

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LARA ALMIDA ZIMMERMANN

**SÍNTESE DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTITRIPANOSSOMATÍDEOS**

Florianópolis
2014

Lara Almida Zimmermann

**Síntese de derivados heterocíclicos com potencial atividade
antitripanossomatídeos**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Lílian Sibelle Campos Bernardes

Coorientador: Prof. Dr. Eloir Paulo Schenkel

Florianópolis
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Zimmermann, Lara Almida
SÍNTESE DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COM POTENCIAL
ATIVIDADE ANTITRIPANOSSOMATÍDEOS / Lara Almida Zimmermann
; orientadora, Lillian Sibelle Campos Bernardes ;
coorientador, Eloir Paulo Schenkel. - Florianópolis, SC,
2014.
255 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Cicloadição 1,3 dipolar. 3. bis-
heterociclos. 4. isoxazol e triazol. 5.
antitripanossomatídeos. I. Bernardes, Lillian Sibelle Campos
. II. Schenkel, Eloir Paulo. III. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. IV.
Título.

Dedico esse trabalho aos meus pais por sempre me apoiarem e se esforçarem para me dar tudo o que fosse possível, sem medir esforços. Amo muito vocês.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Catarina, ao Programa de Pós-graduação em Farmácia pela oportunidade da realização do mestrado e a CAPES pelo apoio financeiro através da bolsa de mestrado concedida.

À minha orientadora e amiga Prof^ª. Dr^ª. Lílian Sibelle Campos Bernardes que assumiu a responsabilidade de ter uma orientanda e sempre esteve presente pronta para ouvir, ensinar e principalmente motivar nos momentos mais complicados.

Ao Prof. Dr. Eloir Paulo Schenkel primeiramente pela oportunidade de ingressar em seu grupo de pesquisa e pela confiança depositada em todos esses anos de orientação tanto na iniciação científica quanto no mestrado, pelos ensinamentos, pela paciência, pela motivação e preocupação dedicada a mim.

Aos meus mestres de laboratório Geison, Maria Isabel e principalmente à Karen por toda paciência durante esse tempo de ensinamentos durante a iniciação científica, que foram fundamentais para a realização desta dissertação.

Aos membros da banca, por aceitarem o convite de avaliar e contribuir para a melhoria deste trabalho.

À Ana Luísapela total cumplicidade nesses últimos anos, pela paciência, pelas inúmeras conversas de incentivo e apoio profissionais e pessoais e pela convivência tão agradável e alegre todos os dias, muito obrigada.

À Fernanda e ao Rafael pela amizade, dedicação, excelente convivência e pela troca de ensinamentos constantes.

À Prof^ª. Dr^ª. Miriam e a técnica do laboratório Solange pelo suporte e compreensão sempre que necessário.

Ao amigo Paulo Sergio e aos técnicos Luís Otávio e Vinícius, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, pela paciência e dedicação com minhas amostras, sempre prontos a ajudare à Prof^ª. Ivone Carvalho, por todo auxílio.

A todos meus amigos de laboratório e grupo de pesquisa (GEPRONAS), Aninha, Carol, Layzon, Gabi, Tamires, Tati, Vanessa,

Solomon, Teca, Simone, Carlos, Rafa, Ana Claudia, Tauana, por todos os momentos de descontração e vivência durante esse tempo.

Aos meus professores de graduação que de alguma forma contribuíram na minha formação e fazem parte da concretização deste trabalho.

Aos meus pais Deocar e Dagmar, por sempre me apoiarem em todas minhas escolhas e estarem sempre presentes no que fosse necessário e às minhas irmãs Laís e Leda pela parceria e palavras amigas sempre que precisei. Obrigada por todo o incentivo e motivação sempre. Amo muito vocês.

Ao meu namorado Julian, meu companheiro querido, pela paciência, incentivo sempre que precisei.

A todos que de alguma forma direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, e que não mencionei aqui: meu muito obrigada!

Finalmente, e não menos importante, agradeço a Deus, por colocar tantas pessoas amigas e queridas em meu caminho e sempre iluminar meus passos.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é
senão uma gota de água no mar, mas o mar seria
menor se lhe faltasse uma gota.

(Madre Teresa de Calcutá)

.

RESUMO

ZIMMERMANN, L. A. **Síntese de derivados heterocíclicos com potencial atividade antitripanossomatídeos**, 2014. 244f. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

Os fármacos utilizados nos tratamentos atuais de tripanossomatídeos, *Trypanosoma cruzi* (doença de Chagas) e *Leishmania* spp. (leishmanioses) são caros, limitados e não são eficazes, o que aponta para a necessidade urgente de desenvolvimento de novas moléculas ativas. Neste sentido, o presente trabalho está direcionado à síntese de compostos potencialmente ativos contra esses parasitas. Considerando a abordagem de planejamento de fármacos, o ponto de partida desse trabalho foram alguns estudos prévios indicando a atividade antitripanossoma promissora de neolignanas. Neste trabalho, partindo dos aldeídos comerciais (4-metoxibenzaldeído, 3,4-dimetoxibenzaldeído, benzaldeído e 1,3-benzodioxole-5-carbaldeído), foram preparados os respectivos derivados isoxazólicos 3,5-dissubstituídos, através da reação de cicloadição[3+2] 1,3 dipolar entre um dipolo (óxido de nitrila) e um dipolarófilo (álcool propargílico), com rendimentos entre 55-76%. A partir desses heterociclos foram preparados os derivados azida como intermediários para a segunda reação de cicloadição. Essa reação, catalisada por cobre(I), envolveu a adição de alcinos terminais ao grupamento azido (1,3 cicloadição azida-alquino catalisada por cobre, reação de Huisge), resultando na formação de uma biblioteca de 72 compostos contendo os anéis isoxazol e 1,2,3 triazol, com rendimentos na ordem de 50- 98%. Esses compostos, a maioria dos quais de estrutura ainda não descrita na literatura, foram caracterizados através dos RMN ^1H , ^{13}C ou HSQC e espectrometria de massas (LC-MS) de alta resolução. A obtenção dos compostos bis-heterocíclicos contendo os anéis isoxazol e triazol foi através de uma rota sintética relativamente simples e, de modo geral, com ótimos rendimentos, sem subprodutos e em um curto tempo reacional.

Palavras-chave: Cicloadição 1,3 dipolar, bis-heterociclos, isoxazol e triazol, antitripanossomatídeos.

ABSTRACT

ZIMMERMANN, L. A. **Synthesis of heterocyclic derivatives with potential antitrypanosomatidae activity.** 2014. 244p. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

The drugs used in current treatments of trypanosomatids, *Trypanosoma cruzi* (Chagas disease) and *Leishmania* spp. (leishmaniasis) are expensive, limited and are not effective, pointing the urgent need for development of new active molecules. In this way, the aim of this work is the synthesis compounds with potentially active against these parasites. Considering the approach of drug design, the starting point of this work was some previous studies indicating promising trypanocidal activity for some neolignans. In this work, initially four commercial aldehydes (4-methoxybenzaldehyde, 3,4-dimethoxybenzaldehyde, benzaldehyde and 1,3-benzodioxole-5-carbaldehyde) were used to prepare the 3,5-disubstituted isoxazoles derivative by cycloaddition reaction 1,3dipole between a dipole (nitrile oxide) and dipolarophile (propargyl alcohol), in 55-76% of yields. With these compounds, were prepared heterocycles azides derivatives as intermediates for the second cycloaddition reaction. This reaction of cycloaddition was catalyzing by copper(I), it involved the addition of terminal alkynes to azide group (1,3 azide-alkyne cycloaddition catalyzed by copper, Huisgen reaction), resulting in a library of 72 compounds containing the isoxazole ring and 1,2,3 triazole, with yields in the range 50-98%. Most of these compounds have not been described in the literature and all of them were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR or HSQC and mass spectrometry (LC-MS) in high resolution. The attainment of the bis-heterocyclic compounds containing isoxazole and triazole rings was possible a relatively simple synthetic route, generally in good yields, without by products and at a short reaction time.

Keywords: 1,3dipolar cycloaddition, bis-heterocycles, isoxazole and triazole, antitrypanosomiasis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura dos fármacos nifurtimox (1), benznidazol (2) e o quimioprolifático violeta de genciana (3)	28
Figura 2: Fármacos para o tratamento das leishmanioses.	31
Figura 3-Neolignanas naturais veraguensina (7) e grandisina (8).....	33
Figura 4:Compostos análogos aos produtosnaturais 7 e 8, com potencial atividade tripanocida; CI_{50} : 1242,2 μ M (9), 580,0 μ M (10), 51,2 μ M (11), 1,5 μ M (12), 10,0 μ M (13), 48,5 μ M (14), 59,0 μ M (15) e 90,0 μ M (16)	33
Figura 5: Representação numérica do anel isoxazol	36
Figura 6: Isoxazóis encontrados em fontes naturais.	38
Figura 7: O núcleo base e os vários substituintes utilizados na síntese dos 43 compostos 3,5-difenilisoxazóis.....	39
Figura 8: Estrutura do anel 1,2,3-triazol e do anel1,2,4-triazol.....	39
Figura 9: O núcleo base e diferentes posições de substituição da série de compostos 1,4-difenil-1H-1,2,3-triazóis	42
Figura 10: Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) demonstrandoa presença dos isômeros E/Z 4-metoxibenzaldeído-oxima.....	50
Figura 11: Espectro RMN 1H (400 MHz) do composto 27 em $CDCl_3$	54
Figura 12: Espectro RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 30 em $CDCl_3$	55
Figura 13: Espectro RMN 1H (400 MHz) do composto 31 em $CDCl_3$	57
Figura 14: Espectro de IV (KBr) do composto 35	61
Figura 15: Estrutura química dos alcinos (g) disponíveis utilizados para reação de cicloadição 1,3-dipolar.....	62
Figura 16: Espectro IV (KBr) do composto 39.....	69
Figura 17:Espectro RMN 1H (400 MHz) do composto 39 em $CDCl_3$	70
Figura 18:Espectro RMN ^{13}C (125 MHz) do composto 39 em $CDCl_3$	71
Figura 19:Espectro de massas referente ao composto 45.....	72
Figura 20: Espectro de massas referente ao composto 57.....	72
Figura 21:Espectro de massas do composto 75.....	73
Figura 22:Espectro de massas do composto 96.....	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese de isoxazóis via reação entre 1,3-dicetonas e hidroxilamina.	37
Esquema 2: Generalização para a reação de cicloadição entre óxido de nitrila em um composto insaturado.	37
Esquema 3: Regioisômeros obtidos a partir da reação de cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.	41
Esquema 4: A reação “click” ou CuAAC.	41
Esquema 5: Rota sintética proposta para obtenção do derivado 1,2,3-triazol-1,4- dissubstituído por <i>Click Chemistry</i>	47
Esquema 6: Rota sintética proposta para obtenção do intermediário azida- isoxazol (f).....	48
Esquema 7: Síntese das aldoximas (23-26).....	48
Esquema 8: Mecanismo de formação das E/Z aldoximas.	51
Esquema 9: Síntese dos intermediários isoxazol (27-30).....	52
Esquema 10: Mecanismo proposto para reação de ciclização do isoxazol.	56
Esquema 11: Síntese dos intermediários tosilas (31-34).....	56
Esquema 12: Possível formação do derivado clorado (e1).....	58
Esquema 13: Mecanismo de reação para o intermediário sulfonato.	59
Esquema 14: Síntese dos derivados azidas (35-38).	59
Esquema 15: Mecanismo de reação simplificado da formação do anel 1,2,3- triazol-1,4-dissubstituído.	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos e pontos de fusão dos intermediários aldoximas obtidos.	49
Tabela 2: Dados das condições reacionais para a síntese dos intermediários isoxazóis.	53
Tabela 3: Dados espectroscópicos dos principais sinais que caracterizam a presença do anel isoxazol.	54
Tabela 4: Metodologias aplicadas para a obtenção do intermediário tosilado (e).	58
Tabela 5: Rendimento da reação de formação dos derivados azidas e características dos compostos.	60
Tabela 6: Derivados triazólicos.	65
Tabela 7: Dados dos cinco parâmetros globalmente associados com a solubilidade e a permeabilidade de um composto.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt: Acetato de etila
CCD: Cromatografia em camada delgada
-CH₃: Grupamento metila
≡CH: Grupamento alcino terminal
δH e δC: Deslocamento químico em partes por milhão em relação ao trimetilsilano (TMS= 0 ppm)
d: Duplete
DABCO:1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCM: Diclorometano
DMF: Dimetilformamida
DN: Doenças negligenciadas
Et₃N: Trietilamina
FM: Fórmula molecular
Hex: Hexano
Hz: Hertz
IV: Infravermelho
J: Constante de acoplamento
LC-MS:Cromatografia Líquida- espectrometria de massas
M.M: Massa molecular
m: Multiplete
MeOH: Metanol
MW: Reator micro-ondas
NCS: N-clorosuccinimida
-OAc: Grupamento acetila
OMS: Organização Mundial da Saúde
P.F: Ponto de fusão
Py: Piridina
R.F.: Índice de retenção
RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s: simpleto
SNC: Sistema Nervoso Central
t: tripleto
t.a. temperatura ambiente
TsCl: cloreto de 4-toluenossulfonila
TDR:Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais
UV: ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	27
1.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	35
1.1.1. Isoxazóis	36
1.1.3. Bis-heterociclos	42
2. OBJETIVOS	45
2.1. OBJETIVO GERAL	45
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
3.1. PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS AZIDA	47
3.1.1. Síntese de aldoxima	48
3.1.2. Síntese do intermediário isoxazol	51
3.1.3. Síntese do intermediário tosilado	56
3.1.4. Síntese do derivado azida	59
3.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS TRIAZÓLICOS	61
3.2.1 Caracterizações dos compostos triazólicos	69
4. MATERIAIS E MÉTODOS	77
4.1. MATERIAL	77
4.1.1 Aparelhagem Analítica	77
4.1.2. Aparelhagem Laboratorial	77
4.1.3 Reagentes solventes e outros materiais	78
4.2. MÉTODO	78
4.2.1 Síntese de aldoximas	78
4.2.2. Síntese do intermediário isoxazol	79
4.2.3. Síntese do intermediário tosilado	81
4.2.4. Síntese do derivado azida	82
4.2.5. Síntese dos derivados triazólicos	84
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	111
6. CONCLUSÃO	115
REFERÊNCIAS	117

APÊNDICE

Erro!
Indicado
r não
definido

.

127

1.INTRODUÇÃO

Os tripanossomatídeos, *Trypanosoma cruzi* (Doença de Chagas) e *Leishmania spp* (leishmanioses) representam uma ameaça para a saúde humana e para o desenvolvimento econômico, cerca de 30 milhões de indivíduos estão infectados por esses parasitas e mais de 400 milhões sob risco de infecção (WHO, 2010). Essas enfermidades causadas por espécies do gênero Kinetoplastida causam muito sofrimento por incapacitar anualmente aproximadamente 5.000.000 pessoas e causar cerca de 120.000 mortes principalmente em países em desenvolvimento (BOIANI et al., 2006; CAVALLI et al., 2009a; 2010).

Essas doenças parasitárias são obstáculos para o desenvolvimento social e econômico dos países mais pobres, e são chamadas de doenças negligenciadas (DN), ou seja, aquelas que “não só prevalecem em condições de pobreza, mas também contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento dos países” (DECIT, 2010). A mortalidade associada a estas infecções causadas por parasitas tripanossomatídeos é em grande parte devido à falta de acessibilidade e disponibilidade de tratamento e aumento da resistência por estes parasitas para os poucos medicamentos disponíveis (FERREIRA, 2012; BERNARDES; ZANI; CARVALHO, 2013; PATTERSON; WYLLIE, 2014). A baixa renda das pessoas acometidas por DN e o baixo retorno financeiro faz com que o desenvolvimento de novos fármacos voltados para essas doenças não seja de interesse para a indústria farmacêutica (WHO, 2010).

Em virtude das altas taxas de prevalência na população e a baixa eficácia dos medicamentos atualmente disponíveis, doenças parasitárias recebem grande atenção no Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR - *Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases*) da OMS (WHO, 2012) que incentiva a pesquisa e o desenvolvimento de novas moléculas ativas destinadas ao tratamento de diversas parasitoses e doenças negligenciadas, visto que não existem vacinas disponíveis para as tripanossomatídeos e os fármacos continuam sendo a parte central do controle destas doenças (DIAS; DESSOY, 2009).

Em 1909 Carlos Chagas identificou o parasita causador da Doença de Chagas (DC), o protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (família Trypanosomatidae e da ordem Kinetoplastida). Endêmica em aproximadamente 21 países da América, sendo que aproximadamente 10 milhões de pessoas no mundo estão infectadas por esse parasita e mais de 15000 pessoas morrem a cada ano (MONCAYO;

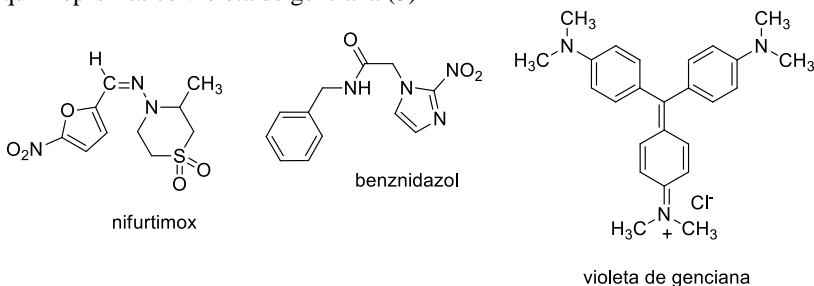
SILVEIRA,2009; WHO, 2010). Esses dados, portanto, justificam a importância da pesquisa por novas formas de tratamento, prevenção e diagnóstico para essa doença.

A DC é transmitida principalmente através do respasto sanguíneo dos vetores, os triatomíneos como o *Triatoma infestans* (família Reduviidae), insetos hematófagos popularmente conhecidos como barbeiros. A transmissão também pode ocorrer por via mucosa ocular ou oral, transfusional, congênita e acidentes laboratoriais. (ARGOLO 2008; BRASIL, 2009).

O *T. cruzi* apresenta um ciclo de vida do tipo heteroxênico, onde o parasita passa por uma fase de multiplicação intracelular no hospedeiro vertebrado e outra extracelular no inseto vetor (ARGOLO 2009). A sintomatologia da doença está dividida em duas fases clínicas, a aguda (inicial), praticamente assintomática onde o parasita encontra-se abundante na corrente sanguínea e a fase crônica na qual quase não se encontra o parasita em circulação (ARGOLO, 2008)

Atualmente, o tratamento para a doença de Chagas restringe-se a dois fármacos nitro-heterociclos, nifurtimox (**1**) (3-metil-4-(5'-nitrofurfurilidenoamino)tetra-hidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido) Lampit[®] da Bayer (1960) e benznidazol (**2**) (*N*-benzil-2-nitroimidazol acetamida) Rochagan[®] da Roche (1970) (figura 1) (BRASIL, 2011). Existe ainda um agente quimioprolático que já foi muito utilizado em bancos de sangue o violeta de genciana (**3**) (cloreto de *N*-[4-bis-[[4-(dimetilamino)-fenil]metileno]-2,5-ciclo-hexadien-1-ilideno]*N*-metilamônio (COURA; CASTRO, 2002).

Figura 1- Estrutura dos fármacos nifurtimox (**1**), benznidazol (**2**) e o quimioprolático violeta de genciana (**3**)



No Brasil, o único fármaco disponível para tratamento é o benznidazol (**2**) com um índice de cura entre 70-80% na fase aguda, e 10-20% na fase crônica, sendo pouco eficaz na fase crônica da doença

(FRANÇA, 2010; BRASIL, 2011, SOUZA, 2012). O nifurtimox teve sua produção descontinuada no mercado brasileiro em 2001, por apresentar um baixo índice de cura e alta toxicidade. Ambos os fármacos estão longe de serem fármacos ideais, além da ineficiência do tratamento na fase crônica, apresentam efeitos colaterais secundários (dermatopatia alérgica, anorexia, vômitos, polineuropatia periférica e alterações psíquicas), a necessidade da terapia a longo prazo (custo elevado) e estão sujeitos ao desenvolvimento de cepas resistentes do parasita (COURA;CASTRO, 2002; LEAL et al., 2013).A toxicidade elevada desses fármacos é atribuída à formação de radicais livres, altamente reativos. A partir do radical nitroanion que reage com o oxigênio ocorre a formação do íon superóxido($O_2^{\cdot-}$) sequencialmente, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila($\cdot OH$). No entanto, também o efeito tripanocida é atribuído às espécies reativas de oxigênio (WILLIAMS; LEMKE, 2008; MELOS; ECHEVARRIA, 2012).

As Leishmanioses são doenças parasitárias, causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e da família *Trypanosomatidae*. Encontradas em 98 países espalhados por quatro continentes (WHO, 2010). Estima-se que 350 milhões de pessoas estão em risco de contaminação e que aproximadamente 2 milhões de pessoas são infectadas ao ano, sendo dessas 500 mil infectadas por leishmania do tipo visceral e 1,1 milhão do tipo (muco)-cutânea. Estima-se também que aproximadamente 2,4 milhões pessoas são incapacitadas de trabalhar devido às lesões relacionadas com a doença e que a mesma leva a 70 mil mortes por ano (MURRAY, 2005; WHO, 2010).

Sua transmissão ocorre por meio da picada de insetos infectados (subfamília *Phlebotominae* dos gêneros *Lutzomyia* e *Psychodopygus*) e possuem uma grande variedade de manifestação de sintomas dependendo da espécie de *Leishmania* adquirida (BRASIL, 2006). As leishmanioses aparecem distribuídas em três formas diferentes: a cutânea (regiões do Mediterrâneo e Américas), mucocutânea (região das Américas) e visceral (predomina na África, América e regiões do sudeste da Ásia) (WHO, 2010, BARRET; CROFT, 2012).

Assim como *T. cruzi*, *Leishmania* também apresenta um ciclo de vida heteroxênico, estando presente no hospedeiro na forma amastigota (aflagelada) e no vetor diferenciam-se em promastigota (flagelada) (BRASIL, 2006; WHO, 2002).

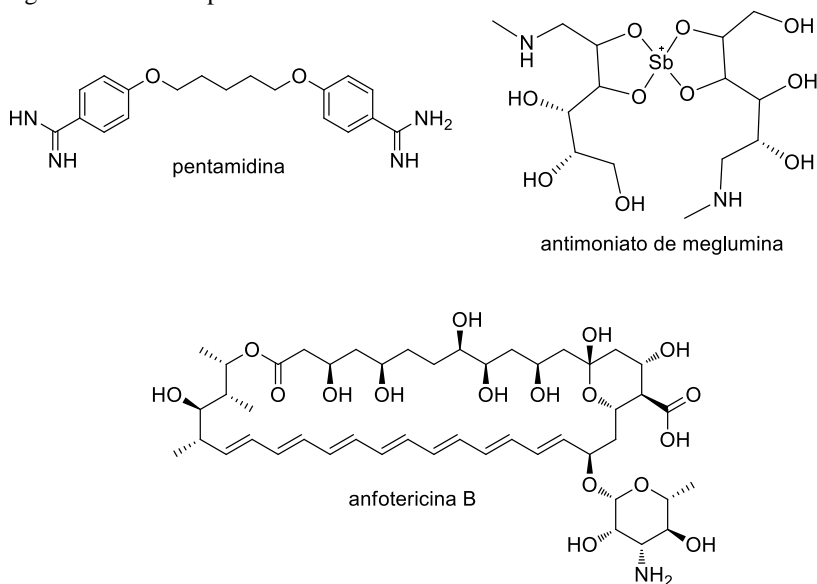
A forma visceral aqui no Brasil é causada pela *Leishmania chagasi*, conhecida também como calazar, acomete os órgãos, causando febre irregulares de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, pancitopenia. É uma doença crônica, sistêmica e quando não for tratada

pode ser fatal em dois anos (MELO, 2004; BRASIL, 2009; WHO, 2010).

As formas cutânea e mucocutânea acometem pele e mucosas e caracterizam-se, respectivamente, pela presença de lesões ulcerativas na pele e partes expostas do corpo tais como face, braços e pernas e, lesões parciais ou totalmente destrutivas que acometem a região nasobucofaringeana. As responsáveis por estas formas são *Leishmania major*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania brazilienses* e *Leishmania panamensis*. Existe a forma cutânea difusa, que se caracteriza por lesões crônicas que nunca se cicatrizam espontaneamente, podem aparecer em pacientes após o tratamento da forma visceral da doença (CROFT; COOMBS, 2003; BRASIL, 2006; WHO 2010).

De forma similar aos fármacos antitripanossomas, os fármacos antileishmaniose também não apresentam eficácia no tratamento para as diferentes formas de leishmania. O tratamento de primeira escolha é feito com antimoniais, antimoniato de meglumina (Glucantime **(4)**), sendo esse tratamento potencialmente tóxico, de longa duração o que o torna de alto custo e começou a se tornar ineficiente em algumas regiões da Índia e Nepal, devido ao desenvolvimento de resistência dos parasitas. Em caso de recidiva, o paciente pode fazer uso de anfotericina B **(5)** e pentamidina **(6)**, porém são compostos mais tóxicos. Atualmente o tratamento preferencial para leishmaniose visceral é a anfotericina B e suas formulações lipídicas (figura 2) (WHO, 2005). Porém, os tratamentos quimioterápicos das leishmanioses ainda são caros, limitados e não são eficazes, o que aponta para a necessidade de desenvolvimento de novas moléculas (BARRETT; CROFT, 2012; MURRAY, 2012).

Figura 2: Fármacos para o tratamento das leishmanioses.



Estudos comparativos entre *Leishmania spp.* e *Trypanosoma cruzi* tem sido conduzido com o objetivo de encontrar um composto com amplo espectro de ação antiparasitária (COURA, 2007; CAVALLI et al., 2009; GRAEBIN et al., 2009; MONCAYO; SILVEIRA, 2009; FLOHÉ, 2012; MELOS; ECHEVARRIA, 2012). Tendo como base estudos recentes, a respeito das vias metabólicas usadas por esses parasitas, assim como o sequenciamento dos genomas do *T. cruzi*, *T. brucei* e *Leishmania spp.* que permitiu a identificação de vários genes, muitos deles existentes apenas no parasita e não no homem e sua organização celular que difere consideravelmente da do hospedeiro humano. Surge um interesse científico no que tange o desenvolvimento de novos fármacos, mais eficazes e seguros, a partir da inibição de um processo metabólico que seja único e essencial ao parasita e ausente no hospedeiro (FLOHÉ, 2012; DIAS; DESSOY, 2009). Por esses parasitas patogênicos apresentarem vias metabólicas comuns, torna-se teoricamente possível o desenvolvimento de um fármaco de uso clínico que apresente um amplo espectro de ação (GRAEBIN et al., 2009). Como alvos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos antitripanossomatídeos estão sendo apontadas enzimas importantes da via glicolítica (VERLINDE, et al., 2001), no metabolismo de esteróis (URBINA, 2009), na síntese do DNA (WANG, 1996), mecanismo de

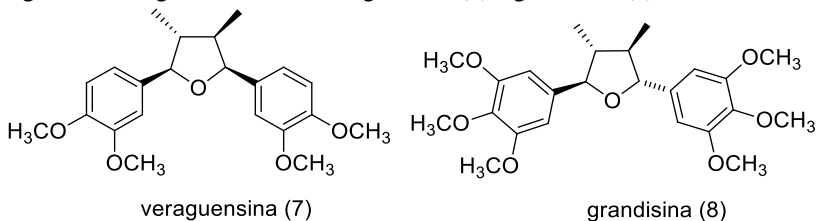
defesa contra estresse oxidativo, em especial a enzima tripanotiona redutase (FAIRLAMB et al., 1985; MELOS; ECHEVARRIA, 2012).

Um dos mecanismos de defesa dos tripanossomatídeos contra o estresse oxidativo envolve os grupos tióis presente na tripanotiona. Uma redução nos níveis desses antioxidantes tornaria o parasita altamente suscetível aos efeitos de radicais livres. A enzima tripanotiona redutase (TR) é responsável por manter os níveis de tripanotiona reduzida, sendo, portanto essencial para proteger o parasita contra o estresse oxidativo (FAIRLAMB et al., 1985). Foi descoberta em 1985 e atualmente é considerada um alvo molecular validado para o planejamento de inibidores antitripanossomatídeos por estarem presentes em organismos como *Trypanosoma sp.*, *Leishmania spp.* e ausentes nos seres humanos (AUSTIN; KHAN; OMAR; DOUGLAS, 1999; SCHIMIDT; KRAUTH-SIEGEL, 2002; KRAUTH-SIEGEL; INHOFF, 2003; KRAUTH-SIEGEL; BAUER; SCHIRMER, 2005; OLIVEIRA et al., 2008; CAVALLI et al., 2009; GRAEBIN et al., 2009; RIVERA et al., 2009; MELOS; ECHEVARRIA, 2012).

Por outro lado, a flora brasileira representa uma rica fonte de produtos naturais para triagem de compostos com potencial atividade antitripanossomatídeo, tais como, naftoquinonas, terpenóides, isoflavonóides, alcalóides apresentam potencial atividade tripanossomatídeo, os quais interferem no equilíbrio redox e causam estresse oxidativo (TEMPONE et al., 2005; BERNARDES et al. 2006; WILLIAMS; LEMKE; 2008). Alguns desses compostos têm apresentado expressiva atividade antiparasitária e podem ser considerados como moléculas protótipo para o desenvolvimento de novos agentes antitripanossomatídeos (MELOS; ECHEVARRIA, 2012).

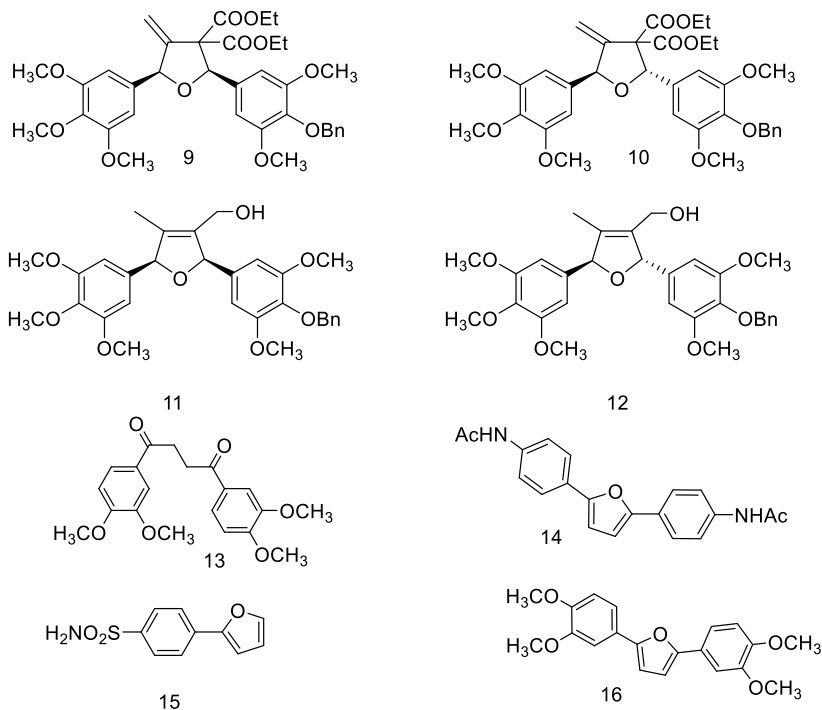
Considerando a abordagem de planejamento de fármacos, baseada na avaliação de compostos de origem natural e sintética, o ponto de partida desse trabalho está na constatação da atividade tripanocida promissora dos compostos veraguensina (7) e grandisina (8) (figura 3), neolignan tetraidrofuranânicas naturais, isoladas de *Virola surinamensis* da as quais apresentam atividade *in vitro* contra as formas tripomastigotas de CI_{50} 2,3 e 3,7 μ M, respectivamente. A atividade observada é cerca de quarenta vezes superior à violeta de genciana (3), quimioprolifático utilizado em bancos de sangue (LOPES et al., 1998). Apesar de apresentarem atividade antitripanossoma, as neolignanas apresentaram baixa solubilidade em água, o que dificultou os ensaios de atividade biológica *in vitro* e *in vivo*. Com isso, não apresentaram as características de absorção, distribuição e eliminação desejáveis para testes *in vivo* (NIHEI et al., 2004).

Figura 3: Neolignanas naturais veraguensina (7) e grandisina (8)



Visto isso, alguns análogos sintéticos derivados 2,5-diaril metilenotetraidrofuranos **9-12** (figura 4), foram obtidos por síntese convergente, via reação de Michael e carbociclicação, com modificação de grupos substituintes anelares (NIHEI et al., 2004). Dentre os compostos testados, a lignana **12** foi a mais promissora, apresentando CI_{50} 1,5 μ M.

Figura 4: Compostos análogos aos produtos naturais **7** e **8**, com potencial atividade tripanocida; CI_{50} : 1242,2 μ M (**9**), 580,0 μ M (**10**), 51,2 μ M (**11**), 1,5 μ M (**12**), 10,0 μ M (**13**), 48,5 μ M (**14**), 59,0 μ M (**15**) e 90,0 μ M (**16**)



Bernardes e colaboradores (2006) sintetizaram 1,4-diaril-1,4-dioistambém análogos das referidas lignanas através de simplificação molecular e obtiveram suas respectivas atividades tripanocidas, sendo o composto (1,4-bis-(3,4-dimetoxifenil) butano-1,4-diona) (**13**) o mais ativo da série com CI_{50} 10,0 μ M para cepa Y (BERNARDES et al. 2006). Outros compostos relacionados com as neolignanas como 2-arilfuranos e 2,5-diarilfuranos foram sintetizados e avaliados sua ação tripanocida frente a TR onde o composto (**14**) foi o mais ativo CI_{50} 48,5 μ M, enquanto os compostos (**15**) e (**16**) foram ativos ao parasita contra amastigotas inibindo o crescimento do parasita em 60% em uma concentração de 59,0 e 90,0 μ M respectivamente, demonstrando os resultados serem significativos para o aprimoramento da estrutura e aumento de atividade (OLIVEIRA et al., 2006). Silva e colaboradores (2012), realizaram estudos de docagem molecular, predição do sitio ativo de ligação e estudos de relação estrutura-atividade quantitativo 3D (3D-QSAR) de derivados β -aminocarbonílicos e cetonas α,β -insaturadas, também obtidos por simplificação molecular e avaliados frente às atividades tripanocida, leishmanicida e inibitória da tripanotiona redutase (SILVA et al., 2012).

Nesse sentido, os resultados prévios com estes compostos, somado ao fato da necessidade de novas alternativas terapêuticas para a doença de Chagas e as leishmanioses, motivaram a continuidade dos estudos sobre o potencial terapêutico antitripanossomatídeo de análogos das neolignanas **7** e **8**, com a obtenção de uma biblioteca de compostos através da reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolarcatalisada por cobre(I), a qual se caracteriza por apresentar um rápido tempo reacional, não formar subprodutos e possuir bons rendimentos. Esta reação, também conhecida como *click chemistry*, proporciona uma metodologia de fácil realização, geralmente com bons rendimentos.

Para este trabalho foram utilizados 4 diferentes aldeídos comerciais, a partir dos quais foram obtidos os heterocíclicos isoxazólicos. A partir destes, foram preparados os derivados azidos, com os quais foram realizadas as reações de cicloadição com alcinos alifáticos e aromáticos (figura 15, pág. 62), com diferentes substituintes, permitindo uma ampla diversidade estrutural dos produtos. Dessa forma, foram obtidas 4 séries de compostos bis-heterocíclicos, com variações significativas das propriedades físico-químicas, o que irá auxiliar nos estudos posteriores de relação estrutura e atividade, assim como otimizar as propriedades farmacológicas, farmacocinéticas e segurança.

Os compostos obtidos contêm um anel isoxazol bioisótero do anel furano e um anel triazol que serve como espaçador. Estes são sistemas heterocíclicos que se encontram presentes em diversos fármacos e apresentam propriedades interessantes, não só do ponto de vista químico, como também no contexto das aplicações biológicas e farmacológicas. A seguir será apresentada uma sucinta revisão sobre os anéis heterocíclicos isoxazol e triazol presentes nos compostos sintetizados.

1.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os fármacos sintéticos representam uma parcela significativa no mercado farmacêutico, sendo que mais de 90% dos novos medicamentos contêm pelo menos um anel heterocíclico em sua estrutura, demonstrando assim a importância da síntese desses compostos bem como suas atividades farmacológicas tais como antibacteriano, antifúngico, tuberculostático, antimalária, antitripanossoma, antileishmania, antidepressivo e antiviral (GILCHRIST, 1997; DUA et al., 2011).

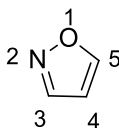
Compostos heterocíclicos são compostos cíclicos tendo como membros do anel pelo menos um ou mais heteroátomo (GILCHRIST, 1997; ALVAREZ-BUILLA; VAQUEIRO, 2001). Os heteroátomos mais comuns são nitrogênio, oxigênio e enxofre. Além de estarem presentes em um vasto número de produtos naturais, os heterociclos são componentes majoritários em moléculas importantes para a sobrevivência humana como DNA e RNA, assim como no grupo Hemo e clorofila em forma de anel porfirínico. Como já mencionado, os compostos heterociclos são encontrados em produtos farmacêuticos, agroquímica, veterinária, além de corantes, anti-corrosivos, antioxidantes e inseticidas (GILCHRIST, 1997). Eles se diferem em tamanho e número de átomos no anel, no tipo, número e posição do heteroátomo, entre outros (POZHARSKII; SOLDATENKOV; KATRITZKY, 1997).

Os azóis são compostos que apresentam um ou mais átomos de nitrogênio em sua estrutura, nesse grupo destacamos os isoxazóis e os triazóis, pois apresentam grande importância na química medicinal e possuem um amplo espectro de atividade biológica e farmacológica com ação em diferentes alvos (GILCHRIST, 1997; SAKHUJA; PAND; BAJAJ, 2012; SHAFI et al., 2013).

1.1.1. Isoxazóis

O nome isoxazol (1,2-oxazol) foi sugerido por Hantzsch, visto que já se conhecia seu isômero oxazol, para designar o heterociclo de cinco membros que contém ligados entre si dois heteroátomos o oxigênio e o nitrogênio nas posições 1 e 2, respectivamente (figura 5) (KUMAR; JAYAROOPA, 2003). Existem três posições disponíveis para substituições nesse anel, que até 1950 eram indicadas pelas letras α , β e γ e depois disso, passaram a serem identificadas por números 3, 4, e 5, devido a nova numeração adotada para o anel, começando pelo átomo de oxigênio seguindo do átomo nitrogênio (QUILICO, 2008).

Figura5: Representação numérica do anel isoxazol

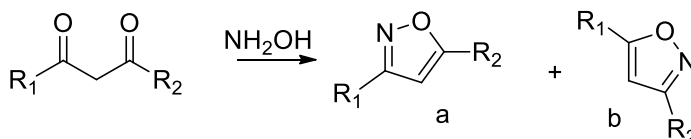


O anel isoxazol foi reconhecido em 1888, primeiramente por Ludwig Claisen. A molécula isoxazol é planar e possui propriedades típicas de um sistema aromático. Em reações de redução e em meio básico são extremamente labéis. Portanto, as substituições eletrofilicas ocorrem na posição 4 e as nucleofílicas preferem a posição 3 (THEOPHIL; SIEGFRIED; SPEICHER, 2003; QUILICO, 2008).

Em 1884, o composto 3-metil-5-fenilisoxazol foi sintetizado a partir da reação da hidroxilamina com benzoilacetona. Em 1891, Claisen publicou um trabalho fundamental sobre oximação de compostos β -carbonílicos e pela primeira vez a síntese de bis-isoxazóis (CLAISEN, 1891). A partir de então, vários foram os pesquisadores que exploraram os diferentes métodos de síntese do anel isoxazol. Dunstan e Dymond sintetizaram 3,4,5-trimetilisoxazol através do aquecimento de nitroetano com base aquosa (GILCHRIST, 1997). Moureu contribuiu com a expansão das reações com aldeídos acetilênicos e cetonas (GILCHRIST, 1997). Nas pesquisas de Wieland, foi proposto uma nova rota sintética através da ação do ácido nitroso em aldeídos etilênicos e cetonas (GRÜNANGER; VITA-FINZI, 2008), já Schmidt e Widmann através da ação do ácido nítrico em derivados γ -dicarbonílicos (SCHMIDT; WIDMANN, 1909). Em 1945, Quilico e colaboradores introduziram a síntese a partir de N-óxido de nitrila (grupo altamente reativo) e compostos insaturados, fato esse que contribuiu para evolução da química dos isoxazóis (QUILICO; SIMONETTA, 1946; KUMAR; JAYAROOPA, 2003).

Dois metodologias de síntese de anel isoxazol merecem destaque por serem as mais utilizadas e são responsáveis por quase 90% da síntese dos isoxazóis. A reação entre 1,3-dicetonas e hidroxilamina (esquema 1) e a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um óxido de nitrila e compostos insaturados. Outros métodos são conhecidos, mas são menos relevantes, sendo mais utilizados na síntese regioespecífica de isoxazóis (THEOPHIL; SIEGFRIED; SPEICHER, 2003).

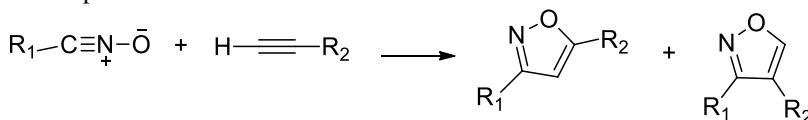
Esquema 1: Síntese de isoxazóis via reação entre 1,3-dicetonas e hidroxilamina.



Este método de reação entre 1,3-dicetonas e hidroxilamina possui uma baixa regioesletividade da reação podendo haver a formação de ambos isômeros, entretanto, isso pode ser contornado dependendo dos grupos R_1 ou R_2 existentes. Quando o R_1 for um grupo mais eletrofílico, ocorrerá preferencialmente a formação do isômero a, visto que haverá uma maior probabilidade de ataque nucleofílico do nitrogênio da hidroxilamina à carbonila ligada ao grupo R_1 . O mesmo é válido, caso R_2 seja o grupo mais eletrofílico. A regioesletividade também pode ser controlada pela presença ou não de grupos volumosos, quando um dos ligantes for muito volumoso, este irá gerar um impedimento estérico na carbonila em que está ligado, tornando a outra carbonila preferencialmente sujeita ao ataque nucleofílico (BRYK, 2008).

A reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar entre um óxido de nitrila e dipolarófilo, compostos insaturados, é uma importante alternativa para preparação de isoxazóis. Essas reações são pericíclicas, onde a junção de dois sistemas π leva à formação de duas novas ligações σ (esquema 2). Quando somente um estado de transição está envolvido na reação, dizemos que é uma reação concertada (HIMO et al., 2005).

Esquema 2: Generalização para a reação de cicloadição entre óxido de nitrila em um composto insaturado.



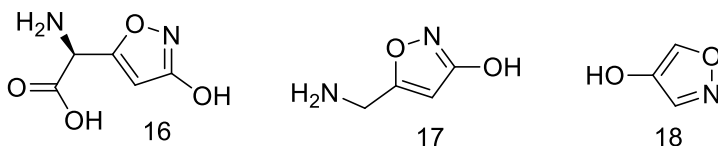
Os compostos óxidos de nitrila podem ser obtidos a partir do tratamento de cloroximas com base fraca e essas, por sua vez, podem ser

obtidas a partir do tratamento de aldoximas com cloro gasoso e nitrosil cloreto ou através do tratamento de benzaldoximas com gás cloro ou N-clorosuccinimida e dimetilformamida (DMF). Devido à sua instabilidade, os óxidos de nitrila são geralmente gerados *in situ*, na mistura reacional (HANSEN; WU; FOKIN, 2005).

Embora muitos óxidos de nitrila reajam com alcinos sem o uso de catalisador, os dois regioisômeros são obtidos, conseqüentemente, levando a baixos rendimentos reacionais tornando necessária a purificação dos produtos (HIMO, et al., 2005). K Barry Sharpless e seu grupo em 2005, descobriram que o emprego de sais de Cu(I) como catalisador que leva à obtenção seletiva de isoxazóis 3,5-dissubstituídos e a uma diminuição significativa no tempo reacional (HIMO, et al., 2005).

Poucos são os relatos de compostos com anel isoxazol de origem natural. Alguns compostos de origem natural são o ácido ibotênico (**16**) e muscimol (**17**) isolados da *Amanita muscaria*, *A. pantherina*, *A. Cothurnata* (Agaricaceae), os quais apresentam atividade depressora sobre o sistema nervoso central (SNC) e inseticida (GRÜNANGER; VITA-FINZI, 2008). Outro isoxazol de origem natural usado como regulador do crescimento de plantas é o triunferol (4-hidroisoxazol) (**18**) isolado da *Triumfetta rhomboidea* (Tiliaceae) (figura 6) (GRÜNANGER; VITA-FINZI, 2008).

Figura 6: Isoxazóis encontrados em fontes naturais.

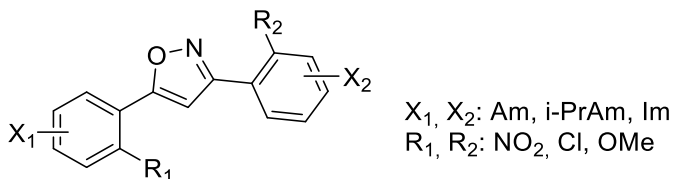


Os isoxazóis substituídos são importantes na química medicinal por apresentarem uma vasta atividade biológica. São utilizados na área farmacêutica como potentes agonistas, seletivos de receptores D4 de dopamina humanos clonados; são analgésicos, atuando como antagonista de GABAA; anti-inflamatórios; ulcerogênico, por serem inibidores da COX-2; antinociceptivo; antibacteriano e antifúngico (GILCHRIST, 1997; ORRU, RUIJTER, 2010; KUMAR; JAYAROOPA, 2003).

Essa classe também vem se destacando por apresentar ação antiparasitária. Os compostos 3,5 difenilisoxazóis (figura 7) apresentam

atividade antiprotozoária promissora, em ensaios *in vitro*, sendo considerados bons candidatos para testes em modelos animais (PATRICK et al., 2007).

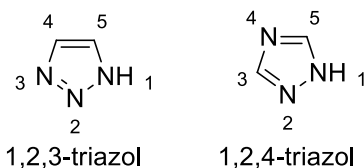
Figura 7: O núcleo base e os vários substituintes utilizados na síntese dos 43 compostos 3,5-difenilisoaxazóis (PATRICK et al., 2007)



1.1.2. Triazóis

Os compostos triazólicos são heterociclos de cinco membros, que possuem 3 átomos de nitrogênio e podem estar subclassificados como vicinais (1,2,3-triazóis) ou como simétricos (1,2,4-triazóis) (figura 8). Todos os átomos do anel são sp². O anel triazol é aromático assim como o isoxazol, pois possui seis elétrons π, seguindo as leis de Hückel, onde cada carbono juntamente com dois nitrogênios contribui com um elétron e o terceiro nitrogênio contribuiu com os outros dois elétrons fechando os seis elétrons do anel aromático (THEOPHIL; SIEGFRIED; SPEICHER, 2003; MELO et al., 2006).

Figura8: Estrutura do anel 1,2,3-triazol e do anel 1,2,4-triazol



Os compostos 1,2,3 triazóis estão despertando interesse na área farmacológica por serem bioisómeros do anel 1,2,4-triazol o qual apresenta atividades fungicida (Fluconazol), antiviral (Rubavirina), antidepressiva, antitumoral e anti-hipertensiva, por serem considerados mais do que apenas ligantes passivos, possuem momento de dipolo moderado, capacidade de fazer ligação de hidrogênio e estabilidade *in vivo* (GILCHRIST, 1997; AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011).

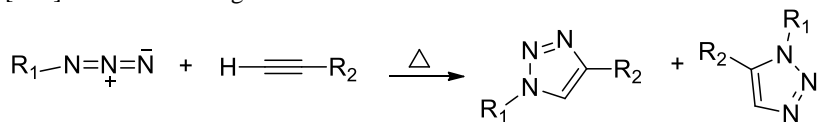
Não existe descrito um composto que tenha o anel 1,2,3-triazol encontrado na natureza, sendo todos de origem sintética (THEOPHIL; SIEGFRIED; SPEICHER, 2003). As rotas sintéticas são diversas para obtenção de compostos com anel triazol e se iniciam em 1888 com a síntese de 2-aryl-1,2,3-2H-triazóis por Pechmann a partir de bis-fenil-hidrazonas (MELO et al., 2006). Em seguida surge a metodologia via osazonas, implantada por Emil Fischer, onde a partir do aquecimento de uma suspensão de fenil-D-glicosazona com uma solução aquosa de sulfato de cobre ocasiona a produção de anilina e um osotriazol, uma substância muito estável, agora chamado fenil-D-glicosetriazol (HUDSON; HANN, 1944). Vários autores atentaram para essa metodologia modificando o agente oxidante, otimizando a reação de produção do anel 1,2,3 triazol através da clivagem glicídica. O mecanismo proposto para essa reação indica a formação de um complexo osazona-Cu(II) o qual, quando submetido à oxidação e redução, origina os produtos cobre metálico, anilina e osotriazol. Duas outras metodologias de síntese para esse anel merecem destaque: a metodologia via ciclização [2N + 1N] e acicloadição 1,3-dipolar (MELO et al., 2006).

A metodologia denominada [2N + 1N] foi empregada por volta de 1901 por Wolf, consiste em combinar um reagente contendo dois átomos de nitrogênio com outro que possui um átomo de nitrogênio, justificando o nome empregado a reação (MELO et al., 2006).

Em 1893, surge a clássica metodologia via cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas (dipolo) e alcinos terminais ou internos (dipolarófilo). Arthur Michael sintetizou um composto com o anel 1,2,3-triazol a partir de fenil-azida e o acetilenodicarboilato de etila (MELO et al., 2006; GOTHELF; JØRGENSEN, 1998). Essa metodologia também é conhecida como reação de Huisgen, pois foi ele quem, em 1967, padronizou a aplicação dessa síntese e atualmente é uma das rotas mais empregadas na síntese de triazóis (HUISGEN, SZEIMIES, MÖBIUS, 1967; GOTHELF; JØRGENSEN, 1998).

A reação ocorre quando quatro elétrons do 1,3-dipolo (dipolo) e dois elétrons do sistema do alcino (dipolarófilo) reagem entre si em um processo concertado (não há um intermediário distinto), envolvendo um estado de transição de seis elétrons, formando um ciclo-aduto (esquema 3) (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998).

Esquema 3: Regioisômeros obtidos a partir da reação de cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.

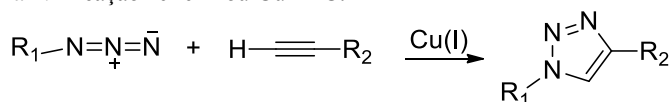


Existem duas classes de dipolos classificados de acordo com sua hibridização sp ou sp^2 . Os dipolarófilos, que normalmente reagem com essas espécies, contêm um grupo funcional insaturado como $C\equiv C$, $C=C$, $C\equiv N$, $C=N$, $C=O$ e $C=S$, existindo assim muitas possibilidades de combinações entre o 1,3 dipolo e o dipolarófilo (GILCHRIST, 1997). Essas reações exigem altas temperaturas e longos tempos reacionais, além de não ser regioseletiva. Quando utilizado alcinos assimétricos ocorre a formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos (esquema 3).

A partir dos estudos de Meldal e de Sharpless, com a adição de Cu(I) na reação, a aplicabilidade da metodologia de Huisgen foi favorecida. O conceito “click chemistry” foi introduzido em 2001 por Sharpless para reações capazes de conectar duas moléculas, gerando bons rendimentos (HIMO, 2005).

A reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I), CuAAC (*copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*) (esquema 4) se tornou uma metodologia cerca de 10^7 vezes mais rápida que a metodologia convencional, proporcionou condições mais brandas de reação, elevou os rendimentos e se tornou regioseletiva com a formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído. Neste sentido, todas estas condições reunidas fizeram com que esta reação se tornasse uma das mais utilizadas atualmente (ROSTOVTSEV et al., 2002; KOLB, 2001; HIMO, 2005; ARAGÃO-LEONETTI et al., 2010; FREITAS et al., 2011).

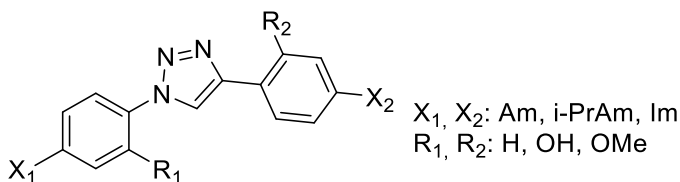
Esquema 4: A reação “click” ou CuAAC.



Portanto, com o aprimoramento na síntese dessa classe de compostos, os compostos 1,2,3- triazólicos ganham destaques na química orgânica e medicinal por apresentarem variadas atividades biológicas como anti-histamínica, anti-inflamatória, analgésica e sedativa, antifúngica, anti-HIV, assim como anticancerígeno

(carboiamidotriazole-CAI), inibidor transcriptase reversa (terc-butildimetilsililspiroaminoatioldioido-TSAO), antibiótico (Tazobactam e Cefatrizina), anticonvulsivante (Rufinamida) e potencial antiparasitário (MELO et al., 2006). Neste sentido, estudos mostram a potencial atividade antiprotozoária dos compostos 1,4-difenil-1H-1,2,3-triazóis (figura 9) que apresentaram melhor eficácia antitripanossomatídeo que o controle (pentamidina) (BAKUNOVA et al., 2010). Outras aplicações dos anéis 1,2,3-triazólicos são como corantes, pesticidas e inibidores de corrosão em radiadores (MELO et al., 2006; AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011).

Figura9: O núcleo base e diferentes posições de substituição da série de compostos 1,4-difenil-1H-1,2,3-triazóis



1.1.3. Bis-heterociclos

Compostos bis-heterocíclicos são compostos que apresentam em sua estrutura mais de um anel heterocíclico. Atualmente, está ganhando um maior interesse na química medicinal e orgânica por apresentarem uma melhor e mais potente atividade biológica do que seus monômeros (SANDEEP; MADHUSUDAN; PUJAR, 2012).

Os compostos isoxazóis são heterociclos que representam diversas ações farmacológicas, como antibacteriano, antidepressivo, antitumoral, anticonvulsivante dentre outros, já os triazóis são conhecidos por serem ligantes eficazes e também por exibirem uma vasta gama de atividade biológica. Inspirados no que se encontra na literatura, a respeito das propriedades biológicas dos isoxazóis e triazóis, SKAČÁNI e colaboradores (1990) sintetizaram uma série de compostos 1 - [(3-arylisoaxazol-5-il) metil]-1H-1,2,4-triazol, através da cicloadição 1,3-dipolar entre óxido de nitrila e um composto insaturado, afim de verificar suas atividades fungicidas. Em 2000, Katritzky e colaboradores também relataram a síntese de anéis bis-heterociclos através da reação de cicloadição 1,3 dipolar entre 1-propargil ou 1-alilbenzotriazol e óxido de nitrila. Shafi e colaboradores (2013) sintetizaram uma série de

compostos bis-heterocíclicos empregando também a cicloadição 1,3-dipolar, utilizando os conceitos da *click chemistry* usando 5-butilil-1, 2,3-triazóis e isoxazol-5-butinilo. A síntese desses compostos bis-heterocíclicos, em especial com anel isoxazol e triazol, vem despertando interesse devido suas diversas aplicações e atividades farmacológicas (SHAFI, et al., 2013).

Baseando nas atividades biológicas apresentadas pelos anéis isoxazol e triazol esse trabalho descreve a síntese de uma biblioteca de compostos bis-heterocíclicos, as reações envolvidas nesse processo bem como a caracterização destes compostos.

2. OBJETIVOS

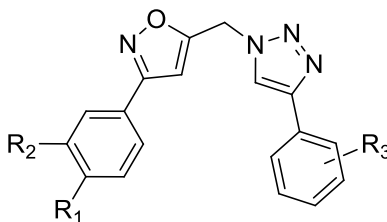
2.1. OBJETIVO GERAL

Síntese de análogos estruturais a neolignanais naturais, aplicando diferentes estratégias de modificação molecular, como variação de anéis, extensão de cadeia e variação de grupos na busca de compostos de potencial atividade antiparasitária (antitripanossoma e antileishmania).

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter os intermediários isoxazóis azido a partir de uma série de aldeídos comerciais, que servirão de base para a reação de cicloadição 1,3-dipolar
- Obter derivados bis-heterocíclicos, bioisómero do anel tetrahydrofurano central dos produtos naturais, e um anel 1,2,3 triazol como espaçante entre os grupamentos aromáticos.

Derivado heterocíclico



$R_1, R_2 = \text{H}, \text{CH}_3$ ou $-\text{OCH}_2\text{O}-$

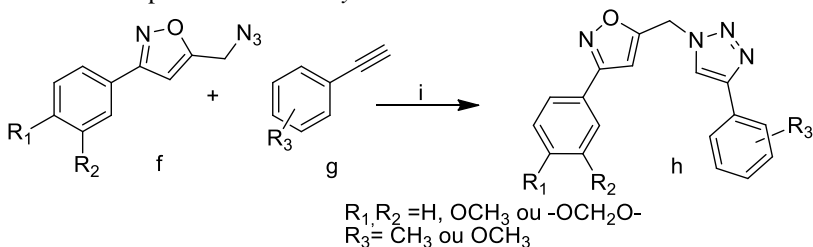
$R_3 = \text{CH}_3$ ou OCH_3

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visando a obtenção de uma biblioteca de compostos que apresentem amplo espectro de ação antiparasitária (antitripanossoma e antileishmania), foi proposta a síntese de uma série de derivados de análogos estruturais às neolignananas **7** e **8**, contendo dois anéis heterocíclicos, um isoxazol bioisómero ao anel furano das neolignananas citadas e um segundo anel espaçador núcleo triazólico, utilizando diferentes estratégias de modificação molecular, como variação de anéis, extensão de cadeia e variação de grupos substituintes.

Para obtenção dos derivados de interesse, foi proposta a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (I) (esquema 5), conhecida como *click chemistry*. Esta reação envolve a adição de um alcino terminal a um grupo azido, resultando em um anel heterociclo de cinco membros (HIMO et al., 2005; CARVALHO et al., 2010).

Esquema 5: Rota sintética proposta para obtenção do derivado 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído por *Click Chemistry*.



(i) CuSO_4 , ascorbato de sódio, DMF, 70 °C, 100 W, 10 min

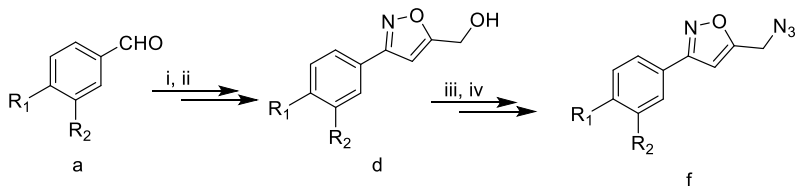
A estratégia proposta envolve o acoplamento de um derivado azido (**f**), contendo um anel isoxazol em substituição ao anel tetrahydrofurano dos compostos naturais, a um alcino alifático ou aromático (**g**) com diferentes padrões de substituição, levando à formação do derivado final (**h**) que contém um anel triazol, o qual atua como um espaçador.

Dessa forma, para melhor entendimento deste trabalho, esta seção está dividida em (i) Preparação dos intermediários azido e (ii) Síntese dos derivados 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.

3.1. PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS AZIDA

O intermediário azido (**f**) foi preparado em uma rota sintética de 4 etapas, via formação do intermediário isoxazol (**d**), tendo como material de partida aldeídos comerciais aromáticos (**a**) (esquema 6).

Esquema 6: Rota sintética proposta para obtenção do intermediário azida-isoxazol (**f**).



R₁, R₂ = H, OCH₃ ou -OCH₂O-

(i) NH₂OH.HCl, DABCO, 70° C, 100 W, 1'

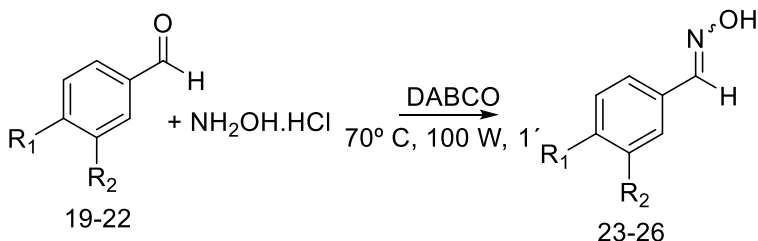
(ii) NCS, DMF, ASC, CuSO₄, NaHCO₃, t-BuOH:H₂O, alcino, t.a.

(iii) TsCl, Et₃N, K₂CO₃, CH₂Cl₂:H₂O t.a. (iv) NaN₃, DMF, IMO, 70 °C, 150 W.

3.1.1. Síntese de aldoximas

Os intermediários aldoximas foram sintetizados de acordo com metodologia já descrita (HAJIPOUR; RAFIEEA; RUOHO, 2010), porém, com algumas modificações reacionais. Sendo assim, a reação foi realizada a partir dos aldeídos 4-metoxibenzaldeído (**19**), 3,4-dimetoxibenzaldeído (**20**), benzaldeído (**21**) e 1,3-benzodioxol-5-carbaldeído (**22**) na presença de cloridrato de hidroxilamina, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO), sob aquecimento em micro-ondas (300 W, 70°C, 1') (esquema 7).

Esquema 7: Síntese das aldoximas (**23-26**).



(19) R₁ = -OCH₃, R₂ = H

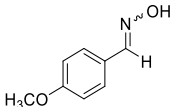
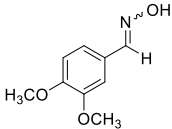
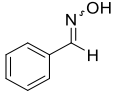
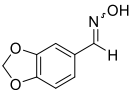
(20) R₁ = R₂ = -OCH₃

(21) R₁ = R₂ = H

(22) R₁ = R₂ = -OCH₂O-

A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD), a qual mostrou o consumo total do material de partida e a formação de dois produtos os quais puderam ser caracterizados como os isômeros E/Z aldoxima. Após neutralização e extração, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel e os compostos **23-26** foram obtidos em bons rendimentos, 87% a 98% (Tabela 1).

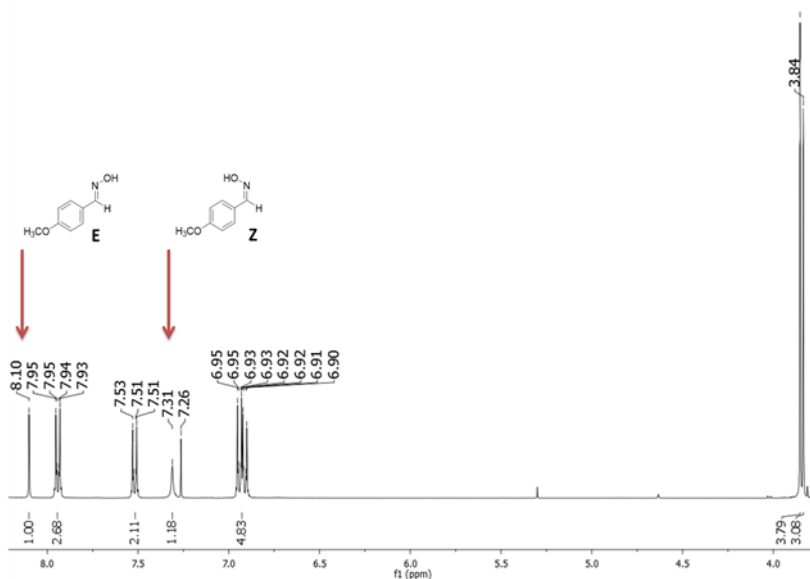
Tabela1: Rendimentos e pontos de fusão dos intermediários aldoximas obtidos.

Composto	Estrutura	Rendimento (%)	P.F./°C. (lit)
23		94	42-44 (128-132) ^a
24		87	93-94 (92-94) ^a
25		98	34-35 (33-35) ^a
26		94	111-112 (100-102) ^b

a- HAJIPOUR; RAFIEEA; RUOHO, 2010; b-ARSHAD et al., 2014.

Os isômeros E/Z 4-metoxibenzaldeído-oxima (**23**) foram caracterizados através da análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H), onde foi possível observar um simpleto em δ 8,10 para o isômero E e δ 7,31 para o isômero Z referente ao hidrogênio CH do grupamento oxima (figura 10) (O'FERRALL; O'BRIEN, 2004). Essa diferença de deslocamento ocorre devido ao fato do par de elétrons não-ligante do nitrogênio conseguir blindar o hidrogênio iminico do isômero Z, deslocando o sinal para um campo mais alto, porém, o mesmo não se observa para o isômero E o qual aparece mais desblindado (VILELA, 2010).

Figura10: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) demonstrando a presença dos isômeros E/Z 4-metoxibenaldeído-oxima



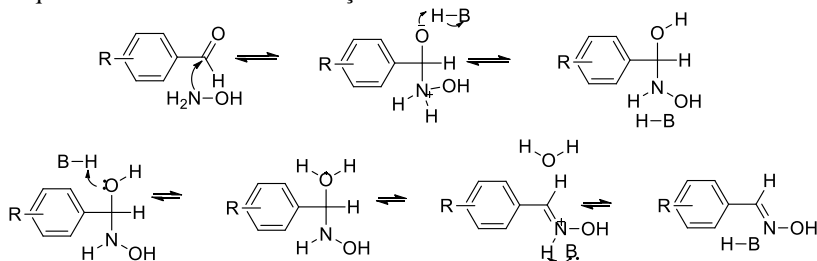
Através de observações cromatográficas foi possível visualizar em todas as reações a formação dos isômeros E em maior quantidade, o que pode ser explicado pelo fato de ser o isômero termodinamicamente mais estável (CAREY; SUNDBERG, 2007). A caracterização dos compostos 23-26 foi realizada utilizando apenas seus respectivos isômeros E predominante em todas essas reações. Os espectros de IV desses compostos apresentaram bandas em 3500 e 1604 cm^{-1} (**23**), 3348 e 1602 cm^{-1} (**24**), 3242 e 1633 cm^{-1} (**25**), 3145 e 1604 cm^{-1} (**26**), características dos estiramentos NO-H e da ligação C=N, respectivamente (O'FERRALL; O'BRIEN, 2004; HAJIPOUR; RAFIEEA; RUOHO, 2010; ARSHAD et al., 2014).

Assim como o composto (**23**) as estruturas dos compostos E-3,4-dimetoxibenaldeído oxima (**24**) e E-1,3-benzodioxole-5-carbaldeído (**26**) também foram caracterizadas através das análises dos seus espectros de RMN ^1H , onde foi observado um simpleto em $\delta 8,07$ e em $\delta 8,06$, respectivamente para o composto e, referentes ao hidrogênio CH do grupamento oxima. Os espectros estão disponíveis no apêndice.

A reação de formação da oxima ocorre inicialmente pela adição nucleofílica ao grupo carbonila. Em seguida o produto de adição sofre

protonação com posterior eliminação (esquema 8) (MARCH, 2007). O DABCO nessa reação é usado como base e acredita-se que a protonação dessa base forma um líquido-iônico que por efeito da irradiação por micro-ondas diminui o tempo de reação e aumenta o rendimento do produto (HAJIPOUR; RAFIEEA; RUOHO, 2010).

Esquema 8: Mecanismo de formação das E/Z aldoximas.



3.1.2. Síntese do intermediário isoxazol

A obtenção do heterociclo isoxazol pode ser realizada por diferentes metodologias, dentre elas duas são bem conhecidas, conforme já relatadas na introdução. Uma delas é a formação do anel isoxazol através da reação entre 1,3-dicetonas e hidroxilamina e a outra é pela reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um óxido de nitrilo e um composto insaturado (alcino). A primeira apresenta o problema de não ser regioseletiva, o que é contornado pela segunda, sendo, portanto, a metodologia escolhida (THEOPHIL; SIEGFRIED; SPEICHER, 2003).

Compostos óxidos de nitrila podem ser obtidos a partir do tratamento de benzaldoximas com gás cloro ou N-clorosuccinimida (NCS). Estes compostos apresentam uma alta reatividade dificultando a reação, para contornar esse problema sugere-se a geração desses óxidos de nitrila *in situ*, em presença do composto insaturado (HANSEN; WU; FOKIN, 2005).

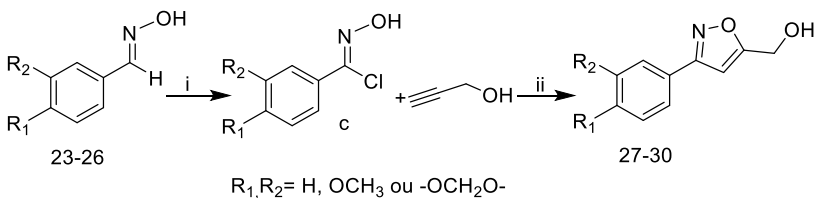
Embora a cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila e acetilenos não catalisadas tenha sido objeto de estudo de um longo tempo, suas aplicações para síntese de isoxazóis são escassas, devido ao baixo rendimento dos produtos, formação de impurezas e frequente aparecimento de regioisômeros 3,4 e 3,5-dissubstituído. Para contornar esse problema de falta de regioseletividade, essas reações passaram a ser conduzidas com o uso de sais de Cu(I) como catalisador, levando à

obtenção seletiva do produto 3,5-dissubstituído (HANSEN; WU; FOKIN, 2005; HIMO et al., 2005).

Neste sentido, seguindo a rota sintética proposta no projeto, para a formação do intermediário isoxazol, as aldoximas sintetizadas previamente (**23-26**) foram tratadas com NCS, onde ocorreu a substituição de um átomo de hidrogênio por um de cloro, levando a formação do intermediário cloreto de aril-carboximidoíla (**c**) (esquema 9). Para essa etapa foi utilizado uma solução de E/Z-aldoximas em DMF, seguida da adição de pequenas porções de NCS, que após uma hora de reação, originou o intermediário de interesse. Pela análise em CCD foi visualizado total desaparecimento do produto de partida e o surgimento de um composto mais apolar, o qual foi extraído, resultando um óleo amarelado.

Desta forma, aos cloretos de aril-carboximidoilas (**c**) em t-BuOH:H₂O (1:1) foi adicionado o álcool propargílico, o sulfato de cobre (CuSO₄) diluído em água, o ascorbato de sódio e por fim, o NaHCO₃ (esquema 9). A reação foi acompanhada por CCD e foi observado o aparecimento de um produto mais polar em aproximadamente 4 horas de reação. A mistura reacional foi então extraída e concentrada (HIMO et al., 2005).

Esquema 9: Síntese dos intermediários isoxazol (**27-30**).



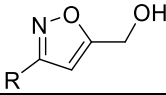
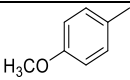
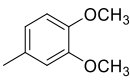

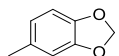
(i) NCS, DMF, t.a., 1h; (ii) ASC, CuSO₄, NaHCO₃, t-BuOH:H₂O, t.a., 4h.

Com o intuito de aperfeiçoar o rendimento da reação, foram feitas algumas variações nas condições experimentais tais como tempo reacional, com o qual foi possível observar que acima de 4 horas não ocorre aumento no rendimento, e a exposição da reação a irradiação por micro-ondas (150W, 10', 35 °C) no qual foi obtido de modo geral melhor rendimento em menor tempo reacional.

A reação de cicloadição 1,3 dipolar entre o álcool propargílico e os intermediários óxidos de nitrila utilizados como pontos de partida,

gerou quatro produtos (**27-30**), com rendimentos que variaram de 50-82% sem o uso do micro-ondas e de 55-76% com o uso do micro-ondas, como mostrado na tabela 2.

Tabela2: Dados das condições reacionais para a síntese dos intermediários isoxazóis.

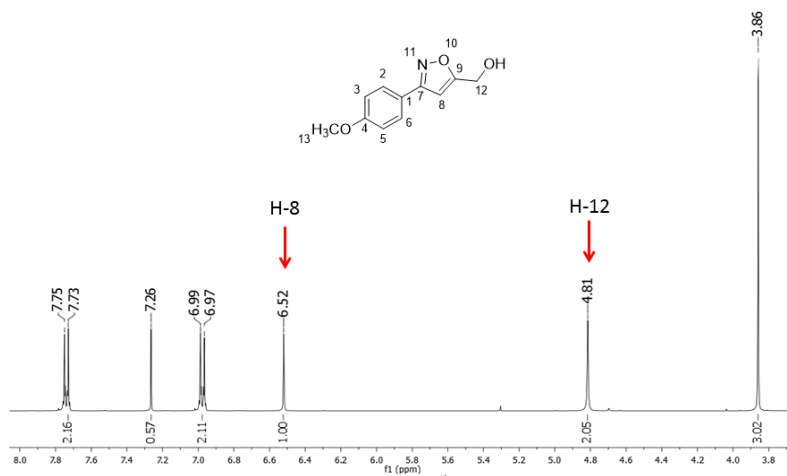
					
R	Código	t.(horas)	R.S.I. (%)*	t.(min)	R.C.I. (%)**
	27	5	82	11	56
	28	6	50	11	55
	29	4:30	72	11	76
	30	20	63	11	56

*R.S.I. = rendimento sem irradiação; **R.C.I.=rendimento com irradiação

A metodologia utilizada para síntese do composto (**27**) foi a sem irradiação, por apresentar uma diferença considerável no seu rendimento e para os demais intermediários se usou a metodologia por irradiação em MW por otimização do tempo reacional.

Os intermediários (**27-30**) foram caracterizados através dos espectros de infravermelho (IV) onde foi observado uma banda do estiramento OH e outra referente ao estiramento C=N, respectivamente em 3352 e 1610 cm^{-1} para o intermediário **27**, 3348 e 1606 cm^{-1} para o intermediário **28**, 3300 e 1608 cm^{-1} para o intermediário **29** e 3309 e 1602 cm^{-1} para o intermediário **30**.

O espectro de RMN ^1H do composto **27** (figura 12) foi selecionado a título de exemplo para demonstrar a caracterização dos compostos. O espectro apresenta dupletos integrando para dois hidrogênios em δ 7,74 ($J = 8,5$ Hz) e δ 6,98 ($J = 8,5$ Hz) referente aos hidrogênios da porção aromática, três simpletos em δ 6.52, δ 4.81 e δ 3.86 referente respectivamente ao hidrogênio do anel isoxazol, aos dois hidrogênios do metileno e aos 3 hidrogênios da metoxila (HANSEN; WU; FOKIN, 2005).

Figura11: EspectroRMN¹H (400 MHz) do composto **27** em CDCl₃.

Com relação aos intermediários **28**, **29** e **30** os principais sinais diagnósticos são mostrados na tabela 3. Todos os sinais corroboram com os dados encontrados descritos na literatura para os quatros intermediários isoxazóis (SHANG; WANG, 2002; HANSEN; WU; FOKIN, 2005; REDDY; PUROHIT; PUJAR, 2012)

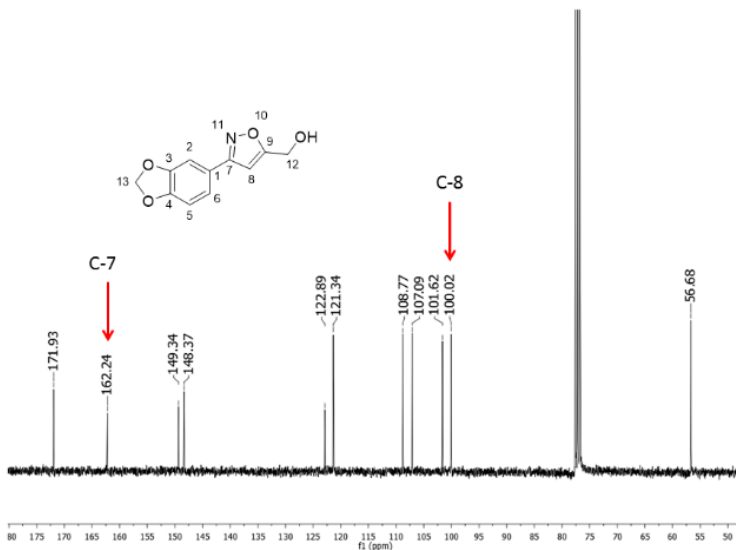
Tabela3: Dados espectroscópicos dos principais sinais que caracterizam a presença do anel isoxazol.

Composto	H8 (ppm)	H12 (ppm)
27	6.52 (1H, s)	4.81(2H, s)
28	6.44 (1H, s)	4.73 (2H, s)
29	6.76 (1H, s)	4.71 (2H, s)
30	6.77(1H, s)	4.78 (2H, s)

Os espectros de RMN ¹³C contribuíram para a identificação estrutural dos intermediários mostrando sempre a presença do carbono quaternário referente ao anel isoxazol C=N na região de δ 162,2 e o

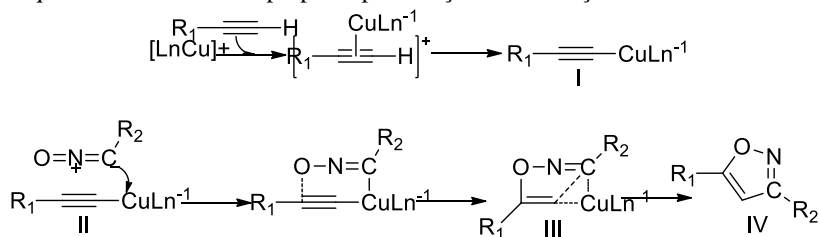
carbono C-H do mesmo anel em torno de δ 100,0, como ilustrado na figura 12o espectro de RMN ^{13}C do composto **30**.

Figura12: Espectro RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **30** em CDCl_3



O mecanismo proposto para a formação do anel isoxazol através da cicloadição 1,3-dipolar que ocorre entre um acetileno terminal e um óxido de nitrila na presença do catalisador Cu(I) é iniciado com a formação do acetileno de metal (**I**) (esquema 10), onde acontece a coordenação do alcino para as espécies de Cu(I) com a tripla ligação e desligamento de um dos ligantes coordenados ao centro metálico e assim a formação do acetileno de cobre (**I**). Em seguida, o acetileno de metal se liga ao carbono do dipolo ligado ao nitrogênio (**II**) e o oxigênio inicia uma interação com o carbono C-2 do acetileno, formando um intermediário instável de seis membros (**III**). Ocorre por fim a contração do anel até a formação do anel isoxazol 3-5 substituído (**IV**) (HIMO et al., 2005).

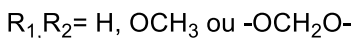
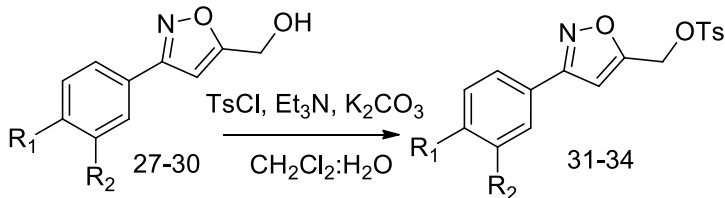
Esquema 10: Mecanismo proposto para reação de ciclização do isoxazol.



3.1.3. Síntese do intermediário tosilado

Para obtenção dos intermediários azida (**f**) é necessário fazer a tosilção dos derivados isoxazóis (**d**). Neste sentido, o procedimento para preparação dos intermediários isoxazóis tosilados partiu de uma solução de isoxazol (**27-30**) $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (1:1) na concentração molar de 10^{-4} mol/L, foi adicionado trietilamina (Et_3N), seguido do K_2CO_3 e cloreto de 4-toluenossulfonila (TsCl) (esquema 11) (HARTUNG et al., 1997; MORITA, et al., 2005). A reação permaneceu por 8 horas sob agitação, através da CCD foi possível visualizar um composto mais polar que o isoxazol (**31-34**), porém não o completo desaparecimento do substrato. A reação foi neutralizada, e a mistura reacional foi extraída e purificada em coluna de sílica gel originando os compostos (**31**), sólido branco com 76% de rendimento, (**32**) um sólido branco com 60% de rendimento, (**33**) com 50% de rendimento e (**34**) com 57% de rendimento.

Esquema 11: Síntese dos intermediários tosilas (**31-34**)

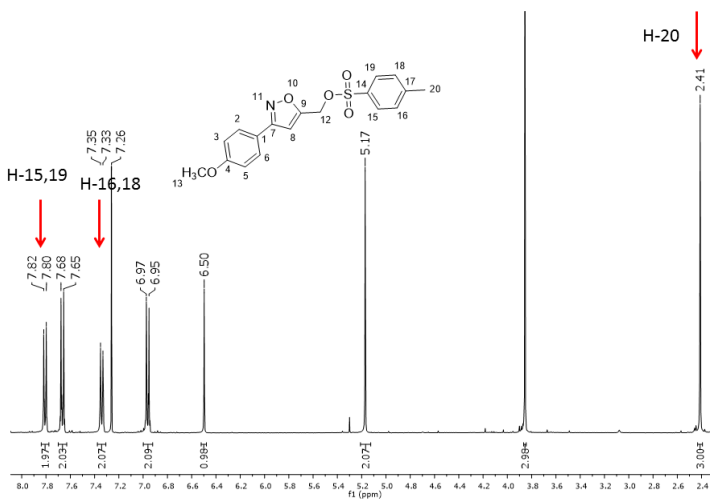


Todos os intermediários foram caracterizados pela análise de IV e RMN ^1H . Os espectros de IV revelaram para os quatro derivados duas bandas importantes referentes ao estiramento O-S-O em 1357 e 1170

cm^{-1} (**31**), 1355 e 1174 cm^{-1} (**32**), 1357, 1172, cm^{-1} (**33**) e 1359, 1180 cm^{-1} (**34**), indicando assim, a presença do grupamento sulfonato na estrutura.

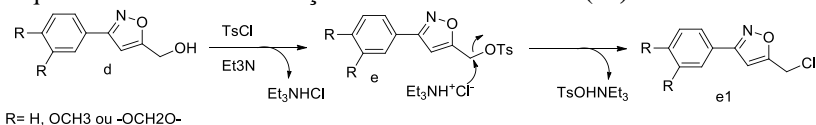
A análise do espectro de RMN¹H corroborou para a caracterização dos produtos, tendo como exemplo o composto (**31**), foi observado que os deslocamentos dos sinais de hidrogênios diferem daqueles apresentados pelos intermediários isoxazóis (**27-30**), apenas pela presença de dois novos dupletos em δ 7,81 ($J = 8,3$ Hz) e δ 7,35 ($J = 8,3$ Hz), referentes ao anel aromático do grupamento tosila introduzido na estrutura, e um simpleto em δ 2,42 referente à metila (figura 14).

Figura13: Espectro RMN ¹H (400 MHz) do composto **31** em CDCl₃.



Os mesmos sinais indicando o anel aromático do derivadotosilado (**31**) foram observados para os compostos **32**, **33** e **34**. Os espectros desses compostos são apresentados no apêndice. O composto **32** já encontra-se descrito na literatura (YERMOLINA et al., 2011)

A dificuldade encontrada primeiramente nesse processo da síntese foi o aparecimento de um segundo produto, visualizado em CCD. A reação entre o álcool primário e o cloreto de tosila nem sempre leva a formação do tosilado (**e**), e sim do correspondente clorado (**e1**). Isso se aplica pela presença do cloridrato de trietilamônio, o íon cloreto desloca o grupo tosila, para se obter o cloreto (**e1**) como mostra o esquema 12 (MORITA et al., 2005).

Esquema 12: Possível formação do derivado clorado (**e1**)

Neste sentido, para determinar a melhor metodologia aplicada foram testadas várias condições reacionais para otimizar a reação (tabela 4), utilizando o TsCl em diferentes meios reacionais:

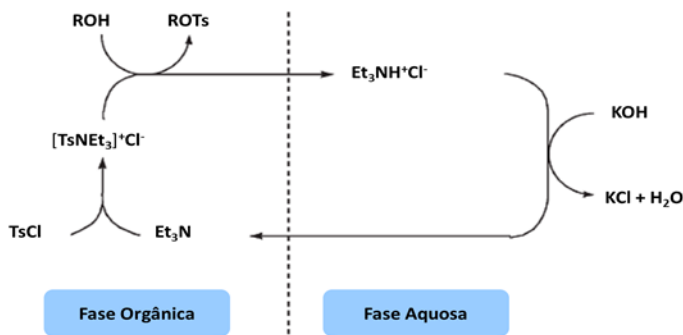
Tabela4: Metodologias aplicadas para a obtenção do intermediário tosilado (**e**).

Metodologia	Rendimento %
A: TEA/CH ₂ Cl ₂ / 0° C por 10' depois t.a.	8
B: Na ₂ CO ₃ /acetona/ ultrassom.	20
C: DMAP/TEA/CH ₂ Cl ₂ / 0° C por 10' depois t.a	18
D: TEA/K ₂ CO ₃ /CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O.	76

A metodologia **D** foi a de melhor rendimento e provavelmente se deve, a realização da reação em duas fases, uma orgânica e outra aquosa, onde foi evitado o contato do cloridrato de trietilamônio com o derivado tosilado aumentando assim o rendimento do intermediário de interesse (**e**) (Ding et al., 2011). Com o controle do pH da reação com KOH, mantendo-o acima de 10, foi possível evitar a hidrólise do derivado (**e**) aumentando seu rendimento e diminuindo a formação do clorado (**e1**) (MORITA et al., 2005).

Os tosilatos de alquilas são substratos versáteis para reações de substituição, pois são considerados excelentes grupos abandonadores. O mecanismo proposto para a síntese dos intermediários sulfonatos envolve a formação de um sal de sulfonilamônio, [TsNET₃]⁺Cl⁻, através da reação entre a Et₃N e TsCl. Esse sal entra em contato com o álcool primário do intermediário isoxazol (**d**), originando o intermediário tosilato (**e**) de interesse com a produção de cloridrato de trietilamônio (Et₃NH⁺Cl⁻), o qual se encontra na fase aquosa. Por fim, Et₃NH⁺Cl⁻ é neutralizado pela adição de KOH, regenerando a Et₃N, que por sua vez retorna para a fase orgânica (esquema 13) (MORITA et al., 2005).

Esquema 13: Mecanismo de reação para o intermediário sulfonato.

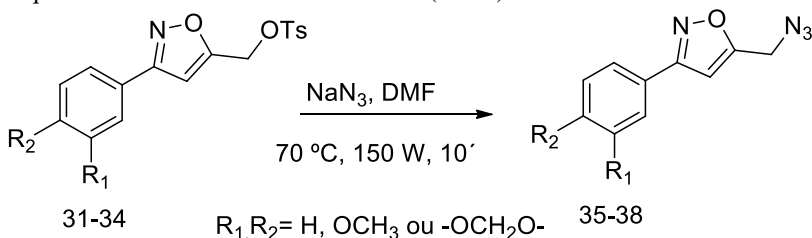


Fonte: MORITA et al., 2005

3.1.4. Síntese do derivado azida

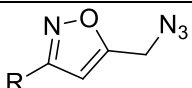
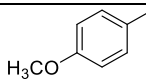
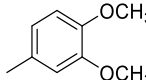

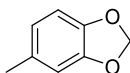
Na sequência, os derivados azido dos isoxazóis (**35-38**) foram obtidos por reações de substituição nucleofílica entre os intermediários tosilatos (**31-34**) e azida de sódio (esquema 14).

Esquema 14: Síntese dos derivados azidas (**35-38**).



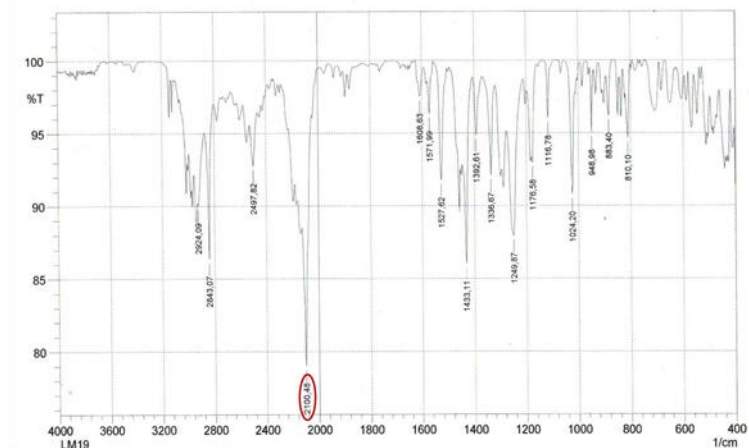
A reação foi realizada sob irradiação por micro-ondas a $70\text{ }^\circ\text{C}$ a 150W de potência durante 10 minutos (CARVALHO et al., 2010). Após esse tempo, a mistura reacional foi extraída com AcOEt e concentrada. Os produtos foram purificados em coluna de sílica gel e os compostos **35-38** foram obtidos em ótimos rendimentos que variaram entre 80-89% (tabela 5) e demonstraram ser estáveis, através do ponto de fusão.

Tabela5: Rendimento da reação de formação dos derivados azidas e características dos compostos.

					
Substituinte R	Código	Rendimentos (%)	P.F.(°C)	R.f.*	Sólido de Cor
	35	89	52-53	0,87	Branco
	36	80	88 – 89	0,80	Branco
	37	85	51-52	0,90	Branco
	38	87	55-56	0,70	Branco

*R.f.no sistema Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v).

Os compostos **35-38** tiveram sua identificação feita principalmente pela análise dos espectros de IV, visto que seus espectros de RMN ^1H não apresentaram modificações significativas, quanto a deslocamento de sinais, com relação ao espectro dos derivados isoxazóis (**30-34**). Nos espectros de IV é possível observar as bandas características do grupamento azido, as quais apareceram em 2100 cm^{-1} para o derivado **35** (apresentado como exemplo na figura 14), 2098 cm^{-1} para o derivado **36**, 2106 cm^{-1} para o derivado **37** e 2102 cm^{-1} para o derivado **38**.

Figura14: Espectro de IV (KBr) do composto **35**

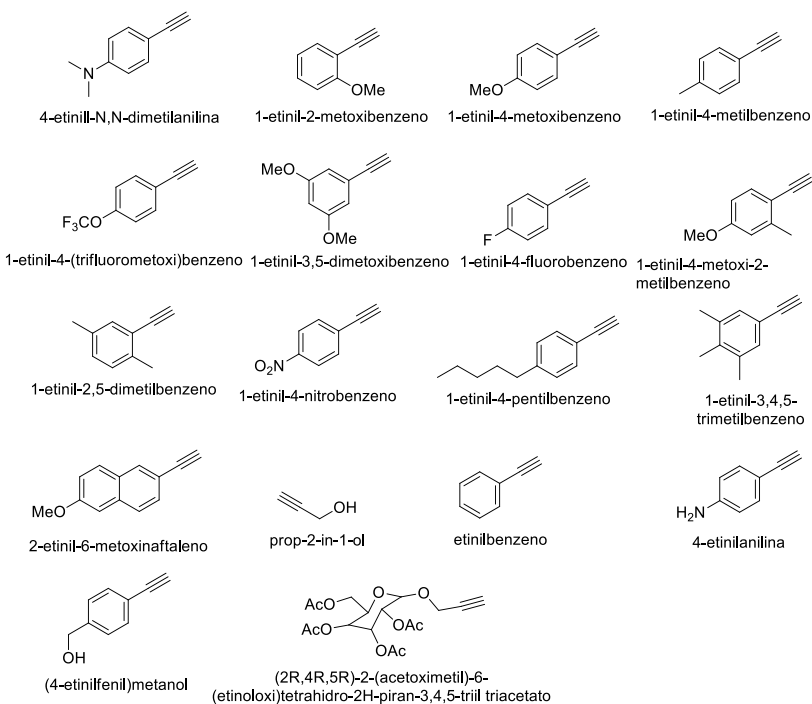
3.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS TRIAZÓLICOS

Como mencionado anteriormente, os derivados triazólicos foram obtidos a partir dos intermediários azida **35-38**, pela reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (I), empregando alcinos comerciais apresentados na figura 16 (HIMO et al., 2005; CARVALHO et al., 2010).

Os alcinos selecionados apresentam uma ampla diversidade estrutural abrangendo substituintes nitro, fluor e até mesmo um alcino de glicose¹. Esta diversidade estrutural pode levar a diferenças significativas das propriedades físico-químicas o que irá auxiliar nos estudos posteriores de relação estrutura e atividade.

¹Agradeço à colega de laboratório Ana Luisa Morotti pela preparação do alcino de glicose

Figura15: Estrutura química dos alcinos (**g**) disponíveis utilizados para reação de cicloadição 1,3-dipolar.



As reações entre os derivados azidos (**f**) e os alcinos (**g**) foram conduzidas na presença de CuSO_4 e ascorbato de sódio, em DMF e sob irradiação por micro-ondas em um tubo fechado a 150W potência, 70°C , durante 10 minutos (CARVALHO et al., 2010). Foram testados diferentes tempos reacionais, com acompanhamento da reação por CCD, sob luz UV, observando que em cinco minutos ainda havia a presença do material de partida, já em 10 minutos a reação havia sido desenvolvida completamente, mostrando que a irradiação por micro-ondas foi essencial no decorrer da reação uma vez que permitiu a redução significativa do tempo reacional da cicloadição.

Conforme a análise por CCD foi verificado a formação geralmente de um único produto. A ocorrência de um produto secundário foi observado com os alcinos 4-etinilanilina e 2-etinil-1,4-dimetilbenzeno. Os produtos secundários estavam sempre em baixa

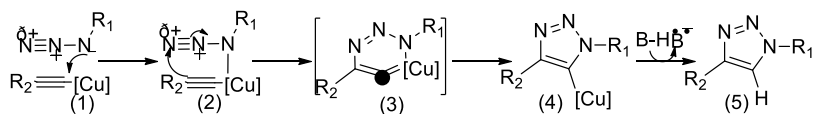
proporção de acordo com a observação cromatográfica dificultando seu isolamento e consequentemente sua identificação.

Após os processos de purificação empregados os compostos encontram-se com um alto grau de pureza, visto que apresentaram uma faixa de ponto de fusão bem definidos em torno de 1,0 °C (CONSTANTINO; SILVA; DONATE, 2004). Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C ou HSQC e de massas de alta resolução também contribuem para se inferir essa característica de pureza dos compostos.

Os rendimentos obtidos variaram de 50-99%, exceto para alguns compostos **76**, **94**, **77**, **78**, **103**, **92** e **110** que tiveram rendimento respectivamente de 47, 43, 42, 38, 36, 17 e 26. Essas diferenças de rendimento podem estar relacionadas ao processo de purificação, especialmente com os derivados com grupamento amina, sugerindo a possibilidade de perda de composto para a fase aquosa na hora da extração ou retenção dos compostos no processo cromatográfico, decorrente da adesão a sílica. Pode se notar que os grupos substituintes dos alcinos, sejam retiradores ou doadores de elétrons (incluindo suas posições orto, meta, para) de ligação não influenciaram o desenvolver da reação, visto que todos os compostos propostos foram obtidos.

Um mecanismo proposto para essa reação envolve a participação de substâncias classificadas como 1,3-dipolar (dipolo) e um alcino (dipolarófilo) que reagem entre si em um processo concertado, envolvendo um estado de transição de seis elétrons, formando um ciclo de cinco membros (esquema 15). Primeiramente, o cobre [Cu(I)] e o alcino terminal formam o acetileto de cobre, conforme apresentado no esquema 10 (pag 49). Esse por sua vez se complexa ao nitrogênio nucleofílico da azida (1). A seguir, ocorre o ataque do carbono β -vinilidênico do acetileto de cobre ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida, levando à formação da primeira ligação C-N (2) e gerando um metalociclo instável de seis membros (3). Por fim, ocorre a contração do anel, resultando na formação da triazolila de cobre (4), a qual sofre protonólise para formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (5) (ROSTOVTSEV et al., 2002; HIMO et al., 2005; FREITAS et al., 2011).

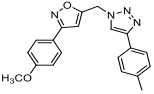
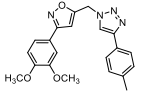
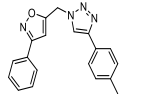
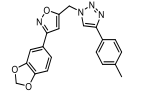
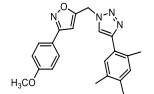
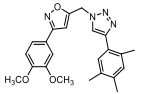
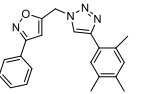
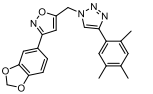
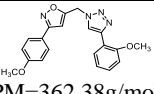
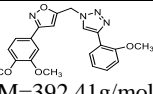
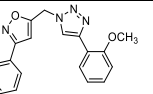
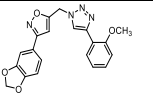
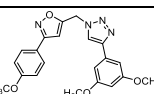
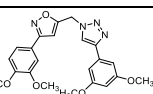
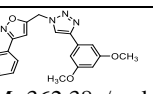
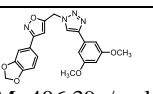
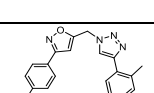
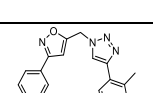
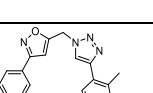
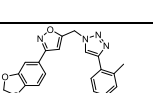
Esquema 15: Mecanismo de reação simplificado da formação do anel 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído.

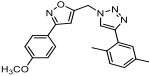
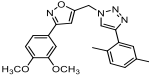
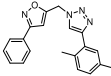
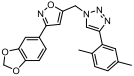
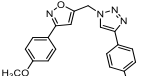
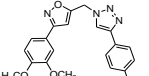
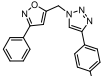
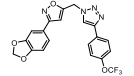
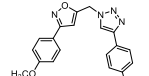
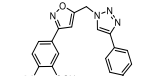
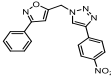
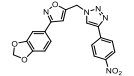
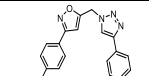
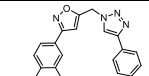
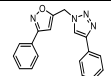
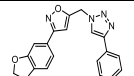
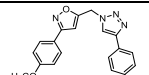
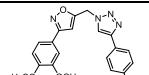
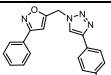
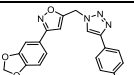


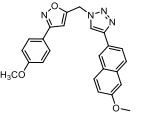
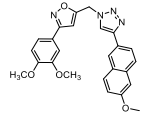
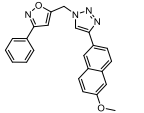
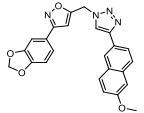
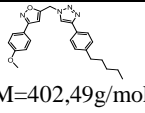
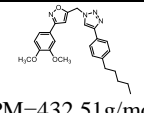
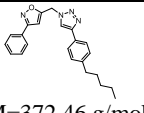
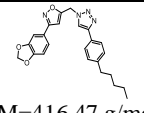
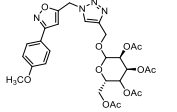
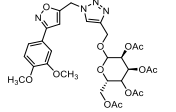
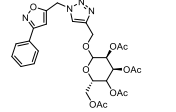
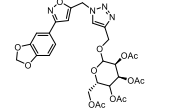
Os compostos obtidos são apresentados na tabela 6 assim como seus rendimentos observados. A tabela foi organizada de modo a permitir a comparação dos rendimentos obtidos, conforme o aldeído de partida, no sentido vertical, e alcino utilizado como dipolarófilo, na horizontal.

Tabela6: Derivados triazólicos.

ID	Estrutura	%	ID	Estrutura	%	ID	Estrutura	%	ID	Estrutura	%
39	 PM=286,29g/mol	96	57	 PM=316,31g/mol	92	75	 PM=256,26g/mol	74	93	 PM=300,27g/mol	65
40	 PM=347,37g/mol	64	58	 PM=377,4g/mol	50	76	 PM=317,34g/mol	47	94	 PM=361,36 g/mol	43
41	 PM=362,38g/mol	86	59	 PM=392,41g/mol	87	77	 PM=332,36/mol	42	95	 PM=376,37g/mol	94
42	 PM=362,38g/mol	89	60	 PM=392,41g/mol	62	78	 PM=332,36/mol	38	96	 PM=376,37g/mol	85
43	 PM=332,36g/mol	71	61	 PM=362,38g/mol	92	79	 PM=302,33/mol	76	97	 PM=346,34g/mol	76

Continuação da Tabela 6: Derivados triazólicos											
44	 PM=346,38g/mol	82	62	 PM=376,41g/mol	93	80	 PM=316,36/mol	84	98	 PM=360,37g/mol	98
45	 PM=374,44g/mol	89	63	 PM=404,46g/mol	97	81	 PM=344,41g/mol	49	99	 PM=388,42g/mol	88
46	 PM=362,38g/mol	86	64	 PM=392,41g/mol	95	82	 PM=332,36/mol	88	100	 PM=376,37/mol	76
47	 PM=392,41g/mol	82	65	 PM=422,43g/mol	96	83	 PM=362,38g/mol	76	101	 PM=406,39g/mol	60
48	 PM=376,41g/mol	90	66	 PM=406,43g/mol	82	84	 PM=346,38 g/mol	92	102	 PM=390,39g/mol	94

Continuação da Tabela 6: Derivados triazólicos											
49	 PM=360,41 g/mol	86	67	 PM=390,44 g/mol	97	85	 PM=330,38 g/mol	88	103	 PM=374,39 g/mol	36
50	 PM=416,35 g/mol	94	68	 PM=446,39 g/mol	89	86	 PM=386,33 g/mol	77	104	 PM=430,34 g/mol	98
51	 PM=377,35 g/mol	82	69	 PM=407,38 g/mol	78	87	 PM=347,33 g/mol	89	105	 PM=391,34 g/mol	81
52	 PM=350,35 g/mol	89	70	 PM=380,37 g/mol	88	88	 PM=320,32 g/mol	68	106	 PM=364,33 g/mol	71
53	 PM=375,42 g/mol	86	71	 PM=405,45 g/mol	65	89	 PM=345,4 g/mol	87	107	 PM=389,41 g/mol	93

Continuação da Tabela 6: Derivados triazólicos											
54	 PM=412,44g/mol	89	72	 PM=442,47g/mol	92	90	 PM=382,41g/mol	99	108	 PM=426,42g/mol	65
55	 PM=402,49g/mol	96	73	 PM=432,51g/mol	94	91	 PM=372,46 g/mol	97	109	 PM=416,47 g/mol	91
56	 PM=616,57g/mol	64	74	 PM=646,6g/mol	69	92	 PM=586,55g/mol	17	110	 PM=630,56 g/mol	26

ID: Identificação dos compostos. % : rendimento reacional.

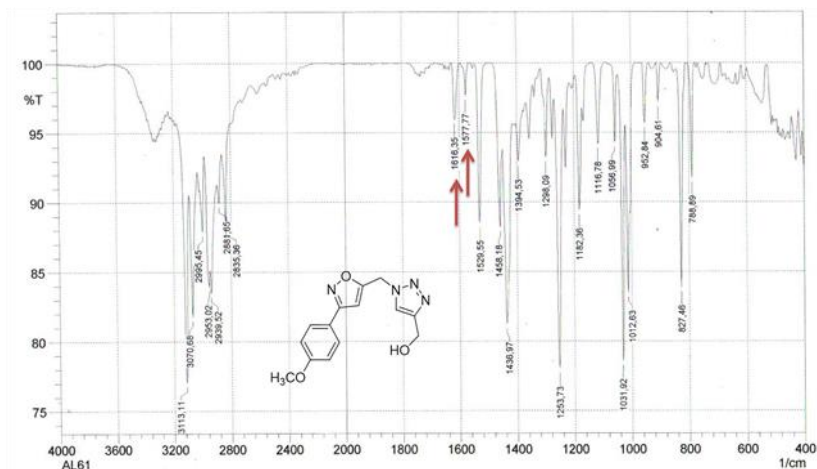
3.2.1 Caracterizações dos compostos triazólicos

A caracterização dos triazóis foi feita através das análises espectroscópica de IV, RMN ^1H , ^{13}C ou HSQC (para alguns derivados) e espectrometria de massas (LC-MS) de alta resolução. Cabe ressaltar que para fins ilustrativos a numeração dos compostos adotada para as análises não segue a numeração da nomenclatura dos mesmos, a qual está de acordo com as regras da IUPAC.

A seguir serão apresentados e discutidos os dados do composto **39**, uma vez que os outros compostos (**40-110**) apresentam características espectroscópicas similares.

A espectroscopia no IV foi utilizada como ferramenta inicial para identificação rápida da formação dos compostos. No espectro, apresentado na figura 17, se observa inicialmente a ausência da banda referente ao grupamento N_3 do material de partida em aproximadamente 2100 cm^{-1} e a presença de bandas em 3400 cm^{-1} aproximadamente, referente ao estiramento O-H, em 3113 cm^{-1} , referente à ligação C-H de carbono sp^2 ; em 2835 cm^{-1} , referente ao estiramento C-H ($\text{CH}_3\text{-O}$); em 1616 cm^{-1} , referente a ligação C=N; em 1577 cm^{-1} , relacionado com a ligação N=N; em 1253 cm^{-1} , relacionada com a ligação do grupo $\text{CH}_3\text{-O-}$, em 1031 cm^{-1} , referente ao estiramento C-O do grupo CH_2OH e em 827 cm^{-1} , referente à para-substituição do anel aromático.

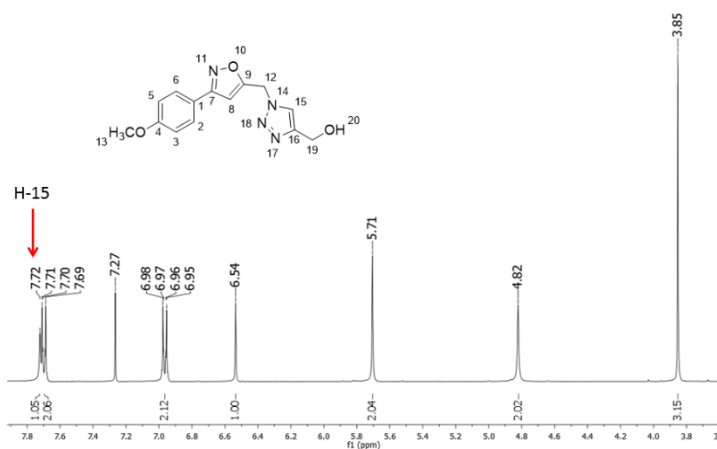
Figura 16: Espectro IV (KBr) do composto **39**



A confirmação do derivado triazol foi feita pelas análises de RMN de ^1H e ^{13}C .

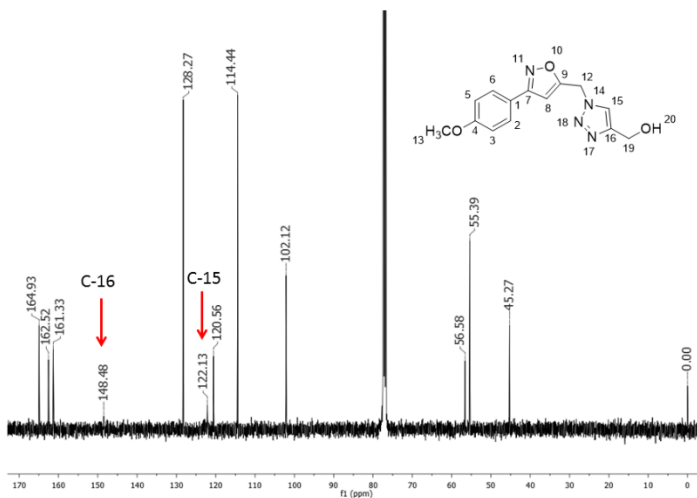
No espectro de RMN ^1H (figura 18) é possível observar: um simpleto em δ 7,72, referente ao hidrogênio do anel triazol H-15; e um simpleto δ 6,54 integrando para um hidrogênio, referente ao hidrogênio do anel isoxazol H-8; dois dupletos em δ 7,70 e 6,96, referentes aos quatro hidrogênios do anel aromático, H-2,6 e H-3,5 respectivamente; dois simpletos em δ 5,71 e 4,82, cada um integrando para dois, referentes aos H-metilênicos 12 e H-19 respectivamente e por fim, um simpleto em δ 3,85 integrando para 3 hidrogênios, caracterizando a presença da metoxila.

Figura17:Espectro RMN ^1H (400 MHz) do composto **39** em CDCl_3 .



Através do espectro de RMN ^{13}C (figura 19) é possível observar os sinais dos carbonos quaternário C16 em δ 148.5 e terciário C15 em δ 122.1 referentes ao anel triazólico respectivamente. Outros quatro carbonos quaternários o C1, C4, C7 e C9 aparecem em δ 120,56, 162,5, 191,33 e 164,9 respectivamente, é possível observar os carbonos referente ao anel aromático C2,6 e C5,3 em δ 128,3 e δ 114,4 respectivamente. O C8 é observado em δ 102.12, os dois carbonos metilênicos C12 e C19 aparecem em δ 45,3 e δ 56,6 respectivamente, e por ultimo o sinal do C13 é observado em δ 55,4.

Figura18:Espectro RMN¹³C (125 MHz) do composto **39** em CDCl₃.



Todos os compostos foram analisados via LC-MS. Os espectros apresentaram um pico referente ao íon pseudomolecular $[M+1]^+$. Os compostos **39-56** apresentaram fragmentação semelhante ao do composto **45** (esquema 16) onde podemos observar o pico m/z 375.1999 referente $[M+1]^+$ (figura 20). A perda do anel triazol é indicado pelo pico m/z 188, o que se fragmenta pela eliminação de fragmento neutro de massa 28. Um sinal correspondente ao íon dimérico $[2M+H]^+$ também pode ser observado para alguns compostos, m/z 749, sendo que esse pode ser justificado pela reação íon mais molécula.

Esquema 16: Padrão de fragmentação do compoto**45**

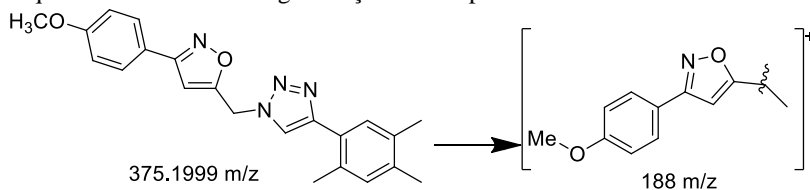
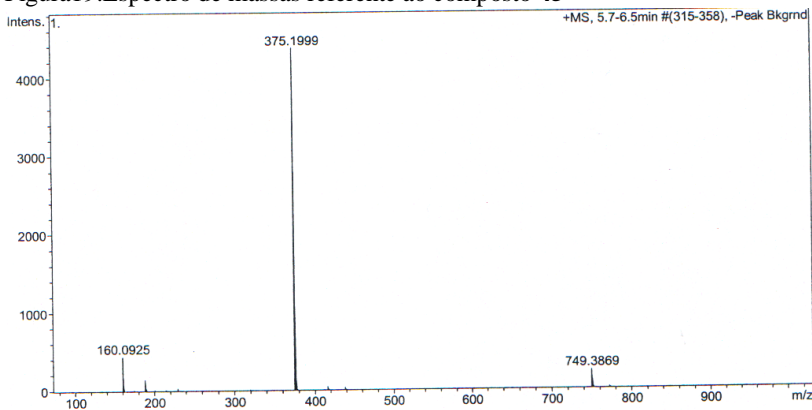
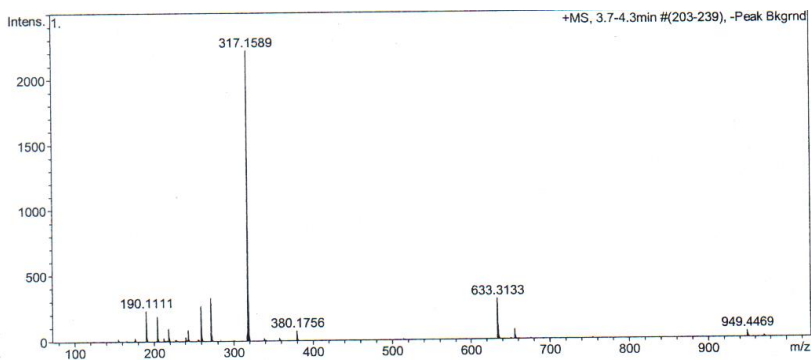
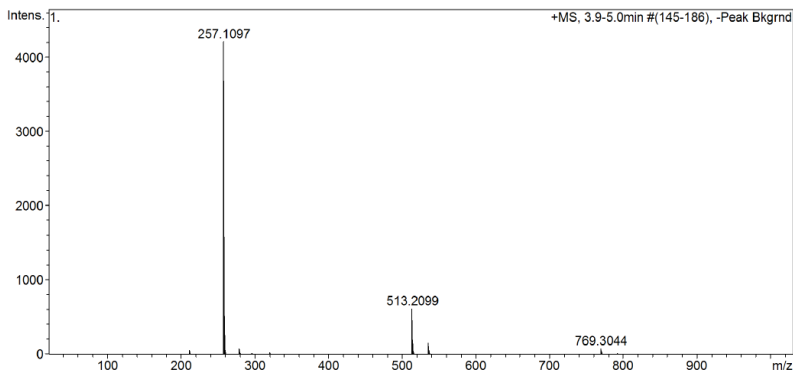
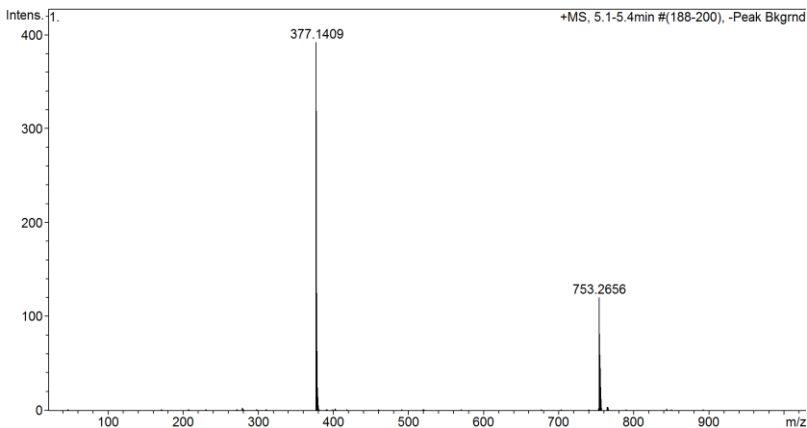


Figura19: Espectro de massas referente ao composto **45**

A outra série de compostos triazólicos **57-74** é ilustrada pelo espectro de massas do composto **57** (figura 21), o qual também apresenta um picocaracterístico $[M+H]^+$, em m/z 317,1519, assim como um pico correspondente a $[2M+H]^+$, em m/z 633,3133.

Figura20: Espectro de massas referente ao composto **57**

Quanto a análise dos espectros de massas, os compostos **75-110**, apresentaram, de modo geral, o pico do íon $[M+H]^+$, a título de ilustração os espectros dos composto **75**(figura 22) e **96**(figura 23) apresentam este sinal em m/z 257,1097 e 377,1409, bem como o pico correspondente $[2M+H]^+$.

Figura21:Espectro de massas do composto **75**Figura22:Espectro de massas do composto **96**

A caracterização dos compostos e o grau de pureza dos mesmos são dados que irão contribuir para estabelecer confiança e certeza dos resultados nos ensaios biológicos frente à enzima tripanotona redutase, previsto para este trabalho.

Para estabelecer alguns parâmetros associados com a solubilidade destes compostos (**39-110**) foi utilizado o programa “StarDrop 5” o qual calculou os cinco parâmetros associados com a solubilidade e a permeabilidade de fármaco por via oral. Os requisitos são; massa molecular (M.M) menor ou igual a 500 g/mol, Log P

(lipofilicidade) menor ou igual a 5, área de superfície polar (PSA) menor ou igual a 140 Å, número de doadores ligação hidrogênio (nDLH) menor ou igual a 5 e número de aceptores de ligação hidrogênio (nALH) menor ou igual a 10. Moléculas que violam uma ou mais dessas regras podem ter problemas com a biodisponibilidade oral (LIPINSKI, 2001). Os dados obtidos através dos cálculos computacionais estão descritos na tabela 7.

Tabela 7: Dados dos cinco parâmetros globalmente associados com a solubilidade e a permeabilidade de um composto.

Amostra	M.M	Log P	SPA	nDLH	nALH
39	286,1	1,680 +/- 0,4351	86,20 +/- 0	1	7
40	347,1	3,271 +/- 0,4351	91,99 +/- 0	1	7
41	362,1	3,051 +/- 0,4351	86,20 +/- 0	1	7
42	362,1	3,806 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
43	332,1	3,948 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
44	346,1	4,273 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
45	374,2	4,911 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
46	362,1	3,784 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
47	392,1	3,647 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
48	376,2	4,149 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
49	360,2	4,592 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
50	416,1	4,283 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
51	377,1	3,845 +/- 0,4351	111,8 +/- 0	0	9
52	350,1	3,839 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
53	375,2	3,842 +/- 0,4351	69,21 +/- 0	0	7
54	412,2	4,841 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
55	402,2	5,306 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
56	616,2	2,150 +/- 0,4351	189,6 +/- 0	0	16
57	316,1	1,595 +/- 0,4351	95,43 +/- 0	1	8
58	337,1	3,130 +/- 0,4351	101,2 +/- 0	1	8

Continuação da tabela 7

59	392,1	2,943 +/- 0,4351	95,43 +/- 0	1	8
60	392,1	3,647 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
61	362,1	3,806 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
62	376,2	4,149 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
63	404,2	4,816 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
64	392,1	3,631 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
65	422,2	3,464 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
66	406,2	4,000 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
67	390,2	4,484 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
68	446,1	4,131 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
69	407,1	3,665 +/- 0,4351	121,0 +/- 0	0	10
70	380,1	3,752 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
71	405,2	3,706 +/- 0,4351	78,44 +/- 0	0	8
72	442,2	4,630 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	7
73	432,2	5,142 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
74	646,2	2,032 +/- 0,4351	198,9 +/- 0	0	17
75	256,1	1,731 +/- 0,4351	76,97 +/- 0	1	6
76	317,1	3,373 +/- 0,4351	82,76 +/- 0	1	6
77	332,1	3,122 +/- 0,4351	76,97 +/- 0	1	6
78	332,1	3,948 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
79	302,1	4,054 +/- 0,4351	56,74 +/- 0	0	5
80	316,1	4,366 +/- 0,4351	56,74 +/- 0	0	6
81	344,2	4,977 +/- 0,4351	56,74 +/- 0	0	5
82	332,1	3,914 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
83	364,2	3,384 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
84	348,2	3,896 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
85	330,1	4,671 +/- 0,4351	56,74 +/- 0	0	5
86	386,1	4,398 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
87	347,1	3,991 +/- 0,4351	102,6 +/- 0	0	8
88	320,1	3,905 +/- 0,4351	56,74 +/- 0	0	5

Continuação da tabela 7

89	345,2	3,953 +/- 0,4351	59,98 +/- 0	0	6
90	382,1	5,036 +/- 0,4351	65,97 +/- 0	0	6
91	372,2	5,440 +/- 0,4351	56,74 +/- 0	0	5
92	586,2	2,255 +/- 0,4351	180,4 +/- 0	0	15
93	300,1	1,190 +/- 0,4351	95,43 +/- 0	1	8
94	361,1	2,789 +/- 0,4351	101,2 +/- 0	1	8
95	376,1	2,583 +/- 0,4351	95,43 +/- 0	1	8
96	376,1	3,297 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
97	346,1	3,406 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
98	360,1	3,735 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
99	388,2	4,389 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
100	376,1	3,287 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
101	406,1	3,171 +/- 0,4351	93,66 +/- 0	0	9
102	390,1	3,640 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
103	374,1	4,060 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
104	430,1	3,847 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
105	391,1	3,329 +/- 0,4351	121,0 +/- 0	0	10
106	364,1	3,351 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
107	389,1	3,340 +/- 0,4351	78,44 +/- 0	0	8
108	426,1	4,331 +/- 0,4351	84,43 +/- 0	0	8
109	416,2	4,854 +/- 0,4351	75,20 +/- 0	0	7
110	630,2	1,779 +/- 0,4351	198,9 +/- 0	2	17

Analisando os dados obtidos computacionalmente, de modo geral os compostos estão enquadrados nos requisitos propostos para uma boa biodisponibilidade por via oral, sendo que os compostos **55, 73, 90 e 91** violaram uma das regras, tendo um log P maior que 5 e que os compostos **56, 74, 92 e 110** violaram três parâmetros, M.M, PSA, e nALH. A violação desses parâmetros pode levar esses compostos a terem problemas de solubilidade em ensaios realizados *in vivo*, quando administrados por via oral, portanto, esse problema pode ser contornado, por modificação da via de administração e até mesmo de elaboração de uma forma farmacêutica adequada.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1 Aparelhagem Analítica

Para a elucidação estrutural e caracterização dos compostos sintetizados, foram utilizados métodos espectroscópicos como a ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C), análise em Infravermelho (IV).

Os espectros de RMN foram realizados nos equipamentos Varian Oxford AS-400 (Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina), Bruker Advance DPX300 MHz e 400 MHz (Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – FCRRP-USP) e Bruker Advance DPX300 MHz e 500 MHz (University of Dundee).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em equipamento LC-MS, LC Agilent 1100 series acoplado a detector MS Bruker MicrOTOF (University of Dundee).

Os espectros de absorvância por IV foram obtidos por refletância difusa, em espectrofotômetro Shimadzu modelo Prestige-21 FTIR-8400 (Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Catarina).

4.1.2. Aparelhagem Laboratorial

O ponto de fusão não corrigido dos compostos sintetizados foi determinado através do equipamento MQAPF-301, Microquímica Equipamentos Ltda., com indicação digital da temperatura.

Na síntese dos compostos foi utilizado o aquecimento por micro-ondas, com um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por IV e medidor de pressão não invasivo em um tubo de vidro Pyrex de 10 mL. Outros aparelhos que contribuíram para a realização do trabalho, disponíveis no laboratório de química farmacêutica da UFSC evaporador rotatório Büchi V-700, balança Bioprecisa FA.2104 N e a câmara reveladora de ultravioleta (UV) Dist modelo GRC-03.

4.1.3 Reagentes solventes e outros materiais

Os solventes e reagentes foram convenientemente purificados, conformem métodos descritos na literatura (PERRIN; ARMAREGO; PERRIN, 1996). Os solventes foram adquiridos da Tedia Brazil, Merck®, Nuclear® e Vetec® e os reagentes da empresa Sigma-Aldrich®.

As reações foram monitoradas através de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando as cromatofolhas de alumínio de sílica gel SilicaPlate™ (TLC Plates) da Silicycle com indicador de fluorescência, agente cromogênio utilizado vanilina fosfórica (2,5 g de vanilina em 50 mL de etanol e 12,5 mL de ácido orto-fosfórico 85 %) (WAGNER & BLADT, 1996).

A purificação dos produtos obtidos e seus precursores foi realizada através de cromatografias em coluna utilizando as seguintes resinas como fase estacionárias sílica gel 60 da marca Merck® com as granulometrias de 0,040-0,063 mm; 0,063-0,20 mm e alumina neutra.

4.2. MÉTODO

4.2.1 Síntese de aldoximas

(E) 4-metoxibenzaldeído-oxima (23)

Uma mistura de 4-metoxibenzaldeído (500,0 mg; 3,7 mmol), cloridrato de hidroxilamina (514,0 mg; 7,4 mmol) e 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO) (414,0 mg; 3,7 mmol) foi submetida a irradiação por micro-ondas em tubo selado por 1 min., a 70 °C e 300 W. Ao final da reação foram adicionados 10,0 mL de HCl 5% e o produto bruto foi extraído com DCM (2 x 10,0 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida (ou em evaporador rotatório). A mistura foi purificada por cromatografia em coluna [Hexano:AcOEt, 70-30% (v/v)]. O produto foi obtido como sólido branco com 93% de rendimento (520,1 mg; 3,4 mmol). **F.M.:** C₈H₉NO₂. **M.M.:** 151,16 g/mol; **R.F.:** 0,60 [Hexano:AcOEt – 60-40% (v/v)]. **P.F.:** 42-44 °C. **IV (KBr):** 3500, 2839, 1508, 1251, 825 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,10 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,52 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,91 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 3,84 (3H, s).

(E)-3,4-dimetoxibenzaldeído oxima (24)

O composto (E)-3,4-dimetoxibenzaldeído oxima (24) foi preparado conforme metodologia descrita para o composto (23) e foi obtido como

sólido branco com 86% de rendimento (468,8 mg; 2,6 mmol). **F.M.:** C₉H₁₁NO₃. **M.M.:** 181,19 g/mol. **P.F.:** 93-94 °C. **R.F.:** 0,31 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3448, 2839, 1602, 1583, 1512, 1458, 1417, 1267, 1155, 1018, 968, 860, 758 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,07 (1H, s), 7,32 (1H, d, *J*=2,0 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=8,3, 2,0 Hz), 6,84 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 3,92 (3H, s), 3,91 (3H, s).

(E)-benzaldeído oxima (25)

O composto (E)-benzaldeído oxima(25) foi preparado conforme metodologia descrita para o composto (23) e foi obtido como sólido branco com 98% de rendimento (2,3 g; 2,3 mmol). **F.M.:** C₇H₇NO. **M.M.:** 121,14 g/mol. **P.F.:** 34-35 °C. **R.F.:** 0,6 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3242, 2893, 1633, 1577, 1492, 1444, 1303, 1209, 1074, 950, 869, 754, 690, 646 cm⁻¹. Confirmação com amostra adquirida comercialmente.

(E)-benzo [1,3] dioxole-5-carbaldeído oxima(26)

O composto (E)-benzo[1,3] dioxole-5-carbaldeído oxima (26) foi preparado conforme metodologia descrita para o composto (23) e foi obtido como sólido branco com 60% de rendimento (338,5 mg; 2,0 mmol). **F.M.:** C₈H₇NO₃. **M.M.:** 165,15 g/mol. **P.F.:** 111-112 °C. **R.F.:** 0,62 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3145, 2802, 1604, 1496, 1255, 1107, 1035, 962, 945, 929, 846, 802, 734 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,53 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,17 (1H, d, *J*=1,6 Hz), 6,96 (1H, dd, *J*=8,0, 1,6 Hz), 6,81 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 5,99 (2H, s). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 150,1; 149,5; 148,4; 126,4; 123,1; 108,5; 105,8; 101,6.

4.2.2. Síntese dointermediárioisoxazol

3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metanol (27)

A uma solução de E/Z-4-metoxibenzaldeído oxima(23) (790,0 mg; 5,27 mmol) em DMF (15,8 mL), foi adicionada, lentamente, uma porção de N-clorosuccinimida (NCS) e observou-se o aumento da temperatura (caso não aconteça a elevação da temperatura adicionar 50,0 µL de HCl 1N e a temperatura deverá se elevar). Em seguida, agregou-se o restante de NCS a reação (774,2 mg; 5,80 mmol). A reação foi mantida sob agitação durante uma hora à t.a. e monitorada por CCD. Ao término da mesma, foram adicionados 20,0 mL de éter etílico e a reação foi extraída com solução saturada de NaCl (2 x 20,0 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e rota-evaporada. O cloreto de aril-

carboxiimidoil obtido foi diluído 3,8 mL de t-BuOH:H₂O (1:1) e em seguida foi adicionado álcool propargílico (340,0 µL; 5,80 mmol), CuSO₄ (7,5 mg; 0,05 mmol) diluído em 50,0 µL de água, ascorbato de sódio (104,40 mg; 0,53 mmol) e NaHCO₃ (1,3 g; 15,81 mmol). A reação permaneceu sob agitação durante 4 horas, sendo então diluída em AcOEt (20,0 mL) e extraída com H₂O (2 x 20,0 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada eo solvente rota evaporado. O composto foi purificado por coluna de sílica gel [Hexano:AcOEt, 8:2 (v/v)]. O isoxazol foi obtido como sólido amarelo claro com rendimento de 82% (890,0 mg; 4,3 mmol). **F.M.:** C₁₁H₁₁NO₃; **M.M.:** 205,21g/mol; **R.F.:** 0,40 [Hexano:AcOEt 60:40 % (v/v)]. **P.F.:** 90-92 °C. **IV (KBr):** 3352, 2837, 1610, 1527, 1431, 1259, 1082, 840, 802 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,74 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,98 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,52 (1H, s), 4,81 (2H, s), 3,86 (3H, s). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,5; 162,1; 161,0; 128,2; 121,4; 114,3; 99,8; 56,7; 55,4.

3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metanol (28)

A uma solução de E/Z-oxima-3,4-dimetoxibenzaldeído (**24**) (200,0 mg, 1,03 mmol) em DMF (0,3 mL), foi adicionado NCS (150,4 mg; 1,13 mmol) e a mistura foi submetida à irradiação por micro-ondas em um tubo selado, durante 1 min., 35 °C e 150 W. A seguir foram adicionados álcool propargílico (65,0 µL; 1,13 mmol), CuSO₄ (1,56 mg; 0,01 mmol) diluído em 50,0 µL de água, ascorbato de sódio (20,3 mg; 0,10 mmol) e NaHCO₃ (344,0 mg; 4,10 mmol). A reação foi submetida novamente a irradiação por micro-ondas durante 10 minutos, nas mesmas condições previamente citadas. Ao término do tempo reacional, a mesma foi diluída em AcOEt (20,0 mL) e extraída com solução saturada de NaCl (2 x 20,0 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada eo solvente rota evaporado. O produto foi obtido como sólido branco com rendimento de 55% (259,66 mg, 1,10 mmol). **F.M.:** C₁₂H₁₃NO₄. **M.M.:** 235,24 g/mol. **P.F.:** 91–92 °C. **R.F.:** 0,12 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3352, 2837, 1610, 1527, 1431, 1259, 1082, 840, 802 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,74 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,98 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,52 (1H, s), 4,81 (2H, s), 3,86 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 171,5; 162,1; 161,0; 128,2; 121,4; 114,3; 99,8; 56,7; 55,4.

(3-fenilisoxazol-5-il) metanol (29)

O composto (3-fenilisoxazol-5-il) metanol(**29**) foi preparado conforme metodologia descrita para o composto (**28**), e foi obtido como um sólido amarelo claro com rendimento de 76% (27,36 mg, 0,16 mmol). **F.M.:**

$C_{10}H_9NO_2$. **M.M.:** 175,18 g/mol; **P.F.:** 47-48 °C. **R.F.:** 0,56 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3300, 3103, 2875, 1676, 1608, 1579, 1467, 1442, 1406, 1292, 1045, 989, 837, 767, 692 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, MeOD)** δ 7,83 (2H, ddd, $J=9,0, 4,0, 2,0$ Hz), 7,51–7,41 (3H, m), 6,76 (1H, s), 4,71 (2H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 171,8; 162,5; 130,1; 128,9; 128,8; 126,8; 100,0; 56,7.

