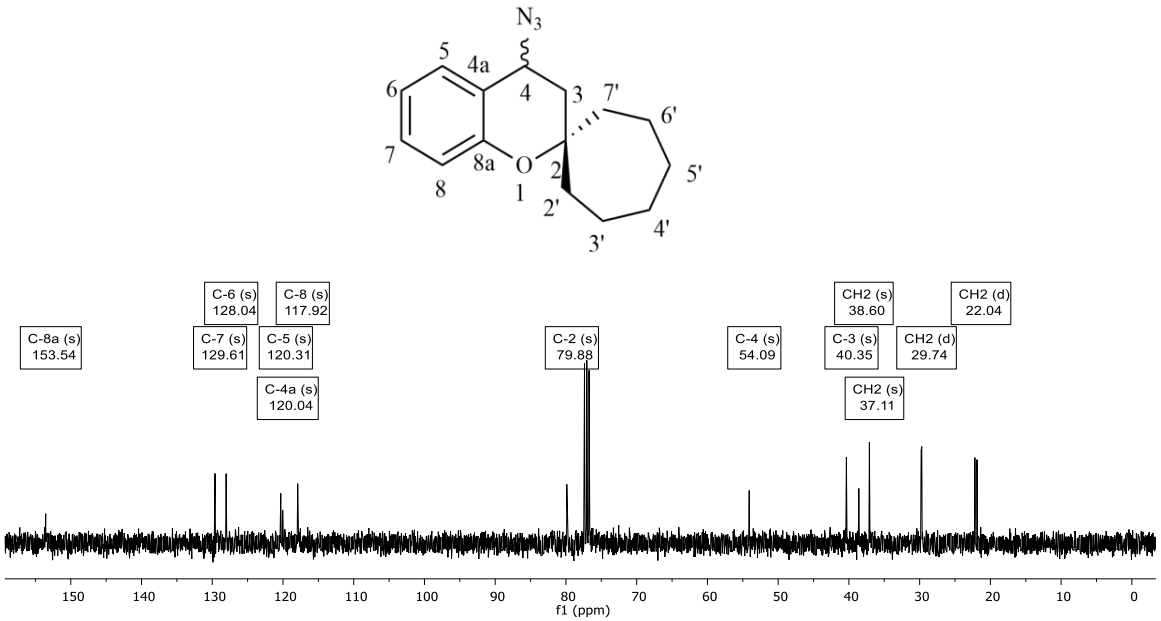
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5a** em $CDCl_3$ a 400 MHz



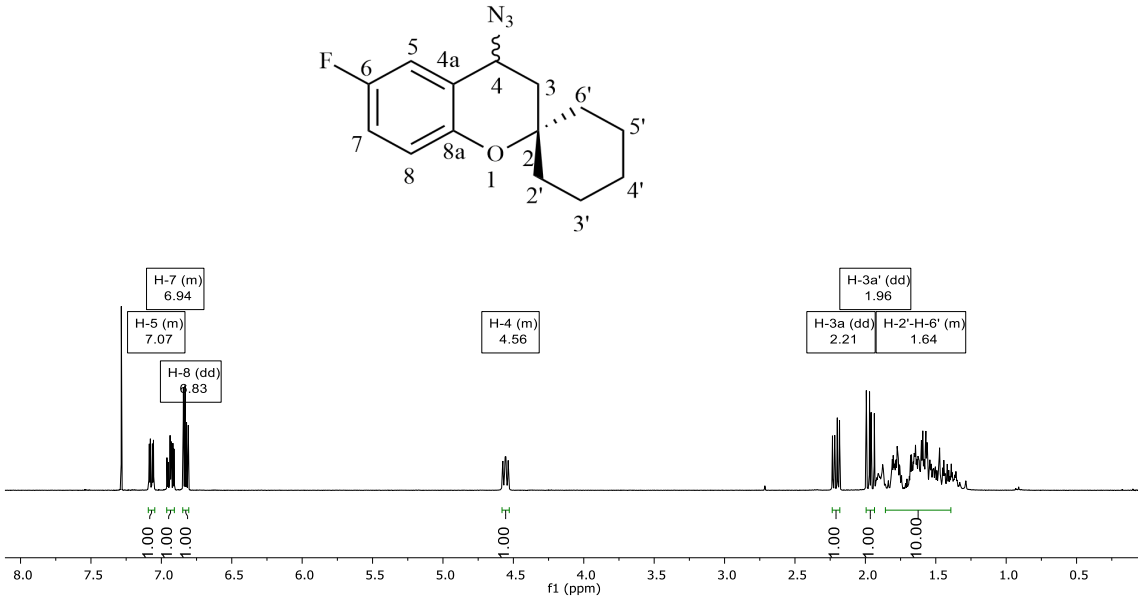
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em $CDCl_3$ a 100 MHz



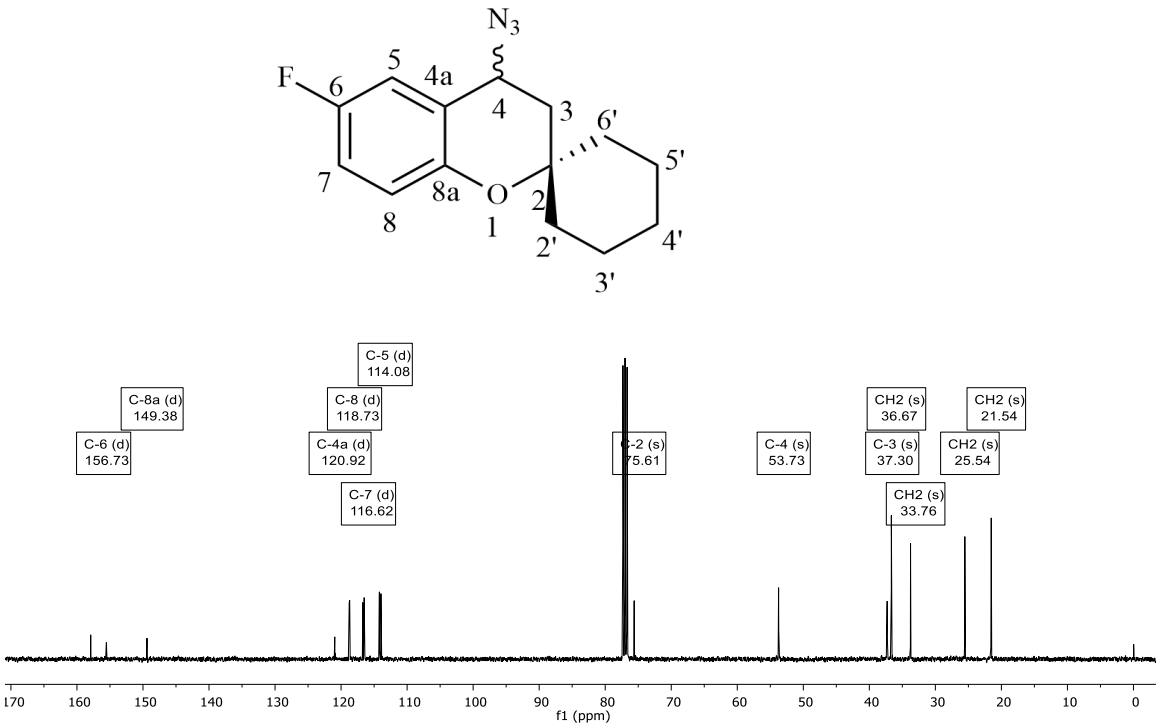
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5c** em $CDCl_3$ a 400MHz



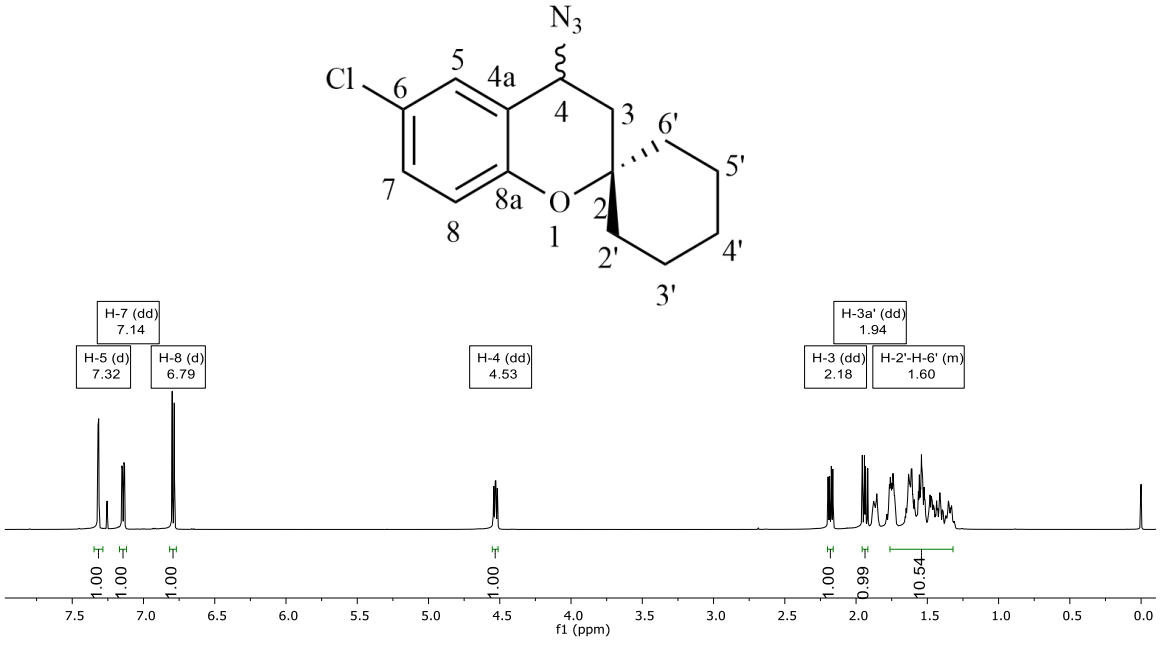
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em $CDCl_3$ a 100MHz



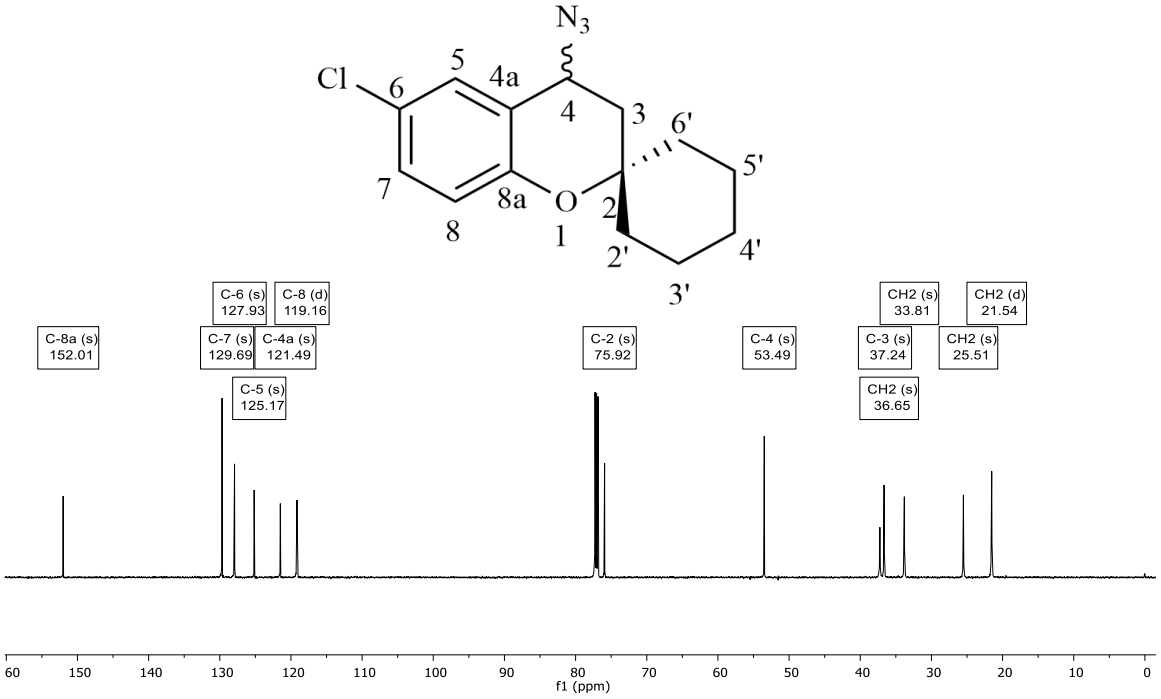
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5d** em $CDCl_3$ a 400MHz



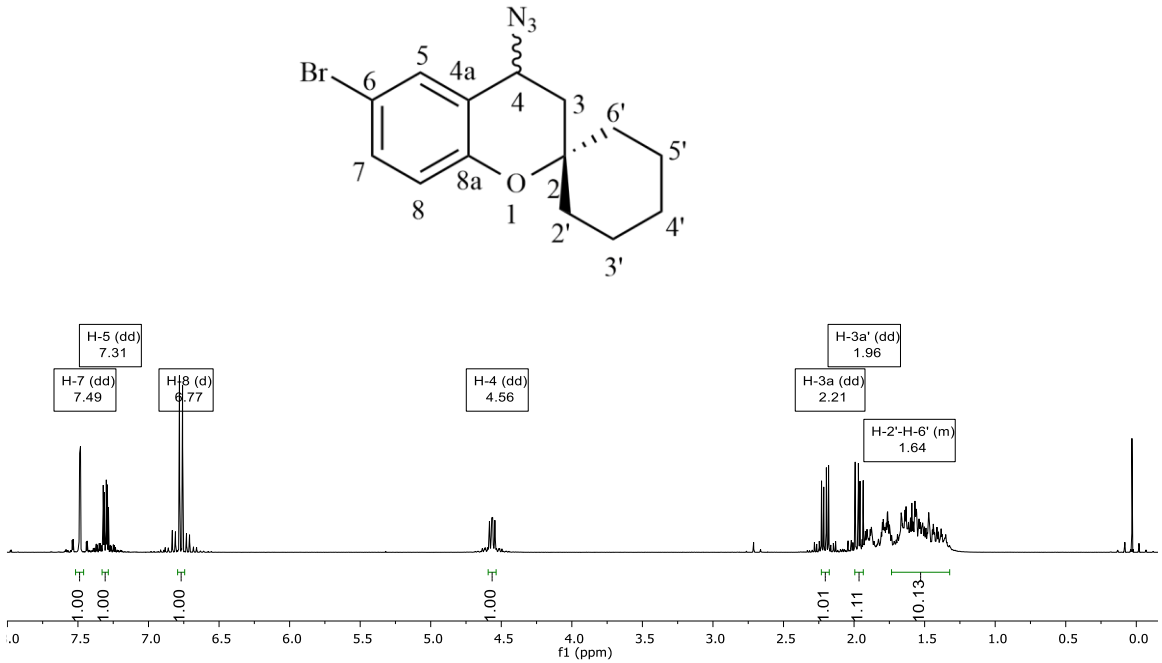
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em $CDCl_3$ a 100MHz



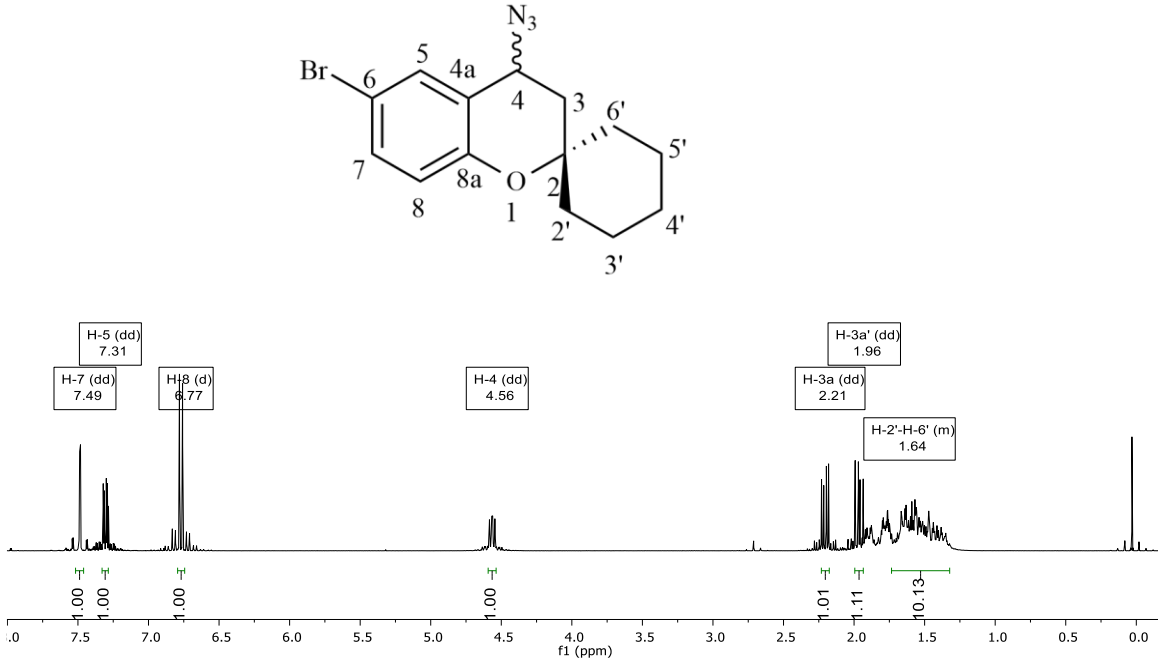
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5e** em $CDCl_3$ a 400MHz



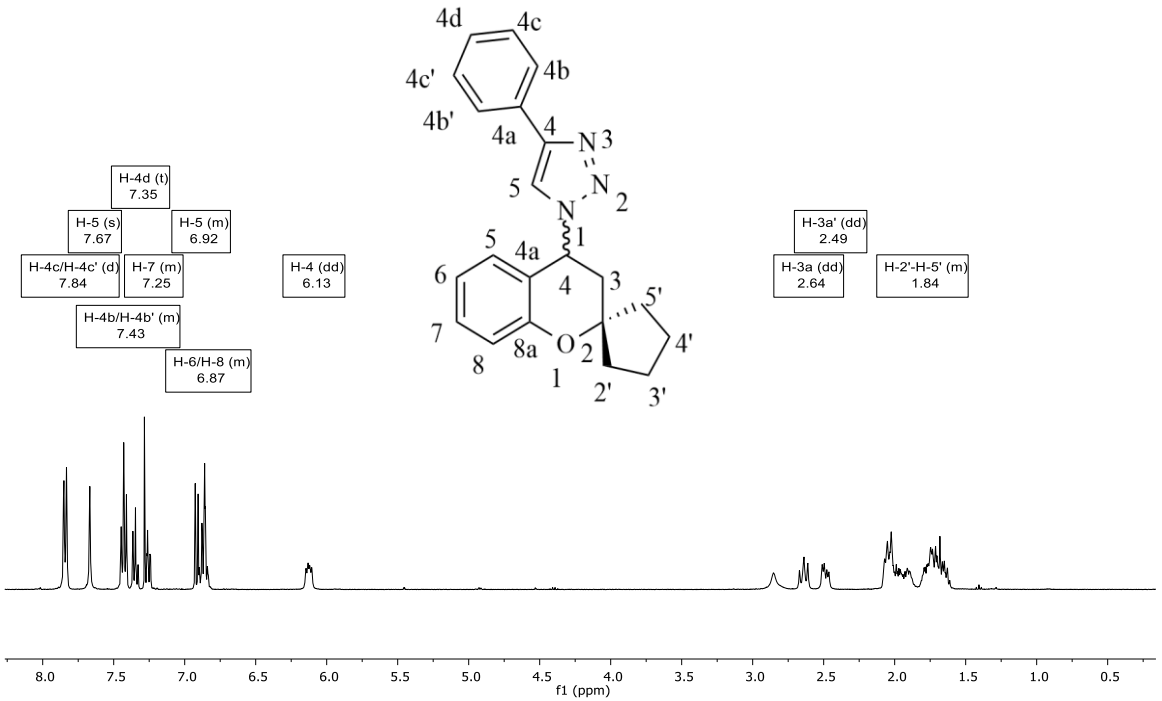
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em $CDCl_3$ a 100MHz



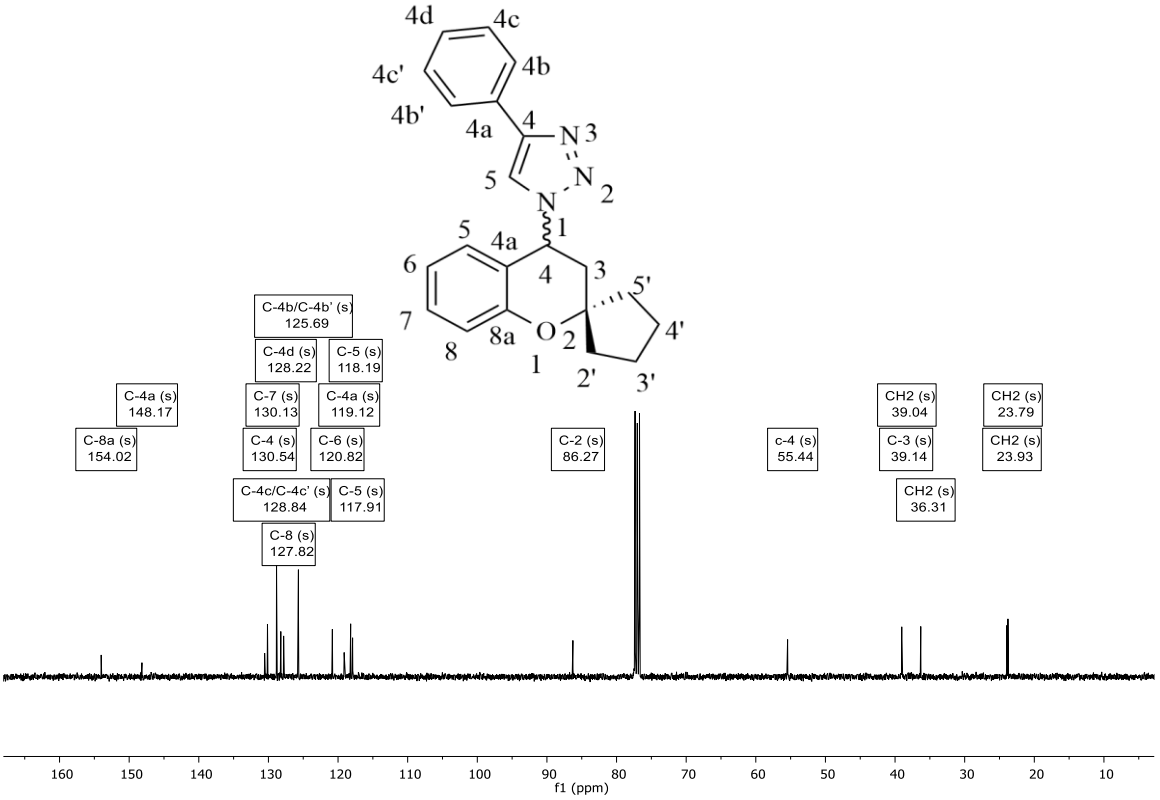
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5f** em $CDCl_3$ a 400MHz



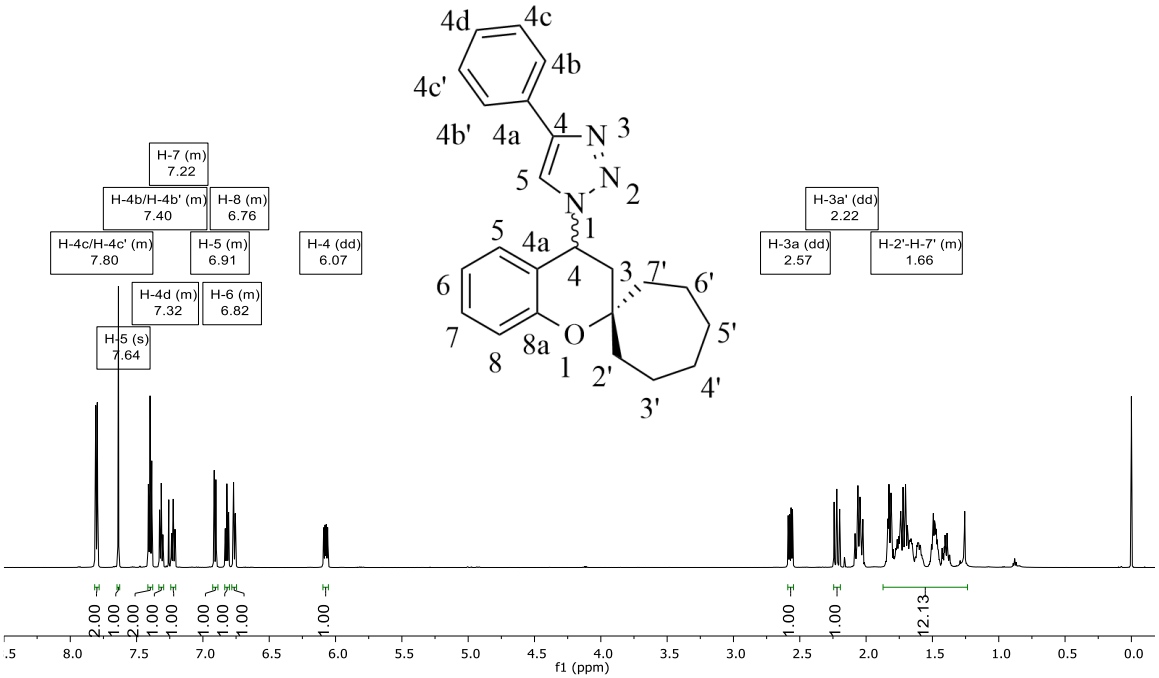
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** em $CDCl_3$ a 100MHz



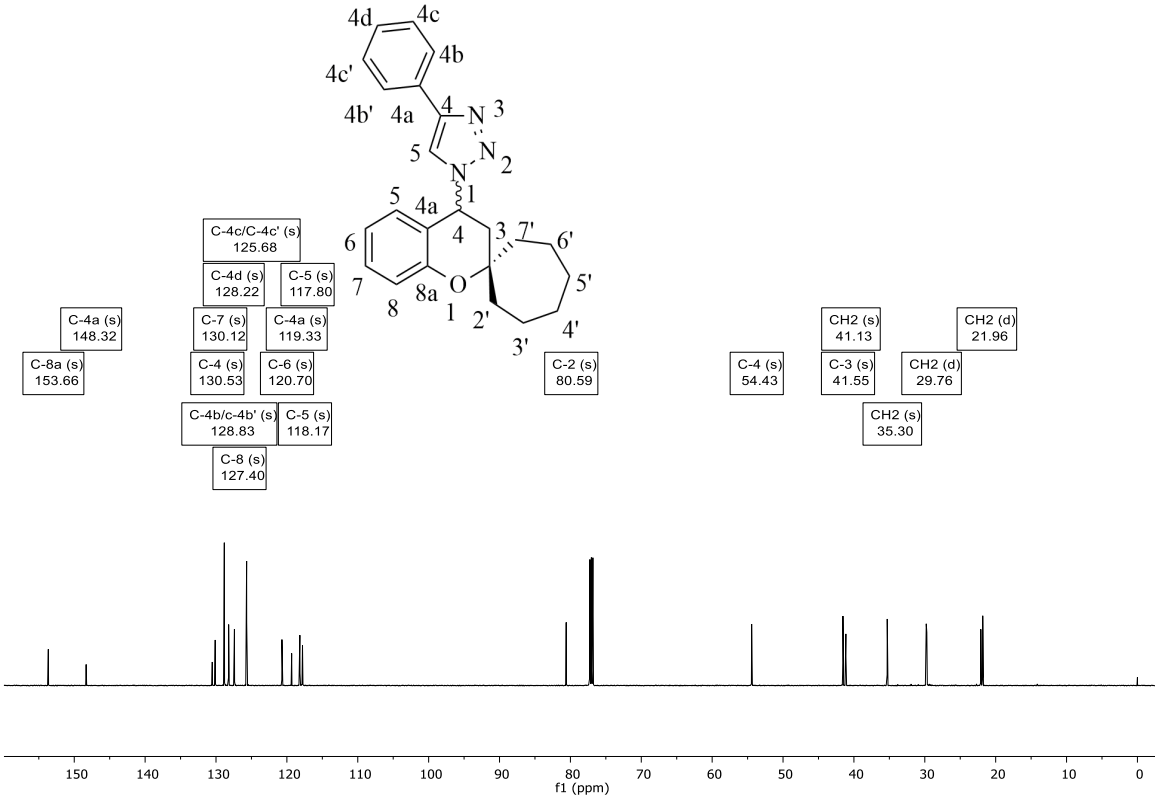
Espectro de RMN ^{1}H do composto **11a** em $CDCl_3$ a 400MHz



