



Universidade Federal da Bahia

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em  
Química



Gabriel dos Santos Ramos

**SÍNTESE DE BIS-1,2,3 -TRIAZÓIS 1,4-  
DISSUBSTITUÍDOS AROMÁTICOS SIMÉTRICOS VIA  
REAÇÃO CuAAC COM POTENCIAL ATIVIDADE  
LEISHMANICIDA**

Salvador – BA

2021

Gabriel dos Santos Ramos

**SÍNTESE DE BIS-1,2,3- TRIAZÓIS 1,4-  
DISSUBSTITUÍDOS AROMÁTICOS SIMÉTRICOS VIA  
REAÇÃO CuAAC COM POTENCIAL ATIVIDADE  
LEISHMANICIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof.<sup>o</sup> Dr. Mauricio Moraes Victor

Salvador-BA

2021

R175 Ramos, Gabriel dos Santos

Síntese de bis-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos aromáticos simétricos *via* reação CuAAC com potencial atividade leishmanicida/ Gabriel dos Santos Ramos. – Salvador, 2021.

168 f.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química, 2021.

1. Química. 2. Química Orgânica. 3. Leishmania. I. Victor, Mauricio Moraes. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 547

**TERMO DE APROVAÇÃO**

GABRIEL DOS SANTOS RAMOS

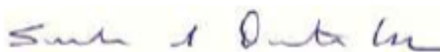
"SÍNTESE DE BIS-1,2,3 -TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS AROMÁTICOS  
SIMÉTRICOS *VIA* REAÇÃO CuAAC COM POTENCIAL ATIVIDADE  
LEISHMANICIDA"

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre(a) em Química,  
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:



Mauricio Moraes Victor  
Prof. Dr. Mauricio M. Victor  
Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Química

Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor \_\_\_\_\_  
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia



Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha \_\_\_\_\_  
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia



Prof.ª Dr.ª Rosimíriam Pereira de Freitas \_\_\_\_\_  
Doutorado em Química, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)  
Universidade Federal de Minas Gerais

Salvador, 02 de março de 2021.

*Dedico essa dissertação e todo esse trabalho às três mulheres mais importantes da minha vida, elas que com seu trabalho e garra me deram todo suporte para chegar aqui: Minha vó Zélia, minha vó Ana (in memoriam) e minha mãe Lene.*

*Conseguimos!*

## AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de agradecer primeiramente ao meu orientador, o prof. Dr. Mauricio Victor que é um exemplo de profissional a ser seguido e que em todos os momentos com sua dedicação me auxiliou para que esse trabalho fosse realizado. Obrigado Professor!

Agradeço à minha família, meu pai Djalma, minha mãe Lene e meu irmão Miguel que são o meu refúgio, minha base e em todos os momentos me mostram o que é amor de verdade.

Agradeço à minha amiga Juliana por todos os conselhos, ensinamentos, risadas, choros e além disso agradeço pelo auxílio no laboratório principalmente nesse finalzinho. Obrigado Ju, muito da pessoa e do profissional que estou me tornando tem seu toque.

Agradeço aos amigos que tornaram essa caminhada muito mais alegre: Amanda, Cássio, Cheilane, Daniel, Henrique, Ivana e Viviane.

Agradeço também aos amigos e colegas do Lab. 10 (CIENAM): Ananda, Carla (Obrigado pelas histórias singulares), Carol, Cíntia (Obrigado pelos momentos únicos) e Ravir (Obrigado por todos os ensinamentos).

Agradeço a Elisângela e Jane pelas “resenhas” e pelos almoços tão únicos.

Agradeço também aos colegas da Pós por todos os ensinamentos e pelas conversas de corredor tão construtivas: Fabrícia, Lucas, Oscar, Suelen e Léo.

Agradeço à professora Dr<sup>a</sup> Rossimiriam de Freitas (UFMG) e ao professor Dr. Silvio Cunha por aceitarem o convite para participarem da banca.

Agradeço ao prof. Dr. Claudio Viegas (UNIFAL) pelas análises de RMN e pelos testes leishmanicidas, ao prof. Dr. Kleber Oliveira (UFSCar) pelas análises de RMN e pelas análises de HSQC, ao Prof. Dr. Caio Oliveira (UNICAMP) pelas análises de RMN, ao prof. Dr. Bruno Andrade (UESB) e sua aluna Beatriz Pereira pela colaboração para a realização dos estudos *in silico*.

Agradeço ao CIENAM, UFBA, INCT por fornecerem toda a estrutura para que o trabalho fosse desenvolvido e agradeço às agências de fomento Capes, CNPq e FAPESB pelo apoio financeiro. Por fim, agradeço a todos que direta ou indiretamente ajudaram para a consolidação desse trabalho.

*“Tente (tente)  
E não diga que a vitória está perdida  
Se é de batalhas que se vive a vida  
Tente outra vez”  
(Raul Seixas)*

## RESUMO

Trabalhos anteriores do grupo mostraram que alguns bis-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos aromáticos simétricos apresentavam considerável atividade leishmanicida, então foi proposta uma segunda geração de bistriazóis desta classe uma vez que é comprovado na literatura que os triazóis apresentam atividade leishmanicida, além de outras. Algumas das características físico-químicas que garante a atividade biológica desses compostos é a forma planar do anel triazólico que permite que ele realize interações do tipo  $\pi$ -*stacking* e a possibilidade de realizar ligações de hidrogênio. Assim, foi primeiramente sintetizado um triazol como molécula teste para estudo das etapas a serem desenvolvidas posteriormente nos bistriazóis. Em seguida foram sintetizados alguns bis-1,2,3-triazóis aromáticos 1,4-dissubstituídos simétricos variando as azidas e os alcinos utilizados, alguns de origem comercial enquanto que outros foram sintetizados. Adotando as condições previamente estudadas na molécula teste, foi oxidado um bistriazol com o objetivo de sintetizar seus derivados de hidrazona. Foi também realizado um estudo *in silico* para a avaliação da potencial atividade leishmanicida dos compostos e foram selecionados um triazol e dois bistriazóis com potencial atividade leishmanicida levando em conta os resultados obtidos anteriormente nos testes *in vitro* realizados usando os bistriazóis da primeira geração.

Palavras Chave: Bistriazóis; CuAAC; Atividade leishmanicida



## ABSTRACT

Previous work by the exaggerated group that some symmetrical aromatic bis-1,2,3-triazoles 1,4-disubstituted had a reduced leishmanicidal activity, so a second generation of bistriazoles of this class was proposed since it is proven in the literature that triazoles have activity leishmanicide, among others. Some of the physical-clustered characteristics that guarantee the biological activity of these compounds is a flat form of the triazolic ring that allows it to perform  $\pi$ -stacking interactions and a possibility to perform hydrogen bonds. Thus, a triazole was first synthesized as a test molecule for the study of the steps to be developed later in bistriazoles. Then, some symmetrical aromatic 1,4-disubstituted bis-1,2,3-triazoles were synthesized, varying as azides and the alkynes used, some of commercial origin while others were synthesized. Adopting as conditions previously studied in the test molecule, a bistriazole was oxidized in order to synthesize its hydrazone products. An *in silico* study was also carried out to evaluate the potential leishmanicidal activity of the compounds and a triazole and two bistriazoles with potential leishmanicidal activity were selected taking into account the previous results in *in vitro* tests carried out using the first generation bistriazoles.

Key words: Bistriazoles; CuAAC; Leishmanicidal activity

## LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1- Tautômeros do 1,2,3-triazol. Adaptado de: Freitas e colaboradores (2020). <sup>1</sup> .....	19
ESQUEMA 2 - Estruturas canônicas selecionadas das azidas orgânicas. Adaptado de: Schubert e colaboradores (2014). <sup>4</sup> .....	20
ESQUEMA 3 - Interações de OMF entre azidas e alcino. Adaptado de Freitas e colaboradores (2020). <sup>4</sup> .....	21
ESQUEMA 4 - Obtenção dos triazóis via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. 22	
ESQUEMA 5 - Triazóis 1,4-dissubstituídos <b>17</b> e <b>18</b> e 1,5-dissubstituídos <b>19</b> e <b>20</b> , ligados a tio éteres, sintetizados através da cicloadição 1,3-dipolar Huisgen. Adaptado de: Garcia-Muñoz e colaboradores <sup>11</sup> (1969).....	24
ESQUEMA 6 - Formação do acetileno de cobre. ....	24
ESQUEMA 7- Mecanismo da reação CuAAC. <sup>4,9</sup> .....	26
ESQUEMA 8 - Derivados de híbridos flavona-triazol-benzimidazol obtidos através da reação CuAAC. Adaptado de: Rao e colaboradores <sup>14</sup> (2018). .....	27
ESQUEMA 9 - Intermediário triazol obtido através da reação de CuAAC. Adaptado de: Kalkhambkar e colaboradores <sup>16</sup> (2018).....	28
ESQUEMA 10 - Derivados híbridos triazol-benzimidazol-chalcona sintetizados através da CuAAC. Adaptado de: Silva e colaboradores (2020) <sup>18</sup> .....	28
ESQUEMA 11 - Metodologia de síntese de azidas. ....	30
ESQUEMA 12 - Reação de obtenção de triazóis diretamente a partir de haletos de alquila através da reação CuAAC. ....	30
ESQUEMA 13 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos derivados de bis(indolil)metano obtidos através da reação de CuAAC através da metodologia <i>one-pot</i> . Adaptado de: Perumal e colaboradores <sup>23</sup> (2009) .....	31
ESQUEMA 14 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos ligados a aminoácidos obtidos através da reação de acoplamento azida-alcino catalisada por Cu(I). Adaptado de: Kauschik e colaboradores <sup>24</sup> (2014).....	31
ESQUEMA 15 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos obtidos através da reação de CuAAC. Adaptado de: Kauschik e colaboradores <sup>25</sup> (2015). .....	32
ESQUEMA 16 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos obtidos através da reação de CuAAC utilizando a metodologia <i>one-pot</i> mediada por PEG. Adaptado de: Bhosale e colaboradores <sup>26</sup> (2017). ....	33
ESQUEMA 17 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos derivados de 1,4-diidropiridinas obtidos através da reação CuAAC. Adaptado de: Kumar e colaboradores <sup>27</sup> (2018).....	33
ESQUEMA 18 - Interação de $\pi - \pi$ <i>stacking</i> do anel triazólico com resíduos aromáticos.....	38
ESQUEMA 19 - Sítios aceptores e doadores de ligações de hidrogênio no anel triazólico. Adaptado de: Massarotti e colaboradores (2014). <sup>38</sup> .....	38
ESQUEMA 20 – Etapas seguidas para a obtenção dos derivados dos bistriazóis. ....	45
ESQUEMA 21 - Condições reacionais e rendimento da reação de síntese da benzilazida. ....	47

ESQUEMA 22 - Condições adotadas para as reações de substituição nucleofílica no triazol <b>95</b> utilizando compostos nitrogenados. <sup>51</sup> .....	52
ESQUEMA 23 - Possibilidades para a obtenção do triazol carbonilado.....	53
ESQUEMA 24 - Condições adotadas para a oxidação do álcool fenilpropargílico <b>94</b> e os resultados obtidos.....	54
ESQUEMA 25 - Reagentes, condições reacionais e rendimento da oxidação do triazol <b>95</b> usando dióxido de manganês. ....	55
ESQUEMA 26 - Mecanismo da reação de oxidação de álcoois alílicos com dióxido de manganês. <sup>54</sup> .....	55
ESQUEMA 27 - Rota sintética para obtenção do composto <b>99</b> . ....	58
ESQUEMA 28 - Reagentes, condições adotadas e rendimentos das diazidas <b>107</b> <sup>55</sup> e <b>109</b> <sup>56</sup> sintetizadas. ....	59
ESQUEMA 29 - Equilíbrio ceto-enólico entre as formas <b>110</b> e <b>111</b> . ....	60
ESQUEMA 30 - Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre o composto <b>112</b> e o alcino terminal <b>113</b> . ....	60
ESQUEMA 31 - Mecanismo da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira. ....	61
ESQUEMA 32 – Reagentes utilizados, condições adotadas e rendimentos das reações de descarbonilação dos alcinos ( <b>114 a-b</b> ). ....	64
ESQUEMA 33 - Mecanismo da reação de descarbonilação de alcinos. ....	64
ESQUEMA 34 - Otimização das condições de reação para obtenção do bistriazol <b>126a</b> . ....	67
ESQUEMA 35 - Condições reacionais adotadas e os rendimentos obtidos para a reação de CuAAC aplicando a catálise homogênea para a obtenção dos bistriazóis <b>126 b-d</b> . ....	67
ESQUEMA 36 - Condições reacionais adotadas para a reação de CuAAC aplicando a catálise homogênea visando a obtenção dos bistriazóis derivados da diazida <b>109</b> . ....	73
ESQUEMA 37 - Oxidação de hidroxila alílica usando MnO <sub>2</sub> do bistriazol ( <b>126a</b> ) para obtenção do bistriazol dicarbonilado ( <b>130</b> ). ....	78
ESQUEMA 38 - Condições reacionais para a oxidação de Swern dos bistriazóis <b>126a</b> e <b>130</b> . ....	80
ESQUEMA 39 - Oxidação do bistriazol ( <b>137</b> ) usando PCC. ....	81
ESQUEMA 40 - Condições adotadas e rendimentos obtidos na síntese das hidrazonas ( <b>135 a-b</b> ). ....	83
ESQUEMA 41 - Mecanismo da reação de formação de hidrazonas. <sup>67</sup> .....	83
ESQUEMA 42 - Rendimentos totais dos produtos obtidos no trabalho.....	88
ESQUEMA 43 - Etapas da reação de remoção oxidativa do grupo 14 $\alpha$ -metil. Adaptado de Waterman, M. & Lepesheva, G. <sup>70</sup> .....	91
ESQUEMA 44 - Mecanismo de hidroxilação do composto <b>143</b> . Adaptado de Emami e colaboradores (2017). <sup>69</sup> .....	92
ESQUEMA 45 - Moléculas inéditas sintetizadas. ....	100

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Numeração do 1,2,3-1 <i>H</i> -triazol.....	19
FIGURA 2 - Formas isoméricas do triazol.....	20
FIGURA 3 - Sítios reativos do grupo azido.....	25
FIGURA 4- 4,4'-bitriazóis, 5,5'-bitriazóis, bistriazóis 1,4-dissubstituídos obtidos através de espaçadores diinos e diazidas. Adaptado de: Victor e colaboradores <sup>19</sup> (2018).....	29
FIGURA 5 - <i>Phlebotominae</i> comumente conhecido como mosquito-palha ou flebotomíneo. Fonte: Jornal da USP.....	34
FIGURA 6 - Forma promastigota e amastigota do protozoário do gênero <i>Leishmania</i> , sendo a forma amastigota a da esquerda e a forma promastigota a da direita. Fonte: FIOCRUZ.....	35
FIGURA 7 – Rota de transmissão do protozoário responsável pela leishmaniose. <sup>29</sup> .....	35
FIGURA 8 - Drogas utilizadas para o tratamento da leishmaniose.....	37
FIGURA 9 - Derivados de bistriazol ligados ao hederagenina sintetizados por Csuk e colaboradores (2017) <sup>41</sup> e testados <i>in vitro</i> quanto à sua atividade leishmanicida contra a forma amastigota do protozoário <i>Leishmania infantum</i> . .....	40
FIGURA 10 - Compostos triazólicos ligados a derivados de quinolina aplicados a teste <i>in vivo</i> contra <i>Leishmania donovani</i> por Sashidhara e colaboradores (2018). <sup>42</sup> .....	41
FIGURA 11 - Sumário da relação estrutura-atividade dos conjugados quinolina-triazol. Adaptado de: Sashidhara e colaboradores (2018) <sup>42</sup> .....	41
FIGURA 12 - derivados tiossemicarbazona-triazol sintetizados por Belal e colaboradores (2018) <sup>43</sup> e foram testados contra as formas amastigota e promastigota <i>in vitro</i> do protozoário <i>Leishmania major</i> e foram empregados em teste <i>in vivo</i> . .....	42
FIGURA 13 - Triazol ligado ao ácido cinâmico testado quanto à sua atividade leishmanicida contra as formas amastigota e promastigota do protozoário <i>Leishmania braziliensis</i> por Teixeira e colaboradores (2019) <sup>37</sup> .....	42
FIGURA 14 - bis-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído aromático sintetizado por Victor e colaboradores (2019) <sup>19</sup> que foi testado quanto a sua atividade leishmanicida contra a forma promastigota do protozoário <i>Leishmania amazonensis</i> . .....	43
FIGURA 15 - Espectro no IV da benzilazida <b>93</b> (filme). .....	47
FIGURA 16 - Espectro no IV do triazol ( <b>95</b> ) (KBr). .....	49
FIGURA 17 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do triazol <b>95</b> .....	50
FIGURA 18 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do triazol <b>95</b> . .....	51
FIGURA 19 - Sistema de refluxo montado para a reação de substituição nucleofílica no triazol <b>114</b> . .....	52
FIGURA 20 - Análise no IV da inona ( <b>98</b> ) (KBr) .....	54
FIGURA 21 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>99</b> (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	56
FIGURA 22 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>155</b> (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ... 57	57
FIGURA 23 - Espectro da região do Infravermelho para a 1,3-diazidopropanona ( <b>107</b> ) (filme). .....	59

FIGURA 24- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do alcino <b>114a</b> (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	62
FIGURA 25 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do alcino <b>114a</b> (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	63
FIGURA 26 - Análise no IV do alcino terminal ( <b>125a</b> ) (KBr).....	65
FIGURA 27 - Alcinos que foram utilizados para a reação de CuAAC. ....	66
FIGURA 28 - Espectro de análise no IV do bistriazol <b>126a</b> (KBr).....	68
FIGURA 29 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do bistriazol <b>126a</b> . .....	69
FIGURA 30 - Estereoisômeros do bistriazol <b>126a</b> .....	70
FIGURA 31 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do bistriazol <b>126a</b> . .....	70
FIGURA 32 - Espectro de HSQC (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ e $\text{DMSO-d}_6$ ) do bistriazol <b>126a</b> . ....	71
FIGURA 33 - Extrações líquido-líquido de cobre overnight do produto <b>127c</b> usando como fase orgânica acetato de etila e como fase aquosa solução saturada de EDTA. A= Início; B= 16h depois. ....	75
FIGURA 34 - Espectro no IV do bistriazol <b>126d</b> antes e após a extração (KBr). .....	76
FIGURA 35 - Espectro no IV do composto <b>127c</b> (KBr). ....	77
FIGURA 36 - RMN de $^1\text{H}$ do bistriazol carbonilado ( <b>130</b> ) (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ). .....	78
FIGURA 37 - RMN de $^{13}\text{C}$ do bistriazol carbonilado <b>130</b> (75 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ). ....	79
FIGURA 38 - Estruturas das hidrazinas utilizadas para obtenção das hidrazonas. .....	81
FIGURA 39 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da hidrazona <b>135a</b> (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ). .....	84
FIGURA 40 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da hidrazona <b>135a</b> (75 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ). .....	85
FIGURA 41 – Representação da estrutura tridimensional minimizada da enzima esterol $14\alpha$ -desmetilase da <i>Leishmania amazonensis</i> . Fonte: PyMol.....	94
Figura 42 - Moléculas submetidas ao <i>docking</i> molecular. ....	95
FIGURA 43 - Estrutura dos compostos referência <b>150</b> e <b>91</b> . ....	96
FIGURA 44 - Compostos acoplados à enzima. A: Composto <b>126a</b> , B: Composto <b>95</b> , C: Composto <b>127a</b> e D: Composto <b>91</b> .....	97
FIGURA 45 - Ligante <b>150</b> acoplado ao sítio ativo da enzima alvo. ....	99

**LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 - Otimização das condições para a síntese do triazol <b>95</b> e os resultados obtidos. ....	48
TABELA 2 - Sinais de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos da série ( <b>126 b-d</b> ). ....	72
TABELA 3 - Sinais de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos da série ( <b>126 b-d</b> ). ....	73
TABELA 4 - Teor de cobre no bistriazol <b>129</b> antes e após extrações. Adaptado de Farias (2019). <sup>61</sup> .....	74
TABELA 5 - Condições reacionais testadas para a síntese de hidrazonas.....	81
TABELA 6 - Deslocamentos químicos atribuídos aos carbonos aromáticos do composto <b>135a</b> . ....	86
TABELA 7 - deslocamentos químicos dos sinais de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ do composto <b>135b</b> . ....	87
TABELA 8 - Interações de cada composto com o grupo HEME da enzima esterol $14\alpha$ -demetilase. ....	95
TABELA 9 - Energias de afinidades dos compostos quando acoplados à enzima sterol $14\alpha$ -demetilase. ....	97

**LISTA DE ABREVIações E SIGLAS**

$\delta$  – deslocamento químico

3D – três dimensões

AAE – acetoacetato de etila

Å – ângstrom

APTS – ácido *para*-toluenossulfônico

cat – catalítico

CCD – cromatografia em camada delgada

CuAAC – cicloadição azida – alcino catalisada pelo íon cobre(I)

Cu/C – cobre sobre carvão

CYP51 – enzima esterol 14 $\alpha$ -demetilase

DCM – diclorometano

DMSO-d<sup>6</sup> – dimetilssulfóxido deuterado

DMSO – dimetilssulfóxido

DNDi – iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

EDTA – etilenodiaminotetraacético

HMTA – hexametenotetraamino

Hex – hexano

IS – índice de seletividade

IC<sub>50</sub> – concentração inibitória de 50%

IV – infravermelho

*J* – constante de acoplamento

LC – Leishmaniose cutânea

LV – Leishmaniose visceral

$\mu$ M – micromolar

MHz – megahertz

PCC – clorocromato de piridínio

PEG – polietileno glicol

PF – ponto de fusão

Ph – fenila

ppm – partes por milhão

$R_f$  – Fator de retenção

RMN de  $^1\text{H}$  – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de  $^{13}\text{C}$  – Ressonância magnética nuclear de carbono-13

RuAAC – cicloadição azida – alcino catalisada por rutênio

THF – tetrahidrofurano

Tol – toluila

TEA – trietilamina

t.a. – temperatura ambiente



## Sumário

RESUMO.....	VIII
ABSTRACT .....	IX
LISTA DE ESQUEMAS .....	X
LISTA DE FIGURAS .....	XII
LISTA DE TABELAS .....	XIV
LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS .....	XV
CAPÍTULO I – Triazóis e Bistriazóis.....	18
1. O anel triazólico.....	19
2. <i>Click chemistry</i> .....	22
3. Triazóis dissustituídos .....	23
4. Bistriazóis e Bitriazóis.....	29
5. Triazóis e Bistriazóis com atividade leishmanicida .....	34
5.1. Leishmaniose.....	34
4.1. Triazóis como bons grupos farmacofóricos.....	37
4.2. Exemplos de triazóis com atividade leishmanicida .....	39
OBJETIVOS.....	44
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	45
1. Etapas utilizadas para a síntese dos bistriazóis e seus derivados .....	45
PARTE A – Triazol.....	46
1. Síntese da benzilazida .....	46
2. Síntese do triazol .....	48
3. Oxidação do triazol.....	53
PARTE B – Bistriazol .....	58
1. Síntese das diazidas .....	58
2. Síntese de alcino através da reação de Sonogashira .....	60
3. Reação de descarboxilação dos alcinos .....	64
4. Reação de CuAAC para a síntese dos bistriazóis.....	66
5. Reações de oxidação para obtenção dos bistriazóis carbonilados .....	78
6. Síntese das hidrazonas.....	81
CAPÍTULO II – Estudos <i>in silico</i> .....	90
1. A enzima estero 14 $\alpha$ -desmetilase .....	91
2. Inibidores da enzima estero 14 $\alpha$ -desmetilase .....	92

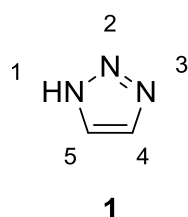
3. Resultados.....	93
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS .....	100
APÊNDICE .....	101
REFERÊNCIAS.....	103
EXPERIMENTAL.....	110
ESPECTROS .....	122
MAPAS INTERAÇÃO BIDIMENSIONAIS.....	156

## **CAPÍTULO I – Triazóis e Bistriazóis**

## 1. O anel triazólico

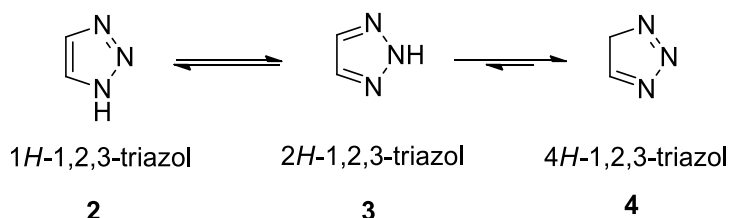
Os 1,2,3-triazóis são uma classe de substâncias formadas por um anel heterocíclico com 3 nitrogênios e dois átomos de carbono. Eles apresentam geometria planar, duas insaturações e um dos nitrogênios doa seus elétrons p, alinhados com o sistema  $\pi$  conjugado do anel que permite que ocorra o fenômeno da aromaticidade no anel triazólico **1**. A numeração do anel é apresentada na Figura 1.

FIGURA 1 - Numeração do 1,2,3-1*H*-triazol.



Os 1,2,3-triazóis, quando não apresentam substituintes, apresentam três tautômeros, dos quais dois desses tautômeros se encontram em equilíbrio (Esquema 1). É importante salientar que os tautômeros que se encontram em equilíbrio são as estruturas **2** e **3**, a estrutura **4** não apresenta aromaticidade e por ser o tautômero de maior energia o equilíbrio não é deslocado na sua direção.<sup>1</sup> Até o momento não existem registros do isolamento desses compostos a partir de fontes naturais, o que garante que são essencialmente sintéticos.

ESQUEMA 1- Tautômeros do 1,2,3-triazol. Adaptado de: Freitas e colaboradores (2020).<sup>1</sup>

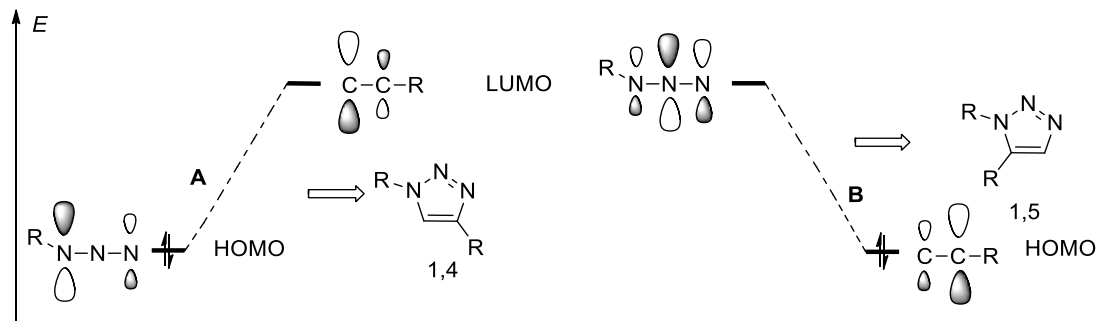


O triazol possui duas formas isoméricas, o 1,2,3-triazol (**2**) também chamado de vicinal triazol ou “v-triazol” e o 1,2,4-triazol (**5**) também conhecido como triazol simétrico ou “s-triazol” devido o plano de simetria que corta o anel pelo meio. Sendo assim isso mostra que ambos se diferenciam pela conectividade dos átomos (Figura 2).



energia (LUMO – *lowest unoccupied molecular orbital*) do outro reagente. Essas possibilidades de interação são ilustradas no Esquema 3.

ESQUEMA 3 - Interações de OMF entre azidas e alcino. Adaptado de Freitas e colaboradores (2020).<sup>4</sup>



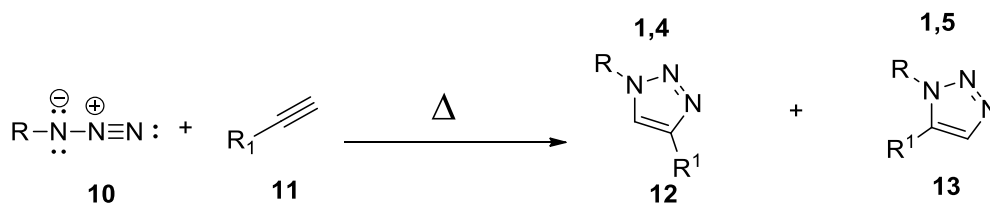
Antes de mais nada, velocidade da reação é determinada pela diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO que vão interagir. Então é imprescindível a escolha de grupos doadores ou retiradores de elétrons para aumentar ou diminuir a energia dos orbitais. Grupos retiradores de elétrons vão diminuir a energia do LUMO enquanto que grupos doadores irão aumentar a energia do HOMO. Além dos fatores energéticos, a mudança das energias dos orbitais irá interferir nos coeficientes dos orbitais moleculares e interferir na reatividade dos reagentes para a reação de cicloadição. Assim, a depender da energia dos orbitais a reação prosseguirá por caminhos diferentes que vão interferir na regiosseletividade da reação.<sup>1</sup>

Existem duas formas de a reação prosseguir. A primeira é o caminho **A**, que é através do uso de azidas ligadas a grupos doadores de elétrons que irão aumentar a energia do HOMO e preferencialmente se formará o 1,2,3-triazol 1,4-disubstituído. Também pode-se seguir o caminho **B** em que a azida ligada a grupos retiradores tem o LUMO com mais baixa energia e preferencialmente se formará o 1,2,3-triazol 1,5-disubstituído.<sup>1</sup>

Porém, apesar da possibilidade de controle da regiosseletividade, um dos maiores problemas da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen é a temperatura elevada e a baixa regiosseletividade. Ao se empregar altas temperaturas existe o risco elevado de acidentes causados pela degradação das

azidas orgânicas e à medida que a reação prossegue ocorre a formação tanto do triazol 1,4-dissubstituído (**12**) quanto do 1,5-dissubstituído (**13**) (Esquema 4).

ESQUEMA 4 - Obtenção dos triazóis via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.



Por fim, devido à formação de misturas de regioisômeros e a necessidade de altas temperaturas para síntese de 1,2,3-triazóis, a aplicação da cicloadição [3+2] dipolar de Huisgen se mostra como uma metodologia pouco eficiente na obtenção dessa classe de compostos.

## 2. Click chemistry

Os triazóis podem ser obtidos através da reação de CuAAC, que é uma das reações classificadas como da *click chemistry*. Esse termo foi criado e desenvolvido pelo químico K. Barry Sharpless para determinadas reações desde que sigam alguns atributos que ao decorrer do texto serão apresentados.

Ao serem examinadas as moléculas de origem natural, se observa que existe maior prioridade em se formar ligações carbono-heteroátomo ao invés de ligações carbono-carbono, um exemplo é a síntese de proteínas que ocorre via formação C-N entre aminoácidos, e isso que é objetivado também na química *click*.<sup>5</sup> A principal finalidade das reações da *click chemistry* é realizar o que a natureza a todo momento faz, ou seja, que possam ocorrer reações em meios aquosos. Outro fator que é crucial e que tem se mostrado como um problema para a química é a formação de subprodutos.

Assim também, quando falamos em *click*, deseja-se a junção entre fragmentos de moléculas que podem ser comparados a blocos de construção e que não se formem subprodutos, ou caso haja a formação, que não causem danos ao meio ambiente. Contudo, se formados, o indicado é que não sejam purificados através de métodos cromatográficos.<sup>6</sup> A saber, existem diversos

polímeros naturais que são obtidos através de estruturas menores, como se ocorresse a união entre blocos de construção (*building blocks*).<sup>7</sup>

Outro fator a se considerar é o volume de solvente que é utilizado em todas as reações destacando-se a necessidade que fosse reduzido esse quantitativo através do uso de reações sem solvente.<sup>8</sup> Porém se não houver a possibilidade da reação ocorrer sem solvente, que ela seja tolerável a uma grande faixa de solventes sem perder a sua eficiência.<sup>7</sup>

As condições reacionais também devem ser brandas, ou seja, que as reações possam ocorrer a temperatura ambiente e na presença de ar atmosférico. Essas reações por possuírem essas características têm se mostrado muito promissoras para as grandes indústrias já que é importante que os métodos sejam escalonáveis e ainda assim sejam mantidos os altos rendimentos.<sup>8</sup> Os reagentes utilizados nas reações *click* devem ser de fácil obtenção, por isso que a maioria das reações derivam de hidrocarbonetos insaturados. Esses compostos podem ser todos obtidos a partir do processo de craqueamento do petróleo e por fim, que as reações sejam termodinamicamente favoráveis.<sup>9</sup>

Devido a esses fatores, as drogas obtidas através da química *click* podem torná-las como prioritárias para a indústria farmacêutica em termos de preservação do meio ambiente, por serem métodos mais “limpos”, além de ser mais econômicos. Em suma, a química *click* pode ser muito utilizada para formar moléculas de alta complexidade através de modificações nos fragmentos que já apresentem atividade biológica e em seguida sua combinação, por meio de um anel triazólico que em si já apresenta atividade biológica.<sup>10</sup>

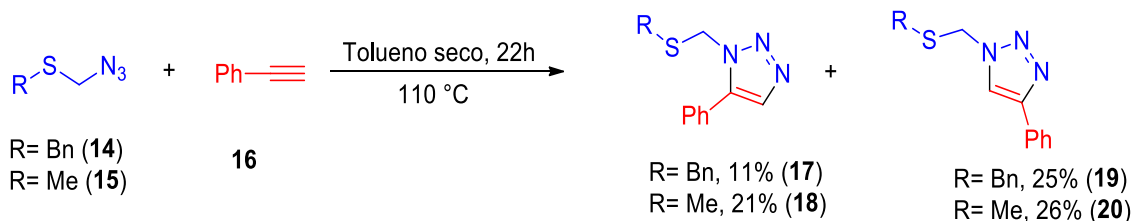
### 3. Triazóis dissubstituídos

Os primeiros exemplos da síntese térmica de 1,2,3-triazóis mostraram a dificuldade no controle da reação e de sua regioquímica. Por exemplo podemos citar Garcia-Muhoz e colaboradores<sup>11</sup> (1969), que ao sintetizar tio éteres triazólicos utilizaram temperaturas muito elevadas para a obtenção de produtos



com rendimentos baixos e misturas de regioisômeros (Esquema 5), o que levou à necessidade de métodos de separação cromatográficos para a purificação dos produtos.

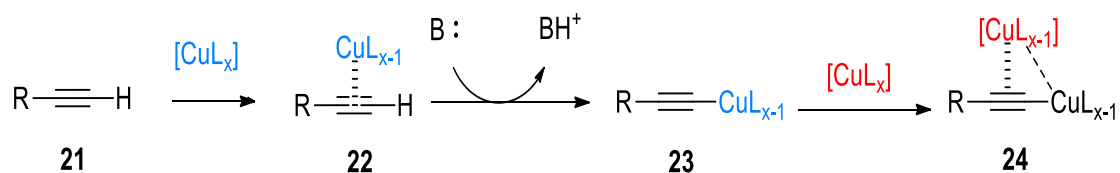
ESQUEMA 5 - Triazóis 1,4-dissubstituídos **17** e **18** e 1,5-dissubstituídos **19** e **20**, ligados a tio éteres, sintetizados através da cicloadição 1,3-dipolar Huisgen. Adaptado de: Garcia-Muñoz e colaboradores<sup>11</sup> (1969).



Em função dos baixos rendimentos e da falta de controle regioquímico na versão térmica, a síntese de triazóis evoluiu para a versão controlada por metais. Assim com a descoberta da reação de cicloadição mediada por cobre entre alcinos e azidas, conhecida como CuAAC, foi identificado um método em que há a formação apenas do regioisômero 1,4-dissubstituído.<sup>12</sup>

A CuAAC é o acoplamento entre uma azida e um alcino mediada pelo íon cuproso. A primeira etapa da reação consiste na coordenação do íon cuproso com um dos orbitais  $\pi$  do alcino **21** e assim ocorre a diminuição de aproximadamente dez unidades de pKa do hidrogênio ligado ao carbono  $sp^4$ . O Esquema 6 demonstra como ocorre a desprotonação do alcino terminal seguida pela formação do acetileto de cobre.<sup>9</sup>

ESQUEMA 6 - Formação do acetileto de cobre.

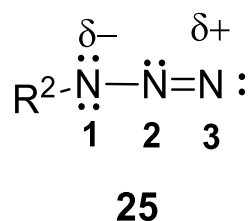


Devido ao aumento da acidez do hidrogênio, uma base, não necessariamente forte, é capaz de abstrá-lo e assim se formar o intermediário acetileto de cobre **23** que se coordena a mais um átomo de cobre(I) e forma o acetileto bimetalado **24** que é uma espécie que apresenta a coordenação do tipo  $\pi$  e do tipo  $\sigma$ .<sup>9</sup>

Em seu trabalho, Bertrand e colaboradores conseguiram isolar tanto as espécies bi (**24**) quanto a monometalada (**23**) como sólidos estáveis, de alto ponto de fusão e elevado rendimento. As espécies foram utilizadas como catalisadores nas reações de CuAAC para a obtenção do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. No entanto, os perfis cinéticos das reações foram diferentes, sendo a reação catalisada pela espécie bimetalada (**24**) a mais rápida.<sup>13</sup>

A azida (**25**) possui dois sítios reativos, sendo um deles o N<sub>1</sub>, que é um sítio nucleofílico com um octeto de elétrons e carga formal negativa e o N<sub>3</sub> que é um sítio eletrofílico com um sexteto de elétrons e carga formal positiva (Figura 3).<sup>4,9</sup> Após a formação do acetileto de cobre, os elétrons não ligantes da azida coordenam com o átomo de cobre coordenado com o orbital π do acetileto<sup>4</sup> e é possibilitada a cicloadição entre a azida e o alcino, também designados de 1,3-dipolo e dipolarófilo, respectivamente.

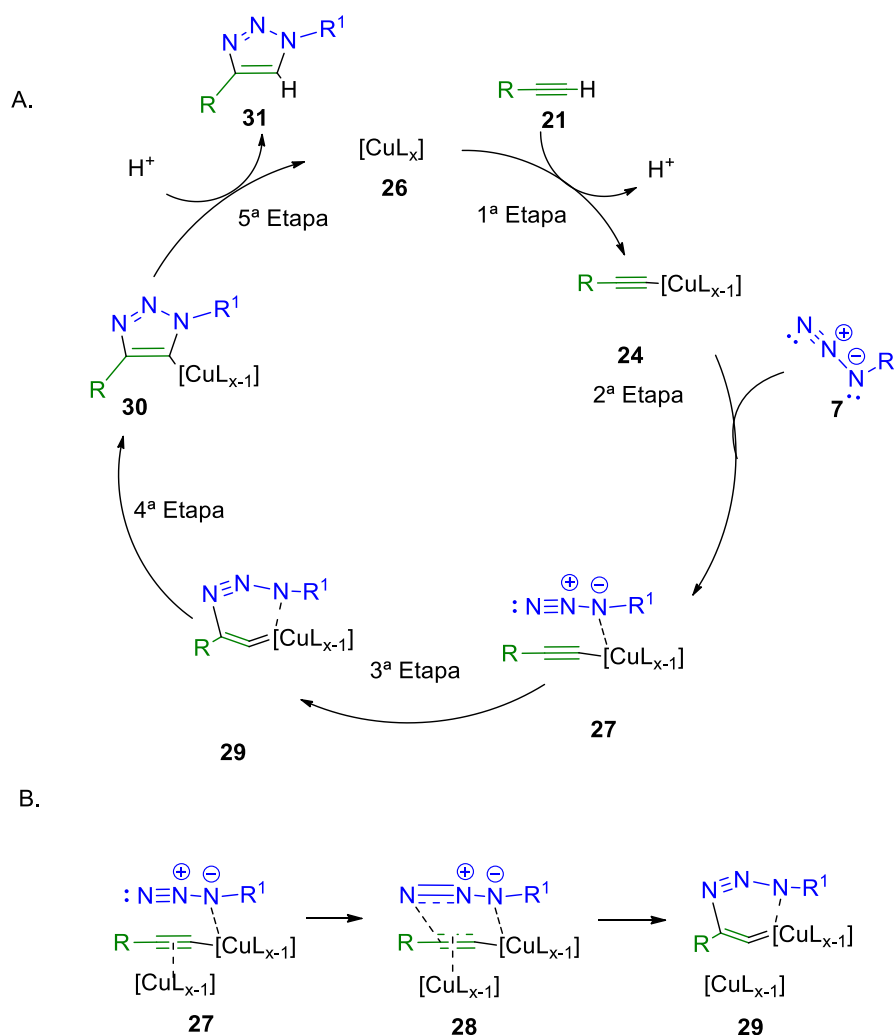
FIGURA 3 - Sítios reativos do grupo azido.



Um estudo realizado por Fokin e colaboradores<sup>9</sup> confirmou que o mecanismo da reação, antes da formação da primeira ligação σ C-N, passa pela formação de um bismetalaciclo de três membros entre dois átomos de Cu(I) com o acetileto. Em seguida, um desses átomos interage com o átomo N<sub>1</sub> da azida, o que garante a sua ativação conduzindo a cicloadição através de um acoplamento oxidativo. Por fim, ocorre a formação de um complexo σ Cu-triazolil **29**.<sup>9</sup> Em seguida forma-se o triazoleto de cobre (**30**), que é protonado para que se forme o triazol (**31**) e o Cu retorne ao ciclo catalítico.<sup>4</sup> O mecanismo geral proposto para a reação é representado no Esquema 7A. Em seguida é representada a terceira etapa do mecanismo catalisada pela espécie bimetalada, que foi proposta pelo autor e sustentada por estudos computacionais que comprovaram que a formação do acetileto dimetalado como catalisador promove redução na barreira de ativação da reação (Esquema 7B) em aproximadamente 3-6 Kcal/mol. Uma vez solucionado e compreendida a reação de CuAAC, a

mesma transformou-se em uma das mais poderosas reações no acoplamento de moléculas e na síntese de novos híbridos, novos materiais e na combinação de estruturas químicas, desse modo alguns exemplos desta estratégia serão descritos a seguir.

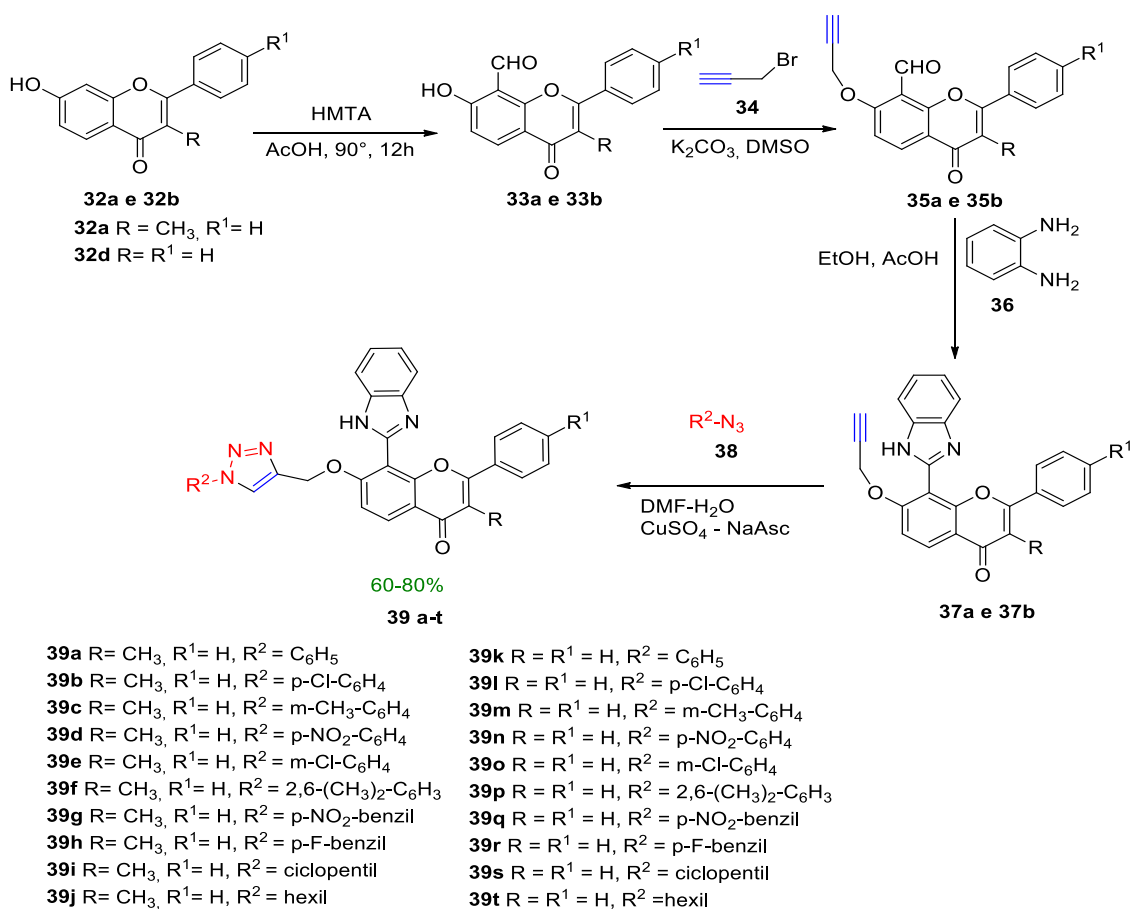
### ESQUEMA 7- Mecanismo da reação CuAAC.<sup>9</sup>



Primeiramente é trazido o trabalho de Rao e colaboradores (2018),<sup>14</sup> em que os autores sintetizaram derivados flavona-triazol-benzimidazol e os submeteram a testes a respeito de suas atividades antiproliferativas e antimicrobacteriais (Esquema 8). A primeira etapa das sínteses consistiu na obtenção dos intermediários (**33a** e **33b**) através da reação de Duff para que ocorra a formilação das flavonas (**32a** e **32b**), levando à formação apenas do produto formilado no C<sub>8</sub> devido à formação de uma ligação de hidrogênio intermolecular entre o HMTA e o hidrogênio da hidroxila fenólica.<sup>15</sup> Em seguida

foi realizada a reação de formação de éter através da substituição do halogênio no brometo de propargila **34**. Após isso, as flavonas (**35a** e **35b**) foram submetidas a uma reação de condensação utilizando ortofenilenodiamina **36** (OPDA) para obtenção dos benzimidazóis (**37a** e **37b**) e, ao fim, foi realizada uma reação CuAAC, com diversas azidas orgânicas **38**, para que os triazóis **39 a-t** fossem obtidos (Esquema 8).

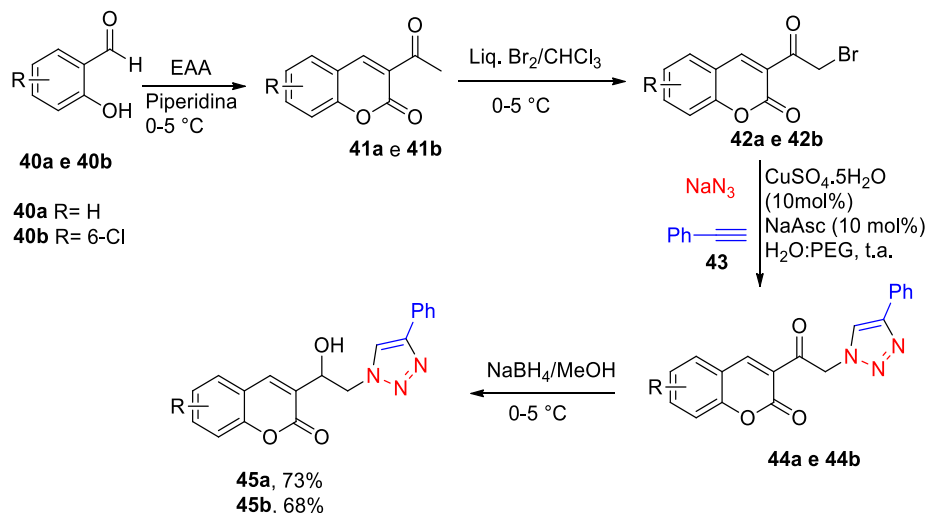
ESQUEMA 8 - Derivados de híbridos flavona-triazol-benzimidazol obtidos através da reação CuAAC. Adaptado de: Rao e colaboradores<sup>14</sup> (2018).



Kalkhambkar e colaboradores (2018)<sup>16</sup> sintetizaram triazóis através da reação de acoplamento azida-alcino com o objetivo de produzir compostos derivados de cumarinas ligadas a 1,2,3-triazóis para que fossem testados frente a sua atividade antimicrobiana. Em princípio foi feita a reação de condensação do salicilaldeído (**40a** e **40b**) com o acetoacetato de etila (AAE), em seguida foi realizada uma bromação da cumarinas (**41a** e **41b**) e, por fim, foi realizada uma reação usando o fenilacetileno **43**, a azida de sódio, sulfato cúprico e ascorbato de sódio em uma mistura de polietileno glicol (PEG) e água, à temperatura

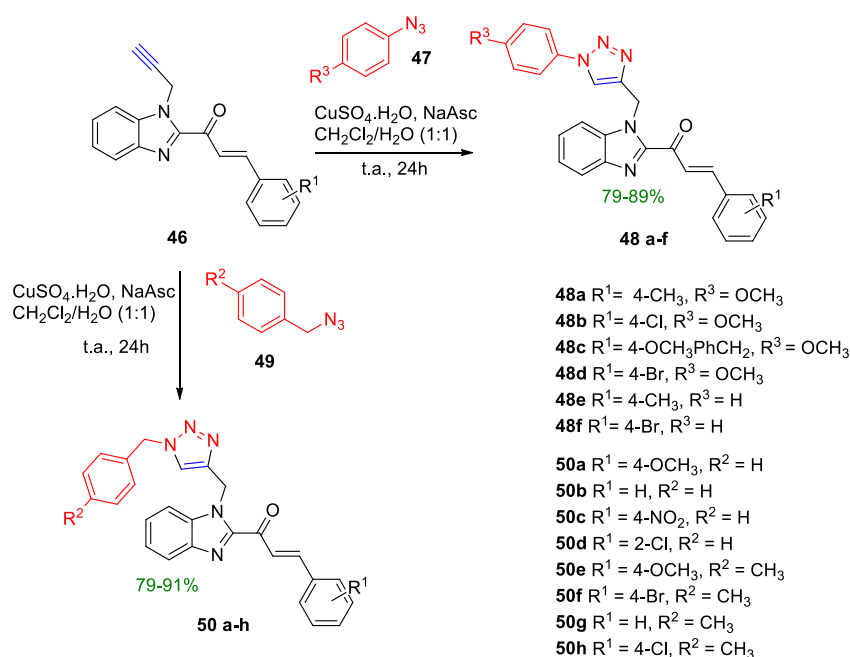
ambiente, para obtenção dos triazóis (**44a** e **44b**). Por fim foi feita a redução usando  $\text{NaBH}_4$  para obtenção dos álcoois (**45a** e **45b**) (Esquema 9).

ESQUEMA 9 - Intermediário triazol obtido através da reação de CuAAC. Adaptado de: Kalkhambkar e colaboradores<sup>16</sup> (2018).



Silva e colaboradores (2020)<sup>17</sup> empregaram reações CuAAC entre fenilazidas **47** e benzimidazol-chalconas **46** que levaram aos triazóis (**48 a-f**) em bons rendimentos e ao empregar as benzil-azidas **49** foram obtidos os triazóis (**50 a-h**). A etapa chave da síntese foi a reação de CuAAC e os produtos foram isolados com rendimentos de bons a muito bons (Esquema 10).

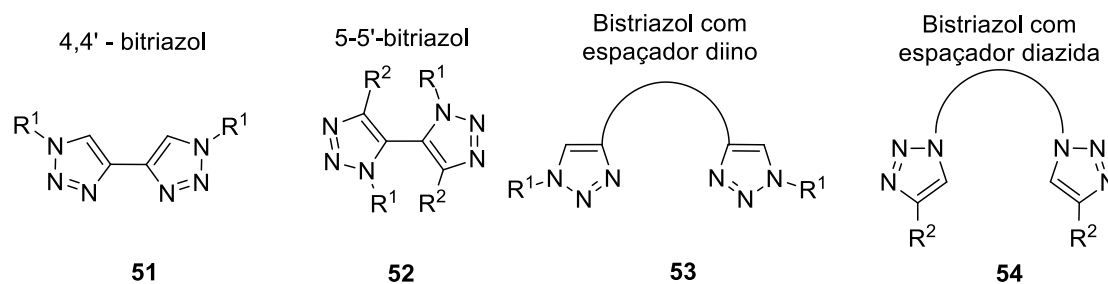
ESQUEMA 10 - Derivados híbridos triazol-benzimidazol-chalcona sintetizados através da CuAAC. Adaptado de: Silva e colaboradores (2020)<sup>18</sup>



#### 4. Bistriazóis e Bitriazóis

Os triazóis são compostos que apresentam apenas um anel triazólico, enquanto que os compostos com dois anéis triazólicos podem ser de dois tipos, que são os bistriazóis e bitriazóis. Os bistriazóis são compostos que apresentam dois anéis triazólicos e são separados por espaçadores, também conhecidos como *linkers*, enquanto os bitriazóis são compostos que são acoplados diretamente pelos anéis triazólicos.<sup>19</sup> Os 4,4'-bitriazóis, 5,5'-bitriazóis e os bistriazóis ligados por espaçadores diinos ou diazidas são todos representados na Figura 4 .

FIGURA 4- 4,4'-bitriazóis, 5,5'-bitriazóis, bistriazóis 1,4-dissubstituídos obtidos através de espaçadores diinos e diazidas.<sup>20</sup>

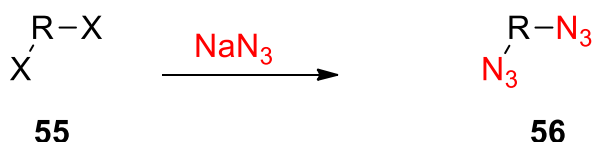


Os 4,4'-bitriazóis **51** são obtidos a partir de 1,3-butadiinos realizando a reação de CuAAC, e para tal duas estratégias diferentes podem ser adotadas. A primeira delas é através da reação em ambas as porções do alcino, que leva ao bitriazol simétrico, enquanto que uma segunda estratégia é empregar um diino protegido em uma das porções do alcino para que, após a primeira CuAAC, o alcino sofra desproteção e possa ser realizada a segunda reação de CuAAC, fornecendo o derivado não simétrico<sup>20</sup>. Já os 5,5'-bitriazóis **52** são obtidos através do acoplamento oxidativo dos anéis triazólicos promovido pelo Cu(I).

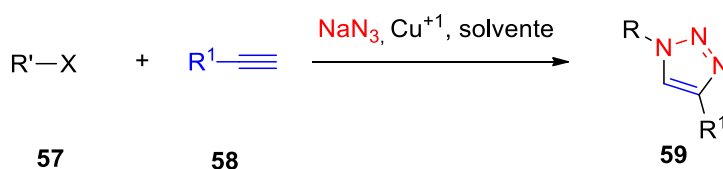
Os 1,2,3-bistriazóis podem ser obtidos através de espaçadores diinos **53** ou então através de espaçadores diazida **54**.<sup>19,20</sup> Os bistriazóis simétricos dissustituídos podem ser obtidos a partir de diinos terminais ou a partir de diazidas, ambos simétricos, sendo os mais utilizados as diazidas. Em sua maior parte, as diazidas podem ser obtidas a partir de uma simples reação de substituição utilizando di-haletos da alquila **55** e a azida de sódio (Esquema 11). Por fim, constata-se que as metodologias recentes têm abordado a obtenção dos

triazóis e bistriazóis diretamente a partir do haleto de alquila **57**, azida de sódio, fonte de Cu(II), ascorbato de sódio, o alcino **58** e o solvente da reação (Esquema 12).

ESQUEMA 11 - Metodologia de síntese de azidas.



ESQUEMA 12 - Reação de obtenção de triazóis diretamente a partir de haletos de alquila através da reação CuAAC.

