UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

**Síntese e funcionalização de 1,2,3-triazóis via
reação de cicloadição [3+2] de azidas e
acetilenos terminais.**

Hugo Antonio Canduzini

Dissertação para obtenção do grau de

MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo
2012

Aos meus pais, por todo o apoio concedido, e por sempre me apoiarem e se esforçarem para me fornecer o melhor que fosse possível sem medir esforços, por isso dedico a vocês esse trabalho.

Amo vocês.

A Luciana, minha esposa, que em todos os momentos, sejam bons ou ruins, esteve ao meu lado me apoiando e me incentivando para a concretização dessa dissertação e ainda ter me dado um presente maravilhoso chamado Nicole, o anjinho mais doce que conheci.

Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani pela orientação, oportunidades e apoio nas situações adversas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida.

Aos colegas de trabalho que passaram pelo laboratório durante estes anos: Jesus, Rafael, Mônica, Flávio, Karina e os que atualmente estão na labuta: Daiana, Flávia, Nathália, Stanley, Fernando, Gonzalo e Carol pela amizade, excelente convivência e a troca de aprendizado constante.

Ao Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke pelos conhecimentos transmitidos e aos amigos do laboratório: Adriele, Hugo e Ana.

Aos colegas e amigos que fiz na universidade como Natan, Charles, Ricardo, Camila, Marcela e Tico (Rogério).

Às minhas irmãs, Juliana e Lúcia, juntamente com seus respectivos maridos, Sérgio e Alfeu, e com minha sobrinha Lucila pelo carinho, por acreditarem e torcerem por mim.

A todos os amigos que ficaram fora desta lista, mas que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de figuras.....	VII
Lista de tabelas.....	VIII
Lista de esquemas.....	IX
Lista de abreviaturas e siglas.....	X
RESUMO	XIV
ABSTRACT	XV
1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Compostos heterociclos.....	16
1.2 Triazóis.....	17
1.2.1 Triazóis como agentes anticancerígenos.....	19
1.2.2 Triazóis no tratamento do HIV.....	20
1.2.3 Triazóis como ligante e bloco construtor.....	23
1.3 Síntese de triazóis.....	25
1.3.1 Síntese de triazóis via ciclização [2N+1N].....	25
1.3.2 Síntese de triazóis via cicloadição 1,3-dipolar.....	26
1.3.3 Síntese de triazóis como ligantes.....	27
1.3.4 Síntese de triazóis empregando nanopartículas.....	29
1.3.5 Síntese de 1,2,3-triazóis,1,5-dissubstituído.....	33
1.3.6 Funcionalização do anel triazólico.....	35

1.3.7 Síntese de 1,2,3-triazóis via acoplamento cruzado de Sonogashira	38
1.4 “Click-chemistry”	39
1.5 Bis-triazóis.....	40
1.5.1 Aplicações de bis-triazóis.....	41
1.5.1.1 Bis-triazóis como antifúngicos.....	41
1.5.1.2 Bis-triazóis em análogos de AZT.....	42
1.5.2 Síntese de bis-triazóis.....	43
1.5.3 Síntese de bis-triazóis não simétricos.....	44
2. OBJETIVOS.....	48
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	49
3.1 Materiais.....	49
3.1.1 Reagentes e solventes.....	49
3.1.2 Equipamentos.....	49
3.2 Métodos.....	50
3.2.1 Procedimento geral para a síntese de azidas orgânicas a partir de haletos alquílicos.....	50
3.2.1.1 Procedimento geral para a síntese de azidas orgânicas a partir de anilinas.....	51
3.2.1.2 Procedimento geral para a síntese de azidas orgânicas a partir de haletos aromáticos.....	53
3.2.2 Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazol.....	55

3.2.3 Procedimento geral para a reação de tosilação.....	59
3.2.4 Procedimento geral para a síntese de bis-triazóis.....	64
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	74
4.1 Síntese de azidas orgânicas.....	74
4.2 Síntese de 1,2,3-triazóis.....	77
4.3 Tosilação dos 1,2,3-triazóis.....	84
4.4 Síntese de bis-triazóis.....	90
4.5 Monitoração por Infravermelho da síntese de bis-triazóis.....	102
4.6 Aplicação biológica.....	105
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	110
6. REFERÊNCIAS.....	112
7. ANEXOS.....	117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de azóis biologicamente ativos.....	16
Figura 2. Exemplos de estruturas de triazóis.....	17
Figura 3. Comparação entre as estruturas mostrando o isosterismo existente entre amidas e 1,2,3-triazóis.....	23
Figura 4. Comparação entre os isósteros.....	24
Figura 5. Cargas no carbono 4,5 do 1,2,3-triazol.....	37
Figura 6. Estrutura dos fármacos Fluconazol e Tioconazol.....	40
Figura 7. Mecanismo reacional para formação do 1,2,3-triazol.....	78
Figura 8. Espectro de ^1H RMN do composto 1-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol- 4-metanol em CDCl_3	83
Figura 9. Espectro de ^1H RMN do composto 1-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol- 4-metil-(4-metilbenzenosulfonato) em CDCl_3	89
Figura 10. Espectro de ^1H RMN do composto 1-(4-clorofenil)-1,2,3,7,8,9- bis-triazol-10-butil em CDCl_3	99
Figura 11. Padrões dos reagentes utilizados no experimento de monitoração por infravermelho.....	102
Figura 12. Sinais referentes ao estiramento vibracional da sulfona.....	103
Figura 13. Formação e consumo da azida triazólica.....	104
Figura 14. Relação tempo e reatividade do experimento de monitoração por infravermelho.....	105
Figura 15. Imagem do teste com a cepa <i>Candida albicans</i>	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Síntese de azidas orgânicas.....	75
Tabela 2.	Triagem da estequiometria de cobre.....	79
Tabela 3.	Compostos 4-hidroximetil-1,2,3-triazol.....	80
Tabela 4.	Teste das bases na promoção da tosilação.....	85
Tabela 5.	Compostos 1,2,3-triazólicos tosilado.....	86
Tabela 6.	Triagem de catalisadores.....	91
Tabela 7.	Triagem de solventes.....	92
Tabela 8.	Triagem da estequiometria de catalisador.....	93
Tabela 9.	Acetilenos terminais utilizados na preparação de bis-triazóis.....	94
Tabela 10.	Compostos bis-1,2,3-triazólicos.....	95
Tabela 11.	Compostos tris-1,2,3-triazólicos.....	101
Tabela 12.	Resultado dos testes de inibição do crescimento fúngico..	106

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de 1,2,3-triazóis.....	19
Esquema 2. Síntese de 1,2,3-triazóis para o tratamento do HIV.....	21
Esquema 3. Desproteção dos triazóis obtidos.....	22
Esquema 4. Reação de síntese de triazol via cicloadição [2N+1N].....	25
Esquema 5. Reação de síntese de triazol via cicloadição 1,3-dipolar...	26
Esquema 6. Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.....	27
Esquema 7. Síntese de triazóis para atuação como ligante.....	28
Esquema 8. Ligantes de 1,2,3-triazóis sintetizado ao complexo metálico	29
Esquema 9. Síntese de compostos triazólicos a partir de nanopartículas.....	30
Esquema 10. Nova abordagem para síntese de nanopartículas.....	32
Esquema 11. Síntese de 1,2,3-triazóis-1,4 e 1,5-dissubstituídos.....	33
Esquema 12. Síntese de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos.....	34
Esquema 13. Síntese de 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos.....	35
Esquema 14. Funcionalização do anel triazólico em compostos 1,4-dissubstituídos.....	36
Esquema 15. Funcionalização do anel triazólico em compostos monossustituído.....	37
Esquema 16. Acoplamento e posterior síntese de 1,2,3-triazóis.....	38
Esquema 17. Síntese de compostos bis-triazólicos em estruturas bi-arílicas.....	41
Esquema 18. Síntese de compostos aromáticos com 2 acetilenos terminais.....	42

Esquema 19. Síntese dos análogos de AZT.....	43
Esquema 20. Metodologia de síntese de compostos bis-triazólicos.....	44
Esquema 21. Síntese de bis-triazóis unidos por ligação entre o N-C da molécula.....	44
Esquema 22. Síntese de bis-triazóis assimétricos.....	45
Esquema 23. Síntese de 1,2,3-triazóis a partir do álcool propargílico....	46
Esquema 24. Síntese compostos bis-triazólicos assimétricos a partir do triazol hidroximetílico.....	47
Esquema 25. Síntese de azidas orgânicas a partir de haletos e anilinas...	75
Esquema 26. Procedimento geral para síntese de 1,2,3-triazóis.....	78
Esquema 27. Teste de base para tosilação.....	84
Esquema 28. Procedimento geral para síntese de 1,2,3-triazóis.....	85
Esquema 29. Síntese <i>one-pot</i> de triazol.....	90
Esquema 30. Síntese de bis-1,2,3-triazóis.....	91
Esquema 31. Síntese de tris-triazóis.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ar	Arila
AZT	Azidotimidina (Zidovudina)
Bn	Benzila
Bz	Benzoíla
CuAAC	Cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre
CG/MS	Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
4-DMAP	4-N,N-Dimetilaminopiridina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq.	Equivalente

Et	Etila
Hz	Hertz
IL-4	Interleucina 4
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multiplete
Me	Metila
MW	Micro-ondas
m.p.	Material de partida
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
<i>q</i>	Quarteto
R	Grupamento orgânico
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13

RNA	Ácido ribonucléico
s	Singlete
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente

THF Tetrahidrofurano

TLC Cromatografia em camada delgada

PMDETA 1,1,4,7,7-N,N,N',N'',N''-Pentametildietilenetriamina

TMEDA *N,N*-Tetrametiletilenodiamina

TMS Tetrametilsílano

TsCl Cloreto de Tosila

δ Deslocamento químico

CANDUZINI, H.A. **Síntese e funcionalização de 1,2,3-triazóis via reação de cicloadição [3+2] de azidas em presença de acetilenos.** 2012. p. 180. [Dissertação para obtenção do Grau de Mestre - Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos - Área de Insumos Farmacêuticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

RESUMO

O objetivo deste trabalho é explorar a síntese e funcionalização de 1,2,3-triazóis empregando o uso de reações do tipo “Click-chemistry”, que é uma abordagem para a síntese de diversos compostos com base em reações de formação de ligação carbono-heteroátomo, onde a reação é estereoespecífica, altamente eficiente e geralmente com elevados rendimentos e em alguns casos ausência de subprodutos.

O composto 1,2,3-triazol, sendo o material de partida para a continuidade do projeto foi preparado a partir do álcool propargílico (**4**) em presença de uma azida orgânica (**1**) e utilizando cobre(I) como agente promotor.

Após a obtenção de uma série de compostos 1,2,3-triazólicos (**2**), procedeu-se a etapa de tosilção da hidroxila e posterior cicloadição multicomponente de um novo 1,2,3-triazol formando compostos bis-triazólicos.

Os bis-triazóis (**5**) obtidos foram testados frente a cepas fúngicas, responsáveis por dermatites, com resultados satisfatórios. Ainda essas estruturas poderão ser empregados como blocos construtores para a síntese de estruturas mais complexas.

Palavras-chave: Click-chemistry, 1,2,3-Triazol, Bis-triazol.

CANDUZINI, H.A. **Synthesis and functionalization of 1,2,3-triazoles via cycloaddition [3 +2] azide in the presence of acetylenes.** 2012. p. 180. [Dissertação para obtenção do Grau de Mestre - Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos - Área de Insumos Farmacêuticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

ABSTRACT

The aim of this work has been exploring the synthesis and functionalization of 1,2,3-triazoles employing the use of "click-chemistry" concept, which is defined as an approach for synthesis of various compounds based on reactions of carbon-heteroatom bond formation, which the reaction is stereospecific, high-efficiently, commonly gives high yields and in some cases no by-products are formed.

The compound 1,2,3-triazole, which is the main starting material for the next steps was prepared from propargyl alcohol (**4**) in the presence of an organic azide (**1**) and copper(I) as a reaction promoter.

Subsequently with a series of 1,2,3-triazole (**2n**) prepared we proceeded to the next step which is the substitution of hydroxyl for a tosyl group and after that a multicomponent cycloaddition of a new 1,2,3-triazole compound forming bis-triazoles.

Bis-triazoles (**5**) were tested against fungal strains, responsible for dermatitis, with delighted results, furthermore this class of structures can be used as building blocks to improve efficiency in some other more complex structure.

Keywords: Click-chemistry, 1,2,3-Triazole, Bis-triazole.

Introdução

1.1 Compostos heterocíclicos

Essa classe de moléculas representa aproximadamente a metade de todos os compostos conhecidos atualmente, sua importância é incontestável, não apenas pela abundância de exemplos encontrados, mas também por possuir um vasto campo de aplicações, principalmente no que tange ao uso dessas substâncias como produtos terapêuticos. Muitos desses compostos contendo heterocíclis apresentam diversas atividades biológicas, prestando-se a aplicações como antiviral (Ribavirina[®]), antihipertensivo (Losartan[®]), antifúngica, antiprotzoária, neurotransmissores como a Serotonina entre outros, (MELO *et al*, 2006).

Figura 1. Exemplos de azóis biologicamente ativos

É importante ressaltar que o estudo dessa classe de compostos vem se aprofundando mais para o desenvolvimento de novas estruturas devido aos mecanismos de resistência criados, pelos agentes oportunistas, tais como vírus e bactérias, aos fármacos utilizados atualmente (GUMRUKCUOGLU *et al*, 2011).

Os azóis são compostos, assim denominados por possuírem um ou mais átomos de nitrogênio em sua estrutura, Nesse grupo encontramos o triazol, ou

seja, um heterocíclo contendo três átomos de nitrogênio e cuja aplicação não se limita apenas ao campo farmacêutico (RUPESH *et al*, 2011).

1.2 Triazóis

Triazóis são compostos heterocíclicos que possuem 3 átomos de nitrogênio no mesmo núcleo cíclico (FREITAS *et al*, 2011). Essa classe de compostos tem despertado muito interesse pelo fato de possuírem um amplo campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos até fármacos (XIA, 2007).

Esse anel heterocíclo tem a vantagem de possuir um baixo peso molecular, alta densidade de nitrogênio e ainda boa estabilidade térmica. Os triazóis e seus derivados também têm sido amplamente utilizados no campo da agricultura como pesticidas, sendo ainda aplicados principalmente em fármacos (KATRIZKY; REES, 1984; HONG; ZHANG, 2011).

O triazol apresenta duas formas isoméricas (RUPESH *et al*, 2011), 1,2,3-*1H* e 1,2,4-*1H*, sendo que sua seletividade na obtenção destes compostos depende da metodologia aplicada.

Figura 2. Exemplos de estrutura de triazóis

Os triazóis são compostos hetero-aromáticos que possuem 6 elétrons π , ou seja, seguem a regra de Hückel para compostos aromáticos, onde os átomos de carbono juntamente com 2 nitrogênios contribuem com 1 elétron cada e o terceiro nitrogênio contribui com dois elétrons formando o sexteto aromático (Melo, *et al*, 2006; EICHER; HAUPTMANN, 2003). Até o presente momento não há relatos da obtenção desta classe de produtos a partir de fontes naturais. O primeiro fármaco sintetizado utilizando esse núcleo foi a ribavirina (XIA, 2007), utilizado para o combate do vírus da hepatite.

Por apresentar diversificações em suas atividades farmacológicas, o triazol com muitos compostos incorporados à sua estrutura, seja heterocíclica ou não, gera um interesse muito grande no estudo e no aprimoramento dessa classe de compostos e assim encontrar mais potenciais desse núcleo gerando mais benefícios que os conhecidos atualmente (SHARMA *et al.*, 2011).

Dzhuraev e colaboradores testaram diversos 1,2,3-*1H*-triazóis que apresentaram pronunciada atividade bactericida. Alguns compostos foram mais eficientes que a própria penicilina (DZHURAEV *et al*, 1992) e com o conveniente de serem resistentes as β -lactamases, enzima produzida pela bactéria e responsável pelo mecanismos de resistência a essa classe de fármaco.

Apesar de todo o estudo tanto na síntese quanto na aplicação desse heterociclo, há poucos fármacos comercializados contendo o 1,2,3-triazol, sugerindo que a maioria das pesquisas está na fase clínica dessas estruturas (PORE, AGALAVE, MAUJAN, 2011). Portanto, a seguir serão descritas algumas atividades que esses compostos apresentaram e que indicam a possibilidade de aplicações promissoras.

1.2.1 Triazóis como agentes anticancerígenos

Um dos grandes males que afetam o homem é o câncer. Atualmente há uma série de compostos como o taxol, vinblastina, entre outros, para o combate a essa enfermidade. Muitos trabalhos de pesquisa estão sendo desenvolvidos para a criação de novos agentes antineoplásicos, visando novos mecanismos de ação objetivando a ampla eficácia do tratamento. (PORE, AGALAVE, MAUJAN, 2011).