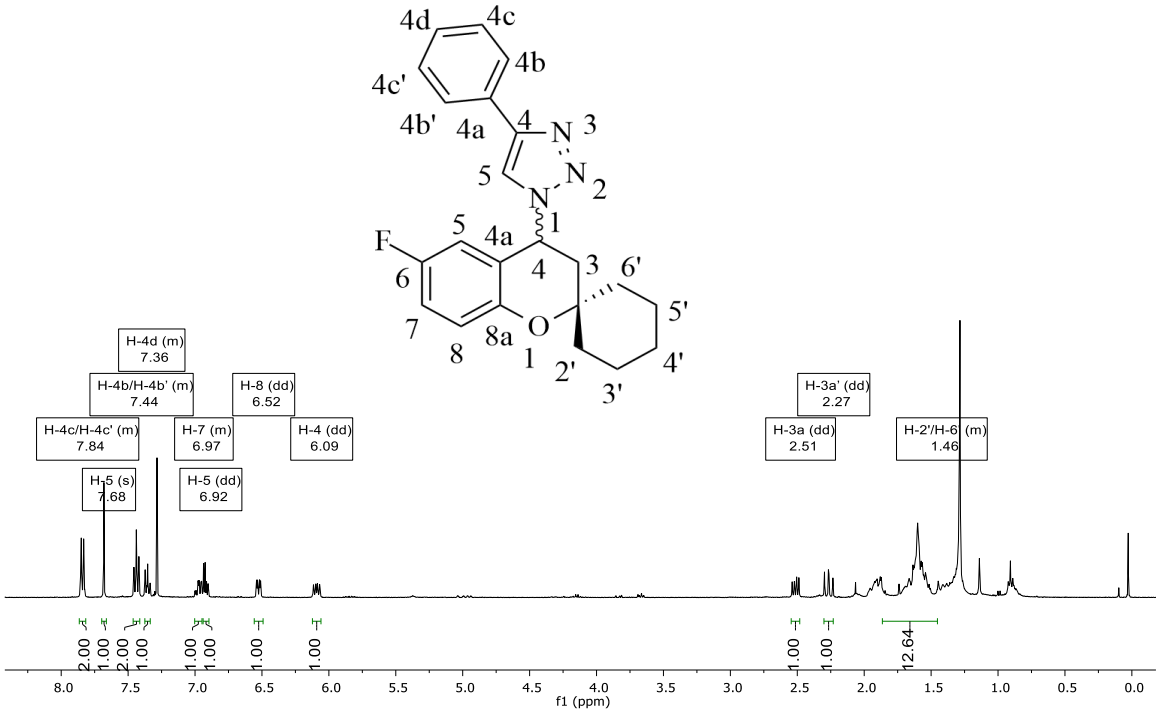
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11a** em $CDCl_3$ a 100MHz



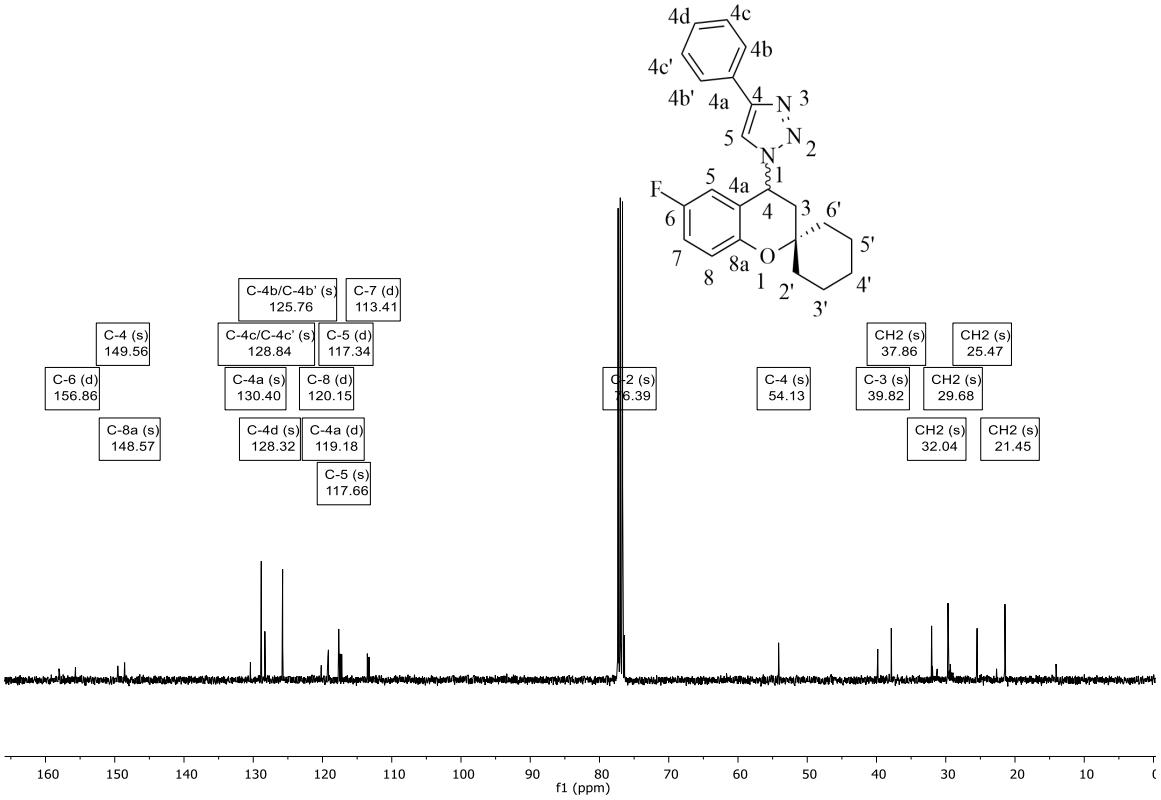
Espectro de RMN ^{1}H do composto **11c** em $CDCl_3$ a 400MHz



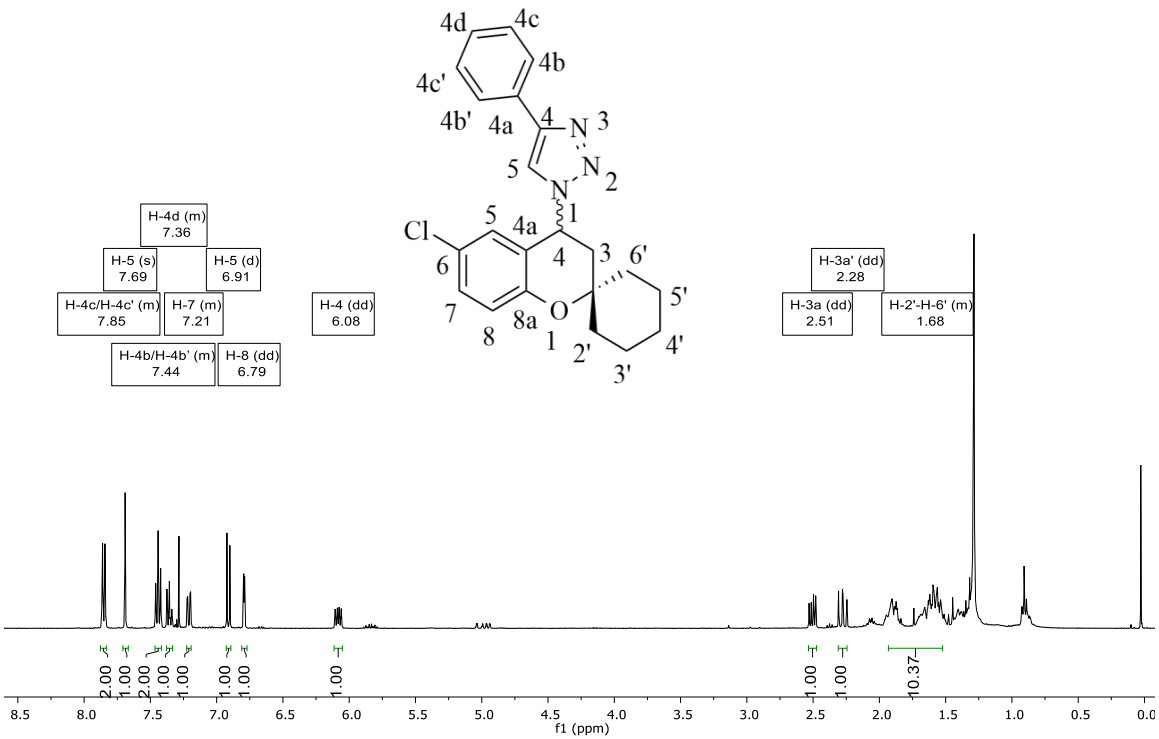
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11c** em $CDCl_3$ a 100MHz



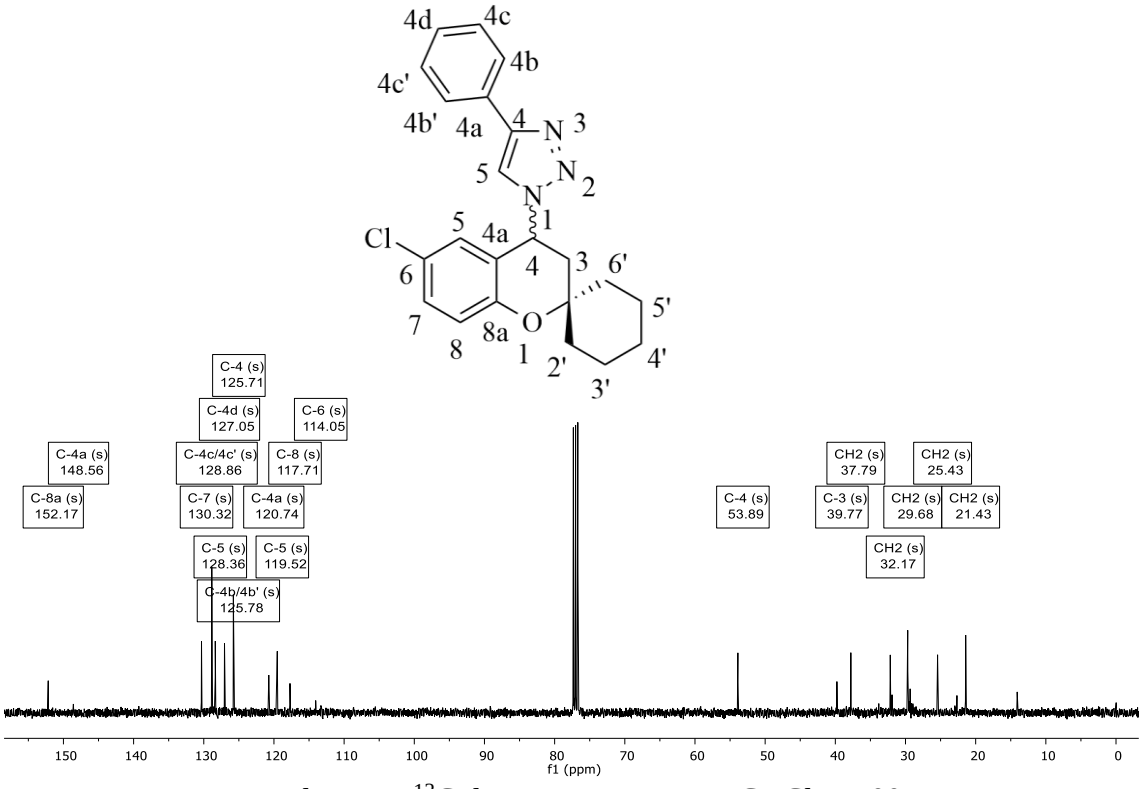
Espectro de RMN ^{1}H do composto **11d** em $CDCl_3$ a 400MHz



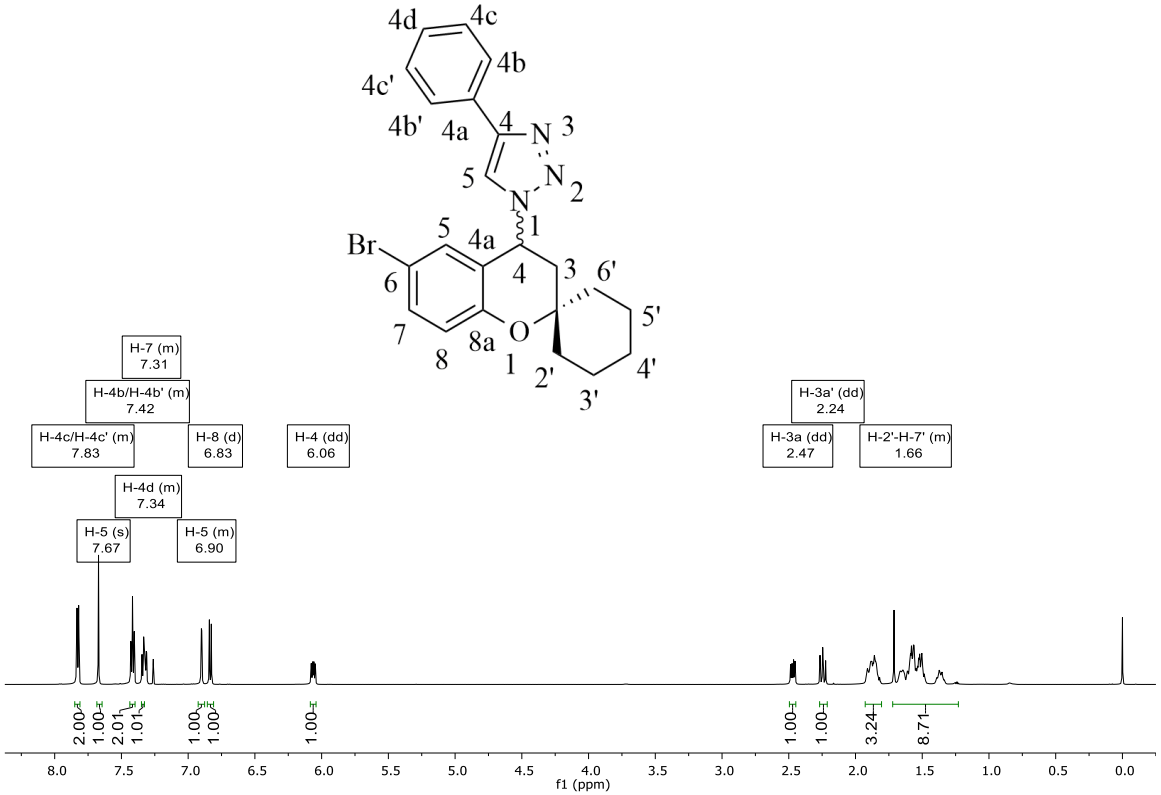
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11d** em $CDCl_3$ a 100MHz



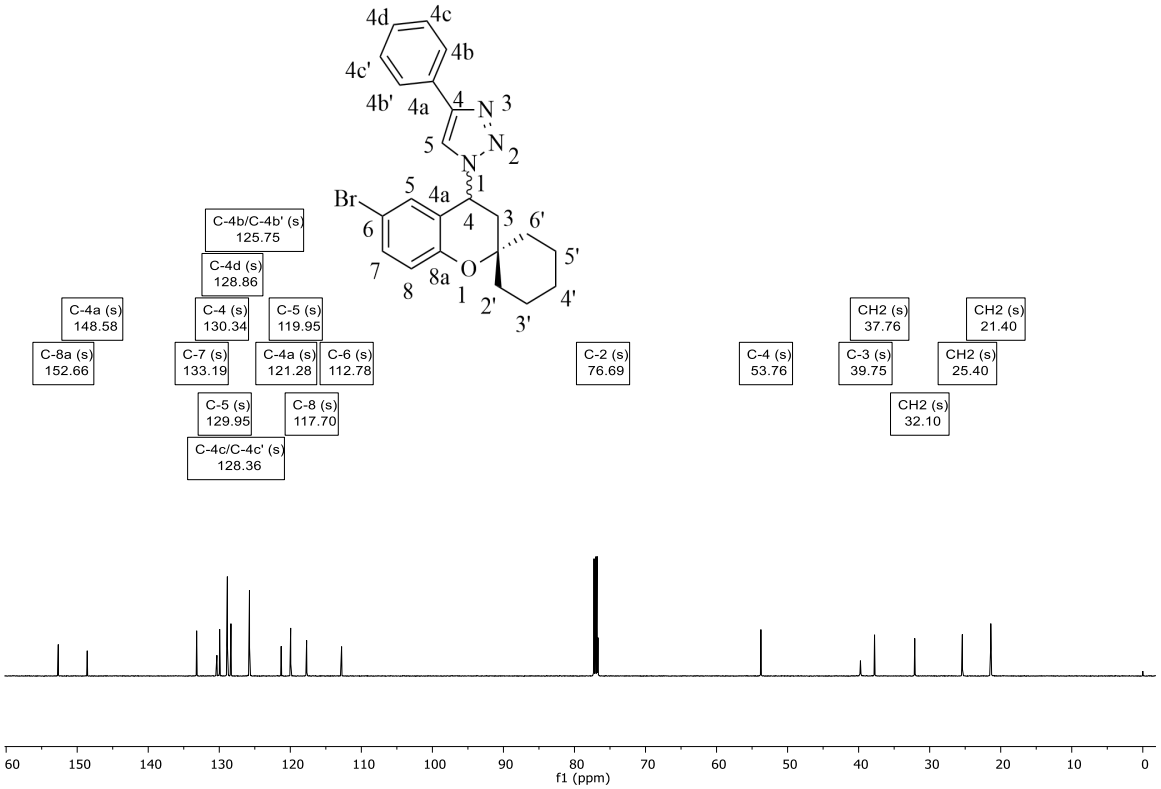
Espectro de RMN ^{1}H do composto **11e** em $CDCl_3$ a 400MHz



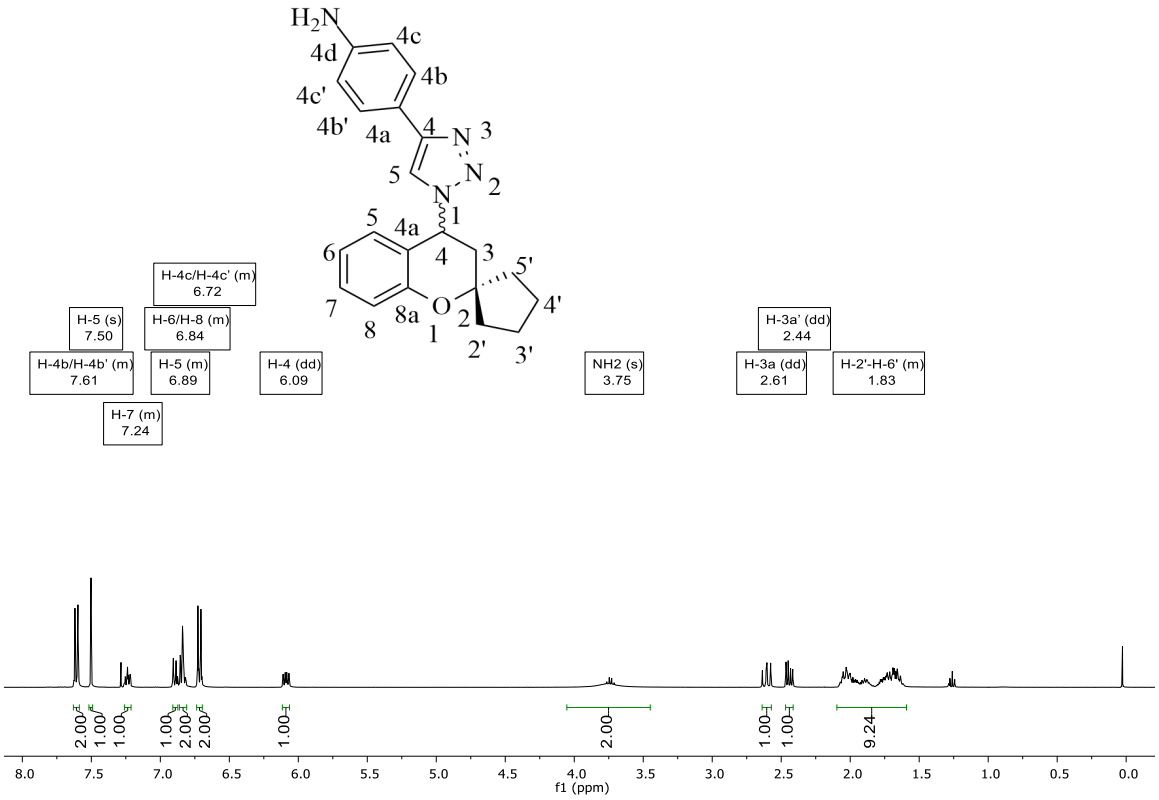
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11e** em $CDCl_3$ a 100MHz



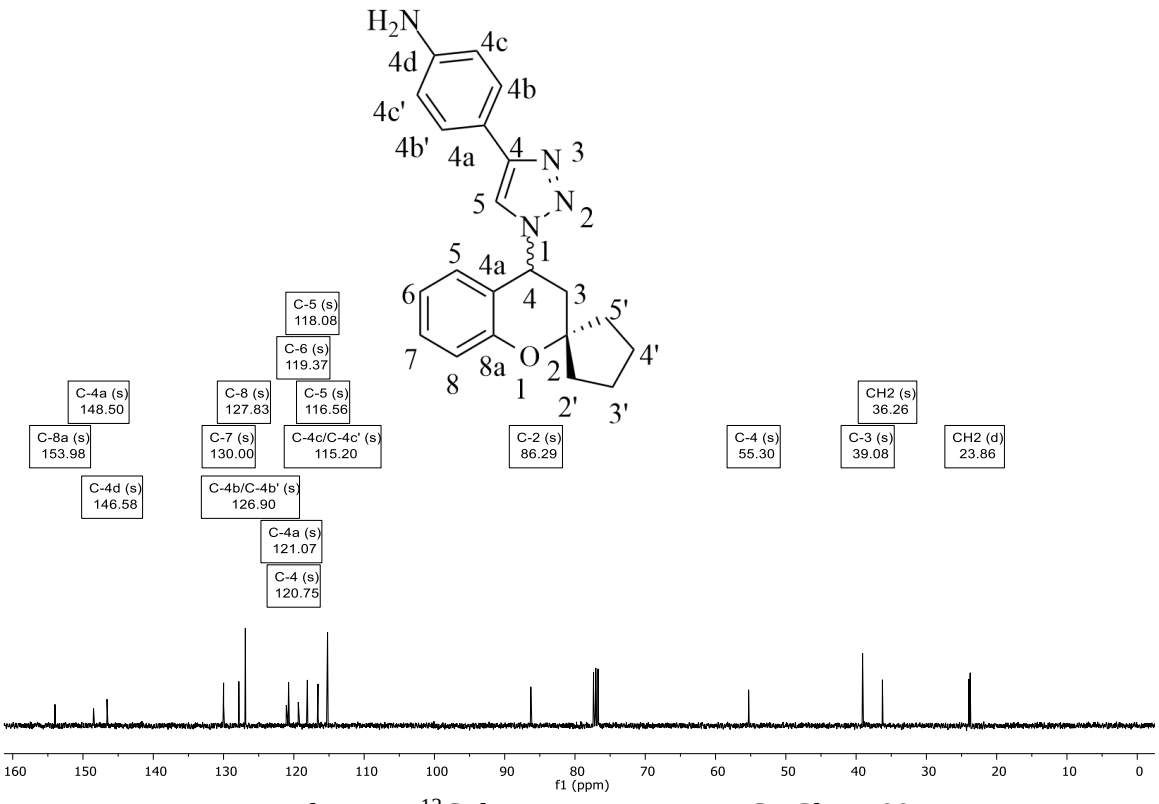
Espectro de RMN ^{1}H do composto **11f** em $CDCl_3$ a 400MHz



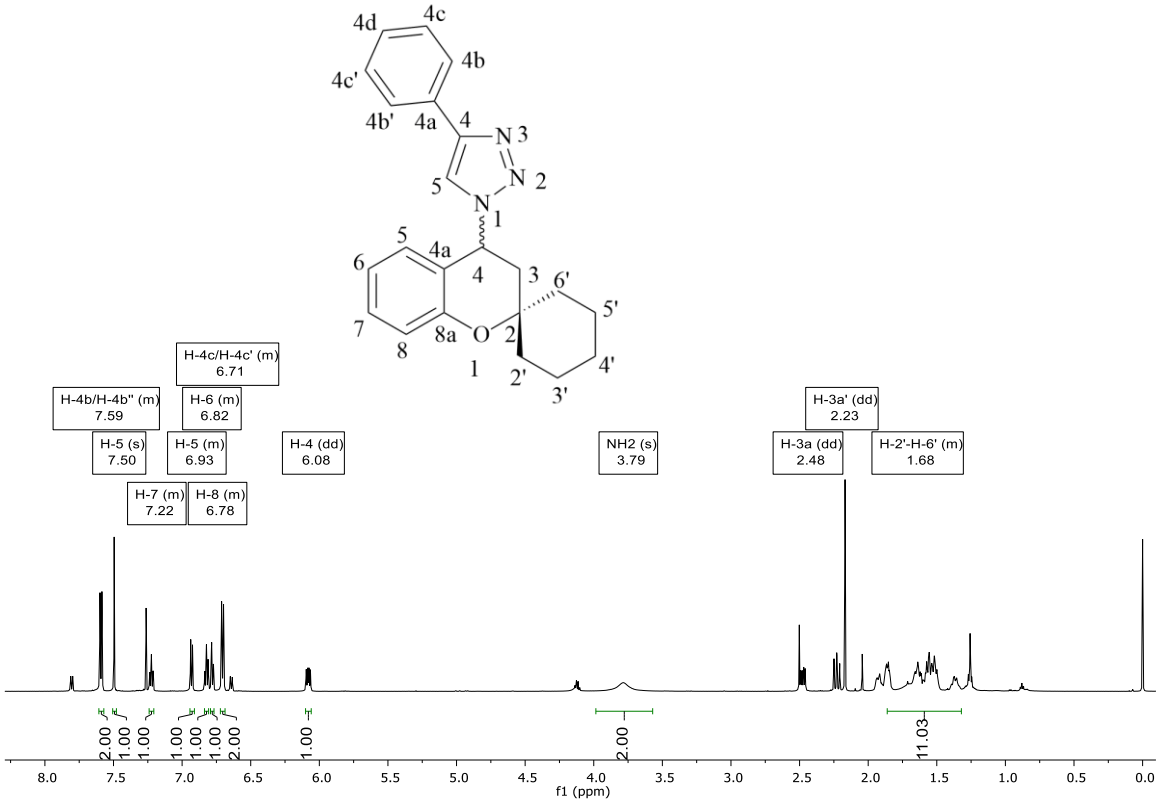
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11f** em $CDCl_3$ a 100MHz



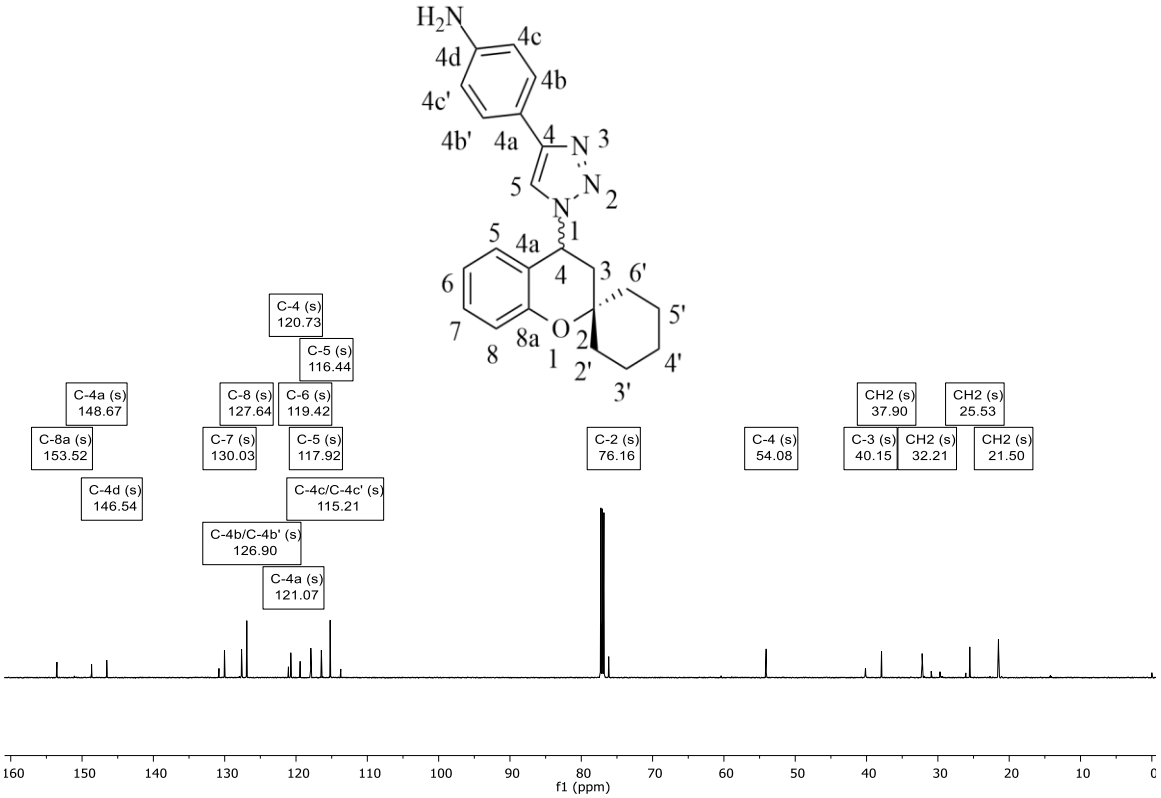
Espectro de RMN ^{1}H do composto **12a** em $CDCl_3$ a 400MHz