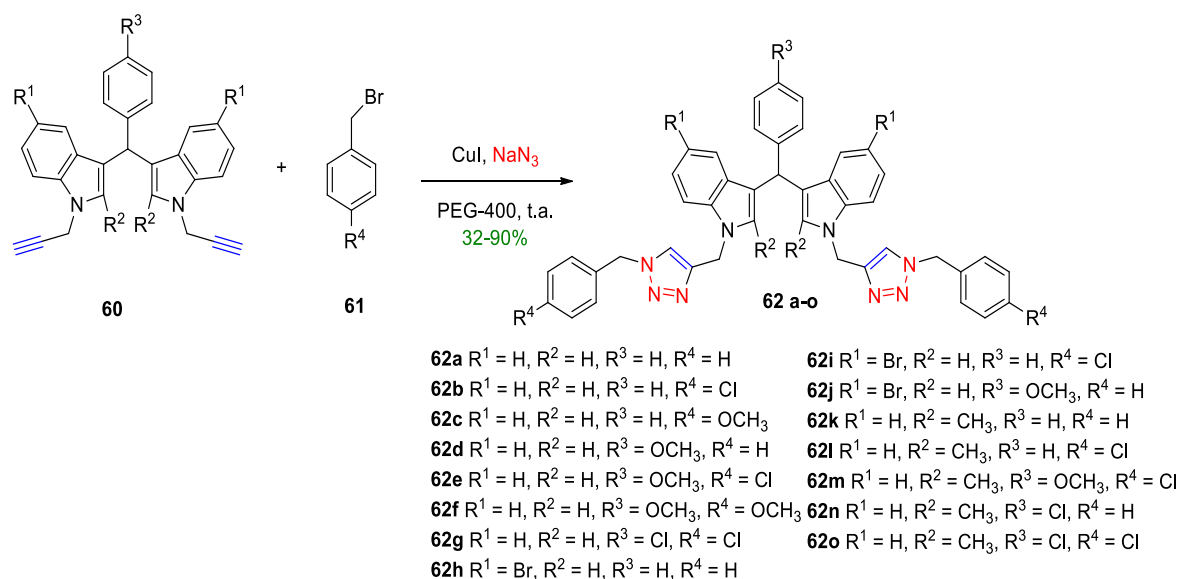


Em virtude da possibilidade de obtenção de azidas *in situ*, há diversas aplicações dessa metodologia denominada de *one-pot* multicomponente que apresenta grande utilidade, já que os intermediários da reação não precisam ser purificados.<sup>21</sup> Contrário aos métodos *stop-and-go*, são introduzidos todos os componentes da reação em um mesmo frasco, sendo necessária a purificação apenas do produto final.<sup>22</sup>

Seguindo esta metodologia, é trazido o exemplo de Perumal e colaboradores (2009) que realizaram a síntese de bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos **65** aplicando a metodologia *one-pot* (Esquema 13). O caminho tomado foi indicado pela otimização das condições de reação, foram testados diversos solventes e misturas de solventes. Por fim o autor relatou que o melhor solvente para a CuAAC seria o polietilenoglicol (PEG) devido a suas características hidrofílicas e hidrofóbicas.<sup>23</sup> Os rendimentos obtidos foram de baixos a muito bons, o autor justifica os rendimentos mais baixos devido a reatividade do alcino, relatando que por fatores eletrônicos quando variados os substituintes no anel aromático, obtém-se tais resultados. Porém há de se considerar que os grupos ligados ao dipolarófilo **60** podem interferir na sua

reatividade, mas, o efeito eletrônico diminui à medida que se aumenta a distância entre o grupo  $R^3$  e a tripla ligação. Já quanto ao substituinte ligado ao anel aromático do brometo de benzila **61**, o efeito vai agir de forma mais eficiente por atuar aumentando ou diminuindo a reatividade do grupo benzila, ligado ao grupo azido.<sup>23</sup>

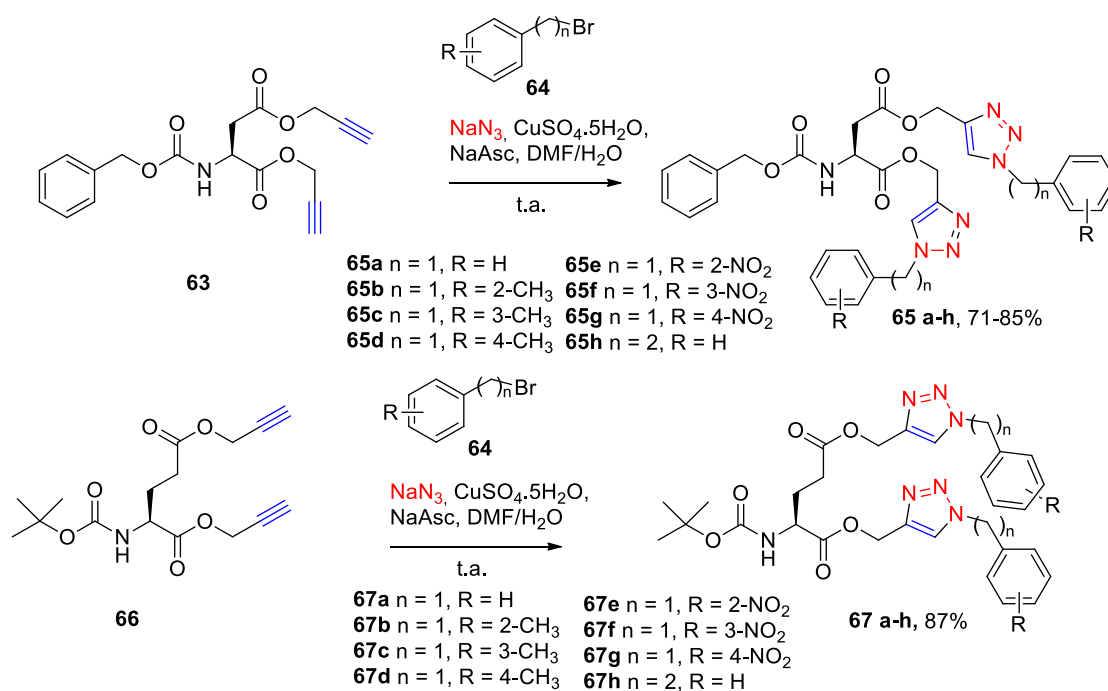
ESQUEMA 13 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos derivados de bis(indolil)metano obtidos através da reação de CuAAC através da metodologia *one-pot*. Adaptado de: Perumal e colaboradores<sup>23</sup> (2009)



Na sequência é apresentado o trabalho de Kauschik e colaboradores (2014) que realizaram a síntese de bistriazóis (**65 a-h** e **67 a-h**) a partir de diinos, com o diferencial de não serem simétricos (Esquema 14). Aqui é representada a etapa chave da síntese que se trata da reação de acoplamento *one-pot* entre os dipolarófilos (**63** e **66**) com as benzilazidas (**64**), obtendo assim, os produtos (**65 a-h** e **67 a-h**) com bons rendimentos.<sup>24</sup>

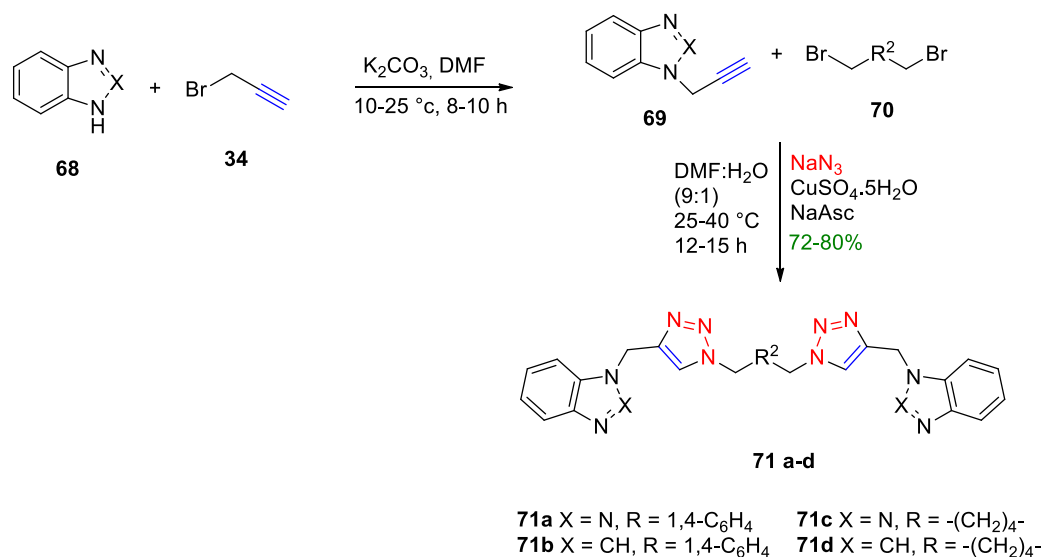
ESQUEMA 14 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos ligados a aminoácidos obtidos através da reação de acoplamento azida-alcino catalisada por Cu(I). Adaptado de: Kauschik e colaboradores<sup>24</sup> (2014).





Em seguida Kauschik e colaboradores (2015) também publicaram outra série, agora de bistriazóis simétricos (**71 a-d**), dessa vez obtidos a partir dos alcinos **69** com os di-haletos **70** que geraram azidas *in situ* (Esquema 15). Os alcinos foram sintetizados através da reação de propargilação dos heterociclos benzílicos **68** com o brometo de propargila **34**.<sup>25</sup>

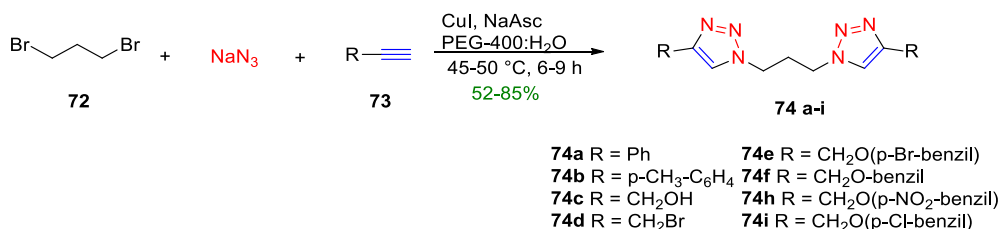
ESQUEMA 15 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos obtidos através da reação de CuAAC. Adaptado de: Kauschik e colaboradores<sup>25</sup> (2015).



Então Bhosale e colaboradores (2017) sintetizaram também bistriazóis simétricos (**74 a-i**) a partir da diazida simétrica formada *in situ* derivada do di-

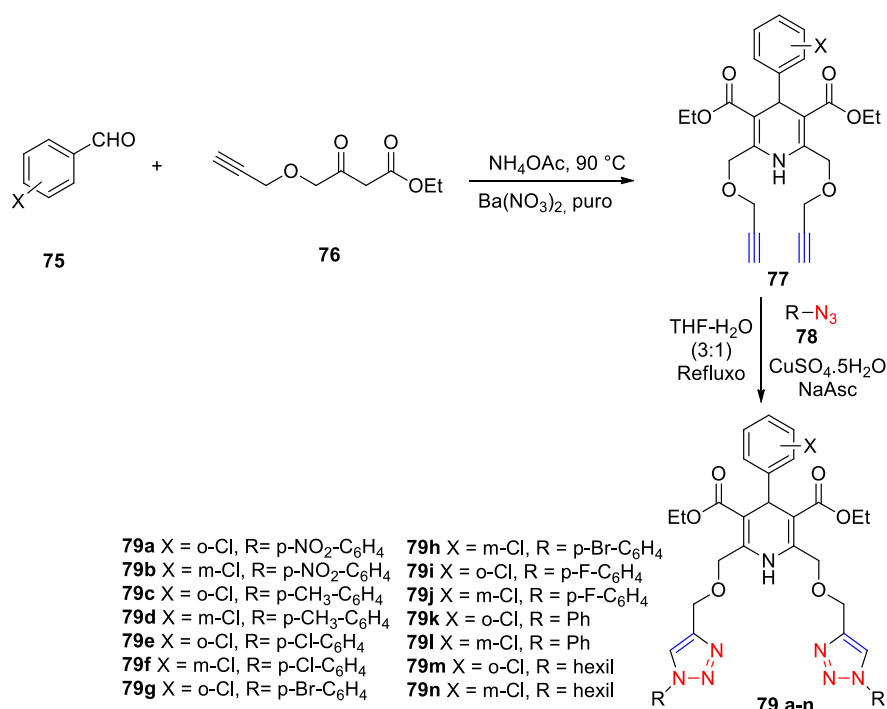
haletos **72** e utilizando alcinos terminais **73**, levando aos compostos desejados em bons rendimentos (Esquema 16).<sup>26</sup>

ESQUEMA 16 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos obtidos através da reação de CuAAC utilizando a metodologia *one-pot* mediada por PEG. Adaptado de: Bhosale e colaboradores<sup>26</sup> (2017).



Por último é apontado o trabalho de Kumar e colaboradores (2018),<sup>27</sup> que sintetizaram bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos (**79 a-n**) (Esquema 17). Em sua rota sintética se utilizou-se a reação de Hantzsch através do benzaldeído **75** e o derivado de AAE **76** para levar a um heterociclo piridínico **77**, seguida da reação de CuAAC. Mas apesar da reação de acoplamento azida-alcino ser uma das etapas importantes para obtenção das moléculas com atividade biológica, ela não foi descrita tão detalhadamente e ao fim só é mostrado o rendimento de uma das reações, que foi de 90%.

ESQUEMA 17 - 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos derivados de 1,4-diidropiridinas obtidos através da reação CuAAC. Adaptado de: Kumar e colaboradores<sup>27</sup> (2018).



## 5. Triazóis e Bistriazóis com atividade leishmanicida

Uma vez que até esse momento foi apresentado um breve apanhado histórico a respeito da obtenção dos triazóis e bistriazóis inclusive algumas de suas aplicações na química medicinal agora será explanada suas aplicações e propriedades físico-químicas que justificam a atividade leishmanicida dessa classe de compostos.

### 5.1. Leishmaniose

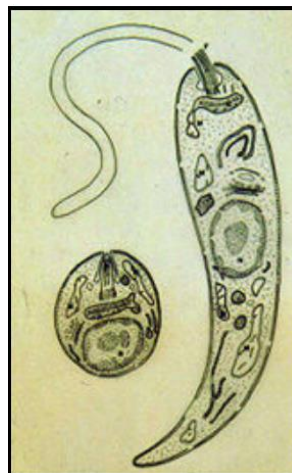
Em primeiro lugar é importante explicitar o que é a leishmaniose, os sintomas e alguns dados a respeito de seu contágio. A leishmaniose é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania*. No Brasil existem mais de seis espécies identificadas pertencentes a esse gênero, espécies estas que são responsáveis diretas na infecção de seres humanos.<sup>28</sup> O protozoário é transmitido pelo mosquito (flebotomíneo) também denominado de mosquito-palha (Figura 5), sendo assim seu inseto vetor.

FIGURA 5 - *Phlebotominae* comumente conhecido como mosquito-palha ou flebotomíneo. Fonte: Jornal da USP.



O protozoário existe em duas formas (Figura 6), a forma amastigota e a forma promastigota. A diferença morfológica das duas está principalmente na presença do flagelo na forma promastigota e seu formato alongado, enquanto que a forma amastigota possui forma esférica e não-flagelada.

FIGURA 6 - Forma promastigota e amastigota do protozoário do gênero *Leishmania*, sendo a forma amastigota a da esquerda e a forma promastigota a da direita. Fonte: FIOCRUZ



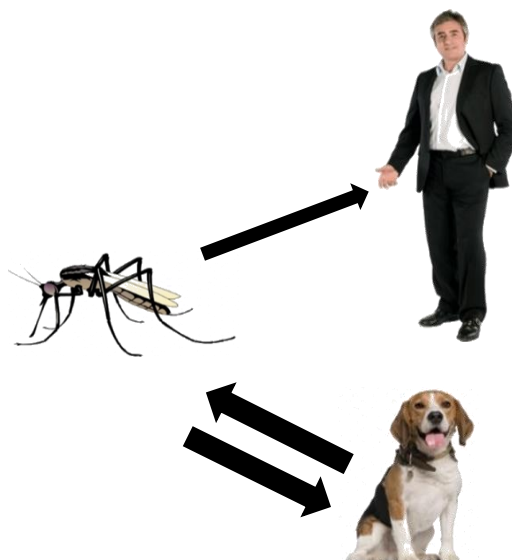
A forma promastigota se encontra no intestino do inseto vetor, o mosquito, enquanto que a forma amastigota se encontra no meio intracelular do hospedeiro, um mamífero (humano), e do reservatório, que podem ser equinos, cães ou roedores.<sup>29</sup> O mosquito-palha é conhecido como inseto vetor por ser responsável pela transmissão da doença. A rota de transmissão da leishmaniose é composta por três indivíduos.

- A fêmea do flebotomíneo (mosquito palha) – Inseto vetor
- O hospedeiro – Na maioria das vezes o ser humano
- O reservatório – Podem ser equinos, cães ou roedores.

A fêmea do mosquito palha se infecta durante o repasto sanguíneo que é o momento que ela se alimenta do sangue do animal (reservatório). Após isso, o protozoário, que até então estava na forma amastigota, se transforma na forma promastigota e se prende no intestino do inseto.

Após o tempo de incubação, quando o inseto se dirige ao hospedeiro para se alimentar de seu sangue, ocorre a excreção de sua saliva (inseto) na corrente sanguínea do mamífero. A saliva do inseto é rica em anticoagulantes, vasodilatadores e antiagregantes de plaquetas que permitem que o sangue flua, sendo assim a saliva do inseto responsável pela infecção do hospedeiro.<sup>29</sup> A Figura 7 representa a rota de transmissão do protozoário.

FIGURA 7 – Rota de transmissão do protozoário responsável pela leishmaniose.<sup>29</sup>



A leishmaniose junto com outras enfermidades é denominada como doença negligenciada, as doenças negligenciadas são aquelas causadas por agentes infecciosos e parasitas que são endêmicas de populações de baixa renda. Uma vez que haverá menor retorno econômico com a comercialização de quimioterápicos para tratamento dessa enfermidade, menos dinheiro é investido em pesquisas e desenvolvimento de fármacos para essas doenças.<sup>30</sup> A saber, são trazidos alguns dados publicados pela iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi)<sup>31</sup>:

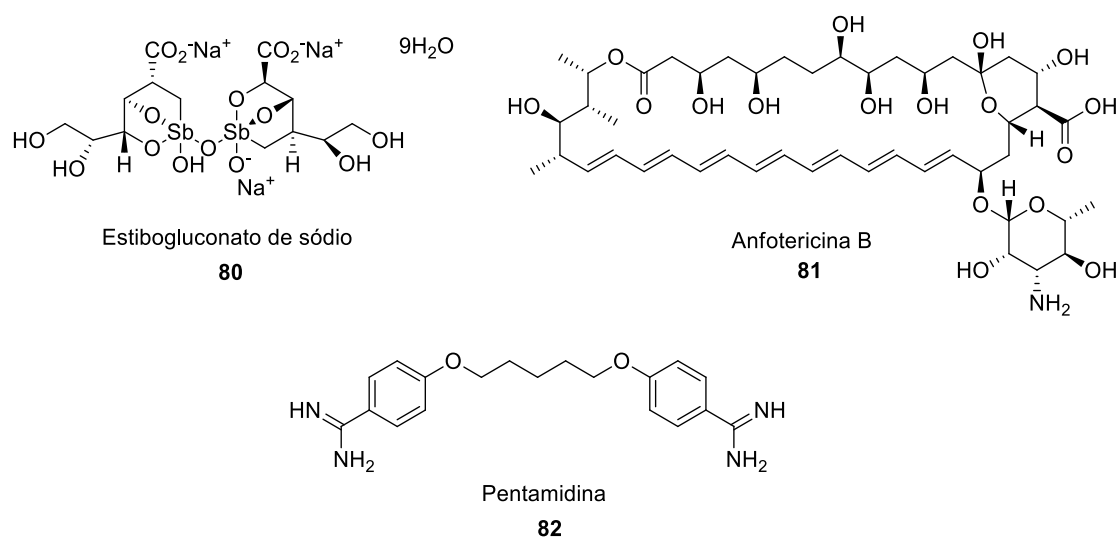
- Por ano, mundialmente, surgem de 50.000 a 90.000 casos de leishmaniose visceral, 600.000 a 1.200.000 novos casos de leishmaniose cutânea e cerca de 20.000 a 30.000 mortes causadas por leishmaniose.
- Cerca de 1.000.000.000 de pessoas estão em condições favoráveis para a infecção e desenvolvimento de leishmaniose.
- O Brasil está entre um dos seis países responsáveis por 90% dos novos casos de leishmaniose.

Em primeiro lugar, a leishmaniose ocorre em duas formas principais, que é a leishmaniose cutânea (LC) e a leishmaniose visceral (LV) também conhecida como *kal-azar* ou calazar. A LC causa graves lesões nas mucosas que pode levar a graves deformações<sup>31</sup>, já a LV causa febre de longa duração, aumento

do fígado e baço, perda de peso, fraqueza, redução da força muscular e anemia podendo levar a morte se não for tratada<sup>32</sup>.

As principais drogas utilizadas para o tratamento de leishmaniose são sais de  $Sb^{5+}$ , sendo elas o antimoniato *N*-metil glucamina e estibogluconato de sódio (**80**) mas apresentam baixa seletividade causando muitos efeitos colaterais o que leva o paciente a desistir do tratamento quimioterápico. Além dessas drogas são utilizadas anfotericina B (**81**) e pentamidina (**82**), dessa forma, as drogas utilizadas para tratamento da leishmaniose são representadas na Figura 8. Em virtude de não possuir estrutura química definida, não foi representada a estrutura do antimoniato de *N*-metil glucamina.<sup>33</sup>

FIGURA 8 - Drogas utilizadas para o tratamento da leishmaniose.



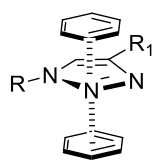
#### 4.1. Triazóis como bons grupos farmacofóricos

Primordialmente, devido a todas suas características químicas e físicas, os triazóis podem atuar como grupos farmacofóricos através de sua interação com alvos biomoleculares.<sup>5</sup> Grupos farmacofóricos são grupos que interferem na relação estrutura-atividade dos compostos químicos por possuírem grupos funcionais que interagem com enzimas ou receptores.<sup>34</sup> Marriot e colaboradores (1999) definem grupos farmacofóricos como “grupos presentes em moléculas que são responsáveis pela interação da nova droga com enzimas ou receptores através de características chave”.<sup>35</sup> Assim sendo, presença de heteroátomos afeta de forma diferenciada através das interações com as estruturas-alvo.<sup>36</sup>

Esta importância é referendada pela observação de Teixeira e colaboradores (2019), que relatam que cerca de 90% das drogas presentes na indústria farmacêutica possui ao menos um anel heterocíclico.<sup>37</sup>

Sobretudo os triazóis apresentam três características que justificam essa grande aplicação na química medicinal: i) o elevado momento de dipolo; ii) a aromaticidade do anel triazólico e, iii) atuam como bioisósteres do grupo amido.<sup>1,38</sup> Estas características conferem aos triazóis, por exemplo, a possibilidade de formarem interações tipo  $\pi - \pi$  *stacking* com resíduos aromáticos de proteínas, como é apresentado no Esquema 18.<sup>38</sup>

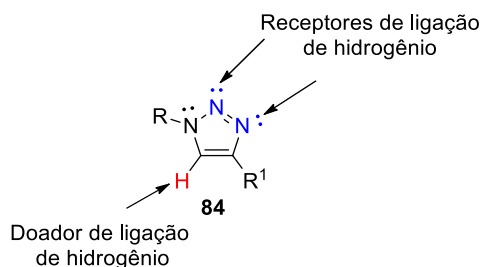
ESQUEMA 18 - Interação de  $\pi - \pi$  *stacking* do anel triazólico com resíduos aromáticos.



83

Além dessa importante atuação do anel triazólico, os pares de elétrons dos nitrogênios  $sp^2$  do anel podem atuar como aceptores de ligação de hidrogênio, enquanto o hidrogênio presente no anel triazólico pode atuar como doador por ligação de hidrogênio (Esquema 19). Apesar de ser algo incomum, existem interações por ligação de hidrogênio fraca em proteínas do tipo C-H...O e normalmente esse tipo de interação é mais frequente nos triazóis 1,4-dissubstituídos do que nos 1,5-dissubstituídos.<sup>38</sup>

ESQUEMA 19 - Sítios aceptores e doadores de ligações de hidrogênio no anel triazólico. Adaptado de: Massarotti e colaboradores (2014).<sup>38</sup>



Por serem capazes de realizar interações doadoras eceptoras, normalmente os triazóis são utilizados para melhorar a solubilidade das moléculas no meio biológico, além de apresentarem caráter fracamente ácido e

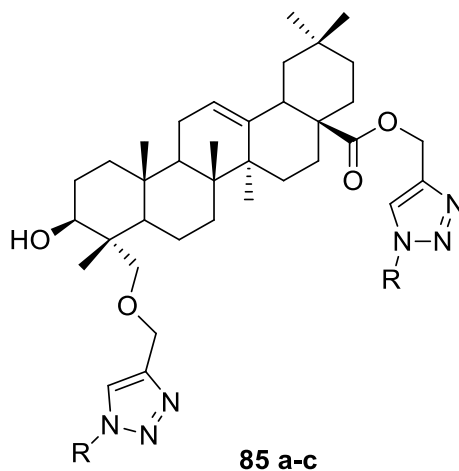
fracamente básico. O anel triazólico se apresenta também resistente a agentes oxidantes e sendo mais sensíveis a agentes redutores.<sup>36</sup> E por fim, porém não menos importante, os 1,2,3-triazóis podem atuar como bioisósteres do grupo amido, em virtude de seus comprimentos de ligação e planaridade.<sup>39</sup> Devido a todas essas propriedades e por apresentarem atividades biológicas relacionadas,<sup>40</sup> os triazóis podem ser candidatos a compostos com potencial atividade leishmanicida.

#### 4.2. Exemplos de triazóis com atividade leishmanicida

Como se pôde ver, os triazóis são de importante aplicação a respeito de sua atividade leishmanicida. Um primeiro exemplo trazido é o trabalho de Csuk e colaboradores (2017),<sup>41</sup> que realizaram a síntese de derivados de bistriazol ligados à hederagenina e testaram sua atividade leishmanicida contra a forma amastigota do protozoário *Leishmania infantum*. Dentre os derivados bistriazólicos preparados, foi observado que os compostos **85a-c** apresentaram baixo IC<sub>50</sub> e elevado SI (Figura 9). Como droga padrão foi utilizado antimonil tartarato de potássio triidratado, que possui valores de referência de IC<sub>50</sub> e SI iguais a 80,0 µM e 0,1 respectivamente.



FIGURA 9 - Derivados de bistriazol ligados ao hederagenina sintetizados por Csuk e colaboradores (2017) <sup>41</sup> e testados *in vitro* quanto à sua atividade leishmanicida contra a forma amastigota do protozoário *Leishmania infantum*.



**85a** R = p-NO<sub>2</sub>-benzil, IC<sub>50</sub> = 25,9 ± 0,12<sup>a</sup> SI = >38

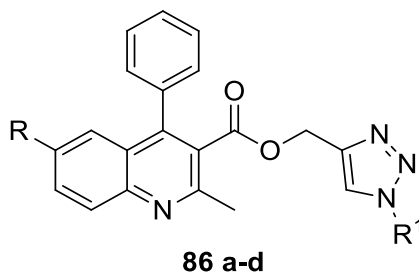
**85b** R = o-F-benzil, IC<sub>50</sub> = 5,6 ± 0,14<sup>a</sup> SI = >178

**85c** R = p-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, IC<sub>50</sub> = 7,4 ± 0,12<sup>a</sup> SI = >135

<sup>a</sup>= IC<sub>50</sub> medido em µM.

Também Sashidhara e colaboradores (2018) realizaram a síntese de compostos triazólicos ligados a quinolinas e, de todos os compostos testados, deve-se destacar os compostos (**86 a-d**), que foram mais ativos e inclusive utilizados em testes *in vivo*. O autor destaca que o composto **86a** só apresentou atividade inibitória apenas no 28<sup>o</sup> dia de administração, assim, a Figura 10 mostra os resultados obtidos. Inclusive foi aplicado o estibogluconato sódico como droga padrão que apresentou atividade inibitória com dosagem mínima de 81,3 ± 5,49 µM após sete dias de administração e 85,3 ± 9,37 µM após 28 dias de administração.

FIGURA 10 - Compostos triazólicos ligados a derivados de quinolina aplicados a teste *in vivo* contra *Leishmania donovani* por Sashidhara e colaboradores (2018).<sup>42</sup>



**86a** R = H, R<sup>1</sup> = p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 7<sup>o</sup> dia: não houve inibição, 28<sup>o</sup> dia: 40,36 ± 6,05<sup>a</sup>

**86b** R = Cl, R<sup>1</sup> = benzil, 7<sup>o</sup> dia: 37,81 ± 10,45<sup>a</sup>, 28<sup>o</sup> dia: 46,89 ± 4,26<sup>a</sup>

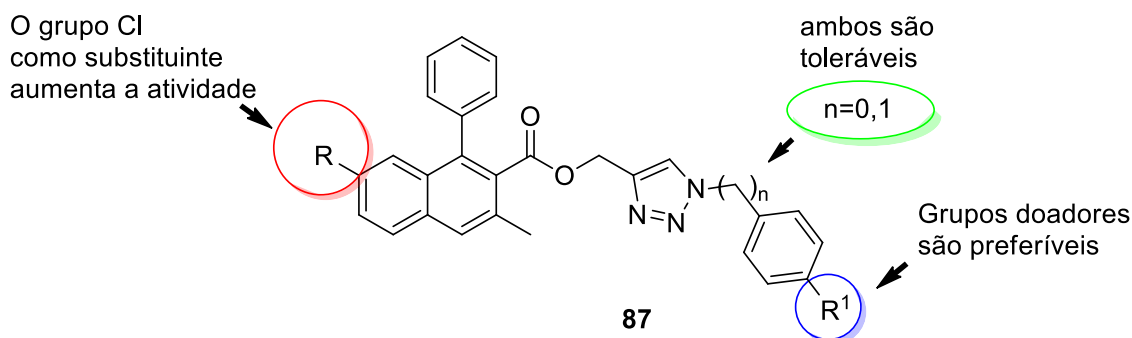
**86c** R = Cl, R<sup>1</sup> = p-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 7<sup>o</sup> dia: 9,76 ± 4,34<sup>a</sup>, 28<sup>o</sup> dia: 17,29 ± 0,90<sup>a</sup>

**86d** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = p-NO<sub>2</sub>-benzil, 7<sup>o</sup> dia: 6,63 ± 2,99<sup>a</sup>, 28<sup>o</sup> dia: 22,68 ± 5,31<sup>a</sup>

<sup>a</sup>= IC<sub>50</sub> medido em µM.

Segundo os autores existem três fatores que são primordiais na relação estrutura-atividade (Figura 11): i) o grupo cloro ligado ao carbono seis da quinolina aumenta consideravelmente a atividade leishmanicida; ii) grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático derivado da azida orgânica são preferíveis para potencialização da atividade do composto e iii) o uso de azidas fenílicas ou benzílicas não interferem na atividade leishmanicida do composto.<sup>42</sup>

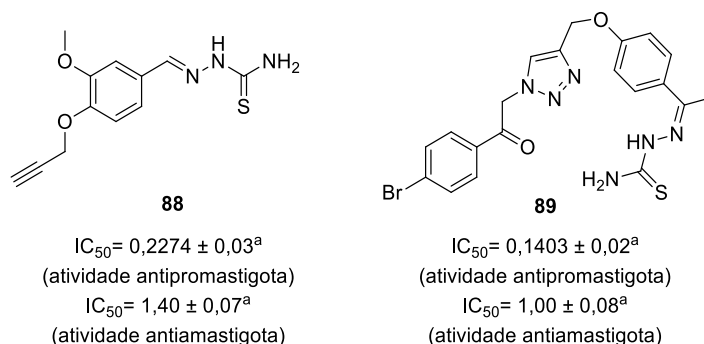
FIGURA 11 - Sumário da relação estrutura-atividade dos conjugados quinolina-triazol. Adaptado de: Sashidhara e colaboradores (2018)<sup>42</sup>.



Além disso Belal e colaboradores (2018)<sup>43</sup> realizaram a síntese de híbridos triazol-tiossemicarbazonas e testaram sua atividade leishmanicida *in vitro* frente às formas amastigota e promastigota do protozoário *Leishmania major*. Dentre os compostos sintetizados, os triazóis **88** e **89** (Figura 12) mostraram baixos valores de IC<sub>50</sub> e elevados índices de seletividade (SI), sendo assim excelentes candidatos como fármacos. Também foram realizados testes

de toxicidade *in vivo* em ratos e não foram observadas modificações em seus pesos e nem mortes após administração das substâncias. Ambos compostos foram comparados com o fármaco miltefosina que ofereceu os valores de  $IC_{50}$  de  $7,80 \pm 0,34 \mu\text{M}$  e  $8,09 \pm 0,07 \mu\text{M}$  referente a suas atividades antipromastigota e antiamastigota, respectivamente, e o valor de SI igual a 12,77.

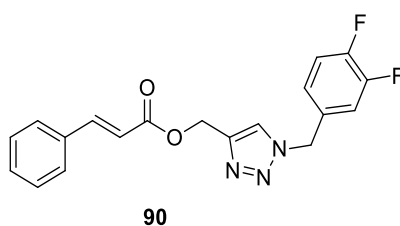
FIGURA 12 - derivados tiossemicarbazona-triazol sintetizados por Belal e colaboradores (2018)<sup>43</sup> e foram testados contra as formas amastigota e promastigota *in vitro* do protozoário *Leishmania major* e foram empregados em teste *in vivo*.



<sup>a</sup>=  $IC_{50}$  medido em  $\mu\text{M}$ .

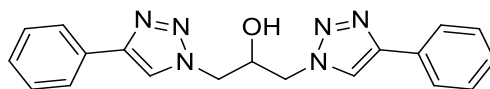
Teixeira e colaboradores (2019)<sup>37</sup> realizaram a síntese de ésteres cinâmicos ligados a triazóis aromáticos, com o objetivo de testar suas atividades leishmanicida frente às formas amastigota e promastigota do protozoário *Leishmania braziliensis*. Após a síntese, foram realizados testes e foi confirmado que o composto **90** (Figura 13) mostrou considerável atividade inibitória e baixa citotoxicidade, mas não foi possível medir seu valor de  $IC_{50}$  devido os resultados serem inconclusivos. Contudo são apresentados valores de toxicidade contra a forma amastigota do protozoário, que foi de 86,32% comparada com a droga padrão adotada anfotericina B que foi de 98,25%.

FIGURA 13 - Triazol ligado ao ácido cinâmico testado quanto à sua atividade leishmanicida contra as formas amastigota e promastigota do protozoário *Leishmania braziliensis* por Teixeira e colaboradores (2019)<sup>37</sup>.



Por último Victor e colaboradores (2019)<sup>19</sup> realizaram a síntese de diversos 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos, e realizaram testes quanto a suas potenciais atividades leishmanicida e fungicida. Dentre os bistriazóis obtidos, o que apresentou maior atividade inibitória foi o **91** com valor de IC<sub>50</sub> de 182,86 µM frente à forma promastigota do protozoário *Leishmania amazonensis* (Figura 14) que é justificada pela relação estrutura-atividade que foi observada. Quando foram testados os substratos sem o grupo hidroxila no carbono secundário do espaçador, foi observada diminuição da atividade leishmanicida do composto, indicando assim a presença do grupo hidroxila como importante para inibição do crescimento do protozoário. Foi verificado também que o anel aromático é importante para eficiência do composto, pois observou-se que os bistriazóis que continham cadeias alifáticas apresentaram atividades menores ou até foram inativos.

FIGURA 14 - bis-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído aromático sintetizado por Victor e colaboradores (2019)<sup>19</sup> que foi testado quanto a sua atividade leishmanicida contra a forma promastigota do protozoário *Leishmania amazonensis*.



91

Assim, devido ao bistriazol derivado do alcino aromático e da azida com grupo hidroxila no C<sub>2</sub> apresentar maior atividade leishmanicida, esta estrutura base foi escolhida para realizar a síntese de novos 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos simétricos aromáticos como compostos com potencial atividade leishmanicida. Deste modo, nosso objetivo foi sintetizar 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos aromáticos simétricos inéditos e após a otimização das condições reacionais, purificá-los, caracterizá-los e submetê-los a testes biológicos *in vitro* e estudos *in silico* acerca de sua potencial atividade leishmanicida.

## OBJETIVOS

✓ **Objetivo geral.**

- Realizar a síntese de bis-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos aromáticos simétricos, *via* reação CuAAC, com potencial atividade leishmanicida.

✓ **Objetivos Específicos**

- Sintetizar e caracterizar azidas e diazidas orgânicas.
- Sintetizar e caracterizar alcino através da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.
- Realizar a reação de descarbonilação e caracterizar os alcinos terminais obtidos.
- Sintetizar e caracterizar bistriazóis aromáticos simétricos.
- Oxidar hidroxilas secundárias alílicas e caracterizar as cetonas formadas.
- Sintetizar e caracterizar hidrazonas.
- Submeter a estudos *in silico* os produtos obtidos.
- Submeter a testes leishmanicidas *in vitro* os produtos obtidos.

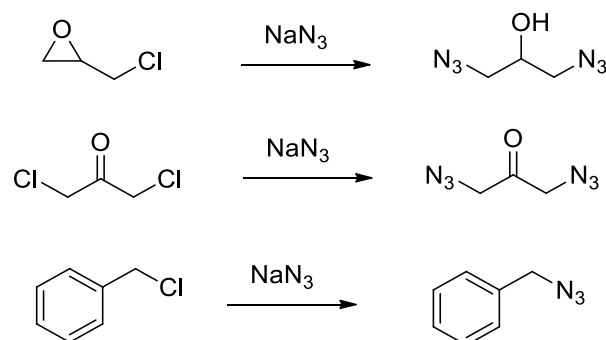
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1. Etapas utilizadas para a síntese dos bistriazóis e seus derivados

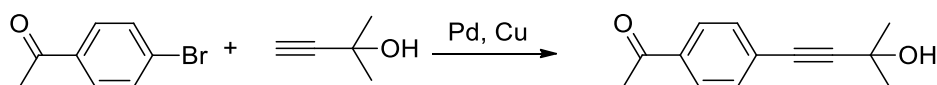
A *priori* são apresentadas as etapas que foram seguidas para que fossem obtidos os produtos finais (Esquema 20).

ESQUEMA 20 – Etapas seguidas para a obtenção dos derivados dos bistriazóis.

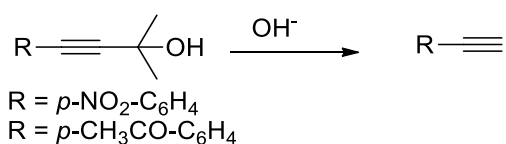
#### Etapa 1 - Preparação das azidas



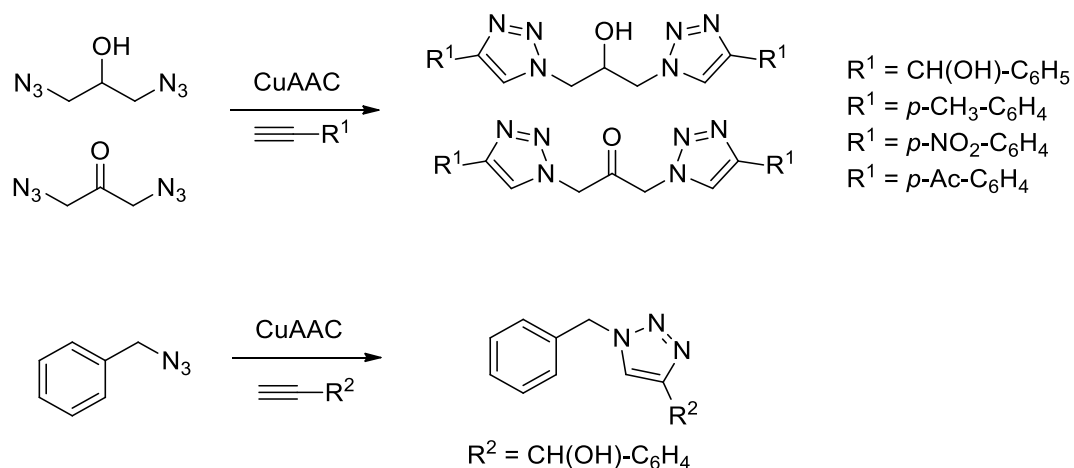
#### Etapa 2 - Preparação dos Alcinos

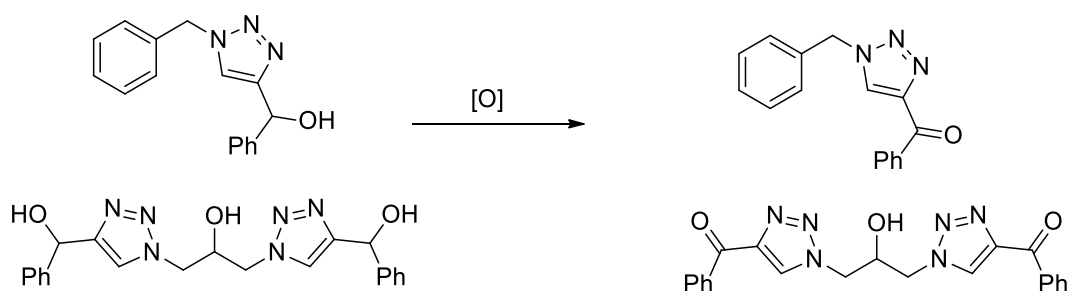
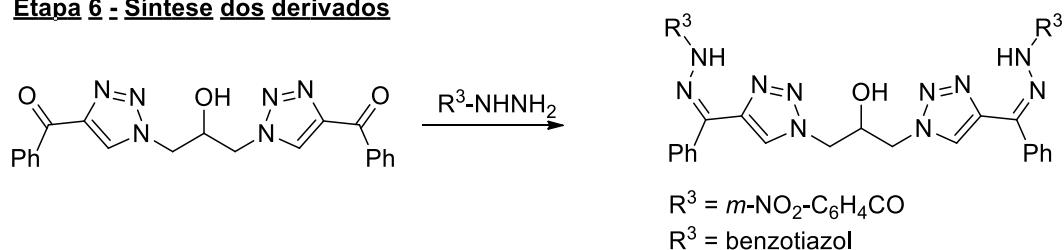


#### Etapa 3 - Desproteção dos alcinos



#### Etapa 4 - Reação de CuAAC



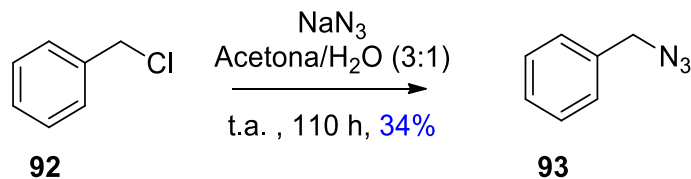
**Etapa 5 - Reação de oxidação****Etapa 6 - Síntese dos derivados****PARTE A – Triazol**

Antes de ser iniciado o estudo das etapas a serem utilizadas, se fez necessário utilizar uma molécula que apresentasse sítios reacionais que fossem semelhantes aos sítios utilizados nos bistriazóis. Dessa forma foi realizada a síntese de um triazol como molécula teste, que apresenta os sítios reacionais a serem explorados e menor complexidade estrutural, sendo assim a molécula ideal para a investigação das etapas a serem utilizadas. Este estudo foi realizado por sua maior simplicidade, para depois aplicar a melhor estratégia na preparação dos bistriazóis.

**1. Síntese da benzilazida**

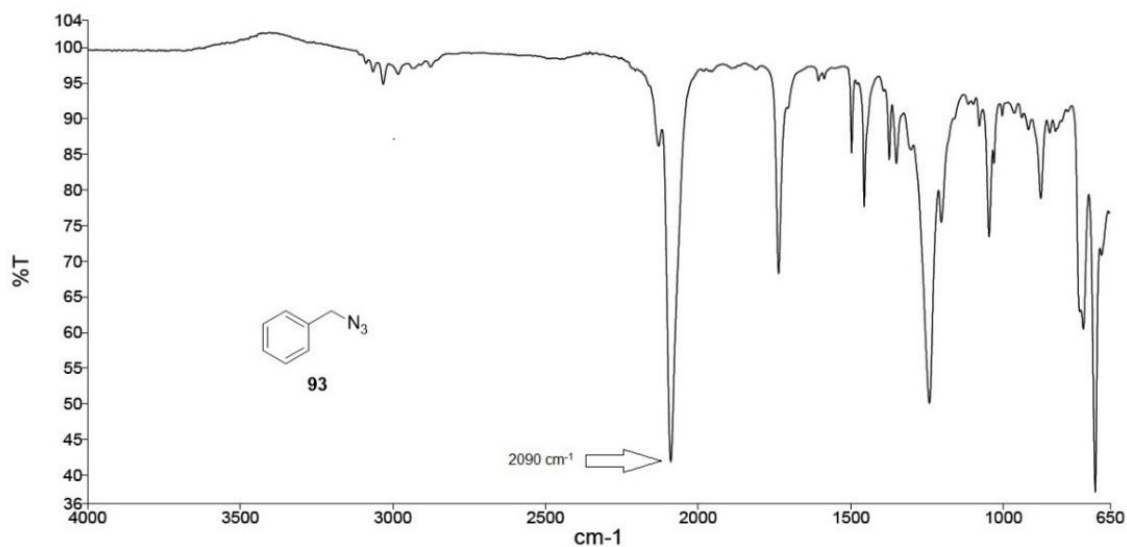
A azida selecionada para a síntese do triazol foi a benzilazida **93** devido os seus sítios reacionais não interferirem no estudo realizado. A princípio foi realizada a síntese da benzilazida **93** a partir do cloreto de benzila **92** (Esquema 21) porém, não foi necessário realizar a otimização das condições reacionais uma vez que havia uma condição padrão adotada no grupo.

ESQUEMA 21 - Condições reacionais e rendimento da reação de síntese da benzilazida.



Após a síntese do produto foi realizada a sua caracterização através da espectroscopia no IV (Figura 15). Porém não foi possível realizar as análises de RMN, devido as azidas orgânicas degradarem com maior facilidade à temperatura ambiente.<sup>44</sup> Então, como as amostras seriam enviadas para outras instituições haveria a possibilidade de elas decomporem durante o transporte.

FIGURA 15 - Espectro no IV da benzilazida **93** (filme).



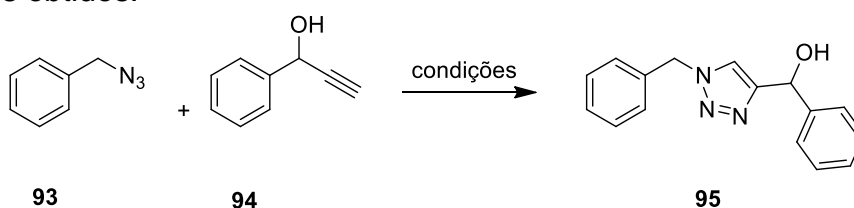
Dessa forma, a indicação da formação do produto se deu pelo surgimento da banda intensa na região de 2100 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento N=N=N do grupo azido.<sup>45</sup> Que é uma banda intensa por ser uma banda de estiramento, diferente das bandas de deformação que são de menor intensidade.<sup>46</sup>



## 2. Síntese do triazol

Como as etapas a serem investigadas seriam nos sítios reacionais do bistriazol derivado do álcool fenilpropargílico **94**, por ser de maior disponibilidade no laboratório. De posse da azida **93** e do alcino comercial **94** foi sintetizado o triazol **95**. Esta reação foi empregada para a otimização das condições reacionais (Tabela 1).

TABELA 1 - Otimização das condições para a síntese do triazol **95** e os resultados obtidos.



Entrada	Condição reacional	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
A	Cu/C, TEA, 1,4-dioxano <sup>47</sup>	60	96	40
B	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O, ascorbato de sódio, <sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O (1:1) <sup>48</sup>	40	42	53
C	Cu(bistriazol) <sub>x</sub> , ascorbato de sódio, H <sub>2</sub> O	40	22	22
D	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O, ascorbato de sódio, H <sub>2</sub> O	40	16	96

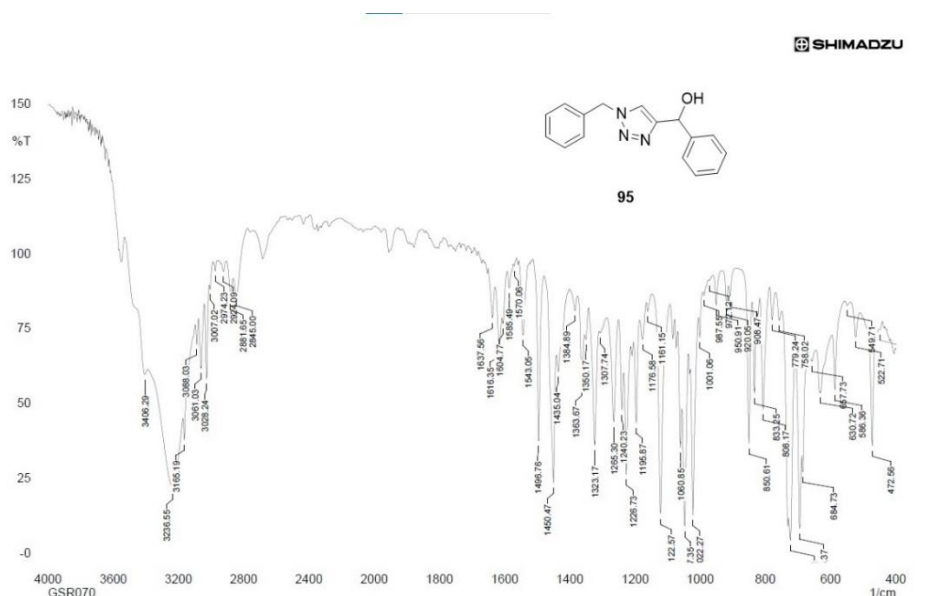
Dentre as condições utilizadas três delas merecem destaque, uma delas é a utilização de sais de Cu(II) em conjunto com redutores que leva à formação de Cu(I) in situ, que é a condição mais adotada na literatura (Entradas A, B e C)

Todavia segundo relatos anteriores do grupo, os bistriazóis e triazóis oxigenados não puderam ser obtidos via catálise homogênea, por isso foi aplicada a catálise heterogênea com Cu/C (Entrada D). Esse catalisador foi reportado por Lipshutz e colaboradores (2006) que utiliza sais de Cu(II) incorporados no carvão ativado e segundo os autores ocorre a formação de nanopartículas de Cu<sub>2</sub>O e CuO. Também, devido à presença de Cu(I) no catalisador heterogêneo, não é necessário o uso de agentes redutores.<sup>47</sup> De acordo com os dados de aplicação do catalisador reportados por Lipshutz, a catálise é eficiente e os rendimentos dos produtos são excelentes, independente

do substrato utilizado. Por fim ele acrescenta que podem ser usados os mais variados solventes e o catalisador pôde ser utilizado em até três ciclos sem perder atividade catalítica.

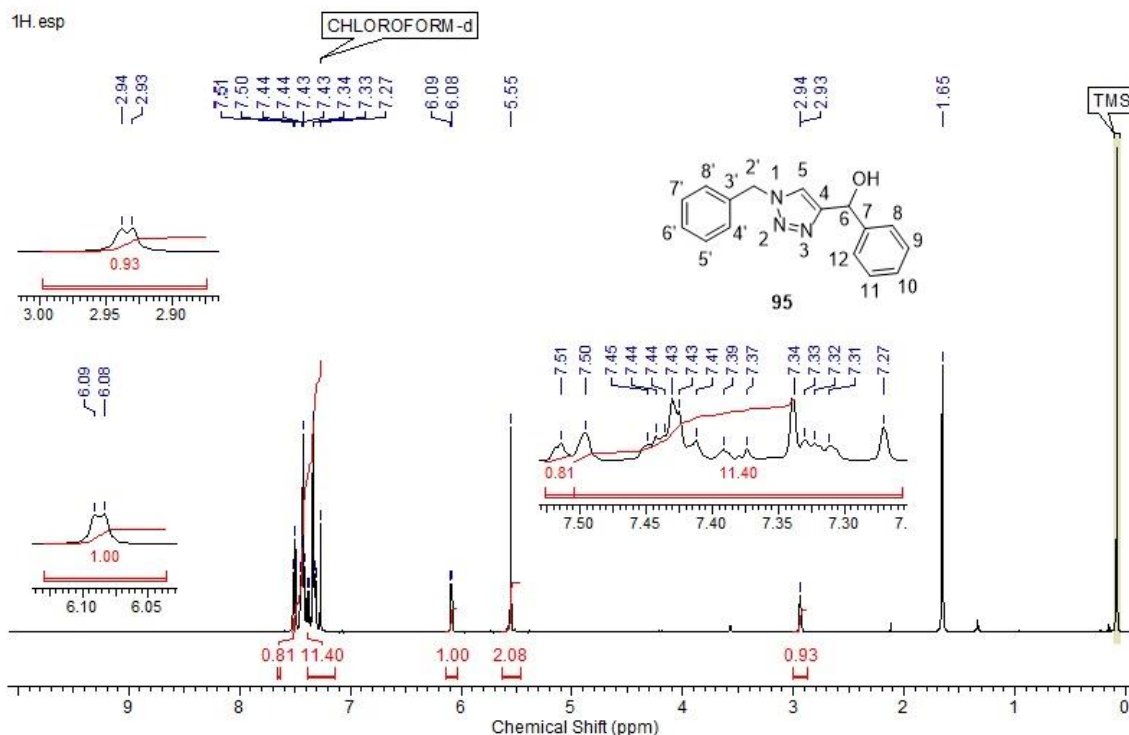
Assim sendo, foi realizada a reação sob catálise heterogênea e foi obtido o rendimento de 40%, na obtenção do triazol **95**, porém o tempo de reação era muito elevado (Entrada A). Em seguida foi testada a catálise homogênea, utilizando sulfato cúprico penta-hidratado junto com o ascorbato de sódio para que fosse obtido *in situ* o íon  $\text{Cu}^+$ , usando uma mistura de álcool butílico terciário e água destilada como solvente (Entrada B), sendo obtido o produto com 53% de rendimento e com menor tempo reacional comparado ao teste anterior (Entrada A), mas ainda assim o tempo seguia elevado (Entrada B). Na sequência foi realizada a catálise utilizando um dos possíveis bistriazóis sintetizados que será discutido mais a frente (na seção intitulada “Síntese de bistriazóis derivados da 1,3-diazidopropan-2-ona”) em conjunto com o ascorbato de sódio e utilizando o álcool *terc*-butílico e água como solventes, porém o rendimento da reação caiu para 22% (Entrada C). Então a reação foi realizada sob catálise homogênea utilizando sulfato cúprico penta-hidratado e ascorbato de sódio sendo a água o solvente (Entrada D), que apresentou rendimento de 97% após 16 horas de reação. Por fim, a formação do produto foi confirmada por análise espectroscópica na região do infravermelho (Figura 16) e por RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 17) e de  $^{13}\text{C}$  (Figura 18).

FIGURA 16 - Espectro no IV do triazol (**95**) (KBr).

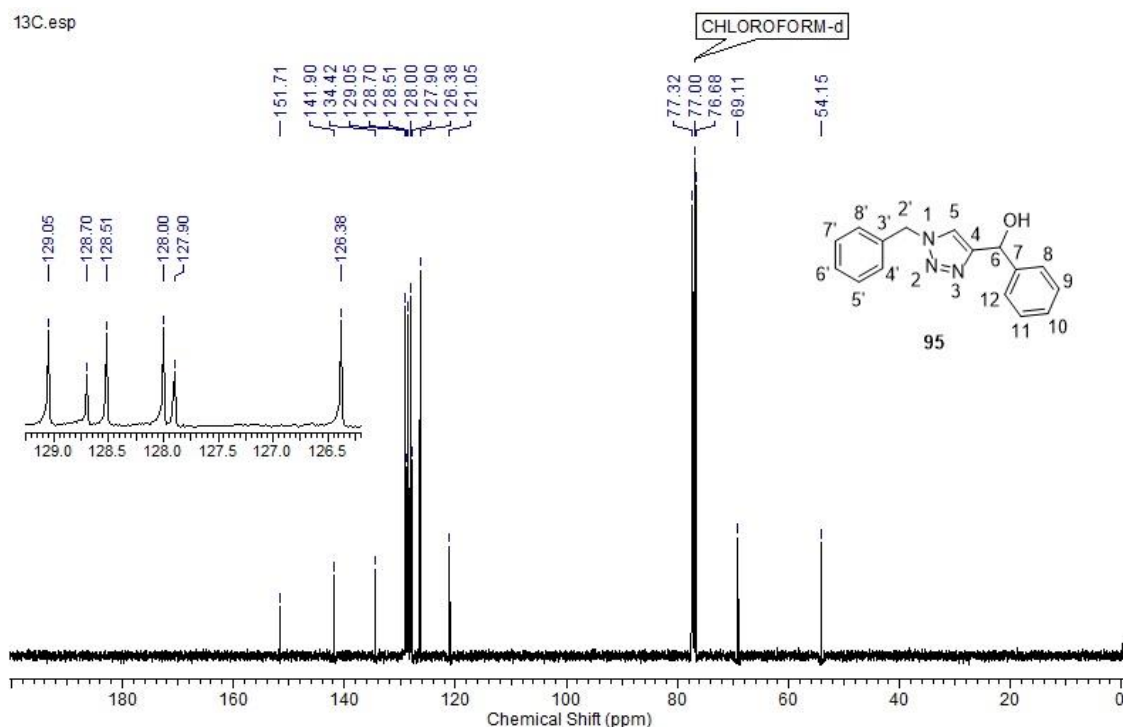


No espectro a confirmação do produto se deu pelo desaparecimento da banda intensa na região de  $2100\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao estiramento  $\text{N}=\text{N}=\text{N}$  do grupo azido, e também devido ao não aparecimento da banda na região de  $3300\text{ cm}^{-1}$ , que é referente à deformação axial entre o hidrogênio terminal e o carbono  $\text{sp}^4$ .<sup>49</sup> Desse modo, foi observado o aparecimento das bandas em  $3088$  e  $3165\text{ cm}^{-1}$  que são referentes ao estiramento  $\text{C}_{\text{sp}^2} - \text{H}$  do anel triazólico.<sup>50</sup>

FIGURA 17 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do triazol **95**.



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do triazol **95** encontra-se um singlete que é referente ao  $\text{H}_5$  presente no anel triazólico em  $\delta$  7,51 ppm, os demais sinais presentes na região de  $\delta$  7,30 – 7,50 ppm são referentes aos sinais dos hidrogênios aromáticos. O sinal do hidrogênio ligado ao carbono hidroxilado se apresenta como um dubleto pouco intenso, em  $\delta$  6,08 ppm com  $J = 3,0\text{ Hz}$ , devido ao acoplamento com o hidrogênio do grupo OH (dubleto com deslocamento químico  $\delta$  2,93 ppm, com  $J = 3,0\text{ Hz}$ ). Em seguida os hidrogênios benzílicos  $\text{H}_{2'}$  aparecem como um singlete em  $\delta$  5,55 ppm, que são bastante desprotegidos devido à anisotropia causada pelos anéis aromáticos e triazólico, corroborando assim a formação do desejado triazol.

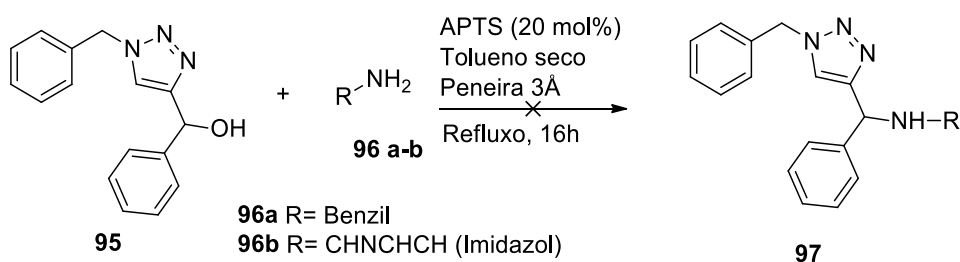
FIGURA 18 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do triazol **95**.

Primeiramente os sinais referentes aos  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_5$  são respectivamente  $\delta$  151,7 ppm e  $\delta$  121,1 ppm que confirmam a formação do anel triazólico com a regioquímica de substituição 1,4. Em seguida, analisando os carbonos aromáticos, a princípio são observados quatro sinais de maior intensidade ( $\delta$  129,1; 128,5; 128,0 e 126,4 ppm) que são referentes a dois carbonos aromáticos ligados a um hidrogênio cada ( $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{C}_{5'}$ ,  $\text{C}_{7'}$  e  $\text{C}_{8'}$ ) e são observados dois sinais de menor intensidade ( $\delta$  128,7 e 127,9 ppm) que são referentes a um carbono ligado a um hidrogênio cada ( $\text{C}_{10}$  e  $\text{C}_{5'}$ ). Também há dois sinais de menor intensidade ( $\delta$  141,9 e 134,4 ppm) que são referentes aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos cada ( $\text{C}_7$  e  $\text{C}_{3'}$ ). Então, é observado um sinal referente ao  $\text{C}_6$  benzílico que possui  $\delta$  69,1 ppm e o  $\text{C}_{2'}$  benzílico possui  $\delta$  54,1 ppm.

