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

Funcionalização do 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal com sais de organotrifluoroboratos de potássio, e reações de *click chemistry* para a geração e funcionalização de triazóis

Nathália Cristina da Silva e Silva

Dissertação para obtenção do grau
de MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo
2013

Nathália Cristina da Silva e Silva

Funcionalização do 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal com sais de organotrifluoroboratos de potássio, e reações de *click chemistry* para a geração e funcionalização de triazóis

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dr. Hélio Alexandre Stefani
Orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Dedico este trabalho principalmente a meus pais e irmão, que sempre estiveram ao meu lado, apoiaram-me em todas as horas e permitiram a realização deste sonho. Mãe, você foi muito mais que uma amiga! Pai, meu porto seguro... Essa conquista é de vocês.

Ao Alexandre, meu amado, ao seu lado não existe tristeza e nem mágoa. Com você vivo os dias mais felizes da minha vida. Obrigada pelo apoio, paciência e conforto nos momentos necessários que só você é capaz de identificar. Essa dissertação é sua também.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por Sua presença constante na minha vida, e por mostrar que o Seu tempo é o certo.

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

Ao Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani pela oportunidade.

Ao Fernando pela orientação no processo de aprendizagem inicial e pela disposição em ajudar sempre.

À Flávia pela orientação, ajuda, paciência e amizade, que foram essenciais durante todo este tempo.

À Daiana e Hugo pela amizade e apoio nesse período que passamos juntos.

A todos os amigos que passaram no laboratório durante esses anos: Gonzalo, Jesus, Mônica, Rafael, Aline, Bruno, Carol, Evelyn e Alex pela amizade, conhecimentos compartilhados e ótima convivência. Ao Prof. Diogo e colegas de laboratório Ana Dionéia, Hugo, Adrieli, Camila, Marcela, Natanael, Ricardo e Jú.

À Prof. Dra. Carlota Rangel pelos conselhos, pela amizade, e principalmente pelos conselhos nos momentos difíceis.

À Elaine e a todos os funcionários da secretaria de pós-graduação.

A minha família que sempre me acolheu, apoiou e torceu por mim: meus avós João, Osmarina e Euridice. Vocês são maravilhosos!

Aos meus amigos que sempre ofereceram uma palavra de apoio e carinho: Laiza, Vito, Carol Montenegro, Raphael Mendes, Nívia, Hany, Marcelo e Clau.

À minha ex-chefe do Ambesp, Ana Rachel, pela amizade e conhecimentos transmitidos, que saudades daquela época. Você é demais.

A todos que não foram citados, mas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

“Todas as riquezas do mundo não valem um bom amigo.”

Voltaire

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Abreviaturas.....	xiii
Resumo.....	xvii
Abstract.....	xix
 <i>Introdução</i>	
1. COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS E NÃO AROMÁTICOS.....	01
2. GLICOSÍDEOS.....	03
3. COMPOSTOS DE ORGANOSELÊNIO.....	04
4. ANÉIS TRIAZÓLICOS.....	05
OBJETIVOS.....	09
 <i>Capítulo 1: Carboidratos e Seleno-carboidratos</i>	
1. QUÍMICA DE CARBOIDRATOS.....	13
2. PREPARAÇÃO DOS C-GLICOSÍDEOS.....	15
2.1 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A ELETRÓFILOS ANOMÉRICOS.....	15
2.2 ADIÇÃO DE ELETRÓFILOS A CARBÂNIONS ANOMÉRICOS.....	17
2.3 RADICAIS GLICOSÍDICOS.....	18
2.4 CATALISADORES DE PALÁDIO.....	19
3. SELENO-CARBOIDRATOS	21
 <i>Capítulo 2: Triazóis</i>	
4. TRIAZÓIS.....	24
5. PRINCIPAIS SÍNTESES DO NÚCLEO TRIAZÓLICO.....	25
5.1 CICLOADIÇÃO AZIDA-ACETILENO CATALISADA POR COBRE.....	25
5.2 CICLOADIÇÃO AZIDA-ACETILENO EM IRRADIAÇÃO DE ULTRASSOM.....	26

5.3 TRIAZÓIS 1,5-DISSUBSTITUÍDOS.....	28
5.4 REATIVIDADE DO ANEL TRIAZÓLICO.....	29
Capítulo 3: Materiais e Métodos	
6. MATERIAIS.....	33
6.1 REAGENTES E SOLVENTES.....	33
6.2 EQUIPAMENTOS.....	33
7. MÉTODOS.....	34
7.1 OBTENÇÃO DO ETINILTRIMETILSILILTRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO (2).....	34
7.2 OBTENÇÃO DO ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-ACETOXI-6-((TRIMETILSILIL)ETINIL)-3,6-DIIDRO-2 <i>H</i> -PIRAN-2-IL)METIL ACETATO (3 <i>A</i>).....	35
7.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE CAACU (4 <i>A-H</i>).....	36
7.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A METANÓLISE (5 <i>A-H</i>).....	40
7.5 OBTENÇÃO DO (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-(MESITIOXIMETIL)-6-(1-FENIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-IL)-3,6-DIIDRO-2 <i>H</i> -PIRAN-3-OL (6).....	44
7.6 PROCEDIMENTO PARA A REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO COM SELENOLATO DE SÓDIO.....	45
7.7 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO TELUROACETILENO (12).....	47
7.8 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO TRIAZOL 1,4,5-TRISSUBSTITUÍDO (13).....	48
7.9 PROCEDIMENTO PARA A TROCA Te/Li SEGUIDA DE CAPTURA PELO ELETRÓFILO.....	49
Capítulo 4: Resultados	
8. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	55
Capítulo 5: Considerações Finais	
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
Espectros.....	75
Anexos.....	111

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Fármacos que contêm anéis heterocíclicos.....	01
Figura 2. Fármacos que contêm anéis heterocíclicos aromáticos e não aromáticos.....	02
Figura 3. Exemplos de unidades furanosídicas e piranosídicas presentes em carboidratos.....	02
Figura 4. Fármacos que contêm carboidratos em sua estrutura.....	03
Figura 5. Formas anoméricas do metil- <i>D</i> -glicosídeo.....	03
Figura 6. Fármaco com selênio em sua estrutura.....	04
Figura 7. <i>O</i> - e <i>C</i> -Glicosídeos.....	14
Figura 8. <i>C</i> -Glicosídeos com importância biológica.....	14
Figura 9. (+)-Varitriol.....	16
Figura 10. <i>C</i> -Glicosilação.....	17
Figura 11. Seleno-xilano-furanosídeo com potencial atividade antioxidante.....	22
Figura 12. Formas tautoméricas dos anéis 1,2,3- e 1,2,4-triazol.....	24
Figura 13. Fármacos que contêm anéis 1,2,4-triazólicos.....	24
Figura 14. Compostos importantes que contêm anéis 1,2,3-triazólicos...	25
Figura 15. Estrutura molecular do composto 4d	59
Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H em CDCl ₃ , a 300 MHz do composto 4e	60

Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 , a 75 MHz do composto 4e	61
Figura 18. Massa de alta resolução do composto 4e	62
Figura 19. Espectroscopia de infravermelho.....	63
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto 14b	70
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 , a 75 MHz do composto 14b	71

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Reação de cicloadição.....	57
Tabela 2. Remoção das acetilas.....	64
Tabela 3. Otimização da troca Te/Li.....	67
Tabela 4. Reação de troca Te/Li seguida de captura por eletrófilo.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etila	
AIBN	Azobisisobutílnitrila
AL	Ácido de Lewis	
Ar	Arila	
Bn	Benzila
BF₃.OEt₂	Dietileter de trifluoreto de boro	
CAACu	Cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre	
Cp	Ciclopentadienila	
Cp*	Pentametilciclopentadienila	
d	Dubleto	
dd	Duplo dubleto	
ddd	Duplo duplo dubleto	
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetil sulfóxido deuterado	
DNA	Ácido desoxirribonucleico	
Eq.	Equivalente	
EtOH	Etanol	

Hz	Hertz	
<i>J</i>	Constante de acoplamento	
LG	Leaving group	
m	Multipeto	
MIDA	Ácido <i>N</i> -metiliminodiacético
M.O.	Microondas	
m.p.	Material de partida	
MsCl	Cloreto de mesila
NBD	Diciclo[2,2,1]hepta-2,5-dieno
OTf	Triflato
p.f.	Ponto de fusão	
Ph	Fenila	
Piv	Pivaloila
PMDETA	1,1',4,7,7'-pentametildietilenetriamina
ppm	Partes por milhão	
Py	Piridina
q	Quarteto	
qn	Quinteto	

R	Grupamento orgânico
RBF₃K	Organotrifluoroborato de potássio
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13

s Singleto

sx sexteto

t Tripleto

TBS *Tert*-butildimetilsilil

td Tripleto de dubletos

t.a. Temperatura ambiente

TBAF Fluoreto de tetra-*n*-butilamônio

td Triplo dubleto

THF Tetrahidrofurano

TMS Trimetilsilano

Tol Tolueno

TsCl Cloreto de tosila

α Alfa

β

Beta

 δ

Deslocamento químico

Silva, N. C. S. **Funcionalização do 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal com sais de organotrifluoroboratos de potássio, e reações de *click chemistry* para a geração e funcionalização de triazóis.** 2012. p. 102. [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

No presente trabalho, foi desenvolvida uma metodologia sintética para a funcionalização de um monossacarídeo derivado da *D*-glicose através do Rearranjo de Ferrier, utilizando-se um sal de organotrifluoroborato de potássio como nucleófilo. Em seguida, foi feita a reação de cicloadição azida-acetileno com cobre, através de estratégias simples e eficientes, que seguem a filosofia da *click chemistry*, permitindo a preparação de uma série de compostos com grande diversidade estrutural, possuindo dois anéis heterocíclicos e diversos substituintes, com promissora atividade biológica. Dando continuidade ao projeto, foi feita a metanólise dos grupamentos acetila, com carbonato de potássio e metanol.

Assim, as novas moléculas adquirem maior hidrofilicidade e podem ser enviadas para novos testes biológicos, para fins de comparação com as anteriores. A partir dos compostos desprotegidos, foi feita a mesilação seletiva da hidroxila primária do açúcar e a substituição com selenolato de sódio, com a obtenção de selenocarboidratos inéditos.

Em uma segunda etapa do trabalho, exploramos a reatividade do núcleo triazólico, com a reação de troca Te/Li seguida de captura por eletrófilo. O material de partida foi sintetizado a partir do fenil acetileno.

Com o triazol telurado em mãos, partimos para as reações de troca e captura por eletrófilo. Utilizamos diferentes tipos de eletrófilos, como aldeídos, cetonas, iodetos, dentre outros.

Palavras-chave: 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal. Organotrifluoroboratos. 1,2,3-Triazóis. *Click chemistry*. Troca Te/Li.

Silva, N. C. S. **Functionalization of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal with potassium organotrifluoroborate salts and click chemistry reactions for the generation and functionalization of triazoles.** 2012. p. 102. [Monografia para apresentação do Exame de Qualificação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos - Área de Insumos Farmacêuticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

ABSTRACT

We developed a synthetic methodology for the functionalization of a monosaccharide derived from *D*-glucose, using the Ferrier rearrangement with a potassium organotrifluoroborate salt as the nucleophile. This way, a series of compounds with high structural diversity and two heterocyclic rings having different substituents were produced, using the azide-acetylene cycloaddition reaction. Through this simple and efficient methodology, that follows the “click chemistry” philosophy, we could synthesize molecules with promising biological activity. Continuing the project, we performed the methanolysis of the acetyl groups, with potassium carbonate and methanol. Thus, the new molecules become more hydrophilic and could be sent to new biological tests, for a comparison with the previous ones.

From the deprotected compounds, we were able to mesylate the primary hydroxyl and substitute it with sodium selenolate, obtaining novel selenium-carbohydrates.

In a second part of our work, we were able to exploit the triazole reactivity through the Te/Li exchange reaction followed by the electrophile capture. The starting material was obtained from phenyl acetylene.

With the telurate in our hands, we set out to the exchange reactions, using several types of electrophiles, such as aldehydes, ketones, iodide, among others.

Key-words: 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal. Organotrifluoroborates. 1,2,3-Triazole. Click chemistry. Te/Li exchange.

1. COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS E NÃO AROMÁTICOS

Os compostos heterocíclicos são moléculas orgânicas presentes em diversos campos da natureza, e são de extrema relevância para a indústria farmacêutica na pesquisa de novos medicamentos. Além de estarem presentes em pelo menos 55% das publicações em artigos científicos, eles fazem parte da maioria dos fármacos disponíveis comercialmente. Podemos observar alguns exemplos na Figura 1. Os heteroátomos mais comumente encontrados são o oxigênio, o nitrogênio e o enxofre, mas podem estar presentes também o boro, o silício, dentre outros.¹

Figura 1. Fármacos que contêm anéis heterocíclicos.