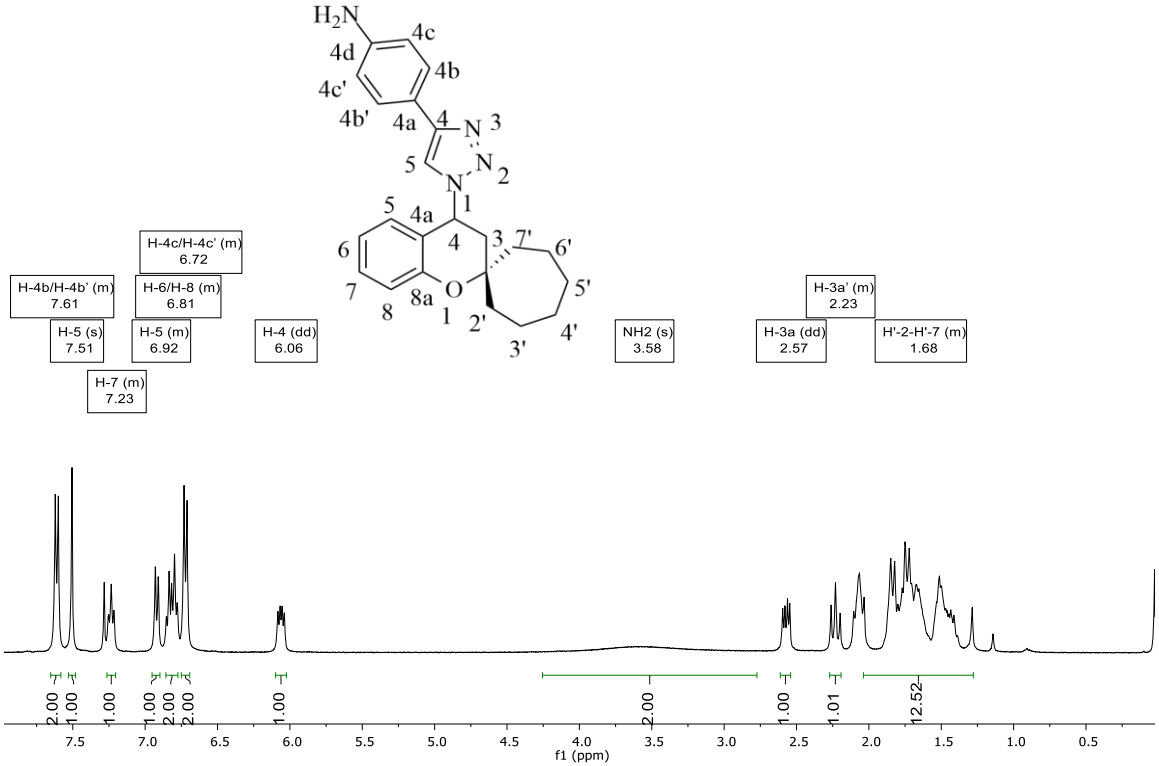
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11a** em $CDCl_3$ a 100MHz



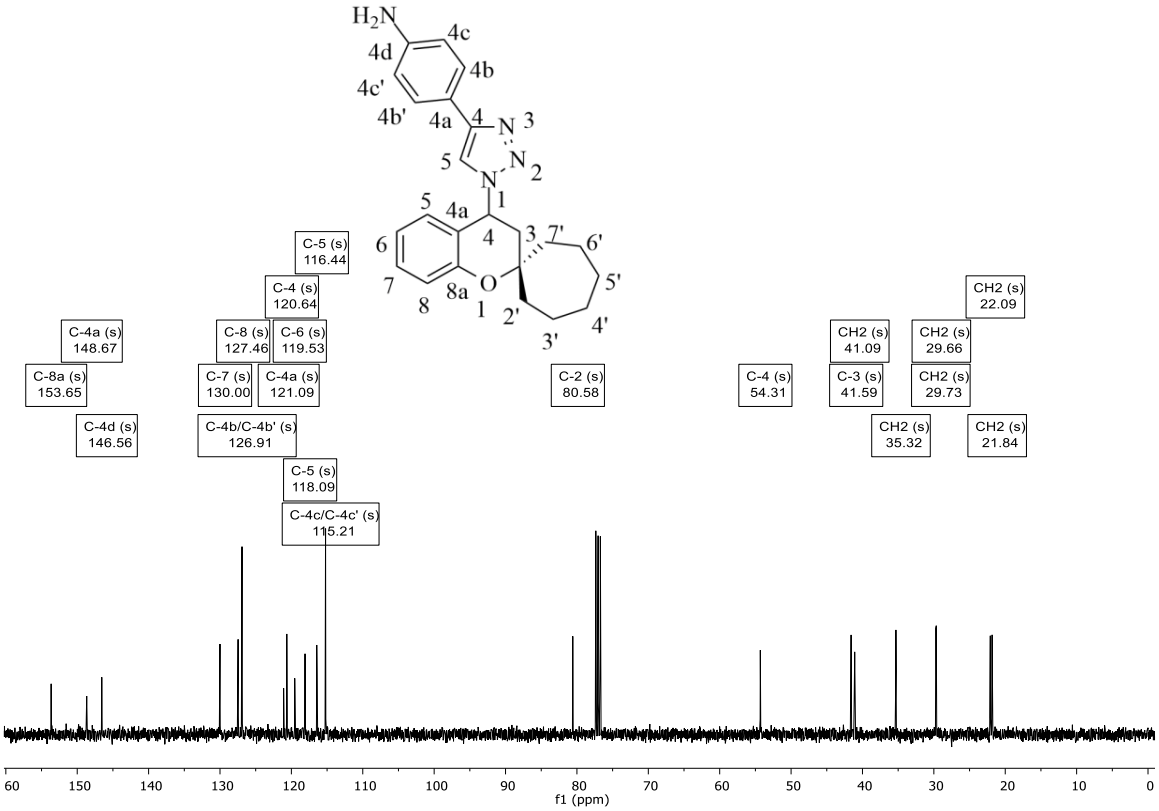
Espectro de RMN ^{1}H do composto **12b** em $CDCl_3$ a 400MHz



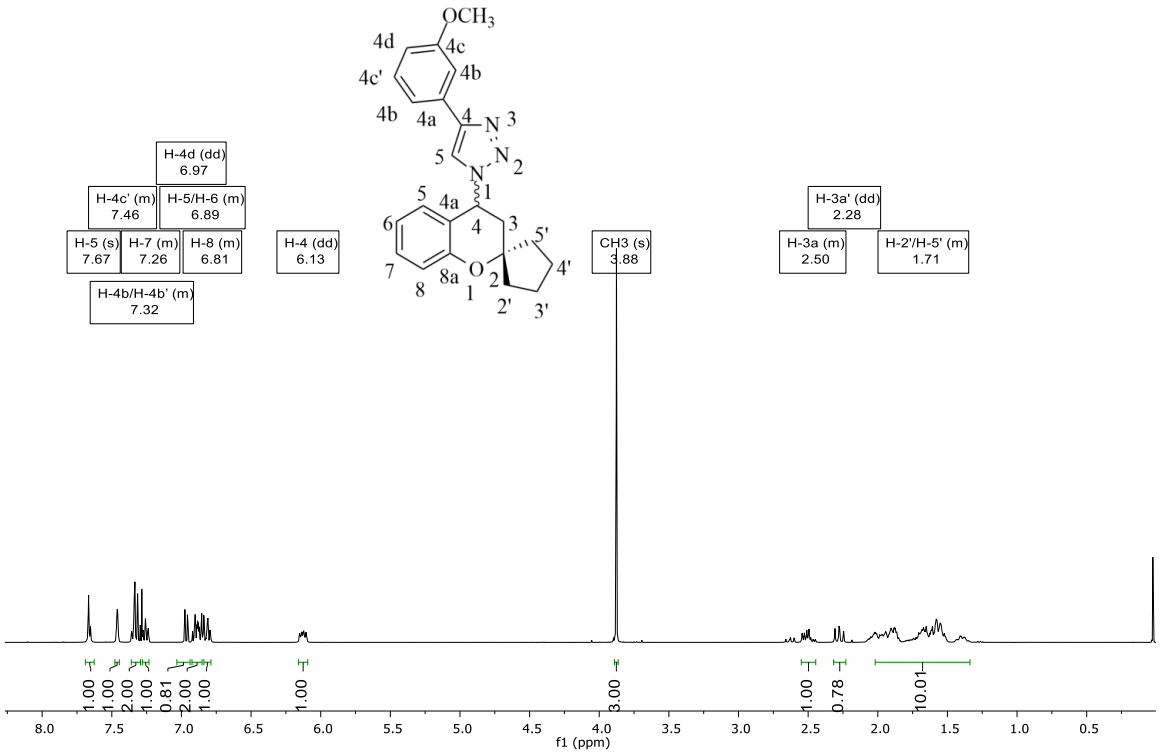
Espectro de RMN ^{13}C do composto **12b** em $CDCl_3$ a 100MHz



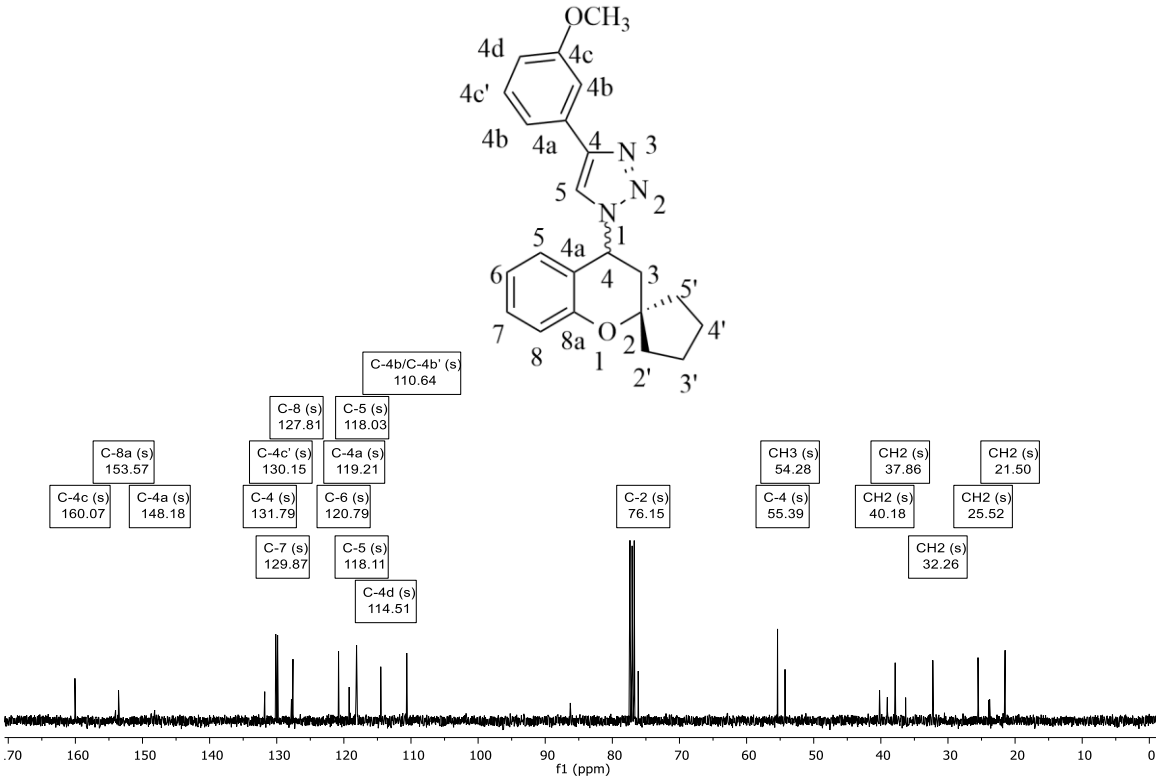
Espectro de RMN ^{1}H do composto **12c** em $CDCl_3$ a 400MHz



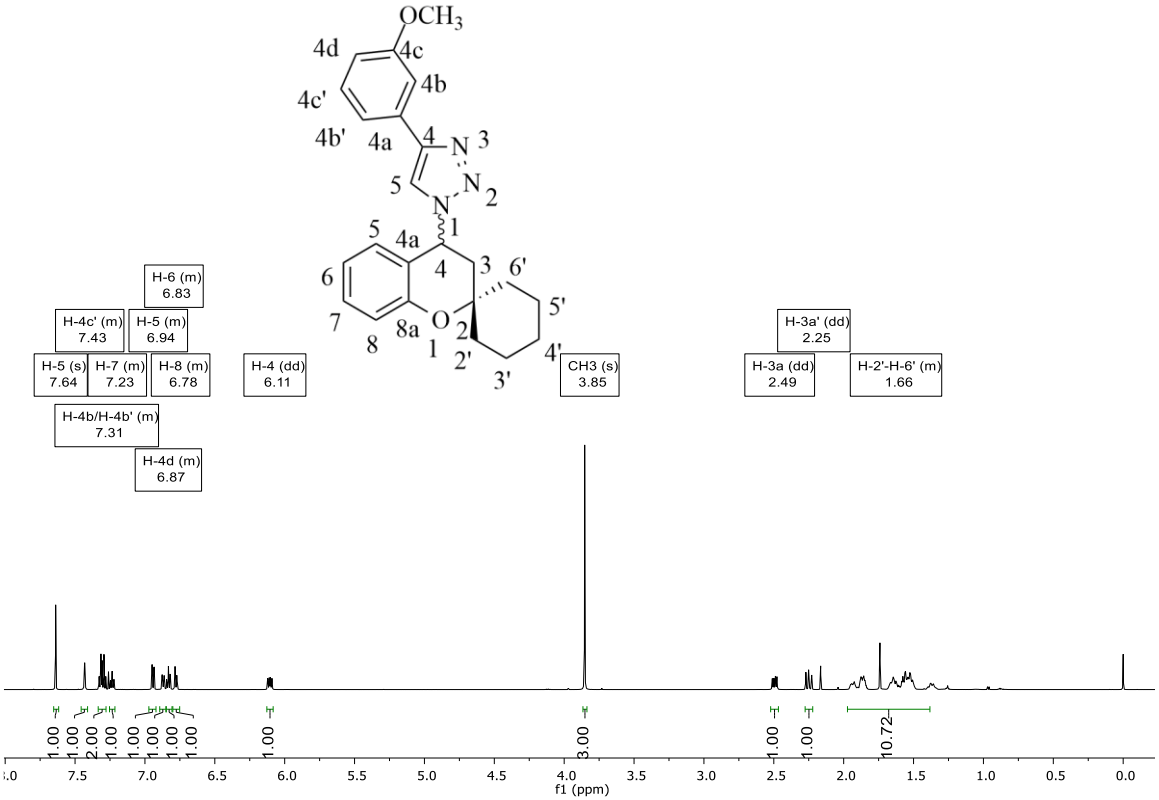
Espectro de RMN ^{13}C do composto **12c** em $CDCl_3$ a 100MHz



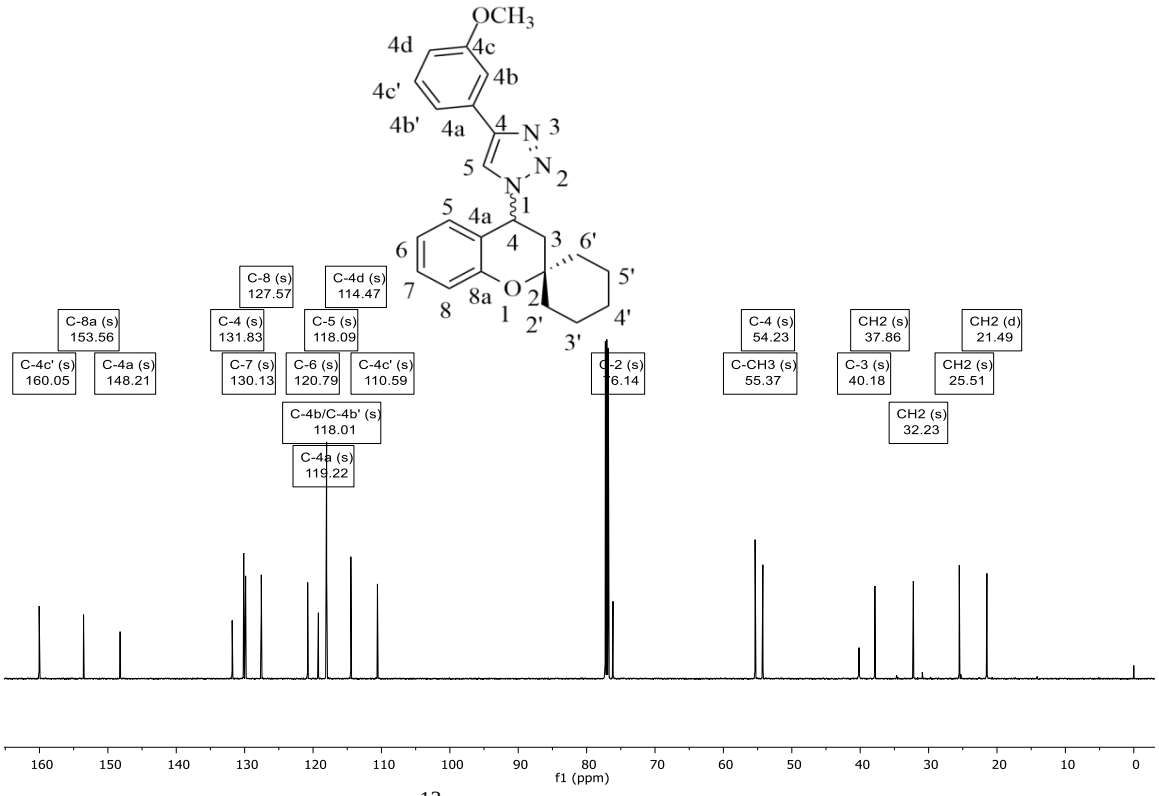
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13a** em $CDCl_3$ a 400MHz



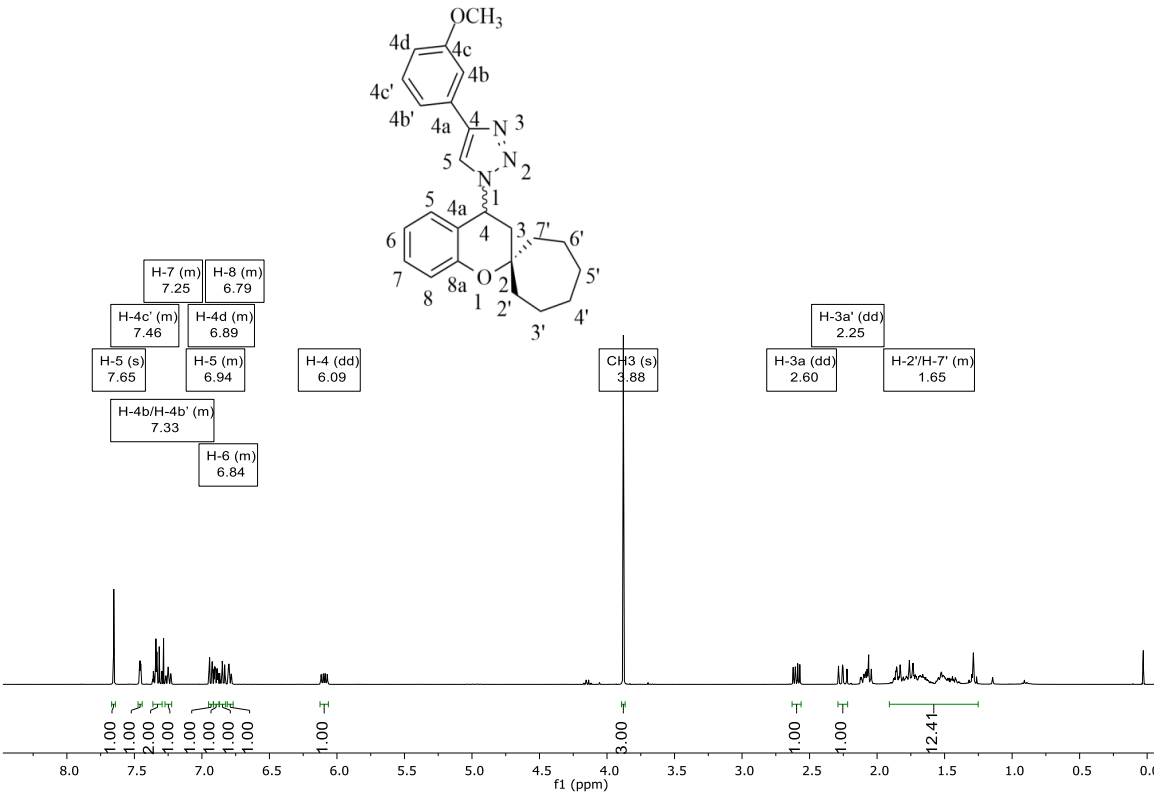
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13a** em $CDCl_3$ a 100MHz



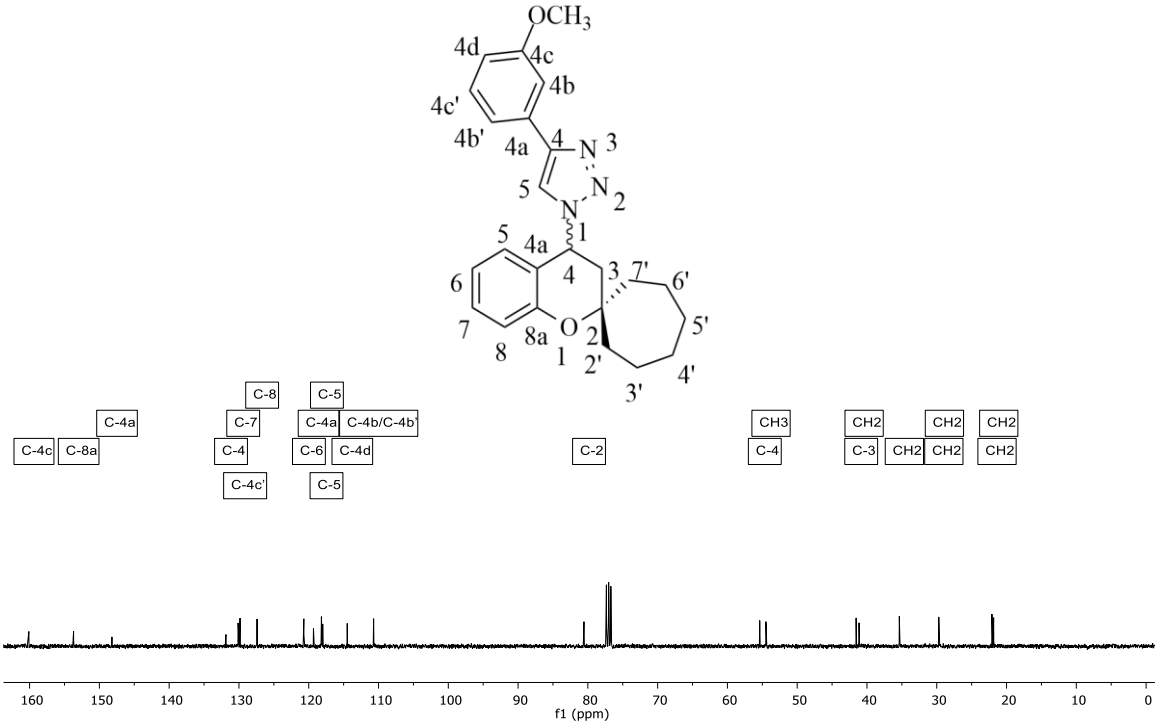
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13b** em $CDCl_3$ a 400MHz



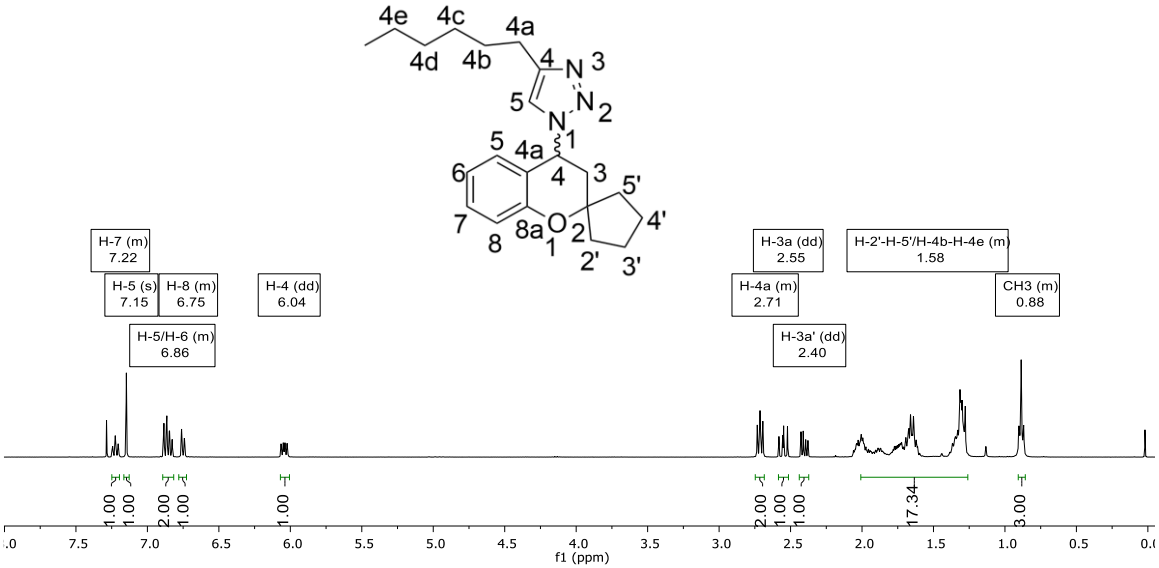
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13b** em $CDCl_3$ a 100MHz



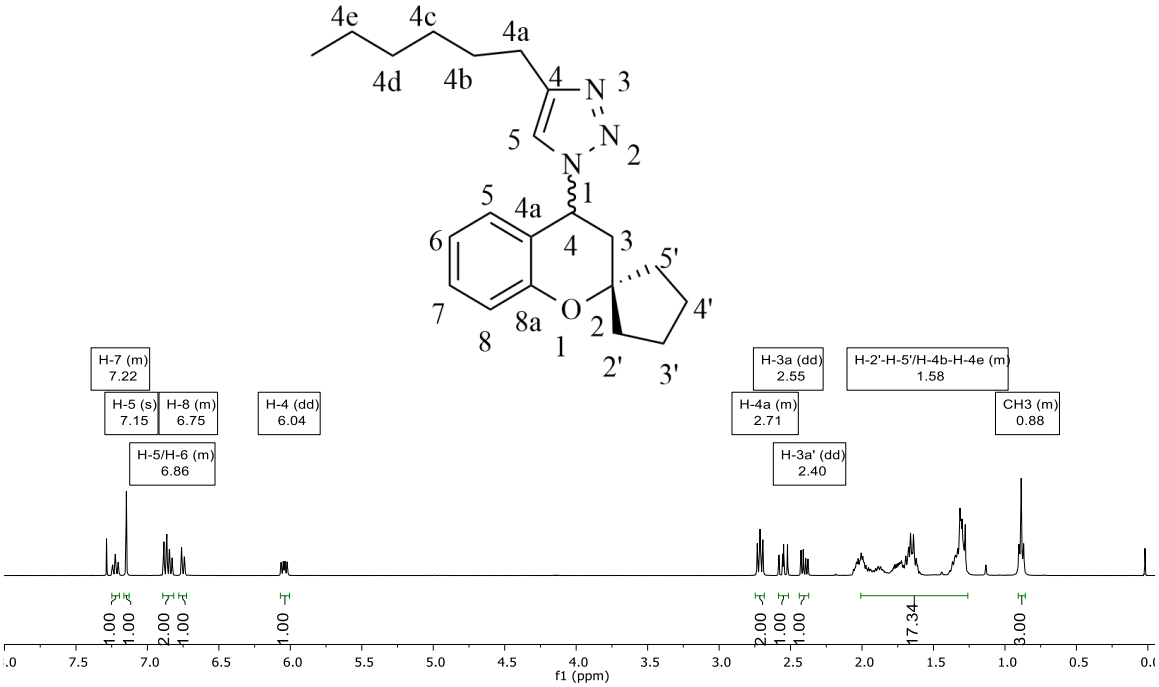
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13c** em $CDCl_3$ a 400MHz