Com a formação confirmada e as condições reacionais otimizadas, um dos objetivos da síntese desse triazol era empregá-lo como molécula teste para reações de substituição nucleofílica em meio ácido (solvolise), para

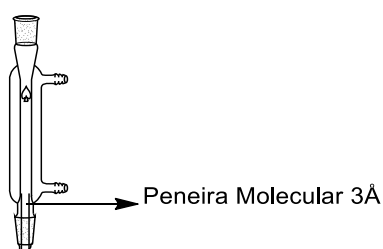
posteriormente aplicar a mesma metodologia nos bistriazóis derivados do álcool fenilpropargílico **94**. Então, de posse do triazol hidroxilado **95**, tentou-se realizar reações de substituição nucleofílica (Esquema 22), porém nas condições investigadas não foi possível obter os produtos desejados.<sup>51</sup>

ESQUEMA 22 - Condições adotadas para as reações de substituição nucleofílica no triazol **95** utilizando compostos nitrogenados.<sup>51</sup>



Foi montado um sistema de refluxo com peneira molecular três ângstroms<sup>52</sup> (Figura 19) para que a água liberada através da protonação da hidroxila e eliminação fosse capturada pela peneira no momento em que formasse o azeótropo tolueno-água no condensador. Assim, através da remoção de água, o equilíbrio da reação seria deslocado em direção aos produtos.

FIGURA 19 - Sistema de refluxo montado para a reação de substituição nucleofílica no triazol **114**.

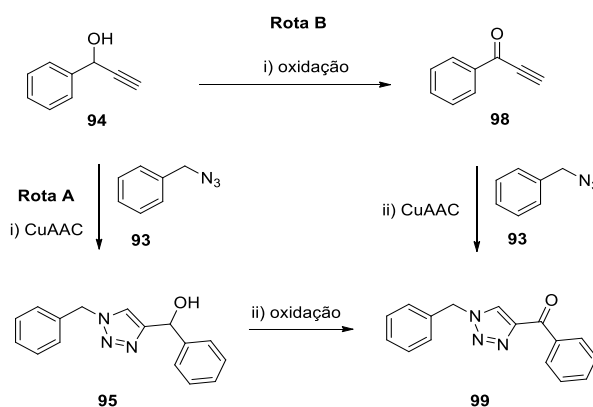


O sistema montado se assemelha a um sistema Dean-Stark para a absorção de água. Porém não foi possível obter os produtos, inclusive em algumas reações foi colocada a peneira molecular dentro do balão reacional, mas ainda assim não foi observada a formação do produto de substituição.

### 3. Oxidação do triazol

Como não foi possível obter os derivados nitrogenados através da reação de substituição, então foi realizada a última etapa de testes que foi a oxidação da hidroxila secundária alílica do triazol **95**. Para que se obtivesse o produto **99**, foram testadas duas rotas (Esquema 23), em uma abordagem alternativa (rota B), o alcino sofreria oxidação para então, em uma segunda etapa, acontecer a reação de CuAAC. Enquanto que na rota A a ordem das etapas seguiria a estratégia já empregada, ou seja, primeiro a reação de CuAAC já investigada e posterior a oxidação do triazol **95**.

ESQUEMA 23 - Possibilidades para a obtenção do triazol carbonilado.



Assim, iniciando os estudos pela rota B, foram testadas duas condições oxidativas objetivando a formação da inona **98** (Esquema 24). Ao ser realizada a reação de oxidação usando PCC, acredita-se que houve degradação do composto **94**, pois não foi possível obter o produto desejado. Porém ao ser utilizado o dióxido de manganês como oxidante, foi possível a obtenção de um produto. O composto isolado teve seu ponto de fusão medido (38 – 40 °C), que concordava com o descrito pela literatura,<sup>53</sup> e também foi feita a análise no IV (Figura 20) porém o espectro não apresenta alta qualidade devido a amostra analisada estar em alta concentração e houve deslocamento da linha de base. Levando ao impedimento da leitura de valores de algumas bandas, o ideal seria reduzir a concentração da amostra na pastilha de KBr.

ESQUEMA 24 - Condições adotadas para a oxidação do álcool fenilpropargílico **94** e os resultados obtidos.

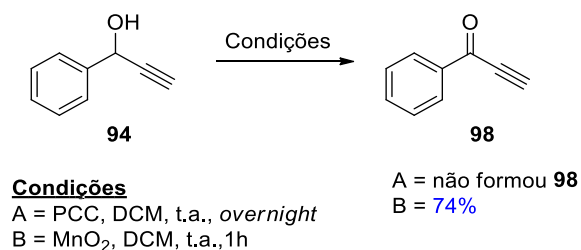
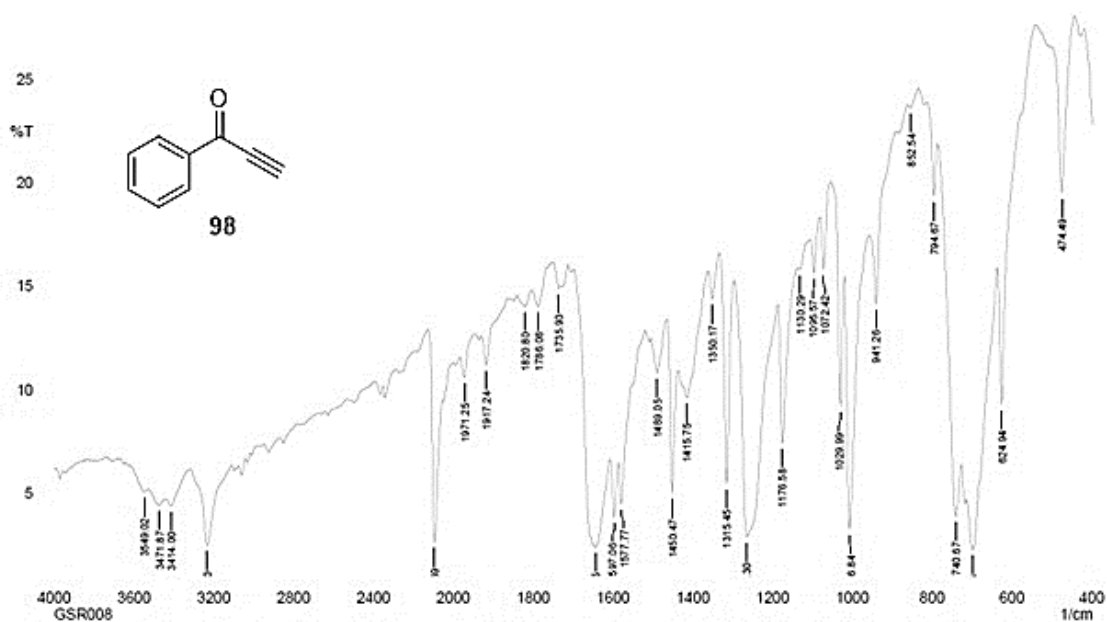


FIGURA 20 - Análise no IV da inona (**98**) (KBr)

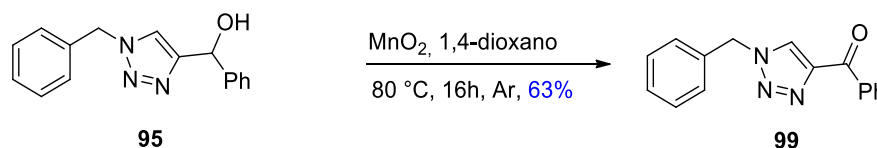


A formação do produto foi indicada pelo desaparecimento da banda de estiramento O-H acima de 3000 cm<sup>-1</sup> e pelo aparecimento da banda intensa acima de 1600 cm<sup>-1</sup> que é referente ao estiramento C=O.

Dessa forma, após a obtenção da inona (**98**) foi observado que depois um tempo exposta a luz, a solução do alcino em 1,4-dioxano, de amarela adquiriu a coloração vermelho-tijolo. Assim sendo, como a cetona (**98**) apresentava baixa estabilidade na presença de luz, não foi possível submetê-la à reação de CuAAC.

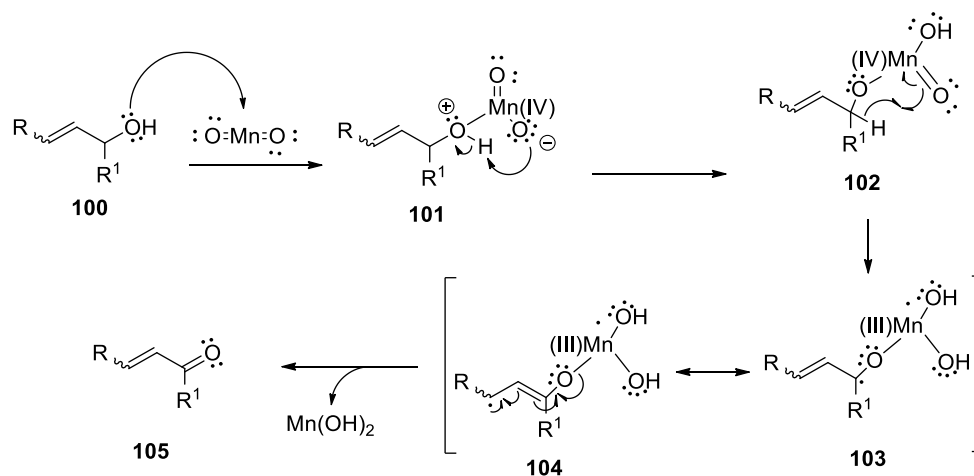
Em função das adversidades da rota B, prosseguiu-se a síntese investigando a rota A. Dessa forma, foi realizada a oxidação do triazol **95** usando MnO<sub>2</sub>, para que fosse obtido o triazol carbonilado **99**. O Esquema 25 mostra as condições adotadas e o rendimento obtido.

ESQUEMA 25 - Reagentes, condições reacionais e rendimento da oxidação do triazol **95** usando dióxido de manganês.



Ao fim foi obtido o triazol carbonilado **99** com 63% de rendimento, que é um rendimento moderado e satisfatório. É importante destacar que para a reação todo o sistema deve ser seco e os solventes devem ser todos recém destilados e guardados sob peneira molecular três angstroms, além disso a reação deve ocorrer em atmosfera inerte. Todo esse cuidado é importante devido o mecanismo da reação (Esquema 26) envolver a formação de radicais e passar por um processo redox.

ESQUEMA 26 - Mecanismo da reação de oxidação de álcoois alílicos com dióxido de manganês.<sup>54</sup>



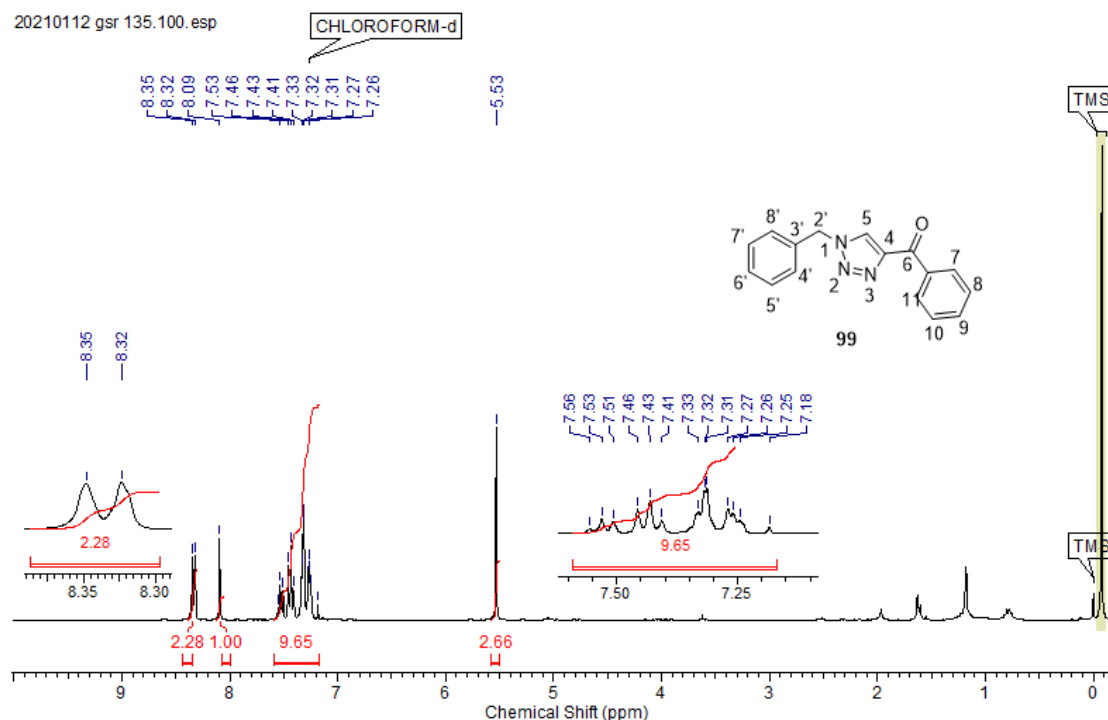
A primeira etapa do mecanismo consiste no ataque do oxigênio do álcool alílico **100** ao manganês, em seguida ocorre transferência do próton da hidroxila para o oxigênio ligado ao átomo de manganês no organometálico **101**. A próxima etapa é radicalar, etapa essa em que a ligação C-H do organometálico **102** sofre quebra homolítica e um elétron fica pertencente ao átomo de carbono. Enquanto que o hidrogênio se liga ao átomo de oxigênio, ligação essa promovida também pela quebra homolítica da ligação  $\pi$  Mn=O formando assim uma espécie radicalar **103**. O radical formado sofre estabilização por ressonância, levando à



estrutura canônica **104**. Então na última etapa ocorre quebra homolítica da ligação Mn-O e formação da ligação  $\pi$  C=O levando à cetona **105**.

Por fim foram realizadas análises de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto e as análises são apresentadas nas Figuras 21 e 22, respectivamente.

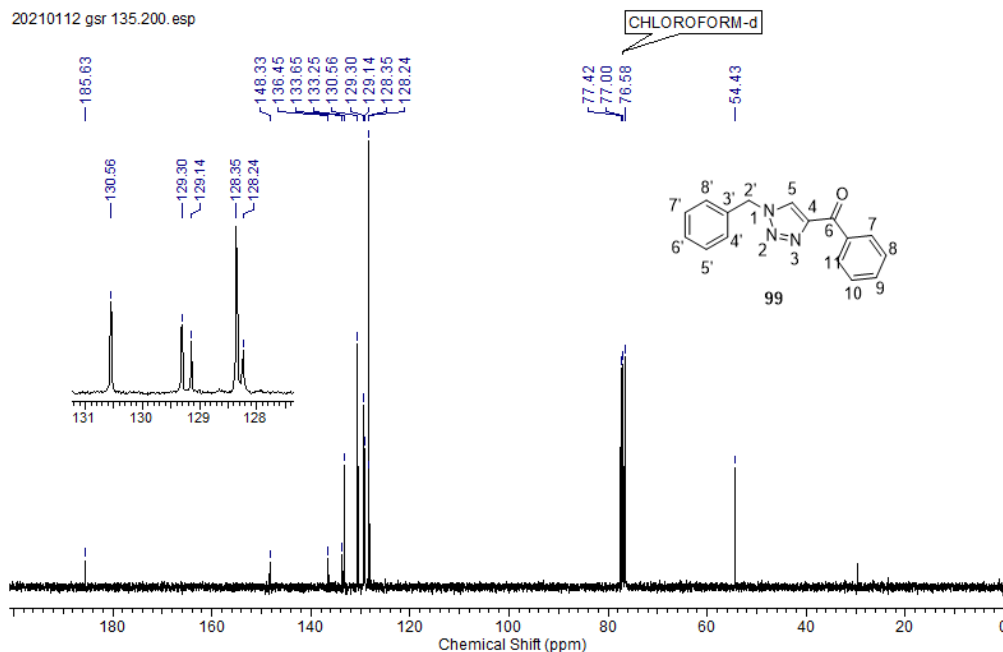
FIGURA 21 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **99** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



A confirmação da oxidação se deu pelo desaparecimento dos dubletos em  $\delta$  6,08 ppm e 2,93 ppm que são referentes ao  $\text{H}_6$  e ao hidrogênio da hidroxila. Ao ser analisado o espectro, o primeiro sinal com deslocamento químico de 8,34 ppm que surge como um dublete e é referente aos dois hidrogênios *orto* do anel aromático ( $\text{H}_7$  e  $\text{H}_{11}$ ), que sofrem efeito de desblindagem adicional causado pela anisotropia resultante do grupo carbonila e também pelo efeito de ressonância do mesmo grupo.<sup>49</sup> O mesmo comportamento foi observado no  $\text{H}_5$  do anel triazólico, uma vez que no composto **95** o singlete referente ao  $\text{H}_5$  possuía deslocamento químico igual a 7,51 ppm e, após a oxidação, ele se desloca para 8,09 ppm. Logo após, é observado um multiplete referente à sobreposição dos sinais dos demais hidrogênios aromáticos e, por fim, é observado o singlete referente aos  $\text{H}_2$  benzílicos com deslocamento químico de 5,53 ppm. Então, essas observações a respeito do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto

confirmaram a oxidação da hidroxila secundária alílica e a síntese do triazol carbonilado **99**.

FIGURA 22 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **155** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

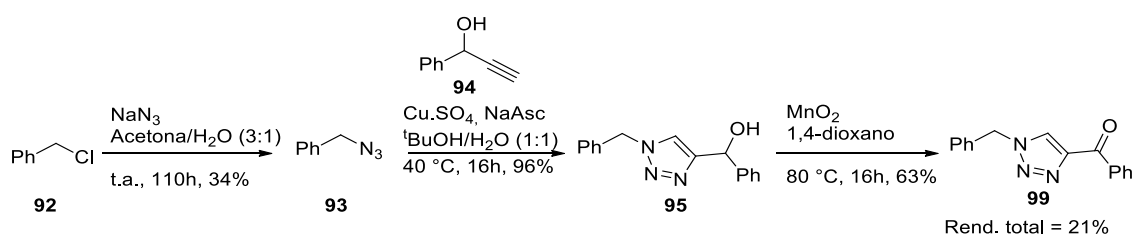


A confirmação também se deu pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , especialmente pelo aparecimento do sinal em  $\delta$  185,6 ppm, referente à carbonila conjugada, que não é o valor esperado para carbonilas conjugadas. Porém, pode ser atribuído uma vez que a cetona se encontra duplamente conjugada, tanto com o anel aromático quanto com o anel triazólico, que atuam aumentando a densidade eletrônica no carbono carbonílico deslocando o sinal para a região mais protegida. Em seguida se observa o sinal em  $\delta$  148,3 ppm referente ao  $\text{C}_4$ , depois dele é observado que o sinal em  $\delta$  128,2 ppm é referente ao  $\text{C}_5$ , que sofreu deslocamento para a região mais desprotegida uma vez que antes da oxidação o sinal tinha deslocamento químico igual a 121,1 ppm, esse comportamento era esperado devido à conjugação do anel com o grupo carbonila que desblinda o  $\text{C}_5$  através do efeito de ressonância que torna o carbono mais deficiente em elétrons. Os sinais dos carbonos aromáticos também foram atribuídos de acordo com os cálculos de incrementos, todavia podem estar invertidos, sendo assim necessários outros experimentos de RMN para a atribuição dos sinais com seus respectivos carbonos. Dessa forma, a princípio é observado o sinal  $\delta$  136,4 ppm referente ao  $\text{C}_3$ . Na sequência é há o sinal  $\delta$  133,6 ppm do  $\text{C}_7$ , depois dele o sinal com deslocamento químico igual a 133,2

ppm é atribuído ao C<sub>10</sub>. Então é observado o sinal  $\delta$  130,6 ppm do C<sub>8</sub> e C<sub>12</sub>, após ele é observado o sinal em  $\delta$  129,3 ppm dos C<sub>4'</sub> e C<sub>8</sub>. Já o sinal  $\delta$  129,1 ppm é referente ao C<sub>6'</sub> e finalizando a contagem dos carbonos aromáticos foi observado que o sinal com deslocamento químico igual a 128,4 ppm possui intensidade muito alta, isso pode ocorrer pela possível sobreposição dos sinais dos C<sub>5'</sub>, C<sub>7'</sub>, C<sub>9</sub> e C<sub>11</sub> porém a confirmação só seria possível caso fosse realizado um experimento de HSQC. Por último é observado o sinal em  $\delta$  54,4 ppm do C<sub>2'</sub> benzílico.

Por fim, com os resultados das etapas aplicadas à molécula teste foi possível calcular o rendimento total da sua síntese. Dessa forma, aqui são apresentadas as etapas que foram aplicadas e as condições adotadas (Esquema 27).

ESQUEMA 27 - Rota sintética para obtenção do composto **99**.



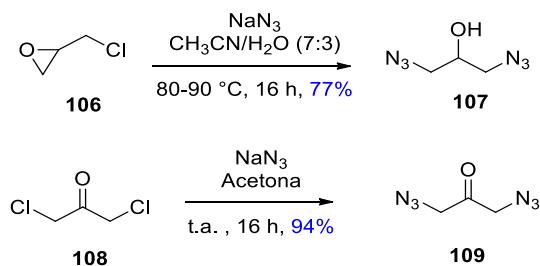
## PARTE B – Bistriazol

Após os resultados obtidos, foram então aplicadas as condições para a síntese dos bistriazóis e foram submetidos a uma nova metodologia para a sua derivatização, uma vez que não foi possível obter os derivados através da reação de substituição nucleofílica no triazol modelo.

### 1. Síntese das diazidas

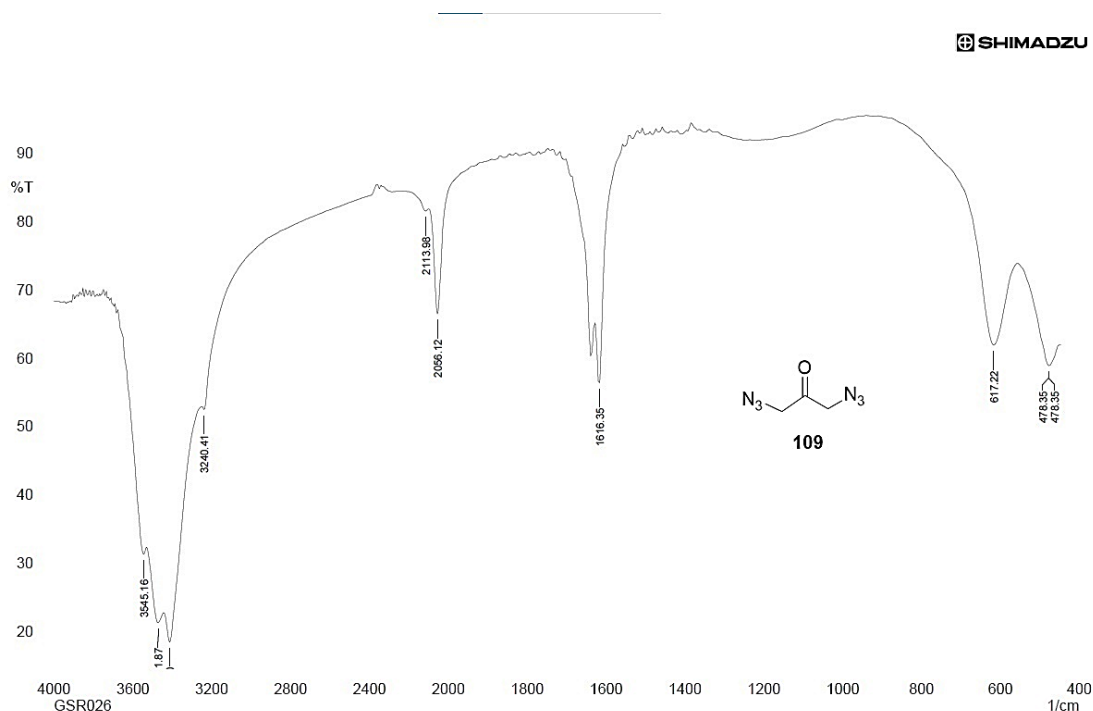
Para a obtenção dos bistriazóis foram sintetizadas inicialmente as diazidas **107** e **109**, a partir da epicloridrina **106** e da 1,3-diazidopropan-2-ona (**108**) (Esquema 28).

ESQUEMA 28 - Reagentes, condições adotadas e rendimentos das diazidas **107**<sup>55</sup> e **109**<sup>56</sup> sintetizadas.



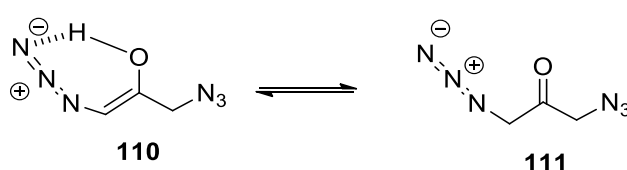
Devido as diazidas **107** e **109** já terem sido preparadas e caracterizadas previamente no grupo através de técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia no infravermelho, análises térmicas e os Rfs serem conhecidos em análises de bancada de CCD, não se mostrou necessário que fossem repetidas todas as análises.<sup>44</sup> Também é importante acrescentar que pelos mesmos motivos já citados as azidas não puderam ser caracterizadas por análises de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Todavia, as reações foram acompanhadas usando CCD e foram caracterizadas através da espectroscopia no infravermelho (Figura 23), foi selecionada a diazida **109** para que seja feita uma discussão espectral, uma vez que a mesma consideração vale para a diazida **107**, cujo espectro no IV se encontra em anexo

FIGURA 23 - Espectro da região do Infravermelho para a 1,3-diazidopropanona (**107**) (filme)



*A priori* se observa uma banda intensa na região acima de  $3200\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao estiramento O-H que ocorre devido à formação do enol em equilíbrio com a forma ceto (Esquema 29). Também se observa a banda em aproximadamente  $1650\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao estiramento da ligação C=C da forma enólica.<sup>49</sup> A presença da banda em  $2056\text{ cm}^{-1}$  é devido ao estiramento N=N=N do grupo azido que ocorre na região de  $2170 - 2080\text{ cm}^{-1}$ .<sup>46</sup> A saber, a diazida **107** apresentou valor de estiramento de  $2085\text{ cm}^{-1}$  que também é referente ao mesmo estiramento do grupo azido.

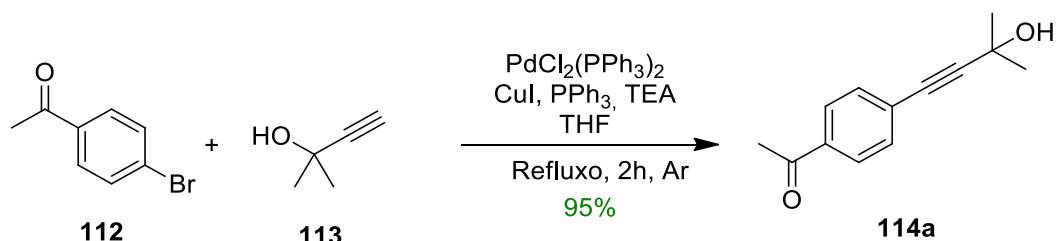
ESQUEMA 29 - Equilíbrio ceto-enólico entre as formas **110** e **111**.



## 2. Síntese de alcino através da reação de Sonogashira

A segunda etapa da síntese consistiu na obtenção de um dos alcinos que seriam utilizados, que foi o alcino derivado da acetofenona **112**. Para a obtenção desse alcino foi adotada a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira (Esquema 30), que é uma metodologia de alta eficiência para formação de ligação C-C através do acoplamento entre carbonos  $sp$  e  $sp^2$  mediado por Pd e co-catalisada por sais Cu.<sup>57</sup>

ESQUEMA 30 - Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre o composto **112** e o alcino terminal **113**.

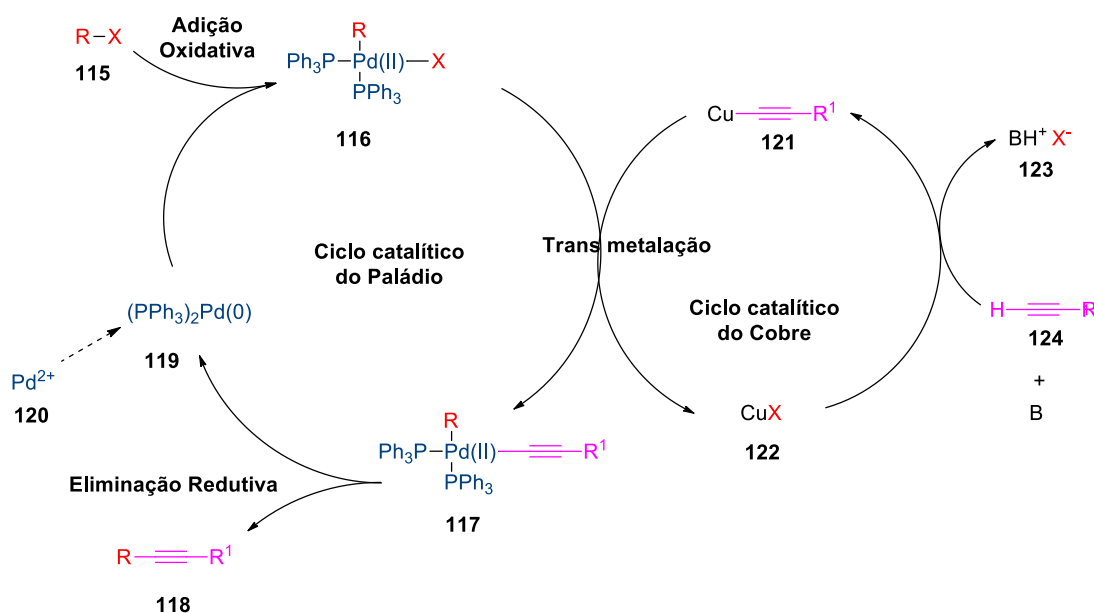


É necessário que seja realizado o gotejamento lento (1 gota/ 5 segundos) do mebinol (**113**), para que não haja reação de homoacoplamento entre seus carbonos  $sp$ . Também é importante que o sistema seja coberto com

papel alumínio, devido o alcino apresentar instabilidade e possibilidade de sofrer polimerização promovida pela luz.<sup>58</sup>

A reação de acoplamento utiliza um sal de paládio e outro de cobre para que ocorram os ciclos catalíticos e foi realizada em um balão previamente flambado, sob atmosfera de argônio. Além disso, deve ser realizada sem qualquer umidade em virtude de uma das etapas do mecanismo ser a redução do  $\text{Pd}^{2+}$  a  $\text{Pd}^0$  (Esquema 31). Também se utiliza um sal de  $\text{Cu(I)}$  que é instável na presença de oxigênio, se desproporcionando a  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Cu}^0$ .<sup>59</sup> Uma vez que existe a possibilidade do desproporcionamento e a ocorrência de processos redox durante a reação é indicado que ela ocorra em atmosfera inerte.

ESQUEMA 31 - Mecanismo da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.

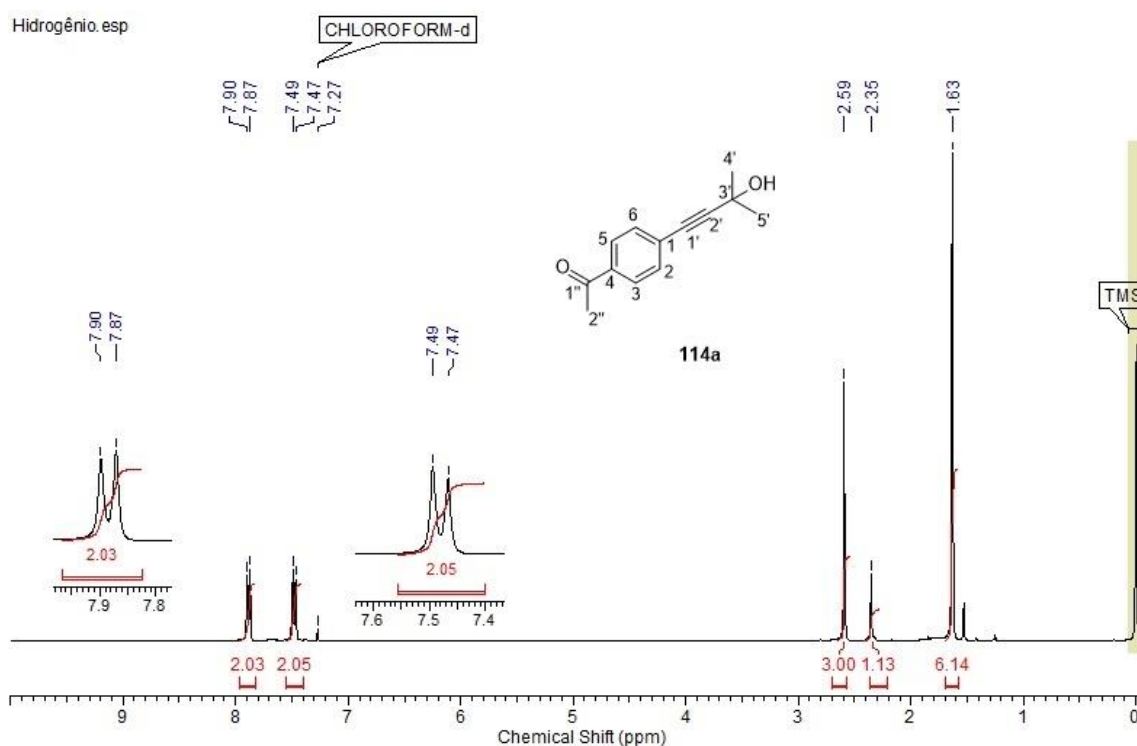


A primeira etapa da reação envolve a redução do  $\text{Pd}^{2+}$  **120** a  $\text{Pd}^0$  **119**, que é a espécie mais reativa por possuir quatorze elétrons. Em seguida ocorre a adição oxidativa do haleto de arila **115** e então o centro metálico adquire estabilidade por possuir 18 elétrons. Ao mesmo tempo o íon cuproso coordena com os orbitais  $\pi$  do alcino **124**, e isso permite que uma base remova o próton do alcino terminal levando à formação do acetileno de cobre **121**. Então acontece a etapa de transmetalização entre o acetileno de cobre e o complexo de paládio,

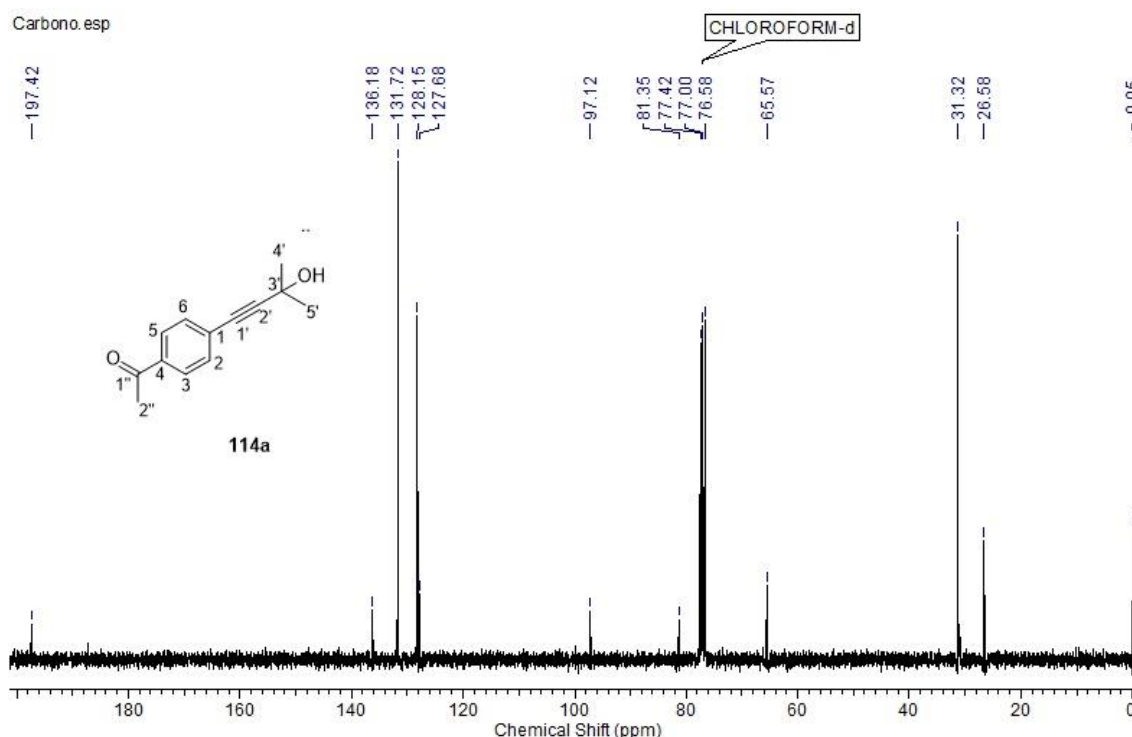
fornecendo o intermediário **117**. Por fim, ocorre a eliminação reductiva para que se obtenha o produto de acoplamento **118** e o paládio é reduzido a Pd<sup>0</sup> **119**, reiniciando o ciclo catalítico.<sup>60</sup>

Então procedeu-se à reação de acoplamento, e o produto obtido **114a** através desse acoplamento foi caracterizado utilizando-se as técnicas de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 24) e de <sup>13</sup>C (Figura 25).

FIGURA 24- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do alcino **114a** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



A princípio se observam os sinais dos H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> e H<sub>6</sub> aromáticos que devido ao anel aromático estar 1,4-dissubstituído eles aparecem como dois doublets integrando para dois hidrogênios cada em δ 7,88 e δ 7,48 ppm. Em seguida se encontra o sinal dos H<sub>2'</sub> que é um singleto integrando para três hidrogênios em δ 2,59 ppm, característico de H<sub>α</sub> carbonílico. O sinal do hidrogênio referente à hidroxila aparece como um singleto integrando para um hidrogênio em δ 2,35 ppm; e por último na região mais protegida, que é característica de hidrogênios ligados a carbonos sp<sup>3</sup>,<sup>49</sup> se encontra o sinal dos H<sub>4'</sub> como um singleto integrando para seis hidrogênios em δ 1,63 ppm.

FIGURA 25 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do alcino **114a** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

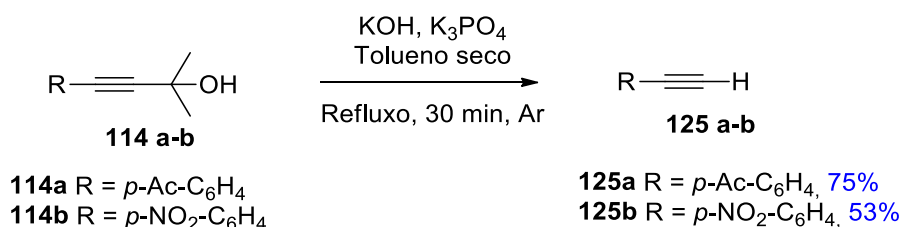
Ao ser analisado o espectro do RMN de  $^{13}\text{C}$ , observa-se o sinal do  $\text{C}_{1''}$ , correspondente a uma carbonila, em  $\delta$  197,4 ppm. Em seguida se encontram os sinais dos carbonos aromáticos que foram atribuídos, dessa forma, o sinal em  $\delta$  136,2 ppm é referente ao  $\text{C}_1$ . Na sequência se observa os sinais dos  $\text{C}_3$  e  $\text{C}_5$  que foi de  $\delta$  131,7 ppm, depois o sinal em  $\delta$  128,2 ppm foi atribuído aos  $\text{C}_2$  e  $\text{C}_6$  e por último se observa o sinal  $\delta$  127,7 ppm referente ao  $\text{C}_4$ . Logo após se encontram os sinais de  $\text{C}_{1'}$  e  $\text{C}_{2'}$  em  $\delta$  97,1 ppm e  $\delta$  81,4 ppm, respectivamente, que se encontram na região mais protegida devido ao campo magnético promovido pela movimentação dos elétrons  $\pi$  da ligação tripla que blindam esses átomos em relação ao campo magnético aplicado. Em seguida se localiza o sinal do  $\text{C}_{3'}$  apresentando deslocamento químico de 65,6 ppm que é característico de carbonos ligados a átomos eletronegativos. Também se observam os sinais de  $\text{C}_4'$  como um sinal intenso referente às duas metilas com deslocamento químico igual a 31,3 ppm e o sinal do  $\text{C}_{2''}$  com deslocamento químico de 26,6 ppm.



### 3. Reação de descarbonilação dos alcinos

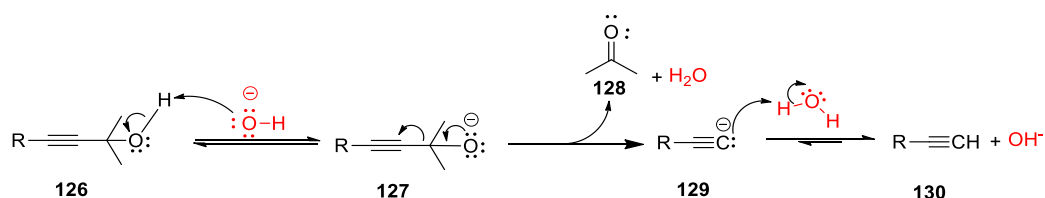
Após a obtenção de um alcino através do acoplamento de Sonogashira com mebinol (**113**), a próxima etapa para que se obtenha o alcino terminal correspondente é uma reação de decomposição, com perda de uma molécula de acetona **128**. Logo, esta estratégia foi empregada no alcino **114a**, preparado anteriormente, e também a um outro alcino (**114b**, derivado 4'-NO<sub>2</sub>-Ph), cujo espectro de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C se encontram em anexo, que foi gentilmente disponibilizado pelo grupo do Prof. Dr. André Alexandre, a uma reação de descarbonilação (Esquema 32).

ESQUEMA 32 – Reagentes utilizados, condições adotadas e rendimentos das reações de descarbonilação dos alcinos (**114 a-b**).



*A priori* é importante observar os cuidados experimentais para que a reação seja efetiva. Toda vidraria deve ser cuidadosamente seca, bem como o solvente, com o cuidado com a rápida pesagem do hidróxido de potássio e fosfato tripotássico, por serem bastante higroscópicos. Assim, na presença de água ele pode aumentar a concentração de íons hidrônio que vão reagir com os íons hidroxila no meio, impedindo a catálise básica. Por fim, é representado o mecanismo da reação no Esquema 33.

ESQUEMA 33 - Mecanismo da reação de descarbonilação de alcinos.

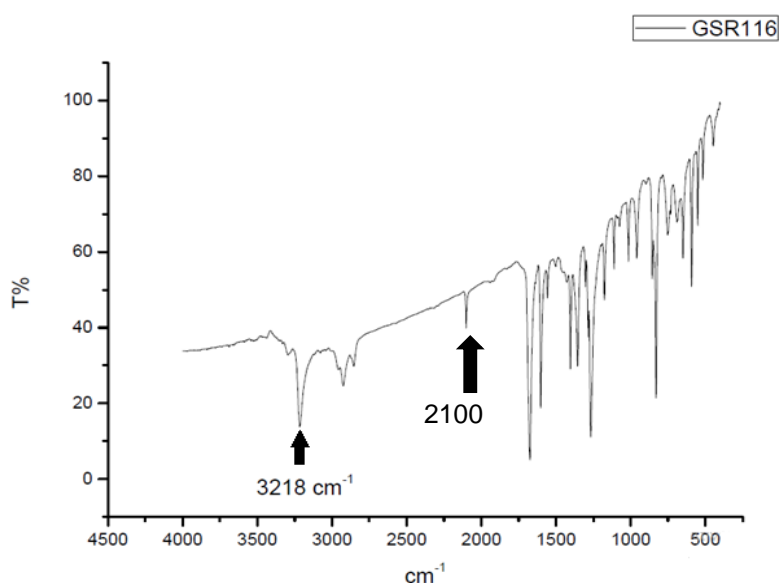


A reação se dá inicialmente pela remoção do próton do álcool **126** promovido pelo íon hidróxido, que é uma base mais fraca quando comparada ao acetileno **129**, em seguida ocorre a formação do íon alcóxido **127**. O íon alcóxido

**127** formado promove através do movimento de elétrons a eliminação de uma molécula de acetona **128**, essa etapa garante a estabilidade termodinâmica ao mecanismo devido ao aumento de entropia promovido pela eliminação de uma molécula de acetona. Essa eliminação ocorre devido ao uso do refluxo, levando à formação do íon acetileto **129**, que é uma base forte, e logo que é formada se protona para que se forme o alcino, deslocando o equilíbrio da reação para que se forme o alcino terminal **130**. Dessa forma, a reação apresenta duas etapas em equilíbrio, a primeira, que diz respeito à formação do alcóxido, e a última que é favorecida em direção aos produtos devido à protonação da base forte. Foi observado que os rendimentos obtidos nas reações foram de médios a bons.

Como alcinos são fotossensíveis e podem sofrer polimerização quando são expostos à luz não foi possível realizar análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos alcinos terminais obtidos. O acompanhamento da reação e a avaliação da formação dos compostos **125a-b** foram realizadas através da variação de  $R_f$  do produto e do reagente através de CCD, que foram eficientes para que se confirmasse a formação dos alcinos. Também foi feita análise de espectroscopia na região do infravermelho (Figura 26) de ambos os produtos de descarbonilação, foi selecionado o espectro do composto **125a** para que seja feita uma discussão espectral e a mesma consideração vale para o alcino **125b**, cujo espectro se encontra em anexo.

FIGURA 26 - Análise no IV do alcino terminal (**125a**) (KBr)



Foi sugerida a formação do alquino terminal **125a** pela presença da banda em  $3218\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao estiramento da ligação entre o carbono sp e o hidrogênio terminal, além do surgimento de uma banda em aproximadamente  $2100\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao estiramento C-C dos carbonos sp.<sup>49</sup>

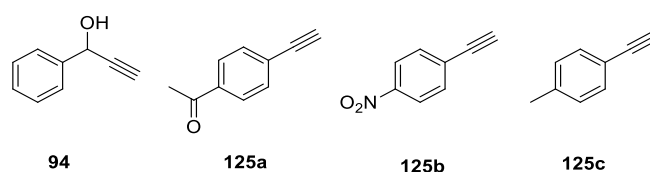
#### 4. Reação de CuAAC para a síntese dos bistriazóis

Na sequência, com as diazidas sintetizadas e com os alcinos terminais também obtidos e alguns comerciais, pôde-se realizar a terceira etapa da síntese que foi a reação de CuAAC.

##### 4.1. Síntese de bistriazóis derivados do 1,3-diazidopropan-2-ol

A síntese dos bistriazóis foi iniciada pela reação de CuAAC entre o 1,3-diazidopropan-2-ol (**107**) e os alcinos terminais comerciais (**94** e **125c**) e com os alcinos previamente sintetizados (**125a** e **125b**) (Figura 27).

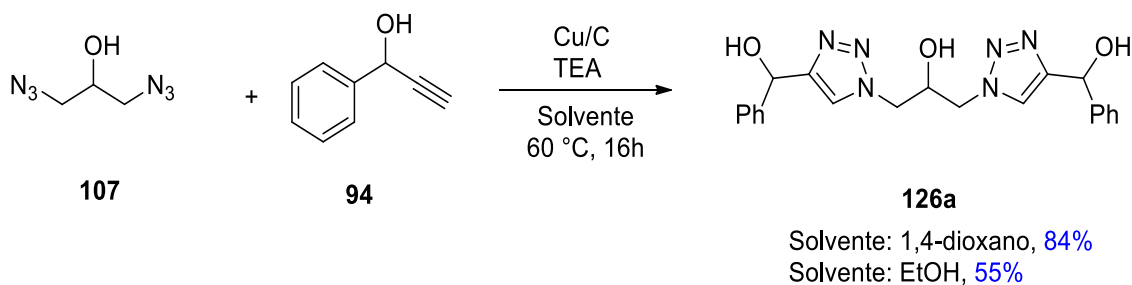
FIGURA 27 - Alcinos que foram utilizados para a reação de CuAAC.



Para a síntese dos bistriazóis derivados da 1,3-diazidopropan-2-ol foi inicialmente escolhida uma condição padrão, sendo empregado o catalisador de Cu/C usando dois solventes diferentes para que fosse escolhida a melhor condição reacional para obtenção deles. O alcino utilizado foi o álcool 1-fenilpropargílico **94** comercialmente disponível. Essa condição foi selecionada uma vez que de acordo com relatos anteriores do grupo, não foi possível obter os bistriazóis oxigenados através da catálise homogênea, que é a condição mais

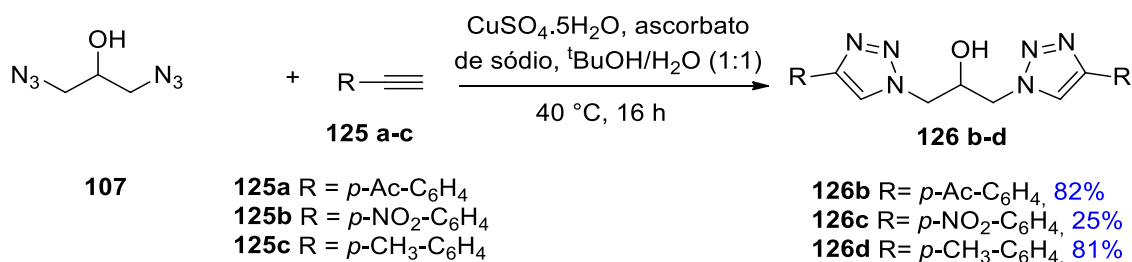
reportada na literatura. O Esquema 34 representa as condições adotadas e os resultados obtidos.

**ESQUEMA 34 - Otimização das condições de reação para obtenção do bistriazol **126a**.**



Como o rendimento ao utilizar o 1,4-dioxano foi mais alto, esta condição foi utilizada como padrão para as reações de CuAAC usando catálise heterogênea. Então foi aplicada a mesma metodologia aos alcinos **125 a** e **125c**, todavia não foi possível obter os bistriazóis. Quando foi aplicada a catálise heterogênea usando o alcino **125a** formou-se uma mistura que não foi possível separar e quando foi aplicada ao alcino **125b** não houve formação do produto. Dessa forma foi aplicada a catálise homogênea (Esquema 35).

**ESQUEMA 35 - Condições reacionais adotadas e os rendimentos obtidos para a reação de CuAAC aplicando a catálise homogênea para a obtenção dos bistriazóis **126 b-d**.**

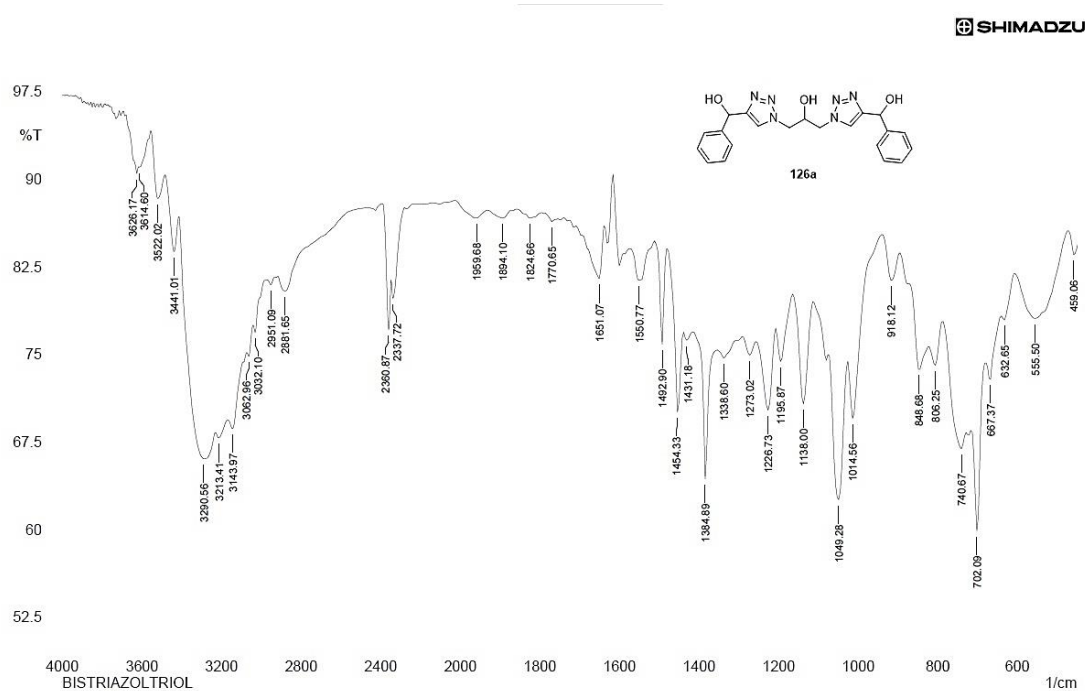


Os rendimentos das reações vão de baixos a muito bons, quando foi utilizado um alcino com um grupo retirador forte, que leva ao bistriazol derivado

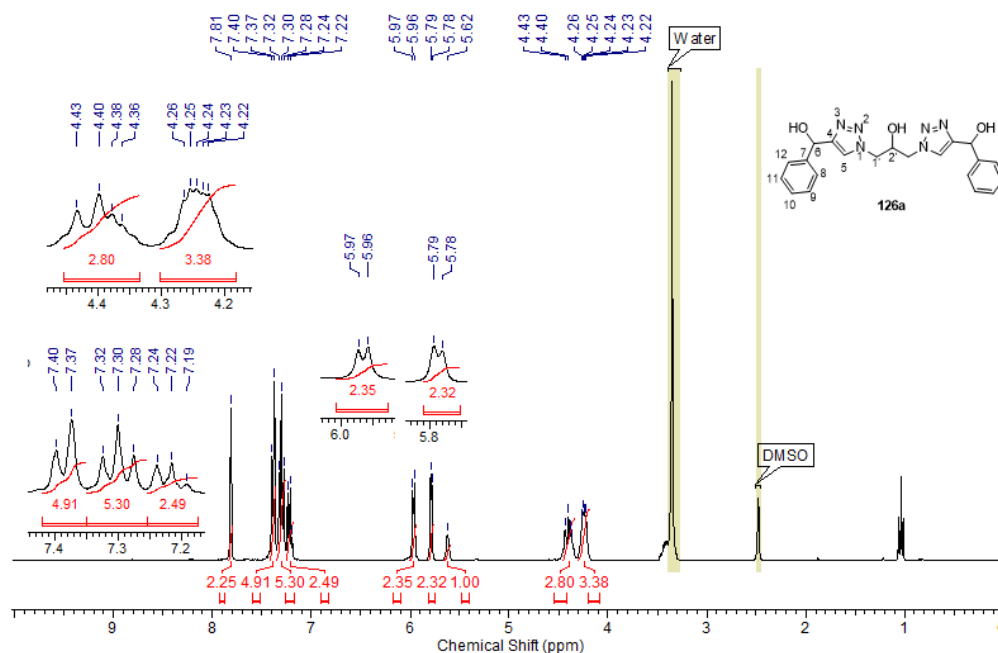
do *p*-nitrobenzo **126d**, ocorreu diminuição significativa do rendimento da reação. Ou seja, acredita-se que existe interferência dos efeitos eletrônicos no rendimento da reação, também foi observado que alcinos ligados a grupos ativantes fracos ou retiradores de força média, que são os alcinos **125 a** e **125b**, não apresentam interferência nos rendimentos das reações de CuAAC.

Por fim, foi feita a caracterização de todos os bistriazóis derivados do 1,3-diazidopropan-2-ol (**107**) usando a técnica de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Dentre estes bistriazóis, foi escolhido o **126a** para que fosse realizada a discussão espectral, os espectros dos demais compostos se encontram em anexo. Na Figura 28 é apresentado o espectro no IV do composto, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  são apresentados nas Figuras 29 e 31, respectivamente.

FIGURA 28 - Espectro de análise no IV do bistriazol **126a** (KBr).



A formação do bistriazol **126a** foi confirmada pelo desaparecimento da banda de estiramento N=N=N do grupo azido próximo a  $2100\text{ cm}^{-1}$ . Também foi constatada pelo surgimento da banda em  $3144\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao estiramento  $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$  do anel triazólico, a qual se encontra parcialmente sobreposta pela banda de estiramento O-H em  $3290,56\text{ cm}^{-1}$ .

FIGURA 29 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do bistriazol **126a**.

Ao analisar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a formação do bistriazol foi confirmada pela presença do singlete em  $\delta$  7,81 ppm que é referente aos  $\text{H}_5$  triazólicos. Em seguida aparecem os sinais dos hidrogênios aromáticos como multipletos entre  $\delta$  7,40 e 7,22 ppm. Os  $\text{H}_6$  aparecem como dubleto com  $J = 4,3$  Hz com  $\delta$  5,96 ppm, também se observa o sinal dos hidrogênios das hidroxilas ligadas ao  $\text{C}_6$  que por acoplarem com o  $\text{H}_6$  aparecem como um dubleto também com  $J = 4,3$  Hz com  $\delta$  5,79 ppm.

O sinal do hidrogênio da hidroxila ligada ao  $\text{C}_{2'}$  é um singlete largo em  $\delta$  5,74 ppm, enquanto que o sinal dos hidrogênios ligados ao  $\text{C}_{1'}$  aparece como dois multipletos, que sobrepõem o sinal do  $\text{H}_{2'}$ ,  $\delta$  4,43 – 4,22 ppm. Os multipletos apresentam elevada complexidade, primeiramente por apresentarem sobreposição de sinais ( $\text{H}_{1'}$  e  $\text{H}_{2'}$ ) e também devido aos  $\text{H}_{1'}$  se tratarem de hidrogênios diastereotópicos.

Devido ao sistema ser rígido, decorrente da ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila ligada ao  $\text{C}_{2'}$  e o  $\text{N}_2$  triazólico, esse sistema se trata de um sistema  $\text{AA}'\text{BB}'$  ou  $\text{AA}'\text{XX}'$ , dependendo da magnitude da constante  $\Delta\nu/J$ , assim, eles se separam como dois multipletos devido à presença de um centro estereogênico no  $\text{C}_6$ , que pode levar a formar diastereoisômeros ( $R,R$ ;  $S,S$  e os compostos *meso*) (Figura 30) que garante a eles deslocamentos químicos diferentes que vão variar a

dependem da magnitude da diferença de polaridade.<sup>49</sup> Dessa forma, como há a mistura dos compostos *meso* (cis-cis e trans-trans) com seus diastereoisômeros (*R,R* e *S,S*) pode estar ocorrendo a sobreposição dos sinais de H<sub>1'</sub> em ambos, o que leva à formação de multipletos de alta complexidade.