Esse tipo de composto pode ter caráter aromático ou não, sendo que os heterocíclicos aromáticos abrangem provavelmente dois terços dos compostos orgânicos pertencentes a essa classe. Na Figura 2, podemos verificar exemplos de fármacos com anéis heterocíclicos aromáticos e não aromáticos. Têm uma importância histórica na síntese de medicamentos, pois o primeiro antibiótico ativo sintetizado foi a sulfapiridina, e atualmente, podemos destacar também a importância do moxifloxacina.²

¹ Stefani, H. A. **Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

² Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. **Organic Chemistry**. Oxford: Oxford University Press, 2001.

Figura 2. Fármacos que contêm anéis heterocíclicos aromáticos e não aromáticos.

Como representantes importantes de heterocíclicos não aromáticos, podemos citar os carboidratos. Sua química é totalmente dependente desse tipo de heterocíclico, que são moléculas saturadas flexíveis. Todos os dissacarídeos e polissacarídeos contêm anéis de cinco ou seis membros com oxigênio como heteroátomo, como mostrado na Figura 3.³

Figura 3. Exemplos de unidades furanosídicas e piranosídicas presentes em carboidratos.

Esse tipo de composto também está presente em diversas preparações biologicamente ativas, como fármacos antibióticos⁴, antivirais⁵ e antitumorais⁶. Nessas classes de fármacos, podemos citar a kanamicina, a neomicina e a estreptomicina, e ainda, a daunomicina e a vidarabina, que são alguns dos fármacos ilustrados na Figura 4.

³ Quin, L. D.; Tyrell, J. A. **Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2010.

⁴ (a) Yin, J.; Linker, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2351. (b) Ritter T. K.; Wong, C-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3508.

⁵ (a) François, K. O.; Balzarini, J. *Medicinal Research Rev.* **2012**, 32, 349. (b) Balzarini, J.; François, K. O.; Laethem, K. V.; Hoorelbeke, B.; Renders, M.; Auwerx, J.; Liekens, S.; Oki, T.; Igarashi, Y.; Schols, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 1425.

⁶ (a) Lopez, M.; Trajkovic, J.; Bornaghi, L. F.; Innocenti, A.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Poulsen, S-A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1481. (b) Cipolla, L.; Peri, F.; Airolidi, C. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.* **2008**, 8, 92.

Figura 4. Fármacos que contêm carboidratos em sua estrutura

2. GLICOSÍDEOS

Tendo em vista a ampla aplicabilidade desses compostos, a funcionalização desse tipo de molécula é altamente desejável,⁷ sendo que, observando a estrutura dos compostos farmacologicamente ativos que contêm carboidratos, podemos notar que a porção furanosídica ou piranosídica é unida a outra porção através de ligações denominadas *glicosídicas*. Ou seja, o carboidrato (unidade glicona) é distinto da porção não-carboidrato (unidade aglicona), podendo ser formado um produto α ou β no C1 (Figura 5).

Figura 5. Formas anoméricas do metil-D-glicosídeo.

Os glicosídeos podem ser ligados pelo seu carbono anomérico pelo átomo de oxigênio (O-glicosídeo), nitrogênio (glicosilamina), enxofre (tioglicosídeo) ou

⁷ Longrenn, J. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 7, 1313.

carbono (C-glicosídeo). Este último é o principal responsável pela viabilização da química dos carboidratos, pois não é uma ligação facilmente hidrolisável.

É por isso que, o desenvolvimento de métodos brandos e seletivos para a C-glicosilação é de extrema importância, uma vez que permitem a formação de uma ligação carbono-carbono entre a posição anomérica de um carboidrato e uma cadeia lateral possuindo funcionalização adequada que permita elaborações posteriores do C-glicosídeo. A química e biologia desse tipo de glicosídeo estão atualmente em evidência, devido ao seu potencial como análogo de carboidrato resistente a processos metabólicos, o que é uma vantagem perante aos seus análogos oxigenados.⁸ Além disso, se encontram na estrutura de diversos produtos naturais,⁹ além de servirem como blocos construtores na síntese de compostos quirais.¹⁰

3. COMPOSTOS DE ORGANOSELÊNIO

Com o crescente interesse de nosso grupo em sintetizar moléculas biologicamente ativas, os compostos de organoselênio também surgem como uma alternativa importante, pois são utilizados na produção de diversos compostos comercialmente disponíveis. Temos como exemplo o Ebselen na Figura 6, fármacos muito estudados pela sua atividade antiinflamatória, antiviral e antibiótica.¹¹

Figura 6. Fármaco com selênio em sua estrutura.

⁸ Levy, D. E.; Tang, C., Eds. **The Chemistry of C-Glycosides**. Oxford: Pergamon, 1995. (b) Hanessian, S.; Lou, B. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4443.

⁹ (a) Nakata, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314. (b) Nicolaou, K. C.; Frederick, M. O.; Aversa, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7182.

¹⁰ (a) Postema, M. H. D. **C-Glycoside Synthesis**. CRC: Boca Raton, 1995 (b) Somsak, L. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81. (c) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545. (d) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press: Oxford, 1984. (e) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576.

¹¹ (a) Engman, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 274. (b) Back, T. **Organoselenium chemistry**. New York: Oxford University Press, 1999.

Esses compostos podem ser achados não só em produtos finais, mas também são úteis como intermediários em síntese orgânica, podendo ser uma ferramenta na formação de ligações C-C.¹² É importante ressaltar também que esse elemento possui propriedades antioxidantes, além de ser um micronutriente essencial para a nossa saúde.¹³

4. ANÉIS TRIAZÓLICOS

Outra subunidade farmacologicamente importante é o anel triazólico, cuja importância abrange muitas áreas da química, como a de materiais, polímeros e medicinal, sendo um importante grupo farmacofórico. Sua principal metodologia de síntese é a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre azidas e acetilenos, que é alvo de pesquisas desde a descoberta de Sharpless¹⁴ e Meldal¹⁵, em que a adição de uma fonte de cobre(I) diminui o tempo de reação e aumenta a regioseletividade, favorecendo a formação do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituídos. Desde então, a cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre (CAACu) mostrou-se útil em diversas áreas da ciência, como na de materiais,¹⁶ química de polímeros,¹⁷ nucleosídeos, nucleotídeos e modificação do ácido desoxirribonucleico (DNA),¹⁸ química medicinal,¹⁹ ligações biomoleculares²⁰

¹² Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

¹³ Hatfield, D. L. **Selenium: It's molecular biology and role in human health**. Massachusetts: Kluwer, 2001.

¹⁴ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

¹⁵ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

¹⁶ (a) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nystrom, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620. (b) Hanni, K. D.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240. (c) Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2848.

¹⁷ (a) Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338. (b) Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369.

¹⁸ (a) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207. (b) Gramlich, P. M. E.; Wirges, C. T.; Manetto, A.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8350. (c) Seela, F.; Pujari, S. S. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1629.

¹⁹ (a) Chen K.; Chen, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1227. (b) Wangler, C.; Schirmacher, R.; Bartenstein, P.; Wangler, B. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1092. (c) Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 715.

²⁰ (a) Song, C. X.; He, C. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, in press (DOI: 10.1021/ar2000502). (b) Uhlig, N.; Li, C. C. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1241. (c) Best, M. D. *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571. (d) Kitaoka, M.; Tanaka, Y.; Tada, Y.; Goto, M.; Miyawaki, K.; Noji, S.; Kamiya, N. *Biotechnol. J.* **2011**, *6*, 470. (e) Paredes, E.; Das Subha, R. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 125. (f) Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252.

dentre outras.²¹ Além disso, como já brevemente citado anteriormente, os 1,2,3-triazóis têm registros de atividades biológicas importantes, como anti-HIV,²² antitumoral,²³ antibiótica,²⁴ e inibidores da tuberculose,²⁵ glicosidase,²⁶ tirosinase²⁷ e serina hidrolase.²⁸

A estabilidade do núcleo triazólico se dá pela resistência a hidrólise, oxidação e redução, combinada com sua capacidade de participar de ligações de hidrogênio e interações dipolo. Sendo assim, não é surpresa que a síntese e reatividade desses compostos sejam objeto de pesquisa atualmente.²⁹

Neste trabalho, planejou-se o desenvolvimento de novas metodologias para a introdução de núcleos triazólicos e de selênio em uma unidade de carboidrato, além da exploração da reatividade do núcleo triazólico em si. De modo a situar o leitor, a presente dissertação está dividida da seguinte maneira: no Capítulo 1 será feita uma revisão da literatura sobre as principais metodologias de obtenção de C-glicosídeos e seleno-carboidratos. No Capítulo 2, a revisão de

²¹ Reviews: (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. (c) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrich Chim. Acta* **2007**, *40*, 7. (d) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249. (e) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (f) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.

²² (a) Da Silva, F. C.; De Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. O.; de Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 373. (b) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.

²³ Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Meek, T. D.; Hofmann, G. A.; Schulz-Pritchard, C. K.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G. F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5644.

²⁴ (a) Wang, X. L.; Wan, K.; Zhou, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631. (b) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. E.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.

²⁵ Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Da Silva, F. C.; De Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644.

²⁶ (a) Heightman, T. D.; Vasella, A.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 853. (b) Krulle, T. M.; Fuente, C. D.; Pickering, L.; Aplin, R. T.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3807. (c) Heightman, T. D.; Locatelli M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2190.

²⁷ Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.

²⁸ Adibekian, A.; Martin, B. R.; Wang, C.; Hsu, K. -L.; Bachovchin, D. A.; Niessen, S.; Hoover, H.; Cravatt, B. F. *Nature Chem. Biol.* **2011**, *7*, 469.

²⁹ (a) Dondoni, A. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 700. (b) Dedola, S.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1006. (c) Santoyo-Gonzalez, F.; Hernandez-Mateo, F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3449. (d) Dondoni, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3366. (e) Aragão-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9475.

literatura abordará a síntese e reatividade dos anéis triazólicos. No Capítulo 3, os materiais e métodos, e, no Capítulo 4, os resultados obtidos. Por fim, no Capítulo

Pela reação do 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal **1** com sal de organotrifluoroboratos de potássio ($R\text{-BF}_3\text{K}$) acetilênico, na presença de ácido de Lewis (AL) (Esquema 1), foi planejada a funcionalização desse carboidrato, empregando o Rearranjo de Ferrier;

Esquema 1

Com o *C*-alquinil glicosídeo em mãos, sintetizar diversos tipos de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, por meio da reação de CAACu, e a desproteção dos grupamentos acetila (Esquema 2).

Esquema 2

Para explorar ainda mais o potencial dos *C*-alquinil glicosídeos, ativar a hidroxila primária do carboidrato, e posteriormente, utilizar nucleófilos de selênio para promover a reação de substituição, formando seleno-carboidratos (Esquema 3).

Esquema 3

Em uma segunda etapa do trabalho, tivemos como objetivo explorar a reatividade da unidade triazólica. Primeiramente, realizar a síntese do telureto a partir do fenil acetileno (Esquema 4).

Esquema 4

Em seguida, obter o triazol trissubstituído na posição 1, 4 e 5, como material de partida (m.p.) nas reações de troca de Te/Li. Nessas reações, obter moléculas diversificadas, produtos da captura do intermediário obtido com aldeído, iodetos, dentre outros (Esquema 5).

Esquema 5

Revisão de Literatura

Capítulo 1: Carboidratos e Seleno-carboidratos

1. QUÍMICA DE CARBOIDRATOS

Dentre os compostos orgânicos mais conhecidos, estão os carboidratos, pelos quais Emil Fischer e seus estudantes foram os responsáveis pela elucidação da estrutura e da estereoquímica dos monossacarídeos em primeiro lugar.³⁰

Essas moléculas, unidas a uma cadeia lateral pelo seu carbono anomérico, sendo chamadas de glicosídeos, estão envolvidas em muitos processos de reconhecimento biológicos, como por exemplo, comunicação entre células,³¹ adesão bacteriana³² e viral,³³ transdução de sinal,³⁴ e respostas do sistema imune.³⁵ Esse tipo de comportamento imunológico, atualmente, vem levando ao desenvolvimento de pesquisas inovadoras para o desenvolvimento de vacinas antitumorais.³⁶

É impossível negar a importância dos glicosídeos e sua abundância na natureza, mas a sua comerciabilidade e síntese muitas vezes são restritas. Suas estruturas polihidroxiladas e instabilidade da ligação glicosídica, facilmente hidrolisável e mutável em condições ácidas, representam um desafio na química sintética. Essas limitações vêm sendo dribladas com o advento dos C-glicosídeos, formando uma nova geração de produtos contendo carboidratos. Esse tipo de glicosídeo é formado quando o átomo exocíclico da ligação glicosídica é o carbono (estruturas **32** e **33**) ao invés do oxigênio (estruturas **30** e **31**) (Figura 7).⁸

³⁰ Krishnaswamy, N. R. *Resonance*. **2011**, 16, 620.