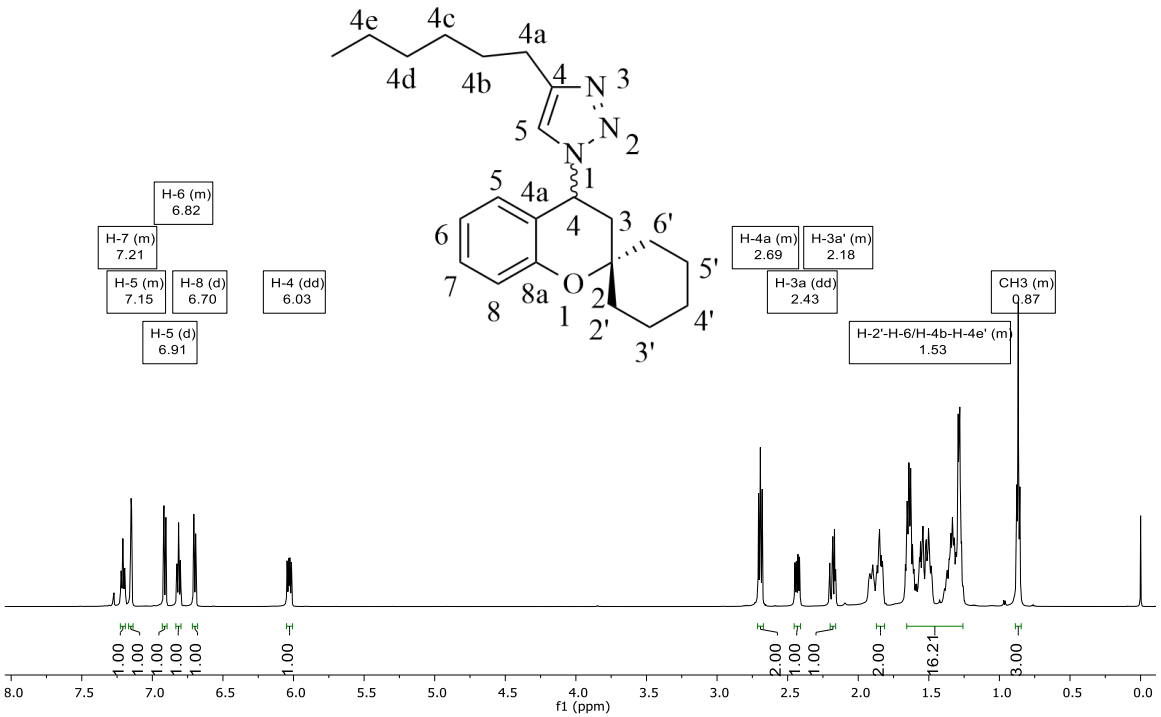
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13c** em $CDCl_3$ a 100MHz



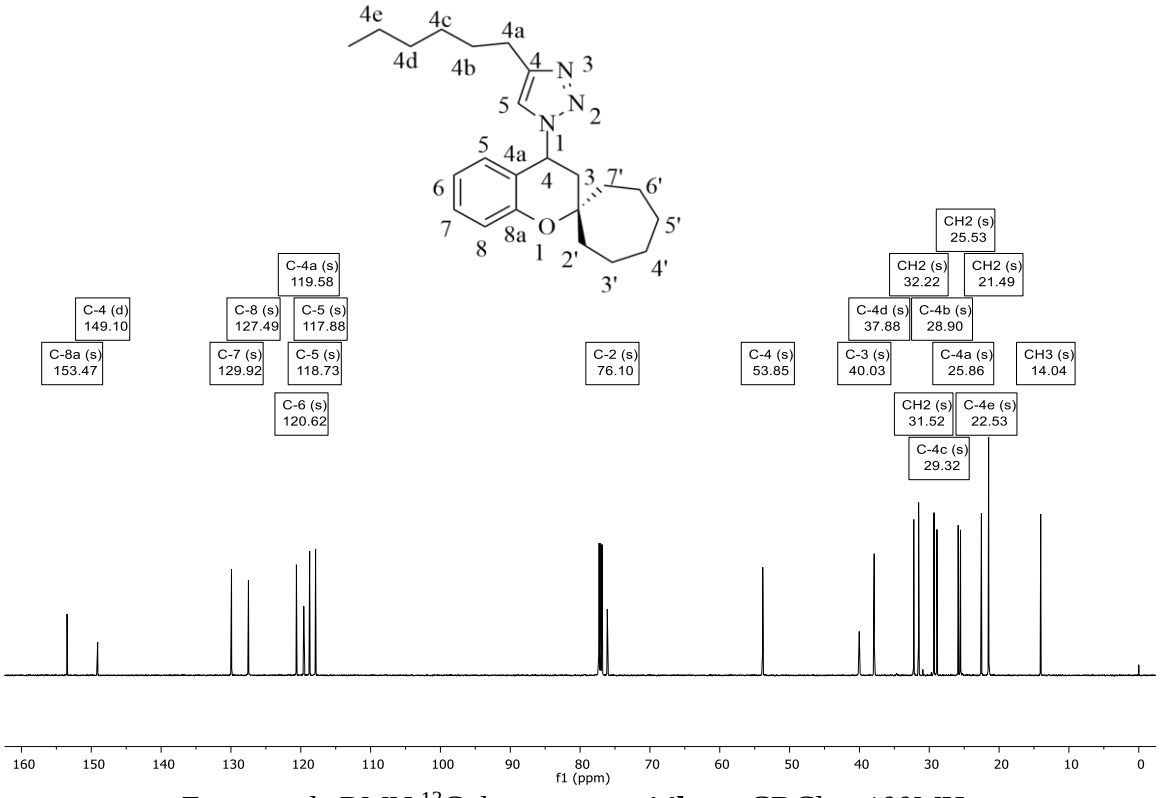
Espectro de RMN ^{1}H do composto **14a** em $CDCl_3$ a 400MHz



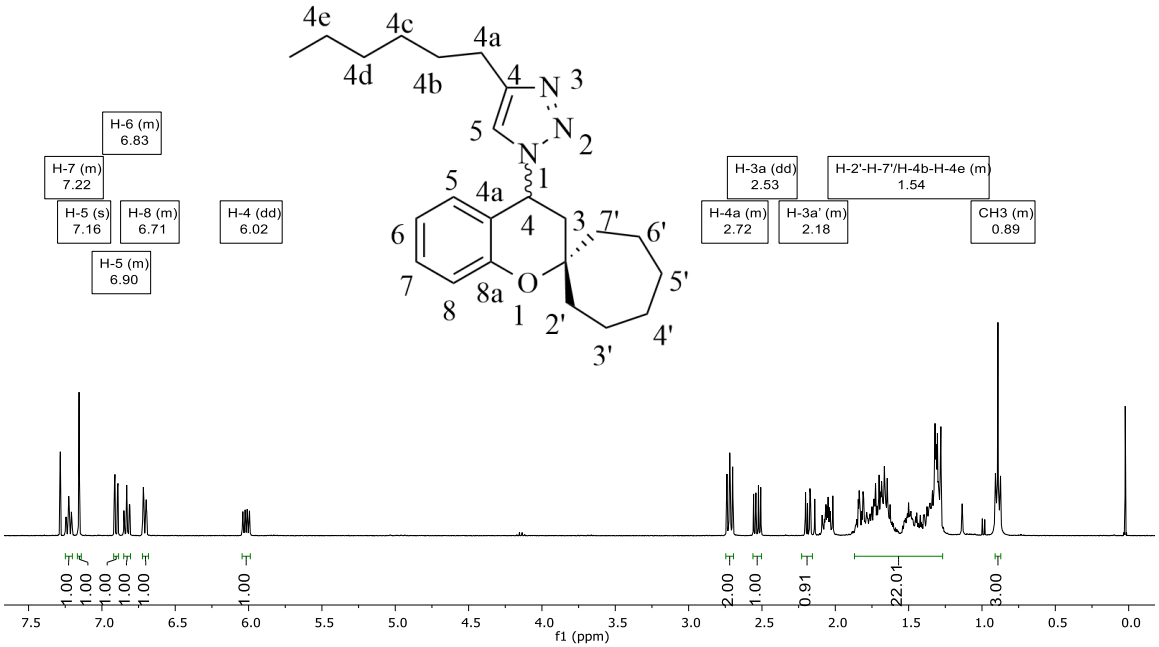
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14a** em $CDCl_3$ a 100MHz



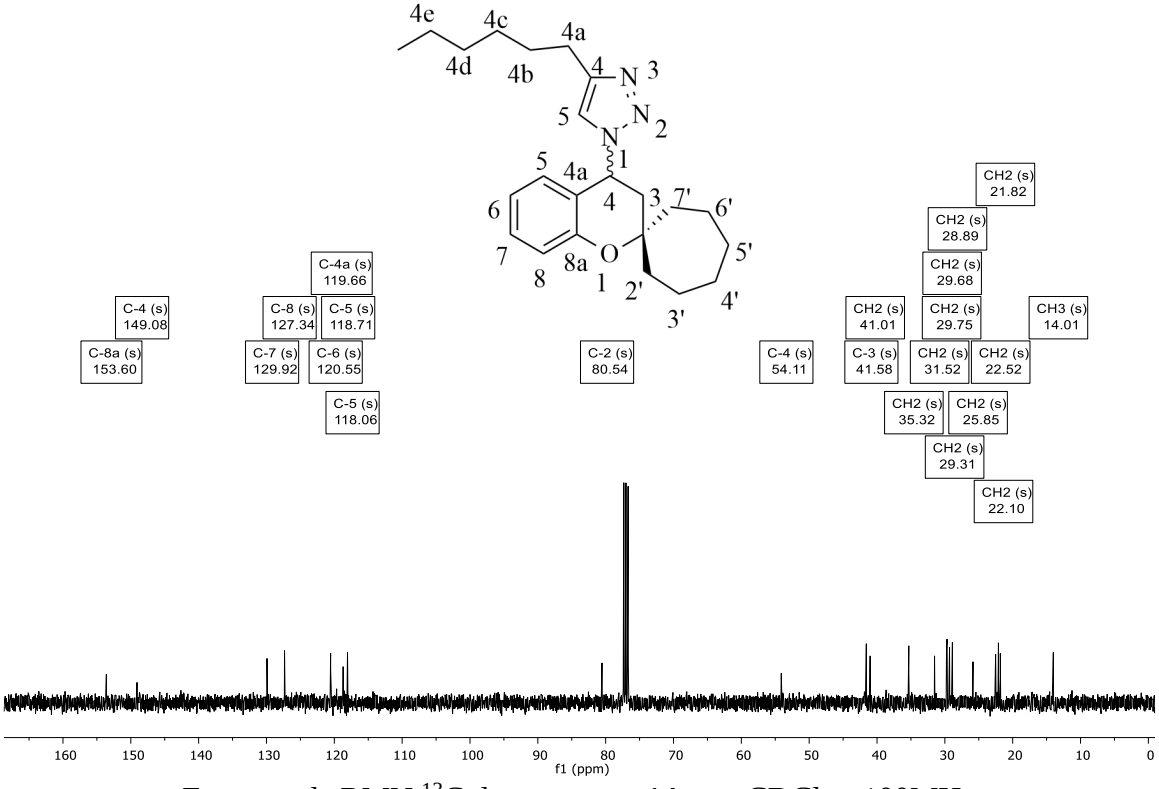
Espectro de RMN ^{1}H do composto **14b** em $CDCl_3$ a 400MHz



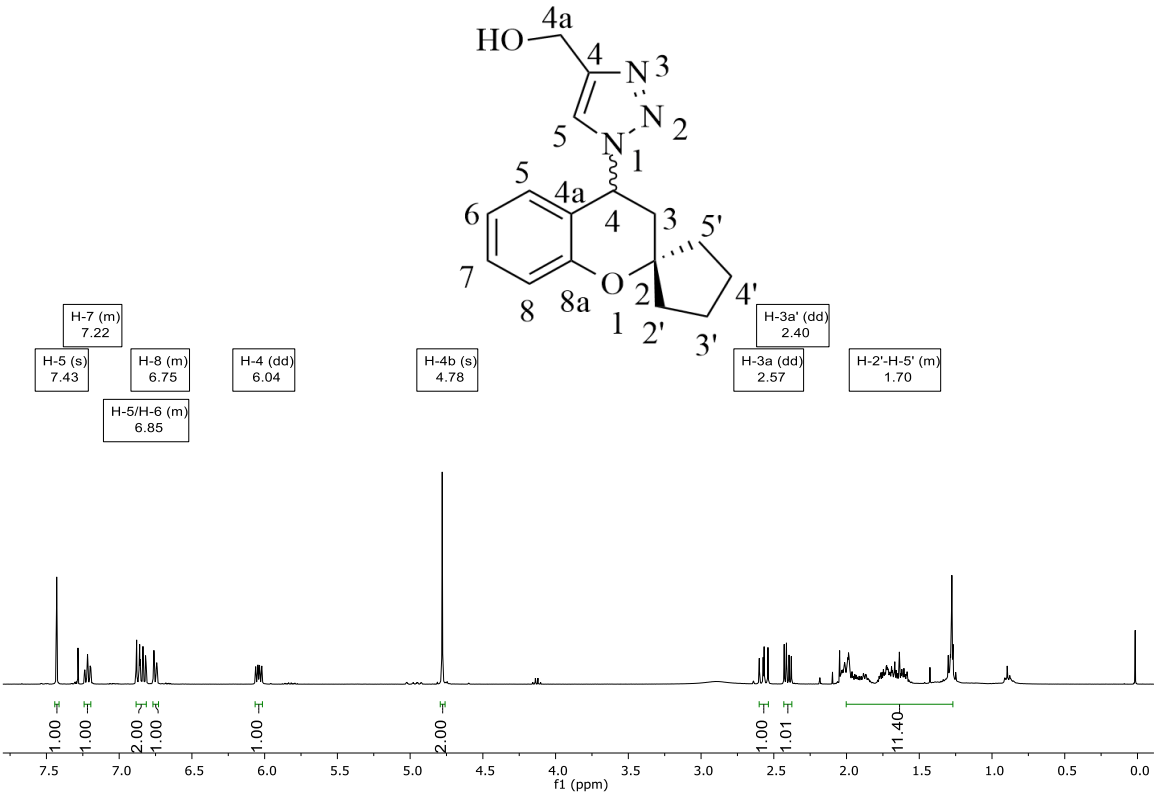
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14b** em $CDCl_3$ a 100MHz



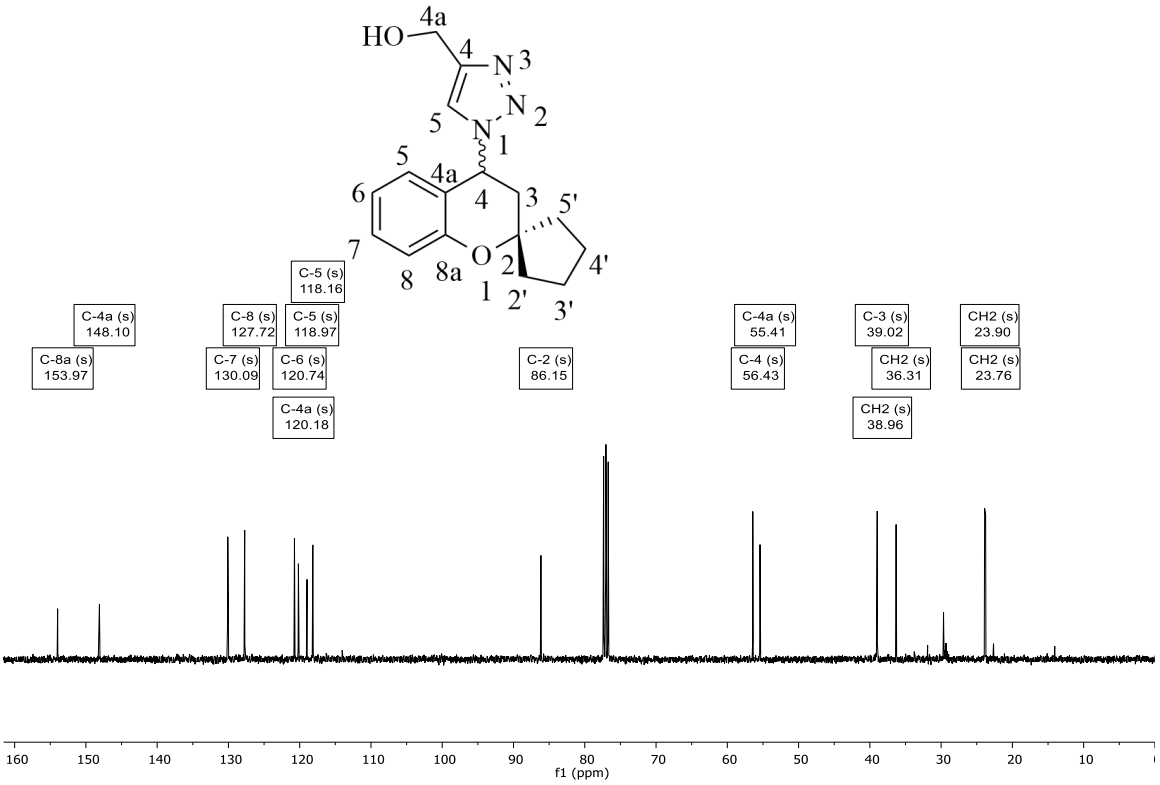
Espectro de RMN ^{1}H do composto **14c** em $CDCl_3$ a 400MHz



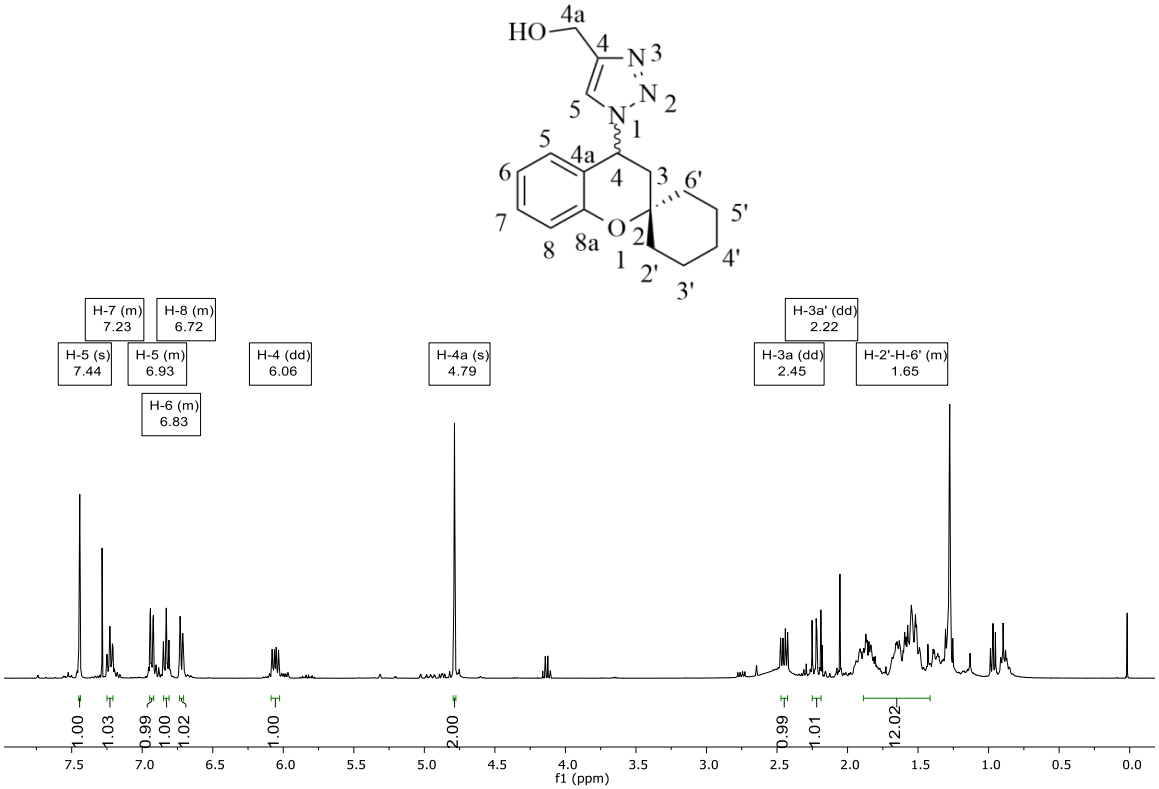
Espectro de RMN ^{13}C do composto **14c** em $CDCl_3$ a 100MHz



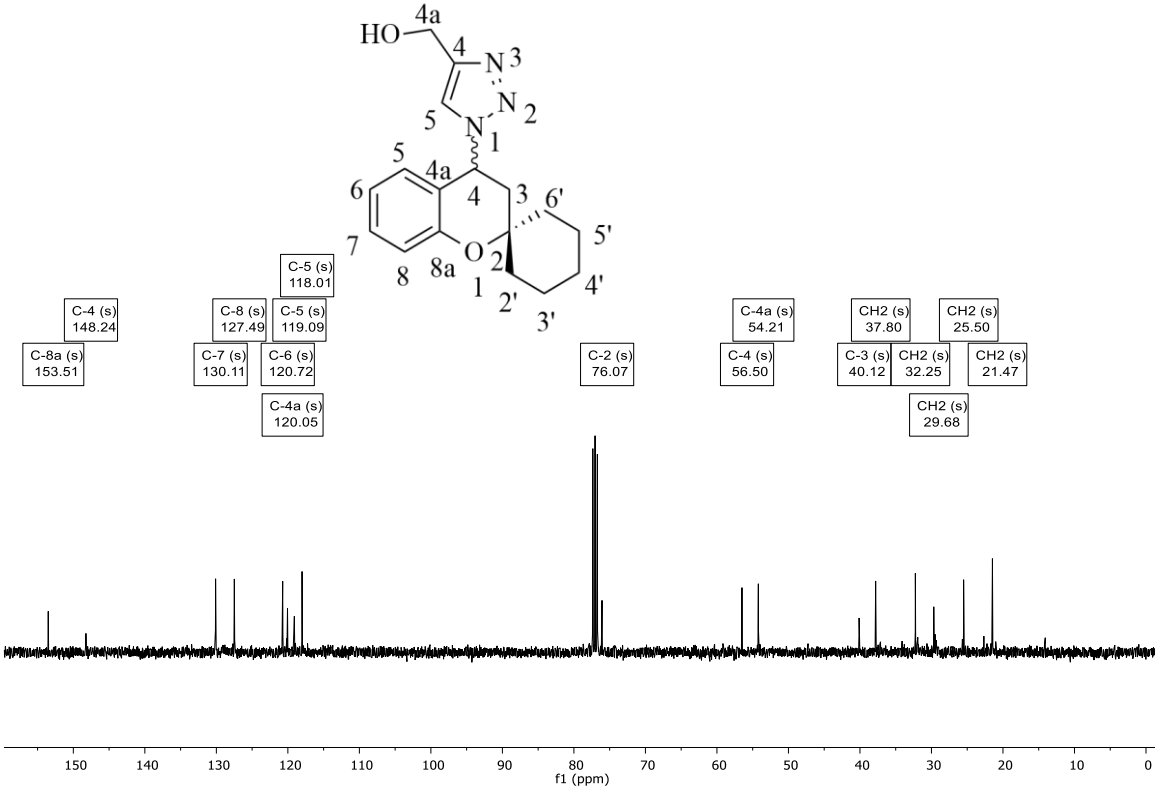
Espectro de RMN ^{1}H do composto **15a** em $CDCl_3$ a 400MHz



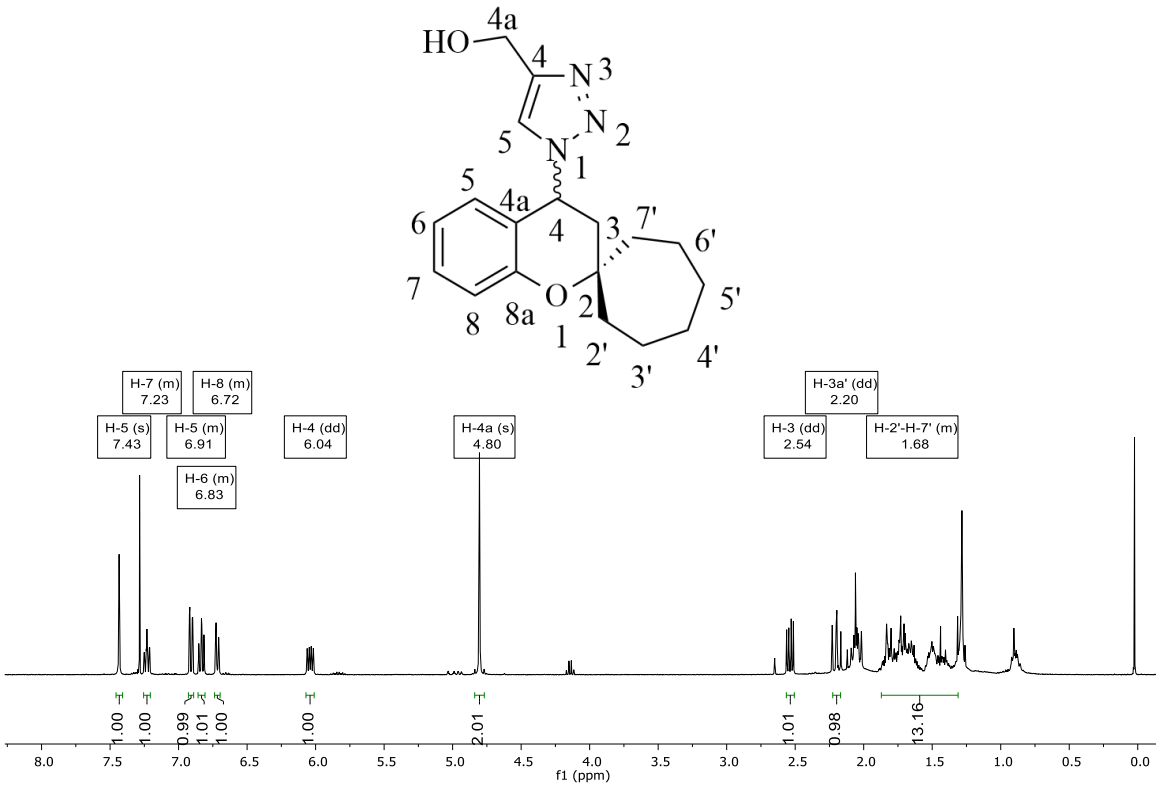
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15a** em $CDCl_3$ a 100MHz



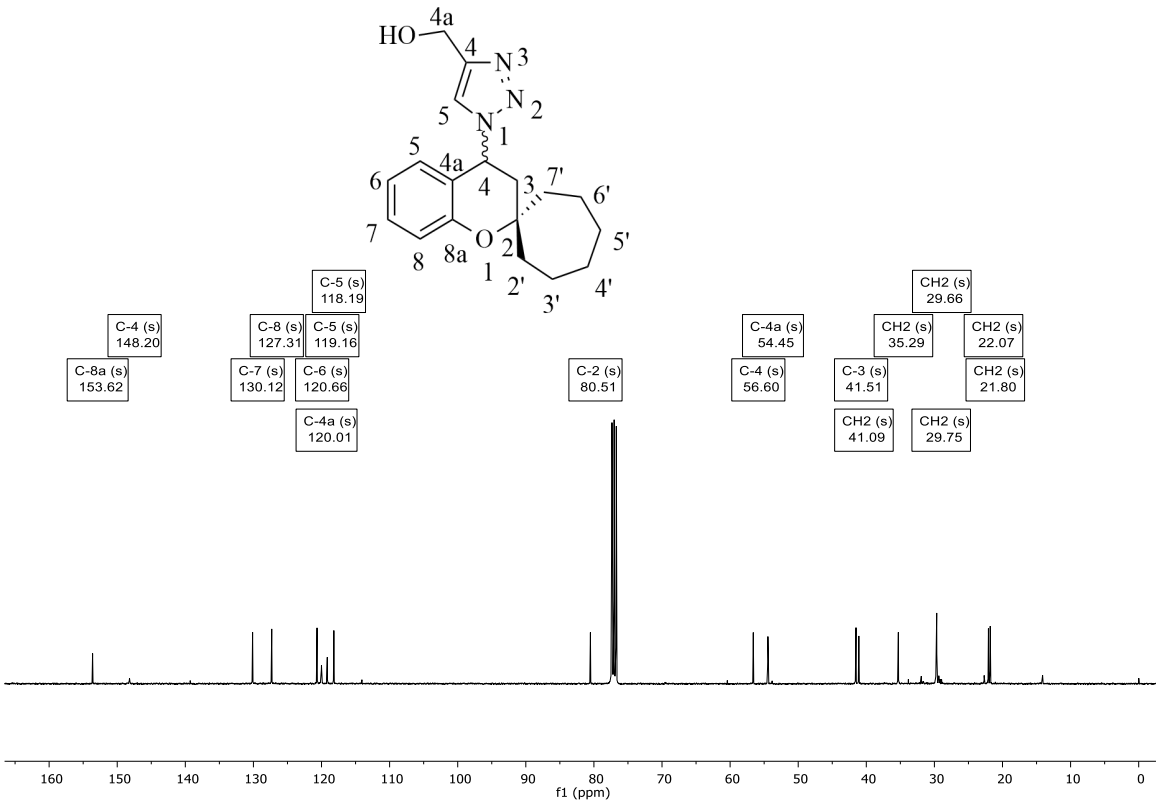
Espectro de RMN ^{1}H do composto **15b** em $CDCl_3$ a 400MHz