FIGURA 30 - Estereoisômeros do bistriazol **126a**.

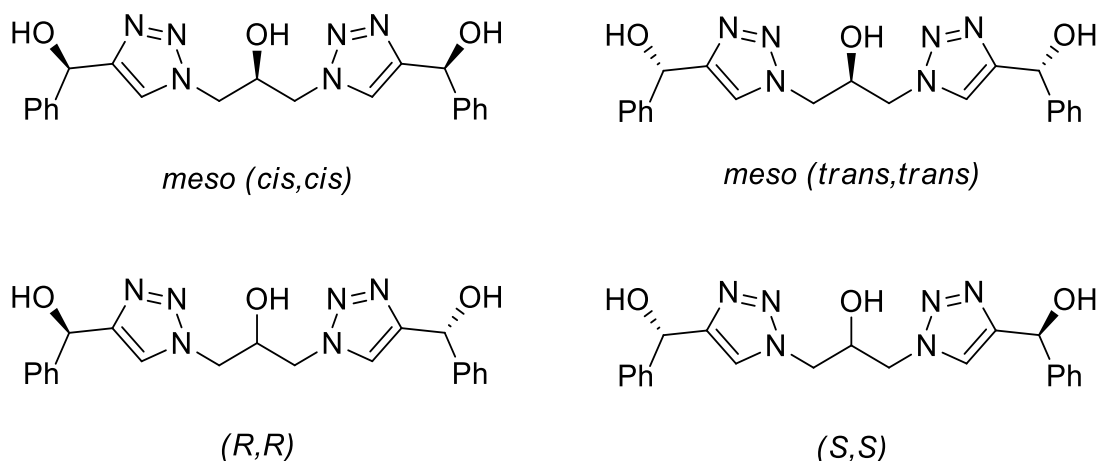
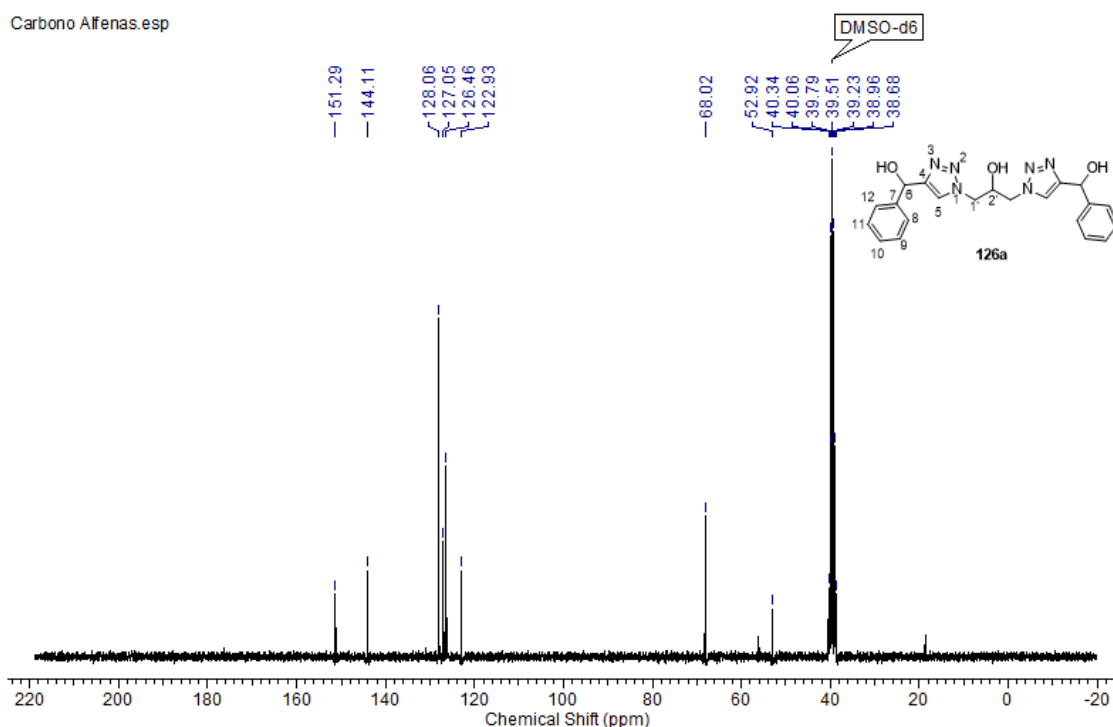


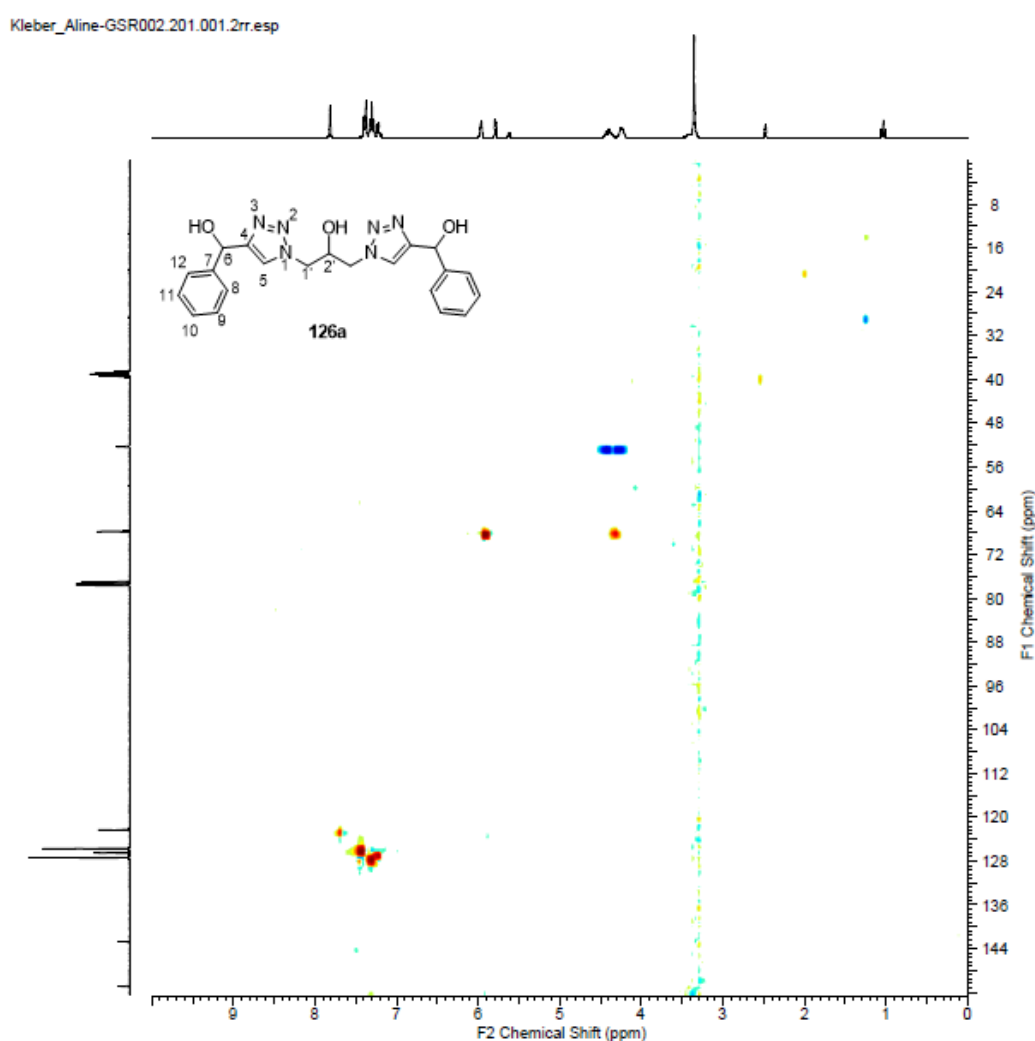
FIGURA 31 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) do bistriazol **126a**.



No espectro de RMN de <sup>13</sup>C os sinais de C<sub>4</sub> e C<sub>5</sub> são δ 151,3 ppm e δ 122,9 ppm, respectivamente, que confirmam a formação do bistriazol. Em seguida o sinal do C<sub>1'</sub> se encontra em δ 52,9 ppm, e, os sinais dos carbonos aromáticos foram atribuídos. O primeiro sinal observado é o de δ 144,1 ppm que

é referente ao C<sub>7</sub>, em seguida se observa o sinal em  $\delta$  128,1 ppm que é dos C<sub>9</sub> e C<sub>11</sub>. Logo após se observa o sinal do C<sub>10</sub> que possui deslocamento químico igual a 127,0 ppm e após ele se observa o sinal dos C<sub>8</sub> e C<sub>12</sub> que tem  $\delta$ 126,5 ppm. Assim ficaram restando ainda os sinais de C<sub>2'</sub> e C<sub>6</sub>, por isso, como faltaram dois sinais de carbono desconfiamos da possibilidade de sobreposição de sinais e para confirmação da hipótese foi realizado um experimento de HSQC (Figura 32).

FIGURA 32 - Espectro de HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> e DMSO-d<sup>6</sup>) do bistriazol **126a**.



Observou-se então que os sinais do C<sub>2'</sub> e C<sub>6</sub> se sobrepõem e aparecem como um singlete em  $\delta$ 68,02 ppm e como esperado os carbonos aromáticos ( $\delta$ 144,11; 128,06; 127,05 e 126,46 ppm) se relacionam com os hidrogênios aromáticos ( $\delta$ 7,38; 7,30 e 7,22 ppm). Observa-se também que o C<sub>5</sub> ( $\delta$ 122,93



ppm) se relaciona com o singlete referente ao H<sub>5</sub> ( $\delta$ 7,81 ppm) e, por fim, verifica-se a correlação entre o sinal referente aos C<sub>1'</sub> ( $\delta$  52,92 ppm) com os multipletos dos H<sub>2'</sub> ( $\delta$ 4,38 ppm).

As Tabelas 2 e 3 contêm os deslocamentos químicos dos sinais de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos demais bistriazóis sintetizados de série (**126 b-d**), os quais seguem análises semelhantes àquela realizada para **126a**.

TABELA 2 - Sinais de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos da série (**126 b-d**).

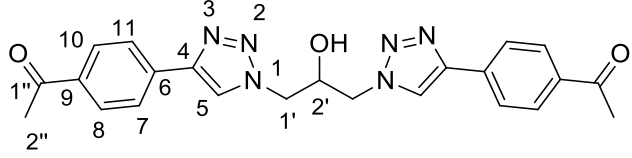
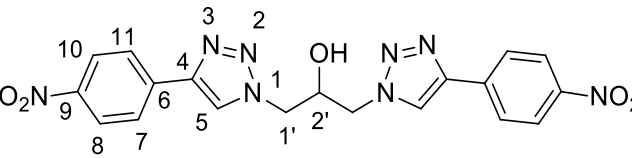
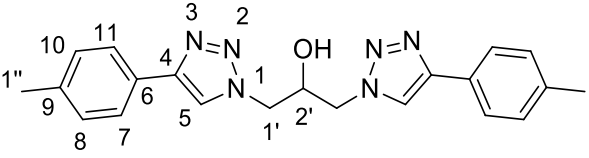
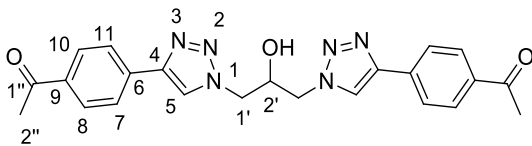
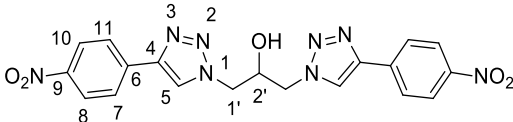
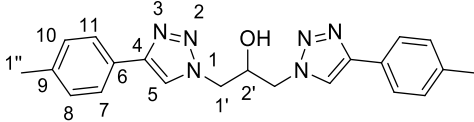
Composto	Sinais de RMN de <sup>1</sup> H (ppm)
 <p style="text-align: center;"><b>126b</b></p>	(300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) $\delta$ : 8.67 (s, 2H, H <sub>5</sub> ); 8.04 – 7.97 (m, 8H, [H <sub>7</sub> , H <sub>8</sub> , H <sub>10</sub> , H <sub>11</sub> ]); 5,88 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, OH); 4,68 – 4,43 (m, 5H, H <sub>1'</sub> e H <sub>2'</sub> ); 2,58 ppm (s, 6H, H <sub>2''</sub> ).
 <p style="text-align: center;"><b>126c</b></p>	(300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) $\delta$ : 8.80 (s, 2H, H <sub>5</sub> ); 8,30 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 4H, H <sub>8</sub> e H <sub>10</sub> ); 8,12 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 4H, H <sub>7</sub> e H <sub>11</sub> ); 5,84 (s, 1H, OH); 4,70 - 4,43 (m, 5H, H <sub>2'</sub> e H <sub>1'</sub> ).
 <p style="text-align: center;"><b>126d</b></p>	(300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) $\delta$ : 8.50 (s, 2H, H <sub>5</sub> ), 7.75 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 4H, H <sub>7</sub> e H <sub>11</sub> ), 7.26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 4H, H <sub>8</sub> e H <sub>10</sub> ); 5.80 (s, 1H, OH); 4.63 - 4.39 (m, 5H, H <sub>1'</sub> e H <sub>2'</sub> ); 2,32 (s, 6H, H <sub>1''</sub> ).

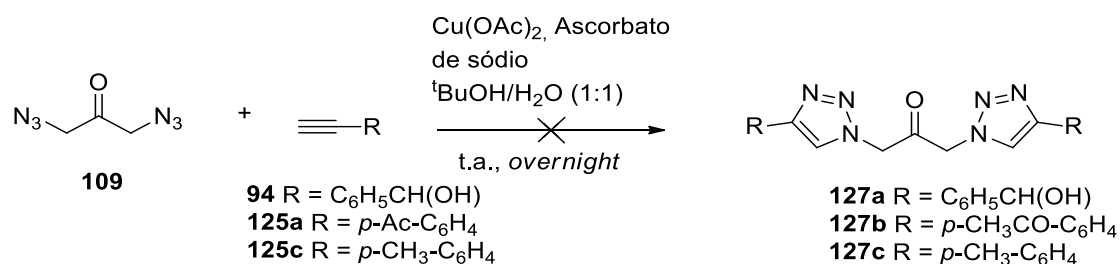
TABELA 3 - Sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série (**126 b-d**).

Composto	Sinais de RMN de $^{13}\text{C}$ (ppm)
 <p style="text-align: center;"><b>126b</b></p>	(75 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 198,0 ( $\text{C}_{1''}$ ); 145,7 ( $\text{C}_4$ ); 136,3 ( $\text{C}_9$ ); 135,5 ( $\text{C}_6$ ); 129,5 ( $\text{C}_8$ e $\text{C}_{10}$ ); 125,6 ( $\text{C}_7$ e $\text{C}_{11}$ ); 124,2 ( $\text{C}_5$ ); 68,7 ( $\text{C}_{2'}$ ); 53,8 ( $\text{C}_{1'}$ ); 27,1 ppm ( $\text{C}_{2''}$ ).
 <p style="text-align: center;"><b>126c</b></p>	(75 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 146,6 ( $\text{C}_4$ ); 144,2 ( $\text{C}_9$ ); 137,2 ( $\text{C}_6$ ); 125,9 ( $\text{C}_7$ e $\text{C}_{11}$ ); 124,6 ( $\text{C}_5$ ); 124,4 ( $\text{C}_8$ e $\text{C}_{10}$ ); 68,1 ( $\text{C}_{2'}$ ); 53,4 ppm ( $\text{C}_{1'}$ ).
 <p style="text-align: center;"><b>126d</b></p>	(75 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 146,2 ( $\text{C}_4$ ); 137,1 ( $\text{C}_9$ ); 129,5 ( $\text{C}_8$ e $\text{C}_{10}$ ); 128,1 ( $\text{C}_6$ ); 125,1 ( $\text{C}_7$ e $\text{C}_{11}$ ); 122,1 ( $\text{C}_5$ ); 68,4 ( $\text{C}_{2'}$ ); 53,3 ( $\text{C}_{1'}$ ); 20,9 ppm ( $\text{C}_{1''}$ ).

#### 4.2. Síntese de bistriazóis derivados da 1,3-diazidopropan-2-ona

Tendo realizado a síntese dos bistriazóis com o espaçador do tipo propano com uma hidroxila no C2, em seguida tentou-se realizar a síntese de outros bistriazóis derivados da 1,3-diazidopropan-2-ona (**109**), a qual forneceria derivados carbonilados no espaçador, frente a alguns alcinos, no Esquema 36 são apresentadas as condições adotadas para a obtenção desses bistriazóis.

ESQUEMA 36 - Condições reacionais adotadas para a reação de CuAAC aplicando a catálise homogênea visando a obtenção dos bistriazóis derivados da diazida **109**.

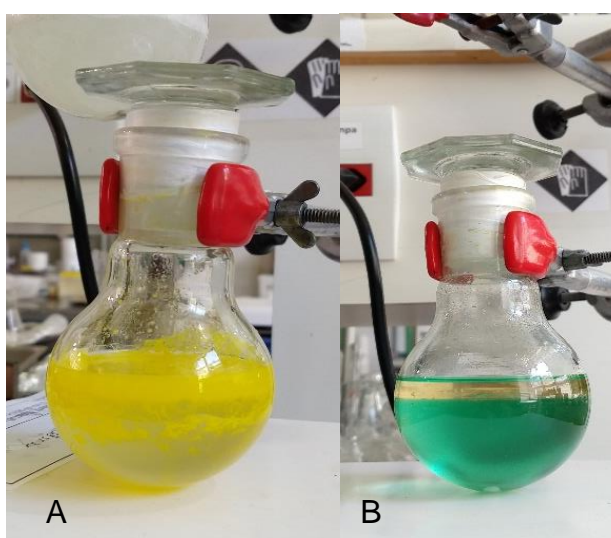




incorporação do composto na sílica. Dessa forma, como todos os produtos não apresentavam solubilidade em solvente orgânico, e de posse desses dados de teor de cobre, desconfiou-se que os compostos poderiam estar complexados com o átomo de cobre. Então o composto **127c** foi testado como catalisador da reação de CuAAC (Tabela 1, entrada C) que levou à formação do triazol e foi a primeira evidência da possível formação do complexo Cu-bistriazol. O composto **127c** se apresenta como um sólido amarelo que se decompõe acima de 200 °C. Como não se sabia o estado de oxidação do átomo de cobre ligado a ele, foi empregado juntamente ascorbato de sódio e foi utilizada água como solvente da reação para obtenção do triazol **95**. Foi obtido o rendimento de 22%, o que indicou a presença de cobre e a possível complexação.

Como a reação teste CuAAC mostrou a existência de cobre ligado ao composto **127c**, o mesmo foi então submetido a uma extração líquido-líquido empregando solução saturada de EDTA dissódico a pH 4,0 uma vez que o EDTA é seletivo para determinado metal a depender do pH.<sup>62</sup> Esta foi a segunda condição mais eficiente mostrada por Farias na extração de cobre residual (Tabela 4, Entrada D). A Figura 33 mostra as fotografias das extrações *overnight* com EDTA que o composto **127c** foi submetido.

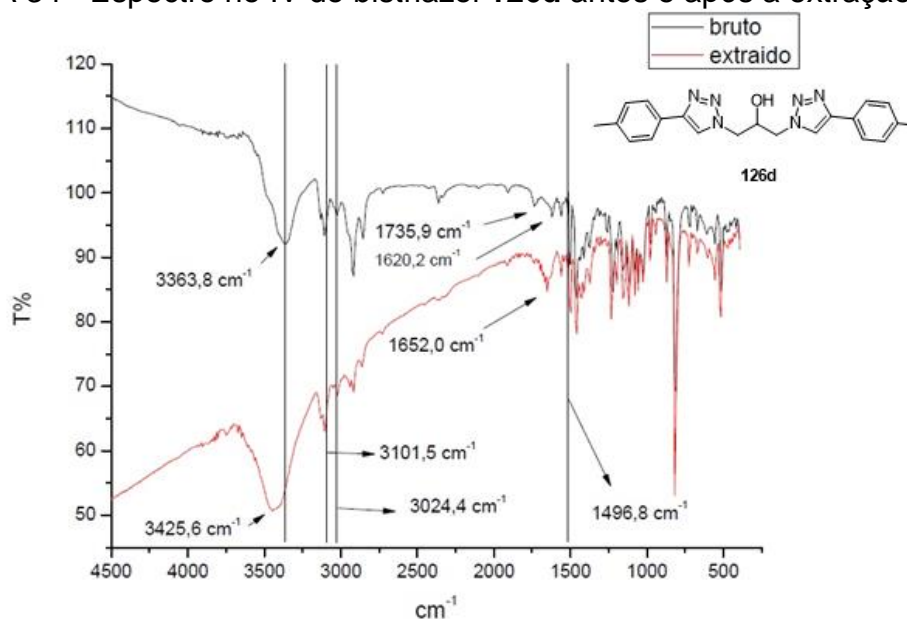
FIGURA 33 - Extrações líquido-líquido de cobre *overnight* do produto **127c** usando como fase orgânica acetato de etila e como fase aquosa solução saturada de EDTA. A= Início; B= 16h depois.



Desconfia-se que, caso haja a formação do bistriazol, ele pode estar atuando como ligante do átomo de cobre, visto a alteração visual observada. Mas ainda assim depois da extração, o produto **127c** seguia sem solubilizar e a perda de massa após a extração era muito elevada, impedindo assim que o composto fosse caracterizado pela técnica de RMN.

Então, foi feita análise no IV de um composto que foi obtido através da catálise homogênea e antes de sofrer a extração líquido-líquido era solúvel em solventes orgânicos. Foi então escolhido o bistriazol **126d** e foram feitas análises do sólido antes e depois da extração para observar quais bandas sofriam deslocamentos e assim avaliar quais átomos estavam envolvidos na possível coordenação. A Figura 34 mostra os espectros no IV do bistriazol **126d** antes e após sofrer a extração durante a noite com EDTA.

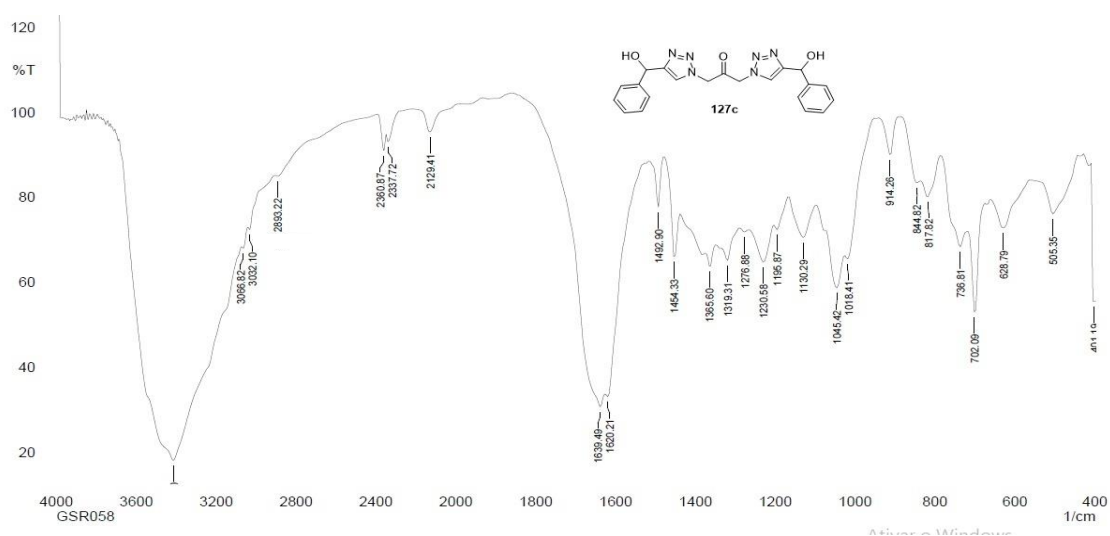
FIGURA 34 - Espectro no IV do bistriazol **126d** antes e após a extração (KBr).



Ao serem observados os espectros no IV foi observado que a banda referente ao estiramento da ligação O-H sofreu sensível deslocamento, antes da extração o estiramento OH mostrava uma banda em  $3364 \text{ cm}^{-1}$  e após a extração, o estiramento foi deslocado é de  $3426 \text{ cm}^{-1}$ . O deslocamento da banda sugere que o átomo de oxigênio pode estar envolvido na possível coordenação e o aumento na energia da ligação após a extração líquido-líquido é uma evidência de que isso pode acontecer. Também é observado o deslocamento de uma banda em  $1620 \text{ cm}^{-1}$  e sua união com a banda em  $1736 \text{ cm}^{-1}$  que após a extração aparece como uma única banda em  $1652 \text{ cm}^{-1}$ . As demais bandas do

anel triazólico não sofreram deslocamento significativo. Assim sendo, através das análises no infravermelho do bistriazol **126d** desconfia-se que o átomo de oxigênio é um dos principais quelantes do átomo de cobre. Assim, devido a impossibilidade de realizar a caracterização dos compostos **127 a-c** usando a técnica de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  devido a dificuldade de solubilização, foram feitas análises no IV e é apresentado o espectro do composto **127c** (Figura 35).

FIGURA 35 - Espectro no IV do composto **127c** (KBr).



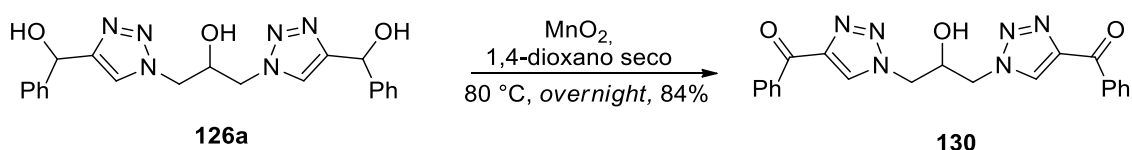
A formação do composto é sugerida pelo não aparecimento da banda intensa na região de  $2100\text{ cm}^{-1}$  que é característico do estiramento  $\text{N}=\text{N}=\text{N}$  do grupo azido. Outro fator que é observado é o alargamento da banda carbonila que leva a se observar duas bandas muito próximas, uma em  $1620\text{ cm}^{-1}$  e outra em  $1630\text{ cm}^{-1}$ . Isso ocorre pelo mesmo motivo observado para a azida **109**, que é a formação de enol em equilíbrio com a forma ceto. Assim sendo, uma das bandas seria referente ao estiramento  $\text{C}=\text{O}$  enquanto que a outra seria referente ao estiramento  $\text{C}=\text{C}$ .

Desta forma, mesmo havendo sido isolados compostos nas reações de CuAAC entre os alcinos **94**, **125a** e **125c** com a diazida **109**, não é possível afirmar, devidos aos problemas analíticos aqui relatados, que houve a formação dos bistriazóis carbonilados **127a-c**.

## 5. Reações de oxidação para obtenção dos bistriazóis carbonilados

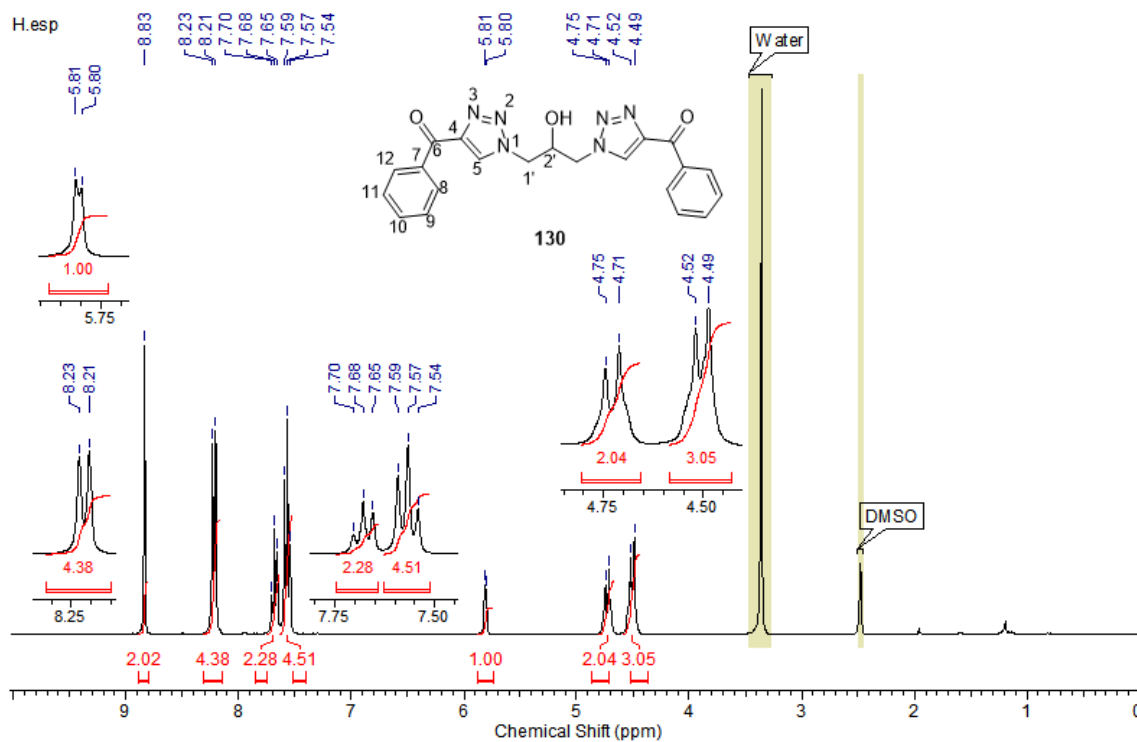
Em seguida, de posse dos bistriazóis hidroxilados, passou-se à reação de oxidação da hidroxila secundária alílica do bistriazol **126a** adotando as mesmas condições reacionais aplicadas ao triazol **95**. O Esquema 37 apresenta as condições adotadas e o rendimento obtido.

ESQUEMA 37 - Oxidação de hidroxila alílica usando MnO<sub>2</sub> do bistriazol (**126a**) para obtenção do bistriazol dicarbonilado (**130**).



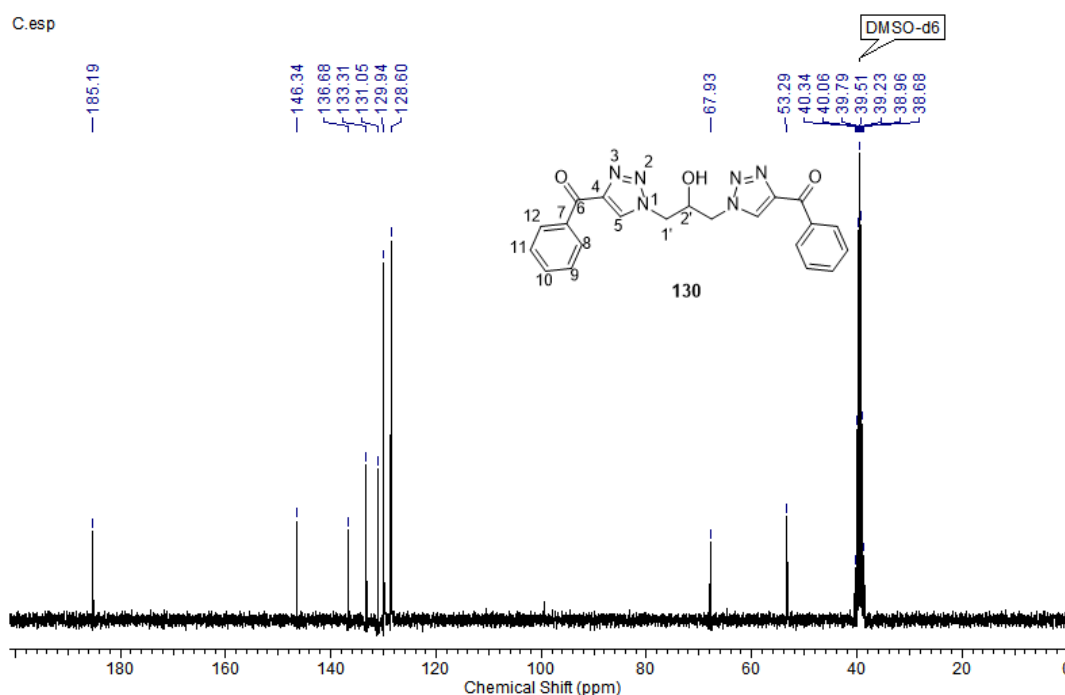
O produto foi obtido como um líquido marrom bastante viscoso, assim, não foi possível medir seu ponto de fusão. Então foram feitas análises de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 36) e de <sup>13</sup>C (Figura 37).

FIGURA 36 - RMN de <sup>1</sup>H do bistriazol carbonilado (**130**) (300 MHz, DMSO - d<sup>6</sup>).



A princípio é observado o singlete dos H<sub>5</sub> triazólicos em  $\delta$  8,83 ppm, que é um valor mais elevado quando comparado ao composto **126a**, onde o deslocamento químico observado era de 7,81 ppm. Isso deve ocorrer devido à presença do grupo carbonila que atua por dois efeitos, o primeiro é o efeito de anisotropia, que interfere no campo magnético sentido pelo H<sub>5</sub>, deslocando o sinal para a região mais desprotegida. E o segundo que é o efeito de ressonância relatado anteriormente na oxidação do triazol.<sup>49</sup> Em seguida são observados os sinais dos H<sub>8</sub> e H<sub>12</sub> que surgem como um dubleto em  $\delta$  8,22 ppm com  $J_{8,9} = 7,4$  Hz. Após, é observado um tripleto referente aos H<sub>9</sub> e H<sub>11</sub> em  $\delta$  7,68 ppm com  $J_{9,8} = 7,4$  Hz que confirma o acoplamento entre o H<sub>9</sub> e o H<sub>8</sub>. Também foi observado o tripleto com deslocamento químico de 7,57 ppm com um  $J_{10,9} = 7,4$  Hz. Na sequência é observado um dubleto referente ao hidrogênio da hidroxila em que o  $J = 4,4$  Hz e  $\delta$  5,80 ppm. Logo após são observados dois multipletos, ambos que referentes aos H<sub>2'</sub> e ao H<sub>1'</sub>,  $\delta$  4,75 a 4,71 ppm e em  $\delta$  4,52 a 4,49 ppm.<sup>49</sup>

FIGURA 37 - RMN de <sup>13</sup>C do bistriazol carbonilado **130** (75 MHz, DMSO d<sup>6</sup>).



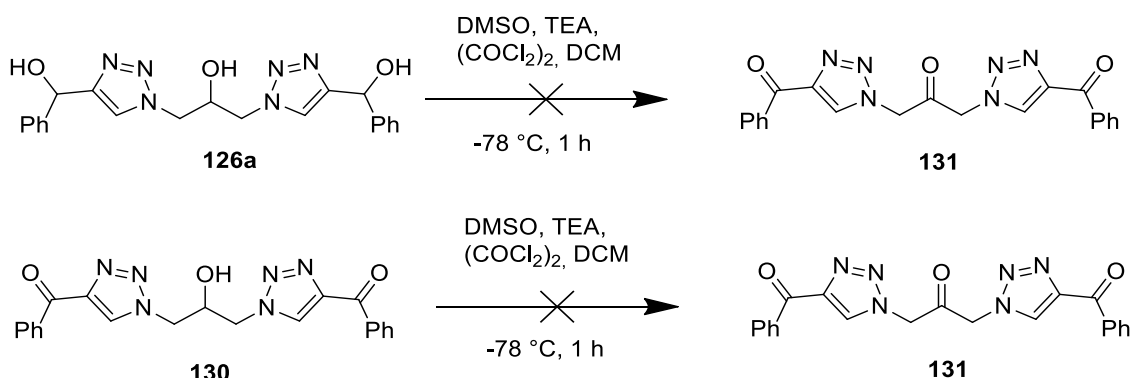
A princípio é observado o pico referente ao C<sub>6</sub> de carbonila da cetona em  $\delta$ 185,2 ppm, condizente com a presença de uma carbonila conjugada. Carbonilas conjugadas apresentam densidade maior de elétrons que podem blindá-las e diminuir seu deslocamento químico.<sup>49</sup> Em seguida, é observado que



o sinal do C<sub>4</sub> triazólico também sofreu deslocamento devido à presença do grupo carbonila e o seu sinal possui deslocamento químico  $\delta$ 146,3 ppm. O sinal do C<sub>5</sub> aparece em  $\delta$  131,0 ppm, que é um valor mais alto que o esperado, uma vez que até o momento esse sinal possuía deslocamento químico de aproximadamente 121,0 ppm nos outros bistriazóis e no monotriazol. Esse comportamento é esperado devido ao efeito indutivo retirador de elétrons e pelo efeito de ressonância causado pela carbonila ligada ao anel triazólico que desprotege o C<sub>5</sub>. Os demais sinais nessa região são atribuídos aos carbonos aromáticos C<sub>7</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub> e 12 e C<sub>9</sub> e 11 com deslocamentos químicos de 136,68; 133,3; 129,9 e 128,6; respectivamente, porém eles podem estar trocados sendo assim necessárias mais análises para a confirmação da atribuição. Por fim é observado o sinal dos C<sub>2'</sub> oxigenado,  $\delta$  67,9 ppm, e também é observado o sinal dos C<sub>1'</sub> ligados ao nitrogênio em  $\delta$  53,3 ppm.

Com o sucesso da oxidação das posições alílicas, vislumbrou-se a possibilidade de também realizar a oxidação da hidroxila secundária alquílica. Para isso foram testadas duas metodologias, a primeira delas é a oxidação de Swern<sup>63</sup>, que não emprega metais e assim não haveria a possibilidade de coordenação entre os nitrogênios do triazol com o centro metálico. Dessa forma foram empregados tanto o bistriazol dicarbonilado (**130**) quanto o bistriazol tri-hidroxilado (**126a**) (Esquema 38).

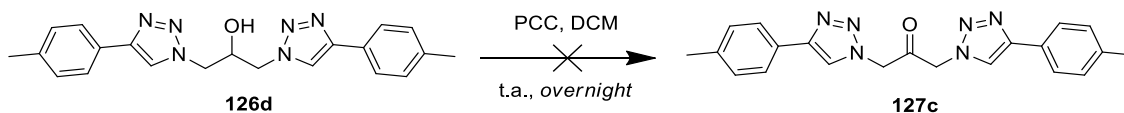
ESQUEMA 38 - Condições reacionais para a oxidação de Swern dos bistriazóis **126a** e **130**.



Porém, em nenhum dos casos não foi possível oxidar a hidroxila do C<sub>2'</sub>. Como a oxidação de Swern não foi satisfatória, foi empregada uma segunda

estratégia. Para tal foi empregada uma molécula teste para a oxidação, já que a porção a ser oxidada em ambas era a mesma (Esquema 39).

ESQUEMA 39 - Oxidação do bistriazol (**137**) usando PCC.

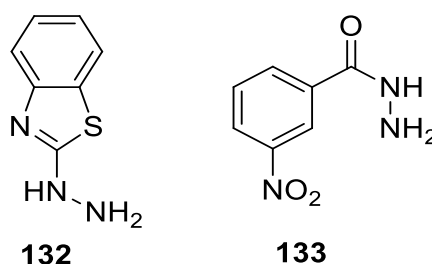


Porém mesmo empregando PCC, que é um oxidante mais forte, não foi possível oxidar as hidroxilas secundárias alquílicas do bistriazol **126d** que é semelhante às hidroxilas secundárias alquílicas do bistriazol dicarbonilado **127c**. Assim abandonou-se a estratégia de oxidação da posição C2' da ligação entre os anéis triazólicos.

## 6. Síntese das hidrazonas

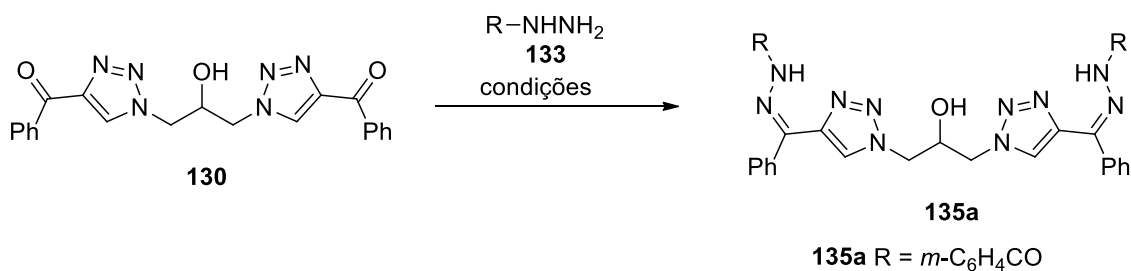
Como não foi possível obter os compostos nitrogenados a partir da reação de substituição e foi possível obter compostos carbonilados, resolveu-se expandir a biblioteca de bistriazóis aromáticos com a preparação de hidrazonas. Com duas hidrazinas disponibilizadas gentilmente pelo laboratório do professor Dr. Silvio Cunha (hidrazinas **132** e **133**, Figura 38) foi possível realizar a síntese dos derivados nitrogenados finais. Acertar numeração das Figuras também

FIGURA 38 - Estruturas das hidrazinas utilizadas para obtenção das hidrazonas.



A primeira etapa para a síntese foi a escolha das condições reacionais, então foram testadas três condições diferentes (Tabela 5).

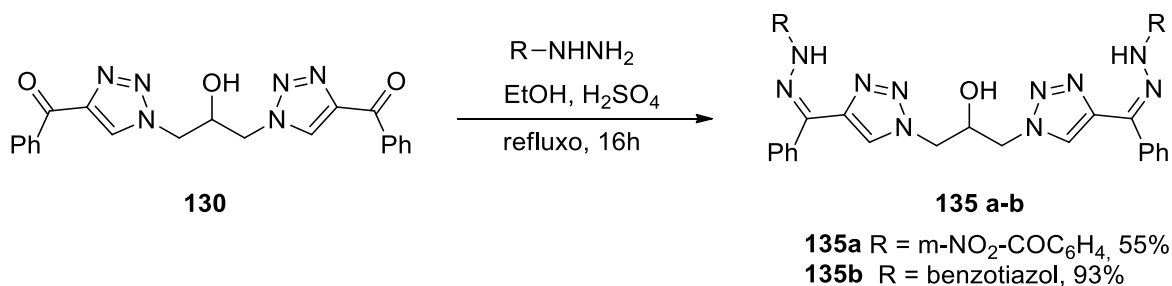
TABELA 5 - Condições reacionais testadas para a síntese de hidrazonas.



Entrada	Condições
A	MeCN, t.a., <i>overnight</i> <sup>64</sup>
B	Tolueno, ácido acético, peneira 3Å, refluxo, <i>overnight</i> <sup>65</sup>
C	Etanol, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,2 mol%, refluxo, <i>overnight</i> <sup>66</sup>

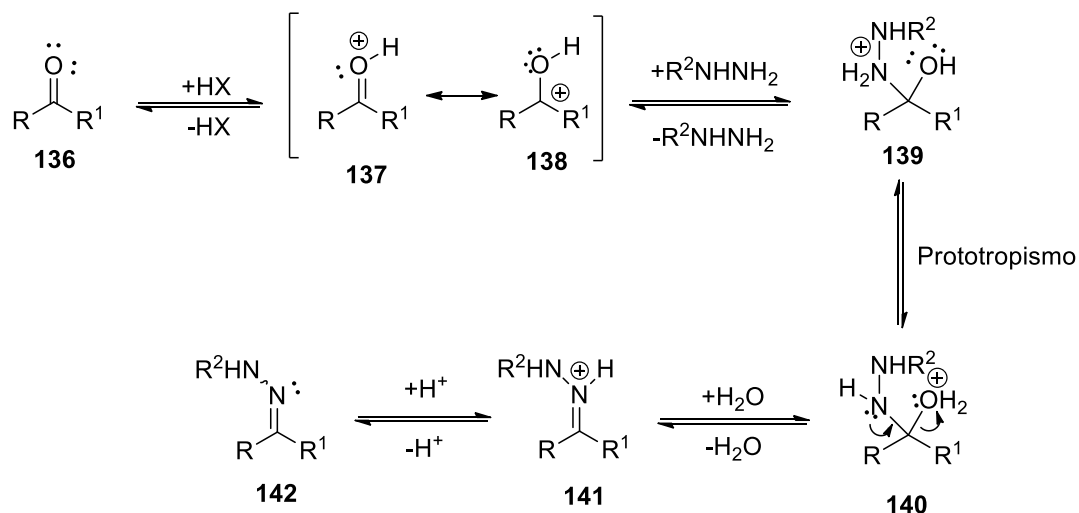
Ao ser testada condição A utilizando a hidrazina **133**, não foi possível obter a correspondente hidrazona. Apesar de ser condição descrita na literatura, acredita-se que isso ocorreu devido a cetona do bistriazol carbonilado (**130**) ser pouco reativa, requerendo o uso de um ácido para ativá-la e assim garantir que ocorra a reação. Sendo assim, em seguida foi testada a condição reacional B, que emprega ácido acético como catalisador ácido a foi tentada uma modificação experimental, onde ao sistema foi adaptado um condensador de refluxo com peneira molecular, para que a água formada formasse uma mistura azeotrópica com o tolueno e assim pudesse ser retida na peneira molecular. Ainda assim não foi possível isolar a hidrazona desejada. Acredita-se que a reação não ocorreu devido o ácido utilizado não ser forte o suficiente. Então foi testada a condição reacional C em que foi utilizado ácido sulfúrico concentrado como catalisador, uma vez que é um ácido mais forte e poderia ser mais eficiente para protonar a carbonila do bistriazol **130**. A utilização desta metodologia permitiu então obtenção dos derivados com rendimentos de 55% para a hidrazona **135a** e de 93% para a hidrazona **135b** (Esquema 40).

ESQUEMA 40 - Condições adotadas e rendimentos obtidos na síntese das hidrazonas (**135 a-b**).



Um fator importante a se destacar é o rendimento da reação, quando foi utilizada uma acetil-hidrazina **133** foi observado que o rendimento da reação é menor. Isso pode indicar que possivelmente os efeitos eletrônicos tem influência sobre o rendimento da reação, uma vez que acetil-hidrazina **133** pode ser menos nucleofílica devido à presença do grupo carbonila. A reação segue um mecanismo que envolve a ativação da carbonila seguida pelo ataque nucleofílico promovido pela hidrazina (Esquema 41).

ESQUEMA 41 - Mecanismo da reação de formação de hidrazonas.<sup>67</sup>

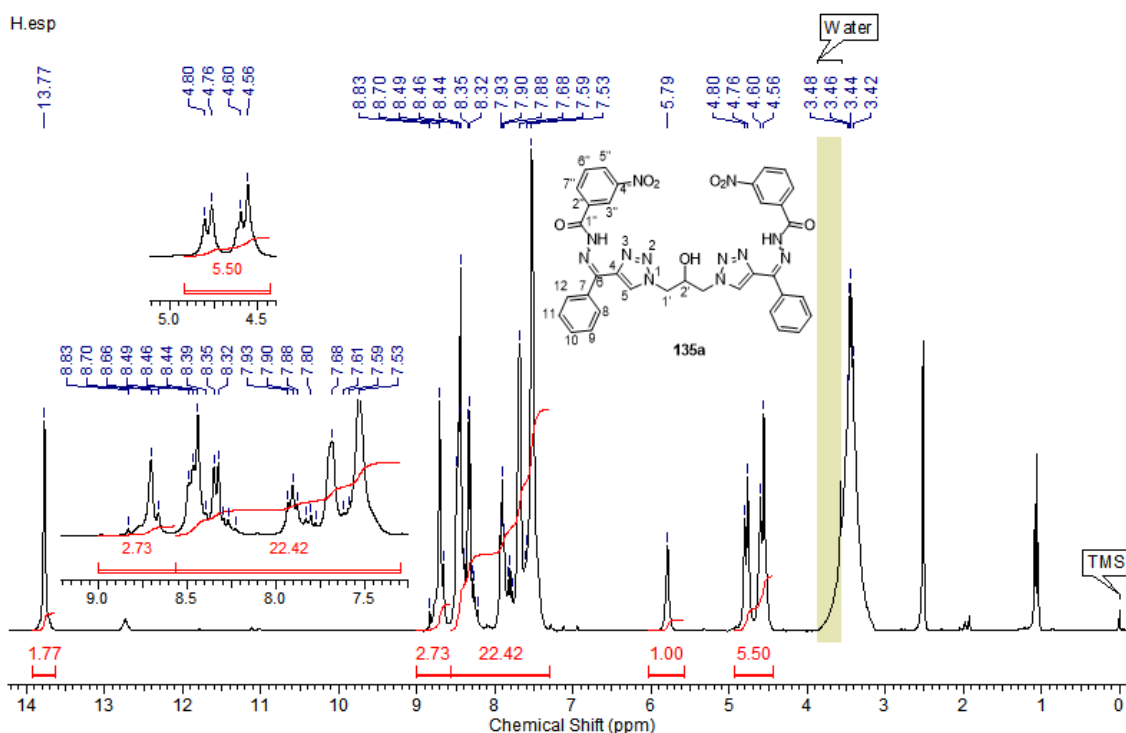


A primeira etapa do mecanismo consiste na ativação da carbonila da cetona **136** para a formação do íon oxônio **137** que sofre ressonância e é a estrutura canônica de maior contribuição para o híbrido de ressonância devido

todos os elementos da estrutura apresentarem o octeto completo. Enquanto que na estrutura **138** o átomo de carbono se encontra deficiente em elétrons. Em seguida ocorre a adição nucleofílica da hidrazina para a formação do intermediário nitrogenado **139**. Então ocorre um prototropismo em que um próton ligado ao nitrogênio vai para o oxigênio, produzindo um álcool protonado. Assim ocorre perda de água, que é um bom grupo abandonador, levando à desidratação e formação do íon hidrazínio **141**, que finalmente é neutralizado por perda de próton para o meio, regenerando o catalisador e formando assim a hidrazona **142**.

Os produtos assim obtidos foram caracterizados através de análises de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 39) e de  $^{13}\text{C}$  (Figura 40) e foi escolhida a hidrazona **135a** para ser feita a discussão espectral, todavia as discussões desta valem para a hidrazona **135b** cujos espectros se encontram em anexo.

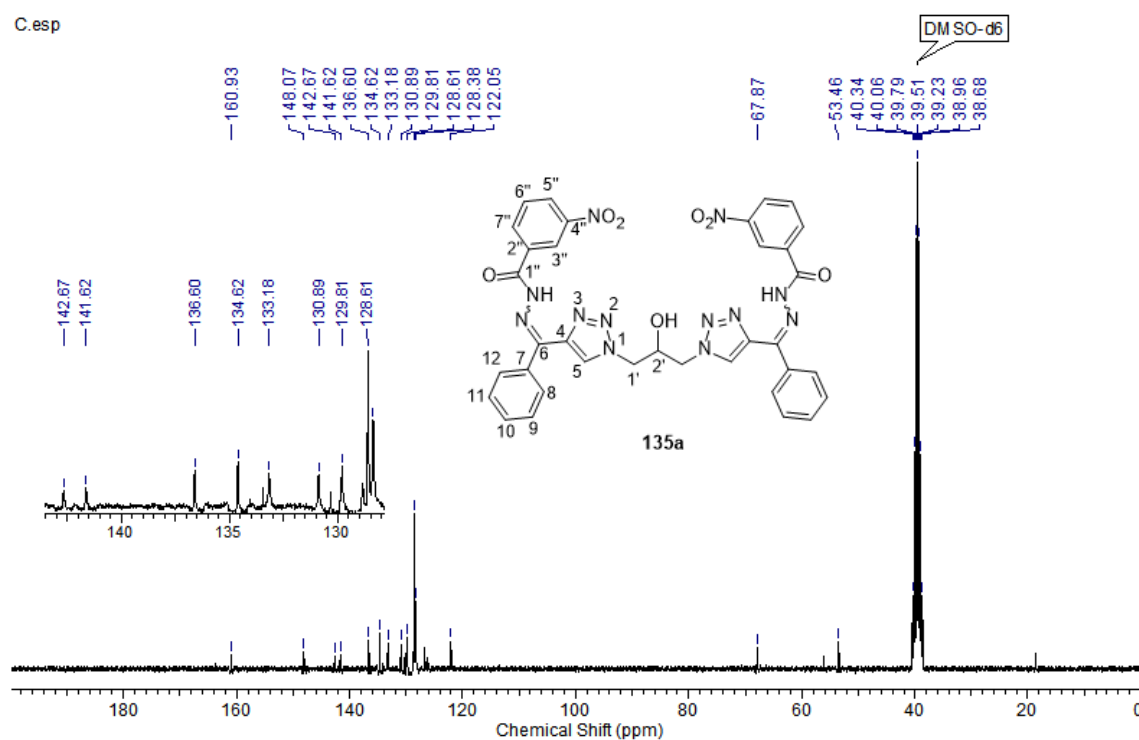
FIGURA 39 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da hidrazona **135a** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ).



A confirmação da formação do composto se deu pelo aumento na quantidade de sinais na região dos aromáticos e pelo aparecimento de um singlete em  $\delta$  13,77 ppm que é referente ao hidrogênio do grupo NH, que seria esperado um sinal mais largo devido ao efeito de troca química, porém, o

estreitamento do sinal confirma a formação de uma interação de hidrogênio intramolecular em ponte estreito e assim indica a possível formação do isômero *Z*, possivelmente coordenado à carbonila e assim bastante desprotegido. Foi observado o singlete em  $\delta$  8,70 ppm que é referente aos sinais triazólicos do H<sub>5</sub>. É importante acrescentar que devido a alta complexidade da região dos sinais dos hidrogênios aromáticos não foi possível determinar a multiplicidade do sinal por se tratar também da sobreposição de sinais dos anéis aromáticos. Em seguida foi observado o singlete referente ao H<sub>2'</sub> que apresentou deslocamento químico de 5,79 ppm e por último foram identificados dois multipletos: o primeiro em  $\delta$  4,80 a 4,76 ppm e o segundo em  $\delta$  4,56 a 4,60 ppm referente aos H<sub>1'</sub> com a sobreposição do sinal do H<sub>2</sub>.

FIGURA 40 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da hidrazona **135a** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).



A confirmação da possível formação do produto se deu pela contagem dos sinais na região dos aromáticos que confirmou o aumento do número de carbonos e pelo deslocamento do C<sub>6</sub> que, quando era carbonila no bistriazol **130**, possuía  $\delta$  185,2 ppm, mas agora com a formação da hidrazona ele ficou mais protegido e seu sinal apresentou deslocamento químico de 141,6 ppm. Esse

comportamento era esperado já que o nitrogênio é menos eletronegativo que o oxigênio, fazendo com que o carbono fique mais protegido. Em seguida são observados os sinais dos C<sub>1'</sub> e do C<sub>2'</sub> com deslocamentos químicos de 53,5 e 67,8 ppm, respectivamente. Na sequência os carbonos da região aromática foram todos atribuídos<sup>49,68</sup> a seus possíveis deslocamentos químicos e estão todos relacionados na Tabela 6, um fato importante a destacar é que possivelmente os carbonos oito, doze, nove e onze possivelmente tiveram seus sinais sobrepostos, o que levou a um sinal de tão alta intensidade em  $\delta$  128,6 ppm, porém, seriam necessárias mais análises de RMN para confirmar a sobreposição.

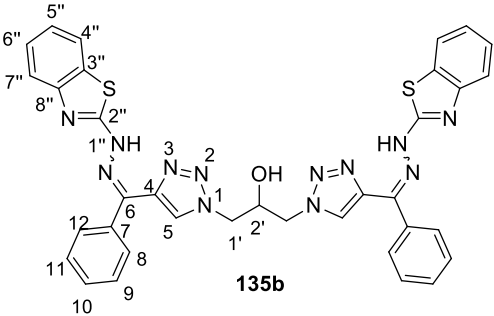
TABELA 6 - Deslocamentos químicos atribuídos aos carbonos aromáticos do composto **135a**.

Carbono	Deslocamento químico (ppm)
C <sub>4</sub>	142,67
C <sub>5</sub>	128,38
C <sub>6</sub>	141,62
C <sub>7</sub>	133,18
C <sub>8</sub> e C <sub>12</sub>	128,61
C <sub>9</sub> e C <sub>11</sub>	128,61
C <sub>10</sub>	130,89
C <sub>1''</sub>	160,93
C <sub>2''</sub>	136,60
C <sub>3''</sub>	122,05
C <sub>4''</sub>	148,07
C <sub>5''</sub>	128,38
C <sub>6''</sub>	129,81
C <sub>7''</sub>	134,62

Outro fato interessante observado foi o possível deslocamento do sinal do C<sub>4</sub> para  $\delta$  142,7 ppm uma vez que esse sinal tinha deslocamento químico de aproximadamente 151 ppm. Esse comportamento é resultante do efeito de conjugação e do efeito indutivo causado pela ligação C=N. Quando comparado ao deslocamento químico do C<sub>4</sub> ligado ao grupo carbonila houve deslocamento

do sinal para a região mais protegida, que no composto **130** era de  $\delta$  146,3 ppm, isso possivelmente pode ter ocorrido devido o nitrogênio ser menos eletronegativo que o oxigênio e assim, o efeito indutivo será menor. Por último, quando comparado ao C<sub>5</sub> do bistriazol dicarbonilado **130** o sinal sofreu deslocamento para a região mais protegida, como já citado, isso pode ser atribuído ao menor efeito indutivo retirador de elétrons causado pelo nitrogênio presente na ligação C=N quando comparado ao oxigênio no grupo carbonila, que causava um deslocamento químico de 131,05 ppm. Por fim são atribuídos os deslocamentos químicos das análises de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C do composto **135b** na Tabela 7.

TABELA 7 - deslocamentos químicos dos sinais de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C do composto **135b**.

Estrutura	Deslocamentos químicos dos sinais de <sup>1</sup> H (ppm)
 <p style="text-align: center;"><b>135b</b></p>	(300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) $\delta$ : 8,65 (s, 2H, H <sub>5</sub> ); 8,33 (s, 2H, H <sub>1''</sub> ); 7,38 (m, 18 H, [H <sub>8</sub> , H <sub>9</sub> , H <sub>10</sub> , H <sub>11</sub> , H <sub>12</sub> , H <sub>4''</sub> , H <sub>5''</sub> , H <sub>6''</sub> e H <sub>7''</sub> ]); 5,80 (s, 1H, OH); 4,70 (m, 2H, H <sub>1'</sub> ); 4,50 (m, 3H, H <sub>2'</sub> e H <sub>1''</sub> ).
	Deslocamentos químicos dos sinais de <sup>13</sup> C (ppm) (75 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) $\delta$ : 167,78 (C <sub>2''</sub> ); 167,68 (C <sub>3''</sub> ); 146,45 (C <sub>6</sub> ); 140,32 (C <sub>4</sub> ); 136,95 (C <sub>7</sub> ); 134,51 (C <sub>5</sub> ); 129,39 (C <sub>10</sub> ); 129,11 (C <sub>8''</sub> ); 128,32 (C <sub>8</sub> e C <sub>12</sub> ); 128,19 (C <sub>9</sub> e C <sub>11</sub> ); 127,87 (C <sub>5''</sub> ); 126,21 (C <sub>6''</sub> ); 121,97 (C <sub>4''</sub> ); 121,43 (C <sub>7''</sub> ); 68,22 (C <sub>2'</sub> ) e 53,46 (C <sub>1'</sub> ).