³¹ (a) Boisson-Dernier, A.; Kessler, S. A.; Grossnik, U. *J. Experimental Botany*. **2011**, 62, 1581. (b) Luo, Y.; Barbault, F.; Gourmala, C.; Zhang, Y.; Maurel, F.; Hu, Y.; Fan, B. T. *J. Mol. Model.* **2008**, 14, 901.

³² (a) Killiny, N.; Rashed, A.; Almeida, R. P. P. *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, 78, 638. (b) Kunttu, H. M. T.; Jokinen, E. I.; Valtonen, E. T. *J. App. Microbiology*. **2011**, 111, 1319. (c) Kovacevic, M.; Barisic, L.; Ribic, R.; Perokovic, V. P.; Tomic, S.; Rasic, V. *App. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 74.

³³ (a) Li, X.; Wu, P.; Gao, G. F.; Cheng, S. *Biomacromolecules*. **2011**, 12, 3962. (b) Thoulouze, M.-I.; Alcover, A. *Trends in Microbiology*. **2011**, 19, 257. (c) Requena, M.; Bouhlal, H.; Nasreddine, N.; Saidi, H.; Gody, J.-C.; Aubry, S.; Grésenguet, G.; Kazatchkine, M. D.; Sekaly, R.-P.; Bélec, L.; Hocini, H. *Immunology*. **2007**, 123, 508.

³⁴ (a) Wang, Lu.; Aryal, U. K.; Dai, Z.; Mason, A. C.; Monroe, M. E.; Tian, Z.-X.; Zhou, J.-Y.; Du, D.; Weitz, K. K.; Liu, T.; Camp, D. G.; Smith, R. D.; Baker, S. E.; Qian, W.-J. *J. Proteome Res.* **2012**, 11, 143. (b) Zeng, L.; Das, S.; Burne, R. A. *Plos One*. **2011**, 6, 17335.

³⁵ De Silva, R. A.; Appulage, D. K.; Pietraszkiewicz, H.; Bobbitt, K. R.; Media, J.; Shaw, J.; Valeriote, F. A.; Andreana, P. R. *Cancer Immunol Immunother.* **2012**, 61, 581.

³⁶ Shiao, T. C.; Roy, R. *New J. Chem.* **2012**, 36, 324. (b) Wang, Q.; Zhou, Z.; Tang, S.; Guo, Z. *ACS Chem. Biol.* **2012**, 7, 235. (c) Platen, T.; Schuler, T.; Tremel, W.; Hoffmann-Roder, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3878. (d) Roy, R.; Shiao, T. C. *Chimia*, **2011**, 65, 24. (e) Xing, G.-W.; Chen, L.; Liang, F.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5963.

Figura 7. O- e C-glicosídeos.

Muitos produtos de ocorrência natural possuem ligações C-glicosídicas em sua estrutura (Figura 8), além de diversos compostos com atividade antibiótica³⁷ e antitumoral,³⁸ sendo assim de extrema importância na produção de novos medicamentos, agregando valor a sua síntese.

Figura 8. C-glicosídeos com importância biológica.

³⁷ (a) El-Sayed, W. A.; Abbas, H-A. S.; Mohamed, A. M.; Abdel-Rahman, A. A-H. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 1006. (b) Sparks, S. M.; Chen, C-L.; Martin, S. F. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8619.

³⁸ (a) El-Sayed, W. A.; Nassar, I. F.; Abdel-Rahman, A. A-H. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 135. (b) Sanchez-Fernandez, E. M.; Riquez-Cuadro, R.; Chasseraud, M.; Ahidouch, A. A.; Mellet, C. O.; Ouadid-Ahidouch, H.; Fernandez, J. M. G. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 5328.

2. PREPARAÇÃO DOS C-GLICOSÍDEOS

2.1 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A ELETRÓFILOS ANOMÉRICOS

A construção de uma ligação C-C entre uma unidade de carboidrato e uma cadeia lateral pode ser feita de diversas maneiras. A adição de um nucleófilo a uma espécie eletrofílica derivada de um açúcar é, sem dúvida, o método mais utilizado. Em 2012, o grupo de pesquisa alemão, liderado por Lemaire, foi capaz de sintetizar C-glicosídeos arílicos, através de uma reação extremamente diastereosseletiva entre brometos glicosídicos e reagentes de arilzinco (Esquema 4).³⁹

Esquema 4

Nesse caso, um único diastereoisômero é formado, com rendimentos de até 86%. Os reagentes de organozinco se comportam como nucleófilos nessa reação de substituição, produzindo apenas o β-aril glicosídeo.

Liu, por sua vez, descreve o acoplamento entre organotrifluoroboratos e fluoretos glicosídicos, promovida por dietileter de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). A metodologia possui condições brandas e dá acesso a C- alquinil e alquenil glicosídeos (Esquema 5).⁴⁰

³⁹ Lemaire, S.; Houppis, I. N.; Xiao, T.; Li, J.; Digard, E.; Gozlan, C.; Liu, R.; Gavryushin, A.; Diene, C.; Wang, Y.; Farina, V.; Knochel, P. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1480.

⁴⁰ Zeng, J.; Vedachalam, S.; Xiang, S.; Liu, X-W. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 42.

Esquema 5

Essa metodologia permitiu a fácil preparação de diversos C-glicosídeos em um tempo curto com rendimentos excelentes, em alta diasterosseletividade. Além disso, permitiu a síntese de um C-glicosídeo de ocorrência natural, o (+)-varitriol (Figura 9), em uma rota sintética curta e com alto rendimento.

Figura 9. (+)-Varitriol

O trabalho acima mencionado foi baseado numa metodologia desenvolvida por nosso grupo de pesquisa. Recentemente, pudemos demonstrar a eficiência da adição de nucleófilos de organotrifluoroboratos de potássio a íons oxocarbênio, com o uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 6).⁴¹

Esquema 6

⁴¹ Vieira, A. S., Fiorante, P. F., Hough, T. L. S., Ferreira, F. P., Ludtke, D. S., Stefani, H. A. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5215.

A estereosseletividade da reação é excelente, produzindo o anômero α quase que exclusivamente, e foi demonstrada por Minoru Isobe, através de efeitos eletrônicos no intermediário oxocarbênio. A C-glicosilação se dá pela formação eliminativa do oxocarbênio, pelo qual o sililacetileno se coordena pelo lado α . A estereoquímica é determinada pela coordenação dos elétrons π do acetileno e do orbital do oxônio, enquanto o controle estereoeletrônico permite que o orbital α -pseudo-axial forme a ligação, como mostrado na figura 10.⁴²

Figura 10. C-glicosilação.

2.2 ADIÇÃO DE ELETRÓFILOS A CARBÂNIONS ANOMÉRICOS

Para esse tipo de adição, normalmente existe um grupo retirador de elétrons no carbono anomérico, para a geração e estabilização da carga negativa. Por exemplo, o grupo nitro pode facilitar a retirada do próton anomérico sob condições básicas, e ânion glicosídico estabilizado pode reagir facilmente com eletrófilos.⁸ Por essa metodologia, podemos citar o trabalho de Vankar, que

⁴² Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, S.; Nishikawa, T. *Chem. Comm.*, **1998**, 2665.

sintetizou azido ésteres através de reações de substituição nucleofílica com açúcares contendo um grupo nitro na posição 1 (Esquema 7).⁴³

Esquema 7

2.3 RADICAIS GLICOSÍDICOS

A adição de radicais anoméricos a alcenos deficientes em elétrons produzem C-glicosídeos axiais. Por exemplo, o uso de um haleto glicosídico é um dos métodos mais utilizados, como no trabalho de Lowary, em que o iodeto glicosídico **11** é adicionado ao alceno ativado, numa reação mediada por hidreto de tributilestanho (Bu_3SnH), na presença de azobisisobutílnitrila (AIBN), (Esquema 8).⁴⁴

Esquema 8

⁴³ Pal, A. P. J.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2519.

⁴⁴ Meloncelli, P. J.; Martin, A. D.; Lowary, T. L. *Carb. Res.* **2009**, 344, 1110.

2.4 CATALISADORES DE PALÁDIO

Com toda a certeza, a metodologia mais utilizada para a produção de C-glicosídeos é o rearranjo de Ferrier promovida por AL. Mas, muitas vezes, essa reação tem estereosseletividade e reagentes nucleofílicos limitados. Recentemente, muitas pesquisas com metais de transição na síntese de glicosídeos têm sido feitas, especialmente com paládio. Por sua estrutura vinílica, o glucal pode produzir C-glicosídeos através de reações do tipo Heck, dando o produto α quase que exclusivamente. No trabalho publicado pelo grupo de pesquisa de Liu, foi estabelecido um método eficiente de C-glicosilação catalisada por paládio, sendo que a tolerância em relação ao substrato foi muito grande, incluindo diversos tipos de glicais e vários triflatos (OTf) vinílicos (Esquema 9).⁴⁵

Esquema 9

Também foram sintetizados diversos tipos de C-glicosídeos através da reação de acoplamento de ácidos benzóicos com glicais. Uma variedade muito grande de diferentes glicais e ácidos foi utilizada, produzindo os glicosídeos desejados em rendimentos moderados com a estereosseletividade esperada (Esquema 10).⁴⁶

⁴⁵ Bai, Y.; Leow, M.; Zeng, J.; Liu, X-W. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5648.

⁴⁶ Xiang, S.; Cai, S.; Zeng, J.; Liu, X-W. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4608.

Esquema 10

Seguindo a mesma linha de pesquisa, foi desenvolvido um método de acoplamento entre glicais com alcenos ativados, mas desta vez, funcionalizando a posição 2 do anel do açúcar (Esquema 12).⁴⁷

Esquema 11

Xin-Shan Ye, por sua vez, fez o acoplamento de glicais com iodetos arílicos, utilizando quantidades catalíticas de acetato de paládio para a síntese de C-glicosídeos arílicos (Esquema 12).⁴⁸

Esquema 12

⁴⁷ Liu, X-W.; Cai, S.; Zeng, J.; Bai, Y. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4394.

⁴⁸ Li, H-H.; Ye, X-S. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3855.

3. SELENO-CARBOIDRATOS

Em meados dos anos 1960 e 1970, foram registrados os primeiros indícios de atividade antitumoral em compostos contendo selênio, tanto no combate ao tumor em si quanto na prevenção do aparecimento do mesmo.²⁸

Recentemente, os compostos orgânicos de selênio continuam atraindo muita atenção na síntese orgânica, devido ao seu papel central na obtenção de compostos farmacologicamente ativos. Praticamente todos os trabalhos atuais publicados sobre o assunto possuem compostos organosselênio como agente terapêutico no combate ao câncer.⁴⁹

A incorporação de átomos de selênio em moléculas de carboidratos produz uma vasta gama de compostos com potencial atividade biológica. Podemos citar o trabalho de Ludtke em 2010, em que foram sintetizados diversos tipos de seleno-carboidratos derivados da *D*-galactose, com potencial atividade biológica. Os rendimentos foram ótimos, variando de 91 a 98% (Esquema 13).⁵⁰

Esquema 13

Foi também desenvolvida uma rota sintética curta e eficiente para a preparação de seleno-carboidratos derivados da *D*-xilose (Esquema 14).⁵¹

⁴⁹ (a) Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Gomes, M. G.; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, S.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **2012**, 102, 21. (b) He, J.; Li, D.; Xiong, K.; Ge, Y.; Jin, H.; Zhang, G.; Hong, M.; Tian, Y.; Yin, J.; Zeng, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3816. (c) Sinha, I.; Null, K.; Wolter, W.; Suckow, M. A.; King, T.; Pinto, J. T.; Sinha, R. *Int. J. Cancer*, **2012**, 130, 1430.

⁵⁰ Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Ludtke, D. S. *Carbohydrate Research*, **2010**, 345, 2328.

⁵¹ Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Ludtke. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3441.

Esquema 14

Como podemos observar, a reação é tolerante a diversos tipos de substituintes, sendo que os rendimentos variaram de 72% a 89%, com pouca formação de subprodutos, como relatam os autores. Além das sínteses, foram realizados também testes para inibição da enzima δ -aminolevulinato desidratase em fígado de ratos. O resultado mais promissor foi o obtido com o composto **64** (Figura 11).

Figura 11. Seleno-xilano-furanosídeo com potencial atividade antioxidante.

Após essa revisão de literatura com os principais métodos de sínteses estereosseletivas de ligações C-glicosídicas e também de suas funcionalizações, podemos concluir que existem diversas maneiras de se obter esse núcleo que possui muita aplicabilidade e importância biológica. Tanto com metais de transição, ou com ácidos de Lewis, as reações são tolerantes a diversos grupos funcionais. Partiremos então para uma revisão de Literatura com os principais métodos de síntese e funcionalização do núcleo triazólico.