(3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metanol (30)

O composto (3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metanol (**30**) foi preparado conforme metodologia descrita para o composto (**28**) e foi obtido como um sólido amarelo claro com rendimento de 54% (144,6 mg, 0,66 mmol). **F.M.:** $C_{11}H_9NO_4$; **M.M.:** 119,19 g/mol. **P.F.:** 75-76 °C. **R.F.:** 0,31 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3309, 2900, 1716, 1602, 1517, 1440, 1244, 1033, 935, 871, 810 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,28 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J=8,0, 1,6$ Hz), 6,86 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,47 (1H, s), 6,01 (2H, s), 4,78 (2H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 171,9; 162,2; 149,3; 148,4; 122,9; 121,3; 108,8; 107,1; 101,6; 100,0; 56,7.

4.2.3. Síntese do intermediário tosilado

(3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (31)

A uma solução de 3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metanol (**27**) (25,0 mg; 0,1 mmol) em $CH_2Cl_2:H_2O$ (1:1) na concentração molar de 10^{-4} mol/L, foi adicionado trietilamina (TEA) (1,68 μL ; 0,01 mmol) seguido do K_2CO_3 (25,0 mg; 0,2 mmol) e por fim, cloreto de 4-toluenossulfonila (34,0 mg; 0,2 mmol) dividido em 6 porções e adicionados a cada 10 minutos, até a primeira hora de reação. O pH da reação foi ajustado com NaOH para que ficasse entre 10-11, e a mesma permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente por 8 horas. A reação foi finalizada com a adição de 50,0 μL de TEA e deixando por 10 minutos em agitação. Em seguida foi adicionado CH_2Cl_2 (20,0 mL) e a reação foi extraída com solução saturada de NaCl (2 x 20,0 mL). À fase orgânica foi adicionado Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido através de rota evaporação. O resíduo obtido foi purificado por coluna de sílica gel [Hexano:AcOEt 80:20 % (v/v) em ordem crescente de polaridade]. O composto (**31**) foi obtido como sólido branco com rendimento de 76% (27,3 mg; 0,07 mmol). **F.M.:** $C_{18}H_{17}NO_5S$. **M.M.:** 359,4 g/mol. **P.F.:** 81-82 °C. **R.F.:** 0,62 [Hexano:AcOEt 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2839, 1529, 1357, 1255, 1170, 818 cm^{-1} . **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,3$

Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,50 (1H, s, H-8), 5,17 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,41 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 164,5; 162,1; 161,2; 145,5; 132,5; 130,0; 128,2; 128,0; 120,8; 114,4; 102,9; 61,2; 55,4; 21,7.

(3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (32)

O composto **(32)** foi preparado conforme metodologia descrita para o composto **(31)** e foi obtido como um sólido branco (26,3 mg, 0,07 mmol, 63% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$. **M.M.:** 389,42 g/mol; **P.F.:** 112-113 °C. **R.F.:** 0,24 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2837, 1583, 1525, 1469, 1355, 1174, 1018, 964, 813, 779, 734 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,82 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,35 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,35 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J=8,3, 2,0$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,54 (1H, s), 5,17 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,42 (3H, s).

(3-fenilisoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (33)

O composto **(33)** foi preparado conforme metodologia descrita para o composto **(31)** e foi obtido como um sólido branco (407 mg, 1,24 mmol, 49% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$. **M.M.:** 329,37 g/mol; **P.F.:** 93-94 °C. **R.F.:** 0,50 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3115, 1957, 1469, 1436, 1357, 1172, 1095, 939, 817, 767, 694 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7,81 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,76 – 7,68 (2H, m), 7,49 – 7,42 (3H, m), 7,34 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 6,55 (1H, s), 5,19 (2H, s), 2,40 (3H, s). **HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3)** δ_{C} 128,1; 126,8; 129,1; 130,0; 103,1; 61,1; 21,6.

(3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)isoxazol-5-il)metil-4-metilbenzenossulfonato (34)

O composto **(34)** foi preparado conforme metodologia descrita para o composto **(31)** e foi obtido como um sólido amarelo claro (51,7 mg, 0,14 mg, 57% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$. **M.M.:** 373,38 g/mol. **P.F.:** 84-85 °C. **R.F.:** 0,6 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3126, 2781, 1597, 1516, 1465, 1423, 1359, 1244, 1180, 1095, 1035, 954, 929, 873, 812, 744 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,81 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,35 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,25 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J=8,4, 2,0$ Hz), 6,87 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,46 (1H, s), 6,03 (2H, s), 5,30 (1H, s), 5,17 (2H, s), 2,43 (3H, s).

4.2.4. Síntese do derivadoazida

5 - (azidometil) -3 - (4-metoxifenil) isoxazol (35)

A uma solução de (3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil-4-metilbenzenossulfonato (**31**) (20,0 mg; 0,06 mmol) em 0,2 mL de DMF foi adicionada azida de sódio (NaN_3) (38,0 mg; 0,6 mmol). A reação foi submetida a irradiação por micro-ondas a 150 W de potência, 10 minutos e 70 °C. Ao final do tempo reacional a reação foi diluída em AcOEt (20,0 mL) e extraída com solução saturada de NaCl (2 x 20,0 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por coluna de sílica gel [Hexano:AcOEt, 90:10 % (v/v) em ordem crescente de polaridade]. O composto foi obtido como um sólido branco com 89% de rendimento (11,4 mg, 0,05 mmol). **F.M.:** $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. **M.M.:** 230,22 g/mol. **P.F.:** 52-53 °C. **R.F.:** 0,87 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2843, 2100, 1571, 1527, 1433, 1249, 1024, 810 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,75 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,55 (1H, s), 4,50 (2H, s), 3,87 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 166,8; 161,2; 159,9; 128,3; 121,0; 114,4; 101,1; 55,4; 45,5.

5 - (azidometil)-3- (3,4-dimetoxifenil) -isoxazol (36)

O composto (**36**) foi preparado conforme metodologia descrita para o composto (**35**) foi obtido como um sólido branco (386,0 mg, 1,48 mmol, 80% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 260,25 g/mol. **P.F.:** 88-89 °C. **R.F.:** 0,8 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2839, 2098, 1612, 1583, 1525, 1471, 1234, 1020, 912, 871, 854, 765 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J=8.3, 2.0$ Hz), 6,94 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6,57 (1H, s), 4,50 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,94 (3H, s).

5 - (azidometil)-3-fenilisoxazol (37)

O composto (**37**) foi preparado conforme metodologia descrita para o composto (**35**) e foi obtido como um sólido branco (209,6 mg, 1,05 mmol, 85% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. **M.M.:** 200,2 g/mol. **P.F.:** 51-52 °C. **R.F.:** 0,9 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3120, 2999, 2106, 1604, 1577, 1469, 1444, 1404, 1290, 1251, 1080, 950, 883, 773, 694 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,88 - 7,76 (2H, m), 7,53 - 7,40 (3H, m), 6,60 (1H, s), 4,50 (2H, s). **HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3)** δ_{C} 126,9; 129,5; 101,2; 45,5.

5 - (azidometil)-3-(benzo [1,3] dioxol-5-il)-isoxazol (38)

O composto (**38**) foi preparado conforme metodologia descrita para o composto (**35**) e foi obtido como um sólido amarelo claro (230,6 mg,

0,94 mmol, 87% de rendimento). **F.M.:** C₁₁H₈N₄O₃. **M.M.:** 244,21g/mol. **P.F.:** 55-56°C. **R.F.:** 0,7[Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3126, 2781, 2137, 2102, 1597, 1516, 1465, 1423, 1359, 1244, 1180, 1095, 1035, 954, 929, 873, 812, 744 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,33 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 7,27 (1H, q, *J*=8,1, 1,7 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=8,1 Hz), 6,52 (1H, s), 6,04 (2H, s), 4,49 (2H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 166,9; 162,7; 149,4; 148,3; 122,5; 121,3; 108,7; 106,9; 101,5; 101,1; 45,5.

4.2.5. Síntese dos derivados triazólicos

Procedimento Geral: A uma solução de 5 - (azidometil) -3 - (4-metoxifenil) isoxazol (0,25 mg; 0,11 mmol) em 0,2 mL de DMF, foram adicionados CuSO₄ (8,7 mg; 0,054 mmol) diluído em 50,0 μL de água, ascorbato de sódio (5,4 mg; 0,027 mmol) e por fim, o alcino (0,218 mmol). A reação foi submetida à irradiação por micro-ondas a 150W potência, 70°C, durante 10 min. Ao término do tempo reacional a solução foi diluída em AcOEt e extraída com solução saturada de NaCl (2 x 20,0 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto foi submetido à purificação em coluna de sílica gel [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)].

(1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (39)

O produto foi obtido como sólido branco (30 mg, 0,10 mmol, 96% de rendimento). **F.M.:** C₁₄H₁₄N₄O₃. **M.M.:** 286,29 g/mol. **P.F.:** 120-123°C. **R.F.:** 0,05[Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3113, 2835, 1616, 1577, 1529, 1253, 1031, 827 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,72 (1H, s), 7,70 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,96 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,54 (1H, s), 5,70 (2H, s), 4,82 (2H, s), 3,85 (3H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 164,9; 162,5; 161,3; 148,5; 128,3; 122,1; 120,5; 114,4; 102,1; 56,6; 55,4; 45,3. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₁₄H₁₅N₄O₃ 287,1144; obtido 287,1334 [M + H]⁺.

4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (40)

O produto foi obtido como sólido amarelo (24,5 mg, 0,07 mmol, 64% de rendimento). **F.M.:** C₁₉H₁₇N₅O₂. **M.M.:** 347,37 g/mol. **P.F.:** 205-207 °C. **R.F.:** 0,08[Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3361, 3130, 2817, 1612, 1577, 1529, 1429, 1249, 833 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,79(1H, s), 7,70 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,63 (2H, d, *J* = 8,7 Hz),

6,96 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,53 (1H, s), 5,73 (2H, s), 3,85 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 169,2; 166,5; 165,2; 152,9; 150,8; 132,2; 130,9; 124,4; 124,1; 122,8; 119,3; 118,3; 106,0; 59,2; 49,2. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$ 348,1460; obtido 348,1721 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (41)

O produto foi obtido como sólido branco (34,0 mg, 0,09 mmol, 86% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 362,38 g/mol. **P.F.:** 203-204 °C. **R.F.:** 0,22 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3113, 2837,1614, 1577, 1529, 1435, 1251, 1043, 827 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,00 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,62 (1H, s), 5,78 (2H, s), 4,69 (2H, s), 3,86 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,2; 162,6; 161,3; 148,4; 141,7; 128,7; 128,2; 127,3; 125,7; 120,4; 114,4; 104,5; 102,2; 64,0; 55,2; 45,2. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ 363,1457; obtido 363,1724 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4 - (4-metoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (42)

O produto foi obtido como sólido branco (35,2 mg, 0,10 mmol, 89% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 362,38 g/mol. **P.F.:** 196-198 °C. **R.F.:** 0,34 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2835, 1614, 1577, 1529, 1435, 1251,1180, 1029, 827 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,85 (1H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,96 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,55 (1H, s), 5,75 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,85 (3H, s), 1,25 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,4; 162,8; 161,5; 160,0; 148,6; 128,4; 127,3; 122,6; 120,6; 119,8; 114,6; 114,6; 102,4; 55,5; 55,4; 45,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ 363,1457; obtido 316,1676 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (43)

O produto foi obtido como sólido branco (25,8 mg, 0,08 mmol, 71% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. **M.M.:** 332,36 g/mol. **P.F.:** 154-158 °C. **R.F.:** 0,45 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2835, 1616, 1577, 1531, 1253, 1030, 827, 761 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,94 (1H, s), 7,86 – 7,81 (2H, m), 7,73 – 7,68 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,43 (2H, dd, $J = 8,1, 6,8$ Hz), 7,38 – 7,32 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,99 – 6,94 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,56 (1H, s), 5,76 (2H, s), 3,85 (3H, s). **RMN ^{13}C**

(100 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 162.5, 161.3, 148.7, 130.0, 128.9, 128.5, 128.3, 125.8, 120.6, 119.9, 114.4, 102.1, 55.4, 45.4. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para C₁₉H₁₇N₄O₂ 333,1351; obtido 333,1558 [M + H]⁺.

1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (44)

O produto foi obtido como sólido branco (31,0 mg, 0,09 mmol, 82% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₈N₄O₂. **M.M.:** 346,38g/mol. **P.F.:** 178–179 °C. **R.F.:** 0,48 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2835, 1614, 1577, 1529, 1454, 1251, 1035, 815 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,84 (1H, s), 7,67 (2H, d, *J*=9,0 Hz), 9,64 (2H, d, *J*=8,0 Hz), 7,17 (2H, d, 8,0 Hz), 6,91 (2H, d, *J*=9,0 Hz), 6,50 (1H, s), 5,70 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,32 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,4; 162,7; 161,5; 148,9; 138,5; 129,7; 128,4; 127,4; 125,9; 120,8; 119,6; 114,6; 102,2; 55,5; 45,5; 21,4. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para C₂₀H₁₉N₄O₂ 347,1508; obtido 347,1663 [M + H]⁺.

1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (45)

O produto foi obtido como sólido branco (36,5 mg, 0,1 mmol, 89% de rendimento). **F.M.:** C₂₂H₂₂N₄O₂. **M.M.:** 374,44 g/mol. **P.F.:** 127-128 °C. **R.F.:** 0,54 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2835, 1610, 1531, 1427, 1255, 1176, 1033, 829 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,80 (1H, s), 7,71 (2H, d, *J*=9,0 Hz), 7,58 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,96 (2H, d, *J*=9,0 Hz), 6,56 (1H, s), 5,77 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,26 (6H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,5; 162,7; 161,5; 148,2; 137,0; 134,4; 132,8; 132,4; 130,1; 128,4; 126,9; 121,8; 120,9; 114,6; 102,1; 55,5; 45,5; 20,9; 19,5; 19,3. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para C₂₂H₂₃N₄O₂ 375,1821; obtido 375,1999 [M + H]⁺.

4 - (2-metoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (46)

O produto foi obtido como sólido branco (34,0 mg, 0,09 mmol, 86% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₈N₄O₃. **M.M.:** 362,38 g/mol. **P.F.:** 122–123 °C. **R.F.:** 0,42 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2833, 1612, 1577, 1529, 1433, 1253, 1178, 1030, 831, 752 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,36 (1H, dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz), 8,22 (1H, s), 7,70 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,33 (1H, ddd, *J* = 8,3, 7,5, 1,7 Hz), 7,09 (ddd, *J* = 8,3, 7,7, 1,0 Hz), 6, (1H, dd, 7,5, 1,0), 6,95 (2H, d, *J*=8,9 Hz), 6,50 (1H, s), 5,76 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,84 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ

165,9; 162,7; 161,5; 155,9; 144,2; 129,4; 128,4; 127,9; 123,5; 121,2; 120,9; 119,1; 114,6; 110,9; 101,9; 55,6; 55,5; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $C_{20}H_{19}N_4O_3$ 363.1457; obtido 363.1630 $[M + H]^+$.

4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (47)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (35,0 mg, 0,09 mmol, 82% de rendimento). **F.M.:** $C_{21}H_{20}N_4O_4$. **M.M.:** 392,41 g/mol. **P.F.:** 142–143 °C. **R.F.:** 0,31 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2837, 1620, 1591, 1529, 1429, 1255, 1157, 1043, 860, 831, 730 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,92 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 7,00 (2H, d, $J=2,0$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 6,56 (1H, s), 6,46 (1H, t, $J=2,0$ Hz), 5,75 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,84 (6H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 165,2; 162,7; 161,5; 161,4; 148,7; 132,0; 128,4; 120,8; 120,3; 114,6; 103,9; 102,2; 101,2; 55,7; 55,5; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $C_{21}H_{21}N_4O$ 393,1563; obtido 393,1803 $[M + H]^+$.

4 - (4-metoxi-2-metilfenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (48)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (37,0 mg, 0,10 mmol, 90% de rendimento). **F.M.:** $C_{21}H_{20}N_4O_3$. **M.M.:** 376,41 g/mol. **P.F.:** 151-152 °C. **R.F.:** 0,37 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2835, 1610, 1573, 1529, 1460, 1430, 1255, 1037, 831, 798 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,76 (1H, s), 7,74 – 7,67 (3H, m), 6,96 (2H, d, $J=9$ Hz), 6,85 – 6,79 (2H, m), 6,56 (1H, s), 5,76 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,44 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 165,4; 162,7; 161,5; 159,7; 148,0; 137,4; 130,4; 128,4; 122,3; 121,5; 120,8; 116,5; 114,6; 111,6; 102,1; 55,5; 55,4; 45,44 21,7. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $C_{21}H_{21}N_4O_3$ 377.1613; obtido 377.1847 $[M + H]^+$.

4 - (2,5-dimetilfenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (49)

O produto foi obtido como sólido branco (34,0 mg, 0,09 mmol, 86% de rendimento). **F.M.:** $C_{21}H_{20}N_4O_2$. **M.M.:** 360,41 g/mol. **P.F.:** 141–142 °C. **R.F.:** 0,59 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2835, 1614, 1575, 1529, 1435, 1370, 1253, 1182, 1028, 840, 813, 777 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,83 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,16 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J=7,8, 1,6$ Hz), 6,97

(2H, d, $J=9,0$ Hz), 6,56 (1H, s), 5,78 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,36 (3H, s), **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,4; 162,7; 161,5; 148,2; 135,8; 132,5; 131,0; 129,6; 129,3; 129,3; 128,4; 122,1; 120,8; 114,6; 102,2; 55,5; 45,5; 21,0; 21,0. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ 361,1664; obtido 361,1924 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (50)

O produto foi obtido como sólido branco (42,6 mg, 0,1 mmol, 94% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 416,35 g/mol. **P.F.:** 191–192 °C. **R.F.:** 0,32 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2841, 1612, 1575, 1529, 1435, 1282, 1215, 1161, 1031, 833 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,95 (1H, s), 7,86 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,58 (1H, s), 5,77 (2H, s), 3,85 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,0; 162,7; 161,4; 149,3; 147,3; 128,7; 128,3; 127,3; 121,4; 120,6; 120,5; 114,5; 102,3; 55,3; 45,3. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 417,1174; obtido 417,1481 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)- 4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (51)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (33,6 mg, 0,09 mmol, 82% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$. **M.M.:** 377,35 g/mol. **P.F.:** 175-177 °C. **R.F.:** 0,22 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2841, 1608, 1575, 1529, 1514, 1433, 1350, 1257, 1024, 827, 779 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 8,30 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,01 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,97 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,62 (1H, s), 5,80 (2H, s), 3,85 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 164,4; 162,7; 161,5; 147,6; 146,5; 136,3; 128,3; 126,3; 124,4; 121,3; 120,5; 114,5; 102,4; 55,4; 45,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$ 378,1202; obtido 378,1435 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4 - (4-fluorofenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (52)

O produto foi obtido como sólido branco (34,2 mg, 0,01 mmol, 89% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$. **M.M.:** 350,35 g/mol. **P.F.:** 190-193 °C. **R.F.:** 0,31 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2837, 1614, 1562, 1529, 1496, 1433, 1257, 1031, 831, 528 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,90 (1H, s), 7,84 – 7,76 (2H, m), 7,70 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,16 – 7,07 (2H, m), 6,96 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,57 (1H, s), 5,75 (2H, s), 3,85 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,1; 164,0; 162,7;

161,5; 148,0; 128,4; 127,8; 127,7; 126,5; 120,8; 119,8; 116,2; 116,0; 114,6; 102,3; 55,5; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{19}H_{16}FN_4O_2$ 351,1257; obtido 351,1510 $[M + H]^+$.

4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilbenzenamina (53)

O produto foi obtido como sólido amarelo (35,4 mg, 0,1 mmol, 86% de rendimento). **F.M.:** $C_{21}H_{21}N_5O_2$. **M.M.:** 375,42 g/mol. **P.F.:** 194-197 °C. **R.F.:** 0,19 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3327, 2837, 1614, 1568, 1527, 1446, 1427, 1365, 1255, 1026, 821, 800 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,81 (1H, s), 7,75 – 7,66 (2H, m), 7,71 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,82 (2H, s), 6,53 (1H, s), 5,73 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,01 (6H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 165,6; 162,7; 161,5; 150,7; 149,3; 128,4; 126,9; 120,9; 118,5; 114,6; 112,6; 102,1; 55,5; 45,5; 40,6. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{21}H_{22}N_5O_2$ 376,1773; obtido 376,2071 $[M + H]^+$.

4 - (6-metoxinaftalen-1-il) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (54)

O produto foi obtido como sólido branco (40,0 mg, 0,10 mmol, 89% de rendimento). **F.M.:** $C_{24}H_{20}N_4O_3$. **M.M.:** 412,44 g/mol. **P.F.:** 210 – 212 °C. **R.F.:** 0,35 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2837, 1614, 1577, 1529, 1440, 1253, 1209, 1028, 856, 819, 775 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, DMSO)** δ 8,79 – 8,74 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,00 – 7,93 (1H, m), 7,87 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,81 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 7,33 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,08 (1H, s), 7,03 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 5,98 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,79 (1H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 163,4; 162,4; 159,1; 135,5; 131,0; 130,1; 129,7; 128,9; 127,2; 125,6; 125,2; 122,0; 120,6; 116,0; 107,5; 103,5; 101,1; 101,0; 56,6; 56,6; 46,2. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{24}H_{21}N_4O_3$ 413,1613; obtido 413,1988 $[M + H]^+$.

1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-pentilfenil) -1H-1,2,3-triazol (55)

O produto foi obtido como sólido branco (42,3 mg, 0,11 mmol, 96% de rendimento). **F.M.:** $C_{24}H_{26}N_4O_2$. **M.M.:** 402,49 g/mol. **P.F.:** 150–151 °C. **R.F.:** 0,46 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2848, 1614, 1577, 1529, 1440, 1251, 1031, 819, 532 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,90 (1H, s), 7,74 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,70 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,24 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,54 (1H, s), 5,75 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,67 – 2,57 (2H, m), 1,70 – 1,57 (3H, m), 1,38 – 1,27

(4H, m), 0,89 (3H, t, $J=6,8$ Hz). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,4; 162,7; 161,5; 149,0; 143,6; 129,1; 128,4; 127,6; 125,9; 120,8; 119,6; 114,6; 102,2; 55,5; 45,5; 35,9; 31,6; 31,2; 22,7; 14,2. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ 403,2134; obtido 403,2473 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato (56)

O produto foi obtido como sólido branco (34,6 mg, 0,06 mmol, 64 % de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}$. **M.M.:** 616,57 g/mol. **P.F.:** 92-94 °C. **R.F.:** 0,17 [AcOEt: Hexano 60:40% (v/v)]. **IV (KBr):** 1752, 1612, 1529, 1433, 1367, 1224, 1043, 904, 839 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,72 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,97 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,56 (1H, s), 5,72 (2H, s), 5,20 (1H, dd, $J=9,60,9,35$ Hz), 5,09 (1H, dd, $J=9,85, 9,35$ Hz), 5,01 (1H, dd, $J= 9,60, 8,0$ Hz), 4,95 (1H, d, $J=12,6$ Hz), 4,85 (1H, d, $J=12,6$ Hz), 4,68 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 4,26 (1H, dd, $J=12,4, 4,8, 2,5$ Hz), 4,16 (1H, dd, $J=12,4, 2,5$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,73 (1H, ddd, $J=9,85, 4,8, 2,5$ Hz), 2,09 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,97 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 170,8; 170,3; 169,5; 169,5; 165,0; 162,7; 161,5; 145,3; 128,4; 123,3; 120,8; 114,6; 102,3; 100,9; 72,9; 72,1; 71,4; 68,5; 63,1; 61,9; 55,5; 45,4; 20,9; 20,8; 20,7. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_{12}$ 617,2095, obtido 617,2770 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (57)

O produto foi obtido como sólido branco (28,0 mg, 0,09 mmol, 92% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. **M.M.:** 316,31 g/mol. **P.F.:** 129-130 °C. **R.F.:** 0,1 [AcOEt: Hexano 70:30 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3263, 2839, 1618, 1587, 1527, 1477, 1232, 1143, 1035, 908, 842, 781 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,74 (1H, s), 7,36 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J=8,4, 1,9$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,54 (1H, s), 5,71 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,3; 162,7; 151,0; 149,4; 148,7; 122,7; 120,8; 120,2; 111,3; 109,4; 102,2; 56,0; 55,9; 55,7; 45,2. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ 317,1250; obtido 317,1589 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil) -isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (58)

O produto foi obtido como sólido branco (18,0 mg, 0,05mmol, 50% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₉N₅O₃. **M.M.:**377,4 g/mol. **P.F.:** 167–168 °C. **R.F.:** 0,12 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3325, 3062, 1651, 1585, 1438, 1359, 1280, 1178, 960, 837, 819 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,79 (1H, s), 7,63 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 7,36 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,25 (2H, dd, *J*=8,4, 1,8 Hz), 6,91 (1H, d, *J*=8,4 Hz), 6,73 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 6,53 (1H, s), 5,73 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,5; 162,7; 151,0; 149,4; 149,1; 146,8; 127,1; 120,9; 120,5; 120,1; 118,5; 115,2; 111,2; 109,3; 102,00; 56,1; 56,0; 45,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₀H₂₀N₅O₃ 378.1566; obtido 378.1904 [M + H]⁺.

(4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (59)

O produto foi obtido como sólido branco (32,6 mg, 0,08 mmol, 87% de rendimento). **F.M.:** C₂₁H₂₀N₄O₄. **M.M.:**392,41 g/mol. **P.F.:** 109–110 °C. **R.F.:** 0,10 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3560, 2853, 1614, 1587, 1529, 1458, 1433, 1230, 1155, 1022, 900, 839, 800 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,94 (1H, s), 7,82 (2H, d, *J*=8,0 Hz), 7,43 (2H, d, *J*=8,0 Hz), 7,36 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,25 (1H, dd, *J*=8,3, 1,8 Hz), 6,91 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 6,58 (1H, s), 5,76 (2H, s), 4,73 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,3; 162,8; 151,1; 149,5; 148,5; 141,7; 129,0; 127,5; 125,9; 120,8; 120,2; 111,3; 109,4; 102,3; 64,5; 56,1; 56,0; 45,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₁H₂₁N₄O 393,1563; obtido 393,1993 [M + H]⁺.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (60)

O produto foi obtido como sólido branco (23,0 mg, 0,06mmol, 62% de rendimento). **F.M.:** C₂₁H₂₀N₄O₄. **M.M.:** 392,41 g/mol. **P.F.:** 135 – 136 °C. **R.F.:** 0,13 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2833, 1608, 1579, 1529, 1465, 1247, 1139, 1031, 975, 858, 821, 763 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,85 (1H, s), 7,77 (2H, d, *J*=8,8 Hz), 7,37 (1H, d, *J*= 1,7 Hz), 7,25 (1H, dd, *J*= 8,4, 1,7 Hz), 6,97 (2H, d, *J*=8,8 Hz), 6,92 (1H, d, *J*=8,4 Hz), 6,56 (1H, s), 5,76 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,85 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,5; 162,8; 160,0; 151,2; 149,6; 148,7; 127,3; 122,9; 121,0; 120,2; 119,2; 114,5; 111,3; 109,5; 102,2; 56,2; 56,1; 55,5; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₁H₂₁N₄O 393,1563; obtido 393,1975 [M + H]⁺.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (61)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (32,0 mg, 0,09 mmol, 92% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₈N₄O₃. **M.M.:** 362,38 g/mol. **P.F.:** 158–159 °C. **R.F.:** 0,15 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2839, 1602, 1587, 1529, 1421, 1230, 1138, 1018, 902, 850, 763 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,94 (1H, s), 7,84 (2H, dd, *J*=8,0, 1,3 Hz), 7,44 (3H, dd, *J*=7,58, 1,3 Hz), 7,37 (1H, d, *J*=2,0 Hz), 7,37 (2H, dd, *J*=8,3, 2,0 Hz), 6,92 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 6,57 (1H, s), 5,78 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,4; 162,83 151,2; 149,6; 148,9; 130,2; 129,1; 128,7; 126,0;121,0; 120,2; 120,0; 111,3; 109,5; 102,3; 56,2; 56,1; 45,6. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₀H₁₉N₄O₃ 363,1457; obtido 362,1828 [M + H]⁺.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (62)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (33,8 mg, 0,09 mmol, 93% de rendimento). **F.M.:** C₂₁H₂₀N₄O₃. **M.M.:** 376,41 g/mol. **P.F.:** 176–177 °C. **R.F.:** 0,18 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2841, 1604, 1585, 1527, 1421, 1265, 1228, 1139, 1018, 906, 854, 815, 765 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,90 (1H, s), 7,72 (2H, d, *J*=8,0 Hz), 7,36 (1H, d, *J*=1,65 Hz), 7,27 – 7,21 (3H, m), 6,90 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 6,56 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,91 (3H, s), 2,37 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,5; 162,8; 151,1; 149,6; 148,9; 138,5; 129,7; 127,4; 125,9; 121,0; 120,2; 119,7; 111,3; 109,4; 102,2; 56,2; 56,1; 45,5; 21,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₁H₂₁N₄O₃ 377,1613; obtido 377,1981 [M + H]⁺.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (63)

O produto foi obtido como sólido branco (38,0 mg, 0,09 mmol, 97 % de rendimento). **F.M.:** C₂₃H₂₄N₄O₃. **M.M.:** 404,46 g/mol. **P.F.:** 98–99 °C. **R.F.:** 0,18[Hexano: AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2831, 1618, 1589, 1525, 1475, 1435, 1259, 1234, 1153, 1029, 893, 796, 742 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,80 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,37 (1H, d, *J*=1,9 Hz), 7,26 (2H, dd, *J*=8,4, 1,9 Hz), 7,04 (1H, s), 6,91 (1H, d, *J*=8,4 Hz), 6,57 (1H, s), 5,77 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,27 (3H, s) 2,26 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,6; 162,8; 151,1; 149,6; 148,2; 137,0; 134,4; 132,8; 132,5; 130,1; 126,8; 121,8; 121,1; 120,2; 111,3; 109,4; 102,2; 56,2; 56,1; 45,5; 21,0; 19,5; 19,3.

LC-MS m/z (modo positivo): calculado para $C_{23}H_{25}N_4O_3$ 405,1926; obtido 405,2223 $[M + H]^+$.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (64)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (36,0 mg, 0,09 mmol, 95% de rendimento). **F.M.:** $C_{21}H_{20}N_4O_4$. **M.M.:** 392,41 g/mol. **P.F.:** 136–137°C. **R.F.:** 0,32 [Hexano: AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2827, 1622, 1583, 1527, 1477, 1435, 1257, 1163, 1033, 833,796, 742 cm^{-1} . **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 8,26 (1H, dd, $J=7,8$, 1,77 Hz), 8,12 (1H, s), 7,26 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J=8,1$, 1,5 Hz), 7,15 (1H, dd, $J=8,3$, 1,77 Hz), 6,99 (1H, ddd, $J=7,8$, 7,3, 1,3 Hz), 6,91 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,83 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,44 (1H, s), 5,69 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,84 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 166,0; 162,8; 155,9; 151,1; 149,6; 144,2; 129,4; 127,8; 123,5; 121,2; 121,1; 120,2; 119,1; 111,3; 111,0; 109,5; 101,9; 56,2; 56,1; 55,6; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{21}H_{21}N_4O_4$ 393,1563; obtido 393,1855 $[M + H]^+$.

4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (65)

O produto foi obtido como sólido branco (40,0 mg, 0,09 mmol, 96% de rendimento). **F.M.:** $C_{22}H_{22}N_4O_5$. **M.M.:** 422,43g/mol. **P.F.:** 145–146°C. **R.F.:** 0,07 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2841, 1654, 1591, 1527, 1477, 1419, 1157, 1060, 842, 821 cm^{-1} . **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,92 (1H, s), 7,36 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=8,3$, 1,9 Hz), 7,00 (2H, d, $J=2,27$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,56 (1H, s), 6,46 (1H, t, $J=2$ Hz), 5,75 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,84 (6H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 165,3; 162,8; 161,4; 151,2; 149,6; 148,7; 132,0; 121,0; 120,3; 120,2; 111,3; 109,5; 103,9; 102,3; 101,1; 56,2; 56,1; 55,7; 45,6. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{22}H_{23}N_4O$ 423.1668; obtido 423.2027 $[M + H]^+$.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-metoxi-2-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol (66)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (32,2 mg, 0,08 mmol, 82% de rendimento). **F.M.:** $C_{22}H_{22}N_4O_4$. **M.M.:** 406,43 g/mol. **P.F.:** 124–125 °C. **R.F.:** 0,10 [Hexano: AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2839, 1606, 1583, 1527, 1444, 1419, 1267, 1134, 1039, 1022, 850, 825, 796 cm^{-1} . **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,77 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J=8,3$, 1,9 Hz),

6,92 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,84-6,81 (2H, m), 6,58 (1H, s), 5,77 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,45 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,5; 162,8; 159,8; 151,1; 149,6; 148,0; 137,4; 130,4; 122,3; 121,5; 121,0; 120,2; 116,5; 111,7; 111,3; 109,4; 102,2; 56,2; 56,1; 55,4; 45,5; 21,7. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ 407,1719; obtido 407,2078 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (67)

O produto foi obtido como sólido branco (36,5 mg, 0,09 mmol, 97% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 390,44 g/mol. **P.F.:** 163-164 °C. **R.F.:** 0,17 [Hexano: AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2837, 1610, 1581, 1523, 1431, 1232, 1020, 902, 817, 779 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,83 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J=8,3, 2,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J=7,8, 1,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,58 (1H, s), 5,79 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,36 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,5; 162,8; 151,16; 149,6; 148,2; 135,8; 132,5; 131,0; 129,6; 129,3; 129,3; 122,1; 121,0; 120,2; 111,3; 109,4; 102,2; 56,2; 56,1; 45,5; 21,0; 21,0. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ 391,1770; obtido 391,2101 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (68)

O produto foi obtido como sólido branco (38,0 mg, 0,08 mmol, 89% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$. **M.M.:** 446,39 g/mol. **P.F.:** 148-149 °C. **R.F.:** 0,15 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2837, 1606, 1587, 1529, 1473, 1276, 1159, 1026, 854, 806 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,95 (1H, s), 7,87 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,28 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J=8,4, 1,9$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,60 (1H, s), 5,78 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,1; 162,9; 151,2; 149,6; 149,4; 147,6; 129,0; 127,4; 121,6; 121,6; 120,9; 120,3; 120,2; 111,3; 109,4; 102,4; 56,2; 56,1; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 447.1208; obtido 447.1659 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (69)

O produto foi obtido como sólido amarelo (30,5 mg, 0,07 mmol, 78% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$. **M.M.:** 407,38 g/mol. **P.F.:** 167-168 °C. **R.F.:** 0,07 [Hexano: AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2839, 1604,

1590, 1527, 1514, 1431, 1336, 1267, 1141, 1024, 908, 854, 804, 767 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 8,24 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 8,03 (1H, s), 7,95 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,20 (3H, dd, $J=8,3$, 1,9 Hz), 6,86 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,58 (1H, s), 5,74 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,86 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 164,9; 162,8; 151,0; 149,3; 147,5; 146,3; 136,2; 126,3; 124,3; 122,1; 120,6; 120,2; 111,2; 109,3; 102,5; 55,9; 55,8; 45,3. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5$ 408,1308; obtido 408,1751 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (70)

O produto foi obtido como sólido branco (32,3 mg, 0,08 mmol, 88% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 380,37 g/mol. **P.F.:** 173–174 $^\circ\text{C}$. **R.F.:** 0,12 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2839, 1604, 1587, 1529, 1496, 1421, 1232, 1138, 1028, 898,831, 767 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,84 (1H, s), 7,79 – 7,69 (2H, m), 7,29 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J=8,3$, 1,8 Hz), 7,11 – 7,00 (2H, m), 6,84 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 6,51 (1H, s), 5,69 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,85 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,2; 162,8; 151,1; 149,5; 147,9; 127,7; 127,6; 120,8; 120,2; 120,0; 116,1; 115,9; 111,3; 109,4; 102,4; 56,1; 56,0; 45,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3$ 381,1363; obtido 381,1761 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilbenzenamina (71)

O produto foi obtido como sólido branco (25,5 mg, 0,062 mmol, 65% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$. **M.M.:** 405,45 g/mol. **P.F.:** 164–165 $^\circ\text{C}$. **R.F.:** 0,07 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2806, 1612, 1556, 1525, 1506, 1261, 1024, 854, 813 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,74 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=1,6$ Hz), 7,19 (2H, dd, $J=8,3$, 1,6 Hz), 6,84 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,77 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 6,47 (1H, s), 5,66 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,85 (3H, s), 2,94 (6H, s), **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,8; 162,8; 151,1; 150,8; 149,6; 149,4; 126,9; 121,1; 120,2; 118,5; 118,4; 112,6; 111,3; 109,5; 102,1; 56,2; 56,1; 45,5; 40,6. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$ 406,1879; obtido 406,2239 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (6-metoxinaftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol (72)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (39,3 mg, 0,09 mmol, 92% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. **M.M.:** 442,47 g/mol. **P.F.:**

185–186 °C. **R.F.:** 0,30 [AcOEt: Hexano 60:40% (v/v)]. **IV (KBr):** 28843, 1604, 1587, 1527, 1467, 1232, 1147, 1020, 893, 864, 823 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,26 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,88 (1H, dd, *J*=8,4, 1,6 Hz), 7,77 (2H, dd, *J*=8,7, 3,7 Hz), 7,37 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,25 (1H, dd, *J*=8,3, 1,8 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=8,7, 2,5 Hz), 7,15 – 7,12 (1H, m), 6,90 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 6,58 (1H, s), 5,77 (2H, s), 3,93 (6H, s), 3,91 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,5; 162,9; 158,3; 151,2; 149,6; 149,1; 134,7; 129,9; 129,1; 127,6; 125,4; 124,7; 124,4; 121,0; 120,3; 119,9; 119,6; 111,3; 109,5; 106,0; 102,3; 100,1; 56,2; 56,1; 55,5; 45,6. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₅H₂₃N₄O₄ 443,1719; obtido 443,2177 [M + H]⁺.

1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol (73)

O produto foi obtido como sólido branco (39,3 mg, 0,09 mmol, 94% de rendimento). **F.M.:** C₂₅H₂₈N₄O₃. **M.M.:** 432,51 g/mol. **P.F.:** 78–79 °C. **R.F.:** 0,12 [Hexano: AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2852, 1747, 1604, 1585, 1529, 1471, 1433, 1230, 1147, 854, 820 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,84 (1H, s), 7,67 (2H, d, *J*=8,1 Hz), 7,29 (1H, d, *J*=1,9 Hz), 7,18 (1H, dd, *J*=8,3, 1,9 Hz), 7,16 (1H, d, *J*=8,1 Hz), 6,84 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 6,48 (1H, s), 5,69 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,85 (3H, s), 2,60 – 2,51 (2H, m), 1,61 – 1,50 (2H, m), 1,32 – 1,18 (5H, m), 0,82 (3H, t, *J*=6,8 Hz). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,5; 162,8; 151,1; 149,6; 149,0; 143,7; 129,1; 127,6; 125,9; 121,0; 120,2; 119,7; 111,3; 109,5; 102,2; 56,2; 56,1; 45,6; 35,9; 31,6; 31,2; 22,7; 14,1. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₅H₂₉N₄O₃ 433,2239; obtido 433,2650 [M + H]⁺.

(2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(3,4-dimetoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (74)

O produto foi obtido como sólido branco (34,6 mg, 0,05 mmol, 69% de rendimento). **F.M.:** C₂₉H₃₄N₄O₁₃. **M.M.:** 646,6 g/mol. **P.F.:** 85–86 °C. **R.F.:** 0,20 [AcOEt: Hexano 80:20% (v/v)]. **IV (KBr):** 2841, 1747, 1606, 1585, 1525, 1228, 1043, 904, 854, 765 cm⁻¹. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,63 (1H, s), 7,30 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 7,18 (1H, dd, *J*=8,3, 1,7 Hz), 6,85 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 6,49 (1H, s), 5,64 (2H, s), 5,13 (1H, dd, *J*=9,4, 9,4 Hz), 5,02 (1H, dd, *J*=9,6, 9,4 Hz), 4,94 (1H, dd, *J*=9,7, 7,8 Hz), 4,88 (1H, d, *J*=12,5 Hz), 4,78 (1H, d, *J*=12,5 Hz), 4,61 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 4,18 (1H, dd, *J*=12,2, 4,4 Hz), 4,09 (1H, dd, *J*=12,2, 2,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,65 (1H, ddd, *J*=9,6, 4,4, 2,0 Hz), 2,01 (3H, s),

1,95 (3H, s), 1,92 (3H, s), 1,90 (3H, s). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ 170,8; 170,3; 169,5; 169,5; 165,1; 162,8; 160,9; 151,2; 149,6; 145,3; 123,3; 121,0; 120,2; 111,3; 109,5; 102,4; 100,3; 72,9; 72,2; 71,4; 68,5; 63,1; 61,9; 56,2; 56,1; 45,4; 20,9; 20,8; 20,7. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_{13}$ 647,2200; obtido 647,2711 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(1 - ((3-fenilisoaxazol-5-il) metil) -1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (75)

O produto foi obtido como sólido branco (23,8mg, 0,90 mmol, 74% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. **M.M.:** 256,26 g/mol. **P.F.:** 129-130 °C. **R.F.:** 0,05 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3304, 3111, 2868, 1614, 1581, 1548, 1444, 1404, 1203, 1049, 896, 767, 690 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,79 – 7,75 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,51 – 7,44 (3H, m), 6,60 (1H, s), 5,73 (2H, s), 4,83 (2H, d, $J=5,0$ Hz), **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO)** δ 167,2, 162,2, 148,5, 130,4, 129,1, 128,1, 126,6, 123,4, 102,1, 55,0, 44,3. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ 257,1038; obtido 257,1097 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4 - (1 - ((3-fenilisoaxazol-5-il) metil) -1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (76)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (15,0 mg, 0,05 mmol, 47% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. **M.M.:** 317,34 g/mol. **P.F.:** 220-221 °C. **R.F.:** 0,15 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3460, 3360, 3223, 3122, 1730, 1631, 1614, 1566, 1502, 1442, 1404, 1296, 1045, 833, 771, 688 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,80 (1H, s), 7,79 – 7,74 (2H, m), 7,63 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,46 (3H, m), 6,74 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 6,59 (1H, s), 5,75 (2H, s). **RMN ^{13}C (125 MHz, MeOD)** δ 164,2; 146,5; 131,3; 129,9; 127,7; 121,7; 120,7; 116,1; 103,1; 45,9. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$ 318,1355; obtido 318,1628 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(4 - (1 - ((3-fenilisoaxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (77)

O produto foi obtido como sólido branco (17,4 mg, 0,05 mmol, 42% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. **M.M.:** 332,36 g/mol. **P.F.:** 170-171 °C. **R.F.:** 0,13 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3228, 3115, 3091, 2904, 1612, 1581, 1548, 1444, 1404, 1203, 1049, 1004, 763, 688 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, MeOD)** δ 8,40 (1H, s), 7,83 – 7,80 (4H, m), 7,49 – 7,46 (3H, m), 7,44 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 6,89 (1H, s), 5,92 (2H, s), 4,65 (2H, s), **RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD)** δ 165,5; 163,0; 148,4; 141,7; 130,5; 129,0; 128,7; 128,0; 127,4; 126,8; 125,8; 120,4;

102,5;64,1; 45,3. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{19}H_{17}N_4O_2$ 333,1351; obtido 333,1409 [M + H]⁺.

4 - (4-metoxifenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (78)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (15,9 mg, 0,05 mmol, 38% de rendimento). **F.M.:** $C_{19}H_{16}N_4O_2$. **M.M.:** 332,36 g/mol. **P.F.:** 210-211 °C. **R.F.:** 0,55 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3174, 2968, 2837, 1608, 1577, 1548, 1465, 1253, 1068, 758, 696 cm^{-1} . **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,36 (1H, dd, $J=7,7, 1,7$ Hz), 8,23 (1H, s), 7,79 – 7,74 (2H, m), 7,47 – 7,43 (3H, m), 7,34 (1H, dd, $J=7,5, 1,7$ Hz), 7,09 (1H, td, $J=7,6, 1,0$ Hz), 6,99 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,56 (1H, s), 3,95 (3H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, DMSO)** δ 167.3, 162.2, 155.4, 142.1, 130.4, 129.1, 128.1, 126.7, 126.6, 124.5, 120.7, 118.7, 111.6, 102.0, 55.5, 44.5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{19}H_{17}N_4O_2$ 333.1351; obtido 333.1410 [M + H]⁺.

4-fenil-1-((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (79)

O produto foi obtido como sólido branco (28,8 mg, 0,09 mmol, 76% de rendimento). **F.M.:** $C_{18}H_{14}N_4O$. **M.M.:** 302,33 g/mol. **P.F.:** 175-176 °C. **R.F.:** 0,59 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3116, 1612, 1579, 1462, 1442, 1406, 1218, 1082, 761, 690 cm^{-1} . **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,95 (1H; s); 7,83 (2H; d; $J=7,4$ Hz); 7,76 (2H; m); 7,43 (6H; m); 6,61 (1H; s); 5,77 (2H; s). **RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃)** δ 165,6; 163,1; 148,9; 130,6; 130,2; 129,2; 129,1; 128,7; 128,3; 127,0; 126,0; 120,0; 102,7; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{18}H_{15}N_4O$ 303,1246; obtido 303,1301 [M + H]⁺.

1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (80)

O produto foi obtido como sólido branco (33,0 mg, 0,10 mmol, 84% de rendimento). **F.M.:** $C_{19}H_{16}N_4O$. **M.M.:** 316,36 g/mol. **P.F.:** 171-172 °C. **R.F.:** 0,57 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3113, 2920, 2852, 1610, 1581, 1498, 1444, 1228, 819, 769, 688 cm^{-1} . **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,90 (1H, s), 7,75 (2H, m), 7,72 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,44 (3H, m), 7,23 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 6,60 (1H, s), 5,74 (2H, s), 2,37 (3H, s). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,7; 163,1; 149,0; 138,5; 130,7; 129,7; 129,2; 128,3; 127,4; 127,0; 125,9; 119,6; 102,4; 45,5; 21,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $C_{19}H_{17}N_4O$ 317.1402; obtido 317.1462 [M + H]⁺.

1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (81)

O produto foi obtido como sólido branco (21,1 mg, 0,06 mmol, 49% de rendimento). **F.M.:** C₂₁H₂₀N₄O. **M.M.:** 344,41 g/mol. **P.F.:** 200-201 °C. **R.F.:** 0,63 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3163, 2966, 2883, 1614, 1573, 1504, 1442, 1230, 945, 871, 771, 734, 698 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,84 (1H, s), 7,80 – 7,75 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,46 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,66 (1H, s), 5,80 (2H, s), 2,39 (3H, s), 2,27 (6H, s), **HSQC (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz, CDCl₃)** δ_C 121,9; 126,9; 129,9; 129,1; 132,2; 102,3; 45,2; 20,6; 19,2. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₁H₂₁N₄O 345,1715; obtido 345,1915 [M + H]⁺.

4 - (2-metoxifenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (82)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (36,0 mg, 0,10 mmol, 88% de rendimento). **F.M.:** C₁₉H₁₆N₄O₂. **M.M.:** 332,36 g/mol. **P.F.:** 210-211 °C. **R.F.:** 0,36 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3172, 2968, 2837, 1658, 1583, 1548, 1442, 1253, 1068, 777, 758, 698 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,36 (1H, dd, *J*=7,7, 1,7 Hz), 8,22 (1H, s), 7,79 – 7,75 (2H, m), 7,48 – 7,43 (3H, m), 7,34 (1H, ddd, *J*=7,7, 8,5, 1,0 Hz), 7,10 (1H, ddd, *J*=8,5, 8,0, 1,7 Hz), 6,99 (1H, dd, *J*=8,0, 1,0 Hz), 6,57 (1H, s), 5,79 (2H, s), 3,95 (3H, s). **HSQC (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz, CDCl₃)** δ_C 127,8; 123,4; 126,8; 130,3; 129,0; 129,1; 121,0; 110,9; 102,1; 45,3; 55,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₁₉H₁₇N₄O₂ 333,1351; obtido 333,1557 [M + H]⁺.

4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (83)

O produto foi obtido como sólido branco (34,3 mg, 0,09 mmol, 76% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₈N₄O₃. **M.M.:** 362,38 g/mol. **P.F.:** 119-120 °C. **R.F.:** 0,31 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3128, 2839, 1593, 1556, 1427, 1207, 1157, 1066, 833, 773, 696, 688 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,93 (1H, s), 7,76 (2H, m), 7,49 – 7,42 (3H, m), 7,00 (2H, d, *J*=2,3 Hz), 6,61 (1H, s), 6,46 (1H, t, *J*=2,3 Hz), 5,77 (2H, s), 3,84 (6H, s). **HSQC (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz, CDCl₃)** δ_C 120,2, 126,9, 129,1, 103,7, 102,3, 101,0, 45,4, 55,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₀H₁₈N₄O₃ 363,1453; obtido 363,1882 [M + H]⁺.

4 - (4-metoxi-2-metilfenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (84)

O produto foi obtido como sólido branco (31,2 mg, 0,09 mmol, 92% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₈N₄O₂. **M.M.:** 346,38 g/mol. **P.F.:** 127-128 °C. **R.F.:** 0,46 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3140, 2960, 1606, 1577, 1492, 1444, 1406, 1236, 1205, 1039, 848, 829, 770, 692 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,77 (3H, m), 7,69 (1H, d, *J*=9,3 Hz), 7,50 – 7,43 (2H, m), 6,82 (H, dd, *J*=9,3, 2,4 Hz), 6,81 (H, d, *J*=2,4 Hz) 6,62 (1H, s), 5,78 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,44 (3H, s). **HSQC (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz, CDCl₃)** δ_C 126,9; 121,4; 130,2; 129,2; 111,5; 116,3; 102,3; 45,2; 55,2; 55,3; 21,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₀H₁₉N₄O₂ 347,1508; obtido 347,1763 [M + H]⁺.

4-(2,5-dimetilfenil)-1-((3-phenilisoazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol(85)

O produto foi obtido como sólido branco (29,0 mg, 0,09 mmol, 88% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₈N₄O. **M.M.:** 330,38 g/mol. **P.F.:** 136-137 °C. **R.F.:** 0,46 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3107, 1614, 1581, 1440, 1404, 1864, 815, 769, 690 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,83 (1H, s), 7,81 – 7,74 (2H, m), 7,62 (1H, d, 1,4 Hz), 7,49 – 7,43 (3H, m), 7,16 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 7,09 (1H, dd, *J*=7,8, 1,4 Hz), 6,62 (1H, s), 5,79 (2H, s), 2,42 (3H, s), 2,36 (3H, s). **HSQC (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz, CDCl₃)** δ_C 122,0; 126,9; 129,5; 129,2; 130,8; 129,2; 102,2; 45,3; 20,9; 20,9. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₀H₁₉N₄O 331,1559; obtido 3331,1787 [M + H]⁺.

1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (86)

O produto foi obtido como sólido branco (30,0 mg, 0,08 mmol, 77% de rendimento). **F.M.:** C₁₉H₁₃F₃N₄O₂. **M.M.:** 386,33 g/mol. **P.F.:** 182-183 °C. **R.F.:** 0,37 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3113, 3089, 1614, 1581, 1556, 1309, 1209, 850, 810, 767, 694 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,90 (1H, s), 7,81 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 7,74 – 7,69 (2H, m), 7,40 (3H, m), 7,23 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 6,58 (1H, s), 5,73 (2H, s), **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 165,3; 163,2; 149,4; 147,6; 130,7; 129,2; 129,0; 128,3; 127,4; 127,0; 121,6; 121,6; 120,2; 102,6; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₁₉H₁₄F₃N₄O₂ 387,1069; obtido 387,1354 [M + H]⁺.

4 - (4-nitrofenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (87)

O produto foi obtido como sólido branco (30,8 mg, 0,09 mmol, 89% de rendimento). **F.M.:** C₁₈H₁₃N₅O₃. **M.M.:** 347,33 g/mol. **P.F.:** 131-132°C. **R.F.:** 0,43 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3115, 2922, 850, 1612, 1581, 1467, 1408, 1226, 839, 808, 765, 688 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,31 (2H, d, *J*=9,0 Hz), 8,10 (1H, s), 8,03 (2H, d, *J*=9,0Hz), 7,81 – 7,76 (2H, m), 7,50 – 7,45 (3H, m), 6,69 (1H, s), 5,83 (2H, s), **HSQC (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz, CDCl₃)** δ_C 124,6; 121,2; 126,4; 126,9; 130,6; 129,0; 102,8; 45,3, **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₁₈H₁₄N₅O₃ 348.1096; obtido 348.1391 [M + H]⁺.

4 - (4-fluorofenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (88)

O produto foi obtido como sólido branco (21,9 mg, 0,07 mmol, 68% de rendimento). **F.M.:** C₁₈H₁₃FN₄O. **M.M.:** 320,32 g/mol. **P.F.:** 195-196 °C. **R.F.:** 0,57 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3101, 1612, 1560, 1496, 1406, 1228, 1082, 833, 781, 767, 692 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,91 (1H, s), 7,80 (4H, m), 7,53 – 7,43 (3H, m), 7,13 (2H, m), 6,63 (1H, s), 5,78 (2H, s), **HSQC (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz, CDCl₃)** δ_C 119,7; 127,2; 129,1; 115,9; 102,4; 45,4. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₁₈H₁₄FN₄O 321,1151; obtido 321,1417 [M + H]⁺.

N, N-dimetil-4-(1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (89)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (29,9 mg, 0,086mmol, 87% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₉N₅O. **M.M.:** 345,4 g/mol. **P.F.:** 160-161 °C. **R.F.:** 0,54 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3124, 2987, 2808, 1618, 1606, 1556, 1508, 1454, 1442, 1359, 1224, 948, 821, 773, 698 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,80 (1H, s), 7,78 – 7,74 (2H, m), 7,70 (2H, d, *J*=8,9 Hz), 7,47 – 7,42 (3H, m), 6,76 (2H, d, *J*=8,9 Hz), 6,58 (1H, s), 5,73 (2H, s), 2,99 (6H, s). **HSQC (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz, CDCl₃)** δ_C 118,4; 126,9; 129,1; 112,5; 102,2; 45,3; 40,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₀H₂₀N₅O 346.1668; obtido 346.1960 [M + H]⁺.

4 - (6-metoxinaftalen-2-il) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (90)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (38,0 mg, 0,10 mmol, 99% de rendimento). **F.M.:** C₂₃H₁₈N₄O₂. **M.M.:** 382,41 g/mol. **P.F.:** 197-198 °C. **R.F.:** 0,6 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3118, 2962, 1610, 1546, 1508, 1469, 1440, 1224, 1211, 1029, 902, 856, 821,

767, 686 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 8,28 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J=8,0, 1,0$ Hz), 7,83 – 7,76 (4H, m), 7,51 – 7,43 (3H, m), 7,19 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,15 (1H, s), 6,64 (1H, s), 5,81 (2H, s), 3,94 (3H, s). **HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3)** δ_{C} 124,6; 119,7; 124,3; 127,1; 129,7; 129,1; 119,4; 105,8; 102,4; 45,4; 55,3. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ 383,1508; obtido 383,1780 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4 - (4-pentilfenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol (91)

O produto foi obtido como sólido branco (36,0 mg, 0,09 mmol, 97% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. **M.M.:** 372,46 g/mol. **P.F.:** 201-202 °C. **R.F.:** 0,31 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3118, 1606, 1581, 1514, 1352, 1232, 860, 779, 694 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,90 (1H, s), 7,77 (2H, m), 7,74 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,49 – 7,42 (3H, m), 7,24 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 6,60 (1H, s), 5,76 (2H, s), 2,68 – 2,57 (2H, m), 1,67 – 1,57 (2H, m), 1,38 – 1,29 (4H, m), 0,89 (3H, t, $J=6,8$ Hz). **HSQC (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3)** δ_{C} 119,5; 126,0; 128,9; 128,9; 102,2; 45,4; 35,7; 31,0; 22,5; 31,5; 14,0. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$ 373,2028; obtido 373,2338 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(2S, 4S, 5S) -2 (acetoximetil) -6 - ((1 - ((3-fenil isoxazol-5-il) metil) -1 H-1,2,3-triazol-4-il) metoxi) tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triil triacetato (92)

O produto foi obtido como sólido branco (10,1 mg, 0,02 mmol, 17% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{11}$. **M.M.:** 586,55 g/mol. **P.F.:** 59-60 °C. **R.F.:** 0,54 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3124, 2953, 1747, 1606, 1442, 1371, 1230, 1045, 771, 694 cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, DMSO)** δ 8,24 (1H, s), 7,88 – 7,85 (2H, m), 7,54-7,52 (3H, m), 7,10 (1H, s), 5,97 (2H, s), 5,28 (1H, dd, $J=9,8, 9,5$ Hz), 4,95 – 4,90 (2H, m), 4,84 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 4,78 (1H, dd, $J=9,8, 8,5$ Hz), 4,69 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 4,21 (1H, dd, $J=12,1, 4,7$ Hz), 4,08 – 4,04 (1H, m), 4,04 – 4,01 (1H, m), 2,03 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,89 (3H, s). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO)** δ 170,5; 170,0; 169,7; 169,4; 167,5; 162,7; 144,1; 131,0; 129,6; 128,5; 127,1; 125,4; 102,7; 99,2; 72,5; 71,3; 71,1; 68,6; 62,4; 62,1; 44,9; 21,0; 20,9; 20,8; 20,7.

(1 - ((3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (93)

O produto foi obtido como sólido branco (8,0 mg, 0,03 mmol, 65% de rendimento). **F.M.:** C₁₄H₁₂N₄O₄. **M.M.:** 300,27 g/mol. **P.F.:** 158-159 °C. **R.F.:** 0,05[Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3126, 2900, 1745, 1606, 1517, 1469, 1238, 1039, 939, 871, 812, 786 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,73 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,1, 1,6 Hz), 6,87 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,51 (1H, s), 6,03 (2H, s), 5,71 (2H, s), 4,83 (2H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, DMSO)** δ 182,9; 174,0; 173,4; 133,6; 126,7; 126,6; 126,6; 125,9; 125,5; 119,9; 107,9; 31,21; 13,9; 13,9.

4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) anilina (94)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (12,7 mg, 0,03 mmol, 43% de rendimento). **F.M.:** C₁₉H₁₅N₅O₃. **M.M.:** 361,36 g/mol. **P.F.:** 211-212°C. **R.F.:** 0,16 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3464, 3363, 2902, 1737, 1612, 1566, 1502, 1469, 1247, 1039, 937, 831 cm⁻¹. **RMN ¹H (500 MHz, DMSO)** δ 8,39 (1H, s), 7,51 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,41 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,41 (1H, d, J= 8,5, 1,8 Hz), 7,04 (1H, s), 7,03 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,61 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,10 (2H, s), 5,90 (2H, s), 5,24 (2H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, DMSO)** δ 166,9; 161,8; 149,0; 148,8; 147,9; 147,8; 126,3; 121,2; 119,6; 118,0; 113,9; 108,8; 106,5; 102,0; 101,6; 99,5; 44,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₁₉H₁₆N₅O₃ 362,1253; obtido 362,1555 [M + H]⁺.

(4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (95)

O produto foi obtido como sólido (21,7 mg, 0,06 mmol, 94% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₆N₄O₄. **M.M.:** 376,37 g/mol. **P.F.:** 189-190 °C. **R.F.:** 0,33[Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3207, 2899, 1602, 1516, 1456, 1043, 931, 871, 815cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,16 (1H, s), 7,82 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J= 1,6 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,0, 1,6 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,69 (1H, s), 6,06 (2H, s), 5,84 (2H, s), 4,70 (2H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD)** δ 171,6; 163,9; 149,2; 128,5; 126,8; 122,7; 122,6; 109,7; 107,6; 103,2; 103,0; 64,8. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₀H₁₇N₄O₄ 377,1270; obtido 377,1500 [M + H]⁺.

3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (96)

O produto foi obtido como sólido branco (19,3 mg, 0,05 mmol, 85% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₆N₄O₄. **M.M.:**376,37 g/mol. **P.F.:** 181-182 °C.

R.F.: 0,28 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3124, 2835, 1604, 1560, 1516, 1454, 1247, 935, 871, 831, 813, 781, 742 cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,84 (1H, s), 7,76 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J=8,1, 1,6$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,86 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,52 (1H, s), 6,02 (2H, s), 5,74 (2H, s), 3,84 (3H, s). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,5; 162,7; 160,0; 149,7; 148,7; 148,5; 127,3; 122,9; 122,3; 121,5; 119,2; 114,5; 108,8; 107,0; 102,2; 101,7; 55,5; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ 377.1270; obtido 377.1409 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (97)

O produto foi obtido como sólido branco (21,6 mg, 0,06 mmol, 76% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 346,34g/mol. **P.F.:** 192-193 °C. **R.F.:** 0,36 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3126, 2906, 1604, 1517, 1456, 1240, 1037, 935, 869, 840, 810, 763 cm^{-1} . **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,94 (1H, s), 7,88 – 7,81 (2H, m), 7,47 – 7,40 (2H, m), 7,36 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J=8,1, 1,6$ Hz), 6,86 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,53 (1H, s), 6,02 (2H, s), 5,76 (2H, s). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 165,4; 162,70 149,7; 148,9; 148,5; 130,2; 129,0; 128,6; 126,0; 122,2; 121,5; 120,0; 108,8; 107,0; 102,3; 101,7; 45,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ 347.1144; obtido 347,1442 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (98)

O produto foi obtido como sólido branco (29,0 mg, 0,08 mmol, 98% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 360,37 g/mol. **P.F.:** 195-196 °C. **R.F.:** 0,39 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3126, 2914, 1602, 1463, 1238, 1043, 935, 871, 813, 781 cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, DMSO)** δ 8,67 (1H, s), 7,78 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=1,7$ Hz) 7,42 (1H, dd, $J=8,5, 1,7$ Hz), 7,28 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,09 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,11 (2H, s), 5,96 (2H, s), 2,34 (3H, s). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO)** δ 166,7; 161,8; 149,0; 148,0; 146,8; 137,4; 129,4; 127,6; 125,2; 121,9; 121,5; 121,2; 108,8; 106,5; 102,1; 101,6; 44,7; 20,8. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ 361,1300; obtido 361,1600 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol(99)

O produto foi obtido como sólido branco (28,2 mg, 0,07 mmol, 88% de rendimento). **F.M.:** C₂₂H₂₀N₄O₃. **M.M.:** 388,42 g/mol. **P.F.:** 170-171 °C. **R.F.:** 0,38 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3120, 2862, 1604, 1517, 1463, 1240, 1043, 939, 869, 812 cm⁻¹. **RMN ¹H (500 MHz, DMSO)** δ 8,48 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 7,42 (1H, dd, *J*=8,5, 1,7 Hz), 7,07 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,05 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 6,11 (2H, s), 5,97 (2H, s), 2,38 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,23 (3H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, DMSO)** δ 166,9; 161,8; 149,0; 148,0; 146,1; 135,9; 133,6; 132,1; 132,0; 129,2; 127,0; 123,4; 121,9; 121,2; 108,8; 106,5; 102,0; 101,6; 44,5; 20,5; 19,0; 18,8. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₂H₂₁N₄O₃ 389,1613; obtido 389,1952 [M + H]⁺.

3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (100)

O produto foi obtido como sólido branco (19,8 mg, 0,05 mmol, 76% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₆N₄O₄. **M.M.:** 376,37g/mol. **P.F.:** 168-169 °C. **R.F.:** 0,43 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3120, 2835, 1606, 1550, 1516, 1463, 1249, 1033, 933, 871, 806, 750 cm⁻¹. **RMN ¹H (500 MHz, DMSO)** δ 8,57 (1H, s), 8,18 (1H, dd, *J*=7,7, 1,7 Hz), 7,43 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 7,42(1H, d, *J*=8,5, 1,7 Hz), 7,39 – 7,35 (1H, m), 7,17 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,08 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,04 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 6,11 (2H, s), 6,00 (2H, s), 3,94 (3H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, DMSO)** δ 167,0; 161,8; 155,4; 149,0; 148,0; 142,1; 129,1; 126,6; 124,5; 121,9; 121,2; 120,7; 118,7; 111,6; 108,8; 106,5; 101,9; 101,6; 55,5; 44,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₀H₁₇N₄O₄ 377,1250; obtido 377,1521 [M + H]⁺.

3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (3,5-dimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol(101)

O produto foi obtido como sólido branco (20,1 mg, 0,05 mmol, 60% de rendimento). **F.M.:** C₂₁H₁₈N₄O₅. **M.M.:** 406,39 g/mol. **P.F.:** 100-101 °C. **R.F.:** 0,3 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3118, 2839, 1741, 1591, 1517, 1462, 1357, 1240, 1157, 1041, 939, 869, 808, 773, 682 cm⁻¹. **RMN ¹H (500 MHz, DMSO)** δ 8,76 (1H, s), 7,44 (1H, d, *J*= 1,7 Hz), 7,41 (1H, dd, *J*=8,5, 1,7 Hz), 7,09 (1H, s), 7,07 (2H, d, *J*=2,3 Hz), 7,05 (1H, d, *J*= 8,5 Hz), 6,49 (1H, t, *J*= 2,3 Hz), 6,11 (2H, s), 5,97 (2H, s), 3,81 (6H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, DMSO)** δ 166,6; 161,9; 160,9; 149,0; 148,0; 146,7; 132,2; 122,4; 121,9; 121,2; 108,8; 106,5; 103,2; 102,2; 101,6; 100,1; 55,3; 44,7. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₁H₁₈N₄O₅ 407,1355; obtido 407,1732 [M + H]⁺.

3 - (benzo [d] [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-metoxi-2-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol(102)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (30,1 mg, 0,08 mmol, 94% de rendimento). **F.M.:** C₂₁H₁₈N₄O₄. **M.M.:** 390,39 g/mol. **P.F.:** 154-155 °C. **R.F.:** 0,31 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3113, 2835, 1610, 1550, 1494, 1462, 1344, 1240, 1190, 1072, 1035, 937, 806, 773, 738 cm⁻¹. **RMN ¹H (500 MHz, DMSO)** δ 8,46 (1H, s), 7,69 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 7,43 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 7,42 (1H, dd, *J*=8,5, 1,7 Hz), 7,07 (1H, s), 7,05 (1H, d, *J*= 8,5 Hz), 6,90 (1H, d, *J*=2,6 Hz), 6,88 (1H, dd, *J*=8,5, 2,6 Hz), 6,11 (2H, s), 5,96 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,43 (3H, s). **RMN ¹³C (125 MHz, DMSO)** δ 166,9; 161,8; 158,8; 149,0; 148,0; 145,9; 136,6; 129,6; 123,1; 122,3; 121,9; 121,2; 116,1; 111,6; 108,8; 106,5; 102,0; 101,6; 55,1; 44,6; 21,2. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₁H₁₉N₄O₄ 391,1406; obtido 391,1689 [M + H]⁺.

3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (2,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol(103)

O produto foi obtido como sólido (11,1 mg, 0,06 mmol, 36% de rendimento). **F.M.:** C₂₁H₁₈N₄O₃. **M.M.:** 374,39 g/mol. **P.F.:** 143-144 °C. **R.F.:** 0,48 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3113, 2916, 1602, 1517, 1504, 1465, 1344, 1242, 1039, 933, 871, 833, 810, 773 cm⁻¹. **RMN ¹H (500 MHz, DMSO)** δ 8,53 (1H, s), 7,58 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 7,41 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,41 (1H, dd, *J*=8,5, 1,8 Hz), 7,19 (1H, d, *J*=7,6 Hz), 7,09 (1H, dd, *J*=7,6, 1,5 Hz), 7,06 (1H, s), 7,04 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 6,10 (2H, s), 5,97 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,31 (3H, s). **RMN¹³C (125 MHz, DMSO)** δ 166,9; 161,8; 149,0; 148,0; 146,1; 134,9; 131,9; 130,8; 129,4; 128,8; 128,6; 123,8; 121,9; 121,2; 108,8; 106,5; 102,0; 101,6; 99,5; 44,6; 20,6; 20,5. **LC-MS m/z (modo positivo):** calculado para C₂₁H₁₉N₄O₃ 375,1457; obtido 375,1733 [M + H]⁺.

3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (104)

O produto foi obtido como sólido branco com (26,0 mg, 0,06 mmol, 98% de rendimento). **F.M.:** C₂₀H₁₃F₃N₄O₄. **M.M.:** 430,34 g/mol. **P.F.:** 166-167 °C. **R.F.:** 0,43 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3115, 1608, 1517, 1350, 1255, 1039, 846, 817, 756 cm⁻¹. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,95 (1H, s), 7,87 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 7,29 (1H, d, *J*=1,2 Hz), 7,28 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 7,23 (1H, dd, *J*=8,1, 1,2 Hz), 6,87 (1H, d, *J*=8,1 Hz), 6,55 (1H, s), 6,03 (2H, s), 5,77 (2H, s). **RMN ¹³C (125 MHz,**

MeOD) δ 167,7; 164,1; 163,8; 151,0; 149,9; 128,4; 123,2; 122,7; 122,6; 120,9; 109,8; 107,7; 103,3; 103,1; 46,1. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $C_{20}H_{14}F_3N_4O_4$ 431,0967; obtido 431,1271 $[M + H]^+$.

3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (105)

O produto foi obtido como sólido (19,4 mg, 0,05 mmol, 81% de rendimento). **F.M.:** $C_{19}H_{13}N_5O_5$. **M.M.:** 391,34 g/mol. **P.F.:** 219-220 °C. **R.F.:** 0,28 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3115, 2912, 1608, 1517, 1469, 1423, 1350, 1255, 1109, 925, 846, 817, 756 cm^{-1} . **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8,24 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,02 (1H, s), 7,95 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,22 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J=8,1, 1,6$ Hz), 6,81 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,53 (1H, s), 5,96 (2H, s), 5,73 (2H, s). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO)** δ 166,9; 162,4; 149,5; 148,5; 147,3; 145,4; 137,3; 126,6; 124,9; 124,6; 122,3; 121,7; 109,3; 107,0; 102,8; 102,1; 45,4. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $C_{19}H_{14}N_5O_5$ 392,0995; obtido 392,1247 $[M + H]^+$.

3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (106)

O produto foi obtido como sólido branco (21,5 mg, 0,06 mmol, 71% de rendimento). **F.M.:** $C_{19}H_{13}FN_4O_3$. **M.M.:** 364,34 g/mol. **P.F.:** 227-228 °C. **R.F.:** 0,41 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3130, 2906, 1604, 1560, 1517, 1496, 1465, 1242, 1041, 929, 839, 812, 779 cm^{-1} . **RMN 1H (500 MHz, DMSO)** δ 8,71 (1H, s), 7,95 – 7,90 (2H, m), 7,41 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J=8,5, 1,7$ Hz), 7,32 – 7,27 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,04 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,10 (2H, s), 5,97 (2H, s). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO)** δ 166,6; 161,8; 149,0; 148,0; 145,9; 127,3; 127,3; 121,9; 121,2; 115,9; 115,7; 108,8; 106,5; 102,1; 101,6; 99,5; 44,7. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $C_{19}H_{14}FN_4O_3$ 365,1050; obtido 365,1289 $[M + H]^+$.

4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilanilina (107)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (30,0 mg, 0,08 mmol, 93% de rendimento). **F.M.:** $C_{21}H_{19}N_5O_3$. **M.M.:** 389,42 g/mol. **P.F.:** 197-198 °C. **R.F.:** 0,25 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3115, 2908, 2806, 1620, 1595, 1558, 1508, 1463, 1359, 1240, 1037, 933, 819, 779 cm^{-1} . **RMN 1H (500 MHz, DMSO)** δ 8,48 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,41 (2H, dd, $J=8,5, 1,7$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,06 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,78 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,10 (2H,

s), 5,91 (2H, s), 2,93 (6H, s). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO)** δ 166,9; 161,8; 150,1; 149,0; 148,0; 147,4; 126,2; 121,9; 121,2; 120,0; 118,2; 112,3; 108,8; 106,5; 102,0; 101,6; 44,6; 40,0. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$ 390,1566; obtido 390,1852 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3 - (benzo [[1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (6-metoxinaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol(108)

O produto foi obtido como sólido branco (20,4 mg, 0,05 mmol, 65% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. **M.M.:** 426,42 g/mol. **P.F.:** 215-216 °C. **R.F.:** 0,36 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3124, 2854, 1602, 1517, 1488, 1469, 1340, 1242, 1043, 933, 871, 815, 781 cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, DMSO)** δ 8,77 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,97 (1H, dd, $J=9,2$, 2,0 Hz), 7,89 (2H, dd, $J=8,5$, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=8,5$, 1,8 Hz), 7,35 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J=9,2$, 2,4 Hz), 7,10 (1H, s), 7,04 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,10 (2H, s), 6,00 (2H, s), 3,89 (3H, s). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO)** δ 166,7; 161,9; 157,5; 149,0; 148,0; 147,0; 134,0; 129,5; 128,5; 127,4; 125,6; 124,1; 123,6; 121,9; 121,8; 121,2; 119,1; 108,8; 106,5; 106,0; 102,2; 101,6; 55,2; 44,7. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$ 427,1406; obtido 427,1736 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (109)

O produto foi obtido como sólido branco (31 mg, 0,07 mmol, 91% de rendimento). **F.M.:** $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$. **M.M.:** 416,47 g/mol. **P.F.:** 165-166 °C. **R.F.:** 0,54 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 3124, 2854, 1602, 1517, 1488, 1469, 1340, 1242, 1043, 933, 871, 815, 781 cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, DMSO)** δ 8,65 (1H, s), 7,77 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J=8,5$, 1,7 Hz), 7,27 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,06 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,10 (2H, s), 5,95 (2H, s), 2,62 – 2,57 (2H, m), 1,62 – 1,55 (2H, m), 1,34 – 1,23 (5H, m), 0,86 (3H, t, $J=7,0$ Hz). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO)** δ 166,7; 161,8; 149,0; 148,0; 146,9; 142,3; 128,8; 127,9; 125,2; 121,9; 121,6; 121,2; 108,8; 106,5; 102,1; 101,6; 44,7; 34,8; 30,8; 30,5; 21,9; 13,9. **LC-MS m/z (modo positivo)**: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ 417,1926; obtido 417,2254 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)isoxazol-5-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (110)

O produto foi obtido como sólido amarelo claro (6,8 mg, 0,01 mmol, 26% de rendimento). **F.M.:** C₂₈H₃₀N₄O₁₃. **M.M.:** 630,56 g/mol. **P.F.:** 92-91 °C. **R.F.:** 0,12 [Hexano:AcOEt, 60:40 % (v/v)]. **IV (KBr):** 2924, 1747, 1600, 1460, 1363, 1222, 1037, 931 cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,71 (1H, s), 7,29 (1H, d, *J*=1,6 Hz), 7,22 (1H, dd, *J*=8,1, 1,6 Hz), 6,87 (1H, d, *J*=8,1 Hz), 6,53 (1H, s), 6,03 (2H, s), 5,72 (2H, d, *J*=7,0 Hz), 5,20 (1H, dd, *J*=9,3, 9,6 Hz), 5,09 (1H, dd, *J*=9,8, 9,3 Hz), 5,01 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 4,95 (1H, d, *J*= 12,6 Hz), 4,85 (1H, d, *J*=12,6 Hz), 4,68 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 4,26 (1H, dd, *J*=12,4, 4,5 Hz), 4,16 (1H, dd, *J*=12,4, 2,3 Hz), 3,73 (1H, ddd, *J*=9,8, 4,5, 2,3 Hz), 2,09 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,97 (3H, s). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 170,8; 170,4; 169,6; 165,1; 162,6; 23,4; 121,5; 108,9; 107,0; 102,4; 101,7; 72,9; 72,1; 71,3; 68,4; 63,1; 61,9; 45,4; 20,7; 61,7; 45,2; 20,6.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Apesar do desenvolvimento de fármacos ter trazido contribuições muito valiosas nas últimas décadas, como os antivirais com diferentes mecanismos de ação, antidepressivos com melhor perfil de efeitos indesejados e as estatinas com novo mecanismo de ação, entre outros desenvolvimentos, para algumas doenças não tem sido obtido avanços significativos. É o caso das "doenças negligenciadas", conforme comentado na introdução deste trabalho.

No caso das leishmanioses e tripanossomíases a maioria dos fármacos disponíveis vem sendo usados clinicamente há muitos anos e apresentam limitações significativas como a elevada toxicidade, como os antimoniais pentavalentes, a eficácia limitada, no caso dos nitroimidazólicos, assim como surgimento de parasitas resistentes. Embora o panorama com relação à pesquisa de novos fármacos contra doenças negligenciadas venha se modificando gradualmente, ainda há necessidade de enfrentar os problemas mencionados e intensificar as pesquisas que visem o desenvolvimento de novos fármacos antitripanossomatídeos.

Neste contexto, o trabalho foi desenvolvido com o objetivo geral de montar uma biblioteca de compostos bis-heterociclos para posterior avaliação frente à atividade inibitória da enzima tripanotiona redutase (TR) bem como frente às atividades tripanocida e leishmanicida. A TR é um alvo molecular atrativo para o planejamento racional de fármacos com ação antitripanossomatídeo, visto que é uma enzima essencial para o parasita e está presente em ambos os parasitas, *Leishmanias spp.* e *Trypanossoma cruzi* e ausenteno homem.

Desta forma, através do uso de técnicas modernas da síntese orgânica, como obtenção de anéis heterociclos, via reação de cicloadição *click chemistry* e o uso de irradiação por micro-ondas, foi possível sintetizar os 72 compostos bis-heterociclos **39-110**. A síntese de derivados contendo anéis isoxazol e triazol vem despertando interesse, uma vez que estes anéis heterocíclicos estão presentes em diversos fármacos e apresentarem propriedades interessantes, não só do ponto de vista químico, como também no contexto das aplicações biológicas e farmacológicas.

Os compostos bis-heterocíclicos foram obtidos através da síntese do intermediário isoxazol azido e posterior reação de cicloadição 1,3 dipolar desse com um dipolarófilo (alcino). Para a obtenção do intermediário isoxazol azido foram necessárias quatro etapas reacionais.

A primeira etapa foi à obtenção das aldoximas correspondentes aos aldeídos **19-22**. A reação ocorreu na presença de hidroxilamina e sob irradiação por micro-ondas, com essa metodologia foi observado um aumento dos rendimentos dos produtos e diminuição do tempo reacional quando comparados com os descritos na literatura sobre a obtenção dessas aldoximas.

A segunda etapa reacional consistiu na síntese do anel isoxazol, para isso a aldoxima em presença de N-clorosuccinimida formou óxido de nitrila (**c**), que através da cicloadição 1,3 dipolar, óxido de nitrila mais o álcool propargílico e sulfato de cobre formou o intermediário de interesse isoxazol (**d**). Os intermediários isoxazóis **28**, **29** e **30** tiveram suas metodologias apuradas através do uso do micro-ondas onde foi possível a diminuição do tempo reacional.

Terceira etapa reacional consistiu na preparação de um intermediário que tivesse um bom grupo abandonador para posterior formação do intermediário azido (**f**). Nesse caso o intermediário isoxazol tosilado (**e**) foi adquirido através de uma metodologia seletiva para a introdução do grupamento sulfonila a estrutura e como resultado foi possível a formação de quatro intermediários **31-34**, sendo somente o encontrado descrito na literatura.

A última etapa para a aquisição do derivado de interesse (**f**) foi a reação de substituição nucleofílica entre os intermediários (**e**) e a azida de sódio, o qual forneceu os derivados isoxazóis azidos (**f**) em ótimos rendimentos 80-89%.

Na sequência da rota sintética proposta, o grupamento espaçador triazol foi gerado através da “*Clik Chemistry*”, onde a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o derivado (**e**) e um alcino alifático ou aromático ocorre na presença de sulfato de cobre e ascorbato de sódio, sob aquecimento por irradiação em micro-ondas. Os 72 compostos bis-heterocíclicos (**39-110**) sintetizados foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a ótimos sendo de fácil purificação e bastante estáveis. Destes apenas um composto (**75**) já está descrito na literatura, sendo 71 inéditos.

O uso do equipamento de micro-ondas foi muito importante para a execução da cicloadição catalisada por cobre, especialmente pela redução do tempo reacional. Em vários trabalhos utilizando a mesma reação de Huisgen são relatados tempos de reação entre 12-24 horas (ROSTOVTSEV et al., 2002); no presente trabalho todas as reações foram realizadas em 10 minutos, tempo esse que foi estabelecido em experimentos prévios. Quanto ao rendimento das reações, na obtenção dos derivados isoxazóis, utilizando a irradiação por micro-ondas, os

rendimentos foram considerados bons, na ordem de 55 a 76% e com um baixo tempo de execução. O mesmo se observa na reação de obtenção dos derivados com anel triazol, onde os rendimentos foram da ordem de 50-98%.

A avaliação da atividade frente à enzima tripanotiona redutase dos compostos bis-heterocíclicos (**39-110**), prevista para este trabalho, está ainda em andamento, não permitindo a discussão de possíveis relações estrutura-atividade. Por outro lado, a realização das atividades biológicas teve um incentivo quando alguns cálculos de propriedades moleculares foram realizados para os compostos sintetizados.

Através do programa “StarDrop 5” foi possível a obtenção de dados dos cinco parâmetros globalmente associados com a solubilidade e a permeabilidade que um candidato a fármaco por via oral deve seguir. Analisando os dados obtidos computacionalmente, de modo geral os compostos estão enquadrados nos requisitos propostos para uma boa biodisponibilidade oral, sendo que apenas os compostos **55, 56, 73, 74, 90, 91, 92 e 110** estão fora de um ou mais parâmetros, podendo vir a ter problemas quanto sua biodisponibilidade por via oral.

Síntese de compostos contendo anel heterociclo isoxazol e triazol são reportados quanto a atividade antiprotozoária, como os compostos 3,5 difenilisoxazóis (figura 7) e compostos 1,4-difenil-1H-1,2,3-triazóis (figura 9), levando a uma perspectiva positiva frente ao trabalho realizado (PATRICK et al., 2007; BAKUNOVA et al., 2010).

Estudos referentes a compostos bis-heterocíclicos, contendo anéis isoxazol e triazol são recentes e estão ganhando um maior interesse na química medicinal e orgânica, visto a facilidade nas rotas sintéticas empregadas e altos rendimentos reacionais o que contribui para a avaliação da atividade biológica.

O presente trabalho tem perspectivas de continuidade no que tange a avaliação da atividade inibitória dos compostos bis-heterocíclicos frente aos parasitas e à enzima tripanotiona redutase, para assim realizaros estudos de relação estrutura-atividade desta classe de compostos que direcionarão o trabalho sintético para a obtenção de compostos com propriedades físico-químicas melhoradas e potencialmente mais ativos. Está previsto ainda a realização do estudo de “*docking*” junto à enzima tripanotiona redutase que irá fornecer um melhor entendimento do mecanismo de ação dos compostos o qual contribuirá para um planejamento racional de novos compostos bioativos.

6. CONCLUSÃO

Através deste trabalho foi possível sintetizar uma biblioteca de 72 compostos bis-heterocíclicos (**39-110**), análogos às neolignananas naturais veraguensina (**7**) e grandisina (**8**), por uma rota sintética relativamente simples, de modo geral, com ótimos rendimentos, sem subprodutos e em um pequeno tempo reacional. Para a obtenção destes compostos foram necessárias 4 etapas de síntese para preparação do intermediário azida, peça fundamental na reação de cicloadição para a formação dos compostos de interesse.

A síntese das aldoximas (**23-26**), com a uso do aparelho de micro-ondas, foi possível de forma muito rápida, apenas em um minuto de forma eficiente com rendimentos na ordem de 87-98%.

A reação de cicloadição 1,3 dipolar entre o óxido de nitrila e o álcool propargílico resultou nos isoxazóis 3,5 dissustituídos (**27-30**), com rendimentos satisfatórios de 55 a 76%.

Os intermediários tosilados (**31-34**) foram obtidos de maneira que se evitou a formação do intermediário clorado, elevando assim os rendimentos reacionais que variaram de 50-76%.

Os derivados azida (**35-38**) obtidos através da utilização do aparelho de micro-ondas foram obtidos em ótimos rendimentos na ordem de 80-89%, sendo esses valores de extrema valia para a última etapa da rota sintética, a segunda reação de cicloadição onde ocorreu a formação do anel 1,4 dissustituído 1,2,3 triazol.

Por fim, através da reação de cicloadição 1,3 dipolar catalisada por Cu (I), entre os derivados (**35-38**) e alcinos com diferentes grupos substituintes foi possível a obtenção de 72 derivados bis-heterocíclicos (**39-110**) contendo os anéis isoxazol e o triazol, sendo 71 de estrutura ainda não descrita na literatura. Todos os produtos obtidos foram caracterizados através das análises espectroscópicas de IV, RMN e espectrometria de massas (LC-MS) de alta resolução.

Cálculos computacionais através do software StarDrop 5 indicaram que, de modo geral, os derivados sintetizados provavelmente apresentem uma promissora biodisponibilidade oral o que incentiva futuras avaliações de atividade biológicas.

REFERÊNCIAS

- AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. **Chem. Asian J.** v. 6, p. 2696–2718, 2011.
- ALVAREZ-BUILLA, J.; VAQUERO, J.J.; BARLUENGA, J. **Modern Heterocyclic Chemistry**, 1 ed. Alemanha: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011.
- ARAGÃO-LEONETI, V.; CAMPO, V.L.; GOMES, A.S.; FIELD, R.A.; CARVALHO, I. Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) ‘click chemistry’ in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. **Tetrahedron**, v. 66, p. 9475-9492, 2010.
- ARGOLO, A. M.; FÉLIX, M.; PACHECO, R.; COSTA, J. Doença de Chagas e seus principais Vetores no Brasil. Fio Cruz, 2008. Organização Pan-Americana da Saúde-OPAS. **Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos**. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 2009.92 p.: il. (Serie de Manuais Técnicos, 12)
- ARSHADA, M. et al. Synthesis, characterization and anticancer screening of some novel estimate solubility and permeability in drug discovery and development piperonyl-tetrazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 71, p. 229-236, 2014.
- AUSTIN, S.E.; KHAN, M.; OMAR, F.; DOUGLAS, K.T. Rational drug design using trypanothione reductase as a target for anti-trypanosomal and anti-leishmanial drug leads. **Drug Design. Discov.**, v. 16, p. 5, 1999.
- BAKUNOVA, S.M.; BAKUNOV, S.A.; WENZLER, T.; GHEBRU, M.; WERBOVETZ, K.A.; BRUN, R.; TIDWELL, R.R. Synthesis and Antiprotozoal Activity of Cationic 1,4-Diphenyl-1H-1,2,3-triazoles. **J Med Chem.**, v. 53, p. 254–272, 2010.
- BARRETT, M. P.; CROFT, S. L. Management of trypanosomiasis and leishmaniasis. **Br. Med. Bull.**, v.104, p.175-196, 2012.
- BERNARDES, L.S.C.; ZANI, C.L.; CARVALHO, I. Trypanosomatidae Diseases: From the Current Therapy to the Efficacious Role of Trypanothione Reductase in Drug Discovery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 2673-2696, 2013.

BERNARDES, L.S.C.; KATO, M.J.; ALBUQUERQUE, S.; CARVALHO, I. Synthesis and trypanocidal activity of 1,4-bis-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,4-butanediol and 1,4-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4-butanediol. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 14, p. 7075, 2006.

BOIANI, M.; BOIANI, L.; DENICOLA, A.; ORTIZ, S.T.; SERNA, E.; BILBAO, N.V.; SANABRIA, L.; YALUFF, G.; NAKAYAMA, H.; ARIAS, A.R.; VEJA, C.; ROLAN, M.; GÓMEZ-BARRIO, A.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. J. 2*H*-Benzimidazole 1,3-Dioide Derivatives: A New Family of Water-Soluble Anti-Trypanosomatid Agents. **Med. Chem.** v. 49, p. 3215, 2006.

BOIANI, M.; PIACENZA, L.; HERNÁNDEZ, P.; BOIANI, L.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; DENICOLA, A. Mode of action of Nifurtimox and N-oxide-containing heterocycles against *Trypanosoma cruzi*: Is oxidative stress involved? **Biochem.Pharmacol.**, v. 79, p. 1736-1745, 2010.

BRASIL - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial /Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL - Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília, Ministério da Saúde, série A: Normas e manuais técnicos 7ª ed. 2009.

BRASIL - Ministério da Saúde. Brasil dobrará produção de remédios contra mal de Chagas para atender outros países, 2011.

Bryk, F. R.; Gallardo Olmedo, H. A. **Síntese regioselectiva de cristais líquidos contendo o heterociclo isoxazol**. Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC. (2008).

CAREY, Francis A.; SUNDBERG, Richard J. **Advanced organic chemistry**. 5 ed. Nova York: Plenum, 2007.

CARVALHO, I.; ANDRADE, P.; CAMPO, V.L.; GUEDES, P.M.M.; SESTI-COSTA, R.; SILVA, J.S.; SCHENKMAN, S.; DEDOLA, S.; HILL, L.; REJZEK, M.; NEPOGODIEV, S.A.; FIELD, R.A. Click chemistry? synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface transglucosylase. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 2412-2427, 2010.

CAVALLI, A.; BOLOGNESI, M.L. *J. Neglected Tropical Diseases: Multi-Target-Directed Ligands in the Search for Novel Lead Candidates against Trypanosoma and Leishmania.* **Med. Chem.**, v. 52, p. 7339-7359, 2009a.

CAVALLI, A.; LIZZI, F.; BONGARZONE, S.; BELLUTI, F.; PIAZZI, L.; BOLOGNESI, M.L. Complementary medicinal chemistry-driven strategies toward new antitrypanosomal and antileishmanial lead drug candidates. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, v. 58, p. 51, 2010.

CAVALLI, A.; LIZZI, F.; BONGARZONE, S.; BRUN, R.; KRAUTH-SIEGEL, R.L.; BOLOGNESI, M. L. Privileged structure-guided synthesis of quinazoline derivatives as inhibitors of trypanothione reductase. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 19, p. 3031-3035, 2009.

CLAISEN, L. Ueber die Isoxazole. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 24, p. 3900-3918, 1891.

CONSTANTINO, M. G.; SILVA, G. V. J.; DONATE, P. M. **Fundamentos de Química Experimental.** São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2004.

COURA, J.R.; CASTRO, S. L. A Critical Review on Chagas' Disease Chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p.3-24, 2002.

COURA, J.R.. Chagas disease: what is known and what is needed – A background article. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 113, 2007.

CROFT, S. L.; COOMBS, G. H. Leishmaniasis - current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends in Parasitology*, v. 19, n. 11, p. 502-508, 2003.

DECIT (Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde). **Rev Saúde Pública**, v. 44, p. 200-202, 2010.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009.

DING, R.; HE, Y.; WANG, U. J.; CHEN, Y.; FENG, M.; QI, C.. Treatment of Alcohols with Tosyl Chloride Does Not always Lead to the Formation of Tosylates. **Molecules**, v. 16, p. 5665-5673, 2011.

DUA, R.; SHRIVASTAVA, S., SONWANE, S.K., SRIVASTAVA, S.K. Pharmacological significance of synthesis heterocyclic scaffold:A Review. **Advences in Biological research**, v. 5, n. 3, p. 120-144, 2011.

FAIRLAMB , A.H.; BLACKBURN, P.; ULRICHL, P.; CHAIT, B.T.; CERAMI, A.. Trypanothione: a novel bis(glutathionyl)spermidine cofactor for glutathione reductase in trypanosomatids.**Science**, v. 227, p. 1485, 1985.

FERREIRA, E. I. Planejamento de Fármacos na Área de Doença de Chagas: Avanços e Desafios.**Revista Virtual de Química**, v. 4, p. 225-246, 2012.

FLOHÉ, L.. The trypanothione system and the opportunities it offers to create drugs for the neglected kinetoplast diseases. **Biotechnology Advance**, v. 30, p. 294, 2012.

FRANÇA, C. F. C.; Korolkovas, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

FREITAS, L. B. O. RUELA, F. A., PEREIRA, G. R., ALVES, R. B., FREITAS, R. P.; SANTOS, L. J. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, 2011.

GILCHRIST, T. L., **Heterocyclic Chemistry**, 3 ed., Longman. 1997.

GOTHELF, K. V.; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions.**Chem. Rev.**, v. 98, p. 863, 1998.

GRAEBIN, C. S.; UCHOA, F.D.; BERNARDES, L.S.C.; CAMPO, V. L.; CARVALHO, I.; EAFLER-LIMA, V. L. Antiprotozoal Agents: An Overview. **Anti-Infect. Agents Med. Chem.**, v. 8, p. 345, 2009.

GRÜNANGER, P.; VITA-FINZI, P. **Isoxazoles, in Chemistry of Heterocyclic Compounds: Isoxazoles**, Estados Unidos: John Wiley & Sons, Inc., 2008. v.49.

HAJIPOUR, A. R.; RAFIEEA, F.; RUOHO, E. A rapid and convenient method for the synthesis of aldoimes under microwave irradiation using *in situ* generated ionic liquids. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 7, n. 1, p. 114-118, 2010.

HANSEN, V. T.; WU, P.; FOKIN, V. V. J. One-Pot Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles. **Org. Chem.**, v. 70, p. 7761, 2005.

HARTUNG, J.; HÜNIG, S.; KNEUER, R.; SCHWARZ, M.; WENNER, H.. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) - an Efficient Reagent in the Synthesis of Alkyl Tosylates or Sulfenates. **Synthesis**, p. 1433-1438, 1997.

HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. V.; FOKIN, V. V.. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, n. 1, p. 210–216, 2005.

HUDSON, C. S.; HANN, R. M.. The Action of Copper Sulfate on Phenylsazones of the Sugars. Phenyl-D-glucosotriazole. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 66, p. 735, 1944.

HUISGEN, R., SZEIMIES, G.; MÖBIUS, L.. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, II. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. **Chem. Ber.**, v. 100, p. 2494–2507, 1967.

KATRITZKY, A. R.; BUTTON, M. A. C.; DENISENKO, S. N.. Efficient synthesis of 3,5-functionalized isoxazoles and isoxazolines *via* 1,3-dipolar cycloaddition reactions of 1-propargyl- and 1-allylbenzotriazoles. **J. Heterocyclic Chem.**, v. 37, p. 1505–1510, 2000.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B.. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angew. Chem.**, Int. Ed., v. 40, p. 2004–2021, 2001.

KRAUTH-SIEGEL, R. L.; BAUER, H.; SCHIRMER, R. H.. Dithiol Proteins as Guardians of the Intracellular Redox Milieu in Parasites: Old and New Drug Targets in Trypanosomes and Malaria-Causing Plasmodia. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 44, p. 690–715, 2005.

KRAUTH-SIEGEL, R.L.; INHOFF, O. Parasite-specific trypanothione reductase as a drug target molecule. **Parasitol. Res.**, v. 90, p. 77, 2003.

KUMAR, A.; JAYAROOPA, P.. Isoxazoles: molecules with potential medicinal properties. **International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences**, v. 3, p. 294–304, 2003.

LEAL, S. M. et al. *In Vitro* Antileishmanial, Trypanocidal, and Mammalian Cell Activities of Diverse *N,N'*-Dihetaryl Substituted Diamines and Related Compounds. **Scientia Pharmaceutica**, v. 81, p. 43–55, 2013.

Lipinski, C.A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, n. 46, p. 3–26, 2001.

LOPES, N. P.; CHICARO, P.; KATO, M. J.; ALBUQUERQUE, S.; YOSHIDA, M. Flavonoids and lignans from *Virola surinamensis* twigs and their in vitro activity against *Trypanosoma cruzi*. **Planta Médica**, v. 64, p. 667, 1998.

MARCH, J.; SMITH, M. B. **March's Advanced Organic Chemistry – reactions, mechanisms and structure**. 6 ed. Canada: Wiley-Interscience, 2007.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, p. 569, 2006.

MELOS, J.L.R.; ECHEVARRIA, A. Sistemas Enzimáticos de Tripanossomatídeos como Potenciais Alvos Quimioterápicos. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 4, p. 374-392, 2012. Data de publicação na Web: 16 de agosto de 2012. <http://www.uff.br/rvq>.

MONCAYO, Á; SILVEIRA, A. C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 1, 2009.

MORITA, J.; NAKATSUJI, H.; MISAKI, T.; TANABE, Y. Water-solvent method for tosylation and mesylation of primary alcohols promoted by KOH and catalytic amines. **Green Chem.**, v. 7, p. 711–715, 2005.

MURRAY, H. W. Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 86, n. 3, p. 434–440, 2012.

MURRAY, H. W.; BERMAN, J. D.; DAVIES, C. R.; SARAVIA, N. G. Advances in leishmaniasis. **The Lancet**, v. 366, n. 9496, p. 1561-1577, 2005.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. São Paulo:Atheneu, 2000.

NIHEI, K.; KONNO, K.; BERNARDES, L. S. C.; LOPES, N. P.; ALBUQUERQUE, S.; CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; MARTINS, R. C. C.; KATO, M. J. Synthesis of trypanocidal tetrahydrofuran lignans *Arkivock*. v.6, p.112, 2004.

O'FERRALL, R. A. M.; O'BRIEN, D. Rate and equilibrium constants for hydrolysis and isomerization of (*E*)- and (*Z*)-*p*-methoxybenzaldehyde oimes. **J. Phys. Org. Chem.**, v. 17, p. 631–640, 2004.

OLIVEIRA, R. B. VAZ, A. B.M.; ALVES, R.S.; LIARTE, D. B.; DONNICI, C. L.; ROMANHA, A. J. ZANI, C. L. Arylfurans as potential *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase inhibitors. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n.2, p. 169-173, 2006.

OLIVEIRA, R. B; ZANI, C. L.; FERREIRA, R. S.; LEITE, R. S.; ALVES, T. M. A. Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de arilfuranos como inibidores da enzima tripanotiona redutase. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 261-267, 2008.

ORRU, R.V.A.; RUIJTER, E..**Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II**. Alemanha: Springer Verlag, 2010.v.25.

PDB - PROTEIN DATA BANK disponível em : <http://www.pdb.org>.

PATRICK, D. A.; BAKUNOV SA, BAKUNOVA, S. M.; KUMAR, E .V. K.S.; LOMBARDY, R.J.; JONES, S.K.; BRIDGES, A.S.; ZHIRNOV, O.; HALL, J.E.; WENZLER, T.; BRUN, R.; TIDWELL, R.R.. Synthesis and in vitro Antiprotozoal Activities of Dicationic 3,5-Diphenylisoxazoles. **J Med Chem.**, v. 50, p. 2468–2485, 2007.

PATTERSON, S.; WYLLIE, S.. Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. **Trends in Parasitology**, p. 1471-4922, 2014.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L.; PERRIN, D. R. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4. ed. EUA: Elsevier, 1996.

POZHARSKII, A. F.; SOLDATENKOV, A.T; KATRITZKY, A.R. **Heterocycles in life and society.An introduction to Heterocyclic Chemistry Biochemistry and the Role of Heterocyclic in Science, Technology, Medicine and Agriculture**. Nova York: Wiley, 1997.

QUILICO, A; SIMONETTA, M. Azione degli acidi nitrolici sui composti a triplo legame. **Gazz . Chim. Ital.** v.76, p. 200, 1946.

QUILICO, A. **Isoxazoles and Related Compounds, in Chemistry of Heterocyclic Compounds: Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen (Excluding Oxazoles)**. Estados Unidos: John Wiley & Sons, Inc., 2008. v.17.

REDDY, S. K.; PUROHIT, M. N.; PUJAR, G. V. Synthesis and pharmacological activity of some novel bis-heterocycles encompassing pyrrole. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n.5, 2012.

RIVERA, G.; BOCANEGRA-GARCIA, V.; ORDAZ-PICHARDO, C.; NOGUEDA-TORRES, B.; MONGE, A. New Therapeutic Targets for Drug Design Against *Trypanosoma cruzi*, Advances and Perspectives. **Curr. Med. Chem.**, v. 16, p. 3286, 2009.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G., FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v.41, p. 2596–2599, 2002.

SAKHUJA, R.; PAND, S.S.; BAJAJ, K..Microwave Assisted Synthesis of Five Membered Azaheterocyclic Systems. **Current Organic Chemistry**, v. 16, p.789-828, 2012.

SANDEEP, R. K.; MADHUSUDAN, N.; PUROHIT, G.V.. Synthesis and pharmacological activity of some novel bis – heterocycles encompassing pyrrole. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 4, n. 5, p. 153 – 157, 2012.

SCHIMIDT, A.; KRAUTH-SIEGEL, R.L. Enzymes of the Trypanothione Metabolism as Targets for Antitrypanosomal Drug Development. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 2, p. 1239, 2002.

SCHMIDT, J.; WIDMANN, K. TH., Über eine neue Synthese von Isoxazolen. II. Mitteilung. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 42, p. 1869–1886, 1909.

SHAFI, S.; SINGH, S.; HAIDER, S.; REDDY, D. M.; ALAM, M. S.; SWAMY, G. N.; KUMAR, H. M. S.. Synthesis of Triazole and Isoxazole

Based Novel Unsymmetrical Bis-heterocycles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 50, n.2, p. 361-365, 2013.

SHANG, Y.; WANG, Y.. **Soluble polymer-supported synthesis of isoxazoles**. *Tetrahedron Letters*, v. 43, n. 12, p. 2247-2249, 2002.

SILVA, C. H. T. P.; BERNARDES, L. S.; SILVA, V. B.; CARVALHO, I. Novel aryl β -aminocarbonyl derivatives as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase: binding mode revised by docking and GRIND2-based 3D-QSAR procedures. **J. Biomol. Struct. Dynamics**, v. 29, p. 702, 2012.

SKAČÁNI, I.; FIŠERA, L.; BARTOVIČOVÁ, M.; PRÓNAYOVÁ, N.; VARKONDA, Š.; HÝBLOVÁ, O.. The preparation and fungicidal activity of a series of 1-[(3-arylisoxazolin- or isoxazol-5-yl)methyl]-1H-1, 2,4-triazoles. **Chem. Papers**, v. 45, n. 6, p. 807—815, 1991.

SOUZA, V. A.; NAKAMURA, C. V.; CORRÊA, A. G. Atividade Antichagásica de Lignanas e Neolignanas. **Rev. Virtual Quim.**, v. 4, p. 197-207, 2012. Data de publicação na Web: 28 de abril de 2012. Disponível em: <http://www.uff.br/RVQ/inde.php/rvq/article/viewFile/232/248>. Acesso em: 22 maio 2013.

TEMPONE, A. G.; BORBOREMA, S. E. T.; DE ANDRADE, H. F. J. R.; DE AMORIN GUALDA, N. C.; YOGI, A.; CARVALHO, C. S.; BACHIEGA, D.; LUPO, F. N.; BONOTTO, S. V.; FISCHER, D. C.H. **Phytomedicine**, v. 12, p. 382–390, 2005.

Theophil, E.; Siegfried, H.; Andreas, S. **The Chemistry of Heterocycles. Structure, Reactions, Synthesis, and Applications**. 2. ed. Weheim: Wiley-VCH, 2003. p. 138.

URBINA, J. A. Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v.104, n.1, p. 311-318, 2009.

VERLINDE, C. L. M. J.; HANNAERT, V.; BLONSKI, C.; WILLSON, M.; PÉRIÉ, J. J.; FOTHERGILL-GILMORE, L. A.; OPPERDOES, F. R.; GELB, M. H.; HOL, W. G. J.; MICCHELS, P. A. Glycolysis as a target for the design of new anti-trypanosome drugs. **Drug Resist Updat.**, v. 4, p. 50, 2001.

VILELA, G. D.. **Síntese de intermediários avançados para obtenção de materiais orgânicos eletrônicos**. 2010. 97 f. Dissertação (Mestrado) -

Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul., Rio Grande do Sul, 2010.

WAGNER, H. BLADT, S. **Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas.** 2. Ed. Berlin: Springer, 1996.

WANG, J. C. DNA topoisomerases. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 65, p. 523, 1996.

WILLIAMS, D. A.; LEMKE, T. L. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: New York, 2008.

WHO (World Health Organization). **Report of a WHO informal consultation on liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis.** Geneva, World Health Organization, 2005.

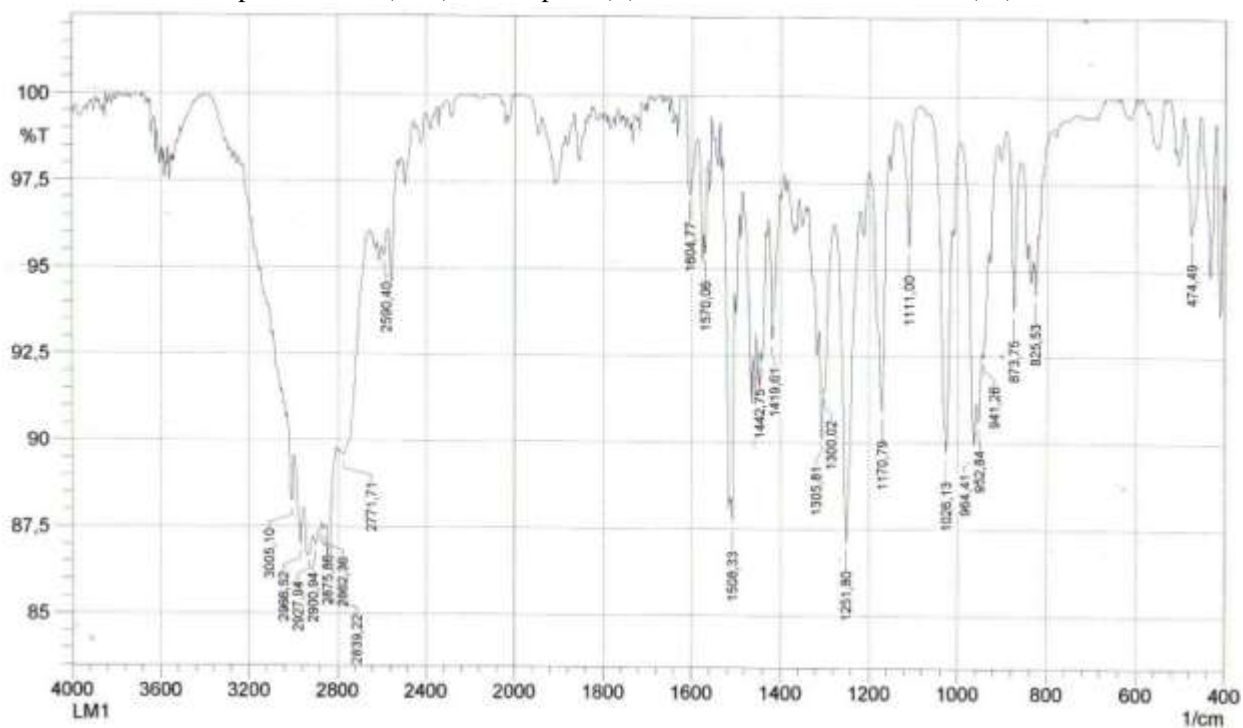
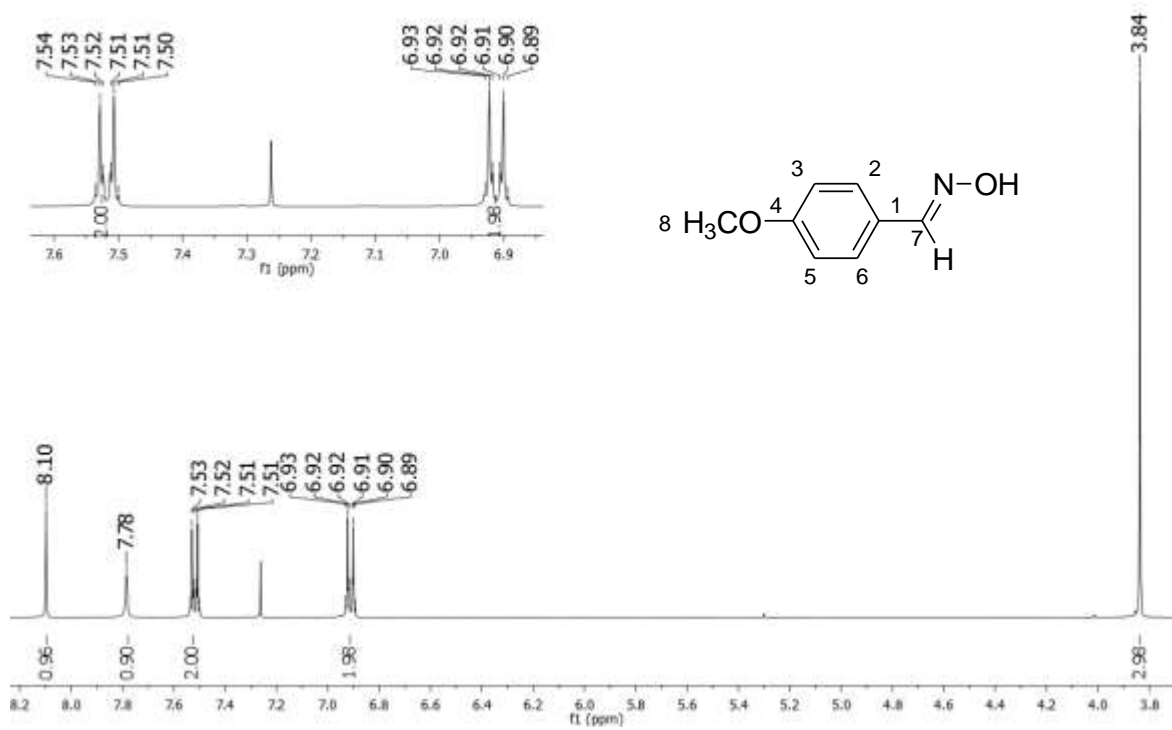
WHO. World Health Organization: First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases, David WT. Crompton and Patricia Peters, Eds.; 2010, WHO Press, Geneva, Switzerland. ISBN 978 92 4 1564090. Disponível em <http://www.who.int>.

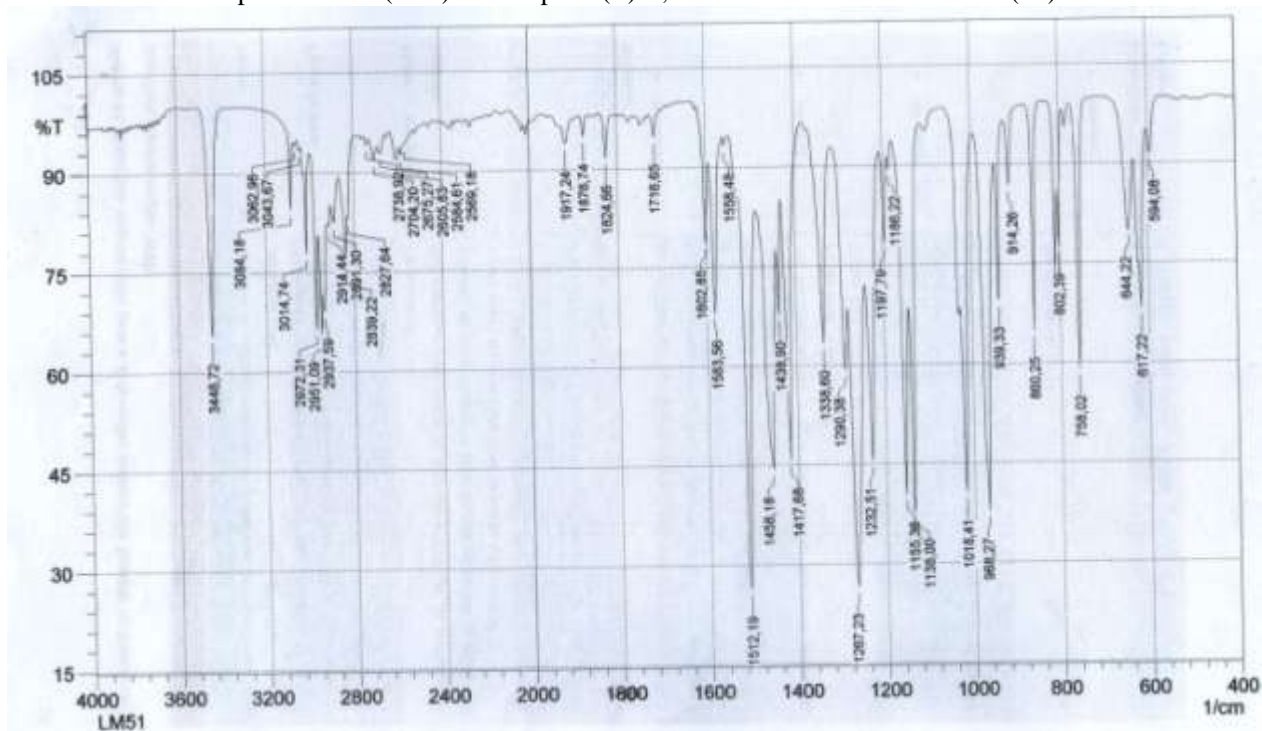
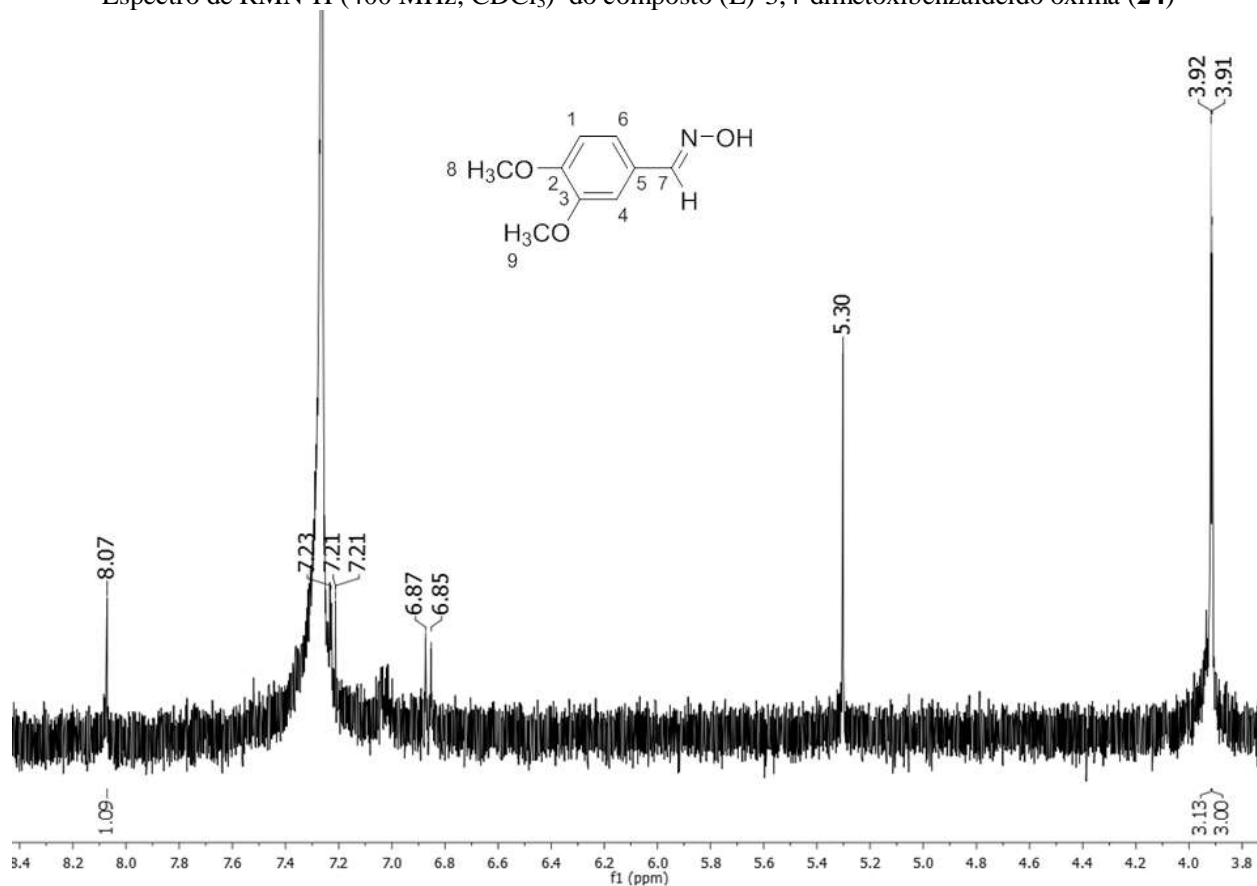
WHO (World Health Organization). Global report for research on infectious diseases of poverty, 2012.

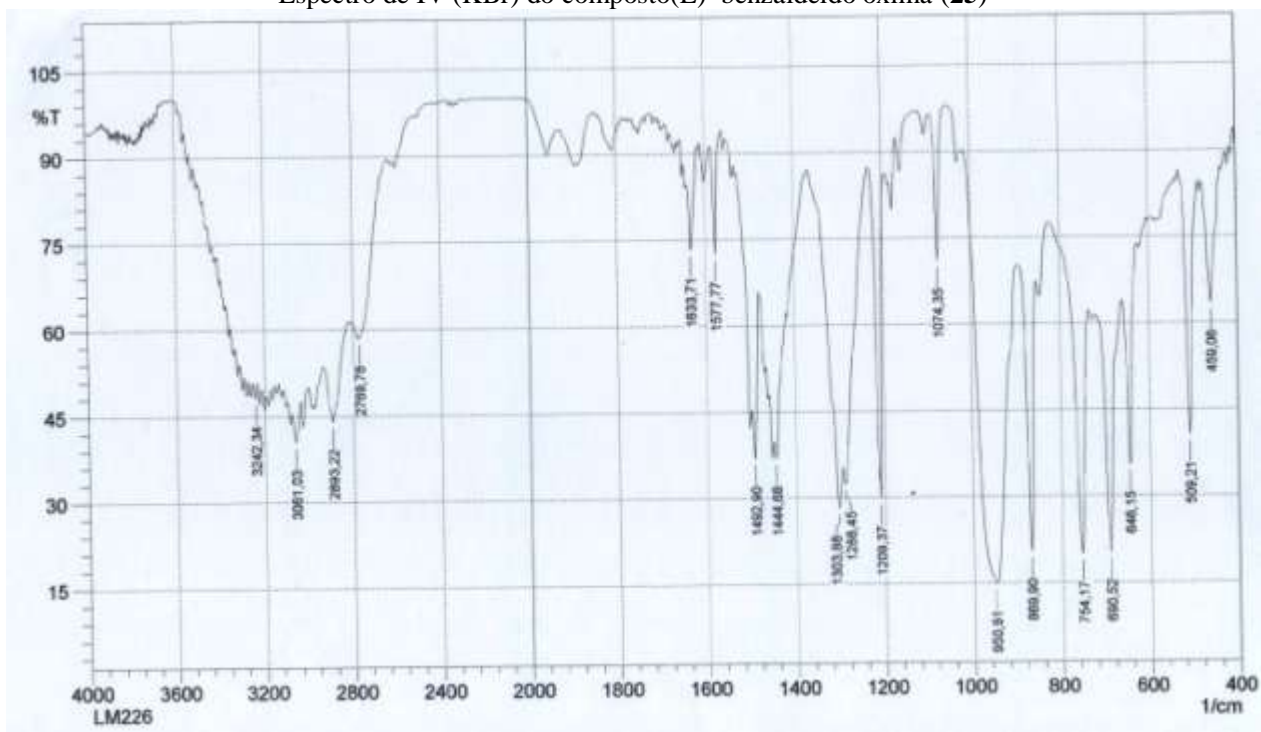
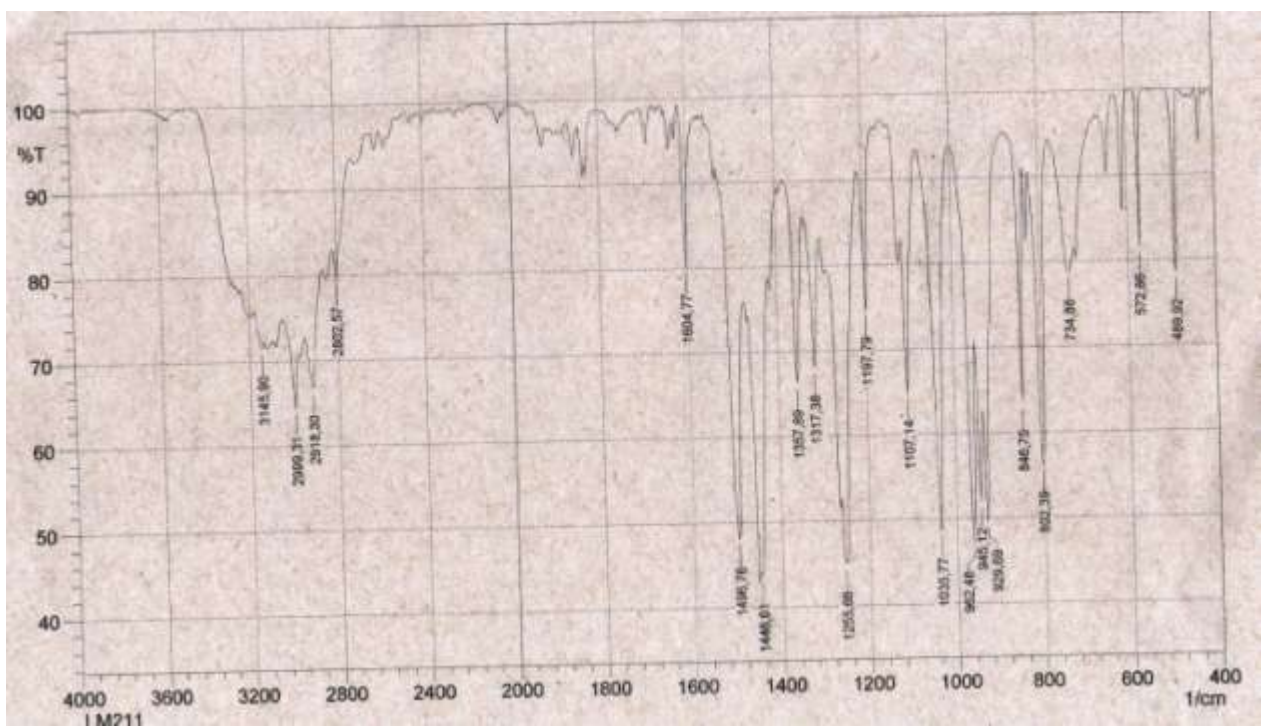
YERMOLINA, M.V.; WANG, J.; CAFFREY, M.; RONG, L.L.; WARDROP, D.J. Discovery, Synthesis, and Biological Evaluation of a Novel Group of Selective Inhibitors of Filoviral Entry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 3, p. 765-781, 2011.