A inibição da angiogênese é considerada uma ótima rota para melhora na eficácia do tratamento contra o tumor e a metástase, principalmente por causa do baixo potencial de toxicidade ou resistência, ampliando seu espectro de ação para mais tipos de tumores (KALLANDER *et al*, 2005). O mecanismo é baseado na inibição da enzima metionina-aminopeptidase, responsável pela atividade angiogênica, impedindo o crescimento do tumor. Kallander e colaboradores adicionaram um anel triazólico ao análogo utilizado para realizar a inibição da enzima acima descrita, cuja metodologia está representada no **esquema 1**:

a = 4-Me-fenila	h = 4-OH-fenila	o = 3-NH ₂ -fenila	v = 3-piridila
b = fenila	i = 4-NH ₂ -fenila	p = 2-piridila	w = 4-piridila
c = 2-Me-fenila	j = 4-Cl-fenila	q = 3-I-fenila	x = 6-Me-2-piridila
d = 2-OMe-fenila	K = 4-Br-fenila	r = 3-Br-fenila	y = 5-Me-2-piridila
e = 2-Ph-fenila	l = 4-I-fenila	s = 3,4-di-Br-fenila	z = 4-Me-2-piridila
f = 4-Et-fenila	m = 3-Me-fenila	t = 2-benzofurano	z' = 3-Me-2-piridila
g = 4-n-Pr-fenila	n = 3-OH-fenila	u = 3-(PhCH ₂ NH)fenila	

Esquema 1. Síntese de 1,2,3-triazóis

Como resultado, foi visto que a presença de um substituinte metila na posição 3 do anel aromático apresentou um aumento na atividade de inibição enzimática comparado com o anel aromático sem substituintes. Compostos triazólicos com cadeia alquílicas longas resultaram em redução na atividade, assim como a introdução de uma hidroxila ou um grupo amino na mesma posição.

A síntese desses compostos mostrou um efeito promissor na inibição da enzima metionina-aminopeptidase, pois os átomos de nitrogênio 1 e 2 participam ativamente na ligação ao sítio da enzima, proporcionando, assim, a inibição da mesma (KALLANDER *et al*, 2005).

1.2.2 Triazol no tratamento do HIV

A Aids é uma epidemia que desde 1981 já vitimou milhares de pessoas por todo o mundo. Atualmente essas cepas estão se tornando mais resistentes aos tratamentos disponíveis (FOKIN *et al*, 2006).

Decorre daí a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novas drogas no combate a essa enfermidade (PORE, AGALAVE, MAUJAN, 2011), apesar dos compostos com 1,2,3-triazóis apresentarem uma série de atividades biológicas, pouco foi elucidado a respeito de sua utilização no combate ao vírus do HIV (SILVA *et al*, 2009).

Para preencher essa lacuna, o grupo de pesquisa de Silva e colaboradores desenvolveu uma série de compostos triazólicos dissustituídos, ligados a carboidratos, mostrando pronunciada atividade antiviral nos testes *in vitro*. A síntese baseou-se na produção de enaminas (SILVA *et al*, 2004) e foi realizada como mostra o **esquema 2**:

Esquema 2. Síntese de 1,2,3-triazóis para o tratamento do HIV

Em uma primeira etapa foram preparados enamino ésteres oriundos de β -cetoésteres com carboidratos. Com a formação da enamina desejada, a mesma foi submetida à reação para formar o 1,2,3-triazol através da metodologia de cicloadição $[2N+1N]$. Posteriormente, os compostos obtidos foram testados *in vitro* e também foi realizada a desproteção desses carboidratos, conforme mostra o **esquema 3** a seguir:

Esquema 3. Desproteção dos triazóis obtidos

Após a desproteção dos carboidratos, novos testes foram realizados objetivando uma melhor resposta. O resultado desse trabalho mostrou que todos os compostos sintetizados apresentaram atividade contra o vírus do HIV.

Baseado em testes *in vitro*, foi possível concluir que os carboidratos com as hidroxilas protegidas se mostraram mais ativos que os desprotegidos, nesse caso, o grupo protetor foi importante para a atividade antiviral. As duas séries de 1,2,3-triazóis mostraram, através de resultados teóricos e experimentais, possuírem menor toxicidade.

Os dados experimentais indicam um perfil mais seguro quando em comparação com os grupos utilizados atualmente, como o AZT, por exemplo. Os compostos 1,2,3-triazólicos também apresentaram maior lipofilicidade e maior peso molecular quando comparado com os antivirais estudados, mostrando que essas características podem influenciar a especificidade e conseqüentemente, uma redução na toxicidade desses compostos (SILVA *et al*, 2009).

1.2.3 Triazol como ligante e bloco construtor

É interessante ressaltar que a atividade dos 1,2,3-triazóis não se limita a atuar apenas como grupo farmacofórico. Esse heterociclo pode ser utilizado como ponte para ligações entre grupos funcionais (FOKIN *et al*, 2007).

Outra aplicação interessante na área farmacológica, é que o anel triazólico pode ser utilizado como bioisótero de amidas, sendo mais vantajoso o seu uso, pois o mesmo não sofre reações de hidrólise, oxidação e redução, que ocorrem na fase 1 de biotransformação (FREITAS *et al*, 2011).

Um grupo de pesquisa está desenvolvendo a substituição do grupo amida pelo bioisótero 1,2,3-triazol em capsaicinoídes, verificando que o derivado triazólico apresentou atividade relativa ao derivado natural, abrindo a perspectiva de utilização como peptidomimético (MARZO *et al*, 2007).

Figura 3. Comparação entre as estruturas mostrando o isosterismo existente entre amidas e 1,2,3-triazóis

Da mesma maneira, a atividade imunoestimulante do α -GalCer, conhecida por ser o mais potente agonista do antígeno natural da célula “killer T-cell”, responsável pela eliminação de células onde há incompatibilidade de DNA, também foi testado com triazóis (LEE *et al*, 2007).

Um análogo de um produto natural marinho α -galactosilceramida não sofreu alteração em sua atividade quando da substituição da porção amida pela unidade 1,2,3-triazol. O que foi possível observar é que a substituição isostérica da porção amida do α -GalCer aumentou a IL-4, responsável pelo controle de doenças autoimunes. O resultado obtido com esse trabalho mostra que os análogos de triazóis podem ser mais úteis que o α -GalCer. Com base nas observações acima é possível sugerir que a ligação amida e o anel 1,2,3-triazol são potencialmente bioequivalentes. (LEE *et al*, 2007).

Figura 4. Comparação entre os isósteros

1.3 Síntese de Triazóis

Até o presente momento não há relatos desse composto heterocíclo ser oriundo de nenhuma fonte natural, neste sentido diversos métodos sintéticos são descritos na literatura, sendo os mais importantes: a ciclização [2N + 1N] e a cicloadição 1,3-dipolar (FREITAS *et al*, 2011).

1.3.1 Síntese de triazóis via ciclização [2N+1N]

A metodologia proposta por Wolf em meados de 1901, e está exemplificada no **esquema 4**, utilizou uma combinação de um reagente contendo dois átomos de nitrogênio ligados entre si com outro que possui um átomo de nitrogênio, por isso essa metodologia é denominada ciclização [2N+1N]. A primeira reação utilizando esta metodologia empregou uma diazoacetoacetato de etila e uma semicarbazida, formando semicarbazona, intermediário (**25**), o qual cicliza gerando ureídotriazólico (KATRIZKY; REES, 1984).

Esquema 4. Reação de síntese de triazol via cicloadição [2N+1N]

1.3.2 Síntese via cicloadição 1,3-dipolar

A reação de cicloadição 1,3-dipolar também é conhecida como cicloadição de Huisgen, e diferentemente da metodologia proposta por Wolf, nessa cicloadição é utilizado um acetileno (dipolarófilo) em presença de uma azida (1,3-dipolares), sendo essa rota uma das mais empregadas para a síntese de triazóis (ZHANG *et al.*, 2011). Essas cicloadições geralmente são lentas, mesmo em condições onde há altas temperaturas e ainda apresentam a desvantagem de gerar regioisômeros, porque a reação não é regioseletiva como mostra o **esquema 5** (HOLUB; KIRSHENBAUM, 2010, SUN; WU, 2010).

Esquema 5. Reação de síntese de triazol via cicloadição 1,3-dipolar

Sharpless e Meldal observaram que a catálise com cobre acelera a reação de azidas com acetilenos terminais sem a necessidade de aquecimento. Além disso, o grande atrativo desta metodologia refere-se à regioseletividade, produzindo eficientemente o regioisômero 1,4-substituído-1,2,3-triazol e com condições de reações muito mais brandas que as utilizadas até então, representada pelo **esquema 6** (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; MOSES; MOORHOUSE, 2007, ZHANG *et al.*, 2011). Essa metodologia passou a ser amplamente utilizada e denominada como “Click-chemistry”.

Esquema 6. Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.

A metodologia utilizando cobre como catalisador leva a um aumento de aproximadamente 10^7 vezes na velocidade de reação. Outra vantagem destacada é a tolerância a diferentes substituintes no acetileno terminal e na azida orgânica. (GONZALEZ *et al*, 2011).

A partir da pioneira otimização da síntese de 1,2,3-triazóis desenvolvida por Sharpless, ocorreu um grande avanço na química de triazóis inúmeras metodologias vêm sendo desenvolvidas com diferentes metais como catalisadores, Em função da vasta aplicabilidade e variadas metodologias utilizadas, serão enumeradas algumas das mais relevantes.

1.3.3 Síntese de triazóis como ligantes

O desenvolvimento de catalisadores para a promoção de reações envolvendo novas ligações carbono-carbono continua em grande ascensão, pois a criação de novas moléculas encontra um amplo espectro de aplicações.

Com o desenvolvimento de reações de cicloadição de azidas orgânicas em presença de acetilenos terminais (CuAAC), surgem grandes possibilidades, dado que os 1,2,3-triazóis gerados tem o potencial de atuar como ligantes doadores e também por suas propriedades de coordenação com uma variedade de íons metálicos (CROWLEY *et al*, 2011).

Crowley e colaboradores primeiramente sintetizaram uma variedade de triazóis com diferentes substituintes utilizando “click chemistry” como abordagem. Com os heterocíclis obtidos foi realizada a síntese para obtenção dos complexos de paládio utilizando a seguinte metodologia como descrita no **esquema 7**:

Esquema 7. Síntese de triazóis para atuação como ligantes.

Após a obtenção dos compostos 1,2,3-triazólicos, partiu-se para a etapa seguinte que é a formação do complexo de paládio conforme o **esquema 8**.

Esquema 8. Ligação do 1,2,3-triazol sintetizado ao complexo metálico.

Com esse trabalho o grupo pôde demonstrar que usando a metodologia de “click chemistry”, foi possível sintetizar os heterocíclis e, em uma etapa posterior, os complexos de paládio funcionalizados com grupos eletroquímicos, fotoquímicos e biologicamente ativos com resultados que variaram de bons a excelentes.

Além disso, a cristalografia de raio-X mostrou que os complexos de paládio formados não são afetados eletronicamente e estericamente pela atuação dos ligantes, permitindo, assim utilizá-los como catalisadores ou até metalo-farmácos (CROWLEY, et al, 2011).

1.3.4 Síntese de triazóis utilizando a tecnologia de nanopartículas

A tecnologia de nanopartículas de metais como catalisadores está aumentando consideravelmente em função de algumas características que essas estruturas possuem, tais como alta estabilidade química e física,

apresentando uma maior superfície de contato, e a reduzida quantidade de subprodutos.

Uma grande vantagem na utilização de nanopartículas é que elas podem ser recicladas abordando o conceito de química verde, muito almejado atualmente (KANG *et al*, 2010; ALONSO *et al*, 2011).

Com este foco o grupo de pesquisa de Kang e colaboradores desenvolveram uma metodologia de síntese de 1,2,3-triazóis, utilizando nanopartículas de cobre em microondas, destacando-se o rápido tempo reacional. O interessante desse trabalho é que, além dos pesquisadores utilizarem nanopartículas, eles também aplicaram técnicas que melhoraram as características reacionais, como mostra o **esquema 9** abaixo:

R^1 = fenila, 4-Cl-fenila, 4-OMe-fenila, 2-OMe-fenila,
CH₂-fenila, 4-F-fenila, 4-NO₂-fenila

R^2 = fenila, TMS, CO₂Et, OMe-fenila

Esquema 9. Síntese de compostos triazólicos a partir de nanopartículas

Através dessa metodologia foi possível a obtenção de uma série de 1,2,3-triazóis (**36**) com diferentes substituintes nas posições 1 e 4. Cabe ressaltar que os produtos foram obtidos em rendimentos de 70-100% e que a reação tolera diferentes substituintes, doadores ou retiradores de elétrons nos substratos empregados.

A obtenção das nanopartículas de cobre foi realizada a partir de cautelosa oxidação dos nanotubos de Cu_2O e foram transformadas em nanoesferas por tratamento com solução de amônia (3,7 M) em um processo de dissolução-precipitação. Todas as nanoesferas foram caracterizadas por microscopia eletrônica. As nanopartículas obtidas foram isoladas e sonicadas por uma hora em carbono negro de acetileno, gerando o catalisador da maneira desejável.

Reações *one-pot* como realizado nesse trabalho são muito bem vistas em virtude dos custos reduzidos, permitindo a rápida síntese de diversas moléculas.

Após a primeira reação, o cobre foi recuperado através de centrifugação e reutilizado por mais 5 vezes sobre a mesma condição reacional, não apresentando perda da atividade catalítica. As nanoesferas de CuO permaneceram sem alteração em sua estrutura, como demonstrado pelas imagens de microscopia eletrônica, evidenciando a sua capacidade de reciclagem (KANG et al, 2011).

O baixo custo da realização das reações para a síntese deste composto heterocíclico tornam-nas atrativas para a sua aplicação em processos industriais.

Outro trabalho na área de nanopartículas refere-se ao grupo de pesquisa de Alonso e colaboradores, que além de empregar essa técnica, utilizou uma metodologia de síntese a partir de epóxidos utilizando água como solvente na promoção da reação, conforme descrito no **esquema 10**.

R^1 = fenila, 2-Hexino, 2-but-3-eno, 2,3-bisfenila, 4-Cl-fenila, 9-oxabicyclo[6.1.0]nonano, 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 4-OMe-Ph,
 R^2 = fenila, n-C₆H₁₃, Cy, n-C₄H₉, fenila

Esquema 10. Nova abordagem para síntese com nanopartículas

Diferentemente da metodologia anterior, neste trabalho as nanopartículas foram preparadas através da mistura de carvão ativado com uma suspensão preparada de nanopartículas de cobre, a partir de Cu(II) anidro, lítio e 4,4'-di-tert-butilbifenila (DTBB), como catalisador, em THF à temperatura ambiente. Ao fim, a mistura foi filtrada e seca, para comprovar a eficácia do catalisador de cobre, a reação foi colocada em presença de carvão ativado sem o catalisador e o resultado foi a não formação do 1,2,3-triazol.

Assim como na metodologia anterior o catalisador foi reciclado, ou seja, após a primeira reação o mesmo foi separado por filtração, lavado em acetato de etila e após secagem foi novamente utilizado. Diferente do trabalho de Kang e colaboradores, as nanopartículas de cobre produziram diminuição de atividade a cada utilização. Nesse caso pela redução da massa do catalisador recuperado (ALONSO *et al*, 2011).

As reações são regioespecíficas tanto pela azidólise do epóxido como da cicloadição 1,3-dipolar da seguinte maneira: (a) oxiranas monoalquílicas e monoarílicas dão origem a β-hidroxitriazóis. (b) As reações ocorrem pelo mecanismo de S_N2 levando a regioquímica para epóxidos vinílicos, (c) apenas triazóis 1,4-disubstituídos são formados.

1.3.5 Síntese de 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituídos

Em 2005 Fokin e Jia descreveram uma metodologia de síntese de triazóis que, ao invés da utilização do cobre pela rota sintética conhecida como (CuAAC), foi utilizado rutênio como catalisador, obtendo-se o isômero 1,5- do 1,2,3-triazol. Essa síntese tornou possível a utilização de acetilenos internos gerando o heterocíclo com substituintes diferentes do hidrogênio na posição 4 desse anel aromático (FOKIN *et al*, 2005; JOHANSSON *et al*, 2011).

O trabalho foi realizado em colaboração dos grupos de Fokin e Jia e as reações realizadas são mostradas a seguir no **esquema 11**:

Esquema 11. Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4- e 1,5-dissubstituídos.