4. TRIAZÓIS

Como descrito anteriormente, os compostos heterocíclicos são de extrema importância da síntese de novos medicamentos, sendo que os triazóis são encontrados em diversas moléculas com diferentes tipos de atividade biológica. Desde a publicação da filosofia de *click chemistry* por Kolb, Finn e Sharpless em 2002, houve uma explosão de publicações nessa área da química.¹⁴

Existem dois tipos de anéis triazólicos, que são isômeros estruturais. Ambos são aromáticos, possuindo 6 elétrons π , com possibilidade de tautomeria quando o anel não apresenta substituintes (Figura 12).²

Figura 12. Formas tautoméricas dos anéis 1,2,3- e 1,2,4-triazol.

O anel 1,2,4-triazólico é o mais estudado pois é a base das drogas antifúngicas modernas, contido em fármacos mundialmente conhecidos (Figura 13).

Figura 13. Fármacos que contêm anéis 1,2,4-triazólicos.

No entanto, os anéis 1,2,3-triazólicos vêm demonstrando grande potencial na síntese orgânica, pois possuem vasta aplicabilidade tanto no ramo farmacêutico quanto na indústria de agroquímicos e explosivos (Figura 14).⁵²

Figura 14. Compostos importantes que contêm anéis 1,2,3-triazólicos.

Iremos abordar a partir de agora suas principais rotas de síntese.

5. PRINCIPAIS SÍNTESES DO NÚCLEO TRIAZÓLICO

5.1 CICLOADIÇÃO AZIDA-ACETILENO CATALISADA POR COBRE

Esse tipo de construção do anel 1,2,3-triazólico é extremamente regioseletivo, sendo obtido apenas produtos 1,4-dissubstituídos no caso de triplas terminais. Tradicionalmente, é utilizado uma mistura de CuSO₄ e ascorbato de sódio como mistura de catalisadores, ou então Cu(I) quantitativo.

Em recente trabalho publicado por Monojit Pal e colaboradores em 2012, foram sintetizadas bis-triazolil quinolinas em presença de água e trietilamina (Et₃N), como mostra o Esquema 15.⁵³

⁵² Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A.; Capuzzolo, F. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10573.

⁵³ Ellanki, A. R.; Islam, A.; Rama, V. S.; Pulipati, R. P.; Rambabu, D.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Vanaja, G. R.; Kalle, A. M.; Kumar, K. S.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3455.

Esquema 15

Os trabalhos publicados sobre a síntese desse tipo de heterocíclico geralmente vêm acompanhados com estudos sobre sua atividade biológica, como nesse artigo de março de 2012, em que diversos tipos de bis-triazóis foram produzidos e testados frente à sua atividade contra fungos e bactérias. Dois métodos foram utilizados, um deles utilizando cobre em quantidades quantitativas e outro catalíticas (Esquema 16).⁵⁴

Método A: Cu(I), DIPEA, MeCN, ta. Método B: CuSO₄·5H₂O, ascorbato de sódio, THF/H₂O (1:1), ta.

Esquema 16

5.2 CICLOADIÇÃO AZIDA-ACETILENO EM IRRADIAÇÃO DE ULTRASSOM

O uso do ultrassom na promoção de reações químicas é chamado de sonoquímica. Seu efeito é chamado de cavitação, um processo físico que cria, aumenta e implode cavidades gasosas em um líquido irradiado. Esse processo

⁵⁴ Lal, K.; Kumar, A.; Pavan, M. S.; Kaushik, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 4353.

aumenta a temperatura e a pressão dentro das cavidades, levando a um aumento do fluxo de líquido e a transferência de massa.⁵⁵

Em nosso laboratório, tivemos bons resultados com o uso do aparelho de ultrassom. Podemos citar o trabalho publicado na revista *Tetrahedron Letters*, em 2011, em que foram sintetizados diversos bis e tris-triazóis, empregando reações de CAACu sequenciais, todos em ultrassom (Esquema 17).⁵⁶

Esquema 17

Os produtos tosilados foram utilizados na próxima etapa da reação como m.p. para a síntese dos compostos bis-triazólicos. A reação foi feita em dimetilformamida (DMF) como solvente, e álcool propargílico, fenilacetileno, octil e hexil acetilenos, levando a formação dos bis-1,2,3-triazóis em rendimentos de moderados a bons (Esquema 18).

Esquema 18

A flexibilidade dessa metodologia pode ser estendida na preparação de uma sequência de anéis tri-1,2,3-triazóis em um passo a partir do bis-triazol (Esquema 19).

⁵⁵ Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2619.

⁵⁶ Stefani, H.A.; Canduzini, H. A.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6086.

Esquema 19

5.3 TRIAZÓIS 1,5-DISSUBSTITUÍDOS

Os triazóis 1,5-dissubstituídos são isômeros dos 1,4-dissubstituídos, e requerem estratégias sintéticas diferenciadas da reação de CAACu. Em 2005, o grupo de pesquisas de Fokin e Jia publicaram um trabalho sobre a sua síntese catalisada por rutênio (Esquema 20).

Esquema 20

Inicialmente, foram variados os complexos de rutênio com azida benzílica e fenil acetileno, e as misturas resultantes foram analisadas por ressonância magnética nuclear (RMN), sendo comprovada a formação do anel triazólico com quantidades catalíticas do metal. Diferentes solventes também foram testados. Benzeno, tolueno, THF, 1,2-dicloroetano e dioxano deram bons resultados, sendo

que solventes próticos produziram triazóis em menor rendimento e regioseletividade.⁵⁷

Em um trabalho mais recente pelo mesmo pesquisador, triazóis dissustituídos 1,5-diarílicos foram sintetizados, sem a utilização de metais. O trabalho foi baseado na acidez do hidrogênio do fenil acetileno em dimetilsulfóxido (DMSO), que permite a formação do ânion na presença de base, que atacará o nitrogênio eletrofílico terminal da azida (Esquema 21).

Esquema 21

5.4 REATIVIDADE DO ANEL TRIAZÓLICO

Com o intuito de funcionalizar o anel triazólico, diversos trabalhos estão sendo desenvolvidos e publicados explorando sua reatividade, pois como já foi discutido anteriormente, sua aplicabilidade é vasta. Podemos citar a pesquisa de Montilla em 2009, que sintetizou diferentes produtos resultantes do acoplamento de Stille em irradiação de micro-ondas (M.O.) (Esquema 22).⁵⁸

Esquema 22

⁵⁷ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15998.

⁵⁸ Cebrian, C.; Cozar, A.; Prieto, P.; Ortiz-Diaz, A.; Hoz, A.; Carrillo, J. R.; Rodriguez, A. M.; Montilla, F. *Synlett*, **2010**, 1, 55.

Foram utilizados diversos tipos de haletos arílicos e heteroarílicos, sendo todos obtidos em bons rendimentos (49-96%).

Em uma publicação mais recente, de 2011, Grob e colaboradores reportam uma cicloadição regioseletiva que resulta em triazóis funcionalizados, sendo utilizados como m.p. para reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura (Esquema 23).⁵⁹

Esquema 24

A reação de cicloadição procede com alta regioseletividade, sendo a primeira a produzir um anel heterocíclico contendo boronato na posição 4. A utilidade da reação também é demonstrada pela reação de acoplamento, que permitiu a síntese de diversas moléculas inéditas com grupamentos contidos em fármacos já existentes.

Akao e colaboradores publicaram um trabalho relevante sobre a funcionalização do anel triazólico pela reação de acoplamento de Negishi. Primeiramente, a cicloadição 1,3-dipolar foi investigada na presença de lítio, magnésio e zinco, e depois foram feitos *screenings* também para o acoplamento de Negishi. (Esquema 25).⁶⁰

Esquema 25

⁵⁹ Grob, J. E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M. A.; Hamann, L. G. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 10241.

⁶⁰ Akao, A.; Tsuritani, T.; Kii, S.; Sato, K.; Nobaki, N.; Mase, T.; Yasuda, N. *Synlett*. **2007**, 1, 31.

As condições foram aplicadas para brometos arílicos contendo diversas funções do tipo cetona, éster ou lactonas, sendo tolerável com todos os substratos, provando ser uma metodologia eficiente na síntese de novas moléculas, utilizando para isso triazóis contendo metais na posição 4.

Pudemos verificar então a tolerabilidade e também a versatilidade dos anéis triazólicos, pois a CAACu produz bons resultados com diversos substratos, e o núcleo em si é compatível com condições de diversos tipos de acoplamento, formando assim novas ligações carbono-carbono contendo esse grupo farmacofórico de extrema importância.

6. MATERIAIS

6.1 REAGENTES E SOLVENTES

Todas as reações sensíveis ao ar e/ou a água foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio (N_2) e em condições anidras. Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme Perrin e Armarego.⁶¹ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O tetraidrofurano (THF) foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona e destilado antes do uso.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada com placas de sílica gel UV₂₅₄ (0,20 mm), que foram obtidas comercialmente. Para o acompanhamento dessas reações, foi utilizado cuba contendo luz ultravioleta para visualização, iodo triturado e solução ácida de vanilina (5% de vanilina em 10% de ácido sulfúrico) com posterior aquecimento para revelação. 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, um solvente ou mistura de solventes adequados.

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

6.2 EQUIPAMENTOS

Os espectros de RMN 1H e RMN ^{13}C , RMN foram medidos em espectrômetro Bruker DPX que opera na frequência de 300 e 75 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos estão descritos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN 1H , e clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) para espectros de RMN ^{13}C ;

A cromatografia em fase gasosa foi utilizada tanto no acompanhamento reacional quanto na verificação da pureza dos compostos obtidos, e foi realizada em um cromatógrafo gasoso Hewlett Packard GC/HP 6890 equipado com coluna HP-5, utilizando-se N_2 como fase móvel e detectores por ionização de chama;

⁶¹ Perrin, D.D.; Armarego, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Oxford: Pergamon Press, 1980.

As reações em ultrassom foram feitas em aparelho Branson Ultrasonic Cleaner 3510R-DTH;

Para a remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados rota-evaporador Buchi R 210 e R 205, linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Boc Edwards modelo RV8 Rotary Vane;

Os valores de ponto de fusão foram determinados em aparelho Büchi B-545, não aferido;

As rotações ópticas ($[\alpha]_D^{20}$) e massa de alta resolução (HRMS) foram medidas em um aparelho Jasco DIP-370 Digital Polarimeter Bruker MicrOTOF QII, respectivamente. Ambas foram realizadas no Instituto de Química da USP;

Espectros de Infravermelho (IR) foram obtidos usando o espectrofotômetro FT-IR Varian 3100.

7. MÉTODOS

7.1 OBTENÇÃO DO ETINILTRIMETILSILILTRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO (2)

Em um balão de 100 mL de duas bocas, flambado e sob atmosfera de N_2 , $n\text{-BuLi}$ (10,92 mL, 20 mmol) foi medido cuidadosamente e adicionado gota a gota a uma solução do acetileno (2,85 mL, 20 mmol) em 60 mL de THF seco resfriada a -78°C . As condições foram mantidas por 1 hora. Em seguida, foi adicionado trimetilborato (3,4 mL, 25 mmol) lentamente e gota a gota, mantendo-se a temperatura a -78°C por mais 1 hora. Então, a temperatura foi aumentada para -20°C por 1 hora. Uma solução aquosa saturada contendo KHF_2 (9,3 g, 120 mmol) foi adicionada sob agitação vigorosa. A mistura foi deixada a -20°C por 1 hora e depois permaneceu por mais 1 hora a t.a. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido branco resultante foi seco sob alto vácuo para remoção de água. Com o sólido branco totalmente seco, adicionou-se acetona e

aqueceu-se em banho maria até suave ebulição, filtrando depois a solução. O filtrado foi recolhido e o procedimento foi repetido três vezes com 50 mL de acetona cada. A acetona foi concentrada e foi adicionado éter frio para cristalização.

O produto foi obtido como um sólido branco em 93% de rendimento. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm) 0.04 (s, 6H); ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ (ppm) 0.41 (3C); p.f.: 280 °C (decomposição).

7.2 OBTENÇÃO DO ((2*R*,3*S*,6*S*)-3-ACETOXI-6-((TRIMETILSILIL)ETINIL)-3,6-DIIDRO-2*H*-PIRAN-2-IL)METIL ACETATO (**3a**)

Em um balão de 50 mL de duas bocas, flambado e sob atmosfera de N_2 , foi adicionado gota a gota e lentamente o BF_3OEt_2 (2,83 mL, 12 mmol) a uma mistura de 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal (2,73 g, 10 mmol) e etiniltrimetilsililtrifluoroborato de potássio (2,44 g, 12 mmol) em acetonitrila (CH_3CN) (30 mL), a 0 °C. A mistura foi deixada sob agitação magnética por 30 minutos. Após completa conversão do m.p., a mistura foi diluída em 10 mL de água e a fase orgânica foi extraída com três porções de 30 mL de acetato de etila (AcOEt) e seca em sulfato de magnésio (Mg_2SO_4) anidro. Após evaporação, foi obtido um gel de cor marrom que foi purificado em coluna cromatográfica com AcOEt e hexano como eluentes.