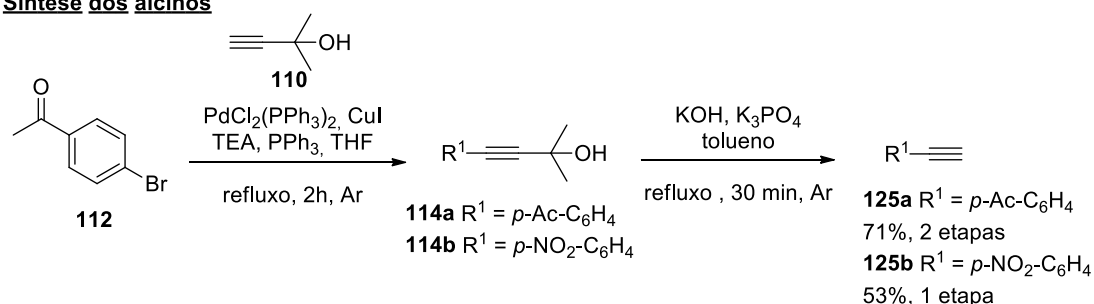
É importante ressaltar que não houve certeza que foram formadas as hidrazonas uma vez que as análises de RMN não foram o suficiente para a confirmação de sua formação. Através de outros experimentos de RMN podem ser confirmados os deslocamentos químicos dos sinais de carbono e de



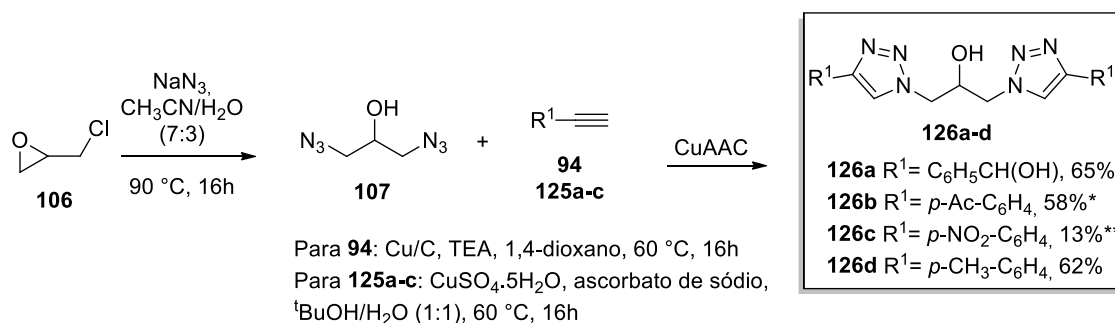
hidrogênio, também, com o uso da técnica de espectrometria de massas de alta resolução pode ser confirmada a formação dos compostos. Também não é possível com os experimentos realizados, inferir a geometria das hidrazonas obtidas. Por fim, é apresentado um esquema geral com os rendimentos totais dos compostos obtidos e as condições adotadas para a sua obtenção (Esquema 42).

#### ESQUEMA 42 - Rendimentos totais dos produtos obtidos no trabalho.

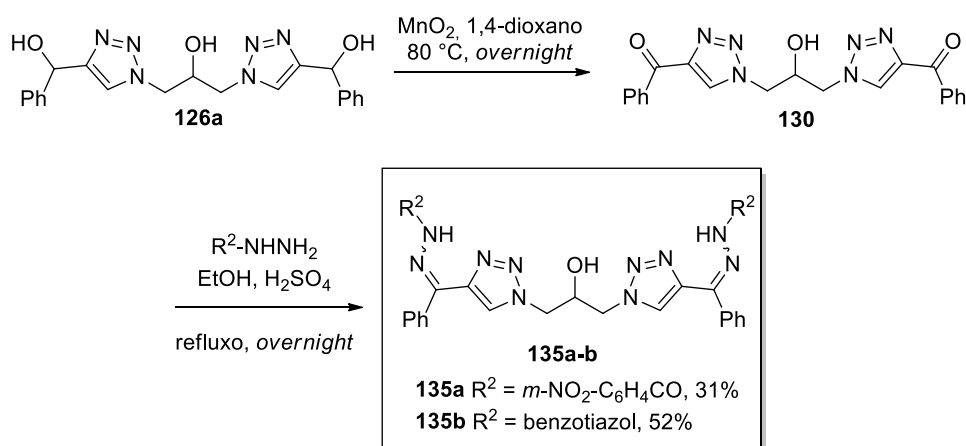
##### Síntese dos alcinos



##### Síntese dos bistriazóis



##### Síntese das hidrazonas



\* 3 etapas a partir de **112**

\*\* 2 etapas a partir de **114b**

Durante as etapas foi destacada a influência dos grupos ligados aos anéis aromáticos e no fim da síntese foi identificado que grupos desativantes fortes ( $\text{NO}_2$ ) atuam reduzindo a reatividade dos alcinos durante a reação de descarboxilação (**125b**) e durante a reação de CuAAC (**126c**). Também foi observado que grupos desativantes de força média ligados aos anéis aromáticos também reduzem a reatividade dos alcinos terminais e reduzem os rendimentos da reação de CuAAC (**127b**). Por último, foi observado também que benzoilhidrazinas (**136b**) possuem menor reatividade, causada pelo grupo carbonila, o que leva a um menor rendimento.

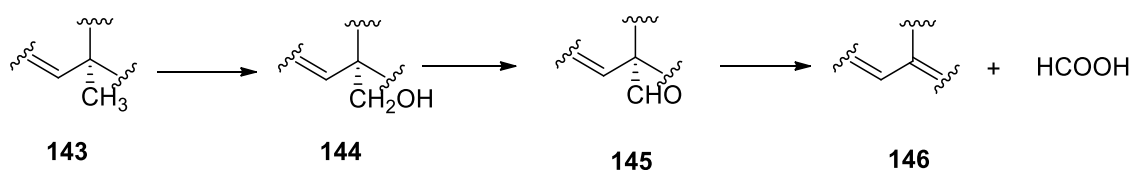
## **CAPÍTULO II – Estudios *in sílico***

## 1. A enzima esteroide 14 $\alpha$ -desmetilase

A primeira etapa no desenvolvimento de drogas é a escolha do alvo, que pode ser um receptor ou enzima, por isso se mostra de alta relevância apresentar alguns fatos a respeito da enzima-alvo desse estudo *in silico*. Sobretudo, é importante acrescentar que ela está envolvida principalmente nos processos metabólicos do protozoário e sua inibição pode levar à apoptose, tornando-se assim um excelente alvo para desenvolvimento de drogas.<sup>69</sup>

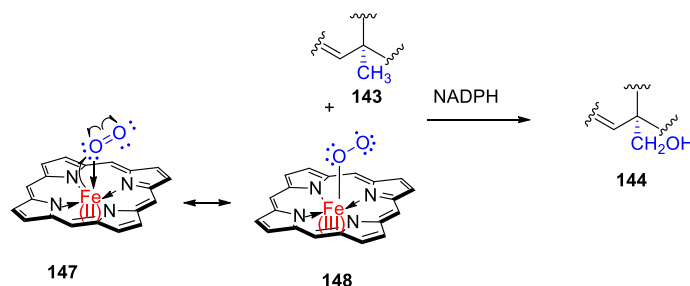
A enzima esteroide 14 $\alpha$ -desmetilase (CYP51) foi purificada pela primeira vez em 1982 a partir do fermento (*Saccharomyces cerevisiae*) e é uma enzima oxidativa que atua na remoção do grupo 14  $\alpha$ -metil de substratos esteroidais,<sup>70</sup> assim, a remoção oxidativa desse grupo ocorre em três etapas que são apresentadas no Esquema 43.

ESQUEMA 43 - Etapas da reação de remoção oxidativa do grupo 14 $\alpha$ -metil. Adaptado de Waterman, M. & Lepesheva, G.<sup>70</sup>



A sequência de reações que ocorre é a formação do álcool **144** que é oxidado ao aldeído **145** que por fim sofre reação de eliminação para que se forme a insaturação. Então, é obtido então o esteroide instaurado **146** e uma molécula de ácido fórmico, também deve-se destacar que a etapa de hidroxilação ocorre por meio de catálise promovida por metal, que é o ferro. Assim o mecanismo de hidroxilação (Esquema 44) é de grande valia para entendimento do processo biossintético.

ESQUEMA 44 - Mecanismo de hidroxilação do composto **143**. Adaptado de Emami e colaboradores (2017).<sup>69</sup>



O mecanismo da reação envolve o átomo de ferro ligado ao grupo HEME, a primeira etapa da reação consiste na oxidação do grupo metil para obtenção do álcool que é promovida pelo átomo de  $\text{Fe}^{3+}$  ligado ao grupo HEME. Nessa parte, para que ocorra a hidroxilação é necessária a aproximação do grupo metila ao átomo de ferro, que é de cinco angstroms. Então o grupo HEME transfere o primeiro elétron para o átomo de  $\text{Fe}^{3+}$  que é reduzido para a sua forma ativa que é  $\text{Fe}^{2+}$  e essa transferência garante que o ferro se ligue a uma molécula de oxigênio.<sup>69</sup>

Além disso, o complexo HEME-Fe-O<sub>2</sub> é reduzido após a adição de um segundo elétron e paralelamente ocorre a adição de dois prótons catalíticos que garante a formação de uma molécula de água. Na sequência a água é eliminada, enquanto que o outro átomo de oxigênio é transferido para o grupo metila para que se forme o álcool **144**. Por fim o álcool **144** sofre oxidação catalítica promovida pela enzima e ocorre o terceiro ciclo oxidativo que leva à formação do ácido fórmico e do produto insaturado **146**.<sup>69</sup>

Assim, essa cascata de reações garante a formação de compostos esteroidais de importância imprescindível em diversos organismos, nos mamíferos ocorre a formação de colesterol<sup>71</sup> enquanto que nos protozoários leva à formação de ergosterol.<sup>70</sup>

## 2. Inibidores da enzima esteroil 14 $\alpha$ -desmetilase

Para que seja selecionada uma enzima como alvo de inibidores é necessário que ela esteja presente apenas no parasita ou que sua inibição não seja danosa ao hospedeiro. Também é desejado que o alvo esteja envolvido nas etapas metabólicas vitais ou em funções celulares tais que seu bloqueio leve à

inibição de crescimento ou morte do parasita.<sup>69</sup> A CYP51 se aplica em ambas as condições porém mundialmente a demanda de inibidores tem crescido continuamente uma vez que muitas das vezes o protozoário pode desenvolver resistência às drogas.<sup>70</sup>

Os principais compostos conhecidos como inibidores dessa enzima são chamados de azóis, que são os triazóis e imidazóis.<sup>72</sup> A atuação desses compostos se dá através da complexação do átomo de N  $sp^2$  com o átomo de ferro, que inibe a primeira etapa da reação de desmetilação e inativa a enzima, impedindo que o substrato se ligue ao sítio ativo.<sup>70</sup> Além desses fatores que favorecem a escolha desses compostos é sua menor toxicidade,<sup>70</sup> assim, são sintetizados diversos compostos direcionados para a atividade contra tal enzima.<sup>72,73</sup>

### 3. Resultados

Com o objetivo de avaliar o potencial de atividade leishmanicida frente aos bistriazóis sintetizados nesta pesquisa, realizamos um estudo *in silico* em colaboração com o Laboratório de Bioquímica e Química Computacional (LBQC) da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – *Campus Jequié*, sendo este estudo desenvolvido pela mestrandia Beatriz Nascimento, sob a supervisão do coordenador e orientador professor Dr. Bruno Andrade.

A princípio, realizou-se buscas na literatura pelo alvo molecular, a qual foi encontrada a enzima *sterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51)*. De posse dessa informação, foram realizadas as buscas pela estrutura tridimensional do alvo molecular a partir de banco de dados de estruturas moleculares, NCBI (*National Center for Biotechnology Information*).

A espécie do protozoário *Leishmania amazonensis* foi escolhida em virtude de alguns testes *in vitro* de trabalhos anteriores, do grupo, terem sido contra essa espécie e esses resultados guiaram a continuidade do estudo biológico. Dessa forma, foi feita a seleção do alvo no banco de dados, sendo identificado a existência do receptor no organismo *Leishmania donovani*. A partir disso, realizamos o alinhamento sequencial por meio da ferramenta *Blastp*, e identificamos a estrutura com 99% de taxa de cobertura e 97,29 % de percentual

de identidade, frente ao organismo *Leishmania amazonensis*. De acordo com os valores obtidos pelo alinhamento, é possível inferir um alto grau de natalidade entre as estruturas.<sup>74</sup>

Por meio da plataforma de modelagem molecular *SwissModel*,<sup>75</sup> realizamos a construção da estrutura tridimensional do receptor e, com base nos resultados de compilação obtidos a partir do servidor web, selecionamos o modelo que apresentou melhor pontuação, sendo escolhido o PDB 3L4D.

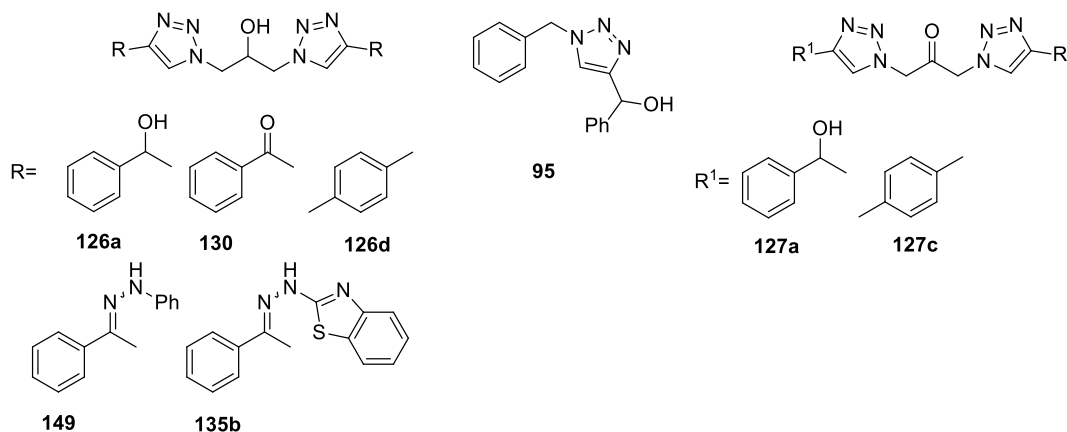
De posse do cristal, foi realizada a técnica de minimização molecular, que consiste em encontrar um conjunto de coordenadas que minimizam a energia potencial do sistema de interesse. A visualização dos resultados foi realizada por meio do programa de visualização molecular PyMol<sup>76</sup> sendo verificado, portanto, que os resíduos de aminoácidos se mantiveram e inclusive o grupo HEME estava no mesmo lugar (Figura 41).

FIGURA 41 – Representação da estrutura tridimensional minimizada da enzima esterol 14 $\alpha$ -desmetilase da *Leishmania amazonensis*. Fonte: PyMol



Por meio do uso das técnicas de química computacional, foi realizado a técnica de *docking* molecular (acoplamento molecular) de alguns dos ligantes preparados nesse trabalho e as estruturas das moléculas são apresentadas na Figura 42.

Figura 42 - Moléculas submetidas ao *docking* molecular.



De acordo com a literatura, a interação ideal para que a substância atue inibindo essa enzima é a coordenação entre o nitrogênio  $sp^2$  do anel triazólico com o átomo de ferro do grupo heme.<sup>70,71,73</sup> Dentre essas moléculas, todas apresentaram interação com o grupo heme que contém o átomo de ferro, também chamado de LIG447, algumas de forma mais favorável do que outras. Na Tabela 8 são apresentadas as interações observadas.

TABELA 8 - Interações de cada composto com o grupo HEME da enzima esterol 14 $\alpha$ -demetilase.

Composto	Interações
<b>95</b>	Ligação de hidrogênio, $\pi$ -stacked, $\pi$ -ânion e $\pi$ -alquil
<b>126a</b>	Ligação de hidrogênio, $\pi$ -stacked, $\pi$ -ânion e $\pi$ -alquil
<b>126d</b>	$\pi$ -stacked e $\pi$ -alquil
<b>127a</b>	Ligação de hidrogênio, $\pi$ -ânion, $\pi$ -stacked e $\pi$ -alquil
<b>127c</b>	$\pi$ -alquil e $\pi$ -stacked
<b>130</b>	$\pi$ -stacked e $\pi$ -ânion
<b>135b</b>	$\pi$ -stacked
<b>149</b>	Ligação de hidrogênio, $\pi$ -alquil, $\pi$ -stacked.

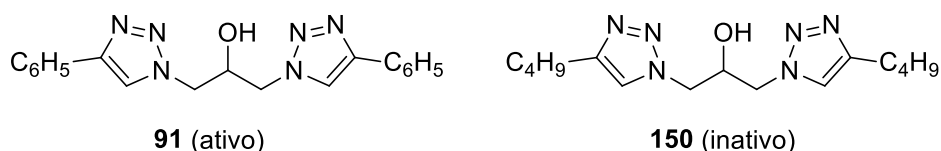


Assim sendo, como todos os compostos apresentaram a possibilidade de coordenação com o átomo de ferro, todos possuem o indicativo de apresentarem atividade biológica *in vitro*. É importante acrescentar que todos eles também interagiram com resíduos de aminoácidos do sítio ativo, que pode auxiliar na estabilidade do complexo enzima-substrato. Assim, as interações que as moléculas realizam no sítio ativo, sejam elas: Van der Waals, ligação de hidrogênio,  $\pi$ -stacked,  $\pi$ -alquil,  $\pi$ -sulfur ou  $\pi$ -ânion, atuam auxiliando na estabilização da molécula no sitio reacional e diminuem sua energia de afinidade ( $\Delta E$ ), que é a energia de estabilização do ligante no sítio ativo.

Dessa maneira, dentre as moléculas que foram acopladas ao sítio ativo da enzima foram selecionados os compostos **95**, **126a** e **127a** por apresentarem ligação de hidrogênio, que é o tipo de interação mais forte e com grande caráter estabilizante. Entretanto, o composto **149** não foi selecionado por apresentar uma interação do tipo desfavorável acceptor-acceptor com um resíduo de tirosina, que reduz bruscamente a energia de estabilização do composto no sítio ativo.

Por último, foi feito o *docking molecular* de dois compostos previamente preparados na “primeira geração” de bistriazóis do grupo de pesquisa, e que já foram submetidos a teste *in vitro* com respeito a sua atividade contra a *Leishmania amazonenses*,<sup>19</sup> para que servissem de compostos de referência positiva e negativa. O primeiro bistriazol selecionado foi o composto **91**, que apresentou IC<sub>50</sub> de 182,86  $\mu$ M e foi escolhido como referência positiva (ativo), e em seguida foi selecionado o composto **150** (Figura 43), que não apresentou atividade leishmanicida e foi escolhido como referência negativa.

FIGURA 43 - Estrutura dos compostos referência **150** e **91**.



Apenas o composto **91** apresentou interações com o grupo heme, interações do tipo  $\pi$ -ânion,  $\pi$ -sigma e  $\pi$ -stacked com os anéis aromáticos e com os anéis triazólicos. Enquanto que o composto **150** apresentou apenas uma carga atrativa e interação repulsiva do tipo doador-doador com o resíduo de

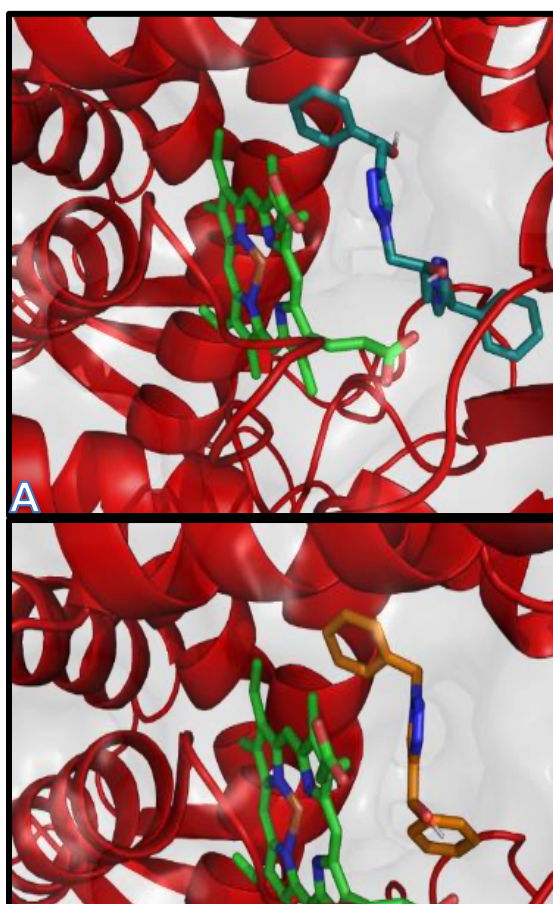
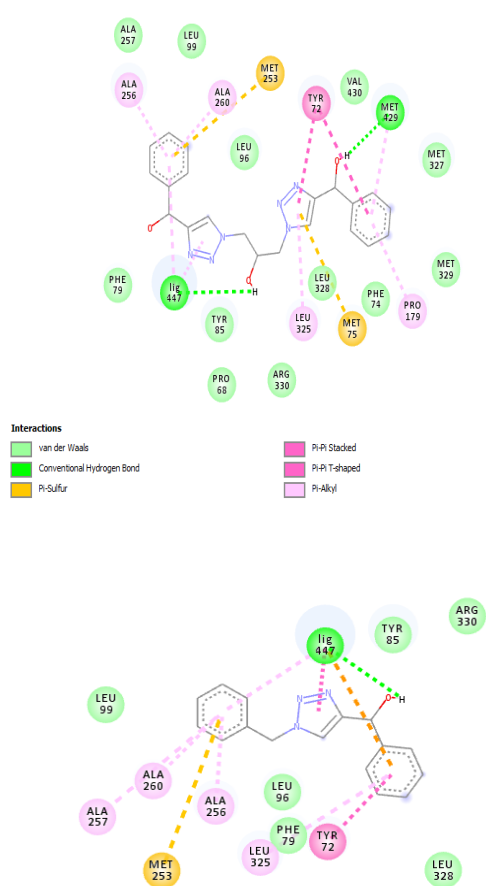
tirosina do sítio ativo. Então foram comparadas as energias de interação dos compostos **95**, **126a**, **127a**, **91** e **150** (Tabela 9) para avaliarmos se os compostos poderiam apresentar atividade maior ou menor que os compostos de referência.

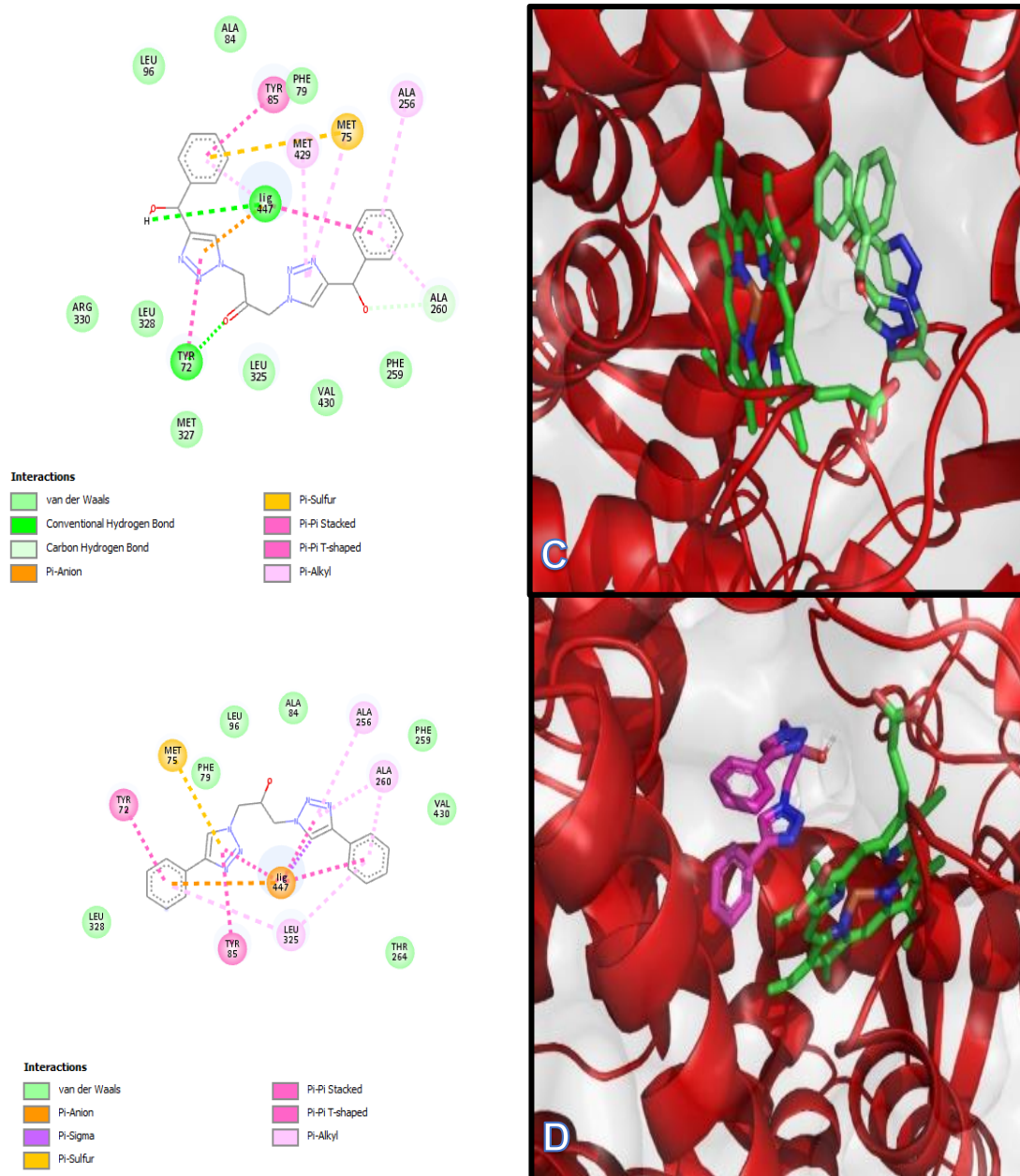
De acordo com as energias de afinidade, possivelmente os compostos **126a** e **127a** são os candidatos a apresentar atividades leishmanicida maiores ou semelhantes ao composto **91** de referência. Então foram gerados mapas de interação tridimensionais e bidimensionais dos ligantes e aqui são apresentados os mapas referentes às moléculas **91**, **95**, **126a** e **127a** (Figura 44). Os demais mapas dos ligantes se encontram em anexo.

TABELA 9 - Energias de afinidades dos compostos quando acoplados à enzima sterol 14 $\alpha$ -demetilase.

Composto	Energia de Afinidade ( $\Delta E$ ) (kcal mol <sup>-1</sup> )
<b>91</b>	-8,8
<b>95</b>	-8,6
<b>126a</b>	-8,7
<b>127a</b>	-8,9
<b>150</b>	-6,6

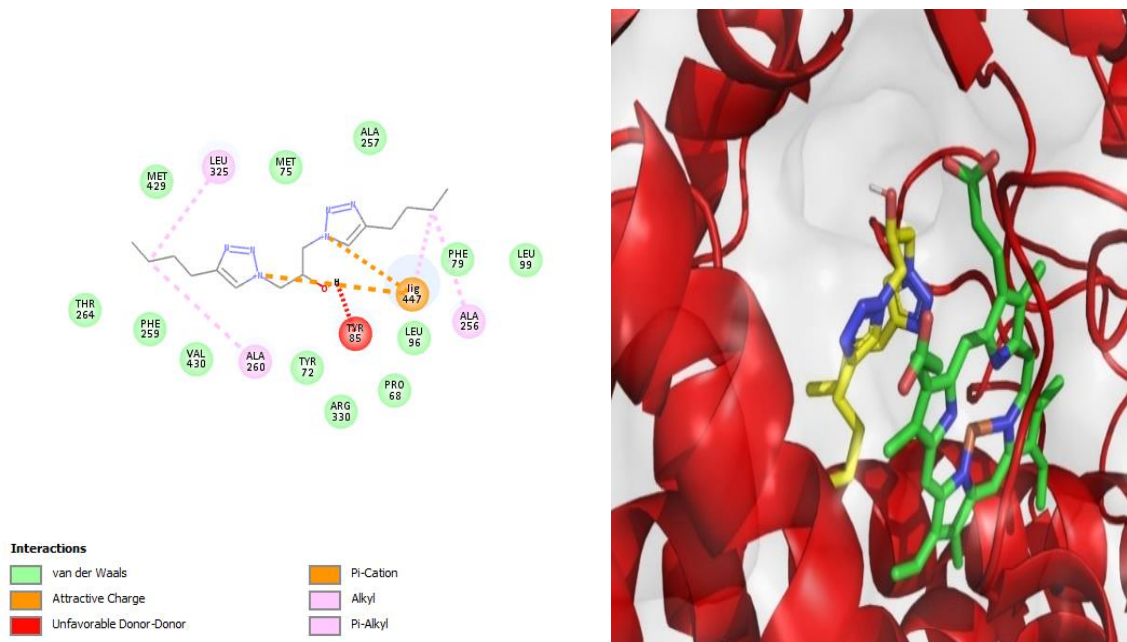
FIGURA 44 - Compostos acoplados à enzima. A: Composto **126a**, B: Composto **95**, C: Composto **127a** e D: Composto **91**.





Como se pode observar, os anéis aromáticos facilitam a interação com o grupo HEME o que garante a aproximação e estabiliza o ligante no sítio ativo. Enquanto isso ocorre, o anel triazólico também se aproxima do átomo de ferro no interior do composto de coordenação e assim ocorre a inativação da enzima. Também foram geradas as imagens com a molécula **150** ligada ao sítio ativo da enzima e é representada na Figura 45.

FIGURA 45 - Ligante **150** acoplado ao sítio ativo da enzima alvo.

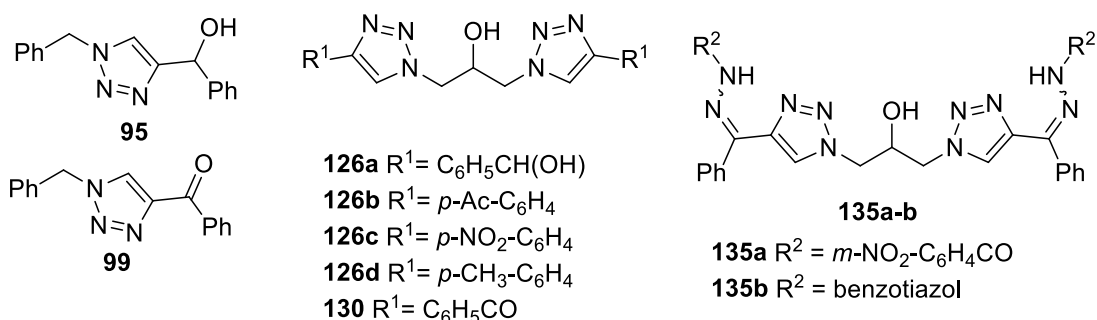


Como se observa, as cadeias alquil laterais podem interferir na interação enzima-ligante devido a sua liberdade de movimentação e assim levar ao aumento da energia de afinidade, o que por fim pode levar à menor eficiência do ligante para inativar a enzima.

## CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ao fim desse trabalho foi possível obter alguns compostos seguindo as rotas sintéticas planejadas. Foram obtidas 6 moléculas que anteriormente não foram reportadas na literatura com elevada complexidade e rendimentos de baixos a moderados (**126 a-c**, **130** e **135a-b**) (Esquema 45). Os bistriazóis **127a-c**, derivados da 1,3-diazidopropan-2-ona (**109**) não puderam ser caracterizados através da técnica de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  por não serem solúveis em solventes orgânicos nem inorgânicos, como já havia sido constatado anteriormente no grupo. Apesar dos estudos iniciais realizados buscando solubilizar o bistriazóis carbonilados **127a-c**, não foi possível efetuar a dissolução, e este fato permanece como um desafio a ser superado. Alguns compostos foram submetidos a estudos *in silico* e foi possível identificar que três deles (**95**, **126a**, e **127a**) possuem indícios consistentes para apresentar atividade leishmanicida. Estes bistriazóis atuam como bloqueadores da enzima estero 14 $\alpha$ -demetilase quando comparados com dois compostos padrão (**91** e **150**) previamente preparados no grupo e submetidos a testes *in vitro* a respeito de sua atividade leishmanicida frente à *Leishmania amazonensis*. Os compostos foram submetidos a testes *in vitro*, mas ainda não foi possível receber os resultados a tempo da apresentação. Como perspectivas futuras deseja-se realizar as caracterizações pendentes (PF, IV, RMN), bem como otimizar o método de extração líquido-líquido para que seja possível caracterizar os compostos derivados da diazida **109**. Também se deseja realizar as análises de espectrometria de massas de alta resolução para confirmação da formação dos compostos e posterior publicação do trabalho em periódicos.

ESQUEMA 45 - Moléculas inéditas sintetizadas.



## **APÊNDICE**

## 1. Produção Bibliográfica

<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170609>

*Quim. Nova*, Vol. 43, No. 10, 1522-1528, 2020

### UTILIZAÇÃO DE BIOMASSA EM AULAS DE GRADUAÇÃO DE QUÍMICA ORGÂNICA EXPERIMENTAL: EXTRAÇÃO DE FLAVONOÍDES A PARTIR DE RESÍDUOS DE CASCAS DE FRUTAS CÍTRICAS

Maurício M. Victor<sup>a,b,c,e</sup>, Juliana L. Leite<sup>a,b</sup>, Gabriel S. Ramos<sup>a,b</sup>, Jorge M. David<sup>a,c</sup> e Klauber V. Cardoso<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, 40170-115 Salvador – BA, Brasil

<sup>b</sup>Centro Interdisciplinar em Energia e Ambiente, Universidade Federal da Bahia, 40170-115 Salvador – BA, Brasil

<sup>c</sup>Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Energia e Ambiente, Universidade Federal da Bahia, 40170-115 Salvador – BA, Brasil

Recebido em 09/04/2020; aceito em 29/06/2020; publicado na web em 07/08/2020

EMPLOYMENT OF BIOMASS IN UNDERGRADUATE ORGANIC CHEMISTRY EXPERIMENTAL CLASSES: EXTRACTION OF FLAVONOIDS FROM CITRUS FRUIT PEEL WASTE. This work describes the importance of using renewable sources in experimental classes for undergraduate students, as well as to spread the ideas of using biomass wastes as a source of products of interest. Therefore, in the proposed experiment, citrus fruit peel waste was employed to obtain pure flavonoids by extraction and recrystallization. These procedures are important to reveal to students how bioactive products can be easily obtained from natural sources. In this way, naringin and hesperidin could be efficiently extracted from grapefruit (*Citrus x. paradisi* L.) and common orange (*Citrus sinensis* L. *osbeck*) peel wastes, respectively, using simple alcohols as solvents.

Keywords: citrus peel waste; naringin extraction; hesperidin extraction; flavonoids; undergraduate experiment.

## REFERÊNCIAS

- (1) Freitas, J. C. R.; Santos, C. S.; De Oliveira, R. J.; De Oliveira, R. N. 1,2,3-Triazoles: General and Key Synthetic Strategies. *Arkivoc* **2020**, 2020. <https://doi.org/10.24820/ARK.5550190.P011.293>.
- (2) Dehaen, W.; Opsomer, T. Metal-Free Syntheses of N -Functionalized and NH -1,2,3-Triazoles: An Update on Recent Developments. *Chem. Commun.* **2021**, No. December 2020, 1568–1590. <https://doi.org/10.1039/d0cc06654k>.
- (3) Huisgen, R. *Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions* [\*]; 1962; Vol. 75.
- (4) Schubert, U. S.; Schulze, B. Beyond Click Chemistry-Supramolecular Interactions of 1,2,3-Triazoles. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (8), 2522–2571. <https://doi.org/10.1039/c3cs60386e>.
- (5) Pore, V. S.; Agalave, S. G.; Maujan, S. R. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. - An Asian J.* **2011**, 6 (10), 2696–2718. <https://doi.org/10.1002/asia.201100432>.
- (6) Kritchenkov, A. S.; Skorik, Y. A. Click Reactions in Chitosan Chemistry. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, 66 (5), 769–781. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1809-5>.
- (7) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. The Growing Applications of Click Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (8), 1249–1262. <https://doi.org/10.1039/b613014n>.
- (8) Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; Finn, M. G. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, 40 (11), 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (9) Fokin, V. V.; Hein, J. E. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and beyond: New Reactivity of Copper(i) Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (4), 1302–1315. <https://doi.org/10.1039/b904091a>.
- (10) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chemistry - An Asian Journal*. John Wiley & Sons, Ltd October 4, 2011, pp 2696–2718. <https://doi.org/10.1002/asia.201100432>.
- (11) Garcia-Muhoz, G.; K. Madroiero, M. K.; Saidaha, M. C. The Addition Reaction of A-Azido Ethers and a-Azido Thioethers to Phenylacetylene. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6 (6), 921–025. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jhet.5570060624>.
- (12) Meldal, M.; Tornøe, C. W.; Christensen, C. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- (13) Bertrand, G.; Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M. Isolation of Bis(Copper)



- Key Intermediates in Cu-Catalyzed Azide-Alkyne "click Reaction. *Sci. Adv.* **2015**, *1* (5). <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500304>.
- (14) Rao, Y. J.; Sowjanya, T.; Thirupathi, G.; Murthy, N. Y. S.; Kotapalli, S. S. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Flavone/Triazole/Benzimidazole Hybrids and Flavone/Isoxazole-Annulated Heterocycles as Antiproliferative and Antimycobacterial Agents. *Mol. Divers.* **2018**, *22* (4), 803–814. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9833-4>.
- (15) Grimblat, N.; Sarotti, A. M.; Kaufman, T. S.; Simonetti, S. O. A Theoretical Study of the Duff Reaction: Insights into Its Selectivity. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (44), 10496–10501. <https://doi.org/10.1039/c6ob01887d>.
- (16) Kalkhambkar, Rajesh G.; Savanur, H. M.; Naik, K. N.; Ganapathi, S. M.; Kim, K. M. Click Chemistry Inspired Design, Synthesis and Molecular Docking Studies of Coumarin, Quinolinone Linked 1,2,3-Triazoles as Promising Anti-Microbial Agents. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (19), 5296–5303. <https://doi.org/10.1002/slct.201800319>.
- (17) Silva, A. M. S.; Djemoui, A.; Oualid, T.; Naouri, A.; Ouahrani, M. R.; Djemoui, D.; Lahcene, S.; Lahrech, M. B.; Boukenna, L.; Albuquerque, H. M. T.; et al. A Step-by-Step Synthesis of Triazole-Benzimidazole-Chalcone Hybrids: Anticancer Activity in Human Cells. 2020, pp 1–5.
- (18) Silva, A. M. S.; Djemoui, A.; Naouri, A.; Ouahrani, M. R.; Djemoui, D.; Lahcene, S.; Lahrech, M. B.; Boukenna, L.; Albuquerque, H. M. T.; Saher, L.; et al. A Step-by-Step Synthesis of Triazole-Benzimidazole-Chalcone Hybrids: Anticancer Activity in Human Cells+. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1204*, 127487. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2019.127487>.
- (19) Victor, M. M.; Farias, R. R.; da Silva, D. L.; do Carmo, P. H. F.; de Resende-Stoianoff, M. A.; Viegas, C.; Espuri, P. F.; Marques, M. J. Synthesis and Evaluation of Antifungal and Antitrypanosomastid Activities of Symmetrical 1,4-Disubstituted-1,2,3-Bistriazoles Obtained by CuAAC Conditions. *Med. Chem. (Los Angeles)*. **2019**, *15* (4), 400–408. <https://doi.org/10.2174/1573406414666181024111522>.
- (20) Zheng, Z. J.; Wang, D.; Xu, Z.; Xu, L. W. Synthesis of Bi- and Bis-1,2,3-Triazoles by Copper-Catalyzed Huisgen Cycloaddition: A Family of Valuable Products by Click Chemistry. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11* (Scheme 1), 2557–2576. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.276>.
- (21) Reguera, L.; Méndez, Y.; Humpierre, A. R.; Valdés, O.; Rivera, D. G. Multicomponent Reactions in Ligation and Bioconjugation Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (6), 1475–1486. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00126>.
- (22) Szllsi, G. Asymmetric One-Pot Reactions Using Heterogeneous Chemical Catalysis: Recent Steps towards Sustainable Processes. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8* (2), 389–422. <https://doi.org/10.1039/c7cy01671a>.
- (23) Perumal, P. T.; Damodiran, M.; Muralidharan, D. Regioselective Synthesis and Biological Evaluation of Bis(Indolyl)Methane Derivatized 1,4-Disubstituted 1,2,3-Bistriazoles as Anti-Infective Agents. *Bioorganic Med.*

- Chem. Lett.* **2009**, *19* (13), 3611–3614.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.04.131>.
- (24) Kaushik, C. P.; Lal, K.; Kumar, A.; Kumar, S. Synthesis and Biological Evaluation of Amino Acid-Linked 1,2,3-Bistriazole Conjugates as Potential Antimicrobial Agents. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23* (6), 2995–3004.  
<https://doi.org/10.1007/s00044-013-0882-z>.
- (25) Kaushik, C. P.; Kumar, K.; Singh, D.; Singh, S. K.; Jindal, D. K.; Luxmi, R. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Potential of Some 1,4-Disubstituted 1,2,3-Bistriazoles. *Synth. Commun.* **2015**, *45* (17), 1977–1985. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1056796>.
- (26) Bhosale, R. B.; Hublikar, M. G.; Shirame, S. P.; Raut, D. G. PEG-MEDIATED ONE POT SYNTHESIS OF 1,2,3-BISTRIAZOLE DERIVATIVES BY 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION REACTION AND THEIR BIOLOGICAL EVALUATION. *World J. Pharm. Res.* **2017**, *6* (16), 704–711. <https://doi.org/10.20959/wjpr201716-10205>.
- (27) Kumar, R.; Gahlyan, P.; Verma, A.; Jain, R.; Das, S.; Konwar, R.; Prasad, A. K. Design and Synthesis of Fluorescent Symmetric Bis-Triazolylated-1,4-Dihydropyridines as Potent Antibreast Cancer Agents. *Synth. Commun.* **2018**, *48* (7), 778–785.  
<https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1422521>.
- (28) Silva, M. V. Leishmaniose. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba* **2003**, *5* (2), 13–17.
- (29) Neves, D. P. *Parasitologia Humana*, 11<sup>a</sup>.; 2005.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-85397-5\\_73](https://doi.org/10.1007/978-3-642-85397-5_73).
- (30) Valverde, R. Doenças negligenciadas <https://agencia.fiocruz.br/doencas-negligenciadas> (accessed May 12, 2020).
- (31) About Leishmaniasis – DNDi <https://www.dndi.org/diseases-projects/leishmaniasis/> (accessed May 12, 2020).
- (32) Saúde, M. da. Leishmaniose visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral> (accessed Apr 3, 2020).
- (33) Saúde, M. da. *Manual de Vigilância e Controle Da Leishmaniose Visceral*, 1<sup>a</sup>.; 2006.
- (34) Palomer, A.; Cabré, F.; Pascual, J.; Campos, J.; Trujillo, M. A.; Entrena, A.; Gallo, M. A.; García, L.; Mauleón, D.; Espinosa, A. Identification of Novel Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors Using Pharmacophore Models. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (7), 1402–1411. <https://doi.org/10.1021/jm010458r>.
- (35) Marriott, D. P.; Dougall, I. G.; Meghani, P.; Liu, Y. J.; Flower, D. R. Lead Generation Using Pharmacophore Mapping and Three-Dimensional Database Searching: Application to Muscarinic M3 Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (17), 3210–3216.  
<https://doi.org/10.1021/jm980409n>.
- (36) Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as

- Leads in Medicinal Chemistry: A Recent Overview. *Bioorganic Med. Chem.* **2019**, 27 (16), 3511–3531. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>.
- (37) Teixeira, R. R.; Rodrigues, M. P.; Tomaz, D. C.; Ângelo de Souza, L.; Onofre, T. S.; Aquiles de Menezes, W.; Almeida-Silva, J.; Suarez-Fontes, A. M.; Rogéria de Almeida, M.; Manoel da Silva, A.; et al. Synthesis of Cinnamic Acid Derivatives and Leishmanicidal Activity against *Leishmania Braziliensis*. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 183. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111688>.
- (38) Massarotti, A.; Aprile, S.; Mercalli, V.; Del Grosso, E.; Grosa, G.; Sorba, G.; Tron, G. C. Are 1,4- and 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Good Pharmacophoric Groups? *ChemMedChem* **2014**. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402233>.
- (39) Shankar, R.; Dheer, D.; Singh, V. Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles: Current Developments. *Bioorganic Chemistry*. Academic Press April 1, 2017, pp 30–54. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>.
- (40) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles: Current Developments. *Bioorg. Chem.* **2017**, 71, 30–54. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>.
- (41) Csuk, R.; Rodríguez-Hernández, D.; Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Nain-Perez, A.; Ferreira, S. R.; Fujiwara, R. T.; de Almeida, R. M.; Heller, L. Leishmanicidal and Cytotoxic Activity of Hederagenin-Bistriazolyl Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 140, 624–635. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.045>.
- (42) Sashidhara, K. V.; Upadhyay, A.; Kushwaha, P.; Gupta, S.; Dodda, R. P.; Ramalingam, K.; Kant, R.; Goyal, N. Synthesis and Evaluation of Novel Triazolyl Quinoline Derivatives as Potential Antileishmanial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 154, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.014>.
- (43) Belal, A. S. F.; Temraz, M. G.; Elzahhar, P. A.; El-Din A. Bekhit, A.; Bekhit, A. A.; Labib, H. F. Anti-Leishmanial Click Modifiable Thiosemicarbazones: Design, Synthesis, Biological Evaluation and in Silico Studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 151, 585–600. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.003>.
- (44) Victor, M. M.; Farias, R. R.; Mascarenhas, A. J. S.; Santos, T. de J. Are Diazides Really Dangerous Compounds under Ordinary Conditions? *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61 (48), 152574. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152574>.
- (45) Teimuri-Mofrad, R.; Hadi, R.; Abbasi, H. Synthesis and Characterization of Ferrocene-Functionalized Reduced Graphene Oxide Nanocomposite as a Supercapacitor Electrode Material. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 880, 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.11.033>.
- (46) Barbosa, L. C. A. *Espectroscopia No Infravermelho Na Caracterização de Compostos Orgânicos*; Editora UFV: Viçosa, 2007.
- (47) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. Heterogeneous Copper-in-Charcoal-Catalyzed Click Chemistry. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, 45 (48), 8235–8238.

<https://doi.org/10.1002/anie.200603726>.

- (48) Camp, C.; Dorbes, S.; Picard, C.; Benoist, E. Efficient and Tunable Synthesis of New Polydentate Bifunctional Chelating Agents Using Click Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (12), 1979–1983. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.086>.
- (49) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7<sup>a</sup>.; LTC: Rio de Janeiro, 2012.
- (50) Miller, S. I.; Tanaka, Y.; Velen, S. R. Syntheses and Properties of H-1,2,3-Triazoles. *Tetrahedron* **1973**, *29* (21), 3271–3283. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)93480-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93480-5).
- (51) Tripathi, R. P.; Ajay, A.; Gupt, M. P.; Devender, N. Accessing a Small Library of Pluripotent 1,4,5-Trisubstituted 1H-1,2,3-Triazoles via Diversity-Oriented Synthesis. *Mol. Divers.* **2012**, *16* (2), 335–350. <https://doi.org/10.1007/s11030-012-9369-y>.
- (52) Stoltz, B. M.; Wright, A. C.; Du, Y. E. Small-Scale Procedure for Acid-Catalyzed Ketal Formation. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (17), 11258–11260. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01541>.
- (53) Lee, J.; Chang, J. Y. Synthesis and Functionalization of Ynone-Based Tubular Microporous Polymer Networks and Their Carbonized Products for CO<sub>2</sub> Capture. *Macromol. Res.* **2019**, *27* (10), 991–997. <https://doi.org/10.1007/s13233-019-7145-x>.
- (54) Loudon, M.; Parise, J. *Organic Chemistry*, 6th ed.; W. H. Freeman, 2015.
- (55) Priyanka, K. G.; Mishra, A. K.; Kantheti, S.; Narayan, R.; Raju, K. V. S. N. Synthesis of Triazole Ring-Containing Pentol Chain Extender and Its Effect on the Properties of Hyperbranched Polyurethane-Urea Coatings. *J. A. Polym. Scien* **2012**, *126*, 2024–2034.
- (56) Zhang, S.; Zhao, Y. Synthesis of Multivalent Water-Soluble Organic Nanoparticles via “Surface Clicking” of Alkynylated Surfactant Micelles. *Macrom.* **2010**, *43*, 4020–4022.
- (57) Rashid, U.; Kanwal, I.; Mujahid, A.; Rasool, N.; Rizwan, K.; Malik, A.; Ahmad, G.; Shah, S. A. A.; Nasir, N. M. Palladium and Copper Catalyzed Sonogashira Cross Coupling Has Been an Excellent Methodology for C-C Bond Formation for 17 Years: A Review. *Catalysts* **2020**, *10* (4). <https://doi.org/10.3390/catal10040443>.
- (58) Tang, B.; Sun, J.; Zhang, J.; Zhang, Z.; Yang, F.; Zhang, H. Metal-Free Catalysts for the Polymerization of Alkynyl-Based Monomers. *Catalysts* **2021**, *1* (11), 1–16.
- (59) Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*, 4th ed.; Pearson: Harlow, 2012.
- (60) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley - VCH2: Weinheim, 2004.
- (61) Farias, R. R. Uso Da Metodologia de Cicloadição Entre Azida-Alcino

Catalisada Por Cobre Na Síntese de Bis-Triazóis Simétricos. Investigaçãõ de Suas Propriedades Físicas, Biológica e Como Ligantes, Universidade Federal da Bahia, 2019.

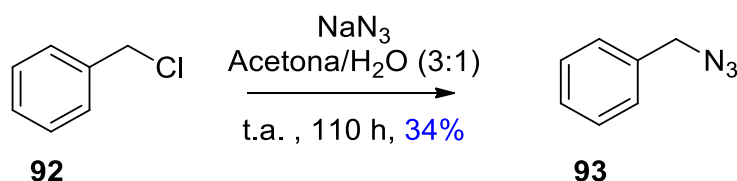
- (62) Baccan, N.; De Andrade, J. C.; Godinho, O. E. S.; Barone, J. S. *Química Analítica Quantitativa Elementar*, 1st ed.; Edgard Blücher, UNICAMP: Campinas, 1946. [https://doi.org/10.1007/978-3-476-05728-0\\_1753-1](https://doi.org/10.1007/978-3-476-05728-0_1753-1).
- (63) Swern, D.; Omura, K. Oxidation of Alcohols by “Activated” Dimethyl Sulfoxide. a Preparative, Steric and Mechanistic Study. *Tetrahedron* **1978**, *34* (11), 1651–1660. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)80197-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)80197-5).
- (64) Mattos, R. R.; Cunha, S. do D. *Synthesis of Eugenol Schiff Bases Derivatives | Galoá Proceedings*; 2020.
- (65) Hu, J.; Hu, M.; Ni, C.; Li, L.; Han, Y. Gem-Difluoroolefination of Diazo Compounds with TMSCF<sub>3</sub> or TMSCF<sub>2</sub>Br: Transition-Metal-Free Cross-Coupling of Two Carbene Precursors. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (45), 14496–14501. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b09888>.
- (66) Ulloora, S.; Shabaraya, R.; Adhikari, A. V. New 6-Bromoimidazo[1,2-A]Pyridine-2-Carbohydrazide Derivatives: Synthesis and Anticonvulsant Studies. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23* (6), 3019–3028. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0887-7>.
- (67) Costa, P. R. R.; Pilli, R. A.; Pinheiro, S. *Substâncias Carboniladas e Derivados: Estrutura, Propriedades e Reatividade Química*, 2<sup>a</sup>.; EditSBQ: São Paulo, 2019.
- (68) Spectral Database for Organic Compounds, S. Spectral Database for Organic Compounds.
- (69) Emami, S.; Tavangar, P.; Keighobadi, M. An Overview of Azoles Targeting Sterol 14 $\alpha$ -Demethylase for Antileishmanial Therapy. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *135*, 241–259. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.044>.
- (70) Waterman, M. R.; Lepesheva, G. I. Sterol 14 $\alpha$ -Demethylase Cytochrome P450 (CYP51), a P450 in All Biological Kingdoms. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2007, pp 467–477. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2006.07.018>.
- (71) Vargas, J. A. R.; López, A. G.; Pérez, Y.; Cos, P.; Froeyen, M. In Vitro Evaluation of Arylsubstituted Imidazoles Derivatives as Antiprotozoal Agents and Docking Studies on Sterol 14 $\alpha$ -Demethylase (CYP51) from Trypanosoma Cruzi, Leishmania Infantum, and Trypanosoma Brucei. *Parasitol. Res.* **2019**, *118*, 1533–1548. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00436-019-06206-z>.
- (72) Costi, R.; Saccoliti, F.; Madia, V. N.; Tudino, V.; Leo, A. De; Pescatori, L.; Messori, A.; Vita, D. De; Scipione, L.; Brun, R.; et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New 1-(Aryl-1H-pyrrolyl)(Phenyl)methyl-1H-imidazole Derivatives as Antiprotozoal Agents. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 1330–1347. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01464>.

- (73) Emami, S.; Fakhar, M.; Keighobadi, M.; Shokri, A.; Mirzaei, H.; Teshnizi, S. H. Repurposing Azole Antifungals into Antileishmanials: Novel 3-Triazolylflavanones with Promising in Vitro Antileishmanial Activity against *Leishmania Major*. *Parasitol. Int.* **2019**, *69*, 103–109. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.parint.2018.12.006>.
- (74) Andrade, O.; Filho, S.; Bicca De Alencastro, R. *MODELAGEM DE PROTEÍNAS POR HOMOLOGIA*; 2003; Vol. 26.
- (75) Schwede, T.; Biansini, M.; Bienert, S.; Waterhouse, A.; Arnold, K.; Studer, G.; Schmidt, T.; Kiefer, F.; Cassarino, T. G.; Bertoni, M.; et al. SWISS-MODEL: Modelling Protein Tertiary and Quaternary Structure Using Evolutionary Information. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42*. <https://doi.org/10.1093/nar/gku340>.
- (76) DeLano, W. L. The PyMOL Molecular Graphics System, DeLano Scientific. **2002**.

## **EXPERIMENTAL**

Os reagentes que foram adquiridos da Sigma-Aldrich e Across Química foram utilizados sem purificação/destilação. O diclorometano foi refluxado com CaH<sub>2</sub> (hidreto de cálcio) e destilado antes de ser usado; a acetona foi destilada sob K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potássio); a acetonitrila foi usada no grau HPLC; o 1,4-dioxano foi destilado antes de ser usado; o THF foi refluxado com CaH<sub>2</sub> antes de ser usado; o tolueno foi refluxado com sódio metálico antes de ser usado; o álcool *terc*-butílico foi destilado antes de ser usado; a epícloridrina foi destilada antes de ser usada; a trietilamina foi destilada antes de ser usada. Quando necessário as reações foram realizadas em atmosfera de argônio. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H (500, 300 MHz) e <sup>13</sup>C (125, 75 MHz) foram adquiridos em equipamentos *Varian INOVA 500*, e *Bruker Avance DRX*, respectivamente, e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm. Tetrametilsilano (TMS) ou os sinais de CHCl<sub>3</sub> e DMSO residuais foram usados como referências internas. As análises foram realizadas em DMSO deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) e clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>). Os pontos de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidos. As análises no infravermelho foram realizadas através de pastilhas de KBr (sólidos) e sela de NaCl (óleos e líquidos) utilizando um aparelho FTIR da *Shimadzu IRAffinity-1*, com as frequências de absorção expressas em número de ondas (cm<sup>-1</sup>). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando o R<sub>f</sub> como parâmetro de comparação, e reveladas em solução de KMnO<sub>4</sub>, vanilina alcóolica, revelador de Dragendorff ou revelador de 2,4-dinitrofenilhidrazina, bem como em câmara de ultravioleta. As purificações das reações foram realizadas por recristalizações e por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 60-200 e 200-400 mesh.

### Benzilazida (**93**) – (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>)



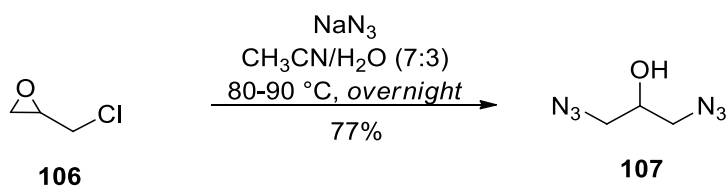
Em um balão reacional foram misturados acetona e água (3:1 - 67,5/22,5 mL) e em seguida foi solubilizada a azida de sódio (3,0448g; 46,8 mmol; 2,0 eq) após isso, foi adicionado o cloreto de benzila (2,8 mL; 24,33 mmol; 1,0 eq) e foi coberto



om papel alumínio e submetida a mistura reacional a agitação. Após 110 h, foi adicionada água destilada e foi extraída com três porções de acetato de etila de 15 mL. A fase orgânica combinada foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e foi removido o solvente sob pressão reduzida no rotaevaporador. Foi submetido o produto a purificação em cromatografia em coluna usando sílica gel flash como fase estacionária e uma mistura hexano: acetato de etila (4:1). As frações foram agrupadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida no rotaevaporador. Foi obtido um líquido transparente com apenas um *spot* com Rf 0,6 na placa de cromatografia de coluna delgada usando hexano: acetato de etila (1:1) como eluente com rendimento de 34%.