Solventes como THF, tolueno e benzeno foram efetivos e mostraram comportamentos parecidos, mas quando se utiliza solventes próticos observa-se queda no rendimento e também na regiosseletividade.

A partir da obtenção do triazol com substituinte na posição 5, testou-se também a utilização de acetilenos internos para verificar a possibilidade de obtenção desse heterociclo dissustituído nas posições 4 e 5 do anel como mostra o **esquema 12**:

Esquema 12. Síntese de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissustituído

Os resultados mostraram que foi possível obter compostos triazólicos trissustituídos (**42**) a partir de acetilenos internos (**41**). Com essa nova descoberta de síntese catalisada por rutênio foram obtidos os compostos desejados através de um método simples e eficaz.

Um trabalho mais recente na síntese desses compostos triazólicos do grupo de Fokin remetem à mesma síntese, mas sem utilização de metais para catalisar a reação (FOKIN *et al*, 2010). Nesse caso é utilizado um método simples com acetilenos e azidas orgânicas resultando no regioisômero 1,5-dissustituído.

Foi considerada a elevada acidez dos hidrogênios acetilênicos em DMSO, permitindo a formação de espécies reativas de acetileto, devido ao tratamento do acetileno com uma base, reagindo em presença de azidas orgânicas, resultando no composto triazólico desejado como mostra o **esquema 13**.

Esquema 13. Síntese de 1,2,3-triazóis-1,5-dissubstituído.

A base que mostrou maior rendimento foi o KOH, ainda uma série de moléculas foram sintetizadas com variados grupos funcionais ligados as azidas e como resultado foi visto que azidas arílicas com substituintes na posição *orto* geraram uma leve redução no rendimento por consequência do impedimento no fechamento do anel no intermediário proposto para esse mecanismo. Foi observado que acetilenos alquílicos não foram convertidos nos triazóis desejados, provavelmente pela menor acidez desse hidrogênio (FOKIN *et al*, 2010).

1.3.6 Funcionalização do anel triazólico.

É incontestável a importância desse composto heterocíclico em função da sua vasta área de aplicação, principalmente no que tange a aplicações biológicas (Ackermann, Vicente, Born, 2008). Assim, surgem muitas rotas de síntese que visam otimizar a obtenção do mesmo (GEVORGYAN *et al*, 2007).

Com a necessidade e a importância de se desenvolver métodos para obtenção de 1,2,3-triazóis multissubstituídos, foi estudada a viabilidade de uma arilação direta catalisada por paládio em presença de brometos arílicos, método que se mostrou eficiente e altamente regioseletivo (GEVORGYAN *et al*, 2007).

O trabalho em questão baseou-se na formação do triazol 1,4-dissubstituído (**43**), e em seguida as reações de acoplamento catalisadas por paládio, conforme o **esquema 14**.

Esquema 14. Funcionalização do anel triazólico em compostos 1,4-dissubstituído

Através desse plano de trabalho foi possível adicionar um grupo arila na posição 5 do anel triazólico na presença do catalisador de paládio e acetato de tetrabutilamônio. Tais procedimentos mostraram-se eficientes na introdução de grupos arílicos com substituintes retiradores e doadores de elétrons ao triazol, tendo como resultado que esses grupos são suportados nessas condições reacionais e fornecem o produto desejado com rendimentos que variaram de bons a excelentes.

Com a efetividade da metodologia, novos testes foram realizados, mas dessa vez com triazóis monossubstituídos, ou seja, apenas um substituinte na posição 1 para verificar a regioseletividade dessa metodologia assim como mostra o **esquema 15**.

Esquema 15. Funcionalização do anel triazólico em compostos monossustituído

Com os resultados obtidos foi possível constatar que os triazóis monossustituídos, quando submetidos à reação com brometos arílicos na presença de catalisador apresentam alta regiosseletividade, formando exclusivamente o produto de arilação na posição 5 triazólico. Estudos de cinética demonstraram a ocorrência de um mecanismo eletrofílico para essa reação.

Estudos da teoria de densidade eletrônica do anel triazólico mostraram significativa polarizabilidade na posição 5 e 4 como mostra a **figura 5**, enfatizando o mecanismo eletrofílico e também o motivo da alta regiosseletividade para triazóis monossustituídos (GEVORGYA *et al*, 2007).

Figura 5. Densidade eletrônica nos carbonos 4 e 5 do 1,2,3-triazol

1.3.7 Síntese de 1,2,3-triazóis via acoplamento cruzado de Sonogashira.

Atualmente há um grande esforço no desenvolvimento de metodologias de sínteses *one-pot* em função das vantagens econômicas geradas, tais como redução do tempo e de etapas reacionais e conseqüentemente menos perda em processos de purificação (FRISCOURT, BOONS, 2010).

Na síntese de triazóis é possível a utilização de uma metodologia *one-pot*, onde primeiramente temos a formação da azida orgânica *in situ*, em função da alta nucleofilicidade da azida de sódio na presença de eletrófilos (Fokin, Feldman, Colasson, 2004) e posteriormente a formação do 1,2,3-triazol através da cicloadição 1,3-dipolar (FRISCOURT, BOONS, 2010).

O trabalho de Friscourt e Boons utiliza acoplamento cruzado de Sonogashira com haletos aromáticos em presença de etiniltrimetilsilano (TMS-acetileno), que após a etapa de acoplamento sofre desililação; e posteriormente é empregada a reação de cicloadição 1,3-dipolar para gerar o composto desejado (**49**) numa reação *one-pot* que ocorre em três etapas, conforme o **esquema 16**:

Esquema 16. Acoplamento e posterior síntese de 1,2,3-triazóis

Assim foi possível sintetizar triazóis em uma metodologia *one-pot* em três passos utilizando acoplamento cruzado de Sonogashira para gerar uma variedade de acetilenos protegidos por TMS. Após a desililação obteve-se o acetileno desprotegido que em presença de azida e catalisador de cobre foi convertido no 1,2,3-triazol com rendimentos que variaram de bons a excelentes.

Nesse experimento foi utilizado como fonte de flúor o TBAF e o CuF_2 , tendo este último apresentado melhor rendimento, além de ser mais eficiente na desproteção do acetileno o mesmo é utilizado como fonte de cobre para a promoção da reação de cicloadição 1,3-dipolar. Sendo que em todos os casos não houve interferência dos grupos ligados aos reagentes.

1.4 “Click-chemistry”

O conceito de “Click-chemistry” foi introduzido por Kolbe e colaboradores (2001), sendo uma abordagem para a formação da ligação carbono-heteroátomo na qual as reações são altamente eficientes, com elevado rendimento, subprodutos inertes ou muitas vezes com ausência de subprodutos, estereoespecíficas, tolerância à variação dos reagentes, materiais de partida simples ou de fácil acesso e técnicas de purificação simples (KOLB, FINN, SHARPLESS, 2001).

Uma das mais conhecidas e importantes sínteses que se enquadram no padrão de “click chemistry” é a cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre (CuAAC). Esta metodologia vem sendo amplamente empregada em síntese orgânica, dendrímeros, e principalmente no desenvolvimento de novos fármacos por ser uma metodologia moderna e prática (BOCK, HIEMSTRA, MAARSEVEEN, 2005; WU, FOKIN, 2007).

1.5 Bis-triazóis

Os compostos pertencentes a essa classe são aqueles que apresentam em sua estrutura molecular dois heterocíclis triazólicos, sendo um grande representante dessa classe o fármaco Fluconazol[®], um quimioterápico antifúngico que possui dois anéis 1,2,4-triazol (Soud, Al-Dweri, Al-Masoudi, 2004). Há ainda estudos em prosseguimento a respeito das atividades desenvolvidas com essa classe de compostos mostrando seu efeito promissor no combate a muitos agentes infecciosos e até ao vírus danoso a plantação de tabaco (XIA *et al*, 2007).

É interessante ressaltar que ao adicionar um anel heterocíclico, a estrutura, torna a mesma mais polar, aumentando assim sua solubilidade em fluídos orgânicos como o sangue por exemplo. Isso pode ser exemplificado comparando os fármacos, o Tioconazol[®] (**Figura 6 - 51**), que como mostra a figura, possui apenas um anel com dois átomos de nitrogênio e o seu uso é tópico (local), nesse caso apenas como um adjuvante no tratamento. Já no caso do Fluconazol[®], a sua via de administração é oral, tornando o mais eficiente no tratamento contra o agente infeccioso (PATRICK, G. L; 2010).

Figura 6. Estruturas dos fármacos Fluconazol e Tioconazol

1.5.1 Aplicações de bis-triazóis

Com base nas inúmeras aplicações existentes para compostos 1,2,3-triazólicos pouco foi dito a respeito dessas estruturas, mas de acordo com as suas características, o mesmo pode ter um vasto campo de aplicações como os compostos contendo apenas um anel triazólico.

1.5.1.1 Bis-triazóis como antifúngicos

A atividade antifúngica de compostos bis-1,2,4-triazóis como o Fluconazol já foi amplamente testada, mas há poucos trabalhos envolvendo bis-1,2,3-triazóis. Assim Gaur e colaboradores desenvolveram uma síntese baseada em compostos biarílicos com duas azidas ligadas para gerar os compostos bis-triazólicos e testar sua atividade biológica, conforme mostrado no **esquema 17** (GAUR *et al*, 2011):

Esquema 17. Síntese de compostos bis-triazólicos em estruturas bis-arílicas

Após realizar a síntese e caracterização dos compostos bis-triazólicos, iniciou-se a fase de testes de atividade antifúngica. As cepas utilizadas nesse trabalho foram: *Sclerotium rolfii* (ITCC 5266), *Rhizoctonia bataticola* (ITCC 0842) e *Fusarium oxysporum* (ITCC 2042).

Os resultados mostraram que os compostos testados apresentaram atividade antifúngica de moderada a boa, essa classe de estruturas mostrou-se mais efetivo contra o fungo *Rhizoctonia bataticola*, quando comparada com as outras duas cepas utilizadas nesse experimento.

1.5.1.2 Bis-triazóis em análogos de AZT

Análogos de AZT vem sendo comumente empregados no combate às infecções provocadas pelo vírus do HIV em função da sua capacidade de inibição a enzima denominada transcriptase reversa (responsável pela replicação viral). Aproveitando-se da gama de benefícios proporcionados pelos compostos 1,2,3-triazólicos, tais como estabilidade à degradação metabólica e susceptível ligação a hidrogênios permitindo assim afinidade a alvos moleculares, foram sintetizados análogos de AZT ligados a mono e bis-triazóis (CHEN, et al, 2011).

O grupo de pesquisa liderado por Chen sintetizou diversos análogos de AZT utilizando a metodologia conhecida como CuAAC para gerar compostos mono e bis-triazólicos como mostra o **esquema 18 e 19**:

Esquema 18. Síntese do composto aromático com dois acetilenos terminais.

Na primeira etapa o anel aromático com duas hidroxilas ligadas (**58**) foi submetido à reação com brometo propargílico (**59**) gerando o composto aromático com dois acetilenos terminais (**60**), que serão posteriormente utilizados na síntese dos compostos bis-triazólicos conforme o **esquema 19**:

Esquema 19. Síntese dos análogos do AZT

Os compostos bis-triazólicos ligados ao AZT foram sintetizados nas posições, *orto*, *meta* e *para*, apresentando resultados promissores (CHEN *et al*, 2011).

1.5.2 Síntese de bis-triazóis

A partir do desenvolvimento de compostos triazólicos pela metodologia conhecida como cicloadição azida-acetileno, esta se tornou comumente utilizada em diferentes sínteses e aplicações. Em contrapartida pouco foi feito quando o assunto é compostos 1,2,3-bis-triazólicos (AIZPURUA *et al*, 2010).

Em face da importância de tais compostos, foram desenvolvidas algumas metodologias de síntese para essa classe de compostos, sendo que a união desses anéis podem ser feitas através de ligação C-C, N-N e C-N (YAN *et al*, 2011) utilizando a metodologia proposta por Huisgen (CuAAC).

As metodologias de síntese de bis-triazóis convencionais levam à formação de estruturas unidas apenas pela ligação N-N ou C-C como mostra o **esquema 20**.

Esquema 20. Metodologias de síntese de compostos bis-triazólicos

Yan e colaboradores desenvolveram uma metodologia para promover a união entre esses heterocíclis através da ligação C-N. Essa metodologia prevê a ligação de um acetileno terminal ao átomo 2 de nitrogênio numa molécula 1,2,3-*H*-triazol e a partir dele formar o segundo anel triazólico como mostra o **esquema 21** (YAN *et al*, 2010).

Esquema 21. Síntese de bis-triazóis unidos por ligação entre o nitrogênio e o carbono da molécula

1.5.3 Síntese de bis-triazóis não simétricos

Com base na utilização de 1-trimetilsilil-1,3-butadiino como principal material de partida para promoção da reação de cicloadição 1,3-dipolar, pouco foi relatado a respeito de compostos contendo dois anéis triazólicos (FIANDANESE *et al*, 2009).

O grupo de Fiandanese desenvolveu essa metodologia de síntese de compostos bis-triazólicos a partir do butadiino protegido com TMS como mostra o **esquema 22**:

R= Bn, 2-I-Bn, 4-I-Bn, (CH₂)₂-Ph
 4-OCH₃Ph, 2-I-Ph, (CH₂)₇CH₃, (CH₂)₉CH₃
 R¹ = (CH₂)₂-Ph, (CH₂)₃-Ph, (CH₂)₇CH₃,
 (CH₂)₉CH₃, Bn, 4-OCH₃Ph

Esquema 22. Síntese de compostos bis-triazólicos assimétricos.

Em duas etapas é possível sintetizar compostos bis-triazólicos (**74**), sendo a primeira realizada em água, gerando os produtos desejados com rendimentos que variaram de bons a ótimos. Após a obtenção dos triazóis na primeira etapa, o produto foi empregado em uma nova reação de CuAAC, levando ao composto com dois anéis triazólicos unidos por uma ligação C-C (FIANDANESE *et al*, 2009).

Assim foi possível sintetizar primeiramente o 4-alkinil-1,2,3-triazol (**73**) e em seguida a síntese de compostos bis-triazólicos assimétricos através de uma metodologia de cicloadição conforme já descrito.

Em um trabalho mais recente, Aizpurua e colaboradores desenvolveram a síntese de compostos bis-triazólicos não simétricos a partir do álcool propargílico (**4a**). Nesse caso o 1,2,3-triazol com a metilhidroxila na posição 4 do anel sofre uma série de reações para gerar o triazol com o acetileno e em seguida produzir o bis-triazol (AIZPURUA *et al*, 2010), como exemplificado no **esquema 23 e 24**:

Esquema 23. Síntese de 1,2,3-triazól a partir do álcool propargílico.

A formação do 1,2,3-triazol a partir do álcool propargílico em presença de diferentes azidas apresenta produtos com bons rendimentos (72- 99%), em casos em que a azida possuía impedimento estérico foi utilizado quantidade catalítica de TBTA (1-5%).

Em uma segunda etapa, os triazóis alquinilados foram preparados com bons rendimentos e de maneira satisfatória, no entanto, na presença de éster benzílico e acetilas, como grupos protetores, houve dificuldade na obtenção do triazol alquinilado levando a baixos rendimentos. Motivo esse explicado em função da oxidação de Swern e dos grupos ligados aos triazóis. Por isso outra abordagem foi realizada utilizando o 1,4-bis-butadiino protegido por TMS, similar a metodologia utilizada anteriormente por Fiandanese.

$\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{p-NO}_2), \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-t-Bu}),$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Me},$

Esquema 24. Síntese de compostos bis-triazólicos assimétricos a partir do triazol hidroximetil.

Os monotriazóis alquinilados assim obtidos foram submetidos à reação com diferentes azidas ligadas a grupos retiradores e doadores de elétrons, com bons rendimentos, evidenciando um procedimento simples e aplicável em uma grande gama de azidas incluindo amino ácidos e açúcares.

Objetivos

2. Objetivos

O presente projeto enfocou a síntese e funcionalização de compostos triazólicos e bis-triazólicos em presença de um acetileno terminal e uma azida orgânica mediada por cobre. Desta forma objetivou-se:

- Obtenção do composto 4-hidroximetil-1,2,3-triazol a partir do álcool propargílico e uma azida orgânica por uma cicloadição 1,3-dipolar.
- Conversão do grupo hidroxila à tosila no composto previamente sintetizado, proporcionando assim a possibilidade de uma reação de substituição na próxima etapa.
- Gerar compostos bis-1,2,3-triazólicos por metodologia ainda não utilizada para esse propósito em uma reação *one-pot*, gerando uma azida orgânica *in situ* em presença de um acetileno terminal catalisada por cobre.
- Aplicar essa abordagem para sintetizar cadeias com mais de dois triazóis, obtendo-se cadeias poliméricas de 1,2,3-triazóis.
- Verificar a aplicabilidade das estruturas desenvolvidas em testes biológicos.