APÊNDICE

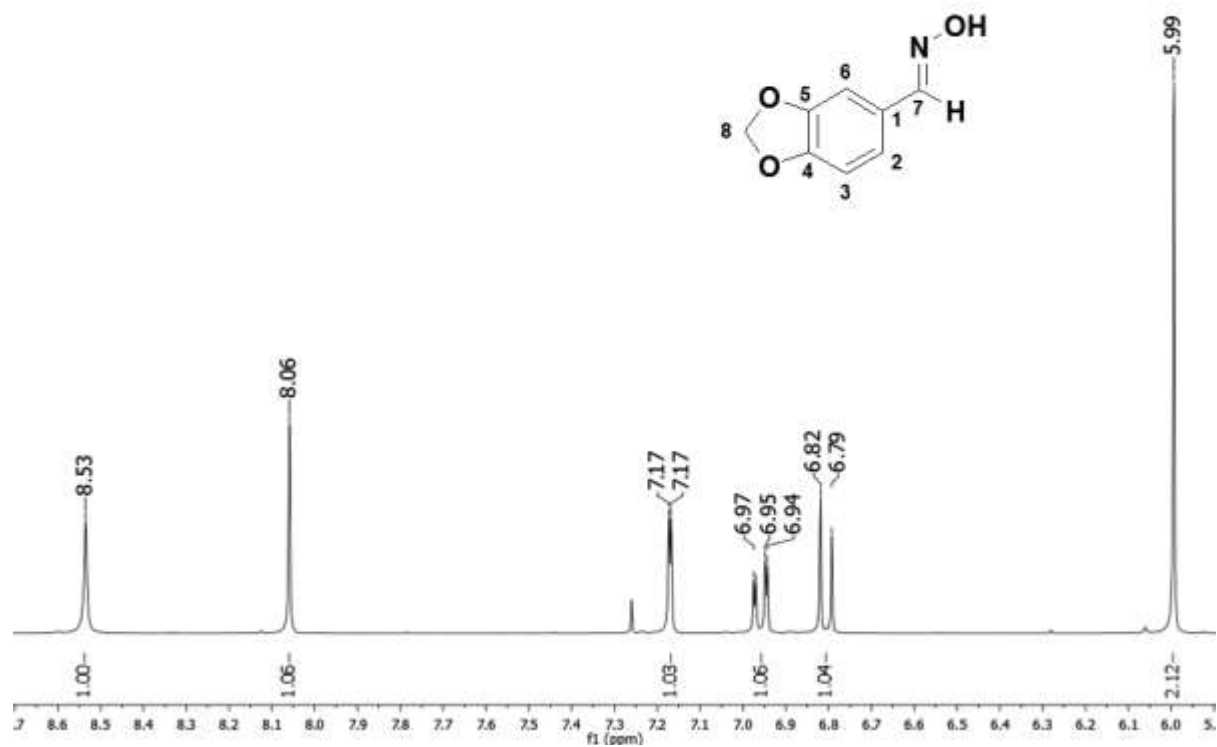
ESPECTROS INTERMEDIÁRIOS OXIMAS

Espectro de IV (KBr) do composto(E) 4-metoxibenzaldeído-oxima (**23**)Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto(E) 4-metoxibenzaldeído-oxima (**23**)

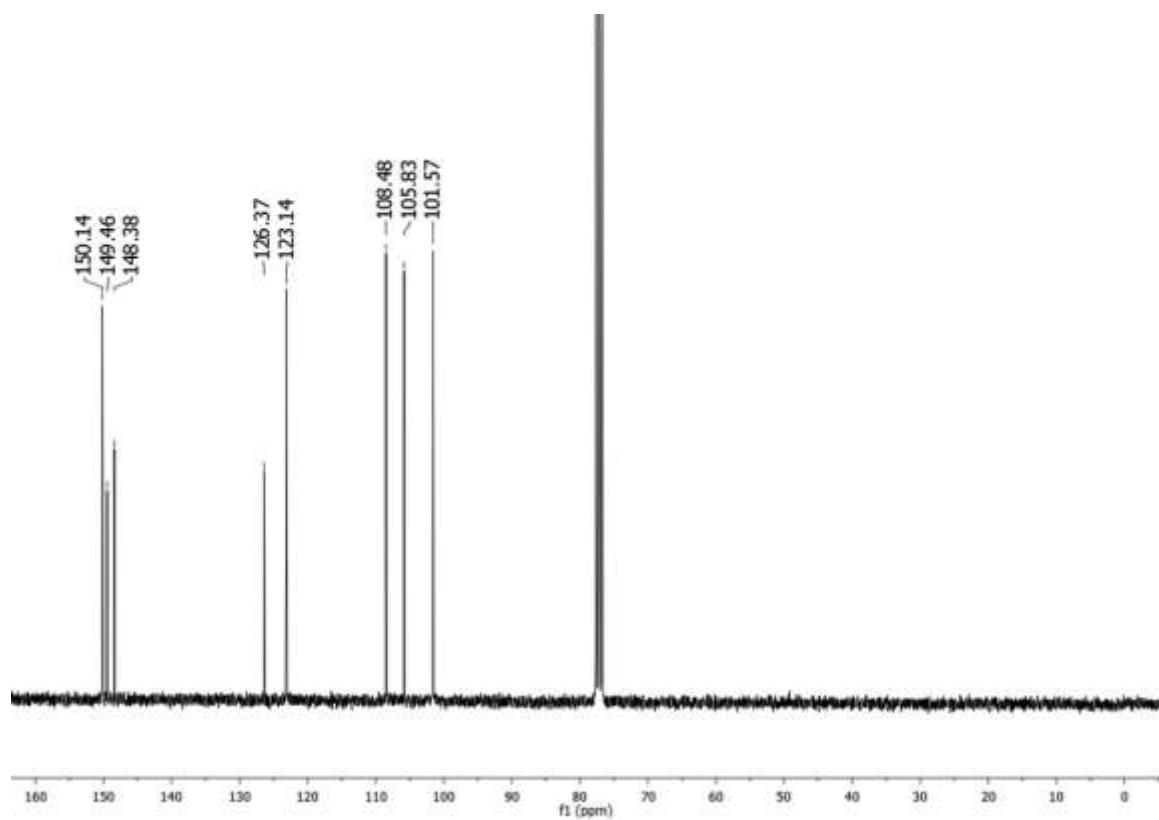
Espectro de IV (KBr) do composto(E)-3,4-dimetoxibenzaldeído oxima (**24**)Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (E)-3,4-dimetoxibenzaldeído oxima (**24**)

Espectro de IV (KBr) do composto(E)-benzaldeído oxima (**25**)Espectro de IV (KBr) do composto(E)-benzo [1,3] dioxole-5-carbaldeído oxima (**26**)

Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (E)-benzo [1,3] dioxole-5-carbaldeído oxima (**26**)

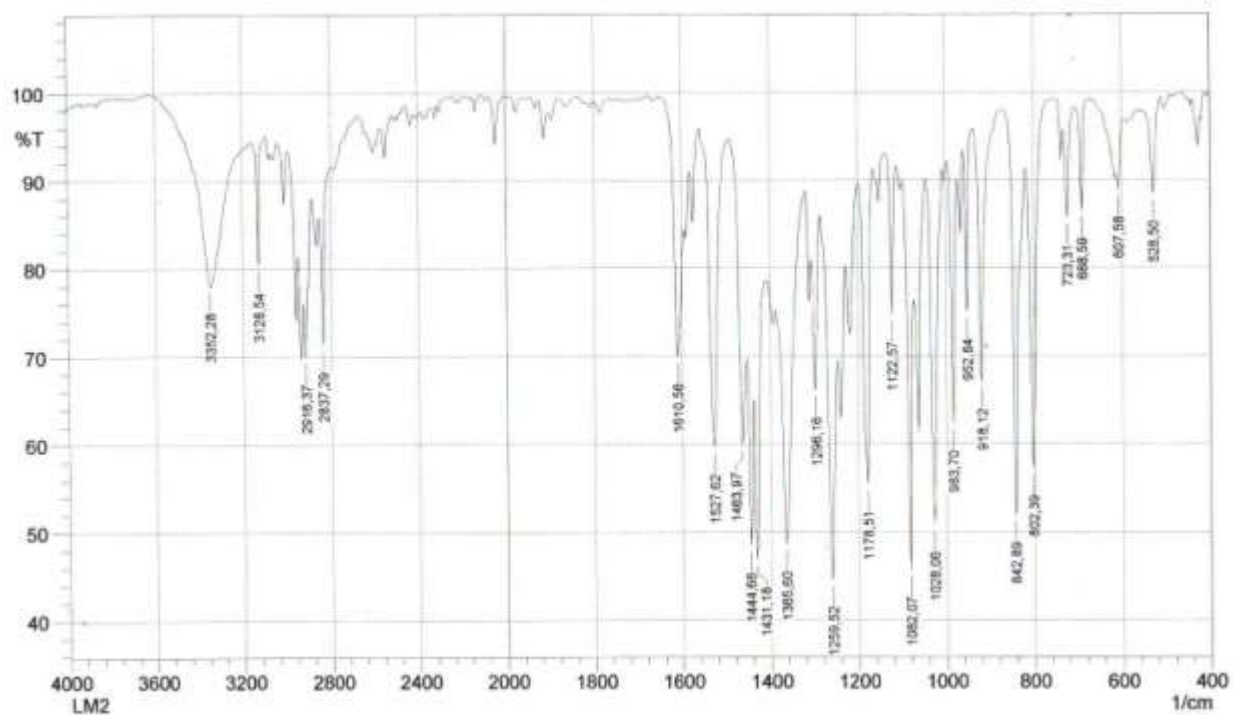
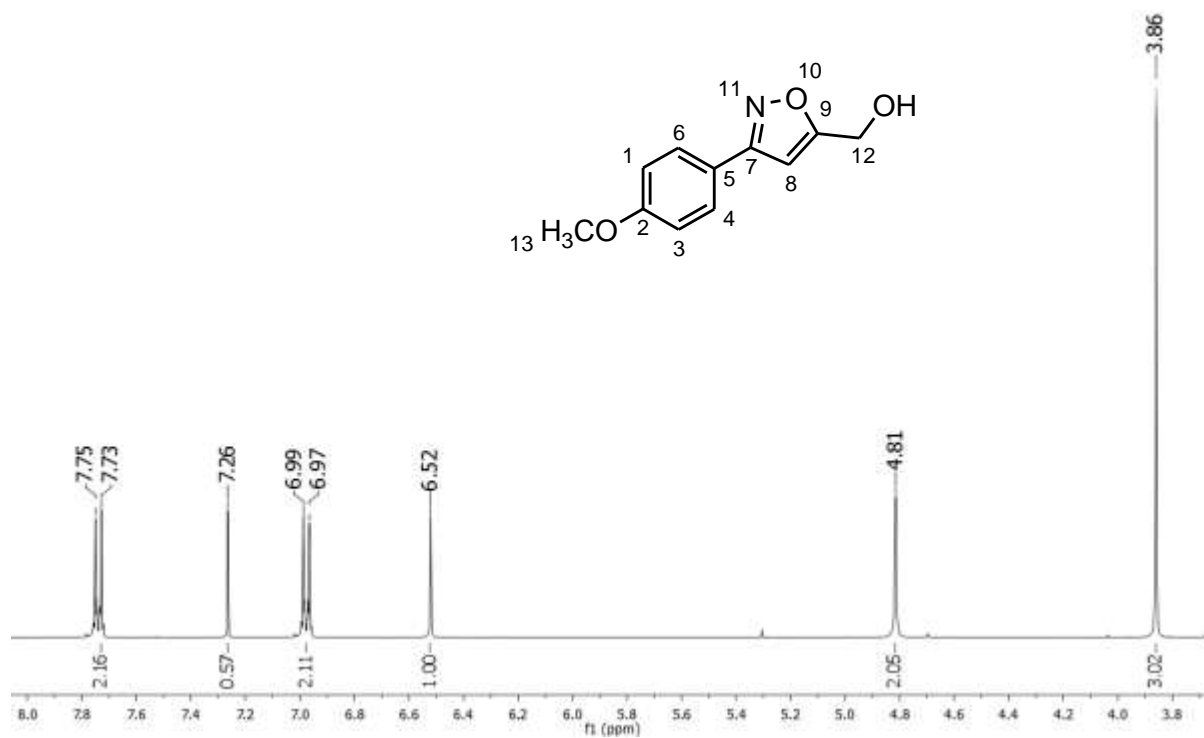


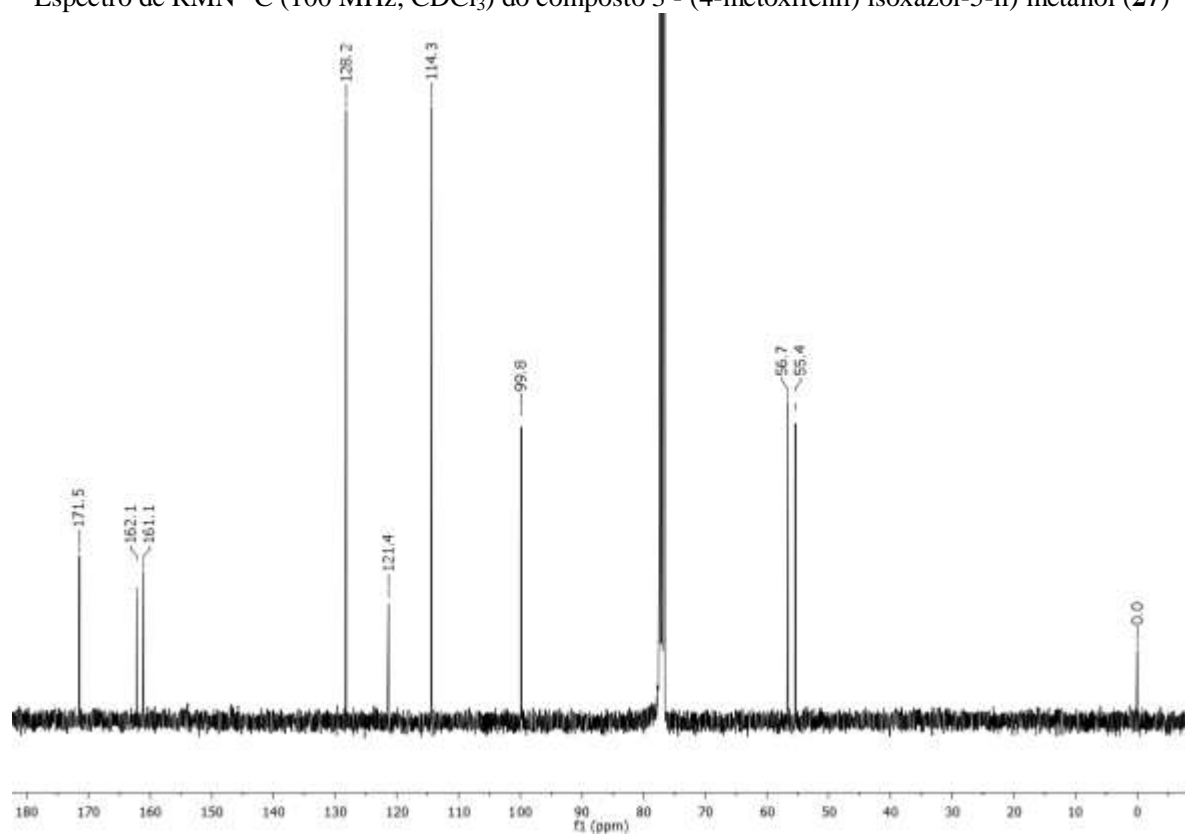
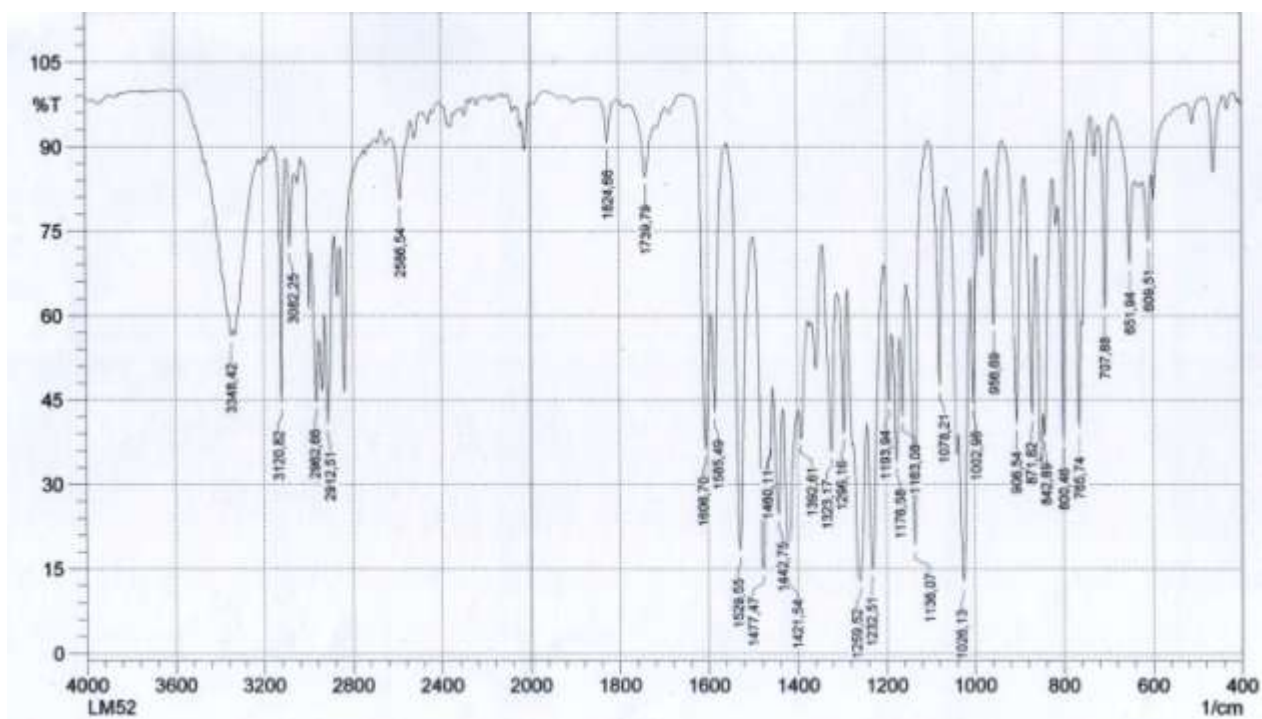
Espectro de RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (E)-benzo [1,3] dioxole-5-carbaldeído oxima (**26**)



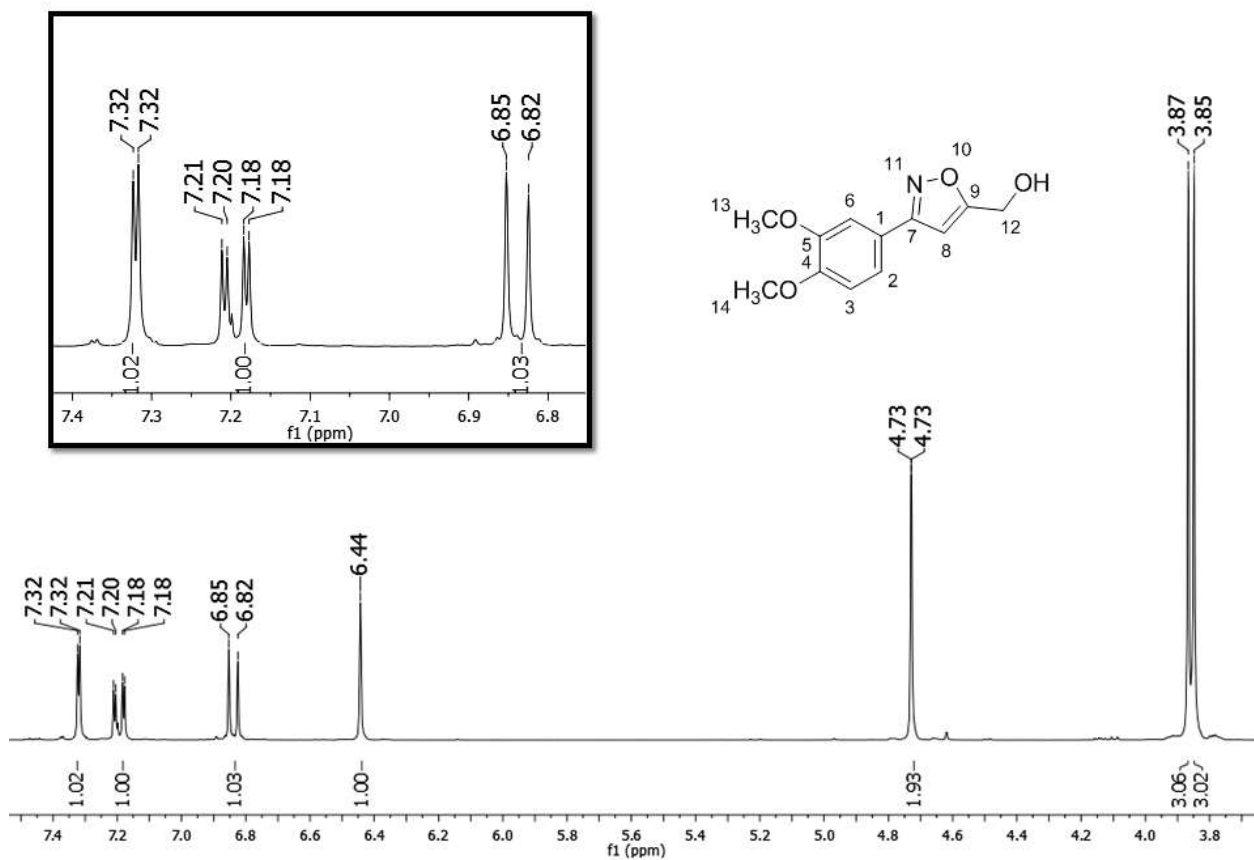
ESPCTROS INTERMEDIÁRIOS ISOXAZÓIS

Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metanol (27)

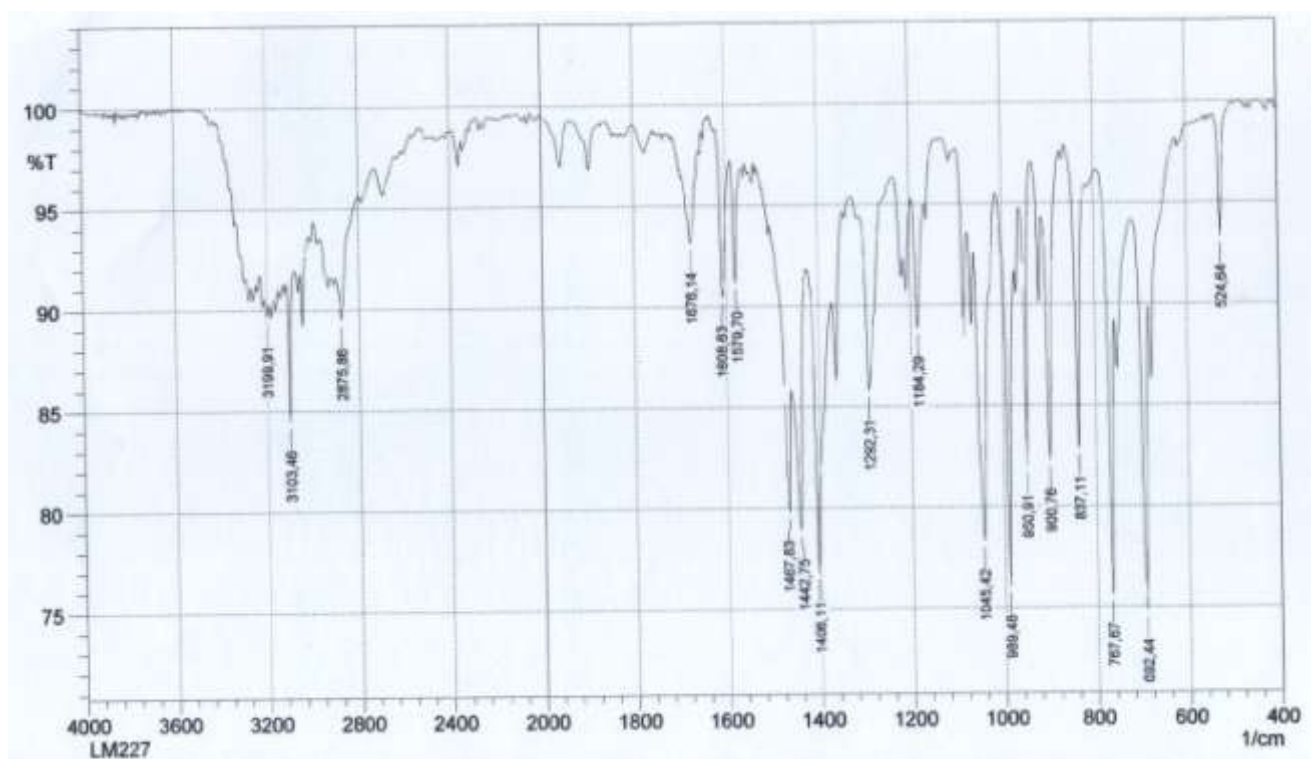
Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metanol (27)

Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metanol (**27**)Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metanol (**28**)

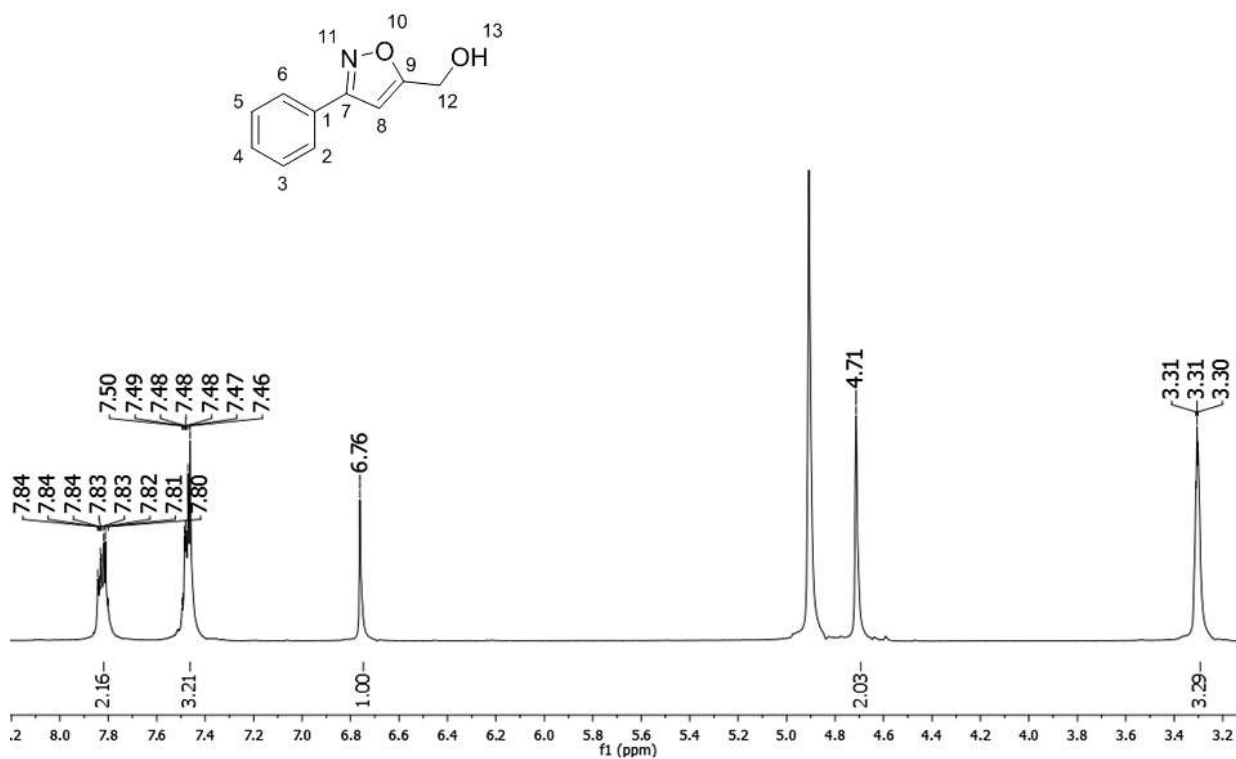
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metanol (**28**)



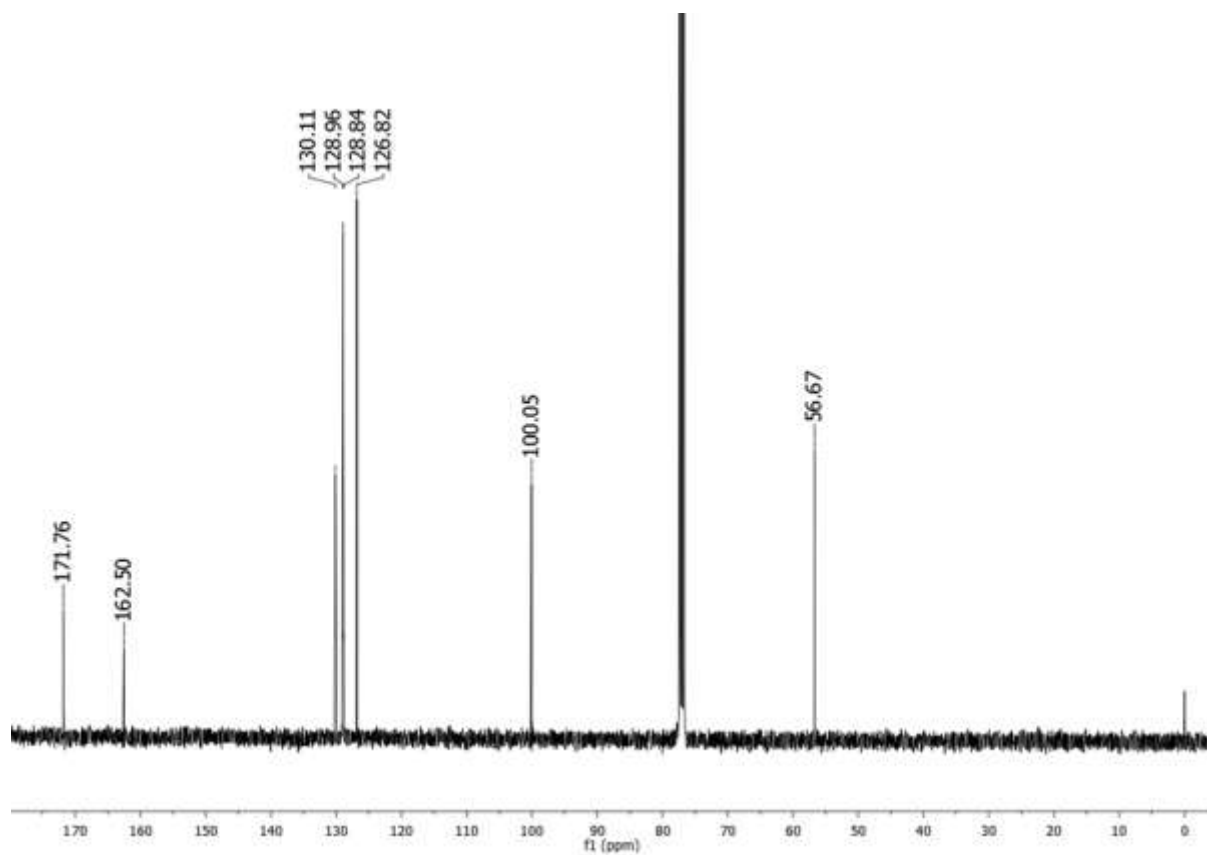
Espectro de IV (KBr) do composto (3-fenilisoxazol-5-il) metanol (**29**)

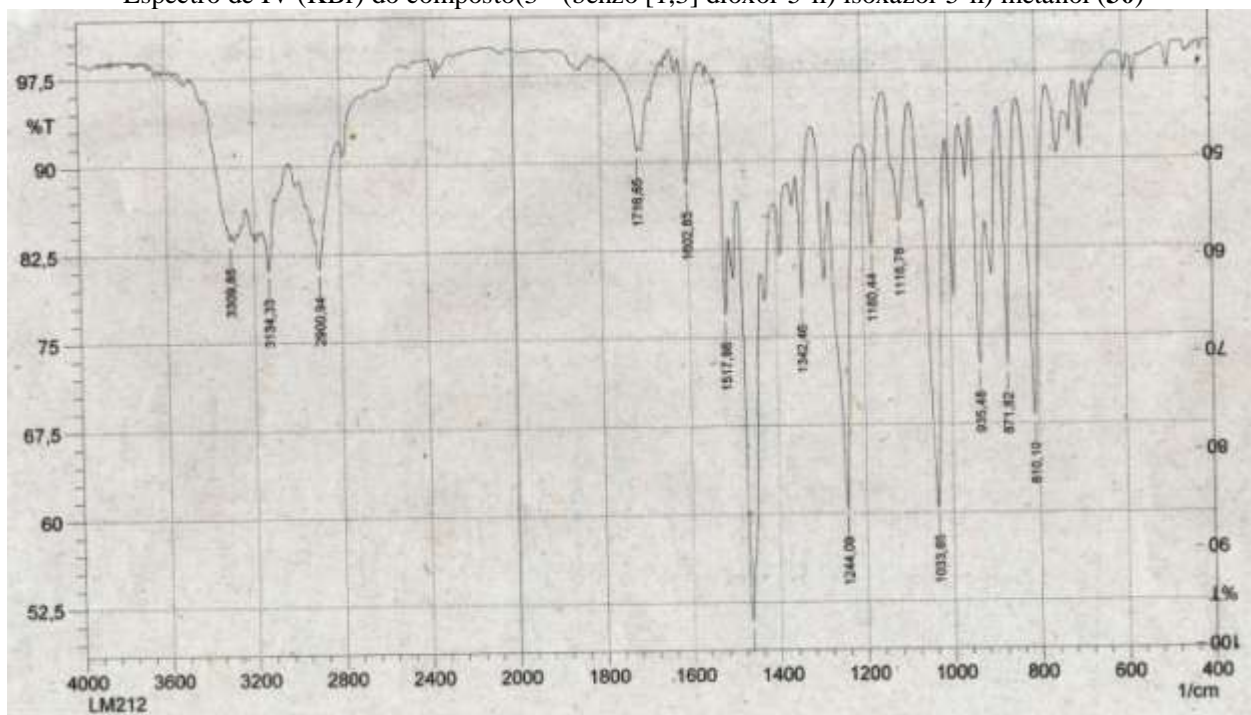
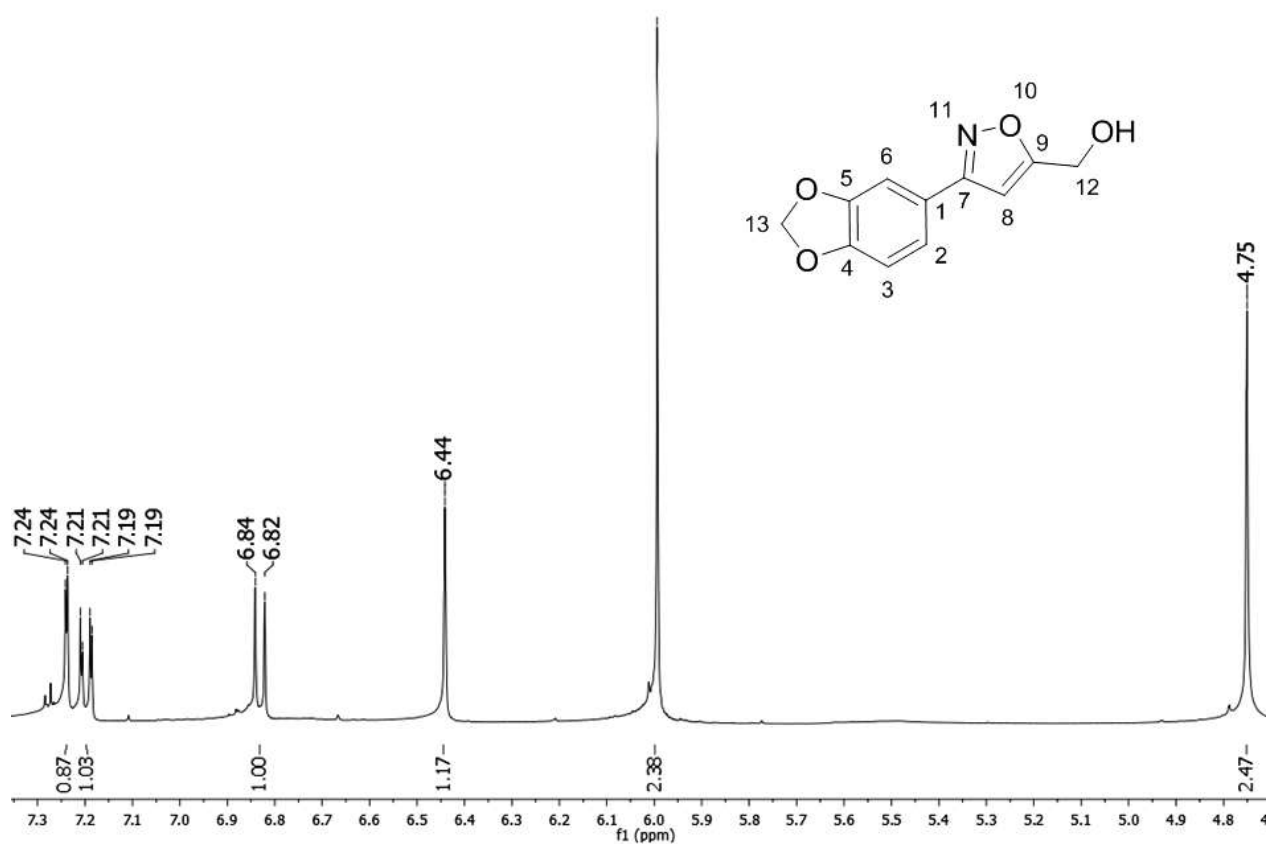


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, MeOD) do composto (3-fenilisoxazol-5-il) metanol (**29**)

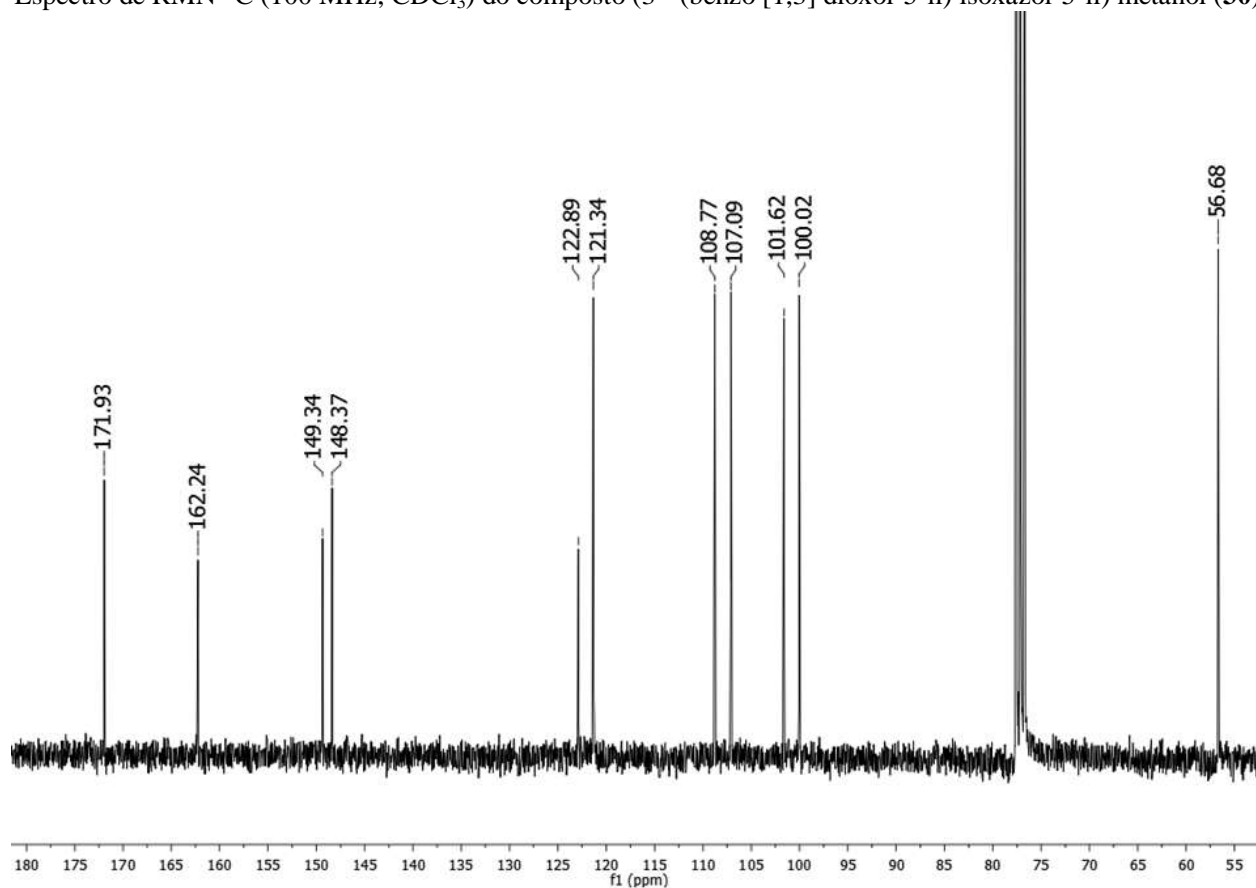


Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (3-fenilisoxazol-5-il) metanol (**29**)



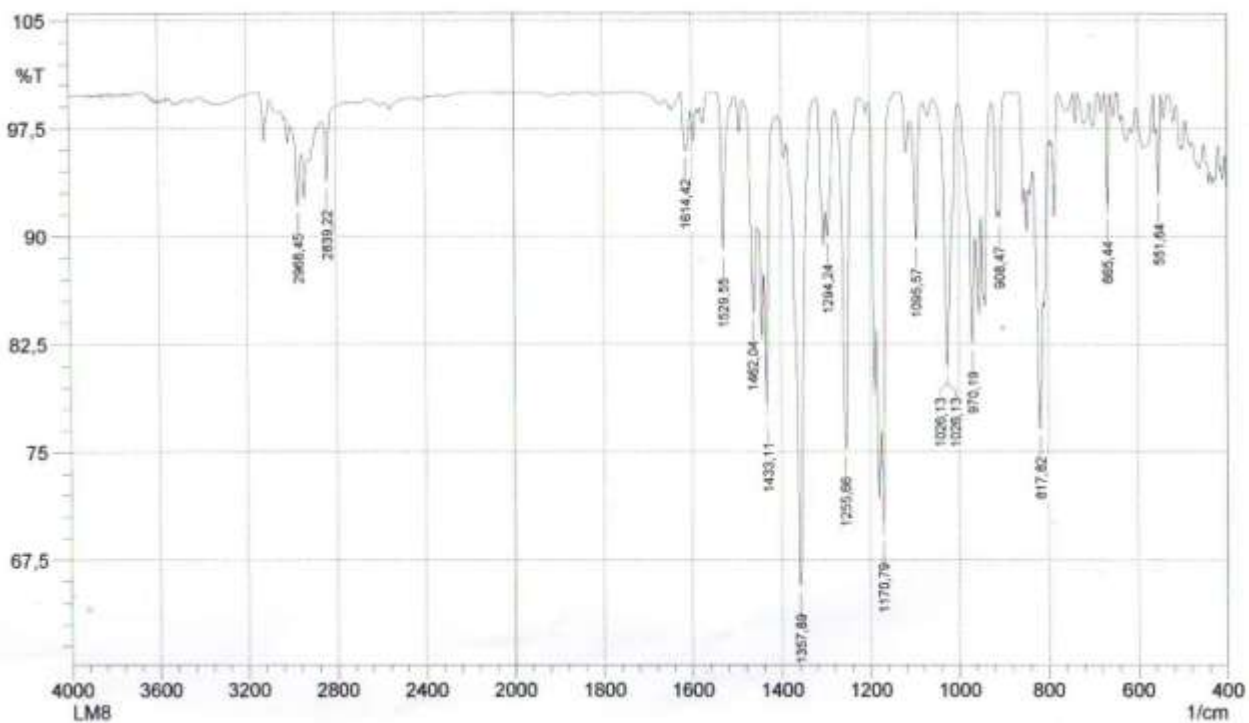
Espectro de IV (KBr) do composto(3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metanol (**30**)Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto(3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metanol (**30**)

Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metanol (**30**)

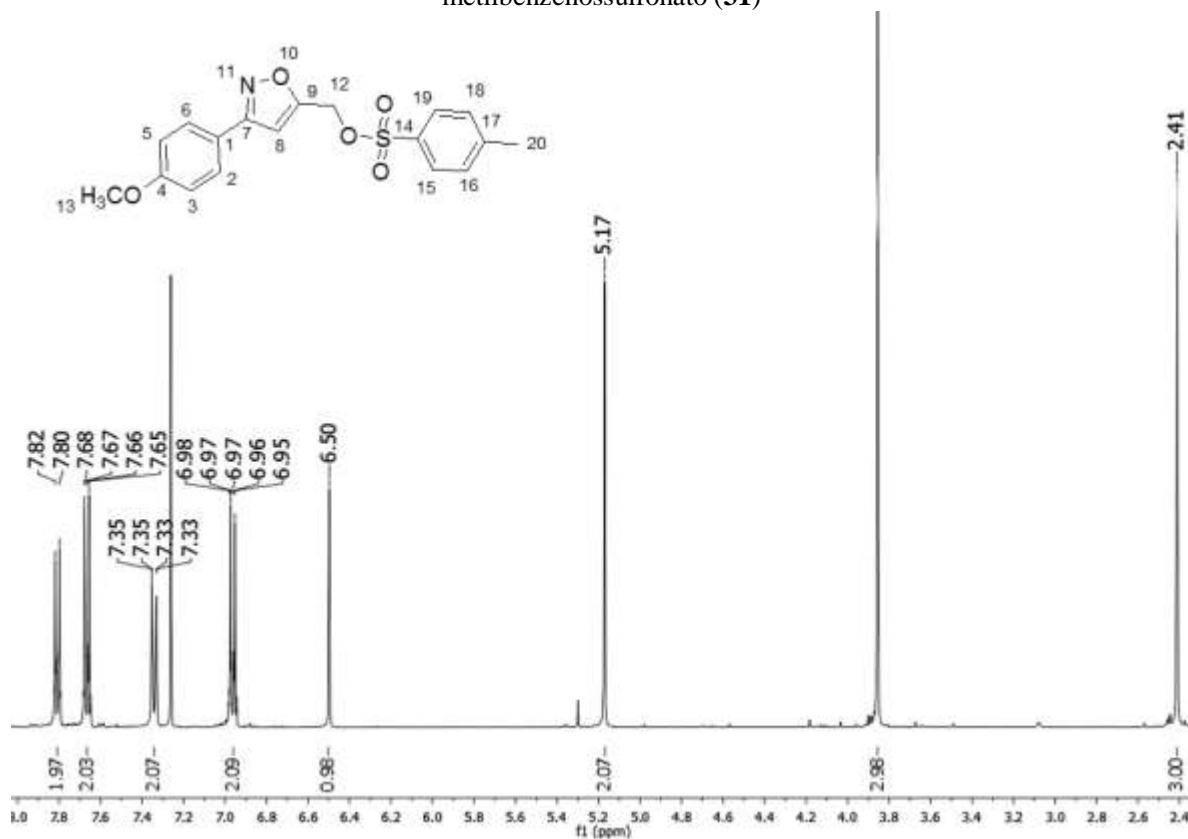


ESPCTROS INTERMEDIÁRIOS TOSILADOS

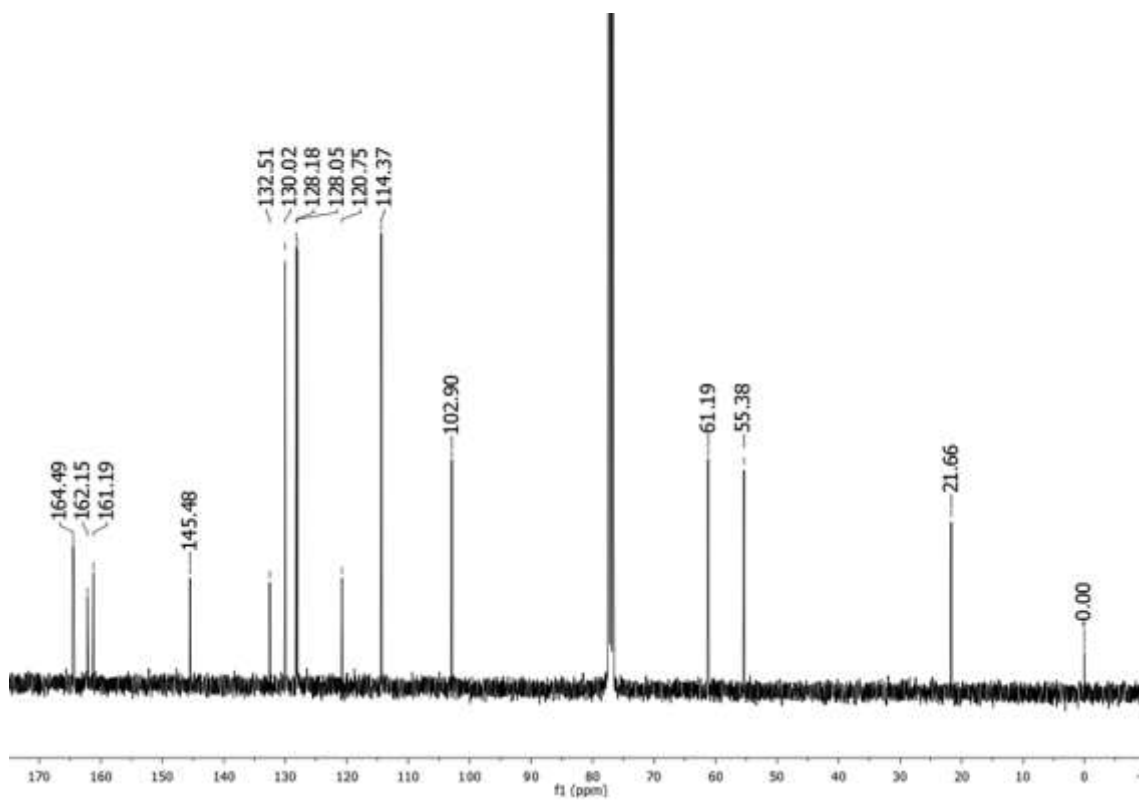
Espectro de IV (KBr) do composto (3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**31**)



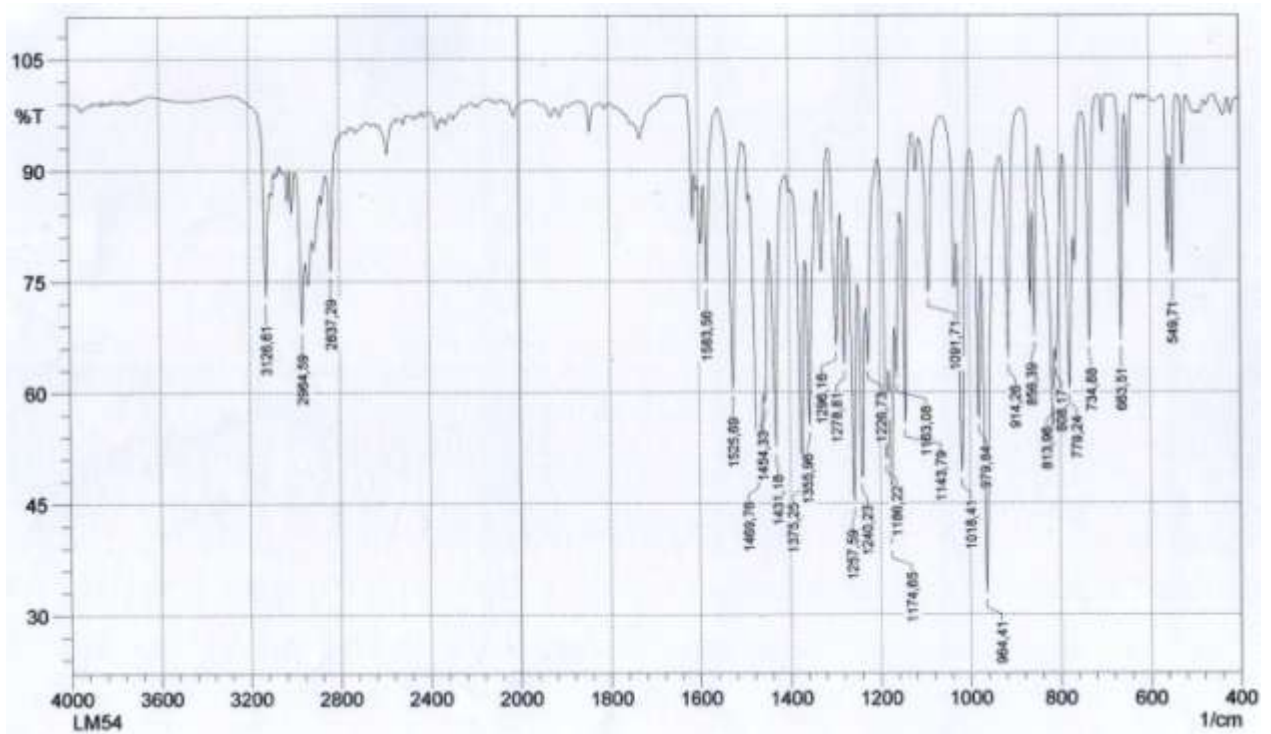
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**31**)



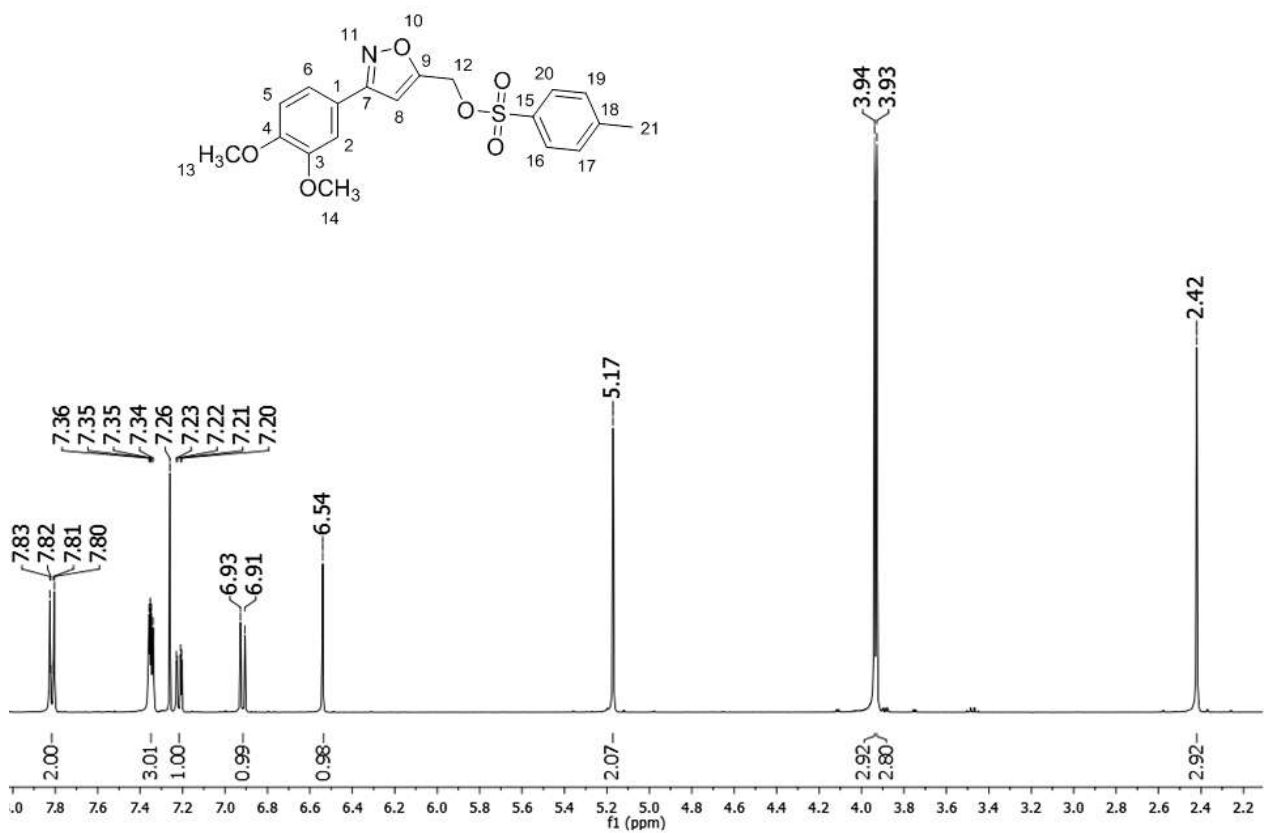
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**31**)

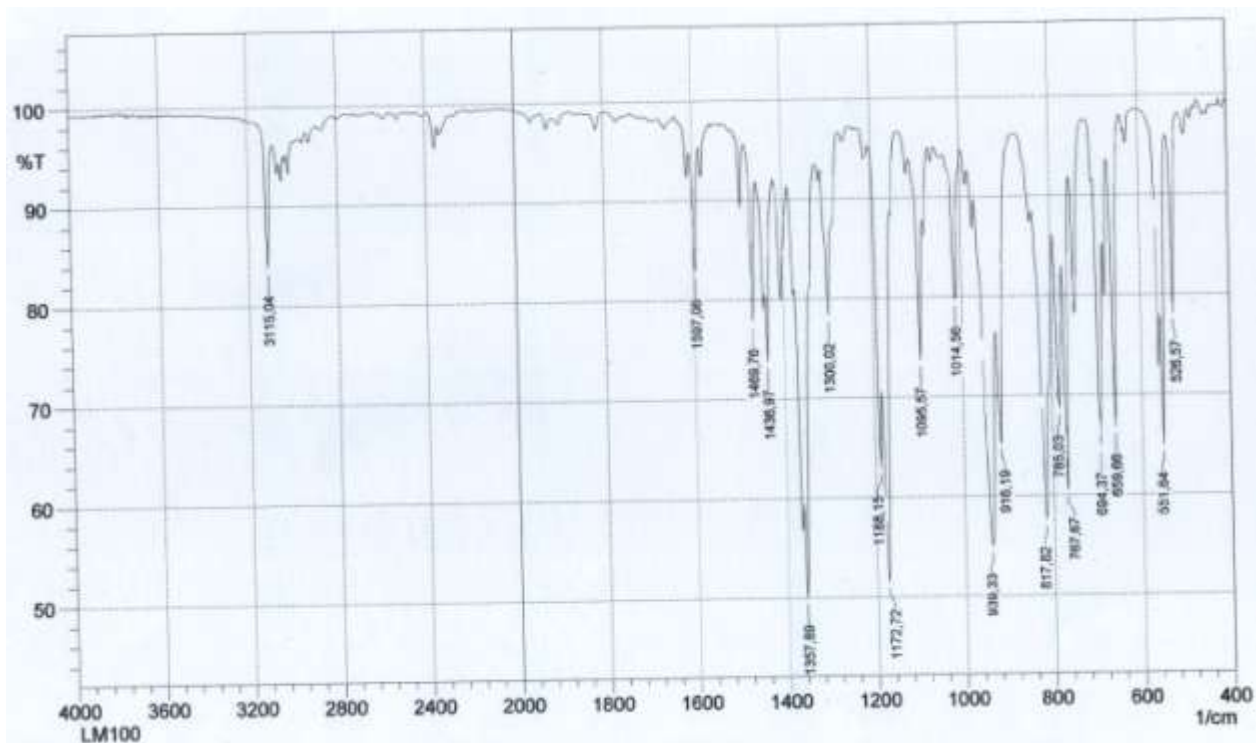
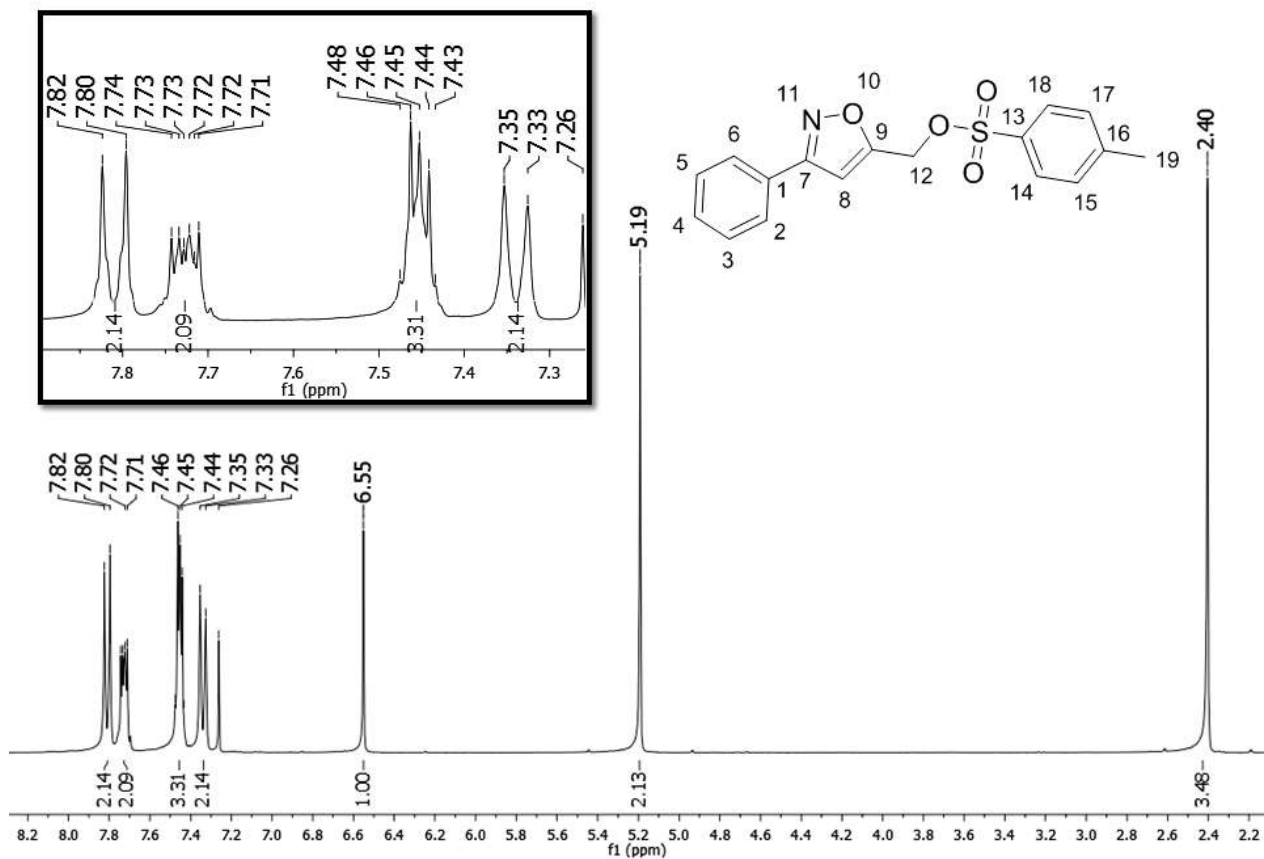


Espectro de IV (KBr) do composto (3-(3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il)metil-4-metilbenzenossulfonato (**32**)

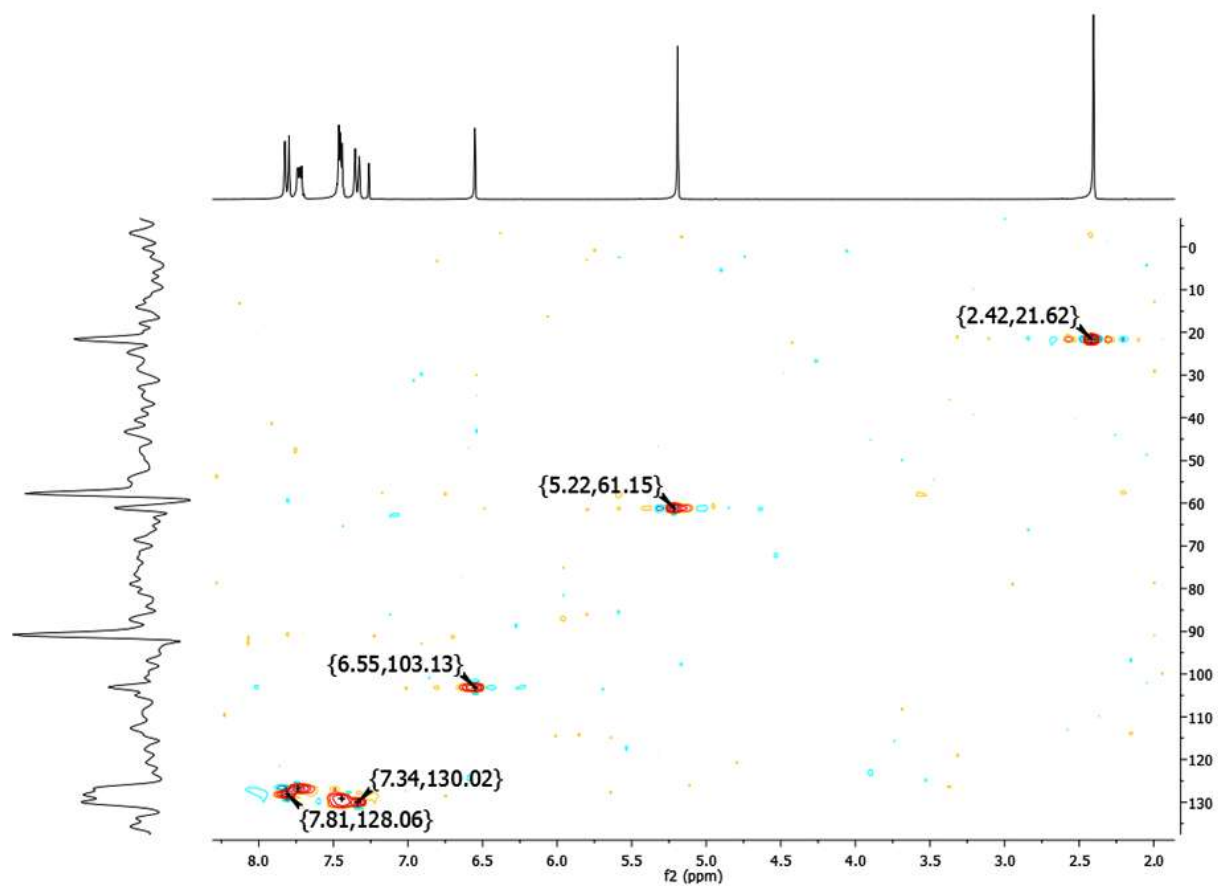


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**32**)

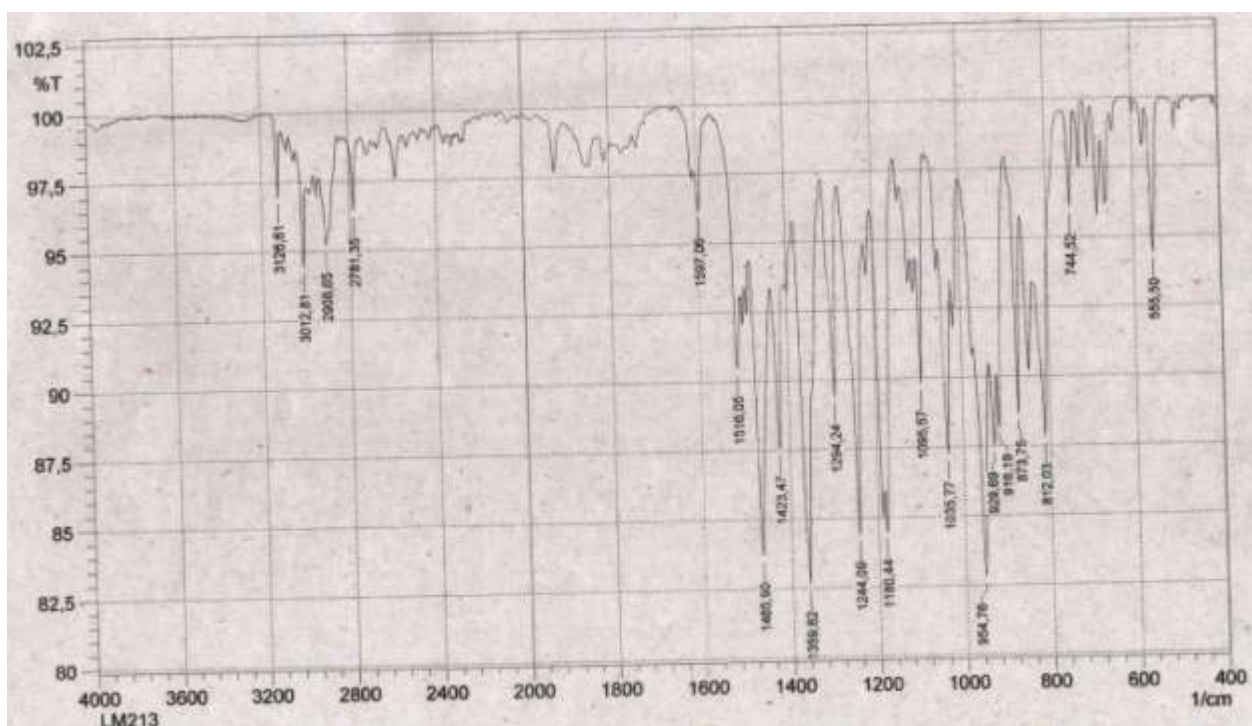


Espectro de IV (KBr) do composto (3-fenilisoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**33**)Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (3-fenilisoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato LM100-**(33)**

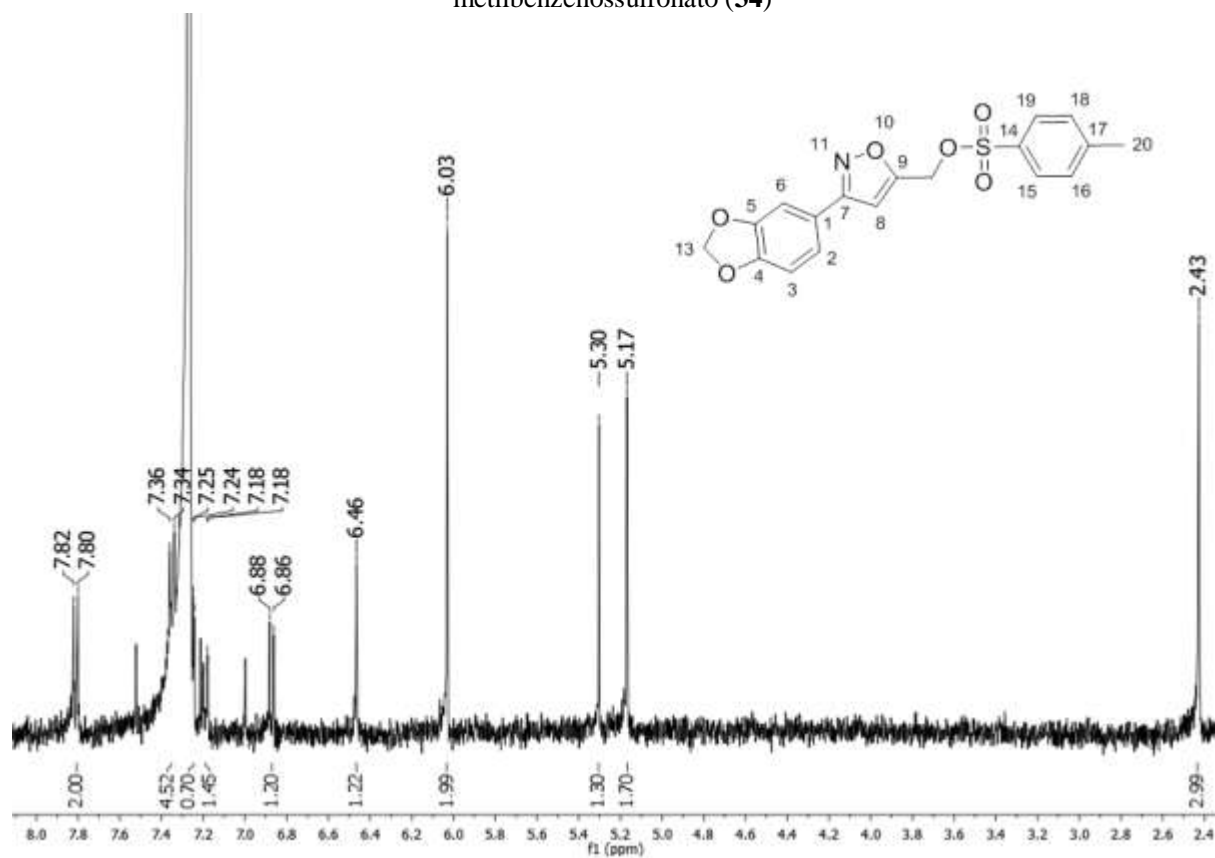
Espectro de HSQC(^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto (3-fenilisoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**33**)



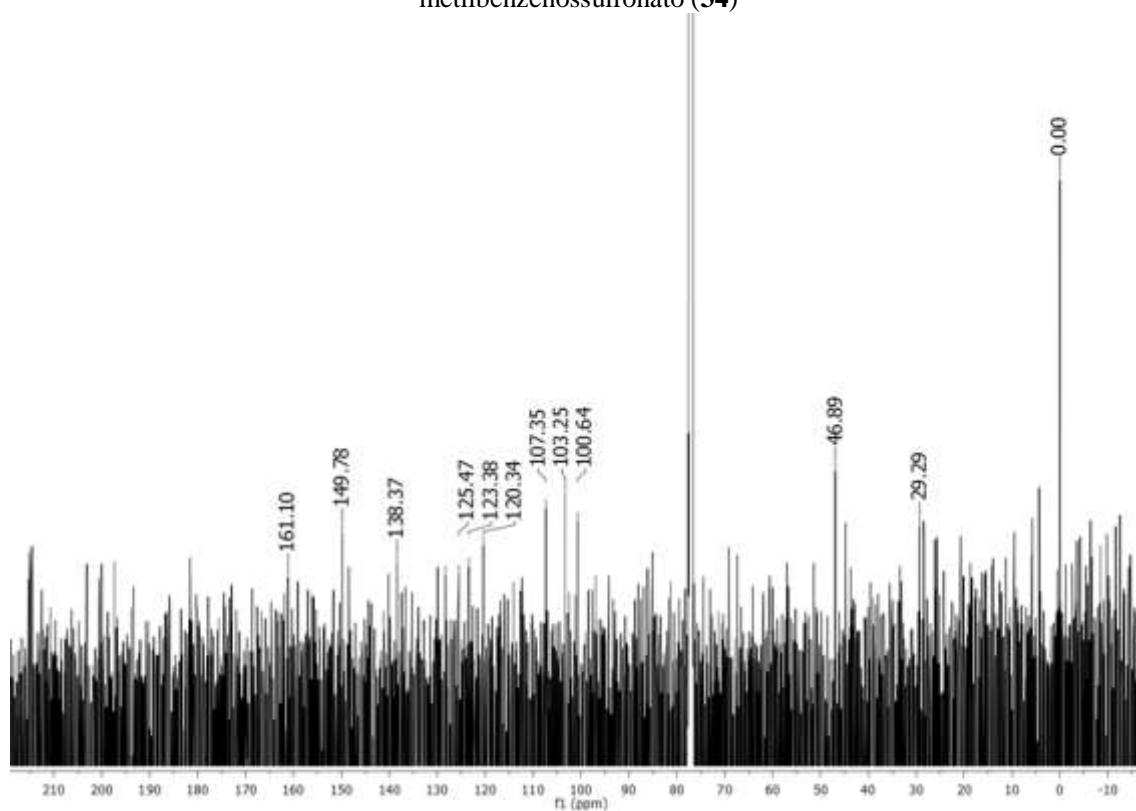
Espectro de IV (KBr) do composto (3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**34**)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**34**)

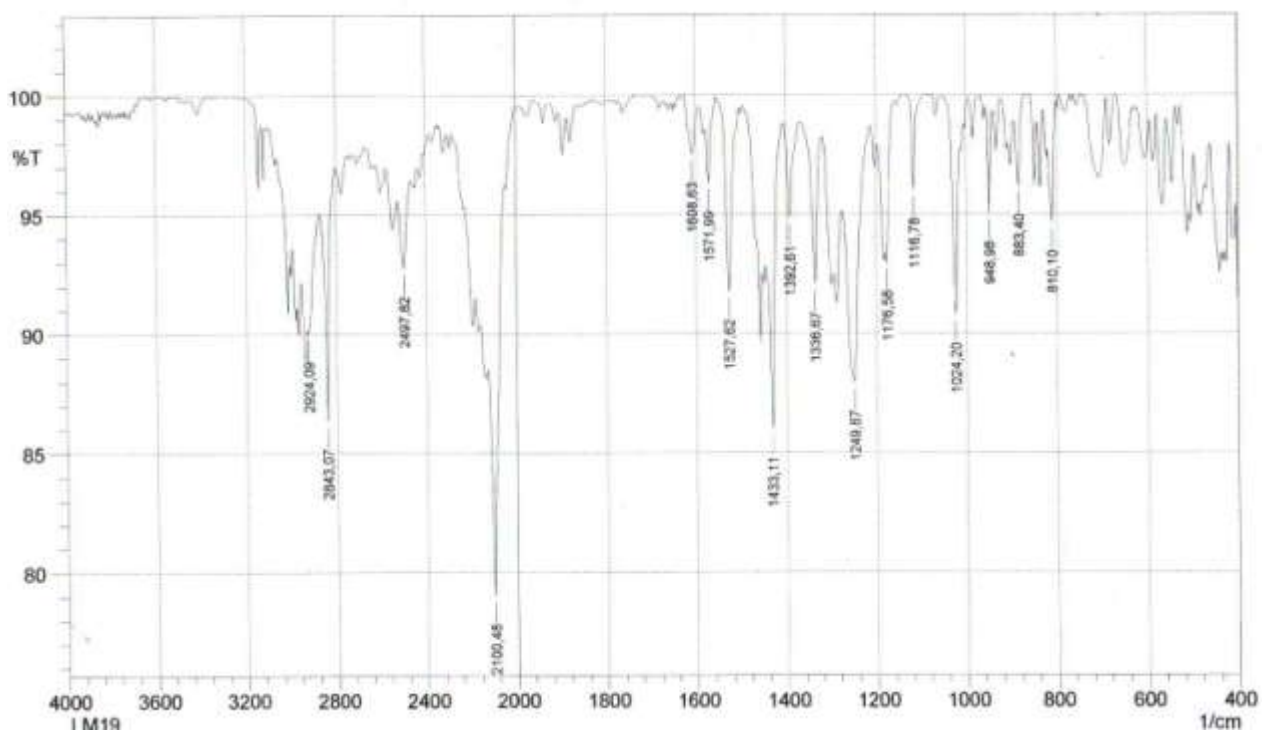
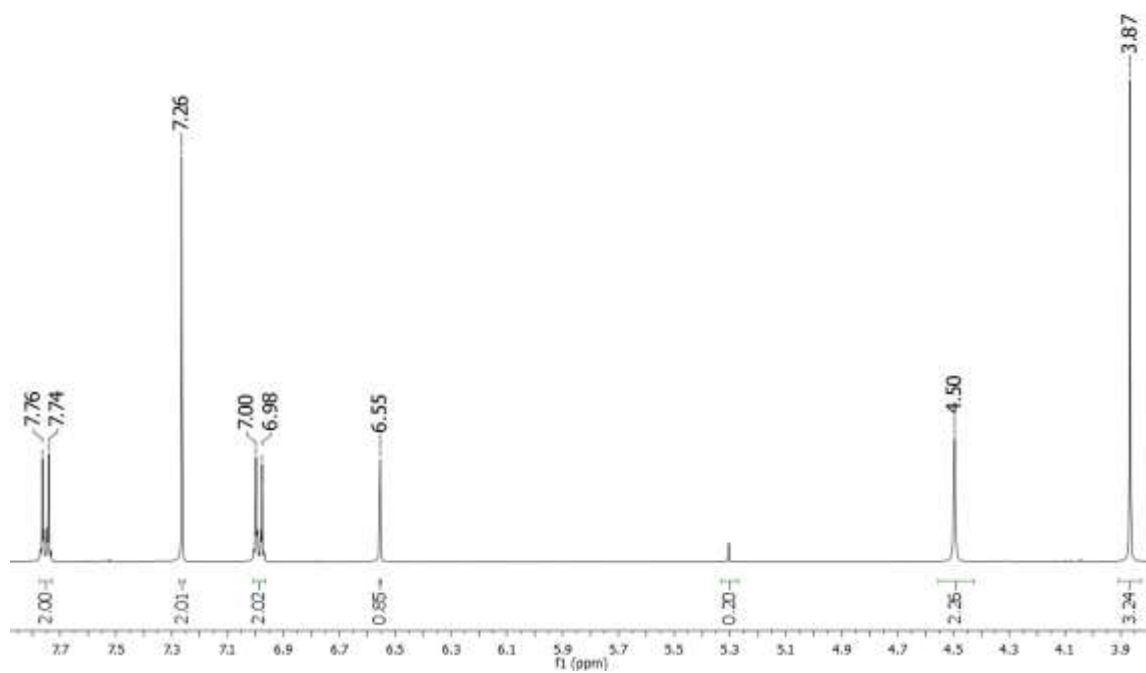


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil-4-metilbenzenossulfonato (**34**)

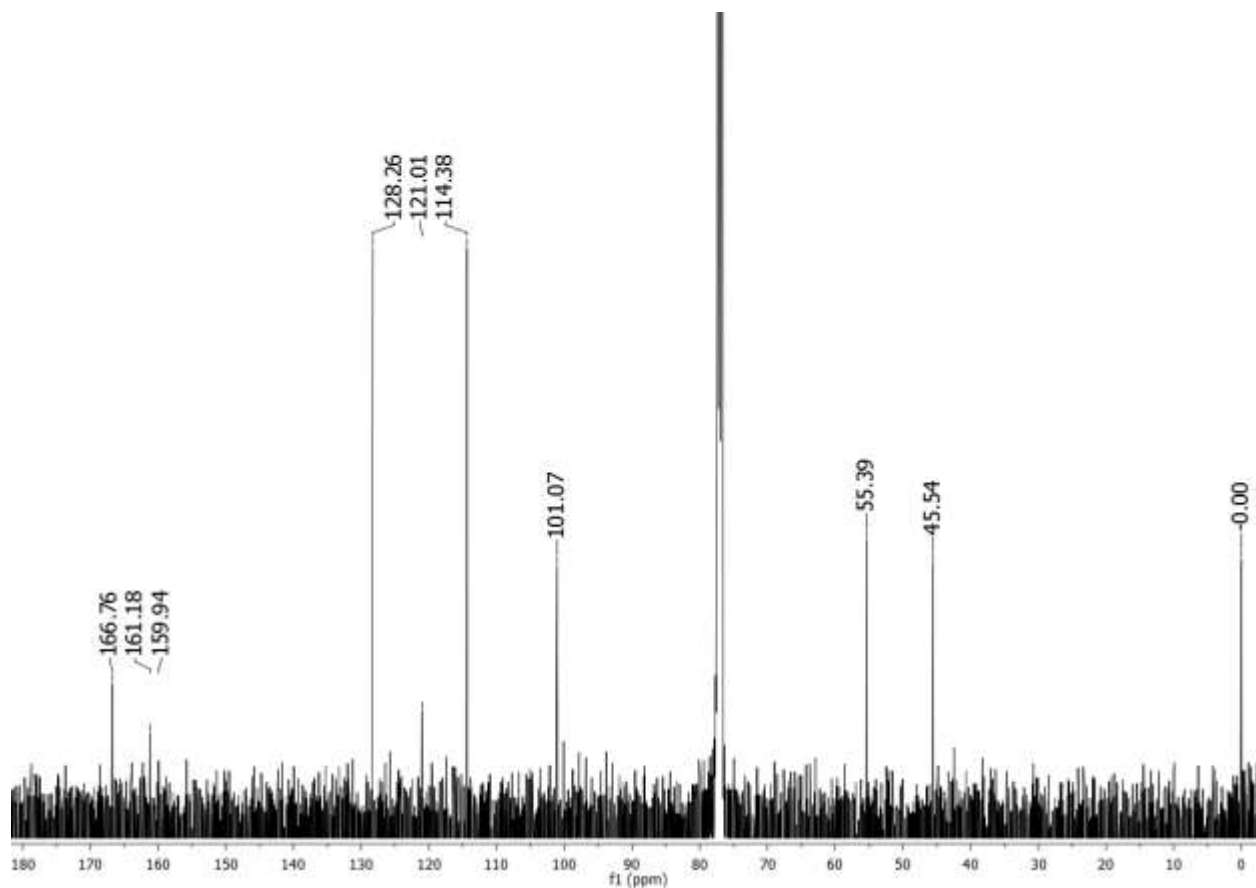


ESPECTROS DOS DERIVADOS AZIDOS

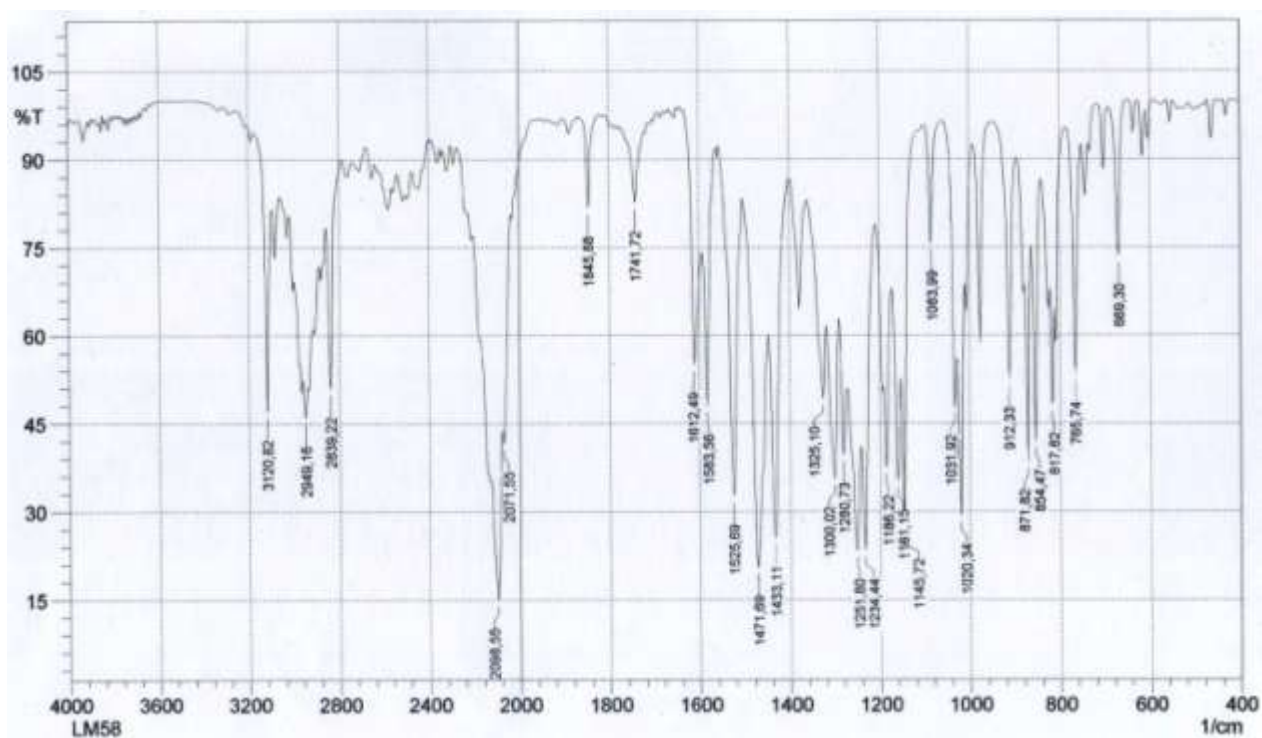
Espectro de IV (KBr) do composto 5 - (azidometil) -3 - (4-metoxifenil) isoxazol (35)

Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5 - (azidometil) -3 - (4-metoxifenil) isoxazol (35)

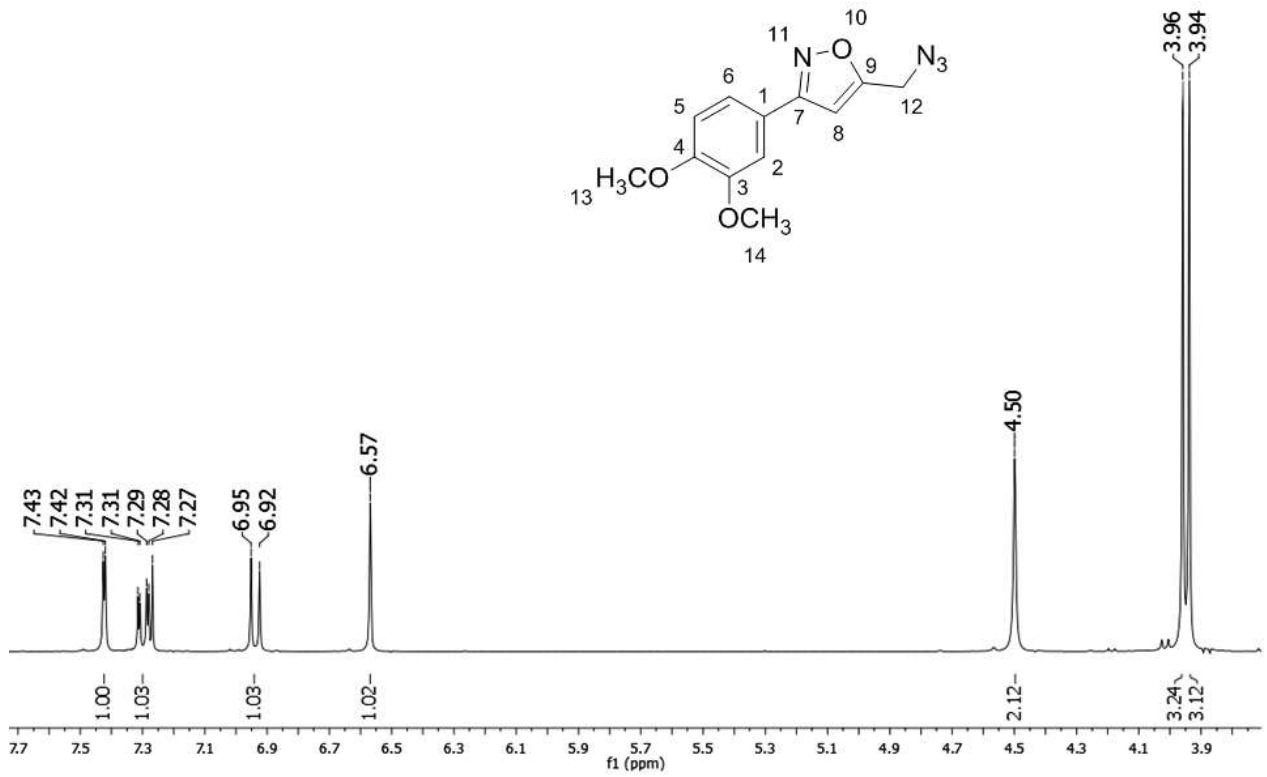
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5 - (azidometil) -3 - (4-metoxifenil) isoxazol (35)



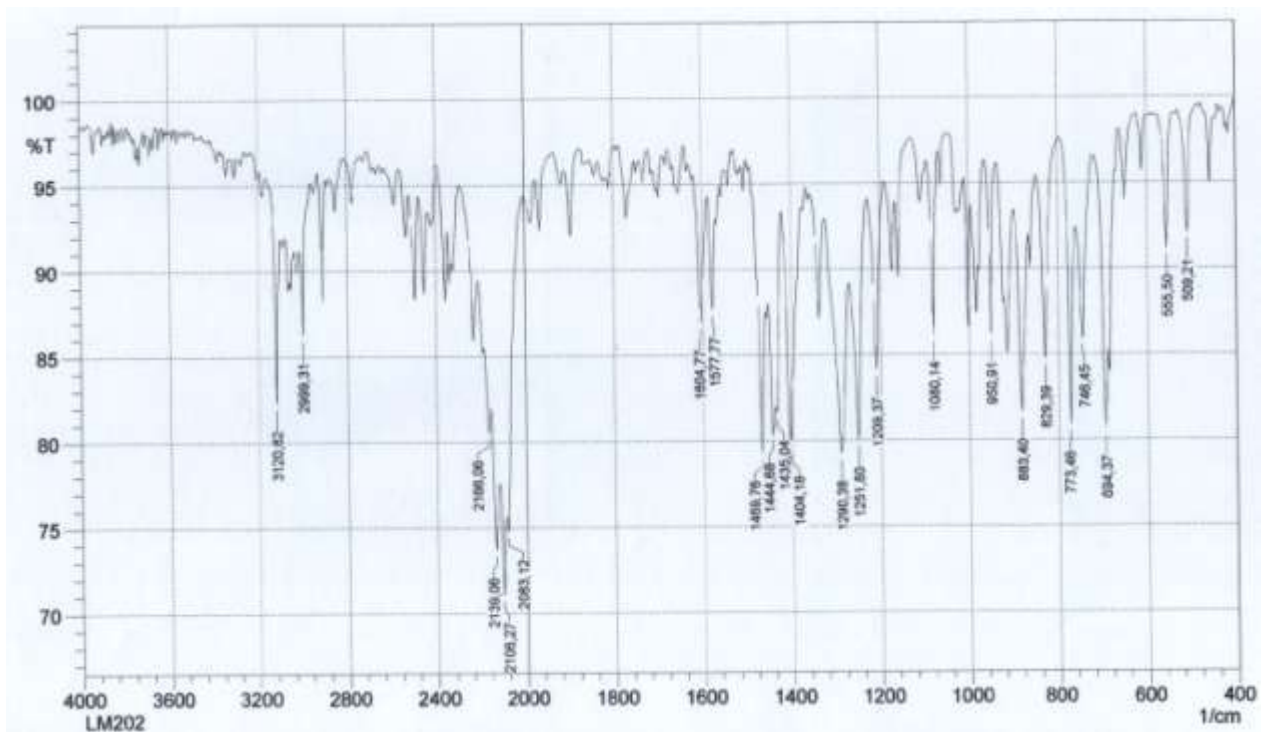
Espectro de IV (KBr) do composto 5 - (azidometil)-3- (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol (36)



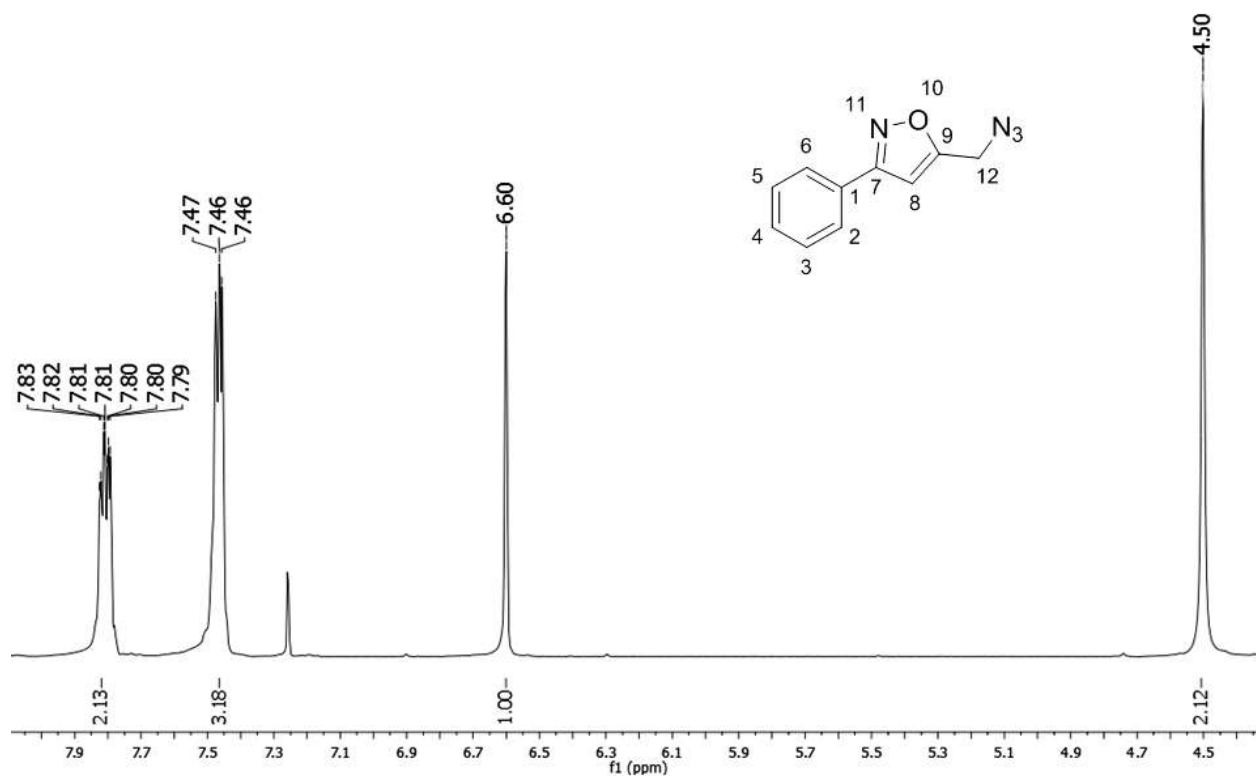
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5 - (azidometil)-3- (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol (36)



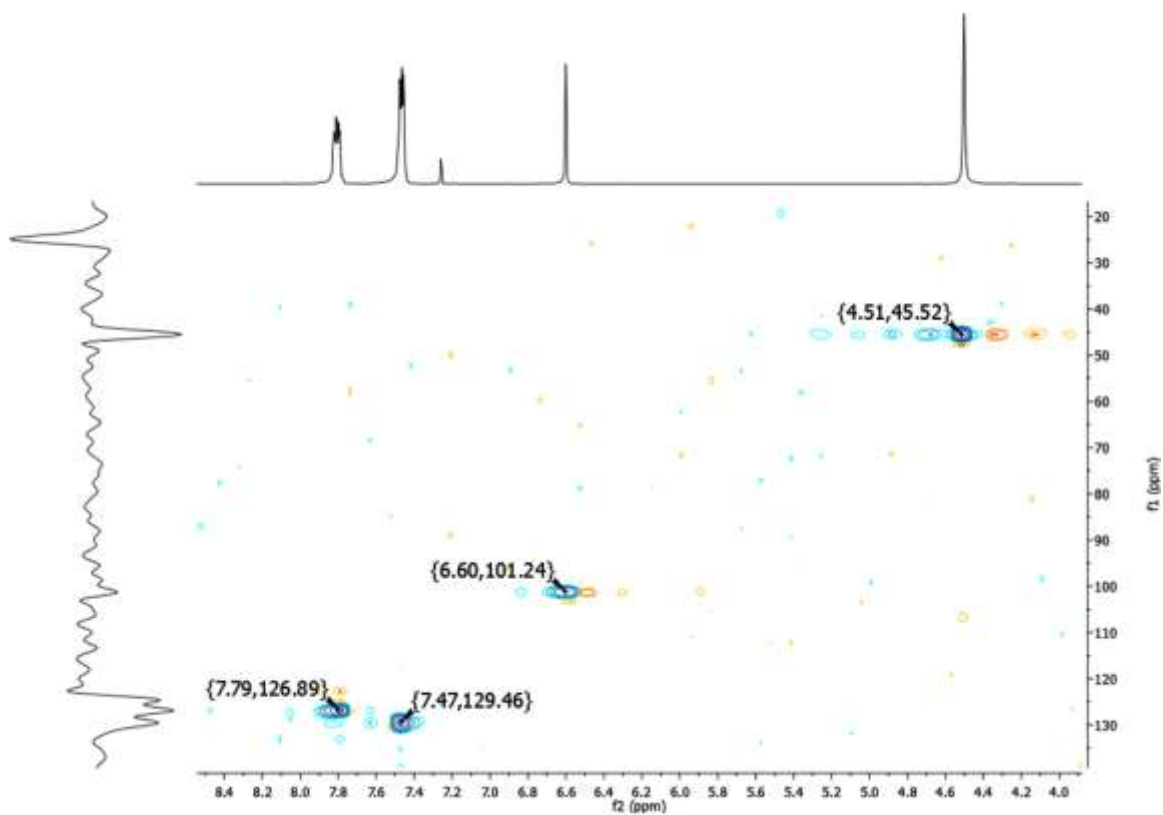
Espectro de IV (KBr) do composto 5 - (azidometil)-3-fenilisoxazole (37)



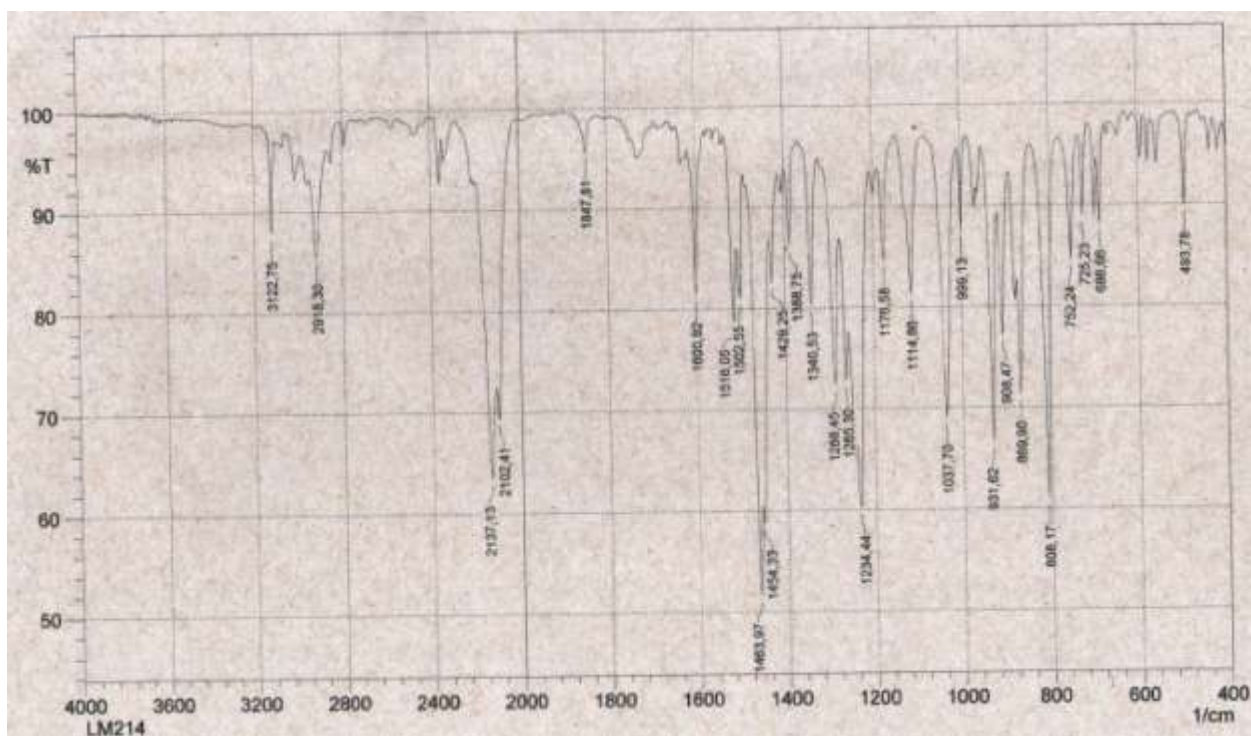
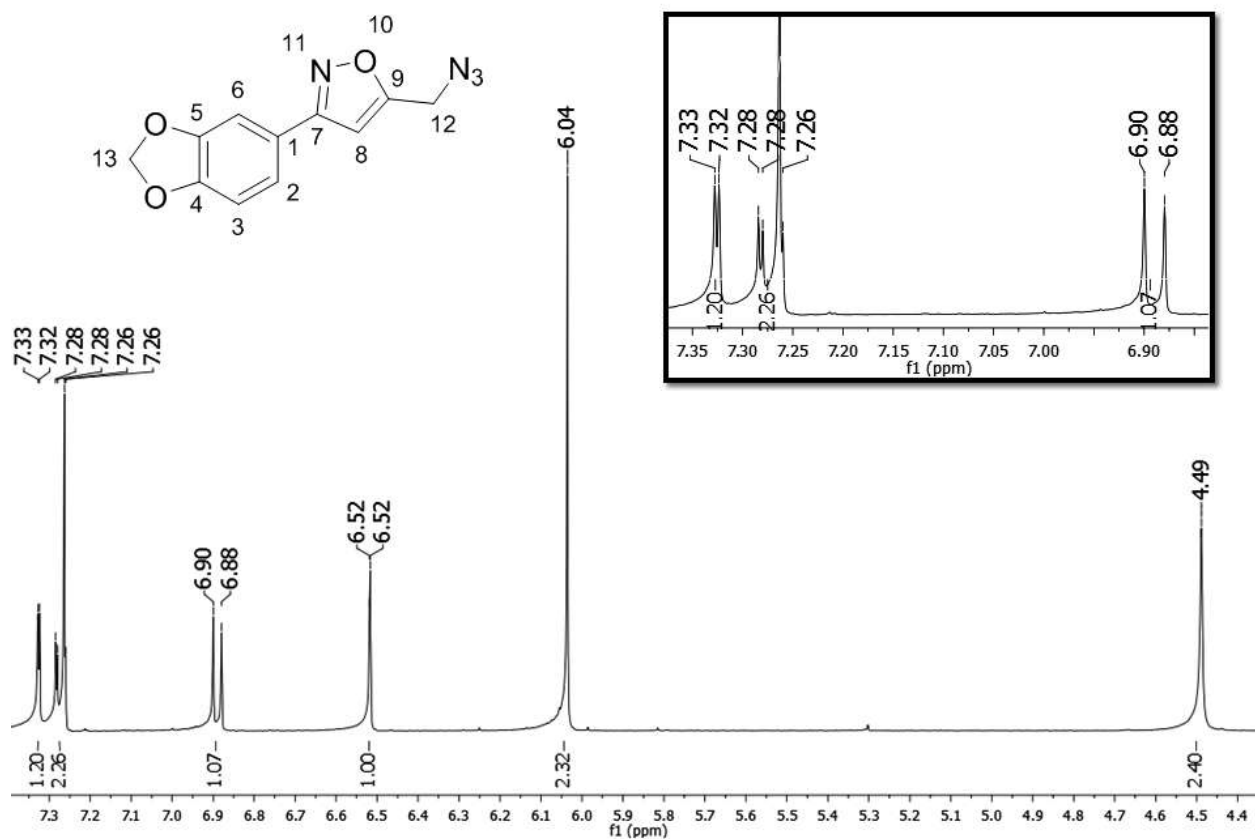
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5 - (azidometil)-3-fenilisoxazole (**37**)



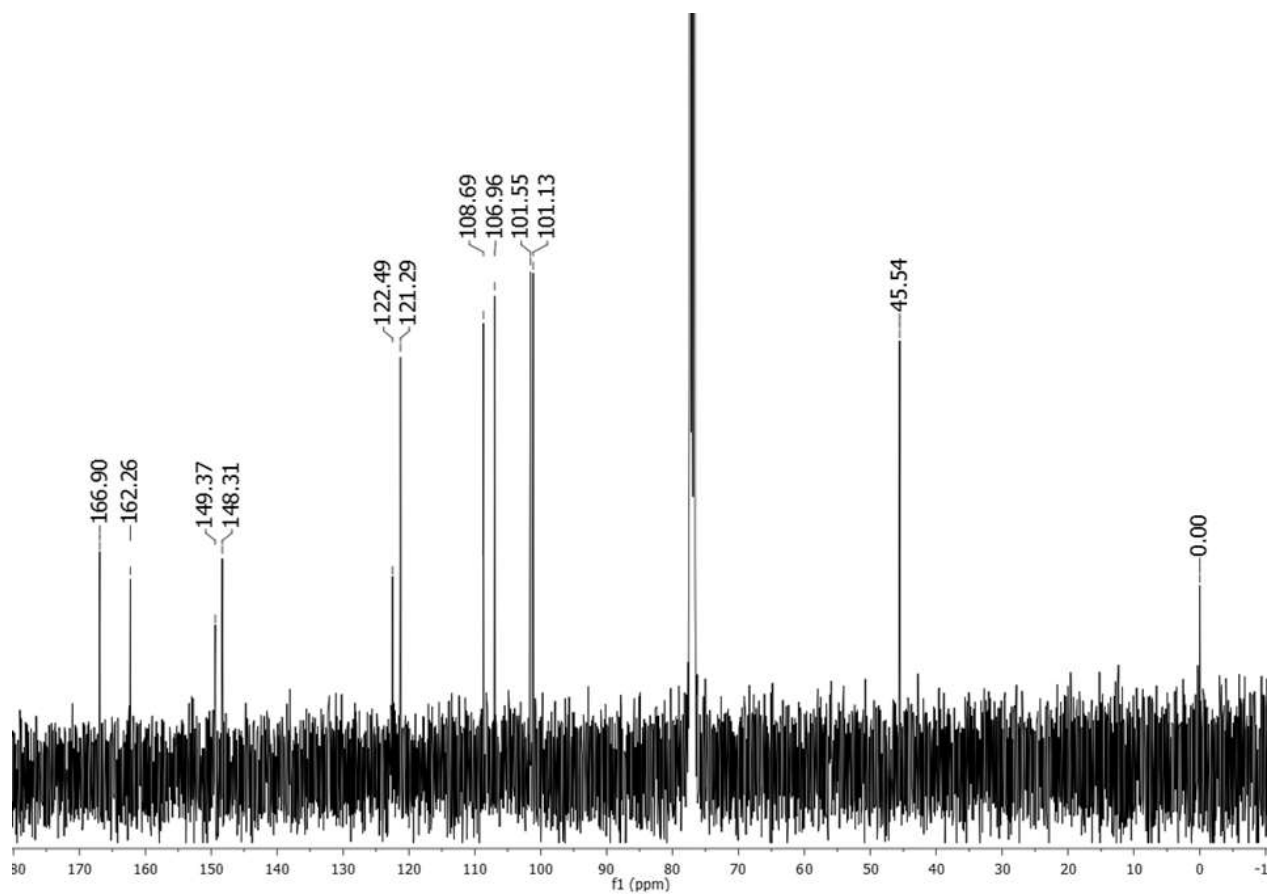
Espectro de HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 5 - (azidometil)-3-fenilisoxazole (**37**)



Espectro de IV (KBr) do composto 5 - (azidometil)-3-(benzo [1,3] dioxol-5-il)-isoxazol (38)

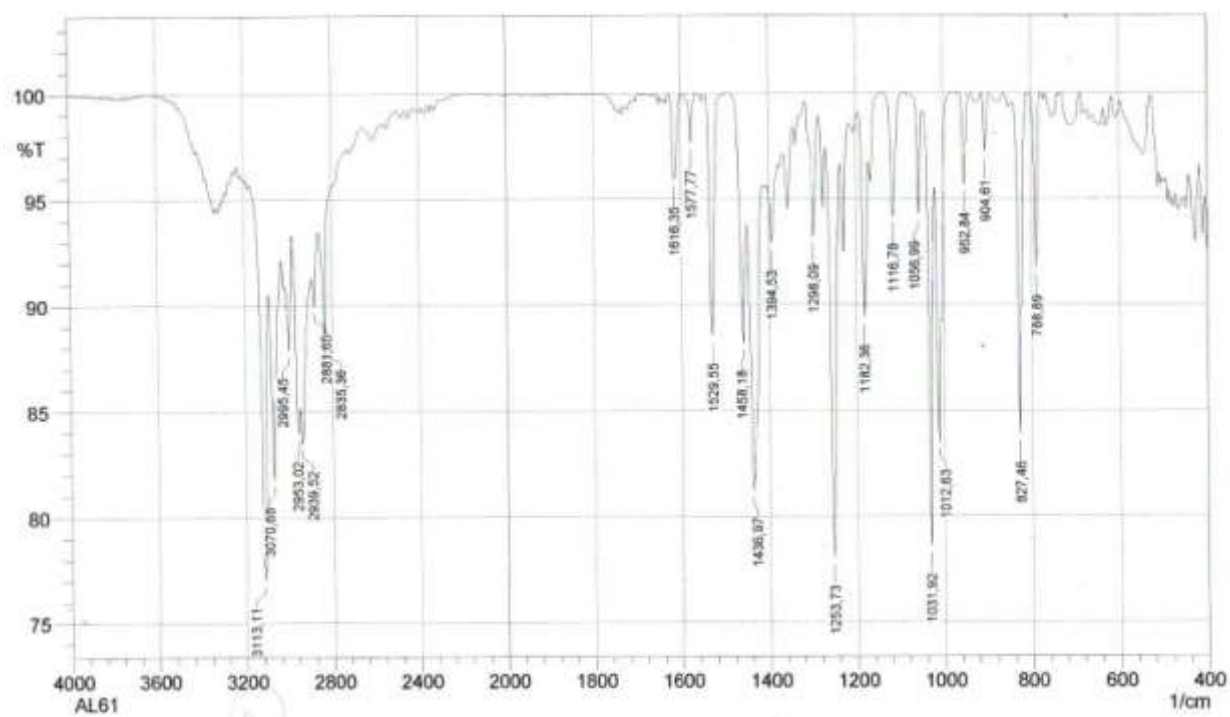
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5 - (azidometil)-3-(benzo [1,3] dioxol-5-il)-isoxazol (38)

Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5 - (azidometil)-3-(benzo [1,3] dioxol-5-il)-isoxazol (**38**)

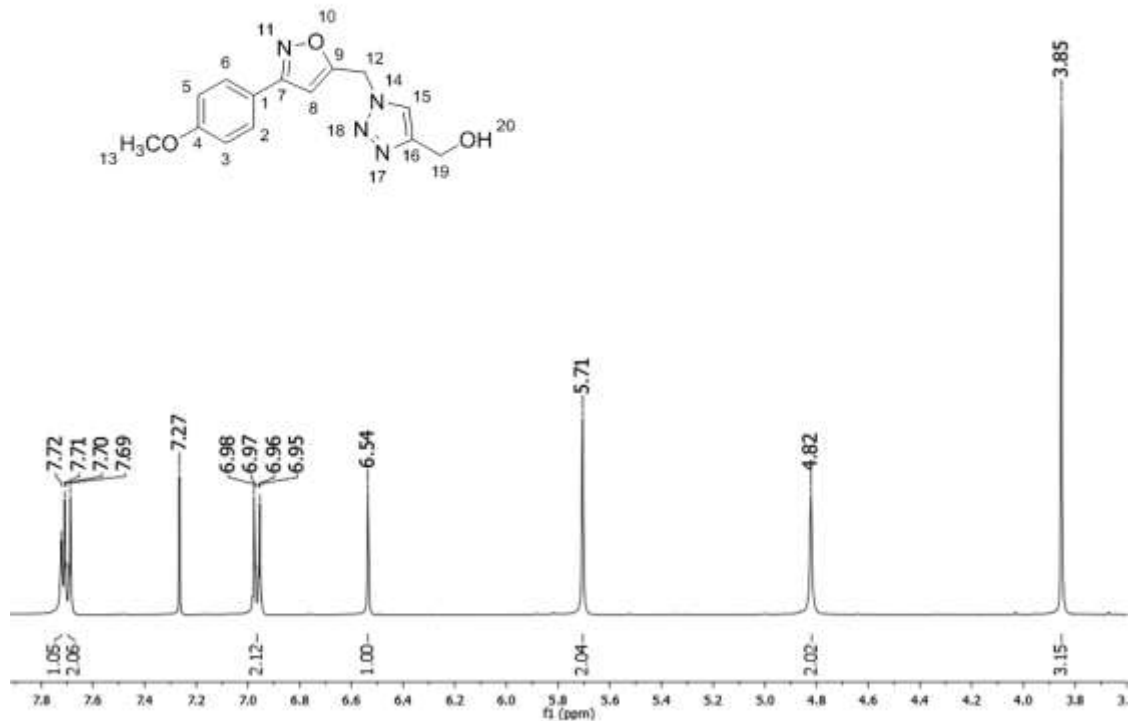


ESPECTROS DOS COMPOSTOS TRIAZÓLICOS

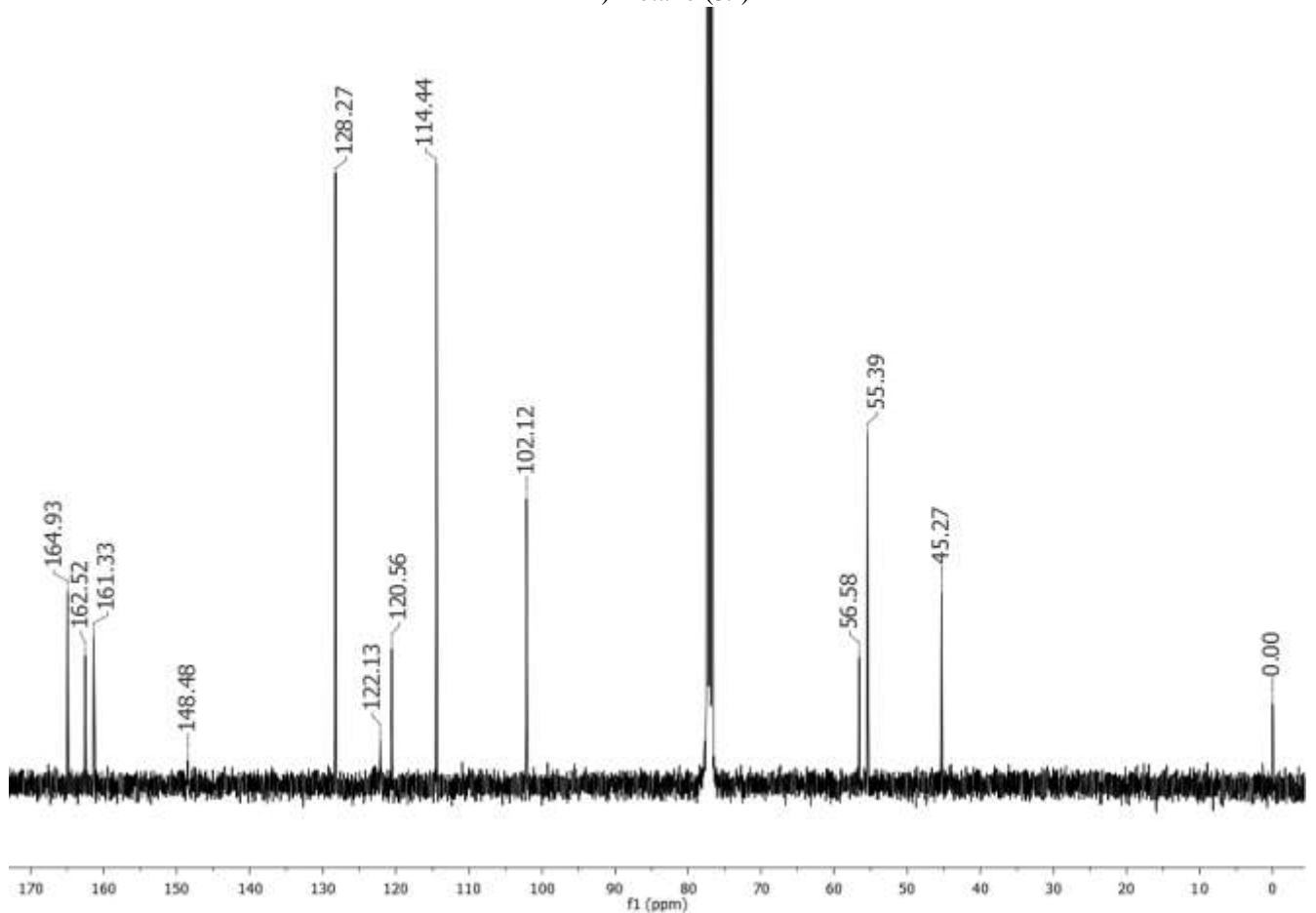
Espectro de IV (KBr) do composto (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol(**39**)



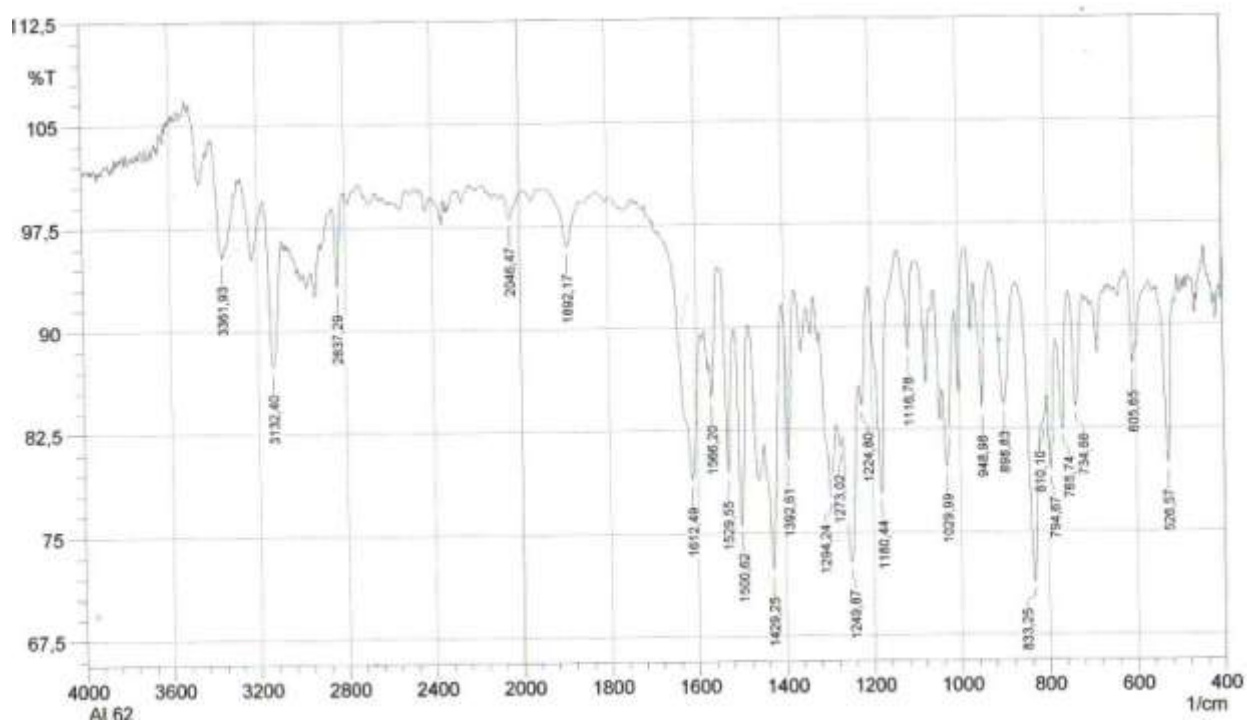
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol(**39**)



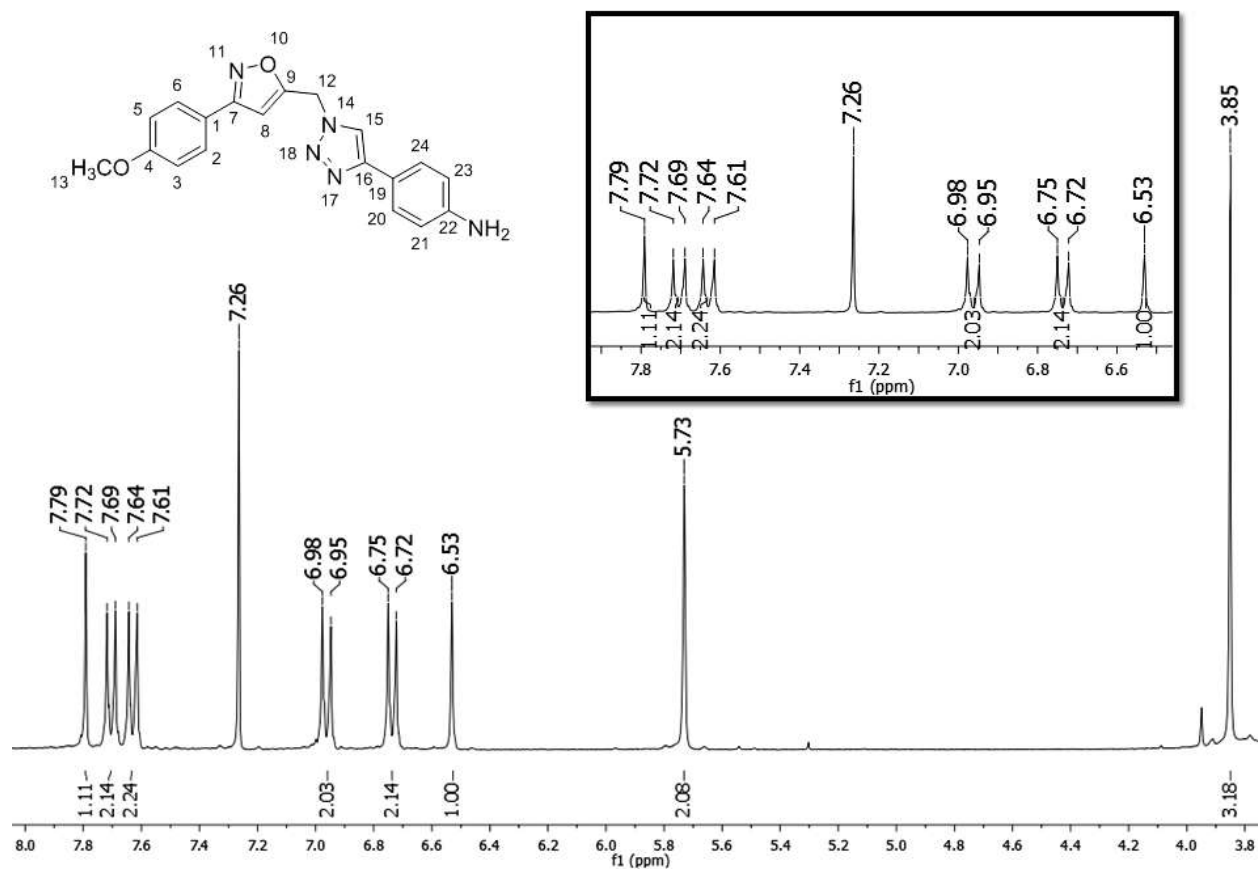
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol(**39**)



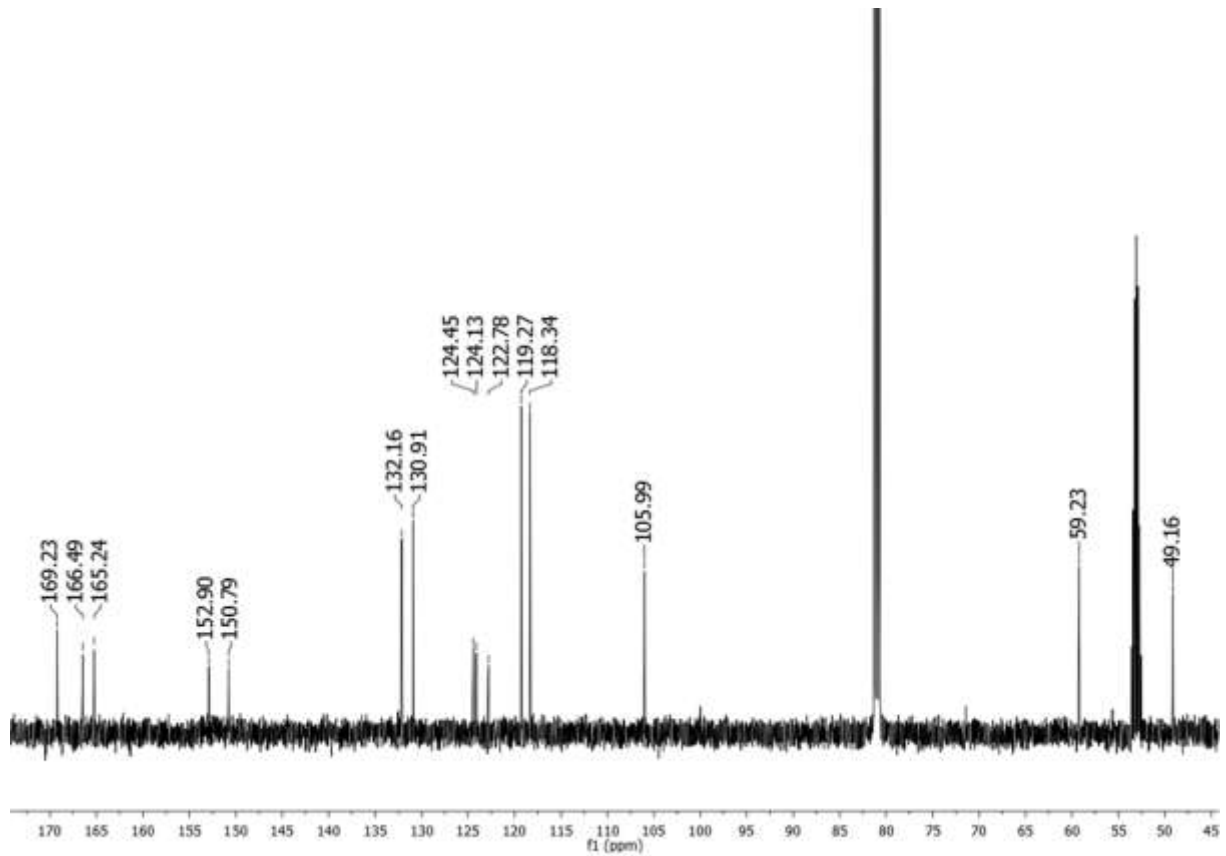
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**40**)



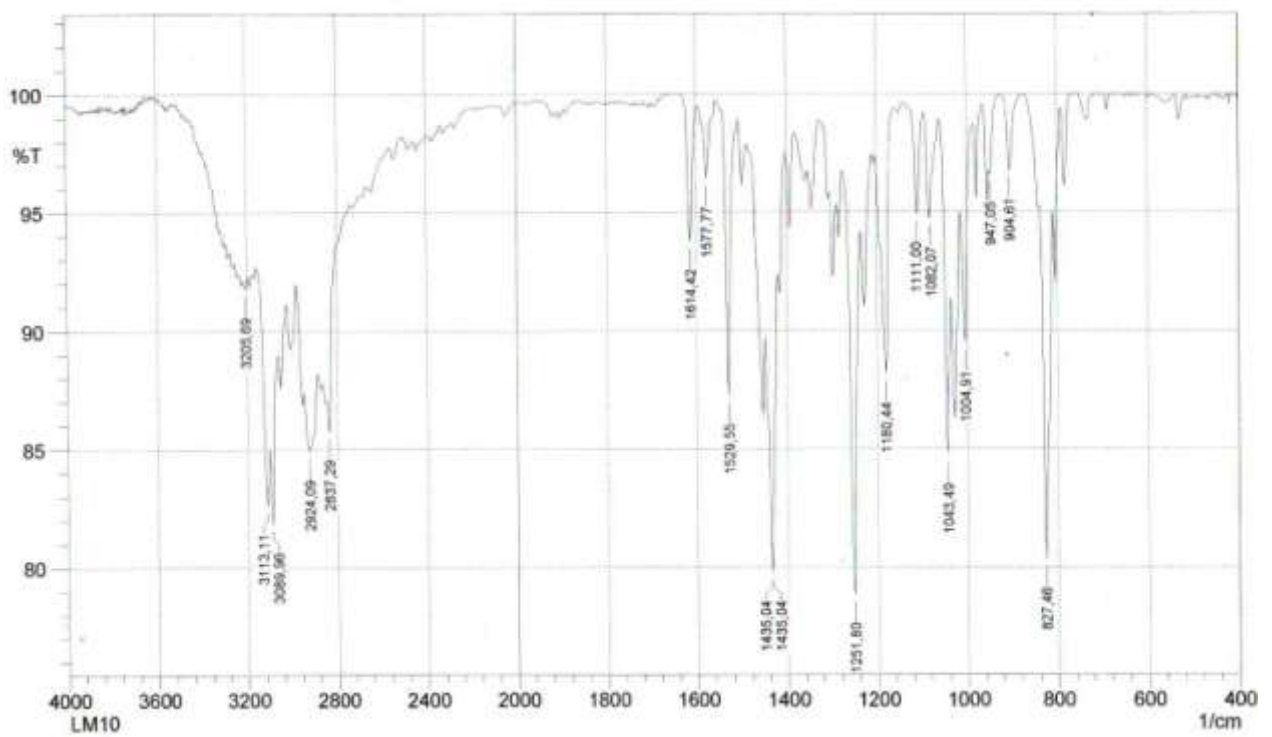
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**40**)



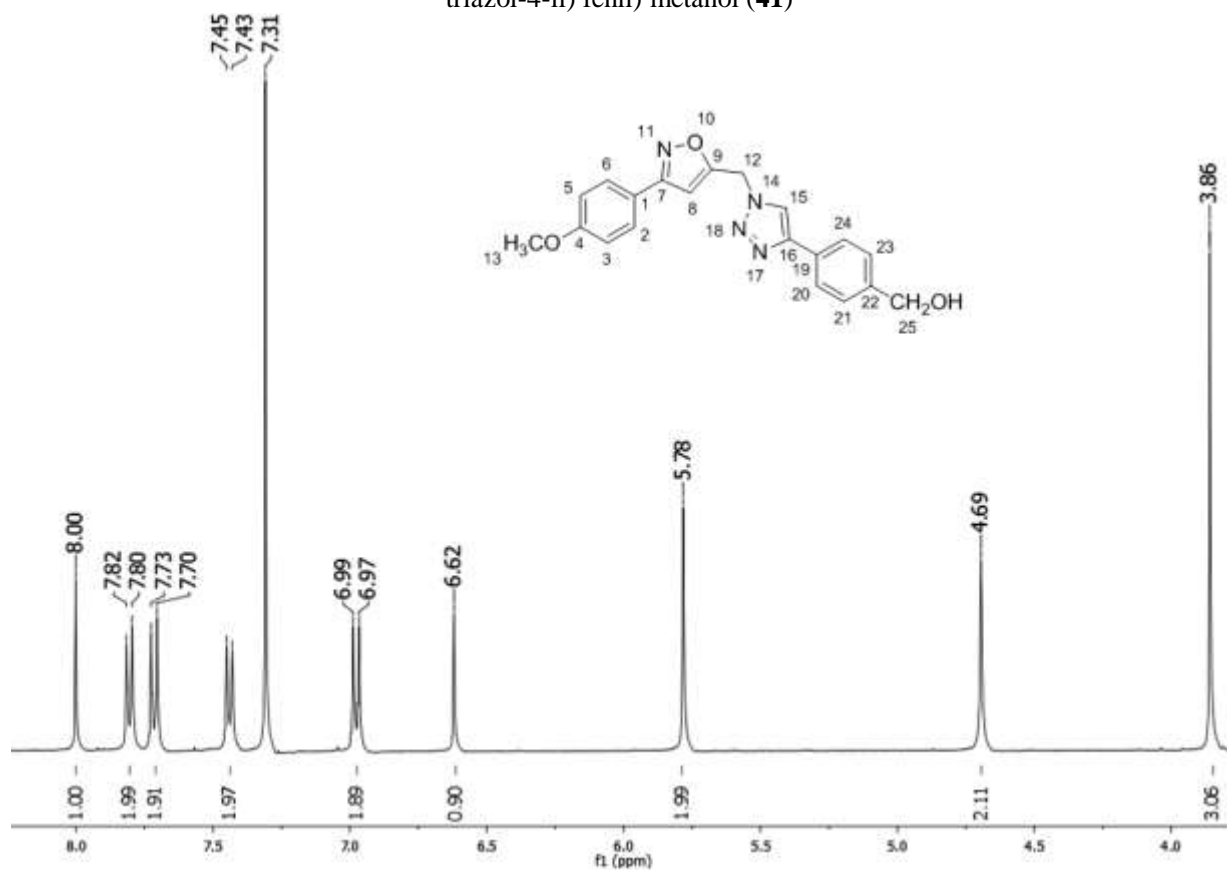
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**40**)