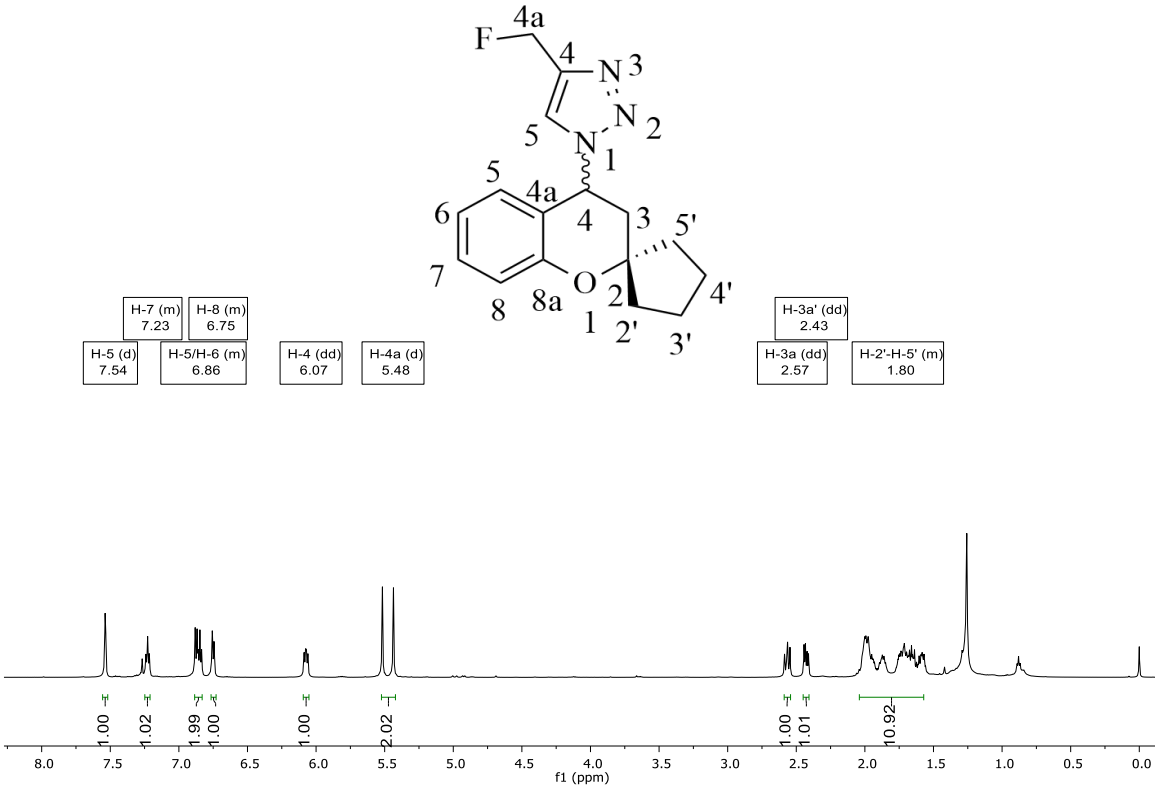
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15b** em $CDCl_3$ a 100MHz



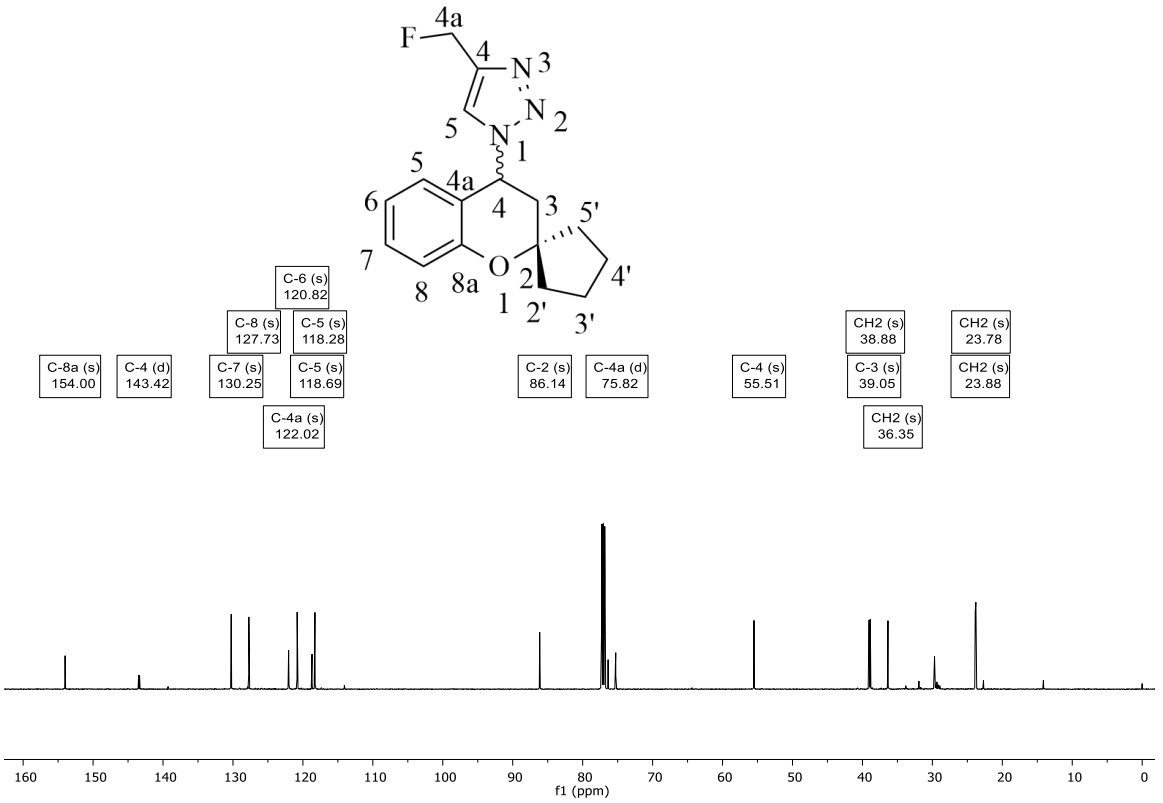
Espectro de RMN ^{1}H do composto **15c** em $CDCl_3$ a 400MHz



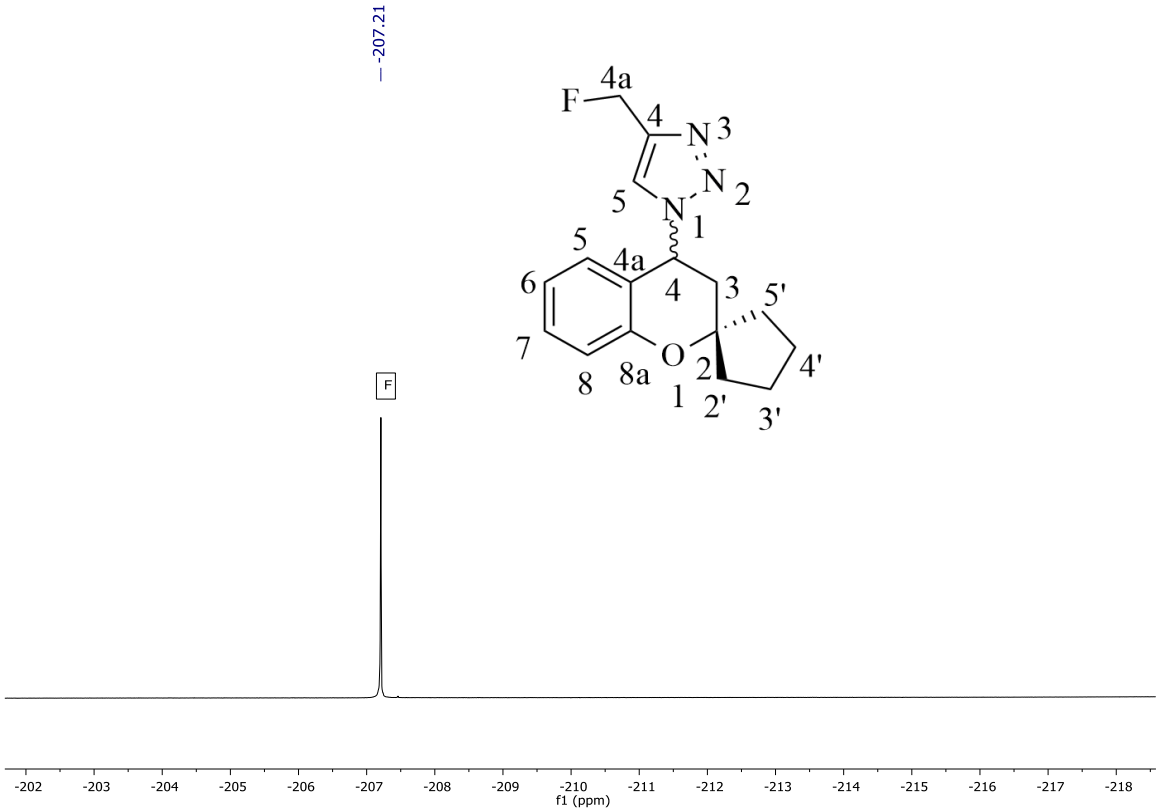
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15c** em $CDCl_3$ a 100MHz



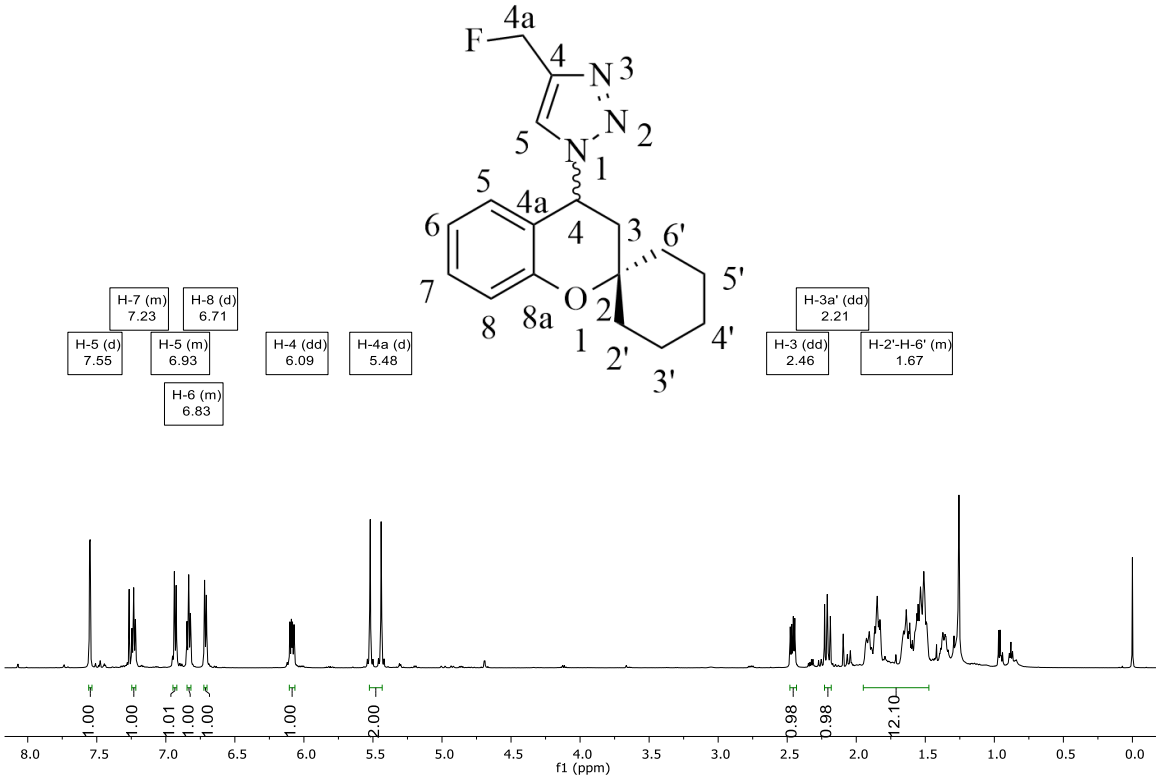
Espectro de RMN ^{1}H do composto **16a** em $CDCl_3$ a 600MHz



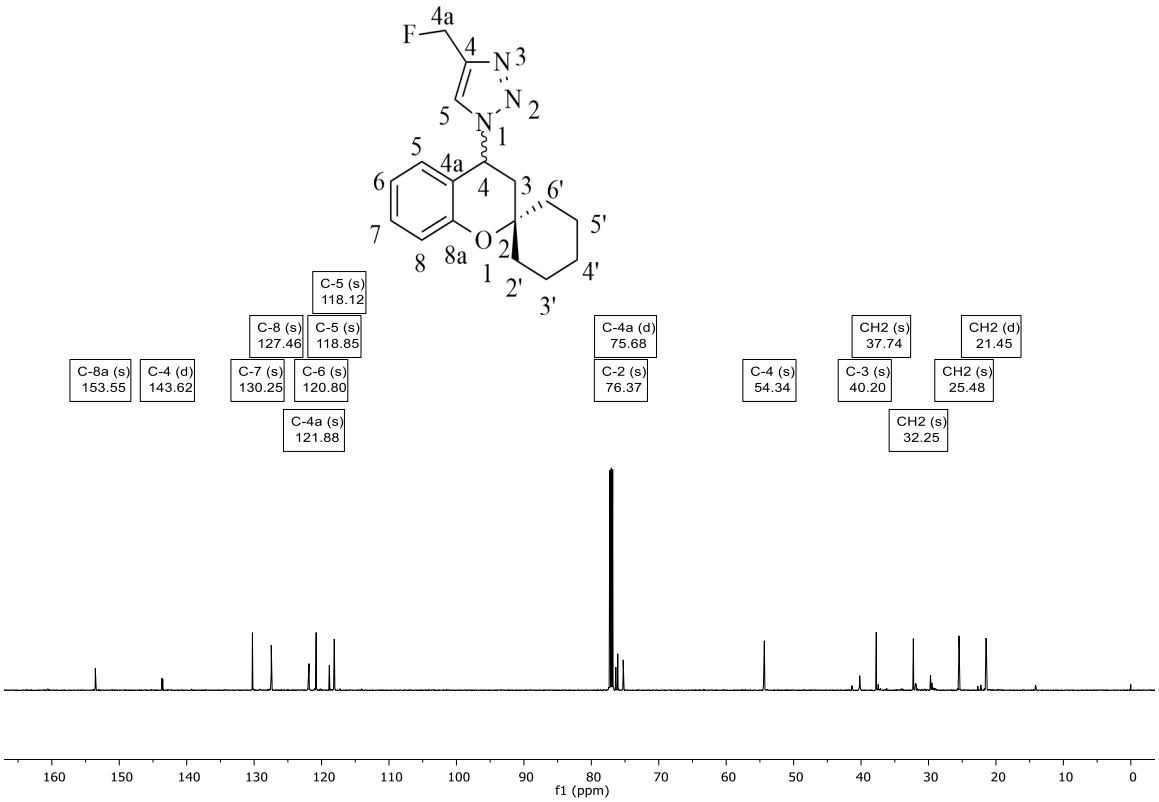
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16b** em $CDCl_3$ a 150 MHz



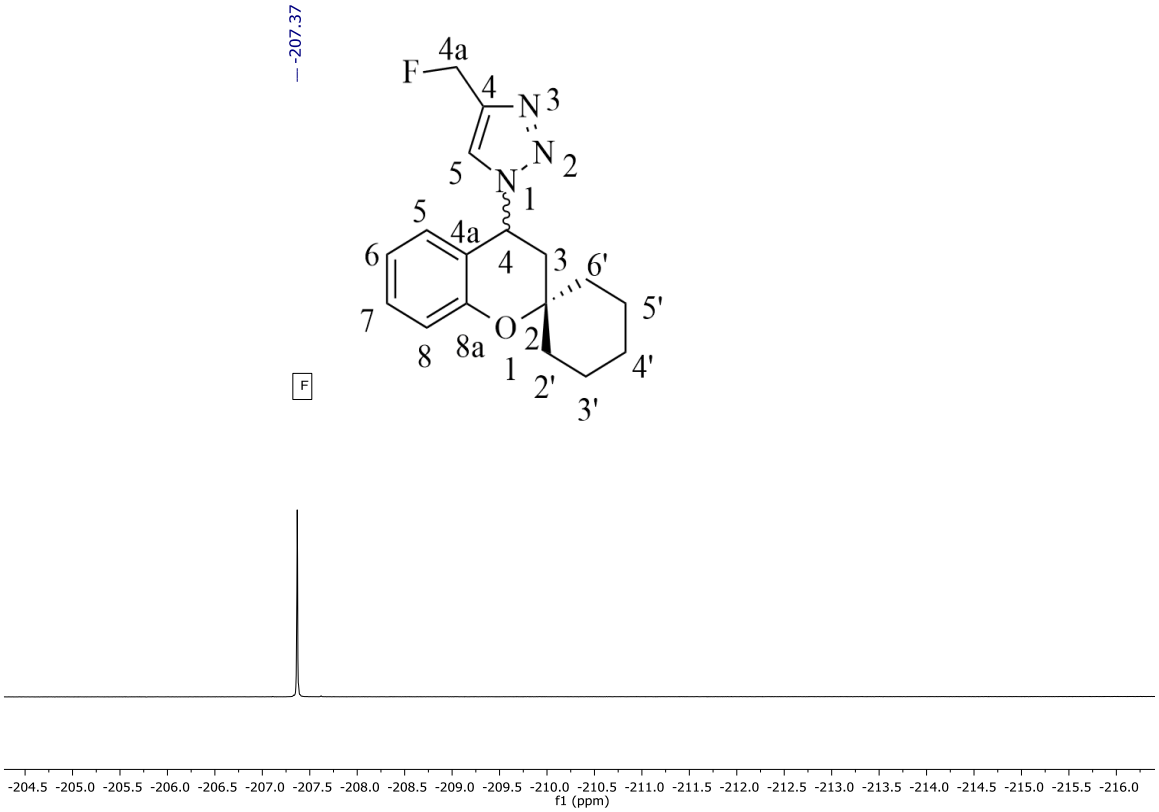
Espectro de RMN ^{19}F do composto **16a** em $CDCl_3$ a 565 MHz



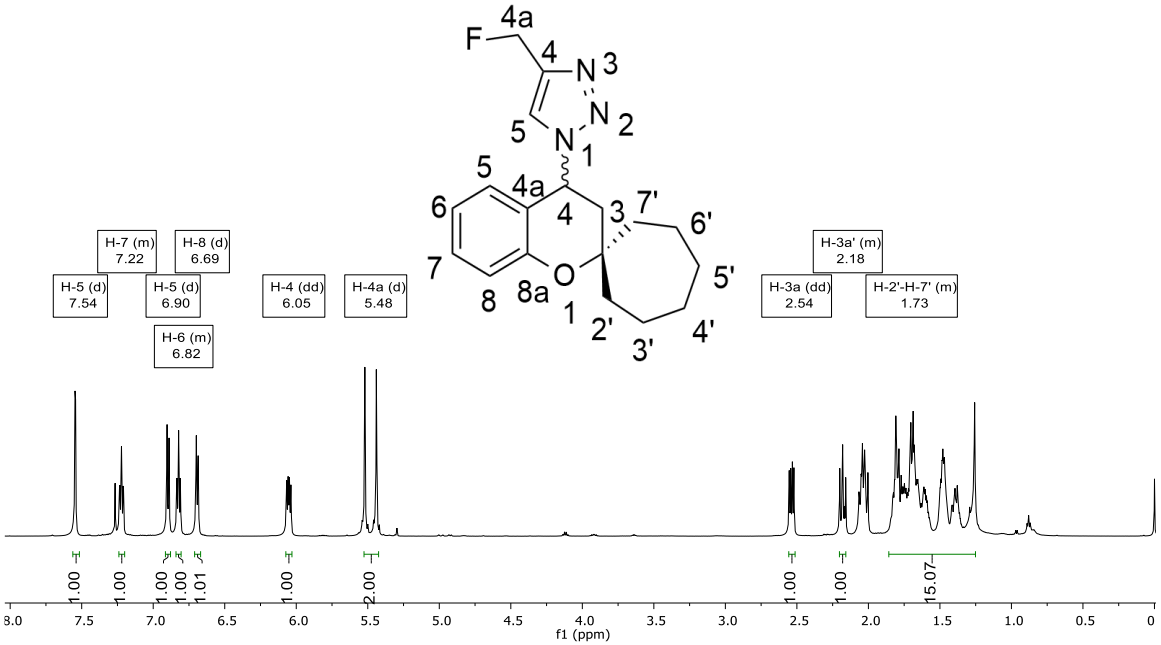
Espectro de RMN ^{1}H do composto **16b** em $CDCl_3$ a 600 MHz



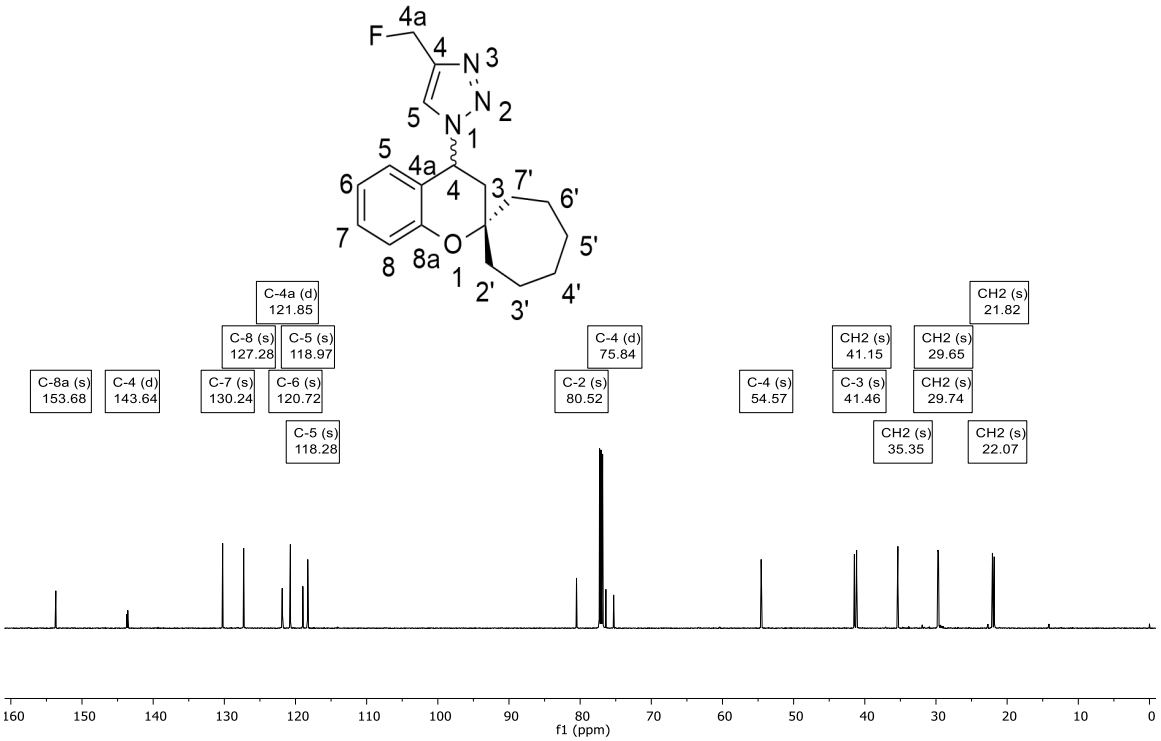
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16b** em $CDCl_3$ a 150 MHz



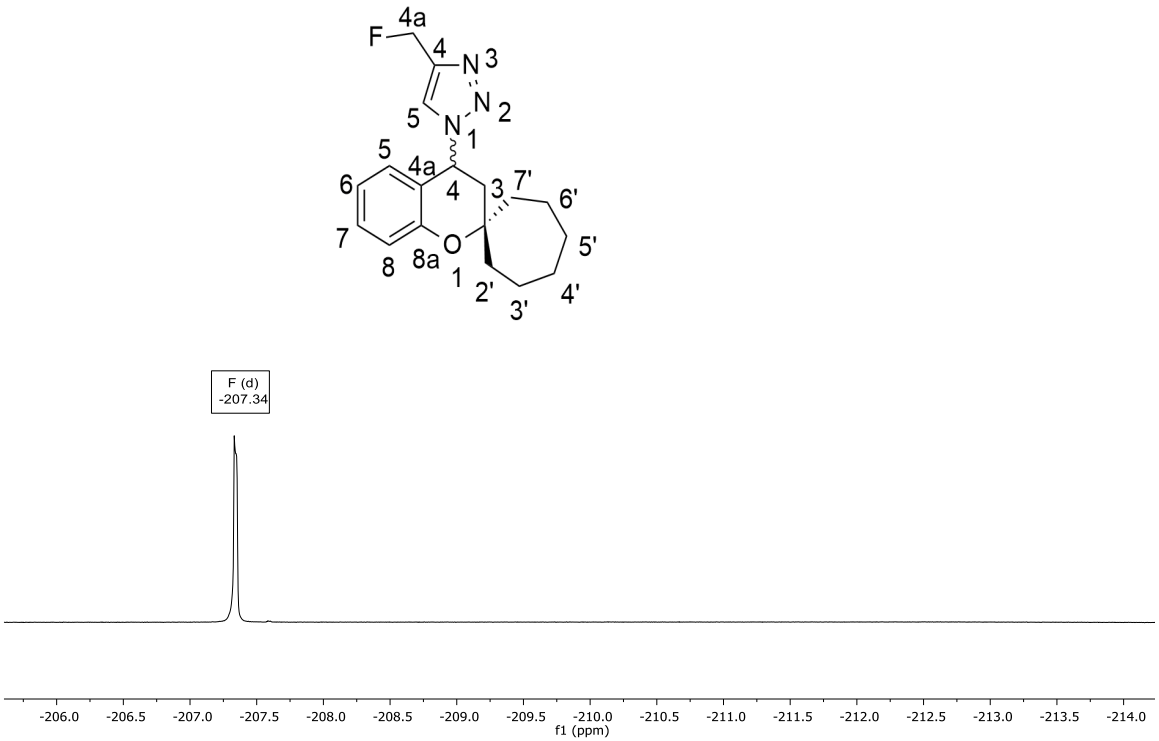
Espectro de RMN ^{19}F do composto **16b** em $CDCl_3$ a 565 MHz