Materiais e Métodos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

3.1.1 Reagentes e solventes

Todas as reações sensíveis ao ar e/ou a água foram realizadas sob atmosfera inerte (de nitrogênio e em condições anidras). Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme Perrin e Amarego (1980). Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona como indicador.

As reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada com placas de sílica gel UV₂₅₄ (0,20 mm), obtidas comercialmente. Para a revelação dos produtos resultantes, foi utilizado cuba contendo iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina (5% de vanilina em 10% de H₂SO₄) ou molibdato de amônio cérico. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – Merck) e como eluente uma mistura de solventes adequados.

Soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e tiosulfato de sódio foram utilizadas para extração de diversos produtos.

3.1.2 Equipamentos

- Os espectros de RMN ¹H, ¹³C, foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX 300 que opera na frequência de 300 MHz. Os deslocamentos químicos estão descritos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), aplicado como padrão interno;

- A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos foi realizada em um cromatógrafo a gás Hewlett Packard GC/HP 6890 equipado com coluna HP-5, utilizando N₂ como fase móvel e detectores por ionização de chama;
- Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foi utilizado rotaevaporador Büchi Vac[®] V-511.
- Espectros de Infravermelho (IR) foram obtidos usando o espectrofotômetro FT-IR Varian 3100 ou Perkin-Elmer GX.
- Os valores de ponto de fusão foram determinados em aparelho Büchi B-545, não aferidos;

3.2 Métodos

3.2.1. Procedimento para a síntese de azidas orgânicas a partir de haletos alquílicos.

Preparado de acordo com Kamairaj (2008). Em um balão de 50 mL de duas bocas, sob agitação e atmosfera de N₂ foram adicionados o DMSO (30 mL), o haleto orgânico (20 mmol) e a azida de sódio (40 mmol; 3,04 g), e deixada *overnight*. Após 12 horas foi adicionada a mistura reacional 30 mL de água gelada e extraída com éter dietílico (3x20 mL). As fases orgânicas foram lavadas com 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, secas com MgSO₄, e posteriormente purificada em coluna com hexano, concentradas em rotavapor, para fornecer o produto puro.

Azido-metil-benzeno

O produto foi obtido como um líquido incolor em 78% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,40 (*m*, 5H); 7,23-7,40 (*m*, 5H); 4,32 (*s*, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135,4; 128,8; 128,3; 128,2; 54,8.

3.2.1.1. Procedimento para a síntese de azidas orgânicas a partir de anilinas.

Preparado de acordo com o procedimento de Zarchi, Nabaei, Barani (2011). Em um balão de 100 mL sob agitação a anilina (20 mmol, 1,77 g) foi suspensa em uma solução aquosa. A mistura reacional foi então resfriada a 5 °C e adicionada gota-a-gota o H_2SO_4 (7 g, 96 %) e em seguida o NaNO_2 (1,5 g em 8 mL de H_2O). Após a formação do sal de diazônio, adiciona-se gota-a-gota o NaN_3 (1,3 g em 5 mL de H_2O), por último hexano (50 mL) e deixou-se a mistura reacional sob agitação durante 3 horas. Após este tempo, a mistura foi extraída com éter dietílico (3x20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 e purificadas em coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente, depois o solvente foi removido no rotavapor fornecendo o produto puro.

Azido-benzeno

O produto foi obtido como um líquido amarelo em 75% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,30-7,35 (*m*, 2H); 7,08-7,15 (*m*, 1H); 6,99-7,02 (*m*, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140,0; 129,7; 124,8; 119,0.

1-azido-*o*-nitro-benzeno

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 77% de rendimento; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,91 (*d*, J = 9,45 Hz, 1H); 7,61 (*d*, J = 9,20 Hz, 1H) 7,30 (*t*, J = 7,80 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 141,0; 134,8; 133,9; 126,0; 124,9; 120,8.

1-azido-*m*-nitro-benzeno

O produto foi obtido como um líquido amarelo em 62% de rendimento; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,98 (*s*, 1H); 7,54 (*t*, J = 8,20, Hz, 1H); 7,34 (*d*, J = 8,15 Hz, 1H); 7,26 (*d*, J = 8,29 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm); 149,3; 142,0; 130,5; 125,0; 119,7; 114,2.

1-azido-*p*-nitro-benzeno

O produto foi obtido como um sólido marrom em 62% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,24 (*d*, J = 9,2 Hz, 2H); 7,14 (*d*, J = 9,2 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,9; 144,7; 125,6; 119,4.

1-azido-*o*-cloro-benzeno

O produto foi obtido como um líquido levemente amarelado em 73% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,36 (*d*, J = 6,5 Hz; 1H); 7,27 (*t*, J = 7,7 Hz; 1H); 7,15 (*d*, J = 6,5 Hz); 7,06 (*t*, J = 7,7 Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137,2; 130,8; 127,9; 125,7; 125,1; 120,0.

1-azido-*m*-cloro-benzeno

O produto foi obtido como um sólido marrom em 60% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,25 (*t*, J = 8,0 Hz, 1H); 7,09 (*d*, J = 8,0 Hz, 1H); 6,9 (*t*, J = 2,2 Hz, 1H); 6,89 (*d*, J = 8,1 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141,4; 130,6; 129,8; 125,0; 119,3; 117,2.

1-azido-*p*-cloro-benzeno

O produto foi obtido como um líquido amarelo escuro em 56% de rendimento; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.43 (*d*, $J=8,60$ Hz 2H); 7.23 (*d*, $J=8,60$ Hz 2H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm); 120,2; 129,8; 130,2; 138,6.

1-azido-*o*-metoxi-benzeno

O produto foi obtido como um líquido amarelo com 62% rendimento ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,87 (*s*, 3H), 6,87 - 7,13 (*m*, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 151,9; 128,3; 125,7; 121,3; 120,3; 112,1; 55,9.

1-azido-*m*-metoxi-benzeno

O produto foi obtido como um líquido amarelo em 67% de rendimento; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm); 7,25 (*m*, 1H); 6,55 (*d*, $J=2,1$ Hz, 1H); 6,67 (*m*, 2H); 3,80 (*s*, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160,9; 141,3; 130,4; 111,3; 110,7; 105,0; 55,3.

1-azido-4-metil-2-nitro-benzeno

O produto foi obtido como um sólido marrom em 84% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,73 (*s*, 1H); 7,42 (*d*, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,22 (*t*, $J=8,2$ Hz, 1H); 2,4 (*s*, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140,6; 135,5; 134,8; 131,9; 126,2; 120,6; 20,5.

3.2.1.2. Procedimento para a síntese de azidas orgânicas a partir de haletos aromáticos.

Assim como a metodologia descrita por Zhu e Ma (2004). Em um balão de 50 mL de duas bocas, sob agitação, atmosfera de N_2 e sistema de refluxo foram adicionados o CuI (0,2 equiv; 1,6 mmol; 0,30 g), L-prolina (0,3 equiv; 2,4 mmol; 0,28 g), NaN_3 (2 equiv; 16 mmol; 1,04 g). Posteriormente foi adicionado

uma solução de NaOH (0,3 equiv; 2,4 mmol; 0,096 g) dissolvida em EtOH e H₂O (2:1), por último o haleto aromático (8 mmol; 1,49 g) e iniciado o aquecimento a uma temperatura de 95 °C e acompanhou-se o consumo do haleto por TLC. Após 24 horas foi adicionada a mistura reacional 40 mL de água e extraída com acetato de etila (3x20 mL).

A fase orgânica foi seca com MgSO₄, posteriormente purificada em coluna com hexano e concentradas em rotavapor, para fornecer o produto puro

1-azido-*p*-metoxi-benzeno

O produto foi obtido como um líquido laranja em 55% de rendimento; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 6.87-6.98 (*m*, 4H); 3.80 (*s*, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm); 156,9; 132,3; 119,9; 115,1; 55,5.

1-azido-*p*-bifenil

O produto foi obtido como um líquido escuro em 31% de rendimento; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.63 (*d*, *J*= 7.8 Hz, 2 H); 7.58 (*d*, *J*= 7.8 Hz, 2 H); 7.41 (*t*, *J*= 7.2 Hz, 2 H); 7.32 (*t*, *J*= 7.2 Hz, 1 H); 7.12 (*d*, *J*= 7.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 120,6; 127,9; 128,5; 129,6; 130,1; 139,5; 140,7; 141,5.

1-azido-3-naftaleno

O produto foi obtido como um líquido amarelo em 40% de rendimento; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,02 (*d*, *J*=7.6 Hz; 1H), 7,74 (*d*, *J*=7.6 Hz; 1H), 7,55 (*d*, *J*=8.3 Hz; 1H), 7,43 (*m*, 2H), 7,38 (*t*, *J*=7.6 Hz; 1H), 7,18 ppm (*d*, *J*=7.6 Hz; 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 136.5, 134.3, 127.7, 126.8, 126.1, 125.6, 124.7, 122.5, 113.9.

3.2.2 Procedimento geral para a síntese de triazóis

Em um balão de 50 mL de duas bocas, flambado e sob atmosfera inerte, foi adicionado álcool propargílico dissolvido em THF (0,28 g, 0,3 mL; 5 mmol), a azida orgânica dissolvida (1,2 equivalentes, 6 mmol) em THF (8 mL) e o iodeto de cobre (1 equivalente, 5 mmol). O sistema foi colocado no ultrassom para homogeneização e em seguida adicionou-se PMDETA (1,03 g, 1,25 mL; 6 mmol) gota a gota, depois foi acompanhado o consumo do material de partida empregando cromatografia em camada delgada. Ao fim da reação a fase aquosa foi lavada com acetato de etila, a fase orgânica obtida foi seca com MgSO_4 , filtrada e em seguida o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como mistura eluente de hexano/acetato de etila (2/8).

1-fenil-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido escuro e com rendimento de 70%: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,98 (s, 1H); 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,53-7,44 (m, 3H); 4,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H); 2,34 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), 148,5; 137,0; 129,7; 128,8; 120,6; 120,1; 56,4; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 3512, 2989, 1759, 1241, 1055. HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ 175.0746. encontrado $[\text{M}+\text{Na}]$ = 198.0637.

1-benzil-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido branco e com rendimento de 74%: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,43 (s, 1H); 7,39-7,34 (m, 3H); 7,27-7,25 (m, 2H); 5,51 (s, 2H); 4,76 (s, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 134,5; 129,3; 129,1; 128,8; 128,1; 54,3; 54,17; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 3600, 2989, 1759,

1241, 1055, 927. HRMS calcd. para $C_{10}H_{11}N_3O$ 189.0902. encontrado $[M+Na]^+$ 212.0794.

1-(4-nitrofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido amarelo e com rendimento de 75%; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm); 8,44 (*d*, J = 9,2 Hz; 2H); 8,09 (*s*, 1H); 8,04 (*d*, J = 9,2 Hz; 2H); 4,93 (*d*, J = 5,26 Hz; 2H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 75 MHz): δ (ppm); 149,8; 146,5; 140,9; 125,5; 125,40; 125,3; 121,3; 120,4; 120,00; 54,9; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 3608, 2988, 1759, 1460, 1240, 1055, 927.

1-(3-nitrofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido levemente amarelo em 72% de rendimento; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 8,60 (*s*, 1H); 8,32 (*d*, J = 8,27 Hz, 1H); 8,18 (*d*, J = 8,13 Hz; 1H); 8,11 (*s*, 1H); 7,76 (*t*, J = 8,19 Hz; 1H); 4,94 (*s*, 1H); 2,32 (*s*, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 75 MHz): δ (ppm); 149,6; 148,5; 137,3; 131,5; 125,9; 122,8; 121,4; 114,5; 54,9; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila)

3230, 2988, 1760, 1532, 1350

1-(2-nitrofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol-4-hidroximetil

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 71% de rendimento; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 8,01 (*d*, J = 9,45 Hz; 1H); 7,85 (*s*, 1H); 7,79 (*d*, J = 9,20 Hz; 1H); 7,71 (*t*, J = 7,78 Hz; 1H); 7,63 (*d*, J = 9,17 Hz; 1H); 4,91 (*s*, 2H); 2,33 (*s*, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm); 148,3; 133,8; 130,8; 130,2; 127,9; 125,6; 123,4; 56,5; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila) 3394, 3230, 2988,

1760, 1531, 1350.

1-(4-clorofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido branco em 89% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,95 (s, 1H); 7,68 (d, $J = 8,59$ Hz; 2H); 7,51 (d, $J = 8,54$ Hz; 2H); 4,90 (s, 2H); 2,33 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 75 MHz): δ (ppm); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 149,3; 135,5; 132,7; 129,8; 121,6; 121,0; 54,9; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila) 4372, 2990, 2346, 1759, 1463, 1243, 1054, 756.

1-(3-clorofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido branco e com rendimento de 66%; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,99 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,68-7,64 (m, 2H); 7,49-7,45 (m, 1H); 4,92 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ (ppm); 148,8; 137,8; 135,6; 130,9; 128,9; 120,8; 120,1; 118,5; 56,3; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 3511, 2988, 1759, 1460, 1241, 1055. HRMS calcd para $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ 209.0356. Found $[\text{M}+\text{Na}] = 232.0248$.

1-(2-clorofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido branco em 77% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,98 (s, 1H); 7,63-7,57 (m, 2H); 7,49-7,44 (m, 2H); 4,91 (s, 2H); 2,60 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm); 147,6; 134,9; 130,8; 130,89; 128,7; 127,94; 127,8; 123,9; 56,3; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila) 3508, 2988, 2348, 21760, 1460, 1241, 884, 624.

1-(4-metoxifenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido levemente amarelo em 81% de rendimento; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ (ppm); 7,91 (s, 1H); 7,64 (d, $J = 9,1$ Hz; 2H); 7,04 (d, $J = 9,1$ Hz; 2H); 4,90 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 2,44 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm); 159,9; 148,1; 130,5; 122,3; 120,17; 114,8; 56,62; 55,6; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila) 4441, 3584, 2988, 2345, 1760, 1436, 1055.

1-(3-metoxifenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 80% de rendimento; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm); 7,96 (s, 1H); 7,41 (t, J = 8,15 Hz; 1H); 7,33 (t, J = 2,19 Hz; 1H); 7,24 (s, 1H); 6,98 (d, J = 6,65 Hz; 1H); 4,90 (s, 2H), 2,39 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm); 160,7; 148,4; 138,0; 130,6; 120,1; 114,7; 112,4; 106,5; 56,5; 55,6; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila) 4442, 3585, 2988, 2345, 1760, 1436, 1055, 756

1-(2-metoxifenil)-4-hidroximetil -1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 60% de rendimento; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm); 8,09 (s, 1H); 7,77 (d, J = 7,84 Hz; 2H); 7,43 (t, J = 7,93 Hz; 1H); 7,11 (t, J = 8,07 Hz; 1H); 4,90 (s, 2H); 3,9 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ (ppm): 151,2; 147,2; 130,2; 126,3; 125,5; 124,1; 121,2; 112,3; 56,4; 53,5; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila) 4448, 3610, 2989, 2345, 1760, 1461, 1245, 1055, 756.

1-(4-metil-2-nitrofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido amarelo e com rendimento de 90%: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,88 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,1 Hz); 4,90 (s, 2H); 2,54 (s, 3H)); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142,0; 134,3; 127,8; 125,8; 123,5; 56,6; 21,1; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 3509, 2988, 2349, 2088, 1760, 1460, 1242, 1056. HRMS calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ 234.0753. encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 257.0645$.

1-(4-bifenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido branco em 82% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,01 (s, 1H); 7,81 (d, J = 8,65 Hz; 2H); 7,74 (d, J = 8,66 Hz; 2H); 7,62 (d, J = 7,23 Hz; 2H); 7,48 (t, J = 7,37; 2H); 7,41 (t, J = 7,23 Hz; 1H); 4,92 (s, 2H); 2,20 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 148,4; 141,9; 139,6; 136,1; 129,0; 128,4; 127,9; 127,1; 120,8; 119,9; 56,6; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 5807, 4429, 3506, 2986, 2086, 1754, 1377, 1241, 1051, 928, 846, 756.