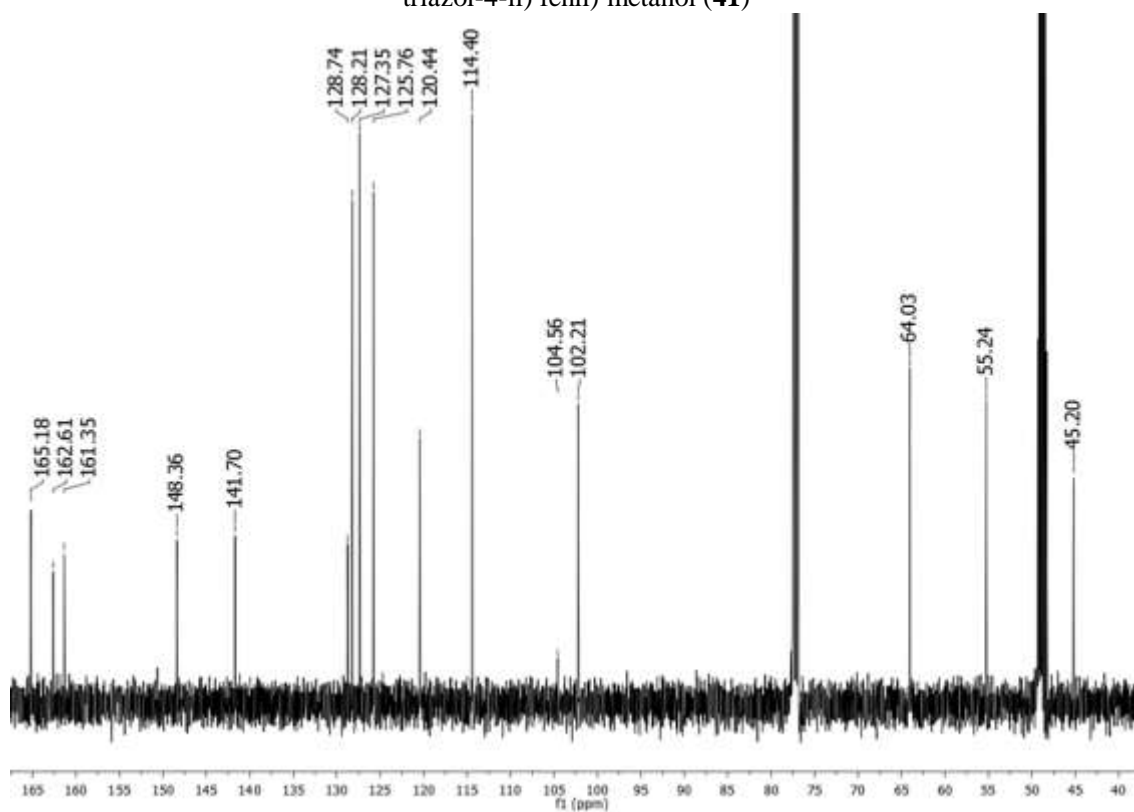
Espectro de IV (KBr) do composto (4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**41**)



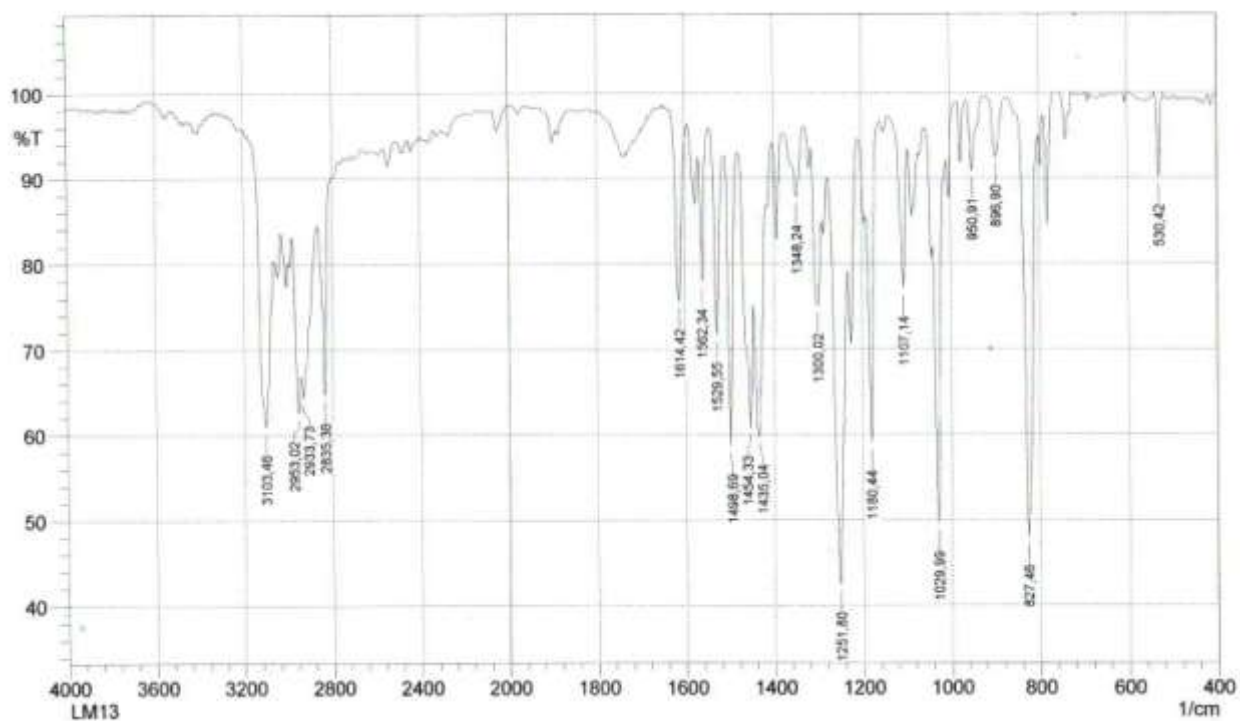
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**41**)



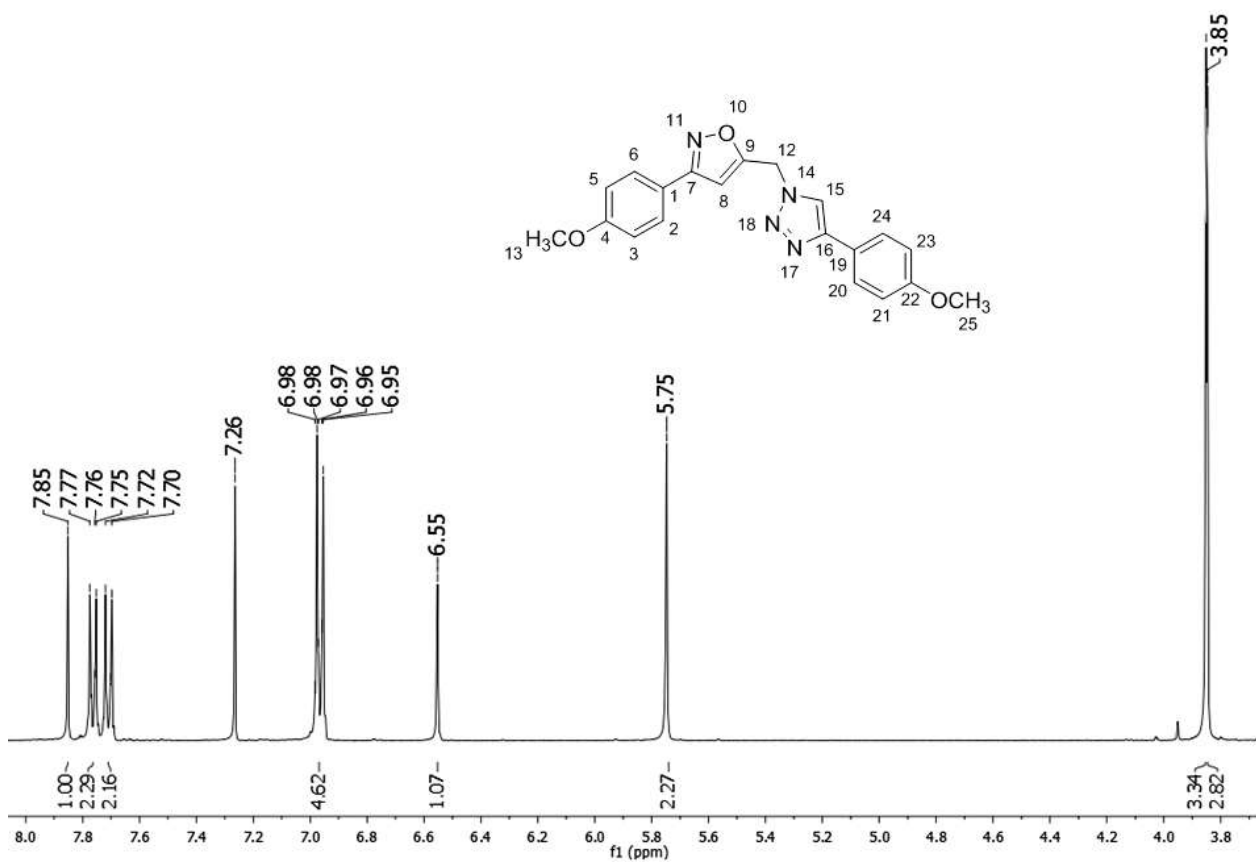
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**41**)



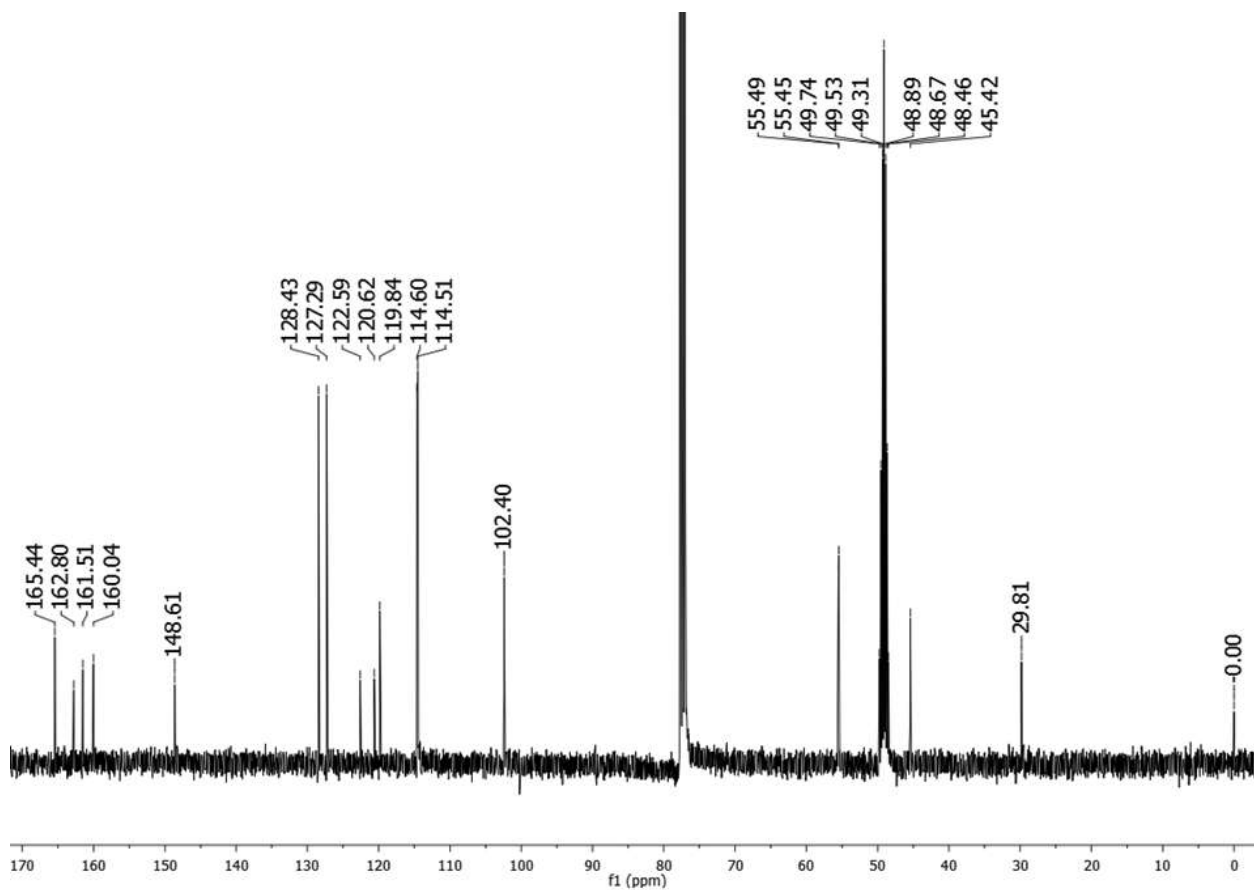
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (4-metoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (42)



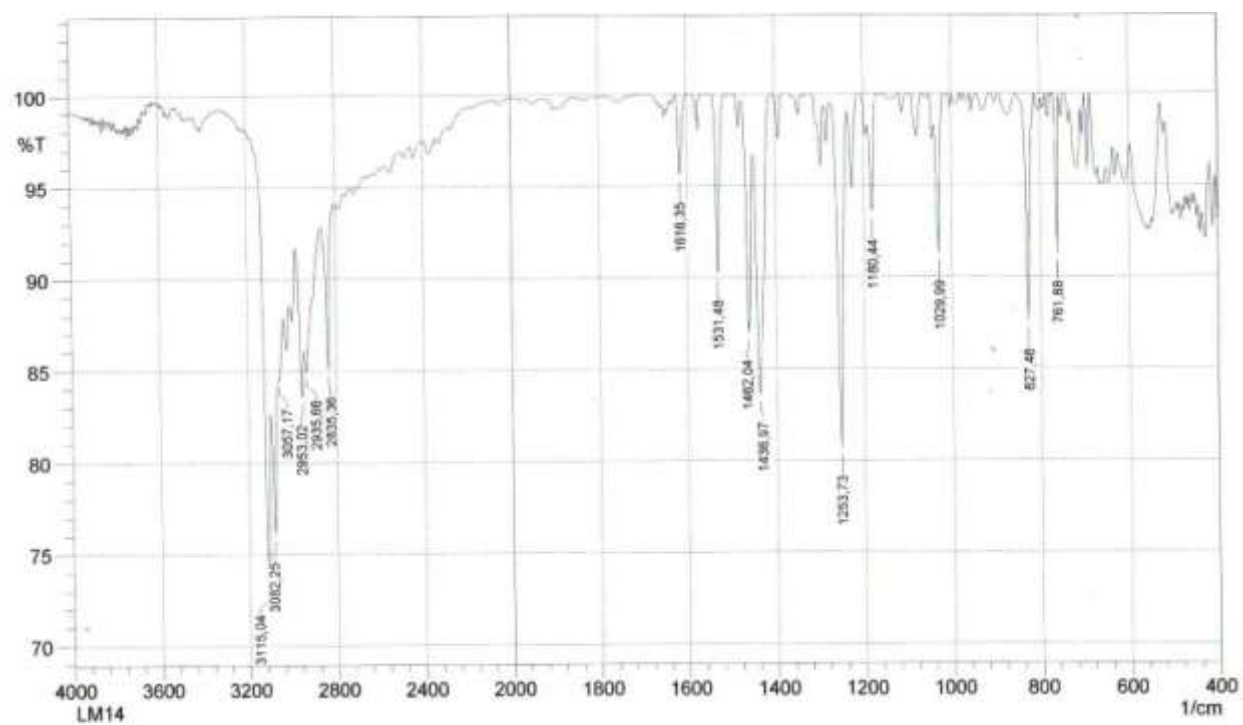
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-metoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (42)



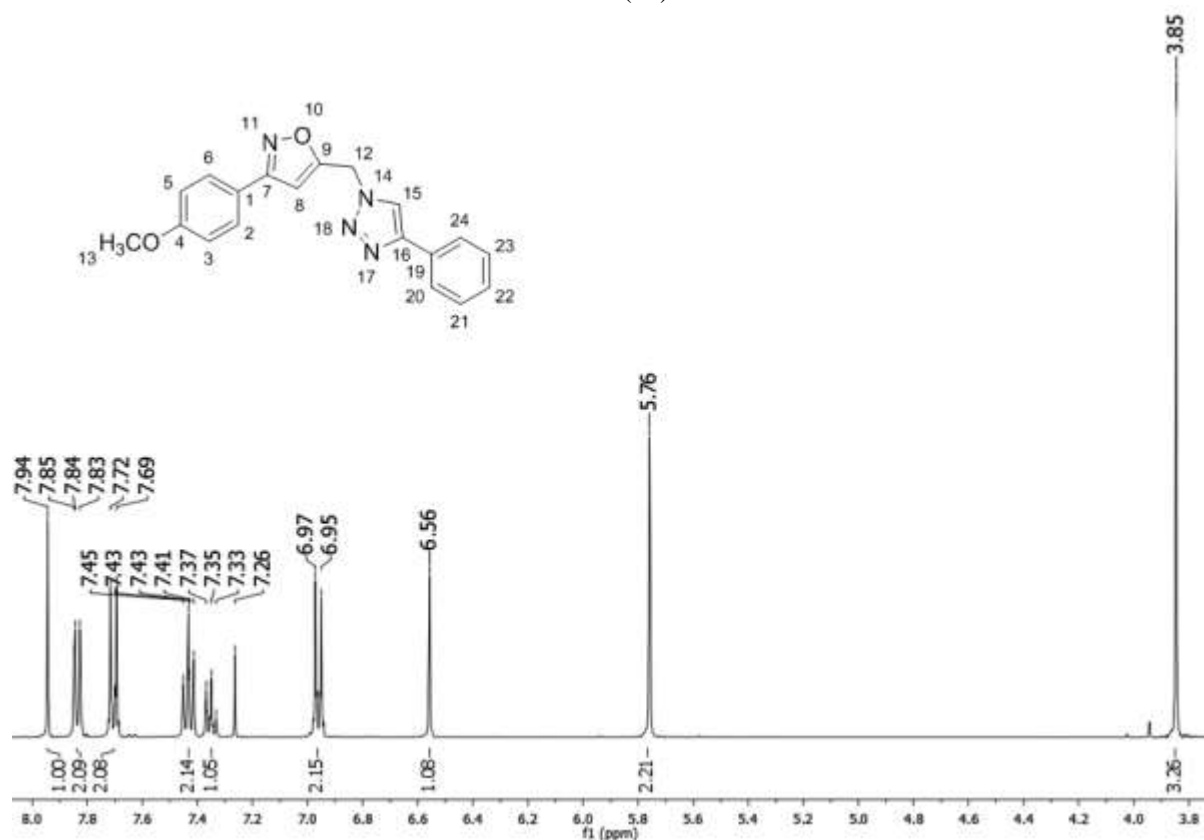
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (4-metoxifenil) - 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**42**)



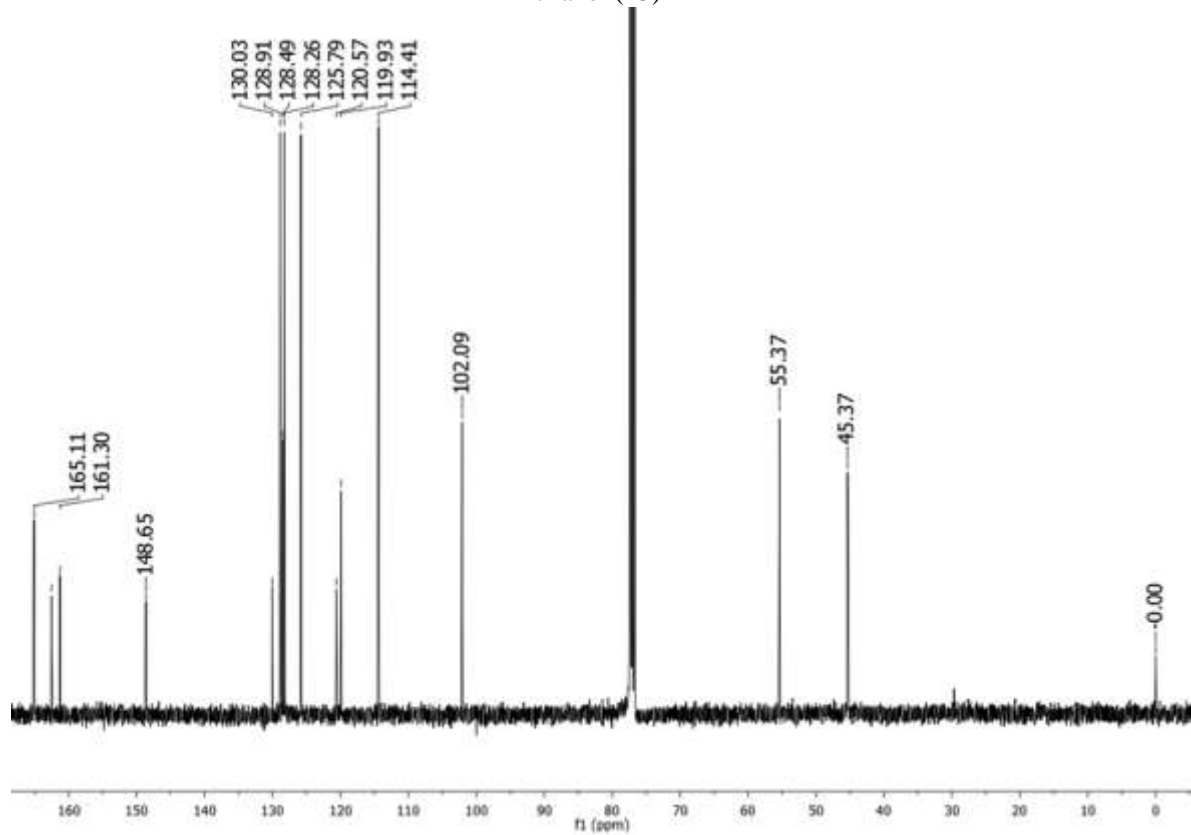
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**43**)



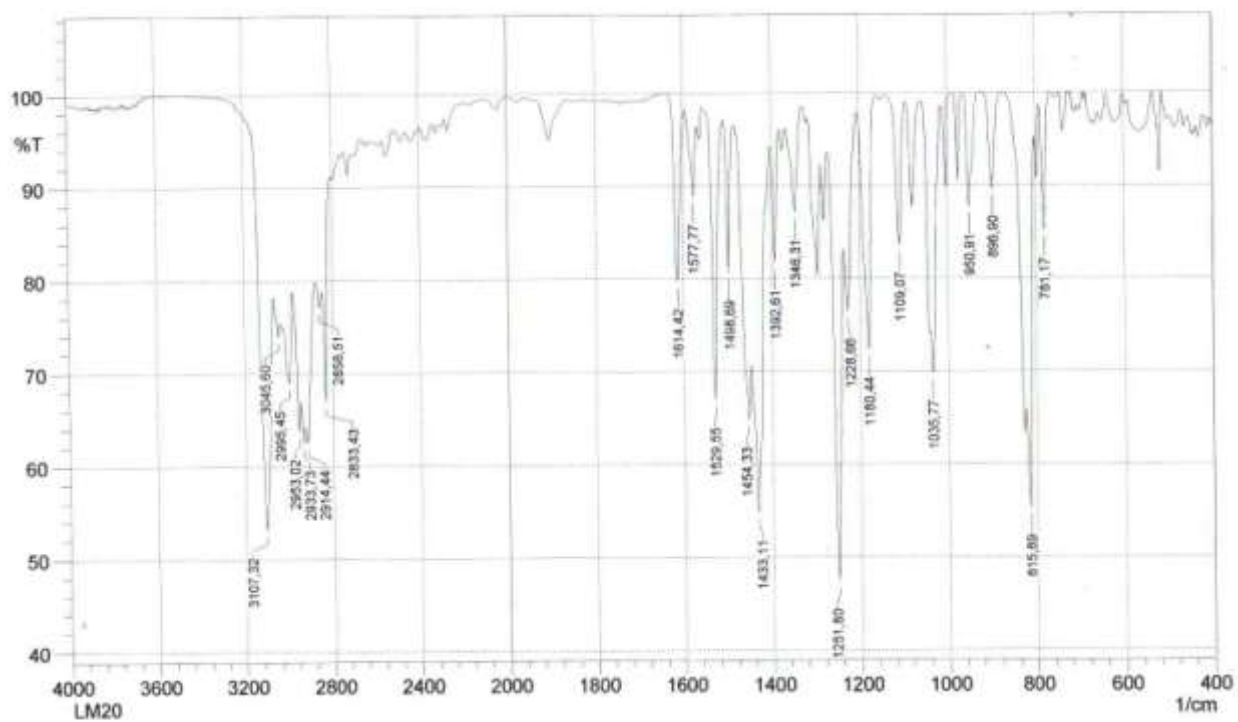
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**43**)



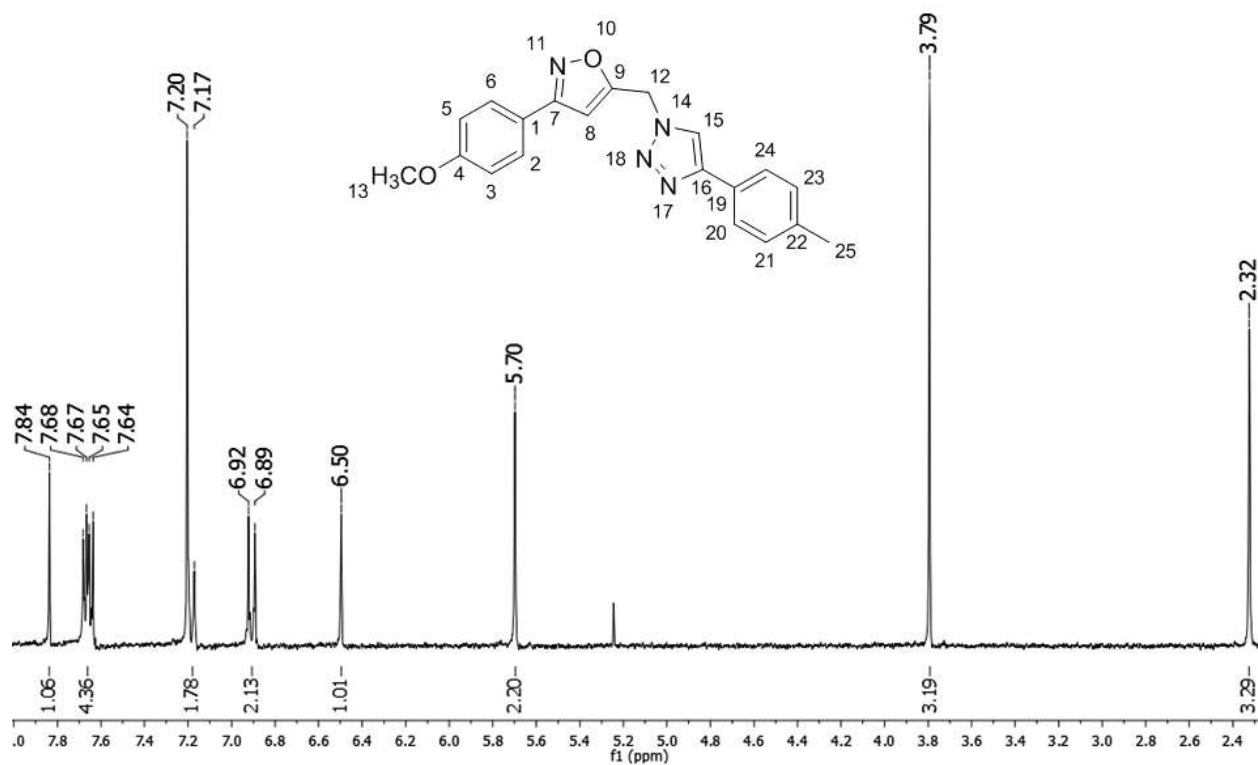
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**43**)



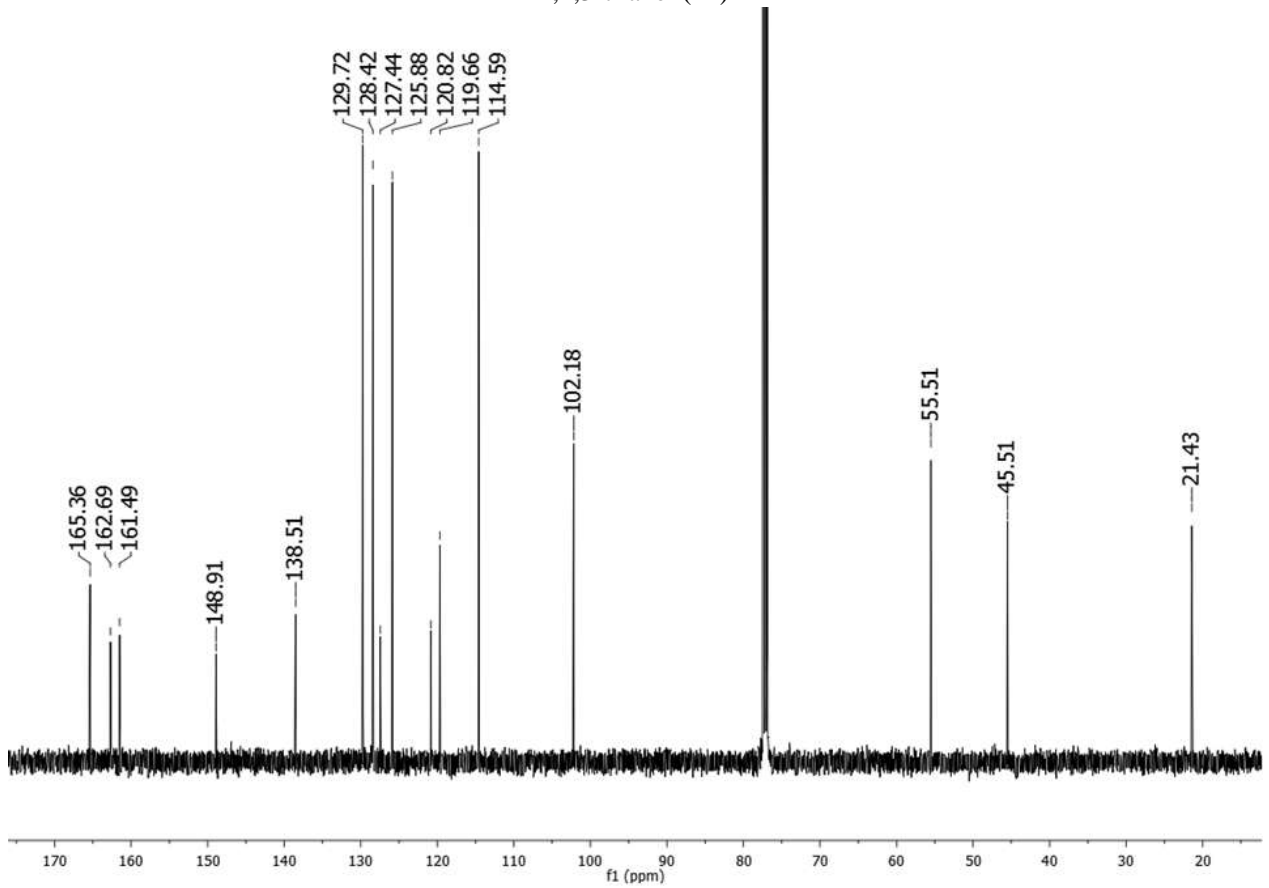
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**44**)



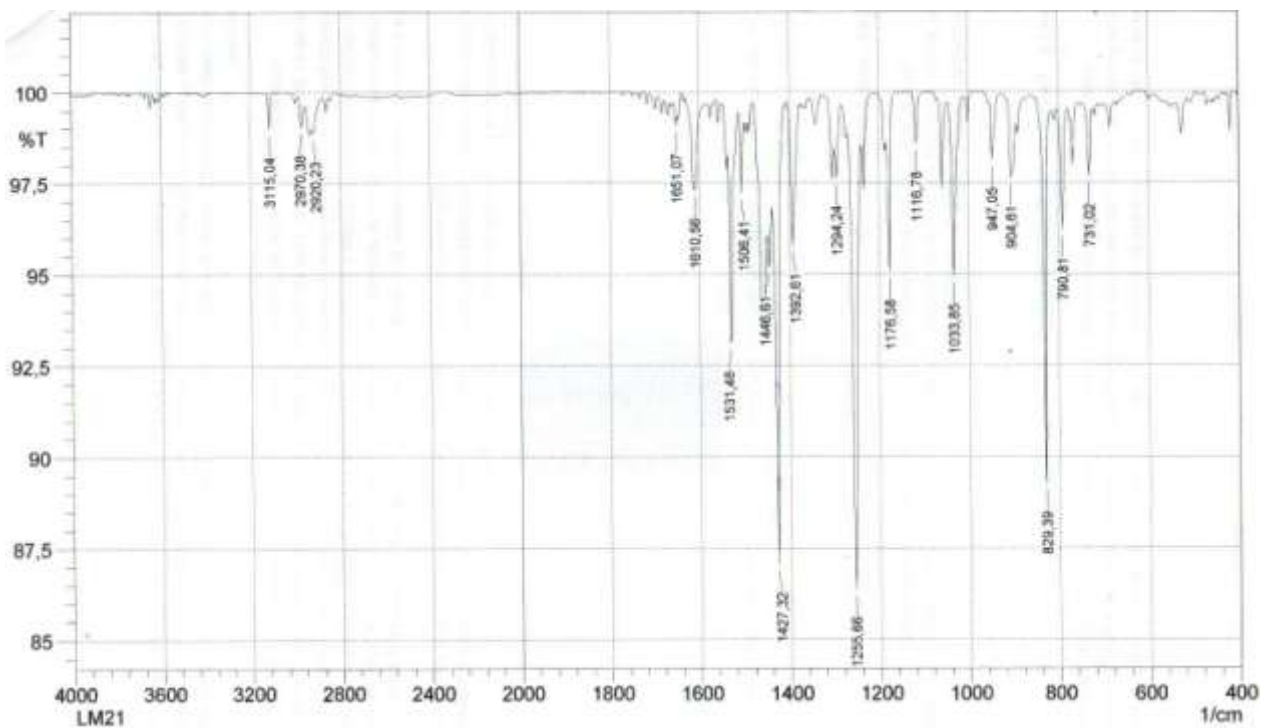
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**44**)



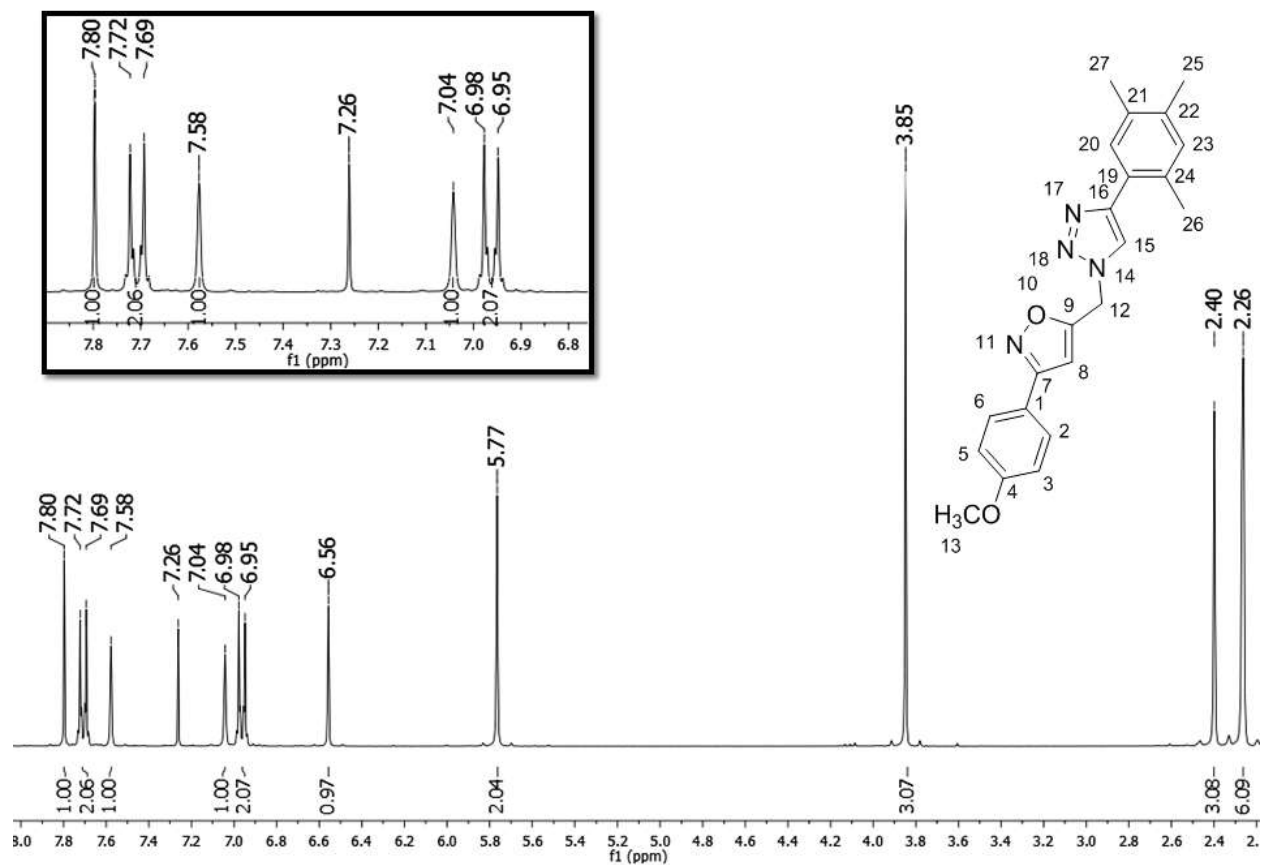
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**44**)



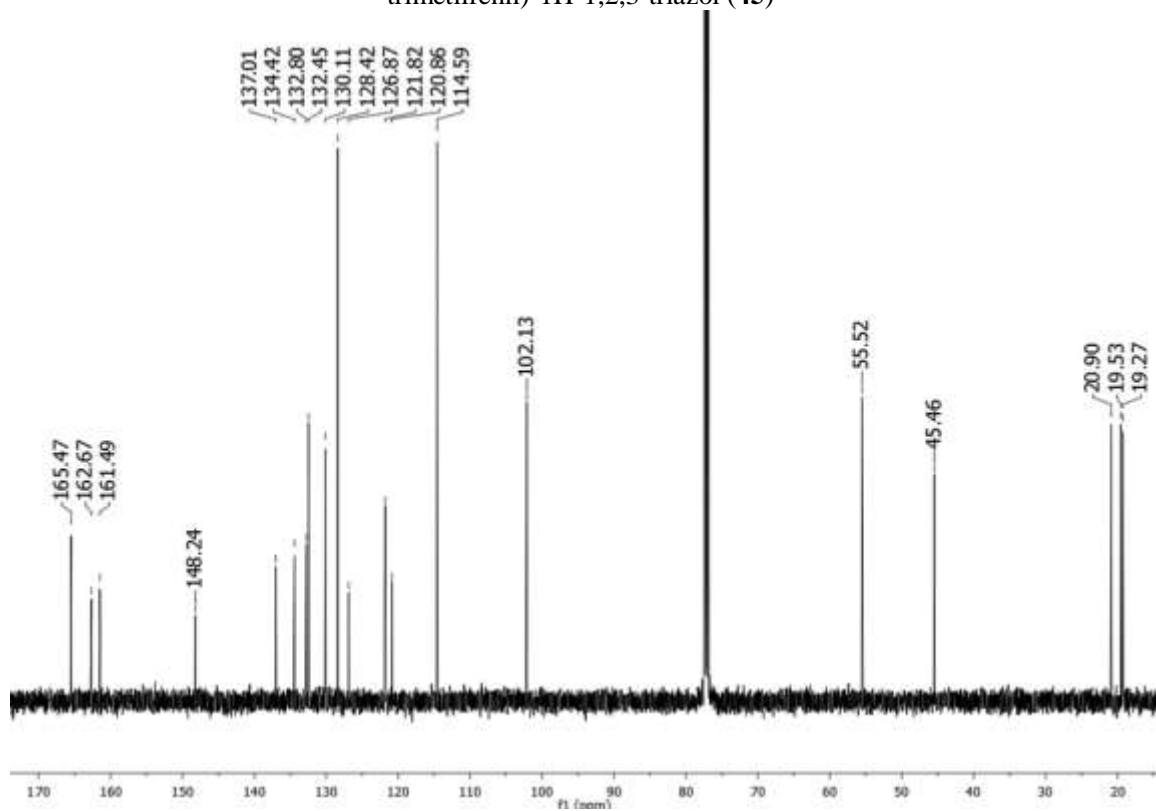
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**45**)



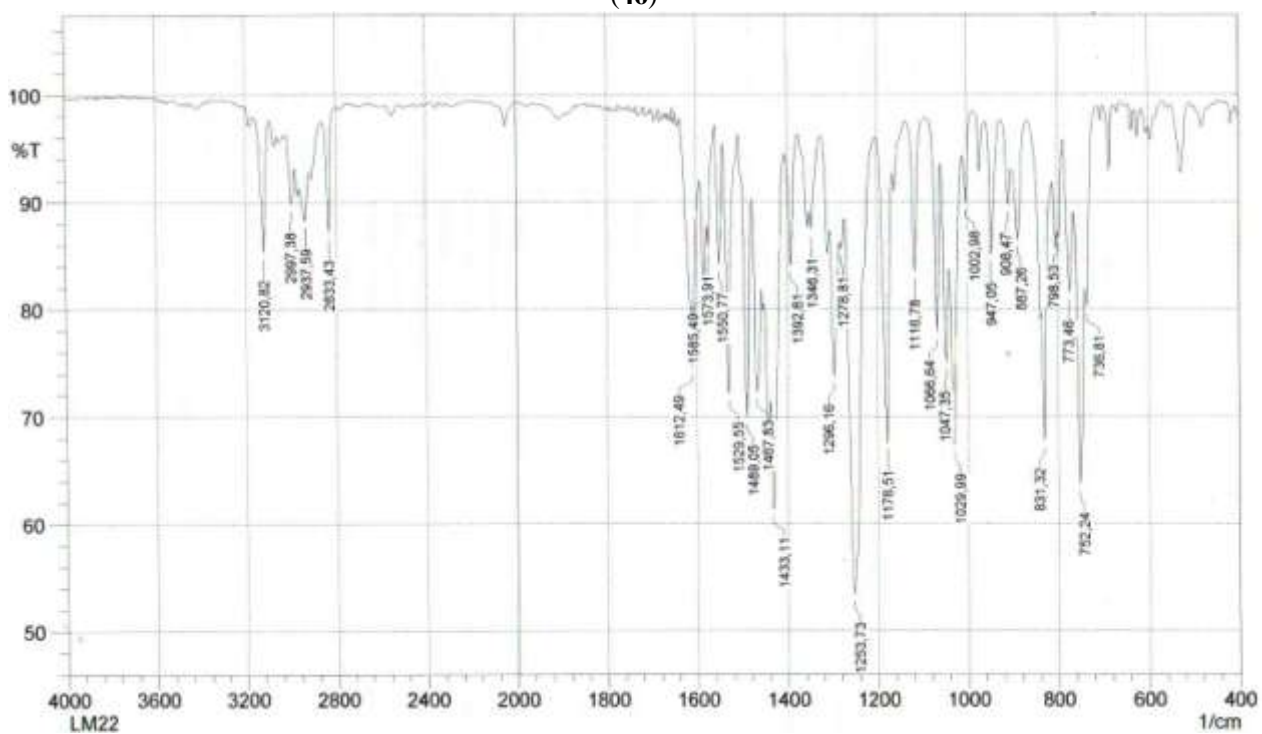
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**45**)



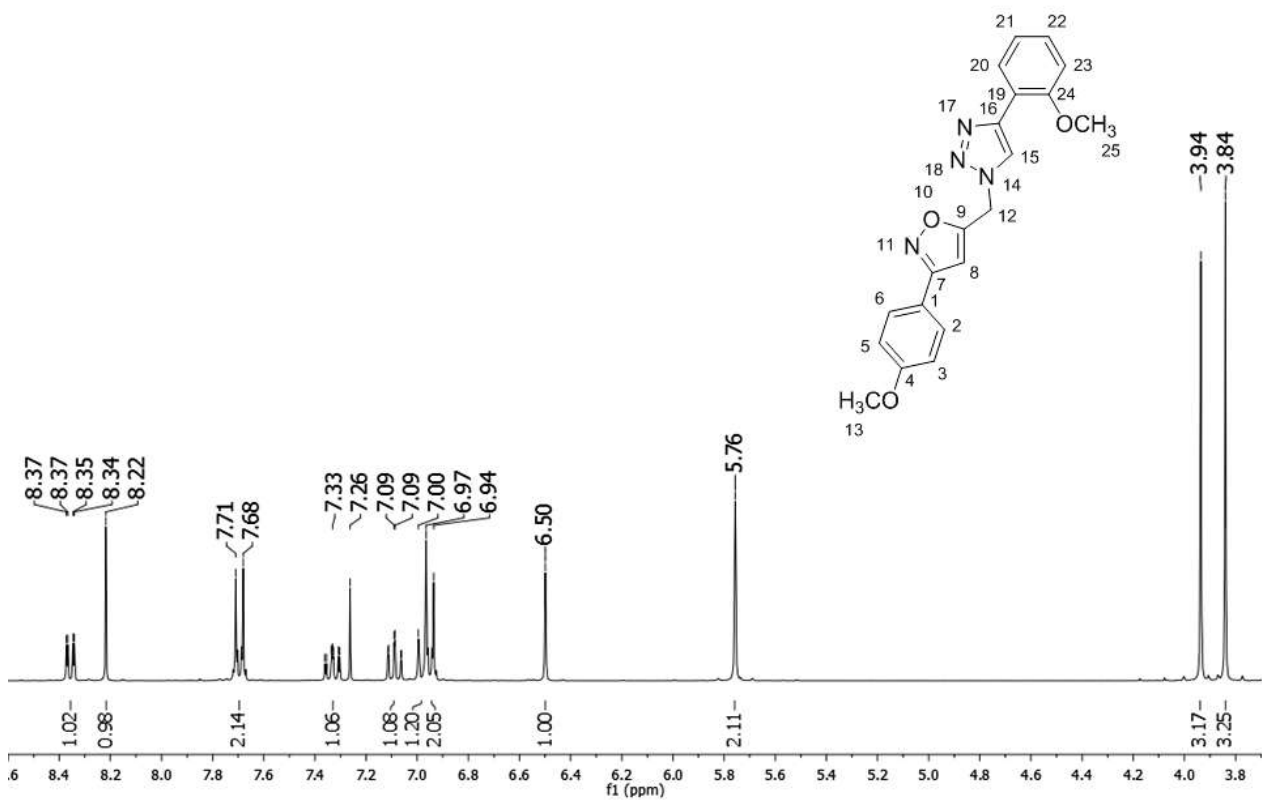
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**45**)



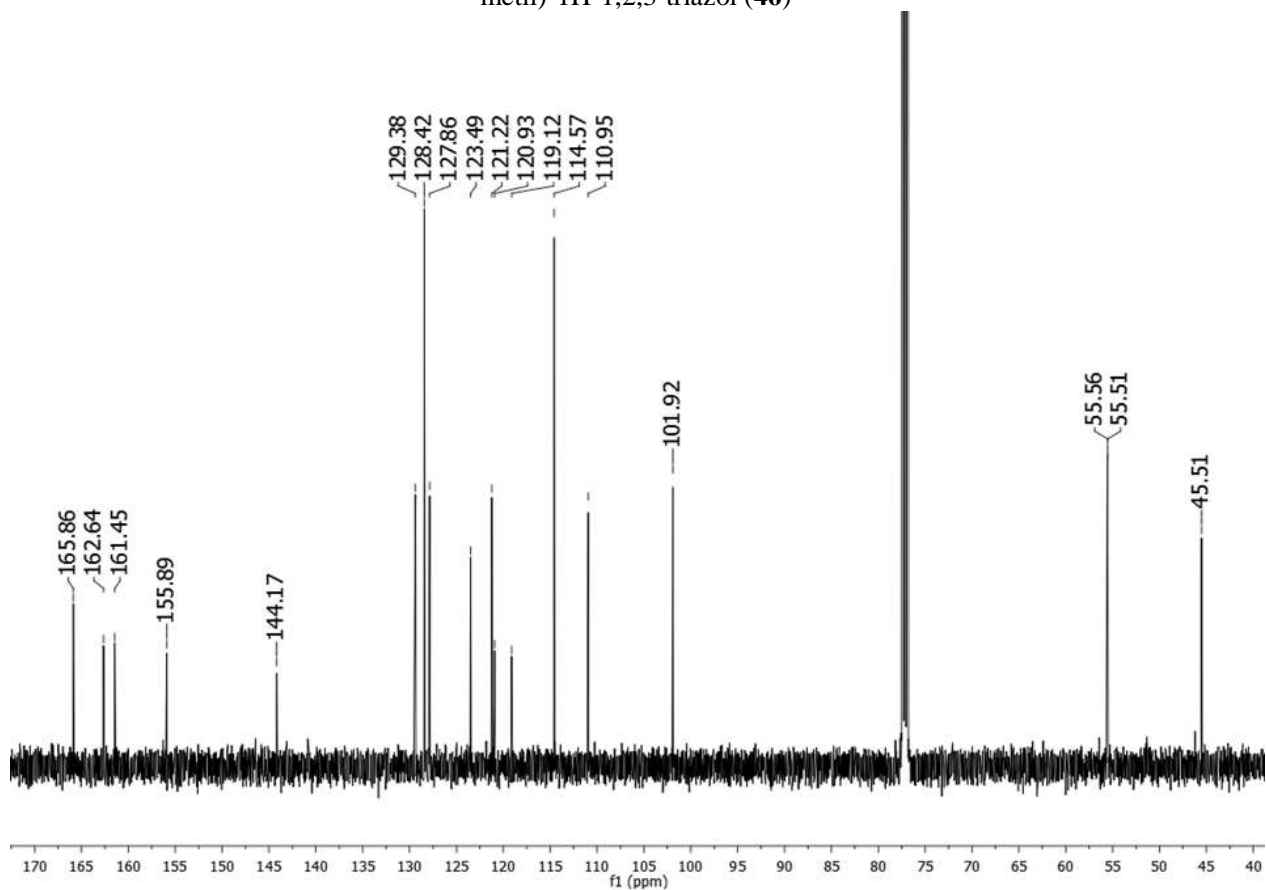
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (2-metoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (46)



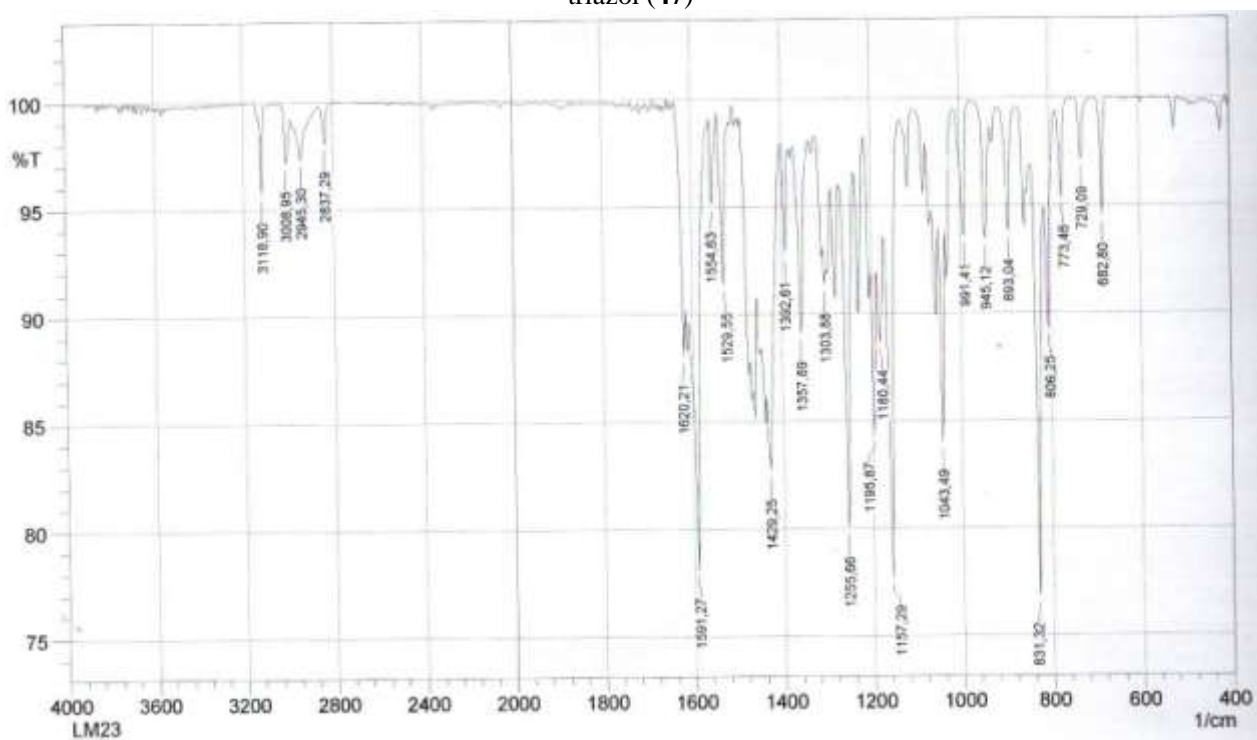
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (2-metoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (46)



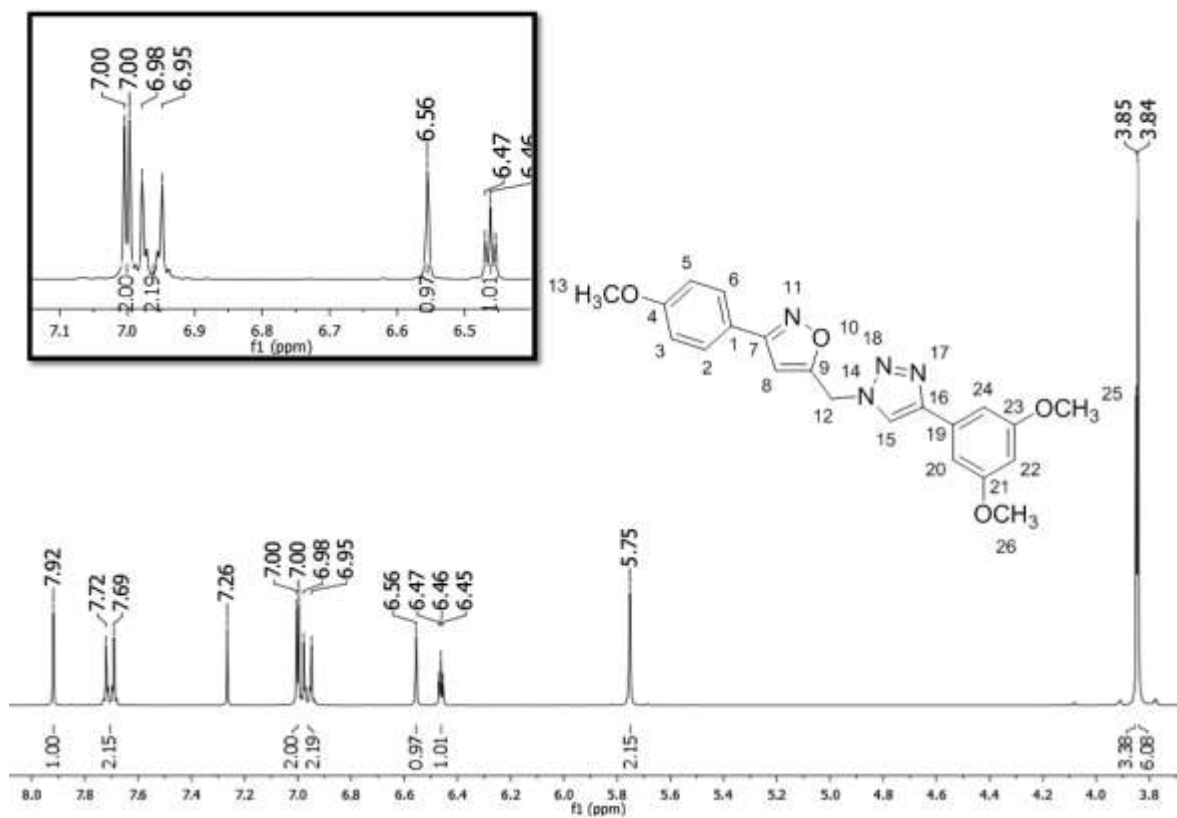
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (2-metoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**46**)



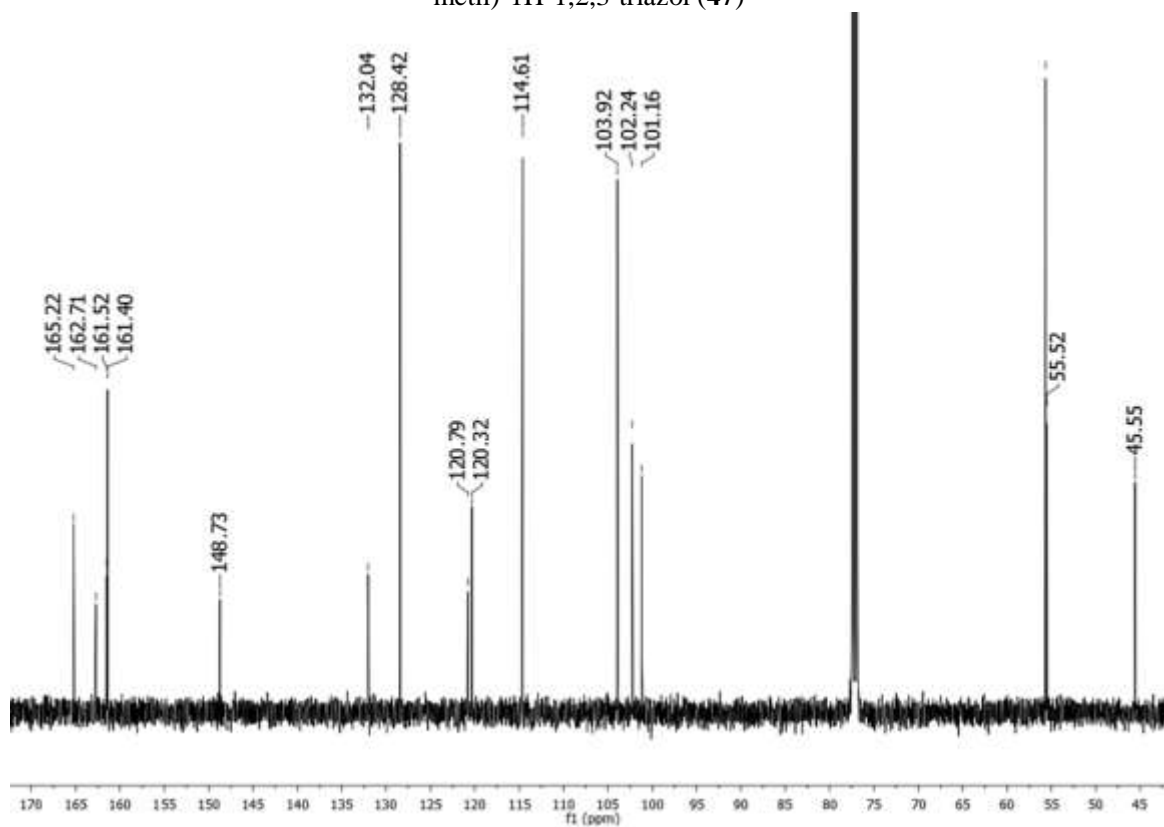
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**47**)



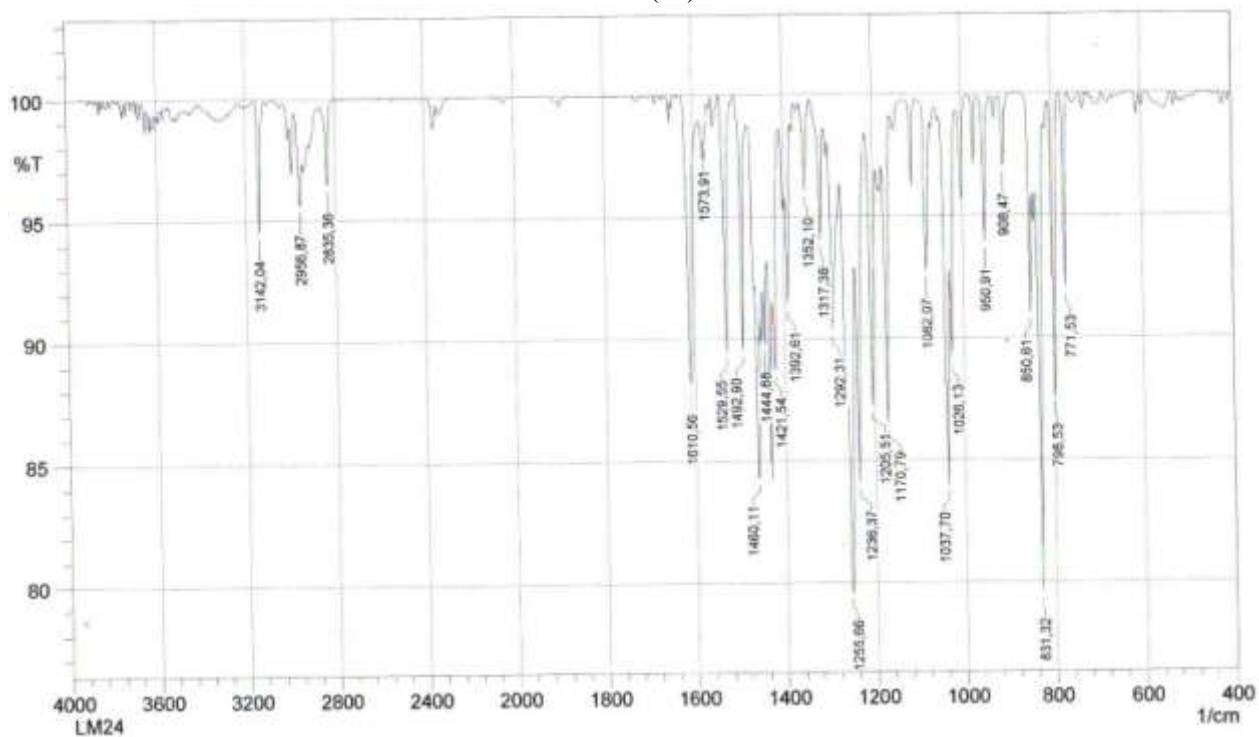
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**47**)



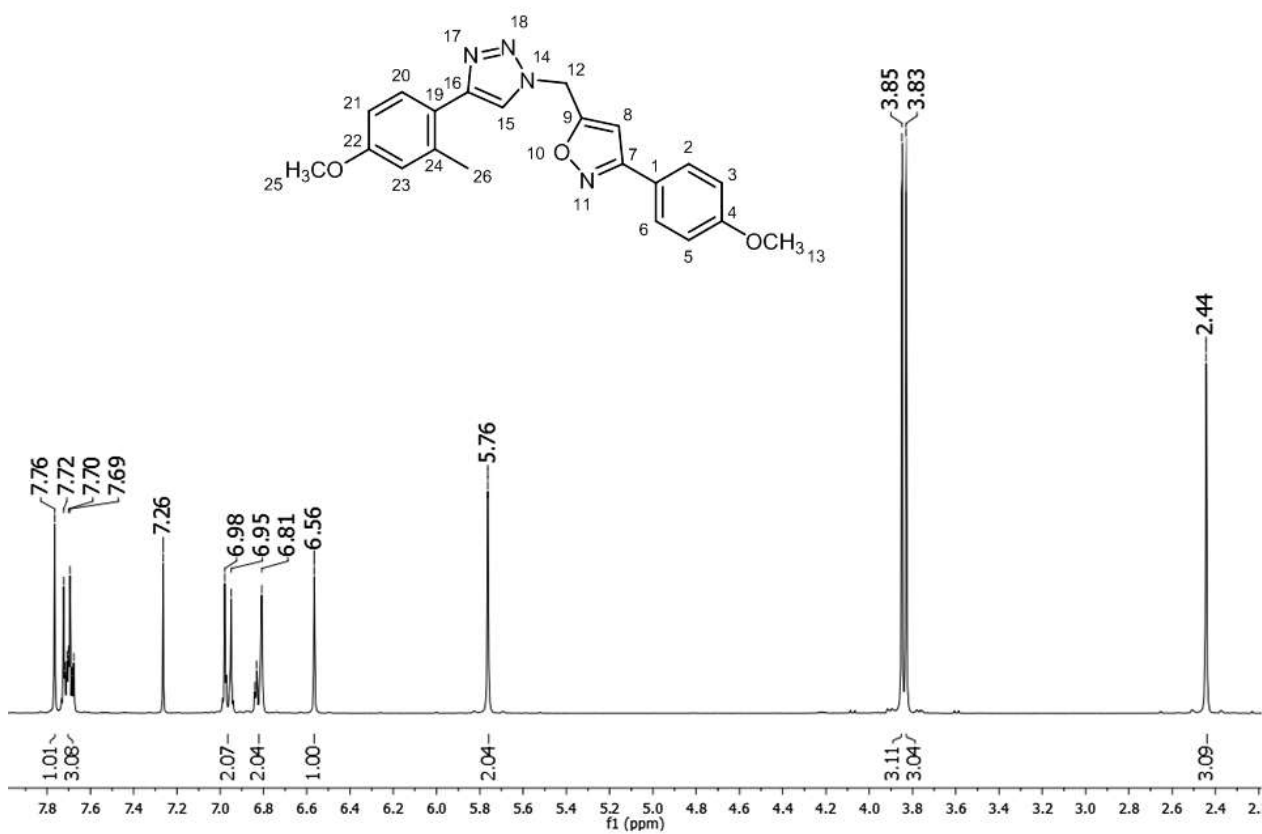
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**47**)



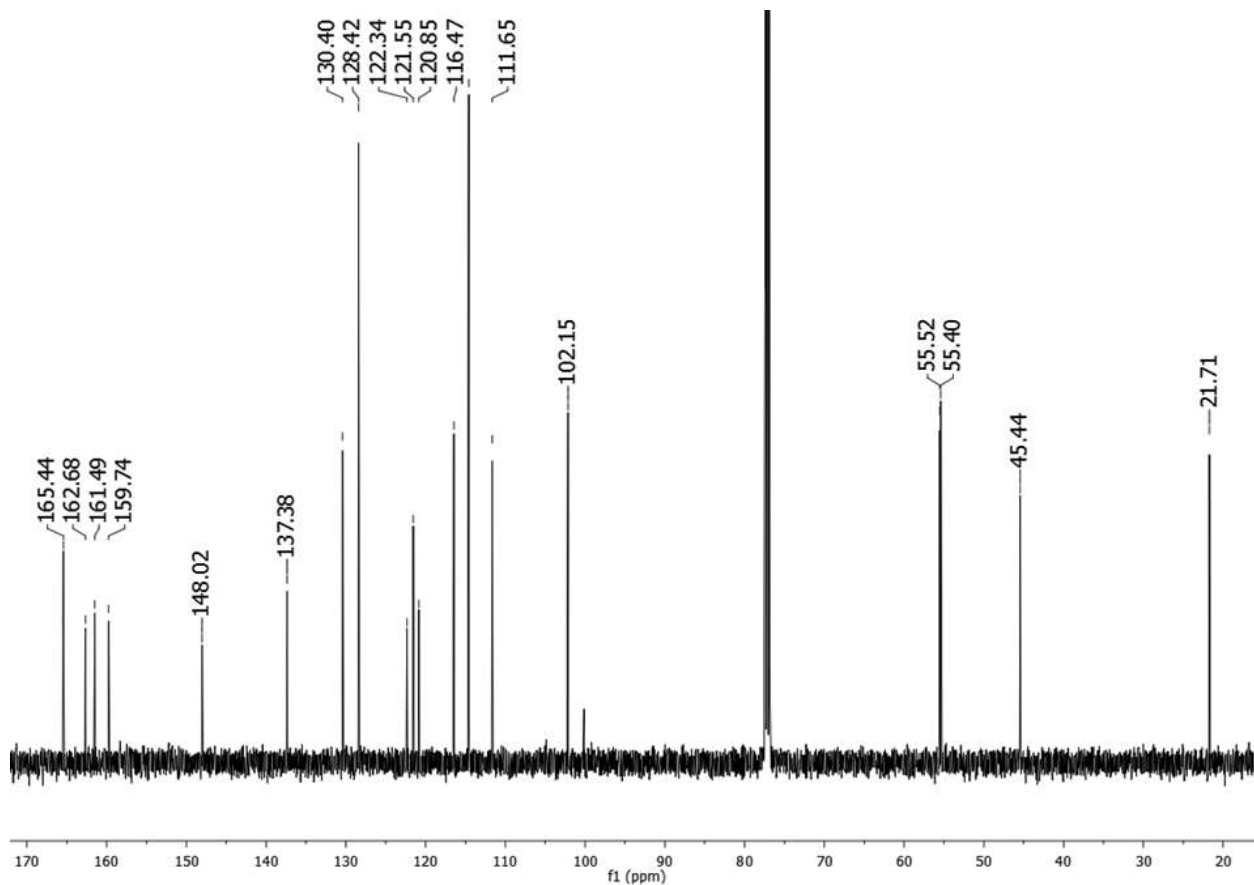
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (4-metoxi-2-metilfenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**48**)



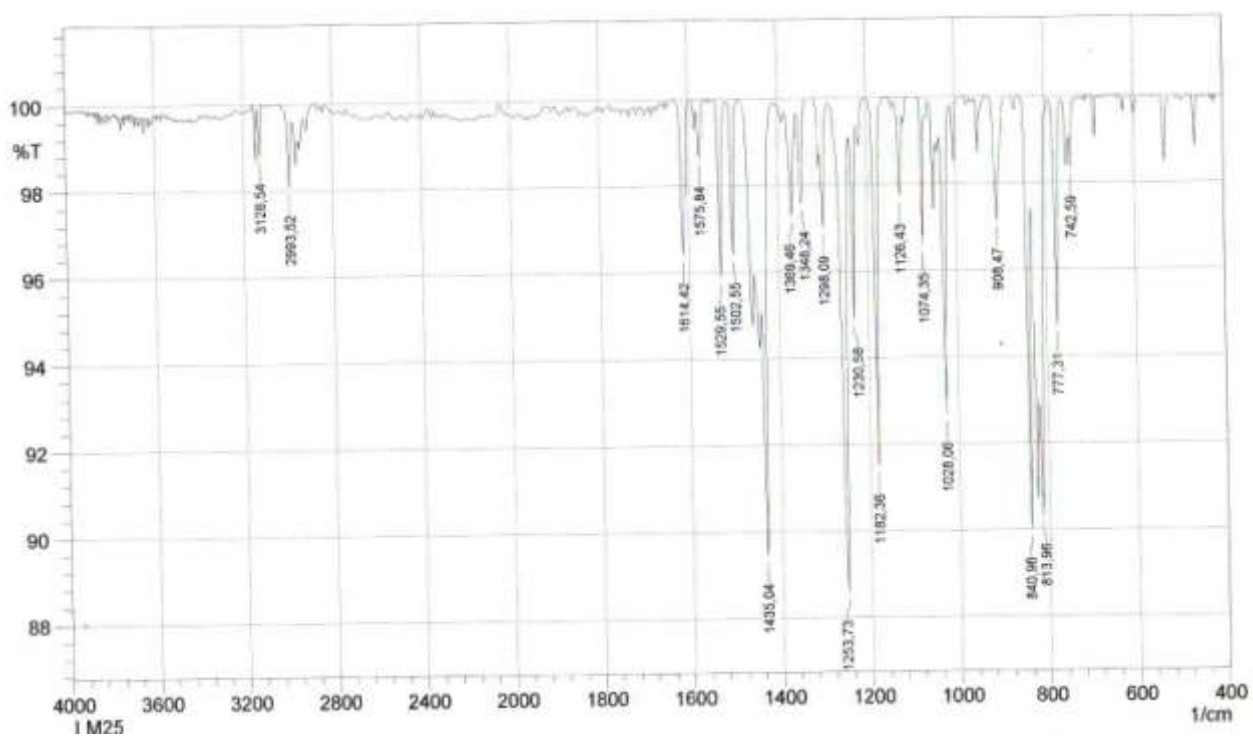
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-metoxi-2-metilfenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**48**)



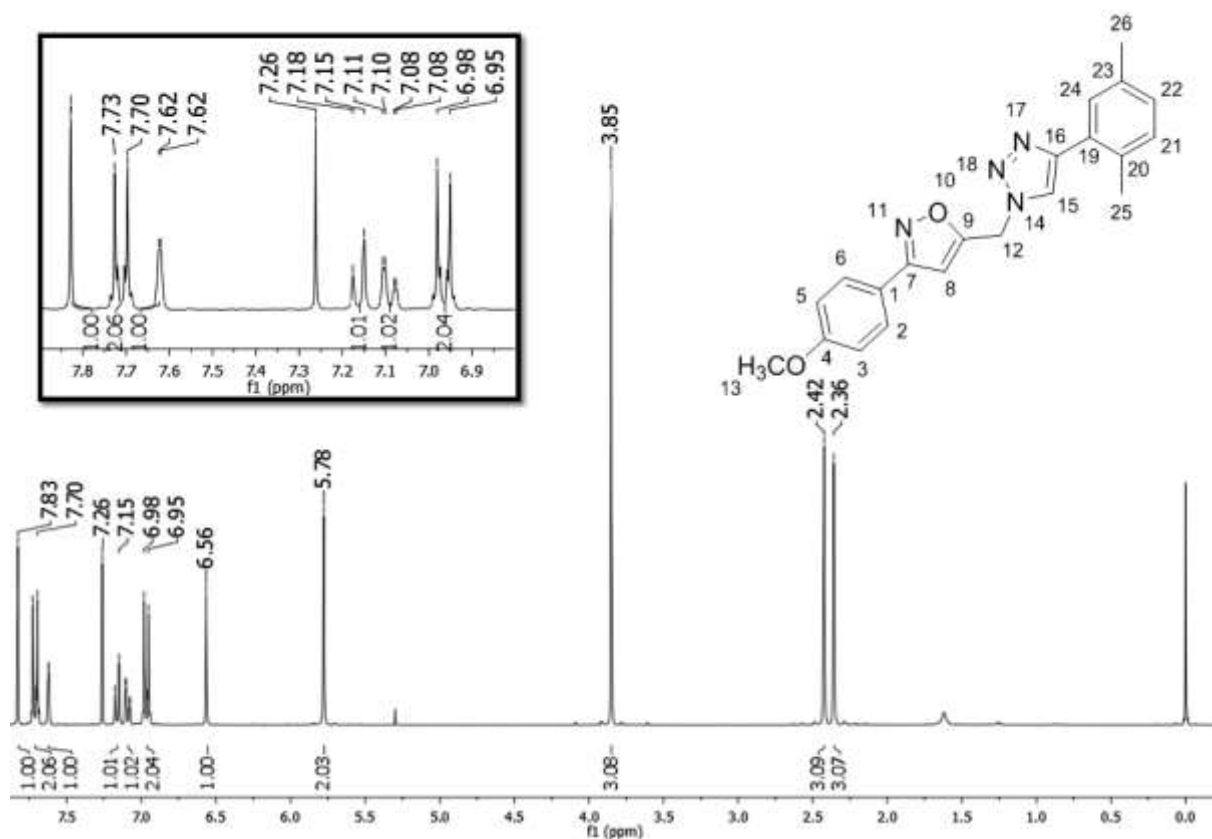
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (4-metoxi-2-metilfenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**48**)



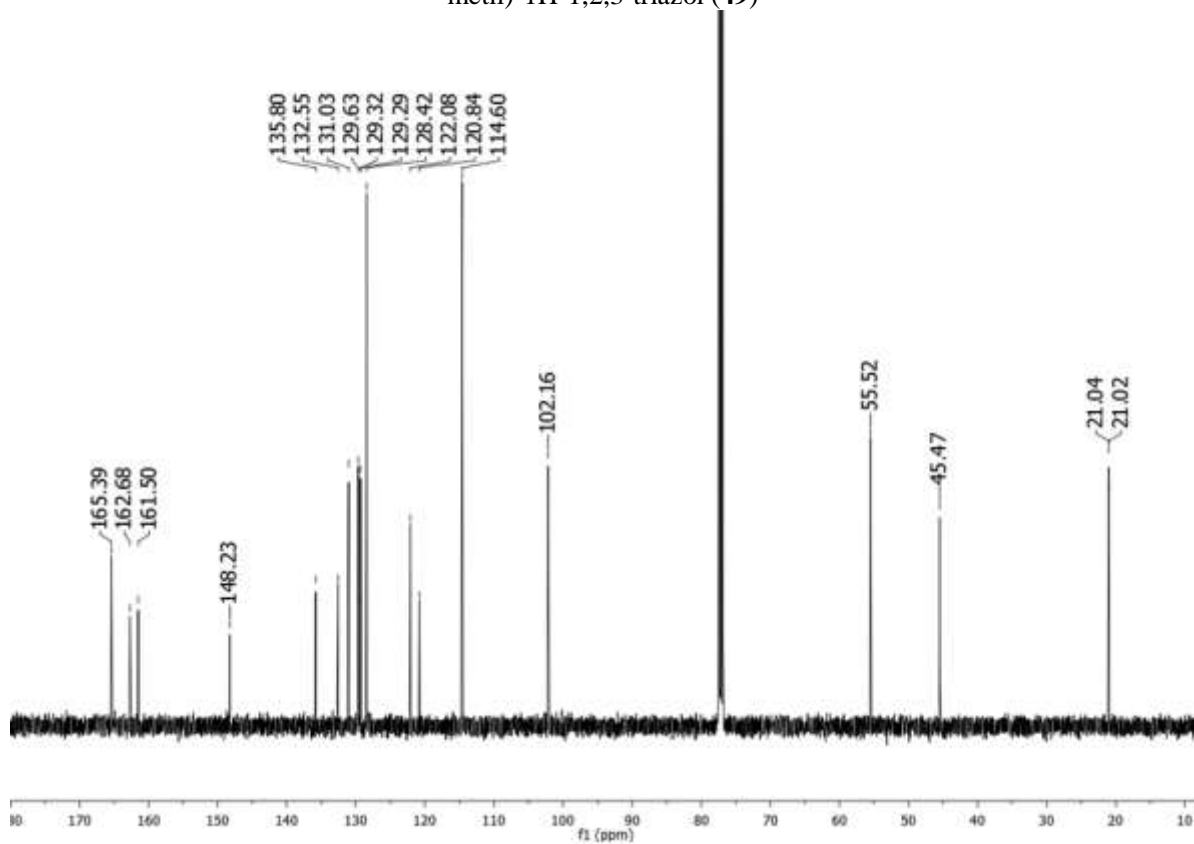
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (2,5-dimetilfenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**49**)



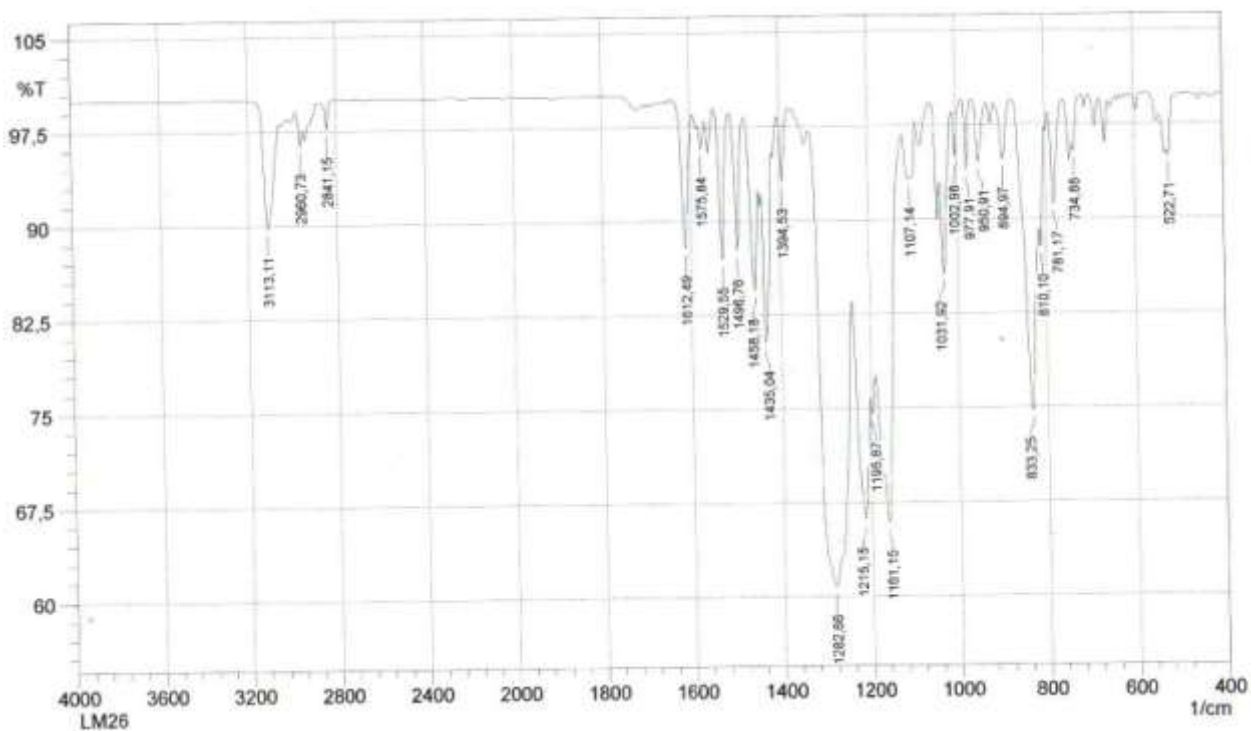
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (2,5-dimetilfenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**49**)



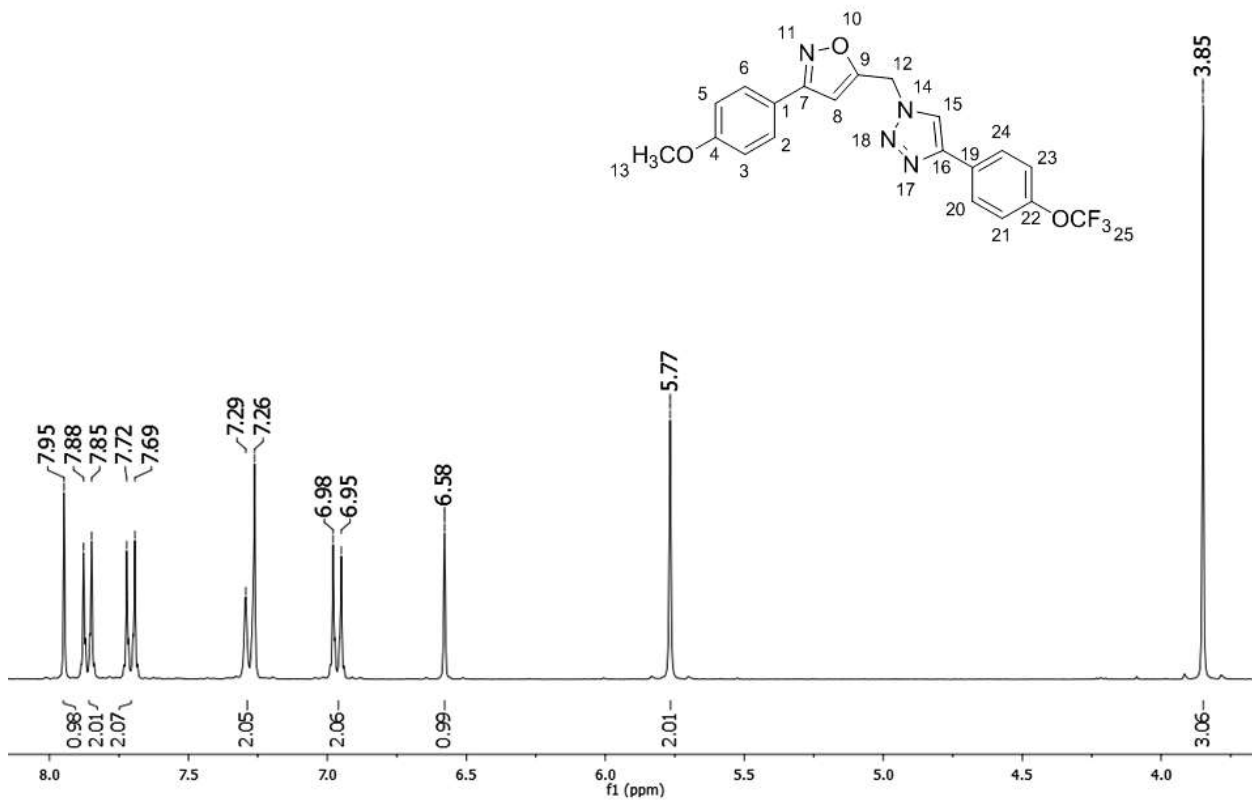
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (2,5-dimetilfenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**49**)



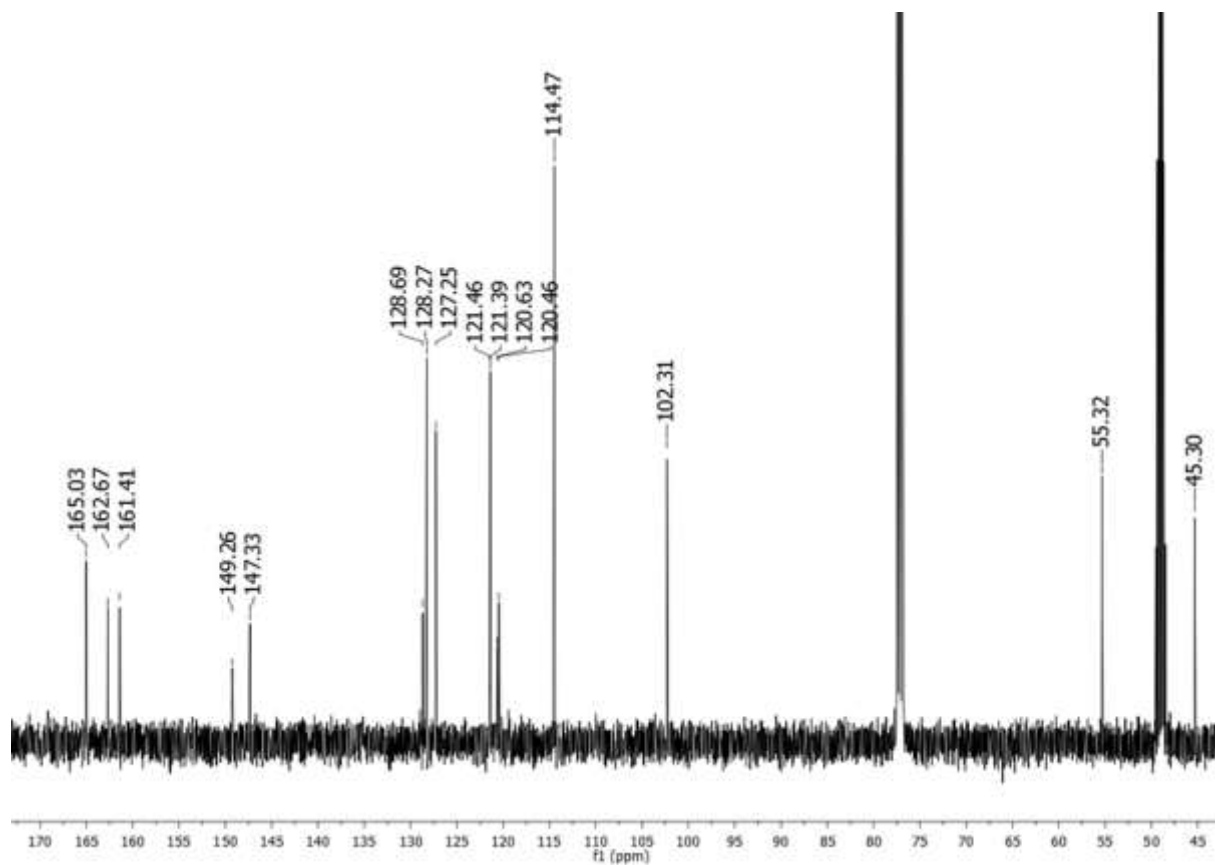
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (**50**)



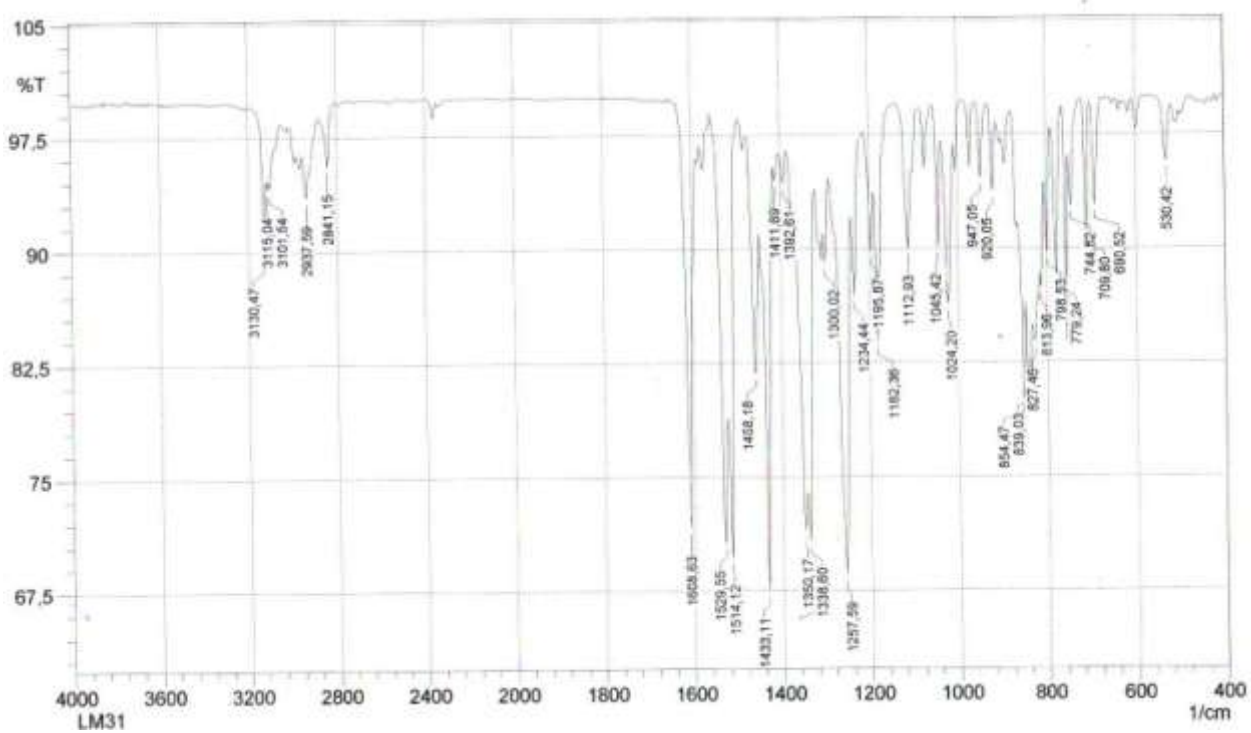
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (**50**)



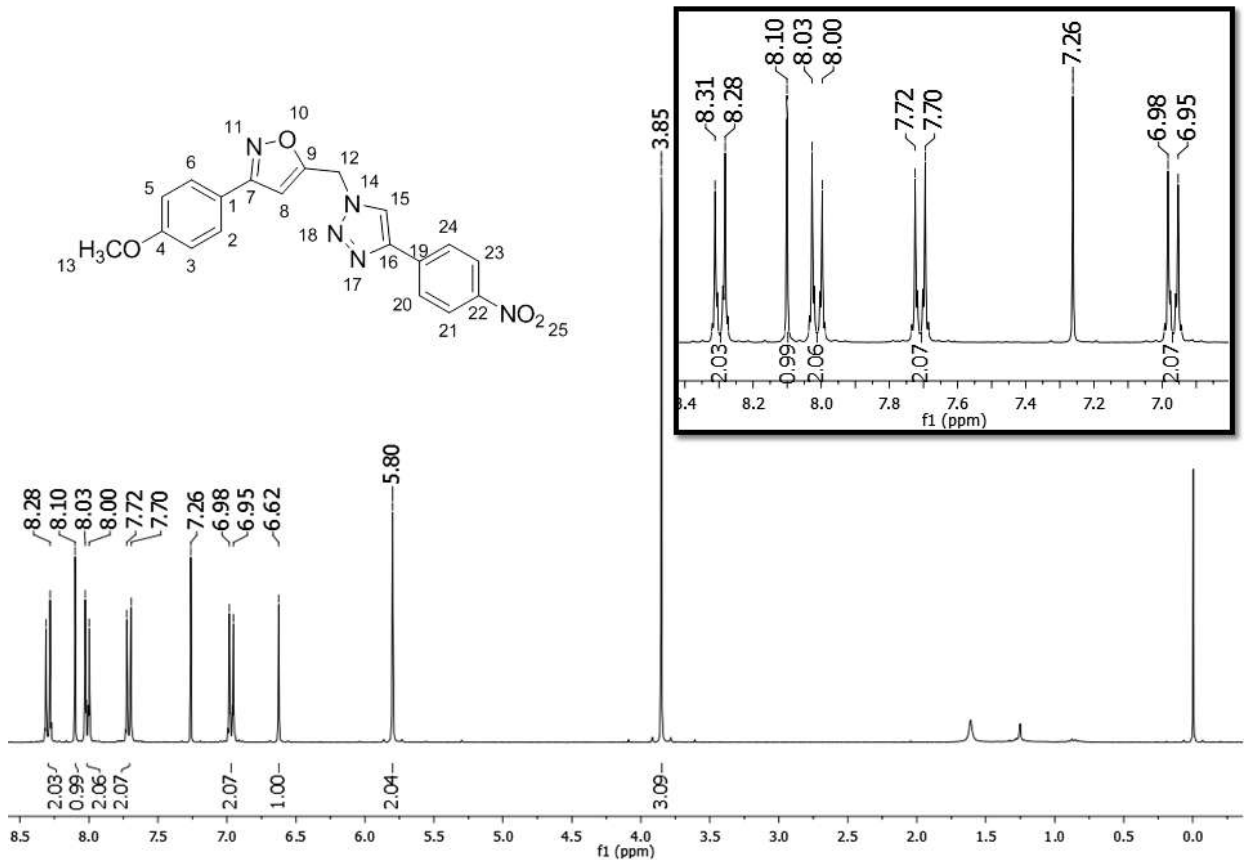
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) - 4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (**50**)



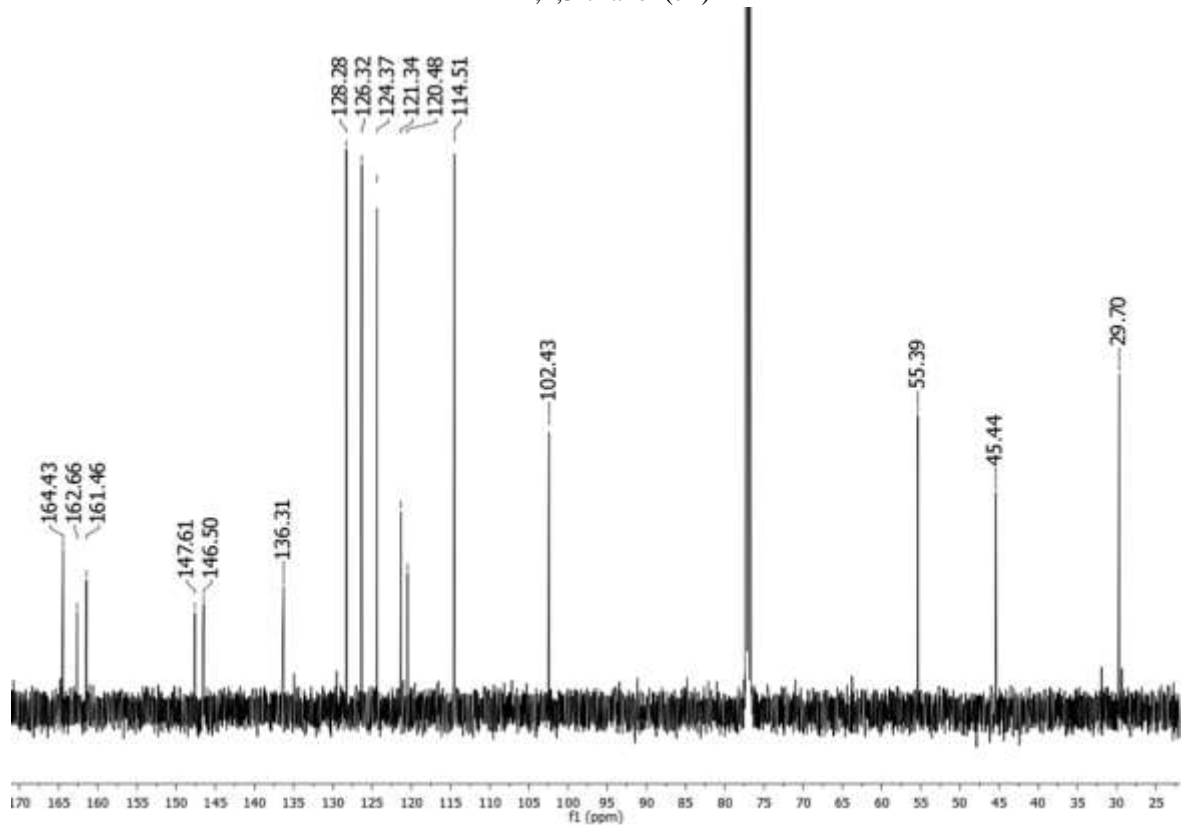
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)- 4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (**51**)



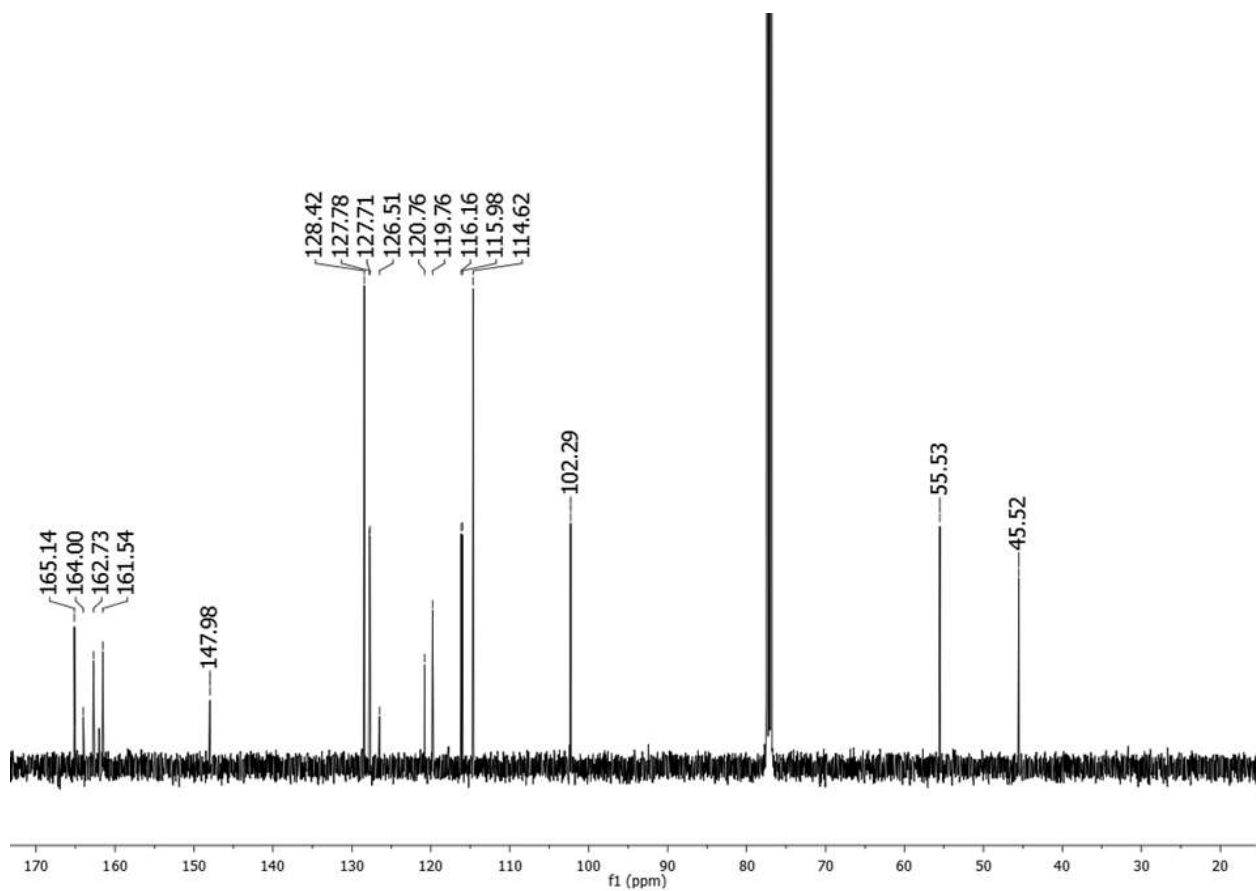
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)- 4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (**51**)



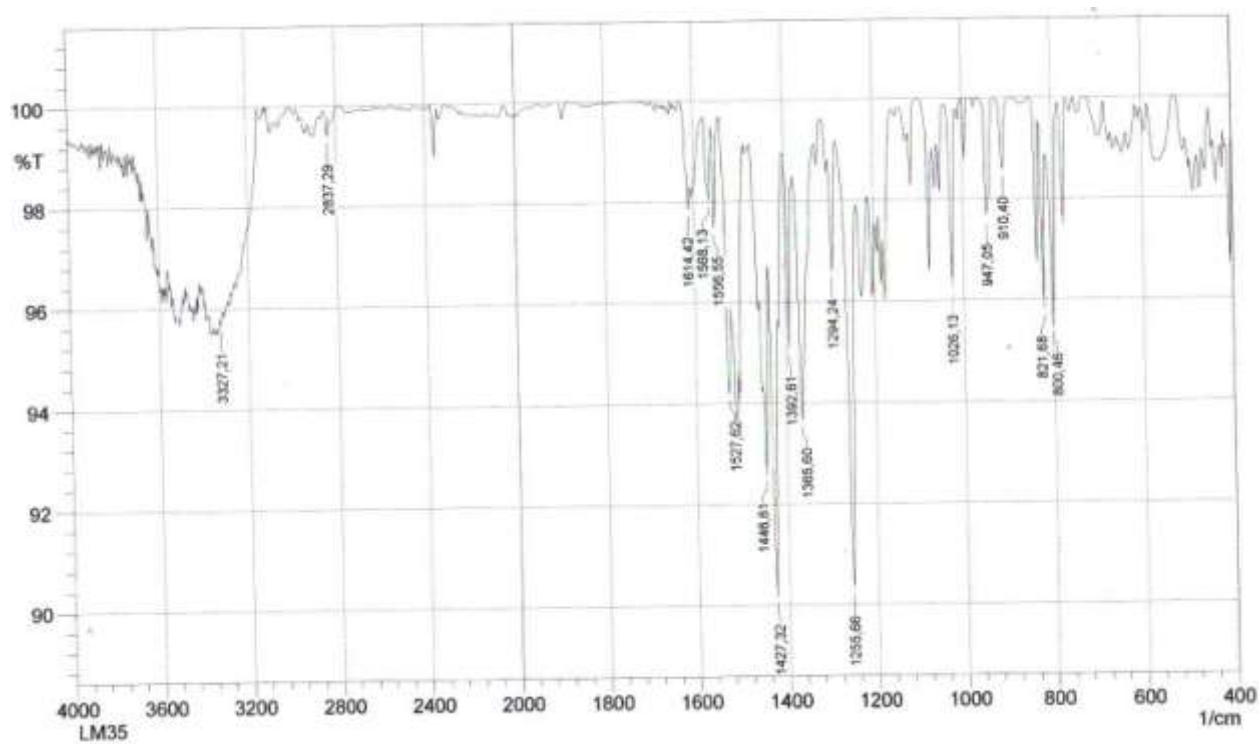
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)- 4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (**51**)



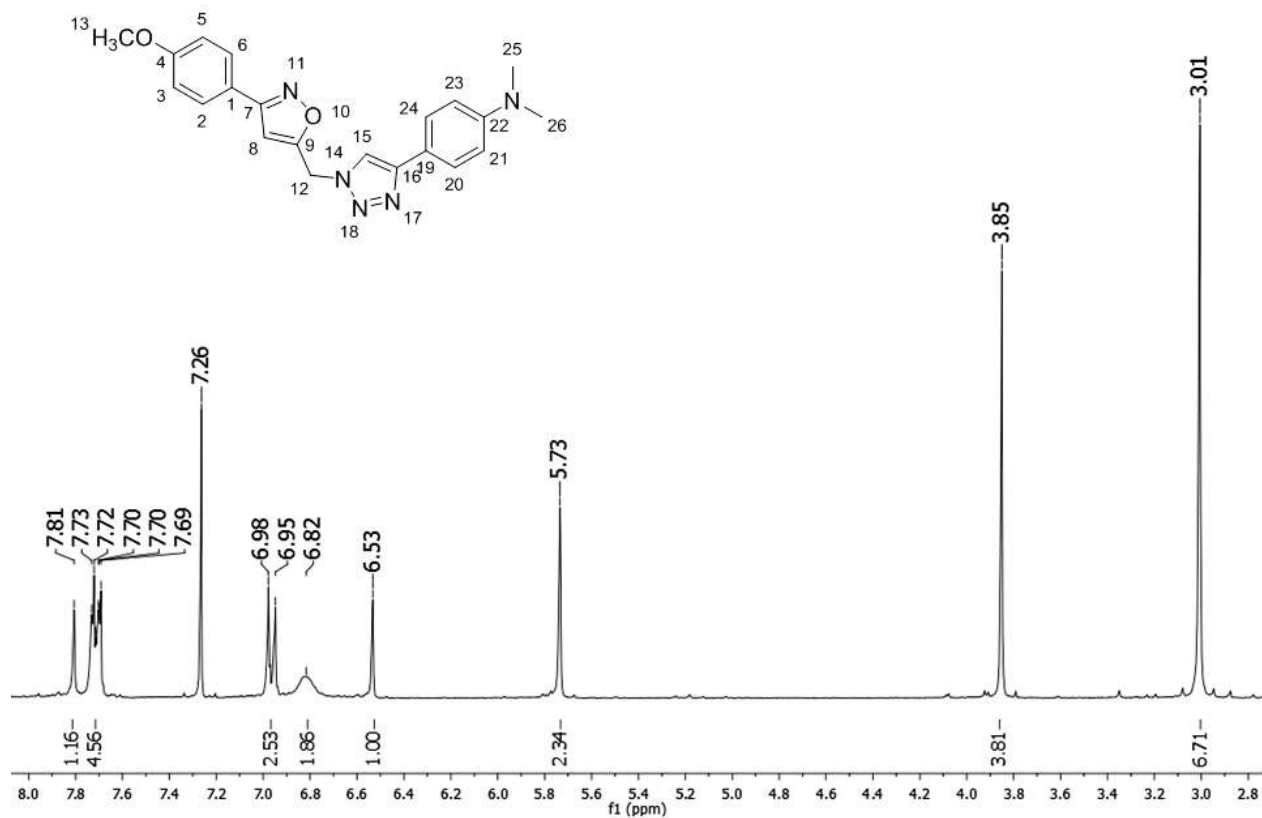
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (4-fluorofenil) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (52)



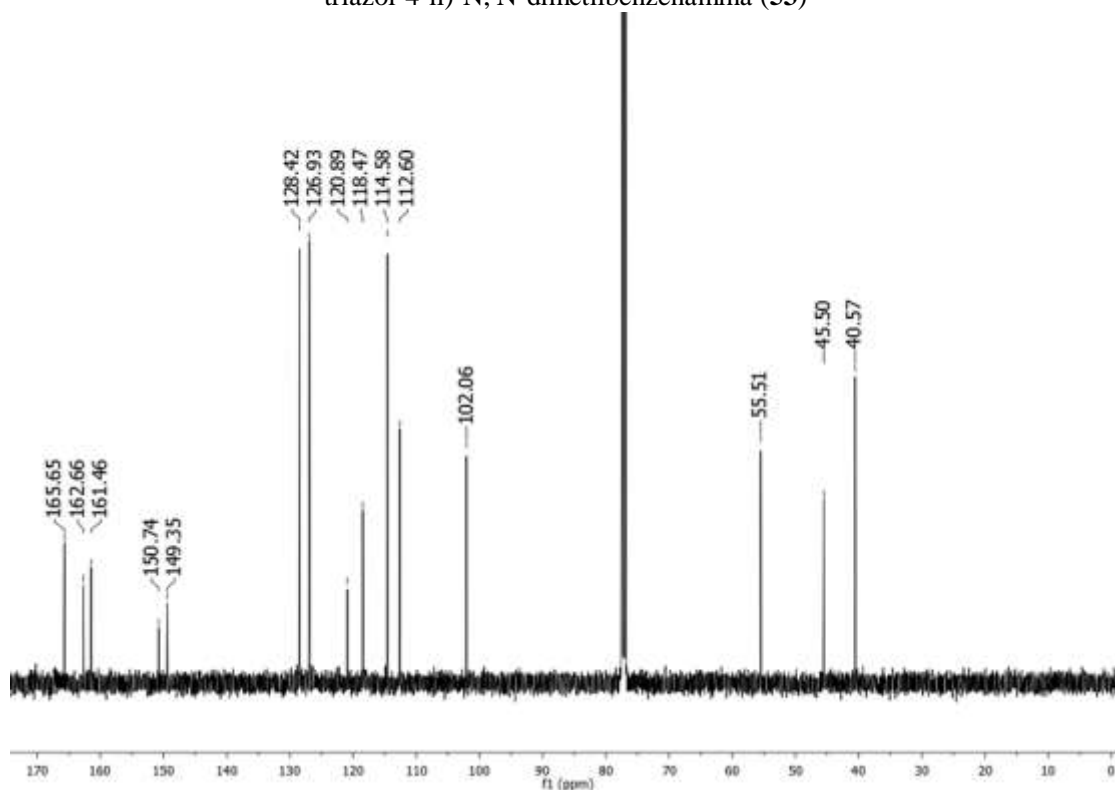
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilbenzenamina (53)



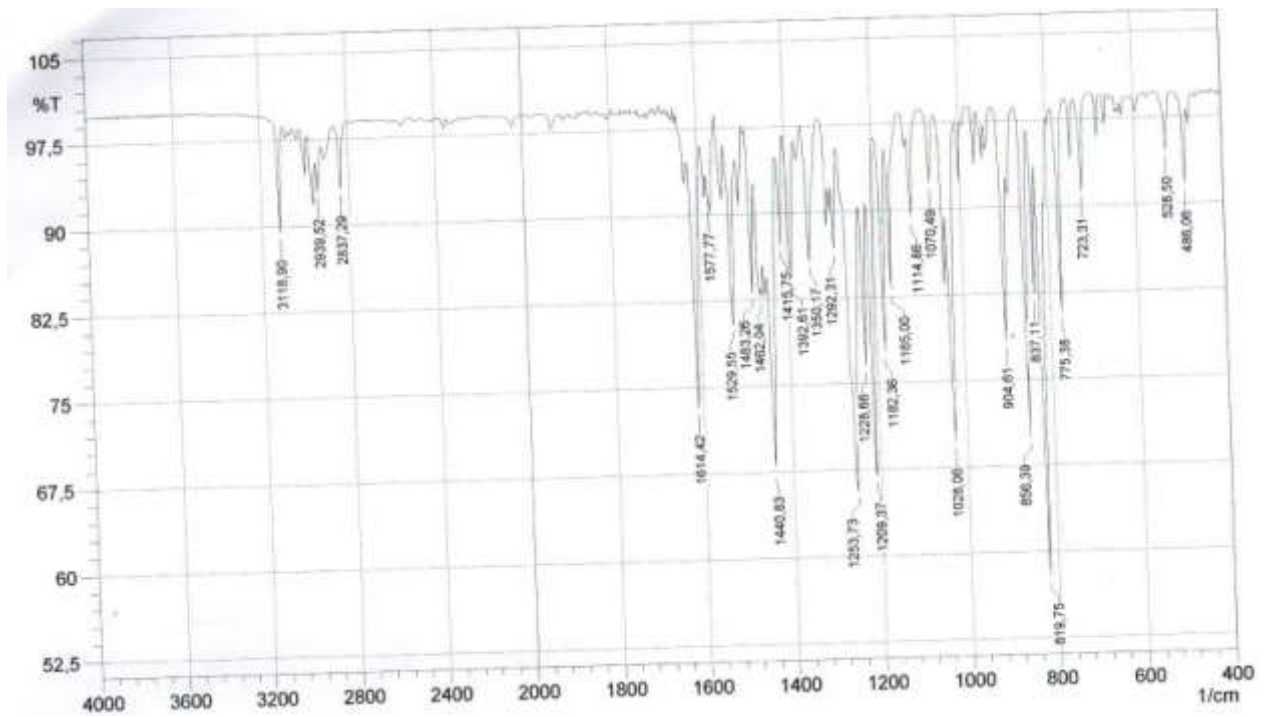
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilbenzenamina (**53**)



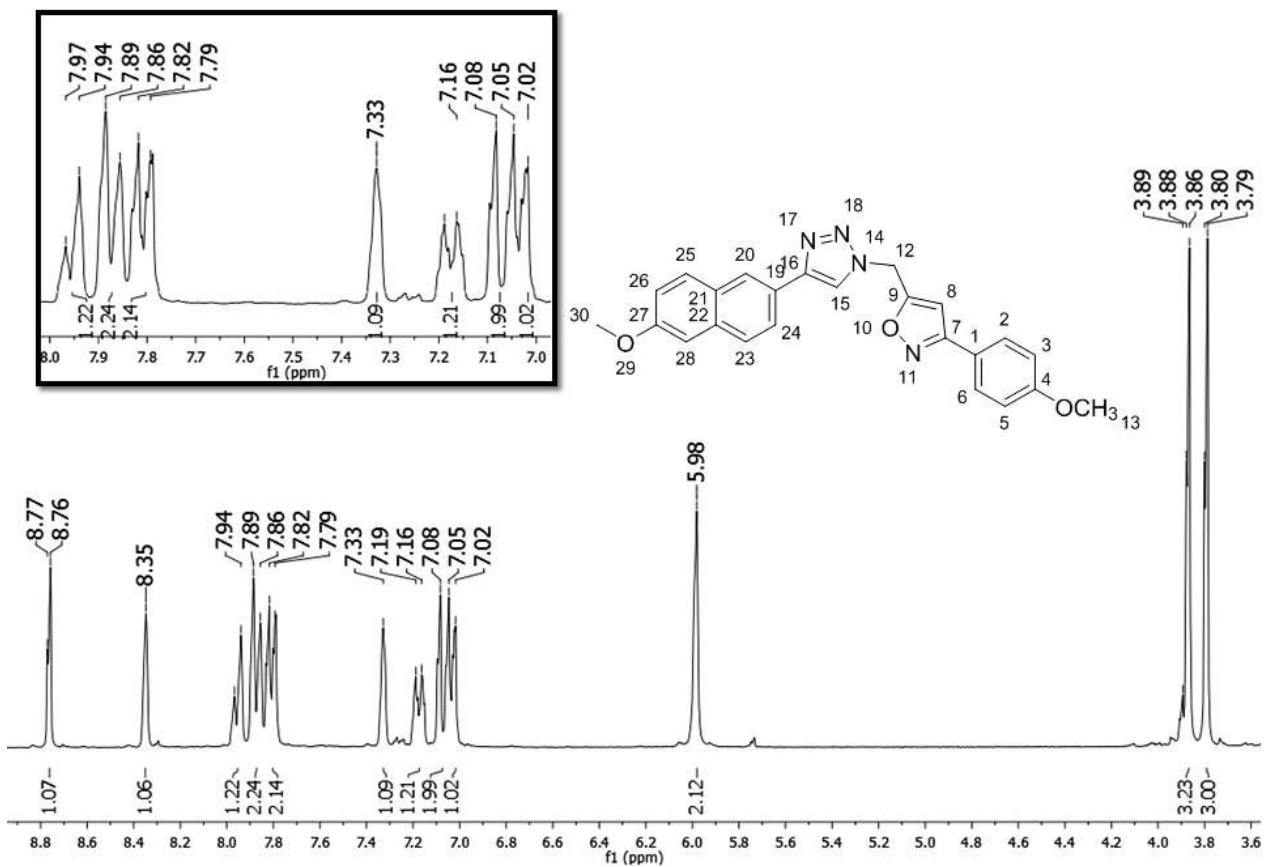
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilbenzenamina (**53**)



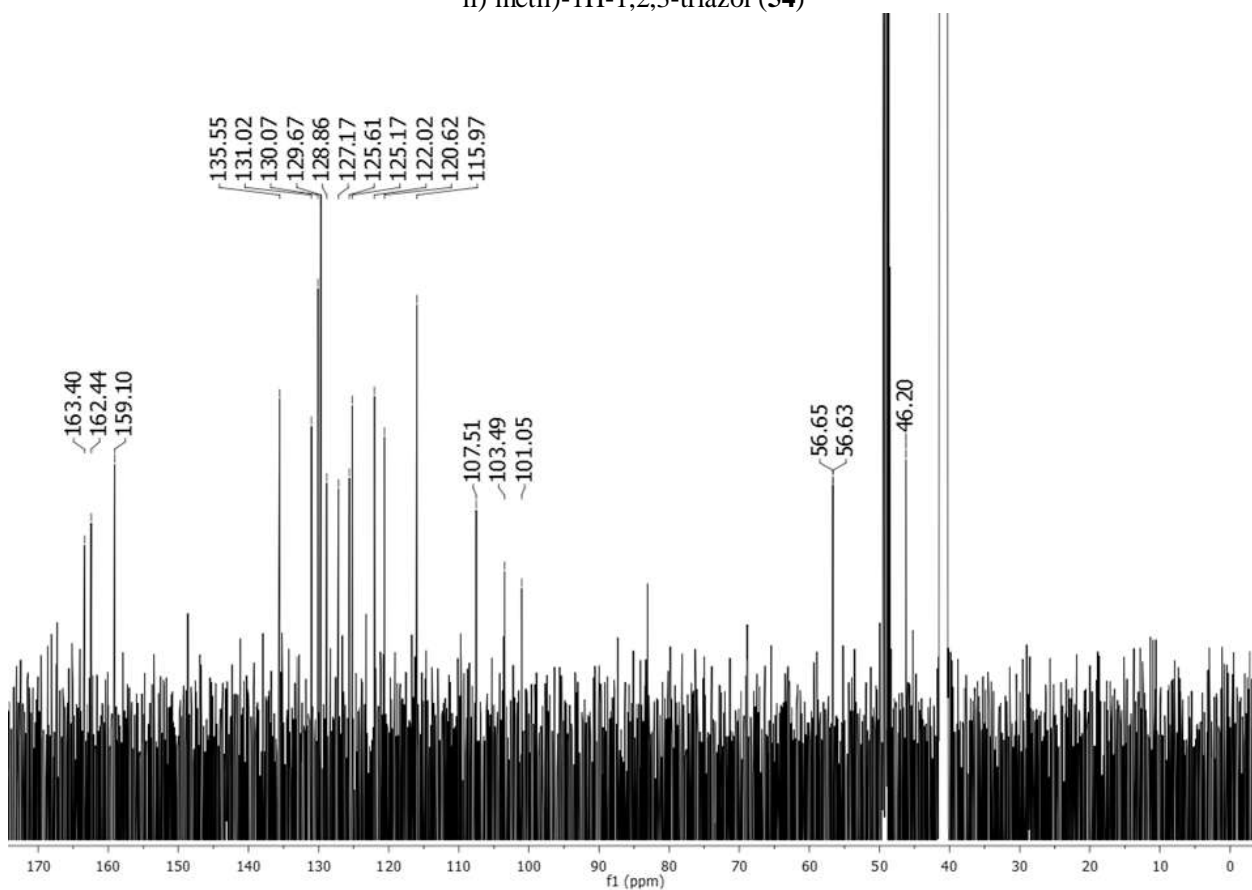
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (6-metoxinaftalen-1-il) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**54**)



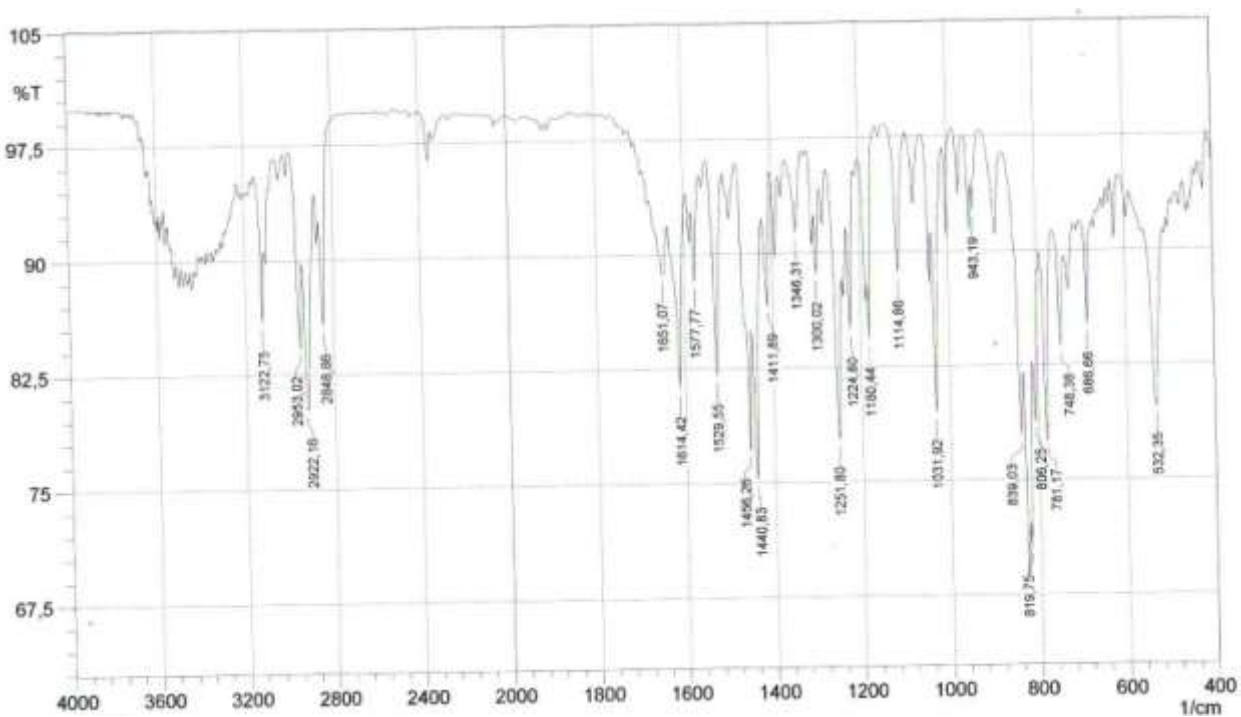
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (6-metoxinaftalen-1-il) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**54**)



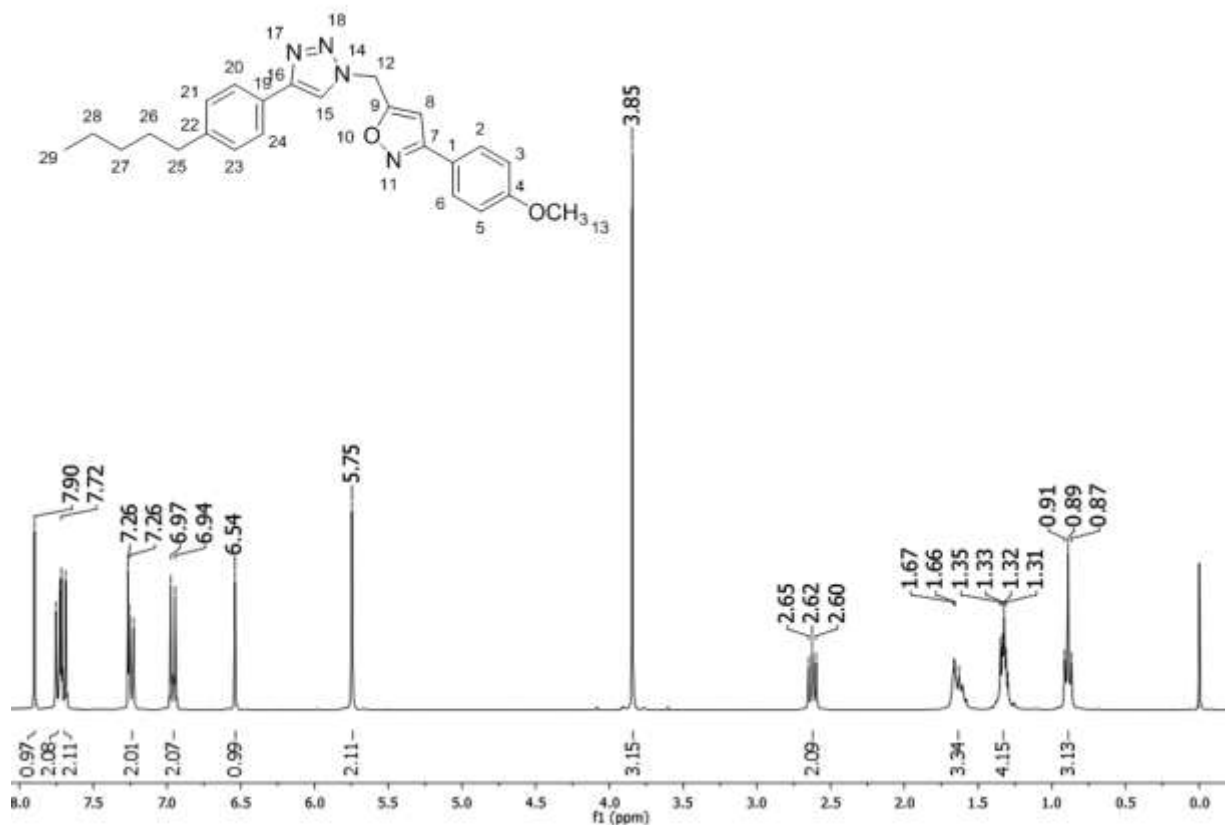
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (6-metoxinaftalen-1-il) -1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**54**)



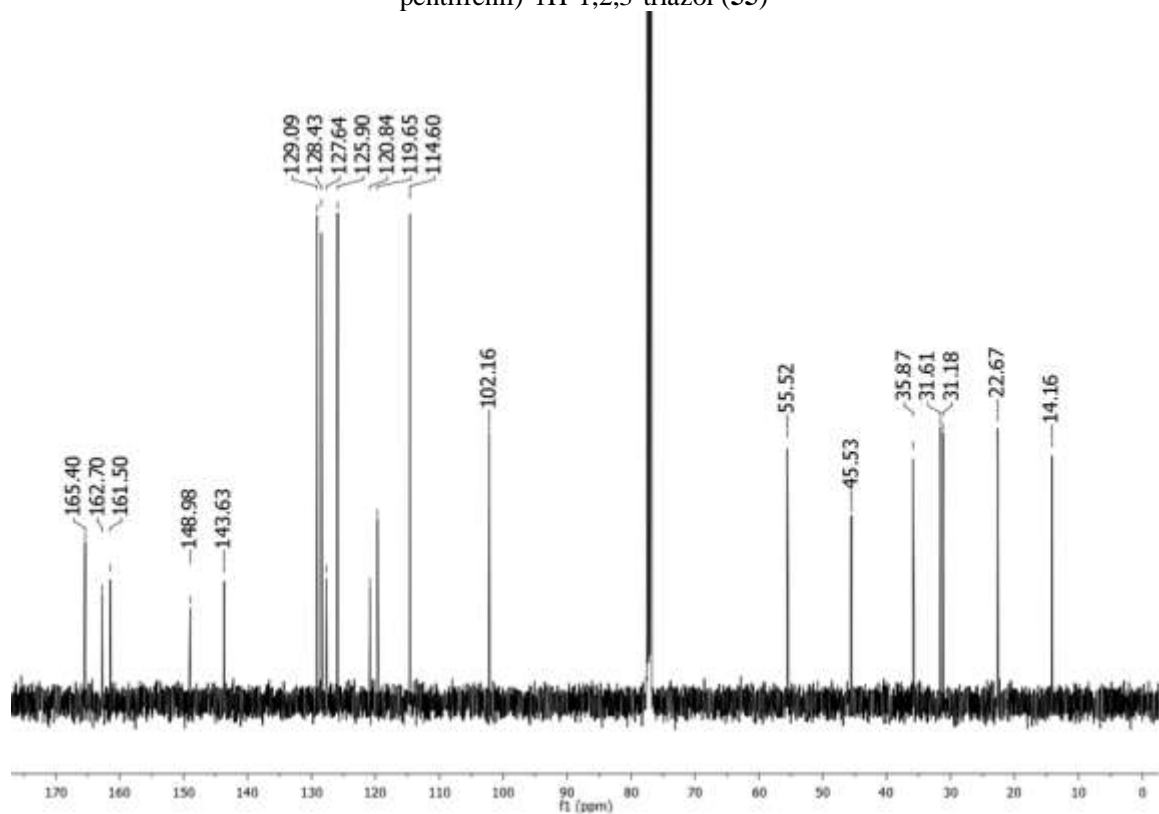
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**55**)



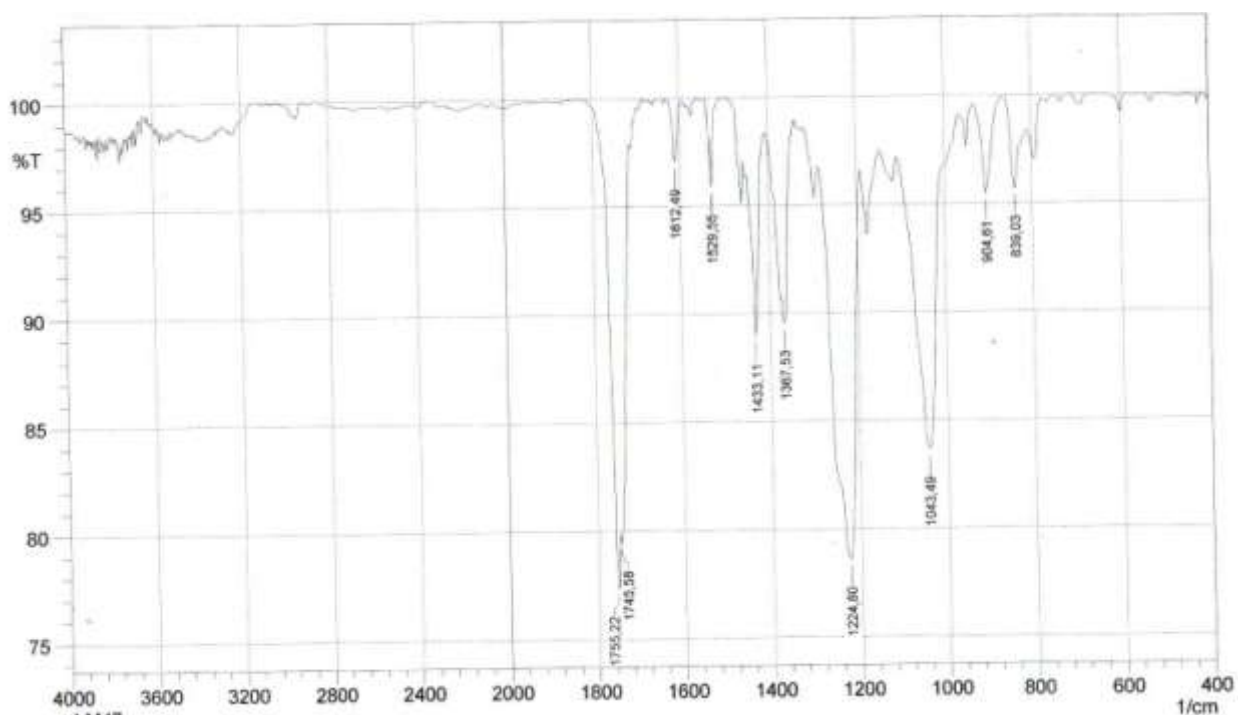
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**55**)