**IV (filme):** 2090 cm<sup>-1</sup>.

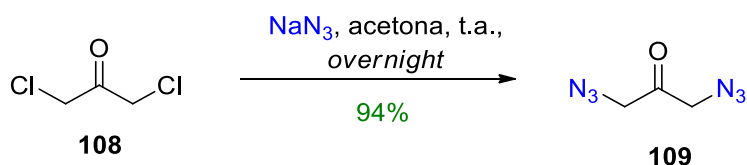
#### 1,3-diazidopropan-2-ol (107) – (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O)



A um balão reacional foram adicionadas epiclorigidina racêmica (**173**) (25,50 mmol; 2,00 mL; 1,0 eq) a uma mistura de acetonitrila e água (70:30 – 14,00/6,00 mL) e em seguida a azida de sódio (4,0219 g; 61,85 mmol; 2,4 eq). A mistura reacional foi submetida a agitação e aquecimento de 80-90 °C e foi deixada *overnight*. Ao fim da reação o solvente acetonitrila foi removido *via* pressão reduzida através do rotaevaporador e em seguida foi extraída a mistura com três porções de 15 mL de acetato de etila. A fase orgânica combinada e foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro então foi filtrada e levada ao rotaevaporador para remoção do acetato de etila e então foi submetida a cromatografia em coluna usando sílica gel flash como fase estacionária e uma mistura hexano: acetato de etila (1:1) como fase móvel. Por fim as frações iniciais foram agrupadas e o solvente foi removido através de pressão reduzida e o composto foi obtido como um líquido viscoso transparente e mostrou apenas uma mancha através de cromatografia em camada delgada usando acetato de etila como eluente com Rf de 0,8 com rendimento de 77%.

**IV (filme):** 3404  $\text{cm}^{-1}$ , 2085  $\text{cm}^{-1}$ .

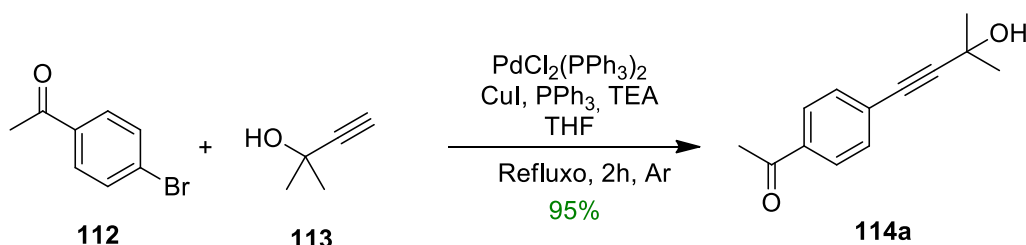
**1,3-diazidopropan-2-ona (109) – ( $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_6\text{O}$ )**



A um balão reacional foi adicionada a 1,3-dicloroacetona (3,91 mmol; 497,0 mg; 1,0 eq) e foi solubilizada em acetona (10 mL), em seguida foi adicionada a azida de sódio (8,1 mmol; 527,1 mg; 2,1 eq). A mistura reacional então foi submetida a agitação e deixada *overnight*, após isso, a mistura reacional foi filtrada em um sistema de filtração simples e a porção líquida foi levada ao rotaevaporador para que o solvente foi removido sob pressão reduzida. Por fim, foi obtido um líquido viscoso amarelado que apresentou apenas um *spot* na cromatografia em camada delgada com Rf 0,9 usando hexano: acetato de etila (1:1) como eluente com rendimento de 94%.

**IV (filme):** 2056  $\text{cm}^{-1}$ ; 1616  $\text{cm}^{-1}$ ; 1650  $\text{cm}^{-1}$ ;

**1-(4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-ino-1-il)fenil)etanona (114a) – ( $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ )**



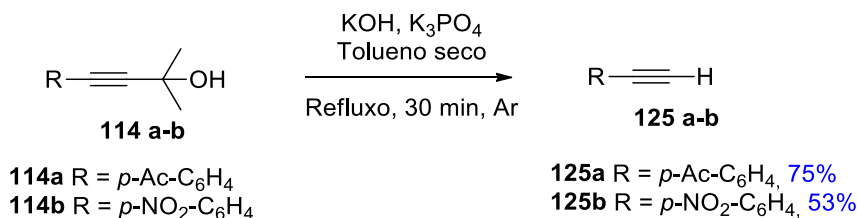
O sistema foi flambado usando fluxo de argônio por 10 minutos, em seguida foi adicionada a 4'-bromoacetofenona **112** (2,20 g; 11,07 mmol; 1,0 eq) o  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (157,7 mg; 0,225 mmol; 0,02 eq), a trifenilfosfina (151,2 mg; 0,576 mmol; 0,05 eq), o iodeto cuproso (43,7 mg; 0,229 mmol; 0,02 eq) e a trietilamina (4,48 g; 6,5 mL; 44,28 mmol; 4,0 eq) e THF seco (28 mL) e foi deixada a mistura agitando a 50 °C. Após um tempo foi adicionado o mebinol **113** (2,2 mL; 1,86 g; 22,14 mmol; 2,0 eq) solubilizado em 2,0 mL de THF seco gotejando em um fluxo de uma gota a cada cinco segundos e foi submetida a reação a temperatura de refluxo com o sistema coberto com papel alumínio. Após duas horas o solvente foi removido no rotaevaporador e o sólido obtido foi purificado por cromatografia

em coluna usando sílica flash como fase estacionária e uma mistura de hexano:acetato de etila (1:1) como eluente e foi obtido o produto como um sólido laranja com 95% de rendimento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,88 (*m*, 2H); 7,48 (*m*, 2H); 2,59 (*s*, 3H); 2,35 (*s*, 1H) e 1,63 (*s*, 6H).

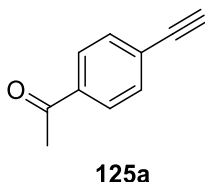
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  197,4; 136,2; 131,7; 128,2; 127,7; 97,1; 81,4; 65,6; 31,3 e 26,6 ppm.

### Procedimento geral para as reações de descarbonilação de alcinos

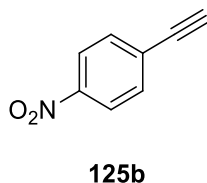


O sistema foi flambado usando um fluxo de argônio por 10 minutos, em seguida foi adicionado o KOH (48,58 mg; 8,24 mmol; 1,5 eq), o  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,17 g; 5,49 mmol; 1,0 eq) e 10 mL de tolueno anidro. Foi adicionado em seguida o alcino protegido (5,49 mmol; 1,0 eq.) solubilizado em 4,0 mL de tolueno anidro. O sistema foi então coberto e submetido ao banho de aquecimento (pré-aquecido) por 30 minutos. Ao fim da reação a mistura reacional foi lavada com solução de HCl 5% (3x10 mL) e água destilada (3x10 mL), a fase orgânica foi seca usando  $\text{MgSO}_4$  e o solvente foi evaporado no rotaevaporador.

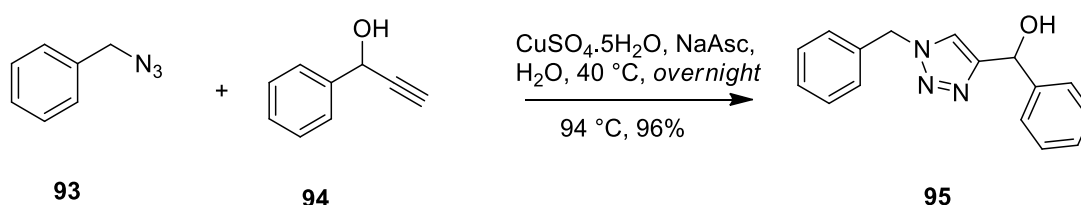
### 1-(4-etinilfenil)etanona (125a) – ( $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}$ )



**IV (KBr):** 3218 e 2102  $\text{cm}^{-1}$

**1-etinil-4-nitrobenzeno (125b) – (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>)**

**IV (KBr):** 3251 cm<sup>-1</sup> e 2106 cm<sup>-1</sup>.

**(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)(fenil)metanol (95) – (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O)**

A um balão reacional foram adicionadas a benzilazida **93** (214,0 mg; 1,61 mmol; 1,0 eq) e o alcino **94** (249,5 mg; 1,88 mmol; 1,2 eq), em seguida foi dissolvido o ascorbato de sódio (17,1 mg; 0,0863 mmol; 0,05 eq) e adicionado a mistura reacional e por fim foi acrescentado o sulfato cúprico penta hidratado (12,0 mg; 0,0483 mmol; 0,03 eq). Foi então submetida a mistura a agitação e aquecimento de 40 °C e deixado no período da noite. No dia posterior a mistura reacional foi diluída com água destilada gelada e filtrada em um sistema de filtração a vácuo lavando com o sólido com água gelada. Foi obtido um sólido branco, com 96% de rendimento e apenas um *spot* com Rf 0,5 na cromatografia em camada fina usando acetato de etila como eluente.

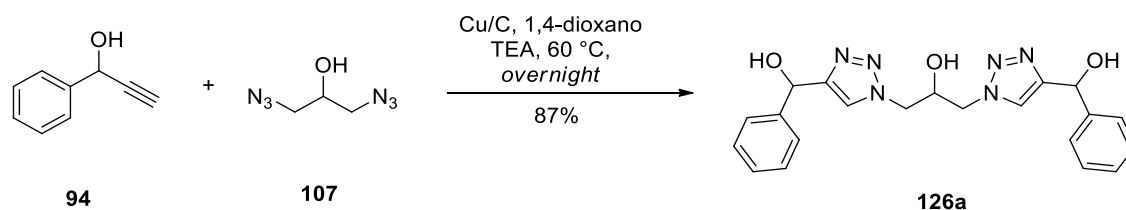
**Ponto de fusão:** 125,5 – 128,3 °C

**IV (KBr):** 3165 e 3088 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.51 (s, 1H); 7,30 – 7,50 (m, 10H); 6.08 (d, J= 3,0 Hz, 1H); 5.55 (s, 2H) e 2.93 ppm (d, J= 3,0 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151,7; 141,9; 134,4; 129,0; 128,7; 128,5; 128,0; 127,9; 126,4; 121,0; 69,1; 54,2 ppm.

**(1,1'-(2-hidróxipropano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(fenilmetanol) (126a) – (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)**



A um balão reacional foram adicionados o 1,3-diazidopropan-2-ol (**107**) (158,0 mg; 1,12 mmol; 1,0 eq), o catalisador de Cu/C (100 mg) e em seguida foi adicionado 2,0 mL do 1,4-dioxano lavando as paredes do balão, depois, foi adicionada a trietilamina (330  $\mu$ L; 2,40 mmol; 2,1 eq) com o auxílio de uma micro seringa após isso foi adicionado o 1-fenilprop-2-in-1-ol (**94**) (332,8 mg; 2,5 mmol; 2,2 eq) e foi adicionado mais 2,0 mL de 1,4-dioxano lavando as paredes do balão. Foi submetida a mistura reacional a agitação e aquecimento de 60 °C e foi deixada *overnight*. A mistura reacional então foi purificada através de uma coluna de Celite® e após isso foi levada ao rotaevaporador para remoção do solvente sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna usando sílica gel flash como fase estacionária. Foi usada a mistura de hexano: acetato de etila (1:1) e em seguida etanol absoluto. As frações finais foram agrupadas e o solvente foi removido através de pressão reduzida no rotaevaporador. Foi obtido um sólido levemente amarelado com apenas um *spot* com R<sub>f</sub> 0,5 na cromatografia em camada delgada usando acetato de etila: metanol (9:1) como eluente.

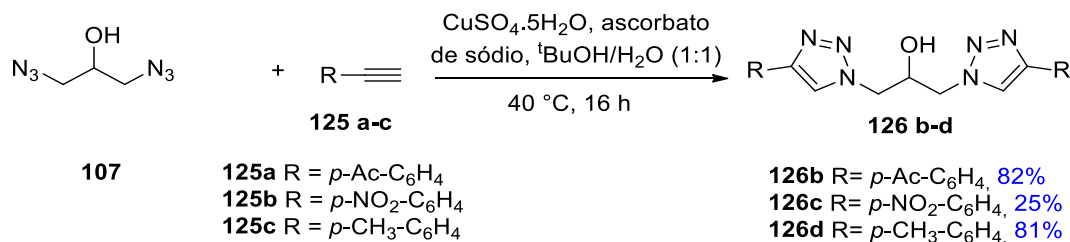
**Ponto de fusão:** 25-28 °C

**IV (KBr):** 3144 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  7,81 (s, 2H); 7,40 – 7,37 (m, 4H); 7,38 – 7,32 (m, 4H); 7,24 – 7,19 (m, 2H); 5,96 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H); 5,78 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H); 5,62 (s, 1H); 4,40 (m, 2H); 4,24 (m, 3H).

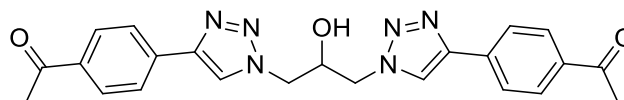
**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  151,3; 144,1; 128,1; 126,5; 122,9; 68,0 e 52,9 ppm.

**Procedimento para a síntese do bistriazol utilizando sulfato cuproso penta hidratado (CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O)**



A um bal\c3o reacional foram adicionados o 1,3-diazidopropan-2-ol (**107**) (90,8 mg; 0,639 mmol; 1,0 eq) e o alcino terminal (2,15 mmol; 3,0 eq), em seguida foi adicionada uma mistura de \c3lcool terc-but\c3lico e \c3gua (1:1 – 2,00/2,00 mL), adicionou-se o ascorbato de s\c3dio (8,0 mg; 0,040mmol; 0,06 eq) e sulfato c\c3prico penta hidratado (4,8 mg; 0,02 mmol; 0,03 eq) foi submetida a mistura reacional a agita\c3o, sob aquecimento de 40 °C e foi deixado *overnight*. Ap\c3s esse per\c3odo, foi resfriada a mistura em banho de gelo e foi adicionada \c3gua destilada gelada.

**1,1'-((1,1'-(2-hidr\c3oxipropano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(4,1-fenileno))dietanona (**126b**) – (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)**



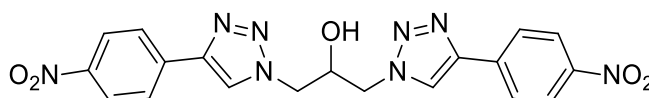
**126b**

Foi obtido o produto com rendimento de 82%

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>):** δ 8,67 (s, 2H); 8,04 – 7,97 (m, 8H); 5,88 (s, 1H); 4,68 – 4,65 (m, 2H); 4,43 – 4,46 (m, 3H); 2,58 (s, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO d<sub>6</sub>):** δ 198,0; 145,7; 136,3; 135,5; 129,5; 125,6; 124,2; 68,7; 53,8; 27,1.

**1,3-bis(4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (**126c**) – (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>)**



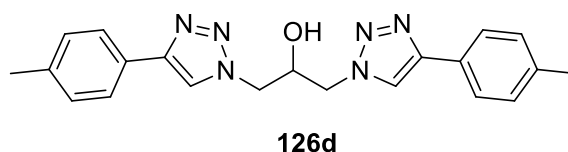
**126c**

Foi obtido o produto com rendimento de 25 %

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO  $d^6$ ):**  $\delta$  8,80 (s, 2H); 8,31 – 8,28 (m, 4H); 8,13 – 8,10 (m, 4H); 5,84 (s, 1H); 4,70 – 4,66 (m, 2H); 4,47 – 4,43 (m, 3H)

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO  $d^6$ ):**  $\delta$  147,0; 144,7; 137,7; 126,4; 125,1; 124,9; 68,6; 53,9 ppm.

**1,3-bis(4-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (126d) – ( $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ )**



O produto foi obtido como um sólido branco com 81% de rendimento.

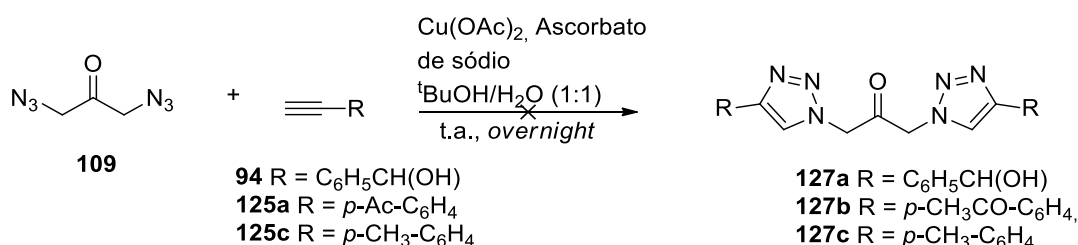
**Ponto de fusão:** 250-253 °C

**IV (KBr):** 3105,39  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO  $d^6$ ):**  $\delta$  8,49 (s, 2H); 7,75 – 7,73 (m, 4H); 7,26 – 7,23 (m, 4H); 5,79 (s, 1H); 4,62 – 4,59 (m, 2H); 4,41 – 4,38 (m, 3H) e 2,32 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO  $d^6$ ):**  $\delta$  146,2; 137,1; 129,5; 128,1; 125,1; 122,1; 68,3; 53,2; 20,8.

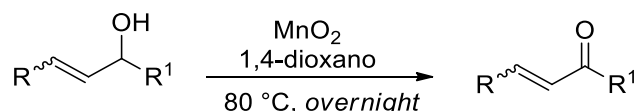
**Procedimento geral para a síntese dos bistriazóis carbonilados usando acetato cúprico mono hidratado ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )**



A um balão reacional foram adicionadas a 1,3-diazidopropan-2-ona (**109**) (141,2 mg; 1,0 mmol; 1,0 eq) e em seguida o alcino (3,0 mmol; 3,0 eq), foi misturado o álcool terc-butílico e água (1:1 – 2,00/2,00 mL) e foi dissolvido o ascorbato de sódio (0,5 mmol; 0,5 eq) então adicionado à mistura reacional, por fim foi

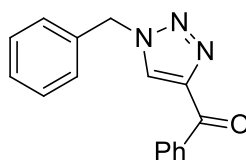
acrescentado o acetato cuproso mono hidratado (0,3 mmol; 0,3 eq) foi submetida a mistura a agitação, aquecimento de 40 °C e foi então deixado *overnight*. Após esse período, foi adicionada água destilada gelada à mistura e foi filtrado o sólido.

### Procedimento geral para oxidação de hidroxila alílica



Foi flambado o balão com o dióxido de manganês (20,2 mmol; 20,2 eq) e em seguida foi adicionado o bistriazol (1,0 mmol; 1,0 eq) solubilizado em 1,4-dioxano (4,00 mL). A mistura reacional foi submetida a aquecimento de 80 °C, agitação e foi deixada *overnight*. Após isso, a mistura reacional foi passada em coluna de Celite® e o produto foi levado ao rotaevaporador para remoção do solvente sob pressão reduzida.

### (1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)(fenil)metanona (**99**) – (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O)



**99**

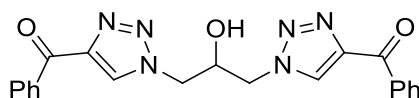
Foi obtido o produto com rendimento de 63%.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** - δ 8,34 (*d*, *J*=7,36 Hz, 2H); 8,09 (*s*, 1H); 7,56 – 7,18 (*m*, 11H); 5,53 ppm (*s*, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** – δ 185,6; 148,3; 136,4; 133,6; 133,2; 130,6; 129,3; 129,1; 128,4; 128,2; 54,4 ppm.

### (1,1'-(2-hidróxipropano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(fenilmetanona) (**130**) – (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)





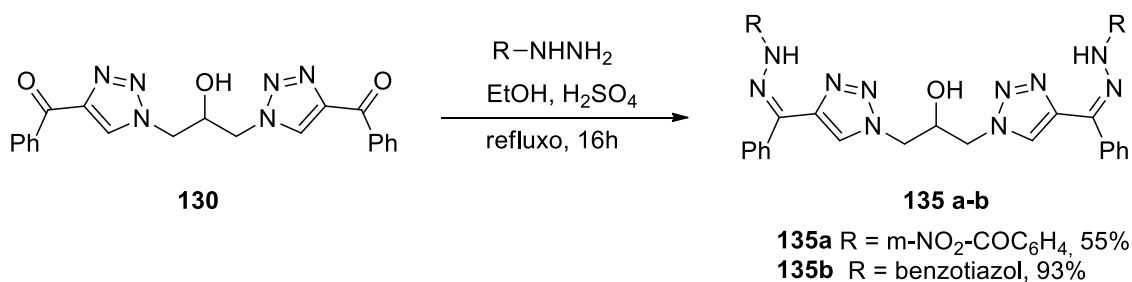
130

Foi obtido um óleo marrom com rendimento de 87%.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO –  $d^6$ )** -  $\delta$  8,83 (s, 2H); 8,22 (d,  $J = 7,4$  Hz, 4H); 7,68 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H); 7,57 (t,  $J = 7,4$  Hz); 5,80 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H); 4,75 – 4,71 (m, 2H); 4,52 – 4,49 ppm (m, 3H).

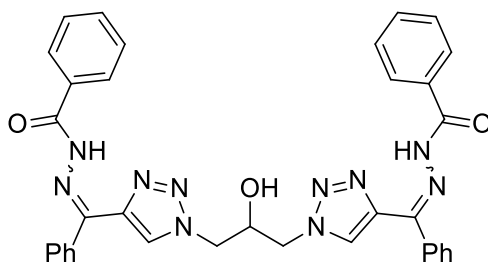
**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO –  $d^6$ )** –  $\delta$  185,2; 146,3; 136,7; 133,3; 131,1; 129,9; 128,6; 67,9; 53,3 ppm.

### Procedimento geral para síntese das hidrazonas



A um balão foi adicionado o bistriazol dicarbonilado **130** (100 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), a hidrazina (0,62 mmol, 2,5 eq) e o ácido sulfúrico na forma de solução alcoólica recém preparada 0,5 mol L<sup>-1</sup> (0,05 mmol, 0,1 mL) e por fim o etanol absoluto (0,9 mL). A mistura reacional foi submetida ao refluxo e agitação *overnight* e no dia posterior foi removido o aquecimento e foi deixada a mistura reacional em descanso. O precipitado formado foi filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

**N',N'''-((1,1'-(2-hidróxipropano-1,3-diil)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(fenilmetanililideno))di(benzohidrazona) (135a)** – (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>)



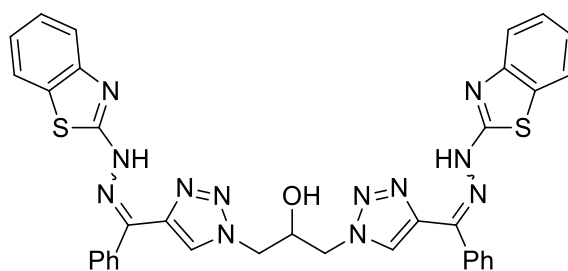
135a

Foi obtido o produto com rendimento de 55%

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )** -  $\delta$  13,77 (s, 2H); 8,63 – 7,53 (m, 18H); 5,79 (s, 1H); 4,80 – 4,56 (m, 5H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )** –  $\delta$  160,9; 148,1; 142,7; 141,6; 136,6; 134,6; 133,2; 130,9; 129,8; 128,6; 128,4; 122,0; 67,9; 53,5 ppm.

**1,3-bis(4-((2-(benzo[d]tiazol-2-il)hidrazono)(fenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (135b)** – ( $C_{35}H_{28}N_{12}OS_2$ )



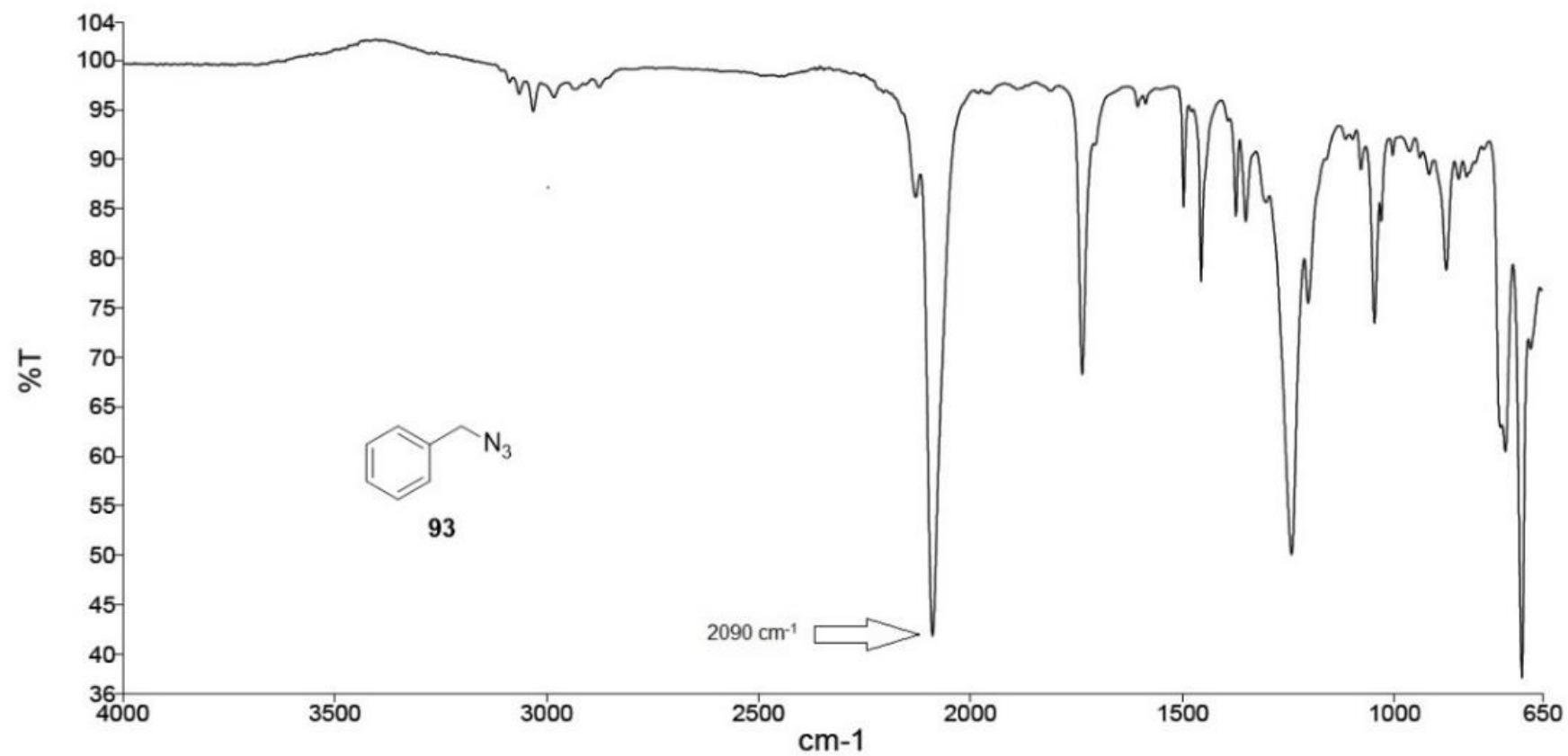
135b

Foi obtido o produto com rendimento de 93%

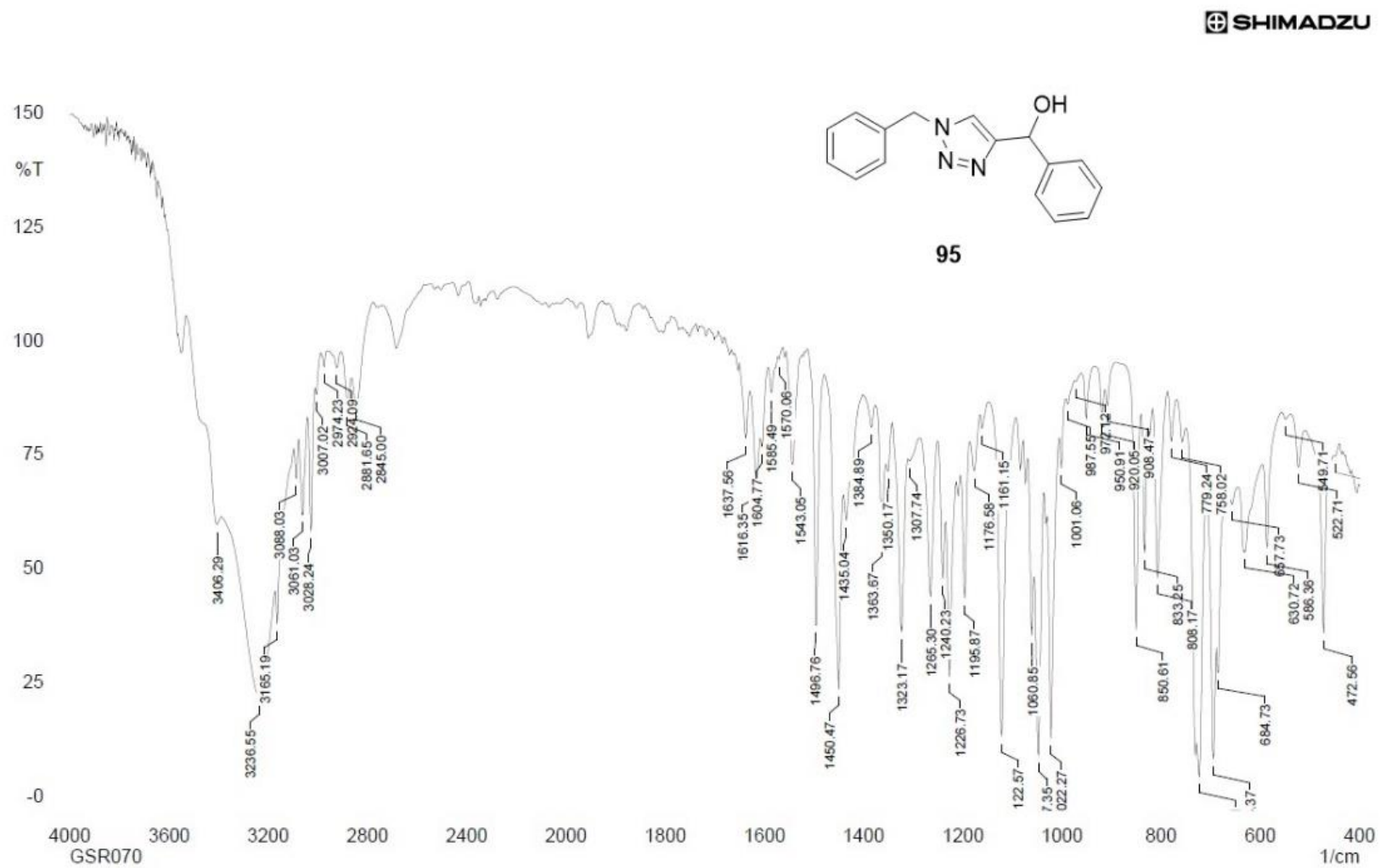
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )** –  $\delta$  8,65 (s, 2H); 8,33 (s, 2H); 7,72 – 6,99 (m, 18 H); 5,80 (s, 1H); 4,78 – 4,47 ppm (m, 5H).

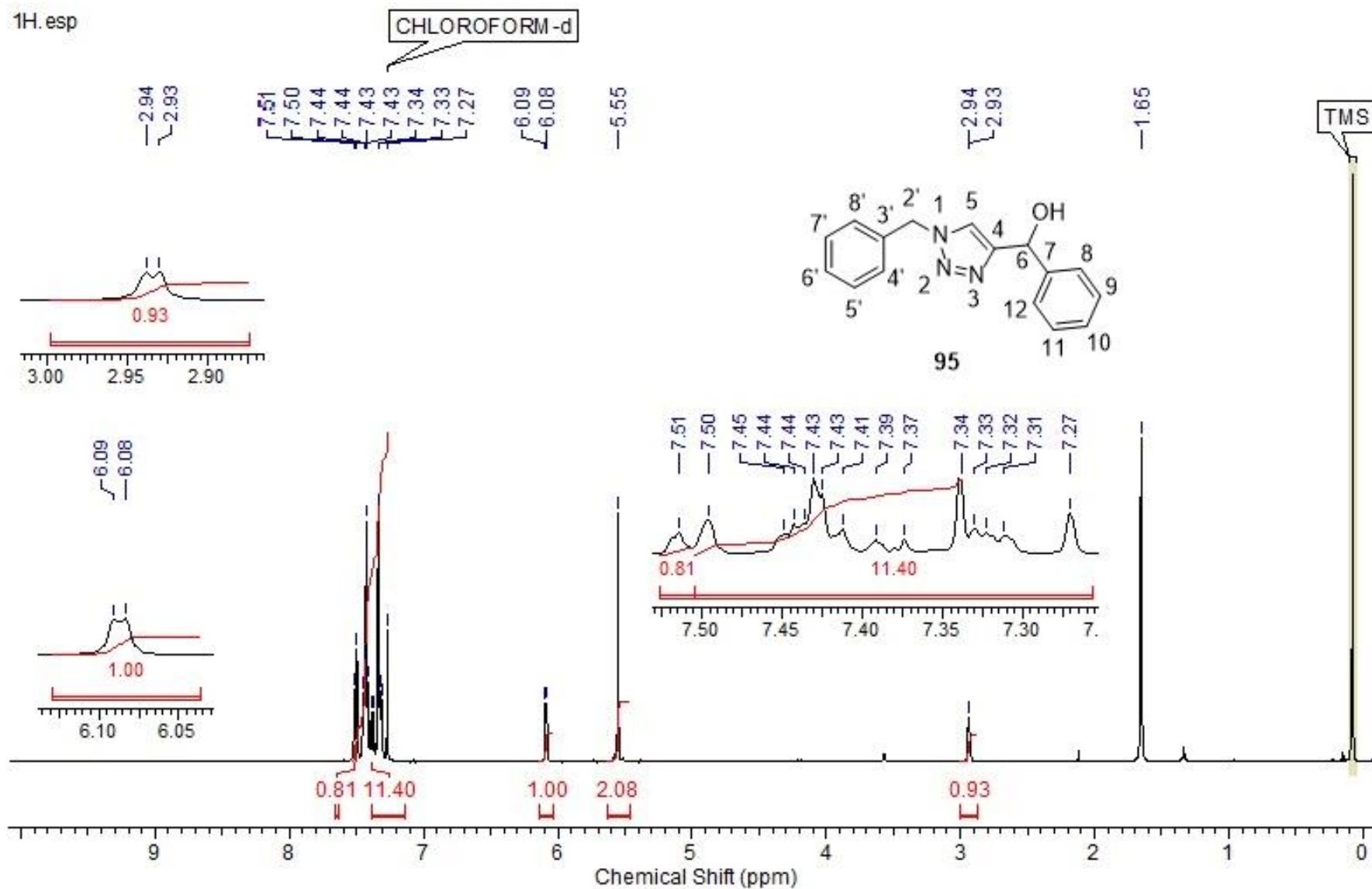
**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )** –  $\delta$  167,8; 167,7; 146,4; 140,3; 137,0; 134,5; 129,4; 129,1; 128,3; 128,2; 127,9; 126,2; 122,0; 121,4; 68,2 e 53,5 ppm.

## **ESPECTROS**



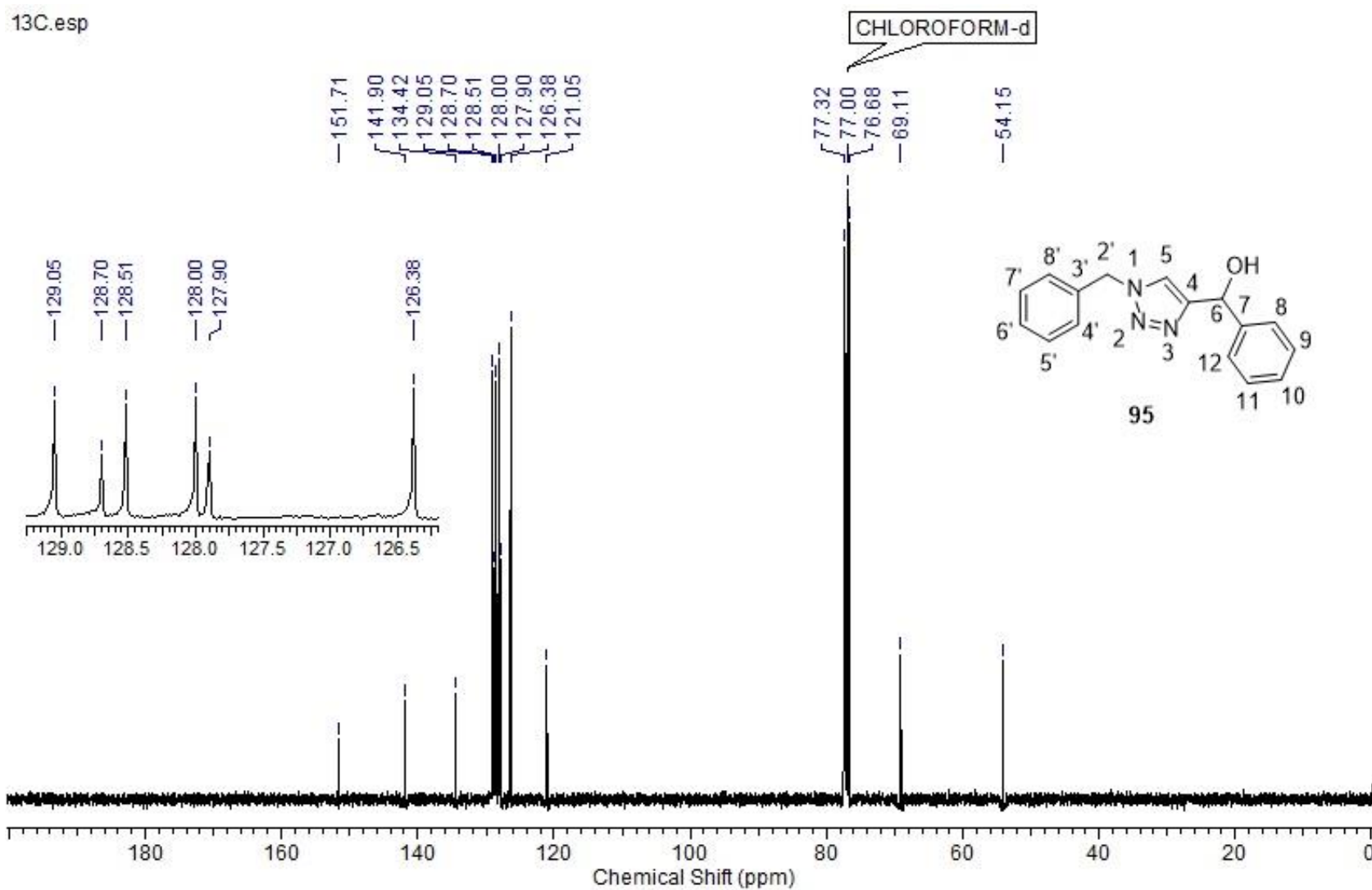
Espectro no IV da benzilazida **93** (filme).

Espectro no IV do triazol **95** (KBr).

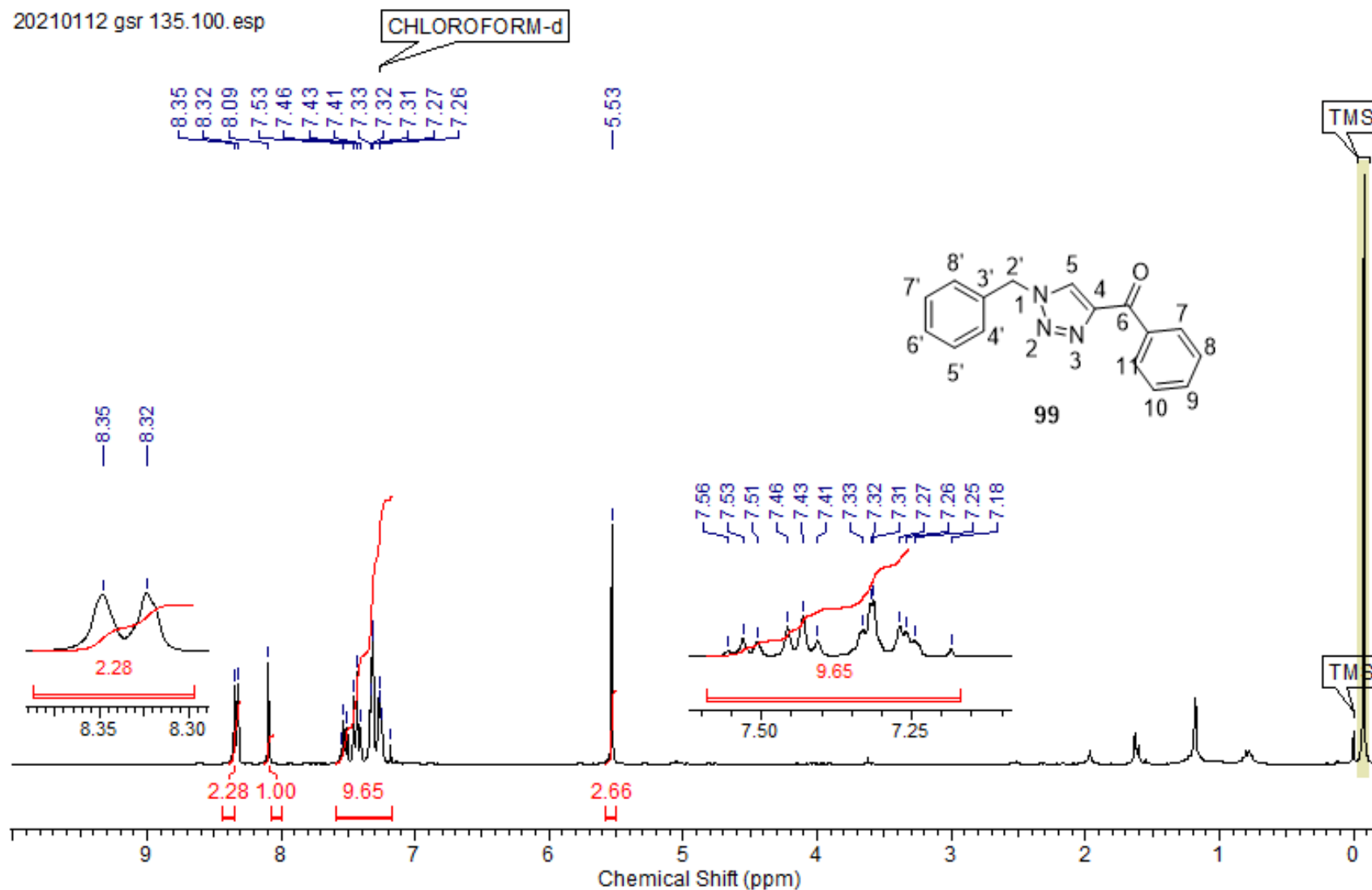


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do triazol **95** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

13C.esp



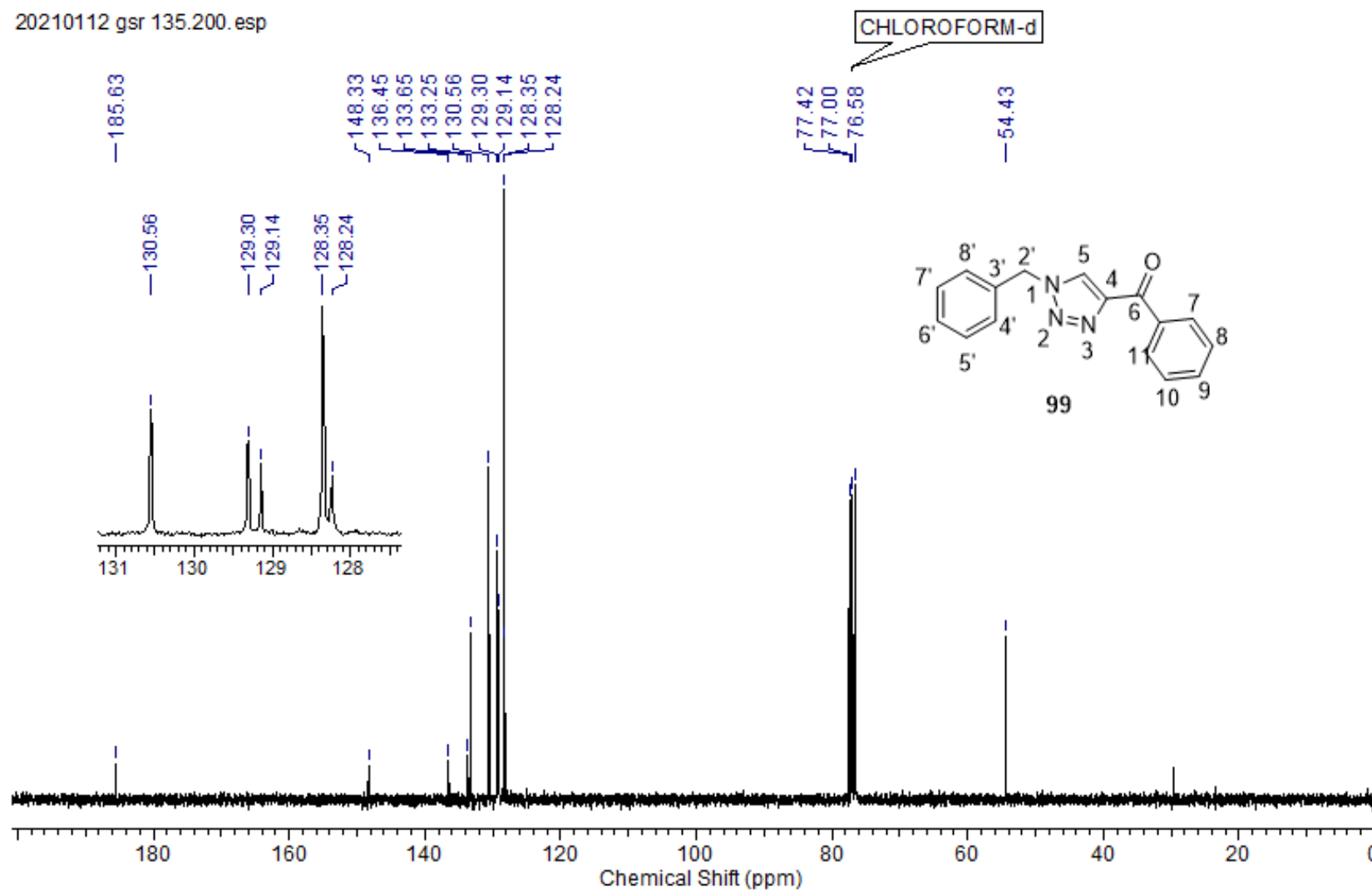
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do triazol **95** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



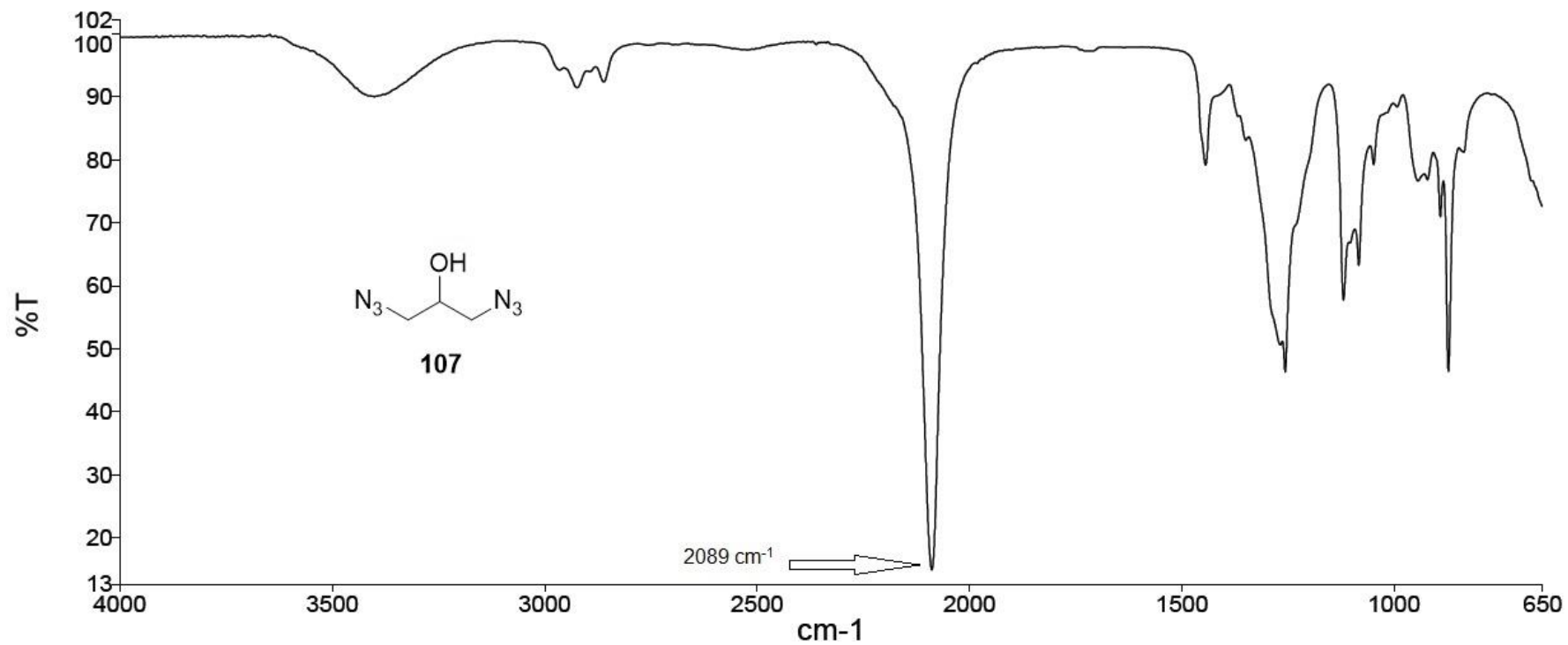
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do triazol carbonilado **99** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



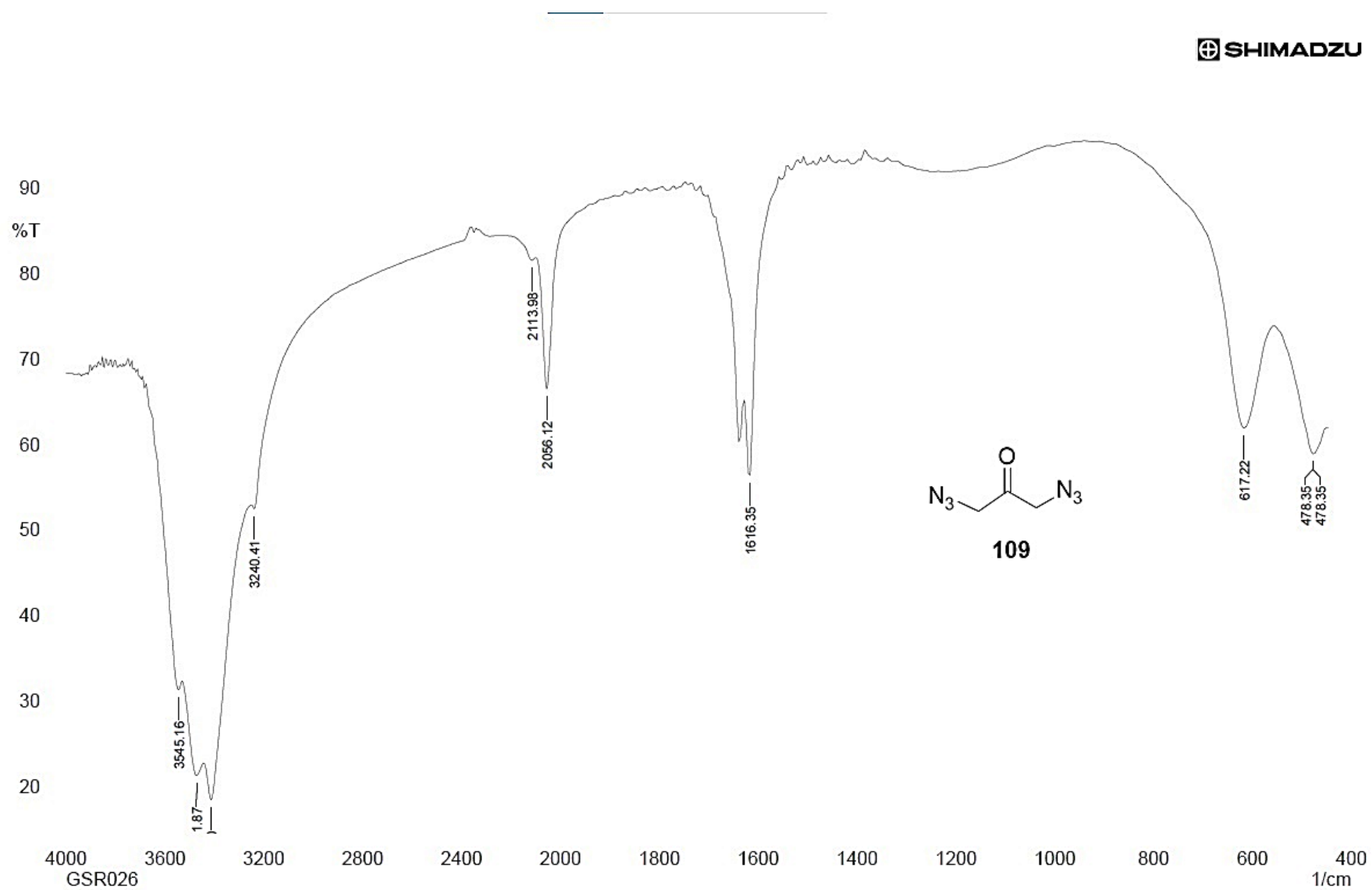
20210112 gsr 135.200. esp



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do triazol carbonilado **99** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

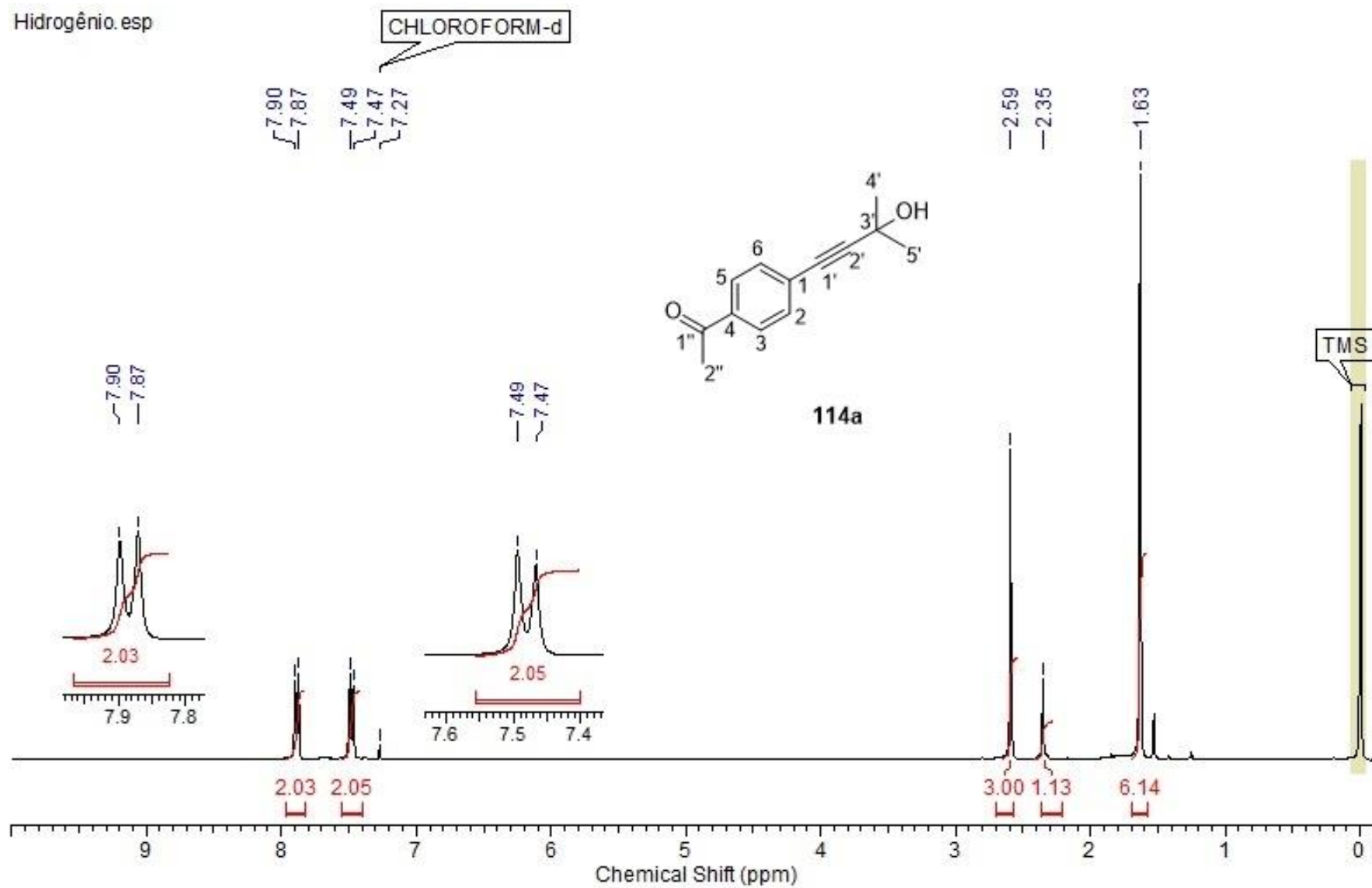


Espectro no IV do 1,3-diazidopropan-2-ol (**107**) (filme).