O produto foi obtido como um óleo transparente em 89% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): +484°; ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 5.88 (ddd, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 3.3\text{Hz}$, $J = 10.2\text{Hz}$); 5.76 (td, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 10.2\text{Hz}$); 5.28 (ddd, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$, $J = 3.7\text{Hz}$, $J = 8.8\text{Hz}$); 4.95 (td, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$, $J = 3.6\text{Hz}$); 4.24 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 2.09 (s, 6H); 0.18 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171,75; 170,23; 129,06; 125,44; 100,80; 91,74; 70,00; 64,78; 64,40; 63,00; 20,94; 20,71; 0,26 (3C). HRMS calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Si}$: 310.1237 Encontrado: 310.1220. IR (cm^{-1}): 2974; 2167; 1735; 1374; 1236; 1036; 851; 633.

7.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE CAACU (4A-H)

Em um balão de 25 mL de duas bocas, flambado e sob atmosfera de N₂, no ultrassom, colocou-se o iodeto de cobre (CuI) (96 mg, 0,5 mmol), uma solução do C-alquinil glicosídeo (155 mg, 0,5 mmol) misturado com 2 mL de THF. Em seguida, adicionou-se uma solução pré-preparada da azida orgânica (0,6 mmol) e mais 3,5 mL de THF, fazendo-se uso de 1,1,4,7,7-pentametildietilenetriamina (PMDETA) ou não. Por último, foi adicionado o fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF) (0,6 mL, 0,6 mmol). A extração foi feita com 20 mL de cloreto de amônio e três porções de 50 mL de EtOAc. A fase orgânica foi lavada com três porções de 30 mL de água, seca com Mg₂SO₄, filtrada, e o solvente evaporado no rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com AcOEt e hexano como eluentes.

((2*R*,3*S*,6*S*)-3-acetoxi-6-(1-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metil acetato (4a)

O produto foi obtido como um óleo laranja escuro em 67% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): +9,65°; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.54 (s, 1H); 6.23 (ddd, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 3.1\text{Hz}$, $J = 10.4\text{Hz}$); 5.97 (td, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$, $J = 10.4\text{Hz}$); 5.52 (m, 1H); 5.32 (m, 1H); 4.36 (t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$); 4.19 (dd, 2H, $J = 4.3\text{Hz}$, $J = 20.8\text{Hz}$); 3.92 (ddd, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$, $J = 5.5\text{Hz}$, $J = 8.2\text{Hz}$); 2.08 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$); 1.91 (m, 2H); 1.32 (d, 6H, $J = 1.9\text{Hz}$); 0.89 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170,76; 170,34; 146,04; 129,74; 125,60; 121,87; 69,50; 67,67; 64,96; 63,02; 50,47; 31,12; 30,24; 26,16; 22,39; 21,03; 20,78; 13,91. HRMS calcd para C₁₈H₂₇N₃O₅ 365.1951 Encontrado: 365.2121. IR (cm⁻¹): 3508, 2988, 2088, 1760, 1459, 1241, 1056, 848.

((2*R*,3*S*,6*S*)-3-acetoxi-6-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metil acetato (4b)

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 51% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): $-10,23^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.99 (s, 1H); 7.74 (d, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$); 7.51 (m, 3H); (m, 1H); 6.01 (d, 1H, $J = 10.3\text{Hz}$); 5.61 (s, 1H); 5.35 (dd, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$, $J = 7.8\text{Hz}$); 4.26 (d, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$); d, 1H, $J = 2.9\text{Hz}$); 4.00 (ddd, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$, $J = 5.6\text{Hz}$, $J = 8.3\text{Hz}$); 2.08 (s, 6H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170,81; 170,38; 146,97; 137,05; 129,88; 129,58; 129,01; 125,96; 120,66; 120,39; 69,78; 67,67; 65,02; 63,08; 21,08; 20,87; p.f. $106 - 109^\circ\text{C}$. HRMS calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ 357.1325 Encontrado: 357.1328. IR (cm^{-1}): 3603, 2998, 2348, 1759, 1460, 1240, 1055, 848.

((2*R*,3*S*,6*S*)-3-acetoxi-6-(1-ciclohexil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metil acetato (4c)

O produto foi obtido como um óleo amarelo em 62% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): $+72^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.54 (s, 1H); 6.23 (m, 1H); 5.96 (d, 1H, $J = 10.4\text{Hz}$); 5.51 (d, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$); 5.32 (m, 1H); 4.47 (ddd, 1H, $J = 3.7\text{Hz}$, $J = 7.8\text{Hz}$, $J = 15.4\text{Hz}$); 4.25 (dd, 1H, $J = 5.5\text{Hz}$, $J = 12.1\text{Hz}$); 4.15 (dd, 1H, $J = 2.9\text{Hz}$, $J = 12.0\text{Hz}$); 3.94 (m, 1H); 2.07 (s, 6H); 1.93 (d, 2H, $J = 13.3\text{Hz}$); 1.74 (dd, 2H, $J = 3.1\text{Hz}$, $J = 11.7\text{Hz}$); 1.47 (m, 3H); 1.30 (m, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170,75; 170,36; 145,66; 129,87; 125,49; 119,66; 69,58; 67,76; 64,99; 63,02; 60,21; 33,61 (2C); 25,16 (2C); 21,04; 20,80 (2C). HRMS calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 363.1794 Encontrado: 363.1796. IR (cm^{-1}): 2987, 1759, 1305, 1055, 848.

((2*R*,3*S*,6*S*)-3-acetoxi-6-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metil acetato (4d)

O produto foi obtido como um sólido verde claro em 74% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): $+26,3^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.45 (s, 1H); 7.37 (d, 2H, $J = 1.9\text{Hz}$); (m, 3H); 6.21 (m, 1H); 5.95 (dd, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$, $J = 8.1\text{Hz}$); 5.54 (s, 2H); 5.48 (d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$); 5.30 (tdd, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$, $J = 4.1\text{Hz}$, $J = 6.5\text{Hz}$); 4.16 (dd, 2H, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 14.6\text{Hz}$); 3.89 (ddd, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$, $J = 5.8\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$); 2.06 (s, 6H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170,71; 170,31; 134,44; 129,63; 129,20; 128,89 (2C); 128,16; 125,67 (2C); 121,88; 69,63; 67,67; 64,95; 63,01; 54,30; 21,01; 20,72. p.f. $54 - 70^\circ\text{C}$; HRMS calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ 371.1481 Encontrado: 371.1482. IR (cm^{-1}): 3509, 2987, 1459, 1239, 1055, 847.

((2*R*,3*S*,6*S*)-3-acetoxi-6-(1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)metil acetato (4e)

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 65% de rendimento; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -273° ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.43 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$); 8.12 (s, 1H); 8.00 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$); 6.29 (ddd, 1H, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 5.0\text{Hz}$, $J = 2.6\text{Hz}$); 6.04 (d, 1H, $J = 10.3\text{Hz}$); 5.62 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$); 5.33 (m, 1H); 4.22 (m, 2H); 4.00 (m, 1H); 2.09 (s, 6H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170, 73; 170,28; 147,97; 147,42; 141,08; 129,16; 126,16; 125,60 (2C); 120,56 (2C); 120,16; 69,96; 67,33; 64,91; 62,93; 21,02; 20,8; p.f.: $121-123^\circ\text{C}$; HRMS calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7$ 402.1175 Encontrado: 402.1246. IR (cm^{-1}): 3611, 2987, 2349, 1759, 1237, 1055, 850.

((2*R*,3*S*,6*S*)-3-acetoxi-6-(1-(4-iodofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metil acetato (4f)

O produto foi obtido como um óleo laranja em 67% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): $-25,7^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.98 (s, 1H); 7.87 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$); 7.51 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$); 6.28 (ddd, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 3.0\text{Hz}$, $J = 10.3\text{Hz}$); 6.02 (dd, 1H, $J = 5.2\text{Hz}$, $J = 7.3\text{Hz}$); 5.59 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$); 5.34 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 3.99 (m, 1H); 2.08 (d, 6H, $J = 1.5\text{Hz}$); ^{13}C

RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170,73; 170,30; 147,24 (2C); 138,95; 136,60; 129,40 (2C); 125,95; 122,05; 120,03; 93,81; 69,81; 67,49; 64,92; 62,97; 21,02; 20,81. p.f.: $59 - 70^\circ\text{C}$; HRMS calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_5$ 483.0291 Encontrado: 483.0280. IR (cm^{-1}): 3610, 2986, 2350, 1758, 1457, 1235, 1055, 826, 607.

((2*R*,3*S*,6*S*)-3-acetoxi-6-(1-(4-metil-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metil acetato (4g)

O produto foi obtido como um óleo laranja avermelhado em 74% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): $-10,1^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.91 (s, 1H); 7.59 (dd, 1H, $J = 1.1\text{Hz}$, $J = 8.1\text{Hz}$); 7.52 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$); 6.30 (ddd, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 3.1\text{Hz}$, $J = 10.4\text{Hz}$); 6.01 (td, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$, $J = 10.4\text{Hz}$); 5.61 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$); 5.34 (m, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.96 (ddd, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$, $J = 5.7\text{Hz}$, $J =$

8.4Hz); 2.56 (s, 3H); 2.08 (d, 6H, $J = 2.9\text{Hz}$); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170,84; 170,36; 146,60; 144,15; 142,22; 134,39 (2C); 129,26; 127,92; 127,77; 126,19; 125,89; 124,11; 69,67; 67,54; 64,96; 63,04; 21,19; 21,02; 20,78. HRMS calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$ 416.1332 Encontrado: 416.1329. IR (cm^{-1}): 3608, 2988, 2350, 2088, 1759, 1460, 1241, 1054, 846.

((2*R*,3*S*,6*S*)-3-acetoxi-6-(1-(3-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)meil acetato (4h)

O produto foi obtido como um sólido marrom em 66% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -527° ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.99 (s, 1H); 7.79 (t, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$); 7.66 (td, 2H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 7.5\text{Hz}$); 7.45 (m, 1H); 6.29 (ddd, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 3.0\text{Hz}$, $J = 10.4\text{Hz}$); 6.02 (td, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$, $J = 10.3\text{Hz}$); 5.60 (d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$); 5.34 (m, 1H); 4.22 (td, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$, $J = 18.3\text{Hz}$); 3.98 (dd, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$, $J = 9.4\text{Hz}$); 2.09 (s, 6H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170,74; 170,31; 147,23; 137,80; 135,70; 130,92; 129,37; 129,01; 126,01; 120,81; 120,25; 118,54; 69,81; 67,48; 64,91; 62,98; 21,02; 20,80; p.f.: 70-73 $^\circ\text{C}$. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 391.0935 Found: 391.0934. IR (cm^{-1}): 3607, 2987, 2348, 1759, 1305, 1055, 848.

7.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A METANÓLISE (5A-H)

Em um balão de 25 mL de duas bocas, flambado e sob atmosfera de N_2 , colocou-se o produto a ser desprotegido (0,5 mmol) numa solução de 1 mL de metanol seco e adicionou-se 7 mol% do carbonato de potássio (5 mg), deixando sob agitação por 3 a 5 horas. Após o solvente ser evaporado, o produto desprotegido foi suspenso em clorofórmio (15 mL) e concentrado sob pressão reduzida para a remoção do metanol residual. Esta operação foi repetida três vezes para a obtenção do produto puro.

(2*R*,3*S*,6*S*)-6-(1-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-(hidroximetil)-3,6-diidro-2*H*-piran-3-ol (5a)

O composto foi obtido como um óleo laranja escuro em 95% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -1824° ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.55 (s, 1H) 6.01 (s, 1H) 5.44 (s, 1H) ppm 4.32 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$) 4.22-4.34 (m, 1H) 3.76 (s, 1H) 3.42-3.44 (m, 1H) 1.86-1.90 (m, 2H) 1.30 (d, 6H, $J = 3.6\text{Hz}$) 0.88 (s, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,13; 131,21; 126,50; 122,83; 73,92; 67,04; 62,88; 61,68; 50,32; 30,94; 30,00; 25,97; 22,21; 13,74. HRMS calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 281.1739 Encontrado: 281.1737. IR (cm^{-1}): 4428, 3511, 2989, 2347, 1759, 1378, 1241, 1055, 848, 625.

(2*R*,3*S*,6*S*)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-3-ol (5b)

O composto foi obtido como um óleo laranja em 93% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -2983° ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.03 (s, 1H) 7.69 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$) 7.44 (dd, 4H, $J = 7.5\text{Hz}$, $J = 14.6\text{Hz}$) 6.07 (s, 1H) 5.52 (s, 1H) 4.24-4.27 (m, 1H) ppm 3.81 (s, 1H) 3.52-3.54 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,98; 136,80; 130,99; 129,74; 128,91 (2C); 128,06; 120,88 (2C); 120,53; 73,81; 67,22; 63,71; 62,67. HRMS calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ 273.1113 Encontrado: 273.1108. IR (cm^{-1}): 4428, 3509, 2988, 2346, 2088, 1759, 1460, 1241, 1055, 848, 625.