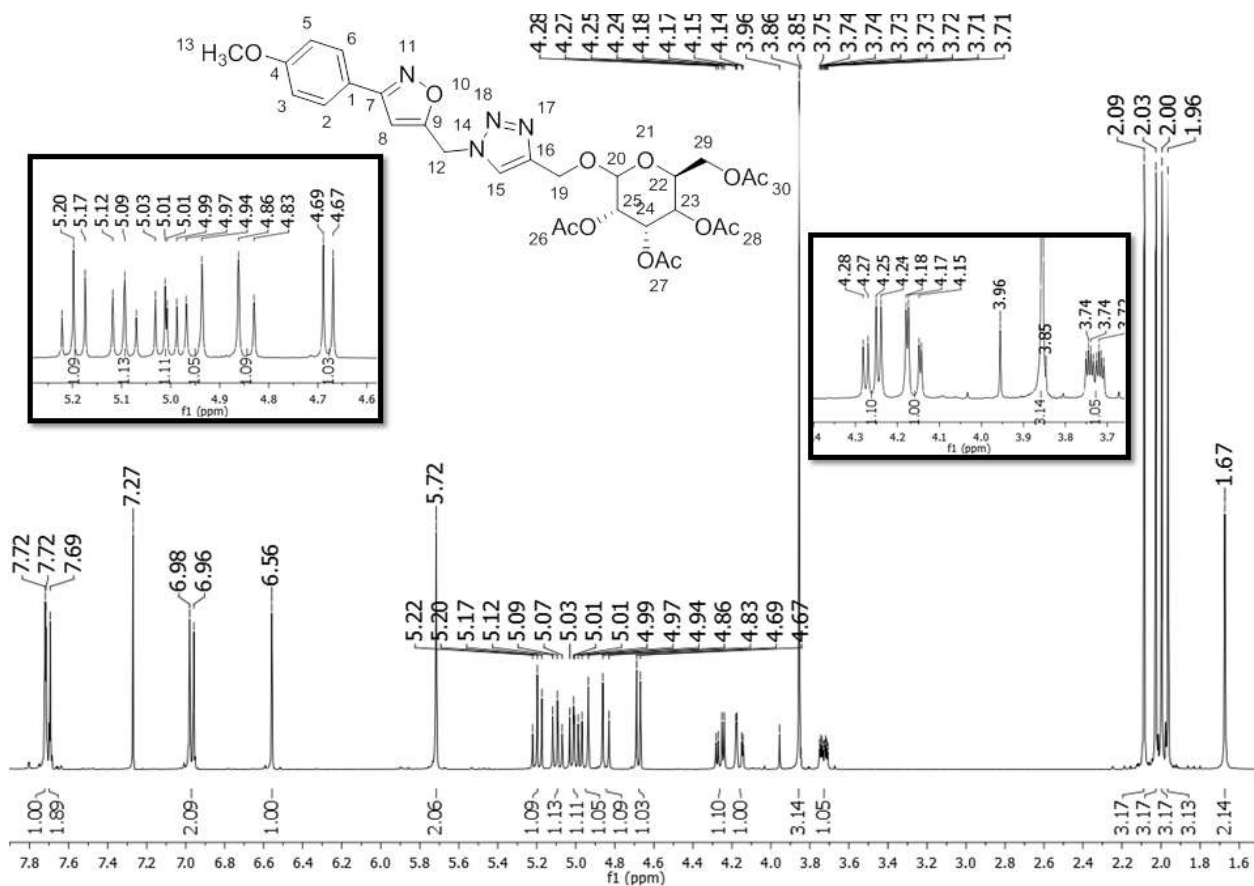
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**55**)



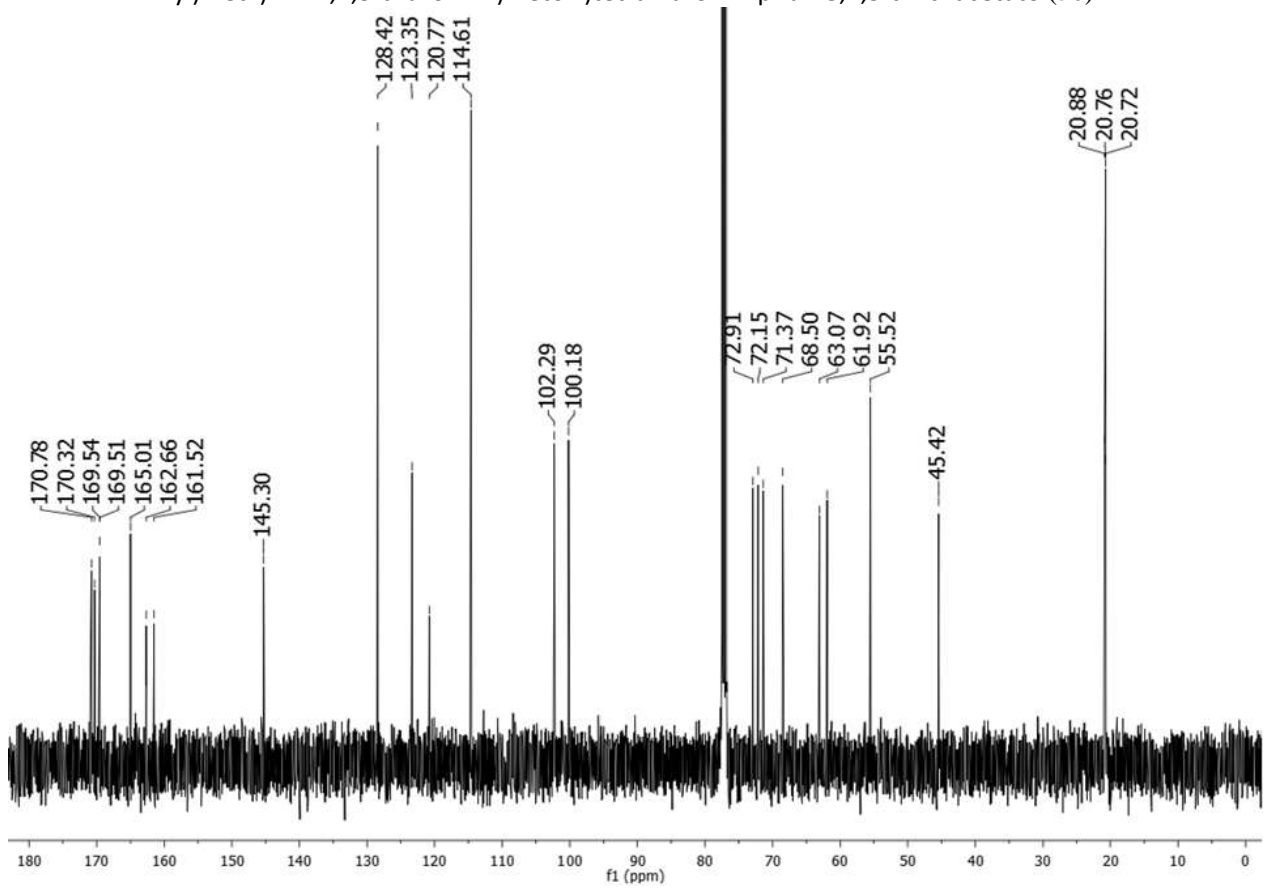
Espectro de IV (KBr) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato (**56**)



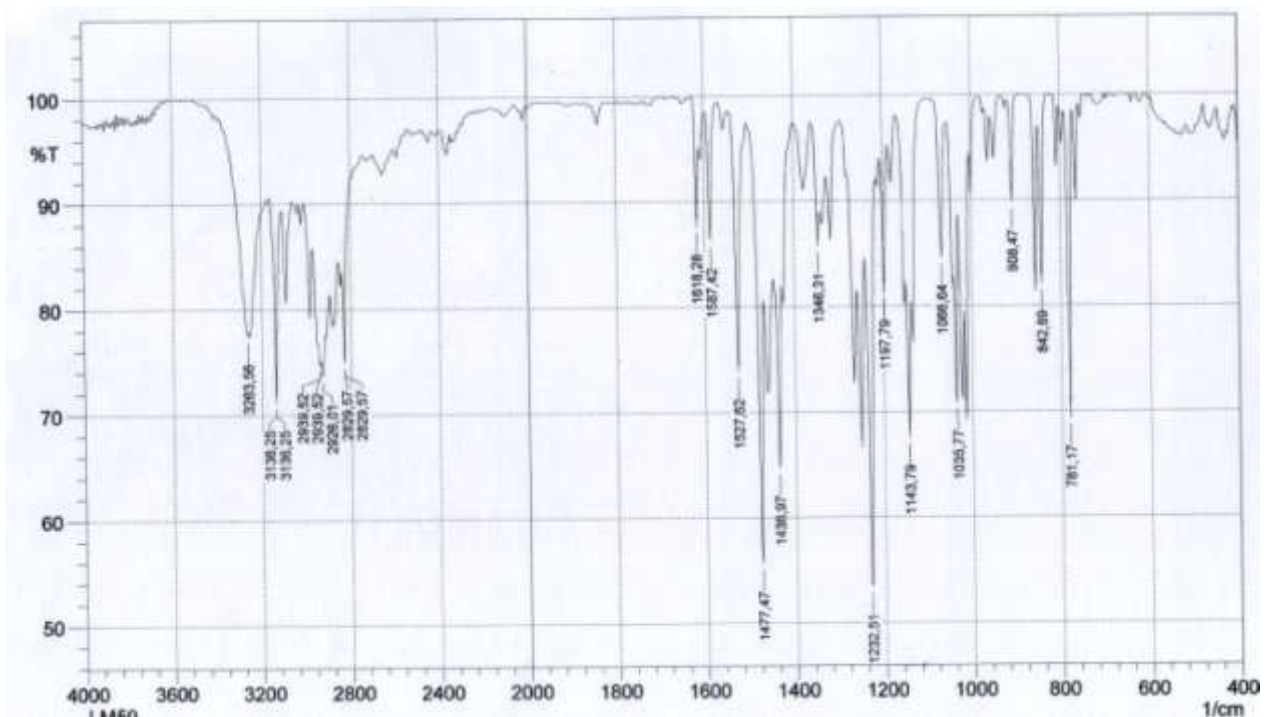
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato (**56**)



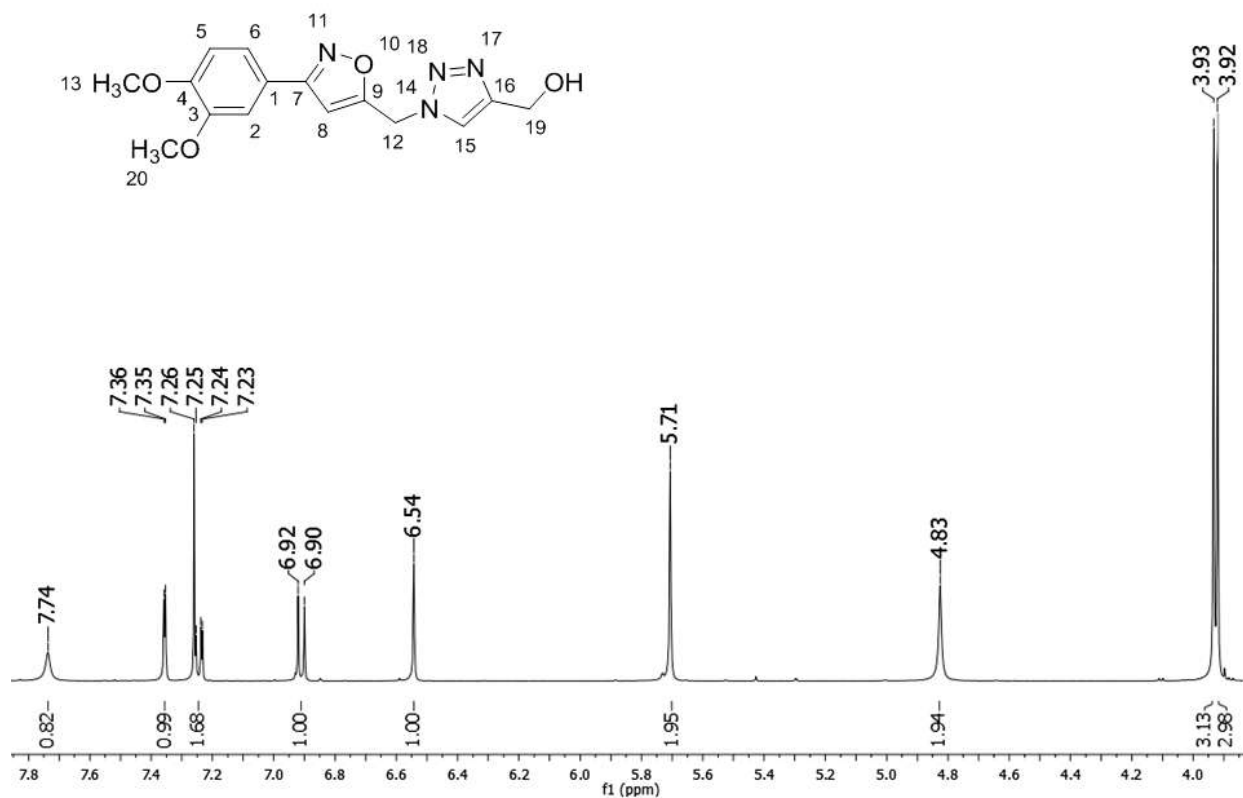
Espectro de ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato (**56**)



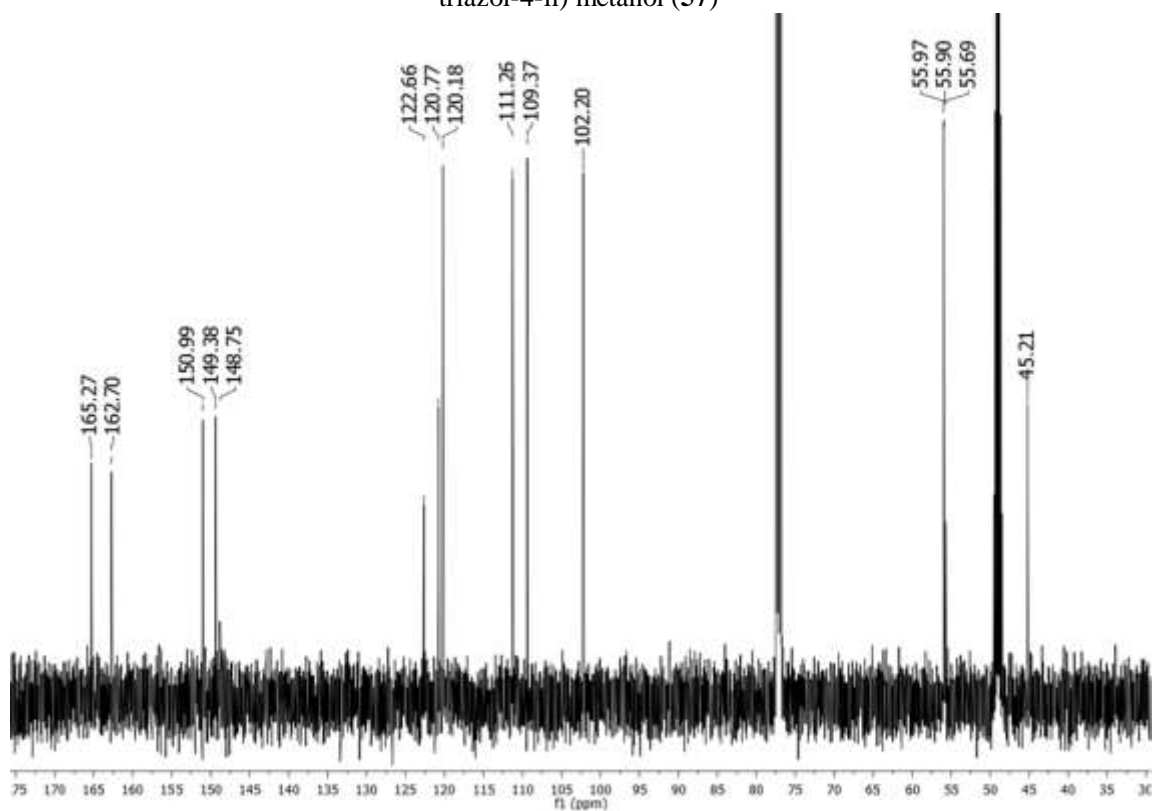
Espectro de IV (KBr) do composto (1-((3-(3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**57**)



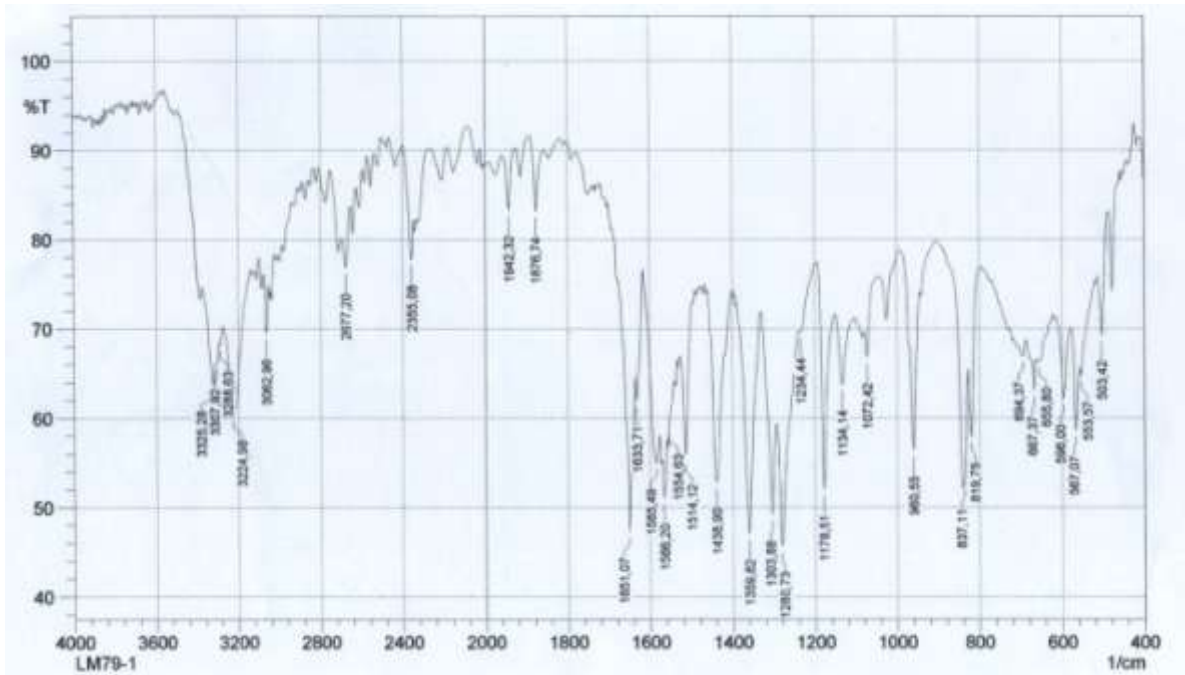
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**57**)



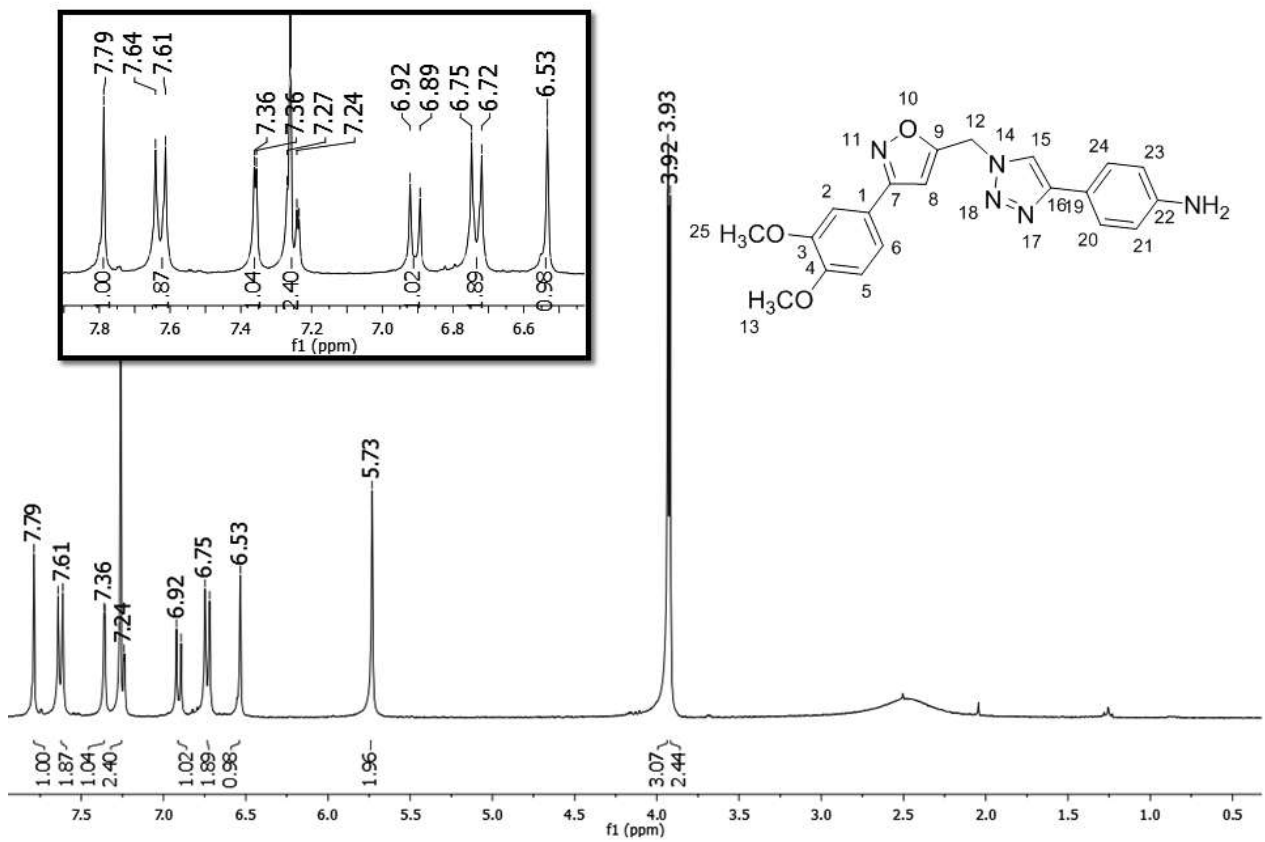
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**57**)



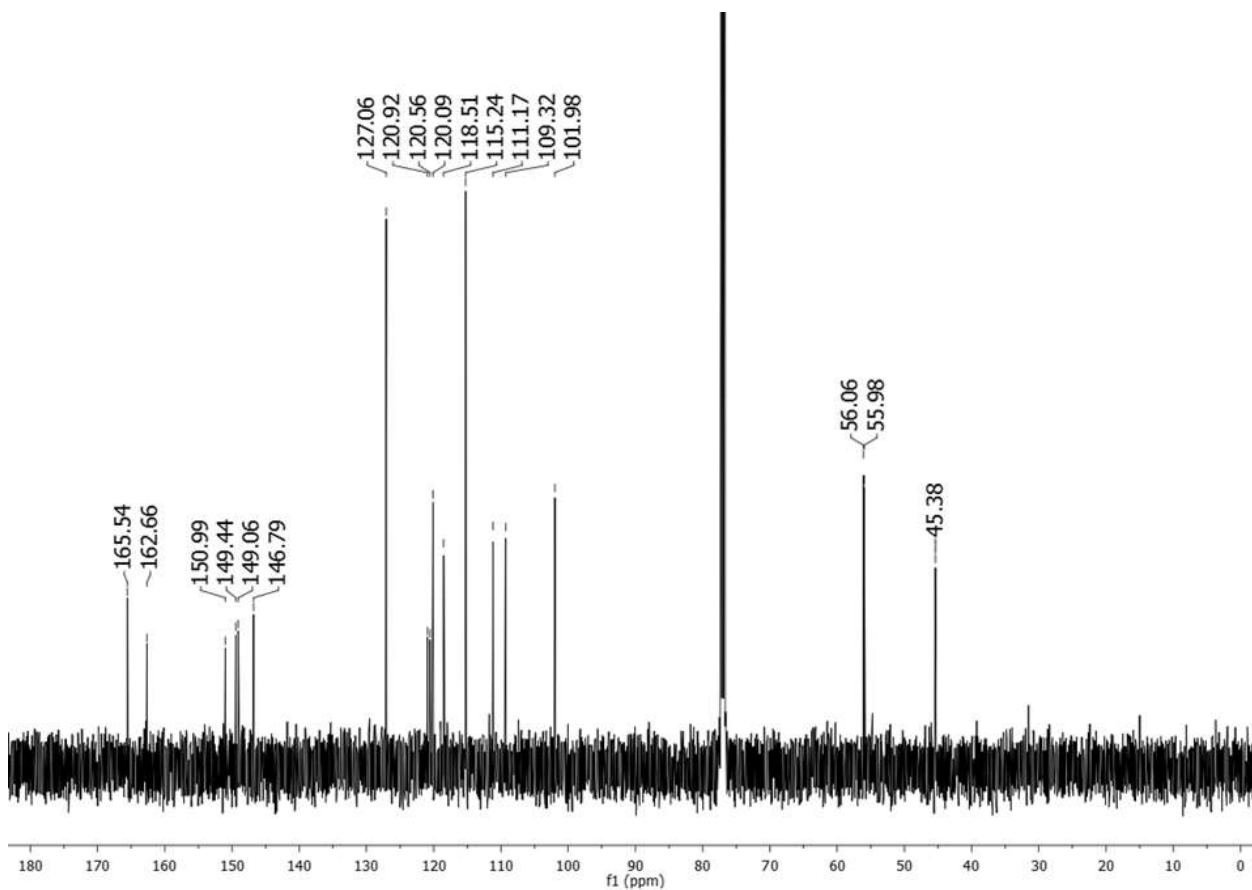
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**58**)



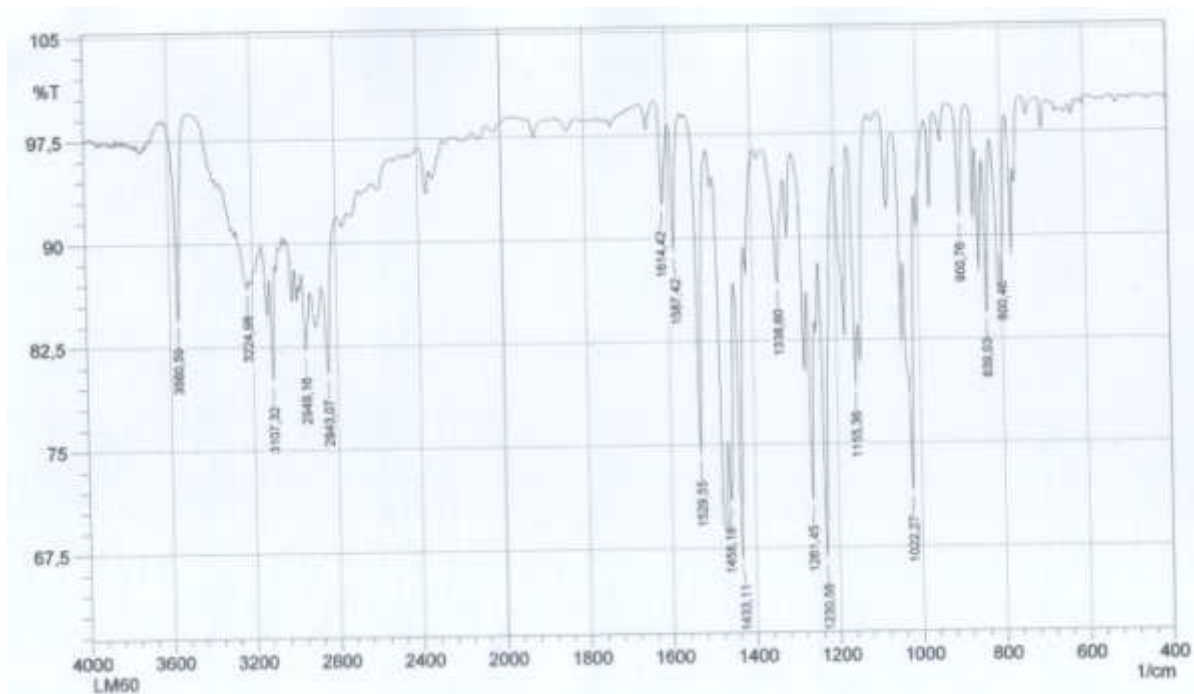
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**58**)



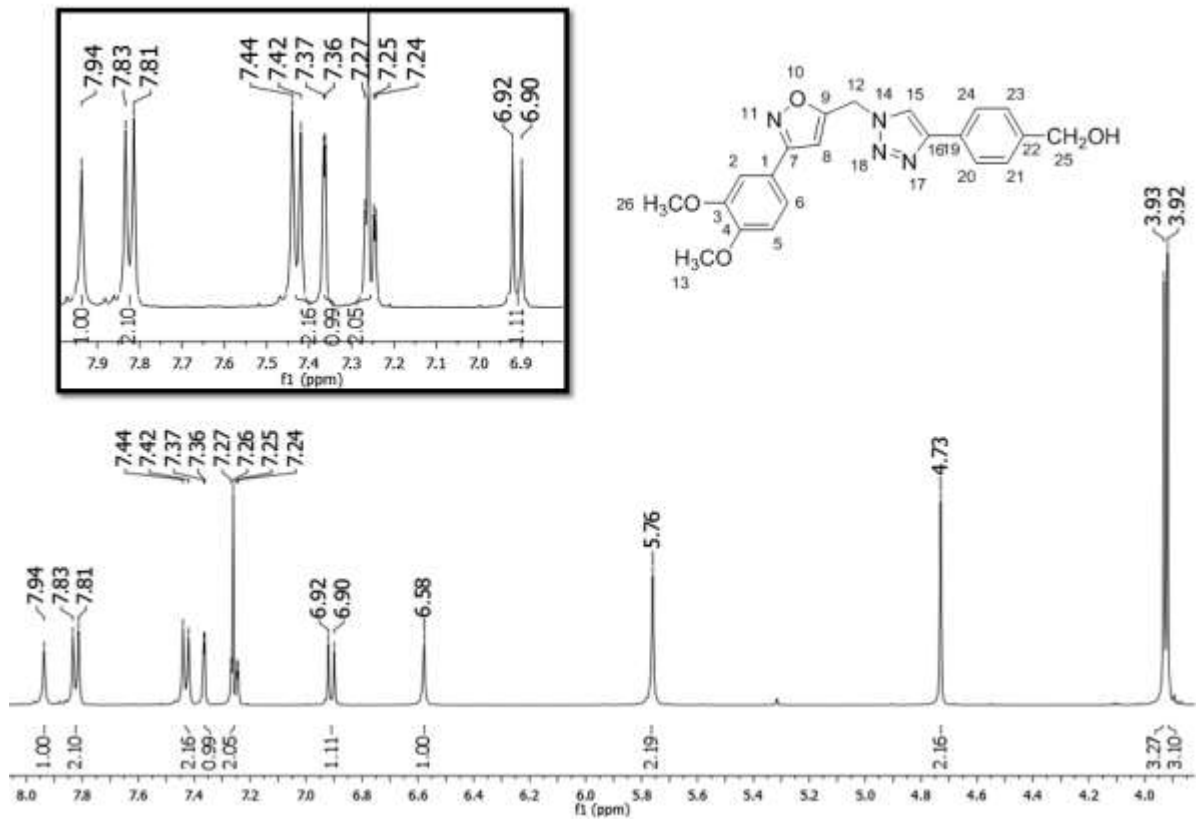
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**58**)



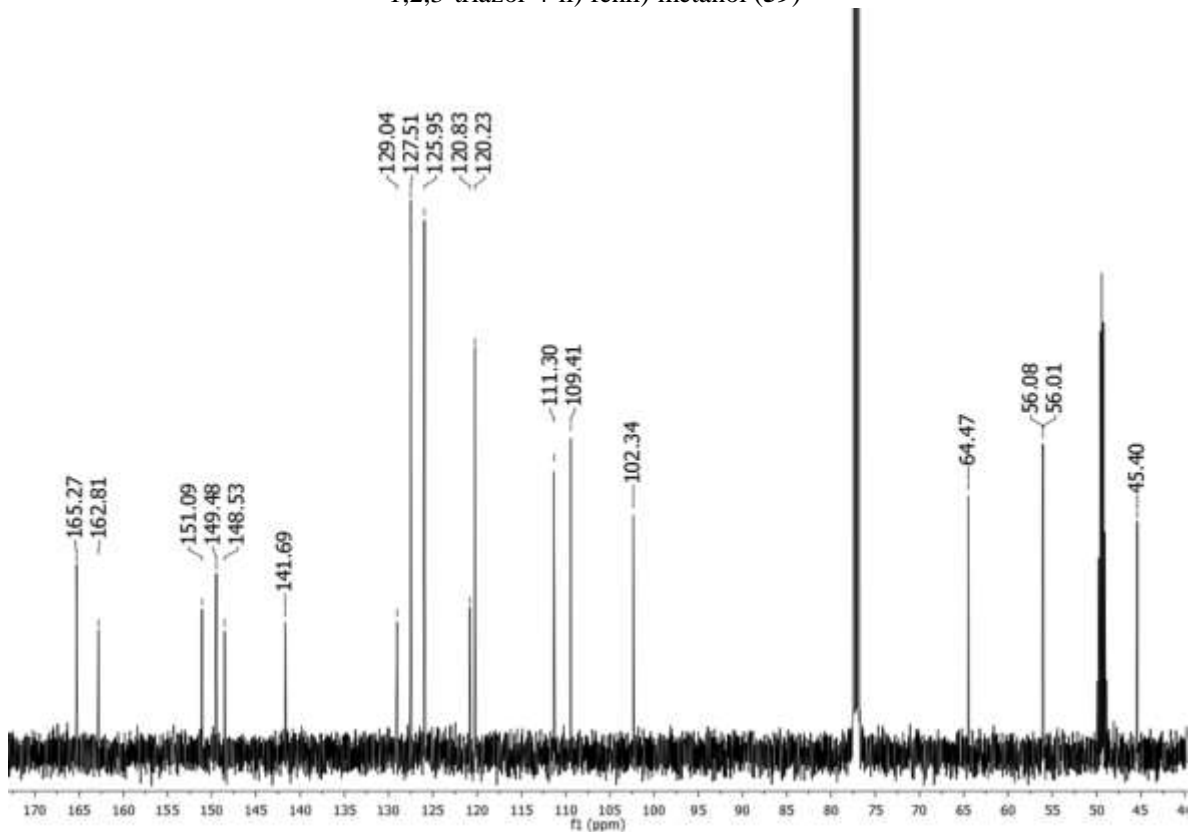
Espectro de IV (KBr) do composto (4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**59**)



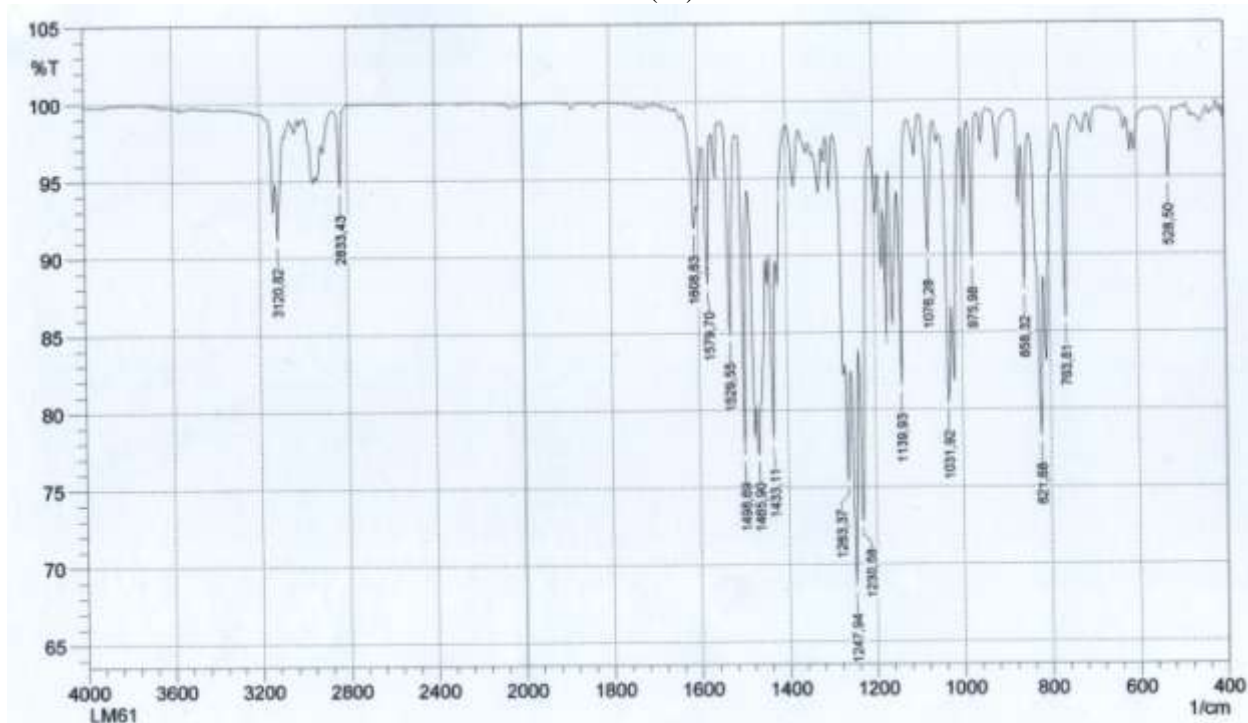
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**59**)



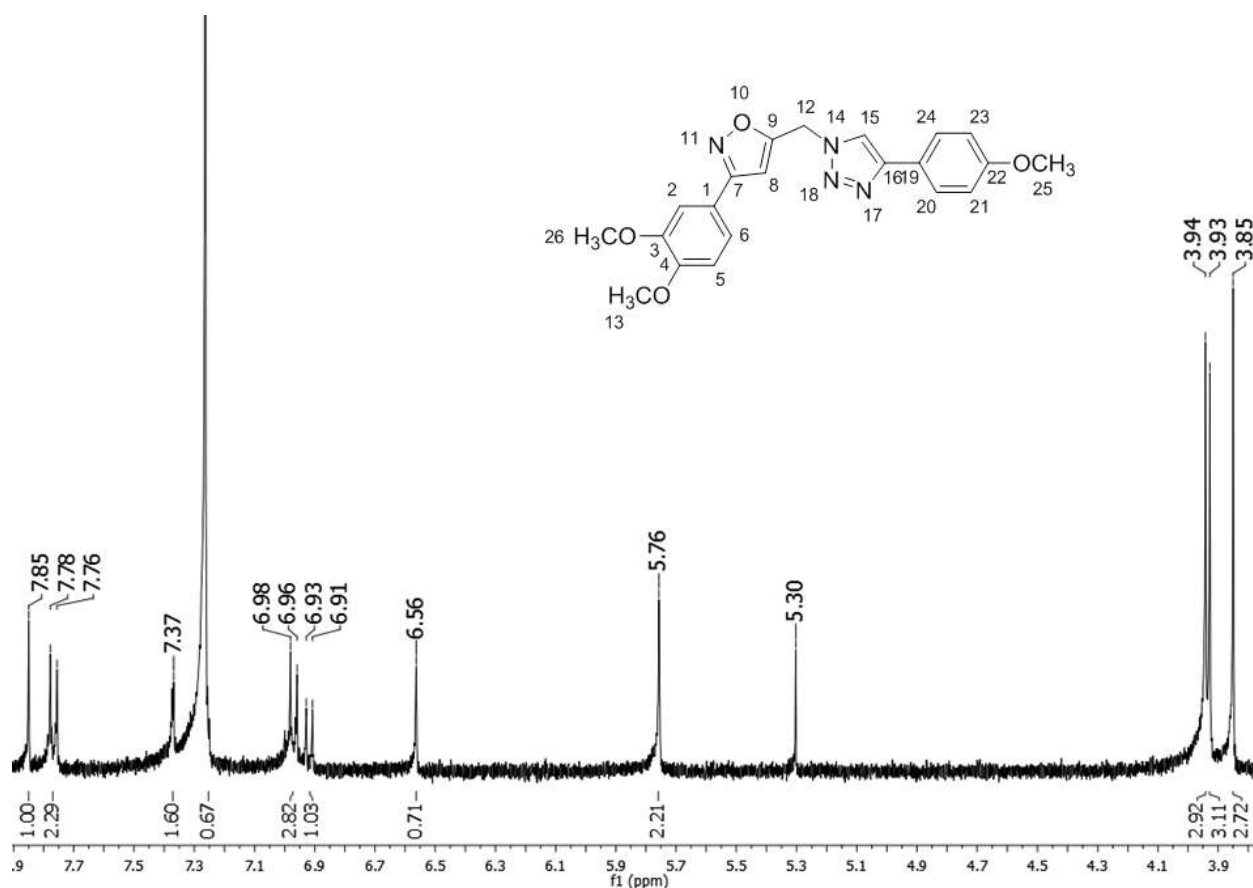
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**59**)



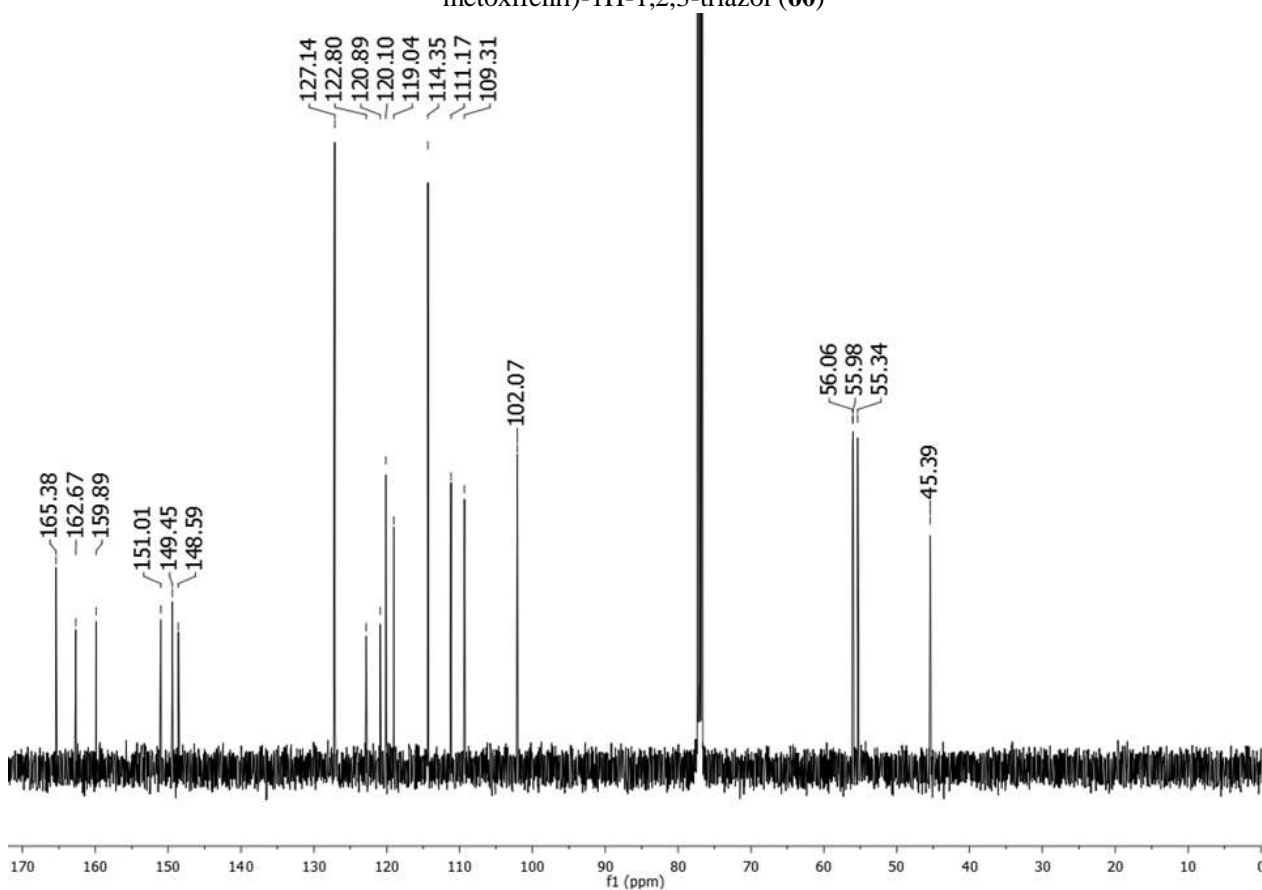
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**60**)



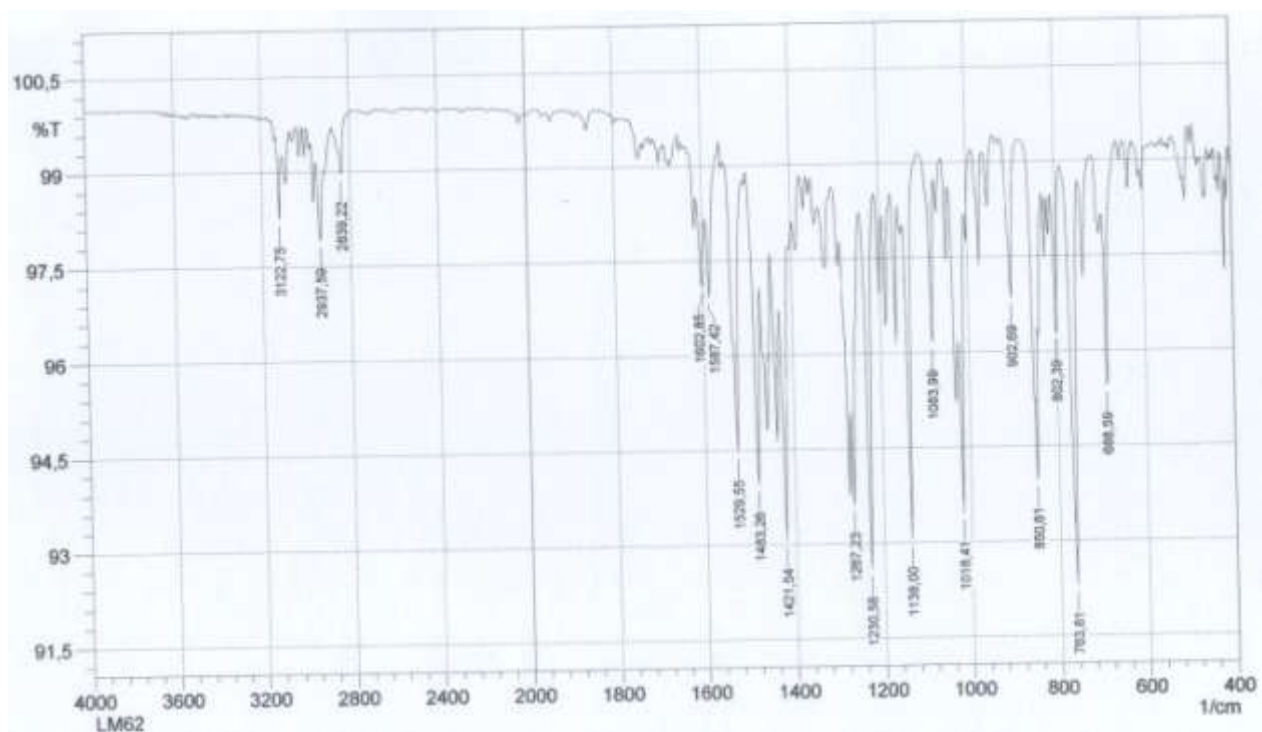
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**60**)



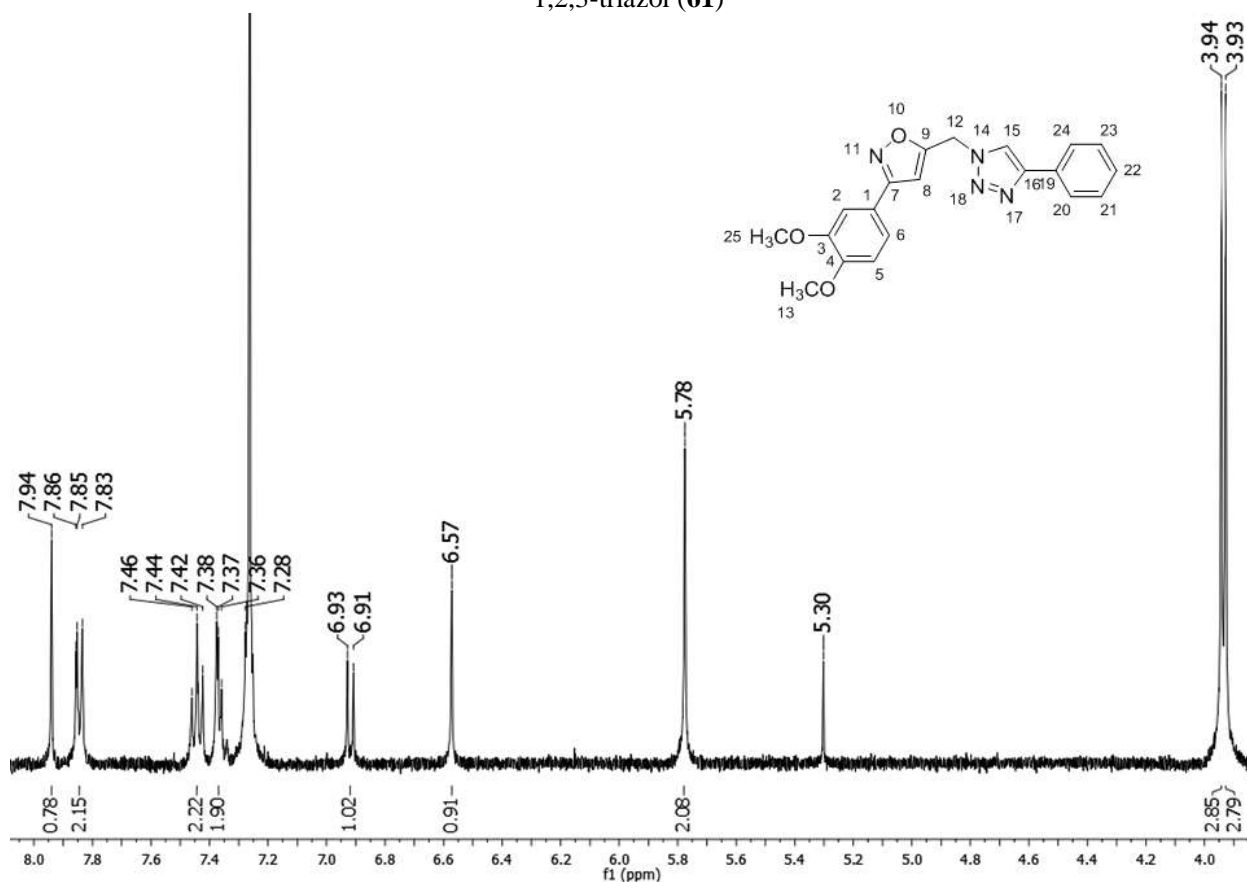
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**60**)



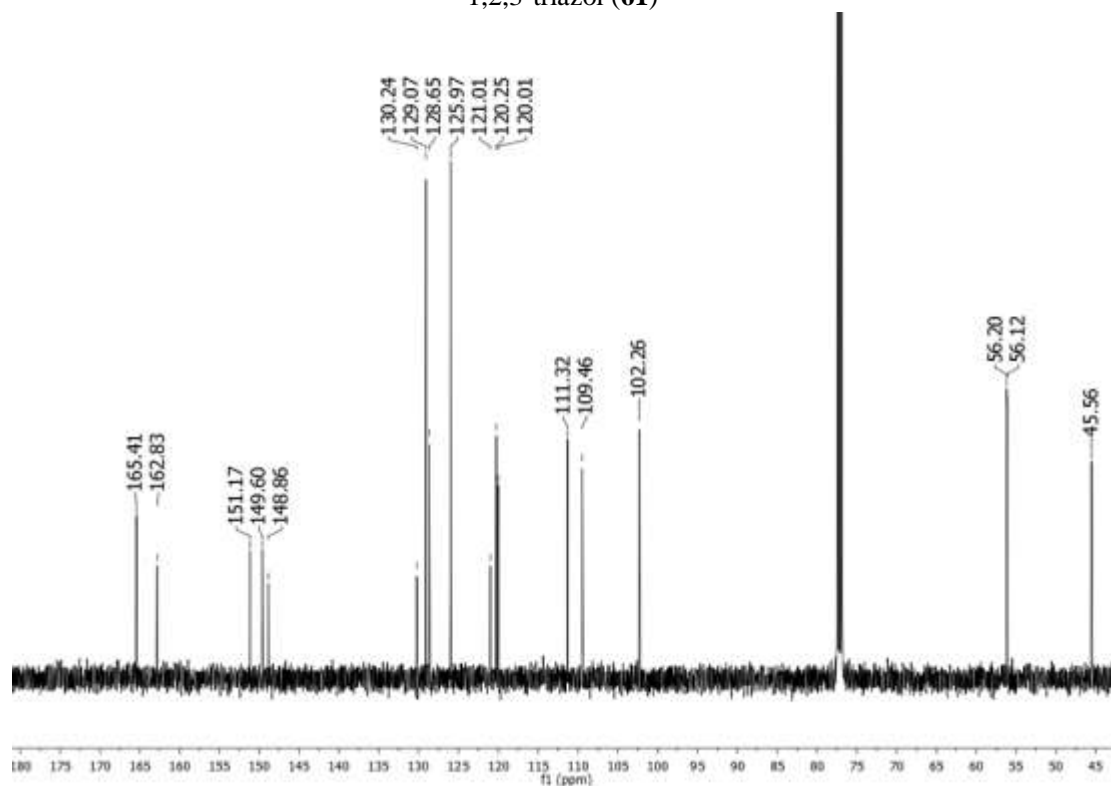
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**61**)



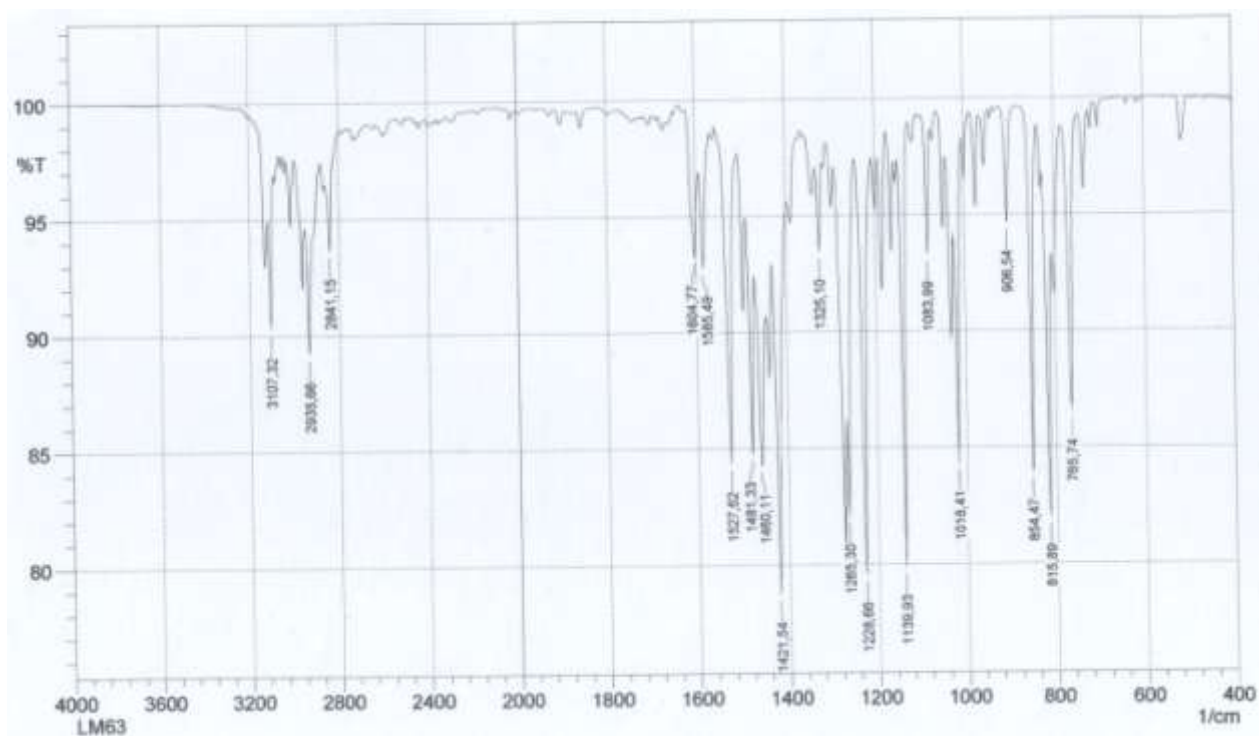
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**61**)



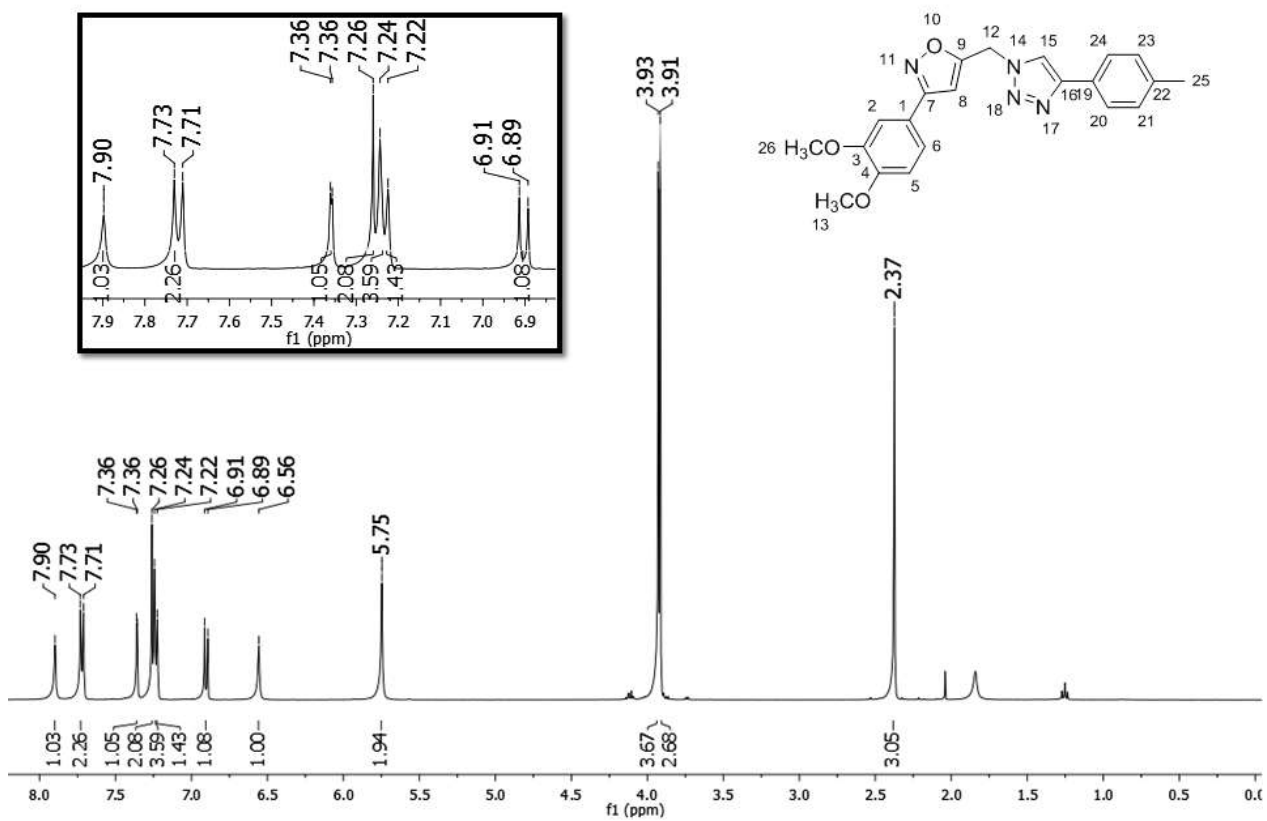
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (**61**)



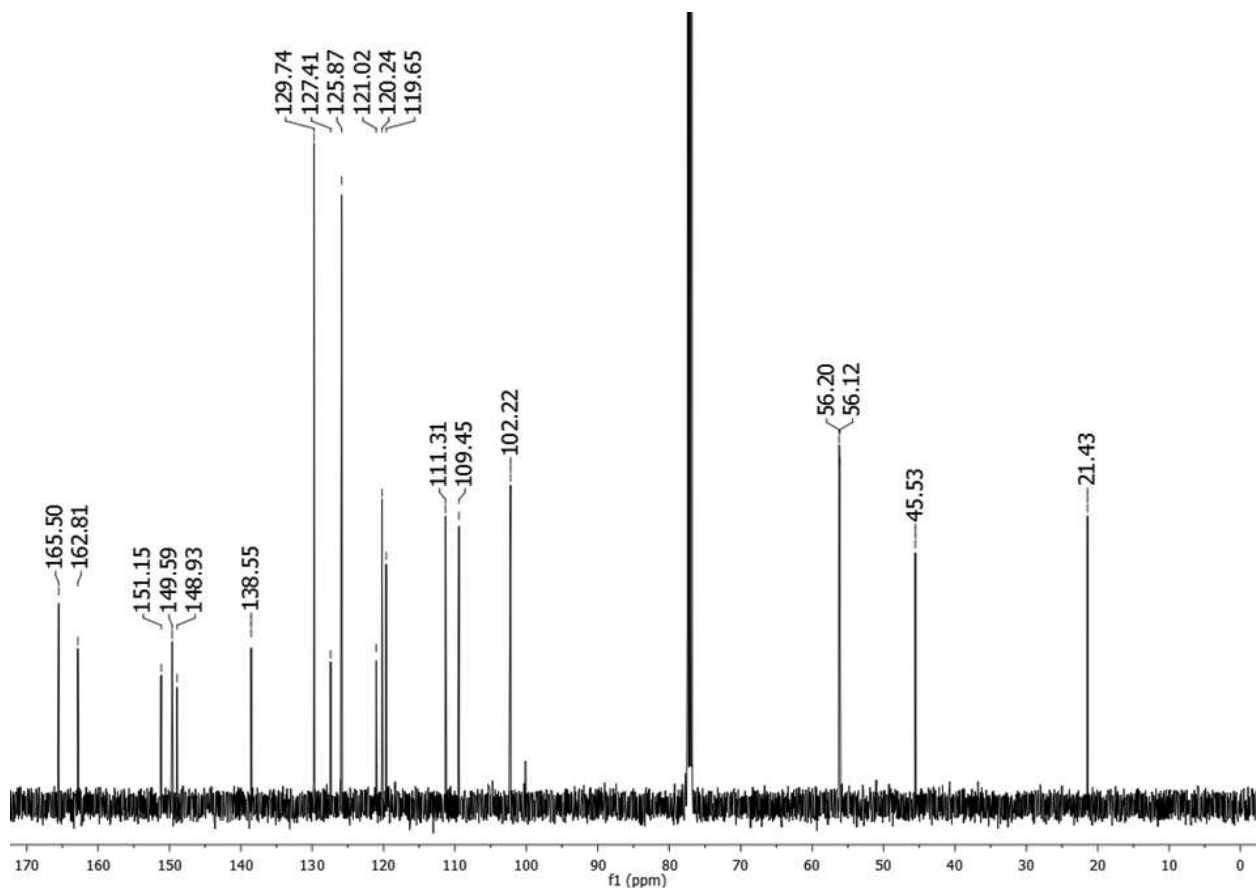
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**62**)



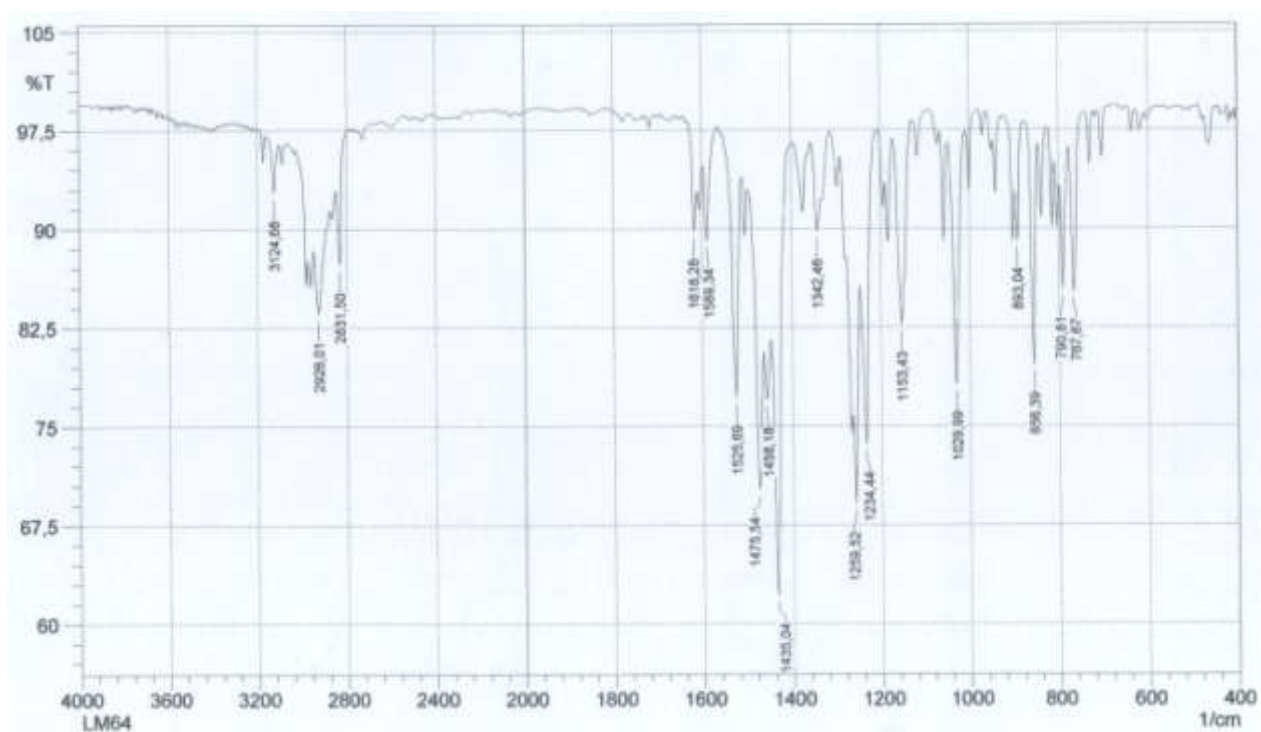
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**62**)



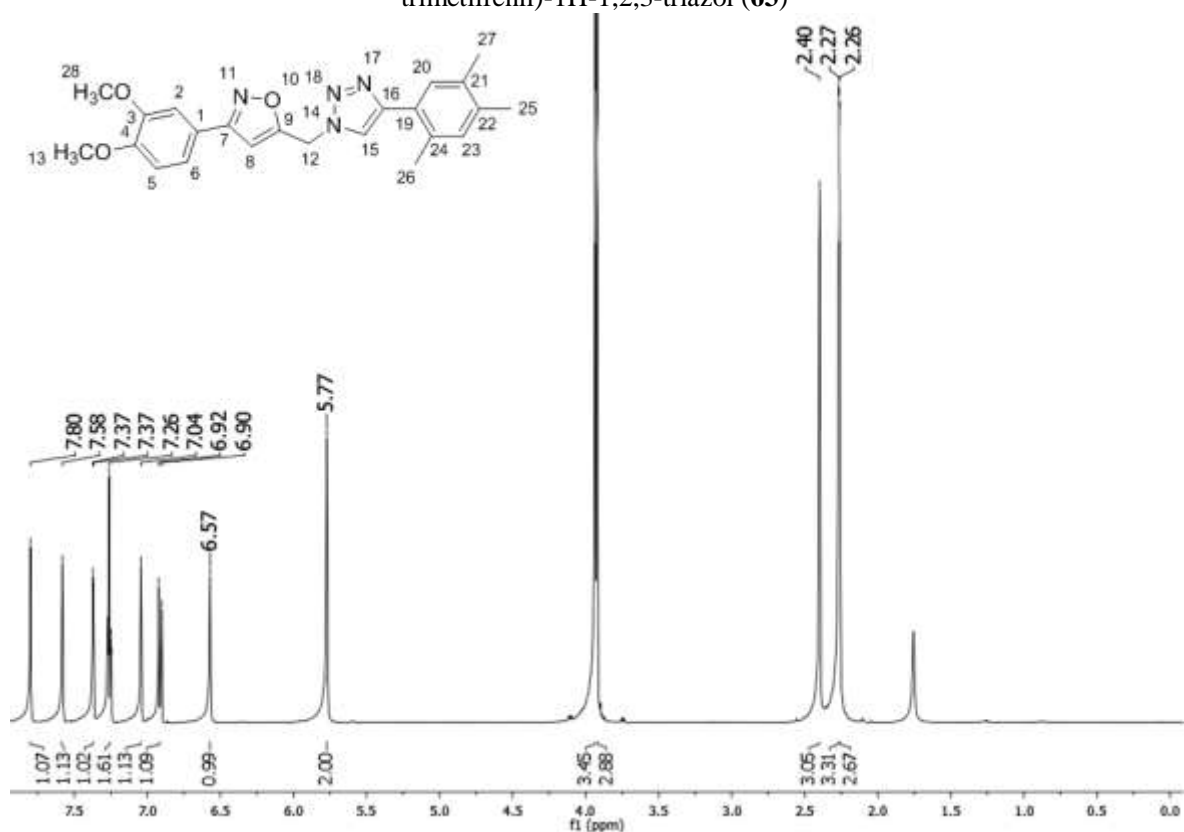
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**62**)



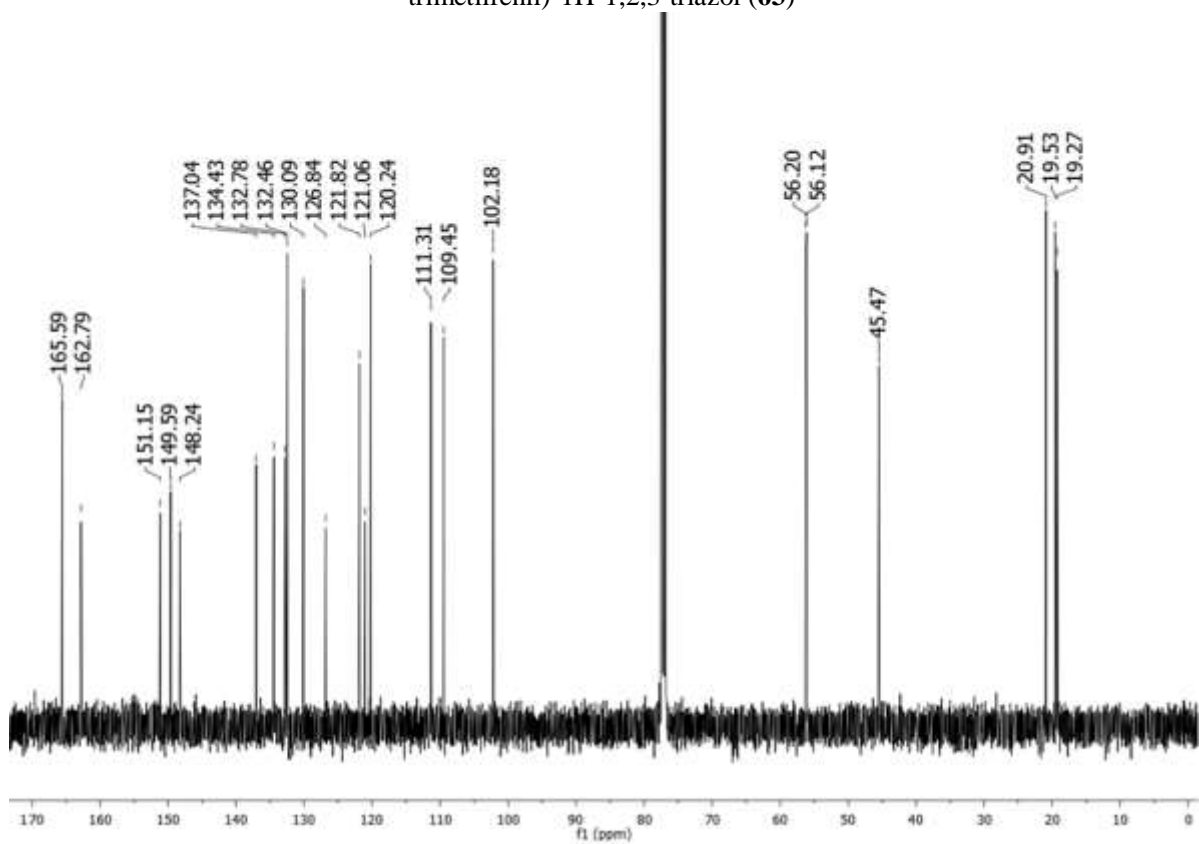
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**63**)



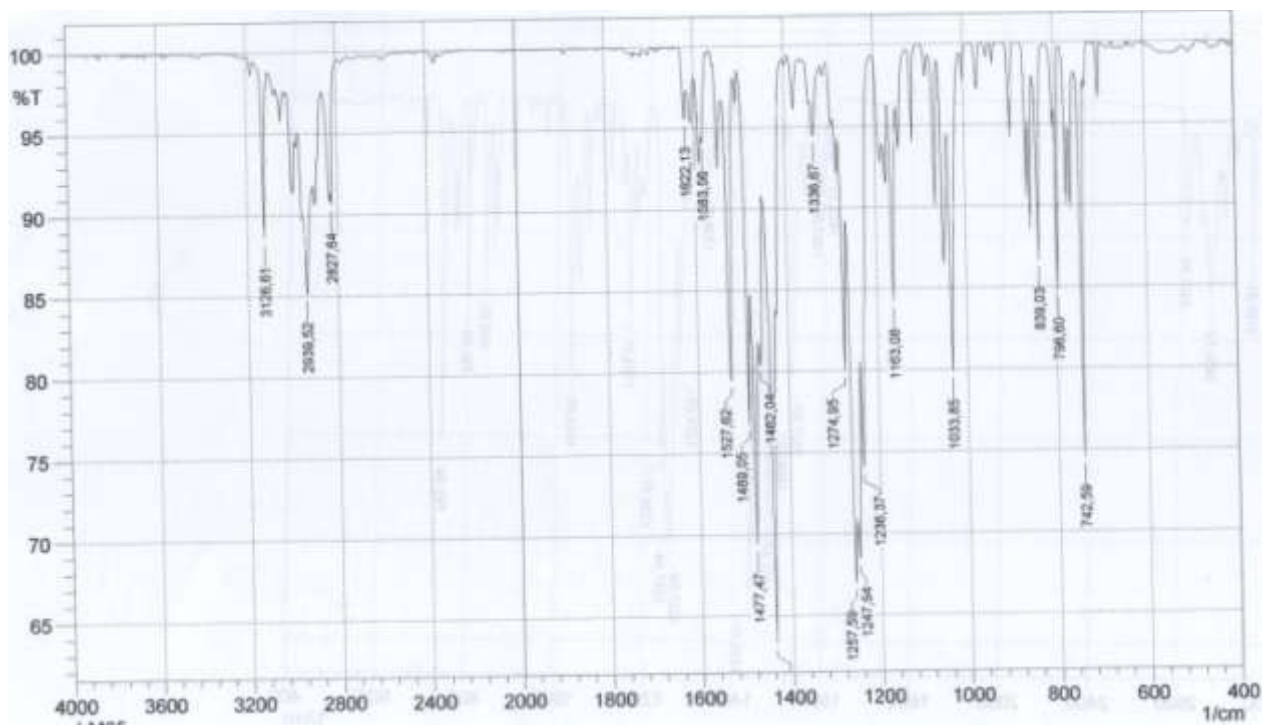
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**63**)



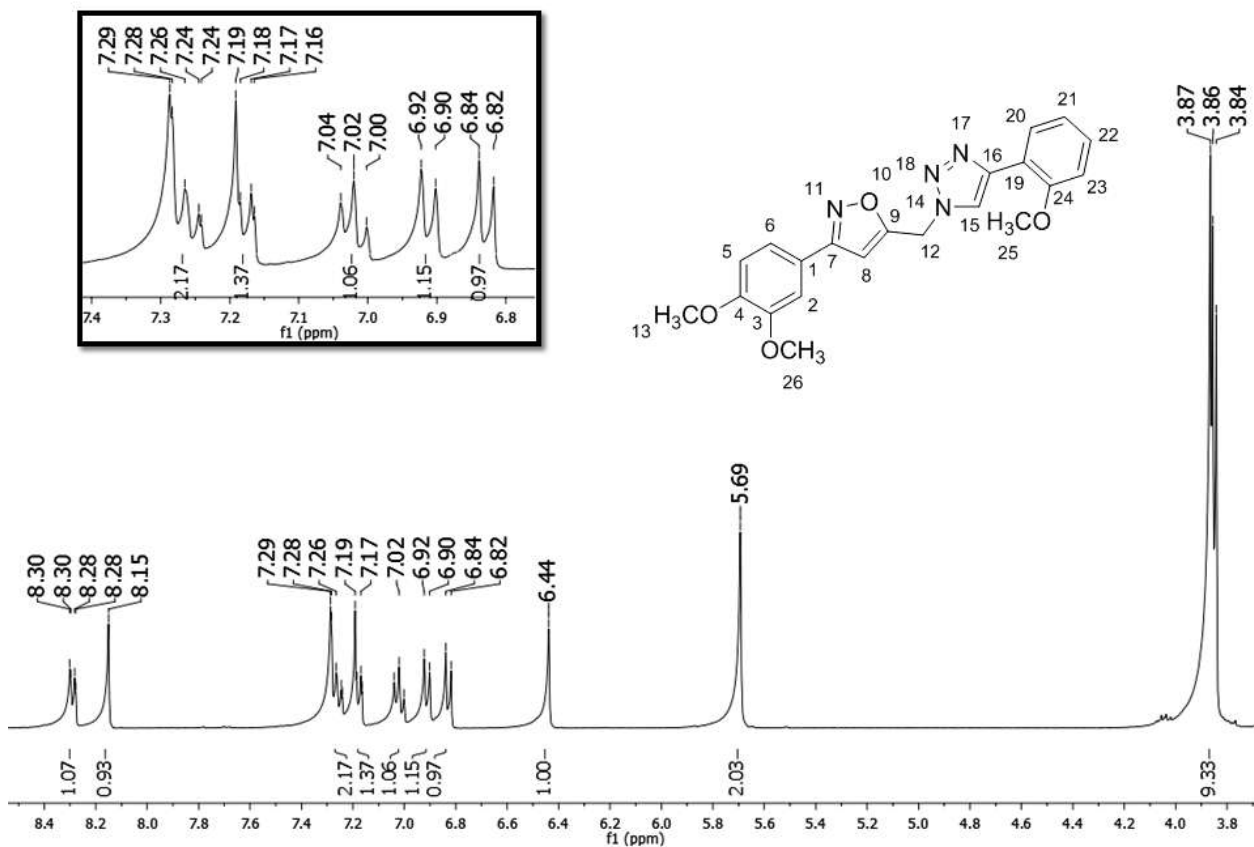
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**63**)



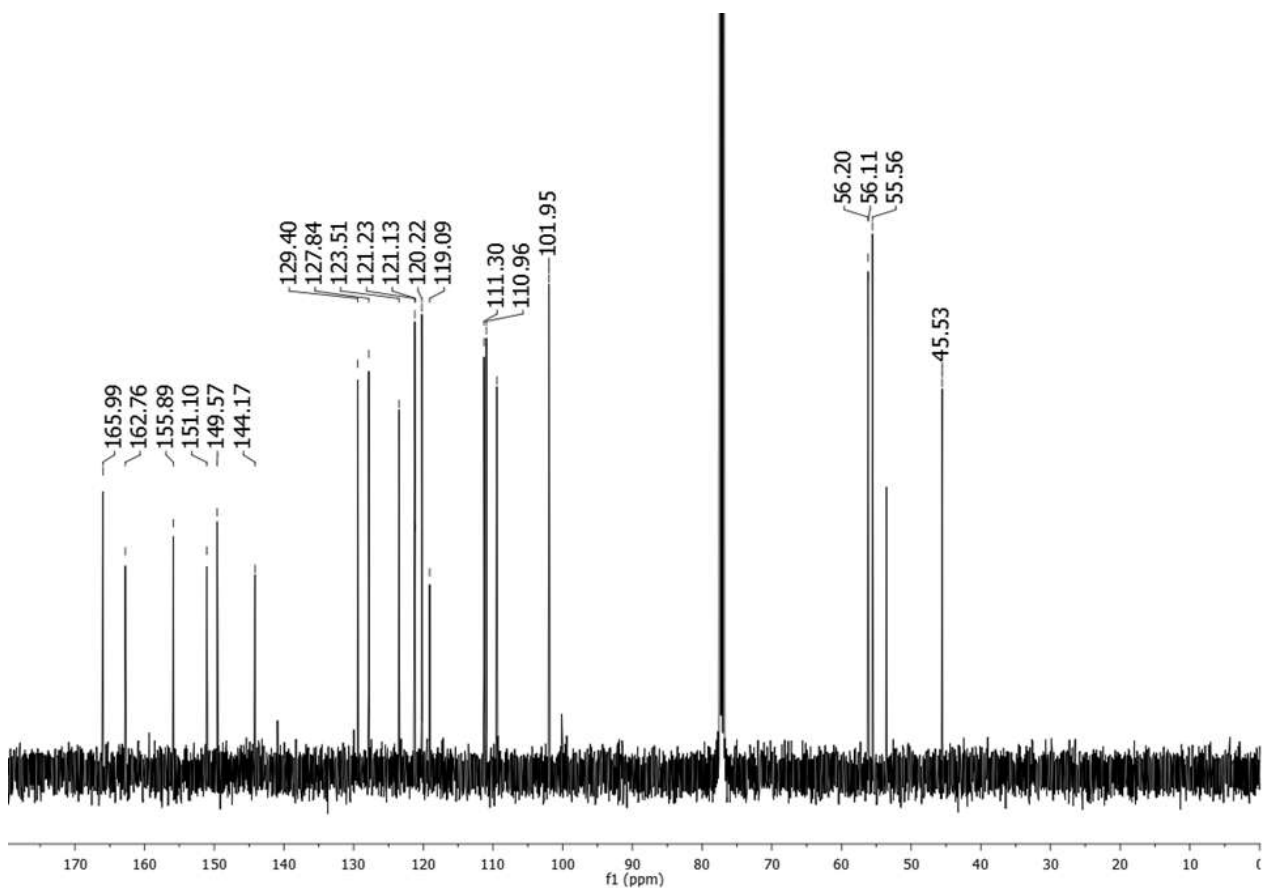
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**64**)



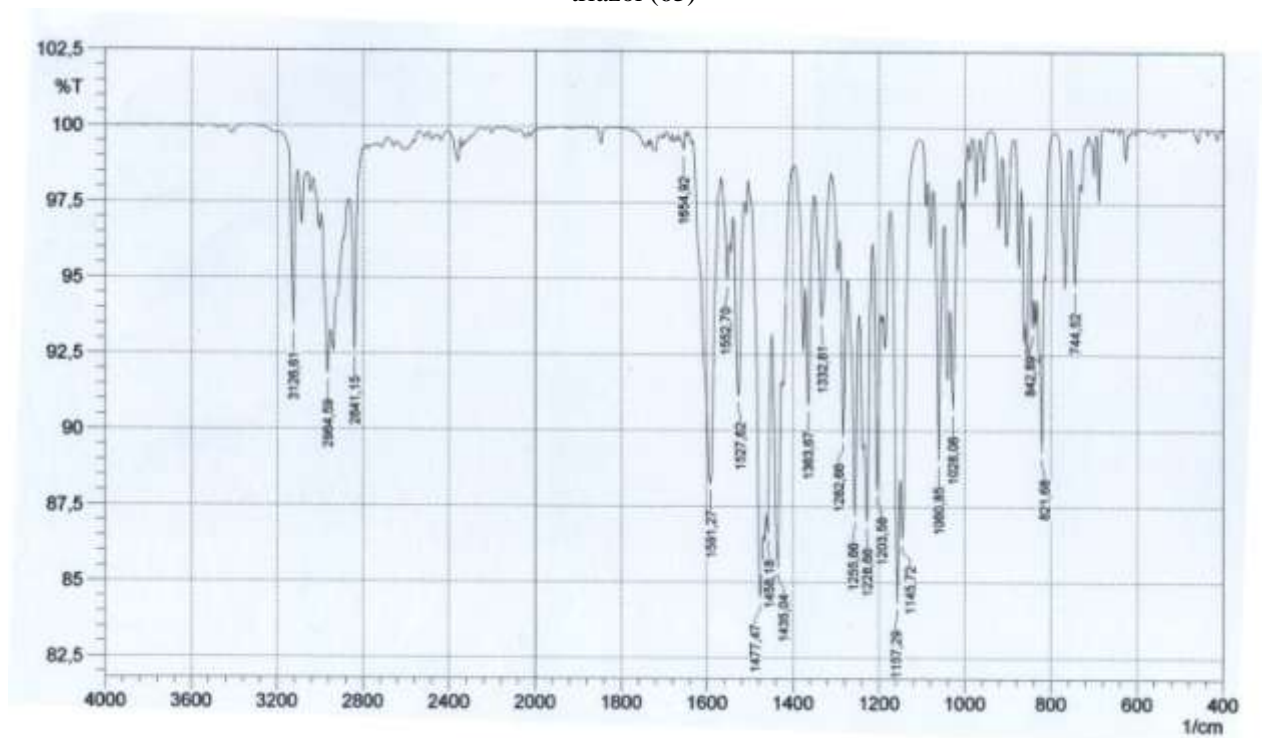
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**64**)



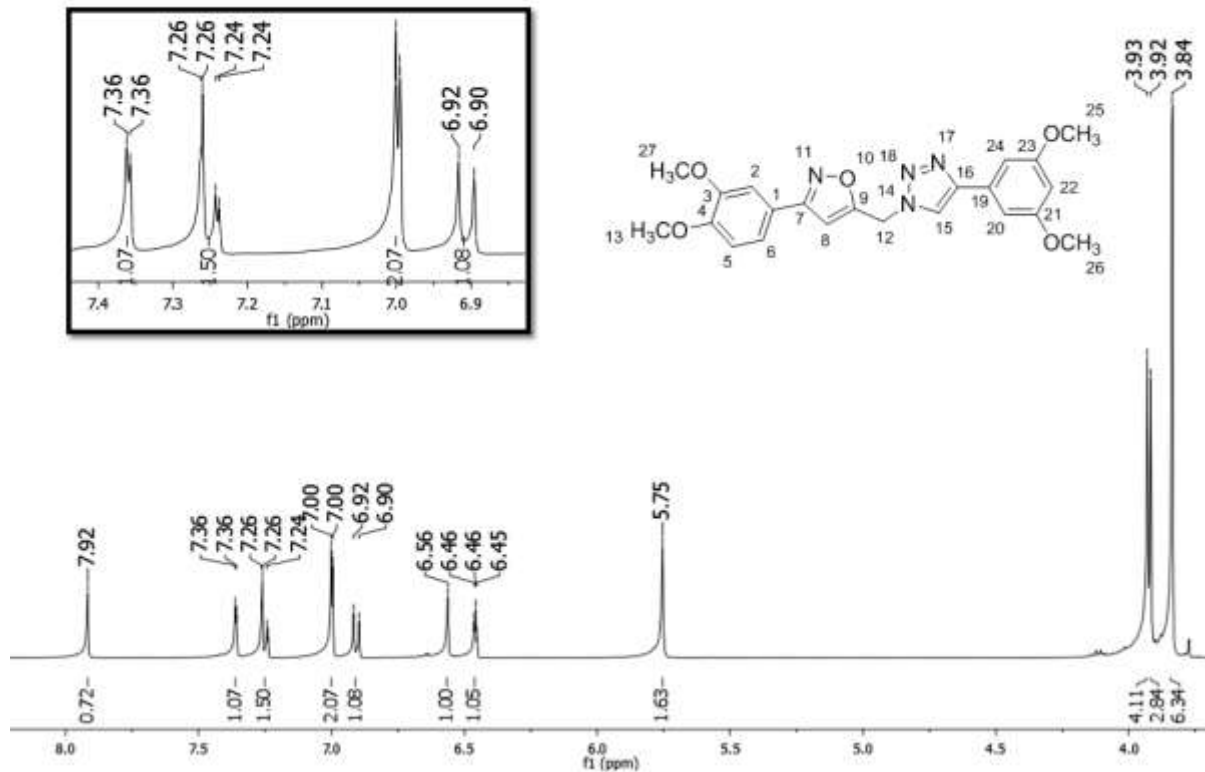
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**64**)



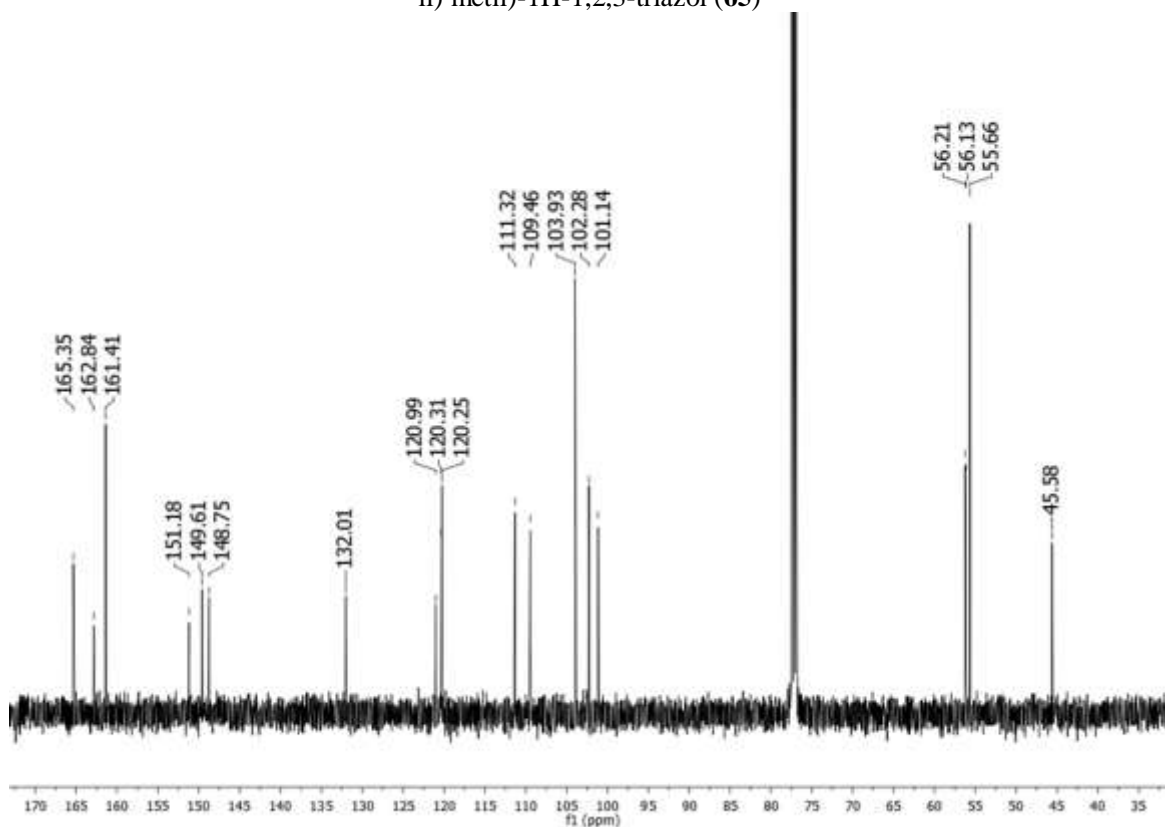
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**65**)



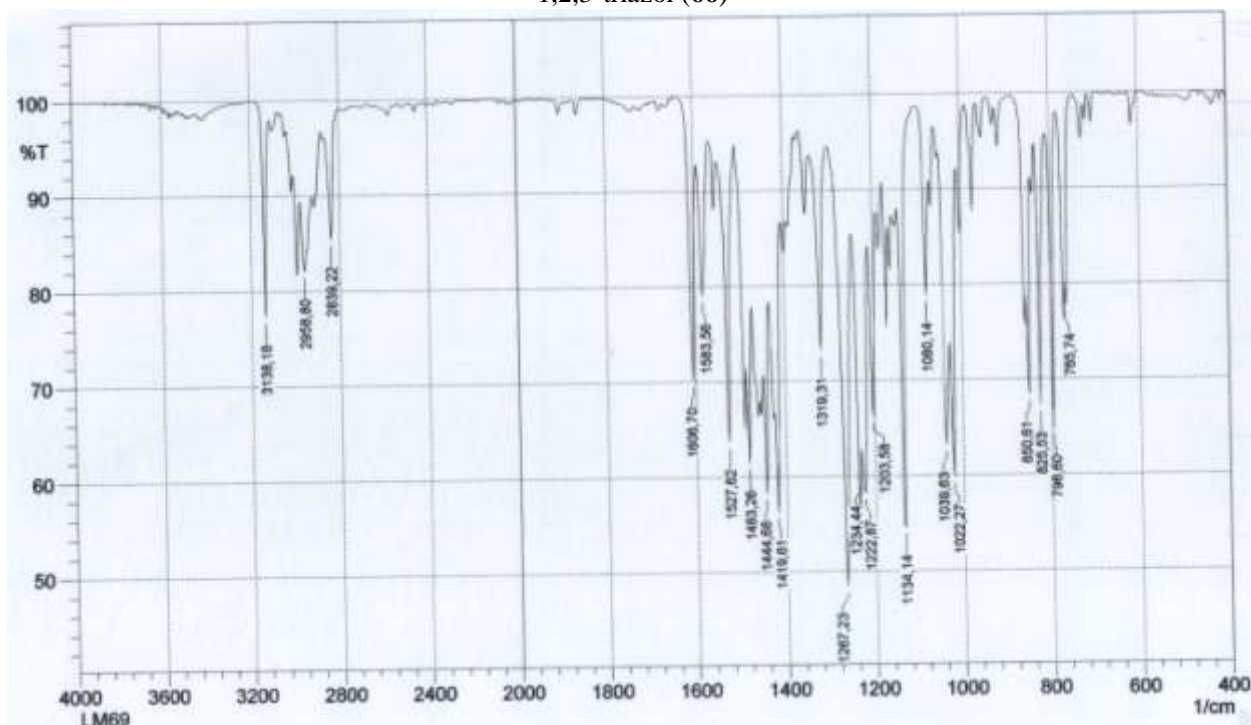
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**65**)



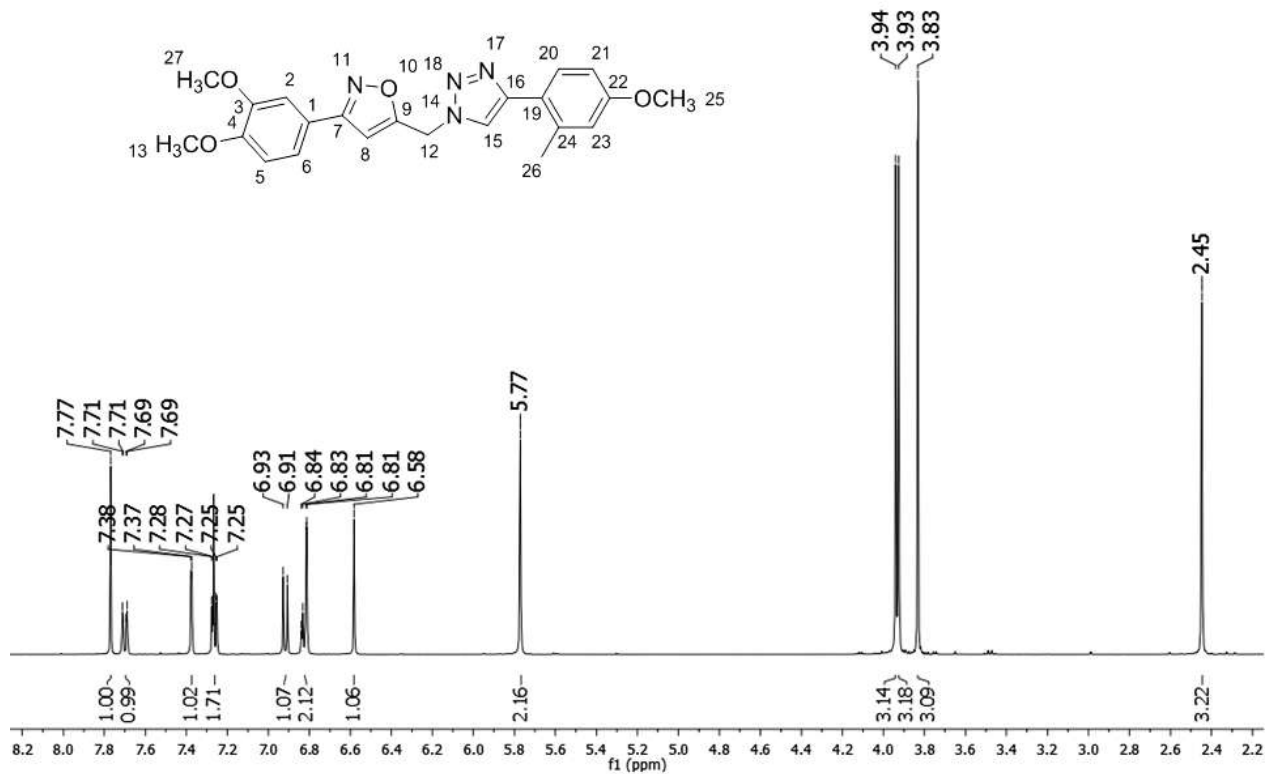
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**65**)



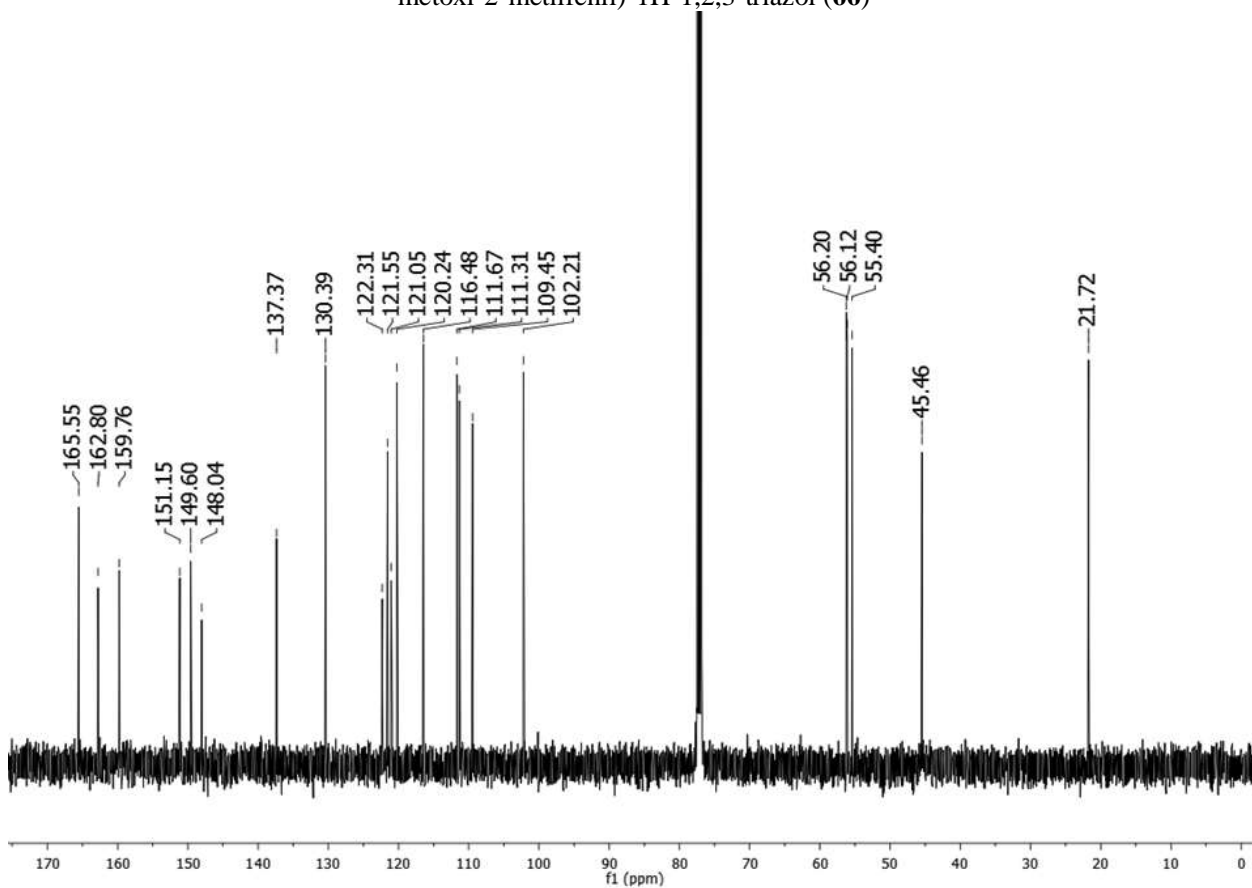
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-metoxi-2-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**66**)



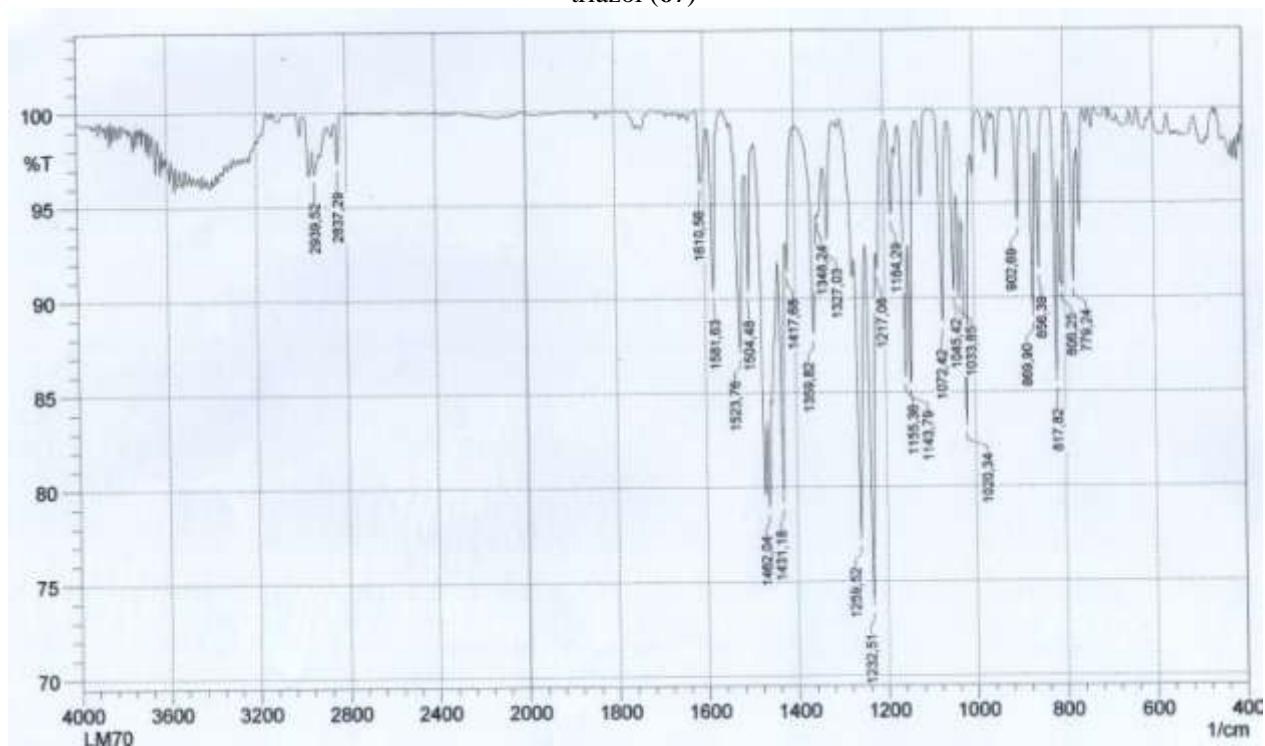
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-metoxi-2-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**66**)



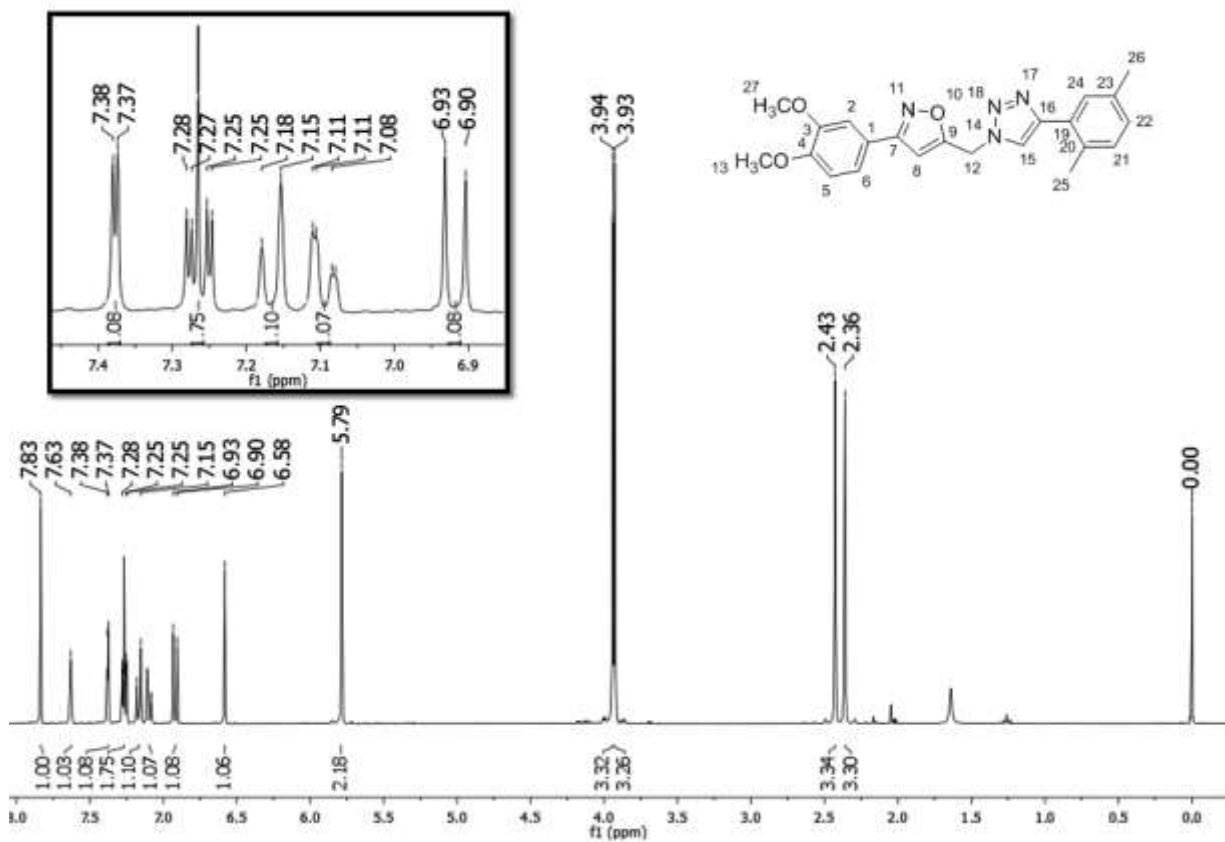
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-metoxi-2-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**66**)



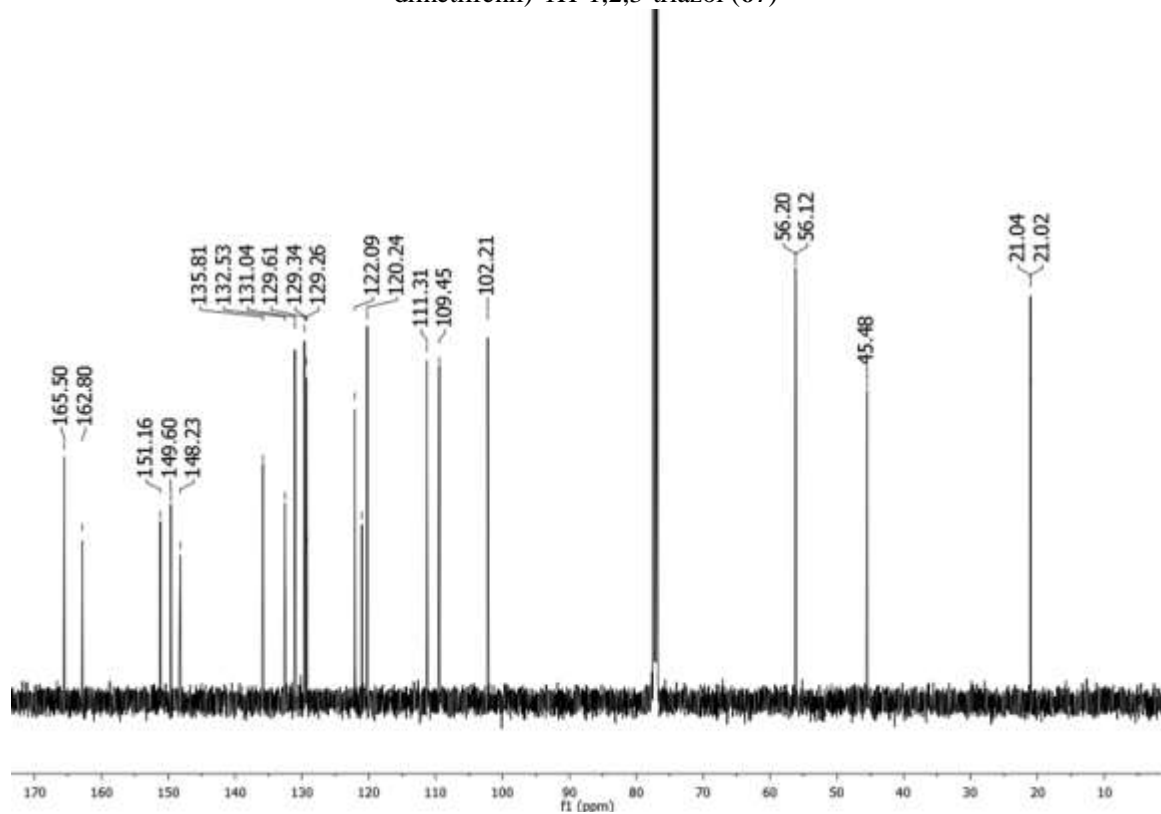
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**67**)



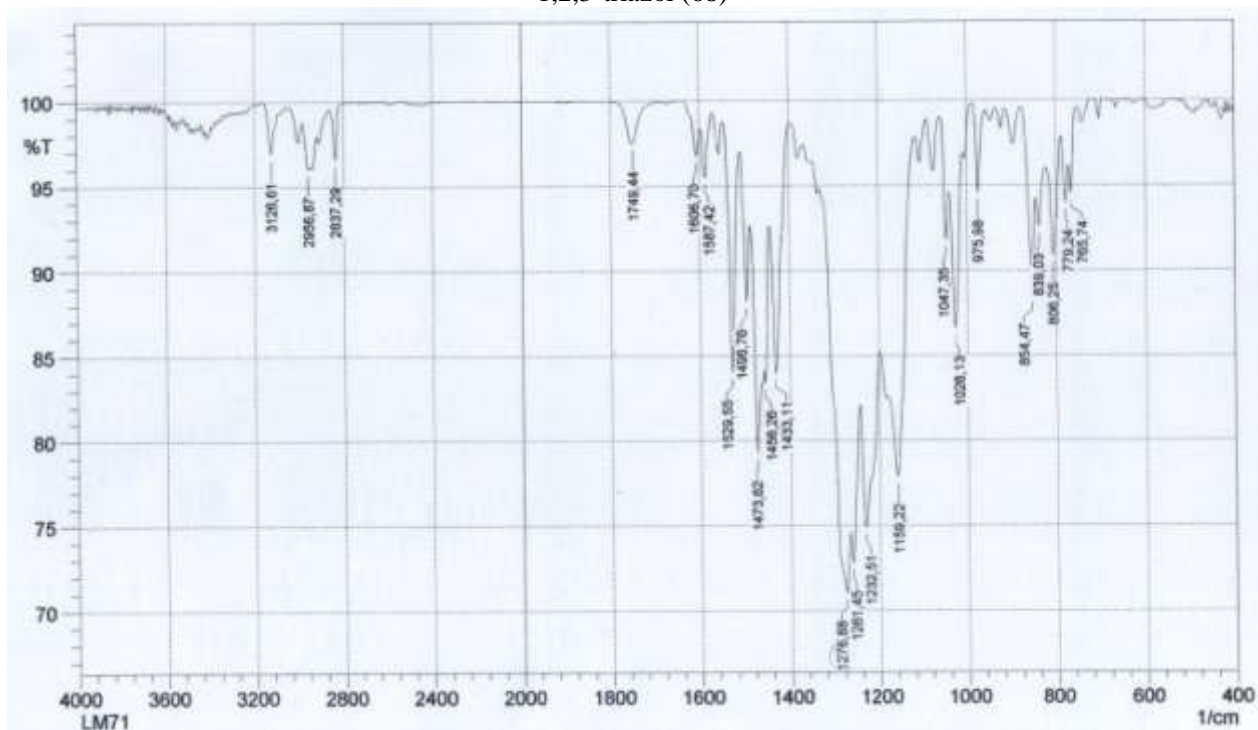
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**67**)



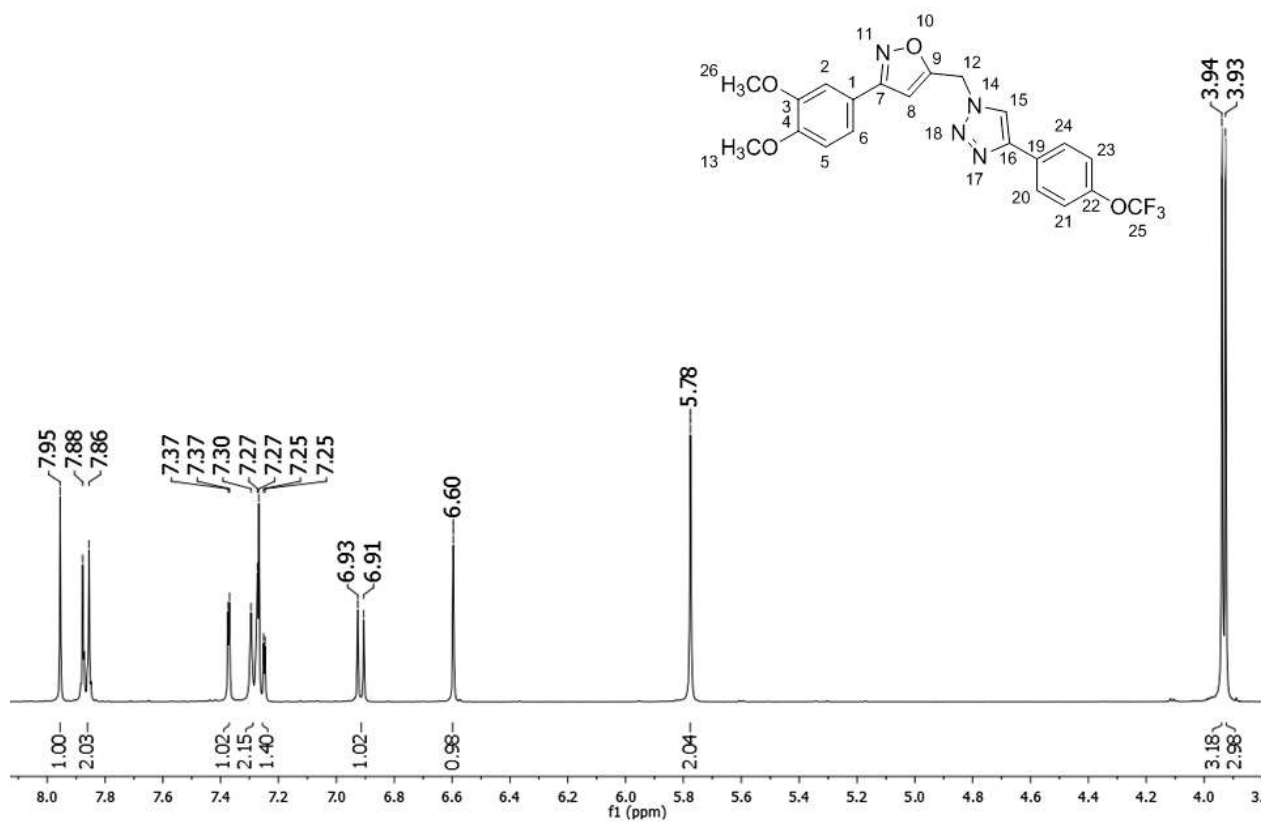
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (2,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**67**)



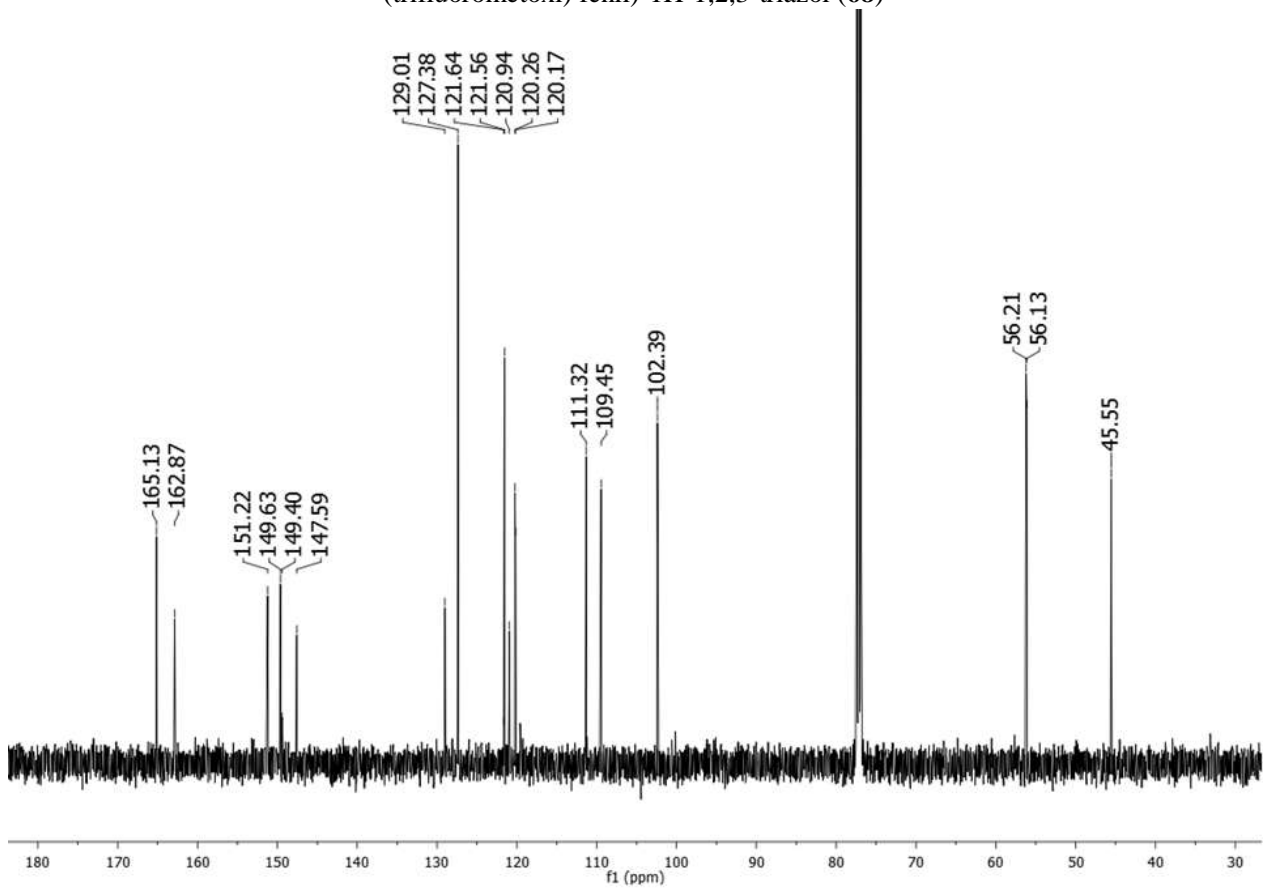
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (**68**)



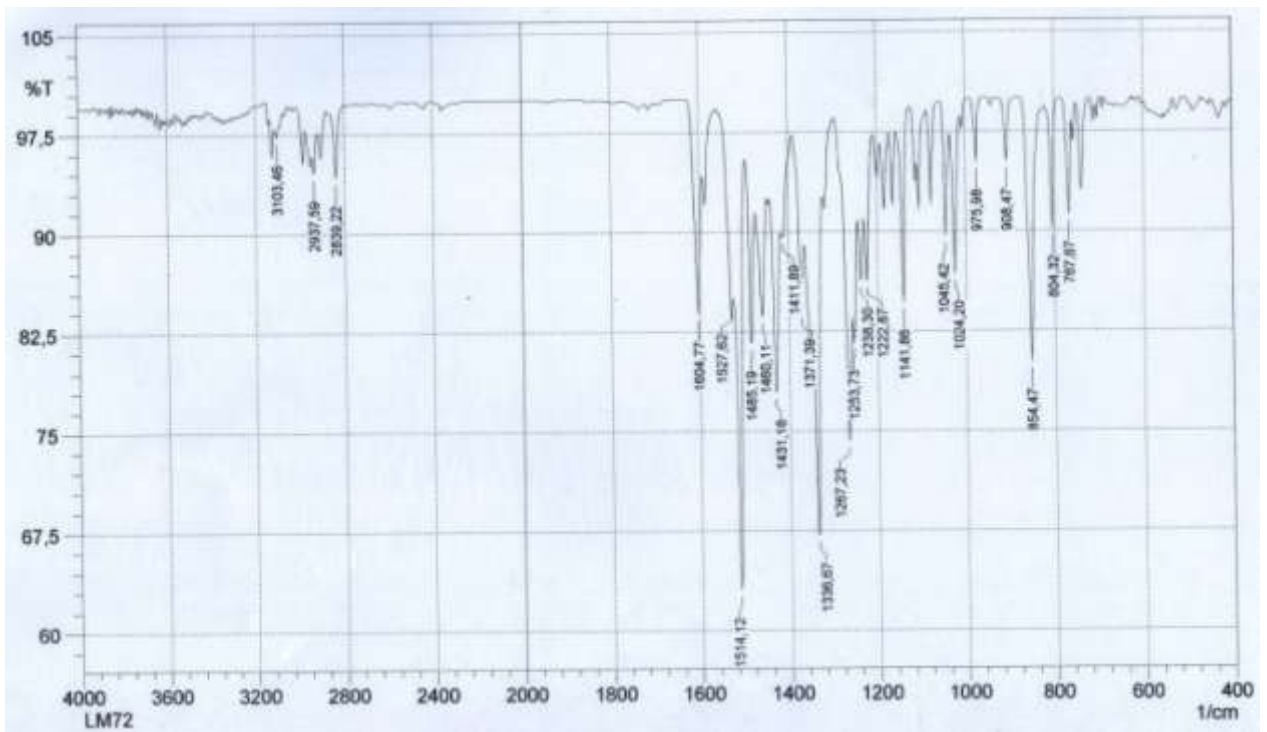
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (**68**)



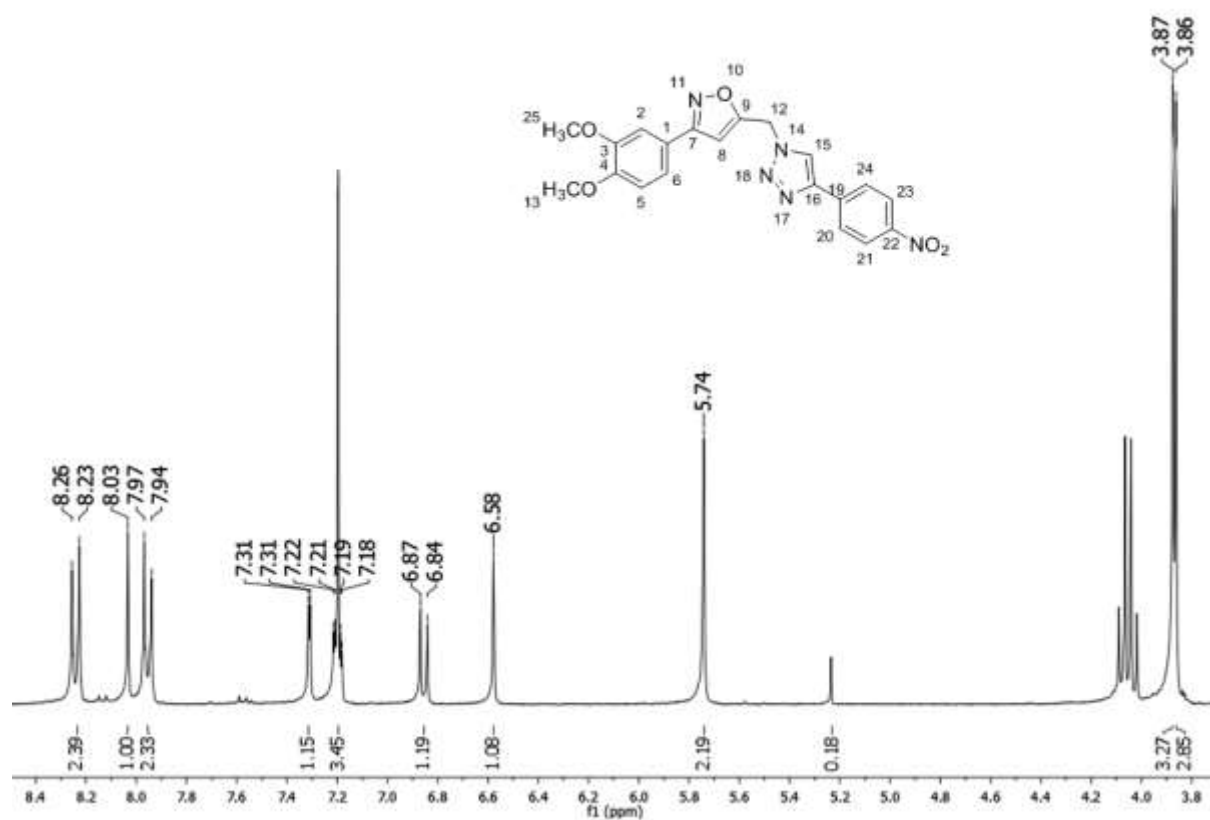
Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3 - (4-metoxifenil) isoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (**68**)



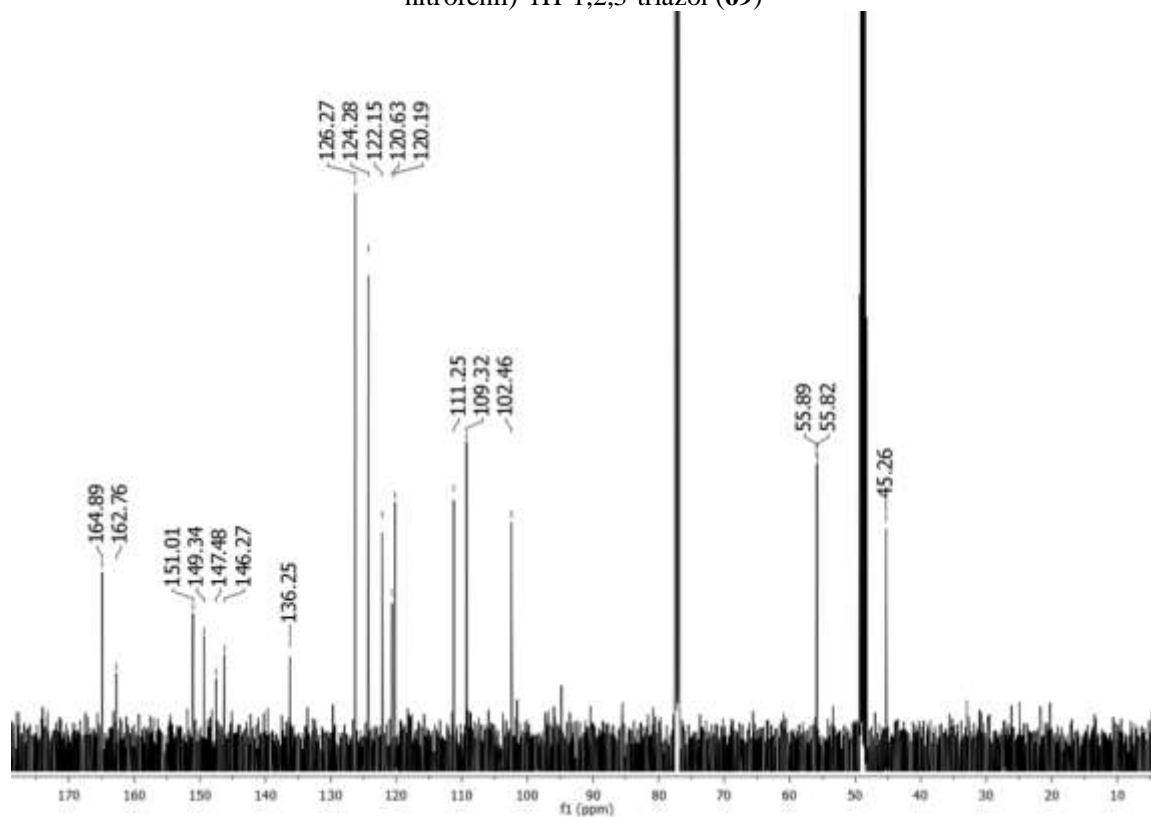
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (**69**)