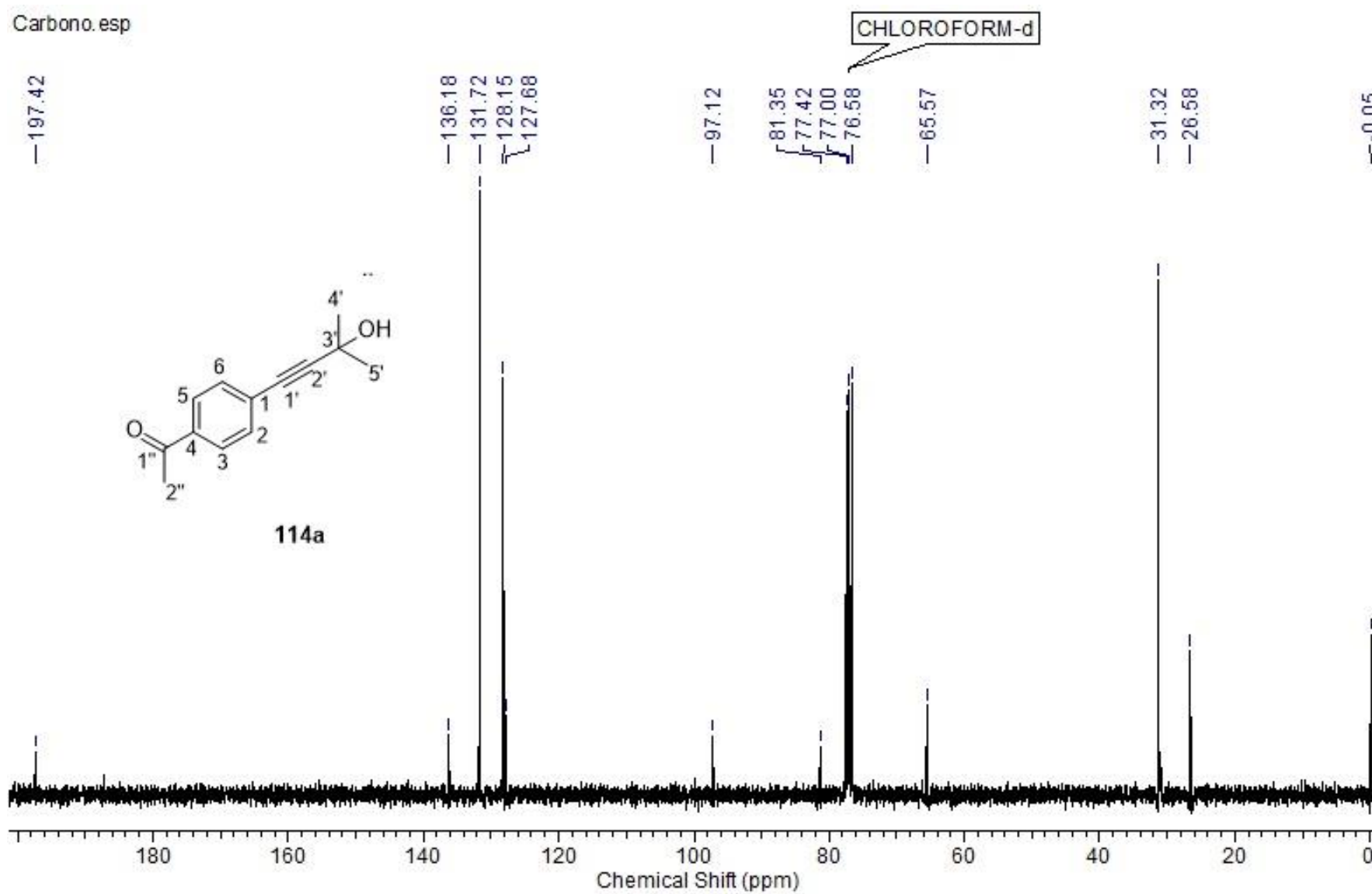


Espectro no IV da 1,3-diazidopropan-2-ona (**109**) (filme).

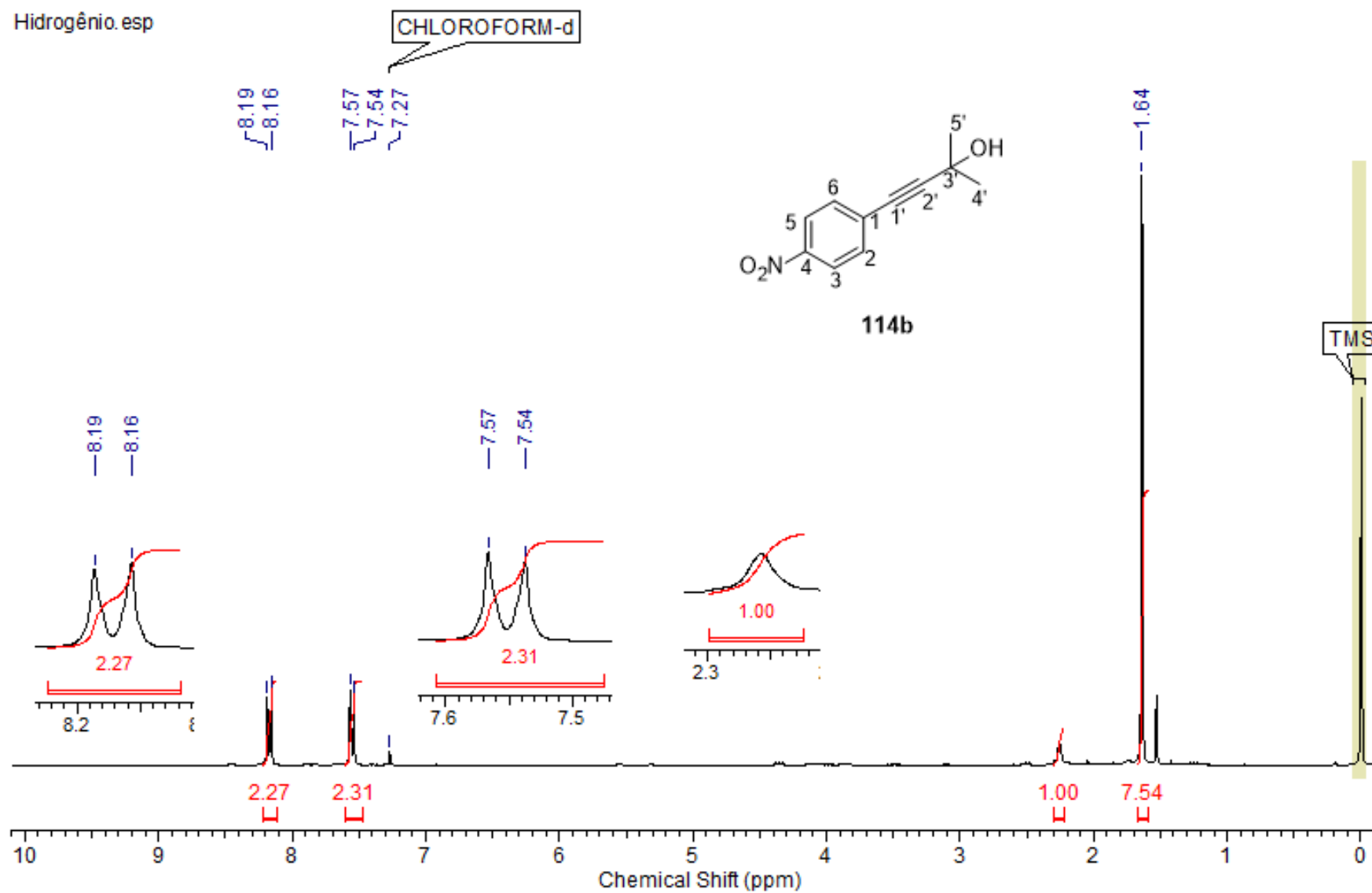
Hidrogênio. esp

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do alcino **114a** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

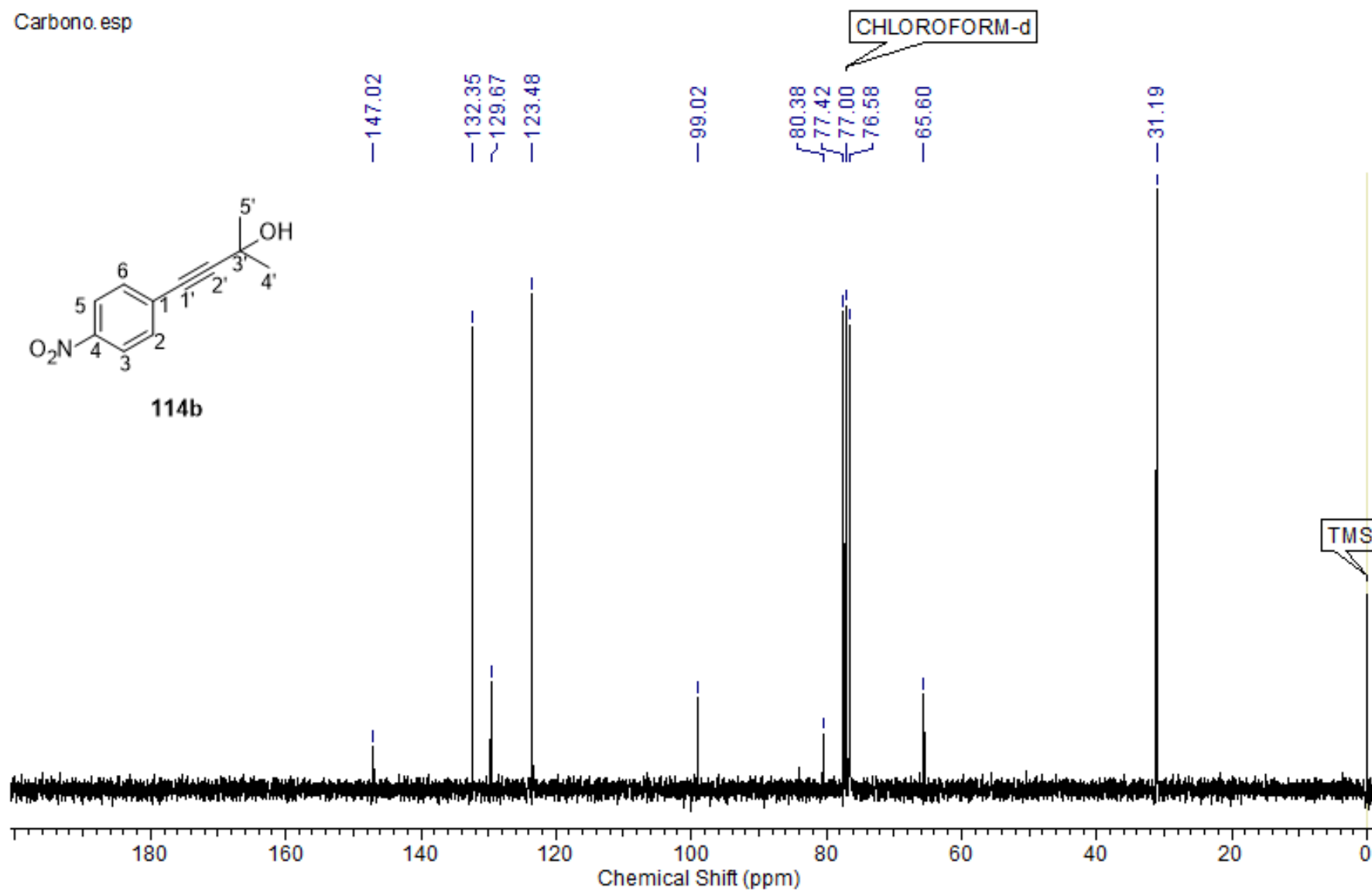
Carbono. esp

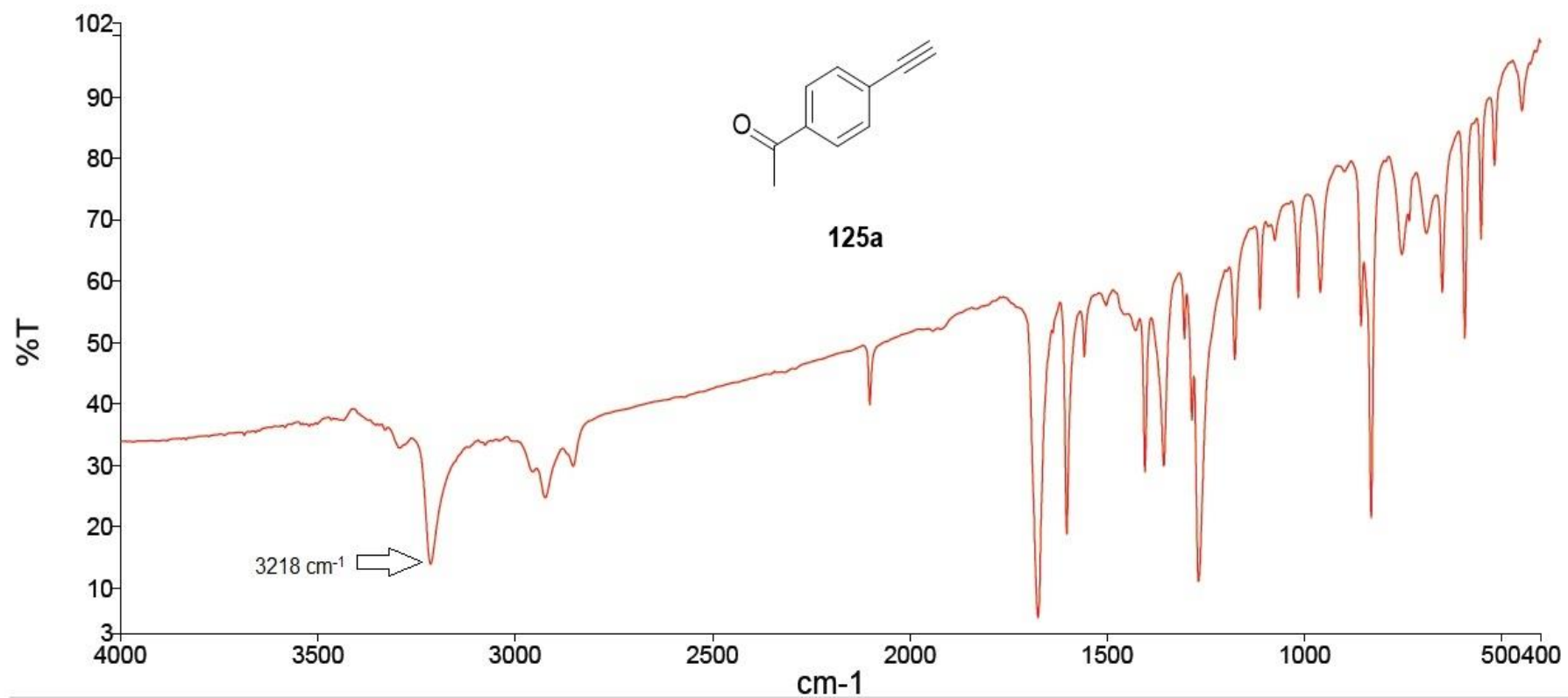
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do alcino **114a** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Hidrogênio. esp

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do alcino **114b** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Carbono. esp

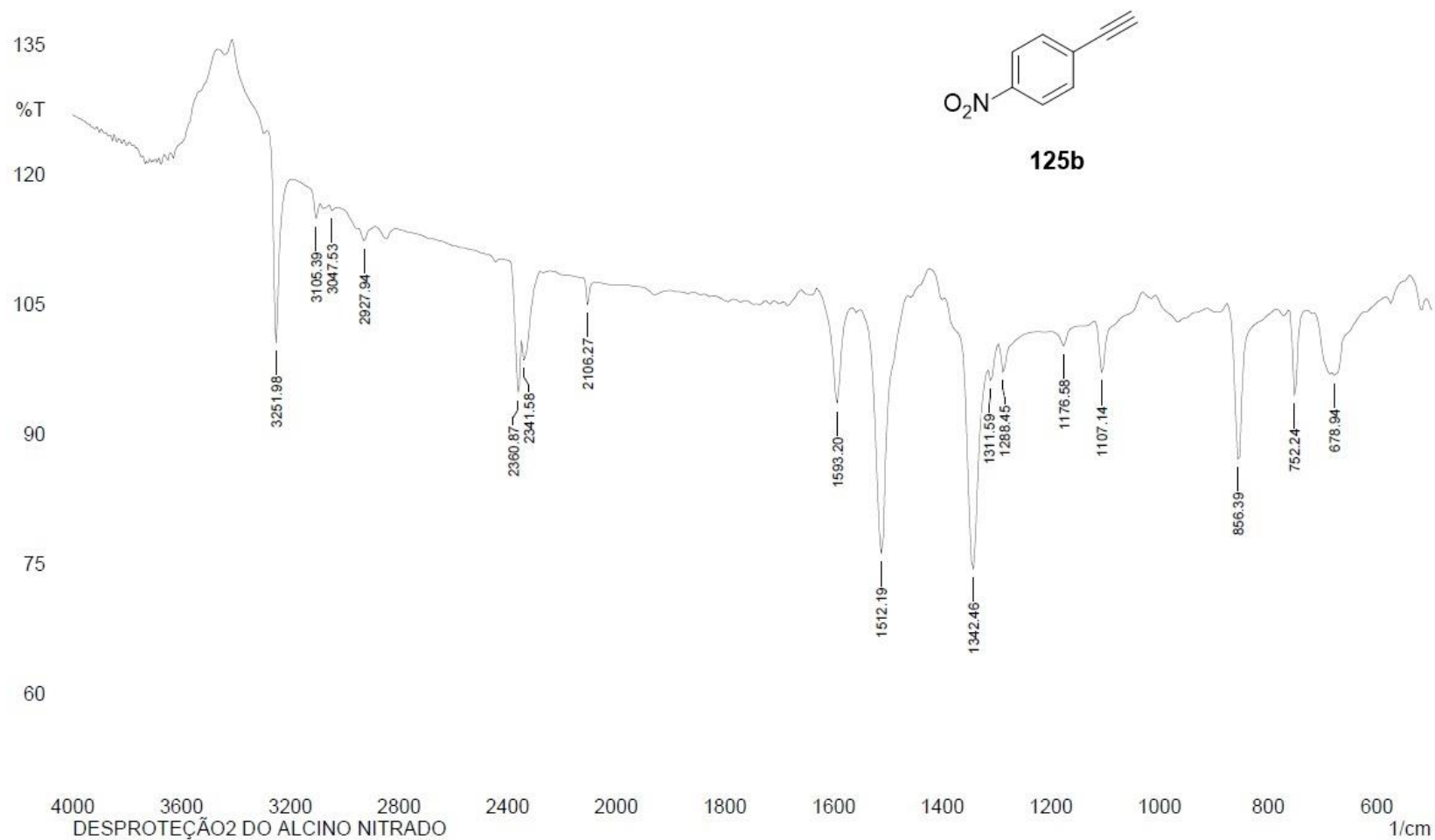
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do alcino **114b** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

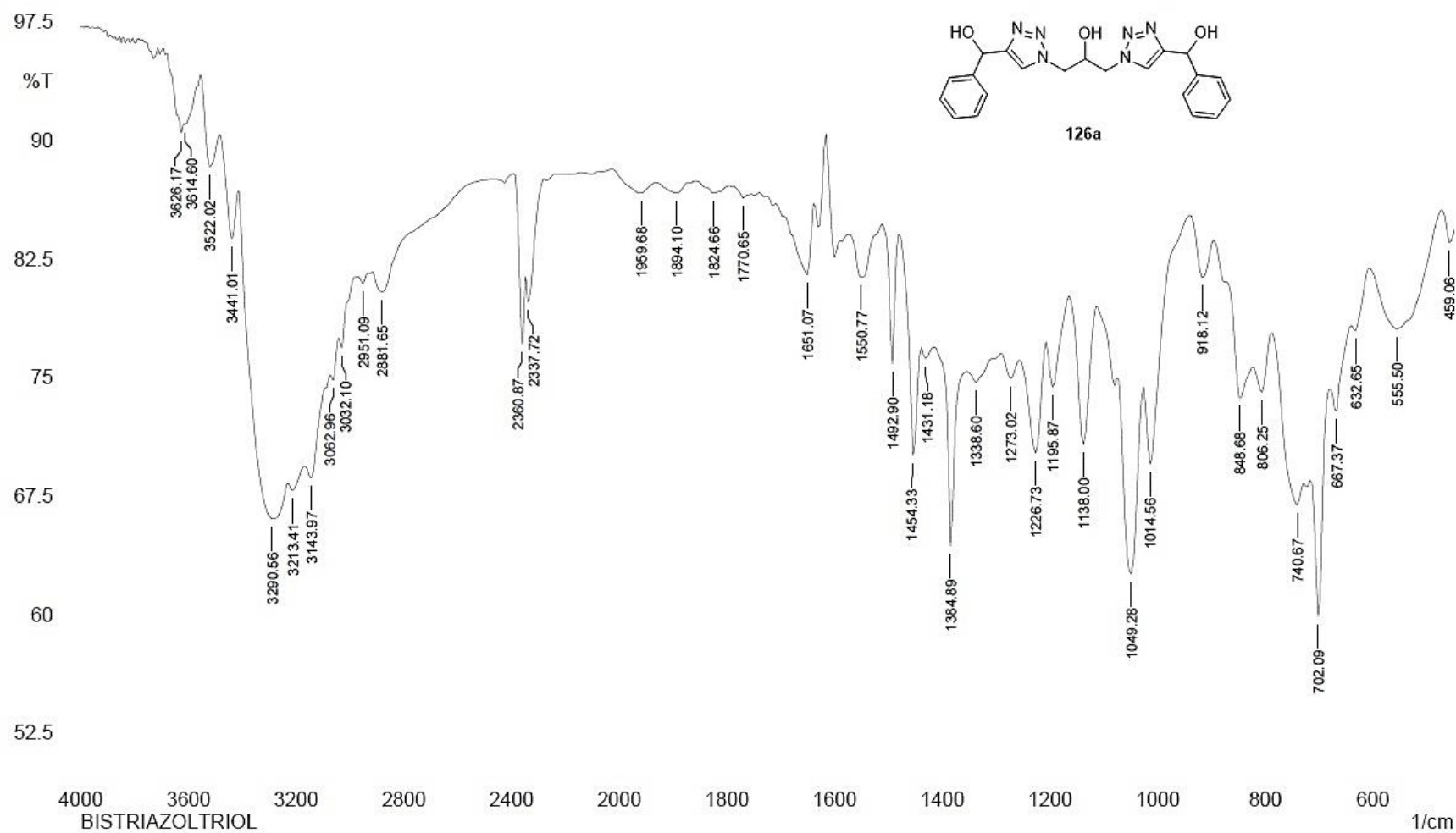


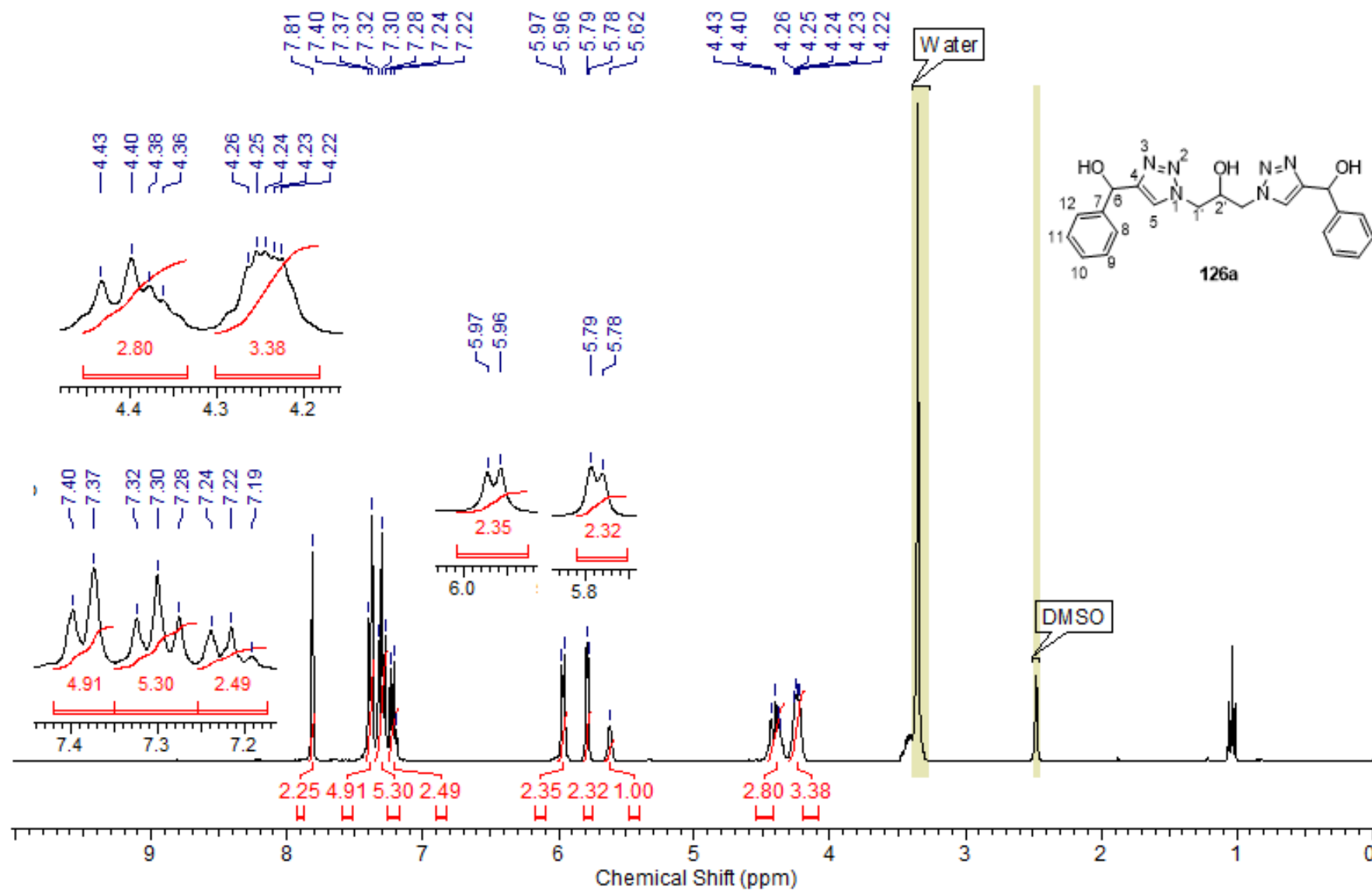
Espectro no IV do alcino terminal **125a** (KBr).



SHIMADZU

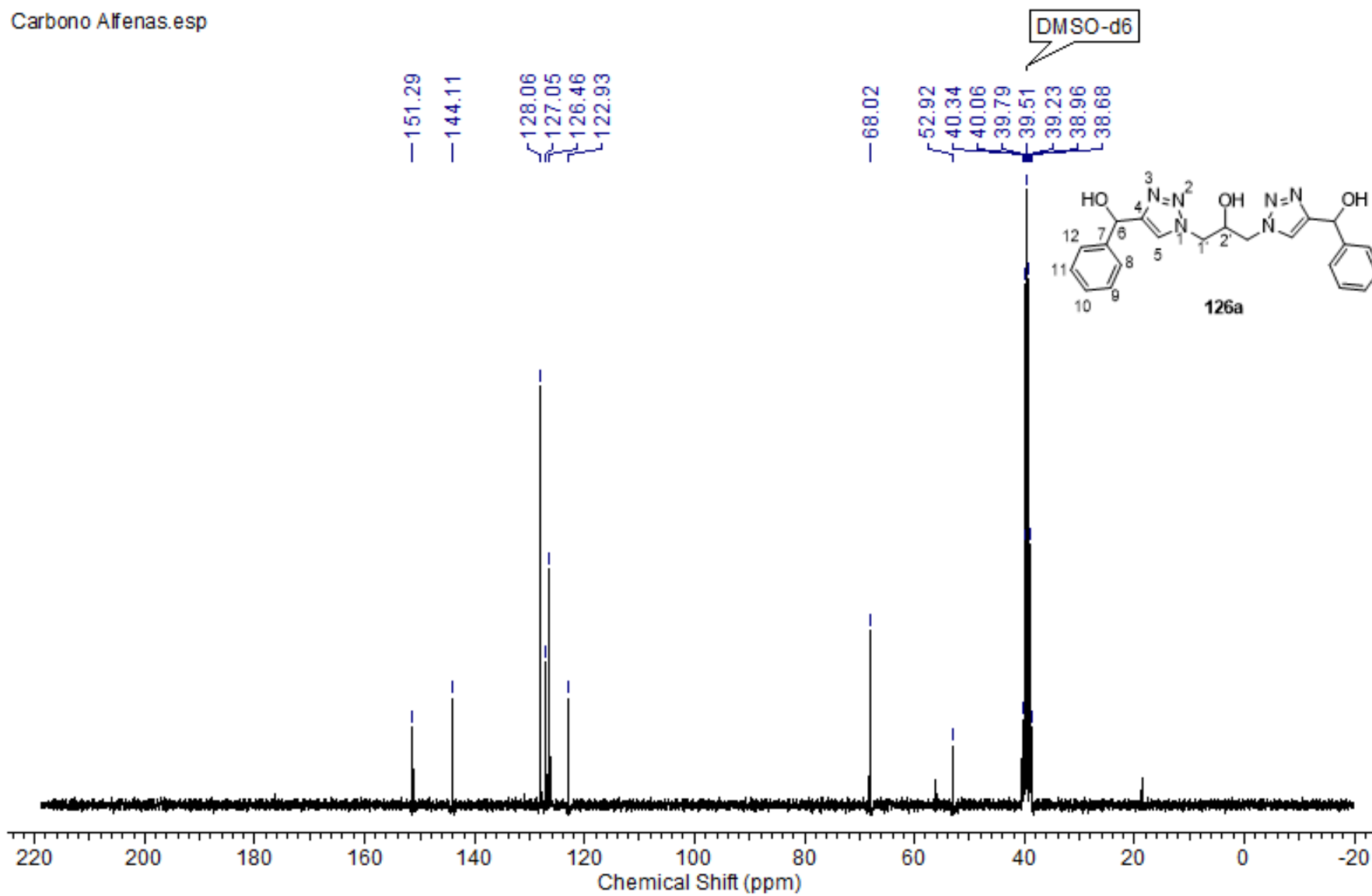
Espectro no IV do alcino terminal **125b** (KBr).

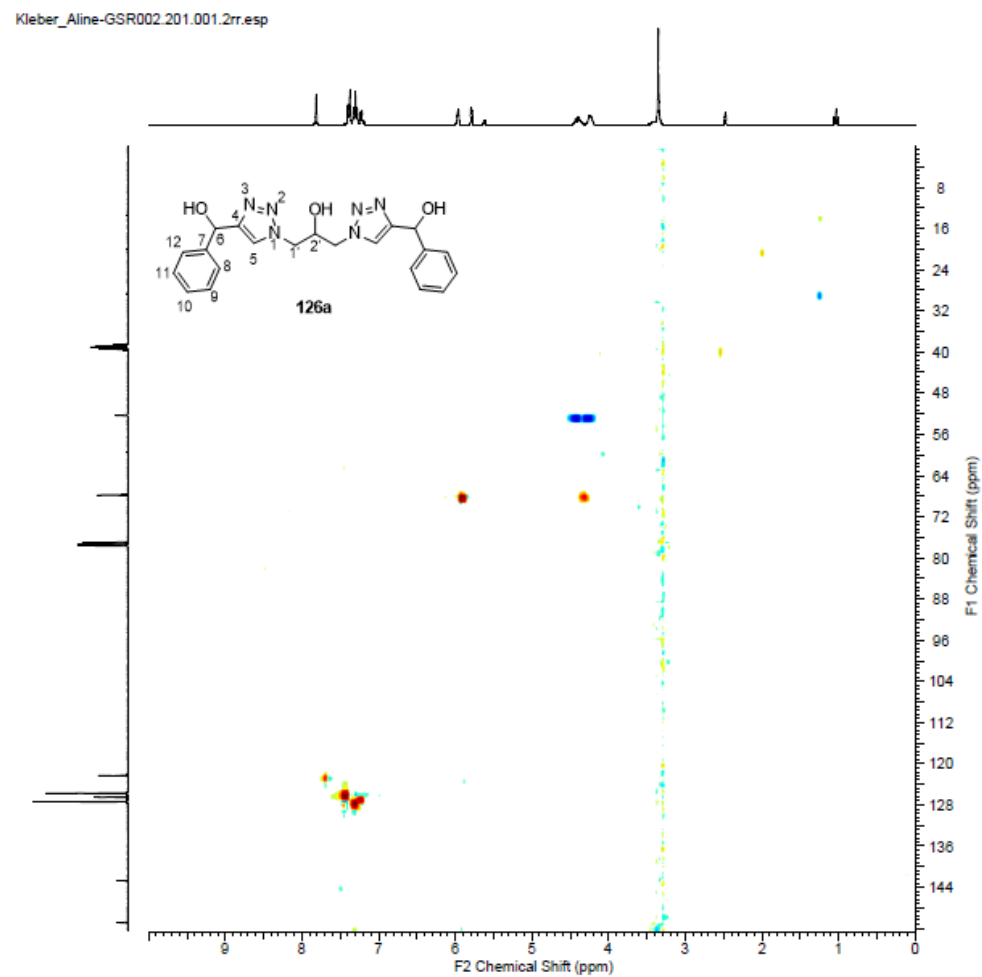
Espectro no IV do bistriazol **126a** (KBr).



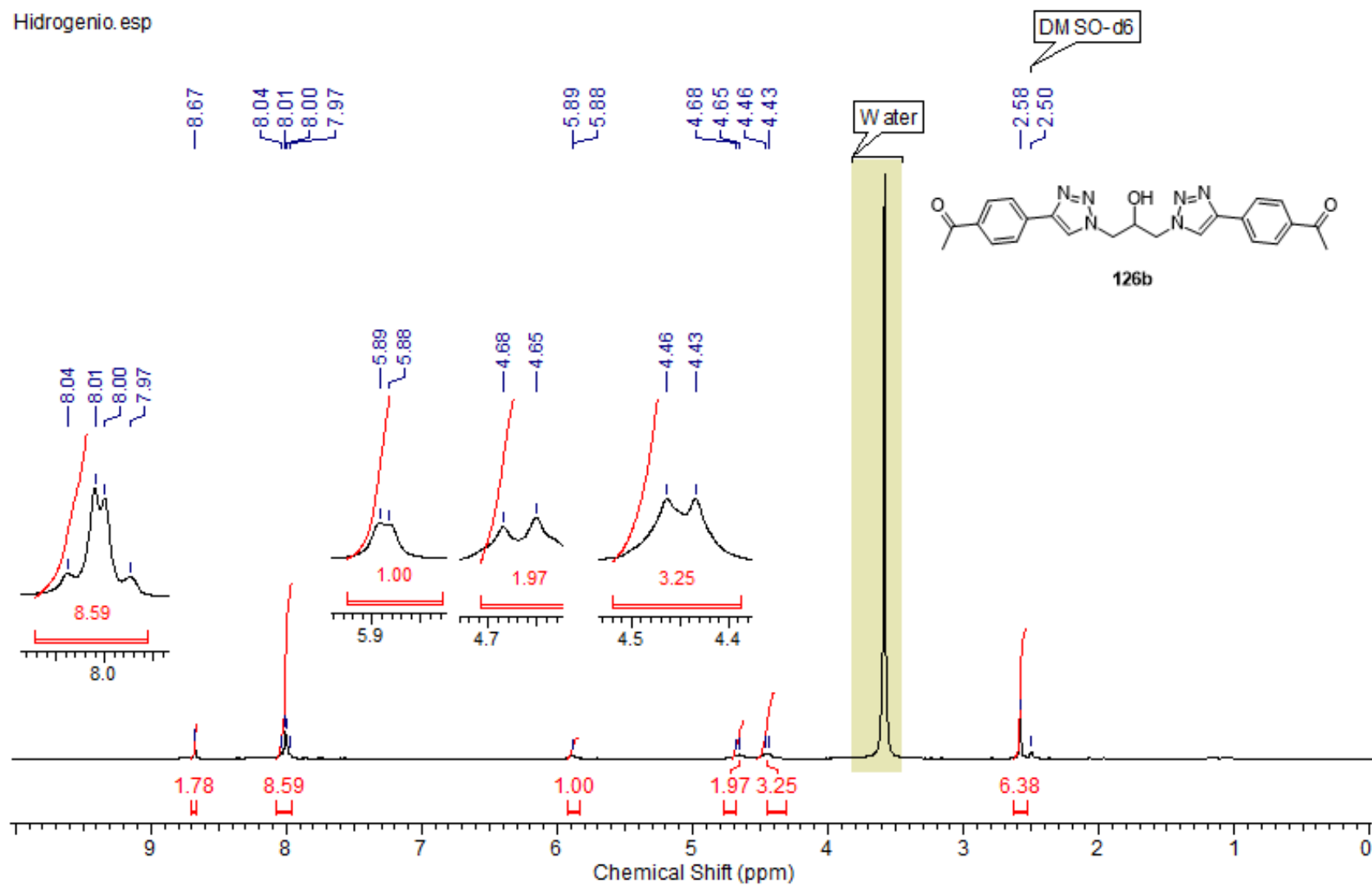
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bistriazol **126a** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

Carbono Alfenas.esp

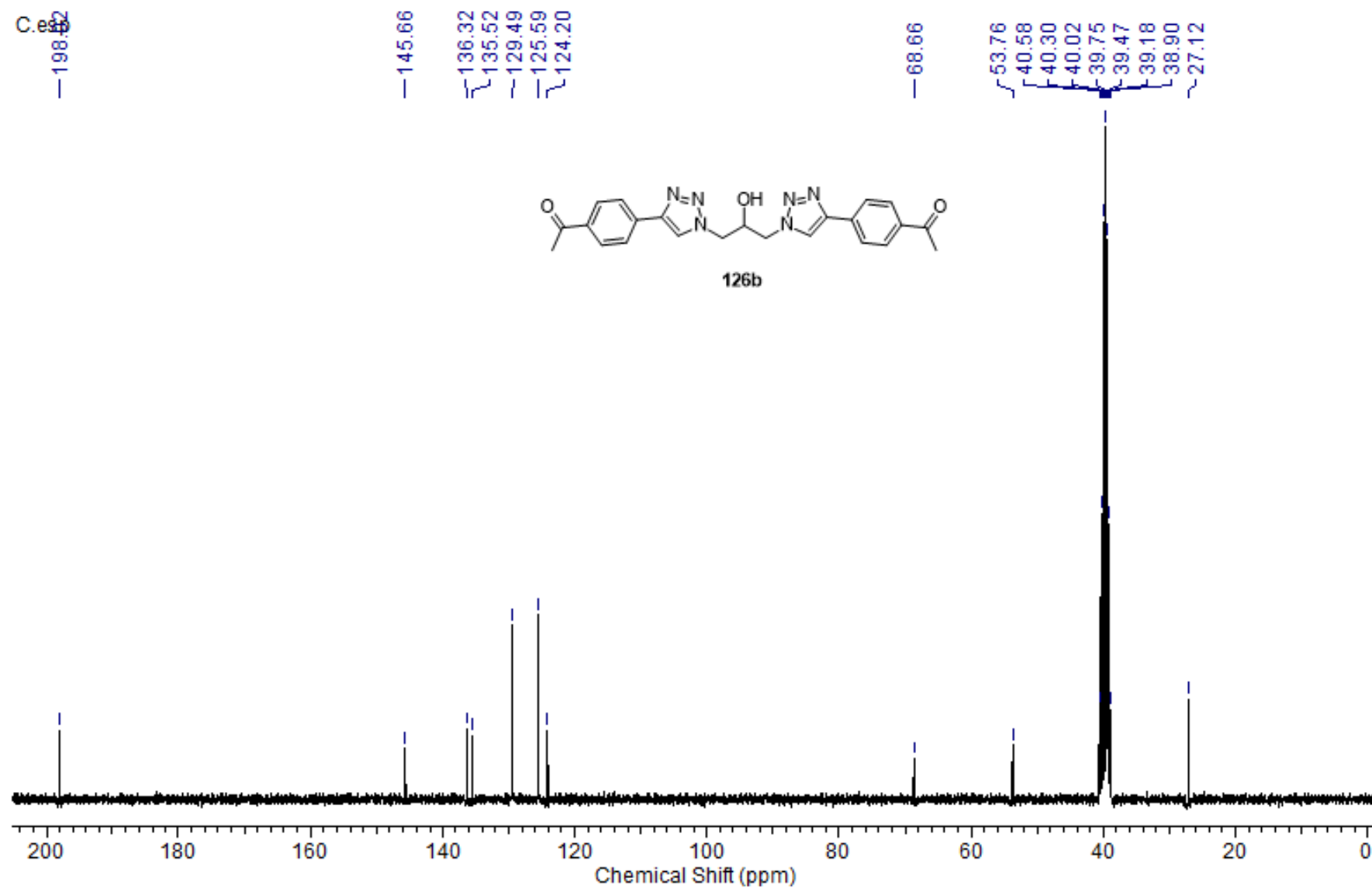
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do bistriazol **126a** (75 MHz, DMSO- $d_6$ ).



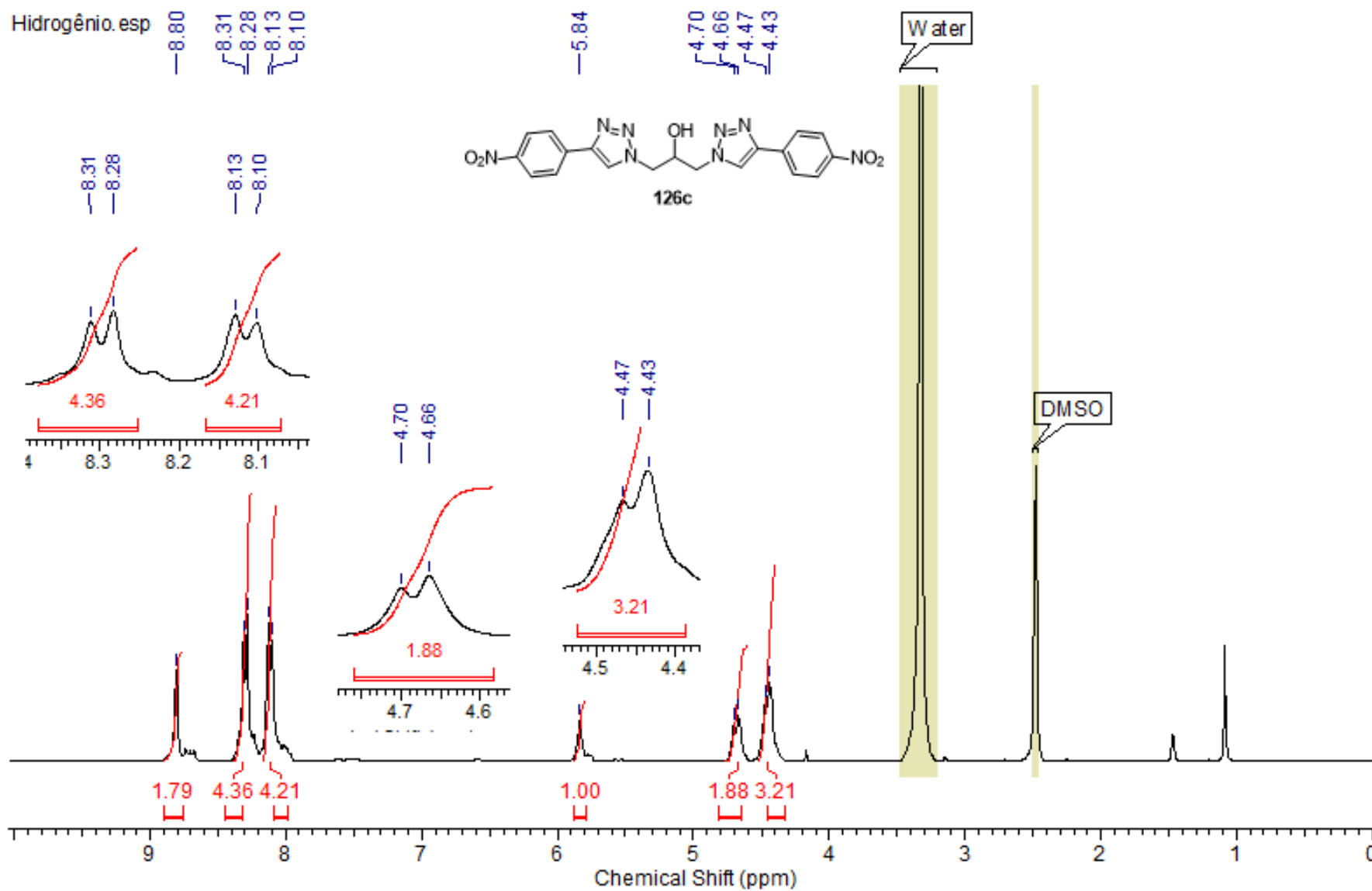
Espectro de HSQC do bistriazol **126a** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> e DMSO d<sub>6</sub>).



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bistriazol **126b** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do bistriazol **126b** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bistriazol **126c** (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>).

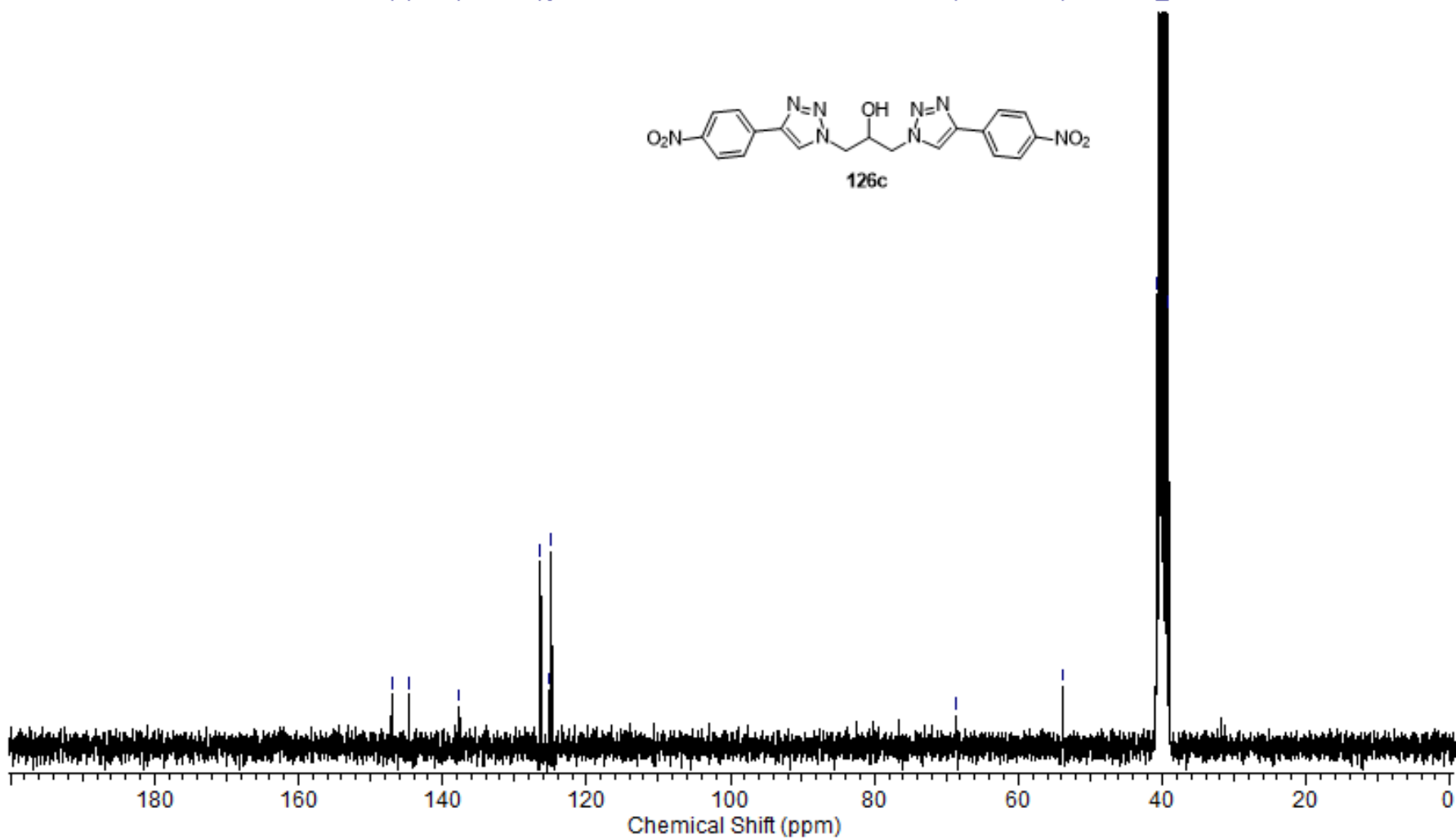
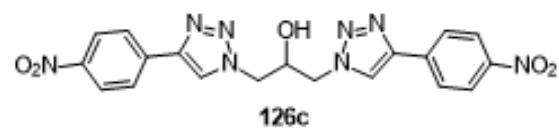


Carbono. esp

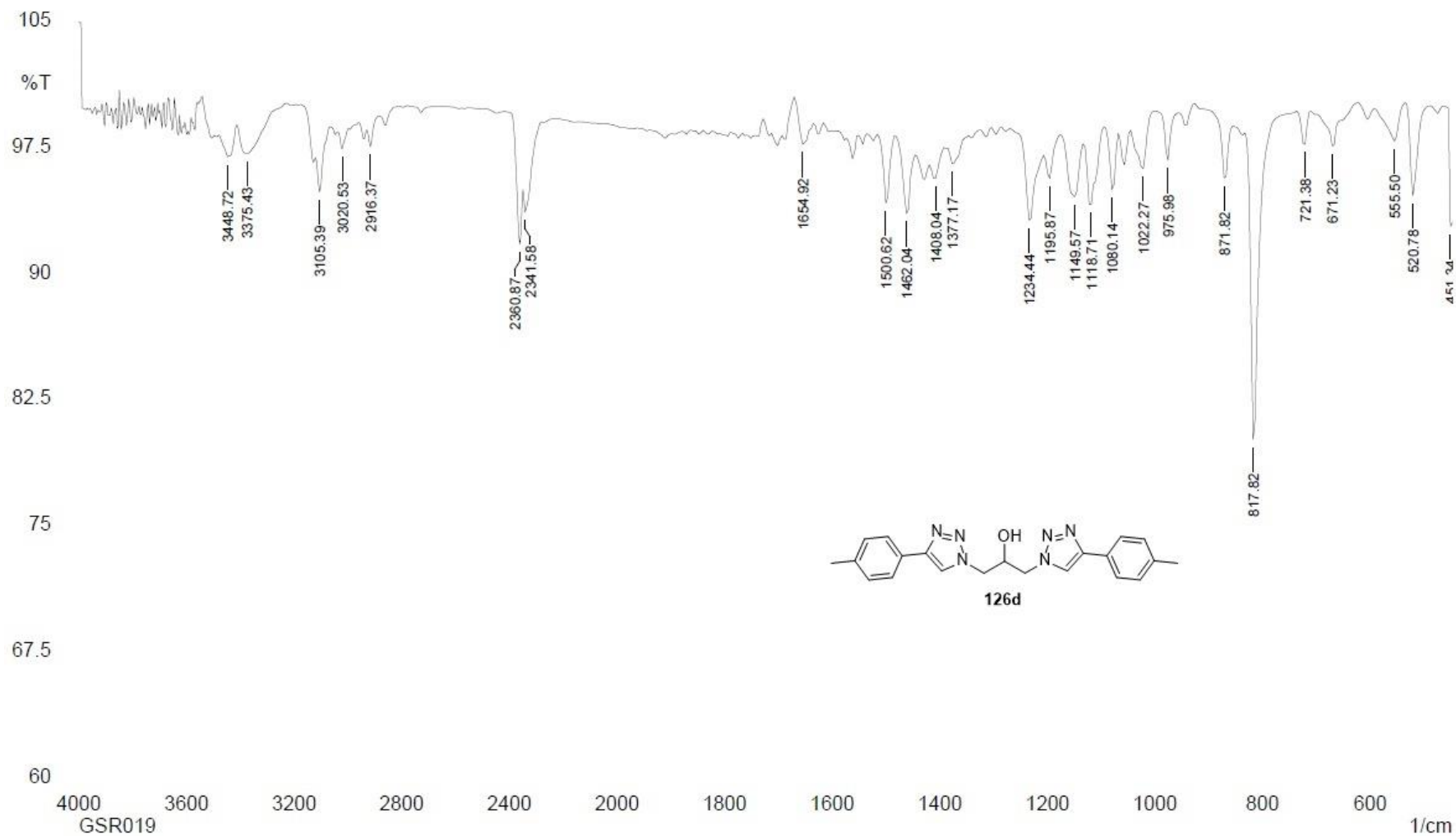
147.03  
144.70  
137.67  
126.36  
125.12  
124.87

68.62

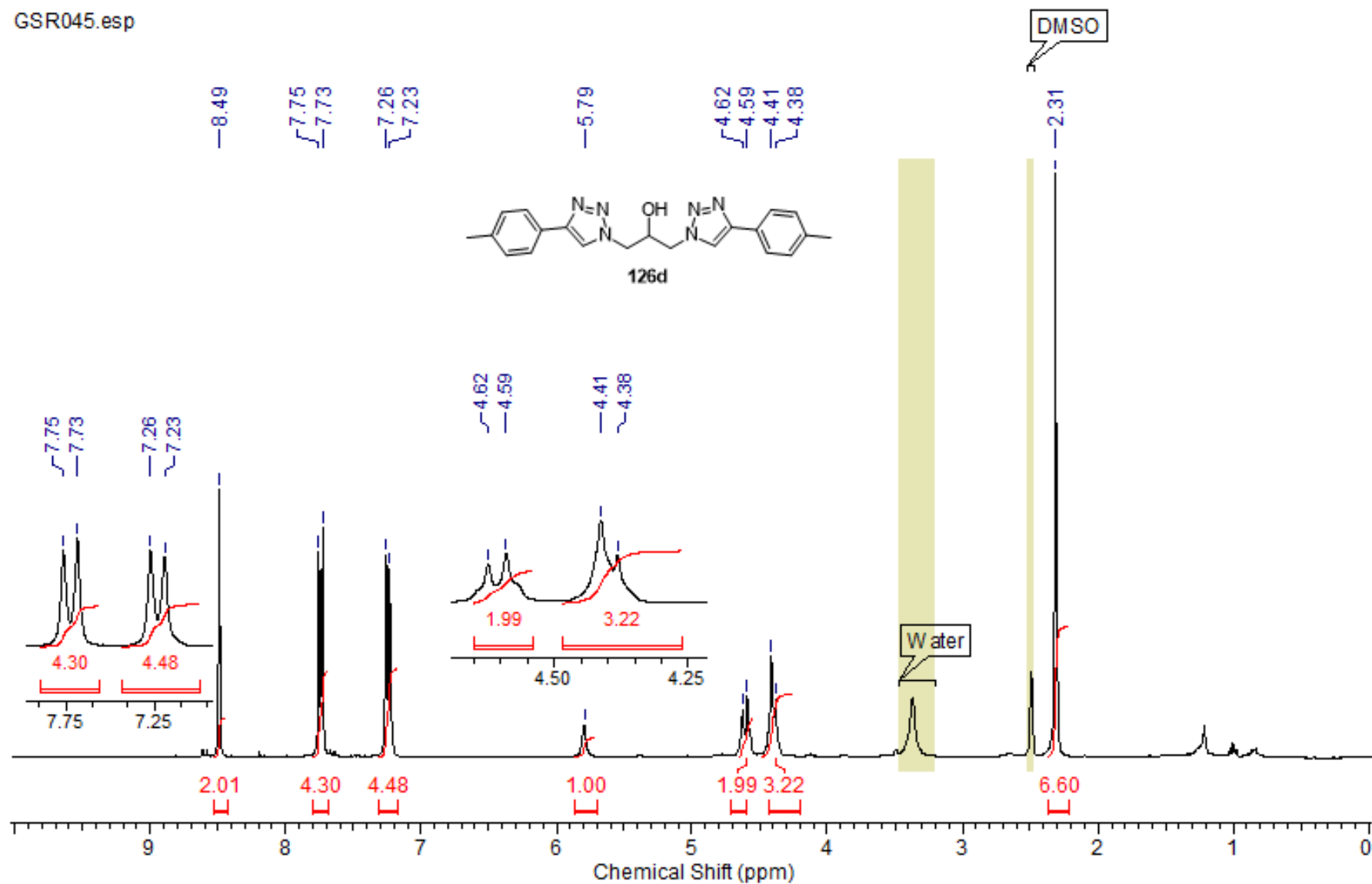
53.88  
40.83  
40.55  
40.27  
40.00  
39.70  
39.43  
39.15



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do bistriazol **126c** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

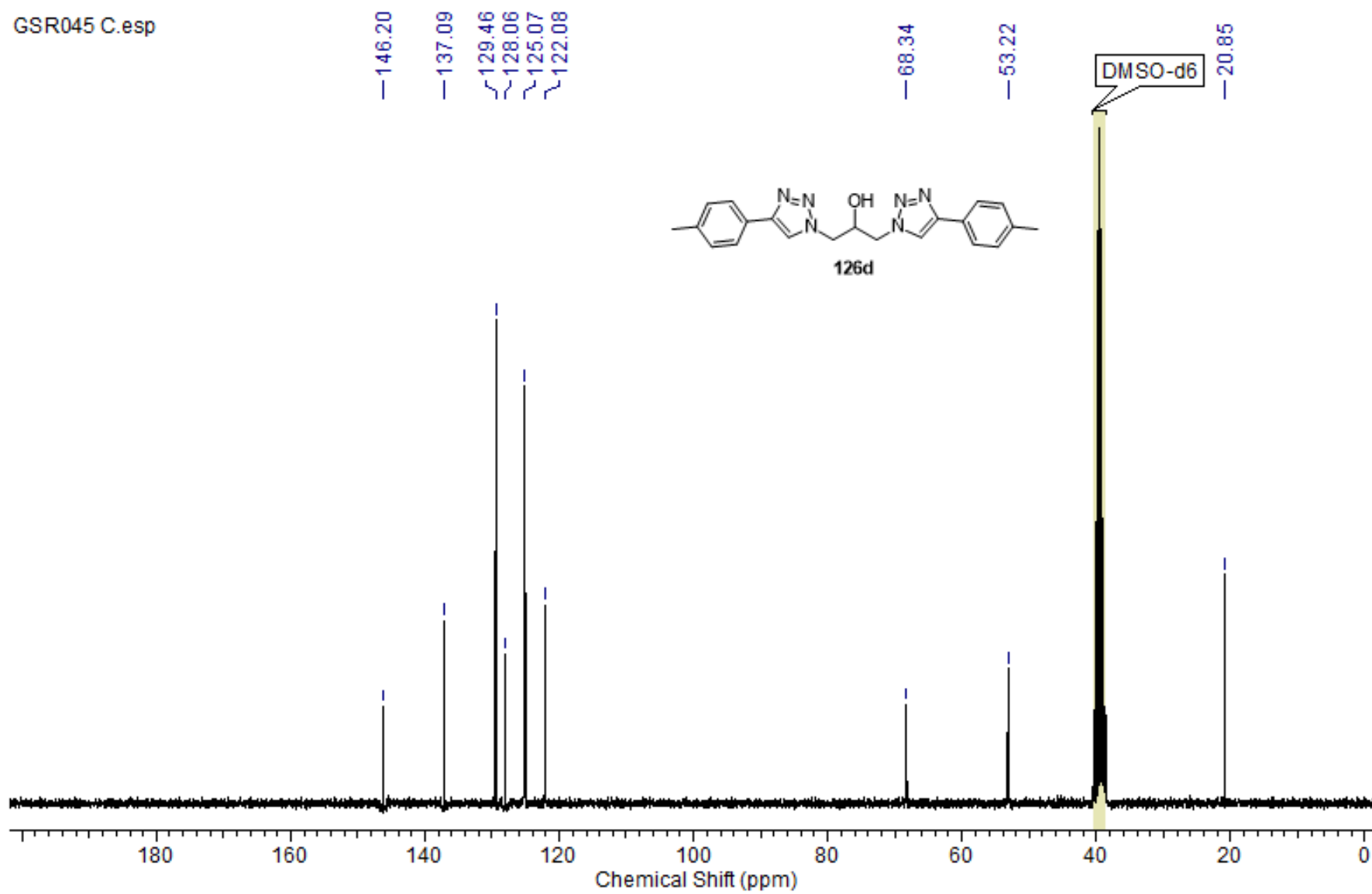
Espectro no IV do bistriazol **126d** (KBr).