(2*R*,3*S*,6*S*)-6-(1-ciclohexil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-(hidroximetil)-3,6-diidro-2*H*-piran-3-ol (5c)

O composto foi obtido como um óleo laranja em 98% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -358° ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.56 (s, 1H) 6.03 (s, 1H) 5.44 (s, 1H) 4.23 (d, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$) 3.95 (s, 1H) 3.48 (s, 1H) 1.25 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$) 0.83-0.88 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.49; 130.98; 126.20; 120.52; 73.66; 66.82; 62.19; 61.14; 59.72; 32.89 (2C); 29.23 (2C); HRMS calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 279.1583 Encontrado: 279.1580. IR (cm^{-1}): 4428, 3512, 2989, 2347, 1759, 1378, 1241, 1055, 848, 625.

(2*R*,3*S*,6*S*)-6-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-(hidroximetil)-3,6-diidro-2*H*-piran-3-ol (5d)

O composto foi obtido como um óleo laranja escuro em 94% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -489° ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.48 (s, 1H) 7.38 (dd, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 5.1\text{Hz}$) 7.28 (d, 1H, $J = 4.1\text{Hz}$) 6.01 (s, 1H) 5.51 (s, 1H) 5.42 (s, 1H) 4.20-4.23 (m, 1H) 3.77 (t, 1H, $J = 4.0\text{Hz}$) 3.45 (td, 1H, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,62; 130,87 (2C); 129,03 (2C); 128,02; 126,70; 122,80; 73,94; 67,00; 63,11; 62,11; 54,00. HRMS calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ 287.1270 Encontrado: 287.1272. IR (cm^{-1}): 4430, 3557, 2989, 2347, 2088, 1759, 1460, 1241, 1055, 848, 625.

(2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-6-(1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2*H*-piran-3-ol (5e)

O composto foi obtido como um sólido marrom em 92% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): $+61^\circ$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.37 (m, 2H) 8.03 (s, 1H) 7.94 (dd, 2H, $J = 9.1\text{Hz}$, $J = 12.3\text{Hz}$) 6.00-6.13 (m, 1H) 5.84 (ddd, 1H, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 2.1\text{Hz}$, $J = 3.3\text{Hz}$) 5.50 (dd, 1H, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 1.4\text{Hz}$) 4.21-4.25 (m, 1H) 3.76-3.79 (m, 2H) 3.44-3.49 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147,88; 146,56; 140,75; 131,72; 128,17 (2C); 125,40 (2C); 120,47; 74,74; 66,56; 60,92; p.f.: 168-175 $^\circ\text{C}$. HRMS calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ 318.0964 Encontrado: 318.0949. IR (cm^{-1}): 4429, 3571, 2988, 2347, 2088, 1759, 1460, 1241, 1055, 848, 623.

(2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-(4-iodofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol (5f)

O composto foi obtido como um sólido amarelo em 93% de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -134° ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.97 (s, 1H) 7.83-7.86 (m, 1H) 7.47-7.50 (m, 1H) 6.05-6.15 (m, 1H) 5.54 (s, 1H) 4.33-4.35 (m, 1H) 3.81-3.85 (m, 1H) 3.48-3.56 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147,32 (2C); 138,91; 130,95 (2C); 128,86; 127,16; 122,19; 120,34;

93,83; 73,71; 67,28; 64,02; 62,99; p.f.: 146-150 $^\circ\text{C}$. HRMS calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}_3$ 399.0080 Encontrado: 399.0077. IR (cm^{-1}): 2985, 1759, 1055, 845, 623.

(2R,3S)-2-(hidroximetil)-6-(1-(4-metil-2-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol (5g)

O composto foi obtido como um óleo vermelho em 90% de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -134° ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.97 (s, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.49 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 18.5$ Hz) 5.97 (s, 1H) 5.45 (s, 1H) 4.16 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz) 3.71 (s, 2H) 3.40 – 3.43 (m, 1H) 2.47 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146.77; 143.82; 142.01; 134.52; 131.36; 127.70; 127.43; 126.46;

125.67; 124.64; 74.07; 67.02; 63.00; 61.92; 21.02; HRMS calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ 332.1121 Encontrado: 332.1109. IR (cm^{-1}): 4429, 3563, 2989, 2347, 1759, 1378, 1241, 1055, 847, 625.

(2R,3S,6S)-6-(1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(hidroximetil)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol (5h)

O composto foi obtido como um óleo marrom em 95% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -548° ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.02 (s, 1H) 7.75 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz) 7.62 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.3$ Hz) 7.43 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 12.1$ Hz) 6.09 (s, 1H) 5.53 (s, 1H) 4.27 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz) 3.76-3.87 (m, 1H) 3.49-3.55 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147,56; 137,00; 134,19; 131,59; 128,41;

126,44; 121,66; 119,77; 118,56; 74,72; 66,68; 61,88; 61,03. HRMS calcd para $C_{14}H_{14}ClN_3O_3$ 307.0724 Encontrado: 307.0727. IR (cm^{-1}): 4430, 3587, 2988, 2346, 2088, 1760, 1460, 1241, 1055, 848, 624.

7.5 OBTENÇÃO DO (2R,3S,6S)-2-(MESITILOXIMETIL)-6-(1-FENIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)-3,6-DIIDRO-2H-PIRAN-3-OL (**6**)

Em um balão de 25 mL de duas bocas, flambado e sob atmosfera de N_2 , foi adicionado o composto **5d** (163 mg, 0,6 mmol) dissolvido em piridina (Py) (1 mL) e diclorometano (CH_2Cl_2) (3 mL). A essa solução, foi adicionado o cloreto de mesila (MsCl) (0,066 mL, 0,9 mmol) a 0 °C e deixada sob agitação magnética por 6 horas e meia, e depois à temperatura ambiente overnight. O composto foi obtido como um óleo incolor em 76% de rendimento, e utilizado no próximo passo sem prévia purificação. $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -34.0° ; 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 8.06 (s, 1H) 7.76 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$) 6.37 – 6.41 (m, 4H) 6.16 – 6.20 (d, 1H, $J = 10.4\text{Hz}$) 5.64 (s, 1H) 5.25 (dd, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$) 4.44 – 4.45 (m, 2H) 4.03 – 4.08 (m, 1H) 3.10 (d, 3H, $J = 8.7\text{Hz}$) 1.56 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 146.07; 136.25; 129.70; 129.25 (2C); 128.42; 126.88; 120.20; 119.98; 71.81; 68.92; 67.10; 62.33; 37.22; HRMS calcd para $C_{15}H_{17}N_3O_5S$ 351.0889 Encontrado: 351.0882. IR (cm^{-1}): 4430, 3509, 2988, 2347, 2088, 1760, 1460, 1241, 1055, 848, 319, 625.

7.6 PROCEDIMENTO PARA A REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO COM SELENOLATO DE SÓDIO

Num balão de duas bocas, o disseleneto de difenila, ou o dissacarídeo (0,25 mmol), foi dissolvido em etanol absoluto (3mL). O borohidreto de sódio (0,04 g, 1mmol) então foi adicionado em pequenas porções, até a cor da solução ficar branca. Em seguida, o composto **8** (195 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em THF (2 mL) e adicionado à mistura. Para o produto **9**, a reação foi deixada sob agitação a t.a. *overnight*, e, para os produtos **10** e **11**, sob agitação a 75°C, com condensador de refluxo.

(2S,3S,6S)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(fenilselanilmetil)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol (9)

O produto foi obtido como um sólido branco em 77% de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): -404° ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.00 (s, 1H) 7.73 (d, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$) 7.62-7.65 (m, 2H) 6.23-6.28 (m, 3H) 6.06-6.10 (dd, 3H, $J = 3.4\text{Hz}$, $J = 10.0\text{Hz}$) 5.33 (s, 1H) 4.60-4.67 (m, 1H) 4.31 (d, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$) 3.65-3.68 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147.30; 136.82 (2C); 135.76; 129.67; 129.00 (3C); 128.17 (3C); 127.24; 126.60; 120.38 (2C); 120.01; 72.45; 70.19; 68.28; 40.00; p.f. 123-129 °C. IR (cm^{-1}): 4433, 2989, 2347, 1759, 1461, 1241, 1055, 848, 625.

(2S,3S,6S)-6-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-((((3a*S*,5*R*,5a*S*,8a*R*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metilselanil)metil)-3,6-diidro-2*H*-piran-3-ol (10)

O produto foi obtido como um óleo amarelo em 40% de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): $+340^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.30 (s, 1H) 7.74 (d, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$) 7.45 (dd, 3H, $J = 7.6\text{Hz}$, $J = 17.8\text{Hz}$) 6.19 – 6.23 (m, 1H) 6.03 (d, 1H, $J = 10.3\text{Hz}$) 5.50 (s, 1H) 4.56 (dd, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$, $J = 7.8\text{Hz}$) 4.29 (ddd, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 6.4\text{Hz}$, $J = 7.2\text{Hz}$) 4.11 (d, 1H, $J = 7.1\text{Hz}$) 3.93 (s, 1H)

3.73 (d, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$) 3.14 (dd, 1H, $J = 3.1\text{Hz}$, $J = 12.8\text{Hz}$) 2.79 – 2.88 (m, 2H) 1.41 (d, 6H, $J = 14.5\text{Hz}$) 1.28 (d, 6H, $J = 7.4\text{Hz}$) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147.48; 136.72; 129.92; 129.51 (3C); 128.52; 127.28; 120.21 (2C); 108.97; 108.37; 96.34; 75.02; 71.76; 70.71; 70.24; 68.25; 67.40; 66.62; 26.04; 25.73 (2C); 24.67 (2C); 24.21. HRMS calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{Se}$ 579.1484 Encontrado: 579.1502. IR (cm^{-1}): 4429, 3567, 2988, 2347, 1759, 1461, 1241, 1055, 848, 624.

(2S,3S,6S)-6-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-((((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4,5-trimetoxitetraidrofuran-2-il)metilselanil)metil)-3,6-diidro-2*H*-piran-3-ol (11)

O produto foi obtido como um óleo amarelo em 80% de rendimento; $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.012$, EtOAc): $+676^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.29 (s, 1H) 7.72 (d, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$) 7.38 – 7.48 (m, 3H) 6.18 (ddd, 1H, $J = 1.7\text{Hz}$, $J = 2.9\text{Hz}$, $J = 10.3\text{Hz}$) 6.03 (d, 1H, $J = 10.3\text{Hz}$) 5.50 (s, 1H) 4.66 (d, 1H, $J = 5.9\text{Hz}$) 4.92 (d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$) 4.56 (dd, 1H, $J = 1.5\text{Hz}$, $J = 5.9\text{Hz}$) 4.39 (s, 1H) 4.32 – 4.37 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$) 4.11 – 4.16 (m, 1H) 3.72 (dt, 1H, $J = 2.8\text{Hz}$, $J = 7.7\text{Hz}$) 3.29 (s, 3H) 3.11 (dd, 1H, $J = 2.9\text{Hz}$, $J = 13.0\text{Hz}$) 2.78 – 2.94 (m, 2H) 2.63 – 2.70 (m, 1H) 2.17 – 2.25 (m, 1H) 1.27 (s, 6H) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147.30; 136.69; 130.07; 129.43 (2C); 128.45; 127.15; 120.34; 120.09 (2C); 111.99; 109.28; 86.34; 85.13; 83.41; 75.06; 67.40; 66.58; 60.09 (2C); 54.62; 29.44; 26.17. IR (cm^{-1}): 4349, 3557, 2989, 2347, 1759, 1461, 1241, 1055, 925, 624.

7.7 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO TELUROACETILENO (12)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera de N₂, *n*-BuLi (3.06 mL, 4 mmol, 1.3062 mol/L) foi adicionado gota a gota a uma solução do fenil acetileno (0.44 mL, 4 mmol) em THF (10 mL) a -78 °C. Após 40 min sob agitação, telúrio elementar (0.510 g, 4 mmol) foi adicionado, e a mistura ficou a t.a. até que o telúrio fosse consumido (~3 h). Então, bromo butano foi adicionado (0.43 mL, 4 mmol) e a mistura ficou sob agitação por 15 horas a t.a. Após esse tempo, a reação foi diluída com AcOEt e lavada com NH₄Cl, a fase orgânica então separada, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação foi feita em coluna cromatográfica com hexano como eluente.^{62,63} O produto foi obtido como um óleo amarelo com 80% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,44 (*m*, 2H); 7,32 (*m*, 3H); 2,92 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,95 (qn, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,49 (sx, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,99 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 131,7 (2C); 128,2 (3C); 123,8; 111,4; 44,5; 33,6; 24,7; 13,4; 9,9.

⁶²Dabdoub, M. J.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1988**, 7, 84-87.