Espectro de RMN ^{1}H do composto **16c** em $CDCl_3$ a 600 MHz

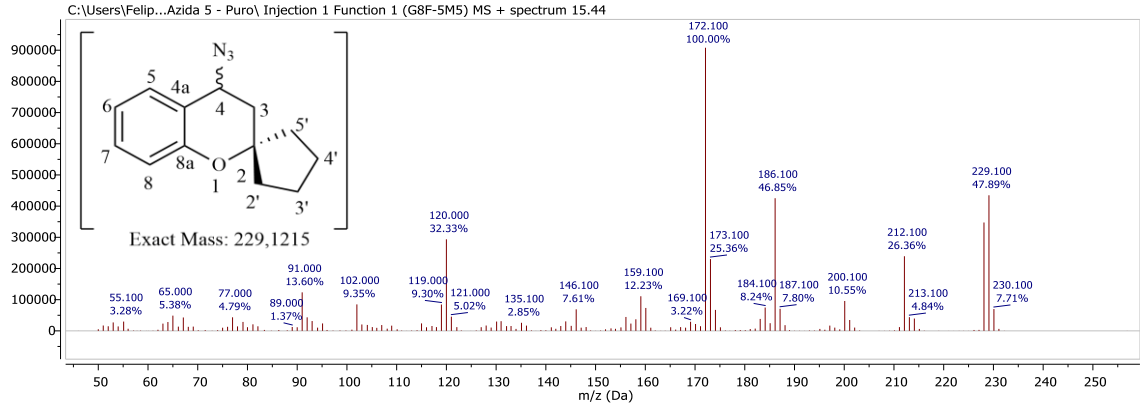


Espectro de RMN ^{13}C do composto **16c** em $CDCl_3$ a 150 MHz

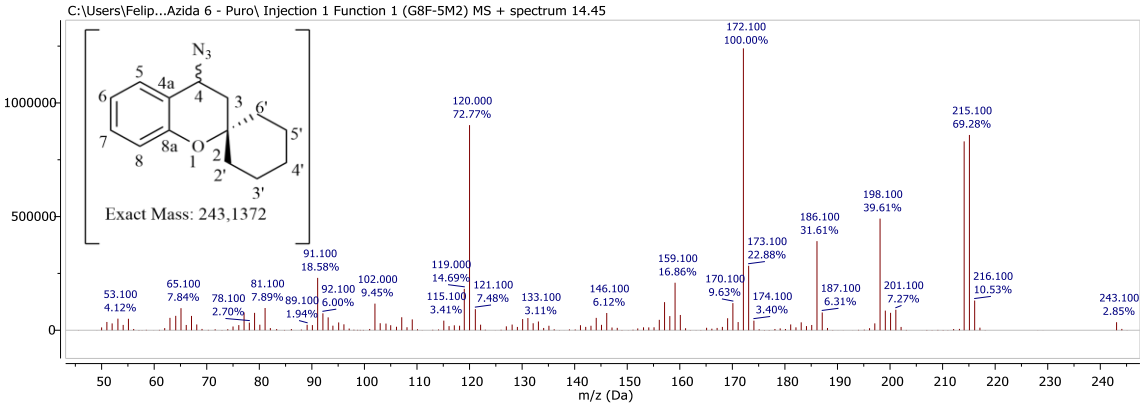


Espectro de RMN ^{19}F do composto **16c** em $CDCl_3$ a 565 MHz

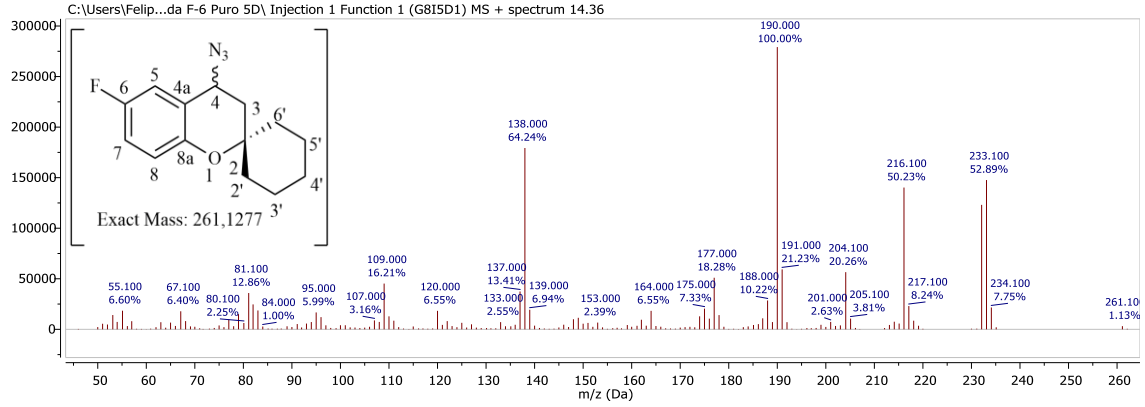
8.2 ESPECTROS DE MASSA



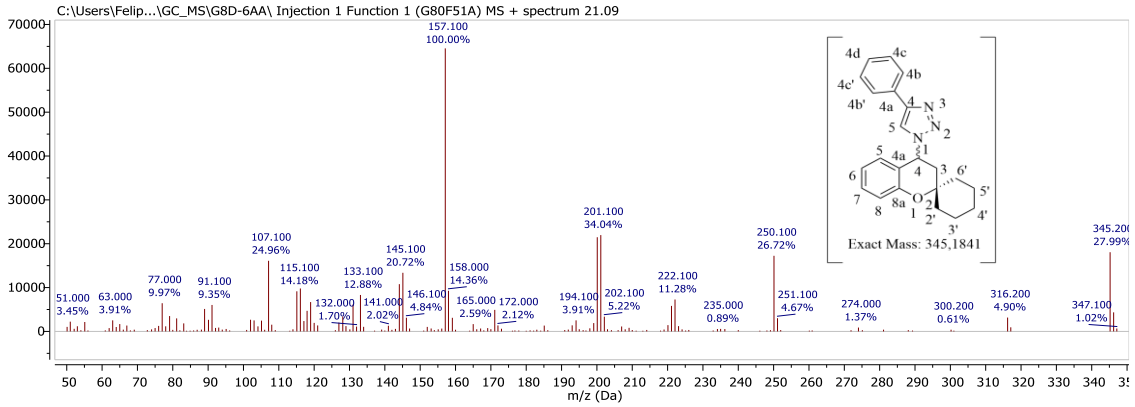
Espectro de massas EI (70eV) do composto **5a**



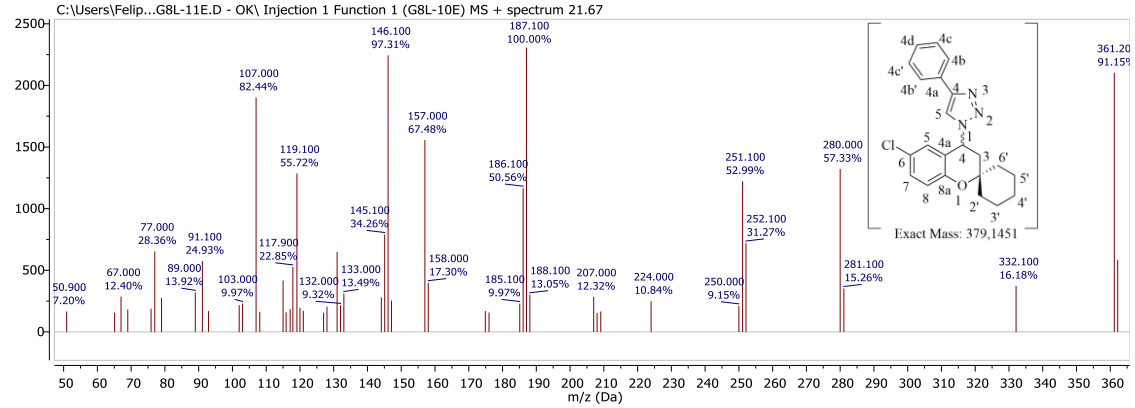
Espectro de massas EI (70eV) do composto **5b**



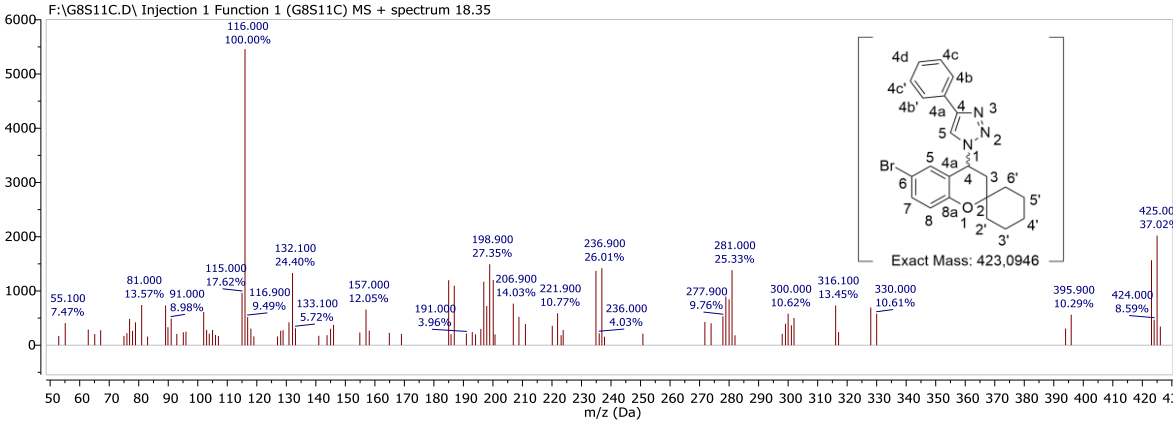
Espectro de massas EI (70eV) do composto **5d**



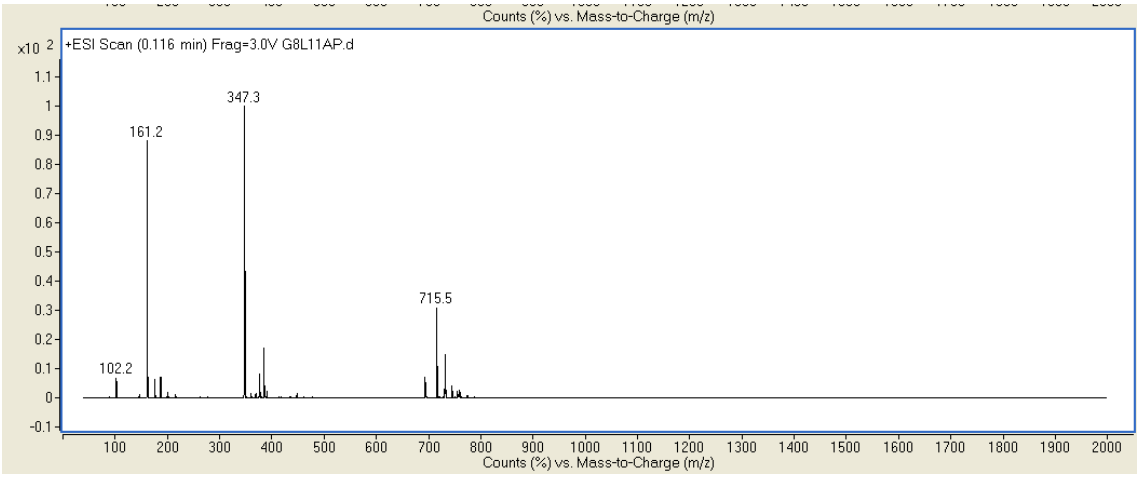
Espectro de massas EI (70eV) do composto **11b**



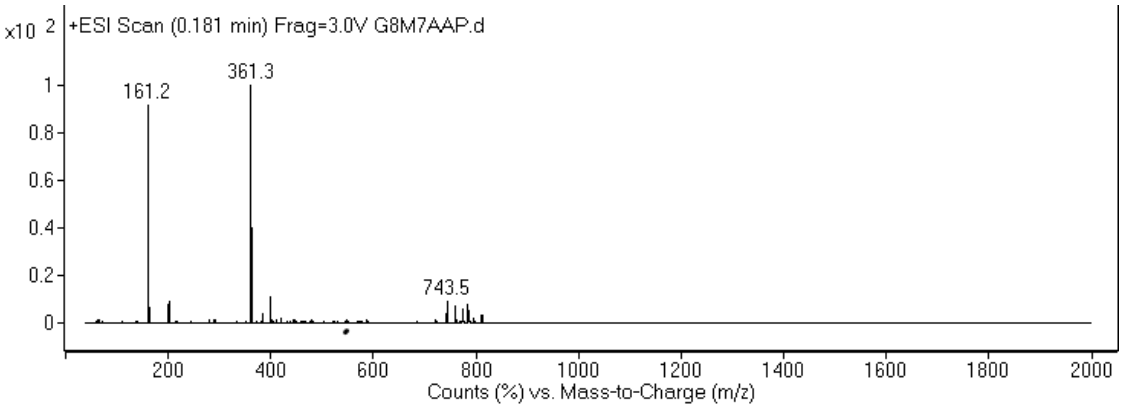
Espectro de massas EI (70eV) do composto **11e**



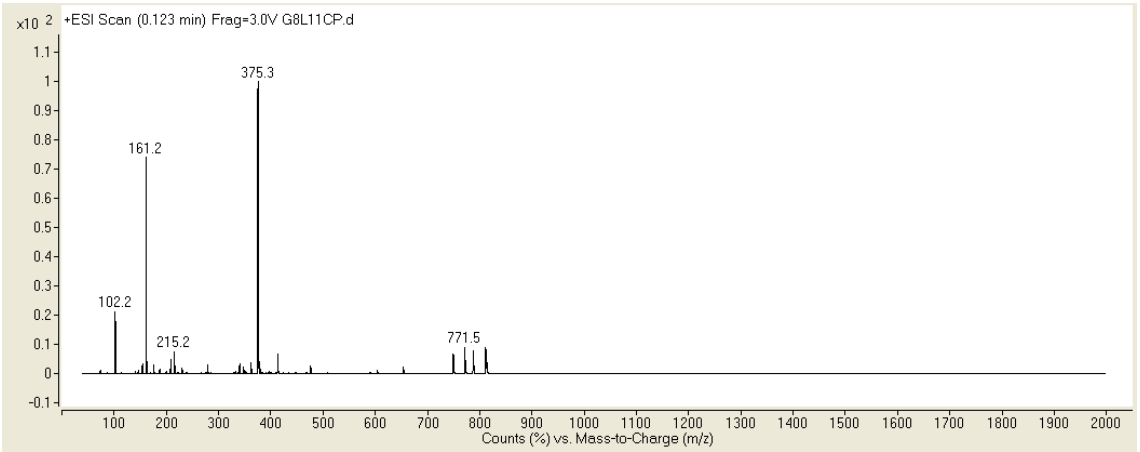
Espectro de massas EI (70eV) do composto **11f**



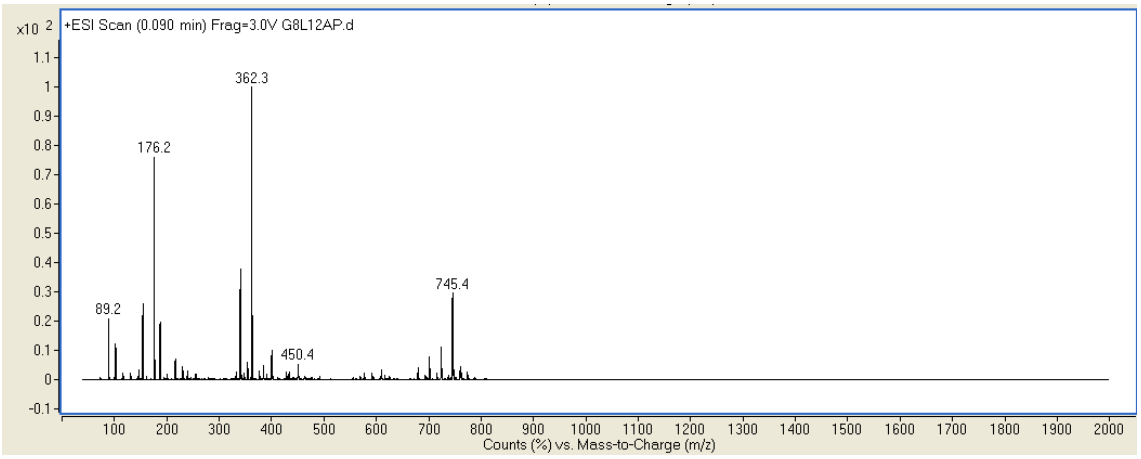
Espectro de massas LC (70eV) do composto **12a**



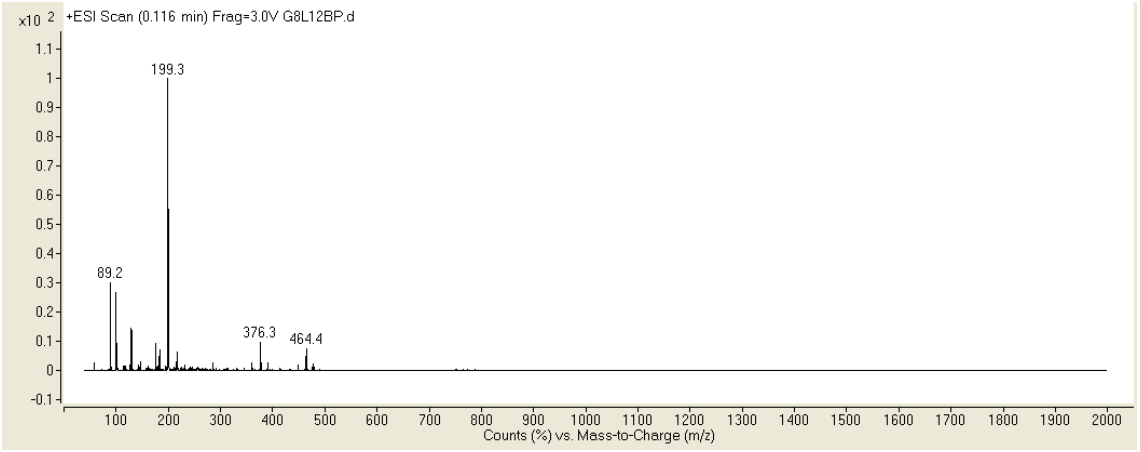
Espectro de massas LC (70eV) do composto **12b**



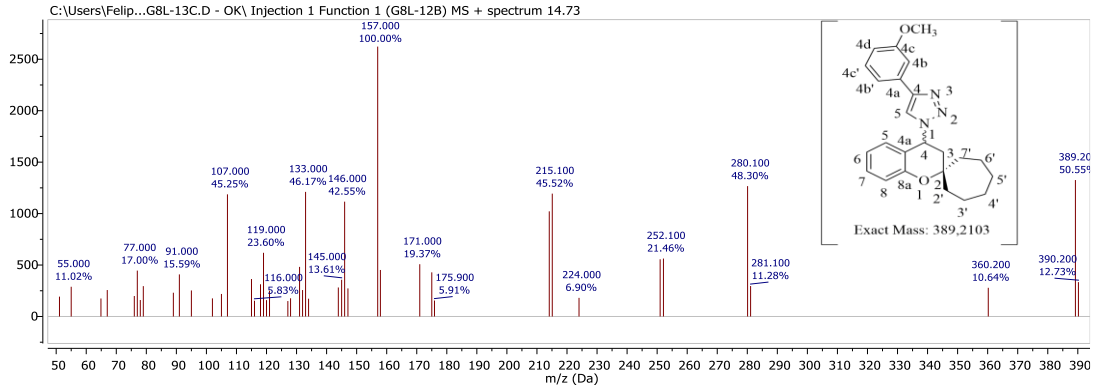
Espectro de massas LC (70eV) do composto **12c**



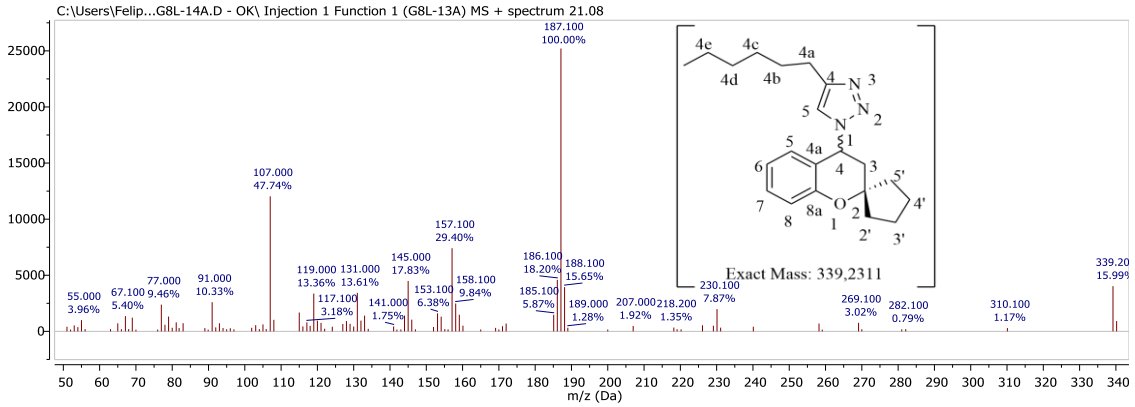
Espectro de massas LC (70eV) do composto **13a**



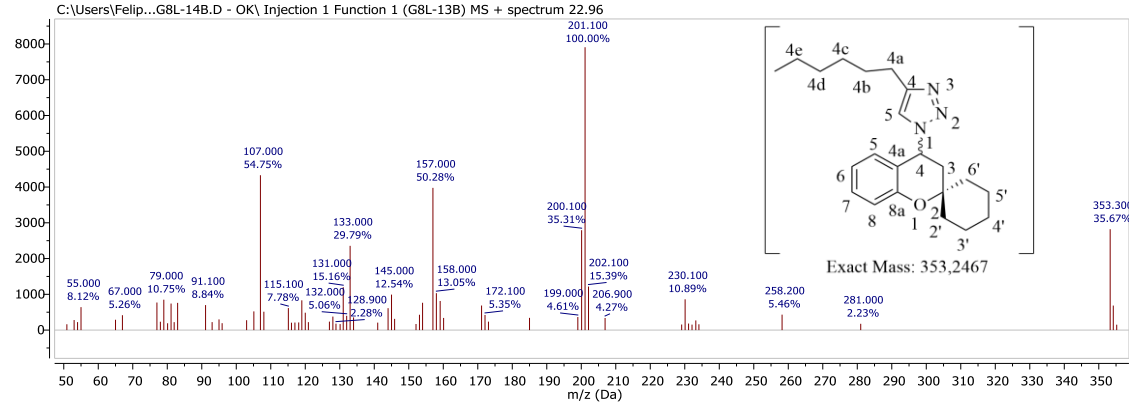
Espectro de massas LC (70eV) do composto **13b**



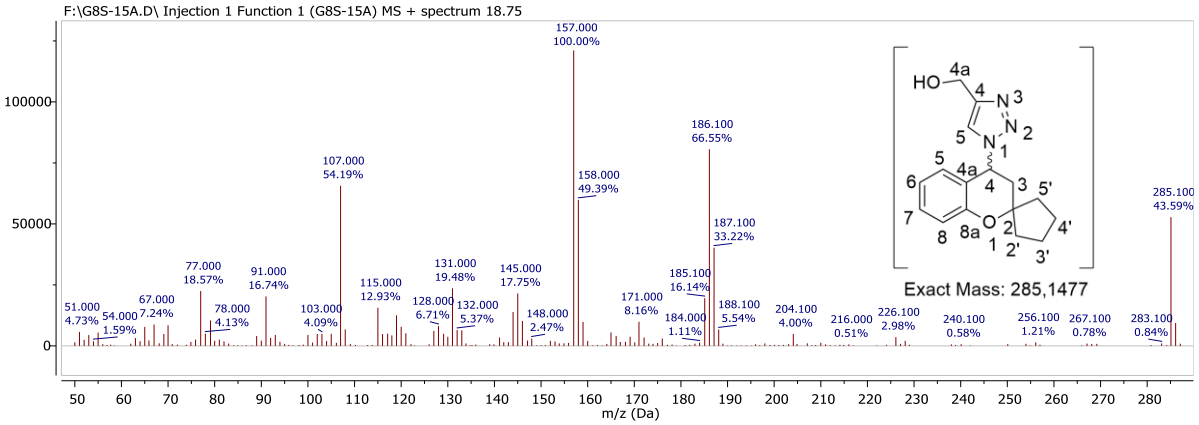
Espectro de massas GC (70eV) do composto **13c**



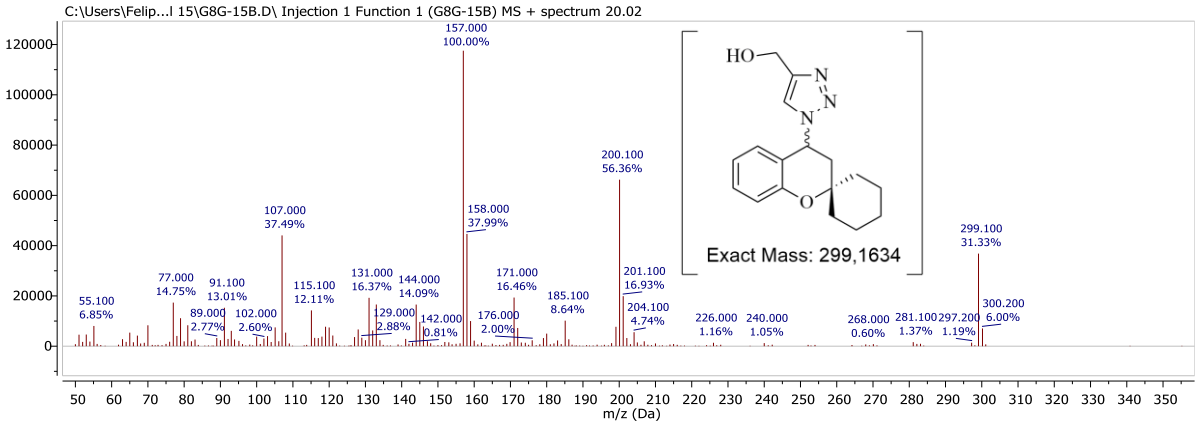
Espectro de massas GC (70eV) do composto **14a**



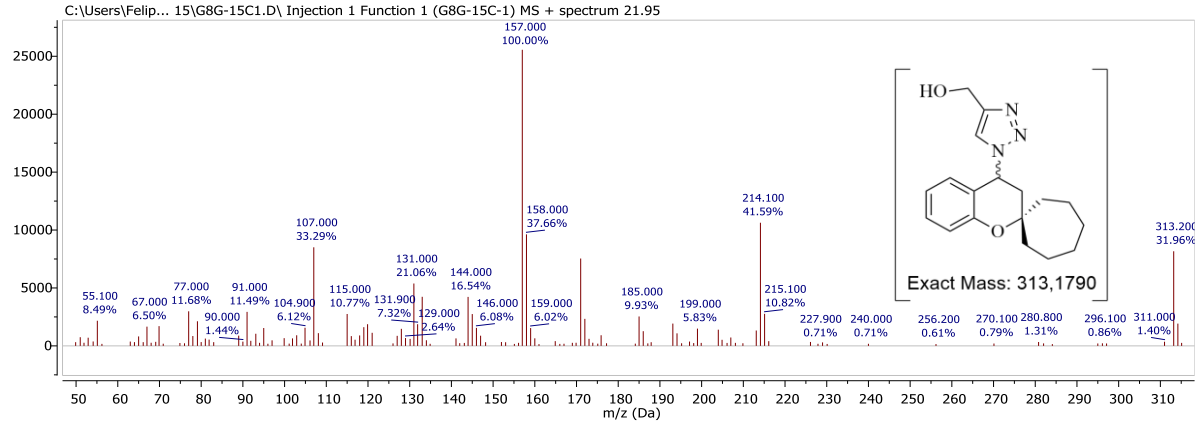
Espectro de massas GC (70eV) do composto **14b**



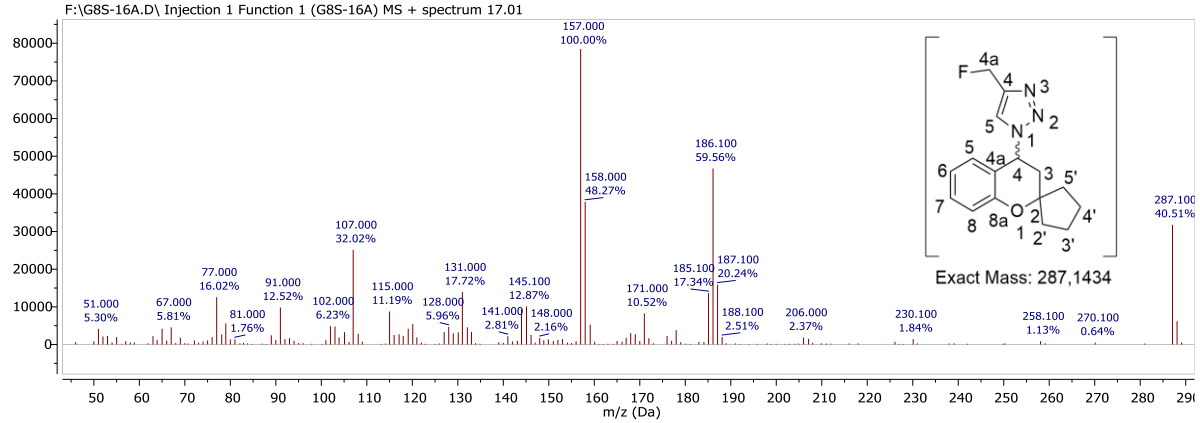
Espectro de massas GC (70eV) do composto **15a**



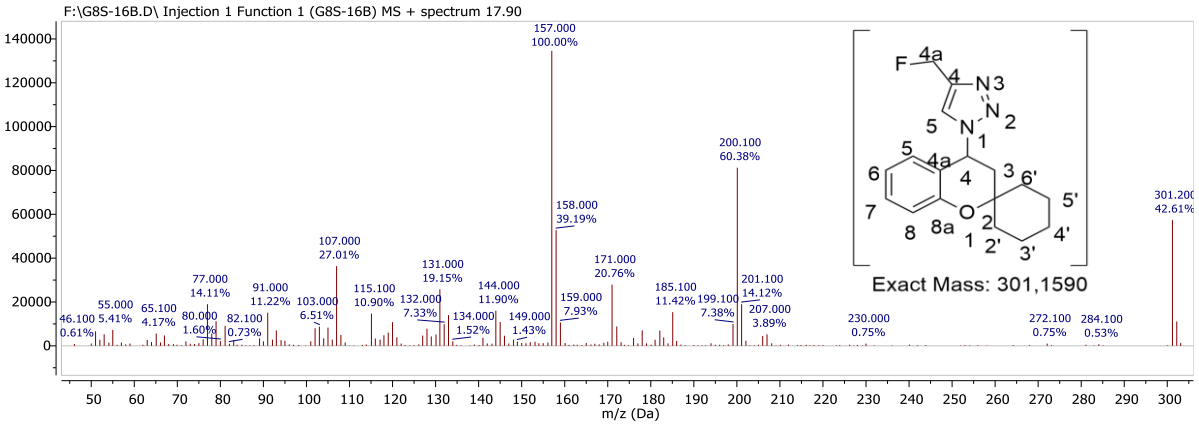
Espectro de massas GC (70eV) do composto **15b**