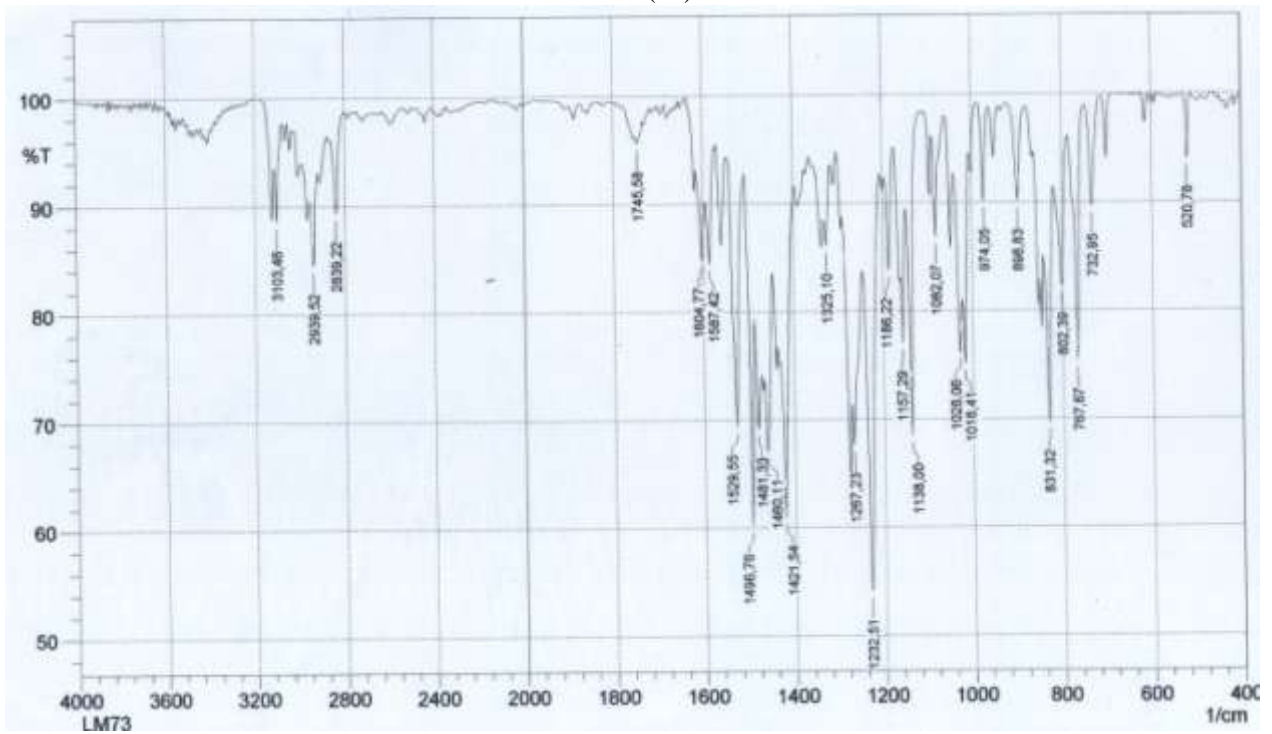
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (**69**)



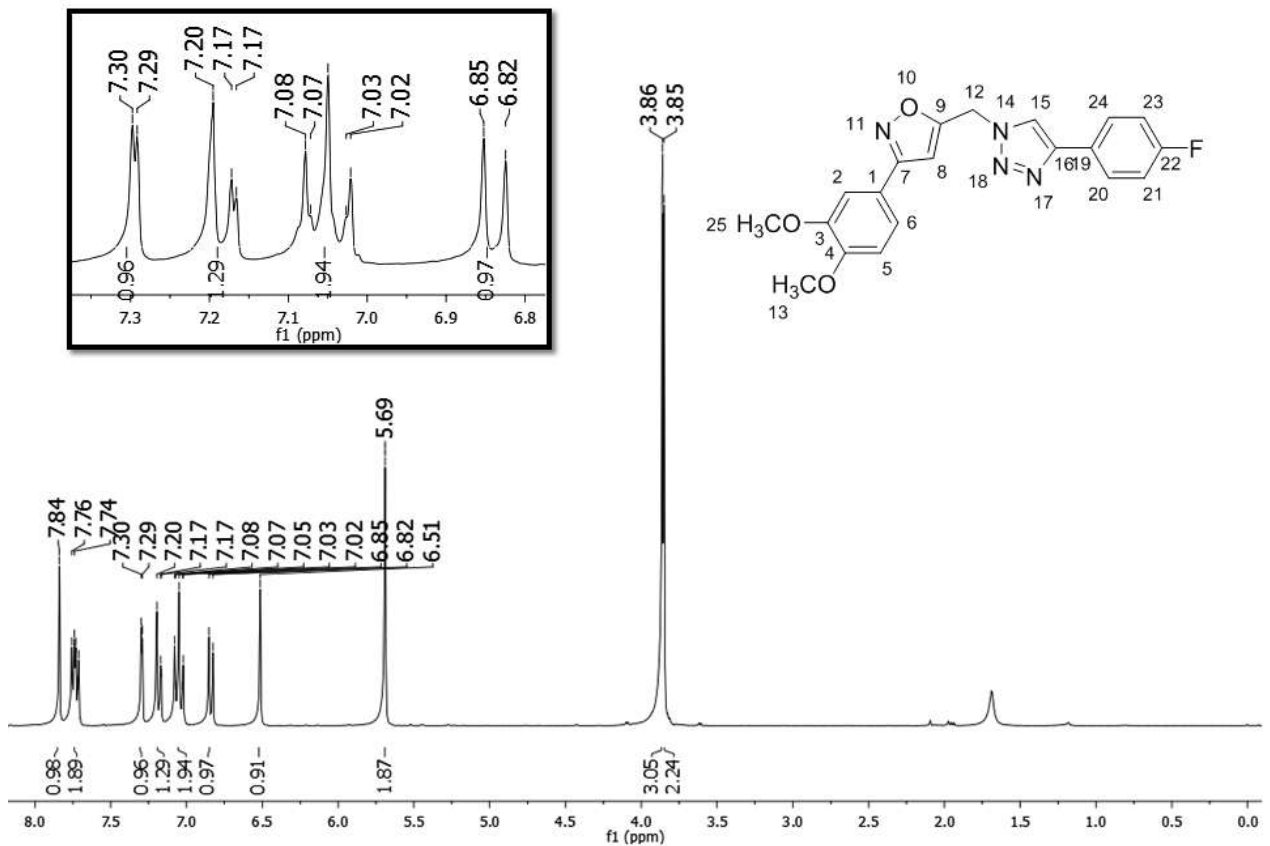
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (**69**)



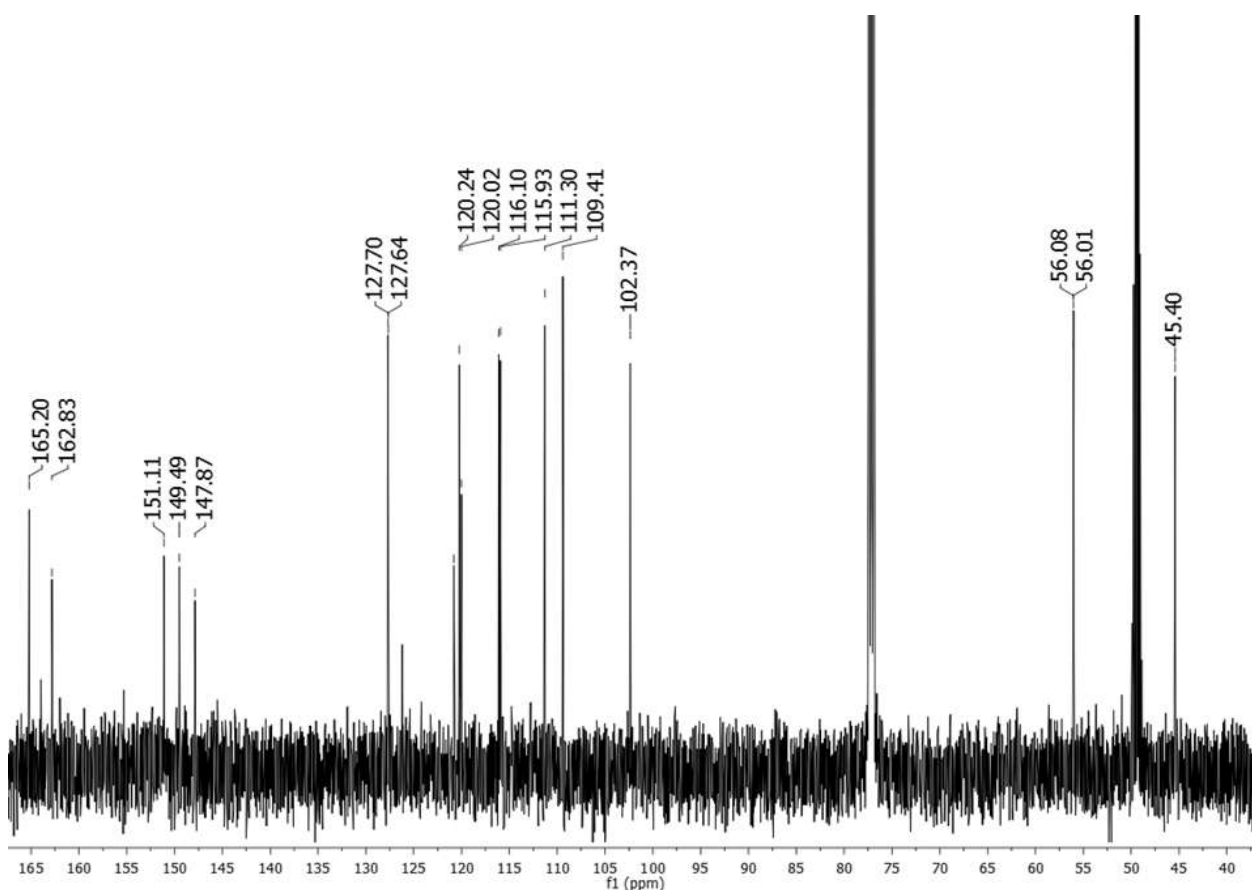
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (**70**)



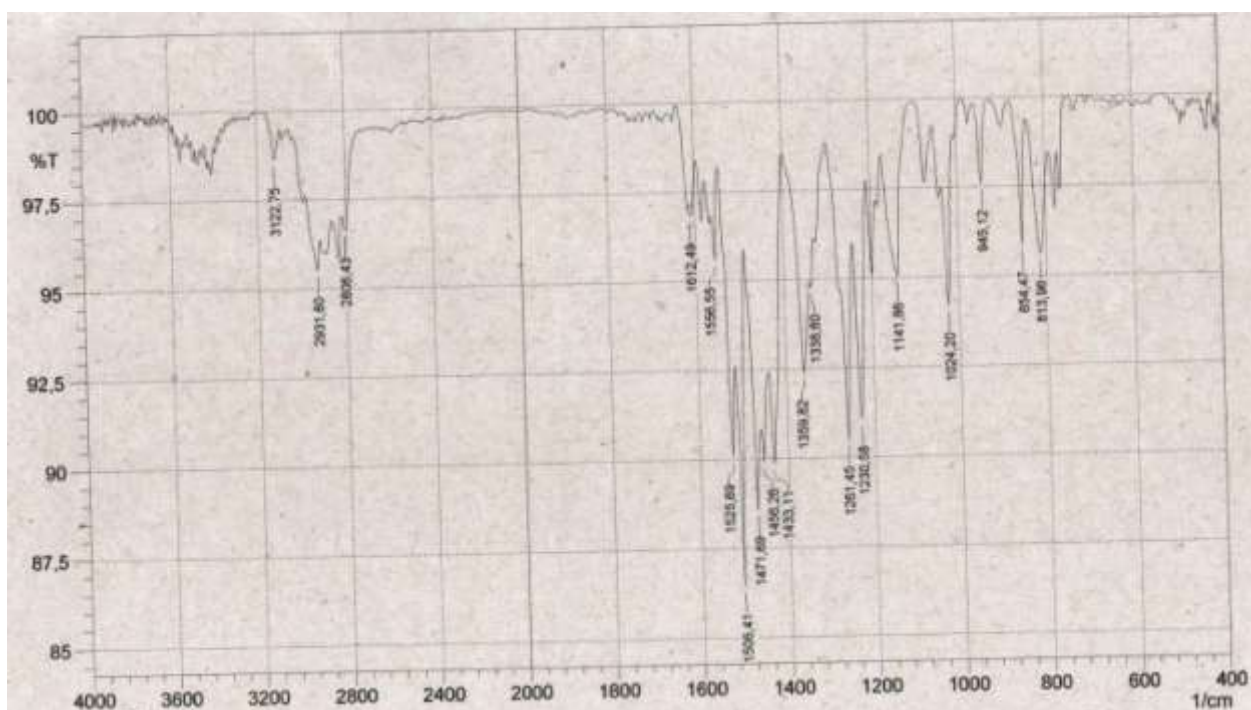
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (**70**)



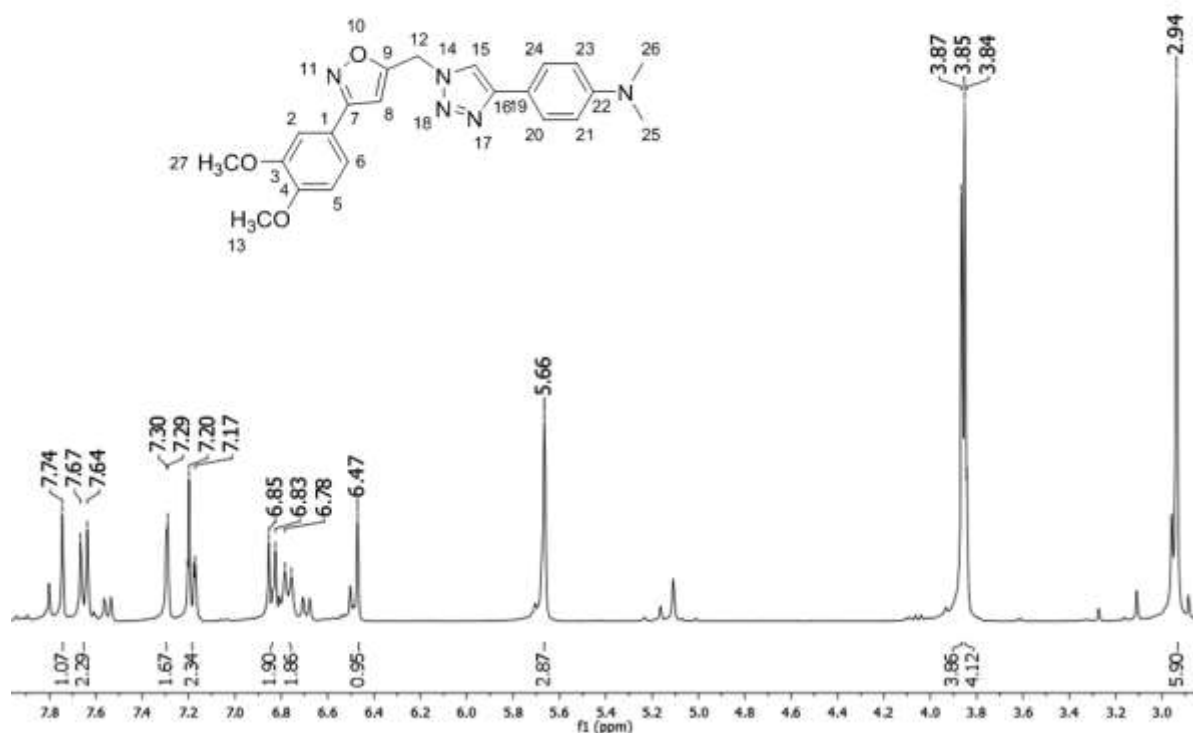
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (70)



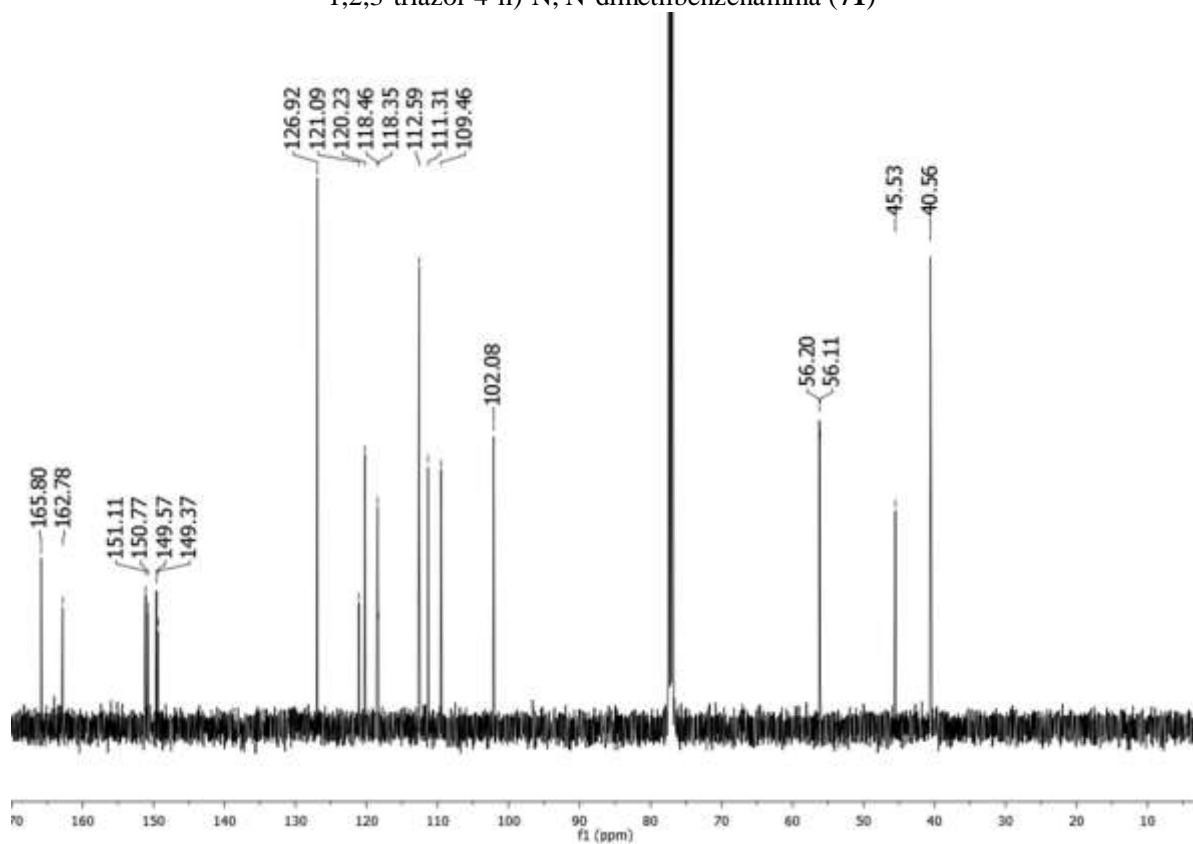
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilbenzenamina (71)



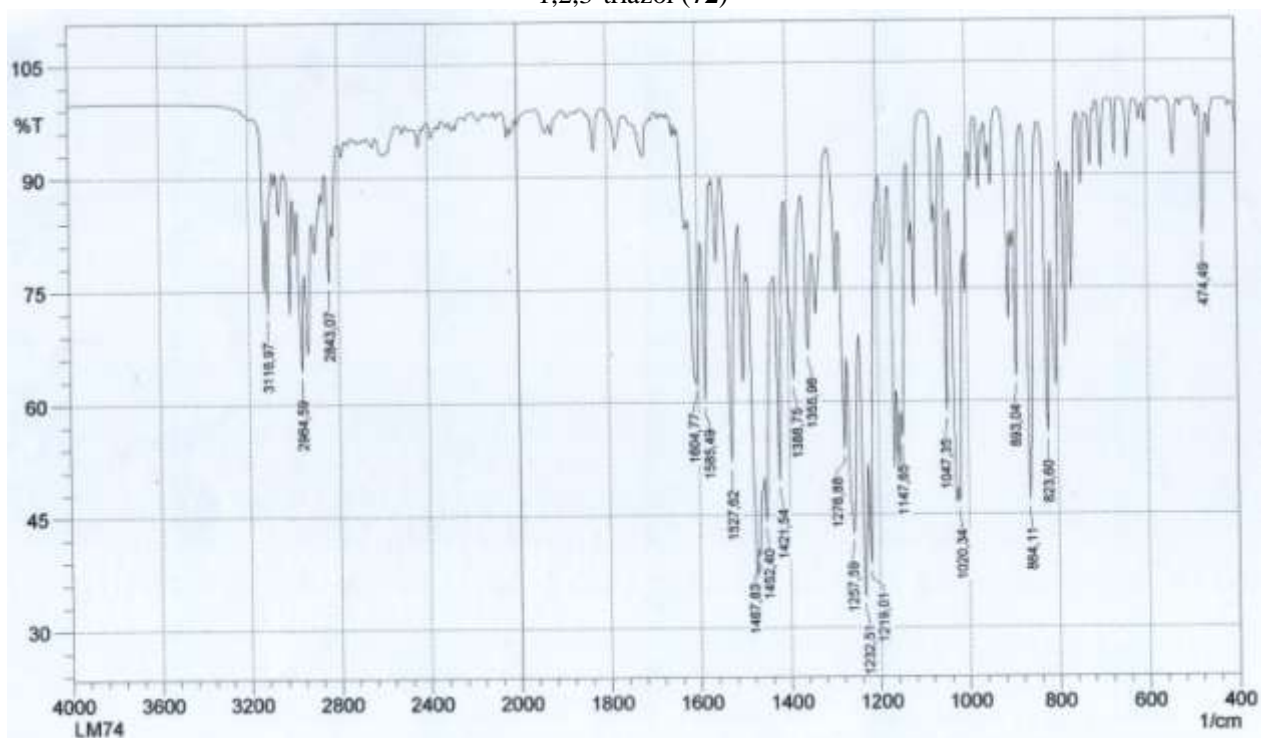
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilbenzenamina (**71**)



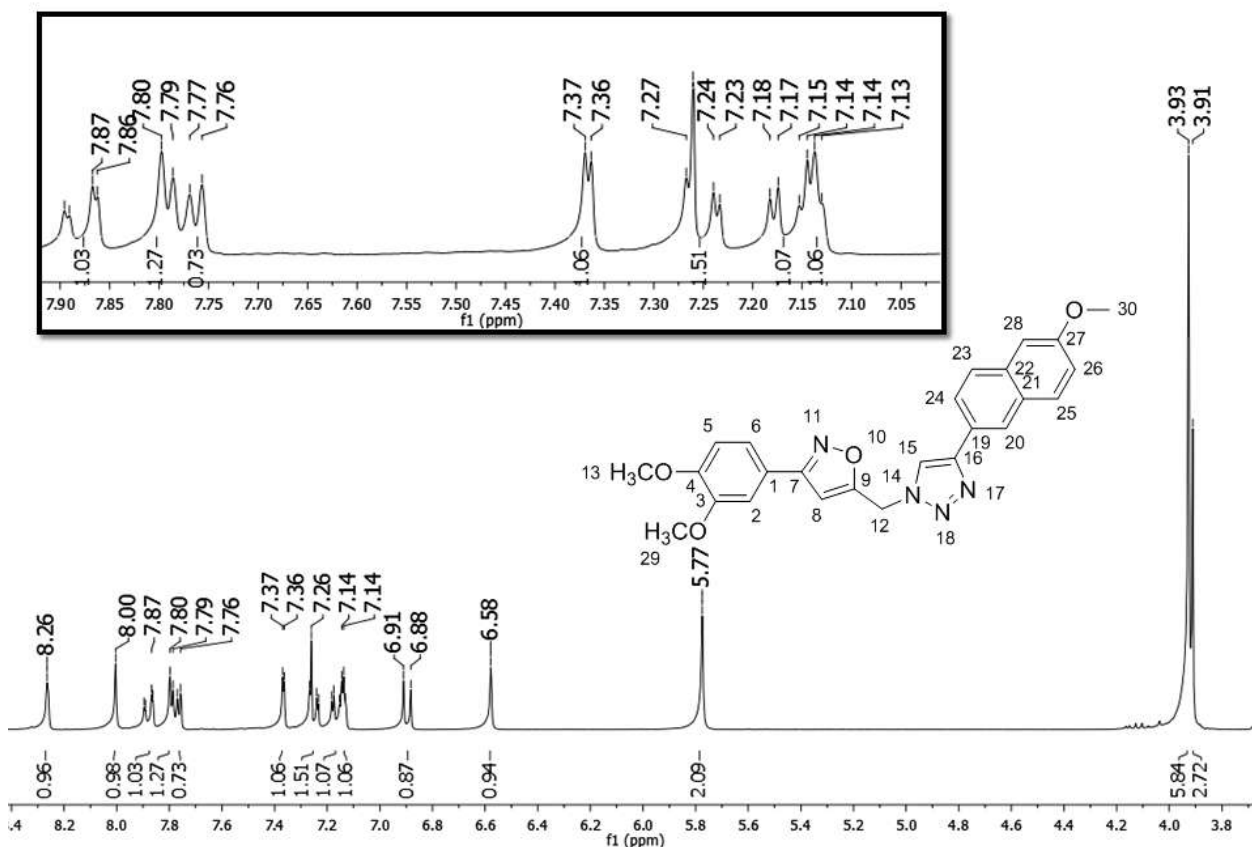
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilbenzenamina (**71**)



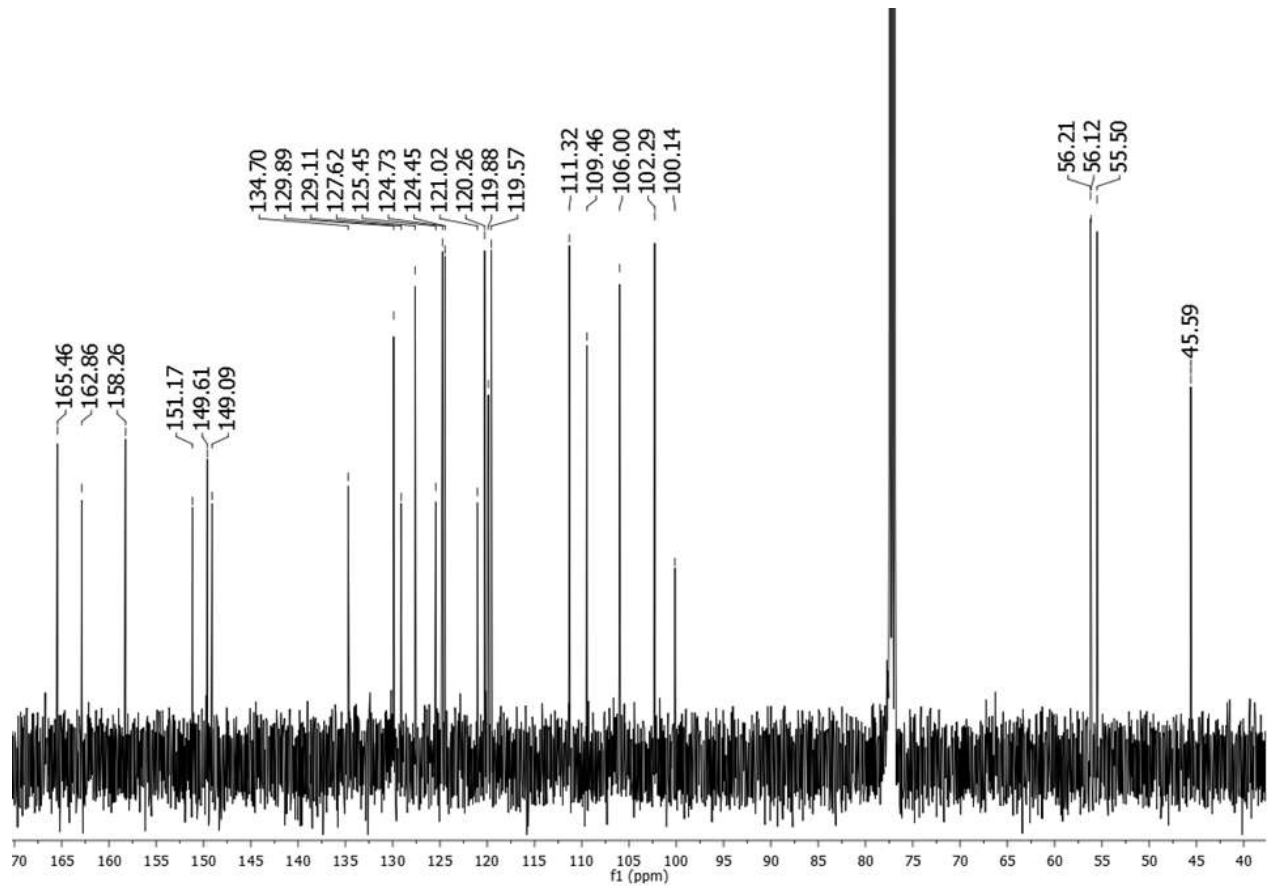
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (6-metoxinaftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol (72)



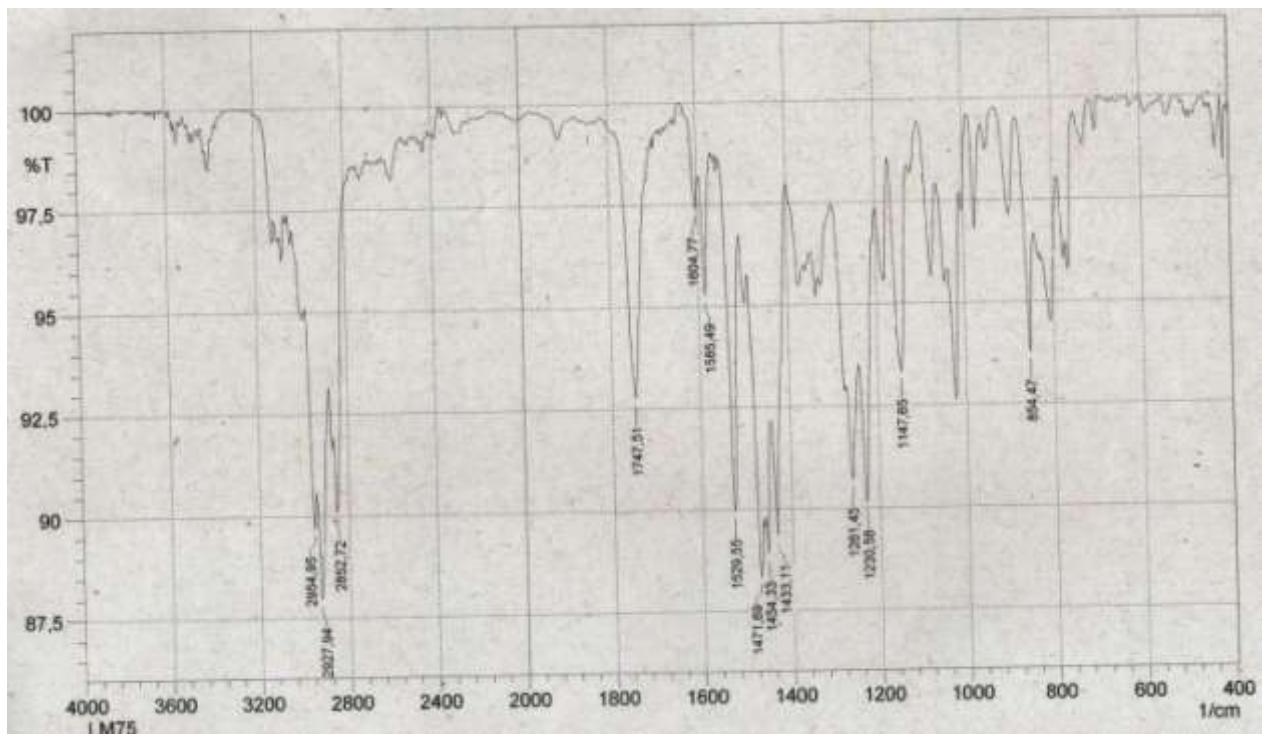
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (6-metoxinaftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol (72)



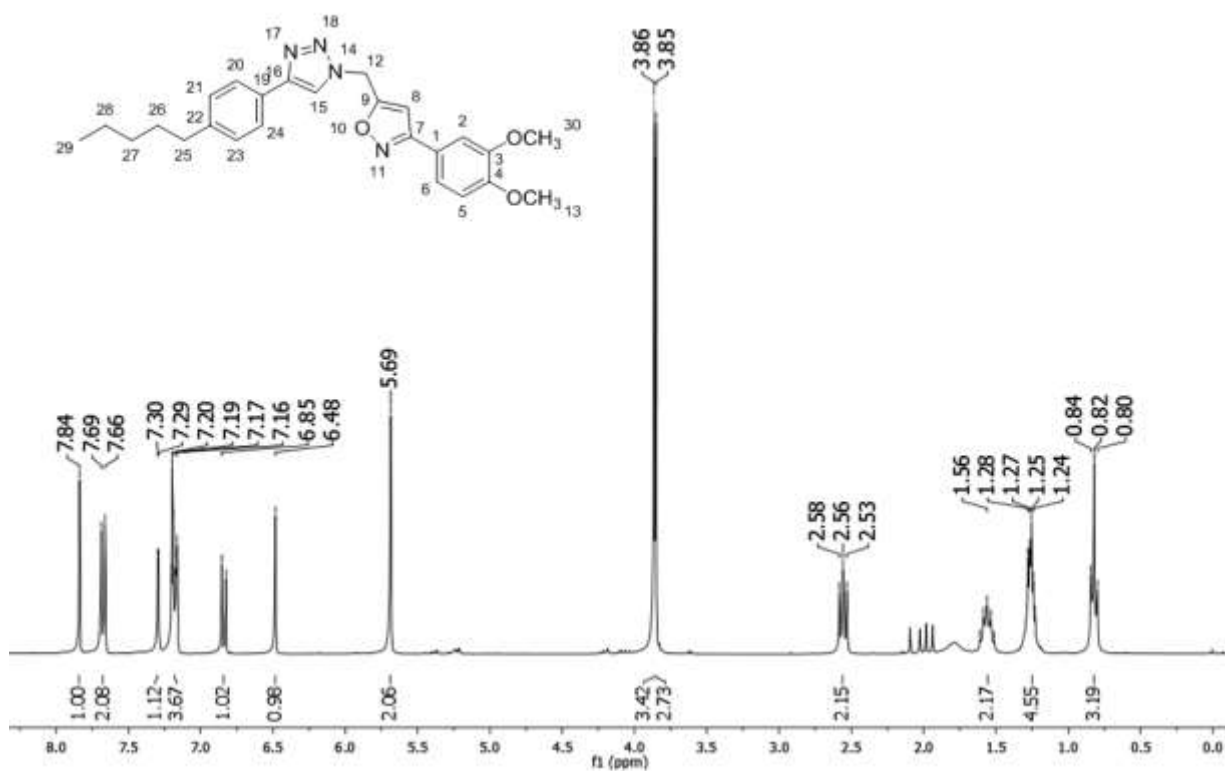
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (6-metoxinaftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol (**72**)



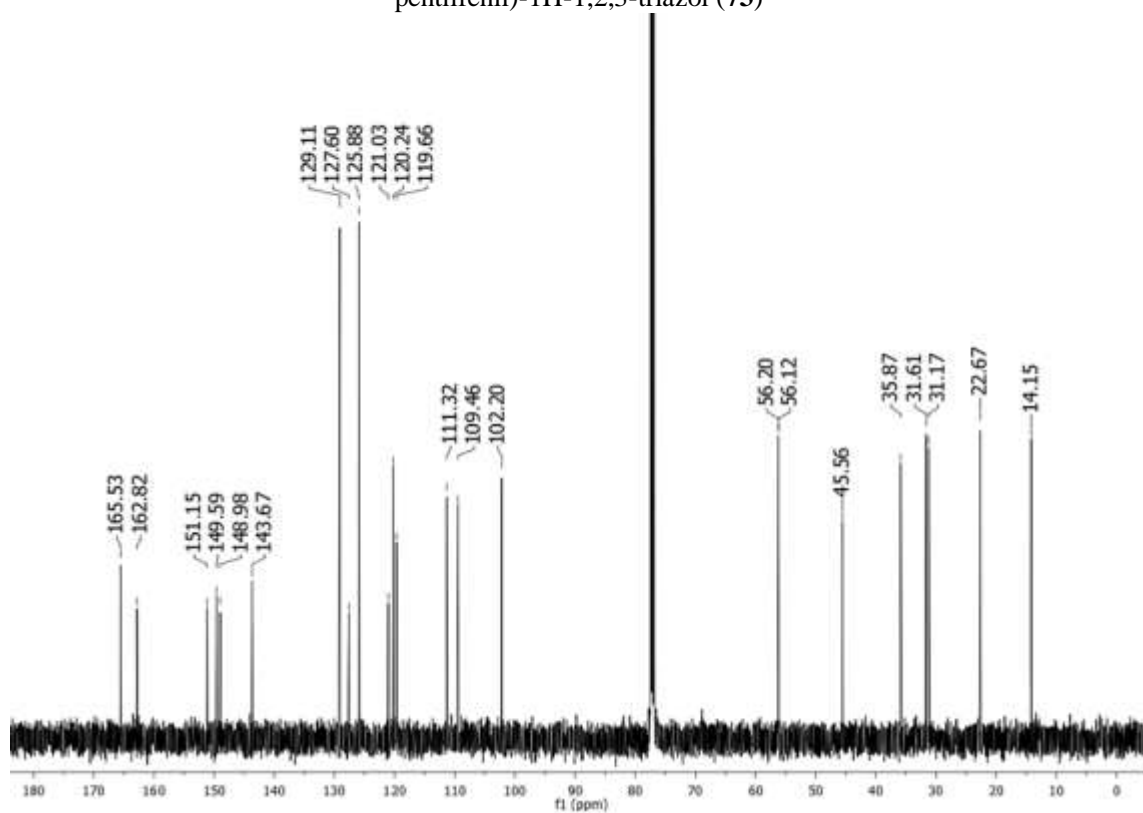
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**73**)



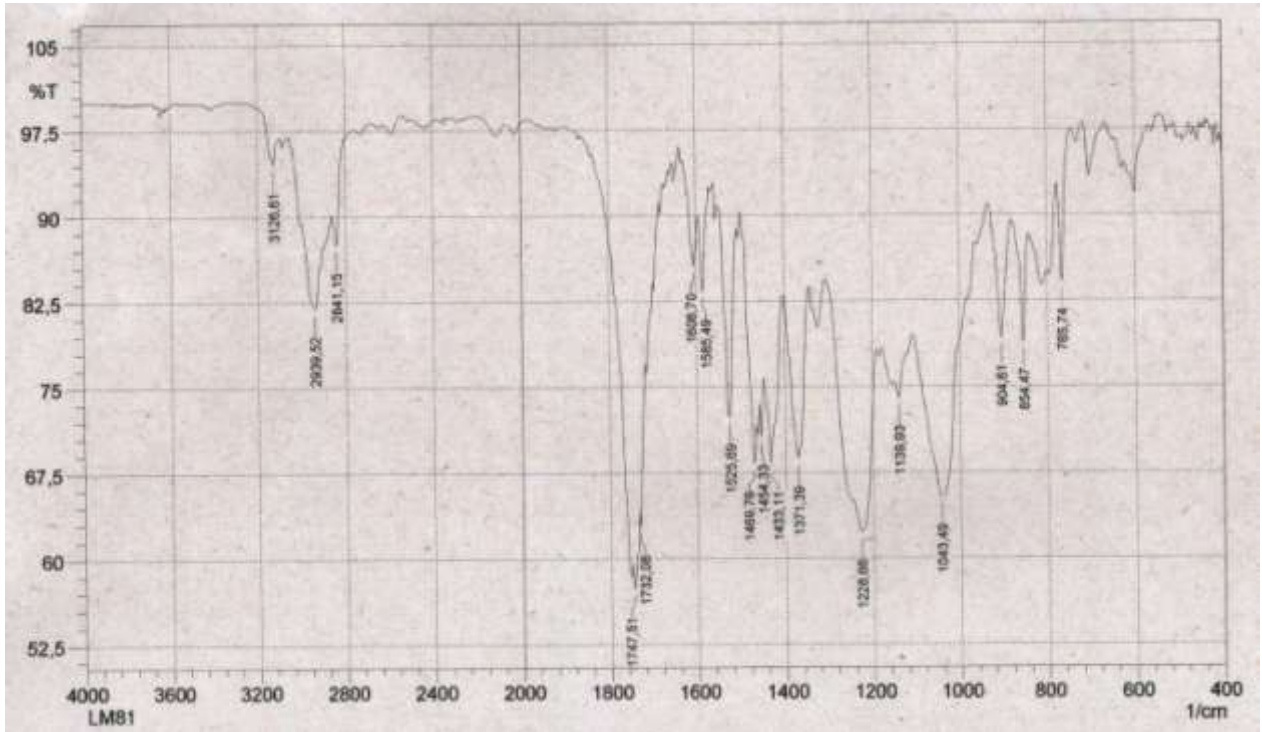
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol (73)



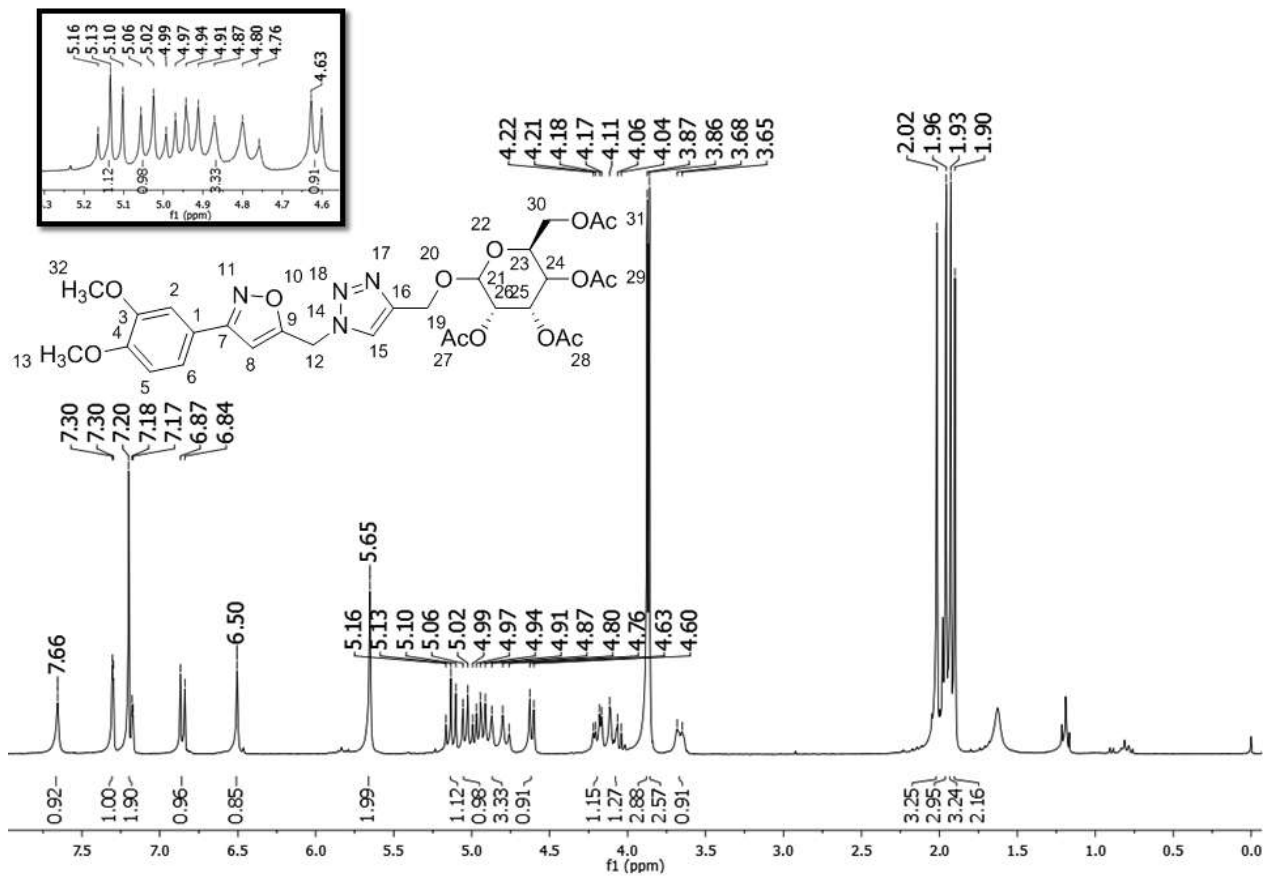
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3 - (3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il) metil) -4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol (73)



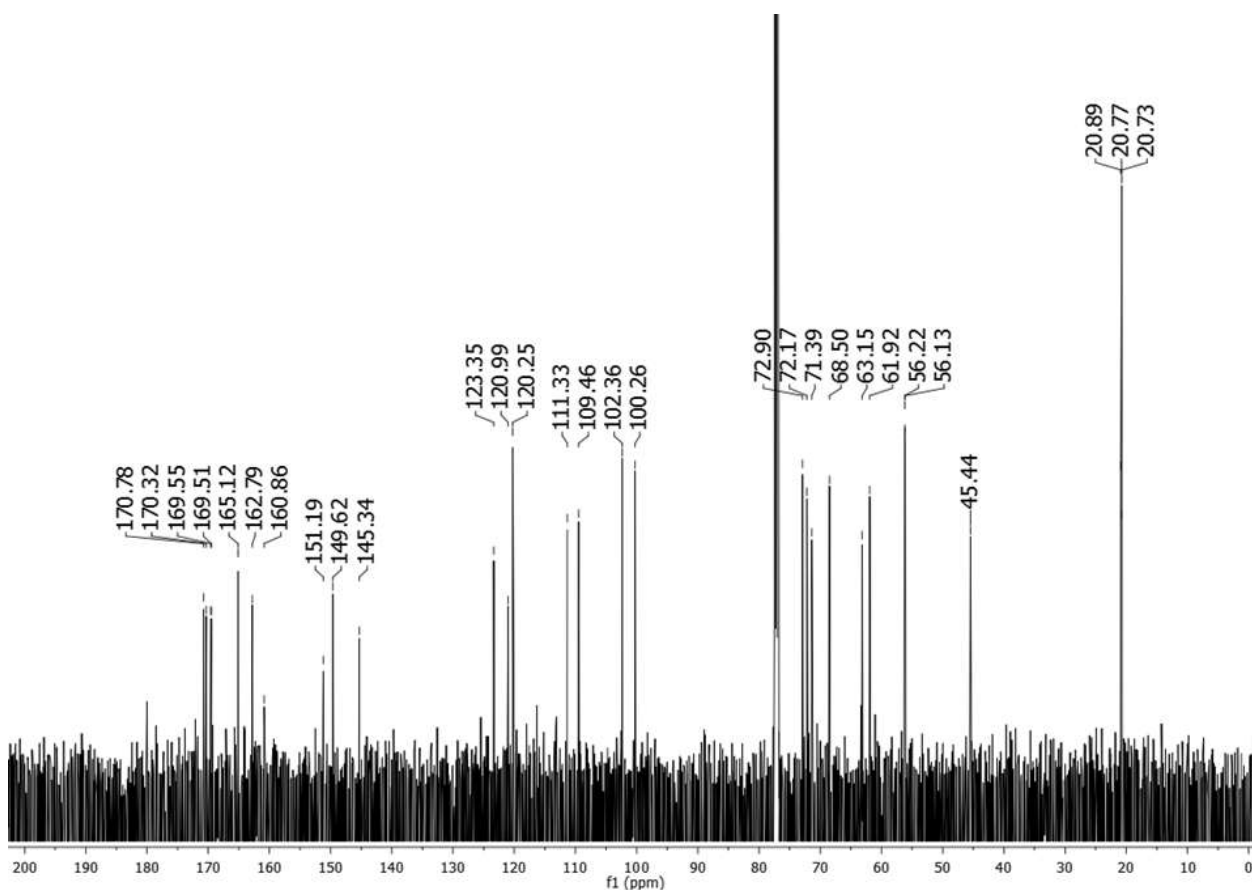
Espectro de IV (KBr) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(3,4-dimetoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato(74)



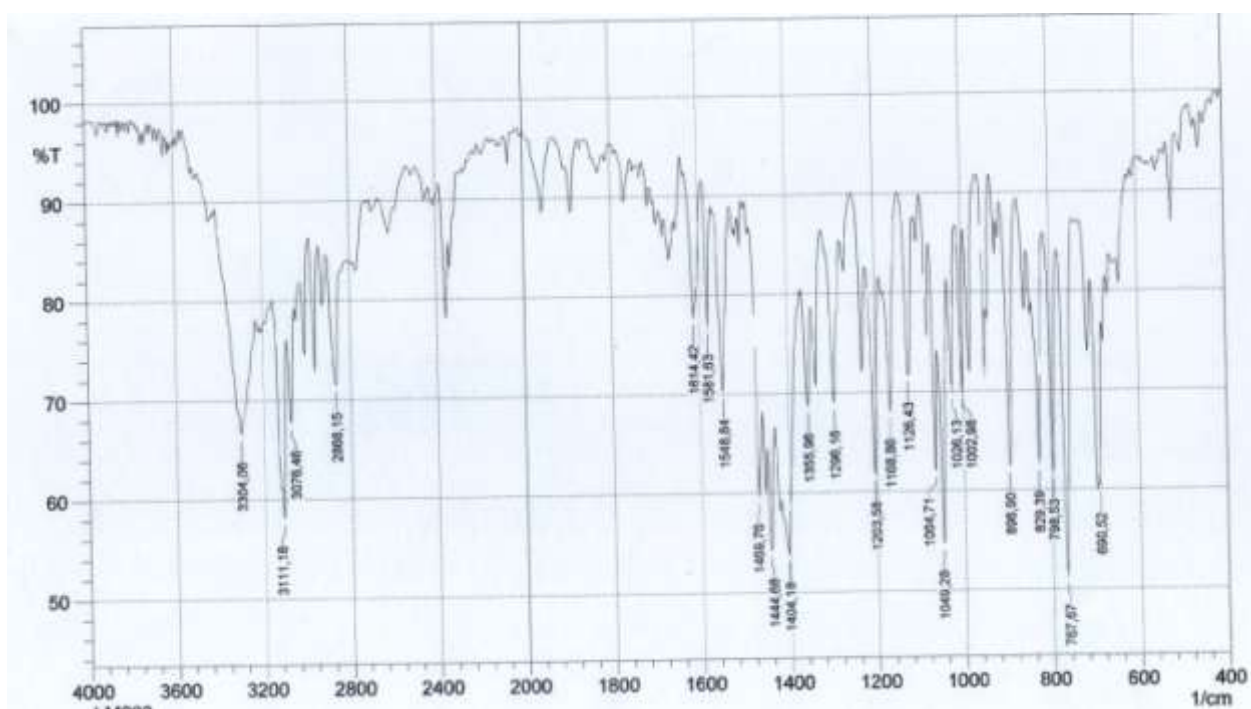
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(3,4-dimetoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato(74)



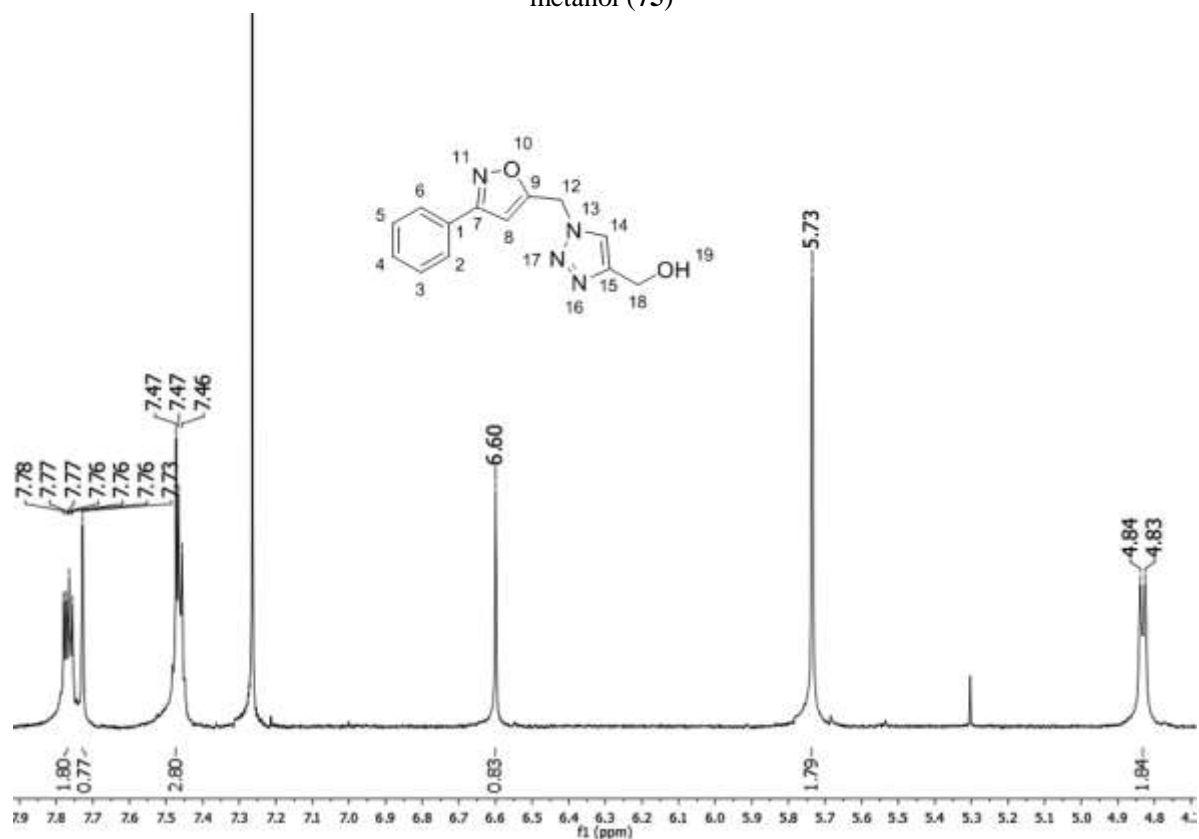
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(3,4-dimetoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (**74**)



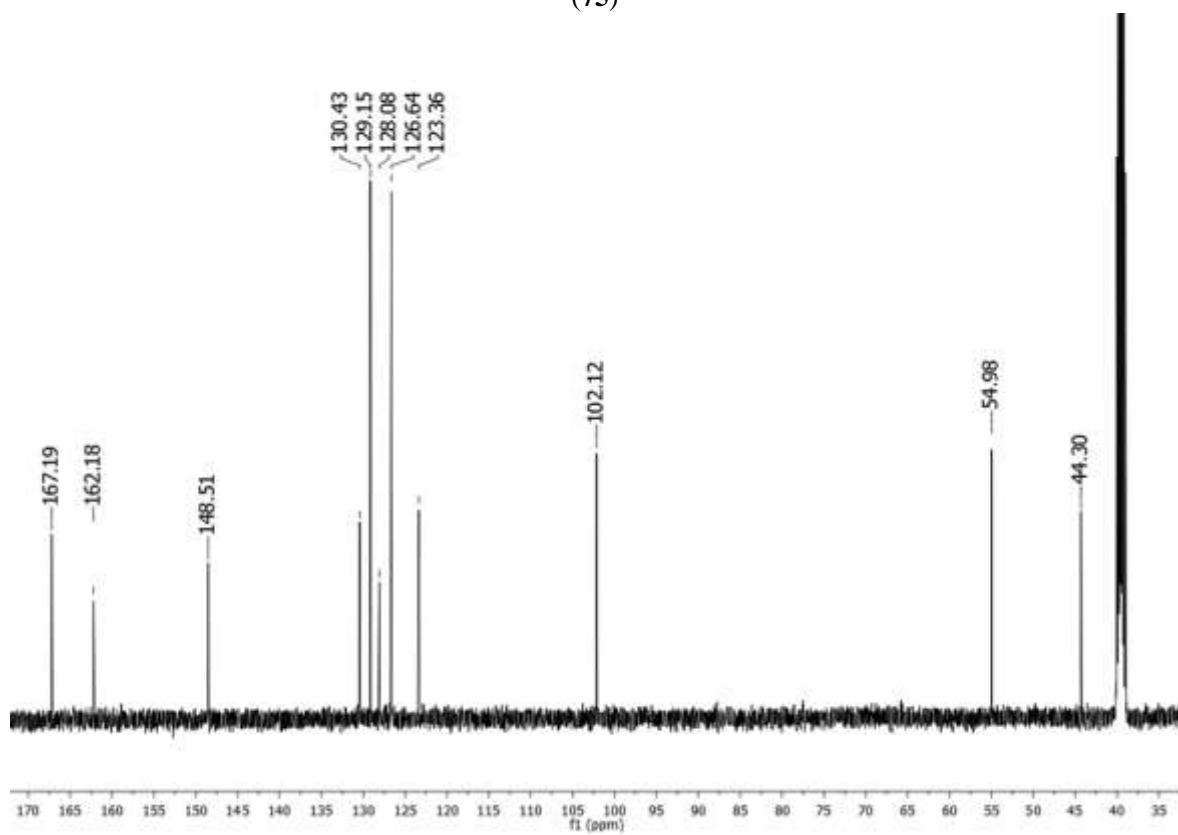
Espectro de IV (KBr) do composto (1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**75**)



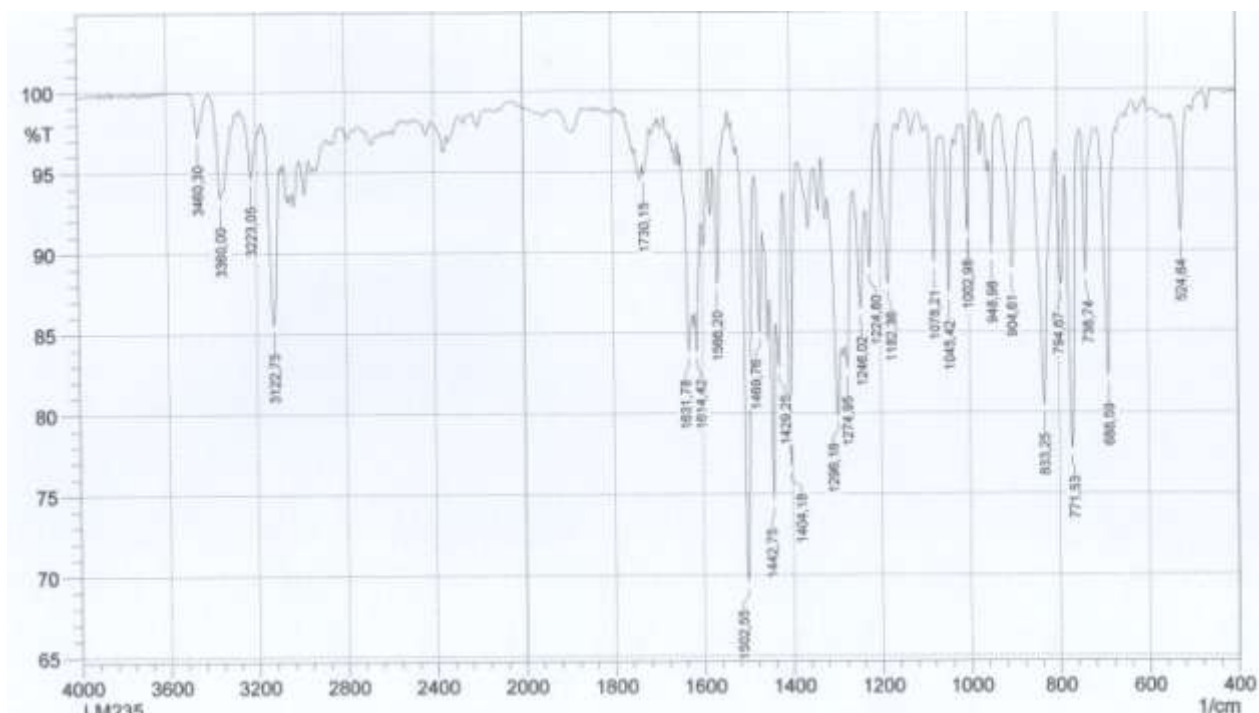
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**75**)



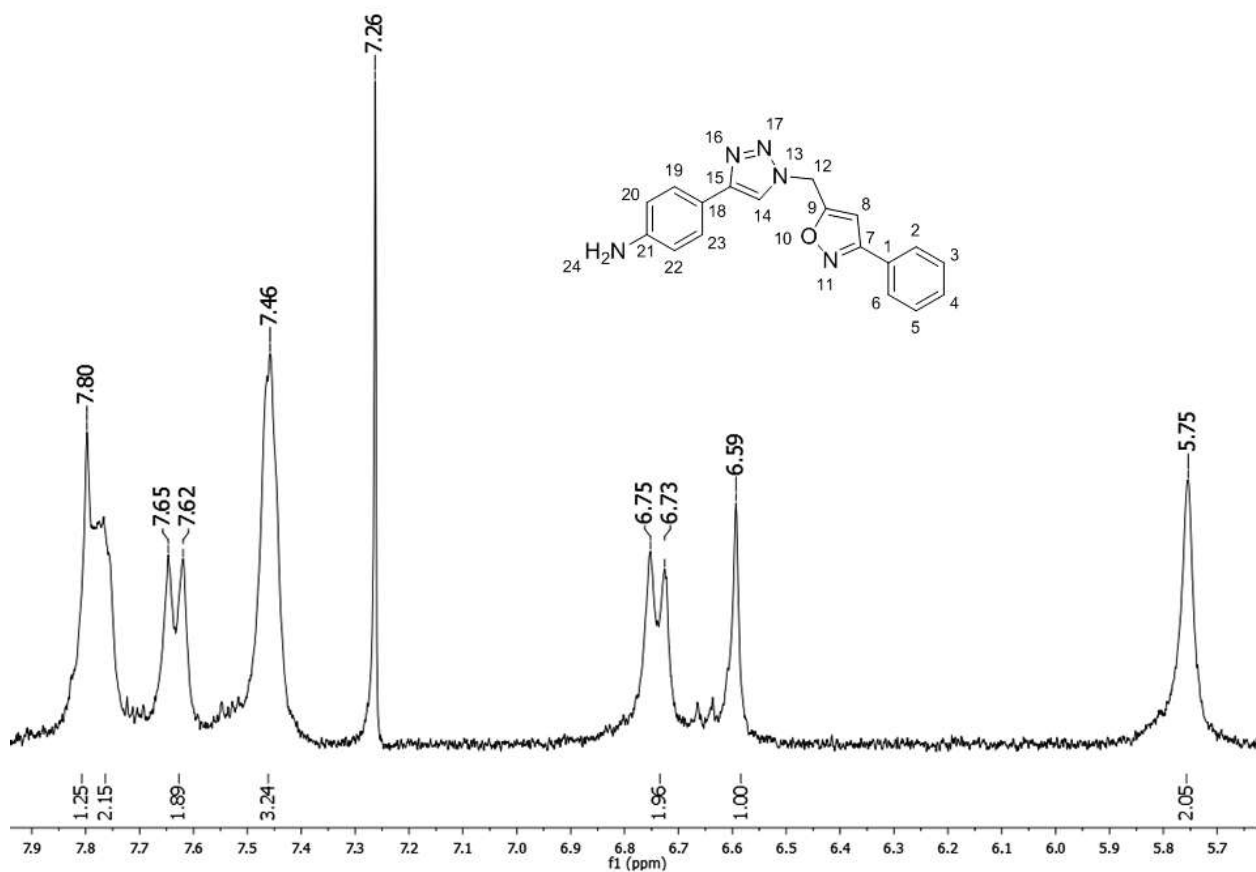
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto (1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**75**)



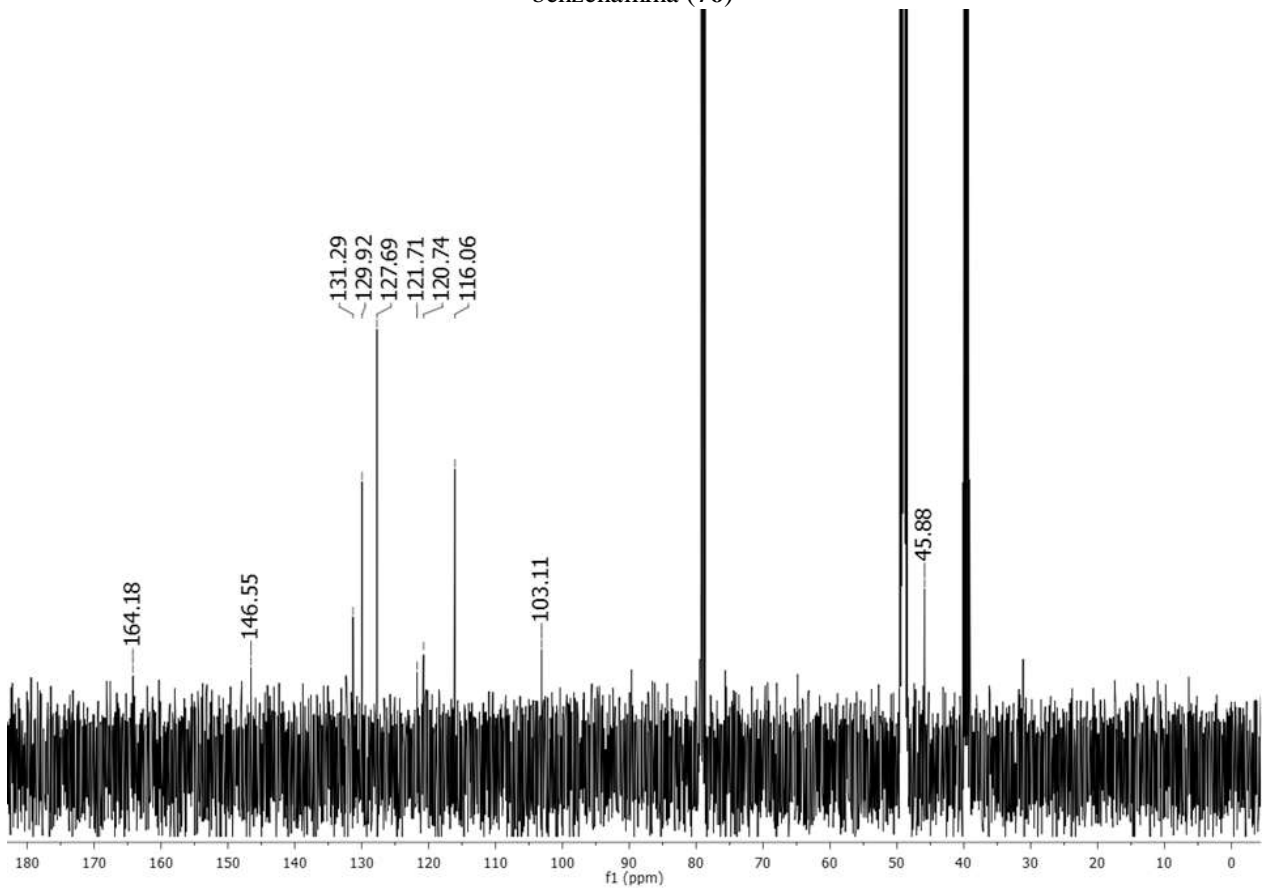
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**76**)



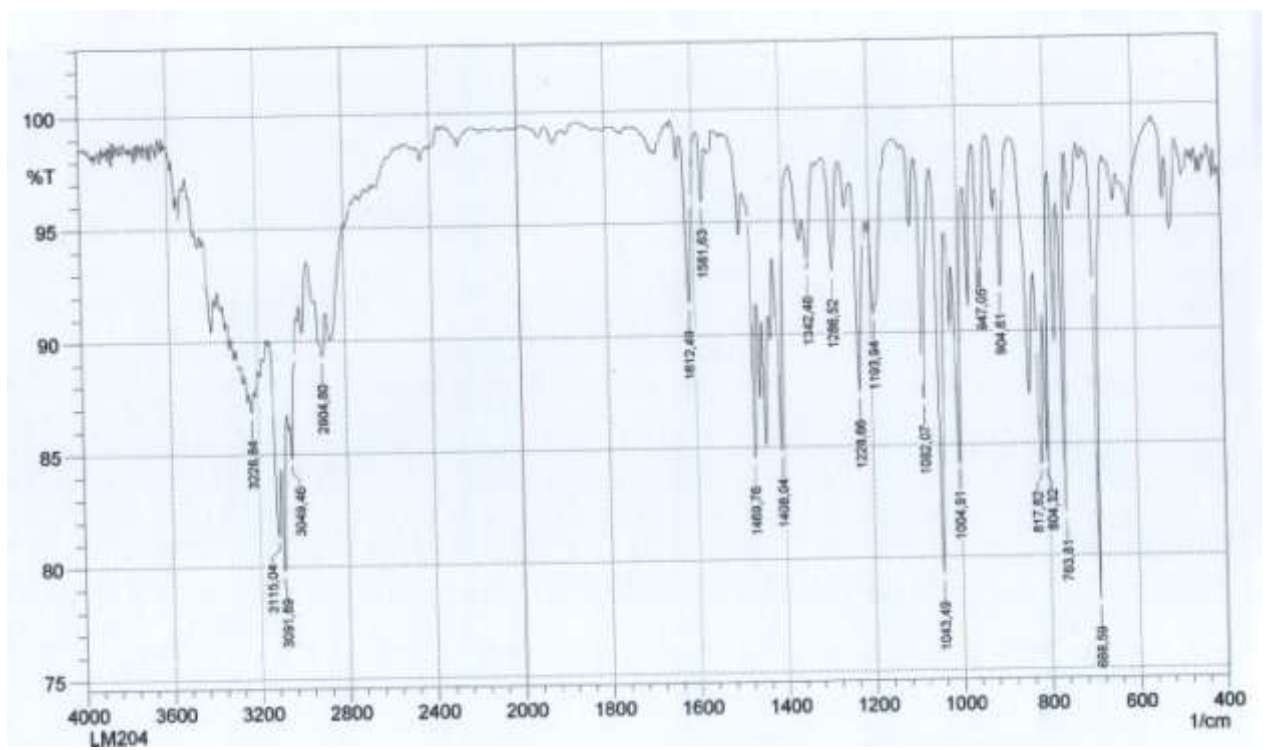
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**76**)



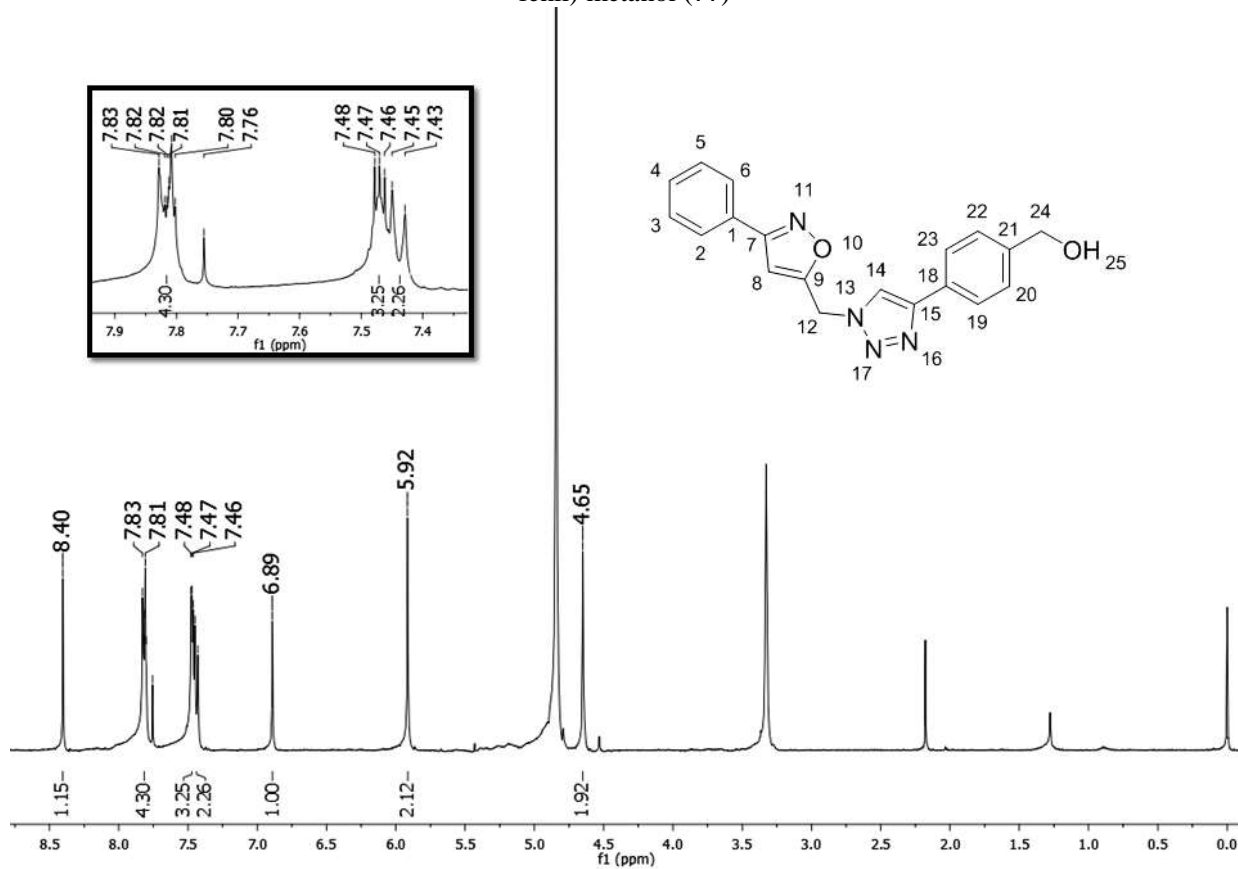
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (76)



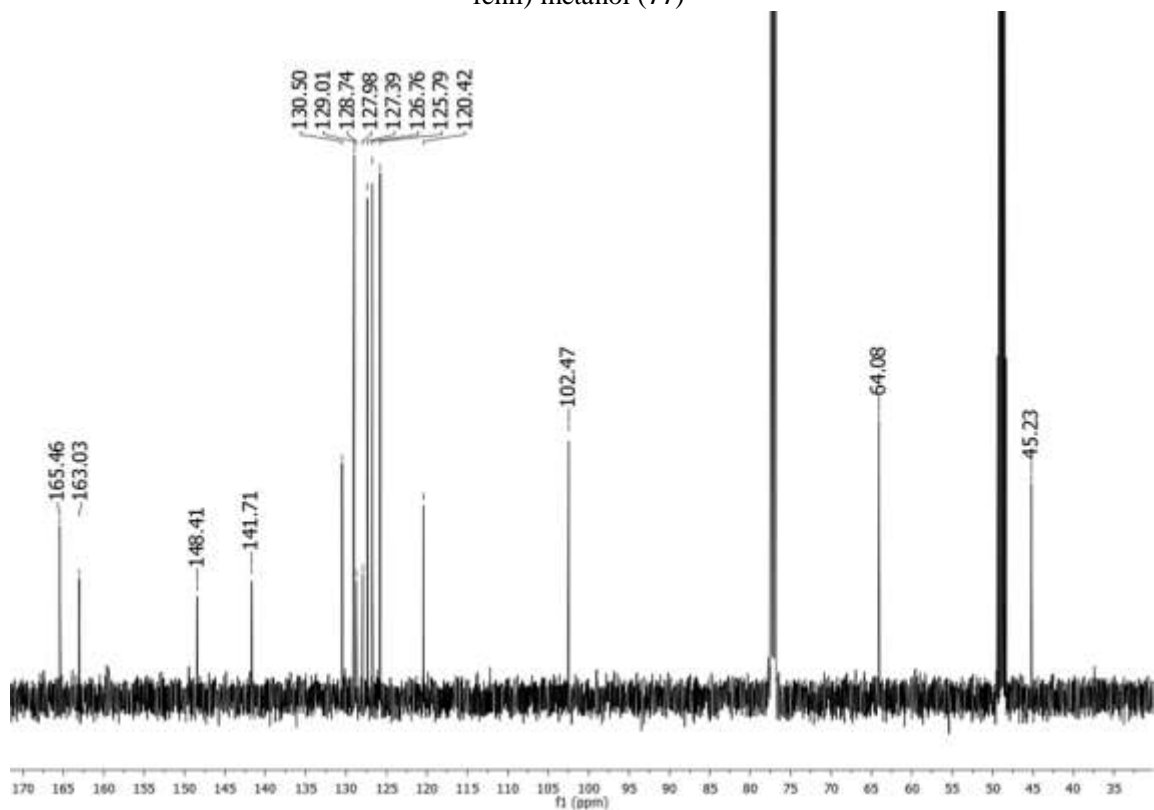
Espectro de IV (KBr) do composto (4 - (1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol(77)



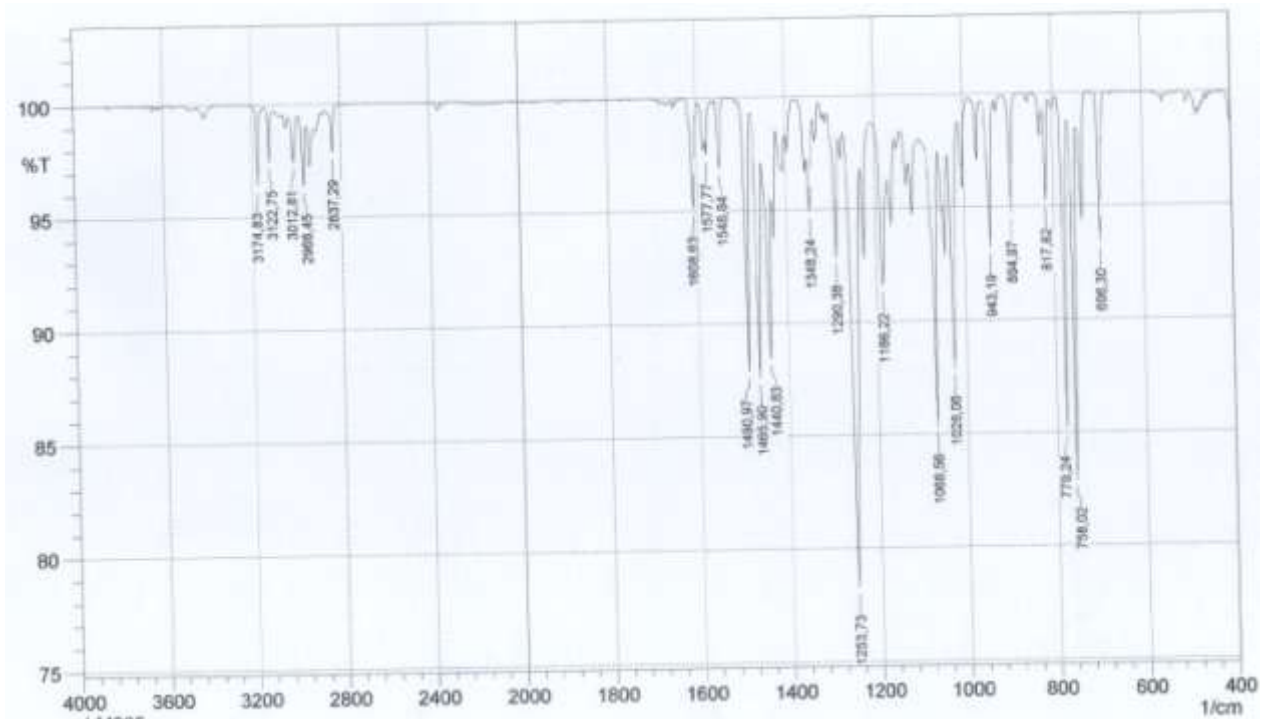
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (4 - (1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**77**)



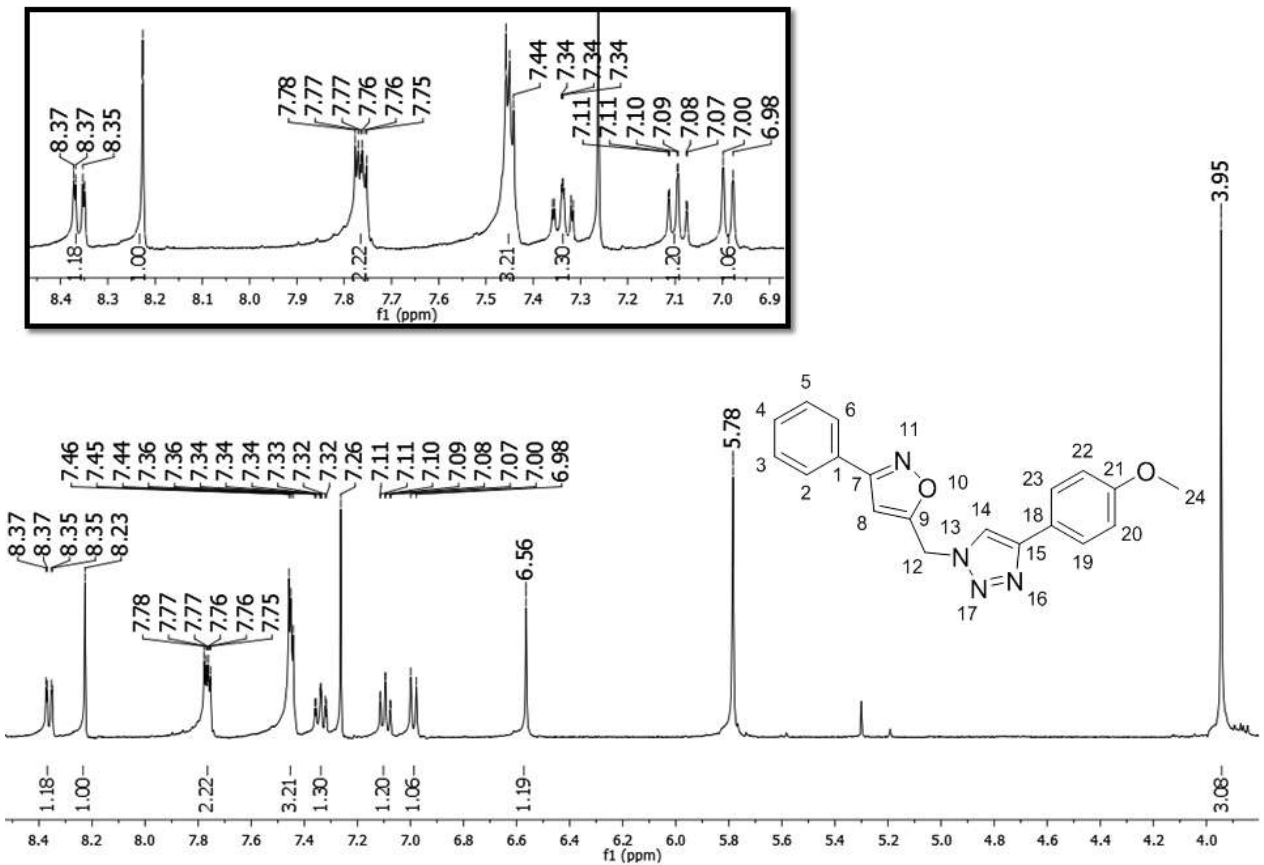
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (4 - (1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**77**)



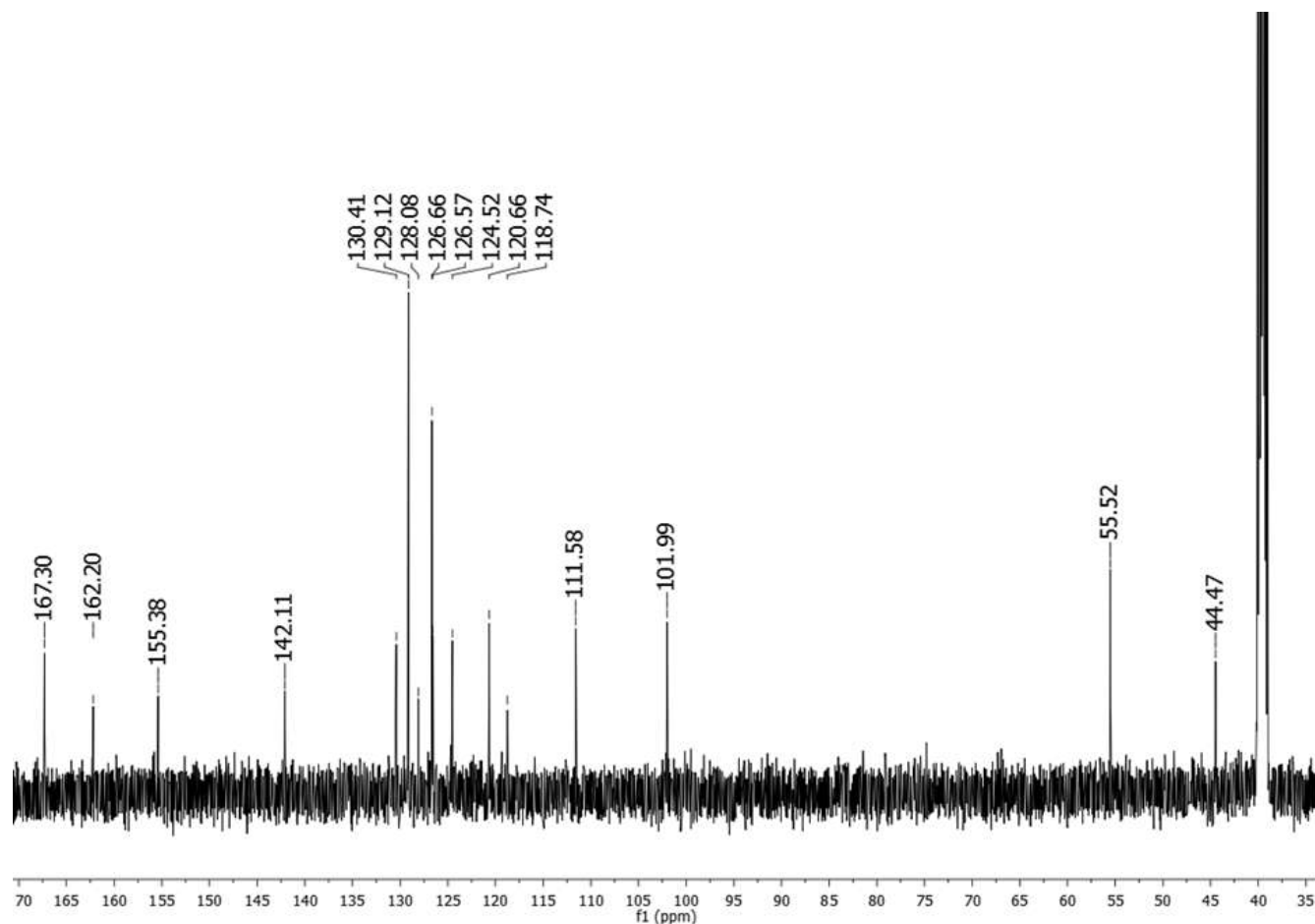
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (4-metoxifenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**78**)



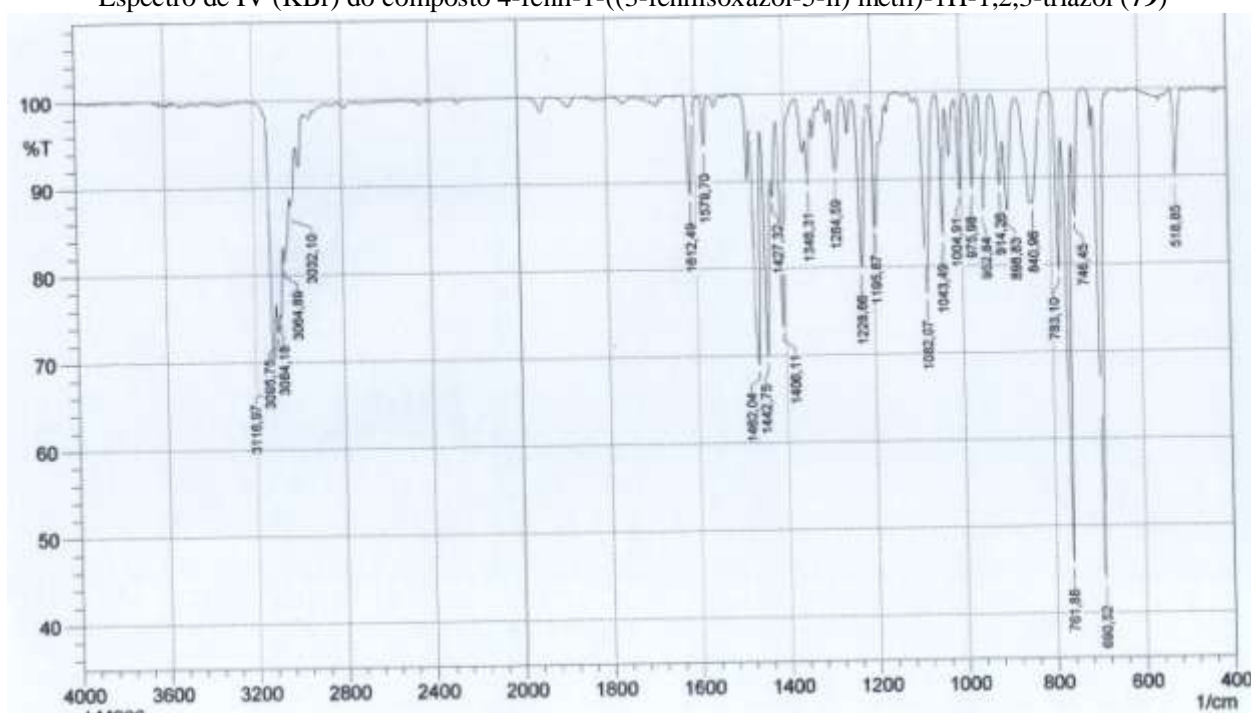
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 4 - (4-metoxifenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**78**)



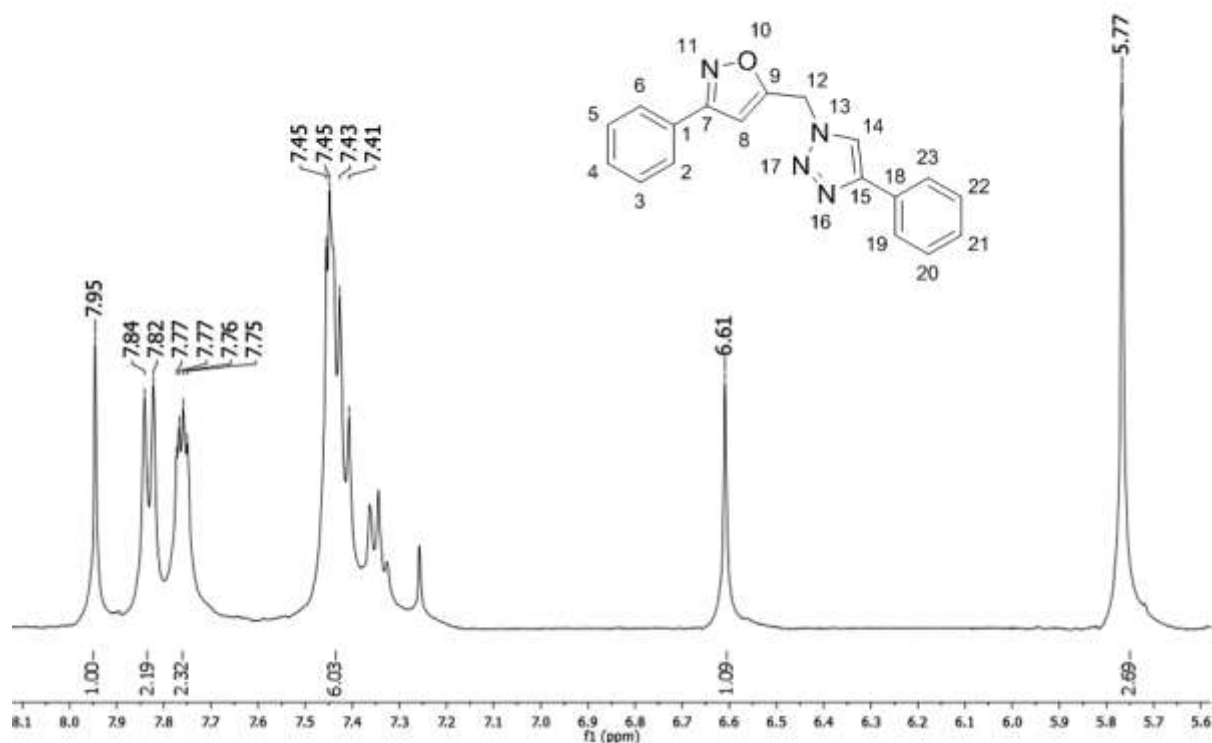
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-metoxifenil) - 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**78**)



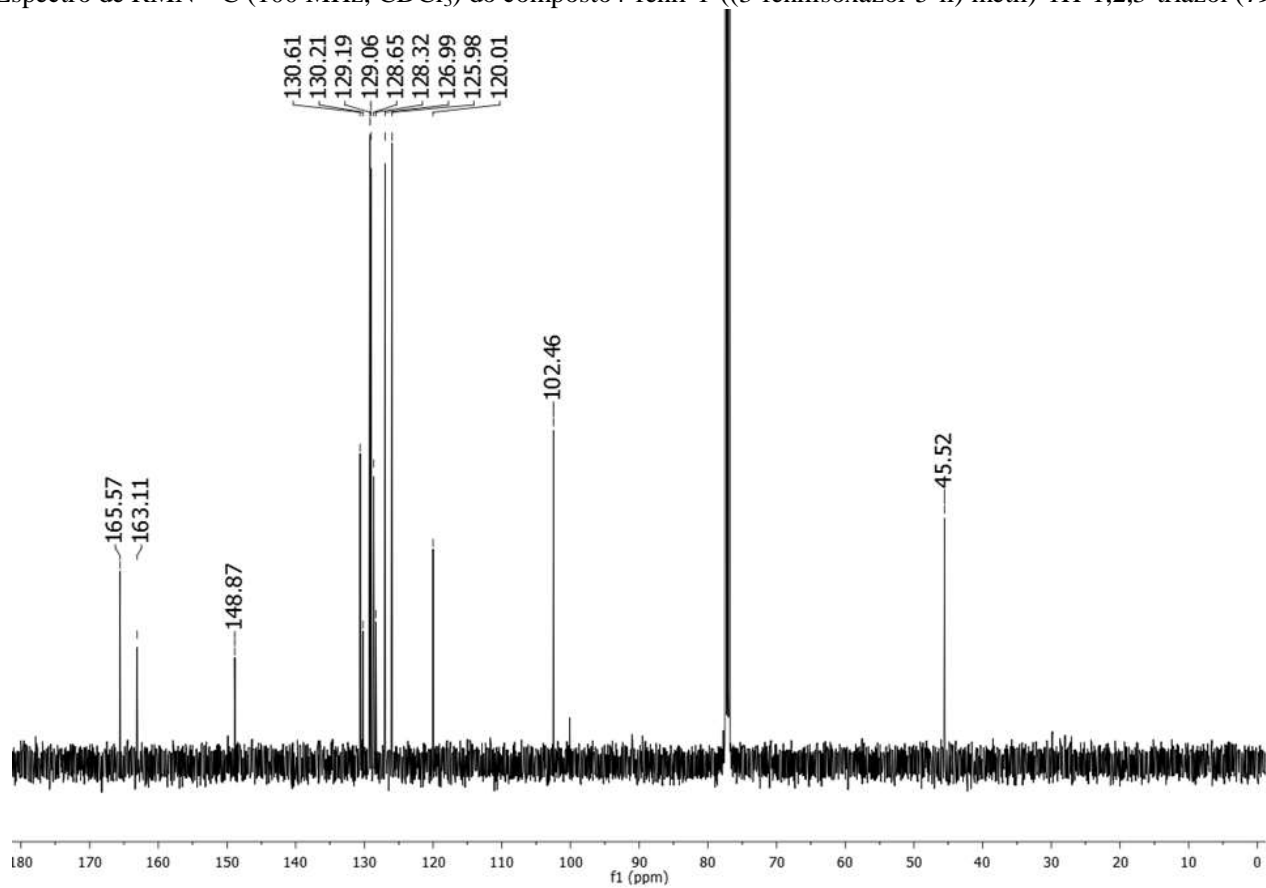
Espectro de IV (KBr) do composto 4-fenil-1-((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**79**)

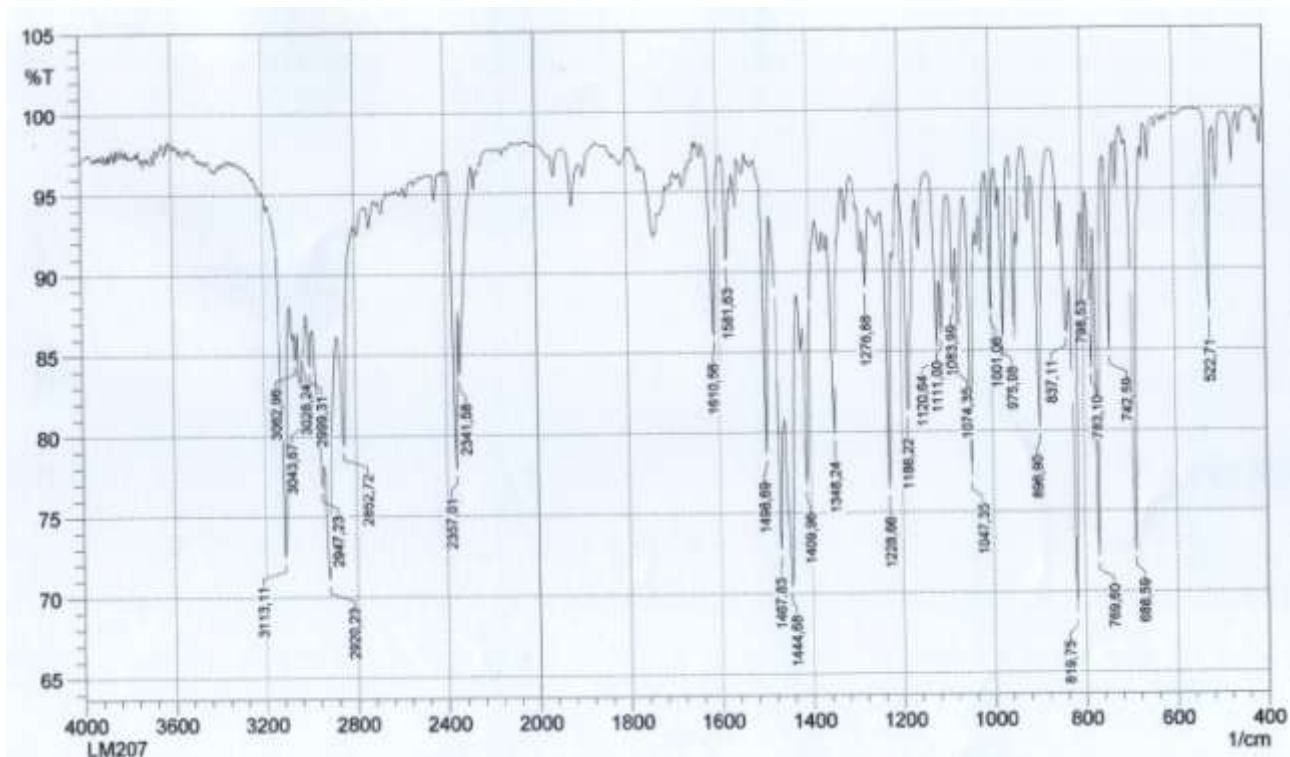
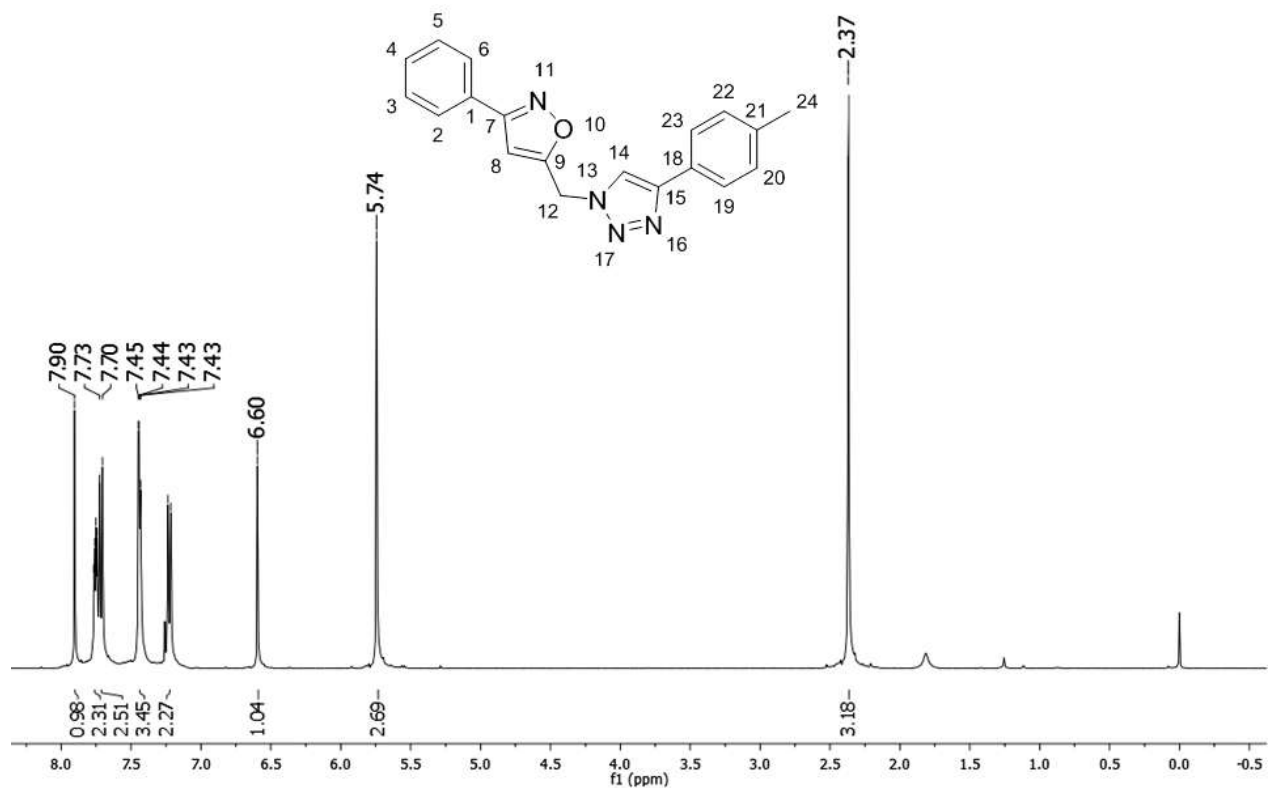


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4-fenil-1-((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**79**)

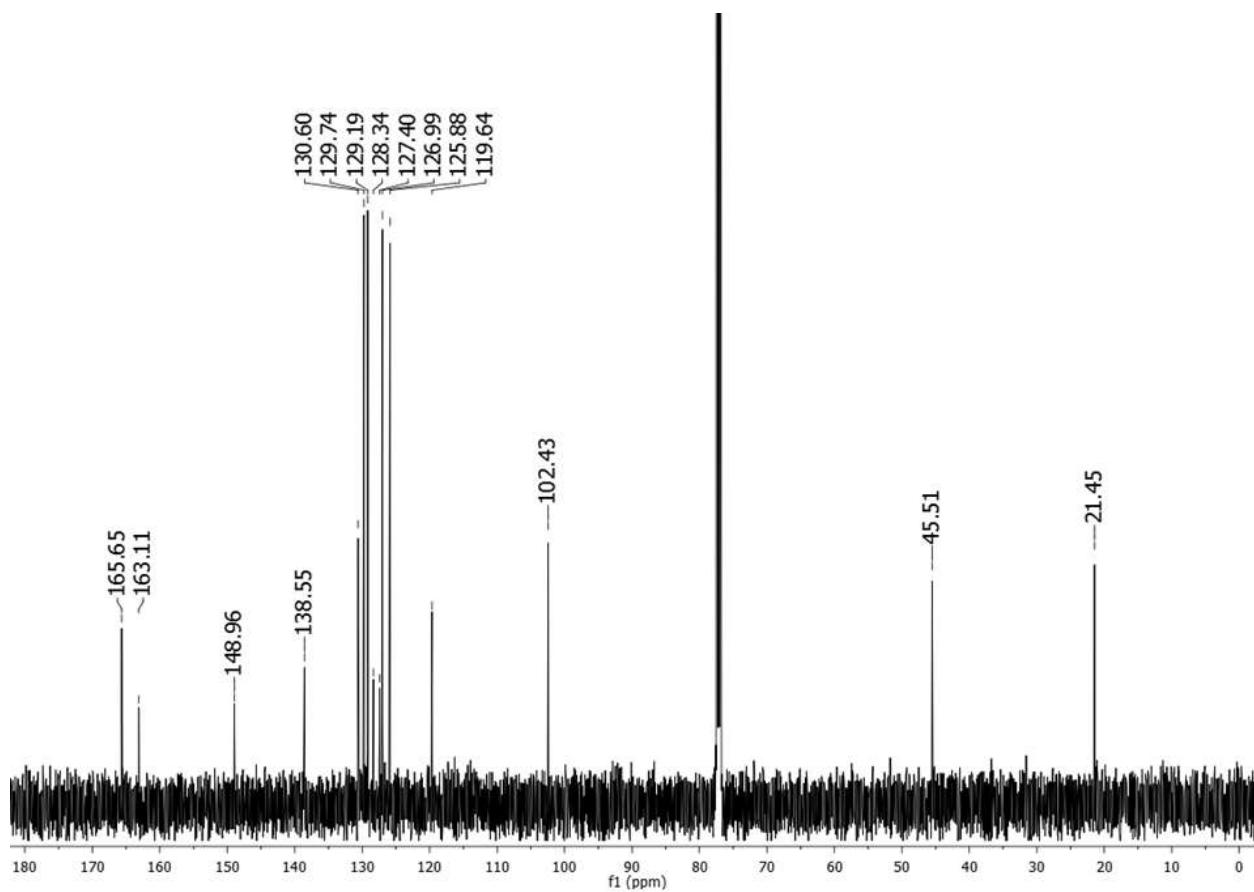


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4-fenil-1-((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**79**)

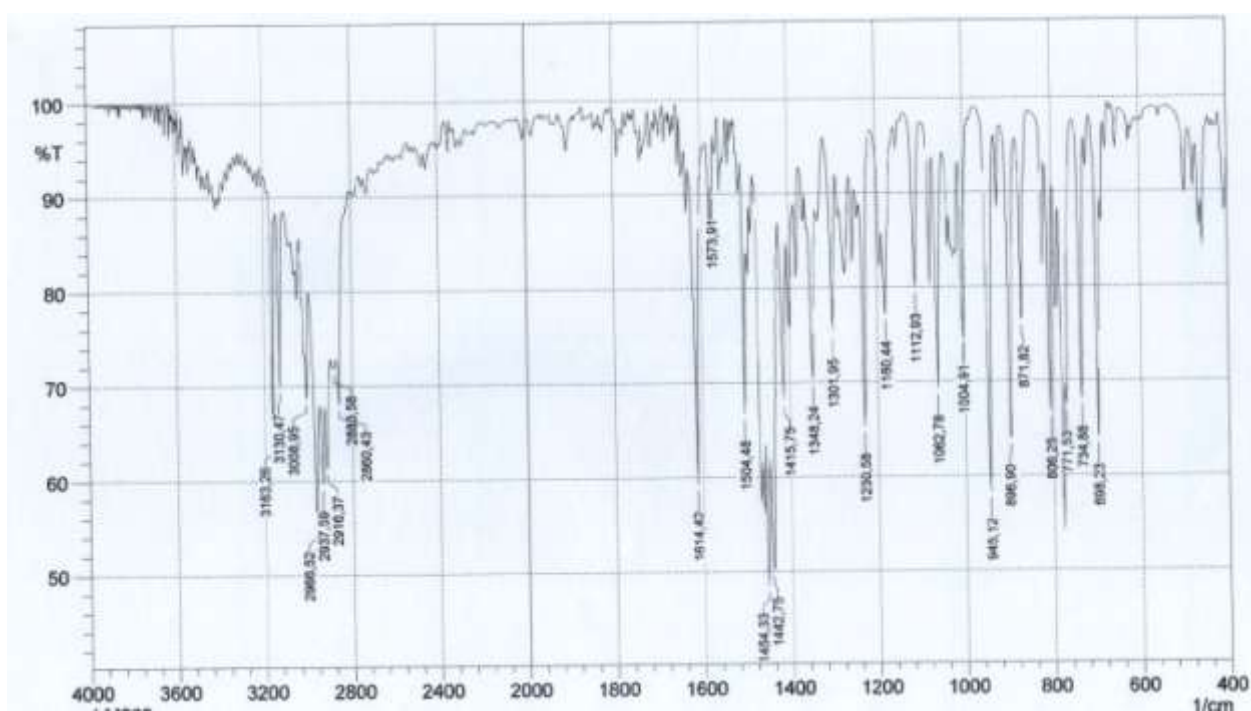


Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**80**)Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**80**)

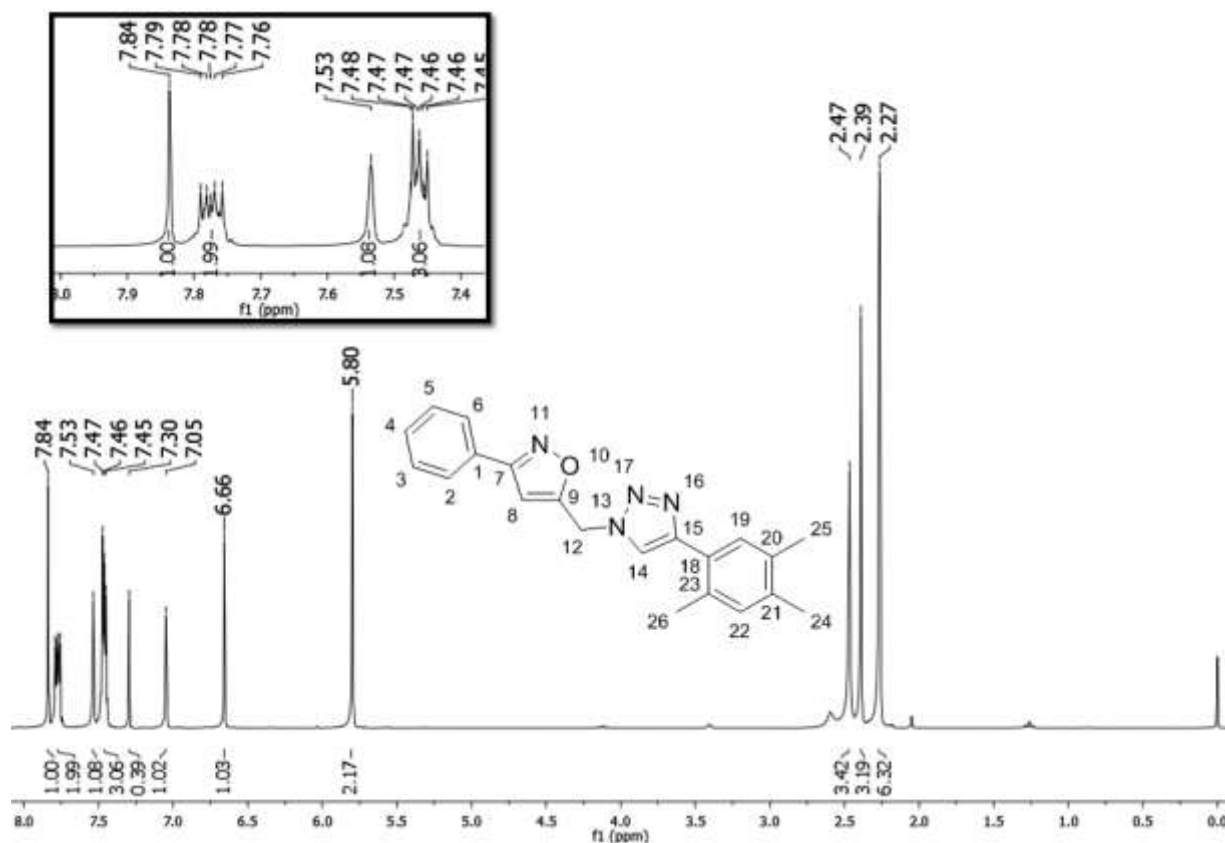
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (**80**)



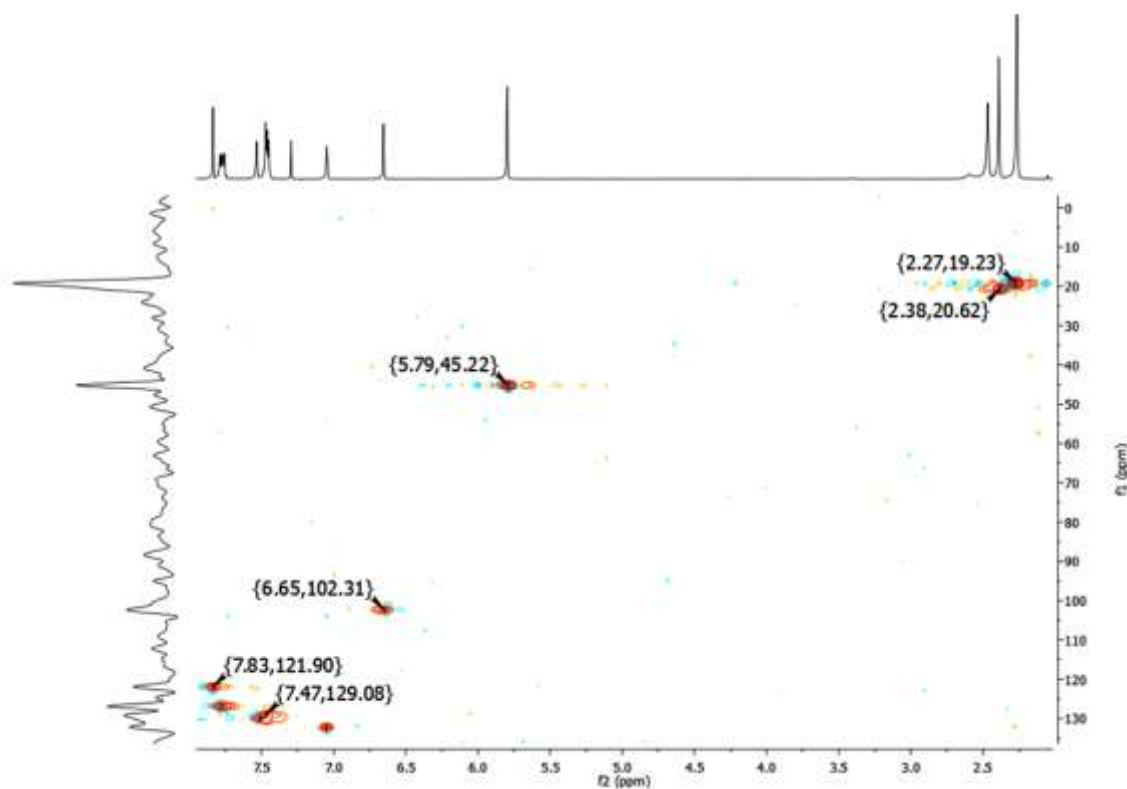
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**81**)



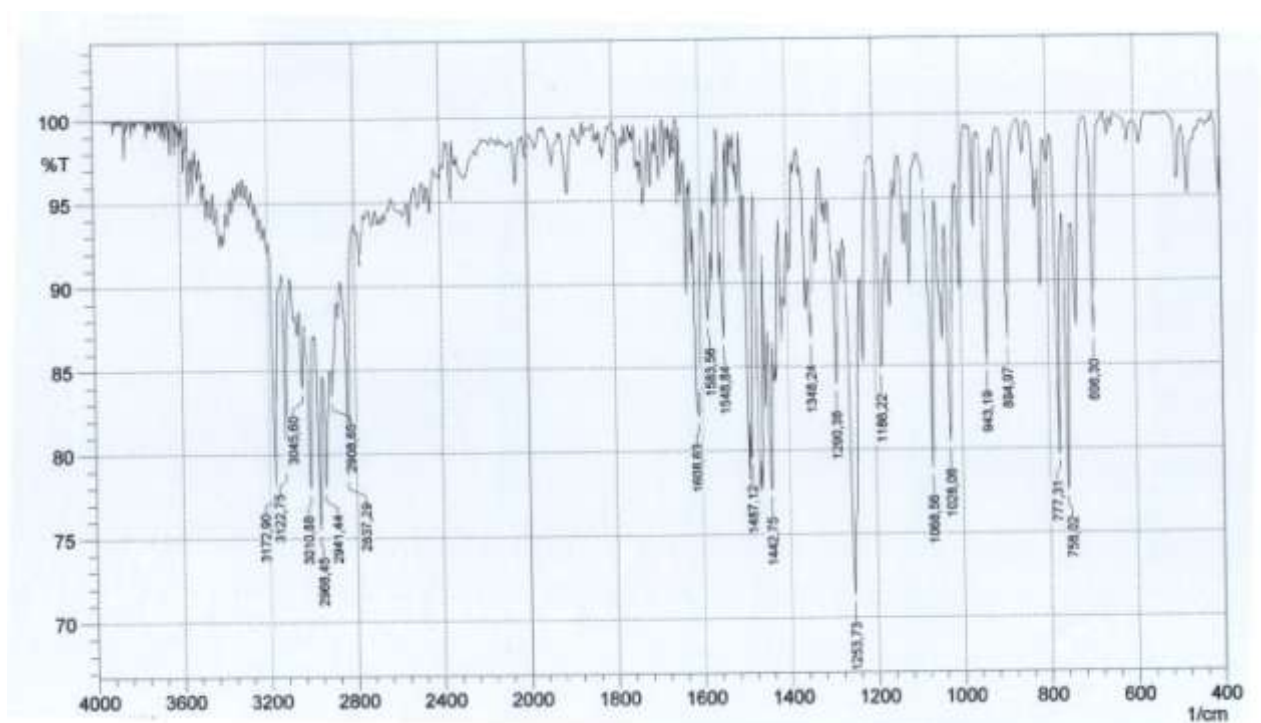
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**81**)



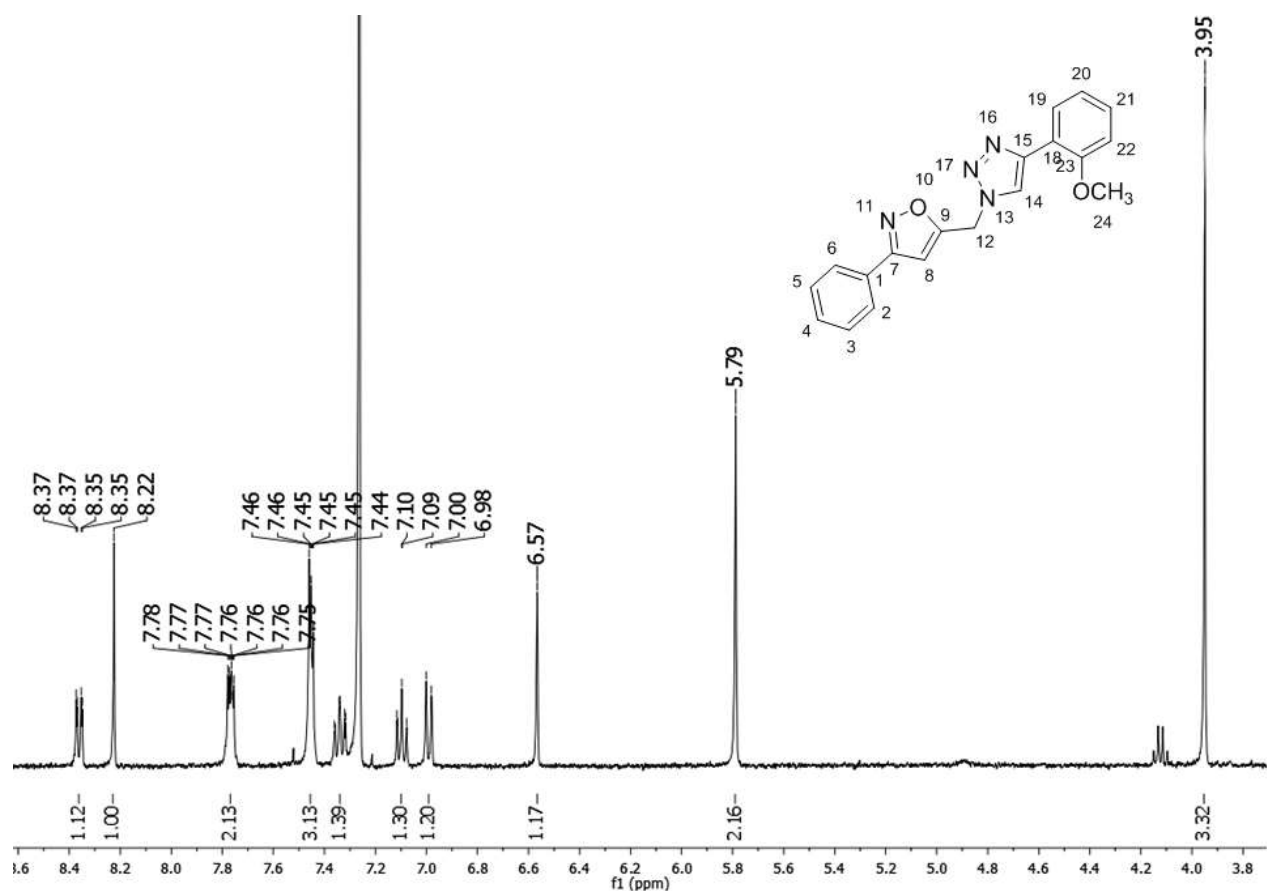
Espectro de HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil) -4 - (2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (**81**)



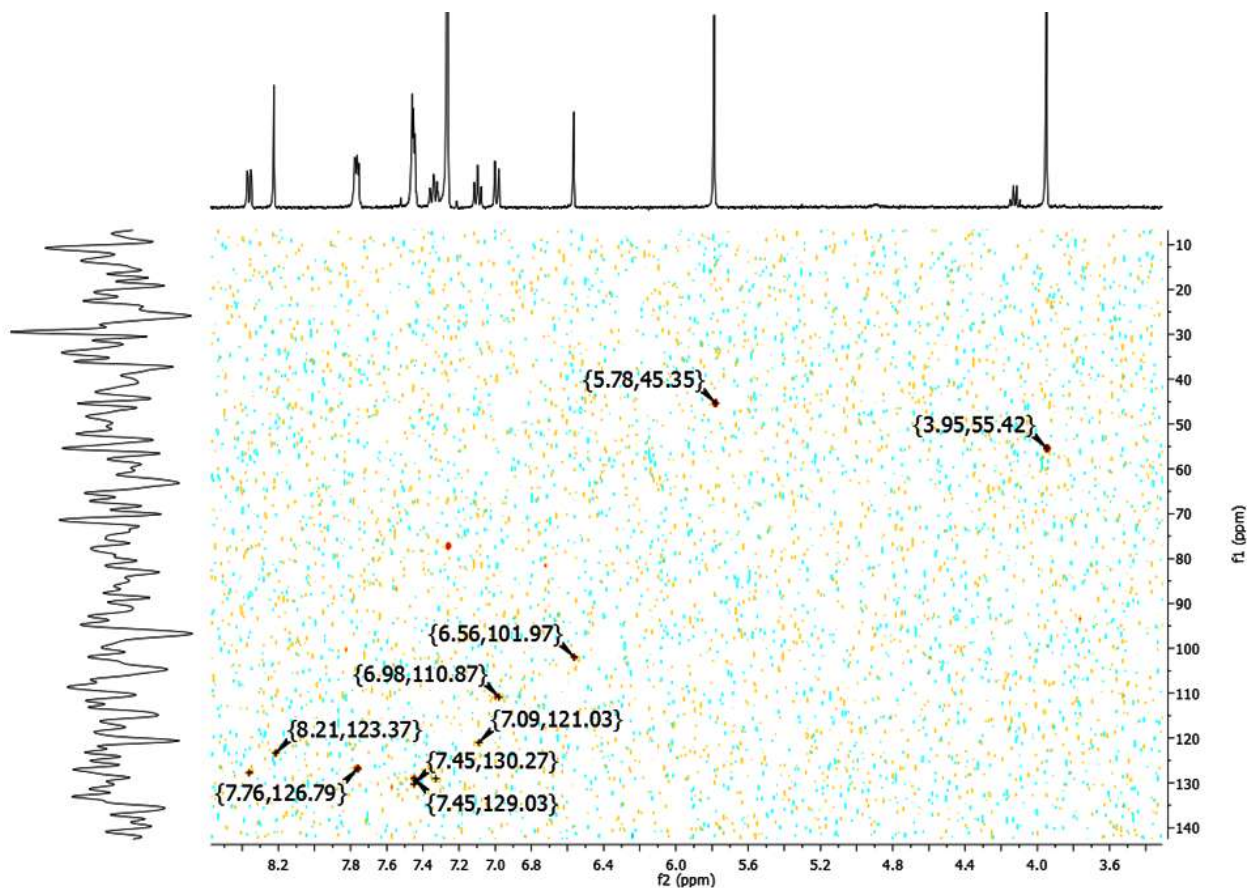
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (2-metoxifenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**82**)



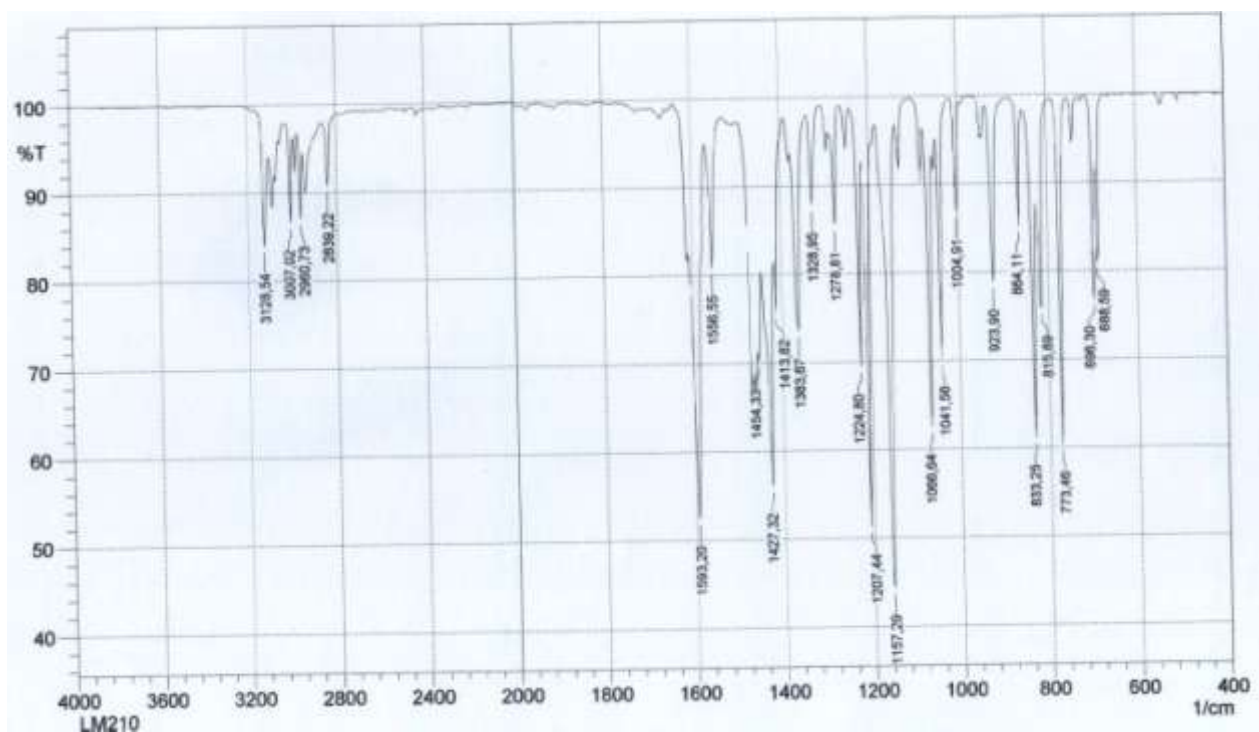
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (2-metoxifenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**82**)



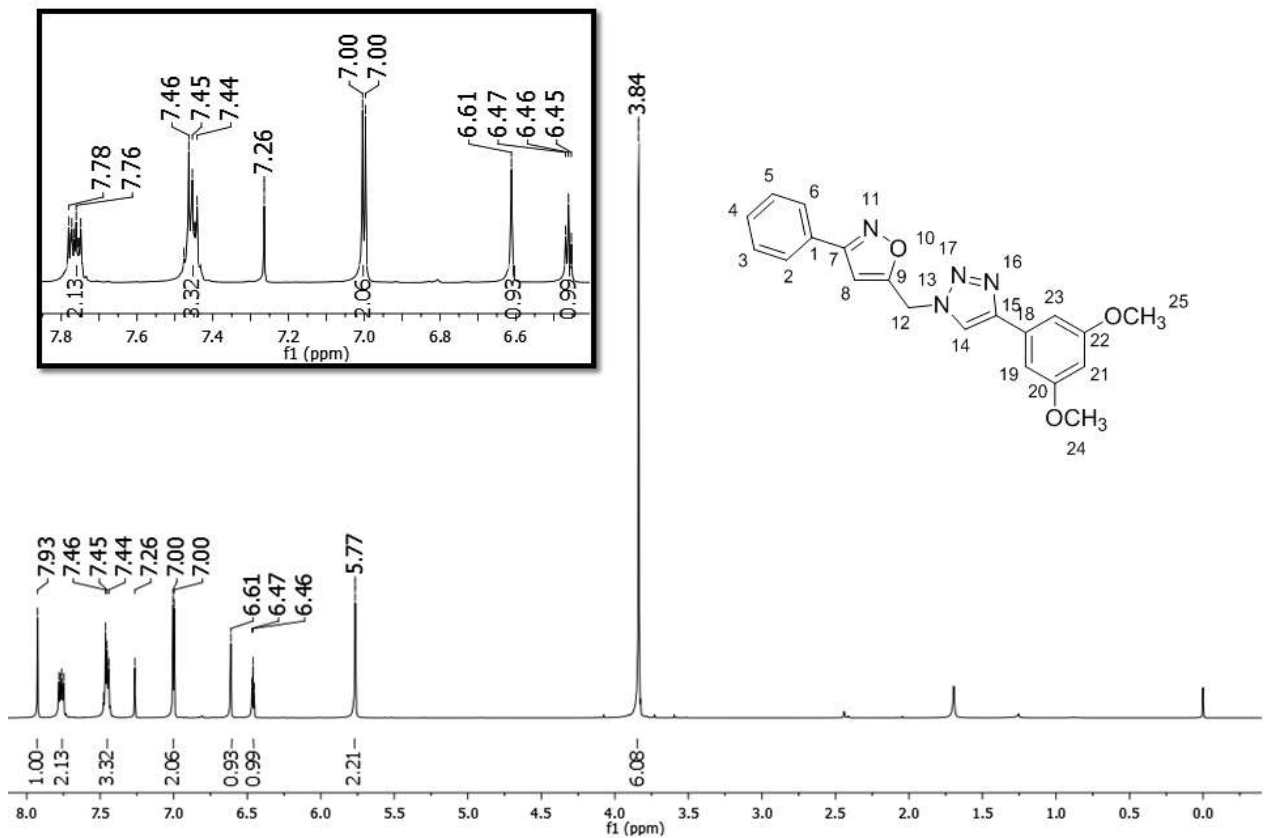
Espectro de HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (2-metoxifenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**82**)