1-(2-naftaleno)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol

O produto foi obtido como um sólido branco em 85% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,17 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,00 (d, J = 8,76 Hz; 1H); 7,94-7,86 (m, 3H); 7,61-7,56 (m, 2H); 4,93 (s, 2H); 2,36 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 149,2; 134,2; 132,9; 132,2; 129,8; 128,2; 127,8; 127,3; 126,8; 121,1; 118,6; 117,6; 55,0;

3.2.3 Procedimento geral para a reação de tosilatação

Em um balão de 50 mL de duas bocas, flambado e sob atmosfera inerte, foi adicionado o KOH (masserado) (0,64 g; 5 mmol) e o TsCl (0,45 g; 2,2 mmol) dissolvido em THF (8 mL). A suspensão resultante foi resfriada a 0 °C e então o 4-hidroximetil-1,2,3-triazol (2 mmol) foi adicionado em uma única porção. A mistura reacional ficou sob agitação vigorosa por um período de 2 horas e 30 minutos, e gradativamente elevou-se a temperatura até a ambiente, monitorando a reação por TLC. Ao fim da reação a fase aquosa foi lavada com acetato de etila, a fase orgânica obtida foi seca com MgSO_4 e filtrada e em seguida o solvente foi evaporado.

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como meio de eluição hexano/acetato de etila (7/3), em seguida concentrado no rotavapor fornecendo o produto puro.

1-benzil-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido branco e com rendimento de 76%: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,70 (*d*, J = 8,4 Hz; 2H); 7,50 (*s*, 1H); 7,41–7,29 (*m*, 7H); 5,49 (*s*, 2H); 5,16 (*s*, 2H); 2,43 (*s*, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3); 145,0; 141,4; 134,1; 132,3; 129,9; 129,2; 129,0; 128,2; 128,0; 123,82; 63,2; 54,3; 21,6.

1-fenil-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido levemente amarelado e com rendimento em 70%: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,0 (*s*, 1H); 7,83 (*d*, J = 8,3 Hz, 2H); 7,69 (*dd*, J = 1,1/ 8,4 Hz, 2H); 7,57–7,47 (*m*, 3H); 7,35 (*d*, J = 8,1 Hz, 2H); 5,31 (*s*, 2H), 2,44 (*s*, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3); 145,1; 141,7; 136,7; 133,0; 129,9; 129,8; 129,6; 129,1; 128,8; 128,0; 126,4; 122,2; 120,6; 63,1; 21,6.

1-(4-metil-2-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido amarelo e com rendimento em 74%: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,88 (*s*, 1H); 7,86 (*s*, 1H); 7,79 (*d*, J = 8,3 Hz, 2H); 7,56 (*d*, J = 8,1 Hz, 1H); 7,40 (*d*, J = 8,1 Hz, 1H); 7,33 (*d*, J = 8,3 Hz, 2H); 5,26 (*s*, 2H); 2,52 (*s*, 3H); 2,42 (*s*, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3); 167,7; 145,2; 144,1; 142,4; 134,4; 132,8; 132,3; 130,9; 130,0; 128,8; 128,0; 127,8; 127,4; 125,9; 125,8; 62,8; 21,6.

1-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido amarelo e com rendimento em 74%; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,03 (s, 1H); 7,83 (d, J = 8,33 Hz; 2H); 7,66 (d, J = 8,94 Hz; 2H); 7,51 (d, J = 8,95 Hz; 2H); 7,36 (d, J = 8,01 Hz; 2H); 5,30 (s, 2H); 2,45 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 145,2; 142,1; 135,2; 134,9; 132,9; 130,0; 129,9; 128,0; 126,4; 122,1; 121,8.

1-(3-clorofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido branco e com rendimento de 90%; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,91 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,52 (dt, J_1 = 2,0/ J_2 = 7,3 Hz, 2H); 7,42-7,34 (m, 2H); 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,22 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 145,2; 142,0; 141,2; 140,5; 137,5; 135,7; 135,5; 133,0; 131,5; 130,9; 130,8; 130,2; 129,9; 129,2; 128,9; 128,2; 128,0; 125,8; 124,3; 122,2; 121,7; 120,8; 118,5; 62,9; 21,6.

1-(2-clorofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um óleo viscoso incolor e em 63% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,04 (s, 1H); 7,84 (d, J = 8,33 Hz; 2H); 7,61-7,54 (m, 2H); 7,49-7,35 (m, 2H); 7,37 (d, J = 8,00 Hz; 2H); 5,34 (s, 2H); 2,46 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 145,1; 140,9; 134,5; 133,0; 131,5; 130,8; 129,9; 128,6; 128,2; 128,0; 127,7; 126,0; 125,9; 63,0; 21,6.

1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido levemente amarelado em 59% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,43 (d, J = 8,99 Hz; 2H); 8,17 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8,99 Hz; 2H); 7,84 (d, J = 8,29 Hz; 2H); 7,37 (d, J = 8,51 Hz; 2H); 5,31 (s, 2H); 2,45 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 144,6; 141,5; 134,6; 134,4; 132,4; 129,4; 127,4; 121,5; 121,2; 62,4; 21,0.

1-(3-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido branco em 85% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,57 (s, 1H); 8,33 (d, $J = 8,2$ Hz; 1H); 8,20 (s, 1H); 8,14 (d, $J = 8,09$ Hz; 1H); 7,83 (d, $J = 7,64$ Hz; 2H); 7,77 (t, $J = 8,22$ Hz; 1H); 7,37 (d, $J = 7,94$ Hz; 2H); 5,32 (s, 2H); 2,45 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 149,0; 145,3; 142,6; 137,4; 132,8; 131,1; 130,0; 128,9; 128,0; 126,0; 125,8; 123,5; 122,2; 115,45; 62,7; 21,6.

1-(2-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um óleo viscoso de cor amarelado em 61% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,10 (d, $J = 6,49$ Hz; 1H); 7,93 (s, 1H); 7,83 (d, $J = 8,47$ Hz; 2H); 7,78 (d, $J = 1,64$ Hz; 1H); 7,72 (t, $J = 7,8$ Hz; 1 H); 7,57 (d, $J = 9,24$ Hz; 1H); 7,36 (d, $J = 7,98$ Hz; 2H); 5,30 (s, 2H); 2,45 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 145,3; 141,7; 134,0; 132,8; 131,2; 130,5; 130,1; 129,9; 128,8; 128,3; 128,0; 125,9; 125,7; 125,7; 62,8; 21,7.

1-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido levemente amarelo em 45% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,91 (s, 1H); 7,82 (d, $J = 8,21$ Hz; 2H); 7,57 (d, $J = 8,93$ Hz; 2H); 7,34 (d, $J = 8,16$ Hz; 2H); 7,01 (d, $J = 8,94$ Hz; 2H); 5,29 (s, 2H); 3,87 (s, 1H); 2,43 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,1; 145,1; 141,5; 140,3; 133,1; 130,1; 129,9; 128,8; 128,3; 125,9; 122,4; 122,3; 114,9; 114,8; 63,2; 55,7; 21,6.

1-(3-metoxifenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um óleo viscoso em 65% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,0 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,31 Hz; 1H); 7,58 (d, J = 8,10 Hz; 2H); 7,41-7,28 (m, 3H); 7,01 (d, J = 7,98 Hz; 2H); 7,09 (d, J = 7,98 Hz; 1H); 5,50 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,4; 145,9; 141,8; 140,1; 135,5; 130,5; 129,8; 128,8; 128,4; 125,8; 118,4; 113,3; 112,1; 60,4; 55,6; 21,5.

1-(2-metoxifenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um óleo viscoso de cor amarela em 88% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,83 (d, J = 8,28 Hz; 1H); 7,76 (d, J = 7,73 Hz; 2H); 7,63 (d, J = 8,13 Hz; 2H); 7,57-7,40 (m, 2H); 7,32 (t, J = 7,82 Hz; 1H); 7,06 (d, J = 7,92 Hz; 2H); 5,30 (s, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,92 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 151,7; 145,9; 142,6; 140,3; 133,1; 129,9; 128,6; 128,5; 125,9; 123,6; 112,3; 112,3; 63,3; 56,0; 21,7.

1-(2-naftaleno)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)

O produto foi obtido como um sólido branco em 80% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,13 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,94-7,90 (m, 3H); 7,85-7,81 (m, 4H); 7,60-7,57 (m, 1H); 7,35 (d, J = 7,96 Hz; 1H); 5,33 (s, 2H); 2,43 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 145,1; 141,8; 134,0; 133,1; 133,0; 130,1; 129,9; 128,3; 128,0; 128,0; 127,6; 127,2; 122,3; 118,8; 118,7; 63,1; 21,6.

1-propino-4-metilbenzenosulfonato

O produto foi obtido como um líquido incolor em 86% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,81 (d, J = 8,4 Hz; 2H); 7,35 (d, J = 8,02 Hz; 2H); 4,70 (d, J = 2,49 Hz; 2H); 2,45 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 145,2; 132,9; 129,9; 128,1; 75,4; 57,3; 21,6.

3.2.4 Procedimento geral para síntese de bis-triazóis

Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte e sistema de refluxo, foi adicionado o 1,2,3-triazol tosilado (0,5 mmol), a azida de sódio (1,1 equivalente; 0,55 mmol) dissolvido em DMF (6 mL) e acompanhado o consumo do m.p. por TLC. Com a constatação que não havia mais o material de partida, foi adicionado o acetileno terminal (1,2 equivalente, 0,6 mmol) e o iodeto de cobre (1 equivalente, 0,5 mmol) sob agitação vigorosa. Ao fim da reação a fase aquosa foi lavada com acetato de etila, e a fase orgânica obtida foi seca com MgSO_4 e filtrada. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica contendo 65% de hexano e 35% de acetato de etila, em seguida o solvente foi evaporado fornecendo o produto puro.

1-fenil-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-hidroximetil

O produto foi obtido como um sólido branco em 63% de rendimento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,50 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,72 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,50-7,39 (m, 4H); 5,70 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 144,0; 138,3; 131,0; 130,9; 130,3; 124,2; 123,6; 121,7; 56,5; 46,0; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 3512, 2989, 2347, 1759, 1461, 1241, 1055, 848. HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$ 256.1073. Encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 279.0964$; p.f. 126-136 °C

1-(4-metil-2-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-hidroximetil

142 °C.

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 64% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,93 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 5,76 (s, 2H); 4,79 (s, 2H); 2,55 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145,7; 144,2; 143,6; 135,7; 128,8; 128,5; 127,0; 124,2; 56,5; 30,8; 21,0; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 3512, 2989, 2348, 1759, 1461, 1241, 1055, 791. HRMS calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_3$ 315.1080. Encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 338.0972$; p.f. 134-

1-benzil-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-hidroximetil

O produto foi obtido como um sólido branco em 51% de rendimento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,61(s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,32-7,29 (*m*, 2H); 7,19 (d, J = 1,0Hz; 2H); 5,55 (s, 2H); 5,43 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 148,2; 142,0; 135,8; 128,7; 128,1; 128,0; 124,1; 122,7; 55,0; 52,9; 44,3; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 3510, 2988, 1759, 1459, 1240, 1055, 712 p.f. 115-119 °C.

1-(3-clorofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-hidroximetil

O produto foi obtido como um sólido branco em 69% de rendimento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,01 (s, 1H); 7,76 (d, 1H, J = 4,0Hz); 7,60 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,50 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,45 (s, 1H); 5,75 (s, 2H); 4,79 (s, 2H) ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) 153,6; 148,2; 142,7; 139,4; 136,8; 133,9; 128,0; 125,3; 124,02; 60,3; 49,6; IR cm^{-1} (solução de acetate de etila): 3632, 2989, 2348, 1759, 1241, 1055, 755 HRMS calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}$ 290.0683. Encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 313.0575$ p.f. 122-129 °C.

1-fenil-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-fenil

O produto foi obtido como um sólido branco em 79% de rendimento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,99 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,63 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,48-7,25 (m, 6H); 5,74 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148,4; 136,7; 130,4; 129,9; 129,2; 128,9; 128,3; 125,8; 121,4; 120,7; 119,9; 45,5. . IR cm^{-1} (solução acetate de etila): 2988, 2088, 1759, 1460, 1241, 1055, 926, 623. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6$ 302.1280. Encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 325.1172$; p.f. 196-200 $^\circ\text{C}$.

1-benzil-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-fenil

O produto foi obtido como um sólido branco em 60% de rendimento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,95 (s, 1H); 7,83-7,79 (m, 2H), 7,55 (s, 1H); 7,46-7,30 (m, 8H); 5,70 (s, 2H); 5,53 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148,3; 142,2; 134,0; 130,4; 129,3; 129,0; 128,9; 128,3; 125,7; 122,9; 119,9; 54,5; 45,7; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 2989, 2348, 2088, 1759, 1460, 1241, 1055, 848. HRMS calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6$ 316.1436. Encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 339.1328$; p.f. 162-165 $^\circ\text{C}$.

1-(4-metil-2-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-fenil

O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 72%: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,99 (s, 1H); 7,84 - 7,81 (m, 2H); 7,59-7,55 (m, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,44 - 7,29 (m, 5H); 5,82 (s, 1H); 2,55 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142,6; 142,2; 134,5; 130,4; 128,9; 128,3; 127,9; 126,1; 125,8; 125,1; 119,9; 45,4; 21,2; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 2989, 2347, 2089, 1759, 1460, 1241, 1055, 848, 626. HRMS calcd para 361.1287. Encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 384.1179$; p.f. 144-161 $^\circ\text{C}$.

1-(3-cloro)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-fenil

O produto foi obtido como um sólido branco em 60% de rendimento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,09 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,82-7,77 (*m*, 3H); 7,46-7,32 (*m*, 6H); 5,80 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm). 148,4; 142,9; 137,5; 135,8; 130,9; 130,3; 129,3; 128,9; 125,8; 121,5; 120,9; 120,0; 118,6; 45,4; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 2989, 2348, 2088, 1759, 1460, 1241, 1055, 848, 553. HRMS calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6$ 336.0890. encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 359.0782$; p.f. 162-165 °C.

1-fenil-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido de cor levemente amarelado com rendimento de 92%; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,01 (s, 1H); 7,70 (*d*, $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,68 (s, 1H); 7,55-7,47 (*m*, 4H); 5,71 (s, 2H); 2,70 (*t*, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,63 (*dd*, $J = 8,0/15,0$, 2H); 1,43-1,24 (*m*, 2H); 0,92 (*t*, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149,8; 149,0; 142,9; 141,9; 136,8; 136,9; 129,9; 129,8; 129,2; 121,7; 121,3; 121,0; 120,8; 45,2; 31,5; 30,9; 22,3; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 2988, 2348, 2088, 1759, 1460, 1241, 1055, 848, 554; HRMS calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6$ 282.1593. encontrado $[\text{M}+\text{Na}] = 305.1485$; p.f. 98-108 °C.

1-(4-metil-2-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 64%: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,90 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,57 (*d*, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,48 (s, 1H) 7,45 (*d*, $J = 8,1$ Hz, 1H); 5,72 (s, 2H); 2,71 (*t*, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,55 (s, 3H); 1,67 (*t*, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,44-1,31 (*m*, 2H); 0,93 (*t*, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 144,2; 142,5; 134,5; 127,9; 127,5; 126,0; 125,0; 125,0; 45,1; 31,5; 25,4; 22,3; 13,8; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 2989, 2348, 2088, 1759, 1460, 1241, 1055, 926, 555.

HRMS calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$ 341.1600. encontrado

$[\text{M}+\text{Na}] = 364.1492$; p.f. 110-114 °C.

1-benzil-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido branco e com rendimento de 81%; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,48 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,38-7,33 (m, 5H); 5,58 (s, 2H); 2,67 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,42-1,24 (m, 2H); 0,91 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 148,9; 142,5; 134,0; 129,2; 129,0; 128,2; 122,9; 120,8; 54,4; 45,2; 31,4; 22,3; 13,8; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 2985, 2346, 2085, 1759, 1458, 1240, 1055, 848, 756 p.f. 118-125 $^\circ\text{C}$.

1-(4-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 62% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,42 (d, $J=9,2$ Hz; 2H); 8,16 (s, 1H); 7,95 (d, $J=9,2$ Hz; 2H); 7,49 (s, 1H); 5,73 (s, 2H); 2,71 (t, $J=7,6$ Hz; 2H); 1,64 (dd, $J=5,03/12,01$ Hz; 2H); 1,44-1,32 (m, 2H); 0,92 (t, $J=7,31$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 149,2; 147,5; 143,8; 140,8; 125,6; 121,4; 121,1; 120,7; 45,1; 31,5; 25,4; 22,3; 13,8; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4442, 3608, 2989, 2344, 2086, 1760, 1243, 1055, 756; p.f. 130-133 $^\circ\text{C}$.