⁶³Singh, F. V.; Amaral, M. F. Z. J.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 2636-2639.

7.8 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO TRIAZOL 1,4,5-TRISSUBSTITUÍDO (13)

Em um balão de 50 mL, duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio adicionou-se os reagentes na seguinte ordem: CuI (0,190 g, 1 mmol), THF (4 mL), azida orgânica (1,2 mmol), composto acetilênico (1 mmol) e PMDETA (0,21 mL, 1 mmol). A reação foi mantida a temperatura ambiente até que se observasse o completo consumo do m.p. através de análises de CCD. A mistura reacional foi, então, diluída em AcOEt e lavada com solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi recolhida, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo reacional foi submetido à cromatografia de coluna utilizando sílica *flash*, utilizando-se AcOEt /hexano (20%) como solvente de eluição. O produto foi obtido como um sólido branco em 68% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,94 (*d*, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,91 (*t*, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,39 (*m*, 8H); 2,37 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H) 1,27 (*qn*, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,98 (*sx*, *J* = 7,5 Hz, 2H) 0,60 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 154,0; 138,0; 131,4; 129,7; 129,1 (2C); 128,4 (5C); 126,4 (2C); 99,7; 32,9; 24,5; 13,0; 11,2. RMN ¹²⁵Te (CDCl₃, 94 MHz) δ (ppm): 268,4; p.f.: 104 °C. HRMS calcd para C₁₈H₁₉N₃Te + H⁺ 408,0719 Encontrado: 408,0717; IR (cm⁻¹): 3011, 2413, 1524, 1219, 767.

7.9 PROCEDIMENTO PARA A TROCA Te/Li SEGUIDA DE CAPTURA PELO ELETRÓFILO (14A-K)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera de N₂, foi adicionada uma mistura do composto **12** (0.20 g, 0.5 mmol) em THF (10 mL) a -78°C. Após 60 minutos sob agitação a essa temperatura, foi adicionado o eletrófilo (0.5 mmol), e a mistura ficou a t.a. *overnight*. Então, a solução foi diluída com AcOEt e lavada com solução saturada de NH₄Cl, sendo a fase orgânica coletada, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. A purificação foi feita por cromatografia em coluna.^{64,65}

(1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)(fenil)metanol (14a)

O composto foi obtido como um sólido branco em 61% de rendimento. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.73 (d, 2H, *J* = 7.9Hz) ppm 7.39-7.05 (m, 13H) ppm 6.28 (s, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 139.83; 136.70; 136.65; 135.01; 129.70; 129.01; 128.65 (2C); 128.52 (4C); 128.35; 127.79 (2C); 126.30 (2C); 125.63 (2C); p. f.: 176 °C; IR (cm⁻¹): 2988; 1759; 1462; 1241; 1055.

⁶⁴ Dabdoub, M. J.; Dabdoub V. B.; Baroni, A. C. M.; Hurtado, G. R.; Barbosa, S. L. Tetrahedron Letters, 2010, 51, 1666.

⁶⁵ Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. J. Org. Chem. 2007, 72, 6726.

(1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)(4-metoxifenil)metanol (14b)

O composto foi obtido como um sólido branco em 91% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.69-7.65 (m, 2H); 7.37-7.25 (m, 8H); 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 6.16 (s, 1H); 3.68 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 158.9; 146.0; 136.6; 135.7; 132.2; 130.5; 129.5; 128.8 (2C); 128.5 (2C); 128.5 (2C); 128.2; 127.0 (2C); 128.2 (2C);

113.6 (2C); 65.6; 55.2; p.f.: 114 °C. HRMS calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}^+$: 358.1556. Encontrado: 358.1561. IR (cm^{-1}): 3005, 2418, 1603, 1508, 1224, 1033, 770, 692.

(1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)(o-tolil)metanol (14c)

O composto foi obtido como um sólido amarelo em 61% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.73-7.70 (m, 2H) ppm 7.39-7.25 (m, 9H) ppm 7.09-6.86 (m, 3H) ppm 6.15 (d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$) ppm 1.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm):

146.80; 137.31; 136.56; 134.13; 130.42; 129.66; 128.93 (2C); 128.71 (3C); 128.47 (3C); 126.17; 125.93; 125.42 (2C); 64.89; 18.82; p. f.: 183 °C; IR (cm^{-1}): 3551; 2983; 1757; 1377; 1264; 1059; 619.

(4-clorofenil)(1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (14d)

O composto foi obtido como um sólido amarelo em 70% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.67 (dd, 2H, $J = 3.2$ Hz, $J = 6.5$ Hz) ppm 7.41-7.25 (m, 8H) ppm 7.08 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$) ppm 6.94 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz) ppm 6.20 (d, 1H, $J =$

3.2Hz) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 146.48; 138.26; 136.52; 134.80; 133.55; 129.84; 129.04 (2C); 128.71 (2C); 128.52 (4C); 128.35 (2C); 127.03 (2C); 126.32 (2C); 65.46; p. f.: 174 °C. IR (cm^{-1}): 2988; 1759; 1378; 1244; 1059; 850; 612.

(1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)(3-nitrofenil)metanol (14e)

O composto foi obtido como um sólido amarelo em 67% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8.16-8.12 (m, 1H) ppm 7.93 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz) ppm 7.72-7.34 (m, 12H) ppm 4.83 (s, 1H) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148.44; 142.96; 141.58; 136.19; 132.62; 131.44; 130.03; 129.41 (2C); 129.08 (4C); 126.30 (4C); 125.87; 121.50; 63.92; p. f.: 185 °C; IR (cm^{-1}): 2987; 2086; 1759; 1455; 1243; 1055; 927; 628.

1-(1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol (14f)

O composto foi obtido como um óleo amarelo em 58% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.83 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz) ppm 7.57-7.37 (m, 1H) ppm 4.45 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz) ppm 1.92-1.84 (m, 1H) ppm 0.42 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 146.24; 136.86; 135.26; 131.09; 128.86 (2C); 129.32 (4C); 129.06 (2C); 128.50 (2C); 73.36; 31.63; 18.91 (2C); IR (cm^{-1}): 2987; 1757; 1458; 1240; 1052.

1-(4-chlorofenil)-1-(1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etanol (14g)

O composto foi obtido como um sólido amarelo em 47% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.85 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz) ppm 7.73 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz) ppm 7.50-7.24 (m, 10H) ppm 1.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 149.39; 148.44; 137.11; 130.28; 129.78; 129.04; 128.93 (2C); 128.78 (2C); 128.44 (4C); 125.88 (2C); 120.55 (2C); 117.61 (2C); 29.68; p. f.: 177 °C. IR (cm^{-1}): 2984; 2348; 1757; 1450; 1244; 1053.

1-(4-bromofenil)-1-(1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etanol (14h)

O composto foi obtido como um sólido amarelo em 57% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.84 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz) ppm 7.72 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz) ppm 7.50-7.00 (m, 1H) ppm 1.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148.43;

147.18; 143.55; 137.10; 130.88 (2C); 129.79; 128.93 (2C); 125.88 (2C); 122.03 (4C); 120.55 (2C); 117.62; 74.88; 30.88; p. f.: 180 °C; IR (cm^{-1}): 2987; 1761; 1458; 1246; 1063; 926.

5-metil-1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol (14i)

O composto foi obtido como um sólido branco em 89% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.81 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz) ppm 7.56-7.39 (m, 8H) ppm 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 145.44; 141.04; 132.36; 129.54; 128.74 (2C); 127.80 (4C); 127.25 (2C); 125.31 (2C); 10.28; p.

f.: 161 °C; IR (cm^{-1}): 2987; 1761; 1457; 1248; 1064; 927.

1,4-difenil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazole (14j)

O composto foi obtido como um óleo amarelo em 31% de rendimento. ^1H

NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.81 (dd, 2H, $J = 2.1$ Hz, $J = 6.9$ Hz) ppm

7.69-7.51 (m, 8H) ppm 0.15 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm):

139.06; 136.17; 133.35; 130.09 (2C); 129.73 (2C); 128.76; 128.54 (4C); 127.57 (2C);

IR (cm^{-1}): 2991; 1758; 1622; 1238; 1052.

5-(difenilfosfino)-1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol (14k)

O composto foi obtido como um sólido branco em 89% de rendimento.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.34 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz) ppm 7.23-7.04 (m, 18H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 154.34-154.21 (d, 2C, $J = 9.8$ Hz); 148.42; 148.42; 134.54 (4C); 130.83; 129.77 (2C); 129.47 (10C); 128.60; 128.04; 125.90 (2C); p. f.: 152 $^\circ\text{C}$; IR (cm^{-1}):

2988; 1755; 1458; 1237; 1052.

8. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Inicialmente, foi realizada a síntese do etiniltrimetilsililtrifluoroborato de potássio (**2**), preparado conforme método descrito por Molander e colaboradores.⁶⁶ Realizou-se a desprotonação de um acetileno terminal obtido comercialmente, o etiniltrimetilsilano, com *n*-BuLi, seguido de boração e tratamento *in situ* com KHF₂. Assim, obtivemos o composto **2** com rendimentos que variaram de 58% a 93%, de acordo com o Esquema 15.

Esquema 15. Síntese do etiniltrimetilsililtrifluoroborato de potássio.

Nossa estratégia foi baseada em um método eficiente para a síntese estereosseletiva de *C*-alquinil glicosídeos, pela reação do composto **1**, 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal, desenvolvida em nosso laboratório.⁴¹ A glicosidação se mostrou bastante seletiva, favorecendo o estereoisômero α em >98:2 (Esquema 16).

Esquema 16

A síntese é completada de maneira rápida e com ótimo rendimento, aplicável em larga escala, sem nenhuma perda de rendimento notável ou de diastereosseletividade. Com o alquino desejado em mãos, nos focamos na reação de CAACu, utilizando inicialmente a hexil azida como dipólo. Para evitar a

⁶⁶ Molander, G. A.; Katona, B.W.; Machrouhi, F. J. Org. Chem., 2002, 67, 8416.

desproteção do glicosídeo sililado, que adicionaria um passo a metodologia, a reação foi feita com base nas condições publicadas por Fiandanese e colaboradores, que fazem uso de fluoreto de tetrabutil amônio (TBAF) para promover a remoção do grupo silil *in situ*. Utilizamos Cu(I) como fonte de cobre e THF como solvente. Aplicando essas condições ao nosso sistema reacional, obtivemos o glicosídeo triazólico em rendimento de 42% (Esquema 17).

Esquema 17

Após alguns testes, descobrimos que os melhores resultados foram obtidos sob sonicação, levando a um aumento no rendimento do composto **4a** a 68% (Tabela 1, entrada 1).^{67,68} O efeito benéfico da sonicação nesse tipo de reação já havia sido observado em nosso laboratório^{69a} e por outros também.^{69b} A extensão dessa metodologia para mais azidas permitiu a síntese de 1,2,3-triazóis quirais em bons rendimentos, sob condições reacionais brandas. Azidas alifáticas produziram compostos em bons rendimentos (entradas 1-3), sendo que as aromáticas também foram testadas. A fenil azida resultou num glicosídeo triazólico em um rendimento moderado de 51% (entrada 4). Pudemos notar também que, azidas aromáticas, particularmente aquelas com grupamentos retiradores de elétrons resultaram em melhores rendimentos (entradas 5-8). O

⁶⁷ Irradiação em ultrassom: (a) Singh, F. V.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 863. (b) Singh, F. V.; Stefani, H. A. *Synlett.* **2008**, 3221. (c) Singh, F. V.; Weber, M.; Guadagnin, R. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2008**, 1889. (d) Guzen, K. P.; Guarezemini, A. S.; Orfão, A. T.; Cella, R.; Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1845. (e) Guzen, K. P.; Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8133. (f) Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5656. (g) Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 513. (h) Stefani, H. A.; Pereira, C. M. P.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cella, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6833. (i) Stefani, H. A.; Cella, R.; Dörr, F. A.; Pereira, C. M. P.; Gomes, F. P.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2001.

⁶⁸ Review: Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2619.

⁶⁹ (a) Stefani, H. A.; Vieira, A. S.; Amaral, M. F. Z. J.; (b) Cooper, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4256.

melhor resultado foi obtido com a azida *o*-nitro (entrada 7). Contrastando estes resultados, quando a azida de sódio foi empregada como o 1,3-dipólo, o produto desejado não foi obtido e apenas a desproteção do grupo silil foi observada, sendo que o alquino desprotegido foi recuperado em 30% de rendimento.

Tentativas de melhorar o rendimento com adição de base também foram testadas, baseadas no trabalho de Fiandanese e colaboradores. Escolhemos utilizar a PMDETA. Infelizmente, nos casos estudados, a presença da amina resultou num efeito negativo e uma diminuição de rendimento foi observada (entradas 3,4 e 7) ou a não formação do produto (entrada 9).

Tabela 1. Reação de cicloadição.