GSR045.esp

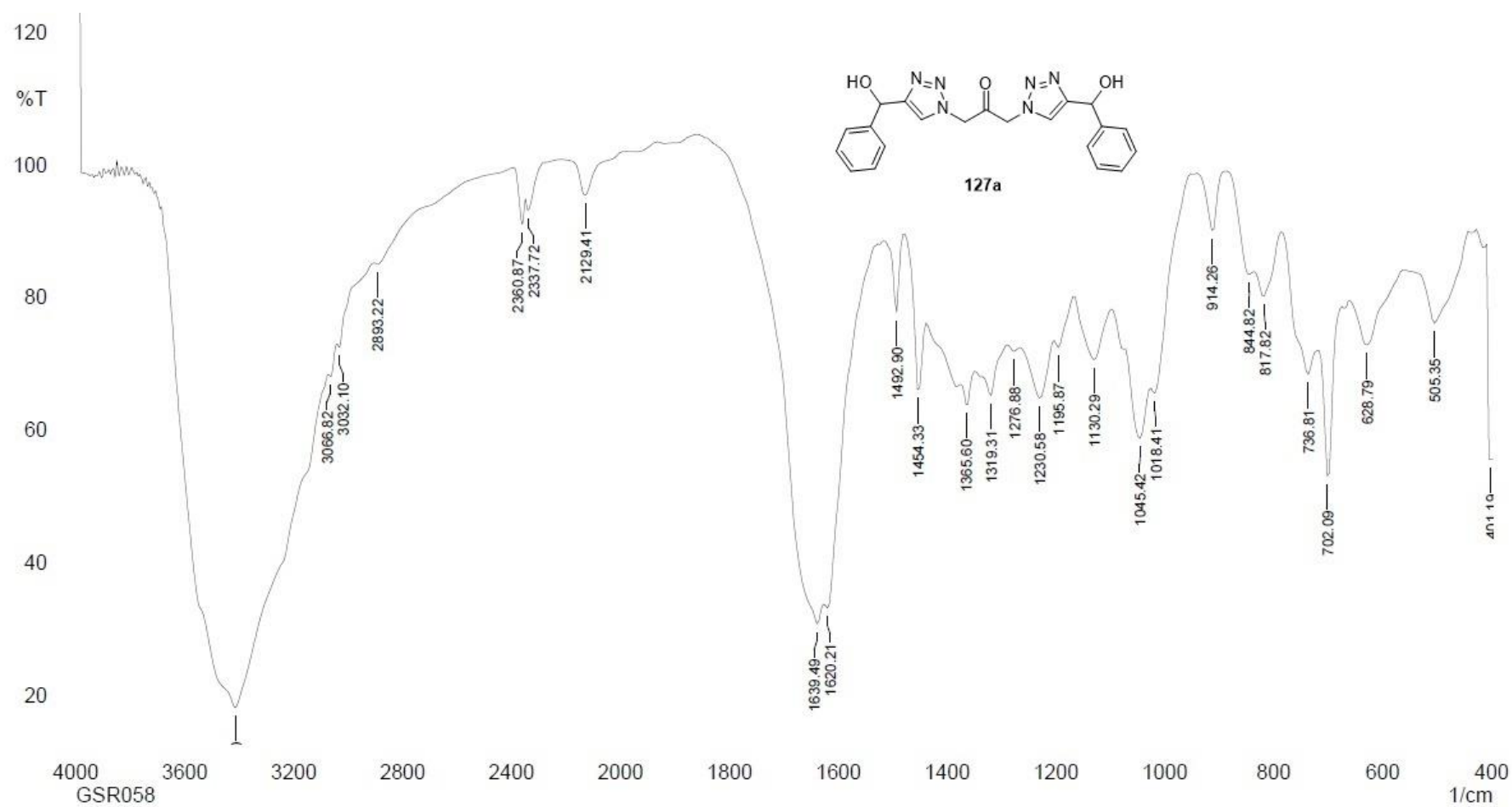


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bistriazol **126d** (300 MHz, DMSO  $d_6$ ).

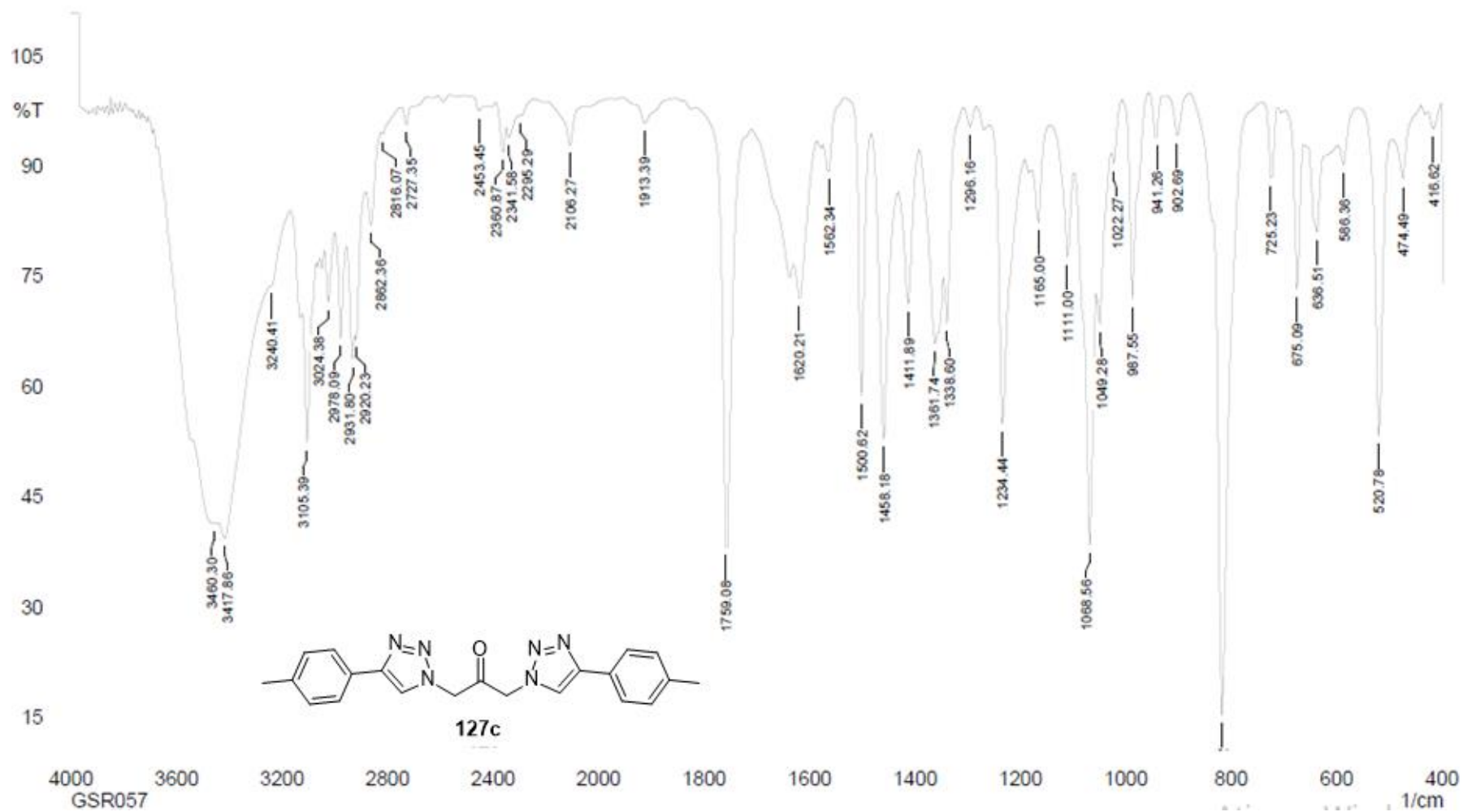
GSR045 C.esp

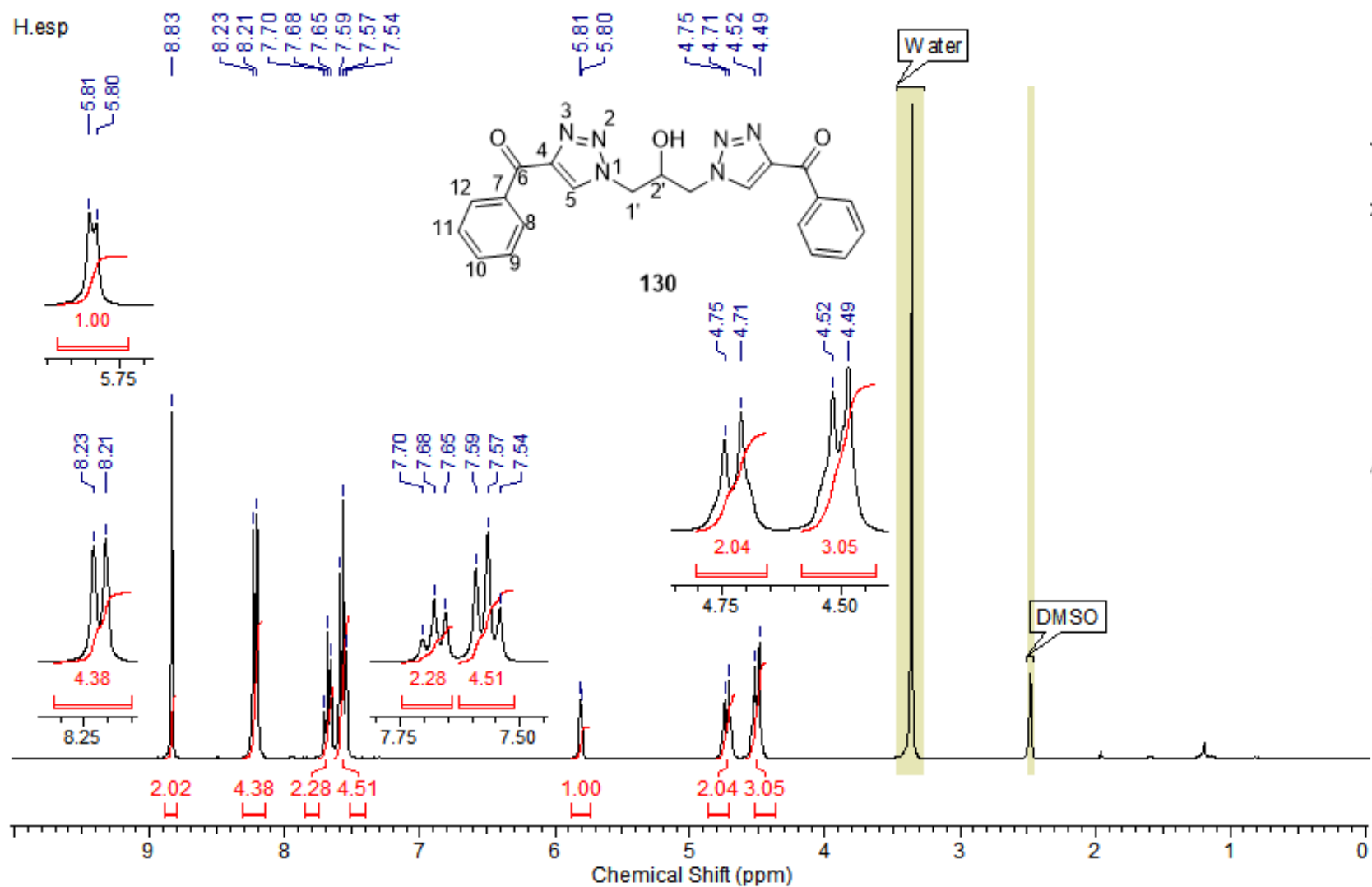


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do bistriazol **126d** (75 MHz, DMSO d<sup>6</sup>).

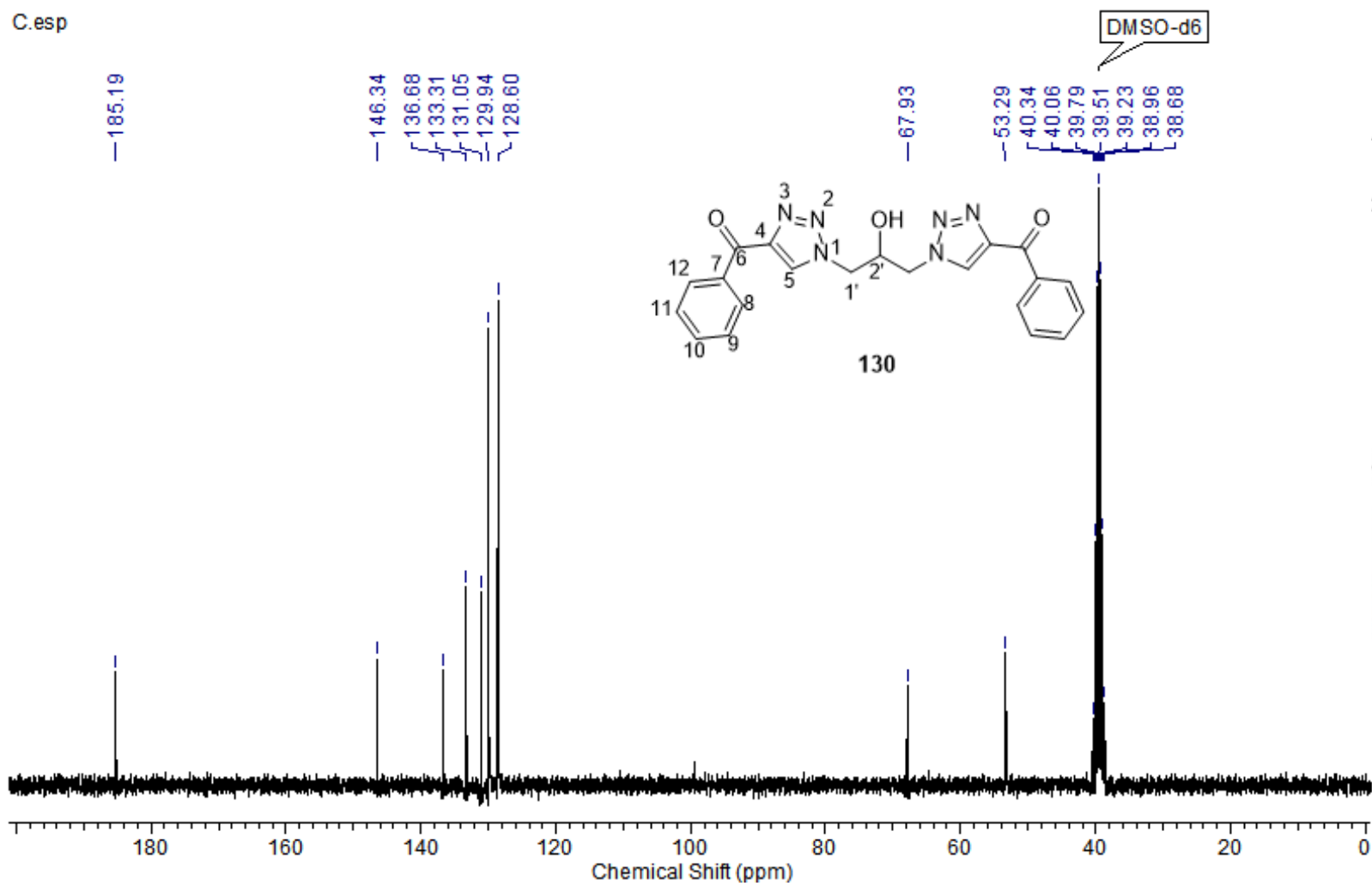


Espectro no IV do bistriazol **127a** (KBr).

Espectro no IV do bistriazol **127c** (KBr).

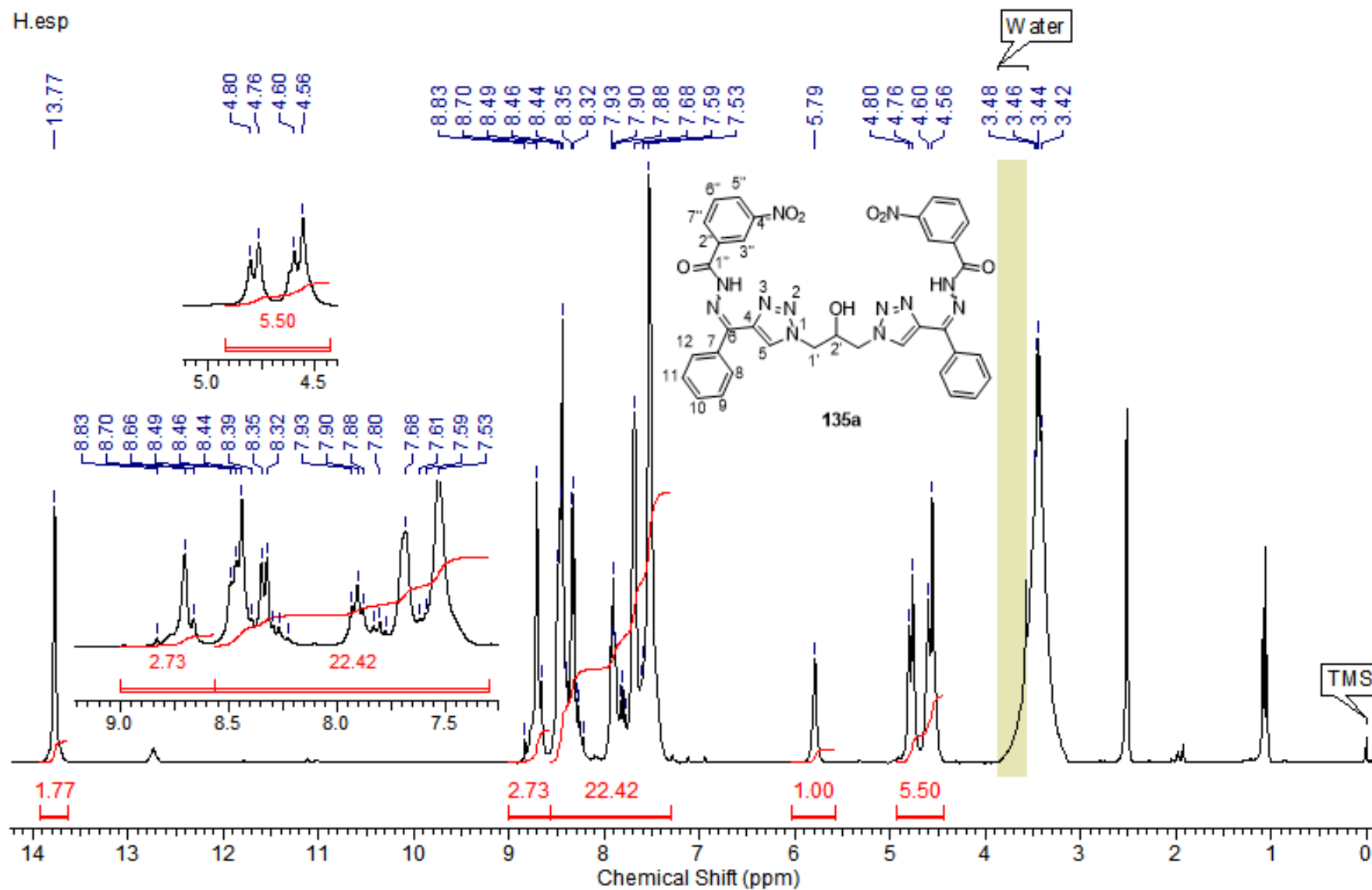


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bistriazol dicarbonilado **130** (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>).



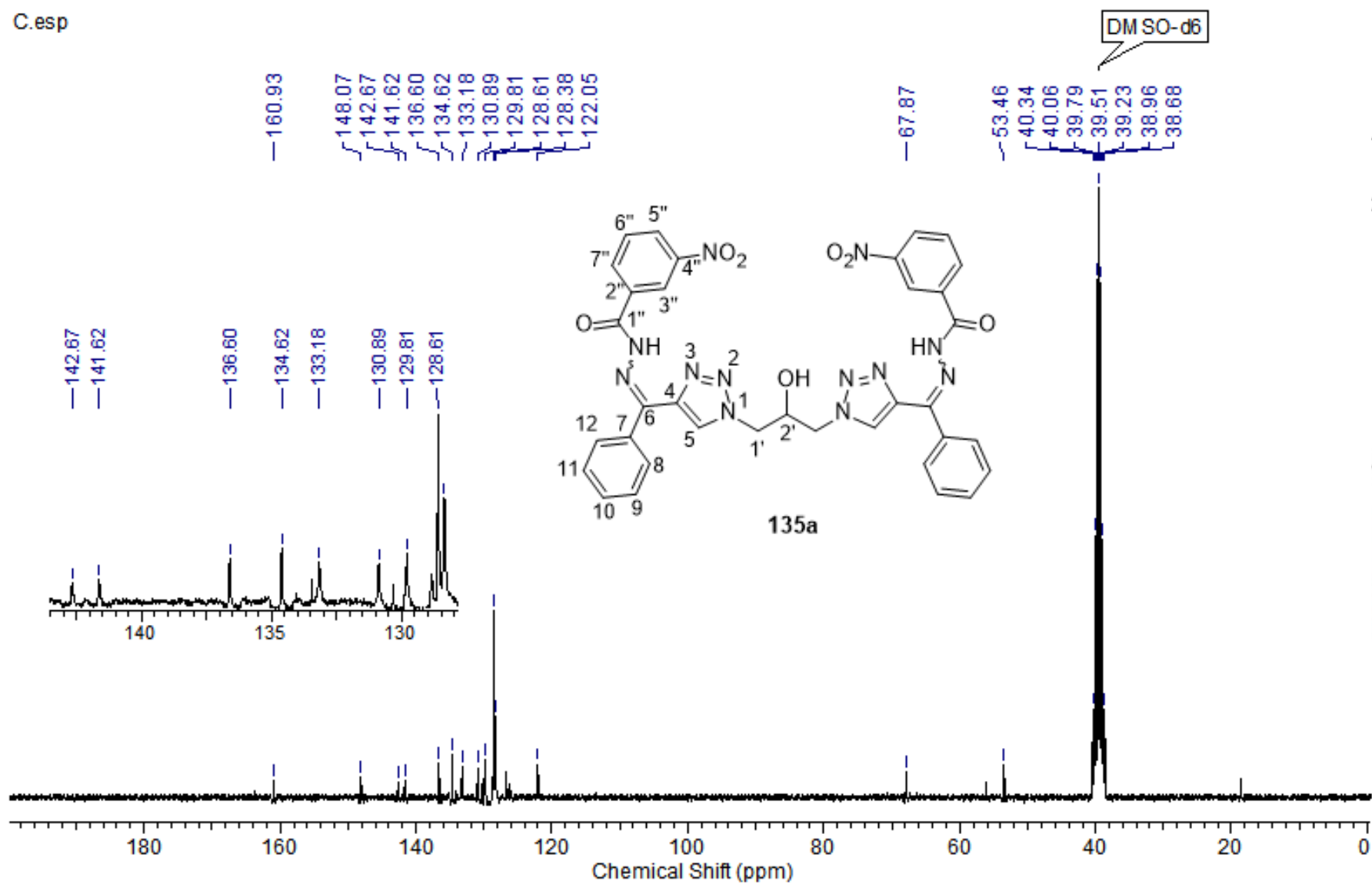
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do bistriazol dicarbonilado **130** (75 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ).



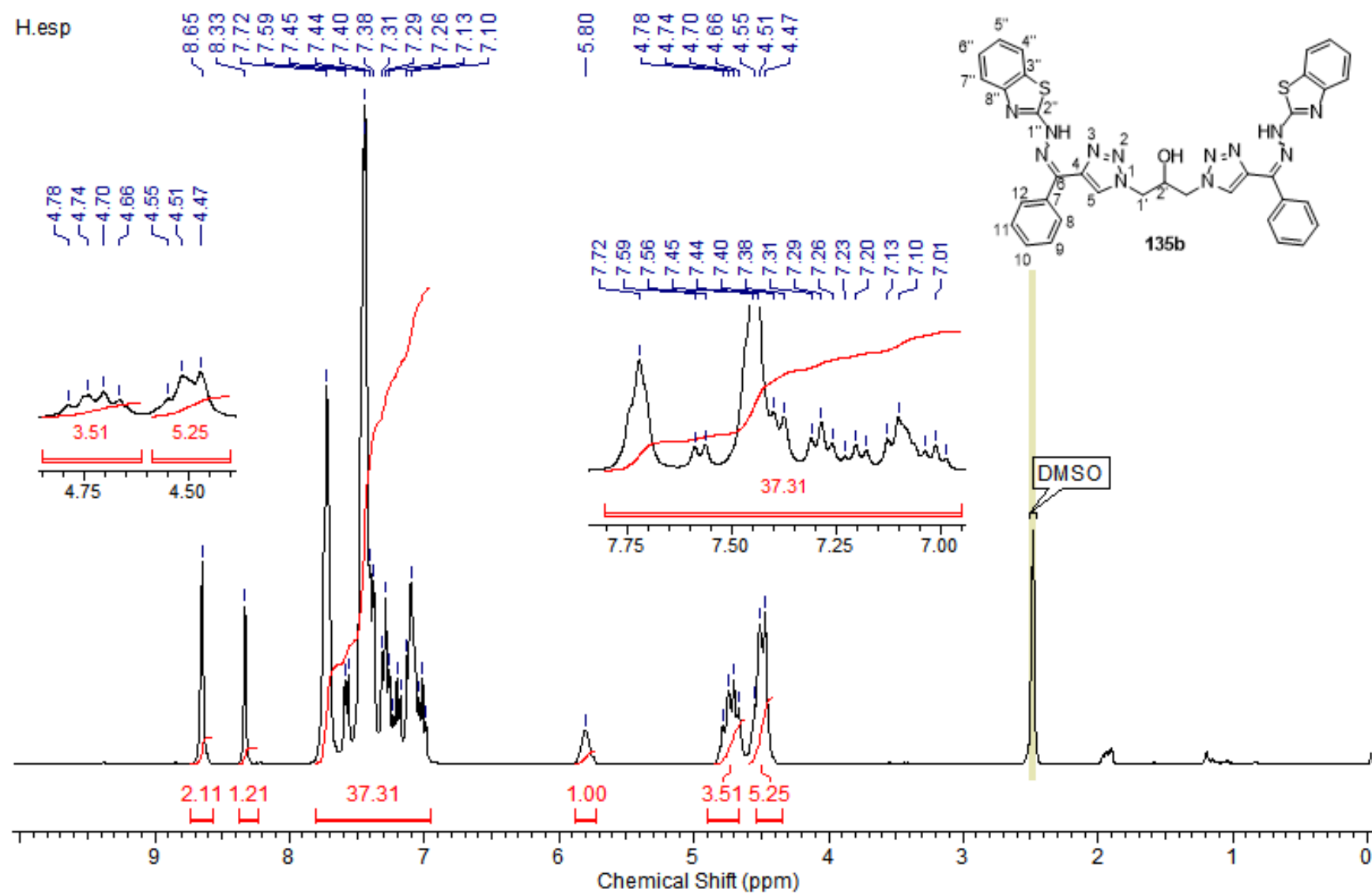


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da hidrazona **135a** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

C.esp

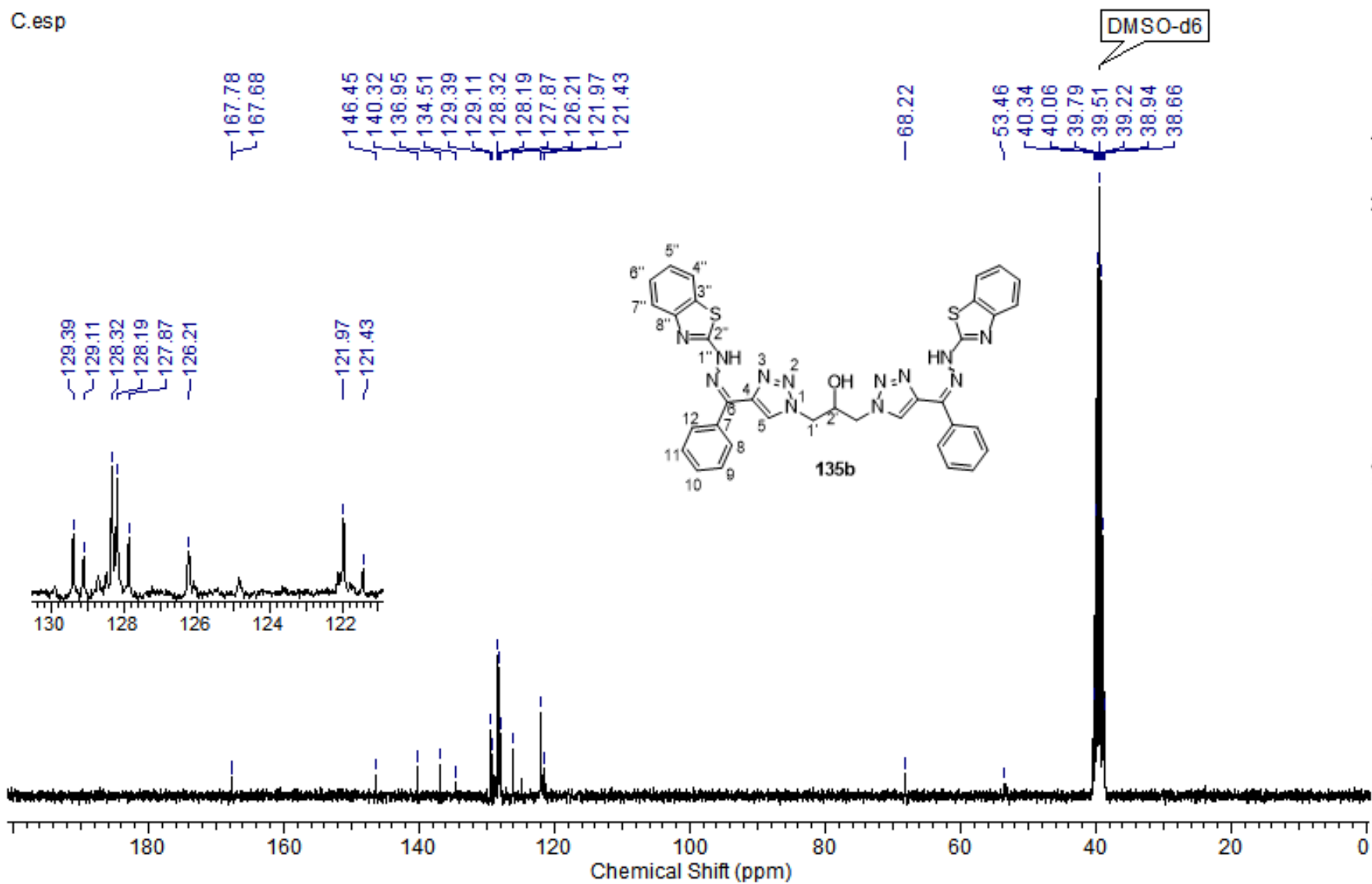


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da hidrazona **135b** (75 MHz, DMSO-d $^6$ ).



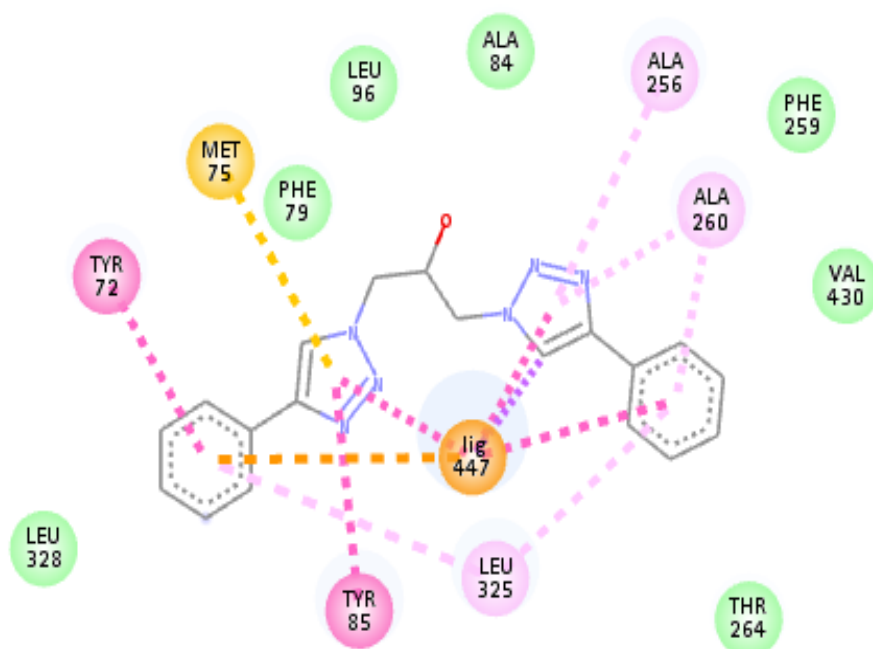
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da hidrazona **135b** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ ).

C.esp



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da hidrazona **135b** (75 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>).

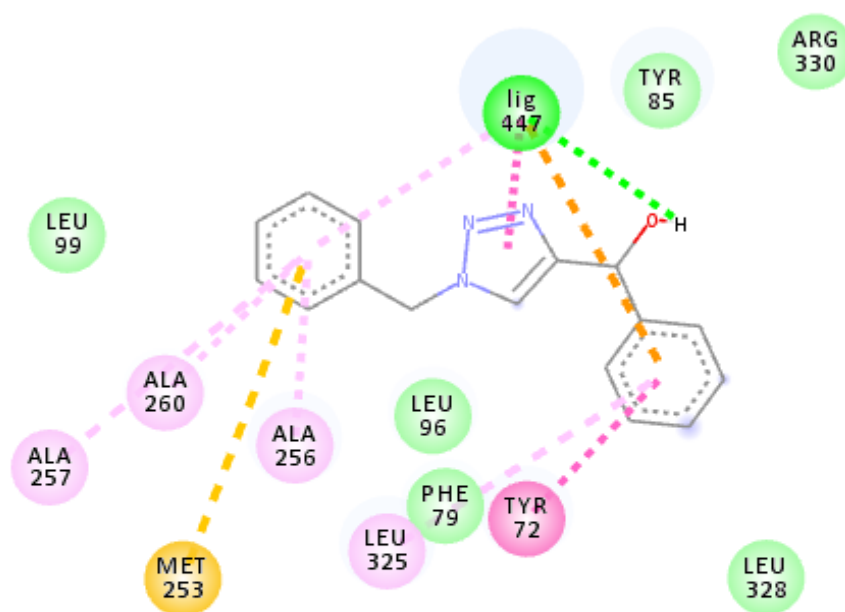
## **MAPAS INTERAÇÃO BIDIMENSIONAIS**










### Interactions

<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> van der Waals	<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF00FF; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Pi-Pi Stacked
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF8C00; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Pi-Anion	<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF00FF; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Pi-Pi T-shaped
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #800080; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Pi-Sigma	<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFC0CB; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Pi-Alkyl
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Pi-Sulfur	

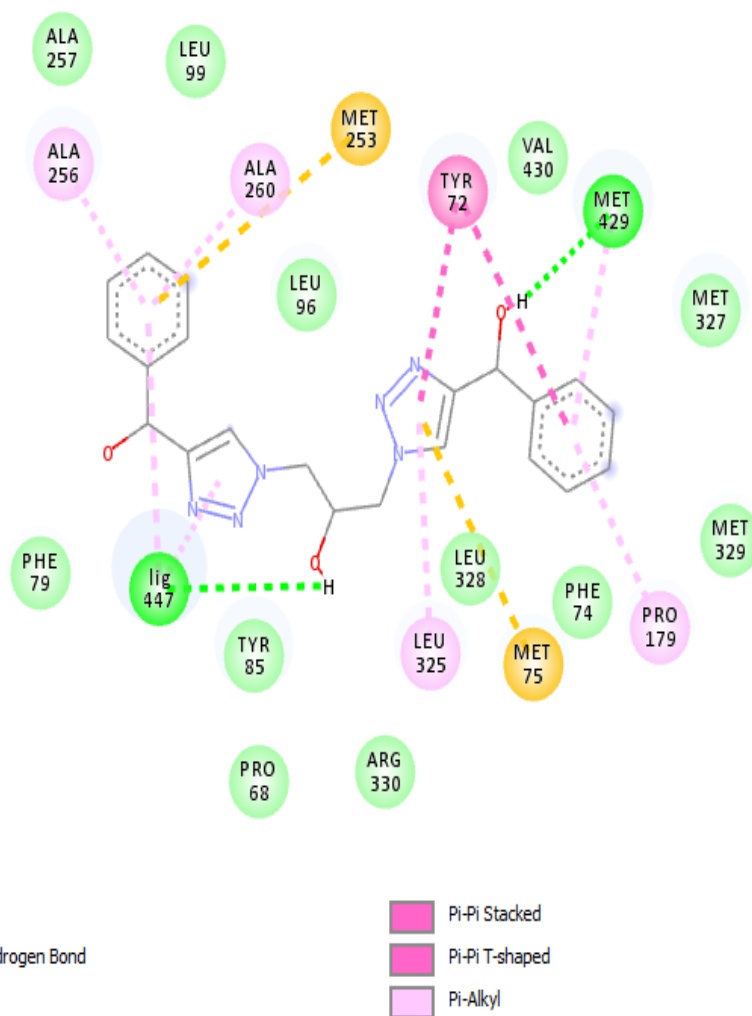
Mapa de interação bidimensional do bistriazol **91**.



#### Interactions

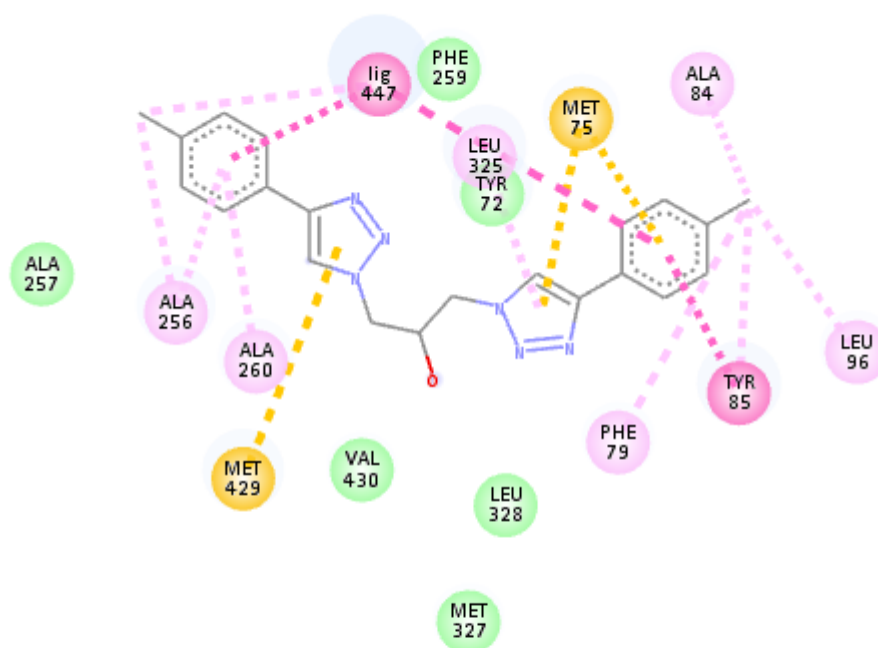
	van der Waals		Pi-Pi Stacked
	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Pi T-shaped
	Pi-Anion		Pi-Alkyl
	Pi-Sulfur		

Mapa de interação bidimensional do triazol **95**.



Mapa de interação bidimensional do bistriazol **126a**.





#### Interactions

van der Waals

Pi-Sulfur

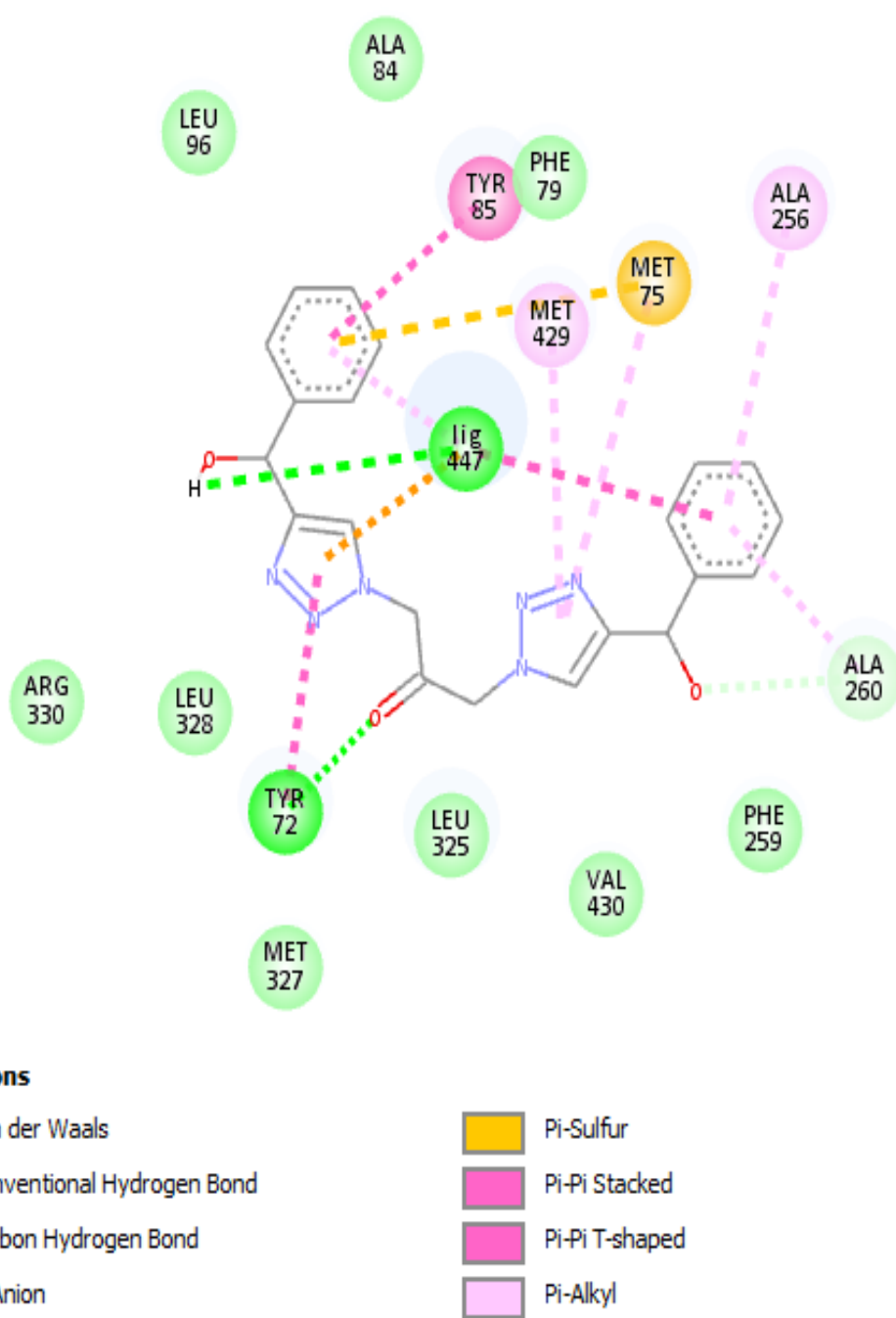
Pi-Pi Stacked

Pi-Pi T-shaped

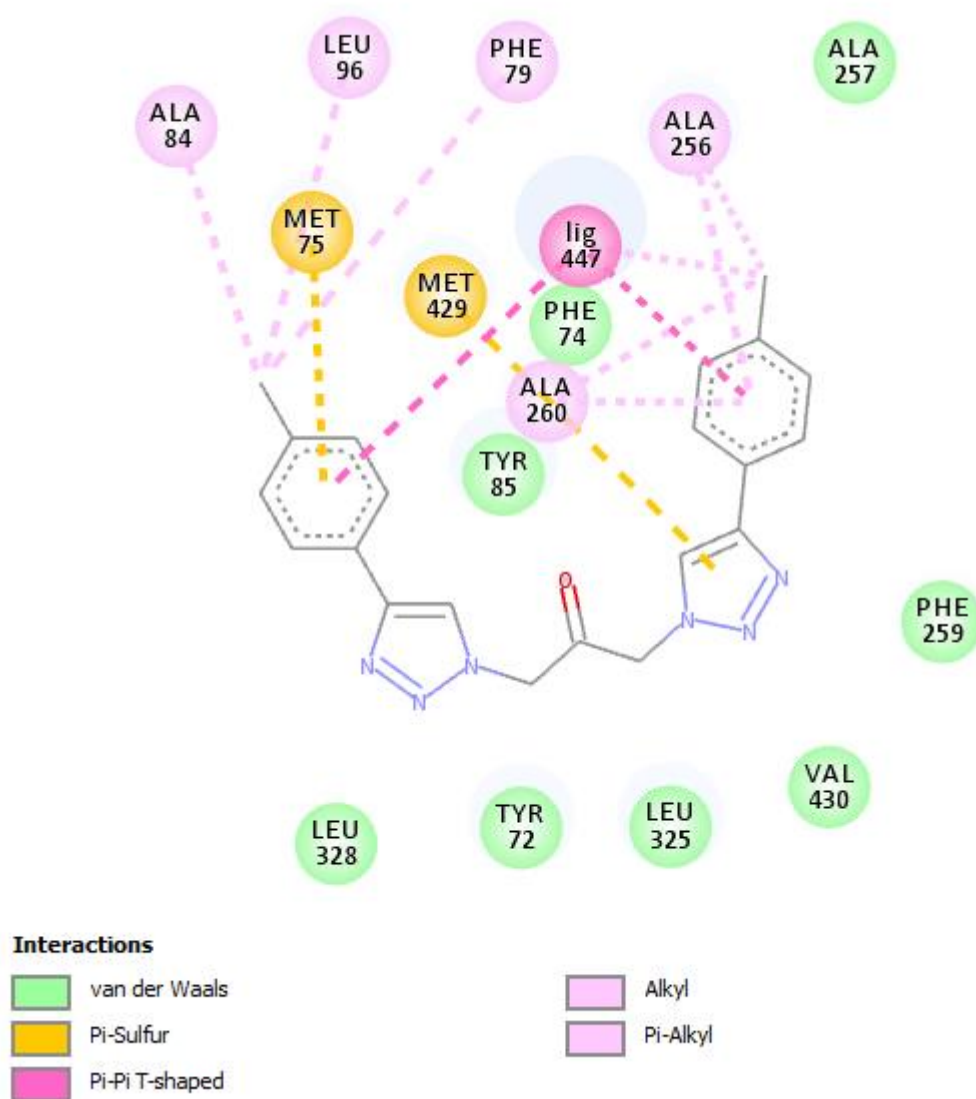
Alkyl

Pi-Alkyl

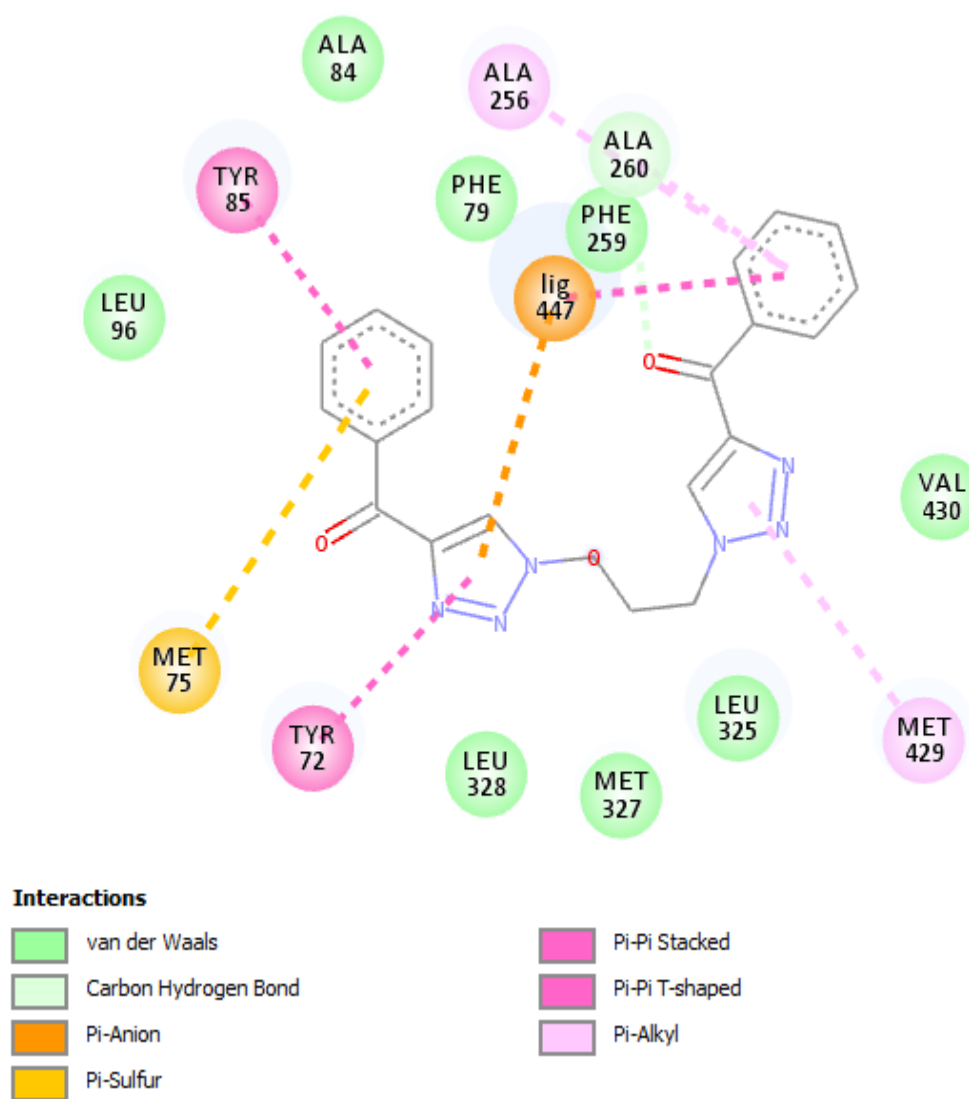
Mapa de interação bidimensional do bistriazol **126d**.



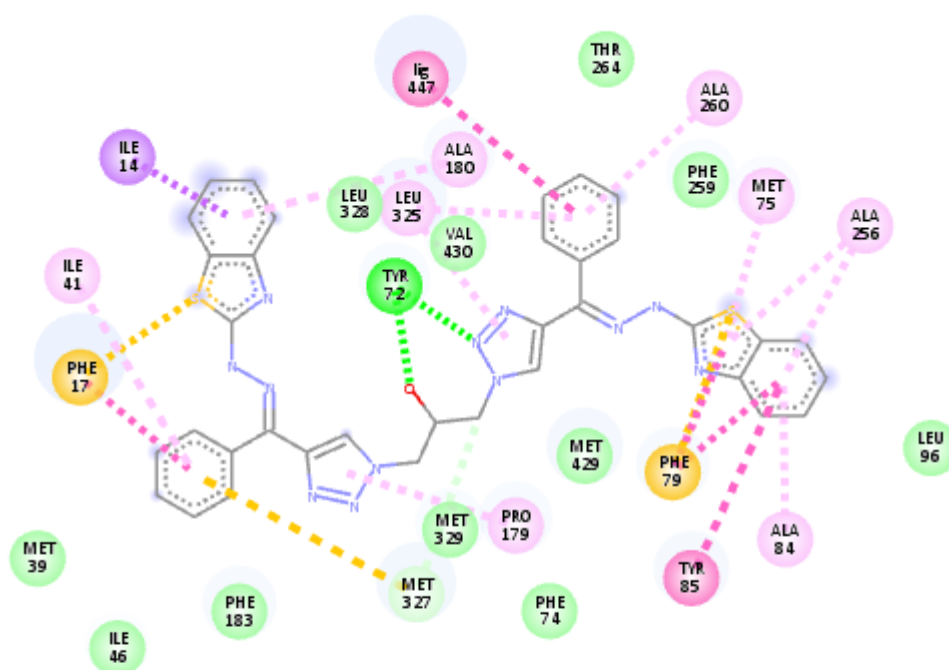
Mapa de interação bidimensional do composto **127a**.











Mapa de interação bidimensional do bistriazol carbonilado **127c**.



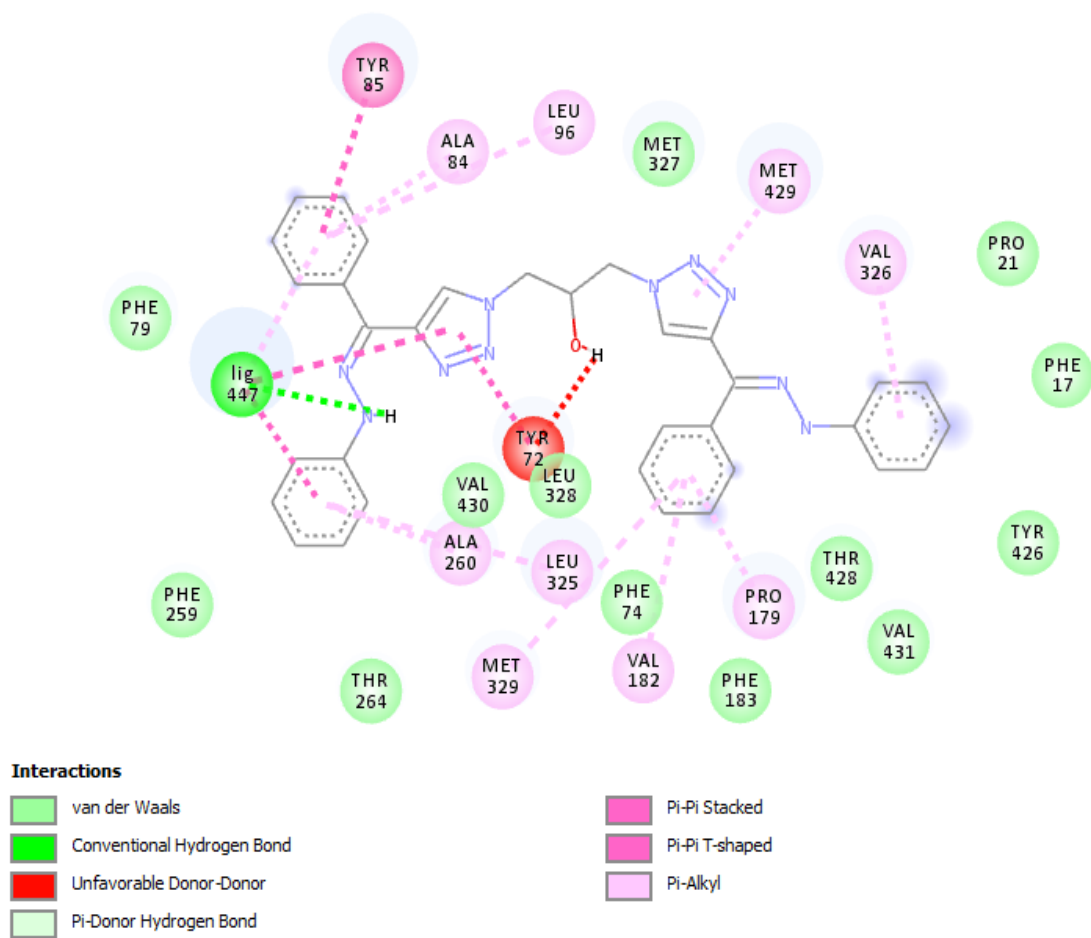
Mapa de interação bidimensional do bistriazol dicarbonilado **130**.



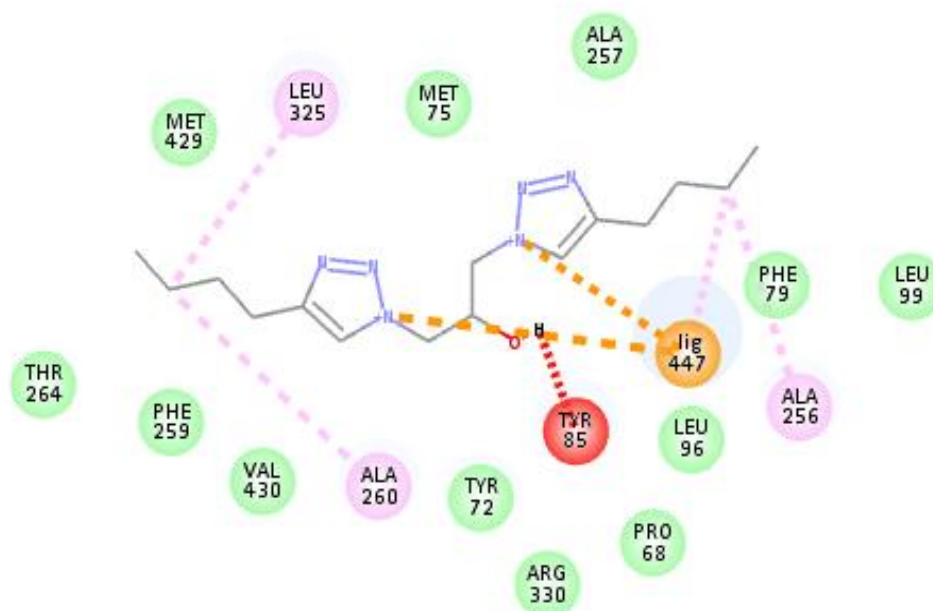
#### Interactions

	van der Waals		Pi-Sulfur
	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Pi Stacked
	Carbon Hydrogen Bond		Pi-Pi T-shaped
	Pi-Sigma		Pi-Alkyl







Mapa de interação bidimensional da hidrazona **135b**.



Mapa de interação bidimensional da hidrazona **149**.



### Interactions

	van der Waals		Pi-Cation
	Attractive Charge		Alkyl
	Unfavorable Donor-Donor		Pi-Alkyl

Mapa de interação bidimensional do bistriazol **150**.