1-(3-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido branco em 66% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,63 (s, 1H); 8,34 (d, $J=9,43$; 1H); 8,18 (s, 1H); 8,14 (d, $J=6,94$ Hz; 1H); 7,78 (t, $J=8,21$ Hz; 1H); 7,51 (s, 1H); 5,76 (s, 2H); 2,74 (t, $J=7,31/8,04$ Hz; 2H); 1,66 (dd, $J=7,91/15,45$ Hz; 2H); 1,44-1,36 (m, 2H); 0,95 (t, $J=7,31$ Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 149,0; 141,9; 134,5; 131,1; 130,8; 128,6; 128,0; 127,7; 125,1; 120,9; 45,1; 31,4; 25,3; 22,3; 13,8; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4441, 3613, 2989, 2345, 2087, 1759, 1461, 1243, 1054, 756; p.f. 122-124 $^\circ\text{C}$.

1-(2-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 80% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,11 (*d*, J = 7,93 Hz; 1H); 7,90 (*s*, 1H); 7,80 (*t*, J = 7,63 Hz; 1H); 7,73 (*t*, J = 7,77 Hz; 1H); 7,59 (*d*, J = 7,69 Hz; 1H); 7,49 (*s*, 1H); 7,51 (*s*, 1H); 5,73 (*s*, 2H); 2,71 (*t*, J = 7,68 Hz; 2H); 1,66 (*dd*, J_1 = 7,48; J_2 = 15,05 Hz; 2H); 1,42-1,34 (*m*, 2H); 0,95 (*t*, J = 7,29 Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 149,1; 144,4; 142,6; 134,0; 131,2; 129,9; 127,9; 125,7; 124,8; 121,0; 45,0; 31,4;

25,3; 22,3; 13,8; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4452, 3735, 2990, 2345, 1760, 1461, 1246, 1054, 756; p.f. 111-113 $^\circ\text{C}$.

1-(4-clorofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido branco em 77% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,0 (*s*, 1H); 7,66 (*d*, J = 8,94 Hz; 2H); 7,52 (*s*, 1H); 7,48 (*d*, J = 7,8 Hz; 2H); 5,70 (*s*, 2H); 2,70 (*t*, J = 7,46 Hz; 2H); 1,66 (*dd*, J_1 = 7,42; J_2 = 15,31 Hz; 2H); 1,41-1,33 (*m*, 2H); 0,92 (*t*, J = 7,31 Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 149,11; 143,13; 135,21; 135,03; 130,06; 121,77; 121,28; 120,97; 45,19; 31,46; 25,37; 22,32; 13,79; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4458, 3736, 2990, 2345, 1759, 1462, 1247, 1054, 755; p.f. 104-107 $^\circ\text{C}$

1-(3-clorofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido branco em 63% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,02 (*s*, 1H); 7,77 (*s*, 1H); 7,60 (*dt*, J = 7,23 Hz; 1H); 7,47 (*d*, J = 3,07 Hz; 1H); 7,44 (*d*, J = 3,07 Hz; 1H); 7,44 (*s*, 1H); 5,71 (*s*, 2H); 2,70 (*t*, J = 7,86 Hz; 2H); 1,66 (*dd*, J_1 = 7,38; J_2 = 15,20 Hz; 2H); 1,46-1,32 (*m*, 2H); 0,92 (*t*, J = 7,31 Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 143,2; 137,6; 135,8; 130,9; 129,2; 121,3; 120,9; 118,5; 45,2; 31,5; 25,4; 22,3; 13,8; IR cm^{-1} (solução de acetato de

etila): 4450, 3567, 2344, 1759, 1461, 1246, 1054, 755; p.f. 102-105 °C

1-(2-clorofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido branco em 50% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,02 (s, 1H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,48-7,44 (m, 2H); 5,73 (s, 2H); 2,71 (t, $J = 7,52$ Hz; 2H); 1,66 (dd, $J_1 = 10,02$ $J_2 = 12,48$ Hz; 2H); 1,44-1,32 (m, 2H); 0,92 (t, $J = 7,32$ Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 149,0; 141,9; 134,5; 131,1; 130,8; 128,6; 127,9; 125,1; 120,9; 45,1; 31,4; 25,3; 22,3; 13,5; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4774, 4447, 3611, 2345, 2086,

1759, 1461, 1244, 1055, 756; p.f. 77-80 °C

1-(4-metoxifenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido branco em 42% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 7,92 (s, 1H); 7,59 (d, $J = 7,3$ Hz; 2 H); 7,48 (s, 1H); 7,01 (d, $J = 7,3$ Hz; 2H); 5,69 (s, 2H); 3,86 (s, 2H); 2,70 (t, $J = 8,02$ Hz; 2H); 1,66 (dd, $J_1 = 7,42$ $J_2 = 15,31$ Hz; 2H); 1,42-1,33 (m, 2H); 0,92 (t, $J = 7,31$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,1; 149,0; 142,6; 130,1; 122,2; 121,4; 120,9; 114,9; 60,3; 55,6; 45,2; 31,6; 22,6; 14,2; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4440, 3573, 2989, 2344, 2087, 1759, 1461, 1243, 1055, 756; p.f. 77-80 °C

1-(3-metoxifenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto foi obtido como um sólido levemente amarelado em 76% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,01 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,41 (t, J = 8,16 Hz; 1H); 7,30 (t, J = 2,18 Hz; 1H); 7,22 (d, J = 7,97 Hz; 1H); 6,98 (dd, J = 2,44/8,03 Hz 1H); 5,70 (s, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,70 (t, J = 7,53/7,90 Hz; 2H); 1,66 (dd, J = 6,88/14,76 Hz; 2H); 1,43-1,28 (m, 2H); 0,92 (t, J = 7,31 Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,7; 149,0; 142,7; 137,7; 130,6; 121,4; 120,9; 115,0; 112,4; 106,4; 55,6; 45,2; 31,4; 25,3; 22,3; 13,7; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4799, 4443, 3816, 3610, 2989, 2345, 2087, 1759, 1461, 1244, 1055, 756; p.f. 72-77 °C

1-(2-metoxifenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil

O produto obtido foi um sólido levemente amarelado em 54% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,16 (s, 1H); 7,78 (d, J = 9,49 Hz 1H); 7,50 (s, 1H); 7,43 (t, J = 7,94; 1H); 7,13-7,07 (m, 2H); 5,71 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,71 (t, J = 7,53/ 7,88 Hz; 2H); 1,66 (dd, J = 7,35/15,36 Hz; 2H); 1,44-1,31 (m, 2H); 0,92 (t, J = 7,32 Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 150,9; 148,9; 141,4; 130,4; 125,9; 125,3; 125,2; 121,3; 120,8; 112,3; 55,9; 45,3; 31,5; 29,7; 25,4; 22,3; 13,8; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4798, 4443, 3611, 2989, 2345, 2087, 1759, 1461, 1244, 1055, 755; p.f. 72-77 °C.

1-fenil-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-carboxilato

O produto foi obtido como um sólido branco em 58% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,33 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,72 (d, $J = 7,14$ Hz; 2H); 7,59-7,49 (m, 3H); 5,83 (s, 2H); 4,43 (q, $J = 7,13$ Hz; 2H); 1,40 (t, $J = 7,13$ Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,5; 141,7; 104,7; 136,6; 129,9; 129,3; 127,7; 120,6; 61,3; 45,6; 14,3; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 5524, 4425, 3461, 2982, 2085, 1735, 1449, 1236, 1045, 929, 756; p.f. 113-120 $^\circ\text{C}$.

1-(4-metil-2-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-carboxilato

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 61% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,30 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 5,6$ Hz; 2H); 7,59 (d, $J = 7,35$ Hz; 1H); 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,81 (s, 2H); 4,41 (q, $J = 7,13$ Hz; 2H); 2,55 (s, 3H); 1,39 (t, $J = 7,13$ Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,5; 144,1; 142,6; 141,3; 140,6; 134,5; 127,9; 127,8; 127,4; 126,0; 125,3; 61,3; 45,4; 21,2; 14,3; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4429, 3462, 2984, 2347, 2085, 1741, 1449, 1239, 1047, 929; p.f. 132-140 $^\circ\text{C}$.

1-benzil-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-carboxilato

O produto foi obtido como um sólido branco em 49% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,23 (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,38 (dd, $J_1 = 1,7$ $J_2 = 5,0$ Hz; 5H); 5,67 (s, 2H); 5,51 (s, 2H); 4,40 (q, $J = 7,13$ Hz; 2H); 1,38 (t, $J = 7,13$ Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,5; 141,2; 140,6; 133,9; 129,2; 129,0; 128,2; 127,7; 123,1; 61,3; 54,5; 45,6; 14,3; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4425, 3461, 2982, 2346, 2085, 1736, 1449, 1237, 1046, 929, 756; p.f. 145-150 $^\circ\text{C}$.

1-(3-clorofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-carboxilato

O produto foi obtido como um sólido branco em 60% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,30 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,61 (dd, $J = 2,0/6,92$ Hz 2H); 7,49-7,44 (m, 1H); 5,81 (s, v 2H); 4,41 (q, $J = 7,13$ Hz; 2H); 1,39 (t, $J = 7,13$ Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,5 141,9; 137,4; 135,7; 130,9; 129,3; 127,7; 120,0; 118,6; 61,3; 45,5; 14,3; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4429, 3506, 2346, 2086, 1754, 1377, 1241, 1051, 928, 846; p.f. 142-148 °C.

1-(2-nafataleno)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-carboxilato

O produto foi obtido como um sólido branco em 62% de rendimento; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,32 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,15 (d, $J = 2,05$ Hz; 1H); 8,02 (d, $J = 8,77$ Hz; 1H); 7,93 (dd, $J = 2,80/8,80$ Hz; 2H); 7,86 (d, $J = 2,18$ Hz; 1H); 7,83 (d, $J = 2,19$ Hz; 1H); 7,61-7,57 (m, 2H); 5,85 (s, 2H); 4,42 (q, $J = 7,10$ Hz; 2H); 1,40 (t, $J = 7,13$ Hz; 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 160,5; 141,8; 140,8; 133,9; 133,1; 133,1; 130,2; 128,3; 127,9; 127,7; 127,6; 127,3; 121,7; 118,8; 118,7; IR cm^{-1} (solução de acetato de etila): 4427, 3503, 2986, 2346, 2086, 1753, 1376, 1240, 1050, 928, 846; p.f. 129-136 °C.

Apresentação e discussão dos resultados

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 Síntese de azidas orgânicas

Em uma primeira etapa foi realizada a síntese das azidas orgânicas, material de partida essencial para a continuidade do trabalho, partindo de grupos alquílicos e aromáticos.

Para a preparação das azidas alquílicas, utilizou-se a reação de substituição nucleofílica bimolecular de segunda ordem (S_N2), entre azida de sódio como nucleófilo e haletos de alquila, DMSO como solvente polar aprótico, sob leve aquecimento de 50 °C (KAMAIRAJ *et al*, 2008).

Os haletos aromáticos não foram submetidos à substituição nucleofílica e nesse caso duas metodologias para a preparação das respectivas azidas orgânicas foram utilizadas. Primeiramente empregou-se a reação de formação de sais de diazônio *in situ*, a partir de diferentes anilinas para posterior adição da azida de sódio e formação das desejadas azidas aromáticas (Cwiklicki & Rehse, 2004). Todas as azidas orgânicas foram obtidas em rendimentos que variaram de bons a ótimos, equivalentes aos encontrados na literatura.

Numa segunda etapa de síntese utilizando haletos aromáticos, foi realizado um acoplamento do tipo Ullmann, nesse caso empregando azida de sódio como nucleófilo para obter os produtos desejados em rendimentos moderados (Ma, Wei; 2004) Conforme demonstrado na **tabela 1**.

Esquema 25. Síntese de azidas orgânicas a partir de haletos e anilinas.

Tabela 1. Síntese das azidas orgânicas

Item	Haletos alquílicos/ aromáticos e anilinas	Azidas	Rendimento (%)
a			71
b			75
c			77
d			62
e			90
f			73

Continuação da tabela 1

Item	Haletos e anilinas	azidas	Rendimento (%)
G			60
h			56
i			62
j			67
k			84
l			55
m			31
n			40

4.2 Síntese de 1,2,3-triazol

Após a síntese e caracterização de todas as azidas, objetivou-se a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos a partir do álcool propargílico, utilizado como acetileno terminal, em presença das azidas como dipolarófilo sintetizadas na etapa anterior do trabalho em questão.

Para a síntese desses compostos foi utilizada metodologia conhecida como CuAAC, ou seja, cicloadição de azidas e acetilenos em presença de cobre desenvolvida pioneiramente por Sharpless e colaboradores (Freitas *et al*, 2011). Os compostos triazólicos foram obtidos em rendimentos que variaram de médios a excelentes e com um tempo reacional relativamente curto, em média 30 minutos. Os produtos obtidos são de fácil identificação e purificação sendo estáveis em condições ambientes não degradando facilmente. Após a purificação em coluna cromatográfica os produtos obtidos foram caracterizados e utilizados nas próximas etapas como descritos na **Tabela 2**

Com base no mecanismo proposto pelo grupo de pesquisa de Sharpless e colaboradores, em 2002, os autores sugeriram que a base é utilizada para promover a inserção do CuI no acetileno terminal e que a própria base com um próton retirado deste acetileno se torna fonte de próton (íons H^+) ao final da reação. Nesse caso o cobre foi utilizado em condições estequiométricas, sendo assim um agente promotor para a reação e não catalisador, já que este não era regenerado para o ciclo catalítico conforme **Figura 7** que representa o mecanismo. Na presença de Cu(I) ocorre a formação do acetileto de cobre que posteriormente se complexa com o nitrogênio da azida favorecendo o ataque do carbono β -vinílico ao nitrogênio eletrofílico formando a primeira ligação C-N do triazol, essas ligações levam a formação de um metalociclo instável, e essa contração leva a formação do anel de 5 membros que posteriormente é protonado gerando o produto 1,2,3-triazol desejado.

Figura 7. Mecanismo reacional para formação do 1,2,3-triazol.

Utilizando então o álcool propargílico (**4a**) como material de partida, uma série de compostos 4-hidroximetil-1,2,3-triazol foram sintetizados, conforme mostra o **esquema 26**, em presença das azidas orgânicas previamente preparadas, como mostra a **tabela 2**.

Esquema 26. Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazol.

A fim de otimizar a metodologia de síntese foram testadas diferentes estequiometrias de CuI para verificar qual condição proveria um melhor custo benefício como mostra a tabela abaixo.

Tabela 2. Triagem da estequiometria de cobre

Item	CuI (equiv)	Agitação magnética Rendimento (%)	Ultrassom Rendimento (%)
1	0,1	44	53
2	0,5	53	63
3	1,0	67	74

Com o resultado obtido foi possível constatar que foram obtidos rendimentos melhores quando utilizado 1,0 equivalente de cobre e como fonte de energia para o meio reacional o ultrassom, sendo essa metodologia que se mostrou mais eficiente frente à agitação magnética. Foi verificado também que a utilização de quantidade catalítica (10mol%) de cobre resultou em menor rendimento, igual a 53%.

Após a definição da abordagem a ser utilizada, partiu-se para a síntese dos compostos 4-hidroximetil-1,2,3-triazol com diferentes substituintes que produziram rendimentos que variaram de bons a excelentes conforme descrito na **tabela 3**.

Tabela 3. Compostos 4-hidroximetil-1,2,3-triazol.

Item	R-N ₃	Produto	Tempo reacional (min)	Rendimento (%)
a			10	74
b			20	70
c			30	71
d			30	72
e			30	75

Continuação da tabela 3

Item	R-N ₃	Produto	Tempo (min)	Rendimento (%)
f			30	77
g			30	66
h			30	89
i			30	60
j			30	80
K			30	81

Continuação da tabela 3

Item	R-N ₃	Produto	tempo (min)	Rendimento (%)
l			30	90
m			30	82
n			30	85
o	NaN ₃		90	-

Os resultados obtidos mostraram que apenas o item o da tabela 3 não gerou o produto desejado. É interessante notar também que ao comparar a posição dos substituintes, verificou-se que há um leve impedimento estérico quando se tem uma ligação na posição 2 do anel aromático levando a

rendimentos menores quando comparado ao mesmo produto mas com o substituinte na posição 4 como exemplo os itens f, g, h. Após purificação e caracterização foi iniciado o próximo passo reacional.

Na **figura 8** está representado o espectro de RMN ^1H do composto 1-(4-clorofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol (**2h**) como um exemplo para a confirmação das estruturas desejadas, onde é possível verificar a presença do singlete, integrado relativamente para 1 hidrogênio com deslocamento em 7,9 ppm (H3), referente ao hidrogênio ligado ao carbono do anel triazólico.

Figura 8. Espectro de ^1H RMN do composto 1-(4-clorofenil)-4-hidroximetil-1,2,3-triazol em CDCl_3 .