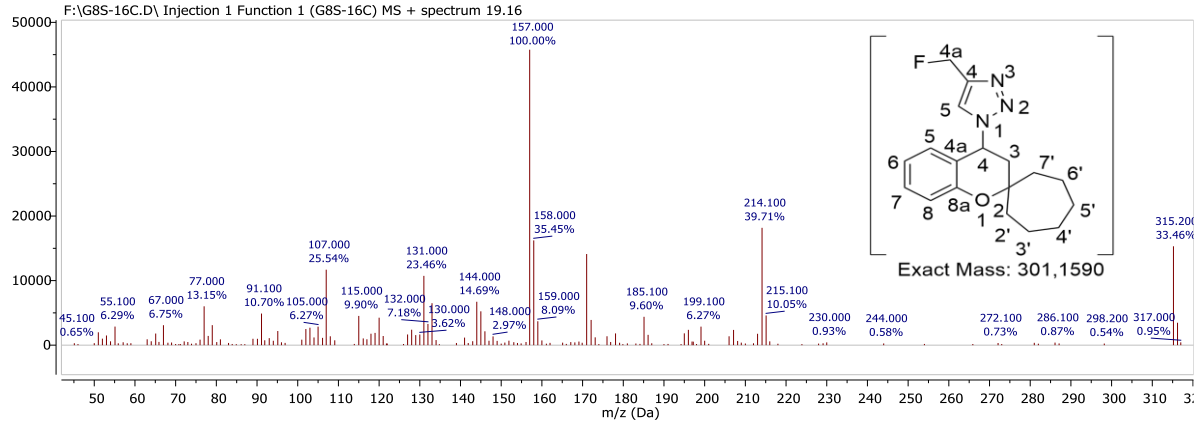
Espectro de massas GC (70eV) do composto **15c**



Espectro de massas GC (70eV) do composto **16a**

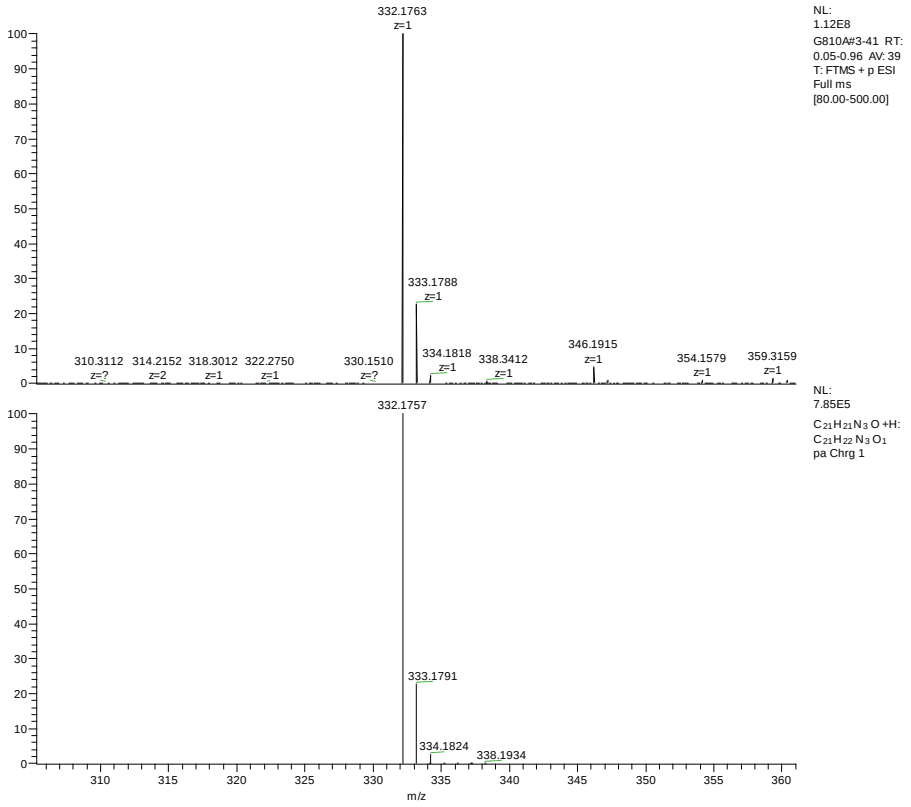


Espectro de massas GC (70eV) do composto **16b**

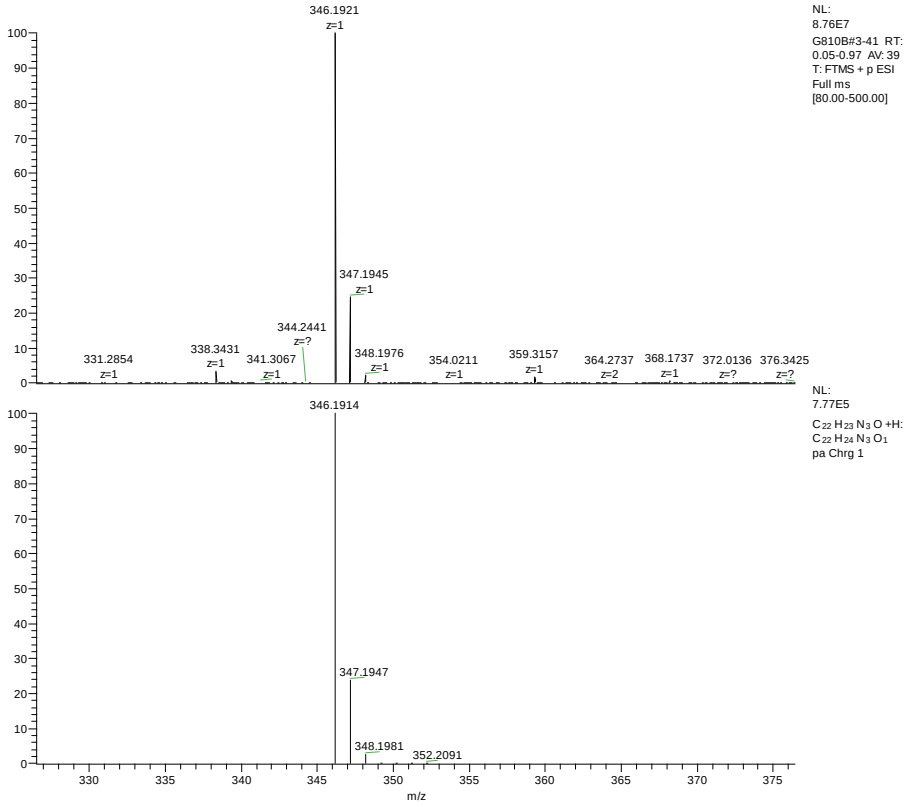


Espectro de massas GC (70eV) do composto **16c**

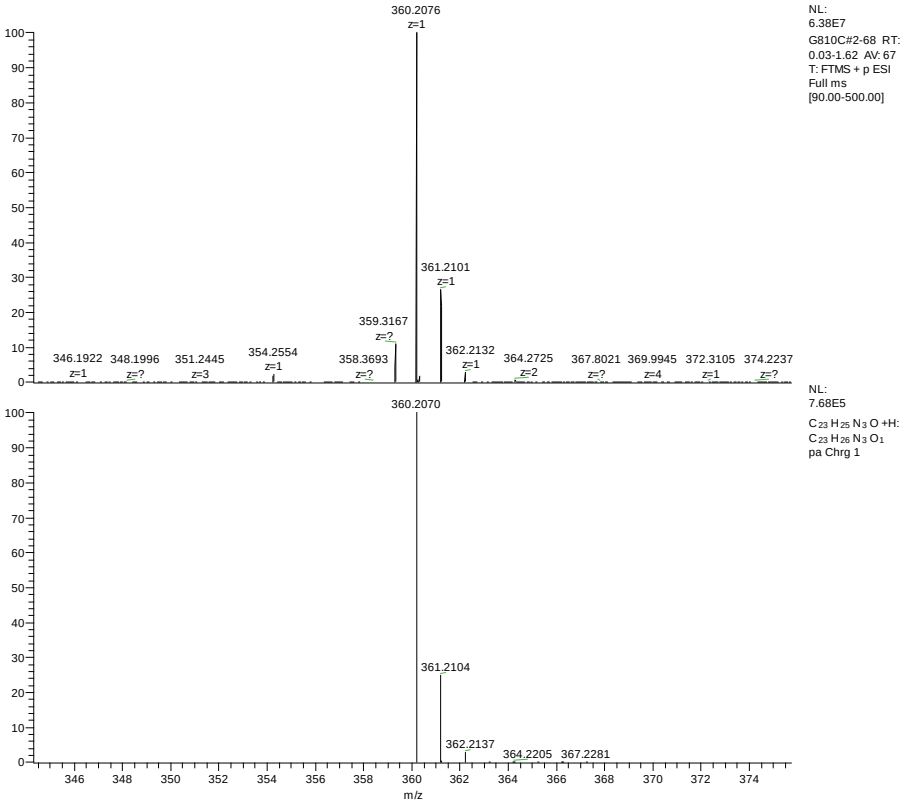
8.3 ESPECTROS DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO