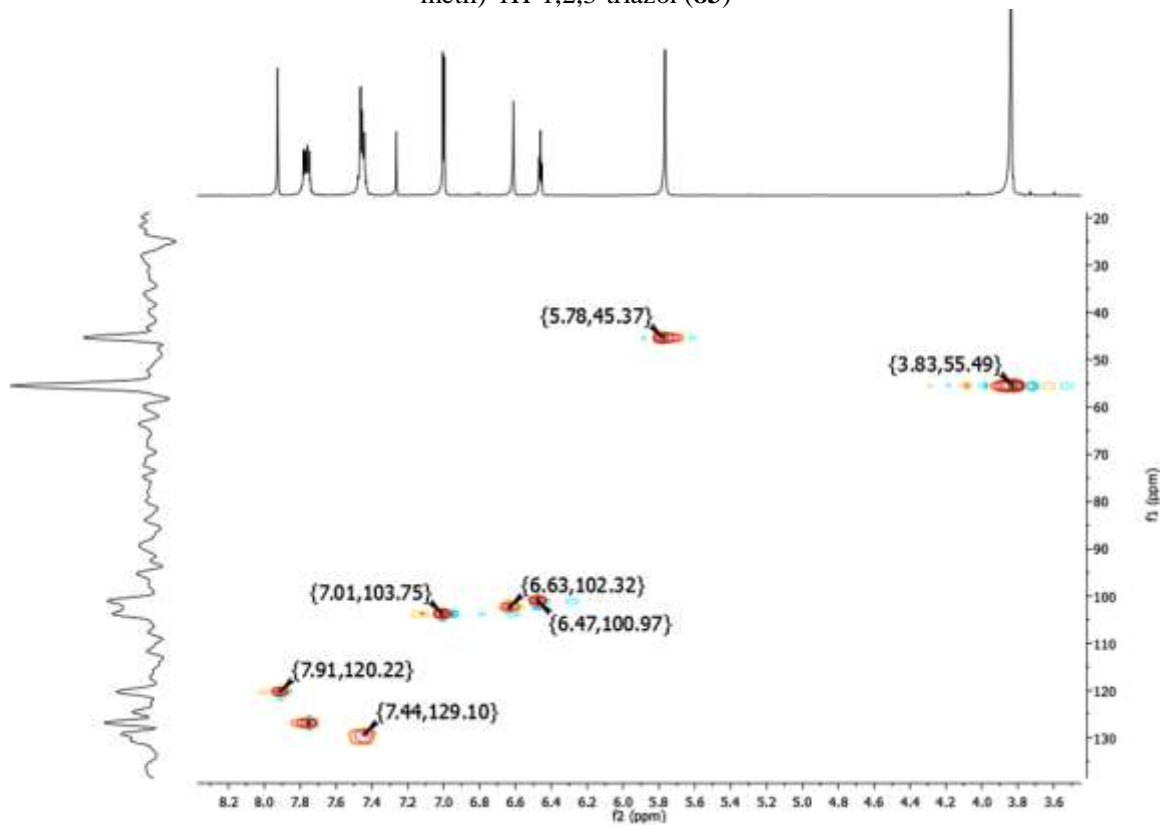
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**83**)



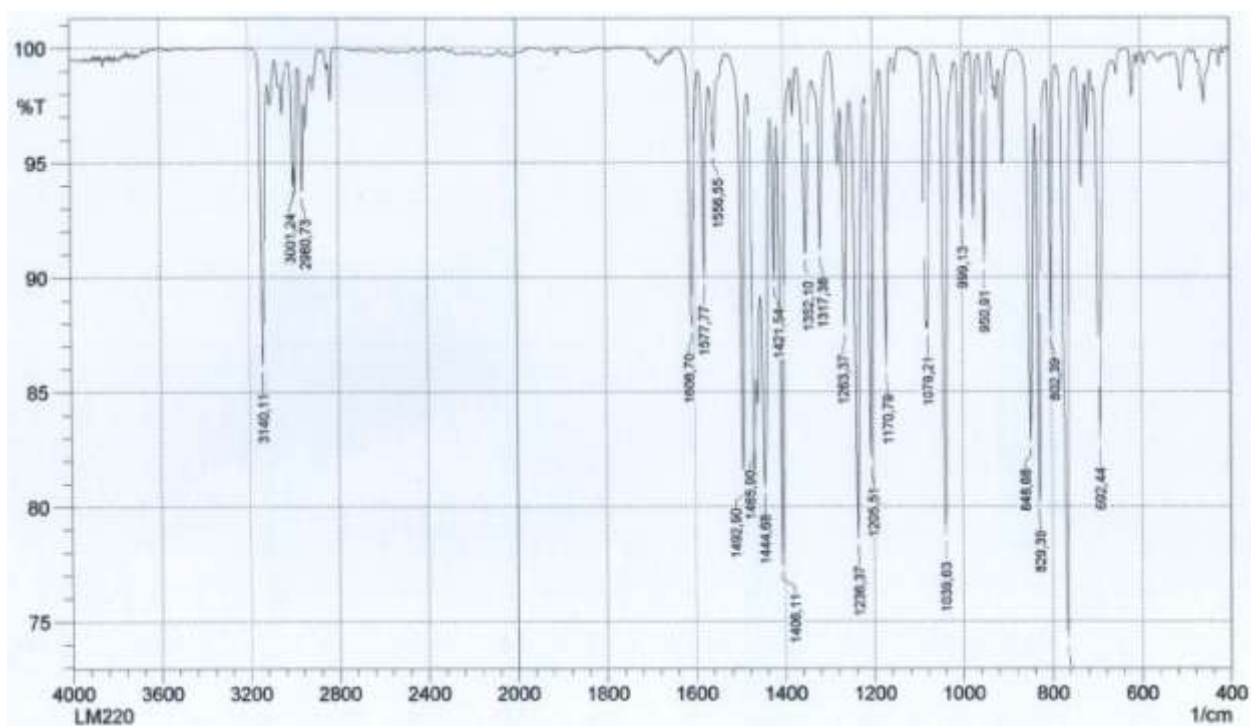
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**83**)



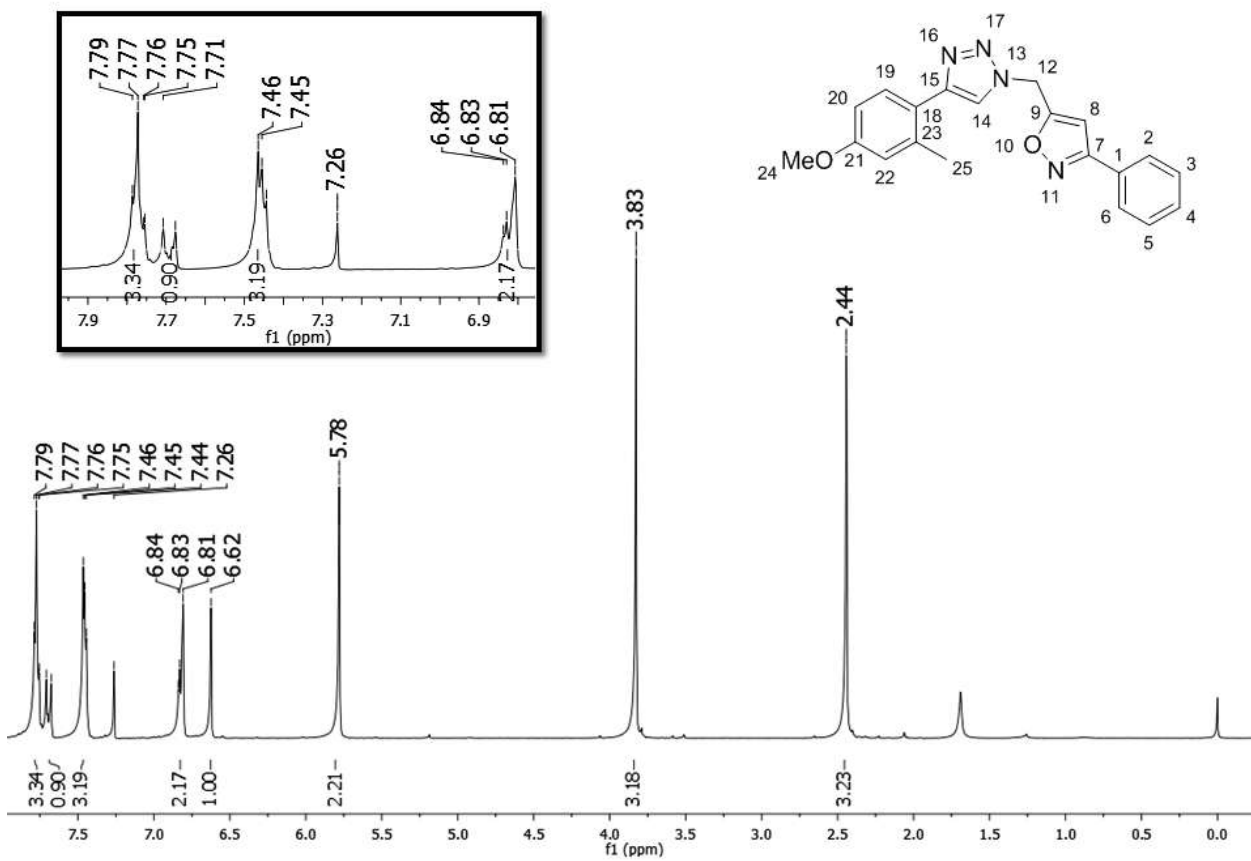
Espectro de HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (3,5-dimetoxifenil) -1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**83**)



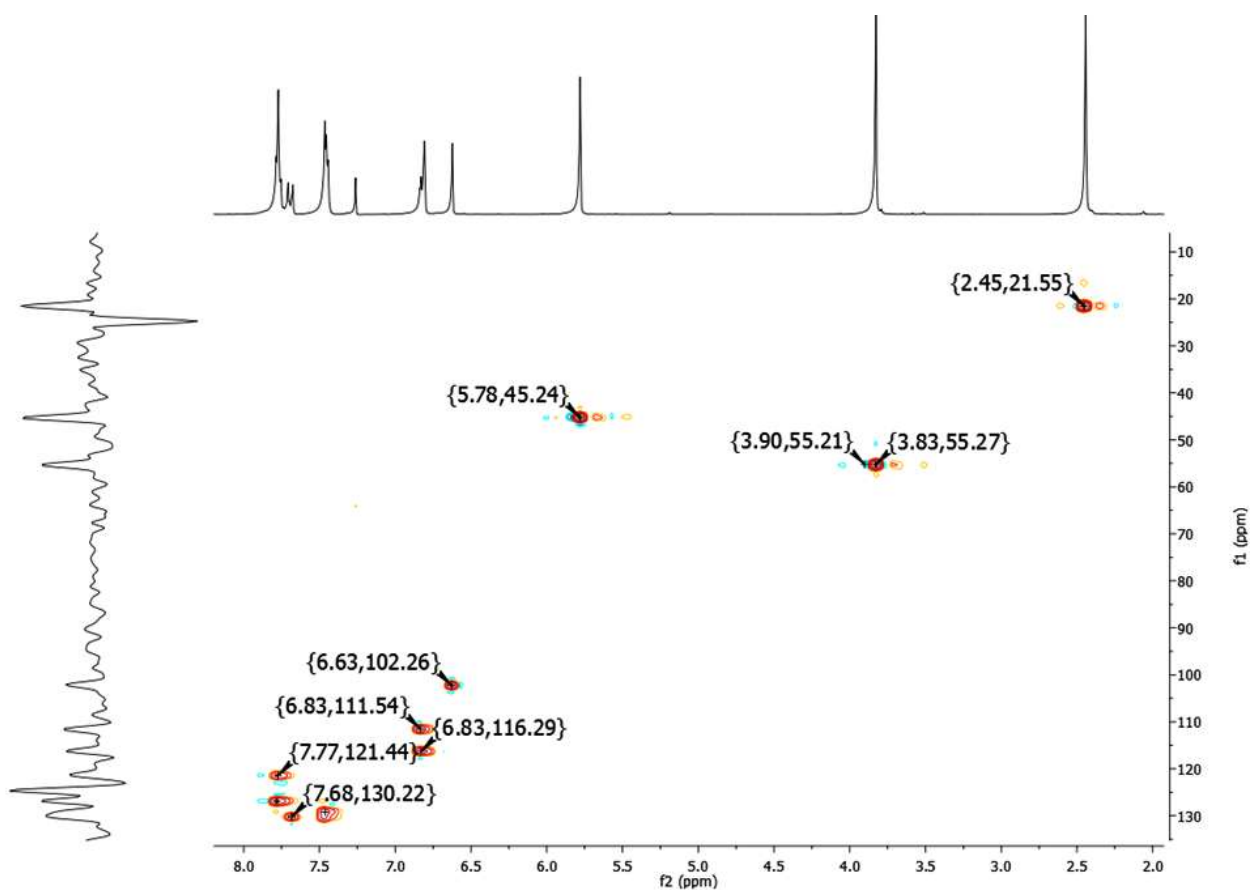
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (4-metoxi-2-metilfenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**84**)



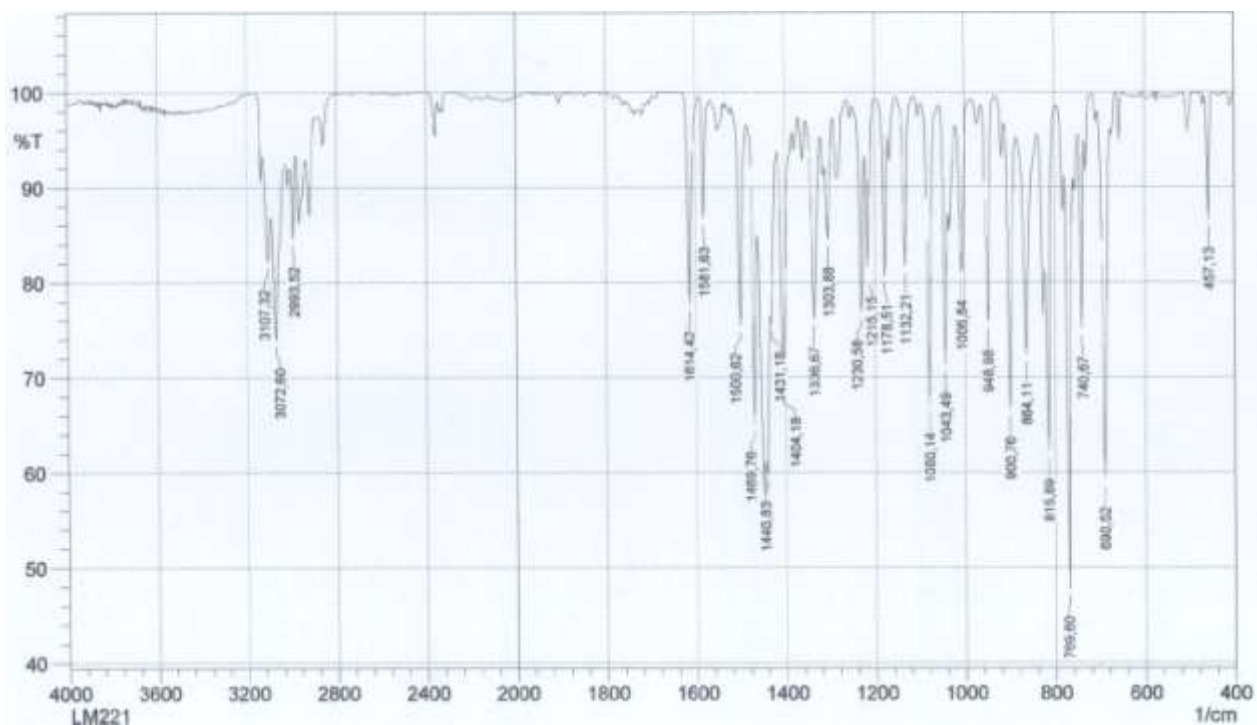
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-metoxi-2-metilfenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**84**)



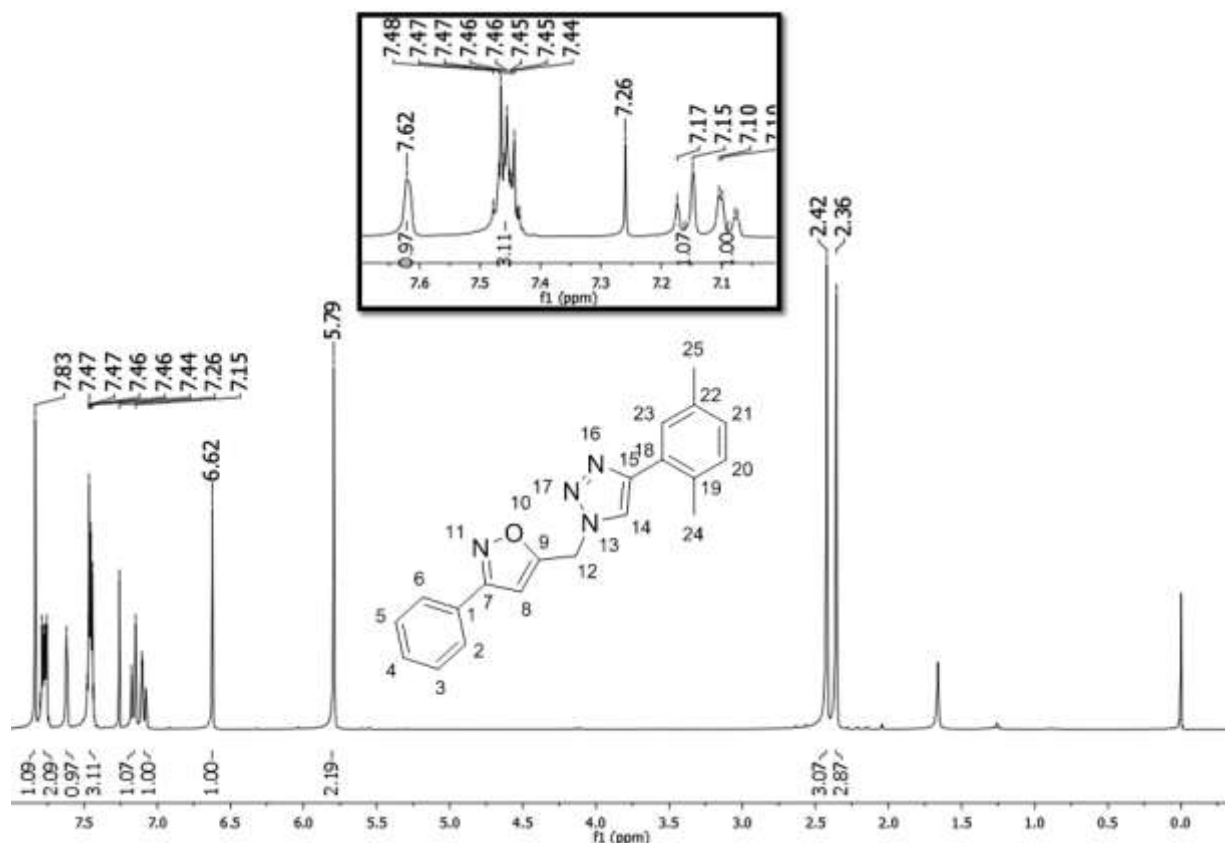
Espectro de HSQC(^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-metoxi-2-metilfenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**84**)



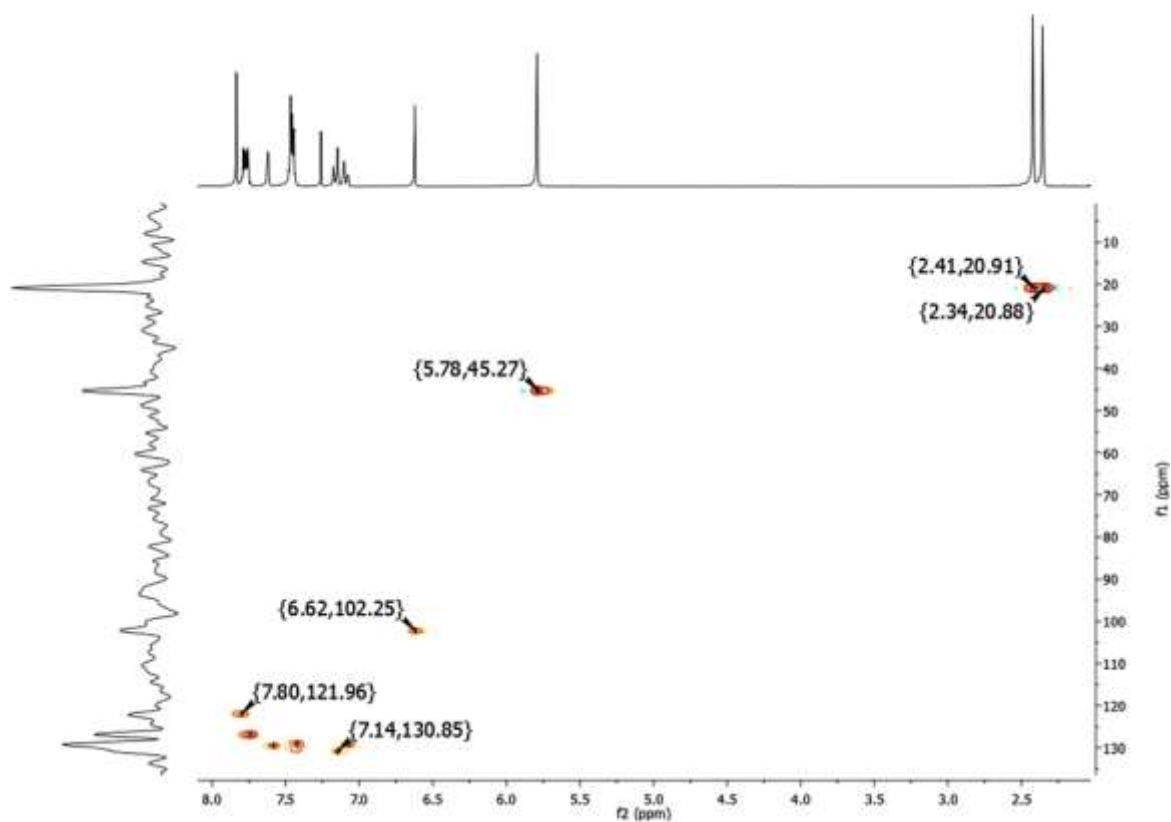
Espectro de IV (KBr) do composto 4-(2,5-dimetilfenil)-1-((3-fenilisoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol (**85**)



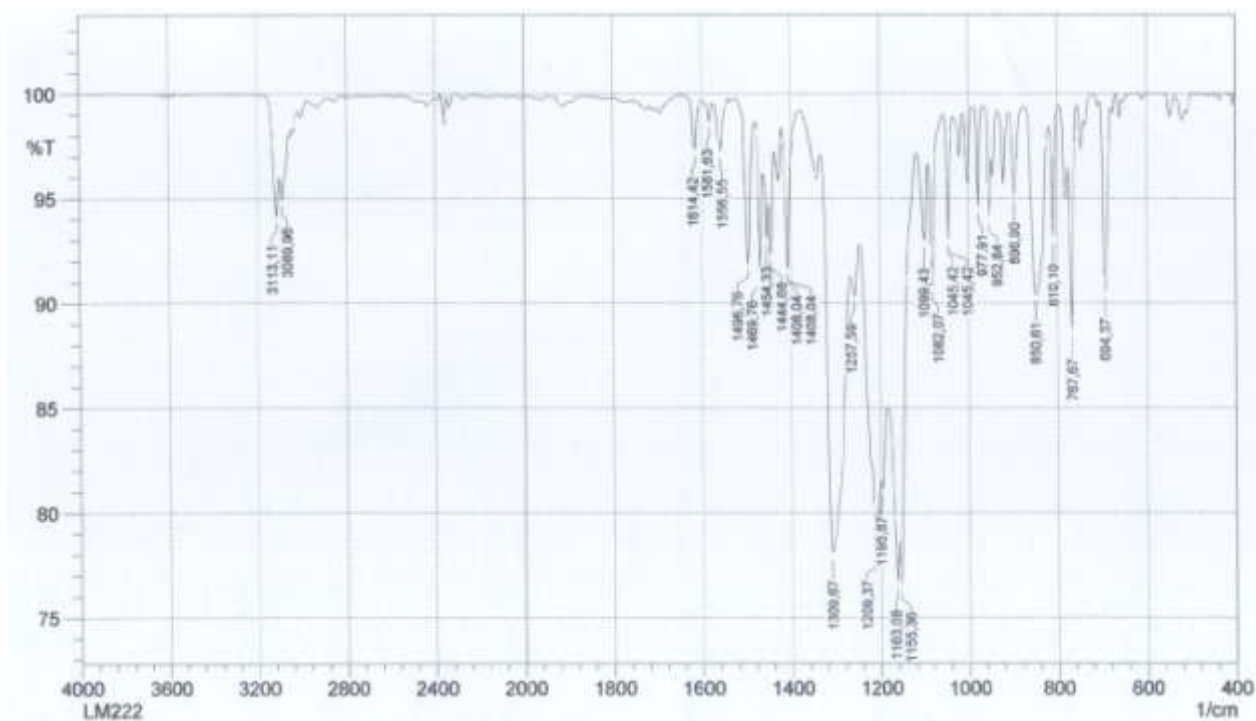
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4-(2,5-dimetilfenil)-1-((3-fenilisoxazol-5-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazolo (**85**)



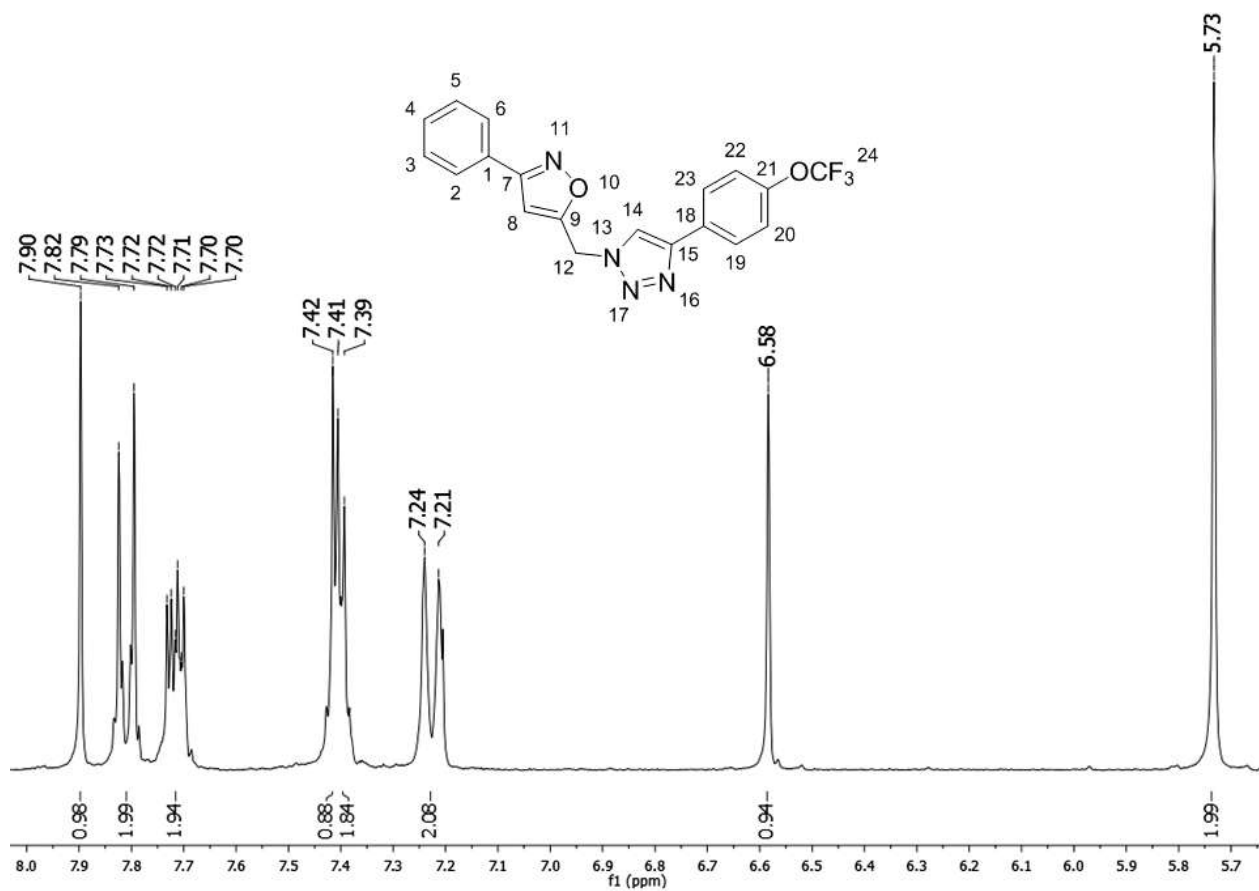
Espectro de HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 4-(2,5-dimetilfenil)-1-((3-fenilisoxazol-5-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazolo (**85**)



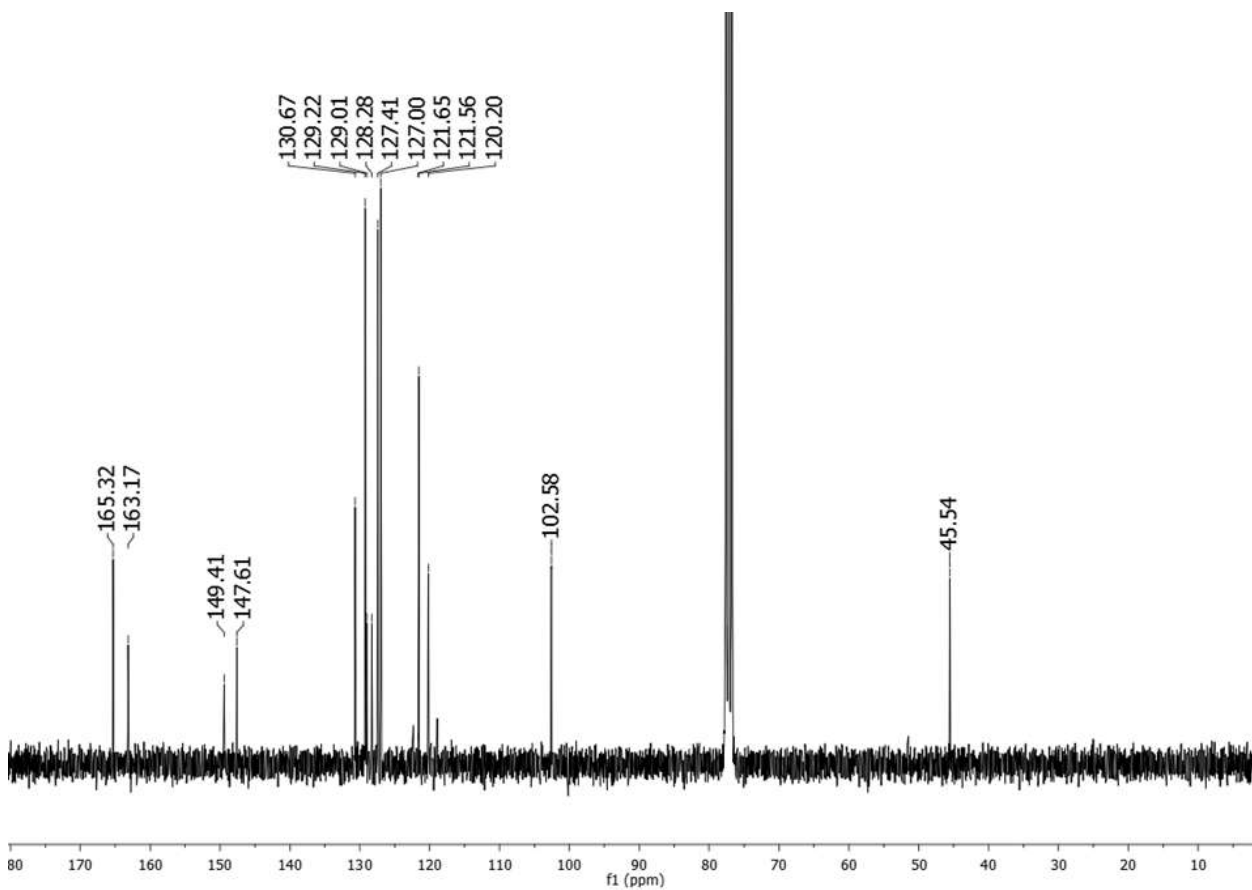
Espectro de IV (KBr) do composto 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (86)



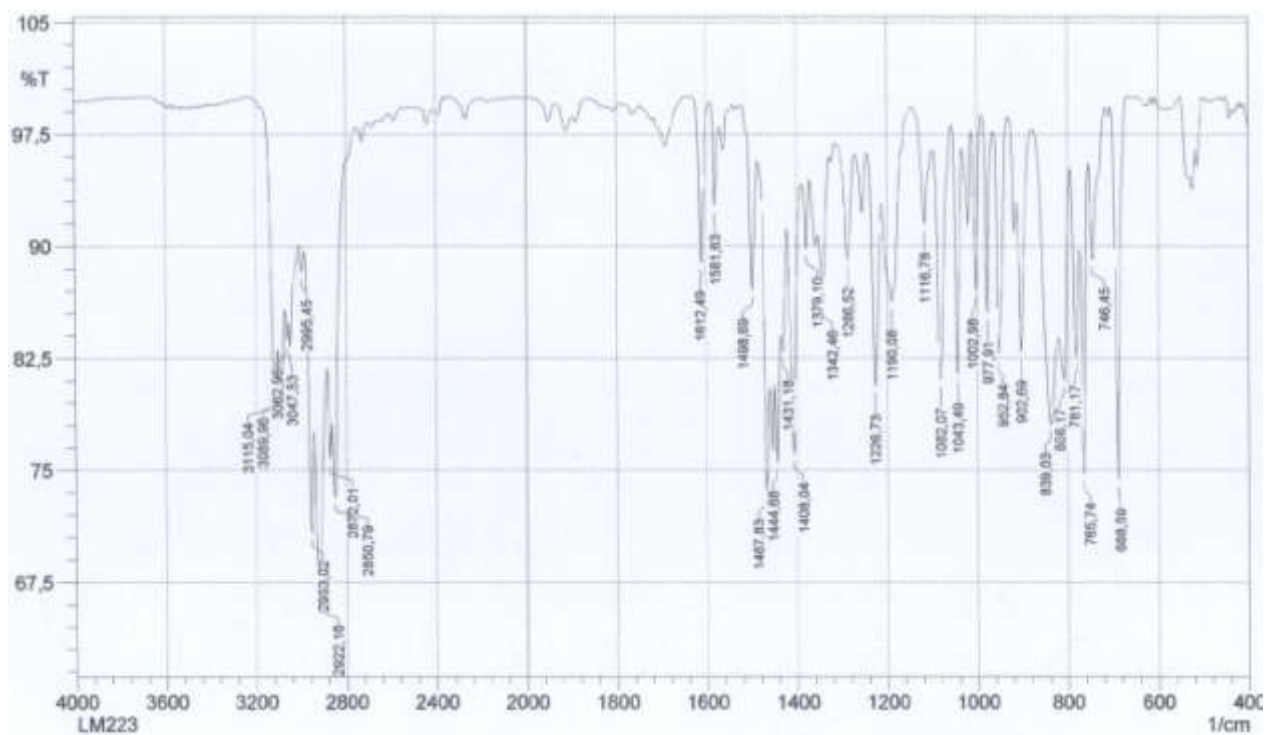
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (86)



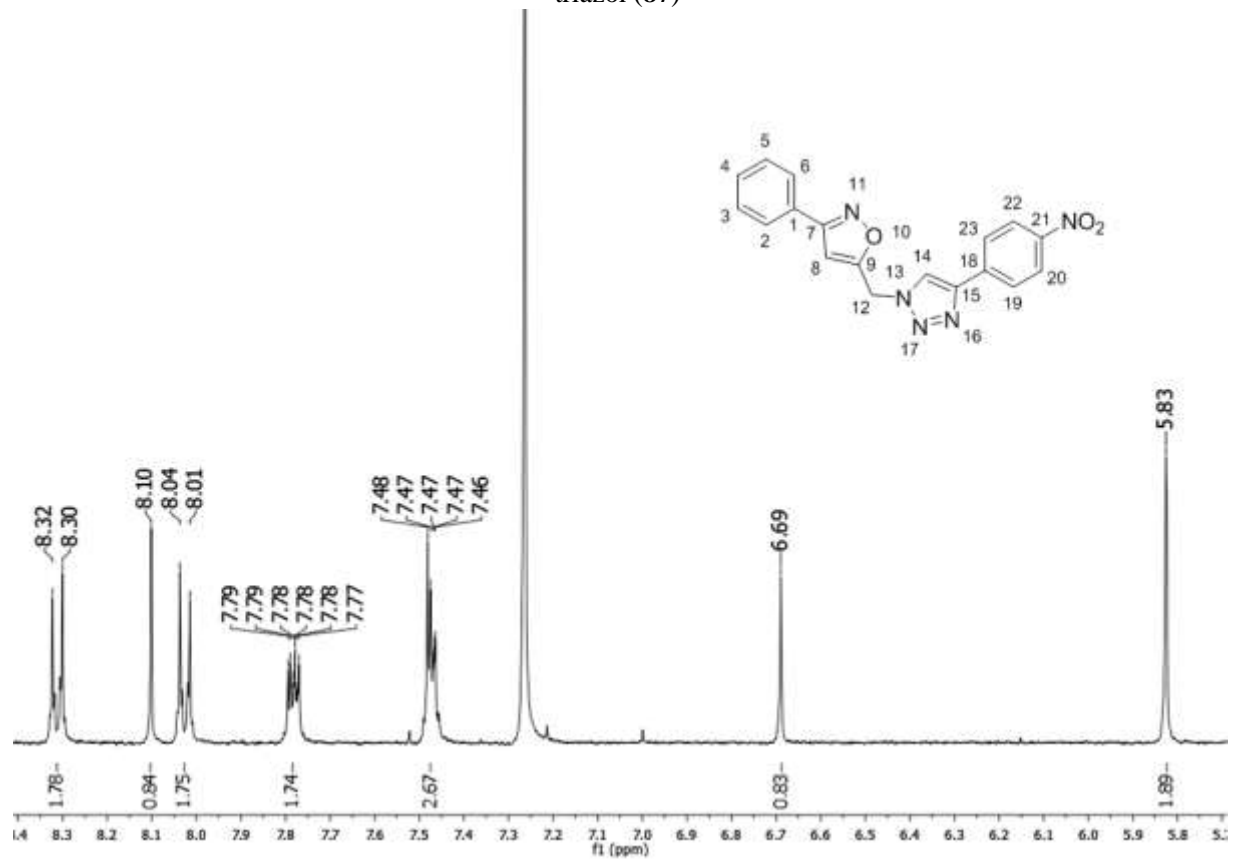
Espectro de HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil) -4 - (4 - (trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,3-triazol (**86**)



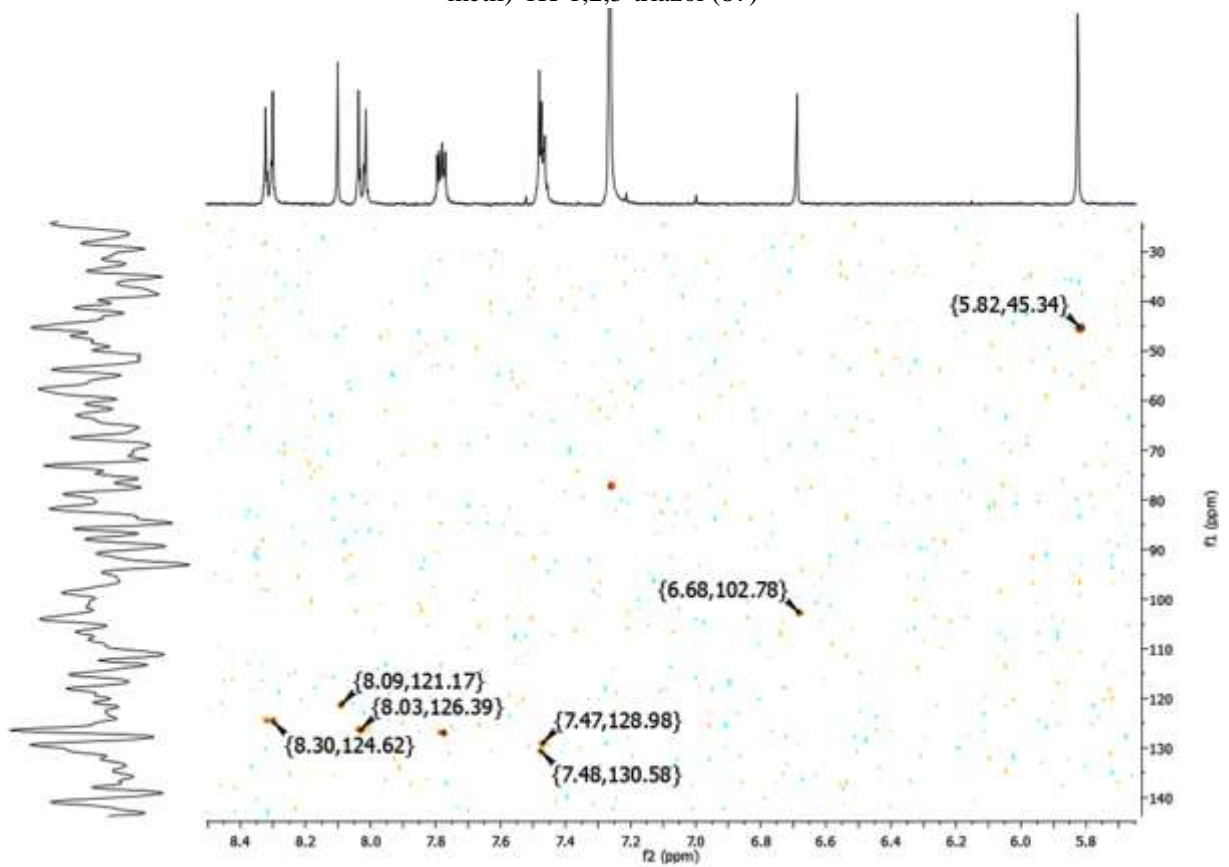
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (4-nitrofenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**87**)



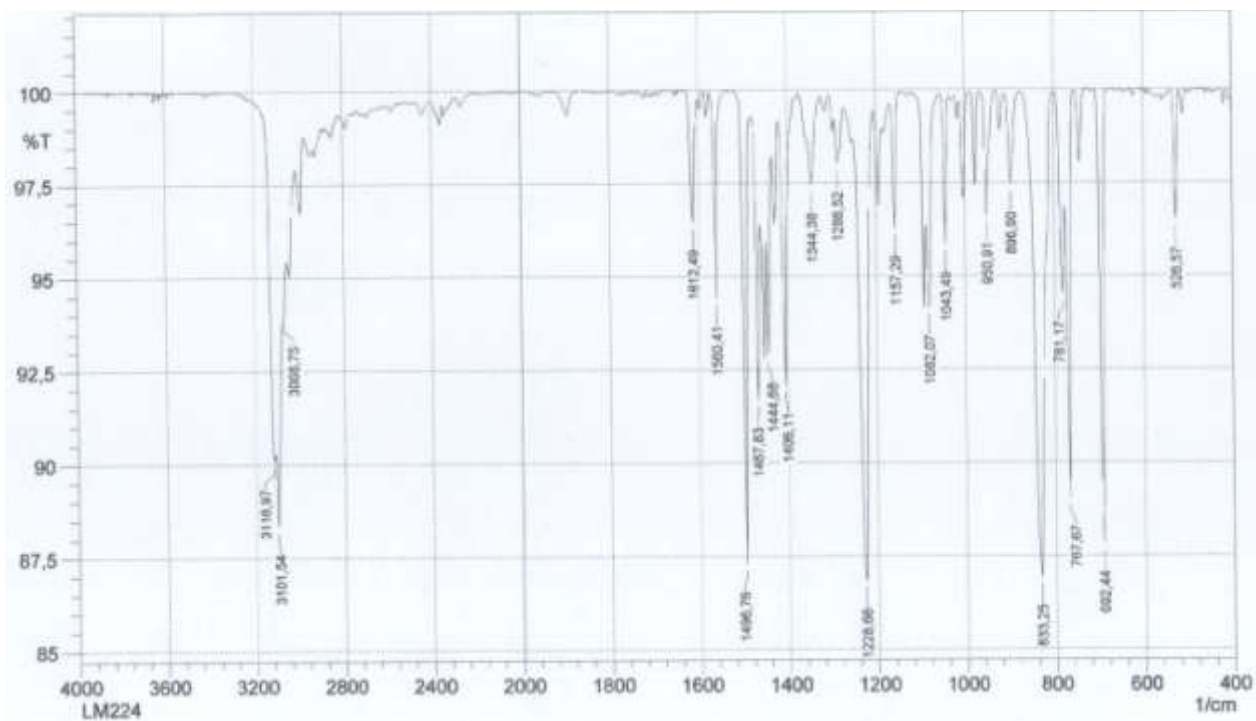
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-nitrofenil) - 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**87**)



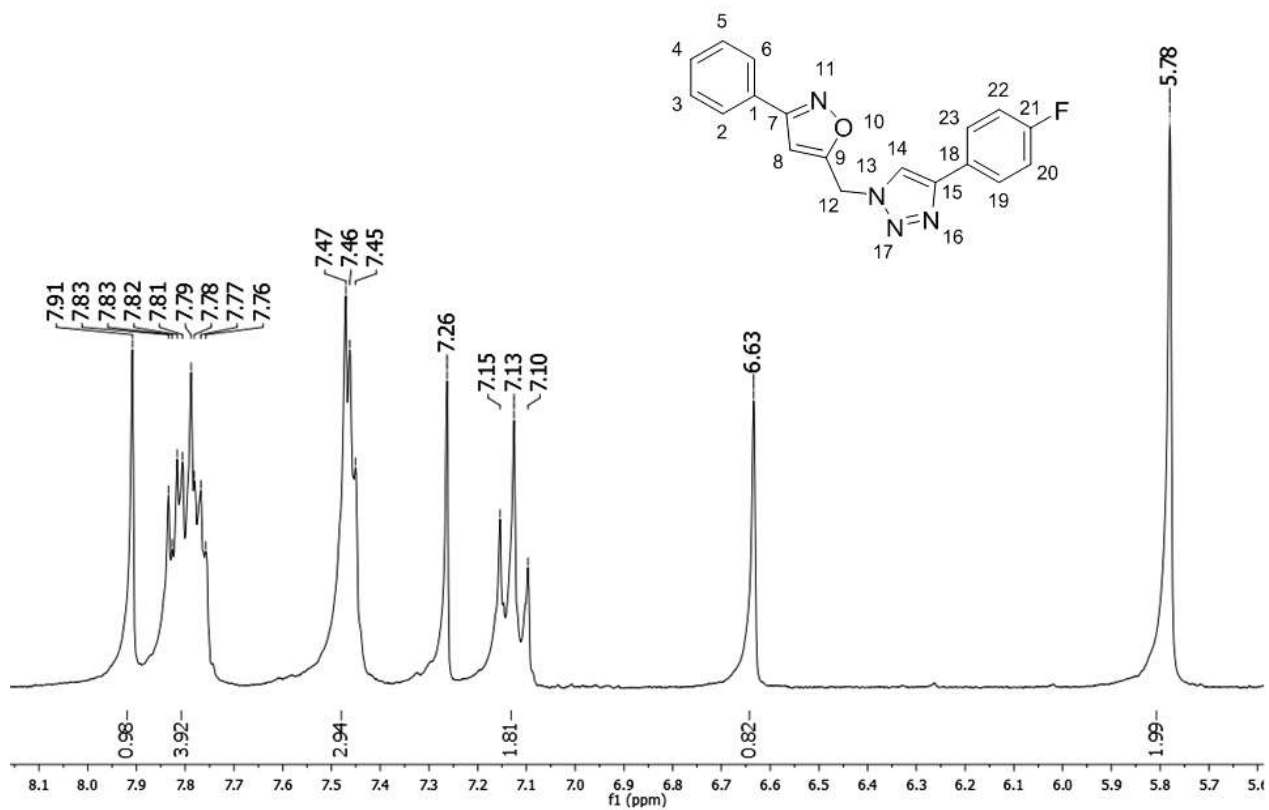
Espectro de HSQC (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-nitrofenil) - 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**87**)



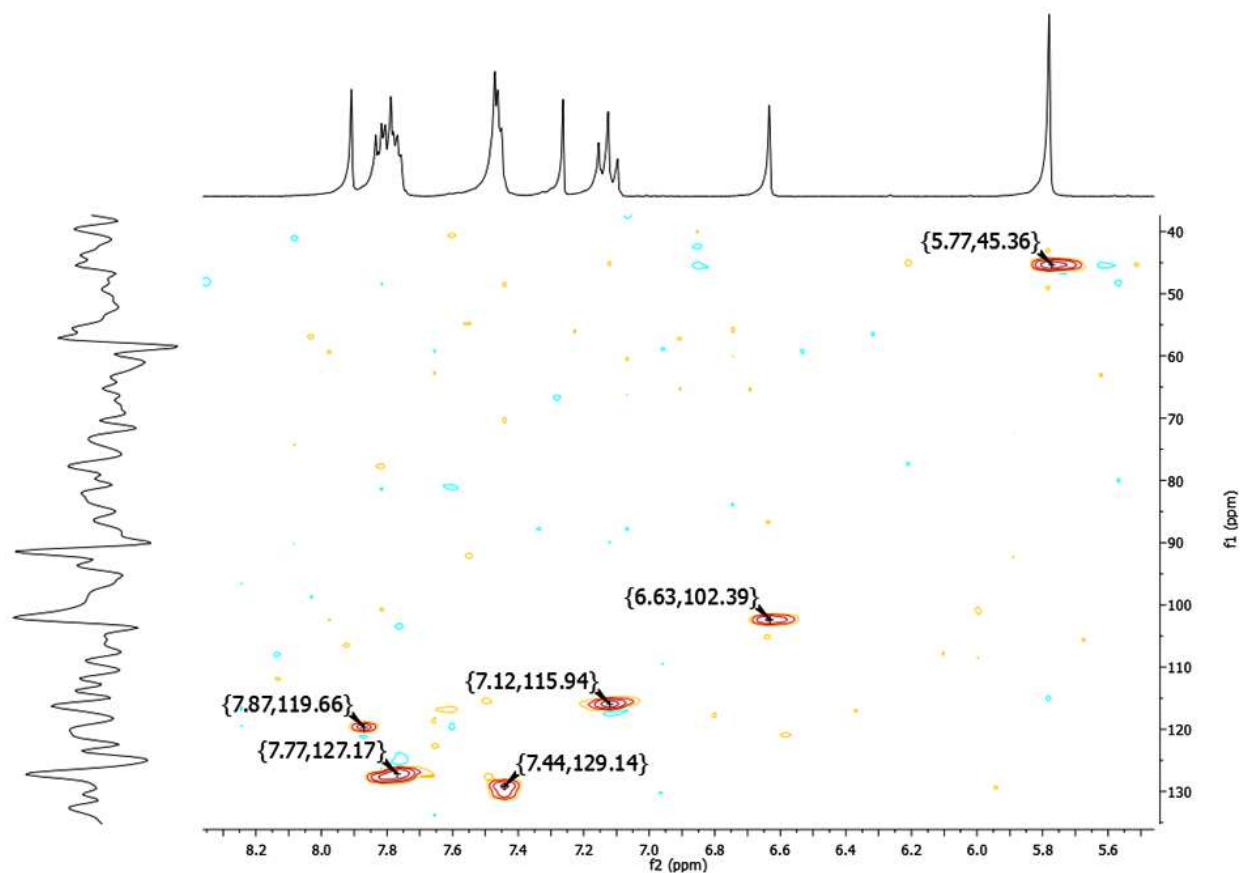
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (4-fluorofenil) - 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**88**)



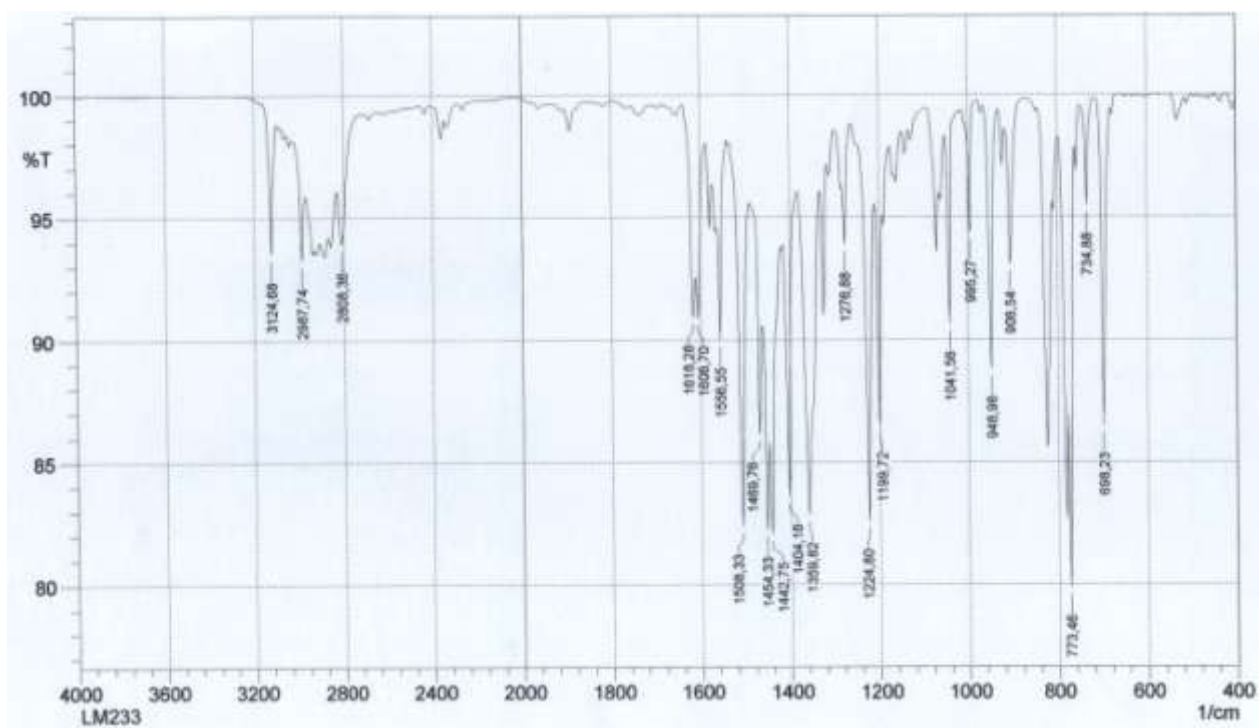
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-fluorofenil) - 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**88**)



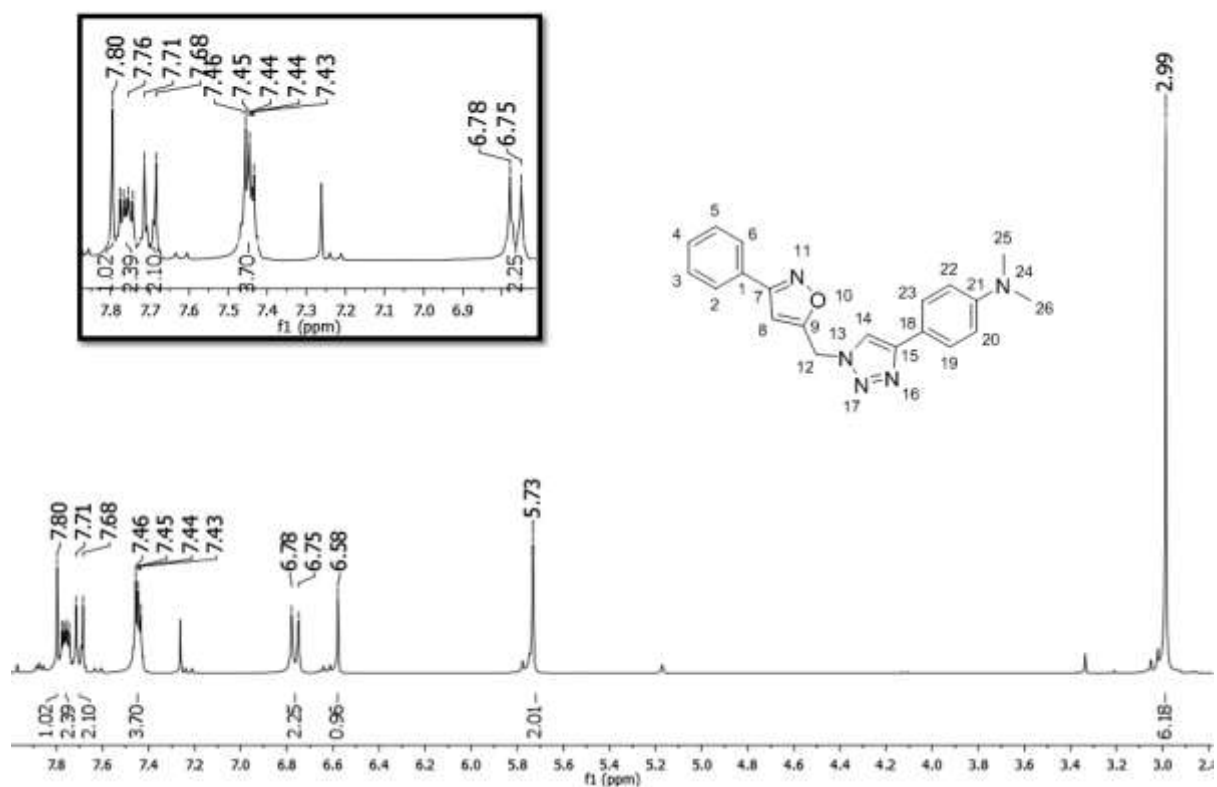
Espectro de HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-fluorofenil) - 1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**88**)



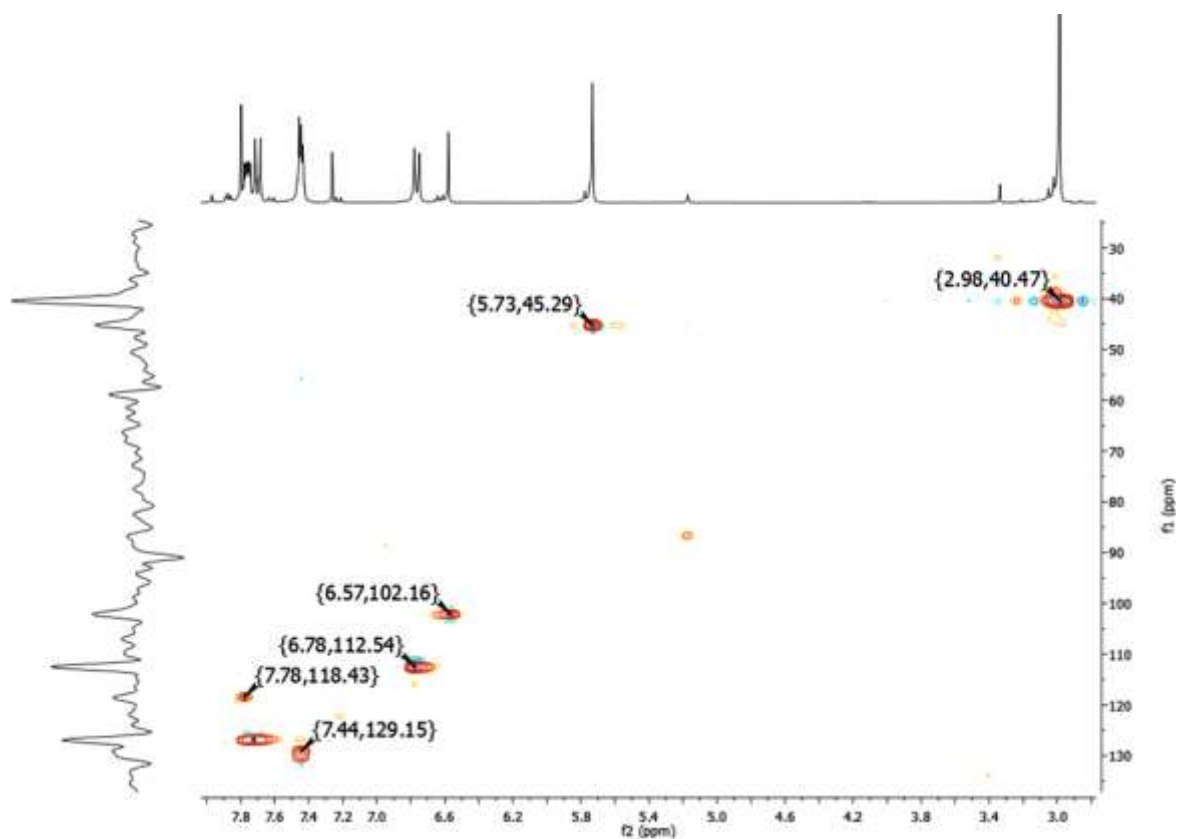
Espectro de IV (KBr) do composto N, N-dimetil-4-(1 - ((3-fenilisoazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**89**)



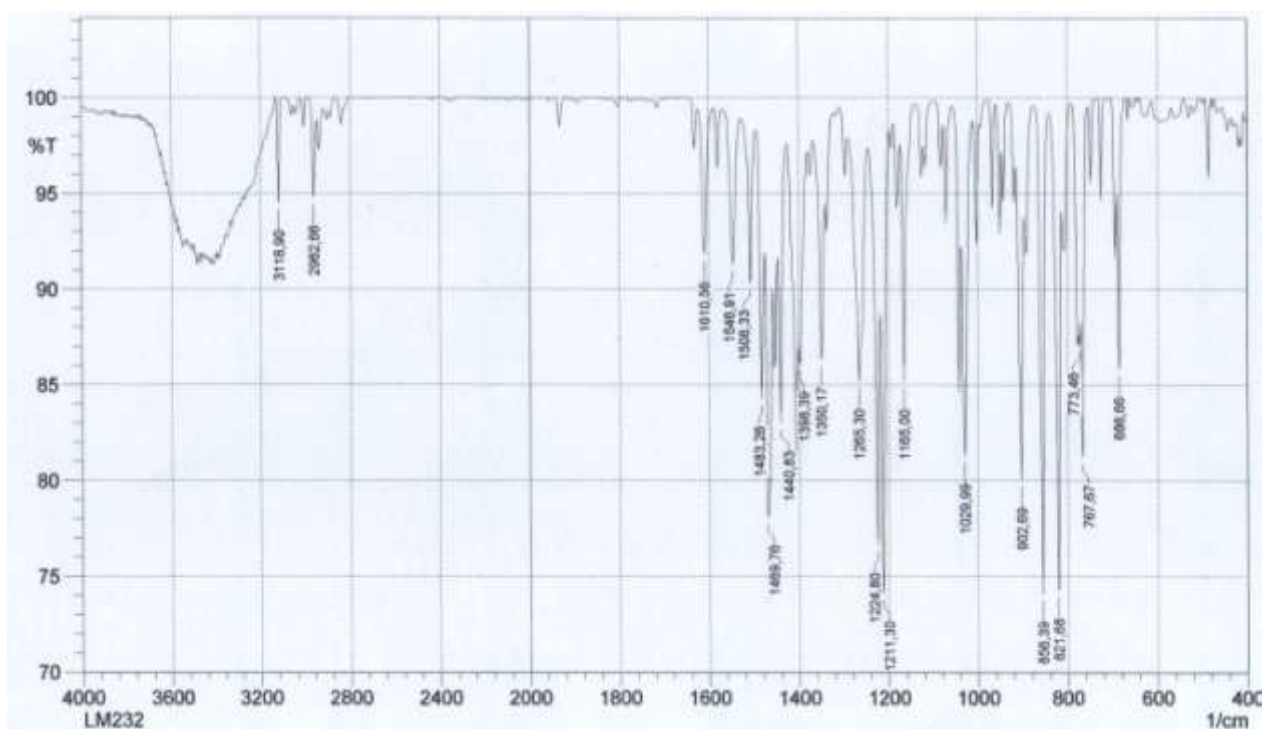
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto N, N-dimetil-4-(1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**89**)



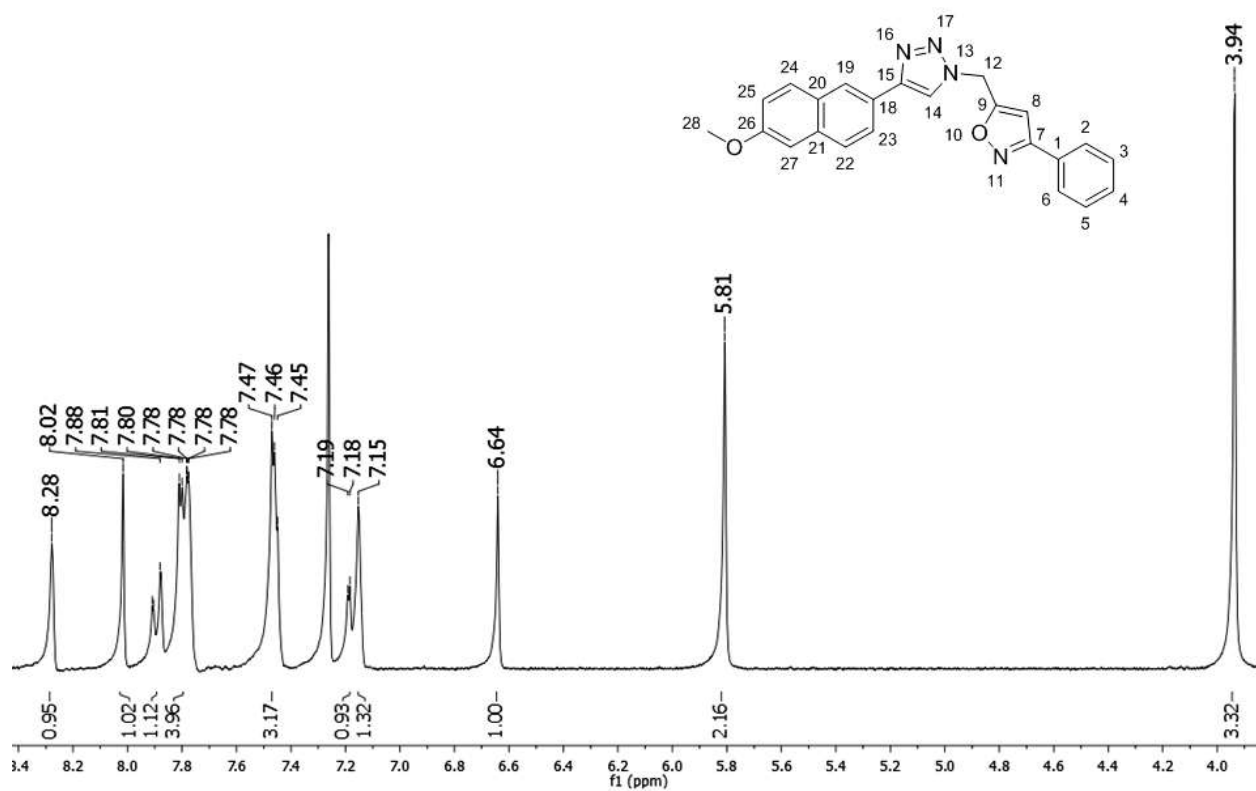
Espectro de HSQC (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto N, N-dimetil-4-(1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) benzenamina (**89**)



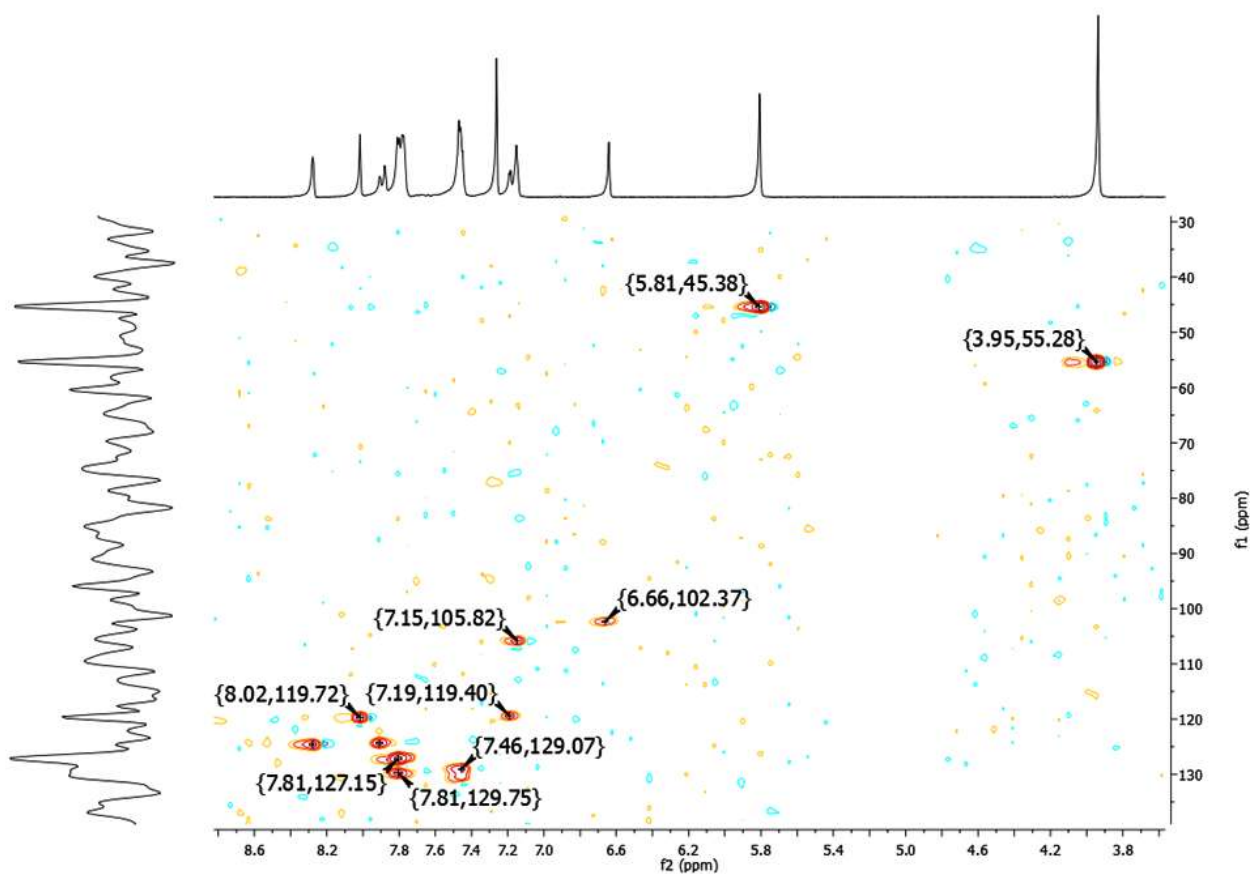
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (6-metoxinaftalen-2-il) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**90**)



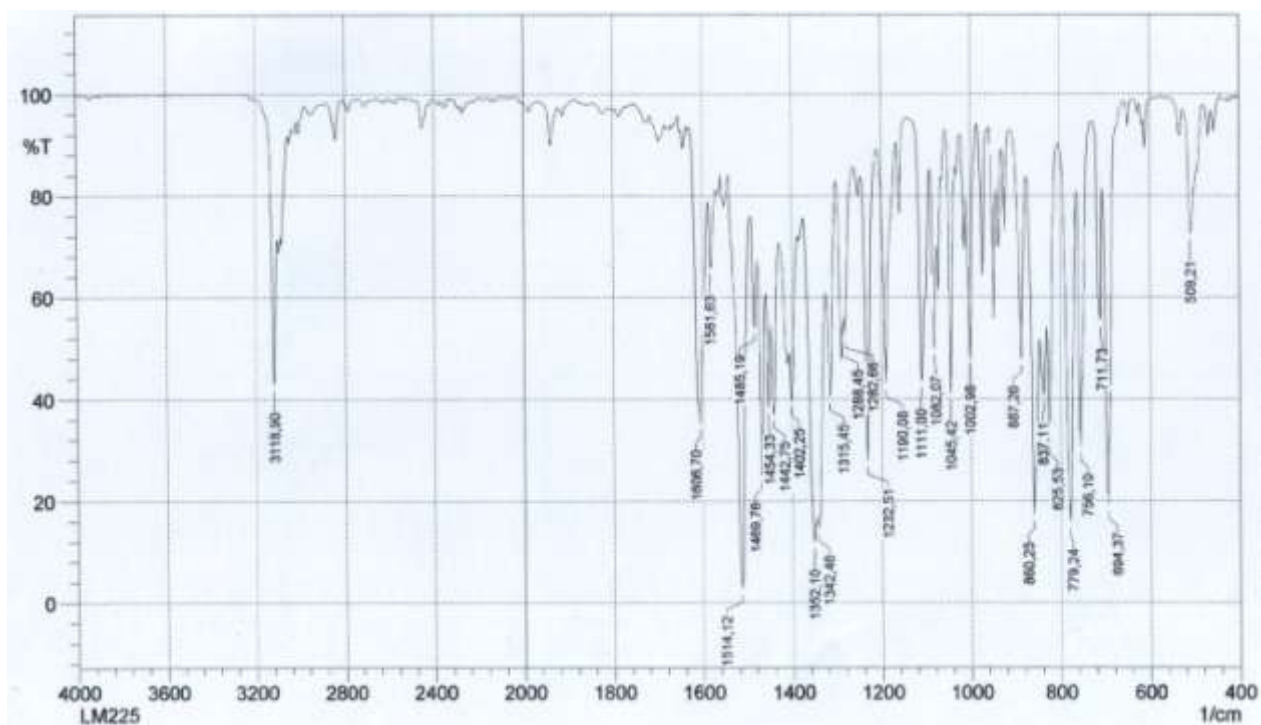
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (6-metoxinaftalen-2-il) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**90**)



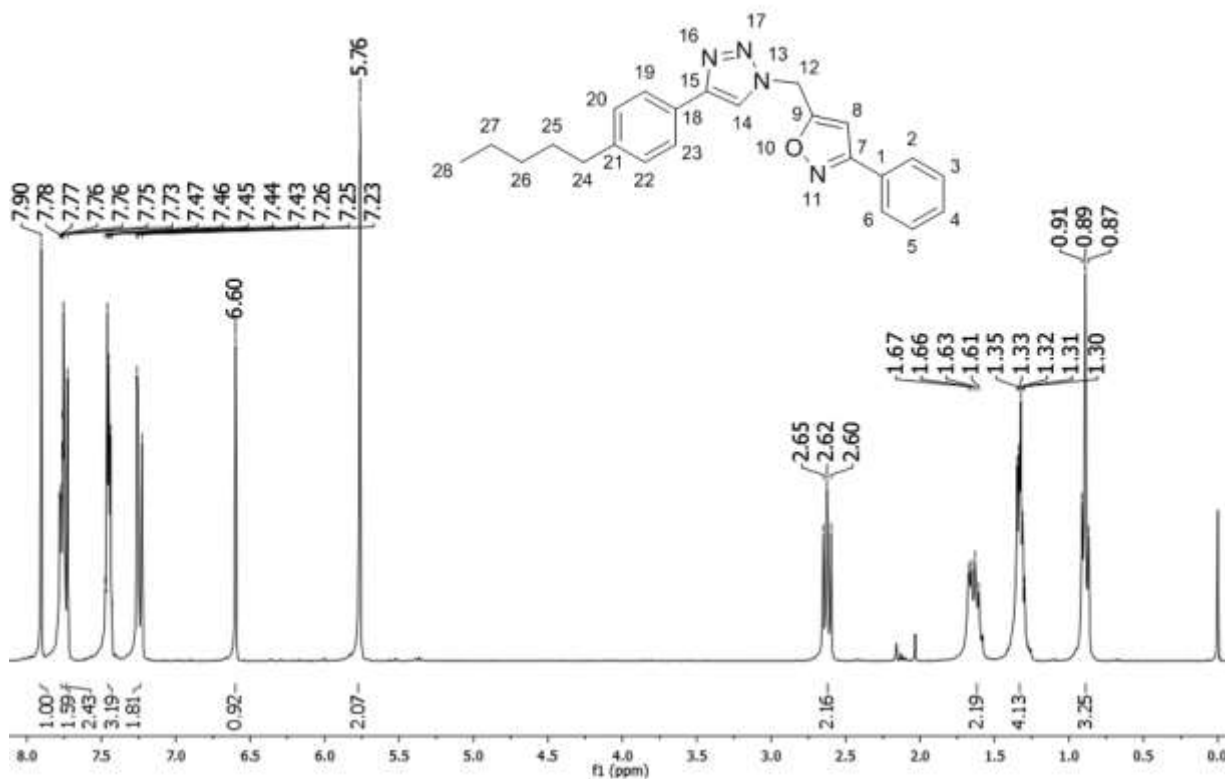
Espectro de HSQC(^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (6-metoxinaftalen-2-il) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**90**)



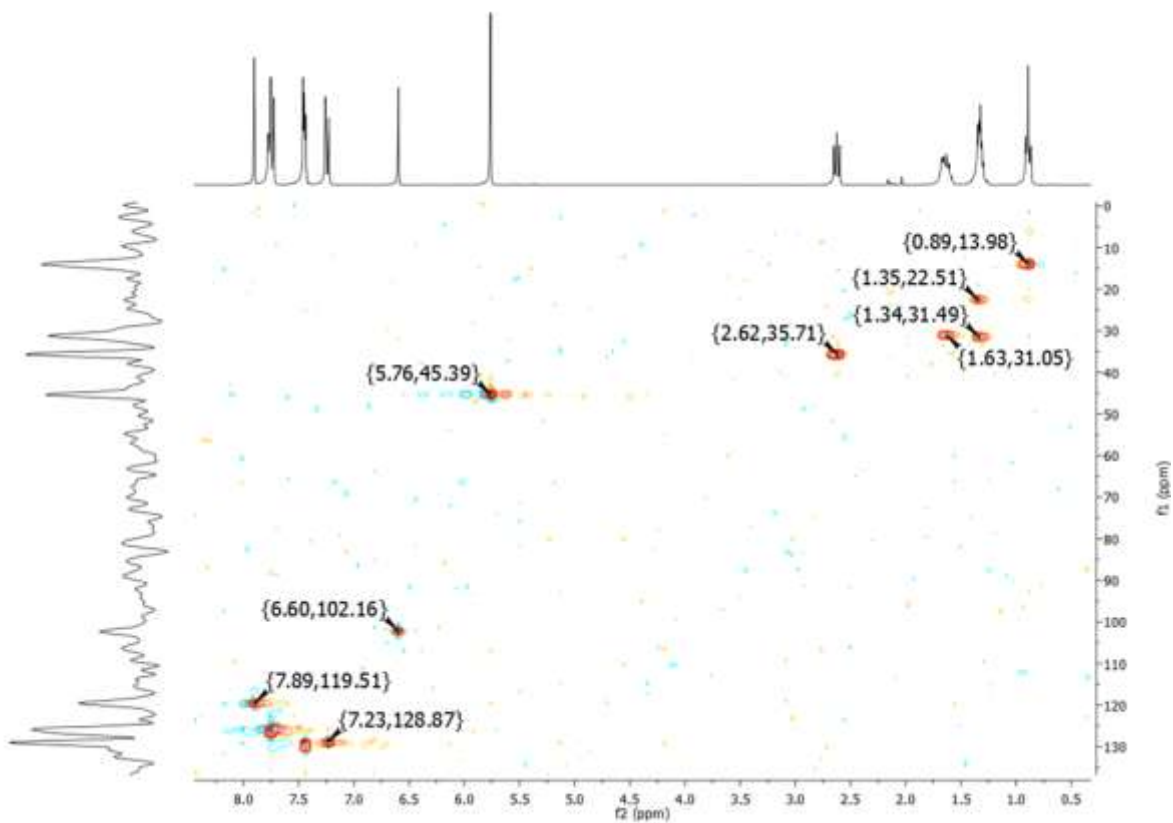
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (4-pentilfenil) -1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**91**)



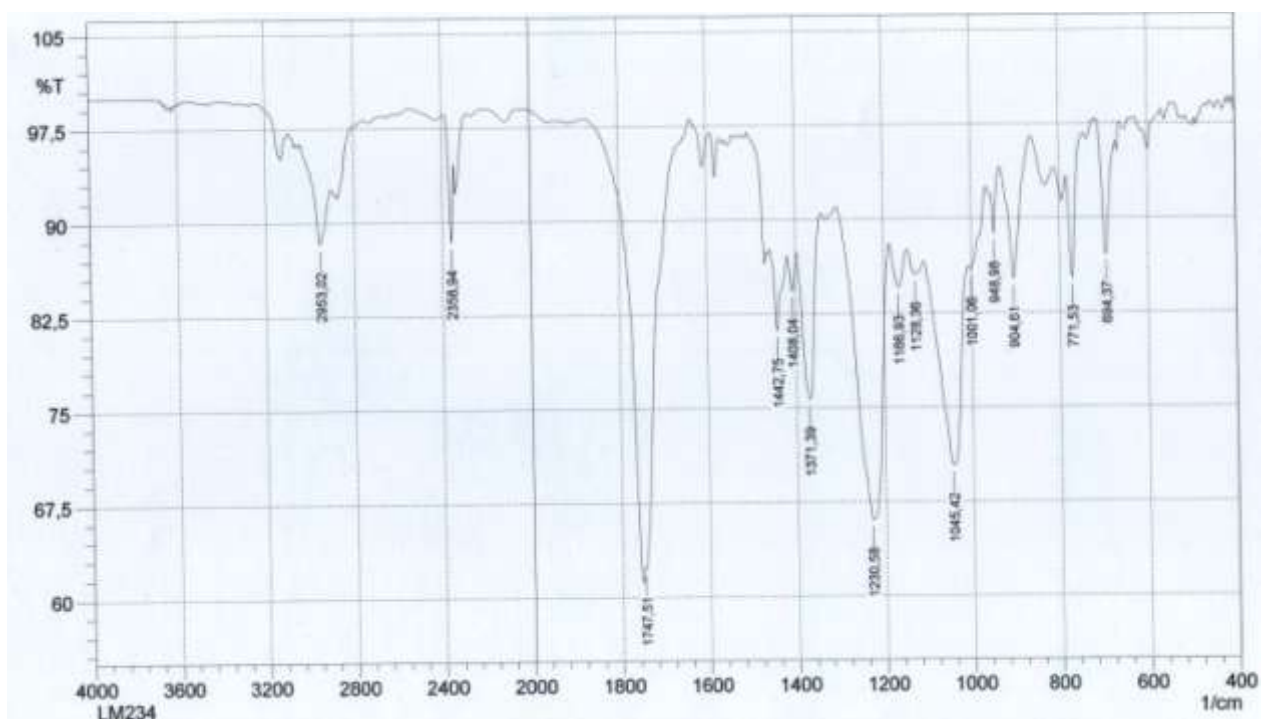
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-pentilfenil) - 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**91**)



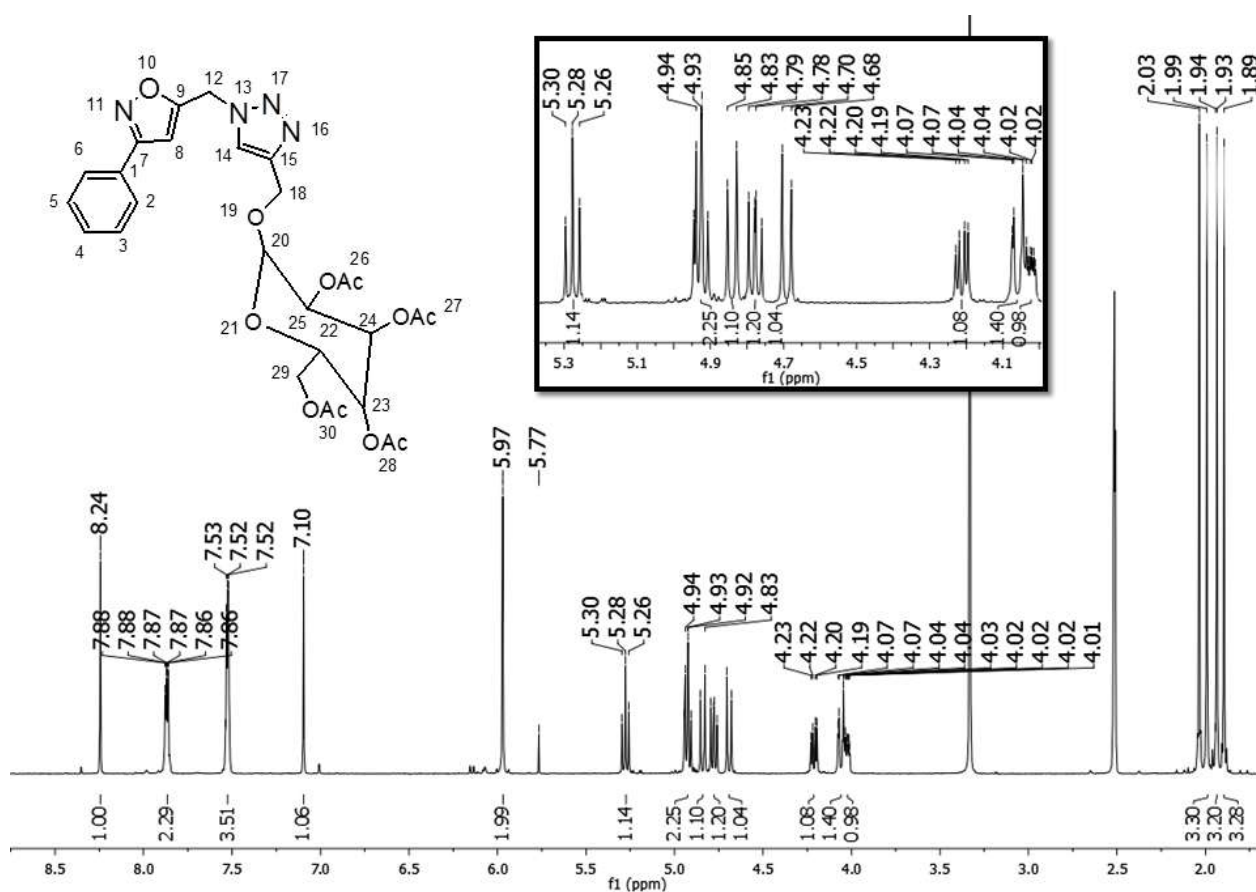
Espectro de HSQC (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz, CDCl_3) do composto 4 - (4-pentilfenil) - 1 - ((3-fenilisoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol (**91**)



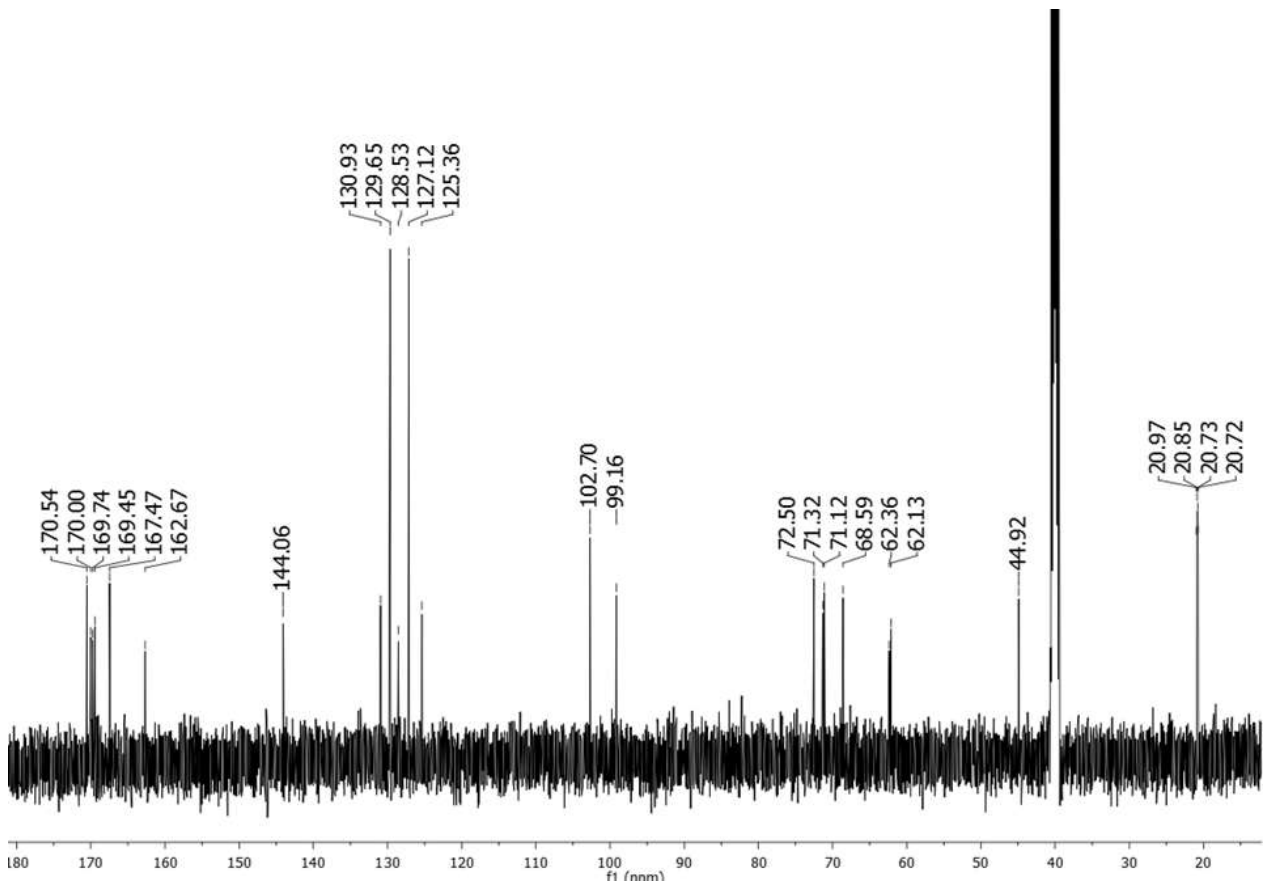
Espectro de IV (KBr) do composto (2S, 4S, 5S) -2 (acetoximetil) -6 - ((1 - ((3-fenil isoxazol-5-il) metil) -1 H-1,2,3-triazol-4-il) metoxi) tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triil triacetato (**92**)



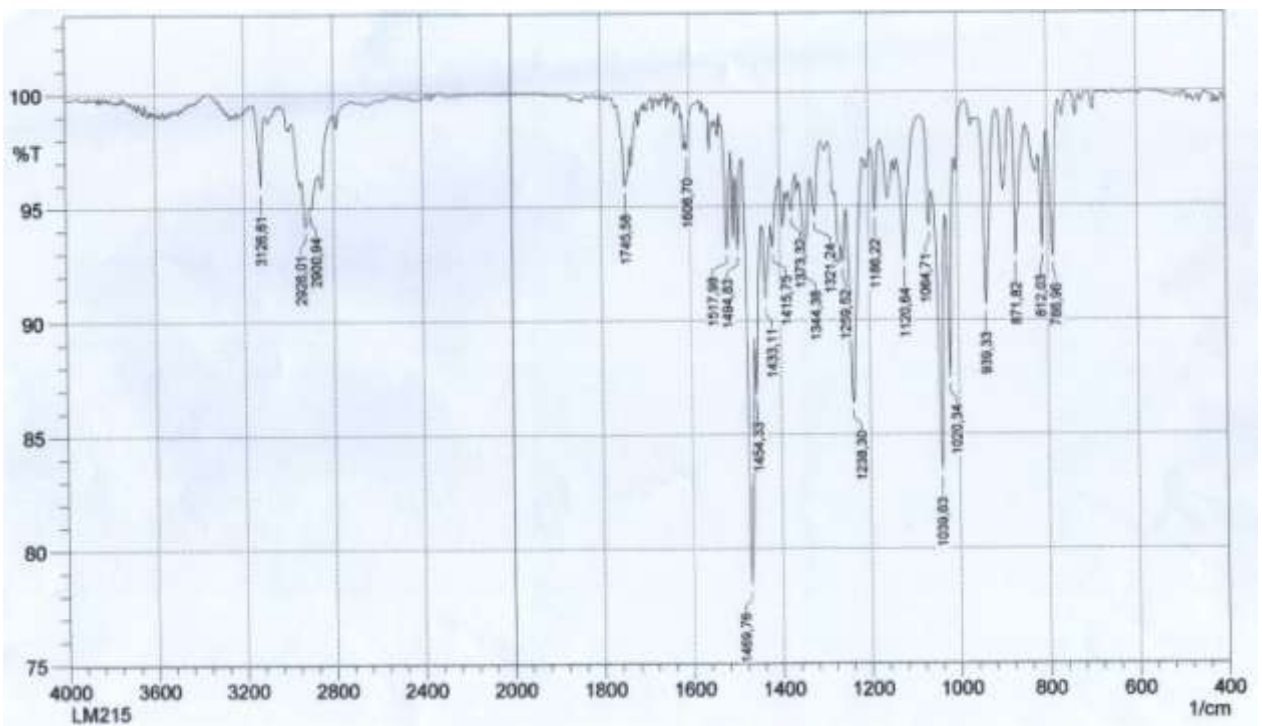
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto (2S, 4S, 5S) -2 (acetoximetil) -6 - ((1 - ((3-fenil isoxazol-5-il) metil) -1 H-1,2,3-triazol-4-il) metoxi) tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triil triacetato (**92**)



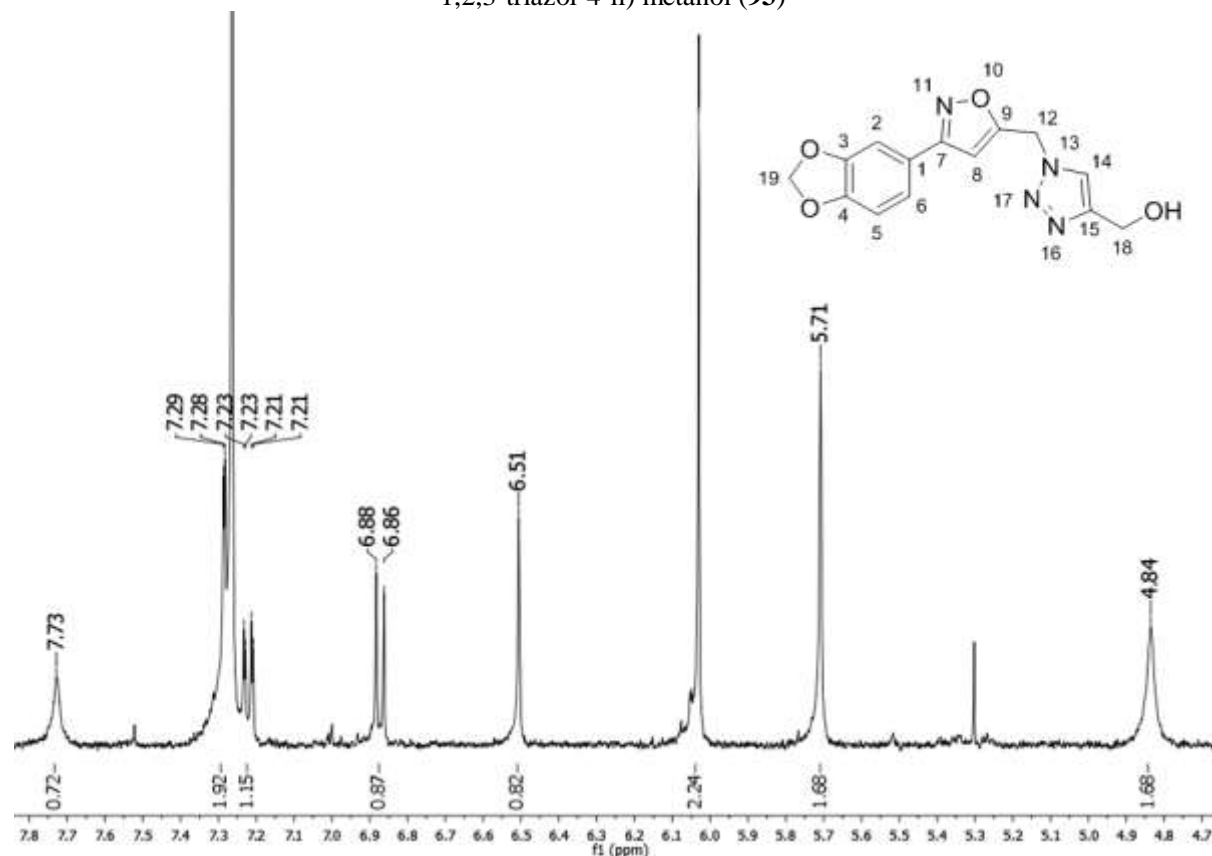
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto (2S, 4S, 5S) -2 (acetoximetil) -6 - ((1 - ((3-fenil isoxazol-5-il) metil) -1 H-1,2,3-triazol-4-il) metoxi) tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triil triacetato (**92**)



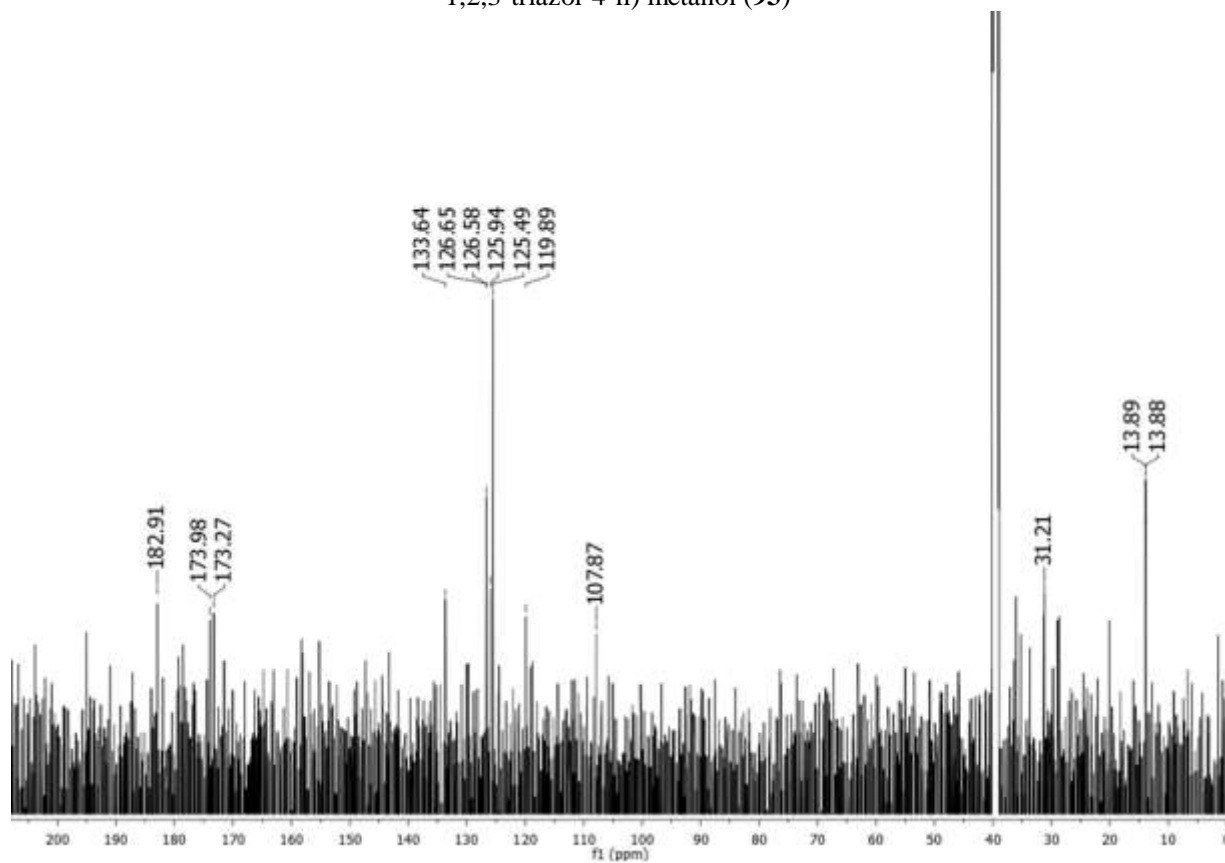
Espectro de IV (KBr) do composto (1 - ((3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**93**)



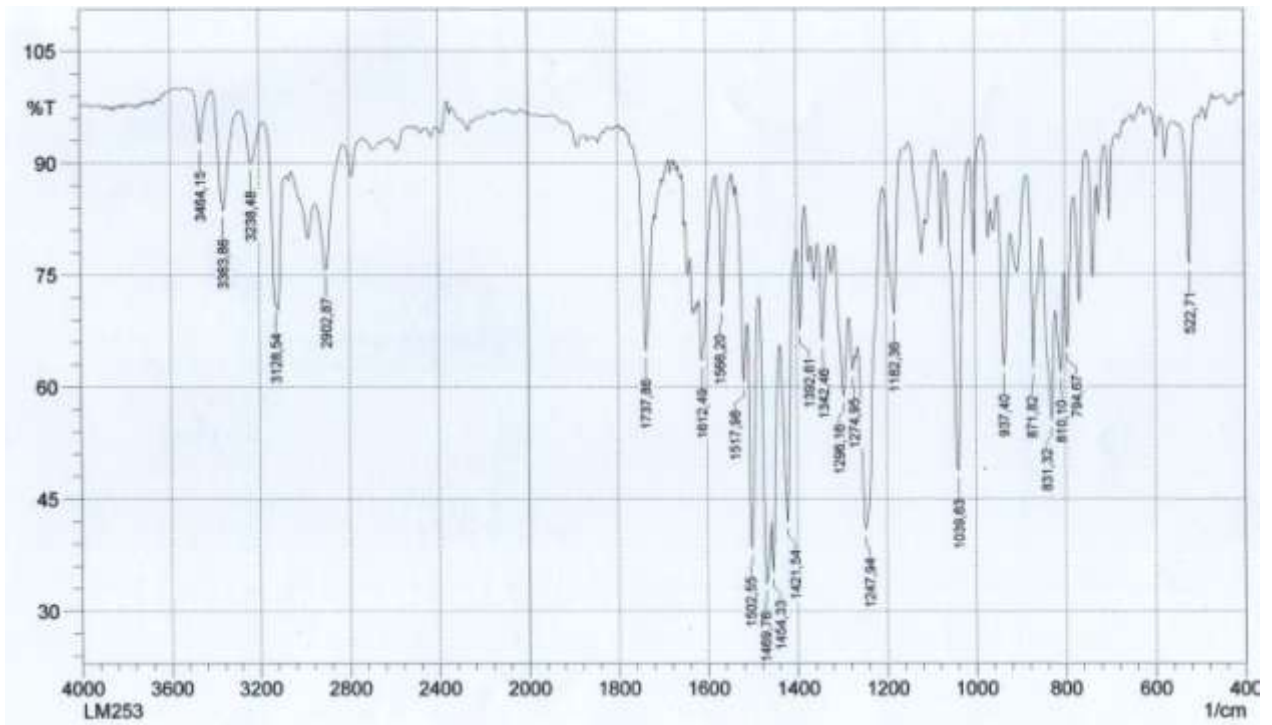
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO) do composto (1 - ((3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**93**)



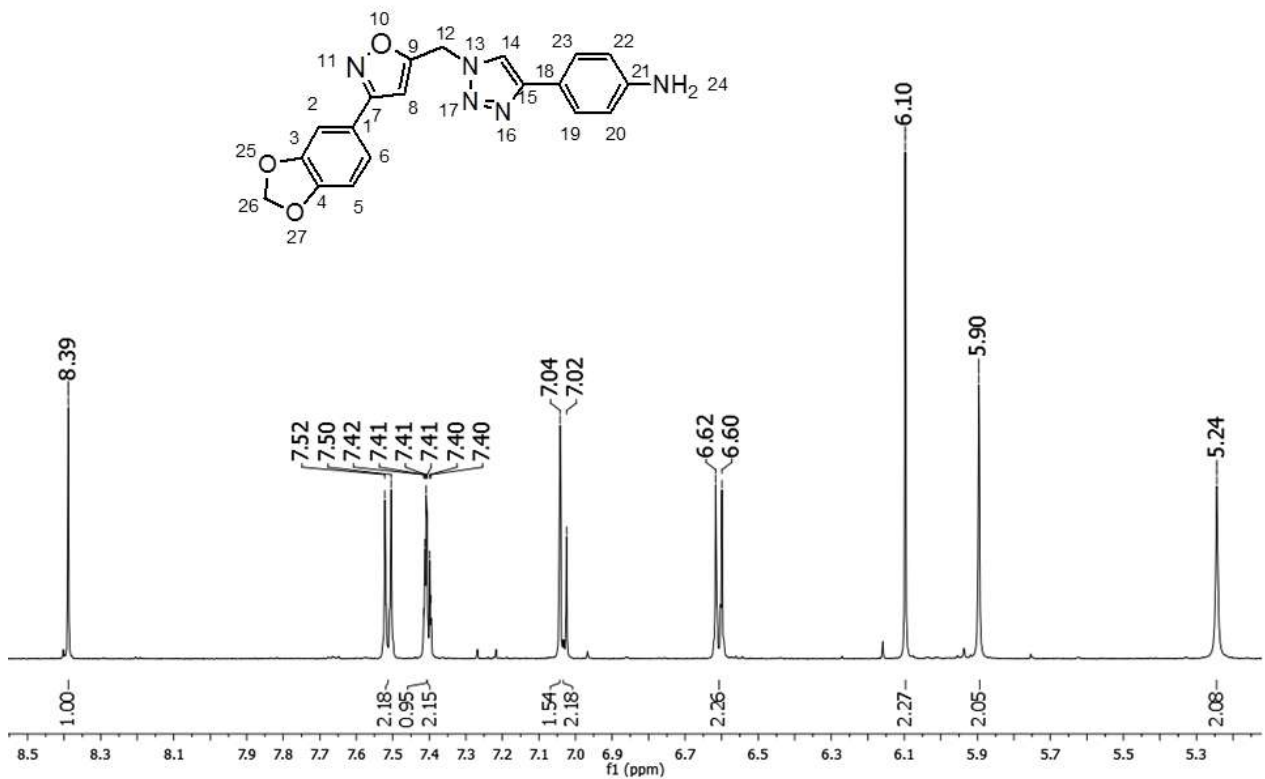
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto (1 - ((3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol (**93**)



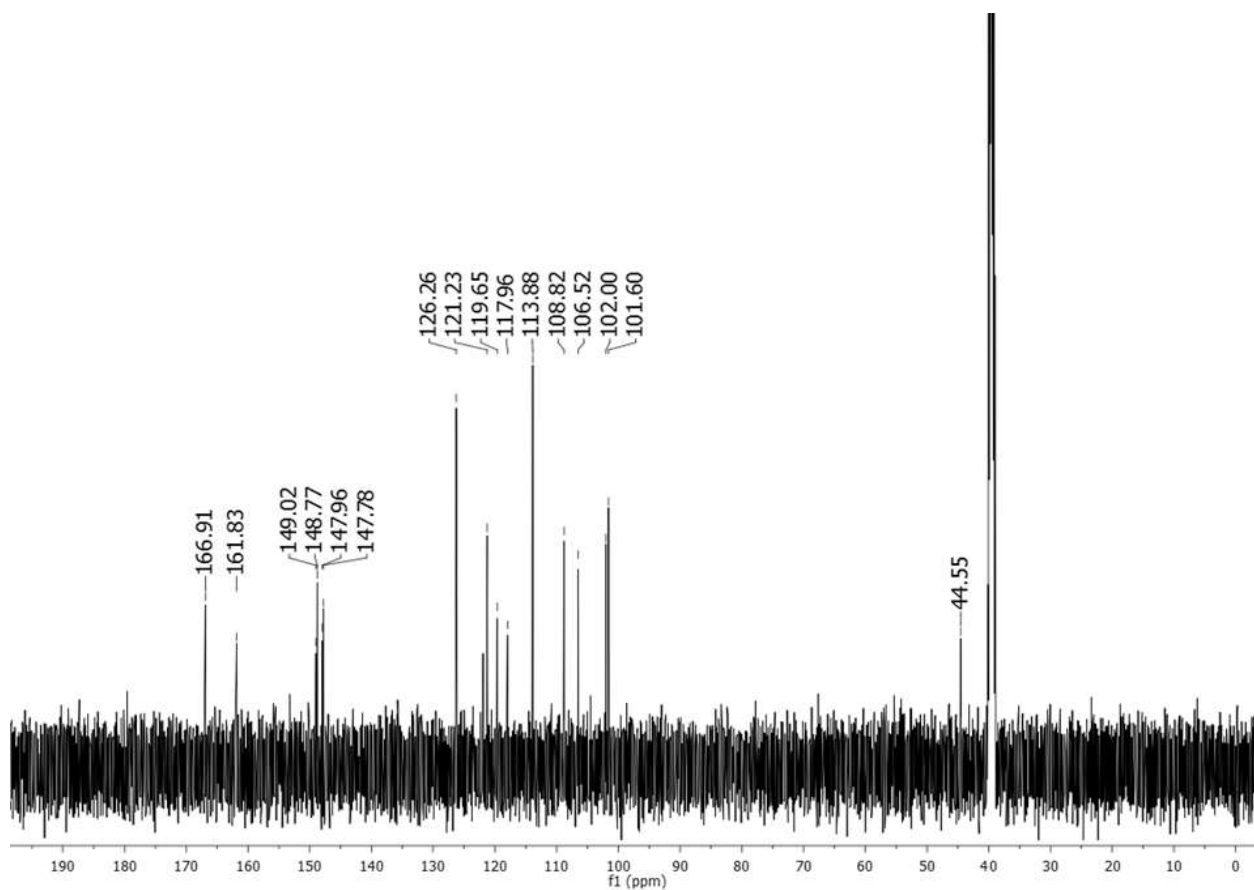
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) anilina (**94**)



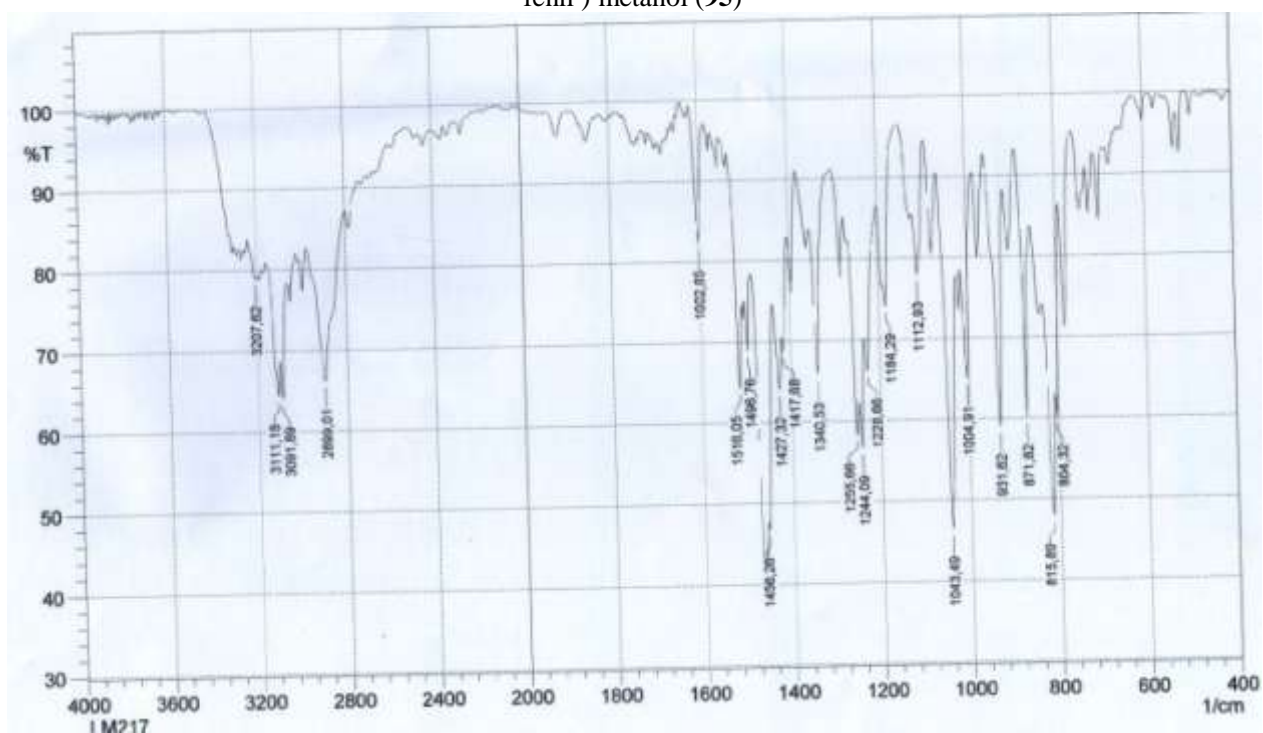
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) anilina (**94**)



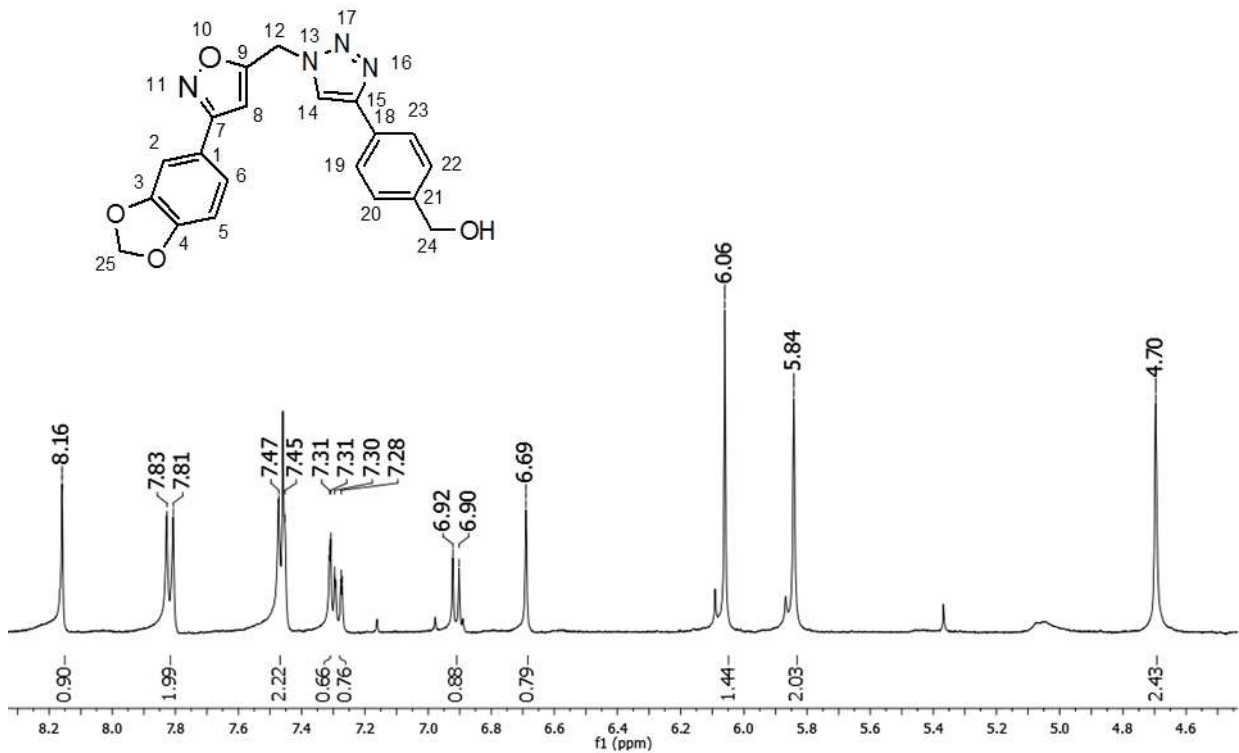
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) anilina (**94**)



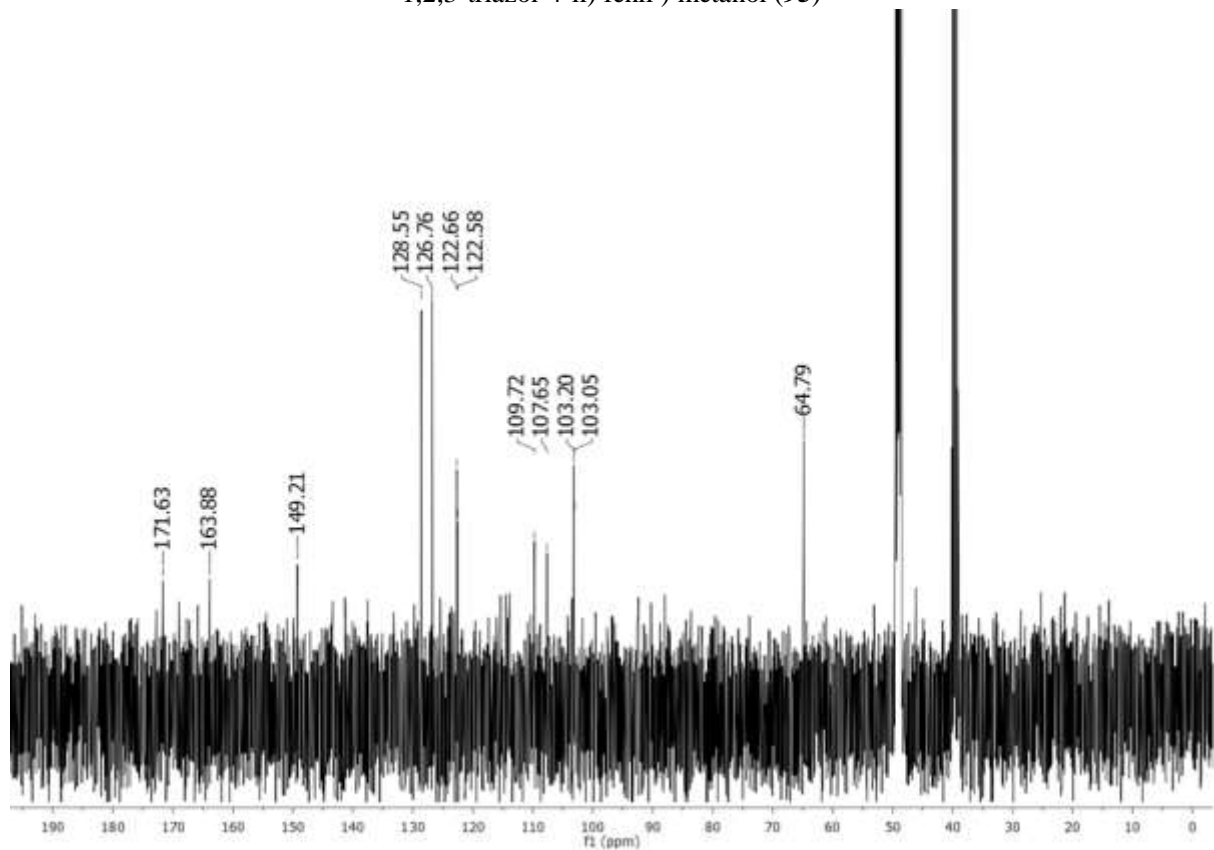
Espectro de IV (KBr) do composto (4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**95**)



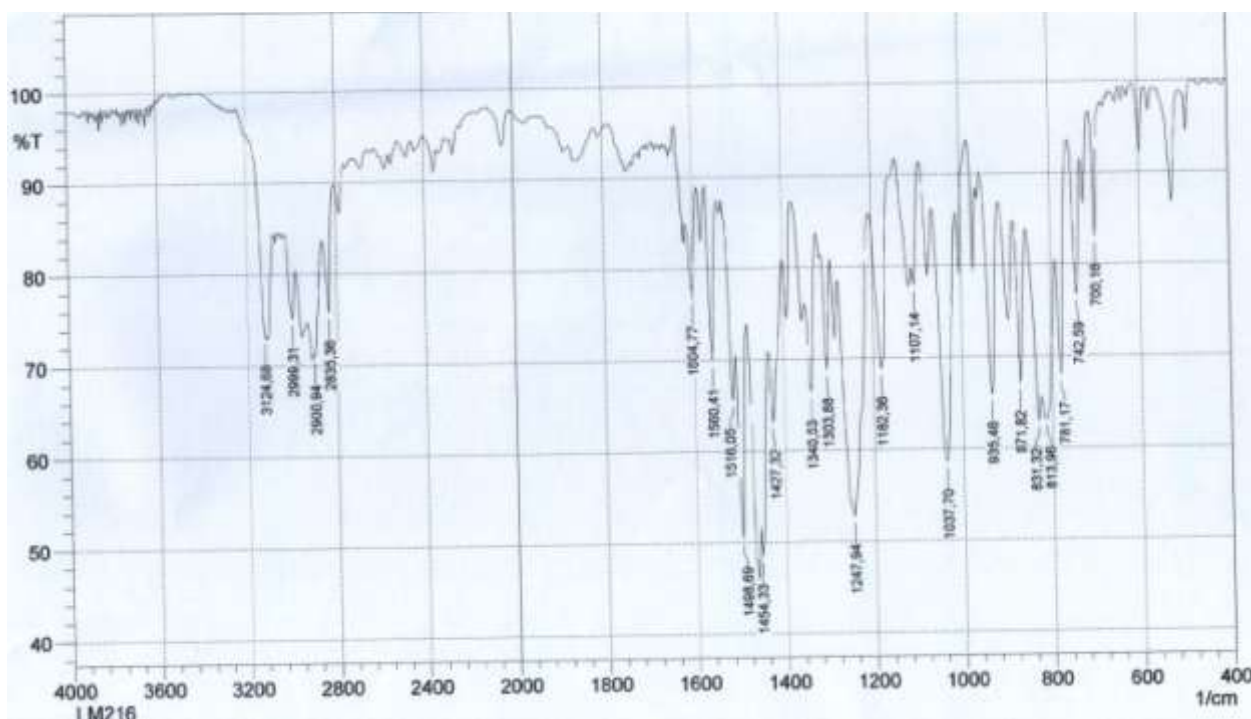
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**95**)



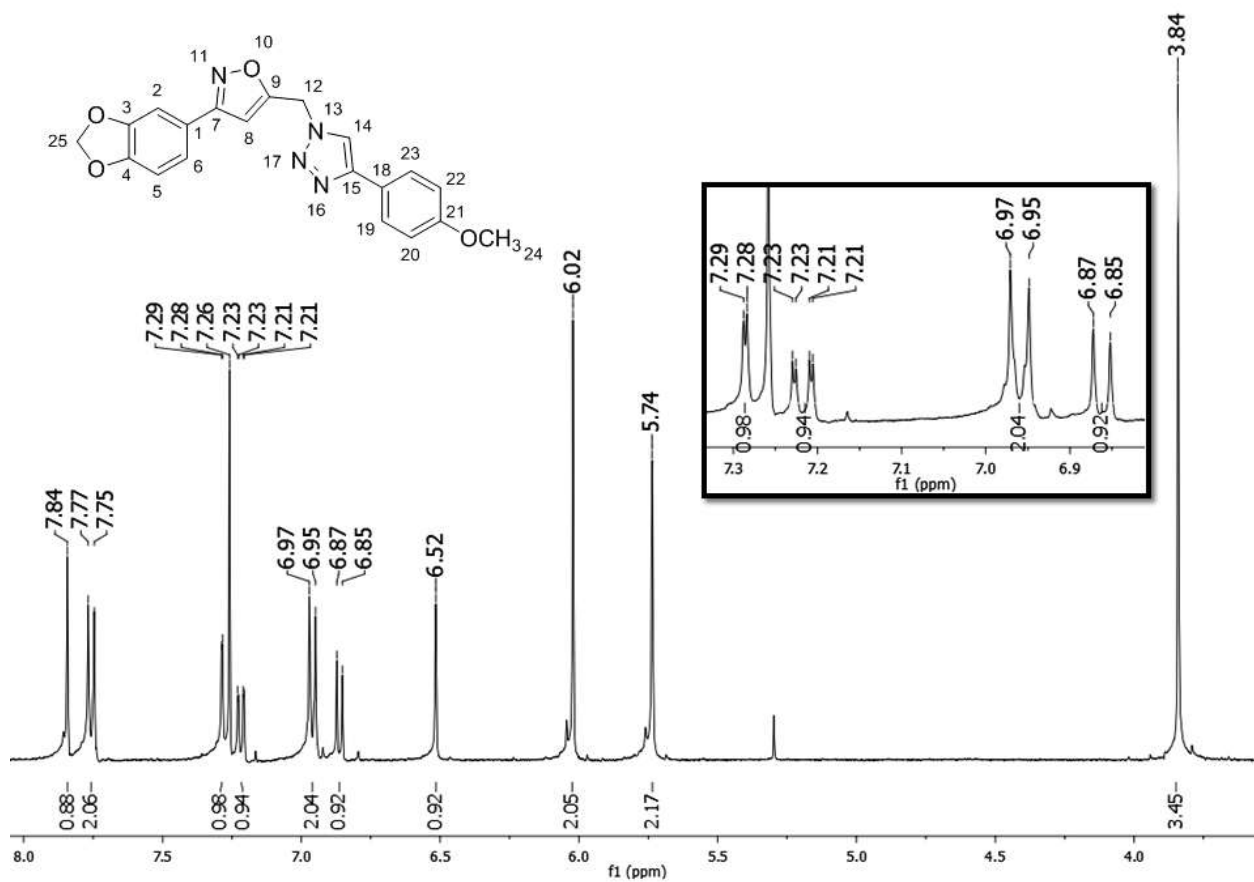
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, MeOD) do composto (4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil) metanol (**95**)



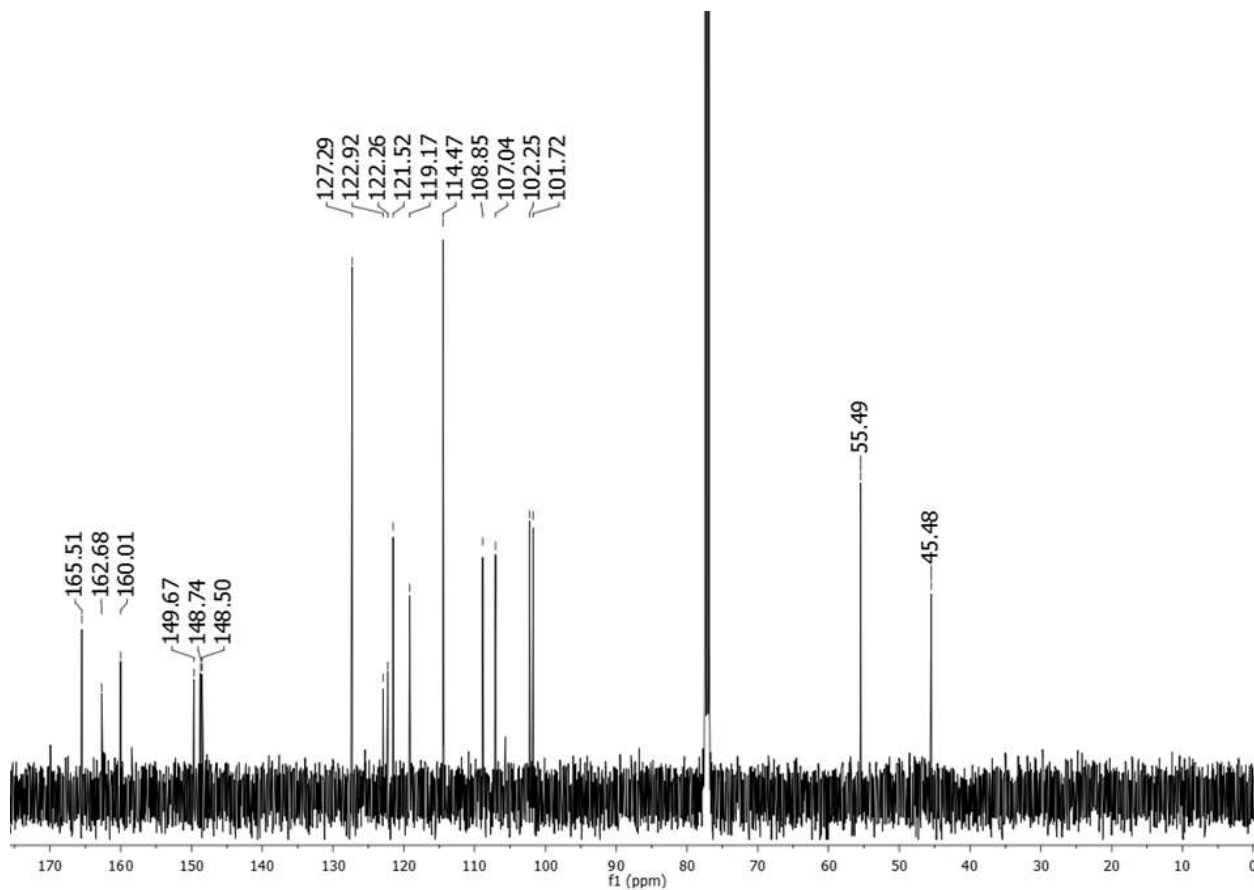
Espectro de IV (KBr) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (96)