Em seguida em campo mais alto é possível observar os dois dupletos, relativamente integrado em 2 hidrogênios cada (H4/5 e H6/7) na região de deslocamento entre 7 e 8 ppm referente aos hidrogênios do anel aromático dissustituído. Em região de frequência de aproximadamente 4,9 ppm e

integrado relativamente para 2 hidrogênios o metileno da molécula (H2). E por último em 2,3 ppm o singleto integrado relativamente para 1 hidrogênio mostrando o hidrogênio ligado a hidroxila da molécula (H1)

4.3 Tosilação do 4-hidroximetil-1,2,3-triazol

Conforme metodologia proposta por Srinivasan e Uttamchandani (2006), foi dada sequência ao próximo passo reacional, ou seja, a reação de conversão da hidroxila no correspondente grupo tosila.

O tosila é conhecido por ser um grupo utilizado como protetor em reações orgânicas, mas quando ligado ao oxigênio o mesmo faz com que ocorra um aumento na eletrofilicidade do carbono, fazendo com que o oxigênio ligado ao grupo sulfonato se torne um bom grupo de saída, em função disso decidiu-se pelo seu uso. Ainda o tosila é mais reativo frente às azidas que os compostos halogenados como bromo ou cloro por exemplo (LE BRIS *et al*, 2009).

Para a reação de tosilação do triazol foram testadas algumas bases a fim de verificar qual proveria, com maior eficácia, a desprotonação da hidroxila ligada ao carbono ligado na posição 4 desse composto heterocíclico.

Esquema 27. Teste de base para tosilação

Tabela 4. Teste das bases na reação de tosilção.

Item	Base	Tempo de reação (min)	Rendimento (%)
a	Pirimidina	180	N.R.
b	DMAP	180	N.R.
c	Et ₃ N	180	N.R.
d	KOH	120	70

Baseado nos estudos prévios para o teste das bases, o KOH foi o único que se mostrou eficaz para essa reação, também o que possui maior basicidade. Diferente das três primeiras bases testadas que são aminas, o KOH é uma base inorgânica e possui uma maior constante de dissociação (pK_b) possibilitando assim a desprotonação do álcool triazólico.

Após a definição da base a ser utilizada, iniciaram-se os procedimentos para a substituição das hidroxilas pelo grupo tosil, conforme mostra o **esquema 28** obtendo-se bons rendimentos e com um tempo de reação relativamente curto, em média duas horas conforme mostra a **tabela 5**.

Esquema 28. Procedimento geral para a síntese do 1,2,3-triazol tosilado

Tabela 5. Compostos 1,2,3-triazol tosilado.

Item	Produto	Tempo de reação (min)	Rendimento (%)
a		180	76
b		120	70
c		160	61
d		110	85
e		120	59

Continuação da tabela 5.

Item	Produto	Tempo de reação (min)	Rendimento(%)
f		130	63
g		130	90
h		110	87
i		120	88
j		140	65

Continuação da tabela 5

Item	Produto	Tempo de reação (min)	Rendimento (%)
k		120	45
l		150	74
m		110	80

Como é possível constatar pelos resultados da tabela 5, todos os produtos foram formados com rendimentos que variaram de bons a excelentes e pode-se constatar que os grupos ligados ao anel aromático, sejam doadores ou retiradores de elétrons juntamente com a sua posição (*orto*, *meta* e *para*) de ligação não exerceram influência na promoção da reação, dado que todos os produtos almejados foram obtidos.

Os produtos gerados são estáveis assim como o 1,2,3-triazol previamente sintetizado. Após a purificação e caracterização dos produtos obtidos passou-se a próxima etapa reacional.

A fim de mostrar a elucidação estrutural do tosilato obtido, o espectro do composto *1-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)* será discutido a seguir. Na **figura 9** pode-se visualizar o singlete referente ao próton do triazol com deslocamento em 8,0 ppm (H7) e relativamente integrado para 1 hidrogênio, posterior a esse sinal é possível ver quatro dupletos integrados relativamente para 2 hidrogênios cada um, na faixa de 7,8 a 7,3 ppm, sendo dois dupletos referente ao anel aromático do grupo tosilato (H2/3 e H4/5) e os dois restantes se referem aos hidrogênios do grupo fenila ligado ao nitrogênio número 1 do anel triazólico (H8/9 e H10/11).

Figura 9. Espectro de ¹H RMN do composto *1-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-4-metil-(4-metilbenzenosulfonato)* em CDCl₃.

No próximo sinal vemos o singlete referente ao metileno (H6) com deslocamento em 5,3 ppm e integrado para 2 hidrogênios, posterior a ele em campo mais alto verificamos outro singlete (H1) integrado para 3 hidrogênios podendo concluir se tratar do sinal referente a metila ligada ao anel aromático do grupo tosilato, indicando que esse passo reacional ocorreu com sucesso.

4.4 Síntese de bis-triazóis

Com base na metodologia proposta por Molander e Ham (2006); que visa a síntese de compostos 1,2,3-triazóis a partir de haletos orgânicos, são geradas, *in situ*, azidas orgânicas que posteriormente reagem com acetileno e catálise de cobre, formando o composto desejado em uma reação multicomponente.

A reação multicomponente preparada por Molander e Ham é realizada conforme mostra o **Esquema 29** e ocorre em duas etapas específicas.

Esquema 29. Síntese one-pot de triazol

Seguindo os preceitos propostos por esse trabalho, a metodologia foi empregada para a síntese de bis-triazóis a partir dos compostos 1,2,3-triazóis tosilados sintetizados na etapa anterior, pois sabe-se que o grupo Tosila é um bom grupo de saída, assim como alguns haletos, sendo mais eficiente nesse caso que os próprios haletos (LE BRIS *et al.*, 2009).

Para essa metodologia foram empregados unicamente acetilenos terminais obtidos de fontes comerciais.

A primeira etapa é a formação da azida orgânica *in situ* a partir de uma substituição nucleofílica realizada pela azida de sódio (inorgânica) eliminando o grupo tosila. Após a confirmação da formação da azida orgânica *in situ*, é adicionado o acetileno seguido do cobre conforme mostra o **esquema 30**, com o decorrer do tempo é possível notar mudança de cor do meio reacional indicando a ocorrência da reação, que é confirmada por TLC com o surgimento

de uma mancha mais polar que o material de partida, e após isso foi iniciado os procedimentos de extração, purificação e caracterização dos compostos

Esquema 30. Síntese de bis-1,2,3-triazol

Ao verificar a efetividade da reação foi realizada uma bateria de testes envolvendo solventes, catalisadores e a estequiometria da reação a fim de otimizar e padronizar as condições reacionais tornando eficiente a síntese dos compostos desejados.

O primeiro teste foi o de catalisadores e com base nisso alguns testes foram realizados na promoção da reação de formação do segundo anel triazólico e o resultado obtido está expresso na **tabela 6**.

Tabela 6. Triagem de catalisadores.

Item	Catalisadores	Rendimento (%)
a	CuSO ₄	64
b	Cu(OAc) ₂	-
c	CuCN	80
d	CuBr	64
e	CuCl	38
f	CuI	77
g	-	-

Em face dos resultados obtidos foi possível evidenciar que o Cu(OAc)₂ não chegou a formar o produto desejado, fato esse explicado pela ausência de um agente redutor no meio reacional, portanto, foi decidido por utilizar como promotor o CuI (item f), apesar do mesmo não ter proporcionado o maior

rendimento como o CuCN (item c). A diferença entre o CuCN e o Cul encontram-se muito próximas, e como o Cul é mais barato e mais seguro foi escolhido para ser utilizado em todas as futuras reações.

Após a definição do catalisador a ser utilizado, passou-se ao teste do solvente, verificando qual proveria um melhor rendimento na formação do segundo anel triazólico e o resultado obtido está expresso na **tabela 7**.

Tabela 7. Triagem de solventes

Item	Solvente	Rendimento (%)
a	THF	Traços
b	MeOH	12
c	1,4-Dioxano	-
d	DMF	77
e	Acetonitrila	20

Os testes indicaram que o melhor solvente a ser utilizado seria o DMF (item d), por possuir um maior coeficiente de solubilização dos reagentes utilizados no meio reacional proporcionando assim um maior rendimento.

Depois de determinar o catalisador e o solvente, iniciaram-se os estudos da estequiometria do catalisador a ser utilizado para promover as reações de maneira eficaz e os resultados estão expressos na **tabela 8**.

Tabela 8. Triagem da estequiometria de catalisadores.

Item	CuI (equiv)	Rendimento (%)
a	1,0	77
b	0,5	41
c	0,1	30
d	0,05	31

Com base nos valores obtidos, foi visto que a melhor condição a ser utilizada é tendo como promotor da reação o CuI com 1 equivalente, visto que há uma diferença muito grande no resultado quando é utilizado 0,5 equivalente, não compensando assim a sua redução. Foi decidido também que o melhor o solvente era o DMF, pois apresentou melhor rendimento frente aos comumente utilizados em síntese orgânica como o THF.

Outro teste também foi aplicado abordando a variação da forma de fornecimento de energia para o meio reacional, ou seja, a agitação magnética mostrou-se mais eficiente para essa metodologia quando comparada ao microondas e ao próprio ultrassom, vale ressaltar que a diferença para o ultrassom não foi discrepante, sendo igual a 5%, diferente do que ocorreu com o microondas em que foram abordadas duas propostas de síntese.

No caso do microondas foram abordadas duas propostas de síntese, a primeira abordagem foi realizar a reação em duas etapas e a segunda *one pot*, ou seja, todos os reagentes foram adicionados de uma vez sem separação de etapas e ambas apresentaram respectivamente 35% e 12% de rendimento, justificando assim a escolha pela agitação magnética.

Depois de definir a melhor metodologia para síntese dos compostos foi dado início a preparação dos compostos bis-triazólicos não descritos na literatura utilizando os acetilenos terminais expressos na **tabela 9** e os produtos obtidos seguem na **tabela 10**.

Tabela 9. Acetilenos terminais utilizados na preparação de bis-triazóis.

Item	Acetilenos
a
b
c
d

Tabela 10. Síntese de bis-1,2,3-triazóis.

Item	Produto	Rendimento (%)	Item	Produto	Rendimento (%)
a		63	n		80
b		64	o		77
c		51	p		63
d		69	q		50

Continuação da tabela 10.

Item	Produto	Rendimento (%)	Item	Produto	Rendimento (%)
e		79	r		42
f		60	s		76
g		72	t		54

Continuação da tabela 10.

Item	Produto	Rendimento (%)	Item	Produto	Rendimento (%)
h		60	u		58
i		92	v		61
j		64	w		49
k		81	x		60

Continuação da tabela 10

Item	Produto	Rendimento (%)	Item	Produto	Rendimento (%)
l		62	y		62
m		66	z	-	-

Interessante notar que as reações de preparação dos bis-triazóis ocorreram sem a necessidade do uso de uma base como o PMDETA. Pode-se supor que a azida orgânica gerada *in situ* possui uma reatividade maior se comparada às utilizadas inicialmente para a preparação dos primeiros 1,2,3-triazol, não necessitando assim da base e levando a formação do produto desejado e com bons rendimentos. Também não foi observada a interferência de grupos que alteram estericamente e eletronicamente, ou seja, a reação não se mostrou sensível a efeitos eletrônicos provenientes dos substituintes do anel aromático, por exemplo, anel aromático neutro **5i**, substituído com grupo retirador de elétrons **5o** e doador de elétrons **5s** forneceram os respectivos produtos em rendimentos similares. Mostrando que essa é uma metodologia interessante para a síntese de compostos bis-triazólicos.

Na **figura 10** é possível verificar o espectro do composto 1-(4-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil evidenciando a formação do produto desejado através dos sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, é possível verificar um duplete, relativamente integrado para 2 hidrogênios e com deslocamento em 8,4 ppm (H10/11), posterior a ele encontramos um singleto integrado para 1 hidrogênio e com deslocamento em 8,2 ppm (H7), sendo esse sinal referente ao hidrogênio ligado ao carbono do anel triazólico diretamente ligado ao grupo fenil. Em seguida é possível verificar outro duplete (H8/9) relativamente integrado para 2 hidrogênios e com deslocamento em 7,9 ppm.

Figura 10. Espectro de ^1H RMN do composto 1-(4-nitrofenil)-1,2,3,7,8,9-bis-triazol-10-butil em CDCl_3 .

Em 7,5 ppm é possível visualizar a ocorrência de um segundo singleto (H5), referente ao hidrogênio ligado no carbono do segundo anel aromático, mais próximo do grupo alquílico, e relativamente integrado para 1 hidrogênio evidenciando a formação da estrutura desejada.

Posterior a esses sinais é visualizado o singlete (H6) com deslocamento em 5,7 ppm, e relativamente integrado para 2 hidrogênios, indicando o metileno da molécula situado entre os anéis triazólicos.

Em 2,7 ppm é possível constatar o tripleto formado pelos prótons do carbono alquílico mais próximo ao anel triazólico (H4) e relativamente integrado para 2 hidrogênios, seguido dos multipletos (H3 e H2) integrado relativamente para 2 hidrogênios cada e por último tripleto com deslocamento em 0,9 ppm e relativamente integrado para 3 hidrogênios (H1).

A partir desse espectro mostrado na **figura 10** obtivemos a constatação de que ocorreu a formação do produto em questão, validando assim todos os procedimentos realizados.

Conforme observado que a metodologia é eficiente para síntese de compostos bis-triazólicos, decidiu-se então por sintetizar compostos com três anéis utilizando a mesma técnica.

Esquema 31. Síntese de compostos tris-triazóis.

Tendo como base a metodologia anterior duas estruturas foram sintetizadas contendo três anéis triazólicos e o resultado está expresso na **tabela 11**.

Tabela 11. Compostos Tris-triazólicos.

Item	Produto	Rendimento (%)
a		50
b		45

A síntese foi efetiva na obtenção dos compostos desejados, mas uma queda no rendimento é observada, mas ainda assim essa metodologia permite continuidade em estruturas poliméricas de heterociclicos triazólicos como é o caso do item b, pode ser colocado em uma nova reação e assim gerar compostos com quatro ou mais anéis triazólicos, tornando assim essa rota muito interessante.

4.5 Monitoração por infravermelho da síntese de bis-triazóis.

Como parte da otimização do estudo das estruturas sintetizadas, outro experimento foi realizado, nesse caso, a técnica empregada de monitoração em tempo real do meio reacional, nesse caso, a monitoração *in situ* por infravermelho (Stefani, Canduzini, Manarin, 2011).

Para a realização desse experimento foi utilizado o equipamento ReactIR[®], fabricado pela Mettler Toledo e sua aplicação consiste em imergir uma sonda ao meio reacional, que fornece espectros de infravermelho com as características da reação enquanto os procedimentos vão sendo executados (Payette, Yamamoto, 2008).

Antes de iniciarmos os procedimentos de monitoramento o aparelho é calibrado, depois realizado o branco dos reagentes e solvente utilizados para facilitar a interpretação dos resultados. Na **figura 8** é possível visualizar os espectros de infravermelho do material de partida dissolvido em DMF.

Figura 11. Padrões dos reagentes utilizados no experimento de infravermelho

Após a preparação dos padrões foi iniciada a síntese monitorada *in situ* pelo ReactIR®, observou-se que antes da adição da azida é possível visualizar um sinal na frequência de 1178 cm^{-1} que está relacionado ao estiramento vibracional da sulfona (SO_2) do grupo tosila e que após a adição da azida de sódio o sinal desaparece em função das mudanças na estrutura do meio reacional como é possível ver na **Figura 12**.

Figura 12. Sinais referentes ao estiramento vibracional da sulfona.

Com esse monitoramento é possível verificar que a substituição com a azida é efetiva, sem a necessidade de aquecimento como a proposta de Molander e Ham (2006); e com um tempo reacional relativamente curto. Em vista dos resultados obtidos toda a preparação foi otimizada, visto que não era necessário esperar um longo tempo reacional para geração da azida orgânica *in situ* e confirmando a formação da mesma.

Como mostra a **figura 13**, foi possível observar que após a substituição é possível visualizar um sinal em 2102 cm^{-1} que está relacionado ao estiramento vibracional dos N_3 indicando a formação da azida triazólica permitindo a continuidade do método.

Figura 13. Formação e consumo da azida triazólica.

Em uma segunda etapa, após a constatação da formação da azida, foi adicionado o fenilacetileno e o iodeto de cobre, verificando-se que rapidamente o sinal referente a azida triazólica foi desaparecendo de acordo com o consumo do reagente. Como é possível ver na **Figura 13**, o surgimento e o consumo da azida, juntamente com o surgimento de um sinal em 756 cm^{-1} . Abaixo segue a **figura 14** mostrando os sinais em relação ao tempo de todo o experimento e o sinal referente a formação do bis-triazol.