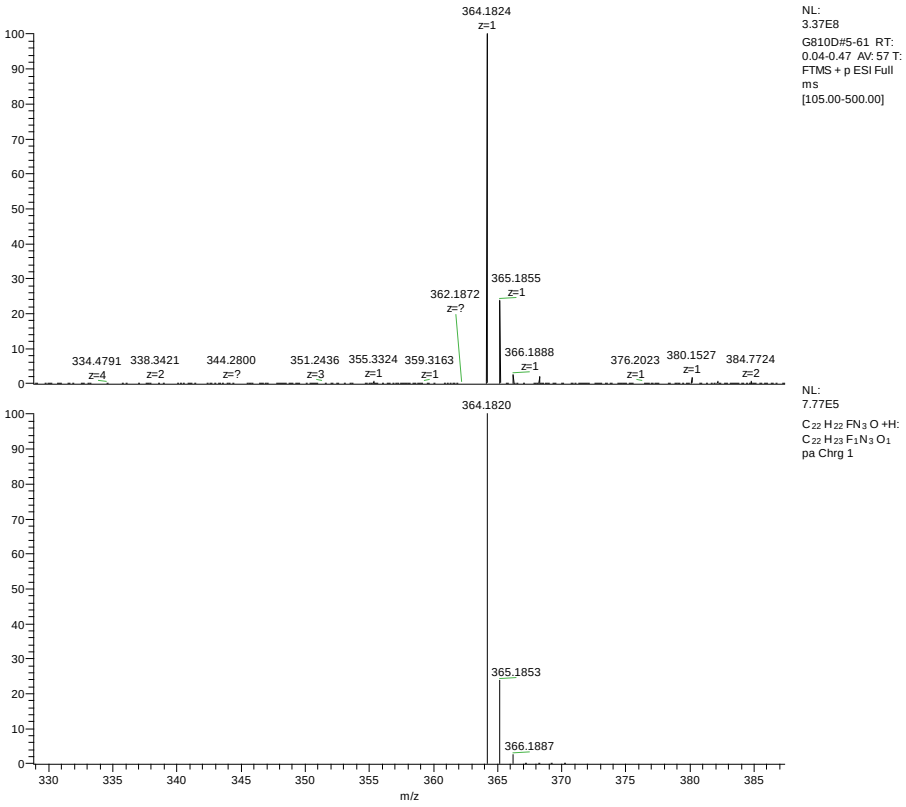
Composto 11A



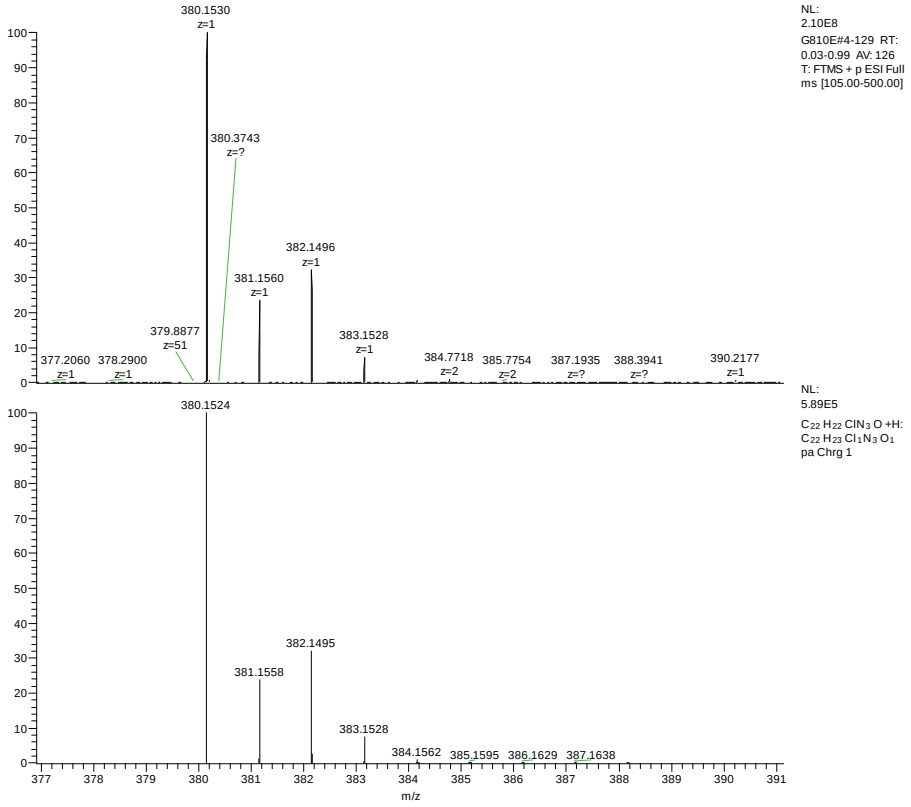
Composto 11B



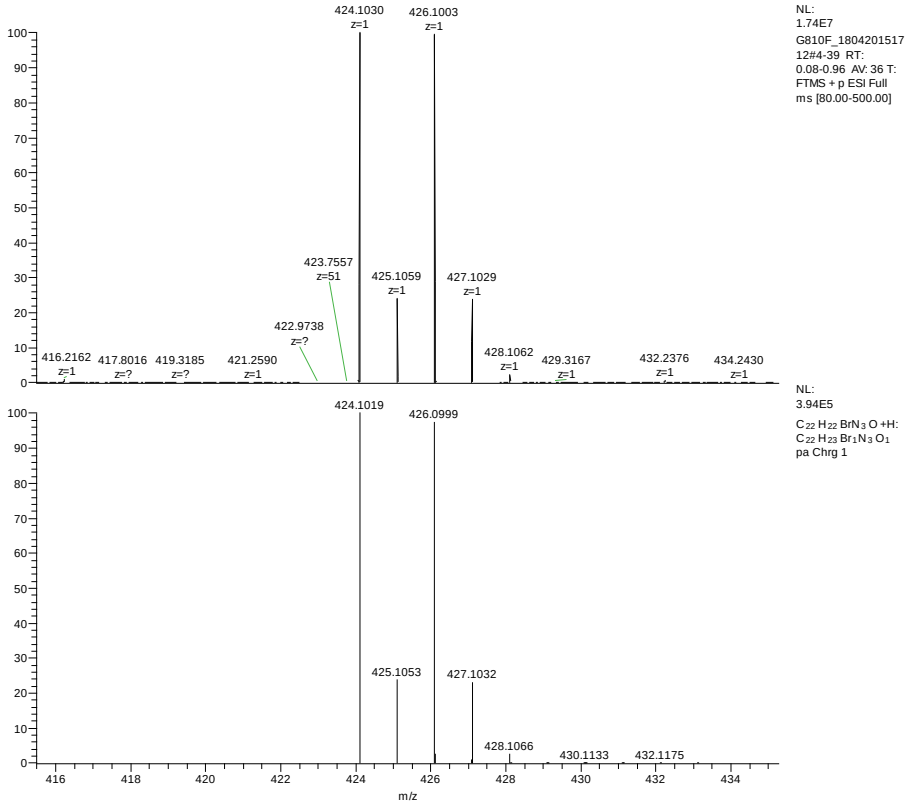
Composto 11C



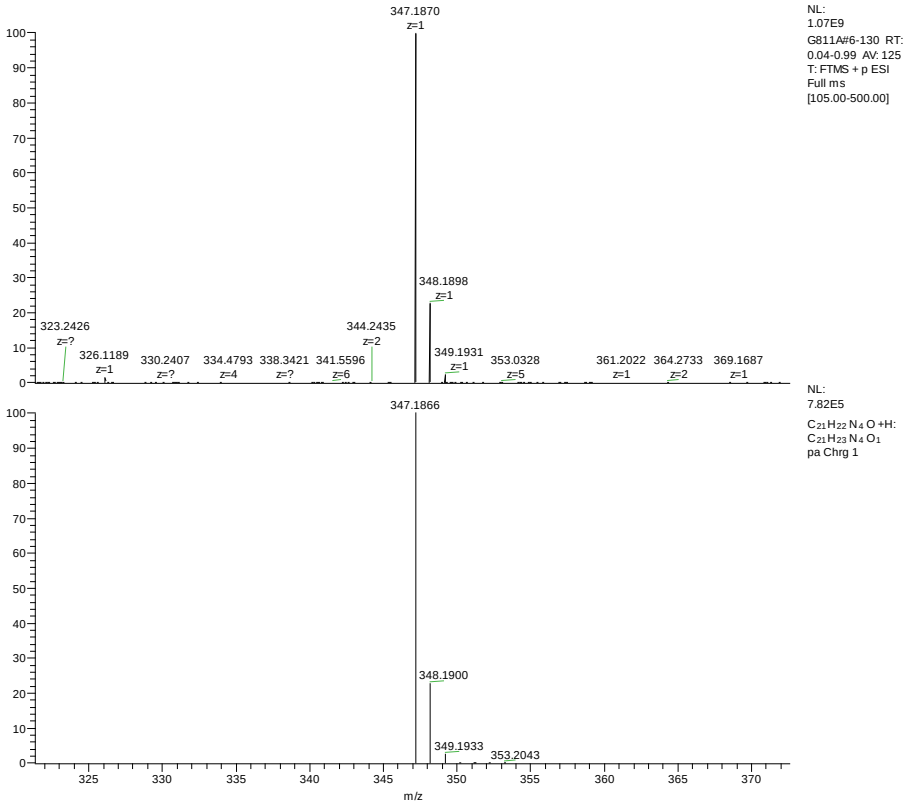
Composto 11D



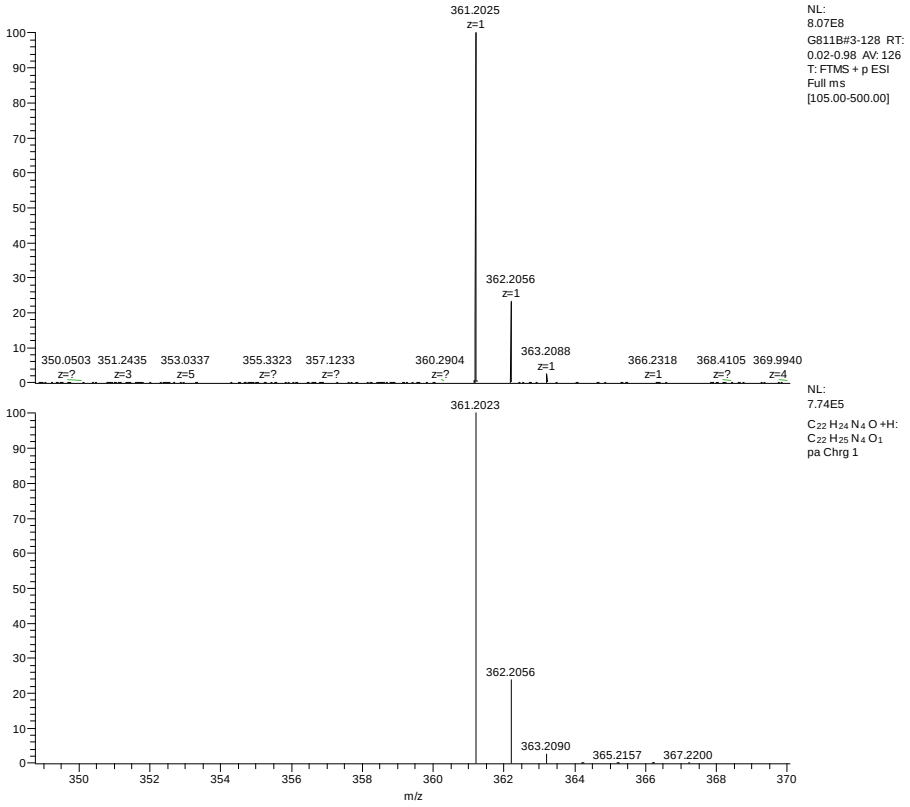
Composto 11E



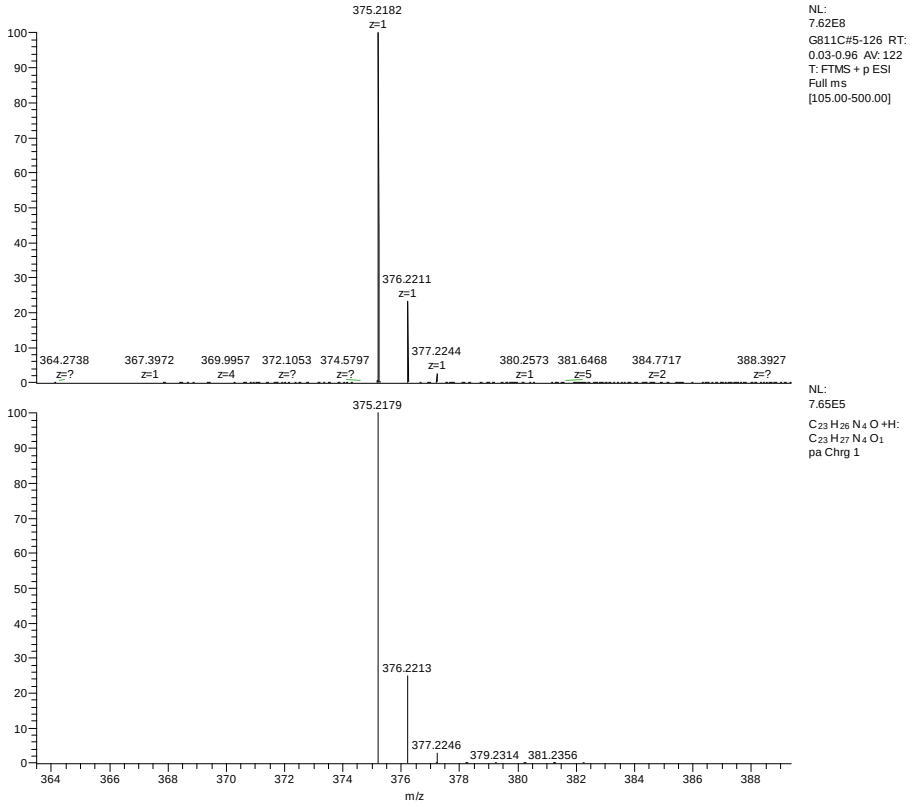
Composto 11F



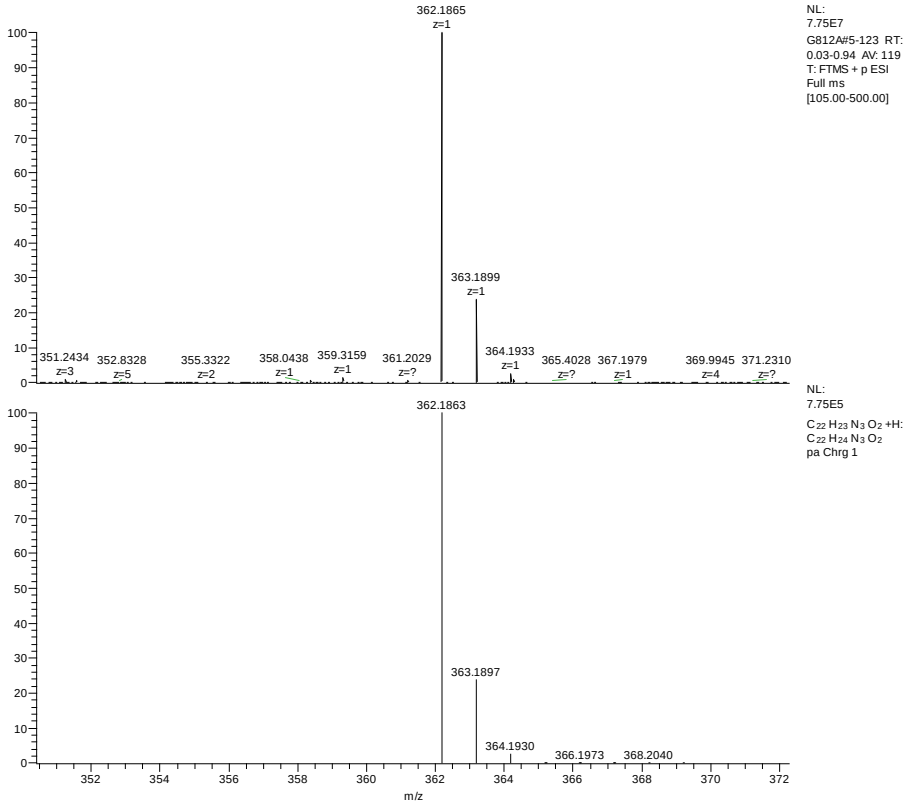
Composto 12A



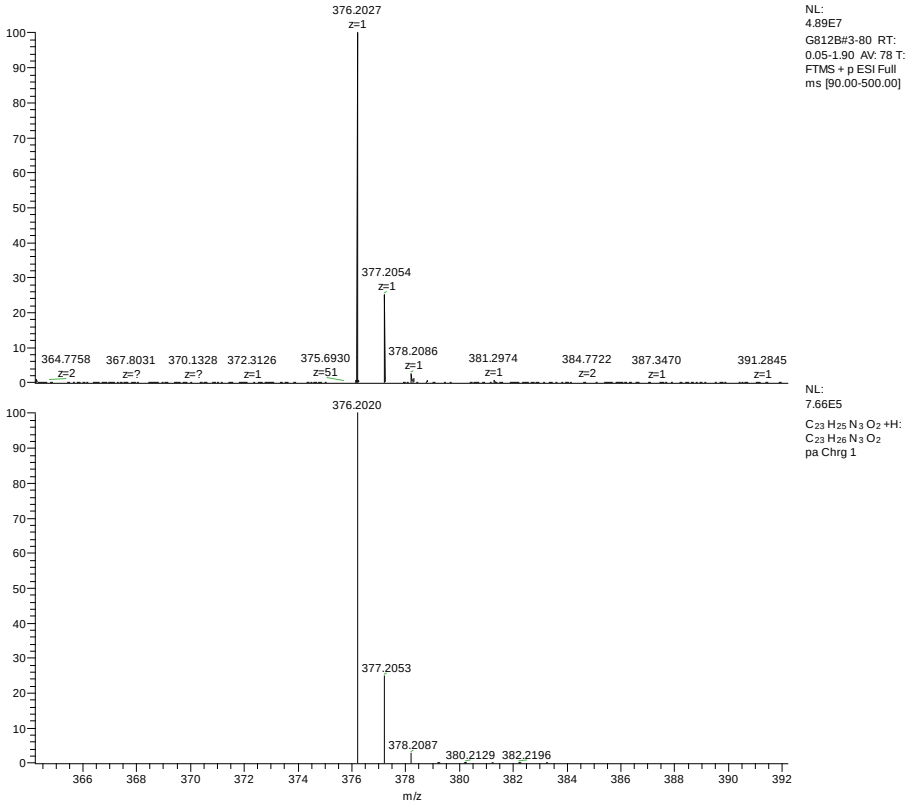
Composto 12B



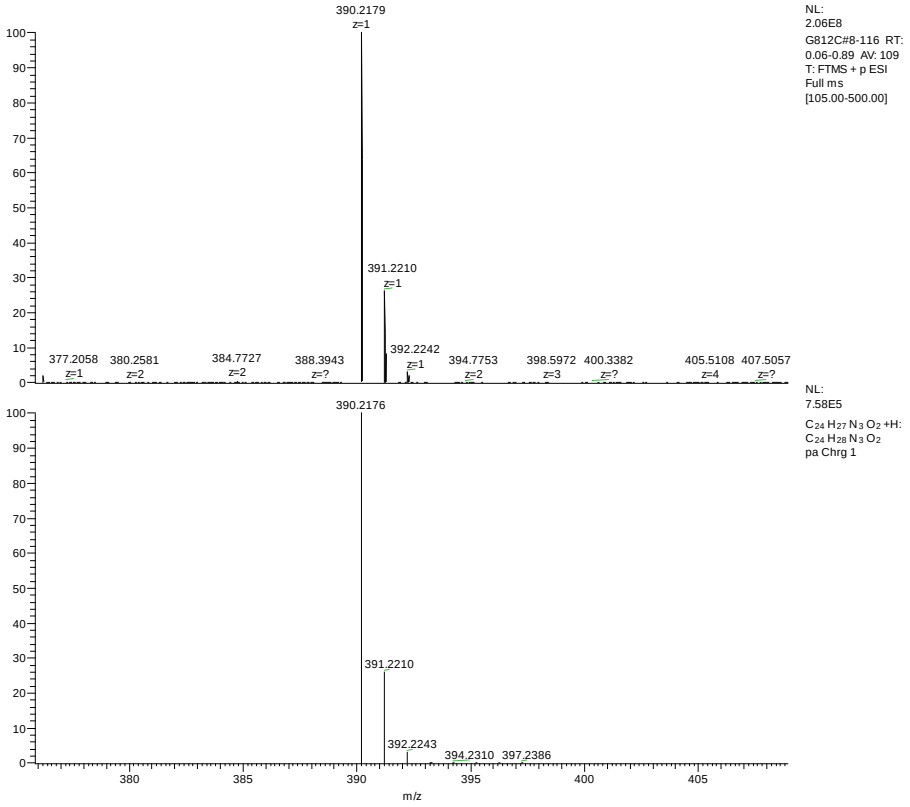
Composto 12C



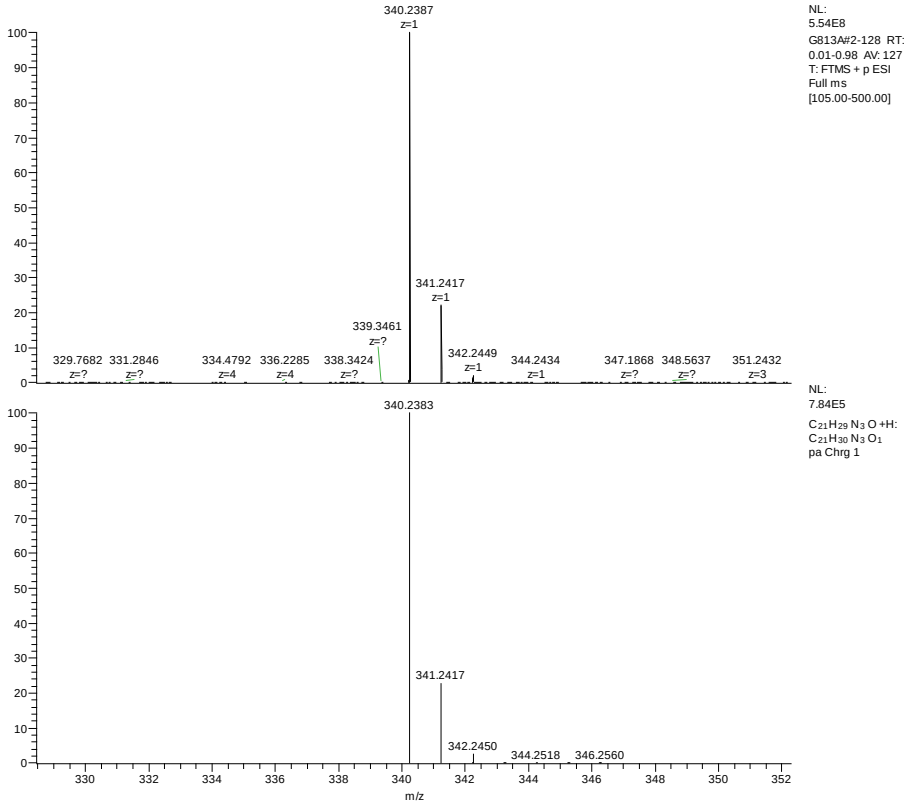
Composto 13A



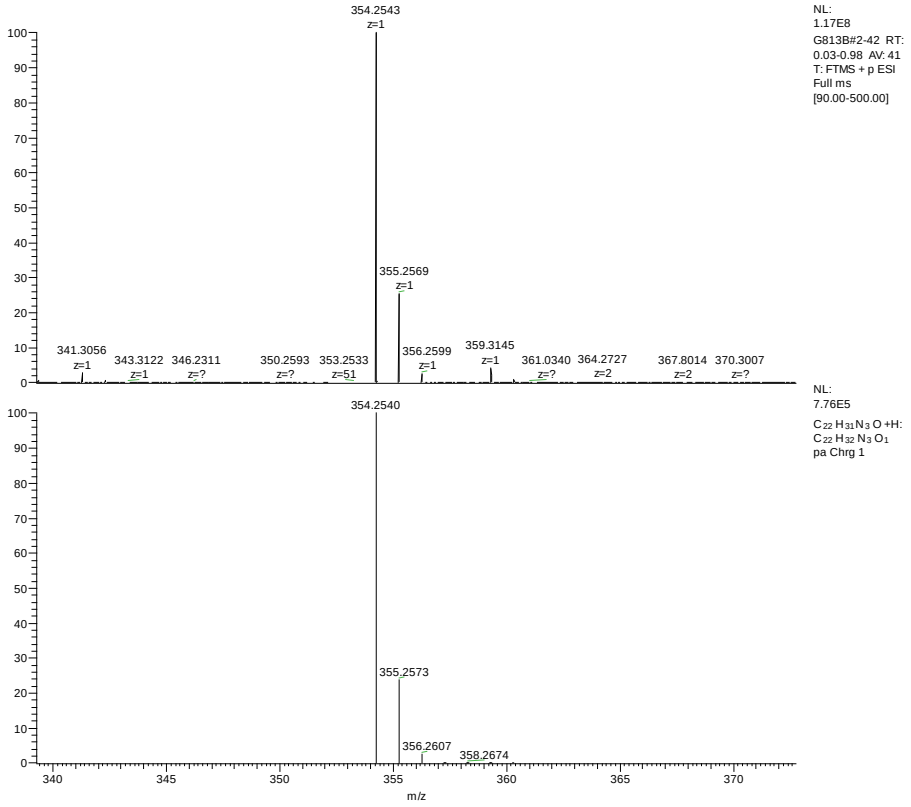
Composto 13B



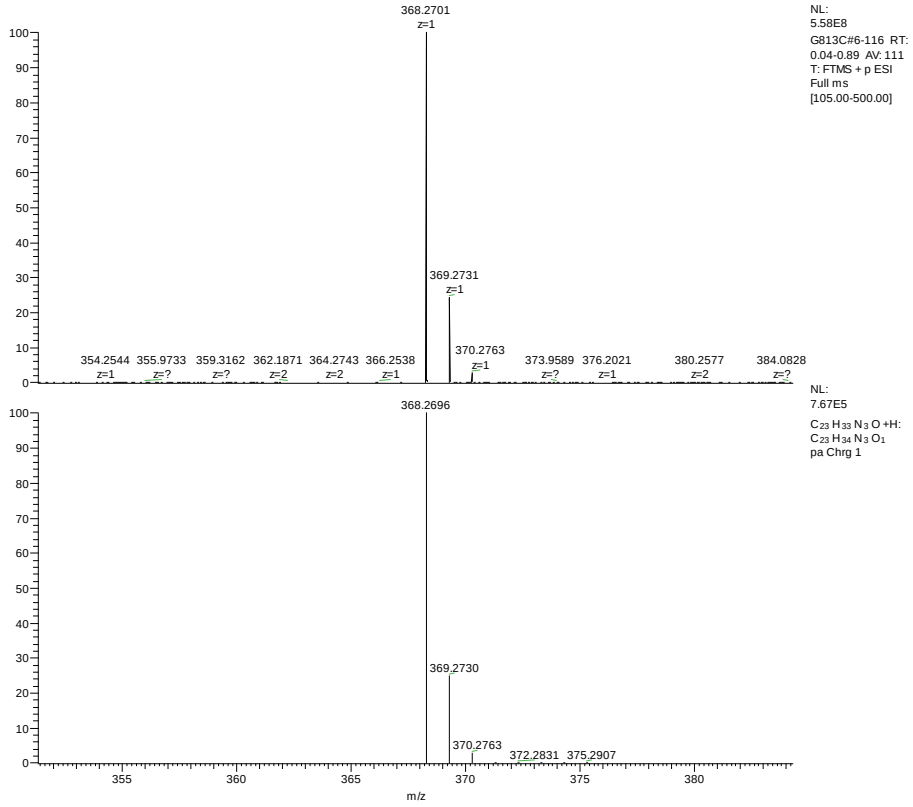
Composto 13C



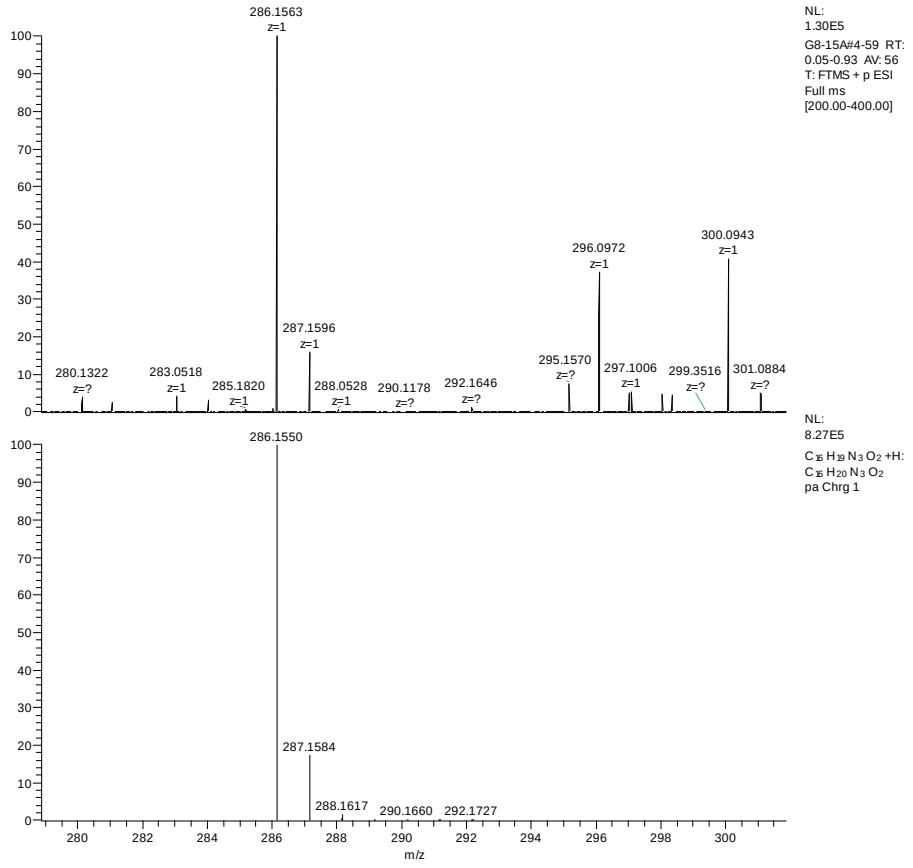
Composto 14A



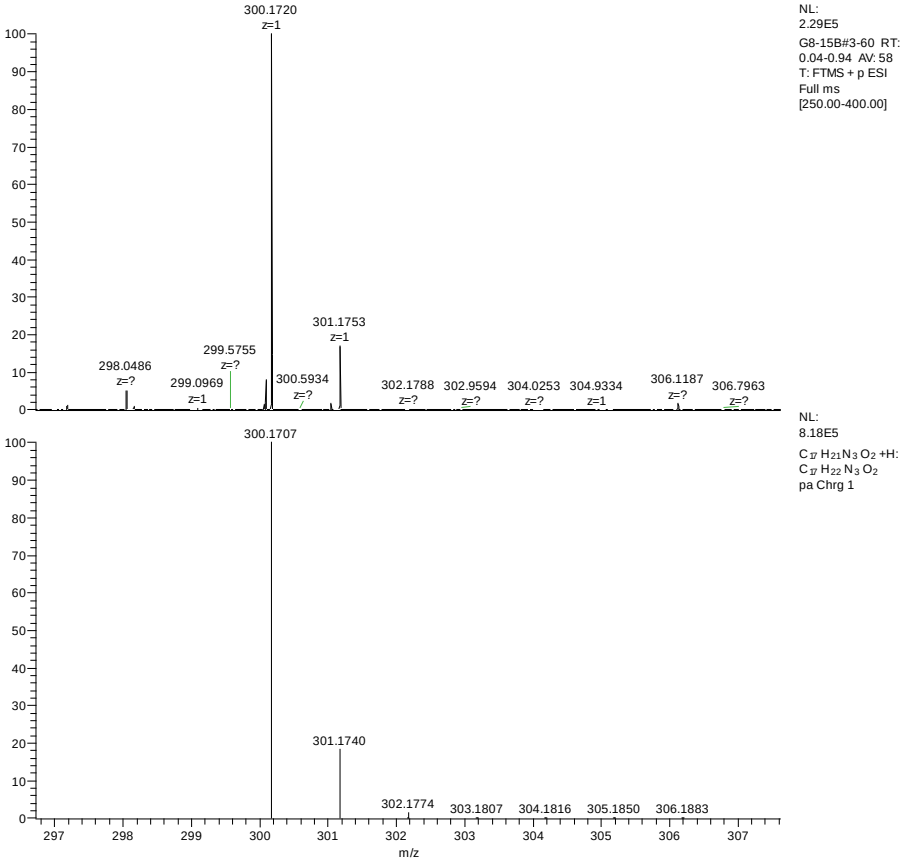
Composto 14B



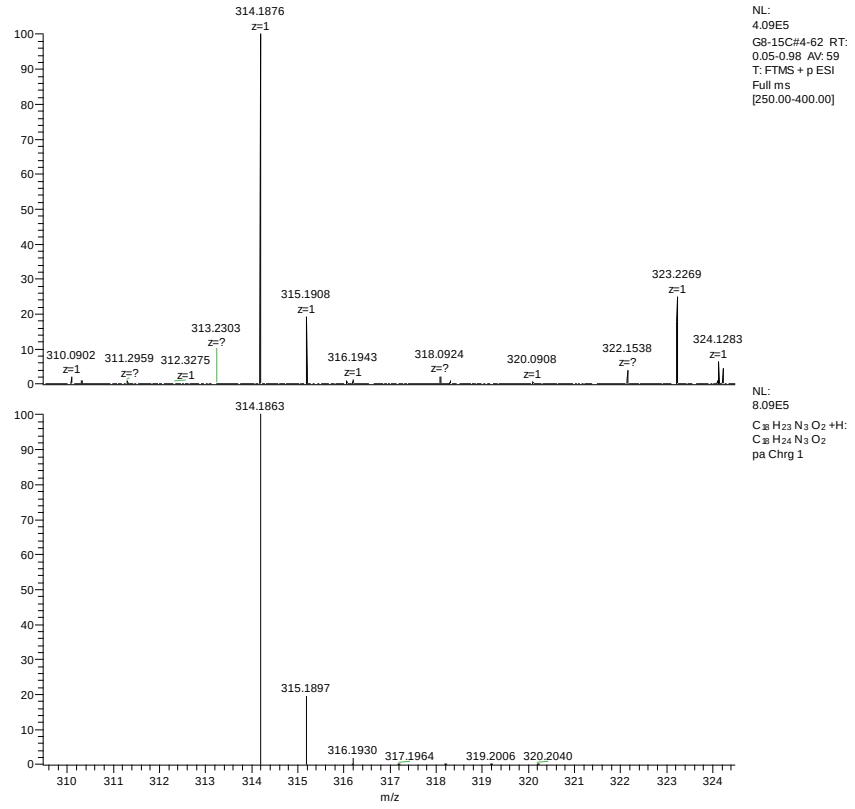
Composto 14C



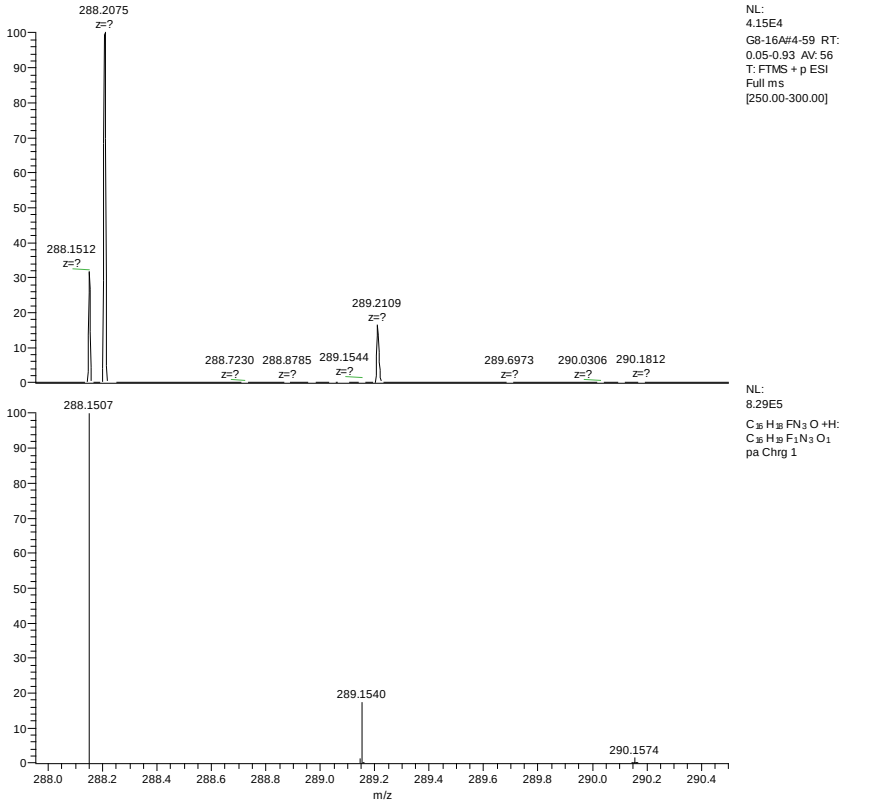
Composto 15A



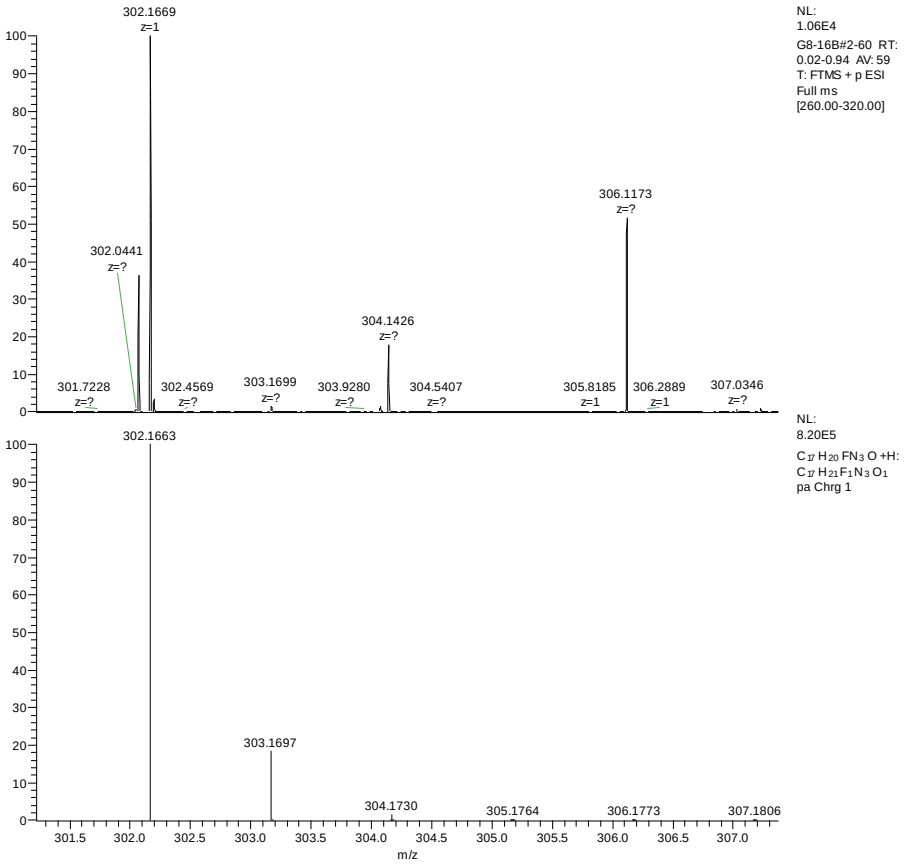
Composto 15B



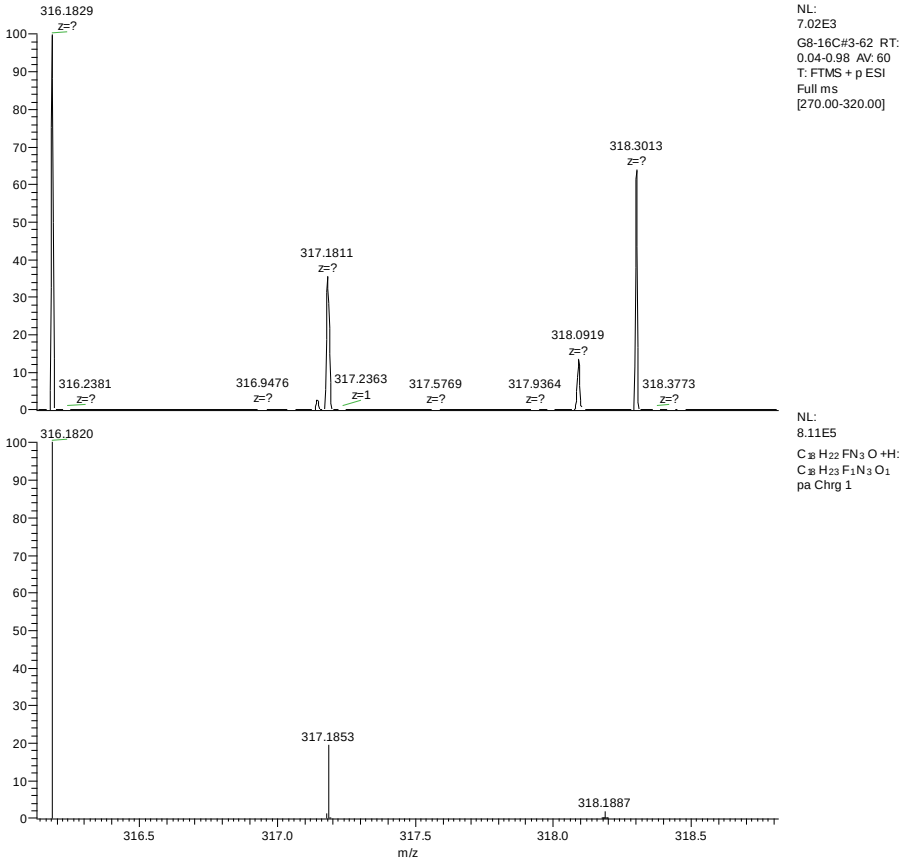
Composto 15C



Composto 16A



Composto 16B



Composto 16C

8.4 Dados do Raio-x

CheckCIF do composto 4-Fenil-1-(espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il) -1*H*-1,2,3-triazol (**11b**)

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: I

```
Bond precision:  C-C = 0.0017 A          Wavelength=0.71073

Cell:            a=11.8447(6)     b=5.7608(3)        c=13.1285(6)
                 alpha=90         beta=92.215(2)     gamma=90
Temperature:     120 K

                Calculated                Reported
Volume          895.15(8)                 895.15(8)
Space group     P n                       P1n1
Hall group      P -2yac                   -P2yac
Moiety formula  C22 H22 N3 O              C22 H22 N3 O
Sum formula     C22 H22 N3 O              C22 H22 N3 O
Mr              344.43                    344.43
Dx,g cm-3       1.278                     1.278
Z               2                         2
Mu (mm-1)       0.080                     0.080
F000            366.0                     366.0
F000'           366.13
h,k,lmax        15,7,16                   15,7,16
Nref            3981[ 1994]               3886
Tmin,Tmax       0.970,0.987               0.970,0.987
Tmin'           0.970

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.970 Tmax=0.987
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.95/0.98       Theta(max)= 27.160

R(reflections)= 0.0299( 3838)      wR2(reflections)= 0.0796( 3886)

S = 1.037                  Npar= 235
```

```
The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
      test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.
```

CheckCIF do composto 1-(6-Bromoespiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**11f**)

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: I

```
Bond precision:  C-C = 0.0029 A          Wavelength=0.71073

Cell:          a=9.9376(4)        b=10.5277(4)     c=11.3445(5)
               alpha=110.442(1)   beta=91.160(1)   gamma=117.156(1)
Temperature:   100 K
```

	Calculated	Reported
Volume	966.28(7)	966.28(7)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C22 H21 Br N3 O	C22 H21 Br N3 O
Sum formula	C22 H21 Br N3 O	C22 H21 Br N3 O
Mr	423.32	423.33
Dx,g cm-3	1.455	1.455
Z	2	2
Mu (mm-1)	2.144	2.144
F000	434.0	434.0
F000'	433.57	
h,k,lmax	12,13,14	12,13,14
Nref	4283	4274
Tmin,Tmax	0.793,0.898	0.675,0.746
Tmin'	0.665	

```
Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.675 Tmax=0.746
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.998          Theta(max)= 27.156

R(reflections)= 0.0267( 3878)     wR2(reflections)= 0.0621( 4274)

S = 1.076                 Npar= 244
```

CheckCIF do composto 4-(1-(Espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4- il)anilina (**12b**)

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: I

Bond precision: C-C = 0.0030 A Wavelength=0.71073

Cell: a=9.3374(3) b=11.5072(4) c=17.5078(6)
alpha=90 beta=99.148(1) gamma=90
Temperature: 100 K

	Calculated	Reported
Volume	1857.24(11)	1857.24(11)
Space group	P 21/c	P 21/c
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C22 H23 N4 O	C22 H23 N4 O
Sum formula	C22 H23 N4 O	C22 H23 N4 O
Mr	359.44	359.44
Dx,g cm-3	1.286	1.285
Z	4	4
Mu (mm-1)	0.081	0.081
F000	764.0	764.0
F000'	764.27	
h,k,lmax	12,14,22	11,14,22
Nref	4115	4110
Tmin,Tmax	0.991,0.996	0.724,0.746
Tmin'	0.982	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.724 Tmax=0.746
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.999 Theta(max)= 27.191

R(reflections)= 0.0579(2959) wR2(reflections)= 0.1310(4110)

S = 1.037 Npar= 244

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

CheckCIF do composto 4-(3-Metóxifenil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-il)-1*H*-1,2,3- triazol (**13c**)

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: shelx

```
Bond precision:  C-C = 0.0020 A          Wavelength=0.71073

Cell:          a=9.2700(4)       b=10.2500(5)     c=11.0971(5)
               alpha=80.620(1)   beta=73.680(1)   gamma=83.939(1)
Temperature:   100 K

                Calculated                Reported
Volume          996.41(8)                 996.41(8)
Space group     P -1                      P -1
Hall group      -P 1                      -P 1
Moiety formula  C24 H27 N3 O2             C24 H27 N3 O2
Sum formula     C24 H27 N3 O2             C24 H27 N3 O2
Mr              389.49                    389.48
Dx,g cm-3       1.298                     1.298
Z               2                         2
Mu (mm-1)       0.084                     0.084
F000            416.0                     416.0
F000'           416.16
h,k,lmax        11,13,14                  11,13,14
Nref            4418                      4411
Tmin,Tmax       0.987,0.995               0.710,0.746
Tmin'           0.977

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.710 Tmax=0.746
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.998          Theta(max)= 27.156

R(reflections)= 0.0438( 3627)     wR2(reflections)= 0.1040( 4411)

S = 1.030                 Npar= 262
```

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

CheckCIF do composto 4-(4-Hexilfenil)-1-(espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-il)-1*H*-1,2,3- triazol (**14c**)

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: shelx

```
Bond precision:  C-C = 0.0037 A          Wavelength=0.71073

Cell:            a=5.5290(5)     b=14.0628(11)       c=26.251(2)
                 alpha=90        beta=94.859(3)      gamma=90
Temperature:     100 K

                Calculated                Reported
Volume          2033.8(3)                 2033.7(3)
Space group     P 21/n                    P 21/n
Hall group      -P 2yn                    -P 2yn
Moiety formula  C23 H33 N3 O              C23 H33 N3 O
Sum formula     C23 H33 N3 O              C23 H33 N3 O
Mr              367.52                    367.52
Dx,g cm-3       1.200                     1.200
Z               4                         4
Mu (mm-1)       0.074                     0.074
F000            800.0                     800.0
F000'           800.27
h,k,lmax        7,18,33                   7,18,33
Nref            4521                      4501
Tmin,Tmax       0.992,0.997               0.692,0.746
Tmin'           0.989

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.692 Tmax=0.746
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.996          Theta(max)= 27.181

R(reflections)= 0.0773( 2442)     wR2(reflections)= 0.1337( 4501)

S = 1.021                 Npar= 244
```

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.