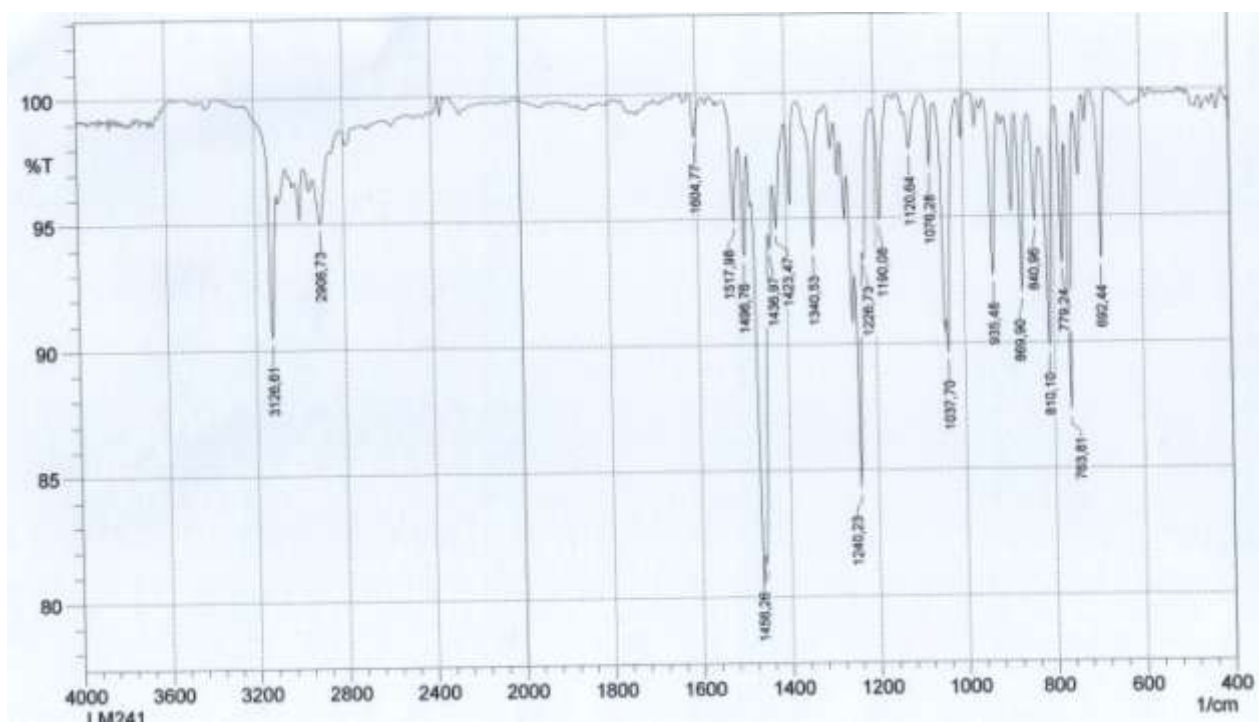
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (96)



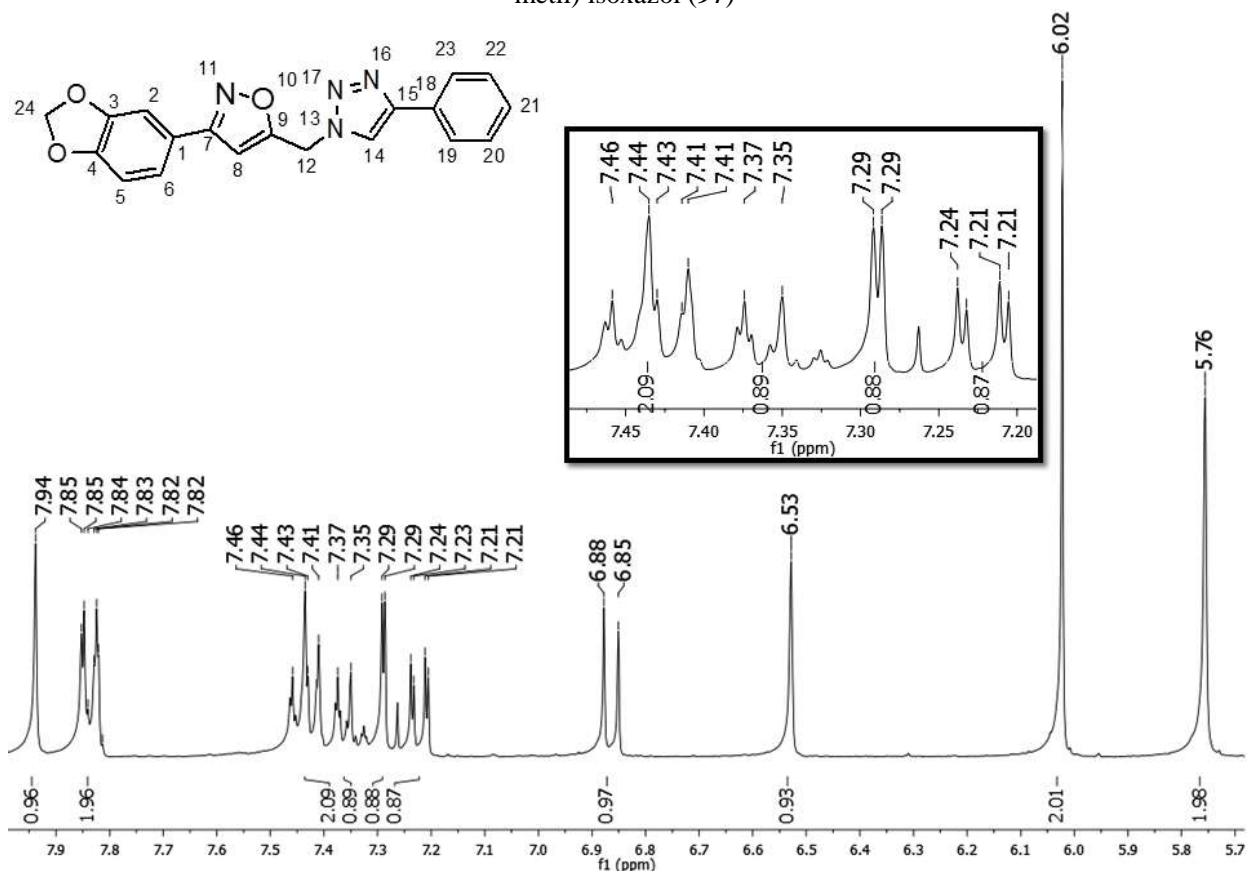
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (96)



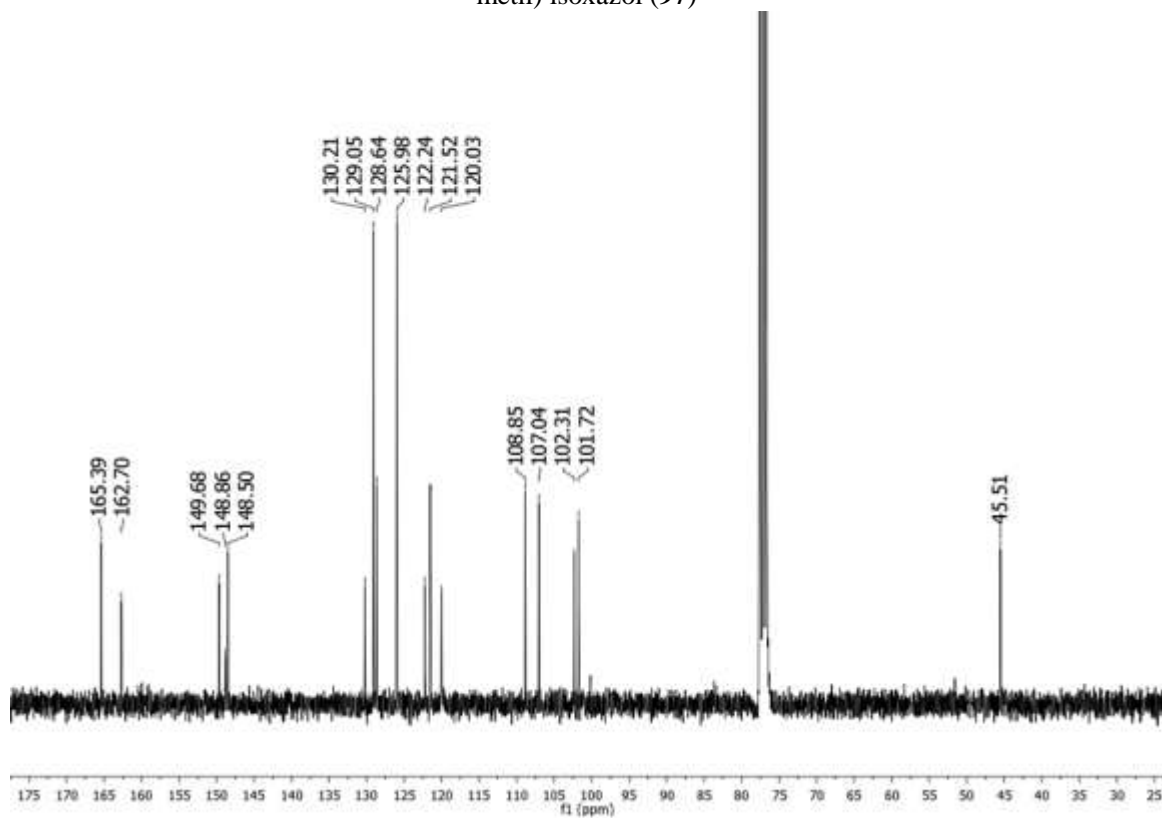
Espectro de IV (KBr) do composto 3-(benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (97)



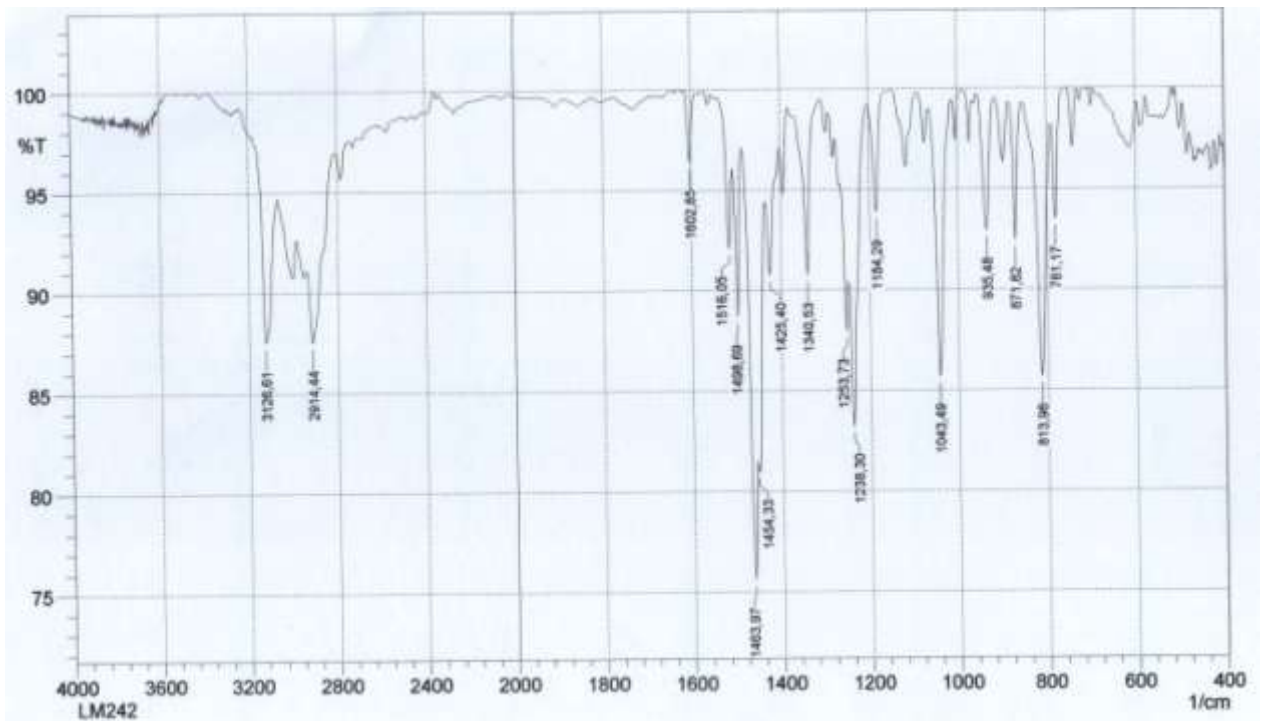
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**97**)



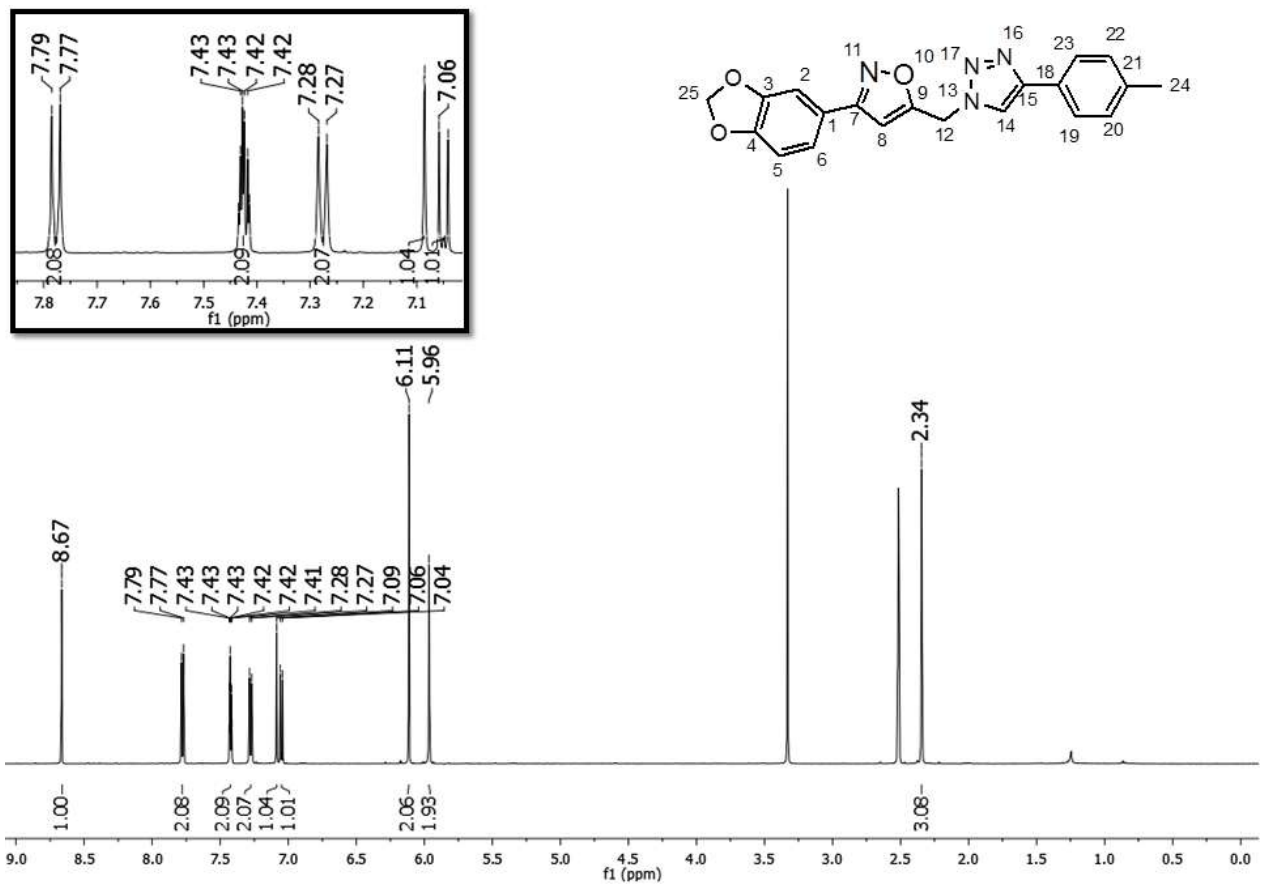
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**97**)



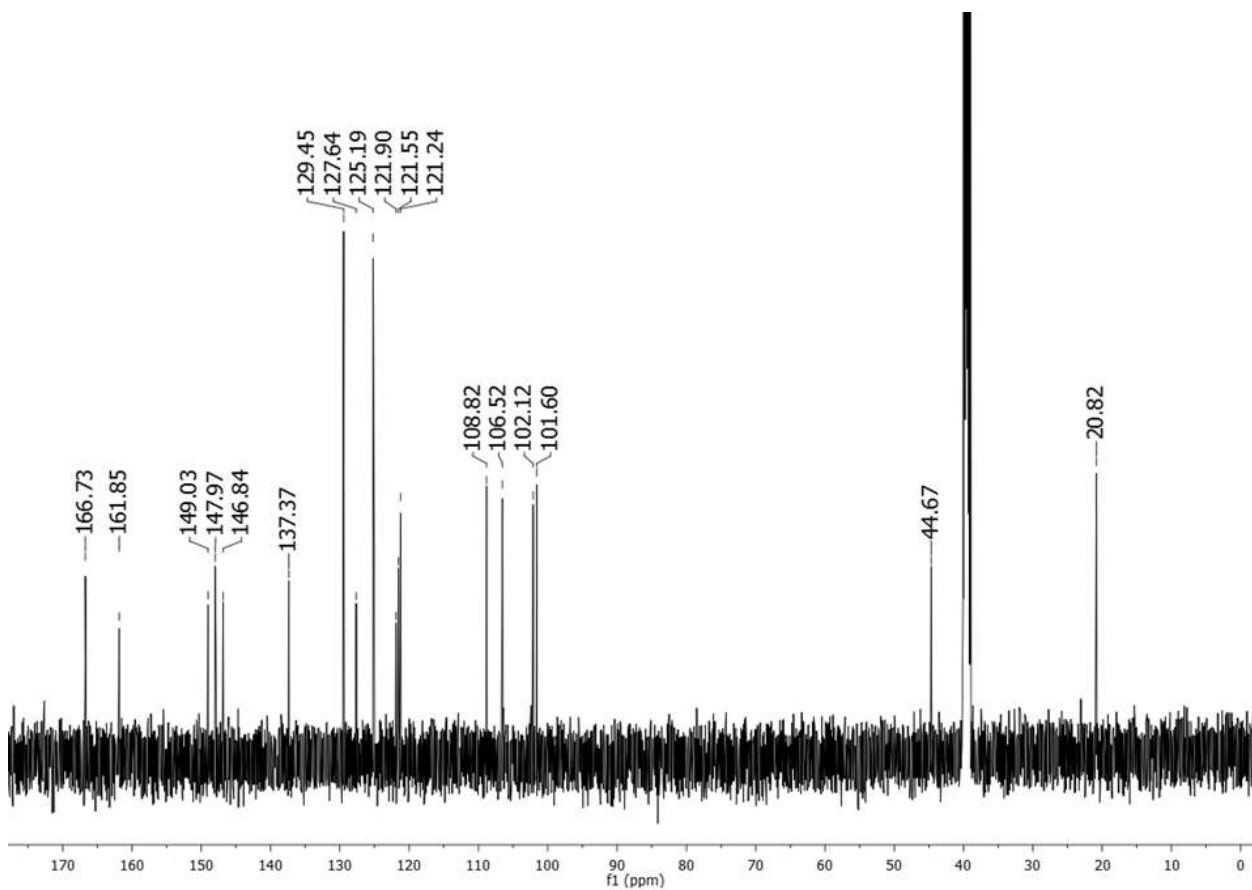
Espectro de IV (KBr) do composto 3-(benzo [1,3] dioxol-5-il)-5-((4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil) isoxazol (**98**)



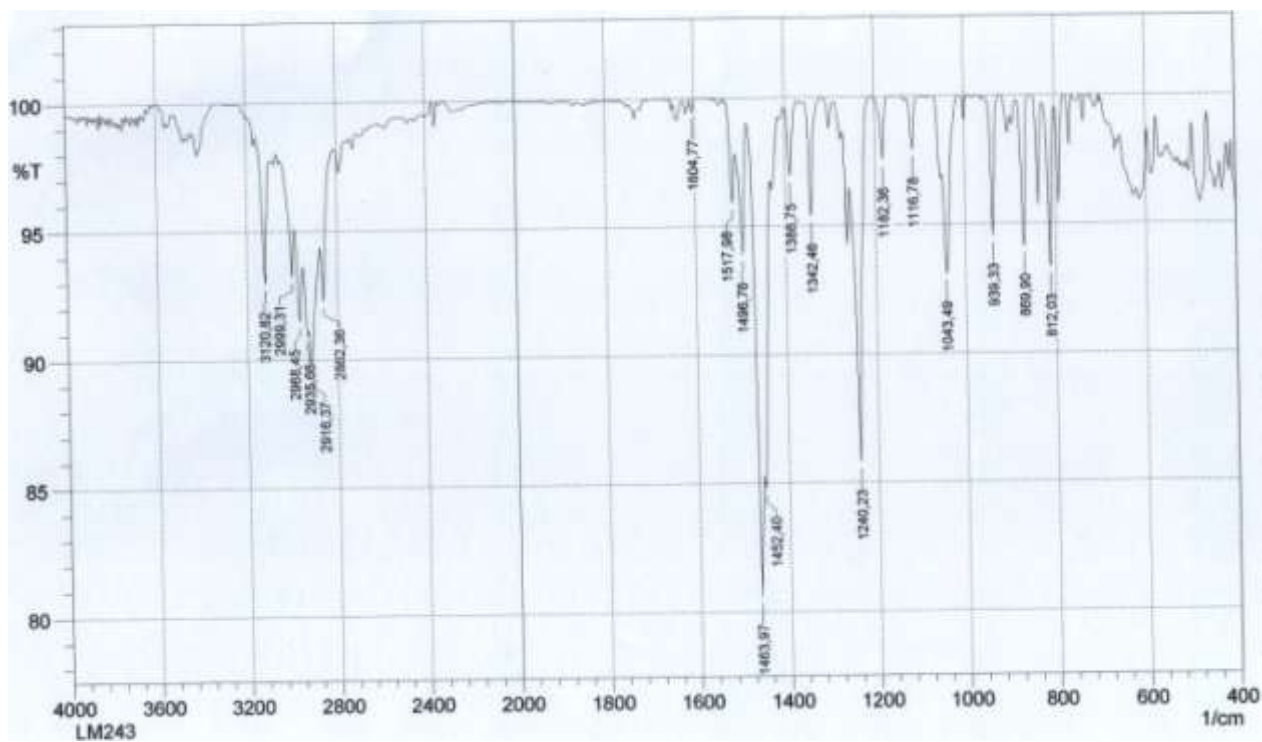
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) - 5 - ((4 - (p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**98**)



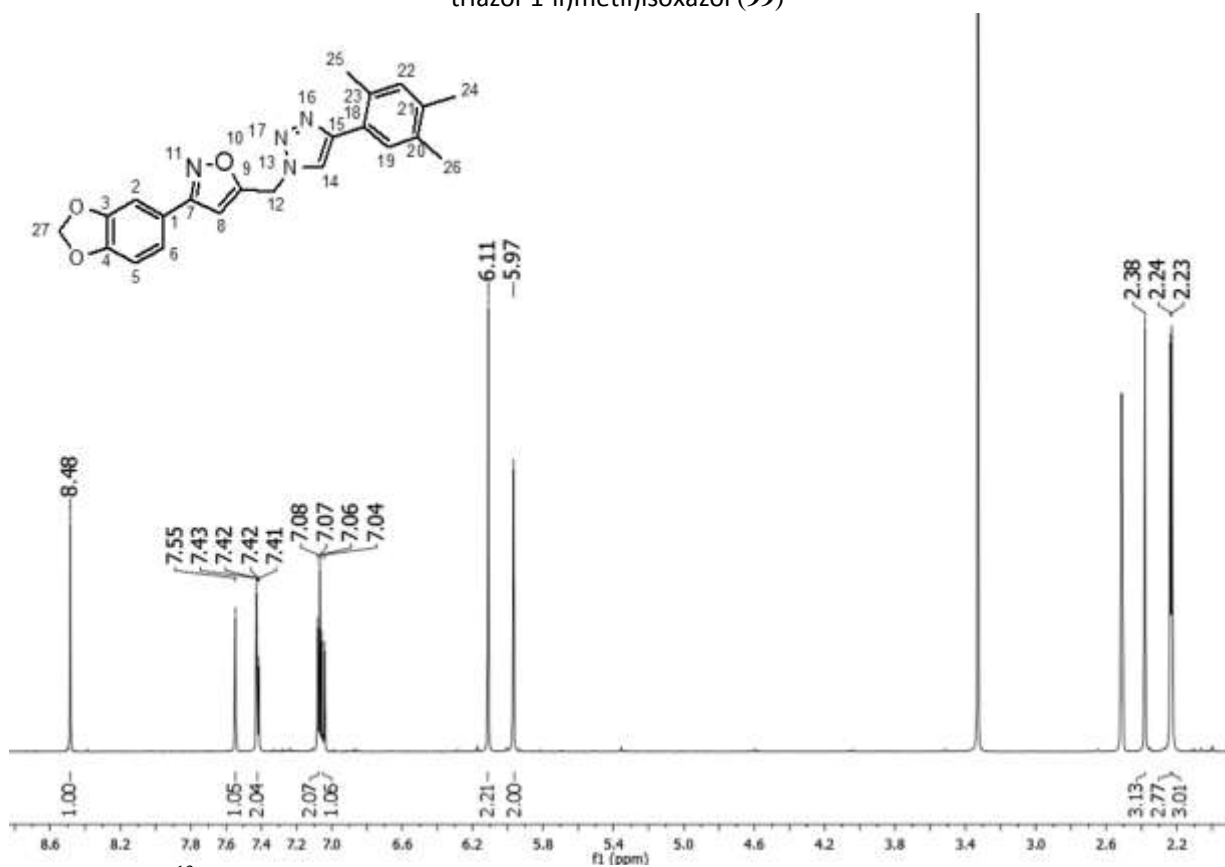
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**98**)



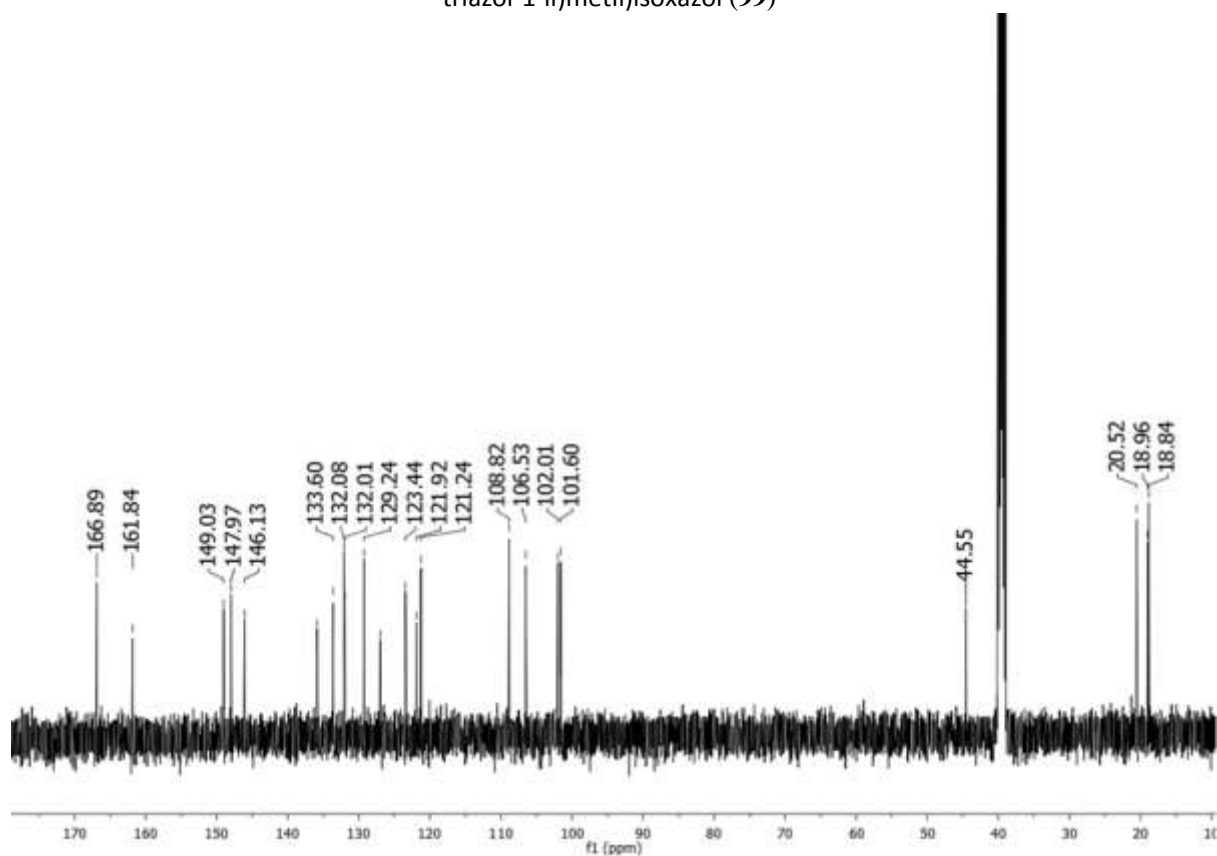
Espectro de IV (KBr) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**99**)



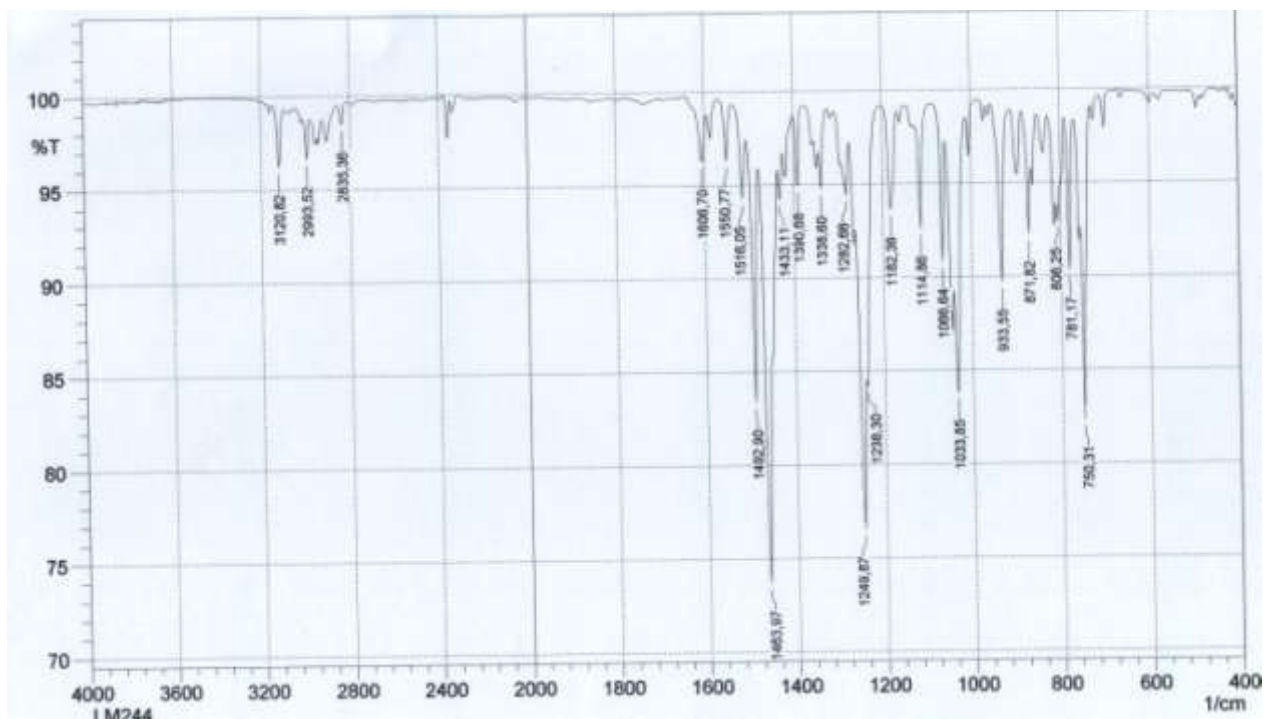
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**99**)



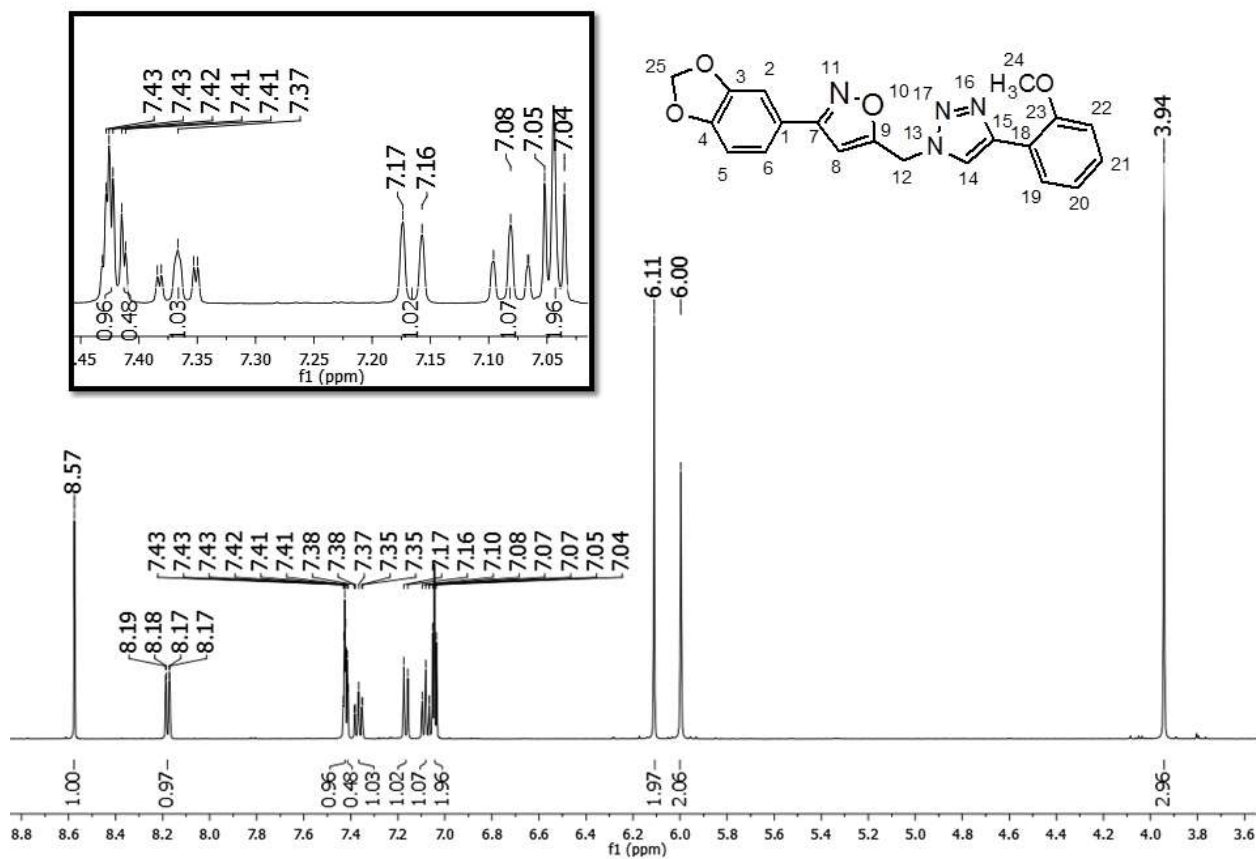
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**99**)



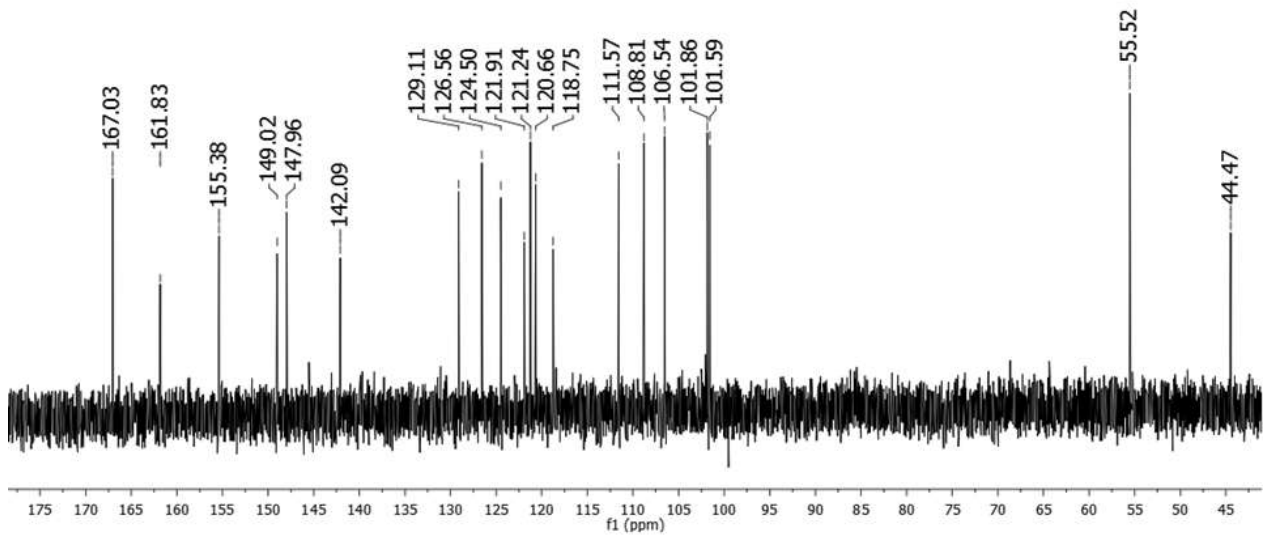
Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**100**)



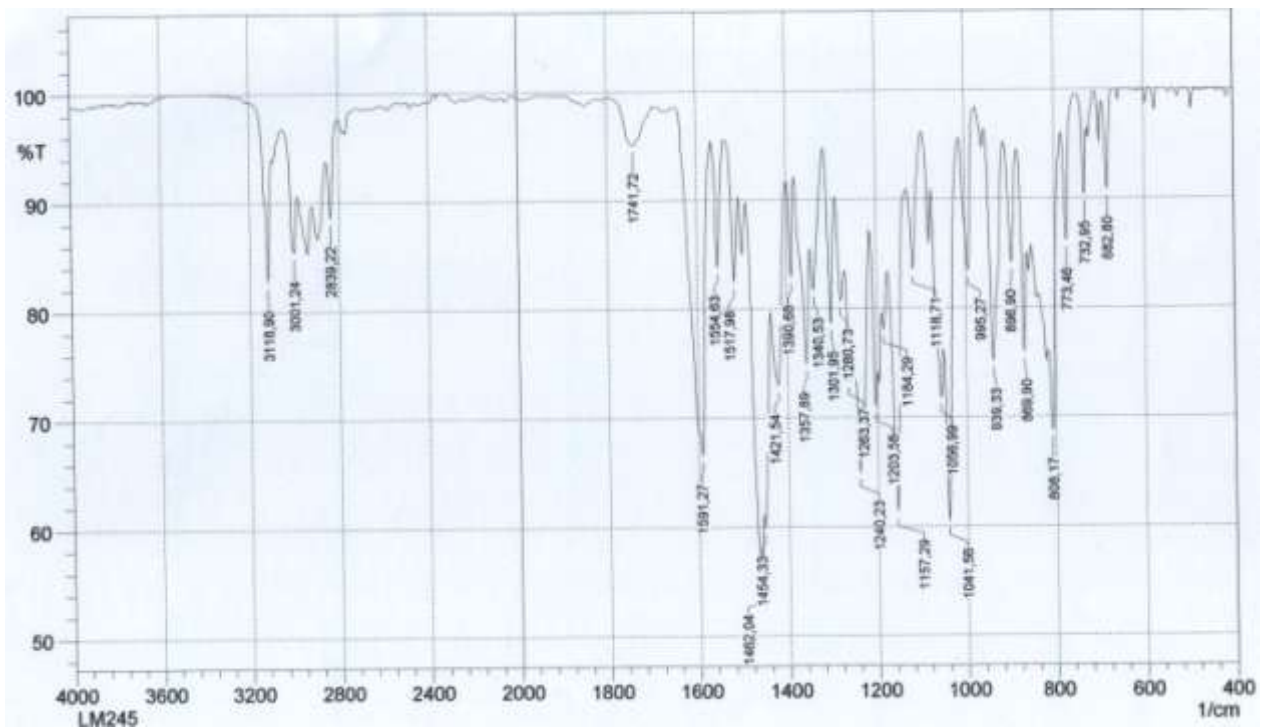
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**100**)



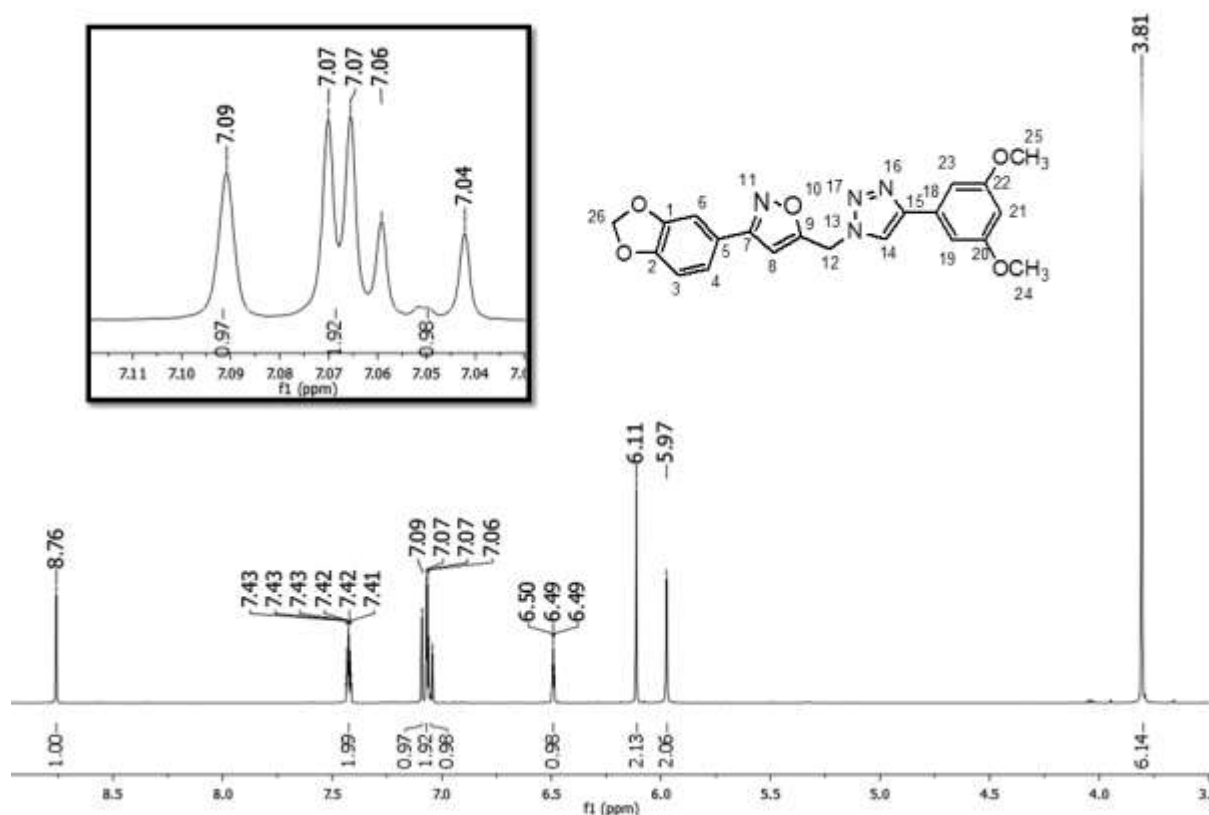
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**100**)



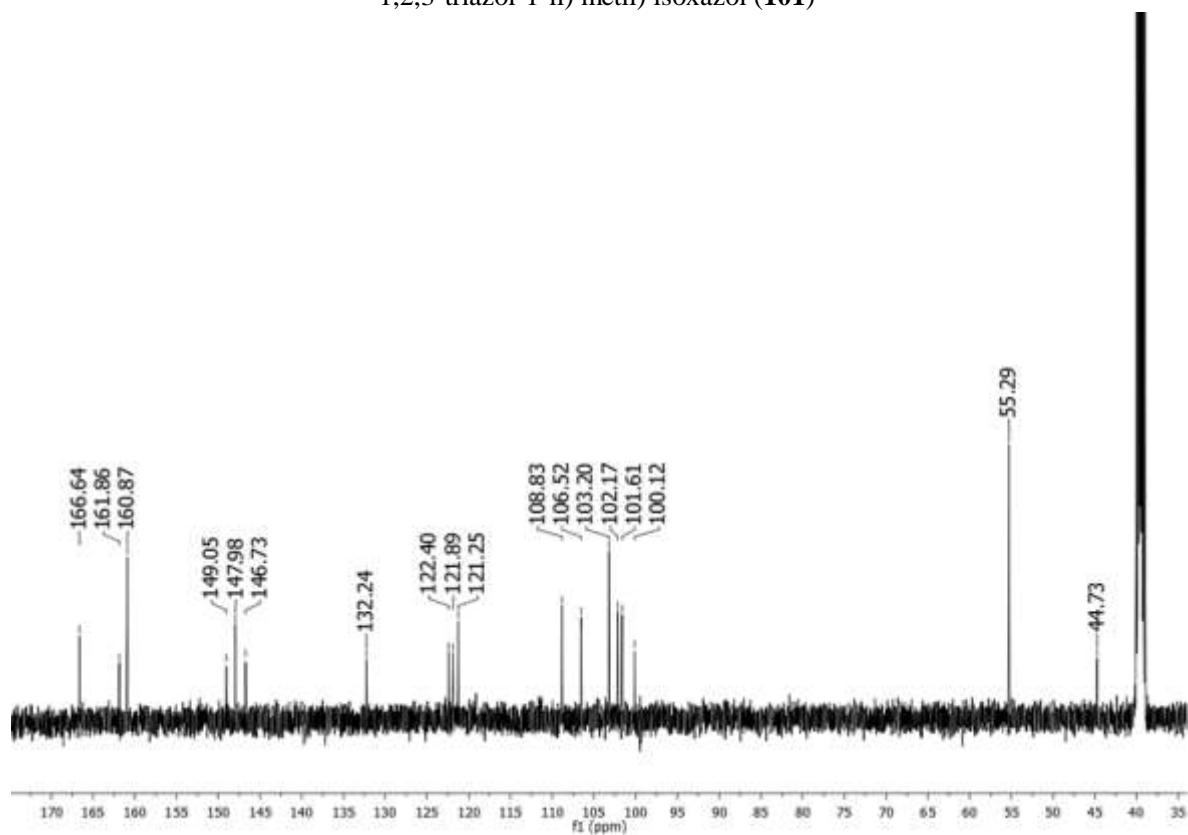
Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (3,5-dimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**101**)



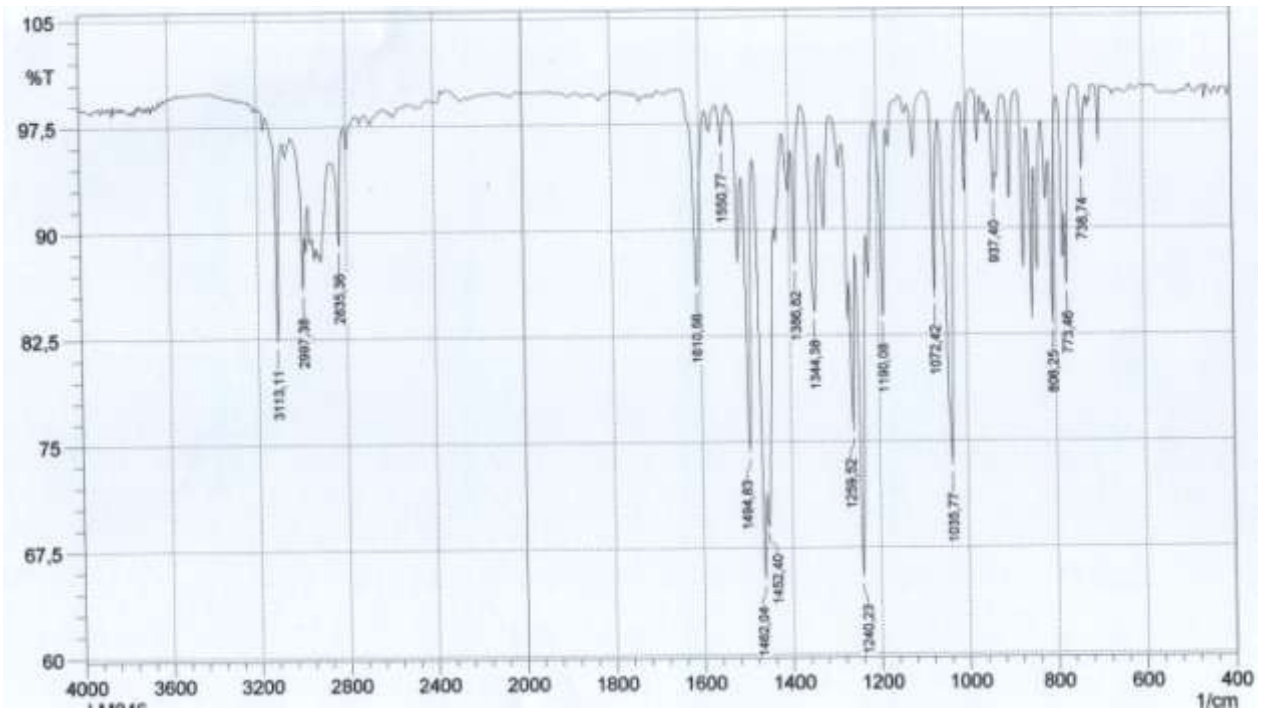
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (3,5-dimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**101**)



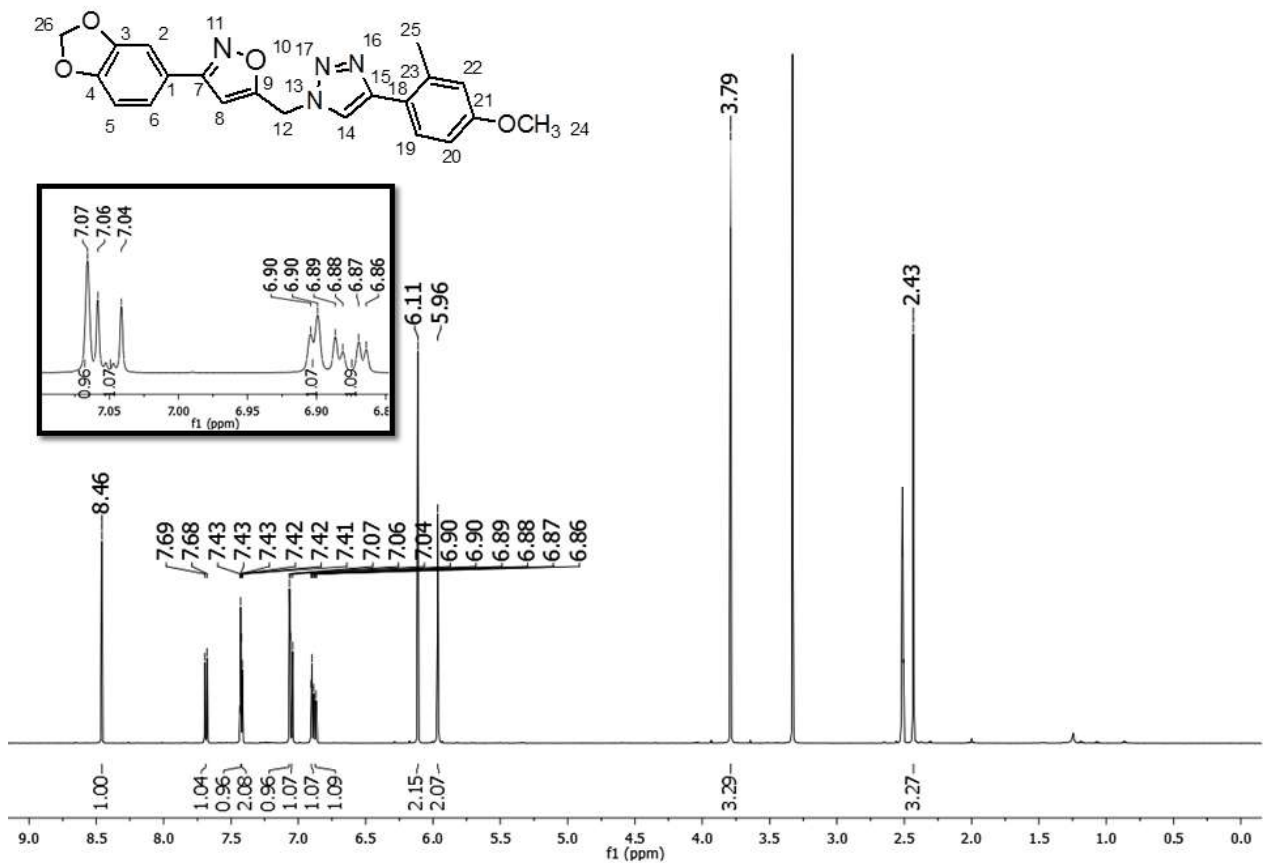
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (3,5-dimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**101**)



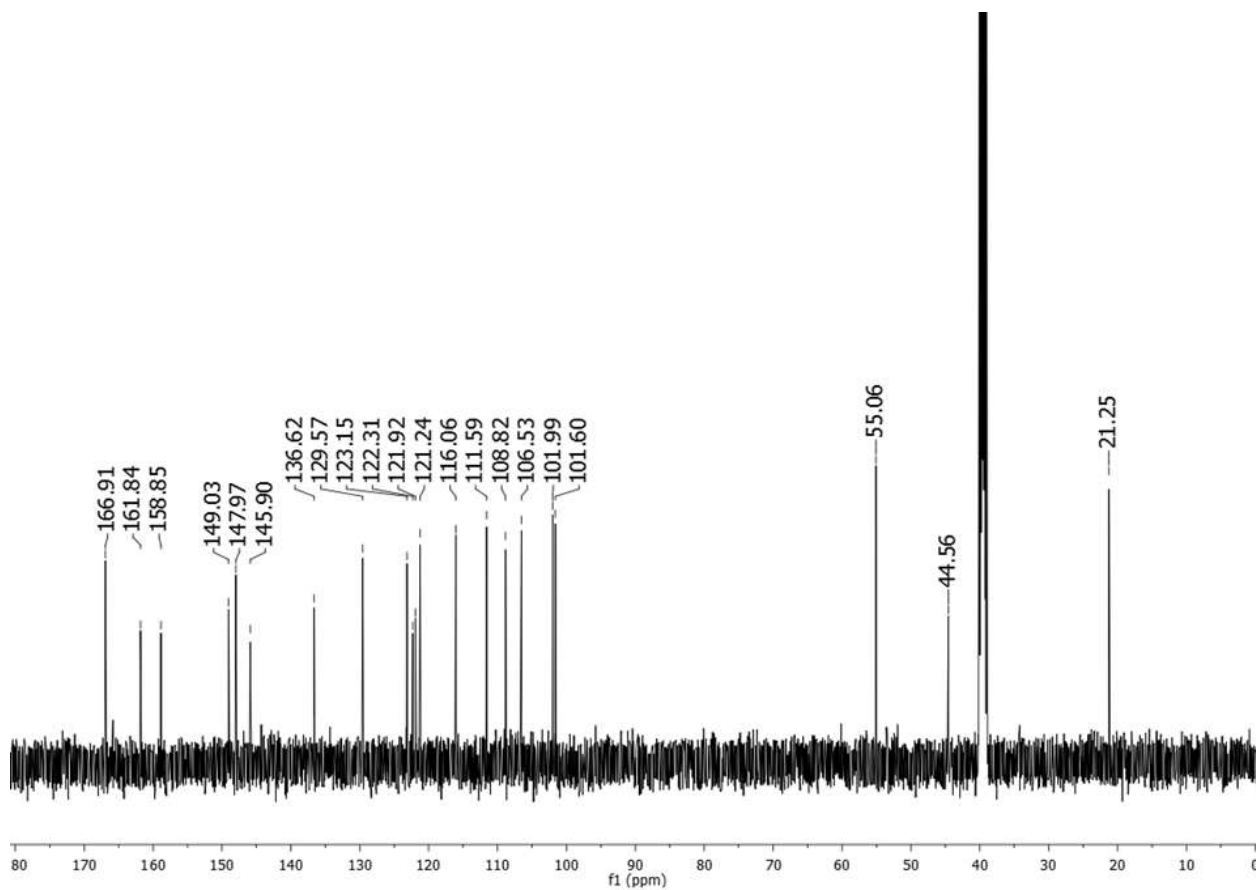
Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (benzo [d] [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-metoxi-2-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazole (**102**)



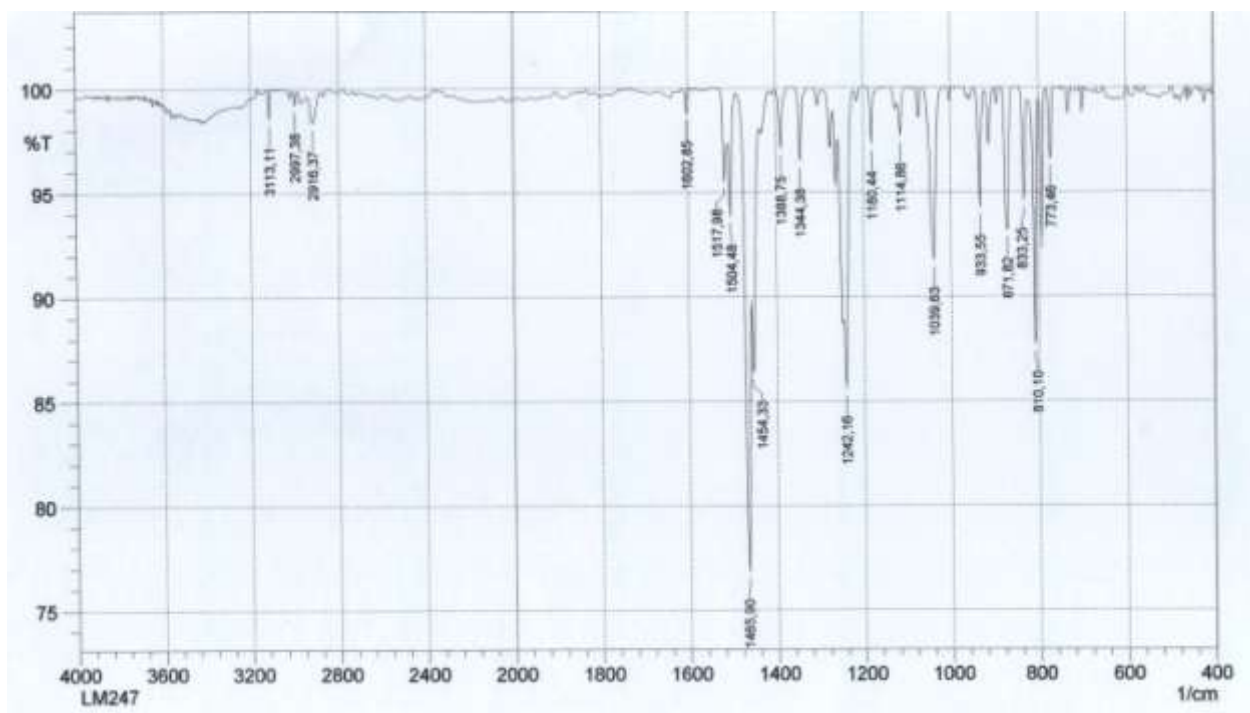
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [d] [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-metoxi-2-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazole (**102**)



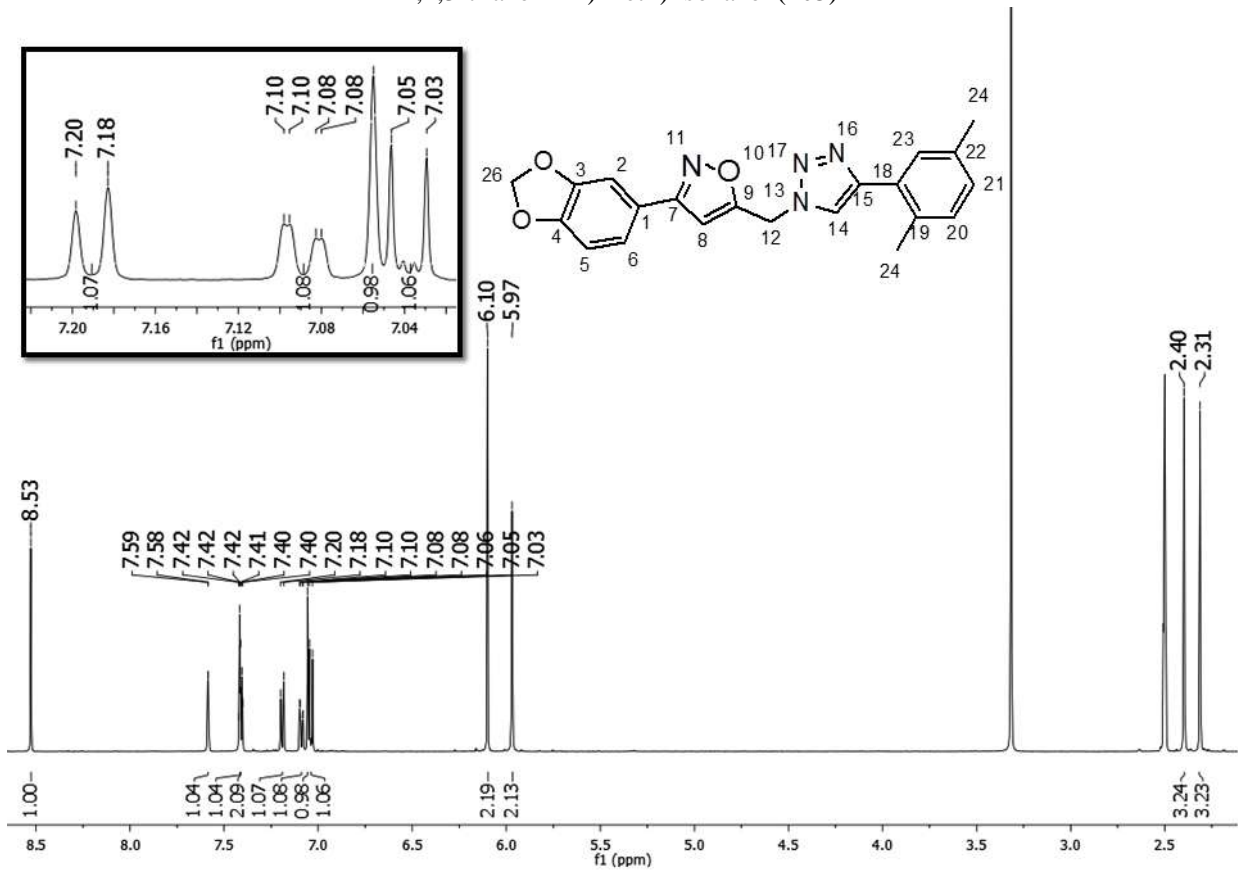
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [d] [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-metoxi-2-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazole (**102**)



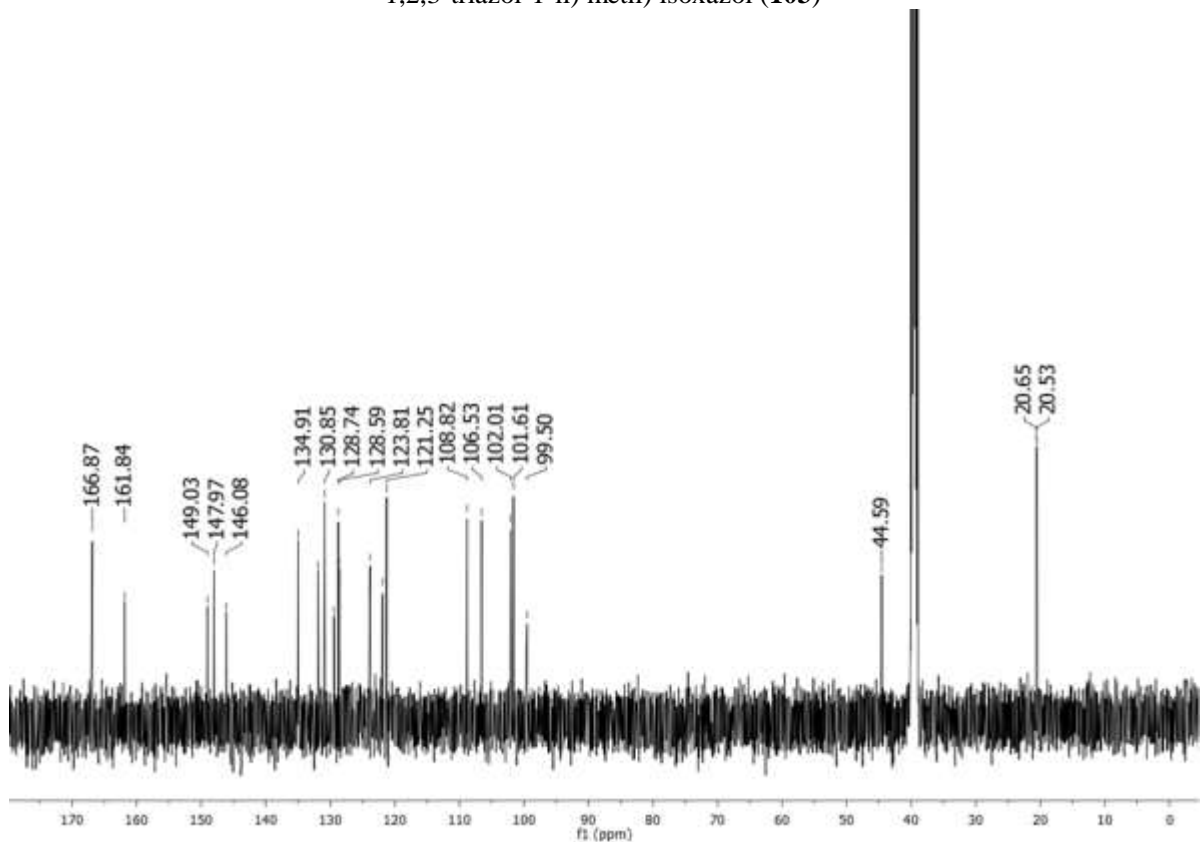
Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (2,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**103**)



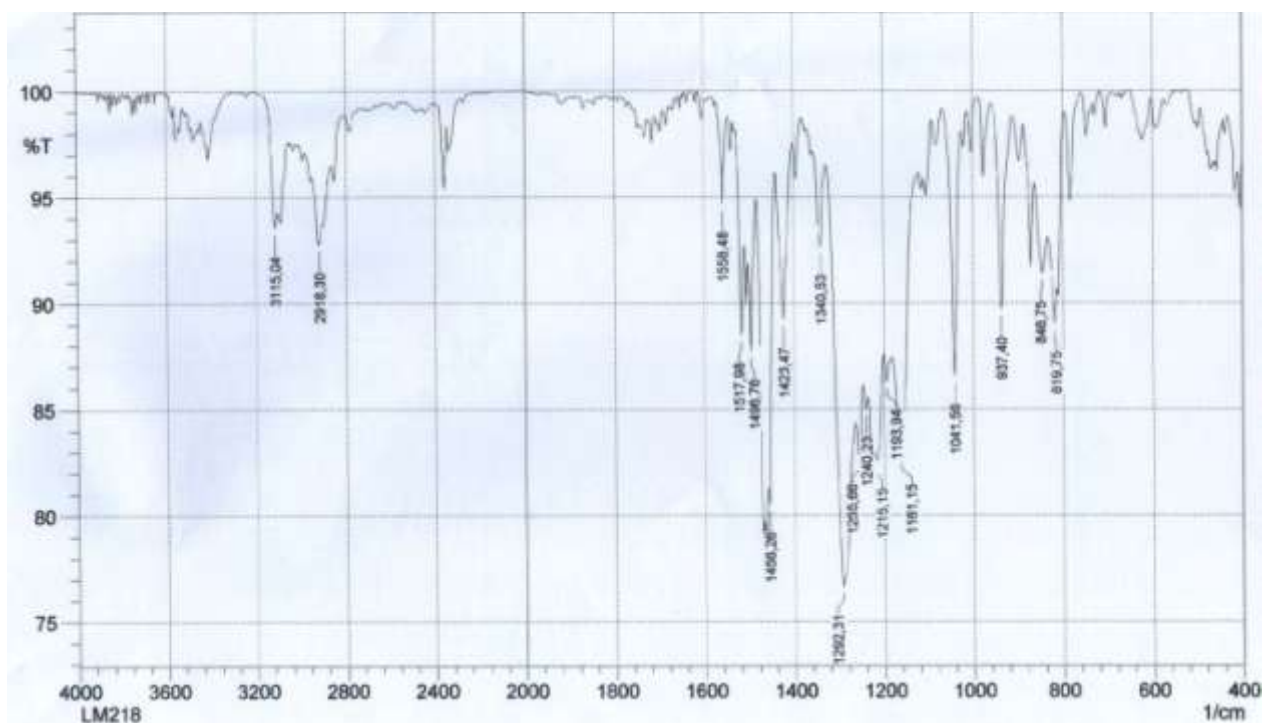
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (2,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**103**)



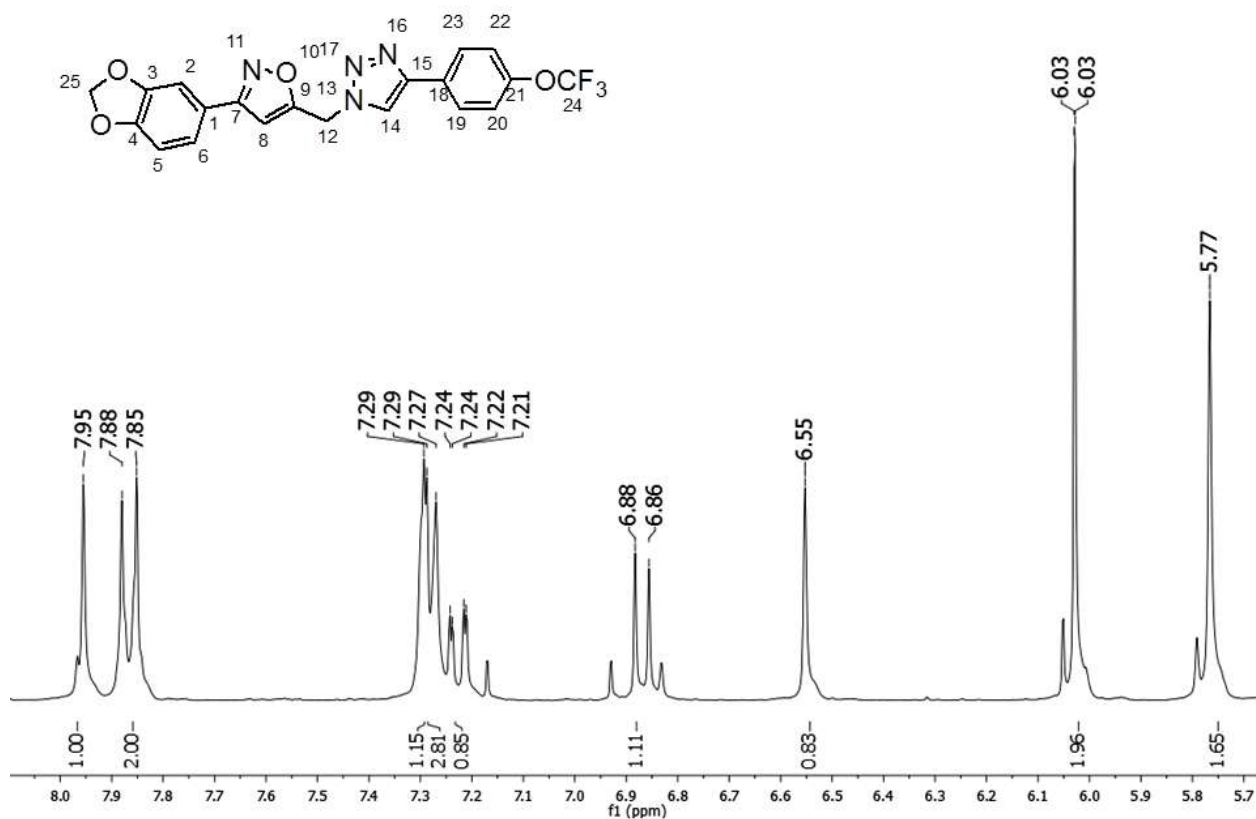
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo[1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (2,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**103**)



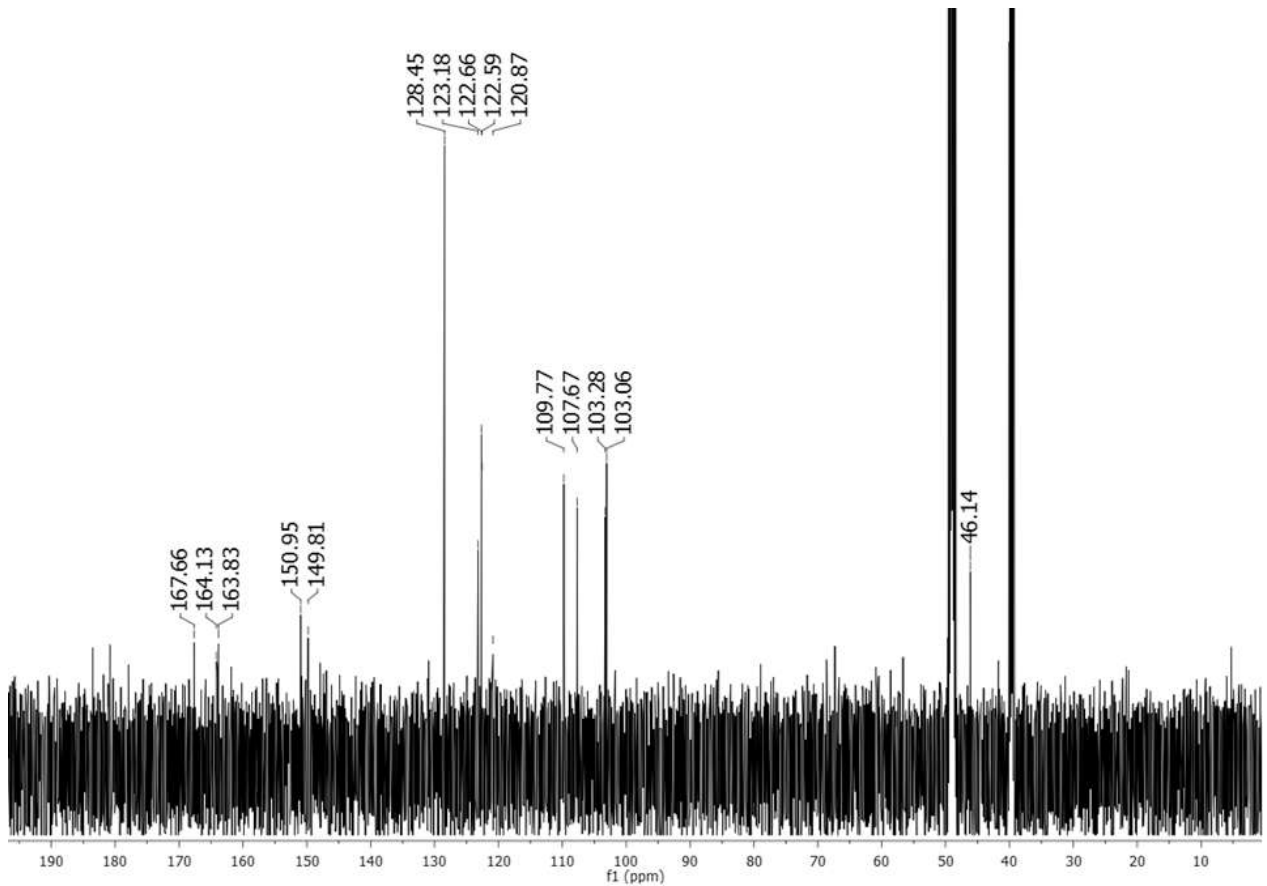
Espectro de IV (KBr) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol(104)



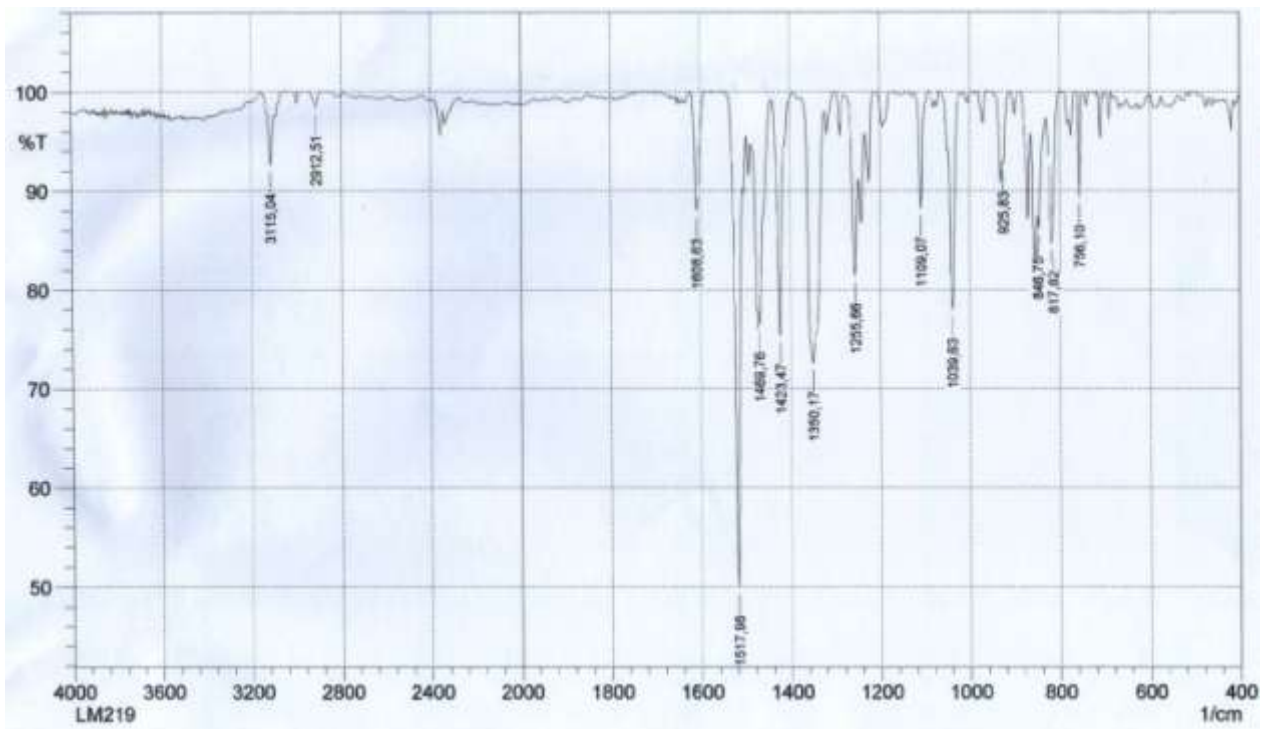
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol(104)



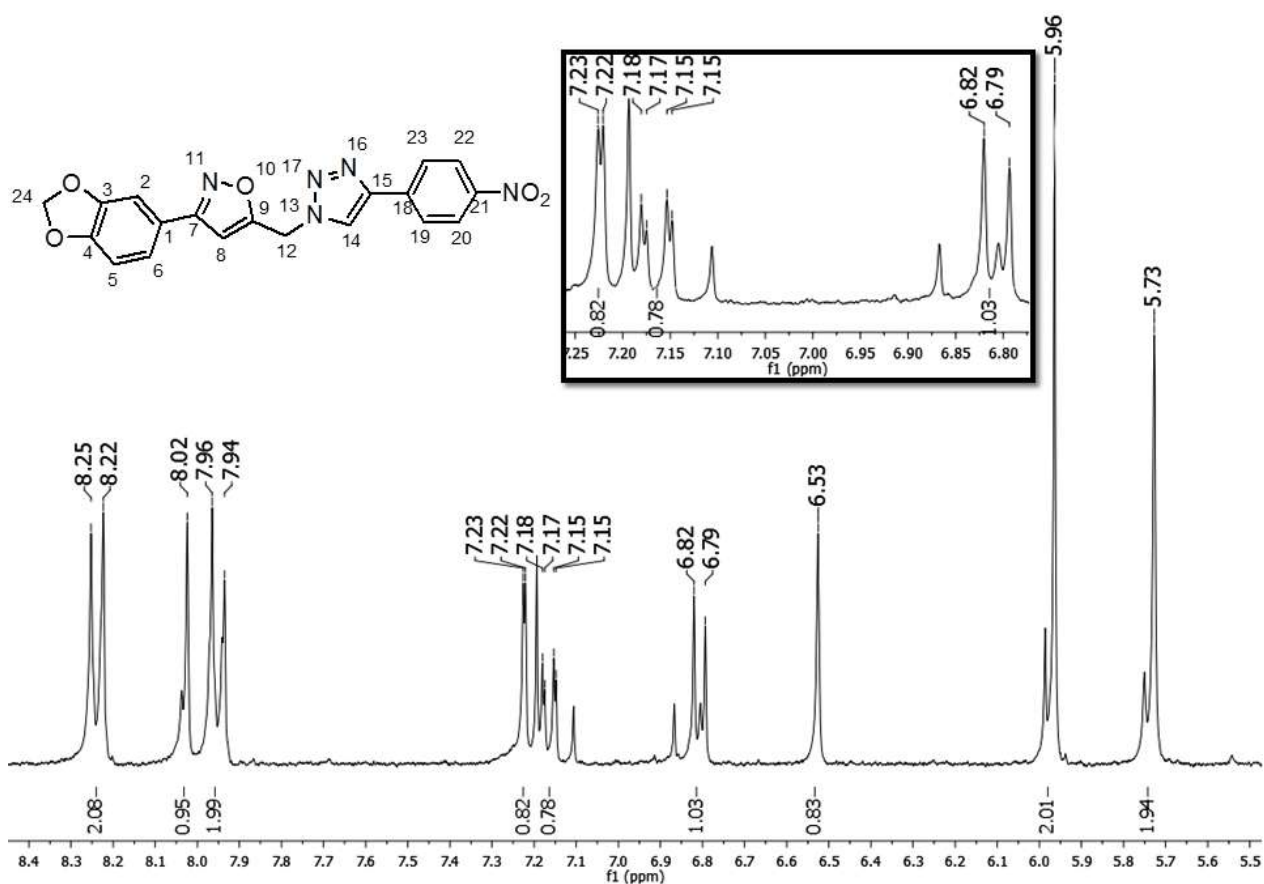
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, MeOD) do composto 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoxazol (**104**)



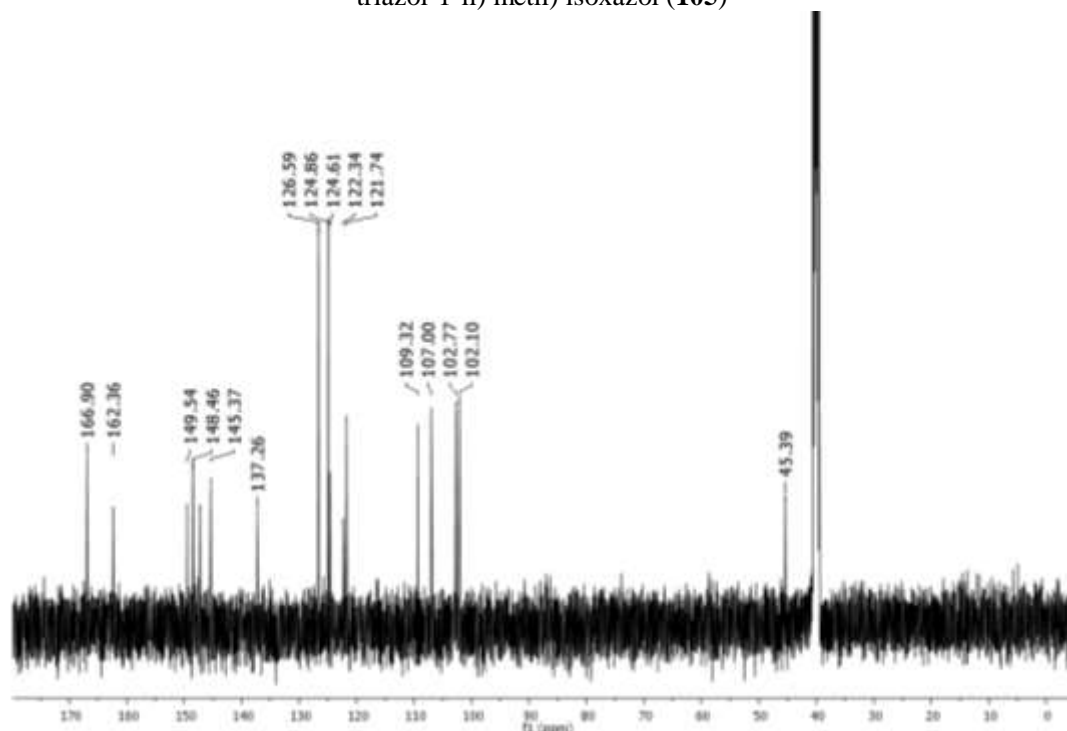
Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) - 5 - ((4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**105**)



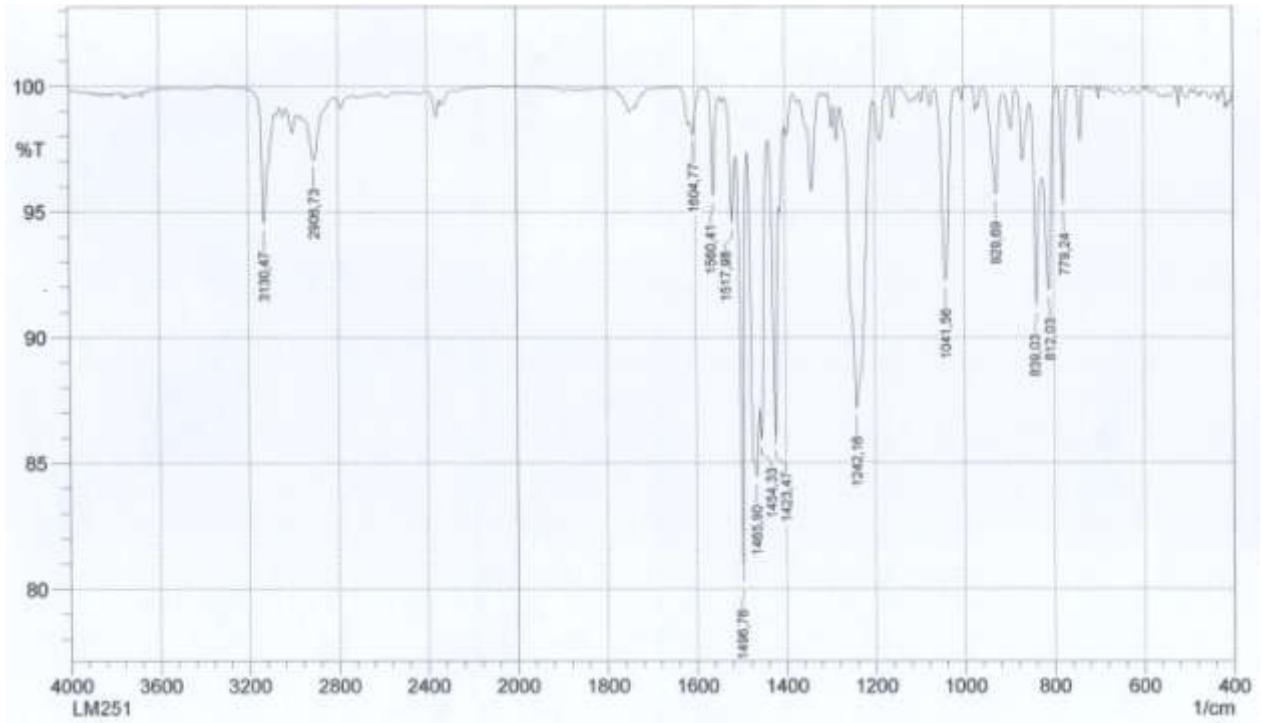
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**105**)



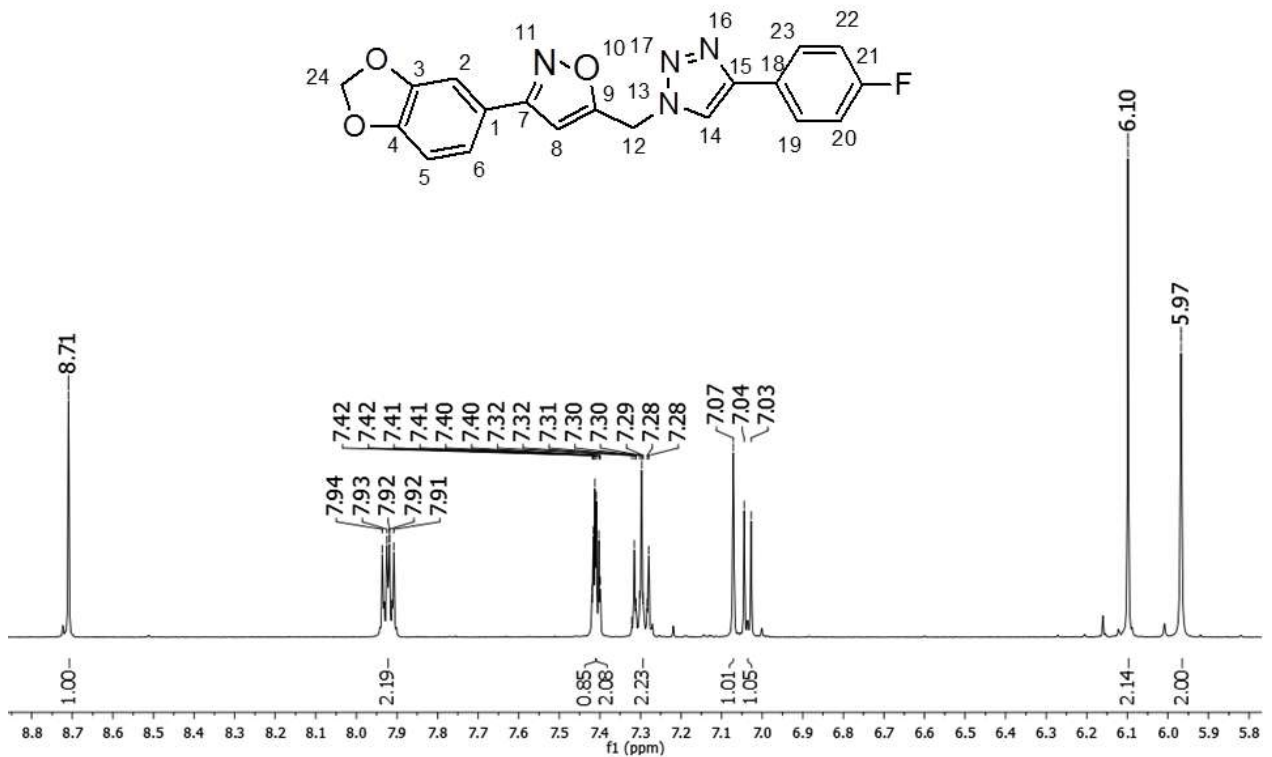
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**105**)



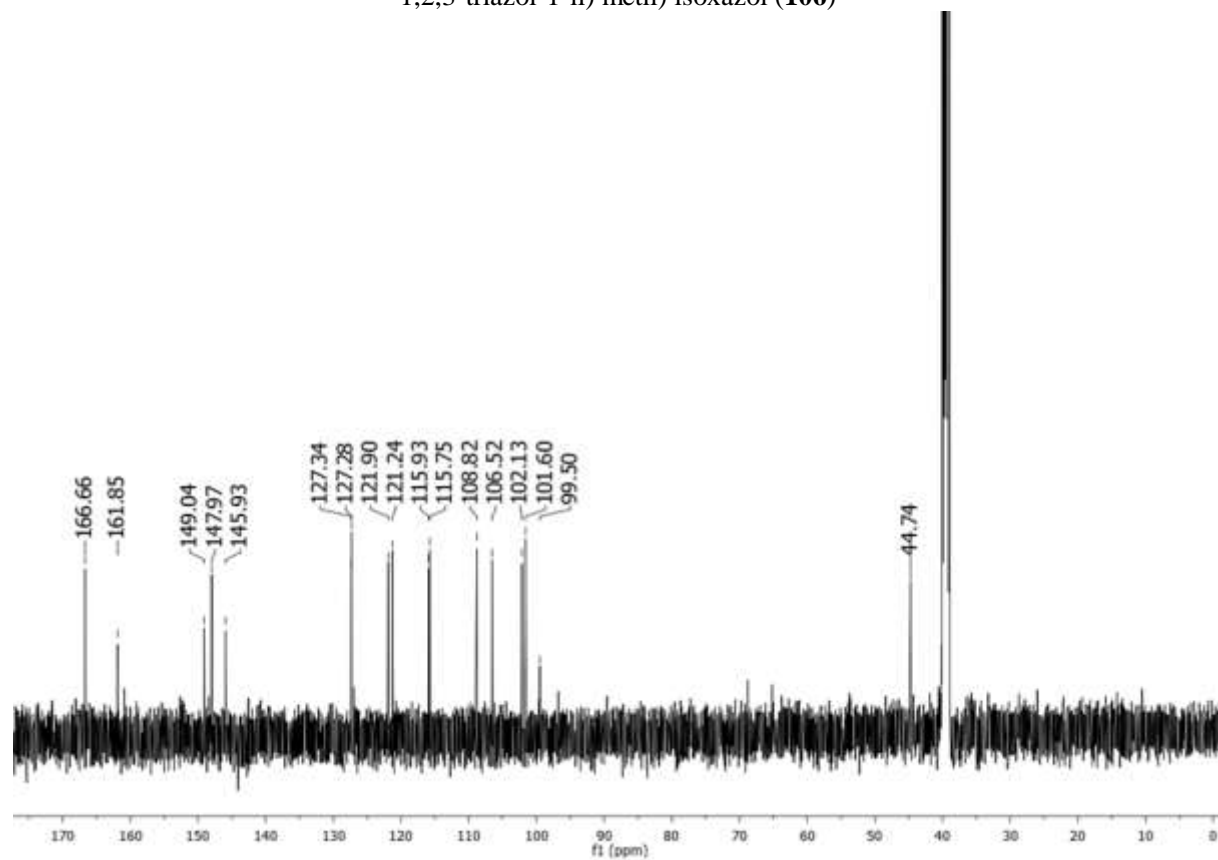
Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**106**)



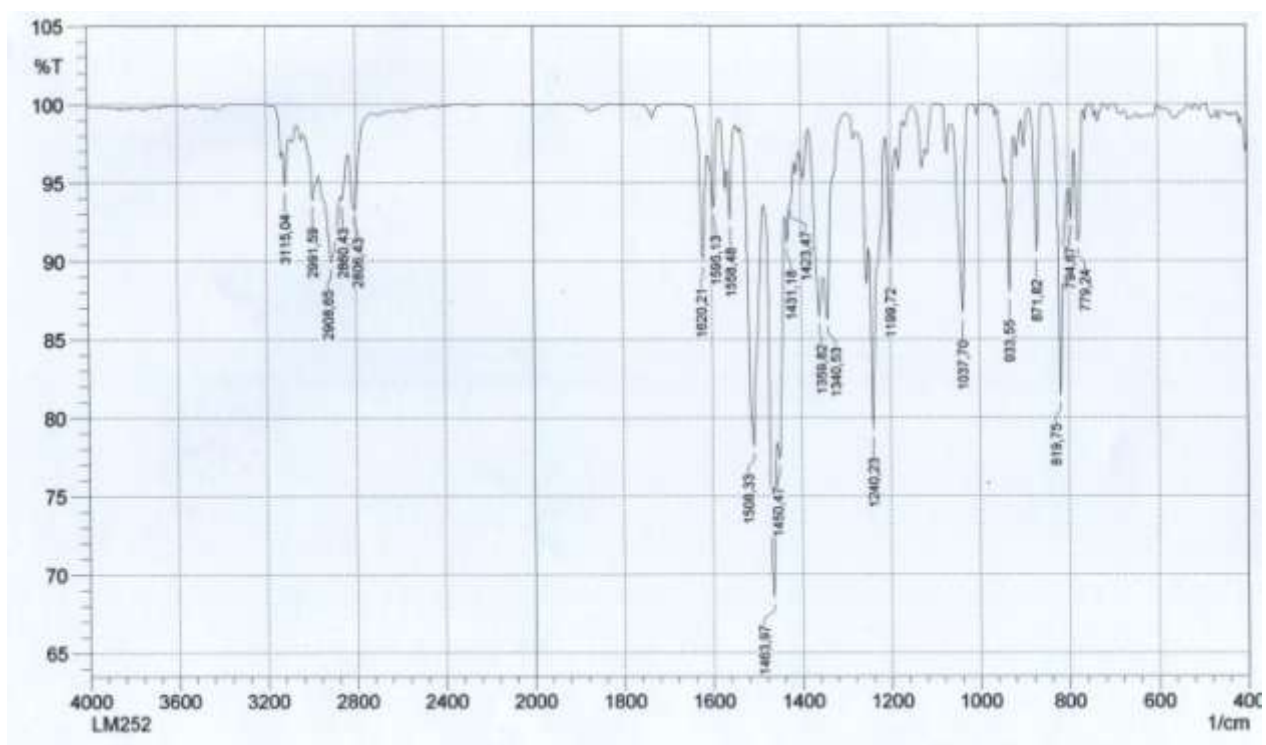
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**106**)



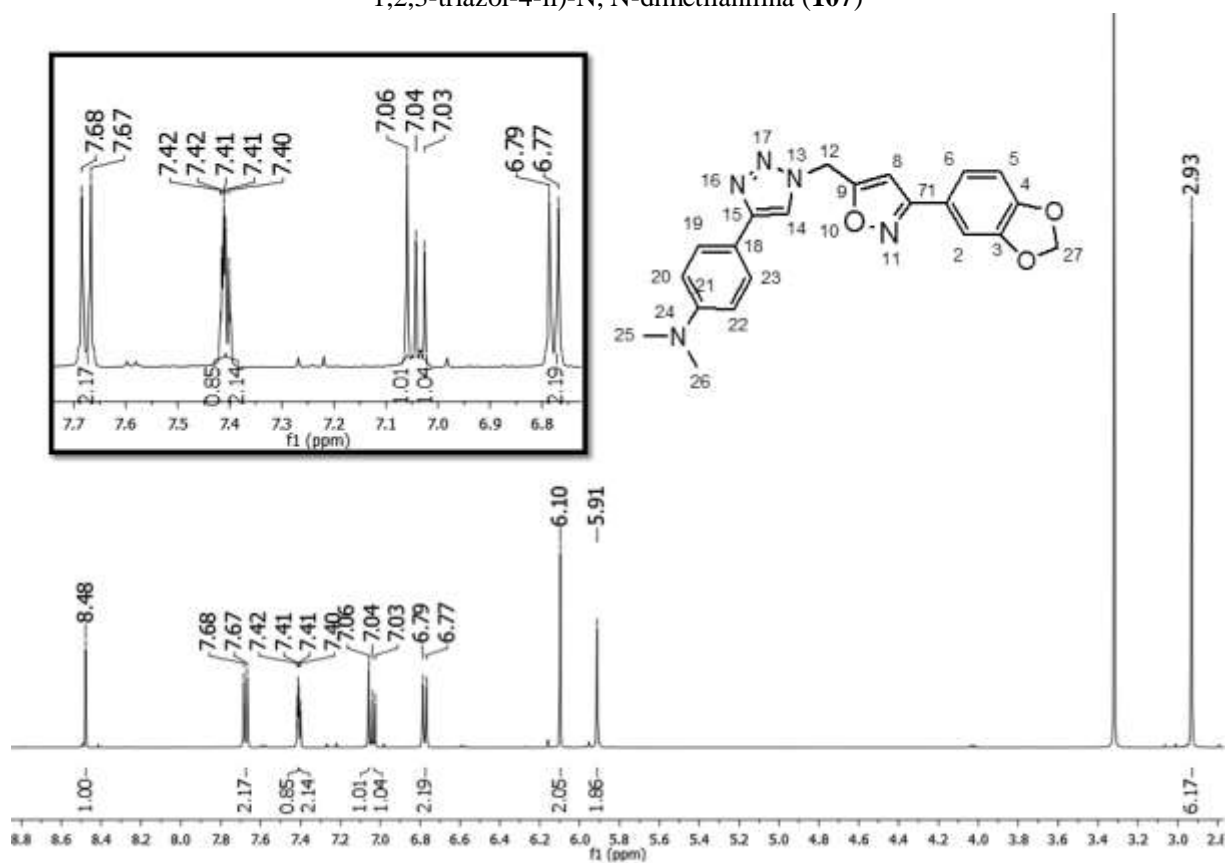
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (106)



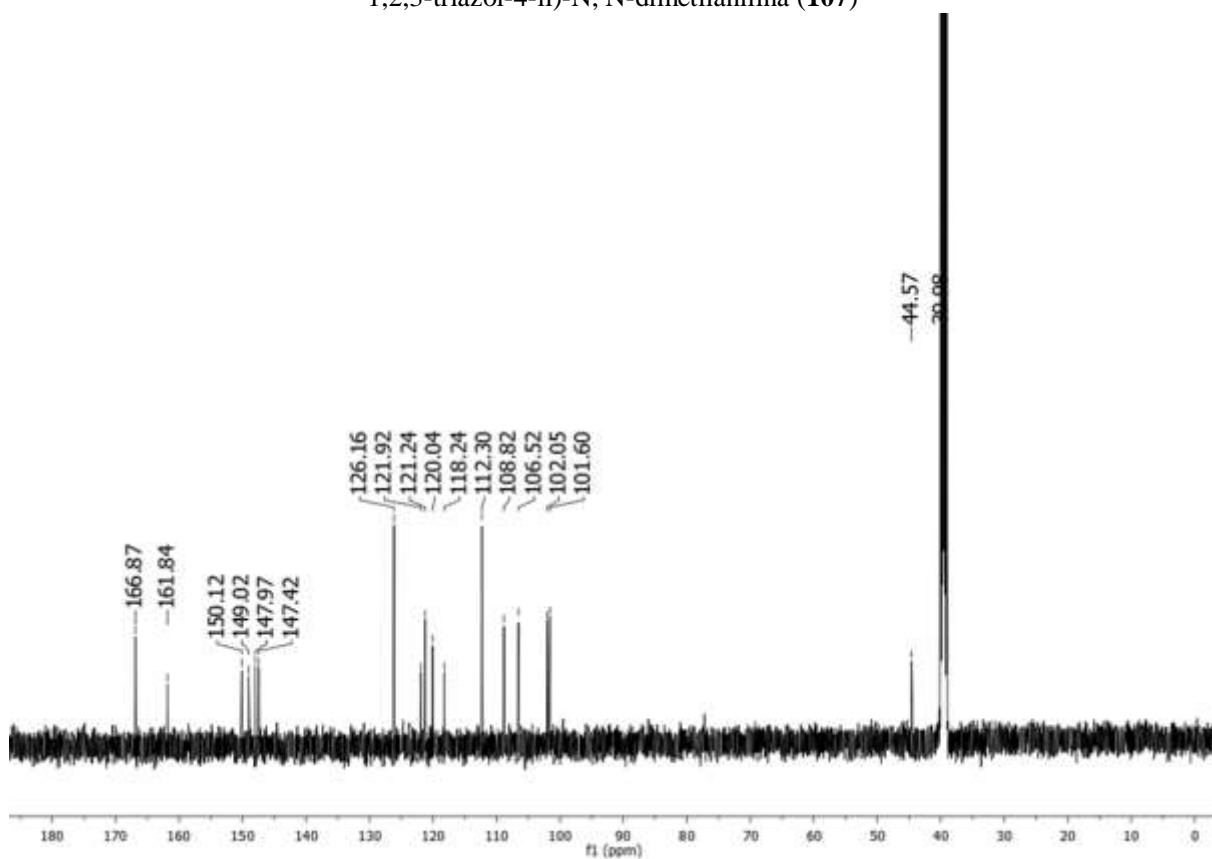
Espectro de IV (KBr) do composto 4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N,N-dimetilanilina (107)



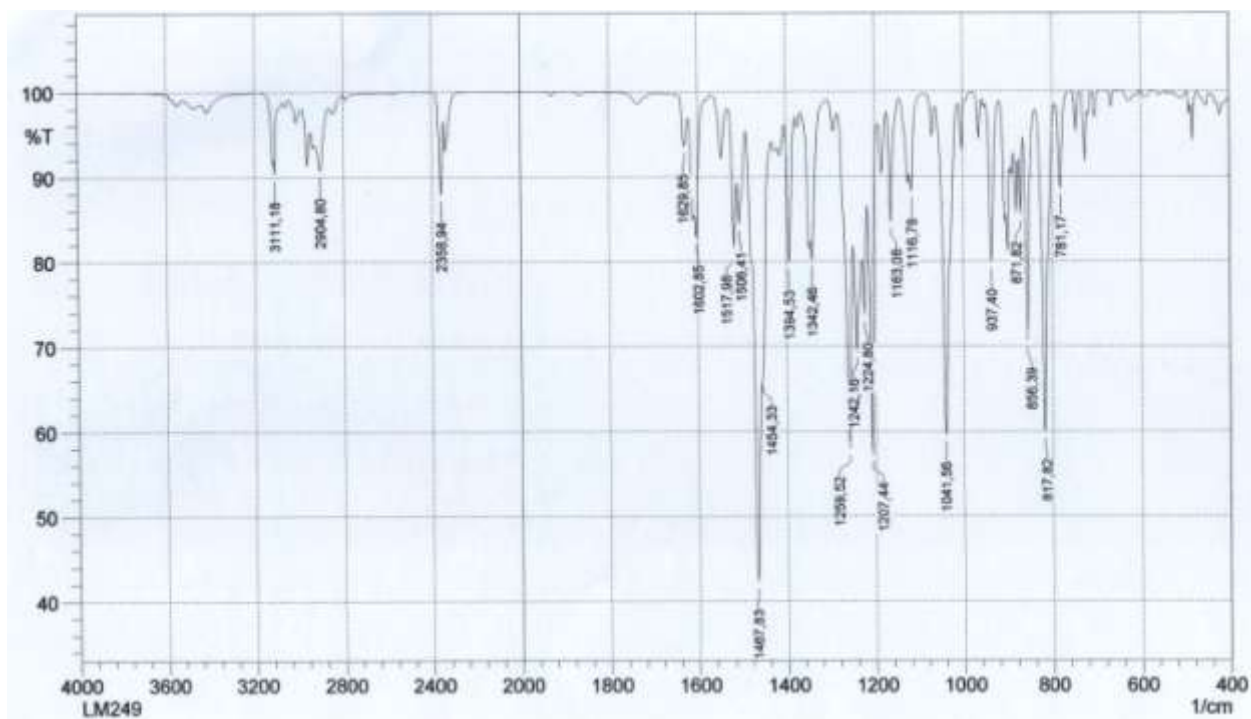
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilanilina (**107**)



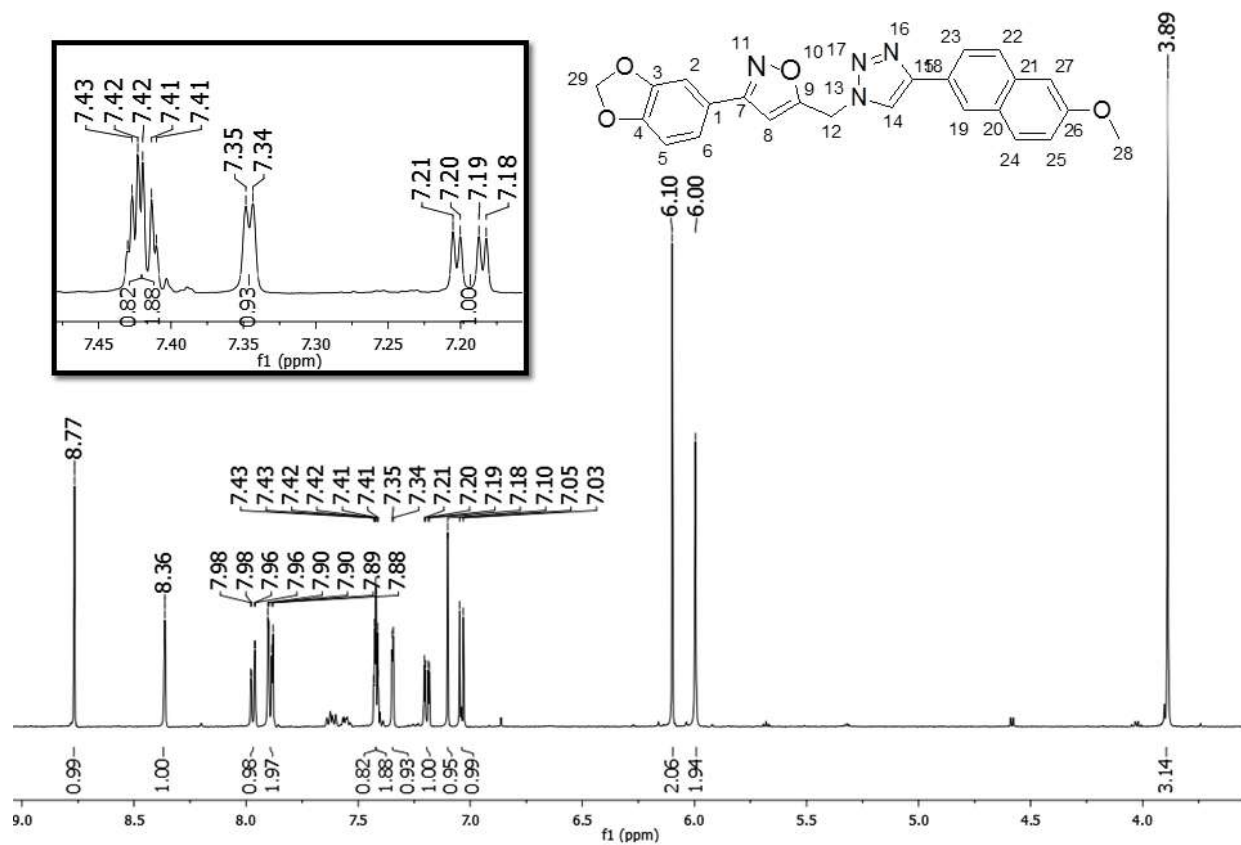
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 4 - (1 - ((3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) isoxazol-5-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N, N-dimetilanilina (**107**)



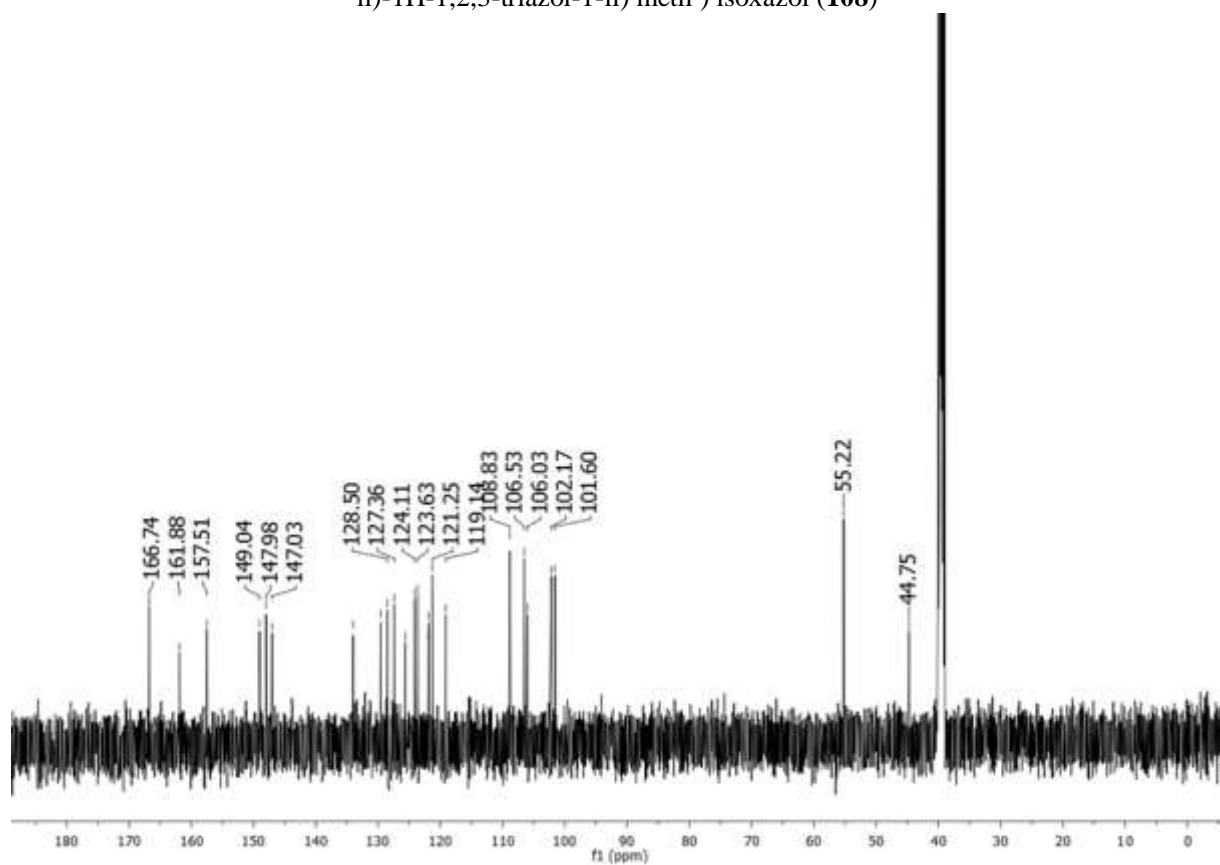
Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (benzo [[1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (6-metoxinaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**108**)



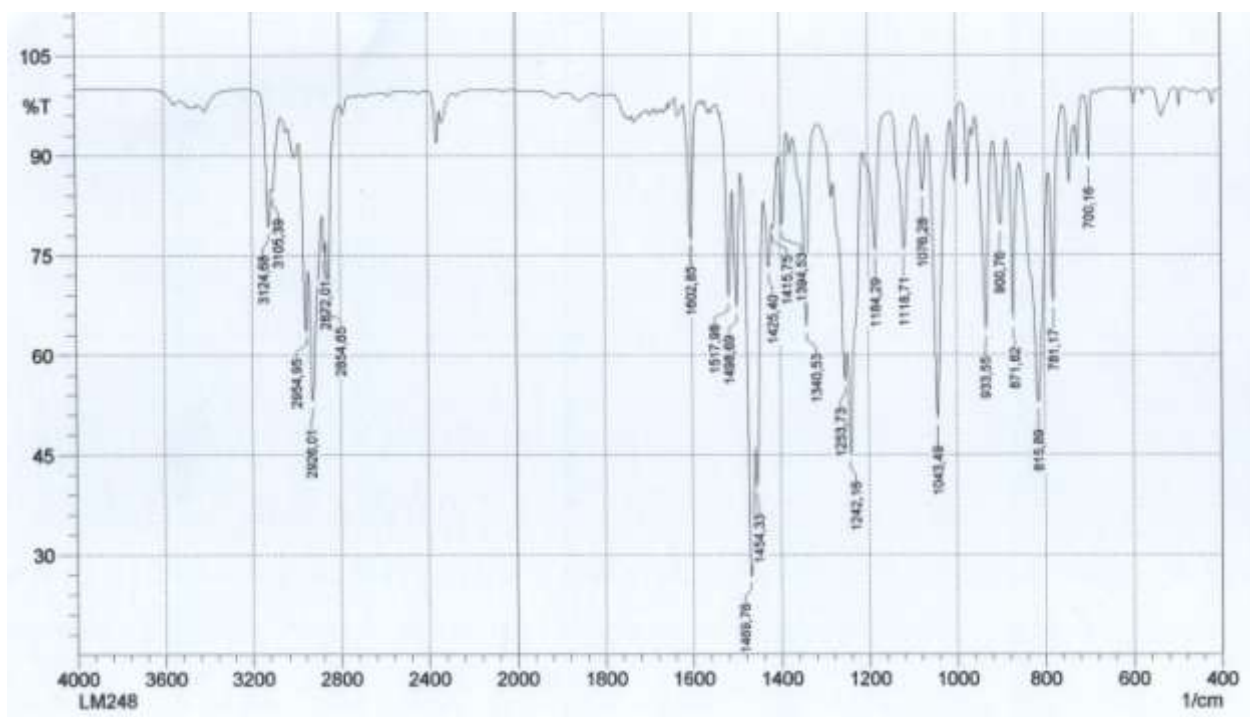
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [[1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (6-metoxinaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**108**)



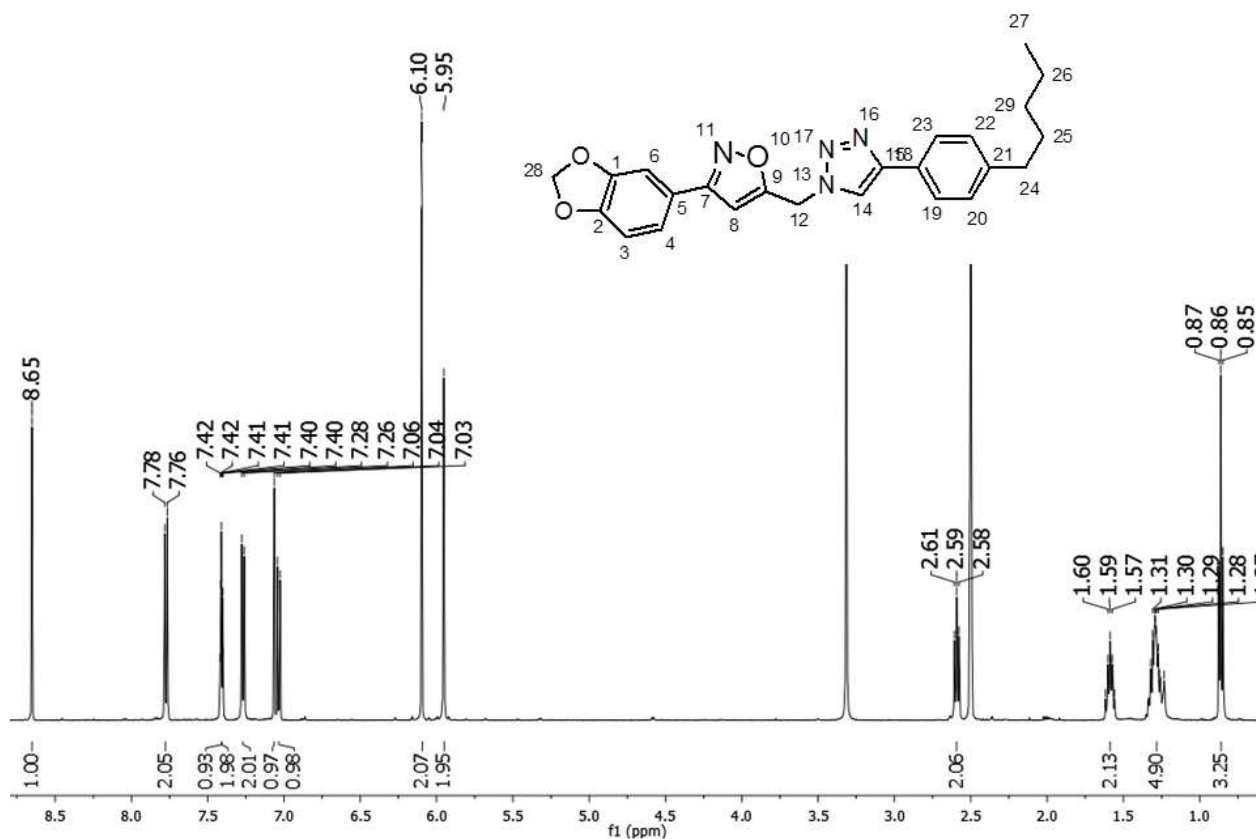
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (6-metoxinaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**108**)



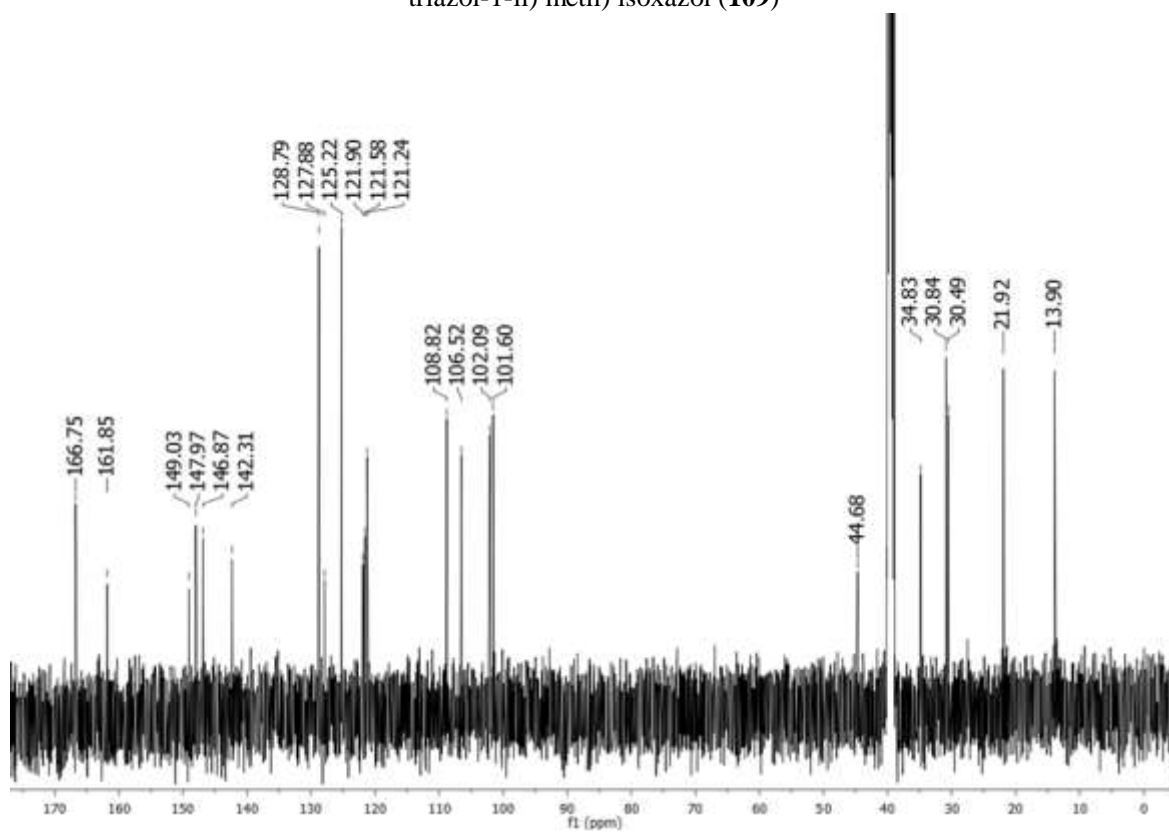
Espectro de IV (KBr) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**109**)



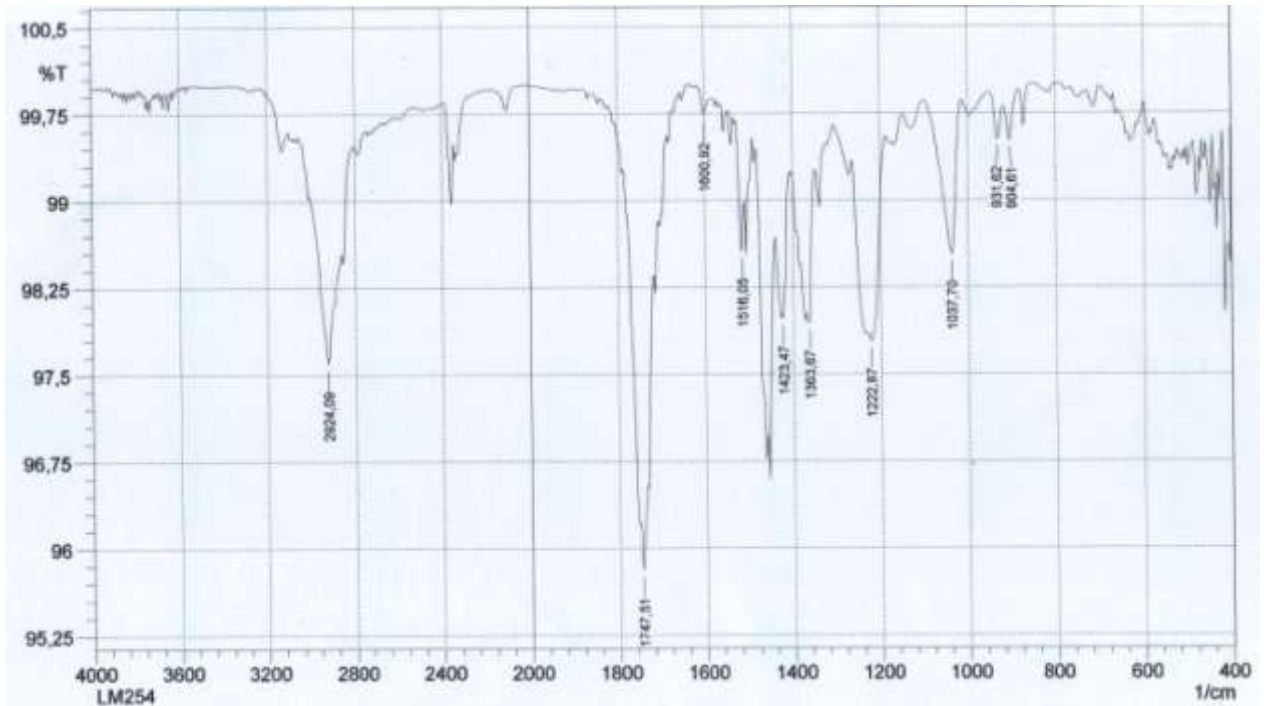
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**109**)



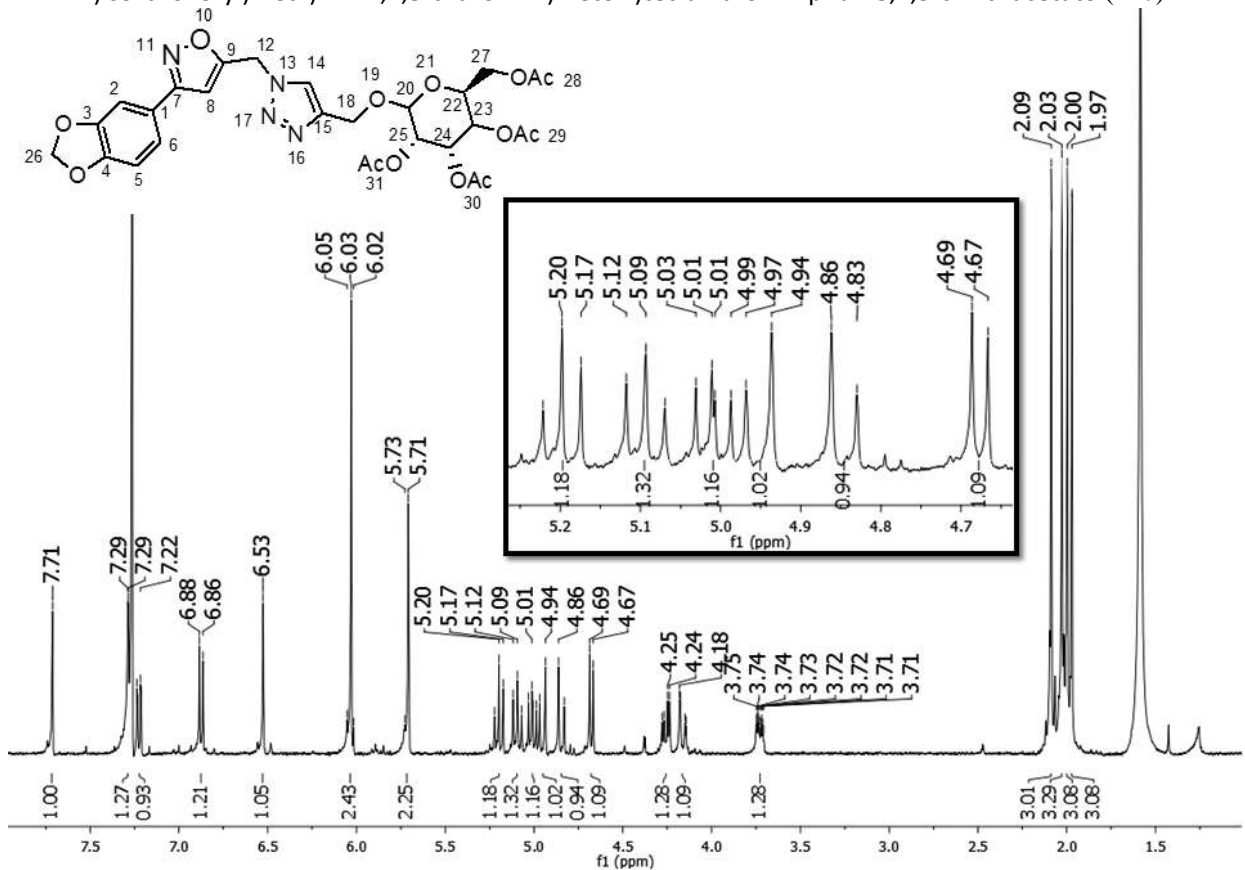
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do composto 3 - (benzo [1,3] dioxol-5-il) -5 - ((4 - (4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) isoxazol (**109**)



Espectro de IV (KBr) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)isoxazol-5-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (**110**)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)isoxazol-5-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (**110**)



Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (2S,4S,5S)-2-(acetoximetil)-6-((1-((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)isoxazol-5-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (**110**)