Figura 14. Relação tempo e reatividade do experimento

Com esse experimento podemos concluir que a síntese é efetiva sem a necessidade de aquecimento, como a metodologia de Molander e Ham para o provimento da reação. Assim sendo não há a necessidade de um tempo maior e os dados espectroscópicos ainda mostraram a formação dos produtos intermediários e final, mostrando ser uma boa alternativa para definição da formação dos compostos e análise de todo o comportamento reacional dos reagentes.

4.6 Aplicabilidade biológica

Conforme mencionado nessa monografia, os compostos triazólicos possuem um vasto campo de aplicação, principalmente no que tange a atividade farmacológica. O mesmo possui também diversidade de atividade biológica em função de suas características e por apresentar resistência a reações de oxidação, redução e hidrólise (Declerck, et al. 2009).

A importância dos compostos triazólicos na química medicinal é incontestável. Diferente de outros azaheterocíclicos, não sofrem protonação no pH fisiológico em função de sua baixa basicidade, possuem ainda a facilidade de realizar ligações de hidrogênio intermoleculares. O estudo de triazóis vem sendo constantemente explorado no que tange ao seu uso como um potente agente antibacteriano (Pore, Agalave, Vandana, 2011).

Visando isso focamos o estudo para sua aplicação biológica. Nesse caso, as estruturas foram colocadas frente a fungos para verificar se os compostos sintetizados nesse trabalho possuem atividade e possam futuramente serem utilizados. Foi realizado um trabalho em colaboração com a professora Ana Bertucci da Universidad de La Republica, Uruguai, com o teste de inibição de crescimento das cepas *Candida albicans* (ATCC 90028), *Candida parasilopsis* (ATCC 22019), *Aspergiullus nigger*, *Aspergillus flavus*, o resultado está expresso na **tabela 12**

Tabela 12. Resultados dos testes de inibição do crescimento fúngico.

Item	Produto	Ca	Cp	An	Af	Item	Produto	Ca	Cp	An	Af
1	5v	-	-	-	-	2	5e	-	-	-	-
3	5f	-	-	-	-	4	5i	+	-	+	-
5	5w	-	-	-	-	6	5u	+	+	+	+
7	5k	-	-	-	-	8	5j	-	+	-	-

Ca = *Candida Albicans*, Cp = *Candida parasilopsis*, An = *Aspergillus niger*, Af = *Aspergillus flavus*

Continuação da tabela 12

Item	Produto	Ca	Cp	An	Af	Item	Produto	Ca	Cp	An	Af
9	2g	+	+	+	+	10	2a	+	+	+	+
11	2b	+	+	-	-	12	2c	-	-	-	-
13	2l	-	-	-	-	14	2k	-	-	-	-

Ca = *Candida Albicans*, Cp = *Candida parasilopsis*, An = *Aspergillus niger*, Af = *Aspergillus flavus*

A **tabela 12** expressa os resultados obtidos com essas estruturas, ou seja, determina quais produtos foram ativos na inibição do crescimento das cepas fúngicas. Nesse caso podemos concluir que as estruturas dos itens 4,6,9,10 foram ativas na inibição do crescimento da cepa *Candida albicans*. Já a estrutura 8 se mostrou inativa para a cepa anterior, mas a única que mostrou atividade frente a *Candida parasilopsis*.

Os produtos dos itens 6,9,10 se mostraram ativos contra a cepa *Aspergillus niger* e *Aspergillus flavus*, mas a estrutura do item 4 se mostrou ativo somente para última cepa em questão.

Nas figuras abaixo estão expressos os halos de inibição das estruturas para todas as cepas estudadas.

Figura 15. Imagem do teste com a cepa *Candida albicans*

É possível ver na **figura 15** como resultado e análise do teste os halos de inibição dos itens 4,6,8,9,10 mostrando que onde essas estruturas estavam presentes ocorreu um impedimento do crescimento da cepa fúngica. Abaixo na **figura 16** temos mais um teste, nesse caso utilizando a cepa *Aspergillus niger* onde é possível verificar os halos de inibição dos itens 4,6,9,10.

Figura 16. Imagem do teste com a cepa *Aspergillus niger*

Através desses testes podemos ver uma inibição mais pronunciada de alguns compostos, mostrando-se mais ativos que outros. A partir dos resultados obtidos, podemos de início, concluir que os compostos são biologicamente ativos, impedindo o crescimento das cepas fúngicas analisadas, mas prematuro concluir que poderão ser utilizadas, pois ainda dependerá de uma nova série de testes e avaliações.

Considerações finais e conclusões

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Baseado nos objetivos propostos para o presente trabalho vale ressaltar alguns aspectos importantes.

De acordo com a proposta inicial de síntese de compostos heterocíclicos 1,2,3-triazóis ligados com hidroxilas pela metodologia proposta por Sharpless utilizando os preceitos de “Click-chemistry” foi possível obter estruturas em bons rendimentos, sendo estes compostos os principais materiais de partida para as sínteses posteriores, como essas moléculas já são descritas pela literatura, nenhum estudo mais aprofundado a respeito de síntese será explorado apenas a sua aplicabilidade biológica.

Com os materiais de partida obtidos na primeira etapa do projeto, foi iniciado a segunda etapa proposta para o trabalho sendo a substituição de uma hidroxila por um grupo tosila, sendo essa etapa intermediária e fundamental para a continuidade das reações.

A última etapa proposta para o trabalho foi a síntese de estruturas que não foram descritas na literatura, por uma rota não utilizada para esse fim, contendo dois anéis triazólicos gerando uma série de compostos cujo trabalho foi publicado em 2011 na revista *Tetrahedron Letters*. Nessa etapa reacional foi preparada uma reação multicomponente que funcionou muito bem gerando produtos com rendimentos considerados bons. Ao utilizar reações multicomponentes, vale ressaltar que a mesma leva a uma economia de etapas reacionais gerando menos perda e economia de átomos, sendo essa uma proposta bem aceita atualmente e muito bem vista por grandes empresas.

Como os compostos heterocíclicos e nesse caso em específico os triazóis estão presentes em inúmeros produtos que possuem atividade biológica, e não são encontrados na natureza é de grande valia o estudo de rotas alternativas para síntese de novas estruturas que podem ser utilizadas como blocos construtores para outros compostos e que o estudo pode levar ao desenvolvimento de novas moléculas com espectro de aplicabilidade maior, validando assim a importância de seu estudo.

Por último foi realizado ensaio biológico para determinar a funcionalidade das estruturas, nesse caso foi realizado testes preliminares com algumas cepas fúngicas que comumente são responsáveis por doenças de pele e o resultado obtido é que algumas das estruturas testadas se mostraram efetivas na inibição do crescimento fúngico e com isso será dada continuidade nos trabalhos biológicos para verificar sua promissora aplicabilidade.

Com esse trabalho concluímos que o projeto em questão foi efetuado com sucesso, gerando as estruturas almejadas por uma metodologia já conhecida, mas até então não utilizada para esse propósito, com isso é possível mostrar a grande importância e também a possibilidade de aplicabilidade do trabalho em questão.

Referências

6. REFERÊNCIAS

ACKERMAN, L; POTUKUCHI, H, K; LANDSBERG, D; VICENTE, R; **Organic letters**, 10, p. 3081-3084, 2008.

ALONSO, F; MOGLIO, Y; RADIVOY, G; YUS, M; **Journal of organic chemistry**, 76, p. 8394-8405, 2011

AIZPURUA, J, M; AZAINE, J; FRATILA, R, M; BALENTOVA, E; AIZPURUA, M, S; MIRANDA, I, I; **Organic letters**, 12, p. 1584-1587, 2010

CHEN, X, L; YUAN, J, W; QU, L, B; QU, Z, B; LIU, X, Q; KE, D,D; **Journal of the chinese chemical society**, 58, p. 24-30, 2011.

CROWLEY, J, D; KILPIN, K, J; GAVEYT, E, L; MCADAM, J, C; ANDERSON, C, B; LIND, S, J; KEEP, C, C; GORDON, K, C; **Inorganic chemistry**, 50, p. 6334-6346, 2011.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The chemistry of heterocycles: structure, reactions, synthesis and Applications**, 2^o ed., Wiley-VCH, 2003.

FELDMAN, A, K.; COLASSON, B.; FOKIN V.V. **Organic letters**, 6(22), p. 3897-3899, 2004.

FIANDANESE, V.; BOTTALICO, D.; MARCHESE, G.; PUNZI, A.; CAPUZZOLO, F. **Tetrahedron**, 65, p. 10573, 2009.

FOKIN, V, V; KWOK, S, W; FOTSING, J, R; FRASER, R, J; RODIONOV, V, O; **Organic letters**, 12, p. 4217-4219, 2010.

FOKIN, V, V; SHARPLESS, K, B; WHITING, M; TRIPP, J, C; LIN, Y; LINDSTROM, W; OLSON, A, J; ELDER, J, H; **Journal of medicinal chemistry**, 49, p. 7697-7710, 2006

FREITAS, L, B, O; RUELA, F, A; FERREIRA, G, R; ALVES, R, B; FREITAS, R, P; SANTOS, L, J; **Química nova**, 34, p. 1791-1804, 2011.

FRISCOURT, F.; BOONS, G.J. **Organic letters**, 12 (21), p. 4936–4939, 2010

GAUR, M; GOEL, M; SRIDHAR, L; ASHOK, T, D, S; PRABHAKAN, S; DUREJA, P; RAGHUMATHAN, P; ESWARANG, S, V; **Monatsh chemie**, 143, p. 283-288, 2012.

GERVORGYAN, V; SERIGEN, I, V; **Chemical society review**, 36, p. 1173-1193, 2007.

GONZALEZ, S.D; **Catalysis science and technology**, 1, p. 166-178, 2011

GUMRUKCUOGLU, N; UGRAS, S; UGRAS; H, I; CAKIR, U; **Journal of applied polymerscience**, 123, p. 2011-2019, 2011

HEIN, J. E.; FOKIN V.V. **Chemical society review**, 39, p. 1302–1315, 2010.

HONG LI, X.; ZHANG, R.Z.; ZHANG, X. Z. **Structure chemie**, 22, p. 577–587, 2011.

JOHANSSON J.R.; LINCOLN, P.; NORD, B.; KANN, N. **Journal of organic chemistry**. 76, p. 2355–2359, 2011.

KALLANDER, L, S; et al; **Journal of medicinal chemistry**, 48, p. 5644-5647, 2005

KAMAIRAJ, V. R.; SENTHIL, S.; KANNAN, P. **Journal of molecular structure**, 892, 210, 2008.

KANG, H; LEE, H, J; PARK, J, C; SONG, H; PARK, K, H; **Topics in catalysis**, 53, p. 523-528, 2010

KATRITZKY, A. R.; REES, C. W. **Comprehensive heterocyclic chemistry** – Five-membered rings with O, S or two or more N atoms, 1^oed., Vol. 4, Pergamon Press, 1984.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. **Angewandte chemie international edition.**, 40, p. 2004, 2001.

KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis**, Elsevier Academic Press: California, 1, p. 758, 2005.

LE BRIS, N.; BERNARD, H.; CHAMAS, Z.; HENDEL, H. **Synthetic communications**, 39, p.1992-2000, 2009.

MARZO, V; APPENDINO, G; BACCHIEGA, S; MINASSI, A; CASCIO, M, G; PETROCELLIS, L; **Angewandte chemie international edition**, 46, p. 9312-9315, 2007

MELO, J, O, F; DONNICI, C,L; AUGUSTI, R; FERREIRA, V, F; SOUZA, M,C; FERREIRA, M, L, G; CUNHA, A, C; **Química nova**, 29,3, p. 569-579, 2006

MOLANDER, G. A.; HAM, J. **Organic letters**, 8, p. 2767, 2006.

MORRISON, R.T.; BOYD R.N. **Organic chemistry**, 6^a ed., Presentice hall, 1992

NOLAN, S, P; LAMBERTI, M; FORTMAN, G, C; POATER, A; BROGGI, J; SLAWIN, A, M, Z; CAVALLO, L; **Organometallics**, 31, p. 756-767, 2012

PATRICK, G.L; **An introduction to medicinal chemistry**, 4^a ed, Oxford University, 2010.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**, Pergamon Press, Oxford, 1980.

PORE, V,S; AGALAVE, S, G; MAUJAN, S, R; **Chemistry asian journal**, 6, p. 2696-2718, 2011.

RAYMOND J. T.; KENICHI T.; PETER L.; BRETT H.; JUSTIN L. M.; JEAN M. J.; CRAIG J. H. **Journal of american chemical society**, 128, p. 12084-12085, 2006.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. **Angewandte chemie international edition**, 41, p. 2596, 2002.

RUPESE, M; ASHISH, P; NATH, P, S; **International journal of research in ayurveda e pharmacy**, 2, p. 1490-1494, 2011

SCHLEYER, P.R. **Chemical reviews**, 101(5), p. 1115-1117, 2001.

SHAO, C.; CHENG, G.; SU, D.; XU, J.; WANG, X.; HU, Y. **Advanced. synthesis catalysis**, 352, p. 1587–1592, 2010.

SHARPLESS, K. B. E V. V. FOKIN. **Journal of american society**, v.127, p. 210-216. 2005.

SILVA, F, C; SOUZA, M, C, B, V; FRUGULHETI, J, P; CASTRO, H, C; SOUZA, S, L , O; RODRIGUES, D, Q; SOUZA, A, M, T; ABREU, P, A; PASSAMANI, F;

RODRIGUES, C, R; FERREIRA, V, F; **Journal of medicinal chemistry**, 44, p. 373-383, 2009.

SILVA, F, C; SOUZA, M, C, B, V; FERREIRA, V, F; SABINO, S, J; ANTUNES, O, A, C; **Catalysis communication**, 5, p. 151-155, 2004

SINGH, G.; SHARMA, P.; DADHWAL, S.; GARG, P.; SHARMA, S.; MAHAJAN, N.; RAWAL S. **International journal of pharmaceutical research**, 3(2), p. 105-118, 2011.

SRINIVASAN R.; UTTAMCHANDANI, M.; YAO, S.Q. **Organic letters**, 8(4), p. 713-716, 2006.

STEFANI, H.A; CANDUZINI, H.A; MANARIN, F.G; **Tetrahedron letters**, 52, p. 6086-6090, 2011

STEFANI, H. A. **Introdução à química de compostos heterocíclicos**. 2009.

XIA,Y.; LI, W.; QU, F.; FAN, Z.; LIU, X.; BERRO, C.; RAUZY, E.; PENG, L. **Organic biomolecular chemistry**, 5, p. 1695, 2007

YAN, W.; WANG, Q.; CHEN, Y.; PETERSEN, J. L.; SHI, X. **Organic letters**, 12(15), p.3308-3311, 2010.

WANG, K; BI, X; XING, S; FANG, Z; MING, X; ZHANG, Q; LIU, Q; JI, Y. **Green chemistry**, 13, p. 562-565, 2011.

ZARCHI, M.A.K; NABAEI, R.; BARANI, S.; **Journal of applied polymer science**, 123, p. 788-795, 2012.

ZHU, W.; MA, D.; **Chemical communications**, p. 888-889, 2004.

Espectros

Espectro RMN ¹H do composto 2a em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2a em CDCl₃ a 75 MHz.

Espectro RMN ¹H do composto 2b em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2b em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ^1H do composto 2c em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 2d em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2d em DMSO-d₆ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 2e em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2e em DMSO-d₆ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 2f em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2f em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 2h em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2h em DMSO-d₆ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 2i em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2i em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 2j em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2j em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 2I em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2I em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 2m em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 2m em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 3b em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 3b em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 3d em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 3d em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 3g em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 3g em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 3h em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 3h em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 3j em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 3j em CDCl₃ a 75 MHz

167.8778
146.2081
142.4349
134.4403
132.8838
130.9066
130.0145
128.8260
128.0232
127.8465
125.9437
125.8337
62.8214
29.5637
21.1835

Cc1ccc(cc1)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C

Espectro RMN ^{13}C do composto 3I em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 3n em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 3n em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5a em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5a em DMSO-d₆ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5b em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5b em DMSO-d₆ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5c em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5c em DMSO-d₆ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5e em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5e em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5f em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5f em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5h em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5h em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5i em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5i em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5j em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5j em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5I em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5I em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ^1H do composto 5m em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro RMN ^{13}C do composto 5m em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5n em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5n em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5p em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5p em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5q em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5p em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5s em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5s em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5t em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5s em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5u em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5u em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5w em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5w em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5x em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5x em CDCl₃ a 75 MHz

Espectro RMN ¹H do composto 5y em CDCl₃ a 300 MHz

Espectro RMN ¹³C do composto 5y em CDCl₃ a 75 MHz