Reaction scheme showing the cycloaddition of a substituted furan derivative (3a) with an azide (N₃-R) to form a 1,2,3-triazole product (4). The reaction conditions are CuI, TBAF, base, THF, t.a., and ultrassom.

Entrada	Azida	Base ^a	Produto	Tempo (h)	Rendimento ^b (%)
1	C ₆ H ₁₃ -N ₃	---	<p>4a</p>	4	68
2	C ₆ H ₁₁ -N ₃	---	<p>4b</p>	2	63
3	Bn-N ₃	---	<p>4c</p>	2	75
		PMDETA		1	59

4	Ph-N ₃	---		2	51
		PMDETA		1	48
4d					
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -N ₃	---		5	66
4e					
6	4-IC ₆ H ₄ -N ₃	---		1	67
4f					
7	4-Me-2-NO ₂ C ₆ H ₄ -N ₃	---		6	75
		PMDETA		1	38
4g

8	3-ClC ₆ H ₄ -N ₃	---		1	67
				4h

9	NaN ₃	---		2	NR
		PMDETA		2	NR
				4i	

^a PMDETA = *N,N,N',N',N''*-pentametildietilenetriamina. ^b Rendimentos isolados.

Cristais foram obtidos do composto **4d** e sua configuração absoluta foi confirmada por raio-X. Como mostrado na figura 15, a quiralidade do C2, C3 e C6 é R, S e S, respectivamente. No cristal, as moléculas são conectadas por interações de C-H...O, C-H...N e C-H... π , sendo que a última envolve a parte do pirazol.

Figura 15. Estrutura molecular do composto **4d**.

A título de exemplificação da determinação estrutural dos compostos por análise de RMN de ^1H , será demonstrado o espectro referente ao composto **4e** (Figura 16).

Figura 16. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **4e**.

É possível observar um singlete com deslocamento de 8.124 ppm integrado relativamente para 1 hidrogênio. Este sinal é referente ao H14 do anel triazólico. Mais deslocado para a esquerda do espectro, podemos observar o dubleto referente aos hidrogênios 16 e 17, entre 8.449 e 8.420 ppm. Entre 8.014 e 8.7995, visualizamos o dubleto referente aos hidrogênios 15 e 18. Esses dois dubletos são característicos de anéis substituídos na posição *para*. Os hidrogênios ligados na parte piranosídica da molécula possuem deslocamentos entre 6.317 e 3.970 ppm, incluindo os dois duplos dubletos 11 e 12 referentes aos seus respectivos hidrogênios ligados à dupla ligação. O singlete com integral relativa para 6 hidrogênios tem deslocamento de 2.092 ppm, referente as acetilas.

No espectro de RMN ^{13}C do mesmo composto (Figura 17), observa-se todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 16, conforme o esperado.

Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 , a 75 MHz do composto **4e**.

Mais a esquerda do espectro, observa-se os dois sinais referentes aos carbonos carbinólicos 2 e 4. Em seguida, visualizamos os sinais na região de carbonos de anéis aromáticos e também da dupla ligação do anel piranosídico. Mais a direita do espectro podemos observar os dois sinais referentes aos carbonos 1 e 3.

Por fim, o espectro de massa de alta resolução do produto. A massa exata calculada é de 402.1175, e esse valor foi encontrado, com seu respectivo aduto com hidrogênio (Figura 18).

Figura 18. Massa de alta resolução do composto **4e**.

Foi também investigado o andamento da reação pela espectroscopia de infravermelho *in situ* ReactIR na formação do produto triazólico. Esse aparelho é uma ferramenta valiosa no monitoramento da obtenção do produto e no processo reacional.⁷⁰ A reação entre **3a** e a ciclohexil azida foi escolhida para investigação (Esquema 18).

Esquema 18

Durante o experimento, podemos observar o ν_{CO_2} da carbonila facilmente. Após a adição do TBAF, Em 1234 cm^{-1} , a superfície do gráfico pode ser atribuída ao estiramento vibracional da ligação carbono-nitrogênio do anel triazólico, indicando a formação do produto. É importante ressaltar que essa formação atingiu seu máximo em 45 minutos (Figura 19).

⁷⁰ (a) Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12276. (b) Hong, K. B.; Donahue, M. G.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2323. (c) Sun, S.; Wu, P. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8331.

Figura 19. Espectroscopia de infravermelho.

Nosso próximo passo foi direcionado na manipulação dos grupamentos funcionais existentes nos glicosídeos triazólicos. Sendo assim, a remoção das acetilas foi realizada com carbonato de potássio em metanol, em condições reacionais brandas, levando aos produtos com duas hidroxilas livres (Tabela 2). Para todos os casos estudados, a reação foi eficiente e os produtos desprotegidos foram obtidos em rendimentos excelentes. Os compostos derivados de carboidratos quirais são moléculas polifuncionalizadas interessantes, susceptíveis a transformações posteriores.

Tabela 2. Remoção das acetilas.

Entrada	R	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₁₃ (5a)	95
2	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (5b)	98
3	Bn (5c)	94
4	Ph (5d)	94
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (5e)	93
6	4-IC ₆ H ₄ (5f)	93
7	4-Me-2-NO ₂ C ₆ H ₃ (5g)	90
8	3-ClC ₆ H ₄ (5h)	95

Para continuar a explorar o potencial dos derivados do glucal, buscou-se a ativação da hidroxila primária. Tentativas iniciais foram direcionadas para o tosilação usando TsCl, no entanto o produto desejado não foi obtido apesar de vários experimentos variando base, solvente e temperatura. Mas, quando mudamos o agente ativador para MsCl, a mesilação seletiva da hidroxila primária do composto **5d** foi efetiva e resultou no produto correspondente em rendimento de 76% (Esquema 19). Além disso, a reação do mesilato **6** com um nucleófilo de selênio resultou em uma reação de substituição, levando ao correspondente seleno-carboidrato **7** em 77% de rendimento isolado.

Esquema 19

Com o sucesso da introdução de uma molécula de organo-selênio no glicosídeo triazólico, decidimos explorar a mesma estratégia com nucleófilos de

selênio carregando estrutura mais complexa, como os derivados de outros açúcares. Esses nucleófilos foram obtidos pela clivagem reductiva dos disselenetos **8** e **10**, derivados da *D*-galactose e *D*-ribose, seguida da captura do mesilato **6**, que resultou na reação de substituição, sendo que os produtos obtidos foram isolados em bons rendimentos (Esquema 20). A reação funciona tanto com nucleófilos de selênio derivados tanto de núcleos piranosídicos quanto furanosídicos. Um aumento significativo na complexidade estrutural pode ser alcançado por uma estratégia sintética simples, e os produtos obtidos apresentam uma estrutura do tipo dissacarídeo, em que duas unidades de açúcar diferentes são ligados por um átomo de selênio.

Esquema 20

Com o fechamento desse trabalho, decidimos investigar a reatividade do núcleo triazólico mais a fundo. Nosso laboratório vem fazendo diversas pesquisas com os acoplamentos de Negishi e Sonogashira utilizando triazóis contendo selênio e telúrio nas posições 4 e 5 do anel. Na tentativa de explorar ainda mais essa reatividade, desenvolvendo novas metodologias, nos deparamos com trabalhos interessantes que incluem a troca de Te/Li, com posterior captura por diferentes eletrófilos. Mas, em nenhum desses trabalhos, essas reações são feitas com núcleos triazólicos.

Para obter o m.p. das reações de troca, primeiramente sintetizamos o telureto acetilênico em metodologia já antes descrita e também testada por nosso grupo de pesquisas.^{61,62} Com o telureto acetilênico em mãos, partimos para a CAACu, com a qual obtivemos um triazol facilmente sintetizado e purificado, com rendimentos acima de 70% (Esquema 21). Sendo assim, pudemos partir para a reação de troca de Te/Li.

Esquema 21

Primeiramente, nos concentramos em aperfeiçoar a reação, variando tipos de solvente e temperatura. Testamos os dois solventes mais comumente utilizados nessa troca.^{71,72} Verificamos que a melhor condição foi obtida em THF a -78 °C. Com hexano como solvente, tivemos diversos problemas de solubilidade, e com temperaturas acima de -78 °C observávamos claramente a decomposição dos reagentes com a adição da base.

⁷¹ Dabdoub, M. J.; Dabdoub V. B.; Baroni, A. C. M.; Hurtado, G. R.; Barbosa, S. L. Tetrahedron Letters, 2010, 51, 1666.

⁷² Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. J. Org. Chem. 2007, 72, 6726.

Tabela 3. Otimização da troca Te/Li

Entrada	Solvente	Temperatura	Rendimento
1	Hexano seco	-78 °C	-
2	Hexano seco	0 °C	18%
3	THF	-78 °C	72%
4	THF	0 °C	Decomposição

O BuLi deve ser adicionado cuidadosamente, para uma formação mais eficiente do ânion de lítio, que é evidenciada pela mudança do aspecto do m. p. em THF, que muda de amarelo claro para um aspecto leitoso na formação completa do ânion. Após essa mudança na coloração, podemos adicionar o eletrófilo, seguido da retirada do banho de gelo seco. Na tabela abaixo, os exemplos e tipos de eletrófilos utilizados.

Tabela 4. Reação de troca Te/Li seguida de captura por eletrófilo.

Entrada	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%)
1	<chem>O=Cc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1c(c2ccccc2)n(c1)c3ccccc3</chem>	61

2			91
3			84
4			70
5			67
6			58
7			Traços
8			Traços
9			47
10			57
11	$\text{I}-\text{CH}_3$		89

12	TMS-Cl		31
13	Bu ₃ SnCl		-
14	B(OMe) ₃		-
15			57
16			-

Como podemos notar pela observação dos resultados na Tabela 4, a reação funcionou muito bem para eletrófilos contendo aldeído, tanto com grupos retiradores quanto doadores de elétrons. Os rendimentos variaram de 58% a 91% para esse tipo de molécula (entradas 1 a 6), com o menor rendimento vindo do aldeído alquílico (entrada 6).

Para as cetonas, os resultados foram satisfatórios com moléculas contendo retiradores de elétrons (entradas 9 e 10), sendo que com eletrófilos contendo doadores, foram obtidos apenas traços dos produtos (entradas 7 e 8).

Nas entradas de 11 a 16, foram testados outros tipos de eletrófilos, incluindo brometos, cloretos e iodetos. Obtivemos ótimo resultado com iodeto alquílico (entrada 11), e não tão bons com os exemplos restantes, como podemos verificar nas entradas 13, 14 e 16, em que não foi verificada a formação do produto esperado. Mas, ainda assim, os exemplos nos demonstram a viabilidade da reação para esse substrato.

A título de exemplificação, temos ilustrado o espectro de hidrogênio do composto **14b** na Figura 20.

Figura 20. Espectro de RMN de H^1 em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **14b**.

É possível observar os dois dubletos referentes aos hidrogênios 4,5 e 6,7 entre 6.923 e 6.616 ppm, característicos de anéis aromáticos substituídos na posição para. Mais a direita, em 6.167 ppm, o singlete com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao H8 ligado ao carbono carbinólico. Em 3.688 ppm, podemos visualizar o singlete referente aos 3 hidrogênios 1,2,3 da metoxila presente na posição 4 do anel aromático.

No espectro de carbono do mesmo composto, podemos observar 16 sinais (Figura 21).

Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 , a 75 MHz do composto **14b**.

Mais deslocados para a esquerda do espectro, podemos observar os sinais referentes ao carbono do anel aromático ligado diretamente à metoxila. Em seguida, o sinal referente ao carbono 9 do anel triazólico, em 146.005 ppm. A maioria dos sinais estão concentrados na região dos aromáticos, e os únicos sinais a direita do espectro são os dos carbonos 1 e 8, referentes aos carbonos da metoxila e do ligado à hidroxila, respectivamente.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A parte inicial do projeto foi concluída satisfatoriamente, visando à produção de novos C-glicosídeos com promissora atividade biológica. O 3,4,6-tri-O-acetil-*D*-glucal foi alquinilado com sucesso, através do Rearranjo de Ferrier. Sendo assim, esse foi o material de partida para as reações seguintes, em que se empregou uma metodologia para a geração de triazóis, utilizando-se de reações de *click chemistry*. Foram obtidos compostos com grande diversidade estrutural.

Apesar da tosilção seletiva da hidroxila primária não ter sido realizada, conseguimos ao invés disso fazer a reação de mesilação, com bons rendimentos, e, ainda, três exemplos de substituição com selenolato foram sintetizados.

Na segunda etapa do trabalho também descobrimos uma nova metodologia de funcionalização do anel triazólico, uma unidade heterocíclica com ampla aplicabilidade, como já foi discutido nos capítulos anteriores. Por isso, o estudo de sua reatividade é altamente desejável.

A formação do ânion de lítio no anel possibilitou a captura com diferentes tipos de eletrófilos, em compostos que podem futuramente serem testados frente a diversos tipos de atividades biológicas.

1)

¹H